

本文引用: 鲍 炜, 吕云波, 王辉波, 等. 罗沙司他治疗心血管疾病的最新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(5): 456-460. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.05.013.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2024)32-05-0456-05

## 罗沙司他治疗心血管疾病的最新进展

鲍 炜, 吕云波, 王辉波, 胡 婷

三峡大学人民医院心血管内科, 湖北省宜昌市 443000

[摘 要] 心血管疾病目前仍然是导致死亡率较高的疾病之一, 当前防治心血管疾病的药物可以明显改善症状, 但在降低死亡率方面仍有不足, 所以需要既能改善症状, 又能减少死亡率的新型药物。罗沙司他作为一种脯氨酸羟化酶抑制剂, 通过调控缺氧诱导因子(HIF)的表达, 可以有效改善患者缺氧症状, 从而延长生存时间。HIF 几乎参与机体所有发育、病理或生理的过程, 包括促红细胞生成素的生成、铁吸收代谢、细胞分化、能量代谢、炎症和免疫调节等过程。目前该药在治疗肾性贫血方面有很好的前景, 但在心血管疾病方面应用还较少。该文系统、全面地探讨了罗沙司他在心血管疾病中的作用, 以期对心血管疾病的治疗提供一定帮助。

[关键词] 罗沙司他; 心血管疾病; 缺氧诱导因子; 脯氨酸羟化酶

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Recent advances in the treatment of cardiovascular diseases with roxadustat

BAO Wei, LÜ Yunbo, WANG Huibo, HU Ting

Cardiovascular Department of People's Hospital of China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443000, China

[ABSTRACT] Cardiovascular diseases are still one of the diseases that lead to high mortality. Currently, drugs for preventing and treating cardiovascular diseases can significantly improve symptoms, but there are still shortcomings in reducing mortality rates. Therefore, new drugs that can improve symptoms and reduce mortality are needed. As a kind of hydroxylase inhibitor, roxadustat can effectively improve the symptoms of hypoxia by regulating the expression of hypoxia inducible factor (HIF). HIF is involved in almost all developmental, pathological or physiological processes in the body, including erythropoietin production, iron uptake, and metabolism, cellular differentiation, energy metabolism, inflammation and immune regulation. At present, the drug has a good prospect in the treatment of renal anemia, but it is rarely used in cardiovascular diseases. In this paper, the effects of roxadustat on cardiovascular diseases were systematically and comprehensively discussed, and some help was provided for the treatment of cardiovascular diseases.

[KEY WORDS] roxadustat; cardiovascular diseases; hypoxia inducible factor; prolyl hydroxylase

随着社会经济的迅速发展, 国民生活水平的提升, 心血管疾病患病率也在增加, 因此国民健康风险也在增加, 对社会造成巨大的科学和经济压力, 已成为重大的公共卫生问题。目前, 中国心血管病死亡占城乡居民总死亡原因的首位, 农村为 46.74%, 城市为 44.26%<sup>[1]</sup>。虽然治疗心血管疾病的药物种类繁多, 但心血管疾病的死亡率仍居高不下。

低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)是

由表达氧浓度依赖性的 HIF- $\alpha$  和表达合成的 HIF- $\beta$  两个亚基组成的异二聚体<sup>[2]</sup>。当机体缺氧时, 低氧环境可以抑制脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)的表达, 上调 HIF- $\alpha$ , 从而引起促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)基因激活、影响铁吸收代谢<sup>[3]</sup>。此外, HIF- $\alpha$  也在免疫功能、氧化应激、活性氧产生、代谢重编程、血管生成和抗凋亡等方面发挥着重要作用<sup>[4-5]</sup>。而罗沙司他作为 PHD 抑制剂可以抑制 PHD 调节 HIF 合成和降解速率之间的平衡,

[收稿日期] 2023-05-27

[修回日期] 2023-08-13

[基金项目] 湖北省自然科学基金项目(2021CFB202)

