

生血宁治疗慢性肾脏病患者贫血的疗效观察

林菊 张俊峰 浦坚 沈炎

【摘要】 目的 观察生血宁治疗慢性肾脏病(CKD)3~4期患者肾性贫血的疗效。方法 收集2012年1月至2014年12月在无锡市锡山人民医院肾内科住院治疗的CKD患者的临床资料,根据其使用治疗贫血药物不同将其分为A、B两组,A组予生血宁片口服,B组予右旋糖酐铁片口服,两组同时接受重组人促红细胞生成素(rhEPO)的治疗,疗程12周(随访至12周)。观察治疗前后患者血红蛋白(Hb)、血清铁蛋白(SF)、转铁蛋白饱和度(TSAT)的变化及重组人促红素(rhEPO)的用量,并观察基础指标血清白蛋白(ALB)、尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)、C反应蛋白(CRP)的变化。采用SPSS 17.0软件包进行统计学分析。结果 治疗后两组患者的贫血均有改善。A组Hb、SF、TSAT上升的幅度高于B组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。A组rhEPO用量少于B组,差异有统计学意义($Z = 3.058, P < 0.05$)。治疗后两组肾功能和CRP均无明显变化($P > 0.05$),A组ALB水平较治疗前明显升高,差异有统计学意义($t = 2.811, P < 0.05$),A组未见明显不良反应。结论 生血宁可改善铁代谢,治疗CKD患者肾性贫血安全有效,并可以减少rhEPO的用量。

【关键词】 生血宁; 慢性肾脏病; 肾性贫血; 促红细胞生成素

Effect of Shengxuening in the treatment of renal anemia of CKD patients Lin Ju, Zhang Junfeng, Pu Jian, Shen Yan. Hemodialysis Center, Xishan People's Hospital of Wuxi City, Wuxi 214011, China
Corresponding author: Lin Ju, Email: wwwzhdhcom@aliyun.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of Shengxuening in treatment of patients with chronic kidney disease (CKD) stage III-IV complicated with renal anemia. **Methods** 96 enrolled CKD patients with moderate anemia were randomly divided into two groups: group A was given oral Shengxuening tablets, and group B given oral iron dextran tablets; and both groups also received recombinant human erythropoietin (rhEPO) for 12 weeks. Before and after the treatment, the patients were observed for the changes in hemoglobin (Hb), serum ferritin (SF), transferrin saturation (TSAT), serum albumin (ALB), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), C-reactive protein (CRP), and EPO dosage. The follow-up was made for half a year. The SPSS 17.0 software was used for statistical analysis. **Results** The anemia was improved in both of the two groups. The speed and amplitude of increase in Hb, SF, and TSAT of group A were greater than those of group B ($P < 0.05$). The usage of rhEPO in group A was less than that in group B ($P < 0.05$). After the treatment, renal function and CRP did not change significantly in both groups ($P > 0.05$); but the ALB level in group A was higher than that in group B ($P < 0.05$). Group A had no obvious adverse reactions. The improvement in anemia after follow-up for half a year was relatively stable. **Conclusion** Shengxuening could improve iron metabolism, was effective and safe in the treatment of renal anemia of patients with CKD, and could reduce the usage of rhEPO.

【Key words】 Shengxuening; Chronic Kidney Disease; Renal anemia; Erythropoietin

肾性贫血是CKD患者最常见的并发症,在我国非透析的CKD患者中,贫血的患病率达52%^[1]。其发生的主要原因是促红细胞生成素(EPO)的不足以

及一些毒性物质干扰红细胞的生成和代谢^[2],应用rhEPO可明显改善肾性贫血,但诸多研究显示CKD患者大多存在铁缺乏,而缺铁大大影响了rhEPO的疗效,通过补铁,不仅可更好地纠正贫血,还可以减少rhEPO的用量^[3]。本研究采用口服生血宁片联合皮下注射rhEPO治疗CKD3~4期患者的肾性贫血,结果报道如下。

