对比罗沙司他与重组人促红细胞生成素对维持性血液透析患者冠状动脉钙化的影响Δ

文　杨*，夏运风，甘　华，李正荣，龚　颖#（重庆医科大学附属第一医院肾脏内科，重庆　400016）

中图分类号　R969.4；R973+.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）05-0590-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.05.14

摘　要　目的　对比罗沙司他与重组人促红细胞生成素（rHuEPO）对维持性血液透析（MHD）患者冠状动脉钙化的影响。**方法**　采用回顾性分析的方法，选取重庆医科大学附属第一医院血液净化中心2019年4月至2021年6月处方中含罗沙司他的56例MHD患者作为ROX组，同期处方中含rHuEPO的60例MHD患者作为EPO组，随访观察12个月，比较两组患者治疗前后实验室检查指标、冠状动脉钙化积分（CACS）、心脏超声参数的差异及随访期间心脑血管事件发生情况。**结果**　治疗前及治疗后两组患者的CACS比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；但ROX组患者治疗前后的CACS差值明显低于EPO组患者（$P<0.05$）。两组患者治疗前后心脏超声参数及实验室检查指标比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。随访期间，ROX组患者的脑卒中和心肌梗死发生率显著低于EPO组（$P<0.05$），但两组间因心衰住院的发生率差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　与rHuEPO比较，罗沙司他可能对延缓MHD患者冠状动脉钙化有积极作用，且可能有利于减少MHD患者心肌梗死、脑卒中的发生。

关键词　罗沙司他；重组人促红细胞生成素；维持性血液透析；冠状动脉钙化

Effects of roxadustat versus recombination human erythropoietin on coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients

WEN Yang, XIA Yunfeng, GAN Hua, LI Zhengrong, GONG Ying (Dept. of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To compare the effects of roxadustat and recombination human erythropoietin (rHuEPO) on coronary artery calcification in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **METHODS** In retrospective analysis, MHD patients prescribed roxadustat in the Blood Purification Center of the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from April 2019 to June 2021 were selected as the ROX group (56 patients), and MHD patients prescribed rHuEPO during the same period were selected as the EPO group (60 patients), and follow-up observation was conducted for 12 months. The differences in laboratory index, coronary artery calcification score (CACS), and cardiac ultrasound parameters before and after treatment as well as the occurrence of cardiac and cerebrovascular adverse events during follow-up period were compared between the two groups. **RESULTS** There was no statistical difference in CACS between the two groups before and after treatment ($P>0.05$); but the difference of CACS in the ROX group was significantly lower than the EPO group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in cardiac ultrasound parameters and laboratory indexes between the two groups before and after treatment ($P<0.05$). The incidence of apoplexy and myocardial infarction in the ROX group was lower than that in the EPO group ($P<0.05$), and there was no statistically significant difference in the incidence of hospitalization due to heart failure between the two groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Compared with rHuEPO, roxadustat may have a positive effect on delaying coronary artery calcification in MHD patients and may be beneficial in reducing the incidence of myocardial infarction and apoplexy in MHD patients.

KEYWORDS　roxadustat; recombination human erythropoietin; maintenance hemodialysis; coronary artery calcification

血管钙化在慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）患者中普遍存在。90%以上的维持性血液透析（maintenance hemodialysis，MHD）患者存在血管钙化，血管钙化的严重程度可预测MHD患者的全因死亡率及心血管死亡率[1]。一项基础研究结果表明，血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cells，VSMCs）表现出的成骨样功能，及其凋亡、氧化应激和异常的钙磷平衡、平滑肌弹力层退化、抗钙化机制受损等均是血管钙化发生的关键因素[2]。

