

健脾生血片治疗慢性心力衰竭伴贫血的临床效果

李贵平 欧阳慧 杨晓云

(华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科,武汉,430030)

摘要 目的:探索健脾生血片治疗慢性心力衰竭伴贫血的疗效、安全性和作用机制。方法:选取2016年5月至2017年2月同济医院收治的慢性心力衰竭贫血患者144例,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组72例。观察组给予健脾生血片治疗,3片/次,3次/d,疗程3个月;对照组给予生血宝合剂治疗,15 mL/次,3次/d,3个月为1个疗程。比较2组患者治疗前与治疗后血红蛋白、红细胞计数、网织红细胞、血清铁、转铁蛋白饱和度、血清铁蛋白、血清铁调素(Hepcidin)、血清IL-1 β 、血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血清C反应蛋白(CRP)、左室射血分数(LVEF)、6 min步行距离、明尼苏达心力衰竭生命质量量表(MLHFQ)和不良事件。并随访2组心血管事件次数,住院次数与全因死亡率。结果:观察组72例患者完成了前3个月的治疗,随访期间脱失2例;对照组治疗期间1例患者退出研究,随访期间脱失4例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。观察组贫血有效率98.6%,对照组有效率11.3%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组红细胞计数和网织红细胞、均显著高于对照组($P < 0.05$)。观察组血清铁、转铁蛋白饱和度水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但血清铁调素水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),血清铁蛋白水平2组差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组IL-1 β 、血清TNF- α 、血清CRP均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组LVEF、6 min步行距离、明尼苏达心力衰竭生命质量量表(MLHFQ)均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组不良事件总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但对照组4例患者出现血清肌酐、尿素氮水平异常,发生率高于观察组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。经1年随访,观察组心血管事件人均发生次数显著少于对照组($P < 0.05$),但2组住院次数和全因死亡率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:健脾生血片可有效治疗心力衰竭伴贫血,减少心血管发生次数,并且安全性良好,其作用机制与提供准确足量铁元素、抑制铁调素表达,抑制慢性炎症反应有关。

关键词 慢性心力衰竭;贫血;健脾生血片;临床疗效

Clinical Observation on Jianpi Shengxue Tablets in the Treatment of Anemia Referred to Heart Failure

Li Guiping, Onyang Hui, Yang Xiaoyun

(Department of Cardiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract Objective: To explore the clinical efficacy, safety and mechanism of Jianpi Shengxue Tablets in the treatment of chronic heart failure with anemia. **Methods:** A total of 144 patients with chronic heart failure anemia treated in Tongji Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology from May 2016 to February were selected and randomly assigned to the observation group and the control group according to the random number table method, with 72 cases in each group. The observation group was given Jianpi Shengxue Tablets, 3 tablets once, three times a day for 3 months, and the control group was given Shengxuebao mixture, 15 mL once, three times a day, and the course of treatment was 3 months. The hemoglobin, red blood cell count, reticulocyte, serum iron, transferrin saturation, serum ferritin, serum hepcidin, serum IL-1 β , serum TNF- α , serum CRP, left ventricular ejection fraction (LVEF), 6 min walking distance, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), and adverse events between the 2 groups before and after treatment were compared. The patients were followed up to record the number of cardiovascular events and the number of hospitalizations and all-cause mortality of the 2 groups in a year. **Results:** All the 72 patients in the observation group completed the first 3 months of treatment, and 2 cases were lost during the follow-up period. In the control group 1 patient withdrew from the study during the treatment period and 4 cases lost during the follow-up period. There was no significant difference in baseline between the 2 groups ($P > 0.05$), which was comparable. The anemia of the observation group was 98.6%, and the control group was 11.3%, the difference between the groups was significant ($P < 0.05$). After treatment, the red blood cell count and reticulocytes of the observation group were significantly higher than the control group ($P < 0.05$). The levels of serum iron and transferrin saturation in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), but the serum hepcidin level was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$) and there was no significant difference in serum ferritin levels between the 2 groups ($P > 0.05$). The IL-1 β , serum TNF- α and serum CRP

