

# 罗沙司他对肾性贫血患者甲状腺功能的影响

周泽平, 朱军军, 雷丽倩, 柳景芬

【关键词】 罗沙司他; 红细胞生成刺激剂; 肾性贫血; 甲状腺功能

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.09.024

【中图分类号】 R556;R973 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)09-1202-04

肾性贫血是慢性肾脏疾病严重且常见并发症之一, 多为肾脏铁代谢异常和肾促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 受损所致<sup>[1]</sup>。罗沙司他是一种新型口服低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂, 具有促进机体 EPO 生成及铁吸收代谢的作用<sup>[2]</sup>。国外研究发现罗沙司他可能会影响透析患者的甲状腺功能, 患者服药 2 周后可出现中枢性甲状腺功能减退表现, 这可能与干扰下丘脑-垂体-甲状腺轴的稳态有关<sup>[3-4]</sup>。甲状腺功能障碍可导致肾性贫血患者动脉粥样硬化加速, 增高心血管疾病风险, 影响患者生活质量等<sup>[4]</sup>。但目前关于罗沙司他对肾性贫血患者甲状腺功能的影响仍缺乏足够的证据支持, 因此本研究尝试分析罗沙司他与肾性贫血甲状腺功能间的关系, 现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2021 年 1 月至 2023 年 8 月在丽水市第二人民医院门诊及住院治疗的肾性贫血患者 108 例。纳入标准: (1) 符合《中国肾性贫血诊治临床实践指南》中肾性贫血诊断标准<sup>[5]</sup>; (2) 确诊后首次采用标准剂量罗沙司他或红细胞生成刺激剂治疗, 且随访期间未停药; (3) 年龄 ≥ 18 岁; (4) 甲状腺功能检查随访数据完整。排除标准: (1) 营养不良性贫血、出血性贫血、溶血性贫血及血液系统疾病导致的贫血; (2) 治疗前已存在甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退; (3) 治疗期间改变治疗方案; (4) 合并垂体肿瘤、垂体缺血性坏死、淋巴细胞性垂体炎、垂体手术及甲状腺切除术等可能影响甲状腺功能的疾病或手术; (5) 使用贝沙罗汀、多巴胺、肾上腺皮质激素

素、胺碘酮等可能影响甲状腺功能的药物; (6) 合并恶性肿瘤、脑卒中等严重全身性疾病; (7) 妊娠期女性。按照治疗方法不同将患者分为罗沙司他治疗组 (54 例) 和红细胞生成刺激剂治疗组 (54 例)。本研究获得浙江省丽水市第二人民医院医学伦理委员会批准, 所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法 罗沙司他治疗组中非透析患者口服罗沙司他胶囊[珐博进(中国)医药公司生产, 规格: 50 mg/粒, 批号: H20180024]每次 70 mg (体质量 < 60 kg) 或 100 mg (体质量 ≥ 60 kg), 透析患者每次 100 mg (体质量 < 60 kg) 或 120 mg (体质量 ≥ 60 kg)。剂量调整参考《中国肾性贫血诊治临床实践指南》<sup>[6]</sup>中推荐的剂量阶梯调整方案, 治疗血红蛋白(Hb)靶目标参考红细胞生成刺激剂, Hb 维持在 ≥ 110 g/L 且 < 130 g/L。

红细胞生成刺激剂治疗组采用人促红素注射液(沈阳三生制药生产, 规格: 10 000 IU/支, 批号: S20010001)皮下注射或静脉注射给药, 初始剂量为每周 100 U/kg, 分 3 次给药, 初始治疗 Hb 增长速度控制在每月 10 ~ 20 g/L。如果 Hb 增长速度每月 > 20 g/L, 需将剂量减小 25% ~ 50%; 如果 Hb 增长速度每月 < 10 g/L, 需将每次给药剂量增大 20 U/kg (3 次/周)。治疗期间如果 Hb 升高至 115 g/L, 需将剂量减小 25%, 如果 Hb 升高接近 130 g/L, 需暂停治疗并监测 Hb 变化以重新给药。

