

罗沙司他治疗促红细胞生成素抵抗的维持性血液透析患者肾性贫血的疗效观察

郑光毅^{1a}, 洪大情², 王海峰^{1b}, 陈司菀^{1a}, 张露^{1a}, 张燕^{1a}, 冯万艳^{1a}, 薛痕^{1a}

1. 四川省雅安市人民医院 a. 肾内科, 雅安市高原医学重点实验室, b. 泌尿外科, 四川雅安 625000; 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) 肾病研究所, 四川成都 610072

【摘要】 目的 观察罗沙司他对促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)抵抗的维持性血透患者肾性贫血的临床疗效及安全性。方法 选择2019年8月至2024年12月雅安市人民医院和四川省人民医院血液净化中心接受维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)治疗的35例EPO抵抗肾性贫血患者,将EPO转换为罗沙司他治疗后,监测其血红蛋白变化并检测治疗前后患者铁代谢指标、血脂及超敏C反应蛋白并对患者治疗期间发生的不良反应进行观察和记录。结果 35例患者中女22例,男13例,年龄(55.97±15.12)岁,中位干体重[51(47,55)]kg,罗沙司他治疗前平均血红蛋白(83.11±14.23)g/L,罗沙司他治疗12周后血红蛋白明显升高至(103.50±21.93)g/L($P<0.05$);同时总铁结合力上升,超敏C反应蛋白、总胆固醇和血清甘油三酯下降($P<0.05$),而血清铁蛋白和转铁蛋白饱和度治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$),治疗期间无严重不良事件的发生。结论 在EPO抵抗的MHD肾性贫血患者中,罗沙司他可有效改善贫血、铁代谢、脂代谢及微炎症状态,同时耐受性良好。

【关键词】 维持性血液透析;EPO抵抗;肾性贫血;罗沙司他

【中图分类号】 R692.5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2026)02-0130-05

Observation of the therapeutic effect of rosuvastatin in the treatment of renal anemia in maintenance hemodialysis patients with erythropoietin resistance ZHENG Guang-yi^{1a}, HONG Da-qing², WANG Hai-feng^{1b}, CHEN Si-yu^{1a}, ZHANG Lu^{1a}, ZHANG Yan^{1a}, FENG Wan-yan^{1a}, XUE Hen^{1a} 1a. Department of Nephrology/Yaan Key Laboratory of High-Altitude Medicine, 1b. Department of Urology, Yaan People's Hospital, Yaan 625000, China; 2. Kidney Disease Research Institute, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China

【Corresponding author】 XUE Hen

【Abstract】 **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of rosuvastatin in managing renal anemia among maintenance hemodialysis (MHD) patients with erythropoietin (EPO) resistance. **Methods** Thirty-five EPO resistant MHD patients with renal anemia from the hemodialysis units of our hospitals between August 2019 and December 2024 were selected. After converting EPO to rosuvastatin for treatment, the changes in hemoglobin were monitored and the patients' iron metabolism indicators, blood lipids, and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) before and after treatment were measured. Any adverse reactions that occurred during the patients' treatment were observed and recorded. **Results** The cohort comprised 22 females and 13 males. Their average age was (55.97±15.12) years old. The median dry weight was 51 (47,55) kg. Their baseline hemoglobin was (83.11±14.23) g/L. After 12 weeks of rosuvastatin administration, hemoglobin was significantly increased to (103.50±21.93) g/L ($P<0.05$). Notably, total iron bond strength (TIBC) exhibited a marked elevation ($P<0.05$). The levels of hs-CRP, TC, and TG were significantly reduced ($P<0.05$). Serum ferritin and transferrin saturation (TSAT) remained stable ($P>0.05$). No treatment-related serious adverse events were observed. **Conclusions** In MHD patients with EPO resistant and renal anemia, rosuvastatin can effectively improve the anemia, iron metabolism, lipid metabolism, and micro-inflammatory status. Its tolerance is good.

