

HIF-PHI治疗肾性贫血的作用机制及罗沙司他的研究进展

王加如¹, 李欣绪¹, 张宏涛², 杨照玉¹, 杨雨¹, 翟文娟¹, 周忠启^{3*}

¹山东第一医科大学, 山东 济南

²锦州医科大学, 辽宁 锦州

³临沂市人民医院, 山东 临沂

收稿日期: 2022年5月27日; 录用日期: 2022年6月22日; 发布日期: 2022年6月29日

摘要

作为慢性肾脏病(CKD)不容忽视的常见并发症, 肾性贫血的发生增加了患者的临床痛苦, 降低患者的生活、生存质量。既往对肾性贫血的主要治疗方式在改善贫血的同时, 也使患者发生心血管疾病的风险增加。低氧诱导因子(HIF)信号转导通路的发现, 使我们对肾性贫血机制有了更加全面的认识。随后低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(HIF-PHI)研发成功, 罗沙司他是第一种应用于临床的HIF-PHI类药物。不同于以往的红细胞生成刺激剂(ESA), 罗沙司他引起促红细胞生成素(EPO)的升高在生理范围内, 同时降低机体铁调素, 调节铁代谢。本文就HIF-PHI对合并贫血的CKD患者作用机制及罗沙司他的临床研究进展作一综述。

关键词

慢性肾脏病, 贫血, 低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂, 罗沙司他

The Mechanism of HIF-PHI in the Treatment of Renal Anemia and the Research Progress of Roxadustat

Jiaru Wang¹, Xinxu Li¹, Hongtao Zhang², Zhaoyu Yang¹, Yu Yang¹, Wenjuan Zhai¹, Zhongqi Zhou^{3*}

¹Shandong First Medical University, Jinan Shandong

²Jinzhou Medical University, Jinzhou Liaoning

³Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

*通讯作者。

文章引用: 王加如, 李欣绪, 张宏涛, 杨照玉, 杨雨, 翟文娟, 周忠启. HIF-PHI 治疗肾性贫血的作用机制及罗沙司他的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(6): 5891-5896. DOI: 10.12677/acm.2022.126853

Abstract

As a common complication of chronic kidney disease (CKD), renal anemia increases the clinical pain of patients and reduces the quality of life and life of patients. In the past, the main treatment of renal anemia not only improved anemia, but also increased the risk of cardiovascular disease. The discovery of hypoxia inducible factor (HIF) signal transduction pathway makes us have a more comprehensive understanding of the mechanism of renal anemia. Subsequently, the hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor (hif-phi) was successfully developed. Roxastat is the first hif-phi drug used in clinic. Different from the previous erythropoiesis stimulant (ESA), rosastat causes the increase of erythropoietin (EPO) within the physiological range, reduces the body's ferritin and regulates iron metabolism. This paper reviews the mechanism of hif-phi on CKD patients with anemia and the progress of clinical research on rosastat.

Keywords

Chronic Kidney Disease, Anemia, Hypoxia Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor, Rosastat

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

贫血是外周血红细胞容量减少，低于正常范围下限的一种常见临床症状。较少的红细胞数量和降低的血红蛋白浓度会导致输送到全身组织和器官的氧气减少，这直接转化为它们的功能受损[1]。贫血是CKD不容忽视的常见并发症，CKD的进展也增加了贫血的发生率[2]。贫血控制不佳除了会导致患者出现头晕、乏力、记忆力下降、食欲减退等不良反应，甚至免疫力低下导致感染风险的增加，引起心肌缺血，加重心脏负担。既往，肾性贫血的传统治疗方法包括口服或静注铁剂及红细胞生成刺激剂(ESA)如重组人促红细胞生成素(rhEPO)和输注红细胞等，然而传统治疗方式在获益的同时可能会伴随ESA低反应，静脉注射依从性差等问题，增加患者心血管事件和死亡风险[3] [4]。罗沙司他作为首先应用于临床的一种HIF-PHI，通过抑制HIF分解，促进内源性EPO在生理水平的升高，同时降低铁调素、增加转铁蛋白，改善铁代谢，进而纠正肾性贫血[5] [6]。

