

探討CKD貧血之謎： 從HIF穩定劑談起

台大醫院內科部 宋宇唐 吳允升

第一節 CKD與貧血的全貌：為何值得關注？

慢性腎臟病(Chronic Kidney Disease, CKD)不僅在全球逐漸成為主要公共衛生議題，更對臨床上許多重要器官系統產生複合性影響，其中便包含了貧血(anemia)的發生¹。從流行病學角度來看，CKD伴隨貧血的比例會隨腎功能衰退程度而增加；在第五期CKD，也就是末期腎病(End-Stage Renal Disease, ESRD)階段，貧血發生率可高達八成以上²。由於腎臟在維持體內穩態(homeostasis)方面扮演關鍵角色，當其排泄廢物、調節體液與分泌荷爾蒙等功能受損時，生理系統的許多面向都可能被波及。

在CKD所導致的多重病症當中，貧血被視為對生活品質(quality of life)與心血管風險(cardiovascular risk)影響最顯著的問題之一。貧血會帶來疲倦、倦怠、運動耐受度下降、注意力不集中等臨床表現，若長期未改善，將增加心肌肥厚、心衰竭、心肌缺氧等併發症風險。進一步而言，患者最終可能因血液攜氧能力不足而加重組織缺氧程度，形成加劇腎功能退化的惡性循環³。

雖然臨床上已有使用紅血球生成素製劑(Erythropoiesis-Stimulating Agent, ESA)與鐵劑補充的傳統療法，但研究顯示若目標血紅素設定過高或上升過快，會面臨血栓、心肌梗塞與中風等風險⁴；再者，患者個體間對紅血球生成素製劑的反應也存在差異，部分人群需要高劑量或產生低反應性。故如何在「有效控制

貧血」與「避免過度矯正血紅素(hemoglobin, Hb)」之間取得平衡，一直是CKD貧血照護中的難題。因此，近年來醫界對「低氧誘發因子-脯胺酸羥化酶抑制劑」(hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI)的興起格外注目，因其能透過「促進體內內源性紅血球生成素(erythropoietin, EPO)分泌」以及「調整鐵代謝」等機制，提供不同於傳統紅血球生成素製劑的全新思維⁵。

第二節 CKD所致貧血的核心機轉：EPO產生不足與鐵調控失衡

CKD貧血的最主要原因是腎臟製造紅血球生成素(erythropoietin, EPO)的能力顯著下降。正常情況下，腎臟間質的「腎臟紅血球生成素產生細胞」(renal erythropoietin-producing cells, REPCs)會偵測血氧濃度，一旦血液中氧含量或血紅素濃度下降，便立即分泌紅血球生成素至血液循環，刺激骨髓紅系前驅細胞增生與成熟。然而，在CKD進展中，腎臟實質纖維化與細胞分化異常導致腎臟紅血球生成素產生細胞數量與功能衰退，形成無法對低氧做出適當反應的狀態⁶。因此，即使患者血氧偏低，紅血球生成素分泌量也不足以支撐正常紅血球產生。

不僅如此，CKD也常合併慢性發炎。此發炎狀態會透過多種細胞激素(如IL-6等)刺激肝臟產生更多的鐵調素(hepcidin)。鐵調素是人體關鍵的鐵穩態調節者，能藉由抑制鐵輸送蛋白(ferroportin)把鐵封存在腸細胞與巨噬

細胞內，不讓鐵進入血流⁷。當鐵調素濃度上升，腸道無法將足量鐵吸收到血液，血液中可供造血的鐵量不足，形成所謂「功能性缺鐵」(functional iron deficiency)。於是，患者雖然可能有鐵儲存（如鐵蛋白(ferritin)顯示尚有儲備），卻未能有效釋放供骨髓使用⁸。加上CKD本身可影響胃腸道吸收功能，導致口服鐵的利用率降低，最終患者同時面臨紅血球生成素不足與鐵匱乏兩大因素交互作用，貧血問題因而更加嚴峻。

