

罗沙司他治疗肾性贫血患者早期临床疗效研究

王加如^{1*}, 蔺瑜琳², 张静静³, 周忠启^{2#}

¹山东第一医科大学(山东省医学科学院), 山东 济南

²临沂市人民医院肾脏内科, 山东 临沂

³锦州医科大学, 辽宁 锦州

收稿日期: 2022年11月14日; 录用日期: 2022年12月14日; 发布日期: 2022年12月21日

摘要

目的: 观察罗沙司他早期对肾性贫血患者促红细胞生成素(EPO)及网织红细胞参数影响, 分析其在改善肾性贫血方面的有效性。方法: 选取符合研究标准的受试者30名, 在服药前及服药7天后分别抽取静脉血监测EPO及网织红细胞计数。结果: 服药后患者EPO及网织红细胞计数显著升高, 与服药前相比均有统计学意义 $P < 0.05$ 。结论: 罗沙司他可以在用药早期通过升高EPO浓度, 加快成熟红细胞的增殖、分化, 进一步改善肾性贫血患者贫血症状。

关键词

慢性肾脏病, 贫血, 罗沙司他, 网织红细胞

Early Clinical Efficacy Study of Roxadustat in the Treatment of Patients with Renal Anemia

Jiaru Wang^{1*}, Yulin Man², Jingjing Zhang³, Zhongqi Zhou^{2#}

¹Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan Shandong

²Department of Nephrology, Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

³Jinzhou Medical University, Jinzhou Liaoning

Received: Nov. 14th, 2022; accepted: Dec. 14th, 2022; published: Dec. 21st, 2022

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王加如, 蔺瑜琳, 张静静, 周忠启. 罗沙司他治疗肾性贫血患者早期临床疗效研究[J]. 临床医学进展, 2022, 12(12): 11362-11367. DOI: 10.12677/acm.2022.12121638

Abstract

Objective: To observe the effect of rosastat on erythropoietin (EPO) and reticulocyte parameters in patients with renal anemia in the early stage, and analyze its effectiveness in improving renal anemia. **Methods:** Thirty subjects who met the study criteria were selected, and venous blood samples were taken before and 7 days after administration to monitor EPO and reticulocyte count. **Results:** The EPO and reticulocyte count of the patients increased significantly after taking the drug, which was statistically significant compared with that before taking the drug ($P < 0.05$). **Conclusion:** Rosalstat can accelerate the proliferation and differentiation of mature red blood cells by increasing EPO concentration at the early stage of administration, and further improve the anemia symptoms of patients with renal anemia.

Keywords

Chronic Kidney Disease, Anemia, Rosasta, Reticulocyte

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性肾脏病(CKD)是一种对人类健康危害性极大的全球性疾病,随着人们生活节奏的加快以及生活习惯的改变,其发病率也在逐年提高[1]。在疾病的诊治过程中,临床医生除了需要关注原发病的进展,保护残余肾功能、改善肾功能以外,还需要特别注意并发症的诊疗,包括:肾性贫血、肾性高血压、电解质紊乱、酸中毒、继发性甲状旁腺功能亢进、肾性脑病等。贫血的发生不仅能使患者产生头晕、乏力等不适,降低患者生活质量,并且提高了患者心血管事件的发生率,对患者远期预后产生了不良影响,增加了患者的死亡率[2] [3]。在我国,肾性贫血患者基数大,疾病患病率高,但是其知晓率及治疗率低,这与其危害性相矛盾[4]。因此,重视对肾性贫血的早期诊断与治疗,及时对症处理尤为重要。罗沙司他作为一种应用于临床的新型药物,在纠正肾性贫血方面有着显著的效果。但是由于罗沙司他价格昂贵,既往对其疗效的研究多在服药后 2~3 个月,周期比较长,花费大,因此早期判断罗沙司他对肾性贫血患者的疗效,对节约资源、缓解患者经济压力、进一步制定治疗方案尤为重要。本研究将通过观察罗沙司他早期对肾性贫血患者内源性 EPO 及网织红细胞的影响,测定肾性贫血患者的用药前后 EPO 含量及网织红细胞指标变化,分析其相关性,进而判断罗沙司他的早期临床疗效,指导用药。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选取 2021 年 10 月至 2022 年 3 月于临沂市人民医院肾内科治疗的 30 例肾性贫血的患者,其中男性患者 18 例,女性患者 12 例,年龄在 21 岁到 77 岁之间;男性血红蛋白(Hb) < 120 g/L,女性血红蛋白(Hb) < 110 g/L;近 1 个月以来未行重组人促红细胞生成素(rHuEPO)治疗,近 3 个月内无心肌梗死、急性冠脉综合征、脑卒中事件,近 3 个月无输血,无再障性贫血等血液病,无胃癌等恶性肿瘤,无慢性失血疾病,

