

[文章编号] 1007-0893(2024)03-0086-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.03.025

罗沙司他对肾性贫血并绝对铁缺乏患者贫血及铁代谢的影响

白士先 李素华

(潍坊市益都中心医院, 山东 潍坊 262500)

[摘要] 目的: 探讨罗沙司他对维持性血液透析并肾性贫血及绝对铁缺乏患者的贫血指标及铁代谢指标的影响。方法: 选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月潍坊市益都中心医院收治的维持性血液透析肾性贫血合并绝对铁缺乏患者的临床资料, 筛选出其中符合条件者共 60 例作为研究对象, 按照治疗方法的差异性进行分组, 即对照组及观察组, 各 30 例。两组均应用多糖铁复合物, 对照组在此基础上应用重组人促红细胞生成素 (rhEPO) 进行治疗, 观察组则应用罗沙司他进行治疗, 疗程为 3 个月。比较两组患者贫血指标、铁代谢指标以及不良反应发生情况。结果: 治疗后, 两组患者血红蛋白 (Hb) 水平、红细胞 (RBC) 计数、红细胞比容 (Hct) 高于治疗前, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但观察组与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者血清铁 (SI)、血清铁蛋白 (SF)、总铁结合力 (TIBC) 水平、转铁蛋白饱和度 (TSAT) 高于治疗前; 观察组 SI、TIBC 水平、TSAT 高于对照组, SF 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者不良反应发生率低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 相较于 rhEPO, 罗沙司他的治疗效果更为理想, 且安全性高, 能有效改善患者贫血指标及铁代谢指标。

[关键词] 肾性贫血; 绝对铁缺乏; 维持性血液透析; 罗沙司他; 重组人促红细胞生成素

[中图分类号] R 459.5; R 692; R 556 **[文献标识码]** B

Effect of Roxadustat on Anemia and Iron Metabolism in Patients with Renal Anemia and Absolute Iron Deficiency

BAI Shixian, LI Suhua

(Yidu Central Hospital of Weifang, Shandong Weifang 262500)

[Abstract] **Objective** Objective To investigate the effects of roxadustat on anemia index and iron metabolism index in patients with maintenance hemodialysis, renal anemia and absolute iron deficiency. **Methods** Clinical data of patients with maintenance hemodialysis renal anemia combined with absolute iron deficiency treated in Yidu Central Hospital of Weifang from January 2021 to January 2023 were selected, and a total of 60 eligible patients were selected as research objects, and grouped according to the differences in treatment methods, that is, a control group and an observation group, with 30 cases each. Both groups were treated with polysaccharide iron complex, the control group was treated with recombinant human erythropoietin (rhEPO) on the basis of this treatment, and the observation group was treated with roxadustat, the course of treatment was 3 months. Anemia indexes, iron metabolism indexes and the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment, hemoglobin (Hb) level, red blood cell (RBC) count and hematocrit (Hct) in the two groups were higher than those before treatment, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); but there was no significant difference between the observation group and the control group ($P > 0.05$). After treatment, the levels of serum iron (SI), serum ferritin (SF), total iron binding capacity (TIBC) and transferrin saturation (TSAT) in the two groups were higher than those before treatment; The levels of SI, TIBC and TSAT in the observation group were higher than those in the control group, and the SF level was lower than that in the control group, with statistical significance differences ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with rhEPO, roxadustat has more ideal therapeutic effect, high safety, and can effectively improve the anemia indexes and iron metabolism indexes of patients.

[Keywords] Renal anemia; Absolute iron deficiency; Maintenance hemodialysis; Roxadustat; Recombinant human erythropoietin

[收稿日期] 2023 - 12 - 25

[基金项目] 潍坊市卫生健康委员会科研项目 (WFWSJK-2020-185)

