

# 罗沙司他或重组人促红素联合静脉用铁剂治疗维持性血液透析合并肾性贫血的疗效与安全性比较<sup>Δ</sup>

刘江\*,丁文飞,文莉<sup>#</sup>(西南医科大学附属医院肾内科,四川 泸州 646000)

中图分类号 R969.4;R973 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)19-2422-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.19.11



**摘要** **目的** 比较罗沙司他与重组人促红素(rHuEPO)分别联合静脉用铁剂治疗维持性血液透析(MHD)合并肾性贫血(RA)患者的疗效与安全性。**方法** 回顾性纳入2022年1月至2024年6月在西南医科大学附属医院接受MHD治疗且合并RA的152例患者的病历资料,按治疗方案分为观察组(72例)和对照组(80例)。两组患者均接受MHD及静脉用铁剂治疗,观察组加用罗沙司他,对照组加用rHuEPO,疗程均为12周。比较两组患者治疗前后贫血指标、铁代谢指标、炎症因子、心功能参数、生活质量评分以及治疗过程中的不良反应发生情况。**结果** 治疗12周后,两组患者的血红蛋白、红细胞计数、红细胞压积、血清铁、转铁蛋白、总铁结合力、转铁蛋白饱和度、左室射血分数、E/A值、心输出量、健康调查简表评分、肾脏疾病生存质量简表评分均较治疗前显著升高或增多( $P<0.05$ ),铁蛋白、C反应蛋白、白细胞介素6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、脑钠肽、氨基末端脑钠肽前体水平均较治疗前显著降低( $P<0.05$ );观察组患者上述指标水平的改善程度均显著优于对照组( $P<0.05$ )。观察组患者不良反应总发生率显著低于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 罗沙司他联合静脉用铁剂治疗在改善MHD合并RA患者的贫血状况、铁代谢情况、炎症状态、心功能及生活质量方面均优于rHuEPO联合静脉用铁剂治疗,且前者安全性更佳。

**关键词** 罗沙司他;重组人促红素;维持性血液透析;肾性贫血;终末期肾病

## Efficacy and safety comparison of roxadustat versus recombinant human erythropoietin combined with intravenous iron for renal anemia in patients undergoing maintenance hemodialysis

LIU Jiang, DING Wenfei, WEN Li (Dept. of Nephrology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To compare the efficacy and safety of roxadustat versus recombinant human erythropoietin (rHuEPO), each combined with intravenous iron supplementation, in the treatment of renal anemia (RA) in patients undergoing maintenance hemodialysis (MHD). **METHODS** A retrospective analysis was conducted on the medical records of 152 patients diagnosed with RA and receiving MHD at the Affiliated Hospital of Southwest Medical University between January 2022 and June 2024. According to the treatment regimen, patients were divided into observation group ( $n=72$ ) and control group ( $n=80$ ). Both groups of patients received MHD and intravenous iron therapy, with the observation group additionally receiving roxadustat and the control group receiving rHuEPO, both for a treatment duration of 12 weeks. Changes in anemia indicators, iron metabolism parameters, inflammatory markers, cardiac function parameters, quality of life scores before and after therapy, and adverse events during treatment were compared between the two groups. **RESULTS** After 12 weeks of treatment, both groups showed significant increase in hemoglobin, red blood cell count, hematocrit, serum iron, transferrin, total iron binding capacity, transferrin saturation, left ventricular ejection fraction, E/A ratio, cardiac output, 36-Item Short Form Health Survey score, and Kidney Disease Quality of Life Short Form score compared to baseline ( $P<0.05$ ). Conversely, the levels of ferritin, C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , brain natriuretic peptide, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide were significantly reduced ( $P<0.05$ ). The improvements in the observation group were significantly greater than those in the control group ( $P<0.05$ ). Moreover, the incidence of adverse events was significantly lower in the observation group compared to the control group ( $P<0.05$ ). **CONCLUSIONS** Compared to rHuEPO combined

with intravenous iron supplementation, roxadustat combined with intravenous iron supplementation is more effective in improving anemia, iron metabolism, inflammatory status, cardiac function, and quality of life in patients with RA

<sup>Δ</sup>基金项目 四川省科技计划项目(No.2023NSFSC1530)

\*第一作者 医师,硕士。研究方向:血液透析患者的相关并发症。

E-mail:liujiangc@163.com

<sup>#</sup>通信作者 讲师,博士。研究方向:肾脏疾病的发病机制。

E-mail:wenlixnydfy@163.com

undergoing MHD. Additionally, it demonstrates a better safety profile.