Δ **基金项目**　重庆市卫生健康委医学科研项目（No. 2022-WSJK012）

＊**第一作者**　医师，硕士。研究方向：血液净化并发症的防治、肾间质纤维化。E-mail：wysxm1990@126.com

通信作者　主治医师，博士。研究方向：慢性肾脏病及其并发症的防治、血液净化技术。E-mail：gong923@163.com

肾性贫血是MHD患者最常见的并发症之一。临床治疗肾性贫血的常用方法为外源性注射重组人促红细胞生成素（recombination human erythropoietin，rHuEPO）或增加内源性红细胞生成素（erythropoietin，EPO）的浓度、补铁、输注红细胞等。据统计，我国MHD患者rHuEPO的使用率高达98.7%，但贫血治疗达标率仅为31.9%[3]；同时，有研究发现，rHuEPO在结合EPO受体后能直接影响VSMCs的增殖、存活及工作状态[4]，并可以促进成骨细胞及软骨细胞的成熟，增强骨愈合[5]，这提示rHuEPO在治疗贫血的同时还可能促进CKD患者血管钙化的发生。鉴于rHuEPO的上述不足，另一类用于增加内源性EPO浓度的药物——低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂（hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor，HIF-PHI）被开发成了肾性贫血的新型口服治疗药物。然而，低氧诱导因子1α（hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）也与血管钙化密切相关——有研究者通过分析405例2型糖尿病患者的计算机断层扫描数据后发现，患者血清中HIF-1α浓度随着冠状动脉钙化的进展而显著增加，并与冠状动脉钙化积分（coronary artery calcification sore，CACS）呈正相关，且可能成为冠状动脉钙化的独立预测因子[6]。可见，HIF-PHI通过提高体内总HIF浓度来治疗肾性贫血，亦有促进血管钙化发生的风险。

目前尚无研究阐明哪种类型的红细胞生成刺激剂对MHD患者血管钙化的影响更小。鉴于其不同的药理特性，本研究回顾性分析并对比了使用HIF-PHI类药物罗沙司他或rHuEPO分别联合常规治疗措施（规律的血液透析、补充铁剂、输注红细胞等）在改善肾性贫血的同时对MHD患者冠状动脉钙化及心功能的影响，旨在为临床治疗MHD患者的肾性贫血及防治其血管钙化提供科学依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料

1.1.1　研究对象

本研究回顾性选择了2019年4月至2021年6月在重庆医科大学附属第一医院（以下简称“我院”）血液净化中心治疗的MHD患者116例作为研究对象。其中，将处方中含罗沙司他胶囊[珐博进（中国）医药技术开发有限公司，国药准字H20180023，规格20 mg]的患者56例作为ROX组，将同期使用重组人促红素注射液（CHO细胞）（哈药集团生物工程有限公司，国药准字S20133010，规格5 000 IU/支）的患者60例作为EPO组，观察时间均为12个月。罗沙司他和rHuEPO的使用剂量取决于患者的体重和血红蛋白水平——ROX组患者罗沙司他的起始用法用量为每次80～100 mg（干体重＜60 kg的患者）或120 mg（干体重≥60 kg的患者），每周3次，口服，在血液透析结束后使用；EPO组患者rHuEPO的用法用量为每周100～300 IU/kg，皮下注射或静脉推注，在血液透析结束后使用。两组患者分别联合常规治疗措施（规律的血液透析、补充铁剂、输注红细胞等）进行治疗。观察期间根据每1～2个月监测的血红蛋白水平调整患者给药剂量，以将患者血红蛋白水平维持在110～130 g/L为准，用药疗程至少9个月。所有数据均来源于我院血液净化中心电子病历数据系统。本研究通过了我院医学伦理委员会审核[伦理申请项目编号为2021年科伦药审（20214201）号]。

1.1.2　纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）符合CKD 5期诊断标准，且年龄≥18岁；（2）长期在我院血液净化中心进行血液透析，且透析龄≥3个月（每周3次血液透析，每次透析3.5～4.0 h）；（3）入组时血红蛋白水平为90～130 g/L，血钙水平为2.00～2.30 mmol/L，血磷水平为1.14～1.78 mmol/L，全段甲状旁腺激素（intact parathyroid hormone，iPTH）＜600 pg/mL。

