

罗沙司他治疗老年维持性血液透析患者肾性贫血的疗效和安全性

刘莹莹 刘磊 李祖海 万佑平 白友为

【摘要】目的 观察罗沙司他治疗老年维持性血液透析患者肾性贫血的疗效和安全性。**方法** 选择2020年1~12月六安市人民医院收治的维持性血液透析合并肾性贫血的老年患者50例,采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组25例。观察组患者予以口服罗沙司他胶囊治疗,对照组患者予以静脉注射重组人促红素注射液治疗。两组患者均予以口服琥珀酸亚铁片,疗程24周。比较干预前后两组患者血红蛋白(Hb)、红细胞压积(Hct)、血清铁(SI)、总铁结合力(TIBC)、转铁蛋白饱和度(TSAT)、转铁蛋白(TF)、血清铁蛋白(SF)、C反应蛋白(CRP)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)指标变化情况和不良反应发生情况。**结果** 治疗前,两组患者Hb、Hct、SI、TIBC、TSAT、TF、SF、CRP、TC、TG、HDL、LDL比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。观察组Hb、Hct、SI、TIBC、TSAT、TF治疗前后差值高于对照组(P 均 <0.05),SF、CRP、TC、TG、HDL、LDL治疗前后差值低于对照组(P 均 <0.05)。治疗期间两组不良反应发生情况比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.149, P=0.700$)。**结论** 罗沙司他可纠正老年血液透析患者的贫血状况,促进铁的吸收和利用,还能改善患者炎症状态,调节脂质代谢。

【关键词】 罗沙司他;老年;血液透析;肾性贫血

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.07.002

Efficacy and safety of Roxadustat in treatment of renal anemia in elderly maintenance hemodialysis patients

LIU Yingying¹, LIU Lei², LI Zuhai³, WAN Youping³, BAI Youwei³

1. Graduate School of Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China

2. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China

3. Department of Nephrology, Lu'an People's Hospital, Lu'an 233030, China

Corresponding author:BAI Youwei,youweibai@126.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical efficacy and safety of Roxadustat in the treatment of renal anemia in elderly maintenance hemodialysis patients. **Methods** Fifty elderly maintenance hemodialysis patients with renal anemia in Lu'an People's Hospital from January 2020 to December 2020 were selected and randomly divided into observation group (25 cases) and control group (25 cases). The patients in the observation group were given oral Roxadustat capsule, and the patients in the control group were given intravenous Recombinant

基金项目:2020安徽省重点研究与开发计划人口健康专项项目(项目编号:202004j07020011),六安市人民医院面上项目(项目编号:2020kykt23)

作者单位:233030 安徽蚌埠 蚌埠医学院(刘莹莹,白友为)

233004 安徽蚌埠 蚌埠医学院第一附属医院肾脏内科(刘磊)

237006 安徽六安 六安市人民医院肾脏内科(李祖海,万佑平,白友为)

通信作者:白友为,youweibai@126.com

[11] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.

[12] ZOU M, WANG Y H, DONG Y F, et al. Clinical and sonographic features for the preoperative prediction of lymph nodes posterior to the right recurrent laryngeal nerve metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. J Endocrinol Invest, 2020, 43(10): 1511-1517.

[13] 陈名正, 符尚宏, 王雪峰, 等. 单发乳头状甲状腺癌患者侧颈淋巴结转移风险影响因素及与术前超声关系[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(2): 151-152.

[14] 张帅, 蒋孝会. 伴有侧颈区淋巴结转移的甲状腺乳头状癌

患者不同年龄组的临床特征分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(17): 1319-1324.

[15] QU H, SUN G R, LIU Y, et al. Clinical risk factors for central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015; 83(1): 124-132.

[16] 叶磊, 朱亚娟, 丁作鹏, 等. 甲状腺乳头状癌侧颈淋巴结转移的相关独立危险因素[J]. 分子影像学杂志, 2021, 44(3): 447-451.

