

## 生血宁治疗维持性血液透析患者肾性贫血及改善铁代谢的临床观察

张文杰 陈佳薇 余飞兵 丘余良

**【摘要】** 目的 观察生血宁治疗尿毒症维持性血液透析患者肾性贫血的临床疗效。方法 采用随机对照方法将维持性血液透析合并肾性贫血患者 50 例随机分为治疗组和对照组,其中治疗组 25 例,对照组 25 例。对照组予常规治疗,治疗组在常规治疗的基础上加用生血宁 0.5 g,一天 3 次,疗程 3 个月,并于观察结束时分别检测血红蛋白、红细胞计数、红细胞压积、血清铁、血清铁蛋白水平。2 组治疗期间均使用重组人促红细胞生成素 50~100 IU/kg,每周 2~3 次。结果 治疗前治疗组与对照组在血红蛋白、红细胞计数、红细胞压积、血清铁、血清铁蛋白上比较,无统计学差异( $P>0.05$ ),具有可比性。治疗后 2 组在血红蛋白、红细胞计数、红细胞压积方面比较,治疗组平均水平略高于对照组,但组间比较无统计学差异( $P>0.05$ ),可能与 2 组患者均使用促红细胞生成素治疗、改善了维持性血液透析患者的贫血状况所致。治疗组在血清铁蛋白、血清铁上升的平均水平高于对照组,比较有统计学差异( $P<0.05$ )。结论 生血宁能够改善维持性血液透析患者缺铁性贫血状态,提高患者血红蛋白、红细胞计数、红细胞压积,促进铁转运及利用,增加储备铁,降低铁耗竭,改善铁代谢。

**【关键词】** 生血宁;血液透析;肾性贫血;铁代谢

**Clinical observation of Shengxuening tablets in maintenance hemodialysis patients with renal anemia and improve iron metabolism of blood** ZHANG Wen-jie, CHEN Jia-wei, YU Fei-bing, QIU Yu-liang. Department of Nephrology, People's Hospital of Fujian Province, Fuzhou 350003, China

**【Abstract】 Objective** To observe the efficacy of Shengxuening tablets in the treatment of maintenance hemodialysis patients with renal anemia. **Methods** Fifty patients were divided into treatment group and control group, with 25 cases in each group. Control group received conventional therapy, treatment group, patients in treatment group were given conventional therapy combined with Shengxuening 0.5 g orally, 3 times/d for treatment. Treated for 3 months, to observe the treatment effects of the two groups, assessment [hemoglobin, hematocrit (HCT), red blood cell count, serum iron, serum ferritin] before treatment and after treatment. All patients received recombinant human erythropoietin 50-100 IU/kg, 2-3 times per week. **Results** There were not statistically significant difference between treatment group and control group in hemoglobin, hematocrit, red blood cell count, Serum iron, serum ferritin before treatment ( $P>0.05$ ), which meant comparable. After treatment, the treatment group was slightly higher than the control group in the aspects of hemoglobin, hematocrit, red blood cell count. But there were no statistically significant difference between groups ( $P>0.05$ ), it may be attributed to two groups of patients using erythropoietin treatment, which improve the anemia status in maintenance hemodialysis patients. The average level of serum iron and serum ferritin in the treatment group was higher than that in the control group with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). **Conclusions** Shengxuening tablets can improve maintenance hemodialysis patients with iron deficiency anemia status, improve patients with hemoglobin, red blood cell count, hematocrit, promote iron transport and utilization, increase the iron reserves, reduce iron depletion, improve iron metabolism clinical efficacy.

