

生血宁片联合促红细胞生成素和左卡尼汀治疗肾性贫血的临床研究

曾玲玲¹, 屈燧林²

1. 成都新华医院 肾内科, 四川 成都 610066

2. 四川大学华西医院 肾内科, 四川 成都 610041

摘要: **目的** 探讨生血宁片联合促红细胞生成素和左卡尼汀治疗肾性贫血的临床疗效。**方法** 选取2015年2月—2015年10月成都新华医院肾内科收治的肾性贫血患者94例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各47例。对照组sc重组人促红素注射液(CHO细胞), 根据促红细胞生成素使用指南来调整药量; 并在透析结束后iv注射用左卡尼汀, 1 g加入到生理盐水20 mL中。治疗组在对照组基础上口服生血宁片, 2片/次, 3次/d。两组患者均连续治疗3个月。观察两组患者临床疗效, 比较贫血和铁代谢指标及氧化应激水平变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为87.23%、97.87%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的血红蛋白(Hb)、红细胞压积(HCT)、转铁蛋白饱和度(TSAT)及铁蛋白(SF)均明显升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组的这些观察指标改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者晚期氧化蛋白产物(AOPP)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平均明显升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组AOPP和MDA水平升高幅度低于较对照组, 但SOD和GSH-Px水平改善幅度高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 生血宁片联合促红细胞生成素和左卡尼汀治疗肾性贫血的临床疗效较好, 能明显改善贫血和铁代谢, 缓解氧化应激反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 重组人促红素注射液(CHO细胞); 注射用左卡尼汀; 生血宁片; 肾性贫血

中图分类号: R983

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)05-0678-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.05.026

Clinical study on Shengxuening Tablets combined with erythropoietin and levocarnitine in treatment of renal anemia

ZENG Ling-ling¹, QU Sui-lin²

1. Department of Nephrology, Chengdu Xinhua Hospital, Chengdu 610066, China

2. Department of Nephrology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Shengxuening Tablets combined with erythropoietin and levocarnitine in treatment of renal anemia. **Methods** Patients (94 cases) with renal anemia in Department of Nephrology, Chengdu Xinhua Hospital from February 2015 to October 2015 were randomly divided into the control and treatment groups, and each group had 47 cases. Patients in the control group were sc administered with Recombinant Human Erythropoietin Injection (CHO cells), and the dose was adjusted according to erythropoietin guideline. And they were iv administered with Levocarnitine for injection after the end of dialysis treatment, 1 g was added into normal saline 20 mL. The patients in the treatment group were po administered with Shengxuening Tablets on the basis of control group, 2 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treat for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the indexes of anemia and iron metabolism, and oxidative stress levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 87.23% and 97.87%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, Hb, HCT, TSAT, and SF in two groups were significantly increased, and the differences were statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of AOPP, MDA, SOD, and GSH-Px in two groups were significantly increased, and the differences were statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the increased levels of AOPP and MDA in the

收稿日期: 2016-01-21

作者简介: 曾玲玲(1978—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为肾脏内科。Tel: 13668158005 E-mail: zll8005@163.com

treatment group were lower than those in the control group, but the increased levels of SOD and GSH-Px in the treatment group were higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Shengxuening Tablets combined with erythropoietin and levocarnitine has clinical curative in treatment of renal anemia, and can obviously improve anemia and iron metabolism, and alleviate the oxidative stress reaction, which has a certain clinical application value.

Key words: Recombinant Human Erythropoietin Injection (CHO cells); Levocarnitine for injection; Shengxuening Tablets; renal anemia

慢性肾功能不全患者在接受长期维持性透析治疗的过程中,有50%以上的患者都伴有肾性贫血。肾性贫血能够使患者的多种生理功能发生异常,甚至引发心脑血管疾病,严重者可影响透析质量^[1]。因此,对于血液透析伴肾性贫血患者来说,及时采取有效治疗措施纠正贫血是极为重要的。肾性贫血主要是使用红细胞生成刺激剂(ESAs),注射促红细胞生成素是目前维持性血液透析患者肾性贫血病症的主要治疗方法。生血宁片是一种有机铁剂,主要成分为铁叶绿酸钠,机体利用率高,具有促进造血的功能^[2]。左卡尼汀是一种广泛存在于机体组织器官中的特殊氨基酸,具有改善营养不良和抗氧化作用^[3]。基于上述药物的作用,本研究对肾性贫血患者采用生血宁片联合促红细胞生成素和左卡尼汀治疗,取得了较为满意的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年2月—2015年10月成都新华医院肾内科收治的肾性贫血患者94例,其中男48例,女46例;年龄35~69岁,平均 (52.38 ± 9.88) 岁;透析时间14~48个月,平均 (18.56 ± 7.86) 个月。所有患者均符合肾性贫血的诊断标准^[4]。

