

· 论著 ·

生血宁治疗维持性腹膜透析患者的临床观察

赵 霞, 郭 馨, 王 嵘, 张东成
(辽宁省人民医院 肾内科, 辽宁 沈阳 110016)

摘 要: 目的 比较生血宁片和多糖铁复合物胶囊(力蜚能)在治疗维持性腹膜透析患者肾性贫血中的治疗效果。方法 选择维持性腹膜透析患者 60 例, 随机分为力蜚能组和生血宁组, 每组 30 例。分别于治疗前及治疗后每个月采血, 检测患者血红蛋白、红细胞压积、C 反应蛋白等指标。结果 治疗前两组指标无明显差异, 治疗 3 个月后两组患者的血红蛋白、红细胞压积指标均较治疗前显著上升, 两组间无明显差异。两组基因重组人促红细胞生成素用量在治疗 9 个月后明显减少, 两组间无明显差异。生血宁组发生消化道不良反应及引起血红蛋白过度升高的例数明显少于力蜚能组, 差异有统计学意义。结论 生血宁片同力蜚能一样能有效地纠正维持性腹膜透析患者的铁缺乏, 降低患者基因重组人促红细胞生成素的用量; 生血宁片比力蜚能胃肠道不良反应的发生概率更小, 引起血红蛋白过度升高的发生概率更小。

关键词: 贫血, 缺铁性; 腹膜透析, 持续不卧床; 生血宁片; 基因重组人促红细胞生成素

中图分类号: R556.3 文献标识码: A 文章编号: 1004-583X(2016)09-1015-04

doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2016.09.023

Clinical observation on Shengxuening treating anemia in peritoneal dialysis patients

Zhao Xia, Guo Xin, Wang Rong, Zhang Dongcheng

Department of Nephrology, Liaoning Provincial People's Hospital, Shenyang 110016, China

Corresponding author: Zhao Xia, Email: iazhao@sina.com

ABSTRACT: Objective To compare the effect of Shengxuening tablet and capsule polysaccharide-iron complex on anemia in peritoneal dialysis patients. **Methods** A total of 60 peritoneal dialysis patients with anemia were randomly divided into Lifeineng group and Shengxuening tablet group. Hemoglobin, hematocrit, C reactive protein and other indicators were detected before treatment and each month after the treatment. **Results** Before treatment, there was no significant difference between two groups. The levels of Hb and Hct were significantly increased after 3 month's treatment in both groups, however, there was no significant difference between two groups. After 9 month's treatment, the use of erythropoietin was significantly reduced in both groups, however, there was no significant difference between two groups. Shengxuening had significantly less adverse reaction of digestive tract and excessively rise of Hb than Lifeineng. **Conclusion** Both oral iron and Shengxuening tablet can effectively improve the iron deficiency, anemia and reduce the use of erythropoietin in patients with peritoneal dialysis. Shengxuening has significantly less adverse reaction of digestive tract and excessively rise of Hb than Lifeineng.

KEY WORDS: anemia, iron-deficiency; peritoneal dialysis, continuous ambulatory; recombinant human erythropoietin

肾性贫血是慢性肾功能衰竭(CRF)患者最常见的并发症之一, 不仅发病率高, 对患者的日常生活影响亦很大^[1]。有学者提出对肾性贫血的监测应始自慢性肾脏病(CKD)第 3 期, 并于 CKD 第 4 期后加强监测的强度^[2], 可见肾性贫血的监测和治疗非常重要。贫血可以表现为乏力、倦怠、食欲不振、眩晕耳鸣、心悸、气短等, 严重降低患者的生活质量。经过临床观察, 一旦患者肾性贫血得到改善, 一般状态明显好转, 生活质量明显提高^[3], 且有利于患者回归社会, 进一步为社会创造物质和精神财富。因此, 如何更加快速平稳地改善患者的肾性贫血显得尤为重

