

重组人促红细胞生成素联合还原型谷胱甘肽对尿毒症贫血患者贫血指标及氧化应激反应的影响

李光尧

(余干楚东医院肾内科,江西 余干 335100)

摘要:目的 研究重组人促红细胞生成素(rhEPO)联合还原型谷胱甘肽(GSH)对尿毒症贫血患者贫血指标及氧化应激反应的影响。方法 以2020年1月-2022年3月余干楚东医院收治的70例尿毒症贫血患者为研究对象,按照随机数字表法分为对照组(35例)与观察组(35例)。两组均接受血液透析治疗,对照组另给予rhEPO治疗,观察组在其基础上联合GSH治疗,比较两组贫血疗效、贫血指标[红细胞计数(RBC)、红细胞比容(HCT)、血红蛋白(Hb)]、氧化应激指标[超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)]、营养指标[血清白蛋白(TP)、血清转铁蛋白(TRF)]、不良反应。结果 观察组贫血治疗有效率高于对照组($P<0.05$);两组治疗后RBC、HCT、Hb指标高于治疗前,且观察组RBC、Hb、HCT指标高于对照组($P<0.05$);两组治疗后SOD指标高于治疗前,MDA指标低于治疗前,且观察组SOD高于对照组,MDA低于对照组($P<0.05$);两组治疗后TP、TRF水平高于治疗前,且观察组TP、TRF水平高于对照组($P<0.05$);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 rhEPO联合GSH具有良好的贫血治疗效果,可纠正尿毒症贫血患者的贫血指标,减轻其氧化应激反应,改善其营养状态,且不良反应少。

关键词:重组人促红素注射液;还原型谷胱甘肽;尿毒症;贫血;氧化应激反应

中图分类号:R692.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.19.035

文章编号:1006-1959(2023)19-0156-04

Effect of Recombinant Human Erythropoietin Combined with Reduced Glutathione on Anemia Index and Oxidative Stress Response in Patients with Uremia Anemia

LI Guang-yao

(Department of Nephrology, Yugan Chudong Hospital, Yugan 335100, Jiangxi, China)

Abstract: **Objective** To study the effect of recombinant human erythropoietin (rhEPO) combined with reduced glutathione (GSH) on anemia index and oxidative stress in patients with uremic anemia. **Methods** A total of 70 patients with uremic anemia admitted to Yugan Chudong Hospital from January 2020 to March 2022 were selected as research objects, and they were divided into control group (35 patients) and observation group (35 patients) by random number table method. Both groups received hemodialysis treatment, the control group was treated with rhEPO, and the observation group was treated with GSH on the basis of the control group. The anemia efficacy, anemia indicators [red blood cell count (RBC), hematocrit (HCT), hemoglobin (Hb)], oxidative stress indicators [superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA)], nutritional indicators [plasma albumin (TP), serum transferrin (TRF)], adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The effective rate of anemia treatment in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The levels of RBC, HCT and Hb in the two groups after treatment were higher than those before treatment, and the levels of RBC, Hb and HCT in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The level of SOD in the two groups after treatment was higher than that before treatment, and the level of MDA was lower than that before treatment, while the level of SOD in the observation group was higher than that in the control group, and the level of MDA was lower than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of TP and TRF in the two groups were higher than those before treatment, and the levels of TP and TRF in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** rhEPO combined with GSH has a good therapeutic effect on anemia, which can correct the anemia index of uremic anemia patients, reduce their oxidative stress reaction, improve their nutritional status, and have fewer adverse reactions.

