

健脾生血片联合罗沙司他治疗慢性肾病非透析患者肾性贫血的临床研究

程岚, 张玉杰, 邢丙楠

河南宏力医院 肾内科, 河南 新乡 453400

摘要: 目的 探讨健脾生血片联合罗沙司他治疗慢性肾病非透析患者肾性贫血的临床疗效。方法 选取 2020 年 11 月—2022 年 11 月河南宏力医院接收治疗的 130 例慢性肾脏病 3~5 期非透析肾性贫血患者, 随机法分对照组 (65 例) 和治疗组 (65 例)。对照组患者口服罗沙司他胶囊, 70 mg/次 (40~60 kg), 100 mg/次 (≥ 60 kg), 3 次/周。在对照组治疗基础上, 治疗组口服健脾生血片, 3 片/次, 3 次/d。两组用药 12 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状缓解时间, 红细胞 (RBC)、红细胞比值 (HT)、血红蛋白 (Hb)、血清铁蛋白 (SF)、白细胞介素-6 (IL-6)、超氧化物歧化酶 (SOD)、铁调素 (Hepc) 和 C 反应蛋白 (CRP) 水平, 及不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组临床总有效率为 98.46%, 明显高于对照组总有效率 (84.62%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组症状缓解时间均明显早于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 RBC、HT、Hb、SF 和 SOD 指标水平明显升高, 而 IL-6、Hepc、CRP 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组这些指标水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组不良反应发生率为 7.69%, 明显低于对照组 (12.31%, $P < 0.05$)。**结论** 罗沙司他联合健脾生血片治疗肾性贫血效果确切, 有效改善贫血症状, 降低炎症因子水平。

关键词: 健脾生血片; 罗沙司他胶囊; 肾性贫血; 红细胞比值; 血清铁蛋白; 超氧化物歧化酶; 铁调素

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)08-2031-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.035

Clinical study on Jianpi Shengxue Tablets combined with roxadustat in treatment of renal anemia in non-dialysis patients with chronic nephropathy

CHENG Lan, ZHANG Yu-jie, XING Bing-nan

Department of Nephrology, Henan Hongli Hospital, Xinxiang 453400, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Jianpi Shengxue Tablets combined with roxadustat in treatment of renal anemia in non-dialysis patients with chronic nephropathy. **Methods** Patients (130 cases) with non-dialytic renal anemia in stage 3 — 5 of chronic kidney disease in Henan Hongli Hospital from November 2020 to November 2022 were randomly divided into control (65 cases) and treatment (65 cases) group. Patients in the control group were *po* administered with Roxadustat Capsules, 70 mg/time (40 — 60 kg), 100 mg/time (≥ 60 kg), three times a week. Patients in the treatment group were *po* administered with Jianpi Shengxue Tablets on the basis of the control group, 3 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the relief time of symptom, the levels of RBC, HT, Hb, SF, IL-6, Hepc, CRP and SOD, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 98.46%, which was significantly higher than that of the control group (84.62%, $P < 0.05$). After treatment, the time of symptom relief in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of RBC, HT, Hb, SF and SOD were significantly increased, while the levels of IL-6, Hepc and CRP were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), and the level of these indexes in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the incidence of adverse reactions in the treatment group was 7.69%, which was significantly lower than that in the control group (12.31%, $P < 0.05$). **Conclusion** Rosalastar combined with Jianpi Shengxue Tablets is effective in treatment of renal anemia, which can effectively improve the symptoms of anemia and reduce the level of inflammatory factors.

