

口服生血宁与静脉用蔗糖铁在肾性贫血患者维持治疗期的临床观察

陈玉平 黄力 伍锦泉

【摘要】 目的 观察口服生血宁与静脉用蔗糖铁在肾性贫血维持期治疗上的疗效差别。方法 回顾性分析 2013 年 1 月至 2015 年 9 月广东省肇庆市第一人民医院肾内科共 13 例血红蛋白在 100~130 g/L 的维持性血液透析患者,将其分为生血宁组(7 例)及蔗糖铁组(6 例),分别收集 2 组患者基线资料(性别、年龄、干体质量等)。生血宁组以生血宁片 0.5 g,每日 3 次口服治疗;蔗糖铁组以蔗糖铁 100 mg,每周 1 次静脉输注,促红细胞生成素等治疗按照常规进行。治疗 3 个月后,分别收集 2 组患者贫血相关指标(血清铁、铁蛋白、总铁结合力、血红蛋白等)、炎症相关指标(超敏 C 反应蛋白)及透析充分性指标(血肌酐、血钙、血磷等),分别对比 2 组间及 2 组治疗前、后上述指标的差别。结果 治疗前 2 组间各指标无明显差别。治疗后生血宁组血红蛋白水平为(116.57±12.21) g/L,蔗糖铁组血红蛋白水平为(106.00±15.36) g/L,2 组差异无统计学意义($P=0.194$)。治疗后生血宁组血清铁水平为(14.70±5.30) $\mu\text{mol/L}$,蔗糖铁组血清铁水平为(6.25±2.41) $\mu\text{mol/L}$ 。治疗后生血宁组转铁蛋白饱和度为(0.45±0.20),蔗糖铁组转铁蛋白饱和度为(0.36±0.18)。治疗后生血宁组 Hs-CRP 水平中位数为 2.07 ng/ml,蔗糖铁组 Hs-CRP 水平中位数为 7.95 ng/ml,2 组差异具有统计学意义($P<0.05$),其他指标无明显差异。结论 口服生血宁与静脉用蔗糖铁在肾性贫血维持期治疗上疗效相当,其铁代谢指标优于静脉铁剂,且静脉用蔗糖铁组超敏 C 反应蛋白水平增高。

【关键词】 血液透析;贫血;铁剂

The clinical observation of Shenxuening vs. iron saccharate in treating stable renal anemia in the patients undergoing hemodialysis CHEN Yu-ping, HUANG Li, WU Jin-quan. Zhaoqing First People's Hospital, Zhaoqing 526040, China

【Abstract】 Objective To investigate the difference between Shenxuening(SXN, po) and iron saccharate(IS, iv) in treating renal anemia in the patients undergoing hemodialysis. **Methods** Thirteen patients in the Zhaoqing First People's Hospital with hemoglobin ranging from 100 to 130 g/L were enrolled and retrospectively observed in this research. Seven patients were assigned into SXN group treated with SXN (0.5 g/day po, trice one day) for 3 months, meanwhile, 6 patients in IS group received IS(100 mg every week) intravenously. The baseline data including age, gender and volume of ESA were recorded. The index of iron metabolism(ferritin, serum iron, total iron binding capacity, transferrin saturation), anemia(hemoglobin, RBC, HCT), Hs-CRP, and liver and kidney functions were collected in the beginning and end of the research. **Results** No differences were found between the two groups before the treatment. After treatment, the volume of Hb was similar between the two groups [(116.57±12.21) vs. (106.00±15.36) g/L], but the serum iron [(14.70±5.30) vs. (6.25±2.41) $\mu\text{mol/L}$] and transferrin saturation (0.45±0.20 vs. 0.36±0.18) were higher, and Hs-CRP (median 2.07 vs. 7.95 ng/ml, $P=0.022$) was lower in SXN group than in IS group. Furthermore, the level of Hs-CRP was higher in IS group than that after treatment (median 4.17 vs. 7.95, $P=0.028$). **Conclusions** SXN and IS were effective in the treatment of renal anemia in stable stage, and SXN might have less risk to result in micro-inflammation.

