

归脾汤联合罗沙司他治疗慢性肾脏病合并肾性贫血临床研究

包雅各, 周红, 倪亚萍, 钱慧玲

浙江萧山医院风湿免疫肾病科, 浙江 萧山 311201

【摘要】目的：观察归脾汤联合罗沙司他治疗慢性肾脏病合并肾性贫血的临床疗效。**方法：**将70例慢性肾脏病合并肾性贫血患者根据随机数字表法随机分为对照组与观察组各35例。对照组予罗沙司他治疗，观察组采用归脾汤联合罗沙司他治疗。比较2组治疗前后红细胞计数（RBC）、血红蛋白（Hb）、红细胞比容（HCT）水平及铁代谢指标〔铁蛋白（SF）、转铁蛋白饱和度（TAST）〕水平。**结果：**治疗前，2组血RBC、Hb、HCT水平比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；治疗后，2组血RBC、Hb、HCT水平均升高（ $P<0.05$ ），且观察组高于对照组（ $P<0.05$ ）。治疗前，2组血清SF、TAST水平比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；治疗后，2组血清SF、TAST水平均升高（ $P<0.05$ ），且观察组高于对照组（ $P<0.05$ ）。**结论：**归脾汤联合罗沙司他治疗慢性肾脏病合并肾性贫血可以有效提高患者Hb水平，改善患者的铁代谢指标。

【关键词】慢性肾脏病；肾性贫血；归脾汤；罗沙司他；铁代谢指标；血红蛋白

【中图分类号】R692 **【文献标志码】**A **【文章编号】**0256-7415 (2023) 09-0064-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.09.011

Clinical Study on Guipi Decoction Combined with Roxadustat for Chronic Kidney Disease Complicated with Renal Anemia

BAO Yage, ZHOU Hong, NI Yaping, QIAN Huiling

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Guipi Decoction combined with Roxadustat for chronic kidney disease complicated with renal anemia. **Methods:** A total of 70 cases of patients with chronic kidney disease complicated with renal anemia were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 35 cases in each group. The control group was treated with Roxadustat, and the observation group was treated with Guipi Decoction combined with Roxadustat. The levels of red blood cell count (RBC), hemoglobin (Hb), hematocrit (HCT), and iron metabolism indexes including serum ferritin (SF) and transferrin saturation (TAST) were compared before and after treatment between the two groups. **Results:** Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the levels of RBC, Hb, and HCT in blood between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of RBC, Hb, and HCT in blood in the two groups were increased ($P<0.05$), and the above levels in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the levels of SF and TAST in serum between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of SF and TAST in serum in the two groups were increased ($P<0.05$), and the above levels in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Guipi Decoction combined with Roxadustat for chronic kidney disease complicated with renal anemia can effectively improve Hb levels and iron metabolism indexes of patients.

【收稿日期】 2021-08-14

【修回日期】 2023-02-21

【作者简介】 包雅各（1986-），男，主治医师，E-mail: jiduaop@163.com。

Keywords: Chronic kidney disease; Renal anemia; Guipi Decoction; Roxadustat; Iron metabolism indexes; Hemoglobin

慢性肾脏病(CKD)已经成为继心脑血管疾病、恶性肿瘤和糖尿病之后的又一类重要慢性疾病^[1]。肾性贫血是CKD患者最常见的慢性并发症,可进一步诱发心血管疾病,是CKD患者住院及预后不良的重要因素^[2]。既往临床上常采用促红细胞生成素(EPO)及铁剂治疗肾性贫血,不过也存在EPO抵抗、铁过载等一系列问题^[3]。低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(HIF-PHI)罗沙司他的出现开辟了肾性贫血治疗的新途径,其可促进肾性贫血患者内源性EPO的生成,改善铁代谢^[4]。中药在CKD及其并发症的治疗中有广泛的应用,其中归脾汤既往常用于治疗缺铁性贫血^[5]。本研究观察归脾汤联合罗沙司他治疗CKD合并肾性贫血的临床疗效,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合CKD的诊断标准^[6]。出现以下任何一项指标,持续时间超过3个月,即可确诊。白蛋白尿;尿沉渣异常;肾小管相关病变;组织学异常;影像学所见结构异常;肾小球滤过率(GFR) $< 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。处于CKD 3~4期, GFR为 $15 \sim 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。符合《肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2018修订版)》^[7]相关诊断标准。各种肾脏病致肾功能下降时导致的贫血,男性血红蛋白(Hb) $< 130 \text{ g/L}$,非妊娠女性Hb $< 120 \text{ g/L}$,妊娠女性Hb $< 110 \text{ g/L}$ 。

1.2 辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]中血虚证的辨证标准。症见:面色苍白,食少纳呆,头晕,心悸,爪甲色淡,舌淡、苔薄白,脉虚细。

