

糖尿病肾脏疾病肾性贫血认识与管理中国专家共识 (2023 年版)

中国病理生理学会肾脏病专业委员会糖尿病肾脏疾病贫血共识专家组

通信作者:孙林,中南大学肾脏病研究所/湘雅二医院肾内科,湘雅二医院国家代谢性疾病临床医学研究中心,410011 长沙,Email:sunlin@csu.edu.cn;杨俊伟,南京医科大学第二附属医院肾脏病中心,210011 南京,Email:jwyang@njmu.edu.cn

【摘要】 糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)是临床常见病与多发病,严重危害人类健康。DKD 患者常常并发贫血,其贫血特点是:与非糖尿病相关肾脏疾病(non-DKD, NDKD)相比,贫血发生更早、危害性更重,认识不足,贫血机制复杂,防治更难。近年来国内外肾脏病学学会或组织先后发布了慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)肾性贫血诊治指南或共识,但对 DKD 贫血的诊疗指导,仍有提升的空间。为此,中国病理生理学会肾脏病专业委员会牵头组织成立了以肾脏病专家为主体,联合内分泌、心血管内科、血液科专家组成的 DKD 贫血共识专家组,通过对 DKD 贫血管理与现状调研,参考国内外文献及相关指南/共识,结合专家经验,形成该共识。该共识内容首先介绍了 DKD 患者贫血特点、DKD 贫血的危害及相关机制,然后对 DKD 贫血筛查、贫血纠正启动时机、药物选择与注意事项、铁剂应用、DKD 患者输血等临床所关心的问题进行了讨论,提出了诊疗建议并达成共识,旨在进一步加强临床医师对 DKD 贫血的认识与管理,提高我国 DKD 贫血患者的防治水平。

【关键词】 糖尿病; 糖尿病肾病; 贫血; 管理

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台,PREPARE-2022CN605

Chinese expert consensus on understanding and management of renal anemia in diabetic kidney disease (2023)

Consensus Expert Group on Anemia in Diabetic Kidney Disease, Chinese Association of Pathophysiology, Society of Nephrology

Corresponding author: Sun Lin, Department of Nephrology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, Changsha 410011, China, Email: sunlin@csu.edu.cn; Yang Junwei, Nephrology Center, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China, Email: jwyang@njmu.edu.cn

【Abstract】 Diabetic kidney disease (DKD) is a common and frequent clinical disease, which seriously endangers human health. Renal anemia is often complicated in patients with DKD, which is characterized by earlier onset, less recognition, complex mechanisms, more difficult prevention and treatment than that in non-DKD. In recent years, nephrology societies or organizations in the world have issued guidelines or consensus for the diagnosis and treatment of renal anemia in chronic kidney disease. However, they are not enough for renal anemia in DKD. To this end, a expert consensus on administration of renal anemia in DKD was developed mainly by nephrologists and endocrinology, cardiovascular specialist as well as hematologist, organizing by Chinese Association of Pathophysiology, Society of Nephrology. This consensus was formed through investigating the management and current situation of anemia in DKD, analyzing recently relevant literature and

DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20220919-00926

收稿日期 2022-09-19 本文编辑 杨克魁

引用本文:中国病理生理学会肾脏病专业委员会糖尿病肾脏疾病贫血共识专家组.糖尿病肾脏疾病肾性贫血认识与管理中国专家共识(2023年版)[J].中华肾脏病杂志,2023,39(3):229-244. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20220919-00926.



guidelines/consensus in the world, combining with the experts' clinical experience. The consensus firstly introduces the characteristics, hazards and related mechanisms of anemia in patients with DKD, and then discusses the clinical concerns in diagnosis and treatments of anemia in DKD patients, such as screening, the timing of treatment initiation, the selection of therapeutic drugs, iron application and blood transfusion. The aim is to further strengthen the understanding and management of anemia in DKD and improve the prevention and treatment of anemia in DKD patients in China.

【Key words】 Diabetes mellitus; Diabetic nephropathies; Anemia; Management

Practice guide registration: Practice Guideline REgistration for TransPAREncy (PREPARE), PREPAR-2022CN605

糖尿病(diabetic mellitus, DM)发病率正不断增加,我国2017年成人DM占人口总数的12.8%^[1],其中2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)占90%以上^[2]。虽然控制血糖、血压、调节血脂对DM治疗起到积极作用,但仍有约1/3 DM患者病情未能有效控制,并随着疾病进展出现不同程度的肾脏、心脏、视网膜及周围神经病变等并发症,其中糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)尤为突出,在DM患者中DKD的发生率约为20%~50%^[3]。2019年全球DKD发病例数为262万,总患病人数为1.3458亿^[4]。2020年一项纳入79 364例中国T2DM患者的荟萃分析显示,近1/5 DM患者合并肾脏疾病^[5]。近年来,DKD在我国慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)中占比已超过肾小球肾炎^[6],且住院人数比例也逐年高于非糖尿病相关肾脏疾病(non-DKD, NDKD)^[7]。DKD临床特征为持续性白蛋白尿和(或)肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)进行性下降,最终进展为终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)。目前DKD被认为是导致ESRD及肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)的最常见原因,在英国RRT患者中DKD-ESRD占28%,美国为44%,澳大利亚为38%^[3]。中国香港糖尿病登记处报告DKD-ESRD发病率为8.69/1 000人年^[8],推测2015年我国内地DKD-ESRD患者人数约为106万,远高于其他原因引起的ESRD^[6],可见DKD已成为严重危害全球人类健康的疾病,在临床中需要特别重视与管理。

DKD患者不仅存在肾脏损伤,同时也常常并发贫血^[9]。虽然DKD贫血属于CKD贫血范畴,但其贫血发生率更高且易被忽视^[10-12]。DKD肾性贫血的诊断标准参照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)贫血定义:女性血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平 ≤ 120 g/L,男性 ≤ 130 g/L。目前认为DKD贫血较NDKD贫血发生更早、危害更重、机制更复杂、防治更难,因此具有其特殊性,需要更加重视。近年来国内外肾脏病学学会或组织对CKD肾性贫血的诊治先后发布了贫血诊疗的相关指南或共识^[13-19],对DKD贫血诊治帮助颇多。2016年印度肾脏病专家曾发表过DKD患者贫血管理共识^[15],但其主要从CKD的角度探讨DKD贫血发病机制与管理,不能满足广大临床医师对DKD贫血诊疗的需求,故亟需制定DKD贫血认识与管理的中国专家共识。另外,DM或DKD贫血患者多分散在内分泌、肾内科、心血管、血

液科等多个专科,而各专科对其认识与管理有待统一,因此,有必要制定一部针对DKD这一特殊人群、适合多学科对DKD贫血管理的专家共识。

鉴于此,由中国健康促进基金会发起,中国病理生理学会肾脏病专业委员会牵头组织成立了以肾脏病专家为主体,联合内分泌、心血管内科、血液科专家组成的DKD贫血共识专家组,由执笔专家对DKD贫血管理与现状进行调研,参考国内外文献及相关指南/共识,结合专家经验,形成初稿,然后邀请本学会全体委员进行审阅,最终由多学科专家讨论定稿,形成本共识。其目的是进一步加强临床医师对DKD贫血的认识与管理,提高我国DKD贫血患者的防治水平。

另外,目前肾脏病学界对DKD命名尚不统一,有DKD、糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)、糖尿病-慢性肾脏疾病(DM-CKD)等,在本共识制订过程中我们统一命名为DKD,对非糖尿病肾病引起的CKD命名为NDKD。关于推荐级别,我们参考2004年牛津推荐分级的评估、制定与评价(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)系统^[20]结合共识制定专家组成员经验进行综合评级与推荐,分别给予“推荐”、“支持”、“不确定”三种推荐级别。其中“循证医学证据质量较高”是指既往国内外相关指南/共识均明确推荐且有系统性回顾及荟萃分析文章的支持,获益明确,或大多数获益,“循证医学证据质量一般”是指有随机对照研究及大样本量的观察性研究支持,有一定获益,“循证医学证据不充分”是指只有小样本观察性研究,或专家共识及相关指南均未明确推荐,获益有待进一步明确(详见表1)。

一、DKD贫血特点

1. 贫血发生更早、患病率更高: 首先,DKD患者肾性贫

表1 本专家共识临床应用推荐强度说明

推荐级别	临床应用推荐强度说明
推荐	循证医学证据质量较高,获益明确,或大多数获益
支持	循证医学证据质量一般,有一定获益
不确定	循证医学证据不充分,获益有待明确,可根据实际情况权衡应用

血发生时间较 NDKD 更早^[21]。CKD 贫血常常发生在 CKD 3 期(G3)^[22],而 DKD 患者在肾功能损伤早期已发生贫血,大约 10.8% 的 DM 患者在肾功能代偿期即出现贫血^[23]。2004 年肾脏早期评估项目(kidney early evaluation program, KEEP)的筛查信息显示,8%~15% DKD 患者在 CKD 1~2 期(G1~2)存在贫血^[24]。另外,一项纳入 808 例 T2DM-DKD 多中心横断面研究提示,大约 88.7% 患者在就诊前不知自己患有贫血^[25]。其次,DKD 患者贫血患病率高于 NDKD 患者。一组纳入 2 198 例 CKD(510 例 DKD)患者的研究发现,贫血发生率为 44.9%,其中 DKD 患者贫血发生率为 75.9%^[26]。KEEP 的数据发现 DKD 患者贫血患病率在 CKD 各期均高于 NDKD 患者^[27]。美国国家健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)结果显示,在肾功能损害程度相似的情况下,DKD 患者贫血患病率是 NDKD 的两倍^[24]。我国一项纳入 2 420 例 CKD 患者的多中心横断面研究数据显示,DKD 患者贫血患病率为 68.0%,高于高血压肾损害(56.6%)或慢性肾小球肾炎(46.1%)^[28]。另一项巢式病例对照研究也提示 DKD 贫血患者发病率较 NDKD 患者更高^[29]。

2. 贫血程度更重、纠正更难:国外一项研究比较了肾功能水平相近的 DKD 与 NDKD 患者 Hb 水平,发现 DKD 患者贫血更重,尤其在 CKD G3a,此外他们还发现 DKD 患者 Hb < 110 g/L 的比例为 10.9%,明显高于 NDKD 患者(5.4%),Hb 水平在 110~120 g/L 的 DKD 患者比例(20.7%)也高于 NDKD 患者(12.5%),而 Hb 水平在 120~130 g/L 或 ≥130 g/L 的 NDKD 患者比例较 DKD 高^[29]。国内研究发现 DKD 患者及 DKD 维持性血液透析患者贫血程度较 NDKD 及 NDKD 维持性血液透析患者更重^[30-31]。红细胞生成刺激剂(erythropoiesis-stimulating agents, ESA)阿法依泊汀对 DKD 与 NDKD 肾性贫血的疗效研究发现,DKD 患者贫血纠正率低于 NDKD(90.2% 比 96.5%)^[32]。国内一项包含 68 例血液透析贫血患者的研究发现,经 ESA 治疗后,DKD 组有效率为 47.62%,而 NDKD 组为 92.31%^[33],类似结果也有报道^[34-35]。这些数据表明 DKD 患者的贫血程度更重且纠正更难。

二、DKD 贫血的危害

DKD 严重影响患者生活质量,合并贫血后更加重其负面影响。DKD 合并贫血不仅导致患者出现疲乏、头晕、体能下降和呼吸困难等症状,同时也是加速肾功能减退、心脑血管等多种并发症的危险因素。

1. 加速肾功能减退: Hb 水平是 DKD 进展的独立相关因素^[36]。血管紧张素 II 拮抗剂氯沙坦降低非胰岛素依赖型糖尿病(non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM)终点研究(the reduction in endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist losartan, RENAAL)证实,T2DM 患者基线 Hb 水平是血清肌酐倍增或进展到 ESRD 的预测指

