罗沙司他辅助促红细胞生成素对肾性贫血患者疗效及对转铁蛋白、转铁蛋白饱和度的影响

杨永彪[1]，丁广贵[1]，何　猛[1]，钟　颉[1]，吴雪平[2*]
（1. 明光市人民医院肾病医学科，安徽滁州 239400；2. 蚌埠医学院第一附属医院肾病科，安徽蚌埠 233004）

摘要：目的 探讨罗沙司他辅助促红细胞生成素（erythropoietin，EPO）对肾性贫血（renal anemia，RA）患者的疗效及对转铁蛋白（transferrin，TRF）、TRF 饱和度（transferrin saturation，TSAT）等的影响。**方法** 选择 2021 年 1 月至 2023 年 12 月明光市人民医院肾病医学科接受治疗的 RA 患者 179 例，以随机数表法分为试验组（n = 90，EPO ＋罗沙司他）和对照组（n = 89，EPO），两组均治疗 12 个月。比较两组临床疗效、TRF、TSAT、贫血指标［红细胞（red blood cell，RBC）、血红蛋白（hemoglobin，Hb）、血清铁蛋白（serum ferritin，SF）］水平及不良反应发生情况。**结果** 治疗后，试验组临床有效率高于对照组（91.11% *vs* 79.78%，P < 0.05）。两组 TRF、TSAT、RBC、Hb、SF 水平较前均升高（P < 0.05），且试验组高于对照组（P < 0.05）。试验组及对照组不良反应发生率分别为 6.67%、10.11%，无明显差异（P > 0.05）。**结论** 罗沙司他辅助 EPO 治疗 RA 效果较佳，改善 TRF、TSAT 水平及贫血情况良好。

关键词：罗沙司他；促红细胞生成素；肾性贫血；转铁蛋白；转铁蛋白饱和度
中图分类号：R692.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2024)09-0957-005
引用：杨永彪, 丁广贵, 何猛, 等.罗沙司他辅助促红细胞生成素对肾性贫血患者疗效及对转铁蛋白、转铁蛋白饱和度的影响[J]. 世界临床药物, 2024, 45(9): 957-961. DOI：10.13683/j.wph.2024.09.010

Effect of roxallistat assisted erythropoietin on renal anemia patients and its effect on transferrin and transferrin saturation

YANG Yongbiao[1], DING Guanggui[1], HE Meng[1], ZHONG Jie[1], WU Xueping[2*]
(*1. Department of Nephrology, Mingguang People's Hospital, Chuzhou 239400, Anhui Province, China;*
2. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, Anhui Province, China)

Abstract: ***Objective*** To investigate the effect of roxallistat assisted erythropoietin(EPO) on patients with renal anemia(RA) and its effect on transferrin(TRF) and TRF saturation(TSAT) levels. ***Methods*** A total of 179 RA patients treated in the department of nephrology, Mingguang people's hospital from January 2021 to December 2023 were selected and divided into experimental group(n=90, EPO+roxallistat) and control group(n=89, EPO) by random number table method. Both groups were treated for 12 months. The clinical efficacy, TRF, TSAT, serum indexes of anemia[red blood cell(RBC), hemoglobin(Hb), serum ferritin(SF)] and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. ***Results*** After treatment, the clinical effective rate of experimental group was higher than that of control group(91.11% *vs* 79.78%, P<0.05). The levels of TRF, TSAT, RBC, Hb and SF in both groups were higher than before(P<0.05), and the experimental group was higher than the control group(P<0.05). The incidence of adverse reactions in experimental group and control group was 6.67% and 10.11%, respectively, with no significant difference(P>0.05). ***Conclusion*** Roxallistat assisted EPO in the treatment of RA is effective, and can improve the level of TRF, TSAT and

收稿日期：2024-08-11
作者简介：杨永彪，主治医师，研究方向：肾内科相关疾病诊治。
通信作者：吴雪平，副主任医师，研究方向：肾内科及相关疾病综合治疗。

anemia.

Key words: roxallistat; erythropoietin; renal anemia; transferrin; transferrin saturation

肾性贫血（renal anemia，RA）是慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）常见并发症之一，且终末期肾病群体多发。RA 的发生与促红细胞生成素（erythropoietin，EPO）生成不足有关，常提示 CKD 病情恶化，严重影响患者生活质量[1—3]。铁缺乏或铁代谢紊乱可引起缺铁性贫血，继而引发 RA，转铁蛋白（transferrin，TRF）、TRF 饱和度（transferrin saturation，TSAT）是评价铁代谢的指标，血浆中 TRF 水平可用于贫血的诊断和监测治疗，在 RA 中亦表达异常[2]。