**KEYWORDS** roxadustat; recombinant human erythropoietin; maintenance hemodialysis; renal anemia; end-stage renal disease

终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)患者因肾功能衰竭需依赖维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)来维持生命<sup>[1]</sup>。研究表明,超过90%的MHD患者合并有中重度肾性贫血(renal anemia, RA),其发生与肾脏促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)分泌绝对或相对不足、铁代谢紊乱、慢性炎症及尿毒症毒素密切相关<sup>[2]</sup>。持续性贫血不仅可导致患者疲乏、认知功能下降及活动耐力减退,还与左心室肥厚、心力衰竭等心血管事件风险增加直接相关,可使患者全因死亡率升高2~3倍<sup>[3]</sup>。因此,有效纠正贫血成为改善MHD患者预后的关键环节。目前,RA的治疗主要依赖EPO类药物[如重组人促红素(recombinant human erythropoietin, rHuEPO)]及铁剂,通过外源性补充EPO和铁元素来促进红细胞生成<sup>[4]</sup>。尽管以上治疗方法在短期内能改善患者贫血症状,但rHuEPO的使用可能导致EPO抵抗、炎症激活及心血管事件增加;此外,长期采用静脉用铁剂治疗亦可能引起铁超载,进而加重氧化应激反应<sup>[5]</sup>。因此,如何在有效治疗贫血的同时避免铁负荷过重并减少相关不良反应,成为临床治疗中的一大挑战。

罗沙司他是一种新型口服低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI),通过稳定低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)促进内源性EPO合成;同时,该药能调控铁代谢相关基因表达,提高铁的可利用性,从而纠正贫血状态<sup>[6]</sup>。不同于传统的rHuEPO,罗沙司他在促进红细胞生成的同时,能够提高铁利用效率并减少对外源性EPO的依赖<sup>[7]</sup>。本研究对比了罗沙司他与rHuEPO分别联合静脉用铁剂对MHD合并RA患者的疗效及安全性,旨在为临床治疗RA提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括:(1)年龄 $\geq 18$ 岁;(2)符合《KDIGO慢性肾脏病评估和管理临床实践指南(2024版)》中ESRD的诊断标准<sup>[8]</sup>;(3)接受MHD治疗,透析时间 $\geq 6$ 个月;(4)符合2021年版《KDIGO慢性肾脏病贫血临床实践指南》中RA的诊断标准<sup>[9]</sup>;(5)接受罗沙司他或rHuEPO联合静脉用铁剂治疗;(6)病历资料完整。

本研究的排除标准包括:(1)研究前1个月内接受输血或铁剂治疗者;(2)接受血液透析联合血液滤过或血液透析联合血液灌流者;(3)肾移植失功者;(4)腹膜透

析转血液透析或腹膜透析联合血液透析者;(5)伴有活动性出血或其他导致贫血的疾病(如骨髓增生异常综合征、溶血性贫血等)者;(6)合并严重感染、自身免疫性疾病或恶性肿瘤者;(7)合并严重心血管疾病(亚急性期心肌梗死、不稳定型心绞痛、顽固性高血压等)者。

### 1.2 研究对象

回顾性收集2022年1月至2024年6月于西南医科大学附属医院接受MHD治疗且合并RA的152例患者的病历资料。根据治疗方案,将患者分为对照组(80例)和观察组(72例)。本研究已获得西南医科大学附属医院伦理委员会批准(编号:KY2025189)。

### 1.3 治疗方法

两组患者均接受MHD治疗,透析液流速为500 mL/min,透析血流量为240~260 mL/min,透析温度为35.5~36.5 °C,每次透析4 h,每周3次,并使用2 500~3 000 A X a IU依诺肝素钠注射液(深圳市天道医药有限公司,国药准字H20056848,规格为0.6 mL:6 000 A X a IU)抗凝。两组患者均接受蔗糖铁注射液(成都天台山制药股份有限公司,国药准字H20055756,规格为5 mL:100 mg铁与1 600 mg蔗糖)静脉滴注,每次100~200 mg(铁),每周2~3次,输液速度为每15 min 100 mg(铁)。

