

罗沙司他联合促红细胞生成素治疗血液透析促红细胞生成素低反应性贫血患者1例

钱峰¹, 刘萍¹, 边帆², 李晗^{3*}

¹上海市第一康复医院肺康复科, 上海

²上海交通大学医学院附属新华医院肾内科, 上海

³上海市第一康复医院肾脏康复科, 上海

收稿日期: 2022年12月9日; 录用日期: 2023年1月28日; 发布日期: 2023年2月3日

摘要

肾性贫血是肾衰竭患者最常见的并发症之一, 本文报告了1例维持性血液透析患者治疗18个月后发生促红细胞生成素低反应性贫血, 予以促红细胞生成素加量或换用低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(罗沙司他)治疗均不能纠正, 在联合使用促红细胞生成素和罗沙司他治疗后患者的贫血情况得到了显著改善。

关键词

肾性贫血, 促红细胞生成素, 血液透析, 促红细胞生成素低反应

Roxadustat Combined with Erythropoietin in the Treatment of Hemodialysis Erythropoietin Hyporeactive Anemia: A Case Report

Feng Qian¹, Ping Liu¹, Fan Bian², Han Li^{3*}

¹The Rehabilitation Department of Pulmonary, The First Rehabilitation Hospital of Shanghai, Shanghai

²Department of Nephrology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai

³The Rehabilitation Department of Nephrology, The First Rehabilitation Hospital of Shanghai, Shanghai

Received: Dec. 9th, 2022; accepted: Jan. 28th, 2023; published: Feb. 3rd, 2023

*通讯作者。

文章引用: 钱峰, 刘萍, 边帆, 李晗. 罗沙司他联合促红细胞生成素治疗血液透析促红细胞生成素低反应性贫血患者1例[J]. 亚洲急诊医学病例研究, 2023, 11(1): 1-6. DOI: 10.12677/acrem.2023.111001

Abstract

Renal anemia is a common complication in patients with renal failure. In this paper, we report a case of erythropoietin hyporesponsive anemia in a maintenance hemodialysis patient after 18 months of treatment, which was not corrected by erythropoietin dosing or by switching to hypoxia-inducing factor prolyl hydroxylase inhibitor (Roxadustat) therapy. The patient's anemia improved significantly after combined treatment with erythropoietin and Roxadustat.

Keywords

Renal Anemia, Erythropoietin, Hemodialysis, Erythropoietin Hyporeactivity

Copyright © 2023 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(chronic kidney disease, CKD)已经成为我国的一个重要公共健康问题,而贫血是CKD患者最常见的并发症之一[1] [2]。随着肾功能减退,贫血的发生率逐渐升高,贫血的程度逐步加重。中国CKD患病率约占成年人群的10.8% (1.2亿人),其中50%以上患者合并肾性贫血[3];约有一半的新透析患者在透析前未进行贫血纠正,且已接受治疗的另一半患者也存在达标率低和依从性差的问题。2016年发表的中国透析结局与实践模式(DOPPS)报告显示我国血红蛋白(hemoglobin, Hb) < 90 g/L的血液透析(hemodialysis, HD)患者比例为21%,其中妇女、青少年及新住院患者比例较大[4]。研究认为,肾性贫血的发病机制主要是内源性促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)产生不足、铁代谢异常、营养不良等有关[5] [6],与非肾脏病患者相比,CKD患者对同样程度的贫血和低氧刺激,产生的EPO减少,表现为血EPO浓度下降或低于肾功能正常而贫血程度相当的患者。炎症状态、继发性甲状旁腺功能亢进、尿毒症毒素等亦可导致EPO活性降低。此外铁缺乏及代谢障碍亦是导致肾脏疾病合并贫血的重要因素。消化道出血、血液透析中失血以及频繁抽血检查等可导致绝对铁缺乏,因使用EPO而加速铁的利用造成铁储备相对不足。炎症也可升高铁调素,导致铁利用障碍。再次CKD患者由于饮食控制、食欲减退、水钠潴留引起胃肠道水肿、尿毒症毒素引起分解代谢等导致营养不良,主要包括蛋白质、铁、叶酸、维生素B12和左卡尼汀缺乏,亦会引起贫血。自1986年重组人红细胞生成素(rHuEPO)开始应用于肾性贫血的治疗至今,EPO治疗已经成为肾性贫血的基石,随着使用的增加越来越多的临床困境也相继出现,其中最大的困扰来自于部分患者对治疗无效。本病例总结了1例罗沙司他联合EPO成功治疗HD患者促红细胞生成素低反应性贫血病案。