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2016.05.008

作者单位:214011 无锡市锡山人民医院(东南大学附属中大医院锡山分院)肾内科

通讯作者:林菊,Email: wwwzhdhcom@aliyun.com

对象和方法

一、病例选择

回顾性分析自 2012 年 1 月至 2014 年 12 月于无锡市锡山人民医院肾内科住院治疗的伴有肾性贫血 CKD 患者临床资料。纳入标准:①CKD 3 ~ 4 期且合并中度贫血 ($60 \text{ g/L} \leq \text{Hb} \leq 90 \text{ g/L}$);②血清铁蛋白 (SF) $\leq 200 \text{ ng/ml}$, 转铁蛋白饱和度 (TSAT) $\leq 30\%$ 。排除标准:铁过敏;1 个月内有输血;严重感染;慢性消耗性疾病;血液病;有严重心脏病、肝病、继发性甲状旁腺功能亢进等。

二、治疗方法

A 组(生血宁片 + rhEPO 组)予生血宁片(武汉联合药业有限责任公司, 0.25×24 片/盒)口服, $0.5/$ 次, 3 次/d; B 组(右旋糖酐铁片 + rhEPO 组)予右旋糖酐铁片(四川科伦药业, $25 \text{ mg} \times 60$ 片/盒)口服, 50 mg/ 次, 3 次/d; 两组同时接受 rhEPO(上海凯茂生物医药, 3000 u/ 支)治疗。血红蛋白(Hb) $< 90 \text{ g/L}$, rhEPO 用量为 3000 u 皮下注射, 2 次/周; Hb $90 \sim 110 \text{ g/L}$, rhEPO 减量为 3000 u 皮下注射, 1 次/周; Hb $> 110 \text{ g/L}$, 停用 rhEPO。疗程 12 周(随访 12 周)。所有患者原生活方式和服用的药物如降压药(均未应用 ACEI 及 ARB 类药物)、降糖药、钙剂等无变化。

三、观察指标

检测患者治疗前及治疗后 4 周、8 周、12 周 Hb、血清白蛋白(ALB)、SF、TSAT、尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)、C 反应蛋白(CRP)的水平并记录 rhEPO 的用量, 记录不良反应。

四、统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学分析, 计量

资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组内、组间比较采用 t 检验或秩和检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、患者基本特征

共纳入 96 例患者, 其中男性 50 例, 女性 46 例, 年龄 $27 \sim 78$ 岁, 平均(55.7 ± 19.3)岁, 原发病包括慢性肾小球肾炎 42 例、糖尿病肾病 30 例、高血压肾病 14 例、多囊肾 10 例。A 组、B 组各 48 例。两组患者在人口学特征、基线 rhEPO 用量以及实验室指标差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

二、两组患者治疗后实验室指标和重组人促红素用量的比较

治疗前后两组患者 BUN、SCr、CRP 均无明显变化($P > 0.05$), 治疗后两组 Hb、SF、TSAT 均有上升($P < 0.05$), EPO 用量均有下降($Z = 5.514, Z = 4.234; P < 0.05$)。治疗后 A 组 ALB 水平有所上升, 与治疗前比较差异有统计学意义($t = 2.811, P < 0.05$); 治疗后两组间相应指标比较显示, A 组 Hb、ALB、SF、TSAT 的上升幅度大于 B 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), rhEPO 用量 A 组的减少幅度大于 B 组, 差异有统计学意义($Z = 3.058, P < 0.05$)。

三、不良反应

生血宁片 + rhEPO 组未见不良反应的发生; 右旋糖酐铁片 + rhEPO 组有 4 例患者感上腹部不适、饱胀, 2 例患者口苦、食欲减退, 不良反应发生率 $6/48$ (12.5%), 经对症处理后症状缓解, 均完成疗程。

