doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.12.020

❖临床研究❖

罗沙司他联合多糖铁复合物治疗老年 CKD 合并肾性贫血的临床疗效

葛丹亘[1],汤冰倩[2],许建国[3]
(溧阳市人民医院,1.药剂科,2.内分泌科,3.肾内科,江苏 溧阳 213300)

【摘要】**目的:** 探讨罗沙司他联合多糖铁复合物治疗老年慢性肾脏病(CKD)合并肾性贫血患者的临床疗效。**方法:** 选取 90 例老年 CKD 合并肾性贫血患者为研究对象,根据治疗方法不同分为联合组和常规组,每组各 45 例。联合组患者给予罗沙司他联合多糖铁复合物治疗;常规组患者给予多糖铁复合物治疗,疗程均为 2 个月。比较两组患者临床疗效、贫血指标[血红蛋白(Hb)、红细胞计数(RBC)和红细胞压积(Hct)]、铁代谢指标[血清铁蛋白(SF)、血清转铁蛋白(TRF)和转铁蛋白饱和度(TSAT)]及不良反应发生情况。**结果:** 联合组患者治疗总有效率高于常规组(93.33% *vs.* 71.11%,$P<0.05$)。治疗 2 个月后,联合组患者 Hb、RBC、Hct、SF、TRF 及 TSAT 水平高于常规组($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义(15.56% *vs.* 11.11%,$P>0.05$)。**结论:** 罗沙司他联合多糖铁复合物治疗老年 CKD 合并肾性贫血的疗效确切,有利于缓解患者的贫血症状,改善铁代谢情况,且有较好的安全性。

【关键词】罗沙司他;多糖铁复合物;慢性肾脏病;肾性贫血
【中图分类号】R692 【文献标志码】A

Clinical efficacy of roxdustat combined with polysaccharide iron complex in the treatment of elderly patients with CKD complicated with renal anemia

GE Dan-gen[1], TANG Bing-qian[2], XU Jian-guo[3]
(1. *Department of Pharmacy*; 2. *Department of Endocrinology*; 3. *Department of Nephrology*, *Liyang People's Hospital*, *Liyang* 213300, *Jiangsu*, *China*)

【**Abstract**】**Objective**: To investigate the clinical efficacy of roxadustat combined with polysaccharide iron complex in the treatment of elderly patients with chronic kidney disease (CKD) complicated with renal anemia. **Methods**: 90 elderly patients with CKD complicated with renal anemia were selected as the research objects, and divided into the combined group and the conventional group according to different treatment methods, 45 cases in each group. They were treated with roxadustat + polysaccharide iron complex and simple polysaccharide iron complex, respectively, the course of treatment was 2 months. The clinical efficacy, anemia indicators [hemoglobin (Hb), red blood cell count (RBC), and hematocrit (Hct)], iron metabolism indicators [serum ferritin (SF), serum transferrin (TRF), and transferrin saturation (TSAT)], and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results**: The total effective rate of the combined group was 93.33%, and that of the conventional group was 71.11%, with statistical significance ($P<0.05$). After 2 months of treatment, the levels of Hb, RBC and HCT, SF, TRF and TSAT in the combined group were higher than those in the conventional group ($P<0.05$). Adverse reactions occurred in 7 cases (15.56%) in the combined group and 5 cases (11.11%) in the conventional group, and there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**: Roxadustat combined with polysaccharide iron complex is effective in the treatment of elderly CKD patients with renal anemia, which is conducive to alleviating the symptoms of anemia, improving iron metabolism, and has good safety.

