

琥珀酸亚铁对比生血宁辅助治疗糖尿病肾病腹膜透析患者肾性贫血的临床观察

周瑾*,郭凤玲,段书众,黄兰#(承德医学院附属医院,河北承德 067000)

中图分类号 R459.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)27-3777-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.27.11

摘要 目的:比较琥珀酸亚铁与生血宁辅助治疗糖尿病肾病腹膜透析(CAPD)患者肾性贫血的疗效和安全性。方法:64例糖尿病肾病CAPD肾性贫血患者随机分为观察组(32例)和对照组(32例)。所有患者均给予皮下注射胰岛素控制血糖(根据餐前血糖水平调节胰岛素用量),高血压者积极控制血压,纠正酸碱、电解质平衡紊乱,口服叶酸和维生素B₁₂,同时持续非卧床CAPD,后皮下注射重组人促红细胞生成素(rhEPO)初始剂量为100~150 U/(kg·周),分2~3次等常规治疗。在此基础上,观察组患者口服生血宁片1 g,每日3次;对照组患者口服琥珀酸亚铁片0.2 g,每日3次。两组疗程均为16周。治疗过程中每月调整1次rhEPO的用量,使血红蛋白(Hb)为100~120 g/L。比较两组患者的临床疗效,治疗前后血清铁、血清铁蛋白、总铁结合力、转铁蛋白饱和度,治疗前、治疗第4、8、12、16周Hb、血细胞比容(Hct)、超敏C反应蛋白(hs-CRP),rhEPO用量及不良反应发生情况。结果:两组患者总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清铁、总铁结合力、转铁蛋白饱和度、Hb、Hct均显著高于同组治疗前,且随治疗时间延长逐渐升高,血清铁蛋白、hs-CRP均显著低于同组治疗前,且随治疗时间延长逐渐降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),但组间同期比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者治疗8周、12周、16周后及对照组治疗8周后的rhEPO用量均显著低于同组治疗4周后,且观察组治疗12周、16周后低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:在常规治疗的基础上,琥珀酸亚铁与生血宁辅助治疗糖尿病肾病CAPD肾性贫血的疗效均较好,均能改善患者贫血及铁代谢情况,但在改善微炎症状态、减少rhEPO用量和安全性方面生血宁优于琥珀酸亚铁。

关键词 琥珀酸亚铁;生血宁;糖尿病肾病;腹膜透析;肾性贫血

Clinical Observation of Ferrous Succinate versus Shengxuening in the Adjuvant Treatment of Renal Anemia in Patients with Diabetic Nephropathy Peritoneal Dialysis

ZHOU Jing, GUO Fengling, DUAN Shuzhong, HUANG Lan (Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Hebei Chengde 067000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the efficacy and safety of ferrous succinate or Shengxuening in the adjuvant treatment of renal anemia in patients with diabetic nephropathy peritoneal dialysis (CAPD). **METHODS:** 64 diabetic nephropathy CAPD patients with renal anemia were randomly divided into observation group (32 cases) and control group (32 cases). All patients received subcutaneous injection of insulin for blood glucose control (adjusted the insulin dosage based on fasting blood glucose levels), hypertension patients actively controlled blood pressure, corrected acid-base and electrolyte balance disorders, orally received folic acid and vitamin B₁₂, ambulant CAPD, then rhEPO was subcutaneously injected with initial dose of 100-150 U/(kg·week) for 2-3 times and other conventional treatment. Based on it, observation group received 1 g of Shengxuening tablet, 3 times a day; control group received 0.2 g Ferrous succinate tablet, 3 times a day. The treatment course for both groups was 16 weeks. The rhEPO dose was monthly adjusted to make Hb 100-120 g/L. Clinical efficacy, serum iron, serum ferritin, total iron binding capacity, transferrin saturation before and after treatment, Hb, Hct, hs-CRP, rhEPO dose before treatment and after 4, 8, 12 and 16 weeks of treatment, and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. **RESULTS:** There was no significant difference in the total effective rate between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, serum iron, total iron binding capacity, transferrin saturation, Hb and Hct in 2 groups were significantly higher than before, and it gradually increased by treatment time, serum ferritin, hs-CRP was significantly lower than before, and it gradually decreased by treatment time, the differences were statistically significant ($P<0.05$); but there was no significant difference between 2 groups ($P>0.05$). The rhEPO dose in observation group 8, 12 and 16 weeks after treatment and in control group 8 weeks after treatment were significantly lower than 4 weeks after treatment, and 12 and 16 weeks after treatment in observation group were lower than control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in observation group was significantly lower than control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Based on conventional treatment, both ferrous succinate and Shengxuening show good efficacy in the adjuvant treatment of renal anemia with diabetic nephropathy CAPD, both can improve anemia and iron metabolism, while Shengxuening is superior to ferrous succinate in terms of improving microinflammatory state and reducing rhEPO dose, with better safety.

