

罗沙司他治疗慢性肾脏病合并肾性贫血的临床观察[△]

田晶晶^{1*}, 张圣雨², 刘智³, 张华¹, 张弦¹, 陈旭¹, 王晓娟^{1#} (1. 安徽理工大学第一附属医院/淮南市第一人民医院药学部, 安徽淮南 232007; 2. 中国科技大学附属第一医院/安徽省立医院药学部, 合肥 232000; 3. 安徽理工大学第一附属医院/淮南市第一人民医院肾内科, 安徽淮南 232007)

中图分类号 R692;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)22-2772-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.22.15



摘要 目的:观察罗沙司他治疗慢性肾脏病(CKD)合并肾性贫血的疗效与安全性。方法:回顾性分析2019年11月—2020年12月于安徽理工大学第一附属医院肾内科治疗的80例CKD合并肾性贫血住院患者的资料。按治疗方案的不同分为观察组(40例)和对照组(40例)。对照组患者皮下注射注射用人促红素,每周100~150 IU/kg,分3次给予。观察组患者口服罗沙司他胶囊,体质量45~<60 kg的透析患者每次100 mg,非透析患者每次70 mg,每周3次;体质量≥60 kg的透析患者每次120 mg,非透析患者每次100 mg,每周3次。两组患者均于用药4周后,根据血红蛋白(Hb)水平调整用药剂量。两组患者的疗程均为12周。检测两组患者治疗前和治疗12周时贫血指标[Hb、红细胞计数(RBC)、血细胞比容(Hct)]、铁代谢指标[血清铁(Fe)、铁蛋白(Fer)、总铁结合力(TIBC)、转铁蛋白饱和度(TSAT)]、脂代谢指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)]、炎症指标[C反应蛋白(CRP)]水平,并观察按CRP水平分为高CRP亚组和低CRP亚组患者的Hb水平,同时记录两组患者治疗期间的不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者的贫血指标、铁代谢指标、脂代谢指标、炎症指标水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的Hb、RBC、Hct以及观察组患者的TIBC、HDL水平均显著高于同组治疗前,两组患者的Fe、Fer水平和TSAT以及观察组患者的TC、LDL水平均显著低于同组治疗前,且观察组Hb、RBC、Hct、TIBC、HDL水平均显著高于同期对照组,TC水平显著低于同期对照组($P<0.05$)。观察组患者的高反应发生率显著高于对照组,低反应发生率显著低于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗前后CRP水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。亚组比较结果显示,治疗前,两组高CRP亚组、低CRP亚组患者的Hb水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组高CRP亚组患者的Hb水平显著高于对照组高CRP亚组($P<0.05$)。观察组患者的不良反应总发生率显著低于对照组($P<0.05$),且两组均未见严重的不良反应发生。结论:罗沙司他可有效改善CKD合并肾性贫血患者的贫血症状,疗效受炎症状态的影响较小,且短期安全性较好。

关键词 罗沙司他;慢性肾脏病;肾性贫血;疗效;安全性;炎症状态

Clinical Observation of Roxadustat in the Treatment of Chronic Kidney Disease Combined with Renal Anemia

TIAN Jingjing¹, ZHANG Shengyu², LIU Zhi³, ZHANG Hua¹, ZHANG Xian¹, CHEN Xu¹, WANG Xiaojuan¹ (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Science and Technology/Huainan First People's Hospital, Anhui Huainan 232007, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China/Anhui Provincial Hospital, Hefei 232000, China; 3. Dept. of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Science and Technology/Huainan First People's Hospital, Anhui Huainan 232007, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of roxadustat in the treatment of chronic kidney disease (CKD) combined with renal anemia. METHODS: The data of 80 inpatients with CKD combined with renal anemia treated in the nephrology department of the First Affiliated Hospital of Anhui University of Science and Technology during Nov. 2019 to Dec. 2020 were analyzed retrospectively. They were divided into observation group (40 case) and control group (40 case) according to different treatment methods. Control group was given Human erythropoietin for injection subcutaneously, 100-150 IU/kg every

week, 3 times a week. Observation group were given Roxadustat capsules orally, 100 mg each time for dialysis patients with a bodyweight of 45-<60 kg, 70 mg each time for non-dialysis patients, 3 times a week; 120 mg each time for dialysis patients with bodyweight ≥60 kg and 100 mg each time for non-dialysis patients, 3 times a week. After 4 weeks

