

Efficacy of Roxadustat in Treating Renal Anemia Among Peritoneal Dialysis Patients in Southern Xinjiang

Shanshan Zhou Peilun Li Zhuanfu Wang Munire·Abulizi Binbin Yu*

Department of Nephrology, The First People's Hospital of Kashi, Kashi, Xinjiang, 844000, China

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy and safety of roxadustat versus recombinant human erythropoietin (rhEPO) in treating renal anemia among peritoneal dialysis (PD) patients. **Methods:** Sixty PD patients with renal anemia were randomly assigned to either the roxadustat group (n=30) or rhEPO group (n=30). Both groups received polysaccharide iron complex capsules for 3 months. Changes in anemia parameters (hemoglobin [Hb], red blood cell count [RBC], hematocrit [Hct]), iron metabolism markers (serum iron [Fe], total iron-binding capacity [TIBC], transferrin saturation [TSAT]), lipid profiles (total cholesterol [TC], triglycerides [TG], low-density lipoprotein [LDL]), inflammatory indicators (C-reactive protein [CRP], interleukin-6 [IL-6]), and adverse events were compared. **Results:** There was no significant difference in baseline data between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, Hb, RBC and Hct in the two groups were significantly improved ($P < 0.05$), and the increase in the Roxastat group was even greater ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the Fe, SF, TIBC, TC, LDL, IL-6 in Roxastat group were significantly improved ($P < 0.05$), and the incidence of adverse reactions was lower than that in rhEPO group (3% vs 7%, $P < 0.05$). **Conclusion:** Roxastat can improve anemia and iron metabolism in PD patients more effectively, and the inflammatory index is decreased in the included samples, and it can also improve lipid metabolism, with better safety.

Keywords

renal anemia; peritoneal dialysis; roxadustat; recombinant human erythropoietin

罗沙司他对南疆腹透患者肾性贫血的疗效评价

周姗姗 李培仑 王转福 穆妮热·阿卜力孜 余斌斌*

喀什地区第一人民医院肾病内科, 中国·新疆喀什 844000

摘要

目的: 评估罗沙司他与重组人促红素 (rhEPO) 治疗腹膜透析 (PD) 患者肾性贫血的有效性及其安全性。方法: 将60例PD肾性贫血患者随机分为罗沙司他组 (n=30) 和rhEPO组 (n=30), 两组均联合多糖铁复合物治疗3个月, 比较两组治疗前后贫血指标 (Hb、RBC、Hct)、铁代谢指标 (Fe、TIBC、TSAT)、脂代谢指标 (TC、TG、HDL、LDL)、炎症指标 (CRP、IL-6) 的变化及不良反应发生情况。结果: 两组基线资料相比无显著性差异 ($P > 0.05$), 治疗后两组Hb、RBC、Hct均较前显著改善 ($P < 0.05$), 罗沙司他组增幅更大 ($P < 0.05$)。罗沙司他组Fe、SF、TIBC较治疗前明显改善, 其TC、LDL、IL-6较治疗前同样显著降低 ($P < 0.05$), 且不良反应发生率低于rhEPO组 (3% vs 7%, $P < 0.05$)。讨论: 相较于rhEPO, 罗沙司他能更有效地改善PD患者贫血和铁代谢, 在所纳入样本中观察到炎症指标下降, 还可改善脂代谢, 安全性更优。

关键词

肾性贫血; 腹膜透析; 罗沙司他; 重组人促红素

1 引言

肾性贫血是慢性肾脏病 (chronic kidney disease,

CKD) 患者罹患心血管疾病、治疗效果差及死亡风险增高的独立危险因素^[1]。其发生受多种因素影响, 主要与肾功能减退导致的促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 减少和铁代谢紊乱密切相关^[2]。研究显示, 我国肾性贫血在CKD5期患者的患病率高达90%以上, 其中腹膜透析 (peritoneal dialysis, PD) 人群肾性贫血的发病率约为61.2%, 而治疗达标率仅为40%左右^[3-4]。目前, 红细胞生成刺激剂 (Erythropoiesis stimulant, ESAs) 联合口服或静脉补铁是CKD贫血患者的标准治疗方案^[5]。然而, 由于PD患者无法在血液透析过程中方便地应用重组人促红素 (Recombinant human erythropoietin, rhEPO) 及使用静脉铁剂, 导致其用

