

基于真实世界数据评价罗沙司他治疗维持性透析肾性贫血患者的有效性和安全性

龚卫卫, 朱龙驯, 陈向凡, 陈霞, 丰攀峰, 唐莲

南通市第一人民医院药剂科 (江苏南通 226001)

【摘要】目的 比较罗沙司他与促红细胞生成素 (EPO) 治疗维持性透析肾性贫血患者的临床疗效与安全性。**方法** 采用前瞻性队列研究设计, 选取 2020 年 12 月—2021 年 12 月就诊于南通市第一人民医院肾内科使用罗沙司他或 EPO 治疗的肾性贫血伴或不伴慢性心功能不全的维持性透析患者, 比较肾性贫血患者使用罗沙司他或 EPO 治疗 1 个月、3 个月及 6 个月后血红蛋白 (Hb)、血清铁蛋白 (SF) 水平, 及用药 6 个月患者心血管系统不良反应发生情况。**结果** 共纳入 142 例患者, 其中罗沙司他组 75 例, EPO 组 67 例。两组患者基线期年龄、性别、体重、透析方式与持续时间、既往 EPO 用量、Hb 水平、SF 水平、转铁蛋白饱和度、心功能分级及血压水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 1 个月、3 个月和 6 个月后, 两组患者的 Hb 水平均较基线期升高 ($P < 0.05$); 且治疗 1 个月后, 罗沙司他组 Hb 水平明显高于 EPO 组 ($P < 0.05$), 而治疗 3 个月、6 个月后, 两组的 Hb 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组的 SF 水平、心脑血管系统不良反应发生率等指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 与 EPO 相比, 罗沙司他在初始治疗阶段更具优势, 可快速升高 Hb 水平。罗沙司他与 EPO 的心血管安全性相当。

【关键词】 罗沙司他; 促红细胞生成素; 肾性贫血; 维持性透析; 有效性; 心血管安全性; 真实世界研究

Evaluation of the efficacy and safety of roxadustat in the treatment of patients with maintenance dialysis renal anemia based on real-world data

Wei-Wei GONG, Long-Xun ZHU, Xiang-Fan CHEN, Xia CHEN, Pan-Feng FENG, Lian TANG

Department of Pharmacy, Nantong First People's Hospital, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Lian TANG, Email: tanglian04172022@163.com

【Abstract】Objective To compare the clinical efficacy and safety of roxadustat and erythropoietin (EPO) in the treatment of patients with maintenance dialysis renal anemia. **Methods** A prospective cohort study was conducted to collect patients with maintenance dialysis renal anemia with or without chronic heart failure who were treated with roxadustat or EPO in the nephrology department of Nantong First People's Hospital from December 2020 to December 2021. The levels of hemoglobin (Hb) and serum ferritin (SF) in patients with renal anemia after 1 month, 3 months and 6 months of treatment with roxadustat or EPO, and the

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202308002

基金项目: 南通市卫生健康委员会科研项目 (QA2021006); 江苏省药学会—恒瑞药学服务专项科研资助项目 (H202113); 江苏省药学会—奥赛康医院药学科研基金项目 (A202235); 南通市卫生和计划生育委员会科研课题计划资助项目 (QA2020006)

通信作者: 唐莲, 硕士, 初级药师, Email: tanglian04172022@163.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

adverse reactions of cardiovascular system in patients in 6 months of treatment were compared.

Results A total of 142 patients were included, including 75 patients in the roxadustat group and 67 patients in the EPO group. There was no significant difference between two groups in age, sex, weight, dialysis mode and duration, previous EPO dosage, Hb level, SF level, transferrin saturation (TSAT), cardiac function grading and blood pressure level at baseline ($P>0.05$). After 1 month, 3 months, and 6 months of treatment, the levels of Hb of both groups increased compared to the baseline period ($P<0.05$). Compared with the EPO group, the level of Hb in the roxadustat group was significantly higher after 1 month of treatment ($P<0.05$), and there was no significant difference between two groups after 3 or 6 months of treatment ($P>0.05$). There was no significant difference in SF level and the incidence of adverse reactions of cardio-cerebrovascular system between two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Roxadustat has obvious advantages in the initial treatment stage compared with EPO, which can rapidly increase the Hb level. The cardiovascular safety of roxadustat is equivalent to EPO.

