

健脾生血颗粒(片)治疗各型贫血作用解析

赵刚¹ 张雪琼² 裴学军¹ 肖飞¹ 任霞¹ 吴木琴¹

(1 健民药业集团儿童药物研究院,武汉,430052; 2 武汉理工大学化学化工与生命科学学院,武汉,430070)

摘要 通过健脾生血颗粒(片)对缺铁性贫血、骨髓抑制性贫血、肾性贫血模型动物治疗作用研究结果的分析,并结合其处方特点及相应中医理论,解析健脾生血颗粒治疗各型贫血的作用依据,为该产品的研究方向选择以及临床应用提供参考。

关键词 健脾生血颗粒;缺铁性贫血;骨髓抑制性贫血;肾性贫血

Analysis of the Effects of Jianpi Shengxue Granule in Treating Various Types of Anemia

Zhao Gang¹, Zhang Xueqiong², Pei Xuejun¹, Xiao Fei¹, Ren Xia¹, Wu Muqin¹

(1 Academy of Pediatric Drug, Jianmin Pharmaceutical Group, Wuhan 430052, China; 2 School of Chemistry, Chemical engineering and Life Science, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, China)

Abstract The mechanism of Jianpi Shengxue granule in treating various types of anemia was analyzed through research results of the effect of Jianpi Shengxue granule on iron-deficiency anemia, myelopathic anemia, and renal anemia. The characteristics of prescription of this product and its corresponding traditional Chinese medicine theory were also concerned in this article, which may provide as a reference for further research direction and clinical application.

Key Words Jianpi Shengxue granules; Iron-deficiency anemia; Myelopathic anemia; Renal anemia

中图分类号:R242;R556 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.02.058

健脾生血颗粒和健脾生血片是健民药业集团股份有限公司独家生产的中药制剂,二者仅有剂型差别,处方一致,主要成分为党参、茯苓、黄芪、山药、鸡内金、龟甲、大枣等中药成分及营养补充剂硫酸亚铁。经过数十年的临床应用及持续的二次开发研究,该产品在治疗妊娠期妇女、小儿以及成人缺铁性贫血方面显示出了显著的疗效和良好的安全性。同时,该产品在其他类型贫血的治疗方面也取得了良好疗效,为了验证这些疗效并探讨相关机制,本实验室针对该课题开展了系列动物实验。本课题通过拆方研究,探讨了该产品在治疗缺铁性贫血、骨髓抑制性贫血、肾性贫血以及改善气虚脾虚症状方面相对于纯铁制剂的优势所在,下面将分别予以解析。

1 缺铁性贫血

本课题采用低铁饲料饲养加定期尾静脉放血的方式制作大鼠缺铁性贫血模型,造模一个月以上,眼眶取血测定血红蛋白含量,含量低于 100 g/L 即为造模成功。所有成功造模的动物随机分为模型对照组、健脾生血颗粒组、健脾生血颗粒浸膏组、硫酸亚铁组等 4 组,分别给予去离子水、健脾生血颗粒、健脾生血颗粒浸膏、硫酸亚铁。此外,设置正常对照

组,及采取正常饲料并给予去离子水灌胃模拟给药的动物组。结果发现,给药 10 d 后实验组红细胞水平显著上升,但未恢复至正常水平,其中健脾生血颗粒组和浸膏组效果相当,并且高于硫酸亚铁组,提示纯铁元素对于红细胞水平的提升效果不如全方制剂及纯中药浸膏;血红蛋白和血清铁含量健脾生血颗粒组迅速恢复正常,但浸膏组和硫酸亚铁组血清铁含量尚未完全恢复;给药 20 d 后,各实验组红细胞水平均恢复正常,且健脾生血颗粒组效果最为明显,浸膏组与硫酸亚铁组则无统计学意义,血红蛋白和血清铁含量各实验组均恢复正常。可见,健脾生血颗粒在治疗缺铁性贫血方面效果显著,并且相对于单用中药浸膏和单用硫酸亚铁优势明显。