要。目前指南提出肾性贫血的治疗靶目标值是血红蛋白(Hb)维持在 110~120 g/L, 不建议 Hb>130 g/L, 如果 Hb>130 g/L, 会增加患者的心脑血管事件发生率^[4]。部分铁制剂在维持治疗阶段容易引起 Hb 过高, 反而对患者造成危害, 因此如何更加安全有效地治疗肾性贫血显得更为重要。

1 资料与方法

1.1 病例选择 辽宁省人民医院腹膜透析中心 2012 年 1 月至 2013 年 12 月住院的维持性腹膜透析患者 60 例, 随机分为多糖铁复合物胶囊(力蜚能)组和生血宁组, 每组 30 例。原发病分别为 2 型糖尿病性肾病 22 例, 高血压性肾病 18 例, 慢性间质性肾炎 9 例, 慢性肾小球肾炎 7 例, 多囊肾 2 例, 慢性肾盂肾

通信作者: 赵霞, Email: iazhao@sina.com

炎1例,梗阻性肾病1例。入选标准:年龄 ≥ 18 岁,性别不限,病情稳定,饮食规律,无偏食,无严重营养不良,血白蛋白 35 g/L 以上,规律腹膜透析1个月以上(每日透析剂量 $4\sim 8\text{ L}$),Hb $60\sim 100\text{ g/L}$ 或红细胞比容(Hct) $<30\%$ 。排除标准:1个月内有输血史;1个月内有严重的心功能不全,活动性溃疡病,活动性自身免疫性疾病,血液系统疾病,急慢性感染,急慢性失血,严重的营养不良;有恶性肿瘤;C反应蛋白(CRP) $>20\text{ mg/L}$ 。退出标准:在铁剂治疗观察中因病情需要需输血者,观察过程中发生严重感染,心力衰竭,严重不良反应者,及未完成疗程者。

1.2 方法 力蜚能组:口服力蜚能 300 mg/次 ,每日1次,早餐后半小时服用,疗程共1年。生血宁组:口服生血宁2片/次,每日3次,餐后半小时服用,疗程共1年。基因重组人促红细胞生成素(rHuEPO,商品名为益比奥)的使用:两组均使用益比奥每周 $100\sim 150\text{ U/kg}$,每周1次皮下注射。若患者Hb达到 110 g/L 或红细胞比容(Hct)达到 33% 以上,则按照2013年肾性贫血诊断和治疗共识中国专家组提出的《肾性贫血诊断与治疗中国专家共识》将rHuEPO减量以维持Hb及Hct水平^[5]。当Hb升高且接近 130 g/L 时,应将剂量降低约 25% ;如Hb持续升高,应暂停给药直到Hb开始下降,然后将剂量降低约 25% 后重新开始给药,或者在考虑停止给

药前,于更短的时间间隔(例如每周1次)内再次重复检测Hb,对Hb的进一步升高进行评估,尤其是网织红细胞计数及其变化方向。如果在任意2周内Hb水平升高超过 10 g/L ,应将剂量降低 25% 。

1.3 观察指标 记录治疗过程中患者出现的不良反应及发生Hb $\geq 130\text{ g/L}$ 的例数,分别于治疗前及治疗后每个月采血,检测患者治疗前及治疗后每个月的Hb、Hct、血清铁、总铁结合力、铁蛋白(FER)、CRP等实验室指标;同时监测肝功能,包括丙氨酸转氨酶(ALT),天冬氨酸转氨酶(AST),碱性磷酸酶(ALP)、白蛋白(ALB)等。

1.4 统计学方法 应用SPSS 17.0软件进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用重复测量的方差分析,计数资料用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较 治疗前,两组患者的性别组成、年龄、透析剂量、rHuEPO用量,Hb,HCT水平差异均无统计学意义。治疗过程中两组均无患者退出观察。

2.2 检测结果 两组患者血清CRP,ALT,AST,ALP,及ALB等指标在治疗前后组内及组间比较差异均无统计学意义。Hb,Hct,rHuEPO用量,FER指标比较,见表1。

