罗沙司他对维持性血液透析红细胞生成刺激剂低反应性肾性贫血患者血红蛋白达标率、血清叶酸水平的影响

曹慧敏，方海东，陈玉珊
（广东顺德新容奇医院肾内科，广东佛山 528303）

摘要：目的 探讨维持性血液透析（maintenance hemodialysis，MHD）红细胞生成刺激剂（erythropoietic stimulant，ESA）低反应性肾性贫血（renal anemia，RA）患者应用罗沙司他的效果，以及对血清血红蛋白（hemoglobin，Hb）达标率、血清叶酸（folic acid，FA）水平的影响。**方法** 选取我院肾内科接受 MHD 的 ESA 低反应性 RA 患者 100 例，随机分为重组人促红细胞生成素（recombinant human erythropoietin，rhEPO）组（rhEPO 治疗）及罗沙司他组（罗沙司他治疗），每组 50 例。两组均连续治疗 12 周，比较两组治疗后 Hb 达标率、血清 FA 水平。**结果** 治疗 4、12 周时，罗沙司他组 Hb 达标率高于 rhEPO 组（$P<0.05$）。治疗后，罗沙司他组血清 Hb、FA、红细胞压积、红细胞计数、维生素 B_{12} 水平均高于 rhEPO 组（$P<0.05$），血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度及血清铁水平均低于 rhEPO 组（$P<0.05$）。**结论** 对于接受 MHD 的 ESA 低反应性 RA 患者，罗沙司他疗效显著，能有效改善贫血状况，提高 Hb 达标率及血清 FA 水平，改善铁代谢，安全性良好。

关键词：罗沙司他；维持性血液透析；红细胞生成刺激剂低反应性肾性贫血；血红蛋白达标率；血清叶酸
中图分类号：R692.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)06-0636-06
DOI：10.13683/j.wph.2024.06.011

Effect of roxadustat on hemoglobin compliance rate and serum folate level in renal anemia patients with low responsiveness to erythropoietic stimulant receiving maintenance hemodialysis

CAO Huimin, FANG Haidong, CHEN Yushan
(*Department of Nephrology, Shunde New Rongqi Hospital, Foshan 528303, Guangdong Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To explore the effect of roxadustat on renal anemia(RA) patients with low responsiveness to erythropoietic stimulant(ESA) receiving maintenance hemodialysis(MHD), and its effects on serum hemoglobin(Hb) compliance rate and folic acid(FA) level. ***Methods*** A total of 100 RA patients with low responsiveness to ESA receiving MHD in the department of nephrology in our hospital were selected and randomly divided into recombinant human erythropoietin(rhEPO) group and roxadustat group, 50 cases in each group. The two groups were treated continuously for 12 weeks, and the Hb compliance rate and serum FA level were compared between the two groups after treatment. ***Results*** At 4 and 12 weeks of treatment, the Hb compliance rate in roxadustat group was higher than that in rhEPO group($P<0.05$). After treatment, serum Hb, FA, hematocrit, erythrocyte count and vitamin B_{12} levels in roxadustat group were higher than those in rhEPO group($P<0.05$), serum ferritin, transferrin saturation and serum iron level in roxadustat group were lower than those in rhEPO group($P<0.05$). ***Conclusion*** Roxadustat has significant efficacy in RA patients with low responsiveness to ESA receiving MHD, which can effectively improve anemia status, increase Hb compliance rate and

收稿日期：2024-02-04
作者简介：曹慧敏，硕士研究生，主任医师，研究方向：肾内科血液净化方向诊疗。
基金项目：佛山市自筹经费类科技创新项目(2220001004191)

serum FA level, improve iron metabolism, and has good safety.

Key words: roxadustat; maintenance hemodialysis; renal anemia with low responsiveness to erythropoietic stimulant; hemoglobin compliance rate; serum folic acid

慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）是一种临床常见疾病，我国成年人群中约有 10% ～ 20% CKD 患者，且发病率逐年升高 [1—2]。维持性血液透析（maintenance hemodialysis，MHD）是晚期 CKD 常用疗法，但长期接受 MHD 可引发肾性贫血（renal anemia，RA）并发症，加重病情，甚至导致死亡。