2. CKD患者肾性贫血的发生机制

根据既往的研究数据分析，CKD患者贫血的病因是多因素的，包括EPO缺乏、铁利用障碍、慢性炎症、失血、感染、氧化应激和营养缺陷[7] [8]等，其中EPO缺乏和功能性铁不足是最重要和最具标志性的。各种遗传模型的发现证明：在胚胎时期，EPO主要在肝脏产生，调节胎儿的红细胞生成；胎儿娩出后，肾小管周围间质成纤维细胞样细胞(RPC)成为EPO的主要来源[9] [10]。根据遗传命运图谱研究的证据表明，大多数肌成纤维细胞来自RPC，而在CKD患者中，病肾使得RPC转化为肌成纤维细胞的功能障碍，导致EPO生成受限，无法充分作用于骨髓红系祖细胞，影响骨髓造血，进而导致肾性贫血。值得一提的是，受益于rhEPO或其他类型ESA的患者也反过来印证了EPO对肾性贫血患者的重要作用。

除了 EPO 的缺乏以外,以铁的摄入不足或铁的丢失过多导致的实际铁缺乏(低转铁蛋白饱和度、低铁蛋白)及以铁调素升高介导的功能性铁缺乏(低转铁蛋白饱和度、高铁蛋白)也是肾性贫血的重要原因[7]。由于铁调素在 CKD 患者中的肾小球滤过率降低,代谢减少,及肾性贫血患者的微炎症状态等原因,使得循环中的铁调素明显升高,机体铁利用障碍。

3. HIF-PHIs 的氧敏途径及作用

3.1. HIF 信号转导通路

上世纪 90 年代,为了解生活在高海拔地区人体内高 EPO 的机制,人们通过大量努力及不懈的探索成功发现了 HIF,并于 1995 年提纯了 HIF [11]。HIF 是细胞对缺氧适应的主要调节因子,包括 α 和 β 两种亚基,可在低氧条件下激活 EPO 基因转录,其中 β 亚基作为结构性组成通常过量表达, α 亚基作为功能性组成随氧浓度改变而合成或分解,成为限制性因素。在细胞核中,HIF- α 与 HIF- β 异源二聚并激活 EPO 基因转录[12] [13]。除了直接作用于肾脏和肝脏的红细胞生成基因,刺激机体产生内源性 EPO,导致协调的红细胞生成以外,HIF 还可通过降低 CKD 患者的铁调素水平并调节铁代谢,促进总铁结合能力和转铁蛋白水平的增加,并潜在地减少静脉注射铁及输血的需要。对于人体造血,铁是必不可少的原料,参与构成血红蛋白。饮食中的铁在进入人体前,首先在近端小肠被十二指肠细胞色素 B (DCytB)还原为亚铁;亚铁经二价金属转运体 1 (DMT1)被运输到肠道细胞内,通过转铁蛋白释放进入血液,铜蓝蛋白还原血液中的亚铁成三价铁,并通过转铁蛋白运输到体内各个部位[14] [15]。除了上述 B (DCytB)、DMT1 和铜蓝蛋白、转铁蛋白以外,HIF 还可以促进其他影响铁代谢和转运基因的转录,如转铁蛋白受体 1 和血红素加氧酶-1 等,影响铁的代谢。铁代谢的一个关键调节剂是铁调素,铁调素通过促进细胞表面铁泵蛋白(Ferroportin1)的降解,阻碍细胞、组织对铁の利用,导致机体功能性缺铁。值得注意的是,在 CKD 患者中铁调素由于肾脏清除率降低和尿毒症炎症的存在而升高[16] [17]。此外,基于 HIF 转录因子直接调节数百个基因,因此在除红细胞生成之外的广泛的细胞功能和生物过程中发挥重要作用,包括能量代谢、血管生成、线粒体代谢、细胞生长和分化、炎症、细胞运动、基质产生和表观遗传学等[18] [19]。因此,有理由推测,除了影响造血功能以外,通过药物抑制 PHD 来稳定 HIF 将具有一系列非红系作用。