表1 两组患者治疗前后相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Hb(g/L)						
		治疗前	治疗后1个月	治疗后2个月	治疗后3个月	治疗后6个月	治疗后9个月	治疗后12个月
生血宁组	30	68.22 \pm 11.31	69.51 \pm 10.33	75.31 \pm 9.52	86.56 \pm 10.62* Δ	98.31 \pm 12.52* Δ	105.16 \pm 15.62* Δ	108.34 \pm 14.68* Δ
力蜚能组	30	72.54 \pm 10.71	75.23 \pm 10.74	80.68 \pm 11.98	85.84 \pm 11.38*	97.61 \pm 14.62*	106.51 \pm 14.89*	108.28 \pm 13.97*
组间					$F=12.31$	$P<0.05$		
时点间					$F=153.29$	$P<0.05$		
组间·时点间					$F=73.34$	$P<0.05$		
组别	例数	Hct(%)						
		治疗前	治疗后1个月	治疗后2个月	治疗后3个月	治疗后6个月	治疗后9个月	治疗后12个月
生血宁组	30	21.62 \pm 2.68	22.67 \pm 2.98	26.85 \pm 3.05	28.67 \pm 3.69* Δ	30.32 \pm 3.89* Δ	31.28 \pm 3.54* Δ	31.89 \pm 3.95* Δ
力蜚能组	30	23.65 \pm 2.64	26.64 \pm 3.59	27.58 \pm 3.61	28.09 \pm 3.52*	29.65 \pm 3.62*	31.48 \pm 3.21*	31.66 \pm 3.51*
组间					$F=11.28$	$P<0.05$		
时点间					$F=85.14$	$P<0.05$		
组间·时点间					$F=9.75$	$P<0.05$		
组别	例数	rHuEPO用量(U/kg)						
		治疗前	治疗后1个月	治疗后2个月	治疗后3个月	治疗后6个月	治疗后9个月	治疗后12个月
生血宁组	30	130.11 \pm 15.62	138.51 \pm 16.22	133.38 \pm 18.21	128.10 \pm 15.69 Δ	121.61 \pm 15.87 Δ	67.51 \pm 12.03* Δ	60.21 \pm 10.39* Δ
力蜚能组	30	128.91 \pm 16.91	135.61 \pm 15.25	130.69 \pm 15.99	128.66 \pm 15.84	121.39 \pm 13.68	68.09 \pm 11.95*	60.33 \pm 10.88*
组间					$F=27.34$	$P<0.05$		
时点间					$F=381.56$	$P<0.05$		
组间·时点间					$F=62.13$	$P<0.05$		
组别	例数	FER($\mu\text{g/L}$)						
		治疗前	治疗后1个月	治疗后2个月	治疗后3个月	治疗后6个月	治疗后9个月	治疗后12个月
生血宁组	30	67.7 \pm 4.98	68.5 \pm 4.52	70.6 \pm 3.89	72.3 \pm 3.59	77.2 \pm 5.62	156.4 \pm 18.91	220.2 \pm 19.38* Δ
力蜚能组	30	73.5 \pm 3.68	79.3 \pm 8.42	80.5 \pm 10.29	85.3 \pm 6.49	164.6 \pm 13.43	218.5 \pm 14.67*	267.3 \pm 17.85*
组间					$F=52.31$	$P<0.05$		
时点间					$F=587.18$	$P<0.05$		
组间·时点间					$F=83.92$	$P<0.05$		

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与同期力蜚能组比较, $\Delta P>0.05$

2.3 不良反应 生血宁组和力蜚能组分别有 2 例和 8 例患者出现不良反应,差异有统计学意义($P < 0.05$)。不良反应主要表现为消化道症状,包括反酸、恶心、呕吐、剑下疼痛、上腹不适、厌食、便秘等。经保护胃黏膜,抑制胃酸分泌,调整饮食结构(如高纤维膳食),适当通便等对症处理后上述症状均好转,未影响继续治疗及观察。力蜚能组有 10 例患者在治疗过程中出现 $Hb \geq 130$ g/L,生血宁组在治疗过程中没有出现 $Hb \geq 130$ g/L,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