标^[37]。国内一项研究发现 T2DM 贫血患者发生 DKD 的风险是非贫血患者的 6 倍^[38]。最近日本一项全国性的队列研究证实,经肾活检确诊的 DKD G2 期患者,其 Hb 水平与肾脏病理损伤程度,特别是间质纤维化呈负相关^[39]。一项对 313 例透析前 CKD(包含 DKD)患者的多中心队列研究显示,基线 Hb 每降低 5 g/L,患者进入 RRT 治疗时间缩短 13%^[40]。其他多项研究也提示 DKD 贫血可加速肾功能减退^[41-42]。目前有关肾性贫血加速 DKD 肾脏损伤的机制尚不清楚,可能与低 Hb 引起肾小管间质慢性缺氧、氧化应激或炎症过度激活有关,从而诱导转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)等促纤维化因子表达,细胞外基质合成增多,加重肾小管间质损伤,加速 DKD 肾功能减退^[43-47],而纠正贫血可降低肾衰竭的风险^[48]。

2. 增加心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的风险:研究表明肾性贫血可显著增加非透析 CKD(non-dialysis dependent chronic kidney disease, NDD-CKD)患者初始透析、紧急住院、死亡和心血管事件(周围血管疾病、缺血性心脏病、脑血管疾病及心力衰竭)的发生风险^[49]。DKD 也可增加患者 CVD 的发生风险,特别是合并贫血时 CVD 发生的风险更高^[50-51]。虽然心肌梗死、冠心病、中风等 CVD 与 DM 血脂代谢异常密切相关,但一项包括 3 015 例 DM 患者(其中 DKD 占 13.7%)的回顾性研究发现贫血是心肌梗死、致命性冠心病、中风和全因死亡的危险因素^[52];另外,国外一篇综述强调贫血是 DKD 患者合并 CVD 的潜在危险因素^[53]。提示 DKD、贫血及 CVD 三者相互影响,而贫血在其中可能起重要的促进作用^[54-57]。

3. 加重外周微血管及神经病变: DM 合并贫血不仅加速患者心脑血管疾病进展,还可加速微血管并发症的发生发展。有研究提示,DM 贫血患者视网膜病变发生的风险增加 2 倍,其中增殖性视网膜病变风险增加 5 倍^[58],而纠正贫血可减少 DKD 患者视网膜黄斑部水肿^[59-61]。DKD 贫血加重外周微血管病变的机制可能是由于贫血促进视网膜缺氧和黄斑水肿,加速 DM 视网膜病变^[62]。此外,DKD 贫血还会加重周围神经病变,实验研究表明 ESA 可改善实验性糖尿病小鼠神经损伤^[63]。

三、DKD 贫血的发病机制

DKD 贫血发病机制与 NDKD 类似,两者均与肾功能减退、肾脏纤维化、营养不良、甲状旁腺功能亢进、尿毒症毒素、失血、感染有关,但 DKD 贫血与促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)缺乏和抵抗、铁缺乏、微炎症状态、降糖药物、自身免疫功能紊乱的关系更为密切。

1. EPO 缺乏与抵抗: EPO 是肾脏成纤维细胞产生的一种造血细胞因子^[64]。肾脏损伤后成纤维细胞可分化为肌成纤维细胞,从而丧失产生 EPO 的能力^[65-66]。DKD 患者常发生小管和间质损伤且与肾脏预后相关^[67],并可导致 EPO 分泌减少^[68]。T1DM 贫血患者常并发多发性神经病变并与

EPO 缺乏相关^[69]。DM 自主神经病变可通过减少肾脏交感神经对 EPO 生成的刺激,导致 DM 患者贫血^[70-71]。此外,最近的研究表明 EPO 基因启动子和增强子区域的甲基化也可导致 EPO 转录水平受限^[72]。

尿液中 EPO 排泄增加可能导致 DKD 患者循环中 EPO 水平降低。研究发现大量蛋白尿的肾病综合征患者尿液中 EPO 排泄增加^[73],T2DM 患者 Hb 浓度与尿白蛋白肌酐比(urine albumin-to-creatinine ratio, UACR)呈负相关^[74]。因此 EPO 缺乏的机制可能与尿液中 EPO 的排泄增加相关。也有研究发现 DKD 非大量蛋白尿的患者 EPO 缺乏可能与其生成与降解异常有关^[75]。

改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)贫血专家组提出,如肾性贫血患者使用一定剂量 ESA 治疗后仍然出现贫血,需要增加 50% ESA 剂量才能维持稳定的 Hb 浓度,可考虑 ESA 抵抗^[13]。有研究显示,约有 22%(37/168)的 DKD 贫血患者 EPO 水平高于正常范围,但仍然出现贫血^[76]。有研究比较 DM 与非 DM 患者 EPO 水平,结果发现即使两组血清 EPO 浓度均在正常范围内,但前者 Hb 浓度更低^[77]。EPO 抵抗原因很多,包括铁缺乏、氧化应激、尿毒症毒素、炎症因子等^[78],其中铁缺乏可能在其中起重要作用。铁缺乏可致 ESA 治疗时引起红系细胞的超生理性增殖受到抑制,加重 EPO 抵抗^[79]。

DKD 患者存在微炎症状态^[80]。微炎症状态是指由炎性物质引起的血管内非感染性炎性病变。DKD 通过氧化应激、晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)、激活的转录因子核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)等刺激内皮细胞分泌促炎因子,如白细胞介素(interleukin, IL)-1、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和 I 型血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)等^[81-86]。微炎症状态下,EPO 产生减少和红系祖细胞对 EPO 的反应下降可导致 ESA 抵抗,加重贫血^[86]。

2. 铁缺乏(iron deficiency, ID): 男性成年人体内铁总量为 50 mg/kg,女性为 35 mg/kg,其中 57% 铁贮存于 Hb^[87]。铁缺乏分为绝对性铁缺乏与相对性铁缺乏。绝对性铁缺乏是指机体铁储备不足,血清铁蛋白(serum ferritin, SF) < 30 μ g/L,转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TSAT) < 20%;相对性铁缺乏又称功能性铁缺乏,是指巨噬细胞和网状内皮细胞释放铁的能力下降,表现为 SF 30 ~ 100 μ g/L, TSAT < 20%^[88]。肖知周等^[89]的研究提示 DKD 患者存在铁缺乏。一项包含近 3 万名参与者的 NHANES 研究显示 CKD(包括 DKD)患者存在绝对性铁缺乏与相对性铁缺乏^[90]。Sonkar 等^[91]发现,DKD 患者存在 SF 与 TAST 水平异常,并与肾功能进展相关。DKD 患者铁缺乏原因较多,与 NDKD 铁缺乏原因相似,主要包括膳食铁摄入减少、肠道

吸收障碍、慢性炎症、ESA 治疗期间铁的需求增加和透析失血等^[15]。铁调素是由肝脏特异性表达分泌的富含半胱氨酸的小分子肽,在维持铁平衡中发挥关键作用^[92-94]。有研究表明 IL-6 等炎性因子水平升高会增强铁调素的产生和分泌,铁调素可减少肠道铁吸收并抑制铁从网状内皮系统到骨髓的转运,进而引起相对性铁缺乏^[95]。DKD 患者炎性细胞因子与铁调素的表达均增加^[96],表明 DKD 贫血也与铁调素代谢异常有关。

3. 降糖、降压药物影响: 二甲双胍与 T2DM 患者的早期贫血风险有关,可增加中度贫血的发生率^[97]。糖尿病终点进展试验(A Diabetes Outcome Progression Trial, ADOPT)发现,与磺酰脲类药物相比,二甲双胍、噻唑烷二酮类(thiazolidinedione, TZD)药物的贫血发生率均增加,比值比分别为 1.93 和 4.18^[97]。另外英国糖尿病前瞻性研究(UK Prospective Diabetes Study, UKPDS)提示,与控制饮食相比,二甲双胍贫血的比值比为 3.40,磺酰脲类为 0.96,胰岛素为 1.08^[97-99]。最近研究显示二甲双胍治疗 DM 患者中维生素 B12 缺乏发生率大约为 6% ~ 50%^[100-103]。二甲双胍导致维生素 B12 缺乏的机制可能包括:(1)干扰回肠细胞上固有因子-维生素 B12 复合体与 cubilin 受体的钙依赖性结合;(2)小肠运动改变导致小肠细菌过度生长,继而抑制回肠远端固有因子-维生素 B12 复合体的吸收;(3)胆汁酸代谢和重吸收改变;(4)肝脏维生素 B12 积累增加;(5)胃壁细胞固有因子的分泌减少^[104-105]。

口服降糖药 TZD 如罗格列酮和吡格列酮可致体液滞留和体重增加,血浆容量增加,导致轻度贫血^[84, 106-108]。另外肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂可通过直接阻断血管紧张素 II 对红细胞前体的促红细胞生成作用,增加血清中天然细胞调节因子浓度,从而抑制原始造血细胞的增殖或减少促红细胞生成的细胞因子 IL-12 的水平,抑制造血,加重贫血^[105, 109-114]。

4. 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)自身免疫功能紊乱: T1DM 是由免疫系统异常攻击胰岛 β 细胞而引起的自身免疫性疾病,常出现贫血^[115]。有研究发现 39% 的 T1DM 患者存在一种或多种自身抗体,如壁细胞抗体与内因子抗体,可导致自身免疫性胃炎^[116]。此外, T1DM 患者与乳糜泻(或称麸质敏感性肠病、麦胶性肠病)发病相关^[117]。这些因素可导致铁、叶酸和维生素 B12 吸收不良,从而引起贫血^[116-117]。此外, T1DM 患者常合并自身免疫性甲状腺炎,后者导致甲状腺功能减退症,也与贫血相关^[118-119]。

四、DKD 贫血综合管理

DKD 贫血综合管理非常重要,早期发现、及时诊治可防治相关并发症的发生发展。由于其并发症较多,涉及肾内科、内分泌科、心内科、血液科和眼科等多学科,因此 DKD 贫血需多学科进行综合防治与管理。

(一) 贫血筛查

推荐意见

1. 所有 DKD 患者初次就诊时, 建议进行贫血筛查, G1、G2 期患者存在贫血症状时应行贫血评估, G3a、G3b 期每 2~3 个月至少评估 1 次, G4、G5 期每 1~2 个月至少评估 1 次。(推荐级别: 支持)
2. DKD 合并肾性贫血患者, 建议根据 Hb 水平, 酌情定期监测血常规、网织红细胞计数、血清铁、SF、转铁蛋白、TSAT、总铁结合力、叶酸和维生素 B12。(推荐级别: 支持)
3. 对难以纠正的 DKD 贫血患者, 建议进行系统检查, 以查明贫血病因。(推荐级别: 支持)

DKD 肾性贫血一般始于肾功能损伤的早期, 随着肾功能减退进一步加重, 且与不良结局事件相关^[57,120]。目前肾脏病患者对贫血的认识尚不够充分, 且接受治疗率低。上海市 25 家医院肾内科通过对 2 420 例 NDD-CKD 患者的调查结果显示, 贫血知晓率仅有 67.5%, 接受抗贫血治疗仅 44.9%^[28]。早期纠正贫血可延缓 CKD 进展, 延长进入 RRT 的时间, 降低病死率^[121-123]。中华医学会肾脏病学分会 2021 年版《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南》推荐对所有 DM 患者进行贫血常规筛查, 对 DKD 患者初诊时即行贫血筛查^[124]。我国《慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南 (2022 年版)》专家共识提出 CKD G1、G2 期存在贫血症状时应行贫血评估, G3a、G3b 期每 3 个月至少评估 1 次, G4、G5 期每 2 个月至少评估 1 次^[125]。国外早年建议对 DKD G1、G2、G3 期患者每年至少进行 1 次贫血检查, G4、G5 期每年至少 2 次^[16]。最近《中国肾性贫血诊治临床实践指南》提出, CKD 合并贫血和贫血初始治疗阶段, 每月至少检测 1 次血常规^[18]。由于 DKD 较 NDKD 贫血发生更早且更重, 因此我们建议所有 DKD 患者要进行更严格的贫血筛查, 并根据 CKD 分期采用不同的检测频率。