[作者简介] 鲍炜, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为心血管疾病, E-mail: 641134615@qq.com。通信作者吕云波, 博士, 主任医师, 研究方向为心血管疾病, E-mail: lyb8300417@sina.com。

从而改善贫血。因此,罗沙司他最初被用于替代促红细胞生成剂(erythropoietin-stimulating agent,ESA)治疗慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)导致的肾性贫血。随着研究者们对心血管疾病发生发展机制的不断认识,证实 HIF- $\alpha$  在心血管疾病的发生发展中有重要作用<sup>[6]</sup>。该文就罗沙司他在心血管病方面的治疗效果进行综述。

## 1 罗沙司他与心肌梗死

心肌梗死(myocardial infarction,MI)作为全球主要死亡原因之一,是由冠状动脉闭塞引起的低灌注所导致的心肌死亡。而早期再灌注治疗,是减少 MI 后梗死面积和保持心脏功能的最有效的治疗方法。研究发现,将小鼠心肌缺血再灌注处理,注射罗沙司他(25 mg/kg)3 h 后,可以显著减少 MI 面积,增加心肌中 HIF-1 $\alpha$  的表达,还可以抑制再灌注 6 h 后受损心肌中的血浆肌酸激酶活性,表明罗沙司他可以通过增强 HIF-1 $\alpha$  的表达刺激无氧呼吸,抑制有氧呼吸,通过无氧环境下产生腺苷三磷酸(adenosine triphosphate,ATP),增加心肌细胞缺血再灌注后的耐受性,维持心肌细胞的活性<sup>[7]</sup>。最近,另一项研究也支持罗沙司他预处理可对抗心肌缺血再灌注损伤<sup>[8]</sup>。MI 后,机体处于低氧环境,心脏可以减少脂肪酸氧化,增加葡萄糖和酮体的利用,从而增加  $\beta$ -羟丁酸( $\beta$ -hydroxybutyrate, $\beta$ -OHB)水平<sup>[9]</sup>。而  $\beta$ -OHB 和葡萄糖与 MI 风险增加呈正相关<sup>[10]</sup>。Ma 等<sup>[11]</sup>发现,在低氧条件下, $\beta$ -OHB 处理的心肌细胞中 HIF-1 $\alpha$  的表达也显著下调,给予心肌细胞罗沙司他后,可以增加心肌细胞中 HIF-1 $\alpha$  水平,也增加心肌细胞中作为评估 HIF-1 $\alpha$  活性的下游指标葡萄糖转运蛋白 1 的表达,进一步说明罗沙司他是通过部分逆转  $\beta$ -OHB 的作用显著减少梗死心肌细胞死亡。

## 2 罗沙司他与高血压

高血压作为一种当今世界流行的慢性非传染性疾病,其发病机制可能与肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system,RAAS)、炎症、交感神经系统活性亢进、细胞膜离子转运异常、肾性水钠潴留等有关。目前,治疗高血压药物虽然较多,但高血压控制仍不令人满意。HIF-1 $\alpha$  可以调节平滑肌细胞在低氧条件下的增殖和迁移。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell,VSMC)中

