

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.08.030

血清 25(OH)D、NGAL、Hepcidin 与罗沙司他胶囊治疗维持性血液透析患者肾性贫血临床疗效的关系研究*

刘阳^{1,2} 李雷^{3Δ} 汤伟² 孙东⁴ 程坤²

(1 徐州医科大学研究生院 江苏 徐州 221004; 2 新沂市中医医院肾病科 江苏 徐州 221400;

3 徐州医科大学附属医院全科医学科 江苏 徐州 221000; 4 徐州医科大学附属医院肾脏病科 江苏 徐州 221000)

摘要 目的: 探讨血清 25 羟维生素 D[25(OH)D]、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、铁调素(Hepcidin)与罗沙司他胶囊治疗维持性血液透析(MHD)患者肾性贫血临床疗效的关系。**方法:** 选择 2020 年 10 月至 2022 年 10 月徐州医科大学附属医院收治的肾性贫血并使用罗沙司他胶囊治疗的 137 例 MHD 患者,根据治疗 12 周的效果分为有效组(86 例)和无效组(51 例)。治疗前检测血清 25(OH)D、NGAL、Hepcidin 水平,多因素 Logistic 回归模型分析影响罗沙司他胶囊治疗疗效的因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析 25(OH)D、NGAL、Hepcidin 预测罗沙司他胶囊治疗的价值。**结果:** 无效组治疗前血清 25(OH)D 水平低于有效组($P<0.05$),NGAL、Hepcidin 水平高于有效组($P<0.05$)。高水平 NGAL、高水平 Hepcidin 是罗沙司他胶囊治疗 MHD 患者肾性贫血无效的危险因素($P<0.05$),高水平 25(OH)D、联合血液滤过或血液灌流,尿素清除指数(Kt/v) >1.2 是保护因素($P<0.05$)。25(OH)D、NGAL、Hepcidin 联合预测罗沙司他胶囊治疗疗效的曲线下面积(AUC)为 0.853,高于单独指标预测。**结论:** MHD 肾性贫血患者应用罗沙司他胶囊治疗前血清 25(OH)D 水平降低,NGAL、Hepcidin 水平增高,上述水平变化与罗沙司他胶囊治疗效果有关,联合 25(OH)D、NGAL、Hepcidin 可提高对罗沙司他胶囊治疗疗效的预测价值。

关键词: 维持性血液透析;肾性贫血;罗沙司他胶囊;25(OH)D;NGAL;Hepcidin;临床疗效

中图分类号: R459.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2024)08-1554-06

Study on the Clinical Efficacy of Relationship between Serum 25(OH)D, NGAL, Hepcidin and Roxadustat Capsules in the Treatment of Renal Anemia in Maintenance Hemodialysis Patients*

LIU Yang^{1,2}, LI Le^{3Δ}, TANG Wei², SUN Dong⁴, CHENG Kun²

(1 Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221004, China;

2 Department of Nephrology, Xinyi Traditional Chinese Medicine Hospital, Xuzhou, Jiangsu, 221400, China;

3 Department of General Medicine, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China;

4 Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical efficacy of relationship between serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), Hepcidin (Hepcidin) and roxadustat capsules in the treatment of renal anemia in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods:** 137 MHD patients with renal anemia who were treated with roxadustat capsules in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from October 2020 to October 2022 were selected, and patients were divided into effective group (86 cases) and ineffective group (51 cases) according to the effect of 12 weeks of treatment. The serum levels of 25(OH)D, NGAL and Hepcidin were detected before treatment, the factors affecting the efficacy of roxadustat capsules were analyzed by multivariate Logistic regression model, the value of 25(OH)D, NGAL and Hepcidin in predicting the efficacy of roxadustat capsules were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The level of serum 25(OH)D in ineffective group before treatment was lower than that in effective group ($P<0.05$), and the levels of NGAL and Hepcidin were higher than those in effective group ($P<0.05$). High level of NGAL and high level of Hepcidin were risk factors for ineffective treatment of renal anemia in MHD patients with roxadustat capsules ($P<0.05$), high level of 25(OH)D, combined with hemofiltration or hemoperfusion, and urea clearance index (Kt/v) >1.2 were protective factors ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of 25(OH)D, NGAL, and Hepcidin combined to predict the efficacy of roxadustat capsules was 0.853, which was higher than the prediction of individual indicators. **Conclusion:** The serum 25(OH)D level decreased and NGAL and Hepcidin level increased in patients with MHD renal anemia before treatment with roxadustat capsules, the above level changes were related to the treatment effect of roxadustat capsules, the combination of 25(OH)D, NGAL and Hepcidin

