

罗沙司他致不良反应的文献分析[△]

郑丽^{1*}, 刘明², 孙雪林^{3#} (1. 中国航天科工集团七三一医院药学部, 北京 100074; 2. 兰州大学循证医学中心, 兰州 730013; 3. 北京医院药学部, 北京 100010)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)20-2519-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.20.17



摘要 **目的** 研究罗沙司他致不良反应(ADR)的临床表现和特点,为其临床合理应用提供参考。**方法** 计算机检索PubMed、Web of Science、万方医学网、维普网及中国知网,收集罗沙司他致ADR的临床试验研究、病例报道(含病例系列研究和个案报道),采用描述性方法分析患者的基本信息、累及系统/器官及主要临床表现,并比较临床试验研究中罗沙司他组和促红细胞生成素(EPO)组患者的ADR发生率。**结果与结论** 共纳入文献17篇,包括14篇临床试验研究和3篇病例报道。临床试验研究中,使用罗沙司他的患者共计4 033例,其中男性1 972例(48.9%)、女性2 061例(51.1%),年龄36~80岁;1项临床试验研究的患者类型为低风险骨髓增生异常综合征,其余均为肾性贫血;用药剂量为40~120 mg,大多为每周3次给药;罗沙司他所致ADR(1~2级)累及系统/器官以心脑血管系统、呼吸和胸部系统、消化系统、感染和侵袭为主,所致严重不良反应(sADR)累及系统/器官以心脑血管系统、感染和侵袭为主;罗沙司他组患者的ADR总发生率与EPO组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但罗沙司他组患者sADR的发生率显著高于EPO组($P<0.05$)。病例报道中,罗沙司他致ADR的临床表现为肺动脉高压、横纹肌溶解、疲劳。临床用药时需注意患者相关系统/器官的变化,如发现相关ADR,应及时干预。

关键词 罗沙司他;不良反应;安全性;肾性贫血;文献分析

Literature analysis of adverse drug reactions induced by roxadustat

ZHENG Li¹, LIU Ming², SUN Xuelin³ (1. Dept. of Pharmacy, No. 731 Hospital of China Aerospace Science & Industry Corporation, Beijing 100074, China; 2. Evidence-based Medicine Center, Lanzhou University, Lanzhou 730013, China; 3. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, Beijing 100010, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To study clinical manifestations and characteristics of adverse drug reactions (ADRs) induced by roxadustat, and to provide reference for rational use of it in clinic. **METHODS** Retrieved from PubMed, Web of Science, Wanfang Med, VIP and CNKI, clinical trials and case reports (including series studies and case reports) of ADRs induced by roxadustat were collected; descriptive method was used to analyze patients' basic information, involved systems/organs and main clinical manifestations. The incidence of ADR was compared between roxadustat group and erythropoietin (EPO) group. **RESULTS & CONCLUSIONS** A total of 17 articles were included, including 14 clinical trials and 3 case reports. In the clinical trial studies, there were 4 033 patients using roxadustat, including 1 972 males (48.9%) and 2 061 females (51.1%), aged from 36 to 80 years. The type of patients in one clinical trial was low-risk myelodysplastic syndrome, and the others were renal anemia; they received relevant drugs with dosage of 40-120 mg, mostly three times a week. Roxadustat-induced ADR (1-2 grade) involved systems/organs mainly included cardiovascular system, respiratory and thoracic system, digestive system, infection and infestation. The major systems/organs involved in serious adverse drug reaction (sADR) were cardiovascular system, infection and infestation; there was no statistically significant difference in the incidence of ADR between roxadustat group and EPO group ($P>0.05$), but the incidence of sADR in roxadustat group was significantly higher than that in EPO group ($P<0.05$). In the case reports, pulmonary hypertension, rhabdomyolysis and fatigue were the clinical manifestations of ADRs induced by roxadustat. During clinical medication, attention should be paid to the changes in relevant systems/organs of patients. If ADR is found, timely

intervention should be carried out.