【**Key words**】Roxadustat; Polysaccharide iron complex; Chronic kidney disease; Renal anemia

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是临床中多见于老年群体的常见病,据统计,全球 CKD 的患病率约为 13.4%[1],其中我国的患病率约为 10.8%[2]。肾性贫血作为 CKD 患者常见的并发症,发病机理十分复杂,与肾组织促红细胞生成素(EPO)分泌减少、铁代谢异常等密切相关[3-4]。近年来,以罗沙司他为代表的新型低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂(HIF-PHI),由于具有类似缺氧微

基金项目: 南京医科大学康达学院科研发展基金项目(KD2023KYJJ218)
作者简介: 葛丹亘(1988-),女,主管药师。E-mail:gedangen@163.com
通讯作者: 许建国。E-mail:13813538072@163.com

环境和促 EPO 生成等优点,已被认为是一种全新的肾性贫血治疗药物;而多糖铁复合物具有生物利用度高、消化道刺激小、安全性高等优点,已被广泛用于临床[5]。目前,临床中虽然有报道罗沙司他治疗肾性贫血的临床研究,但针对罗沙司他联合多糖铁复合物治疗老年 CKD 合并肾性贫血的报道相对较少[6]。本研究旨在探讨罗沙司他联合多糖铁复合物治疗老年 CKD 合并肾性贫血患者的临床疗效。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取 2021 年 1 月至 2024 年 1 月溧阳市人民医院诊治的 90 例老年 CKD 合并肾性贫血患者为研究对象,根据治疗方法不同分为联合组和常规组,每组各 45 例。本研究经医院伦理委员审核批准,患者及其家属知情同意。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)同时符合 CKD[7] 和肾性贫血[8] 的诊断标准;(2)年龄≥60 岁;(3)经院内伦理委员会批准且签署知情同意书。排除标准:(1)非 CKD 所引发的肾性贫血;(2)合并恶性肿瘤或血液系统疾病等;(3)近 1 个月内合并输血史;(4)合并严重器质性疾病;(5)对本次药物过敏。

表 1　两组患者一般资料比较[$\bar{x}\pm s$,n(%)]

组别	男/女	CKD 分期		年龄(岁)	体质指数
		4 期	5 期		(kg/m^2)
联合组(n=45)	25(55.56)/20(44.44)	23(51.11)	22(48.89)	68.33±8.79	21.56±2.26
常规组(n=45)	28(62.22)/17(37.78)	19(42.22)	26(57.78)	69.02±10.12	21.31±2.88
t/χ^2 值	0.413	0.714		0.345	0.458
P 值	0.520	0.398		0.731	0.648

1.2　方法

所有患者在接受基础对症治疗的基础上,常规组患者给予多糖铁复合物胶囊[力蜚能(Kremers Urban Pharmaceuticals Inc.),规格:0.15 g]口服治疗,0.15 g/次,1 次/d;联合组患者在常规组基础上给予罗沙司他胶囊[爱瑞卓,珐博进(中国)医药技术开发有限公司,规格:50 mg、20 mg]口服治疗,根据患者体质量制定初始剂量,透析 CKD 贫血患者为每次 100 mg(体质量 45~60 kg)或 120 mg(体质量≥60 kg),非透析 CKD 贫血患者为每次 70 mg(体质量 40~60 kg)或 100 mg(体质量≥60 kg),3 次/周。同时,根据患者血红蛋白(Hb)水平每月对患者的用药剂量进行调整。两组患者均连续治疗 2 个月。

1.3　观察指标

(1)临床疗效:根据 Hb 与治疗前相比的增加情况进行评估。显效为增加 Hb 量≥20 g/L;有效为 10 g/L≤增加 Hb 量<20 g/L;无效为增加 Hb 量<10 g/L。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。(2)贫血指标:治疗前及治疗 2 个月后采集肘静脉血 3 mL 检测 Hb、红细胞计数(RBC)和红细胞压积(Hct)水平。(3)铁代谢指标:治疗前及治疗 2 个月后采用全自动生化分析仪检测血清铁蛋白(SF)、血清转铁蛋白(TRF)和转铁蛋白饱和度(TSAT)水平。(4)不良反应发生情况:包括恶心呕吐、腹部不适、皮疹红斑、血压升高等。

1.4　统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患者临床疗效比较

联合组患者临床总有效率高于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2　两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
联合组(n=45)	19(42.22)	23(51.11)	3(6.67)	42(93.33)
常规组(n=45)	14(31.11)	18(40.00)	13(28.89)	32(71.11)
χ^2 值				7.602
P 值				0.022

2.2　两组患者贫血指标比较

治疗前,两组患者 Hb、RBC 和 Hct 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 2 个月后,两组患者 Hb、RBC 和 Hct 水平升高($P<0.05$),且联合组高于常规组($P<0.05$)。见表 3。