* 基金项目:江苏省卫生健康委员会科研项目(M2020063)

作者简介:刘阳(1991-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:慢性肾脏病诊治,E-mail: 15895222434@163.com

Δ 通讯作者:李雷(1972-),男,博士研究生,主任医师/教授,研究方向:慢性病,E-mail: Ligroup-999@126.com

(收稿日期:2023-09-19 接受日期:2023-10-15)

could improve the predictive value of the therapeutic effect of roxadustat capsules.

Key words: Maintenance hemodialysis; Renal anemia; Roxadustat capsules; 25 (OH)D; NGAL; Heparin; Clinical efficacy

Chinese Library Classification(CLC): R459.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)08-1554-06

前言

肾性贫血是维持性血液透析(MHD)患者常见且严重的并发症之一,其发病原因为蛋白尿、促红素分泌不足以及肾功能不全等,可导致患者生活质量下降、住院和死亡风险增加^[1]。罗沙司他是一种口服缺氧诱导因子(HIF)脯氨酰羟化酶抑制剂,通过降低 HIF 脯氨酰羟化酶活性促使 HIF 表达,增加内源性促红细胞生成素的产生,促进铁的吸收,促使红细胞生成,纠正慢性肾病(CKD)贫血^[2-3]。然而部分患者使用罗沙司他治疗反应低下,因而分析与罗沙司他治疗 MHD 患者肾性贫血疗效相关的标志物,有助于预测治疗结局,改进治疗策略。研究发现 CKD 患者存在 25 羟维生素 D[25(OH)D]和矿物质代谢失调,25(OH)D 缺乏与 CKD 进展有关^[4],25(OH)D 水平偏低的终末期肾病患者比 25(OH)D 水平偏高患者发生贫血的风险更高^[5]。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)是一种肾功能损害因子,NGAL 水平不仅可预测肾损伤的严重程度和结局,而且与肾性贫血病情严重程度密切相关^[6]。铁调素(Hepcidin)是一种多肽类激素,其水平的变化与铁代谢的改变和肾性贫血密切相关^[7]。本研究拟探讨 25 (OH)D、NGAL、Hepcidin 与罗沙司他胶囊治疗 MHD 患者肾性贫血临床疗效的关系,以期为临床治疗及疗效评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2020 年 10 月至 2022 年 10 月徐州医科大学附属医院收治的肾性贫血并使用罗沙司他胶囊治疗的 137 例 MHD 患者,男 77 例,女 60 例,年龄范围 48~75 岁,平均(60.09±10.71)岁,透析方式:血液透析 83 例,腹膜透析 54 例;原发病:原发性肾小球肾炎 55 例,糖尿病肾病 34 例,高血压肾病 31 例,其它 17 例。纳入标准:(1)符合《肾性贫血诊断与治疗中国专家共识》^[8];(2)年龄 18 周岁以上;(3)入组前未口服、静脉注射铁剂;(4)患者或其家属书面知情同意本研究。排除标准:(1)慢性疾病、恶性肿瘤等其它因素导致的贫血;(2)遗传性贫血;(3)孕妇以及哺乳期妇女;(4)罗沙司他胶囊禁忌者;(5)活动性感染、血栓栓塞。本研究已经获得我院伦理委员会审核批准。

