

低氧诱导因子 - 脯氨酰羟化酶抑制剂治疗合并心力衰竭非透析慢性肾性贫血 1 例报告

王晓彤 易娜

鞍钢集团总医院 辽宁鞍山 114000

摘要: 肾性贫血 (Renal anemia, RA) 是慢性肾脏病 (Chronic kidney disease, CKD) 的常见并发症, 目前促红细胞生成素 (Erythropoietin, EPO) 及铁剂主要用于治疗肾性贫血提升血红蛋白水平, 然而, 在炎症状态、铁缺乏情况下无法有效纠正贫血, 且大量应用促红细胞生成素及静脉应用铁剂所带来的心血管事件等并发症不容忽视。低氧诱导因子 - 脯氨酰羟化酶抑制剂 (Hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase, HIF-PH) 罗沙司他具有纠正贫血及调节铁代谢的特点, 已成为肾性贫血治疗的一种新手段。本文报道一例罗沙司他在非透析慢性贫血的应用, 以加强对该药物的认识。

关键词: 肾性贫血; 促红细胞生成素; 低氧诱导因子 - 脯氨酰羟化酶抑制剂; 罗沙司他

1 病历资料

患者男, 65岁, 因“阵发性胸闷15年, 再发5天, 加重1天”于2021年9月20日入院。患者15年前无明显诱因出现胸闷胸痛, 就诊于外院, 诊断为急性心肌梗死, 行PCI手术治疗, 术后患者症状改善, 规律口服药物。5年前胸闷胸痛再发, 先后多次就诊我院, 诊断“冠心病 不稳定心绞痛 陈旧性心肌梗死 PCI术后 心功能III级”予以改善心脏负荷等对症治疗后症状改善出院。1天前无明显诱因出现胸闷, 伴有心前区阻塞感, 向胸部放散, 阵发性发作, 持续时间长短不等, 活动后加重, 时有乏力不适, 为进一步治疗来我院, 急诊以“心力衰竭”收入我院, 病来无发热, 伴咳嗽、咳白痰, 无咯血, 无头晕、头痛, 无恶心、呕吐, 平素饮食欠佳, 睡眠较差, 尿少, 大便正常。既往史: 高血压、糖尿病多年, 肾功能不全病史2年。5月前消化道出血予止血对症治疗后缓解。否认肝炎、结核病史, 否认手术外伤及输血史, 否认食物、药物过敏史。查体: 体温36.2℃, 心率90次/分, 呼吸20次/分, 血压150/96mmHg, 神清, 贫血貌, 呼吸平稳, 口唇无发绀, 颈静脉无怒张, 双肺呼吸音粗, 可闻及少许湿啰音, 心界不大, 心率90次/分, 律齐, 各瓣膜区未闻及杂音。腹软, 无压痛及反跳痛, 肝脾未及, 双下肢无浮肿, Babinski征(-)。

