

· 临床研究 ·

罗沙司他胶囊对不同年龄血液透析促红素反应低下患者血红蛋白及其变异率的影响

周健楠¹, 张艳玲¹, 雷京红¹, 吴甫民¹, 杨丽嵘^{2*}

(¹ 北京航天总医院肾脏内科, 北京 100076; ² 宁夏回族自治区人民医院肾脏内科, 银川 750021)

【摘要】 目的 对比罗沙司他对不同年龄血液透析促红素反应低下患者的血红蛋白及血红蛋白变异率的影响, 并观察不良反应。**方法** 收集2019年7月至2020年10月北京航天总医院维持性血液透析且确诊为促红素反应低下患者55例, 并进行回顾性队列分析。按年龄不同分为2组, 老年组患者28例, 年龄 ≥ 60 岁; 非老年组患者27例, 年龄 < 60 岁。根据体质量应用罗沙司他治疗6个月。2组均不使用铁剂, 分别检测2组用药前和用药6个月后血红蛋白(Hb)、转铁蛋白饱和度和血清铁蛋白(SF)、甘油三酯(TG)及总胆固醇(TC), 并计算2组患者6个月内的血红蛋白变异率(Hb-Var)及不良反应发生情况。采用SPSS 25.0软件进行数据分析。根据数据类型, 组间比较分别采用 t 检验及 χ^2 检验。**结果** 治疗前后老年组Hb [(100.20 $\pm$ 14.26)和(114.47 $\pm$ 7.70)g/L] 和非老年组Hb [(96.05 $\pm$ 11.45)和(112.42 $\pm$ 14.60)g/L] 比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。老年组Hb-Var 低于非老年组 [(8.84 $\pm$ 4.13)和(12.47 $\pm$ 3.87)g/L], 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前后老年组SF [(947.0 $\pm$ 715.6)和(694.3 $\pm$ 369.9)ng/ml], 非老年组SF [(850.9 $\pm$ 668.6)和(640.6 $\pm$ 174.4)ng/ml] 比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 治疗前后老年组TC [(3.98 $\pm$ 1.01)和(3.45 $\pm$ 0.61)mmol/L], 非老年组TC [(3.61 $\pm$ 0.66)和(3.26 $\pm$ 0.80)mmol/L] 比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 其余指标比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。老年组不良反应发生率为14.28%(4/28), 非老年组为11.11%(3/27), 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 不同年龄患者应用罗沙司他血红蛋白均可上升; 不同年龄患者血红蛋白波动程度不同, 需密切监测。罗沙司他可改善铁利用状态, 降低铁负荷, 并具有降低胆固醇的作用。

【关键词】 老年人; 血液透析; 促红素反应低下; 罗沙司他

【中图分类号】 R453.9

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.02.022

Influence of roxadustat on hemoglobin and its variability in patients undergoing hemodialysis at different ages

ZHOU Jian-Nan¹, ZHANG Yan-Ling¹, LEI Jing-Hong¹, WU Fu-Min¹, YANG Li-Rong^{2*}

(¹Department of Nephrology, Beijing Aerospace General Hospital, Beijing 100076, China; ²Department of Nephrology, Ningxia People's Hospital, Yinchuan 750021, China)

【Abstract】 Objective To compare the influence of roxadustat on hemoglobin and its variability in the patients undergoing hemodialysis at different age and to observe the adverse reactions. **Methods** A retrospective cohort analysis was made of the clinical data of 55 patients with low responsiveness to erythropoietin in maintenance hemodialysis in the Beijing Aerospace General Hospital from July 2019 to October 2020. The patients were divided into two age groups: the elderly group ($n = 28$; age > 60 years) and the non-elderly group ($n = 27$; age < 60 years). Roxadustat was administered for 6 months according to body mass. No iron was used in either group. Hemoglobin (Hb), serum ferritin (SF) and transferrin saturation, the triglyceride and total cholesterol (TC) were tested before and 6 months after roxadustat administration. The hemoglobin variability (Hb-Var) and the adverse events were recorded. SPSS statistics 25.0 was used for statistical analysis. Comparison between two groups was performed using t -test or χ^2 test depending on data type. **Results** Hb before and after the treatment differed significantly in both the elderly group [(100.20 $\pm$ 14.26) *vs* (114.47 $\pm$ 7.70) g/L] and the non-elderly group [(96.05 $\pm$ 11.45) *vs* (112.42 $\pm$ 14.60) g/L] respectively. Hb-Var was lower in the elderly group [(8.84 $\pm$ 4.13) g/L] than in the non-elderly group [(12.47 $\pm$ 3.87) g/L] ($P < 0.05$). SF decreased significantly after 6 months of treatment in the elderly group [(947.0 $\pm$ 715.6) *vs* (694.3 $\pm$ 369.9) ng/ml] and in the non-elderly group [(850.9 $\pm$ 668.6) *vs*