【基金项目】喀什地区应用技术与开发计划项目 (项目编号: KS2022040)。

【作者简介】周姗姗, 女, 硕士, 主治医师, 从事腹膜透析的临床研究。

【通讯作者】余斌斌, 男, 本科, 主治医师, 从事慢性慢性病并发症研究。

药依从性较差,因此PD患者贫血更常见且治疗效果不佳^[6]。罗沙司他作为一种口服的低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI),通过促进内源性EPO的产生来治疗肾性贫血。多项研究证实,罗沙司他在不同炎症状态、铁代谢状态、甲状腺旁腺激素水平或透析方式下均能有效提升血红蛋白的水平^[7-8]。然而,目前国内外及新疆范围内有关于PD患者定期使用罗沙司他的疗效研究相对较少。本研究以PD患者为对象,评估其在肾性贫血治疗中的疗效和安全性,通过本研究,我们期望为PD患者的肾性贫血治疗提供更多循证医学依据,并为罗沙司他在这一特定人群中的优化应用提供指导。

2 资料与方法

2.1 一般资料

筛选2022年3月至2022年12月在喀什地区第一人民医院腹膜透析中心接受规律PD治疗伴肾性贫血的60例患者为研究对象。依据随机数字表法按1:1比例将研究对象分为罗沙司他组与EPO组,每组各30例。两组的临床资料统计显示无显著性差异($P > 0.05$)。本研究经我院伦理委员会审批,所有入组患者均签署知情同意书。

2.2 研究方法

在常规对症治疗基础上,罗沙司他组给予罗沙司他胶囊[珅博进(中国)医药技术开发有限公司,国药准字H20180024,生产批号:520 028,规格:50 mg/粒]治疗,饭后温水送服,起始剂量为100 mg/次(45~60 kg)或120 mg/次(≥ 60 kg),3次/周;rhEPO组继续使用原有方案rhEPO[沈阳三生制药有限责任公司,国药准字S20010001,生产批号:202107085V]治疗:根据Hb的增长速度调整剂量,每周100 IU/kg,皮下注射,根据Hb的增长速度调整剂量。Hb水平目标值在110 g/L至120 g/L之间;两组均联合使用多糖铁复合物胶囊[上海医药集团青岛国风药业股份有限公司,国药准字H20030033,生产批号:190808,规格:0.15 g/片],用法:0.15 g,2次/日,温水送服,两组剂量和使用方法相同。治疗期间铁剂补充剂量根据贫血诊断与治疗共识推荐目标进行调整,目标值范围:20% < 转铁蛋白饱和度 < 50%,且100 μ g/L < 血清铁蛋白 < 500 μ g/L。两组均连续治疗3个月。

2.3 纳入与排除标准

纳入标准:(1)患者年龄为18至65岁;(2)已规律腹膜透析3个月以上并接受稳定剂量的重组人促红素治疗至少3周;(3)入组前2次筛查平均血红蛋白水平在60~100 g/L之间,能遵医嘱按时、按量用药;

排除标准:(1)观察期间出现Hb低于60 g/L,需要给予输血等抢救措施者;(2)其他原因所导致的贫血或合并活动性出血;(3)合并严重心力衰竭(NYHA 4级)、严重肝功能不全、恶性肿瘤、恶性高血压、自身免疫性疾病、血液系统疾病、PD启动前严重营养不良;(4)转入血液透析,

进行肾移植或在整个研究期间死亡或失访;(5)观察期间出现难治性腹膜炎需拔管终止PD者。

2.4 观察指标:

一般资料:年龄、性别、民族、体重、透析龄、合并症、透析方式、透析液品种、超滤量等;