在臨床檢測上，可觀察患者血紅素(Hb)水準、紅血球生成素濃度、鐵蛋白、轉鐵蛋白飽和度(Transferrin Saturation, TSAT)及其他血液指標，以綜合判斷貧血程度與成因⁹。若腎臟製造紅血球生成素水準過低，通常表示腎臟缺乏正常的內源性紅血球生成素分泌能力；如果轉鐵蛋白飽和度與血清鐵偏低、鐵蛋白偏高，則顯示存在明顯的慢性發炎及鐵封存現象。由此可見，CKD貧血的生理機轉極為複雜，並非單純補充外源性紅血球生成素或鐵劑就能徹底解決。此外，若合併其他狀態（例如維生素B12或葉酸缺乏、副甲狀腺亢進或慢性出血等），貧血的程度還可能更深，更難以矯正¹⁰。

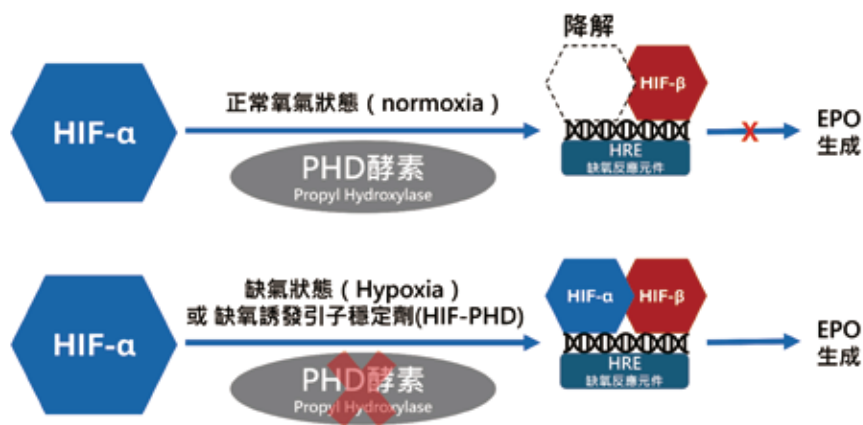
第三節 HIF：身體低氧感知系統的關鍵調節者

「低氧誘發因子」(Hypoxia-Inducible Factor, HIF)是一組轉錄因子，能在氧氣分壓下降時快速啟動下游基因表現，用以幫助細胞與組織適應低氧環境¹¹。HIF主要包含HIF- α 及HIF- β 兩個次單元：

- **HIF- α** ：在常氧(normoxia)狀態下極易被羧基化而標記降解；當缺氧或脯胺酰羧化酶結構域酶(Prolyl Hydroxylase Domain enzyme, PHD enzymes)活性受抑制時，HIF- α 才得以穩定並進入細胞核。
- **HIF- β** ：相對穩定，與HIF- α 在細胞核中結合形成活化的轉錄複合體。

HIF的下游基因與身體多種調控機制相關，包括紅血球生成素合成、血管新生（如血管內皮生長因子Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF）、代謝調整（如增加醣解酶）及pH平衡。在CKD貧血情境下，HIF經常無法有效被穩定，因為腎臟已失去部分正常的低氧偵測功能，加上組織實際低氧或局部損傷時，脯胺酰羧化酶結構域酶仍在作用並持續降解HIF- α ，以致紅血球生成素表現不足¹²。因此，如何「保護」或「促進」HIF- α 在CKD中能適度累積並轉錄所需基因，成為近年來研究焦點。

具體來說，若能抑制脯胺酰羧化酶結構域酶，就能在正常氧分壓或輕微缺氧下，讓HIF- α 不被迅速降解，進而引發類低氧狀態的基因反應，使腎臟或其他器官細胞產生較多紅血球生成素。從演化角度看，HIF是一種對缺氧情境的適應性策略，如高海拔居住者往往擁有對HIF-2 α 的變異，產生更高的紅血球生成量，這樣的現象在生理上有其合理基礎¹³。如今，藉由藥物手段對脯胺酰羧化酶結構域酶活性進行抑制，便能在CKD患者身上複製類似「高海拔適應」的造血優勢，而不需額外使用大量外源紅血球生成素製劑。



