

# 生血宁和蔗糖铁对血液透析患者贫血、氧化应激及微炎症影响的比较

易 晔\*, 卢远航, 冀倩倩(湖北省中山医院血液净化中心, 武汉 430030)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0660-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.27

**摘要** 目的:比较生血宁片和蔗糖铁注射液两种补铁方式治疗维持性血液透析(MHD)患者贫血的疗效及对氧化应激和微炎症状态的影响。方法:80例透析时间超过6个月的MHD患者按随机数字表法分为生血宁组和蔗糖铁组,各40例。两组患者透析频率均为每周3次,每次4h,血流量为200~300 ml/min;均使用促红细胞生成素,每周1次,每次10 000 IU,皮下注射。在此基础上,生血宁组患者口服生血宁片,每次0.5 g, tid;蔗糖铁组患者在血液透析开始2 h后通过透析机静脉端输入100 mg蔗糖铁注射液,每周2次,完成总剂量1 000 mg后改为每周1次,使患者的血清铁蛋白(SF)维持在100~300 μg/L。检测两组患者治疗前及治疗12周后血红蛋白(Hb)、血细胞比容(Hct)、SF、转铁蛋白饱和度(TSAT)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、过氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醛(MDA)水平的变化。结果:治疗12周后,两组患者的Hb、Hct、SF、TSAT较治疗前明显升高,差异有统计学意义( $P<0.01$ );但组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与治疗前比较,蔗糖铁组患者的MDA、IL-6、TNF-α、hs-CRP水平显著升高,SOD、GSH-Px水平显著降低,差异有统计学意义( $P<0.01$ );但生血宁组患者的上述指标与治疗前比较无明显变化,因而两组间治疗后比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:生血宁在改善MHD患者贫血、铁缺乏状态方面与蔗糖铁疗效接近,但不会加剧氧化应激及微炎症反应,是一种安全、有效的口服补铁药物。

**关键词** 生血宁片;蔗糖铁注射液;血液透析;贫血;氧化应激;微炎症

## Comparison of the Effects of Shengxuening and Iron Sucrose on Anemia, Oxidative Stress and Micro-inflammation State in Hemodialysis Patients

YI Ye, LU Yuanhang, JI Qianqian (Blood Purification Center, Hubei Province Zhongshan Hospital, Wuhan 430030, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To compare therapeutic efficacies of Shengxuening tablet and Iron sucrose injection for anemia in maintenance hemodialysis (MHD) patients, and their effects on oxidative stress and micro-inflammation state. METHODS: 80 patients who had received MHD over half year were assigned into shengxuening group and iron sucrose group with 40 cases in each group. Both groups received MHD 3 times a week, 4 h/time, blood flow of 200~300 ml/min; erythropoietin(EPO) was used at a dose of 10 000 IU/time hypodermically in each group. Shengxuening group was additionally given Shengxuening tablet orally, 0.5 g/time, tid. Iron sucrose group was given Iron sucrose injection 100 mg 2 h intravenously via dialyser after the beginning of hemodialysis, twice a week, received iron treatment every one week until complete the total dose of 1 000 mg, to maintain ferritin between 100~300 μg/L. The levels of Hb, Hct, SF, TSAT, hs-CRP, IL-6, TNF-α, MDA, SOD and GSH-Px were tested in 2 groups before and 12 weeks after the treatment. RESULTS: After 12 weeks of treatment, the levels of Hb, Hct, SF and TSAT in 2 groups were significantly increased, with statistical significance ( $P<0.01$ ); but there was no statistical significance between 2 groups ( $P>0.05$ ). Compared with before treatment, the levels of hs-CRP, IL-6, TNF-α and MDA increased significantly in iron sucrose group, while SOD and GSH-Px levels declined significantly, with statistical significance ( $P<0.01$ ). Above indicators of shengxuening group had no significant change, compared with before treatment; there was statistical significance between 2 groups after treatment ( $P<0.01$ ). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy of shengxuening is similar to that of iron sucrose in improving the anemia and iron deficiency status of MHD patients, but doesn't aggravate oxidative stress and micro-inflammation state. It is an safe and effective oral iron supplement drugs.