3.2. HIF-PHI 作用机制

HIF 的 α 亚基分为 HIF-1 α 、HIF-2 α 与 HIF-3 α 三种亚型,HIF-1 α 的表达在组织中普遍存在,而 HIF-2 α 的表达主要在脑、肾(间质和肾小球肾细胞)、肝、心、肺、胰腺和肠道中[20] [21]。具体地说,HIF-2 α 是促红细胞生成素在肾脏和肝脏表达所必需的[22]。尚不清楚 HIF-3 α 的组织表达,尽管已有报道其在心、肺和肾脏中缺氧诱导表达增加[23]。HIF-1 α 、HIF-2 α 和 HIF-3 α 分别与 HIF- β 异源二聚形成 HIF-1、HIF-2 和 HIF-3 转录因子,PhD 包括 Phd1、PHD2 和 PHD3 三种亚型。在常氧状态下, α 亚基被脯氨酰羟化酶 (PHD)羟甲基化,之后是多泛素化,随后被肿瘤抑制蛋白识别、降解。相反,在缺氧状态下,脯氨酸羟化减少,HIF- α 的降解效率降低,导致其在细胞内积聚和向细胞核移位,在那里 HIF- α 与 HIF- β 形成异二聚体,并与缺氧反应元件结合,调节包括 EPO 在内的多项基因转录[24]。低氧刺激 HIF,然后与各种靶基因的上游结合位点(称为 HIF 调控元件)相互作用,激活转录。HIF-PHI 通过暂时抑制 PHD 催化作用,稳定 HIF-1 α 和 HIF-2 α ,导致 HIF-1 α 和 HIF-2 α 调节基因表达的剂量依赖性增加,促进内源性 EPO 的产生和随后的造血[25] [26]。此外,受刺激的 HIF 还调节与铁代谢和利用有关的铁相关蛋白的表达。

4. 罗沙司他在肾性贫血中的应用

罗沙司他作为首先应用于临床的一种 HIF-PHI 类药物,由 FibroGen 与阿斯利康(美国和中国)、Astellas

Pharma (欧洲、独立国家联合体、日本和中东)合作研发, 并已经完成了三期临床试验。基于其在国内的三期试验结果, 罗沙司他于 2018 年 12 月 17 日在中国首次获批, 用于治疗 CKD 透析患者的贫血[24]。2019 年 8 月 16 日, 罗沙司他被批准在中国用于治疗 CKD 非透析患者的贫血。下面就罗沙司他的研究进展进行简略概括。

