

罗沙司他治疗肾性贫血的快速卫生技术评估[△]

陈静*, 成华, 李亚利, 刘洋, 孙文芳, 庞晶瑶, 刘宪军# (首都医科大学附属北京潞河医院药学部, 北京 101149)

中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)10-1224-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.10.016



摘要 目的:通过对罗沙司他治疗肾性贫血有效性、安全性和经济性的快速卫生技术评估,为临床合理用药提供循证证据。方法:检索 the Cochrane Library、PubMed、中国知网和万方数据库,纳入罗沙司他治疗肾性贫血的相关卫生技术评估报告、系统评价/Meta分析和药物经济学研究,检索时间为建库至2021年10月。由2名评价者独立根据纳入与排除标准筛选文献、评价文献质量并进行分析。结果:共纳入11篇系统评价/Meta分析和2篇药物经济学研究。结果显示,有效性方面,与安慰剂或对照药物比较,罗沙司他可明显升高肾性贫血患者的血红蛋白水平和总铁结合力,降低铁调素水平;安全性方面,使用罗沙司他治疗的患者不良事件和严重不良事件无明显增加,但高钾血症的发生率明显高于安慰剂组;经济性方面,罗沙司他用于非透析肾性贫血患者,有一定的成本-效用优势。结论:罗沙司他治疗肾性贫血具有良好的有效性和经济性,使用过程中应注意监测血钾浓度。

关键词 罗沙司他;肾性贫血;快速卫生技术评估

Rapid Health Technology Assessment of Roxadustat in the Treatment of Renal Anemia[△]

CHEN Jing, CHENG Hua, LI Yali, LIU Yang, SUN Wenfang, PANG Jingyao, LIU Xianjun (Dept. of Pharmacy, Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy, safety and economy of roxadustat in the treatment of renal anemia by rapid health technology, and to provide evidence-based evidence for clinical rational drug use. **METHODS:** The Cochrane Library, PubMed, CNKI and Wanfang Data were retrieved to collect the health technology assessment report, systematic evaluation/Meta-analysis and pharmacoeconomic study related to roxadustat in the treatment of renal anemia, the search time was from the establishment of the database to Oct. 2021. Two reviewers independently screened the literature according to the inclusion and exclusion criteria, evaluated the quality of the literature, and analyzed the literature. **RESULTS:** Totally 11 systematic reviews/Meta-analysis and 2 pharmacoeconomic studies were included. In terms of efficacy, compared with placebo or control drugs, roxadustat could significantly increase the hemoglobin level and total iron binding capacity and decrease the hepcidin level in patients with renal anemia. In terms of safety, there was no significant increase in adverse events and severe adverse events in patients treated with roxadustat, yet the incidence of hyperkalemia was significantly higher than that in the placebo group. Economically, there was a cost-utility advantage to roxadustat for non-dialysis renal anemia patients. **CONCLUSIONS:** Roxadustat is effective and economical in the treatment of renal anemia, and care should be taken to monitor the serum potassium ion concentration.

KEYWORDS Roxadustat; Renal anemia; Rapid health technology assessment

肾性贫血是由各种肾脏疾病导致红细胞生成素(EPO)绝对或相对不足,或由尿毒症毒素影响红细胞的生成和寿命而发生的贫血^[1]。一项来自我国上海的多中心流行病学研究结果显示,非透析慢性肾脏病(nondialysis-dependent chronic kidney disease, NDD-CKD)患者贫血的患病率为51.5%,且随着慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)进展而升高,从CKD 1期的22.4%升至CKD 5期的90.2%^[2]。而对于透析慢性肾脏病(dialysis-dependent chronic kidney disease, DD-CKD)患者,其贫血患病率高达98.2%^[3]。贫血不仅影响患者的生活质量,而且会增加心血管事件和死亡的风险。目前,临床上

