

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.15.004  
文章编号: 1005-8982 (2025) 15-0023-08

继发性肾病专题·论著

## 不同起始剂量罗沙司他在糖尿病肾病合并肾性贫血患者中的疗效\*

张颖, 徐燕, 胡淑阳, 燕雪

(中国人民解放军联勤保障部队第904医院 肾脏内分泌科, 江苏 无锡 214000)

**摘要:** **目的** 探讨不同起始剂量罗沙司他在糖尿病肾病合并肾性贫血患者中的治疗效果比较。**方法** 纳入2023年1月—2024年11月中国人民解放军联勤保障部队第904医院治疗的104例糖尿病肾病合并肾性贫血患者, 采用信封抽签法随机分为低剂量组(35例)、中剂量组(35例)和标准剂量组(34例)。治疗期间根据患者血红蛋白水平进行剂量调整, 持续12周。比较治疗前后临床疗效、贫血指标(血红蛋白、红细胞计数、红细胞压积)、肾功能[血肌酐(Scr)、估计肾小球滤过率(eGFR)], 铁代谢(血清铁、铁蛋白、总铁结合力、转铁蛋白饱和度)、脂代谢[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)], 治疗期间的剂量调整及不良反应发生情况。**结果** 3组治疗总有效率比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。3组治疗前血红蛋白、红细胞计数、红细胞压积、血清铁、铁蛋白、总铁结合力、转铁蛋白饱和度、Scr、eGFR、TC和TG比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 3组治疗后血红蛋白、红细胞计数、红细胞压积、血清铁、铁蛋白、总铁结合力、转铁蛋白饱和度、Scr、eGFR、TC和TG比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗12周后, 3组患者血红蛋白、红细胞计数、红细胞压积、血清铁、总铁结合力和转铁蛋白饱和度均较治疗前升高( $P<0.05$ ), 铁蛋白、TC和TG均较治疗前降低( $P<0.05$ )。标准剂量组中有8例(23.53%)下调剂量, 中剂量组中有1例(2.86%)下调剂量, 低剂量组中有4例(11.43%)上调剂量。3组患者剂量总调整率、调整量及最终总剂量比较, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。3组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 低剂量和中剂量的罗沙司他均能有效治疗维持性血液透析糖尿病肾病合并肾性贫血, 且其疗效与标准剂量组相当, 对铁代谢和脂代谢有积极影响。3组治疗效果相近, 且治疗过程中未发现明显的剂量相关不良反应, 具有较好的耐受性和较少的剂量调整需求。

**关键词:** 糖尿病肾病; 肾性贫血; 罗沙司他; 维持性血液透析; 起始剂量

**中图分类号:** R692.9; R587.2

**文献标识码:** A

## Efficacy of different starting doses of Roxadustat in patients with diabetic nephropathy complicated by renal anemia\*

Zhang Ying, Xu Yan, Hu Shu-yang, Yan Xue

(Department of Kidney Endocrinology, 904th Hospital of the Joint Service Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Wuxi, Jiangsu 214000, China)

**Abstract:** **Objective** To compare the efficacy and safety of three different starting doses of Roxadustat for treating renal anemia in diabetic nephropathy (DN) patients undergoing maintenance hemodialysis (MHD). **Methods** One hundred and four MHD patients with DN complicated by renal anemia were enrolled between January 2023 and November 2024. Using envelope randomization, patients were assigned to a low-dose group ( $n = 35$ ), medium-dose group ( $n = 35$ ), or standard-dose group ( $n = 34$ ). Doses were adjusted based on hemoglobin (Hb)

收稿日期: 2025-04-24

\* 基金项目: 江苏省科技计划专项资金社会发展面上项目(No: BE2022825)