入院后检查: 血常规: 白细胞 $3.62 \times 10^9/L$ 、中性粒细

胞比例90.4%、红细胞 $3.03 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白83g/L、血小板 $52 \times 10^9/L$; 血生化: 白蛋白37.4g/L、肌酐297.9 $\mu\text{mol}/L$ 、尿素氮15.1mmol/L、HC03-16mmol/L、尿酸592 $\mu\text{mol}/L$ 、血糖12.09mmol/L、总胆固醇2.9mmol/L, 低密度脂蛋白1.65mmol/L、谷草转氨酶29U/L、乳酸脱氢酶196U/L; 心肌酶: 肌酸激酶180U/L、肌酸激酶同工酶15U/L; 糖化血红蛋白6.5%; 肌钙蛋白I 0.01ng/ml; 钾5.03mmol/L、钠145.43mmol/L, 氯109.46mmol/L。便潜血: 阴性。尿常规: 蛋白(+++)、红细胞: 13/ul、葡萄糖: 1+。计算肾小球滤过率18.17ml/($\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2$)。心脏彩超: EF 46%, 节段性室壁运动异常, 二尖瓣前叶强回声, 考虑腱索钙化, 左心、右房增大, 二尖瓣返流(轻度), 三尖瓣返流(中度), 主动脉局部钙化, 肺动脉高压(中度), 左心功能减低; 肺CT: 双肺间质性改变、陈旧病灶, 纵膈淋巴结增大, 心脏稍大, 冠状动脉硬化, 双侧胸腔积液, 甲状腺病变, 胆囊结石。结合病史、体格检查及实验室检查, 该患诊断为慢性肾脏病3期、肾性贫血、代谢性酸中毒、糖尿病、高血压3级、冠状动脉粥样硬化性心脏病 PCI术后、慢性心力衰竭、心功能IV级。治疗上予以优质低蛋白饮食辅以开同补充 α -酮酸, 包醛氧化淀粉、肾衰宁口服护肾、改善循环, 百令胶囊护肾, 控制血压、血糖, 沙库巴曲缬沙坦、琥珀酸美托洛尔改善心力衰竭, 阿司匹林抗血小板、阿托伐他汀调脂等治疗, 针对肾性贫血治疗如下:

予以罗沙司他 70mg 每周 3 次口服方案，定期于我院门诊随访调整药物剂量，患者治疗贫血过程中血红蛋白等指标变化情况见表 1。

罗沙司他治疗 9 月后复查化验指标：血常规：白细胞 $3.69 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞比例 73.4%、红细胞 $4.19 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白 125g/L、血小板 $70 \times 10^9/L$ 。血生化：白蛋白 37.1g/L、肌酐 300 $\mu\text{mol}/L$ 、尿素氮 17.1mmol/L、尿酸 516 $\mu\text{mol}/L$ 、血糖 7.37mmol/L、总胆固醇 2.49mmol/L、低密度脂蛋白 1.23mmol/L、谷草转氨酶 9U/L。糖化血红蛋白 6.4%。

罗沙司他治疗 10 月后复查化验指标：血常规：白细胞 $3.22 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞比例 75.9%、红细胞 $3.53 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白 108g/L、血小板 $66 \times 10^9/L$ 。血生化：白蛋白 34.3g/L、肌酐 279 $\mu\text{mol}/L$ 、尿素氮 15.6mmol/L、尿酸 262 $\mu\text{mol}/L$ 、总胆固醇 2.93mmol/L、低密度脂蛋白 1.36mmol/L、谷草转氨酶 11U/L。糖化血红蛋白 6.4%。铁蛋白 113.05ng/ml；心脏彩超：EF 49%，节段性室壁运动异常，二尖瓣前叶强回声，考虑腱索钙化，左心、右房增大，二尖瓣返流（轻度），三尖瓣返流（轻-中度），主动脉局部钙化，肺动脉高压（中度），左心功能减低。患者治疗贫血过程中心脏彩超变化情况见表 2。

表 1 随访血红蛋白水平及应用罗沙司他剂量

日期	肌酐 (umol/L)	血红蛋白 (g/L)	总胆固醇 mmol/L	低密度脂蛋白 mmol/L	罗沙司他用法 (mg, 用法)
2021-09-20	297	83	2.9	1.65	70, 每周 3 次
2021-10-13	319	91			70, 每周 3 次
2021-11-17	269	97	2.51	1.2	70, 每周 3 次
2022-12-22	254	103	2.39	1.26	70, 每周 3 次
2022-03-23	250	119			50, 每周 3 次
2022-06-22	300	125	2.49	1.23	50, 每周 2 次
2022-07-27	279	108	2.93	1.76	50, 每周 3 次

表 2 心脏彩超对比

	2021 年 9 月	2022 年 7 月
心脏彩超	心脏彩超：EF 46%，节段性室壁运动异常，二尖瓣前叶强回声，考虑腱索钙化，左心、右房增大，二尖瓣返流（轻度），三尖瓣返流（中度），主动脉局部钙化，肺动脉高压（中度），左心功能减低	心脏彩超：EF 49%，节段性室壁运动异常，二尖瓣前叶强回声，考虑腱索钙化，左心、右房增大，二尖瓣返流（轻度），三尖瓣返流（轻-中度），主动脉局部钙化，肺动脉高压（中度），左心功能减低。