对照组患者在上述方案(简称为“方案A”)基础上联用注射用rHuEPO(成都地奥九泓制药厂,国药准字S19991005,规格3 000 IU/瓶)皮下注射,初始剂量为100~150 IU/kg,每周2~3次;根据患者血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平调整药物剂量:Hb增长 $>20$  g/(L·月)时,药物剂量减少25%~50%;Hb增长 $<10$  g/(L·月)时,药物剂量增加20 IU/kg。治疗持续12周。

观察组患者在方案A基础上联用罗沙司他胶囊[珐博进(中国)医药技术开发有限公司,国药准字H20180024,规格50 mg]口服,初始剂量为每次50 mg,每周3次。用药初始阶段每2周监测患者Hb,待Hb水平稳定后改为每4周监测Hb。根据过去4周Hb的变化情况调整罗沙司他剂量:Hb $<100$  g/L时,可增加剂量(调整幅度 $\leq$ 原剂量的25%),使Hb水平维持在110~120 g/L;Hb $>130$  g/L时,暂停用药。治疗持续12周。

### 1.4 观察指标

(1)一般资料:收集两组患者的一般资料,包括性别、年龄、体重、透析年限、原发病类型(糖尿病肾病、慢性肾小球肾炎、高血压肾病、多囊肾、药物性肾损害、其

他)以及透析前实验室检查指标[血清白蛋白(albumin, Alb)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、尿素清除率(urea reduction ratio, URR)、血磷(serum phosphorus, P)、血钙(serum calcium, Ca)、全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH)]等。

(2)贫血指标:收集两组患者治疗前及治疗12周后的Hb、红细胞计数(red blood cell count, RBC)及红细胞压积(hematocrit, Hct)数据。

(3)铁代谢指标:收集两组患者治疗前及治疗12周后的血清铁(serum iron, SI)、铁蛋白(ferritin, Fer)、转铁蛋白(transferrin, TF)含量及总铁结合力(total iron binding capacity, TIBC)数据,并计算转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TSAT)。TSAT=SI/TIBC×100%<sup>[10]</sup>。

(4)炎症因子:收集两组患者治疗前及治疗12周后的C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)数据。

(5)心功能参数:收集两组患者治疗前及治疗12周后的血清脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)数据,以及超声心动图中的左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、E/A值、心输出量(cardiac output, CO)等参数。

(6)生活质量评分:采用健康调查简表(36-Item Short Form Health Survey, SF-36)与肾脏疾病生存质量简表(Kidney Disease Quality of Life Short Form, KDQOL-SF)联合评估两组患者治疗前后的生活质量。SF-36为国际通用的健康相关生活质量评价工具,涵盖生理功能、躯体角色、躯体疼痛、总体健康、活力水平、社会功能、情感角色和心理健康共8个维度;总分100分,分值越高表示生活质量越高<sup>[11]</sup>。KDQOL-SF在SF-36基础上增加了针对肾脏病及透析人群的特异性条目,包括肾脏疾病特异性(症状、透析影响、认知功能等)和一般健康(身体健康、心理健康等)共21个维度,可更准确地反映肾脏疾病对患者生活质量的影响;总分100分,分数越高代表生活质量越好<sup>[11]</sup>。

(7)不良反应:收集两组患者治疗过程中头痛、发

热、恶心、血钾升高、血栓形成、过敏反应(皮疹、荨麻疹、过敏性休克)及心脑血管事件(冠心病、心肌梗死、心力衰竭、严重心律失常、脑出血、脑卒中)等不良反应发生情况,并计算不良反应发生率。不良反应发生率=发生不良反应的例数/总例数×100%。

1.5 统计学分析

采用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。计量资料的正态性通过Shapiro-Wilk检验评估,符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 $t$ 检验,组内比较采用配对 $t$ 检验;不符合正态分布的以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验,组内比较采用Wilcoxon符号秩检验。计数资料以例数或率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验,组内比较采用McNemar检验。所有统计分析均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

本研究共纳入152例患者。其中,对照组80例,男45例、女35例,年龄(50.18±9.87)岁;观察组72例,男40例、女32例,年龄(49.32±12.25)岁。两组患者的性别、年龄、体重、透析年限、实验室检查指标、原发病类型等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结果见表1。

