

罗沙司他治疗 EPO 抵抗的维持性血透 HIV/AIDS 患者的疗效观察

刘梦君, 陈寿坤, 韩留鑫, 彭静, 周玮莎, 张蕴滢, 王艺颖, 夏加伟
(昆明市第三人民医院血液净化中心, 云南昆明 650011)

[摘要] **目的** 观察罗沙司他治疗促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)抵抗的维持性血透HIV/AIDS 患者的临床疗效和安全性。**方法** 将 2022 年 7 月至 2023 年 12 月在昆明市第三人民医院血液净化中心行维持性血透治疗的 HIV/AIDS 合并 EPO 抵抗患者 60 例, 根据患者意愿分为继续使用重组促红细胞生成素(EPO)治疗的对照组 30 例, 使用罗沙司他治疗的观察组 30 例, 治疗 8 周。记录比较 2 组治疗前后患者的血红蛋白(HGB)、铁蛋白(SF)、血清铁(SI)、总铁结合力(TIBC)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、细胞因子(IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 、IFN- α)指标, 并监测药物不良反应发生情况。**结果** 观察组患者治疗 8 周后血红蛋白(HGB)、血清铁(SI)、总铁结合力(TIBC)水平均显著升高, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 铁蛋白(SF)、IL-1 β 、IL-6、IL-10、TNF- α 水平均显著下降, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 2 组间比较, 观察组患者血红蛋白(HGB)、总铁结合力(TIBC)水平均高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 观察组铁蛋白(SF)、IL-1 β 、IL-6、IL-10、TNF- α 水平均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2 组均无严重不良反应发生。**结论** 对 EPO 抵抗的维持性血透 HIV/AIDS 患者使用罗沙司他安全有效, 可明显改善患者血红蛋白及铁代谢水平, 可以改善患者的微炎症状态。

[关键词] 罗沙司他; EPO 抵抗; 艾滋病; 维持性血液透析; 肾性贫血

[中图分类号] R692 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)08-0139-06

Efficacy of Roxadustat in the Maintenance Hemodialysis of HIV/AIDS Patients Resistant to EPO

LIU Mengjun, CHEN Shoukun, HAN Liuxin, PENG Jing, ZHOU Weisha,
ZHANG Yunying, WANG Yiyi, XIA Jiawei

(Blood Purification Center, The 3rd People's Hospital of Kunming, Kunming Yunnan 650011, China)

[Abstract] **Objective** To study the clinical efficacy and safety of Roxadustat in the maintenance hemodialysis of HIV/AIDS patients with EPO resistance. **Methods** 60 cases of HIV/AIDS patients with EPO resistance undergoing maintenance hemodialysis treatment at the Blood Purification Center of the Third People's Hospital of Kunming from July 2022 to December 2023 were divided based on patient preference into a control group of 30 cases continuing Erythropoietin (EPO) treatment and an observation group of 30 cases treated with Roxadustat for 8 weeks. Changes in patients' hemoglobin (HGB), serum ferritin (SF), serum iron (SI), total iron binding capacity (TIBC), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ , IFN- α) were recorded and compared before and after treatment in the two groups, along with monitoring the occurrence of adverse drug reactions. **Results** After 8 weeks of treatment, the levels of hemoglobin (HGB), serum iron (SI) and total iron binding capacity (TIBC) in observation group were significantly increased, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$), while the levels of serum ferritin (SF), IL-1 β , IL-

[收稿日期] 2023-12-08

[基金项目] 昆明市卫生健康委员会卫生科研基金资助项目(2022-14-01-018; 2023-03-10-022)

[作者简介] 刘梦君(1992~), 女, 云南大理人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事感染性疾病血液净化的临床及基础研究工作。

[通信作者] 夏加伟, E-mail: 9035643@qq.com

6, IL-10 and TNF- α were significantly decreased, with statistically significant (all $P < 0.05$). In the comparison between the two groups, the levels of hemoglobin (HGB) and total iron binding capacity (TIBC) in the observation group were higher than those in the control group, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). The levels of serum iron (SF), IL-1 β , IL-6, IL-10, and TNF- α in the observation group were lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There were no serious adverse reactions in either group. **Conclusion** The use of Roxadustat in maintenance hemodialysis patients resistant to EPO and living with HIV/AIDS is safe and effective, significantly improving the patients' hemoglobin and iron metabolism levels, and can improve the patients' state of micro-inflammation.