**KEYWORDS** Shengxuening tablet; Iron sucrose injection; Hemodialysis; Anemia; Oxidative stress; Micro-inflammation

肾性贫血是维持性血液透析(MHD)患者常见的并发症。目前肾性贫血的治疗药物以含铁的化学药为主,如口服的硫酸亚铁、富马酸亚铁及静脉用的蔗糖铁等。虽疗效确切,但口服铁剂利用度差,易产生胃肠道反应<sup>[1]</sup>,静脉补铁会加剧MHD患者氧化应激与微炎症状态<sup>[2-3]</sup>,进而导致多种透析相关并

症发病率的增高<sup>[4-5]</sup>。因此,找寻一种补铁效果好且安全可靠的治疗方案具有重要的临床意义。生血宁是新一代治疗缺铁性贫血的口服生物有机铁剂,与传统口服铁剂相比能更有效地纠正贫血及缺铁状态,且吸收利用良好,尚未见不良反应<sup>[6-7]</sup>。本研究采用随机对照方法,比较了生血宁片与蔗糖铁注射液在与促红细胞生成素的联合应用下,对MHD患者贫血的疗效及对氧化应激和微炎症状态的影响。

\* 主治医师,硕士。研究方向:肾脏病及血液净化治疗。电话:027-83745967。E-mail:940088320@qq.com

# 1 资料与方法

## 1.1 纳入、排除、退出标准与停药指征<sup>[8]</sup>

纳入标准:(1)血清铁蛋白(SF)<300 μg/L或转铁蛋白饱和度(TSAT)<25%者;(2)血红蛋白(Hb)≤90 g/L血细胞比容(Hct)≤27%者;(3)2周内未用过静脉铁剂,或虽使用口服铁剂但仍符合上述2条标准者;(4)血中C反应蛋白(CRP)<20 mg/L;(5)无铁剂过敏史;(6)无严重肝病、哮喘、多关节炎、肿瘤、血液系统疾病、急性慢性失血、严重营养不良(血浆白蛋白<25 g/L);(7)8周内无输血史;(8)均签署知情同意书。

排除与退出标准:(1)未按要求完成疗程者;(2)治疗期间发生严重不良反应者;(3)治疗期间发生严重感染、心力衰竭、严重营养不良者;(4)治疗期间因病情需要输血者;(5)本组负责人认为不宜继续试验者。

停药指征:SF≥800 ng/ml和/或TSAT≥50%。

## 1.2 研究对象

选择2013年3—6月在我院血液净化中心透析时间超过6个月的80例MHD患者为研究对象。其中,男性43例,女性37例;年龄45~62岁,平均年龄(54.7±5.2)岁;透析时间6~12个月,平均透析时间(9.6±1.8)个月;原发病:慢性肾小球肾炎35例,糖尿病肾病25例,高血压肾损害17例,多囊肾病2例,梗阻性肾病1例。将所有患者按随机数字表法分为生血宁组和蔗糖铁组,各40例。两组患者的性别比、年龄、平均透析时间、原发病、透析方案等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

## 1.3 治疗方法

两组患者均使用AK96型血液透析机(瑞典金宝公司)进行血液透析,透析液流量500 ml/min,血流量200~300 ml/min,透析频率为每周3次,每次4 h;并给予降压、控制血糖等常规基础治疗;透析后皮下注射重组人促红素注射液(沈阳三生

