

罗沙司他治疗慢性肾脏病贫血的快速卫生技术评估

仓怀芹, 魏丽娜, 梁瑜, 杨雪, 周长凯, 张传洲, 李静* (青岛大学附属医院药学部, 山东 青岛 266071)

摘要: 目的 利用快速卫生技术评估方法, 评价罗沙司他治疗慢性肾脏病贫血的有效性、安全性和经济性, 为临床合理用药和医疗机构遴选新药提供循证依据。方法 系统检索 PubMed、the Cochrane Library、Embase、CRD database、CNKI、万方数据库、Sinomed 及相关 HTA 网站, 检索时限截止至 2020 年 10 月。由 2 名评价者根据纳入和排除标准独立筛选文献、提取资料 and 评价质量后, 对结果进行定性分析。结果 纳入 4 篇系统评价/meta 分析(荟萃分析)和 1 篇经济学研究。罗沙司他与安慰剂相比, 可升高慢性肾脏病非透析患者血红蛋白水平, 降低铁调素, 升高总铁结合力和转铁蛋白。与促红细胞生成素刺激剂相比, 提高慢性肾脏病透析患者血红蛋白水平、总铁结合力, 下调铁蛋白和铁调素水平。国内的经济学模型研究表明, 罗沙司他具有成本效果优势。结论 罗沙司他具有良好的有效性与安全性, 与安慰剂相比, 罗沙司他具有一定的经济性, 应进一步开展经济学研究。

关键词: 罗沙司他; 有效性; 安全性; 经济性; 快速卫生技术评估

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)05-0675-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.05.017

引用本文: 仓怀芹, 魏丽娜, 梁瑜, 等. 罗沙司他治疗慢性肾脏病贫血的快速卫生技术评估[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(5): 675-679.

Roxadustat for Treatment of Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease: a Rapid Health Technology Assessment

CANG Huaiqin, WEI Lina, LIANG Yu, YANG Xue, ZHOU Changkai, ZHANG Chuanyzhou, LI Jing* (Department of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266071, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the effectiveness, safety and economy of the clinical use of roxadustat in the treatment of chronic kidney disease anemia using rapid health technology assessment methods, and to provide evidence-based evidence for clinical rational use of drugs and selection of new drugs by medical institutions. **METHODS** PubMed, the Cochrane Library, Embase, CRD database, CNKI, Wanfang Data, Sinomed and related HTA website were systematically searched to collect systematic reviews from inception to October 2020. Two reviewers independently identified according to the inclusion criteria, extracted data and assessed quality of included studies. Qualitative analysis were performed. **RESULTS** Four systematic reviews/meta analysis and one pharmacoeconomic studies were included. Compared with placebo, roxadustat could increase hemoglobin levels, reduce the hepcidin, and increase total iron binding capacity and transferrin in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. Compared with erythropoiesis-stimulating agents, it improved total iron binding capacity and hemoglobin levels in patients with dialysis-dependent chronic kidney disease, and down-regulated ferritin and hepcidin. Domestic economic model research showed that roxadustat had a cost-effective advantage. **CONCLUSION** Roxadustat has good efficacy and safety. Compared with placebo, roxadustat has a certain economic efficiency, and further economic research should be carried out.

KEYWORDS: roxadustat; effectiveness; safety; economical efficacy; health technology assessment

慢性肾脏病(chronic kidney diseases, CKD)贫血是晚期肾功能衰竭患者的常见并发症, 主要是由于肾脏功能的改变导致促红细胞生成素缺乏和功能铁的缺乏^[1]。目前临床上对于 CKD 贫血的治疗主要是应用促红细胞生成素刺激剂(erythropoiesis-stimulating agents, ESAs), 包括重组人促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)或重组

EPO 的复方制剂。临床研究表明应用 ESAs 可改善患者生活质量, 减少输血^[2-4]。研究表明, ESAs 的应用和超生理剂量应用与心血管事件、CKD 进展、血栓形成和总体死亡率的增加相关^[5-6]。罗沙司他是脯氨酰羟化酶抑制剂, 可直接刺激内源性 EPO 的产生, 上调转铁蛋白受体的表达, 增加红细胞对铁的摄取并促进红细胞的成熟。

