罗沙司他联合高通量血液透析对慢性肾脏病患者钙磷代谢及总铁结合力的影响

裴姝文[1]，李 妍[2]，于 歌[3*]
（1. 哈尔滨市第一医院肾内科，黑龙江哈尔滨 150010；2. 哈尔滨市第一医院重症医学科，黑龙江哈尔滨 150010；
3. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院妇科，黑龙江哈尔滨 150081）

摘要：目的 探讨罗沙司他联合高通量血液透析（high-flux hemodialysis，HFHD）对慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）患者钙磷代谢及总铁结合力（total iron binding capacity，TIBC）的影响。**方法** 选择2021年1月至2022年12月于哈尔滨市第一医院肾内科确诊的接受HFHD的CKD患者80例，根据随机数字表法分为对照组和观察组，每组40例。对照组接受重组人促红细胞生成素联合HFHD，观察组接受罗沙司他联合HFHD。对比两组疗效、贫血相关因子［红细胞比容（hematocrit，HCT）、血红蛋白（hemoglobin，Hb）］、铁代谢相关因子［TIBC、转铁蛋白（transferrin，TRF）、TRF饱和度（transferrin saturation，TSAT）］、钙磷代谢相关因子［血钙、血磷、甲状旁腺激素（parathyroid hormone，PTH）］、血清炎症相关因子［肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、白介素（interleukin，IL）-6、C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）］及不良反应发生率。**结果** 观察组治疗总有效率高于对照组（92.50% *vs* 75.00%，$P < 0.05$）。观察组不良反应发生率低于对照组（7.50% *vs* 20.00%，$P < 0.05$）。观察组Hb、HCT、TIBC、TRF、TSTA水平较前均升高（$P < 0.05$），且观察组高于对照组（$P < 0.05$）。观察组血钙、血磷、PTH、TNF-α、IL-6、CRP水平较前均下降（$P < 0.05$），且观察组低于对照组（$P < 0.05$）。**结论** 罗沙司他联合HFHD可显著改善CKD患者的铁代谢、钙磷代谢、贫血及炎症情况，且安全性较佳。

关键词：罗沙司他；高通量血液透析；慢性肾脏病；钙磷代谢；总铁结合力
中图分类号：R692 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2023)12-1302-06
DOI：10.13683/j.wph.2023.12.010

Effects of roxadustat combined with high-flux hemodialysis on calcium and phosphorus metabolism and total iron binding capacity in patients with chronic kidney disease

PEI Shuwen[1], LI Yan[2], YU Ge[3*]
(*1. Department of Nephrology, Harbin the First Hospital, Harbin 150010, Heilongjiang Province, China;*
2. Department of Critical Care Medicine, Harbin the First Hospital, Harbin 150010, Heilongjiang Province, China;
3. Department of Gynecology, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, Heilongjiang Province, China)

Abstract: ***Objective*** To explore the effects of roxadustat combined with high-flux hemodialysis (HFHD) on calcium and phosphorus metabolism and total iron binding capacity (TIBC) in patients with chronic kidney disease (CKD). ***Methods*** A total of 80 CKD patients diagnosed with HFHD in the department of nephrology, Harbin the first hospital from January 2021 to December 2022 were selected and divided into control group and observation group according to random number table method, with 40 cases in each group. The control group received recombinant human erythropoietin combined with HFHD, and the observation group received roxadustat combined with HFHD. Efficacy, anemia related factors [hematocrit (HCT), hemoglobin (Hb)], iron metabolism related factors [TIBC, transferrin (TRF), TRF saturation (TSAT)], calcium and phosphorus metabolism related factors [serum calcium, serum phosphorus, parathyroid hormone (PTH)], serum inflammatory

收稿日期：2023-06-19
作者简介：裴姝文，硕士研究生，主治医师，研究方向：慢性肾脏病、动静脉内瘘诊治。
通信作者：于歌，博士研究生，副主任医师，研究方向：宫颈癌诊治。
基金项目：国家卫生健康委科学技术研究所项目(2021HX01408)

factors[tumor necrosis factor(TNF)-α, interleukin(IL)-6, C-reactive protein(CRP)], and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. ***Results*** The total effective rate of observation group was higher than that of control group(92.50% *vs* 75.00%, $P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was lower than that in the control group(7.50% *vs* 20.00%, $P<0.05$). The levels of Hb, HCT, TIBC, TRF and TSTA in observation group were higher than before treatment($P<0.05$), and the levels in observation group were higher than those in control group($P<0.05$). The levels of serum calcium, serum phosphorus, PTH, TNF-α, IL-6 and CRP in observation group were all decreased($P<0.05$), and the levels in observation group were lower than those in control group($P<0.05$). ***Conclusion*** Roxadustat combined with HFHD can significantly improve iron metabolism, calcium and phosphorus metabolism, anemia and inflammation in patients with CKD, with good safety.

