

## 基于 JADER 数据库的罗沙司他不良事件信号挖掘与分析

黄洁华, 李娜\*

中山大学附属第七医院 药学部, 广东 深圳 518107

**摘要:** **目的** 基于 JADER 数据库挖掘罗沙司他的不良事件信号, 评价罗沙司他在真实世界中的安全性, 以为临床合理用药提供参考。**方法** 收集 JADER 数据库自 2004 年 4 月—2024 年 8 月的不良事件报告数据, 采用报告比值比法和综合标准法进行不良事件信号挖掘。**结果** 共收集到以罗沙司他为“可疑”药物的不良事件报告 2 997 份, 男性所占比例略高于女性, 年龄集中在 65~84 岁。共挖掘出 101 个不良事件信号, 其中发生频数居前的不良事件信号与说明书基本一致, 包括甲状腺功能减退症、脑梗死、深静脉血栓形成、高钾血症等。除此之外还发现了一些新的可疑不良反应, 如黄疸、高胆红素血症、视网膜出血等。**结论** 临床上应加强监测患者的甲状腺功能指标、心脑血管功能、血钾水平以及感染症状与体征, 并警惕说明书未提及的不良事件信号, 保障患者用药安全。

**关键词:** 罗沙司他; 信号挖掘; 不良事件; 甲状腺功能减退症; 脑梗死; 深静脉血栓形成; 高钾血症

**中图分类号:** R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)10-2684-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.10.040

## Signal mining and analysis of adverse events of roxadustat based on the JADER database

HUANG Jiehua, LI Na

Department of Pharmacy, The Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518107, China

**Abstract: Objective** To detect adverse event signals of roxadustat based on the JADER database and evaluate its safety in the real world, so as to provide evidence for rational use of medicines. **Methods** The adverse event reports from April 2004 to August 2024 were collected. The adverse event signal were analyzed using the reporting odds ratio method and comprehensive standard method. **Results** A total of 2 997 adverse event reports related to roxadustat as “suspected” were collected. There was a slightly higher proportion of males. The age was mainly concentrated between 65 and 84 years. A total of 101 adverse event signals were identified. The signals with high frequency were consistent with the instruction basically, including hypothyroidism, cerebral infarction, deep vein thrombosis, hyperkalemia, etc. Additionally, some new suspicious adverse reactions were discovered, such as jaundice, hyperbilirubinemia, retinal hemorrhage, etc. **Conclusion** In clinical practice, healthcare professionals should pay attention to patients' thyroid function indicators, cardiovascular and cerebrovascular function, blood potassium levels, as well as infection symptoms and signs, and be alter to the adverse event signals not mentioned in the instruction to ensure patient safety.

**Key words:** roxadustat; signal mining; adverse events; hypothyroidism; cerebral infarction; deep vein thrombosis; hyperkalemia

肾性贫血是指各种肾脏疾病导致促红细胞生成素 (EPO) 绝对或相对生成不足, 以及尿毒症毒素影响红细胞生成及其寿命而发生的贫血。据报道, 非透析慢性肾脏病患者总体贫血患病率为 28.5%~72.0%, 且随着慢性肾脏病进展而增加; 透析慢性肾脏病患者患病率高达 91.6%~98.2%<sup>[1]</sup>。合并贫血不仅影响患者的生活质量, 还会增加患者肾病进展、

心血管事件发生及死亡风险<sup>[2]</sup>。低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 (HIF-PHI) 是一类治疗肾性贫血的新型小分子口服药物。HIF 是一种参与细胞低氧应答的重要转录因子, 负责激活 EPO 以及铁代谢相关基因的表达<sup>[3]</sup>。HIF- $\alpha$  亚基水平受脯氨酰羟化酶调控, 在常氧状态下处于不断合成和降解的动态过程中。HIF-PHI 便是通过抑制脯氨酰羟化酶催化活性,

