

(文章编号) 1007-0893(2022)22-0116-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.22.036

罗沙司他治疗腹膜透析患者肾性贫血的疗效及安全性

刘 玉 刘灏灏 曹 珊

(萍乡市人民医院, 江西 萍乡 337000)

[摘要] **目的:** 评价应用罗沙司他应用于腹膜透析导致肾性贫血的疗效及安全性。**方法:** 将萍乡市人民医院2021年7月至2021年12月诊断治疗后的60例腹膜透析后出现肾性贫血的患者作为研究对象, 利用随机分组法分为对照组与观察组, 每组各30例。对照组患者使用重组人红细胞生成素; 观察组患者使用罗沙司他胶囊口服; 比较两组患者的疗效、不良反应、治疗前后贫血相关指标、炎症因子以及血清铁代谢水平。**结果:** 观察组患者的治疗总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者治疗期间的不良反应发生率(3.33%)低于对照组(13.33%), 但差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组患者治疗4周、8周、12周后的血红蛋白(Hb)、红细胞计数(RBC)、血细胞比容(Hct)、血清铁蛋白(SF)水平均高于对照组, 血清C反应蛋白(CRP)低于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 罗沙司他治疗腹膜透析患者肾性贫血的疗效好、药物安全性高, 能有效改善患者贫血指标以及降低炎症反应。

[关键词] 腹膜透析; 肾性贫血; 罗沙司他

[中图分类号] R 69; R 556 **[文献标识码]** B

腹膜透析是终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)患者目前的主要治疗方法, 临床研究显示, 大多数ESRD患者经腹膜透析治疗后患者症状可得到改善, 但仍存在较多风险, 肾性贫血就是其并发症的一种, 患者出现慢性肾脏病并不断发展, 其残余肾功能降低, 一方面机体内部促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)减少以及透析后患者体内毒素堆积, 另一方面残余肾功能无法对贫血引起的缺氧刺激产生足够的应答反应。并且尿毒症毒素和红细胞生成抑制因子均可导致患者对EPO的反应性降低; 导致患者红细胞寿命缩短和溶血等^[1]。因此, 以往临床采用重组人红细胞生成素来增加红细胞数量, 改善患者贫血情况。但疗效一般, 同时患者依从性差, 且还可能出现高血压以及胃肠道刺激征(如:

恶心、呕吐等不良反应)^[2]。罗沙司他其成分包含低氧诱导因子, 促进机体红细胞生产, 改善体内对铁的吸收, 从而纠正患者肾性贫血^[3]。目前对于罗沙司他应用于腹膜透析患者改善肾性贫血的报道较少, 基于此, 本研究探讨罗沙司他治疗腹膜透析患者肾性贫血的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将萍乡市人民医院2021年7月至2021年12月收治的60例腹膜透析后出现肾性贫血的患者作为研究对象, 利用随机分组法, 分为对照组与观察组每组各30例。两组患者的一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性, 见表1。

表1 两组患者的一般资料比较

($n = 30$)

组别	年龄/ $\bar{x} \pm s$, 岁	血压/ $\bar{x} \pm s$, mmHg		病程/ $\bar{x} \pm s$, d	性别/ n (%)		学历/ n (%)	
		收缩压	舒张压		男	女	大专以下	大专及以上
对照组	58.56 ± 15.45	145.89 ± 18.30	85.24 ± 10.20	3.83 ± 1.00	10(33.33)	20(66.67)	17(56.67)	13(43.33)
观察组	58.62 ± 15.26	145.21 ± 18.24	85.14 ± 10.24	3.98 ± 1.01	13(43.33)	17(56.67)	18(60.00)	12(40.00)

注: 1 mmHg ≈ 0.133 kPa。

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 符合肾性贫血的诊断标准^[4]; 年龄 ≥ 18岁, 维持性腹膜透析 ≥ 3个月; 重组人促红细胞生成素剂量 ≥ 10000 IU · 周⁻¹, 持续治疗 > 1个月且

