

罗沙司他联合左卡尼汀治疗肾性贫血的临床研究

刘伟, 陈新*

盐城市第三人民医院, 江苏 盐城 224001

摘要: **目的** 探究罗沙司他胶囊联合左卡尼汀注射液治疗肾性贫血的临床疗效。**方法** 选取 2022 年 3 月—2023 年 3 月盐城市第三人民医院收治的 80 例肾性贫血患者, 按照随机数表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组皮下注射重组人促红素注射液 (CHO 细胞), 80~120 U/kg, 2~3 次/周, 随后于血透结束后取 0.9% 氯化钠溶液 10 mL 与 1.0 g 左卡尼汀注射液混合后静脉注射, 2~3 次/周。治疗组口服罗沙司他胶囊, 体质量 40~60 kg 者予以 100 mg, 体质量 >60 kg 者予以 120 mg, 后续依据血红蛋白 (Hb) 水平调整剂量, 3 次/周。于血透结束后取 0.9% 氯化钠溶液 10 mL 与 1.0 g 左卡尼汀注射液混合后静脉注射, 2~3 次/周。两组均连续治疗 12 周。观察两组达标率, 比较两组患者治疗前后贫血、铁代谢指标。**结果** 治疗后, 两组的达标率分别为 57.50%、80.00%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的 Hb、红细胞压积 (Hct)、红细胞计数 (RBC) 均升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的 Hb、Hct、RBC 均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的血清铁 (SI)、不饱和铁结合力 (UIBC)、血清铁饱和度 (ISAT) 均升高, 不饱和铁结合力 (UIBC) 降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的 SI、TIBC、ISAT 均高于对照组, UIBC 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 罗沙司他胶囊联合左卡尼汀注射液可有效纠正肾性贫血患者贫血情况, 促进铁的吸收和利用。

关键词: 罗沙司他胶囊; 重组人促红素注射液 (CHO 细胞); 左卡尼汀注射液; 肾性贫血; 达标率; 血红蛋白; 红细胞压积; 红细胞计数; 血清铁; 不饱和铁结合力; 血清铁饱和度; 不饱和铁结合力

中图分类号: R973

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)11-2746-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.11.014

Clinical study on roxadustat combined with levocarnitine in treatment of renal anemia

LIU Wei, CHEN Xin

Yancheng Third People's Hospital, Yancheng 224001, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of Roxadustat Capsules combined with Levocarnitine Injection in treatment of renal anemia. **Methods** Patients (80 cases) with renal anemia in Yancheng Third People's Hospital from March 2022 to March 2023 were divided into control and treatment groups according to the random number table method, and each group had 40 cases. Patients in the control group were sc administered with Recombinant Human Erythropoietin Injection (CHO Cell), 80~120 U/kg, 2 — 3 times weekly. After hemodialysis, 1.0 g Levocarnitine Injection added into 0.9% sodium chloride solution 10 mL, 2 — 3 times weekly. Patients in the treatment group were po administered with Roxadustat Capsules, those with a body weight of 40 — 60 kg were given 100 mg, those with a body weight of > 60 kg were given 120 mg, and the dose was subsequently adjusted according to Hb level, 3 times weekly. After hemodialysis, 1.0 g Levocarnitine Injection added into 0.9% sodium chloride solution 10 mL, 2 — 3 times weekly. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, compliance rates were evaluated, and the anemia indicators and the metabolism indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, compliance rates of the two groups were 57.50% and 80.00%, respectively, with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, Hb, Hct, and RBC of two groups were increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, Hb, Hct, and RBC in the treatment group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, SI, TIBC, and ISAT in two groups were increased, while UIBC in two groups was decreased, with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, SI, TIBC, and ISAT

收稿日期: 2023-06-14

作者简介: 刘伟 (1981—), 男, 江苏人, 副主任医师, 硕士, 从事肾功能衰竭的血液净化治疗。E-mail: hojkhup@163.com

*通信作者: 陈新 (1962—), 女, 江苏盐城人, 主任医师, 从事慢性肾衰竭的替代治疗。E-mail: macheng8808@163.com

in the treatment group were higher than those in the control group, but UIBC in the treatment group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Roxadustat Capsules combined with Levocarnitine Injection can effectively correct anemia in patients with renal anemia and promote iron absorption and utilization.