[△] 基金项目:安徽省教育厅高等教育质量工程项目(No.2019-jyxm0975);淮南市指导性科技计划项目(No.2021180)

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0554-3320732。E-mail: 717060193@qq.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话: 0554-3320874

of treatment, the dosage of the two groups was adjusted according to the level of hemoglobin (Hb). Treatment course of 2 groups were 12 weeks. The levels of anemia indexes (Hb, red blood cell count (RBC), hematocrit (Hct)), iron metabolism indexes (serum iron (Fe), ferritin (Fer), total iron-binding capacity (TIBC), transferrin saturation (TSAT)), lipid metabolism indexes (total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL)) and inflammation index (C-reactive protein (CRP)) were detected in 2 groups before treatment and after 12 weeks of treatment. The levels of Hb were observed in high-level CRP subgroup and low-level CRP subgroup; the occurrence of ADR was recorded in 2 groups during treatment. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in the anemia indexes, iron metabolism indexes, lipid metabolism indexes or inflammation index between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of Hb, RBC and Hct in 2 groups and the levels of TIBC and HDL in observation group were significantly higher than before treatment. The levels of Fe, Fer and TSAT in 2 groups and the levels of TC and LDL in observation group were significantly lower than before treatment; the levels of Hb, RBC, Hct, TIBC and HDL in observation group were significantly higher than before control group, while the level of TC was significantly lower than control group ($P<0.05$). The incidence of high reactivity in observation group was significantly higher than control group, while the incidence of low reactivity was significantly lower than control group ($P<0.05$). There was no statistical significance in the levels of CRP between 2 groups before and after treatment ($P>0.05$). Subgroup comparison results showed that there was no statistical significance in the level of Hb between high-level CRP subgroup and low-level CRP subgroup of 2 groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the level of Hb in high-level CRP subgroup of observation group was significantly higher than that of high-level CRP subgroup of control group ($P<0.05$). The total incidence of ADR in observation group was significantly lower than control group ($P<0.05$), and no severe ADR was observed in 2 groups. CONCLUSIONS: Roxadustat can effectively improve anemia in CKD patients with renal anemia, and curative effect is less affected by inflammatory state, and it has good short-term safety.

KEYWORDS Roxadustat; Chronic kidney disease; Renal anemia; Efficacy; Safety; Inflammation state

肾性贫血是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)最常见的并发症之一,发病率与严重程度随CKD的进展而逐渐增加^[1]。有研究指出,肾性贫血的发生主要与肾功能损害所致促红细胞生成素(EPO)的分泌减少、机体对贫血的敏感性下降、尿毒症毒素致红细胞的破坏加速以及造血原料叶酸和铁(Fe)的缺乏等多种因素有关^[1]。严重贫血不仅会导致CKD患者的生活质量降低,还会增加其心血管事件及死亡的发生风险^[2]。因此,有效纠正CKD患者的肾性贫血对延缓CKD进展、提高患者生活质量、延长患者预期寿命具有重要意义。

目前,临床上治疗CKD合并肾性贫血的常用药物为重组人促红细胞生成素(rHuEPO),但该药易受EPO抵抗、炎症反应、长期用药安全性等多种因素的影响,具有一定的局限性^[3]。有研究发现,CKD合并肾性贫血患者应用rHuEPO后未能达到满意的治疗效果^[2]。罗沙司他于2018年12月在我国获批上市,是一种新型的小分子低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(HIF-PHI),该药可通过模拟机体的低氧状态来促进内源性EPO的生成,同时可通过上调转铁蛋白受体活性而增加Fe的吸收和利用,可借助多种途径综合发挥抗贫血的作用^[4]。但由于该药目前仅在中国和日本获批上市,其安全性和有效性数据多来自于Ⅱ、Ⅲ期临床试验,因此对于基层医疗机构而言,尚缺乏临床实际用药经验。为此,本研究观察了罗沙司他治疗CKD合并肾性贫血的疗效和安全

性,旨在为该疾病的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括:①均符合《肾性贫血诊断与治疗中国专家共识》的相关诊断标准^[2];②年龄18~80岁,血红蛋白(Hb)水平45~110 g/L;③接受罗沙司他或rHuEPO治疗;④均签署了知情同意书。

