



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.016

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.016

· 临床诊治经验与教训 ·

维持性腹膜透析患者应用低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂
治疗肾性贫血的临床疗效分析

张逸馨 任桐

[关键词] 腹膜透析; 肾性贫血; 低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂; 罗沙司他

[中图分类号] R556 [文献标识码] B

肾性贫血是指各种肾脏疾病导致红细胞生成素(EPO)绝对或相对生成不足及尿毒症毒素影响红细胞生成与其寿命所致的贫血^[1]。自红细胞生成刺激剂(ESAs)应用于慢性肾脏病(CKD)患者,其在治疗贫血、预防并发症等方面都表现出一定疗效,但近年研究显示大剂量ESAs使用导致心血管事件及死亡风险增加^[2]。低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(HIF-PHI)是一种治疗肾性贫血的新型口服药物,通过抑制HIF降解,调控其信号通路下游靶基因转录与表达,进而促进红细胞生成,改善贫血^[3]。2020年我国首部《中国肾性贫血诊疗的临床实践指南》发布,以罗沙司他为代表的HIF-PHI类药物被写入指南并作为一线推荐。目前关于罗沙司他在腹膜透析(PD)中应用的临床研究较少,本研究采用前后自身对照设计,回顾性分析罗沙司他对我中心PD患者贫血的治疗效果及安全性。

对象与方法

1. 对象:选取2020年5月1日~11月30日于我院腹透中心接受规律PD治疗的患者36例。纳入标准:(1)维持性PD治疗时间 ≥ 3 个月;(2)参照2018年《中华医学会肾脏病学分会肾性贫血诊断和治疗共识》诊断为肾性贫血,即居住于海平面水平地区的成年人,男性血红蛋白 < 130 g/L,非妊娠女性血红蛋白 < 120 g/L,妊娠女性 < 110 g/L^[4];(3)临床资料完整。排除标准:(1)近期合并其他活动性出血性疾病;(2)未得到控制的高血压及恶性高血压;(3)急性心脑血管疾病;(4)合并其他严重疾病,如恶性肿瘤、全身感染等。本研究已通过我院伦理委员会审核批准。

2. 方法

(1)治疗方法:所有患者均接受罗沙司他胶囊口服治疗,如已使用ESAs,停药3d后开始予罗沙司他纠正贫血治疗。初始剂量每次100 mg(45 kg $<$ 体重 < 60 kg)或120 mg(体重 ≥ 60 kg),每周3次。治疗期间通过剂量调整使血红蛋白水平达到目标水平(100~120 g/L),剂量调整方法参照文献^[5]:如血红蛋白 ≥ 130 g/L则立即停药,并于2周后复查血常规;如血红蛋白 ≤ 120 g/L再次启动治疗。对于原发病及终末期肾脏病合并症,如高血压、糖尿病、矿物质及骨代谢紊乱、心脑血管合并症等患

者继续按照相应指南共识诊治并调整用药方案。

(2)一般临床资料及实验室检查结果收集:收集患者的一般资料,包括年龄、性别、身高、体重、基础疾病、心血管相关并发症、应用药物平均观察时间,计算BMI。初始阶段(滴定期)每2周复查1次血红蛋白,患者血红蛋白水平达标后(维持期)每4周复查1次;每4周复查1次肾功能[肌酐、估算的肾小球滤过率(eGFR)、尿素氮(BUN)、血尿酸]、血脂[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]、血钾、血清白蛋白、血清铁、总铁结合力、铁蛋白及转铁蛋白水平并计算转铁蛋白饱和度。治疗前数据采用使用罗沙司他前最近1次的检验结果,治疗后采用治疗3个月时的检验结果。记录治疗前后的血压。

(3)不良事件:记录治疗期间药物不良反应,包括头晕、头痛、上呼吸道感染、恶心呕吐、腹痛、肝功能异常、高钾血症(血钾 > 5.3 mmol/L)等。

3. 统计学处理:应用SPSS 26.0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;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Wilcoxon秩和检验;计数资料以例和百分比表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床资料:36例维持性PD肾性贫血患者中男22例(61.1%),女14例(38.9%),年龄27~73岁,平均年龄(48.6 \pm 12.1)岁,BMI(26.0 \pm 3.9)kg/m²;基础疾病:原发性肾小球肾炎15例,糖尿病17例,高血压3例,系统性红斑狼疮1例。心血管相关并发症:冠心病14例,慢性心力衰竭17例。36例患者应用药物平均观察时间(3.2 \pm 0.3)个月。

