

罗沙司他对微炎症状态下血液透析患者贫血及脂代谢的影响

Effect of roxostat on anemia and lipid metabolism in hemodialysis patients under microinflammatory conditions

林晓龙 李欣然 许晨 王玉浔^{通讯作者}

Lin Xiaolong, Li Xinran, Xu Chen, Wang Yuxun, corresponding author

(华北理工大学附属医院肾内科 河北唐山 063000)

(Department of Nephrology, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000)

摘要:慢性肾衰竭患者体内存在不同程度的微炎症状态。而微炎症状态又是 CKD 进展的一项重要机制。随着肾功能的逐步下降,肾脏合成 EPO 的能力减低,贫血的患病率随之增高。而慢性肾衰竭患者也常常伴随高脂血症的发生,血脂水平的异常影响微炎症状态的发生。故其规范化治疗是 CKD 患者控制病情的一项重要保障。罗沙司他既可改善 CKD 患者贫血的程度,还可以减少患者体内 LDL-C 的含量,为治疗 CKD 患者贫血及脂代谢异常开辟了新的途径。

[Abstract] There are varying degrees of micro inflammatory states in the body of patients with chronic kidney failure. The micro inflammatory state is an important mechanism for the progression of CKD. As renal function gradually decreases, the ability of the kidneys to synthesize EPO decreases, and the incidence of anemia increases accordingly. Chronic kidney failure patients often experience hyperlipidemia, and abnormal blood lipid levels affect the occurrence of micro inflammatory states. Therefore, standardized treatment is an important guarantee for CKD patients to control their condition. Rosalstat can not only improve the degree of anemia in CKD patients, but also reduce the content of LDL-C in the patient's body, opening up a new way to treat anemia and abnormal lipid metabolism in CKD patients.

关键词:慢性肾衰竭;微炎症状态;肾性贫血;脂代谢;罗沙司他

[Keywords] Chronic renal failure; Micro inflammatory state; Renal anemia; Lipid metabolism; Rosasta

0 引言

慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)患者受感染、脂代谢异常等因素的影响致使体内的微炎症呈现不同程度的状态。微炎症状态又可进一步促进 CRF 病情的进展,导致肾功能逐步丧失,肾脏合成促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的能力减弱,患者出现不同程度的贫血^[1]。有研究报告显示,贫血的患病率可因慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的分期而增加,在我国的 CKD 病人中,非替代治疗的患者发生贫血的概率约 28.5%~72%,但随着肾脏疾病的进展,贫血的概率随之增加,进行透析替代治疗的患者的贫血的患病率可高达 91.6%~98.2%^[2]。而肾性贫血的出现又可加速病情的进展,是 CKD 渐进性发展的独立危险因素。

随着慢性肾衰竭不断进展,除肾性贫血外,CKD 患者体内所参与合成脂质代谢所需的关键酶的活性显著下降、其所需的转移蛋白及相关受体的数量减少及在体内蓄积的大分子毒素等均导致了血脂代谢异常的出现^[3]。有研究表明,CKD 患者中约为 40% 的患者出现血脂代谢的异常,而进行透析治疗的患者中,超过 60% 的患者出现血脂的异常变化,而脂代谢的异常对肾功能进展及患者疾病预后等多方面均有重要影响,是患者蛋白尿增多、肾脏病不断进展致使发展为慢性肾衰的独立危险因素,同时也是一项预测指标,预测 CKD 的发生发展^[4]。

故 Hb 达标及脂代谢水平的恢复可以改善肾脏预后,降低肾脏多种并发症出现甚至死亡的风险,故其规范化治疗是必不可少的。

随着对机体细胞感受血氧变化的深入研究,低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(HIF-PHI)脱颖而出^[5]。罗沙司他除可以升高血红蛋白水平、减轻微炎症状态外,还可以减少体内低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL-C)的含量^[6],从而达到平衡脂代谢的目的,为 CKD 患者调节脂代谢平衡提供了新思路。

1 CKD 微炎症状态

与全身炎症出现的临床表现不同,患者可无明显的感染症状,但若检测其炎症因子等相关指标可发现静脉血中的炎症因子等指标的提升,此种表现隐匿且具有持续性,可能与自身存在的持续活化的单核/巨噬细胞系统相关联^[7]。CRF 患者可能是由 CRP、IL-6、淀粉样蛋白 A、TNF- α 等多种因子水平的持续升高所导致机体出现免疫炎症反应,故其体内长期存在着微炎症状态。此外,还有学者认为,对于进行血液透析的 CRF 患者体内的微炎症状态还可能受透析效率、透析膜的生物特性等多方面的影响^[8]。

