



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.14

文章编号: 2095-1264(2023)06-0751-08

## 重组人促红素注射液联合罗沙司他对多发性骨髓瘤肾性贫血患者的治疗效果\*

侯 傲<sup>1</sup>, 王莉丽<sup>1</sup>, 杨蔓玲<sup>2</sup>, 王丽娟<sup>1</sup>

(张家口市第一医院<sup>1</sup>肾内科,<sup>2</sup>血液内科, 河北 张家口, 075000)

**摘要:** **目的** 分析重组人促红素注射液联合罗沙司他(roxadustat)治疗多发性骨髓瘤(MM)肾性贫血患者的效果。**方法** 选取2020年1月至2021年12月我院MM肾性贫血患者84例,以随机数字表法分为观察组( $n=42$ )、对照组( $n=42$ )。两组均进行常规化疗,对照组给予重组人促红素注射液,观察组给予重组人促红素注射液联合罗沙司他。比较两组患者的治疗效果,生活质量改善情况,治疗前及治疗1疗程、3疗程后血红蛋白(Hb)、促红细胞生成素(EPO)、低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、血清转铁蛋白饱和度(TSAT)、血清铁(SI)、总铁结合力(TIBF)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、IL-6水平,以及不良反应发生率。**结果** 观察组治疗效果显著优于对照组( $P<0.05$ );治疗1疗程、3疗程后,两组生理领域、心理领域、环境领域、社会关系领域评分均明显升高( $P<0.05$ ),且观察组显著高于对照组( $P<0.05$ );治疗1疗程、3疗程后,两组Hb、EPO、TSAT、SI、TIBF水平均明显提高,且观察组显著高于对照组( $P<0.05$ );治疗1疗程、3疗程后,两组Scr、BUN、IL-1 $\beta$ 、IL-6水平有所降低,且观察组显著低于对照组( $P<0.05$ );治疗1疗程、3疗程后,观察组HIF-1 $\alpha$ 水平有所降低,并显著低于对照组( $P<0.05$ );两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 重组人促红素注射液联合罗沙司他治疗MM肾性贫血患者效果显著,可有效提高EPO水平,抑制炎症反应,纠正铁代谢,达到改善患者生活质量的目的,还能降低HIF-1 $\alpha$ 水平,有助于促进肾功能恢复。

**关键词:** 多发性骨髓瘤;肾性贫血;重组人促红素注射液;罗沙司他;炎症反应;低氧诱导因子

**中图分类号:** R730.6; R733.3 **文献标识码:** A

## Effect of recombinant human erythropoietin injection combined with roxadustat in patients with multiple myeloma renal anemia\*

HOU Jing<sup>1</sup>, WANG Lili<sup>1</sup>, YANG Manling<sup>2</sup>, WANG Lijuan<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Nephrology, <sup>2</sup>Department of Hematology, Zhangjiakou First Hospital, Zhangjiakou, 075000, Hebei, China)

**Abstract: Objective** To analyze the effect of recombinant human erythropoietin combined with roxadustat in the treatment of renal anemia in patients with multiple myeloma (MM). **Methods** A total of 84 patients with MM renal anemia treated in our hospital between January 2020 and December 2021 were selected, and they were randomly divided into observation group ( $n=42$ ) and control group ( $n=42$ ). Both groups were given conventional chemotherapy. The control group was given recombinant human erythropoietin, and the observation group was given recombinant human erythropoietin combined with roxadustat. The treatment effects, improvement of life quality, and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. The hemoglobin (Hb), erythropoietin (EPO), hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), serum creatinine (Scr), urea nitrogen (BUN), serum transferrin saturation (TSAT), serum iron (SI), total iron-binding capacity (TIBF), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6 were also detected before treatment and after the 1st and the 3rd courses of

\*基金项目:河北省医学科学研究课题(20221900)。

作者简介:侯傲,女,主治医师,研究方向:慢性肾脏病。

treatment. **Results** The treatment effect of the observation group was better than that of the control group ( $P<0.05$ ). Scores of physiological field, psychological field, environmental field and social relation field were significantly increased in two groups after the 1st and the 3rd courses of treatment ( $P<0.05$ ), and those of the observation group was higher than those of the control group after the 1st and the 3rd courses of treatment ( $P<0.05$ ). The levels of Hb, EPO, TSAT, SI and TIBF after the 1st and the 3rd course of treatment were significantly increased, and the observation group had higher levels of the above indicators than the control group ( $P<0.05$ ). The levels of Scr, BUN, IL-1 $\beta$  and IL-6 in the two groups were decreased after the 1st and the 3rd courses of treatment, and the observation group had lower levels than the control group ( $P<0.05$ ). The levels of HIF-1 $\alpha$  in the observation group were decreased after the 1st and the 3rd courses of treatment, and were also lower than in the control group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Recombinant human erythropoietin combined with roxadustat has a significant effect in the treatment of MM patients with renal anemia. It can improve the level of EPO, inhibit the inflammatory response, correct iron metabolism, and achieve the purpose of improving the quality of life of anemia patients. It can also reduce the level of HIF-1 $\alpha$  and help to promote the recovery of renal function.

