

罗沙司他联合重组人促红细胞生成素治疗尿毒症维持性血液透析肾性贫血患者对贫血指标的影响

蔡震川¹, 张万军¹, 宋春燕¹, 周 豪¹, 何 强², 陈婷婷¹, 曾文超¹, 漆小明¹

1. 四川省广汉市中医医院肾内科, 四川 广汉 618300; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)肾内科, 四川 成都 610072

【摘要】 目的 分析罗沙司他联合重组人促红细胞生成素(rHuEPO)治疗尿毒症维持性血液透析(MHD)肾性贫血患者对贫血指标的影响。**方法** 2023年3月至2024年3月诊治的96例MHD肾性贫血患者,采用随机数字表法分为罗沙司他组47例和联合组49例,罗沙司他组采用罗沙司他治疗,联合组采用罗沙司他+rHuEPO治疗。比较治疗后两组临床疗效,治疗前、治疗3个月后,比较两组贫血指标[血红蛋白(Hb)、红细胞压积(HCT)、红细胞计数(RBC)]、铁代谢[铁蛋白(SF)、总铁合力(TIBC)]、炎症因子[可溶性白介素-2受体(SIL-2R)、白介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF- α)],并观察治疗期间两组药物不良反应事件。**结果** 联合组治疗总有效率高于罗沙司他组($P<0.05$);治疗后,两组Hb、HCT、RBC、SF、TIBC均上升,且联合组高于罗沙司他组($P<0.05$);两组SIL-2R、IL-6、CRP及TNF- α 水平均下降,且联合组低于罗沙司他组($P<0.05$);两组患者药物不良反应总发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 罗沙司他联合rHuEPO治疗可明显改善MHD肾性贫血患者的贫血指标,减少炎症反应,且安全性较高。

【关键词】 罗沙司他;重组人促红素;尿毒症维持性血液透析;肾性贫血;炎症反应

【中图分类号】 R459.5;R692.5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)04-0088-04

The effect of roxadustat combined with rHuEPO on anemia indicators in patients with uremia maintenance hemodialysis and renal anemia CAI Zhen-chuan¹, ZHANG Wan-jun¹, SONG Chun-yan¹, ZHOU Hao¹, HE Qiang², CHEN Ting-ting¹, ZENG Wen-chao¹, QI Xiao-ming¹ 1. *Department of Nephrology, Guanghan Traditional Chinese Medicine Hospital, Guanghan 618300, China*; 2. *Department of Nephrology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China*

【Abstract】 Objective To analyze the influence of roxadustat combined with recombinant human erythropoietin (rHuEPO) on anemia indicators and oxidative stress in patients with uremia maintenance hemodialysis (MHD) complicated with renal anemia. **Methods** Ninety-six MHD patients with renal anemia diagnosed and treated in our hospital from March 2023 to March 2024 were selected. The patients were divided into a roxadustat group and a combined group by random number table method. The roxadustat group ($n=47$) was treated with roxadustat. The combined group ($n=49$) was given roxadustat + rHuEPO. The clinical efficacy after treatment and anemia indicators such as hemoglobin (Hb), hematokrit (HCT) and red blood cell count (RBC), iron metabolism indicators such as serum ferritin (SF) and total iron binding capacity (TIBC), inflammatory factors such as [soluble interleukin-2 receptor (SIL-2R), interleukin-6 (IL-6), high-sensitivity C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor (TNF- α)] before and after 3 months of treatment were compared between the two groups. The adverse drug reactions in both groups during treatment were observed. **Results** The total effective rate of treatment in the combined group was significantly higher than that in the roxadustat group ($P<0.05$). After treatment, the Hb, HCT, RBC, SF and TIBC in the two groups showed upward trends, and the upward trends were significantly greater in the combined group than those in the roxadustat group ($P<0.05$). The levels of SIL-2R, IL-6, CRP and TNF- α showed downward trends in both groups, and the downward trends in the combined group were significantly greater than those in the roxadustat group ($P<0.05$). The difference in the total incidence rate of adverse drug reactions between groups was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusions** Roxadustat combined with rHuEPO can significantly improve the anemia indicators, and reduce the inflammatory response in MHD patients with renal anemia. The therapy is highly safe.