2.2 两组患者贫血指标比较

治疗前,两组患者的Hb、RBC、Hct比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗12周后,两组患者的Hb、RBC、Hct均较治疗前显著升高或增多( $P<0.05$ ),且观察组患者上述指标的改善程度均显著优于对照组( $P<0.05$ )。结果见表2。

2.3 两组患者铁代谢指标比较

治疗前,两组患者的SI、Fer、TF、TIBC及TSAT比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗12周后,两组患者的SI、TF、TIBC、TSAT均较治疗前显著升高, Fer较治疗前显著降低( $P<0.05$ ),且观察组患者上述指标的改善程度均显著优于对照组( $P<0.05$ )。结果见表3。

2.4 两组患者炎症因子比较

治疗前,两组患者的CRP、IL-6、TNF-α水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗12周后,两组患者

表1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别 (男/女)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ )/岁	体重 ( $\bar{x} \pm s$ )/kg	透析年限 ( $\bar{x} \pm s$ )/年	原发病类型/例(%)						透析前实验室检查指标						
						糖尿病 肾病	慢性肾 小球肾炎	高血压 肾病	多囊肾	药物性 肾损害	其他	Alb( $\bar{x} \pm s$ )/ (g/L)	SCr( $\bar{x} \pm s$ )/ ( $\mu$ mol/L)	BUN( $\bar{x} \pm s$ )/ (mmol/L)	URR ( $\bar{x} \pm s$ )/%	P( $\bar{x} \pm s$ )/ (mmol/L)	Ca( $\bar{x} \pm s$ )/ (mmol/L)	iPTH[M( $Q_1, Q_3$ )]/ (ng/mL)
观察组	72	40/32	49.32±12.25	64.43±8.76	9.21±2.84	25(34.72)	18(25.00)	12(16.67)	6(8.33)	7(9.72)	4(5.56)	37.65±4.27	850.12±201.34	23.15±4.58	72.88±5.64	1.75±0.42	2.14±0.18	290(210, 360)
对照组	80	45/35	50.18±9.87	66.15±9.03	8.38±3.08	27(33.75)	21(26.25)	14(17.50)	7(8.75)	8(10.00)	3(3.75)	38.42±3.51	867.45±195.23	22.68±4.21	71.95±6.02	1.78±0.39	2.12±0.21	296(220, 355)
$t/\chi^2/Z$		0.103	0.479	1.180	1.170	0.015	0.029	0.016	0.022	0.002	0.282	0.395	0.532	0.653	0.971	0.447	0.678	1.850
P		0.748	0.633	0.239	0.088	0.902	0.864	0.899	0.882	0.964	0.595	0.693	0.595	0.514	0.332	0.656	0.498	0.064



表2 两组患者贫血指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Hb/(g/L)		RBC/( $\times 10^{12} L^{-1}$ )		Hct/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	72	88.24 $\pm$ 11.56	115.62 $\pm$ 11.38 <sup>a</sup>	3.21 $\pm$ 0.52	3.98 $\pm$ 0.50 <sup>a</sup>	26.65 $\pm$ 3.15	35.42 $\pm$ 3.68 <sup>a</sup>
对照组	80	87.85 $\pm$ 10.72	110.24 $\pm$ 10.89 <sup>a</sup>	3.09 $\pm$ 0.41	3.54 $\pm$ 0.47 <sup>a</sup>	25.98 $\pm$ 3.54	32.87 $\pm$ 3.51 <sup>a</sup>
t		0.214	2.950	1.600	5.294	1.222	4.343
P		0.830	0.003	0.111	<0.001	0.223	<0.001

a: 与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ 。

表3 两组患者铁代谢指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	SI/( $\mu mol/L$ )		Fer/( $\mu g/mL$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	72	11.45 $\pm$ 1.86	13.62 $\pm$ 2.41 <sup>a</sup>	326.42 $\pm$ 23.38	168.45 $\pm$ 22.51 <sup>a</sup>
对照组	80	11.38 $\pm$ 1.79	12.24 $\pm$ 2.26 <sup>a</sup>	324.87 $\pm$ 19.95	304.32 $\pm$ 21.47 <sup>a</sup>
t		0.149	3.642	0.438	37.830
P		0.881	<0.001	0.662	<0.001

