重组人促红细胞生成素 -Fc 融合蛋白治疗中国血液透析患者肾性贫血剂量探索研究

王家宁[1]，张文梅[1]，杨 春[1]，李晓雯[1]，郭心磊[1]，左 力[2*]
（1. 四川泸州步长生物制药有限公司，四川泸州 646111；2. 北京大学人民医院肾内科，北京 100044）

摘要：目的 评价不同给药剂量和给药频率下重组人促红细胞生成素 -Fc 融合蛋白（recombination human erythropoietin-Fc，rhEPO-Fc）对维持性血液透析（maintenance hemodialysis，MHD）患者肾性贫血（renal anemia，RA）的临床疗效。**方法** 纳入 2018 年 2 月至 2019 年 5 月全国 41 家研究中心的 180 例接受 MHD 的 RA 患者，按区组随机法将患者随机分配至 rhEPO-Fc 一周 18 μg/kg 组、rhEPO-Fc 一周 24 μg/kg 组和 rhEPO-Fc 二周 24 μg/kg 组，每组 60 例，根据血红蛋白（hemoglobin，Hb）水平调整给药剂量，3 组均连续治疗 12 w。观察治疗后 Hb 水平和网织红细胞计数，并统计 rhEPO-Fc 剂量调整情况。**结果** 治疗后，3 组 Hb 水平较治疗前上升至少 10 g/L 或达到 110 g/L 的患者比例分别为 73.60%、77.60% 和 52.20%，网织红细胞计数较治疗前分别升高（19.63±32.51）×10^9/L、（18.16±26.24）×10^9/L 和（40.38±27.91）×10^9/L。3 组由于 Hb 水平降低而进行剂量调整的患者比例分别为 73.33%、56.67% 和 63.33%；由于 Hb 水平升高而进行剂量调整的患者比例分别为 51.67%、61.67% 和 18.33%。**结论** rhEPO-Fc 每 1 或 2 w 给药 1 次能有效改善 MHD 患者贫血状态，且一周 18 μg/kg 可作为后续更大规模临床研究的推荐剂量。

关键词：重组人促红细胞生成素 -Fc 融合蛋白；维持性血液透析；肾性贫血
中图分类号：R692.5；R556 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)11-1127-006
引用：王家宁, 张文梅, 杨春, 等. 重组人促红细胞生成素-Fc融合蛋白治疗中国血液透析患者肾性贫血剂量探索研究[J]. 世界临床药物, 2025, 46(11): 1127-1132. DOI：10.13683/j.wph.2025.11.006

Exploration study on the dosage of recombinant human erythropoietin-Fc in the treatment of renal anemia in Chinese hemodialysis patients

WANG Jianing[1], ZHANG Wenmei[1], YANG Chun[1], LI Xiaowen[1], GUO Xinlei[1], ZUO Li[2*]
(*1. Sichuan Luzhou Bucang Biopharmaceutical Co., LTD., Luzhou 646111, Sichuan Province, China;*
2. Department of Nephrology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

Abstract: ***Objective*** To evaluate the clinical efficacy of recombinant human erythropoietin-Fc (rhEPO-Fc) at different doses and frequencies in Chinese patients with renal anemia receiving maintenance hemodialysis (MHD). ***Methods*** A total of 180 patients with RA receiving MHD from 41 research centers across the country from February 2018 to May 2019 were included. Patients were randomly assigned to the rhEPO-Fc 18 μg/kg per week group, rhEPO-Fc 24 μg/kg per week group, and rhEPO-Fc every 2 weeks 24 μg/kg group by block randomization, with 60 cases in each group. All patients were treated with rhEPO-Fc for 12 weeks, during which the dosage was adjusted according to hemoglobin (Hb). The outcome measures included the Hb level, reticulocyte count and number of dose adjustments. ***Results*** After treatment, the proportions of patients whose Hb increased by at least 10 g/L or reaching 110 g/L in the three groups were 73.60%, 77.60% and 52.20% respectively. The reticulocyte counts in the three groups increased by (19.63±32.51)×10^9/L, (18.16±26.24)×10^9/L and (40.38±27.91)×10^9/L respectively, compared with before treatment. The proportions of