表 1 慢性肾脏病患者人口学特征、实验室指标及基线 rhEPO 用量

组别	例数	年龄 (岁)	男女比例	原发病(例)		CKD 分期(例)		rhEPO 用量 [u/(人·周)]
				慢性肾小球肾炎: 糖尿病肾病: 高血压肾病: 多囊肾		3 期: 4 期		
A 组	48	56.83 ± 9.28	26:22	20:14:8:6		20:28		6000
B 组	48	57.43 ± 7.76	24:24	22:16:6:4		22:26		6000
t/χ^2 值		0.346	0.167	0.914		0.169		-
P 值		0.730	0.838	0.822		0.837		-
组别	例数	实验室指标						
		Hb(g/L)	ALB(g/L)	BUN(mmol/L)	SCr($\mu\text{mol/L}$)	CRP(mg/L)	SF(ng/ml)	TSAT(%)
A 组	48	76.58 ± 8.63	34.40 ± 5.23	12.02 ± 2.85	287.65 ± 68.90	10.10 ± 4.22	126.99 ± 33.26	15.21 ± 3.08
B 组	48	76.83 ± 8.67	33.54 ± 5.57	11.27 ± 2.65	280.66 ± 71.73	9.50 ± 3.83	125.86 ± 30.32	15.04 ± 3.35
t 值		0.142	0.777	1.327	0.487	0.732	0.174	0.272
P 值		0.888	0.439	0.188	0.628	0.466	0.863	0.786

注: A 组为生血宁片 + 重组人促红细胞生成素组; B 组为右旋糖酐铁 + 重组人促红细胞生成素组; Hb 为血红蛋白; ALB 为血清白蛋白; BUN 为尿素氮; SCr 为血肌酐; CRP 为 C 反应蛋白; SF 为血清铁蛋白; TSAT 为转铁蛋白饱和度

表 2 两组患者治疗前后实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

		生血宁片 + rhEPO 组							
时间	例数	Hb(g/L)	ALB(g/L)	BUN(mmol/L)	SCr(μ mol/L)	CRP(mg/L)	SF(ng/ml)	TSAT(%)	rhEPO 用量 [u/(人·周)]
治疗前	48	76.58 ± 8.63	34.40 ± 5.23	12.02 ± 2.85	287.65 ± 68.90	10.10 ± 4.22	126.99 ± 33.26	15.21 ± 3.08	6000 ± 0.00
治疗后	48	102.31 ± 10.12	37.00 ± 5.32	11.48 ± 2.87	279.15 ± 70.04	8.55 ± 4.46	268.04 ± 97.73	30.06 ± 4.90	3375.00 ± 1919.94
t/Z 值		21.141	2.811	1.841	1.623	1.985	10.091	18.338	5.514
P 值		<0.001	0.007	0.072	0.111	0.053	<0.001	<0.001	<0.001
		右旋糖酐铁片 + rhEPO 组							
时间	例数	Hb(g/L)	ALB(g/L)	BUN(mmol/L)	SCr(μ mol/L)	CRP(mg/L)	SF(ng/ml)	TSAT(%)	rhEPO 用量 [u/(人·周)]
治疗前	48	76.83 ± 8.67	33.54 ± 5.57	11.27 ± 2.65	280.66 ± 71.73	9.50 ± 3.83	125.86 ± 30.32	15.04 ± 3.35	6000 ± 0.00
治疗后	48	97.90 ± 10.69	33.43 ± 5.37	11.90 ± 2.87	276.25 ± 73.08	8.97 ± 4.04	224.83 ± 67.48	26.63 ± 3.73	4562.50 ± 1855.48
t/Z 值		15.163	0.127	1.678	1.141	0.793	10.303	17.163	4.234
P 值		<0.001	0.900	0.100	0.260	0.432	<0.001	<0.001	<0.001
t/Z 值 1		2.079	3.268	0.711	0.198	0.482	2.520	3.856	3.058
P 值 1		0.040	0.002	0.479	0.843	0.631	0.013	<0.001	0.002

注: Hb 为血红蛋白; ALB 为血清白蛋白; BUN 为尿素氮; SCr 为肌酐; CRP 为 C 反应蛋白; SF 为血清铁蛋白; TSAT 为转铁蛋白饱和度; t/Z 值 1、P 值 1 为生血宁片 + rhEPO 组与右旋糖酐铁片 + rhEPO 组治疗后比较