2. 临床资料

患者,男性,86岁,因“高血压肾损害、慢性肾脏病5期”于2019年5月开始规律性血液透析治疗,每周2次,每月2次血液透析滤过(hemodiafiltration, HDF),使用重组人促红细胞生成素(rHuEPO)静脉注射(利血宝3000U 2次/周)纠正贫血,血红蛋白维持在105 g/L左右。2021年2月血红蛋白降低至84 g/L考虑合并缺铁性贫血予以静脉铁剂治疗(蔗糖铁100 mg每周两次静脉滴注)。2021年3月14出现乏力、

言语减少, 血红蛋白 54 g/L, C-反应蛋白 < 10 mg/L (参考值 < 10 mg/L), 血清铁 30.2 umol/L (参考值 11.6~28.1 umol/L), 总铁结合力 30.5 umol/L (参考值 50~77 umol/L), 粪便隐血(-), 粪便转铁蛋白(-), 予以间断性输血并调整 rHuEPO α 皮下注射(益比奥 10,000U 2 次/周), 血红蛋白仍无法维持, 3 月 17 日起停用 rHuEPO, 改为罗沙司他口服(100 mg 3 次/周), 血液透析增加至 3 次/周, 每周 1 次 HDF, 患者血红蛋白波动在 56~71 g/L。3 月 24 日复查血红蛋白 65 g/L, C-反应蛋白 < 10 mg/L, 铁蛋白 1534 ug/L (参考值 4.5~260 ug/L), 转铁蛋白 1.37 g/L (参考值 2.5~4.3 g/L), 考虑患者铁蛋白偏高遂暂停铁剂治疗。4 月 27 日复查 Hb 55 g/L, C-反应蛋白 < 10 mg/L, 血清铁 34.6 umol/L, 总铁结合力 34.9 umol/L, 予以罗沙司他口服(100 mg 3 次/周)联合 rHuEPO α 皮下注射(益比奥 10,000u 2 次/周)纠正贫血治疗, 5 月 19 日复查血红蛋白 62 g/L, C-反应蛋白 < 10 mg/L, 血清铁 34.2 umol/L, 总铁结合力 38.8 umol/L, 铁蛋白 1605 ug/L, 转铁蛋白 1.51 g/L。患者血红蛋白未见明显改善、仍需间断输血纠正治疗。5 月 28 日转入血液内科住院, 辅助检查: 叶酸 > 56.18 nmol/L, 维生素 B12 419.00 pmol/L, 血清铁 37.50 umol/L, 总铁结合力 38.80 umol/L, 铁蛋白 1130.00 ug/L, EPO 浓度: 53.5 mIU/mL; EPO 抗体: 阴性; 骨髓穿刺: 早幼红细胞 1.00%, 中幼红细胞 5.00%, 晚幼红细胞 10.00%, 排除纯红再障后调整为 rHuEPO β 皮下注射(罗可曼 5000U 3 次/周)联合罗沙司他 100 mg 3 次/周治疗。此后患者血红蛋白稳定并逐渐上升, 8 月 13 日血红蛋白为 117 g/L, 停用罗沙司他, 维持性使用 rHuEPO β 皮下注射(罗可曼 5000U 2 次/周), 血红蛋白维持在 120 g/L, 治疗周期内患者未出现栓塞等严重并发症或药物不良反应(图 1)。