(2021-12-20 收稿)

(本文编校:张迪,崔月婷)

Human Erythropoietin Injection. Both groups of patients were given oral ferrous succinate tablets. Patients in two groups were treated for 24 weeks. The levels of hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), serum iron (SI), total iron binding capacity (TIBC), transferrin saturation (TSAT), transferrin (TF), serum ferritin (SF), C - reactive protein (CRP), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high - density lipoprotein (HDL), low - density lipoprotein (LDL) indicators before and after intervention were compared between the two groups. Besides, the occurrence of adverse reactions was compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in Hb,Hct, SI, TIBC, TSAT, TF, SF, CRP,TC,TG,HDL, LDL between the two groups before treatment(all $P>0.05$). The levels of Hb, SI,TIBC, TSAT, TF and Hct in the observation group before and after treatment were higher than those in the control group, and the difference was statistically different(all $P<0.05$),while the levelsof SF, CRP, TC, TG, HDL and LDL before and after treatment were lower than those in the control group,and the difference was statistically different(all $P<0.05$). Besides, there was no significant difference inthe occurrence of adverse reactions between the two groups during treatment ($\chi^2=0.149,P=0.700$). **Conclusions** For elderly hemodialysis patients, Roxadustat can improve anemia and promote the absorption and utilization of iron. In addition, Roxadustat can also improve inflammatory state and regulate lipid metabolism.

[**Key words**] Roxadustat; Elderly; Hemodialysis; Renal anemia

慢性肾脏病(chronic kidneydisease,CKD)已成为全球继高血压、糖尿病后的一大慢性疾病,中国CKD患者约有1.2亿^[1],其中老年人群CKD患病率可达19.25%^[2]。肾性贫血是慢性肾脏病的主要并发症,其发病机制是由于各种肾脏疾病所造成的促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)相对或绝对缺乏,同时体内尿毒症毒素的累积也影响了红细胞的生成和代谢过程^[3]。在血液透析患者中,肾性贫血患病率高达98.2%^[4]。贫血会引起头晕、乏力、胸闷气促等不适,降低患者生活质量,导致患者住院率和死亡率增加。老年血液析患者常合并多种疾病,当伴有肾性贫血时,更容易导致不良事件的发生,因此积极治疗该类人群的肾性贫血非常重要。既往临床上主要应用红细胞生成刺激剂(erythropoiesis stimulating agents,ESAs)、铁剂^[5]治疗肾性贫血,但因存在炎症、铁的吸收和利用障碍等影响,导致贫血治疗达标率仍比较低。研究^[6]发现,低氧诱导因子(hypoxia inducible factor,HIF)通路是氧感应和氧调节的重要途径,HIF通路可以调节

EPO合成和铁代谢相关基因的表达。罗沙司他是新一代低氧诱导因子脯氨酸羟化酶抑制剂(hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor,HIF-PHI),通过促进HIF通路的表达来改善患者的贫血状态,降低铁调素水平,增加铁的吸收和利用,还能调节脂质代谢^[7]。本研究以接受长期血液透析合并肾性贫血的老年患者为研究对象,比较罗沙司他和红细胞生成刺激剂治疗的疗效及安全性,以期为临床应用提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取2020年1~12月在六安市人民医院进行维持性血液透析的老年肾性贫血患者50例,采用随机数字表法将患者分为观察组(采用罗沙司他胶囊干预)和对照组(采用重组人促红素注射液干预),每组25例,两组患者年龄、性别、身高及体质量等基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。本研究经过医院伦理委员会的批准(伦理号:2020LL024),所有患者均签署知情同意书。