本研究的排除标准包括:①严重感染者;②肿瘤患者;③血液系统疾病患者;④活动性出血者;⑤严重营养不良者;⑥严重心、肝疾病患者;⑦因任何原因中途换药或未按医嘱服药者;⑧资料不全而影响研究结果者。

1.2 资料来源

回顾性分析2019年11月—2020年12月于安徽理工大学第一附属医院肾内科治疗的80例CKD合并肾性贫血住院患者的资料,其中男性47例、女性33例;平均年龄(54.10 ± 12.66)岁;平均Hb水平(77.86 ± 13.70)g/L。按治疗方案的不同分为观察组(40例)和对照组(40例)。两组患者的性别、年龄、体质量等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。两组患者基本资料如表1所示(由于同一患者可能患有多种基础疾病,故其合计值 >40)。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,伦理审批号为2019-伦理审查-23。

1.3 治疗方法

对照组患者皮下注射注射用人促红素(上海凯茂生

表1 两组CKD合并肾性贫血患者的基本资料比较

Tab 1 Comparison of general information of CKD combined with renal anemia between 2 groups

指标	对照组(40例)	观察组(40例)	χ^2/t	<i>P</i>
性别,例(%)			0.052	0.820
男性	24(60.00)	23(57.50)		
女性	16(40.00)	17(42.50)		
年龄($\bar{x}\pm s$),岁	54.58±12.73	53.93±12.65	0.217	0.414
体质量($\bar{x}\pm s$),kg	65.68±12.47	61.83±9.06	1.580	0.059
基础疾病,例(%)				
高血压	38(95.00)	37(92.50)	0.213	0.644
糖尿病	14(35.00)	16(40.00)	0.213	0.644
血压($\bar{x}\pm s$),mmHg				
收缩压	144.05±19.13	150.10±15.64	1.549	0.063
舒张压	86.80±8.60	87.26±9.42	0.327	0.372
血清肌酐($\bar{x}\pm s$), $\mu\text{mol/L}$	727.24±352.47	741.92±356.67	0.185	0.427
肾小球滤过率($\bar{x}\pm s$), $\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$	8.33±5.41	7.98±5.27	0.293	0.385
叶酸($\bar{x}\pm s$),ng/mL	6.04±4.23	6.70±4.37	0.686	0.247
透析,例(%)			0.058	0.809
血液透析	20(50.00)	19(47.50)		
腹膜透析	7(17.50)	9(22.50)		
治疗期间造血原料补充情况,例(%)				
补充铁剂	13(32.50)	6(15.00)	3.382	0.066
补充叶酸	10(25.00)	13(32.50)	0.549	0.459

注:1 mmHg=0.133 kPa

Note: 1 mmHg=0.133 kPa

物医药有限公司,国药准字S19991025,规格4 000 IU/瓶),每周100~150 IU/kg,分3次注射。观察组患者口服罗沙司他胶囊[珐博进(中国)医药技术开发有限公司,国药准字H20180024,规格50 mg],体质量45~<60 kg的透析患者每次100 mg,非透析患者每次70 mg,每周3次;体质量≥60 kg的透析患者每次120 mg,非透析患者每次100 mg,每周3次。两组患者均于用药4周后,根据Hb水平调整用药剂量,以确保并维持Hb水平在目标范围(115~130 g/L)^[2]。两组患者的疗程均为12周。

1.4 观察指标

1.4.1 贫血指标 分别于治疗前及治疗12周时采集患者空腹静脉血3 mL,置于含乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)的真空采血管中,采用XE-2100型全自动血液分析仪及配套试剂盒(日本Sysmex公司)检测两组患者的贫血指标[Hb、红细胞计数(RBC)、血细胞比容(Hct)]水平。同时,根据两组患者治疗12周时的血红蛋白增加量(ΔHb)来判定患者的反应性,其中 $\Delta\text{Hb}\geq 10\text{ g/L}$ 为高反应、 $\Delta\text{Hb}< 10\text{ g/L}$ 为低反应^[5]。

1.4.2 铁代谢指标 分别于治疗前及治疗12周时采集患者空腹静脉血3 mL,置于不含抗凝剂的采血管中,自然凝固后,以3 000 r/min离心10 min,分离血清。采用ADVIA 1800型全自动生化分析仪及配套试剂盒(德国Siemens公司)分别以亚铁嗉法、终点法检测两组患者的

