Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2025, 15(10), 491-496
Published Online October 2025 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2025.15102782

Hans汉斯

肾性贫血的中西医治疗进展

曲文星[1]，栾仲秋[2*]

[1]黑龙江中医药大学研究生院，黑龙江 哈尔滨
[2]黑龙江中医药大学附属第一医院肾病一科，黑龙江 哈尔滨

收稿日期：2025年8月29日；录用日期：2025年9月23日；发布日期：2025年9月29日

摘 要

肾性贫血(Renal anemia, RA)作为慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)最常见的并发症，其临床发病率逐年升高且治愈率较低，严重影响慢性肾脏病患者的生存质量，目前西医治疗肾性贫血主要包括红细胞生成刺激剂、铁剂、低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂、输血等，其治疗效果虽好但会引发诸多不良反应。而中医治疗通过口服中药汤剂、中医特色外治法在临床治疗中取得的疗效正逐渐得到人们的关注。本文将从西医和中医两方面阐述肾性贫血的治疗与研究进展。

关键词

肾性贫血，慢性肾脏病，中西医治疗，综述

Progress in the Treatment of Renal Anemia with Traditional Chinese and Western Medicine

Wenxing Qu[1], Zhongqiu Luan[2*]

[1]Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang
[2]Department I of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: August 29, 2025; accepted: September 23, 2025; published: September 29, 2025

Abstract

Renal anemia is the most common complication of chronic kidney disease, with its clinical incidence increasing year by year and a low cure rate, severely affecting the quality of life of patients with chronic kidney disease. Currently, Western medicine treatments for renal anemia mainly include

*通讯作者。

文章引用: 曲文星, 栾仲秋. 肾性贫血的中西医治疗进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 491-496.
DOI: 10.12677/acm.2025.15102782

erythropoiesis-stimulating agents, iron supplements, hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors, and blood transfusions. Although these treatments are effective, they can cause many adverse reactions. On the other hand, Traditional Chinese Medicine (TCM) treatment has gradually gained attention for its clinical efficacy through oral herbal decoctions and characteristic external treatment methods. This article will discuss the treatment and research progress of renal anemia from the perspectives of both Western and Chinese medicine.

Keywords

Renal Anemia, Chronic Kidney Disease, Traditional Chinese and Western Medicine Treatment, Review

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

肾性贫血(Renal anemia, RA)是慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)最常见的并发症，一项流行病学调查中显示，我国非透析CKD患者贫血患病率为28.5%~72.0%，而透析患者贫血患病率高达91.6%~98.2% [1]，相关研究表明，贫血与CKD进展、心血管事件及全因死亡率风险增加有关[2]。RA严重影响着患者的生存质量及预后，加重个人和社会经济负担，因此明确的诊断和治疗RA对CKD患者具有重要意义。

2. 西医对RA的认识

RA的发病机制复杂，其病因包括以下几点：(1) 促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的缺乏是肾性贫血的核心机制，肾脏实质受损后，肾小管周围间质成纤维细胞和内皮细胞合成EPO能力下降，无法有效刺激骨髓红系祖细胞增殖分化，导致红细胞生成减少。(2) CKD患者体内铁的缺乏，首先由于CKD患者饮食的限制以及透析过程的失血、消化道出血加之频繁的采血检验使体内铁大量流失，导致绝对铁缺乏。其次CKD患者会出现铁调素水平的升高从而抑制十二指肠铁吸收和巨噬细胞铁释放，引发功能性缺铁[3]。(3) 炎症反应激活免疫系统，释放TNF-α、IL-6等炎症因子，抑制红系祖细胞增殖分化，干扰低氧诱导因(hypoxia inducible factor, HIF)，降低EPO基因表达，从而抑制红细胞的生成，同时也能促进铁调素分泌，加重铁代谢障碍，导致贫血的发生[4]。(4) 尿毒症毒素在体内蓄积，抑制红细胞生成并缩短其寿命，还可损伤骨髓微环境，阻碍造血干细胞正常分化。(5) CKD会引起患者的食欲减退加之饮食受限，使造血原料维生素B12、叶酸、蛋白质等摄入减少，抑制了血红蛋白(Hemoglobin, Hb)的合成。此外，维生素D缺乏、甲状旁腺功能亢进等继发性病理改变，也通过影响造血微环境、干扰钙磷代谢等途径参与肾性贫血的发生发展。