基金项目: “白求恩·求索药学科能力建设”项目(B-19-H-20200622)

作者简介: 仓怀芹, 女, 硕士, 副主任药师
lijing7112@126.com

E-mail: chq200709@163.com

*通信作者: 李静, 女, 硕士, 主任药师

E-mail:

卫生技术评估(health technology assessment, HTA)是指对卫生技术从安全性、有效性、经济性、社会适应性等方面进行综合评价,为医疗机构、医保支付及卫生决策提供循证依据^[7]。本研究基于快速 HTA 的方法,从有效性、安全性、经济性对罗沙司他进行评价,为临床用药、医院新药的遴选提供循证支持。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

有效性、安全性评价(根据 PICO 原则确定):

①研究对象(patient or population, P),确诊为慢性肾脏贫血患者。②干预组(intervention, I),应用罗沙司他治疗。③对照组(comparison, C),应用安慰剂或 EPO 治疗。④结局指标(outcome, O),有效性指标,包括血红蛋白反应、血红蛋白水平、铁蛋白、血清铁、总铁结合力、转铁蛋白、铁调素、转铁蛋白饱和度;安全性指标,包括不良事件、严重不良事件。⑤研究类型(study design, S),系统评价/文献荟萃分析(meta 分析);经济学研究。

排除标准:①网状 meta 分析;②混杂药品;③会议摘要和会议论文;④一般综述;⑤无法获取全文的;⑥非适应证的。

1.2 检索策略

计算机检索数据库 PubMed、the Cochrane Library、Embase、CRD database、中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、HTA 网站: <https://www.cadth.ca>、<https://www.inahta.org>(国际 HTA 网络网站)、<http://www.hta.ac.uk>(英国国家 HTA 协调中心网站)、<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>(美国国立医学图书馆 HTA 和指南网站)、<https://www.crd.york.ac.uk>、<https://guideline.gov> 搜索“roxadustat”相关的 HTA 报告、经济学相关文献。英文检索词包括 roxadustat、systematic reviews or meta-analyses、cost、economic;中文检索词包括罗沙司他、系统评价、meta 分析、荟萃分析、成本、费用、经济。检索时限自建库至 2020 年 10 月。

1.3 资料和数据提取

由 2 位研究者独立筛选文献并提取资料和数据,阅读文题和摘要决定纳入的文献,对符合标准的文献阅读全文,如遇分歧,通过沟通讨论或咨询第 3 位评价者解决;按照设计的资料提取表提取数据,提取的资料和数据包括发表年限、目

标人群、干预措施、对照措施、纳入研究类型、纳入研究个数、患者总数和结局指标(系统评价/Meta 分析)、所在国家、研究方法、研究视角、患者人群、干预措施和对照措施(经济学研究)。

1.4 质量评价

由 2 名评价者采用“A measurement tool to assess systematic reviews(AMSTAR)”量表评价系统评价/meta 分析的质量^[8],其中条目 2, 4, 7, 9, 11, 13, 15 为关键条目。采用“Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)”量表评价经济学研究质量^[9]。共 6 类、24 条目,符合标准则评价为“是”,反之为“否”。评价结果分为优秀(100%符合)、良好(75%~100%符合)、适中(50%~75%符合)、偏低(不足 50%)。

2 结果

2.1 文献检索结果

经初步检索获得文献 584 篇,剔除后获得文献 342 篇,阅读文题和摘要初筛得到文献 14 篇,根据纳入和排除标准进行复筛,最终纳入 HTA 报告 0 篇,系统评价/meta 分析 4 篇,经济学文献 1 篇。文献检索与纳入、排除流程见图 1。