【Keywords】 Roxadustat; Erythropoietin; Renal anemia; Maintenance dialysis; Efficacy; Cardiovascular safety; Real-world study

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 在我国已成为继心脑血管疾病、恶性肿瘤和糖尿病后又一类重要的慢性疾病, 其发病率、患病率和病死率逐年升高, 给患者家庭和社会带来较大的疾病负担和经济负担^[1-2]。肾性贫血是 CKD 最常见的临床表现之一, 能加重 CKD 患者多系统器官的损伤。研究^[3]表明, 肾性贫血是引起 CKD 患者心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 并发症发病率和病死率增加的重要危险因素。2018 年全国血液净化病例信息登记系统数据显示, 血液透析患者肾性贫血治疗现状并不理想, 仅 31.9% 的患者达到指南推荐的目标血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 水平^[4]。《中国肾性贫血诊治临床实践指南》^[4]推荐肾性贫血的治疗方案包括红细胞生成刺激剂 (erythropoiesis-stimulating agents, ESAs)、铁剂和低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 (hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors, HIF-PHI) 治疗。临床研究^[5-8]显示, 部分患者由于炎症反应出现功能性铁缺乏, 对 ESAs 反应不足, 需增加给药剂量, 而高剂量 ESAs 可导致肾功能不全者的死亡、心肌梗死、因充血性心力衰竭入院及脑卒中的发生风险增加。

罗沙司他是全球首个 HIF-PHI 类药物, 通过增加内源性促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO)、调节铁代谢改善肾性贫血^[9]。2018 年我国成为第一个批准该药用于 CKD 患者贫血治疗的国家^[2]。在 CKD 患者的 I 期、II 期和 III 期临床

试验中, 罗沙司他较 EPO 能更有效地纠正肾性贫血^[10]。既往研究^[11]表明, 罗沙司他在心血管安全性方面有一定的优越性, 与 ESAs 相比, 能显著降低心血管系统不良事件的风险。CKD 患者通常合并基础疾病较多, 尤其是透析患者常合并慢性心功能不全, 而在我国进行的 III 期临床试验考虑到安全性等问题, 未纳入心功能 III 级、IV 级患者。本研究采用前瞻性队列研究设计, 在真实世界诊疗环境中对比罗沙司他与 EPO 治疗 CKD 肾性贫血伴或不伴慢性心功能不全的维持性透析患者临床疗效及安全性, 以期为临床应用罗沙司他治疗肾性贫血伴或不伴慢性心功能不全的维持性透析患者提供依据, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 12 月—2021 年 12 月就诊于南通市第一人民医院肾内科使用罗沙司他或 EPO 的肾性贫血伴或不伴慢性心功能不全的维持性透析住院患者为研究对象, 进行追踪随访, 建立研究队列。纳入标准: ①在该院规律进行血液透析或腹膜透析; ②符合《肾性贫血诊断与治疗中国专家共识 (2018 修订版)》^[12]中贫血的诊断标准; ③规律使用罗沙司他或 EPO 抗贫血治疗。排除标准: ①既往存在恶性肿瘤病史或存在活动性肿瘤; ②具有临床意义的感染或存在潜在感染证据者; ③活动性出血; ④肝功能

异常。本研究经南通市第一人民医院伦理委员会审查通过(批文号:2020KT222),所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 分组与治疗方案

患者已分别采用重组人促红素注射液或罗沙司他胶囊治疗,本研究按使用药物的不同将患者分为罗沙司他组或EPO组。EPO组治疗方案为重组人促红素注射液(沈阳三生制药有限责任公司,规格:10 000 IU:1 mL,批号不详)10 000 IU,ivd,1周1次;罗沙司他组治疗方案根据罗沙司他胶囊(瑛博进医药技术开发有限公司,规格:20 mg×3粒和50 mg×3粒,批号不详)药品说明书,体重45~60 kg的患者每次100 mg,po,每周3次;体重≥60 kg的患者每次120 mg,po,每周3次;之后每2~4周再根据Hb水平调整剂量。药物治疗的靶目标为维持 $Hb \geq 110 g \cdot L^{-1}$,但不超过 $130 g \cdot L^{-1}$ [4]。