1.2 血清 25 (OH)D、NGAL、Hepcidin 检测

治疗前采集患者静脉 3 mL 注入干燥试管,室温静置待血

液凝固后取上层液离心(离心参数:转速 3500 rpm,半径 10 cm,时间 5 min),取上层液上机检测。酶联免疫吸附试验检测血清 NGAL、Hepcidin 水平,NGAL 试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司,Hepcidin 试剂盒购自上海西格生物科技有限公司,酶标仪为 Multiskan Sky High- 全波长酶标仪(美国赛默飞公司)。i2000 全自动化学发光免疫分析仪(美国雅培公司)应用化学发光法检测血清 25(OH)D 水平,试剂盒购自深圳雷杜生命科学股份有限公司。

1.3 治疗和疗效评估

罗沙司他胶囊(珙博进(中国)医药技术开发有限公司,国药准字 H20180023,规格:20 mg)100 mg (体重 <60 kg)或 120 mg(体重 ≥ 60 kg)口服,每周 3 次,治疗期间根据血红蛋白水平调整剂量,治疗 12 周后根据肾性贫血治疗的血红蛋白靶目标 110-130 g/L 评估疗效,治疗后血红蛋白水平在 110-130 g/L 为有效,未达到上升标准或出现下降为无效^[9]。根据治疗效果分为有效组(86 例)和无效组(51 例)。

1.4 临床资料收集

收集患者性别、年龄、透析方式(血液透析、腹膜透析)、原发病、是否联合血液滤过或血液灌流、血管通路(内瘘、导管)、实验室数据(尿素氮、血肌酐、甲状旁腺激素、白细胞计数、中心粒细胞计数、基线血红蛋白、血钠、血钾、血钙)、透析有效性指标[尿素清除指数(Kt/v)、尿素下降率(URR),URR > 60%且 Kt/V > 1.2 表示血透有效]。

1.5 统计学分析

采用 SPSS25.0 软件进行统计数据,正态分布的连续变量表示为平均值±标准差,并使用 student-t 检验(或 Stterthwaite 校正 t 检验)进行比较。分类变量以计数和百分比表示,并使用卡方检验进行比较。采用多因素 Logistic 回归模型分析影响罗沙司他胶囊治疗疗效的因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 25 (OH)D、NGAL、Hepcidin 预测罗沙司他胶囊治疗疗效的价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 有效组和无效组治疗前血清 25 (OH)D、NGAL、Hepcidin 水平比较

无效组治疗前血清 25(OH)D 水平低于有效组($P < 0.05$),NGAL、Hepcidin 水平高于有效组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 有效组和无效组治疗前血清 25 (OH)D、NGAL、Hepcidin 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum 25(OH)D, NGAL and Hepcidin levels before treatment between effective group and ineffective group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	25(OH)D(ng/mL)	NGAL(ng/mL)	Hepcidin(μ g/L)
Ineffective group	51	16.35±3.59	25.35±5.09	226.35±42.18
Effective group	86	25.15±6.04	20.68±3.27	195.24±33.05
t value		10.696	5.873	4.510
P value		0.000	0.000	0.000

2.2 影响罗沙司他胶囊治疗疗效的单因素分析

无效组联合血液滤过或血液灌流比例、Kt/v > 1.2 比例、URR > 60% 比例低于有效组 ($P < 0.05$)、血钾水平高于有效组 ($P < 0.05$)、基线血红蛋白、血钙水平低于有效组 ($P < 0.05$)、年

龄、性别、透析方式、原发病、血钠、尿素氮、血肌酐、甲状旁腺激素、白细胞计数、中心粒细胞计数比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 2。

表 2 影响罗沙司他胶囊治疗疗效的单因素分析
Table 2 Univariate analysis of the effect of roxadustat capsules treatment