作者简介:李贵平(1990.09—),女,硕士研究生,初级技师,研究方向:感染与免疫,E-mail:pings1229@163.com

通信作者:欧阳慧(1987.09—),女,博士研究生,住院医师,研究方向:肿瘤免疫,E-mail:13407172872@163.com

in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The left ventricular ejection fraction (LVEF), 6-min walking distance, and Minnesota Heart Failure Quality of Life Scale (MLHFQ) in the observers were significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse events between the 2 groups ($P > 0.05$), but the serum creatinine and urea nitrogen levels were abnormal of 4 patients in the control group, and the incidence rate was significantly higher than that in the observation group ($P < 0.05$). After 1 year follow-up, the number of occurrence of cardiovascular events in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the number of hospitalizations and all-cause mortality between the 2 groups ($P > 0.05$).

Conclusion: Jianpi Shengxue Tablets can effectively treat heart failure with anemia, reduce the number of cardiovascular events, and has good safety. Its mechanism of action is related to providing accurate iron content, inhibiting the expression of hepcidin and inhibiting the genesis of chronic inflammation, which is worthy for promotion and use.

Key Words Chronic heart failure; Anemia; Jianpi Shengxue Tablets; Clinical efficacy

中图分类号: R289.5; R541.4 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.01.030

慢性心力衰竭(Chronic Heart Failure, CHF)伴贫血十分常见,流行病学调查显示 29.0%~37.2% 的心力衰竭患者伴有贫血^[1-3]。且贫血作为心力衰竭患者不良预后的危险因素已经被确立,贫血显著增加了心力衰竭患者发生心血管事件、住院、心脏移植和死亡的风险^[4-6]。慢性心力衰竭所伴贫血多属于慢性病贫血,患者常伴炎症反应,白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)和铁调素(Hepcidin)高表达,促红细胞生成素(EPO)抵抗等情况,从而导致铁利用障碍^[7-11]。而由于常见贫血治疗药物,如铁剂和 EPO,可能会造成铁调素高表达,加重炎症反应或提高血浆黏稠度,增加心血管事件风险,因此慢性心力衰竭患者的贫血问题一直未得到有效干预^[12]。健脾生血片是治疗贫血的中西药复方制剂,有研究表明其在治疗贫血时不会造成炎症反应,并且能调节铁调素的表达^[13-14]。因此我们设计开展了一项随机对照试验,旨在探索健脾生血片治疗慢性心力衰竭伴贫血的疗效与安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5 月至 2017 年 2 月在华中科技大学同济医学院附属同济医院心内科门诊就诊的慢性心力衰竭伴贫血患者 144 例。按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组 72 例。观察组中男 42 例,女 30 例,平均年龄(56.4 ± 7.3)岁,平均病程(9.6 ± 3.7)年;对照组中男 41 例,女 31 例,平均年龄(57.3 ± 7.5)岁,平均病程(9.8 ± 3.9)年;2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究设计符合赫尔辛基宣言,经本院伦理委员会审核同意开展。

1.2 诊断标准

1.2.1 慢性心力衰竭诊断标准 参考《中国心力衰

竭诊断和治疗指南 2014》和《2016 ESC 指南:急慢性心力衰竭的诊断与治疗》^[15-16]:1) 主要标准:夜间阵发性呼吸困难,肝颈静脉返流征阳性,颈静脉怒张,心脏增大,舒张期奔马律,静脉压升高超过 16 cmH₂O(或 1.57 kPa);2) 次要标准:胸腔积液,踝部水肿,夜间咳嗽,肺活量比最大值降低 1/3,心动过速;3) 同时符合以上 2 个主要标准或 1 个主要标准加 2 个次要标准即可诊断。

1.2.2 美国纽约心脏病学会心力衰竭程度分级(NYHA 分级)标准 I 级:活动不受限,日常体力活动不引起明显的气促、疲乏或心悸;II 级:活动轻度受限,休息时无症状,日常活动可引起明显的气促、疲乏或心悸;III 级:活动明显受限,休息时可无症状,轻于日常活动的活动量即引起明显的气促、疲乏或心悸;IV 级:休息时也有症状,稍有明显活动症状即加重,任何体力活动均会引起不适^[17-18]。

