

生血宁治疗缺铁性贫血的临床研究

柯有甫 魏克民 郑军献 浦锦宝 祝永强 梁卫青

摘要 目的 观察生血宁治疗缺铁性贫血的药效及对铁代谢平衡调节的分子机制。**方法** 100 例缺铁性贫血患者随机分为生血宁治疗组和葡萄糖酸亚铁对照组各 50 例,治疗组用生血宁 0.1g,每天 3 次口服;对照组用葡萄糖酸亚铁 0.1g,每天 3 次口服;均连续服用 30 天。治疗前后各检测 1 次血清铁(Fe)、总铁结合力(total iron binding capacity, TIBC)、转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TS)、铁蛋白(serum ferritin, SF)、转铁蛋白(transferrin, Tf)、血清可溶性转铁蛋白受体(soluble transferrin receptor, sTfR)、血常规,并进行中医气血两虚证候评分。**结果** 治疗组总有效率为 92%;表明生血宁能改善铁代谢,提高 Fe、TS、SF,降低 TIBC、Tf、sTfR;促进红细胞生成作用明显;尚能促进白细胞及血小板生成。对照组总有效率为 32%。两组比较差异有显著性($P < 0.01$)。**结论** 生血宁治疗缺铁性贫血及气血两虚证效果明显,能改善铁代谢,提高 Fe、TS、SF,降低 TIBC、Tf、sTfR。

关键词 生血宁;铁叶绿酸钠;气血两虚证;贫血;铁蛋白;转铁蛋白;转铁蛋白受体

Study on Treatment of Iron-deficiency Anemia by Shengxuening KE You-fu, WEI Ke-min, ZHENG Jun-xian, et al *The First Hospital Affiliated to Medical School of Zhejiang University, Hangzhou (310003)*

Objective To observe the therapeutic effect of Shengxuening (SXN) in treating iron-deficiency anemia (IDA) and to explore its molecular mechanism on iron metabolism balance regulation. **Methods** Patients with IDA were randomly divided into the treated group and the control group, 50 in each group. They were treated with SXN (0.1 g, three times per day) and ferrous gluconate (0.1 g, three times per day) respectively, for 30 days. Levels of serum iron (Fe), total iron binding capacity (TIBC), transferrin saturation (TS), serum ferritin (SF), transferrin (Tf), soluble transferrin receptor (sTfR) and blood routine test, as well as scoring of TCM qi-blood deficiency Syndrome were conducted before and after treatment. **Results** The total effective rate in the treated group reached 92%, it was shown that SXN could improve the iron metabolism, increase levels of Fe, TS, SF and reduce levels of TIBC, Tf, sTfR, it has obvious effect in promoting erythrocyte generation and could promote formation of leucocytes and platelets. The total effective rate in the control group was 32%, which was significantly lower than that in the treated group ($P < 0.01$). **Conclusion** The effect of SXN in treating IDA and qi-blood deficiency Syndrome is evident, it could improve the iron metabolism, increase levels of Fe, TS, SF and lower levels of TIBC, Tf, sTfR.

Key words Shengxuening; sodium iron chlorophyllin; qi-blood deficiency syndrome; anemia; ferritin; transferrin; transferrin receptor

天然卟啉类化合物及其合成的类似物,为第三代治疗缺铁性贫血的药物。因能直接被肠粘膜细胞吸收,有人称之为生物铁。叶绿素的基本结构与血红蛋白的结构相似,是由四个吡咯环组成的卟啉环。生血宁是将传统中药蚕砂经丙酮浸提糊状叶绿素、再将叶绿素结构中的镁离子皂化、铁代、络合成铁叶绿酸钠,其结构与血卟啉极其相似,是一种有机卟啉铁。但铁

叶绿酸钠对铁蛋白、转铁蛋白、转铁蛋白受体的影响未见报道。为进一步观察生血宁治疗缺铁性贫血的疗效及改善铁代谢指标的分子机制,我们于 2002 年 3—10 月作了进一步的临床研究。

临床资料

1 诊断标准

1.1 纳入标准 (1)符合西医缺铁性贫血诊断标准者^[1],属轻度及中度贫血者。(2)符合缺铁性贫血气血两虚证辨证标准,总积分大于 3 分者^[2]。

作者单位:浙江省中医药研究院(杭州 310007)