3. 西医治疗

3.1. 红细胞生成刺激剂(Erythropoiesis-Stimulating Agents, ESAs)

EPO的缺乏是RA产生主要原因，补充ESAs是临床中治疗肾性贫血的重要措施。ESAs能够模拟或增强EPO，刺激骨髓红系祖细胞增殖分化，促进红细胞生成。目前ESAs包括以下几种(1) 重组人红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rHuEPO)，rHuEPO是第一代ESAs，为短效ESAs，静脉注射半衰期为6.8 h，而皮下注射半衰期为19.4 h，每周需给药1~3次。研究表明，使用rHuEPO治疗透析前患者可以纠正贫血，避免输血需求，提高患者生命质量[5]。但也会出现高血压、高钾血症、高钙血症、癫

痫、透析通路血栓、过敏等不良反应，rHuEPO 还可能诱发 EPO 抗体的产生，从而导致纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA) [6]。(2) 新型红细胞生成刺激蛋白(novel erythropoiesis stimulating protein, NESP)，通用名为达依泊汀 α，是第二代 ESAs，为长效 ESAs，其半衰期约是第一代 ESAs 的 2~3 倍，给药间隔时间更长，可每周给药 1 次，这是由于达依泊汀 α 在 EPO 分子的基础上增加了 2 条寡糖链，这种糖基化结构改变其在体内的药代动力学，增加其在体内的稳定性[7]。达依泊汀 α 的应用可以降低医护人员的工作量，减少患者因频繁注射带来的疼痛和焦虑。达依泊汀 α 的不良反应与 rHuEPO 相近且不易发生 PRCA。(3) 持续性红细胞生成素受体激活剂(continuous erythropoietin receptor activator, CERA)，CERA 是在 EPO 基础上通过化学链接甲氧基聚乙二醇(Methoxy Polyethylene Glycol, mPEG)形成的 EPO 类似物。作为第三代 ESAs，它的半衰期和给药间隔时间更长。国外一项研究比较了达依泊汀 α 与 CERA 在非透析 CKD 患者中的临床疗效，发现与达依泊汀 α 组相比，CERA 组的网织红细胞数(Reticulocyte, Ret)、Hb 水平显著提高，且起效时间早于达依泊汀 α 组[8]。与其它 ESAs 类似，应用 CERA 需要检测血压、铁代谢指标及血栓风险，但未增加 PRCA 的风险。在日本的一项为期两年的血液透析患者使用 ESAs 的随访中发现，长效 ESAs 使用者的死亡风险比短效 ESAs 使用者更高[9]，这说明长效 ESAs 的药用安全性需要进一步考证。

3.2. 铁剂

铁是 Hb 合成的重要原料，补铁是纠正贫血的基础治疗，铁剂的补充可分为口服和静脉两种。口服铁剂价格低廉、给药便利，但口服铁剂不耐受率高，易发生消化道反应，目前常用的口服铁剂有硫酸亚铁、富马酸亚铁、葡萄糖酸亚铁、多糖铁复合物等[10]。相比于口服铁剂，静脉铁剂能够快速补体铁，更好地提高患者血红蛋白水平。但要注意过敏反应、加重心血管疾病和感染的风险[11]。现有的静脉铁剂右旋糖酐铁、葡萄糖酸铁钠、蔗糖铁，新型的有羧基麦芽糖铁、异麦芽糖酐铁等[10]。

3.3. 低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(Hypoxia-Inducible Factor Prolyl-Hydroxylase Inhibitor, HIF-PHI)