[作者简介] 白士先, 男, 副主任医师, 主要从事内科的工作。

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 发病率近年来逐渐增加, 其不但严重影响患者身体健康, 也带来了严重的经济负担。肾性贫血是 CKD 患者最常出现的并发症, 一直以来补充铁剂、重组人促红细胞生成素 (recombinant human erythropoietin, rhEPO) 是临床上改善肾性贫血的主要治疗方式^[1]。但应用 rhEPO 存在一定的局限性, 罗沙司他是一种治疗肾性贫血的新型口服药物, 通过稳定缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 来调节促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 的产生、改善铁代谢从而纠正肾性贫血^[2-3]。与现有 rhEPO 疗法相比, 罗沙司他为患者提供了更安全便捷的治疗选择。基于此, 本研究比较观察罗沙司他与 rhEPO 治疗维

持性血液透析肾性贫血合并绝对铁缺乏患者的效果, 以期为临床实践提供理论上的参考, 具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月潍坊市益都中心医院收治的维持性血液透析肾性贫血合并绝对铁缺乏患者的临床资料, 筛选出其中符合条件者共 60 例作为研究对象, 按照治疗方法的差异性进行分组, 即对照组及观察组, 各 30 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 (2020-048-1)。

表 1 两组患者一般资料比较

($n = 30$)

组别	性别 / 例		年龄 $\bar{x} \pm s$, 岁	体质量 $\bar{x} \pm s$, kg	病程 $\bar{x} \pm s$, 年	原发病类型 / 例			
	男	女				慢性肾小球肾炎	糖尿病肾病	高血压	其他
对照组	16	14	55.63 ± 5.47	64.47 ± 12.29	8.67 ± 3.21	10	9	5	6
观察组	17	13	56.35 ± 6.28	62.69 ± 11.39	9.20 ± 3.37	13	6	6	5

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 符合肾性贫血诊断标准者^[1], 血红蛋白 (hemoglobin, Hb) $< 100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$; (2) 已开始行规律维持性血液透析治疗; (3) 患者绝对铁缺乏^[4], 血清铁蛋白 (serum ferritin, SF) $\leq 200 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 且转铁蛋白饱和度 (transferrin saturation, TSAT) $\leq 20\%$; (4) 年龄 32 ~ 80 岁; (5) 无急性心脑血管事件, 无难以控制的高血压; (6) 可正常饮食; (7) 患者知情同意并自愿参与本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 确诊或怀疑恶性肿瘤者; (2) 活动性出血者; (3) 存在感染性疾病者; (4) 近 1 个月内使用 rhEPO 或铁剂治疗者; (5) 严重营养不良者; (6) 重要脏器功能障碍者; (7) 妊娠或哺乳期妇女; (8) 临床资料不全者。

1.3 方法

所有患者均口服补铁治疗, 应用多糖铁复合物胶囊 (上海医药集团青岛国风药业公司, 国药准字 H20030033), $0.15 \sim 0.3 \text{ g} \cdot \text{次}^{-1}$, $1 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$, 口服。根据患者铁代谢指标 (TSAT、SF), 每 4 周调整剂量, 直至 TSAT 维持在 $30\% \sim 50\%$ 且 SF 维持在 $200 \sim 500 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 疗程为 3 个月。

1.3.1 对照组 在应用多糖铁复合物胶囊治疗基础上应用 rhEPO (上海凯茂生物医药有限公司, 国药准字 S19991025) 治疗, 起始剂量每周应用 $100 \sim 150 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$, 分 2 ~ 3 次静脉注射, 根据病情进展情况调整剂量, 每 4 周调整 1 次, 直至 Hb $\geq 110 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 但不超过 $130 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 疗程为 3 个月。

1.3.2 观察组 在应用多糖铁复合物胶囊治疗基础上应用罗沙司他胶囊 [珐博进 (中国) 医药技术开发公司, 国药准字 H20180024] 治疗, 依据患者体质量, $40 \sim 60 \text{ kg}$ 者起始剂量 100 mg , $> 60 \text{ kg}$ 者起始剂量 120 mg ; 每周 3 次, 口服。根据疾病进展情况调整剂量, 每 4 周调整 1 次, 直至 Hb $\geq 110 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 但不超过 $130 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 疗程为 3 个月。