收稿日期：2025-05-28
作者简介：王家宁，博士，研究方向：临床药物研究。
通信作者：左力，博士，主任医师，研究方向：肾内科疾病诊治。

patients who underwent dose adjustment due to decreased Hb levels in the three groups were 73.33%, 56.67% and 63.33%, and 51.67%, 61.67% and 18.33% in patients who underwent dose adjustment due to increased Hb levels. ***Conclusion*** Administration of rhEPO-Fc once every 1 or 2 weeks can effectively improve the anemia status of MHD patients, and 18 μg/kg per week can be used as the recommended dose for subsequent larger-scale clinical studies.

Key words: recombinant human erythropoietin-Fc fusion protein; maintenance hemodialysis; renal anemia

慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）已成为备受关注的全球重大公共卫生问题之一[1—2]。肾性贫血（renal anemia，RA）是CKD患者常见慢性并发症之一，尤其是接受维持性血液透析（maintenance hemodialysis，MHD）的终末期肾病患者，其患病率高达91.6%～98.2%[3—4]。贫血不仅导致CKD患者生活质量降低[5]，亦会增加其急性住院、心血管事件发生率及全因死亡风险[6]。

促红细胞生成素（erythropoietin，EPO）是一种促进骨髓红系祖细胞增殖、分化的细胞因子，红细胞生成刺激剂（erythropoiesis-stimulating agent，ESA）是临床治疗贫血的关键药物[7]，早期上市的ESA品种主要为短效制剂。21世纪以来，达依泊汀α及美信罗等长效ESA相继上市，但我国RA治疗药物仍以短效ESA为主。重组人EPO-Fc融合蛋白（recombinant human EPO-Fc，rhEPO-Fc）由EPO与人免疫球蛋白（immunoglobin，Ig）G2 Fc片段组成，可延长EPO血清半衰期。笔者已在早期探索考察rhEPO-Fc在一定剂量范围内的安全性和初步有效性，为进一步确定其最佳临床给药方案，现探讨不同给药剂量和给药频率下rhEPO-Fc在中国MHD RA患者中的疗效和安全性，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为一项随机、开放、多中心研究。将2018年2月至2019年5月在全国41家研究中心（详见附录1）纳入180例MHD-RA患者。本研究经各参研医院的医学伦理委员会批准（组长单位伦理批件号：2017PHA058-01；临床研究批件号：2009L01632；临床试验登记号：CTR20170832）。

纳入标准：①18～75岁。②入选前接受MHD治疗3个月以上的稳定期慢性肾功能衰竭患者（符合改善全球肾脏病预后组织KDIGO 2012诊断标准[8]）。③每周接受MHD治疗2～4次。④筛选时血红蛋白（hemoglobin，Hb）水平为80～100 g/L，RA诊断标准和治疗时机参考《肾性贫血诊断与治疗中国专家共识（2014修订版）》[9]。⑤给药前10 d未使用EPO。⑥自愿参加研究并签署知情同意书。

排除标准：①高血压未有效控制，或伴难治性高血压。②患有恶性肿瘤且肿瘤处于活动期。③纽约心脏病协会Ⅲ或Ⅳ级心力衰竭。④处于血栓栓塞性疾病急性期。⑤存在EPO抵抗。⑥已知凝血障碍或患有溶血症。⑦研究前4 w内发生明显感染或C反应蛋白≥30 mg/L。⑧血清铁蛋白（serum ferritin，SF）＜100 μg/L或转铁蛋白饱和度（transferrin saturation，TS）＜20%者。⑨全段甲状旁腺激素＞600 pg/mL。⑩在研究筛选前3个月内合并使用铝制剂，或可能存在体内铝蓄积。