* 主治医师。研究方向:血液净化。电话:0314-2270062

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:血液净化。电话:0314-2270062

better safety.

KEYWORDS Ferrous succinate; Shengxuening; Diabetic nephropathy; Peritoneal dialysis; Renal anemia

随着糖尿病肾病(DN)发病率的逐年上升,在DN终末期患者的治疗中,腹膜透析(CAPD)由于具有较好保留残余肾功能,交叉感染风险小,价格较低等优点,已成为肾替代疗法的首选^[1]。DN患者由于促红细胞生成素产生不足、自主神经功能障碍、红细胞寿命缩短、系统微炎症状态及肾功能异常等,常常容易导致贫血的发生。贫血不仅可反映肾脏病变程度,而且还与糖尿病患者其他血管并发症密切相关^[2]。琥珀酸亚铁与生血宁是DN患者CAPD后治疗贫血的常用口服补铁药物。有研究指出,生血宁比琥珀酸亚铁对增加转铁蛋白饱和度及增加铁蛋白含量效果更明显^[3]。但关于琥珀酸亚铁对比生血宁辅助重组人红细胞生成素(rhEPO)治疗DN CAPD患者肾性贫血的研究较少。为此,在本研究中笔者观察了琥珀酸亚铁对比生血宁辅助rhEPO治疗DN CAPD患者肾性贫血的疗效与安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013年6月—2014年7月我院收治的非卧床DN CAPD肾性贫血患者64例,按随机数字表法将所有患者分为观察组(32例)和对照组(32例)。两组患者年龄、性别、体质量指数、透析时间等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者或其家属均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	体质量指数,kg/m ²	透析时间,月
观察组	32	16/16	45.38±9.09	20.36±1.22	10.82±9.58
对照组	32	17/15	46.06±9.83	20.61±1.03	11.15±9.07

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)病程6~23年;(2)血清铁蛋白(SF)≤300 μg/L,血红蛋白(Hb)55~100 g/L;(3)规律CAPD>3个月,入组前未使用过rhEPO。排除标准:(1)合并纯红细胞再生障碍性贫血者;(2)明显感染者;(3)急、慢性失血者;(4)活动性溃疡者;(5)甲状旁腺功能亢进者;(6)顽固性高血压者;(7)既往有肾移植史者;(8)治疗前4周有输血史者;(9)妊娠期妇女;(10)对铁剂过敏者;(11)有严重心律失常病史者;(12)精神疾病者;(13)严重肝功能不全,并发肿瘤、结核等疾病导致致病菌者;(14)中、重度营养不良者。

1.3 治疗方法

所有患者均给予皮下注射胰岛素控制血糖(根据餐前血糖水平调节胰岛素用量),高血压者积极控制血压,纠正酸碱、电解质平衡紊乱,口服叶酸和维生素B₁₂,同时持续非卧床CAPD。CAPD采用乳酸盐透析液(Baxter公司),葡萄糖浓度为1.5%或2.5%;后给予rhEPO(北京四环生物制药有限公司,规格:5 000 U/支,批准文号:国药准字S20083024)初始剂量为100~150 U/(kg·周),分2~3次皮下注射等常规治疗。在此基础上,观察组患者给予生血宁片(武汉联合药业有限责任公司,规格:0.25 g/片,批准文号:国药准字Z20030088)1 g,口服,每日3次;对照组患者给予琥珀酸亚铁片(金陵药业股份有限公司,规格:0.1 g/片,批准文号:国药准字H10930005)0.2 g,口服,每日3次。两组疗程均为16周。治疗过程中每月调整1次rhEPO的用量,使Hb为100~120 g/L。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后铁代谢指标(血清铁、SF、总铁结

合力、转铁蛋白饱和度),治疗前、治疗第4、8、12、16周Hb、红细胞比容(Hct)、超敏C反应蛋白(hs-CRP),rhEPO用量及不良反应发生情况。转铁蛋白饱和度=血清铁/总铁结合力×100%。