讨 论

随着 CKD 的病情进展, 患者合并肾性贫血的比例越来越高, 若非进行肾移植, 肾性贫血将会困扰 CKD 患者终生。研究表明, 肾性贫血的危害极大, 它明显降低 CKD 患者的生活质量, 增加其住院风险, 增加心血管事件发生率, 增加死亡风险^[4], 所以纠正贫血就显得尤为重要, DOPPS 研究显示 Hb 每升高 10 g/L, 患者的死亡率和住院率可分别降低 10% 和 12%^[5]。

从肾性贫血的病因看, 一方面主要是 EPO 的绝对和相对不足, 毒素对红细胞的影响使其寿命缩短, 另一方面, 绝大多数的 CKD 患者合并有消化道病变, 大大影响了铁的摄入和吸收。近年来, 缺铁在肾性贫血中的作用越来越受到广大肾科医师的关注。缺铁可直接导致贫血, 也是 rhEPO 反应差的最主要原因^[3]。所以, 在肾性贫血的治疗中, 补充铁剂和补充 EPO 同样重要。维持性血液透析患者应用静脉补铁已被广泛认可^[6], 但鉴于过敏的风险和患者的依从性问题, 在非透析的 CKD 患者中可先尝试口服补铁^[7]。既往口服补铁最大的问题是消化道反应和吸收率低, 生血宁则大大弥补了这些不足。

本研究显示, 口服生血宁 + rhEPO 组的患者, 治疗 12 周后, Hb、血清 SF 和 TSAS 升高明显优于口服右旋糖酐铁 + rhEPO 组, 考虑与生血宁的结构有

直接关系。生血宁的原料是蚕砂提取物, 主要成分是叶绿素及其衍生物, 与血红素有相似的结构, 1997 年就有生血宁治疗缺铁性贫血的报告^[8-9], 后被广泛应用于儿童、老年、妊娠的缺铁性贫血治疗, 近年被广泛应用治疗肾性贫血^[10]。因铁叶绿素钠的结构与血卟啉相似, 故可直接被肠黏膜吸收、参与人体 Hb 合成, 对胃黏膜刺激少, 生物利用度极高, 被称为生物铁, 作用相当于硫酸亚铁的 12.5 倍^[11-12]。右旋糖酐铁则是通过胃酸作用解离后参与 Hb 合成, 易加重黏膜损伤, 加重消化道症状, 影响铁吸收。本研究中生血宁 + rhEPO 组未见不良反应发生, 右旋糖酐铁 + rhEPO 组的消化道不良反应发生率为 12.5%。此外, 有多项研究证实, 叶绿素衍生物有促进骨髓造血的功能, 与 rhEPO 有相似的疗效^[13]; 并可以调控基因表达来改善铁代谢^[14]。所以, 生血宁不仅提高了铁的贮存、转运和代谢, 并能发挥 rhEPO 的效能, 从而明显改善贫血, 疗效显著。当铁储备充足时, rhEPO 的治疗才能达到最佳效果, 铁储备及利用充分时, rhEPO 的用量就可显著减少^[15], 本研究也证实了这一点。另外, 口服生血宁的患者血红蛋白上升较对照组快, 达标后 rhEPO 的用量自然减少。rhEPO 用量减少不仅减轻了患者的经济负担, 也可以减少大剂量 rhEPO 引起的高血压、头痛、血栓形成等不良反应, 减少其导致的长期预后不良^[16]。

本研究还发现, 两组患者在治疗前后肾功能无

明显变化,但治疗后口服生血宁的患者血浆蛋白水平明显升高,与对照组相比,差异有统计学意义。究其原因,首先考虑与蚕砂的中药特性有关,《中国药典》记载,蚕砂能利湿化浊,养血化瘀,补气健脾,能调节胃肠功能,改善食欲^[17]。另外,生血宁无胃肠道刺激,患者摄入相对增加,而且随着治疗进程,生血宁组患者贫血被很快纠正,也可改善食欲,增加吸收,从而进入良性循环。