表 3　两组患者贫血指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	Hb(g/L)		RBC($\times10^{12}$/L)		Hct(%)	
	治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后
联合组(n=45)	77.62±8.22	99.06±9.13*	2.62±0.47	3.95±0.79*	24.37±3.73	30.06±3.39*
常规组(n=45)	78.03±6.75	90.41±7.88*	2.68±0.54	3.34±0.66*	24.18±3.45	27.62±2.84*
t 值	0.259	4.811	0.562	3.975	0.251	3.701
P 值	0.797	<0.001	0.575	<0.001	0.803	<0.001

*$P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组患者铁代谢指标比较

治疗前,两组患者 SF、TRF 和 TSAT 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 2 个月后,两组患者 SF、TRF 和 TSAT 水平均升高,且联合组高于常规组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者铁代谢指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	SF(μg/L)		TRF(g/L)		TSAT(%)	
	治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后
联合组($n=45$)	125.72±25.57	289.94±29.75*	1.89±0.33	2.88±0.36*	18.32±3.03	36.27±3.91*
常规组($n=45$)	123.45±18.89	231.65±34.62*	1.91±0.25	2.45±0.42*	18.11±2.75	27.78±4.29*
t 值	0.479	8.566	0.324	5.215	0.344	9.812
P 值	0.633	<0.001	0.747	<0.001	0.732	<0.001

*$P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间,两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.385$,$P=0.535$)。见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	恶心呕吐	腹部不适	皮疹红斑	血压升高	合计
联合组($n=45$)	1(2.22)	1(2.22)	3(6.67)	2(4.44)	7(15.56)
常规组($n=45$)	2(4.44)	0(0.00)	2(4.44)	1(2.22)	5(11.11)

3 讨论

肾性贫血是 CKD 患者最常见并发症,主要表现为肾小球滤过率降低、血肌酐浓度升高、肾功能受损和血红蛋白下降,若未采取有效防治,容易引发多种心血管系统疾病,严重影响患者生存质量[9]。目前,临床主要用重组人促红素药物治疗,能快速促进骨髓中未成熟红细胞的转化,但由于为皮下给药,既加重了病人的疼痛,又减少了患者的依从性,且还容易出现高钾血症、高血压等副作用[10]。因此,寻找适宜的用药是目前迫切需要解决的问题。罗沙司他作为一种低氧诱导因子,能在低氧环境中上调其编码的基因表达。在缺氧条件下,罗沙司他通过提升缺氧诱导因子(HIF)的活性,激活骨髓的生成过程[11]。该药物通过口服,不仅有效减少了患者的疼痛感,还可改善患者的依从性[12]。罗沙司他不仅可以通过刺激肾产生 EPO,而且可以提高铁的代谢水平,提高对铁的吸收与利用,在肾性贫血的防治中显示了独特优势[13]。而多糖铁复合物可为肾性贫血患者提供易被人体摄取的铁质,可缓解患者体内的缺铁状况,提高红系造血功能。

本研究结果显示,联合组患者总有效率高于常规组($P<0.05$),说明联合治疗可以有效提高临床疗效。经治疗后,联合组患者 Hb、RBC 和 Hct 水平高于常规组($P<0.05$),说明联合治疗对于纠正患者的贫血状态有积极作用[14]。主要是因为在使用罗沙司他进行联合治疗时,可以以脯氨酰羟化酶(PHD)为靶点,通过对其表达水平的抑制,使 HIF 蛋白在肾、肝中与 EPO 的 HIF 位点特异性结合,从而上调 EPO 的表达[15]。既往研究[16]表明,HIF-PHI 可以通过激活 EPO 受体,促进十二指肠组织中 DCytB、DMT 的生成,进而提升体内铁利用率,纠正铁代谢失调,并增强造血功能。