收稿日期: 2024-09-07

作者简介: 黄洁华, 药师, 研究方向为临床药学。E-mail: huangjiehua@sysush.com

\*通信作者: 李娜 E-mail: lina2@sysush.com

稳定 HIF 水平, 从而促进内源性 EPO 生成, 并降低铁调素水平, 改善铁转运和铁利用<sup>[4]</sup>。

罗沙司他是全球首个 HIF-PHI, 适用于非透析和透析依赖性慢性肾脏病引起的贫血, 目前已于中国、日本、欧盟等地获批上市。相比红细胞生成刺激剂 (ESA) /铁剂治疗, 罗沙司他疗效更少受微炎症状态影响, 具有一定治疗优势<sup>[5]</sup>。常见不良反应包括恶心、呕吐、乏力、肌痛、高血压、心力衰竭、血栓形成等<sup>[6-7]</sup>。由于罗沙司他上市时间较短, 国内外关于该药的安全性研究报道较少。因此, 本研究旨在利用日本药物不良事件报告 (JADER) 数据库挖掘罗沙司他的不良事件信号, 评价罗沙司他在真实世界中的安全性, 以期为临床合理用药提供参考。

## 1 研究方法

### 1.1 数据来源

收集 JADER 数据库自 2004 年 4 月—2024 年 8 月的所有不良事件报告数据, 包括患者人口信息表 (DEMO)、用药信息表 (DRUG)、不良事件表 (REAC) 以及患者原发疾病表 (HIST)。所有表格的数据结构均含有报告识别号, 通过该字段对各表格进行关联。

### 1.2 数据处理

采用罗沙司他日文通用名“ロキサデュスタット”作为关键词进行检索, 分析药物参与度为“可疑”的报告。

JADER 数据库采用《国际医学用语词典》(MedDRA) 中的首选术语 (PT) 编码不良事件。根据 MedDRA 对各不良事件进行中日文映射, 并整理对应的主系统器官分类 (SOC)。

### 1.3 数据挖掘

对筛选出的目标不良事件报告进行描述性统计分析。为保证结果的可靠性, 减少单一算法引起的偏倚, 本研究以不良事件报告中的药物-事件组合数 (DEC) 计数, 并联用报告比值比 (ROR) 法以及英国药品和保健品管理局 (MHRA) 的综合标准法 (简称 MHRA 法) 进行不良反应风险信号挖掘<sup>[8]</sup>。2 种算法的公式和检测阈值如表 1 所示。当计算结果满足阈值条件时, 则提示生成 1 个阳性信号, 即目标药物和目标不良事件之间存在统计学关联, 且信号值越高, 其关联性越强。本研究通过 MySQL Workbench 8.0、Microsoft Excel 2019 完成所有数据处理与统计分析。

表 1 不良事件信号计算方法

Table 1 Calculation method for adverse event signal

方法	计算公式	阈值
ROR 法	$ROR = \frac{ad}{bc}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$	$a \geq 3$ $95\% CI (LL) \geq 1$
MHRA 法	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2 (a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}$	$a \geq 3$ $PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4$

## 2 结果

### 2.1 不良事件报告的基本情况

JADER 数据库自 2004 年 4 月—2024 年 8 月共检索到报告 914 713 份, 其中以罗沙司他为“可疑”药物的报告共 2 997 份。不良事件报告的基本信息见表 2, 每年上报数量呈逐年上升趋势。除去未注明性别的报告 149 份, 男女比例为 1.45 : 1。除去未注明年龄的报告 87 份, 患者年龄集中在 65~84 岁, 合计 1 793 份, 占比 59.83%。除去未注明原发疾病的报告 967 份, 大部分患者合并有多种疾病,

其中 5 种以上的占比 26.03%。报告者以医师为主, 共 2 471 人次, 占比 82.45%。

### 2.2 不良事件信号挖掘

本研究共收集到背景 DEC 2 387 159 例, 罗沙司他为“可疑”的 DEC 4 756 例, 剔除各类损伤、中毒及操作并发症、产品问题、社会环境等与药物治疗无关的 DEC 后, 共 4 122 例, 涉及 21 个 SOC。报告数排名前 5 位的 SOC 分别为内分泌系统疾病、各类神经系统疾病、感染及侵染类疾病、心脏器官疾病、血管与淋巴管类疾病, 见表 3。

