

罗沙司他治疗维持性血液透析患者 难治性肾性贫血的疗效观察

程红娟, 魏芝薇, 史慧, 李桂珍, 吴晓蓉

(江苏省南京鼓楼医院高淳分院 肾内科, 江苏 南京, 211300)

摘要: **目的** 观察罗沙司他治疗维持性血液透析患者难治性肾性贫血的疗效及安全性。**方法** 选取行维持性血液透析的65例采用重组人促红细胞生成素(rhEPO)联合铁剂治疗肾性贫血不理想的患者为研究对象,随机分为试验组($n=33$)与对照组($n=32$)。试验组口服罗沙司他胶囊治疗,对照组注射rhEPO治疗,2组均口服铁剂,治疗6周。比较2组治疗前后的贫血指标[红细胞比容(Hct)、血红蛋白(Hb)]和铁代谢指标[转铁蛋白(TRF)、转铁蛋白饱和度(TSAT)、总铁结合力(TIBC)],并记录2组不良事件发生情况。**结果** 治疗6周后,试验组Hb、Hct、TIBC、TRF水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),TSAT水平与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组不良事件发生率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 罗沙司他胶囊治疗维持性血透患者难治性肾性贫血的疗效优于rhEPO,且不良反应较少,口服便利,安全有效。

关键词: 难治性肾性贫血;罗沙司他;重组人促红细胞生成素;不良事件;铁代谢

中图分类号: R 692; R 446.11 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)14-075-03 DOI: 10.7619/jcmp.20211178

Observation on the curative effect of roxadustat in treatment of refractory renal anemia in patients with maintenance hemodialysis

CHENG Hongjuan, WEI Zhiwei, SHI Hui, LI Guizhen, WU Xiaorong

(Department of Nephrology, Gaochun Branch of Nanjing Gulou Hospital in Jiangsu
Province, Nanjing, Jiangsu, 211300)

Abstract: Objective To observe the efficacy and safety of roxadustat in treatment of refractory renal anemia in patients with maintenance hemodialysis. **Methods** Sixty-five renal anemia patients with unsatisfactory results of recombinant human erythropoietin (rhEPO) combined with iron who undergoing maintenance hemodialysis were selected as research objects. They were randomly divided into experimental group ($n=33$) and control group ($n=32$). The experimental group was treated with oral roxadustat capsule, while the control group was treated with rhEPO, and the two groups were treated with oral iron for 6 weeks. Anemia indexes [hematocrit (Hct), hemoglobin (Hb)] and iron metabolism indexes [transferrin (TRF), transferrin saturation (TSAT), total iron binding capacity (TIBC)] were compared between the two groups before and after treatment, and adverse events in the two groups were recorded. **Results** After 6 weeks of treatment, the levels of Hb, Hct, TIBC and TRF in the experimental group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), and there was no statistical significance in the level of TSAT between the experimental group and the control group ($P > 0.05$). The incidence of adverse events in experimental group was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The efficacy of roxadustat capsule in treatment of refractory renal anemia in patients with maintenance hemodialysis is better than rhEPO, and it has fewer adverse reactions. It is convenient for oral administration, and a safe and effective therapy.

Key words: refractory renal anemia; roxadustat; recombinant human erythropoietin; adverse event; iron metabolism

肾性贫血是慢性肾脏病 (CKD) 尤其是终末期肾病 (ESRD) 患者常见的并发症之一, 控制不佳可加速 CKD 的进展, 增高输血、心血管风险及死亡风险^[1-2]。一般而言, 肾性贫血的诱发因素多种多样, 主要原因是肾功能减退及铁代谢紊乱引起促红细胞生成素 (EPO) 和铁的相对或绝对不足, 另外包括炎症、隐形失血、营养不良、透析不充分等因素^[3]。低氧诱导因子 (HIF) 通路反馈调节中断亦是重要原因之一。目前, EPO 已被广泛应用于肾性贫血治疗中, 但研究^[4]显示, 大剂量应用该药物并不能将肾性贫血完全纠正。而罗沙司他能在氧分压正常的情况下, 抑制 HIF 降解, 维持 HIF 稳定, 从而刺激机体内源性 EPO 生成, 同时提高铁的利用率, 综合调控促进红细胞生成^[5-6]。本研究观察罗沙司他胶囊治疗维持性血透患者难治性肾性贫血的疗效及安全性, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 10 月—2020 年 10 月在南京市高淳人民医院血液透析中心行维持性血液透析的 65 例采用重组人促红细胞生成素 (rhEPO) 联合铁剂治疗肾性贫血不理想的患者为研究对象, 随机分为试验组 ($n=33$) 与对照组 ($n=32$)。试验组男 20 例, 女 13 例, 年龄 20~70 岁, 平均 (41.58 ± 2.15) 岁, 其中慢性肾小球肾炎、糖尿病性肾病、高血压性肾病患者分别有 12、9、12 例。对照组男 19 例, 女 13 例, 年龄 21~69 岁, 平均 (41.52 ± 2.13) 岁, 其中慢性肾小球肾炎、糖尿病性肾病、高血压性肾病、多囊肾患者分别有 11、10、8、3 例。2 组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。纳入标准: ① 20~70 岁者; ② 规律血液透析 6 个月以上者; ③ 足量 rhEPO 联合铁剂治疗半年以上, 血红蛋白 (Hb) 持续 < 90 g/L 者; ④ 每周使用 rhEPO 剂量不低于 100~150 IU/kg 者; ⑤ 口服或静脉补铁, 除非铁过载者; ⑥ 依从性好, 能遵医嘱按时、按量用药, 定期复查者。排除标准: ① 重度营养不良者; ② 有活动性出血者; ③ 严重感染者; ④ 有血液系统疾病或恶性肿瘤者; ⑤ 严重继发性甲旁亢者; ⑥ 精神异常者。本研究符合临床医学伦理学标准, 并经医院伦理委员会批准实施, 65 例患者均签署知情同意书。