[**Key words**] Roxadustat; EPO resistance; AIDS; Maintenance hemodialysis; Renal anemia

我国慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患病率高,为 10.8%^[1],2017 年数据显示中国 CKD 患者人数为 1.3 亿,位居全球第一,CKD 的全球负担正在迅速增加^[2]。其中,CKD 在艾滋病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染人群中的发病情况近年来逐渐受到关注^[3-4]。艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)是严重危害人民身体健康的传染病之一,HIV 感染患者被发现具有更高发展 CKD 的风险,患病率高于 HIV 阴性患者,其风险因素可能与年龄增长、HCV 合并感染和较高的血浆病毒载量以及抗逆转录病毒治疗有关^[5-6]。在中国,AIDS 的初治患者中,CKD 的发病率高达 16.8%^[7]。维持性血透 HIV/AIDS 患者病例数量在迅速增长,心血管事件成为其死亡的重要原因^[8]。

贫血是终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)患者最常见的并发症之一^[9],研究表明,血红蛋白(haemoglobin, HGB)水平与心血管事件发生的相对危险度呈负相关,前者每上升 10 g/L,后者可下降 17%^[10]。贫血既是 HIV 感染者死亡的预测指标^[11],也是发生心血管事件的独立危险因素^[12]。红系造血刺激剂(erythropoiesis-stimulating agent, ESA)在临床上广泛用于治疗肾性贫血,常用重组促红细胞生成素(erythropoietin, EPO),但仍有 5%~15% 患者经 ESA 治疗后依然不能取得预期的治疗效果,产生 EPO 抵抗^[10]。感染与炎症是 EPO 抵抗的重要原因,而 HIV/AIDS 感染的患者长期处于慢性感染与炎症状态,不仅增加贫血的发生,也成为患者 EPO 抵抗的因素,增加心肌梗死、心力衰竭、心律失常等心血管不良事件发生率和患者死亡率^[13]。罗沙司他是治疗肾性贫血的 1 种全新的口服低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI)^[14]。目前关于罗沙司他应用于维持性血透 HIV/AIDS 患者的应用研

究较少,特别是合并 EPO 抵抗的 HIV/AIDS 患者,罗沙司他的疗效尚需进一步研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本方案按随机对照、单中心临床试验研究方法设计。样本量计算:本研究为随机对照试验,采用完全随机的方法将研究对象分为对照组和观察组,主要以血红蛋白为主要指标进行样本量计算,根据预实验结果,对照组血红蛋白为 (91.57 ± 6.13) g/L,观察组血红蛋白 (97.53 ± 7.77) g/L,设双侧 $\alpha = 0.05$, $1 - \beta = 0.8$,用 PASS 15.0 软件计算得出样本量为每组 23 例,考虑 20% 的样本脱落率,最终纳入每组 30 例患者。

研究对象:符合 EPO 抵抗诊断^[15]的维持性血液透析 HIV/AIDS 患者 60 例,根据患者意愿分为继续使用重组促红细胞生成素(EPO)治疗的对照组 30 例,使用罗沙司他治疗的观察组 30 例。

诊断与入选标准:同时满足(1)HIV 感染的终末期肾病(ESRD)患者,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) < 15 mL/(min \cdot 1.73m²),均接受维持性血液透析(每周 2~3 次)治疗,每次 4 h^[8, 12]; (2)ESA 抵抗诊断标准:参照 2018 年中华医学会肾脏病学分会专家组制定的《肾性贫血诊断与治疗中国专家共识》^[15]中关于肾性贫血诊断标准和 ESA 低反应性(ESA 抵抗)的概念。