【Key words】 Roxadustat; Recombinant human erythropoietin; Uremia maintenance hemodialysis; Renal anemia; Inflammatory response

肾性贫血在尿毒症维持性血液透析(MHD)患者发生概率高达50%,且随肾功能损害程度进一步飙升,在慢性肾脏病(CKD)5期患者中甚至高达90%^[1,2]。尿毒症MHD肾性贫血患者常见促红细胞生成素(EPO)生成不足,因此面临肾脏疾病快速

进展、终末期肾病风险增加、心血管事件频发以及死亡率上升等多重威胁,严重损害患者的生活质量和生存率。目前,罗沙司他在治疗肾性贫血患者中的疗效尤其显著,具有促进人体生成内源性EPO的作用,且利于人体吸收和利用铁,改善贫血症状^[2,3],而重组人促红细胞生成素(rHuEPO)则是通过外源性补充EPO,刺激红细胞生成,从而缓解贫血症状^[4]。罗沙司他和rHuEPO在治疗肾性贫血方

面虽各具优势,但单一药物治疗恐难达到最佳疗效。本研究将罗沙司他联合 rHuEPO 治疗方案应用于尿毒症 MHD 肾性贫血患者中,深入分析其对贫血指标及炎症反应的影响,以期优化临床治疗方案,提高患者生存质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2023 年 3 月至 2024 年 3 月广汉市中医医院诊治的 96 例尿毒症 MHD 肾性贫血患者,纳入标准:①符合尿毒症诊断标准^[5];②符合肾性贫血相关诊断标准^[6],且治疗时长 ≥ 3 个月;③病情稳定可控;④沟通交流无障碍;⑤既往接受单一 rHuEPO 治疗但处于贫血状态,血红蛋白水平(Hb)为 70~100 g/L。排除标准:①人血白蛋白过敏史;②未控制的重度高血压患者;③患有心脏、大脑、肝脏、肺部等重要脏器器质性病变;④孕妇及哺乳期妇女;⑤伴有慢性感染或患有恶性肿瘤。采用随机数字表法分为罗沙司他组 47 例和联合组 49 例,罗沙司他组男 27 例,女 20 例;年龄 22~70 岁[(52.55 $\pm$ 5.15)岁];透析龄 5~18 个月[(13.06 $\pm$ 1.13)个月];体重(62.41 $\pm$ 10.26)kg;病因:肾小球肾炎 40 例、糖尿病肾病 5 例、多囊肾 2 例。联合组男 27 例,女 22 例;年龄 23~69 岁[(49.82 $\pm$ 4.21)岁];透析龄 4~19 个月[(12.98 $\pm$ 1.32)个月];体重(61.81 $\pm$ 10.22)kg;病因:肾小球肾炎 42 例、糖尿病肾病 4 例、多囊肾 3 例。两组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准通过。

1.2 治疗方法 入院后,均给予两组患者铁剂等基础药物治疗。罗沙司他组口服爱瑞卓罗沙司他胶囊(中国珐博进医药技术开发有限公司,20 mg,国药准字 H20180023;50 mg,国药准字 H20180024),根据体重确定剂量,100 mg/次(>60 kg)或 70 mg/次(<60 kg),每周 3 次,间隔 1 天服用 1 次。联合组在罗沙司他组基础上,加用注射用 rHuEPO(华北制药金坦生物技术股份有限公司,国药准字 S20000027),皮下注射,具体剂量根据患者贫血程度等相关因素进行调整,首先以 40 IU/(kg $\cdot$ 次)给药,每周 3 次,每周监测红细胞压积(HCT),若治疗 4 周后发现 HCT 增加 $<0.5\%$ /周,则以 21~30 IU/(kg $\cdot$ 周)添加剂量,但增量不超过 30 IU/(kg $\cdot$