1.2.3 贫血诊断与细胞形态学分类标准 参考张之南主编《血液病诊断及疗效标准》^[18]:1) 成年男性 Hb < 120 g/L,成年女性 Hb < 110 g/L 可诊断为贫血;2) 符合贫血的细胞形态学分类标准。

1.3 纳入标准 1) 符合慢性心力衰竭诊断标准,且处于临床心力衰竭阶段(C 阶段),且左室射血分数(Left Ventricular Ejection Fracti, LVEF)降低者;2) 美国纽约心脏病学会心力衰竭程度分级(NYHA 分级)II~III 级;3) 符合小细胞低色素性贫血、单纯小细胞性贫血或正细胞性贫血诊断标准;4) 符合中度贫血诊断标准(Hb:61~90 g/L);5) 年龄 40~65 岁;6) 签署知情同意书。

1.4 排除标准 1) 既往 1 个月内使用过贫血治疗药物者;2) 海洋性贫血患者;3) 伴肾脏、肝脏、免疫系统疾病、消化性溃疡者;4) 伴恶性肿瘤或恶性血液病患者;5) 传染性疾病未获治愈者;6) 血糖、血压未获稳定

控制的糖尿病、高血压患者;7)1个月内患过急性感染性疾病者;8)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;9)对研究药物过敏者。

1.5 脱落与剔除标准 1)研究中失去联络者;2)未按研究相关的规定治疗者;3)治疗期间发生对治疗有干扰疾病的治疗者,如感染、大量失血等;4)因各种原因主动、被迫退出的治疗者。

1.6 治疗方法 2组均给予相同的心力衰竭及原发疾病的治疗方法:全部病例均每季度接受一次相同的课堂式健康教育;NYHA分级Ⅲ级的限制钠摄入 $<2\text{ g/d}$,限制水摄入 $<2\text{ L/d}$,Ⅱ级的不严格限钠限水;全部患者鼓励选择富铁食物,全部接受康复专业人员指导下的运动训练(I类,B级);需要使用利尿剂的统一首选呋塞米(天津力生制药股份有限公司,国药准字H12020163),次选托伐普坦(浙江大冢制药有限公司,国药准字H20110115),剂量由研究者根据病情调整;需要使用ACEI或ARB的患者,统一首选马来酸依那普利片(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H32022378),次选氯沙坦钾片(Sandoz GmbH,国药准字H20150076)剂量由研究者根据病情调整;需要使用 β 受体阻滞剂的患者统一首选琥珀酸美托洛尔缓释片(AstraZeneca AB,国药准字J20150044),剂量由研究者根据病情调整。

观察组给予健脾生血片(健民药业集团股份有限公司,国药准字Z19991066)治疗,3片/次,3次/d,疗程3个月。

对照组给予生血宝合剂(清华德人西安幸福制药有限公司,国药准字Z20050770)治疗,15 mL/次,3次/d,疗程3个月。

1.7 观察指标 治疗前与治疗后血红蛋白(Hb)、红细胞计数、网织红细胞、血清铁(SI)、血清铁蛋白(SF)、转铁蛋白饱和度(TS)、血清铁调素(Hepcidin)、血清IL-1 β 、血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血清C反应蛋白(CRP)、左室射血分数(LVEF)、6 min步行距离、明尼苏达心力衰竭生活质量量表(MLHFQ)和不良事件。并随访2组心血管事件次数,住院次数与全因死亡率1年。

铁调素、IL-1 β 和TNF- α 测定方法采集空腹静脉血4 mL;以3 000 r/min,离心18 min后分离上清液,低温冰箱保存,每集36份标本进行一次批量检测;酶联免疫试剂盒购自Sigma-Aldrich公司;使用Model-680型酶标仪(Bio-Rad公司生产)测定吸光度值(A值);按照试剂盒说明书严格操作,每次检测均重新绘制标准曲线,根据标准曲线和A值,计算