制药有限责任公司,批准文号:国药准字S20010001,规格:10 000 IU/支)以促进红细胞生成,每周1次,每次10 000 IU。在此基础上,生血宁组患者口服生血宁片(武汉联合药业有限责任公司,批准文号:国药准字Z20030088,规格:0.25 g/片),每次0.5 g, tid;蔗糖铁组患者在血液透析开始2 h后通过透析机静脉端输入100 mg蔗糖铁注射液[山西普德药业有限公司,批准文号:国药准字H20057617,规格:5 ml:100 mg(以Fe计)],每周2次,完成总剂量1 000 mg后改为每周1次,使患者的血清SF维持在100~300 μg/L。两组疗程均为12周。

## 1.4 观察指标

80例患者均于治疗开始和治疗12周后采集晨起空腹静脉血,检测Hb、Hct、SF、TSAT、血清高敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子α(TNF-α),以及血清超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-px)、丙二醛(MDA)等指标。其中,hs-CRP采用免疫透射比浊法测定,IL-6和TNF-α采用放射免疫法测定,试剂均由北京北方生物科技公司提供;SOD采用黄嘌呤氧化酶(XOD)法测定,GSH-px采用二硫代二硝基苯甲酸(DTNB)法测定,MDA采用硫代巴比妥酸(TBA)法测定,试剂盒均购自南京建成生物工程研究所;其余血液检测项目均在我院实验室常规检测。

## 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验和方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 治疗前后两组患者贫血指标比较

治疗12周后,两组患者的Hb、HCT、SF、TSAT与治疗前比较均明显升高,差异有统计学意义( $P<0.01$ );但组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗前后两组患者贫血指标比较见表1。

表1 治疗前后两组患者贫血指标比较( $\bar{x} \pm s, n=40$ )

Tab 1 Comparison of anemia index between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n=40$ )

组别	Hb, g/L				HCT, %				SF, ng/L				TSAT, %			
	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
蔗糖铁组	74.64±5.05	91.92±8.53	9.766	<0.01	23.86±1.61	27.08±0.98	9.255	<0.01	140.83±23.08	409.72±79.01	8.013	<0.01	17.98±3.15	26.44±2.71	8.581	<0.01
生血宁组	73.97±5.64	89.89±6.32	8.063	<0.01	24.28±1.43	26.56±0.87	15.763	<0.01	141.09±23.31	403.54±43.34	8.283	<0.01	18.13±3.02	25.91±2.65	8.162	<0.01
<i>t</i>	1.208	0.553			1.252	2.494			0.051	0.434			0.226	0.874		
<i>P</i>	>0.05	>0.05			>0.05	>0.05			>0.05	>0.05			>0.05	>0.05		

## 2.2 治疗前后两组患者微炎症指标与氧化应激指标比较

与治疗前比较,治疗后蔗糖铁组患者血清MDA、IL-6、TNF-α、hs-CRP水平均显著升高,SOD、GSH-Px水平均显著降低,差异有统计学意义( $P<0.01$ );生血宁组患者治疗后各微炎

症指标及氧化应激指标与治疗前比较无明显变化;治疗后组间比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。治疗前后两组患者微炎症指标比较见表2;治疗前后两组患者氧化应激指标比较见表3。

表2 治疗前后两组患者微炎症指标比较( $\bar{x} \pm s, n=40$ )

Tab 2 Comparison of micro-inflammatory factors between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n=40$ )

组别	hs-CRP, mg/L				IL-6, ng/ml				TNF-α, ng/L			
	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
蔗糖铁组	7.98±0.99	11.21±0.70	8.365	<0.01	166.27±12.30	182.14±13.98	12.352	<0.01	0.15±0.03	0.34±0.06	13.093	<0.01
生血宁组	8.20±0.57	8.14±0.48	0.921	>0.05	166.27±12.30	165.62±11.10	1.021	>0.05	0.15±0.02	0.16±0.02	0.525	>0.05
<i>t</i>	1.635	22.607			0.194	7.926			0.150	8.066		
<i>P</i>	>0.05	<0.01			>0.05	<0.01			>0.05	<0.01		