低氧诱导因子(HIF)是低氧条件下 EPO 基因调控的重要转录因子。常氧条件下，脯氨酰羟化酶(Prolyl Hydroxylase, PHD)会降解 HIF。在低氧条件下 PHD 活性降低，使 EPO 基因的表达上调，同时降低铁调素水平。HIF-PHI 能够抑制 PHD 的活性，使机体在正常氧条件下转录出相关基因，诱导 EPO 生成、下调铁调素水平，从而改善贫血[12]。罗沙司他是一种新型口服 HIF-PHI 目前已广泛应用于非透析和透析的 CKD 患者中。研究表明，对于长期血液透析合并 RA 的患者，使用罗沙司他组的治疗 RA 的疗效不差于 EPO 组，并且罗沙司他改善贫血的作用不受 C 反应蛋白水平影响，而 EPO 组在 C 反应蛋白水平较高时疗效较差[13]。在非透析的 RA 患者中，罗沙司他相比于安慰剂更能提高患者 Hb，且显著降低铁调素及总胆固醇水平[14]。赵蕾等[15]发现罗沙司他能有效改善 CKD 非透析老年患者的 RA 状况，且对血压影响较小，心血管不良事件和药物不良反应发生率较低。

3.4. 输血治疗

目前输血并非 RA 治疗的首选，近些年指南和专家共识指出当 ESAs 治疗无效或 ESAs 治疗的收益大于风险以及临床情况需要快速纠正贫血时需要考虑输血治疗，对于适合肾脏移植的患者，应尽量避免输血治疗。在临床中输血治疗要慎重，若必须进行输血治疗，应注意溶血反应、发热反应、过敏反应、急性肺损伤、枸橼酸盐中毒、高钾血症、移植物抗宿主病、病毒传播、血液污染等风险的发生[16]。

4. 中医对 RA 的认识

中医古籍中很少有对于 RA 的具体论述，历代医家将其归于“虚劳”“血劳”“肾劳”等范畴。其病

机总属本虚标实，虚实夹杂，以脾肾亏虚为本，湿浊瘀毒等诸实邪为标。脾为后天之本，气血生化之源。《灵枢·决气》曰：“中焦受气取汁，变化而赤，是谓血”。《景岳全书》曰：“血者水谷之精也，源源而来，而实化生于脾”。脾能够运化水谷精微物质，生成气血，滋养全身。若脾失健运则气血生化乏源，日久则血虚。肾为先天之本，肾藏精生髓化血。《诸病源候论》曰：“肾藏精，精者，血之所成也”。《张氏医通》曾言道“血之源头在乎肾”，若肾精损耗，会使髓海失养，无以生血，导致血虚。肾病日久会致五脏六腑功能受损，气血无法运行，因虚致瘀，湿浊、瘀血、热毒等病理产物随之生成。实邪阻滞，也会影响机体气血化生，进一步加重贫血。故在治疗上当以补肾、健脾为主，兼以化湿，排毒，祛瘀。

5. 中医治疗

5.1. 单味中药

黄芪味甘，性温，入脾肺经，最早记载于《神农本草经》，列为上品，李时珍在《本草纲目》中释其名曰：“耆，长也。黄耆色黄，为补药之长，故名。”黄芪具有补气升阳，固表止汗，利水消肿，生津养血等功效，现代研究表明黄芪提取物可以保护肾脏、改善贫血、减轻炎症反应。乔铁等[17]发现黄芪皂苷能够激活造血细胞信号通路，也能调节 INF-γ、TGF-β、TNF-α 炎症因子水平，减少炎症因子对骨髓造血功能抑制，从而改善化疗贫血小鼠的造血功能。聂取等[18]发现黄芪甲苷可以改善炎症性贫血小鼠造血功能，其机制可能与通过抑制 TLR4/NF-κB 信号通路，从而抑制炎症反应，改善铁代谢障碍有关。

