

[文章编号] 1007-7669(2024)08-0612-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.08.09

罗沙司他对尿毒症血液透析与腹膜透析患者肾性贫血的影响

曲芹芹^{1,2}, 孙治华^{1,2}, 邵宁²

(1. 武汉科技大学医学院, 湖北 武汉 430065; 2. 武汉科技大学天门市第一人民医院研究生培养基地 肾内科, 湖北 天门 431700)

[关键词] 罗沙司他; 血液透析; 腹膜透析; 肾性贫血

[摘要] 目的 观察规律血液透析(HD)与腹膜透析(PD)尿毒症患者应用罗沙司他治疗肾性贫血的临床疗效及安全性差异。方法 选取2019年12月至2023年3月尿毒症透析使用罗沙司他治疗肾性贫血的患者102例,按体重选择罗沙司他起始剂量,45~60 kg每次口服100 mg, ≥60 kg每次口服120 mg,每周3次给药,连续服用12周,根据血红蛋白(Hb)情况调整药物剂量。患者根据透析方式分为PD组50例,HD组52例;将2组中超敏C反应蛋白(hs-CRP) ≥6 mg·L⁻¹设为高hs-CRP亚组, <6 mg·L⁻¹设为正常hs-CRP亚组。观察罗沙司他治疗前后2组患者贫血相关指标、铁代谢、脂代谢变化及不良反应发生情况。结果 使用罗沙司他治疗12周后PD组与HD组Hb、红细胞计数(RBC)、血细胞比容(HCT)、血清铁(SI)水平均较治疗前升高($P<0.05$),血清铁蛋白(SF)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均较治疗前下降($P<0.05$);PD组治疗后Hb、RBC、HCT、SI、TC、LDL-C水平显著高于HD组($P<0.05$);转铁蛋白饱和度(TSAT)、总铁结合力(TIBC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平在治疗前后组内、组间比较均无显著差异($P>0.05$);TG、SF水平及不良反应发生率组间比较均无显著差异($P>0.05$)。治疗12周后2组患者高hs-CRP亚组和正常hs-CRP亚组Hb水平均较治疗前显著升高($P<0.05$),亚组间比较无显著差异($P>0.05$)。结论 罗沙司他可有效改善尿毒症并进行规律HD或PD患者的肾性贫血,且短期安全性良好。与HD患者相比,PD患者的贫血改善更显著。

[中图分类号] R969

[文献标志码] A

Effect of roxadustat on renal anemia of uremic patients with hemodialysis and peritoneal dialysis

QU Qin-qin^{1,2}, SUN Zhi-hua^{1,2}, SHAO Ning²

(1. Wuhan University of Science and Technology Medical School, Wuhan HUBEI 430065, China; 2. Department of Nephrology, Wuhan University of Science and Technology Tianmen First People's Hospital Postgraduate Training Base, Tianmen HUBEI 431700, China)

[KEY WORDS] roxadustat; hemodialysis; peritoneal dialysis; renal anemia

[ABSTRACT] AIM To observe the difference of clinical efficacy and safety between regular hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD) uremic patients treated with roxadustat for renal anemia. METHODS From December

[收稿日期] 2023-10-26 [接受日期] 2024-04-29

[作者简介] 曲芹芹,女,住院医师,硕士在读,主要从事肾脏疾病的研究, E-mail: 1427247004@qq.com。孙治华,男,主任医师,硕士生导师,学士,主要从事肾脏疾病诊疗的研究, E-mail: 14342437@qq.com