排除标准:(1)妊娠或者哺乳期妇女;(2)存在明显机会性感染者;(3)肿瘤或血液系统疾病等引起的贫血;(4)治疗前已接受输血治疗者;(5)不能坚持整个疗程或预计生存期 ≤ 6 个月者。注:符合以上 1 条者予以排除。本研究经昆明市第三人民医院伦理委员会批准(2022061657)。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 对照组予人促红素注射液(科兴

生物制药股份有限公司, 规格 4000IU, 批准文号: 国药准字 S20000007), 每周 200 IU/kg 皮下注射, 最大剂量不超过 20000 IU/周; 观察组予罗沙司他胶囊(珐博进中国医药技术开发有限公司, 规格 20 mg; 50 mg, 批准文号: 国药准字 H20180024), 根据患者体重是否 ≥ 60 kg, 分为起始剂量为每次 0.1 g (< 60 kg) 和口服每次 0.12 g (≥ 60 kg) 口服, 每周 3 次。根据血红蛋白(HGB)的变化情况调整罗沙司他服用剂量。治疗时间 8 周。

1.2.2 观察指标 (1)收集2组患者基线资料, 包括性别、年龄(岁)、透析龄(月)、血压(mmHg)等; (2)实验室指标: 分别于治疗治疗前后抽取静脉血对血红蛋白(HGB)、铁蛋白(serum ferritin, SF)、血清铁(serum iron, SI)、总铁结合力(total-iron binding capacity, TIBC)、超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、

IFN- α 各检查记录 1 次; (3)观察并记录下患者在服用罗沙司他治疗期间的药物不良反应等情况。

1.3 统计学处理

用 SPSS27.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 2 组间比较采用独立 t 检验, 同组间比较采用配对 t 检验; 计数资料以 χ^2 检验, 数据以 $[n(\%)]$ 表示; 偏态分布的计量资料用中位数及四分位差 $M(QD)$ 表示, 2 组间比较用 Mann-Whitney U 检验, 同组间比较采用 Wilcoxon 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

2 组维持性血透 HIV/AIDS 患者治疗前性别、年龄、透析时长等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 2 组患者治疗前的临床一般资料比较 $[n(\%)/(\bar{x} \pm s)/M(Q1, Q3)]$

Tab. 1 Comparison of general clinical data before treatment between the two groups $[n(\%)/(\bar{x} \pm s)/M(Q1, Q3)]$

| 组别 | 男性 | 年龄(岁) | 透析龄(月) | 原发病HIV/AIDS相关性肾病 | 糖尿病肾病 | 高血压肾病 | 慢性肾小球肾炎 |
|---------------|-----------|------------------|---------------|------------------|----------|----------|-----------|
| 观察组($n=30$) | 18(60.00) | 49.40 \pm 8.78 | 19.50 (14.25) | 12(40.00) | 5(16.67) | 3(10.00) | 10(33.33) |
| 对照组($n=30$) | 16(53.33) | 49.87 \pm 7.12 | 21.00(22.50) | 9(30.00) | 7(23.33) | 5(16.67) | 9(30.00) |
| $t/Z/\chi^2$ | 0.271 | -0.226 | -0.481 | 0.659 | 0.417 | 0.144 | 0.077 |
| P | 0.602 | 0.822 | 0.630 | 0.417 | 0.519 | 0.704 | 0.781 |

2.2 血红蛋白、铁代谢指标对比

2 组患者用药后组内比较, 血红蛋白(HGB)、总铁结合力(TIBC)水平较用药前均显著升高, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 观察组血清铁(SI)水平显著升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 铁蛋白(SF)水平显著下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组组间比较, 用药后血清铁

(SI)比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 观察组血红蛋白(HGB)、总铁结合力(TIBC)水平均高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 观察组铁蛋白(SF)水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 细胞因子对比