IL-1 β 、TNF- α 和铁调素的表达量。

1.8 疗效判定标准 参考张之南主编《血液病诊断及疗效标准》制定^[18]:治愈:Hb $>120\text{ g/L}$ (男);Hb $>110\text{ g/L}$ (女),显效:Hb未达正常值,但上升幅度 $\geq 20\text{ g/L}$;有效:Hb未达正常值,但上升幅度 $\geq 10\text{ g/L}$,且 $<20\text{ g/L}$;无效:Hb下降,或上升幅度 $<10\text{ g/L}$ 。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用SPSS 23.0统计软件进行数据分析。计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验;对于正态分布计量资料,用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

观察组全部72例患者完成了前3个月的治疗,随访期间脱落2例;对照组治疗期间1例患者退出研究,随访期间脱落4例;2组脱落率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.1 2组有效率比较 观察组贫血总有效率98.6%,对照组总有效率11.3%,2组贫血有效率差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 2组有效率比较

组别	痊愈 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
观察组($n=72$)	68	2	1	1	98.6*
对照组($n=72$)	0	3	5	69	11.3

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.2 2组血清IL-1 β 、TNF- α 、CRP和Hepcidin比较 与治疗前比较,观察组治疗后血清IL-1 β 、TNF- α 、CRP和Hepcidin水平显著下降($P < 0.05$),但与治疗前比较,对照组治疗后未显著下降($P > 0.05$);治疗后2组比较,观察组以上指标水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 2组血清铁代谢指标比较 与治疗前比较,观察组治疗后血清铁(SI)、转铁蛋白饱和度(TS)均显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),但与治疗前比较,血清铁蛋白(SF)未显著升高($P > 0.05$);与治疗前比较,对照组治疗后以上铁代谢指标均未显著上升($P > 0.05$);治疗后2组比较,观察组SI和TS较对照组显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),而SF2组差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.4 2组血常规指标比较 与治疗前比较,观察组治疗后网织红细胞(RET)、RBC、Hb水平均显著上升($P < 0.05$),与治疗前比较,对照组治疗后未显著上升($P > 0.05$);2组治疗后血常规指标组间比较,观察组显著高于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表 2 2 组炎症反应递质、铁代谢和血常规指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-1 β (ng/L)	TNF- α (μ g/L)	CRP(mg/L)	Hepcidin(mg/L)	SI(μ mol/dL)
观察组($n=72$)					
治疗前	7.23 \pm 2.87	6.88 \pm 1.97	8.18 \pm 2.33	42.43 \pm 9.56	75.7 \pm 31.5
治疗后	5.29 \pm 2.64 * Δ	5.62 \pm 1.85 * Δ	6.51 \pm 2.19 * Δ	32.74 \pm 11.05 * Δ	151.6 \pm 28.3 * Δ
对照组($n=71$)					
治疗前	7.19 \pm 2.92	6.84 \pm 2.02	8.12 \pm 2.29	44.38 \pm 9.32	71.9 \pm 30.8
治疗后	6.72 \pm 2.81	6.76 \pm 1.97	8.04 \pm 2.23	40.49 \pm 9.35	82.7 \pm 32.4
组别	SF(μ g/dL)	TS(%)	RET($\times 10^{12}$ /L)	RBC($\times 10^{12}$ /L)	Hb(g/L)
观察组($n=72$)					
治疗前	185.1 \pm 27.6	21.8 \pm 2.4	0.022 \pm 0.005	2.43 \pm 0.26	78.18 \pm 10.44
治疗后	186.3 \pm 27.1	28.3 \pm 2.9 * Δ	0.086 \pm 0.016 * Δ	3.18 \pm 0.42 * Δ	118.37 \pm 9.22 * Δ
对照组($n=71$)					
治疗前	187.3 \pm 28.5	20.1 \pm 2.6	0.021 \pm 0.006	2.49 \pm 0.23	77.29 \pm 10.17
治疗后	188.8 \pm 28.7	23.7 \pm 2.2	0.023 \pm 0.009	2.64 \pm 0.33	79.54 \pm 9.89