Key words: Roxadustat Capsules; Recombinant Human Erythropoietin Injection (CHO Cell); Levocarnitine Injection; renal anemia; compliance rate; Hb; Hct; RBC; SI; TIBC; ISAT; UIBC

肾性贫血是指各种肾脏疾病导致红细胞生成素绝对不足或相对不足,以及尿毒症毒素影响红细胞生成、寿命所致的贫血^[1]。据统计,我国血红蛋白(Hb) $< 100 \text{ g/L}$ 的终末期肾病患者占比较高,其中广州为 43%,上海为 41%,北京为 26%^[2]。肾性贫血是引起慢性肾脏病患者全因死亡、心血管事件发生的独立危险因素^[3]。肾性贫血由诸多原因引起,包括促红细胞生成素生成缺乏、铁代谢异常、骨髓造血抑制、营养缺陷、失血等^[4]。目前主要使用红细胞生成刺激剂、铁剂治疗肾性贫血,但随着临床研究的深入,诸多学者发现红细胞生成刺激剂的长期使用会增加心血管事件、脑卒中、静脉血栓、肿瘤进展等风险^[5],而铁剂的补充可能会带来铁过载、过敏和加重感染的几率^[6]。重组人促红细胞生成素联合左卡尼汀可有效改善肾性贫血的程度^[7]。低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂(HIF-PHI)为一类治疗肾性贫血的新型小分子口服药,能够促进红细胞生成素的表达,改善铁代谢,而罗沙司他属于一种 HIF-PHI,通过调节内源性红细胞生成素的产生和铁代谢治疗肾性贫血,突破了传统方法的局限性,给贫血患者带来了一个全新的选择^[8]。基于此,本研究选取盐城市第三人民医院收治的 80 例肾性贫血患者,使用罗沙司他胶囊联合左卡尼汀注射液治疗,以期对肾性贫血患者择取适宜的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 3 月—2023 年 3 月盐城市第三人民医院收治的 80 例肾性贫血患者。其中男 51 例,女 29 例;年龄 45~68 岁,平均 (55.57 ± 9.18) 岁;透析年限 0.55~5.90 年,平均 (3.00 ± 0.50) 年;原发病类型:慢性肾小球肾炎 33 例,糖尿病肾病 30 例,高血压肾损害 12 例,其他 5 例。本研究经医院伦委会审批,审批号:2022 伦理审批第 200001 号。

纳入标准:(1)确诊为肾性贫血^[9];(2)患者 Hb 基线水平为 $60 \sim 100 \text{ g/L}$;(3)治疗前 4 周内未行输血治疗;(4)患者均知情同意。

排除标准:(1)合并肿瘤相关性贫血或营养缺乏引发的贫血;(2)合并有急性出血;(3)对本研

究涉及药物过敏;(4)严重心、肝、脑等疾患。

1.2 分组和治疗方法

按照随机数表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 40 例。对照组男 24 例,女 16 例;年龄 45~68 岁,平均 (55.48 ± 9.23) 岁;透析年限 0.50~6.00 年,平均 (3.15 ± 0.47) 年;原发病类型:慢性肾小球肾炎 15 例,糖尿病肾病 15 例,高血压肾损害 7 例,其他 3 例。治疗组男 27 例,女 13 例;年龄 45~68 岁,平均 (55.65 ± 9.10) 岁;透析年限 0.50~6.00 年,平均 (3.41 ± 0.30) 年;原发病类型:慢性肾小球肾炎 18 例,糖尿病肾病 15 例,高血压肾损害 5 例,其他 2 例。两组患者的基本资料均衡可比,具有临床可比性。

两组患者均常规口服铁剂、叶酸、维生素 B12。对照组患者皮下注射重组人促红素注射液(CHO 细胞)(山东科兴生物制品有限公司生产,规格 2 000 IU/瓶,产品批号 202203023), $80 \sim 120 \text{ U/kg}$,2~3 次/周,随后于血透结束后取 0.9%氯化钠溶液 10 mL 与 1.0 g 左卡尼汀注射液(广州白云山明兴制药有限公司生产,规格 5 mL:1 g,产品批号 20220369)混合后静脉注射,2~3 次/周。治疗组口服罗沙司他胶囊[珐博进(中国)医药技术开发有限公司生产,规格 50 mg/粒,产品批号 20220114],体质量 $40 \sim 60 \text{ kg}$ 者予以 100 mg,体质量 $> 60 \text{ kg}$ 者予以 120 mg,后续依据 Hb 水平调整剂量,3 次/周。于血透结束后取 0.9%氯化钠溶液 10 mL 与 1.0 g 左卡尼汀注射液混合后静脉注射,2~3 次/周。两组均连续治疗 12 周。