收稿日期: 2021-04-21; 接受日期: 2021-06-08

基金项目: 2019年宁夏回族自治区人民医院培育振兴科研项目(201914)

通信作者: 杨丽嵘, E-mail: 517480468@qq.com

(640.6 ± 174.4) ng/ml] ($P < 0.05$ for both). After treatment, TC decreased significantly in the elderly group [(3.98 ± 1.01) vs (3.45 ± 0.61) mmol/L] and in the non-elderly group [(3.61 ± 0.66) vs (3.26 ± 0.80) mmol/L] ($P < 0.05$ for both). There were no significant differences in other indexes ($P > 0.05$). The incidence of adverse events was 14.28% (4/28) in the elderly group and 11.11% (3/27) in the non-elderly group, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Roxadustat can increase Hb in the hemodialysis patients with low responsiveness to recombinant human erythropoietin, the responses to roxadustat in patients at different age are various, especially in non-elderly group. Roxadustat can significantly increase the utilization rate of iron and decrease TC.

【Key words】 aged; maintenance hemodialysis; low reactivity of erythropoietin; roxadustat

This work was supported by 2019 Scientific Research Projects for Cultivation and Revitalization in Ningxia Hui Autonomous Region People's Hospital (201914).

Corresponding author: YANG Li-Rong, E-mail: 517480468@qq.com

肾性贫血是慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 最常见的并发症, 目前主要应用重组人促红素 (recombinant human erythropoietin, EPO) 和铁剂治疗肾性贫血。但约有 5% ~ 10% 的维持性血液透析 (maintenance hemodialysis, MHD) 患者对常规剂量促红素治疗无法获得满意的疗效, 对促红素治疗反应低下, 称为促红素低反应性^[1]。2018 年肾性贫血中国专家共识提出^[2]: 按照患者体质量计算的适量促红素治疗 1 个月后, 血红蛋白水平与基线值相比无增加, 将患者归类为初始促红素治疗反应低下。稳定剂量的促红素治疗后, 为维持血红蛋白稳定, 需要两次增加促红素剂量, 且增加的剂量超过稳定剂量的 50%, 则将患者归类为获得性促红素反应低下。故如何改善这部分患者血色素达标率成为临床工作中的疑难问题。陈海平等^[3]对老年患者肾性贫血研究发现, 老年人当肾小球滤过率 < 30 ml/(min · 1.73m²) 时促红素却呈现显著下降趋势。这或许是因为老年人体内造血干细胞对促红素的应答机制受损所致。罗沙司他是一种低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 (hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHD), 在国内外开展的 I ~ III 期临床试验结果证实罗沙司他可以有效改善肾性贫血^[4-6]。本研究对比不同年龄促红素反应低下血液透析患者应用罗沙司他后血红蛋白及其变异率的变化, 报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2019 年 7 月至 2020 年 10 月北京航天总医院维持性血液透析且确诊为促红素反应低下患者 55 例, 并进行回顾性队列分析。诊断标准依据 2018 年关于肾性贫血诊疗指南部分对于促红素低反应性的定义^[2]: (1) 在促红素剂量不变的情况下, 血红蛋白水平明显下降; (2) 血红蛋白不变, 促红素剂量显著增加; (3) 促红素每周剂量 > 500 U/kg, Hb 仍然 $<$

