

健脾生血片治疗 COPD 相关性贫血的临床观察

朱林¹ 闵捷¹ 陈亚忠²

(1 四川大学华西医院中西医结合科,成都,610041; 2 成都市天府新区人民医院中医科,成都,610213)

摘要 目的:探索健脾生血片治疗慢性阻塞性肺病(COPD)相关性贫血的疗效、安全性和作用机制。方法:选取2015年3月至2015年9月四川大学华西医院和成都市天府新区人民医院收治的COPD相关性贫血患者共72例,随机分入观察组和对照组。观察组给予健脾生血片治疗,2片/次,3次/d,疗程1月;对照组给予维生素C片治疗,2片/次,3次/d,疗程1月。比较2组患者治疗前后血清IL-1 β 、血清TNF- α 、血清CRP、血清铁调素、血清铁、转铁蛋白饱和度、铁蛋白、网织红细胞、血红蛋白、红细胞计数、夜间睡眠血氧饱和度、肺功能(FEV1%)、改良COPD患者生命质量评估问卷评分(mMRC);评估2组治疗结束时的有效率;比较2组随访3月、6月、12月时血红蛋白、肺功能、改良COPD患者生命质量评估问卷评分(mMRC)、年急性加重次数;记录2组治疗期间不良事件。结果:全部72例患者完成了第1个月的治疗,随访期间观察组2例患者退出研究,1例患者失访,对照组6例患者退出研究,2例患者失访。2组患者基线情况比较无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。观察组有效率91.7%,对照组有效率2.8%,组间比较有统计学意义($P < 0.05$)。观察组IL-1 β 、血清TNF- α 、血清CRP、血清铁调素水平均较对照组显著降低($P < 0.05$)。观察组血清铁、转铁蛋白饱和度水平较对照组显著升高($P < 0.05$)。观察组血清铁蛋白水平较对照组显著下降($P < 0.05$)。观察组网织红细胞、血红蛋白、红细胞计数较对照组显著升高($P < 0.05$)。观察组治疗后夜间睡眠血氧饱和度较对照组显著增高($P < 0.05$),但肺功能、改良COPD患者生命质量评估问卷评分(mMRC)直到随访第3月和第6月才显著改善($P < 0.05$)。观察组年急性加重次数显著少于对照组($P < 0.05$)。治疗期间,观察组1例患者出现轻微便秘,对照组1例患者出现轻微便秘,5例患者出现轻微腹泻,1例患者出现下尿路感染,判断与药物治疗无关,未发现其他不良事件。结论:健脾生血片治疗COPD相关性贫血安全有效,其作用机制除了提供铁元素外,还包括抑制慢性炎症反应,抑制铁调素,值得扩大样本量进一步研究。

关键词 慢性阻塞性肺疾病;贫血;健脾生血片;临床疗效

Clinical Observation on Jianpi Shengxue Tablet in the Treatment of COPD Related Anemia

Zhu Lin¹, Min Jie¹, Chen Yazhong²

(1 Integrated TCM & Western Medicine Department, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2 Traditional Chinese Medicine Department, Tianfu New Area People's Hospital, Chengdu 610213, China)

