



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.012

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.012

· 论著 ·

罗沙司他治疗红细胞生成刺激剂低反应性腹膜透析肾性贫血的疗效观察

虞典元 王欣 冯爱桥 李涛

[摘要] **目的** 观察罗沙司他治疗红细胞生成刺激剂(ESAs)低反应性腹膜透析肾性贫血的临床疗效。**方法** 纳入我院定期随访的ESAs低反应性腹膜透析肾性贫血患者24例,采用罗沙司他治疗12周,比较治疗前及治疗12周后血红蛋白(Hb)、AST、ALT、血清白蛋白(ALB)、肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、碳酸氢根(HCO_3^-)、血钾(K^+)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、甲状旁腺激素(iPTH)、铁代谢指标[血清铁(Fe)、血清铁蛋白(SF)、转铁蛋白饱和度(TSAT)、血清总铁结合力(TIBC)]、维生素 B_{12} 、叶酸、腹膜透析相关指标[腹膜平衡试验(PET)、每周尿素清除指数(Kt/V)、每周肌酐清除率(Ccr)]、血压及腹膜透析超滤量,记录治疗过程中出现的药物不良反应及心血管不良事件。**结果** 12周后Hb水平达到100~120 g/L患者人数由0%上升为75%。24例患者在用药期间均未接受输血治疗。使用罗沙司他治疗12周后,患者Hb、血清TIBC水平均明显高于治疗前,TC、血清Fe、SF及TSAT水平均低于治疗前($P < 0.05$)。罗沙司他治疗期间,2例患者出现腹胀、恶心症状,其他不良反应尚未在24例患者中发生,所有患者均未发生心血管不良事件。**结论** 罗沙司他可升高对ESAs低反应性腹膜透析肾性贫血患者Hb水平,增加机体对铁的利用率,安全性高,有较高的临床应用价值。

[关键词] 罗沙司他; 红细胞生成刺激剂; 腹膜透析; 肾性贫血

[中图分类号] R556 **[文献标识码]** A

腹膜透析患者数量在全球逐年增长,相关研究结果表明,腹膜透析患者肾性贫血发生率约为53.5%,居其并发症之首,而治疗贫血可改善其心功能,减少慢性肾脏病(CKD)患者心血管事件发生风险^[1]。在罗沙司他(低氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂)进入临床之前,红细胞生成刺激剂(ESAs)是治疗肾性贫血的主要药物,为使血红蛋白(Hb)水平达到目标值,常使用高剂量ESAs,但会增加心血管事件发生风险^[2],即使接受高剂量ESAs,约60%患者Hb水平仍无法达标(110~120 g/L)。本研究旨在观察对ESAs低反应性腹膜透析肾性贫血患者使用罗沙司他治疗后贫血的改善情况。

对象与方法

1. 对象:纳入2019年12月~2020年5月于我院定期随访的ESAs低反应性腹膜透析肾性贫血的患者

24例,其中男11例,女13例,年龄19~76岁,平均年龄(45 ± 18)岁,平均透析龄25.6个月。其中高血压肾损害6例,糖尿病肾病7例,慢性肾小球肾炎5例,血管炎肾损害2例,痛风性肾病1例,慢性梗阻性肾病1例,不明原因肾衰竭2例。纳入标准:(1)年龄18岁~75岁;(2)符合肾性贫血ESAs低反应性标准:按体重给予标准剂量ESAs治疗1个月后,在纠正或排除铁缺乏、炎性疾病、慢性失血、甲状旁腺功能亢进、纤维性骨炎、铝中毒、血红蛋白病、恶性肿瘤、营养不良、溶血等病因后,Hb水平与基线值相比无增加,或稳定剂量的ESAs治疗后,为维持Hb稳定需要2次增加ESAs剂量且增加的剂量超过稳定剂量50%。排除标准:(1)1年内有急性心肌梗死、急性冠脉综合征、脑卒中病史;(2)接受血液透析治疗;(3)妊娠或哺乳期。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)治疗方法:所有患者入院后停止服用ESAs和铁剂,改为接受口服罗沙司他(爱瑞卓)治疗,起始剂量为100 mg($45 \text{ kg} < \text{体重} < 60 \text{ kg}$)或120 mg($\text{体重} \geq$

基金项目:孝感市自然科学计划资助项目(XGKJ2021010031)

作者单位:432000 武汉,武汉科技大学附属孝感医院 孝感市中心医院肾内科(虞典元、冯爱桥、李涛),医学检验科(王欣)