Key words: Recombinant human erythropoietin injection; Reduced glutathione; Uremia; Anemia; Oxidative stress reaction

尿毒症(uremia)为肾功能衰竭的终末期阶段,可导致体内大量毒素堆积,引发代谢性酸中毒,需及时行肾脏替代治疗,以延续机体正常生命活动^[1]。但研究指出^[2,3],随着尿毒症治疗的持续进行,体内促

红细胞生成素(erythropoietin, EPO)分泌日益不足,易引发贫血问题,对患者治疗效果及生存预后造成了严重影响。现阶段,临床多主张重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rhEPO)作为尿毒症贫血的首选治疗方式,通过EPO的外源性补充,增加机体红细胞水平,以纠正贫血,降低患者的并发症风险^[4,5];但尿症患者多伴有不同程度的铁缺乏现象,可引起红细胞持续性减少,对rhEPO补

作者简介:李光尧(1976.8-),男,江西余干县人,专科,主治医师,主要从事肾内科疾病的诊治工作

充效果造成了一定影响,单用疗效不佳^[6]。还原型谷胱甘肽(glutathione,GSH)为临床常用的解毒药物,具有良好的抗氧化及自由基清除作用,其对尿毒症贫血引起的氧化应激反应具有积极的改善效果,可以此为靶点纠正患者的贫血状态,在其治疗过程中具有重要辅助作用^[7,8]。截至目前,国内关于rhEPO联合GSH治疗尿毒症贫血的研究报道尚不多见。基于此,本研究结合2020年1月–2022年3月余干楚东医院收治的70例尿毒症贫血患者资料,观察rhEPO联合GSH对尿毒症贫血患者贫血指标及氧化应激反应的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以2020年1月–2022年3月余干楚东医院收治的70例尿毒症贫血患者为研究对象,行随机数字表法分为对照组(35例)与观察组(35例)。对照组男19例,女16例;年龄37~69岁,平均年龄(56.38±5.16)岁;血液透析时长3~18个月,平均时长(8.79±2.13)个月。观察组男20例,女15例;年龄37~71岁,平均年龄(56.44±5.20)岁;血液透析时长3~18个月,平均时长(8.81±2.16)个月。两组的性别、年龄、血透时长对比,差异无统计学意义($P>0.05$),可比较。所有患者均知情且自愿参加本研究。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①符合尿毒症与贫血诊断标准;②轻、中度贫血,且病情稳定;③有血液净化指征;④近1个月无输血史及铁剂应用史;⑤意识清醒,认知正常。排除标准:①严重心、肝、肺等器质性疾病者;②造血功能障碍及血液系统疾病者;③妊娠及哺乳期患者;④严重营养不良者;⑤急慢性感染及恶性肿瘤者;⑥免疫系统疾病者。

1.3 方法 两组均接受规律血液透析治疗,以动静脉

内瘘为透析通道,2~3次/周,4 h/次,并予以叶酸、维生素B₁₂、铁剂等常规辅助用药。

1.3.1 对照组 每次血透治疗结束时,采用重组人促红素注射液(北京四环生物制药有限公司,国药准字S20000023,规格:5000 IU/支)进行皮下注射,剂量80~120 IU/kg,疗程3个月。

1.3.2 观察组 在对照组基础上,联合注射用还原型谷胱甘肽(福安药业集团湖北人民制药有限公司,国药准字H20183087,规格:0.6 g)治疗,于每次透析治疗前,取1.8 g还原型谷胱甘肽置于250 ml生理盐水静脉滴注,疗程3个月。

1.4 观察指标 比较两组贫血疗效、贫血指标[红细胞计数(RBC)、红细胞比容(HCT)、血红蛋白(Hb)]、氧化应激指标[超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)]、营养指标[血浆白蛋白(TP)、血清转铁蛋白(TRF)]、不良反应(肠胃道反应、头痛、乏力、血压下降等)。贫血疗效:显效:Hb>100 g/L、HCT>30%;有效:HCT、Hb升高≥20%;无效:未达以上标准。治疗有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.5 统计学方法 采用SPSS 21.0软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较行 χ^2 检验, $P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组贫血疗效比较 观察组贫血治疗有效率高

于对照组($\chi^2=4.200, P=0.040$),见表1。
2.2 两组贫血指标比较 两组治疗后RBC、HCT、Hb指标高于治疗前,且观察组RBC、Hb、HCT指标高于对照组($P<0.05$),见表2。