当归味甘、辛，性温，归肝心脾经，《景岳全书》言道：其味甘而重，故专能补血；其气轻而辛，故又能行血。当归具有补血活血，调经止痛，润肠通便的功效，被称为“血中之圣药”。其提取物当归多糖为主要造血物质，吴俊[19]在对腺嘌呤诱导的 RA 大鼠模型的研究中发现，当归多糖能够刺激机体自身肾脏和肝脏产生内源性 EPO，从而使血清中的 EPO 水平得以升高。随着血清 EPO 水平的上升，骨髓单个核细胞中促红细胞生成素受(erythropoietin receptor, EPOR)的 mRNA 表达量也相应增加。这一变化进一步激活了 EPOR 下游的细胞内信号转导通路，有力地推动了红细胞的生成过程。与此同时，当归多糖还能抑制铁调素的表达，并改善机体的炎症状态。这些作用共同促进了组织中铁元素的动员与利用，使得血清铁水平得以提高。充足的血清铁为红细胞生成提供了必需的铁原料，确保了红细胞生成过程的顺利进行。张晨宇等[20]通过构建 RA 大鼠模型，发现当归多糖可以降低 RANKL 与 Hepcidin 表达，提高 OPG 表达及 OPG-RANKL，从而调节 Hepcidin/OPG-RANKL 轴通道，有效改善大鼠的贫血程度及线粒体损伤。

党参味甘，性平。党参之名始见于《本草从新》，谓：“按古本草云：参须上党者佳。”有补中益气、止渴、健脾益肺，养血生津之功。党参的有效成分党参多糖有改善造血功能的作用。张晓君等[21]研究发现党参多糖可提高溶血性血虚小鼠外周血 Hb 水平，增加内源性脾结节数，提示党参多糖可能促进脾脏代偿造血功能。邢秀玲等[22]发现与模型组相比，党参多糖可显著提高贫血小鼠外周血 EPO、红细胞(Red Blood Cell, RBC)、Hb 和红细胞压积(hematocrit, HCT)水平，并且可促使外周血幼稚红细胞向成熟红细胞转化。

5.2. 中药复方

周奕菁等[23]观察当归补血汤联合罗沙司他治疗 RA 临床疗效，对照组予罗沙司他治疗，观察组在罗沙司他基础上加当归补血汤，在治疗 8 周后，发现观察组的治疗有效率高于对照组，与对照组相比观察组治疗后 EPO、Hb、RBC 等水平显著提升，缺氧诱导因子-α、甲状旁腺激素、C-反应蛋白、铁调素明显下降。这一结果表明，当归补血汤联合罗沙司他较单独使用罗沙司他相比，能更好地改善机体炎症状态，调节铁代谢，纠正贫血。虎文翠等[24]运用培元益血泻浊法联合左旋卡尼汀注射液治疗 RA，对照组给予

常规基础治疗配合左旋卡尼汀注射液，治疗组在对照组治疗基础上运用培元益血泻浊法给予中药汤剂口服，在连续治疗 3 个月后，发现治疗组血肌酐、尿素氮、24 h 尿蛋白量、炎症因子水平均低于对照组，且治疗组 Hb、RBC、HCT 高于对照组，说明该方法可有效提高肾脏功能，改善贫血。张婧等[25]观察泄浊养血方联合重组人促红素注射液治疗 CKD3-5 期 RA 患者临床疗效，对照组给予常规基础治疗和对症治疗，治疗组在此基础上予泄浊养血方。结果表明治疗组 Hb、RBC、肾小球滤过率较对照组显著提高，血肌酐、尿素氮显著下降。表明浊养血方配合重组人促红素注射液能够纠正贫血、保护残存肾功能。冯发民等[26]运用固肾补血方治疗 RA 患者，其中对照组采用常规治疗，观察组在对照组基础上增加固肾补血方，在连续治疗 3 个月后，发现观察组相比于对照组不良反应少且能改善贫血状态，延缓肾纤维化，减轻患者肾功能损伤。