对于原发病或慢性肾脏病合并症,如高血压、糖尿病、心脑血管合并症、骨矿物质代谢紊乱或酸中毒等,纳入研究前均已按相应指南或专家共识诊断,两组用药均衡可比。

1.3 观察指标

入组患者均随访观察6个月,收集患者的基线(治疗前)数据及治疗1个月、3个月及6个月到医院复诊的数据。患者基线数据包括年龄、性别、体重、透析方式与持续时间、既往EPO用量、Hb水平、血清铁蛋白(serum ferritin, SF)水平、转铁蛋白饱和度(transferin saturation, TSAT)、心功能分级及血压水平等。临床疗效评价记录两组患者治疗1个月、3个月、6个月后的Hb及SF水平。安全性评价记录全因死亡率,以及随访期间心肌梗死、脑卒中、因心力衰竭入院以及血栓栓塞等发生情况。

1.4 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行统计分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,两组比较采用 χ^2 检验、连续校正 χ^2 检验或Fisher确切概率法。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两独立样本比较采用 t 检验;对符合正态分布且满足方差齐性的重复测量疗效指标进行分析时,若满足Mauchly's球形假设检验则采用两因素方差分析,若不符合球形假设检验则行Greenhouse-Geisser法校正;若时间与处理因素之间不存在交互效应则直接采用主

效应检验来评价处理因素的效应,若时间与处理因素之间存在交互效应则应当分析单独效应,即通过单因素重复测量方差分析组内效应,多重比较采用SNK- q 法。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两独立样本比较采用Wilcoxon秩和检验;偏态分布的重复测量资料两组整体变化趋势比较采用混合线性模型进行检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线特征比较

共有142例患者纳入本次队列研究,其中EPO组67例,罗沙司他组75例,6个月的随访过程中无脱落病例。EPO组中20例患者合并慢性心功能不全,罗沙司他组中18例患者合并慢性心功能不全。两组患者的各项基线特征差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 两组患者Hb及SF水平比较

基线期,两组的Hb水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗1个月、3个月和6个月后,两组患者的Hb水平均较基线期升高($P < 0.05$);且治疗1个月后,罗沙司他组Hb水平明显高于EPO组($P < 0.05$);治疗后3个月及6个月,罗沙司他组Hb水平略高于EPO组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

基线期,两组的SF水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗1个月及3个月后,两组的SF水平均较基线期下降,但差异均无统计学意义($P > 0.05$);且同一时点,罗沙司他组SF水平较EPO组略低,但差异也均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗6个月后,两组的SF水平均较前略有回升,但差异无统计学意义($P > 0.05$);且两组的SF水平差异也无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

2.3 两组患者安全性比较

罗沙司他组和EPO组治疗期间至少发生1次心脑血管系统不良反应的患者例数分别为21例和28例,见表4。心力衰竭为发生例数最多的心脑血管系统不良反应,罗沙司他组和EPO组因心力衰竭再入院的例数分别为15例、21例;其次,高血钾也是常见的药品不良反应,罗沙司他组和EPO组出现高血钾的例数分别为8例、4例。此外,罗沙司他组2例患者出现高血压危象,2例患者发

