

研究发现,治疗后2组TNF- α 、hs-CRP、IL-4、FEV1、PEFR、FEV1/FVC水平显著改善,以实验组更明显,表明联合用药可改善患者血清炎症因子水平和肺功能,较单用丙酸氟替卡松起效速度更快,有效率更高。另外,糖皮质激素过量使用对于患者风险较高,如感染风险上升,而联用中药后可适量降低其用量,整体安全性更高,也更适合小儿支气管哮喘的防治^[12]。

综上所述,小儿肺热清颗粒联合丙酸氟替卡松治疗小儿支气管哮喘具有较好的临床疗效,可改善血清炎症因子水平和肺功能,安全性较高,值得临床推广。但本研究也存在一些不足之处,如样本量较小,未进行长期随访,故今后将对大样本长期应用治疗方案进行考察。

参考文献:

[1] 董宗祈. 小儿过敏性哮喘的发病机制及其治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2000, 15(3): 174-176.
[2] 邓伟吾. 吸入性糖皮质激素治疗支气管哮喘[J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(2): 143-144.
[3] 周新, 郭海英. 丙酸氟替卡松及其在哮喘治疗中的应用

进展[J]. 国外医药(合成药 生化药 制剂分册), 2000, 21(2): 76-78.
[4] 刘丹. 清肺止咳颗粒的药效学研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2014.
[5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗及教育和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(3): 132-138.
[6] 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.
[7] 金玉子, 张玉峰, 唐颖. 玉屏风颗粒联合硫酸沙丁胺醇治疗小儿支气管哮喘的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(2): 190-194.
[8] 李凌, 张志红, 张惠琴, 等. 丙酸氟替卡松联合布地奈德治疗小儿支气管哮喘的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(10): 1899-1903.
[9] 杜芬芬, 霍璇, 冯玥, 等. 小儿肺热咳喘颗粒清热解毒、止咳平喘作用研究[J]. 药物评价研究, 2017, 40(12): 1706-1710.
[10] 王文亮. 玉屏风散加减治疗小儿支气管哮喘临床研究[J]. 中国当代医药, 2010, 17(18): 93-94.
[11] 杨少英, 吕建军. 中西医结合治疗小儿支气管哮喘临床分析[J]. 当代医学, 2009, 15(13): 147, 102.
[12] 徐丽, 贾连群, 张哲, 等. 小儿支气管哮喘的中西医病机及治疗[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(3): 552-554.

生血宁片对非透析慢性肾脏病肾性贫血患者的临床疗效

汤晓静¹, 戎 戩^{2#}, 梅长林^{1*}, 倪兆慧³, 蒋更如⁴, 袁伟杰², 汪年松⁵, 郭志勇⁶, 马 骏⁷, 严海东⁸, 张黎明⁹

(1. 第二军医大学长征医院肾内科, 上海 200003; 2. 上海交通大学附属第一人民医院肾内科, 上海 200080; 3. 上海交通大学医学院附属仁济医院肾内科, 上海 200120; 4. 上海交通大学医学院附属新华医院肾内科, 上海 200092; 5. 上海交通大学附属第六人民医院肾内科, 上海 200233; 6. 第二军医大学长海医院肾内科, 上海 200433; 7. 同济大学附属同济医院肾内科, 上海 200065; 8. 同济大学附属东方医院肾内科, 上海 200120; 9. 上海市闸北区中心医院肾内科, 上海 200070)

摘要: **目的** 考察生血宁片对非透析慢性肾脏病肾性贫血患者的临床疗效。**方法** 94例患者随机分为实验组(53例)与对照组(41例), 实验组给予生血宁片, 对照组给予琥珀酸亚铁片, 疗程12周。然后, 监测EPO用量、Hb水平、铁代谢指标(SI、SF、TSAT、TIBC)、肝肾功能及不良反应。**结果** 治疗6、8、10、12周后, 2组Hb水平显著高于筛选期($P<0.05$), 但组间无显著差异($P>0.05$); 治疗12周后, 2组SI、SF、TSAT显著高于筛选期($P<0.05$),