110 g/L。本研究通过宁夏回族自治区人民医院伦理委员会批准。

纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁, 规律应用促红素和蔗糖铁并且维持性血液透析治疗 1 年以上, 符合促红素低反应性诊断标准 (同上); (2) 所有入选患者均使用费森尤斯透析机 (型号 4008S) 规律透析 3 次/周、4 h/次, 每个月分别 2 次血液透析滤过治疗和血液灌流治疗; (3) 血管通路均为人工动静脉内瘘, 透析中血流量均 > 200 ml/min, Kt/V 均 > 1.2 。

排除标准: (1) 慢性失血、铝中毒、维生素缺乏、血液系统原发病导致贫血及恶性肿瘤、溶血、脾功能亢进及促红素诱导的纯红细胞再生障碍性贫血 (pure red cell aplasia, PRCA) 等; (2) 合并感染、长期慢性缺氧 (如严重慢性阻塞性肺疾病及严重心力衰竭); (3) 服用抗排异药物或降脂药。

1.2 方法

年龄 ≥ 60 岁患者纳入老年组, 年龄 < 60 岁患者纳入非老年组。2 组均在血液透析结束后口服罗沙司他 [规格: 50 mg/粒或 20 mg/粒, 珐博进 (中国) 医药技术开发有限公司, 国药准字 H20180024], 按药品说明书根据患者体质量给予起始剂量: 40 ~ 60 kg 则 100 mg/次, > 60 kg 则 120 mg/次, 每周 3 次口服。根据血红蛋白水平按说明书调整剂量, 每 4 周调整 1 次, 直至维持 100 ~ 120 g/L, 2 组均治疗 6 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 血红蛋白水平 回顾性比较 2 组 6 个月内血红蛋白变异率 (hemoglobin variability, Hb-Var) 的情况。Hb-Var 的计算: 采用计算剩余标准差的方法来表示 Hb-Var^[7]。将患者观察期的血红蛋白值做线性回归, 计算实际值围绕该趋势线的离散度, 以截距表示血红蛋白水平, 以斜率表示血红蛋白变化速度, 以剩余标准差表示血红蛋白变异度。剩余标准差和血红蛋白波动程度相关, 其值越大表示血红蛋白波动越大。

1.3.2 铁代谢和血脂水平 检测治疗前、治疗6个月后血清铁蛋白(serum ferritin,SF)、转铁蛋白饱和度(transferrin saturation,TSAT)、甘油三酯(triglyceride,TG)及总胆固醇(total cholesterol,TC)。并记录不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。计量资料用均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,各组用药前后组内比较采用配对 t 检验;计数资料用例数(百分率)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者用药前基础情况比较

2组患者用药前基础情况比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$;表1)。

表1 2组患者用药前基础情况比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between two groups before treatment

Item	Elderly group ($n=28$)	Non-elderly group ($n=27$)
Male[$n(\%)$]	15(53.6)	12(44.4)
Dialysis duration(years, $\bar{x}\pm s$)	4.78±2.20	2.71±4.07
Body mass(kg, $\bar{x}\pm s$)	64.63±12.02	64.71±13.02
CGN[$n(\%)$]	10(44.4)	12(31.6)
DKD[$n(\%)$]	12(22.2)	10(47.4)
HTN[$n(\%)$]	2(11.1)	1(10.5)
ADPKD[$n(\%)$]	2(11.1)	3(5.3)
Drug-CIN[$n(\%)$]	2(11.1)	1(5.3)
Albumin(g/L, $\bar{x}\pm s$)	37.17±3.23	39.02±3.1
Kt/V($\bar{x}\pm s$)	1.49±2.23	1.52±1.23
Calcium(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.06±0.29	2.10±0.26
Phosphorus(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.01±0.45	2.12±0.65
iPTH(pg/ml, $\bar{x}\pm s$)	415.26±370.82	413.73±363.3
CRP(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	2.06±1.09	2.29±1.02

CGN: chronic glomerulonephritis; DKD: diabetic kidney disease; HTN: hypertensive nephropathy; ADPKD: autosomal dominant polycystic kidney disease; drug-CIN: drug-chronic interstitial nephritis; iPTH: immunoreactive parathyroid hormone; CRP: C-reactive protein.