EPO 是一类主要由肾脏产生的糖蛋白，可刺激红细胞（red blood cell，RBC）生成，其相关制剂如重组人 EPO（recombinant humanerythropoietin，rhEPO）是临床治疗 RA 的常用药物，但单用可能引发早期缺铁、血栓、血压升高等不良反应，疗效存在个体化差异[4—6]。罗沙司他是一种治疗 RA 新型药物，可帮助促进机体铁吸收，改善贫血情况[7]。然而，目前关于罗沙司他联合 EPO 在 RA 中的应用效果，以及对 TRF、TSAT 的影响的相关研究尚不多，故笔者探讨该疗法对 RA 患者 TRF、TSAT 及其他贫血指标的改善情况，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择 2021 年 1 月至 2023 年 12 月明光市人民医院肾病医学科接受治疗的 RA 患者为受试者，本研究经我院伦理委员会批准实施（2021-021）。

1.1.1 样本量计算

根据临床有效率计算样本量，采用均数计算公式计算，$n=[p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)](\mu_{\alpha/2}+\mu_{\beta})^2/(p_2-p_1)^2$，取 $\alpha=0.05$，$\beta=0.10$，则 $\mu_{\alpha}=1.96$，$\mu_{\beta}=1.28$，预实验中观察组有效率为 92%，对照组 74%，$n=[(0.92\times0.08)+(0.74\times0.26)]\times(1.96+1.28)^2/(0.92-0.74)^2$，计算得 $n=86$，两组最少需 172 例，考虑脱落率，实际入组 179 例。

1.1.2 纳排标准

纳入标准：①参照《肾性贫血诊断与治疗中国专家共识（2018 修订版）》[8]RA 相关内容确诊：肾脏损伤≥ 3 个月，可有或无肾小球滤过率下降；病理学检查异常，血、尿成分异常或影像学检查异常。②依从性良好，正常沟通，愿意配合全程治疗。③年龄＜ 75 岁。④男性血红蛋白（hemoglobin，Hb）＜ 130 g/L，女性 Hb ＜ 120 g/L。⑤知情同意本研究。排除标准：①先天免疫性疾病患者。②合并心、肝功能异常者。③对本研究药物不耐受者。④妊娠期、哺乳期。⑤其他异常出血情况，如活动性消化道出血、妇科疾病引起的严重出血等。⑥入院前 3 个月内有输血史。

1.2 治疗方法

利用随机号码表抽取样本将所有患者随机分为试验组（$n=90$）和对照组（$n=89$）。对照组予 rhEPO 注射液（10 000 IU ： 1.0 ml，深圳未名新鹏生物医药有限公司，20201114）50 ～ 100 IU/kg 静脉注射，一周 3 次，Hb ≥ 30 g/L、红细胞比容（hematocrit value，Hct）上升≥ 10% 时减量维持，治疗 12 周。试验组在对照组治疗基础上予罗沙司他胶囊［50 mg/ 粒，珐博进（中国）医药技术开发有限公司，20201223］口服，根据患者体质量予起始量，体质量 40 ～ 60 kg 者每次 100 mg，体质量＞ 60 kg 者每次 120 mg，一周 3 次，治疗 12 周。

1.3 观察指标

主要指标：治疗有效率[8]。根据 RA 临床症状评价疗效，Hb 水平上升≥ 20 g/L，或 Hct 上升≥ 10% 为显效；Hb 水平上升≥ 10 g/L，或者 Hct 上升≥ 5% 为有效；治疗后上述指标未达到上述标准

为无效。总有效率＝（显效例数＋有效例数）/ 总例数 ×100%。

次要指标：①抽取患者晨空腹静脉血 3 ml，离心处理后采用酶联免疫吸附测定法（DG5035A，湖北百奥斯生物科技有限公司）检测 TRF、TSAT 水平。②采用全自动血液分析仪（日本 Sysmex 公司）检测 Hb、RBC 水平。③观察并记录疗程中恶心呕吐、头痛、心力衰竭（heart failure，HF）或食欲不振等不良反应。

1.4 统计学分析

以 SPSS24.0 软件包处理分析本研究数据，符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，组间比较以独立样本 t 检验，计数资料以 n(%) 表示，χ^2 检验。不符合正态分布采用中位数表示，采用非参数检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

试验组男 47 例，女 43 例，年龄 33 ～ 68 岁，病程 5 ～ 17 个月；对照组男 45 例，女 44 例，年龄 35 ～ 69 岁，病程 6 ～ 18 个月。两组性别、年龄、病程等一般资料无显著差异（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 临床疗效比较

治疗后，试验组显效 38 例（42.2%），有效 44 例（48.89%），无效 8 例（8.89%），总有效 82 例（91.11%）；对照组显效 32 例（35.96%），有效 39 例（43.82%），无效 18 例（20.22%），总有效 71 例（79.78%）。试验组总有效率高于对照组，差异有统计学意义（$\chi^2 = 4.632$，$P = 0.031$）。