Projects	Ineffective group(n=51)	Effective group(n=86)	t/ χ^2 value	P value
Age (year)	61.21±10.32	59.42±11.37	0.921	0.359
Gender [n (%)]				
Male	31(60.78)	46(53.49)	0.692	0.405
Female	20(39.22)	40(46.51)		
Dialysis method [n (%)]				
Hemodialysis	32(62.75)	51(59.30)	0.159	0.690
Peritoneal dialysis	19(37.25)	35(40.70)		
Primary disease [n (%)]				
Primary glomerulonephritis	20(39.22)	35(40.70)	0.089	0.993
Diabetic nephropathy	13(25.49)	21(24.42)		
Hypertension kidney disease	12(23.53)	19(22.09)		
Others	6(11.76)	11(12.79)		
Vascular access [n (%)]				
Internal fistula	35(68.63)	50(58.14)	1.495	0.221
Ductus	16(31.37)	36(41.86)		
Combined with hemofiltration or hemoperfusion [n (%)]				
Yes	19(37.25)	50(58.14)	5.586	0.018
No	32(62.75)	36(41.86)		
Kt/v [n (%)]				
> 1.2	33(64.71)	75(87.21)	9.716	0.002
≤ 1.2	18(35.29)	11(12.79)		
URR [n (%)]				
> 60%	30(58.82)	70(81.40)	8.274	0.004
≤ 60%	21(41.18)	16(18.60)		
Blood potassium(mmol/L)	5.17±0.32	4.72±0.41	6.715	0.000
Blood calcium (mmol/L)	2.05±0.15	2.21±0.26	4.567	0.000
Blood sodium(mmol/L)	136.42±5.02	137.02±5.11	0.669	0.505
Urea nitrogen (mmol/L)	13.21±2.61	12.45±2.57	1.664	0.099
Serum creatinine (μ mol/L)	283.23±39.57	282.19±38.04	0.152	0.879
Parathyroidism(pg/mL)	205.12±21.67	208.42±22.39	0.844	0.400
Leucocyte count($\times 10^9/L$)	6.02±1.27	5.95±1.33	0.303	0.763
Central granulocyte count($\times 10^9/L$)	4.21±0.51	4.16±0.47	0.583	0.561
Baseline hemoglobin(g/L)	91.52±6.02	94.45±4.36	3.036	0.003

2.3 影响罗沙司他胶囊治疗疗效的 Logistic 回归模型分析

以联合血液滤过或血液灌流(赋值:0=否,1=是)、Kt/v(赋

值:0=≤ 1.2,1=>1.2)、URR(赋值:0=≤ 60%,1=>60%)、血钾、基线血红蛋白、血钙、25(OH)D、NGAL、Hepcidin 为自变量(连

续性变量原值代入),罗沙司他胶囊治疗疗效为因变量(赋值: 0=有效,1=无效),向后逐步法排除无关变量,最终高水平 NGAL、高水平 Hecpidin 是罗沙司他胶囊治疗 MHD 患者肾性

贫血无效的危险因素($P<0.05$),高水平 25(OH)D、联合血液滤过或血液灌流, $Kt/v>1.2$ 是保护因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 影响罗沙司他胶囊治疗疗效的 Logistic 回归方程

Table 3 Logistic regression equation affecting the therapeutic effect of roxadustat capsules

Indexs	β	Se	Wald χ^2	P	OR	0.95CI
Constant	0.091	0.041	5.008	0.025	1.095	1.011~1.186
Kt/v	-0.652	0.174	13.966	0.000	0.521	0.370~0.733
Combined with hemofiltration or hemoperfusion	-0.374	0.154	5.864	0.015	0.688	0.508~0.931
NGAL	0.100	0.039	6.556	0.010	1.105	1.024~1.193
Hecpidin	0.017	0.007	5.318	0.021	1.017	1.003~1.032
25(OH)D	-0.090	0.030	9.289	0.002	0.914	0.863~0.968

2.4 25 (OH)D、NGAL、Hecpidin 预测罗沙司他胶囊治疗疗效的价值

进一步探讨 25 (OH)D、NGAL、Hecpidin 等 3 指标预测罗沙司他胶囊治疗疗效的价值:以无效组(n=51)为阳性样本,有效组(n=86)为阴性样本,进行 ROC 分析。单独应用时 3 指标均参考临床实践划分成若干个组段,再以软件拟合之 ROC 曲线计算曲线下面积 AUC 及 95%置信区间,并按实测样本计算敏感度、特异度、准确度。联合应用采用 LogP 模式,以前述 Logistic