1.3 临床疗效评价标准

参照《中国肾性贫血诊治临床实践指南》^[4],肾性贫血治疗的 Hb 靶目标为 $110 \text{ g/L} \leq \text{Hb} < 130 \text{ g/L}$ 。符合该 Hb 标准者为达标,否则为未达标。

达标率 = 达标例数/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 贫血指标 于治疗前后采集患者空腹静脉血 4 mL,离心后分离血清,抗凝,使用 LH755 全自动血液分析仪(贝克曼库尔特公司)检测 Hb、红细胞压积(Hct)、红细胞计数(RBC)。

1.4.2 铁代谢指标 分别于治疗前后采集患者空腹静脉血 4 mL, 离心后分离血清, 抗凝, 使用 cobas8000 全自动生化分析仪 (德国罗氏公司) 检测血清铁 (SI)、不饱和铁结合力 (UIBC)、总铁结合力 (TIBC)、血清铁饱和度 (ISAT) 水平。

1.5 不良反应观察

记录两组患者治疗期间血压升高、呕吐、头痛、血栓形成、低热等不良反应发生情况。

1.6 统计学处理

使用 SPSS 20.0 软件分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验; 计数资料以百分数表示, 使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组达标率比较

治疗后, 两组的达标率分别为 57.50%、80.00%, 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, 两组的 Hb、Hct、RBC 均升高, 差异

表 1 两组达标率比较

Table 1 Comparison on compliance rates between two groups

组别	n/例	达标/例	未达标/例	达标率/%
对照	40	23	17	57.50
治疗	40	32	8	80.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的 Hb、Hct、RBC 均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组铁代谢指标比较

治疗后, 两组患者的 SI、TIBC、ISAT 均升高, UIBC 降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的 SI、TIBC、ISAT 均高于对照组, UIBC 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

两组血压升高、呕吐、头痛、血栓形成、低热比较差异无统计学意义, 见表 4。

表 2 两组贫血指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on anemia indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Hb/(g L ⁻¹)	Hct/%	RBC/($\times 10^{12}$ L ⁻¹)
对照	40	治疗前	72.00 $\pm$ 7.45	20.55 $\pm$ 3.46	1.98 $\pm$ 0.23
		治疗后	91.25 $\pm$ 8.14*	27.18 $\pm$ 4.22*	2.52 $\pm$ 0.10*
治疗	40	治疗前	72.21 $\pm$ 7.30	20.71 $\pm$ 3.15	2.00 $\pm$ 0.21
		治疗后	108.10 $\pm$ 9.23* [▲]	36.40 $\pm$ 3.15* [▲]	3.41 $\pm$ 0.13* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组铁代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on iron metabolism indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SI/(μ mol L ⁻¹)	UIBC/(μ mol L ⁻¹)	TIBC/(μ mol L ⁻¹)	ISAT/%
对照	40	治疗前	173.82 $\pm$ 2.79	53.75 $\pm$ 5.58	33.50 $\pm$ 2.78	7.66 $\pm$ 1.40
		治疗后	231.58 $\pm$ 6.33*	41.80 $\pm$ 2.44*	39.75 $\pm$ 3.60*	10.42 $\pm$ 2.00*
治疗	40	治疗前	178.96 $\pm$ 2.60	53.82 $\pm$ 5.40	33.64 $\pm$ 2.50	7.85 $\pm$ 1.20
		治疗后	294.00 $\pm$ 8.15* [▲]	37.60 $\pm$ 2.99* [▲]	47.15 $\pm$ 4.63* [▲]	14.23 $\pm$ 2.11* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	血压升高/例	呕吐/例	头痛/例	血栓形成/例	低热/例
对照	40	2	2	1	0	3
治疗	40	1	5	3	1	6