入选标准:(1)每周透析2~3次,且稳定期超过1个月者;(2)血红蛋白(Hb)为60~90 g/L,铁蛋白(SF) < 500 μ g/L,红细胞压积(HCT)在0.18%~0.27%者;(3)近1月内没有使用过铁剂者;(4)经医院伦理委员会批准并签署知情同意书者。

排除标准:(1)对本实验相关药物过敏者;(2)近1月内使用过铁剂,或者输过血者;(3)妊娠及哺乳期妇女;(4)伴有意识障碍者;(5)有严重心、肺功能障碍者;(6)伴有恶性肿瘤、溃疡出血等疾病者。

1.2 药物

重组人促红素注射液(CHO细胞)由沈阳三生制药有限公司生产,规格10 000 U/瓶,产品批号20110132;注射用左卡尼汀由瑞阳制药有限公司生

产,规格:1 g/支,产品批号140806;生血宁片由武汉联合药业有限责任公司,规格0.25 g/片,产品批号20140915。

1.3 分组及治疗方法

根据不同的治疗方案分成对照组和治疗组,每组各47例。对照组男25例,女22例;年龄35~69岁,平均 (52.37 ± 9.88) 岁;透析时间14~46个月,平均 (18.49 ± 7.76) 个月。治疗组男23例,女24例;年龄36~68岁,平均 (52.35 ± 9.86) 岁;透析时间15~48个月,平均 (18.53 ± 7.84) 个月。两组患者一般临床资料间比较没有明显差异,具有可比性。

在维持性血液透析治疗的基础上对照组sc重组人促红素注射液(CHO细胞),根据促红细胞生成素使用指南来调整用药剂量^[5];并在透析结束后iv注射用左卡尼汀,1 g加入到生理盐水20 mL中。治疗组在对照组基础上口服生血宁片,2粒/次,3次/d。两组患者均连续治疗3个月。

1.4 临床疗效判定标准^[6]

治疗后,HCT $\geq 0.3\%$ 或Hb ≥ 100 mg/L,或虽然没有达到上述标准但HCT上升大于0.1%、Hb上升大于30 mg/L者为显效;治疗后,0.05% $\leq$ HCT上升 $< 0.1\%$,15 mg/L $\leq$ Hb上升 < 30 mg/L者为有效;治疗后,HCT和Hb的水平均有所上升,但没有达到上述两种疗效的指标者为进步;上述指标没有明显改善甚至加重者为无效。

总有效率=(显效+有效+进步)/总例数

1.5 观察指标

采用血细胞分析仪法检测两组治疗前后Hb、HCT等贫血指标;采用全自动生化分析仪测定两组患者治疗前后转铁蛋白饱和度(TSAT)和SF等铁代谢指标;氧化应激指标:采用酶标仪测定晚期氧化蛋白产物(AOPP)水平,采用硫代硫酸巴比妥法测定丙二醛(MDA)水平,采用黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶(SOD)水平,采用二硫代二硝基苯甲酸(DTNB)法检测谷胱甘肽过氧化物酶

(GSH-Px)。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中失眠、头痛、腹泻等不良反应发生情况。

1.7 统计分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析, 连续变量分析使用 t 检验, 率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 18 例, 有效 15 例, 进步 8 例, 总有效率为 87.23%; 治疗组显效 21 例, 有效 18 例, 总有效率为 97.87%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组贫血及铁代谢指标比较

治疗后, 两组患者的 Hb、HCT、TSAT 及 SF 均明显升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的这些观察指标改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),

见表 2。

2.3 两组氧化应激水平比较

治疗后, 两组患者 AOPP、MDA、SOD 和 GSH-Px 水平均明显升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 AOPP 和 MDA 水平改善幅度低于较对照组, 但 SOD 和 GSH-Px 水平改善幅度高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