治疗肾性贫血使用的是红细胞生成刺激剂(erythropoiesis-stimulating agent, ESA)。ESA是EPO的类似物,已上市的有3代,分别为重组人EPO(rHuEPO)、达依泊汀- α 和甲氧聚二醇重组人EPO。我国使用最多的为rHuEPO,其为短效注射剂型,需根据患者的情况每周1~3次给药。rHuEPO容易导致高血压、再生障碍性贫血和高钾血症等不良反应^[4]。罗沙司他是一种低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI),于2019年在我国获批上市,为全球首个治疗肾性贫血的口服药物,其适应证为治疗DD-CKD和NDD-CKD贫血。由于该药上市时间较短,临床应用经验有限,因此,综合评估药品的有效性、安全性和经济性尤为重要。本研究采用快速卫生技术评估(HTA)的方法,对罗沙司他进行评价,为临床用药提供循证证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:(1)研究对象为肾性贫血患者。(2)干预措施

[△] 基金项目:首都临床特色应用研究项目(No. Z181100001718144);北京市通州区科委基金项目(No. KJ2021CX008-37)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: jing_chen2010@163.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: 13910228100@163.com

为使用罗沙司他,用法、剂量和疗程不限。(3)对照措施为安慰剂或其他治疗用药,用法、剂量和疗程不限。(4)结局指标包括有效性指标[包括血红蛋白(Hb)、总铁结合力(TIBC)、铁调素、转铁蛋白饱和度(TSAT)、铁蛋白、转铁蛋白和血清铁水平]、安全性指标(包括不良事件、严重不良事件等)和经济性指标[包括质量调整生命年、增量成本效果比(ICER)]。(5)研究类型为已发表的HTA报告、系统评价/Meta分析和药物经济学研究。

排除标准:药动学研究;药物相互作用研究;动物或体外实验;综述或评论;非中英文文献;数据缺失或无法获得全文的文献。

1.2 文献检索策略

以“罗沙司他”“FG-4592”和“Roxadustat”为主题词,分别检索Pubmed,the Cochrane Library、中国知网和万方数据库。检索时间为建库至2021年10月。为更全面地纳入研究,手工检索相关文献。

1.3 数据提取和质量评价

按预先设定好的数据表,由2名评价者独立进行数据提取,遇到分歧时通过讨论达成一致。HTA报告采用“HTA checklist”对其质量进行评价;系统评价/Meta分析采用“Ameasurement tool to assess systematic reviews”(AMSTAR)量表进行评价;药物经济学研究采用“Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards”(CHEERS)量表进行评价。

1.4 数据分析

对于纳入的研究,采用定性分析方法对各指标进行分类

表1 纳入的系统评价/Meta分析的基本特征及其质量评价

Table 1 General characteristics and quality evaluation of the included systematic reviews and Meta-analysis