Key words: roxadustat; high-flux hemodialysis; chronic kidney disease; calcium and phosphorus metabolism; total iron binding capacity

慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）是一种各种因素导致的肾脏结构与功能慢性进展性破坏且持续＞3 个月的综合征[1]。血液透析是 CKD 常用治疗手段之一，分为高通量血液透析（high-flux hemodialysis，HFHD）、低通量血液透析及血液透析滤过等[2]。

HFHD 是一种应用特定高通量透析器进行透析的方法，透析膜为高分子聚合物，其疏水性较好，透析面积乘积及超滤系数较高，故溶质扩散性增强，可有效清除小分子毒素，提高大、中分子溶质的清除率[3]。研究显示，血液透析患者合并肾性贫血高达 98.2%[4]。罗沙司他是新一代低氧诱导因子脯氨酸羟化酶抑制剂（hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor，HIF-PHI），可通过促进 HIF 通路表达，调节促红细胞生成素（erythropoietin，EPO）及铁代谢，全面改善肾性贫血[5—6]。本研究拟探讨罗沙司他联合 HFHD 治疗 CKD 的效果，并探讨对钙磷代谢及总铁结合力（total iron binding capacity，TIBC）的影响，报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2021 年 1 月至 2022 年 12 月于哈尔滨市第一医院肾内科确诊的接受 HFHD 的 CKD 患者 80 例作为研究对象，经本院伦理会审批（20201109）。

样本量根据总有效率，采用样本率比较的计算公式：$n=p_1\times(1-p_1)+p_2\times(1-p_2)/(p_2-p_1)^2\times(\mu_\alpha+\mu_\beta)^2$，取 $\alpha=0.05$，$\beta=0.10$，则 $\mu_\alpha=1.96$，$\mu_\beta=1.28$，预试验中观察组总有效率 85.00%，对照组总有效率为 72.50%，计算得 $n=[(0.85\times0.13)+(0.73\times0.27)]\times(1.96+1.28)^2/(0.85-0.73)^2$，计算出 $n=40$，按照 1∶1 分组，两组最少 80 例，实际入组 80 例。

纳入标准：①接受 HFHD。②18～65 岁。③能耐受本研究药物治疗。④知情同意本研究。排除标准：①血液系统等肾外原因导致的贫血症状。②合并恶性肿瘤或心、肝、肾等重要器官功能障碍。③认知功能障碍或精神疾病患者。④妊娠期、哺乳期患者。

1.2 治疗方法

根据随机数字表法分为对照组和观察组，每组 40 例。两组均接受 HFHD 治疗，于前臂建立动静脉内瘘作为透析通道，采用 OBERS-3000 血液透析机（20163100182，广州瑞博医疗设备有限公司）进行透析治疗，超滤系数 50 ml/(mmHg·h)，有效膜面积为 1.5 m^2，血流量为 300 ml/min，每次 4.5 h，一周 3 次。

对照组接受重组人 EPO(recombinant human erythropoietin，rHuEPO）联合 HFHD 治疗：皮下注射 rHuEPO 注射液（20190722，哈药集团生物工程有限公司），初始剂量为 120～150 IU/kg，一周分 3 次推注，治疗期间检测血红蛋白（hemoglobin，Hb）

水平，根据说明书调整用药剂量，使 Hb 维持于正常水平。观察组接受罗沙司他联合 HFHD 治疗：HFHD 结束后，口服罗沙司他胶囊［珐博进（中国）医药技术开发有限公司，20191018］，根据患者体质量调整起始药物剂量，40 ～ 60 kg 为 100 mg，＞ 60 kg 为 120 mg，一周 3 次，饭后服用，用药过程中每 4 周检测 1 次 Hb 水平，调整用药剂量至 Hb 维持正常水平。两组治疗周期均为 3 个月。

1.3 观察指标

主要观察指标：临床疗效。参考《中国肾性贫血诊治临床实践指南》[7]，显效：临床症状基本痊愈，治疗后贫血相关因子升高≥ 70%；有效：临床症状改善，治疗后贫血相关因子升高≥ 30%；无效：临床症状无改善，治疗后贫血相关因子升高＜ 30%。总有效率＝（显效例数＋有效例数）/ 总例数 ×100%。