罗沙司他的一项一期试验在接受血液透析治疗的终末期肾病合并贫血的患者中进行, 17 名血液透析患者在研究之前接受 rhEPO 治疗, 血红蛋白水平维持在 10 g/dL 以上。在研究开始前 3 天停用 rhEPO。3 天后, 受试者进入双盲、安慰剂对照试验。受试者按照 3:1 的比例被随机分成两组, 即罗沙司他: 安慰剂。患者在第 1 天血液透析后 1 小时和第 8 天透析前 2 小时分别给予罗沙司他(1 或 2 mg/kg)或安慰剂治疗。罗沙司他组给药后的促红细胞生成素水平在给药后 7~14 小时达到峰值。给药 48 小时后, 促红细胞生成素水平恢复到基线水平。罗沙司他 1 mg/kg 和 2 mg/kg 给药后, 促红细胞生成素的最高浓度分别为 96 mIU/mL 和 268 m IU/mL。没有报告严重的不良事件, 不良事件发生率也没有与治疗或剂量相关的趋势[27]。在肾性贫血患者中进行的二期临床试验显示, 罗沙司他能升高肾性贫血患者的 EPO 水平和血红蛋白浓度, 降低铁调素水平[28]。Provenzano 等开展了一项随机对照的二期临床试验, 评估罗沙司他的有效性和安全性, 证实了罗沙司他对之前接受稳定 rhEPO 治疗的透析患者的红细胞生成和铁代谢的影响。这项二期试验的第一部分是一项为期 6 周的剂量探索研究, 54 名患者接受每周三次的罗沙司他或静脉注射 rhEPO 治疗。患者在透析间期给予固定剂量的罗沙司他, 范围为 1~2 mg/kg, 每周三次。治疗 6 周后, 与 rhEPO 组相比, 罗沙司他组的血红蛋白浓度随罗沙司他使用剂量的增加而增加。研究的第二部分纳入 90 名受试者, 他们要么接受 6 种不同剂量的罗沙司他(1~2 mg/kg 每周 3 次), 要么静脉注射 rhEPO, 共 19 周。结果表明罗沙司他的剂量依赖性增加与血浆铁调素水平的降低、血浆铁蛋白的降低和总铁结合能力的增加有关。与 rhEPO 组相比, 服用 2 mg/kg 罗沙司他的受试者的铁调素下降具有统计学意义。唯一被认为可能与罗沙司他治疗有关的严重不良反应事件为急性胰腺炎。此外, Provenzano 和他的同事报告说, 平均每周罗沙司他维持剂量需求与 C 反应蛋白(CRP)水平没有关联, 这表明炎症可能不会显著影响罗沙司他治疗的疗效[24]。这一观点也得到了中国使用罗沙司他三期研究(治疗 26 周)和伐度司他(另一种 HIF-PHI)的二期研究的支持。此外, 罗沙司他及其他类型 HIF-PHI 也被证明会引起其他影响。这些措施包括降低低密度脂蛋白或血清胆固醇水平, 以及在临床或临床前试验中降低 CKD 患者的血压。Chen 等人的试验是一项随机、开放的三期试验, 调查了罗沙司他和 rhEPO 治疗中国透析患者贫血的有效性和安全性。305 名 18 岁至 75 岁的患者参加了这项研究, 透析至少 16 周, 接受稳定剂量的 rhEPO 至少 6 周, 并且将平均血红蛋白浓度维持在 9~12 g/dL。将研究对象随机分为两组, 2:1 (罗沙司他: rhEPO)。被随机分到口服罗沙司他组的患者, 如果他们的体重在 45 到 60 公斤之间, 则开始剂量为 100 毫克, 如果他们的体重超过 60 公斤, 则接受 120 毫克的起始剂量。每周给药三次, 并根据血红蛋白浓度调整剂量, 使血红蛋白浓度维持在 10.0~12.0 g/dL。此外, 口服补铁是允许的; 然而, 除非需要抢救治疗, 否则静脉补铁是被禁止的。主要结果是观察从 23 周到 27 周, 血红蛋白浓度从基线到平均水平的变化。与 rhEPO 组相比, 罗沙司他导致的血红蛋白浓度较基线有更大的平均变化(分别为 0.70 ± 1.1 g/dL 和 0.5 ± 1.0 g/dL), 并且在统计学上并不逊色(差值 0.2 ± 1.2 g/dL; 95%可信区间, -0.02 至 0.5)。此外, 与 rhEPO 组相比, 罗沙司他能够维持血清铁水平(差值 25 μ g/dL; 95%可信区间, 17 至 33)。在不良事件方面, 罗沙司他组的高钾血症和代谢性酸中毒发生率较高, 而高血压在 rhEPO 组的发生率较高。Chen 等人的第二项试验是一项随机、双盲、对照的三期试验, 调查了在中国罗沙司他与安慰剂对未进行透析的肾性贫血患者的疗效[29]。患者年龄为 18~75 岁, CKD 分期为 3~5 期, 没有接受过透析及 ESA 治疗, 最近的两次血红蛋白浓度在 7.0 g/dL 和 10.0 g/dL 之间。有 154 名患者参加了这项研究, 他们被随机分为 2 组, 2:1 (罗沙司他: 安慰剂)。被随机分到口服罗沙司他组的患者, 如果体重在 40 至 60 公斤之间, 则开始剂量为 70 毫克,

如果体重超过 60 公斤,则为 100 毫克。每周给药三次,并根据血红蛋白浓度调整剂量,使血红蛋白浓度维持在 10.0~12.0 g/dL。被随机分配到安慰剂组的患者以同样的方式接受剂量。此外,静脉补铁被禁止,除非需要进行抢救治疗。主要结果是记录血红蛋白浓度在第 7 周到第 9 周从基线较平均水平的变化。罗沙司他的血红蛋白浓度较基线的平均变化为 1.9 ± 1.2 g/dL,而安慰剂组的血红蛋白浓度较基线的平均变化为 0.4 ± 0.8 g/dL,差异有统计学意义(95%可信区间, 1.9 至 2.6 g/dL; $p < 0.001$)。此外,罗沙司他组的血清铁保持稳定。需要注意的不良事件是,与安慰剂组相比,罗沙司他组更容易发生高钾血症和代谢性酸中毒。既往已公布的其他三期临床试验也发现,罗沙司他在提高血红蛋白浓度、改善铁代谢等方面的显著效果,能促进内源性 EPO 水平的生理性增高,且炎症状态不影响其有效性,同时能降低铁调素及胆固醇水平,具有较好的依从性,能有效且安全地纠正贫血[30] [31] [32] [33]。