表1 两组患者的基线资料比较 [$\bar{x} \pm s$, n (%), $M(P_{25}, P_{75})$]Table 1. Comparison of baseline data between two groups of patients [$\bar{x} \pm s$, n (%), $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	罗沙司他组 ($n=75$)	EPO组 ($n=67$)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄 (岁)	51.2 ± 9.8	49.7 ± 10.3	0.889	0.376
男性	49 (65.3)	41 (61.2)	0.261	0.609
体重 (kg)	58.3 ± 11.6	57.6 ± 10.8	0.371	0.711
透析方式			2.965	0.085
血透	68 (90.7)	54 (80.6)		
腹透	7 (9.3)	13 (19.4)		
透析持续时间 (月)	40.8 ± 13.9	38.7 ± 11.3	0.981	0.329
EPO用量 (IU/周)	5 284 ± 2 216	5 098 ± 2 593	0.461	0.646
血红蛋白 ($g \cdot L^{-1}$)	84.33 ± 17.45	87.65 ± 15.23	1.201	0.232
SF ($\mu g \cdot L^{-1}$)	181.48 (165.08, 254.38)	189.52 (169.95, 239.12)	-0.760	0.447
TSAT (%)	27.12 ± 5.61	28.01 ± 7.39	0.813	0.418
心功能分级			0.618	0.432
无	57 (76.0)	47 (70.1)		
I级	0	0		
II级	0	1 (1.5)		
III级	10 (13.3)	13 (19.4)		
IV级	8 (10.7)	6 (9.0)		
血压 (mmHg)				
收缩压	148.01 ± 19.32	143.62 ± 17.23	1.422	0.157
舒张压	82.09 ± 14.37	80.98 ± 15.44	0.444	0.658

表2 两组患者治疗前后血红蛋白水平的变化比较 ($g \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)Table 2. Changes in Hb levels before and after treatment between two groups of patients ($g \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

时间	罗沙司他组 ($n=75$)	EPO组 ($n=67$)
基线期	84.33 ± 17.45	87.65 ± 15.23
治疗1个月	109.31 ± 16.11 ^{ab}	103.54 ± 18.34 ^b
治疗3个月	107.89 ± 9.98 ^b	105.84 ± 15.19 ^b
治疗6个月	107.45 ± 9.27 ^b	106.87 ± 11.99 ^b
时间效应	$F=11.574, P=0.007$	
组别效应	$F=5.123, P=0.041$	
交互效应	$F=57.705, P<0.001$	

注: 与同一时间点EPO组比较, ^a $P<0.05$; 与同组治疗前比较, ^b $P<0.05$ 表3 两组患者治疗前后血清铁蛋白水平的变化比较 [$\mu g \cdot L^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]

Table 3. Changes in SF levels before and after treatment between two groups of patients

[$\mu g \cdot L^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]

时间	罗沙司他组 ($n=75$)	EPO组 ($n=67$)	Z/F	P
基线期	181.48 (165.08, 254.38)	189.52 (169.95, 239.12)	-0.760	0.447
治疗1个月	160.41 (133.07, 213.56)	175.96 (155.79, 230.38)	-1.698	0.090
治疗3个月	154.69 (131.37, 196.36)	169.04 (152.38, 202.93)	-1.788	0.074
治疗6个月	178.09 (152.09, 218.47)	186.85 (166.28, 236.94)	-1.036	0.300
两组整体变化趋势的比较			2.934	0.069

表4 心脑血管系统不良反应发生情况[n(%)]

Table 4. Occurrence of adverse reactions of cardio-cerebrovascular system [n(%)]

不良反应	罗沙司他组 (n=75)	EPO组 (n=67)	χ^2	P
高血压危象	2 (2.67)	1 (1.49)	-	-
脑卒中	2 (2.67)	3 (4.48)	0.017 ^a	0.898
心力衰竭再入院	15 (20.00)	21 (31.34)	2.406	0.121
高血钾	8 (10.67)	4 (5.97)	1.009	0.315
总例数 ^b	21 (28.00)	28 (41.79)	2.978	0.084

注：^a连续校正 χ^2 值；^b部分患者同时发生几种不良反应，故总例数小于各种不良反应的例数合计

生脑卒中，1例患者因心力衰竭死亡；EPO组1例患者出现高血压危象，3例患者发生脑卒中，1例患者因脑出血死亡。两组患者均未出现心肌梗死和血栓栓塞不良反应。两组患者的心脑血管系统不良反应发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

