

亚太肾脏病学会 (APSN) 关于适当使用 HIF-PH 抑制剂的建议

Desmond Y. H. Yap¹ | Lawrence P. McMahon² | Chuan-Ming Hao³ |
Nan Hu⁴ | Hirokazu Okada⁵ | Yusuke Suzuki⁶ | Sung Gyun
Kim⁷ | Soo Kun Lim⁸ | Kriengsak Vareesangthip⁹ | Chi-Chih
Hung¹⁰ | Masaomi Nangaku¹¹ |

提交 APSN HIF-PHI 建议委员会

¹Department of Nephrology, Department of Medicine, Queen Mary Hospital, The University of Hong Kong, Pok Fu Lam, Hong Kong ²Department of Renal and Obstetric Medicine, Eastern Health Clinical School, Monash

University, Melbourne, Australia ³Division of Nephrology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, P. R. China

⁴中国北京北京大学第一医院医学部肾内科、北京大学肾脏病研究所

⁵Department of Nephrology, Saitama Medical University, Irumagun, Saitama, Japan

⁶Department of Nephrology, Juntendo University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan

⁷Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Seoul, South Korea

⁸马来西亚吉隆坡马来亚大学医学中心医学部肾脏内科

⁹泰国曼谷玛希隆大学 Siriraj 医院医学部肾脏内科

¹⁰中国台湾高雄高雄高雄医科大学附属医院内科肾内科

¹¹Division of Nephrology and Endocrinology, The University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

通信

Masaomi Nangaku 教授, 东京大学医学研究
生院肾内科和内分泌科, 7-3-1

Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-

8655, Japan. 电子邮箱: mnangaku-

tky@umin.ac.jp

摘要

肾性贫血是慢性肾病 (CKD) 患者的常见和重要并发症。目前 CKD 患者肾性贫血的标准治疗包括确保足够的铁储备和给予促红细胞生成素刺激剂 (ESA)。缺氧诱导因子 (HIF) 是主要参与细胞调节和氧传递效率的关键转录因子。通过使用 HIF-脯氨酰羟化酶抑制剂 (HIF-PHI) 操纵 HIF 通路已成为肾性贫血治疗的新方法。尽管其已在多个亚太国家获批用于临床, 但其新颖性要求该地区的肾病学家和临床医生在处方此类药物时充分了解潜在获益和危害。亚太肾脏病学会 HIF-PHI 推荐委员会由来自亚太地区的 11 名有临床经验或曾是 HIF-PHI 研究的研究者的肾脏病专家组成, 对 HIF-PHI 的临床和临床前数据进行了审查和审议。该建议总结了共识

委员会对 HIF-PHI 使用的观点，同时考虑了现有数据和证据仍然很少领域的专家意见。

克酵母 DS

贫血、亚太地区、慢性肾病、缺氧诱导因子、脯氨酰羟化酶抑制剂

缺氧诱导因子 (HIF) 是一种关键转录因子，主要参与细胞调节和氧输送效率。其初步状态包括组成性表达的核结合 β 亚基和胞浆 α 亚基的三种亚型 (HIF-1 α 、HIF-2 α 和HIF-3 α)。HIF-1 α 和HIF-2 α 是低氧防御机制的主要调节因子，通过刺激多种基因增强氧输送。代表性靶基因是促红细胞生成素 (EPO) 和优化铁利用的基因。

当氧利用率正常时， α -亚基依次降解：首先通过 HIF-脯氨酰羟化酶 (HIF-PH) 的脯氨酰羟化，然后通过 Von-Hippel Lindau(VHL) 基因和 E3 泛素连接酶复合物泛素化，有利于蛋白酶体降解。然而，脯氨酰羟化具有氧依赖性；因此，在缺氧期间，HIF-PH失去活性，导致 α 亚基在核转位前保持稳定，并与 β 亚基形成同源二聚体。由于氧传感机制和对缺氧的适应性反应如此重要和必不可少，阐明这一机制的三位伟大科学家Peter Ratcliffe、Gregg Semenza和William Kaelin Jr.在2019年获得了诺贝尔生理学和医学奖。

目前慢性肾病 (CKD) 贫血的标准治疗是静脉 (IV) 或皮下 (SC) 给予人重组 EPO 或其衍生物，称为红细胞生成刺激剂 (ESA)，可特异性刺激造血系统。HIF-PH抑制剂 (HIF-PHI) 目前已在一些国家获得批准，可作为一种全新机制的口服药物用于治疗 CKD 贫血。¹⁻⁴HIF-PHI 具有全身作用，可能在造血系统外发挥一定作用。作为一种首次在亚太地区国家获批的相对新型疗法，该地区的肾病学家和临床医生在处方这类药物时充分了解其潜在获益和危害非常重要。基于这些背景，亚太肾脏病学会 HIF-PHI 推荐委员会由11名有临床经验或曾参与 HIF-PHI 研究的肾脏病专家组成，对目前关于 HIF-PHI 的临床和临床前证据进行了审查和审议。本建议总结了委员会对 HIF-PHI 使用的共识意见，同时考虑了现有数据和仍有待寻求证据领域的专家意见，以及

概要 (概述)

亚太肾脏病学会 HIF-PHI 推荐委员会总结了委员会对 HIF-PHI 使用的共识意见，同时考虑了现有数据和证据仍然很少领域的专家意见。

当未来出现新的临床数据时，将进一步更新。

1 | HIF-PHI的使用建议

1.1 | 用 HIF-PHI 替代 ESA 的策略和其他方法

<建议>

- 根据其有效性和安全性的新数据，医生可以考虑将 HIF-PHI 作为 ESA 的替代品，用于校正和维持透析依赖性和非透析依赖性 CKD 患者肾性贫血的血红蛋白水平。

根据近期多项临床试验的疗效和安全性新数据，医生可考虑将 HIF-PHI 作为 ESA 的替代药物，用于校正和维持透析依赖性 (DD) 和非透析依赖性 (NDD)CKD 患者的血红蛋白 (Hb)。^{5,6}这些试验表明，HIF-PHI与 ESA 相比在短期内治疗肾性贫血的疗效和安全性相当，但 HIF-PHI 治疗肾性贫血的长期风险和获益仍有待评估。

医生应该认识到，HIF-PHI与 ESA 相比，其红细胞生成的作用机制存在很大差异。ESA通过特异性作用于红细胞前体上表达的促红细胞生成素受体来刺激晚期红细胞生成^{6,7}。HIF-PHI不仅可增强促红细胞生成素的生成，还可通过 HIF 途径下的许多基因在所有细胞中发挥其他靶向作用。这些靶点效应受药代动力学/

表L1 III期研发中 HIF-His 的药学特征*

通用名 (研究名称)	申办方	起始剂量	维持剂量	给药方案	半衰期	二甲硫	参考文献
Roxadustat ⁸ (FG-4592)	FibroGen、安斯泰来和 AstraZeneca	70 mg(<6 kg)100 mg (60 < BW < 90 kg)150 mg	应介于 20-400 mg 之间 (不得过 3.5 ma/ka)	TIW(QW, BIW)	12-	CYP2C8 UGT1A OATP1B1 OAT1 OAT3	[8]
Daprodustat ^{9,10} (GSK-)	GlaxoSmithKli	1-4 mg(ND)4-12	1-24	QD	~1-	CYP2C8、n.r. CYP3A4	[9,10]
Vadadadustat ¹¹ (AKB-)	本通属	300	150-600	QD(TIW)	4.7-	UGT OAT1 OAT3	[11]
Molidustat ¹² (BAY 85-3934)Enarodustat ¹³ (UTZ-951)	拜耳 日本Tabacco JW Pharm Cadilla Healthcare	75 mg 1-8 mg PD)	5-200 mg 100-200	QD QD TIW(QOD)	4-10 ~11 6.9-	UGT n.r. n.r. n.r.	[12] J [13]

* 所示为 II/III 期研究中最常用给药方案。

缩略语: BCRP, 乳腺癌耐药蛋白; BIW, 每两周一次; CYP, 细胞色素P450; DD, 透析依赖性CKD; DMET, 药物代谢酶和转运蛋白; HD, 血液透析; n.r., 未报告/未发表; ND, 非透析依赖性CKD; OAT, 有机阴离子转运蛋白; OATP, 有机阴离子转运蛋白; PD, 腹膜透析; QD, 每日一次; QOD, 替代每日一次; QW, 每周一次; TIW, 每周三次; UDP, 尿苷5'-二磷酸; UGT, 葡萄糖苷酰基转移酶。