HIF-1 $\alpha$  的下调可以增强小鼠的收缩压、舒张压和平均动脉压<sup>[12]</sup>。研究发现,将罗沙司他注入高血压小鼠体内,可以通过下调 VSMC 介导血管收缩、盐和水重吸收的血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin II receptor type 1,AGTR1),从而上调能激活诱导细胞分化、生长抑制和舒张血管的血管紧张素 II 2 型受体(angiotensin II receptor type 2,AGTR2)表达,也可以上调内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)的 mRNA 和蛋白表达,导致收缩压和平均动脉压降低,减缓主动脉和心脏组织肥大效应。这说明罗沙司他可以增强 HIF-1 $\alpha$  的表达,以调节血管紧张素 II(angiotensin II,Ang II)受体和 eNOS,从而预防 Ang II 诱导的高血压<sup>[13]</sup>。最近,另一项研究也支持 HIF-1 $\alpha$  浓度与血压呈负相关<sup>[14]</sup>。但一项随机、开放、对照的临床试验发现,在血液透析患者中,罗沙司他组舒张压水平稍高于对照组<sup>[15]</sup>,该研究没有比较两组治疗前的血压水平。最近一项研究通过比较血液透析患者使用罗沙司他和重组人促红细胞生成素治疗前后的血压变化,发现罗沙司他组治疗后的血压水平低于对照组治疗后,但罗沙司他组治疗后的血压水平要高于治疗前水平<sup>[16]</sup>。血液透析患者普遍存在重度缺氧或持续性缺氧,诱导机体 HIF-1 $\alpha$  表达增加,但使用罗沙司他治疗后,HIF-1 $\alpha$  的表达呈指数性增加,可能通过抑制炎症反应,下调促炎巨噬细胞 M1 型表达,导致一氧化氮合酶减少,产生的 NO 减少,使得血压升高<sup>[17]</sup>。同时罗沙司他增加血红蛋白水平,使得游离血红蛋白与血管舒张剂 NO 结合使其失去活性,从而导致血管舒张功能障碍,致使血压升高<sup>[18]</sup>。因此,需要更多的临床研究探讨罗沙司他与高血压的相关性。

## 3 罗沙司他与心力衰竭

心力衰竭是一种进行性疾病,其病理特征是心脏重塑,包括心脏肥大和间质纤维化。在心肌肥大的小鼠模型中,因耗氧量增加而导致组织缺氧,使得 HIF-1 $\alpha$  在心肌细胞内聚集,从而维持心肌细胞的氧耗<sup>[19]</sup>。如将小鼠 HIF-1 $\alpha$  基因敲除,与正常小鼠相比更容易出现压力超负荷,更容易发展为心力衰竭<sup>[20]</sup>。这些结果表明,HIF-1 $\alpha$  对于维持心肌肥大时的微血管密度和心脏舒张功能至关重要。目前,一项随机对照试验旨在评估罗沙司他治疗肾性贫血综合征的有效性和安全性,以血红蛋白、6 min 步行试验、左心室射血分数和脑钠肽(brain natriuretic

peptide, BNP) 作为评估标准, 但遗憾的是, 该结果尚未公布<sup>[21]</sup>。

#### 4 罗沙司他与冠状动脉粥样硬化

动脉粥样硬化的病理特点是粥样斑块在血管壁的沉积, 其基础是低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 与其他脂质在血管内皮下聚集, 通过氧化应激反应, 低密度脂蛋白被氧化形成氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL), 刺激单核细胞和其他炎症细胞分裂产生巨噬细胞, 转化为泡沫细胞形成脂质池, 最后发展为动脉粥样硬化斑块<sup>[22]</sup>。因此, 减少 LDLC 可以缓解动脉粥样硬化的形成。多项研究证实, 罗沙司他在非透析依赖性 CKD (non-dialysis dependent CKD, NDD-CKD) 和透析依赖性 CKD (dialysis dependent CKD, DD-CKD) 患者中治疗 12 ~ 28 周降低 LDLC 方面优于对照组<sup>[23-26]</sup>。表明罗沙司他可以通过降低 LDLC 达到缓解动脉粥样硬化的作用。Marsch 等<sup>[27]</sup>发现, PDH 缺乏的小鼠 LDLC 和促炎单核细胞显著降低, 高密度脂蛋白没有明显变化。表明罗沙司他可能是通过抑制 PDH, 降低血清胆固醇, 抑制炎症反应, 从而达到稳定和消退动脉粥样硬化的作用。

