

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01081

总剂量注射低分子右旋糖酐铁对腹膜透析患者贫血及微炎症的影响

Influence of intravenous TDI iron dextran on anemia and microinflammation in peritoneal dialysis patients

赖学莉, 邱秋, 谌卫, 郭志勇*, 蔡莉莉, 徐海燕

第二军医大学长海医院肾内科, 上海 200433

[摘要] **目的:**探讨总剂量静脉注射低分子右旋糖酐铁对腹膜透析患者贫血及微炎症状态的影响。**方法:**选择第二军医大学长海医院 108 例长期不卧床腹膜透析患者, 简单随机分为静脉铁剂组和口服铁剂组, 观察用药前和用药后 3 个月、6 个月患者血红蛋白(Hb)、红细胞比容(Hct)、血清铁蛋白(SF)、转铁蛋白饱和度(TSAT)、重组人促红细胞生成素(rHuEPO)用量、血清全段甲状旁腺激素(iPTH)、C-反应蛋白(CRP)、IL-6、TNF- α 等指标并监测不良反应。**结果:**共 99 例患者完成随访, 其中静脉铁剂组 52 例, 口服铁剂组 47 例。用药后的 3 个月、6 个月, 两组患者 Hb、Hct、SF、TSAT 均较用药前明显上升($P < 0.05$); 用药后 3 个月, 静脉铁剂组的 Hb、Hct、SF、TSAT 明显高于口服铁剂组($P < 0.05$), rHuEPO 用量与用药前及同期口服组比较有统计学差异($P < 0.05$); 两组患者 iPTH 较用药前无明显变化。用药 6 个月后, 静脉铁剂组患者的血清 CRP、IL-6、TNF- α 较用药前有所下降, 但无统计学差异; 口服铁剂组患者的血清 CRP、IL-6、TNF- α 较用药前及同期静脉铁剂组明显升高($P < 0.05$); 两组患者 iPTH 较用药前无明显变化。静脉铁剂组总不良反应发生率(1/52, 1.92%)和口服铁剂组(4/47, 8.51%)比较, 无统计学差异($P > 0.05$)。**结论:**总剂量注射静脉铁剂可以有效地纠正腹膜透析患者的铁缺乏, 提高铁利用率, 这一方案并未加重患者微炎症状态, 不良反应发生率低、安全性良好。

[关键词] 腹膜透析; 贫血; 炎症; 右旋糖酐铁

[中图分类号] R 459.51

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2009)09-1081-03

重组人促红细胞生成素(rHuEPO)是纠正慢性肾脏病患者贫血的重要手段, 而 rHuEPO 的疗效主要取决于患者体内的铁储备。美国国家肾脏基金会-透析指南(NKF KDOQI)指出, 明确诊断为缺铁性贫血的透析患者, 可优先采用静脉途径补充铁剂, 红细胞比容(Hct)的目标值可达到 0.33~0.36。在给药方式上, 有总剂量注射法(TDI)和小剂量多次给药法 2 种方式, 有研究^[1]表明这 2 种给药方式对肾性贫血的疗效相似。尽管静脉补铁不可避免地会加剧透析患者体内的基础氧化应激状态^[2], 但基于静脉铁剂的良好疗效, 目前各权威指南仍推荐使用静脉铁剂进行治疗。目前尚未见对国人腹透患者大剂量给予静脉铁剂的疗效及安全性进行评估的报道, 为寻找对腹膜透析患者最为适用、经济安全的静脉补铁方式提供参考依据, 我们设计了本研究。

1 对象和方法

1.1 病例选择及分组

1.1.1 入组、排除及退出标准 (1)入组标准: 第二军医大学长海医院肾内科稳定进行腹膜透析至少 3 个月的患者, 年龄、性别不限, 一般情况稳定, 预计能生存 2 年以上; 肾性贫血, 血红蛋白(Hb) 60~100 g/L 或 Hct 0.18~0.27; 近 3 个月内无手术、感染、慢性炎症及肿瘤发生; 近 1 个月内患者未经肠道外使用铁剂和输血; 依从性好。(2)排除标准: 已知对