**【Key words】** Shengxuening tablet; Hemodialysis; Renal anemia; Iron metabolism

肾性贫血是指由各类肾脏疾病造成促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的产生相对或者绝对不足,以及在尿毒症患者血浆中的一些毒性物质干扰红细胞生成而导致的贫血<sup>[1]</sup>,是肾功能不全发展到一个主要原因<sup>[2]</sup>,众多前瞻性的研究表明贫血是患者住院及再住院的独立危险因素。补铁治疗对维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者极其重要<sup>[3]</sup>,需长期规律的补铁治疗改善患者肾性贫血,当前有口服及静脉补充铁剂两种方式,而现临床上对于铁储备较稳定的患者较多使用口服铁剂。现将生血宁治疗 MHD 患者肾性贫血及改善铁代谢的临床观察结果报道如下。

### 资料与方法

#### 一、研究对象

1. 一般资料 选择 2014 年 1 月至 2015 年 1 月在福建省人民医院透析室接受 MHD 治疗的尿毒症患者 50 例,其中男 27 例,女 23 例,平均年龄(47.7 ± 10.8)岁;原发病分别为糖尿病肾脏疾病、慢性肾小球炎、多囊肾病、狼疮性肾炎。

纳入标准:①符合《临床诊疗指南肾脏病学分册》<sup>[4]</sup>慢性肾衰竭尿毒症期诊断标准;②符合贫血诊断,60 g/L < 血红蛋白(hemoglobin, Hb) < 110 g/L,红细胞压积(hematocrit, HCT) < 33%;③血清铁蛋白高于 200 ng/ml。

排除标准:①急、慢性血液系统疾病,消化道出血等其他原因导致贫血;②对铁复合物过敏;③严重精神异常;④严重肝功能异常或严重心功能异常;⑤在治疗前 3 个月内进行过其他临床药物试验;⑥在 1 个月内发生过严重的细菌感染或者是病毒感染;⑦在 1 个月内进行过输血治疗;⑧在两周内进行过铁剂补充;⑨处于妊娠期和哺乳期妇女。

2. 分组 将 50 例尿毒症患者随机分为治疗组和对照组,每组各 25 例,其中治疗组 4 例、对照组 2 例未按规定治疗方案用药脱落。完成实验研究的共 44 例;治疗组 21 例,男 13 例,女 8 例,平均年龄

(48.0 ± 10.9)岁;对照组 23 例,男 14 例,女 9 例,平均年龄(47.3 ± 10.8)岁。2 组在年龄、性别上无统计学差异,具有可比性。

#### 二、方法

1. 治疗方案 所有维持性血液透析患者均予血液透析(每周 2~3 次)、降血压、控制血糖等基础治疗,于透析结束后予 EPO 50~100 IU/kg,每周 2~3 次;治疗组在基础治疗上加用生血宁片(武汉联合药业有限责任公司,批号 Z20030088)0.5 g,一天 3 次,疗程为 3 个月。

2. 疗效观察 观察 2 组治疗前后 Hb、红细胞计数、血清铁、血清铁蛋白水平,并记录治疗后每 2 周血红蛋白、红细胞计数的变化情况。

#### 三、统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,数据均以均数 ± 标准差表示;计量资料的比较及组内前后比较,若差值 *d* 符合正态性分布,采用配对 *t* 检验,若不符合正态分布则采用秩和检验;若组间比较数据均符合正态性分布及方差齐性,则采用成组 *t* 检验,若不符合则采用秩和检验,给出检验对应 *P* 值,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

### 结 果

#### 一、治疗前后相关指标比较

治疗前治疗组与对照组治疗前在血红蛋白、红细胞计数、血清铁、血清铁蛋白上比较,无统计学差异(*P* > 0.05),具有可比性。治疗后 2 组在血红蛋白、红细胞计数、红细胞压积方面比较,治疗组平均水平略高于对照组,但组间比较无统计学差异(*P* > 0.05),可能与 2 组患者均使用 EPO 治疗,改善了维持性血液透析患者的贫血状况所致。治疗组在血清铁蛋白、血清铁上升的平均水平高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),说明生血宁能够改善维持性血液透析患者的铁代谢,提高血清铁蛋白以及血清铁的水平。(表 1)