| 文献 | 研究人群 | 纳入研究数/个 | 病例数 | 干预措施 | | 结局指标 | AMSTAR评分/分 |
|-------------------------------|----------------|---------|-------|------|--------------|---|------------|
| | | | | 观察组 | 对照组 | | |
| 王睿等(2019年) ^[5] | CKD贫血患者 | 4 | 453 | 罗沙司他 | 安慰剂或rHuEPO-α | Hb、TIBC、铁蛋白、铁调素和不良事件 | 10.5 |
| Jia等(2019年) ^[6] | NDD-CKD贫血患者 | 3 | 314 | 罗沙司他 | 安慰剂 | ΔHb、ΔTIBC、铁蛋白、铁调素、ΔTAST、不良事件和严重不良事件 | 8.0 |
| Liu等(2020年) ^[7] | CKD贫血患者 | 6 | 1001 | 罗沙司他 | 安慰剂或rHuEPO-α | Hb、TIBC、铁蛋白、铁调素、TSAT、转铁蛋白、不良事件、高钾血症、腹泻、头晕、感染和高血压等 | 10.0 |
| Zheng等(2021年) ^[8] | CKD贫血患者 | 6 | 1010 | 罗沙司他 | 安慰剂或rHuEPO-α | ΔHb、铁蛋白、Δ铁调素、ΔTSAT、Δ转铁蛋白、不良事件和严重不良事件 | 10.5 |
| 方玲等(2020年) ^[9] | >18岁DD-CKD贫血患者 | 4 | 847 | 罗沙司他 | rHuEPO-α | Hb、铁蛋白、铁调素、TSAT和不良事件 | 9.0 |
| Liu等(2021年) ^[10] | >18岁的CKD贫血患者 | 11 | 6631 | 罗沙司他 | 安慰剂或ESA | ΔHb、TIBC、铁蛋白、铁调素、TSAT、血清铁水平、不良事件、高钾血症和感染 | 9.0 |
| Wang等(2021年) ^[11] | DD-CKD贫血患者 | 7 | 997 | 罗沙司他 | rHuEPO-α | Hb、TIBC、铁调素、TSAT、转铁蛋白、血清铁水平和不良事件 | 10.0 |
| Zhang等(2021年) ^[12] | CKD贫血患者 | 9 | 8400 | 罗沙司他 | 安慰剂 | ΔHb、ΔTIBC、Δ铁蛋白、Δ铁调素、ΔTSAT、不良事件和严重不良事件 | 10.0 |
| Qie等(2021年) ^[13] | CKD贫血患者 | 6 | 1010 | 罗沙司他 | 安慰剂或rHuEPO-α | Hb、TIBC、铁蛋白、铁调素、TSAT、血清铁水平、不良事件和严重不良事件 | 9.0 |
| Tang等(2021年) ^[14] | CKD贫血患者 | 14 | 10189 | 罗沙司他 | 安慰剂或ESA | Hb、TIBC、TSAT、转铁蛋白、不良事件和心血管事件 | 10.0 |
| 蔡小月等(2021年) ^[15] | DD-CKD贫血患者 | 4 | 844 | 罗沙司他 | rHuEPO-α | Hb、TIBC、铁蛋白、铁调素、TSAT、血清铁水平、不良事件、胃肠道反应和呼吸道感染 | 8.5 |

注:ΔHb为Hb较基线的改变值;ΔTIBC为TIBC较基线的改变值;ΔTSAT为TSAT较基线的改变值

Note:ΔHb is the change in Hb from baseline; ΔTIBC is the change in TIBC from baseline; ΔTSAT is the change in TSAT from baseline

表2 纳入的经济性研究的基本特征及其质量评价

Table 2 General characteristics and quality evaluation of the included economic studies

| 文献 | 国家 | 研究视角 | 研究人群 | 药物治疗方案 | | CHEERS量表评分/分 |
|-----------------------------|----|---------|-------------|--------|-----|--------------|
| | | | | 干预组 | 对照组 | |
| Hu等(2020年) ^[16] | 中国 | 中国医保支付方 | NDD-CKD贫血患者 | 罗沙司他 | 安慰剂 | 24 |
| 段虹飞等(2021年) ^[17] | 中国 | 中国医保支付方 | NDD-CKD贫血患者 | 罗沙司他 | 安慰剂 | 22 |

2.3 有效性评价

2.3.1 Hb:(1)对于NDD-CKD贫血患者,6项研究^[5-8,10,14]结果显示,与安慰剂相比,罗沙司他可明显升高患者的Hb水平。Zhang等^[12]根据罗沙司他剂量大小和是否透析,将纳入的研究分为四个亚组,结果显示,高、低剂量罗沙司他升高NDD-CKD贫血患者Hb水平的效果均明显优于安慰剂。(2)对于DD-CKD贫血患者,6项研究^[5,8,10-11,14-15]结果显示,罗沙司他升高Hb水平的效果明显优于ESA。Tang等^[14]评估了炎症状态时罗沙司他对Hb水平的影响,结果表明,在C反应蛋白基线高于正常值上限的NDD-CKD和DD-CKD贫血患者中,罗沙司他升高Hb水平的效果明显优于对照组。亚组分析结果显示,对于NDD-CKD贫血患者,罗沙司他升高Hb水平的效果更显著;对于DD-CKD