临床上健脾生血颗粒治疗缺铁性贫血的报道较多^[1-3],疗效确切。健脾生血颗粒为中药制剂,并添加营养补充剂硫酸亚铁,可直接补充铁元素的不足。该方中硫酸亚铁对于缺铁性贫血患者的铁元素补充起到直接而重要的作用^[4-6],然而,(亚)铁离子在胃肠道中的吸收以及体内利用并非易事,需要借助金属转运体的主动转运才能通过肠壁进入血循环。人体对铁元素的吸收、利用、排泄具有精确的调控能

基金项目:武汉市“汉阳英才计划”项目(编号:A3-17)

作者简介:赵刚(1983—),男,博士,高级工程师,从事药理学研究,Tel:(027)84523889,E-mail:158200458@qq.com

通信作者:吴木琴(1980—),女,硕士,高级工程师,从事中药学研究,Tel:(027)84514002,E-mail:59277693@qq.com

力,当人体摄入大量的铁元素后,机体会反馈性下调金属转运体,减少铁的吸收,并下调铁调素等的表达,限制铁的利用^[7-8]。健脾生血颗粒中药部分能否通过调节这些蛋白的表达而促进铁的吸收与利用呢?本实验室通过相关试验验证了这一点^[9]。结果证实,健脾生血颗粒对上调 DMT-1 和 hepcidin mRNA 的表达具有重要作用,从而明显改善贫血症状,相对于纯铁制剂具有显著优势。

通过分析处方,健脾生血颗粒由益气固表经典名方“玉屏风散”、健脾益气经典名方“四君子汤”、补肾壮骨经典名方“龙骨汤”进行加减而得。君药黄芪、龟甲,健脾益肺补肾,益气生血填精,且能固表止汗,预防外邪的侵袭,从而达到“肺脾肾三本通补”之功^[10]。臣药党参、茯苓、白术,一方面可增强君药补脾益肺之功,健脾益气以生血,另一方面可增强君药补肺实卫,固表止汗之效,以治体虚多汗,易感外邪;山药、五味子,则可增强君药滋阴补肾化精之力,巩固君药益气健脾生血之能,补益心神,宁心安神,有辅君之功。因此,健脾生血颗粒通过对肺脾肾的综合调理,改善缺铁性贫血所伴随的相关症状,达到标本兼治的目的^[11]。

2 骨髓抑制性贫血

本课题采用 2Gy ^{60}Co 射线照射并于第 3 天开始腹腔注射 50 mg/kg 环磷酰胺,连续注射 6 d 制作骨髓抑制性贫血模型^[11],眼眶取血测定血红蛋白含量,含量低于 100 g/L 即为造模成功,动物分组及给药同缺铁性贫血试验,给药周期为 3 周。结果显示,健脾生血颗粒组、健脾生血颗粒浸膏组和硫酸亚铁组均能显著升高白细胞介素-2 水平,其中,前 2 组白细胞介素-2 水平超过正常对照组;健脾生血颗粒组和健脾生血颗粒浸膏组动物红细胞数量恢复至正常水平,但硫酸亚铁组动物未恢复正常,提示补充纯铁元素并不能达到红细胞恢复正常的效果,反而全方和纯中药浸膏具有升高红细胞水平的作用,这一结果与缺铁性贫血试验结果一致。此外,通过白细胞测定结果可以发现健脾生血颗粒对升高白细胞的作用不明显。

肿瘤患者经过放化疗等治疗之后食欲不振,恶心呕吐,营养不良,加之放化疗法对造血系统和血细胞的直接损害,容易导致骨髓抑制性贫血的发生^[12],其发生率及严重程度与多种因素有关,比如患者所患肿瘤类型、病理分期及化疗方案等^[13],通过补充促红细胞生成素(EPO)或铁元素均可改善患者贫血症状^[14],但也有报道称^[15],老年恶性肿瘤性

贫血患者血清 EPO 水平明显增高,化疗会加重这一过程,贫血患者血红蛋白水平与 EPO 呈负相关。但通过补充铁元素以及益气养血的中药调理对贫血症状的改善具有显著效果^[16-17]。健脾生血颗粒则可通过铁元素的直接补充以及健脾益气方对骨髓抑制性贫血患者进行调理,短期内恢复白细胞介素-2、红细胞等水平^[13]。辽宁中医药大学梁可^[18]通过对照实验也证实,健脾生血颗粒中所含的黄芪皂苷能提高化疗贫血模型小鼠血清白细胞介素-2、白细胞介素-4 的含量,降低白细胞介素-6 的含量,从而改善免疫力低下和骨髓抑制情况。