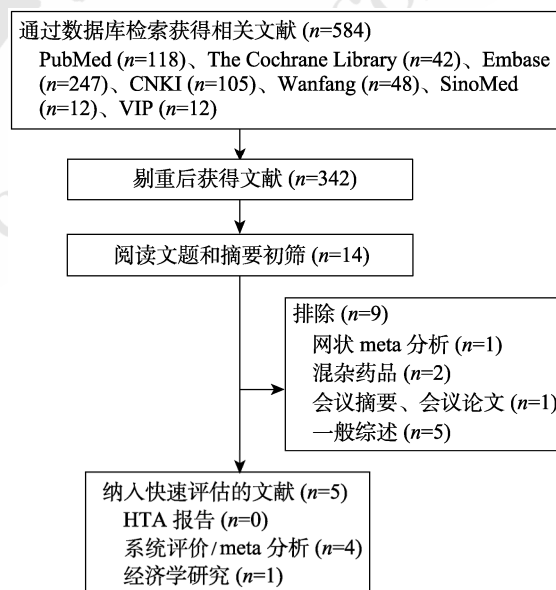


图 1 文献检索与纳入排除流程图

Fig. 1 Flow chart of included studies

2.2 纳入文献的基本特征和文献质量

共纳入 4 篇系统评价/meta 分析的文献,发表年限为 2019—2020 年,其中 2 篇为中文文献,在罗沙司他与安慰剂的 4 项研究中,高质量文献 2 篇^[10-11],纳入文献基本特征见表 1。张喜梅^[12]和王

睿等^[13]的研究未提供排除文献清单并未说明其原因,未报告纳入各个研究的资助来源及潜在利益冲突的来源,讨论研究结果未考虑纳入研究的偏倚风险,根据 AMSTAR 质量等级的评价,1 个关键条目不符合并且伴或不伴非关键条目不符合,评价为低质量文献。Liu 等^[10]的研究纳入的患者例数最多,文献质量评价为高质量文献。纳入中国的研究经济学文献 1 篇,评价结果为良好。

表 1 纳入系统评价/meta 分析的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of included systematic reviews/meta analysis

研究年份	纳入研究个数	纳入患者/例	干预措施 vs 对照措施	结局指标
2020 ^[12]	4	466	罗沙司他 vs 安慰剂	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨
2020 ^[10]	6	1 295	罗沙司他 vs 安慰剂 or ESAs	②③⑤⑥⑦⑧⑨
2019 ^[13]	4	276	罗沙司他 vs 安慰剂	②③④⑥⑨
2019 ^[11]	3	314	罗沙司他 vs 安慰剂	①②③⑥

注: ①血红蛋白反应; ②血红蛋白水平; ③铁蛋白; ④血清铁; ⑤总铁结合力; ⑥转铁蛋白; ⑦铁调素; ⑧转铁蛋白饱和度; ⑨不良事件。
Note: ①hemoglobin response; ②hemoglobin level; ③ferritin; ④serum iron; ⑤total iron binding capacity; ⑥transferrin; ⑦hepcidin; ⑧transferrin saturation; ⑨adverse events.

2.3 有效性评价

2.3.1 慢性肾脏病非透析(non-dialysis-dependent chronic kidney disease, NDD-CKD)患者 4 篇研究涉及该人群, 均为罗沙司他与安慰剂的比较。结合发表年份、纳入患者例数、文献质量评价结果等, 对于 NDD-CKD 患者和慢性肾脏病透析(dialysis-dependent chronic kidney disease, DD-CKD)患者, 均以文献质量较高的 Liu 等^[10]的研究进行定性分析。具体指标及效应量见表 2。另外 3

篇研究^[11-13]与 Liu 等^[10]的分析一致。

表 2 罗沙司他治疗 NDD-CKD 患者贫血有效性评价

Tab. 2 Evaluation of the efficacy of roxadustat in treatment for anemia in NDD-CKD patients

指标名称	干预措施 vs 对照措施: 罗沙司他 vs 安慰剂 效应量(95%CI 及 P 值)
血红蛋白水平	MD=1.99 g·dL ⁻¹ , 95%CI(1.95, 2.03), $P<0.01^{[10]}$, 升高血红蛋白, 差异有统计学意义
铁蛋白	WMD=-52.21 μmol·L ⁻¹ , 95%CI(60.34, -44.08), $P=0.197^{[10]}$, 对铁蛋白无明显影响, 差异无统计学意义
总铁结合力	WMD=14.10 μmol·L ⁻¹ , 95%CI(12.76, 15.44), $P=0.000^{[10]}$, 升高总铁结合力, 差异有统计学意义
转铁蛋白	WMD=0.64 g·L ⁻¹ , 95%CI(0.58, 0.69), $P=0.004^{[10]}$, 升高转铁蛋白, 差异有统计学意义
铁调素	WMD=-38.49 ng·mL ⁻¹ , 95%CI(-40.39, -36.59), $P=0.000^{[10]}$, 降低铁调素, 差异有统计学意义
转铁蛋白饱和度	WMD=-5.98; 95%CI(-7.76, -4.20), $P=0.368^{[10]}$, 对转铁蛋白饱和度无明显影响, 差异无统计学意义

