生血宁片在维持性血液透析肾性贫血治疗中减少微炎症风险的临床观察

柳永兵*,胡大军(宜昌市第二人民医院/三峡大学第二人民医院肾内科,湖北 宜昌 443000)

中图分类号 R692.5 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408(2016)08-1096-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.08.27

摘 要 目的:观察生血宁片在治疗维持性血液透析肾性贫血中减少患者微炎症风险的临床效果。方法:60例维持性血液透析肾性贫血患者按随机数字表法分为观察组和对照组,各30例。两组患者每周透析时间累计12 h,血流量200～250 ml/min,透析液流量500 ml/min,并且均常规用药。在此基础上,观察组患者口服生血宁片1.0 g,tid;对照组患者口服琥珀酸亚铁0.2 g,tid;同时,两组患者均皮下注射促红细胞生成素(EPO),每次10 000 IU,每周1次,疗程均为3个月。所有患者在治疗开始及每隔1个月晨起空腹抽取静脉血,检测超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素6(IL-6)、血红蛋白(Hb)、红细胞压积(Hct)的水平。结果:治疗3个月后,两组患者临床总有效率均为90.00%,但观察组患者的hs-CRP、TNF-α、IL-6水平较治疗前及对照组治疗后明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$或$P<0.01$)。两组患者均未发生严重不良反应,但观察组不良反应发生率(6.67%)显著低于对照组(13.33%),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:生血宁片在肾性贫血治疗中疗效较好,且能减轻患者因长期使用EPO及铁剂所带来的微炎症风险。

关键词 生血宁片;肾性贫血;微炎症;促红细胞生成素;维持性血液透析

Clinical Observation of Shengxuening Tablets Reducing the Risk of Microinflammation in Maintenance Homodialys with Renal Anemia

LIU Yongbing, HU Dajun (Dept. of Nephrology, Yichang Municipal Second People's Hospital/ the Second People's Hospital Affiliated to Three Gorges University, Hubei Yichang 443000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy of Shengxuening tablets reducing the risk of microinflammation in maintenance hemodialysis (MHD) patients with renal anemia. METHODS: 60 MHD patients were randomly divided into observation group and control group with 30 cases in each group. The total dialysis times of all the patients were 12 h every week at blood flow of 200-250 ml/min and dialysis flow of 500 ml/min. Both groups received routine treatment; observation group was additionally given Shengxuening tablets orally 1.0 g, tid; control group was given ferrous succinate 0.2 g, tid, orally; both groups were given subcutaneous injection of erythropoietin (EPO), 10 000 IU/time, once a week; treatment for all of the patients lasted for 3 months. The fasting venous blood sample were collected at the beginning of treatment and in the morning every one months. The levels of hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor α (TNF-α), IL-6, hemoglobin (Hb), and hematocrit (Hct) were detected. RESULTS: After 3 months of treatment, total effective rate of 2 groups were 90.00%, the levels of hs-CRP、TNF-α、IL-6 in observation group were much lower than that before treatment and control group after treatment, with statistical significance ($P<0.05$ or $P<0.01$). No severe ADR was found in 2 groups, and the incidence of ADR in observation group (6.67%) was significantly lower than in control group (13.33%), with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Shengxuening tablets have good curative effect, and they can reduce the risk of microinflammation due to the long-term use of EPO and chalybeate.

KEYWORDS Shengxuening tablets; Renal anemia; Microinflammation; Erythropoietin; Maintenance hornodialysis

(6):46.
[10] 蔡亚敏,琚玲丽.腹腔镜术后联合醋酸曲普瑞林剂治疗卵巢子宫内膜异位囊肿疗效观察[J].中国药师,2013,16(8):1 196.
[11] 单莉莉,王中海.腹腔镜联合药物治疗子宫内膜异位症合并不孕的临床分析[J].中华妇幼临床医学杂志:电子版,2009,5(3):52.
[12] 张秀峰.腹腔镜手术联合药物治疗卵巢子宫内膜异位囊肿的临床效果观察[J].中国保健营养杂志,2013,24(3):1 014.
[13] 孔彩霞.腹腔镜手术联合药物治疗子宫内膜异位症的临床疗效评价[J].中华妇幼临床医学杂志:电子版,2013,9(5):642.
[14] 夏丽群.促性腺激素释放激素激动剂改善子宫内膜异位症患者生育力的作用机制及应用[J].中国优生与遗传杂志,2011,19(4):112.
[15] 张静.卵巢型子宫内膜异位囊肿行腹腔镜术后联合注射用醋酸曲普瑞林治疗的疗效观察[J].中国卫生产业,2014(17):167.
[16] 曹迎九,吕蓓.腹腔镜术后联合注射用醋酸曲普瑞林治疗子宫内膜异位症的疗效[J].中国临床药理学杂志,2013,29(5):339.