**Keywords:** Multiple myeloma; Renal anemia; Recombinant human erythropoietin; Roxadustat; Inflammatory response; Hypoxia-inducible factor

## 前言

贫血是血液系统恶性肿瘤患者的常见症状,发病率可达 67.6%<sup>[1]</sup>。多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者由于肾功能损害、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)减少,易发生贫血症状,及早控制贫血对改善其预后、预防其他相关并发症有重要意义。重组人促红素注射液是治疗 EPO 缺乏所致贫血的常用药物,通过补充外源性 EPO 促进红细胞生成,纠正 EPO 减少导致的铁代谢异常,改善贫血症状。肾性贫血是 MM 患者的常见贫血类型,其发生机制复杂,与白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6 等炎症因子有关。上述炎症因子不仅可促进 MM 患者病情进展,还可增加机体对 EPO 的抗性,降低对重组人促红素注射液治疗的敏感性,影响重组人促红素注射液补充 EPO 的效果<sup>[2]</sup>。罗沙司他(roxadustat)是低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)脯氨酰羟化酶抑制剂,具有抗氧化、抑制炎症反应、纠正铁代谢等作用,对提高 EPO 水平有积极作用,是近年来治疗肾性贫血的热门药物<sup>[3]</sup>。但罗沙司他联合重组人促红素注射液治疗 MM 肾性贫血患者的研究较少,临床尚缺乏相关数据分析。本研究选取我院 MM 肾性贫血患者为研究对象,分析罗沙司他联合重组人促红素注射液的治疗效果,以期为临床干预提供借鉴。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月我

院 MM 肾性贫血患者 84 例,以随机数字表法分为观察组( $n=42$ )、对照组( $n=42$ )。两组一般资料(性别、合并症为二分类资料,采用 $\chi^2$ 检验;国际分期体系、肿瘤量分级、贫血严重程度为等级资料,采用秩和检验;年龄、MM 病程、肾性贫血病程为计量资料,采用独立样本  $t$  检验)比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )(表 1)。本研究经本院医学伦理委员会审批通过。

### 1.2 纳排标准

**1.2.1 纳入标准** 符合 MM 诊断标准<sup>[5]</sup>,且经骨骼 X 线、骨髓检查确诊;合并肾功能损伤及贫血症状,血红蛋白(hemoglobin, Hb) $<100\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 或低于正常值  $20\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 以上;年龄 $\leq 65$ 岁;初次发病;对本研究知情并签署同意书。

**1.2.2 排除标准** 肾功能衰竭;慢性疾病引起的浆细胞增多;合并其他恶性肿瘤;合并原发性系统性淀粉样病变;合并浆细胞白血病;对本研究使用的药物存在禁忌;合并免疫相关疾病;入组前接受过贫血相关治疗;其他原因导致的贫血;血糖、血压控制不良。

**1.3 方法** 两组均进行常规治疗:地塞米松(福建古田药业有限公司,国药准字 H35020103) $20\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 静脉注射, d1-d2、d4-d5、d8-d9、d11-d12;硼替佐米(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字 H20173306) $1.3\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 皮下注射, d1、d4、d8、d11;琥珀酸亚铁缓释片(金陵药业股份有限公司南京金陵制药厂,国药准字 H20010307)口服,  $0.2\text{ g}/\text{次}$ ,  $1\text{ 次}/\text{d}$ 。对照组给予重组人促红素注射液(沈阳三生制药有限责任公司,国药准字 S19980074)静脉注射,每周  $100\sim$

表 1 两组一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the general information between the two groups

一般资料		观察组(n=42)	对照组(n=42)	$\chi^2/t/Z$	P
性别	男	23(54.76%)	25(59.52%)	0.194	0.659
	女	19(45.24%)	17(40.48%)		
年龄/岁		53.47±5.45	52.12±5.09	1.173	0.244
MM 病程/月		25.48±5.26	24.83±5.59	0.549	0.585
肾性贫血病程/月		6.78±1.74	6.46±1.91	0.803	0.425
合并症	高血压	11(26.19%)	9(21.43%)	0.263	0.608
	糖尿病	5(11.90%)	6(14.29%)	0.105	0.746
国际分期体系	I 期	9(21.43%)	10(23.81%)	0.401	0.689
	II 期	14(33.33%)	15(35.71%)		
	III 期	19(45.24%)	17(40.48%)		
肿瘤量分级	低	10(23.81%)	12(28.57%)	0.675	0.500
	中	17(40.48%)	18(42.86%)		
	高	15(35.71%)	12(28.57%)		
贫血程度	1 级	8(19.05%)	9(21.43%)	0.459	0.646
	2 级	16(38.10%)	17(40.48%)		
	3 级	14(33.33%)	13(30.95%)		
	4 级	4(9.52%)	3(7.14%)		

注:贫血程度参考美国国家癌症研究所制定的肿瘤贫血严重程度分级标准<sup>[4]</sup>,血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平正常为 0 级(正常), $100\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ~正常值为 1 级(轻度), $80\sim<100\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  为 2 级(中度), $65\sim<80\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  为 3 级(重度), $<65\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  为 4 级(极重度)。

Note: The degree of anemia here was classified according to the classification standard of tumor anemia severity established by the US National Cancer Institute<sup>[4]</sup>. Grade 0 (normal): normal level of hemoglobin (Hb); grade 1 (mild):  $100\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  to the normal level; grade 2 (moderate):  $80\sim<100\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ; grade 3 (severe):  $65\sim<80\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ; grade 4 (extremely severe):  $<65\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ .

$150\text{ IU}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,分 3 次给药。观察组在对照组的基础上给予罗沙司他(珐博进医药技术开发有限公司,国药准字 H20180023)口服,体重 $\geq 60\text{ kg}$ 者  $120\text{ mg}/\text{次}$ 、体重 $<60\text{ kg}$ 者  $100\text{ mg}/\text{次}$ ,3 次/周。两组均以 4 周为 1 个疗程,共治疗 3 个疗程。

#### 1.4 观察指标

**1.4.1 治疗效果** 治疗 3 个疗程后,参考肿瘤相关性贫血临床实践指南<sup>[4]</sup>评估患者的治疗效果。显效:面色苍白、困倦、乏力等症状显著改善,贫血程度降低 2 级或恢复正常;有效:上述症状有所缓解,贫血程度降低 1 级;无效:上述症状改善不明显,贫血程度降低但未达到 1 级。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

**1.4.2 生活质量** 采用世界卫生组织生存质量测定量表(the World Health Organization Quality of Life-BREF, WHOQOL-BREF)<sup>[6]</sup>评估患者生活质量,分为生理领域、心理领域、环境领域、社会关系领域 4 个条目,每个条目满分均为 100 分,得分越高提示患者生活质量越好。评估时间点为治疗前、治疗 1 疗程后、治疗 3 疗程后。

**1.4.3 实验室相关指标** 抽取患者空腹静脉血  $8\text{ mL}$ ,分为 2 份,1 份为全血,1 份离心提取血清

( $3\ 500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ,  $15\text{ min}$ ),均置于 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存待检。采用 TEK8520 全自动血细胞分析仪(深圳市普康电子有限公司)检测全血 Hb,酶联免疫法检测血清 EPO、HIF-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6,肌酐酶法检测血肌酐(serum creatinine, Scr),靛酚蓝比色法检测尿素氮(blood urea nitrogen, BUN),PUZS-600A/B 全自动生化分析仪(北京普朗新技术有限公司)检测血清转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TSAT)、血清铁(serum iron, SI)、总铁结合力(total iron binding force, TIBF)。检测时间点为治疗前、治疗 1 疗程后、治疗 3 疗程后。

**1.4.4 不良反应** 统计患者治疗期间发生的不良反应。

**1.5 统计学分析** 采用 SPSS 22.0 处理数据。Hb、EPO 等实验室指标以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用重复测量方差分析;时间因素及时间、分组间交互作用采用 Mauchly 进行球形检验,若违背球形假设条件,则采用 Greenhouse-Geisser 进行校正,若交互作用显著则采用简单效应分析, Bonferoni 进行校正后多重比较,两组间比较采用独立样本  $t$  检验;治疗效果、不良反应以例数(百分率)[ $n$ (%)]表示,其中不良反应采用  $\chi^2$  检验,治疗效果采用非

参数秩和检验。检验标准为  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 治疗效果** 治疗 3 个疗程后, 观察组贫血治疗效果显著优于对照组 ( $P<0.05$ ) (表 2)。

**2.2 生活质量** 治疗前, 两组患者各维度评分比

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of the clinical efficacy between the two groups [n (%)]

组别	例数	无效	有效	显效	总有效率
观察组	42	1(2.38)	15(35.71)	26(61.90)	41(97.62)
对照组	42	5(11.90)	21(50.00)	16(38.10)	37(88.10)
Z					1.615
P					0.204

较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗 1 疗程、3 疗程后, 两组患者生理领域、心理领域、环境领域、社会关系领域 4 个维度评分均显著升高, 且观察组显著高于对照组 ( $P<0.05$ )。时间因素和分组因素存在交互效应, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 表明两组患者治疗后生理领域、心理领域、环境领域、社会关系领域 4 个维度评分上升幅度不一致, 且观察组上升幅度高于对照组 (表 3)。

**2.3 贫血相关指标** 治疗前, 两组患者 Hb、EPO 水平比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗 1 疗程、3 疗程后, 两组患者 Hb、EPO 水平均明显提高 ( $P<0.05$ ), 且观察组显著高于对照组 ( $P<0.05$ )。时间因素和分组因素存在交互效应, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 表明两组患者治疗后 Hb、EPO 水平上升幅度不一致, 且观察组上升幅度高于对照组 (表 4)。

表 3 两组患者治疗前后生活质量改善情况比较

Tab. 3 Comparison of quality of life improvement before and after treatment between the two groups

指标	组别	例数	治疗前	治疗 1 疗程	治疗 3 疗程	F	P
生理领域	观察组	42	64.02±5.35	75.47±5.30	83.02±5.23	137.169	0.000
	对照组	42	63.98±5.40	72.62±5.29	79.45±5.27		
	t		0.034	2.467	3.116		
	P		0.973	0.016	0.003		
心理领域	观察组	42	63.98±5.28	74.36±6.23	82.18±5.19	112.177	0.000
	对照组	42	64.01±5.29	71.54±5.20	78.39±5.22		
	t		0.026	2.252	3.337		
	P		0.979	0.027	0.001		
环境领域	观察组	42	65.05±5.28	74.55±5.29	84.36±5.30	139.917	0.000
	对照组	42	66.01±5.30	70.84±5.31	81.61±5.28		
	t		0.832	3.208	2.382		
	P		0.408	0.002	0.020		
社会关系领域	观察组	42	64.01±5.27	76.15±5.26	85.26±5.21	173.405	0.000
	对照组	42	63.98±5.31	73.40±5.30	82.53±5.26		
	t		0.026	2.387	2.390		
	P		0.979	0.019	0.019		