Abstract Objective: To explore the efficacy, safety and mechanism of Jianpi Shengxue tablet in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) related anemia. **Methods:** A total of 72 patients with COPD related anemia in our hospital from March 2015 to September 2015 were randomly divided into the observation group and the control group, with 36 cases in each group. The observation group was given Jianpi Shengxue tablet, three times a day and two pills at a time for a course of a month. The control group was given vitamin C tablets, 2 tablets a time, three times a day, and the treatment course was a month. The serum IL-1 beta, serum TNF-, serum CRP, serum hepcidin, serum iron, transferrin saturation and ferritin, reticulocytes, hemoglobin, red blood cell count, nocturnal sleep oxygen saturation, lung function (FEV1%), modified COPD patients to evaluate the quality of life questionnaire score (mMRC) were compared before and after treatment. And the follow-up time was in the end of 3 months, 6 months and 12 months. **Results:** All of the 72 patients completed the treatment. During the follow-up period, 2 patients in the observation group withdrew from the study, and 1 patient was lost to visit. 6 patients in the control group withdrew from the study, and 2 patients were lost. There was no significant difference in baseline between the two groups ($P > 0.05$), which was comparable. The effective rate of the observation group was 91.7%, while the control group was 2.8%. The difference between the two groups was significant ($P < 0.05$). The levels of IL-1 beta, TNF-a, CRP and hepcidin in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The level of serum iron and transferrin in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). But the level of serum ferritin in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The count of granulophilocyte, red blood cell and hemoglobin in the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The sleep oxygen saturation in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), but the lung function and the dyspnea score (mMRC) were not significantly improved until the follow-up of third months and sixth months ($P < 0.05$). The number of acute exacerbations

tions in the observation group was significantly less than that of the control group ($P < 0.05$). During the treatment period, 1 patient in the observation group had mild constipation, while 5 cases had mild diarrhea, 1 case had lower urinary tract infection, and no other adverse events were found. **Conclusion:** Jianpi Shengxue tablet is effective and safe in the treatment of COPD related anemia. Except its iron supply, it also inhibits chronic inflammatory reaction and inhibits hepcidin. It is worth further studying the larger sample size.

Key Words Chronic obstructive pulmonary disease; Anemia; Jianpi ShengXue tablet; Clinical effect

中图分类号: R242 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.05.024

慢性阻塞性肺疾病(COPD)相关性贫血属于一种慢性病性贫血(Anemia of Chronic Disease, ACD),在 COPD 患者中患病率约 10.4%~33.0%,是 COPD 患者急性加重、需要住院、住院时间延长、病死率增加的危险因素^[1-2]。其发病机制与铁调素(Hepcidin)和其他炎性反应因子高表达,导致铁代谢紊乱相关^[3]。而低浓度健脾生血片被发现可抑制贫血模型大鼠肝脏铁调素的表达^[4]。因而,我们开展了一项随机对照试验,以探索健脾生血片是否能安全有效地治疗 COPD 相关性贫血,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 遵照“赫尔辛基宣言”,采用随机对照试验方法,共纳入 COPD 患者 72 名,他们是 2015 年 3 月至 2015 年 9 月在四川大学华西医院(36 名)和成都市天府新区人民医院(36 名)就诊的,符合纳入排除标准的,自愿参加本研究且知情同意的。所有病例被按照 1:1 的比例,采用随机数字表法,在两家医院内分别按纳入先后顺序,依据事先密封于信封的分组信息,随机进入观察组 and 对照组,观察组接受健脾生血片(健民药业集团股份有限公司,国药准字 Z19991066)口服治疗,2 片/次,3 次/d,连续 28 d;对照组接受具有一定抗炎抗氧化作用,以及能促进铁元素吸收的维生素 C 片(山西云鹏制药有限公司,国药准字 H14020766)口服治疗,2 片/次,3 次/d,连续 28 d。为保证 2 组随访期间的可比性,研究设计为 2 组患者疗程结束后,到 1 年期随访结束期间均不再接受贫血治疗。2 组患者均按照中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》^[5]的要求给予 COPD 的标准治疗;并且按照《饮食调整对 COPD 缓解期营养不良患者的影响》给予饮食指导,以帮助 2 组食物铁摄入量相似;并且 2 组患者均不使用其他贫血治疗药物;对合并糖尿病、高血压等慢性病的患者,也按照相应指南与路径给予治疗或管理。全部患者均完成了第 1 个月的治疗,但随访期间观察组 2 例患者因为贫血复发希望继续健脾生血片治疗而退出研究,失访患者 1 例,对照组 6 例患者