2.2 2组患者血红蛋白和Hb-Var比较

治疗前2组血红蛋白水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后2组血红蛋白较治疗前均明

显升高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。2组Hb-Var比较,差异有统计学意义($P<0.05$;表2)。

表2 2组血红蛋白和Hb-Var结果比较

Table 2 Comparison of hemoglobin and Hb-Var

		between two groups		($\bar{x}\pm s$)
Group	n	Hb(g/L)		Hb-Var (g/L)
		Before treatment	After treatment	
Elderly	28	100.20±14.26	114.47±7.70*	8.84±4.13
Non-elderly	27	96.05±11.45	112.42±14.60*	12.47±3.87#

Hb-Var: hemoglobin variability. Compared with before treatment in the same group, * $P<0.05$; compared with elderly group, # $P<0.05$.

2.3 2组患者治疗前后铁指标和血脂比较

2组患者治疗前SF、TSAT、TG及TC比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后2组SF和TC较治疗前显著下降,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);其余指标比较,差异均无统计学意义(表3)。

2.4 2组患者不良事件发生情况比较

老年组发生血管通路栓塞2例(7.14%)、头疼1例(3.57%)、半身感觉麻木1例(3.57%),非老年组2例(7.41%)、头疼1例(3.70%);老年组不良反应发生率为14.28%(4/28),非老年组为11.11%(3/27),差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

对于促红素低反应的患者常常需要使用比正常反应患者更大剂量的促红素才能起到改善贫血的效果,过去一般认为肾性贫血患者治疗有效的前提是充分的铁储备、叶酸及维生素B₁₂,可减少促红素低反应性从而减少促红素剂量,但一些患者经过严格补充铁治疗后仍存在贫血。有研究显示老年人肾功能重度减退时,促红素分泌代偿性增加,但贫血患病率仍明显增加^[3]。这或许是因为老年人体内造血干细胞对促红素的应答机制受损所致。而罗沙司他在低氧条件下,通过抑制低氧诱导因子降解的限速酶-脯氨酸羟化酶,模拟人体缺氧状态,稳定低氧诱导因子 α 亚基,影响EPO、EPO受体,并通过上调二价金属运体和十二指肠细胞色素B促进铁吸收,并

表3 2组患者铁指标和血脂比较

Table 3 Comparison of iron indexes and blood lipids between two groups

		SF(ng/ml)		TSAT(%)		TG(mmol/L)		TC(mmol/L)	
Group	n	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Elderly	28	947.0±715.6	694.3±369.9*	37.8±17.6	35.6±19.9	2.18±1.52	1.70±0.79	3.98±1.01	3.45±0.61*
Non-elderly	27	850.9±668.6	640.6±174.4*	34.2±20.9	30.2±10.9	1.44±0.86	1.58±1.02	3.61±0.66	3.26±0.80*

SF: serum ferritin; TSAT: transferrin saturation; TG: triglyceride; TC: total cholesterol. Compared with before treatment in the same group, * $P<0.05$.

上调转铁蛋白受体来促进铁利用,从 EPO 和铁这两个环节上促进红细胞生成,从而改善肾性贫血^[8,9]。

本研究老年组和非老年组在用药后血红蛋白均有显著上升,且 2 组在用药 6 个月后血红蛋白水平相比无统计学差异,说明罗沙司他有显著的升高血红蛋白的效果。非老年组血红蛋白波动幅度大于老年组,提示我们在非老年人群应用罗沙司他需更密切监测血红蛋白。

对于血液透析患者,临床上常用 SF 来评价铁储备情况,用转铁蛋白饱和度来评价铁利用情况。在本研究中,2 组患者在不补铁的情况下,用药前后 TSAT 无显著变化,但 SF 有所下降。提示罗沙司他可以降低铁负荷,改善铁利用,减少患者补铁的频率和剂量。从而可以减少补铁所带来的不良反应与经济负担。从药物机制和本研究结果上看,罗沙司他尤其适用于铁利用障碍的患者。