a: 与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ 。

组别	n	TF/(mg/dL)		TIBC/( $\mu mol/L$ )		TSAT/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	72	178.61 $\pm$ 46.24	279.41 $\pm$ 35.20 <sup>a</sup>	43.21 $\pm$ 8.32	52.38 $\pm$ 11.85 <sup>a</sup>	26.65 $\pm$ 4.62	34.62 $\pm$ 5.34 <sup>a</sup>
对照组	80	180.85 $\pm$ 42.18	239.14 $\pm$ 37.18 <sup>a</sup>	42.05 $\pm$ 7.47	45.12 $\pm$ 9.93 <sup>a</sup>	25.92 $\pm$ 4.21	29.78 $\pm$ 5.12 <sup>a</sup>
t		0.310	6.783	0.900	4.082	1.103	8.479
P		0.758	<0.001	0.369	<0.001	0.313	<0.001

a: 与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ 。

的CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平均较治疗前显著下降( $P < 0.05$ ),且观察组患者上述指标水平均显著低于对照组( $P < 0.05$ )。结果见表4。

表4 两组患者炎症因子比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CRP/(mg/L)		IL-6/(ng/L)		TNF- $\alpha$ /(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	72	11.25 $\pm$ 2.54	7.12 $\pm$ 1.85 <sup>a</sup>	18.38 $\pm$ 3.42	7.64 $\pm$ 2.78 <sup>a</sup>	16.27 $\pm$ 4.61	6.25 $\pm$ 3.45 <sup>a</sup>
对照组	80	11.62 $\pm$ 2.01	9.87 $\pm$ 1.14 <sup>a</sup>	19.05 $\pm$ 4.51	11.85 $\pm$ 3.02 <sup>a</sup>	15.92 $\pm$ 4.12	8.74 $\pm$ 3.98 <sup>a</sup>
t		0.993	5.021	1.101	8.833	0.491	4.073
P		0.322	<0.001	0.313	<0.001	0.623	<0.001

a: 与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者心功能参数比较

治疗前,两组患者的血清BNP、NT-proBNP水平及LVEF、E/A值、CO比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗12周后,两组患者的BNP、NT-proBNP水平均较治疗前显著降低,LVEF、E/A值、CO均较治疗前显著升高( $P < 0.05$ ),且观察组患者上述指标的改善程度均显著优于对照组( $P < 0.05$ )。结果见表5。

表5 两组患者心功能参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	BNP/(ng/L)		NT-proBNP/(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	72	252.15 $\pm$ 50.24	130.35 $\pm$ 40.12 <sup>a</sup>	1250.42 $\pm$ 210.36	765.48 $\pm$ 180.22 <sup>a</sup>
对照组	80	249.87 $\pm$ 48.95	180.12 $\pm$ 45.23 <sup>a</sup>	1262.35 $\pm$ 215.24	980.14 $\pm$ 195.32 <sup>a</sup>
t		0.281	7.083	0.324	8.512
P		0.779	<0.001	0.746	<0.001

组别	n	LVEF/%		E/A值		CO/(mL/min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	72	50.12 $\pm$ 5.28	55.48 $\pm$ 4.92 <sup>a</sup>	0.75 $\pm$ 0.15	1.12 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>	4.75 $\pm$ 0.60	5.32 $\pm$ 0.62 <sup>a</sup>
对照组	80	49.47 $\pm$ 4.92	52.15 $\pm$ 5.08 <sup>a</sup>	0.76 $\pm$ 0.20	0.98 $\pm$ 0.15 <sup>a</sup>	4.72 $\pm$ 0.56	4.89 $\pm$ 0.60 <sup>a</sup>
t		0.414	6.420	0.339	5.693	0.317	4.300
P		0.679	<0.001	0.735	<0.001	0.753	<0.001

a: 与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ 。

2.6 两组患者生活质量评分比较

治疗前,两组患者的SF-36和KDQOL-SF评分比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗12周后,两组患者的SF-36、KDQOL-SF评分均较治疗前显著提高( $P < 0.05$ ),且观察组患者的SF-36和KDQOL-SF评分均显著高于对照组( $P < 0.05$ )。结果见表6。