第四節 HIF-PHD抑制劑：從基礎科學到臨床應用的里程

4.1 前臨床研究

HIF-PHD抑制劑(HIF-PHI)最早在動物實驗中，被發現具有提升紅血球生成素及增進造血的功能。研究者分別利用基因剔除(knockout)或化學抑制劑處理小鼠，觀察到HIF-α穩定化之後，紅血球生成顯著增多，且當脯胺酰羧化酶結構域酶被持續抑制一段時間後，小鼠體內的紅血球生成素表現量大幅提高¹⁴。這些前臨床結果激發了將HIF-PHI應用於CKD貧血治療的想法：若能在臨床上抑制脯胺酰羧化酶結構域酶，就能模擬出類似缺氧環境，使患者的腎臟殘餘功能或肝臟細胞仍能合成較足夠紅血球生成素，並同時促進鐵利用及其他相關基因的表達。

4.2 第一、二期臨床試驗

帶著此一假說，研究團隊開始在健康受試者及少數CKD患者上測試HIF-PHI的安全性與藥代動力學(pharmacokinetics,PK)/藥力學

(pharmacodynamics,PD)。結果顯示，抑制脯胺酰羧化酶結構域酶的確能在幾天內讓紅血球生成素濃度上升，但其升高幅度可受到藥物劑量、給藥頻率及患者個體差異的影響。接著在小規模第二期試驗中，也開始觀察到更明確的「紅血球生成」與「鐵調控」改善跡象，但同時也發現若紅血球生成素上升太快，依舊可能存在高血壓或血栓事件的風險，因此需要嚴謹的劑量調控¹⁵。

第五節 傳統ESA vs. HIF-PHI：兩種模式的異同

既然CKD貧血的傳統治療模式以外源性紅血球生成素製劑（如epoetin alfa、darbepoetin alfa等）為主，那HIF-PHI究竟帶來哪些不同或潛在好處？

1. 紅血球生成素動力學：

- 傳統紅血球生成素製劑為外源注射，一次注射後常會在血中達到高峰，之後再逐漸下降。若使用頻率或劑量不當，血紅素可能短期內大幅波動。

表一 紅血球生成素製劑(ESA)與HIF-PHI應用於CKD貧血之重點比較

項目	外源性紅血球生成素製劑 (ESA)	HIF-PHI
作用機轉	注射外源性紅血球生成素，直接提升血紅素	抑制脯胺酰經化酶結構域酶，刺激內源性紅血球生成素分泌，並調節鐵代謝
給藥方式	通常為皮下或靜脈注射	口服為主，服用較便利（Vadadustat, Daprodustat 等）
鐵動員	主要需併用外部補鐵，對內在鐵調控較少	可能降低鐵調素表達，促進鐵吸收與動員
目標 Hb 設定	建議不超過 11 g/dL，避免心血管事件風險上升	同樣建議目標 Hb 約 10–11 g/dL，避免過度矯正引發血栓等
常見副作用	高血壓、血栓性事件、Hb 過度波動	與紅血球生成素製劑類似，仍需監控血壓與心血管風險
臨床研究證據	使用超過三十年，具大量臨床經驗	大型 RCT 證實非劣效性（INNO2VATE, ASCEND-D 等） 仍需更多長期安全數據
適用族群	CKD 各階段、含透析與非透析	已核准用於透析依賴型慢性腎臟病 (Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease, DD-CKD)；部分國家對非透析依賴型慢性腎臟病 (NDD-CKD) 核准範圍有所不同，依各地法規而定

- HIF-PHI則透過刺激內源性紅血球生成素分泌，紅血球生成素升高曲線較近似生理狀態，避免過度衝高¹⁶。

2. 鐵調控：

- 外源性紅血球生成素製劑仍需同時給予鐵劑以確保造血原料，且炎症時鐵難以有效利用。
- HIF-PHI可抑制鐵調素上調，促進鐵吸收及動員，不過若患者明顯缺鐵，仍需適度補鐵¹⁷。

3. 注射vs.口服：

- 大部分紅血球生成素製劑為皮下或靜脈注射，部分患者長期治療易出現注射部位不適或須更多診所資源。
- HIF-PHI多為口服劑型，增進服藥便利

性，提高病患依從性。

4. 心血管風險：

- 若紅血球生成素製劑導致Hb過度上升，血栓與中風風險升高，曾在大型RCT（如CHOIR、CREATE等）中被注意^{4,18}。
- HIF-PHI若適度使用，現有研究結果顯示其心血管風險與紅血球生成素製劑相當，但長期風險仍需進一步追蹤。