KEYWORDS roxadustat; adverse drug reactions; safety; renal anemia; literature analysis

[△]基金项目 国家重点研发计划项目(No.2020YFC2009001)

*第一作者 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:010-88538319。E-mail:zhenglis1270755@163.com

#通信作者 副主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:010-85133632。E-mail:sx11220@163.com

肾性贫血是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的常见并发症,是由肾脏的内分泌功能下降,从而使促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)合成减少所致^[1]。肾性贫血的传统治疗方法主要为EPO注射治疗,但该疗法副作用大,临床应用有限^[2]。我国现处于肾性贫血患病率高,患者知晓率、治疗率及治疗达标率均较低的水平,有研究发现,来自上海25家医院非透析患者的肾性贫血治疗达标率仅为8.2%^[3],所以寻找一种高效的治疗方法显得尤为重要。

罗沙司他为全球首个低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors, HIF-PHI),于2018年在我国获批上市。该药主要通过调节EPO合成、改善铁代谢、降低铁调素等途径来治疗肾性贫血,效果显著^[4],具有较好的临床应用前景。但随着该药的广泛应用,其不良反应(adverse drug reaction, ADR)报道也有所增加,且已发表的罗沙司他Ⅱ、Ⅲ期临床试验研究均报道了相关的安全性问题^[5-18],加之罗沙司他的上市时间较短,临床应用经验有限,目前也尚未有关于该药ADR的系统性报道。为此,本研究以全球范围内罗沙司他临床试验研究报道的安全性数据为基础^[5-18],同时纳入已发表的ADR病例报道^[19-21],探讨相关ADR的临床表现和特点,旨在为该药的临床合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:公开发表的关于罗沙司他安全性的药物临床试验研究和病例报道(含病例系列研究和个案报道)。

本研究的排除标准为:综述、重复研究、动物实验及会议论文。

1.2 文献检索方法

计算机检索PubMed、Web of Science、万方医学网、维普网及中国知网。英文检索词为“roxadustat”“FG-4592”“case”“adverse case”;中文检索词为“罗沙司他”“FG-4592”“病例”“不良反应”。检索时限均为各数据库建库起至2022年3月。

1.3 资料提取

提取资料包括第一作者及发表年份、研究类型、研究国家或地区、患者类型、性别、年龄、罗沙司他用量、ADR累及系统/器官及主要临床表现等。本研究按《通用不良反应术语标准4.0版》(Common Terminology Criteria Adverse Events 4.0, CTCAE 4.0)将ADR分为5级:1级为轻度;2级为中度;3级为重度或有重要医学意义;4级为危及生命,需紧急治疗;5级为死亡;将≥3级的ADR定义为严重不良反应(serious adverse drug reaction, sADR)^[22]。

1.4 数据处理

运用Excel 2016软件录入数据,采用Stata 12软件进行分析。采用描述性方法对患者的基本信息、累及系统/器官及临床表现进行分析,采用 χ^2 检验比较临床试验中罗沙司他组与EPO组患者的ADR发生率。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入研究基本信息

共纳入17篇文献^[5-21],包括14篇临床试验研究(美国5篇、中国4篇、日本2篇、英国、俄罗斯、匈牙利各1篇)^[5-18]和3篇病例报道(中国2篇,波兰1篇)^[19-21];使用罗沙司他的患者共计4 033例,其中男性1 972例(48.9%)、女性2 061例(51.1%);年龄36~80岁。纳入研究基本信息见表1。