【Key words】 Maintenance hemodialysis; EPO resistance; Renal anemia; Rosuvastatin

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)已经成为我国乃至全球范围内日益严峻的公共卫生问题。侯凡凡院士等发表的一项研究显示,2018年至2019年,我国有8200万成年人患有CKD^[1]。贫血

作为CKD最常见的并发症之一,会导致患者组织缺氧,长期贫血增加心血管并发症的发生率,导致全因死亡的风险上升,及时有效地纠正贫血,可以延缓CKD患者肾功能水平的下降,改善患者认知功能及生活质量^[2]。肾性贫血治疗的主要手段是补充铁剂和促红细胞生成素(erythropoietin, EPO),其能够有效改善大部分患者的肾性贫血^[3],但有5%~15%的患者在治疗后仍不能维持血红蛋白(Hb)在靶目标范围,称为EPO抵抗^[4]。这些患者的管理成为了肾科医生亟需解决的难

【基金项目】 四川省科技厅科研基金资助项目(编号:2025ZNSFSC0647, 2019JDPT0007);四川省医疗卫生与健康促进会科研项目(编号:KY2024SJ0087);成都医学院临床科研基金资助项目、四川省老年医学临床医学研究中心资助项目(编号:24LHLNYX1-39)

【通讯作者】 薛痕

题。新型口服药物罗沙司他的问世给肾性贫血的治疗带来了新的希望。已有多项研究证实罗沙司他可以大大提高大部分 MHD 肾性贫血患者血红蛋白水平同时改善铁代谢,但目前对于治疗 EPO 抵抗患者的前瞻性临床研究的数量有限。本研究探讨罗沙司他治疗 EPO 抵抗的 MHD 肾性贫血患者的近期临床疗效及安全性,旨在为 EPO 抵抗患者的治疗提供新的策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取 2019 年 8 月至 2024 年 12 月雅安市人民医院和四川省人民医院血液净化中心接受 MHD 治疗的肾性贫血患者。纳入标准:①年龄 ≥ 18 周岁;②符合《KDIGO 慢性肾脏病评估与管理临床实践指南(2024)》^[5] 终末期肾病诊断标准并行 MHD 治疗 3 个月以上;③符合肾性贫血诊断标准;④EPO 抵抗定义为 EPO 剂量 ≥ 300 IU/(kg·W),用药时间大于 3 个月,Hb < 110 g/L^[6]。排除标准:①妊娠或哺乳期女性;②对试验药物过敏或不能耐受;③合并严重感染;④血液系统疾病引起的贫血;⑤患恶性肿瘤(确定已治愈或已缓解 ≥ 5 年除外);⑥近 3 个月有急性出血或输血治疗;⑦依从性较差或预计生存期 ≤ 6 个月。本研究获得雅安市人民医院和四川省人民医院伦理委员会批准,所有入选患者均签署知情同意书。

1.2 方法 符合入选标准和排除标准的受试者停用 EPO(EPO 治疗 3 次/周,停药 3 天;如 EPO 治疗 1 次/周,停药 7 天)后,使用罗沙司他胶囊(美国 FibroGen 公司,批准文号:EHJ-GAS0018321)。每周 3 次口服给药,根据患者体重选择起始剂量,体重 < 60 kg 者每次 100 mg,体重 ≥ 60 kg 者每次 120 mg,疗程 12 周。参照《罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识》调整罗沙司他使用剂量,将 Hb 治疗目标定为 Hb ≥ 110 g/L,但不超过 130 g/L^[7],最大程度减少输血需求。参考 Provenzano 等^[8] 的研究,停用静脉铁剂,根据患者铁代谢状况可以口服铁剂。

1.3 实验室检查 在起始转换治疗阶段,每两周进行一次 Hb 检测,稳定后每四周做一次 Hb 检测,在基线(治疗前)及治疗 12 周时,采集外周静脉血,测定下列指标:肝肾功能、血清铁蛋白(SF)、转铁蛋白饱和度(TSAT)、总铁结合力(TIBC)、血脂全套、电解质、心肌酶谱及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)。

1.4 疗效评价 分析罗沙司他治疗前及用药 12 周后患者 Hb、铁代谢、脂代谢、生化指标的变化。评价血红蛋白应答率(将首次给药后 12 周内未输注红细胞的情况下,Hb ≥ 110 g/L 或与基线相比上升 ≥ 10 g/L 定义为 Hb 应答)^[9]。观察并记录用药期间

不良反应的发生情况及严重程度,不良反应包括高血压、电解质紊乱、消化道不良反应、肝功能损害、肌酶升高及过敏反应等。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析。计量资料偏态分布者采用中位数(Q_1, Q_3)表示,正态分布者采用均数 \pm 标准差表示;罗沙司他治疗前后指标比较采用 Wilcoxon 符号秩检验或配对样本 t 检验,多组之间比较采用 Kruskal-Wallis 检验或单因素方差分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 患者一般资料 共纳入 35 例患者,其中女 22 例(62.9%),男 13 例(37.1%),年龄(55.97 ± 15.12)岁,干体重[51(47,55)]kg。用药前 2 例(5.7%)患者 TSAT 低于 20%,17 例(48.6%)患者 SF 高于 500 ng/ml,10 例(28.6%)患者 SF 低于 200 ng/ml。原发病中慢性肾小球肾炎 19 例(54.3%),糖尿病肾病 7 例(20.0%),高血压肾病 3 例(8.6%),多囊肾 4 例(11.4%),其他病因 2 例(5.7%)。

