【临床研究】

罗沙司他对维持性腹膜透析患者贫血指标及心功能的影响

朱爱民，徐晓宏，陈秋香，米　侠，张　策，张　驰
（南京鼓楼医院集团宿迁医院/徐州医科大学附属宿迁医院肾内科，江苏宿迁 223800）

摘要：目的 探讨罗沙司他对维持性腹膜透析（maintenance peritoneal dialysis，MPD）患者贫血指标及心功能的影响。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2022 年 12 月于我院腹膜透析中心规律随访至少 3 个月的接受 MPD 的肾性贫血患者 90 例，分为对照组及观察组，每组 45 例。对照组皮下注射促红细胞生成素，观察组口服罗沙司他胶囊，均连续治疗 16 周。收集并比较两组治疗前后贫血指标［红细胞（red blood cell，RBC）、血红蛋白（hemoglobin，Hb）、血细胞比容（hematocrit，Hct）］、铁代谢指标［转铁蛋白（transferrin，TRF）、总铁结合力（total iron binding capacity，TIBC）、血清铁、血清铁蛋白（serum ferritin，SF）、铁调素（Hepcidin，Hepc）］及心功能指标［脑钠肽（brain natriuretic peptide，BNP）、左心室舒张末期内径（left ventricular end diastolic diameter，LVEDD）、左心室收缩末期内径（left ventricular end systolic diameter，LVESD）］。**结果** 治疗后，两组 RBC、Hb 及 Hct 较治疗前明显改善（$P < 0.05$），且观察组高于对照组（$P < 0.05$）。观察组 TRF、TIBC、血清铁及 SF 水平高于对照组（$P < 0.05$），观察组 Hepc 水平低于对照组（$P < 0.05$）。与对照组相比，观察组 BNP 水平明显下降（$P < 0.05$）；观察组 LVEDD、LVESD 减少，但差异无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论** 罗沙司他可明显改善 MPD 患者贫血状态，且对心功能有一定改善作用。

关键词：罗沙司他；维持性腹膜透析；贫血；心功能
中图分类号：R556；R692.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2024)02-0147-06
DOI：10.13683/j.wph.2024.02.007

Effect of roxadustat on anemia and cardiac function in patients with maintenance peritoneal dialysis

ZHU Aimin, XU Xiaohong, CHEN Qiuxiang, MI Xia, ZHANG Ce, ZHANG Chi
(*Department of Nephrology, Nanjing Drum Tower Hospital Group Suqian Hospital/the Affiliated Suqian Hospital of Xuzhou Medical University, Suqian 223800, Jiangsu Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To explore the effect of roxadustat on anemia and cardiac function in patients with maintenance peritoneal dialysis(MPD). ***Methods*** A total of 90 patients with renal anemia receiving MPD who were regularly followed up for at least 3 months in the Peritoneal Dialysis Center of our hospital from January 2019 to December 2022 were selected and divided into control group and observation group, with 45 cases in each group. The control group was given subcutaneous injection of erythropoietin, and the observation group was given oral roxadustat capsule for 16 weeks. Anemia indexes［red blood cell(RBC), hemoglobin(Hb), hematocrit(Hct)］, iron metabolism indexes［transferrin(TRF), total iron binding capacity (TIBC), serum iron, serum ferritin(SF), hepcidin (Hepc)］, and cardiac function indexes［brain natriuretic peptide(BNP), left ventricular end diastolic diameter(LVEDD), left ventricular end systolic diameter(LVESD)］ were collected and compared. ***Results*** After treatment, RBC, Hb and Hct in both groups were significantly improved compared with before treatment($P<0.05$), and anemia indexes in observation group were higher than those in the control group($P<$

收稿日期：2023-06-28
作者简介：朱爱民，主任医师，研究方向：慢性肾脏病的防治。
基金项目：江苏省宿迁市市卫生健康委员会2021年度市级指导性科技计划项目(Z2021103)

0.05). The levels of TRF, TIBC, serum iron and SF in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$), and the level of Hepc in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). Compared with control group, BNP level in observation group was significantly decreased ($P<0.05$). LVEDD and LVESD decreased in the observation group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). ***Conclusion*** Roxadustat can obviously improve anemia in MPD patients, and has a certain effect on cardiac function.

