

• 临床医学 •

文章编号: 1002-0217(2015)06-0541-03

促红细胞生成素联合维生素 C 对血透患者铁超载和肾性贫血的影响

张 婧,董雄军,邵云侠,唐丽娟,汤迎春,黄卫民

(芜湖市第二人民医院 肾内科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的: 观察促红细胞生成素联合静脉用维生素 C 治疗维持性血液透析(MHD)患者铁过量的疗效。方法: 将芜湖市第二人民医院血液净化中心 32 名 MHD 患者,其血清铁蛋白(SF) >800 $\mu\text{g/L}$ 和(或)转铁蛋白饱和度(TSAT) >50%, 随机分为实验组和对照组(每组各 16 名)。实验组患者于每次透析结束前 15 min 从泵后静脉滴注 1.0 g 维生素 C; 对照组给予等量生理盐水, 观察 3 个月, 记录两组患者实验前后血红蛋白(Hb)、SF、TSAT 和 C-反应蛋白(CRP)的变化。结果: 治疗 3 个月, 实验组患者 Hb 上升, SF、TSAT 和 CRP 下降, 与用药前比差异显著($P < 0.01$)。结论: 联合应用维生素 C 与促红细胞生成素可安全有效地提高 MHD 患者血红蛋白水平, 改善贫血, 控制铁超载。

【关键词】维持性血液透析; 铁超载; 肾性贫血; 维生素 C; 促红细胞生成素

【中图分类号】R 459.5 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2015.06.008

Efficacies of erythropoietin combined with vitamin C in hemodialysis patients with iron overload and renal anemia

ZHANG Jing, DONG Xiongjun, SHAO Yunxia, TANG Lijuan, TANG Yingchun, HUANG Weimin

Department of Nephrology, Wuhu No. 2 People's Hospital, Wuhu 241000, China

【Abstract】Objective: To observe the efficacies of erythropoietin combined intravenous vitamin C in therapy of maintenance hemodialysis(MHD) in patients with iron overload. **Methods:** Thirty-two patients undergoing MHD in the blood purification center of Wuhu No. 2 People's Hospital were equally allocated to observational group and control group by whose serum ferritin >800 ng/mL and/or transferrin saturation(TSAT) >50%. The observational group received intravenous transfusion of vitamin C in dose of 1.0 g 15 min before completion of the dialysis, and the controls were given equivalent volume of saline. The two groups were maintained regarding the changes of hemoglobin(Hb), serum ferritin(SF), TSAT and C-reactive protein(CRP) before and after therapy during the three-course of dialysis. **Results:** The observational group had elevated Hb and decreased levels of SF, TSAT and CPR compared to pre-medication. The difference was significant($P < 0.01$). **Conclusion:** Combined erythropoietin and vitamin C can effectively and safely improve the renal anemia and control the iron overload in patients undergoing maintenance hemodialysis.

【Key words】maintenance hemodialysis; iron overload; renal anemia; vitamin C; erythropoietin

收稿日期: 2015-04-28

作者简介: 张 婧(1982-), 女, 主治医师, (电话) 15021057650, (电子信箱) jingzhang721@163.com.