因此，HIF-PHI並不是要徹底取代紅血球生成素製劑，而是在CKD貧血照護的工具箱中增加一個可能更符合生理機制、減少Hb劇烈波動的選項。當然，必須強調現有證據大多仍顯示「不要把Hb拉得過高」，尤其超過11g/dL常被認為風險大於收益⁹。（表一）

第六節 HIF-PHI的第三期臨床研究：各分子驗證

6.1 Vadadustat

Vadadustat於INNO2VATE試驗中，針對血液透析與腹膜透析患者，與darbepoetin alfa作對照比較試驗。主要終點觀察Hb維持於10~11g/dL的有效率，同時記錄主要心血管事件(MACE)。結果顯示Vadadustat成功達成非劣效性目標，且MACE發生率無顯著差異¹⁹。這意味著在透析人群中，Vadadustat（已於2023/07/19取得國內藥品許可證）可望成為可替代（或部分替代）紅血球生成素製劑的治療選擇。

6.2 Roxadustat

Roxadustat是在中國、日、歐美等地均有進行臨床試驗的HIF-PHI代表性藥物。針對CKD非透析(NDD-CKD)與透析(DD-CKD)患者之研究大多顯示，其能有效提升Hb，並同時降低鐵調素水準，進而改善鐵利用^{15,20,21,22}。不過在歐美地區的審批過程中，對於長期心血管風險的爭議依舊存在，故核准範圍與適應症可能較為嚴謹。

6.3 Daprodustat

Daprodustat於ASCEND-D及ASCEND-ND等多項第三期試驗中被證實對紅血球生成素製劑具有非劣效性，同時也顯示對血壓與心血管事件的安全性相似結果^{23,24}。在透析族群與非透析族群中，Daprodustat均能保持穩定的Hb曲線，若配合合適鐵補充，紅血球生成的效率

相對良好。然而，也需要考量不同患者的發炎程度及合併症。

第七節 CKD貧血的臨床預後：HIF-PHI能帶來什麼改變？

長久以來，我們在CKD貧血的目標並不僅是「提高Hb」，而是希望「改善患者心血管健康、減少住院率、降低死亡率及增進生活品質」。多項大型研究顯示，CKD貧血若未控制好，最直觀的影響是疲倦無力，進一步可能導致左心室肥厚、心肌收縮力下降，以及更高的心血管病發風險³。除非患者已有其他必須輸血的急性情況，否則臨床上仍傾向透過藥物來達成紅血球數量的平順提升。

HIF-PHI若能降低患者對高劑量紅血球生成素製劑的依賴，或使Hb維持在相對穩定範圍，理論上可減少過度矯正Hb所伴隨的血栓、心肌梗塞或中風風險。更重要的是，在慢性發炎之下，體內鐵運用效率極差，而HIF-PHI所造成的鐵調素下降可進一步協助鐵利用²⁵。臨床意義或許不止於貧血矯正，對於全身性氧合與組織修復皆可能有正面助益。

第八節 Incident Dialysis與Prevalent Dialysis：初始與穩定透析患者的考量

8.1 初始透析患者(Incident Dialysis)

初始進入透析的CKD患者常在透析前已有中重度貧血，Hb甚至可低於8~9g/dL。這些患者若在透析開始階段無法獲得快速且穩定的Hb提升，臨床預後往往不佳，包括心臟事件、住院率或死亡率提高²⁶。傳統策略通常會

加大紅血球生成素製劑劑量以拉升Hb，但若不慎，Hb上升過快也可能帶來血壓失控或血管栓塞。

HIF-PHI在此族群可提供另一個思路：若藥物能平穩刺激患者剩餘的腎臟紅血球生成素分泌能力或透過肝臟補充紅血球生成素，Hb的上升趨勢會更接近生理速度¹⁶。加上發炎狀態可能阻礙傳統紅血球生成素製劑的功效，但HIF-PHI透過降低鐵調素來改善鐵利用，或許能讓貧血更快獲得矯正。然而，短期內仍須觀察患者血壓與血中紅血球生成指標，預防潛在心血管風險^{19,23,25}。

8.2 穩定透析患者(Prevalent Dialysis)