微炎症状态是 CKD 患者一个很常见的问题,既往在应用静脉铁剂时常担心可能诱发患者氧化应激反应增加,诱发继发性炎症和心血管疾病,增加病死率^[18],但鲜有文献报导口服铁剂可加重微炎症状态。但体外试验证实,几乎所有铁剂都能使脂质发生过氧化反应。本研究通过观察治疗前后 CRP 的变化来判断生血宁和右旋糖酐铁是否有增加患者微炎症状态的风险,结果显示治疗后两组患者的 CRP 水平无明显变化,说明两者均未增加患者的微炎症状态。但由于实验时间较短,仅以观察 CRP 的变化来判断铁剂对氧化应激的影响有很大的局限性,所以长期口服铁剂是否安全尚不能定论。

本研究结果显示生血宁独特的结构和生物特性,使其能快速有效地补铁,纠正贫血,改善患者营养状况,减少 rhEPO 用量,而且无传统铁剂的消化道不良反应,不增加患者的微炎症反应,安全性好,依从性高,可改善 CKD 非透析患者的生存质量。

参 考 文 献

- 林攀,丁小强,袁敏等.慢性肾脏病患者贫血患病现状调查[J].复旦学报(医学版),2009,36(5):562-565.
- Tsagalis G. Renal anemia; a nephrologist's view [J]. Hippokratia, 2011,15(Suppl 1):39-43.
- 中国医师协会肾内科医师分会肾性贫血和治疗共识专家组.肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2014 修订版)[J].中华肾脏病杂志,2014,30(9):712-716.
- Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(8): 1388-1393.
- Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) [J]. Am J Kidney Dis, 2004, 44(1):94-111.
- Narita I, Iguchi S, Omori K, et al. Uremic pruritus in chronic hemodialysis patients [J]. J Nephrol,2008,21(2):161-165.
- Kliqer AS, FolevRN, Goldfarb DS, et al. KDOQI US commentary for Anemia in CKD [J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62(5): 849-859.
- 刘雪莉,陈凯,史红,等.铁叶绿素钠对正常小鼠祖细胞集落和实验性贫血的影响[J].中华血液学杂志,1997,18(5):234-236.
- 裴维焰,浦锦宝,曹宝珍,等.生血宁治疗缺铁性贫血的临床研究[J].医学研究通讯,1997,26(5):5-8.
- 张磊,张文锦,金华,等.生血宁治疗肾性贫血的有效性与安全性 Meta 分析 [J]. 临床肾脏病杂志,2015,15(6):353-358.
- 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.
- 程辉,余丹,张婷,等.生血宁治疗肿瘤相关性血细胞减少的临床研究[J].湖北中医杂志,2008,30(1):17-18.
- 柯有甫. 国家科技进步二等奖药物生血宁片药效与安全再评价 [J]. 医药前沿,2011, 1(19):33-34.
- 柯有甫,魏克民,郑军献等.生血宁治疗失血性贫血及改善铁代谢相关基因的实验研究 [J]. 中华现代中西医杂志,2004,2(10):185-188.
- Sargent JA, Acchiardo SR. Iron requirements in hemodialysis [J]. Blood Purif,2004,22(1):112-123.
- 左力. 重组人红细胞生成素的合理应用 [J]. 中国血液净化, 2015,14(3):129.
- 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海:上海科学技术出版社,1998:8097-8098.
- 田亚非,邵云侠. 静脉补铁对血液透析患者微炎症状态的影响及干预治疗研究进展[J]. 临床肾脏病杂志,2012,11(12):521-523.

(本文编辑:陈瑛、王建中)

(收稿日期:2015-09-06)

林菊,张俊峰,浦坚,等.生血宁治疗慢性肾脏病患者贫血的疗效观察[J/CD].中华肾病研究电子杂志,2016,5(5):223-226.