Fe和总铁结合力(TIBC)水平,采用ADVIA Centour型全自动生化分析仪及配套试剂盒(德国Siemens公司)以直接化学发光法检测两组患者的铁蛋白(Fer)水平,并以下式计算转铁蛋白饱和度(TSAT): $\text{TSAT}=\text{Fe}/\text{TIBC}\times 100\%$ ^[2]。

1.4.3 脂代谢指标 分别于治疗前及治疗12周时采集患者空腹静脉血3 mL,置于不含抗凝剂的采血管中,自然凝固后,以3 000 r/min离心10 min,分离血清。采用ADVIA Centaur XP型全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂盒(德国Siemens公司)分别以酶法、三酰甘油(TG)检测试剂盒法和直接法分别检测两组患者的脂代谢指标[总胆固醇(TC)、TG和高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)]水平。

1.4.4 炎症指标及C反应蛋白(CRP)亚组患者的Hb水平 分别于治疗前及治疗12周时采集患者空腹静脉血3 mL,置于不含抗凝剂的采血管中,自然凝固后,以3 000 r/min离心10 min,分离血清。采用ADVIA Centaur XP型全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂盒(德国Siemens公司)以免疫比浊法检测两组患者的CRP水平。根据治疗前CRP水平,将两组患者均分为高CRP亚组(CRP>6 mg/L)和低CRP亚组(CRP≤6 mg/L),比较各亚组患者治疗前后的Hb水平。

1.4.5 不良反应 记录两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用R 4.0.3软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,满足正态分布的组内比较采用配对样本的*t*检验,组间比较采用独立样本的*t*检验;不满足正态分布则采用非参数Wilcoxon秩和检验。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组CKD合并肾性贫血患者治疗前后的贫血指标水平比较

治疗前,两组患者的Hb、RBC、Hct水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的Hb、RBC、Hct水平均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于同期对照组($P<0.05$)。结果见表2。

2.2 两组CKD合并肾性贫血患者的治疗反应性比较

观察组患者的高反应发生率显著高于对照组,低反应发生率显著低于对照组($P<0.05$)。结果见表3。

2.3 两组CKD合并肾性贫血患者治疗前后的铁代谢指标水平比较

治疗前,两组患者的Fe、Fer、TIBC水平和TSAT比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者

表2 两组CKD合并肾性贫血患者治疗前后的贫血指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of the levels of anemia indexes of CKD combined with renal anemia between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hb, g/L		RBC, $\times 10^{12} L^{-1}$		Hct, %	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	78.45 \pm 11.80	88.52 \pm 20.22*	2.73 \pm 0.38	3.07 \pm 0.69*	24.12 \pm 4.41	27.02 \pm 6.50*
观察组	40	77.28 \pm 15.50	97.04 \pm 15.31**	2.76 \pm 0.54	3.36 \pm 0.76**	24.65 \pm 4.84	29.82 \pm 4.90**

注:与同组治疗前比较, * $P < 0.05$;与同期对照组比较, # $P < 0.05$

Note: vs. corresponding group before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group at corresponding period, # $P < 0.05$

表3 两组CKD合并肾性贫血患者的治疗反应性比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of treatment response of CKD combined with renal anemia between 2 groups[case(%)]

组别	n	高反应	低反应
对照组	40	21(52.50)	19(47.50)
观察组	40	32(80.00)*	8(20.00)*

注:与同期对照组比较, # $P < 0.05$

Note: vs. control group at corresponding period, # $P < 0.05$

的Fe、Fer水平和TSAT均显著低于同组治疗前,观察组患者的TIBC水平显著高于同组治疗前和同期对照组($P < 0.05$),而两组患者的Fe、Fer水平和TSAT组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表4。

2.4 两组CKD合并肾性贫血患者治疗前后的脂代谢指标水平比较

治疗前,两组患者的TC、TG、HDL、LDL水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组患者

表4 两组CKD合并肾性贫血患者治疗前后的铁代谢指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of the levels of iron metabolism indexes of CKD combined with renal anemia between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Fe, $\mu\text{mol/L}$		Fer, ng/mL		TIBC, $\mu\text{mol/L}$		TSAT, %	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	12.99 \pm 9.28	8.64 \pm 3.78*	344.75 \pm 343.34	199.14 \pm 233.42*	47.86 \pm 8.74	50.01 \pm 10.69	28.47 \pm 18.11	17.82 \pm 7.88*
观察组	40	12.35 \pm 8.66	8.88 \pm 4.72*	327.13 \pm 417.62	180.19 \pm 227.39*	47.73 \pm 7.84	56.25 \pm 15.17**	26.95 \pm 19.90	18.09 \pm 13.23*