1.3 纳入标准 符合以上诊断及辨证标准;年龄 ≥ 18 周岁;患者对本研究知情同意,签署知情同意书。

1.4 排除标准 已经行血液透析等肾脏替代治疗者;合并再生障碍性贫血、地中海贫血以及肿瘤相关贫血等其他疾病引起的贫血;合并消化道出血、严重营养不良及感染性疾病、肝功能衰竭、恶性肿瘤患者。

1.5 一般资料 选取2019年10月—2021年5月浙

江萧山医院收治的70例CKD合并肾性贫血患者为研究对象。按随机数字表法随机分为对照组与观察组各35例。观察组男20例,女15例;年龄28~90岁,平均 (43.23 ± 11.37) 岁;体质量38~79 kg,平均 (54.72 ± 9.28) kg;原发病:慢性肾炎15例,糖尿病肾病11例,高血压肾病3例,其他6例。对照组男18例,女17例;年龄34~93岁,平均 (42.25 ± 10.56) 岁;体质量39~81 kg,平均 (53.88 ± 11.25) kg;原发病:慢性肾炎16例,糖尿病肾病10例,高血压肾病3例,其他6例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 口服多糖铁复合物胶囊(珠海许瓦兹制药有限公司,国药准字J20160027,规格:150 mg/粒)治疗,每次150 mg,每天1次。口服罗沙司他胶囊[商品名:爱瑞卓,珐博进(中国)医药技术开发有限公司,国药准字H20180024,规格:50 mg/粒],每次100 mg,每周3次。

2.2 观察组 在对照组基础上联合归脾汤治疗。处方:白术、茯苓、龙眼肉、党参各15 g,黄芪、当归、熟地黄各12 g,远志、白芍各10 g,生姜6 g,大枣6枚。每天1剂,水煎取汁100 mL,分早晚2次服用。

2组均治疗2周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①红细胞计数(RBC)、Hb、红细胞比容(HCT)水平。抽取2组治疗前后静脉血,采用血细胞分析仪测定上述各指标水平。②铁代谢指标。抽取2组治疗前后静脉血,离心分离血清,采用全自动生化分析仪测定铁蛋白(SF)、转铁蛋白饱和度(TAST)水平。

3.2 统计学方法 使用SPSS19.0统计学软件分析数据。计量资料符合正态分布以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2组间比较采用成组 t 检验,同组治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2组治疗前后血 RBC、Hb、HCT 水平比较
见表 1。治疗前, 2 组血 RBC、Hb、HCT 水平比

较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 2 组血 RBC、Hb、HCT 水平均升高($P<0.05$), 且观察组高于对照组($P<0.05$)。

表 1 2 组治疗前后血 RBC、Hb、HCT 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	RBC($\times 10^{12}/L$)		Hb(g/L)		HCT(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	35	3.12 $\pm$ 1.04	3.98 $\pm$ 0.68 ^①	81.24 $\pm$ 11.63	105.72 $\pm$ 9.18 ^①	24.52 $\pm$ 2.98	34.34 $\pm$ 3.16 ^①
对照组	35	3.09 $\pm$ 0.97	3.51 $\pm$ 0.79 ^①	80.45 $\pm$ 12.52	95.24 $\pm$ 8.34 ^①	23.97 $\pm$ 2.81	30.57 $\pm$ 2.45 ^①
<i>t</i> 值		0.125	2.735	0.274	4.999	0.794	5.713
<i>P</i> 值		0.901	0.008	0.785	<0.001	0.430	<0.001

注: ①与本组治疗前比较, $P<0.05$

4.2 2组治疗前后血清 SF、TAST 水平比较 见表 2。治疗前, 2 组血清 SF、TAST 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 2 组血清 SF、TAST 水平均升高($P<0.05$), 且观察组高于对照组($P<0.05$)。

表 2 2 组治疗前后血清 SF、TAST 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	SF(ng/mL)		TAST(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	35	161.52 $\pm$ 29.45	270.37 $\pm$ 35.48 ^①	19.25 $\pm$ 3.98	31.27 $\pm$ 5.25 ^①
对照组	35	164.24 $\pm$ 31.27	210.62 $\pm$ 33.54 ^①	18.64 $\pm$ 3.87	25.64 $\pm$ 4.73 ^①
<i>t</i> 值		0.377	7.240	0.650	4.714
<i>P</i> 值		0.707	<0.001	0.518	<0.001

注: ①与本组治疗前比较, $P<0.05$

5 讨论

肾性贫血在 CKD 人群尤其是终末期肾病患者中具有较高的发病率。调查显示, 肾性贫血在 CKD 3 期患者中的发生率为 51.1%, 而在 CKD 5 期时则可升至 90.2%^[9]。肾性贫血的发生使血液携氧能力下降, 进而使机体组织氧供降低、心排量增加, 长久则可引起认知能力下降以及心室肥厚、心脏扩大、充血性心力衰竭, 严重影响患者的身体健康、生活质量及预后^[10]。肾性贫血的发生机制复杂, 主要涉及肾脏分泌 EPO 能力下降、铁缺乏及利用障碍、尿毒症毒素、微炎症状态等因素。肾性贫血的首要原因是肾功能下降导致的氧感受机制异常, 低氧诱导因子(HIF)是氧感受机制中的关键转录因子^[11]。罗沙司他是第一个在我国获批的 HIF-PHI, 口服进入体内后可以抑制该酶的活性, 进而维持 HIF 浓度的稳定, 有效促进 EPO 的生成及其受体的表达。此