1.2 方法

2 组患者均行规律血液透析治疗, 每周透析 3 次, 每次透析 4 h, 透析模式为 HD。试验组使用罗沙司他治疗: 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 H20180024, 生产批号 519017], 服药前停用 rhEPO 1 周, 根据患者体质量给予起始剂量, 每次 100 mg (体质量 < 60 kg), 或每次 120 mg (体质量 ≥ 60 kg), 透析当天口服给药, 每周 3 次, 每隔 2 周监测 1 次 Hb, 根据 Hb 水平调整剂量, 直至 Hb 水平达到并维持在 110~120 g/L。对照组使用 rhEPO 治疗: rhEPO (沈阳三生制药有限责任公司, 国药准字 S20010001, 生产批号 201912240V), 患者继续按照入组前的剂量、途径和间隔给药, 根据患者 Hb 水平调整剂量, 使 Hb 水平达到并维持在 110~120 g/L。2 组均未静脉补铁, 根据铁蛋白水平口服铁剂, 共治疗 6 周。

1.3 观察指标

2 组治疗前及治疗 6 周时, 分别用 EDTA 抗凝管及分离胶促凝管采集患者透析前静脉血 2 mL, 使用血细胞分析仪 (迈瑞) 检测贫血指标 [血细胞比容 (Hct)、血红蛋白 (Hb)], 全自动生化分析仪 (AU5800) 检测铁代谢指标 [转铁蛋白 (TRF)、转铁蛋白饱和度 (TSAT)、总铁结合力 (TIBC)] 及 C-反应蛋白 (CRP)。比较 2 组治疗前后 Hct、Hb、TRF、TSAT、TIBC 水平与不良事件发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析, 计数资料以 $[n(\%)]$ 表示, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。2 组间计数资料比较采用 χ^2 检验, 计量资料比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后贫血及铁代谢相关指标比较

治疗后, 试验组 Hb、Hct、TIBC、TRF 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 试验组 TSAT 水平和对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组不良事件发生情况比较

治疗后, 试验组不良事件发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

3 讨论

近年来, 随着人口老龄化进程加快, CKD 的

表 1 2 组治疗前后贫血及铁代谢相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	时点	对照组($n=32$)	试验组($n=33$)
TRF/(mg/dL)	治疗前	207.96 ± 25.49	216.91 ± 30.22
	治疗后	211.50 ± 28.21	287.63 ± 35.13*
TSAT/%	治疗前	22.14 ± 2.06	21.42 ± 2.09
	治疗后	20.24 ± 1.97	20.64 ± 1.69
TIBC/(μ mol/L)	治疗前	28.5 ± 3.67	27.9 ± 3.72
	治疗后	35.53 ± 5.31	43.94 ± 6.49*
Hct/%	治疗前	23.51 ± 1.68	23.16 ± 1.75
	治疗后	24.19 ± 2.39	29.85 ± 2.65*
Hb/(g/L)	治疗前	80.38 ± 5.16	80.11 ± 5.06
	治疗后	95.37 ± 5.88	109.63 ± 7.05*

TRF: 转铁蛋白; TSAT: 转铁蛋白饱和度;

TIBC: 总铁结合力; Hct: 血细胞比容; Hb: 血红蛋白。

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 2 组不良事件发生情况比较[$n(\%)$]