2.2 患者血红蛋白的变化比较 35 例患者经罗沙司他治疗 12 周后,Hb 由(83.11 ± 14.23)g/L 增加到(103.50 ± 21.93)g/L,差异有统计学意义($t = -6.940, P < 0.05$),Hb 应答率为 68.6%(24/35)。其中有 2 例(5.7%)患者 Hb 无变化或下降,9 例(25.7%)患者 Hb 上升 < 10 g/L,10 例(28.6%)患者 Hb 上升 10~20 g/L,14 例(40.0%)患者 Hb 上升 > 20 g/L。根据受试者治疗前 SF 水平分为铁蛋白缺乏组(SF ≤ 200 ng/L)、铁蛋白达标组(200 ng/L $<$ SF ≤ 500 ng/L)和铁蛋白过载组(SF > 500 ng/L)^[3],口服罗沙司他治疗后,三组患者罗沙司他治疗后 Hb 均较治疗前显著上升,且三组受试者 Hb 变化量差异无统计学意义($P = 0.31$)。见表 1。

表 1 不同铁储备状态下的患者治疗前后 Hb 比较

时间	铁蛋白缺乏组 (n=10)	铁蛋白达标组 (n=8)	铁蛋白过载组 (n=17)
治疗前	89.90 \pm 9.96	86.50 \pm 16.20	77.53 \pm 13.85
治疗后	117.10 \pm 18.86	101.69 \pm 20.51	96.35 \pm 21.59
t	-4.357	-4.683	-4.206
P	0.002	0.002	0.001

根据受试者治疗前 hs-CRP 水平分为微炎症组(hs-CRP > 5.00 mg/L)和非微炎症组(hs-CRP ≤ 5.00 mg/L),两组患者罗沙司他治疗后 Hb 均较治疗前显著上升且两组受试者 Hb 变化量差异无统计学意义($P = 0.74$)。见表 2。

2.3 患者治疗前后铁代谢水平比较 受试者经罗沙司他治疗 12 周后,TIBC 较基线升高($P < 0.001$),

而 TSAT 和 SF 与用药前相比无明显变化 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 患者治疗前后 hs-CRP 水平比较 罗沙司他治疗 12 周后患者 hs-CRP 水平由 [8.05 (1.51, 11.74)] g/L 下降为 [4.11 (2.47, 6.35)] mg/L, 差异有统计学意义 ($U = -2.293, P < 0.05$)。

表 3 患者治疗前后铁代谢水平变化比较

时间	TIBS(μmol/L)	TSAT(%)	SF(ng/ml)
治疗前	37.90(33.90,40.30)	43.08±18.56	420.70(182.85,790.10)
治疗后	51.90(42.80,57.00)	39.00±19.11	400.44(182.00,715.37)
统计量	$U = -5.160$	$t = 1.548$	$U = -1.821$
<i>P</i>	<0.001	0.131	0.069

2.5 患者治疗前后血脂水平比较 罗沙司他治疗 12 周后,患者总胆固醇(TC)水平、甘油三酯(TG)水平均较基线明显下降 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 患者治疗前后血脂水平比较 (mmol/L)

时间	总胆固醇	甘油三酯
治疗前	3.59(2.99,3.94)	1.92(0.98,2.48)
治疗后	3.48(2.96,3.84)	1.72(0.97,2.00)
<i>U</i>	-2.244	-3.292
<i>P</i>	0.025	0.001

2.6 不良反应 治疗期间,有 2 例出现高钾血症(血钾分别为 6.41 mmol/L 与 6.21 mmol/L),不良反应发生率为 5.7%,未出现血栓、心血管事件等严重不良反应。