5. 总结

作为临床治疗肾性贫血的一种新型药物,罗沙司他通过增加生理水平 EPO 浓度在纠正肾性贫血、改善铁代谢等方面具有很大的优势,已在多个国家和地区应用于临床,取得了不错的治疗效果。未来对更多的异种人群进行更大规模的临床试验,就会更好地了解这种新的潜在治疗 CKD 患者贫血的安全性和有效性。

参考文献

- [1] 沈海燕. 肾性贫血机制和治疗的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2022, 38(1): 81-85.
- [2] Eriksson, D., Goldsmith, D., Teitsson, S., Jackson, J. and van Nooten, F. (2016) Cross-Sectional Survey in CKD Patients across Europe Describing the Association between Quality of Life and Anaemia. *BMC Nephrology*, **17**, Article No. 97. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0312-9>
- [3] 董建华, 范文静, 吴边, 黄力, 李川, 樊蓉, 葛永纯. 罗沙司他治疗血液透析患者红细胞生成素低反应性贫血的疗效观察[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(3): 211-216.
- [4] Koulouridis, I., Alfayez, M., Trikalinos, T.A., Balk, E.M. and Jaber, B.L. (2013) Dose of Erythropoiesis-Stimulating Agents and Adverse Outcomes in CKD: A Metaregression Analysis. *American Journal of Kidney Diseases the Official Journal of the National Kidney Foundation*, **61**, 44-56. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.014>
- [5] 王培培, 吴涛. 口服罗沙司他对慢性肾脏病并肾性贫血的治疗效果观察[J]. 山东医药, 2020, 60(33): 73-75.
- [6] 司倩楠, 建刚, 刘新宇. 维持性血液透析患者微炎症状态与铁缺乏的相关性分析[J]. 山东医药, 2020, 60(2): 69-71.
- [7] Babitt, J.L. and Lin, H.Y. (2012) Mechanisms of Anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, **23**, 1631-1634. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011111078>
- [8] Fishbane, S. and Spinowitz, B. (2018) Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*, **71**, 423-435. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.09.026>
- [9] Maxwell, P.H., Osmond, M.K., Pugh, C.W., Heryet, A., Nicholls, L.G., Tan, C.C., Doe, B.G., Ferguson, D., Johnson, M.H. and Ratcliffe, P.J. (1993) Identification of the Renal Erythropoietin-Producing Cells Using Transgenic Mice. *Kidney International*, **44**, 1149-1162. <https://doi.org/10.1038/ki.1993.362>
- [10] Semenza, G.L., Koury, S.T., Nejfelt, M.K., Gearhart, J.D. and Antonarakis, S.E. (1991) Cell-Type-Specific and Hypoxia-Inducible Expression of the Human Erythropoietin Gene in Transgenic Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **88**, 8725-8729. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.19.8725>
- [11] Kaplan, J.M., Sharma, N. and Dikdan, S. (2018) Hypoxia-Inducible Factor and Its Role in the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 389. <https://doi.org/10.3390/ijms19020389>
- [12] Kaelin Jr., W.G. and Ratcliffe, P.J. (2008) Oxygen Sensing by Metazoans: The Central Role of the HIF Hydroxylase Pathway. *Molecular Cell*, **30**, 393-402. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.04.009>
- [13] Schödel, J., Oikonomopoulos, S., Ragoussis, J., Pugh, C.W., Ratcliffe, P.J. and Mole, D.R. (2011) High-Resolution Genome-Wide Mapping of HIF-Binding Sites by ChIP-Seq. *Blood*, **117**, e207-e217. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-10-314427>