3 肾性贫血

本课题采用连续 6 周灌胃 3% 腺嘌呤的方式制作肾性贫血模型^[19],动物分组及给药同缺铁性贫血试验,给药周期为 6 周。结果显示,健脾生血颗粒能明显改善肾性贫血模型大鼠的外周红细胞水平、血红蛋白水平、以及红细胞比容,效果稍优于健脾生血颗粒中药浸膏组。肾性贫血主要表现为肾脏 EPO 产生不足,而实验研究发现,健脾生血颗粒能显著提高肾性贫血模型大鼠血清 EPO 含量,同时,大鼠血尿素氮(BUN)和肌酐(Cr)等肾功能指标也明显得到改善,提示健脾生血颗粒对于肾性贫血具有一定治疗作用。

与骨髓抑制性贫血的治疗类似,对于肾性贫血的治疗多主张 EPO 与铁剂联合治疗^[20-21]。健脾生血颗粒在补充铁元素方面的优势前文已有详析,同时,通过实验发现,健脾生血颗粒对肾性贫血模型大鼠血清 EPO 含量同样具有提升作用,并对肾功能也有一定的改善。当然,单由健脾生血颗粒对血清 EPO 水平的提升效果可能有限,采取健脾生血颗粒联合 EPO 的方法治疗肾性贫血,可能会取得更好的疗效。

4 中医气虚、脾虚型贫血

气虚、脾虚是贫血患者一般会伴随的中医证候,通过动物实验模拟中医证候尚无公认的模式。为了是动物模型尽量接近贫血患者伴随证候,本课题采用皮下注射利血平的方式建立了气脾虚症的小鼠模型,并通过长海绵钳夹小鼠尾部以激怒小鼠,制作验证产品疏肝和胃作用的模型^[22]。结果显示,健脾生血颗粒能显著提高小鼠廓清指数以及单核吞噬细胞的吞噬活性,并能提高小鼠血清溶血素 HC_{50} 水平。通过健脾生血颗粒的治疗,亢奋、躁动的小鼠精神状态逐渐恢复,食欲恢复,进食量和体重相对于模型组明显增加。这些结果提示,健脾生血颗粒对小鼠具

有疏肝和胃、增强食欲、促进吸收的功效,并能改善气虚、脾虚症状,提高小鼠免疫力,与健脾生血颗粒的功效相一致。

参考文献

[1]宋恩峰,张彩蝶,梅莎莎,等. 健脾生血颗粒治疗老年人缺铁性贫血临床观察[J]. 世界中医药,2016,10(5):816-818.

[2]邓玉清. 对比单纯应用富马酸亚铁与联合健脾生血颗粒治疗小儿缺铁性贫血的临床疗效[J]. 北方药学,2016,13(2):92-93.

[3]陈晓辉. 小儿缺铁性贫血运用健脾生血颗粒治疗的临床效果分析[J]. 今日健康,2015,14(10):389.

[4]魏凤英. 浅析血液检验诊断和鉴别缺铁性贫血的临床价值[J]. 现代诊断与治疗,2016,27(5):924-925.

[5]陈兆西. 血常规检查诊断缺铁性贫血的临床价值[J]. 中外医疗,2016,35(11):57-58.

[6]刘卫华. 饮食干预对婴幼儿缺铁性贫血 54 例的临床观察[J]. 中国民族民间医药杂志,2016,24(11):54-55.

[7]Mahler GJ, Esch MB, Tako E, 等. 聚苯乙烯纳米材料影响铁吸收[J]. 中华预防医学杂志,2012,46(7):626.

[8]于鹏,段相林,张明,等. 高铁对大鼠大脑皮层二价金属转运蛋白 1 表达的影响[J]. 解剖学报,2011,42(4):435-440.

[9]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.

[10]徐玲珑,王紫齐,吴迪炯,等. 周郁鸿中西医结合诊治缺铁性贫血学术经验[J]. 浙江中医杂志,2016,60(7):477-478.