铁剂剂过敏; 临床怀疑铁负荷过量, 血清铁蛋白(SF) ≥ 500 $\mu\text{g/L}$, 转铁蛋白饱和度(TSAT) $\geq 30\%$; 近 1 个月内有输血史; 近 1 个月内使用过肠道外铁剂(包括静脉或肌注铁剂); 近 1 个月内发生过较严重的急性细菌性感染或病毒感染, 或有结核等慢性感染性疾病或活动性系统性疾病, 或 C-反应蛋白(CRP) > 20 mg/L; 有急慢性血液系统疾病、活动性溃疡、消化道肿瘤等; 合并下列疾病之一: 肿瘤、重度营养不良、严重肝病、心脏衰竭、卒中或精神疾患等; 正在接受其他临床试验。(3)退出标准: 在铁剂治疗随访中因病情需要而输血者; 随访中发生严重感染、心脏衰竭、严重营养不良者; 随访中发生严重不良反应者; 未完成疗程者; 失访或违反本试验方案者。

1.1.2 分组 共有 108 例腹膜透析患者入选本研究, 简单随机分为静脉铁剂组(静脉注射低分子右旋糖酐铁)与口服铁剂组(口服琥珀酸亚铁)。

1.2 用药方法及疗程 低分子右旋糖酐铁静脉注射液(科莫非)为珠海许瓦兹制药有限公司产品(生产批号: 0847451-9), 琥珀酸亚铁(速立菲)为南京金陵制药厂产品(生产批号: 080405)。其他用药不变, 同时均联用 rHuEPO, 剂量为每周 100~150 U/kg, 随访期间用量不变。如患者 Hb 达到 110 g/L, 则 rHuEPO 的用量减少 25%。

静脉铁剂组: 采用 TDI 法, 即首先给予患者 25 mg 静脉试

[收稿日期] 2009-02-15

[接受日期] 2009-08-25

[作者简介] 赖学莉, 硕士, 住院医师. E-mail: dada06602@yahoo.com.cn

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81873287, E-mail: guozhiyong@smmu.edu.cn

验剂量的静脉滴注,观察 60 min;若 60 min 内无不良反应,在 500 ml 生理盐水内加入 975 mg 低分子右旋糖酐铁,静脉滴注 8 h 以上,输液过程中严密监测患者情况,随访 6 个月。口服铁剂组:患者每日服用相当于 200 mg 元素铁的琥珀酸亚铁,每日 3 次,每次 2 片。尽量空腹服用,连续服药并随访半年。

1.3 检测指标 两组患者于用药前及用药后 3 个月、6 个月检测外周血 Hb、Hct、肝肾功能、SF、TSAT 水平及记录 rHuEPO 用量;于用药前及用药 6 个月后检测全段甲状旁腺激素(iPTH)、CRP、IL-6、TNF- α 。IL-6 和 TNF- α 用 ELISA 法测定(ELISA 试剂盒购自上海卓康生物科技有限公司),其余项目均由本院实验诊断科检测。不良反应监测:随访期内每周记录患者的反应,有变化应随时记录,并由医生对不良事件是否与所用药物相关做出评价。不良事件按以下 5 级评价:I 肯定无关、II 可能无关、III 可能有关、IV 很可能有关、V 肯定有关。凡被评为 III、IV、V 级者即按不良反应统计。以 III+IV+V 总例数作为分子,全部观察病例作为分母,统计不良反应发生率。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 11.5 统计软件进行分析。计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料两组内比较符合正态分布采用配对 t 检验,组间比较正态分布采用 t 检验,

