

归脾汤加减联合铁剂治疗早产儿贫血的临床研究*

韩 晓¹, 张 晓², 韩光玺², 施春燕², 董 勤^{1△}

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江萧山医院, 浙江 杭州 311121)

摘要: **目的** 探讨归脾汤加减联合铁剂的治疗方法对早产贫血患儿血红蛋白、网织红细胞计数和中医证候的影响。**方法** 根据纳入和排除标准,采用便利抽样法在小儿科门诊筛选 81 名心脾两虚型早产贫血患儿,并按随机数字表法分为治疗组 42 名和对照组 39 名。治疗组在口服蛋白琥珀酸铁口服液的基础上联用归脾汤加减治疗,对照组仅接受常规蛋白琥珀酸铁口服液口服,每组均治疗 3 个疗程,每个疗程 4 周,在干预前和每个疗程结束后评估患儿血红蛋白、网织红细胞计数和中医证候积分。**结果** 治疗组治疗 8 周和 12 周后血红蛋白较对照组升高($P<0.05$);治疗组和对照组的网织红细胞计数均在治疗 4 周后达高峰但治疗组上升程度高于对照组($P<0.01$),随后缓慢下降($P>0.05$);治疗组治疗 12 周后中医证候积分较对照组降低($P<0.05$);治疗组和对照组治疗后的血红蛋白、网织红细胞计数和中医证候积分均较治疗前改善($P<0.05$)。**结论** 归脾汤加减联合铁剂治疗具有纠正早产儿贫血、改善机体一般状况的作用,可用于早产儿贫血的治疗。

关键词: 归脾汤; 早产儿; 贫血; 心脾两虚型; 临床观察

中图分类号: R272 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2015)05-0070-04

早产儿贫血(Anemia of prematurity)是指胎龄小于 37 周的新生儿出生后 1 年内发生的贫血,长期不能纠正的贫血可导致患儿生长发育落后、代谢性紊乱和严重感染,严重者还可并发肺、视网膜和神经系统发育不良^[1-3],是影响早产儿生长发育及远期生存质量的重要因素^[4]。流行病学调查发现,心脾两虚型早产儿贫血多见于中度贫血^[5],主要表现为面色萎黄或苍白、心悸气短、夜寐不安、呼吸暂停、吸吮力弱、呼吸急促、消化不良、体重增长不满意等。归脾汤为补益剂,具有补脾养心、益气生血的功效,同时,早产儿出生时可染色铁即比足月产儿少,到第 8 周时骨髓内已不能见到含铁血黄素,故早产儿易早期发生缺铁,进而诱发贫血^[6]。因此,本研究根据心脾两虚型早产儿贫血的病因病机,采用归脾汤加减联合铁剂的治疗方法,探讨其是否能提高早产贫血患儿的血红蛋白和网织红细胞计数,并改善中医证候表现,从而寻求治疗早产儿贫血的新方法。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究于 2013 年 4 月—2015 年 2 月在浙江省

萧山医院小儿科门诊根据纳入标准,采用便利抽样法筛选早产贫血小儿 81 例,按随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 42 名,男婴 24 名,女婴 18 名,平均胎龄(33.89 ± 1.26)周,日龄(20.07 ± 1.35)周,出生体重(2.09 ± 0.35)kg,血红蛋白(102.10 ± 9.81)g/L,网织红细胞计数(1.12 ± 0.54),中医证候积分(14.65 ± 4.35)分。对照组 39 名,男婴 20 名,女婴 19 名,平均胎龄(34.22 ± 1.63)周,日龄(19.69 ± 1.63)周,出生体重(2.18 ± 0.52)kg,血红蛋白(101.80 ± 10.66)g/L,网织红细胞计数(1.06 ± 0.72),中医证候积分(13.68 ± 3.86)分。2 组患儿基线水平一致,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究获得浙江中医药大学和浙江萧山医院研究伦理委员会的批准,研究前与每位患儿家长均签署了知情同意书。

纳入标准:①胎龄 28~36 周,月龄 3~6 个月;②出生体重 1.0~2.5kg;③ $60\text{g/L}<\text{血红蛋白(Hb)}<110\text{g/L}$,并伴有面色苍白、烦躁不安、呼吸暂停或急促、心率增快、吸吮力弱、腹胀和消化不良等症状,且中医辨证为心脾两虚型贫血;④未接受过输血治疗;⑤患儿家长自愿参加本次研究并签署知情同意书。

* 基金项目: 萧山区科技计划项目(2012448)