【Key words】 Hemodialysis; Anemia; Iron

随着肥胖及糖尿病患者增多,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)在中国人群的发病率逐年提高,约10%中国人群患有CKD^[1]。随着CKD患者的增多,慢性肾衰竭患者也逐年增加,长期肾脏替代治疗的需求也随之增多,其中血液透析是最为广泛使用的肾脏替代模式,评价血液透析患者透析质量的关键指标为肾性贫血的改善情况^[2-3]。国内研究表明,CKD 5期透析患者的贫血发病率为98.2%^[4],而贫血对患者生理机能、身体疼痛、总体健康、精神健康等与生存质量相关的指标均有重要影响^[5],及时纠正贫血也有利于减低血液透析患者各种并发症的发生^[6]。血液透析患者由于胃肠道铁吸收障碍,铁利用失常,且透析管路储血及频繁抽血化验等原因而导致缺铁,因而铁剂的使用在肾性贫血的治疗上至关重要^[7]。已有研究表明,在肾性贫血的初始治疗阶段,静脉用铁剂能迅速改善体内铁缺乏状态,迅速缓解患者贫血状态^[8-9]。指南也推荐血液透析患者血清铁蛋白 ≤ 500 ng/ml,且转铁蛋白饱和度 $\leq 50\%$ 时,优先使用静脉铁剂治疗肾性贫血^[10]。静脉用铁剂虽效果肯定,但其致死性的过敏反应、合并氧化应激及加重血液透析患者微炎症状态的不良反应也不容忽视^[8]。在肾性贫血的维持性治疗阶段,使用口服铁剂治疗还是静脉用铁剂治疗,目前尚有争论。生血宁主要成分是叶绿素铁,在缺铁性贫血尤其是肾性贫血中应用广泛^[11],已有研究证实口服生血宁与多糖铁在肾性贫血的治疗上疗效相当^[12],其在维持性肾性贫血的治疗上与静脉用蔗糖铁的差别尚未见报道,本研究对此作一探讨,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象与分组

回顾性分析2013年1月至2015年9月广东省肇庆市第一人民医院肾内科血红蛋白在100~130 g/L的13例维持性血液透析患者,将其分为生血宁组(7例)及蔗糖铁组(6例),生血宁组男5例,女2例,平均年龄为(57.6 \pm 20.3)岁;蔗糖铁组男5例,女1例,平均年龄为(56.0 \pm 20.8)岁。分别收集2组患者基线资料(性别、年龄、干体质量、促红细胞生成素使用剂量、Kt/V值等)。

二、入选标准及排除标准

1. 入选标准 年龄18~80岁;我中心规律血液透析3个月以上;血红蛋白100~130 g/L;签署知情同意书。

2. 排除标准 出现低血压、透析器过敏、肌肉痉挛

等透析并发症患者;合并恶性肿瘤、严重感染等生命体征不稳定患者;严重心功能不全患者,NYHA分级Ⅲ~Ⅳ级或近一个月内发生过严重心、脑血管疾病(如急性脑卒中、急性心力衰竭、不稳定性心绞痛)患者;精神异常患者;本人或监护人拒绝签署知情同意书。

三、方法

1. 治疗方案 生血宁组使用武汉联合药业有限公司生产的生血宁口服治疗,剂量为0.5 g,每日三餐前服用;蔗糖铁组每周使用沈阳三生药业蔗糖铁100 mg + 生理盐水100 ml 静脉滴注一次,共治疗3个月,余促红细胞生成素、透析模式、透析参数等按常规进行。

2. 实验室检测 分别对2组患者在透析前至少空腹8 h 抽血周血观察血常规、铁代谢指标(血清铁、总铁结合力、铁蛋白等)、超敏C反应蛋白(high sensitivity C reactive protein, Hs-CRP)、肝功能、肾功能、电解质等指标变化。

