·综 述·

罗沙司他的研究及临床应用进展

兰 芬，阳凌燕，张夏炎，王 卓*
（海军军医大学第一附属医院药学部，上海 200433）

摘要：罗沙司他（roxadustat）是一种全新的低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂，可有效改善透析和非透析慢性肾脏病贫血（chronic kidney disease anemia）患者的贫血症状，提升血红蛋白水平，其疗效不劣于甚至优于红细胞生成刺激剂。罗沙司他已在中国、日本及欧洲多个国家上市应用，其药物不良反应、药物相互作用等安全性问题值得关注。该文对罗沙司他的研究进展和临床应用作一综述，以期为进一步的研发及临床合理用药提供参考。

关键词：罗沙司他；慢性肾脏病贫血；红细胞生成素；低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂；疗效；安全性
中图分类号：R973 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2023)06-0642-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.06.022

Advances on research and clinical application of roxadustat

LAN Fen, YANG Lingyan, ZHANG Xiayan, WANG Zhuo*
(*Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China*)

Abstract: Roxadustat is a new hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor. It could effectively alleviate anemia symptoms and increase the level of hemoglobin in dialysis and non-dialysis patients with chronic kidney disease anemia, with no inferior or even superior efficacy to erythropoietin stimulating agents. Roxadustat has been marketed in China, Japan and some many European countries, whereas its safety issues such as adverse drug reactions and drug interactions deserve attention. This paper reviewed the research progress and clinical application of roxadustat, so as to provide reference for its further development and rational use.

Key words: roxadustat; chronic kidney disease anemia; erythropoietin; hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor; efficacy; safety

我国慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）平均患病率为8.6%[1]，已成为重要的公共健康问题之一。超过1.2亿例的CKD患者导致高昂的治疗费用以及巨大的社会经济负担。贫血（anemia）是CKD患者的常见并发症，在3～5期CKD患者中的发生率为40%～50%，而在透析依赖性晚期CKD患者中的发生率可高达90%[2]。贫血会加速CKD进展，导致尿毒症（uremia），增加心血管疾病发生及死亡风险，故及时纠正CKD患者的贫血非常重要。近30年来，CKD贫血治疗药物主要是红细胞生成刺激剂和铁剂，辅以叶酸、维生素B_{12}，除已有药物剂型或给药方式的改进外，较长一段时间内无针对新靶点、新作用机制的治疗药物问世，直到罗沙司他（roxadustat）的上市。珐博进（中国）医药技术开发有限公司研发的低氧诱导因子（hypoxia-inducible factor，HIF）脯氨酰羟化酶（prolyl hydroxylase inhibitor，PH）抑制剂罗沙司他于2018年12月在中国首发上市，之后陆续在多个国家获批。多项研究

收稿日期：2022-09-29
作者简介：兰芬，主管药师，硕士，研究方向：临床药学。
通信作者：王卓，主任药师，博士，教授，研究方向：临床药学。
基金项目：上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设计划基金资助项目（2016ZB0303）

为其获批上市的有效性及安全性提供依据[3—10]。罗沙司他是一种全新作用机制的 CKD 贫血口服治疗药物，其可规避传统疗法在有效性、安全性及便利性方面的局限。本文对罗沙司他近年来的研究及临床应用进展作一综述，以期为临床更合理、更规范地应用该药提供参考。

1 作用机制

罗沙司他是一种 4- 羟基异喹啉类衍生物。近 20 年来，HIF-PH 路径在多种疾病的研究中被广泛应用，也为 CKD 贫血提供了新的治疗靶点。在正常氧条件下，PH 促使 HIF 降解；在缺氧条件下，PH 抑制 HIF 降解，使 HIF 在体内的蓄积量增加，继而使包括促红细胞生成素（erythropoietin，*EPO*）基因在内的红细胞相关基因表达上调，并激活铁代谢相关酶，降低铁调素，使机体适应缺氧条件。罗沙司他是一种全新的小分子 HIF-PH 抑制剂，通过模拟 PH 底物酮戊二酸，竞争性抑制 PH 活性，调动机体的氧气响应系统，启动机体对低氧环境的自然反应，影响 HIF 的生成与降解平衡，从而诱导 EPO 制造红细胞，增加血液中红细胞数量，并激活铁代谢相关酶，改善机体对铁的吸收和利用，达到改善 CKD 贫血的效果。