2. 治疗前后患者实验室检查结果及血压比较:治疗前患者血红蛋白达标率为58.3%(21/36),治疗后达标率为88.9%(32/36)。治疗后患者血红蛋白水平较治疗前显著升高,铁蛋白、TC、HDL-C水平均较治疗前显著下降($P < 0.05$)。治疗前后其他指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

3. 不良事件发生情况:罗沙司他治疗后有1例患者发生高钾血症,使用干预措施后血钾水平降至正常范围;2例患者出现恶心呕吐等胃肠道反应,1例患者发生PD相关性腹膜炎,余未发生严重不良事件。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81873151)

作者单位:300381 天津,天津中医药大学第一附属医院 国家中医灸临床医学研究中心肾内科

表 1 治疗前后患者实验室检查结果及血压比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血红蛋白 (g/dl)	血清铁 ($\mu\text{mol/L}$)	总铁结合力 ($\mu\text{mol/L}$)	转铁蛋白 (g/L)	转铁蛋白饱和度 [%, $M(P_{25}, P_{75})$]	铁蛋白 [$\mu\text{g/L}$, $M(P_{25}, P_{75})$]
治疗前	36	100.83 \pm 10.51	13.1 \pm 6.5	48.9 \pm 9.3	1.65 \pm 0.39	27.91(18.57, 33.43)	263.83(121.56, 351.57)
治疗后	36	112.89 \pm 11.68	13.4 \pm 5.4	52.2 \pm 12.3	1.72 \pm 0.39	27.44(16.07, 33.11)	220.21(105.53, 349.61)
t/Z 值		-6.444	-0.217	-1.616	-1.064	-0.314	-2.702
P 值		<0.001	0.830	0.115	0.295	0.753	0.035

组别	例数	TC (mmol/L)	TG[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	LDL-C[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	HDL-C (mmol/L)	eGFR[$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)
治疗前	36	3.95 \pm 0.82	1.93(0.89, 2.35)	2.00(1.60, 2.28)	0.96 \pm 0.29	4.68(3.57, 5.22)	989.6 \pm 242.5
治疗后	36	3.60 \pm 1.08	1.73(0.77, 2.42)	1.85(1.38, 2.19)	0.85 \pm 0.26	4.87(3.75, 5.55)	954.8 \pm 249.2
t/Z 值		2.756	2.330	-1.469	-1.108	-1.461	1.554
P 值		0.026	0.142	0.268	0.009	0.144	0.129

组别	例数	BUN (mmol/L)	尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	血钾[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	白蛋白 (g/L)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
治疗前	36	19.2 \pm 4.2	401.7 \pm 59.0	4.34(3.95, 4.79)	34.5 \pm 3.6	155 \pm 13	93 \pm 10
治疗后	36	19.7 \pm 4.9	416.9 \pm 86.0	4.31(3.90, 4.75)	33.7 \pm 3.9	154 \pm 15	92 \pm 8
t/Z 值		-0.603	-1.293	-0.246	1.836	3.691	2.569
P 值		0.550	0.204	0.806	0.075	0.527	0.451

讨 论

罗沙司他前期研究多基于非透析(NDD)患者及血液透析(HD)患者^[6],而PD患者有其特殊性,即使均使用ESAs达到相同血红蛋白水平,使用剂量与治疗方案也不尽相同,因此对PD患者使用罗沙司他的疗效及安全性值得进一步研究。本研究发现罗沙司他有效改善PD患者血红蛋白水平,治疗后血红蛋白达标率为88.9%。日本一项对56例PD患者的临床试验结果发现,使用罗沙司他18~24周后血红蛋白达标率为86.5%^[7],与本研究结果相似。