表1 纳入研究基本信息

第一作者及发表年份	研究类型	国家或地区	患者类型	女性 ^a /例	男性 ^a /例	年龄 ^a /岁	用法用量 ^a	治疗时长 ^a /周
Besarab 2015 ^[5]	Ⅱ期临床试验	美国	非透析肾性贫血	55	33	64	0.7、1.0、1.5、2.0 mg/kg,每周2次或每周3次	4
Provenzano 2016 ^[6]	Ⅱ期临床试验	美国	透析肾性贫血	14	27	55.8±13.4	1.0、1.5、1.8、2.0 mg/kg,每周3次	6
Chen 2017 ^[7]	Ⅱ期临床试验	中国	非透析肾性贫血	22	45	56.9±12.1	1.0、1.5、1.8、2.0 mg/kg,每周3次	19
			透析肾性贫血	43	18	48.9	1.1~1.75、1.5~2.25 mg/kg,每周3次	8
Akizawa 2019 ^[8]	Ⅱ期临床试验	日本	非透析肾性贫血	29	45	61.7	1.1~1.8、1.5~2.3、1.7~2.3 mg/kg,每周3次	7
			透析肾性贫血	41	39	64.4±8.7	50、70、100 mg,每周3次	6
Chen 2019 ^[9]	Ⅲ期临床试验	中国	透析肾性贫血	78	126	47.6±11.7	1.0、1.2 mg/kg,每周3次	26
Chen 2019 ^[10]	Ⅲ期临床试验	中国	非透析肾性贫血	65	36	54.7±13.3	0.7、1.0 mg/kg,每周3次	9
Akizawa 2020 ^[11]	Ⅲ期临床试验	日本	透析肾性贫血	49	101	64.6±11.7	70、100 mg,每周3次	24
Henry 2022 ^[12]	Ⅲ期临床试验	美国	低风险骨髓增生异常综合征	12	12	73.0±7.5	1.5、2.0、2.5 mg/kg,每周3次	52
Fishbane 2021 ^[13]	Ⅲ期临床试验	美国	非透析肾性贫血	820	564	60.9±14.7	70 mg,每周3次	52
Csikly 2021 ^[14]	Ⅲ期临床试验	匈牙利	透析肾性贫血	169	245	61.0±13.8	20、50、100 mg,每周3次	52
Shutov 2021 ^[15]	Ⅲ期临床试验	俄罗斯	非透析肾性贫血	222	169	62	70、100 mg,每周3次	52
Barratt 2022 ^[16]	Ⅲ期临床试验	英国	非透析肾性贫血	178	145	66.8±13.6	70、100 mg,每周3次	36
Hou 2022 ^[17]	Ⅲ期临床试验	中国	透析肾性贫血	39	47	48±12	100、120 mg,每周3次	24
Provenzano 2021 ^[18]	Ⅲ期临床试验	美国	透析肾性贫血	213	309	53.8±14.7	70、100 mg,每周3次	52
Cygulska 2019 ^[19]	个案报道	波兰	肾性贫血	1	0	74	40~100 mg,每周3次	104
Li 2021 ^[20]	病例系列研究	中国	肾性贫血	11	10	45.2±11.8	70、100、120 mg,每周3次	10
Yang 2021 ^[21]	个案报道	中国	肾性贫血	0	1	54	未提及	15

a: 罗沙司他使用者的基本信息

2.2 原患疾病与用法用量

14项临床试验研究^[5-18]中,1项研究的患者类型为低风险骨髓增生异常综合征^[12],其余均为肾性贫血;3项病例报道的患者类型均为肾性贫血^[19-21]。

罗沙司他药品说明书记载的用法用量为100~120 mg,每周3次。本研究纳入文献的剂量范围为40~120 mg,大多为每周3次,少见每周2次。可见,罗沙司他的用法用量与其药品说明书推荐存在差异。

2.3 临床试验研究的ADR累及系统/器官及临床表现

2.3.1 基本情况 罗沙司他所致ADR以心脑血管系统、呼吸和胸部系统、消化系统、感染和侵袭为主,所致sADR以心脑血管系统、感染和侵袭为主。ADR及sADR累及系统/器官及临床表现见表2、表3(ADR为1~2级ADR,同一患者可同时发生多种ADR或sADR,故合计值>患者总数,下同)。

表2 ADR累及系统/器官及主要临床表现

累及系统/器官	主要临床表现/例次
心脑血管系统	高血压(462),低血压(126),心房颤动(20),心悸(3)
呼吸和胸部系统	咳嗽(134),呼吸困难(85),胸部不适(15),呼吸、胸和纵隔疾病(5),非心源性胸痛(3),生产性咳嗽(2),胸腔积液(2)
消化系统	恶心(250),腹泻(176),外周性腹泻(144),呕吐(139),便秘(130),胃炎(81),胃肠道疾病(64),食欲下降(5),腹部不适(3),腹痛(2)
感染和侵袭	肺炎(258),尿路感染(180),病毒性上呼吸道感染(170),上呼吸道感染(162),支气管炎(116),鼻咽炎(73),发热(4),腹膜炎(1),其他感染(99)
内分泌系统	低血糖(91),继发性甲状旁腺功能亢进(55),高尿酸血症(9),高血糖(3),甲状腺功能减退(3),痛风(1)
肝胆系统	丙氨酸转氨酶升高(13),肝损伤(2),天冬氨酸转氨酶升高(2)
全身性疾病	乏力(112),背痛(94),肌肉痉挛(86),体液过多(29),肌肉骨骼和结缔组织疾病(11)
代谢和营养障碍	高钾血症(232),高磷血症(52),外周水肿(13),代谢性酸中毒(12),叶酸缺乏(2)
损伤及手术并发症	动静脉血栓形成(129),动静脉瘘部位并发症(54),分流管狭窄(11),其他(41)
神经系统	头痛(222),头晕(126),失眠(10),焦虑(2)
泌尿系统	急性肾损伤(75),肾功能下降(5)
骨骼系统	关节痛(76),骨痛(2)
皮肤及附件损害	瘙痒(121),挫伤(13)
免疫系统疾病	过敏(1)
眼部疾病	干眼(2)
与疾病本身症状相似	水肿(260),氮质血症(85),缺血(56),外周肾小球滤过率降低(43),贫血(24),继发性贫血(21),肾功能衰竭(4),全身健康恶化(2)