注: 生理领域:  $F_{\text{时间效应}}=10.689, P_{\text{时间效应}}<0.001; F_{\text{分组效应}}=4.571, P_{\text{分组效应}}=0.031; F_{\text{交互效应}}=1.271, P_{\text{交互效应}}=0.215$ 。心理领域:  $F_{\text{时间效应}}=10.441, P_{\text{时间效应}}<0.001; F_{\text{分组效应}}=5.763, P_{\text{分组效应}}=0.018; F_{\text{交互效应}}=1.432, P_{\text{交互效应}}=0.210$ ; 环境领域:  $F_{\text{时间效应}}=9.879, P_{\text{时间效应}}<0.001; F_{\text{分组效应}}=5.641, P_{\text{分组效应}}=0.022; F_{\text{交互效应}}=1.436, P_{\text{交互效应}}=0.210$ ; 社会关系领域:  $F_{\text{时间效应}}=9.765, P_{\text{时间效应}}<0.001; F_{\text{分组效应}}=4.381, P_{\text{分组效应}}=0.038; F_{\text{交互效应}}=1.874, P_{\text{交互效应}}=0.189$ 。

Note: Physiological field:  $F_{\text{time effect}}=10.689, P_{\text{time effect}}<0.001; F_{\text{grouping effect}}=4.571, P_{\text{grouping effect}}=0.031; F_{\text{interaction effect}}=1.271, P_{\text{interaction effect}}=0.215$ . Psychological field:  $F_{\text{time effect}}=10.441, P_{\text{time effect}}<0.001; F_{\text{grouping effect}}=5.763, P_{\text{grouping effect}}=0.018; F_{\text{interaction effect}}=1.432, P_{\text{interaction effect}}=0.210$ ; Environmental field:  $F_{\text{time effect}}=9.879, P_{\text{time effect}}<0.001; F_{\text{grouping effect}}=5.641, P_{\text{grouping effect}}=0.022; F_{\text{interaction effect}}=1.436, P_{\text{interaction effect}}=0.210$ ; In the field of social relations:  $F_{\text{time effect}}=9.765, P_{\text{time effect}}<0.001; F_{\text{grouping effect}}=4.381, P_{\text{grouping effect}}=0.038; F_{\text{interaction effect}}=1.874, P_{\text{interaction effect}}=0.189$ .

**2.4 HIF-1 $\alpha$**  治疗前, 两组患者 HIF-1 $\alpha$  水平比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗 1 疗程、3 疗程后, 观察组患者 HIF-1 $\alpha$  水平较治疗前显著降低, 并显著低于对照组 ( $P<0.05$ )。时间因素和分组因素存

在交互效应, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 表明两组患者治疗后 HIF-1 $\alpha$  水平下降幅度不一致, 且观察组下降幅度高于对照组 (表 5)。

**2.5 肾功能指标** 治疗前, 两组患者肾功能指标比



表 4 两组患者治疗前后贫血相关指标比较

Tab. 4 Comparison of anemia-related indexes between the two groups before and after treatment

指标	组别	例数	治疗前	治疗 1 疗程	治疗 3 疗程	F	P
Hb/(g·L <sup>-1</sup> )	观察组	42	70.73±8.06	94.58±9.31	110.25±10.69	187.654	0.000
	对照组	42	72.55±7.79	87.89±10.03	103.73±11.24	106.482	0.000
	t		1.052	3.168	2.724		
	P		0.296	0.002	0.008		
EPO/(U·L <sup>-1</sup> )	观察组	42	21.49±3.78	28.39±3.91	32.57±4.48	79.458	0.000
	对照组	42	22.04±4.03	25.76±3.84	29.16±4.25	32.579	0.000
	t		0.645	3.110	3.579		
	P		0.521	0.003	0.001		

注: Hb:  $F_{\text{时间效应}}=15.637, P_{\text{时间效应}}<0.001; F_{\text{分组效应}}=8.543, P_{\text{分组效应}}<0.001; F_{\text{交互效应}}=2.186, P_{\text{交互效应}}=0.124$ 。EPO:  $F_{\text{时间效应}}=10.568, P_{\text{时间效应}}<0.001; F_{\text{分组效应}}=5.376, P_{\text{分组效应}}=0.023; F_{\text{交互效应}}=1.529, P_{\text{交互效应}}=0.211$ 。

Note: Hb:  $F_{\text{time effect}}=15.637, P_{\text{time effect}}<0.001; F_{\text{grouping effect}}=8.543, P_{\text{grouping effect}}<0.001; F_{\text{interaction effect}}=2.186, P_{\text{interaction effect}}=0.124$ 。EPO:  $F_{\text{time effect}}=10.568, P_{\text{time effect}}<0.001; F_{\text{grouping effect}}=5.376, P_{\text{grouping effect}}=0.023; F_{\text{interaction effect}}=1.529, P_{\text{interaction effect}}=0.211$ 。

表 5 两组患者治疗前后 HIF-1 $\alpha$  水平比较

Tab. 5 Comparison of the HIF-1 $\alpha$  levels before and after treatment between the two groups

组别	例数	HIF-1 $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )			F	P
		治疗前	治疗 1 疗程	治疗 3 疗程		
观察组	42	128.41±13.72	107.75±12.13	90.64±10.37	101.757	0.000
对照组	42	125.92±14.88	126.08±13.61	124.75±15.12	0.105	0.901
t		0.797	6.516	12.057		
P		0.428	0.000	0.000		

