

罗沙司他联合口服铁剂治疗老年慢性肾脏病伴贫血的疗效及对血红蛋白水平的影响[△]

赵芳^{1*}, 赵青¹, 游爱萍², 李静¹ (1. 河北省第八人民医院肾内科, 河北 石家庄 050011; 2. 石家庄普济中西医结合医院肾内科, 河北 石家庄 050011)

中图分类号 R973⁺.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)09-1039-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.09.005

摘要 目的:探讨罗沙司他联合口服铁剂治疗老年慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)伴贫血的临床疗效,并分析对其血红蛋白(Hb)水平的影响。方法:将2019年1月至2021年1月于河北省第八人民医院确诊的120例老年CKD患者选为研究对象,按照红白随机双色球分为对照组和联合组。在给予重组人促红素皮下注射的基础上,60例对照组患者口服铁剂治疗,60例联合组患者给予口服铁剂和罗沙司他胶囊联合治疗。观察两组患者的临床疗效,治疗前后贫血指标[Hb、红细胞比容(Hct)和红细胞计数(RBC)]、铁代谢指标[转铁蛋白(TRF)、铁蛋白(Fer)、血清铁(Fe)和总铁结合力(TIBC)]和微炎症指标[超敏C反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素8(IL-8)和核因子κB(NF-κB)]水平。观察两组患者的不良反应发生情况。结果:联合组患者的总有效率为95.00%(57/60),明显高于对照组的73.33%(44/60),两组患者临床疗效比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前相比,两组患者治疗1、3和6个月后的Hb、RBC和Hct水平明显升高,组内治疗前后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合组患者治疗3、6个月后的Hb、RBC和Hct水平均明显高于对照组,组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗6个月后,两组患者的TRF、Fe和TIBC水平明显升高,且联合组患者明显高于对照组;Fer水平明显降低,且联合组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗6个月后,两组患者的CRP、IL-6、IL-8和NF-κB水平明显降低,且联合组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。联合组患者的不良反应总发生率为3.33%(2/60),明显低于对照组的16.67%(10/60),差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:罗沙司他联合口服铁剂治疗,有助于提高老年CKD伴贫血患者的疗效,提高Hb等贫血指标水平,改善贫血状态、铁代谢和微炎症状态,减少不良反应。

关键词 罗沙司他; 铁剂; 老年; 慢性肾脏病; 贫血; 血红蛋白; 铁代谢; 微炎症指标

Efficacy of Losartan Combined with Oral Iron Preparation in the Treatment of Elderly Chronic Kidney Disease Complicated with Anemia and Its Effect on Hemoglobin Level[△]

ZHAO Fang¹, ZHAO Qing¹, YOU Aiping², LI Jing¹ (1. Dept. of Nephrology, the Eighth People's Hospital of Hebei, Hebei Shijiazhuang 050011, China; 2. Dept. of Nephrology, Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital of Puji, Hebei Shijiazhuang 050011, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy of losartan combined with oral iron preparation in the treatment of elderly chronic kidney disease (CKD) complicated with anemia, and analyze its effect on hemoglobin (Hb) level. **METHODS:** Totally 120 elderly patients with CKD admitted into the Eighth People's Hospital of Hebei during Jan. 2019 to Jan. 2021 were selected and divided into control group and combined group via random dual-color ball. Based on the recombinant human erythropoietin for subcutaneous injection, 60 patients in control group was treated with oral iron preparation, while the 60 patients in combined group was given losartan combined with oral iron preparation. The clinical efficacy, indicators of anemia [Hb, hematocrit value (Hct) and red blood cell count (RBC)], indicators of iron metabolism [transferrin (TRF), ferritin (Fer), serum Fe and total iron binding capacity (TIBC)] and micro-inflammation [high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) and nuclear factor κB (NF-κB)] at before and after treatment were compared between two groups. The incidence of adverse drug reactions were observed. **RESULTS:** The total effective rate of combined group was 95.00% (57/60), which was significantly higher than that of the control group (73.33%, 44/60), with statistically significant difference ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the Hb, RBC and Hct levels of both groups at 1 month, 3 months and 6 months after treatment had been significantly increased, the intra-group difference before and

△ 基金项目:河北省卫生健康委科研基金项目(No. 20211709)