5.3. 中医特色外治法

石帆等[27]运用穴位敷贴辅助治疗 RA 患者，在西医基础治疗上加用穴位敷贴，贴于足三里、脾俞、肾俞、膈俞穴，结果表明观察组纠正贫血，保护肾功能效果优于对照组，并且血压波动小，不良反应少。谭云芝等[28]将 CKD4 期 RA 患者随机分为对照组和治疗组各 60 例，对照组给予促红细胞生成素等常规基础治疗，治疗组在此基础上选取足三里、三阴交、肾俞、脾俞穴给予黄芪注射液穴位注射，结果表明治疗组 Hb、HCT、网织红细胞计数(Reticulocyte, Ret)水平均优于对照组，此外 EPO 的用量低于对照组，这一结果证实了黄芪注射液穴位注射的临床疗效。贾留顺等[29]使用益气泄浊和络方联合中药灌肠治疗 CKD3-4 期 RA 的患者临床研究中发现，与对照组相比，治疗组改善肾性贫血、肾脏功能效果更好，且能调节患者排便功能，促进毒素排出。

6. 小结

综上所述，目前 RA 的治疗方法多样，西医治疗以 ESAs、铁剂、HIF-PHI 为主，必要时采取输血等紧急措施，具有疗效确切、操作规范的优势，但需注意长期用药的安全性和成本问题。中医治疗通过辨证论治予以口服中药汤剂以及使用穴位敷贴、中药灌肠、穴位注射等中医特色外治法治疗，在临床中都取得了不错的疗效，但其具体作用机制、单味中药有效成分的提取、疗效评估指标尚未形成统一规范等问题，有待进一步深入研究。

而随着医学的不断发展，中西医结合治疗 RA 在临床中的显著疗效、安全性高等优势，正得到患者的广泛认可，中西医结合治疗，二者可以做到优势互补，提高疗效，减少副作用，降低经济成本，这可能是我们未来治疗 RA 的发展方向。

参考文献

[1] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组. 中国肾性贫血诊治临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(20): 1463-1502.

[2] Hanna, R.M., Streja, E. and Kalantar-Zadeh, K. (2020) Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease: Beyond Erythropoietin. *Advances in Therapy*, **38**, 52-75. https://doi.org/10.1007/s12325-020-01524-6

[3] 吴进, 李慧, 肖凯, 等. 右旋糖酐铁联合 EPO 治疗妊娠期缺铁性贫血疗效及其对 RET、Hepcidin-25 水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(5): 492-496.

[4] 戴昕, 韩京轩, 张路爽, 等. 炎症状态下肾性贫血治疗的研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2024, 45(6): 148-150, 166.

[5] Cody, J.D. and Hodson, E.M. (2016) Recombinant Human Erythropoietin versus Placebo or No Treatment for the Anaemia of Chronic Kidney Disease in People Not Requiring Dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2016**, CD003266. https://doi.org/10.1002/14651858.cd003266.pub3

[6] 余雯枫, 余毅. 肾性贫血的诊治进展[J]. 世界临床药物, 2018, 39(3): 211-216, 19.

[7] Locatelli, F. and Del Vecchio, L. (2011) Erythropoiesis-Stimulating Agents in Renal Medicine. *The Oncologist*, **16**, 19-24. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-s3-19

[8] Furukawa, T., Okada, K., Abe, M., Tei, R., Oikawa, O., Maruyama, N., *et al.* (2015) Randomized Controlled Trial of Darbepoetin A versus Continuous Erythropoietin Receptor Activator Injected Subcutaneously Once Every Four Weeks in Patients with Chronic Kidney Disease at the Pre-Dialysis Stage. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 30181-30189. https://doi.org/10.3390/ijms161226229

[9] Sakaguchi, Y., Hamano, T., Wada, A. and Masakane, I. (2019) Types of Erythropoietin-Stimulating Agents and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, **30**, 1037-1048. https://doi.org/10.1681/asn.2018101007

[10] 唐文娇, 廖若西. 肾性贫血铁剂治疗的研究进展[J]. 中国血液净化, 2023, 22(6): 438-441.