3 讨论

据调查,肾性贫血在慢性肾脏病患者中的发生率大于50%^[10],并且与心血管疾病高发病率、高死亡率密切相关^[11]。在透析、非透析患者群体中,贫血可增加慢性肾脏病患者急诊入院、死亡和心血管事件发生的风险^[12-13]。既往临床治疗肾性贫血以红细胞生成刺激剂、铁剂为主,旨在提高患者的Hb水平,减少紧急输血,但长期的用药后发现,部分患者会对红细胞生成刺激剂治疗出现红细胞生成素抵抗的现象,该现象的出现不仅使红细胞生成刺激剂使用剂量高出3倍,还增加了患者死亡、铁剂使用的风险^[14]。每月静脉铁剂使用剂量超出300 mg,心血管死亡、全因死亡的风险增加^[15]。因此,寻找安全、有效的手段提升肾性贫血患者Hb水平、改善其贫血状态是临床一直不断探索的问题。

内源性红细胞生成素主要由肾脏、肝脏产生,肾性贫血患者因红细胞生成素生成不足,因此需要外源性补充,以改善贫血状态^[16]。罗沙司他作为一种新型口服HIF-PHI,主要通过稳定HIF促进生理性红细胞生成素生成,使内源性红细胞生成素水平增至生理范围,继而提高肾性贫血患者的Hb水平^[17]。有学者对比了罗沙司他与重组人红细胞生成素升高Hb的疗效,发现罗沙司他组Hb应答率为63%,而重组人红细胞生成素组的则为31%,提示罗沙司他相对而言升高Hb的效果更优异^[18]。左卡尼汀会影响脑、肾、肌肉等重要脏器、组织的能量代谢^[19],肾功能不全的患者其合并左卡尼汀的过程出现障碍,且长期的低蛋白饮食、血透引发的肾小管重吸收功能受损等皆为导致患者体内缺乏左卡尼汀^[20]。左卡尼汀缺乏使患者的能量代谢失衡,继而缩短红细胞的寿命,影响红细胞生成刺激剂使用效果^[21]。

国内学者证实Hb为经典的筛查机体贫血的指标,是评价、监测铁营养状况的首选指标^[22]。TIBC是血液中可供患者使用的转铁蛋白总量的有效反映,与铁储备呈反比,铁储备多,TIBC水平就低^[23]。ISAT为骨髓利用铁的数量,可反映机体对铁的生物利用情况^[24]。本研究发现,与重组人红细胞生成素联合左卡尼汀相比,罗沙司他联合左卡尼汀治疗后,患者Hb、Hct、RBC、SI、TIBC、ISAT均高于对照组,UIBC低于对照组($P<0.05$),提示罗沙司他联合左卡尼汀可有效纠正肾性贫血患者的贫血状况,促进铁的吸收和利用。可见罗沙司他通过促进内源性红细胞生成素生成,增加了患者Hb的含量^[25];

同时罗沙司他通过稳定HIF降低铁调素水平,促进肠道铁吸收和储备铁的释放,提高铁的利用率,以此提供足够的铁维持血清总铁水平,减少静脉铁的输注,进而降低了静脉注射铁的安全风险^[26-27]。加之左卡尼汀的应用,可有效促进白蛋白的合成,提高红细胞膜的稳定性,使Hct升高,改善患者的贫血症状^[28]。