次要观察指标：贫血相关因子［红细胞比容（hematocrit，HCT）和 Hb］；铁代谢相关因子［TIBC、转铁蛋白（transferrin，TRF）和 TRF 饱和度（transferrin saturation，TSAT）］；钙磷代谢相关因子［血钙、血磷、甲状旁腺激素（parathyroid hormone，PTH）］；血清炎症相关因子［肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、白介素（interleukin，IL）-6、C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）］；不良反应发生率，如恶心、呕吐、头晕、肠胃不适、心力衰竭等。

分别于治疗前、治疗 3 个月后，采集次日晨空腹外周静脉血 6 ml，其中 3 ml 经抗凝处理后采用全自动血细胞分析仪（日本西森美康，Sysmex-500i）及配套试剂检测 HCT、Hb 水平；另外 3 ml 离心处理后采用全自动生化免疫分析仪（德国罗氏，cobas8000 型）及配套试剂测定血钙、血磷、TIBC、TRF、TNF-α、IL-6 水平，并计算 TSAT 水平；采用免疫比浊法检测 CRP 水平，免疫化学荧光法测定 PTH 水平[8]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS25.0 统计学软件分析数据，计量资料如符合正态分布，以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用 t 检验；如不符合正态分布，以中位数和四分位间距表示，组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以 n（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

组间性别、年龄、病程、透析龄、原发性肾病类型等基线资料差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 两组疗效比较

观察组显效 21 例（52.50%），有效 16 例（40.00%），无效 3 例（7.50%），总有效 37 例（92.50%）；对照组显效 17 例（42.50%），有效 13 例（32.50%），无效 10 例（25.00%），总有效 30 例（75.00%）。观察组治疗总有效率高于对照组，差异有统计学意义（$\chi^2=4.501$，$P<0.05$）。

2.3 两组贫血相关指标水平比较

治疗前，两组贫血相关指标水平差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，观察组 Hb、HCT 水平较前升高（$P<0.05$），且高于对照组（$P<0.05$），见

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	性别（男/女）/n（%）	年龄/岁	病程/个月	透析龄/个月	原发性肾病类型/n（%）			
					肾小球肾炎	高血压性	糖尿病性	其他
观察组（n=40）	23（57.50）/17（42.50）	59.32±9.27	7.33±2.82	5.85±1.48	23（57.50）	6（15.00）	8（20.00）	3（7.50）
对照组（n=40）	21（52.50）/19（47.50）	58.78±9.12	7.40±2.91	5.90±1.57	25（62.50）	7（17.50）	5（12.50）	3（7.50）
χ^2/t值	0.202	0263	0.109	0.147	0.853			
P值	0.653	0.794	0.913	0.884	0.837			

表 2。

2.4 两组铁代谢相关指标水平比较

治疗前，两组铁代谢相关指标水平差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，观察组 TIBC、TRF 和 TSTA 水平较前升高（$P < 0.05$），且高于对照组（$P < 0.05$），见表 3。

2.5 两组钙磷代谢相关因子比较

治疗前，两组铁代谢相关指标水平差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，观察组血钙、血磷、PTH 水平较前下降（$P < 0.05$），且低于对照组（$P < 0.05$），见表 4。

2.6 两组血清炎性因子水平比较

治疗前，两组血清炎性因子水平差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，观察组 TNF-α、IL-6、CRP 水平较前降低（$P < 0.05$），且低于对照组（$P < 0.05$），见表 5。

2.7 两组不良反应发生率比较

观察组恶心呕吐 1 例（2.50%），头晕 1 例

表 2 两组贫血相关指标水平比较

Table 2 Comparison of anemia-related indicators between the two groups

组别	Hb/g·L^{-1}		HCT/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=40）	81.73±2.21	109.52±4.51*	22.11±2.27	32.42±3.91*
对照组（n=40）	82.12±2.53	97.75±3.47*	22.64±2.51	25.28±4.04*
t值	0.734	13.082	0.990	8.077
P值	0.465	＜0.001	0.325	＜0.001

注：较治疗前，*$P < 0.05$。

Note: *vs* before treatment, *$P < 0.05$.

表 3 两组铁代谢相关指标水平比较

Table 3 Comparison of iron metabolism related indexes between the two groups

组别	TIBC/μmol·L^{-1}		TRF/mg·dl^{-1}		TSAT/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=40）	28.57±3.48	46.11±4.17*	201.10±13.55	290.11±20.25*	14.10±3.12	19.11±4.13*
对照组（n=40）	28.71±3.51	35.72±3.92*	200.31±14.62	225.72±15.89*	14.31±3.17	15.82±3.78*
t值	0.179	11.482	0.251	15.821	0.299	3.717
P值	0.858	＜0.001	0.803	＜0.001	0.766	＜0.001

注：较治疗前，*$P < 0.05$。

Note: *vs* before treatment, *$P < 0.05$.