注:  $F_{\text{time effect}}=13.127, P_{\text{time effect}}<0.001; F_{\text{分组效应}}=6.139, P_{\text{分组效应}}=0.007; F_{\text{交互效应}}=2.013, P_{\text{交互效应}}=0.130$ 。

Note:  $F_{\text{time effect}}=13.127, P_{\text{time effect}}<0.001; F_{\text{grouping effect}}=6.139, P_{\text{grouping effect}}=0.007; F_{\text{interaction effect}}=2.013, P_{\text{interaction effect}}=0.130$ 。

较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗 1 疗程、3 疗程后, 两组患者 Scr、BUN 水平均显著降低, 且观察组显著低于对照组 ( $P<0.05$ )。时间因素和分组因素存在交互效应, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 表明两组患者治疗后 Scr、BUN 水平下降幅度不一致, 且观

察组下降幅度高于对照组 (表 6)。

**2.6 铁代谢指标** 治疗前, 两组患者铁代谢指标水平比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗 1 疗程、3 疗程后, 两组患者 TSAT、SI、TIBF 水平均显著升高, 且观察组患者显著高于对照组 ( $P<0.05$ )。时

表 6 两组患者治疗前后肾功能指标比较

Tab. 6 Comparison of the renal function indexes before and after treatment between the two groups

指标	组别	例数	治疗前	治疗 1 疗程	治疗 3 疗程	F	P
Scr/(mmol·L <sup>-1</sup> )	观察组	42	435.14±51.88	296.57±45.13	178.82±36.44	342.480	0.000
	对照组	42	416.75±54.36	331.08±47.66	201.53±38.79	219.767	0.000
	t		1.586	3.407	2.765		
	P		0.117	0.001	0.007		
BUN/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )	观察组	42	25.18±4.02	16.74±3.81	11.89±3.15	140.373	0.000
	对照组	42	24.34±3.86	19.32±3.55	14.02±3.37	86.354	0.000
	t		0.977	3.211	2.992		
	P		0.332	0.002	0.004		

注: Scr:  $F_{\text{时间效应}}=10.218, P_{\text{时间效应}}<0.001; F_{\text{分组效应}}=6.347, P_{\text{分组效应}}=0.003; F_{\text{交互效应}}=1.325, P_{\text{交互效应}}=0.276$ 。BUN:  $F_{\text{时间效应}}=11.532, P_{\text{时间效应}}<0.001; F_{\text{分组效应}}=6.897, P_{\text{分组效应}}<0.001; F_{\text{交互效应}}=2.312, P_{\text{交互效应}}=0.068$ 。

Note: Scr:  $F_{\text{time effect}}=10.218, P_{\text{time effect}}<0.001; F_{\text{grouping effect}}=6.347, P_{\text{grouping effect}}=0.003; F_{\text{interaction effect}}=1.325, P_{\text{interaction effect}}=0.276$ 。BUN:  $F_{\text{time effect}}=11.532, P_{\text{time effect}}<0.001; F_{\text{grouping effect}}=6.897, P_{\text{grouping effect}}<0.001; F_{\text{interaction effect}}=2.312, P_{\text{interaction effect}}=0.068$ 。

间因素和分组因素存在交互效应,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),表明两组患者治疗后 TSAT、SI、TIBF 水平上升幅度不一致,且观察组上升幅度高于对照组(表 7)。

**2.7 炎症因子** 治疗前,两组患者炎症因子水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 1 疗程、3 疗程后,两组患者 IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平均显著降低,且观察组显著低于对照组( $P<0.05$ )。时间因素和分组因素存在交互效应,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),表明

两组患者治疗后 IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平下降幅度不一致,且观察组下降幅度高于对照组(表 8)。

**2.8 不良反应** 两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表 9)。

### 3 讨论

贫血是 MM 的首发并发症。有研究显示,148 例 MM 患者中合并贫血 104 例,贫血发生率达 70.27%<sup>[7]</sup>。MM 患者发生贫血的机制较复杂,其中

表 7 两组患者治疗前后铁代谢指标比较

Tab. 7 Comparison of the iron metabolism indexes before and after treatment between the two groups

指标	组别	例数	治疗前	治疗 1 疗程	治疗 3 疗程	F	P
TSAT/%	观察组	42	17.49 $\pm$ 3.34	25.17 $\pm$ 3.71	29.46 $\pm$ 3.82	117.281	0.000
	对照组	42	18.06 $\pm$ 3.15	22.85 $\pm$ 3.62	26.71 $\pm$ 4.04	60.129	0.000
	<i>t</i>		0.805	2.901	3.205		
	<i>P</i>		0.423	0.005	0.002		
SI/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	观察组	42	169.85 $\pm$ 28.64	237.09 $\pm$ 30.28	283.47 $\pm$ 34.91	139.121	0.000
	对照组	42	173.64 $\pm$ 30.78	213.34 $\pm$ 32.56	262.56 $\pm$ 37.48	73.268	0.000
	<i>t</i>		0.584	3.462	2.646		
	<i>P</i>		0.561	0.001	0.010		
TIBF/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	观察组	42	31.18 $\pm$ 4.06	40.24 $\pm$ 4.87	45.29 $\pm$ 5.34	93.722	0.000
	对照组	42	32.24 $\pm$ 4.29	38.03 $\pm$ 4.60	41.66 $\pm$ 5.72	39.348	0.000
	<i>t</i>		1.163	2.138	3.006		
	<i>P</i>		0.248	0.035	0.004		