【参考文献】

- [1] Minato H, Kurose N, Fukushima M, et al. Comparative immunohistochemical analysis of IMP3, GLUT1, EMA, CD146 and desmin for distinguishing malignant mesothelioma from reactive mesothelial cells[J]. Am J Clin Pathol 2014, 141(1): 85-93.
- [2] Ikeda K, Tate G, Suzuki T, et al. Diagnostic usefulness of EMA, IMP3 and GLUT-1 for the immunocytochemical distinction of malignant cells from reactive mesothelial cells in effusion cytology using cytopspin preparations[J]. Diagn Cytopathol, 2011, 39(6): 395-401.
- [3] 俞晓燕, 孙子林. GLUT1 的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志 2012, 21(30): 3411-3414.
- [4] Kato Y, Tsuta K, Seki K, et al. Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma[J]. Mod Pathol 2007, 20(2): 215-220.
- [5] Husain AN, Mirza MK, Gibbs A, et al. How useful is GLUT-1 in differentiating mesothelial hyperplasia and fibrosing pleuritis from epithelioid and sarcomatoid mesotheliomas? An international collaborative study[J]. Lung Cancer 2014, 83(3): 324-328.
- [6] 向若兰, 苏运超, 裴晓庆, 等. 紧密连接蛋白 claudin-4 的研究进展[J]. 生理科学进展 2012, 43(4): 310-314.
- [7] Ordonez NG. Value of claudin-4 immunostaining in the diagnosis of mesothelioma[J]. Am J Clin Pathol 2013, 139(5): 611-619.
- [8] 雷亚丽, 易红梅, 李艳春, 等. 联合抗体在胸水细胞块肺腺癌细胞和增生性间皮细胞中的表达及意义[J]. 国际病理科学与临床杂志 2013, 33(6): 481-485.
- [9] Afshar-Moghaddam N, Heidarpour M, Dashti S. Diagnostic value of claudin-4 marker in pleural and peritoneal effusion cytology: Does it differentiate between metastatic adenocarcinoma and reactive mesothelial cells[J]? Adv Biomed Res 2014, 18(3): 161.

肾性贫血是终末期肾脏病常见并发症之一,重组人红细胞生成素的应用使得患者的肾性贫血得以改善。而铁缺乏是导致促红细胞生成素反应不足的最常见原因,但在临床中我们发现部分患者因各种原因导致体内铁负荷过量,而这些铁负荷过量的患者持续注射红细胞生成素其肾性贫血仍难以纠正,其原因可能是铁利用障碍。而研究表明维生素 C 可改善透析患者的贫血和铁过量中的铁利用障碍^[1],为此我们对本中心的 32 名伴有高铁蛋白血症且合并肾性贫血的维持性血透患者联合促红素和维生素 C 进行治疗以期改善肾性贫血和铁利用障碍。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2013 年 1 月~2015 年 1 月在我院血液净化中心行维持性血液透析患者。入选标准:①规律透析半年以上 3 次/周 4 h/次;②血清铁蛋白 >800 μg/L 和(或)转铁蛋白饱和度(TSAT) >50% 超过 3 个月,已停用铁剂 3 个月以上;③持续使用促红细胞生成素(3000 U/次,静脉注射 3 次/周)且连续 3 个月血红蛋白 <110 g/L;④女性患者均已闭经或绝经;排除维生素 B12 和叶酸缺乏、急性炎症、急慢性肝病、出血、肿瘤、心衰和明显甲状旁腺功能亢进等。使用日本尼普洛公司 150G 型号透析器,碳酸氢盐透析液,透析液流速 500 mL/min,血流量 200~250 mL/min,每次超滤 2~3 kg。

1.2 研究设计 将患者随机分为治疗组和对照组,每组 16 名,治疗组患者于每次透析结束前 15 min 泵后静脉滴注维生素 C 1.0 g,对照组患者滴注等量生理盐水,共治疗 3 个月。所有患者在治疗期间其

他药物的使用均同治疗前,透析方案不变。研究开始和结束时检测患者 Hb、SF、CRP 和 TSAT(血清铁/总铁结合力×100%)。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 17 统计软件包进行数据分析,所有数据以($\bar{x} \pm s$)表示,组间使用独立 *t* 检验,治疗前后使用配对 *t* 检验,*P* < 0.05 表示统计学差异有显著性。

3 结果

治疗组与对照组各 16 名患者入组,对照组中 1 名患者因研究期间发生急性胃肠炎而退出本研究,余 31 名患者顺利完成研究过程,具体资料见表 1。

两组患者的 Hb、SF、TSAT 和 CRP 在研究开始时均相似(*P* > 0.05),而研究结束时治疗组 Hb 水平明显增加,SF、TSAT 和 CRP 显著下降(*P* < 0.01),而对照组均无明显改变,详见表 2。