收稿日期: 2015-04-20

作者简介: 韩晓(1982-),女,浙江萧山人,在读硕士研究生,主治医师,研究方向:中医儿科学。

△通信作者: 董勤, E-mail: dq7290@163.com

排除标准:①患有重度或极重度贫血,或急性失血者;②合并有先天性心脏病、肝肾功能不全、新生儿窒息、红细胞增多症、母子血型不合型溶血、严重感染等情况,生命体征不稳定者;③有先天性遗传代谢性疾病或者其他畸形,不适合参与本研究者。

1.2 治疗方法

采用随机对照研究,治疗组在口服蛋白琥珀酸铁口服液(菲普利,意大利泛马克大药厂 ITALFAR-MACO S.A.生产)的基础上联用归脾汤加减治疗,对照组仅接受常规蛋白琥珀酸铁口服液口服。归脾汤加减方如下:党参 5g,白术 2g,茯苓 2g,当归 2g,黄芪 5g,龙眼肉 2g,远志 2g,酸枣仁 2g,木香 1.5g,甘草 2g。血虚明显者,加鸡血藤、白芍;食少便溏、腹胀明显者,加苍术、陈皮、砂仁;心慌、便秘者,加柏子仁;多汗者加浮小麦、煅牡蛎。每日 1 剂,每剂 10mL,分早晚 2 次口服,每次 5mL。归脾汤的煎煮由浙江萧山医院中药房负责。每次煎药前按治疗组患儿数计算中药总量;所有中药浸泡半小时后加水没过药面 2cm,用武火煮开后再文火慢煎 30min,共煎 2 次;浓煎混匀后包装成 5mL/袋;每位家长每周取药 1 次,每次 14 袋。蛋白琥珀酸铁口服液每次服用 3mL,1 天 2 次。所有药物均混入母乳或奶粉中喂予患儿服下。治疗组和对照组均以 4 周为 1 疗程,共治疗 3 个疗程。

1.3 检测指标

在治疗前和每个疗程结束后采集静脉血 0.5mL

测定血红蛋白和网织红细胞计数,期间严格控制采血量并登记总量。根据《中药新药临床研究指导原则》中的《小儿缺铁性贫血症状分级量化表》自拟《早产贫血患儿中医证候量化积分表》^[7],并由同一医师采用与患者家长访谈的方式对 2 组患儿的中医证候进行逐项评估并计算总分。主症包括皮肤、口唇黏膜颜色(由轻到重依次记为 0 分、2 分、4 分、6 分),体重增长和吸奶量(由轻到重依次记为 0 分、2 分、4 分);次症包括大便异常、精神软、夜寐不安(按有无依次记为 1 分、0 分)和心率(由轻到重依次记为 0 分、1 分、2 分)。

1.4 统计分析

所有数据录入 SPSS17.0 统计软件进行处理。统计描述采用平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用多元方差分析(MANOVA),组内比较采用重复测量数据多重比较配对的 t 检验(Bonferroni),以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患儿不同治疗时间点血红蛋白和网织红细胞计数组间比较

见表 1。

2.2 2 组患儿不同治疗时间点中医证候组间比较

见表 2。

2.3 2 组患儿治疗前后血红蛋白、网织红细胞计数和中医证候组内比较

见表 3。

表 1 2 组患儿不同治疗时间点血红蛋白和网织红细胞计数组间比较($\bar{x} \pm s$)

	血红蛋白/(g/L)				网织红细胞计数/%			
	治疗组	对照组	F 值	P 值	治疗组	对照组	F 值	P 值
治疗前	102.10±9.81	101.80±10.66	0.088	0.768	1.12±0.54	1.06±0.72	0.766	0.384
治疗 4 周后	118.19±14.27	113.90±11.43	1.649	0.203	3.27±0.12 [▲]	2.73±0.47	83.252	0.002
治疗 8 周后	126.13±16.83 [▲]	119.79±12.69	4.722	0.033	1.89±0.67	2.16±0.38	0.423	0.518
治疗 12 周后	138.26±18.94 [▲]	128.13±13.28	118.613	0.001	1.47±0.38	1.56±0.71	0.915	0.342

注:与对照组相比,▲ $P < 0.05$

表 2 2 组患儿不同治疗时间点中医证候积分组间比较($\bar{x} \pm s$)

	治疗组	对照组	F 值	P 值
治疗前	14.65±4.35	13.68±3.86	0.062	0.804
治疗 4 周后	11.13±4.18	12.35±3.89	0.954	0.346
治疗 8 周后	8.40±3.40	10.53±4.12	3.880	0.056
治疗 12 周后	5.75±3.46 [▲]	8.07±4.26	15.798	0.028