四、统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计。计数资料(性别等)使用频数描述,使用卡方检验进行统计分析。计量资料(血钾、血尿酸等)使用均数 \pm 标准差或四分位数描述,使用两独立样本的 t 检验或非参数检验进行比较,各组治疗前、后均数或中位数的比较采用配对 t 检验或非参数检验进行分析。

结 果

一、基本资料

2组患者均每周透析3次,生血宁组7例,蔗糖铁组6例。生血宁组平均年龄(57.6 \pm 20.3)岁,平均干体质量(56.52 \pm 3.98)kg。蔗糖铁组平均年龄(56.0 \pm 20.8)岁,平均干体质量(66.72 \pm 18.04)kg。生血宁组平均Kt/V值为(1.29 \pm 0.29),每周平均促红细胞生成素使用量为(119.84 \pm 39.68) U/kg。蔗糖铁组平均Kt/V值为(1.30 \pm 0.37),每周平均促红细胞生成素使用量为(142.23 \pm 58.07) U/kg。2组患者上述指标无明显差别,性别构成也无明显差别。(表1)

表1 生血宁组及蔗糖铁组基本资料及透析指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	干体质量(kg)	Kt/V值	促红细胞生成素(U \cdot kg ⁻¹ \cdot 周 ⁻¹)
生血宁组	7	5/2	57.6 \pm 20.3 ^a	56.52 \pm 3.98	1.29 \pm 0.29 ^a	119.84 \pm 39.68
蔗糖铁组	6	5/1	56.0 \pm 20.8	66.72 \pm 18.04	1.30 \pm 0.37	142.23 \pm 58.07

注:与蔗糖铁组比较,^a $P>0.05$

二、治疗前2组间铁代谢指标、贫血指标、血生化指标及Hs-CRP的差别

治疗前,生血宁组血清铁平均浓度为 13.69 $\mu\text{mol/L}$,总铁结合力平均为 35.46 $\mu\text{mol/L}$,转铁蛋白饱和度平均为 41%,血清铁蛋白水平中位数为 294.58 ng/ml,而蔗糖铁组血清铁平均浓度为 9.05 $\mu\text{mol/L}$,总铁结合力平均为 37.32 $\mu\text{mol/L}$,转铁蛋白饱和度平均为 24%,血清铁蛋白水平中位数为 322.62 ng/ml。2 组治疗前铁代谢指标无明显差别。治疗前生血宁组平均血红蛋白(hemoglobin, Hb)为 108 g/L,血白蛋白为 41.66 g/L,而蔗糖铁组平均 Hb 为 110 g/L,血白蛋白为 40.13 g,2 组患者在上述贫血指标及营养学指标上也无明显差别。治疗前生血宁组 Hs-CRP 中位数为 1.14 ng/ml,而蔗糖铁组 Hs-CRP 中位数为 4.17 ng/ml,2 组间 Hs-CRP 无统计学差异。治疗前 2 组患者在血肌酐、尿素氮、血钙、血磷、血钾、血 CO_2 结合力(carbon dioxide combining power, CO_2 CP)、血尿酸、血转氨酶、血脂等指标上也无统计学差异。(表 2)

三、治疗后 2 组间铁代谢指标、贫血指标、血生化指标及 Hs-CRP 的差别

治疗后生血宁组血清铁平均浓度为 14.70 $\mu\text{mol/L}$,总铁结合力平均浓度为 33.85 $\mu\text{mol/L}$,转铁蛋白饱和度平均为 45%,铁蛋白中位数为 590.22 ng/ml。治疗后蔗糖铁组血清铁平均浓度为 6.25 $\mu\text{mol/L}$,总铁结合力平均浓度为 33.35 $\mu\text{mol/L}$,转铁蛋白饱和度平均为 18%,铁蛋白中位数为 150.24 ng/ml。治疗后血清铁($P=0.004$)及转铁蛋白饱和度($P=0.008$)在生血宁组较高,而总铁结合力及铁蛋白在 2 组间无明显差别。治疗后生血宁组血红蛋白为 116.57 g/L,血白蛋白水平平均值为 42.94 g/L,