[责任作者] 孙治华

2019 to March 2023, 102 renal anemia patients treated with roxadustat for uremic dialysis were selected. The initial dose of roxadustat was chosen based on weight, with 100 mg orally for patients weighing 45 to 60 kg and 120 mg for those weighing ≥ 60 kg. The medication was administered three times a week for 12 consecutive weeks, with dosage adjustments according to hemoglobin (Hb) levels. According to the dialysis method, there were 50 cases in the PD group and 52 cases in the HD group. Within the groups, those with high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) $\geq 6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ were classified as high hs-CRP subgroup, while those with $< 6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ were considered the normal hs-CRP subgroup. Changes in anemia-related indicators, iron metabolism, lipid metabolism, and adverse reactions before and after roxadustat treatment were observed in both groups. RESULTS After 12 weeks of treatment with roxadustat, the levels of Hb, red blood cell count (RBC), hematocrit (HCT), and serum iron (SI) in the both groups all increased compared with before the treatment ($P < 0.05$), while the levels of serum ferritin (SF), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) all decreased ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Hb, RBC, HCT, SI, TC, and LDL-C in the PD group were significantly higher than those in the HD group ($P < 0.05$). There were no significant differences in transferrin saturation (TSAT), total iron-binding capacity (TIBC), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels within and between the groups before and after the treatment ($P > 0.05$). There were no significant differences in TG and SF levels and the occurrence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). After 12 weeks of treatment, the average Hb level of the high hs-CRP subgroup and normal hs-CRP subgroup of the two groups significantly increased compared with before treatment ($P < 0.05$), and there was no significant difference between the two subgroups ($P > 0.05$). CONCLUSION Roxadustat is effective in improving renal anemia in uremia patients with HD or PD, and the short-term safety is good. Compared with HD patients, anemia is more significantly improved in PD patients.

目前全球慢性肾脏病患病率约为 13%^[1,2], 我国的总体患病率为 10.8%, 估计约有 1.195 亿例^[3], 随着病情进展, 肾性贫血的患病率与日俱增, 终末期肾脏病患者的贫血发生率超过 90%^[4]。有较多研究表明, 以罗沙司他为代表的口服小分子低氧诱导因子 (HIF) 脯氨酰羟化酶抑制剂 (PHI) 可有效纠正肾性贫血, 目前笔者尚未查见关于应用罗沙司他治疗尿毒症血液透析 (hemodialysis, HD) 与腹膜透析 (peritoneal dialysis, PD) 肾性贫血患者的对比研究。本研究观察比较 HD 与 PD 尿毒症患者应用罗沙司他治疗肾性贫血的疗效区别及相关不良反应, 为临床实践提供参考。

资料与方法

研究对象 选取 2019 年 12 月至 2023 年 3 月天门市第一人民医院肾脏内科诊治的尿毒症透析使用罗沙司他治疗肾性贫血的患者。纳入标准: (1) 80 岁 > 年龄 ≥ 18 岁, 男女不限; (2) 符合尿毒症肾性贫血的诊断且透析时间 ≥ 3 个月; (3) 血红蛋白 (Hb) 在 $60 \sim 110 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。排除标准: (1) 临床资料缺失严重影响研究结果者; (2) 营养不良性贫血、出血性贫血、地中海贫血以及再生障碍性贫血等其他疾病导致的贫血者; (3) 用药 1 个月内有输血史、红细胞生成刺激剂 (ESA) 治疗史。本研究经天门市第一人民医院伦

理委员会批准 (伦审号: 20220240)。

共纳入 102 例患者, 根据透析方式最终纳入 PD 组 50 例, HD 组 52 例。PD 组患者选择成都青山利康腹透液, 每 1 000 mL 腹膜透析液中含葡萄糖 15 g、氯化钠 5.38 g、氯化钙 0.26 g、氯化镁 0.051 g、乳酸钠 4.48 g, 采用连续性不卧床 PD, 每日 4 袋, 每袋 2 000 mL, 留腹时间根据患者尿量超滤量及体内水负荷量情况决定, 每周总尿素清除指数 (Kt/v) > 1.7 。HD 组患者选择德国费森尤斯 4008S 透析机, 每周 3 次, 每次 4 h, 血流量、透析液流量分别为 $200 \sim 300 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 、 $500 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 单室尿素清除指数 (spKt/v) > 1.2 。根据患者干体重情况确定超滤量。

将 2 组中治疗前超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 大于 $6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的患者设为高 hs-CRP 亚组, 小于 $6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 患者设为正常 hs-CRP 亚组, 其中 PD 组高 hs-CRP 亚组 19 例、正常 hs-CRP 亚组 31 例, HD 组高 hs-CRP 亚组 16 例、正常 hs-CRP 亚组 36 例。