铁代谢状态与肾性贫血密切相关, 美国肾脏病基金会 (National Kidney Foundation, NKF) 与 2012 年 KDIGO 公布的 CKD 患者贫血管理指南均要求对肾性贫血患者检测铁代谢相关指标, 包括网织红细胞计数、血清铁、SF、转铁蛋白、TSAT、总铁结合力等^[14,126]。目前有关 DKD 患者铁代谢检测的高水平临床研究尚缺乏, 我们认为上述指南意见合理, 可适用中国 DKD 贫血患者以便全面了解 DKD 贫血患者铁代谢的状态, 及时调整治疗方案。如 DKD 患者平均红细胞体积 (mean corpuscular volume, MCV) 升高或偏高者, 应注意检查维生素 B12、叶酸水平, 并及时纠正。

另外, 对难以纠正的 DKD 贫血, 我们建议酌情进行其他系统性检查, 如 Coomb's 试验、骨髓检查、血清免疫学检查 (如免疫球蛋白、本周蛋白、补体、免疫固定电泳等), 及胃肠镜检查等, 以查明病因。由于 DKD 患者也常合并其他系统性疾病, 如血液系统疾病、肿瘤、单克隆免疫球蛋白病、自身

免疫性疾病、消化道出血、月经量过多等, 这些因素或疾病可进一步加重 DKD 肾性贫血, 使贫血难以纠正。

(二) 贫血治疗的启动时机

推荐意见

4. DKD 患者贫血治疗启动时机酌情早于 NDKD。(推荐级别: 推荐)
5. DKD 患者 Hb < 100 g/L 可启动贫血治疗, 建议对 Hb < 110 g/L 的 DKD 患者进行充分评估, 可酌情考虑启动贫血治疗。(推荐级别: 支持)

2012 年 KDIGO 指南与最近国内相关指南均建议 CKD 肾性贫血患者如 Hb < 100 g/L 则启动贫血治疗^[18,127], 我们认为这个推荐意见也适用于 DKD 贫血患者。但如前所述, 与 NDKD 患者相比, DKD 患者贫血发生更早、程度更重^[71,112], 且 DM 患者通常可在无明显肾损害的情况下发现贫血^[128]。2016 年国外相关共识建议 DKD 患者应及早启动贫血治疗^[15]。有研究表明在 NDD-CKD (包括 DKD) 患者中, 与 Hb 在 80~99 g/L 水平时启动贫血治疗相比, Hb 在 100~110 g/L 时启动贫血治疗, 患者输血和首次住院风险降低^[129]。早年 NKF 建议 DKD 患者 Hb 低于 110 g/L 时可考虑启动贫血治疗^[114]。据此, 我们建议 DKD 患者贫血治疗启动时间应早于 NDKD, 当 Hb < 100 g/L 可启动贫血治疗, Hb < 110 g/L 时建议进行充分评估, 酌情决定是否启动贫血治疗。

(三) 治疗目标

推荐意见

6. 推荐 DKD 患者贫血治疗目标为 Hb ≥ 110 g/L, 但不超过 130 g/L, 同时注意根据患者的具体情况制定相应的个体化 Hb 目标值。(推荐级别: 推荐)
7. 建议 DKD 患者贫血治疗后 Hb 增长速度控制在每月 10~20 g/L。(推荐级别: 推荐)

英国国家卫生与临床优化研究所 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 及其他国内外相关指南与共识均建议 CKD 患者纠正贫血治疗后 Hb 应保持在 100~120 g/L^[13,16,127,130], 但避免 Hb > 130 g/L^[15,131]。有研究提示, Hb 在 100~120 g/L 范围内, NDD-CKD 患者的生活质量可得到改善^[132-133]。研究表明较高的 Hb 目标值在临床上弊大于利, 其中风、高血压等风险增加^[13,132,134]。国外一组成人 NDD-CKD 患者使用 ESA 纠正贫血的治疗观察发现, 与 Hb 目标值为 113 g/L 相比, Hb 135 g/L 组患者死亡、心肌梗死、中风或因充血性心力衰竭住院等复合主要结局事件风险增加 (高 Hb 组发生 125 个复合事件, 低 Hb 组 97 个, 风险比为 1.34, 95% CI 1.03~1.74, P=0.03)^[135]。据此, 我们建议 DKD 患者贫血治疗目标为 Hb ≥ 110 g/L, 但不超过 130 g/L。

同时建议根据患者年龄、身体活动、合并症和治疗反应制定个体化 Hb 目标。另外, NICE 及国内指南均建议纠正 CKD 贫血时要注意调整 ESA 剂量, 以保持 Hb 的增长速率控制在每月 10 ~ 20 g/L^[18, 130]。2007 年 KDIGO 指南也建议, 初始药物剂量应根据患者的 Hb 水平、目标 Hb 水平及 Hb 水平上升的速率进行调整, 初始 ESA 治疗的目标是每月 Hb 上升 10 ~ 20 g/L^[13]。本共识参考上述指南建议 DKD 贫血患者治疗过程中应注意控制 Hb 增长速度。

(四) 药物治疗

1. 低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 (hypoxia inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitors, HIF-PHI) :

HIF-PHI 是新近发现的治疗肾性贫血安全、有效的药物, 能可逆地结合并抑制脯氨酰羟化酶 (prolyl hydroxylase domain, PHD), 防止低氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 泛素化降解, 维持 HIF 水平, 从而调控下游 EPO 启动子活性以及 EPO 受体和铁代谢相关分子转录表达, 纠正贫血^[136]。另外, HIF-PHI 似乎对铁的吸收和动员等均有良好效果, 可降低静脉补铁的成本和毒性^[136-137]。由于其他 HIF-PHI 类药物的临床研究数据有限, 故本共识推荐意见与推荐理由主要来源于罗沙司他的临床研究数据。

推荐意见

8. 推荐使用 HIF-PHI (以罗沙司他为代表) 治疗 DKD 肾性贫血。(推荐级别: 推荐)

9. DKD 贫血患者如合并微炎症状态、感染等或 ESA 抵抗, 首选罗沙司他治疗。(推荐级别: 支持)

10. 推荐罗沙司他起始剂量按患者公斤体重计算, 参考罗沙司他说明书, 根据患者个体化因素酌情调整起始剂量。(推荐级别: 推荐)

11. 在使用罗沙司他过程中, 建议及时监测 Hb 水平与铁代谢状态, 并酌情调整其剂量, 避免 Hb 升高过快, 同时注意监测血压、观察消化道反应、防止血栓形成。(推荐级别: 支持)

罗沙司他是一种口服小分子 HIF-PHI, 为全球第一个 HIF-PHI 类药物, 中国率先完成罗沙司他 3 期临床试验, 并于 2018 年在我国正式获批上市^[138]。罗沙司他治疗 CKD 贫血的疗效与安全性已得到国内外研究认可^[19]。中国学者进行的多中心、前瞻性、随机对照研究结果显示, 罗沙司他可有效提高 CKD (含 DKD) 肾性贫血患者 Hb 水平, 改善铁代谢^[139-140]。罗沙司他 3 期研究纳入了 4 277 例 NDD-CKD 贫血患者, 其中 2 433 例为 DKD 患者, 结果显示罗沙司他可使患者 Hb 水平明显提高^[141-143]。一项纳入 105 例 DKD 与 96 例 NDKD 肾性贫血患者经罗沙司他治疗的研究发现两组贫血治疗的获益相似^[144]。进一步研究发现, 中国 DKD G5 期贫血患者对罗沙司他反应良好, Hb 达标 (100 ~ 120 g/L) 率为 60%, 且疗效不受基线铁代谢及炎症状态的影响^[145]。此外,

罗沙司他在降低低密度脂蛋白胆固醇方面具有一定优势^[143, 145-146]。无论是否合并 DM, 罗沙司他治疗后患者估算肾小球滤过率水平相对稳定^[144]。最近国内研究也报道, 罗沙司他治疗 DKD 贫血的疗效确切, 治疗后患者红细胞、Hb、血细胞比容 (hematocrit, Hct) 水平升高, 收缩压和舒张压水平降低^[147]。基础研究显示 PHD 抑制剂可改善高糖诱导的小鼠肾小球内皮细胞损伤, 减少凋亡^[148], 并改善糖尿病小鼠糖脂代谢紊乱^[149]。这些资料充分显示罗沙司他在 DKD 贫血治疗中更具优势。

DKD 贫血患者常合并铁代谢紊乱与微炎症。国内外大量研究表明, 与 ESA 相比, 罗沙司他可提高患者 Hb 水平, 改善铁代谢, 且其剂量需求较少受到微炎症状态及 C 反应蛋白水平的影响^[139, 142, 146, 150]。另外, 部分 ESA 低反应或 EPO 抗体阳性导致的难治性 DKD 贫血患者经罗沙司他治疗后可得到改善^[150-151]。罗沙司他是全球首个上市的 HIF-PHI, 其他 HIF-PHI 药物目前临床上还在观察其疗效和安全性, 是否不受微炎症状态的影响尚不确定, 故建议 DKD 肾性贫血患者如合并微炎症状态、感染等或 ESA 抵抗, 首选罗沙司他治疗。HIF-PHI 治疗 DKD 透析与 DKD 非透析贫血患者的起始剂量以及 Hb 与铁代谢相关监测频率目前国内外尚缺乏有力的循证医学证据。参考罗沙司他药物使用说明书及中国专家共识^[19], 我们建议罗沙司他起始剂量按患者体重调整, 同时推荐每 1 ~ 2 周监测 1 次 Hb 水平, 注意观察 Hb 升高速度和幅度, 直至趋于稳定, 随后每 4 周监测 1 次 Hb。另外, 罗沙司他治疗量也应结合患者既往使用 ESA 剂量、铁代谢、营养状态等多种因素, 以较小剂量起始治疗, 强调整体化治疗原则, 并根据治疗后患者 Hb 水平进行调整。

一项共纳入 30 项 HIF-PHI [包括罗沙司他、达普司他 (daprodustat)、伐度司他 (vadadustat)、莫立司他 (molidustat)、德度司他 (desidustat) 和恩那司他 (enarodustat)] 的 Meta 分析发现, 与安慰剂组相比, HIF-PHI 组发生严重不良事件的风险增加, 但与 ESA 组相当; 其中与安慰剂组相比, HIF-PHI 增加了腹泻、恶心、外周水肿、高钾血症和高血压风险; 而与 ESA 相比, HIF-PHI 增加了呕吐、头痛和血栓形成事件风险^[152]。但最近有关罗沙司他治疗 NDD-CKD 或透析贫血患者的研究提示, 罗沙司他纠正贫血具有较好的疗效与安全性^[142, 153]。罗沙司他治疗 NDD-CKD 贫血患者的不良事件总体发生率与达依泊汀相近, 心血管安全性相当^[154]。最近国内有研究提示, 与 ESA 相比, 罗沙司他对腹膜透析患者的血压及心血管指标影响较小, 降低了血压升高及心脑血管并发症发生的风险, 对心脑血管具有保护优势 ($HR=0.208$, 95% CI 0.057 ~ 0.761, $P=0.018$)^[155]。由于 HIF-PHI 使用时间不长, 我们应注意观察除罗沙司他以外的其他 HIF-PHI 类药物的有效性及安全性。