Key words: roxadustat; maintenance peritoneal dialysis; anemia; cardiac function

肾病患者疾病发展至终末期时，多数选择腹膜透析（peritoneal dialysis，PD）进行肾脏透析。近年来，PD 技术应用范围逐渐扩大，接受 PD 的患者生存率不断提升，但仍有可能因各种心血管异常而再入院甚至死亡[1—2]。

肾性贫血（renal anemia，RA）是终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）主要并发症之一。患者若血红蛋白（hemoglobin，Hb）长期处于异常水平，可能出现脏器功能异常，甚至发生心脑血管疾病，对预后产生不利影响。促红细胞生成素（erythropoietin，EPO）、铁剂等均可用于 RA 的治疗，但较高的不良反应发生率使得患者依从性较低。

罗沙司他是首个用于 RA 治疗的低氧诱导因子（hypoxia-inducible factor，HIF）脯氨酰羟化酶（prolyl hydroxylase，PHD）抑制剂（hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor，HIF-PHI），其在改善 RA 症状的同时不影响血压[3—4]，有效性及安全性较佳。现分析罗沙司他对 PD 患者 RA 及心功能的作用，旨在为临床提供参考，报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入本院 2019 年 1 月至 2022 年 12 月 PD 中心规律随诊、伴 Hb ＜ 90 g/L 的患者[5]。本研究征得患者知情同意，医院伦理委员会审批通过（2018-11982）。根据 $n=2(\mu_\alpha+\mu_\beta)^2/(\delta/\sigma)^2+\mu_\alpha^2/4$ 计算样本量，本研究中取红细胞（red blood cell，RBC）、根据预研究和临床实践确定各值，$\alpha=0.05$，取双侧检验，μ_α 查表得 1.960，$\beta=0.10$，μ_β 查表得 1.282，样本均数差 δ 约 1.1 ～ 3.6（取最小 1.2），样本标准差 σ 约 0.5 ～ 1.5（取最大 1.5），计算得将各值代入上式，计算 $n\approx33$，最终每组纳入 45 例。

纳入标准：① PD 治疗时间≥ 3 个月且伴 RA。②无意识障碍，沟通无障碍。③临床资料完善。④年龄＞ 18 岁。⑤对研究用药无禁忌。排除标准：①合并恶性肿瘤。②意识障碍，无法有效沟通。③不配合治疗。④对本研究用药不耐受。⑤有精神疾病。⑥其他贫血原因疾病，如再生障碍性贫血。

1.2 分组与治疗方法

采用简单排序随机法将纳入者分为对照组及观察组，具体操作：以统计软件 SPSS 随机生成 1 个数字表，再制 90 个卡片，包括随机数字、序号、组别，后放入不透明纸袋并注明编号，每位受试者按其入组顺序打开编号相同的对应纸袋，再按纸袋中相应卡片数字开始分组治疗。

所有纳入者腹腔内均留置 Tenckhoff 透析管（美国 Baxter 公司）进行维持性 PD（maintenance peritoneal dialysis，MPD），选择同样的携带式连续 PD 治疗方案，即 1.5% 低钙葡萄糖腹膜透析液（2 000 ml/ 袋，20181105，天津天安药业），每日透析 6 ～ 8 L，日间交换 2 ～ 3 次，留腹时间 4 h；夜间交换 1 次，留腹时间 9 h，夜间留腹。

在充分透析基础上，对照组每周 3 次皮下注射 EPO（2 000 U/ 支，20170506，沈阳三生），每次 4 000 U，观察组每周 3 次口服罗沙司他胶囊（20 mg/ 粒，20181220，珐博进），每次 120 mg（体质量＞ 60 kg）或 100 mg（体质量＜ 60 kg）。疗程均为 16 周。