汇总分析。

2 结果

2.1 文献检索和筛选结果

按照检索策略共获得941篇文献,根据纳入与排除标准确定纳入文献,最终纳入13篇文献,包括系统评价/Meta分析11篇^[5-15],药物经济学研究2篇^[16-17],HTA报告0篇,见图1。

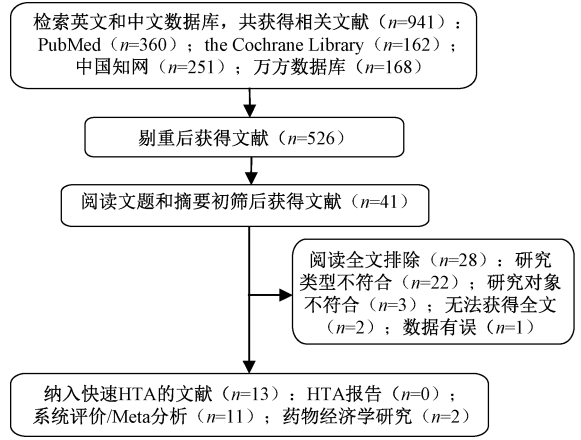


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Literature screening process

2.2 纳入文献的基本特征及其质量评价

纳入文献的基本特征见表1—2。文献总体质量良好。

贫血患者,罗沙司他升高 Hb 水平的效果与 ESA 相近。

2.3.2 TIBC: 对于 NDD-CKD 和 DD-CKD 贫血患者,相关研究^[5-7,10-12,14-15]结果显示,罗沙司他改善 TIBC 水平的效果明显优于安慰剂或 ESA。

2.3.3 铁调素: (1) 对于 NDD-CKD 贫血患者,6 项研究^[6-8,10,12,14]结果显示,与安慰剂相比,罗沙司他可明显降低铁调素水平。(2) 对于 DD-CKD 贫血患者,5 项研究^[5,8-10,12]结果显示,罗沙司他降低铁调素水平的效果与 ESA 相近。蔡小月等^[15]的亚组分析结果显示,亚洲人群中,罗沙司他降低铁调素水平的效果与 rHuEPO 相近;而在欧美地区,罗沙司他降低铁调素水平的效果明显优于 rHuEPO。

2.3.4 TSAT: (1) 对于 NDD-CKD 贫血患者,5 项研究^[6-8,10,12,14]结果显示,罗沙司他组患者的 TSAT 水平明显低于安慰剂组。(2) 对于 DD-CKD 贫血患者,4 项研究^[9,11-12,15]结果表明,罗沙司他组患者的 TAST 水平明显高于 ESA 组。

2.3.5 铁蛋白: (1) 对于 NDD-CKD 贫血患者,5 项研究^[5-6,8,10,12]结果显示,罗沙司他组患者的铁蛋白水平明显低于安慰剂组。(2) 对于 DD-CKD 贫血患者,7 项研究^[5,7-10,12,15]结果表明,罗沙司他组与 ESA 组患者铁蛋白水平的差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.6 转铁蛋白: (1) 对于 NDD-CKD 贫血患者,3 项研究^[7-8,14]结果显示,与安慰剂相比,罗沙司他可明显升高患者的转铁蛋白水平。(2) 对于 DD-CKD 贫血患者,3 项研究^[8,11,14]结果显示,罗沙司他组患者的转铁蛋白水平明显高于 ESA 组。

2.3.7 血清铁水平: (1) 对于 NDD-CKD 贫血患者,Liu 等^[10]的研究结果显示,罗沙司他组与安慰剂组患者血清铁水平的差异无统计学意义($P>0.05$)。(2) 对于 DD-CKD 贫血患者,3 项研究^[10-11,15]结果表明,罗沙司他组患者的血清铁水平明显高于 ESA 组。