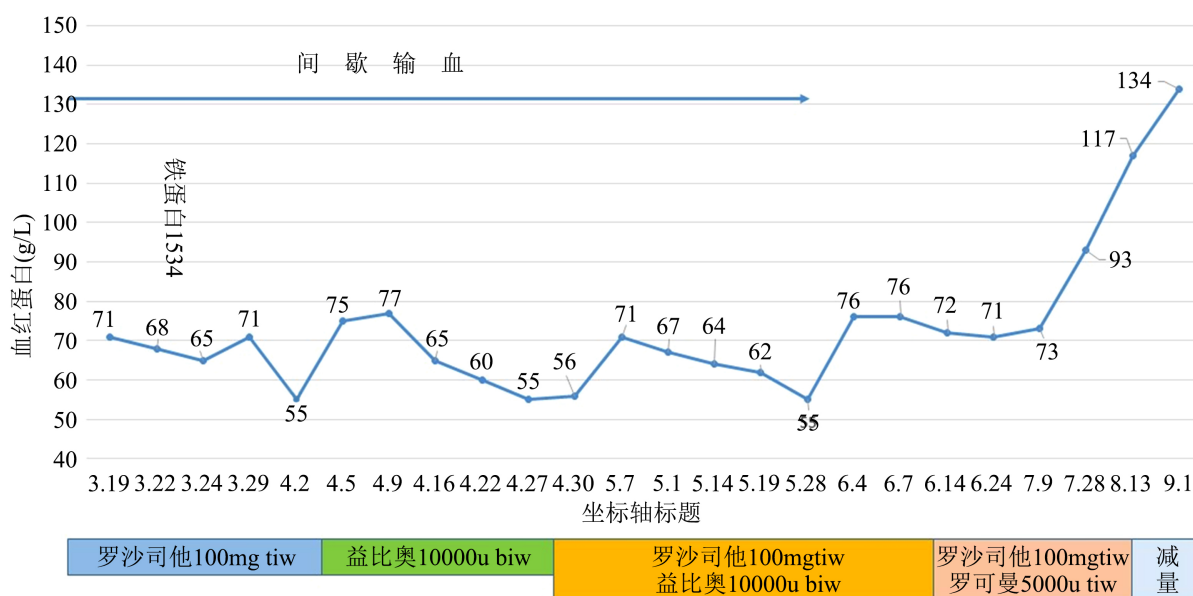


Figure 1. Alteration of Hb under different medications for anemia

图 1. 贫血用药和血红蛋白变化图

3. 讨论

肾性贫血是指由各类肾脏疾病造成 EPO 相对或绝对不足, 或尿毒症患者血浆中某些毒性物质通过干扰红细胞生成和代谢而导致的贫血。是慢性肾脏病患者最常见的并发症之一, 肾性贫血与患者心血管事件、住院率和病死率密切相关, 严重影响患者的康复和生命健康[7] [8] [9] [10]。肾性贫血发生机制较复杂, EPO 产生减少和机体吸收和利用铁能力下降被认为是重要病因[11], 慢性肾脏病患者与非肾脏病患者相比, 由于肾脏损伤, 对同样程度的贫血和低氧刺激, 产生的 EPO 减少, 表现为血 EPO 浓度下降或