用药情况 根据患者体重选择罗沙司他起始剂量: 体重 $45 \sim 60 \text{ kg}$ 每次口服 100 mg, $\geq 60 \text{ kg}$ 每次口服 120 mg, 每周 3 次给药, 连续服用 12 周。罗沙司他 [珐博进 (中国) 医药技术开发有限公司, 规格为每粒 20 mg 和每粒 50 mg, 生产批号为 222001、221014 和 521059、521033], 两种规格根据患者使用量、服药便利性选

择, 随访中根据 Hb 变化情况进行药物剂量调整, 使 Hb 维持 100~120 g · L⁻¹。若患者绝对铁缺乏 [指 PD 患者转铁蛋白饱和度 (TSAT) ≤ 20%, 血清铁蛋白 (SF) ≤ 100 ng · mL⁻¹; HD 患者 SF ≤ 200 ng · mL⁻¹]^[5], 则使用口服补铁, 在铁剂给药期间继续使用罗沙司他进行治疗, 研究期间高血压、糖尿病患者继续降压、降糖治疗, 2 组患者均未使用调脂药物。

资料收集 收集患者应用罗沙司他治疗前性别、年龄、体重指数 (BMI)、收缩压、舒张压、透析时间、hs-CRP、甲状旁腺激素 (PTH)、血浆白蛋白 (Alb)、残余肾功能 (RRF) 及原发病如高血压、糖尿病等资料; 应用罗沙司他治疗前和治疗后 4 周、8 周、12 周实验室资料, 包括贫血相关指标 [红细胞计数 (RBC)、Hb、血细胞比容 (HCT)], 铁代谢指标 [血清铁 (SI)、SF、总铁结合力 (TIBC)、TSAT] 和脂代谢指标 [总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)] 等, 并观察不良反应情况。

统计学方法 采用 SPSS 26.0 对数据进行统计分析。计量资料经正态性检验, 符合正态分布的资料采用均数 ± 标准差描述, 比较采用重复测量方差分析并采用 Bonferroin 两两比较。非正态分布计量资料采用 *M* (P25, P75) 描述, 组间比较采用非参数检验。分类计数资料采用例数 (百分比) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为有显著差异。

结 果

一般资料 2 组患者用药前性别、年龄、透析时间、BMI、血压、Alb、RRF、hs-CRP、PTH、原发病、RBC、Hb、HCT、SI、SF、TIBC、TSAT、TC、TG、HDL-C、LDL-C 均无显著差异 (*P* > 0.05), 见表 1。

贫血相关指标 与治疗前相比, 治疗 12 周后 2 组 Hb、RBC、HCT 水平均显著升高 (*P* < 0.05)。治疗 8、12 周后 PD 组 Hb、RBC 水平显著高于 HD 组 (*P* < 0.05), 治疗 4、8、12 周后 PD 组 HCT 水平显著高于 HD 组 (*P* < 0.05), 见表 2。

铁代谢指标 与治疗前相比, 治疗 12 周后 2 组 SI 水平均显著升高, SF 水平降低 (*P* < 0.05)。治疗 8、12 周后 PD 组 SI 水平显著高于 HD 组 (*P* < 0.05), 2 组 SF 水平无显著差异 (*P* > 0.05)。TSAT、TIBC 水平在治疗前后组内及组间比较均无显著差异 (*P* > 0.05), 见表 3。

脂代谢指标 与治疗前相比, 治疗 12 周后 2 组 TC、TG、LDL-C 水平均显著降低 (*P* < 0.05)。治疗 8、12 周后 HD 组 TC 水平显著低于 PD 组, 治疗 4、8 周后 HD