药理学特性、给药间隔以及每种抑制剂对三种不同 HIF-PH 酶的选择性。⁷因此, 医生也应该意识到, HIF-PHI 的小分子化合物很可能对结构相关的酶具有一定的脱靶活性, 因为 HIF-PH 酶是一个大型酶超家族的一部分, 具有许多重要的功能。

医生应根据临床试验数据了解 HIF-PHI 的药理学特征 (表1),⁸ 以适当的剂量开始 HIF-PHI 治疗, 并调整 HIF-PHI 剂量以达到各国指南规定的 Hb 目标值。

1.2 | 补充铁并监测铁营养状况

<建议>

· 使用 HIF-PHI 前应评估铁状态。对于所有 CKD 患者, 在开始 HIF-PHI 治疗前, 我们建议纠正铁缺乏 (铁蛋白 > 100 ng/mL 且 TSAT > 20%)。

在合并 HIF-PHI 之前, 应评估铁的状态。血清铁蛋白和转铁蛋白饱和度 (TSAT) 用于评估铁状态, 铁蛋白水平 < 100 ng/mL [血液透析 (HD) 患者 < 200 ng/mL] 或 TSAT < 20% 被视为铁缺乏。在 HIF-PHI 治疗的诱导期 (约 8 周), 由于转铁蛋白水平 (总铁结合力, TIBC) 升高, TSAT 降低, 可能并不表明铁缺乏。HIF-PHI 治疗维持期的最佳铁蛋白和 TSAT 水平仍不明确, 在这种情况下, 我们检测的铁蛋白水平不低于 100 ng/mL, TSAT 不低于 20% (意见)。

对于所有 CKD 患者, 应在开始 HIF-PHI 治疗前纠正铁缺乏 (铁蛋白 > 100 ng/mL 和 TSAT > 20%)。对于 NDD 患者, 我们建议对需要补铁的患者使用口服铁剂。对于 DD 患者, 我们建议首先尝试口服铁剂, 对于那些不耐受口服铁剂或医生认为 IV 铁剂是必要的, IV 铁剂被认为是一种替代方法。

临床前和临床研究表明, HIF 激活与肠道铁吸收增加和红细胞生成用铁增加相关。¹⁵⁻¹⁹ 临床试验表明, 在 DD 患者中, HIF-PHI 组比 ESA 组需要更少的 IV 补铁。²⁰ 中国的 II 期和 III 期试验表明, 在 NDD 和 DD 患者中, 罗沙司他的作用均不依赖于 IV 补铁。^{21,22} 在临床研究中, HIF-PHI 可增加血液 TIBC, 而血清铁水平无显著变化。导致 TSAT 降低。²³ HIF-PHI 治疗还与血铁蛋白水平和铁调素水平降低相关。^{24,25} 铁缺乏与血栓栓塞事件相关, 且日本的 roxadustat 临床试验报告血栓栓塞事件的发生率增加。²⁶ 由于 HIF-PHIs 治疗可降低血清铁水平, 这是由于增加了红细胞生成所需的铁,

应注意避免治疗引起的血清铁水平降低。

1.3 | 应接受 HIF-PH 抑制剂而非 ESA 治疗的患者类型

<建议>

- CKD 患者的贫血应在足量补铁后使用 ESA 或 HIF-PHI 进行控制。
- 如果药物依从性良好的患者由于各种原因希望接受口服治疗，例如非 HD 患者的医院就诊频率和注射侵入性，HIF-PHI 可能优于 ESA。在 HIF-PHI 治疗的情况下，多药治疗问题应该是可以接受的。
- 如果使用推荐剂量的 ESA 不能达到目标 Hb，优先考虑寻找 ESA 低反应性的原因，并考虑咨询肾病学专家/专业医疗机构。如果 ESA 低反应性的原因尚不清楚或因铁利用缺陷或其他原因难以处理，应考虑转换为 HIF-PHI。

1.3.1 | CKD 分期 G3~G5 或 G5T

CKD G3 ~ 5 期或 G5T 患者的贫血可在充分补铁后接受 ESA 或 HIF-PHI 治疗。如果药物依从性好的患者由于住院频率和注射侵入性等多种原因希望接受口服治疗，HIF-PHI 可能优于 ESA。在 HIF-PHI 治疗的情况下，多药治疗问题应该是可以接受的。

在使用 HIF-PHI 之前，应对患者进行恶性肿瘤和视网膜病变的筛查。当证实无此类并发症或已提供适当治疗时，可开始 HIF-PHI 治疗。由于缺乏长期安全性数据，当上述疾病控制不佳时，建议避免使用 HIF-PHI。由于血栓栓塞并发症的担忧，原有缺血性心脏病、脑血管疾病或外周血管疾病（阻塞性动脉硬化和深静脉血栓形成）的患者应慎用 HIF-PHI。当 HIF-PHI 用于多囊肾患者时，也应跟踪肾囊肿的大小，因为在动物研究中观察到 HIF-PHI 可加速囊肿的增大。

如果使用推荐剂量的 ESA 不能达到目标 Hb，优先考虑寻找 ESA 低反应性的原因，并考虑咨询肾病学专家/专业医疗机构。如果 ESA 低反应性的原因不明或由于铁利用缺陷或其他一些原因难以处理，应考虑转化为 HIF-PHI。

1.3.2 |

CKD G5D 期

CKD G5D 期患者的贫血应在充分补铁后接受 ESA 或 HIF-PHI 治疗。在接受腹膜透析 (PD) 的患者中，HIF-PHI 可能优于 ESA，尤其是药物依从性好且希望接受口服治疗的患者，以尽量减少住院频率并避免胃肠外给药。与 CKD G3 ~ 5 或 G5T 患者一样，多药治疗问题应该是可以接受的。

恶性肿瘤、视网膜肿瘤、血栓栓塞事件和囊肿生长（在多囊肾患者中）的问题和注意事项与 CKD G3-5 或 G5T 患者相似。DD 患者获得性肾囊性疾病易发生恶性肿瘤，应监测 HIF-PHI 治疗获得性肾囊性疾病的肿瘤发展。

与 CKD G3 ~ 5 或 G5T 患者一样，临床医生应首先调查 ESA 低反应性的原因，如果使用推荐剂量的 ESA 无法达到 Hb 水平，应考虑咨询透析专家/专业医疗机构。如果 ESA 低反应性的原因不明或由于铁利用缺陷或其他一些原因难以处理，应考虑转换为 HIF-PHI。

2 | HIF-PHI 的潜在担忧

2.1 | 恶性肿瘤

<建议>

- 在处方 HIF-PHI 之前，应确定恶性肿瘤的存在和风险，在已知恶性肿瘤的患者中，给药应非常谨慎——如果是的话。鉴于与 HIF 活性持续增加相关的理论和实验问题，以及相关遗传疾病构成的长期恶性肿瘤风险的证据，维持上市后癌症监测至少 5 年至关重要。

除了增加 EPO 转录和抑制铁调素生成外，HIF 还诱导与新生血管形成和肿瘤生长（特定于肿瘤类型）相关的基因转录。包括血管内皮生长因子 (VEGF)、一氧化氮、TWIST 基因、金属蛋白酶和丝裂原活化蛋白激酶等。重要的是，HIF-1 α （而非 HIF-2 α ）似乎与肿瘤基因活性相关，并与乳腺癌、前列腺癌、肺癌、骨癌和结直肠癌的转移扩散相关。²⁷ 尽管如此，在体外恶性肝细胞系中也发现了 HIF-2 α ，参与肿瘤干细胞因子的激活，并与多种肿瘤转移以及不良预后密切相关。^{28,29}

HIF 激活与恶性肿瘤可能性的相关性在 VHL 疾病等疾病中很明显，其中

一些肿瘤, 包括肾细胞癌 (RCC) 增加。相反, 大多数 RCC 显示 VHL 基因的体细胞突变, 减少 HIF α 亚基的蛋白水解并增加 HIF 活性。³⁰ 当 HIF 活性增加时, 实体瘤的预后较差³¹, 检查 HIF 抑制剂对 RCC 临床作用的试验正在进行中。