非正态分布采用非参数检验;计数资料的描述为例数(百分比),两组间比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 随访中有 9 例退出,共完成 99 例。静脉铁剂组 52 例,男 28 例,女 24 例,平均(50.2 \pm 9.8)岁;口服铁剂组 47 例,男 22 例,女 25 例,平均(54.8 \pm 5.5)岁。两组患者腹透时间无显著差异,且治疗前 Hb、Hct、SF、TSAT 及 rHuEPO 用量的差异均无统计学意义,不存在叶酸及 VitB₁₂ 缺乏,CRP 均在正常范围。

2.2 血液学指标及 rHuEPO 用量 用药后的 3 个月、6 个月,两组患者 Hb、Hct 均较用药前明显上升,差异有统计学意义($P < 0.05$);在观察的 3 个时间点中,静脉铁剂组的 Hb、Hct 峰值出现在用药后的 3 个月,口服铁剂组出现在用药后的 6 个月;用药后 3 个月,静脉铁剂组的 Hb、Hct 明显高于口服铁剂组,差异有统计学意义($P < 0.05$);用药后 6 个月,两组患者 iPTH 较用药前无明显变化,差异无统计学意义;rHuEPO 用量静脉铁剂组用药后 3 个月与用药前及同期口服铁剂组比较有统计学差异($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者血液学指标及 rHuEPO 用量

($\bar{x} \pm s$)

分组及时间	血红蛋白 $\rho_B / (g \cdot L^{-1})$	红细胞比容(%)	全段甲状旁腺激素 $\rho_B / (pg \cdot ml^{-1})$	rHuEPO 用量(U/周)
静脉铁剂组(n=52)				
用药前	74.8 \pm 9.0	22.4 \pm 3.7	219.0 \pm 10.7	6 037 \pm 2 750
用药后 3 个月	109.7 \pm 28.9* Δ	29.3 \pm 4.2* Δ	-	5 528 \pm 2 516* Δ
用药后 6 个月	97.1 \pm 22.3* Δ	28.6 \pm 3.7*	221.0 \pm 9.2	6 137 \pm 2 086
口服铁剂组(n=47)				
用药前	75.1 \pm 8.7	22.6 \pm 4.3	285.0 \pm 21.4	6 081 \pm 2 385
用药后 3 个月	83.6 \pm 19.7*	25.9 \pm 4.6*	-	6 107 \pm 2 148
用药后 6 个月	87.2 \pm 24.6*	26.0 \pm 5.7*	285.0 \pm 20.6	6 149 \pm 2 315

* $P < 0.05$ 与用药前比较; $\Delta P < 0.05$ 与同期口服铁剂组比较

2.3 铁代谢指标 用药后的 3 个月、6 个月,两组患者 SF、TSAT 均较用药前明显上升,且静脉铁剂组的 SF、TSAT 明显高于口服铁剂组,有统计学差异($P < 0.05$);在观察的 3 个时间点中,静脉铁剂组的 SF、TSAT 峰值出现在用药后的 3 个月,口服铁剂组出现在用药后的 6 个月,见表 2。

2.4 炎症指标 用药 6 个月后,静脉铁剂组患者的血清 CRP、IL-6、TNF- α 较用药前有所下降,但无统计学差异($P > 0.05$);口服铁剂组患者的血清 CRP、IL-6、TNF- α 较用药前及同期静脉铁剂组明显升高,有统计学差异($P < 0.05$),见表 3。

表 2 两组患者铁代谢指标

($\bar{x} \pm s$)

分组及时间	血清铁蛋白 $\rho_B / (\mu g \cdot L^{-1})$	转铁蛋白饱和度(%)
静脉铁剂组(n=52)		
用药前	232.5 \pm 175.8	21.8 \pm 6.8
用药后 3 个月	580.9 \pm 179.2* Δ	32.5 \pm 9.3* Δ
用药后 6 个月	445.2 \pm 61.4* Δ	29.4 \pm 8.2* Δ
口服铁剂组(n=47)		
用药前	256.7 \pm 192.4	22.5 \pm 5.9
用药后 3 个月	332.8 \pm 149.7*	25.7 \pm 6.3*
用药后 6 个月	367.9 \pm 125.6*	25.9 \pm 8.4*