外, 罗沙司他还具有改善铁的吸收、转运和利用状态的作用, 对红细胞的生成起到综合的调控作用。Ⅲ期临床研究表明, CKD 合并肾性贫血(接受透析及未接受透析)患者口服罗沙司他与注射外源性 EPO 治疗均可以有效纠正和维持患者的 Hb 水平, 其临床获益和不良反应比较差异均无统计学意义^[12-13]。

CKD 肾性贫血病可归属于中医血虚、水肿等范畴。基本特征为本虚邪实, 其中正气亏虚可导致肾脏疾病缓慢进展且迁延难愈, 脏腑功能的失调使气血两虚之证加重^[14]。归脾汤具有益气补血、健脾养心等作用, 临床上有报道指出归脾汤治疗缺铁性贫血效果明显^[15]。归脾汤中白术、黄芪、茯苓、党参健脾益气养血, 可有效改善脾胃功能, 气血化生有源, 气旺而血生, 故可以缓解贫血; 熟地黄滋阴益肾, 远志、龙眼肉养心, 白芍生血, 当归补血养血, 生姜、大枣调和脾胃^[16]。现代药理研究表明, 党参含有的皂苷等成分可调节机体免疫力, 并能增加 Hb 水平; 黄芪中含有的叶酸及多种氨基酸及当归中含有的维生素 B₁₂ 等物质均可有效补充造血原料, 促进骨髓造血^[17]。本研究结果显示, 治疗后 2 组血 RBC、Hb、HCT、SF、TAST 均显著上升, 且观察组上升更明显, 说明应用归脾汤联合罗沙司他治疗 CKD 合并肾性贫血的效果显著优于单用罗沙司他, 且归脾汤的联合应用对铁代谢指标的改善有利。

综上所述, 归脾汤联合罗沙司他治疗 CKD 合并肾性贫血可以有效提高患者 Hb 水平, 改善患者的铁代谢指标。

[参考文献]

- [1] 李燕, 杨海蓉, 贺艳, 等. 湖南省慢性肾脏病流行病学调查[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2018, 15(3): 180-183.
- [2] KIM-MITSUYAMA S, SOEJIMA H, YASUDA O, et al. Anemia is an independent risk factor for cardiovascular and renal events in hypertensive outpatients with well-controlled blood pressure: a subgroup analysis of the ATTEMPT-CVD randomized trial[J]. Hypertens Res, 2019, 42(6): 883-891.
- [3] 杨荆, 肖桦, 樊文星. 老年血透患者促红细胞生成素抵抗的影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(24): 6006-6008.
- [4] 孔祥栋, 许金华, 余杨洁, 等. 罗沙司他治疗维持性血液透析肾性贫血8例短期疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(9): 824-825.
- [5] 杨梦霞, 耿少辉, 朱媛媛, 等. 归脾汤联合西药治疗缺铁性贫血的Meta分析[J]. 中医临床研究, 2020, 12(15): 49-52, 55.
- [6] National Kidney Foundation. K/DOQJ clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-S266.
- [7] 中华医学会肾脏病学分会肾性贫血诊断和治疗共识专家组. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2018修订版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(11): 860-866.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 163.
- [9] 马春园, 何樟秀, 周阳, 等. 慢性肾脏病3~5D期贫血状况的单一中心横断面调查[J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17(4): 205-210.
- [10] 贾媛媛, 金方霞, 杜玄一. 慢性肾脏病贫血患者心血管安全性问题探析[J]. 中国血液净化, 2020, 19(6): 364-367.
- [11] 付玉琪, 涂岩, 刘必成. 低氧诱导因子-脯氨酸羟化酶抑制剂治疗肾性贫血的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(9): 726-730.
- [12] CHEN N, HAO C, LIU B C, et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis[J]. N Engl J Med, 2019, 381(11): 1011-1022.
- [13] CHEN N, HAO C, PENG X, et al. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis[J]. N Engl J Med, 2019, 381(11): 1001-1010.
- [14] 易继飞, 王健生, 沈惠芬, 等. 中医药治疗肾性贫血研究概况[J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(2): 382-384.
- [15] 陈灵洁, 余莹, 熊文生. 归脾汤辅助治疗缺铁性贫血随机对照实验的Meta分析[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(12): 1368-1376.
- [16] 黄雄亮. 归脾汤治疗肾性贫血临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(1): 66-70.
- [17] 张采琼, 黄美艳, 蔡秀江. 归脾汤临床应用研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(6): 824-826.

(责任编辑: 钟志敏)