#### 5 罗沙司他与肺动脉高压

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 主要的病理特点是缺氧导致肺动脉血管收缩和血管阻力, 长期的 PAH 可以增加右心室负荷, 引起心室扩张, 降低冠状动脉血流灌注, 使心内膜下心肌缺氧和缺血, 影响乳头肌, 导致心肌细胞衰老死亡, 最终导致心力衰竭<sup>[28]</sup>。血管收缩因子内皮素 1 (endothelin-1, ET-1) 和舒张因子肾上腺髓质素 (adrenomedullin, ADM) 在 PAH 的发生和发展中起着重要作用<sup>[29]</sup>。研究发现, HIF-1 $\alpha$  通过上调 ET-1 和 ADM 的表达, 从而导致 PAH 的形成<sup>[30]</sup>。Tanaka 等<sup>[31]</sup>证实 PHD 抑制剂可能会增加 PAH 的风险。一项关于罗沙司他不良反应的分析指出, 使用罗沙司他的患者可以出现 PAH<sup>[32]</sup>。因此, 在使用罗沙司他治疗时, 因密切关注患者用药后是否发生 PAH。

#### 6 安全性及潜在风险

一项汇总了 4 项关于罗沙司他治疗 DD-CKD 患

者的 III 期临床试验发现, 罗沙司他组 ( $n=2\ 354$ ) 纠正贫血和维持血红蛋白更有效, 其主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular event, MACE) 的发生率和全因死亡率与 ESA 组 ( $n=2\ 360$ ) 相比稍微下降 (15.8% 和 11.2% 比 16.9% 和 11.7%), 其次要终点事件充血性心力衰竭和不稳定型心绞痛发生率低于 ESA 组, 最常见的不良反应包括恶心、呕吐和腹泻<sup>[33]</sup>。另一项汇总了 3 项关于罗沙司他治疗 NDD-CKD 患者的 III 期临床试验发现, 罗沙司他组输血需求减少, 但 MACE 发生率稍高于对照组 (10.6% 比 10.3%), 需住院的心力衰竭和不稳定型心绞痛发生风险较对照组低, 常见不良反应为肾功能衰竭、高血压、外周水肿、高钾血症、腹泻和尿路感染, 且在罗沙司他组稍高于对照组<sup>[34]</sup>。在中国的 2 项 III 期临床研究中, 罗沙司他治疗的 NDD-CKD 和 DD-CKD 患者血红蛋白水平要高于对照组; 但罗沙司他治疗的 NDD-CKD 患者高钾血症和代谢性酸中毒的发生率高于安慰剂组, 罗沙司他治疗的 DD-CKD 患者血管通路并发症的发生率与对照组相似<sup>[15, 24]</sup>。日本 3 项关于 DD-CKD 患者的 III 期临床试验显示, 罗沙司他组较对照组能更早到达和维持血红蛋白目标水平, 并且不良反应的发生率与对照组相似<sup>[35-37]</sup>; 另一项 NDD-CKD 患者的临床研究也得出了相似结果<sup>[38]</sup>。然而, Meta 分析显示, 在 DD-CKD 和 NDD-CKD 患者中, 罗沙司他组严重不良事件发生率高于对照组<sup>[39-40]</sup>。上述研究证实了罗沙司他的有效性, 但其安全性还需要进一步验证。

研究证实 HIF-1 $\alpha$  也参与肿瘤的发生发展<sup>[41]</sup>。赵娜等<sup>[42]</sup>发现, HIF-1 $\alpha$  在上皮性卵巢癌组织中高表达, 且与病理分级及临床分期呈正相关。虽然目前没有关于罗沙司他与肿瘤相关的报道, 但作为 HIF-PHD 抑制剂的罗沙司他其促肿瘤的潜在风险需医护人员密切关注。

#### 7 小结

综上所述, 罗沙司他作为 HIF-PHD 抑制剂, 不仅在肾脏病领域有重要的作用, 在治疗心血管疾病方面也有巨大反响, 为心血管疾病患者的治疗提供了一个新手段。但该药目前在心血管领域的临床使用有限, 大多数研究都是细胞或动物水平的临床前研究, 需要更大规模、长期的临床试验来进一步验证。而其药物的安全性和潜在风险也须密切关注, 需要更进一步的研究来确定该药是否可以应用到人类身上。