通讯作者:柯有甫,现在浙江大学医学院附属第一医院(杭州 310003);Tel:0571-85556972, E-mail: keyoufu@yahoo.com.cn

1.2 排除标准 (1)非缺铁性贫血,或属缺铁性贫血重度贫血者。(2)过敏体质及对本药过敏者。(3)合并心脑血管、肝、肾及造血系统其他严重原发性疾病,精神病患者。(4)原发疾病尚未控制,持续出血所致贫血。

1.3 贫血严重度分级标准 轻度:Hb 男 91~120g/L,女 81~105g/L;中度:Hb 男 61~90g/L,女 61~80g/L;重度:Hb 男 31~60g/L,女 41~60g/L;极重度:Hb 男 <31g/L,女 <41g/L。

2 资料 100 例患者按随机数字表法分为治疗组与对照组。治疗组 50 例中男 11 例,女 39 例,年龄 11~64 岁,平均(34.0±12.0)岁;病程 3 个月~9 年,平均(3.3±2.4)年;贫血属轻度 22 例,中度 28 例。对照组 50 例中男 12 例,女 38 例,年龄 10~63 岁,平均(33.1±12.8)岁;病程 3 个月~10 年,平均(3.6±1.9)年;贫血属轻度 25 例,中度 25 例。两组性别分布、年龄、病程、贫血程度等比较差异无显著性。

方 法

1 治疗方法 治疗组口服生血宁(每片含铁叶绿酸钠 50mg,批号:02050801),对照组口服葡萄糖酸亚铁片(每片含葡萄糖酸亚铁 50mg,批号:02050802);两药每片同样规格,由宁波立华制药有限公司生产。患者服药每次 2 片,每天 3 次,连续 30 天。所有病例均为门诊病例。观察期间停用其他治疗缺铁性贫血药物或保健食品。

2 观测指标 治疗前后各测 1 次血清铁(Fe)、总铁结合力(total iron binding capacity, TIBC)、转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TS)、转铁蛋白(transferrin, Tf)、铁蛋白(serum ferritin, SF)、血清可溶性转铁蛋白受体(soluble transferrin receptor, sTfR)。同时测定血、尿、粪常规,心、肝、肾功能,心电图及气血两虚证评分;并记录身高、体重、贫血病程、贫血原因、药物不良反应等。测定 Fe、TIBC、TS、Tf 的试剂采用宁波市慈城生化试剂厂产品,Fe、TIBC 用亚铁嗉法测定,Tf 用免疫浊度法测定;SF 用北京北方免疫生物技术研究室的放免试剂盒,sTfR 用美国 R&D systems 公司的 ELISA 试剂盒。

3 统计学方法 全部数据采用 SPSS 11.0 统计软件处理,采用 Independent-Samples t 及 Paired-Samples t 检验。

结 果

1 疗效评定标准

1.1 中医证候疗效标准 痊愈:治疗后症状完全消失。显效:治疗后中医证候积分之和较治疗前下降 2/3 以上。有效:治疗后中医证候积分之和较治疗前下降 1/3~2/3。无效:治疗后中医证候积分之和较治疗前下降不足 1/3。

1.2 贫血疗效标准 临床痊愈:男 Hb>120g/L,女>105g/L,且 Fe、TIBC、TS、SF 都恢复正常。显效:临床症状明显好转,贫血严重度分级由重度转为轻度(改善 2 级以上);或男 Hb>120g/L,女>105g/L,但 Fe、TIBC、TS、SF 有一项以上未恢复正常。有效:临床症状好转,贫血严重度改善 1 级。无效:临床症状明显及贫血严重度分级无改善。

2 结果

2.1 生血宁对血象的影响 见表 1~3。治疗前治疗组与对照组比较差异无显著性。治疗后治疗组与对照组比较,治疗贫血效果更好。生血宁不但能提高红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、红细胞压积(HCT)、红细胞平均体积(MCV)、红细胞平均血红蛋白量(MCH)、红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC),缩小红细胞体积分布宽度(RDW),而且对白细胞系及血小板系也有一定作用。