表6 两组患者生活质量评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	n	SF-36评分		KDQOL-SF评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	72	62.15 $\pm$ 10.23	78.32 $\pm$ 9.87 <sup>a</sup>	58.37 $\pm$ 11.32	75.89 $\pm$ 10.34 <sup>a</sup>
对照组	80	63.12 $\pm$ 9.98	70.15 $\pm$ 10.21 <sup>a</sup>	59.45 $\pm$ 10.76	68.02 $\pm$ 9.89 <sup>a</sup>
t		0.584	5.893	0.600	6.245
P		0.559	<0.001	0.549	<0.001

a: 与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ 。

2.7 两组患者不良反应比较

治疗期间,观察组患者的不良反应总发生率显著低于对照组(8.33% vs. 23.75%),差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.548, P = 0.011$ )。结果见表7。

表7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	n	头痛	发热	恶心	血钾升高	血栓形成	过敏反应	心血管事件	总计
观察组	72	1(1.39)	0(0)	2(2.78)	2(2.78)	0(0)	1(1.39)	0(0)	6(8.33)
对照组	80	2(2.50)	2(2.50)	7(8.75)	0(0)	1(1.25)	5(6.25)	2(2.50)	19(23.75)
$\chi^2$									6.548
P									0.011

3 讨论

RA在MHD人群中常由内源性EPO生成不足、铁利用效率下降与慢性炎症等多因素共同驱动所致<sup>[2]</sup>,且其可进一步加重心脏容量/压力负荷,影响患者的生活质量与预后<sup>[3,12]</sup>。本研究比较了罗沙司他与rHuEPO在贫血纠正、铁代谢、炎症控制、心功能改善及生活质量提高方面的差异,揭示了罗沙司他在RA管理中的综合优势。治疗12周后,观察组患者的Hb、RBC、Hct升幅均大于对照组,提示罗沙司他在改善贫血方面具有较好的疗效。王金宝等<sup>[13]</sup>研究表明,罗沙司他可通过稳定HIF促进内源性EPO合成,并调控造血相关基因表达,从而提高Hb水平,该结论在本研究中得到了充分验证。既往研究显示,相较于传统rHuEPO治疗可能引发的“EPO抵抗”现象,罗沙司他通过稳定HIF来模拟生理性低氧反应,诱导内源性EPO持续、平稳地释放,使其浓度维持在正常生理范围内,这种更接近生理状态的调节方式有助于维持红细胞生成的稳态平衡,从而不易引起“EPO抵抗”<sup>[14]</sup>。本研究虽未直接检测EPO水平及网织红细胞等“EPO抵抗”相关指标,但从贫血指标的显著改善情况可间接看出罗沙司他在促进造血方面的临床优势。

铁代谢调控是罗沙司他发挥疗效的重要途径之一。作为Hb合成的必需元素,铁的吸收、储存和利用受到多种因子调控。本研究发现,治疗后观察组患者的Fer显

著下降,而SI、TF、TIBC及TSAT均显著升高,且改善幅度优于对照组。这提示罗沙司他不仅可刺激红细胞生成,还能有效动员机体储存的铁元素并提高其在血液中的转运效率,从而优化铁元素的整体利用。相比之下,对照组的铁代谢变化揭示了传统治疗的局限性:传统rHuEPO疗法在强力刺激红细胞生成、激增铁需求的同时,缺乏对铁动员及转运环节的协同调节,容易导致铁的供应无法高效匹配其激增的需求,这种不平衡状态可能影响贫血改善的长期效果<sup>[15]</sup>。本研究结果与Haase等<sup>[16]</sup>关于HIF-PHI类药物能减少外源性铁依赖的结论相呼应,提示罗沙司他可能通过优化铁利用效率以降低铁超载风险。值得注意的是,本研究采用传统静脉用铁剂进行补铁治疗,虽取得一定疗效,但近年来异麦芽糖酐铁等新型静脉铁剂已在多项研究中显示出更高的铁利用率、更快的储铁重建速度以及更低的不良反应发生率<sup>[17]</sup>。因此,未来在MHD合并RA患者的补铁治疗中,探索新型静脉用铁剂与罗沙司他或rHuEPO的联合应用方案,有望在进一步提升疗效的同时,降低铁剂相关不良反应的发生率。