收稿日期: 2018-11-06
基金项目: 上海市卫计委三年行动计划(GWIV-18); 上海市重中之重临床重点学科(2017ZZ0209); 上海市科委仪器项目(16142203100)
作者简介: 汤晓静(1982—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为慢性肾脏病诊治。Tel: 13816829057, E-mail: samitang@163.com
#共同第一作者: 戎 戩(1972—), 女, 博士, 主任医师, 研究方向为慢性肾脏病并发症防治。Tel: 13681811669, E-mail: goldenxc@126.com
*通信作者: 梅长林(1954—), 男, 硕士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为急性肾损伤机制及早期诊断。Tel: 13901887891, E-mail: chlmei1954@126.com

但组间无显著差异 ($P>0.05$); 治疗 8、12 周后, 实验组 EPO 用量显著低于对照组 ($P<0.05$)。2 组血常规参数无明显变化, 并且未发现与研究药物有关的不良反应。**结论** 生血宁片可维持非透析慢性肾脏病肾性贫血患者铁代谢指标, 减少 EPO 用量, 安全性良好。

关键词: 生血宁片; 非透析慢性肾脏病; 肾性贫血

中图分类号: R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2019)02-0316-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.02.015

Clinical effects of Shengxuening Tablets on renal anemia patients with non-dialysis chronic kidney disease

TANG Xiao-jing¹, RONG Shu^{2#}, MEI Chang-lin^{1*}, NI Zhao-hui³, JIANG Geng-ru⁴, YUAN Wei-jie²,
WANG Nian-song⁵, GUO Zhi-yong⁶, MA Jun⁷, YAN Hai-dong⁸, ZHANG Li-ming⁹

(1. Department of Nephrology, Changzheng Hospital of the Second Military Medical University, Shanghai 200003, China; 2. Department of Nephrology, the First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China; 3. Department of Nephrology, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200120, China; 4. Department of Nephrology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 5. Department of Nephrology, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China; 6. Department of Nephrology, Changhai Hospital of the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 7. Department of Nephrology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065, China; 8. Department of Nephrology, East Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200120, China; 9. Department of Nephrology, Shanghai Municipal Zhabei District Central Hospital, Shanghai 200070, China)

ABSTRACT: **AIM** To investigate the clinical effects of Shengxuening Tablets on renal anemia patients with non-dialysis chronic kidney disease. **METHODS** Ninety-four patients randomly assigned into trial group ($n=53$) and control group ($n=41$) went on 12-week treatment course of Shengxuening Tablets (the trial group), or Ferrous Succinate Tablets (the control group). Subsequently, Hb level, iron metabolism indices (SI, SF, TSAT, TIBC), kidney and liver function were detected. EPO consumption and adverse events were recorded. **RESULTS** After 6-week, 8-week, 10-week, 12-week treatment, significantly higher Hb levels than those in the screening period were demonstrated in the two groups ($P<0.05$) with no significant inter-group difference ($P>0.05$). After 12-week treatment, markedly higher SI, SF, TSAT than those in the screening period were observed in the two groups ($P<0.05$) with no significant inter-group difference ($P>0.05$). After 8-week, 12-week treatment, obviously lower EPO consumption in the trial group than that in the control group was found as well ($P<0.05$). No obvious changes in routine blood parameters, and no drug-related adverse reactions were observed in the two groups. **CONCLUSION** With good safety, Shengxuening Tablets maintain iron metabolism and reduce EPO consumption in managing renal anemia patients with non-dialysis chronic kidney disease.