表1 两组贫血疗效比较[n(%)]

| 组别 | <i>n</i> | 显效 | 有效 | 无效 | 有效率 |
|-----|----------|-----------|-----------|----------|-----------|
| 观察组 | 35 | 15(42.86) | 18(51.43) | 2(5.71) | 33(94.29) |
| 对照组 | 35 | 12(34.29) | 16(45.71) | 7(20.00) | 28(80.00) |

表2 两组贫血指标比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | RBC(万/ml) | | HCT(%) | | Hb(g/L) | |
|----------|----------|--------------|---------------|------------|-------------|------------|---------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 35 | 322.67±28.75 | 431.94±35.12* | 22.49±2.38 | 32.44±3.65* | 67.69±9.52 | 113.27±11.53* |
| 对照组 | 35 | 320.53±28.39 | 389.76±34.58* | 22.75±2.40 | 27.91±3.19* | 67.75±9.91 | 98.60±10.78* |
| <i>t</i> | | 0.313 | 5.063 | 0.455 | 5.529 | 0.026 | 5.498 |
| <i>P</i> | | 0.755 | 0.000 | 0.651 | 0.000 | 0.980 | 0.000 |

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$

2.3 两组氧化应激指标比较 两组治疗后 SOD 指标高于治疗前,MDA 指标低于治疗前,且观察组 SOD 高于对照组,MDA 低于对照组($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组营养指标比较 两组治疗后 TP、TRF 水平

高于治疗前,且观察组 TP、TRF 水平高于对照组($P<0.05$),见表 4。

2.5 两组不良反应比较 两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.348, P=0.555$),见表 5。

表 3 两组氧化应激指标比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | SOD(U/L) | | MDA(mmol/L) | |
|-----|----|-------------|--------------|-------------|------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 35 | 79.25±20.86 | 92.84±26.49* | 10.23±3.55 | 7.39±1.89* |
| 对照组 | 35 | 79.33±21.09 | 80.35±24.73* | 10.27±3.61 | 9.58±2.13* |
| t | | 0.016 | 2.039 | 0.047 | 4.550 |
| P | | 0.987 | 0.045 | 0.963 | 0.000 |

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$

表 4 两组营养指标比较($\bar{x}\pm s, g/L$)

| 组别 | n | TP | | TRF | |
|-----|----|------------|-------------|-----------|------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 35 | 63.17±6.33 | 75.38±6.05* | 1.14±0.07 | 2.28±0.15* |
| 对照组 | 35 | 63.80±6.47 | 69.84±5.72* | 1.16±0.09 | 2.14±0.10* |
| t | | 0.412 | 3.937 | 1.038 | 4.594 |
| P | | 0.682 | 0.000 | 0.303 | 0.000 |

注:与同组治疗前比较 * $P<0.05$

表 5 两组不良反应比较[n(%)]

| 组别 | n | 胃肠道反应 | 头痛 | 乏力 | 血压下降 | 发生率 |
|-----|----|---------|---------|----|------|---------|
| 观察组 | 35 | 1(2.86) | 1(2.86) | 0 | 0 | 2(5.71) |
| 对照组 | 35 | 1(2.86) | 0 | 0 | 0 | 1(2.86) |

3 讨论

贫血是尿毒症患者的常见并发症之一,其发病机制复杂,多与机体 EPO 分泌不足、促红细胞生成素反应性较低、红细胞膜脂质过氧化等原因有关,易导致组织缺氧,引发内分泌紊乱、心功能受损等并发症问题,对患者生命健康构成了较大威胁^[9,10]。rhEPO 为贫血常用治疗药,可直接增加体内 EPO 含量,发挥其生理作用,通过刺激红系干细胞,促进红细胞的分化与成熟,进而提高血液中的红细胞比例,改善贫血状态^[11,12]。但研究指出^[13],GSH 与其相关酶系是红细胞的自由基清除剂,若体内 GSH 不足,可引起红细胞膜脂质过氧化加重,致使红细胞脆性增加、寿命缩短。因此,补充机体 GSH 含量,是改善尿毒症患者贫血状态的重要方式。外源性 GSH 是由谷氨酸、半胱氨酸及甘氨酸组成的三肽类化合物,属于强效抗氧化剂,可活化机体氧化还原系统,激活体内硫