无急慢性中毒炎症，自愿参加本临床试验，签署知情同意书。

2.2. 研究设计

所有符合研究标准的患者，在保肾、排毒等对症支持治疗的基础上，加用罗沙司他纠正贫血(接受透析患者：45~60 kg，一次 100 mg，一周三次；体重 \geq 60 kg，一次 120 mg，每周三次。未接受透析患者：45~60 kg (不包括 60 kg)，一次 70 mg，一周三次；体重 \geq 60 kg，一次 100 mg，每周三次。检测研究对象服药前及服药后第 7 天的 EPO、网织红细胞计数等血清学参数变化，分析其相关关系。

2.3. 研究药物及仪器

本研究使用罗沙司他胶囊[珐博进(中国)医药技术开发有限公司，国药准字 H20180024]，规格为 20 mg、50 mg，根据患者体重及是否透析决定剂量。EPO 检测采用上海茁彩生物科技有限公司提供的试剂，应用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定；网织红细胞检测采用全自动血细胞分析仪。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS25.0 统计软件对研究数据进行处理，计量资料以均数 \pm 标准差表示，满足正态分布的使用配对样本 t 检验，不服从正态分布的计量资料用 Wilcoxon 秩和检验，分析干预前后是否有差异。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 基线资料

见表 1。

30 例纳入受试者中有 1 例因服药过程中需紧急输血而退出研究；1 例因家属要求回当地医院而退出研究。28 例最终受试者中，Hb 范围 65~116 g/L [(87.7 \pm 12.3)] g/L，其中 CKD4 级患者占 8/28 (28.6%)，CKD5 级患者占 20/28 (71.4%)；行规律腹膜透析患者占 6/28 (21.4%)，行血液透析患者占 11/28 (39.3%)，暂未行肾脏替代治疗患者占 11/28 (39.3%)。常见并发症包括高血压 23/28 (82.1%)，糖尿病 12/28 (42.9%)。

Table 1. Clinical baseline data of 28 included subjects

表 1. 28 例纳入受试者临床基线资料

项目	数值
一般情况	
年龄(岁)	51.4 \pm 15.1
男性[例(%)]	17 (60.7%)
体重(kg)	68.2 \pm 14.9
伴随疾病	
高血压[例(%)]	23 (82.1%)
糖尿病[例(%)]	12 (42.9%)
实验室指标	
血红蛋白(g/L)	87.7 \pm 12.3
促红细胞生成素(IU/L)	8.1 \pm 37.0
网织红细胞计数	55.9 \pm 27.6
用药情况	
罗沙司他剂量 100 mg [例(%)]	6 (21.4%)
罗沙司他剂量 120 mg [例(%)]	22 (78.6%)

3.2. 治疗前后参数变化分析

比较使用罗沙司他治疗前后受试者 EPO 及网织红细胞变化, 服药后 EPO 浓度及网织红细胞计数较服药前明显增多, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

Table 2. Comparison of EPO and reticulocyte indexes before and after rosastal treatment

表 2. 罗沙司他治疗前后 EPO 及网织红细胞指标的比较

时间	EPO (IU/L)	网织红细胞计数 (10^9 g/L)
治疗前	8.1 ± 37.0	55.9 ± 27.6
治疗后	6.8 ± 58.6	76.9 ± 37.8
统计量	$Z = -2.539$	$t = 3.714$
P 值	0.011	0.001

3.3. 不良反应发生

在 28 例纳入受试者中, 1 例于服药后第二天出现轻度腹泻, 无腹胀、腹痛, 经蒙脱石散对症处理后腹泻症状明显改善至消失。

4. 讨论

肾性贫血是因肾功能受损导致的 CKD 常见并发症, 其发病机制是多因素的, 主要包括: EPO 分泌减少及 EPO 抵抗, 铁缺乏、炎症状态等[5]。在成人体内, EPO 主要由肾脏产生, 作为调节红细胞生成与成熟的细胞因子, 通过作用于骨髓造血干细胞, 促进幼稚红细胞向成熟红细胞增殖、分化, 加速血红蛋白的合成, 抑制红系细胞凋亡[6]。作为血红蛋白的重要合成原料, 铁主要在小肠通过主动吸收形式进入人体, 人体内铁的不足分为绝对性铁缺乏及相对性铁缺乏[7]。铁的绝对不足主要是由食欲减退、胃肠功能紊乱等引起的铁摄入吸收障碍和慢性失血等造成的铁丢失过多引起, 表现为转铁蛋白饱和度及铁蛋白的降低。此外, 在慢性肾脏病患者中, 由于微炎症状态及肾脏受损引起的肾小球滤过率下降等原因导致铁调素的生成增多, 排泄降低, 影响铁的代谢, 造成铁的利用障碍, 表现为转铁蛋白降低而铁蛋白升高, 即为相对性铁缺乏[8] [9]。