[通信作者] 徐燕, E-mail: ellen.616@163.com; Tel: 18921150115

levels over 12 weeks. Clinical efficacy, anemia indicators (Hb, red blood cell count [RBC], hematocrit [Hct]), renal function (Scr, estimated glomerular filtration rate [eGFR]), iron metabolism (serum iron [SI], ferritin [Fer], total iron binding capacity [TIBC], transferrin saturation [TSAT]), lipid metabolism (TC, TG), dose adjustments, and adverse events were recorded. **Results** No significant differences in total treatment efficacy rates were observed among the groups ( $P > 0.05$ ). Baseline and post-treatment levels of Hb, RBC, Hct, SI, Fer, TIBC, TSAT, Scr, eGFR, TC, and TG showed no significant differences between groups ( $P > 0.05$ ). After 12 weeks, Hb, RBC, Hct, SI, TIBC, and TSAT significantly increased from baseline in all groups ( $P < 0.05$ ), while Fer, TC, and TG significantly decreased ( $P < 0.05$ ). Dose reductions occurred in 8 (23.53%) standard-dose patients and 1 (2.86%) medium-dose patient; 4 (11.43%) low-dose patients required dose increases. Total dose adjustment rates, adjustment amounts, and final total doses differed significantly among groups ( $P < 0.05$ ). No significant difference was found in the total incidence of adverse events ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Low and medium starting doses of Roxadustat are as effective as the standard dose in treating renal anemia in MHD patients with DN. They positively influence iron and lipid metabolism, demonstrate comparable efficacy and safety, exhibit good tolerance, and require minimal dose adjustments.

**Keywords:** diabetic nephropathy; renal anemia; Roxadustat; maintenance hemodialysis; initial dose

糖尿病肾病与长期高血糖所引发的肾小管间质损伤密切相关,是糖尿病患者常见并发症之一<sup>[1]</sup>。随着疾病的进展,糖尿病肾病患者常常伴出现肾性贫血,其临床表现为贫血症状加重,导致患者疲乏无力,生活质量显著下降<sup>[2]</sup>。肾性贫血是由于肾脏功能受损导致促红细胞生成素分泌减少引起的,而贫血又会进一步加重肾脏疾病<sup>[3]</sup>。目前的常用药物为红细胞生成刺激剂及铁剂,其在改善贫血方面起到了积极作用,但长期应用仍存在一定的局限性,如可能引发心血管事件、血栓形成及铁代谢紊乱等副作用<sup>[4-5]</sup>。罗沙司他是我国首个获批的低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)-脯氨酰羟化酶抑制剂(prolylhydroxylase inhibitor, PHI),能够有效减少HIF的降解。HIF通过与特定的转录因子结合,启动多种低氧适应基因的表达,其中包括内源性促红细胞生成素的合成,进而改善贫血,近年来已成为肾性贫血的新治疗方案。罗沙司他不仅能够提高血红蛋白水平,还对铁代谢具有积极影响,已被证明对肾性贫血具有良好的疗效<sup>[6]</sup>,但不同起始剂量的罗沙司他在糖尿病肾病合并肾性贫血患者中的具体疗效尚不明确。因此,本研究通过对比3种剂量罗沙司他在糖尿病肾病合并肾性贫血患者中的疗效差异,为临床个体化治疗提供更为安全有效的选择。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2023年1月—2024年11月联勤保障部队

第904医院治疗的104例糖尿病肾病合并肾性贫血患者,按信封抽签法随机分为低剂量组(35例)、中剂量组(35例)和标准剂量组(34例)。纳入标准:①符合《糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)》<sup>[7]</sup>的糖尿病肾病诊断标准;②符合《中国肾性贫血诊治临床实践指南》<sup>[8]</sup>的肾性贫血诊断标准,男性血红蛋白 $<130\text{ g/L}$ ,女性血红蛋白 $<120\text{ g/L}$ ;③行维持性血液透析治疗超过2个月;④血红蛋白 $>60\text{ g/L}$ ;⑤患者知晓研究内容并签署知情同意书。排除标准:①非糖尿病性肾病引起的贫血;②入组前1个月内使用过红细胞生成刺激剂;③合并其他严重的疾病,如恶性肿瘤、心脏、肝脏、肺部等重要器官功能衰竭;④有重大并发症风险,如严重贫血、出血倾向、活动性感染等;⑤妊娠期或哺乳期妇女;⑥对罗沙司他或其他相关治疗药物存在过敏反应;⑦依从性差或不能完成随访。本研究经医院医学伦理委员会批准(No:20250413)。

3组患者的性别构成、年龄、糖尿病病程、肾病病程、体质指数(body mass index, BMI)、吸烟率、饮酒率和高血压患病率比较,经 $\chi^2/F$ 检验,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表1。

### 1.2 方法

**1.2.1 标准剂量组** 按照《罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识》<sup>[9]</sup>中的标准剂量给药。患者口服罗沙司他胶囊[珅博进(中国)医药技术开发有限公司,国药准字:H20180024,规格:50 mg],体重 $45 \sim <60\text{ kg}$ 为100 mg/次,体重 $\geq 60\text{ kg}$ 为120 mg/次,每周3次,治疗12周。