2.4 安全性评价

2.4.1 NDD-CKD 贫血患者: 6 项研究^[5-8,10,14]结果显示,罗沙司他组与安慰剂组患者不良事件、严重不良事件的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。2 项研究^[6,10]结果显示,罗沙司他组与安慰剂组患者腹泻、感染的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);但 Liu 等^[10]的研究结果显示,罗沙司他组患者高钾血症的发生率明显高于安慰剂组。

2.4.2 DD-CKD 贫血患者: 3 项研究^[8-9,15]结果显示,罗沙司他组患者不良事件的发生率明显高于 rHuEPO 组。2 项研究^[9,15]结果发现,罗沙司他所致心血管相关不良事件、胃肠道反应的发生率与 rHuEPO 的差异无统计学意义($P>0.05$)。蔡小月等^[15]的研究结果显示,罗沙司他组患者呼吸道感染的发生率明显高于 rHuEPO 组。2 项研究^[10,14]结果显示,罗沙司他与 ESA 的不良事件和严重不良事件发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。Liu 等^[10]的研究结果显示,罗沙司他组与 ESA 组患者高钾血症和感染的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 经济性评价

本研究纳入的 2 篇^[16-17]药物经济学研究均基于马尔科夫模型,从我国医保支付方的视角对 NDD-CKD 患者进行研究。Hu 等^[16]以来自 3 项临床试验的 258 例我国人群为研究对象,结果显示,罗沙司他 70 mg、1 周 3 次的用法,5 年时间内的花费为支付意愿值的 60%。段虹飞等^[17]以 594 例欧洲人群构建模型,以我国人群为研究对象,结果表明,罗沙司他的 ICER 小于

我国 3 倍人均 GDP 水平。上述 2 项研究结果均证实,罗沙司他有一定的成本-效用优势。

3 讨论

罗沙司他作为新上市的一种治疗肾性贫血的口服药物,提高了患者用药的便利性。药品说明书中推荐根据患者体重选择起始剂量:透析患者体重为 45~60 kg,1 次 100 mg,体重 \geq 60 kg,1 次 120 mg;非透析患者体重为 40~60 kg,1 次 70 mg,体重 \geq 60 kg,1 次 100 mg;1 周 3 次给药。在起始治疗阶段,建议每 2 周监测 1 次 Hb 水平,达到稳定后,每 4 周监测 1 次 Hb 水平。若 Hb 水平在 4 周内升高幅度超过 20 g/L,应降低剂量或暂停治疗。使用过程中注意要根据 Hb 水平及时调整罗沙司他的剂量,使 Hb 水平维持在 100~120 g/L。过高的 Hb 水平可能增加静脉血栓栓塞、血管通路栓塞的风险。对于高血压患者,在使用罗沙司他治疗前、治疗开始和治疗期间,应对血压进行监测。

本研究结果证实,罗沙司他升高 Hb 水平的疗效是确定的,但对于铁代谢参数的影响有不同的结论。Liu 等^[7]的研究结果表明,罗沙司他组与安慰剂组患者 TSAT、铁蛋白和血清铁水平的差异均无统计学意义($P>0.05$)。1 项对长期使用 HIF-PHI 有效性和安全性的研究结果发现,与安慰剂或 ESA 相比,HIF-PHI 可降低铁蛋白、血清铁水平,升高转铁蛋白水平^[18]。上述不同结论,考虑与纳入研究的人群、是否使用铁剂、使用铁剂的种类和用药时长等因素有关。蔡小月等^[15]的亚组分析结果显示,与 EPO 相比,罗沙司他对不同人种的铁调素水平降低效果不同,应开展更多对于不同人种的临床研究。CKD 患者多联合使用多种药物,因此,药物之间的相互作用和服药方法可能对临床疗效造成影响,值得进一步研究^[19-20]。