## [参考文献]

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告 2021》编写组. 《中国心血管健康与疾病报告 2021》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2022, 27(4): 305-318.  
The Writing Group of China Cardiovascular Health and Disease Report 2021. Interpretation of report on cardiovascular health and diseases in China 2021[J]. Chin J Cardiovasc Med, 2022, 27(4): 305-318.
- [2] WANG G L, JIANG B H, RUE E A, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995, 92(12): 5510-5514.
- [3] MAXWELL P H, WIESENER M S, CHANG G W, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis[J]. Nature, 1999, 399(6733): 271-275.
- [4] LI Z L, LV L L, TANG T T, et al. HIF-1 $\alpha$  inducing exosomal microRNA-23a expression mediates the cross-talk between tubular epithelial cells and macrophages in tubulointerstitial inflammation[J]. Kidney Int, 2019, 95(2): 388-404.
- [5] 陈薇, 张梦洁, 冯荣, 等. 低氧诱导因子在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(1): 72-78.  
CHEN W, ZHANG M J, FENG R, et al. Research progress of hypoxia inducible factors in cardiovascular diseases[J]. Chin J Arterioscler, 2024, 32(1): 72-78.
- [6] LI X Y, ZHANG Q Y, NASSER M I, et al. Oxygen homeostasis and cardiovascular disease: a role for HIF? [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 128: 110338.
- [7] DEGUCHI H, IKEDA M, IDE T, et al. Roxadustat markedly reduces myocardial ischemia reperfusion injury in mice[J]. Circ J, 2020, 84(6): 1028-1033.
- [8] 姚金东, 王妮妮, 刘亚然. 罗沙司他减轻小鼠心肌缺血再灌注损伤的作用和机制研究[J]. 中国医学创新, 2022, 19(8): 15-19.  
YAO J D, WANG N N, LIU Y R. Study on the effect and mechanism of roxadustat in alleviating myocardial ischemia reperfusion injury in mice[J]. Med Innovat Chin, 2022, 19(8): 15-19.
- [9] RITTERHOFF J, TIAN R. Metabolism in cardiomyopathy: every substrate matters[J]. Cardiovasc Res, 2017, 113(4): 411-421.
- [10] HOLMES M V, MILLWOOD I Y, KARTSONAKI C, et al. Lipids, lipoproteins, and metabolites and risk of myocardial infarction and stroke[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(6): 620-632.
- [11] MA X R, DONG Z, LIU J Y, et al.  $\beta$ -hydroxybutyrate exacerbates hypoxic injury by inhibiting HIF-1 $\alpha$ -dependent glycolysis in cardiomyocytes-adding fuel to the fire? [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2022, 36(3): 383-397.
- [12] HUANG Y, DI LORENZO A, JIANG W D, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in vascular smooth muscle regulates blood pressure homeostasis through a peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ -angiotensin II receptor type 1 axis[J]. Hypertension, 2013, 62(3): 634-640.
- [13] YU J, WANG S Q, SHI W, et al. Roxadustat prevents Ang II hypertension by targeting angiotensin receptors and eNOS[J]. JCI Insight, 2021, 6(18): e133690.
- [14] SATO T, TAKEDA N. The roles of HIF-1 $\alpha$  signaling in cardiovascular diseases[J]. J Cardiol, 2023, 81(2): 202-208.
- [15] CHEN N, HAO C M, LIU B C, et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis[J]. N Engl J Med, 2019, 381(11): 1011-1022.
- [16] 洪义芬, 王自强, 彭红伟, 等. 罗沙司他对比促红细胞生成素治疗老年血液透析合并肾性贫血的疗效及对心血管指标的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(12): 2903-2906.  
HONG Y F, WANG Z Q, PENG H W, et al. Effect of roxadustat versus erythropoietin in the treatment of elderly hemodialysis patients with renal anemia and its effect on cardiovascular parameters[J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(12): 2903-2906.
- [17] TAKEDA N, O'DEA E L, DOEDENS A, et al. Differential activation and antagonistic function of HIF- $\alpha$  isoforms in macrophages are essential for NO homeostasis[J]. Genes Dev, 2010, 24(5): 491-501.
- [18] CABRALES P, HAN G, NACHARAJU P, et al. Reversal of hemoglobin-induced vasoconstriction with sustained release of nitric oxide[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 300(1): H49-H56.
- [19] SANO M, MINAMINO T, TOKO H, et al. p53-induced inhibition of Hif-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload[J]. Nature, 2007, 446(7134): 444-448.
- [20] SILTER M, KÖGLER H, ZIESENIS A, et al. Impaired Ca<sup>2+</sup>-handling in HIF-1 $\alpha$ <sup>+/-</sup> mice as a consequence of pressure overload [J]. Pflugers Arch, 2010, 459(4): 569-577.
- [21] WEN Y M, 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.
- [22] ROSS R. Atherosclerosis: an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115-126.
- [23] COYNE D W, ROGER S D, SHIN S K, et al. Roxadustat for CKD-related anemia in non-dialysis patients[J]. Kidney