表 1 2 组患者基本资料比较

| 项目 | PD 组 (n=50) | HD 组 (n=52) |
|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 年龄 / 岁 | 53.90 ± 12.24 | 54.67 ± 11.27 |
| 透析时间 / 月 | 32.54 ± 12.39 | 30.42 ± 10.63 |
| 男性 / 例 (%) | 22(44) | 30(58) |
| 女性 / 例 (%) | 28(56) | 22(42) |
| 体重指数 / kg · m ⁻² | 22.49 ± 2.83 | 21.71 ± 2.99 |
| 收缩压 / mmHg | 131.70 ± 17.07 | 131.23 ± 18.11 |
| 舒张压 / mmHg | 78.90 ± 11.57 | 76.64 ± 11.20 |
| 原发病 / 例 | | |
| 慢性肾小球肾炎 | 29 | 28 |
| 糖尿病肾病 | 7 | 8 |
| 高血压肾病 | 4 | 5 |
| 梗阻性肾病 | 1 | 1 |
| 病因不明 | 9 | 10 |
| hs-CRP/mg · L ⁻¹ | 5.11(3.31, 22.60) | 5.38(4.21, 17.78) |
| PTH/pg · mL ⁻¹ | 92.14 (64.38, 164.82) | 119.05 (51.77, 255.50) |
| Alb/g · L ⁻¹ | 33.99 ± 4.60 | 35.65 ± 5.50 |
| RRF/mL · min ⁻¹ | 3.54 ± 2.03 | 3.68 ± 1.87 |

PD: 腹膜透析, HD: 血液透析, hs-CRP: 超敏-C反应蛋白, PTH: 甲状旁腺激素, Alb: 血浆白蛋白, RRF: 残余肾功能。组间比较, 经 χ^2 检验、*t* 检验、非参数检验: 均 *P* > 0.05

组 LDL-C 水平显著低于 PD 组 (*P* < 0.05)。TG 水平组间比较无显著差异 (*P* > 0.05)。HDL-C 水平在治疗前后组内、组间比较无显著差异 (*P* > 0.05)。见表 4。

hs-CRP 亚组分析 2 组中的高 hs-CRP 亚组与正常 hs-CRP 亚组 Hb 水平分别进行相同时间点亚组间比较, 均无显著差异 (*P* > 0.05); 高 hs-CRP 亚组及正常 hs-CRP 亚组治疗 12 周后 Hb 水平均较治疗前显著升高 (*P* < 0.05)。见表 5。

不良反应 用药过程中 PD 组出现 2 例腹泻、1 例急性心力衰竭、1 例血压升高, HD 组出现腹泻、高钾血症、血压升高各 1 例, 2 组不良反应发生率无显著差异 (*P* > 0.05)。2 组均经对症治疗后好转, 未出现严重不良反应。

讨 论

尿毒症肾性贫血是由红细胞生成素 (EPO) 的合成不足或活性降低、尿毒症抑制红细胞生成、红细胞存活时间缩短和铁稳态紊乱、营养不良、微炎症状态等引起的多因素过程^[5,6]。贫血可加速肾脏疾病的进展, 增加心血管事件和全因死亡率的风险^[7]。

罗沙司他通过可逆地结合并抑制脯氨酰羟化酶, 减少 HIF 降解并促进其活性, 使内源性 EPO 产生增加, 降低铁调素表达, 改善铁代谢, 促进铁的吸收进而提升 Hb^[8,9]。本研究结果显示, 2 组患者使用罗沙司他治疗后 Hb、RBC、HCT、SI 显著增高,

表 2 2 组患者贫血相关指标比较

| 组别 | n | 时间 | 血红蛋白 /g · L ⁻¹ | 红细胞计数 / × 10 ¹² · L ⁻¹ | 红细胞比容 /% |
|----|----|---------|------------------------------|--|----------------------------|
| PD | 50 | 治疗前 | 84.26 ± 12.70 | 2.98 ± 0.60 | 27.40 ± 5.06 |
| | | 治疗 4 周 | 92.52 ± 13.95 ^b | 3.27 ± 0.78 ^b | 29.76 ± 5.55 ^b |
| | | 治疗 8 周 | 102.44 ± 12.89 ^b | 3.72 ± 0.87 ^b | 32.65 ± 6.04 ^b |
| | | 治疗 12 周 | 109.66 ± 13.42 ^b | 4.01 ± 0.76 ^b | 36.03 ± 5.43 ^b |
| HD | 52 | 治疗前 | 83.90 ± 12.57 ^d | 2.86 ± 0.49 ^d | 25.89 ± 4.46 ^d |
| | | 治疗 4 周 | 88.23 ± 13.13 ^{bd} | 2.99 ± 0.69 ^{ad} | 27.29 ± 5.25 ^{bc} |
| | | 治疗 8 周 | 93.88 ± 14.39 ^{bc} | 3.40 ± 0.70 ^{bc} | 29.45 ± 5.15 ^{bc} |
| | | 治疗 12 周 | 102.92 ± 12.40 ^{bc} | 3.68 ± 0.59 ^{bc} | 32.76 ± 5.39 ^{bc} |

