

生血宁片治疗妊娠期缺铁性贫血疗效的Meta分析^Δ

陈帆^{1*}, 刘微微², 刘巧艳¹, 曹世义^{1#} (1. 华中科技大学同济医学院公共卫生学院, 武汉 430030; 2. 湖北省妇幼保健院妇产科, 武汉 430070)

中图分类号 R973⁺.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)12-1707-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.12.28

摘要 目的: 系统评价生血宁片治疗妊娠期缺铁性贫血的疗效, 为临床提供循证参考。方法: 计算机检索中国知网、万方、维普、PubMed等数据库中2008—2018年发表的关于生血宁片治疗妊娠期缺铁性贫血的临床随机对照试验(RCT), 筛选文献、提取资料并采用改良后的Jadad评分量表评价纳入研究的质量, 采用Stata 12.0软件进行Meta分析。结果: 共纳入11项RCT, 合计1 617例患者。生血宁片的总有效率均显著高于硫酸亚铁[OR=8.73, 95%CI(2.96, 25.69), $P<0.05$]、琥珀酸亚铁[OR=1.86, 95%CI(1.04, 3.33), $P<0.05$]和膳食调理[OR=3.43, 95%CI(2.08, 5.66), $P<0.05$], 差异均有统计学意义。结论: 生血宁片治疗妊娠期缺铁性贫血的疗效显著优于常规补铁剂。

关键词 生血宁片; 妊娠期缺铁性贫血; 随机对照试验; Meta分析

Therapeutic Efficacy of Shengxuening Tablets in the Treatment of Iron-deficiency Anemia during Pregnancy: A Meta-analysis

CHEN Fan¹, LIU Weiwei², LIU Qiaoyan¹, CAO Shiyi¹ (1. School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 2. Dept. of Gynecology, Hubei Province Maternal and Child Health Hospital, Wuhan 430070, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy of Shengxuening tablets in the treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy, so as to provide evidence for clinical decisions. METHODS: Retrieved from CNKI, Wanfang, VIP and PubMed, clinical randomized controlled trials (RCTs) about Shengxuening tablets in the treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy were collected during 2008-2018. After screening literatures and extracted information, the literature quality was evaluated by using improved Jadad scale. Meta-analyses was performed by using Stata 12.0 software. RESULTS: A total of 11 RCTs were included, involving 1 617 patients. Total response rate of Shengxuening tablets was significantly higher than those of ferrous sulfate [OR=8.73, 95%CI(2.964, 25.69), $P<0.05$], ferrous succinate [OR=1.86, 95%CI(1.04, 3.33), $P<0.05$] and dietary conditioning [OR=3.43, 95%CI(2.08, 5.66), $P<0.05$], with statistical significance. CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy of Shengxuening tablets is significantly better than that of routine iron supplements in the treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy.

KEYWORDS Shengxuening tablets; Iron-deficiency anemia during pregnancy; Randomized controlled trial; Meta-analysis

世界卫生组织的数据表明, 50%以上的孕妇患有不同程度的贫血, 其中缺铁性贫血最为常见, 约占95%^[1]。贫血作为妊娠期最为常见的合并症, 属高危妊娠, 对孕妇及胎儿的健康不利, 可能造成早产、低出生体质量等不良妊娠结局, 甚至可能对儿童的远期生长发育产生不利影响^[2]。因此, 采取有效措施对妊娠期缺铁性贫血进行纠正很有必要。现在国内对于该病的防治多采用含铁的化学药品, 如口服硫酸亚铁、琥珀酸亚铁、葡萄糖酸亚铁等, 虽起到一定疗效却常因不良反应较多而被迫停用^[3]。目前, 一种新的治疗缺铁性贫血的中成药生血宁

片已进入Ⅳ期临床试验阶段。前期的一些临床疗效观察表明, 该药具有疗效好、副作用小的优点, 在有效治疗贫血的同时不产生严重的胃肠道刺激反应^[4-15]。但目前多数研究样本量相对较小, 证据不充足, 因此有必要对生血宁片治疗妊娠期缺铁性贫血的相关临床研究作一系统评价, 从而为临床决策提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 临床随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 孕期被诊断为妊娠期缺铁性贫血的患者。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予生血宁片; 对照组患者给予其他补铁生血药物或膳食调理。

1.1.4 结局指标 总有效率。临床疗效分为痊愈、显效、有效和无效^[11], 总有效率的计算公式为: 总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