2.3.2 罗沙司他与EPO的比较 14项临床试验研究均报道了罗沙司他的安全性^[5-18],但有1项研究未将干预组和对照组患者的安全性进行比较^[12],故未纳入统计学分析。本研究最终纳入13项临床试验研究^[5-11,13-18],其中11项临床试验研究报道了ADR发生情况^[5,7-11,13-17],10项临床试验研究报道了sADR发生情况^[6,8-11,13-16,18]。结果显示,罗沙司他组患者的ADR总发生率与EPO组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但罗沙司他组患者的sADR总发生率显著高于EPO组($P<0.05$)。结果见表4、表5(因罗沙司他药品说明书中的安全性数据均基于与EPO的比较,因此本研究仅对比了罗沙司他与EPO的安全性)。

表3 sADR累及系统/器官及主要临床表现

累及系统/器官	主要临床表现/例次
心脑血管系统	高血压危象(29),心力衰竭(18),急性心肌梗死(13),低血压(11),心肌梗死(6),心脏疾病(5),充血性脑卒中(5),心房颤动(4),心动过缓(4),外周缺血(4),深静脉血栓形成(4),短暂性脑缺血发作(4),心脏骤停(3),心绞痛(3),外周动脉闭塞性疾病(3),急性心力衰竭(3),出血性中风(3),不稳定性心脏骤停(3),血管疾病(2),脑血管疾病(2),充血性心力衰竭(2),肺动脉高压(2),冠状动脉疾病(1),充血性肺水肿(1)
感染和侵袭	肺炎(51),器械相关感染(19),脓毒症(14),尿路感染(13),腹膜炎(13),坏疽(11),急性脓毒症(7),感染性休克(7),细菌性尿路感染(5),感染(5),蜂窝织炎(5),肠胃炎(5),葡萄球菌性脓毒症(4),流感(2),细菌性肺炎(1),艰难梭菌结肠炎(1),心内膜炎(1),骨髓炎(1)
代谢和营养障碍	液体超负荷(15),高钾血症(13),脱水(3),低钾血症(2),低钙血症(1),代谢性酸中毒(1),代谢或营养疾病(1)
损伤及手术并发症	动静脉血栓形成(48),损伤或手术并发症(7),动静脉瘘部位并发症(5),血管移植并发症(1),动静脉瘘部位出血(1)
呼吸和胸部系统疾病	急性肺水肿(6),呼吸困难(6),肺水肿(6),胸腔积液(2),慢性阻塞性肺疾病(1)
消化系统	胃肠道出血(6),胰腺炎(5),胃肠道疾病(2),急性胰腺炎(1)
内分泌系统	糖尿病酮症酸中毒(1),糖尿病坏疽(1),内分泌疾病(1),甲状腺肿瘤(1)
泌尿系统	急性肾损伤(7),肌酐升高(4),肾盂肾炎(1)
神经系统	晕厥(6),神经系统疾病(3),复杂部分性癫痫发作(1),重度抑郁症(1)
免疫系统疾病	免疫系统疾病(2),皮疹(1),过敏(1)
皮肤及附件损害	皮下气肿(1)
全身性疾病	肌肉骨骼胸痛(1)
肝胆系统	肝胆疾病(2)
血液系统	外周缺血(1)
与疾病本身症状相似	肾小球滤过率下降(26),贫血(5),尿毒症(2),终末期肾病(1),慢性肾小球肾炎(1),氮质血症(1),全身健康恶化(1)
其他恶性病变	猝死及死亡(14),基底细胞癌(4),生殖系统和乳腺疾病(1)