贫血指标:血红蛋白(Hb)、红细胞计数(RBC)、血细胞比容(Hct);治疗前后采集空腹静脉血3 ml,经抗凝处理后,使用迈瑞全自动血液细胞分析仪(BC6800Plus)进行分析。

铁代谢指标:血清铁(Fe)、血清铁蛋白(SF)、总铁结合力(TIBC);治疗前后抽取患者空腹静脉血4 ml,经抗凝处理后,使用雅培全自动化学发光免疫分析仪i2000 SR检测指标水平。

血脂谱:总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL);治疗前后抽取患者空腹静脉血3 ml,经抗凝处理后,使用日立008AS全自动生化分析仪分别采用CHOD-PAP法和过氧化物酶清除法检测血脂谱相关指标水平。

炎症指标:C-反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6);治疗前后抽取患者空腹静脉血3 ml,经抗凝处理后,使用罗氏Cobas c701全自动生化分析仪进行检测。

记录治疗前后上述指标变化及两组不良反应发生的情况。

2.5 统计学方法

采用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析。本研究计量资料符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,偏态分布以中位数表示。正态变量组间比较采用独立样本t检验,偏态变量组间比较采用Mann-Whitney U检验和Wilcoxon符号秩检验,组内比较采用配对t检验,组间调整差值采用ANCOVA分析,校正基线值后比较12周结局。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 一般资料

共纳入60例肾性贫血患者,罗沙司他组和rhEPO组各30例,PD方式包括持续非卧床腹膜透析(CAPD),日间持续非卧床腹膜透析(DAPD)和自动化腹膜透析(APD),腹透液品种包括葡萄糖腹膜透析液和艾考糊精腹膜透析液。两组患者在基线数据,包括年龄、男/女性别比例、体重、入组前透析时间、合并症、贫血指标、铁代谢指标、血脂谱和炎症指标等均无显著差异(表1)。

3.2 两组治疗前后贫血指标的比较

治疗3个月后,罗沙司他组和rhEPO组的HB、RBC、Hct均较治疗前明显升高,且罗沙司他组上升幅度明显高于rhEPO组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表2。

3.3 两组治疗前后铁代谢指标的比较

治疗3个月后,罗沙司他组的Fe、SF、TIBC升高水

平明显高于治疗前，而 rhEPO 组未观察到明显变化，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）。两组 TSAT 水平在治疗前后未见明显差异（ $P > 0.05$ ），提示罗沙司他可能通过增强铁转运而非增加铁储备改善贫血。见表 3。

3.4 两组治疗前后血脂谱和炎症指标的比较

治疗 3 个月后，罗沙司他组 TC、LDL 较治疗前明显下降（均 $P < 0.05$ ），TG 和 HDL 无显著变化，而 rhEPO 组脂代谢指标均无显著变化（ $P > 0.05$ ）。此外，罗沙司他组 IL-6

在治疗后三个月较治疗前显著降低（ $P < 0.05$ ），rhEPO 组炎症指标则呈现升高趋势（ $P > 0.05$ ）。见表 4、表 5。

3.5 两组治疗前后不良反应发生情况

罗沙司他组和促红素组患者出现均有恶心、腹泻不良反应的发生。促红素组血压升高的发生率显著高于罗沙司他组（ $P = 0.038$ ），两组均未发生血栓形成，总不良反应率两组差异无统计学意义（ $P = 0.255$ ）。见表 6。