PD: 腹膜透析, HD: 血液透析。经重复测量方差分析及 *t* 检验: 与治疗前比较, ^a*P*>0.05, ^b*P*<0.05; 与 PD 组比较, ^d*P*>0.05, ^e*P*<0.05

表 3 2 组患者铁代谢指标比较

| 组别 | n | 时间 | 转铁蛋白饱和度 /% | 铁蛋白 /ng · mL ⁻¹ | 总铁结合力 /μmol · L ⁻¹ | 血清铁 /μmol · L ⁻¹ |
|----|----|---------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| PD | 50 | 治疗前 | 22.38 ± 11.03 | 348.80 ± 71.20 | 49.51 ± 10.07 | 10.51 ± 4.69 |
| | | 治疗 4 周 | 24.43 ± 7.78 ^a | 331.31 ± 69.16 ^a | 47.97 ± 11.80 ^a | 12.66 ± 6.53 ^a |
| | | 治疗 8 周 | 24.76 ± 7.51 ^a | 323.11 ± 43.00 ^a | 48.89 ± 11.32 ^a | 17.94 ± 6.01 ^b |
| | | 治疗 12 周 | 25.99 ± 7.69 ^a | 299.81 ± 58.89 ^b | 48.49 ± 10.74 ^a | 19.64 ± 6.93 ^b |
| HD | 52 | 治疗前 | 22.38 ± 10.33 ^d | 344.13 ± 85.60 ^d | 49.55 ± 10.18 ^d | 10.93 ± 4.03 ^d |
| | | 治疗 4 周 | 23.36 ± 10.40 ^{ad} | 326.42 ± 71.17 ^{ad} | 48.61 ± 7.96 ^{ad} | 12.51 ± 5.72 ^{ad} |
| | | 治疗 8 周 | 23.71 ± 8.11 ^{ad} | 312.68 ± 60.33 ^{ad} | 48.97 ± 7.88 ^{ad} | 13.84 ± 6.18 ^{bc} |
| | | 治疗 12 周 | 24.88 ± 7.90 ^{ad} | 294.33 ± 51.49 ^{bd} | 47.41 ± 7.93 ^{ad} | 16.39 ± 7.98 ^{bc} |

PD: 腹膜透析, HD: 血液透析。经重复测量方差分析及 *t* 检验: 与治疗前比较, ^a*P*>0.05, ^b*P*<0.05; 与 PD 组比较, ^d*P*>0.05, ^e*P*<0.05

表 4 2 组患者脂代谢指标比较

| 组别 | n | 时间 | 总胆固醇 | 甘油三酯 | 高密度脂蛋白胆固醇 | 低密度脂蛋白胆固醇 |
|----|----|---------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| PD | 50 | 治疗前 | 4.12 ± 1.09 | 3.26 ± 1.23 | 1.12 ± 0.36 | 2.30 ± 0.80 |
| | | 治疗 4 周 | 3.94 ± 1.16 ^a | 2.93 ± 0.97 ^a | 1.10 ± 0.37 ^a | 2.29 ± 0.74 ^a |
| | | 治疗 8 周 | 3.73 ± 0.95 ^a | 2.68 ± 1.04 ^a | 1.08 ± 0.34 ^a | 2.28 ± 0.86 ^a |
| | | 治疗 12 周 | 3.19 ± 0.66 ^b | 2.42 ± 0.94 ^b | 1.10 ± 0.35 ^a | 1.97 ± 0.75 ^b |
| HD | 52 | 治疗前 | 3.98 ± 0.87 ^d | 3.33 ± 1.13 ^d | 1.04 ± 0.40 ^d | 2.21 ± 0.69 ^d |
| | | 治疗 4 周 | 3.83 ± 0.97 ^{ad} | 2.86 ± 1.22 ^{ad} | 1.01 ± 0.38 ^{ad} | 1.91 ± 0.7 ^{bc} |
| | | 治疗 8 周 | 3.28 ± 0.96 ^{bc} | 2.60 ± 1.26 ^{bd} | 0.96 ± 0.36 ^{ad} | 1.88 ± 0.64 ^{bc} |
| | | 治疗 12 周 | 2.76 ± 0.57 ^{bc} | 2.33 ± 0.91 ^{bd} | 0.96 ± 0.40 ^{ad} | 1.84 ± 0.71 ^{bd} |