#### 二、不良反应

治疗期间 2 组患者均未出现明显的腹胀、食欲减退等不良反应。

表 1 治疗组与对照组治疗后实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	血红蛋白(g/L)	红细胞计数( $\times 10^9/L$ )	HCT	血清铁蛋白(g/L)	血清铁(mol/L)
治疗组	治疗前	79.23 ± 15.19	3.15 ± 0.57	0.281 ± 0.050	201.38 ± 92.82	8.07 ± 2.41
	治疗后	108.34 ± 16.18 <sup>ad</sup>	3.82 ± 0.84 <sup>ad</sup>	0.341 ± 0.051 <sup>ad</sup>	251.30 ± 73.91 <sup>bc</sup>	13.84 ± 4.02 <sup>bc</sup>
对照组	治疗前	81.764 ± 17.89	3.14 ± 0.62	0.284 ± 0.052	202.37 ± 112.76	8.30 ± 3.45
	治疗后	102.13 ± 10.66 <sup>a</sup>	3.56 ± 0.52 <sup>b</sup>	0.321 ± 0.042 <sup>a</sup>	215.68 ± 62.20 <sup>c</sup>	10.14 ± 5.17 <sup>c</sup>

注:与治疗前比较,<sup>a</sup>*P* < 0.01, <sup>b</sup>*P* < 0.05, <sup>c</sup>*P* > 0.05;与对照组的治疗后比较,<sup>d</sup>*P* > 0.05, <sup>e</sup>*P* < 0.05

## 讨 论

肾性贫血是慢性肾脏病患者最常见的并发症,并随着肾功能的恶化,贫血的程度会随之加重,Valderrabano<sup>[5]</sup>的研究显示第一次就诊于肾科时患者已有 69% 出现贫血(Hb < 11 g/dl),甚至高达 90% 的血液透析早期患者就存在贫血。而形成肾性贫血的原因大致如下:①红细胞生成不足,常见于促红细胞生成素减少、营养缺乏、维生素缺乏红细胞生成抑制因子作用、微量元素失衡;②红细胞寿命缩短,尿毒症毒素作用、红细胞脆性增加、内分泌激素作用以及脾功能亢进等;③红细胞丢失增加,饮食控制、饮食中铁摄入不足、频繁抽血、血液透析中的少量丢失等<sup>[6]</sup>。除部分促红细胞生成抵抗的患者外,在补充足够的 EPO 及规律血液透析的情况下,肾性贫血最常见的原因就是原料不足所致,其中缺铁是最主要的原因。缺铁分为绝对性缺铁、相对性缺铁、铁贮存低下等,造成血液透析患者缺铁的主要因素包括:①尿毒症患者胃肠功能紊乱,降低了对铁剂的吸收和利用,食欲降低,铁剂摄入不足;②胃肠道出血;③EPO 使用导致铁消耗的加快;④反复血液透析失血,透析器和管路的残留血,内瘘失血,抽血化验<sup>[7]</sup>。肾功能衰竭所致的缺铁性贫血轻者可出现头晕、烦躁、疲乏、消瘦、注意力不集中等症状,重者可出现心绞痛、心衰等严重并发症,增加住院和医疗费用以及总体死亡风险<sup>[8]</sup>,因此应积极治疗。

目前临床常用补铁方式有静脉与口服两种形式,2011 年《临床诊疗指南肾脏病学分册》<sup>[4]</sup>推荐血液透析患者优先选择静脉使用铁剂,但是当前使用的静脉铁剂,包括右旋糖酐铁、蔗糖铁等均存在肌肉痛、消化道不适、口中金属味等不良反应,甚至有严重的过敏反应。多项研究均表明静脉使用铁剂的不良反应发生率较口服铁剂显著高,存在统计学差异<sup>[9-11]</sup>。并且临床发现静脉补铁的不良反应用于给药频率及静滴速度有关,但是目前尚未有统一的完整指导方案,这也给临床使用带来的不便,增加了患者使用的风险<sup>[12]</sup>。Tsuchida 等<sup>[13]</sup>研究显示给血液透析患者补铁治疗,口服铁剂和静脉补铁一样有效。与静脉补铁相比,口服铁剂不良反应较少,症状也较轻。目前临床上口服铁剂包括硫酸亚铁、琥珀酸亚铁、富马酸亚铁、葡萄糖酸亚铁、血红素铁、多糖铁复合物、生血宁等。硫酸亚铁、琥珀酸亚铁、富马酸亚铁存在吸收率较低,生物利用度不高,消化道症状较明显等特点<sup>[14]</sup>。血红素铁、多糖铁复合物生物利用