注:与同组治疗前比较, * $P < 0.05$;与同期对照组比较, # $P < 0.05$

Note: vs. corresponding group before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group at corresponding period, # $P < 0.05$

表5 两组CKD合并肾性贫血患者治疗前后的脂代谢指标水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Tab 5 Comparison of the levels of lipid metabolism indexes of CKD combined with renal anemia between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	TC		TG		HDL		LDL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	4.24 \pm 1.09	4.43 \pm 1.48	1.56 \pm 0.64	1.30 \pm 0.72	0.96 \pm 0.35	0.95 \pm 0.37	2.41 \pm 0.62	2.25 \pm 0.89
观察组	40	4.06 \pm 1.02	3.27 \pm 1.45**	1.54 \pm 1.17	1.23 \pm 0.62	0.90 \pm 0.26	1.20 \pm 0.48**	2.45 \pm 1.41	1.97 \pm 1.07*

注:与同组治疗前比较, * $P < 0.05$;与同期对照组比较, # $P < 0.05$

Note: vs. corresponding group before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group at corresponding period, # $P < 0.05$

的TC、LDL水平均显著低于同组治疗前, HDL水平显著高于同组治疗前,且观察组的TC水平显著低于同期对照组, HDL水平显著高于同期对照组($P < 0.05$),而对照组患者治疗前后的TC、TG、HDL、LDL水平以及观察组患者治疗前后的TG水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表5。

2.5 两组CKD合并肾性贫血患者治疗前后的炎症指标水平以及不同炎症状态下两个亚组治疗前后的Hb水平比较

两组患者治疗前后CRP水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表6。

治疗前,观察组中有26例患者为低CRP、14例为高CRP,对照组中有29例患者为低CRP、11例为高CRP。治疗前,两组低CRP亚组、高CRP亚组患者的Hb水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组低CRP亚组患者的Hb水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组高CRP亚组患者的Hb水平显著高于同期对照组高CRP亚组($P < 0.05$)。结果见表7。

2.6 不良反应发生情况

观察组患者的不良反应总发生率显著低于对照组($P < 0.05$),但两组患者均未见严重的不良反应发生。结果见表8。

3 讨论

当前,全球的CKD发病率逐年增高^[6]。我国约有1.2亿CKD患者,大部分CKD患者合并有肾性贫血,如果得不到及时有效的治疗,患者的预后将受到严重影响,且贫血诱发的心血管疾病将缩短患者的预期寿命,给其家庭和社会带来沉重的负担^[2]。目前,临床上治疗

表6 两组CKD合并肾性贫血患者治疗前后CRP水平比较($\bar{x} \pm s$, mg/L)

Tab 6 Comparison of the levels of CRP of CKD combined with renal anemia between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	40	6.23 ± 10.51	6.08 ± 7.11
观察组	40	7.11 ± 9.92	6.57 ± 8.02

表7 不同炎症状态下两个亚组患者治疗前后Hb水平比较($\bar{x} \pm s$, g/L)

Tab 7 Comparison of the levels of Hb between 2 subgroups under different inflammatory states ($\bar{x} \pm s$, g/L)

组别	低CRP亚组			高CRP亚组		
	n	治疗前	治疗后	n	治疗前	治疗后
对照组	29	81.63 ± 11.78	93.37 ± 20.28	11	73.20 ± 9.39	79.30 ± 17.49
观察组	26	76.80 ± 10.93	95.65 ± 12.00	14	80.75 ± 13.04	98.25 ± 21.45*

注:与同期对照组比较, *P<0.05

Note: vs. control group at corresponding period, *P<0.05

表8 两组CKD合并肾性贫血患者的不良反应发生率比较

Tab 8 Comparison of the incidence of ADR of CKD combined with renal anemia between 2 groups