而蔗糖铁组血红蛋白平均值为 106 g/L,血白蛋白水平平均值为 38.81 g/L,2 组患者治疗后血红蛋白无明显差别,而蔗糖铁组血清白蛋白稍低,治疗后生血宁组 Hs-CRP 中位数为 2.07 ng/ml,蔗糖铁组 Hs-CRP 中位数为 7.95 ng/ml,蔗糖铁组 Hs-CRP 水平较高,余血脂、血生化等指标在 2 组间无明显差别。(表 3)

四、生血宁组治疗前、后铁代谢指标、贫血指标、血生化指标及 Hs-CRP 的变化

生血宁组患者治疗前、后血清铁分别为 (13.69 \pm 4.87) $\mu\text{mol/L}$ 、(14.70 \pm 5.30) $\mu\text{mol/L}$,总铁结合力(total iron binding capacity, TIBC)分别为 (35.46 \pm 8.30) $\mu\text{mol/L}$ 、(33.85 \pm 7.45) $\mu\text{mol/L}$,转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TSAT)分别为 (0.41 \pm 0.21)、(0.45 \pm 0.20),铁蛋白中位数分别为 294.58 ng/ml、590.22 ng/ml,血红蛋白水平分别为 (108.00 \pm 21.92) g/L、(116.57 \pm 12.21) g/L, Hs-CRP 水平中位数分别为 1.14 ng/ml、2.07 ng/ml,差异均无统计学意义。(表 4)

五、蔗糖铁组治疗前、后铁代谢指标、贫血指标、血生化指标及 Hs-CRP 的变化

蔗糖铁组患者治疗前、后血清铁水平分别为 (9.05 \pm 5.28) $\mu\text{mol/L}$ 、(6.25 \pm 2.41) $\mu\text{mol/L}$, TIBC 水平分别为 (37.32 \pm 9.88) $\mu\text{mol/L}$ 、(33.35 \pm 9.85) $\mu\text{mol/L}$, TSAT 水平分别为 (0.24 \pm 0.12)、(0.36 \pm 0.18),铁蛋白中位数分别为 322.62 ng/ml、150.24 ng/ml,血红蛋白水平分别为 (110.00 \pm 15.05) g/L、(106.00 \pm 15.36) g/L,差异均无统计学意义,但 Hs-CRP 水平中位数 7.95 ng/ml 较治疗前的水平 4.17 ng/ml 明显升高。(表 5)

表 2 治疗前 2 组各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清铁 ($\mu\text{mol/L}$)	TIBC ($\mu\text{mol/L}$)	TSAT (%)	铁蛋白 (ng/ml)	Hs-CRP (ng/ml)	血白蛋白 (g/L)
生血宁组	7	13.69 \pm 4.87	35.46 \pm 8.30	0.41 \pm 0.21	294.58(242.53,724.61)	1.14(0.57,2.63)	41.66 \pm 4.26
蔗糖铁组	6	9.05 \pm 5.28	37.32 \pm 9.88	0.24 \pm 0.12	322.62(131.59,583.62)	4.17(1.25,8.45)	40.13 \pm 2.40
组别	例数	红细胞 ($\times 10^{12}/\text{L}$)	红细胞压积	血小板 ($\times 10^9/\text{L}$)	Hb (g/L)	尿素氮 (mmol/L)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)
生血宁组	7	3.86 \pm 0.39	0.34 \pm 0.05	131.86 \pm 33.92	108.00 \pm 21.92	28.81 \pm 6.92	1 028.43 \pm 281.56
蔗糖铁组	6	3.93 \pm 0.68	0.34 \pm 0.04	152.17 \pm 37.63	110.00 \pm 15.05	24.97 \pm 6.07	962.83 \pm 385.52
组别	例数	Ca^{2+} ($\mu\text{mol/L}$)	无机磷 (mmol/L)	K^+ (mmol/L)	Na^+ (mmol/L)	Cl^- (mmol/L)	CO_2 CP (mmol/L)
生血宁组	7	2.22 \pm 0.18	2.06 \pm 0.47	5.46 \pm 0.99	138.47 \pm 2.70	102.50 \pm 5.16	19.05 \pm 2.39
蔗糖铁组	6	2.41 \pm 0.22 ^a	2.14 \pm 0.85 ^a	5.33 \pm 0.50 ^a	138.37 \pm 2.37	101.00 \pm 4.10	19.80 \pm 2.50
组别	例数	尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	丙氨酸氨基 转移酶(U/L)	天冬氨酸氨基 转移酶(U/L)	总胆固醇 (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	
生血宁组	7	499.86 \pm 110.13	17.57 \pm 7.28	14.29 \pm 5.35	4.13 \pm 1.06	1.02 \pm 0.22	
蔗糖铁组	6	457.50 \pm 88.48	11.83 \pm 9.48	11.67 \pm 4.80	4.45 \pm 0.81 ^a	1.82 \pm 1.53	