2.2 生血宁对铁代谢指标的影响 见表 4。治疗前两组铁代谢指标(Fe、TIBC、TS、Tf、SF、sTfR)差异无显著性;两组治疗后铁代谢指标与治疗前自身对比均有改善;治疗后治疗组与对照组比较,治疗组改善铁代谢指标效果更好。

2.3 生血宁的中医证候疗效 治疗组 50 例,痊愈 15 例(30%),显效 23 例(46%),有效 10 例(20%),无效 2 例(4%),总有效率 96%;对照组 50 例,痊愈 0 例,显效 1 例(2%),有效 24 例(48%),无效 25 例(50%),总有效率 50%。两组比较差异有显著性($P<0.01$)。

2.4 生血宁的总疗效 治疗组 50 例,临床痊愈 31 例(62%),显效 10 例(20%),有效 5 例(10%),无效 4 例(8%),总有效率 92%;对照组 50 例,临床痊愈 0 例(0%),显效 10 例(20%),有效 6 例(12%),无效 34 例(68%),总有效率 32%。两组比较差异有显著性($P<0.01$)。

2.5 不良反应 治疗组有 4 例、对照组有 6 例偶感上腹部不适。服药前后全部患者均测定肝、肾功能,粪常规及心电图,除大便呈绿色外,均未发现不良反应。

表 1 两组治疗前后红细胞指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	RBC($\times 10^{12}/L$)	Hb(g/L)	HCT(%)	MCV(fl)	MCH(pg)	MCHC(g/L)	RDW(%)
治疗	治前	50	3.65 $\pm$ 0.17	87.82 $\pm$ 5.98	27.94 $\pm$ 1.66	76.50 $\pm$ 1.81	24.05 $\pm$ 0.87	314.20 $\pm$ 6.69
	治后	50	4.26 $\pm$ 0.24** $\triangle\triangle$	117.62 $\pm$ 9.28** $\triangle\triangle$	35.44 $\pm$ 2.20** $\triangle\triangle$	83.28 $\pm$ 2.53** $\triangle\triangle$	27.65 $\pm$ 1.46** $\triangle\triangle$	331.76 $\pm$ 14.31** $\triangle\triangle$
对照	治前	50	3.72 $\pm$ 0.17	88.88 $\pm$ 5.06	28.30 $\pm$ 1.55	76.22 $\pm$ 1.13	23.90 $\pm$ 0.42	313.56 $\pm$ 3.86
	治后	50	4.05 $\pm$ 0.17**	101.30 $\pm$ 5.69**	32.03 $\pm$ 1.79**	79.06 $\pm$ 1.71**	25.01 $\pm$ 0.57**	316.28 $\pm$ 3.63**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较, $\triangle P<0.05$, $\triangle\triangle P<0.01$;下表同

表 2 两组治疗前后白细胞指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	WBC($\times 10^9/L$)	淋巴细胞(%)	粒细胞(%)	淋巴细胞($\times 10^9/L$)	粒细胞($\times 10^9/L$)
治疗	治前	50	6.29 $\pm$ 0.81	31.47 $\pm$ 3.15	68.53 $\pm$ 3.15	1.98 $\pm$ 0.29
	治后	50	7.06 $\pm$ 0.68**	30.46 $\pm$ 3.37	69.54 $\pm$ 3.37	2.16 $\pm$ 0.33**
对照	治前	50	6.40 $\pm$ 0.86	31.69 $\pm$ 3.67	68.31 $\pm$ 3.67	2.05 $\pm$ 0.38
	治后	50	6.80 $\pm$ 0.62**	30.68 $\pm$ 3.32	69.32 $\pm$ 3.32	2.07 $\pm$ 0.28

表 3 两组治疗前后血小板指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血小板计数($\times 10^9/L$)	血小板比容(%)	平均血小板体积(fl)	血小板体积分布宽度(%)
治疗	治前	50	135.76 $\pm$ 27.39	0.11 $\pm$ 0.02	8.13 $\pm$ 0.91
	治后	50	159.98 $\pm$ 37.85** $\triangle$	0.13 $\pm$ 0.03** $\triangle$	8.20 $\pm$ 0.76
对照	治前	50	138.10 $\pm$ 20.11	0.11 $\pm$ 0.02	8.13 $\pm$ 0.93
	治后	50	147.54 $\pm$ 22.05*	0.12 $\pm$ 0.02*	8.13 $\pm$ 0.59