血红蛋白(hemoglobin, Hb) < 110 g · L⁻¹; 血清铁蛋白(serum ferritin, SF) ≥ 100 μg · L⁻¹或转铁蛋白饱和度 ≥ 20%; 血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平 < 6 mg · L⁻¹; 患者知情同意本研究; 预期寿命 > 6个月。

[收稿日期] 2022-09-18

[基金项目] 萍乡市科技计划项目(2022PY012)

[作者简介] 刘玉, 女, 主治医师, 主要研究方向是慢性肾炎及慢性肾脏病。

1.2.2 排除标准 合并非肾性贫血，如再生障碍性贫血骨髓增生异常综合征等骨髓造血异常；合并恶性肿瘤；合并慢性失血；近 3 个月内有心肌梗死急性冠脉综合征、脑卒中血栓栓塞事件；伴有严重肝病；伴有药物过敏者；既往临床资料收录不全且不能配合者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 对照组采用重组人促红素注射液（成都地奥九泓制药厂，国药准字 S20020060）或注射用重组人促红素（上海凯茂生物医药有限公司，国药准字 S19991024）治疗，经皮下或静脉注射使用，剂量 150 U·kg⁻¹，每周 1~2 次，保证患者 Hb 维持 110~120 g·L⁻¹，连续治疗 12 周。

1.3.2 观察组 使用罗沙司他胶囊（珐博进（中国）医药技术开发有限公司，国药准字 H20180023），每次服用 120 mg，3 次·周⁻¹，根据患者体质量等进行剂量调整。体质量 < 60 kg 每次服用 100 mg，体质量 > 60 kg 每次服用 120 mg，3 次·周⁻¹，每 2 mg·kg⁻¹·次⁻¹，保证患者 Hb 维持 110~120 g·L⁻¹，连续治疗 12 周。

1.4 观察指标

(1) 疗效：两组患者均在治疗 12 周后评估疗效，观察症状包括：乏力、心慌、面色苍白、食欲不振。显效：以上症状治疗后明显好转。有效：以上症状经治疗后有所改善。无效：未发生任何变化或情况加重。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%^[5]。(2) 不良反应：将两组患者治疗期间的不良反应发生率进行比较，主要包括：食欲减退、恶性呕吐、血压升高、头晕等。(3) 贫血相关指标：比较两组患者治疗前、以及治疗后 4 周、8 周、12 周的贫血相关指标，患者晨起空腹抽血 5 mL，利用日立全自动生化测定仪（株式会社日立高新技术公司，国食药监械（进）字 2003 第 2400008 号）进行测定，包含三项内容：Hb、红细胞计数（red blood cells, RBC）、红细胞比容（hematocrit, Hct）；(4) 炎症因子以及血清铁代谢水平：将两组患者治疗前以及治疗后 4 周、8 周、12 周指标变化进行比较，包括：CRP、SF。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件分析数据，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的疗效比较

观察组患者的治疗总有效率高于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 2。

表 2 两组患者的疗效比较（*n* = 30, *n* (%)）

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	17(56.67)	7(23.33)	6(20.00)	24(80.00)
观察组	20(66.67)	10(33.33)	0(0.00)	30(100.00) ^a

注：与对照组比较，^a*P* < 0.05。

2.2 两组患者不良反应发生率比较

观察组患者治疗期间的不良反应发生率（3.33%）低于对照组（13.33%），但差异无统计学意义（*P* > 0.05），见表 3。

表 3 两组患者不良反应发生率比较（*n* = 30, *n* (%)）

组别	食欲减退	恶性呕吐	血压升高	头晕	总发生
对照组	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	4(13.33)
观察组	0(0.00)	0(3.33)	1(0.00)	0(0.00)	1(3.33)

2.3 两组患者治疗前后贫血相关检测指标比较

两组患者治疗前的 Hb、RBC、Hct 水平比较，差异均无统计学意义（*P* > 0.05）；观察组患者治疗 4 周、8 周、12 周后的 Hb、RBC、Hct 水平均高于对照组，差异均具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 4。