周),使 HCT 增加量处于 1%~29%/周;当 HCT 增加量处于 30%~33%时,剂量调整为首次用药的 2/3,即 26 IU/(kg $\cdot$ 次),避免 HCT 增加量超过 34%/周。两组疗程均持续 3 个月。

1.3 观察指标 ①临床疗效:参照中华医学会肾脏病学分会^[7]和董海霞等^[8]的分级标准。显效:面色苍白、心慌气短、头晕等临床症状、体征完全消失,相较于治疗前,HCT 升高 ≥ 0.1 ;有效:面色苍白、心慌气短、头晕等临床症状、体征明显缓解,HCT ≥ 0.05 ;无效:面色苍白、心慌气短、头晕等临床症状,甚至长期食欲不振。总有效率=显效率+有效率。②贫血指标:治疗前及治疗 3 个月后,采集患者空腹静脉全血 6 ml,使用迈瑞 BC-5000 全自动血球分析仪分别对 Hb、红细胞计数(RBC)、HCT 进行检测。③铁代谢:治疗前及治疗 3 个月后,采集患者空腹静脉全血 6 ml,离心分层后取血清,通过贝克曼 AU5800 化学法检测两组患者的铁蛋白(SF),使用比色测定法,检测两组患者总铁结合力(TIBC),计算含量。④炎症因子:治疗前及治疗 3 个月后,采集患者空腹静脉全血 6 ml,使用沃文特 LA3000 化学发光分析仪,检测两组患者的白介素-2 受体(SIL-2R)和白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α),使用贝克曼 AU5800 全自动生化仪,比浊法检测超敏 C 反应蛋白(CRP)含量。⑤药物不良反应。治疗期间观察并记录两组患者的药物不良反应,包括低热、腹痛、反酸不适。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件处理数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 联合组治疗总有效率明显高于罗沙司他组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组贫血指标比较 治疗后,两组 Hb、HCT、RBC 水平均上升,且联合组高于罗沙司他组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组临床疗效比较 [n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
联合组	49	35(71.42)	10(20.40)	4(8.16)	45(91.84)
罗沙司他组	47	26(55.32)	8(17.02)	13(27.66)	34(72.34)
统计量			$U_c=2.005$		$\chi^2=6.257$
P			0.044		0.012

表 2 两组贫血指标比较

组别	例数	Hb(g/L)		HCT		RBC(×10 ¹² /L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	49	82.38±5.23	119.36±6.36 *	0.22±0.03	0.30±0.04 *	2.21±0.25	3.23±0.43 *
罗沙司他组	47	83.25±5.79	116.23±6.37 *	0.21±0.04	0.28±0.04 *	2.20±0.26	2.96±0.42 *
<i>t</i>		0.773	2.408	1.389	2.448	0.192	3.110
<i>P</i>		0.441	0.017	0.167	0.016	0.848	0.002

* 与治疗前比较, *P*<0.05

2.3 两组铁代谢指标比较 治疗后,两组 SF、TIBC 计学意义(*P*<0.05)。见表 3。
水平均上升,且联合组高于罗沙司他组,差异有统

表 3 两组铁代谢指标比较

组别	例数	SF(μg/L)		TIBC(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	49	60.27±9.69	254.61±30.12 *	31.69±7.81	59.26±8.12 *
罗沙司他组	47	59.97±9.91	240.13±29.46 *	31.48±6.98	54.74±7.98 *
<i>t</i>		0.149	2.380	0.138	2.749
<i>P</i>		0.881	0.019	0.889	0.007

* 与治疗前比较, *P*<0.05

2.4 两组炎症因子比较 治疗后,两组 SIL-2R、IL- 他组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 4。
6、CRP 及 TNF-α 水平均下降,且联合组低于罗沙司