2 临床应用

2.1 低剂量用药

多项大规模随机对照试验陆续在全球各地开展，为进一步证实罗沙司他的有效性和安全性提供有力支持。Yang 等[11] 开展的一项多中心、开放标签、随机、平行对照III期临床研究对标准剂量（1.5 ～ 2.0 mg/kg）及低剂量（1.0 ～ 1.4 mg/kg）罗沙司他的治疗效果进行评估。结果显示，低剂量组血红蛋白（hemoglobin，Hb）达标情况与标准剂量组患者相当；研究期间，24 例（24%）患者报告不良事件，其中 17 例（54%）与药物相关；共有 10 例（20%）患者因不良事件停用罗沙司他。该研究结果提示，对于存在风险因素或耐受性不良的 CKD 贫血患者，可以考虑予以低剂量罗沙司他治疗。

2.2 常规剂量

国内上市的罗沙司他说明书中标注的适应证是 CKD 贫血，包括透析和非透析患者。根据患者体质量确定起始剂量，透析患者每次给药 100 mg（45 ～ 60 kg）或 120 mg（≥ 60 kg），非透析患者每次给药 70 mg（40 ～＜ 60 kg）或 100 mg（≥ 60 kg），口服给药，一周 3 次，建议睡前服用。起始治疗阶段，每 2 周测定一次 Hb 水平，并据此调整给药剂量，以使 Hb 水平达到并维持在 100 ～ 120 g/L。进食或透析对罗沙司他的暴露量无显著影响，故可空腹服用或与食物同服。血液透析或腹膜透析的患者可在透析前后任何时间点服用罗沙司他，用药过量时，血液透析无明显清除作用，故应避免过量。如有漏服药物，勿需补服，继续按原计划服用下次药物。目前，临床认为在 CKD 患者进展为严重贫血而尚未开始透析的阶段应用罗沙司他具有最佳优势，相比于红细胞生成刺激剂（erythropoiesis-stimulating agent，ESA）注射给药，一周 3 次口服罗沙司他具有更好的用药便利性及依从性。

2021 年中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组制定《中国肾性贫血诊治临床实践指南》[12]，重点介绍罗沙司他在 CKD 贫血治疗中的应用。中国研究型医院学会肾脏病学专业委员会组织我国肾脏领域的专家共同制定的《罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识》[13] 于 2022 年发布。至此，罗沙司他在中国 CKD 贫血患者治疗的临床应用有了更权威的指导意见。

2.3 联合用药

对于单用 EPO 治疗未实现 Hb 达标的血液透析 CKD 患者，持续增加 EPO 剂量存在风险。对于 EPO 已经超过指南推荐的最大周剂量（150 IU/kg）或无法负担罗沙司他治疗费用者，王松等[14] 采用低剂量罗沙司他与 EPO 联合治疗的方案。该研究纳入 38 例患者，罗沙司他给药剂量为推荐剂量的 60%，平均周剂量为（211.9±12.5）mg，加入罗沙司他后，EPO 剂量未显著增加，而 Hb 水平在联合治疗第 1 个月就

获显著提高（$P < 0.001$），第 3 个月达到 100 g/L 的目标值，第 6 个月维持在 100 ～ 110 g/L 的范围。然而，新近发布的《中国肾性贫血诊治临床实践指南》[12] 和《罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识》[13] 均未提及低剂量罗沙司他与 EPO 联合用药，且药品说明书的注意事项中明确规定罗沙司他不应与 ESA 同时使用。因此该研究的治疗方案是权衡疗效与经济性的有益探索，还是存在导致耐药性和不良反应的潜在风险，尚待更权威的临床数据进一步证实。

2.4 特殊人群用药

迄今为止，罗沙司他对特殊人群的用药安全性尚无任何公开发布的数据，包括儿童、妊娠期和哺乳期女性。曾有一项开放标签的多中心临床研究（NCT04621331），拟评价罗沙司他用于 3 ～ 5 期 CKD 及终末期肾病（end-stage renal disease）患儿的有效性及安全性，但研发机构出于安全性考虑，已于 2022 年 7 月中止该项研究 [15]。故截至目前，罗沙司他对 18 岁以下患儿的用药安全性及有效性尚不明确。动物试验显示，罗沙司他对大鼠有明显的生殖毒性，可通过胎盘屏障，并能经乳汁排出，因此妊娠期和哺乳期女性禁止服用 [16]。65 岁以上老年人及轻、中度肝功能损伤者用药无需调整起始剂量，但重度肝功能损伤患者的安全性尚不明确。