鉴于 HIF 与肿瘤进展的相关性, HIF-PHI 的出现迫使我们考虑刺激 HIF 转录是否也会增加启动或进展肿瘤生长的风险。

目前有 5 种不同的药物正在进行或最近已完成 3 期研究: daprodustat、roxadustat、vadadustat、molidustat 和 enarodustat。正在开发的新型药物包括最近在澳大利亚完成一项 II 期研究的 desidustat (ZYAN1) 和 JNJ-429045343, 后者正处于临床前开发阶段。其中, roxadustat 在日本和中国获批临床使用, daprodustat 和 vadadustat 在日本获批临床使用。与其他化合物相关的其他应用正在等待中。尽管存在公认的类型效应, 但由于每种药物均选择性抑制脯氨酰羟化酶 (PHD), 血清铁调素和铁蛋白减少, 且心血管特征相似, 因此每种药物均具有不同的分子结构、半衰期、不良事件特征和可能的 PHD 选择性。³² 例如, Molidustat 主要抑制 PHD 2, 以及 daprodustat 抑制 PHD 2 和 PHD 3, 而 roxadustat 似乎抑制所有三种 PHD。这种选择性是否会影响到个体 PHI 的恶性肿瘤风险仍有待观察。

尽管任何和所有 HIs 在理论上都有肿瘤发生的潜力, 但迄今为止几乎没有证据表明这些问题——值得注意的是, 相关数据监测委员会没有停止任何 III 期试验。如果这种安全性特征被证明是持续的, 原因可能与 HIF- α 在肿瘤发生和发展中的主导作用以及 HIs 的相对选择性 (特别是 HIF-2 α) 有关。另一种可能性是 HIs 对 HIF 活性的影响明显较小: 没有试验证明可检测到的血清 VEGF 变化, 所有试验均表明血清 EPO 浓度仅略微增加。后者与 TREAT 研究的结果相反, TREAT 研究显示, 红细胞生成刺激剂达依泊汀给药后, 癌症死亡明显增加。³³

在长期鼠类研究中, 至少评估了两种药物的潜在癌症发展: roxadustat 和 daprodustat。^{34,35} roxadustat 通常以每日 1.5 mg/kg 或每周 3 次 (TIW) 的剂量给予人类。在高达 10 (大鼠) 和 60 (小鼠) mg/kg 的剂量下, 给予 TIW 并随访长达 104 周, 在任何动物中均未观察到对存活率或肿瘤病变更发展的影响。³⁴ 同样地, 给予一组小鼠和 Sprague-Dawley 大鼠达 2 年的 daprodustat, 剂量为预测人体最大临床暴露量的 ≥ 143 倍。同样, 未观察到肿瘤变化, 但 (雄性) 大鼠的寿命因红细胞增多、主动脉血栓形成和/或相关心肌病而缩短。

总

之, 根据现有的动物和短期人体数据, 目前没有证据表明使用 PHI 会导致肿瘤风险。人类是否也是如此, 原发性肿瘤发生与增强已知的肿瘤生长和扩散之间是否存在差异尚不清楚。在当前研究发表后, 关于恶性肿瘤相对风险的一些观点将可用, 但由于已知肿瘤患者不太可能入组, 因此这些问题很可能不会得到充分解决。鉴于随后的广泛上市批准, 或在日本维持, 考虑到与 HIF 活性增加相关的理论和实验问题, 以及相关遗传疾病引起的长期恶性肿瘤风险, 有必要在实质性期间 (至少 5 年) 维持上市后监测。

2.2 | 视网膜病变

<建议>

- 视网膜病变是 CKD 患者 HIF-PHI 的理论问题。对于药物开始后报告视力障碍的患者, 有必要早期转诊进行眼科评估。

视网膜病变是一种威胁视力的疾病, 仍然是 CKD 患者使用 HIF 稳定剂的严重问题。理论上, HIF 通路的激活可能会增强视网膜血管生成, 使患者易患视网膜并发症, 如出血。³⁶ 视网膜不良事件的总体发生率较低。虽然目前的数据表明, 与 ESA 相比, HIF-PHI 与视网膜出血风险增加无关, 但我们应该认识到, HIF-PHI 临床试验中排除了具有较高视网膜并发症倾向的患者。^{14,21-23,37-51} 此外, 这些临床试验的持续时间可能太短或太短, 无法观察到视网膜不良事件的加重。如果患者在开始 HIF-PHI 治疗后报告视力障碍, 有必要提高警觉性, 并早期转诊进行眼科评估。

2.3 | 肝功能障碍

<建议>

- 肝功能不全在接受 HIF-PHI 治疗的 CKD 患者中相对少见。定期监测肝功能可能有助于早期发现 HIF-PHI 相关的肝功能不全。

HIF 对肝脏和肝脏疾病的影响仍不明确。动物数据表明, HIF 对肝脏缺血再灌注损伤具有保护作用, 但在肝纤维化和脂肪肝进展中具有致病作用。⁵² 在一项透析患者的开放性随机研究中, 在研究期间, 在 2 例接受罗沙司他治疗的患者 (3.3%) 中观察到肝脏生化指标一过性升高。

在接受透析的中国患者中进行的一项3期 roxadustat 研究中, 2例受试者 (1%) 出现轻度或中度肝功能障碍。³⁷然而, 在 NDD 中国 CKD 患者中进行的另一项3期 roxadustat 研究中未观察到肝功能检查紊乱。²²在2期或

3 其他 HIF-PHI (包括 desidustat、enarodustat、molidustat 和 vadadustat) 的研究^{14,42-46,51,53}。虽然肝脏异常的发生率较低, 但定期监测肝功能可能有助于早期发现 HIF-PHI 相关的肝功能障碍。

2.4 | 高钾血症

<建议>

· 高钾血症作为 HIF-PHI 不良反应的数据尚无定论。然而, 考虑到高钾血症可能是一种内科急症, 我们建议对接受 HIF-PHI 治疗的患者进行血钾监测。

在25项已发表的随机对照试验 (RCT) 中, 评价 HIF-PHI 对肾性贫血的疗效,^{14,21-23,37-51}有9项报告了高钾血症 (表2和表3)。其中6项研究报道 HIF-PHI 治疗组患者高钾血症的发生率较高, 而另外3项研究报道对照组患者高钾血症的发生率增加。对于 NDD 患者, 12项临床研究中的4项将高钾血症报告为 TEAE (> 5% 的事件)。4项 roxadustat RCT 中有3项报告高钾血症的发生率更高 [roxadustat 组和对照组分别为 26/250(10%)vs 6/109(5.5%)]。^{21-23,38}2 项 vadadustat RCT 中有1项报告高钾血症的发生率增加

[

7/138(5%)vs 0/72(0%)]。⁴²虽然中国的 III 期研究报告了 roxadustat 组的高钾血症发生率更高, 但当使用中心实验室的数据进行分析时, roxadustat组和安慰剂组之间的高钾血症无差异。至于 DD 患者, 13项 RCT 中的5项报告了高钾血症。4项 roxadustat 研究中有3项报告高钾血症的发生率更高 [roxadustat 和对照组分别为 16/386(4.1%) 和3/158(1.8%)]。^{21,37,47,54}5项 daprodustat 研究中有2项报告高钾血症的发生率增加 [daprodustat 和对照组分别为 8/239(3.3%) 和1/59(1.6%)]。^{40,41,48-50}与 NDD 患者一样, 当使用中心实验室数据进行分析时, roxadustat和对照组之间高钾血症的发生率相当。综上所述, 尽管在一些研究中 HIF-PHI 组的高钾血症发生率较高, 但迄今为止的数据仍不确定。考虑到高钾血症可能是一种危及生命的并发症, 我们建议在 HIF-PHI 治疗开始后和治疗期间定期监测血清钾。