CKD患者出现贫血主要是由于肾脏EPO合成不足、体内铁平衡紊乱、失血、红细胞存活率下降和炎症反应等^[13-14]。HIF-PHI能够暂时抑制脯氨酰羟化酶催化，使缺氧诱导因子表达短暂增加，进而影响许多基因的功能，包括增加肾脏和肝脏细胞中EPO生成^[15]。同时，HIF-PHI能降低终末期肾病患者铁调素和铁蛋白水平，并增加总铁结合能力，对维持铁稳态有益^[16]。罗沙司他是最早在我国获批上市用于CKD贫血患者的HIF-PHI类药物，可刺激内源性EPO生成、不受炎症状态和铁代谢的影响，克服了ESAs联合铁剂使用过程中的局限性。本研究共纳入142例分别使用罗沙司他和EPO治疗的维持性透析肾性贫血患者，观察结果显示，罗沙司他能提高维持性透析肾性贫血患者的Hb水平，有效改善透析患者的贫血状况；与EPO相比，罗沙司他在贫血初始治疗阶段可更快速升高患者Hb水平。此外，罗沙司他治疗1个月及3个月后，患者SF水平均较基线期下降，但差异未达到统计学意义，表明罗沙司他能提高铁利用率，促进体内储存铁参与造血，从而减少外源性铁剂的补充。

心血管和肾脏系统之间存在密切的交互作用，CKD患者是发生CVD的高危人群。在CKD 3~5期患者中，CVD已成为首要致死原因^[17]。肾性贫血会加重多系统器官损伤，是CKD患者出现心血管并发症的独立危险因素^[18]。研究^[19]显示，Hb每降低10 g · L⁻¹，左心室扩张风险增加

42%，新发/复发心力衰竭风险增加18%，提示贫血是伴有心功能不全的CKD患者症状反复的独立危险因素。欧洲一项针对4 333例接受透析的CKD患者研究^[20]表明，透析前1年接受抗贫血治疗的患者与未接受抗贫血治疗的患者相比，充血性心力衰竭发生率降低4% (20% vs. 24%)，心绞痛或心肌梗死发生率也降低4% (17% vs. 21%)。心力衰竭、CKD和贫血在临床上常同时存在，产生恶性循环，共同形成一个病理三角形，即心肾贫血综合征^[21]。控制贫血可稳定肾功能，并改善心功能^[22]。本研究中142例肾性贫血患者分别使用罗沙司他和EPO控制贫血，两组患者均未出现心肌梗死，仅1例患者因心力衰竭导致死亡，因此有效管理贫血能积极改善CKD合并心功能不全患者预后。

本研究发现，罗沙司他与EPO的心血管安全性相当，但仍需进一步的研究分析证明。既往对非透析CKD患者的研究^[23]结果显示，罗沙司他组和EPO组的心脑血管系统不良事件发生率分别为22.8%和21.3%，两组发生率无差异性，提示罗沙司他未增加非透析CKD患者心血管不良事件的风险。在真实世界临床诊疗中CKD患者通常基础疾病较多，尤其是透析患者常合并慢性心功能不全，而在我国进行的III期临床试验因考虑到安全性等问题，未纳入心功能III级、IV级患者。常见的心脑血管系统不良反应包括心力衰竭、高血钾、高血压危象等，其中心力衰竭最为常见。本研究也纳入了心功能不全的维持性透析肾性贫血患者，其中罗沙司他组和EPO组因心力衰竭再入院的例数分别为15例、21例，两组发生率无差异性。罗沙司他组1例患者因心力衰竭死亡，EPO组1例患者因脑出血死亡。以上结果表明，罗沙司他未增加心功能不全的肾性贫血患者CVD的发生率和死亡率。在临床用药过程中应关

注 CKD 患者贫血的管理, 注重 CKD 肾性贫血患者药物治疗相关心血管安全性。

综上, 与 EPO 相比, 罗沙司他在初始治疗阶段更具优势, 可快速升高 Hb 水平。罗沙司他与 EPO 的心血管安全性相当。本研究的局限性为单中心设计, 样本量有限, 随访时间还不够长, 后期将扩大样本量多维度长期追踪观察肾性贫血合并心功能不全患者的用药安全性。