回归结果,建立风险评估 / 预测模型,以其 $\ln(P/1-P)=0.100 \times \text{NGAL} + 0.017 \times \text{Hecpidin} - 0.090 \times 25(\text{OH})\text{D}$ 为联合应用的虚拟概率量指标,再行 ROC 分析。分析结果显示:对罗沙司他胶囊治疗疗效的预测而言,25 (OH)D、NGAL、Hecpidin 等 3 指标单独及联合应用时:ROC-AUC (0.95CI) 分别为 0.768 (0.551~0.973)、0.732(0.497~0.946)、0.739(0.506~0.975)、0.853(0.686~0.988), 显见联合应用预测效能高于单一指标。见表 4。ROC 分析曲线见图 1。

表 4 25 (OH)D、NGAL、Hecpidin 预测罗沙司他胶囊治疗疗效的价值

Table 4 The value of 25(OH)D, NGAL and Hecpidin in predicting the efficacy of rosastat capsules

Indexs	AUC(0.95CI)	Cut-off point	Sensitivity(n/N)	Specificity(n/N)	Youden index	Degree of accuracy (n/N)
25 (OH)D	0.768(0.551~0.973)	20 ng/mL	0.745(38/51)	0.767(66/86)	0.512	0.759(104/137)
NGAL	0.732(0.497~0.946)	23 ng/mL	0.706(36/51)	0.721(62/86)	0.427	0.715(98/137)
Hecpidin	0.739(0.506~0.975)	210 $\mu\text{g/L}$	0.765(39/51)	0.721(62/86)	0.486	0.737(101/137)
Combination(Log P)	0.853(0.686~0.988)	-16.5	0.843(43/51)	0.802(69/86)	0.645	0.818(112/137)

Note: Cut-off points were rounded appropriately according to clinical habits. Cut-off point of the joint application of the virtual index is calculated based on the $\ln(P/1-P)$ model (no constant term).

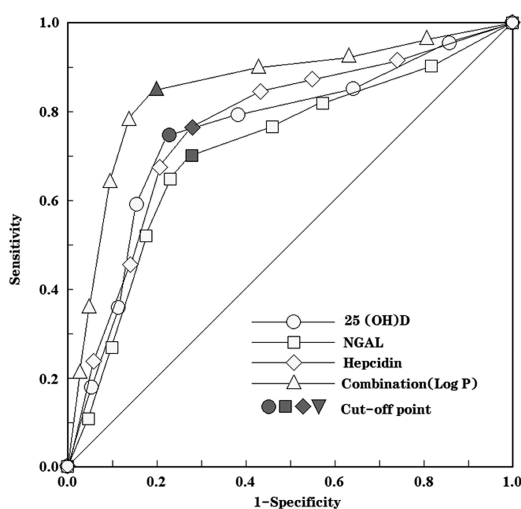


图 1 25 (OH)D、NGAL、Hecpidin 预测罗沙司他胶囊治疗疗效的 ROC 图
Fig.1 ROC curve of 25(OH)D, NGAL and Hecpidin in predicting the therapeutic effect of roxadustat capsules

3 讨论

MHD 患者由于肾小管间质细胞产生的促红细胞生成素减少和铁利用障碍,进一步造成肾性贫血,进而可增加心血管事件的风险,促进肾脏疾病进展等,积极纠正贫血状态对改善 MHD 患者预后有着重要的意义^[10,11]。HIF 是一种氧敏感转录因子,可将内源性促红细胞生成素的产生增加到接近生理水平, HIF 脯氨酰羟化酶活性增加降解 HIF- α 降解导致贫血,罗沙司他通过抑制 HIF 脯氨酰羟化酶,增加促红细胞生成素来刺激红细胞生成反应,改善贫血状态^[12]。但不同患者群体维持目标血红蛋白水平所需的药物剂量差异很大,部分患者对治疗反应低下,因此有必要探讨罗沙司他治疗 MHD 肾病贫血疗效的相关因素和标志物。