PD: 腹膜透析, HD: 血液透析。经重复测量方差分析及 *t* 检验: 与治疗前比较, ^a*P*>0.05, ^b*P*<0.05; 与 PD 组比较, ^d*P*>0.05, ^e*P*<0.05

表 5 高 hs-CRP 亚组与正常 hs-CRP 亚组 Hb 水平比较

| | $\bar{x} \pm s, g \cdot L^{-1}$ | |
|---------|---------------------------------|------------------------------|
| PD | 高 hs-CRP 亚组 (n=19) | 正常 hs-CRP 亚组 (n=31) |
| 治疗前 | 84.21 ± 12.67 | 84.29 ± 12.93 ^d |
| 治疗 4 周 | 90.47 ± 12.58 ^b | 93.77 ± 14.79 ^{bd} |
| 治疗 8 周 | 101.21 ± 11.72 ^b | 103.19 ± 13.69 ^{bd} |
| 治疗 12 周 | 109.05 ± 11.59 ^b | 110.03 ± 14.60 ^{bd} |
| HD | 高 hs-CRP 亚组 (n=16) | 正常 hs-CRP 亚组 (n=36) |
| 治疗前 | 82.19 ± 12.44 | 84.67 ± 12.72 ^d |
| 治疗 4 周 | 84.19 ± 13.67 ^a | 90.03 ± 12.65 ^{bd} |
| 治疗 8 周 | 88.06 ± 12.19 ^a | 96.47 ± 14.68 ^{bd} |
| 治疗 12 周 | 98.25 ± 11.94 ^b | 105.00 ± 12.19 ^{bd} |

PD: 腹膜透析, HD: 血液透析, hs-CRP: 超敏-C反应蛋白, Hb: 血红蛋白。经重复测量方差分析及 *t* 检验: 与治疗前比较, ^a*P*>0.05, ^b*P*<0.05; 与高 hs-CRP 亚组比较, ^d*P*>0.05

SF 显著下降, 表明罗沙司他改善铁代谢纠正肾性贫血效果显著。在脂代谢方面, 2 组患者治疗后 TC、TG、LDL-C 水平均明显降低, 考虑可能与罗沙司他通过激活 HIF 降低 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶 (HMG-COA) 活性, 从而使肝脏 TC 合成降低有关^[10]。有研究表明减少脯氨酰羟化酶的表达不仅可以降低肝脏 TC 合成, 改善 HDL-C 与 LDL-C, 还可减少动脉斑块的形成, 目前需要更多研究进一步明确其机制^[11]。在炎症指标方面, 2 组内高 hs-CRP 亚组与正常亚组 Hb 水平在治疗后均可明显升高, 且相同时间点亚组间比较 Hb 水平无显著差异。综上所述结果表明, 透析患者使用罗沙司他可改善铁代谢与脂代谢, 在微炎症状态下仍可有效纠正肾性贫血, 这与较多临床研究及 Meta 分析^[12,13]结果一致。