表 1 3组患者的基线资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	糖尿病病程/(年, $\bar{x} \pm s$ )	肾病病程/(年, $\bar{x} \pm s$ )	BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	吸烟史 例(%)	饮酒史 例(%)	高血压 例(%)
标准剂量组	34	17/17	63.21 $\pm$ 8.16	7.45 $\pm$ 3.52	6.10 $\pm$ 2.36	24.98 $\pm$ 3.15	13(38.24)	10(29.41)	27(79.42)
中剂量组	35	19/16	61.86 $\pm$ 7.94	7.24 $\pm$ 3.47	6.02 $\pm$ 2.27	24.82 $\pm$ 2.87	12(34.28)	12(34.28)	27(77.14)
低剂量组	35	18/17	62.33 $\pm$ 8.47	7.53 $\pm$ 3.67	5.88 $\pm$ 2.13	25.21 $\pm$ 2.99	14(40.00)	9(25.71)	29(82.86)
$\chi^2/F$ 值		0.514	0.241	0.062	0.084	0.149	0.255	0.618	0.360
P值		0.773	0.786	0.940	0.919	0.862	0.880	0.734	0.835

**1.2.2 中剂量组** 在标准剂量组的基础上减少剂量,体重 45 ~ <60 kg 为 70 mg/次,体重  $\geq$ 60 kg 为 100 mg/次,每周 3 次,治疗 12 周。

**1.2.3 低剂量组** 在中剂量组的基础上减少剂量,体重 45 ~ <60 kg 为 50 mg/次,体重  $\geq$ 60 kg 为 70 mg/次,每周 3 次,治疗 12 周。

治疗过程中按照药物说明书和患者血红蛋白变化情况进行剂量阶梯调整(20、40、50、70、100、120、150、200 mg),具体调整方案见表 2。若患者血红蛋白 <60 g/L,则应暂停治疗并重新评估治疗方案。3 组患者均允许口服铁剂。

表 2 罗沙司他剂量调整方案

血红蛋白水平相比 4 周前的变化	血红蛋白水平			
	<105 g/L	105 ~ 120 g/L	>120 ~ 130 g/L	>130 g/L
<-10 g/L	剂量上调 1 个阶梯	剂量上调 1 个阶梯	剂量不变	暂停给药,血红蛋白<120 g/L时 恢复给药,剂量下调 1 个阶梯
-10 ~ 10 g/L	剂量上调 1 个阶梯	剂量不变	剂量下调 1 个阶梯	
>10 g/L	剂量不变	剂量下调 1 个阶梯	剂量下调 1 个阶梯	

### 1.3 观察指标

**1.3.1 临床疗效** 依据《血液病诊断及疗效标准》<sup>[10]</sup>评估患者治疗 12 周后的疗效。显效:贫血症状与体征明显好转,血红蛋白或红细胞计数接近正常范围;有效:贫血症状与体征有所改善,血红蛋白或红细胞计数有所增加;无效:贫血症状与体征未好转,甚至有所恶化,血红蛋白或红细胞计数未升高或有所下降。总有效=显效+有效。

**1.3.2 贫血指标** 治疗前后,使用无菌注射器和真空采血管采集患者清晨空腹静脉血 3 ~ 5 mL,立即送至实验室,通过全自动血细胞分析仪检测血红蛋白、红细胞计数、红细胞压积水平。

**1.3.3 肾功能** 通过全自动生化分析仪检测血肌酐(serum creatinine, Scr)。估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) =  $a \times (\text{Scr}/k)^b \times 0.993^{\text{age}}$ 。男性:  $a=141, k=0.9, \text{Scr} \leq 0.7 \text{ mg/dL}$  时  $b=-0.411, \text{Scr} > 0.7 \text{ mg/dL}$  时  $b=-1.209$ ;女性:  $a=144, k=0.7, \text{Scr} \leq 0.7 \text{ mg/dL}$  时  $b=-0.329, \text{Scr} > 0.7 \text{ mg/dL}$  时  $b=-1.209$ 。