注: TSAT:  $F_{\text{时间效应}}=15.637, P_{\text{时间效应}}<0.001; F_{\text{分组效应}}=8.543, P_{\text{分组效应}}<0.001; F_{\text{交互效应}}=2.186, P_{\text{交互效应}}=0.124$ 。 SI:  $F_{\text{时间效应}}=10.568, P_{\text{时间效应}}<0.001; F_{\text{分组效应}}=5.376, P_{\text{分组效应}}=0.023; F_{\text{交互效应}}=1.529, P_{\text{交互效应}}=0.211$ 。 TIBF:  $F_{\text{时间效应}}=13.219, P_{\text{时间效应}}<0.001; F_{\text{分组效应}}=7.149, P_{\text{分组效应}}<0.001; F_{\text{交互效应}}=1.687, P_{\text{交互效应}}=0.192$ 。

Note: TSAT:  $F_{\text{time effect}}=15.637, P_{\text{time effect}}<0.001; F_{\text{grouping effect}}=8.543, P_{\text{grouping effect}}<0.001; F_{\text{interaction effect}}=2.186, P_{\text{interaction effect}}=0.124$ 。 SI:  $F_{\text{time effect}}=10.568, P_{\text{time effect}}<0.001; F_{\text{grouping effect}}=5.376, P_{\text{grouping effect}}=0.023; F_{\text{interaction effect}}=1.529, P_{\text{interaction effect}}=0.211$ 。 TIBF:  $F_{\text{time effect}}=13.219, P_{\text{time effect}}<0.001; F_{\text{grouping effect}}=7.149, P_{\text{grouping effect}}<0.001; F_{\text{interaction effect}}=1.687, P_{\text{interaction effect}}=0.192$ 。

表 8 两组患者治疗前后炎症因子指标比较

Tab. 8 Comparison of the inflammatory factors before and after treatment between the two groups

指标	组别	例数	治疗前	治疗 1 疗程	治疗 3 疗程	F	P
IL-1 $\beta$ /(ng $\cdot\text{L}^{-1}$ )	观察组	42	13.35 $\pm$ 2.08	10.29 $\pm$ 1.78	7.82 $\pm$ 1.63	95.250	0.000
	对照组	42	12.94 $\pm$ 1.93	11.37 $\pm$ 1.86	8.71 $\pm$ 1.75	56.221	0.000
	<i>t</i>		0.936	2.719	2.412		
	<i>P</i>		0.352	0.008	0.018		
IL-6/(ng $\cdot\text{L}^{-1}$ )	观察组	42	15.51 $\pm$ 2.38	11.16 $\pm$ 1.84	9.51 $\pm$ 1.56	105.415	0.000
	对照组	42	14.76 $\pm$ 2.03	12.55 $\pm$ 1.93	10.42 $\pm$ 1.72	54.922	0.000
	<i>t</i>		1.554	3.378	2.540		
	<i>P</i>		0.124	0.001	0.013		

注: IL-1 $\beta$ :  $F_{\text{时间效应}}=14.268, P_{\text{时间效应}}<0.001; F_{\text{分组效应}}=7.637, P_{\text{分组效应}}<0.001; F_{\text{交互效应}}=1.835, P_{\text{交互效应}}=0.174$ 。 IL-6:  $F_{\text{时间效应}}=12.514, P_{\text{时间效应}}<0.001; F_{\text{分组效应}}=8.052, P_{\text{分组效应}}<0.001; F_{\text{交互效应}}=1.479, P_{\text{交互效应}}=0.234$ 。

Note: IL-1 $\beta$ :  $F_{\text{time effect}}=14.268, P_{\text{time effect}}<0.001; F_{\text{grouping effect}}=7.637, P_{\text{grouping effect}}<0.001; F_{\text{interaction effect}}=1.835, P_{\text{interaction effect}}=0.174$ 。 IL-6:  $F_{\text{time effect}}=12.514, P_{\text{time effect}}<0.001; F_{\text{grouping effect}}=8.052, P_{\text{grouping effect}}<0.001; F_{\text{interaction effect}}=1.479, P_{\text{interaction effect}}=0.234$ 。

表9 两组患者不良反应比较[例(%)]

Tab. 9 Comparison of the adverse reactions between the two groups [n (%)]

组别	例数	胃肠道反应	高血压	皮肤瘙痒	周围神经病	疲劳乏力	便秘	发热
观察组	42	17(40.48)	3(7.14)	9(21.43)	10(23.81)	26(61.90)	17(40.48)	3(7.14)
对照组	42	15(35.71)	2(4.76)	7(16.67)	13(30.95)	24(57.14)	15(35.71)	5(11.90)
$\chi^2$		0.202	0.000	3.309	0.539	0.198	0.202	0.138
<i>P</i>		0.653	1.000	0.578	0.463	0.657	0.653	0.710