表 4 两组患者治疗前后贫血相关检测指标比较（*n* = 30, $\bar{x} \pm s$ ）

组别	时间	Hb/g·L ⁻¹	RBC / × 10 ¹² ·L ⁻¹	Hct/%
对照组	治疗前	85.00 ± 10.25	2.90 ± 0.60	20.11 ± 5.05
	治疗 4 周后	87.24 ± 8.00	3.00 ± 0.52	23.01 ± 4.00
	治疗 8 周后	89.12 ± 7.45	3.20 ± 0.12	28.32 ± 5.45
	治疗 12 周后	90.23 ± 12.22	3.80 ± 0.23	32.45 ± 9.25
观察组	治疗前	85.45 ± 10.22	2.80 ± 0.59	20.12 ± 5.06
	治疗 4 周后	92.12 ± 8.45 ^b	3.31 ± 0.52 ^b	28.24 ± 4.15 ^b
	治疗 8 周后	96.12 ± 7.58 ^b	3.75 ± 0.25 ^b	35.24 ± 6.21 ^b
	治疗 12 周后	100.12 ± 12.25 ^b	4.25 ± 0.55 ^b	42.02 ± 10.28 ^b

注：Hb—血红蛋白；RBC—红细胞计数；Hct—红细胞比容。与对照组同时间比较，^b*P* < 0.05。

2.4 两组患者治疗前后血清炎症因子以及血清铁代谢水平比较

两组患者治疗前的血清 CRP 以及 SF 水平比较，差异均无统计学意义（*P* > 0.05）；治疗 4 周、8 周、12 周后，观察组患者的血清 CRP 低于对照组，SF 高于对照组，差异均具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 5。

表 5 两组患者治疗前后血清炎症因子以及血清铁代谢水平比较（*n* = 30, $\bar{x} \pm s$ ）

组别	时间	CRP/mg·L ⁻¹	SF/μg·L ⁻¹
对照组	治疗前	2.11 ± 0.31	100.12 ± 12.68
	治疗 4 周后	10.12 ± 1.00	102.12 ± 12.00
	治疗 8 周后	13.12 ± 1.87	106.21 ± 11.89
	治疗 12 周后	15.24 ± 2.81	114.01 ± 11.00
观察组	治疗前	2.12 ± 0.20	101.76 ± 12.58
	治疗 4 周后	8.24 ± 1.21 ^c	114.77 ± 13.12 ^c
	治疗 8 周后	10.21 ± 1.90 ^c	116.28 ± 11.12 ^c
	治疗 12 周后	11.21 ± 2.89 ^c	125.25 ± 11.21 ^c

注：CRP—C 反应蛋白；SF—血清铁蛋白。与对照组同时间比较，^c*P* < 0.05。

3 讨论

腹膜透析是发挥人体自身腹膜作用, 利用进入腹腔内部的渗透液并及时替换腹膜透析液来进行治疗^[6]。而肾性贫血则是随着透析时间延长使 EPO 不足或体内毒素无法及时代谢, 而导致的贫血^[7]。贫血严重时可导致机体供氧不足而诱发缺氧甚至窒息, 又或者引发患者出现免疫功能下降引起其他并发症的相继出现^[8]。临床为积极纠正此类贫血, 将罗沙司他应用于治疗中。

本研究发现, 观察组患者治疗总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示罗沙司他应用于肾性贫血中效果好, 与相关研究^[9-10]的结论一致。分析原因如下: 罗沙司他中的缺氧诱导因子是红细胞产生的核心转录因子, 通过增加红细胞生成以及铁代谢的改善, 促进铁蛋白转运, 能有效纠正贫血症状; 并可抑制低氧诱导因子降解, 将促进机体内部红细胞生成, 使促红素受体活性水平增强, 从而提高红细胞水平^[11-12]。另外, 罗沙司他利用全新机制调控红细胞生成, 通过低氧诱导因子的运转, 使红细胞生成增多, 改善患者不适症状。观察组患者治疗后 4 周、8 周、12 周的 Hb、RBC、Hct 水平均高于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明罗沙司他对改善贫血疗效显著, 与郑光毅等^[13]的研究结果结果相近。这是由于罗沙司他药物成分可诱导低氧因子通路, 对促红素生产进行全面调控。在机体缺氧条件下, 机体下游基因等激活需要低氧诱发, 以应付缺氧威胁, 而缺氧诱导因子不被降解, 由此可发挥作用^[14]。有研究表明, 使用罗沙司他后肠道对铁吸收能力加强, 从而积极改善铁的转运以及利用, 纠正肾性贫血。本研究还发现: 观察组患者治疗后血清炎症因子 CRP 低于对照组, SF 高于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明罗沙司他对于改善患者机体炎症因子有积极作用。有研究显示, 肾性贫血严重程度与炎症因子的恶化呈正相关, 是由于促红素的减少导致炎症因子的增殖^[15]。通过调整铁代谢紊乱和调节机体免疫机制, 一定程度上控制炎症反应的增加。且在炎症状态下, 罗沙司他仍可有效改善患者血红蛋白水平。