1.2 方法

患者筛选合格后，由研究者采用交互式网络响应系统申请患者随机号。采用区组随机化方法，使用SAS9.4软件设置种子和区组长度，产生随机表及其对应的治疗组别，共设置3组，每组60例。

A组：rhEPO-Fc（100 μg/支，S20161202、S20180301、S20180902，山东丹红制药有限公司，下同）静脉注射，一周给药1次，每次18 μg/kg；B组：rhEPO-Fc静脉注射，每周给药1次，每次24 μg/kg；

C 组：rhEPO-Fc 静脉注射，二周给药 1 次，每次 24 μg/kg。3 组治疗周期均为 12 w。

上述各组剂量为给药初始剂量。参考其他 ESA 并结合自身特点，rhEPO-Fc 的剂量调整规则为：若后续每 4 w Hb 增长速度＜ 10 g/L，排除其他贫血原因，应增加当前剂量的 25%；若后续每 4 w Hb 增长速度＞ 20 g/L，应减少当前剂量的 25%；若后续每 2 w Hb 增长速度＞ 10 g/L，应减少当前剂量的 25%；若后续每 2 w Hb 增长速度＞ 20 g/L，应减少当前剂量的 50%；Hb ＞ 130 g/L 时，暂停给药，停药期间 Hb ＜ 110 g/L 时再开始给药，给药剂量为停药时剂量的 75%。给药过程中每 4 w 监测 SF 和 TS，SF ＜ 200 μg/L 且 TS ＜ 20% 者需静脉补充铁剂 [4]。

1.3 观察指标

主要观察指标为 Hb，采集患者清晨空腹静脉血 1 ～ 4 mL，使用血细胞分析仪测定。次要观察指标：①网织红细胞计数（reticulocyte count，Ret），采集患者清晨空腹静脉血 1 ～ 4 mL，使用血细胞分析仪测定。②统计研究期间发生剂量调整的患者比例。③观察并记录患者出现的不良反应，如高血压、感染、过敏反应或心血管事件等。

1.4 统计学方法

采用 SAS9.4 软件统计分析本研究数据。定量资料首先使用 Shapiro-Wilk 检验进行正态性评估。符合正态分布且方差齐性的多组间比较采用单因素方差分析，两组间比较采用 LSD 法；符合正态分布但方差不齐时采用 Welch 方差分析，组间两两比较采用 Dunnett's T3 法，列出各组的估计值和标准误；不符合正态分布的多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验组间两两比较采用 Dunn 法。列出中位数，最大值，最小值，H 值，P 值。定性资料的多组比较采用 Pearson χ^2 检验，α 设为 0.05。对缺失值采用剔除处理。N（Nmiss）为例数（缺失例数）；mean（SD）为均数（标准差）。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入 180 例 MHD-RA 患者，所有入组患者均为 CKD 5 期。各剂量组间患者年龄、性别、体质量、SF、TS 和入组前 RA 时长差异无统计学意义（P ＞ 0.05），具有可比性，见表 1。

2.2 Hb 比较

治疗后，在较基线期 Hb 上升至少 10 g/L 或达到 110 g/L 的患者比例方面，A、B 及 C 组分别为 73.60%（39 例）、77.60%（45 例）及 52.20%（24 例）。A 组与 B 组 Hb 相比，差异无统计学意义（χ^2 ＝ 0.241，P ＝ 0.624），A 组与 C 组 Hb 相比，差异有统计学意义（χ^2 ＝ 4.879，P ＜ 0.05），B 组与 C 组 Hb 相比，差异有统计学意义（χ^2 ＝ 7.420，P ＜ 0.05）。