表 4 两组治疗前后铁代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Fe($\mu\text{mol/L}$)	TIBC($\mu\text{mol/L}$)	TS(%)	SF($\mu\text{g/L}$)	Tf(g/L)	sTfR(nmol/L)
治疗	治前	7.01 $\pm$ 0.69	77.01 $\pm$ 4.76	9.2 $\pm$ 1.3	9.17 $\pm$ 2.71	4.29 $\pm$ 0.46
	治后	15.25 $\pm$ 4.94** $\triangle\triangle$	63.49 $\pm$ 3.42** $\triangle\triangle$	24.4 $\pm$ 8.9** $\triangle\triangle$	27.14 $\pm$ 14.44** $\triangle\triangle$	2.29 $\pm$ 0.36** $\triangle\triangle$
对照	治前	7.07 $\pm$ 0.47	77.22 $\pm$ 4.05	9.2 $\pm$ 1.1	9.49 $\pm$ 2.34	4.22 $\pm$ 0.41
	治后	8.32 $\pm$ 0.78**	66.90 $\pm$ 3.11**	12.5 $\pm$ 1.4**	12.75 $\pm$ 2.61**	3.21 $\pm$ 0.46**

注:sTfR 治疗组为 23 例,对照组为 20 例;其余均为 50 例

讨 论

卟啉铁的提取原料可以是动物血液、蚕砂或绿色植物叶绿素等,其中蚕砂在我国中医的应用已有相当久远的历史。据《中国药典》(2000 年版)及《中药大辞典》记载:蚕砂性温、味甘辛、入肝脾经,具有清热祛风、利湿化浊、活血通络、镇静安神等功效。唐·陈藏器《本草拾遗》,清·黄宫绣《本草求真》均载蚕砂治“冷血瘀血”;宋·骆龙吉《内经拾遗方论》载蚕砂治“血瘀血少”;明·李时珍《本草纲目》载蚕砂治“妇人血崩”;清·叶桂《本草再新》,清·赵其光《本草求真》均载蚕砂治“血虚不能养经络者”;清·吴仪洛《本草从新》,清·汪昂《本草备要》均载蚕砂“炒黄浸酒治……,冷血瘀血”,可见中国古代已经知道用有机溶剂酒提取蚕砂中的有效成分治疗血虚。蚕砂甘温能养经络、补气血,辛温能祛风利湿、活血通络,故能补气健脾,化瘀养血。

运用现代化科技手段在蚕砂提取物中络合入亚铁离子,使其具有启脾运、资化源、敛肝养血之功效。叶绿素的基本结构是由四个吡咯环组成的卟啉环,与血红蛋白的结构相似,将叶绿素结构中的镁离子皂化、铁

代、络合成铁叶绿酸钠,其结构则与血卟啉极其相似,能直接被肠粘膜细胞所吸收,在细胞内血红蛋白氧化酶的作用下分离出铁离子而被机体利用,其吸收率约为一般铁盐的 2~10 倍,且极少有不良反应,故有人称之为生物铁。Borisenko 等^[3,4]在不同动物模型上证明铁叶绿酸钠确有促进造血功能的作用。

生血宁促进造血及治疗缺铁性贫血效果明显。Ⅱ期临床研究显示生血宁片治疗 435 例成人、儿童缺铁性贫血,总有效率达 91.43%,疗效明显优于硫酸亚铁、琥珀酸亚铁,无明显不良反应,各项安全性检测指标无异常变化^[5-7]。不但对缺铁性贫血患者的红细胞系全部指标都有作用,而且对白细胞系及血小板系也有一定作用,与动物实验结果相符^[8]。生血宁能改善铁代谢,提高 Fe、TS、SF,降低 TIBC、Tf、sTfR。改善铁代谢而为人提供了造血的原料。本研究结果提示,生血宁治疗缺铁性贫血有效率为 92%;对气血两虚证的有效率为 96%。本研究采用 sTfR、Tf、SF 等指标研究生血宁片,显示生血宁片能调节铁代谢,降低 sTfR、Tf,升高 SF。提示生血宁促进造血是有分子依据的。