對於在血液透析(HD)或腹膜透析(PD)上已穩定超過數月甚至數年者，臨床上多以固定頻率的紅血球生成素製劑注射維持Hb於10~11 g/dL附近⁹。若此時考慮切換或併用HIF-PHI，可能帶來劑量調整與觀測週期的改變。臨床上需要評估患者鐵儲存(ferritin、TSAT)是否足夠，若不足仍需持續補鐵。研究顯示HIF-PHI可在這類族群中達成與紅血球生成素製劑相當的Hb維持率，並有機會減少Hb大幅上下波動²⁵。不過，若患者對紅血球生成素製劑耐受度佳、劑量穩定，則換藥時也要評估經濟成本與患者偏好等因素。

第九節 安全性與爭議：HIF-PHI的長期風險是否存在？

9.1 腫瘤風險與血管增生

「促進血管新生或組織增生」是對HIF-

PHI的潛在疑慮之一，因HIF可能啟動的基因不只侷限於紅血球生成素，也包含VEGF等血管新生相關因子²⁷。實驗室研究顯示，持續且高量的HIF-1 α 、HIF-2 α 活化或許與腫瘤細胞生長有關²⁸。然而，在臨床試驗中，目前並未觀察到顯著增加的惡性腫瘤發生率，且試驗用藥的劑量與使用時程都經過嚴謹控制^{19,23,25}。仍需更長期的上市後監測來評估少數高風險族群。

9.2 心血管事件

類似於紅血球生成素製劑，HIF-PHI若導致Hb矯正過度，理論上也可能升高血液黏度及血壓，進而增加血栓形成與心臟負擔。因此，臨床上設定Hb上限（通常10~11 g/dL）依然是預防風險的關鍵⁹。現有數據如INNO2VATE及ASCEND系列試驗顯示，HIF-PHI在符合指引的使用下，其主要心血管事件發生率與傳統紅血球生成素製劑相當或無明顯增加，暗示只要遵循安全範圍，多數患者可獲得相對穩定且安全的貧血改善^{19,23,24}。

9.3 肝功能與其他副作用

HIF-PHI可能對肝臟代謝產生影響，尤其在脯胺酰羧化酶結構域酶廣泛存在於全身各組織的情況下，長期抑制是否累積肝毒性仍是關注焦點。臨床試驗觀察多在數個月到一年期間，尚未見明顯嚴重肝損病例，但若患者本身合併慢性肝病或肝硬化，需謹慎評估。此外，血壓上升、高鉀血症、頭痛、噁心等副作用在臨床報告中偶有觀察，但整體發生率與紅血球生成素製劑接近²⁵。

第十節 CKD貧血未來的趨勢：HIF-PHI之後還有什麼？

HIF-PHI的出現，無疑替CKD貧血治療帶來新契機。隨著Vadadustat、Roxadustat、Daprodustat等藥物陸續在不同地區獲得核准或進行申請，治療選擇更加多元。但同時，也衍生出幾個未來研究方向：

1. **真實世界研究(Real-World Evidence)**：臨床試驗通常具嚴格納入條件，而實際患者常併發多重疾病，如心衰竭、肝病或惡性腫瘤，尚需更多觀察不同族群在HIF-PHI下的長期安全與成效²⁵。
2. **結合其他干預**：例如更精準的抗發炎治療、甲狀腺抑制及改善營養等，或能增進HIF-PHI效果。
3. **新型鐵劑與HIF-PHI併用模式**：針對難治性缺鐵患者，如何在避免鐵負荷過量前提下提高紅血球生成效率，也是研究熱點。
4. **基因與生物標誌物**：隨著基因研究進展，探討不同HIF- α 亞型（如HIF-1 α 、HIF-2 α ）在CKD貧血中的個別角色，及是否可預測患者對HIF-PHI的反應度。

第十一節 臨床使用重點：個人化、目標範圍與監測

11.1 個人化劑量

HIF-PHI使用時應依患者年齡、體重、CKD分期、有無透析以及是否併發發炎、鐵缺乏等因素來調整劑量。一般而言，建議逐步上調劑量以緩慢提升Hb，並避免Hb在兩週內