KEY WORDS: Shengxuening Tablets; non-dialysis chronic kidney disease; renal anemia

肾性贫血是慢性肾脏病重要并发症之一, 贫血也是肾功能恶化和心血管事件高发的重要危险因素^[1-2], 由于患者常合并铁代谢紊乱, 故补充铁剂是治疗肾性贫血的有效方法。研究表明, 生血宁片能高效补充生物态铁剂, 可促进体内及食物中的游离铁的吸收, 还能刺激骨髓细胞增殖^[3]。本研究考察生血宁片对非透析 3~4 期慢性肾脏病肾性贫血患者的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象及一般资料 本研究由第二军医大学长征医院、长海医院, 上海交通大学附属第一人民医院、第六人民医院, 上海交通大学医学院附属仁济医院、新华医院, 同济大学附属同济医院、东方医院, 上海市闸北区中心医院协同完成。选取 94 例非透析慢性肾脏病肾性贫血患者 [根据 KDIGO 指南标准^[4], 按照肾小球滤过率估值 (eGFR) 进行分期, $eGFR = 186 \times \text{血肌酐}^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times 0.742$ (女性) $\times 1.233$], 均自愿参加研究, 签署知情同意书。将患者随机分为实验组

(53 例) 和对照组 (41 例), 其中完成研究 90 例 (实验组 50 例、对照组 40 例), 退出 4 例 (实验组 3 例、对照组 1 例), 2 组人口学特征及一般情况 (民族、性别、年龄、体质量、身高)、药物过敏史、治疗史、是否有合并疾病均无显著差异 ($P>0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 2 组一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of general data between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

指标	实验组 ($n=53$)	对照组 ($n=41$)
性别 (男/女)/例	28/25	21/20
年龄/岁	58.9 $\pm$ 14.5	55.1 $\pm$ 14.7
体质量/kg	61.0 $\pm$ 9.8	65.1 $\pm$ 12.3
原发病/[例(%)]		
慢性肾小球肾炎	21(61.8)	13(38.2)
糖尿病肾病	11(37.9)	18(62.1)
多囊肾病	3(60.0)	2(40.0)
其他	18(69.2)	8(30.8)
慢性肾脏病分期/[例(%)]		
3 期	20(76.9)	6(23.1)
4 期	33(48.5)	35(51.5)

1.2 纳入标准 在 ≤ 1 周的筛选期内, 60 g/L $\leq$ 血红蛋白(Hb) ≤ 100 g/L, 并且转铁蛋白饱和度(TSAT) $<20\%$ 或血清铁蛋白(SF) ≤ 300 μ g/L; 无严重继发性甲状旁腺功能亢进(iPTH $>1\,000$ pg/L)、严重肝病、活动性溃疡病、哮喘、多关节病、肿瘤、急慢性失血、活动性感染、营养不良(血白蛋白 <30 g/L), 血小板(PLT)、白细胞(WBC)无减少(PLT $<8.0\times 10^{10}$ /L、WBC $<3.0\times 10^9$ /L)。

1.3 排除标准 妊娠及哺乳期妇女; 体质量 ≤ 35 kg; C 反应蛋白 >15 mg/L; 1 个月内有输血史; 1 个月内使用过促红细胞生成素(EPO); 2 周内补充过铁剂; 1 个月内发生过较严重的细菌或病毒感染; 近 3 个月内参加过其他临床药物实验; 严重心功能不全(NYHA III 级以上); 严重肝功能异常(谷丙转氨酶或谷草转氨酶升高达正常值 2 倍以上); 严重精神异常; 怀疑纯红再障; 对铁复合物过敏; 不能遵照医嘱配合治疗。

1.4 退出标准 未按要求完成疗程; 治疗期间发生严重不良反应; 治疗期间发生严重感染、心衰、营养不良; 治疗期间因病情需要输血; 经管医生认为不宜继续实验。停药指征为 SF ≥ 800 ng/mL 和/或 TSAT $\geq 50\%$ 。