2 组患者用药后组内比较, 观察组 IL-1 β 、

表 2 组患者用药前后血红蛋白和铁代谢对比 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of hemoglobin and iron metabolism between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | HGB(g/L) | | 铁蛋白(ng/mL) | | 血清铁(μ mol/L) | | 总铁结合力(μ mol/L) | |
|---------------|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------------|--------------------|
| | 0周 | 8周 | 0周 | 8周 | 0周 | 8周 | 0周 | 8周 |
| 观察组($n=30$) | 89.53 \pm 7.84 | 97.53 \pm 7.77* | 124.31 \pm 74.85 | 93.96 \pm 52.96* | 8.70 \pm 3.51 | 10.40 \pm 4.25* | 42.89 \pm 13.01 | 51.25 \pm 12.75* |
| 对照组($n=30$) | 86.40 \pm 6.02 | 91.57 \pm 6.13* | 128.38 \pm 55.06 | 125.49 \pm 53.98 | 9.88 \pm 3.64 | 10.24 \pm 3.81 | 42.91 \pm 9.62 | 44.79 \pm 9.96* |
| t | 1.736 | 3.303 | -0.240 | -2.284 | -1.279 | 0.154 | -0.006 | 2.187 |
| P | 0.088 | 0.002 $^{\Delta}$ | 0.811 | 0.026 $^{\Delta}$ | 0.206 | 0.878 | 0.996 | 0.033 $^{\Delta}$ |

2组用药后比较, $^{\Delta}P < 0.05$; 同组用药后比较, $*P < 0.05$ 。

IL-6、IL-10、TNF- α 水平较用药前均显著下降, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 对照组各项指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组组间比较, 用药后 IL-8、IFN- γ 、IFN- α 、hs-CRP 水平比较差异不大($P > 0.05$), 观察组 IL-1 β 、IL-6、

IL-10、TNF- α 水平均低于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表3。

2.4 不良反应事件

2组均无严重不良事件发生, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表4。

表3 2组患者用药前后细胞因子比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of cytokines before and after treatment between the two groups($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | 时段 | 观察组($n = 30$) | 对照组($n = 30$) | t | P |
|-----------------------|-----|-------------------|-------------------|--------|----------------------|
| IL-1 β (pg/mL) | 0周 | 2.95 \pm 1.28 | 2.40 \pm 1.14 | 1.763 | 0.083 |
| | 8周 | 1.68 \pm 1.01 | 2.36 \pm 1.08 | -2.529 | 0.014 [△] |
| | t | 6.686 | 0.154 | | |
| | | P | < 0.001* | 0.878 | |
| IL-6(pg/mL) | 0周 | 9.54 \pm 3.19 | 8.38 \pm 3.27 | 1.393 | 0.169 |
| | 8周 | 6.57 \pm 2.48 | 8.09 \pm 3.07 | -2.115 | 0.039 [△] |
| | t | 5.975 | 1.215 | | |
| | | P | < 0.001* | 0.234 | |
| IL-8(pg/mL) | 0周 | 31.16 \pm 16.34 | 24.98 \pm 10.77 | 1.728 | 0.090 |
| | 8周 | 26.57 \pm 13.68 | 23.89 \pm 10.28 | 0.858 | 0.395 |
| | t | 1.468 | 1.402 | | |
| | | P | 0.153 | 0.171 | |
| IL-10(pg/mL) | 0周 | 8.66 \pm 3.62 | 8.35 \pm 3.29 | 0.344 | 0.732 |
| | 8周 | 5.17 \pm 2.87 | 7.74 \pm 3.50 | -3.108 | 0.003 [△] |
| | t | 4.107 | 0.790 | | |
| | | P | < 0.001* | 0.436 | |
| IFN- γ (pg/mL) | 0周 | 6.23 \pm 2.46 | 5.66 \pm 2.25 | 0.921 | 0.361 |
| | 8周 | 5.14 \pm 2.67 | 5.62 \pm 1.63 | -0.841 | 0.405 |
| | t | 1.818 | 0.104 | | |
| | | P | 0.079 | 0.918 | |
| IFN- α (pg/mL) | 0周 | 4.41 \pm 1.76 | 4.24 \pm 1.65 | 0.366 | 0.716 |
| | 8周 | 4.26 \pm 1.93 | 3.65 \pm 1.53 | 1.360 | 0.179 |
| | t | 0.317 | 1.412 | | |
| | | P | 0.753 | 0.169 | |
| TNF- α (pg/mL) | 0周 | 3.92 \pm 1.73 | 4.56 \pm 1.81 | -1.392 | 0.169 |
| | 8周 | 2.40 \pm 1.01 | 4.06 \pm 1.84 | -4.350 | < 0.001 [△] |
| | t | 4.294 | 1.255 | | |
| | | P | < 0.001* | 0.219 | |
| hs-CRP(mg/L) | 0周 | 3.67 \pm 1.54 | 3.10 \pm 1.41 | 1.512 | 0.136 |
| | 8周 | 3.24 \pm 1.37 | 2.89 \pm 1.40 | 0.978 | 0.332 |
| | t | 1.243 | 1.136 | | |
| | | P | 0.224 | 0.265 | |