- Int Rep, 2020, 6(3): 624-635.
- [24] CHEN N, HAO C M, PENG X M, et al. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(11): 1001-1010.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] MARSCH E, DEMANDT J A F, THEELEN T L, et al. Deficiency of the oxygen sensor prolyl hydroxylase 1 attenuates hypercholesterolaemia, atherosclerosis, and hyperglycaemia [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2993-2997.
- [28] GAGNON M H, WINTERMARK P. Effect of persistent pulmonary hypertension on brain oxygenation in asphyxiated term newborns treated with hypothermia [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(13): 2049-2055.
- [29] COHEN S S, POWERS B R, LERCH-GAGGL A, et al. Impaired cerebral angiogenesis in the fetal lamb model of persistent pulmonary hypertension [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2014, 38: 113-118.
- [30] HAN C F, LI Z Y, LI T H. Roles of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and its target genes in neonatal hypoxic pulmonary hypertension [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(18): 4167-4180.
- [31] TANAKA T, ECKARDT K U. HIF activation against CVD in CKD: novel treatment opportunities [J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38(3): 267-276.
- [32] 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.
- ZHENG L, LIU M, SUN X L. Literature analysis of adverse drug reactions induced by roxadustat [J]. *Chin Pharm*, 2022, 33(20): 2519-2523.
- [33] 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.
- [34] PROVENZANO R, SZCZECHE 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.
- [35] 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.
- [36] OGAWA C, TSUCHIYA K, TOMOSUGI N, et al. A hypoxia-inducible factor stabilizer improves hematopoiesis and iron metabolism early after administration to treat anemia in hemodialysis patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7153.
- [37] AKIZAWA T, IWASAKI M, YAMAGUCHI Y, et al. Phase 3, randomized, double-blind, active-comparator (darbepoetin Alfa) study of oral roxadustat in CKD patients with anemia on hemodialysis in Japan [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(7): 1628-1639.
- [38] AKIZAWA T, YAMAGUCHI Y, OTSUKA T, et al. A phase 3, multicenter, randomized, two-arm, open-label study of intermittent oral dosing of roxadustat for the treatment of anemia in Japanese erythropoiesis-stimulating agent-naïve chronic kidney disease patients not on dialysis [J]. *Nephron*, 2020, 144(8): 372-382.
- [39] TANG M, ZHU C Y, YAN 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.
- [40] ZHENG L, TIAN J H, LIU D P, 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.
- [41] KORBECKI J, SIMIŃSKA D, GASSOWSKA-DOBROWOLSKA M, et al. Chronic and cycling hypoxia: drivers of cancer chronic inflammation through HIF-1 and NF- $\kappa$ B activation: a review of the molecular mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10701.
- [42] 赵娜, 苏雪锋, 谷颖颖. HIF-1 $\alpha$ 、iNOS 和 EPO 在卵巢上皮性肿瘤组织中的表达变化及意义 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2023, 24(1): 40-42.
- ZHAO N, SU X F, GU Y Y. Expression and significance of HIF-1 $\alpha$ , iNOS and EPO in epithelial ovarian tumor [J]. *Chin J Clin Obstetrics Gynecol*, 2023, 24(1): 40-42.

(此文编辑 文玉珊)