

还原型谷胱甘肽联合重组人促红素治疗尿毒症贫血患者的有效性与安全性

张靖华, 王长安, 黑小杰

郑州市第七人民医院肾内科, 河南 郑州 450017

摘要: **目的** 探讨还原型谷胱甘肽联合重组人促红素治疗尿毒症贫血患者的有效性与安全性。**方法** 选择2014年1月—2016年5月在郑州市第七人民医院诊治的尿毒症贫血患者84例作为研究对象, 根据随机信封抽签原则分为观察组与对照组各42例, 对照组给予血液透析与口服促红细胞生成素治疗, 观察组在对照组治疗的基础上给予还原型谷胱甘肽治疗, 两组均治疗观察12周。**结果** 两组治疗期间都无严重并发症发生, 治疗后观察组总有效率(97.6%)明显高于对照组(85.7%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组与对照组治疗后的血清尿酸(UA)值明显低于治疗前, 而血清内生肌酐清除率(Ccr)明显高于治疗前, 组内对比都有统计学意义($P < 0.05$); 同时治疗后观察组的血清UA明显低于对照组, Ccr值明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗后的红细胞(RBC)与血红蛋白(Hb)值分别为 $(3.38 \pm 0.34) \times 10^{12}/L$ 和 $(94.55 \pm 4.92) g/L$, 而对照组分别为 $(2.56 \pm 0.38) \times 10^{12}/L$ 和 $(73.24 \pm 5.39) g/L$, 都明显高于治疗前($P < 0.05$), 且观察组也明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 还原型谷胱甘肽联合重组人促红素治疗尿毒症贫血患者可改善肾功能与贫血状态, 提高治疗疗效, 安全性好, 有很好的应用推广价值。

关键词: 还原型谷胱甘肽; 重组人促红素; 尿毒症; 贫血; 肾功能; 安全性

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)10-1464-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.10.021

Efficacy and safety of reduced glutathione in the treatment of uremic patients with anemia

ZHANG Jing-hua, WANG Chang-an, HEI Xiao-jie

Kidney Internal Medicine Department, Zhengzhou No.7 People's Hospital, Zhengzhou 450017, China

Abstract: **Objective** To explore the effectiveness and safety of reduced glutathione in the treatment of uremic patients with anemia. **Methods** From January 2014 to May 2016, 84 uremic patients with anemia in our hospital for treatment were selected as the research object and were equally divided into the observation group and control group with 42 patients in each group accorded to the random draw envelope principle. The control group was treated with hemodialysis and oral administration of erythropoietin therapy, the observation group was received the reduced glutathione treatment based on the control group, all patients were observed for 12 weeks. **Results** There were no serious complications in the two groups. The total effective rate of the observation group and the control group were 97.6% and 85.7% respectively. The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The serum UA values in observation group and the control group after treatment were significantly lower than that before treatment, the serum Ccr value were significantly higher than before treatment ($P < 0.05$). At the same time after treatment, the serum UA and Ccr values in the observation group compared with the control group were statistical significance difference ($P < 0.05$). The RBC and Hb in the observation group after treatment were $(3.38 \pm 0.34) \times 10^{12}/L$ and $(94.55 \pm 4.92) g/L$, and the control group were $(2.56 \pm 0.38) \times 10^{12}/L$ and $(73.24 \pm 5.39) g/L$ respectively that were significantly higher than before treatment ($P < 0.05$), and the observation group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Reduced glutathione in the treatment of uremic anemia can improve renal function and anemia status, improve the therapeutic efficacy, its better safety, and has a good value of application and promotion.