2 肾性贫血

2.1 概念

根据 KDIGO 指南表明 CKD 贫血定义为成年男性血红蛋白(Hb)水平<12.0g/dl,成年女性<11.0g/dl^[9]。

2.2 病因

贫血不仅是 CKD 患者常见的并发症之一,也是 CKD 患者不断进展进而发生心力衰竭的风险增高的因素^[10],同时也是造成 CKD 病情进展的危险因素。研究表明,与未患肾性贫血的 CKD 患者相比,合并贫血的患者发生 ESKD 的风险增加 60%以上^[11]。虽然 EPO 生成的相对缺乏是导致 CKD 贫血的主要驱动因素,但在肾功能进行性下降的基础之上,体内铁的缺乏在导致红细胞(RBC)生成受损的机制中显得尤为突出。这可能是因铁储备的绝对或功能性缺乏,从而阻止可用铁的利用。CKD 患者长期微炎症状态是导致体内铁缺乏的重要因素。

铁代谢在 RBC 生命周期的多个阶段受到严格调节,从成红细胞分化为网织红细胞是一个铁依赖性过程。因此,缺铁会限制对 EPO 的反应^[12]。大多数铁储备是通过巨噬细胞吞噬被破坏的红细胞和铁回收来补充,这一过程受 EPO 的影响。铁代谢进一步由铁调素调节。铁调素是主要在肝脏部位合成的一种肽激素,调节肠道对铁的摄取和铁储存中铁的释放。铁摄取、炎症和感染增加刺激铁调素的产生,而在缺铁和缺氧的环境下则受到抑制。而 CKD 也与铁调素水平升高有关。

HIF 是调节红细胞生成、铁代谢和维持体内平衡的多种其他过程的重要转录因子。HIF 是细胞适应缺氧的关键介质。此外, HIF 通过刺激 EPO 诱导的红细胞生成间接降低血清铁调素水平^[13]。

3 脂代谢异常

3.1 概念

依据《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》^[14],见表 1。

表 1 血脂异常诊断 (mmol/L)

分层	TC	LDL-C	HDL-C	non-HDL-C	TG
升高	≥6.2	≥4.1		≥4.9	≥2.3
降低			<1.0		

注:TC:总胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;non-HDL-C:非高密度脂蛋白胆固醇;TG:甘油三酯

3.2 病因

脂质代谢紊乱为慢性肾衰竭又一并发症，也是 CKD 急性进展的危险因素，临床上主要表现为轻至中度的高脂血症，脂质代谢紊乱加速了肾脏功能恶化的进程，增加 CKD 患者发生心血管病的风险几率，也有相关研究表明，脂代谢与微炎症状态密切相关，脂蛋白损伤内皮细胞进而促进炎症进展^[1]。

过量游离脂肪酸可通过促进活性氧和脂质过氧化，导致线粒体损伤，诱导组织炎症反应等机制，进而损伤足细胞、肾小管的上皮细胞以及肾小管间质组织^[2]。有研究表明，当足细胞经过特殊处理后则会呈现出蓄积在细胞中的脂质，从而使细胞内的炎症反应增加，而足细胞是肾小球滤过屏障的成员之一，其受损的结构和功能的异常导致其滤过屏障的破坏，从而出现大量蛋白经肾脏漏出，加重病情恶化^[3]。

CKD 血脂异常的发病机制具有多种因素，包括甘油三酯、富含甘油三酯的脂蛋白、载脂蛋白 C3 (ApoC-III)、胆固醇酯转移蛋白水平升高，高密度脂蛋白水平降低以及血清极低密度和中密度脂蛋白畸变^[4]。

4 治疗

传统认为造成 CKD 患者出现肾性贫血的关键是 EPO 绝对或相对不足及铁缺乏，治疗方案围绕上述两项采取的针对性措施，即 EPO 类似物 (EPO analogue, ESA) 联合铁剂以补充机体缺失的造血因子，但约有 5%~10% 的维持性血液透析 (MHD) 患者因机体炎症状态常规疗效尚未能达标。CKD 患者机体长期处于微炎症状态，进而限制了铁的吸收及利用，从而导致很多患者体内铁缺乏，故随着机体对 EPO 的反应性下降，外源性药物的剂量逐步增加，不论 Hb 是否达到理想水平，MHD 患者的死亡的发生风险均明显增加^[5]。