1.5 给药 实验组给予生血宁片(武汉联合药业有限责任公司, 0.25 g/片, 国药准字 Z20030088), 每天 3 次, 每次 1 g; 对照组给予琥珀酸亚铁片(金

陵药业股份有限公司南京金陵制药厂, 0.1 g/片, 国药准字 H10930005), 每天 3 次, 每次 0.1 g, 疗程 12 周。

治疗开始时前 4 周为纠正期, 2 组患者均不给予 EPO; 4 周后进入 5~12 周维持期, 若 Hb <100 g/L 则给予 EPO 治疗, 皮下或静脉注射 100~150 U/(kg $\cdot$ 周)。在研究过程中, 每 2 周检查 Hb 水平, 若其在 100~120 g/L 之间则将 EPO 用量减少至治疗剂量的 2/3, 以维持 Hb 在适当水平。

同时, 在整个治疗期间不与其他铁剂联合使用, 并且禁用激素、细胞毒药物及其他可能影响铁代谢的药物。

1.6 指标检测 筛选期及治疗期每隔 2 周, 检测血常规参数; 筛选期及治疗 4、12 周后, 检测铁代谢指标[血清铁(SI)、SF、TSAT、总铁结合力(TIBC)]水平; 筛选期及治疗 12 周后, 测定肝肾功能、电解质, 计算 eGFR。同时, 记录治疗前后及治疗过程中 EPO 用量和不良反应发生率。

1.7 统计学分析 通过 SPSS 11.0 软件进行处理, 统计检验均采用双侧检验, 计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示, 计数资料或等级资料用频数、频率表示, 组间同质性比较采用 t 检验、卡方检验或秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hb 表 2 显示, 治疗 6、8、10、12 周后 2 组 Hb 水平均显著高于筛选期 ($P<0.05$), 表明 2 组药物起效时间相似; 筛选期和不同治疗期 2 组 Hb 水平无显著差异 ($P>0.05$), 表明 2 组药物提升 Hb 水平效果相当; 治疗 12 周后, 实验组 Hb 水平上升程度为 (19.6 $\pm$ 27.5) g/L, 高于对照组的 (15.1 $\pm$ 16.7) g/L, 但 2 组无显著差异 ($P>0.05$)。

表 2 2 组 Hb 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of Hb levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

时间	实验组 ($n=53$)	对照组 ($n=41$)
筛选期	87.9 $\pm$ 23.3	89.4 $\pm$ 10.5
治疗 0 周后	88.4 $\pm$ 16.7	89.2 $\pm$ 10.0
治疗 2 周后	89.5 $\pm$ 21.7	90.5 $\pm$ 10.1
治疗 4 周后	91.2 $\pm$ 22.1	94.7 $\pm$ 11.0
治疗 6 周后	95.1 $\pm$ 21.8*	97.3 $\pm$ 11.2*
治疗 8 周后	102.7 $\pm$ 18.6*	98.9 $\pm$ 11.1*
治疗 10 周后	104.8 $\pm$ 17.7*	102.3 $\pm$ 11.9*
治疗 12 周后	107.5 $\pm$ 24.3*	104.5 $\pm$ 16.1*