罗沙司他的安全性方面,本研究中发现,其不良事件和严重不良事件与安慰剂相比未见显著增加,但使用过程中应密切关注高钾血症的发生。1 项关于罗沙司他心血管安全性的研究结果证明,与安慰剂相比,罗沙司他具有心血管安全的非劣效性^[21]。对于 DD-CKD 患者,1 项研究^[15]结果显示,罗沙司他组患者呼吸道感染发生率明显高于 EPO 组。罗沙司他其他不良事件与 ESA 相比未增加。因此,罗沙司他的安全性总体良好。

本研究有一定的局限性:首先,仅在系统评价或 Meta 分析的基础上进行定性分析,未进行定量分析。其次,本研究中的 DD-CKD 患者,未区分腹膜透析和血液透析,而不同透析方式患者的贫血状况有较大差异,因此,后期应根据透析方式的不同开展更为细致的研究。

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] 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.
- [3] 林攀, 丁小强, 袁敏, 等. 慢性肾脏病患者贫血患病现状调查[J]. 复旦学报(医学版), 2009, 36(5): 562-565.
- [4] 李璐璐, 黄铁花, 卫四宝, 等. 重组人促红细胞生成素不良反应 149 例文献分析[J]. 中国药师, 2018, 21(3): 438-441.
- [5] 王睿, 胡洪涛, 胡双, 等. 罗沙司他治疗慢性肾脏病贫血患者的 Meta 分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(12): 871-876.
- [6] JIA L P, DONG X T, YANG J Y, et al. Effectiveness of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat on renal anemia

- in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(23): 720.
- [7] LIU J D, ZHANG A F, HAYDEN J C, et al. Roxadustat (FG-4592) treatment for anemia in dialysis-dependent (DD) and not dialysis-dependent (NDD) chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 155: 104747.
- [8] ZHENG Q Y, YANG H S, FU X W, et al. The efficacy and safety of roxadustat for anemia in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(9): 1603-1615.
- [9] 方玲, 常晓燕, 汪燕燕, 等. 罗沙司他治疗肾脏透析患者贫血有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(23): 2435-2439, 2463.
- [10] LIU C, FU Z N, JIANG J W, et al. Safety and efficacy of roxadustat for anemia in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 724456.
- [11] WANG H, HUANG K, WANG C, et al. Effectiveness and safety of roxadustat in the treatment of anemia of kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(4): 4736-4746.
- [12] ZHANG L, HOU J, LI J, et al. Roxadustat for the treatment of anemia in patients with chronic kidney diseases: a meta-analysis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(13): 17914-17929.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 蔡小月, 杨立川, 苏白海, 等. 比较罗沙司他和促红细胞生成素治疗肾性贫血的有效性及安全性的系统评价及 Meta 分析[J]. *四川医学*, 2021, 42(2): 186-192.
- [16] HU Z H, TAO H, SHI A M, et al. The efficacy and economic evaluation of roxadustat treatment for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis [J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2020, 20(4): 411-418.
- [17] 段虹飞, 孙俊, 马培志. 罗沙司他治疗非透析慢性肾脏病患者贫血的成本-效用分析[J]. *中国合理用药探索*, 2021, 18(9): 15-19.
- [18] CHEN H H, CHENG Q F, WANG J X, et al. Long-term efficacy and safety of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in anaemia of chronic kidney disease: a meta-analysis including 13, 146 patients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(4): 999-1009.
- [19] GROENENDAAL-VAN DE MEENT D, KERBUSCH V, BARROSO-FERNANDEZ B, et al. Effect of the phosphate binders sevelamer carbonate and calcium acetate on the pharmacokinetics of roxadustat after concomitant or time-separated administration in healthy individuals[J]. *Clin Ther*, 2021, 43(6): 1079-1091.
- [20] REKIĆ D, KERBUSCH-HERBEN V, NÄGÅRD M, et al. Pharmacokinetics of roxadustat: a population analysis of 2855 dialysis- and non-dialysis-dependent patients with chronic kidney disease [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(6): 759-773.
- [21] WINKELMAYER W C, WALTHER C P. Cardiovascular safety of roxadustat in CKD anemia: a fig leaf named noninferiority[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(8): 1155-1157.