3 药物间相互作用

3.1 与华法林（warfarin）的相互作用

早在 2016 年，罗沙司他上市前，有学者对罗沙司他与其他药物相互作用开展研究，其首先评估罗沙司他对华法林药代动力学和药效学参数的影响。结果显示，罗沙司他使华法林的凝血酶原时间曲线下面积和国际标准化比值曲线下面积均增加 24.9%，但华法林的达峰浓度（c_{max}）及药 - 时曲线下面积（area under the curve，AUC）$_{0\sim\infty}$ 无显著影响，故认为罗沙司他对华法林药代动力学影响有限，联合用药时无需调整华法林剂量 [17]。然而，该研究所纳入受试者均为白种人，联合用药在中国人群中的相互作用还需要进一步研究明确。

3.2 与司维拉姆（sevelamer）、醋酸钙（calcium acetate）的相互作用

司维拉姆是 CKD 透析患者高磷血症（hyperphosphatemia）治疗药物，一般一日 3 次给药，存在与罗沙司他同时用药的可能。研究显示，与单用罗沙司他相比，200 mg 罗沙司他与 2 400 mg 司维拉姆联用可使罗沙司他 $AUC_{0\sim\infty}$ 降低 67%，c_{max} 降低 66%；与 1 900 mg 醋酸钙联用，罗沙司他 $AUC_{0\sim\infty}$ 降低 46%，c_{max} 降低 52%。若给药间隔 1 h 以上，则两种药物与罗沙司他的相互作用明显减弱 [18]。故建议服用司维拉姆、口服铁剂及矿物补充剂前后至少间隔 1 h 才能服用罗沙司他。

3.3 与他汀类药物的相互作用

对于存在血脂异常的 CKD 患者，罗沙司他可能与他汀类药物联用。他汀类药物的吸收和消除涉及乳腺癌耐药蛋白和有机阴离子转运多肽 1B1，而罗沙司他对上述两种转运蛋白均有抑制作用。一项Ⅰ期临床研究结果显示，与罗沙司他联用时，辛伐他汀（simvastatin）的 c_{max} 及 $AUC_{0\sim\infty}$ 分别增加 1.87 倍和 1.75 倍，阿托伐他汀（atorvastatin）分别增加 1.34 倍和 1.96 倍，瑞舒伐他汀（rosuvastatin）增加 4.47 倍和 2.93 倍；且该研究还显示，即使间隔 2 ～ 10 h 服用辛伐他汀与罗沙司他，仍可导致辛伐他汀 c_{max} 和 $AUC_{0\sim\infty}$ 显著增加 [19]。由此可见，罗沙司他对他汀类药物 c_{max} 和 $AUC_{0\sim\infty}$ 的影响程度与他汀类药物的品种有关，间隔用药并不能减少药物相互作用。罗沙司他与他汀类药物联合用药时，应针对具体用药情况，酌情减少他汀类药物剂量，并密切监测不良反应，防止肌痛、肌病的发生。

3.4 与碳酸镧（lanthanum carbonate）的相互作用

Shibata 等 [20] 对罗沙司他与碳酸镧的相互作用进行观察，结果显示，罗沙司他 $AUC_{0\sim\infty}$ 和 c_{max} 的 90% 置信区间（confidence interval，CI）在 80% ～ 125%，提示碳酸镧对罗沙司他的吸收无显著影响。据此，中国上市的罗沙司他药品说明书中也明确指出，碳酸镧对罗沙司他的 AUC 和 c_{max} 未显示

有临床意义的影响。

迄今为止，公开发表的关于罗沙司他与其他药物相互作用的临床研究均由安斯泰来制药公司的研究人员完成。在中国，罗沙司他已应用 3 年余，积累了丰富的临床数据，大部分 CKD 患者均合并使用多种药物，罗沙司他在真实世界中的药物相互作用值得国内相关研究者做深入研究。罗沙司他在中国开展的临床研究随访时间相对较短，可能还没有足够的时间全面暴露药物安全性问题，尤其是心血管系统方面的风险。这也提示有必要在中国人群中开展更大规模、更长随访时间的安全性相关研究，对罗沙司他在中国人群的安全性有更全面和清晰的了解，从而更好地发挥其在 CKD 贫血治疗中的价值。