在治疗过程中, 对照组出现 1 例头痛, 2 例腹泻, 1 例失眠, 不良反应发生率为 8.51%; 治疗组出现 1 例失眠, 1 例头痛, 1 例腹泻, 不良反应发生率为 6.38%, 两组患者不良反应发生率比较差异没有统计学意义。

3 讨论

肾性贫血是由于肾脏产生促红细胞生成素不足而导致的, 所以常采用外源性促红细胞生成素来治疗肾性贫血, 但有研究表明, 机体铁的缺乏对促红

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	47	18	15	8	6	87.23
治疗	47	21	18	7	1	97.87*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组贫血及铁代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 47$)

Table 2 Comparison on the indexes of anemia and iron metabolism between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 47$)

组别	观察时间	Hb/(g·L ⁻¹)	HCT/(L·L ⁻¹)	TSAT/%	SF/(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	72.41 ± 11.55	0.20 ± 0.03	18.69 ± 3.18	127.36 ± 24.16
	治疗后	85.73 ± 15.67*	0.24 ± 0.02*	25.62 ± 3.36*	245.58 ± 21.17*
治疗	治疗前	72.38 ± 11.53	0.21 ± 0.04	18.67 ± 3.15	127.38 ± 24.14
	治疗后	98.62 ± 15.74*▲	0.28 ± 0.05*▲	32.48 ± 3.34*▲	276.48 ± 21.13*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组氧化应激水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 47$)

Table 3 Comparison on oxidative stress levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 47$)

组别	观察时间	AOPP/(nmol·L ⁻¹)	MDA/(nmol·L ⁻¹)	SOD/(μg·mL ⁻¹)	GSH-Px/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	78.77 ± 11.51	7.14 ± 2.16	65.35 ± 7.39	59.12 ± 7.32
	治疗后	95.57 ± 12.62*	11.24 ± 2.22*	71.62 ± 7.53*	63.47 ± 8.15*
治疗	治疗前	78.76 ± 11.48	7.13 ± 2.15	65.37 ± 7.43	59.14 ± 9.48
	治疗后	87.63 ± 12.54*▲	9.88 ± 2.17*▲	78.18 ± 8.34*▲	67.64 ± 8.63*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

细胞生成素的治疗效果具有很大的影响,有50%以上采用促红细胞生成素治疗的血液透析患者因缺乏造血原料铁而疗效较差^[7]。血液透析患者缺铁的原因是因反复采血、透析通道中血液残留及促红细胞生成素大剂量的应用使得循环池中的铁被迅速消耗,而储存池中的铁又不能及时地释放,导致机体处于功能性缺铁和微炎症状态,而炎症又会进一步降低铁的利用率^[8-9]。因此,在应用促红细胞生成素治疗血液透析肾性贫血患者的过程中需常规给予铁剂。临床上由于右旋糖酐铁不良反应多且严重,因而静脉补铁多选用蔗糖铁。但有关研究表明,虽然蔗糖铁治疗肾性贫血是安全、有效的,但会导致体内氧化应激反应增加^[10]。

慢性氧化应激是慢性肾功能不全患者重要的病理改变之一,也是造成心血管系统、神经系统并发症的重要原因,会对患者的预后造成不利影响。氧化应激反应存在于多种肾脏疾病的各个发展阶段,随着肾功能的恶化,过氧化反应不断加重。肾脏中的肾小球系膜细胞、间质细胞、肾小管上皮细胞等多种细胞均能产生氧自由基并成为过氧化损伤的来源。而机体内抗氧化防御系统主要由 GSH-Px、AOPP、MDA、SOD 构成。AOPP 和 MDA 分别是活性氧作用于蛋白质和脂肪的最终产物,是目前最具有代表意义的氧化应激标记物。GSH-Px 可催化超氧离子的歧化反应,阻断脂质过氧化作用,保护细胞膜免受氧化自由基的损伤,因此 GSH-Px 活性的降低也可作为反映机体氧化应激的指标。SOD 是机体清除氧自由基的重要酶系统,为氧自由基清除剂,对机体的氧化与抗氧化平衡起着至关重要的作用,此酶通过清除氧自由基后可保护细胞免受损伤。