*副主任医师。研究方向:肾脏病学。电话:0717-6211030。E-mail:891281180@qq.com

(收稿日期:2015-06-05 修回日期:2015-12-14)
(编辑:胡晓霖)

肾性贫血是终末期肾脏病(End stage renal disease,ESRD)患者常见的一类并发症。导致肾性贫血的因素很多,主要是体内毒素的积累干扰红细胞的生成和代谢[1]。尽管血液透析治疗可以辅助排出体内毒素,但其对中大分子毒素清除效果不好,容易导致透析性肾性贫血[2]。临床常以补充铁剂以及外源性地注射促红细胞生成素(Erythropoietin,EPO)以纠正肾性贫血。近年来,静脉补充铁剂在ESRD患者中的应用日益广泛,但目前研究显示,静脉应用铁剂在提高EPO含量的同时,可加剧维持性血液透析(Maintenance hemodialysis,MHD)患者产生氧化应激和微炎症,增加感染风险,是造成MHD患者心血管疾病的重要因素,影响患者的生存和预后[3-4]。本研究旨在采取口服生血宁片代替铁剂及EPO治疗肾性贫血,考察该制剂对肾性贫血的疗效和对微炎症状态的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)根据中华医学会肾脏病学分会编著的《临床诊疗指南肾脏病学分册》进行诊断,达到慢性肾功能衰竭的诊断标准,即有慢性肾脏病史,且实验室检查肾小球滤过率(GFR)或肾小球滤过率估算值(eGFR)<15 ml/(min·1.73 m^2),每周残余肾尿素清除指数(Kt/V)<2.0,且已进入MHD的患者;(2)透析时间>6个月,病情稳定;(3)近1个月无急性感染、创伤、肝病、自身免疫系统疾病病史及手术等引起炎症的其他因素;(3)无消化道疾病所致的营养不良;(4)无肿瘤;(5)近1个月内无输血史、2周内未使用过铁剂的患者。

排除标准:(1)年龄>70岁;(2)伴有感染、严重心脑血管疾病、休克、脱水、肝功能异常、消化道出血、严重酸中毒,接受糖皮质激素及有急诊透析指征者;(3)具有促使肾功能恶化的可逆因素(血容量不足、急性应激状态、血压控制不良等)的患者。

1.2 研究对象

选取我院2012年1月—2015年1月MHD并肾性贫血患者60例,其中男性35例,女性25例;年龄23~65岁,平均年龄为(50.2±14.6)岁;平均血红蛋白(Hb)水平为60.0~90.0 g/L;包含慢性肾小球肾炎30例,糖尿病肾病12例,多囊肾9例,高血压肾病9例。按随机数字表法分为观察组和对照组,每组30例。两组患者的性别、年龄、血肌酐、透析时间、透析方式等一般资料比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会审核批准,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

60例患者均使用AK96血透机(瑞典金宝公司)、聚砜膜F7透析器(德国费森尤斯公司)、碳酸氢盐透析液进行透析,血流量为200~250 ml/min,透析液流量为500 ml/min,每周透析累计时间为12 h。入选患者均常规用药(如降压药、叶酸、钙剂等),在此基础上观察组患者口服生血宁片(武汉联合药业有限公司,批准文号:国药准字Z20030088,批号:20111005,规格:0.25 g/片)1.0 g,tid;对照组患者口服琥珀酸亚铁片(商品名:速力菲,金陵药业股份有限公司南京金陵制药厂,批准文号:国药准字H10930005,批号:111015,规格:0.1 g/片)0.2 g,tid。同时,两组患者均皮下注射重组人促红素注射液(商品名:益比奥,沈阳三生制药有限责任公司,批准文号:国药准字S20010001,批号:20120207V,规格:10 000 IU/支),每次10 000 IU,每周1次。两组疗程均为3个月。

1.4 观察指标及疗效判定

两组患者在治疗开始及每隔1个月晨起空腹采集肘静脉血5 ml,检测超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素6(IL-6)、红细胞压积(Hct)与Hb水平,观察治疗前及治疗1、2、3个月后空腹hs-CRP、TNF-α、IL-6、Hct、Hb的变化。

观察两组患者贫血的临床疗效。疗效判定标准——显效:贫血症状显著改善,Hct上升幅度≥10%或Hb增长≥30 g/L;有效:贫血症状得到改善,Hct上升幅度≥5%或Hb增长≥15 g/L;无效:贫血症状、Hct及Hb无改善或恶化。以显效和有效合计为总有效。