1.3 观察指标

主要指标：治疗前及治疗 16 周后采用全自动生化分析仪（德国西门子，ADVIA2400）检测 RBC。

次要指标：①治疗前及治疗 16 周后采用全自

动生化分析仪（德国西门子，ADVIA2400）检测贫血指标［血红蛋白（hemoglobin，Hb）、血细胞比容（hematocrit，Hct）］。根据《肾性贫血诊断与治疗中国专家共识（2018 修订版）》[5] 制定的 RA 患者 Hb 靶目标值为 110 ～ 120 g/L，不超过 130 g/L。②全自动蛋白分析仪（德国西门子，BNProSpec）检测铁代谢指标［转铁蛋白（transferrin，TRF）、总铁结合力（total iron binding capacity，TIBC）、血清铁、血清铁蛋白（serum ferritin，SF）、铁调素（Hepcidin，Hepc）］。③心功能指标［脑钠肽（brain natriuretic peptide，BNP）、左心室舒张末期内径（left ventricular end diastolic diameter，LVEDD）、左心室收缩末期内径（left ventricular end systolic diameter，LVESD）］。由相同的、具有丰富经验的心脏超声科医生，应用频率 2.0 ～ 2.5 MHz 的心脏超声诊断仪（美国惠普，HP-SONOS5500）进行心脏彩超检查，检测左室舒张末期内径 LVEDD、LVESD、LVEF，LVEF ＝（左心室舒张末期容积－左心室收缩末期容积）/ 左心室舒张末期容积 ×100%。采清晨空腹静脉血，离心后取 250 μl 血清加入干式快速心力衰竭（heart failure，HF）/ 心肌梗死诊断仪（Bosite 公司），应用免疫荧光定量法（钟瑞生物，ZR-200），测定 BNP 水平。

1.4 统计学方法

采用 SPSS22.0 软件进行统计分析，计量资料符合正态分布的以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，组间差异比较采用 t 检验；不符合正态分布的数据用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，行秩和检验；计数资料以 n(%) 表示，组间差异比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

对照组，男 21 例，女 24 例，年龄 22 ～ 70 岁，透析龄 3 ～ 200 个月，糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）22 例，高血压肾病（hypertensive nephropathy，HN）20 例，狼疮性肾炎（lupus nephritis，LN）2 例，抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎（anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis，ANCA-AAV）1 例；观察组，男 24 例，女 21 例，年龄 21 ～ 69 岁，透析龄 3 ～ 202 个月，DN 23 例，HN 19 例，LN 2 例，ANCA-AAV 1 例。两组性别、年龄、透析龄、原发病情况比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 贫血指标比较

治疗前，两组 Hb、Hct、RBC 比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，两组 Hb、Hct、RBC 水平较前明显升高，且观察组高于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2。

2.3 铁代谢指标比较

治疗前，两组 Fe、TRF、TIBC、Hepc、SF 比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，观察组 Hepc 水平较前降低（$P < 0.05$），且低于对照组（$P < 0.05$）；与对照组相比，观察组 Fe、TRF、TIBC、SF 水平升高（$P < 0.05$），见表 3。

2.4 心功能指标比较

治疗前，两组 LVEF、LVEDD、LVESD、BNP 比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，观

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	性别（男/女）/n(%)	体质量/kg	年龄/岁	透析龄/个月	原发病/n(%)			
					DN	HN	LN	ANCA-AAV
对照组（n=45）	21（46.67）/24（53.33）	59.13±5.83	48.26±10.69	53.28±26.91	22（48.89）	20（44.44）	2（4.44）	1（2.22）
观察组（n=45）	24（53.33）/21（46.67）	58.22±5.14	49.38±11.25	55.86±27.94	23（51.11）	19（42.22）	2（4.44）	1（2.22）
χ^2/t值	0.400	0.785	0.089	0.273	0.048			
P值	0.527	0.434	0.929	0.785	0.997			

察组 BNP 水平降低，LVEDD、LVESD 减少，较前差异有统计学意义（$P < 0.05$），且低于对照组，但差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 4。