2.5 | 高血压

<建议>

· 临床研究没有信号提示 HIF-PHI 的高血压作用, 但由于 ESA 的使用与高血压或血压控制受损有关, 因此应注意 HIF-PHI 治疗患者的血压控制。

众所周知, ESA 给药与高血压和血压控制受损的发生相关。因此, HIF-PHI 对血压的影响已

缺氧诱	研究	缺氧诱		对照	
		事件	总计	事件	总计
罗沙司他	BesarabA 20155	4	88	0	28
	ChenN 20199	16	101	4	51
	ChenN 20177	6	61	2	30
	Akizawa T.IwasakiM 20199	NA	NA	NA	不适用
达泊司他	控股公司 L 2019	NA	NA	NA	NA
	控股公司 L 2016	不	不	不	不
	Brigandi RA	适	适	适	适
伐达司他	Pergola PE 2016	7	138	0	72
	Martin ER 2017	NA	NA	NA	不适用
莫立司他	Macdougall IC 2019-	4	10	3	20
	D1 Macdougall IC	不	1	不	不
	2019-D2	适	不	适	适
Desidustat	Parmar DV 2019	NA	NA	NA	不适用
依那度司他	Akizawa T	NA	NA	NA	NA

TA BLE 22 非透析依赖性人群中的高钾血症

TABLE 33 透析中的高钾血症-
依赖群体

缺氧诱导因子	研究	缺氧诱导因子		对照	
		事件	总计	事件	总计
罗沙司他	Chen N 2019	15	204	1	100
	Chen N 2017	0	74	0	22
	Provenzano R 2016	1	108	2	36
	Akizawa T,Otsuka T 2019	NA	NA	NA	NA
达泊司他	Meadowcroft AM 2019	8	177	0	39
	控股公司 L 2016	0	62	1	20
	Bailey CK 2019	NA	NA	NA	NA
	Akizawa T 2017	NA	NA	NA	NA
	Brigandi RA 2016	NA	NA	NA	NA
莫立司他	Macdougall IC 2019-D4	NA	NA	NA	NA
	Akizawa T 2019-D5	NA	NA	NA	NA
依那度司他	Akizawa T,Nangaku M 2019	NA	NA	NA	NA
伐达司他	Haase VH 2019 (非RCT)	NA	NA	NA	NA

TABLE 44 非
透析依赖人群

缺氧诱导因子	研究	缺氧诱导因子		对照	
		事件	总计	事件	总计
罗沙司他	Chen N 2019	6	101	2	51
	Chen N 2017	4	61	0	30
	Besarab A 2015	NA	NA	NA	NA
	Akizawa T,Iwasaki M 2019	NA	NA	NA	NA
达泊司他	控股公司 L 2019	NA	NA	NA	NA
	控股公司 L 2016	NA	NA	NA	NA
	Brigandi RA 2016	NA	NA	NA	NA
伐达司他	Pergola PE 2016	11	138	2	72
	Martin ER 2017	NA	NA	NA	NA
莫立司他	Macdougall IC 2019-D1	10	101	5	20
	Macdougall IC 2019-D2	14	92	4	32
	Akizawa T 2019-D3	NA	NA	NA	NA
地西司他	Parmar DV 2019	NA	NA	NA	NA
依那度司他	Akizawa T 2019	NA	NA	NA	NA

有效问题。虽然一些临床前数据表明 HIF-PHI 可能具有抗高血压作用，但到目前为止，临床研究中也没有提示 HIF-PHI 具有高血压作用的信号^{14,21-23,37-51}（表4和表5）。此外，目前还没有专门研究 HIF-PHI 对人类血压的影响。

2.6 | 肺动脉高压和心力衰竭

<建议>

- 临床研究没有提示 HIF-PHI 加重肺动脉高压或心力衰竭的信号，但应

关注 HIF-PHI 治疗患者心功能的变化。

肺高压和心力衰竭是 CKD 患者的常见心血管并发症。据报道，分别有30%-40%和40%-59%的 CKD 患者出现肺动脉高压和心力衰竭⁵⁵⁻⁵⁷，并且患病率随着 CKD 分期的增加而增加。

对遗传 HIF 激活的研究，例如由 VHL 纯合突变引起的 Chuvash 红细胞增多症，报道称这种缺氧感应障碍可能发生重度肺动脉高压。^{58,59}使用缺氧暴露后存活的杂合 HIF-2 α 缺陷小鼠进行的研究表明，该药物可预防肺动脉高压和右心室

TA BLE 55 透析依赖性人群中的高血压

缺氧诱	研究	缺氧诱		对照	
		事件	总计	事件	总计
罗沙司他	ChenN 20199	25	204	16	100
	ChenN 20177	3	74	1	22
	Akizawa T,OtsukaT 20199	NA	NA	NA	NA
	ProvenzanR 201616	NA	NA	NA	不
达泊司他	Meadowcroft AM 2019	9	17	1	39
	2019	1	7	0	19
	Bailey CK 2019	2	84	0	18
	Akizawa T 2017	不	78	不	不
	Holdstock L 2016	适	不	适	适
莫立司他	Macdougall IC 2019-D4	17	101	8	20
	AkizawaT 20199-D5	1	57	1	30
依那度司他	Akizawa T,Nangaku M	NA	NA	NA	NA
伐达司他	Haase VH 2019 (非RCT)	NA	NA	NA	不适用

HIF-2 α 缺陷小鼠的肺肥大揭示了HIF-2 α 在缺氧诱导的肺血管重塑中的关键作用。⁶⁰HIF-2 α 可介导血管收缩剂上调,从而促进缺氧性肺血管重塑的发生。此外,内皮细胞中 Phd2 失活导致重度肺动脉高压、外周肺动脉肌化异常和右心室肥大。⁶¹内皮细胞特异性 Phd2 突变体中 Hif1a 或 Hif2a 的同时失活表明,肺动脉高压的发生依赖于Hif-2 α ,但不依赖于Hif-1 α 。持续的 HIF 激活可能对肺血管中的低氧 a 造成更强烈的血管收缩效应,导致肺压力升高。然而,在最近发表的 RCT 中尚未报告 HIF-HIs 加重肺动脉高压的潜在不良反应。^{22,37}

已证明纠正肾性贫血可减少心力衰竭的发生并改善心脏功能。然而,有一系列关于 HIF 持续激活或脯氨酰羟化酶抑制后心脏功能降低的报告。⁶²⁻⁶⁵心力衰竭模型中 HIF 缺失的研究报告了不一致的结果。^{66,67}这种效应的分子机制尚不明确。基础科学研究表明,这可能与 HIF 激活的程度有关,其中 HIF 的过度激活可能导致心肌细胞能量利用缺陷。这强调了脯氨酰羟化酶抑制刺激红细胞生成以纠正肾性贫血和心脏适度 HIF 激活以防止心脏功能恶化之间精细平衡的重要性。还应关注实验研究,该研究表明 HIF-1 可直接上调BNP(心力衰竭的标志物)⁶⁷。需要在 RCT 中进一步研究 HIF-HIs 改善心肌缺血的潜在获益以及损害心脏功能的潜在风险。

2.7 | 血栓事件和血管钙化

<建议>

- 临床数据和基础研究引起了 HIF-PHI 治疗中血栓事件的关注。我们建议有任何血栓事件史的患者限制使用 HIF-PH 抑制剂,心血管疾病患者慎用HIF-PHI。需要进行报告无偏倚和长期随访的大型研究。

2.7.1 | ESA试验和 HIF 通路突变患者的担忧

先前的研究已经证明,通过 ESA 治疗 CKD 贫血可增加 Hb 水平、减少输血需求并改善生活质量。^{33,68,69}然而,使用大剂量 ESA 治疗高 Hb 目标可导致血管通路血栓形成、脑血管事件、心血管事件和死亡率增加。^{70,71}携带VHL、EGLN1(编码PHD2)、EPAS1(编码HIF2 α)和 EPO 受体等基因突变的患者可导致红细胞增多症和血管并发症,如脑血管事件和外周血栓栓塞。^{72,73}从 ESA 试验和 HIF 通路突变患者中获得的经验教训暗示了 HIF-PH 抑制剂治疗的血栓形成风险。在入组时 Hb 目标合理、心血管疾病风险低的患者中,这是否是一个问题尚不明确。