同时,联合组患者 SF、TRF 和 TSAT 水平均高于常规组($P<0.05$),与既往研究[17]结果相似,可能是由于肝脏内的铁调素对于机体铁储存的释放与吸收有影响。方修移等[18]研究结果显示,CKD 并发肾性贫血患者的铁代谢水平异常,而罗沙司他胶囊能够通过 HIF-PHI 信号通路,维持正常氧环境下的 PHD 活性,减少 HIF-1α 蛋白的泛素化,进而促进其达到稳态。此外,罗沙司他还能与 HIF-1β 形成异源二聚体,进而促进下游基因的转录,增强铁的转运能力,有效改善患者的铁代谢状况。因此,使用罗沙司他可以增加患者的 SF、TRF 和 TSAT 表达水平,从而提高铁的利用效率,有效缓解贫血症状。罗沙司他还可以通过模拟体内缺氧状态,抑制 PHD 的活动,从而有效减轻肾性贫血症状。这种双重作用机制使联合治疗组在改善贫血状态方面表现出更好疗效。本研究中,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明联合使用罗沙司他并不会增加患者的不良反应发生风险,具有较好安全性。

综上,罗沙司他联合多糖铁复合物治疗老年 CKD 合并肾性贫血的疗效确切,可有效改善患者的贫血和铁代谢指标,且有较好的安全性。

参考文献

[1] Lv JC, Zhang LX. Prevalence and disease burden of chronic kidney disease[J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2019, 1165: 3-15.

[2] Saran R, Robinson B, Abbott KC, *et al*. US renal data system 2019 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2020, 75(1 Suppl 1): A6-A7.

[3] 范军,何桥,王霄轩,等. 补肾活血颗粒联合重组人促红素治疗

慢性肾脏病肾性贫血的疗效[J]. 中国老年学杂志,2023,43(22):5496 - 5499.

[4] Fishbane S, Pollock CA, El-Shahawy M, *et al*. Roxadustat versus epoetin Alfa for treating Anemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: results from the randomized phase 3 ROCKIES study[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2022, 33(4): 850 - 866.

[5] 陈瑞丰,于沛,王志婷,等. 罗沙司他联合多糖铁复合物、生血宁治疗重组人促红素效果不佳的维持性血液透析肾性贫血患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(12):1704 - 1708.

[6] 陈橙,童天夫,徐立春,等. 罗沙司他、重组人促红细胞生成素治疗非透析 3 ~ 5 期慢性肾脏病伴肾性贫血的临床对比研究[J]. 中国医师进修杂志,2023,46(11):966 - 971.

[7] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022 年版)[J]. 中华肾脏病杂志,2022,38(5):453 - 464.

[8] 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.

[9] 沈婕,吕潇阳,王善志. 慢性肾脏病合并肾性贫血的临床特征及罗沙司他干预效果分析[J]. 海军医学杂志,2023,44(8):788 - 793.

[10] 敖利娜,解德琼,唐前容,等. 罗沙司他治疗非透析慢性肾脏病患者肾性贫血的疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(7):732 - 734.

[11] Chen N, Hao C, Liu BC, *et al*. Roxadustat treatment for Anemia in patients undergoing long-term dialysis[J]. New England Journal of Medicine, 2019, 381(11): 1011 - 1022.

[12] 落恒,庞敏娜,曲晓晓,等. 罗沙司他联合蔗糖铁治疗对 MHD 患者铁代谢及氧化应激的影响[J]. 川北医学院学报,2024,39(2):252 - 256.

[13] 田晶晶,张圣雨,刘智,等. 罗沙司他治疗慢性肾脏病合并肾性贫血的临床观察[J]. 中国药房,2021,32(22):2772 - 2777.

[14] Fang T, Ma C, Zhang Z, *et al*. Roxadustat, a HIF-PHD inhibitor with exploitable potential on diabetes-related complications[J]. Frontiers in Pharmacology, 2023, 14: 1088288.

[15] Fishbane S, El-Shahawy MA, Pecoits-Filho R, *et al*. Roxadustat for treating Anemia in patients with CKD not on dialysis: results from a randomized phase 3 study[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2021, 32(3): 737 - 755.

[16] Provenzano R, Szczech L, Leong R, *et al*. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat for treatment of Anemia in patients with non-dialysis-dependent CKD: pooled results of three randomized clinical trials[J]. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2021, 16(8): 1190 - 1200.