因为强烈要求接受健脾生血片治疗而退出研究,2 例患者失访;2 组脱落率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.683, P = 0.101$);其中华西医院退出研究 4 例,失访 0 例,天府新区人民医院退出研究 4 例,失访 3 例,两家医院脱落率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.966, P = 0.326$)。基线时,观察组中男 21 例,女 15 例,平均年龄(57.2 ± 7.4)岁,BMI 指数(20.3 ± 2.6),平均病程(9.7 ± 3.8)年,有吸烟史 19 例;对照组中男 20 例,女 16 例,平均年龄(58.4 ± 7.9)岁,BMI 指数(21.7 ± 2.9),平均病程(9.3 ± 4.2)年,有吸烟史 17 例;2 组基线情况,包括:血清 IL-1 β 、血清 TNF- α 、血清 CRP、血清铁调素、血清铁、转铁蛋白饱和度、铁蛋白、网织红细胞、血红蛋白、红细胞计数、夜间睡眠血氧饱和度(SaO₂)、肺功能(FEV1%)、改良 COPD 患者生命质量评估问卷评分(mMRC)、急性加重次数、食物铁摄入量估计值等经比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》^[5]的诊断标准和张之南主编《血液病诊断及疗效标准》^[6]。

1.3 纳入标准 1)按照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》^[5]的诊断标准,诊断为 COPD; 2)入组前 1 个月内处于 COPD 稳定期,且过去 1 年急性加重次数为 2~4 次;3)FEV1% $\geq 50\%$;4)年龄 40~65 岁;5)按照张之南主编《血液病诊断及疗效标准》^[6]诊断为小细胞低色素性贫血、小细胞性贫血或正细胞性贫血;6)HGB ≥ 70 g/L。

1.4 排除标准 1)既往 1 个月内使用过贫血治疗药物者;2)既往 1 个月内患过急性感染性疾病者;3)肾脏疾病、肝脏疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、血液系统恶性疾病患者;4)血糖、血压未获稳定控制的糖尿病、高血压患者;5)传染性疾病未获治愈者;6)不能顺利有效沟通,不能正确阅读理解填写表格,不能接受随访者。

1.5 脱落与剔除标准 1)研究中失去联系者;2)未按研究规定治疗者;3)治疗期间发生对治疗有干

扰的疾病，如心力衰竭、感染、大量失血等；4) 计划1年内接受择期手术者；5) 因各种原因主动、被迫退出研究者。

1.6 观察指标 1)基线和治疗结束时:血清 IL-1β、血清 TNF-α、血清 CRP、血清铁调素、血清铁、转铁蛋白饱和度、铁蛋白、网织红细胞、血红蛋白、红细胞计数、夜间睡眠血氧饱和度(SaO₂)、肺功能(FEV1%)、改良 COPD 患者生命质量评估问卷评分(mMRC)、食物铁含量调查问卷、三大常规、血生化全套;2)随访时(基线后3月、6月、12月):血红蛋白、夜间睡眠血氧饱和度、肺功能(FEV1%)、改良 COPD 患者生命质量评估问卷评分(mMRC),年急性加重次数。细胞因子和铁调素测定方法:1)采集空腹静脉血4 mL,3 000 转离心 15 min 后分离上清液保存于低温冰箱,每集齐 24 份标本进行一次检测;2)铁调素、IL-1β 和 TNF-α 酶联免疫试剂盒均购自 Sigma-Aldrich 公司;3)采用 bio-rad 公司生产的 Model-680 型酶标仪测定光密度值(OD 值);4)严格按照试剂盒说明书进行操作,每次检测均用标准品重新绘制标准曲线,根据标准曲线和 OD 值计算细胞因子和铁调素的表达量。