Key words: Reduced glutathione; uremia; anemia; renal function; safety

收稿日期: 2017-04-10

作者简介: 张靖华(1978—), 女, 河南人, 硕士, 副主任医师, 研究方向为肾内及血液净化。

Tel: 13733859315 E-mail: zhangjinghua_7802@medarticleonline.com

尿毒症是一种严重的泌尿系统疾病,可导致肾脏功能损伤,给患者及家属带来极大的痛苦和沉重的经济负担^[1-2]。贫血是尿毒症患者的常见症状,主要原因为促红细胞生成素不足^[3]。但部分患者对促红细胞生成素反应性较低,因此贫血症状的改善并不理想^[4]。现代研究表明尿毒症患者体内抗氧化剂活性降低,体内谷胱甘肽系统明显缺乏,可导致红细胞膜脂质过氧化,引起的红细胞寿命缩短^[5-6]。还原型谷胱甘肽(GSH)及其相关的酶系是红细胞内重要的自由基清除剂之一,故补充外源性 GSH 能否改善尿毒症贫血患者的预后是当前研究的重点^[7-9]。本文具体探讨了 GSH 联合重组人促红素治疗尿毒症贫血患者的有效性与安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2014 年 1 月—2016 年 5 月在郑州市第七人民医院诊治的尿毒症贫血患者 84 例作为研究对象,纳入标准:透析时间不少于 3 个月;病情稳定者;红细胞比积低于 25%;患者知情同意本研究且得到医院伦理委员会的批准。排除标准:NYHA 分级 II 级以上心脏病、肝功能不全患者;急慢性感染及肿瘤患者,自身免疫疾病所致尿蛋白异常者;精神疾病患者。根据随机信封抽签原则分为观察组与对照组各 42 例,两组患者性别、年龄、病程、体质指数、透析时间等一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。见表 1。

表 1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	病程/年	体质指数/(kg·m ⁻²)	透析时间/月
		男	女				
对照	42	21	21	55.89±4.19	2.22±0.98	22.18±2.10	6.44±1.98
观察	42	22	20	56.33±3.01	2.19±1.09	22.83±1.98	6.39±2.11

1.2 治疗方法

对照组使用费森尤斯 4008S 血液透析机行血液透析,每周透析 2~3 次,每次 4 h,透析完后皮下注射注射用重组人促红素注射液,同时给予叶酸等常规辅助治疗,贫血者给予口服铁剂治疗。

观察组在对照组治疗的基础上在每次透析结束前加用注射用还原型谷胱甘肽(昆明积大制药有限公司生产,规格 600 mg/支,批号 130329)1 200 mg 静脉滴注,每周 2 次。两组治疗观察疗程为 12 周。

1.3 观察指标

1.3.1 肾功能测定 所有患者在治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL,分离血清,测定血尿酸(UA)与血清内生肌酐清除率(Ccr)。

1.3.2 贫血指标测定 所有患者在治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL,测定测定血红蛋白(Hb)、红

细胞计数(RBC)值。

1.4 疗效标准

显效:临床症状消失,肾功能指标正常;有效:临床症状基本消失,肾功能指标基本正常;无效:临床症状与肾功能指标无明显变化甚或恶化^[4]。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 统计方法

选择 SPSS19.00,计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数数据采用百分比表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 总有效率对比

经过判定,两组治疗期间都无严重并发症发生,治疗后观察组的总有效率(97.6%)明显高于对照组(85.7%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗总有效率对比

Table 2 Comparison on total effective rate between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	22	14	6	85.7
观察	42	38	3	1	97.6*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 肾功能变化对比

经过检测, 观察组与对照组治疗后的血清 UA 值明显低于治疗前, 而血清 Ccr 值明显高于治疗前, 组内对比都有统计学意义 ($P < 0.05$); 同时治疗后观察组的血清 UA 明显低于对照组, Ccr 值明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 贫血指标

治疗后, 观察组的 RBC 与 Hb 值分别为 $(3.38 \pm 0.34) \times 10^{12}/L$ 和 $(94.55 \pm 4.92) g/L$, 而对照组分别为 $(2.56 \pm 0.38) \times 10^{12}/L$ 和 $(73.24 \pm 5.39) g/L$, 都明显高于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组也明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组治疗前后肾功能变化对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on change of renal function before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	UA/ $(\mu mol \cdot L^{-1})$		Ccr/ $(mL \cdot min^{-1})$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	497.20 $\pm$ 60.82	472.10 $\pm$ 47.11*	30.11 $\pm$ 5.99	41.84 $\pm$ 6.14*
观察	42	499.24 $\pm$ 55.29	455.20 $\pm$ 46.19*#	30.29 $\pm$ 6.20	50.29 $\pm$ 5.93*#