3 讨论

铁代谢紊乱、炎症状态、继发性甲状旁腺功能亢进、隐性出血或溶血、营养不良、透析不充分、EPO 抗体介导的纯红细胞再生障碍性贫血是导致 CKD 患者出现 EPO 抵抗的常见原因^[10]。铁作为 Hb 生成的重要原料,其一方面来源于食物摄入,食物中的铁主要以三价的氧化物或氢氧化物的形式存在,三价铁离子在十二指肠及空肠上段中被还原成亚铁离子,经二价金属离子转运体 1(DMT1)进入肠上皮细胞,再由肠上皮细胞基底膜表达的膜铁转运蛋白 1(FPN1)将铁转运至血液循环中,随后转铁蛋白与铁结合,将铁转运到有转铁蛋白受体 1(TFR1)的细胞中;而铁更重要的来源是巨噬细胞回收衰老红细胞中的铁。巨噬细胞中存在着一个动态铁池,发挥着维持机体铁代谢平衡的作用^[11]。巨噬细胞吞噬红细胞的同时,也会产生铁蛋白,用以储存降解得到的铁,其表面的 FPN1 可以在机体需要时将铁释放入血,满足造血等生理过程^[12]。铁调素(Hepc)是负向调控铁吸收和转运的核心分子,其主要由肝细胞产生,经肾脏排泄。据研究显示,随着 CKD 患者肾功能水平的下降,Hepc 水平逐渐增高,Hepc 可通过与 FPN1 胞外域

表 2 不同炎症状态下的患者治疗前后的 Hb 比较

时间	微炎症组($n = 22$)	非微炎症组($n = 13$)
治疗前	81.41±13.68	86.00±15.22
治疗后	101.02±21.67	107.69±22.59
<i>t</i>	-5.233	-4.430
<i>P</i>	<0.001	0.001

结合,减少网状内皮细胞对胞内游离铁的释放及肠道铁吸收,从而降低铁的利用率,最终导致造血障碍或 EPO 抵抗的发生^[13]。

低氧诱导因子(HIF)由一个功能亚基 α 和结构亚基 β 构成,受脯氨酰羟化酶(PHD)调节,HIF α/β 二聚体与靶基因启动子区域的缺氧反应元件(HRE)结合,可以增加 EPO 基因的转录,刺激内源性 EPO 分泌。HIF 途径是对氧环境进行感受和应答的关键途径,在低氧环境中 PHD 活性下降,HIF- α 降解减少,HIF 途径激活,启动 EPO 的转录。罗沙司他就是利用该途径研发的全球首个 PHD 抑制剂,成为了新一代的肾性贫血治疗药物。随着研究者们深入探索,发现罗沙司他还与铁代谢途径密切相关,包括:①上调十二指肠细胞色素 b(Dcytb)和 DMT1 的表达,促进肠道铁吸收;②上调 TFR 和铁调节蛋白 1(IRP1)的转录,促进铁转运;③下调 Hepc 表达,促进铁利用^[14,15]。该药上市后便迅速成为了研究的热点之一,陈楠等^[16]的多项临床研究均证实罗沙司他可显著改善血液透析、非透析 CKD 及腹膜透析患者贫血和铁代谢。Zhou 等^[17]在 EPO 低反应的 MHD 患者中进行了一项前瞻性研究,结果提示患者由 EPO 转换为罗沙司他治疗后,Hb 应答率可达到 48.39%;本研究结果表明,罗沙司他在 EPO 抵抗 MHD 患者肾性贫血治疗中短期疗效显著,治疗 12 周平均 Hb 水平由 (83.11±14.23) g/L 增加到 (103.50±21.93) g/L,两者的研究结果基本一致。此外,本研究观察到罗沙司他可提高 EPO 抵抗患者 TIBC 水平,而 SF、TSAT 水平稳定,提示罗沙司他能够使更多的储存铁参与造血。值得注意的是,项目组在筛选患者时,发现了 1 例 MHD 患者使用大剂量 EPO,Hb 仍<60 g/L,完善血清 EPO 抗体及骨髓穿刺诊断为重组人红细胞生成素(rHuEPO)相关性纯红细胞再生障碍性贫血,停用 rHuEPO,更换为罗沙司他联合免疫抑制剂治疗获得了良好疗效,约 6

周后 Hb 逐渐上升,后期随访 Hb 持续达标。由此提示,对于 EPO 相关的纯红再障,可以在免疫抑制治疗基础上使用罗沙司他替代 rHuEPO 纠正贫血。本研究纳入的 35 例受试者中有 2 例患者罗沙司他治疗疗效不佳,其中 1 例为女性糖尿病肾病患者,在治疗期间出现上呼吸道感染,饮食欠佳,在后续随访中,患者感染及饮食好转,Hb 仍上升不明显,考虑患者疗效不佳可能与患者为女性且合并糖尿病有关;另一例为肾小球肾炎患者,治疗期间其 Hb 由 72 g/L 下降至 64 g/L,患者每周血液透析 2 次,未行血液透析滤过及血液灌流治疗,透析不充分,尿素清除指数(Kt/V)为 0.88,指导患者调整透析方案,但患者拒绝增加透析频率及血液透析滤过、血液灌流治疗,贫血长期无法纠正。袁慧慧等通过单因素及多因素 Logistic 回归分析发现性别、合并糖尿病、是否联合血液滤过和(或)血液灌流治疗以及 Kt/v 是罗沙司他治疗 MHD 肾性贫血患者疗效的独立影响因素^[18]。本研究进一步根据受试者治疗前 SF 水平分为铁蛋白缺乏组、铁蛋白达标组和铁蛋白过载组,发现对于铁储备不足或铁过载的患者使用罗沙司他治疗后仍可有效纠正贫血,且平均 Hb 变化量与铁达标组患者之间没有统计学差异,提示罗沙司他能够改善不同铁储备状态下的 EPO 抵抗患者的肾性贫血。