* 副主任医师,硕士。研究方向:内科学。E-mail: dgdasjksnghj@163.com

after treatment was statistically significant ($P < 0.05$). The Hb, RBC and Hct levels of combined group at 3 months and 6 months after treatment were significantly higher than those of the control group, with statistically significant differences in comparison between two groups ($P < 0.05$). After 6 months of treatment, the TRF, Fe and TIBC levels of both groups had been significantly increased, and those of combined group were significantly higher than the control group; the Fer levels of both groups had been significantly decreased, and that of combined group was significantly lower than the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After 6 months of treatment, the CRP, IL-6, IL-8 and NF- κ B levels of both groups had been significantly decreased, and those of combined group were significantly lower than the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions of combined group was 3.33% (2/60), which was significantly lower than that of the control group (16.67%, 10/60), with statistically significant differences ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: The combination of losartan and oral iron preparation is helpful to improve the efficacy of elderly CKD, promote anemia indicators including Hb, improve anemia situation, iron metabolism and micro-inflammation, reduce adverse drug reactions.

KEYWORDS Losartan; Iron; Elderly; Chronic kidney disease; Anemia; Hemoglobin; Iron metabolism; Micro-inflammatory indicators

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是肾血管、肾小管损伤和肾小球肾炎等病变所致的一种肾脏结构和功能慢性病变的病症。CKD 在临床上包括 5 期, CKD 3 期为疾病转折点, 患者出现水肿、血尿和蛋白尿等症状, 肾功能快速衰竭, 最终进展为终末期肾衰竭, 并引发心血管事件。贫血是 CKD 患者重要的临床表现, 可发生在疾病早期, 伴随肾功能的严重降低, 增加了 CKD 最后阶段的复杂性, 从而导致患者生活质量降低、死亡率升高。研究结果显示, 肾损害所致促红细胞生成素(EPO)相对或绝对不足、合成血红蛋白(Hb)所需基本原料不足等是导致 CKD 伴贫血的主要因素^[1-2]。重组人促红素是国内外临床专家推荐的治疗 CKD 伴贫血的主要药物^[3]。重组人促红素通过提高患者的 Hb 水平来减少患者输血需求, 但受炎症和铁缺乏的影响, 其治疗 CKD 伴贫血的效果不理想。因此, 补充铁剂是 CKD 伴贫血治疗的重要措施。但有研究结果显示, 铁剂使用过程中, 如果剂量过大或游离铁水平较高, 将引发急性慢性铁中毒^[4-5]。罗沙司他是近年来研制的可通过多个途径纠正贫血的低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI)^[6]。

本研究探讨了罗沙司他联合口服铁剂治疗老年 CKD 伴贫血的疗效, 并分析联合用药对 Hb 水平的影响, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

将 2019 年 1 月至 2021 年 1 月期间于河北省第八人民医院确诊的老年 CKD 伴贫血患者 120 例选为研究对象。纳入标准:(1)符合 CKD 临床诊断标准^[7];(2)符合贫血诊断标准(男性:Hb<130 g/L;女性:Hb<120 g/L),且 Hb \geq 60 g/L;(3)年龄>60 岁;(4)知情本研究并签署意向书者。排除标准:(1)透析 CKD 患者;(2)活动性出血患者;(3)患有恶性肿瘤者;(4)入组前 1 个月有输血史者;(5)营养不良者;(6)入组前 2 周补充过铁剂者;(7)肝肾等脏器功能严重衰竭者;(8)精神异常者;(9)过敏性体质者。本研究获得河北省第八人民医院(河北省老年病医院)伦理委员会的批准。按照红白随机双色球法将患者分为对照组和联合组。两组患者性别比例、年龄、肾小球滤过率(eGFR)和 CKD 分期等一般资料相似, 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information between two groups

组别	性别(男性/女性)/例	年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	eGFR [$\bar{x}\pm s$, ml/($\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2$)]	CKD 分期/例(%)		
				3 期	4 期	5 期
联合组($n=60$)	32/28	67.60 \pm 4.30	20.63 \pm 2.63	32(53.33)	22(36.67)	6(10.00)
对照组($n=60$)	35/25	67.36 \pm 4.25	21.73 \pm 2.17	30(50.00)	26(43.33)	4(6.67)
t/χ^2	0.304	0.308	0.227	0.134	0.556	0.436
P	0.581	0.759	0.821	0.715	0.456	0.509