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs ame group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组治疗前后贫血指标变化对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on change of anemia indexes before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	RBC/ $(10^{12} \cdot L^{-1})$		Hb/ $(g \cdot L^{-1})$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	1.71 $\pm$ 0.33	2.56 $\pm$ 0.38*	60.22 $\pm$ 7.14	73.24 $\pm$ 5.39*
观察	42	1.69 $\pm$ 0.28	3.38 $\pm$ 0.34*#	60.39 $\pm$ 6.14	94.55 $\pm$ 4.92*#

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs ame group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

尿毒症是引起终末期肾病和糖尿病患者死亡的主要原因, 在临床上主要表现为水、电解质、酸碱代谢紊乱, 也伴随有呼吸系统、胃肠道系统、心血管系统、血液系统的异常^[10]。贫血是尿毒症患者常见的临床表现, 促红细胞生成素分泌不足、红细胞寿命缩短参与尿毒症贫血的发病, 与患者的死亡直接相关^[11]。

有研究表明, 尿毒症患者的红细胞生存期缩短也是肾性贫血的重要原因之一^[12]。相关毒性物质损害可导致红细胞戊糖磷酸代谢途径的 ATP 酶活性低, GSH 生成减少, 使得红细胞僵硬, 容易被脾脏清除^[13]。红细胞是机体免疫系统的重要组成部分, 红细胞具有识别、黏附、递呈抗原、清除循环免疫复合物多种功能^[14]。GSH 是重要的细胞膜自由基清除剂之一, 补充外源性 GSH 能提高红细胞内 GSH 水平, 可以通过巯基与体内的自由基结合, 转化为易代谢的酸类物质, 可降低血浆氧化型谷胱甘肽的浓度及氧化型谷胱甘肽与 GSH 比值, 从而稳定红细胞膜, 延长红细胞寿命^[15-16]。本研究显示观察组

治疗后的 RBC 与 Hb 值分别为 $(3.38 \pm 0.34) \times 10^{12}/L$ 和 $(94.55 \pm 4.92) g/L$, 而对照组分别为 $(2.56 \pm 0.38) \times 10^{12}/L$ 和 $(73.24 \pm 5.39) g/L$, 都明显高于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组也明显高于对照组 ($P < 0.05$), 也表明 GSH 的应用能改善患者的贫血状况。

尿毒症患者主要依赖于血液透析来维持患者生命, 长期的血液透析患者普遍存在慢性微炎症反应状态, 易出现营养不良、贫血、感染与心血管并发症^[17]。并且许多患者的脂质过氧化和氧化应激仍然会增强, 体内产生大量的氧自由基, 导致细胞脂质被破坏而损伤细胞。谷胱甘肽是生物机体内的自由基清除剂, 可降低受损伤体系中线粒体膜胆固醇水平, 具有抗线粒体脂质过氧化作用, 增加线粒体膜流动性, 保护肾脏免受自由基损伤^[18]。本研究显示观察组与对照组治疗后的血清 UA 值明显低于治疗前, 而血清 Ccr 值明显高于治疗前, 组内对比都有统计学意义 ($P < 0.05$), 同时治疗后观察组的血清 UA 与 Ccr 明显优于对照组, 也表明 GSH 的应用能促进肾功能的改善。

人类红细胞内存在高氧张力、大量不饱和脂质和高浓度铁离子,尿毒症患者抗氧化剂活性降低、氧化剂活性增强,导致尿毒症患者体内还原型谷胱甘肽水平降低^[19-21]。本研究显示两组治疗期间都无严重并发症发生,治疗后观察组的总有效率明显高于对照组,说明补充外源性 GSH 可提高治疗疗效,且有很好的安全性。