Key words: Jianpi Shengxue Tablets; Roxadustat Capsules; renal anemia; HT; SF; SOD; Hepc

收稿日期: 2023-02-07

作者简介: 程岚, 女, 副主任医师, 本科, 研究方向为肾脏病、腹膜透析。E-mail: chenglanhl@163.com

肾性贫血是各种原因引起的慢性肾脏病患者,随着肾功能的下降,造成促红细胞生成素(EPO)的相对或绝对不足导致贫血,以及尿毒症患者血浆中的一些毒性物质通过干扰红细胞的生成和代谢而导致的贫血^[1]。EPO 的产生受低氧诱导因子的调节,但慢性肾病(CKD)患者低氧诱导因子反馈回路受损,肾脏不能充分感知低氧的刺激,导致内源性 EPO 相对不足^[2]。正常情况下,低氧诱导因子在脯氨酸羟化酶(PHD)的作用下,很快被降解而失活,而脯氨酸羟化酶抑制剂(PHI)可以抑制低氧诱导因子的降解,使其继续发挥细胞转录因子的作用,促进内源性 EPO 的合成^[3]。罗沙司他是全球第 1 个低氧诱导因子脯氨酸羟化酶抑制剂(HIF-PHI)类药物,作为机制全新的新 1 代肾性贫血治疗药物,我国于 2018 年在全球率先完成了 III 期临床试验并正式获批上市^[4]。目前,肾性贫血的治疗药物主要为促红细胞生成素刺激剂(ESA)和铁剂,但不能完全满足临床需求^[5]。罗沙司他为肾性贫血的治疗带来了新的选择。该病在祖国医学中属“血劳”“虚劳”等范畴,发病关键在于脾肾两脏^[6]。其主要病因有外邪侵袭、素体体虚、饮食不节等,脾肾两虚为其病机,血液不能畅行于脉中,极易导致瘀血、浊毒的产生而发病^[7]。健脾生血片具有健脾和胃、益气生血的功效,可发挥稳定而快速的生血作用^[8]。罗沙司他通过抑制脯氨酸羟化酶(PHD)的降解,稳定低氧诱导因子,使其发挥基因调控作用,促进内源性 EPO 的产生及其受体的表达,降低铁调素水平,并促进铁的吸收、转运和利用,达到治疗贫血的作用^[9-10]。为此,本研究探讨健脾生血片与罗沙司他联合治疗慢性肾脏病非透析患者肾性贫血的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2020 年 11 月—2022 年 11 月河南宏力医院肾病内科接受治疗的 130 例肾性贫血患者为研究对象,其中男性 63 例,女性 77 例;年龄 35~76 岁,平均年龄(55.50±1.39)岁;病程 1~9 年,平均病程(5.06±0.51)年,体质指数(BMI)(23.05±3.61) kg/m²。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)确诊为 CKD 3~5 期,符合《肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2014 修订版)》诊断标准^[11];(2)年龄≥18 岁,患者本人签订知情

同意书;(3)可耐受研究药物。排除标准:(1)对本研究所用药物过敏者;(2)急性肾衰竭;(3)伴有严重感染、慢性活动性出血性疾病者;(4)合并恶性肿瘤者;(5)妊娠期和哺乳期女性。

1.3 药物

罗沙司他胶囊由珐博进(中国)医药技术开发有限公司生产,规格 50 mg/粒,产品批号 202003023、202201019;健脾生血片健民药业集团股份有限公司生产,规格 0.6 g/片,产品批号 202005026、202206003。

1.4 分组及治疗方法

数字随机法将患者分对照组(65 例)和治疗组(65 例),其中对照组患者男性 32 例,女性 33 例;年龄 35~74 岁,平均年龄(54.21±1.34)岁;病程 1~7.8 年,平均病程(5.17±0.56)年,BMI(24.01±2.13) kg/m²。治疗组患者男性 31 例,女性 34 例;年龄 38~76 岁,平均年龄(56.11±1.37)岁;病程为 2.4~9 年,平均病程(5.21±0.53)年,BMI(23.24±1.58) kg/m²。两组性别、年龄、病程、体质量比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服罗沙司他胶囊,按照体质量选择起始剂量,70 mg/次(40~60 kg)或 100 mg/次(≥60 kg),3 次/周。在对照组治疗基础上,治疗组口服健脾生血片,3 片/次,3 次/d。两组用药 12 周观察治疗效果。

1.5 疗效评价标准^[12]