表 4 两组钙磷代谢相关因子比较

Table 4 Comparison of factors related to calcium and phosphorus metabolism between the two groups

组别	血钙/mmol·L^{-1}		血磷/mmol·L^{-1}		PTH/pg·ml^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=40）	2.67±0.24	2.44±0.37*	1.89±0.25	1.68±0.34*	215.49±60.53	175.43±38.24*
对照组（n=40）	2.62±0.26	2.60±0.33*	1.91±0.28	1.83±0.30*	201.31±57.17	193.86±43.55*
t值	0.894	2.041	0.337	2.092	1.077	2.011
P值	0.374	0.045	0.737	0.040	0.285	0.048

注：较治疗前，*$P < 0.05$。

Note: *vs* before treatment, *$P < 0.05$.

表 5 两组血清炎性因子水平比较

Table 5 Comparison of serum inflammatory factors between the two groups

组别	TNF-α/pg·ml^{-1}		IL-6/pg·ml^{-1}		CRP/mg·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=40）	24.77±4.27	12.23±3.92*	32.46±8.24	19.57±6.53*	59.17±10.74	28.24±8.97*
对照组（n=40）	25.96±4.61	16.89±4.08*	31.82±7.86	26.23±7.74*	60.22±10.58	40.16±9.92*
t值	1.198	5.209	0.355	4.159	0.440	5.637
P值	0.235	＜0.001	0.723	＜0.001	0.661	＜0.001

注：较治疗前，*P ＜ 0.05。

Note: *vs* before treatment, *P＜0.05.

（2.50%），总发生 2 例（5.00%）；对照组恶心呕吐 3 例（7.50%），头晕 2 例（5.00%），肠胃不适 3 例（7.50%），心力衰竭 1 例（2.50%），总发生 9 例（22.50%）。观察组不良反应发生率低于对照组，差异有统计学意义（χ^2 ＝ 5.165，P ＜ 0.05）。

3 讨论

CKD 起病隐匿且发病率高，是继高血压、糖尿病后的又一大慢性疾病，已成为全球公共卫生问题[9—10]。近年来，CKD 患病率持续上升，肾脏移植和（或）血液透析治疗严重威胁患者身心健康，且给家庭、社会带来沉重的经济负担。血液透析治疗可引发胃肠道出血，透析肝素的使用可加重出血，低蛋白饮食、胃肠道功能低下等均可导致接受 HFHD 患者 EPO 生成障碍，进而合并肾性贫血[11—12]。外源性补充 EPO 是临床常见的治疗方法，但需外源补充铁剂，且会增加心脑血管等不良事件的发生风险[12]。罗沙司他是首个口服型 HIF-PHI 药物，在缺氧状态下影响 HIF 通路，进而调控 EPO/EPOR 表达和铁的吸收，全面改善贫血状况[13]。

本研究结果显示，观察组治疗总有效率为 92.50%，显著高于对照组的 75.00%，提示罗沙司他联合治疗效果良好。另外，观察组不良反应发生率为 7.50%，显著低于对照组的 20.00%，表明罗沙司他联合治疗安全性较高。这与既往研究结论一致[14]。CKD 患者采用罗沙司他联合 HFHD 治疗后，其 Hb、HCT 水平均显著升高，观察组 TIBC、TRF 和 TSTA 水平均显著高于同期对照组，此结果符合刘志远等[11]的研究结论，表明罗沙司他可有效改善贫血状况和铁代谢指标。Hb、HCT 是贫血诊断和分类指标；TRF 运输铁离子；TSAT 是血清铁与转铁蛋白结合能力的比值，是反映机体铁含量的重要指标；TIBC 是指血清中转铁蛋白可结合的铁的最大量，与微炎症、贫血、骨代谢等有关[15—16]。