表 1 两组 PD 患者的基线资料

变量	罗沙司他组 (n=30)	rhEPO 组 (n=30)	统计量	p 值
年龄 (岁)	46.4 ± 12.2	48.8 ± 11.7	t=0.772	0.269
男性, n (%)	17(57.7)	18(60.0)	$\chi^2=0.000$	1.000
体重 (kg)	59.7 ± 9.7	59.4 ± 10.2	t=0.170	0.866
体质量指数 (kg/m ²)	21.4 ± 2.86	21.6 ± 3.21	t=-0.400	0.691
透析龄 (月)	11.5(0-27.5)	9.5(0-25)	Z=481.5	0.232
合并症				
高血压, n (%)	27(90.0)	26(86.7)	$\chi^2=0.159$	0.690
2 型糖尿病, n (%)	5(16.6)	7(23.3)	$\chi^2=0.417$	0.519
贫血指标				
HB (g/L)	83.58 ± 11.68	83.20 ± 10.63	t=0.130	0.897
RBC (× 10 ¹² /L)	2.97 ± 0.49	3.03 ± 0.56	t=-0.426	0.671
Hct (%)	25.99 ± 3.90	25.20 ± 5.56	t=0.635	0.528
铁代谢指标				
血清铁 (μmol/L)	11.87 ± 5.41	12.50 ± 6.19	t=-0.407	0.685
血清铁蛋白 (μg/L)	198.90 ± 129.73	235.70 ± 186.62	t=-0.860	0.393
总铁结合力 (μmol/L)	59.14 ± 15.67	61.80 ± 13.79	t=-0.674	0.503
TSAT† (%)	0.231 (0.166, 0.330)	0.205 (0.169, 0.292)	Z=481.0	0.519
血脂谱				
TC (mmol/L)	4.26 ± 1.24	4.05 ± 1.15	t=0.679	0.500
TG† (mmol/L)	1.62 (0.95, 2.19)	1.47 (0.87, 1.99)	Z=481.5	0.925
HDL (mmol/L)	1.05 ± 0.32	1.00 ± 0.29	t=0.631	0.531
LDL (mmol/L)	2.39 ± 0.98	2.26 ± 0.97	t=0.511	0.611
TC (mmol/L)	4.26 ± 1.24	4.05 ± 1.15	t=0.679	0.500
炎症指标				
CRP† (mg/L)	5.68 (1.25, 8.19)	4.69 (1.96, 8.63)	Z=481.5	0.913
IL-6† (pg/mL)	5.74 (4.15, 9.69)	6.35 (3.50, 10.11)	Z=424.0	0.723

注：1. 正态分布数据以均数 ± 标准差 (x ± s) 表示 2. † 偏态分布数据以中位数 (P25, P75) 表示 3. 正态变量组间比较采用独立样本 t 检验 4. 偏态变量组间比较采用 Mann-Whitney U 检验 5. 计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验 6. TSAT: 转铁蛋白饱和度 7. $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义

表 2 两组贫血指标治疗前后的对比 (± s)

指标	组别	治疗前	治疗后	组内变化量 †	p 值 ‡	组间调整差值 §	p 值
HB (g/L)	罗沙司他组	83.58 ± 11.68	105.33 ± 19.42	21.75 (14.05, 29.45)	<0.001	11.78 (3.31, 20.26)	0.007
	rhEPO 组	83.20 ± 10.63	93.30 ± 16.41	10.10 (5.15, 15.05)	<0.001		
RBC (× 10 ¹² /L)	罗沙司他组	2.97 ± 0.49	3.64 ± 0.75	0.67 (0.43, 0.91)	<0.001	0.38 (0.07, 0.69)	0.017
	rhEPO 组	3.03 ± 0.56	3.39 ± 0.67	0.36 (0.19, 0.53)	<0.001		
Hct (%)	罗沙司他组	25.99 ± 3.90	32.50 ± 6.30	6.51 (4.26, 8.76)	<0.001	3.42 (0.79, 6.06)	0.012
	rhEPO 组	25.20 ± 5.56	28.60 ± 6.39	3.40 (1.75, 5.05)	<0.001		

注：1. HB: 血红蛋白; RBC: 红细胞; Hct: 红细胞压积; 2. † 组内变化量 = 治疗后 - 治疗前, 括号内为 95% 置信区间 3. ‡ 组内比较采用配对 t 检验 4. § 组间调整差值采用 ANCOVA 分析, 校正基线值后比较 12 周结局 5. $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义

表 3 两组铁代谢指标治疗前后的对比 (± s)