不良事件	对照组($n=32$)	试验组($n=33$)
心血管事件	1(3.13)	0
C-反应蛋白升高	2(6.25)	0
高血压	2(6.25)	0
腹泻	2(6.25)	2(6.06)
恶心	3(9.38)	1(3.03)
头痛	2(6.25)	0
合计	12(37.50)	3(9.09)*

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

发病率显著上升,达到 ESRD 的患者数量逐年增加,已成为重要的全球医疗保健问题,而贫血是 ESRD 患者常见的并发症,在中国呈高患病率、低治疗率、低达标率的特点,若病情未得到有效控制,则会显著降低患者的生活质量^[7-8]。目前,治疗肾性贫血的药物主要是红细胞生成刺激剂(ESA)和铁剂,其可升高血循环中超生理浓度的 EPO 及铁,虽然使用 ESA 及铁剂治疗后可以观察到 Hb 水平升高,但仍有一定的局限性^[9-10]。一方面,ESA 价格昂贵,需肠外给药,对存储要求较高,且部分患者 ESA 反应低下,大剂量 ESA 可导致心血管风险。另一方面,口服铁剂吸收差,胃肠道反应大,静脉补铁可导致铁过载、感染及心血管风险^[11-12]。本研究中,足量 ESA 及铁剂使用下肾性贫血仍难以纠正,考虑与患者 ESA 反应低下、铁吸收差或微炎症有关。而罗沙司他为临床第一个口服类 HIF-PHI,可通过多种途径调控该疾病的致病因素^[13]。罗沙司他不仅能对细胞内缺氧环境进行模拟,进而生成 EPO,同时还能促进铁动员、吸收,降低铁调素水平,促进有效的红细胞生成,同时炎症不会对其产生影响^[14]。

本研究结果显示,治疗 6 周后,试验组 Hb、

Hct、TIBC、TRF 水平均高于治疗前,且升高程度显著高于对照组,提示罗沙司他改善 ESRD 患者肾性贫血的疗效更佳,铁利用率更高,对外源性补铁需求更低,且疗效好于使用 rhEPO。王培培等^[15]同样采用罗沙司他对肾性贫血患者进行治疗,结果显示观察组红细胞计数(RBC)、Hb、Hct、TRF、铁(Fe)水平均高于对照组,与本研究结果高度一致,进一步证明了罗沙司他治疗肾性贫血的有效性。本研究中,2 组患者均未出现死亡或重大不良事件,对照组出现 1 例不稳定性心绞痛,不排除与自身疾病有关,而试验组无类似事件发生,且不良事件发生率显著低于对照组,表明罗沙司他安全性良好,全球各项 III 期临床研究^[16-17]亦证实了罗沙司他在透析人群中的安全性与有效性。

综上所述,罗沙司他胶囊治疗维持性血透患者难治性肾性贫血的疗效比 rhEPO 更好,且不良事件发生率较低,口服便利,能有效安全地纠正贫血,增加机体对铁的吸收及利用,减少外源性补铁需求,是肾性贫血患者的新选择。

参考文献

- [1] 田延红,田娜,张倩,等. 影响腹膜透析患者血红蛋白水平达标的相关因素分析[J]. 中国血液净化, 2020, 19(12): 811-815.
- [2] 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.
- [3] 倪华,彭家清. 维持性血液透析患者肾性贫血的相关因素分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17(7): 427-430.
- [4] WAN K, YIN Y F, LUO Z M, *et al.* Remarkable response to roxadustat in a case of anti-erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia[J]. Ann Hematol, 2021, 100(2): 591-593.
- [5] PROVENZANO R, FISHBANE S, SZCZECH L, *et al.* Pooled analysis of roxadustat for Anemia in patients with kidney failure incident to dialysis[J]. Kidney Int Rep, 2021, 6(3): 613-623.
- [6] LOCATELLI F, FISHBANE S, BLOCK G A, *et al.* Targeting hypoxia-inducible factors for the treatment of Anemia in chronic kidney disease patients[J]. Am J Nephrol, 2017, 45(3): 187-199.
- [7] 李宏彬,梁军,马强. 罗沙司他胶囊与重组人促红素治疗肾性贫血的效果及预后比较[J]. 中国医药导报, 2020, 17(8): 178-181.
- [8] 王莉莉,钟丽,覃献策. 蔗糖铁注射液联合重组人红细胞生成素治疗血液透析肾性贫血对患者生存质量的影响[J]. 中国医药科学, 2018, 8(22): 25-27, 53.
- [9] 易祥明. 重组人促红素联合静脉应用蔗糖铁治疗慢性肾衰竭肾性贫血的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(21): 109-110.