1.7 疗效判定标准 参考张之南主编《血液病诊断及疗效标准》^[6] 确定:治愈:HGB > 110 g/L(女),HGB > 110 g/L(男);显效:HGB 未达正常值,但上升幅度≥20 g/L;有效:HGB 未达正常值,但上升幅度≥10 g/L,且 <20 g/L;无效:HGB 下降,或上升幅度 <10 g/L。无效:治疗结束后 Hb 或 Hct 无变化。总有效率=(显效+有效)/总病例数。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,设 α = 0.05,β = 0.1。对于研究中的计数资料,用百分率描述,采用 χ² 检验;对于正态分布计量资料,用均数加减标准差描述,采用 *t* 检验;对于非正态分布计量资料,用中位数(四分位间距)描述,采用非参数检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 有效率 观察组痊愈率 66.7%,显效率 13.9%,总有效率为 91.7%,显著高于对照组(χ² = 57.747,*P* = 0.000)。见表 1。

表 1 2 组总有效率比较

组别	痊愈 (例/%)	显效 (例/%)	有效 (例/%)	无效 (例/%)	总有效率 (例/%)	χ ²	<i>P</i>
观察组	24/66.7	5/13.9	4/11.1	3/8.3	33/91.7	57.747	0.000
对照组	0/0.0	0/0.0	1/2.8	35/97.2	1/2.8		

2.2 2 组血清 IL-1β、TNF-α 和 Hepcidin 比较 观察组治疗后血清 IL-1β、TNF-α 和 Hepcidin 水平均显著下降(*P* < 0.05),但对照组治疗前后无显著变化(*P* > 0.05);治疗后组间比较,观察组显著低于对照组(*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 2 组血常规指标比较 观察组治疗后 RET、HGB、RBC 水平均显著上升(*P* < 0.05),但对照组治疗前后无显著变化(*P* > 0.05);治疗后组间比较,观察组显著高于对照组(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 2 组治疗后炎症反应因子、铁代谢和血常规指标比较

指标(单位)	治疗前($\bar{x} \pm s$)	治疗后($\bar{x} \pm s$)	t	P
IL-1β (ng/L)				
观察组($n=36$)	7.14 ± 2.96	5.35 ± 2.48 *	2.041	0.045
对照组($n=36$)	7.26 ± 2.98	6.64 ± 2.87		
TNF-α(μg/L)				
观察组($n=36$)	6.84 ± 1.96	5.73 ± 1.87 *	2.294	0.025
对照组($n=36$)	6.92 ± 2.18	6.76 ± 1.94		
CRP(mg/L)				
观察组($n=36$)	8.13 ± 2.29	6.47 ± 2.17 *	3.119	0.003
对照组($n=36$)	8.24 ± 2.37	8.08 ± 2.21		
Hepcidin (mg/L)				
观察组($n=36$)	42.34 ± 9.32	32.89 ± 12.15 *	2.913	0.005
对照组($n=36$)	45.53 ± 9.18	40.31 ± 9.27		
SI(μmol/dL)				
观察组($n=36$)	75.60 ± 32.5	153.8 ± 29.6 *	10.147	0.000
对照组($n=36$)	72.80 ± 31.4	81.80 ± 30.6		
SF(μg/dL)				
观察组($n=36$)	184.8 ± 28.7	114.2 ± 27.9 *	10.167	0.000
对照组($n=36$)	186.4 ± 29.6	181.3 ± 28.1		
TS(%)				
观察组($n=36$)	21.70 ± 2.6	29.80 ± 2.7 *	9.843	0.000
对照组($n=36$)	20.80 ± 2.4	23.30 ± 2.9		
RET(10 ¹² /L)				
观察组($n=36$)	0.021 ± 0.006	0.087 ± 0.032 *	11.610	0.000
对照组($n=36$)	0.019 ± 0.005	0.024 ± 0.006		
RBC(10 ¹² /L)				
观察组($n=36$)	2.45 ± 0.27	3.04 ± 0.46 *	5.461	0.000
对照组($n=36$)	2.43 ± 0.26	2.53 ± 0.32		
HGB(g/L)				
观察组($n=36$)	77.19 ± 10.36	105.6 ± 9.22 *	11.645	0.000
对照组($n=36$)	76.88 ± 10.04	79.23 ± 9.98		