2.3 TRF、TSAT 水平比较

治疗后，两组 TRF、TSAT 水平较前均升高（$P < 0.05$），且试验组高于对照组（$P < 0.05$），见表 2。

2.4 贫血指标水平比较

治疗后，两组 RBC、Hb、SF 水平较前均明显升高（$P < 0.05$），且试验组高于对照组（$P < 0.05$），见表 3。

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目	试验组（n=90）	对照组（n=89）	χ^2/t值	P值
性别（男/女）/n(%)	47(52.22)/43(47.78)	45(50.56)/44(49.44)	0.049	0.824
年龄/岁	55.77±15.60	55.78±15.61	0.004	0.997
病程/个月	10.36±3.62	10.34±3.61	0.037	0.971
原发病/n(%)				
慢性肾小球肾炎	36(40.00)	37(41.57)		
高血压肾病	29(32.22)	28(31.46)	0.046	0.977
糖尿病肾病	25(27.78)	24(26.96)		
贫血程度/n(%)				
中度	55(61.11)	56(62.92)	0.062	0.803
重度	35(38.89)	33(37.08)		
CKD分期/n(%)				
1	9	8		
2	14	16		
3	24	22	0.326	0.988
4	28	29		
5	15	14		

表 2 两组 TRF、TSAT 水平比较

Table 2 Comparison of TRF and TSAT levels between the two groups

组别	TRF/g·L^{-1}		TSAT/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组（n=90）	1.81±0.42	2.89±0.33*	26.02±1.11	32.95±1.22*
对照组（n=89）	1.84±0.45	2.23±0.37*	25.96±1.12	29.21±1.14*
t值	0.461	12.598	0.359	21.186
P值	0.645	0.000	0.719	0.000

注：较治疗前，*P < 0.05。

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

2.5 安全性比较

疗程中及结束后，试验组发生恶心呕吐 2 例（2.22%），头痛 2 例（2.22%），HF 1 例（1.11%），食欲不振 1 例（1.11%），总不良反应发生 6 例（6.67%）；对照组发生恶心呕吐 3 例（3.37%），头痛 2 例（3.25%），HF 1 例（1.12%），食欲不振 3 例（3.37%），总不良反应发生 9 例（10.11%）。两组不良反应发生率无显著差异（χ^2 = 0.692，P = 0.405）。

3 讨论

RA 发病机制较复杂，可能的原因包括铁和叶酸缺乏、肾脏产生 EPO 生成减少、红细胞生成抑制因子降低对 EPO 的反应性等[9—10]。研究显示，EPO 不足是 RA 的核心病理机制[11]。EPO 是临床治疗 RA 的常用疗法，可促进机体 RBC 生成，恢复 RBC 存活时间，改善贫血症状[12]。然而，在实际治疗中仍有部分患者难以获得满意效果，或致其血压异常升高，疗效存在一定个体化差异[13]。RA 患者通常因营养不良，体内铁丢失，导致铁代谢异常。铁代谢指标中，TRF 参与机体免疫过程，可调节机体内铁平衡；TSAT 则可反映血清铁与 TRF 结合能力[14]。

罗沙司他是一种第二代小分子低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂，可帮助增加 EPO 浓度和 TRF 受体活性，改善机体铁吸收，进一步调控 RBC 生成，改善贫血情况[15]。本研究中，试验组总有效率高于对照组，两组 TRF、TSAT 水平较前均升高，且试验组高于对照组，两组 RBC、Hb、SF 水平较前均明显升高，且试验组高于对照组。结果示，罗沙司他辅助治疗后，患者铁代谢指标得到显著改善，结合前述研究推测可能为罗沙司他通过稳定低氧诱导因子并抑制其降解，激活与 RBC 生成相关基因转录，帮助改善体内铁代谢异常状况。周莉莉等[16]亦提出，单用罗沙司他即可有效促进 RBC 生成，降低铁蛋白水平，并增加总铁结合力，显著改善贫血状态；罗沙司他辅助应用加速了 RBC 生成，进一步优化铁代谢，使患者能更快、更稳定地恢复 Hb 水平。李明鹏等[17]研究显示，罗沙司他可调节铁代谢相关基因，降低铁调素水平，间接改善铁吸收。均与本研究结论类似。

研究显示，氧化应激水平是由细胞抗氧化系统与活性氧间平衡决定的，而 RA 患者即有氧化应激反应[18]。补铁虽是治疗贫血的重要手段，但循环

表 3 两组贫血指标水平比较

Table 3 Comparison of anemia indicators between the two groups

组别	RBC/×10^{12}·L^{-1}		Hb/g·L^{-1}		SF/μg·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组（n=90）	1.93±0.13	4.95±0.46*	90.51±12.17	116.75±15.28*	206.51±21.72	259.72±27.73*
对照组（n=89）	1.94±0.14	2.71±0.29*	90.61±12.16	102.83±12.20*	204.88±21.65	237.46±22.61*
t值	0.495	38.922	0.055	6.731	0.503	5.882
P值	0.621	0.000	0.956	0.000	0.616	0.000