度高,但是价格较贵,加重长期血液透析患者的经济负担。

生血宁片为新一代口服铁剂,主要治疗缺铁性贫血,成分为天然蚕砂提取物铁叶绿酸钠,是一种有机卟啉铁,主要成份为铁叶绿酸钠和叶绿素衍生物,可直接参与人体血红蛋白合成,并且铁叶绿素可通过肠黏膜血红素受体高效吸收,其吸收在小肠绒毛黏膜细胞血红素受体的专属通道,不受其他二价金属离子的竞争性抑制,可直接被肠黏膜细胞吸收,不产生游离铁,比离子铁吸收率高,且不受食物及药物的影响,吸收率高达 25%~35%,为离子铁吸收率的 12.5~35 倍,没有传统铁剂常见的消化系统不良反应,有人称之为生物铁<sup>[15-17]</sup>。生血宁片中铁元素的存在为 2 价铁形式,具有可溶态、有机态、稳定态的特点,这些特点决定了其铁元素吸收途径比较广泛。

近年来发现,小肠吸收铁的机制不是通过经典的 Tf 和转铁蛋白受体(TfR)途径,并在小肠内相继发现了 DMT-1、Deyt、IREG1 和 Hephaestin4 种与铁转运相关的蛋白质,并且实验表明生血宁能够降低失血性贫血大鼠代偿升高的相关基因 DMT-1、IREG1、Hephaestin 的表达,说明生血宁可通过基因水平改善铁代谢<sup>[18]</sup>。陈云亮等<sup>[19]</sup>用苯胍给小鼠造成溶血性贫血和大鼠失血性贫血模型,再给予生血宁片,观察到生血宁片能明显促进正常小鼠髓红系祖细胞和粒系祖细胞的增殖作用;能提高正常小鼠外周血网织红细胞的百分率;可减轻乙酰苯胍所致小鼠溶血性贫血的外周血红细胞和血红蛋白的降低程度;对失血性贫血大鼠可促进红细胞、血红蛋白和网织红细胞恢复正常,并提高血清铁含量和转铁蛋白饱和度。王辉武<sup>[20]</sup>的研究也证实其对骨髓有核细胞的恢复、增殖有明显促进作用,对骨髓基质恢复也起到一定的调节作用,具有促进骨髓造血功能的恢复。

众多临床研究<sup>[21-28]</sup>表明,生血宁纠正缺铁性贫血疗效显著。陈欣等<sup>[7]</sup>的研究发现使用生血宁纠正贫血,可减少 EPO 的使用量。结合本临床研究,治疗组治疗后血红蛋白、红细胞计数、红细胞压积方面均较治疗前有明显升高,并具有显著性差异,提示生血宁在纠正血液透析患者肾性贫血方面与其他已发表的临床实验一样有效。治疗组治疗后的血清铁、铁蛋白均较治疗前有明显升高,与对照组相比较亦有显著升高,存在统计学差异,提示生血宁在改善铁转运及利用,增加储备铁,降低铁耗竭,改善铁