低于肾功能正常而贫血程度相当的患者。同时,炎症状态、继发性甲状旁腺功能亢进、尿毒症毒素等可导致 EPO 活性降低[12],肾性贫血专家共识的发布,促进了我国肾性贫血治疗的规范化,但临床诊治现状仍不乐观。2012 年一项纳入全国 6 个城市 9 个中心 2388 例透析患者(血液透析 1775 例,腹膜透析 613 例)的横断面调查中,85.3%的患者接受 EPO 治疗,21.0%的患者接受静脉铁注射,40.7%口服铁剂;但 59.3%的患者(腹膜透析 53.5%,血液透析 61.2%)治疗后 Hb < 110 g/L [13]。2016 年一项研究结果显示,2420 例非透析 CKD 患者中,只有 39.8%的贫血患者接受 EPO 治疗,27.1%的患者接受铁剂治疗;22.7%的患者 Hb < 70 g/L 时才开始治疗,治疗后 Hb 达到 110~120 g/L 者仅为 8.2% [14]。2018 年全国血液净化病例信息登记系统数据显示,透析患者贫血治疗现状并不理想,仍需持续改进。目前治疗方法依然以 EPO 和铁剂为主导。ESAs 以各种 rHuEPO 为主,需要皮下或静脉注射;并且感染和炎症状态极易引起 ESAs 治疗低反应,而大剂量 ESAs 治疗可能增加心脑血管事件、血栓形成、血压升高、脑卒中及促进肿瘤生长等风险。大剂量静脉铁剂应用可能诱发严重过敏反应、氧化应激、心血管疾病及感染等不良事件,并且频繁注射时患者的依从性不佳。

而 EPO 低反应性常被描述为使用了阈值剂量后但未达到血红蛋白目标范围。在铁准备充足的情况下,每周静脉使用 rHuEPO 大于 450 IU/kg 或皮下注射 rHuEPO 大于 300 IU/治疗 4~6 个月后,仍不能使血红蛋白值达标或维持目标值水平[15]。在美国肾脏数据系统中发现了约 10%对促红细胞生成素反应不良的患者。EPO 耐药性的病理生理学原因包括:慢性炎症、缺铁、失血、营养不良,和甲状旁腺功能亢进[16]。潜在机制包括铁利用率有限、EPO 受体表达低和 EPO 信号转导中断。此外,据报道,炎症可以通过抑制 EPO 受体和随后的信号通路来拮抗 EPO 活性[17]。然而,这些机制可能并不能完全解释肾功能衰竭患者的 EPO 耐药性。在 EPO 耐药的发病机制中,免疫调节的作用尚不完全清楚,免疫调节的作用可能会改变肾功能衰竭患者的 EPO 反应,遗传易感性也是导致 EPO 反应的原因[18]。罗沙司他是一种缺氧诱导因子-脯氨酰羟化酶(HIF-PHD)抑制剂,可诱导 HIF 的瞬间激活和 HIF 基因表达,增加内源性 EPO 的水平,改善铁代谢,促进红细胞生成。罗沙司他在未常规静脉补铁的情况下,也可显著提升转铁蛋白和总铁结合力,降低转铁蛋白饱和度(Transferrin saturation, TSAT),维持血清铁水平;可有效降低铁调素水平,铁调素下调幅度明显高于 EPO [19] [20]。罗沙司他纠正炎症状态透析患者贫血的疗效显著优于 EPO,无论是否存在炎症状态,罗沙司他均能有效改善贫血并维持血红蛋白水平,而且应用剂量无差异。炎症状态透析患者的 EPO 给药剂量会明显增加,同时 EPO 升高血红蛋白作用可被炎症抑制,而罗沙司他几乎不受炎症状态影响[21] [22] [23]。因此罗沙司他可能是治疗炎症状态且对 EPO 反应低下的血液透析患者的合适选择。