肾性贫血主要是由于肾功能损害促使内源性EPO减少而产生,是MM患者常见贫血类型。EPO是调控红细胞造血功能的重要因子,可通过结合细胞膜表面受体影响下游信号通路,从而调节红系祖细胞生存、分化、增殖,与贫血的发生有直接关系。相关研究表明,癌性贫血患者Hb与EPO水平呈负相关<sup>[8]</sup>。一般情况下,MM患者发生贫血时EPO水平呈负反馈性上升以维持Hb水平,但肾性贫血患者由于肾功能受损,EPO的负反馈调节受到限制,导致EPO分泌不足,促使其贫血症状进一步加重<sup>[9]</sup>。临床治疗肾性贫血通常在补铁的基础上给予红细胞生成刺激剂,以提高EPO水平,促进红细胞生成,达到缓解贫血症状的目的。重组人促红素注射液临床应用较多,可直接提高EPO水平,其治疗肾性贫血的效果在多项研究中得到了证实<sup>[10-12]</sup>。罗沙司他是治疗慢性肾脏病所致贫血的新型特异性药物,是全球首个治疗肾性贫血的HIF脯氨酰羟化酶抑制剂,不仅能提高EPO水平,还具有促进铁吸收的作用<sup>[13]</sup>。此外,有研究表明,贫血可影响患者生活质量,导致其生理领域、心理领域、环境领域及社会关系领域评分显著降低<sup>[14]</sup>。探究罗沙司他联合重组人促红素注射液能否进一步提高肾性贫血治疗效果,具有重要的临床意义。本研究采用重组人促红素注射液联合罗沙司他治疗MM肾性贫血患者,治疗效果明显提高,且观察组生理领域、心理领域、环境领域、社会关系领域评分及Hb、EPO水平均显著升高,肾功能显著改善,提示在重组人促红素注射液的基础上联合罗沙司他有助于促进患者肾功能恢复,并提高其生活质量。分析其原因,可能是重组人促红素注射液联合罗沙司他能有效纠正患者贫血,对促使患者回归正常生活具有积极作用。国外一项关于治疗血液透析患者肾性贫血的研究证实,罗沙司他可有效维持患者Hb水平<sup>[15]</sup>。罗沙司他可通过结合脯氨酰羟化酶含铁离子激活位点阻止脯氨酰羟化酶降解HIF- $\alpha$ ,HIF- $\alpha$ 、 $\beta$ 亚基可形成异二聚体,与EPO增强子序列相结合,促使肾脏

EPO合成增加,加快红细胞生成,从而改善贫血症状<sup>[16-17]</sup>。有研究指出,罗沙司他可通过抑制HIF-1 $\alpha$ /Notch-1信号通路缓解肾功能损伤<sup>[18]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 作为组织缺氧的间接标志物,可促使肾脏纤维化、加重肾脏损伤,在多种肾脏疾病中呈高表达。本研究发现,治疗后观察组HIF-1 $\alpha$ 水平明显下降,说明机体低氧状态有所改善,提示罗沙司他促进肾功能恢复的机制与纠正低氧状态有关。

MM是IL-6特异性表达典型疾病。骨髓间充质干细胞或骨髓瘤细胞分泌IL-6以维持肿瘤细胞存活,并诱导肿瘤细胞增殖,且对肿瘤细胞凋亡有抑制作用<sup>[19]</sup>。有报道指出,IL-6是MM细胞恶性增殖的重要因素,而MM患者血清IL-6呈高表达<sup>[20-21]</sup>。IL-1 $\beta$ 对红细胞生成有抑制作用,其作用机制相关临床研究较少。有研究证实,IL-1 $\beta$ 水平与铁调素水平呈负相关,可刺激铁调素表达,促使铁代谢失调,加重贫血症状<sup>[22]</sup>。另外,IL-6、IL-1 $\beta$ 表达上调可导致铁离子转运障碍,增加铁离子释放过程受损程度,降低血清铁离子水平,这也是MM患者发生贫血的重要机制。本研究结果显示,治疗后观察组炎症因子水平降低、铁代谢指标升高幅度明显大于对照组,表明重组人促红素注射液联合罗沙司他可通过抑制炎症反应改善铁代谢。分析其原因在于,炎症反应可抑制重组人促红素注射液的疗效,而罗沙司他可有效抑制炎症反应,与重组人促红素注射液联合具有协同作用,进一步提高治疗效果。根据相关研究结果推测,罗沙司他对炎症反应的抑制效果可能与其抗氧化应激作用有关<sup>[23]</sup>。但本研究中,观察组仍有1例患者治疗无效,结合患者临床特征分析,可能与其存在营养不良有关。MM会大量消耗人体的营养物质,机体出现营养不良时会导致生成红细胞的原材料缺乏,影响整体治疗效果。因此,临床针对MM肾性贫血的治疗还应积极评估患者的营养状态,并给予相应干预措施。另外,本研究发现,两组患者不良反应发生率无明显差异,提示联合用药未明显增加患者不良反应。但需指出的是,

由于 MM 患者需进行化疗干预,化疗药物的影响促使患者不良反应发生率偏高,一定程度上可影响对重组人促红素注射液及罗沙司他不良反应的分析结果,其安全性如何有待临床进一步研究证实。

综上,重组人促红素注射液联合罗沙司他治疗 MM 肾性贫血患者,可抑制炎症反应,纠正铁代谢异常,提高 EPO 水平,达到缓解贫血症状的目的,还可通过纠正低氧状态改善肾功能,具有较高的临床应用价值,对改进肾性贫血治疗方案有借鉴意义。