表 2 罗沙司他不良事件报告基本信息

Table 2 Demographic information of adverse event reports of roxadustat

	类别	报告数	占比/%
性别	女性	1 161	38.74
	男性	1 687	56.29
	未知	149	4.97
年龄/岁	5~14	1	0.03
	15~44	119	3.97
	45~64	600	20.02
	65~84	1 793	59.83
	>85	254	8.48
	成人	16	0.53
	老年	127	4.24
	不明	87	2.90
报告来源	医生	2 471	82.45
	药师	505	16.85
	其他医疗保健人员	579	19.32
	消费者	419	13.98
年份	2019 年	111	3.70
	2020 年	570	19.02
	2021 年	768	25.63
	2022 年	917	30.60
	2023 年	619	20.65
	2024 年	12	0.40
原发病/种	1	476	15.88
	2~3	476	15.88
	4~5	298	9.94
	>5	780	26.03
	未知	967	32.27

经过 ROR 法和 MHRA 法联合筛选,共挖掘出 101 个不良事件信号,发生频数排名前 5 位的分别为甲状腺功能减退症、中枢性甲状腺功能减退、脑梗死、深静脉血栓形成、高钾血症,见表 4、5。共涉及 16 个 SOC,信号数排名前 3 位的分别为心脏器官疾病、感染及感染类疾病、血管与淋巴管类疾病。

### 3 讨论

JADER 数据库作为日本境内开放的药品上市后安全性监测数据库,包含了由卫生专业人员、制药厂商和个体患者上报的不良事件报告。与美国 FAERS 数据库相比,JADER 数据库的病例来源相

表 3 罗沙司他 DEC 以及不良事件信号的 SOC 分布情况

Table 3 The SOC distribution of DEC reports and adverse event signals of roxadustat

SOC	发生频数 (占比/%)	信号数 (占比/%)
内分泌系统疾病	744 (18.05)	2 (1.87)
各类神经系统疾病	395 (9.58)	8 (7.48)
感染及感染类疾病	380 (9.22)	14 (13.08)
心脏器官疾病	366 (8.88)	15 (14.02)
血管与淋巴管类疾病	357 (8.66)	12 (11.21)
代谢及营养类疾病	278 (6.74)	5 (4.67)
全身性疾病及给药部位各种反应	274 (6.65)	5 (4.67)
胃肠系统疾病	247 (5.99)	8 (7.48)
各类检查	228 (5.53)	8 (7.48)
肝胆系统疾病	187 (4.54)	9 (8.41)
肾脏及泌尿系统疾病	151 (3.66)	4 (3.74)
良性、恶性及性质不明的肿瘤	138 (3.35)	7 (6.54)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	129 (3.13)	3 (2.80)
血液及淋巴系统疾病	96 (2.33)	2 (1.87)
眼器官疾病	61 (1.48)	4 (3.74)
皮肤及皮下组织类疾病	35 (0.85)	—
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	34 (0.82)	1 (0.93)
精神病类	10 (0.24)	—
免疫系统疾病	5 (0.12)	—
耳及迷路类疾病	4 (0.10)	—
生殖系统及乳腺疾病	3 (0.07)	—

对有限,但相关不良事件信号可能对东亚人群更具有参考意义。

### 3.1 报告基本情况分析

本研究共收集到背景报告 914 713 份,其中罗沙司他为“怀疑”药物的报告有 2 997 份。报告数量逐年递增,表明该药在临床中逐渐得到广泛应用。报告人员以医务人员为主。

报告中,男性发生不良事件的例数整体上多于女性。多项研究表明男性肾功能随着年龄增长而下降得更快,慢性肾脏病病情进展的风险也高于女性患者,这可能是源于男女之间吸烟等生活习惯、肾脏细胞代谢、激素等方面的差异<sup>[9-12]</sup>。但也有报道呈现出相反的结论,日本的 1 项横断面队列研究通过回归分析发现女性是贫血患病率增加的独立危险因素(JSDT2 标准)<sup>[13]</sup>。从年龄分布上看,不良事件报告主要集中在 65~84 岁。一方面,老年人因各项生理功能随年龄增高而减退,加上往往合并有糖尿