注: 与同组筛选期比较, * $P<0.05$

2.2 铁代谢指标 表 3 显示, 治疗 12 周后, 2 组

SI、SF、TSAT 显著高于筛选期 ($P<0.05$), 而 差异 ($P>0.05$)。
TIBC 无显著变化 ($P>0.05$); 2 组间四者无显著

表 3 2 组铁代谢指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 3 Comparison of iron metabolism indices between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	SI/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	SF/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	TSAT/%	TIBC/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)
实验组($n=53$)	筛选期	10.1 $\pm$ 6.4	228.1 $\pm$ 201.1	20.5 $\pm$ 5.0	39.3 $\pm$ 10.6
	治疗 4 周后	10.3 $\pm$ 5.3	230.8 $\pm$ 149.7	24.7 $\pm$ 11.8	41.8 $\pm$ 9.7
	治疗 12 周后	11.7 $\pm$ 5.4 *	236.6 $\pm$ 115.3 *	23.3 $\pm$ 14.5 *	38.7 $\pm$ 10.8
对照组($n=41$)	筛选期	7.6 $\pm$ 3.6	158.3 $\pm$ 78.2	15.5 $\pm$ 6.8	47.2 $\pm$ 9.9
	治疗 4 周后	8.9 $\pm$ 4.7	191.9 $\pm$ 101.0	18.4 $\pm$ 6.8	48.1 $\pm$ 15.5
	治疗 12 周后	11.3 $\pm$ 5.0 *	201.6 $\pm$ 94.3 *	20.5 $\pm$ 4.4 *	43.7 $\pm$ 10.4

注:与同组筛选期比较, * $P<0.05$

2.3 EPO 用量 表 4 显示, 治疗 4 周后, 2 组各有 24 例患者需要应用 EPO 治疗, 其用量无显著差异 ($P>0.05$); 治疗 12 周后 2 组分别还有 17、20 例患者需要继续应用 EPO 治疗; 治疗 8、12 周后, 实验组 EPO 用量显著低于对照组 ($P<0.05$)。

表 4 2 组 EPO 用量比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 4 Comparison of EPO consumption between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

时间	实验组($n=53$)		对照组($n=41$)	
	例数/例	用量/($\text{U}\cdot\text{周}^{-1}$)	例数/例	用量/($\text{U}\cdot\text{周}^{-1}$)
治疗 4 周后	24	9 833.3 $\pm$ 1 403.9	24	9 625.0 $\pm$ 875.4
治疗 6 周后	23	9 608.7 $\pm$ 891.3	21	9 571.4 $\pm$ 925.8
治疗 8 周后	21	9 142.9 $\pm$ 1 651.8 *	24	9 625.0 $\pm$ 875.4
治疗 10 周后	19	8 789.5 $\pm$ 1 931.6	22	8 909.1 $\pm$ 1 823.4
治疗 12 周后	17	7 411.76 $\pm$ 2 959.3 *	20	8 600.0 $\pm$ 2 233.7

注:与对照组同一时间比较, * $P<0.05$

2.4 安全性指标 表 5 显示, 筛选期及治疗 12 周后 2 组血压及血生化检查无显著差异 ($P>0.05$)。

表 5 2 组安全性指标比较 ($\bar{x}\pm s$, 1 mmHg=0.133 kPa)

Tab. 5 Comparison of the safety markers between the two groups ($\bar{x}\pm s$, 1 mmHg=0.133 kPa)

参数	实验组($n=53$)		对照组($n=41$)	
	筛选期	12 周	筛选期	12 周
收缩压/mmHg	137.5 $\pm$ 17.9	132.1 $\pm$ 9.3	140.7 $\pm$ 16.3	132.3 $\pm$ 7.6
舒张压/mmHg	81.1 $\pm$ 10.4	79.9 $\pm$ 7.2	82.4 $\pm$ 8.9	79.9 $\pm$ 5.1
WBC($\times 10^9/\text{L}$)	6.41 $\pm$ 2.5	6.58 $\pm$ 1.3	6.68 $\pm$ 2.1	6.61 $\pm$ 1.5
PLT($\times 10^9/\text{L}$)	197.4 $\pm$ 78.8	198.0 $\pm$ 52.9	191.5 $\pm$ 56.5	205.3 $\pm$ 53.1
总胆红素/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	9.24 $\pm$ 4.1	9.10 $\pm$ 3.5	7.96 $\pm$ 4.1	8.28 $\pm$ 3.9
血红蛋白/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	35.4 $\pm$ 5.6	38.1 $\pm$ 4.6	34.7 $\pm$ 6.0	36.7 $\pm$ 5.3
谷丙转氨酶/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	17.5 $\pm$ 9.7	17.1 $\pm$ 10.1	16.4 $\pm$ 13.3	15.3 $\pm$ 10.5
血尿素氮/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	15.7 $\pm$ 7.1	14.9 $\pm$ 5.3	14.7 $\pm$ 5.4	15.2 $\pm$ 4.8
血肌酐/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	284.3 $\pm$ 156.0	264.9 $\pm$ 129.6	281.6 $\pm$ 108.1	285.1 $\pm$ 106.1
血钾/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	5.1 $\pm$ 0.8	5.3 $\pm$ 0.3	4.3 $\pm$ 0.7	4.4 $\pm$ 0.9
血钠/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	139.8 $\pm$ 3.8	140.4 $\pm$ 4.0	141.4 $\pm$ 3.8	141.5 $\pm$ 4.5
GFR/[$\text{mL}\cdot(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]	25.3 $\pm$ 14.8	27.5 $\pm$ 14.0	23.6 $\pm$ 14.2	24.8 $\pm$ 14.7