Δ 基金项目: 国家中医药管理局资助项目(No. 国中医药科2016ZX08)

* 硕士研究生。研究方向: 循证医学、卫生管理与卫生政策。E-mail: 13972281040@139.com

通信作者: 讲师, 硕士生导师, 博士。研究方向: 流行病与卫生统计、循证医学。E-mail: caoshiyi@hust.edu.cn

1.2 排除标准

(1)试验组患者干预措施是生血宁片联用其他补铁生血药物;(2)毒性试验研究、基础实验研究、非人群研究;(3)综述;(4)现状调查、回顾性研究。

1.3 文献检索策略

计算机检索中国知网(CNKI)、万方、维普、PubMed等数据库中2008—2018年发表的相关文献。中文检索式:“生血宁”或“生血宁片”且“缺铁性贫血”或“贫血”且“妊娠期”或“孕期”;英文检索式:“Shengxuening” or “Shengxuening tablet” and “Iron deficiency anemia (IDA)” or “Anemia” and “Pregnancy” or “Gestation”。另手工检索纳入文献的参考文献,以补充获得相关研究。

1.4 文献筛选与资料提取

根据所设定的纳入与排除标准,由两名研究员独立阅读所有研究的标题、摘要或全文,决定是否纳入。提取信息包括:第一作者姓名、发表年份、研究人群基线特征、干预措施、结局指标等。两名研究员意见不一致时,与第三方讨论解决。

1.5 文献质量评价

两名研究员采用改良版Jadad评分量表^[4]单独对纳入文献进行质量评估,共包含4个条目——(1)随机序列的产生(0~2分:恰当2分,不清楚1分,不恰当0分);(2)随机化隐藏(0~2分:恰当2分,不清楚1分,不恰当0分);(3)盲法(0~2分:恰当2分,不清楚1分,不恰当0分);(4)撤出与退出(0~1分:有描述1分,未描述0分)。总分为7分,1~3分视为低质量研究,4~7分视为高质量研究。

1.6 统计学方法

采用Stata 12.0统计软件进行Meta分析。二分类变量采用比值比(OR)表示,区间估计采用95%置信区间(CI)表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

异质性的识别判断:用统计量 I^2 定量化异质性,当 $I^2=0$ 时,表明研究间的变异仅由抽样误差引起;当 $I^2<25\%$ 时,认为存在轻度异质性;当 $25\%\leq I^2\leq 50\%$ 时,认为存在中度异质性;当 $I^2>50\%$ 时,认为存在高度异质性。存在中度及以上异质性采用随机效应模型进行分析;反之,则采用固定效应模型进行分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初检在PubMed数据库中未检索到符合要求的文献,从万方、CNKI、维普数据库中分别检索到415、116、20篇文献。根据题目和摘要排除不符合要求的461篇文献后得90篇可能相关的文献,去除重合的28篇,以及与纳入/排除标准不一致的37篇,剩下25篇文献,进一步阅读全文,最终纳入11篇^[5-15]进入Meta分析,共1 617例患者。文献筛选流程见图1。