通讯作者:冯爱桥,E-mail:f62078@126.com

60 kg), 隔日 1 次。每 4 周监测 1 次 Hb 水平, 当 Hb \geq 130 g/L 时暂停用药, 当 4 周内 Hb 下降幅度 > 10 g/L 且 Hb < 120 g/L, 或变化幅度为 $-10 \sim 10$ g/L 且 Hb < 105 g/L 时需增加罗沙司他使用剂量; 当 4 周内 Hb 变化为幅度为 $-10 \sim 10$ g/L 且 120 g/L $< Hb < 130$ g/L, 或上升幅度 > 10 g/L 且 105 g/L $< Hb < 130$ g/L 时需减少罗沙司他使用剂量。剂量阶梯为 20 mg、40 mg、50 mg、70 mg、100 mg、120 mg、150 mg、200 mg。患者原有治疗高血压、糖尿病、调脂等药物在观察期间不做调整, 由于在使用 ESAs 时已纠正铁缺乏, 故本研究期间患者不再使用铁剂。

(2) 观察指标: Hb 每 4 周检测 1 次, AST、ALT、血清白蛋白 (ALB)、肌酐 (SCr)、尿素氮 (BUN)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、碳酸氢根 (HCO_3^-)、甲状旁腺激素 (iPTH)、血钾 (K^+)、铁代谢指标 [血清铁 (Fe)、血清铁蛋白 (SF)、转铁蛋白饱和度 (TSAT)、血清总铁结合力 (TIBC)]、维生素 B_{12} 、叶酸、腹膜透析相关指标 [腹膜平衡试验 (PET)、每周尿素清除指数 (Kt/V)、每周肌酐清除率 (Ccr)] 在治疗前及治疗 12 周后分别检测 1 次。由患者记录每日血压、腹膜透析超滤量。腹膜透析相关检测按照陈香美院士主编的《2010 腹膜透析标准操作规程》执行^[3]。

(3) 药物不良反应及心血管不良事件: 记录罗沙司他治疗期间出现的药物不良反应, 包括眼睑水肿、腹胀、消化不良、胃食管反流、恶心呕吐、乏力、胸部不适、超敏反应、肺部感染、上呼吸道感染、食欲下降、头晕、失眠、呃逆、高血压、转氨酶、WBC 计数升高, 以及心血管不良事件 (心力衰竭、心肌梗死、血栓形成、严重

高血压等) 的发生情况。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用配对样本 t 检验; 计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 使用罗沙司他治疗 12 周前后患者临床指标比较: 12 周后 Hb 水平达到 $100 \sim 120$ g/L 患者人数由 0% 上升为 75%。24 例患者在用药期间均未接受输血治疗。使用罗沙司他治疗 12 周后, Hb、血清 TIBC 水平均明显高于治疗前, TC、血清 Fe、SF 及 TSAT 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$)。其余指标治疗前后比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2. 不良反应发生情况: 罗沙司他治疗期间, 2 例患者出现腹胀、恶心症状, 其他不良反应尚未在 24 例患者中发生; 所有患者均未发生心血管不良事件。

讨 论

罗沙司他药理机制为抑制脯氨酰羟化酶 (PHD), 在人肝癌细胞 (Hep3B) 细胞系衍生株 1G6 细胞中可导致低氧诱导因子 (HIF)- α 快速且可逆的活化, 诱导 Hep3B 促红细胞生成素 (EPO) 水平升高, 同时提高 EPO 受体敏感性^[4], 增加铁吸收, 改善铁利用率^[5-6]。罗沙司他也可通过抑制铁调素上调肠道内铁转运相关蛋白 [二价金属离子转运蛋白 1 (DMT1)、十二指肠细胞色素还原酶 B (Dcytb)], 增加肠道对铁的吸收^[7]。本研究中 24 例患者在完全停用 ESAs 和铁剂后, 遵循