注:与治疗前比较,**P* < 0.05

2.4 2 组 SaO₂、FEV1% 和 mMRC 比较 观察组治疗后 SaO₂ 较治疗前显著改善(*P* < 0.05),FEV1% 和 mMRC 对照组治疗前后无统计学意义(*P* > 0.05);但从随访第 3 个月开始,FEV1% 较治疗前获得显著改善(*P* < 0.05);从随访第 6 个月开始,mMRC 评分较治疗前获得显著改善(*P* < 0.05)。对照组治疗后,以及 3 个随访时间点的 SaO₂、FEV1% 和 mMRC,与治疗前比较无显著改善。见表 3。

表 3 2 组 SaO_2 、FEV1% 和 mMRC 比较

组别	SaO_2 (%)	FEV1% (%)	mMRC (分)
观察组			
基线 ($n=36$)	82.13 ± 5.22	69.33 ± 10.87	2.21 ± 0.73
1 月 ($n=36$)	$91.44 \pm 6.26^{* \Delta}$	72.13 ± 10.47	2.14 ± 0.93
3 月 ($n=36$)	$92.73 \pm 5.29^{* \Delta}$	$78.47 \pm 12.29^{* \Delta}$	1.96 ± 0.84
6 月 ($n=34$)	$93.34 \pm 5.32^{* \Delta}$	$81.89 \pm 13.15^{* \Delta}$	$1.80 \pm 0.75^{* \Delta}$
12 月 ($n=33$)	$93.36 \pm 5.38^{* \Delta}$	$88.56 \pm 13.38^{* \Delta}$	$1.68 \pm 0.78^{* \Delta}$
对照组			
基线 ($n=36$)	82.92 ± 5.48	69.56 ± 10.35	2.33 ± 0.81
1 月 ($n=36$)	84.43 ± 6.57	69.43 ± 10.67	2.29 ± 0.92
3 月 ($n=31$)	83.35 ± 5.49	68.97 ± 11.42	2.31 ± 0.86
6 月 ($n=29$)	83.48 ± 5.16	69.89 ± 10.76	2.28 ± 0.94
12 月 ($n=28$)	83.36 ± 5.92	68.54 ± 11.13	2.31 ± 0.87

注:与治疗前比较, $^{*}P<0.05$;与对照组比较, $^{\Delta}P<0.05$

2.5 COPD 急性加重次数 治疗前 1 年中,2 组急性加重次数差异无统计学意义[观察组 (2.52 ± 0.83) 次,对照组 (2.49 ± 0.78) 次, $t=0.158$, $P=0.875$];治疗后,观察组共 33 人完成随访,年急性加重次数为 (1.89 ± 0.84) 次,显著少于对照组 ($n=28$) 的 (2.37 ± 0.82) 次, $t=2.248$, $P=0.028$,也显著少于治疗前, $t=3.132$, $P=0.003$ 。

2.6 不良事件 治疗期间,观察组出现轻微便秘患者 1 例,对照组出现轻微便秘患者 1 例,出现轻微腹泻患者 5 例,出现下尿路感染患者 1 例,判断与药物治疗无关,未发现其他不良事件。

3 讨论

COPD 患者由于呼吸功能减退,既往认为机体通常会代偿性地出现红细胞增多症,从而试图改善组织缺氧的状况^[7]。然而近年一些新的流行病学调查发现,COPD 相关性贫血的发生率显著高于继发性红细胞增多症^[8-10],并且贫血加重了呼吸困难,活动受限和生命质量,进一步导致急性加重次数增加,住院率提高,住院时间延长,经济负担加重,病死率增加^[11-13]。目前认为 COPD 相关性贫血的发病与肺部长长期慢性炎症反应,溢出肺外,导致全身慢性低烈度炎症反应状态,铁调素高表达,红细胞生成减少,破坏增多相关。