1.5 疗效判定标准^[4]

显效:贫血症状显著改善,Hct上升≥10.0%或Hb增长≥30 g/L;有效:贫血症状有所改善,Hct上升≥5.0%或Hb增长≥15 g/L;无效:贫血症状、Hb、Hct无改善或恶化。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验;计数资料以率表示,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

两组患者总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

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

组别	n	显效	有效	无效	总有效率,%
观察组	32	19(59.38)	9(28.13)	4(12.50)	87.50
对照组	32	18(56.25)	9(28.13)	5(15.63)	84.38

2.2 两组患者治疗前后铁代谢指标比较

治疗前,两组患者铁代谢指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清铁、总铁结合力、转铁蛋白饱和度均显著高于同组治疗前,SF显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),但组间同期比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后铁代谢指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of iron metabolism indexed between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	血清铁, μmol/L	SF, ng/ml	总铁结合力, μmol/L	转铁蛋白饱 和度,%
观察组	32	治疗前	7.81±0.53	273.26±97.47	23.76±0.42	15.98±0.85
		治疗后	17.32±1.138*	99.43±36.57*	48.78±2.13*	20.66±2.01*
对照组	32	治疗前	7.89±0.36	278.10±99.27	24.12±0.39	16.78±0.46
		治疗后	16.86±0.84*	103.51±48.76*	50.15±2.06*	20.37±2.06*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后Hb、Hct、hs-CRP比较

治疗前,两组患者Hb、Hct、hs-CRP比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者Hb、Hct均显著高于同组治疗前,且随治疗时间延长逐渐升高,hs-CRP显著低于同组治疗前,且随治疗时间延长逐渐降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),但组间同期比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

2.4 两组患者rhEPO用量比较

观察组患者治疗8周、12周、16周后及对照组治疗8周后的rhEPO用量均显著低于同组治疗4周后,且观察组治疗12周、16周后低于同期对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表5。

2.5 不良反应

观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表6。

表4 两组患者治疗前后Hb、Hct、hs-CRP比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of Hb, Hct and hs-CRP between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时段	Hb,g/L	Hct,%	hs-CRP,mg/L
观察组	32	治疗前	67.81±3.53	18.73±1.59	3.56±1.32
		治疗4周	78.96±2.51*	22.10±1.08*	2.98±0.75*
		治疗8周	87.45±2.67*	27.98±1.21*	2.02±0.63*
		治疗12周	102.16±4.07*	31.66±1.46*	1.57±0.46*
		治疗16周	111.85±4.84*	34.28±1.51*	1.42±0.57*
对照组	32	治疗前	68.32±4.08	19.06±1.25	3.54±1.13
		治疗4周	80.91±4.33*	22.51±1.78*	2.88±0.64*
		治疗8周	88.74±1.56*	28.30±0.98*	2.00±0.57*
		治疗12周	101.85±3.78*	31.37±0.82*	1.61±0.49*
		治疗16周	111.26±3.77*	33.67±1.76*	1.48±0.47*

注:与治疗前比较,*P<0.05

Note: vs. before treatment,*P<0.05

表5 两组患者rhEPO用量比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of rhEPO dose between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时段	rhEPO用量,U/(kg·周)
观察组	32	治疗4周后	125.38±23.09
		治疗8周后	117.63±19.10*
		治疗12周后	108.47±19.16**
		治疗16周后	100.56±17.21**
		治疗4周后	126.06±22.41
对照组	32	治疗8周后	118.76±18.73*
		治疗12周后	126.37±20.72
		治疗16周后	129.12±24.13
		治疗4周后	126.06±22.41

注:与治疗4周后比较,*P<0.05;与对照组同期比较,**P<0.05

Note: vs. 4 weeks after treatment,*P<0.05; vs. control group at the same time,**P<0.05

表6 两组患者不良反应发生率比较[例]

Tab 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between 2 groups [case]