4 药物不良反应

自 2019 年至今，已有 19 项关于罗沙司他治疗 CKD 贫血的 meta 分析公开发表。其中多项 meta 分析结果显示，罗沙司他的严重不良事件发生率显著高于对照组 [21—23]；罗沙司他导致深静脉血栓形成的风险增加［相对危险度（risk ratio，RR）= 3.80，95%CI：1.50 ～ 9.64，P = 0.08］，高血压（hypertension）及高钾血症（hyperkalemia）发生风险增加 [23—25]。《罗沙司他治疗肾性疾病中国专家共识》[13] 也建议在罗沙司他起始治疗阶段应评估心血管事件的发生风险，有心血管系统疾病的患者应在评估风险获益比后谨慎使用。

Zheng 等 [26] 纳入 6 项随机对照试验进行 meta 分析，发现罗沙司他组的不良事件发生率与安慰剂组相当（RR = 0.99，95%CI：1.01 ～ 1.54），但显著高于阿法依泊汀（epoetin alfa）组（RR = 1.25%，95%CI：1.01 ～ 1.54）。另一项纳入 9 项随机对照试验、2 743 例患者的 meta 分析结果显示，虽然罗沙司他组对 Hb 及转铁蛋白有更好的改善作用，但其严重不良事件发生率显著高于 ESA 组（比值比= 1.33，95%CI：1.06 ～ 1.68，P < 0.05）[21]。Tang 等 [27] 对 15 项随机对照试验进行 meta 分析，结果发现，罗沙司他组、安慰剂组及 ESA 组 3 组间的不良事件发生率无统计学差异，但对于非透析 CKD 患者，罗沙司他组的严重不良反应发生率有显著差异（RR = 1.15，95%CI：1.02 ～ 1.29，P < 0.02）。上述 meta 分析的样本量较大，所纳入的随机对照试验质量较高，方法科学，可信度高，对罗沙司他的安全性提出警示。文献 [28] 报道罗沙司他的药物不良反应包括高血压、转氨酶升高、深静脉血栓形成、咳嗽、恶心、肺炎（pneumonia）、高钾血症、高磷血症及严重感染等。透析和非透析 CKD 贫血患者在接受罗沙司他治疗过程中均可能发生严重感染，严重者甚至危及生命。建议患者在接受罗沙司他治疗时，应监测患者的症状、体征，若出现感染症状，应立即进行评估及治疗。

目前，国家药品监督管理局要求罗沙司他在上市后继续开展Ⅳ期临床研究，重点观察接受长期治疗患者的心血管事件发生情况，Ⅳ期临床研究已在启动阶段。日本亦有相关研究（NCT04408820）对真实世界中罗沙司他治疗 CKD 贫血的安全性进行评估，该研究目前正在受试者招募阶段，拟于 2025 年 3 月完成 [29]。

5 新适应证研究

5.1 心血管保护作用

已有报道，ESA 可能增加 CKD 患者心血管事件的发生风险，包括心肌梗死（myocardial infarction）、心力衰竭（heart failure，HF）、严重高血压、血栓形成和脑血管意外，因此《2021 年欧洲心脏病学会心力衰竭指南》[30] 并未将 ESA 纳入心力衰竭相关贫血的治疗。前期多项临床研究表明，罗沙司他与心血管事件的发生相关 [31—32]。然而，Wen 等 [33] 开展的一项随机对照试验结果显示，罗沙司他对心肾综合征患者的 HF 有良好疗效，具有心血管保护作用；但该研究存在一定局限性，其为单中心、开放标签研究，且随访时间较短，主要结果仅包括替代终点，因此可能存在较大偏倚。此外，还有研究显示，罗沙司他通过 HIF-PH 路径介导的抗凋亡及抗氧化作用来抑制阿霉素（doxorubicin）诱导的心脏毒性 [34]。罗沙司他对 CKD 贫血患者到底是增加心血管系统不良反应