1.4 观察指标

观察两组患者贫血指标、铁代谢指标、不良反应发生情况。(1) 贫血指标。于治疗前、治疗 3 个月后检测静脉血 Hb、红细胞 (red blood cells, RBC) 计数、红细胞比容 (hematocrit, Hct) 等指标水平; 使用的检测仪器为 Sysmex-SOOT 型血细胞分析仪。(2) 铁代谢指标。于治疗前、治疗 3 个月后采集空腹静脉血 3 mL, 低速离心处理, 收集血清, 检测血清铁 (serum iron, SI)、SF、总铁结合力 (total iron binding capacity, TIBC)、TSAT 指标水平, 此环节中采用的检测仪器为 TBA-120 型全自动生化分析仪。(3) 不良反应。治疗过程中, 密切观察患者身体情况, 若出现血压升高 [平均动脉压较基线升高 $\geq 10 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} \approx 0.133 \text{ kPa}$) 或需要应用降压药物或增加降压药物用量]、恶心、腹泻、胸闷、皮疹等症状则及时予以记录。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理, 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 两组患者治疗前后贫血指标比较

治疗后，两组患者 Hb 水平、RBC 计数、Hct 高于治疗前，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；但观察组与对照组比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 2。

2.2 两组患者治疗前后铁代谢指标比较

治疗后，两组患者 SI、SF、TIBC 水平、TSAT 高于治疗前；观察组 SI、TIBC 水平、TSAT 高于对照组，SF 水平

低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 2 两组患者治疗前后贫血指标比较 ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	Hb/g · L ⁻¹	RBC/×10 ¹² · L ⁻¹	Hct/%
对照组	治疗前	74.44 ± 11.33	2.36 ± 0.57	23.18 ± 3.75
	治疗后	98.59 ± 8.51 ^a	3.21 ± 0.29 ^a	32.36 ± 3.21 ^a
观察组	治疗前	73.83 ± 10.63	2.25 ± 0.66	22.73 ± 2.54
	治疗后	97.38 ± 9.29 ^a	3.16 ± 0.43 ^a	31.90 ± 4.51 ^a

注：Hb—血红蛋白；RBC—红细胞；Hct—红细胞比容。与同组治疗前比较，^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后铁代谢指标比较 ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	SI/μmol · L ⁻¹	SF/μg · L ⁻¹	TSAT/%	TIBC/μmol · L ⁻¹
对照组	治疗前	6.11 ± 1.44	124.71 ± 20.62	18.19 ± 3.59	33.38 ± 2.79
	治疗后	10.44 ± 2.75 ^b	278.39 ± 40.74 ^b	27.65 ± 4.14 ^b	37.69 ± 7.60 ^b
观察组	治疗前	5.80 ± 1.27	125.56 ± 18.47	17.83 ± 3.37	32.45 ± 2.83
	治疗后	12.71 ± 2.85 ^{bc}	257.18 ± 36.28 ^{bc}	30.40 ± 4.52 ^{bc}	42.05 ± 8.36 ^{bc}

注：SI—血清铁；SF—血清铁蛋白；TSAT—转铁蛋白饱和度；TIBC—总铁结合力。与同组治疗前比较，^b $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，^c $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者不良反应发生率比较

观察组患者不良反应发生率为 13.33%，低于对照组的 40.00%，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生率比较 ($n = 30, \text{例}$)

组别	血压升高	恶心	腹泻	胸闷	皮疹	总发生/n (%)
对照组	6	1	0	4	1	12(40.00)
观察组	1	2	1	0	0	4(13.33) ^d

注：与对照组比较，^d $P < 0.05$ 。

3 讨论

肾性贫血是 CKD 的并发症之一，具有较高发生率。有报道显示血液透析患者中 Hb $< 90 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的比例在北美和日本分别为 2.7% 和 10.3%，而在中国，这一比例高达 21%，其中青少年、妇女及新血液透析 CKD 患者居多^[5]。肾性贫血与以下原因有关：肾脏病变导致 EPO 分泌减少；透析 CKD 患者多合并钙磷代谢失衡，造成骨髓造血环境紊乱；造血原料铁、叶酸或维生素 B12 等的缺乏或利用障碍，以上因素可导致 RBC 生成减少。此外，透析不充分，体内毒素水平高导致 RBC 破坏增加也是导致贫血的重要原因^[1]。贫血不但会降低 CKD 患者的生活质量，还会增加心血管疾病发病率，甚至导致死亡风险增加^[6]。而且贫血的严重程度也和心血管疾病发病率有关，有研究发现，贫血是慢性肾脏病患者发生心血管事件的独立危险因素，Hb 每增加 $10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，发生心血管事件的相对危险度下降约 17%^[7]。因此，透析 CKD 患者应尽早纠正肾性贫血以防范贫血导致的危害从而因此获益。