基酶,通过巯基与自由基的选择性结合,转化为易代谢的酸类物质排出体外,以此减少细胞内的氧化代谢产物,抑制脂质过氧化连锁反应,维持红细胞膜结构及功能的稳定性,减轻自由基对机体组织的损害,同时延长红细胞寿命,对贫血状态具有积极改善作用^[14,15]。

本研究结果显示,观察组贫血治疗有效率高于对照组($P<0.05$),且治疗后观察组 RBC、Hb、HCT 指标高于对照组($P<0.05$),提示 rhEPO 联合 GSH 对尿毒症贫血具有确切治疗作用,可显著改善患者的贫血指标,且效果优于的单一 rhEPO 治疗,与张靖华等^[16]研究结论一致。分析认为, rhEPO 可通过 EPO 的外源性补充,增加发育前期红细胞数目,进而纠正贫血状态。但该药可增加机体对铁的需求量,引发缺铁现象,对其临床疗效造成了较大影响^[17]。而 GSH 的外源性补充,可有效维持红细胞膜的稳定性,有利于红细胞寿命的进一步延长,与 rhEPO 联合应用于尿毒症贫血治疗中,可发挥更好贫血治疗作用^[18]。据研究显示^[19],尿毒症患者多存在氧化/抗氧化机制失衡现象,其氧化产物(MDA)逐渐增多,而抗氧化指标(SOD)则不断减少,易引发氧化应激状态,导致内环

境紊乱。而长期血液透析治疗,可进一步损伤其抗氧化系统,增加机体氧化应激反应,不仅可加速红细胞损伤、凋亡,加重贫血病情,且易引发动脉粥样氧化、营养不良等并发症^[20,21]。因此,缓解尿毒症患者的氧化应激状态,是改善其贫血状态及生存预后的重要前提。本研究发现,治疗后观察组 SOD 高于对照组,MDA 低于对照组 ($P<0.05$),表明 rhEPO 联合 GSH 可有效纠正患者的氧化/抗氧化状态,减轻其氧化应激反应。究其原因,GSH 含有丰富的巯基,可与自由基结合,减轻其对细胞的氧化损害,同时促进自由基排泄,改善机体氧化应激反应^[22]。同时,GSH 对人体生化防御体系具有重要保护作用,可清除体内自由基,降低受损线粒体膜胆固醇水平,抵抗线粒体脂质过氧化作用,继而减轻自由基对肾脏等组织的损害^[23]。此外,治疗后观察组 TP、TRF 水平高于对照组 ($P<0.05$),提示 rhEPO 联合 GSH 对患者营养状态具有积极改善作用,这与其氧化应激反应的改善存在直接关联。最后,两组不良反应发生率对比,差异无统计学意义 ($P>0.05$),由此可证实 rhEPO 联合 GSH 具有良好的用药安全性。

综上所述,rhEPO 联合 GSH 具有良好的贫血治疗效果,可纠正尿毒症贫血患者的贫血指标,减轻其氧化应激反应,改善其营养状态,且不良反应少。

参考文献:

- [1]孙蔚倩,佟怡婧,唐余燕,等.罗沙司他与重组人促红细胞生成素对维持性血液透析患者肾性贫血治疗的疗效比较[J].国际泌尿系统杂志,2022,42(5):867-871.
- [2]奚希相,马金苗,徐震宇.还原型谷胱甘肽治疗脓毒症急性肾损伤的效果[J].中国医药导报,2022,19(9):83-86.
- [3]肖佳,刘书馨,张爽.罗沙司他对促红细胞生成素抵抗的维持性血液透析患者炎症因子的影响[J].中国实用内科杂志,2021,41(12):1061-1063.
- [4]刘旭,曲珍吉姆,刘文虎,等.高原地区尿毒症患者通过综合治疗改善贫血的研究[J].临床和实验医学杂志,2020,19(1):95-98.
- [5]方蕾,黄扬扬,伍学琪.罗沙司他与重组人促红素治疗维持性血液透析患者肾性贫血的效果[J].中国医药导报,2021,18(11):137-140.
- [6]谢萍,张苇,孙萍.血液透析联合 rHuEPO 对尿毒症贫血患者 Hb、Hct 水平的影响[J].河北医药,2021,43(2):243-245,249.
- [7]杨帆,童婧涵,李会,等.还原型谷胱甘肽联合高通量血液透析对急性肾损伤患者血清 CysC、KIM-1 及 SCr 的影响[J].西部医学,2020,32(6):863-867.
- [8]李娟,何娟,毛恩强,等.还原型谷胱甘肽对重症患者使用万古霉素致药物性肾损伤的保护作用[J].中华危重病急救医学,2020,32(7):819-823.
- [9]李东峰,王冬梅.rhEPO 联合左卡尼汀治疗对尿毒症患者血清内皮素及心功能的影响[J].中国医师杂志,2020,22(11):1744-1746.
- [10]李昌艳,刘娟,顾芳,等.静脉输注蔗糖铁联合重组人促红细胞生成素对维持血液透析肾性贫血患者的疗效与安全性分析[J].解放军医药杂志,2020,32(2):51-55.
- [11]何丹,贾德昭,涂小琼,等.还原型谷胱甘肽对小儿肾小球肾炎血清 IGF-Ⅱ 和 GM-CSF 水平的影响[J].河北医药,2020,42(4):594-597.
- [12]孙凌霄,薛瑾虹,魏萌,等.罗沙司他替代大剂量重组人红细胞生成素治疗维持性血液透析患者贫血的疗效[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2021,30(3):217-221.
- [13]Giannikouris I.The effect of N-acetylcysteine on oxidative serum biomarkers of hemodialysis patients[J].Hippokratia,19(2):131-135.
- [14]骆玉璇.还原型谷胱甘肽对化疗相关性肾损伤患者肾损伤标志物的影响及意义[J].中国卫生检验杂志,2020,30(3):260-262,267.
- [15]马遥,孙晓丹,彭彦平,等.EPO 联合左卡尼汀对老年尿毒症透析患者营养状态及生活质量的影响[J].中国医师杂志,2020,22(1):116-119.
- [16]张靖华,王长安,黑小杰.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[J].药物评价研究,2017,40(10):1464-1467.
- [17]林辉.左卡尼汀联合重组人促红细胞生成素治疗血液透析患者肾性贫血效果观察[J].浙江医学,2019,41(15):1665-1666,1672.
- [18]饶毅峰,朱平,何川鄂,等.重组人促红细胞生成素对血液透析患者营养状况和免疫功能的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(15):2888-2891.
- [19]李晓燕,冯要菊.左卡尼汀联合促红细胞生成素纠正维持性血液透析患者肾性贫血的效果及对内皮素和左室重构的影响[J].药物评价研究,2017,40(4):521-524.
- [20]张勇,侯娟.左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗肾性贫血的疗效分析[J].临床肾脏病杂志,2018,18(3):176-179.
- [21]赵娜,郭一丹,张春霞,等.重组人促红素联合左卡尼汀对老年血液透析患者肾性贫血治疗效果及氧化应激的影响[J].临床误诊误治,2021,34(4):33-38.
- [22]Wang H,Du YS,Xu WS,et al.Exogenous glutathione exerts a therapeutic effect in ischemic stroke rats by interacting with intrastriatal dopamine[J].Chinese Journal of Pharmacology,2022,43(3):541-551.
- [23]夏璐,张小玲.还原型谷胱甘肽联合连续性血液净化治疗急性肾损伤的疗效分析[J].中国临床医生杂志,2020,48(2):177-181.

收稿日期:2022-11-07;修回日期:2022-11-29

编辑/肖婷婷