2. ESA:

推荐意见

12. ESA 可用于纠正 DKD 肾性贫血, 建议尽早启动 ESA 治疗。但铁缺乏未纠正前不宜给予 ESA 治疗。(推荐级别: 推荐)

13. 根据 DKD 患者 Hb 水平和临床情况酌情选择 ESA 种类。重组人促红细胞生成素 (recombinant human erythropoietin, rHuEPO) 初始治疗剂量: $50\sim 150\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{周}^{-1}$, 分 1~3 次, 或 10 000 U, 每周 1 次; 达依泊汀 α : $0.45\ \mu\text{g}/\text{kg}$, 每 1~2 周给药 1 次, 皮下或静脉给药, 非血液透析患者一般皆用皮下注射。(推荐级别: 推荐)

14. 根据患者 Hb 水平、变化速度以及目前 ESA 使用剂量、治疗反应及患者身体状态等多种因素调整 ESA 剂量。(推荐级别: 支持)

15. 使用 ESA 治疗 DKD 贫血应注意观察心脑血管疾病、肿瘤发生等不良反应, 如患者存在心力衰竭, 不建议使用 ESA 纠正贫血。(推荐级别: 支持)

ESA 作为治疗 CKD、DKD 肾性贫血的药物在临床上已应用多年, DKD 肾性贫血患者经 ESA 治疗后 Hb [115.1 g/L ($95\%\text{ CI } 111.5\sim 118.5$)] 比 95.2 g/L ($95\%\text{ CI } 91.8\sim 98.6$), $P < 0.001$ 和 Hct [37.8% ($95\%\text{ CI } 34.1\%\sim 39.8\%$)] 比 32.4% ($95\%\text{ CI } 29.6\%\sim 35.0\%$), $P < 0.001$ 均显著增加^[156], 故 ESA 可用于纠正 DKD 贫血。决定是否使用 ESA 治疗应根据患者 Hb 水平、铁剂治疗的既往反应、需要输血的风险及与 ESA 治疗相关的风险和贫血症状等因素综合判断^[13]。KDIGO 指南建议 CKD G5 期患者 Hb 在 $90\sim 100\text{ g/L}$ 之间时起始 ESA 治疗, 以避免 Hb 浓度降至 90 g/L 以下^[13]。但用药前必须排除其他原因所致贫血^[18]。NICE 指南建议在铁缺乏没有得到有效控制前不宜给予 ESA^[130]。由于 DKD 贫血发生较早且危害性更大, 故我们也推荐及早启动 ESA 治疗。

ESA 分为短效 (rHuEPO) 与长效 (达依泊汀 α) 两类, 近年来较多的临床观察提示, 两者在纠正 NDD-CKD 患者贫血中疗效相当, 不良反应及改善生活质量方面无显著差异^[157-159]。但最近 Minutolo 等^[160]研究发现, 在 NDD-CKD 患者中使用高剂量的 ESA 时, 与长效 ESA 相比, 短效 ESA 可能会增加 ESRD 或死亡的风险。另外, 有研究提示, 与达依泊汀 α 治疗初始反应较好的患者相比, 初始反应较差的患者复合心血管终点 (调整后的风险比为 1.31, $95\%\text{ CI } 1.09\sim 1.59$) 或死亡 (调整后的风险比为 1.41, $95\%\text{ CI } 1.12\sim 1.78$) 的发生率较高^[161]。有学者提出 ESA 治疗时应同时根据 CKD 分级、治疗环境和 ESA 类型决定给药频率^[16, 130, 133]。故我们建议根据患者临床具体情况选择 ESA 种类与给药频率。

关于 ESA 使用剂量, 一项包含 35 593 例透析患者 (19 034 例 DKD) 的研究表明, 与低剂量 ($20\ 000\sim 30\ 000\text{ U}/\text{周}$) ESA 组比较, 高剂量 ($> 40\ 000\text{ U}/\text{周}$) ESA 组

患者复合结局事件 (因心肌梗死、中风或充血性心力衰竭而死亡或住院) 的风险增加^[162]。最近 Tonelli 和 Thadhani^[137] 也提出, 大剂量 ESA 治疗并没有带来额外益处, 反而会造成心血管事件和癌症复发等损害。而予以相对低剂量 ESA 治疗使 Hb 浓度达到 $95\sim 110\text{ g/L}$ 则可减少输血需求、提高患者运动耐量和生活质量^[163]。故我们建议从低剂量开始使用 ESA。

国内外相关指南与共识建议, 使用 ESA 治疗 CKD 贫血的初始剂量应根据患者的 Hb 水平、目标 Hb 水平、Hb 增长速度等临床具体情况来决定。英国肾脏病协会 CKD 贫血指南等建议, 在 ESA 开始治疗后, 每周应定期监测 Hb 浓度, 直到 Hb 稳定, 然后至少每月监测一次, 以便及时调整 ESA 剂量^[16]。对于既往患有脑血管病、血栓栓塞、癫痫或高血压的患者, 建议 ESA 初始剂量控制在较低范围^[18]。另外, 欧洲肾脏最佳临床实践 (European Renal Best Practice, ERBP) 建议, 对于 CKD 患者合并活动性恶性肿瘤或恶性肿瘤史、卒中史或者高血压时, 应谨慎使用 ESA^[131]。2022 年美国心脏协会 (American Heart Association, AHA)、美国心脏病学会 (American College of Cardiology, ACC) 及美国心力衰竭学会 (Heart Failure Society of America, HFSA) 联合建议, 在心力衰竭合并贫血患者中, 不应使用 ESA 来改善贫血及心力衰竭发病率和病死率^[164]。故本共识建议 DKD 贫血患者如合并上述相关疾病, 特别是合并心力衰竭时应慎用 ESA, 同时在 ESA 治疗过程中应注意观察心、脑血管疾病和肿瘤发生等。

3. 铁剂:

推荐意见

16. DKD 肾性贫血患者无论是否接受 ESA 治疗, 如 NDD-CKD 和腹膜透析患者 $\text{SF} < 100\ \mu\text{g/L}$ 和 (或) $\text{TSAT} < 20\%$ 、血液透析患者 $\text{SF} < 200\ \mu\text{g/L}$ 和 (或) $\text{TSAT} < 20\%$ 可启动补铁治疗, 如 $\text{SF} > 800\ \mu\text{g/L}$ 和 (或) $\text{TSAT} > 50\%$ 则停止补充铁剂, 补铁目标值: $100\ \mu\text{g/L} < \text{SF} < 500\ \mu\text{g/L}$ 且 $20\% < \text{TSAT} < 50\%$ 。(推荐级别: 推荐)

17. DKD 患者伴相对性铁缺乏, 建议权衡利弊后决定是否给予铁剂治疗。(推荐级别: 推荐)

18. DKD 非血液透析患者建议先口服补铁 1~3 个月, 如无效或不耐受再改用静脉补铁, DKD 血液透析患者建议优先静脉补铁, 但铁剂过敏者禁用。(推荐级别: 支持)

19. 急性感染期患者, 避免静脉补铁。(推荐级别: 支持)

20. 缺铁性贫血如合并射血分数降低的心力衰竭, 建议静脉补铁。(推荐级别: 支持)

DKD 贫血患者存在铁代谢异常, 维持铁代谢平衡、补充铁剂可改善贫血^[165]。目前有关铁剂在 DKD 患者使用的循证医学证据与推荐意见较少, 但国内外有关 CKD 贫血患者铁剂使用指南与共识颇多。对于铁剂治疗起始时间及停止

使用时间,早年 KDIGO^[14]与肾脏病患者预后质量倡议(Kidney Disease Outcome Quality Initiative, KDOQI)^[127]指南均提出,无论是否接受 ESA 治疗, SF < 500 μg/L、TSAT < 30% 可启动补铁治疗。NICE 则提出了不同的意见, SF < 100 μg/L、TSAT < 20% 时启动铁剂治疗, SF 为 500~800 μg/L 则停止铁剂治疗^[166]。近年来我国指南/共识根据 CKD 患者是否透析及透析模式提出了不同的补铁启动时机, NDD-CKD 和腹膜透析患者 SF < 100 μg/L 和(或) TSAT < 20% 时启动补铁治疗, 血液透析患者 SF < 200 μg/L 和(或) TSAT < 20% 时启动补铁治疗^[17,19]。目前 DKD 贫血患者铁剂使用的循证医学证据不足,我们认为上述中国指南/共识有关 CKD 患者铁剂使用的原则合理,值得推荐。另外,国内外指南指出,接受铁剂治疗的肾性贫血患者, SF 不应超过 800 μg/L, 当超过 500 μg/L 时应复查 SF 水平^[16], TSAT > 50% 时应停止铁剂治疗^[18], 以防止铁超载或铁中毒, 因为铁超载增加器官功能障碍风险^[15,167]。

相对性铁缺乏贫血患者是由于铁的转运和利用障碍, 循环铁含量不足导致 Hb 合成障碍, 但体内铁储存正常或较高。这类患者即使补充足剂量的 ESA 也不能有效纠正贫血, 甚至会发生 ESA 抵抗^[18,168-169]。虽然有指南曾建议对于相对性铁缺乏肾性贫血在开始 ESA 治疗前或治疗期间补充铁剂^[16], 但 ERBP 指南指出, 对于相对性铁缺乏 CKD 贫血患者, 补充铁剂可能避免或推迟 ESA 治疗, 或提高 ESA 纠正贫血疗效, 减少 ESA 使用剂量^[129,131]。因此, 我们推荐 DKD 贫血患者如果存在相对性铁缺乏, 应权衡治疗获益与风险后决定是否给予铁剂治疗。另外, 临床上还应注意的, 绝对性与相对性铁缺乏评估除上述 SF 与 TSAT 水平外, 骨髓铁染色是目前判断绝对性铁缺乏的“金指标”, 应予以重视。

我们建议 DKD 非血液透析患者先口服补铁, 如无效或不耐受再改用静脉补铁。其理由是: ①口服补铁成本低、更易管理^[168]; ②口服补铁无创, 可避免注射部位的并发症, 不会增加过敏反应和感染率^[170]; ③有研究表明透析患者口服铁剂与静脉铁剂疗效相似^[139-140]; ④目前国内外指南与共识均建议 DKD 非血液透析贫血患者先口服补铁 1~3 个月, 如无效或不耐受再改用静脉补铁, 而血液透析患者建议静脉补铁^[18,88,171]。

目前没有证据表明血液透析患者合并活动性感染时不宜使用静脉铁剂。一项包含 22 820 例成人血液透析患者(含 14 377 例 DKD 患者)因细菌感染住院的研究发现, 与入院前接受静脉铁剂治疗但入院时停止使用静脉铁剂的患者相比, 入院后继续使用静脉铁剂与住院时间延长[10.1(9.7, 10.5) d 比 10.5(10.3, 10.7) d, $P=0.05$]、30 d 内与感染相关的再入院或死亡(比值比 1.08, 95% CI 0.96~1.22)无关, 也没有增加全因死亡的风险(比值比 0.86, 95% CI 0.74~1.00)^[172]。但有研究表明急性感染期静脉补铁可能会损害中性粒细胞和 T 细胞功能^[14,173]。2012 年 KDIGO 指南及 ERBP 均建议, 活动性全身感染与持续菌血症患者避免使用

静脉铁剂^[14,174]。故我们建议: 急性感染期患者避免静脉补铁。值得注意的是, 2022 年 AHA、ACC、HFSA 共同发表的心力衰竭指南建议, 对于伴或不伴贫血的缺铁患者如合并射血分数降低的心力衰竭, 建议静脉补铁, 以改善心脏功能和生活质量^[164]。