RA 病因较多，主要与铁代谢异常、骨髓造血抑制、促红细胞生成素（erythropoietin，EPO）抵抗或减少、红细胞存活时间短等有关 [3]。红细胞生成刺激剂（erythropoietic stimulant，ESA）是 RA 的主要治疗药物之一，但可引发发热、头痛及血压升高等明显不良反应 [4]；同时，部分患者对 ESA 存在低反应，即接受长期 ESA 治疗，其 Hb 水平仍无法达标 [5]。罗沙司他可促进 RA 患者红细胞生成素及其受体表达，调节铁吸收、转运和利用 [6]。为进一步明确罗沙司他临床应用价值，现选择我院接受 MHD 的 ESA 低反应性 RA 患者，探究其对血红蛋白（hemoglobin，Hb）达标率、血清叶酸（folic acid，FA）水平的影响，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取我院肾内科 2022 年 1 月至 2023 年 1 月就诊的接受 MHD 的 ESA 低反应性 RA 患者。本研究在开展前已获院内伦理审批（2021-0125）。

样本量依据 Hb 达标率计算，$n = [\pi_1(100 - \pi_1) + \pi_2(100 - \pi_2)]/(\pi_1 - \pi_2)^2 \times f(\alpha, \beta)$，$n$ 为每组所需样本量，π_1 为重组人 EPO（recombinant human erythropoietin，rhEPO）组预期有效率（即本研究中 12 周的 Hb 达标率），为 22%，π_2 为罗沙司他组预期有效率，为 52%，α 为Ⅰ类错误（本研究中选 0.05），β 为Ⅱ类错误（本研究中选 0.10），查 $f(\alpha, \beta)$ 数值表查出 $f(0.05, 0.10) = 10.5$，将各值代入上式，计算 $n = 49$，即每组所需样本量至少 49。本研究最终两组各纳入 50 例，共纳入 100 例。

纳入标准：①符合 RA 诊断标准 [7]，即初治患者年龄＞ 15 周岁，血常规示男性 Hb ＜ 130 g/L，非妊娠期女性 Hb ＜ 120 g/L，妊娠期女性 Hb ＜ 110 g/L，未合并其他导致贫血的疾病等。② MHD 时间在 3 个月以上。③ rhEPO 达每周 300 U/kg（20 000 U/ 周）或静脉注射 rhEPO 达每周 500 U/kg（30 000U/ 周），治疗 4 个月后，Hb 仍不能达到或维持靶目标值。④近 2 个月以上未输血、未行血管紧张素受体拮抗剂等药物治疗。⑤无感染、溶血、肿瘤等。⑥知情同意本研究。

排除标准：①再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征等骨髓造血异常。②顽固性高血压疾病。③恶性肿瘤，如消化道肿瘤、肺癌、膀胱癌、多发性骨髓瘤等。④严重躯体性疾病。⑤合并慢性失血病因，如支气管扩张、消化性溃疡、痔疮和妇科疾病等慢性失血疾病。⑥其他重要脏器功能障碍。⑦近 3 个月内有心肌梗死、急性冠脉综合征、癫痫发作、脑卒中、血栓栓塞。⑧重度继发性甲状旁腺功能亢进。⑨对本研究用药过敏。

1.2 治疗方法

根据简单排序随机法将纳入者分为 rhEPO 组和罗沙司他组：以统计软件 SPSS 随机生成 1 个数字表，再制 100 个卡片，包括随机数字、序号、组别，后放入不透明纸袋并注明编号，每位受试者按其入组顺序打开编号相同的对应纸袋，再按纸袋中相应卡片数字开始分组治疗。所有受试者均行规律 MHD 治疗，应用德国费森尤斯 4008S 透析机，透析器、

透析通路、透析方式相同，每周透析 3 次，每次 4 h。

rhEPO 组按 EPO 抵抗量来处理，予 rhEPO 皮下注射液（沈阳三生制药有限责任公司，3 000 IU/ 支，202106038S），每周 2 次，每次用量为 250 U/kg，疗程 12 周。

罗沙司他组予爱瑞卓罗沙司他胶囊（珐博进医药技术开发有限公司，20211105，20 mg/ 粒）口服。初始剂量：体质量 45 ～ 60 kg 者为 100 mg，体质量＞ 60 kg 者为 120 mg，每周 3 次。4 周前，每 2 周监测 1 次 Hb；4 周后，每隔 4 周监测 1 次。根据监测结果每隔 4 周调整药量。若 Hb 在两次相邻监测升高幅度＞ 20 g/L 且 Hb 值＞ 90g/L，则降低药量。用药阶梯按 20、40、50、70、100、120 mg 调整。维持 Hb 水平在 110 ～ 120 g/L，最大不超过 130 g/L。疗程 12 周。

1.3 观察指标

主要指标：Hb 达标率。治疗前及治疗 12 周后，采晨空腹静脉血 5 ml，采用全自动生化分析仪（德国西门子，ADVIA2400）检测 Hb，根据《肾性贫血诊断与治疗中国专家共识（2018 修订版）》[8] 制定的 RA 患者 Hb 靶目标值 110 ～ 120 g/L、不超过 130 g/L，计算 Hb 达标率。Hb 达标率＝达标例数 / 总例数 ×100%。