总之,GSH 联合重组人促红素治疗尿毒症贫血患者可改善肾功能与贫血状态,提高治疗疗效,安全性好,有很好的应用推广价值。

参考文献

- [1] Oueslati N, Charradi K, Bedhafi T, et al. Protective effect of grape seed and skin extract against diabetes-induced oxidative stress and renal dysfunction in virgin and pregnant rat [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 23(83): 584-592.
- [2] 刘继红,李艳丽,孙敏.超纯透析对维持性血液透析患者6项生化指标及炎症状态的影响[J].*中国实用医药*, 2016, 43(04): 10-11.
- [3] 陈海辉,徐敏.还原型谷胱甘肽联合重组人促红细胞生成素治疗尿毒症贫血患者的临床疗效观察[J].*浙江医学*, 2016, 38(12): 959-961, 1018.
- [4] Betzen C, Plotnicki K, Fathalizadeh F, et al. Shiga toxin 2a-induced endothelial injury in hemolytic uremic syndrome: A metabolomic analysis [J]. *J Infect Dis*, 2016, 213(6): 1031-1040.
- [5] Rodrigues S D, França K C, Dallin F T, et al. N-acetylcysteine as a potential strategy to attenuate the oxidative stress induced by uremic serum in the vascular system [J]. *Life Sci*, 2015, 15(121): 110-116.
- [6] 康红彩.高通量血液透析对血透患者贫血及炎症因子的影响[J].*临床研究*, 2016, 24(03): 77-78.
- [7] Pakfetrat M, Akmal M, Malekmakan L, et al. Role of turmeric in oxidative modulation in end-stage renal disease patients [J]. *Hemodial Int*, 2015, 19(1): 124-131.
- [8] 贺华.不同输血方法治疗尿毒症透析患者贫血的疗效对比[J].*现代诊断与治疗*, 2016, 27(04): 741-742.
- [9] Rossi M, Campbell K L, Johnson D W, et al. Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: a cross-sectional study in stage 3-4 chronic kidney disease [J]. *Arch Med Res*, 2014, 45(4): 309-317.
- [10] Mandal A, Patra A, Mandal S, et al. Therapeutic potential of different commercially available synbiotic on acetaminophen-induced uremic rats [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2015, 19(2): 168-177.
- [11] 张亮,袁林,薛丽.高通量透析改善尿毒症血透患者心功能的临床分析[J].*中国实用医药*, 2016, 11(22): 65-66, 67.
- [12] 冯敏.蔗糖铁对尿毒症患者贫血、炎症及过氧化反应的影响[J].*中国实用医药*, 2016, 11(09): 202-203.
- [13] Noce A, Fabrini R, Dessi M, et al. Erythrocyte glutathione transferase activity: a possible early biomarker for blood toxicity in uremic diabetic patients [J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51(2): 219-224.
- [14] 陈海辉,徐敏.还原型谷胱甘肽联合重组人促红细胞生成素治疗尿毒症贫血患者的临床疗效观察[J].*浙江医学*, 2016, 38(12): 959-961, 1018.
- [15] 陈凯.百令胶囊与还原型谷胱甘肽联合血液透析滤过治疗维持性血液透析患者微炎症的临床观察[J].*国际移植与血液净化杂志*, 2012, 10(01): 3-5.
- [16] Gomez S A, Abrey-Recalde M J, Panek C A, et al. The oxidative stress induced *in vivo* by Shiga toxin-2 contributes to the pathogenicity of haemolytic uraemic syndrome [J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 173(3): 463-472.
- [17] 李露,刘明龙,李燕.还原型谷胱甘肽联用血液透析滤过对维持性血液透析患者微炎症状态的影响[J].*临床内科杂志*, 2010, 27(11): 757-759.
- [18] Khazim K, Giustarini D, Rossi R, et al. Glutathione redox potential is low and glutathionylated and cysteinylated hemoglobin levels are elevated in maintenance hemodialysis patients [J]. *Transl Res*, 2013, 162(1): 16-25.
- [19] 付传娣,许红.左卡尼丁与促红细胞生成素联用对慢性肾衰竭尿毒症期肾性贫血的疗效观察[J].*世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(48): 50-50.
- [20] Yilmaz M I, Turgut F, Kanbay M, et al. Serum gamma-glutamyltransferase levels are inversely related to endothelial function in chronic kidney disease [J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(4): 1071-1078.
- [21] Almeida B F, Narciso L G, Melo L M, et al. Leishmaniasis causes oxidative stress and alteration of oxidative metabolism and viability of neutrophils in dogs [J]. *Vet J*, 2013, 198(3): 599-605.