* $P < 0.05$ 与用药前比较; $\Delta P < 0.05$ 与同期口服铁剂组比较

表 3 两组患者炎症指标

($\bar{x} \pm s$)

分组及时间	C-反应蛋白 $\rho_B / (mg \cdot L^{-1})$	IL-6 $\rho_B / (ng \cdot L^{-1})$	TNF- α $\rho_B / (ng \cdot L^{-1})$
静脉铁剂组(n=52)			
用药前	3.4 \pm 1.2	58.5 \pm 16.3	4.9 \pm 2.7
用药后 6 个月	3.2 \pm 0.9	55.7 \pm 6.4	4.2 \pm 1.8
口服铁剂组(n=47)			
用药前	3.1 \pm 1.4	57.7 \pm 19.8	4.8 \pm 2.5
用药后 6 个月	9.5 \pm 4.1*	152.7 \pm 45.2* Δ	10.5 \pm 4.7* Δ

* $P < 0.05$ 与用药前比较; $\Delta P < 0.05$ 与同期静脉铁剂组比较

2.5 不良反应发生情况 静脉铁剂组有 1 例、口服铁剂组

有4例发生轻度胃肠道反应。静脉铁剂组总不良反应发生率(1/52, 1.92%)和口服铁剂组(4/47, 8.51%)比较,无统计学差异($P>0.05$)。

3 讨论

贫血不仅会降低组织细胞氧的供应及利用、引起心室肥厚及心脏衰竭、免疫抑制,还会使心血管疾病的发病率和病死率升高,同时也会降低患者的生活质量。口服铁剂因吸收欠佳、胃肠道不良反应等缺点限制了其临床疗效,多数终末期肾病(ESRD)患者仍需静脉铁剂补充铁储备。静脉铁剂目前多用于血液透析患者,应用于腹膜透析患者的经验尚少,静脉补铁有疗效类似的小剂量多次给药和总剂量注射2种方式,结合腹膜透析患者居家透析、住院间歇期长的特点,本研究选择总剂量注射法。

经过半年的随访发现,用药后的3个月、6个月,两组患者的血液学指标 Hb、Hct 和铁利用及贮存相关指标 SF、TAST 均较用药前上升,且静脉铁剂组各指标的升高幅度均高于口服铁剂组,差异有统计学意义($P<0.05$)。这说明与口服铁剂相比,右旋糖酐铁可以更有效地纠正维持性腹膜透析患者的铁缺乏及贫血状态。本研究中两组患者的 Hb 虽明显升高,但均未达到 NKF KDOQI 110~120 g/L 的标准^[3],也低于与国外同类研究治疗后 113~121 g/L 的水平^[4-5],分析可能与本研究中患者 Hb 值的基线较低(74.8 g/L,国外同类研究基线多为 109~110 g/L)有关。

大量临床研究^[6]证实长期不卧床腹膜透析中存在持续性的炎症状态。CRP 是反映透析患者微炎症状态的敏感指标。本研究表明在 TDI 治疗后 6 个月静脉铁剂组患者的炎症指标(CRP、IL-6、TNF- α)较用药前有所下降;口服铁剂组患者的炎症指标较用药前及同期静脉铁剂组明显升高,提示 TDI 用于腹膜透析患者未加重其体内微炎症的状态。新近研究^[7]认为静脉蔗糖铁剂能引起血液透析患者周围血淋巴细胞 DNA 的氧化损伤,这的确是铁剂的不良反应之一,也难以避免。IL-6、TNF- α 等细胞因子反映了机体的炎症状态,但并不单纯来源于淋巴细胞,故两者略有不同。从临床角度看,静脉铁剂增加氧化应激,同时又增加了感染风险,这与淋巴细胞受损、防御功能下降有关。与目前常用的其他 2 种静脉铁剂(蔗糖铁和葡萄糖酸铁)相比,本研究中采用的低分子右旋糖酐铁产生的氧化应激反应相对较小^[8]。有研究^[9]对 26 例腹膜透析患者分次给予蔗糖铁后发现 CRP 水平亦无明显变化,分析可能同每次给药剂量较小(200 mg)及滴速缓慢相关。而不同给药方式对腹膜透析患者炎症状态的影响目前并无相关临床报道,仅有 1 篇报道^[10]显示静脉低分子右旋糖酐铁单次总剂量给药方式对慢性肾衰大鼠脂过氧化和蛋白氧化指标的不利影响小于小剂量多次给药方式。另外,贫血也会加重氧化应激,本研究结果中静脉铁剂组炎症指标的下降是否同贫血指标的显著改善有关也需要进一步的研究。目前更有少数研究^[11]认为静脉使用铁剂可能起到抗炎症的作用。研究过程中,因经费原因未进行频繁化验,仅在给药后 6 个月复查相关指标,因此完全存在炎症状态在给药后短时间内迅速加重后缓慢回落的可能,但随访中