1.2 方法

两组患者均给予优质低蛋白饮食, 降压, 调节水、电解质和酸碱平衡等常规治疗; 同时皮下注射重组人促红素注射液(CHO 细胞)(规格: 1 ml: 3 000 IU), 1 周 75~100 IU/kg, 1 周给药 2~3 次; 并根据患者 Hb 水平改善情况调整注射剂量, 使 Hb 水平保持在 100~120 g/L 范围内。在此基础上, 对照组患者口服铁剂多糖铁复合物胶囊(规格: 0.15 g), 1 次 0.15 g, 1 日 2 次, 空腹服用; 在对照组的基础上, 联合组患者同时口服罗沙

司他胶囊(规格: 50 mg), 1 次 70 mg(体重为 40~<60 kg 者)或 100 mg(体重 \geq 60 kg 者), 1 周给药 3 次。两组患者均连续治疗 2 个月。

1.3 观察指标

(1)贫血指标和铁代谢指标: 采集患者治疗前、治疗 1 个月、治疗 3 个月后和治疗 6 个月后的清晨空腹肘静脉血, 采用血细胞分析仪测定 Hb、红细胞计数(RBC)和红细胞比容(Hct)等贫血指标水平, 采用全自动生化分析仪测定转铁蛋白

(TRF)、铁蛋白(Fer)、血清铁(Fe)和总铁结合力(TIBC)等铁代谢指标水平。(2)微炎症指标:采用酶联免疫吸附法测定患者治疗前和治疗6个月后的超敏C反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素8(IL-8)和核因子 κ B(NF- κ B)微炎症指标水平。(3)不良反应:观察恶心呕吐、腹泻、过敏、血栓和心力衰竭等不良反应发生情况。

1.4 疗效评定标准

参照《中药新药临床研究指导原则:试行》^[8],根据患者临床症状改善情况和治疗后Hb、Hct升高幅度,评估老年CKD伴贫血患者的临床疗效。显效:临床症状显著改善,Hb升高幅度 >20 g/L和(或)Hct升高幅度 $>10\%$;有效:临床症状改善,Hb升高幅度 >10 g/L和(或)Hct升高幅度 $>5\%$;无效:临床症状未见改善,Hb和Hct无变化;总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

运用SPSS 22.0软件对本研究数据进行分析,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)和率(%)表示计量资料和计数资料,比较分别采用 t 检验和 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 判定为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

联合组患者的总有效率为95.00%(57/60),明显高于对照组的73.33%(44/60),两组患者临床疗效比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
联合组($n=60$)	45 (75.00)	12 (20.00)	3 (5.00)	57 (95.00)
对照组($n=60$)	27 (45.00)	17 (28.33)	16 (26.67)	44 (73.33)
χ^2	11.250	1.137	10.568	10.568
P	0.001	0.286	0.001	0.001

2.2 两组患者治疗前后贫血指标水平比较

两组患者治疗前的Hb、RBC和Hct水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前相比,两组患者治疗1个月后、治疗3个月后和治疗6个月后的Hb、RBC和Hct水平均明显升高,组内治疗前后比较,差异有统计学意义($P<0.05$);联合组患者治疗3个月后和治疗6个月后的Hb、RBC和Hct水平均明显高于对照组,组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.3 两组患者治疗前后铁代谢指标水平比较

两组患者治疗前TRF、Fer、Fe和TIBC水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗6个月后,两组患者TRF、Fe和TIBC明显升高,且联合组患者明显高于对照组;Fer水平明显降低,且联合组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.4 两组患者治疗前后微炎症指标水平比较

两组患者治疗前CRP、IL-6、IL-8和NF- κ B水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗6个月后,两组患者CRP、