表1 两组患者基线资料比较

指标	观察组($n=25$)	对照组($n=25$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	70.80±4.15	71.64±4.80	0.661	0.512
男性[例(%)]	13(52)	14(56)	0.081	0.777
身高(cm)	164.20±6.50	165.72±7.05	0.793	0.432
体质量(kg)	60.28±9.95	61.12±9.40	0.307	0.760
透析年限(月)	28.60±9.35	25.68±10.10	1.061	0.294
肾小球肾炎[例(%)]	10(40)	12(48)	0.325	0.569
高血压[例(%)]	7(28)	7(28)	<0.001	1.000
糖尿病[例(%)]	6(24)	5(20)	0.117	0.733
其他慢性病[例(%)]	2(8)	1(4)	<0.001	1.000
残余肾功能(mL/min)	4.51±1.43	4.68±1.82	0.367	0.715
尿量(mL)	479.84±163.22	484.44±193.67	0.091	0.928

纳入标准:①年龄 ≥ 65 周岁;②根据相关标准明确诊断为肾性贫血^[8];③病情平稳,无难以控制的高血压;④规律性血液透析持续时间 ≥ 3 个月。排除标准:①其他原因引起的急慢性失血及骨髓造血功能异常;②血清铁蛋白 (serum ferritin,SF) $>800 \mu\text{g/L}$ 和转铁蛋白饱和度 (transferrin saturation,TSAT) $>50\%$ ^[8];③存在严重的心、脑、肝脏、肺等重要脏器疾病;④预期寿命 <6 个月;⑤合并活动性感染;⑥有肺癌、肝癌、胃癌等恶性肿瘤病史;⑦对罗沙司他或重组人促红素注射液过敏或不能耐受;⑧精神异常不能配合的患者。

1.2 研究方法 观察组口服罗沙司他胶囊[珐博进(中国)医药技术开发有限公司,国药准字H20180024],可在透析前或透析后服用,罗沙司他起始剂量为 100 mg(体质量 45 ~ 60 kg)或 120 mg(体质量 ≥ 60 kg),每周 3 次,起始治疗阶段每 2 周监测 1 次血红蛋白水平直至达到稳定,随后每 4 周监测 1 次,根据血红蛋白水平每 4 周进行一次剂量调整,按照预设的剂量阶梯增加或减少剂量,剂量阶梯为 20、40、50、70、100、120、150、200 mg,最大剂量为 2.5 mg/kg。

对照组静脉注射重组人促红素注射液(山西威奇达光明制药有限公司,国药准字 S20053103),每周 100 ~ 150 IU/kg,分 2 ~ 3 次给药,根据患者血红蛋白和红细胞压积水平的增长情况进行剂量调整。两组患者均口服琥珀酸亚铁片(成都奥邦药业有限公司,国药准字 H20083003),0.1 g,3 次/日。血红蛋白达标的靶目标范围是 110 ~ 120 g/L,最大不超过 130 g/L^[8]。两组均治疗 24 周。

1.3 观察指标 ①贫血指标^[9]:使用真空抽血管采集两组患者治疗前、治疗 24 周后空腹静脉血 5 mL,应用全自动血细胞分析仪测定血红蛋白(hemoglobin,Hb)、

红细胞压积(hematocrit,Hct)指标水平。②铁代谢指标^[10]:采集两组患者治疗前、治疗 24 周后空腹静脉血,使用医用离心机离心,取上层清液为待测标本,采取全自动生化分析仪测定血清铁(serum iron,SI)、总铁结合力(total iron binding capacity,TIBC)、TSAT、转铁蛋白(transferrin,TF)、SF 指标水平。③炎症因子^[11]:采用酶联免疫吸附实验检测两组患者治疗前、治疗 24 周后 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)指标水平。④血脂代谢指标^[12]:使用全自动生化分析仪测定两组患者治疗前、治疗 24 周后总胆固醇(total cholesterol,TC)、三酰甘油(triglyceride,TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein,HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein,LDL)指标水平。⑤不良反应情况:观察记录两组患者治疗期间血压升高、呕吐、头痛、血栓形成等发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 进行统计分析,计量资料符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验,非正态分布的采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后贫血指标比较 治疗前,两组 Hb、Hct 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 24 周时,观察组 Hb、Hct 高于治疗前,且高于对照组(P 均 < 0.05);观察组 Hb、Hct 干预前后差值高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后贫血指标的比较