表 4 发生频数前 20 位的罗沙司他不良事件信号

Table 4 Top 20 frequency of adverse event signals of roxadustat

序号	不良事件	SOC	频次	PRR (95%CI)	PRR ( $\chi^2$ )
1	甲状腺功能减退症	内分泌系统疾病	375	25.48 (22.88, 28.38)	23.55 (7 738.63)
2	中枢性甲状腺功能减退	内分泌系统疾病	355	1 231.80 (1 018.05, 1 490.42)	1 139.93 (123 001.98)
3	脑梗死	各类神经系统疾病	156	5.99 (5.11, 7.04)	5.83 (615.83)
4	深静脉血栓形成	血管与淋巴管类疾病	137	14.77 (12.43, 17.55)	14.37 (1 647.36)
5	高钾血症	代谢及营养类疾病	105	7.88 (6.48, 9.58)	7.73 (600.81)
6	死亡	全身性疾病及给药部位各种反应	101	3.73 (3.06, 4.55)	3.67 (193.45)
7	心力衰竭	心脏器官疾病	87	3.22 (2.60, 3.98)	3.18 (127.57)
8	肺栓塞	呼吸系统、胸及纵隔疾病	46	4.60 (3.44, 6.16)	4.57 (123.72)
9	栓塞	血管与淋巴管类疾病	42	29.47 (21.56, 40.28)	29.22 (1 055.39)
10	感染性吸入性肺炎*	感染及侵染类疾病	39	3.45 (2.52, 4.74)	3.43 (64.56)
11	充血性心力衰竭	心脏器官疾病	35	5.39 (3.86, 7.52)	5.35 (118.48)
12	心肌梗死	心脏器官疾病	34	5.33 (3.80, 7.49)	5.30 (113.38)
13	急性心肌梗死	心脏器官疾病	31	6.20 (4.34, 8.84)	6.16 (127.58)
14	血促甲状腺激素降低	各类检查	30	157.53 (104.44, 237.59)	156.54 (3 414.91)
15	黄疸*	肝胆系统疾病	29	3.67 (2.54, 5.29)	3.65 (52.95)
16	高胆红素血症*	肝胆系统疾病	26	8.93 (6.06, 13.18)	8.89 (171.32)
17	血栓形成	血管与淋巴管类疾病	26	6.96 (4.72, 10.26)	6.93 (124.38)
18	猝死	全身性疾病及给药部位各种反应	26	5.99 (4.07, 8.83)	5.96 (101.38)
19	脱水*	代谢及营养类疾病	26	2.20 (1.50, 3.24)	2.20 (15.74)
20	视网膜出血*	内分泌系统疾病	22	7.07 (4.63, 10.77)	7.04 (106.55)

\*说明书未收录的不良事件信号。

\*Adverse event signals that were not recorded in the instruction.

表 5 信号强度前 20 位的罗沙司他不良事件信号

Table 5 Top 20 intensity of adverse event signals of roxadustat

序号	不良事件	SOC	频次	PRR (95% CI)	PRR ( $\chi^2$ )
1	中枢性甲状腺功能减退	内分泌系统疾病	355	1 231.80 (1 018.05, 1 490.42)	1 139.93 (123 001.98)
2	游离甲状腺素降低	各类检查	18	696.22 (340.94, 1 421.73)	693.59 (4 933.50)
3	动静脉移植部位感染*	感染及侵染类疾病	4	401.08 (107.67, 1 494.09)	400.74 (677.55)
4	慢性肾脏病—矿物质和骨代谢异常*	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	3	300.74 (71.85, 1 258.81)	300.56 (387.92)
5	游离三碘甲状腺原氨酸降低	各类检查	7	219.48 (90.25, 533.74)	219.16 (910.89)
6	血促甲状腺激素降低	各类检查	30	157.53 (104.44, 237.59)	156.54 (3 414.91)
7	血红蛋白升高*	各类检查	19	119.44 (72.37, 197.13)	118.97 (1 701.85)
8	分流管感染*	感染及侵染类疾病	6	107.48 (44.48, 259.68)	107.34 (436.51)
9	外周动脉闭塞	血管与淋巴管类疾病	18	44.15 (27.24, 71.54)	43.98 (656.12)
10	外周动脉血栓形成	血管与淋巴管类疾病	12	37.90 (21.06, 68.20)	37.81 (366.28)
11	肠系膜动脉闭塞	胃肠系统疾病	3	37.59 (11.63, 121.56)	37.57 (68.18)
12	外周动脉闭塞性疾病	血管与淋巴管类疾病	20	31.24 (19.87, 49.12)	31.11 (520.86)
13	肾囊肿感染*	感染及侵染类疾病	5	30.58 (12.39, 75.45)	30.54 (108.22)
14	坏疽*	感染及侵染类疾病	14	30.18 (17.59, 51.80)	30.10 (344.56)
15	栓塞	血管与淋巴管类疾病	42	29.47 (21.56, 40.28)	29.22 (1 055.39)
16	消瘦*	代谢及营养类疾病	20	29.24 (18.61, 45.94)	29.12 (487.10)
17	肝囊肿感染*	感染及侵染类疾病	3	28.92 (9.03, 92.63)	28.90 (52.25)
18	红细胞增多症*	血液及淋巴系统疾病	3	28.37 (8.86, 90.82)	28.35 (51.23)
19	甲状腺功能减退症	内分泌系统疾病	375	25.48 (22.88, 28.38)	23.55 (7 738.63)
20	红细胞计数升高*	各类检查	3	24.25 (7.61, 77.29)	24.24 (43.48)