表 1 使用罗沙司他 12 周前后患者临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PET [例, (%)]		Kt/V	Ccr (L/1.73 m ²)	腹膜透析 超滤量 (ml)	血压 (mmHg)		ALT (U/L)	AST (U/L)
		低平均	高平均				收缩压	舒张压		
治疗前	24	14(58.3)	10(41.7)	1.75 \pm 0.21	60.75 \pm 8.25	550 \pm 25	138.4 \pm 15.2	85.2 \pm 8.5	10.5 \pm 5.8	14.5 \pm 3.3
治疗 12 周后	24	14(58.3)	10(41.7)	1.78 \pm 0.25	61.34 \pm 8.80	600 \pm 25	140.5 \pm 14.4	88.5 \pm 7.5	9.5 \pm 4.5	14.0 \pm 4.4
χ^2/t 值		0.020		0.103	0.568	1.469	0.655	0.686	0.227	0.201
P 值		0.900		0.918	0.575	0.155	0.519	0.500	0.822	0.842
组别	例数	TC	TG	ALB	SCr	BUN	K^+	HCO_3^-	hs-CRP	iPTH
		(mmol/L)	(mmol/L)	(g/L)	(μ mol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mg/L)	(pmol/L)
治疗前	24	4.66 \pm 1.24	0.78 \pm 0.10	36.7 \pm 3.4	865.3 \pm 180.5	20.6 \pm 4.1	4.15 \pm 1.52	20.5 \pm 3.6	14.65 \pm 1.41	285.8 \pm 29.4
治疗 12 周后	24	3.11 \pm 0.82	0.80 \pm 0.12	38.6 \pm 4.5	832.7 \pm 175.4	19.6 \pm 5.7	4.28 \pm 1.61	22.5 \pm 4.3	13.74 \pm 0.58	276.6 \pm 25.3
χ^2/t 值		2.773	0.075	0.315	0.943	1.576	0.576	0.765	0.198	0.583
P 值		0.011	0.941	0.756	0.355	0.129	0.570	0.452	0.845	0.566
组别	例数	Hb	血清 Fe	SF	血清 TIBC	TSAT	叶酸	维生素 B ₁₂	Hb 100 ~ 120 g/L	
		(g/L)	(μ mol/L)	(ng/ml)	(μ mol/L)	(%)	(ng/ml)	(pg/ml)	[例, (%)]	
治疗前	24	77.8 \pm 9.8	18.3 \pm 3.6	308.2 \pm 24.6	72.3 \pm 8.2	27.4 \pm 5.5	14.2 \pm 7.6	518.7 \pm 123.6	0(0)	
治疗 12 周后	24	104.8 \pm 10.5	12.8 \pm 4.3	255.1 \pm 22.4	95.6 \pm 9.5	18.1 \pm 6.4	16.5 \pm 8.3	553.4 \pm 158.3	18(75)	
χ^2/t 值		14.488	2.337	2.118	2.413	2.634	0.317	0.897	28.800	
P 值		< 0.001	0.029	0.045	0.024	0.015	0.754	0.380	0.005	

罗沙司他用法,有 75% 的患者在治疗 12 周后 Hb 达到 100 ~ 120 g/L 水平,提示罗沙司他能有效改善对 ESAs 低反应性腹膜透析患者的贫血状态。国内有文献报道罗沙司他治疗腹膜透析肾性贫血患者 3 个月后 Hb 水平达到 100 ~ 120 g/L 低值水平的达标率为 93.1% ~ 94.1%^[8-9],高于本研究的结果,可能与本研究中患者在使用罗沙司他阶段停用铁剂有关。在未使用铁剂的情况下,罗沙司他治疗 12 周后患者血清 Fe、SF 水平及 TSAT 明显下降,血清 TIBC 水平明显上升,患者呈现缺铁改变,表明罗沙司他快速升高 Hb 时对铁元素的需求量也增加。本研究中患者停用铁剂,但自身铁利用增加,表明在不使用铁剂的情况下,罗沙司他亦能有效改善患者贫血状态,这与日本一项 3 期临床试验研究结果一致^[10]。

本研究中患者在原调节血脂药物不变的情况下,使用罗沙司他治疗 12 周后 TC 水平明显下降,与国内文献报道一致^[8,11]。相关研究结果表明,罗沙司他可能与抑制 PHD 改善胰岛素抵抗、降低血清胰岛素水平,进而抑制胰岛素对 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 的活性,从而使肝脏胆固醇合成降低有关。罗沙司他同时可抑制肝脏 HIF 表达,进而抑制内质网上胆固醇调节原件结合蛋白的表达^[12]。本研究中治疗后患者 TG 水平未见明显下降,与相关文献报道有差异^[10],可能与入组患者数量偏少、观察时间较短有关。

终末期肾病患者本身存在炎症状态,腹膜透析患者由于含糖透析液刺激及发生腹膜透析相关性腹膜炎等感染时病程较长(一般 > 14 天),导致机体炎症状态明显,炎症状态可导致 ESAs 反应低下^[13],ESAs 又可致感染加重或治疗延期^[14-16]。同时,ESAs 治疗肾性贫血与铁剂治疗密切相关,而铁剂亦可导致感染加重或治疗延期,因此 ESAs 治疗腹膜透析肾性贫血低反应情况并不少见^[17]。hs-CRP 的正常值为 < 10 mg/L,本研究中患者在使用罗沙司他前 hs-CRP 水平平均为 (14.65 ± 1.41) mg/L,罗沙司他治疗 12 周后,hs-CRP 水平较治疗前下降,但差异无统计学意义,这与国内外相关报道一致^[10-11]。同时在本研究中未发生腹膜透析相关感染,这与 Akizawa 等^[6]报道一致。