本研究结果显示在应用罗沙司他前提下, PD 组

较 HD 组能更好改善贫血, 考虑有以下原因: 首先, HD 失血量较多, 如反复穿刺、透析管路滞留等, HD 时发生血流动力学急剧变化, 可致肾脏有效血容量降低, 使 RRF 下降较 PD 更明显; 而 PD 能够更好保留 RRF, 可持续清除尿毒症毒素, 减轻其抑制 EPO 生成和骨髓产生红细胞的作用^[14]。其次, 有研究表明, 与 HD 患者相比, PD 患者 RRF 下降较缓慢可产生更多内源性 EPO, 而且蛋白质能量消耗发生率更低使其具有更好的 ESA 反应性^[15, 16]。故 PD 患者使用罗沙司他后可更好地促进机体 EPO 产生, 从而改善贫血。最后, 罗沙司他主要通过 UGT1A9 和 CYP2C8 代谢, 在肝脏中, CYP2C8 是将罗沙司他转化为羟化罗沙司他的主要 CYP 酶, 终末期肾脏病中尿毒症毒素抑制 CYP 酶活性, 通过 HD 清除小分子尿毒症毒素后, CYP 酶活性可短暂改善^[17, 18], 提示小分子毒素可能是抑制 CYP 酶的主要因子。由于 PD 与 HD 相比清除小分子尿毒症毒素效果稍差, 故推测在一定程度上 PD 患者体内 CYP2C8 酶活性相对低下, 使罗沙司他血药浓度相对更高, 从而能更好地纠正贫血。铁代谢紊乱是引起肾性贫血的重要原因, 发生铁代谢紊乱的主要机制是铁调素异常表达, 机体炎症因子与转铁蛋白竞争性结合血清铁, 导致 SI 下降, SF 升高^[19]; 尿毒症透析患者机体多处于微炎症状态, 腹膜为生理性半透膜, 而 HD 透析膜为人工合成的半透膜, 存在生物不相容性, 且血管通路可激活炎症细胞, 可引起机体氧化应激及炎症反应, 加重微炎症状态^[20]; 由于血液透析器自身孔径限制对 hs-CRP 等炎症因子清除能力较差, 有研究发现, PD 对炎症因子清除效果相对较好, 但对小分子物质肌酐、尿素氮等清除效果差^[21, 22]; 考虑可能随着透析时间延长, HD 微炎症状态较 PD 明显, 故 PD 组能更好地改善铁代谢。脂代谢方面, 有研究表明, 尿毒症患者食欲下降、经尿及透析液中丢失大量蛋白可能是低蛋白血症的原因^[23], 尿毒症患者透析后血浆白蛋白降低更明显, PD 患者更甚, 营养不良、低蛋白血症是透析患者高脂血症的主要影响因素^[24], 这可能是本研究显示 HD 患者 TC、LDL-C 水平降低较 PD 患者更明显的原因。

综上所述, 罗沙司他可有效改善尿毒症 HD 或 PD 患者的肾性贫血, PD 患者贫血、铁代谢改善更显著, HD 患者脂代谢改善更显著, 其机制有待进一步研究。该药短期安全性较好, 2 组均未见严重不良反应, 由于本研究周期较短, 关于远期疗效及安全性需长期研究观察。

[参考文献]

- [1] PROVENZANO R, SHUTOV E, EREMEEVA L, *et al.* Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36 (9): 1717-1730.
- [2] HILL NR, FATOBA ST, OKE JL, *et al.* Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (7): e0158765.
- [3] ZHANG L, WANG F, WANG L, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in China: across-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9818): 815-822.
- [4] NAKHOUL G, SIMON JF. Anemia of chronic kidney disease: treat it, but not too aggressively [J]. *Cleve Clin J Med*, 2016, 83 (8): 613-624.
- [5] 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.
- [6] BABITT JL, LIN HY. Mechanisms of anemia in CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23 (10): 1631-1634.
- [7] HANNA RM, STREJA E, KALANTAR-ZADEH K. Burden of anemia in chronic kidney disease: beyond erythropoietin [J]. *Adv Ther*, 2021, 38 (1): 52-75.
- [8] DHILLON S. Roxadustat: first global approval [J]. *Drugs*, 2019, 79 (5): 563-572.
- [9] KAPLAN JM, SHARMA N, DIKDAN S. Hypoxia-inducible factor and its role in the management of anemia in chronic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (2): 389.
- [10] HWANG S, NGUYEN AD, JO Y, *et al.* Hypoxia-inducible factor 1 α activates insulin-induced gene 2 (Insig-2) transcription for degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG) -Co A reductase in the liver [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292 (22): 9382-9393.
- [11] RAHTU-KORPELA L, MAATTA J, DIMOVA EY, *et al.* Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylase-2 inhibition protects against development of atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36 (4): 608-617.
- [12] 张熙熙, 傅雪琴, 孟 娇. 罗沙司他治疗维持性血液透析患者微炎症状态下贫血的疗效 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40 (9): 642-645. ZHANG XX, FU XQ, MENG J. Effects of roxadustat in treatment of anemia in patients with maintenance hemodialysis in a microinflammatory state [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2021, 40 (9): 642-645.
- [13] ZHOU Q, MAO M, LI J, *et al.* The efficacy and safety of roxadustat for anemia in patients with dialysis-dependent chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ren Fail*, 2023, 45 (1): 2195011.
- [14] 印 获, 曹 娟, 章 旭, 等. 腹膜透析与血液透析患者肾性贫血治疗效果比较 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2013 (7): 4. YIN D, CAO J, ZHANG X, *et al.* Curative effectiveness of renal anemia