并未观察到严重临床事件的发生。

静脉注射右旋糖酐铁引起的不良反应包括与剂量相关的关节痛、肌痛以及与剂量无关的特异性反应(过敏反应及低血压)。本研究中,所有患者均未发生过过敏反应,亦均无关节痛、肌痛等迟发反应发生。静脉铁剂组总不良反应发生率(1/52, 1.92%)同口服铁剂组(4/47, 8.51%)相比虽无统计学差异,但口服铁剂组不良反应的发生率仍有升高的趋势。TDI 治疗后患者肝及消化道功能均无明显影响,说明本研究中 TDI 临床应用安全性良好,但临床应用中仍应注意不良反应的发生。

【参考文献】

- [1] Dahdah K, Patrie J T, Bolton W K. Intravenous iron dextran treatment in predialysis patients with chronic renal failure[J]. *Am J Kidney Dis*, 2000, 36: 775-782.
- [2] Chugh S N, Jain S, Agrawal N, Sharma A. Evaluation of oxidative stress before and after haemodialysis in chronic renal failure [J]. *J Assoc Physicians India*, 2000, 48: 981-984.
- [3] KDOQI. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50: 471-530.
- [4] Bhandari S, Naudeer S. Improving efficiency and value in health care. Intravenous iron management for anaemia associated with chronic kidney disease: linking treatment to an outpatient clinic, optimizing service provision and patient choice[J]. *J Eval Clin Pract*, 2008, 14: 996-1001.
- [5] Blaustein D A, Schwenk M H, Chattopadhyay J, Avram M M. Recent experience with high-dose intravenous iron administration[J]. *Kidney Int*, 2006, 70: S26-S29.
- [6] Bergström J, Lindholm B, Lacson E Jr, Owen W Jr, Lowrie E G, Glassock R J, et al. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients[J]? *Semin Dial*, 2000, 13: 163-175.
- [7] Kuo K L, Hung S C, Wei Y H, Tarng D C. Intravenous iron exacerbates oxidative DNA damage in peripheral blood lymphocytes in chronic hemodialysis patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19: 1817-1826.
- [8] Pai A B, Boyd A V, McQuade C R, Harford A, Norenberg J P, Zager P G. Comparison of oxidative stress markers after intravenous administration of iron dextran, sodium ferric gluconate, and iron sucrose in patients undergoing hemodialysis[J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27: 343-350.
- [9] Li H, Wang S X. Intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients with renal anemia[J]. *Perit Dial Int*, 2008, 28: 149-154.
- [10] 何建强, 邹建洲, 刘中华, 沈波, 俞小芳, 徐夏莲, 等. 静脉铁剂不同给药方式对慢性肾衰竭大鼠氧化应激的影响[J]. *中国临床医学*, 2008, 15: 664-667.
- [11] Weiss G, Meusburger E, Radacher G, Garimorth K, Neyer U, Mayer G. Effect of iron treatment on circulating cytokine levels in ESRD patients receiving recombinant human erythropoietin [J]. *Kidney Int*, 2003, 64: 572-578.