观察两组患者用药后的不良反应。于用药当天及用药后每周记录患者的不良反应,并由医师对不良反应是否与所用药物有关作出评价,统计两组患者不良反应发生率。

1.5 统计学方法

采用SPSS 14.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,组间及组内治疗前、后比较采用t检验和方差分析;计数资料比较采用χ^2检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

两组患者临床疗效比较见表1。由表1可知,两组患者总有效率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	30	19(63.33)	8(26.67)	3(10.00)	27(90.00)
观察组	30	18(60.00)	9(30.00)	3(10.00)	27(90.00)

2.2 两组患者治疗前后实验室检查指标比较

两组患者治疗前后实验室检查指标比较见表2。由表2可知,观察组患者治疗1个月后的炎性指标hs-CRP、TNF-α、IL-6水平较治疗前有所降低,贫血指标Hct、Hb水平有所升高,但差异无统计学意义(P>0.05);治疗3个月后的hs-CRP、TNF-α、IL-6水平较治疗前明显降低,Hct、Hb水平明显升高,差异有统计学意义(P<0.05)。对照组患者治疗3个月后的hs-CRP、TNF-α、IL-6、Hct、Hb水平均较治疗前明显升高,差异有统计学意义(P<0.05)。两组患者治疗3个月后比较,hs-CRP、TNF-α、IL-6水平的差异有统计学意义(P<0.01),但Hct、Hb水平的差异无统计学意义(P>0.05)。

2.3 不良反应

两组患者治疗前后均未见严重不良反应,无退出病例。治疗后对照组患者出现4例胃肠道不良反应,主要表现为纳差、恶心、腹胀,偶有呕吐、腹泻或便秘,对症处理后好转,不良反应发生率为13.33%;观察组患者出现2例不良反应,其中1例恶心、1例便秘,不良反应发生率为6.67%,显著低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。

3 讨论

肾性贫血是慢性肾脏疾病的一类常见并发症,随着肾功能损害进行性加重,肾组织中EPO含量下降、伴铁缺乏是肾性贫血发生的核心机制。通过有效地补充EPO,同时使用口服或静脉铁剂,能改善患者铁代谢状态和肾性贫血症状[5]。有研

表2　两组患者治疗前后实验室检查指标比较（$\bar{x}\pm s$，n=30）

Tab 2　Comparison of lab indicators between 2 groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$，n=30）

组别	时期	hs-CRP，mg/L	TNF-α，pg/ml	IL-6，ng/ml	Hct，%	Hb，g/L
观察组	治疗前	4.63±1.46	16.83±6.44	333.41±17.54	23.20±3.40	75.30±5.03
	治疗1个月	4.14±1.21	15.90±6.02	320.11±16.49	25.10±3.70	80.40±5.34
	治疗2个月	3.82±1.13	15.63±5.26	312.34±17.13	27.20±3.10	85.30±6.87
	治疗3个月	2.84±1.21▲*	13.45±4.23▲*	219.47±11.52▲*	29.20±5.20▲	106.31±9.4▲
对照组	治疗前	4.52±1.32	16.37±6.32	332.21±16.22	22.81±2.40	74.81±4.83
	治疗1个月	5.67±1.52	17.90±6.23	420.13±15.19	25.83±4.70	82.20±5.14
	治疗2个月	7.92±1.63	18.63±5.06	512.04±17.03	27.79±3.30	86.31±6.77
	治疗3个月	8.84±1.31▲	20.35±4.13▲	620.47±10.52▲	30.20±5.29▲	108.51±9.5▲

注：与治疗前比较，▲P<0.05；与对照组比较，*P<0.01

Note：vs. before treatment，▲P<0.05；vs. control group，*P<0.01

究表明，长期血液透析会加重慢性肾衰竭患者原本已经存在的氧化应激和微炎症状态[6]。透析期间静脉补铁时大量铁剂直接进入血液循环，超过了转铁蛋白的结合能力，剩余过多的游离铁可催化脂质过氧化反应[7-9]，并进一步刺激炎症细胞活化，从而产生“瀑布效应”，加重患者体内的氧化应激状态[8,10-11]和微炎症反应[12]。邱振宇等[13]研究结果显示，口服补铁治疗对MHD患者体内的氧化应激及微炎症反应影响较小，但对患者体内的铁储备及Hb升高缓慢；静脉补铁能迅速而显著地升高MHD患者体内的铁储备水平，纠正贫血，但静脉补铁所致的微炎症状态与氧化应激损伤相互促进，形成恶性循环，增加了患者心血管疾病的发生、发展和死亡风险。因此，在MHD患者抗贫血治疗中减少微炎症反应非常必要。