大幅增加超過1g/dL。若原先已使用紅血球生成素製劑且欲切換至HIF-PHI，也需預留觀察期，並持續監控Hb與血壓^{29,30}。

11.2 目標Hb

現行多數國際指引（如KDIGO、KDOQI）建議CKD貧血的Hb目標應維持在10~11g/dL之間，避免追求正常化（約13~15g/dL）。原因在於大規模試驗曾顯示將Hb矯正至正常水準不但未帶來顯著心血管好處，反而使血管阻塞與中風風險升高⁴。因此，HIF-PHI雖然能促進紅血球生成，但同樣不能超標。

11.3 監測參數^{9,30}

- 血紅素(Hb)：每2~4週測量一次，確保上升速率在安全範圍。
- 血壓：需警惕可能的血壓上升，特別是在Hb迅速攀升時。
- 鐵指標：鐵蛋白及轉鐵蛋白飽和度有助於判斷是否需補充鐵劑。
- 肝功能：持續追蹤肝酵素（如ALT、AST），因長期HIF-PHI對肝臟影響尚在研究中。
- 腫瘤標誌物：對於高風險族群或已有癌症病史者，可根據需要額外監控。

第十二節 實務照護與跨團隊合作

CKD貧血治療絕非單獨依賴某一項藥物即可徹底改善，往往需要腎臟科、血液科、心臟科、營養師、護理師及藥師等多專業團隊協作³¹。以下為臨床照護常見流程要點：

1. **病情評估：**先排除維生素B12、葉酸缺乏或慢性失血等其他可逆因素。對於CKD患者，則按期檢測血紅素、腎功能、鐵儲存及電解質。
2. **選擇治療策略：**根據患者疾病階段與合併症決定先使用傳統紅血球生成素製劑或HIF-PHI，或兩者間的劑量調整。
3. **定期回診與調整：**持續追蹤Hb上升曲線、血壓及副作用。一旦Hb接近11g/dL或患者血壓顯著升高，需降量或暫停。
4. **患者衛教：**口服HIF-PHI時，須提醒患者按時服用，並在餐與鐵劑之間做好時間間隔（許多HIF-PHI可能建議與鐵劑分開至少1小時）。
5. **評估成效與預後：**不僅關注血紅素改善，也要檢視運動耐受度、心臟功能及可能的併發症變化，以確定治療確實帶來臨床益處。

第十三節 總結與展望：HIF-PHI帶來的全新腎性貧血管理策略

總結來看，CKD貧血的生成是腎臟紅血球生成素缺乏、慢性發炎與鐵調控障礙三者交織的多重結果，對患者的生活品質與心血管系統皆構成威脅。雖然外源性紅血球生成素製劑長期以來為治療主力，但大劑量或目標Hb過高會帶來血栓、心衰竭及中風等風險，也不是所有患者都能達成理想效果。HIF-PHI抑制劑，藉由「模擬低氧狀態」讓身體自行調節紅血球生成素生成與鐵運用，提供一種兼顧安全性與可能益處的新策略。

目前Vadadustat（已於2023/09/28取得國內藥品許可證）³²、Roxadustat、Daprodustat等HIF-PHI在臨床研究中已陸續證實對紅血球生成素製劑之非劣效性，在部分患者中更展現了較佳的鐵利用度。然而，長期安全性仍需進一步的真實世界觀察。對於特定高風險族群，如併發惡性腫瘤或嚴重肝病者，臨床使用亦需格外謹慎。未來隨著更多研究與上市後監測的結果，HIF-PHI的地位可望更加鞏固，成為CKD貧血治療的可靠選擇之一。

展望未來，若能結合個人化的基因學與生物標誌物，用以篩選對HIF-PHI更能受益的族群，或可使治療效益最大化、風險最小化。同時，如何在臨床路徑中安排最佳的鐵補充策略與控制慢性發炎，亦是提升療效的重要環節。總而言之，HIF-PHI的興起並非意味著紅血球生成素製劑的終結，而是拓展了臨床對腎性貧血的治療藍圖，期待藉由這些新知與臨床經驗，讓CKD患者的貧血管理更臻完善。

參考文獻

1. Wenli L, Wenhua, G, Junhui C, et al: Global, regional and national epidemiology of anemia attributable to chronic kidney disease, 1990-2021. Clinical kidney journal 2025 ; 18(5): sfaf138.
2. Dana K, Joshua L, Tadashi T, et al: Prevalence and Treatment Patterns of Anaemia in Individuals with Chronic Kidney Disease Across Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nephrology (Carlton) 2025; 30(2): e70002.