2组用药后比较, [△] $P < 0.05$; 同组用药后比较, * $P < 0.05$ 。

表4 2组患者不良反应发生情况 [$n(\%)$]

Tab. 4 The occurrence of adverse reactions in two groups [$n(\%)$]

| 组别 | 血压升高 | 血栓形成 | 过敏反应 | 胃肠道反应 | 不良反应 |
|-----------------|---------|---------|------|---------|----------|
| 观察组($n = 30$) | 0(0) | 2(6.67) | 0 | 2(6.67) | 4(13.33) |
| 对照组($n = 30$) | 2(6.67) | 3(10) | 0 | 0 | 5(16.67) |
| χ^2 | 0.517 | 0.000 | - | 0.517 | 0.000 |
| P | 0.472 | 1.000 | - | 0.472 | 1.000 |

3 讨论

ESA 治疗常与铁剂联合使用治疗肾性贫血, 但是仍然有部分患者不能取得预期的治疗效果, EPO 抵抗的维持性血透 HIV/AIDS 患者贫血状态难以纠正将增加患者心脑血管死亡及全因死亡^[1, 15]。

3.1 改善铁代谢

引起 EPO 抵抗的最常见原因之一是铁缺乏^[16], 铁是 HGB 合成的必要原料, CKD 患者因为 EPO 使用、炎症影响、铁吸收障碍等多种因素发生绝对铁缺乏或者功能性铁缺乏。但铁剂的过度补充会造成铁过载, 反而增加死亡、心脑血管并发症、住院或感染的风险^[17]。有研究表明, 铁缺乏或铁过荷都似乎可能对免疫功能有不利影响, 缩短 HIV 感染病人的生存时间, 作用机制与改变 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的增殖有关^[18]。罗沙司他是 1 种全新的口服 HIF-PHI, 不仅能刺激肾脏和肝脏产生内源性 EPO 从而改善 HGB 水平, 而且与铁代谢途径密切相关, 其作用机制在缺氧条件下, 激活缺氧诱导因子(HIF)信号通路, 增加 HIF 在体内的表达, 减少肝内铁调素生成, 同时增加转铁蛋白, 提高铁利用率, 治疗肾性贫血^[19]。不同铁代谢状态的维持性血液透析患者, 罗沙司他治疗可有效纠正其贫血状态和改善铁代谢, 铁过载患者铁负荷减轻更加明显^[20-21]。本研究结果中, 罗沙司他治疗 8 周后患者血红蛋白(HGB)、血清铁(SI)、总铁结合力(TIBC)水平均显著升高, 铁蛋白(SF)水平均显著下降, 提示罗沙司他可改善维持性血透 HIV/AIDS 患者贫血状态, 改善铁的吸收和利用。