2 讨论

心肾综合征 (Cardiorenal syndromes, CRS) 是指心脏与肾脏之间复杂的相互作用，两者可在共同的危险因素及全身性基础疾病情况下共存，两者之间可互为原发及继发疾病，两者相互作用机制包括：①血流动力学改变、②氧化应激、

③交感神经系统激活、④ RAAS 激活、⑤炎症^[1]。肾性贫血是指各种肾脏疾病导致红细胞生成素绝对或相对活性不足，以及尿毒症影响红细胞寿命而发生的贫血，是肾脏疾病重要的并发症^[2]。肾性贫血存在高心脏输出量、氧化应激等因素可致左心室肥厚及心力衰竭，增加心血管疾病发生风险及死亡率^[3]。

本例患者为慢性肾脏病 3 期非透析患者，合并冠心病、心力衰竭及糖尿病、高血压多种基础疾病。对于本例患者来说，及时纠正贫血可延缓心血管疾病加重及再发风险，选择适合的治疗方案尤为重要。EPO 和铁剂作为传统治疗方案，仍面临一系列安全问题，EPO 皮下注射可引起血压升高、增加心血管事件发生风险；且口服铁剂吸收差，静脉注射铁剂可增加感染及心血管事件发生风险^[4]。Lucia Del Vecchio 等研究显示：在合并糖尿病的 CKD 患者中 ESA 低反应发生率较高，且 ESA 初始低反应者心血管事件风险增加，应用大剂量 ESA 后贫血仍欠改善，铁缺乏及炎症状态是 ESA 低反应的重要因素^[5]。结合本例病例特点，传统治疗方案或许不是最优的选择。

低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶口服给药，可在低氧状态下刺激内源性 EPO 产生、下调铁调素、上调转铁蛋白受体表达及增加铁的吸收及利用，有效升高血红蛋白水平^[6]。Li Zhang 等一项 meta 分析结果显示：在非透析慢性肾脏病人群中，应用罗沙司他组血红蛋白水平显著高于安慰剂组，透析人群中罗沙司他组血红蛋白水平与安慰剂组/EPO 组无显著差异^[7]。Bo Liu 等共回顾性收集 100 名肾性贫血患者，研究结果显示：在 EPO 基础上，口服罗沙司他与口服铁剂对比，罗沙司他组治疗有效率优于口服铁剂组，且炎症指标、铁代谢指数改善优于口服铁剂组，提示罗沙司他在炎症状态亦可发挥纠正贫血的功效，并且可以调节铁代谢指标，增加铁的吸收与利用，成为肾性贫血的一种新兴治疗手段^[8]。

罗沙司他治疗非透析慢性肾性贫血患者三期临床试验结果显示，罗沙司他可作为 EPO 的口服替代药品，未增加重大心血管疾病发生风险^[9]。谷茜等研究显示：肾性贫血患者使用罗沙司他及 EPO 联合铁剂治疗均得到明显改善，治疗 24 周时罗沙司他比 EPO 联合铁剂效果更好，且不受炎症状态影响，且罗沙司他可降低低密度脂蛋白水平，高血压发生率相对较低^[10]。结合本例病例特点，治疗组选择罗沙司他口服作为纠正贫血的治疗方案，用量根据中国肾性贫血诊

治临床实践指南, 非透析患者初始应用剂量为 70mg (60kg 以下) 或 100mg (60kg 以上), 每周 3 次给药, 根据血红蛋白变化, 每 4 周一次剂量阶梯调整^[11]。根据体重初始以小剂量开始, 70mg 每周 3 次口服, 口服 3 月后血红蛋白得到明显改善, 及时调整剂量。患者依从性较高, 且治疗效果显著。