注:与生血宁组比较,^a $P>0.05$

表 3 治疗后 2 组各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清铁 ($\mu\text{mol/L}$)	TIBC ($\mu\text{mol/L}$)	TSAT (%)	铁蛋白 (ng/ml)	Hs-CRP (ng/ml)	血白蛋白 (g/L)
生血宁组	7	14.70 \pm 5.30	33.85 \pm 7.45	0.45 \pm 0.20	590.22(311.62,761.36)	2.07(1.35,4.07)	42.94 \pm 2.66
蔗糖铁组	6	6.25 \pm 2.41	33.35 \pm 9.85	0.36 \pm 0.18	150.24(13.67,654.86)	7.95(4.93,10.04)	38.81 \pm 2.71
组别	例数	红细胞 ($\times 10^{12}/\text{L}$)	红细胞压积	Hb (g/L)	血小板 ($\times 10^9/\text{L}$)	尿素氮 (mmol/L)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)
生血宁组	7	4.03 \pm 0.38	0.37 \pm 0.33	116.57 \pm 12.21	142.14 \pm 43.72	23.64 \pm 7.28	1 058.71 \pm 296.30
蔗糖铁组	6	3.93 \pm 0.82	0.34 \pm 0.54	106.00 \pm 15.36	170.67 \pm 38.34	18.73 \pm 5.43	941.67 \pm 404.44
组别	例数	Ca ²⁺ ($\mu\text{mol/L}$)	无机磷 (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)	CO ₂ CP (mmol/L)
生血宁组	7	2.15 \pm 0.11	1.89 \pm 0.26	5.71 \pm 1.26	140.86 \pm 2.48	102.27 \pm 3.50	19.36 \pm 2.94
蔗糖铁组	6	2.14 \pm 0.12	1.95 \pm 1.02	5.18 \pm 0.95	140.67 \pm 1.75 ^a	102.50 \pm 2.74 ^a	21.21 \pm 2.52
组别	例数	尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	丙氨酸氨基 转移酶(U/L)	天冬氨酸氨基 转移酶(U/L)	总胆固醇 (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	
生血宁组	7	438.55 \pm 111.15	17.29 \pm 4.89	15.57 \pm 4.79	4.19 \pm 1.08	1.41 \pm 0.71	
蔗糖铁组	6	422.17 \pm 100.73	12.33 \pm 8.89 ^a	11.50 \pm 5.32	3.95 \pm 0.93	1.44 \pm 0.95 ^a	

