



腎性貧血治療新進展－HIF-PH 抑制劑

大溪松禾診所 吳昱德醫師

前言

貧血是慢性腎臟病常見的併發症之一，也是影響慢性腎臟病腎友整體預後與生活品質的重要決定因子，目前腎性貧血的治療主要透過紅血球生成刺激劑（erythropoietin-stimulating agents, ESA）的給予與鐵劑的補充。使用紅血球生成刺激劑治療腎性貧血已近 30 年，過往的研究雖證實此治療可有效改善貧血，但也提醒我們，過高的血紅素目標（Hb>13g/dl）可能會增加心血管疾病與死亡的風險。目前的研究仍不清楚這樣的風險是來自於過高的血紅素濃度或是過高的紅血球生成刺激劑劑量所致，但也因為這樣的安全考量，發展腎性貧血替代治療的腳步從未停歇。

在新興的治療方式中，最受矚目的藥物為缺氧誘導因子脯氨醯羧化酶抑制劑（hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors, HIF-PH inhibitors），此藥物可以穩定缺氧誘導因子，進而刺激內生性紅血球生成素（erythropoietin, EPO）的合成，是備受期待的新興藥物，美國腎臟基金會與國際腎臟病學會的官方雜誌於今年先後撰文介紹，目前此類藥物仍在第三期臨床試驗，希望透過本文的介紹，能讓腎友有初步的認識。

HIF-PH 抑制劑如何調控紅血球生成素的生成？

人體於骨髓造血，此過程受到紅血球生成素的調控，紅血球生成素主要由腎臟合成，慢性腎臟病使損傷的腎臟無法製造足夠的紅血球生成素，是目前認為造成腎性貧血的主要原因，也因此目前腎性貧血的治療主要透過紅血球生成刺激劑的給予。

紅血球主要的功能為攜帶氧氣，研究發現『缺氧』時，缺氧誘導因子會刺激紅血球生成素生成，增加紅血球製造而改善缺氧情形；而當身體『沒有缺氧』時，缺氧誘導因子會被脯氨醯羧化酶分解掉。目前研究中的藥物：HIF-PH 抑制劑即是透過抑制此分解酵素，使得缺氧誘導因子能持續活化，增加內生性紅血球生成素的生成，改善腎性貧血。

HIF-PH 抑制劑與鐵的代謝

除了紅血球生成素的缺乏，不正常的鐵代謝也是造成腎性貧血的原因之一。在鐵代謝的研究中，最被廣泛討論的荷爾蒙為鐵調素（hepcidin），鐵調素主要由肝臟製造，可以透過分解運鐵素，減少十二指腸腸細胞對於鐵的吸收，並抑制鐵從肝臟與網狀內皮巨噬細胞釋放至血液中。慢性腎臟病

患者身體中的鐵調素會上升，使得身體對於鐵的吸收和對於儲存鐵的利用皆較差，骨髓中的鐵因此不足以負荷紅血球的生成。

在 HIF-PH 抑制劑的臨床試驗中發現，使用此種藥物能顯著降低鐵調素的濃度，故推論此藥物有助於改善鐵的代謝；缺氧誘導因子調解的許多分子也與鐵的吸收相關，透過 HIF-PH 抑制劑的使用活化缺氧誘導因子，進而改善鐵代謝與鐵吸收，是此藥物用來治療腎性貧血的另一個可能機轉。

HIF-PH 抑制劑的多重作用

除了調控造血與鐵代謝外，缺氧誘導因子在身體代謝、血管新生與細胞增生等作用中，同樣扮演重要的角色。研究認為 HIF-PH 抑制劑活化缺氧誘導因子，可能對於腦中風、心肌梗塞和腎臟移植等缺血性傷害有幫助；另外動物實驗也發現缺乏脯氨酰羧化酶的老鼠有較少的脂肪組織、較好的糖耐受性與胰島素感受性，因此認為 HIF-PH 抑制劑可能對於肥胖和代謝症候群也有幫助。

HIF-PH 抑制劑可能的副作用

(1) 促進腫瘤生長？

腫瘤細胞的存活、血管新生和無氧代謝等作用受到缺氧誘導因子的調節。在許多腫瘤中，可觀察到缺氧誘導因子的過度表現，且與腫瘤的侵犯性和遠端轉移有關，故此藥物是否促進腫瘤生長一直是科學家所顧慮的。近期的研究指出，缺氧誘導因子對於不同腫瘤的影響並非完全一致，某些情況下反而觀察到其能減少腫瘤的產生和遠端轉移。因此 HIF-PH 抑制劑是否促進腫瘤生長仍未有定論，未來還需要更多的研究來加以釐清。

(2) 促進血管新生？

缺氧誘導因子活化血管內皮生長因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）基因的表現時，會促進血管新生，可能會惡化糖尿病視網膜病變和腫瘤的血管新生。雖然在目前的臨床試驗中，使用 HIF-PH 抑制劑並未觀察到血管內皮生長因子濃度的增加，但缺氧誘導因子的長期活化是否促進血管新生，仍是未來臨床試驗需要加以探討的。

(3) 高血壓？

缺氧誘導因子對於調控血管張力同樣扮演重要角色，但使用 HIF-PH 抑制劑是否能改善血壓抑或惡化血壓則仍未有定論，Molidustat 在動物實驗中發現可以降低平均血壓，Vadadustat 在人體試驗也有類似的效果，然而高血壓卻是 Roxadustat 在臨床試驗中最常見的副作用。是否因不同藥物或劑量而造成不同的結果，相信在大規模臨床試驗發表後會有較明朗的結果。

HIF-PH 抑制劑目前的研究成果

目前有六種屬於此類的藥物正在進行臨床試驗，其中 Roxadustat、Vadadustat 與 Daprodustat 皆已進入臨床第三期試驗，在已發表的試驗結果中發現，此類藥物確實可以有效增加血紅素濃度，並與劑量呈正相關。

雖然紅血球生成素濃度較直接給予紅血球生成刺激劑來得低，但此藥物刺激內生性紅血球生成素合成，能以更接近生理正常濃度的紅血球生成素，達成刺激紅血球製造的目的，或許能避免紅血球生成刺激劑的相關副作用，但是否能因此減少心血管疾病的風險，還需要更大型更長期臨床試驗結果的發表才能確認。

目前普遍使用的紅血球生成刺激劑是透過基因重組合成的，HIF-PH 抑制劑另一個優於紅血球生成刺激劑的理由為相對簡單的製程與服用方式（口服），除了可以減少注射的疼痛外，也可以減少因注射而產生紅血球生成素抗體的機會。

此類藥物在已發表的臨床試驗中尚未發現嚴重的不良反應，不良反應多為輕至中度，且多為末期腎臟病患常見的不適症狀。

HIF-PH 抑制劑未來的展望

HIF-PH 抑制劑可望成為慢性腎臟病患貧血的替代治療是目前腎臟醫學界逐漸累積的共識，除了有減少花費與方便服用等好處外，更被期待對於心血管疾病有助益。然而目前發表最長的臨床試驗僅 24 週，尚需要更大型更長期的臨床試驗來證實其療效與對於心血管疾病的影響。另外，是否促進腫瘤生長與血管新生仍是需要面對的問題，期待隨著更多臨床試驗結果的發表，能為腎性貧血患者帶來新的希望。