**1.3.4 铁代谢** 采用 Ferene 法检测血清铁,比色法检测总铁结合力,转铁蛋白饱和度为血清铁和总铁结合力之比;采用全自动生化分析仪检测铁蛋白水平。

**1.3.5 脂代谢** 采用全自动生化分析仪检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglycerides, TG)。

**1.3.6 剂量调整情况** 记录 3 组患者在治疗后第 4 周、第 8 周发生剂量调整的例数及具体剂量。

**1.3.7 不良反应情况** 记录患者治疗期间的不良反应发生情况,包括但不限于高血钾、肝功能异常、胃肠道不适等。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件。计量资料以均数标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较用  $t$  检验或者方差分析;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3组患者的临床疗效比较

标准剂量组、中剂量组和低剂量组患者的治

疗总有效率比较,经 $\chi^2$ 检验,差异无统计学意义( $\chi^2=1.235, P=0.872$ )。见表 3。

表 3 3组临床疗效比较 例(%)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
标准剂量组	34	6(17.65)	18(52.94)	10(29.41)	24(70.59)
中剂量组	35	5(14.28)	19(54.28)	11(31.43)	24(68.57)
低剂量组	35	4(11.43)	17(48.57)	14(40.00)	21(60.00)

2.2 3组患者的贫血及铁代谢指标比较

3组患者治疗前血红蛋白、红细胞计数、红细胞

压积、血清铁、铁蛋白、总铁结合力和转铁蛋白饱和度比较,经方差分析,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );3组治疗12周后血红蛋白、红细胞计数、红细胞压积、血清铁、铁蛋白、总铁结合力和转铁蛋白饱和度比较,经方差分析,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗12周后,3组患者的血红蛋白、红细胞计数、红细胞压积、血清铁、总铁结合力、转铁蛋白饱和度、铁蛋白与治疗前比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );3组患者治疗后的血红蛋白、红细胞计数、红细胞压积、血清铁、总铁结合力和转铁蛋白饱和度均较治疗前升高,铁蛋白较治疗前降低。见表4。

表 4 3组患者贫血及铁代谢指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	血红蛋白/(g/L)				红细胞计数/( $\times 10^{12}$ /L)				红细胞压积/%			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
标准剂量组	34	84.59 $\pm$ 9.87	102.45 $\pm$ 8.00	8.625	0.000	2.80 $\pm$ 0.24	3.62 $\pm$ 0.38	12.205	0.000	23.12 $\pm$ 3.20	32.67 $\pm$ 3.11	12.019	0.000
中剂量组	35	85.22 $\pm$ 9.05	99.12 $\pm$ 9.72	6.487	0.000	2.75 $\pm$ 0.30	3.55 $\pm$ 0.25	13.783	0.000	22.63 $\pm$ 2.84	31.32 $\pm$ 4.01	9.146	0.000
低剂量组	35	85.03 $\pm$ 9.45	97.12 $\pm$ 10.32	5.534	0.000	2.81 $\pm$ 0.32	3.51 $\pm$ 0.33	10.179	0.000	22.92 $\pm$ 3.01	31.11 $\pm$ 3.28	12.526	0.000
<i>F</i> 值		0.040	2.817			0.432	1.017			0.230	2.194		
<i>P</i> 值		0.961	0.064			0.651	0.365			0.795	0.117		

组别	血清铁/( $\mu$ mol/L)				铁蛋白/( $\mu$ g/L)			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
标准剂量组	8.94 $\pm$ 1.71	12.93 $\pm$ 2.86	6.940	0.000	280.36 $\pm$ 25.32	265.63 $\pm$ 22.34	2.500	0.018
中剂量组	8.83 $\pm$ 1.56	12.71 $\pm$ 2.58	8.610	0.000	278.56 $\pm$ 24.93	260.83 $\pm$ 21.27	2.856	0.007
低剂量组	8.78 $\pm$ 1.68	12.38 $\pm$ 2.73	6.441	0.000	283.48 $\pm$ 24.58	257.90 $\pm$ 22.15	4.125	0.000
<i>F</i> 值	0.084	0.357			0.348	1.091		
<i>P</i> 值	0.919	0.701			0.706	0.340		

组别	总铁结合力/( $\mu$ mol/L)				转铁蛋白饱和度/%			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
标准剂量组	36.50 $\pm$ 4.56	40.38 $\pm$ 5.31	3.112	0.004	27.12 $\pm$ 7.43	30.48 $\pm$ 8.77	3.489	0.001
中剂量组	35.61 $\pm$ 4.82	40.12 $\pm$ 4.98	3.832	0.001	27.48 $\pm$ 6.10	30.61 $\pm$ 8.02	3.628	0.001
低剂量组	34.87 $\pm$ 4.26	37.75 $\pm$ 4.54	3.053	0.004	26.88 $\pm$ 7.25	29.05 $\pm$ 7.83	2.509	0.017
<i>F</i> 值	1.108	2.981			0.066	0.273		
<i>P</i> 值	0.334	0.055			0.936	0.762		