表4 罗沙司他组与EPO组患者的ADR总发生率比较

疾病类型	第一作者及发表年份	罗沙司他组		EPO组	
		发生数	总例数	发生数	总例数
非透析	Besarab 2015 ^[5]	52	88	13	28
	Chen2017 ^[7]	36	61	19	30
	Akizawa 2019 ^[8]	19	80	4	27
	Chen2019 ^[9]	37	101	25	51
	Fishbane 2021 ^[13]	1 243	1 384	1 216	1 377
	Shutov 2021 ^[15]	343	391	176	203
	Barratt 2022 ^[16]	296	323	271	293
透析	Chen2017 ^[7]	32	74	4	22
	Chen2019 ^[9]	96	204	38	100
	Akizawa 2020 ^[11]	98	150	104	152
	Csikó 2021 ^[14]	359	414	361	420
	Hou 2022 ^[17]	38	86	15	43
合计		2 649	3 356	2 246	2 746

表5 罗沙司他组与EPO组患者的sADR发生率比较

疾病类型	第一作者及发表年份	罗沙司他组		EPO组	
		发生数	总例数	发生数	总例数
非透析	Akizawa 2019 ^[8]	2	80	0	27
	Chen2019 ^[9]	9	101	6	51
	Fishbane 2021 ^[13]	795	1 384	749	1 377
	Shutov 2021 ^[15]	241	391	115	203
	Barratt 2022 ^[16]	209	323	181	293
	Provenzano 2016 ^[6]	26	108	6	36
透析	Chen2019 ^[9]	29	204	10	100
	Akizawa 2020 ^[11]	5	150	6	152
	Csikó 2021 ^[14]	210	414	189	420
	Provenzano 2021 ^[18]	63	522	59	517
	合计	1 589	3 677 ^a	1 321	3 176

a: 与EPO组比较, $P<0.05$

2.4 病例报道的 ADR 临床表现

3 项病例报道^[19-21]中,有 2 项研究为个案报道,ADR 临床表现分别为肺动脉高压^[19]和横纹肌溶解^[21];1 项为病例系列研究,共涉及 21 例患者,只有 1 例患者发生了 ADR,临床表现为疲劳^[20]。

3 讨论

罗沙司他是一种新型的用于治疗肾性贫血的口服药物^[23]。与现有注射疗法相比,罗沙司他具有服药便捷的优势,填补了肾性贫血口服治疗药物的空白。有研究证实,罗沙司他治疗肾性贫血的疗效显著优于 EPO^[9-10]。目前,罗沙司他已经获批的适应证为透析依赖性 CKD 和非透析依赖性 CKD 所致肾性贫血。本研究纳入的 17 篇文献中,仅有 1 项临床试验研究的适应证为低风险骨髓增生异常综合征,属于超说明书用药,也属于罗沙司他药品说明书拓展研究^[12]。该项研究结果显示,该药的治疗效果良好,为低风险骨髓增生异常综合征患者带来了新的治疗希望。

有研究认为,高血压、糖尿病、高尿酸血症、高龄等均为 CKD 的独立危险因素^[24]。本研究纳入的 17 篇文献中,使用罗沙司他的患者年龄主要为 36~80 岁,多为中老年患者,这与 CKD 发病率随着年龄增长而显著增加有关^[24];使用罗沙司他的男性患者有 1 972 例,女性患者有 2 061 例,但纳入的临床试验研究均未报道发生 ADR 的男女比例。本研究纳入的病例报道虽然描述了患者性别,但由于样本量较小,不足以证明性别与 ADR 之间的关联,因此 ADR 发生与性别的相关性尚有待进一步确认。

罗沙司他的药品说明书明确指出,该药的安全性数据仅来自国内的 II、III 期临床试验,缺乏来自其他国家或地区的安全性数据,因此其安全性数据存在一定的局限性。本研究共纳入了 14 篇临床试验研究(美国 5 篇,中国 4 篇,日本 2 篇,英国、俄罗斯、匈牙利各 1 篇)和 3 项病例报道(中国 2 篇,波兰 1 篇)。值得注意的是,所纳病例报道结果显示,罗沙司他可引起横纹肌溶解:该患者虽长期服用阿托伐他汀,但并未出现横纹肌溶解;当联用罗沙司他时,该患者出现了横纹肌溶解相关的临床症状和血清学指标变化,在停用罗沙司他后,其肌酸激酶和肌红蛋白水平明显下降^[21]。由此笔者推测,该患者发生横纹肌溶解可能与罗沙司他有关,但具体发生机制仍需进一步探索。