2.7.2 | 基础研究的问题

基础研究表明, HIF通路与血栓形成和斑块稳定性相关。在这种情况下,缺氧和 HIF 靶向

基因调节凝血、纤溶和血栓消退。HIF增加组织因子表达并触发血栓形成。其他重要的生物学作用包括抑制抗凝血因子（例如，组织因子途径抑制剂和蛋白S）以及增加纤溶酶原激活物抑制剂1，进而抑制纤维蛋白溶解。^{73,74}斑块稳定性与斑块内HIF的表达有关，特别是其在血管平滑肌细胞（VSMC）、内皮细胞（EC）和更重要的泡沫细胞中的表达。HIF还可刺激缺血性和坏死性动脉粥样硬化病变中发生的不稳定血管生成。HIF和HIF诱导的基因（尤其是VEGF）可增强血液动力学不稳定性及斑块脆性，从而允许炎症细胞进一步浸润。^{75,76}

基础研究还表明，HIF通路可能与动脉粥样硬化和血管钙化有关。动脉粥样硬化涉及内皮活化、脂质蓄积、泡沫细胞形成和VSMCs增殖。HIF-1及其相关产物如NF-κB、VEGF和NO引起EC功能障碍、增殖、血管生成和炎症。HIF-1及其产物如ET-1、MIF，连同活化ECs的细胞因子可诱导VSMC迁移和增殖。HIF-1引起巨噬细胞迁移和炎症伴M1表型分化，从而产生炎症细胞因子并促进泡沫细胞的形成。^{75,77}然而，一些研究表明HIF活化可能通过胆固醇代谢或抑制抗原呈递细胞活化而获益。血管钙化涉及VSMCs的骨软骨分化。HIF-1和上调的RUNX2和OCN有助于缺氧介导的VSMCs骨软骨分化和细胞外基质钙化。⁷⁸

2.7.3 |

我们回顾了已发表的6种HIF-PH抑制剂治疗DD和NDD CKD患者的安慰剂或竞争药物对照试验。根据CKD状态，HIF-PHI对血栓形成副作用的合并发生率总结见表6和4B。^{14,21-23,37,44,46-51,79}在DD患者中，CV事件的发生率较低（42/1741[2.4%]）。HIF-PH抑制剂与较高的全因死亡率、高钾血症和CV事件发生率相关（表6）。在NDD患者中，CV事件的发生率更低（21/1871[1.1%]）。HIF-PHI与全因死亡、高钾血症和CV事件的发生率无显著相关性（表7）。尽管如此，仍应了解这些汇总数据的局限性。首先，所有临床试验均排除了有血栓事件（急性冠脉综合征、卒中或血栓形成）任何病史或“近期”病史的患者-

（bolic事件），尽管不同试验的排除标准不同。其次，治疗持续时间较短，可能低估了血栓并发症的发生率和长期影响。第三，尽管所有试验的目标Hb均合理，但试验之间的剂量和间隔不同。第四，一些副作用可能在这些临床试验中报告不佳。之前的ESA试验和基础研究已经引起了对HIF-PHI治疗中血栓事件的关注。事实上，HIF-PHI临床试验的汇总数据仍然提示，当高危患者被排除在这些研究之外时，血栓事件的风险。副作用和长期随访报告无偏倚的大型研究值得期待。目前，我们建议低CV风险的DD CKD患者慎用HIF-PHI，高CV风险的CKD患者限制超说明书使用HIF-PHI。

TABLE 66 汇总试验中透析依赖性CKD患者的血栓形成和重度事件

	达泊司他 ^a		罗沙司他 ^b		其他 ^c		全部		卡方
	药物	对照	药物	对照	药物	对照	药物	对照	
全因死亡率	5/414	0/113	3/536	0/310	0/274	0/94	8/1224	0/517	0.035
透析相关事件									
高钾血症	8/414	0/113	16/536	3/310	4/218	3/72	28/1168	6/495	0.048
分流管闭塞	6/414	3/113	6/536	3/310	2/274	0/94	14/1224	6/517	0.964
心血管事件									
美国化学学会	3/414	0/113	6/536	2/310	2/274	0/94	11/1224	2/517	0.164
卒中	0/414	0/113	5/536	0/310	4/274	1/94	9/1224	1/517	0.103
外径	1/414	0/113	0/428	1/274	0/274	0/94	1/1116	1/481	0.353
深静脉血栓	0/414	0/113	2/428	0/274	0/274	0/94	2/1116	0/481	0.289
充血性心力衰竭	7/414	1/113	6/536	1/310	0/274	0/94	13/1224	2/517	0.090
所有CV事件	11/414	1/113	19/536	4/310	6/274	1/94	36/1224	6/517	0.005

缩略语：ACS，急性冠脉综合征；CHD，充血性心力衰竭；CV，心血管；DVT，深静脉血栓形成；PAOD，外周动脉闭塞性疾病。

^a5项临床试验的汇总数据。^{40,41,48-50}4项临床

试验的汇总数据。^{21,37,47,79}

^c2项临床试验（Enarodustat和Molidustat）的汇总数据。^{44,51}

TABLE 77 汇总试验中非透析依赖性 CKD 患者的血栓形成和重度事件

	达泊司他 ^a		罗沙司他 ^b		其他 ^c		全部		卡方
	药物	对照	药物	对照	药物	对照	药物	对照	
全因死亡率	4/257	1/125	0/330	0/136	4/759	0/264	8/1346	1/525	0.176
CKD 相关事件									
高钾血症	0/257	0/125	26/330	6/136	11/759	3/264	37/1346	9/525	0.094
急性肾损伤	3/257	0/125	0/330	0/136	10/759	4/264	13/1346	4/525	0.588
CKD 快速进展	3/257	3/125	10/330	1/136	18/759	3/264	31/1346	7/525	0.090
心血管事件									
美国化学学会	2/257	0/125	0/330	1/136	2/759	0/264	4/1346	1/525	0.618
卒中	0/257	0/125	0/330	0/136	0/759	1/264	0/1346	1/525	0.768
外痔	1/257	0/125	0/330	0/136	3/759	0/264	4/1346	0/525	0.156
深静脉血栓	0/257	0/125	0/330	0/136	0/759	0/264	0/1346	0/525	-
充血性心力衰竭	4/257	4/125	1/330	1/136	0/759	1/264	5/1346	6/525	0.002
所有 CV 事件	7/257	4/125	1/330	2/136	5/759	2/264	13/1346	8/525	0.153

缩略语: ACS, 急性冠脉综合征; CHD, 充血性心力衰竭; CV, 心血管; DVT, 深静脉血栓形成; PAOD, 外周动脉闭塞性疾病。

^a3 项临床试验的汇总数据。^{39-41b}4 项临床试

验的汇总数据。^{21-23,38}

^c5 项临床试验 (enarodustat、molidustat、desidustat 和 vadadustat) 的汇总数据。^{14,42-44,46}

2.8 | 囊肿生长

<建议>

- 当 HIF-PHI 用于多囊肾患者时, 应随访囊肿的大小。

HIF-1 α 和HIF-2 α 在正常肾脏中几乎检测不到。然而, 全身和局部缺氧可稳定肾小管上皮细胞中的HIF-1 α 以及肾小管周和肾小球细胞中的HIF-2 α 。⁸⁰多囊肾的特征是囊肿衬里上皮细胞和肾小管间质细胞中的 HIF 慢性稳定。这主要是由于囊肿增大压迫造成的局部缺氧以及囊肿增大与囊壁血管化之间的不匹配, 而不是遗传缺陷。⁸¹动物模型的数据进一步支持了这一观点。Lewis多囊肾大鼠皮质表面的组织 PO₂ 约为对照大鼠的一半。此外, 多囊大鼠的肾血流量和氧输送比对照大鼠低60%和80%。⁸²

在慢性缺氧条件下, HIF-2 α 增加导致 EPO 生成过多, 这可以解释为什么常染色体显性遗传性多囊肾病 (ADPKD) 患者的贫血严重程度低于其他终末期肾病 (ESKD) 患者⁸³。事实上, 由 ADPKD 引起的 ESKD 患者的血清 EPO 水平平均是其他原因引起的 ESKD 的2倍⁸⁴。然而, 多囊性疾病中 HIF 的稳定不仅带来了这种有益的结果, 而且还对囊肿增大产生了有益的影响。近期在小鼠 ADPKD 模型中进行的研究结合遗传学和药理学方法明确表明, 慢性缺氧引起的HIF-1 α 水平升高可促进囊肿进展⁸⁵。HIF-1 α 依赖性顶端Ca²⁺-