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

2.5 2 组 LVEF、6 min 步行距离、MLHFQ 评分比较

2 组基线时 LVEF、6 min 步行距离和 MLHFQ 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 LVEF、6 min 步行距离和 MLHFQ 评分均获显著改善($P < 0.05$),而与对照组比较,观察组改善更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组 LVEF、6 min 步行距离、MLHFQ 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	LVEF (%)	6 min 步行距离 (m)	MLHFQ 评分 (分)
观察组($n=72$)			
治疗前	29.23 \pm 7.24	187.4 \pm 42.6	32.2 \pm 9.7
治疗后	41.44 \pm 9.26 * Δ	424.1 \pm 122.4 * Δ	21.8 \pm 6.9 * Δ
对照组($n=71$)			
治疗前	30.72 \pm 7.48	192.7 \pm 47.3	32.3 \pm 9.8
治疗后	37.45 \pm 8.32 *	353.8 \pm 115.2 *	25.7 \pm 8.1 *

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

2.6 2 组心血管事件次数,住院次数与全因死亡率比较

随访 1 年,观察组心血管事件人均发生次数显著少于对照组($P < 0.05$),但 2 组住院次数和全因死亡率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 心血管事件、住院次数与全因死亡率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	心血管事件 (次)	住院次数 (次)	全因死亡 [例(%)]
观察组($n=72$)	0.79 \pm 0.12 *	1.03 \pm 0.44	6(8.6)
对照组($n=71$)	0.86 \pm 0.17	1.18 \pm 0.56	10(14.9)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.7 2 组不良反应比较

治疗期间,观察组共发生各种药物相关或可能相关的腹泻、便秘、黑便等不良事件 9 例次,对照组发生 11 例次,2 组不良事件总发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.232, P = 0.630$)。但对照组 4 例患者出现血清肌酐、尿素氮水平轻度

异常(未予药物干预,其中 1 例于停药后 6 个月时恢复正常,1 例于 8 个月时恢复正常,另 2 例失访),而观察组没有患者出现肝肾功能电解质等理化指标异常,对照组肾功能异常发生率显著高于观察组($\chi^2 = 4.114, P = 0.043$)。

3 讨论

慢性心力衰竭是各种心血管疾病的终末阶段,流行病学研究发现,贫血是慢性心力衰竭最常见的并发症之一,发生率为 29.0%~37.2%^[1-3]。慢性心力衰竭容易伴发贫血的原因是多方面的:1)患者通常年龄偏高,而高龄人群贫血发生率更高^[19];2)老年患者通常伴有多种疾病,例如:高血压、恶性肿瘤、糖尿病、肾脏疾病、消化道溃疡、消化不良等,均为容易导致贫血的疾病;3)慢性心力衰竭患者常伴炎症反应,IL-1 β 、TNF- α 、CRP 和 Hepcidin 高表达,促红细胞生成素(EPO)抵抗等情况,从而导致铁利用障碍^[7-11]。贫血患者血液携氧量降低,导致组织缺氧,从而反射性地增加心率、心肌收缩力、血压,以保护各器官免于缺氧,这将增加心脏负荷,影响心力衰竭患者预后。流行病学研究发现,贫血是心力衰竭死亡率的独立危险因素,显著增加了心力衰竭患者发生心血管事件、住院、心脏移植和死亡的风险^[4-6]。

单纯铁剂或 EPO 治疗,通常对慢性心力衰竭伴贫血的疗效不理想,这是因为患者通常处于慢性炎症反应状态,铁调素高表达,导致铁利用障碍。另一方面,不当使用 EPO,如果导致血细胞比容过高,会增加血液黏稠度,被发现会增加患者心血管疾病的死亡率^[20]。

健脾生血片不仅含有足量的铁元素,还含有党参、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、大枣等中药成分。中医认为其具有健脾和胃,气血双补之功效,被发现疗效优于单用铁剂^[21-23]。从现代医学角度看,其原因可能是其在低剂量下就能有效抑制铁调素,从而改善慢性心力衰竭患者铁利用障碍^[14]。