组别	n	恶心	反酸	胃灼烧感	便秘	总发生率,%
观察组	32	1	0	0	1	6.25*
对照组	32	1	1	2	1	15.63

注:与对照组比较,*P<0.05

Note: vs. control group,*P<0.05

3 讨论

肾性贫血是DN CAPD患者常见的并发症之一,其主要是促红细胞生成素绝对或相对不足、显性或隐性失血、造血原料(维生素B₁₂、铁、叶酸)的缺乏、红细胞丢失增多及一些酸性代谢产物的潴留等^[5]。DN患者贫血的发生率明显高于非DN患者,贫血不仅是DN患者肾功能进展的独立危险因素,也是引起患者死亡的危险因素。因此,及早治疗DN CAPD患者贫血,延缓并发症的发生十分重要^[6]。

琥珀酸亚铁通过胃酸作用解离出琥珀珠,可参与Hb的合成,从而促进亚铁离子的吸收,进而改善患者贫血症状^[7]。生血宁为蚕砂提取物,主要成分为铁叶绿酸钠,其结构与人体血红素极其相似,能参与Hb的合成,对造血干细胞、粒单细胞、红系祖细胞以及骨髓有核细胞的恢复、增殖有明显的促进作用,也能调节骨髓基质的恢复,具有吸收率高,胃肠道反应小,无其他毒副作用等优点^[8]。

本研究结果显示,两组患者总有效率比较差异无统计学意义。治疗后,两组患者血清铁、总铁结合力、转铁蛋白饱和度均显著高于同组治疗前,SF显著低于同组治疗前,差异均有

统计学意义,但组间同期比较差异无统计学意义。治疗后,两组患者Hb、Hct均显著高于同组治疗前,且随治疗时间延长逐渐升高,差异均有统计学意义,但组间同期比较差异无统计学意义。这表明,琥珀酸亚铁与生血宁均具有较好的升血作用。

DN患者存在微炎症状态,且微炎症状态与贫血严重程度密切相关^[9]。hs-CRP主要由肝脏合成,是参与机体炎症反应状态的一种急性时相反应蛋白,是微炎症反应中较敏感、较特异的标志指标之一^[10]。hs-CRP水平较低患者的rHEPO使用剂量相对少,hs-CRP是rHEPO抵抗的良好显示指标^[11]。本研究结果显示,治疗后两组患者hs-CRP显著低于同组治疗前,且随治疗时间延长逐渐降低,差异均有统计学意义,但组间同期比较差异无统计学意义。观察组患者治疗8周、12周、16周后及对照组治疗8周后的rhEPO用量均显著低于同组治疗4周后,且观察组治疗12周、16周后低于同期对照组,差异均有统计学意义。这说明,在减少rhEPO的用量,减少rhEPO抵抗,降低hs-CRP水平,改善微炎症状态方面生血宁优于琥珀酸亚铁。安全性方面,观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义。这表明,生血宁的安全性优于琥珀酸亚铁。

综上所述,在常规治疗的基础上,琥珀酸亚铁与生血宁辅助治疗DN CAPD肾性贫血的疗效均较好,均能改善贫血及铁代谢情况,但在改善患者微炎症状态、减少rhEPO用量和安全性方面生血宁优于琥珀酸亚铁。由于本研究纳入的样本量较小,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 唐禹.糖尿病与非糖尿病长期腹膜透析患者营养状态调查与分析[D].石家庄:河北医科大学,2013.
- [2] 栾迅飞,李德天.糖尿病肾病腹膜透析患者肾性贫血及相关因素分析[J].中国社区医师:医学专业,2013,15(9):70.
- [3] 魏克民,浦锦宝,祝永强,等.蚕砂提取物研制中药Ⅱ类新药生血宁片[J].医学研究通讯,2005,34(9):9.
- [4] 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.
- [5] 许惠婵,张海红,刘妙燕.慢性肾小球肾病与糖尿病肾病维持血液透析患者的贫血对照研究[J].中国医药科学,2012,2(14):197.
- [6] 赵怡伟.糖尿病肾病与贫血的相关性研究[D].兰州:兰州大学,2014.
- [7] 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.
- [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.
- [9] 赵宇.糖尿病肾病维持性血液透析患者超敏C反应蛋白与贫血相关研究[D].西宁:青海大学,2014.
- [10] Panichi V, Migliori M, De Pietro S, et al. C-reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients[J]. Blood Purif,2000,18(3):183.
- [11] 刘艳,王瑞芬,谢晓莉,等.血清hs-CRP检测在尿毒症MHD患者中的应用价值[J].武警医学院学报,2010,19(11):851.

(收稿日期:2016-02-01 修回日期:2016-06-24)

(编辑:陈宏)