激

活的Cl⁻分泌被称为囊液分泌的主要驱动力。⁸⁶本研究还确定Ca²⁺ 激活的Cl⁻通道“anoctamin 1”和嘌呤能受体“P2Y2R”为

HIF-1 α 介导的囊肿生长的2个主要分子因素。⁸⁶尽管慢性肾病患者的HIF-PHI 促红细胞生成剂量可能与动物实验不同, 但在长期使用 HIF-PHI 治疗 ADPKD 患者贫血时, 应考虑HIF-1 α 对囊肿扩大的不良作用。

2.9 | 癫痫发作或神经系统并发症

<建议>

- 临床研究没有提示癫痫发作或神经系统并发症是 HIF-PHI 不良事件的信号。

HIF 参与许多基因对缺氧的转录反应, 因此其对脑血管系统的全身作用是潜在关注的问题。理论上, HIF-PHI可能增加血栓栓塞事件或癫痫发作, 但临床研究中报道的脑血管事件非常少。人们应该认识到, 所有这些临床试验的随访时间相对较短, 需要进一步的研究来评价这些潜在的副作用。在 NDD 患者中进行的 roxadustat 研究报告了头晕和头痛^{23,87}, 但未报告卒中或惊厥发作。^{23,87}在DD (包括 HD 和PD) 人群中, 接受 roxadustat 治疗的患者报告了头痛 (但未报告卒中或惊厥发作)。²⁰在一项美国研究中, 脑血管意外 (1.9%) 和复杂部分性惊厥发作

接受维持 HD 的 ESKD 患者在接受 roxadustat 治疗 19 周后发生 (0.9%)，而依泊汀 α 组未观察到此类不良事件。⁴⁷ 在一项日本人群研究中，接受 roxadustat 治疗 24 周后也报告了脑梗塞 (0.7%)，而依泊汀 α 组无脑梗塞。⁷⁹ 一项研究报告，在 20 周治疗期间，与安慰剂相比，NDD CKD 患者接受 vadustat 治疗时头痛和头晕的发生率略高。⁴² 与安慰剂相比，接受 daprodustat 治疗 1 个月的 NDD CKD 患者头痛也更常见，⁴¹ 尽管在另一项 NDD 患者接受 4 周 daprodustat 治疗的研究中未发生脑血管不良事件。⁴⁰ 在接受 16 周 molidustat 治疗的 3-5 期 NDD CKD 患者中未报告脑血管不良事件或卒中。^{88,89}

3 | 除改善贫血外的潜在获益

HIF-PHI 的一个潜在益处是，HIF-PHI 可能通过在生理范围内增加循环 EPO 水平来刺激红细胞生成。然而，许多临床研究并没有采用 HIF-PHI 给药后循环 EPO 水平达到峰值的时间点。

由于缺氧是 ESKD 的最终共同通路，HIF-PHI 可保护 CKD 患者的肾功能。⁹⁰⁻⁹³ 此外，HIF 是缺氧防御机制的主要调节因子，HIF-PHI 可预防缺血性疾病，如缺血性心脏病、卒中、外周动脉疾病和急性肾损伤。⁹⁴⁻⁹⁶ 然而，尚无确凿的临床证据支持上述预期结果，需要开展临床研究来阐明这些问题。

既往临床试验显示 HIF-PHI 治疗后血脂降低。然而，在这些试验中，HIF-PHI 治疗降低了 LDL 胆固醇和 HDL 胆固醇。此外，虽然一些 HIF-PHI 表现出降脂作用，但另一些则没有。因此，这种作用可能具有药物特异性，HIF-PHI 诱导的代谢变化的长期后果仍有待阐明。

利益冲突


Masaomi Nangaku 获得了 KyowaKirin、GSK、阿斯泰来、阿斯利康、Akebia、Mitsubishi-Tanabe、JT 和拜耳的酬金、咨询费和研究补助金。Lawrence McMahon (ANZSN) 是 Akebia 临床试验的国家 PI，获得了辉瑞和阿斯利康的咨询费、安进和罗氏的研究经费。Chuan-ming Hao (CSN) 获得了 Fibrogen 和 AstraZeneca 的酬金。Nan Hu (CSN) 获得了 CAMS 医学科学基金会的研究资助 (2019-12M-5-046)。Desmond Yap (HKSJ) 获得了 GSK 和阿斯利康的研究资助和咨询费。Hirokazu Okada (JSN) 获得了 Kyowa Kirin、Daiichi Sankyo、Mitsubishi Tanabe、Takeda、Chugai、Torii、Astellas 和 MSD 的酬金、咨询费和研究补助金。Yusuke Suzuki (JSN)

获

得 Kyowa Kirin, Mitsubishi-Tanabe, Daiichi-Sankyo, Novartis, Chugai 的酬金、咨询费和研究补助金。Sung Gyun Kim (KSN) 获得了 Fibrogen、GSK、Akebia、JW Pharmaceutical 和 KyowaKirin 的酬金、咨询费和研究补助金。Soo Kun Lim (MSN) 获得了阿斯利康、百特、勃林格殷格翰、费森尤斯卡比、费森尤斯医疗、诺华、诺和诺德和赛诺菲的酬金、咨询费和研究补助金。

Kriengsak Vareesangthip (NST) 从阿斯利康、Fresenius Kabi、Siam Bioscience 和诺和诺德获得酬金和赞助费。Chi-Chih Hung (TSN) 没有可披露的利益冲突。

客观缓解率

Desmond Y. H. Yap 
<https://orcid.org/0000-0001-8179-8293>

Soo Kun Lim 
<https://orcid.org/0000-0001-7589-5150>

参考文献

- Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M. Prolyl hydroxylase domain inhibitors as a novel therapeutic approach against anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2017;92:306-312.
- Hasegawa S, Tanaka T, Nangaku M. Hypoxia-inducible factor stabilizers for treatment anemia of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018;27:331-338.
- Sakashita M, Tanaka T, Nangaku M. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase domain inhibitors to treat anemia in chronic kidney disease. *参与研究 Nephrol.* 2019;198:112-123.
- Kurata Y, Tanaka T, Nangaku M. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor in the treatment of anemia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020;29:414-422.
- Zhong H, Zhou T, Li H, Zhong Z. 缺氧诱导因子稳定剂在慢性肾脏病患者贫血治疗中的作用. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:3003-3011.
- Coyne DW, Goldsmith D, Macdougall IC. 慢性肾病贫血的新选择. *Kidney Int Suppl (2011).* 2017;7:157-163.
- Locatelli F, Fishbane S, Block GA, Macdougall IC. 靶向缺氧诱导因子治疗慢性肾病患者的贫血. *Am J Nephrol.* 2017;45:187-199.
- 药品和医疗器械管理局 (PMDA) 对有关 roxadustat 的报告进行审查。
- Dhillon S. Daprodustat: 首次批准. *药物.* 2020;80:1491-1497.
- Caltabiano S, Mahar KM, Lister K 等人在健康受试者中，daprodustat 与吡格列酮、瑞舒伐他汀或甲氧苄啶联合给药时的药物相互作用潜力. *Pharmacol Res Perspect.* 2018;6:e00327.
- Markham A. Vadadustat: 首次批准. *药物.* 2020;80:1365-1371.
- Lentini S, Kaiser A, Kapsa S, Matsuno K, van der Mey D. Effects of oral iron and calcium supplement on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of molidustat: an oral HIF-PH inhibitor for the treatment of renal anaemia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76:185-197.
- Fukui K, Shinozaki Y, Kobayashi H 等人 JTZ-951 (enarodustat) 是一种缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂，可稳定 HIF- α 蛋白并诱导红细胞生成，而对血管内皮生长因子的功能无影响. *Eur J Pharmacol.* 2019;859:172532.
- Parmar DV, Kansagra KA, Patel JC 等人 Desidustat 治疗贫血和慢性肾病患者的结局：一项 II 期研究. *Am J Nephrol.* 2019;49:470-478.
- Mastrogiannaki M, Matak P, Keith B, Simon MC, Vaulont S, Peyssonnaud C. HIF-2 α , 而不是 HIF-1 α , 促进小鼠铁吸收. *J Clin Invest.* 2009;119:1159-1166.