指标	组别	治疗前	治疗后	组内变化量 †	p 值 ‡	组间调整差值 §	p 值
Fe (μ mol/L)	罗沙司他组	11.87 ± 5.41	13.97 ± 6.83	2.10 (-0.32, 4.52)	0.047	3.40 (-0.08, 6.89)	0.055
	rhEPO 组	12.50 ± 6.19	12.10 ± 6.84	-0.40 (-2.82, 2.02)	0.738		
SF (μ g/L)	罗沙司他组	198.90 ± 129.73	263.20 ± 192.34	64.30 (-6.43, 135.03)	0.044	85.57 (-24.74, 195.88)	0.125
	rhEPO 组	235.70 ± 186.62	239.40 ± 186.73	3.70 (-67.00, 74.40)	0.855		
TIBC (μ mol/L)	罗沙司他组	59.14 ± 15.67	61.30 ± 14.70	2.16 (-3.51, 7.83)	0.447	2.52 (-3.15, 8.19)	0.376
	rhEPO 组	61.80 ± 13.79	61.60 ± 14.98	-0.20 (-5.87, 5.47)	0.942		
TSAT (%)	罗沙司他组	0.231 ± 0.134	0.260 ± 0.140	0.029 (-0.021, 0.079)	0.244	0.046 (-0.044, 0.136)	0.306
	rhEPO 组	0.205 ± 0.107	0.198 ± 0.116	-0.007 (-0.057, 0.043)	0.772		

注: 1.Fe: 血清铁; SF: 铁蛋白; TIBC: 总铁结合力; TSAT: 转铁蛋白饱和度; 2. †组内变化量 = 治疗后 - 治疗前, 括号内为 95% 置信区间 3. ‡组内比较采用配对 t 检验 4. §组间调整差值采用 ANCOVA 分析, 校正基线值后比较 12 周结局 5. TSAT = 转铁蛋白饱和度(Transferrin Saturation) 6. P<0.05 表示差异有统计学意义

表 4 两组血脂谱治疗前后的对比

指标	组别	治疗前	治疗后	组内变化量 †	p 值 ‡	组间调整差值 §	p 值
TC(mmol/L)	罗沙司他组	4.26 ± 1.24	3.92 ± 1.16	-0.34 (-0.68, 0.00)	0.048	-0.36 (-0.86, 0.14)	0.152
	rhEPO 组	4.05 ± 1.15	4.11 ± 1.18	0.06 (-0.28, 0.40)	0.723		
TG(mmol/L)	罗沙司他组	1.62 (0.95, 2.19)	1.60 (0.93, 2.13)	-0.02 (-0.36, 0.32)	0.899	-0.12 (-0.46, 0.23)	0.499
	rhEPO 组	1.47 (0.87, 1.99)	1.52 (0.92, 2.08)	0.05 (-0.29, 0.39)	0.771		
HDL(mmol/L)	罗沙司他组	1.05 ± 0.32	1.03 ± 0.31	-0.02 (-0.10, 0.06)	0.606	-0.03 (-0.17, 0.12)	0.722
	rhEPO 组	1.00 ± 0.29	1.01 ± 0.30	0.01 (-0.07, 0.09)	0.797		
LDL(mmol/L)	罗沙司他组	2.39 ± 0.98	1.96 ± 0.89	-0.43 (-0.77, -0.09)	0.015	-0.22 (-0.70, 0.25)	0.347
	rhEPO 组	2.26 ± 0.97	2.10 ± 0.98	-0.16 (-0.50, 0.18)	0.348		

注: 1.TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白; 2.TC、HDL、LDL 数据以均数 ± 标准差 (x ± s) 表示 2. TG 为偏态分布, 以中位数 (P25, P75) 表示 3. †组内变化量 = 治疗后 - 治疗前, 括号内为 95% 置信区间 4. ‡正态变量组内比较采用配对 t 检验, 偏态变量采用 Wilcoxon 符号秩检验 5. §组间调整差值采用 ANCOVA 分析, 校正基线值后比较 12 周结局 6. P<0.05 表示差异有统计学意义

表 5 两组炎症指标治疗前后的对比 (± s)