表 4 两组炎症因子比较

指标		联合组(<i>n</i> =49)	罗沙司他组(<i>n</i> =47)	<i>t</i>	<i>P</i>
SIL-2R(U/ml)	治疗前	858.44±117.21	853.13±117.96	0.221	0.825
	治疗后	599.28±8.91 *	604.41±9.26 *	2.764	0.006
IL-6(pg/ml)	治疗前	12.67±3.51	12.71±3.62	0.054	0.956
	治疗后	6.04±1.63 *	7.03±1.59 *	3.01	0.003
CRP(mg/L)	治疗前	8.77±2.09	8.64±2.11	0.303	0.762
	治疗后	5.12±1.36 *	5.92±1.37 *	2.87	0.005
TNF-α(pg/ml)	治疗前	15.25±4.32	15.31±4.43	0.067	0.946
	治疗后	8.19±3.10 *	9.63±2.59 *	2.464	0.015

* 与治疗前比较, *P*<0.05

2.5 两组药物不良反应比较 两组患者药物不良 *P*>0.05)。见表 5。
反应总发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=3.017$,

表 5 两组药物不良反应比较 [*n*(%)]

组别	例数	低热	腹痛	反酸不适	总发生
联合组	49	3(6.12)	4(8.16)	2(4.08)	9(18.36)
罗沙司他组	47	1(2.12)	1(2.12)	1(2.12)	3(6.36)

3 讨论

尿毒症 MHD 肾性贫血患者因肾组织纤维化导致 EPO 明显减少,由于长期透析,体内铁剂、叶酸等造血原料丢失,贫血后红细胞生成率亦下降,红细胞中的抗氧化酶也相应减少,因而机体处于氧化应激状态,导致组织缺氧、心血管事件风险增加,铁代谢异常、炎症反应等已被证实是 MHD 患者肾性贫血的重要影响因素^[9]。

本研究结果显示,联合组临床疗效明显高于罗沙司他组,表明 rHuEPO 与罗沙司他联合治疗作用机制更全面,疗效更确切。Hb、HCT、RBC 是贫血评估核心指标,能直接反映红细胞生成效率和运氧能力。铁代谢指标中,SF 反映体内铁储存量,TIBC 表征血清转铁蛋白结合的能力^[10]。结果显示,联合组 Hb、HCT、RBC、SF、TIBC 指标均明显高于罗沙司他组,表明联合组较罗沙司他组更有效促进 EPO 生

成,改善贫血指标,且缓解铁代谢异常作用更显著。正常情况下,肾脏会根据机体血氧浓度调节 EPO 的合成与释放,维持体内红细胞动态平衡。然而,尿毒症 MHD 肾性贫血患者肾功能受损而红细胞生成相对不足。罗沙司他作为低氧诱导因子(HIF)脯氨酰羟化酶抑制剂,在促进 EPO 内源性合成及 EPO 受体表达的同时,还可上调十二指肠影响铁吸收和释放的关键调节因子铁转运蛋白和转铁蛋白受体表达,促进肠道对铁的吸收,提升细胞的铁利用率,从而改善铁代谢异常^[11]。这与许曼曼等^[12]提出的经 HIF 通路调控可治疗铁代谢相关疾病理论一致。rHuEPO 是利用基因重组技术合成的糖蛋白类激素,与天然 EPO 生物活性、理化特性相似,因此,外源性补充 rHuEPO 可绕过尿毒症患者受损的 EPO 合成途径,直接激活骨髓造血干的增殖、分化以及促进红细胞成熟,提高尿毒症 MHD 肾性贫血患者的 Hb 和 RBC,有效改善贫血症状。