本研究的排除标准为：（1）合并慢性呼吸功能衰竭或心功能分级长期在3～4级者；（2）合并肝硬化、肺结核、恶性肿瘤、结缔组织病、先天性心脏病、艾滋病或其他严重影响患者预后或心血管钙化的疾病者；（3）使用罗沙司他或rHuEPO不足9个月者；（4）资料严重不全影响统计结果者。

1.2　研究方法

1.2.1　患者一般资料及实验室检查指标收集

收集两组患者的一般资料和入组时及治疗期间的实验室检查指标，包括患者年龄、性别、原发疾病、透析龄、体重指数（body mass index，BMI）、血压、口服药物用量以及血钙、血磷、iPTH、透析前血肌酐、透析前尿素氮、白蛋白、血脂[含总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白（low density lipoprotein-cholesterol，LDL-C）、高密度脂蛋白（high density lipoprotein-cholesterol，HDL-C）]、血红蛋白水平等。

1.2.2　患者冠状动脉钙化情况检测及心脏超声参数收集

收集两组患者治疗前及治疗12个月后胸部螺旋CT平扫资料，检测其冠状动脉及左主干、左前降支、左回旋支和右主干的钙化情况，根据血管钙化的体积，应用CaScoring软件计算CACS。

收集两组患者治疗前及治疗12个月后的心脏超声参数，包括左房内径（left atrial diameter，LAD）、左室舒

张末期内径（left ventricular end-diastolic diameter，LVEDD）、左室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）、右房横径（right atrial transverse diameter，RAD）、右室前后径（right ventricular anteroposterior diameter，RVAD）。

1.2.3 患者随访期间心脑血管事件发生情况的资料收集

记录两组随访期间发生因心力衰竭（以下简称“心衰”）住院、心肌梗死、脑卒中等情况的患者例数，同一患者发生多次同一心脑血管事件记为1例。

1.3 统计学方法

采用SPSS 24.0软件对数据进行统计学分析。服从正态分布且方差齐性的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，采用独立样本t检验进行比较；不服从正态分布的计量资料以[$M(P_{25},P_{75})$]表示，采用非参数检验中的Mann-Whitney U检验进行比较；计数资料以例（%）表示，采用χ^2检验进行组间比较。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两组患者一般资料和入组时实验室检查指标比较

两组患者的年龄、性别比、原发疾病构成、透析龄、BMI、透析间期血压、口服药物用量等一般资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；两组患者入组时的血钙、血磷、iPTH、透析前血肌酐、透析前尿素氮、白蛋白、血脂、血红蛋白水平等实验室检查指标比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表1（表中1 mmHg=0.133 kPa）、表2。

表1 两组患者一般资料比较

项目	ROX组（n=56）	EPO组（n=60）	t/χ^2	P
年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	57.87±9.42	56.52±10.03	0.025	0.457
性别（男/女）/例	30/26	34/26	0.112	0.738
原发疾病/[例（%）]			0.997	0.526
慢性肾小球肾炎	12（21.43）	11（18.33）		
糖尿病肾病	30（53.57）	26（43.33）		
高血压肾病	6（10.71）	10（16.67）		
其他	8（14.29）	13（21.67）		
透析龄（$\bar{x}\pm s$）/月	32.45±3.78	32.28±4.02	−1.321	0.189
BMI（$\bar{x}\pm s$）/（kg/m^2）	22.18±3.49	21.99±4.37	1.289	0.199
透析间期血压（$\bar{x}\pm s$）/mmHg				
收缩压	144.05±10.52	143.29±8.49	0.419	0.669
舒张压	92.19±4.88	90.67±4.22	1.421	0.157
口服药物用量				
元素钙（$\bar{x}\pm s$）/（g/d）[a]	0.51±0.11	0.54±0.17	−0.254	0.799
活性维生素D（$\bar{x}\pm s$）/（μg/周）[a]	2.19±0.19	2.17±0.20	1.338	0.183

a：两组患者口服元素钙和活性维生素D的剂量为开始观察前6个月内所使用该药物的平均剂量。

2.2 两组患者治疗期间的实验室检查指标比较

两组患者治疗期间的血钙、血磷、iPTH等实验室检查指标比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表3。