的风险，还是具有心血管保护作用，仍存争议，尚待更多大规模临床研究明确。

5.2 其他适应证

2021年至今，在中国临床试验注册中心注册的罗沙司他临床研究共15项，涉及罗沙司他对CKD贫血患者的肾功能、心功能、甲状腺功能、血管钙化、肾脏纤维化及红细胞寿命等指标的影响，以及罗沙司他对多发性骨髓瘤（multiple myeloma）肾功能不全患者贫血、糖尿病肾病（diabetic nephropathy）贫血等的有效性及安全性。Ko等[35]在小鼠模型中发现，罗沙司他对肺生长有促进作用。另有多项研究探究罗沙司他对心肾综合征（NCT05053893）、冠状动脉旁路移植术后肾功能损伤（NCT05010460）及急性心肌梗死（NCT04803864）等的作用效果[36—38]，虽然并非全部研究均为大样本、多中心临床研究，但对于探索罗沙司他在多种疾病中的作用具有积极意义。罗沙司他新的研究方向已涉及多种疾病，未来有望进一步拓展更多适应证。

6 总结及展望

罗沙司他已在多个国家上市，除临床研究及上市后监测，研究者还通过meta分析及药物经济学评价对其治疗CKD贫血的有效性及安全性进行深入研究。目前，尚缺乏最受关注的安全性数据，需大样本、长期用药的临床研究提供大数据支持。未来罗沙司他还有望拓展更多适应证，改善自身免疫性疾病、骨髓瘤等疾病导致的贫血症状，甚至可能通过抑制炎症来预防缺血再灌注诱导的肾功能损伤[33]。其他HFI-PH抑制剂类药物如达普司他（daprodustat）、伐度司他（vadadustat）、莫利司他（molidustat）、德度司他（desidustat）及恩那司他（enarodustat）亦有临床研究陆续开展。2021年6月，达普司他片剂已在日本获批上市。HIF-PH抑制剂具有广阔的开发前景，医药学界都拭目以待罗沙司他及其他HIF-PH抑制剂的后续研究走向。

参考文献：

[1] Khan YH, Mallhi TH, Sarriff A, *et al*. Prevalence of chronic kidney disease in Asia: a systematic review of population-based studies[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2018, 28(12): 960-966.

[2] 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]. 中国肾脏病杂志, 2018, 34(11): 860-866.

[3] Chen N, Hao C, Liu B , *et al*. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis[J]. New Engl J Med, 2019, 381(11): 1011-1022.

[4] 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.

[5] Coyne DW, Roger SD, Shin SK, *et al*. Roxadustat for CKD-related anemia in non-dialysis patients[J]. Kidney Int Rep, 2020, 6(3): 624-635.

[6] 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.

[7] Shutov E, Sulowicz 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.

[8] Provenzano R, Shutov E, Eremeeva 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.

[9] Fishbane S, Pollock CA, Ei-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.

[10] Charytan C, Manllo-Karim R, Martin ER, *et al*. A randomized trial of roxadustat in anemia of kidney failure: SIERRAS study[J]. Kidney Int Rep, 2021, 6(7): 1829-1839.

[11] Yang Z, Ma T, Xu X, *et al*. Randomized study on the efficacy of standard versus low roxadustat dose for anemia in patients on peritoneal dialysis[J]. Kidney Int Rep, 2021, 7(3): 455-464.