尿毒症 MHD 肾性贫血患者因自身代谢紊乱、透析时间长、肾脏功能严重受损,体内毒素蓄积等因素,机体易发炎症反应,该反应指体内单核巨噬细胞系统被激活,引起轻微、缓慢、持续性的病理损伤,导致 SIL-2R、IL-6、CRP 及 TNF- α 等炎症因子激增^[14,15],而这些炎症因子又会进一步损害尿毒症 MHD 肾性贫血患者的多器官系统,增加心血管疾病、感染、营养不良等风险,引发多种并发症,抑制红细胞生成,加重贫血症状。本研究结果显示,治疗后,联合组 SIL-2R、IL-6、CRP 及 TNF- α 水平下降趋势明显大于罗沙司他组,表明联合治疗纠正贫血后,调控炎症因子释放,炎症反应减少,减轻多器官系统的损伤,起到保护患者健康、改善预后的作用。相关研究指出,纠正贫血促进炎症反应的减少,利于改善血液透析患者预后^[16,17],这与本研究的结果相一致,进一步验证抗炎症反应在改善尿毒症 MHD 肾性贫血患者预后中的重要性。本研究还观察到,联合组与罗沙司他组的药物不良反应总发生率比较无统计学意义,表明罗沙司他+rHuEPO 联合用药在提升疗效的同时,也不会对患者身体产生明显的药物副作用,证明该治疗方案临床使用安全性较高,建议推广使用。

综上所述,罗沙司他联合 rHuEPO 治疗可缓解尿毒症 MHD 肾性贫血患者的贫血症状,保护肾功能,减少炎症反应,且安全性较高。

【参考文献】

[1] Chopard R, Piazza G, Falvo N, et al. An Original Risk Score to

Predict Early Major Bleeding in Acute Pulmonary Embolism: The Syncope, Anemia, Renal Dysfunction (PE-SARD) Bleeding Score[J]. Chest, 2021,160(5):1832-1843.

- [2] 申芳丽,宋沧桑,李兴德,等.罗沙司他治疗肾性贫血的临床应用研究进展[J].中国新药杂志,2022,31(18):1815-1822.
- [3] 李育栋,廖文建,罗雍航,等.慢性肾脏病患者肾性贫血治疗的研究进展[J].新医学,2023,54(5):321-325.
- [4] 侯微,王莉丽,杨蔓玲,等.重组人促红素注射液联合罗沙司他对多发性骨髓瘤肾性贫血患者的治疗效果[J].肿瘤药学,2023,13(6):751-758.
- [5] Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. Ann Intern Med, 2013, 158(11): 825-830.
- [6] 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.
- [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] 董海霞,朱燕,张少青,等.罗沙司他对尿毒症维持性血液透析肾性贫血患者的疗效影响及作用机制研究[J].中国临床医生杂志,2022,50(7):800-803.
- [9] Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference[J]. Kidney Int, 2021, 99(6):1280-1295.
- [10] 牛文明,薛兰芬,康希,等.普通血液透析与高通量血液透析对铁调素及相关因素的影响对比[J].中国医学装备,2019,16(8):66-69.
- [11] 汪丽,刘春雅,徐利鸳,等.罗沙司他治疗 EPO 疗效不佳的腹膜透析患者肾性贫血的疗效观察[J].中国中西医结合肾病杂志,2022,23(4):365-367.
- [12] 许曼曼,王俊,谢俊霞.低氧诱导因子对铁代谢的调节[J].生理学报,2017,69(5):598-610.
- [13] 党敏,张柳泉.治疗肾性贫血新药:vadadustat[J].中国新药与临床杂志,2022,41(4):210-214.
- [14] 胡春艳,牛聪,陈文龙.终末期肾功能衰竭患者血液透析后 HO-1、IL-6、IL-18 的变化及其与透析效果的关系[J].感染、炎症、修复,2024,25(4):307-311.
- [15] 王波,苏勇,刘述平,等.血清超敏 C 反应蛋白、胱抑素 C 与脓毒性休克患者心功能、肾功能损伤的关系[J].保健医学研究与实践,2024,21(3):38-42.
- [16] 秦超,程新星,刘小丽,等.罗沙司他与促红细胞生成素治疗对肾性贫血血液透析患者微炎症因子和心功能指标的影响[J].中国药物应用与监测,2024,21(5):545-549.
- [17] 潘泽斌,郭喜.左卡尼汀对实施间歇性高通量血液透析治疗血液透析患者肾性贫血及微炎症状态的影响[J].中华保健医学杂志,2022,24(4):329-332.

(收稿日期:2025-02-21;修回日期:2025-05-06)

(本文编辑:林 赞)