2.3.2 DD-CKD 患者 2 篇研究涉及该人群, Liu 等^[10]的研究是关于罗沙司他与 ESAs 治疗 DD-CKD 贫血的患者, 王睿等^[13]的研究是关于罗沙司他与安慰剂治疗 DD-CKD 贫血患者, 具体效应量及指标见表 3。

2.4 安全性评价

罗沙司他与安慰剂相比, 治疗 NDD-CKD 患者贫血时高血钾的发生率明显增高; 治疗 DD-CKD 贫血时高血钾发生率明显高于 ESAs; 罗沙司他治疗 DD-CKD 患者贫血时, 与 ESAs 相比, 可增加不良事件的发生率; 罗沙司他导致头晕的发生率明显低于安慰剂和 ESAs。罗沙司他导致其他的不良事件与安慰剂和 EPO 相比, 无明显差异。具体效应量见表 4。

表 3 罗沙司他治疗 DD-CKD 患者贫血有效性评价

Tab. 3 Evaluation of the efficacy of roxadustat in treatment for anemia in DD-CKD patients

指标名称	干预措施 vs 对照措施: 罗沙司他 vs ESAs 效应量(95%CI 及 P 值)	干预措施 vs 对照措施: 罗沙司他 vs 安慰剂 效应量(95%CI 及 P 值)
血红蛋白水平	WMD=0.52 g·dL ⁻¹ , 95%CI(0.38, 0.66) ^[10] , $P=0.013$, 升高血红蛋白, 差异有统计学意义	MD=1.02 g·dL ⁻¹ , 95%CI(0.31, 7.74), $P=0.005^{[13]}$, 升高血红蛋白, 差异有统计学意义
铁蛋白	WMD=-7.32 μmol·L ⁻¹ , 95%CI(-44.68, 30.03), $P=0.021^{[10]}$, 降低铁蛋白, 差异有统计学意义	MD=-20.15 μmol·L ⁻¹ , 95%CI(-95.59, 55.29), $P=0.6^{[12]}$ 对铁蛋白无明显影响, 差异无统计学意义
铁调素	WMD=-27.71 ng·mL ⁻¹ , 95%CI(-30.86, -24.56) ^[10] , $P=0.033$, 降低铁调素, 差异有统计学意义	MD=0.76 ng·mL ⁻¹ , 95%CI(-35.61~37.13), $P=0.97^{[13]}$ 对铁调素无明显影响, 差异无统计学意义
转铁蛋白	WMD=0.44 g·L ⁻¹ , 95%CI(0.37, 0.52), $P=0.534^{[10]}$, 对转铁蛋白无明显影响, 差异无统计学意义	/
总铁结合力	WMD=13.58 μmol·L ⁻¹ , 95%CI(11.09, 16.06), $P=0.000^{[10]}$, 升高总铁结合力, 差异有统计学意义	MD=32.15 μmol·L ⁻¹ , 95%CI(-5.02, 69.32), $P=0.09^{[13]}$ 对总铁结合力无明显影响, 差异无统计学意义
转铁蛋白饱和度	WMD=3.71, 95%CI(1.00, 6.43), $P=0.064^{[10]}$, 对转铁蛋白饱和度无明显影响, 差异无统计学意义	/

表 4 罗沙司他治疗 CKD 患者贫血安全性评价

Tab. 4 Evaluation of the safety of roxadustat in treatment for anemia in CKD patients