表2 两组患者入组时实验室检查指标比较[$\bar{x}\pm s$/$M(P_{25},P_{75})$]

指标	ROX组（n=56）	EPO组（n=60）	t/Z	P
血钙/（mmol/L）	2.16±0.22	2.13±0.11	1.382	0.170
血磷/（mmol/L）	1.49±0.24	1.53±0.19	−0.889	0.324
iPTH/（pg/dL）	426.76（203.34，596.82）	380.37（159.25，530.56）	−0.171	0.209
透析前血肌酐/（μmol/L）	858.53（672.08，1 004.37）	901.04（690.26，1 087.92）	−1.265	0.383
透析前尿素氮/（mg/L）	20.55±9.75	19.05±8.24	1.868	0.072
白蛋白/（g/L）	42.82±14.82	40.92±15.62	−1.058	0.304
总胆固醇/（mmol/L）	3.84±0.77	3.74±0.48	1.139	0.400
甘油三酯/（mmol/L）	1.77±0.19	1.81±0.20	0.128	0.272
HDL-C/（mmol/L）	1.19±0.22	1.20±0.21	0.963	0.803
LDL-C/（mmol/L）	2.56±0.27	2.65±0.30	−1.054	0.093
血红蛋白/（g/L）	110.34±15.38	107.76±10.22	−1.029	0.321

表3 两组患者治疗期间实验室检查指标比较[$\bar{x}\pm s$/$M(P_{25},P_{75})$]

指标	ROX组（n=56）	EPO组（n=60）	t/Z	P
血钙/（mmol/L）	2.15±0.11	2.17±0.12	−1.315	0.133
血磷/（mmol/L）	1.59±0.24	1.60±0.18	−0.109	0.348
iPTH/（pg/dL）	355.76（185.14，549.43）	413.52（191.93，569.51）	−0.326	0.716
透析前血肌酐/（μmol/L）	923.67（739.64，1 032.08）	933.40（734.71，1 034.98）	−0.417	0.184
透析前尿素氮/（mg/L）	20.74±7.84	21.20±7.19	0.144	0.170
白蛋白/（g/L）	41.72±5.13	42.15±4.78	1.529	0.934
总胆固醇/（mmol/L）	3.78±0.66	3.73±0.48	−1.076	0.844
甘油三酯/（mmol/L）	1.81±0.32	1.79±0.45	0.755	0.964
HDL-C/（mmol/L）	1.22±0.18	1.19±0.20	−0.017	0.562
LDL-C/（mmol/L）	2.65±0.31	2.69±0.27	−0.176	0.876
血红蛋白/（g/L）	118.56±16.07	119.89±17.25	0.153	0.677

2.3 两组患者治疗前后冠状动脉钙化情况比较

两组患者治疗后的CACS均较治疗前显著增加（$P<0.05$）；但无论是治疗前还是治疗后，两组患者CACS比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。ROX组患者治疗前后的CACS差值（ΔCACS）明显低于EPO组（$P<0.05$）。结果见表4。

表4 两组患者治疗前后的CACS比较[$M(P_{25},P_{75})$]

时段	ROX组（n=56）	EPO组（n=60）	Z	P
治疗前	580.13（312.75，928.47）	507.53（253.44，804.68）	−0.989	0.535
治疗后	866.24（364.54，1 317.10）[a]	845.60（356.12，1 207.29）[a]	−0.519	0.717
ΔCACS	155.76（85.14，249.43）	213.52（91.93，369.51）	−2.315	0.028

a：与治疗前比较，$P<0.05$。

2.4 两组患者治疗前后心脏超声参数比较

两组患者的LAD、LVEDD、LVEF、RAD和RVAD在治疗前后及组间比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表5。