在罗沙司他治疗过程中仅有 2 例患者出现腹胀、恶心症状,但其均能坚持 12 周疗程。有研究报道罗沙司他及其代谢产物不能被透析清除,耐受性良好^[18]。由于受技术限制,本研究未检测铁调素、EPO 水平等,未能直接反映罗沙司他的作用机制。本研究观察病例数偏少,且为单中心研究,12 周的治疗结束后,部分患者因费用问题放弃罗沙司他治疗,因此有待进一步扩

大样本量及开展后续研究。

综上所述,罗沙司他治疗 ESAs 低反应性腹膜透析肾性贫血的效果明显,同时可提高机体铁的利用度,降低胆固醇,且不受机体炎症状态影响,无严重药物不良反应。由于罗沙司他疗效明确及给药途径便捷,将给居家腹膜透析肾性贫血治疗带来革命性的变化。

参 考 文 献

- [1] 中国医师协会肾内科医师分会肾性贫血诊断和治疗共识专家组. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(11): 860-866.
- [2] Del Vecchio L, Locatelli F. An overview on safety issues related to erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease[J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(8): 1021-1030.
- [3] 陈香美. 腹膜透析标准操作规程[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 96-106.
- [4] Gaweda AE. Markers of iron status in chronic kidney disease[J]. Hemodial Int, 2017, 21: S21-S27.
- [5] Vecchio LD, Locatelli F. Investigational hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHI) for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2018, 27(7): 613-621.
- [6] Akizawa T, Otsuka T, Reusch M, et al. Intermittent oral dosing of roxadustat in peritoneal dialysis chronic kidney disease patients with anemia: A randomized, phase 3, multicenter, open-label study[J]. Ther Apher Dial, 2019, 24(2): 115-125.
- [7] Joharapurkar AA, Pandya VB, Patel VJ, et al. Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Breakthrough in the Therapy of Anemia Associated with Chronic Diseases[J]. J Med Chem, 2018, 61(16): 6964-6982.
- [8] 朱新旺, 张丛笑, 徐天华, 等. 罗沙司他治疗腹膜透析肾性贫血 29 例疗效分析[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(11): 932-936.
- [9] 王敏敏, 叶彬娟, 陈玉芳, 等. 单中心腹膜透析患者应用罗沙司他治疗肾性贫血 22 例疗效观察[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(11): 926-931.
- [10] Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y, et al. Phase 3, randomized, double-blind, active-comparator (darbepoetin alfa) study of oral roxadustat in CKD patients with anemia on hemodialysis in Japan[J]. J Am Soc Nephrol, 2020, 31(7): 1628-1639.
- [11] Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis[J]. N Engl J Med, 2019, 381(11): 1001-1010.
- [12] Hwang S, Nguyen AD, Jo Y, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α activates insulin-induced gene 2 (Insig-2) transcription for degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase in the liver[J]. J Biol Chem, 2017, 292(22): 9382-9393.
- [13] Chen N, Hao C, Liu BC, et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis[J]. N Engl J Med, 2019, 81(11): 1011-1022.
- [14] Akizawa T, Yamaguchi Y, Majikawa Y, et al. Factors affecting the doses of roxadustat vs darbepoetin alfa for anemia treatment in hemodialysis patients[J]. Ther Apher Dial, 2021, 25(5): 575-585.
- [15] 张姣姣, 郭松佳, 罗琰琨. 维持性血液透析患者促红细胞生成素抵抗机制及治疗的研究进展[J]. 中国医药, 2021, 16(7): 1108-1112.
- [16] 马晓, 孙岩, 马英桓, 等. 维持性血液透析患者血红蛋白达标情况及影响因素分析[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(8): 964-966, 969.
- [17] Kimachi M, Fukuma S, Yamazaki S, et al. Minor elevation in C-reactive protein levels predicts incidence of erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness among hemodialysis patients[J]. Nephron, 2015, 31(2): 123-130.
- [18] Groenendaal-van de Meent D, Kerbusch V, Kaspera R, et al. Effect of Kidney Function and Dialysis on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Roxadustat, an Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokin, 2021, 46(1): 141-153.

(收稿日期: 2021-08-07)

(本文编辑: 余晓曼)