综上所述,对肾性贫血患者予以罗沙司他胶囊联合左卡尼汀注射液治疗,可有效纠正患者贫血情况,促进铁的吸收和利用,安全性良好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张逸馨,任桐.维持性腹膜透析患者应用低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂治疗肾性贫血的临床疗效分析[J].临床内科杂志,2023,40(1):60-61.
- [2] Sui Z, Wang J, Cabrera C, et al. Aetiology of chronic kidney disease and risk factors for disease progression in Chinese subjects: A single-centre retrospective study in Beijing [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2020, 25(9): 714-722.
- [3] 陈江华,刘必成.肾脏病学进展[M].北京:中华医学电子音像出版社,2020:12,472-478.
- [4] 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.
- [5] 邢艳芳,秦军建,高磊磊,等.罗沙司他与重组人促红细胞生成素治疗肾性贫血疗效观察[J].广州医科大学学报,2022,50(3):58-62.
- [6] 吴海婷,李航.铁剂在肾性贫血治疗中的临床应用[J].临床药物治疗杂志,2021,19(8):13-17.
- [7] 张林芳,严宏莉,陈欣.重组人促红细胞生成素联合左卡尼汀治疗肾性贫血的临床观察[J].当代医学,2015(24):52-53.
- [8] 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.
- [9] 中国病理生理学会肾脏病专业委员会糖尿病肾脏疾病贫血共识专家组.糖尿病肾脏疾病肾性贫血认识与管理中国专家共识(2023年版)[J].中华肾脏病杂志,2023,39(3):229-244.
- [10] 金毅,杨立川.肾性贫血患者血清铁蛋白、TSAT、Cys C及维生素B12水平变化及临床意义[J].川北医学院学报,2022,37(8):1067-1069.
- [11] Locham S, Mathlouthi A, Dakour-Aridi H, et al. Association between severe anemia and outcomes of hemodialysis vascular access [J]. *Ann Vasc Surg*, 2020, 62: 295-303.
- [12] Toft G, Heide-Jørgensen U, van Haalen H, et al. Anemia

- and clinical outcomes in patients with non-dialysis dependent or dialysis dependent severe chronic kidney disease: A Danish population-based study [J]. *J Nephrol*, 2020, 33(1): 147-156.
- [13] 刘海飞, 赵晓倩, 李兆婷, 等. 老年维持性血液透析病人肾性贫血现状调查及影响因素分析 [J]. 实用老年医学, 2022, 36(4): 345-349.
- [14] 郭罡玲. 罗沙司他治疗维持性血液透析患者促红细胞生成素反应低下的肾性贫血的临床疗效和安全性研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2022.
- [15] Bailie G R, Larkina M, Goodkin D A, et al. Data from the dialysis outcomes and practice patterns study validate an association between high intravenous iron doses and mortality [J]. *Kidney Int*, 2015, 87(1): 162-168.
- [16] 方蕾, 黄扬扬, 伍学琪. 罗沙司他与重组人促红素治疗维持性血液透析患者肾性贫血的效果 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(11): 137-140.
- [17] 车家慧, 姜鑫鑫, 尤菲, 等. 罗沙司他治疗对糖尿病肾病血液透析合并肾性贫血患者铁代谢相关指标的影响 [J]. 河北医药, 2023, 45(5): 761-765.
- [18] 郑光毅, 薛痕. 罗沙司他与重组人促红细胞生成素治疗肾性贫血的研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(7): 641-643.
- [19] 郭海佳, 周萍. 左卡尼汀联合血液透析治疗对老年慢性肾衰竭患者肾功能、微炎症状态和毒素清除率的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(5): 1117-1120.
- [20] 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.
- [21] 赵娜, 郭一丹, 张春霞, 等. 重组人促红素联合左卡尼汀对老年血液透析患者肾性贫血治疗效果及氧化应激的影响 [J]. 临床误诊误治, 2021, 34(4): 33-38.
- [22] 张凤霞, 孙艳艳, 郑秀芬, 等. 转铁蛋白、血清铁及不饱和铁结合力联合检测对妊娠期缺铁性贫血的临床价值 [J]. 中国医刊, 2018, 53(4): 438-441.
- [23] 孙健, 孙冀兵, 张娜, 等. 缺铁性贫血患者血红蛋白毛细血管电泳法检测分析 [J]. 河北医药, 2018, 40(3): 372-375.
- [24] 金毅, 杨立川. 肾性贫血患者血清铁蛋白、TSAT、Cys C 及维生素 B12 水平变化及临床意义 [J]. 川北医学院学报, 2022, 37(8): 1067-1069.
- [25] 胡宝丽, 胡斌. 罗沙司他治疗肾性贫血的研究进展 [J]. 基础医学与临床, 2022, 42(9): 1449-1453.
- [26] 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.
- [27] 周雅萍, 李凯. 治疗肾性贫血新药罗沙司他 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(9): 1743-1748.
- [28] 赵琳琳, 田园, 韩淑苗, 等. 左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗血液透析肾性贫血的疗效 [J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(4): 486-488.

[责任编辑 解学星]