3.2 改善炎症状态

HIV/AIDS 感染患者由于细胞免疫功能遭受强烈的打击, 长期处于慢性感染与炎症状态, 慢性炎症状态能引起 CKD 患者心血管系统损伤、增加患者心血管不良事件风险, 使患者死亡风险持续上升^[22-23]。有研究报道, HIV 感染患者外周血炎症细胞因子水平(TNF- α 、IL-6)高于 HIV 阴性患者^[24]。目前 TNF- α 、IL-6、IL-1 及 CRP 已经被证实与 EPO 抵抗存在关系, 其机制主要通过作用于造血干细胞, 刺激细胞凋亡^[25], 慢性炎症状态还可以通过上调 IL-1、IL-6、IFN- γ 、TNF 等炎症细胞因子, 从而影响铁的代谢, 进一步降低了铁的利用率^[16]。HIV 能直接感染造血干细胞, 通过感染造血干细胞形成潜在储库, 从而加重贫血,

导致 EPO 抵抗^[12]。国内多项研究中, 罗沙司他通过使机体在低氧的情况下对肾性贫血的多个致病因素进行综合调控且不受炎症状态影响^[26-29], 短期安全性与安慰剂相比无明显差异^[30-31]。本研究结果中, 罗沙司他治疗 8 周后患者 IL-1 β 、IL-6、IL-10、TNF- α 水平均显著下降, 提示罗沙司他可改善维持性血透 HIV/AIDS 患者的炎症状态。

不同程度贫血的 HIV 阳性患者较无贫血者增加死亡风险 1.3 至 4.1 倍, 良好的贫血管理可改善 HIV/AIDS 患者的预后^[11]。维持性血透 HIV/AIDS 患者因自身 HIV 感染、合并炎症、铁代谢异常等因素导致 EPO 抵抗, 使贫血更加难以纠正。患者临床用药难度大, 短效 EPO 的长期使用, 血压升高、血栓形成的风险随之增高; 长期补铁又可能导致铁过载, 在急性感染期使用铁剂还会加重患者的感染程度^[32]。目前 HIF-PHI 对治疗 EPO 抵抗的维持性血透 HIV/AIDS 患者的应用研究较少, 并且此类药物影响的通路较多, 需要在临床研究中进一步论证。

综上所述, 罗沙司他治疗 EPO 抵抗的维持性血透 HIV/AIDS 患者贫血疗效确切, 同时可以改善机体铁代谢功能和炎症状态, 未见严重的药物不良反应, 具有一定的有效性和安全性, 在 EPO 抵抗的维持性血透 HIV/AIDS 患者的治疗上具有广泛的前景。

[参考文献]

- [1] 中华预防医学会肾脏病预防与控制专业委员会. 中国慢性肾脏病早期评价与管理指南 [J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(8): 902-930.
- [2] Chang R K, Juan J, Liang, et al. Burden of chronic kidney disease and its risk-attributable burden in 137 low-and middle-income countries, 1990-2019: Results from the global burden of disease study 2019 [J]. *BMC Nephrology*, 2022, 23(1): 17.
- [3] 欣怡, 胡章学. 人类免疫缺陷病毒感染伴肾病患者的临床病理分析 [J]. *中华实验和临床感染病杂志*, 2020, 14(1): 78-82.
- [4] 李航, 张福杰, 卢洪洲, 等. HIV 感染合并慢性肾脏病患者管理专家共识 [J]. *中国艾滋病性病*, 2017, 23(6): 578-580.
- [5] Abebe M, Belete, Taklo S, et al. Chronic kidney disease and associated factors among HIV infected patients taking