3. Steven F: Anemia and cardiovascular risk in the patient with kidney disease. *Heart Fail Clin* 2008; 4(4): 401-10.
4. Ajay KS, Lynda S, Kezhen LT, et al: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355(20): 2085-98.
5. Piotr B: Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors as a New Treatment Option for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Biomedicines* 2024; 12(8): 1884.
6. Tomokazu S, Masahiro N, Daisuke N, et al: Erythropoietin Synthesis in Renal Myofibroblasts Is Restored by Activation of Hypoxia Signaling. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(2): 428-38.
7. Elizabeta N, Marie ST, Julie P, et al: Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306(5704): 2090-3.
8. Jodie LB, Herbert YL: Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(10): 1631-4.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. (2012). KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*; 2(4): 279-335.
10. Anna GB, Beata F, Robert O, et al: The Influence of Inflammation on Anemia in CKD Patients. *Int J Mol Sci* 2020; 21(3): 725.
11. Gregg LS: Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012; 148(3): 399-408.
12. Mark JK, Volker HH: Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(7): 394-410.
13. Cynthia MB, Gianpiero LC, Libin D, et al: Natural selection on EPAS1 (HIF2alpha) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(25): 11459-64.
14. Kotaro T, Hector LA, Nehal SP, et al: Regulation of adult erythropoiesis by prolyl hydroxylase domain proteins. *Blood* 2008; 111(6): 3229-35.
15. Robert P, Anatole B, HS C, et al: Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor Roxadustat (FG-4592) for the Treatment of Anemia in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(6): 982-91.
16. Volker HH: Therapeutic targeting of the HIF oxygen-sensing pathway: Lessons learned from clinical studies. *Exp Cell Res* 2017; 356(2): 160-5.
17. Anatole B, Elena C, Igor M, et al: Roxadustat (FG-4592): Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(4): 1225-33.
18. Tilman BD, Francesco L, Naomi C, et al: Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N*

- Engl J Med 2006; 355(20): 2071-84.
19. KU E, Rajiv A, Ahmad A, et al: Safety and Efficacy of Vadadustat for Anemia in Patients Undergoing Dialysis. N Engl J Med 2021; 384(17): 1601-12.
 20. Nan C, Chuanming H, Xiaomei P, et al: Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. N Engl J Med 2019; 381(11): 1001-10.
 21. Nan C, Chuanming H, BC L, et al: Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. N Engl J Med 2019; 381(11): 1011-22.
 22. Tadao A, Manabu I, Yusuke Y, et al: 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(7): 1628-39.
 23. Ajay KS, Kevin C, Vlado P, et al: Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Undergoing Dialysis. N Engl J Med 2021; 385(25): 2325-35.
 24. Ajay KS, Kevin C, John JVC, et al: Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Not Undergoing Dialysis. N Engl J Med 2021; 385(25): 2313-24.
 25. Francesco L, Steven F, Geoffrey AB, et al: Targeting Hypoxia-Inducible Factors for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients. Am J Nephrol 2017; 45(3): 187-99.
 26. JZ Ma, Ebben J, Xia H, et al: Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1999; 10(3): 610-9.
 27. Gregg LS: Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. Cell 2012; 148(3): 399-408.
 28. ZL L, HH C, LL Z, et al: Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer. Signal Transduct Target Ther 2023; 8(1): 198.
 29. YT Y, Yu W, Yuan Q, et al: Explore the effect of HIF-PHI on blood pressure variation rate and anemia efficacy in maintenance hemodialysis patients. BMC Nephrol 2025; 26(1): 267.
 30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease: Public Review Draft.
 31. Masanori A, Tsuguru H, Yoshihiko I, et al: Inpatient multidisciplinary care can prevent deterioration of renal function in patients with chronic kidney disease: a nationwide cohort study. Front Endocrinol (Lausanne) 2023; 14: 1180477.
 32. Therapeutic Goods Administration (TGA). Australian Public Assessment Report for Vadadustat (Vafseo). Published December 11, 2024. 