[11]赵刚,黄志军,吕承恬,等. 健脾生血颗粒对骨髓抑制性贫血模型小鼠的治疗作用[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(14):1173-

1176.

[12]李佩文. 及时发现治疗贫血[J]. 癌症康复,2015,23(4):34-35.

[13]王莹,燕丽香,陈文彰. 恶性肿瘤贫血相关因素分析[J]. 中国医药导刊,2013,15(7):1156-1157.

[14]潘海霞,邓春美,任刚,等. 恶性肿瘤患者化疗相关贫血的治疗[J]. 四川医学,2011,32(10):1522-1524.

[15]许亚凤,李相勇,周锡建. 老年肿瘤性贫血患者血清促红细胞生成素水平及化疗对其产生的影响[J]. 临床军医杂志,2013,40(11):1128-1129.

[16]张榜铭. 中西医结合治疗化疗相关性贫血 29 例临床观察[J]. 中医药导报,2011,17(5):33-34.

[17]周玲. 化疗相关性贫血的中医药防治思路探讨[J]. 中医药管理杂志,2016,23(9):169-170.

[18]梁可,马进,曲怡,等. 黄芪皂苷对小鼠化疗贫血模型白介素-2、白介素-4 和白介素-6 的影响[J]. 中国医药导报,2015,12(18):16-18.

[19]谭静玲,赵刚,吕承恬,等. 健脾生血颗粒对肾性贫血模型大鼠的治疗作用[J]. 中成药,2015,37(10):2272-2274.

[20]樊迪,路万虹,杨悦,等. 促红细胞生成素及铁剂治疗肾性贫血的合理性评价[J]. 西北药学杂志,2016,31(3):305-308.

[21]倪丽娜,盛燕群. 促红素联合蔗糖铁治疗血液透析患者肾性贫血的效果观察[J]. 中外医学研究,2016,14(20):36-37.

[22]宋豪源,熊富良,吕承恬,等. 健脾生血颗粒对气虚、脾虚型贫血模型小鼠的治疗效果[J]. 中国药师,2016,19(3):502-505.

(2017-01-20 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 473 页)

[66]Lee HU, Bae EA, Han MJ, et al. Hepatoprotective effect of 20(S)-ginsenosides Rg3 and its metabolite 20(S)-ginsenoside Rh₂ on tert-butyl hydroperoxide-induced liver injury[J]. Biol Pharm Bull,2005,28(10):1992-1994.

[67]Kang MS, Baek SH, Chun YS, et al. Modulation of lipid kinase PI4KII α activity and lipid raft association of presenilin 1 underlies γ -secretase inhibition by ginsenoside (20S)-Rg3[J]. The Journal of biological chemistry,2013,288(29):20868-20882.

[68]李向高. 提高人参加工炮制质量的探讨[J]. 中成药研究,1982,5(9):16-19.

[69]杨鑫宝,杨秀伟,刘建勋. 人参中皂苷类化学成分的研究[J]. 中国现代中药,2013,15(5):349-358.

[70]曹国军,郑毅男,许传莲,等. 红参加工过程中精氨酸及其衍生物的含量变化[J]. 吉林农业大学学报,2001,23(3):69-71.

[71]朴炫宣,李向高. 红参加工中皂苷的脱羧降解反应及其产物的研究[J]. 吉林农业大学学报,2000,22(4):64-70.

[72]刘向武,刘中华,白淑芝西洋红参单体皂苷类成分研究[J]. 人参研究,2001,13(1):21-22.

[73]金明,魏育林,等. 红参预防家兔高血压性视网膜动脉硬化的免疫组化研究[J]. 北京中医药大学学报,1998,21(3):26-28.

[74]苑维,金明,潘琳,等. 红参对糖尿病大鼠视网膜微血管病变细胞外基质的影响[J]. 中国中医眼科杂志,2004,14(4):200-203.

[75]王淑敏. 食用药用话人参[M]. 北京:中医古籍出版社,2015:100.

[76]杨遇宏,李艳梅. 人参研究进展[J]. 黑龙江科技信息,2011,14(10):56-57.

[77]张均田. 人参研究的最新进展[J]. 江苏大学学报:医学版,2009,19(3):185-191.

(2016-02-21 收稿 责任编辑:王明)