所有参与研究的患者均能很好的耐受,无特殊不适主诉,亦未见维生素 C 过量所致的不良反应^[2]。

表 1 两组患者基本情况比较

指标	治疗组 (n=16)	对照组 (n=15)	<i>t</i> (或 χ^2)值	<i>P</i> 值
男/女	10/6	11/4	1.29	0.704
年龄(岁)	61.0 ± 6.0	61.1 ± 5.8	0.244	0.855
透析龄(月)	48.4 ± 10.6	47.7 ± 7.6	0.0853	0.933
原发病:糖尿病肾病	4	3	0.289	0.866
高血压肾病	5	4		
其他	7	8		

表 2 两组患者治疗前后相关指标比较

指标	组别	治疗前	治疗后	$\bar{d} \pm s_d$	配对 <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
Hb(g/L)	治疗组(n=16)	86.4 ± 5.6	97.10 ± 6.2	10.70 ± 2.39	17.910	<0.01
	对照组(n=15)	86.9 ± 3.9	87.20 ± 2.9	0.30 ± 2.34	0.510	>0.05
SF(μg/L)	治疗组(n=16)	1042.5 ± 147.5	795.80 ± 82.8	246.70 ± 120.98	8.157	<0.001
	对照组(n=15)	1039.4 ± 113.6	1035.60 ± 116.8	3.80 ± 41.42	0.355	0.728
TSAT(%)	治疗组(n=16)	63.2 ± 7.1	46.70 ± 3.6	16.50 ± 6.26	10.530	<0.001
	对照组(n=15)	60.5 ± 9.7	59.20 ± 11.7	1.30 ± 10.33	0.499	0.626
CRP(mg/L)	治疗组(n=16)	3.3 ± 1.2	2.26 ± 0.8	1.00 ± 0.69	6.390	<0.001
	对照组(n=15)	3.3 ± 1.4	3.30 ± 1.2	0.03 ± 1.00	0.143	0.888

4 讨论

肾性贫血是终末期肾脏病主要并发症之一,透析患者红细胞生存期缩短,需要大量铁剂来合成红细胞,维生素 C 可将食物中的 Fe³⁺ 还原为 Fe²⁺,有

助于铁的吸收,增加铁的供给^[3]。而慢性肾脏病患者普遍存在维生素 C 缺乏,尤其是透析患者,血液透析(hemodialysis,HD)患者比腹膜透析(peritoneal dialysis,PD)患者维生素 C 缺乏更普遍^[4],这与透析清

除、富含维生素的 C 食物摄入不足、炎症反应增加致维生素 C 分解等有关^[5]。Miyata 等观察显示尿毒症患者血浆维生素 C 浓度较正常人下降更快(0.16% / min vs 0.09% / min)^[6]。据估计每次透析会丢失维生素 C 93 ~ 333 mg/dL,具体取决于血浆水平,即较透析前水平降低约 50%^[7]。Attallah 等^[8]研究表明每次透析静脉注射维生素 C 可通过改善患者对 EPO 的反应性来提高伴有难治性贫血和高铁蛋白血症的血透患者血红蛋白和转铁蛋白饱和度水平。与此相似,Tarng^[9]给予 46 名血清铁蛋白水平超过 500 μg/L 和 HCT < 30% 的血透患者静脉注射维生素 C 300 mg/次(3 次/周)持续 2 个月,患者血红蛋白水平由 88 g/L 上升至 107 g/L。我们的研究也表明患者给予高铁蛋白血症的血透患者注射维生素 C 可显著改善患者的贫血状态,血红蛋白水平由 86 g/L 上升至 97 g/L,而转铁蛋白饱和度和血清铁蛋白较治疗前下降,对照组各指标却无明显改变,这与 Shahrbanoo 等^[10]研究结果相似。血透患者合并贫血可因铁缺乏、炎症、维生素 B12 或叶酸缺乏而导致对 EPO 反应不足^[11]。铁动员不足和铁利用障碍似乎是 EPO 低反应的重要机制。维生素 C 可促进铁的吸收和转运,通过动员储存铁,包括部分组织中的含铁血黄素,改善铁の利用,增加铁的生物利用度,导致对 EPO 的反应性更好,使之更有利于血红蛋白的合成^[12],促进红细胞生成。维生素 C 为水溶性维生素,且属于小分子物质,可经透析清除,应透析后使用,考虑到透析患者使用方便,故我们在患者透析结束前数分钟内从泵后静脉滴注。大量临床研究显示,透析患者补充维生素 C 可以改善患者预后,而肾功能衰竭患者,补充过多维生素 C 会导致草酸蓄积^[13]形成高草酸血症,心肌、肾脏、视网膜等部位草酸钙沉积,导致不良反应发生^[2]。本研究中患者每周补充 3g 维生素 C 持续 3 个月,未见明显不良反应,而且患者普通耐受,说明短期内补充大剂量维生素 C 对于血透患者是安全的。