炎症是 MHD 患者发生 EPO 抵抗的重要原因之一。MHD 患者需通过透析器过滤和去除体内毒素和代谢废物,这一过程中,患者血液反复接触透析器半透膜、透析管路,使体内炎症细胞激活,释放大炎症因子。炎症因子能通过影响骨髓造血、降低 EPO 反应、上调 Hcp 表达使铁稳态失衡等机制来抑制红细胞生成,导致 Hb 水平下降^[19];目前有研究显示,罗沙司他可以通过激活 HIF-1 α 的表达,抑制促炎核因子- κ B 磷酸化水平来发挥抗炎作用^[20]。本研究同样也发现罗沙司他能够降低 EPO 抵抗患者的微炎症状态,入组患者罗沙司他治疗后 hs-CRP 水平下降,这可能也是罗沙司他可以有效纠正 EPO 抵抗患者贫血的原因之一。本项目组根据患者治疗前 hs-CRP 水平分为微炎症组和非微炎症组,通过分析发现对于不同炎症状态的 EPO 抵抗患者,予以罗沙司他治疗均可纠正贫血,且两组平均 Hb 上升幅度基本一致。陈楠等的研究发现,使用 EPO 治疗,炎症组患者的 Hb 水平低于非炎症组,炎症组 EPO 使用剂量明显增加,但 Hb 水平仍低于非炎症组;而使用罗沙司他治疗,非炎症组与炎症组的 Hb 水平相似;炎症组无需增加剂量,即可以达到 Hb 维持^[16]。由此可见微炎症状态影响 rHuEPO 的治疗

效果,而罗沙司他改善 Hb 水平不受微炎症状态影响。

此外,研究还发现罗沙司他能够降低患者总胆固醇及甘油三酯水平,提示罗沙司他能改善 EPO 抵抗患者的脂代谢,其可能的机制有:①罗沙司他能下调甘油三酯合成相关基因的表达,抑制脂质合成;②通过诱导过氧化物酶体增殖物激活受体 α 和肉毒碱棕榈酰基转移酶 1A 表达,增强脂肪酸 β 氧化^[21]。本研究观察到的不良反应主要为高钾血症,经过药物和对症治疗血钾均恢复正常,因此,罗沙司他治疗 EPO 抵抗患者肾性贫血短期具有良好的安全性,与其他报道相符^[17]。

综上所述,在维持性血液透析伴肾性贫血患者群体中,即使采用大剂量 EPO 治疗,仍有部分病例难以达到目标 Hb 水平。鉴于持续高剂量 EPO 治疗可能带来的风险,临床可考虑转换为口服罗沙司他。该药物通过激活内源性 EPO 通路,在提升 Hb 的同时改善铁代谢、脂代谢及微炎症状态,其改善 Hb 水平不受微炎症状态的影响,为 EPO 抵抗患者提供了一种有效的替代治疗方案。

【参考文献】

- [1] Wang L, Xu X, Zhang M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in china; results from the sixth china chronic disease and risk factor surveillance[J]. JAMA Intern Med, 2023, 183(4):298-310.
- [2] Shen Y, Wang J, Yuan J, et al. Anemia among Chinese patients with chronic kidney disease and its association with quality of life - results from the Chinese cohort study of chronic kidney disease (C-STRIDE)[J]. BMC Nephrol, 2021, 22(1):64.
- [3] 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.
- [4] Xu Q, Huang J, Liu Q, et al. Short-term effect of low-dose roxadustat combined with erythropoiesis-stimulating agent treatment for erythropoietin-resistant anemia in patients undergoing maintenance hemodialysis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 1(15):1372150.
- [5] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2024, 105(4S):S117-S314.
- [6] KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2006, 47(5 Suppl 3):S11-145.
- [7] 中国研究型医院学会肾脏病学专业委员会. 罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(24):1802-1810.
- [8] Provenzano R, Besarab A, Wright S, et al. 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[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 67(6):912-924.