参 考 文 献

- 1 张之南,沈 悌.血液病诊断及疗效标准.第 2 版.北京:科学出版社,1998:1—20.
Zhang ZN, Shen T. Hematopathy standards for diagnosis and treatment. 2nd ed. Beijing: Science Publishing Company, 1998:1—20.
- 2 乐 芹,刘 丹,陈 刚,等.生血宁片治疗儿童缺铁性贫血气血两虚证的临床研究.中国中医药科技 2001;8(3):145—146.
Le Q, Liu D, Chen G, et al. The clinical study on Shengxuening tablet in treating children's iron deficiency anemia with Qi-blood asthenia syndrome. Chin J Tradit Med Sci Technol 2001;8(3):145—146.
- 3 Borisenko AN. The biologic activity of sodium chlorophyllin. Biull Eksp Biol Med 1968;66(7):68—70.
- 4 Chernomorsky SA, Segelman AB. Biological activities of chlorophyll derivatives. N J Med 1988;85(8):669—673.
- 5 魏克民,裴维焰,浦锦宝,等.生血宁治疗缺铁性贫血的临床研究.医学研究通讯 1997;26(5):5—8.
Wei KM, Qiu WY, Pu JB, et al. The clinical study on Shengxuening in treating iron deficiency anemia. Bull Med Res 1997;26(5):5—8.
- 6 金建忠,陈云亮,丁 春,等.生血宁片治疗儿童缺铁性贫血 150 例.中国新药杂志 2001;10(1):59—60.
Jin JZ, Chen YL, Ding C, et al. Study of efficacy of Shengxuening tablet in treating children's iron deficiency anemia. Chin J New Drugs 2001;10(1):59—60.
- 7 刘朝胜,陈云亮,金建忠,等.治疗缺铁性贫血新药生血宁片.中国新药杂志 2001;10(1):61—62.
Liu ZS, Chen YL, Jin JZ, et al. Shengxuening tablet, a new drug for treating iron deficiency anemia. Chin New Drugs 2001;10(1):61—62.
- 8 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.中华血液学杂志 1997;18(5):234—236.
Liu XL, Chen K, Shi H, et al. Effect of sodium iron chlorophyllin (SIC) on CFU-E and CFU-GM yields of normal and anemic animal models. Chin J Hematol 1997;18(5):234—236.

(收稿:2003-09-09 修回:2004-04-06)

第七届全国中西医结合影像学术大会暨广东省第五届 中西医结合影像学术年会在广州召开

第七届全国中西医结合影像学术大会暨广东省第五届中西医结合影像学术年会于 2004 年 7 月 23—26 日在广州市燕岭大厦召开。本次会议由中国中西医结合学会影像专业委员会和广东省中西医结合学会影像专业委员会主办,广州中医药大学第一附属医院承办。中国中西医结合学会影像专业委员会主任委员张雪哲教授任主席,广东省中西医结合学会影像专业委员会主任委员周伟生教授任执行主席,中国中西医结合学会穆大伟副秘书长到会指导。

本次会议共收到专题讲座稿及学术论文 277 篇,纳入会议论文集 220 篇。来自全国各大中医院、中西医结合医院和综合性医院的代表 330 名,分别就中西医结合思考、综合影像诊断、传统放射诊断、CT 诊断、MRI 诊断、超声诊断、介入诊疗、影像技术以及影像实验研究等有关专题进行了广泛的交流和研讨。

会议关注了本专业的前沿热点问题,如 16 层螺旋 CT 的临床应用,同时对 SARS 的影像诊断和中西医结合治疗的研究内容作了深入的探讨和交流。会议安排紧凑、内容丰富、气氛活跃、秩序井然,参会的专家和代表专心聆听、踊跃发言。

会议安排了专门的时段,以委员们为骨干,就中西医结合影像学的理论基础、现状与前景以及对临床的指导意义进行了专题探讨,突出了中西医结合特色,对本学科的发展无疑将起到积极的推动作用。

(王芳军 周伟生)