2.3 3组患者肾功能和脂代谢比较

3组患者治疗前Scr、eGFR、TC和TG比较,经方差分析,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );3组患者治疗12周后Scr、eGFR、TC和TG比较,经方差分析,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗12周后,3组患者的TC和TG与治疗前比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后TC和TG均较治疗前降

低。3组患者的Scr和eGFR比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表5。

2.4 3组患者剂量调整情况比较

标准剂量组中有8例(23.53%)下调剂量,中剂量组中有1例(2.86%)下调剂量,低剂量组中有4例(11.43%)上调剂量。3组患者的剂量总调整率、调整量及最终总剂量比较,经 $\chi^2/F$ 检验,差异均有统



计学意义( $P<0.05$ )。见表 6。

表 5 3 组患者肾功能和脂代谢比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Scr/( $\mu\text{mol/L}$ )				eGFR/[ $\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ]			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
标准剂量组	34	698.89 $\pm$ 243.54	710.73 $\pm$ 230.35	0.223	0.825	8.25 $\pm$ 3.45	7.82 $\pm$ 3.09	0.487	0.629
中剂量组	35	695.58 $\pm$ 250.93	705.25 $\pm$ 243.48	0.155	0.878	8.20 $\pm$ 3.98	7.95 $\pm$ 3.42	0.256	0.799
低剂量组	35	702.29 $\pm$ 234.42	707.59 $\pm$ 222.63	0.086	0.932	8.31 $\pm$ 3.23	8.08 $\pm$ 3.15	0.278	0.782
F 值		0.007	0.005			0.008	0.056		
P 值		0.993	0.995			0.992	0.945		

组别	TC/(mmol/L)				TG/(mmol/L)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
标准剂量组	4.32 $\pm$ 1.18	3.60 $\pm$ 1.12	2.245	0.032	1.45 $\pm$ 0.78	1.20 $\pm$ 0.65	2.925	0.006
中剂量组	4.16 $\pm$ 1.21	3.54 $\pm$ 1.03	2.306	0.027	1.38 $\pm$ 0.69	1.12 $\pm$ 0.64	3.410	0.002
低剂量组	4.23 $\pm$ 1.09	3.77 $\pm$ 1.14	2.143	0.040	1.40 $\pm$ 0.67	1.25 $\pm$ 0.61	2.174	0.037
F 值	0.164	0.413			0.088	0.375		
P 值	0.848	0.663			0.916	0.688		

表 6 3 组患者剂量调整情况比较

组别	n	治疗第 4 周调整剂量 例(%)	治疗第 8 周调整剂量 例(%)	总调整 例(%)	调整剂量/(mg/kg, $\bar{x} \pm s$ )	最终总剂量/(mg/周, $\bar{x} \pm s$ )
标准剂量组	34	4(11.76)	4(11.76)	8(23.53)	-0.23 $\pm$ 0.14	328.24 $\pm$ 30.15
中剂量组	35	0(0)	1(2.86)	1(2.86)	-0.03 $\pm$ 0.08	242.86 $\pm$ 17.95
低剂量组	35	1(2.86)	3(8.57)	4(11.43)	0.07 $\pm$ 0.10	182.86 $\pm$ 15.27
$\chi^2/F$ 值				6.794	67.309	379.833
P 值				0.033	0.000	0.000

2.5 3 组患者不良反应发生情况比较

标准剂量组、中剂量组和低剂量组不良反应总发生率比较,经  $\chi^2$  检验,差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.180, P = 0.554$ )。见表 7。

表 7 3 组患者不良反应发生情况比较 例(%)

组别	n	高血钾	肝功能异常	胃肠道不适	心脑血管事件	总计
标准剂量组	34	2(5.88)	1(2.94)	1(2.94)	0(0)	4(11.76)
中剂量组	35	1(2.86)	0(0)	1(2.86)	0(0)	2(5.71)
低剂量组	35	0(0)	0(0)	1(2.86)	1(2.86)	2(5.71)