次要指标：①贫血指标：治疗前及治疗后，采晨空腹静脉血 5 ml，采用全自动生化分析仪检测贫血指标 Hb、血细胞比容（hematocrit，Hct）、红细胞（red blood cell，RBC）。②铁代谢指标：治疗前及治疗后，采晨空腹静脉血 5 ml，采用全自动蛋白分析仪（德国西门子，BNProSpec）检测血清铁蛋白（serum ferritin，SF）、转铁蛋白饱和度（transferrin saturation，TSAT）、血清铁含量。③维生素水平：治疗前及治疗后，采晨空腹静脉血 5 ml，采用全自动化学发光免疫分析仪（深圳市新产业生物医学工程有限公司，MAGLUMI2000）检测血清 FA、维生素 B_{12} 水平。④不良反应：包括头晕、恶心呕吐、血压升高等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS23.0 软件分析数据。计量资料经检验均符合正态分布，以（$\bar{x}\pm s$）描述，行 t 检验，计数资料用 n(%) 表示，行 χ^2 检验。检验标准 $\alpha=0.05$。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

罗沙司他组男 34 例，女 16 例，年龄 46 ～ 66 岁，MHD 30 ～ 42 个月；rhEPO 组男 36 例，女 14 例，年龄 45 ～ 65 岁，MHD 31 ～ 43 个月。两组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 贫血指标比较

治疗后，两组贫血指标较前均升高（$P<0.05$），且罗沙司他组 RBC、Hb、Hct 水平均高于 rhEPO 组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

2.3 Hb 达标率比较

罗沙司他组治疗 4 周、12 周的 Hb 达标率均高于 rhEPO 组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。

2.4 铁代谢指标比较

治疗后，两组铁代谢指标较前均降低（$P<0.05$），且罗沙司他组血清 SF、TSAT、血清铁水平均低于 rhEPO 组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 4。

2.5 维生素指标比较

治疗后，两组维生素指标较前均升高（$P<0.05$），且罗沙司他组血清 FA、维生素 B_{12} 水平均高于 rhEPO 组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 5。

2.6 不良反应比较

罗沙司他组发生头晕 1 例（2.00%），恶心呕吐 3 例（6.00%），3 例（6.00%），不良反应共发生 7 例（14.00%）；rhEPO 组发生头晕 2 例（4.00%），恶心呕吐 4 例（8.00%），血压升高 2 例（4.00%），不良

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目		罗沙司他组（n=50）	rhEPO组（n=50）	χ^2/t值	P值
性别（男/女）/n（%）		34（68.00）/16（32.00）	36（72.00）/14（28.00）	0.190	0.663
年龄/岁		54.10±8.58	53.62±8.64	0.279	0.781
MHD时间/个月		36.18±4.26	36.82±4.53	0.728	0.468
血磷/mmol·L^{-1}		1.79±0.40	1.73±0.43	0.722	0.472
血钙/mmol·L^{-1}		2.14±0.23	2.18±0.28	0.781	0.437
白蛋白/g·L^{-1}		40.92±4.81	41.43±4.75	0.533	0.595
C-反应蛋白/mg·L^{-1}		10.32±1.86	10.19±1.73	0.362	0.718
甲状旁腺激素/pg·ml^{-1}		364.32±106.23	361.27±112.75	0.139	0.890
原发病/n（%）	慢性肾小球肾炎	17（34.00）	16（32.00）	0.598	0.897
	糖尿病肾病	23（46.00）	21（42.00）		
	高血压肾病	6（12.00）	7（14.00）		
	其他	4（8.00）	6（12.00）		

表 2 两组贫血指标比较

Table 2 Comparison of anemia indicators between the two groups

组别	RBC×10^{12}/L		Hb/U·L^{-1}		Hct/pg·ml^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
罗沙司他组（n=50）	2.45±0.74	3.85±0.55*	76.63±7.95	105.94±11.06*	21.18±2.42	37.82±4.21*
rhEPO组（n=50）	2.52±0.79	3.23±0.47*	77.28±8.11	98.32±10.42*	21.44±2.88	33.29±3.64*
t值	0.457	6.060	0.405	3.546	0.489	5.756
P值	0.648	＜0.001	0.687	0.001	0.626	＜0.001