有证据表明罗沙司他可增加铁利用、降低铁储备、抑制铁调素表达, 改善 Hb 和铁代谢, 且罗沙司他联合口服铁剂在多数肾性贫血患者达到与静脉补铁同样的效果^[139-140,175], 但罗沙司他治疗中何时联合铁剂治疗目前尚没有充分的循证医学证据, 有待今后进一步研究。

4. 输血:

推荐意见

21. DKD 贫血患者在病情稳定, 尤其准备选择肾移植时, 应尽量避免输注红细胞, 减少输血反应的风险。(推荐级别: 支持)

22. DKD 严重贫血的患者若 Hb 低于 60 g/L, 出现明显贫血症状、心力衰竭, 以及急需有创检查、手术等应急状态, 建议权衡利弊后予以输血治疗。(推荐级别: 支持)

输血是治疗重度肾性贫血的主要方式。规范的 ESA 和铁剂治疗可以有效减少 CKD 肾性贫血患者的输血需求^[18]。有证据提示尿毒症患者如计划选择肾移植, 应尽可能避免输血, 以减少移植后异体排斥反应的发生风险^[16]。国内相关指南建议, 肾性贫血患者在病情允许的情况下应尽量避免输注红细胞, 减少输血反应的风险^[17]。如患者 Hb 低于 60 g/L, 或出现心力衰竭、炎症, 以及急需有创检查、手术等应急状态, 或 ESA 治疗无效或存在短期内难以纠正 ESA 低反应性时应考虑输注红细胞或输血治疗^[17,124,131]。为此, 我们建议, 对 DKD 严重贫血的患者, 若出现上述表现与适应证, 建议权衡利弊后予以输血治疗。

五、其他注意事项

1. DKD 患者启动贫血治疗前应注意排查其他系统性疾病引起的贫血: DKD 临床诊断一般以 DM 病史、尿蛋白排泄量、肌酐水平为依据^[124], 但实际上部分 DM 或 DKD 患者可合并其他系统性疾病, 如再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、自身免疫性疾病、单克隆免疫球蛋白病、肿瘤相关肾脏病以及遗传性疾病(如镰状红细胞贫血、地中海贫血)等, 它们均可导致贫血^[18], 因此, 在启动 DKD 贫血治疗前, 应尽量排除上述非肾脏病引起的贫血, 特别是对于难纠正的 DKD 贫血, 建议进行血液学、骨髓及血清免疫学检查等(见筛查部分)。

2. 注意降糖药物对 Hb 的影响: 二甲双胍可能影响 Hb 水平(见机制部分), 故建议对长期接受二甲双胍治疗患者每年进行血清维生素 B12 的筛查, 以便及时纠正^[176]。早年一项临床研究显示, 阿卡波糖可能与贫血有关^[177], 其他降糖药物如格列苯脲等均有发生自身免疫性溶血性贫血的个

案报道^[178]。因此在 DKD 肾性贫血治疗过程中应及时发现并予处理。

近年来发现新型降糖药如钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (sodium-glucose co-transporter-2, SGLT2) 抑制剂、二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase 4, DPP-4) 抑制剂在治疗 DKD 过程中对改善贫血也有帮助^[97]。接受 SGLT2 抑制剂治疗后 DKD 患者 Hct 有所增加^[179-180]。达格列净治疗 T2DM 患者后 EPO 水平升高,并在 2~4 周内达到稳定水平^[181]。其机制可能与 SGLT2 抑制剂通过 Na⁺/K⁺ 泵降低三磷酸腺苷的消耗,缓解近端肾小管上皮细胞的氧化应激,改善小管周围微环境缺氧,恢复成纤维细胞产生 EPO 的能力有关^[22,180]。另外,有研究显示 DPP-4 抑制剂可改善无铁缺乏的 DKD 透析患者 ESA 抵抗指数^[182]。最新一项纳入 100 万例 T2DM-CKD 回顾性队列研究发现,与单独使用二甲双胍相比,二甲双胍和 DPP-4 抑制剂联合使用可降低患者贫血发生的风险(风险比 0.42, 95% CI 0.18~0.99)^[183]。有研究表明 DPP-4 可降低 EPO 活性,负向调节集落刺激因子活性和应激造血功能^[184-185],而 DPP-4 抑制剂可拮抗上述作用,并通过抗氧化应激和抗炎作用改善贫血与 ESA 抵抗^[186-188]。

3. 注意 ESA 及铁剂对糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c) 的影响: HbA1c 是血糖监测的关键指标^[124,189],其水平可能会受贫血及其治疗的影响^[15]。有报道称 DKD 肾性贫血在治疗过程中使用 ESA 与外源性铁剂可能会导致新生红细胞增加,降低 HbA1c 的百分比,影响 HbA1c 检测结果^[15,156,190]。因此 DKD 患者贫血治疗过程中不应仅根据 HbA1c 值进行降糖药物的剂量调整,建议使用糖化白蛋白^[191]、全天多次测量血糖或连续血糖监测以正确评估 DKD 血糖控制的实际水平。

六、小结

DKD 肾性贫血较 CKD 贫血发生更早、患病率更高,贫血程度更重,纠正更难。DKD 贫血不仅影响患者生活质量,同时可加速 DKD 进展、增加 CVD 及死亡风险,加重视网膜及周围血管神经病变。DKD 贫血发病机制虽然与 NDKD 肾性贫血机制相似,但 EPO 不足与抵抗、铁缺乏、微炎症更加突出,同时也与降糖药物使用、自身免疫功能紊乱等相关。DKD 肾性贫血应早筛、早查、早防、早治。DKD 患者 Hb < 100 g/L 时可启动贫血治疗, Hb < 110 g/L 应综合评估,酌情启动贫血治疗。由于以罗沙司他为代表的 HIF-PHI 类药物口服便捷、治疗靶点较多、安全有效,可改善铁代谢失衡,疗效较少受微炎症及 ESA 抵抗的影响,因此建议在 DKD 患者贫血治疗中作为首选。另外,对难以纠正的 DKD 贫血患者应尽量进行系统检查,查明贫血原因,及时治疗。在纠正贫血过程中,应注意 Hb 控制目标值及升高速率,强调个体化治疗方案。DKD 患者在补充铁剂治疗时应注意判断绝对铁缺乏与相对铁缺乏,并酌情处理。DKD 贫血严重的患者应根据临床具体情况给予输血治疗,但如患者近期计划选择

肾移植则不宜输血治疗。

值得说明的是,在共识编写过程中我们注意到,目前国内外对 DKD 贫血认识与管理仍存在提升空间,相关的临床循证医学研究尚有待加强。共识中部分资料来源于 CKD 贫血的亚组分析数据,也参考国内外肾脏病专科、内分泌专科、血液专科、心血管专科相关指南与共识,在此表示衷心感谢。希望今后进一步开展 DKD 贫血的基础与临床研究,不断积累 DKD 贫血的循证医学研究数据,特别是注意观察 DKD 状态下铁代谢、炎症和 ESA 抵抗的发生机制与药物纠正贫血的相关措施,以便未来更新共识,改善 DKD 患者贫血状态及预后,进一步提高我国 DKD 贫血的防治水平。

利益冲突 所有作者均声明无利益冲突

中国病理生理学会肾脏病专业委员会糖尿病肾脏疾病贫血共识专家组

核心专家组成员: 孙林*、杨俊伟、丁国华、刘友华、陈旻、汪年松、刘华锋

*执笔牵头人

专家组成员 (按姓氏笔画排序):

丁国华(武汉大学人民医院)、王宁宁(南京医科大学第一附属医院)、王伟铭(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、王俭勤(兰州大学第二医院)、王惠明(武汉大学人民医院)、孙林(中南大学湘雅二医院)、孙世仁(空军军医大学西京医院)、刘芳(四川大学华西医院)、刘友华(南方医科大学南方医院)、刘华锋(广东医科大学附属第一医院)、庄守纲(同济大学附属东方医院)、杨向东(山东大学齐鲁医院)、杨俊伟(南京医科大学第二附属医院)、李冰(海南医学院第二附属医院)、肖力(中南大学湘雅二医院)、吴小燕(武汉大学中南医院)、吴永贵(安徽医科大学第一附属医院)、何强(浙江省人民医院)、汪年松(上海交通大学医学院附属第六人民医院)、张爱华(南京医科大学附属儿童医院)、陆晨(新疆维吾尔自治区人民医院/新疆医科大学第一附属医院)、陈旻(北京大学第一医院)、陈威(中山大学附属第一医院)、陈朝红(东部战区总医院)、郑丰(大连医科大学附属第二医院)、郑亚莉(宁夏回族自治区人民医院)、孟磊(北京大学第一医院)、郝传明(复旦大学附属华山医院)、赵景宏(陆军军医大学第二附属医院)、姚丽(中国医科大学附属第一医院)、姚丽君(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、高莹(北京大学第一医院)、陶立坚(中南大学湘雅医院)、彭晖(中山大学附属第三医院)、彭宏凌(中南大学湘雅二医院)、彭道泉(中南大学湘雅二医院)、董玉君(北京大学第一医院)、焦军东(哈尔滨医科大学附属二院)、曾科(南京大学生命科学学院)、谢忠建(中南大学湘雅二医院)、廖蕴华(广西医科大学第一附属医院)、谭小月(南开大学医学院)、戴春笋(南京医科大学第二附属医院)

讨论专家组成员 (按姓氏笔画排序):

马良(四川大学华西医院)、马骏(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、马坤岭(浙江大学医学院附属第二医院)、王琴(深圳大学总医院)、王蔚(四川省人民医院)、王兴智(哈尔滨医科大学附属第一医院)、方丽(南通大学附属医院)、吕金雷(南昌大学第一附属医院)、朱厉(北京大学第一医院)、朱春华(南京医科大学附属儿童医院)、任志龙(武汉大学人民医院)、刘娜(同济大学

附属东方医院)、刘峰(同济大学附属东方医院)、刘煜(中南大学湘雅二医院)、刘曦(南方医科大学南方医院)、刘伟敬(北京中医药大学东直门医院)、刘丽荣(贵州医科大学附属第一医院)、刘淑霞(河北医科大学基础医学院)、江蕾(南京医科大学第二附属医院)、阳石坤(中南大学湘雅三医院)、杨可(陆军军医大学第二附属医院)、杨陈(广东医科大学附属医院)、杨林(四川泰康医院)、杨定位(天津大学天津医院)、杨淑芬(新疆维吾尔自治区人民医院)、杨聚荣(重庆医科大学附属第三医院)、李可(西安交通大学第二附属医院)、李丽民(南京大学生命科学学院)、李雪娟(大连医科大学附属第二医院)、肖湘成(中南大学湘雅医院)、何伟春(南京医科大学第二附属医院)、余晨(同济大学附属同济医院)、张裕英(南开大学医学院)、陈星华(武汉大学人民医院)、陈晓岚(南通大学附属医院)、范瑛(上海交通大学医学院附属第六人民医院)、范秋灵(上海交通大学医学院附属第一人民医院)、周华(中国医科大学附属盛京医院)、周丽丽(南方医科大学南方医院)、郝丽荣(深圳南方科技大学医院)、贺理宇(中南大学湘雅二医院)、曹长春(南京医科大学附属逸夫医院)、梁伟(武汉大学人民医院)、梁秀彬(南京医科大学基础医学院)、傅海燕(南方医科大学南方医院)、詹明(浙江大学宁波市第一医院)、鲍浩(东部战区总医院)、樊文星(昆明医科大学第一附属医院)、潘阳彬(复旦大学附属浦东医院)、魏蕾(空军军医大学西京医院)