通过既往对肾性贫血治疗的观察, 已经临床证实了皮下注射 rHuEPO、口服或静脉补铁的有效性, 在很长一段时间里, rHuEPO 治疗作为最主要的纠正肾性贫血方案, 被广泛地应用于临床, 改善了数以亿计 CKD 患者贫血情况的同时, 也提高了患者的生活质量和远期生存率。但值得注意的是, 长期应用 EPO 增加了心脑血管疾病以及血栓形成的风险, 不利于铁的吸收、利用[10], 产生促红素抵抗等缺点。

低氧诱导因子(HIF)是细胞对缺氧适应的主要调节因子, 除了直接作用于肾脏和肝脏的红细胞生成基因, 刺激机体产生内源性 EPO, 导致协调的红细胞生成以外, HIF 还可通过降低 CKD 患者的铁调素水平并调节铁代谢[11] [12]。在常氧状态下, HIF 被脯氨酰羟化酶(PHD)羟基化后降解。相反, 在缺氧状态下, 脯氨酸羟化减少, HIF 蓄积, 调节包括 EPO 在内的多项基因转录[13]。罗沙司他作为一种口服低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(HIF-PHI), 通过抑制 PHD 来稳定 HIF, 允许 HIF 作用于肾脏和肝脏中产生 EPO 的细胞, 从而诱导内源性 EPO 产生和随后的造血[14] [15]。

罗沙司他能诱导内源性促红细胞生成素的瞬时升高, 在给药后 7~14 小时达到峰值, 并在给药后 48 小时恢复到基线水平[16] [17], 其有效性不受肾性贫血微炎症状态的影响, 避免了促红素抗体的产生, 减少对心血管影响的同时有效改善肾性贫血[4]。既往国内外对罗沙司他的二期及三期临床试验证实了其在纠正肾性贫血方面的有效性及安全性, 此外, HIF-PHI 治疗的一个潜在的有益特征是, 与传统 ESA 治疗相比, 在不需要超生理 EPO 浓度的情况下增加或维持血红蛋白[18]。虽然 HIF-PHI 的安全性的长期数据

尚未报道,但考虑到它们在产生明显低于 rhEPO 的血浆 EPO 浓度的剂量下提高血红蛋白水平,这些药物有可能有效治疗贫血,降低不良心血管事件的发生率[19]。

网织红细胞是评价肾性贫血纠正情况的重要指标,半衰期仅为 1~2 天[20],作为成熟红细胞的前体细胞,在 EPO 的刺激下,由骨髓中的原始红细胞产生后,释放入外周血进一步分化为成熟红细胞,其不仅能反应机体贫血及红细胞的破坏的早期情况,也是反映骨髓造血功能的重要指标[21] [22]。肾性贫血患者在口服罗沙司他的第 2~4 天网织红细胞参数开始升高[23] [24],其中网织红细胞计数在第 2 天略有增加,第 7 天显著增加[25]。本研究患者基线网织红细胞计数水平 21.6~90.9 (10^9 g/L),治疗 7 天后网织红细胞计数较基线升高(21.0 ± 26.5) 10^9 g/L,说明贫血情况得到显著改善。

罗沙司他可早期通过在生理范围内提高患者内源性 EPO 水平,促进肾性贫血患者原始红细胞增殖、分化,增加网织红细胞计数,证明了其在改善肾性贫血患者贫血情况的有效性。但由于本研究存在所包含样本量小,观察时间较短等不足,仅能对罗沙司他的早期临床疗效进行评估,针对罗沙司他的长期疗效及相关不良反应的检测,仍需扩大样本、延长观察时间继续研究。