生血宁片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。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。其中叶绿素衍生物类似于人类的EPO，可刺激骨髓的造血干细胞，从而升高全血细胞[14]。刘雪莉等[15]通过动物实验表明，生血宁片能促进小鼠骨髓红系祖细胞和粒-巨噬系祖细胞的增殖；可提高小鼠外周血网织红细胞的百分率和促进失血性大鼠红细胞、Hb和网织红细胞的恢复，并能提高血清铁含量和转铁蛋白的饱和度。本研究结果表明，受试患者连续治疗1、2个月后的hs-CRP、TNF-α、IL-6等各炎性指标水平虽比治疗前有所降低，但差异无统计学意义（P>0.05），但在连续治疗3个月后，上述炎性指标均明显低于治疗前，差异有统计学意义（P<0.05）；对照组患者治疗3个月后，各炎性指标显著高于治疗前及观察组，差异有统计学意义（P<0.05或P<0.01）。提示MHD患者在治疗肾性贫血时，口服琥珀酸亚铁及皮下注射EPO可加重微炎症风险，但口服生血宁片及皮下注射EPO对体内微炎症状态有一定的改善作用；同时，长时间口服生血宁片使患者的Hct、Hb得以升高，纠正了肾性贫血。

本研究证实了生血宁片在肾性贫血治疗中疗效较好，且能减少患者因长期使用EPO及铁剂所带来的微炎症风险。但因入选病例数有限，还需进一步扩大样本量或进行药理学基础研究来证实该结论。

参考文献

[1] 谭仕碧，熊刚.左旋卡尼丁联合促红细胞生成素治疗肾性贫血疗效观察[J].重庆医学，2008，37(5)：528.

[2] 赵洪雯，吴雄飞，刘宏.尿毒症毒素对大鼠培养骨髓细胞红细胞生成素受体的影响[J].重庆医学，2003，32(6)：678.

[3] Trachtman H，Wilson D，Rao PS. The role of oxygen-free radicals in development of chronic renal failure[J]. *Life Sci*，1992，50(24)：1 877.

[4] 余月明，候凡凡，张训，等.慢性肾衰竭患者高同型半胱氨酸血症、氧化应激和微炎症反应间的关系及其在动脉粥样硬化中的作用[J].中华内科杂志，2004，43(4)：292.

[5] 唐建，刘小芳，唐琳，等.生血宁片辅助治疗慢性肾脏疾病肾性贫血的疗效观察[J].中国中西医结合肾脏病杂志，2011，12(9)：795.

[6] 王海燕.肾脏病学[M].北京：人民卫生出版社，2008：1 385.

[7] Coskun C，Kural A，Doventas Y，*et al*. Hemodialysis andprotein oxidation products[J]. *Ann NY Acad Sci*，2007，1 101(11)：404.

[8] Miler M，Zamojska S，Fijalkowski P，*et al*. Assessment of malonyldial dehydeconcentration as a product of lipidperoxidation and lipid metabolism in patients on chronicdialysis[J]. *Pol Merkur Lekarski*，2006，20(12)：664.

[9] 鲁维维，袁伟杰，许静，等.静脉补铁对维持性血液透析患者微炎症及氧化应激状态的影响[J].中华肾脏病杂志，2005，21(3)：295.

[10] Dvan ZR，Halkett JA. Experience with the use of iron polymaltose（dextrin）complex given by single total dose infusionto stable chronic hemodialysis patients[J]. *Nephron*，2002，92(2)：316.

[11] Sloand JA，Shelly MA，Feigin A，*et al*. A double-blind，placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapyin patients with ESRD and restless legs syndrome[J]. *Am J Kidney Dis*，2004，43(4)：663.

[12] Yoshimura Kazunobu，Nakano Hirofumi，Yokoyama Keitaro，*et al*. High iron storage levels are associated with increased DNA oxidative injury in patients on regular hemodialysis[J]. *Clin Exp Nephrol*，2005，33(9)：158.

[13] 邱振宇，崔晓梅，张红英.还原型谷胱甘肽对使用静脉铁治疗肾性贫血的MHD患者微炎症状态的影响[J].中国药房，2012，23(48)：4 560.

[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，2012，26(11)：1 646.

[15] 刘雪莉，陈凯，史红，等.铁叶绿酸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.

（收稿日期：2015-06-18　修回日期：2015-08-07）

（编辑：胡晓霖）