指标名称	NDD-CKD 患者罗沙司他 vs 安慰剂	DD-CKD 患者罗沙司他 vs ESAa
腹泻	RR=1.15, 95%CI(0.36, 3.71), $P>0.05^{[10]}$	/
头痛	RR=2.08, 95%CI(0.38, 11.43), $P>0.05^{[10]}$	/
背痛	RR=0.36, 95%CI(0.02, 6.31), $P>0.05^{[10]}$	/
高血钾	RR=1.90, 95%CI(0.83, 4.35), $P<0.05^{[10]}$	RR=1.17(0.03, 49.24), $P<0.05^{[10]}$
头晕	RR=0.31, 95%CI(0.11, 0.89), $P<0.05$	RR=0.83, 95%CI(0.32, 2.13), $P<0.05^{[10]}$
感染	RR=0.65, 95%CI(0.28, 1.51), $P>0.05^{[10]}$	RR=1.48, 95%CI(0.85, 2.48), $P>0.05^{[10]}$
高血压	RR=1.94, 95%CI(0.49, 7.68), $P>0.05^{[10]}$	RR=0.77, 95%CI(0.44, 1.35), $P>0.05^{[10]}$
恶心	RR=2.49, 95%CI(0.45, 13.84), $P>0.05^{[10]}$	RR=0.32, 95%CI(0.03, 3.23), $P>0.05^{[10]}$
呼吸道疾病	RR=0.51, 95%CI(0.12, 2.14), $P>0.05^{[10]}$	/
肾功能衰竭	RR=2.37, 95%CI(0.43, 13.02), $P>0.05^{[10]}$	/
任何不良事件	RR=0.98, 95%CI(0.75, 1.29), $P>0.05^{[10]}$	RR=1.33, 95%CI(1.02, 1.73), $P<0.05^{[10]}$

2.5 经济学评价

纳入 1 篇经济学研究即 Hu 等^[14]的研究,应用马尔可夫模型,评估了罗沙司他治疗慢性肾脏贫血的成本效果。该研究显示与安慰剂相比,在 5 年的生存期内,罗沙司他治疗 NDD-CKD 贫血患者更有效,质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs)为 3.36 QALYs vs 2.87 QALYs,付出的成本更昂贵(14 282 美元 vs 1 756 美元)。与安慰剂相比,罗沙司他治疗的增量 QALY 和增量成本费用分别为 0.49QALYs 和 12 526 美元,增量成本效益比(incremental cost effectiveness ratio, ICER)为 25 563 美元/QALYs。因此,对于 QALYs/29 295 美元的意愿支付阈值(willingness-to-pay threshold, WTP),应用罗沙司他治疗 NDD-CKD 相关贫血具有成本效果。

3 讨论

EPO 主要由肾脏合成,促进红细胞的成熟。CKD 患者由于肾脏功能受损,导致 EPO 合成不足,继发的甲状旁腺功能亢进、尿毒症毒素、炎症等进一步导致 EPO 活性降低。铁的缺乏及代谢障碍是 CKD 患者贫血的另一因素。功能性铁缺乏增加死亡率与心血管住院风险^[15]。研究发现,铁调素在 CKD 患者的功能性铁缺乏的调节中发挥关键作用。CKD 患者对其清除率的降低及炎症导致的铁调素的继发性升高,限制了十二指肠对铁的吸收,同时抑制巨噬细胞和肝细胞中铁的释放^[16]。目前治疗 CKD 贫血的主要药物是 EPO 和补充铁剂。长期应用 EPO 导致铁过载、心脑血管不良事件、EPO 抵抗等一系列问题。罗沙司他为缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂,通过抑制脯氨酰羟化酶,

稳定低氧诱导因子,激活 hif 下游与红细胞生成相关的靶基因,促进 EPO 生成,增加 EPO 受体的表达。同时促进转铁蛋白、转铁蛋白受体的表达,降低铁调素水平,促进铁转运,促进红细胞生成,改善贫血^[17]。

本研究结果显示,有效性方面,罗沙司他与安慰剂相比,罗沙司他通过提升生理范围内血红蛋白的基线水平,避免了大剂量应用 EPO 导致的心血管事件,升高 NDD-CKD 患者总铁结合力和转铁蛋白,增加铁的转运,提高铁的利用,下调铁调素;提高 DD-CKD 患者总铁结合力,与 ESAs 相比有统计学差异;下调 DD-CKD 患者铁蛋白和铁调素水平,减轻对膜转运蛋白的抑制,促进铁的释放,增加铁的利用及调节铁代谢,改善 CKD 患者功能性铁缺乏的状态以及对 EPO 的低反应性,从而纠正 CKD 患者贫血,提高患者的生存质量,为 ESA 治疗无效或不能耐受的患者,提供了一种新的治疗选择。