2.5 不良反应 实验组有 2 例与研究药物无关的不良反应, 发生率 3.77%, 分别为发热和上呼吸道感染; 对照组有 1 例, 发生率 2.44%, 为肾功能减退, 发生率组间比较无显著差异 ($P>0.05$)。同时, 2 组均未发生与研究药物有关的不良反应。

3 讨论

慢性肾脏病肾性贫血患者长期存在一定程度的铁缺乏, 在早期患者中有 17% 存在绝对性铁缺乏,

12% 存在功能性铁缺乏^[5], 这也是 EPO 治疗效果不佳的最常见原因^[6]。有效的铁剂补充可改善贫血, 减少 EPO 用量, 肾性贫血患者若要达到目标的 Hb 水平, 常需要比正常时更多的铁储备, 在非透析慢性肾脏病患者中, 若 TSAT $\leq 30\%$ 、SF $\leq 500 \text{ ng/mL}$ 则应给予补铁治疗^[7]。用于纠正铁缺乏的有口服铁剂与静脉注射铁剂, 其中口服铁剂由于大多数慢性肾脏病患者胃肠道对铁剂的吸收功能

差，并且其吸收往往与体内铁状态呈负相关，导致疗效不佳，而且常存在胃肠道不良反应，影响肠道微生态，从而限制了临床应用^[8]；静脉注射铁剂疗效优于口服铁剂，但应充分评估其安全性和可能的不良反应^[9]，除了过敏反应外，静脉用药可能会增加炎症状态和氧化应激反应，而且两者与心血管疾病的高发病率和病死率密切相关^[10-11]。

生血宁片主要成分为蚕砂提取物，既能高效补充生物态铁剂，又可促进体内及食物中的游离铁吸收，并且没有传统口服铁剂腹胀、影响食欲等不良反应^[12]，有着独特优势，更为重要的是，它还有刺激骨髓细胞增殖、改善慢性肾脏病患者微炎症状态的作用^[13]。近年来，许多单中心临床研究已证实口服生血宁片与口服铁剂或静脉注射铁剂在治疗维持血透和腹透患者肾性贫血上的疗效相当，并且铁代谢指标更优，同时也未增加患者体内微炎症状态^[14-16]；荟萃分析也发现，生血宁片不仅可有效升高肾性贫血患者 Hb、SF、TSAT 水平，同时不良反应更少^[17]，但既往研究均为小样本单中心研究，而且大多在维持透析患者中进行，而本研究首次在非透析慢性肾脏病患者中进行多中心、前瞻性随机对照实验。