表3 两组患者治疗前后贫血指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of indicators of anemia between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	Hb/(g/L)	RBC/ $(\times 10^{12}/L)$	Hct/%
联合组($n=60$)	治疗前	91.62 \pm 8.12	2.01 \pm 0.51	20.72 \pm 3.18
	治疗1个月后	103.25 \pm 9.85	2.46 \pm 0.46	31.44 \pm 3.52
	治疗3个月后	132.36 \pm 11.48 [#]	3.51 \pm 0.58 [#]	36.25 \pm 4.17 [#]
	治疗6个月后	157.25 \pm 13.24 [#]	5.35 \pm 0.71 [#]	43.62 \pm 3.45 [#]
	t_1/P	7.057/0.000	5.075/0.000	17.505/0.000
	t_3/P	22.442/0.000	15.044/0.000	22.939/0.000
t_6/P	32.731/0.000	29.595/0.000	37.805/0.000	
对照组($n=60$)	治疗前	91.25 \pm 8.27	2.02 \pm 0.49	20.68 \pm 3.27
	治疗1个月后	101.23 \pm 10.13	2.41 \pm 0.51	26.63 \pm 3.54
	治疗3个月后	121.25 \pm 12.12	2.87 \pm 0.64	30.16 \pm 4.15
	治疗6个月后	143.36 \pm 15.07	4.15 \pm 0.47	39.25 \pm 3.12
	t_1/P	5.912/0.000	4.271/0.000	9.5636/0.000
	t_3/P	15.838/0.000	8.168/0.000	13.898/0.000
t_6/P	23.481/0.000	24.300/0.000	31.826/0.000	

注: t_1 为治疗1个月与治疗前对比; t_3 为治疗3个月与治疗前对比; t_6 为治疗6个月与治疗前对比;与本组治疗前相比,[#] $P<0.05$;与同期对照组相比,[#] $P<0.05$

Note: t_1 indicates the comparison between before treatment and after 1 month of treatment; t_3 indicates the comparison between before treatment and after 3 month of treatment; t_6 indicates the comparison between before treatment and after 6 month of treatment; vs. the same group before treatment, [#] $P<0.05$; vs. the control group in the same period, [#] $P<0.05$

表4 两组患者治疗前后铁代谢指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of indicators of iron metabolism between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	TRF/(g/L)	Fer/(ng/ml)	Fe/(μ mol/L)	TIBC/(μ mol/L)
联合组($n=60$)	治疗前	1.71 \pm 0.55	274.12 \pm 11.03	10.13 \pm 3.05	41.86 \pm 3.12
	治疗6个月后	3.02 \pm 0.43 [*]	170.25 \pm 5.12 [*]	23.25 \pm 3.75 [*]	56.23 \pm 5.15 [*]
	t	14.535	66.163	21.025	18.486
	P	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组($n=60$)	治疗前	1.73 \pm 0.52	271.25 \pm 12.12	10.02 \pm 3.15	42.36 \pm 2.25
	治疗6个月后	2.23 \pm 0.24	185.25 \pm 5.75	16.25 \pm 4.15	49.35 \pm 4.17
	t	6.763	49.658	9.262	11.427
	P	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组治疗6个月后比较,^{*} $P<0.05$

Note: vs. control group after 6 months of treatment, ^{*} $P<0.05$

IL-6、IL-8和NF- κ B水平明显降低,且联合组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表5。

表5 两组患者治疗前后微炎症指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 5 The analysis of microinflammatory indexes before and after treatment in two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CRP/(mg/L)	IL-6/(ng/L)	IL-8/(ng/L)	NF- κ B/(ng/L)
联合组($n=60$)	治疗前	12.16 \pm 2.32	83.69 \pm 9.18	81.95 \pm 12.12	47.51 \pm 4.30
	治疗6个月后	6.17 \pm 0.34 [*]	42.13 \pm 5.15 [*]	30.62 \pm 4.53 [*]	24.68 \pm 3.24 [*]
	t	19.788	30.584	30.729	32.846
	P	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组($n=60$)	治疗前	12.25 \pm 2.21	84.02 \pm 8.76	82.26 \pm 11.12	47.61 \pm 4.15
	治疗6个月后	10.21 \pm 1.12	71.13 \pm 6.27	61.47 \pm 3.41	33.52 \pm 4.62
	t	6.378	9.268	13.846	17.574
	P	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组治疗6个月后比较,^{*} $P<0.05$

Note: vs. control group after 6 months of treatment, ^{*} $P<0.05$

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

联合组患者的不良反应总发生率为3.33%(2/60),明显低于对照组的16.67%(10/60),差异有统计学意义($P<0.05$),见表6。

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 6 Comparison of incidences of adverse drug reactions between two groups [cases (%)]