代谢方面临床有效。本临床观察因时间较短,样本量不大,实验设计存在自身局限性的问题,亟需进一步更大的临床双盲随机对照实验以证实。

### 参 考 文 献

- [1] Tsagalis G. Renal anemia; a nephrologist's view[J]. Hippokratia, 2011, 15(Suppl 1): 39-43.
- [2] Bolin TD. Investigating iron deficiency anaemia[J]. Med J Aust, 2014, 200(1): 17-18.
- [3] Garlo K, Williams D, Lucas L, et al. Severity of Anemia Predicts Hospital Length of Stay but Not Readmission in Patients with Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(25): e964.
- [4] 中华医学会编著. 临床诊疗指南-肾脏病学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 204-215.
- [5] Valderrabano F. Anaemia management in chronic kidney disease patients: an overview of current clinical practice[J]. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17 Suppl 1: 13-18.
- [6] 李晓刚, 马晓辉, 张志娟. 静脉应用蔗糖铁与口服硫酸亚铁治疗肾性贫血疗效比较[J]. 河北医学, 2014, 20(8): 1359-1361.
- [7] 陈欣, 张洪旭, 张育琴, 等. 生血宁片联合促红细胞生成素治疗维持性血液透析患者肾性贫血的临床观察[J]. 中外医疗, 2015, 35(3): 89-91.
- [8] 王唯英, 庞军, 齐志红, 等. 生血宁辅助治疗维持性血液透析患者肾性贫血的临床研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(1): 70-71.
- [9] 熊英. 静脉与口服铁剂治疗肾性贫血疗效的临床观察[J]. 实用中西医结合临床, 2013, 13(1): 5-6.
- [10] 李伟, 阮彩霞, 李娇艳, 等. 静脉注射与口服铁剂治疗肾性贫血的疗效比较[J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(9): 826-829.
- [11] 陈集志, 刘韧, 张增珠, 等. 蔗糖铁注射液致不良反应 1 例[J]. 中国药师, 2012, 15(3): 398-399.
- [12] Potthoff SA, Munch HG. Safety aspects of parenteral iron supplementation therapies in patients with chronic kidney disease[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2013, 138(24): 1312-1317.
- [13] Tsuchida A, Paudyal B, Paudyal P, et al. Effectiveness of oral iron to manage anemia in long-term hemodialysis patients with the use of ultrapure dialysate[J]. Exp Ther Med, 2010, 1(5): 777-781.
- [14] 孙丙政, 王云峰, 黄聪, 等. 口服补铁剂及多糖铁络合物的研究进展[J]. 微量元素与健康研究, 2009, 16(5): 64-67.
- [15] 骆丹东, 傅小玲, 王江潮. 生血宁治疗缺铁性贫血的临床疗效与观察[J]. 中华全科医学, 2015, 2(2): 225-226.
- [16] 龙利, 伍艳玲, 卢远航, 等. 生血宁片治疗慢性肾脏病非透析患者肾性贫血的临床观察[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(3): 504-506.
- [17] 刘朝胜, 陈云亮, 金建忠, 等. 治疗缺铁性贫血新药生血宁片[J]. 中国新药杂志, 2001, 10(1): 61-62.
- [18] 王天琳. 生血宁片防治缺铁性贫血研究进展[J]. 实用药物与临床, 2011, 14(2): 154-155.
- [19] 陈云亮, 钱伯初, 王根才, 等. 生血宁片治疗贫血模型鼠的实验研究[J]. 湖北中医学院学报, 2005, 7(1): 11-13.
- [20] 王辉武主编. 中药临床新用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 127.
- [21] 陈运彬, 王艳丽, 高薇薇. 生血宁片联合促红细胞生成素治疗早产儿贫血 60 例临床研究[J]. 广州中医药大学学报, 2009, 26(1): 28-31.
- [22] 梁萍, 楼方. 生血宁片治疗儿童缺铁性贫血的临床研究[J]. 现代预防医学, 2011, 38(22): 4802-4803.
- [23] 金建忠, 陈云亮, 丁春, 等. 生血宁片治疗儿童缺铁性贫血 150 例[J]. 中国新药杂志, 2001, 10(1): 59-60.
- [24] 余霞. 生血宁片治疗妊娠期缺铁性贫血疗效观察[J]. 中国医药科学, 2013, 3(6): 78-79.
- [25] 徐伟光. 生血宁片对老年贫血合并功能性便秘的治疗作用[J]. 中国医药科学, 2012, 2(3): 103-104.
- [26] 冯磊. 生血宁治疗老年缺铁性贫血临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(19): 164-165.
- [27] 高巍然. 生血宁片改善晚期姑息放疗肿瘤患者贫血状况的初步研究[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(33): 95.
- [28] 徐文君, 吴国伟, 郑卫华, 等. 生血宁片治疗慢性肾脏病非透析患者肾性贫血的临床观察[Z]. 中国浙江杭州, 2014.

(收稿日期: 2015-07-21 修回日期: 2015-10-15)