慢性炎症是RA的重要致病机制之一,不仅影响EPO生成,还会干扰铁代谢、削弱贫血的治疗效果。因此,改善炎症状态对优化贫血治疗结局至关重要。本研究结果显示,治疗后观察组患者的CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平均显著下降,且下降幅度大于对照组,提示罗沙司他在抗炎方面具有一定优势。既往研究表明,HIF-PHI类药物可能通过调节炎症通路、降低促炎性细胞因子水平,从而改善炎症微环境<sup>[18]</sup>。这种微环境的改善不仅有助于促进红细胞生成,还能减少“炎症-铁代谢紊乱”之间的恶性循环<sup>[19]</sup>,为贫血治疗创造更加有利的条件。此外,研究表明,HIF-PHI通路可下调巨噬细胞中促炎性细胞因子的分泌,抑制铁调素的上调<sup>[20]</sup>,进而提高铁的可利用性,促进造血功能恢复。这一作用机制不仅为本研究结果提供了免疫学依据,也证明了HIF-PHI类药物在慢性炎症相关贫血管理中的潜在价值,为未来的机制研究及精准治疗策略制定提供了新思路。

心功能改善是RA治疗中的重要目标。RA可增加心脏负荷,导致心脏重塑和心功能下降<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,治疗后观察组患者的BNP和NT-proBNP水平均显著降低,LVEF、E/A值及CO均显著升高,且升高幅度大于对照组,提示罗沙司他在心功能保护方面具有一定优势。这一效应不仅得益于贫血纠正带来的氧供改善,还可能与罗沙司他独特的血管调节作用相关<sup>[21]</sup>。洪义芬等<sup>[22]</sup>研究发现,罗沙司他能降低老年MHD患者的NT-

proBNP水平,并能显著提升LVEF,与本研究结论一致。此外,研究发现,HIF-PHI类药物可能通过上调内皮型一氧化氮合酶的表达,促进一氧化氮介导的血管舒张,从而改善血管内皮功能,降低心脏后负荷<sup>[23]</sup>。Signore等<sup>[24]</sup>的动物实验表明,HIF-PHI通路的激活可提高RA大鼠的LVEF,增加其心脏血流量,减少心肌损伤和纤维化,从而优化心血管状态并降低心血管事件风险。虽然本研究未进行分子机制相关检测,但上述文献为本研究发现的心功能改善情况提供了理论支持,提示罗沙司他可能兼具心血管保护作用。

生活质量是评估患者治疗效果的重要指标。本研究结果显示,治疗后两组患者的SF-36及KDQOL-SF评分均显著提升,其中观察组患者的提升幅度更大,提示罗沙司他在改善MHD合并RA患者的生活质量方面更具优势,这可能与其在改善贫血、调节铁代谢、降低炎症水平及优化心功能等方面的综合作用相关。此外,不同于rHuEPO为皮下注射,罗沙司他采用口服给药方式,可使患者依从性更高。唐湘玲<sup>[25]</sup>的研究也表明,贫血及心功能的改善可显著减轻患者的疲劳感,提高其活动耐受力和生活质量,与本研究结论一致。

药物安全性是临床用药的重要考量因素。本研究发现,观察组患者的不良反应总发生率显著低于对照组,表明罗沙司他具有较好的耐受性,尤其在发热和心血管事件方面更为稳定。尽管观察组患者血钾水平略有升高,但通过动态监测与干预均可有效控制,未影响总体治疗的稳定性。进一步分析不良反应类型后发现,对照组出现1例深静脉血栓事件,虽经及时抗凝治疗后好转,但仍提示rHuEPO在纠正贫血的同时,可通过增加红细胞生成、升高血液黏稠度及促使血小板活化,提高血栓形成的风险<sup>[26]</sup>。而本研究中观察组未出现血栓事件,这可能与罗沙司他通过调控HIF通路间接促进内源性EPO缓慢升高,同时优化铁代谢的作用机制有关<sup>[27]</sup>,该机制通过缓慢提升内源性EPO水平,避免了血液黏稠度骤增引起的血流动力学紊乱,具备更高的安全性。

综上所述,罗沙司他联合静脉用铁剂治疗MHD合并RA患者,在改善贫血、提高铁利用率、降低炎症水平、改善心功能、提升生活质量及降低不良反应发生率方面均优于rHuEPO联合静脉用铁剂治疗。然而,本研究为单中心、回顾性研究,样本量相对有限,且缺乏长期随访数据,难免造成试验结果偏倚。未来需开展大规模、多中心、长期随访的临床研究,以进一步验证罗沙司他的长期疗效及安全性。