安全性方面,罗沙司他增加高血钾的发生率,导致头晕的风险较低,对患者的血压、肾功能、胃肠道反应等方面,与安慰剂和 ESAs 相仿。纳入患者研究例数少,安全数据有限,有必要进行更多的研究。

经济性方面,罗沙司他与安慰剂相比,在模拟的 5 年生存期内,WTP 为 QALYs/29 295 美元,ICER 为 25 563 美元/QALYs,在治疗慢性肾脏疾病引起的贫血具有成本效果优势。

本研究为快速 HTA,对纳入的研究仅做定性分析,纳入的 meta 分析/系统评价较少,存在一定的局限性。纳入的经济学研究只有 1 篇,缺乏国

外的经济学研究,有必要开展进一步的经济学研究,对其经济性进行全面的评估。

综上所述,罗沙司他治疗CKD贫血具有较好的有效性、安全性与经济性,有必要进一步开展更多研究,对其进行更全面的快速HTA,为临床合理用药提供更多证据支持。

REFERENCES

- [1] SANGHANI N S, HAASE V H. Hypoxia-inducible factor activators in renal anemia: Current clinical experience[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26(4): 253-266.
- [2] DRÜKE T B, LOCATELLI F, CLYNE N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(20): 2071-2084.
- [3] MIKHAIL A, BROWN C, WILLIAMS J A, et al. Renal association clinical practice guideline on anaemia of chronic kidney disease[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 345.
- [4] SPINOWITZ B, PECOITS-FILHO R, WINKELMAYER W C, et al. Economic and quality of life burden of anemia on patients with CKD on dialysis: A systematic review[J]. *J Med Econ*, 2019, 22(6): 593-604.
- [5] SINGH A K, SZCZECZ L, TANG K L, et al. Correction of anemia with epoetin Alfa in chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(20): 2085-2098.
- [6] BIGGAR P, KIM G H. Treatment of renal anemia: Erythropoiesis stimulating agents and beyond[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2017, 36(3): 209-223.
- [7] WANG Q, ZHANG R. Application and development of hospital-based health technology assessment in pharmaceutical management[J]. *China Pharm(中国药房)*, 2020, 31(7): 773-777.
- [8] SHEA B J, REEVES B C, WELLS G, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017(358): j4008. Doi: 10.1136/bmj.j4008.
- [9] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement[J]. *Pharmacoeconomics*, 2013, 31(5): 361-367.
- [10] LIU J D, ZHANG A, HAYDEN J C, et al. Roxadustat (FG-4592) treatment for anemia in dialysis-dependent (DD) and not dialysis-dependent (NDD) chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *Pharmacol Res*, 2020(155): 104747.
- [11] JIA L P, DONG X T, YANG J Y, et al. Effectiveness of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat on renal anemia in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(23): 720.
- [12] ZHANG X M. Roxadustat for the treatment of renal anemia in non-dialysis-dialysis-dependent chronic kidney disease: A meta-analysis[D]. Hengyang: University of South China, 2020.
- [13] WANG R, HU H T, HU S, et al. Roxadustat for the treatment of anemia in patients with chronic kidney disease: A Meta-analysis[J]. *J Clin Nephrol(临床肾脏病杂志)*, 2019, 19(12): 871-876.
- [14] HU Z H, TAO H, SHI A M, et al. The efficacy and economic evaluation of roxadustat treatment for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2020, 20(4): 411-418.
- [15] AWAN A A, WALTHER C P, RICHARDSON P A, et al. Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(1): 129-136.
- [16] HAYES W. Measurement of iron status in chronic kidney disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(4): 605-613.
- [17] 张晓良, 仰欣, 涂岩. 低氧信号机制的发现与肾性贫血药物治疗进展[J]. *药学进展*, 2019, 43(12): 914-921.

收稿日期: 2021-02-09

(本文责编: 沈倩)