本研究选择慢性心力衰竭伴贫血患者,排除了其他原因所致贫血的患者,采用规定严格的统一的基础治疗,进行严格的分组和严谨的随机对照方法,观察了健脾生血片与另一种被认为可治疗贫血的中药(生血宝合剂)治疗慢性心力衰竭伴贫血的疗效。结果发现,健脾生血片使患者血清 IL-1 β 、TNF- α 等炎性反应递质水平和铁调素水平显著降低;显著改善了铁代谢指标,增加了转铁蛋白中用于造血的铁元素,但没有使铁元素储备量过高;促进了红细胞增殖,提高了红细胞和血红蛋白水平;显著改善了 LVEF、6 min 步行距离、MLHFQ 评分;显著减少了人均心血管事件发生次数,并有减少住院次数和一年全因死亡率的趋势;安全性良好,未发现严重药物不良反应。这些结果相互之间在机制上存在因果关系,可以解释健脾生血片为什么比单纯使用中药治疗贫血更有效,以及贫血改善后给患者带来的益处。

综上所述,健脾生血片可有效治疗慢性心力衰竭伴贫血且安全有效,其作用机制可能包括抑制慢性炎症反应、抑制铁调素高表达、增加铁利用,提供足量铁元素;通过对贫血的有效干预,健脾生血减少了心血管事件的发生次数,并有可能进一步减少住院次数和全因死亡率。值得广大同道关注试用,并扩大样本量进一步研究。

参考文献

[1] 梁德贤,李庆军,陈康荣. 慢性充血性心力衰竭患者贫血患病率与心功能的关系及血红蛋白对预后的影响[J]. 黑龙江医学, 2015, 39(7): 739-741.

[2] Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2002, 86(1): 115-121.

[3] Ezekowitz J A, Mcalister F A, Armstrong P W. Anemia Is Common in Heart Failure and Is Associated With Poor Outcomes[J]. *Circulation*, 2003, 107(2): 223-225.

[4] Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92(5): 625-628.

[5] Grigorian SL, Varela RA, Garcia-Acuña JM, et al. Anaemia is associated with higher mortality among patients with heart failure with preserved systolic function[J]. *Heart*, 2006, 92(6): 780-784.

[6] Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, et al. Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the National Heart Care Project

[J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(19): 2237-2244.

[7] 韩曦瑶. 慢性病贫血的发病机制及诊断[J]. 徐州医学院学报, 2016, 36(8): 557-560.

[8] 李英梅, 杨晓燕, 李笑飞, 等. 慢性心力衰竭患者血清铁调素水平变化及临床意义[J]. 山东医药, 2017, 57(12): 56-58.

[9] 付平, 柳达, 位艳伟, 等. 老年慢性心力衰竭患者的血清铁蛋白、铁调素水平变化及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(24): 4122-4125.

[10] van der Putten K, Braam B, Jie KE, et al. Mechanisms of Disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure[J]. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2008, 4(1): 47-57.

[11] Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future[J]. *Circ Res*, 2002, 91(11): 988-998.

[12] Belonje AM, Voors AA, van der Meer P, et al. Endogenous erythropoietin and outcome in heart failure[J]. *Circulation*, 2010, 121(2): 245-251.

[13] 朱林, 闵捷, 陈亚忠. 健脾生血片治疗 COPD 相关性贫血的临床观察[J]. 世界中医药, 2018, 13(5): 1148-1151, 1155.

[14] 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.

[15] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.

[16] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891-975.

[17] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(6): 776-803.

[18] 张之南. 血液病诊断及疗效标准 [S]. 北京: 科学技术出版社, 1998: 1-4.

[19] 朴建华, 赖建强, 荫士安, 等. 中国居民贫血状况研究 [J]. 营养学报, 2005, 27(4): 268-271, 275.

[20] 叶春姬. 慢性心力衰竭伴贫血的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2011, 32(1): 98-100.

[21] 左新河, 牧亚峰, 赵勇. 健脾生血片治疗甲状腺功能亢进症合并贫血临床观察 [J]. 世界中医药, 2017, 12(3): 580-581, 586.

[22] 何丽, 高江河, 赵刚. 健脾生血片与多糖铁复合物胶囊治疗妊娠期缺铁性贫血的临床对比研究 [J]. 世界中医药, 2017, 12(2): 334-337.

[23] 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.