3 讨论

糖尿病肾病是一种全球范围内日益严重的健康问题,30% ~ 40% 糖尿病患者会进展为糖尿病肾病,并显著增加死亡风险<sup>[11]</sup>。随着病程进展,患者肾功能逐渐衰退,进而引发肾性贫血。对于维持

性血液透析患者来说,肾性贫血的患病率尤为严重,且常常难以通过常规治疗手段得到有效改善<sup>[12]</sup>。治疗肾性贫血的常用方法包括红细胞生成刺激剂和铁剂,尽管这类治疗在一定程度上能够缓解贫血,但也伴随着一定的副作用。此外,由于肾性贫血患者多存在铁代谢紊乱,单纯使用红细胞生成刺激剂难以达到理想的治疗效果<sup>[13]</sup>。罗沙司他作为一种 HIF-PHI,通过调节 HIF 通路来促进内源性促红细胞生成素的合成,并且通过调节铁代谢来改善贫血,为肾性贫血的治疗提供了新的选择<sup>[14]</sup>。尽管已有研究表明罗沙司他能够改善肾性贫血,但其在不同剂量下的疗效和安全性仍不明确。因此,本研究通过对比 3 种剂量罗沙司他在糖尿病肾病合并肾性贫血患者中的疗效差异,旨在为临床治疗提供更多证据。

本研究结果表明,罗沙司他在糖尿病肾病合

并肾性贫血患者中具有显著的疗效,且 3 种剂量的罗沙司他治疗效果相似。治疗 12 周后,3 组患者的贫血指标(血红蛋白、红细胞计数、红细胞压积)较治疗前均有显著升高,且这些变化在不同剂量组之间无显著差异。这与前期研究一致,表明罗沙司他能够有效改善贫血症状<sup>[15]</sup>。唐露露<sup>[16]</sup>的研究表明,无论是低剂量组还是标准剂量组,罗沙司他均能在短期内改善贫血,且其疗效与剂量变化关系不大。罗沙司他作为一种 HIF-PHI,其作用机制通过竞争脯氨酰羟化酶的必需底物抑制脯氨酰羟化酶活性,模拟了低氧环境的作用,使 HIF 在常氧条件下也能稳定表达并激活促红细胞生成素的合成,促红细胞生成素是调节红细胞生成的关键因子,能够通过作用于骨髓中的红细胞祖细胞,促进红细胞的生成,从而改善因肾功能衰竭引起的肾性贫血<sup>[17]</sup>。无论是低剂量组还是标准剂量组,患者的促红细胞生成素水平治疗后均有显著提升,从而促进红细胞的生成。不同剂量的效果差异较小,可能表明其对贫血的改善作用并不完全依赖于剂量的高低,而与药物本身对促红细胞生成素合成的激活机制有关。在铁代谢方面,治疗后,3 组患者的血清铁、转铁蛋白饱和度和总铁结合力均显著升高,铁蛋白则显著降低,这些变化与罗沙司他在促进铁吸收、减少铁调素的合成及改善铁的利用方面的作用相一致。罗沙司他通过抑制铁调素的合成,提高铁的吸收和利用,进而改善铁代谢<sup>[18]</sup>。相较之下,铁蛋白的下降表明患者的铁储备有所改善,但并未出现铁积聚的情况,体现了罗沙司他在治疗中的安全性<sup>[19-20]</sup>。血脂指标方面,治疗 12 周后,3 组患者 TC 和 TG 均显著下降。糖尿病肾病患者常伴随脂代谢紊乱,尤其是 TC 和 TG 高,这些因素会增加心血管疾病的风险,血液透析患者的脂代谢往往受到多种因素的影响,如肾功能状态、糖尿病控制情况、透析方式及药物的干预等<sup>[21]</sup>。罗沙司他通过改善贫血和铁代谢,可能间接对脂质代谢产生较小影响,临床中仍需综合考虑其他治疗措施来优化血脂控制。肾功能方面,3 组治疗前后的 Scr 和 eGFR 变化无显著差异,表明罗沙司他对肾功能的影响较小。尽管有研究表明,罗沙司他可能通过改善肾脏的氧供应,间接对肾功能产生影响<sup>[22-23]</sup>,但在本研究中,所有维持性血液