学术秘书: 周阳(南京医科大学第二附属医院)、孙丽雅(中南大学湘雅二医院)、刘研(中南大学湘雅二医院)

参 考 文 献

- Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. *BMJ*, 2020, 369: m997. DOI: 10.1136/bmj.m997.
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22 Suppl 1: 3-15. DOI: 10.1111/dom.14007.
- Deng Y, Li N, Wu Y, et al. Global, regional, and national burden of diabetes-related chronic kidney disease from 1990 to 2019[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 672350. DOI: 10.3389/fendo.2021.672350.
- Zhang XX, Kong J, Yun K. Prevalence of diabetic nephropathy among patients with type 2 diabetes mellitus in China: a meta-analysis of observational studies [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 2315607. DOI: 10.1155/2020/2315607.
- Yang C, Wang H, Zhao X, et al. CKD in China: evolving spectrum and public health implications[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(2): 258-264. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.05.032.
- Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 905-906. DOI: 10.1056/NEJMc1602469.
- Yang XL, So WY, Kong AP, et al. Modified end-stage renal disease risk score for Chinese type 2 diabetic patients--the Hong Kong Diabetes Registry[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(6): 1348-1350. DOI: 10.1007/s00125-007-0639-7.
- Joss N, Patel R, Paterson K, et al. Anaemia is common and predicts mortality in diabetic nephropathy[J]. *QJM*, 2007, 100(10): 641-647. DOI: 10.1093/qjmed/hcm080.
- Xiao Y, Wei L, Xiong X, et al. Sex differences in kidney stone disease in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2020, 6(3): 195-203. DOI: 10.1159/000506053.
- Xiong XF, Wei L, Xiao Y, et al. Family history of diabetes is associated with diabetic foot complications in type 2 diabetes[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17056. DOI: 10.1038/s41598-020-74071-3.
- Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, et al. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(4): 1164-1169. DOI: 10.2337/diacare.26.4.1164.
- KDOQI. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50(3): 471-530. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.06.008.
- Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) anemia work group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2(4): 279-335. DOI: <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.37>.
- Bajaj S, Makkar BM, Abichandani VK, et al. Management of anemia in patients with diabetic kidney disease: a consensus statement[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2016, 20(2): 268-281. DOI: 10.4103/2230-8210.176348.
- Mikhail A, Brown C, Williams JA, et al. Renal association clinical practice guideline on anaemia of chronic kidney disease[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 345. DOI: 10.1186/s12882-017-0688-1.
- 中华医学会肾脏病学分会肾性贫血诊断和治疗共识专家组. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2018 修订版)[J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(11): 860-866. DOI: 10.3760/cma.j.issn.100177097.2018.11.012.
- 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组. 中国肾性贫血诊治临床实践指南[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(20): 1463-1502. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210201-00309.
- 中国研究型医院学会肾脏病学专业委员会. 罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(24): 1802-1810. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220129-00220.
- Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2004, 328(7454): 1490. DOI: 10.1136/bmj.328.7454.1490.
- 刘冰, 肖静, 刘章锁. 红细胞生成素治疗糖尿病肾病肾性贫血的临床观察[J]. *中国误诊学杂志*, 2003, 3(2): 259-261. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6647.2003.02.075.
- Tsai SF, Tarng DC. Anemia in patients of diabetic kidney disease[J]. *J Chin Med Assoc*, 2019, 82(10): 752-755. DOI: 10.1097/JCMA.000000000000175.
- Grossman C, Dovrish Z, Koren-Morag N, et al. Diabetes mellitus with normal renal function is associated with anaemia[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30(4): 291-296. DOI: 10.1002/dmrr.2491.

- [24] McFarlane SI, Chen SC, Whaley-Connell AT, et al. Prevalence and associations of anemia of CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(4 Suppl 2): S46-S55. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.12.019.
- [25] Idris I, Tohid H, Muhammad NA, et al. Anaemia among primary care patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and chronic kidney disease (CKD): a multicentred cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(12): e025125. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025125.
- [26] Ryu SR, Park SK, Jung JY, et al. The prevalence and management of anemia in chronic kidney disease patients: result from the Korean cohort study for outcomes in patients with chronic kidney disease (KNOW-CKD) [J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(2): 249-256. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.2.249.
- [27] El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, et al. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: the kidney early evaluation program [J]. *Kidney Int*, 2005, 67(4): 1483-1488. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00226.x.
- [28] Li Y, Shi H, Wang WM, et al. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease: first multicenter, cross-sectional study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(24): e3872. DOI: 10.1097/MD.0000000000003872.
- [29] Loutradis C, Skodra A, Georgianos P, et al. Diabetes mellitus increases the prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease: a nested case-control study [J]. *World J Nephrol*, 2016, 5(4): 358-366. DOI: 10.5527/wjn.v5.i4.358.
- [30] 许惠婵, 张海红, 刘妙燕. 慢性肾小球肾病与糖尿病肾病维持血液透析患者的贫血对照研究[J]. *中国医药科学*, 2012, 2(14): 197+199.
- [31] 范秀芳, 王嘉佳, 刁建辉, 等. 糖尿病肾病与非糖尿病肾病贫血的对照研究[J]. *中国当代医药*, 2015, 22(24): 35-37.
- [32] Provenzano R, Singh AK. Hemoglobin maintenance with use of extended dosing of epoetin alfa in patients with diabetes and anemia of chronic kidney disease[J]. *Endocr Pract*, 2007, 13(3): 251-259. DOI: 10.4158/EP.13.3.251.
- [33] 刘强. 糖尿病肾病与慢性肾小球肾炎血液透析患者贫血治疗效果比较及影响因素分析[J]. *临床医学研究与实践*, 2017, 2(14): 55, 57. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201714028.
- [34] 杨兴荣. 用促红细胞生成素对接受血液透析后并发贫血的两类终末期肾病患者进行治疗的效果对比[J]. *当代医药论丛*, 2020, 18(5): 113-114.
- [35] 李怡, 陈锐, 吴国锋, 等. 糖尿病肾病与慢性肾小球肾炎血液透析患者贫血治疗比较[J]. *广州医药*, 2014, (5): 31-33. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8535.2014.05.011.
- [36] 刘沫言, 谢院生, 董哲毅, 等. 血红蛋白在鉴别糖尿病肾病与非糖尿病肾脏疾病中的作用[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2018, 7(6): 271-276. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2018.06.007.
- [37] Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study[J]. *Kidney Int*, 2003, 63(4): 1499-1507. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00885.x.
- [38] 庞志宇, 曾小欢, 周迎春. 2 型糖尿病患者血红蛋白水平与肾脏病变风险的相关研究[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(11): 1611-1614. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.11.030.
- [39] Yamanouchi M, Furuichi K, Shimizu M, et al. Serum hemoglobin concentration and risk of renal function decline in early stages of diabetic kidney disease: a nationwide, biopsy-based cohort study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(3): 489-497. DOI: 10.1093/ndt/gfab185.
- [40] Levin A, Djurdjev O, Barrett B, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: getting to the heart of the matter[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(6): 1398-1407. DOI: 10.1053/ajkd.2001.29275.
- [41] Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3): 1131-1138. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00863.x.
- [42] Zhao L, Han Q, Zhou L, et al. Addition of glomerular lesion severity improves the value of anemia status for the prediction of renal outcomes in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1): 346-357. DOI: 10.1080/0886022X.2021.2009862.
- [43] Sahai A, Mei C, Schrier RW, et al. Mechanisms of chronic hypoxia-induced renal cell growth[J]. *Kidney Int*, 1999, 56(4): 1277-1281. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.00703.x.
- [44] Norman JT, Clark IM, Garcia PL. Hypoxia promotes fibrogenesis in human renal fibroblasts[J]. *Kidney Int*, 2000, 58(6): 2351-2366. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00419.x.
- [45] Vallon V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 300(5): R1009-R1022. DOI: 10.1152/ajpregu.00809.2010.
- [46] Kaissling B, Lehir M, Kriz W. Renal epithelial injury and fibrosis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(7): 931-939. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.02.010.
- [47] Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(1): 17-25. DOI: 10.1681/ASN.2005070757.
- [48] Yang C, Meng Q, Wang H, et al. Anemia and kidney function decline among the middle-aged and elderly in China: a population-based national longitudinal study[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 2303541. DOI: 10.1155/2020/2303541.
- [49] Toft G, Heide-Jørgensen U, van Haalen H, et al. Anemia and clinical outcomes in patients with non-dialysis dependent or dialysis dependent severe chronic kidney disease: a Danish population-based study[J]. *J Nephrol*, 2020, 33(1): 147-156. DOI: 10.1007/s40620-019-00652-9.
- [50] Alicic RZ, Tuttle KR. Management of the diabetic patient with advanced chronic kidney disease[J]. *Semin Dial*, 2010, 23(2): 140-147. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2010.00700.x.
- [51] Singh AK. Diabetes, anemia and CKD: why treat? [J]. *Curr Diab Rep*, 2010, 10(4): 291-296. DOI: 10.1007/s11892-010-0123-5.
- [52] Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause

- mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(11): 3403-3410. DOI: 10.1681/ASN.2005030226.
- [53] McFarlane SI, Salifu MO, Makaryus J, et al. Anemia and cardiovascular disease in diabetic nephropathy[J]. *Curr Diab Rep*, 2006, 6(3): 213-218. DOI: 10.1007/s11892-006-0037-4.
- [54] Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(4): 803-812. DOI: 10.1053/ajkd.2001.27699.
- [55] Bansal N, Tighiouart H, Weiner D, et al. Anemia as a risk factor for kidney function decline in individuals with heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(8): 1137-1142. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.11.055.
- [56] Kim DH, Kim TY, Kim SM, et al. IGF-1 is an independent risk factor for anemia in diabetic pre-dialysis patients[J]. *Korean J Intern Med*, 2007, 22(3): 186-191. DOI: 10.3904/kjim.2007.22.3.186.
- [57] Tarng DC. Cardiorenal anemia syndrome in chronic kidney disease[J]. *J Chin Med Assoc*, 2007, 70(10): 424-429. DOI: 10.1016/S1726-4901(08)70031-5.
- [58] Qiao Q, Keinänen-Kiukaanniemi S, Läärä E. The relationship between hemoglobin levels and diabetic retinopathy[J]. *J Clin Epidemiol*, 1997, 50(2): 153-158. DOI: 10.1016/s0895-4356(96)00335-6.
- [59] Berman DH, Friedman EA. Partial absorption of hard exudates in patients with diabetic end-stage renal disease and severe anemia after treatment with erythropoietin[J]. *Retina*, 1994, 14(1): 1-5. DOI: 10.1097/00006982-199401000-00001.
- [60] Friedman EA, Brown CD, Berman DH. Erythropoietin in diabetic macular edema and renal insufficiency[J]. *Am J Kidney Dis*, 1995, 26(1): 202-208. DOI: 10.1016/0272-6386(95)90175-2.
- [61] Friedman EA, L'Esperance FA, Brown CD, et al. Treating azotemia-induced anemia with erythropoietin improves diabetic eye disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2003, (87): S57-S63. DOI: 10.1046/j.1523-1755.64.s87.9.x.
- [62] Zhang X, Zeng H, Bao S, et al. Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment[J]. *Cell Biosci*, 2014, 4: 27. DOI: 10.1186/2045-3701-4-27.
- [63] Bianchi R, Buyukakilli B, Brines M, et al. Erythropoietin both protects from and reverses experimental diabetic neuropathy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(3): 823-828. DOI: 10.1073/pnas.0307823100.
- [64] Schuster SJ, Koury ST, Bohrer M, et al. Cellular sites of extrarenal and renal erythropoietin production in anaemic rats[J]. *Br J Haematol*, 1992, 81(2): 153-159. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1992.tb08200.x.
- [65] Souma T, Yamazaki S, Moriguchi T, et al. Plasticity of renal erythropoietin-producing cells governs fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(10): 1599-1616. DOI: 10.1681/ASN.2013010030.
- [66] Xiao L, Liu Y. Chronic kidney disease: fibrosis and anaemia in CKD--two beasts, one ancestor[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(10): 563-565. DOI: 10.1038/nrneph.2013.179.
- [67] Zhu X, Xiong X, Yuan S, et al. Validation of the interstitial fibrosis and tubular atrophy on the new pathological classification in patients with diabetic nephropathy: a single-center study in China[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(3): 537-541. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.12.002.
- [68] Brito PL, Fioretto P, Drummond K, et al. Proximal tubular basement membrane width in insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *Kidney Int*, 1998, 53(3): 754-761. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1998.00809.x.
- [69] Bosman DR, Osborne CA, Marsden JT, et al. Erythropoietin response to hypoxia in patients with diabetic autonomic neuropathy and non-diabetic chronic renal failure[J]. *Diabet Med*, 2002, 19(1): 65-69. DOI: 10.1046/j.1464-5491.2002.00634.x.
- [70] Biaggioni I, Robertson D, Krantz S, et al. The anemia of primary autonomic failure and its reversal with recombinant erythropoietin[J]. *Ann Intern Med*, 1994, 121(3): 181-186. DOI: 10.7326/0003-4819-121-3-199408010-00004.
- [71] Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, et al. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(3): 495-499. DOI: 10.2337/diacare.24.3.495.
- [72] Dewi FR, Fatchiyah F. Methylation impact analysis of erythropoietin (EPO) Gene to hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) activity[J]. *Bioinformation*, 2013, 9(15): 782-787. DOI: 10.6026/97320630009782.
- [73] Vaziri ND, Kaupke CJ, Barton CH, et al. Plasma concentration and urinary excretion of erythropoietin in adult nephrotic syndrome[J]. *Am J Med*, 1992, 92(1): 35-40. DOI: 10.1016/0002-9343(92)90012-z.
- [74] Okada H, Hasegawa G, Tanaka M, et al. Association between hemoglobin concentration and the progression or development of albuminuria in diabetic kidney disease [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0129192. DOI: 10.1371/journal.pone.0129192.
- [75] Nowicki M, Kokot F, Kokot M, et al. Renal clearance of endogenous erythropoietin in patients with proteinuria [J]. *Int Urol Nephrol*, 1994, 26(6): 691-699. DOI: 10.1007/BF02767726.
- [76] Thomas MC, Cooper ME, Tsalamandris C, et al. Anemia with impaired erythropoietin response in diabetic patients[J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(4): 466-469. DOI: 10.1001/archinte.165.4.466.
- [77] Ishimura E, Nishizawa Y, Okuno S, et al. Diabetes mellitus increases the severity of anemia in non-dialyzed patients with renal failure[J]. *J Nephrol*, 1998, 11(2): 83-86.
- [78] Bamgbola OF. Pattern of resistance to erythropoietin-stimulating agents in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(5): 464-474. DOI: 10.1038/ki.2011.179.
- [79] Eschbach JW, Cook JD, Scribner BH, et al. Iron balance in hemodialysis patients[J]. *Ann Intern Med*, 1977, 87(6): 710-713. DOI: 10.7326/0003-4819-87-6-710.
- [80] Pérez-Morales RE, Del Pino MD, Valdivielso JM, et al. Inflammation in diabetic kidney disease[J]. *Nephron*, 2019, 143(1): 12-16. DOI: 10.1159/000493278.
- [81] Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production[J]. *Blood*, 1992, 79(8): 1987-1994.
- [82] Thomas MC, Tsalamandris C, MacIsaac R, et al. Low-molecular-weight AGEs are associated with GFR and anemia in patients with type 2 diabetes[J]. *Kidney Int*,

- 2004, 66(3): 1167-1172. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00868.x.
- [83] Okon EB, Chung AW, Rauniyar P, et al. Compromised arterial function in human type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes*, 2005, 54(8): 2415-2423. DOI: 10.2337/diabetes.54.8.2415.
- [84] Thomas M, Tsalamandris C, MacIsaac R, et al. Anaemia in diabetes: an emerging complication of microvascular disease[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2005, 1(1): 107-126. DOI: 10.2174/1573399052952587.
- [85] Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications[J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(1): 137-188. DOI: 10.1152/physrev.00045.2011.
- [86] Yan Z, Xu G. A novel choice to correct inflammation-induced anemia in CKD: oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 393. DOI: 10.3389/fmed.2020.00393.
- [87] 廖一祥. 抗贫血药物的临床应用[J]. *现代诊断与治疗*, 1990, (3): 268-271.
- [88] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 铁缺乏症和缺铁性贫血诊治和预防多学科专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(28): 2233-2237. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.28.004.
- [89] 肖知周, 黄莺, 梅穗, 等. 糖尿病肾病患者贫血的相关因素分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(29): 79-86. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.29.015.
- [90] Fishbane S, Pollack S, Feldman HI, et al. Iron indices in chronic kidney disease in the national health and nutritional examination survey 1988-2004[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(1): 57-61. DOI: 10.2215/CJN.01670408.
- [91] Sonkar SK, Singh HP, Sonkar GK, et al. Association of vitamin D and secondary hyperparathyroidism with anemia in diabetic kidney disease[J]. *J Family Med Prim Care*, 2018, 7(4): 815-818. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_174_17.
- [92] Ganz T, Nemeth E. Iron balance and the role of hepcidin in chronic kidney disease[J]. *Semin Nephrol*, 2016, 36(2): 87-93. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2016.02.001.
- [93] Rauf A, Shariati MA, Khalil AA, et al. Hepcidin, an overview of biochemical and clinical properties[J]. *Steroids*, 2020, 160: 108661. DOI: 10.1016/j.steroids.2020.108661.
- [94] 米海潮, 崔芳, 杜玉涛, 等. 慢性病贫血铁代谢调节机制的研究进展[J]. *生理学报*, 2022, 74(4): 639-647. DOI: 10.13294/j.aps.2022.0059.
- [95] Toblli JE, Angerosa M. Optimizing iron delivery in the management of anemia: patient considerations and the role of ferric carboxymaltose[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 8: 2475-2491. DOI: 10.2147/DDDT.S55499.
- [96] Andrews M, Soto N, Arredondo-Olguín M. Association between ferritin and hepcidin levels and inflammatory status in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity[J]. *Nutrition*, 2015, 31(1): 51-57. DOI: 10.1016/j.nut.2014.04.019.
- [97] Donnelly LA, Dennis JM, Coleman RL, et al. Risk of anemia with metformin use in type 2 diabetes: a MASTERMIND study[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(10): 2493-2499. DOI: 10.2337/dc20-1104.
- [98] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group[J]. *Lancet*, 1998, 352(9131): 837-853.
- [99] Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group[J]. *Lancet*, 1998, 352(9131): 854-865.
- [100] Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B(12) deficiency in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Metab*, 2016, 42(5): 316-327. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.03.008.
- [101] de Groot-Kamphuis DM, van Dijk PR, Groenier KH, et al. Vitamin B12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin[J]. *Neth J Med*, 2013, 71(7): 386-390.
- [102] Beulens JW, Hart HE, Kuijs R, et al. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin[J]. *Acta Diabetol*, 2015, 52(1): 47-53. DOI: 10.1007/s00592-014-0597-8.
- [103] Rodríguez-Gutiérrez R, Montes-Villarreal J, Rodríguez-Velver KV, et al. Metformin use and vitamin B12 deficiency: untangling the association[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 354(2): 165-171. DOI: 10.1016/j.amjms.2017.04.010.
- [104] Infante M, Leoni M, Caprio M, et al. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: an association to bear in mind[J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(7): 916-931. DOI: 10.4239/wjd.v12.i7.916.
- [105] Shander A, Goodnough LT, Javidroozi M, et al. Iron deficiency anemia—bridging the knowledge and practice gap[J]. *Transfus Med Rev*, 2014, 28(3): 156-166. DOI: 10.1016/j.tmr.2014.05.001.
- [106] Wagstaff AJ, Goa KL. Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus[J]. *Drugs*, 2002, 62(12): 1805-1837. DOI: 10.2165/00003495-200262120-00007.
- [107] Ch S. Management of hyperglycemia in patients with diabetes mellitus and chronic renal failure[J]. *Hippokratia*, 2008, 12(1): 22-27.
- [108] Ioannidis I. Diabetes treatment in patients with renal disease: is the landscape clear enough? [J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(5): 651-658. DOI: 10.4239/wjd.v5.i5.651.
- [109] Gould AB, Goodman S, DeWolf R, et al. Interrelation of the renin system and erythropoietin in rats[J]. *J Lab Clin Med*, 1980, 96(3): 523-534.
- [110] Koike H, Ito K, Miyamoto M, et al. Effects of long-term blockade of angiotensin converting enzyme with captopril (SQ14, 225) on hemodynamics and circulating blood volume in SHR[J]. *Hypertension*, 1980, 2(3): 299-303. DOI: 10.1161/01.hyp.2.3.299.
- [111] Al-Khoury S, Afzali B, Shah N, et al. Diabetes, kidney disease and anaemia: time to tackle a troublesome triad? [J]. *Int J Clin Pract*, 2007, 61(2): 281-289. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01259.x.
- [112] Pappa M, Dounousi E, Duni A, et al. Less known pathophysiological mechanisms of anemia in patients with diabetic nephropathy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2015, 47(8): 1365-1372. DOI: 10.1007/s11255-015-1012-2.