生血宁片中所含的铁叶绿素钠是二价有机铁，与人体血卟啉结构极其相似，因此其生物利用度高于其他口服无机盐铁剂。另外，生血宁片、琥珀酸亚铁片含铁量分别为 1.2、30 mg/片，但前者吸收率为 25%~30%，显著高于后者的 2%~8%^[11]。本研究发现，生血宁片可稳定增加慢性肾脏病肾性贫血患者 SI、SF、TSAT 等铁代谢指标，其改善铁代谢的作用与琥珀酸亚铁片相当；在纠正贫血方面，在未给予 EPO 治疗的情况下，生血宁片组患者的 Hb 水平较稳定，其作用与琥珀酸亚铁片组相当；在 4~12 周治疗期，添加 EPO 时 2 组 Hb 水平均逐步上升，治疗结束时 2 组 Hb 水平无显著差异，表明生血宁片纠正贫血的治疗效果也与琥珀酸亚铁相当。

动物实验结果表明，生血宁片与 EPO 有着类似的作用^[13]，可明显促进正常小鼠骨髓红系组细胞和粒系组细胞增殖，提高外周血网织红细胞的比例，提示生血宁片可增加与 EPO 的协同作用，减少 EPO 用量；临床研究显示，生血宁片可抑制维持血透患者微炎症反应，降低铁调素水平，有效改善 EPO 抵抗^[18]。本研究发现，治疗 8、12 周后实验组 EPO 用量显著低于对照组，与前期报道一致，

提示与琥珀酸亚铁片比较，生血宁片能改善 EPO 抵抗，减少 EPO 用量，从而更有效地纠正贫血。另外，2 组患者均未发生与研究药物有关的不良反应，提示生血宁片有较高的安全性。

综上所述，生血宁片可维持慢性肾脏病肾性贫血患者铁代谢指标，其补铁及升高 Hb 水平作用与琥珀酸亚铁片相当，并能减少 EPO 用量，安全性良好。

参考文献：

[1] Portolés J, Gorriz J L, Rubio E, *et al.* The development of anemia is associated to poor prognosis in NKF/KDOQI stage 3 chronic kidney disease[J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14: 2.

[2] Del Fabbro P, Luthi J C, Carrera E, *et al.* Anemia and chronic kidney disease are potential risk factors for mortality in stroke patients: a historic cohort study[J]. *BMC Nephrol*, 2010, 11: 27.

[3] 陈云亮, 钱伯初, 王根才, 等. 生血宁片治疗贫血模型鼠的实验研究[J]. *湖北中医学院学报*, 2005, 7(1): 11-13.

[4] Levey A S, de Jong P E, Coresh J, *et al.* The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(1): 17-28.

[5] Łukaszyk E, Łukaszyk M, Koc-Zórawska E, *et al.* Iron status and inflammation in early stages of chronic kidney disease[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2015, 40(4): 366-373.

[6] Lankhorst C E, Wish J B. Anemia in renal disease: diagnosis and management[J]. *Blood Rev*, 2010, 24(1): 39-47.

[7] McDonald R A. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) anemia work group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2(4): 279-335.

[8] Kortman G A M, Reijnders D, Swinkels D W. Oral iron supplementation: Potential implications for the gut microbiome and metabolome in patients with CKD[J]. *Hemodial Int*, 2017, 21 (Suppl 1): S28-S36.

[9] Pisani A, Riccio E, Sabbatini M, *et al.* Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(4): 645-652.

[10] Rozen-Zvi B, Gafer-Gvili A, Paul M, *et al.* Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(5): 897-906.

[11] Slotki I, Cabantchik Z I. The labile side of iron supplementation in CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(11): 2612-2619.

[12] Miret S, Tascioglu S, van der Burg M, *et al.* *In vitro* bioavailability of iron from the heme analogue sodium iron chlorophyllin [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(2): 1327-1332.

[13] 刘雪莉, 陈 凯, 史 红, 等. 铁叶绿酸钠对正常小鼠祖

细胞集落和实验性贫血的影响[J]. 中华血液学杂志, 1997, 18(5): 234-236.

[14] 张 娟, 吴小燕. 生血宁片治疗维持性腹膜透析患者肾性贫血的临床观察[J]. 临床肾脏病杂志, 2016, 16(8): 492-495.