\*说明书未收录的不良事件信号。

\*Adverse event signals that were not recorded in the instruction.

病、高血压等多种基础疾病，成为贫血的高发人群，尤其是在日本这个老龄化程度较高的国家。流行病学结果显示 65 岁以上人群总体贫血患病率为 10%~24%，其中慢性肾脏病是老年患者贫血的主要原因，占多达 1/3 的病例<sup>[4]</sup>。另一方面，老年人由于肝肾功能减退，药物代谢和排泄速度减慢，对药物的耐受性可能降低，不良反应发生风险增加。

### 3.2 不良事件信号分析

甲状腺功能减退症是发生频数最多的不良事件信号。关于罗沙司他增加甲状腺功能减退风险的报道有限。Tokuyama 等<sup>[15]</sup>和 Ichii 等<sup>[16]</sup>发表了老年血透患者使用罗沙司他后甲状腺功能指标异常的病例报告。1 篇小规模队列研究在校正年龄、性别、透析方式、甲状腺结节和肾脏病病因后，Cox 回归分析发现罗沙司他是患者血清游离三碘甲状腺原氨酸、血清游离甲状腺素以及促甲状腺激素水平下降的独立风险因素<sup>[17]</sup>。罗沙司他引起甲状腺功能减退的机制尚不明确，目前研究认为可能与其参与下丘脑-垂体-甲状腺轴负反馈调节有关。该药分子结构与三碘甲状腺原氨酸类似，且和甲状腺结合激素受体-β 的亲和力更高<sup>[18]</sup>。

罗沙司他的心血管安全性受到广泛关注<sup>[19-20]</sup>。脑梗死、深静脉血栓形成、心力衰竭、肺栓塞、心肌梗死是发生频数居前的不良事件信号，其中深静脉血栓形成的信号强度居高。外周动脉闭塞、肠系膜动脉闭塞、外周动脉闭塞性疾病等不良事件信号强度较高，同样与血栓形成相关。血栓的发生可能源于贫血纠正期间血液黏度增加，1 项回归分析结果表明血红蛋白波动大 $[\geq 0.5 \text{ g/(dL}\cdot\text{周)}]$ 与治疗前 12 周发生血栓栓塞事件的风险增加有关<sup>[21]</sup>。高血钾症也是发生频数较高的不良事件信号之一，其可导致严重心血管事件的发生率及病死率增加<sup>[22]</sup>。

还需特别关注的是感染风险。据报道，罗沙司他可能通过上调 HIF-1α 影响机体适应性免疫<sup>[23]</sup>。在 1 项 III 期临床研究中，罗沙司他组的尿路感染和肺炎发生率高于安慰剂组<sup>[24]</sup>。而本研究中，感染性吸入性肺炎是最主要的感染类型，其次为尿路感染、COVID-19、坏疽、分流管感染等。感染性肺炎和脓毒症虽然未生成阳性信号，但发生频数居前，分别为 63、60 例；其中脓毒症已达到 ROR 法阈值要求。

本研究挖掘到了多个药品说明书未提及的不良事件信号。按 SOC 统计，肝胆系统疾病的信号数居

前，且均未被说明书收录，其中最常见的是黄疸和高胆红素血症。这可能与 HIF-1α 广泛参与各种肝脏疾病的发生、发展和预后有关<sup>[25]</sup>。在信号强度前 20 位的不良事件信号中，矿物质和骨代谢异常与病程有关，血红蛋白升高、红细胞增多症、红细胞计数升高与药物疗效有关，有待进一步证实。其他新的可疑不良事件信号发生频数以及强度均较低，包括眼器官疾病如视网膜出血、玻璃体出血、视网膜静脉闭塞，心脏器官疾病如心肌缺血、主动脉瓣狭窄，胃肠道疾病如缺血性结肠炎、十二指肠溃疡等。