25(OH)D 是维生素 D 的主要储存形式,也是评估维生素 D 状态的重要指标^[4]。研究显示,由于营养不良、维生素 D 摄入

和参加户外活动减少、维生素 D 合成和代谢受损、继发甲状旁腺功能亢进等因素影响,慢性肾脏疾病或透析患者中普遍存在维生素 D 缺乏或不足^[13]。CKD 患者血清 25(OH)D 水平降低与低血红蛋白及血管钙化有关^[14]。本研究显示无效组治疗前血清 25(OH)D 水平低于有效组,高水平 25(OH)D 是罗沙司他胶囊治疗 MHD 患者肾性贫血有效的保护因素,并能有效预测罗沙司他治疗反应性。说明维生素 D 缺乏与低血红蛋白水平、罗沙司他治疗耐药相关,补充维生素 D,提高 25(OH)D 水平可能有助于提高罗沙司他纠正肾性贫血的效果。吴晨等人^[15]报道也指出应用活性维生素 D 治疗可提高 MHD 患者血红蛋白、血细胞比容水平,改善肾性贫血状态,支持本研究高水平 25(OH)D 是罗沙司他治疗肾性贫血疗效保护因素的结论。此外维生素 D 缺乏可能会刺激骨髓微环境中免疫细胞产生促炎细胞因子,促炎细胞因子刺激 Heparin 合成,降低后期红细胞生成的铁可用性,导致红细胞生成受损,以及对红细胞生成素治疗抵抗^[16]。而补充维生素 D 可激活维生素 D 受体,抑制基质细胞中炎症因子的表达,上调淋巴细胞中白细胞介素 -10 的释放,发挥抗炎和促红细胞祖细胞增殖的作用,增强对治疗的反应性^[16]。

NGAL 是一种储存在成熟中性粒细胞颗粒中的糖蛋白,在急性肾小管损伤后由肾小管细胞释放,并于伤后数小时内可在尿液或外周血中检测到 NGAL 水平升高,较血清肌酐可更早地预测急性肾损伤的发生^[6]。研究显示 NGAL 合成增加慢性肾脏疾病发病风险^[17],与 MHD 患者血红蛋白水平降低和贫血状态有关^[18]。本研究发现高水平 NGAL 与罗沙司他胶囊治疗 MHD 患者肾性贫血治疗反应低下有关。分析原因为 NGAL 可抑制骨髓红细胞前体的成熟和分化的能力,NGAL 水平增高会对骨髓红细胞稳态产生负面影响,抑制红细胞成熟和分化,促使其凋亡^[19];另外,NGAL 还可与肠菌素受体竞争性结合肠菌素,阻断细菌铁载体对铁的获取^[20],继而加重贫血,导致对罗沙司他治疗反应低下。

Hepcidin 是一种炎症急性期反应蛋白,在肝、肾、十二指肠等表达,通过与其受体和铁转运蛋白的相互作用维持血浆和细胞外液中铁浓度的稳定性以及体内总铁含量,Hepcidin 在感染和炎症反应中表达增加,通过抑制十二指肠黏膜细胞中 FPN 表达,减少对铁的吸收及转运,导致循环铁水平降低,抑制 Hepcidin 的合成则导致铁超载或血色素沉着^[21]。研究显示 CKD 介导的炎症反应会增加 Hepcidin 表达,降低铁的可用性,与铁代谢异常、肾性贫血有关^[22]。本研究发现 MHD 肾性贫血患者血清 Hepcidin 水平增高与罗沙司他胶囊治疗后无效有关,Hepcidin 可预测罗沙司他胶囊治疗疗效。Litton 等人^[23]报道也指出基线 Hepcidin 浓度可预测重症贫血患者静脉注射铁剂治疗后红细胞输血需求,表明 Hepcidin 与贫血治疗反应性有关。推测 Hepcidin 过表达可能抑制罗沙司他增加促红细胞生成素的作用,抑制对红细胞生成,引起抗贫血治疗抵抗。Logistic 回归模型分析也显示联合血液滤过或血液灌流,Kt/v > 1.2 有助于改善罗沙司他治疗反应性,分析原因为联合血液滤过或血液灌流可清除体内大分子物质,比如炎症细胞因子 C 反应蛋白,白细胞介素 -1、6 等,有助于抑制炎症反应,促使红细胞生成^[24]。Kt/v 是血液透析有效性的指标,Kt/v > 1.2 提示对大分子物质清除