显效:患者头昏、面色苍白等贫血症状基本消失,肾功能及贫血指标有效改善;有效:患者面色苍白、头昏等症状及相关指标得以好转;无效:症状未见改善甚者加重。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 症状缓解时间 治疗期间,记录患者出现的头昏、面色苍白、胸闷、食欲下降等改善时间,并告知同一名医师进行分析。

1.6.2 贫血指标 所有患者均在治疗前后,采集清晨空腹静脉血 4 mL,采用贝克曼库尔特 DXH600 血液分析仪进行血红蛋白(Hb)指标测定;应用全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特,型号:AU5800)对红细胞(RBC)、红细胞比值(HT)指标进行测定,遵循试剂标准操作。

1.6.3 血清炎症因子、铁蛋白 嘱患者禁食 6~8 h 后,抽取次日早晨空腹静脉血 5 mL,室温下使用离

离心机离心, 约 10 min, 分离血清。应用 Pylon IRIS 循环增强荧光免疫法(星童医疗)检测 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)水平; 应用 DXI800 顺磁性微粒化学发光法(贝克曼库尔特)检测铁蛋白(SF)水平; 采用酶联免疫吸附法检测超氧化物歧化酶(SOD)、铁调素(Hepc)水平, 执行试剂盒(上海莪试生物技术有限公司)说明操作。

1.7 不良反应观察

记录治疗期间两组患者发生的不良反应情况。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理研究所得数据, 计数资料以百分比表示, 用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组临床总有效率(98.46%)明显高于对照组有效率(84.62%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状缓解时间比较

治疗后, 治疗组临床症状中头昏、面色苍白、

胸闷、食欲下降等症状缓解时间均早于对照组($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组贫血指标比较

治疗后, 两组患者 RBC、HT、Hb、SF 指标水平明显升高($P < 0.05$), 且治疗组 RBC、HT、SF、Hb 指标明显高于对照组($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者血清炎症因子 IL-6、Hepc、CRP 明显降低, 而 SOD 水平明显升高($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 IL-6、Hepc、CRP 水平均低于对照组($P < 0.05$), SOD 水平明显高于对照组($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗后, 治疗组不良反应发生率为 7.69%, 明显低于对照组的 12.31% ($P < 0.05$), 见表 5。

3 讨论

肾性贫血是慢性肾脏病常见并发症之一, 导致贫血的原因较多^[13]。其发生有着复杂的病理生理学基础, 包括肾组织氧感知系统失调导致的 EPO 合成

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	65	40	15	10	84.62
治疗	65	55	9	1	98.46*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on relief time of symptom between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	头昏缓解时间/周	面色苍白缓解时间/周	胸闷缓解时间/周	食欲下降缓解时间/周
对照	65	10.54 ± 1.71	7.49 ± 1.57	10.43 ± 1.65	8.27 ± 1.19
治疗	65	8.75 ± 1.63*	5.84 ± 1.27*	9.52 ± 1.68*	7.29 ± 1.06*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组贫血指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on anemia indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	RBC/($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	HT/%	Hb/($g \cdot L^{-1}$)	SF/($\mu g \cdot L^{-1}$)
对照	65	治疗前	1.73 ± 0.28	21.59 ± 2.37	87.61 ± 11.72	208.75 ± 15.42
		治疗后	2.84 ± 0.56*	30.45 ± 4.25*	96.24 ± 12.43*	219.52 ± 21.61*
治疗	65	治疗前	1.78 ± 0.34	21.61 ± 2.41	87.70 ± 11.54	208.81 ± 15.29
		治疗后	4.51 ± 0.62*▲	37.19 ± 5.34*▲	111.45 ± 13.67*▲	261.29 ± 23.84*▲