组别	例数	Hb(g/L)			Hct(%)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
观察组	25	87.28 $\pm$ 13.95	114.84 $\pm$ 10.04 ^①	27.56 $\pm$ 5.03	27.00 $\pm$ 3.71	37.16 $\pm$ 3.91 ^①	10.16 $\pm$ 0.75
对照组	25	86.04 $\pm$ 13.88	109.04 $\pm$ 9.24 ^①	23.00 $\pm$ 5.91	26.92 $\pm$ 3.57	34.88 $\pm$ 4.07 ^①	7.96 $\pm$ 0.93
t 值		0.315		2.937	0.078		9.199
P 值		0.754		0.005	0.938		< 0.001

注:Hb 为血红蛋白;Hct 为红细胞压积;与同组治疗前比较,^① $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后铁代谢指标比较 治疗前,两组患者 SI、TIBC、TSAT、TF、SF 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 24 周时,观察组 SI、TIBC、TF 高于治疗前,TSAT、SF 水平低于治疗前($P < 0.05$);观察

组 SI、TIBC、TSAT、TF 干预前后差值高于对照组,SF 干预前后差值低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后铁代谢指标的比较

组别	例数	SI(μmol/L)			TIBC(μmol/L)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
观察组	25	12.03 ± 5.04	13.81 ± 5.11 ^①	1.78 ± 0.52	42.32 ± 13.82	50.84 ± 13.15 ^①	8.52 ± 5.64
对照组	25	11.75 ± 4.76	9.89 ± 3.45 ^①	-1.86 ± 1.39	42.68 ± 13.66	43.72 ± 10.79	1.04 ± 4.96
t 值		0.202		12.291	0.093		4.977
P 值		0.841		<0.001	0.927		<0.001

组别	例数	TSAT(%)			TF(mg/dL)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
观察组	25	29.22 ± 10.16	27.60 ± 8.92 ^①	-1.62 ± 2.59	188.64 ± 40.74	283.80 ± 31.49 ^①	95.16 ± 9.96
对照组	25	28.32 ± 9.80	22.98 ± 7.06 ^①	-5.33 ± 3.32	190.88 ± 35.62	189.96 ± 33.29	-0.92 ± 5.15
t 值		0.322		4.402	0.207		42.846
P 值		0.749		<0.001	0.837		<0.001

组别	例数	SF(ug/L)		
		治疗前	治疗后	差值
观察组	25	393.12 ± 202.12	277.52 ± 148.70 ^①	-115.60 ± 63.41
对照组	25	402.84 ± 218.27	378.68 ± 194.50 ^①	-24.16 ± 28.94
t 值		0.163		6.559
P 值		0.871		<0.001

注:SI 为血清铁;TIBC 为总铁结合力;TSAT 为转铁蛋白饱和度;TF 为转铁蛋白;SF 为血清铁蛋白;与同组治疗前比较,^① $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后 CRP 水平比较 治疗前,两组 CRP 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 24 周时,观察组 CRP 低于治疗前,且低于对照组(P 均 < 0.05);观察组 CRP 干预前后差值低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者治疗前后血脂代谢指标比较 治疗前,两组 TC、TG、HDL、LDL 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 24 周时,观察组 TC、TG、HDL、LDL 低于治疗前,且低于对照组(P 均 < 0.05);观察组 TC、TG、

HDL、LDL 干预前后差值低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 两组患者治疗前后 CRP 指标的比较(mg/L)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值
观察组	25	16.10 ± 10.89	11.39 ± 6.79 ^①	-4.71 ± 4.80
对照组	25	17.26 ± 11.60	16.54 ± 9.86	0.72 ± 2.72
t 值		0.366		3.612
P 值		0.716		0.001