健脾生血片是由党参,茯苓,炒白术,甘草,黄芪,山药,炒鸡内金,醋龟甲,山麦冬,醋南五味子,龙骨,煅牡蛎,大枣,硫酸亚铁,维生素 C 组成的贫血治疗药物,中医认为具有健脾和胃,气血双补之功效,被发现疗效优于单用铁剂^[15]。从现代医学角度看,其原因可能是他在低剂量下就能有效抑制铁调素相关^[4]。

本研究选择了 COPD 相关性贫血的患者,进行

的严格的分组和严谨的随机对照研究。结果发现:观察组患者血清 IL-1 β 、TNF- α 等炎症反应因子水平和铁调素水平显著降低,从而显著改善了铁代谢指标,促进了红细胞增殖,提高了血红蛋白水平,因而显著改善了患者肺功能和生命质量。并且安全性良好,未发现与药物相关不良反应。

我们也注意到,治疗后观察组铁调素水平离散度略有增加,因此打算对铁调素水平与贫血疗效之间的关系,做相关性分析,但是由于无效的病例数太少,不符合统计要求,只能作罢。但通过对数据的观察,发现可能存在这样一种现象:无效患者似乎铁调素并未明显下调,但另一方面,显效和有效患者的下调幅度似乎反倒有超过痊愈患者的趋势。笔者考虑可能与患者血红蛋白复常后,肝脏铁调素的合成过程受到氧饱和度改善的反馈调节有关。

综上所述,健脾生血片治疗 COPD 相关性贫血安全有效,其作用机制除了提供铁元素外,还包括抑制慢性炎症反应,抑制铁调素表达,值得广大同道扩大样本量进一步研究。

参考文献

- [1] 陈红,邓佳,冯玉麟.慢性阻塞性肺疾病相关性贫血[J].中国呼吸与危重监护杂志,2009,8(6):606-608.
- [2] Yohannes A M, Ershler W B. Anemia in COPD: a systematic review of the prevalence, quality of life, and mortality [J]. Respiratory Care, 2011, 56(5): 644-52.
- [3] 高炎超,秦茵茵. COPD 患者血清 hepcidin、sTfR 测定在贫血并发症中的应用价值研究[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(9): 1603-1606.
- [4] 李春福,张雪琼,翟丽,等.健脾生血片益气生血的作用机制研究[J]. 中国药师, 2016, 19(2): 209-212.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 484-491.
- [6] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[S]. 北京: 科学技术出版社, 1998: 10-15.
- [7] Lópezcampos J L, Tan W, Soriano J B. Global burden of COPD [J]. Respiriology, 2016, 21(1): 14.
- [8] Chambellan A, Chailleux E, Similowski T, et al. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy [J]. Chest, 2005, 128(3): 1201-8.
- [9] 方天舒,陈志民. COPD 患者贫血状况调查[J]. 中国医药指南, 2012, 10(19): 204-205.
- [10] 加慧,桂方中,刘超群,等.慢性阻塞性肺疾病患者贫血的发生率及其临床意义[J]. 沈阳医学院学报, 2015, 17(4): 209-211.
- [11] Similowski T, Agustí A, Macnee W, et al. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD [J]. European Respiratory Journal, 2006, 27(2): 390.

(下接第 1155 页)