[17] 李彩凤,胡玉清,梁萌. 罗沙司他治疗非透析慢性肾脏病患者肾性贫血疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2022,23(8):692 - 694.

[18] 方修移,吴小冬,潘美娟,等. 罗沙司他治疗慢性肾脏病合并肾性贫血临床价值研究[J]. 陕西医学杂志,2024,53(5):666 - 670.

(收稿日期:2024 - 07 - 05　修回日期:2024 - 08 - 26)

(上接第 1667 页)

[7] Zhuang M, Cai B, Wang F. Effectiveness and safety of percutaneous kyphoplasty combined with zoledronic acid in treatment of osteoporotic vertebral compression fractures: a meta-analysis[J]. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery, 2022, 142(10): 2435 - 2443.

[8] Herrera-Martínez Y, Contreras González MJ, Pedraza-Arévalo S, *et al*. Calcitriol-mediated hypercalcemia, somatostatin receptors expression and 25-hydroxyvitamin D3-1α- hydroxylase in GIST tumors[J]. Frontiers in Endocrinology, 2022, 12: 812385.

[9] 黄仲,孟维锟,李亮,等. 闭口万向螺钉骶髂固定系统联合后路部分脊柱内固定系统治疗不稳定型骶骨骨折[J]. 中国修复重建外科杂志,2017,31(3):313 - 318.

[10] Chiarotto A, Maxwell LJ, Ostelo RW, *et al*. Measurement properties of visual analogue scale, numeric rating scale, and pain severity subscale of the brief pain inventory in patients with low back pain: a systematic review[J]. Journal of Pain, 2019, 20(3): 245 - 263.

[11] 仓海斌,王长峰. 骨水泥弥散分布等级与骨质疏松性脊柱骨折患者骨折复位、术后椎体高度丢失的关系研究[J]. 川北医学院学报,2022,37(6):806 - 809.

[12] 李小海,谢光友,梁力嵩,等. 贵州中老年人腰椎 QCT 骨密度及脊柱脆性骨折的骨密度分析[J]. 实用医学杂志,2023,39(1):60 - 65.

[13] 徐青,周佩敏,余冰,等. 骨折联络服务干预策略在脊柱脆性骨折患者术后护理中的应用效果[J]. 中国医药导报,2023,20(7):181 - 184.

[14] Key BM, Symanski J, Scheidt MJ, *et al*. Vertebroplasty, kyphoplasty, and implant-based mechanical vertebral augmentation[J]. Seminars in Musculoskeletal Radiology, 2021, 25(6): 785 - 794.

[15] 李诚,程兆明,张海波. 经皮椎体后凸成形术治疗伴周壁破裂的骨质疏松性胸腰椎骨折[J]. 脊柱外科杂志,2021,19(3):195 - 197.

[16] 陈志远,蒋宝. 经皮椎体后凸成形术单独与联合骨囊袋填充治疗腰椎脆性骨折的临床疗效比较[J]. 浙江医学,2023,45(21):2303 - 2306.

[17] Umehara Y, Trujillo-Paez JV, Yue H, *et al*. Calcitriol, an active form of vitamin D3, mitigates skin barrier dysfunction in atopic dermatitis NC/nga mice[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(11): 9347.

[18] Senosi MR, Fathi HM, Baki NMA, *et al*. Bone mineral density, vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms, fracture risk assessment (FRAX), and trabecular bone score (TBS) in rheumatoid arthritis patients: connecting pieces of the puzzle[J]. Clinical Rheumatology, 2022, 41(5): 1333 - 1342.

[19] Huang K, Wang DD, Hu WB, *et al*. Calcitriol increases MBNL1 expression and alleviates myotonic dystrophy phenotypes in HSALR mouse models[J]. Journal of Translational Medicine, 2022, 20(1): 588.

[20] 温洪鹏,韩成龙,钟燕,等. 骨化三醇对老年股骨粗隆间骨折 PFNA 内固定术后患者关节功能恢复及血清 ALP、OPG 水平的影响[J]. 海南医学,2021,32(10):1260 - 1263.

(收稿日期:2024 - 05 - 28　修回日期:2024 - 08 - 15)