组别	恶心呕吐	腹泻	过敏	血栓	心力衰竭	合计
联合组(n=60)	0(0)	0(0)	1(1.67)	0(0)	1(1.67)	2(3.33)
对照组(n=60)	2(3.33)	1(1.67)	3(5.00)	2(3.33)	2(3.33)	10(16.67)
χ^2	2.034	1.008	1.035	2.034	0.342	5.926
P	0.154	0.315	0.309	0.154	0.559	0.015

3 讨论

贫血是指人体外周血红细胞容量减少,低于正常范围下限的一种常见的临床症状,是造成免疫功能低下、心肌损伤和机体缺氧等的最直接因素。现代医学认为,肾脏产生的EPO分泌降低、铁及叶酸等原料不足、红细胞生长抑制因子的抑制作用和骨髓造血功能受到抑制等,是导致CKD伴贫血的几个重要原因^[9-10]。EPO是肾脏分泌的一种活性糖蛋白,其通过结合红细胞表面的EPO受体,刺激红细胞增殖。研究结果证实,EPO可显著改善CKD伴贫血患者的临床指标^[11]。临床以对症治疗为原则,应用重组人促红素和铁剂等药物治疗CKD伴贫血,即皮下注射重组人促红素,并辅以铁剂等补充机体所需,提高治疗效果^[12]。但部分患者应用重组人促红素治疗后,出现头痛、癫痫等病症,以及过敏反应、血液高凝状态等^[13]。而口服铁剂易引发胃肠道刺激等不良反应。

HIF-PHI治疗CKD伴贫血的机制为,低氧条件下,脯氨酰羟化酶(PHD)失活,HIF调控EPO基因主要转录因子;正常情况下可被PHD羟化、机体降解的HIF- α 和HIF- β 结合进入细胞核内,并进一步结合低氧应答元件,从而介导基因转录^[14]。HIF-PHI通过稳定HIF、抑制PHD的方式,诱导功能性HIF转录反应,在促进内源性EPO生成的同时,促进红细胞生成素受体的表达,从而改善贫血。HIF-PHI抑制铁调素表达,提高Hb水平,是不接受血液透析患者的有利治疗途径。罗沙司他是HIF-PHI唯一上市的新药,可改善铁的吸收、利用和转运,综合调控红细胞的生成^[15]。本研究中,联合组患者的总有效率(95.00%)明显高于对照组(73.33%),差异有统计学意义($P < 0.05$),即罗沙司他可显著改善患者症状,改善Hb、Hct的升高幅度。具体结果为,联合组患者治疗1个月后、治疗3个月后和治疗6个月后的Hb、RBC和Hct水平明显升高,且其治疗3个月后和治疗6个月后的Hb、RBC和Hct水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),进一步佐证了罗沙司他对CKD患者贫血症状的缓解效果。

联合组患者治疗6个月后,TRF、Fe和TIBC水平均升高,Fe水平降低,铁代谢指标改善幅度优于对照组患者。罗沙司他通过下调铁调素,提高TRF水平,稳定Fe,从而改善铁代谢。微炎症反应是炎症物质引发的血管内炎症状态。多项研究结果显示,微炎症因子的含量与CKD伴贫血患者的病情关系密切,持续炎症状态是该类患者的标志性特征,且>50%的患者伴有活动性炎症^[16-17]。炎症因子通过升高铁调素水平、抑制肾脏EPO的生成等途径加重CKD患者的贫血症状。本研究中,治疗后联合组患者的CRP、IL-6、IL-8和NF- κ B水平明显降低,且均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。炎症

因子水平降低有助于延长红细胞存活时间,即罗沙司他可改善患者微炎症状态,在CKD伴贫血患者中的有效性不受炎症的影响^[18]。治疗安全性方面,大剂量重组人促红素注射液可对CKD患者的血压造成影响,HIF-PHI产生的EPO水平较低且稳定。本研究结果显示,联合组患者的不良反应总发生率(3.33%)与对照组(16.67%)相比明显降低,即联合罗沙司他有助于减少不良反应的发生。HIF过表达可诱导肿瘤血管生成,影响肿瘤侵袭、转移及患者生存率^[19-20]。因此,需进一步密切关注并进行临床研究,评估罗沙司他的远期安全性。