(收稿日期:2022-01-13 修回日期:2022-04-22)

(上接第 1223 页)

- [11] RASP G. Is there a role for leukotriene antagonists in the prevention of recurrent nasal polyps? [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2010, 10(3): 200-205.
- [12] HIGGINS J P T, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0 [EB/OL]. [2021-11-22]. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.
- [13] CUMPTON M, LI T J, PAGE M J, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 10: ED000142.
- [14] 陈国锋. 盐酸氮卓斯汀片联合糠酸莫米松喷雾剂治疗变应性鼻炎的疗效分析[J]. *中国医学创新*, 2019, 16(22): 15-19.
- [15] 陈婷婷. 糠酸莫米松和盐酸氮卓斯汀不同方案治疗变应性鼻炎效果比较[J]. *中国乡村医药*, 2017, 24(12): 44-46.
- [16] 管进. 盐酸氮卓斯汀联合糠酸莫米松治疗变应性鼻炎疗效观察 [J]. *中外健康文摘*, 2012(37): 115-116.
- [17] 何庆庆, 冯韶燕, 刘清明. 盐酸氮卓斯汀喷雾剂联合糠酸莫米松喷雾剂在治疗儿童变应性鼻炎中的疗效观察[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2015, 21(5): 422-423.
- [18] 黄向阳, 周吉香. 糠酸莫米松鼻喷雾剂和盐酸氮卓斯汀鼻喷雾剂治疗变应性鼻炎的疗效观察[J]. *健康大视野*, 2020(9): 38.
- [19] 刘琦. 盐酸氮卓斯汀联合糠酸莫米松喷雾剂治疗持续性变应性鼻炎的临床疗效分析[J]. *西南医科大学学报*, 2019, 42(4): 348-350.
- [20] 杨锦春. 盐酸氮卓斯汀片口服联合糠酸莫米松喷雾剂治疗过敏性鼻炎疗效观察[J]. *健康大视野*, 2019(23): 72.
- [21] 杨晓, 张治成, 韩芬, 等. 糠酸莫米松喷雾剂联合盐酸氮卓斯汀治疗过敏性鼻炎的疗效观察[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2020, 55(1): 127-130.
- [22] MOTHES N, HEINZKILL M, DRACHENBERG K J, et al. Allergen-specific immunotherapy with a monophosphoryl lipid A-adjuvanted vaccine: reduced seasonally boosted immunoglobulin E production and inhibition of basophil histamine release by therapy-induced blocking antibodies[J]. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33(9): 1198-1208.
- [23] SUN J Q, HUI X Y, YING W J, et al. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for peanut allergy: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2014, 35(2): 171-177.
- [24] WILSON D R, TORRES L I, DURHAM S R. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(2): CD002893.
- [25] SIMONS F E R, SIMONS K J. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(6): 1139-1150. e4.
- [26] 王岷, 吴大玮, 王君, 等. 核因子 κ B 和 Th1/Th2 细胞因子在哮喘小鼠发病中的变化及胸腺素、地塞米松干预作用的研究[J]. *国际呼吸杂志*, 2007, 27(7): 484-488.
- [27] 沙曩超, 董震, 孟粹达, 等. 美国变应性鼻炎诊疗指南(2015)解读[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(8): 699-703.
- [28] OKUBO K, KURONO Y, ICHIMURA K, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017[J]. *Allergol Int*, 2017, 66(2): 205-219.
- [29] CARR W, BERNSTEIN J, LIEBERMAN P, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(5): 1282-1289. e10.
- [30] MELTZER E, RATNER P, BACHERT C, et al. Clinically relevant effect of a new intranasal therapy (MP29-02) in allergic rhinitis assessed by responder analysis [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013, 161(4): 369-377.

(收稿日期:2021-11-22 修回日期:2022-02-23)