注：较治疗前，*P < 0.05。

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

TRF 饱和后可能引发不良事件，尤其是增加机体游离铁、加重氧化应激反应及提高心血管并发症发生风险[19—20]，推测罗沙司他可提高清除机体中氧自由基，通过抑制机体氧化应激而发挥抗 RA 作用。本研究中，两组不良反应发生率无显著差异，加用罗沙司他后安全性尚可。然而，本研究观察时间较短，总体样本量较少，且可能导致患者 Hb 短期内波动幅度过大，从而增加心血管事件、血栓事件等发生风险，今后有待进一步展开长期、深入的研究。

4 结论

综上所述，罗沙司他辅助 EPO 治疗 RA 效果较佳，改善 TRF、TSAT 水平及贫血情况良好，安全性尚可。

参考文献：

[1] 张洁, 张莹莹, 丘江. 加味四物汤联合促红细胞生成素对肾性贫血红细胞参数、肾功能及微炎症状态的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2021, 23(2): 59-62.

[2] 蒋玲琳, 陈大伟, 黄文娟, 等. 罗沙司他治疗肾性贫血的效果观察及对TSAT、CysC及NOX2的作用分析[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(24): 4676-4680.

[3] 任翔, 过轶斌, 张立元. 罗沙司他对重组人促红细胞生成素疗效不佳血液透析肾性贫血患者血生化、铁代谢和钙磷代谢的影响[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(7): 902-905.

[4] Haraguchi T, Hamamoto Y, Kuwata H, *et al*. Effect of roxadustat on thyroid function in patients with renal anemia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 109(1): e69-e75.

[5] 郑光毅, 薛痕. 罗沙司他与重组人促红细胞生成素治疗肾性贫血的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(7): 641-643.

[6] 李娜, 郑凝. 罗沙司他联合促红细胞生成素治疗肾性贫血的效果[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2024, 30(7): 1292-1294.

[7] 洪明. 罗沙司他胶囊与重组人促红素治疗慢性肾脏病并肾性贫血的效果比较[J]. 广东医科大学学报, 2022, 40(2): 193-195.

[8] 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.

[9] 张鹏, 黄雪霞, 温洁莹, 等. 加味健脾益肾汤对血液透析肾性贫血患者血清白细胞介素-1、白细胞介素-6、铁调素的影响[J]. 中医学报, 2022, 37(10): 2219-2224.

[10] 魏善斋, 孙杰, 许康春, 等. 排毒生血汤联合促红细胞生成素治疗肾性贫血的效果观察[J]. 河北医药, 2022, 44(22): 3427-3429.

[11] Packer M. Mechanistic and clinical comparison of the erythropoietic effects of SGLT2 inhibitors and prolyl hydroxylase inhibitors in patients with chronic kidney disease and renal anemia[J]. Am J Nephrol, 2024, 55(2): 255-259.

[12] 孙凌霜, 薛瑾虹, 魏萌, 等. 罗沙司他替代大剂量重组人红细胞生成素治疗维持性血液透析患者贫血的疗效[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(3): 217-221.

[12] 李燕, 李俊萍, 赵峰, 等. 蔗糖铁注射液联合促红细胞生成素治疗肾性贫血的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(17): 1984-1988.

[14] Mima A. Enarodustat treatment for renal anemia in patients with non-dialysis chronic kidney disease[J]. In Vivo. 2023, 37(2): 825-829.

[15] 汪丽丽, 孙娴静, 张馨怡, 等. 罗沙司他联合蔗糖铁和促红细胞生成素治疗血液透析患者肾性贫血疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(9): 818-821.

[16] 周莉莉, 刘佳, 张晓艳. 罗沙司他治疗肾性贫血的作用机制及临床研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(5): 488-492.

[17] 李明鹏, 钟晶晶, 张凌, 等. 罗沙司他对合并肾性贫血的初始血液透析患者铁代谢指标的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(8): 817-821.

[18] 赵娜, 郭一丹, 张春霞, 等. 重组人促红素联合左卡尼汀对老年血液透析患者肾性贫血治疗效果及氧化应激的影响[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(4): 33-38.

[19] 王霜, 张益, 应士鑫. 富马酸亚铁多库酯钠胶囊和多糖铁复合物胶囊对终末期肾病肾性贫血患者氧化应激的影响比较[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(4): 371-375.

[20] Fishbane S, Pollock CA, El-Shahawy M, *et al*. Roxadustat versus epoetin α for treating anemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: results from the randomized phase 3 ROCKIES study[J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(4): 850-866.

(编辑：虞 瑛)