基金项目

山东省自然科学基金项目 ZR2019MH126。

参考文献

- [1] Zhang, L., Fang, W., Wang, L., Wang, W., Liu, B., Jian, L., Chen, M., Qiang, H., Liao, Y. and Yu, X. (2012) Prevalence of Chronic Kidney Disease in China: A Cross-Sectional Survey. *The Lancet*, **380**, 214-214. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60033-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60033-6)
- [2] 傅晓岑,任红,陈楠. 肾性贫血的治疗研究[J]. 中国血液净化, 2022, 21(1): 6-9.
- [3] 王莉君,袁伟杰. 关于肾性贫血治疗相关指南与共识回顾[J]. 中国血液净化, 2018, 17(1): 1-5.
- [4] 陈楠. 罗沙司他在慢性肾脏病患者肾性贫血治疗中的应用[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(12): 919-920.
- [5] 张倩,巴应贵. 肾性贫血发生机制的研究现状[J]. 临床医学进展, 2021, 11(5): 2251-2256. <https://doi.org/10.12677/ACM.2021.115324>
- [6] Souma, T., Norio, S. and Yamamoto, M. (2015) Renal Erythropoietin-Producing Cells in Health and Disease. *Frontiers in Physiology*, **6**, Article 167. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00167>
- [7] 李伟英,陈威. 肾性贫血铁代谢指标的评估、判读及应用[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(12): 1010-1014.
- [8] Rodriguez, R., Jung, C.L., Gabayan, V., Deng, J.C., Ganz, T., Nemeth, E., Bulut, Y. and Roy, C.R. (2014) Heparin Induction by Pathogens and Pathogen-Derived Molecules Is Strongly Dependent on Interleukin-6. *Infection & Immunity*, **82**, 745-752. <https://doi.org/10.1128/IAI.00983-13>
- [9] Kautz, L., Jung, G., Valore, E.V., Rivella, S., Nemeth, E. and Ganz, T. (2014) Identification of Erythroferrone as an Erythroid Regulator of Iron Metabolism. *Nature Genetics*, **46**, 678-684. <https://doi.org/10.1038/ng.2996>
- [10] 谭娉娉,罗良海,邓卫,谭晓军. 罗沙司他与重组人促红细胞生成素治疗血液透析肾性贫血临床疗效的比较研究[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(18): 5-8.
- [11] 白瑞,张蕾. 低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂治疗肾性贫血的研究进展[J]. 实用医药杂志, 2021, 38(3): 272-276.
- [12] 郝传明,李菁. 脯氨酰羟化酶抑制剂治疗肾性贫血: 全新途径,全新挑战[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(3): 203-204.
- [13] Liu, Q., Davidoff, O., Niss, N. and Haase, V.H. (2012) Hypoxia-Inducible Factor Regulates Heparin via Erythropoietin-Induced Erythropoiesis. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 4635-4644. <https://doi.org/10.1172/JCI63924>
- [14] 徐巧玲,朱翊,何笑荣,张田,金鹏飞. 罗沙司他治疗肾性贫血安全性的研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(6): 761-764+768.
- [15] 徐丹,冯霞,钟询龙,王若伦. 罗沙司他治疗肾性贫血效果的影响因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(7): 732-735.

- [16] Provenzano, R., Tumlin, J., Zabaneh, R., Chou, J., Hemmerich, S., Neff, T.B. and Yu, K.H.P. (2020) Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor Roxadustat (FG-4592) for Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease: A Placebo-Controlled Study of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles in Hemodialysis Patients. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **60**, 1432-1440. <https://doi.org/10.1002/jcph.1648>
- [17] Dhillon, S. (2019) Roxadustat: First Global Approval. *Drugs*, **79**, 563-572. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01077-1>
- [18] Provenzano, R., Besarab, A., Wright, S., Dua, S., Zeig, S., Nguyen, P., Poole, L., Saikali, K.G., Saha, G. and Hemmerich, S. (2016) Roxadustat (FG-4592) versus Epoetin Alfa for Anemia in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: A Phase 2, Randomized, 6- to 19-Week, Open-Label, Active-Comparator, Dose-Ranging, Safety and Exploratory Efficacy Study. *American Journal of Kidney Diseases*, **67**, 912-924. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.020>
- [19] Vaziri, N.D. and Zhou, X.J. (2009) Potential Mechanisms of Adverse Outcomes in Trials of Anemia Correction with Erythropoietin in Chronic Kidney Disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **24**, 1082-1088. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn601>
- [20] 李绵绵, 李芳, 余玲玲, 陈小剑. 新型网织红细胞参数在贫血早期诊断中的价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(11): 1289-1291.
- [21] 李小龙, 陶洪群, 王薇薇, 徐斐, 黄小芳, 王赛芳, 刘欢乐, 王金果, 刘晖. 网织红细胞血红蛋白含量在缺铁性贫血诊断治疗中的价值[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(8): 695-697.
- [22] Yaribeygi, H., Butler, A.E., Barreto, G.E. and Sahebkar, A. (2019) Antioxidative Potential of Antidiabetic Agents: A Possible Protective Mechanism against Vascular Complications in Diabetic Patients. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 2436-2446. <https://doi.org/10.1002/jcp.27278>
- [23] 双淑贞. 促红细胞生成素对糖尿病肾性贫血患者网织红细胞参数的影响[J]. 当代医学, 2016, 22(31): 145-146.
- [24] 夏坚明, 徐玢, 蒋伟光. 促红细胞生成素治疗糖尿病肾性贫血的网织红细胞参数的变化观察[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(1): 35-36.
- [25] Ogawa, C., Tsuchiya, K., Tomosugi, N. and Maeda, K. (2020) A Hypoxia-Inducible Factor Stabilizer Improves Hematopoiesis and Iron Metabolism Early after Administration to Treat Anemia in Hemodialysis Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 7153. <https://doi.org/10.3390/ijms21197153>