## 2.3 不良反应

治疗期间及治疗12周后,两组患者均未见明显不良反应发生,也无患者退出研究。

# 3 讨论

肾性贫血是影响MHD患者生存质量的主要原因,由于透析患者各个系统功能减退,合并严重贫血不仅影响其生活质

量,而且会缩短其生命<sup>[9]</sup>。传统口服铁剂存在利用度差、服用不方便、胃肠道反应等缺陷<sup>[1]</sup>;而肾脏病预后质量指南(K-DOQI指南)推荐的静脉补铁方式虽然能有效纠正MHD患者贫血及铁缺乏状态,但研究证实透析患者存在微炎症与氧化应激,使用铁剂可使其进一步加剧<sup>[2-3]</sup>,导致心血管事件增多、死亡率上升<sup>[4-5]</sup>。

表3 治疗前后两组患者氧化应激指标比较( $\bar{x} \pm s, n=40$ )Tab 3 Comparison of oxidative stress index between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n=40$ )

组别	MDA, nmol/L				SOD, nU/ml				GSH-Px, U/L			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
蔗糖铁组	5.51±0.61	19.91±1.93	15.393	<0.01	77.39±2.40	54.50±7.70	11.362	<0.01	61.40±11.60	38.32±6.54	12.026	<0.01
生血宁组	5.49±0.74	5.69±0.85	0.782	>0.05	78.29±3.75	77.32±3.22	0.121	>0.05	63.09±10.19	62.30±8.49	0.358	>0.05
t	0.049	21.245			0.637	8.637			0.345	7.070		
P	>0.05	<0.01			>0.05	<0.01			>0.05	<0.01		

氧化应激是MHD患者心血管疾病及透析相关并发症的重要致病因素<sup>[10-11]</sup>,其主要后果是导致脂质过氧化。脂质过氧化是自由基引起细胞损伤的主要途径,MDA是其最终产物。GSH-px、SOD是体内重要的氧自由基清除剂,SOD、GSH-Px水平下降提示机体抗氧化能力减弱<sup>[12]</sup>。微炎症反应在慢性肾衰竭进展及恶化中也起着重要作用<sup>[13]</sup>,微炎症程度被认为是预示终末期肾脏病(ESRD)预后的可靠指标<sup>[14]</sup>。hs-CRP是低水平炎症最敏感而特异的指标,其水平连续超过正常值(>10 mg/L)即可诊断微炎症状态。IL-6、TNF- $\alpha$ 是细胞因子网络中重要的促炎性细胞因子<sup>[15]</sup>,可提示微炎症状态的存在。微炎症状态与氧化应激的关系密切<sup>[16]</sup>,两者互为因果,形成恶性循环,导致MHD患者心血管事件高发。本研究结果显示,静脉补铁12周后,MHD患者贫血得到改善,但IL-6、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、MDA水平较治疗前明显升高,SOD、GSH-Px水平较治疗前明显下降,提示静脉补铁加剧了MHD患者氧化应激与微炎症状态,与文献报道<sup>[3]</sup>一致。

生血宁片为中药蚕砂提取物,其主要成分为含铁叶绿素钠及其衍生物。含铁叶绿素钠的结构与血红素相似,能参与血红素的合成,可以通过肠黏膜血红素受体(HCP-1)高效吸收,对胃肠道无刺激作用。生血宁片中所含铁元素既有有机态又有无机态,但主要为2价铁稳定结合的有机态<sup>[16]</sup>。2价铁的优点是吸收迅速、生物利用度高,且无传统铁剂引起的不良反应<sup>[17]</sup>。此外,叶绿素衍生物对造血干细胞、粒单细胞、红系祖细胞以及骨髓有核细胞的恢复、增殖有明显促进作用,能促进骨髓造血功能的恢复<sup>[18]</sup>。因此,生血宁片不仅可以补充铁剂,同时可以提高铁离子的生物利用度,刺激骨髓造血,故能以较少的含铁量达到高效的双效生血效果,且未见明显不良反应发生。本研究结果也显示,口服生血宁片12周后,MHD患者贫血得到改善,未见明显的不良反应发生,微炎症及氧化应激指标亦无明显改变。