而对于高脂血症的治疗有一款经典的调节脂质代谢的药物，即他汀类药物，其通过对羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶与底物结合位点进行阻断，进而降低了 TC 的产生，此种药物目前是治疗高脂血症的一线用药。然而此类药物对 CKD 合并高脂血症的患者的治疗争议不断。一项研究表明，尽管应用他汀类药物可以减少 LDL-C 水平并减少蛋白尿，但它不会随着时间的推移而改变白蛋白与肌酐的比值，即不能改善肾小球的滤过功能^[6]。近期有研究表明，阿托伐他汀对于 CKD 合并高脂血症的患者心血管风险的发生率有一定的改善，但未能降低病情进行性恶化的患者发生心血管的风险^[7]，由此可进一步表明了他汀类药物对于阻止 CKD 的进展效果甚微^[8]。

故 CKD 微炎症状态下肾性贫血及脂代谢紊乱需要更安全、更简单的诊疗方案，即以罗沙司他为最具代表性的低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 (HIF-PHI)。在全球范围内，中国率先成为应用 HIF-PHI 治疗肾性贫血的国家^[9]。

临床 II 期研究表明，CRP 等炎症生物标志物与 HIF-PHI 剂量要求不相关，这表明全身 HIF 激活可能会消除炎症对红细胞生成的一些抑制作用^[10]。更重要的是，罗沙司他的红细胞生成反应与 CKD 患者的基线炎症状态无关，甚至有助于改善患者微炎症状态，减少了输血或红细胞输血的需要。

缺氧诱导因子 (HIF) 是调节红细胞生成、铁代谢和维持体内平衡的多种其他过程的重要转录因子。HIF 是细胞适应缺氧的关键介质。此外，HIF 通过刺激 EPO 诱导的红细胞生成间接降低血清铁调素水平，提高 EPO 基因的表达^[11]。而脯氨酰羟化酶 (prolylhydroxylase, PHD) 是其降解的关键酶。PHD 抑制剂 (prolylhydroxylase inhibitor, PHI) 通过抑制 PHD 作用达到稳定 HIF 的作用从而促进 EPO 表达^[12]。林海雪等人通过对透析合并肾性贫血患者不同治疗方案比较，证实了罗沙司他对改善贫血状态、铁代谢水平具有显著性意义，避免了促红细胞生成素所出现的促红素低反应性，且依从性较 EPO 高^[13]。徐丹等人通过回顾性研究 CRF 肾性贫血患者应用罗沙司他治疗有效性对比进一步验证了 HIF-PHI 相对于其他治疗方案的优势^[14]。

高血脂是 CKD 急性进展的危险因素，丹尼尔·W·科恩等人以双盲方式给予患者口服罗沙司他或匹配安慰剂研究发现，除可以升高血红蛋白水平，减轻微炎症状态外，还可以通过 HIF 对胆固醇合成第一步所需限速酶的降解作用减少低密度脂蛋白含量^[15]。菅原麻衣等人给予肥胖的 2 型糖尿病小鼠 PDH 抑制剂，对比各项血液指标表明 HIF-PHI 不仅可以改善血糖及脂质的代谢，还可以通过降低尿中白蛋白水平达到保护肾脏的作用^[16]。陈楠等人的研究中通过筛选透析的 ESKD 患者 305 名并以固定的比例随机行罗沙司他治疗，在 26 周的随访中发现罗沙司他增加了 Hg 和转铁蛋白水平，维持了血清铁水平，并降低了转铁蛋白饱和度 (TSAT) 的水平^[17]。与未接受透析的 CKD 患者的数据^[18]类似。

因此，罗沙司他的发现彻底改变了 CKD 肾性贫血及脂代谢异常的治疗策略。

5 总结

罗沙司他不仅对 CKD 患者自身的微炎症状态进行抑制，还可以通过铁调素的控制改善肾性贫血。其对合并高脂血症的患者的调脂也起到一定的作用，为后续对于 CKD 并发症的治疗提供的新的思路。

参考文献:

- [1] 殷金龙,郭香香,刘方.慢性肾衰竭患者微炎症状态与血脂水平的变化[J].宁夏医学杂志,2022,44(8):724-726.
- [2] 廖永倩,梁美声.慢性肾病患者如何管理好肾性贫血[J].保健医苑,2023(03):18-19.
- [3] 张敏,高霞.高脂血症导致慢性肾脏病机制的研究进展[J].转化医学杂志,2020,9(1):61-65.
- [4] 潘玲,廖蕴华,尹瑞兴.血脂异常在慢性肾脏病中的作用及机制研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(2):184-186.
- [5] 郝传明,李菁.脯氨酰羟化酶抑制剂治疗肾性贫血:全新途径,全新挑战[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2021,30(3):203-204.
- [6] Horl W.H. Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol.2013;9:291-301.
- [7] 杨敏.慢性肾衰竭患者血清铁蛋白水平与血脂代谢的相关性研究[J].检验医学与临床,2017,14(5):653-654,657.
- [8] 冯立,彭博文,高智.百令胶囊联合 α -酮酸片对慢性肾衰竭患者肾功能和微炎症状态的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(30):3366-3369.
- [9] Kidney Disease Improving Global Outcomes KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease[J]. Kidney Int Suppl.2012;2:279-335.
- [10] Unger EF,Thompson AM, Blank MJ Erythropoiesis-stimulating agents—time for a reevaluation[J].N Engl J Med.2010;362:189-192.
- [11] Clark A, Jit M, Warren-Gash C, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study[J].Lancet Glob Health2020;8: e1003-e1017.
- [12] Yilmaz MI, Solak Y, Covic A, et al. Renal anemia of inflammation: the name is self-explanatory. Blood Purif. 2011;32(3):220-5.
- [13] Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, et al. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment.[J].Am Soc Nephrol. 2020 Mar;31(3):456-468.
- [14] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J].中国循环杂志,2016,31(10):937-953.
- [15] Gai Z, Wang T, Visentin M, Kullak-Ublick GA, et al. Lipid Accumulation and Chronic Kidney Disease. Nutrients. 2019 Mar 28;11

(下转第 207 页)

(上接第 66 页)
(4):722.

[16] 陈梦琳,王喜红,张林等.中医药治疗慢性肾脏病糖脂代谢异常的研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2023,21(13):206-208.

[17] Khurana M, Silverstein DM. Etiology and management of dyslipidemia in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2015 Dec;30(12):2073-84.

[18] 董建华,范文静,吴边,黄力,李川,樊蓉,葛永纯.罗沙司他治疗血液透析患者红细胞生成素低反应性贫血的疗效观察[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2021,30(03):211-216.

[19] Marcovecchio ML, Chiesa ST, Bond S, et al. ACE Inhibitors and Statins in Adolescents with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Nov 2;377(18):1733-1745.

[20] 康伟平.阿托伐他汀对高脂血症合并慢性肾脏病患者心血管风险影响的临床研究[J].中国现代药物应用,2019,13(01):125-126.

[21] Sanghani NS, Haase VH. Hypoxia-Inducible Factor Activators in Renal Anemia: Current Clinical Experience[J]. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019 Jul;26(4):253-266.

[22] Coyne DW, Roger SD, Shin SK, et al. Roxadustat for CKD-related Anemia in Non-dialysis Patients[J]. *Kidney Int Rep.* 2020 Dec 5;6(3):624-635.

[23] Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell.* 2017 Jan 26;168(3):344-361.

[24] 林海雪,周芳芳,朱蓓霞,等.罗沙司他胶囊治疗腹膜透析患者肾性贫血的疗效及用药依从性调查[J].现代实用医学,2022,34(01):28-30.

[25] 徐丹,冯霞,钟询龙,等.罗沙司他治疗肾性贫血效果的影响因素分析[J/OL].中国医院药学杂志.https://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20220208.1907.010.html.

[26] Sugahara M, Tanaka S, Tanaka T, et al. Prolyl Hydroxylase Domain Inhibitor Protects against Metabolic Disorders and Associated Kidney Disease in Obese Type 2 Diabetic Mice[J]. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Mar;31(3):560-577.

[27] Chen N, Hao C, Liu BC, et al. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med.* 2019 Sep 12;381(11):1011-1022.

[28] Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med.* 2019 Sep 12;381(11):1001-1010.

第一作者:姓名:林晓龙,性别:男,民族:汉族,出生年月:1992.07,籍贯:福建省莆田市,学历:在读硕士研究生,专业:内科学(临床医学)。

通讯作者:姓名:王玉浔,性别:女,民族:汉族,出生年月:1978.04,籍贯:河北省唐山市,学历:博士研究生,专业:肾脏病学。