综上所述，本研究通过 JADER 数据库中上报的罗沙司他不良事件进行挖掘分析。主要的不良事件信号与说明书基本一致，说明了本研究的可靠性。结果提示，临床上应加强监测患者的甲状腺功能指标、心脑血管功能、血钾水平以及感染症状与体征。罗沙司他还可能存在黄疸、高胆红素血症等说明书未提及的风险，应予以关注，保障患者用药安全。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] Minutolo R, Provenzano M, Chiodini P, *et al.* New-onset anemia and associated risk of ESKD and death in non-dialysis CKD patients: A multicohort observational study [J]. *Clin Kidney J*, 2022, 15(6): 1120-1128.
- [3] Majmundar J A, Wong J W, Simon C M. Hypoxia-Inducible factors and the response to hypoxic stress [J]. *Mol Cell*, 2010, 40(2): 294-309.
- [4] Haase V H. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease [J]. *Kidney Int Suppl*, 2021, 11(1): 8-25.
- [5] 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.
- [6] Zhu X Y, Jiang L L, Wei X J, *et al.* Roxadustat: Not just for anemia [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 971795.
- [7] Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M. Future perspectives of anemia management in chronic kidney disease using hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 239: 108272.
- [8] 钱佩佩, 曹凯, 徐炳欣, 等. 基于 JADER 数据库的奈玛特韦/利托那韦不良事件信号检测与分析 [J]. 中国药物警戒, 2023, 20(10): 1154-1158.
- [9] Ricardo A C, Yang W, Sha D H, *et al.* Sex-related

- disparities in CKD progression [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(1): 137-146.
- [10] Melsom T, Norvik J V, Enoksen I T, *et al.* Sex differences in age-related loss of kidney function [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(10): 1891-1902.
- [11] Chesnaye N C, Carrero J J, Hecking M, *et al.* Differences in the epidemiology, management and outcomes of kidney disease in men and women [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2024, 20(1): 7-20.
- [12] Clotet-Freixas S, Zaslaver O, Kotlyar M, *et al.* Sex differences in kidney metabolism may reflect sex-dependent outcomes in human diabetic kidney disease [J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(737): eabm2090.
- [13] Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, *et al.* Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease in Japan: A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB) [J]. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0236132.
- [14] Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: Etiologies, clinical implications, and management [J]. *Blood*, 2018, 131(5): 505-514.
- [15] Tokuyama A, Kadoya H, Obata A, *et al.* Roxadustat and thyroid-stimulating hormone suppression [J]. *Clin Kidney J*, 2021, 14(5): 1472-1474.
- [16] Ichii M, Mori K, Miyaoka D, *et al.* Suppression of thyrotropin secretion during roxadustat treatment for renal anemia in a patient undergoing hemodialysis [J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1): 104.
- [17] Zheng X M, Jin Y Y, Xu T, *et al.* Thyroid function analysis after roxadustat or erythropoietin treatment in patients with renal anemia: A cohort study [J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1): 2199093.
- [18] Yao B Q, Wei Y J, Zhang S C, *et al.* Revealing a mutant-induced receptor allosteric mechanism for the thyroid hormone resistance [J]. *iScience*, 2019, 20: 489-496.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Hamano T, Yamaguchi Y, Goto K, *et al.* Risk factors for thromboembolic events in patients with dialysis-dependent CKD: Pooled analysis of four global roxadustat phase 3 trials [J]. *Adv Ther*, 2024, 41(4): 1553-1575.
- [22] 曲巍, 徐天华, 田滨瑶, 等. 慢性肾脏病高钾血症的风险因素及管理 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(34): 2733-2736.
- [23] Eleftheriadis T, Pissas G, Liakopoulos V, *et al.* On the increased event rate of urinary tract infection and pneumonia in CKD patients treated with roxadustat for anemia [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(6): 1537.
- [24] 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.
- [25] Chu Q F, Gu X Y, Zheng Q X, *et al.* Regulatory mechanism of HIF-1 $\alpha$  and its role in liver diseases: A narrative review [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(2): 109.

[责任编辑 高源]