本研究结果证实,在常规治疗的基础上,生血宁联合促红细胞生成素治疗MHD患者贫血及铁缺乏,可以达到与静脉补铁相似的疗效,但却没有传统口服铁剂的胃肠道反应,也可以避免静脉补铁产生的氧化应激及微炎症状态,更适用于血液透析患者,是一种安全、有效的补铁方式。但是,本研究仅为单中心研究,样本量尚少,还需要大样本、多中心的临床研究来证实该结论。

## 参考文献

[1] 柯有甫.国家科技进步二等奖药物生血宁片药效与安全再评价[J].医药前沿,2011,1(19):38.

[2] Kumbasar A, Gursu M, Kaya C, et al. The effect of different doses and types of intravenous iron on oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients[J]. *J Nephrol*, 2012,25(5):825.

[3] 李伟,阮彩霞,李娇艳.静脉注射与口服铁剂治疗肾性贫血的疗效比较[J].中国医院用药评价与分析,2013,13(9):826.

[4] 刘春秋,刘雷,李良志,等.骨化三醇对维持性血液透析患者微炎症及氧化性应激状态的影响研究[J].中国全科医学,2013,16(5):516.

[5] 尹莉,陈星,陈俊香,等.小剂量多频次静脉补铁对维持性血透患者氧化应激的影响[J].中南大学学报:医学版,2012,37(8):844.

[6] 马晓辉,李晓刚.生血宁与硫酸亚铁治疗肾性贫血的疗效比较[J].贵阳中医学院学报,2014,36(3):59.

[7] 王唯英,庞军,齐志红.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.

[8] 娄奕萌,王宗谦,梁焱,等.静脉铁不同给药方案对维持性血液透析患者贫血及氧化应激反应的影响[J].中国血液净化,2009,11(8):608.

[9] 王红月,顾春梅,陈燕,等.蔗糖铁注射液治疗老年维持性血液透析患者肾性贫血的疗效[J].中国老年医学杂志,2011,31(18):3478.

[10] Kotur-Stevuljevic J, Simic-Ogrizovic S, Dopsaj V, et al. A hazardous link between malnutrition, inflammation and oxidative stress in renal patients[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(15):1202.

[11] 郑向华.左卡尼汀调节氧化应激对糖尿病肾病血液透析患者心功能的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2013,14(5):447.

[12] 张海峰,陈卫东,张燕.慢性肾衰患者应用促红细胞生成素对铁调素的影响[J].中华全科医学,2013,11(9):1340.

[13] Pencak P, Czerwieńska B, Ficek R, et al. Calcification of coronary arteries and abdominal aorta in relation to traditional and novel risk factors of atherosclerosis in hemodialysis patients[J]. *BMC Nephrol*, 2013,14(14):10.

[14] Tspiranlis G, Chatzipanagiotou S, Nicolaou C. Microinflammation versus inflammation in chronic renal failure patients[J]. *Kidney Int*, 2004,66(5):2093.

[15] 李俊,王剑松,张之甲.维持性血液透析患者微炎症状态与心血管并发症相关性研究[J].昆明医学院学报,2011,32(1):51.

[16] 姜红红,康廷国,孟宪生,等.生血宁片中Fe元素的形态分析方法研究[J].广东微量元素科学,2010,17(9):38.

[17] Miret S, Tascioglu S, van der Burg M, et al. In vitro bioavailability of iron from the heme analogue sodium iron chlorophyllin[J]. *J Agric Food Chem*, 2010,58(2):1327.

[18] 唐建,刘小芳,唐琳,等.生血宁片辅助治疗慢性肾脏病肾性贫血的疗效观察[J].中国中西医结合肾病杂志,2011,12(9):795.

(收稿日期:2015-03-25 修回日期:2015-08-04)

(编辑:胡晓霖)