## 参考文献

- [1] 林晶晶,陈少华,姚曦,等.维持性血液透析患者早期死亡率及相关危险因素分析[J].中华肾脏病杂志,2020,36(8):595-600.
- [2] 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.
- [3] HOSHINO J, MUENZ D, ZEE J, et al. Associations of hemoglobin levels with health-related quality of life, physical activity, and clinical outcomes in persons with stage 3-5 nondialysis CKD[J]. J Ren Nutr, 2020, 30(5):404-414.
- [4] 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.
- [5] 李霞,陈育青.影响维持性血液透析患者促红细胞生成素抵抗的因素分析[J].重庆医学,2022,51(9):1554-1557.
- [6] 杨艺,岑瑶,赵祝荣,等.罗沙司他在肾性贫血患者中的临床研究进展[J].药学与临床研究,2024,32(5):441-446.
- [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] 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(Suppl.4):S117-S314.
- [9] BABITT J L, EISENGA M F, HAASE V H, 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] 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.
- [11] 武丹,张蓓蓓,李阳,等.中国ESRD患者生存质量量表的系统综述[J].中国血液净化,2023,22(10):759-762.
- [12] 郑可,李雪梅.慢性肾脏病贫血与心血管疾病[J].中国实用内科杂志,2020,40(11):903-907.
- [13] 王金宝,黄琳,张卫东,等.罗沙司他治疗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(2):180-184.
- [14] XU B J, LIU S Y, LI Y, et al. Roxadustat in the treatment of a hemodialysis patient with anti-erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia[J]. Clin Kidney J, 2021, 14(11):2444-2445.
- [15] 黄思梅,胡煜琳.罗沙司他与重组人促红素联合静脉铁剂治疗铁达标的维持性血液透析患者肾性贫血的疗效比较[J].中国临床医生杂志,2023,51(5):574-577.
- [16] HAASE V H. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease[J]. Kidney Int Suppl, 2021, 11(1):8-25.
- [17] 吴献,刘艳,朱彤,等.新型静脉铁剂的临床应用现状[J].临床药物治疗杂志,2022,20(12):19-23.
- [18] YOSHIDA T, OKUMURA T, MATSUO Y, et al. Activation of transcription factor HIF inhibits IL-1 $\beta$ -induced NO production in primary cultured rat hepatocytes[J]. Nitric Oxide, 2022, 124:1-14.
- [19] MU Q D, CHEN L Y, GAO X T, et al. The role of iron homeostasis in remodeling immune function and regulating inflammatory disease[J]. Sci Bull, 2021, 66(17):1806-1816.
- [20] QIAN L L, CHEN X Q, KONG D Y, et al. MK8617 inhibits M1 macrophage polarization and inflammation via the HIF-1 $\alpha$ /GYS1/UDPG/P2Y (14) pathway[J]. PeerJ, 2023, 11:e15591.
- [21] 侯明冉,李忠心.低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂对尿毒症透析患者心血管指标及心脑血管并发症影响研究[J].中国实用内科杂志,2024,44(2):159-163.
- [22] 洪义芬,王自强,彭红伟,等.罗沙司他对比促红细胞生成素治疗老年血液透析合并肾性贫血的疗效及对心血管指标的影响[J].中国老年学杂志,2023,43(12):2903-2906.
- [23] YU J, WANG S Q, SHI W, et al. Roxadustat prevents Ang II hypertension by targeting angiotensin receptors and eNOS[J]. JCI Insight, 2021, 6(18):e133690.
- [24] SIGNORE P E, GUO G J, WEI Z H, et al. A small-molecule inhibitor of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase improves obesity, nephropathy and cardiomyopathy in obese ZSF1 rats[J]. PLoS One, 2021, 16(8):e0255022.
- [25] 唐湘玲.罗沙司他治疗肾性贫血患者的效果及对生活质量的影响[J].中国当代医药,2024,31(12):48-51,60.
- [26] HEUBERGER J A A C, POSTHUMA J J, ZIAGKOS D, et al. Additive effect of erythropoietin use on exercise-induced endothelial activation and hypercoagulability in athletes[J]. Eur J Appl Physiol, 2020, 120(8):1893-1904.
- [27] VOIT R A, SANKARAN V G. Stabilizing HIF to ameliorate anemia[J]. Cell, 2020, 180(1):6.

(收稿日期:2025-04-16 修回日期:2025-08-19)

(编辑:胡晓霖)