1.3 观察指标 (1) 甲状腺功能变化: 记录不同治疗方法组患者基线及治疗后 1、3、6 个月时的促甲状腺激素(TSH, 正常参考值 0.56 ~ 5.91 mIU/L)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3, 正常参考值 1.01 ~ 2.48 nmol/L)、总甲状腺素(TT4, 正常参考值 69.90 ~ 152.50 nmol/L)、

基金项目: 丽水市科技计划项目(2022SJZC046)

作者单位: 323000 浙江省丽水, 丽水市第二人民医院

通信作者: 周泽平, Email: zhouzeping1992@163.com

游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3, 正常参考值 3.28 ~ 6.47 pmol/L)、游离甲状腺素(FT4, 正常参考值 7.64 ~ 16.03 pmol/L) 水平, 甲状腺功能监测指标  $\geq 1$  项未在实验室正常参考区间内为异常, 反之为正常。(2) 甲状腺功能正常组和甲状腺功能异常组基线资料比较, 包含性别、年龄、体质量指数、吸烟情况、饮酒情况、慢性肾脏疾病病程、透析方式(未透析、血液透析、腹膜透析)、合并症(高血压、糖尿病等)、是否联合铁剂治疗、是否甲状腺结节、有无甲状腺疾病家族史、血清肌酐(Scr)、血尿酸(SUA)、尿素氮(BUN)、估算肾小球滤过率(eGFR)、Hb 及血碘水平等。

1.4 统计方法 使用 SPSS 26.0 统计软件进行分析, 计数资料以例(%)表示, 组间比较用  $\chi^2$  检验; 正态分布计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示, 多时间点指标比较采用方差分析, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 非正态分布计量资料用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 组间比较采用非参数 Wilcoxon 秩和检验。影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同治疗方法患者随访期间甲状腺功能变化 罗沙司他治疗组随访期间 TSH、TT4、FT3 及 FT4 逐渐降低(均  $P < 0.05$ )。治疗后 6 个月, 罗沙司他治疗组 TSH、FT3、TT4 及 FT4 均低于红细胞生成刺激剂治疗组(均  $P < 0.05$ ), 见表 1。

2.2 甲状腺功能正常组和甲状腺功能异常组患者基线资料比较 治疗后 6 个月, 有 33 例(30.56%)患者

存在甲状腺功能异常(均为 TSH、FT3 及 FT4 中的 1 项及以上低于实验室正常参考范围)。甲状腺功能正常组和甲状腺功能异常组在性别、年龄、eGFR 及治疗药物方面差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ), 见表 2。

## 2.3 肾性贫血患者并发甲状腺功能异常的影响因素

将治疗后 6 个月甲状腺功能是否异常作为因变量, 采用多因素 Logistic 回归模型控制性别、年龄等混杂因素后, 发现罗沙司他是导致肾性贫血患者甲状腺功能异常的独立危险因素( $P < 0.05$ ), eGFR 是保护性因素( $P < 0.05$ ), 见表 3。

## 3 讨论

国外 2 份病例报告表明, 罗沙司他与促甲状腺激素抑制显著相关<sup>[3, 7]</sup>。本研究也发现, 罗沙司他治疗组随访期间 TSH、FT3 及 FT4 逐渐降低(均  $P < 0.05$ ); 治疗后 6 个月, 沙司他治疗组 TSH、FT3、TT4 及 FT4 均低于红细胞生成刺激剂治疗组(均  $P < 0.05$ )。这提示罗沙司他可能会降低肾性贫血患者各项甲状腺功能指标水平。为了进一步分析罗沙司他对肾性贫血患者甲状腺功能的影响, 本研究按照患者随访期间甲状腺功能状态分为甲状腺功能异常组与甲状腺功能正常组, 多因素分析发现罗沙司他是导致肾性贫血患者甲状腺功能异常的独立危险因素( $P < 0.05$ )。分析可能与下述原因有关: 首先, 甲状腺激素的分泌和活性受到下丘脑-垂体-甲状腺轴的精细调控, 其中甲状腺激素受体(TR)起着至关重要的作用, 尤其是 T3 与 TR 的结合, 对实现生理功能至关重要。TR 有多种组织分布的亚型, 其中 TR $\beta$ 主