本例为维持性血液透析患者,在稳定治疗 18 个月后出现血红蛋白下降,在增加血液透析频率和提高 rHuEPO α 剂量后仍需依赖输血维持血红蛋白水平,后经联合罗沙司他及 rHuEPO β 治疗后血红蛋白稳定上升,最终维持在靶目标值。考虑有以下因素可能参与调节:1) 缺氧诱导因子-脯氨酰羟化酶(HIF-PHD)抑制剂,可诱导 HIF 的瞬间激活和 HIF 基因表达,增加内源性 EPO 的水平,改善铁代谢,促进红细胞生成。开始单独使用罗沙司他过程中,患者内源性 EPO 数量较少,罗沙司他通过缺氧环境刺激内源性的 EPO 增加,短时间内患者内源性 EPO 数量不能达标,导致不能有效纠正贫血。低氧诱导因子不仅使 EPO 表达增加,也能使 EPO 受体以及促进铁吸收和循环的蛋白表达增加[20]。所以联用罗沙司他和 rHuEPO 可以提高体内 EPO 受体,使 rHuEPO 的利用率增高。2) 终末期肾病患者升高的铁调素水平和炎性反应状态限制了外源性铁的吸收和利用,很多患者仍处于功能性铁缺乏状态[24],该患者铁蛋白异常超标,血清铁和总铁结合力降低,符合功能性铁缺乏标准。罗沙司他可降低铁调素水平,且不受炎性状态影响,促进铁吸收,联合使用罗沙司他及 rHuEPO 可提高体内 rHuEPO 的利用率。3) 本例患者联合治疗过程中先后使用了 EPO- α 和 EPO- β , 均属短效药物, EPO- β 静脉注射半衰期为 4~12 h, EPO- α 静脉注射半衰期为

8~10 h, 国外大量研究证实, 达到相同的 Hb 靶目标, EPO- β 使用的剂量明显低于 EPO- α , 但在国内人群使用差异相关报道较少[25]。高频低剂量的 EPO- β 使用似乎更接近内源性 EPO 的生理作用, 提升 Hb 达目标值速度更快。故联合用药一段时间后, 患者内源性 EPO 数量增加, 体内 EPO 受体提高, 同时考虑患者体内炎症状态好转[26] [27], 外源性铁利用率改善。上述因素可能是患者后期药物逐渐减量后也能维持 Hb 在较高水平的原因。

本例案例报道中患者单独使用罗沙司他纠正肾性贫血的观察时间较短, 且我们治疗过程中未持续监测 EPO 浓度, 这也为我们后续分析存在部分不足。后续仍需更多的临床及基础研究为两药联合治疗提供更多的支持。

综上, rHuEPO 或单独罗沙司他治疗肾性贫血疗效均不佳时, 排除血液系统疾病、铁代谢异常、营养不良等因素后, 充分评估联合用药的禁忌症, 可考虑联合使用, 需密切监测血红蛋白。

基金项目

国家自然科学基金(61801329), 杨浦区卫健委重点学科建设项目(YP19ZB05)。

参考文献

- [1] 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, 6(20): 1463-1502.
- [2] 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.
- [3] Zhang, L., Wang, F., Wang, L., *et al.* (2012) Prevalence of Chronic Kidney Disease in China: A Cross-Sectional Survey. *The Lancet*, **379**, 815-822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60033-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60033-6)
- [4] Zuo, L., Wang, M., Hou, F., *et al.* (2016) Anemia Management in the China Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Blood Purification*, **42**, 33-43. <https://doi.org/10.1159/000442741>
- [5] Ursula, V., Soraya, A., Almudena, V., *et al.* (2011) Factors Related to the Absence of Anemia in Hemodialysis Patients. *Blood Purification*, **32**, 69-74. <https://doi.org/10.1159/000323095>
- [6] Rafiou, A., Anna, M., Regina, G., *et al.* (2018) Inhibition of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) Signaling Rescues Renal Anemia. *FASEB Journal*, **32**, 3752-3764. <https://doi.org/10.1096/fj.201700667R>
- [7] 董建华, 范文静, 吴边, 等. 罗沙司他治疗血液透析患者红细胞生成素低反应性贫血的疗效观察[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(3): 211-216.
- [8] Qie, S., Jiao, N., Duan, K., *et al.* (2021) The Efficacy and Safety of Roxadustat Treatment for Anemia in Patients with Kidney Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review. *International Urology and Nephrology*, **53**, 985-997. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02693-7>
- [9] 赵娜, 郭一丹, 赵春霞, 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.
- [10] 郑可, 李雪梅, 慢性肾脏病贫血与心血管疾病[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(11): 903-907.
- [11] Wu, C.J., Chen, C.Y., Lai, T., *et al.* (2017) The Role of Indoxyl Sulfate in Renal Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Oncotarget*, **8**, 83030-83037. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18789>
- [12] Alves, M.T., Vilaca, S.S., Md, C., *et al.* (2015) Resistance of Dialyzed Patients to Erythropoietin. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, **37**, 190-197. <https://doi.org/10.1016/j.bjh.2015.02.001>
- [13] Zhou, Q.G., Jiang, J.P., Wu, S.J., *et al.* (2012) Current Pattern of Chinese Dialysis Units: A Cohort Study in a Representative Sample of Units. *Chinese Medical Journal (Engl)*, **125**, 3434-3439.
- [14] Li, Y., Shi, H., Wang, W.M., *et al.* (2016) Prevalence, Awareness, and Treatment of Anemia in Chinese Patients with Nondialysis Chronic Kidney Disease: First Multicenter, Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)*, **95**, e3872. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003872>
- [15] Wang, Y., Dang, Z.H., Gan, L.Y., *et al.* (2021) The Influence of Altitude on Erythropoietin Resistance Index in Maintenance Hemodialysis Patients: Data from Tibetan Plateau. *Blood Purification*, **50**, 364-369. <https://doi.org/10.1159/000510997>