透析患者治疗 12 周内未见肾功能改善。

治疗期间的剂量调整情况显示,标准剂量组、中剂量组和低剂量组的剂量调整差异显著,标准剂量组中有 8 例患者需下调剂量,而低剂量组则有 4 例患者需要上调剂量,这可能与患者的个体差异及药物的剂量反应密切相关。本研究中,剂量调整主要基于血红蛋白水平的动态变化,尽管剂量调整策略不同(标准剂量组以减量为主,低剂量组以增量为主),但调整后的最终总剂量在 3 组间仍保持原分组设计的梯度差异(标准>中>低),且未导致组间疗效的显著变化,提示起始剂量差异虽影响调整需求,但通过个体化调整后可达到相似的疗效。个体对药物的反应受多种因素的影响,包括基线贫血的严重程度、铁代谢的状态、肾功能水平及其他合并症等,因此剂量的调整是为确保治疗效果和最大程度减少不良反应所必须采取的措施。尽管存在不同的剂量调整,最终不同剂量组之间的疗效差异较小,表明剂量调整对最终疗效的影响较为有限。有研究表明,标准剂量和低剂量罗沙司他在腹膜透析肾性贫血患者治疗 12 周后的疗效无差异,且具有剂量依赖性<sup>[24-25]</sup>。剂量调整的频率和幅度反映了罗沙司他在临床应用中的个体化治疗需求。本研究强调了个体化治疗在肾性贫血管理中的重要性。临床实际中,患者的反应因人而异,剂量的调整应根据患者的血红蛋白水平、铁代谢指标和不良反应的情况进行<sup>[26]</sup>。为了使治疗效果最大化,临床中应充分考虑患者的个体差异。在不良事件方面,3 组患者的高血钾、肝功能异常、胃肠道不适及心脑血管事件的发生率无显著差异,表明罗沙司同剂量之间未见明显的不良反应差异。该结果与其他研究中的安全性评估相一致,提示罗沙司他在糖尿病肾病患者中的应用较为安全<sup>[27-28]</sup>。高血钾是透析患者常见的严重不良事件之一,在使用调节红细胞生成素水平的药物时可能会对肾功能造成一定压力,导致血钾水平升高,但本研究中不同剂量组之间未见明显的高血钾发生率差异。在本研究中,低剂量组出现 1 例心脑血管事件。心脑血管事件在糖尿病肾病合并肾性贫血患者中是较常见的严重并发症之一,其发生可能与多种因素密切相关。糖尿病导致的血管内皮损伤、血管硬化及肾功能下降,

都会影响心血管系统的健康。此外,个体差异会导致不同患者对药物的敏感性不同,因此可能在某些患者中即使是低剂量治疗也会引发不良反应。即便患者接受了低剂量罗沙司他治疗,这些基础病理状态仍可能是心脑血管事件的潜在诱因。本研究中,即使中剂量组和低剂量组的药物剂量有所下调,但药物的基本疗效和安全性均能保持较高水平,这为罗沙司他在临床治疗中的广泛应用提供了有力支持。

本研究存在一定的局限性:本研究样本量较小且来自单中心,可能限制结果的普适性;剂量调整虽基于指南,但个体化差异可能未被完全覆盖;本研究未能考虑长期随访可能带来的影响,因此无法全面评估不同剂量罗沙司他的远期疗效与安全性。未来研究可开展多中心、大样本的长期随访研究,以验证不同剂量罗沙司他的远期疗效和安全性;或纳入非透析的慢性肾脏病患者,比较不同肾功能阶段患者的治疗反应差异,为临床决策提供更全面的证据基础。

综上所述,本研究证明了3种剂量的罗沙司他在糖尿病肾病合并肾性贫血患者中的疗效和安全性均较为良好,且贫血程度、铁代谢、脂代谢、肾功能等方面无差异。这为临床治疗提供了有效的剂量参考,尤其是对制订患者的个体化治疗方案提供了更安全有效的选择,同时也为进一步的长期研究奠定了基础。