注:与同组治疗前比较,^① $P < 0.05$ 。

表 5 两组患者治疗前后血脂代谢指标的比较

组别	例数	TC(mmol/L)			TG(mmol/L)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
观察组	25	4.82 ± 1.25	4.02 ± 1.01 ^①	-0.80 ± 0.45	1.38 ± 0.53	1.13 ± 0.42 ^①	-0.25 ± 0.11
对照组	25	4.79 ± 0.99	4.88 ± 0.95	0.09 ± 0.30	1.40 ± 0.54	1.42 ± 0.55	0.02 ± 0.08
t 值		0.091		8.253	0.165		9.482
P 值		0.928		<0.001	0.870		<0.001

组别	例数	HDL(mmol/L)			LDL(mmol/L)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
观察组	25	1.23 ± 0.49	1.00 ± 0.42 ^①	-0.23 ± 0.11	2.70 ± 0.82	2.15 ± 0.80 ^①	-0.55 ± 0.11
对照组	25	1.24 ± 0.48	1.26 ± 0.46	0.01 ± 0.08	2.71 ± 0.85	2.73 ± 0.84	0.02 ± 0.08
t 值		0.110		8.843	0.044		20.694
P 值		0.913		<0.001	0.965		<0.001

注:TC 为总胆固醇;TG 为三酰甘油;HDL 为高密度脂蛋白;LDL 为低密度脂蛋白;与同组治疗前比较,^① $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	例数	血压升高	呕吐	头痛	血栓形成	合计
观察组	25	0(0)	2(8)	1(4)	0(0)	3(12)
对照组	25	2(8)	2(8)	1(4)	0(0)	5(20)
χ ² 值						0.149
P 值						0.700

3 讨论

近些年来,慢性肾脏病患病率呈现持续上升的趋势,肾性贫血是慢性肾脏病的常见并发症。在患有慢性肾脏病的群体中,老年患者贫血发病较早,贫血患病率也会随着年龄的增长而增加,CKD疾病以及贫血都与老年患者死亡危险性密切相关^[13]。过去广泛使用EPO替代疗法、补充铁剂来改善肾性贫血,但是随着长期临床使用研究,发现其存在很多的应用局限性,外源性注射ESAs会引起血管通路血栓的形成,静脉补铁存在过敏风险^[14],因此,改善老年患者的肾性贫血仍然是目前亟需解决的问题。

罗沙司他是一种口服HIF-PHI类药物,可抑制低氧诱导因子脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase, HIF-PHD)的活性,使HIF不被降解从而发挥作用^[15]。本研究结果显示,治疗24周后,观察组患者的血红蛋白水平高于对照组,接受罗沙司他治疗的患者Hb水平较基线提高(27.56 ± 5.03)g/L, Hct水平提高(10.16 ± 0.75)%,观察组血红蛋白、红细胞压积干预前后差值均高于对照组,表明了相较于ESAs治疗方案,罗沙司他能够改善老年血液透析患者的肾性贫血,且治疗效果更佳。这与Chen等^[16-17]2项Ⅲ期临床实验研究结果一致,其中一项针对未接受透析的患者研究显示,试验组接受8周罗沙司他治疗方案后,其血红蛋白相对于基线水平增加了(1.9 ± 1.2)g/dL,而安慰剂组减少了(0.4 ± 0.8)g/dL,试验组患者平均血红蛋白明显高于安慰剂组。在另一项实验中,针对接受透析的患者,口服罗沙司他治疗肾性贫血优于阿法依泊汀。罗沙司他是可逆的HIF-PHD抑制剂,模拟人体对缺氧环境的反应,暂时结合HIF-PHD并降低其活性,增加了HIF的转录活性。HIF调控的转录活动参与其下游靶基因EPO、EPO受体的表达^[18],从而改善血红蛋白水平。此外,罗沙司他的口服给药方式,不同于既往ESAs的皮下注射或静脉注射,具有很大的优势,是一种更便捷的治疗选择,极大的提高了治疗依从性,是替代传统治疗方式的新型疗法。