- [113] 陈娟, 李荣山. 血管紧张素转换酶抑制剂与肾性贫血[J]. 医学综述, 2006, 12(2): 108-110. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2006.02.020.
- [114] Mehdi U, Toto RD. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7): 1320-1326. DOI: 10.2337/dc08-0779.
- [115] Chan JCW, Liu HSY, Kho BCS, et al. Pernicious anemia in Chinese: a study of 181 patients in a Hong Kong hospital [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2006, 85(3): 129-138. DOI: 10.1097/01.md.0000224710.47263.70.
- [116] De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. High prevalence of manifestations of gastric autoimmunity in parietal cell antibody-positive type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *The Belgian Diabetes Registry*[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(11): 4062-4067. DOI: 10.1210/jcem.84.11.6095.
- [117] Lauret E, Rodrigo L. Celiac disease and autoimmune-associated conditions[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 127589. DOI: 10.1155/2013/127589.
- [118] 杨凌伟. 甲状腺功能减退性贫血 36 例临床分析[J]. 西南军医, 2016, 18(1): 33-34. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7193.2016.01.012.
- [119] 张冬梅, 张莉, 郑莹莹, 等. 亚临床甲状腺功能减退与 2 型糖尿病慢性并发症的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(1): 25-29. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2014.01.007.
- [120] Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(10): 1631-1634. DOI: 10.1681/ASN.2011111078.
- [121] Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, et al. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(2): 753-760. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00797.x.
- [122] Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, et al. High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients[J]. *Ther Apher Dial*, 2012, 16(6): 529-540. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2012.01082.x.
- [123] Hayashi T, Uemura Y, Kumagai M, et al. Effect of achieved hemoglobin level on renal outcome in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients receiving epoetin beta pegol: MIRcerA CLinical Evidence on Renal Survival in CKD patients with renal anemia (MIRACLE-CKD Study) [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23(3): 349-361. DOI: 10.1007/s10157-018-1649-0.
- [124] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3): 255-304. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20201125-00041.
- [125] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022 年版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(5): 453-464. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20210819-00067.
- [126] Ghoti H, Rachmilewitz EA, Simon-Lopez R, et al. Evidence for tissue iron overload in long-term hemodialysis patients and the impact of withdrawing parenteral iron [J]. *Eur J Haematol*, 2012, 89(1): 87-93. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2012.01783.x.
- [127] Klinger AS, Foley RN, Goldfarb DS, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for anemia in CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(5): 849-859. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.06.008.
- [128] Thomas DR. Anemia in diabetic patients[J]. *Clin Geriatr Med*, 2008, 24(3): 529-540, vii. DOI: 10.1016/j.cger.2008.03.003.
- [129] Seliger S, Fox KM, Gandra SR, et al. Timing of erythropoiesis-stimulating agent initiation and adverse outcomes in nondialysis CKD: a propensity-matched observational study[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(5): 882-888. DOI: 10.2215/CJN.07171009.
- [130] National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: assessment and management[M/OL]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2021-11-24[2022-09-19]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>.
- [131] Locatelli F, Bárány P, Covic A, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European renal best practice position statement[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(6): 1346-1359. DOI: 10.1093/ndt/gft033.
- [132] Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(21): 2019-2032. DOI: 10.1056/NEJMoa0907845.
- [133] Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, et al. Systematic review and meta-analysis of exercise tolerance and physical functioning in dialysis patients treated with erythropoiesis-stimulating agents[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(3): 535-548. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.12.018.
- [134] Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 153(1): 23-33. DOI: 10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00252.
- [135] Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(20): 2085-2098. DOI: 10.1056/NEJMoa065485.
- [136] Maxwell PH, Eckardt KU. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(3): 157-168. DOI: 10.1038/nrneph.2015.193.
- [137] Tonelli M, Thadhani R. Anaemia in chronic kidney disease: what do new generation agents offer? [J]. *Lancet*, 2022, 399(10326): 702-703. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00120-9.
- [138] Dhillon S. Roxadustat: first global approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(5): 563-572. DOI: 10.1007/s40265-019-01077-1.
- [139] Chen N, Hao C, Liu BC, et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(11): 1011-1022. DOI: 10.1056/NEJMoa1901713.
- [140] Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(11): 1001-1010. DOI: 10.1056/NEJMoa1813599.
- [141] Akizawa T, Iwasaki M, Otsuka T, et al. Phase 3 study of roxadustat to treat anemia in non-dialysis-dependant CKD [J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6(7): 1810-1828. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.04.003.
- [142] Fishbane S, El-Shahawy MA, Pecoits-Filho R, et al.

- Roxadustat for treating anemia in patients with CKD not on dialysis: results from a randomized phase 3 study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(3): 737-755. DOI: 10.1681/ASN.2020081150.
- [143] Shutov E, Sułowicz W, Esposito C, et al. Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(9): 1629-1639. DOI: 10.1093/ndt/gfab057.
- [144] Akizawa T, Tanaka-Amino K, Otsuka T, et al. Clinical parameters among patients in Japan with anemia and non-dialysis-dependent chronic kidney disease with and without diabetes mellitus who received roxadustat[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2022, 26(9): 843-850. DOI: 10.1007/s10157-022-02225-w.
- [145] 康乐, 周晶莹, 郭夏楠, 等. 罗沙司他治疗慢性肾脏病 5 期非透析糖尿病肾脏病患者肾性贫血的疗效观察[J]. *中国实用内科杂志*, 2022, 42(3): 238-241. DOI: 10.19538/j.nk2022030114.
- [146] Provenzano R, Shutov E, Ereemeeva L, et al. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(9): 1717-1730. DOI: 10.1093/ndt/gfab051.
- [147] 史家安. 罗沙司他治疗糖尿病肾病贫血的疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2021, 16(26): 122-125. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2021.26.046.
- [148] Xie RY, Fang XL, Zheng XB, et al. Salidroside and FG-4592 ameliorate high glucose-induced glomerular endothelial cells injury via HIF upregulation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109175. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109175.
- [149] Sugahara M, Tanaka S, Tanaka T, et al. Prolyl hydroxylase domain inhibitor protects against metabolic disorders and associated kidney disease in obese type 2 diabetic mice[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(3): 560-577. DOI: 10.1681/ASN.2019060582.
- [150] Akizawa T, Tanaka-Amino K, Otsuka T, et al. Factors affecting doses of roxadustat versus darbepoetin alfa for anemia in nondialysis patients[J]. *Am J Nephrol*, 2021, 52(9): 702-713. DOI: 10.1159/000519043.
- [151] Zhang H, Huang Z, He L, et al. Successful treatment of anti-EPO antibody associated refractory anemia with hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor[J]. *Ren Fail*, 2020, 42(1): 860-864. DOI: 10.1080/0886022X.2020.1803087.
- [152] Chen H, Cheng Q, Wang J, et al. Long-term efficacy and safety of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in anaemia of chronic kidney disease: a meta-analysis including 13, 146 patients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(4): 999-1009. DOI: 10.1111/jcpt.13385.
- [153] Csiky B, Schömig M, Esposito C, et al. Roxadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Patients with End-Stage Kidney Disease on Stable Dialysis: A European Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study (PYRENEES) [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(10): 5361-5380. DOI: 10.1007/s12325-021-01904-6.
- [154] Barratt J, Andric B, Tataradze A, et al. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(9): 1616-1628. DOI: 10.1093/ndt/gfab191.
- [155] 成水芹, 周婷婷, 张志宏, 等. 罗沙司他和重组人促红细胞生成素对腹膜透析患者血压及心脑血管并发症的影响[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2022, 31(1): 9-14. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2022.01.002.
- [156] Ng JM, Cooke M, Bhandari S, et al. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(11): 2310-2313. DOI: 10.2337/dc10-0917.
- [157] Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(12): CD010590. DOI: 10.1002/14651858.CD010590.pub2.
- [158] Furukawa T, Okada K, Abe M, et al. Randomized controlled trial of darbepoetin α versus continuous erythropoietin receptor activator injected subcutaneously once every four weeks in patients with chronic kidney disease at the pre-dialysis stage[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12): 30181-30189. DOI: 10.3390/ijms161226229.
- [159] Wilhelm-Leen ER, Winkelmayer WC. Mortality risk of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with CKD: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(1): 69-74. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.12.012.
- [160] Minutolo R, Garofalo C, Chiodini P, et al. Types of erythropoiesis-stimulating agents and risk of end-stage kidney disease and death in patients with non-dialysis chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(2): 267-274. DOI: 10.1093/ndt/gfaa088.
- [161] Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(12): 1146-1155. DOI: 10.1056/NEJMoa1005109.
- [162] Zhang Y, Thamer M, Kaufman JS, et al. High doses of epoetin do not lower mortality and cardiovascular risk among elderly hemodialysis patients with diabetes[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(6): 663-669. DOI: 10.1038/ki.2011.188.
- [163] Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *Canadian Erythropoietin Study Group*[J]. *BMJ*, 1990, 300(6724): 573-578. DOI: 10.1136/bmj.300.6724.573.
- [164] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e876-e894. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001062.
- [165] Spinowitz BS, Kausz AT, Baptista J, et al. Ferumoxytol for treating iron deficiency anemia in CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(8): 1599-1605. DOI: 10.1681/ASN.2007101156.
- [166] Padhi S, Glen J, Pordes BA, et al. Management of anaemia in chronic kidney disease: summary of updated NICE guidance[J]. *BMJ*, 2015, 350: h2258. DOI: 10.1136/bmj.h2258.
- [167] Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from

- a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) controversies conference[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(1): 28-39. DOI: 10.1016/j.kint.2015.10.002.
- [168] Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron deficiency anemia in chronic kidney disease[J]. *Acta Haematol*, 2019, 142(1): 44-50. DOI: 10.1159/000496492.
- [169] Krikorian S, Shafai G, Shamim K. Managing iron deficiency anemia of CKD with IV iron [J]. *US Pharm*, 2013, 8(38): 22-26. <https://www.uspharmacist.com/article/managing-iron-deficiency-anemia-of-ckd-with-iv-iron-42386>.
- [170] Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) conference [J]. *Kidney Int*, 2021, 99(6): 1280-1295. DOI: 10.1016/j.kint.2021.03.020.
- [171] Ratcliffe LE, Thomas W, Glen J, et al. Diagnosis and management of iron deficiency in CKD: a summary of the NICE guideline recommendations and their rationale[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(4): 548-558. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.11.012.
- [172] Ishida JH, Marafino BJ, McCulloch CE, et al. Receipt of intravenous iron and clinical outcomes among hemodialysis patients hospitalized for infection[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(10): 1799-1805. DOI: 10.2215/CJN.01090115.
- [173] Atkinson MA, Warady BA. Anemia in chronic kidney disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(2): 227-238. DOI: 10.1007/s00467-017-3663-y.
- [174] Locatelli F, Aljama P, Bárány P, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19 Suppl 2: ii1-47. DOI: 10.1093/ndt/gfh1032.
- [175] 赵芳, 赵青, 游爱萍, 等. 罗沙司他联合口服铁剂治疗老年慢性肾脏病伴贫血的疗效及对血红蛋白水平的影响[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(9): 1039-1043. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.09.005.
- [176] Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, et al. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy[J]. *Br Med J*, 1971, 2(5763): 685-687. DOI: 10.1136/bmj.2.5763.685.
- [177] Hollander P. Safety profile of acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor[J]. *Drugs*, 1992, 44 Suppl 3: 47-53. DOI: 10.2165/00003495-199200443-00007.
- [178] Kopicky JA, Packman CH. The mechanisms of sulfonylurea-induced immune hemolysis: case report and review of the literature[J]. *Am J Hematol*, 1986, 23(3): 283-288. DOI: 10.1002/ajh.2830230313.
- [179] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
- [180] Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects [J]. *Circulation*, 2019, 139(17): 1985-1987. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881.
- [181] Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(9): 853-862. DOI: 10.1111/dom.12127.
- [182] Hasegawa T, Zhao J, Bieber B, et al. Association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitor prescription and erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness in hemodialysis patients with diabetes mellitus[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2021, 46(3): 352-361. DOI: 10.1159/000515704.
- [183] Wu CT, Tsai YT, Jung HK, et al. Metformin and the risk of anemia of advanced chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Pharmacol*, 2022, 62(2): 276-284. DOI: 10.1002/jcph.1965.
- [184] Broxmeyer HE, Hoggatt J, O'Leary HA, et al. Dipeptidylpeptidase 4 negatively regulates colony-stimulating factor activity and stress hematopoiesis[J]. *Nat Med*, 2012, 18(12): 1786-1796. DOI: 10.1038/nm.2991.
- [185] Ou X, O'Leary HA, Broxmeyer HE. Implications of DPP4 modification of proteins that regulate stem/progenitor and more mature cell types[J]. *Blood*, 2013, 122(2): 161-169. DOI: 10.1182/blood-2013-02-487470.
- [186] Alter ML, Ott IM, von Websky K, et al. DPP-4 inhibition on top of angiotensin receptor blockade offers a new therapeutic approach for diabetic nephropathy[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2012, 36(1): 119-130. DOI: 10.1159/000341487.
- [187] Satoh-Asahara N, Sasaki Y, Wada H, et al. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, exerts anti-inflammatory effects in type 2 diabetic patients[J]. *Metabolism*, 2013, 62(3): 347-351. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.09.004.
- [188] Avogaro A, Fadini GP. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on microvascular diabetes complications[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(10): 2884-2894. DOI: 10.2337/dc14-0865.
- [189] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(4S): S1-S115. DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.019.
- [190] Trask LE, Abbott D, Lee HK. Low hemoglobin A(1c)--good diabetic control? [J]. *Clin Chem*, 2012, 58(3): 648-649. DOI: 10.1373/clinchem.2011.174300.
- [191] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南(2021年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(10): 936-948. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210810-00436.