注:与生血宁组比较,^a $P > 0.05$

表 4 生血宁组治疗前、后各项指标变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清铁 ($\mu\text{mol/L}$)	TIBC ($\mu\text{mol/L}$)	TSAT (%)	铁蛋白 (ng/ml)	Hs-CRP (ng/ml)	血白蛋白 (g/L)
治疗前	7	13.69 \pm 4.87	35.46 \pm 8.30	0.41 \pm 0.21	294.58(242.53,724.61)	1.14(0.57,2.63)	41.66 \pm 4.26
治疗后	7	14.70 \pm 5.30	33.85 \pm 7.45	0.45 \pm 0.20	590.22(311.62,761.36)	2.07(1.35,4.07)	42.94 \pm 2.66
组别	例数	红细胞 ($\times 10^{12}/\text{L}$)	Hb (g/L)	红细胞压积	血小板 ($\times 10^9/\text{L}$)	尿素氮 (mmol/L)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)
治疗前	7	3.86 \pm 0.39	108.00 \pm 21.92	0.34 \pm 0.05	131.86 \pm 33.92	28.81 \pm 6.92	1 028.43 \pm 281.56
治疗后	7	4.03 \pm 0.38	116.57 \pm 12.21	0.37 \pm 0.33	142.14 \pm 43.72	23.64 \pm 7.28	1 058.71 \pm 296.30
组别	例数	Ca ²⁺ ($\mu\text{mol/L}$)	无机磷 (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)	CO ₂ CP (mmol/L)
治疗前	7	2.22 \pm 0.18	2.06 \pm 0.47	5.46 \pm 0.99	138.47 \pm 2.70	102.50 \pm 5.16	19.05 \pm 2.39
治疗后	7	2.15 \pm 0.11	1.89 \pm 0.26	5.71 \pm 1.26	140.86 \pm 2.48	102.27 \pm 3.50	19.36 \pm 2.94
组别	例数	尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	丙氨酸氨基 转移酶(U/L)	天冬氨酸氨基 转移酶(U/L)	总胆固醇 (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	
治疗前	7	499.86 \pm 110.13	17.57 \pm 7.28	14.29 \pm 5.35	4.13 \pm 1.06	1.02 \pm 0.22	
治疗后	7	438.55 \pm 111.15	17.29 \pm 4.89 ^a	15.57 \pm 4.79 ^a	4.19 \pm 1.08	1.41 \pm 0.71	

注:与治疗前比较,^a $P > 0.05$

表 5 蔗糖铁组治疗前、后各项指标变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清铁 ($\mu\text{mol/L}$)	TIBC ($\mu\text{mol/L}$)	TSAT (%)	铁蛋白 (ng/ml)	Hs-CRP (ng/ml)	血白蛋白 (g/L)
治疗前	6	9.05 \pm 5.28	37.32 \pm 9.88	0.24 \pm 0.12	322.62(131.59,583.62)	4.17(1.25,8.45)	40.13 \pm 2.40
治疗后	6	6.25 \pm 2.41	33.35 \pm 9.85	0.18 \pm 0.36	150.24(13.67,654.86)	7.95(4.93,10.04) ^a	38.81 \pm 2.71
组别	例数	红细胞 ($\times 10^{12}/\text{L}$)	Hb (g/L)	红细胞压积	血小板 ($\times 10^9/\text{L}$)	尿素氮 (mmol/L)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)
治疗前	6	3.93 \pm 0.68	110.00 \pm 15.05	0.34 \pm 0.04	152.17 \pm 37.63	24.97 \pm 6.07	962.83 \pm 385.52
治疗后	6	3.93 \pm 0.82	106.00 \pm 15.36	0.34 \pm 0.54	170.67 \pm 38.34	18.73 \pm 5.43	941.67 \pm 404.44
组别	例数	Ca ²⁺ ($\mu\text{mol/L}$)	无机磷 (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)	CO ₂ CP (mmol/L)
治疗前	6	2.41 \pm 0.22	2.14 \pm 0.85	5.33 \pm 0.50	138.37 \pm 2.37	101.00 \pm 4.10	19.80 \pm 2.50
治疗后	6	2.14 \pm 0.12	1.95 \pm 1.02	5.18 \pm 0.95	140.67 \pm 1.75	102.50 \pm 2.74	21.21 \pm 2.52
组别	例数	尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	丙氨酸氨基 转移酶(U/L)	天冬氨酸氨基 转移酶(U/L)	总胆固醇 (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	
治疗前	6	457.50 \pm 88.48	11.83 \pm 9.48	11.67 \pm 4.80	4.45 \pm 0.81	1.82 \pm 1.53	
治疗后	6	422.17 \pm 100.73	12.33 \pm 8.89	11.50 \pm 5.32	3.95 \pm 0.93	1.44 \pm 0.95	