- tenofovir disoproxil fumarate based regimen in Ethiopia: A hospital-based cross-sectional study[J]. *HIV/AIDS (Auckland, N. Z.)*, 2021, 13: 301-306.
- [6] Cao Y, Gong M, Han Y, et al. Prevalence and risk factors for chronic kidney disease among HIV - infected antiretroviral therapy - naïve patients in mainland China: A multicenter cross - sectional study[J]. *Nephrology*, 2013, 18(4): 307-312.
- [7] Chi Y C, Kim M W, Man P L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in Chinese HIV-infected patients[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2007, 22(11): 3186-3190.
- [8] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018年版)[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(12): 867-884.
- [9] 孟磊, 丁文惠, 史力斌, 等. 慢性肾脏病患者发生心血管事件危险因素的研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2009, 37(1): 53-55.
- [10] KDIGO Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2(4): 279-335.
- [11] 霍岩, 丁海波, 耿文清. HIV 感染者贫血的发病机制和临床管理策略[J]. *中国艾滋病性病*, 2022, 28(10): 1215-1218.
- [12] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组. 中国肾性贫血诊疗的临床实践指南[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(20): 1463-1502.
- [13] 李蓉生. 慢性病贫血[J]. *中华检验医学杂志*, 2011, 34(2): 190-192.
- [14] 上海法默生物科技有限公司. 一种罗沙司他中间体的制备方法: CN202110313892.0[P]. 2021-07-06.
- [15] 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.
- [16] 董淑英, 焦军东, 李春媚. 促红细胞生成素抵抗原因及治疗研究进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2011, 12(11): 1033-1034.
- [17] Elliott J, Mishler D, Agarwal R. Hyporesponsiveness to erythropoietin: Causes and management[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2009, 16(2): 94-100.
- [18] 王丽珍. 铁状况与 HIV 感染结局[J]. *国外医学(医学地理分册)*, 2002, 23(3): 133-134.
- [19] 王睿, 胡洪涛, 胡双, 等. 罗沙司他治疗慢性肾脏病分析[J]. *临床肾脏病杂志*, 2019, 19(12): 871-876.
- [20] 郑光毅, 洪大情, 李贵森, 等. 罗沙司他对不同铁代谢状态维持性血液透析患者贫血的影响[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2021, 30(6): 536-540.
- [21] 周慧友. HIF-PHIs 对慢性肾衰竭合并地中海贫血患者贫血疗效及铁代谢的影响[D]. 海口: 海南医学院, 2023.
- [22] 申芳丽, 宋沧桑, 李兴德, 等. 罗沙司他治疗肾性贫血的临床应用研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(18): 1815-1822.
- [23] 李锦龙, 胡玉刚, 周青. 慢性肾脏病患者主要心血管不良事件危险因素的临床研究与进展[J]. *临床肾脏病杂志*, 2022, 22(11): 959-966.
- [24] Lu J, Ma S, Zhang W Y, et al. AIDS 和 HIV 阳性个体外周血炎症因子(TNF- α 和 IL-6)和肠道菌群的变化研究(英文)[J]. *Journal of Zhejiang University-Science B(Biomedicine & Biotechnology)*, 2019, 20(10): 793-802.
- [25] 张姣姣, 郭松佳, 罗琰琨. 维持性血液透析患者促红细胞生成素抵抗机制及治疗的研究进展[J]. *中国医药*, 2021, 16(7): 1108-1112.
- [26] 彭长坤, 刘萍. 罗沙司他治疗肾性贫血的作用机制及临床研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(52): 89-91.
- [27] 张熙熙, 傅雪琴, 孟娇. 罗沙司他治疗维持性血液透析患者微炎症状态下贫血的疗效[J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40(9): 642-645.
- [28] 彭思敏. 罗沙司他治疗促红素低反应性血液透析患者的疗效观察[D]. 长沙: 湖南师范大学, 2021.
- [29] 章琴, 许金华, 孔祥栋, 等. 罗沙司他对维持性血透患者微炎症和贫血的治疗效果[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2023, 33(4): 318-320.
- [30] 邹开燕. 罗沙司他治疗维持性腹膜透析促红细胞生成素低反应性贫血患者的疗效观察[D]. 广州: 广东医科大学, 2022.
- [31] 李璐, 尹忠诚, 冯锦红, 等. 罗沙司他代替重组人红细胞生成素治疗维持性透析患者肾性贫血的效果观察[J]. *中国血液净化*, 2022, 21(8): 564-568.
- [32] 王曾, 张阳, 王琴, 等. 肾性贫血并发症的研究进展[J]. *中国血液净化*, 2022, 21(7): 469-472.