罗沙司他作为全球首个口服型 HIF-PHI，可抑制脯氨酰羟化酶活性，维持 HIF 稳定，促进 EPO/EPOR 表达；另一方面，药物可通过不同途径，如通过促进铁吸收和铁转运、抑制铁调素水平等调节铁代谢，进而全面改善贫血状况[17]。治疗后，观察组血钙、血磷和 PTH 水平均显著低于同期对照组，与陈堃[18]的研究结论一致，表明罗沙司他可降低 PTH 水平，调节钙磷代谢。PTH 是甲状旁腺主细胞分泌的碱性单链多肽类激素，可调节钙磷代谢，且与贫血密切相关，而罗沙司他改善贫血状况，进而影响钙磷代谢。观察组 TNF-α、IL-6、CRP 水平均显著低于同期对照组，与董海霞等[17]的研究结论一致，表明使用罗沙司他联合透析后患者可调节炎性反应程度。机体内持续微炎症状态为血液透析患者常见的病理状态，罗沙司他可缓解机体病理状况，改善病情，在一定程度上减轻炎症反应[19]。

4 结论

综上所述，采用罗沙司他联合 HFHD 治疗 CKD 患者效果显著，在改善铁代谢、贫血相关指标、钙磷代谢和血清炎症相关因子水平方面意义重大，且安全性较佳，值得临床推广应用。然而，本研究纳

入样本数量较少，且病例均来自同一医院，对指标并未进行实时监测，上述因素均会使结果的证据强度减弱。今后仍需展开更多大样本、多中心、实时监测的研究，进一步证实和分析罗沙司他联合HFHD治疗CKD的效果。

参考文献：

[1] 蒋蕴智, 朱冬云, 马济佩. 八段锦对慢性肾脏病3～5期非透析患者生活质量及心理状态的影响[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(1): 145-148.

[2] 李绪锋, 魏欣辉. 高通量血液透析治疗慢性肾衰竭尿毒症的临床效果及对并发症发生情况的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(13): 47-50.

[3] 周瑞波. 高通量血液透析治疗慢性肾衰竭尿毒症的效果[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(27): 56-58.

[4] 王义成, 郝丽. 左卡尼汀对老年血液透析患者肾性贫血和睡眠质量的影响及安全性[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(11): 2345-2348.

[5] 刘莹莹, 刘磊, 李祖海, 等. 罗沙司他治疗老年维持性血液透析患者肾性贫血的疗效和安全性[J]. 安徽医学, 2022, 43(7): 747-752.

[6] 王松, 毕书红, 白琼, 等. 红细胞生成素联合低剂量罗沙司他治疗血液透析患者肾性贫血的初步分析[J]. 中国血液净化, 2022, 21(3): 158-161.

[7] 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.

[8] 曹冰, 王凤梅, 莫颖. 罗沙司他与促红细胞生成素治疗维持性血液透析患者肾性贫血的临床效果比较[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(14): 117-120.

[9] 张泽宇, 尹良红. 缺氧诱导因子调节铁调素在肾性贫血中的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(3): 558-564.

[10] 高冉冉, 胡洪贞, 韩聪, 等. 血清HE4在慢性肾脏病中的表达水平及机制研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(1): 100-104.

[11] 刘志远, 王守坚, 宋洁, 等. 罗沙司他对维持性血液透析合并肾性贫血患者的疗效分析[J]. 系统医学, 2022, 7(11): 109-112.

[12] 郝传明, 任玥衡. 缺氧诱导因子与慢性肾脏病贫血[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2018, 27(2): 151-152.

[13] 张蓬杰, 荀利如, 丁通, 等. 应用罗沙司他与重组人促红素治疗的初始血液透析肾性贫血患者的临床疗效及安全性分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2022, 22(11): 917-923.

[14] 王芳煜, 程晋德, 严成君. 罗沙司他联合促红素治疗颈内静脉半永久性置管的血液透析顽固性贫血对患者C反应蛋白、PCT、白介素6水平的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2022, 19(2): 148-151.

[15] 何方圆. 维持性血液透析患者血清TnT、TIBC水平变化及其对预后的影响[J]. 医学食疗与健康, 2021, 19(2): 135-136.

[16] 谢萍, 张苇, 孙萍. 血液透析联合rHu EPO对尿毒症贫血患者Hb、Hct水平的影响[J]. 河北医药, 2021, 43(2): 243-245.

[17] 董海霞, 朱燕, 张少青, 等. 罗沙司他对尿毒症维持性血液透析肾性贫血患者的疗效影响及作用机制研究[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(7): 800-803.

[18] 陈堃. 罗沙司他治疗维持性血液透析患者肾性贫血过程中对甲状旁腺激素的影响[D]. 南昌: 南昌大学, 2022.

[19] 黎曼, 仇煜荔, 田云还, 等. 罗沙司他对血液透析贫血患者的效果[J]. 西北药学杂志, 2023, 38(1): 159-163.

(编辑：虞 瑛)