血清白细胞介素-18、干扰素- γ 水平,可能是其治疗 VD 的分子生物学机制之一。

参考文献

- [1] Paul R H, Cohen R A, Moser D J, et al. Clinical correlates of cognitive decline in vascular dementia [J]. *Cognitive & Behavioral Neurology Official Journal of the Society for Behavioral & Cognitive Neurology*, 2003, 16(1): 40-6.
- [2] Hall J R, Johnson L, Wiechmann A, et al. Depressive Symptom Endorsement among Alzheimer's Disease, Vascular Dementia and Mild Cognitive Impairment [J]. *Open Journal of Medical Psychology*, 2012, 1(3): 32-37.
- [3] 中华医学会神经病学分会. 血管性痴呆诊断标准草案 [J]. *中华神经科杂志*, 2002, 35(4): 246-246.
- [4] 方晓丽, 郑俊江, 郑俊武. 郑魁山教授“温通针法”临证运用规律总结 [J]. *中国针灸*, 2007, 27(4): 287-290.
- [5] 沈彩虹, 苗春鸿, 苗九龄, 等. 应用改良长谷川痴呆量表评估实施康复护理前后脑梗死患者的智能障碍 [J]. *中国临床康复*, 2006, 10(2): 157-157.
- [6] O'Rourke M F, Safar M E. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy [J]. *Hypertension*, 2005, 46(1): 200-200.
- [7] Lim, Andrew S P, Yu, et al. Modification of the Relationship of the Apolipoprotein E epsilon 4; Allele to the Risk of Alzheimer Disease and Neurofibrillary Tangle; Density by Sleep [J]. *Jama Neurology*, 2013, 70(12): 1544-1551.
- [8] 张海燕, 唐农, 廖君, 等. 从五脏失调论治血管性痴呆 [J]. *云南中医学院学报*, 2013, 36(2): 30-32.
- [9] 高丽红. 血管性痴呆中医证候及治疗效果研究 [J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(3): 445-447.
- [10] 王四平, 王文智, 李士懋. 试论痰瘀是血管性痴呆的基本病机 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2004, 10(10): 1-2.

- [11] 张倩, 居文政, 郭建明, 等. 2013—2014 年南京中医药大学附属医院丹红注射液临床用药合理性分析 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 42(4): 748-754.
- [12] Bellora F, Yokoyama W M. The interaction of human natural killer cells with either unpolarized or polarized macrophages results in different functional outcomes [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(50): 21659-64.
- [13] Lee SW, Park HJ, Jeon SH, et al. Ubiquitous Over-Expression of Chromatin Remodeling Factor SRG3 Ameliorates the T Cell-Mediated Exacerbation of EAE by Modulating the Phenotypes of both Dendritic Cells and Macrophages [J]. *PLoS One*. 2015 Jul 6; 10(7): e0132329.
- [14] Li C Y, Wu X Y, Tong J B, et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue under xeno-free conditions for cell therapy [J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2015, 6(1): 55-55.
- [15] Kim SM1, Moon SH, Lee Y, et al. Alternative xeno-free biomaterials derived from human umbilical cord for the self-renewal ex-vivo expansion of mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells Dev*. 2013 Nov 15; 22(22): 3025-38.
- [16] Soares H, Waechter H N, Glaichenhaus N, et al. A subset of dendritic cells induces CD4⁺ T cells to produce IFN- γ by an IL-12-independent but CD70-dependent mechanism in vivo [J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2007, 204(5): 1095-1106.
- [17] 郑先丽, 田永萍, 雒海燕, 赵耀东, 刘翔毅, 姜影, 马承旭, 王明娟, 刘敏. 温通针法对过敏性鼻炎大鼠血清免疫球蛋白 E、白介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 含量的影响 [J]. *针刺研究*, 2018, 43(1): 34-37.

(2017-06-12 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 1151 页)

- [12] Cote C, Zilberberg M D, Mody S H, et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD [J]. *European Respiratory Journal*, 2007, 29(5): 923.
- [13] Shorr A F, Doyle J, Stern L, et al. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications [J]. *Current Medical Research & Opinion*, 2008, 24(4): 1123-1130.

- [14] 武文娟, 张国俊, 胡俊祥, 等. 血清 hepcidin、GDF15、Epo、sTfR 与 COPD 伴发贫血的关系 [J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(20): 1545-1548.
- [15] 梁毅, 鲁新华, 刘新月. 健脾生血冲剂治疗成人缺铁性贫血 169 例 [J]. *中国新药杂志*, 1999, 8(11): 762-764.

(2018-04-03 收稿 责任编辑: 徐颖)