2.5 两组患者随访期间心脑血管事件发生情况比较

随访期间，ROX组患者中有3例因心衰住院、1例脑卒中、1例心肌梗死，EPO组患者中有5例因心衰住院、7例脑卒中、8例心肌梗死。ROX组患者的脑卒中和心肌梗死发生率显著低于EPO组（$P<0.05$），但两组间因心衰住院的发生率差异无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表6。

表5　两组患者治疗前后心脏超声参数比较（$\bar{x}\pm s$）

时段	参数	ROX组（n=56）	EPO组（n=60）	t	P
治疗前	LAD/mm	32.15±1.44	31.98±2.15	−1.854	0.620
	LVEDD/mm	51.62±3.11	50.98±4.15	−1.453	0.352
	LVEF/%	60.15±4.11	59.98±4.51	1.504	0.832
	RAD/mm	37.44±1.51	38.01±2.08	0.834	0.405
	RVAD/mm	21.22±0.54	21.18±0.61	−0.155	0.710
治疗后	LAD/mm	32.68±2.05	33.26±1.87	−1.884	0.114
	LVEDD/mm	53.11±2.66	52.98±4.15	−0.904	0.368
	LVEF/%	61.21±2.65	60.98±3.01	1.134	0.664
	RAD/mm	38.41±3.21	38.33±2.65	−0.058	0.883
	RVAD/mm	21.11±0.41	21.27±0.65	−1.386	0.118

表6　两组患者随访期间心脑血管事件发生情况比较[例（%）]

心脑血管事件	ROX组（n=56）	EPO组（n=60）	χ^2	P
因心衰住院	3（5.36）	5（8.33）	0.400	0.527
脑卒中	1（1.79）	7（11.67）	4.404	0.036
心肌梗死	1（1.79）	8（13.33）	5.397	0.020

3　讨论

心血管疾病是CKD发病和死亡的主要原因；反之，CKD也是冠状动脉疾病的主要危险因素[7]。大型流行病学研究表明，无论是否具有高血压、糖尿病和血脂异常等传统危险因素，肾功能下降和白蛋白尿都与患者心血管疾病的发病率和死亡率有关[8]。因此，CKD本身被认为是冠状动脉疾病的高危因素。冠状动脉钙化是冠状动脉发生动脉粥样硬化和动脉硬化的高度特异性特征和无创直接指标，已成为心血管疾病高风险患者及无症状个体心血管疾病和死亡的既定危险因素[9]。此外，冠状动脉钙化还与肿瘤、肾脏疾病、慢性阻塞性肺疾病和髋部骨折等非心血管疾病的风险增加有关[10]。因此，冠状动脉钙化已成为一种风险整合指标，反映了患者可能处于终生暴露在心血管疾病和非心血管疾病结局共有的风险因素中。

CACS是目前临床应用最广泛且最有价值的量化冠状动脉钙化程度的方法，也是动脉硬化性心血管疾病风险分层的最佳工具[11]。虽然螺旋CT平扫无法检测非钙化斑块，但研究已经证实，冠状动脉总斑块面积（包括钙化与非钙化斑块）约为钙化面积的5倍，而CACS与冠状动脉事件密切相关[12]。2022年欧洲心脏病学会指南指出，在慢性冠状动脉综合征的治疗中，可以考虑通过测量CACS来重新分类心血管疾病的风险——CACS＝0分被认为心血管疾病风险非常低，CACS≥400分为中度至严重增加的心血管疾病风险，而CACS在1～＜400分被归类为轻至中度增加的心血管疾病风险，并可由此预测是否需给予无症状群体临床预防措施[13]。