### 参考文献

- [1] PAITAN V, ALCARRAZ C, LEORNADO A, et al. Anemia as a prognostic factor in cancer patients [J]. Rev Peru Med Exp Salud Publica, 2018, 35(2): 250-258. DOI: 10.17843/rpmpes.2018.352.3171.
- [2] 刘琳, 聂鼎睿, 安超, 等. 多发性骨髓瘤患者血清 EPO、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平及其与贫血的相关性分析[J]. 河南医学研究, 2021, 30(8): 1369-1373. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2021.08.007.
- [3] ICHII M, MORI K, MIYAOKA D, et al. Suppression of thyrotropin secretion during roxadustat treatment for renal anemia in a patient undergoing hemodialysis [J]. BMC Nephrol, 2021, 22(1): 104. DOI: 10.1186/s12882-021-02304-2.
- [4] 中国临床肿瘤学会肿瘤相关性贫血专家委员会. 肿瘤相关性贫血临床实践指南(2015—2016版)[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(11): 921-930. DOI: 10.7504/nk2015100202.
- [5] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(12): 480-487. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.12.020.
- [6] 付会斌, 林小鹏, 孔丹莉, 等. 世界卫生组织生存质量测定简表在高校学科带头人生活质量评价中的信度与效度研究[J]. 山西医药杂志, 2012, 41(17): 867-869. DOI: 10.3969/j.issn.1673-9701.2010.06.003.
- [7] 蔡雨希, 易呈凤, 罗礼容, 等. 多发性骨髓瘤合并贫血患者的临床特征及危险因素分析[J]. 重庆医学, 2021, 50(4): 577-581. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2021.04.008.
- [8] 逯琳. 癌性贫血患者血清促红细胞生成素水平与血红蛋白水平相关性分析[J]. 临床医药实践, 2018, 27(11): 824-826.
- [9] HITOMI H, KASAHARA T, KATAGIRI N, et al. Human pluripotent stem cell-derived erythropoietin-producing cells ameliorate renal anemia in mice [J]. Sci Transl Med, 2017, 9(409): eaaj2300. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaj2300.
- [10] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2021.04.008.
- [11] FENG H L, CHEN Y H, JENG S S. Effect of zinc supplementation on renal Anemia in 5/6-nephrectomized rats and a comparison with treatment with recombinant human erythropoietin [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(20): 4985. DOI: 10.3390/ijms20204985.
- [12] 李昌艳, 刘娟, 顾芳, 等. 静脉输注蔗糖铁联合重组人促红

细胞生成素对维持血液透析肾性贫血患者的疗效与安全性分析[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(2): 51-55. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2020.02.013.

- [13] 陈楠. 罗沙司他在慢性肾脏病患者肾性贫血治疗中的应用[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(12): 919-920. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.12.101.
- [14] 王莹, 刘莹, 袁莹, 等. 铁缺乏伴或不伴贫血症状与老年慢性心力衰竭患者左心室射血分数、运动耐量的关系及对生活质量的影响[J]. 岭南心血管病杂志, 2021, 27(6): 693-699. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9688.2021.06.12.
- [15] 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. DOI: 10.1007/s12325-021-01904-6.
- [16] YANG Y W, YU X W, ZHANG Y, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) protects against cisplatin-induced acute kidney injury [J]. Clin Sci (Lond), 2018, 132(7): 825-838. DOI: 10.1042/CS20171625.
- [17] CHEN N, QIAN J Q, CHEN J H, et al. Phase 2 studies of oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 for treatment of anemia in China [J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(8): 1373-1386. DOI: 10.1093/ndt/gfx011.
- [18] 徐炜, 高云星, 陈晓, 等. 罗沙司他抑制 HIF-1 $\alpha$ /Notch-1 信号通路缓解单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(6): 717-724. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.06.001.
- [19] MCNEE G, EALES K L, WEI W, et al. Citrullination of histone H3 drives IL-6 production by bone marrow mesenchymal stem cells in MGUS and multiple myeloma [J]. Leukemia, 2017, 31(2): 373-381. DOI: 10.1038/leu.2016.187.
- [20] PIDDOCK R E, MARLEIN C R, ABDUL-AZIZ A, et al. Myeloma-derived macrophage inhibitory factor regulates bone marrow stromal cell-derived IL-6 via c-MYC [J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 66. DOI: 10.1186/s13045-018-0614-4.
- [21] 王丽, 赵艳莉, 金瑄, 等. 多发性骨髓瘤患者的血清  $\beta$ 2-MG、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平及其临床意义[J]. 海南医学, 2020, 31(12): 1527-1529. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2020.12.010.
- [22] 李瑞婷, 程慧, 刘小方, 等. 慢性心力衰竭合并贫血患者 Fe、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  与铁调素的水平及相关性研究[J]. 中国医药科学, 2020, 10(20): 25-29. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2020.20.006.
- [23] 汪丽丽, 孙娴静, 张馨怡, 等. 罗沙司他联合蔗糖铁和促红细胞生成素治疗血液透析患者肾性贫血疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(9): 818-821. DOI: 10.7683/xyxyxb.2021.09.004.

校稿: 李征 于静

本文引用格式: 侯敬, 王莉丽, 杨蔓玲, 等. 重组人促红素注射液联合罗沙司他对多发性骨髓瘤肾性贫血患者的治疗效果[J]. 肿瘤药学, 2023, 13(6): 751-758. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.14.

Cite this article as: HOU Jing, WANG Lili, YANG Manling, et al. Effect of recombinant human erythropoietin injection combined with roxadustat in patients with multiple myeloma renal anemia [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2023, 13(6): 751-758. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.14.