参考文献

- Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815–822. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60033-6.
- Moussa O, Feng C, Wang JX, et al. Safety and effectiveness of roxadustat in dialysis-dependent patients with renal anemia: a hospital-based cohort study[J]. *Cureus*, 2022, 14(4): e24427. DOI: 10.7759/cureus.24427.
- Tanaka K, Watanabe T, Takeuchi A, et al. Cardiovascular events and death in Japanese patients with chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(1): 227–234. DOI: 10.1016/j.kint.2016.09.015.
- 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.cn.112137-20210201-00309.
- Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al. Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Investigators. 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.
- Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(6): 791–798. DOI: 10.1038/ki.2008.295.
- Minár M, Košutská Z, Habánová H, et al. Restless legs syndrome in pregnancy is connected with iron deficiency[J]. *Sleep Med*, 2015, 16(5): 589–592. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.11.023.
- McCullough PA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. Cardiovascular toxicity of epoetin-alfa in patients with chronic kidney disease[J]. *Am J Nephrol*, 2013, 37(6): 549–558. DOI: 10.1159/000351175.
- Fishbane S, Pollock CA, El-Shahawy M, et al. Roxadustat versus epoetin alfa for treating anemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: results from the randomized phase 3 ROCKIES study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(4): 850–866. DOI: 10.1681/ASN.2020111638.
- Grzeszczak W, Szczyra D, Śnit M. Whether prolyl hydroxylase blocker-roxadustat-in the treatment of anemia in patients with chronic kidney disease is the future?[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(4): 1612. DOI: 10.3390/ijerph18041612.
- Barratt J, Sulowicz W, Schömig M, et al. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat in dialysis-dependent chronic kidney disease: pooled analysis of four phase 3 studies[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(10): 5345–5360. DOI: 10.1007/s12325-021-01903-7.
- 中华医学会肾脏病学分会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.1001-7097.2018.11.012.
- Becker K, Saad M. A new approach to the management of anemia in CKD patients: a review on roxadustat[J]. *Adv Ther*, 2017, 34(4): 848–853. DOI: 10.1007/s12325-017-0508-9.
- Locatelli F, Fishbane S, Block GA, et al. Targeting hypoxia-inducible factors for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients[J]. *Am J Nephrol*, 2017, 45(3): 187–199. DOI: 10.1159/000455166.
- Provenzano R, Besarab A, Wright S, et al. Roxadustat (FG-4592) versus epoetin alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis: a phase 2, randomized, 6- to 19-week, open-label, active-comparator, dose-ranging, safety and exploratory efficacy study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(6): 912–924. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.12.020.
- Provenzano R, Besarab A, Sun CH, et al. Oral Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) for the treatment of anemia in patients with CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(6): 982–991. DOI: 10.2215/CJN.06890615.
- Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention[J]. *Lancet*, 2013, 382(9889): 339–352. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4.

- 18 Zhang L, Zhao MH, Zuo L, et al. China Kidney Disease Network (CK-NET) 2015 annual data report[J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2019, 9(1): e1-e81. DOI: 10.1016/j.kisu.2018.11.001.
- 19 Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 1996, 28(1): 53-61. DOI: 10.1016/s0272-6386(96)90130-4.
- 20 Valderrábano F, Hörl WH, Macdougall IC, et al. PRE-dialysis survey on anaemia management[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(1): 89-100. DOI: 10.1093/ndt/18.1.89.
- 21 McCullough PA. Anemia of cardiorenal syndrome[J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2021, 11(1): 35-45. DOI: 10.1016/j.kisu.2020.12.001.
- 22 Silverberg D, Wexler D, Blum M, et al. The association between congestive heart failure and chronic renal disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2004, 13(2): 163-170. DOI: 10.1097/00041552-200403000-00004.
- 23 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.

收稿日期: 2023 年 03 月 14 日 修回日期: 2023 年 06 月 14 日
 本文编辑: 杨 燕 洗静怡