CRF 患者的肾性贫血不仅需要补充外源性 rHuEPO,铁剂的摄入同样重要^[6],尤其是终末期肾病的患者,包括已经进行维持性血液透析或维持性腹膜透析的患者。铁是重要的造血原料,铁的缺乏不仅会加重肾性贫血,还会无形中增加 rHuEPO 的用量^[7],给患者造成不必要的经济负担。对于维持性腹膜透析的患者,缺铁乏是非常普遍和严重的,主要原因包括:营养不良,透析所致腹膜慢性微炎症状态,铁摄入不足,胃肠道失血,频繁抽血化验等^[8]。

因此,治疗肾性贫血,补铁是关键,缺铁是慢性肾衰竭患者贫血的第二位原因^[9],选择哪种补铁方式尤为重要。目前临床工作中要求铁蛋白严重缺乏,或口服补铁加规范应用 EPO 基础上 Hb 无上升时,建议静脉补铁。静脉补铁虽然效果好,但需要患者经常到医院检查,输液,不适合腹膜透析居家透析方式的特点,最常见的不良事件是输液部位的相关症状,头晕,瘙痒,疲劳和恶心^[10],且不规范地应用静脉铁剂会增加机体氧化应激程度^[11],进一步加重心血管并发症发生率^[12]。口服补铁方便,便宜,安全,容易掌握,患者依从性高,容易被大多数患者接受。目前市面上的口服铁剂,大多数是西药,其中目前元素铁含量最高的是力蜚能^[13]。生血宁片属于中药制剂,其主要成分是蚕砂提取物,其补铁的主要成分是铁叶绿酸钠和叶绿素衍生物(类 EPO)。铁叶绿酸钠是一种叶绿素衍生物,其结构及生理功能与人体 Hb 相似,属于含二价铁的有机盐铁剂,有文献报道叶绿素及其衍生物能被机体用作合成 Hb 的原料而有利于贫血的治疗^[14]。生血宁适合于轻中重度缺铁性贫血的患者,能够有效补铁,而且有研究者利用软件生产对照谱法计算指纹图谱的相似度,结果得出生血宁片各批次间相似度高达 93% 以上,品质极为稳定^[15]。有研究证明,生血宁能直接被肠道黏膜细胞

吸收,在细胞内血红蛋白氧化酶的作用下分离出铁离子后被机体利用,使其生物利用率显著增高^[16],且不良反应大大降低,可称其为生物铁^[17]。有研究者发现维持性血液透析患者因补铁不当造成的铁超载或加剧患者体内微炎症及氧化应激反应状态^[18],可对机体进一步损伤,增加心血管不良事件的发生,因此,合理补铁,恢复或改善机体正常的铁稳态,能更有效、长期地保证患者的生活质量,延长患者的生存期^[19]。本研究旨在观察生血宁与传统的力蜚能在补铁的疗效和安全性等各方面的优势,有助于弘扬祖国医学。

本研究显示,生血宁组和力蜚能组经过 1 年的治疗,FER 均有明显升高,铁储备明显增加,虽生血宁组 FER 升高速度较力蜚能组慢,但治疗肾性贫血的疗效相当。在 rHuEPO 治疗剂量相当的情况下,两组患者均在治疗 3 个月以后 Hb, Hct 出现明显升高,两组间比较差异无统计学意义。治疗 9 个月以后两组患者 rHuEPO 用量均明显减少,两组间比较差异无统计学意义。本研究中两组均无严重不良反应发生,主要不良反应为胃肠道反应,生血宁组胃肠道反应发生例数明显少于力蜚能组,与以往研究者结论相同^[20]。两组患者肝功能,血清 CRP 在治疗前后均无明显变化,提示两种铁剂均没有肝损伤,诱发感染的不良反应,较为安全。生血宁组不引起血红蛋白过高,大大减少心脑血管事件发生风险,明显优于力蜚能组,因此更为安全。

综上所述,生血宁可以有效改善铁缺乏,纠正肾性贫血,并减少 rHuEPO 用量,不良反应小,不引起血红蛋白过度升高,大大减少心脑血管事件发生风险,是维持性腹膜透析患者一种安全有效,方便廉价的补铁用药。