综上所述,罗沙司他联合口服铁剂治疗有助于提高老年CKD伴贫血患者的疗效,提高Hb等贫血指标水平,改善贫血状态、铁代谢和微炎症状态,减少不良反应。

参考文献

- [1] 高峰,任利文,李晓雯,等.促红细胞生成素在贫血治疗中的应用进展及市场简析[J].中国新药杂志,2020,29(10):1110-1117.
- [2] 李菲,魏日胞.促红细胞生成素产生细胞与慢性肾脏病贫血及肾纤维化关系的研究进展[J].解放军医学杂志,2020,45(6):680-684.
- [3] 王志菡,张红霞,王英,等.重组人促红素注射液治疗肿瘤相关性贫血68例[J].中国新药杂志,2018,27(17):2042-2046.
- [4] 汪杨,魏日胞.慢性肾脏病肾性贫血的基础与临床研究现状及进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2019,20(5):452-455.
- [5] 李宏彬,梁军,马强.罗沙司他胶囊与重组人促红素治疗肾性贫血的效果及预后比较[J].中国医药导报,2020,17(8):178-181.
- [6] 史亚男,胡志娟,赵鹏,等.低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂治疗血液透析患者肾性贫血的疗效和安全性分析[J].中国实用内科杂志,2020,40(11):920-925.
- [7] 中华医学会.临床诊疗指南:肾脏病学分册[M].北京:人民卫生出版社,2011:170-173,218-229.
- [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,2002:163-168.
- [9] 肖宇,王洁.肾性贫血发生机制的研究进展[J].广西医学,2020,42(2):198-202.
- [10] 郑可,李雪梅.慢性肾脏病贫血与心血管疾病[J].中国实用内科杂志,2020,40(11):903-907.
- [11] 许恒正,吴志猛,程孝中.促红细胞生成素对神经退行性疾病的作用[J].生物学杂志,2020,37(5):94-98.
- [12] 李福兴,谢可心,张玉琳,等.铁调素在脓毒症相关性贫血中的研究进展[J].解放军医学杂志,2020,45(12):1299-1303.
- [13] 张洋洋,曾淑菲,陈德臻,等.重组人促红细胞生成素致纯红细胞再生障碍性贫血一例[J].中国综合临床,2017,33(1):72-73.
- [14] 刺嫣瑾,于为民,任小军.低氧诱导因子治疗肾性贫血的Meta分

析[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2020,21(1):40-44. 前插 1.

- [15] 方玲,常晓燕,汪燕燕,等. 罗沙司他治疗肾脏透析患者贫血有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(23):2435-2439,2463.
- [16] 王培培,吴涛. 口服罗沙司他对慢性肾脏病并肾性贫血的治疗效果观察[J]. 山东医药,2020,60(33):73-75.
- [17] 黄世杰. 罗沙司他明显增加慢性肾病贫血患者的血红蛋白水平[J]. 国际药学研究杂志,2020,47(8):618.

- [18] 刘颖,林洪丽. 慢性肾脏病贫血与炎症[J]. 中国实用内科杂志,2020,40(11):908-911.
- [19] 黄世杰. 低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂伐达司他治疗慢性肾病贫血症获阳性结果[J]. 国际药学研究杂志,2020,47(7):578.
- [20] 赵思涵,李红艳. 低氧诱导因子 1 α 在炎症中的作用研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2020,36(22):2809-2814.

(收稿日期:2021-01-19)

(上接第 1038 页)

于广西壮族 H 型高血压的相关研究。因此,本研究首次对比分析了上述两种复方制剂治疗 H 型高血压广西壮族患者的有效性和安全性。

从有效性来看,本研究两组患者总有效率的差异无统计学意义($P>0.05$),虽然观察组患者的总有效率更高,但是这可能与样本量和观察时间有关。在降低血压和 Hcy 水平方面,氨氯地平叶酸片与马来酸依那普利叶酸片相比效果更优。在降低血压方面,ACEI 的降压效果弱于钙通道阻滞剂,故观察组患者的降压效果更明显。从患者每日摄入的叶酸总剂量来看,本研究中两组患者都是服用叶酸 0.8 mg/d。研究结果表明,0.8 mg/d 的叶酸是治疗 Hcy 水平降低的最佳剂量,更大剂量的叶酸补充是否具有更好的疗效,暂无循证证据支持,且安全性未知^[18-19]。对照组患者摄入的叶酸量与观察组相同,但是观察组患者治疗后的血压和 Hcy 水平更低,可能是因为苯磺酸氨氯地平的降压效果比马来酸依那普利更好,从而影响最终的复合疗效。观察组患者的心脑血管不良事件发生率比对照组更低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。这很有可能与样本量和观察时间有关,虽然在本研究中未发现明显差异,但具有重要的参考价值,以后可以开展干预时间更长的大样本研究进行观察。