注：较治疗前，*P ＜ 0.05。

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

表 3 两组 Hb 达标率比较［n（%）］

Table 3 Comparison of Hb compliance rate between the two groups［n（%）］

组别	治疗4周	治疗12周
罗沙司他组（n=50）	16（32.00）	26（52.00）
rhEPO组（n=50）	3（6.00）	11（22.00）
χ^2值	10.981	9.653
P值	0.001	0.002

反应共发生 8 例（16.00%）。两组不良反应发生率差异无统计学意义（χ^2 = 0.078，P > 0.05）。

3 讨论

慢性肾衰竭（chronic renal failure，CRF）是 CKD 终末期阶段，患者多合并多种并发症，预后较差。临床首选 MHD 治疗 CRF，可帮助机体排出代谢的有毒物质，维持内环境正常[8—9]。然而，长期接受 MHD 可引发 CRF 患者红细胞不同程度受损，铁元素、FA 等相对缺乏，破坏 EPO 分泌，最终导致 RA 发生[10—11]，我国成年血液透析患者中约 10% ～ 15% 存在不同程度 RA[12]。RA 会加重乏力、头晕等不适，增加心血管事件及死亡风险。目前，RA 尚无统一、有效的疗法，临床多采用 EPO 进行对症治疗，以改善贫血症状，但仍有部分患者 Hb、Hct 水平无法达标，且长期、高剂量注射会增加静脉血栓风险，约 10%RA 患者对 EPO 治疗表现为低反应[13—14]。

罗沙司他是治疗 RA 的一种小分子低氧诱导因子 - 脯氨酰羟化酶抑制剂，可诱导内源性 EPO 表达，提高转铁蛋白活性、RBC 水平，增加胃肠道对铁的

表 4 两组铁代谢指标比较

Table 4 Comparison of iron metabolism indexes between the two groups

组别	SF/ng·ml^{-1}		TSAT/%		血清铁/μmol·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
罗沙司他组（n=50）	309.18±32.52	254.88±28.26*	27.34±5.45	18.25±3.92*	18.38±4.02	12.52±3.19*
rhEPO组（n=50）	306.14±34.47	272.71±30.89*	26.76±5.01	22.14±4.48*	18.14±4.27	15.49±3.63*
t值	0.454	3.011	0.554	4.621	0.289	4.346
P值	0.651	0.003	0.581	＜0.001	0.773	＜0.001

注：较治疗前，*P ＜ 0.05。

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

表 5 两组维生素指标比较

Table 5 Comparison of vitamin indexes between the two groups

组别	血清FA/ng·ml^{-1}		维生素B_{12}/pg·ml^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
罗沙司他组（n=50）	4.08±1.24	6.58±1.69*	517.51±67.97	583.05±59.82*
rhEPO组（n=50）	4.11±1.20	5.52±1.45*	514.86±62.81	544.58±56.45*
t值	0.123	3.366	0.202	3.307
P值	0.902	0.001	0.840	0.001

注：较治疗前，*P ＜ 0.05。

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

吸收，促进 Hb 合成，进而改善贫血[15—17]。本研究中，罗沙司他组 Hb、Hct、RBC 水平及治疗 4 周、12 周 Hb 达标率均高于 rhEPO 组，提示罗沙司他可有效缓解 MHD ESA 低反应性 RA 患者贫血状态，这与杨国凯等[18]的研究结果一致。究其原因为罗沙司他可通过短暂诱导缺氧诱导因子通路激活，在低氧状态下调节红细胞，促进生理性 EPO 生成，使内源性 EPO 水平提升至生理范围，同时使脯氨酰羟化酶活性减低，激活基因表达，促进 EPO 生成增多，提高铁利用度，从而升高 Hb 水平，提高 Hb 达标率。

血清 SF、TSAT 及血清铁均能反映铁元素含量，而铁元素是血液中不可或缺的微量元素，铁代谢指标改善代表机体生成血液能力增强。CKD 患者因肾脏清除率降低和尿毒症炎症，导致体内铁调素水平升高，血清铁降低则可增加铁释放、肠道对铁的吸收，改善功能性缺铁，避免大剂量铁的应用。本研究结果提示，罗沙司他能提高铁利用率，改善铁代谢指标。究其原因为罗沙司他能通过参与网状内皮系统贮存铁动员，促进功能储备铁释放、铁转运相关蛋白合成，还能降低铁调素水平，提高转铁蛋白受体活性，促使肠道对铁的利用和吸收，进而稳定铁代谢指标水平，改善机体铁代谢[19]。