表 1 不同治疗方法患者随访期间甲状腺功能变化

组别	时间	TSH(mIU/L)	TT3(nmol/L)	TT4(nmol/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)
罗沙司他治疗组 (n=54)	基线时	2.85 $\pm$ 1.02	1.90 $\pm$ 0.74	123.27 $\pm$ 30.06	4.09 $\pm$ 1.33	11.97 $\pm$ 3.61
	治疗后 1 个月	2.56 $\pm$ 0.82	1.87 $\pm$ 0.60	116.46 $\pm$ 26.94	3.87 $\pm$ 1.09	10.23 $\pm$ 3.11
	治疗后 3 个月	2.19 $\pm$ 0.77	1.81 $\pm$ 0.67	103.78 $\pm$ 28.50	3.16 $\pm$ 1.11	8.93 $\pm$ 2.95
	治疗后 6 个月	1.57 $\pm$ 0.61 <sup>a</sup>	1.67 $\pm$ 0.58	90.10 $\pm$ 26.58 <sup>a</sup>	3.08 $\pm$ 1.40 <sup>a</sup>	7.55 $\pm$ 3.25 <sup>a</sup>
F 值		24.60	1.33	14.69	3.52	3.98
P 值		< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
红细胞生成刺激剂治疗组 (n=54)	基线时	2.70 $\pm$ 0.93	1.94 $\pm$ 0.80	119.53 $\pm$ 27.94	4.12 $\pm$ 1.20	11.72 $\pm$ 3.49
	治疗后 1 个月	2.71 $\pm$ 1.04	1.89 $\pm$ 0.82	118.33 $\pm$ 30.15	4.00 $\pm$ 1.06	11.55 $\pm$ 3.04
	治疗后 3 个月	2.66 $\pm$ 0.98	1.70 $\pm$ 0.77	114.78 $\pm$ 26.99	3.89 $\pm$ 0.99	11.61 $\pm$ 2.66
	治疗后 6 个月	2.62 $\pm$ 1.02	1.81 $\pm$ 0.68	110.70 $\pm$ 29.86	4.02 $\pm$ 1.28	11.38 $\pm$ 2.94
F 值		0.09	1.00	1.03	0.84	0.12
P 值		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

注: TSH 为促甲状腺激素, TT3 为总三碘甲状腺原氨酸, TT4 为总甲状腺素, FT3 为游离三碘甲状腺原氨酸, FT4 为游离甲状腺素。与红细胞生成刺激剂治疗组比较,  $a$   $\geq 2.08$ , 均  $P < 0.05$

表 2 甲状腺功能正常组和甲状腺功能异常组患者基线资料比较

项目	甲状腺功能异常组(n=33)	甲状腺功能正常组(n=75)	$\chi^2(t Z)$ 值	P 值
男性[例(%)]	6(18.18)	29(38.67)	4.39	< 0.05
年龄(岁)	66.3±13.8	59.1±11.6	(2.79)	< 0.05
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.68±5.18	23.40±6.04	(0.23)	> 0.05
吸烟[例(%)]	7(21.21)	14(18.67)	0.09	> 0.05
饮酒[例(%)]	5(15.15)	9(12.00)	0.20	> 0.05
慢性肾脏疾病病程(年)	7.14(1.28, 16.59)	6.98(1.06, 17.32)	[0.51]	> 0.05
透析方式[例(%)]			0.34	> 0.05
未透析	13(39.39)	34(45.33)		
血液透析	9(27.27)	19(25.33)		
腹膜透析	11(33.33)	22(29.33)		
合并高血压[例(%)]	5(15.15)	12(16.00)	0.01	> 0.05
合并糖尿病[例(%)]	3(9.09)	6(8.00)	0.04	> 0.05
有甲状腺结节[例(%)]	4(12.12)	12(16.00)	0.27	> 0.05
有甲状腺疾病家族史[例(%)]	3(9.09)	9(12.00)	0.20	> 0.05
Scr(μmol/L)	157.28(101.41, 205.84)	160.07(98.74, 199.52)	[1.03]	> 0.05
SUA(μmol/L)	370.92±79.25	380.19±83.14	(0.54)	> 0.05
BUN(mmol/L)	9.42±3.01	9.69±2.79	(0.45)	> 0.05
eGFR(ml·min <sup>-1</sup> ·1.73 m <sup>2</sup> )	34.94(27.50, 50.56)	59.43(30.86, 63.17)	[21.04]	< 0.05
Hb(g/L)	91.45±10.78	91.70±8.55	(0.13)	> 0.05
血碘(μg/L)	57.87±10.25	60.14±9.46	(1.12)	> 0.05
治疗药物[例(%)]			12.61	< 0.05
罗沙司他	25(75.76)	29(38.67)		
红细胞生成刺激剂	8(24.24)	46(61.33)		
联合铁剂治疗[例(%)]	13(39.39)	28(37.33)	0.04	> 0.05