指标	组别	治疗前	治疗后	组内变化量 †	p 值 ‡	组间调整差值 §	p 值
CRP (mg/L)	罗沙司他组	6.70 ± 7.60	6.53 ± 7.50	-0.17 (-3.36, 3.02)	0.916	0.22 (-2.97, 3.41)	0.891
	rhEPO 组	6.43 ± 7.52	6.74 ± 7.51	0.31 (-2.88, 3.50)	0.841		
IL-6 (pg/mL)	罗沙司他组	7.45 ± 5.89	6.77 ± 5.77	-0.68 (-3.37, 2.01)	0.608	-2.86 (-5.07, -0.65)	0.012
	rhEPO 组	7.25 ± 5.86	9.06 ± 6.01	1.81 (-0.88, 4.50)	0.048		

注: CRP:C 反应蛋白; IL-6: 白介素 -6; 2. †组内变化量 = 治疗后 - 治疗前, 括号内为 95% 置信区间 3. ‡组内比较采用配对 t 检验 4. §组间调整差值采用 ANCOVA 分析, 校正基线值后比较 12 周结局 5. P<0.05 表示差异有统计学意义

表 6 不良反应 (例, %)

不良反应	罗沙司他组 (n=30)	促红素组 (n=30)	χ ²	p 值
血压升高, n (%)	0 (0.0)	4 (13.3)	4.286	0.038
血栓形成, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
腹泻, n (%)	2 (6.7)	3 (10.0)	0.218	0.640
恶心呕吐, n (%)	1 (3.3)	1 (3.3)	1.017	0.313
总不良反应	3 (10.0)	7 (23.3)	1.296	0.255

注: 1. 数据以例数 (百分比) 表示 2. 组间比较采用 χ² 检验或 Fisher 精确检验 3. 6. P<0.05 表示差异有统计学意义

4 讨论

CKD 患者贫血的发生主要与 EPO 相对或者绝对不足、EPO 敏感性降低、红细胞寿命缩短、慢性炎症和铁缺乏等多种因素相关^[9-10]。研究表明, CKD 患者体内的微炎症状态可刺激机体铁调素的生成增加^[11]。由于铁调素主要通过肾脏排泄, 当肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 下降时, 铁调素在体内蓄积, 导致铁利用障碍, 进而引发肾性贫血及 EPO 抵抗^[12]。此外, 长期大剂量使用铁剂和 ESAs 可能增加心血管事件和死亡风险^[13-14]。

低氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 是一种氧敏感性转录因子, 在低氧环境下被激活。HIF 能降低铁调素水平, 促进转铁蛋白受体的表达, 增加血清转铁蛋白水平和总铁结合能力, 以及提高网状内皮系统 (包括脾、肝和骨髓) 对铁的吸收和动员。罗沙司他作为一种 HIF 脯氨酰羟化酶抑制剂 (HIF-PHI), 通过稳定 HIF, 在正常氧环境下诱导内源性 EPO 的产生, 从而刺激红细胞生成, 改善贫血状态^[15]。研究表明, 无论患者是否接受 ESA 治疗, 罗沙司他均可将 PD 患者的 Hb 水平维持在目标范围, 并提高治疗依从性^[16-17]。此外, 无论基线铁补充状态或 CRP 水平如何, 罗沙司他均能有效纠正透析患者的贫血, 血红蛋白在 7 周内平均增加 20g/l^[18]。本研究结果显示, 罗沙司他组和 rhEPO 组患者治疗 12 周后, HB、RBC、Hct 均显著上升, 但罗沙司他组的上升幅度高于 rhEPO 组, 这与以往的研究结果一致。由此可见, 罗沙司他在慢性肾衰竭 PD 患者肾性贫血的治疗中具有显著效果, 且效果优于 rhEPO。