#### 参 考 文 献:

- [1] FLISER D, WANNER C. Precision medicine in diabetic nephropathy and chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(Suppl 2): 10-13.
- [2] 王春花, 胡文博, 王宁宁, 等. 单中心慢性肾脏病3~5期患者肾性贫血的相关因素分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(24): 1-6.
- [3] 冯钰, 张开贵, 朱茂才, 等. 终末期肾脏病血液透析患者肾性贫血的危险因素分析及个性化预防策略探讨[J]. *实用临床医药杂志*, 2024, 28(24): 103-109.
- [4] OHKI K, WAKUI H, UNEDA K, et al. Effects of erythropoietin-stimulating agents on blood pressure in patients with non-dialysis CKD and renal anemia[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2020, 6(4): 299-308.
- [5] 郑光毅, 薛痕, 陈茂丽, 等. 罗沙司他治疗促红细胞生成素抵抗的肾性贫血患者6例疗效观察[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2022, 23(5): 454-456.
- [6] CHANG W T, LO Y C, GAO Z H, et al. Evidence for the capability of Roxadustat (FG-4592), an oral HIF prolyl-hydroxylase inhibitor, to perturb membrane ionic currents: an unidentified yet important action[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 6027.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(11): 792-801.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 沈悌, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第4版. 北京: 科学出版社, 2018: 134-136.
- [11] BONNER R, ALBAJRAMI O, HUDSPETH J, et al. Diabetic kidney disease[J]. *Prim Care*, 2020, 47(4): 645-659.
- [12] 张宗玮, 丁国华, 石明. 血清 $\beta_2$ 微球蛋白浓度与维持性血液透析患者肾性贫血的相关性研究[J]. *首都医科大学学报*, 2024, 45(5): 846-852.
- [13] ZHONG H Z, LIN W S, ZHOU T B. Current and emerging drugs in the treatment of anemia in patients with chronic kidney disease[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2020, 23: 278-288.
- [14] LI J, HAASE V H, HAO C M. Updates on hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of renal anemia[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2023, 9(1): 1-11.
- [15] 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.
- [16] 唐露露. 不同起始剂量罗沙司他治疗维持性血液透析患者肾性贫血的疗效观察[D]. 郑州: 河南大学, 2023.
- [17] 陈珩, 马俊龙, 唐励静. 罗沙司他与同类HIF-PHI及ESA在肾性贫血治疗中的分析比较[J]. *中南药学*, 2022, 20(9): 2100-2105.
- [18] GANZ T, LOCATELLI F, ARICI M, et al. Iron parameters in patients treated with Roxadustat for anemia of chronic kidney disease[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(13): 4217.
- [19] LI Z L, TU Y, LIU B C. Treatment of renal anemia with roxadustat: advantages and achievement[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2020, 6(2): 65-73.
- [20] GARCIA-CASAL M N, PASRICHA S R, MARTINEZ R X, et al. Serum or plasma ferritin concentration as an index of iron deficiency and overload[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 5(5): CD011817.
- [21] ZHU Y J, LAI Y C, HU Y X, et al. The mechanisms underlying acute myocardial infarction in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 117050.
- [22] HIRAI K, KANEKO S, MINATO S, et al. Effects of Roxadustat on anemia, iron metabolism, and lipid metabolism in patients with non-dialysis chronic kidney disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1071342.

- [23] 朱晓宇. 罗沙司他通过调节 AMPK/PGC-1 $\alpha$  通路减少氧化应激改善肾间质纤维化的机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [24] YANG Z K, MA T T, XU X, et al. Randomized study on the efficacy of standard versus low Roxadustat dose for anemia in patients on peritoneal dialysis[J]. *Kidney Int Rep*, 2022, 7(3): 455-464.
- [25] PROVENZANO R, BESARAB A, SUN C H, et al. Oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor Roxadustat (FG-4592) for the treatment of anemia in patients with CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(6): 982-991.
- [26] 袁慧慧. 罗沙司他治疗维持性血液透析患者肾性贫血疗效的影响因素分析[D]. 南昌: 南昌大学, 2023.
- [27] 李家青, 杨晴, 袁敦禄, 等. 罗沙司他治疗血液透析患者肾性贫血的有效性和安全性 Meta 分析[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(6): 704-710.
- [28] 王松, 毕书红, 白琼, 等. 红细胞生成素联合低剂量罗沙司他治疗血液透析患者肾性贫血的初步分析[J]. *中国血液净化*, 2022, 21(3): 158-161.
- (张蕾 编辑)
- 本文引用格式:** 张颖, 徐燕, 胡淑阳, 等. 不同起始剂量罗沙司他在糖尿病肾病合并肾性贫血患者中的疗效[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(15): 23-30.
- Cite this article as:** ZHANG Y, XU Y, HU S Y, et al. Efficacy of different starting doses of Roxadustat in patients with diabetic nephropathy complicated by renal anemia[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(15): 23-30.