本研究比较了罗沙司他与rHuEPO联合常规治疗措施在改善肾性贫血的同时对MHD患者冠状动脉钙化的影响。结果显示，经过12个月的治疗，两组患者的CACS均有不同程度增加，尽管在治疗结束时ROX组患者的CACS与EPO组比较差异无统计学意义，但EPO组患者的ΔCACS显著高于ROX组，这提示外源性EPO在促进冠状动脉钙化进展中具有更明显的作用。本研究的研究对象为透析龄超过3个月的MHD患者，治疗开始时所有患者的CACS均大于0分，提示了该群体已经增高的冠状动脉事件风险和心血管疾病风险。尽管既往研究显示罗沙司他与rHuEPO均可能有促进冠状动脉钙化进展的作用，但本研究发现，排除血脂、血压及钙磷代谢紊乱等常见因素的影响后，与rHuEPO比较，罗沙司他使MHD患者冠状动脉钙化的同期进展率更低、相同时间内CACS的增长更少，这提示罗沙司他可能在一定程度上延缓了MHD患者冠状动脉钙化的进展，降低了冠状动脉事件风险及心血管疾病风险。分析其原因，笔者认为可能与使用罗沙司他的患者具有相对较低的血浆EPO浓度有关，且该药物促进产生的是内源性EPO。研究发现，在维持血红蛋白＞110 g/L的MHD患者中，接受平均rHuEPO剂量为每周100～300 IU/kg的患者血浆EPO峰值比接受平均罗沙司他剂量为每周5.4 mg/kg的患者高130.7倍[14]，而高浓度的血浆EPO可能导致血管平滑肌钙化及血管钙化的发生。由于本研究为回顾性分析，未取得足够数量MHD患者的血浆EPO浓度值，故未能作出比较，但本课题组已设计了相关临床研究以进一步探讨包括血浆EPO浓度在内的罗沙司他影响MHD患者血管钙化的机制，结果将另文报道。此外，罗沙司他已被证实的潜在优点，包括降低铁调素水平、改善铁代谢、减轻机体炎症反应、对器官缺血的潜在保护作用以及可能存在的降压作用，均可能对MHD患者血管钙化进程产生有利影响。另有研究报道，与rHuEPO相比，罗沙司他降低了患者非空腹总胆固醇水平，表明全身性HIF-PHI给药具有除促进红细胞生成以外的作用[15]。笔者猜想，罗沙司他可能通过调整机体胆固醇水平从而影响血管钙化的进程。本研究暂未发现治疗期间两组患者血清总胆固醇及甘油三酯水平等存在组间差异，这可能与纳入研究的MHD患者根据血脂水平不定期口服他汀类等降脂药物有关，患者血脂水平受口服降脂药物的影响更大，而罗沙司他是否通过影响MHD患者总胆固醇水平进而影响其血管钙化的进程，以及其具体机制及影响程度，尚需进一步研究证实。由于血管钙化是一个长期、缓慢的过程，病情发展的速度与个体危险因素和控制措施密切相关，且可能受血钙、血磷、iPTH水平以及氧化应激、炎症状态等多种因素的影响，故本研究中两组患者治疗前后的CACS差异无统计学意义可能与观察时间较短、组间差异尚未表现出来有关。

此外，由于HIF-1和HIF-2控制着机体多种生物过

程，全身性使用HIF-PHI有可能产生其他多种靶向效应。本研究比较了两组患者治疗前后心脏超声参数，结果发现，两组患者治疗前后的心脏结构及收缩功能并未发生明显改变，而随访期间ROX组患者的脑卒中和心肌梗死发生率均显著低于EPO组，此结果与罗沙司他Ⅲ期临床试验获得的结果类似，这在一定程度上说明拥有较高CACS进展率的EPO组患者更易发生心脑血管事件。另有研究发现，超生理水平的EPO浓度使CKD患者心血管风险增加[16—17]，提示拥有较低血浆EPO浓度的罗沙司他与外源性EPO——rHuEPO相比，可能具有降低心血管风险的潜在益处，与本研究获得的结果一致。而本研究中两组患者治疗前后心脏结构及收缩功能并未发生明显改变，可能与观察时间尚短且几乎所有研究对象均使用了血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂类药物来改善心室重构等因素有关，后期还需更多研究探索罗沙司他与rHuEPO对心脏功能的影响。