2.3 Ret 比较

治疗后，A、B 及 C 组 Ret 较基线 ± 平均变化值分别为（19.63±32.51）×10^9/L、（18.16±26.24）×10^9/L 及（40.38±27.91）×10^9/L。A 组与 B 组 Ret 相比，差异无统计学意义（t ＝ 0.259，P ＝ 0.796），A 组与 C 组疗效差异有统计学意义（t ＝ −3.462，P ＜ 0.05），B 组与 C 组疗效差异有统计学意义（χ^2 ＝ 3.842，P ＜ 0.05）。

2.4 剂量调整情况

在由于 Hb 水平降低而进行剂量调整方面，A、B 及 C 组分别为 44 例（73.33%）、34 例（56.67%）及 38 例（63.33%），组间差异无统计学意义（χ^2 ＝ 3.685，P ＝ 0.158）。在由于 Hb 水平升高而进行剂量调整方面，A、B 及 C 组分别为 31 例（51.67%）、37 例（61.67%）及 11 例（18.33%），C 组低于 A 及 B 组，组间差异有统计学意义（χ^2 ＝ 25.086，P ＜ 0.05）。

2.5 不良反应

A、B 及 C 组发生不良反应患者分别为 27 例（45.00%）、25 例（41.67%）及 20 例（33.33%），组间差异无统计学意义（χ^2 ＝ 1.806，P ＝ 0.405）。任一剂量组中发生率≥ 5% 的不良反应（A 组 vs. B

表 1 人口学资料与其他基线特征

Table 1 Demography and other baseline characteristics

项目	描述	A组（n=60）	B组（n=60）	C组（n=60）	$F/Z/\chi^2$值	P值
年龄/岁	N（Nmiss）	60（0）	60（0）	60（0）	0.302	0.740
	mean（SD）	50.23（12.26）	50.28（12.27）	51.75（11.92）	-	-
性别（男/女）/n（%）		35（58.30）/25（41.70）	33（55.00）/27（45.00）	35（58.30）/25（41.70）	0.182	0.913
体质量/kg	N（Nmiss）	60（0）	60（0）	60（0）	0.302	0.740
	mean（SD）	60.30（8.68）	59.90（11.42）	61.58（9.38）	-	-
SF/ng·mL^{-1}	N（Nmiss）	55（5）	55（5）	57（3）	2.274	0.106
	mean（SD）	495.60（269.27）	427.45（228.35）	405.77（192.81）	-	.
TS/%	N（Nmiss）	60（0）	59（1）	60（0）	0.098	0.907
	mean（SD）	36.51（16.03）	37.67（17.98）	36.45（16.55）	-	.
RA时长/年	N（Nmiss）	60（0）	60（0）	60（0）	1.700	0.186
	mean（SD）	4.22（3.41）	5.41（3.93）	4.59（3.50）	-	.

组 vs. C 组）包括高血压［10 例（18.9%）vs. 10 例（17.2%）vs. 7 例（14.6%）］、血压升高［9 例（17.0%）vs. 3 例（5.2%）vs. 6 例（12.5%）］、操作性高血压［2 例（3.8%）vs. 4 例（6.9%）vs. 2 例（4.2%）］和头痛［3 例（5.7%）vs. 1 例（1.7%）vs. 1 例（2.1%）］。

3 讨论

CKD 患者通常存在 EPO 水平低下，成熟红细胞数量减少，Hb 水平下降，进而引发贫血[10]，故 EPO 相对缺乏被认为是 RA 主要病因。贫血影响 CKD 患者生活质量，加速肾脏疾病进展，增加心血管事件及死亡风险[4]。肝脏虽可产生 EPO，但不足以充分代偿并缓解贫血症状。CKD 患者常合并高血压、炎症反应及继发性甲状旁腺功能亢进等，进一步加重 RA。