3 讨论

慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）尿毒症期患者常并发 RA，在 MPD 者中尤为明显。研究显示，MPD 患者 Hb 每降低 10 g/L，其死亡风险可升高 6%[6]。因此，早期关注并有效纠正透析患者贫血状态，改善主要脏器的氧供，有利于改善心脏功能及免疫功能，降低患者住院率及病死率，最大程度地提高生活质量。MPD 患者可通过提高透析充分性降低机体 EPO 抵抗，从而改善贫血状况，但目前缺乏相关报道。

本研究中，观察组应用罗沙司他胶囊后，贫血指标 RBC、Hb、Hct 水平明显高于治疗前，且明显高于对照组，表明罗沙司他较传统治疗方案对 RA 临床效果更佳。观察组铁代谢指标 TRF、TIBC、Fe、SF 较对照组明显升高，Hepc 水平明显降低，提示罗沙司他可能通过改善铁代谢纠正 RA。研究显示，CKD 合并 RA 患者体内 Hepc 长期处于高表达状态，

表 2 两组贫血指标比较

Table 2 Comparison of anemia indicators between the two groups

组别	RBC/×10^{12}·L^{-1}		Hb/g·L^{-1}		Hct/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=45）	2.54±0.67	3.15±0.58*	80.34±8.35	114.63±10.24*	20.37±2.74	29.35±4.33*
对照组（n=45）	2.51±0.59	2.63±0.55	81.55±8.12	102.13±7.67	20.29±4.32	23.57±3.43
t值	0.225	4.364	0.697	6.554	0.105	7.019
P值	0.822	0.000	0.488	0.000	0.917	0.000

注：较对照组，*$P < 0.05$。

Note: *vs* the control group, *$P < 0.05$.

表 3 两组铁代谢指标比较

Table 3 Comparison of iron metabolism indexes between the two groups

组别	Fe/μmol·L^{-1}		TRF/g·L^{-1}		TIBC/%		Hepc/ng·ml^{-1}		SF/μg·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	10.03±	14.24±	1.65±	2.71±	42.24±	54.36±	92.37	74.91	83.11±	226.28±
（n=45）	5.65	6.17*	0.46	0.58*	5.53	6.78*	（71.24, 141.73）	（34.69, 110.27）	21.35	70.62*
对照组	10.35±	11.54±	1.72±	1.91±	42.85±	44.76±	95.33	89.64	84.37±	86.84±
（n=45）	4.72	4.35	0.41	0.36	5.29	5.37	（73.46, 139.87）	（68.25, 135.42）	22.91	22.48
Z/t值	0.292	2.399	0.762	7.861	0.535	7.446	0.284	4.112	0.270	12.621
P值	0.771	0.019	0.448	0.000	0.594	0.000	0.792	0.000	0.788	0.000

注：较对照组，*$P < 0.05$。

Note: *vs* the control group, *$P < 0.05$.

表 4 两组心功能指标比较

Table 4 Comparison of cardiac function indexes between the two groups

组别	LVESD/mm		LVEDD/mm		LVEF/mm		BNP/pg·ml^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=45）	39.24±1.04	34.87±1.12	49.33±2.66	45.55±2.53	51.43±5.28	58.65±5.13	64.15（8.13, 168.92）	34.53（7.35, 112.40）
对照组（n=45）	38.64±1.03	37.67±1.31	49.57±2.34	47.71±2.51	51.25±5.34	56.37±5.29	70.77（9.68, 173.82）	54.22（8.94, 148.82）
Z/t值	0.705	10.898	0.454	4.066	0.161	2.076	0.345	4.932
P值	0.482	0.000	0.651	0.000	0.873	0.041	0.835	0.000

十二指肠对铁的吸收减少，细胞铁释放减少，红细胞生成所需原料铁减少，体内铁处于绝对或相对缺乏，最终导致 RA 发生[7—8]。笔者推测罗沙司他更有利于纠正 CKD 患者 RA，可能是其可减少体内 HIF 降解，增加 EPO 受体活性，上调内源性 EPO 表达水平，有效降低 Hepc 水平，促进铁在肠道的吸收、转运和利用，而对照组仅增加患者体内 EPO 水平，但对铁代谢的指标均无明显改善作用。