(下转第 83 面)

- regulated matrix proteins are increased in patients serum and correlate with severity of liver fibrosis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17905.
- [5] 吴玥, 李文娟, 沈凤贤, 等. 盆底电生理评估在产后盆底功能障碍中的应用[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(7): 1538 - 1542.
- [6] HAYLEN B T, DE RIDDER D, FREEMAN R M, *et al.* An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction[J]. *Int Urogynecol J*, 2010, 21(1): 5 - 26.
- [7] LUCAS M G, BOSCH R J, BURKHARD F C, *et al.* EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence[J]. *Eur Urol*, 2012, 62(6): 1118 - 1129.
- [8] WOODFIELD C A, KRISHNAMOORTHY S, HAMPTON B S, *et al.* Imaging pelvic floor disorders; trend toward comprehensive MRI[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 194(6): 1640 - 1649.
- [9] 李振玲. 女性盆底功能障碍性疾病的诊疗进展[J]. *吉林医学*, 2014, 35(19): 4343 - 4345.
- [10] 钟春燕, 林芸, 魏俊, 等. 盆底超声在评价女性盆底功能障碍性疾病中的应用进展[J]. *医学综述*, 2019, 25(1): 98 - 102.
- [11] MAN W C, HO J Y, WEN Y, *et al.* Is lysyl oxidase-like protein-1, alpha-1 antitrypsin, and neutrophil elastase site specific in pelvic organ prolapse[J]. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2009, 20(12): 1423 - 1429.
- [12] CARUSO J A, AKLI S, PAGEON L, *et al.* The serine protease inhibitor elafin maintains normal growth control by opposing the mitogenic effects of neutrophil elastase[J]. *Oncogene*, 2015, 34(27): 3556 - 3567.
- [13] TWIGG M S, BROCKBANK S, LOWRY P, *et al.* The role of serine proteases and antiproteases in the cystic fibrosis lung[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 293053.
- [14] MASOOD A, YI M, BELCASTRO R, *et al.* Neutrophil elastase-induced elastin degradation mediates macrophage influx and lung injury in 60% O₂-exposed neonatal rats[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 309(1): L53 - L62.
- [15] BUDATHA M, SILVA S, MONTOYA T I, *et al.* Dysregulation of protease and protease inhibitors in a mouse model of human pelvic organ prolapse[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56376. DOI: 10.1371/journal.pone.0056376.
- [16] BARCHETTA I, ALESSANDRI C, BERTOCCINI L, *et al.* Increased circulating osteopontin levels in adult patients with type 1 diabetes mellitus and association with dysmetabolic profile[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(2): 187 - 192.
- [17] SAWAKI D, CZIBIK G, PINI M, *et al.* Visceral adipose tissue drives cardiac aging through modulation of fibroblast senescence by osteopontin production[J]. *Circulation*, 2018, 138(8): 809 - 822.
- [18] WEN Y K, JEONG S, XIA Q, *et al.* Role of osteopontin in liver diseases[J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(9): 1121 - 1128.
- [19] CABALLERO E P, SANTAMARÍA M H, CORRAL R S. Endogenous osteopontin induces myocardial CCL5 and MMP-2 activation that contributes to inflammation and cardiac remodeling in a mouse model of chronic Chagas heart disease[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(1): 11 - 23.
- [20] 王春春, 陈雯霞. 盆底电刺激联合 kegal 法对盆底功能障碍产妇产尿失禁、盆底肌电生理及生活质量的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(23): 5615 - 5618.

(本文编辑: 梁琥)

(上接第 77 面)

- [10] 中国医师协会肾内科医师分会肾性贫血诊断和治疗共识. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2014 修订版)[J]. *中华肾脏病杂志*, 2014, 30(9): 712 - 716.
- [11] 潘明明, 刘必成. 低氧诱导因子稳定剂在肾性贫血治疗中的新进展[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(3): 225 - 228.
- [12] YAP D Y H, MCMAHON L P, HAO C M, *et al.* Recommendations by the Asian Pacific society of nephrology (APSN) on the appropriate use of HIF-PH inhibitors[J]. *Nephrology*, 2021, 26(2): 105 - 118.
- [13] 支爽, 李冬冬. HIF 脯氨酰羟化酶抑制剂治疗肾性贫血的临床研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2018, 37(7): 379 - 384.
- [14] 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.
- [15] 王培培, 吴涛. 口服罗沙司他对慢性肾脏病并肾性贫血的治疗效果观察[J]. *山东医药*, 2020, 60(33): 73 - 75.
- [16] CHEN N, HAO C M, PENG X M, *et al.* Roxadustat for Anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(11): 1001 - 1010.
- [17] 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.

(本文编辑: 周娟)