本研究中 2 组患者均未应用降脂药,用药前后 TG 无变化,而 2 组用药后血清 TC 较用药前显著下降,提示罗沙司他有降低胆固醇作用。这与低氧情况下,稳定低氧诱导因子 α 促进 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的降解、从而减少胆固醇合成有关^[10]。

罗沙司他三期临床试验中发现透析患者的高钾血症和代谢性酸中毒发生比例较高,同时也可出现头疼和血管通路事件等不良反应^[11]。本研究发现 2 组均出现了血管通路栓塞和头疼,这和三期临床试验一致。但老年组有 1 例患者出现半身感觉麻木,出现时机和服药时间密切相关,停药后症状消失,再次用药后再次出现半身感觉麻木。由此推测可能和罗沙司他有关,但药品说明书和三期临床试验中均无相关描述。我们认为有待更大样本量的临床试验来观察。

综上,对于促红素反应低下血液透析患者应用罗沙司他改善肾性贫血有效,非老年患者应用罗沙司他血红蛋白波动较大,需严密监测血红蛋白水平。同时罗沙司他可改善机体铁代谢,降低铁负荷。

【参考文献】

[1] Elliott J, Misher D, Agarwar R. Hyporesponsiveness to erythropoietin: causes and management[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2009, 16(2): 94-100. DOI: 10.1053/j. ackd. 2008. 12. 004.

[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(2018 修订版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(11): 860-866. DOI: 10. 3760/cma. j.

issn. 1001-7097. 2018. 11. 012.

Expert Group of Chinese Medical Association Nephrology Branch for Diagnosis and Treatment of Renal Anemia. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment for renal anemia (2018 revision) [J]. Chin J Nephrol, 2018, 34(11): 860-866. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-7097. 2018. 11. 012.

[3] 陈海平, 顾乡. 老年人肾功能、贫血、促红细胞生成素的相关性[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 10(1): 30-32. DOI: 10. 3724/SP. J. 1264. 2012. 00008.

Chen HP, Gu X. The relationship between renal function, anemia and recombinant human erythropoietin in elderly patients [J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2012, 10(1): 30-32. DOI: 10. 3724/SP. J. 1264. 2012. 00008.

[4] Chen N, Qian J, Chen J, *et al.* Phase 2 studies of oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 for treatment of anemia in China [J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(8): 1373-1386. DOI: 10. 1093/ndt/gfx011.

[5] 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. DOI: 10. 1056/NEJMoa1813599.

[6] Provenzano R, Besarab A, Sun CH, *et al.* Oral hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor Roxadustat (FG-4592) for the treatment of anemia in patients with CKD [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(6): 982-991. DOI: 10. 2215/CJN. 06890615.

[7] 陈红艳, 杨君. 血红蛋白变异性与血液透析患者并发血栓性疾病的相关性研究[J]. 中国实用医刊, 2016, 43(17): 39-41. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-4756. 2016. 17. 014.

Chen HY, Yang J. Correlation study between hemoglobin variability and the incidence of thrombosis disease in hemodialysis patients[J]. Chin J Pract Med, 2016, 43(17): 39-41. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-4756. 2016. 17. 014.

[8] 谢院生, 李清刚. 肾脏病学临床研究新进展[J]. 中国中西医结合肾脏病杂志, 2020, 21(6): 471-473. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-587X. 2020. 06. 001.

Xie YS, Li QG. Progress in the clinical study of nephrology[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2020, 21(6): 471-473. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-587X. 2020. 06. 001.

[9] Taylor M, Qu A, Anderson ER, *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. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2011. 03. 007.

[10] Nguyen AD, McDonald JG, Bruick RK, *et al.* Hypoxia stimulates degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme: a reductase through accumulation of lanosterol and hypoxia-inducible factor-mediated induction of insigs[J]. J Biol Chem, 2007, 282(37): 27436-27446. DOI: 10. 1074/jbc. M704976200.

[11] Chen N, Hao C, Liu BC, *et al.* Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis [J]. N Engl J Med, 2019, 381(11): 1011-1022. DOI: 10. 1056/NEJMoa1901713.