[11] 吴宝利, 张宇, 于相泽, 等. 中西医结合对肾性贫血临床治疗影响的研究进展[J]. 河北中医药学报, 2020, 35(6): 53-58.

[12] 关丽叶, 田冬冬, 吴玉佩, 等. 低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂治疗肾性贫血的临床综合评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2025, 25(4): 458-462.

[13] Chen, N., Hao, C., Liu, B., Lin, H., Wang, C., Xing, C., *et al.* (2019) Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *New England Journal of Medicine*, **381**, 1011-1022. https://doi.org/10.1056/nejmoa1901713

[14] Chen, N., Hao, C., Peng, X., Lin, H., Yin, A., Hao, L., *et al.* (2019) Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *New England Journal of Medicine*, **381**, 1001-1010. https://doi.org/10.1056/nejmoa1813599

[15] 赵蕾, 张若男, 张晓琳, 等. 罗沙司他在老年非透析肾性贫血患者中治疗效果及心血管安全性[J]. 临床军医杂志, 2025, 53(4): 366-370.

[16] 中华医学会肾脏病学分会肾性贫血诊断和治疗共识专家组. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2018 修订版) [J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(11): 860-866.

[17] 乔铁, 梁可, 马进, 等. 黄芪皂苷对化疗贫血小鼠骨髓细胞 c-Kit、SHP2、c-MPL 等细胞因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(12): 3005-3007.

[18] 聂取, 王洪新. 基于 TLR4/NF-κB 通路探讨黄芪甲苷对炎症性贫血的改善作用[J]. 中国中医药科技, 2020, 27(4): 542-546.

[19] 吴俊. 当归多糖改善炎症性贫血和肾性贫血的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2018.

[20] 张晨宇, 刘波, 袁志军, 等. 基于 Hepcidin/OPG-RANKL 轴探讨当归多糖改善大鼠肾性贫血线粒体功能异常的作用机制[J]. 中药材, 2020, 43(7): 1697-1701.

[21] 张晓君, 祝晨蕻, 胡黎, 等. 党参多糖对小鼠免疫和造血功能的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2003(3): 174-176.

[22] 邢秀玲, 赵海鹰, 李丽君, 等. 党参多糖对环磷酰胺所致小鼠贫血的治疗效果观察[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(1): 99-102.

[23] 周奕菁, 娄成利, 徐秀琴, 等. 当归补血汤联合罗沙司他治疗慢性肾脏病肾性贫血临床疗效[J]. 浙江中西医结合杂志, 2024, 34(12): 1127-1130.

[24] 虎文翠, 华琼, 周星, 等. 培元益血泻浊法联合左旋卡尼汀注射液治疗肾性贫血的研究[J]. 中医研究, 2023, 36(12): 42-46.

[25] 张婧, 杨思齐, 韩玉, 等. 泄浊养血法联合重组人促红素注射液治疗肾虚湿浊型慢性肾脏病 3-5 期肾性贫血患者的临床观察[J]. 天津中医药, 2024, 41(3): 281-286.

[26] 冯发民, 张喜峰, 刘登杰, 等. 固肾补血方对慢性肾脏病肾性贫血患者的影响[J]. 承德医学院学报, 2022, 39(5): 400-403.

[27] 石帆, 唐绍文, 周俊. 穴位敷贴辅助治疗维持性血液透析肾性贫血的临床研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(8): 724-725.

[28] 谭云芝. 穴位注射对 CKD4 期肾性贫血患者贫血指标的影响[J]. 山东中医杂志, 2015, 34(4): 271-272.

[29] 贾留顺, 董彬, 黄秀贞, 等. 益气泄浊和络方联合中药灌肠改善气虚湿瘀型 CKD3-4 期患者肾性贫血的临床研究[J]. 中医药导报, 2017, 23(6): 83-85, 88.