注: Scr 为血清肌酐, SUA 为尿酸, BUN 为尿素氮, eGFR 为估算肾小球滤过率, Hb 为血红蛋白

表 3 肾性贫血患者甲状腺功能的影响因素

项目	β值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值(95%CI)
eGFR	-0.058	0.005	14.21	< 0.05	0.944(0.934 ~ 0.953)
罗沙司他(以红细胞生成刺激剂为参照)	1.230	0.279	20.36	< 0.05	3.421(1.980 ~ 5.895)

注: 控制性别、年龄等混杂因素。eGFR 为估算肾小球滤过率

要负责调节下丘脑和垂体前叶 TSH 分泌; 而罗沙司他的分子结构与 T3 相似, 它与 TR $\beta$  的结合能力甚至超过了 T3<sup>[8]</sup>。因此, 罗沙司他作为 TR $\beta$  的激动剂, 能够抑制 TSH 的分泌, 进而降低血清中 FT3、TT4 及 FT4 水平。其次, 罗沙司他具有类似于三碘甲状腺原氨酸的结构, 但与其不同的是罗沙司他具有疏水性苯基, 这一独特结构特征表明需要更大疏水腔才能获得有效的受体结合, 值得注意的是, 甲状腺激素受体 $\beta$ 通常呈螺旋向外移动状态, 可为苯基延伸腾出额外的空间, 并且通过氢键、疏水作用相互影响<sup>[6]</sup>。因此, 罗沙司他作为甲状腺激素受体 $\beta$ 激动剂, 在垂体和/或下丘脑产生变构效应, 可能抑制 TSH 分泌, 导致血清 FT3 和 FT4 水平降低。此外, 机体代谢与甲状腺功能密切相关, 罗沙司他可有效增加缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 表达, 从而抑制代谢并影响甲状腺功能<sup>[9]</sup>。

肾脏与甲状腺激素也存在密切关系。甲状腺激素能够调节肾小管与肾小球功能, 影响肾脏早期生长发育; 同时, 肾脏具有调节甲状腺代谢、降解及排泄的作用<sup>[10]</sup>。此外, 甲状腺激素可与多种血浆蛋白相结合, 机体肾功能状态正常状态下肾小球不会将其滤过; 但进展为慢性肾脏病后会导致肾小球滤过膜损伤, 血浆清蛋白从中大量滤过, 使机体原本合成的甲状腺激素过多流失, 进而导致甲状腺激素水平降低<sup>[11]</sup>。本研究多因素分析也发现, eGFR 是肾性贫血患者甲状腺功能的保护性因素(P < 0.05)。这提示肾功能状态越好, 发生甲状腺功能异常的风险越低。