- [14] Luo, X., Hill, M., Johnson, A. and Latunde-Dada, G.O. (2014) Modulation of Dcytb (Cybrd 1) Expression and Function by Iron, Dehydroascorbate and Hif-2 α in Cultured Cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, **1840**, 106-112.
- [15] Mastrogiannaki, M., Matak, P., Keith, B., Simon, M.C. and Peyssonnaud, C. (2009) HIF-2 α , but Not HIF-1 α , Promotes Iron Absorption in Mice. *Journal of Clinical Investigation*, **119**, 1159-1166. <https://doi.org/10.1172/JCI38499>
- [16] Provenzano, R., Besarab, A., Sun, C.H., Diamond, S.A., Durham, J.H., Cangiano, J.L., Aiello, J.R., Novak, J.E., Lee, T. and Leong, R. (2016) Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor Roxadustat (FG-4592) for the Treatment of Anemia in Patients with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **11**, 982-991. <https://doi.org/10.2215/CJN.06890615>
- [17] Pergola, P.E., Spinowitz, B.S., Hartman, C.S., Maroni, B.J. and Haase, V.H. (2016) Vadadustat, a Novel Oral HIF Stabilizer, Provides Effective Anemia Treatment in Nondialysis-Dependent Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **90**, 1115-1122. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.07.019>
- [18] Semenza, G.L. (2014) Oxygen Sensing, Hypoxia-Inducible Factors, and Disease Pathophysiology. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **9**, 47-71. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104720>
- [19] Choudhry, H. and Harris, A.L. (2018) Advances in Hypoxia-Inducible Factor Biology. *Cell Metabolism*, **27**, 281-298. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.10.005>
- [20] Heidbreder, M., Frohlich, F., Jöhren, O., Dendorfer, A., Qadri, F. and Dominiak, P. (2003) Hypoxia Rapidly Activates HIF-3 α mRNA Expression. *The FASEB Journal*, **17**, 1541-1543. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0963fje>
- [21] Fong, G.H. and Takeda, K. (2008) Role and Regulation of Prolyl Hydroxylase Domain Proteins. *Cell Death and Differentiation*, **15**, 635-641. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.10>
- [22] Liu, Q.D., Davidoff, O., Niss, K. and Haase, V.H. (2012) Hypoxia-Inducible Factor Regulates Hcpidin via Erythropoietin-Induced Erythropoiesis. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 4635-4644. <https://doi.org/10.1172/JCI63924>
- [23] Drevytska, T., Gavenauskas, B., Drozdovska, S., et al. (2012) HIF-3 α mRNA Expression Changes in Different Tissues and Their Role in Adaptation to Intermittent Hypoxia and Physical Exercise. *Pathophysiology*, **19**, 205-214. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2012.06.002>
- [24] Provenzano, R., Besarab, A., Wright, S., Dua, S., Zeig, S., Nguyen, P., Poole, L., Saikali, K.G., Saha, G. and Hemmerich, S. (2016) 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. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, **67**, 912-924. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.020>
- [25] Yeh, T.L., Leissing, T.M., Abboud, M.I., Thinnies, C.C., Atasoylu, O., Holt-Martyn, J.P., Zhang, D., Tumber, A., Lippl, K. and Lohans, C.T. (2017) Molecular and Cellular Mechanisms of HIF Prolyl Hydroxylase Inhibitors in Clinical Trials. *Chemical Science*, **8**, 7651-7688. <https://doi.org/10.1039/C7SC02103H>
- [26] Bernhardt, W.M., Wiesener, M.S., Scigalla, P., Chou, J., Schmieder, R.E., Gunzler, V. and Eckardt, K.U. (2010) Inhibition of Prolyl Hydroxylases Increases Erythropoietin Production in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology*, **21**, 2151-2156. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010010116>
- [27] Akizawa, T., Otsuka, T., Reusch, M. and Ueno, M. (2019) Intermittent Oral Dosing of Roxadustat in Peritoneal Dialysis Chronic Kidney Disease Patients with Anemia: A Randomized, Phase 3, Multicenter, Open-Label Study. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, **24**, 115-125. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12888>
- [28] Gupta, N. and Wish, J.B. (2017) Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients with CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, **69**, 815-826. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.12.011>
- [29] Chen, N., Hao, C., Peng, X., Lin, H. and Yu, K. (2019) Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *New England Journal of Medicine*, **381**, 1001-1010. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813599>
- [30] 陈楠. 罗沙司他在慢性肾脏病患者肾性贫血治疗中的应用[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(12): 919-920.
- [31] 陈豫闽, 刘俊英, 贾国强, 郭志玲. 罗沙司他在维持性腹膜透析患者肾性贫血治疗中的应用效果[J]. 广东医学, 2021, 42(2): 216-220. <https://doi.org/10.13820/j.cnki.gdyx.20202986>
- [32] 程红娟, 魏芝薇, 史慧, 李桂珍, 吴晓蓉. 罗沙司他治疗维持性血液透析患者难治性肾性贫血的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(14): 75-77+83.
- [33] 谷茜, 景三辉, 吴歌. 罗沙司他口服治疗肾性贫血效果观察[J]. 山东医药, 2022, 62(12): 60-63.