16. Shah YM, Matsubara T, Ito S, Yim SH, Gonzalez FJ. 肠缺氧诱导转录因子对于铁缺乏后的铁吸收是必需的。 *细胞代谢*. 2009;9:152-164.
17. Taylor M, Qu A, Anderson ER 等人缺氧诱导因子-2 α 介导小鼠铁缺乏时肠道 ferroportin 的适应性增加。 *Gastroenterology*. 2011;140:2044-2055.
18. Rolfs A, Kvietikova I, Gassmann M, Wenger RH. 氧调节转铁蛋白的表达由缺氧诱导因子-1 介导。 *J Biol Chem*. 1997;272:20055-20062.
19. Tacchini L, Bianchi L, Bernelli-Zazzera A, Cairo G. Transferrin receptor induction by hypoxia. HIF-1 介导的转录激活和细胞特异性转录后调节。 *J Biol Chem*. 1999;274:24142-24146.
20. Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I 等人 Roxadustat (FG-4592): 纠正新发透析患者的贫血。 *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:1225-1233.
21. Chen N, Qian J, Chen J 等人口服缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 FG-4592 治疗中国贫血的 2 期研究。 *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:1373-1386.
22. Chen N, Hao C, Peng X 等人 Roxadustat 治疗未接受透析的肾病患者患者的贫血。 *N Engl J Med*. 2019;381:1001-1010.
23. Besarab A, Provenzano R, Hertel J 等人一项在非透析依赖性慢性肾病 (NDD-CKD) 患者中评价 roxadustat (FG-4592) 治疗贫血的随机、安慰剂对照、剂量范围探索和药效学研究。 *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1665-1673.
24. Mastrogiannaki M, Matak P, Mathieu JR 等人肝脏缺氧诱导因子-2 通过促红细胞生成素介导的红细胞生成增加下调小鼠铁调素的表达。 *血液学*. 2012;97:827-834.
25. Liu Q, Davidoff O, Niss K, Haase VH. 缺氧诱导因子通过促红细胞生成素诱导的红细胞生成调节铁调素。 *J Clin Invest*. 2012;122:4635-4644.
26. Akizawa T, Ueno M, Shiga T, Reusch M. Oral roxadustat three weekly in ESA naive and ESA converted patients with anemia of chronic kidney disease on hemodialysis: results from two phase 3 studies. *Ther Apher Dial*. 2020;24:628-641.
27. Pezzuto A, Carico E. HIF-1 在癌症进展中的作用: 新的见解。综述。 *Curr Mol Med*. 2018;18:343-351.
28. Semenza GL. HIF-1: 癌症代谢的上下游。 *Curr Opin Genet Dev*. 2010;20:51-56.
29. Fluegen G, Avivar-Valderas A, Wang Y 等人播散性肿瘤细胞的表型异质性由原发性肿瘤缺氧微环境预设。 *非细胞生物学*. 2017;19:120-132.
30. Gnarr JR, Tory K, Weng Y 等人肾癌中 VHL 肿瘤抑制基因的突变。 *Nat Genet*. 1994;7:85-90.
31. Martinez-Saez O, Gajate Borau P, Alonso-Gordoa T, Molina-Cerrillo J, Grande E. Targeting HIF-2 α in clear cell renal cell carcinoma: a promising therapeutic strategy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;111:117-123.
32. McMahon GM, Singh AK. Prolyl-hydroxylase inhibitors for the treatment of anemia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hyper-tens*. 2019;28:600-606.
33. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, 等人达依泊汀 α 治疗 2 型糖尿病和慢性肾病的试验。 *N Engl J Med*. 2009;361:2019-2032.
34. Beck J, Henschel C, Chou J, Lin A, Del Balzo U. 在 CD-1 小鼠和 Sprague Dawley 大鼠中评价 Roxadustat (FG-4592, 缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶的小分子抑制剂) 的致癌潜力。 *Int J Toxicol*. 2017;36:427-439.
35. Adams DF, Watkins MS, Durette L 等人 Daprodustat (GSK1278863) 是一种缺氧诱导因子 (HIF)-脯氨酰羟化酶抑制剂, 其致癌性评估。 *Toxicol Pathol*. 2020;48:362-378.
36. Rattner A, Williams J, Nathans J. HIFs 和 VEGF 在视网膜和脑血管生成中的作用。 *J Clin Invest*. 2019;129:3807-3820.
37. Chen N, Hao C, Liu BC 等人 Roxadustat 治疗长期透析患者的贫血。 *N Engl J Med*. 2019;381:1011-1022.
38. Akizawa T, Iwasaki M, Otsuka T, Reusch M, Misumi T. Roxadustat treatment of chronic kidney disease-associated anemia in Japanese patients not dialysis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Adv Ther*. 2019;36:1438-1454.
39. Holdstock L, Cizman B, Meadowcroft AM 等人 Daprodustat for anemia: a 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants with chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2019;12:129-138.
40. Holdstock L, Meadowcroft AM, Maier R 等人口服缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 GSK 1278863 治疗贫血的 4 周研究。 *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:1234-1244.
41. Brigandi RA, Johnson B, Oei C 等人一种新型缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 (GSK1278863) 治疗 CKD 贫血: 一项 28 天、2A 期随机试验。 *Am J Kidney Dis*. 2016;67:861-871.
42. Pergola PE, Spinowitz BS, Hartman CS, Maroni BJ, Haase VH. Vadadustat 是一种新型口服 HIF 稳定剂, 可有效治疗非透析依赖性慢性肾病的贫血。 *Kidney Int*. 2016;90:1115-1122.
43. Martin ER, Smith MT, Maroni BJ, Zuraw QC, de Goma EM. 在继发于 3 期或 4 期慢性肾病的贫血患者中开展的 vadadustat 临床试验。 *Am J Nephrol*. 2017;45:380-388.
44. Macdougall IC, Akizawa T, Berns JS, Bernhardt T, Krueger T. Effects of molidustat in the treatment of anemia in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:28-39.
45. Akizawa T, Macdougall IC, Berns JS 等人莫司他治疗慢性肾病贫血的长期疗效和安全性: 对话扩展研究。 *Am J Nephrol*. 2019;49:271-280.
46. Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T 等人在慢性肾病患者中进行的依那洛司他安慰剂对照、随机试验, 之后是长期试验。 *Am J Nephrol*. 2019;49:165-174.
47. Provenzano R, Besarab A, Wright S 等人 Roxadustat (FG-4592) 与 Epoetin alfa 治疗接受维持性血液透析患者的贫血: 一项 2 期、随机化、6-19 周、开放标签、活性对照、剂量范围探索、安全性和探索性疗效研究。 *Am J Kidney Dis*. 2016;67:912-924.
48. Meadowcroft AM, Cizman B, Holdstock L, et al. Daprodustat for anemia: a 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants on hemodialysis. *Clin Kidney J*. 2019;12:139-148.
49. Bailey CK, Caltabiano S, Cobitz AR, Huang C, Mahar KM, Patel VV. 一项在接受血液透析的贫血患者中评价 daprodustat 每周 3 次给药的疗效和安全性的随机、29 天、剂量范围探索研究。 *BMC Nephrol*. 2019;20:372.
50. Akizawa T, Tsubakihara Y, Nangaku M 等人 Daprodustat (一种新型缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂) 对日本血液透析受试者贫血管理的影响。 *Am J Nephrol*. 2017;45:127-135.
51. Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T 等人 Enarodustat、转换和维持治疗血液透析患者的贫血: 一项随机、安慰剂对照 2b 期试验, 随后是长期试验。 *Nephron*. 2019;143:77-85.
52. Wilson GK, Tennant DA, McKeating JA. 肝脏疾病和肝细胞癌中的缺氧诱导因子: 当前的理解和未来的方向。 *J Hepatol*. 2014;61:1397-1406.
53. Haase VH, Chertow GM, Block GA 等人 vadadustat 对既往接受红细胞生成刺激剂治疗的血液透析患者血红蛋白浓度的影响。 *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:90-99.