综上所述，与rHuEPO相比，罗沙司他可能对延缓MHD患者冠状动脉钙化有积极作用，且可能有利于减少MHD患者心肌梗死、脑卒中的发生，但具体机制及影响程度尚需更多临床及基础研究进一步证实。

参考文献

[1] HSU B G, TSAI J P. Vascular calcification of chronic kidney disease: a brief review[J]. Tzu Chi Med J, 2020, 33(1): 34-41.

[2] LI X J, JIANG X S, HE F, et al. Effect of erythropoietin on calcification of vascular smooth muscle cells and its molecular regulatory mechanism[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2021, 14(3): 525-537.

[3] 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.
Working Group on Guidelines for Renal Anemia of the Nephrology Branch of the Chinese Medical Association. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of renal anemia in China[J]. Natl Med J China, 2021, 101(20): 1463-1502.

[4] LI G, LU W H, AI R, et al. The relationship between serum hypoxia-inducible factor 1α and coronary artery calcification in asymptomatic type 2 diabetic patients[J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13: 52.

[5] LI X J, LIU C X, LI Y, et al. Inflammation promotes erythropoietin induced vascular calcification by activating p38 pathway[J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 5277-5291.

[6] SURESH S, RAJVANSHI P K, NOGUCHI C T. The many facets of erythropoietin physiologic and metabolic response[J]. Front Physiol, 2020, 10: 1534.

[7] GREENLAND P, BLAHA M J, BUDOFF M J, et al. Coronary calcium score and cardiovascular risk[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(4): 434-447.

[8] ZHOU S, QIAO Y M, LIU Y G, et al. Bone marrow derived mesenchymal stem cells pretreated with erythropoietin accelerate the repair of acute kidney injury[J]. Cell Biosci, 2020, 10(1): 130.

[9] SUZUKI Y, MATSUMOTO N, YODA S, et al. Coronary artery calcium score: current status of clinical application and how to handle the results[J]. J Cardiol, 2022, 79(5): 567-571.

[10] HANDY C E, DESAI C S, DARDARI Z A, et al. The association of coronary artery calcium with noncardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2016, 9(5): 568-576.

[11] NASIR K, CAINZOS-ACHIRICA M. Role of coronary artery calcium score in the primary prevention of cardiovascular disease[J]. BMJ, 2021, 373: n776.

[12] ZEPPENFELD K, TFELT-HANSEN J, DE RIVA M, et al. 2022 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death[J]. Eur Heart J, 2022, 43(40): 3997-4126.

[13] CHOW A, ROGER S, POLLOCK C, et al. Fc 071 enhanced degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase (HMGCR) may contribute to the lowering of LDL cholesterol seen with roxadustat in chronic kidney disease patients with anemia[J]. Nephrol Dial Transplant, 2021, 36(S1): gfab118.001.

[14] WANG Y, WANG P, WU Q H, et al. Loading of erythropoietin on biphasic calcium phosphate bioceramics promotes osteogenesis and angiogenesis by regulating EphB4/EphrinB2 molecules[J]. J Mater Sci Mater Med, 2022, 33(2): 19.

[15] BABITT J L, EISENGA M F, HAASE V H, et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) conference[J]. Kidney Int, 2021, 99(6): 1280-1295.

[16] GLUBA-BRZÓZKA A, FRANCZYK B, OLSZEWSKI R, et al. The influence of inflammation on anemia in CKD patients[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 725.

[17] TAKADA A, SHIBATA T, SHIGA T, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of roxadustat's effect on LDL cholesterol in patients in Japan with dialysis-dependent chronic kidney disease and anemia[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2022, 46: 100461.

（收稿日期：2023-08-07　修回日期：2024-02-20）
（编辑：胡晓霖）