早期上市的 ESA 品种主要为短效制剂，包括依泊汀 α 及依泊汀 β 等，半衰期通常为 6.77 ～ 8.79 h[11—12]，给药频率为每周 2 ～ 3 次。近年来，达依泊汀 α、美信罗及培莫沙肽等多种长效 ESA 相继上市，为 RA 患者治疗提供新选择。长效 ESA 通过在 EPO 分子上增加糖基化位点或连接聚乙二醇分子，以降低肾脏对其清除速率，延长半衰期，从而降低给药频率。rhEPO-Fc 通过将 EPO 与 IgG2 的 Fc 片段组成重组融合蛋白，延长药物半衰期。rhEPO-Fc 的人体内半衰期为 13.29 ～ 19.63 h[4]，其治疗贫血的机制是促进骨髓红系祖细胞增殖和分化，最终增加红细胞数量、升高 Hb 水平。CKD 透析患者红细胞寿命约 60 ～ 90 d[4]，故药代动力学对本品临床给药频率的指导意义与多数药物不同，即允许连续给药时血药谷浓度为 0 而仍可能产生足够治疗效应。考虑到临床应用便利性，参考 rhEPO-Fc 在早期临床研究中的结果，笔者设计一周 18 μg/kg、一周 24 μg/kg 及二周 24 μg/kg 这 3 个剂量组，以考察 rhEPO-Fc 治疗中国 MHD-RA 患者的有效性和安全性。

与其他 ESA 相同，在给药过程中需根据患者 Hb 水平调整 rhEPO-Fc 剂量。本研究中，A 及 B 组治疗后 Hb 较基线期上升至少 10 g/L 或达到 110 g/L 的患者比例更高，提示 rhEPO-Fc 能有效提升中国 MHD-RA 患者 Hb 水平，且一周 18 及 24 μg/kg 是较理想的给药剂量，说明 rhEPO-Fc 每周给药 1 次的疗效优于二周给药 1 次，而起始给药剂量为 18 与 24 μg/kg 在 12 w 时的疗效差异较小。

网织红细胞是红细胞的前体细胞，Ret 是反映骨髓造血功能的重要指标。RA 患者由于 EPO 分泌不足，骨髓造血功能受抑制，Ret 通常较低。本研究中，第 12 w 时 3 组 Ret 均较基线有所上升，提

示 rhEPO-Fc 可增强 RA 患者骨髓造血功能。C 组第 12 w 时 Hb 达标率相对较低，但 Ret 较基线升高值显著高于其他两组。在接受 ESA 治疗后，网织红细胞通常在 24 h 后即显著升高，而 Hb 水平显著升高需至少 1 ～ 2 w 时间[13]。从各项疗效结果来看，由于 rhEPO-Fc 剂量根据 Hb 水平进行调整，故 A 与 B 组疗效差异较小，C 组给药间隔较长，是其疗效较差的主要原因，这为后期剂量选择提供了参考依据。

高血压是 CKD 患者常见合并症，且二者互为加重因素[14]。ESA 可致红细胞容积增加，同时升高内皮素 -1、前列腺素 F2α 和血栓素 B2 水平，使外周血管阻力增加，进而导致高血压[4]。在接受其他 ESA 治疗的患者中，高血压是最常见的不良反应[15—16]。本研究中，C 组不良反应发生率较低，但与 A 及 B 组相比，差异均无统计学意义，3 组不良反应类型主要与高血压相关，表明 rhEPO-Fc 安全性良好。

4 结论

综上，rhEPO-Fc 能有效改善慢性肾功能衰竭 MHD 患者 RA 状态，总体安全性特征与同类产品一致，有良好的临床应用前景。结合各组有效性和安全性指标，一周 18 μg/kg 可作为后续临床研究的推荐给药剂量。然而，本研究作为一项剂量探索研究，存在样本量较小、观察时间较短等局限，可能影响结果统计学效力。后续临床研究中，将在更大样本量下进一步考察 rhEPO-Fc 治疗慢性肾功能衰竭患者贫血的有效性，并观察其长期治疗的安全性。

参考文献：

[1] 刘璟怡, 邱文慧, 姜南, 等. 肾性贫血发病机制的研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2025, 54(1): 137-141.

[2] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022年版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(5): 453-464.