MPD 患者心血管不良事件（cardiovascular adverse events，CAEs）发生率约为普通人群的 10 倍，心脑血管疾病是 ESRD 患者最常见的死亡原因，尿毒症患者的心肌损害可表现为心肌肥厚、心脏收缩功能障碍及心脏舒张功能障碍等。研究显示，MPD 患者体内包括心脏前负荷增加、肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统激活、交感神经兴奋等血流动力学改变，导致左心室肥厚，且 RA 与左心室肥厚明显相关[9—12]。CKD 患者常发生左心室舒张功能不全，其与心力衰竭及较高死亡率相关[13—14]，LVEDD、LVESD、LVEF 是评价左心室收缩功能的常用指标[15]。本研究显示，观察组 LVEF 明显高于对照组，心脏结构评价指标 LVEDD、LVESD 均明显小于对照组，提示观察组左心室功能明显优于对照组，与既往研究结果一致[12,14]。

研究显示，氨基末端 BNP 前体（*N*-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide，NT-proBNP）在预测充血性心力衰竭、心血管死亡率和终末事件的发生中优势较大，可作为诊断心力衰竭的临床指标，同时也可扩展到 MPD[16—18]。目前，肾功能与体内 BNP 水平的关系尚有争论。Yang 等[19] 认为，血清 BNP 与肾功能关系密切，提出 BNP 是通过内肽酶分解后由肾脏排出体外，而 CKD 患者由肾脏排泄 BNP 水平下降，故血清中 BNP 水平升高。Barratt 等[20] 提出，血清 BNP 水平受肾功能影响较小，相关机制在于血清 BNP 水平与钠尿肽清除受体结合后被溶酶体吞噬、降解、清除。Provenzano 等[21] 提出，重度肾功能衰竭不是影响血清 BNP 水平的主要因素，32% ～ 50% 未合并心脏疾病的尿毒症患者血清 BNP 水平在正常范围。动物模型分析表明，HIF-PHI 在缺血性心脏病和压力超载性心力衰竭的病理生理机制中发挥关键保护作用[22]。Barratt 等[23] 总结透析 RA 患者使用罗沙司他的心血管和总体安全性，亚组分析发现，罗沙司他组因充血性心力衰竭或不稳定心绞痛住院率更低。

Provenzano 等[24] 提出，HIF 及其蛋白家族通过调节氧依赖信号级联反应，感知心脑血管缺氧、缺血，并对其发挥保护作用；此外，HIF 通过细胞特异性反应作用于心脑血管的内皮细胞、血管平滑肌细胞和巨噬细胞，对动脉粥样硬化性心脏病具有重要保护作用[25—26]。Zhao 等[27] 亦发现，常规治疗剂量的罗沙司他不影响血小板产生、活化和血栓形成，因此与红细胞生成刺激剂增加血栓事件风险相比，具有显著心脑血管保护优势。上述结论与本研究结果相似。

4 结论

罗沙司他可明显改善 MPD 患者贫血状态，有利于改善心功能，减少 CAEs 发生，延长患者生存时间，提高生活质量。然而，鉴于本研究为单中心、小样本研究，期待未来进一步增加样本量及观察指标，使结果更客观、全面。

参考文献：

[1] 董晓, 吴海珊, 余学清, 等. 腹膜透析早期技术失败及其危险因素的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(2): 144-150.

[2] 刘晨媛, 吴娟洁, 董金玲, 等. 腹膜透析患者感染的影响因素及其风险预测列线图模型[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(20): 3185-3189.

[3] Akizawa T, Otsuka T, Reusch M, *et al*. Intermittent oral dosing of roxadustat in peritoneal dialysis chronic kidney disease patients with anemia: a randomized, phase 3, multicenter, open-label study[J]. Ther Apher Dial, 2020, 24(2): 115-125.

[4] Qie S, Jiao N, Duan K, *et al*. The efficacy and safety of roxadustat treatment for anemia in patients with kidney disease: a meta-analysis and systematic review[J]. Int Urol

Nephrol, 2021, 53(5): 985-997.

[5] 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.

[6] 成水芹, 周婷婷, 张志宏, 等. 罗沙司他和重组人促红细胞生成素对腹膜透析患者血压及心脑血管并发症的影响[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2022, 31(1): 9-14.