效果显著,继而有助于改善贫血状态^[25]。

ROC 曲线分析显示联合 25(OH)D、NGAL、Hepcidin 预测罗沙司他胶囊治疗效果的 AUC 高于单独预测,表明 25(OH)D、NGAL、Hepcidin 联合检测可提高对罗沙司他治疗疗效的评估,对指导临床治疗更具有价值和意义。

综上所述,MHD 肾性贫血患者治疗前血清 25(OH)D 水平降低,NGAL、Hepcidin 水平增高,联合三项指标可提高预测罗沙司他胶囊治疗效果,对临床治疗疗效评估有着重要价值。补充维生素 D,降低 NGAL、Hepcidin 水平可能有助于维持 MHD 肾性贫血患者血红蛋白水平,改善贫血状态。

参考文献(References)

- [1] 基层医生慢性肾脏病管理建议专家组. 维持性血液透析肾性贫血管理流程专家建议[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(3): 206-209.
- [2] Csiky B, Schömig M, Esposito C, et al. Roxadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Patients with End-Stage Kidney Disease on Stable Dialysis: A European Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study (PYRENEES)[J]. Adv Ther, 2021, 38(10): 5361-5380.
- [3] Provenzano R, Besarab A, Wright S, et al. Roxadustat (FG-4592) Versus Epoetin Alfa for Anemia in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: A Phase 2, Randomized, 6- to 19-Week, Open-Label, Active-Comparator, Dose-Ranging, Safety and Exploratory Efficacy Study[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 67(6): 912-924.
- [4] 金佩, 王静, 叶宏辉. 25 羟基维生素 D 缺乏与慢性肾病患者贫血的关系 - 一项来自 NHANES 的横断面研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(10): 1257-1260, 1265.
- [5] Kim YL, Kim H, Kwon YE, et al. Association between Vitamin D Deficiency and Anemia in Patients with End-Stage Renal Disease: A Cross-Sectional Study[J]. Yonsei Med J, 2016, 57(5): 1159-1164.
- [6] 李晓亮, 张黎. 中性粒细胞膜脂酶相关脂质运载蛋白在诊断肾性贫血及评估病情中的应用价值 [J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(18): 83-86.
- [7] 王能勇, 李海军, 郑立, 等. 血清 Hepcidin 水平在老年缺铁性贫血和慢性病贫血诊断中的临床应用 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(14): 2759-2762.
- [8] 肾性贫血诊断和治疗共识中国专家组. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(5): 389-392.
- [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] 吕晴, 陈卫东, 刘磊. 维持性血液透析患者肾性贫血的多因素分析及相关性研究[J]. 中华全科医学, 2021, 19(5): 871-874.
- [11] 布合力其·麦提提, 莫颖, 张蕾, 等. 维持性血液透析患者的临床及预后分析[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(7): 77-83.
- [12] Fishbane S, Pollock CA, El-Shahawy M, et al. Roxadustat Versus Epoetin Alfa for Treating Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis: Results from the Randomized Phase 3 ROCKIES Study[J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(4): 850-866.
- [13] Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients[J]. Nutrients, 2017, 9(4): 328.
- [14] 邓启磊, 王娟, 邢蓓蓓, 等. 25 羟基维生素 D 水平与慢性肾脏病患者肾性贫血及血管钙化的相关性分析 [J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(12): 1955-1958.