研究指出,肾病患者感染、心肌梗死、中风、心力衰竭和死亡是药物 ADR 的核心结局^[25]。本研究中,罗沙司他所致 ADR 以累及心脑血管系统、呼吸和胸部系统、消

化系统并诱发感染和侵染为主,所致 sADR 以累及心脑血管系统并诱发感染和侵染为主。进一步的统计学分析结果显示,罗沙司他组患者的 ADR 总发生率与 EPO 组比较差异无统计学意义,但罗沙司他组患者的 sADR 总发生率显著高于 EPO 组。这提示临床使用罗沙司他时,应密切监测患者用药后的状态及是否发生 sADR,如发现相关 ADR,应及时干预。

综上所述,罗沙司他所致 ADR 以中老年患者为主,累及系统/器官以心脑血管系统、呼吸和胸部系统、消化系统、感染和侵染为主,sADR 累及系统/器官以心脑血管系统、感染和侵染为主,临床表现多样。因此,临床需密切注意患者相关系统/器官的变化,如发现相关 ADR,应及时干预;建议药品生产及使用部门重视罗沙司他的 ADR 并积极上报,以完善其药品说明书,保证临床治疗的有效性和安全性。

参考文献

- [1] 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.
- [2] LUO J C, JENSEN D E, MARONI B J, et al. Spectrum and burden of erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness among contemporary hemodialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68(5):763-771.
- [3] 贺晓瑛,潘兴泉,李家国,等. 治疗肾性贫血新药:roxadustat[J]. *临床药物治疗杂志*, 2018, 16(8):1-3, 8.
- [4] LI Y, SHI H, WANG W M, et al. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease: first multicenter, cross-sectional study[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2016, 95(24):e3872.
- [5] BESARAB A, PROVENZANO R, HERTEL J, et al. Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(10):1665-1673.
- [6] 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.
- [7] CHEN N, QIAN J Q, CHEN J H, et al. Phase 2 studies of oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor

- FG-4592 for treatment of anemia in China[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(8):1373-1386.
- [8] AKIZAWA T, IWASAKI M, OTSUKA T, et al. Roxadustat treatment of chronic kidney disease-associated anemia in Japanese patients not on dialysis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Adv Ther*, 2019, 36(6):1438-1454.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] HENRY D H, GLASPY J, HARRUP R, et al. Roxadustat for the treatment of anemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome: open-label, dose-selection, lead-in stage of a phase 3 study[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(2):174-184.
- [13] FISHBANE S, EL-SHAHAWY M A, 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.
- [14] CSIKY B, SCHÖMIG M, ESPOSITO C, et al. Roxadustat for the maintenance treatment of anemia in patients with end-stage kidney disease on stable dialysis: a European phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (PYRENEES)[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(10):5361-5380.
- [15] SHUTOV E, SUŁOWICZ 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.
- [16] BARRATT J, ANDRIC B, TATARADZE A, et al. Erratum to: roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomised, open-label, active-controlled study (DOLOMITES) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(4):805.
- [17] HOU Y P, MAO X Y, WANG C, et al. Roxadustat treatment for anemia in peritoneal dialysis patients: a randomized controlled trial[J]. *Taiwan Yi Zhi*, 2022, 121(2):529-538.
- [18] 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.
- [19] CYGULSKA K, WEJNER-MIK P, PLEWKA M, et al. Roxadustat: another drug that causes pulmonary hypertension: report of first human case[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2019, 129(5):344-345.
- [20] LI J, MA K F, WANG L P, et al. Efficacy and safety of roxadustat in the treatment of renal allograft anemia patients: a case series[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(11):11859-11867.
- [21] YANG Q, WANG X. A case report of rhabdomyolysis caused by the use of roxadustat in the treatment caused by renal anaemia[J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(6):e14011.
- [22] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统:通用不良反应术语标准4.0版[J]. *肿瘤*, 2012, 32(2):142-144.
- [23] LI Z L, TU Y, LIU B C. Treatment of renal anemia with roxadustat: advantages and achievement[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2020, 6(2):65-73.
- [24] CORESH J, SELVIN E, STEVENS L A, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States[J]. *JAMA*, 2007, 298(17):2038-2047.
- [25] QIE S H, JIAO N, DUAN K F, 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.

(收稿日期:2022-04-20 修回日期:2022-09-05)

(编辑:陈宏)