[7] 丘美兰, 陈勇平. 罗沙司他治疗腹膜透析患者贫血的疗效及经济学评价[J]. 中国血液净化, 2022, 21(12): 873-877.

[8] Qiao B, Sugianto P, Fung E, *et al*. Hepcidin-induced endocytosis of ferroportin is dependent on ferroportin ubiquitination[J]. Cell Metab, 2012, 15(6): 918-924.

[9] Io H, Nakata J, Inoshita H, *et al*. Relationship among left ventricular hypertrophy, cardiovascular events, and preferred blood pressure measurement timing in hemodialysis patients[J]. J Clin Med, 2020, 9(11): 3512.

[10] 卫志锋, 韩小丽, 智云霞, 等. 血清外泌体中miR-301a与糖尿病肾病腹膜透析后心脑血管事件的相关性[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2023, 44(3): 421-426.

[11] Io H, Suzuki Y. Strategy for prevention of left ventricular remodeling in predialysis and dialysis patients[J]. Contrib Nephrol, 2018, 196: 13-21.

[12] He J, Shlipak M, Anderson A, *et al*. Risk factors for heart failure in patients with chronic kidney disease: the CRIC(chronic renal insufficiency cohort) study[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(5): e005336.

[13] Delgado-Valero B, Cachofeiro V, Martínez-Martínez E. Fibrosis, the bad actor in cardiorenal syndromes: mechanisms involved[J]. Cells, 2021, 10(7): 1824.

[14] Tsai WC, Lee WH, Wu PY, *et al*. Ratio of transmitral e wave velocity to left atrial strain as a useful predictor of total and cardiovascular mortality in hemodialysis patients[J]. J Clin Med, 2019, 9(1): 85.

[15] Nagueh SF. Left ventricular diastolic function: understanding pathophysiology, diagnosis, and prognosis with echocardiography[J]. J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging, 2020, 13(1 Pt 2): 228-244.

[16] Stopic B, Medic-Brkic B, Savic-Vujovic K, *et al*. Biomarkers and predictors of adverse cardiovascular events in different stages of chronic kidney disease[J]. Dose Response, 2022, 20(3): 15593258221127568.

[17] Wojtaszek E, Grzejszczak A, Niemczyk S, *et al*. Peritoneal ultrafiltration in the long-term treatment of chronic heart failure refractory to pharmacological therapy[J]. Front Physiol, 2019, 10: 310.

[18] Schrutka L, Seirer B, Rettl R, *et al*. Heart failure with preserved ejection fraction: calculating the risk of future heart failure events and death[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 921132.

[19] Yang Y, Zmuda JM, Wojczynski MK, *et al*. Genetic association analysis of the cardiovascular biomarker: *N*-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide(NT-proBNP)[J]. PLoS One, 2021, 16(3): e0248726.

[20] Barratt J, Andric B, Tataradze A, *et al*. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled study(DOLOMITES)[J]. Nephrol Dial Transplant, 2021, 36(9): 1616-1628.

[21] 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.

[22] Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 and cardiovascular disease[J]. Annu Rev Physiol, 2014, 76: 39-56.

[23] 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.

[24] Provenzano R, Fishbane S, Szczech L, *et al*. Pooled analysis of roxadustat for anemia in patients with kidney failure incident to dialysis[J]. Kidney Int Rep, 2021, 6(3): 613-623.

[25] Sousa Fialho MDL, Abd Jamil AH, Stannard GA, *et al*. Hypoxia-inducible factor 1 signalling, metabolism and its therapeutic potential in cardiovascular disease[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(4): 831-843.

[26] Jain T, Nikolopoulou EA, Xu Q, *et al*. Hypoxia inducible factor as a therapeutic target for atherosclerosis[J]. Pharmacol Ther, 2018, 183: 22-33.

[27] Zhao J, Xu Y, Xie J, *et al*. Roxadustat does not affect platelet production, activation, and thrombosis formation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021, 41(10): 2523-2537.

(编辑：虞 瑛)