综上所述, 罗沙司他可对肾性贫血患者甲状腺功能造成一定影响, 建议治疗期间密切关注甲状腺功能指标, 定期进行检查并及时干预。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 牟珊,伍佳佳.肾性贫血的发病机制及研究进展[J].临床血液学杂志,2022,35(11):767-770,775.
- [2] 李鑫,金艳华,党大胜,等.罗沙司他与重组人促红细胞生成素治疗慢性肾性贫血有效性及安全性比较[J].临床军医杂志,2024,52(1):46-49.
- [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.
- [4] HARAGUCHI T, HAMAMOTO Y, KUWATA H, et al. Effect of roxadustat on thyroid function in patients with renal Anemia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 109(1): e69-e75.
- [5] 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.
- [6] YAO B Q, WEI Y J, ZHANG S C, et al. Revealing a mutant-induced receptor allosteric mechanism for the thyroid hormone resistance[J]. iScience, 2019, 20: 489-496.
- [7] TOKUYAMA A, KADOYA H, OBATA A, et al. Roxadustat and thyroid-stimulating hormone suppression[J]. Clin Kidney J, 2021, 14(5): 1472-1474.
- [8] 施晓婷,李曼,崔雯霞,等.罗沙司他致血清低促甲状腺素性甲状腺功能减退1例[J].中华内科杂志,2022,61(12):1357-1359.
- [9] 何荃,渠宁,雷子彤,等.罗沙司他对CKD大鼠肠生物屏障功能的影响[J].西部医学,2024,36(2):166-174.
- [10] 朱平,李玥,李文来,等.肾脏疾病合并甲状腺功能减退综合征的发病机制研究进展[J].巴楚医学,2022,5(2):114-117.
- [11] 王洁,杨勇,余君.慢性肾脏病患者肾小球滤过率与甲状腺素指标的相关性及并发甲状腺功能异常的危险因素分析[J].重庆医学, 2022,51(10):1741-1746,1752.

收稿日期:2024-03-24

(本文编辑:孙海儿)

# 侧支循环状态对急性缺血性脑卒中脑组织灌注及神经功能转归的影响

戴国娇,张合,章明建,雷星,黄丹江

【关键词】 脑卒中,缺血性,急性;侧支循环;灌注成像;神经功能

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.09.025

【中图分类号】 R743 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)09-1205-03

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是临床常见的脑血管病变,致残率、致死率高。颅脑血管狭窄或闭塞等病变导致脑组织局部供血不足,缺血缺氧,甚至坏死,对患者的神经功能造成不良影响<sup>[1]</sup>。研究表明良好的侧支循环对减轻缺血脑组织损害、改善预后具有重要的积极作用<sup>[2]</sup>。RAPID软件能够自动计算头颅CT灌注(CTP)成像参数<sup>[3]</sup>。CT血管成像(CTA)作为评估颅内侧支循环的常见影像学检查方法,单时相CTA可能会遗失部分脑血流动力学信息<sup>[4]</sup>,多时相CTA(mCTA)能够有效评价颅内侧支循环的存在及开放程度,较单时相CTA更为准确<sup>[5]</sup>。本研究探讨基于mCTA评估的侧支循环状态对AIS患者脑组织灌注情况和神经功能转归的影响,现报道如下。

基金项目:浙江省卫生健康科技计划项目(2021KY1209)

作者单位:318020浙江省台州,台州市第一人民医院

通信作者:黄丹江,Email:zjhyhdj@163.com

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取2022年1—12月台州市第一人民医院收治的接受静脉溶栓和机械取栓治疗的前循环大血管闭塞的AIS患者。纳入标准:(1)符合AIS的诊断标准<sup>[6]</sup>,影像检查前未经静脉溶栓治疗;(2)出现症状到股动脉穿刺的时间小于6h;(3)临床证实为前循环大血管闭塞的AIS患者<sup>[7]</sup>。排除标准:(1)颅脑出血、颅脑肿瘤者;(2)病历资料不完整者。最终纳入患者78例。基于mCTA的侧支循环评分<sup>[8]</sup>分为侧支循环良好组(4~5分,67例)和侧支循环不良组(0~3分,11例)。本研究获得台州市第一人民医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 临床资料收集 收集患者年龄、性别、高血压、既往心房颤动、糖尿病、入院时和入院7d的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、治疗后3个