注:与对照组相比,▲ $P < 0.05$

表 3 2 组患儿治疗前后血红蛋白、网织红细胞计数和中医证候组内比较

	血红蛋白 ($t_0:t_3$)			网织红细胞 计数($t_0:t_1$)			中医证候积分 ($t_0:t_3$)		
	md	se	P 值	md	se	P 值	md	se	P 值
治疗组	36.16	0.86	0.000	2.15	0.60	0.000	8.90	0.56	0.000
对照组	26.33	0.80	0.001	1.67	0.71	0.000	5.61	0.73	0.026

注: t_0 :治疗前; t_1 :治疗 4 周后; t_3 :治疗 12 周后;md:均值差值;se:标准误

3 讨论

早产是围生儿发病、死亡及远期致残的主要原因,国外报道早产儿的发生率在 4%~9%之间,我国则为 5%~10%^[8]。早产儿贫血发生早、程度重,可有喂养不耐受、体重增长缓慢、神经系统发育障碍等表现,是影响早产儿生长发育及远期生存质量的重要因素,不应被视为生理性。西医治疗早产儿贫血的主要方法包括输血和皮下注射重组人促红细胞生成素(Rh-EPO),输血可能导致早产儿感染血源性传染病,发生电解质和酸碱失衡,并造成大量的血源浪费,引发社会问题^[9],Rh-EPO 价格昂贵,治疗周期较长,并有降低血清铁、铁蛋白及运铁蛋白饱和度和诱发血栓与中性粒细胞减少的风险^[10],且皮下注射 Rh-EPO 治疗早产儿贫血目前尚无公认的指征和方案^[4]。在治疗早产儿贫血的过程中补充足够的铁剂,可改善机体低血清铁、铁蛋白状态,从而纠正贫血。补充铁剂最常用、最方便、最重要的方法是口服铁剂。蛋白琥珀酸铁含铁率(35%)高于硫酸亚铁(20%),其吸收率好,对胃肠黏膜的刺激性小,副作用的出现率也较低^[11]。因此,本研究选用蛋白琥珀酸铁作为对照药物。

早产儿贫血可归于中医学“血虚”、“萎黄”、“黄肿病”、“疳证”和“虚劳”等范畴^[5],总的病机为血虚不荣,病位主要在脾胃,可累及心、肝、肾^[12]。脾为后天之本,主运化,为气血生化之源,早产儿多因先天禀赋不足而致脾胃虚弱,使运化功能失常,精微无从运化,则气血津液不能化生,导致气血虚弱而形成贫血,临床表现为面黄少华、唇淡甲白、纳呆乏力、大便不调等脾胃虚弱之证,同时,由于气血不足,心失所养,则在脾胃虚弱的基础上出现头晕心悸、精神萎靡、夜寐欠安、哭声低弱等症候,此即为心脾两虚之证,治法宜补脾养心、益气生血。因脾为气血生化之源,故虽心脾同治,却重点在脾;又因气为血之帅,故虽气血并补,但重在补气。

本研究所用归脾汤出自《正体类要》卷下,为补益剂,具有益气补血,健脾养心之功效,多用于治疗心悸怔忡、健忘失眠、盗汗等心脾气血两虚证和便血、皮下紫癜、妇女崩漏等脾不统血证。本研究发现,归脾汤对早产儿心脾两虚型贫血亦有较好的治疗效果,且无明显的毒副作用。由表 1、表 3 可知,运用归脾汤加减联合铁剂治疗 8 周和 12 周后能有效提高早产贫血患儿的血红蛋白($P<0.05$),治疗 4 周

后能使网织红细胞计数达高峰($P<0.05$),随后缓慢下降,并能在治疗 12 周后有效改善早产贫血患儿面色萎黄、唇甲淡白、心悸气短、夜寐不安等中医证候表现($P<0.05$),其总体疗效优于单用铁剂者,说明归脾汤确有纠正早产儿贫血、改善机体一般状况的作用。方中以党参、黄芪、白术、甘草大队甘温之品补脾益气以生血,使气旺而血生^[13];当归、龙眼肉甘温补血养心;茯苓、酸枣仁、远志宁心安神^[14];木香辛香而散,理气醒脾,与益气健脾药配伍,既复中焦运化之权,又能防诸多益气补血药滋腻碍胃,使补而不滞,滋而不腻^[15]。加减方面,鸡血藤、白芍可补血养血;苍术、陈皮、砂仁可运脾理气;柏子仁可宁心润肠;浮小麦、煅牡蛎可益气止汗安神。诸药灵活配伍运用,共奏益气补血、健脾养心之功。

4 小结

归脾汤加减联合铁剂治疗贫血具有治疗费用低、疗效确切、无明显毒副作用的优点,可用于早产儿贫血的治疗。同时,在本研究基础上可继续探索归脾汤与 Rh-EPO 的疗效差异,从而为归脾汤治疗早产儿贫血的临床运用提供更多证据。