本研究显示,治疗24周后观察组SI、TIBC、TF水平高于治疗前,TSAT、SF水平低于治疗前,对照组SI、TSAT、SF水平低于治疗前,TIBC、TF水平无明显变化。观察组SI、TIBC、TSAT、TF干预前后差值高于对照组,SF干预前后差值低于对照组。由于本院没有开展铁调素的检测项目,所以不能直观了解到铁调素水平的变化。上述这些结果说明罗沙司他促进转铁蛋白的表

达,同时增加肝细胞和巨噬细胞中储存铁的释放,引起铁蛋白水平的下降;另外,罗沙司他上调了肠细胞对铁的吸收过程中相关蛋白的表达,增加口服铁的吸收,因此血清铁水平升高。转铁蛋白饱和度是血清铁除以总铁结合力的百分比,受这两个变量的影响。罗沙司他影响EPO和铁这两个关键因素,对红细胞生成起到共同促进作用,与既往单一的红细胞生成刺激剂相比,对肾性贫血的治疗产生综合效果。

CKD患者常合并微炎症状态,这可能是由于微生物、免疫复合物以及尿毒症毒素在体内的累积共同作用所造成的。一般来说,患者并没有明显的炎症症状,只表现出机体内炎症因子的增加,具有隐匿性、持续性^[19]。CRP是反映体内炎症状态灵敏度和特异度较高的指标,这种微炎症状态的持续存在也会影响患者的疾病进展和预后。有学者^[20]研究罗沙司他在腹膜透析患者的应用效果,结果显示,连续治疗4周后观察组CRP水平低于对照组。本研究中,治疗24周后观察组CRP值小于对照组,且观察组干预前后CRP差值低于对照组。一项相关基础研究^[21]报道了HIF通路改善微炎症状态可能的原因:在鼠体内模型中,缺氧抑制肾小管上皮细胞的生长,促进其凋亡和体内炎症产生,体内炎症指标偏高,HIF可能通过减少巨噬细胞浸润,抑制体内的炎症标志物,具有一定的抗炎作用。

本研究中,治疗24周后接受罗沙司他治疗的患者TC、TG、HDL、LDL水平较治疗前减低,对照组脂质代谢水平无明显变化,观察组TC、TG、HDL、LDL干预前后差值低于对照组,这与Provenzano等^[22]研究结果相似。虽然笔者研究中罗沙司他对HDL的影响没有达到预期的升高效果,HDL水平下降可能会对血脂产生负面影响,但总体上罗沙司他对血脂的调节是有利的,说明了罗沙司他可促进HIF通路的表达来调节脂质代谢。罗沙司他对血脂的影响一方面是由于HIF影响了体内的3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶,其是胆固醇合成的一种限速酶^[23];另一方面HIF还能通过介导脂蛋白受体基因的表达促进脂蛋白的摄取^[24],降低脂质水平,从而减少CKD患者动脉粥样硬化形成,避免心脑血管事件的发生。

本研究显示,观察组2例患者伴有呕吐不适,另外1例出现轻度头痛,均可自行缓解,大多与患者自身疾病有关,未发现明显严重的不良事件。在总体不良反应方面,观察组与对照组相比差异无统计学意义。既往研究^[16-17]显示,罗沙司他常见的不良反应主要包括

高钾血症、代谢性酸中毒、上呼吸道感染等。本研究未发现上述情况,可能与本实验的病例数偏少有关,尚未观察到潜在的不良反应,但在临床的使用中也应注意监测电解质水平,减少高钾食物的摄取。另外,本研究也存在局限之处,纳入的样本量偏少且为单中心研究,随访时间较短,在今后的研究中可开展多中心、大样本的调查,进一步探讨罗沙司他治疗老年血液透析患者肾性贫血的长期疗效。

综上所述,罗沙司他可通过抑制低氧诱导因子脯氨酸羟化酶的作用,促进 HIF 通路的表达,改善老年血液透析患者的肾性贫血,促进铁的吸收和利用,在临床使用中,罗沙司他还可以改善炎症状态,参与调节脂质代谢,与既往的 ESAs 相比,罗沙司他具有更好的使用价值,可以为老年肾性贫血患者提供新的治疗方案。