54. Akizawa T, Otsuka T, Reusch M, Ueno M. Intermittent Oral dosing of Roxadustat in peritoneal dialysis chronic kidney disease patients with anemia: a randomized, phase 3, multicenter, open-label study. *Ther Apher Dial*. 2020;24:115-125.
55. Navaneethan SD, Roy J, Tao K 等人 CKD 肺动脉高压的患病率、预测因素和结局. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:877-886.
56. Ramasubbu K, Deswal A, Herdejurgén C, Aguilar D, Frost AE. 美国慢性血液透析患者肺动脉高压的前瞻性超声心动图评价: 患病率和临床意义. *Int J Gen Med*. 2010;3:279-286.
57. Beck H, Titze SI, Hubner S 等人慢性肾病患者心力衰竭队列: GCKD研究. *PLoS One*. 2015;10:e0122552.
58. Gale DP, Harten SK, Reid CD, Tuddenham EG, Maxwell PH. 与激活HIF2 α 突变相关的自体显性红细胞增多症和肺动脉高压. *血液*. 2008;112:919-921.
59. Bond J, Gale DP, Connor T 等人 VHL 突变导致的 HIF 通路失调引起严重的红细胞增多和肺动脉高压. *血液*. 2011;117:3699-3701.
60. Brusselmans K, Compennolle V, Tjwa M 等人缺氧诱导因子-2 α 的杂合子缺陷可保护小鼠在长时间缺氧期间免受肺性高血压和右心室功能障碍的影响. *J Clin Invest*. 2003;111:1519-1527.
61. Kapitsinou PP, Rajendran G, Astleford L 等人内皮脯氨酰-4-羟化酶结构域2/缺氧诱导因子2轴调节小鼠肺动脉压. *Mol Cell Biol*. 2016;36:1584-1594.
62. Holscher M, Schafer K, Krull S 等人慢性心脏HIF-1 α 稳定的不良后果. *心血管研究*. 2012;94:77-86.
63. Moslehi J, Minamishima YA, Shi J 等人心肌细胞缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶活性的丧失表型为缺血性心肌病. *Circulation*. 2010;122:1004-1016.
64. Bekeredjian R, Walton CB, MacCannell KA 等人条件性 HIF-1 α 表达导致可逆性心肌病. *PLoS One*. 2010;5:e11693.
65. Kido M, Du L, Sullivan CC 等人缺氧诱导因子1- α 可减少小鼠心肌梗死后梗死和减轻心功能不全的进展. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2116-2124.
66. Sano M, Minamino T, Toko H 等人 p53 诱导的 Hif-1 抑制在压力超负荷时引起心功能不全. *Nature*. 2007;446:444-448.
67. Weidemann A, Klanke B, Wagner M 等人缺氧通过稳定缺氧诱导因子HIF-1 α , 是脑型利钠肽诱导的直接和充分刺激. *Biochem J*. 2008;409:233-242.
68. Singh AK, Szczech L, Tang KL 等人依泊汀 α 纠正慢性肾病患者贫血. *N Engl J Med*. 2006;355:2085-2098.
69. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, 等人慢性肾病和贫血患者血红蛋白水平正常化. *N Engl J Med*. 2006;355:2071-2084.
70. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: A meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:381-388.
71. Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, Balk EM, Jaber BL. CKD 患者红细胞生成刺激剂的剂量和不良结局: 荟萃回归分析. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:44-56.
72. Ang SO, Chen H, Hirota K 等人先天性 Chuvash 红细胞增多症的基础是氧稳态破坏. *Nat Genet*. 2002;32:614-621.
73. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. 低氧刺激血栓形成. *Thromb Res*. 2019;181:77-83.
74. Matsuura Y, Yamashita A, Iwakiri T 等人血管壁缺氧通过增强血管血栓形成促进动脉血栓形成. *Thromb Haemost*. 2015;114:158-172.
75. Jain T, Nikolopoulou EA, Xu Q, Qu A. Hypoxia inducible factor as a therapeutic target for atherosclerosis. *Pharmacol Ther*. 2018;183:22-33.
76. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. 动脉粥样硬化生物学转化的进展和挑战. *Nature*. 2011;473:317-325.
77. Li X, Zhang Q, Nasser MI, 等人氧稳态和心血管疾病: HIF的作用? *Biomed Pharmacother*. 2020;128:110338.
78. Mokas S, Lariviere R, Lamallice L 等人缺氧诱导因子-1在磷酸盐诱导的血管平滑肌细胞钙化中发挥作用. *Kidney Int*. 2016;90:598-609.
79. Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y, Majikawa Y, Reusch M. Phase 3, randomized, double-blind, active-comparator (darbepoetin alfa) study of oral roxadustat in CKD patients with anemia on hemodialysis in Japan. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:1628-1639.
80. Rosenberger C, Mandriota S, Jurgensen JS 等人缺氧和缺血大鼠肾脏中缺氧诱导因子-1 α 和-2 α 的表达. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1721-1732.
81. Bernhardt WM, Wiesener MS, Weidemann A 等人缺氧诱导转录因子在多囊肾病中的作用. *Am J Pathol*. 2007;170:830-842.
82. Ow CP, Abdelkader A, Hilliard LM, Phillips JK, Evans RG. 多囊肾病大鼠模型中肾组织缺氧的决定因素. *Am J Physiol Regul Comp Physiol*. 2014;307:R1207-R1215.
83. Eckardt KU, Mollmann M, Neumann R 等人促红细胞生成素在多囊肾病中的应用. *J Clin Invest*. 1989;84:1160-1166.
84. Besarab A, Caro J, Jarrell BE, Francos G, Erslev AJ. 肾移植后红细胞生成的动力学. *Kidney Int*. 1987;32:526-536.
85. Kraus A, Peters DJM, Klanke B 等人HIF-1 α 促进常染色体显性遗传性多囊肾病小鼠模型的囊肿进展. *Kidney Int*. 2018;94:887-899.
86. Buchholz B, Schley G, Faria D 等人缺氧诱导因子-1 α 通过钙激活的氯化物分泌引起肾囊肿扩大. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:465-474.
87. Provenzano R, Besarab A, Sun CH 等人口服缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 roxadustat (FG-4592) 治疗 CKD 患者的贫血. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:982-991.
88. Macdougall IC, Akizawa T, Berns J, Lentini S, Bernhardt T. SO036molidustat increases haemoglobin in erythropoiesis stimulating agents (ESA) naive anaemic patients with chronic kidney disease not on dialysis (CKD-ND). *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:i16.
89. Macdougall IC, Akizawa T, Berns J, Lentini S, Bernhardt T, Krüger T. SP309在红细胞生成刺激剂 (ESA) 预处理的贫血伴慢性肾病且未接受透析的患者 (CKD-ND) 中评价莫司他的安全性和疗效. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:i193.
90. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:17-25.
91. Tanaka T, Nangaku M. The role of hypoxia, increased oxygen consumption, and hypoxia-inducible factor-1 α in progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19:43-50.
92. Mimura I, Nangaku M. The suffocating kidney: tubulointerstitial hypoxia in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6:667-678.
93. Shoji K, Tanaka T, Nangaku M. Role of hypoxia in progressive chronic kidney disease and implications for therapy. *Curr Opin Nephrol Hyper-tens*. 2014;23:161-168.



94. Baba Y,Matsumoto M,Kurosaki T. Signals controlling the development and activity of regulatory B-lineage cells.*Int Immunol*2015;27:487-493.
95. Tanaka S,Tanaka T,Nangaku M. Hypoxia as akey player in the AKI-to-CKD transition.*Am JPhysiol Renal Physiol*.2014;307:F1187-F1195.
96. Nangaku M,Hirakawa Y,Mimura I,Inagi R,Tanaka T. Epigenetic changes in the acute kidney injury to chronic kidney disease transi-tion.*Nephron*.2017;137:256-259.

如何引用本文: Yap DYH,McMahon LP,Hao C-M,et al.亚太肾脏病学会 (APSN) 关于适当使用 HIF-PH 抑制剂的建议。《肾脏病学》。2021;26:105-118.<https://doi.org/10.1111/项目13835>