FA 是一种水溶性维生素，与维生素 B_{12} 统称为红细胞成熟因子，临床通过检测 FA 可帮助分析细胞性贫血病因[20]。本研究中，罗沙司他组血清 FA、维生素 B_{12} 水平均高于 rhEPO 组。提示罗沙司他能提升接受 MHD 的 ESA 低反应性 RA 患者血清 FA、维生素 B_{12} 水平，进一步增加 EPO 合成，改善贫血症状。两组恶心呕吐、血压升高等不良反应无显著差异。提示罗沙司他对接受 MHD 的 ESA 低反应性 RA 患者安全性良好，这与李璐等[21]研究结果一致。

4 结论

综上所述，罗沙司他可有效缓解接受 MHD 的 ESA 低反应性 RA 患者的贫血症状，提高 Hb 达标率、血清 FA 水平。但本研究样本量较小，可能导致结果存在偏倚，且研究时间较短，未观察、统计长期用药不良反应，后续仍需开展大样本量、多中心研究，并适当延长研究时间，对药物相关不良反应作进一步探索。

参考文献：

[1] 徐健平. 蔗糖铁注射液在接受血液透析治疗的肾性贫血患者中的应用效果[J]. 透析与人工器官, 2022, 33(2): 8-11.

[2] 黄思梅, 胡煜琳. 罗沙司他与重组人促红素联合静脉铁剂治疗铁达标的维持性血液透析患者肾性贫血的疗效比较[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(5): 574-577.

[3] 牟姗, 伍佳佳. 肾性贫血的发病机制及研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(11): 767-775.

[4] 虞典元, 王欣, 冯爱桥, 等. 罗沙司他治疗红细胞生成刺激剂低反应性腹膜透析肾性贫血的疗效观察[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(12): 835-837.

[5] 赵雯雯, 王妍菲, 王梦慈, 等. 罗沙司他对维持性血液透析患者贫血及FGF-23的影响[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(11): 1022-1026.

[6] 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.

[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] 姜南, 刘红, 闵永龙, 等. 维持性血液透析患者反应蛋白水平及相关因素[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(20): 4984-4986.

[9] 李家青, 杨晴, 袁敦禄, 等. 罗沙司他治疗血液透析患者肾性贫血的有效性和安全性meta分析[J]. 中国全科医学, 2023, 26(6): 704-710.

[10] Eriksson D, Goldsmith D, Teitsson S, *et al*. Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia[J]. Bio Med Central Nephrol, 2016, 17(1): 97.

[11] 孙蔚倩, 佟怡婧, 唐余燕, 等. 罗沙司他与重组人促红细胞生成素对维持性血液透析患者肾性贫血治疗的疗效比较[J]. 国际泌尿系统杂志, 2022, 42(5): 867-871.

[12] 李艳. 蔗糖铁注射液治疗血液透析患者肾性贫血的临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(13): 190-192.

[13] 汤兰花, 林立国, 马妮. 罗沙司他在治疗红细胞生成刺激剂(ESAs)低反应性的维持性血液净化(MBP)患者的初步研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2022, 43(14): 1324-1327.

[14] 谷茜, 景三辉, 吴歌. 罗沙司他口服治疗肾性贫血效果观察[J]. 山东医药, 2022, 62(12): 60-63.

[15] Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y, *et al*. Phase 3, randomized, double-blind, active-comparator(darbepoetin Alfa) study of oral roxadustat in CKD patients with anemia on hemodialysis in Japan[J]. J Am Soc Nephrol, 2020, 31(7): 1628-1639.

[16] Akizawa T, Otsuka T, Reusch M, *et al*. Intermittent oral dosing of roxadustat in peritoneal dialysis chronic kidney disease patients with anemia: a randomized, phase 3, multicenter, open-label study[J]. Ther Apher Dial, 2020, 24(2): 115-125.

[17] 李作林, 刘宏, 刘必成.《罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识》解读[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(11): 911-914.

[18] 杨国凯. 罗沙司他治疗促红细胞生成素反应低下腹膜透析患者贫血的研究[J]. 临床合理用药, 2023, 16(25): 96-99.

[19] 冉来虎, 孟叶彩, 王业莉, 等. 罗沙司他重组人促红细胞生成素分别联合多糖铁复合物治疗非透析3～5期慢性肾脏病伴肾性贫血的临床疗效对比[J]. 中国药物与临床, 2023, 23(3): 164-168.

[20] 全红. 巨幼细胞性贫血患者血清叶酸、维生素B_{12}水平和骨髓细胞形态学检测及疾病严重程度的相关性[J]. 吉林医学, 2023, 44(12): 3430-3433.

[21] 李璐, 尹忠诚, 冯锦红, 等. 罗沙司他代替重组人红细胞生成素治疗维持性透析患者肾性贫血的效果观察[J]. 中国血液净化, 2022, 21(8): 564-568.

（编辑：虞　瑛）