[3] WANG L, XU X, ZHANG M, *et al*. Prevalence of chronic kidney disease in China: results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance[J]. J Am Med Assoc Intern Med, 2023, 183(4): 298-310.

[4] National Kidney Foundation. KDOQl clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease[J]. Am j Kidney Dis, 2006, 47(5 Suppl 3): S11-S145.

[5] SHEN Y, WANG J, YUAN J, *et a1*. Anemia among Chinese patients with chronic kidney disease and its association with quality of life-results from the Chinese cohort study of chronic kidney disease(C-STRIDE)[J]. Bio Med Central Nephrol, 2021, 22(1): 64.

[6] TOFT G, HEIDE-JORGENSEN U, VAN HAALEN H, *et al*. Anemia and clinical outcomes in patients with non-dialysis dependent or dialysis dependent severe chronic kidney disease: a Danish population-based study[J]. J Nephrol, 2020, 33(1): 147-156.

[7] 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.

[8] Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. Kidney Int Suppl, 2013, 3(1): S1-S150.

[9] 中国医师协会肾内科医师分会肾性贫血诊断和治疗共识专家组(2014). 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2014修订版)[J]. 中华肾脏病杂志, 30(9): 712-716.

[10] PORTOLES J, MARTIN L, BROSETA JJ, *et al*. Anemia in chronic kidney disease: from pathophysiology and current treatments, to future agents[J]. Front Med(Lausanne), 2021, 8: 642296.

[11] AZMANDIAN J, ABBASI MR, POURFARZIANI V, *et al*. Comparing therapeutic efficacy and safety of epoetin beta and epoetin alfa in the treatment of anemia in end-stage renal disease hemodialysis patients[J]. Am J Nephrol, 2018, 48(4): 251-259.

[12] AN GH, SCHMIDT RL, MOCK DM, *et al*. Overlooked issues on pharmacokinetics data interpretation of protein drugs - a case example of erythropoietin[J]. AAPS J, 2018, 21(1): 6.

[13] HU C, SUN W, WU Y, *et al*. A phase Ⅰ dose-escalation study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of polyethylene glycol-erythropoietin (peg-epo) in healthy subjects[J]. Clin Ther, 2024, 46(8):

636-643.

[14] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 中国慢性肾脏病患者高血压管理指南(2023年版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2023, 39(1): 48-80.

[15] KLINGER M, ARIAS M, VARGEMEZIS V, *et al*. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 50(6): 989-1000.

[16] SULOWICZ W, LOCATELLI F, RYCKELYNCK JP, *et al*. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2(4): 637-646.

(编辑：虞 瑛)

附录1

参与本研究的研究中心名单(除组长单位外其余排名顺序不分先后)：

北京大学人民医院(组长单位)，首都医科大学附属北京同仁医院，中国人民解放军总医院第六医学中心，浙江大学附属第一医院，广州医科大学附属第五医院，上海交通大学医学院附属苏州九龙医院，厦门大学附属中山医院，郑州大学第一附属医院，河北医科大学第三医院，大连医科大学附属第一医院，吉林省一汽总医院，暨南大学附属第一医院，内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院，贵州省人民医院，江苏省人民医院，天津市人民医院，西安交通大学第一附属医院，齐齐哈尔市第一医院，临沂市人民医院，贵州医科大学附属医院，浙江省台州医院，吉林大学第二医院，吉林省人民医院，河北医科大学第四医院，邢台医学高等专科学校第二附属医院，遵义医学院附属医院，淮安市第二人民医院，荆州市中心医院，宜昌市中心人民医院，兰州大学第一医院，山西医科大学第二医院，山西省人民医院，嘉兴市第一医院，包头市中心医院，长治医学院附属和平医院

广 告 索 引

封二 三生制药
封三 信息中心介绍
封底 中国医药工业信息中心
前彩插1 杰特贝林
前彩插2 《世界临床药物》杂志征订信息
1200页：公益广告