参考文献

- [1] 张泽宇,尹良红. 缺氧诱导因子调节铁调素在肾性贫血中的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2021,37(3): 558 - 564.
- [2] 王善志,朱永俊,唐文庄,等. 中国成人及老年人群慢性肾脏病患率 Meta 分析[J]. 中国老年学杂志, 2017,37(21): 5384 - 5388.
- [3] BABITT J L, LIN H Y. Mechanisms of anemia in CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2012,23(10): 1631 - 1634.
- [4] 王义成,郝丽. 左卡尼汀对老年血液透析患者肾性贫血和睡眠质量的影响及安全性[J]. 中国老年学杂志, 2020,40(11): 2345 - 2348.
- [5] PFEFFER M A, BURDMANN E A, CHEN C, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2009,361(21): 2019 - 2032.
- [6] SCHOFIELD C J, RATCLIFFE P J. Oxygen sensing by HIF hydroxylases[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2004,5(5): 343 - 354.
- [7] CHEN N, HAO C, LIU B C, et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long - term dialysis[J]. N Engl J Med, 2019,381(11): 1011 - 1022.
- [8] 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.
- [9] 马妍,娄广亮,苏瑞芳. 补肾健脾生血法治疗维持性血液透析肾性贫血疗效及血常规、肾功能指标变化研究[J]. 中华中医药学刊, 2021,14: 1 - 8.
- [10] 汤晓静,戎戈,梅长林,等. 生血宁片对非透析慢性肾脏病肾性贫血患者的临床疗效[J]. 中成药, 2019,41(2): 316 - 321.
- [11] 赵璐,刘虹. 慢性肾脏病患者的炎症状态及其对肾性贫血治疗的影响[J]. 中国血液净化, 2020,19(3): 149 - 152.
- [12] 李康慧,尹友生,覃源,等. 维持性血液透析患者脂质代谢特征及其与前清蛋白关系的研究[J]. 中国全科医学, 2011,14(3): 229 - 231.
- [13] STAUFFER M E, FAN T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States[J]. PLoS One, 2014,9(1): e84943.
- [14] CERNARO V, LACQUANITI A, BUEMI A, et al. Does erythropoietin always win? [J]. Curr Med Chem, 2014,21(7): 849 - 854.
- [15] 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.
- [16] CHEN N, HAO C, PENG X, et al. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis[J]. N Engl J Med, 2019,381(11): 1001 - 1010.
- [17] CHEN N, HAO C, LIU B, et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long - term dialysis[J]. N Engl J Med, 2019,381(11): 1011 - 1022.
- [18] DEL V L, LOCATELLI F. Investigational hypoxia - inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF - PHI) for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2018,27(7): 613 - 621.
- [19] 刘颖,林洪丽. 慢性肾脏病贫血与炎症[J]. 中国实用内科杂志, 2020,40(11): 908 - 911.
- [20] 陈豫闽,刘俊英,贾国强,等. 罗沙司他在维持性腹膜透析患者肾性贫血治疗中的应用效果[J]. 广东医学, 2021,42(2): 216 - 220.
- [21] SHU S, WANG Y, ZHENG M, et al. Hypoxia and hypoxia - inducible factors in kidney injury and repair[J]. Cells, 2019,8(3): 207.
- [22] 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.
- [23] PROVENZANO R, TUMLIN J, ZABANEH R, et al. 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[J]. J Clin Pharmacol, 2020,60(11): 1432 - 1440.
- [24] SHEN G M, ZHAO Y Z, CHEN M T, et al. Hypoxia - inducible factor - 1 (HIF - 1) promotes LDL and VLDL uptake through inducing VLDLR under hypoxia[J]. Biochem J, 2012,441(2): 675 - 683.

(2021 - 12 - 05 收稿)

(本文编校:刘菲,胡欣)