- [16] Vander, P.K., Braam, B., Jie, K.E., *et al.* (2008) Mechanisms of Disease: Erythropoietin Resistance in Patients with Both Heart and Kidney Failure. *Nature Clinical Practice Nephrology*, **4**, 47-57. <https://doi.org/10.1038/ncpneph0655>
- [17] Macdougall, I.C., Cooper, A.C. (2002) Erythropoietin Resistance: The Role of Inflammation and Pro-Inflammatory Cytokines. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **17**, 39-43. https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_11.39
- [18] Wong, H.S., Chang, C.M., Kao, C., *et al.* (2017) V-J Combinations of T-Cell Receptor Predict Responses to Erythropoietin in End-Stage Renal Disease Patients. *Journal of Biomedical Science*, **24**, 43-51. <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0349-5>
- [19] Provenzano, R., *et al.* (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>
- [20] Chen, N., Hao, C., Liu, B.C., *et al.* (2019) Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 1011-1022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901713>
- [21] Cygulska, K., Wejner, M.P., Plewka, M., *et al.* (2019) Roxadustat: Another Drug That Causes Pulmonary Hypertension? Report of First Human Case. *Polish Archives of Internal Medicine*, **129**, 344-345. <https://doi.org/10.20452/pamw.4445>
- [22] Nishide, S., Matsunaga, S., Shiota, M., *et al.* (2019) Controlling the Phenotype of Tumor-Infiltrating Macrophages via the PHD-HIF Axis Inhibits Tumor Growth in a Mouse Model. *iScience*, **19**, 940-954. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.08.033>
- [23] Tang, D., Zhang, J., Yan, T., *et al.* (2018) FG-4592 Accelerates Cutaneous Wound Healing by Epidermal Stem Cell Activation via HIF-1 α Stabilization. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **46**, 2460-2470. <https://doi.org/10.1159/000489652>
- [24] Bartels, K., Grenz, A., Eltzschig, H.K. (2013) Hypoxia and Inflammation Are Two Sides of the Same Coin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, 18351-18352. <https://doi.org/10.1073/pnas.1318345110>
- [25] 高燕, 黄恺. 维持性血液透析过程中患者血压变异性及影响因素研究[J]. 中国现代医生, 2014, 52(19): 15-18.
- [26] 陈秀兰, 曾英彤, 等. 左卡尼汀治疗维持性血液透析患者肾性贫血的 Meta 分析[J]. 分子影像学杂志, 2015, 38(4): 376-381.
- [27] 周凌辉, 程翱, 等. 不同种类促红细胞生成素治疗维持性血液透析患者肾性贫血的效果[J]. 中外医学研究, 2017, 15(8): 1-3.