参考文献:

- [1] 林攀,刘中华,邹建洲,等.上海市透析患者贫血治疗现状调查[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2011,20(4):332-337.
- [2] 张玉侠.慢性肾脏病防治新理念[J]. 实用药物与临床,2006,9(4):203-204.
- [3] 黄昊乐,单爱琴,王乾波.右旋糖酐铁注射液在慢性肾脏病患者贫血中的有效性和可耐受性研究[J]. 现代实用医学,2012,24(5):501-502.
- [4] 蒲蕾,王莉.肾性贫血治疗靶目标的再认识[J]. 中国血液净化,2012,11(9):465-467.
- [5] 傅淑霞.2013 年肾脏疾病主要临床进展[J]. 临床荟萃,2014,29(3):252-260.
- [6] 谌贻璞.肾性贫血患者铁状态检测指标的评估判读及其应用[J]. 中国实用内科杂志,2012,32(12):897-899.

- [7] 丁英,叶君,符晓腾,等.不同补铁方法对血透患者贫血及微炎症的影响[J].中国实用内科杂志,2014,34(增刊2):42-44.
- [8] 孙世仁.慢性肾脏病患者贫血治疗中的几点思考[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2013,22(3):252-253.
- [9] 刘会霞,刘保良,张俊霞,等.腹膜透析患者重组人红细胞生成素抵抗原因与对策[J].河北医药,2011,33(11):1720-1721.
- [10] 傅淑霞.2008 年肾脏病诊疗进展[J].临床荟萃,2009,24(8):653-660.
- [11] 张吉胜,杨丰艳,陈其军,等.抗坏血酸透析液对维持性血透静脉补铁患者 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、MDA、GSH-px 因子表达的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2012,13(12):1071-1074.
- [12] 赵静芳,王月芳,盛梅.静脉铁剂与口服铁剂对维持性血透贫血患者的疗效比较及氧化应激反应的差异性研究[J].中国生化药物杂志,2014,34(2):162-164.
- [13] 王彩丽.红细胞生产刺激剂及铁剂在肾脏病中的合理应用[J].中华肾病研究电子杂志,2014,3(5):246-250.
- [14] 杨岳,冯胜刚,白亚君,等.生血宁片治疗维持性血液透析患者贫血的临床观察[J].华西医学,2011,26(11):1646-1648.
- [15] 聂晶,胡华胜,陈晓颖,等.生血宁片指纹图谱的研究[J].中国中药杂志,2013,38(20):3502-3506.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 王金玲,徐晓燕.静脉补铁对老年维持性血液透析患者微炎症及氧化应激状态的影响[J].中国老年学杂志,2013,33(8):1950-1951.
- [19] 刘玉夏,朱丽芹,刘娜,等.维持性血液透析患者贫血治疗中铁调素的变化和影响因素[J].中国血液净化,2014,13(6):458-461.
- [20] 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].全科临床研究,2015,13(2):225-226.

收稿日期:2016-05-12 编辑:姜恒丽

读者·作者·编者

本刊关于参考文献著录要求

论著、综述类文章参考文献不少于 20 条。仅限作者亲自阅读过的近期主要文献,未发表观察资料和个人通讯一般不作为参考文献。示例如下:

例 1:期刊:[序号] 作者姓名(列出前 3 位作者,余者加“等”)。题名[文献类型标志]。刊名(外文期刊可缩写),出版年,卷号(期号):起止页码。

[1] 崔炜.2015 心血管病学重要临床进展[J].临床荟萃,2016,31(2):123-130.

[2] Zeng Z, Xu W, Jia L, et al. Clinical outcomes of single-level minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion with tube work channel system[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2016, 96(11):874-878.

例 2:专著:[序号] 作者姓名(列出前 3 位作者,余者加“等”)。书名[文献类型标志]。版本(第 1 版不标注)。出版地:出版者,出版年:起止页码。

[1] 何礼赞.实用内科学[M].14 版.北京:人民卫生出版社,2013:1775.

(本刊编辑部)