组别	n	血压升高, 例(%)	胃肠道反应, 例(%)	血钾升高, 例(%)	肝功能异常, 例(%)	总发生率, %
对照组	40	4(10.00)	2(5.00)	3(7.50)	0(0)	22.50
观察组	40	1(2.50)	1(2.50)	0(0)	0(0)	5.00*

注:与同期对照组比较, *P<0.05

Note: vs. control group at corresponding period, *P<0.05

肾性贫血的方案为补充EPO和铁剂,但长期使用EPO会引发高血压、高血钾、透析管路血栓以及关节痛等不良反应^[6];加之EPO必须静脉或皮下给药,不仅增加了治疗成本,而且会因给药途径不便、疼痛感明显而导致患者用药依从性欠佳,从而在一定程度上影响EPO的治疗效果。临床常用的口服铁剂,虽然服用方便、价格低廉,但存在较明显的消化道反应,可影响Fe的吸收;而静脉铁剂不良反应较多且严重,如输液反应、感染加重、低血磷和致死性过敏反应等^[6]。因此,临床亟需一种安全、疗效确切、服用方便的肾性贫血治疗药物。

低氧诱导因子(HIF)是在缺氧情况下诱导EPO编码基因转录增加的主要因子,如果机体缺氧,HIF可增加EPO编码基因的表达,从而刺激骨髓、增加造血^[7]。此外,HIF还可以增强转铁蛋白受体活性,增加机体对Fe的利用,从而促进Hb的合成^[8]。在正常情况下,如果机体不缺氧,HIF应被肝脏内的脯氨酰羟化酶(PHD)降解,而罗沙司他是一种HIF-PHI,抑制了HIF在不缺氧情况下的降解,一方面提高了体内EPO的水平,另一方面降低了铁调素(Hepc)的水平,提高了机体的Fe利用率^[9],

是一种全新的改善肾性贫血的口服药物。

由于该药在我国的上市时间较短,虽然既往有文献报道证实,罗沙司他用于维持性血液透析患者肾性贫血的疗效显著^[10],但关于非透析患者的临床研究较少。本研究以CKD合并肾性贫血患者为研究对象(包括透析和非透析患者),以rHuEPO为参照,评价罗沙司他的有效性和安全性。结果显示,治疗后,两组患者的Hb、RBC、Hct水平均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于同期对照组,观察组患者的高反应发生率显著高于同期对照组,低反应发生率显著低于同期对照组,提示罗沙司他改善肾性贫血的效果优于rHuEPO。本研究纳入患者治疗前的Hb水平为(77.63 ± 12.13)g/L,与Chen等^[11]的Ⅲ期临床试验中患者的基线Hb水平[(89 ± 70)]g/L相比,贫血程度更加严重,提示对于重度肾性贫血患者而言,罗沙司他亦有显著疗效。有研究指出,CKD患者大多处于慢性微炎症状态,这主要与患者的肾功能减退从而导致体内CRP、白细胞介素6等多种炎症因子的清除减少有关^[12]。有研究指出,炎症不仅可导致患者对rHuEPO的治疗反应性减弱,而且可抑制机体对Fe的代谢利用,同时这也是影响rHuEPO远期疗效的原因之一^[13]。本研究结果显示,治疗后,观察组高CRP亚组患者的Hb水平显著高于对照组高CRP亚组患者,提示罗沙司他的疗效受机体炎症状态的影响较小。

Fe是Hb的主要组成成分之一,其代谢需要多种酶的参与,其中肝细胞分泌的Hepc可抑制Fe的吸收和体内储备Fe的释放^[14]。有研究表明,CKD患者体内的Hepc水平高于正常人群,而罗沙司他可以降低患者体内的Hepc,增加Fe的吸收和利用,且在使用该药治疗时,不需额外补Fe^[12]。但本研究中,观察组有6例患者合用铁剂,对照组有13例,治疗后两组患者的Fe、Fer水平和TSAT均显著低于同组治疗前,观察组患者的TIBC水平显著高于同组治疗前和同期对照组,而两组患者的Fe、Fer水平和TSAT组间比较差异均无统计学意义,提示观察组患者体内的Fe储备可能仍不足,分析原因可能与CKD患者长期食欲不佳所致营养不良有关,因此建议在使用罗沙司他时,适当补充铁剂可能会获得更好的治疗效果。CKD患者常伴有不同程度的脂代谢异常,这大大增加了其心脑血管疾病的发生风险^[7]。本研究结果显示,观察组患者的TC、LDL水平均显著低于同组治疗前,HDL水平显著高于同组治疗前,且观察组TC水平显著低于同期对照组,HDL水平显著高于同期对照组,而对照组患者治疗前后的TC、TG、HDL、LDL水平以及观察组患者治疗前后的TG水平比较,差异均无统计学意义,提示罗沙司他可改善患者脂代谢,该结果与Hansson