从安全性来看,本研究服用氨氯地平叶酸片的患者不良反应发生率更低,而服用马来酸依那普利叶酸片的患者不良反应发生率高达 10%,并且还存在着肾损伤患者,因为 ACEI 扩张出球小动脉的效应比扩张入球小动脉更显著,导致肾小球滤过率降低。本研究中,对照组患者咳嗽的不良反应比较明显,降低了患者的依从性。

综上所述,在 H 型高血压患者中,与马来酸依那普利叶酸片相比,氨氯地平叶酸片的降低血压、Hcy 水平的效果更优,且不良反应发生率更低。

参考文献

- [1] Li J, Jiang S, Zhang Y, et al. H-type hypertension and risk of stroke in chinese adults: A prospective, nested case-control study [J]. J Transl Int Med, 2015, 3(4):171-178.
- [2] Hao L, Ma J, Zhu J, et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia in Chinese adults is associated with low folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status [J]. J Nutr, 2007, 137(2):407-413.
- [3] 李立定, 李新民, 张红雨, 等. 百色市田东县平马镇壮族人群 H 型高血压患病率调查及危险因素分析 [J]. 广西医科大学学报, 2014, 31(6):1024-1026.

- [4] 李建平, 卢新政, 霍勇, 等. H 型高血压诊断与治疗专家共识 [J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(2):123-127.
- [5] 孙宁玲, 秦献辉, 李建平, 等. 依那普利叶酸片固定复方与依那普利和叶酸自由联合在 H 型高血压人群中降低同型半胱氨酸的疗效比较 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(17):1635-1640.
- [6] 谢成. 系统评价马来酸依那普利叶酸片治疗 H 型高血压的临床疗效和安全性 [J]. 中国实用医药, 2021, 16(12):5-8.
- [7] 任玥. 马来酸依那普利叶酸治疗中青年 H 型高血压的观察 [J]. 中国药物与临床, 2020, 20(22):3764-3765.
- [8] 王喆, 宋德明, 郑元喜, 等. 苯磺酸氨氯地平叶酸片治疗 H 型高血压疗效观察 [J]. 安徽医药, 2017, 21(7):1290-1294.
- [9] 梁艳芳. 苯磺酸氨氯地平辅助治疗老年 H 型高血压的疗效及对肾功能的影响 [J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(25):40-42.
- [10] Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2012, 380(9859):2224-2260.
- [11] 包国平, 马莲程, 熊继珍, 等. 高原地区 H 型高血压的相关危险因素和靶器官损害研究 [J]. 中国医学工程, 2021, 29(5):40-44.
- [12] 邓远秀, 蒋芝, 冯美江. H 型高血压与心脑血管疾病 [J]. 实用老年医学, 2020, 34(9):953-955.
- [13] 吴轶, 王彤, 陈礼平, 等. H 型高血压患者的血压变异性和肾损伤情况及二者的相关性 [J]. 中国医药, 2019, 14(2):166-169.
- [14] 陈柯涵. 桂西地区壮族与汉族原发性高血压患者血浆同型半胱氨酸浓度对比的临床研究 [D]. 百色: 右江民族医学院, 2020.
- [15] 段军仓, 王有鹏, 邹楠, 等. 马来酸依那普利叶酸片对 H 型高血压患者同型半胱氨酸的影响 [J]. 中华全科医学, 2020, 18(4):589-592.
- [16] 陈旭翔. 马来酸依那普利叶酸片与马来酸依那普利片治疗 H 型高血压疗效比较 [J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(5):32-33.
- [17] 张静. 关于马来酸依那普利叶酸片与叶酸片联合其他类降压药治疗 H 型高血压脑梗死疗效对比研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(95):151, 153.
- [18] Huo Y, Qin X, Wang J, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis [J]. Int J Clin Pract, 2012, 66(6):544-551.
- [19] Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial [J]. JAMA, 2015, 313(13):1325-1335.

(收稿日期:2021-06-20)