- [15] 吴晨,周广宇,郭莹,等. 维持性血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者应用活性维生素D治疗对肾性贫血的改善作用[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(3): 628-630.
- [16] Icardi A, Paoletti E, De Nicola L, et al. Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(7): 1672-1679.
- [17] Bourgonje AR, Abdulle AE, Bourgonje MF, et al. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Associates with New-Onset Chronic Kidney Disease in the General Population[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(2): 338.
- [18] Kim IY, Kim JH, Lee DW, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is associated with iron status in anemic patients with pre-dialysis chronic kidney disease [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2018, 22(1): 28-34.
- [19] Bolignano D, Coppolino G, Donato V, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new piece of the anemia puzzle?[J]. *Med Sci Monit*, 2010, 16(6): RA131-RA135.
- [20] 王尉,高志琪. 慢性肾病贫血患者血清NGAL水平与缺铁状态的临床相关研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(3): 119-122.
- [21] Nemeth E, Ganz T. Heparin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6493.
- [22] Ueda N, Takasawa K. Impact of Inflammation on Ferritin, Heparin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease[J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1173.
- [23] Litton E, Baker S, Erber W, et al. Heparin predicts response to IV iron therapy in patients admitted to the intensive care unit: a nested cohort study[J]. *J Intensive Care*, 2018, 6(1): 60.
- [24] 张娜,张磊,杜宇,等. 血液透析、血液滤过、血液灌流不同组合方式治疗慢性肾衰竭尿毒症的临床疗效观察[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2021, 41(3): 516-519.
- [25] 陈晨,徐燕,蔡忠林,等. 尿素清除指数联合尿素清除体积评估血液透析充分性[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2022, 31(6): 525-530.

(上接第 1548 页)

- [15] 王平,李辉,苑晓姣,等. 基于下腔静脉相关指标及其变异性对脓毒症休克液体复苏效果预测价值分析 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(5): 505-509.
- [16] 邢玲玲,徐飞,王敏,等. 重症超声指导下的早期液体复苏治疗对感染性休克患者临床结局的影响 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(20): 3067-3072.
- [17] 赵寻,朱家旺,张晓磊. 限制性液体复苏对创伤性休克患者炎症损伤及多系统器官功能状态的影响研究 [J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(14): 2087-2090.
- [18] 要莉莉,马永峰,贾丽静,等. 重症超声指导下液体复苏对脓毒性休克患者炎症因子和免疫功能的影响[J]. *中国急救医学*, 2019, 39(1): 48-52.
- [19] Leung CH, Rizoli SB, Trypcic S, et al. Effect of remote ischemic conditioning on the immune-inflammatory profile in patients with traumatic hemorrhagic shock in a randomized controlled trial [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 7025.
- [20] 涂攀. 创伤失血性休克应用不同液体复苏的抢救疗效及对免疫功能 and 电解质水平的影响[J]. *河北医科大学学报*, 2019, 40(2): 181-184.
- [21] 汤华林,王亮,刘振新,等. 限制性液体复苏对多发性骨折合并创伤失血性休克患者免疫功能和炎症介质的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24(4): 393-395, 400.
- [22] 顾华杰,霍玉洁,樊锐,等. 重症超声指导下液体复苏对重症感染性休克患者血流动力学免疫功能及预后的影响[J]. *山西医药杂志*, 2020, 49(15): 1949-1952.
- [23] Siam J, Kadan M, Flaishon R, et al. Blood Flow Versus Hematocrit in Optimization of Oxygen Transfer to Tissue During Fluid Resuscitation[J]. *Cardiovasc Eng Technol*, 2015, 6(4): 474-484.
- [24] 王如意,杨月,杜召辉,等. 不同液体限制性复苏对失血性休克患者外周血炎症因子及动静脉血气的影响[J]. *中华解剖与临床杂志*, 2019, 24(2): 182-187.
- [25] 严晓薇,李小东,李素清,等. 不同液体复苏策略对创伤性休克伴TIC患者的凝血功能、免疫调节及疗效的影响[J]. *河北医科大学学报*, 2019, 40(11): 1279-1284.