等^[15]的研究结果一致。但目前罗沙司他改善脂代谢的机制尚不明确,笔者认为可能存在以下两方面的作用:(1)在罗沙司他的作用下,体内HIF含量增加^[9]。HIF存在 α 、 β 两个亚基^[16],其中HIF- α 可激活丙酮酸脱氢酶激酶1,使丙酮酸脱氢酶的活性受到抑制,从而减少丙酮酸向胆固醇合成原料乙酰辅酶A的转化,使胆固醇的合成减少。(2)HIF- α 可激活胰岛素诱导基因转录,该基因在脂代谢过程中发挥着重要的调控作用,可通过降低羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶的活性而减少胆固醇的合成^[7]。

安全性方面,观察组患者的不良反应总发生率显著低于对照组,且两组均未见严重的不良反应,提示罗沙司他的短期安全性较好。既往报道指出,罗沙司他的主要不良反应包括头痛、恶心、上呼吸道感染、高钾血症等^[17]。但上述症状在本研究中并未出现,可能与观察时间较短有关。

综上所述,罗沙司他可有效改善CKD合并肾性贫血患者的贫血症状,疗效受炎症状态的影响较小,且短期安全性较好。但由于本研究纳入的样本量较小、观察时间较短,故所得结论尚需大样本、长期随访研究进一步证实。

参考文献

[1] WU C J, CHEN C Y, LAI T S, et al. The role of indoxyl sulfate in renal anemia in patients with chronic kidney disease[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47):83030-83037.

[2] 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[J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(11):860-866.

[3] AGARWAL R, KUSEK J W, PAPPAS M K. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(4):905-914.

[4] GUPTA N, WISH J B. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: a potential new treatment for anemia in patients with CKD[J]. *Am J Kid Dis*, 2017, 69(6):815-826.

[5] BESARAB A, CHERNYAVSKAYA E, MOTYLEV I, et al. Roxadustat (FG-4592): correction of anemia in incident

dialysis patients[J]. *J Am Soc Nephrol Jasn*, 2016, 27(4):1225-1233.

- [6] 喻倩,路香雪,张嘉铃,等.肾性贫血的药物治疗现状与进展[J].*中国血液净化*,2020,19(9):589-597.
- [7] 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.
- [8] 朱思梅,杨汉跃,王建涛.低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂治疗肾性贫血的研究进展[J].*中国新药杂志*,2017,26(22):2701-2705.
- [9] 贺晓瑛,潘兴泉,李家国,等.治疗肾性贫血新药:roxadustat[J].*中国药物治疗杂志*,2018,16(8):1-8.
- [10] 史亚男,胡志娟,赵鹏,等.低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂治疗血液透析患者肾性贫血的疗效和安全性分析[J].*中国实用内科杂志*,2020,40(11):920-925.
- [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):1011-1022.
- [12] MIHAI S, CODRICI E, POPESCU I D, et al. Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018:2180373.
- [13] 黄玉红,王洁.慢性肾脏疾病所致微炎症状态的研究进展[J].*右江民族医学院学报*,2021,43(1):128-133.
- [14] CRIELAARD B J, LAMMERS T, RIVELLA S. Targeting iron metabolism in drug discovery and delivery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(6):400-423.
- [15] HANSSON A, THEVIS M, COX H, et al. Investigation of the metabolites of the HIF stabilizer FG-4592 (roxadustat) in five different in vitro models and in a human doping control sample using high resolution mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 134:228-236.
- [16] LIU Q, DAVIDOFF O, NISS K, et al. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(12):4635-4644.
- [17] 周雅萍,李凯.治疗肾性贫血新药罗沙司他[J].*药物评价研究*,2018,41(9):1743-1748.

(收稿日期:2021-02-23 修回日期:2021-10-08)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊,欢迎投稿、订阅