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$

讨 论

研究发现,在肾性贫血治疗的维持期,即血红蛋白在 100~130 g/L 的维持性血液透析患者,口服生血宁与静脉用蔗糖铁皆能有效保持血红蛋白及铁代谢指标稳定,但生血宁治疗诱发以 Hs-CRP 为代表的微炎症的风险可能较低,可能对维持性血液透析患者更为有利。

铁是合成血红蛋白的基本原料。流行病学及临床试验结果证实,慢性肾脏病患者中常常存在一定程度的铁缺乏,铁缺乏是导致促红细胞生成刺激剂治疗反应差的主要原因。有效的铁剂补充可以改善贫血,减少促红细胞生成素的剂量。因而,中国专家共识提倡血液透析患者优先使用静脉铁剂进行治疗^[10],而绝大多数维持性血液透析患者均存在轻至重度的贫血,常规认为转铁蛋白饱和度小于 20% 即提示透析患者铁缺乏,而大量的血液透析患者进入透析时往往存在铁缺乏,因而在透析早期使用静脉铁剂治疗血液透析患者的肾性贫血已达成共识,但在稳定治疗的血液透析患者,是否依然选用静脉铁剂治疗尚存在争议。从我们的数据来看,无论是生血宁组还是蔗糖铁组,治疗前转铁蛋白饱和度均大于 20%,这提示患者并不存在绝对铁缺乏,我们仅需要进行适当的铁剂补充即可满足血液透析患者的造血需求。因而,口服铁剂成为我们的选择。临床上共有 3 种静脉铁剂:蔗糖铁,右旋糖酐铁及葡萄糖酸铁。既往国内使用右旋糖酐铁较多,但与其他两种铁剂比较,蔗糖铁不良反应较低,因而在我们的研究中使用蔗糖铁作为静脉铁剂的代表药物。生血宁主要成分为铁叶绿酸钠,相比较传统口服铁剂,其胃肠道反应较轻而吸收率较高,故本研究将其作为口服铁剂的代表药物。

据肾性贫血中国专家共识,血清铁、铁蛋白、转铁蛋白饱和度等为肾性贫血患者是否缺铁的判断指标,故我们选用上述指标进行临床观察^[10]。口服铁剂常用类型为硫酸亚铁、琥珀酸亚铁等,但以上铁剂的胃肠道刺激较大,且铁吸收率较低^[13],而生血宁的主要成分为铁叶绿酸钠,其吸收率较上述铁剂为高。已有研究表明,生血宁与其他口服铁剂相比,其在铁蛋白及转铁蛋白饱和度等方面的改善较好^[14]。我们的研究也发现,在年龄、性别、Kt/V 值等基线资料齐同的情况下,常规每日口服 1.5 g 生血宁治疗,其血清铁、转铁蛋白饱和度等指标较每周使用 100 mg 静脉用蔗糖铁较高,这可能与铁剂使用总量

较大,且每日口服铁剂更有利于体内铁缺乏的纠正相关。有研究表明,30% 血液透析患者 CRP 水平高于正常,而 54% 血液透析患者 Hs-CRP 水平高于正常,提示 Hs-CRP 是反映血液透析患者微炎症状态更为敏感的指标^[15]。