[12] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组. 中国肾性贫血诊治临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(20): 1463-1502.
[13] 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.
[14] 王松, 毕书红, 白琼, 等. 红细胞生成素联合低剂量罗沙司他治疗血液透析患者肾性贫血的初步分析[J]. 中国血液净化, 2022, 21(3): 158-161.
[15] US National Library of Medicine. Investigating the efficacy, safety and PK of roxadustat(FG-4592) for treatment of anemia in pediatric patients with CKD[EB/OL]. (2022-07-05)[2022-09-12]. https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04621331.
[16] Mahajan R, Kumar S, Parupalli R, *et al*. Structural characterization and in silico toxicity prediction of degradation impurities of roxadustat[J]. J Pharm Biomed Anal, 2023, 234: 115517.
[17] Van de Meent DG, den Adel M, Rijinders S, *et al*. The hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitor roxadustat(FG-4592) and warfarin in healthy volunteers:a pharmacokinetic and pharmacodynamic drug-drug interaction study[J]. Clin Ther, 2016, 38(4): 918-928.
[18] Van de Meent DG, Kerbusch V, Barroso-Fernandez B, *et al*. Effect of the phosphate binders sevelamer carbonate and calcium acetate on the pharmacokinetics of roxadustat after concomitant or time-separated administration in healthy individuals[J]. Clin Ther, 2021, 43(6): 1079-1091.
[19] Van de Meent DG, den Adel M, Kerbusch V, *et al*. Effect of roxadustat on the pharmacokinetics of simvastatin, rosuvastatin, and atorvastatin in healthy subjects: results from 3 phase 1, open-label, 1-sequence, crossover studies[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2022, 11(4): 486-501.
[20] Shibata T, Nomura Y, Takada A, *et al*. Evaluation of the effect of lanthanum carbonate hydrate on the pharmacokinetics of roxadustat in non-elderly healthy adult male subjects[J]. J Clin Pharm Ther, 2018, 43(5): 633-639.
[21] Zheng L, Tian J, Liu D, *et al*. Efficacy and safety of roxadustat for anaemia in dialysis-dependent and non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(3): 919-932.
[22] Hou YP, Wang C, Mao XY, *et al*. Roxadustat regulates iron metabolism in dialysis-dependent and non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients: a meta-analysis[J]. J Formos Med Assoc, 2022, 121(11): 2288-2299.
[23] Abdelazeem B, Shehata J, Abbas KS, *et al*. The efficacy and safety of roxadustat for the treatment of anemia in non-dialysis dependent chronic kidney disease patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. PLoS One, 2022, 17(4): e0266243.
[24] Zhang L, Hou J, Li J, *et al*. Roxadustat for the treatment of anemia in patients with chronic kidney diseases: a meta-analysis[J]. Aging(Albany NY), 2021, 13(13): 17914-17929.
[25] 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.
[26] Zheng Q, Yang H, Fu X, *et al*. The efficacy and safety of roxadustat for anemia in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2021, 36(9): 1603-1615.
[27] Tang M, Zhu C, Yang T, *et al*. Safe and effective treatment for anemic patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis on roxadustat[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 658079.
[28] 郑丽, 刘明, 孙雪林. 罗沙司他致不良反应的文献分析[J]. 中国药房, 2022, 33(20): 2519-2523.
[29] US National Library of Medicine. Investigating the efficacy, safety and PK of roxadustat(FG-4592) for treatment of anemia in pediatric patients with CKD[EB/OL]. (2023-06-13)[2023-07-07]. https://classic.clinicaltrials. gov/ct2/show/study/NCT04408820.
[30] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, *et al*. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42(36): 3599-3726.
[31] Winkelmayer WC, Walther CP. Cardiovascular safety of roxadustat in CKD anemia: a fig leaf named noninferiority[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2021, 16(8): 1155-1157.
[32] Provenzano R, Szczech L, Leong R, *et al*. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat for treatment of anemia in patients with non-dialysis-dependent CKD: pooled results of three randomized clinical trials[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2021, 16(8): 1190-1200.
[33] Wen Y, Xu Y, Tian H, *et al*. Cardiovascular protective effects of oral hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat in the treatment of type 4 cardiorenal-anemia

syndrome:protocol of a randomized controlled trial[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 783387.

[34] Long G, Chen H, Wu M, *et al*. Antianemia drug roxadustat (FG-4592) protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by targeting antiapoptotic and antioxidative pathways[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 1191.

[35] Ko VH, Yu LJ, Dao DT, *et al*. Roxadustat (FG-4592) accelerates pulmonary growth, development, and function in a compensatory lung growth model[J]. Angiogenesis, 2020, 23 (4): 637-649.

[36] US National Library of Medicine. Roxadustat combined with sacubitril valsartan sodium tablets in the treatment of cardiorenal anemia syndrome[EB/OL]. (2023-06-13) [2023-07-07]. https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05053893.

[37] US National Library of Medicine. Study of roxadustat for reducing the incidence of acute kidney injury after coronary artery bypass grafting[EB/OL]. (2022-04-20) [2023-07-07]. https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05010460.

[38] US National Library of Medicine. Study of roxadustat in the treatment of acute myocardial infarction (ROXAMI) [EB/OL]. (2021-09-01) [2022-09-12]. https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04803864.

（编辑：王　佳）