左卡尼汀是机体内普遍存在的一种特殊氨基酸,是体内脂肪酸代谢所需要的原料。它具有促进血清蛋白合成,提高红细胞膜稳定性及增加血细胞比容等作用。此外,左卡尼汀还具有运载长链脂肪酸进入线粒体参与氧化反应^[11]。但是左卡尼汀的相对分子质量小,又为水溶性,在透析过程中很容易被清除体外,导致代谢紊乱和增加正常红细胞脆性,缩短其寿命^[12]。因此,在对治疗血液透析肾性贫血过程中需要给予左卡尼汀。生血宁片的主要成分为铁叶绿酸钠和叶绿素衍生物,是一种有机铁制剂,铁叶绿酸钠在结构上与血红素极为相似,可以有效地补充合成 Hb 所需要的铁元素,直接参与人体 Hb 合成,可直接被肠黏膜细胞吸收,无游离铁产生,

吸收率高,也不受药物和食物的影响,生物利用率高,可以明显改善铁代谢状况,提高 TSAT、SF,降低转铁蛋白(TF)和总铁结合力(TIBC);叶绿素衍生物具有刺激骨髓造血的功能,可提高外周网织红细胞的百分率,对红细胞、血红蛋白及网织红细胞的恢复具有促进作用,并且可以提高血清铁含量和 TSAT^[13]。

本研究,治疗组治疗的有效率为 97.87%,明显高于对照组的 87.23%,组间比较差别具有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前相比,两组患者治疗后 Hb、HCT、TSAT 及 SF 均明显升高,但治疗组增高的更明显($P<0.05$)。治疗后,治疗组 AOPP 和 MDA 水平改善幅度低于对照组,但 SOD 和 GSH-Px 水平改善幅度高于对照组($P<0.05$)。治疗组的不良反应发生率为 6.38%,对照组不良反应发生率为 8.51%,两组比较差异没有统计学意义。说明生血宁片联合促红细胞生成素和左卡尼汀治疗血液透析伴肾性贫血具有很好的临床效果。

综上所述,生血宁片联合促红细胞生成素和左卡尼汀治疗血液透析患者的肾性贫血,能明显改善贫血和铁代谢,缓解氧化应激反应,值得临床应用。

参考文献

- [1] Gesualdo L, Combe C, Covic A, *et al.* Risk-based individualisation of target haemoglobin in haemodialysis patients with renal anaemia in the post-TREAT era: theoretical attitudes versus actual practice patterns (MONITOR-CKD5 study) [J]. *Int Urol Nephrol*, 2015, 47(5): 837-845.
- [2] Abhilashini G D, Sagili H, Reddi R. Intravenous iron sucrose and oral iron for the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy [J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(5): 4-7.
- [3] Fischer M, Varady J, Hirche F, *et al.* Supplementation of L-carnitine in pigs: absorption of carnitine and effect on plasma and tissue carnitine concentrations [J]. *Arch Anim Nutr*, 2009, 63(1): 1-15.
- [4] 王海燕. 肾脏病学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 121-123.
- [5] 中华医学会肾脏病学分会. 重组人促红细胞生成素在肾性贫血中合理应用的专家共识 [J]. *中国血液净化*, 2007, 6(8): 440-443.
- [6] 张之南. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1991: 30-35.
- [7] Saluk-Juszczak J, Olas B, Wachowicz B, *et al.* L-carnitine

- modulates blood platelet oxidative stress [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2010, 26(4): 355-365.
- [8] Bonomini M, Sirolli V, Dottori S, *et al.* L-carnitine inhibits a subset of platelet activation responses in chronic uraemia [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(9): 2623-2629.
- [9] Abdallah Y, Gligorievski D, Kasseckert S A, *et al.* The role of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) in the autonomous proliferative response of endothelial cells to hypoxia [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 73(3): 568-574.
- [10] Prats M, Font R, García C, *et al.* Oxidative stress markers in predicting response to treatment with ferric carboxymaltose in nondialysis chronic kidney disease patients [J]. *Clin Nephrol*, 2014, 81(6): 419-426.
- [11] Czifra Á, Páll A, Sebestyén V, *et al.* End stage renal disease and ventricular arrhythmia. Hemodialysis and hemodiafiltration differently affect ventricular repolarization [J]. *Orv Hetil*, 2015, 156(12): 463-471.
- [12] Kudoh Y, Aoyama S, Torii T, *et al.* Long-term effects of oral L-carnitine supplementation on anemia in chronic hemodialysis [J]. *Cardiorenal Med*, 2014, 4(1): 53-59.
- [13] 柯有甫, 魏克民, 郑军献, 等. 生血宁片治疗缺铁性贫血的临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(10): 893-896.