虽然纠正贫血对 CKD 患者改善生活质量及减少并发症非常重要，但国内血液透析患者贫血治疗 Hb 水平达标率却非常低，有一项回顾性研究显示血液透析患者 Hb 水

平达标率仅为 35.2%^[8]，贫血治疗达标率低的原因中造血的原料补充不足，铁缺乏是导致 RBC 生成刺激剂治疗反应低下的主要原因^[1]。铁是合成 Hb 的必需原料，我国 CKD 贫血患者合并铁缺乏患病率高，一项针对非透析依赖 CKD 患者的流行病学调查显示：贫血患者中 41% 合并 TSAT $\leq 20\%$ ，29.7% 合并 SF $\leq 100 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[9]。铁缺乏包括功能性铁缺乏和绝对铁缺乏，功能性铁缺乏患者铁储备可正常，但循环铁浓度降低^[1]；绝对铁缺乏患者铁储备减少，循环铁浓度降低，铁代谢指标存在明显异常^[4]。CKD 患者常存在铁摄入减少，且频繁的化验抽血及血液透析时管路失血致铁丢失增加，这些因素都可引起绝对铁缺乏。如前所述，铁缺乏可导致 RBC 生成刺激剂治疗反应低下，因此 CKD 贫血患者应常规进行铁状态评估，若有铁缺乏时应寻找原因并进行治疗，同时应根据患者的铁状态及时按需补铁。但是要注意，在补充铁剂的同时应监测铁代谢指标，因为补铁过量会诱发心血管事件，感染风险增加，甚至可能致人死亡^[10]，不利于后续治疗，预后效果往往也较差。研究表明，EPO 增加和纠正铁代谢紊乱均可改善促进机体生成 RBC^[1]。补充铁剂和应用 rhEPO 是目前治疗肾性贫血的主要措施，但是 rhEPO 受机体抵抗、炎症状态等因素的影响，使得其使用存在一定的局限性。且应用 rhEPO 可能导致血压升高、血栓形成、肌痛及输液样反应等不良反应^[11]。罗沙司他是首个上市的低氧诱导因子脯氨酰羟化酶 (hypoxia-inducible factor prolylhydroxylase, HIF-PH) 抑制剂，低氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 可与主要存在于肾脏和肝脏的 EPO 基因结合位点直接特异性结合，激活转录发挥作用促进 EPO 的表达。而针对脯氨酰羟化酶 (prolyl hydroxylase domain, PHD) 研发的

HIF-PH 抑制剂药物会降低 PHD 活性, 从而稳定 HIF 的水平来增加 EPO 的生成^[12-13]。此外, 罗沙司他还可一定程度上改善铁代谢紊乱, 其主要原理是通过上调肠道内铁转运相关蛋白、促进 EPO 受体表达来增加肠道对铁的吸收, 以及促进肝细胞释放铁, 从而增加铁元素的利用^[14]。