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 4 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	SOD/(μg·mL ⁻¹)	Hepc/(ng·mL ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	65	治疗前	31.62 ± 11.45	164.71 ± 5.28	131.68 ± 30.91	8.24 ± 6.30
		治疗后	15.09 ± 9.18*	173.65 ± 6.37*	112.04 ± 28.13*	4.71 ± 5.35*
治疗	65	治疗前	31.71 ± 11.36	164.82 ± 5.31	132.15 ± 30.84	8.33 ± 6.29
		治疗后	11.49 ± 7.25*▲	181.40 ± 7.62*▲	98.75 ± 27.53*▲	3.29 ± 2.28*▲

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 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心/例	瘙痒/例	腹泻/例	皮疹/例	发生率/%
对照	65	3	3	1	1	12.31
治疗	65	1	2	1	1	7.69*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

减少, EPO 抵抗, 铁代谢紊乱, 各种毒素导致红细胞寿命缩短, 炎症反应以及失血等^[14-15]。贫血不仅影响患者的生活质量, 还促进肾脏病的进展。及时改善肾性贫血对提高患者生活质量和临床预后, 减轻家庭和社会负担具有重要的临床意义。罗沙司他是针对肾性贫血领域开发的新型小分子口服药物, 是低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 (HIF-PHI), 可针对肾性贫血的发病机制通过多重途径纠正贫血; 模拟细胞内缺氧状态促进内源性 EPO 生成, 提高机体对外源性铁的吸收、内源性铁的重吸收, 降低铁调素的表达, 从而改善炎症反应, 提高机体对铁の利用, 有效纠正贫血^[16]。罗沙司他为口服制剂, 减少了传统补充外源性 EPO 需皮下注射或静脉给药的痛苦, 提高了患者的依从性。

中医尚无肾性贫血病名记载, 归属“肾劳”“虚劳”等范畴。中医学认为血液化生有 2 条途径, 一为后天之本脾胃, 二为先天之本肾^[17]。脾胃为气血生化之源, 肾为生命的本元, 脾肾两脏互资互用, 脾主运化, 依赖于肾阳的温煦, 肾精充足, 需仰赖脾所运化的水谷精微, 脾肾调和, 则气血流畅, 因此脾肾为生血之主^[18]。贫血的病因虽有内外因之分, 但基本病理性质为本虚标实, 脾肾虚衰为本, 湿浊毒邪为标, 脾肾衰惫, 气化无力, 浊毒内聚, 淤血浊毒阻滞肾络, 进而内乱中焦、运化失司, 湿浊久滞化热, 既耗伤阴血, 又灼伤络脉而出血, 导致贫血加重^[19]。法于“虚则补之, 损者益之”的治

疗原则, 气血同源, 阴阳互根, 当脾肾同调、气血双补。健脾生血片由党参、茯苓、白术、甘草、黄芪、山药、鸡内金、龟甲、山麦冬、五味子、龙骨、牡蛎、大枣 13 味中药材组成, 诸药合用具有健脾和胃、养血安神之效, 能对铁代谢有效调节, 改善机体的造血功能, 达到治疗贫血的目的^[20]。

本研究结果显示, 与对照组比较, 治疗组治疗后的头昏、面色苍白、胸闷、食欲下降等症状缓解时间较快。治疗组的 RBC、HB、SF、Hb、SOD 指标均高于对照组, IL-6、Hepc、CRP 水平均低于对照组 ($P < 0.05$), 说明健脾生血片与罗沙司他治疗, 可有效补充铁元素, 促进机体对铁的吸收, 促进内源性 EPO 的合成及红细胞上 EPO 受体的表达, 持续有效的升高血红蛋白水平, 减轻贫血症状, 促进肾功能恢复, 且不良反应少。二者联合治疗肾性贫血效果显著, 可能与它能够多途径、多靶点有关, 可协同作用, 增加脾胃运化, 调节胃肠道功能, 促进毒素排出, 改善造血微环境等的作用机制相关。其中 IL-6 水平升高可抑制骨髓红细胞集落活性, 并对机体铁代谢造成紊乱, 引起贫血的发生。Hepc 在铁代谢中发挥着重要的调节作用, 其水平升高可影响铁代谢, 以致阻止红细胞生成, 导致贫血的发生^[21]。CRP 在慢性肾病非透析贫血患者中表达水平升高, 可诱发血清白蛋白的降低, 病情状态加重。SOD 在随着肾功能障碍恶化而水平降低, 造成机体自由基清除障碍, 进一步加重组织细胞的损伤^[22]。