综上所述, 罗沙司他治疗腹膜透析患者肾性贫血的疗效好、药物安全性高, 能有效改善患者贫血指标以及降低炎症反应。

[参考文献]

(1) 连智雯, 李伟, 刘笑芬, 等. 罗沙司他联合促红细胞生成

素治疗促红细胞生成素低反应血液透析贫血患者 1 例 (J). 中华肾脏病杂志, 2022, 38(4): 356-358.

(2) 赵成民, 黄带发, 张丽辉, 等. 重组人促红细胞生成素治疗胃肠道恶性肿瘤化疗相关性贫血的临床观察 (J). 中国新药杂志, 2018, 27(2): 173-177.

(3) 方蕾, 黄扬扬, 伍学琪. 罗沙司他与重组人促红素治疗维持性血液透析患者肾性贫血的效果 (J). 中国医药导报, 2021, 18(11): 137-140.

(4) 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 (2014 修订版) (J). 中华肾脏病杂志, 2014, 30(9): 712-716.

(5) 简讯, 肖胜, 杨乔岚, 等. 健脾生血片与多糖铁复合物胶囊治疗非透析肾性贫血的疗效及安全性比较 (J). 中国药房, 2018, 29(10): 1384-1387.

(6) 周仕群, 黎海翔, 陈岳尧. 特立帕肽对尿毒症腹膜透析大鼠钙磷代谢紊乱的作用及其机制探讨 (J). 中国现代医学杂志, 2022, 32(8): 46-51.

(7) 邹贤顺, 刘利生, 汤锦美, 等. 重组人促红素联合蔗糖铁治疗维持性血液透析贫血患者的效果观察 (J). 实用临床医药杂志, 2020, 24(18): 77-80.

(8) 王晓华, 孙琳, 常亚. 不同红细胞输注对再生障碍性贫血患者红细胞免疫功能及凝血的影响 (J). 国际免疫学杂志, 2021, 44(1): 29-34.

(9) 李可佳, 叶华, 夏阳, 等. 加味人参养荣汤治疗维持性血透肾性贫血的疗效观察及对铁调素、纤维蛋白降解产物和免疫功能的影响 (J). 中国中医药科技, 2021, 28(2): 183-187.

(10) 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.

(11) 连智雯, 李伟, 刘笑芬, 等. 罗沙司他联合促红细胞生成素治疗促红细胞生成素低反应血液透析贫血患者 1 例 (J). 中华肾脏病杂志, 2022, 38(4): 356-358.

(12) 董建华, 范文静, 吴边, 等. 罗沙司他治疗血液透析患者红细胞生成素低反应性贫血的疗效观察 (J). 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(3): 211-216.

(13) 郑光毅, 薛痕. 罗沙司他与重组人促红细胞生成素治疗肾性贫血的研究进展 (J). 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(7): 641-643.

(14) 李菁, 郝传明. 《亚太肾病学会关于正确使用低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂的建议》解读 (J). 中国实用内科杂志, 2021, 41(12): 1026-1029.

(15) 郑光毅, 洪大情, 李贵森, 等. 罗沙司他对不同铁代谢状态维持性血液透析患者贫血的影响 (J). 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(6): 536-540.