参考文献:

- [1] 《中华儿科杂志》编辑委员会,中华医学会儿科学分会新生儿学组. 早产儿管理指南 [J]. 中华儿科杂志,2006,44(3):188-191.
- [2] 杨光涛,刘国军. 早产儿视网膜病的防治与新进展[J]. 中国新生儿科杂志,2008,23(2):122-124.
- [3] 高喜容,吴运芹,李磊,等. 早产儿慢性肺疾病临床分析[J]. 中国当代儿科杂志,2008,10(4):539-540.
- [4] 严超英. 重视早产儿贫血的发生及其防治[J]. 中国新生儿科杂志,2009,24(6):331.
- [5] 王雪峰. 中西医结合儿科学 [M]. 北京:中国中医药出版社,2012:209,205.
- [6] 金汉珍,黄德民,官希吉. 实用新生儿学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:626-700.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:265.
- [8] 张巍,童笑梅,王丹华. 早产儿医学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:序.
- [9] Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA. Avery's disease of the newborn [M]. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 1135, 1204.
- [10] 万理,张巍,黄醒华,等. 促红细胞生成素在早产儿贫血中的治疗作用[J]. 中华围产医学杂志,2002,5(2):106-108.
- [11] Murray NA, Roberts IAG. Neonatal transfusion practice[J].

- Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2004, 89(2): 101-107.
- [12] 张伟. 中医儿科学[M]. 北京: 清华大学出版社, 2004: 185.
- [13] 徐明. 实用对药[M]. 福州: 福建科学技术出版社, 2007: 259.
- [14] 谭同来, 睦湘宜, 张咏梅. 中药配伍 10 法[M]. 太原: 山西

- 科学技术出版社: 2006, 47.
- [15] 肖子曾. 中医方药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 233.

(编辑: 陈柏君)

The Clinical Research of Using Jiajian Guipi Decoction and Chalybeate in Combination to Treat Anemia of Prematurity

HAN Xiao¹, ZHANG Xiao², HAN Guangxi², SHI Chunyan², DONG Qin^{1△}

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

2. Zhejiang Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311121 China)

ABSTRACT: **Objective** To observe the effects of Jiajian Guipi decoction combined chalybeate on the hemoglobin, reticulocyte count and TCM syndrome of anemia of prematurity. **Methods** Based on the inclusive and exclude criteria, 81 anaemic prematurity with heart-spleen deficiency syndrome at the pediatric clinic were chosen through convenient sampling and divided into treatment group and control group via a random number table. Treatment group had 41 children and control group had 39 children. Treatment group received Jiajian Guipi decoction therapy based on chalybeate cure, control group only received chalybeate cure. All cases had 3 courses of treatment and every course had 4 weeks. The hemoglobin, reticulocyte count and TCM syndrome were evaluated before the treatment and after every course finished. **Results** After 8 weeks and 12 weeks of the treatment, the hemoglobin of treatment group was increased when compared with control group ($P < 0.05$). The reticulocyte count of both treatment group and control group reached their peak after 4 weeks' treatment, but the rising range of treatment group was higher than control group ($P < 0.01$), then declined slowly ($P > 0.05$). After 12 weeks of the treatment, the TCM syndrome of treatment group was increased when compared with control group ($P < 0.05$). The hemoglobin, reticulocyte count and TCM syndrome of two groups had all improved when compared between before and after the treatment in intra-group ($P < 0.05$). **Conclusion** The therapy of Jiajian Guipi decoction combined chalybeate had the curative effect on anemia of prematurity, which could be used as an efficient approach to treat anemia of prematurity.

KEY WORDS: Guipi decoction; prematurity; anemia; insufficiency of heart and spleen syndrome; clinical research

(原文见第 56 页)

Effect Analysis of Mild Reinforcing-attenuating Needle Pricking Therapy in Treatment of Azoospermia and Sex Hormone

ZHANG Yuejuan, CHEN Ziping[△]

(The Frist Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 350108, China)

ABSTRACT: **Objective** To explore the therapeutic efficacy of mild reinforcing-attenuating needle pricking therapy in treatment of azoospermia and sex hormone. **Methods** Randomized into treatment group and control group, to explore the different of the semen analysis and the sex hormone between two groups. **Results** After two month's treatment, the semen analysis and sex hormone in treatment group took a turn for the better, and closer to the record of control group. **Conclusion** Mild reinforcing-attenuating needle pricking therapy in treatment of azoospermia is by regulating the sex hormone's bidirectional secretion.

KEY WORDS: needle pricking therapy; azoospermia; sex hormon