研究表明, 随着腹膜透析的时间延长, 慢性炎症可导致铁调素表达增加, 抑制小肠对铁的吸收, 引发功能性缺铁, 进而加剧了 EPO 抵抗^[19]。多项临床研究表明, 罗沙司他可显著降低血清铁调素水平、增加肠道铁吸收, 有效改善炎症状态下的功能性铁缺乏, 并提高铁的利用率^[20-21]。国内研究也表明, 罗沙司他能显著升高处于炎症状态 CKD 患者的 Hb 水平^[15]。本研究未进行铁调素检测, 但结果显示, rhEPO 组患者在治疗 12 周后仅表现出 SF 升高和 Fe、TIBC、TSAT 升高和降低, 可能与早期 Hb 合成快速增加导致铁大量消耗有关^[22]。而在罗沙司他组中, Fe、SF、TIBC 均较基线值增加, 提示其在铁代谢方面较 rhEPO 更有优势。此外, 两组治疗前炎症因子 CRP 和 IL-6 差异无统计学意义, 但罗沙司他组治疗后炎症因子的水平明显低于 rhEPO 组。这些结果提示, 罗沙司他能够调动体内铁储备, 增加铁转运能力并提高铁的利用率, 即使在慢性炎症的环境下也能确保血红蛋白的合成。

PD 患者脂质代谢紊乱可导致肾动脉粥样硬化斑块形成、脂质诱导的氧化应激或促进炎症细胞因子的释放, 从而加速残余肾功能的下降^[22]。研究显示, 罗沙司他通过改善脂质代谢和控制微炎症状态, 可能延缓 PD 患者残余肾功能的下降^[23]。多项 II 期、III 期临床试验中发现, 服用罗沙司

他的患者血清胆固醇水平低于对照组, 并且高血压的发生率较低, 这已被证明有利于预防心脑血管事件的发生^[24-25]。本研究同样发现, 罗沙司他组患者治疗后 TC、LDL 水平显著下降, 对 TG、HDL 影响不大。目前罗沙司他调节血脂的具体机制尚不明确, 可能是与 HIF 的激活能够降低胰岛素水平, 同时促进肝脏中 HMG-CoA 还原酶的降解, 使胆固醇合成减少有关^[26]。综合既往报道推测, 罗沙司他通过改善脂质代谢, 可能在预防和延缓动脉粥样硬化及缺血性心脑血管疾病的发生和发展中发挥积极作用, 使肾性贫血患者受益。

本研究建立了一个以腹膜透析肾性贫血患者为主的一个队列, 研究结果显示, 罗沙司他在腹膜透析肾性贫血患者中显著提高了血红蛋白水平, 且耐受性良好, 未观察到严重不良反应。本研究的局限性包括样本量较小、随机对照时间较短, 且未收集铁调素等铁代谢核心调控因子, 需通过更大样本量和长期随访的研究进一步验证罗沙司他的有效性及安全性。总之, 罗沙司他在 PD 患者的肾性贫血治疗中表现出显著疗效, 可显著改善患者贫血状况, 并可改善铁代谢、脂代谢、炎症指标, 其疗效不受炎症状态的影响, 不良反应较少, 具有良好的临床应用前景。

参考文献

- [1] Fishbane S, Coyne DW. How I treat renal anemia. *Blood*. 2020;136(7):783-789.
- [2] Ni Z, Jin H, Jiang G, et al. A Telemedicine-Based Registration System for the Management of Renal Anemia in Patients on Maintenance Hemodialysis: Multicenter Study. *J Med Internet Res*. 2019;21(5):e13168.
- [3] 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). *BMC Nephrol*. 2021;22(1):64.
- [4] 郭亚东, 殷淑惠, 徐天华等. 腹膜透析患者贫血现状及其影响因素 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2024, 40(04):330-334.
- [5] Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M. Future perspectives of anemia management in chronic kidney disease using hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors. *Pharmacol Ther*. 2022;239:108272.
- [6] Yang Z, Ma T, Xu X, et al. Randomized Study on the Efficacy of Standard Versus Low Roxadustat Dose for Anemia in Patients on Peritoneal Dialysis. *Kidney Int Rep*. 2021;7(3):455-464. Published 2021 Dec 27.
- [7] Hou YP, Mao XY, Wang C, et al. Roxadustat treatment for anemia in peritoneal dialysis patients: A randomized controlled trial. *J Formos Med Assoc*. 2022;121(2):529-538.
- [8] Liu J, Li S, Yang F, et al. A retrospective study on the efficacy of Roxadustat in peritoneal dialysis patients with erythropoietin hyporesponsiveness. *Korean J Intern Med*. 2024;39(3):488-500.