目前临床上常用的铁代谢指标包括: SF、SI、TSAT、TIBC 等, 其中 SF 是机体内 RBC 外铁储存的主要形式, 因此最常用于评估铁储备和作为诊断绝对铁缺乏的指标; 而血清 TIBC、TSAT 常作为评估铁利用的指标。目前血液透析患者诊断绝对铁缺乏的标准是 SF $\leq 200 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 且 TSAT $\leq 20\%$ ^[5], 根据此标准本研究选取肾性贫血合并绝对铁缺乏的维持性血液透析患者, 应用口服铁剂治疗, 将铁代谢指标治疗靶目标设定为 TSAT 维持在 30% ~ 50% 且 SF $> 200 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 根据此目标调整铁剂的用量而避免铁过载。本研究中, 治疗后, 两组患者 Hb 水平、RBC 计数、Hct 高于治疗前, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但观察组与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 表明所有患者接受口服铁剂补铁及应用 RBC 生成刺激剂治疗后贫血均得到明显改善, 提示罗沙司他和 rhEPO 均可有效治疗肾性贫血。肾性贫血治疗目标为 Hb 达到 110 ~ 120 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 本研究所有患者的 Hb 水平均未达到此治疗目标, 分析原因与因本研究周期时间短有关, 应用罗沙司他是否能更快达到治疗目标尚需进一步观察。本研究中, 治疗后, 两组患者 SI、SF、TIBC 水平、TSAT 高于治疗前; 观察组 SI、TIBC 水平、TSAT 高于对照组, SF 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 提示两组患者接受口服铁剂及应用 RBC 生成刺激剂治疗后, 铁代谢指标均明显改善, 且未出现补铁过量情况。并且与应用 rhEPO 患者相比, 应用罗沙司他患者 SF 水平较低, 与此同时, SI、TIBC 水平、TSAT 升高。由此可知, 证实罗沙司他能够降低铁储备、增加铁利用。在应用药物后安全性方面, 本研究结果显示, 观察组患者不良反应发生率低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 提示应用罗沙司他总体不良反应发生率更低, 安全性更好。此外本研究也存在不足, 只按照铁代谢的目标进行铁剂用量的调整, 未统计患者个体的铁剂用量, 忽视了联用 rhEPO 或罗沙司他后达到铁代谢靶目标时铁剂用量是否有区别。

综上所述, 相较于 rhEPO, 罗沙司他的治疗效果更理想, 能够在较大程度上改善贫血指标及铁代谢指标, 且副作用少, 安全性好。

[参考文献]

- [1] 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. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识 (2018 修订版) [J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34 (11): 860-866.
- [2] KAPLAN J. Roxadustat and anemia of chronic kidney disease [J]. N Engl J Med, 2019, 381 (11): 1070-1072.
- [3] CHEN N, HAO C, PENG X, et al. Roxadustat for dialysis Anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis [J]. N Engl J Med, 2019, 381 (11): 1001-1010.
- [4] 《铁剂在慢性肾脏病贫血患者中应用的临床实践指南》编写委员会. 铁剂在慢性肾脏病贫血患者中应用的临床实践指南 [J]. 中国血液净化, 2022, 21 (Suppl 1): 17-40.
- [5] ZUO L, WANG M, HOU F, et al. Anemia Management in the China Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study [J]. Blood Purif, 2016, 42 (1): 33-43.
- [6] VLAGOPOULOS P T, TIGHIOUART H, WEINER D E, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16 (11): 3403-3410.
- [7] 孟磊, 丁文惠, 史力斌, 等. 慢性肾脏病患者发生心血管事件危险因素的研究 [J]. 中华心血管病杂志, 2009, 37 (1): 53-55.
- [8] 何琴, 蔡宏, 张伟明, 等. 维持性血液透析患者贫血状况与预后的关系 [J]. 中华肾脏病杂志, 2016, 32 (2): 110-117.
- [9] LI Y, SHI H, WANG W M, et al. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease: first multicenter, cross-sectional study [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (24): e3872.
- [10] DEL VECCHIO L, LONGHI S, LOCATELLI F. Safety concerns about intravenous iron therapy in patients with chronic kidney disease [J]. Clin Kidney J, 2016, 9 (2): 260-267.
- [11] WANG Y, WEI R B, SU T Y, et al. Clinical and pathological factors of renal anaemia in patients with Ig Anephropathy in Chinese adults: a cross-sectional study [J]. BMJ open, 2019, 9 (1): e023479.
- [12] SCHÖDEL J, RATCLIFFE P J. Mechanisms of hypoxia signalling: new implications for nephrology [J]. Nat Rev Nephrol, 2019, 15 (10): 641-659.
- [13] 刘必成, 李作林. 低氧诱导因子及脯氨酰羟化酶抑制剂研究进展 [J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33 (12): 951-955.
- [14] HAASE V H. HIF-prolyl hydroxylases as therapeutic targets in erythropoiesis and iron metabolism [J]. Hemodial Int, 2017, 21 (Suppl 1): 110-124.