- during peritoneal dialysis vs. hemodialysis [J]. *J Clin Nephrol*, 2013 (7): 4.
- [15] YANG Z, MA T, XU X, *et al.* Randomized study on the efficacy of standard versus low roxadustat dose for anemia in patients on peritoneal dialysis [J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 7 (3): 455-464.
- [16] DUONG U, KALANTAR-ZADEH K, MOLNAR MZ, *et al.* Mortality associated with dose response of erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis versus peritoneal dialysis patients [J]. *Am J Nephrol*, 2012, 35 (2): 198-208.
- [17] GROENENDAAL-van de MEENT D, KERBUSCH V, KASPERA R, *et al.* Effect of kidney function and dialysis on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of roxadustat, an oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2021, 46 (1): 141-153.
- [18] LADDA MA, GORALSKI KB. The effects of CKD on cytochrome P450-mediated drug metabolism [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 23 (2): 67-75.
- [19] 刘加强, 周忠启. 罗沙司他对合并微炎症状态血液透析贫血患者铁代谢的影响研究 [J]. *中国血液净化*, 2021, 20 (7): 465-468. LIU JQ, ZHOU ZQ. The effect of Roxadustat on iron metabolism in hemodialysis patients with microinflammatory state [J]. *Chin J Blood Purif*, 2021, 20 (7): 465-468.
- [20] 芦倩倩, 常沁涛, 方敬爱, 等. 维持性血液透析患者微炎症状态的进展 [J]. *中国血液净化*, 2021, 20 (7): 483-485.
- [21] 许琴, 赵焯, 徐煜, 等. 血液透析、腹膜透析 2 种透析方式对慢性肾衰竭尿毒症患者微炎症状态的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26 (2): 155-156.
- [22] 王莹, 杨辉, 马亚琼. 血液透析和腹膜透析对尿毒症患者营养状况、微炎症状态及钙磷代谢影响对比分析 [J]. *内科*, 2019, 14 (1): 107-109. WANG Y, YANG H, MA YQ. Comparative analysis of effects of hemodialysis and peritoneal dialysis on nutritional status, micro-inflammation status, calcium and phosphorus metabolism in patients with uremia [J]. *Int Med*, 2019, 14 (1): 107-109.
- [23] 王晓培, 吕晶, 梁嫦娜, 等. 腹膜透析患者营养状态的动态变化与瘙痒及睡眠障碍的关系 [J]. *中国血液净化*, 2022, 21 (10): 719-723. WANG XP, LÜ J, LIANG CN, *et al.* The relationship between the dynamic changes of nutritional status and the symptoms of pruritus and sleep disturbance in peritoneal dialysis patients [J]. *Chin J Blood Purif*, 2022, 21 (10): 719-723.
- [24] 李明旭, 王述平, 石湘云. 长期血液透析和腹膜透析患者血脂水平及其相关因素分析 [J]. *临床内科杂志*, 2003, 20 (10): 521-523. LI MX, WANG SP, SHI XY. Analysis of serum lipid level and related factors in long-term hemodialysis and peritoneal dialysis [J]. *J Clin Intern Med*, 2003, 20 (10): 521-523.