虽然我们的样本数较少,观察时间较短,但我们的研究肯定了静脉使用维生素 C 可安全有效地改善透析患者的铁利用障碍,进而纠正肾性贫血,当然其

远期效应还需进一步研究。

【参考文献】

- [1] Keven K, Kutlay S, Nergizoglu G *et al.* Randomized crossover study of the effect of vitamin c on EPO response in hemodialysis patients [J]. *Am J Kidney Dis* 2003 *41*: 1233 - 1239.
- [2] Handelman GJ. Vitamin C neglect in hemodialysis: sailing between Scylla and Charybdis [J]. *Blood Purif* 2007 *25*(1): 58 - 61.
- [3] Handelman GJ. New insight on vitamin C in patients with chronic kidney disease [J]. *J Ren Nutr* 2011 *21*(1): 110 - 112.
- [4] Zhang K, Dong J, Cheng X *et al.* Association between vitamin C deficiency and dialysis modalities [J]. *Nephrology (Carlton)* 2012, *17*(5): 452 - 457.
- [5] Raimann JG, Levin NW, Craig RG *et al.* Is vitamin C intake too low in dialysis patient [J]. *Semin Dial* 2012 *26*(1): 1 - 5.
- [6] Miyata T, Wada Y, Cai Z *et al.* Implication of an increased oxidative stress in the formation of advanced glycation end products in patients with end-stage renal failure [J]. *Kidney Int* 1997 *51*(4): 1170 - 1181.
- [7] Bohm V, Tiroke K, Schneider S *et al.* Vitamin C status of patient with chronic renal failure, dialysis patients and patients after renal transplantation [J]. *Int J Vitam Nutr Res* 1997 *67*: 262 - 266.
- [8] Attallah N, Osman-Malik Y, Frinak S *et al.* Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with EPO-hyporesponsive anemia and hyperferritinemia [J]. *Am J Kidney Dis* 2006 *47*(4): 644 - 654.
- [9] Tarng DC, Wei YH, Huang TP *et al.* Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia [J]. *Kidney Int* 1999 *55*: 2477 - 2486.
- [10] Shahrbanoo K, Taziki O. Effect of Intravenous Ascorbic Acid in Hemodialysis Patients with Anemia and hyperferritinemia [J]. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2008 *19*(6): 933 - 936.
- [11] Sezer S, Ozdemir FN, Yakupoglu U *et al.* Intravenous ascorbic acid administration for erythropoietin hyporesponsive anemia in iron overloaded hemodialysis patients [J]. *Artif Organs* 2002 *26*: 366 - 370.
- [12] Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P *et al.* Labile plasma iron in iron overload: Redox activity and susceptibility to chelation [J]. *Blood* 2003 *102*: 2670 - 2677.
- [13] Yaich S, Chaabouni Y, Charfeddine K *et al.* Secondary oxalosis due to excess vitamin C intake: a cause of graft loss in a renal transplant recipient [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014 *25*(1): 113 - 116.