本研究显示治疗3个月后患者的铁蛋白水平明显下降,血清铁及转铁蛋白饱和度维持在稳定水平,转铁蛋白及总铁结合力轻度升高,但差异均无统计学意义,可能与血红蛋白显著上升导致铁需求增加有关^[5]。CKD患者长期高水平的铁调素抑制十二指肠铁吸收及储存在细胞内的铁动员,膜铁转运蛋白(FPN)水平下降抑制细胞铁释放,导致功能性或绝对性铁缺乏^[8,9]。研究表明,稳定的HIF-2可促进十二指肠细胞色素、二价金属离子转运体及FPN的表达,而HIF-1可促进转铁蛋白表达,进而恢复肠道对铁的吸收并促进铁转运至骨髓造血^[10-12],改善贫血状态。本研究发现罗沙司他能够降低TC及HDL-C水平,TG、LDL-C有下降趋势但差异均无统计学意义,关于此方面的具体机制还有待进一步研究。使用罗沙司他后患者血钾水平与治疗前比较差异无统计学意义,治疗期间1例患者出现高钾血症,既往研究显示罗沙司他在我国长期接受透析患者中高钾血症发生率为7.4%^[5]。目前罗沙司他与血钾波动的相关性尚不明确,建议在应用中警惕高钾血症风险。

罗沙司他治疗CKD患者贫血的间歇给药策略旨在使药效持久。罗沙司他半衰期约为10h,每周3次的给药方式可使HIF转录活性在两次给药间隔恢复到基线水平。随访过程中4例患者出现因服药频次错误引起的血红蛋白水平短暂下降,在排除其他病理因素干扰并纠正服药频次后,血红蛋白水平恢复稳定。罗沙司他口服给药方式较ESAs皮下注射更为便捷,尤其对PD患者,可在一定程度上减少其就诊频率,但医生对其

贫血治疗的督促性也会无形削弱。此外,罗沙司他剂量在滴定期较频繁的剂量调整也可能导致低水平依从性。为保证部分患者,尤其是易忘记服药的老年患者对罗沙司他依从性较高,需医生对医嘱更详细的交代及日常更细致的监测。

综上,罗沙司他可提高维持性PD患者血红蛋白水平,PD患者对目前采用的剂量方案反应性较好。此外,使用罗沙司他会出现高钾血症等不良反应,在临床中需密切监测。本研究的不足之处在于回顾性非对照研究未监测铁调素、EPO等指标。期待更多针对维持性PD患者的大型临床研究结果公布。

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] Kliger AS, Foley RN, Goldfarb DS, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62(5): 849-859.

[3] 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.

[4] 中华医学会肾脏病学分会肾性贫血诊断和治疗共识专家组. 中华医学会肾脏病学分会肾性贫血诊断和治疗共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(11): 860-866.

[5] Chen N, Hao C, Liu B, et al. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis[J]. N Engl J Med, 2019, 381(11): 1011-1022.

[6] 唐丽婷. 腹膜透析相关并发症及防治研究进展[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(12): 1292-1296.

[7] 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]. T-her Apher Dial, 2020, 24(2): 115-125.

[8] Ross SL, Tran L, Winters A, et al. Molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin internalization requires ferroportin lysines, not tyrosines or JAK-STAT[J]. Cell Metab, 2012, 15(6): 905-917.

[9] Qiao B, Sugianto P, Fung E, et al. Hepcidin-induced endocytosis of ferroportin is dependent on ferroportin ubiquitination[J]. Cell metabolism, 2012, 15(6): 918-924.

[10] Muckenthaler M, Rivella S, Hentze M, et al. A Red Carpet for Iron Metabolism[J]. Cell, 2017, 168(3): 344-361.

[11] Shah Y, Matsubara T, Ito S, et al. Intestinal hypoxia-inducible transcription factors are essential for iron absorption following iron deficiency[J]. Cell metabolism, 2009, 9(2): 152-164.

[12] Taylor M, Qu A, Anderson E, et al. Hypoxia-inducible factor-2 α mediates the adaptive increase of intestinal ferroportin during iron deficiency in mice[J]. Gastroenterology, 2011, 140(7): 2044-2055.

(收稿日期:2021-12-25)
(本文编辑:余晓曼)