Palazzuoli 等研究结果显示: 在贫血和 CHF 患者中, 使用 EPO 和口服铁剂纠正贫血 1 年以上, 可通过降低心脏重塑、BNP 水平和住院率来改善左右心室收缩功能^[12]。对比治疗前后心脏彩超, 射血分数较前改善, 心功能较前恢复, 提示罗沙司他纠正贫血后可改善心脏收缩功能, 降低心血管事件发生风险。且低密度脂蛋白水平稳定达标, 因其未停用他汀类调脂药物, 故无法提示罗沙司他是否能降低低密度脂蛋白水。Gunter Wolf 等研究结果显示: 糖尿病合并肾功能不全患者血红蛋白水平与肾小球滤过率呈负相关, 本例贫血纠正后肾小球滤过率得到改善, 提示罗沙司他纠正贫血可保护肾功能, 延缓肾功能进展^[13]。因个例, 需要大样本研究进一步探索罗沙司他的心肾保护作用及机制, 本例最初未检测铁代谢相关指标, 无法提供铁代谢改善的依据, 最新一次随访化验铁蛋白已经达标, 因血红蛋白达标暂未予补铁治疗, 后续会追加铁代谢相关指标指导治疗。

本例慢性肾脏病患者使用罗沙司他治疗肾性贫血, 疗效显著, 口服给药, 提高了依从性及提供了便利。综上, HIF-PHI 为肾性贫血患者提供了新的治疗手段, 需定期随访调整药物剂量, 需大样本多中心研究进一步探讨 HIF-PHI 的机制及优势。

参考文献:

- [1]Yogasundaram Haran,Chappell Mark C ,Braam Branko et al. Cardiorenal Syndrome and Heart Failure—Challenges and Opportunities. [J].Can J Cardiol, 2019; 35: 1208–1219.
- [2] 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.
- [3]Rao M, et al. Kidney Int 2005; 68(4):1432–1438
- [4] 汪杨, 魏日胞 . 慢性肾脏病肾性贫血的基础与临床研究现状及进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志 .2019,20(05):452–455.
- [5]Lucia Del Vecchio, Roberto Minutolo. ESA, Iron Therapy

and New Drugs: Are There New Perspectives in the Treatment of Anaemia?[J].J.Clin.Med.2021;10,839.

Solomon SD, et al. N Engl J Med. 2010;Sep 16;363(12):1146–55.

[6]Nupur Gupta, MD, Jay B. Wish,et,al. Hypoxia–Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors:A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD [J]. Am J Kidney Dis. 2017;69(6):815–826

[7]Zhang L, Hou J, Li J,et, al. Roxadustat for the treatment of anemia in

patients with chronic kidney diseases: a meta–analysis. Aging (Albany NY)[J]. 2021;13(13):17914–17929.

[8]Bo Liu, Tiantian Shi, Shaojiang Tian, et, al. Efficacy and Mechanism of Roxadustat plus Oral Iron in the[J]. Evid Based Complement Alternat Med. 2022;2022:9192655.

[9]Robert Provenzano, Lynda Szczech, Robert Leong, 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].Clin J Am Soc Nephrol. 2021;16(8):1190–1200.

[10] 谷茜, 景三辉, 吴歌 . 罗沙司他口服治疗肾性贫血效果观察 [J]. 山东医药 .2022, 62(12):60–63.

[11] 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.

[12]Palazzuoli, Alberto MD, PhD , et, al. β –Erythropoietin Effects on Ventricular Remodeling, Left and Right Systolic Function, Pulmonary Pressure, and Hospitalizations in Patients Affected With Heart Failure and Anemia[J].Journal of Cardiovascular Pharmacology.2009; 53(6):462–467.

[13]Wolf G, Müller N, Hunger–Battefeld W, et, al. Hemoglobin concentrations are closely linked to renal function in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus[J]. Kidney Blood Press Res. 2008;31(5):313–21.

作者简介:

王晓彤 (1995—), 女, 毕业于大连医科大学内科学研究生专业, 现为肾脏内科医师, 研究方向: 肾性贫血、生物制剂用于肾小球肾炎的治疗等。