[15] 陈玉平, 黄 力, 伍锦泉. 口服生血宁与静脉用蔗糖铁在肾性贫血患者维持治疗期的临床观察[J]. 临床肾脏病杂志, 2016, 16(3): 178-183.

[16] 柳永兵, 胡大军. 生血宁片在维持性血液透析肾性贫血治

疗中减少微炎症风险的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(8): 1096-1098.

[17] 张 磊, 张文锦, 金 华, 等. 生血宁治疗肾性贫血的有效性与其安全性 Meta 分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2015, 15(6): 353-358.

[18] 金 华, 孔 敏, 王亿平, 等. 基于铁调素调节铁代谢机制观察蚕砂提取物对血液透析患者促红细胞生成素抵抗的影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2016, 16(5): 294-298.

基于 GRADE 系统的茵栀黄口服液联合常规疗法治疗新生儿黄疸的循证分析

韩姗姗¹, 陈文霞², 苏素静², 常 克³, 丁 樱^{2*}
(1. 成都中医药大学临床医学院, 四川 成都 610075; 2. 河南中医药大学第一附属医院儿科, 河南 郑州 450000; 3. 成都中医药大学附属医院儿科, 四川 成都 610075)

摘要:目的 基于 GRADE 系统对茵栀黄口服液联合常规疗法治疗新生儿黄疸进行循证分析。方法 依据 PICOS 原则确定临床问题, 检索主要中英文数据库, 收集茵栀黄口服液治疗新生儿黄疸的系统评价/Meta 分析和最新的随机对照试验文献, 筛选 Meta 分析中的原始文献并与补充的随机对照试验整合以得到最终目标文献。通过 RevMan 5.3 软件整理目标文献的数据, 并导入 GRADE 系统中, GRADEprofiler 软件对每个结局指标进行质量评价, 最终得到相关证据概要表和证据总结表。**结果** 共纳入 8 个随机对照试验, 总体证据低质量。其中, 3 个涉及胆红素水平下降率 (高质量), 4 个涉及胆红素水平 (低质量)、3 个涉及黄疸消退时间 (极低质量), 1 个涉及未光疗发生率 (高质量), 6 个涉及有效率 (中等质量), 5 个涉及不良反应 (低质量)。**结论** 茵栀黄口服液联合常规疗法能显著提高胆红素水平下降率, 降低胆红素水平, 缩短黄疸持续时间, 减少光疗发生率, 提高有效率, 而且不良反应轻微, 可为中成药治疗新生儿黄疸指南的制定提供循证依据。
关键词: 茵栀黄口服液; 常规疗法; 新生儿黄疸; 循证分析; GRADE 系统
中图分类号: R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2019)02-0321-06
doi: 10. 3969/j.issn.1001-1528. 2019. 02. 016

Evidence-based analysis of Yinzhihuang Oral Liquid combined with conventional therapy in treating neonatal jaundice based on GRADE system

HAN Shan-shan¹, CHEN Wen-xia², SU Su-jing², CHANG Ke³, DING Ying^{2*}
(1. School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; 2. Department of Pediatrics, the First Hospital Affiliated to Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 3. Department of Pediatrics, the Hospital Affiliated to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

KEY WORDS: Yinzhihuang Oral Liquid; conventional therapy; neonatal jaundice; evidence-based analysis; GRADE system

收稿日期: 2018-05-31

基金项目: 中国中药协会“中成药治疗优势病种临床应用指南”项目 (SATCM-2015-BZ402)

作者简介: 韩姗姗 (1988—), 女, 博士生, 医师, 从事小儿常见病研究。Tel: (028) 8345722, E-mail: 15093292672@163.com

* 通信作者: 丁 樱 (1951—), 女, 教授, 从事儿科肾病研究。Tel: (0371) 66258081, E-mail: dingying3236@sina.com