Hs-CRP 是一种急性期反应蛋白,与常规 CRP 相比,其反映机体急性炎症状态的敏感性及特异性更高,其升高常提示血液透析患者存在明显微炎症状态^[16]。已有研究表明,CKD 患者尤其是血液透析患者可能合并有明显的微炎症状态,导致 Hs-CRP 等水平升高,并与血液透析患者的长期预后密切相关,何朝生等^[17]对 178 例维持性血液透析患者随访 60 个月发现,Hs-CRP 升高患者其心血管事件发生率及心血管事件病死率均明显高于 Hs-CRP 正常患者,且 Hs-CRP 升高患者其 60 个月存活率较正常组显著降低。生存分析还显示,Hs-CRP 是独立于性别、年龄、维持透析时间、血浆白蛋白、血脂、平均动脉压等因素之外的血液透析患者发生死亡的危险因素。因而,本研究采用 Hs-CRP 作为评判铁剂导致微炎症状态的主要观察指标。静脉用铁剂最大不良反应有二,其一为严重过敏反应,但蔗糖铁导致的过敏反应较既往的右旋糖酐铁等已大为减少,使其成为静脉用铁剂首选;其二为诱发及加重感染,这可能与静脉铁剂对中性粒细胞等免疫细胞功能抑制相关,故在感染患者需暂停静脉铁剂的使用。国内张吉胜等^[18]的研究表明,对维持性血液透析患者使用静脉用蔗糖铁 5 周后,其 Hs-CRP 从 8.1 mg/L 升高至 11.81 mg/L,同时伴有肿瘤坏死因子 α 及白细胞介素 6 水平的提高,提示静脉铁剂能明显诱导以 Hs-CRP 等升高为主的血液透析患者的微炎症反应。这与本研究相符,我们在使用蔗糖铁 3 个月, Hs-CRP 中位数从 4.17 mg/L 升高至 7.95 mg/L。与之相反,我们研究生血宁对 Hs-CRP 影响较少,提示其可能对免疫系统及血液透析患者微炎症状态的发生影响较小,可能作为合并轻度感染而又明显缺铁的血液透析患者治疗的首选。

本研究还有较大局限性:①样本量小,结果准确性有待进一步验证;②未纳入血液透析参数、患者日常饮食等指标进行分析,可能对结果产生误判。上述局限性可能通过未来更大规模、更严格的临床研究进行校正。

总之,在维持性血液透析患者肾性贫血的维持性治疗阶段,口服生血宁与静脉用蔗糖铁疗效相当,且生血宁可能更有利于维持稳定的铁代谢状态,并

可能较少诱发患者微炎症状态。

参 考 文 献

- [1] Liu ZH. Nephrology in china[J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9 (9): 523-528.
- [2] Keane WF. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study[J]. Kidney Int, 2003, 63(4): 1499-1507.
- [3] Amaral S. Association of mortality and hospitalization with achievement of adult hemoglobin targets in adolescents maintained on hemodialysis[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(10): 2878-2885.
- [4] 林攀. 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.
- [5] Mittal SK. Self-assessed physical and mental function of haemodialysis patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16 (7): 1387-1394.
- [6] Moreno F. Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group of the Spanish Society of Nephrology[J]. J Am Soc Nephrol, 2000, 11(2): 335-342.
- [7] Nurko S. Anemia in chronic kidney disease: causes, diagnosis, treatment[J]. Cleve Clin J Med, 2006, 73(3): 289-297.
- [8] Akbari A. Canadian Society of Nephrology commentary on the KDIGO clinical practice guideline for CKD evaluation and management[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 65(2): 177-205.
- [9] Rozen-Zvi B. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 52(5): 897-906.
- [10] 肾性贫血诊断和治疗共识中国专家组. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(5): 389-392.
- [11] 刘朝胜. 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.
- [12] 赵秀娟. 生血宁与琥珀酸亚铁治疗血液透析肾性贫血患者的疗效观察[J]. 河北医药, 2012, 34 (8): 1193-1194.
- [13] 糜彩霞. 生血宁片与琥珀酸亚铁治疗血液透析肾性贫血的疗效比较[J]. 中国药业, 2013, 22(9): 8-10.
- [14] 张磊. 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.
- [15] Helal I, Zerelli L, Krid M, et al. Comparison of C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients on hemodialysis[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2012, 23 (3): 477-483.
- [16] Hwang JC. Precedent fluctuation of serumhs-CRP to albumin ratios and mortality risk of clinically stable hemodialysis patients[J]. PLoS One, 2015, 10(3): 120-266.
- [17] 何朝生, 史伟, 梁馨苓, 等. 尿毒症患者微炎症状况与心血管事件的相关性研究[J]. 中国血液净化, 2008, 7(5): 256-259.
- [18] 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.

(收稿日期:2015-09-17 修回日期:2016-02-26)