综上所述,罗沙司他联合健脾生血片治疗肾性贫血效果确切,对贫血症状有效改善,促进肾功能恢复,促进机体炎性因子有效降低。且口服给药方便,不良反应少,值得临床借鉴。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王海燕,赵明辉.肾脏病学[M].第4版.北京:人民卫生出版社,2020:1746-1747.
- [2] Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(2): 415-425.
- [3] Robert, Provenzano, M D, et al. Roxadustat (FG-4592) versus epoetin Alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis: A phase 2, randomized, 6- to 19-week, open-label, active-comparator, dose-ranging, safety and exploratory efficacy study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(6): 912-924.
- [4] Dhillon S. Roxadustat: First global approval [J]. *Drugs*, 2019, 79(5): 563-572.
- [5] 中国研究型医院学会肾脏病学专业委员会.罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识[J].中华医学杂志,2022,102(24): 1802-1806.
- [6] 王莉珍.中医药治疗肾性贫血的体会与经验[J].实用中医内科杂志,2001,15(2): 14-15.
- [7] 李一北,冯占荣.肾性贫血的中医药治疗探讨[J].中国中医基础医学杂志,2016,22(5): 346-348.
- [8] 李春福,张雪琼,翟丽,等.健脾生血片益气生血的作用机制研究[J].中国药师,2016,19(2): 209-212.
- [9] 王睿,胡洪涛,胡双,等.罗沙司他治疗慢性肾脏病贫血患者的Meta分析[J].临床肾脏病杂志,2019,19(12): 871-876.
- [10] 李彩凤,胡玉清,梁萌.罗沙司他治疗非透析慢性肾脏病患者肾性贫血疗效观察[J].中国中西医结合肾病杂志,

2022, 23(8): 692-693.

- [11] 中国医师协会肾内科医师分会肾性贫血诊断和治疗共识专.肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2014 修订版) [J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(9): 712-716.
- [12] 蒋季杰.现代肾病学[M].北京:人民军医出版社,2001.
- [13] 孙劲秋,何学红.肾性贫血机制探述[J].辽宁中医学院学报,2005,7(5): 515-517.
- [14] Eriksson D, Goldsmith D, Teitsson S, et al. Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia [J]. *BMC Nephrol*, 2016, 17(1): 97.
- [15] Hoshino J, Muenz D, Zee J, et al. Associations of hemoglobin levels with health-related quality of life, physical activity, and clinical outcomes in persons with stage 3-5 nondialysis CKD [J]. *J Ren Nutr*, 2020, 30(5): 404-414.
- [16] 周莉莉,刘佳,张晓艳.罗沙司他治疗肾性贫血的作用机制及临床研究进展[J].新乡医学院学报,2021,38(5): 488-492.
- [17] 于敏,王姣,史耀勋.肾性贫血的中医药研究近况[J].中医药导报,2014,20(2): 110-112.
- [18] 周世芬,车树强.中医药治疗肾性贫血的近况[J].陕西中医,2011,32(1): 118-119.
- [19] 李良.中医药治疗肾性贫血临床观察[J].湖北中医杂志,2010,32(3): 415-418.
- [20] 张运根.健脾生血片联合重组人促红素治疗肾性贫血临床研究[J].实用中医药杂志,2022,38(7): 1161-1162.
- [21] 于倩倩.血清 IL-1、IL-6、hepcidin 在维持性血液透析肾性贫血患者中的辅助诊断价值分析[J].吉林医学,2021,42(8): 142-146.
- [22] 杨枫,艾世辉.C-反应蛋白与慢性肾功能衰竭非透析患者肾性贫血的相关性研究[J].医学临床研究,2013(11): 211-215.

【责任编辑 金玉洁】