- [9] Matsuoka T, Abe M, Kobayashi H. Iron Metabolism and Inflammatory Mediators in Patients with Renal Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2024;25(7):3745. Published 2024 Mar 27.
- [10] 张萌娜,朱慧琪.C反应蛋白/白蛋白比值与糖尿病肾病患者贫血发生的关系[J].*新疆医学*,2024,54(06):693-696+709.
- [11] Ganz T, Locatelli F, Arici M, Akizawa T, Reusch M. Iron Parameters in Patients Treated with Roxadustat for Anemia of Chronic Kidney Disease. *J Clin Med.* 2023;12(13):4217.
- [12] Nakanishi T, Kimura T, Kuragano T. The Hepcidin-Anemia Axis: Pathogenesis of Anemia in Chronic Kidney Disease. *Contrib Nephrol.* 2019;198:124-134.
- [13] Zhao H, Li P, Zhang HL, et al. An updated meta-analysis on the efficacy and safety of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor treatment of anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2023;45(2):2258986.
- [14] Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, et al. Types of Erythropoietin-Stimulating Agents and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(6):1037-1048.
- [15] Liu J, Zhang A, Hayden JC, et al. Roxadustat (FG-4592) treatment for anemia in dialysis-dependent (DD) and not dialysis-dependent (NDD) chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2020;155:104747.
- [16] Akizawa T, Otsuka T, Reusch M, et al. Intermittent Oral Dosing of Roxadustat in Peritoneal Dialysis Chronic Kidney Disease Patients with Anemia: A Randomized, Phase 3, Multicenter, Open-Label Study. *Ther Apher Dial.* 2020 Apr;24(2):115-125.
- [17] Zhu XW, Zhang CX, Xu TH, et al. Efficacy of roxadustat in treatment of peritoneal dialysis patients with renal anaemia. *World J Clin Cases.* 2021;9(26):7682-7692.
- [18] Ganz T. Anemia of Inflammation. *N Engl J Med.* 2019;381(12):1148-1157.
- [19] Yan Z, Xu G. A Novel Choice to Correct Inflammation-Induced Anemia in CKD: Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor Roxadustat. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:393.
- [20] Zhao XN, Liu SX, Wang ZZ, et al. Roxadustat alleviates the inflammatory status in patients receiving maintenance hemodialysis with erythropoiesis-stimulating agent resistance by increasing the short-chain fatty acids producing gut bacteria. *Eur J Med Res.* 2023;28(1):230.
- [21] 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 Am Soc Nephrol.* 2022;33(4):850-866.
- [22] Suh SH, Kim SW. Dyslipidemia in Patients with Chronic Kidney Disease: An Updated Overview. *Diabetes Metab J.* 2023;47(5):612-629.
- [23] Wu T, Qi Y, Ma S, et al. Efficacy of Roxadustat on anemia and residual renal function in patients new to peritoneal dialysis. *Ren Fail.* 2022;44(1):529-540.
- [24] Xu T, Ruan Y, Liu N, et al. Effect of roxadustat on lowering blood lipids in peritoneal dialysis patients with anemia. *Ren Fail.* 2025;47(1):2460726.
- [25] Tsubakihara Y, Akizawa T, Nangaku M, et al. A 24-week anemia correction study of daprodustat in Japanese dialysis patients[J]. *Ther Apher Dial.* 2020,24(2):108-114.
- [26] Hwang S, Nguyen AD, Jo Y, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α activates insulin-induced gene 2 (Insig-2) transcription for degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase in the liver. *J Biol Chem.* 2017;292(22):9382-9393.