2.2 纳入研究基本信息与质量评价结果

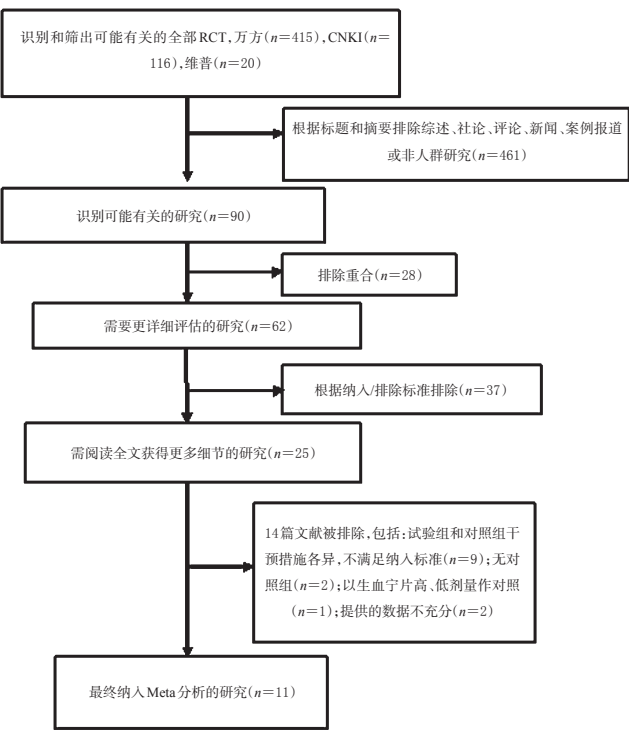


图1 文献筛选流程
Fig 1 Flowchart of literature screening

11篇文献中,3篇文献是以生血宁片组与硫酸亚铁组对照^[5-7];4篇文献是以生血宁片与琥珀酸亚铁对照^[8-11];4篇文献是以生血宁片与膳食调理对照^[12-15]。纳入文献经改良版Jadad评分平均分为1.82分(低质量),大多数评分为2分,随机化方法不清楚,非盲法,有描述撤出与退出的数量和理由;1篇文献评分为3分^[11],随机化方法恰当。纳入研究基本信息及质量评价结果见表1。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 生血宁片 vs.硫酸亚铁 有3篇文献^[5-7]报道了生血宁片 vs.硫酸亚铁的总有效率,涉及275例患者。各研究间存在中度异质性($P=0.16, I^2=45.10\%$),采用随机效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,生血宁片组的总有效率显著高于硫酸亚铁,差异有统计学意义[OR=8.73, 95%CI(2.96, 25.69), $P<0.05$]。

2.3.2 生血宁片 vs.琥珀酸亚铁 有4篇文献^[8-11]报道了生血宁片 vs.琥珀酸亚铁的总有效率,涉及680例患者。各研究间存在中等异质性($P=0.22, I^2=32.60\%$),采用随机效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,生血宁片组的总有效率显著高于琥珀酸亚铁,差异有统计学意义[OR=1.86, 95%CI(1.04, 3.33), $P<0.05$]。

2.3.3 生血宁片 vs.膳食调理 有4篇文献^[12-15]报道了生血宁片 vs.膳食调理的总有效率,涉及662例患者。各研究间存在轻度异质性($P=0.78, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,生血宁片组的总有效率显著高于膳食调理组,差异有统计学意义[OR=3.43, 95%CI(2.08, 5.66), $P<0.05$]。

表 1 纳入研究基本信息及质量评价结果

Tab 1 Basic information and quality evaluation results of included studies

第一作者及发表年份	病例数(试验组/对照组)	孕周,周	年龄,岁		干预措施		结局指标	改良版Jadad评分
			试验组	对照组	试验组	对照组		
赵玉梅2008 ^[9]	52/33	28~34	25.5	25.3	生血宁片,每日早、晚各服2片	硫酸亚铁0.6 g/d+维生素C 0.3 g/d	治疗2、4周后总有效率	2
宋海燕2008 ^[9]	60/30	25~37	21~41	21~41	生血宁片,每次2片,tid	硫酸亚铁每次0.3 g,tid	治疗4周后总有效率	2
谢卓2013 ^[7]	50/50	孕28周~产后1周	—	—	生血宁片0.5 g,tid	硫酸亚铁0.3 g,tid+维生素C	治疗4周后总有效率	2
符淑君2013 ^[9]	42/40	23.2±10.1	29.2±7.9	29.2±7.9	生血宁片0.5 g/次,轻度贫血bid,中、重度贫血tid+维生素C 0.2 g	琥珀酸亚铁0.2 g,bid+维生素C 0.2 g	治疗8周后总有效率	1
张瑞杰2014 ^[9]	96/92	16~24(20.7±1.9)	21~32(25.7±2.2)	21~32(25.7±2.2)	生血宁2片/次,bid	琥珀酸亚铁片1片/次,tid	服药8周后总有效率	2
宋秋华2015 ^[10]	100/98	—	25.8±2.1	26.1±2.3	生血宁2片/次,bid	琥珀酸亚铁片1片/次,tid	服药8周后总有效率	1
张锋2017 ^[11]	106/106	试验组:7.2±2.9; 对照组:7.3±2.8	18~40(26.6±3.2)	18~40(26.4±3.3)	生血宁2片/次,轻度贫血bid,中、重度贫血tid	琥珀酸亚铁片1片/次,tid	治疗3个月总有效率	3
邓云2012 ^[12]	130/130	12~36	22~38,平均26.5	22~38,平均26.5	生血宁片0.5 g/次,轻度贫血bid,中、重度贫血tid	膳食调理	治疗8周后总有效率	2
高玉华2012 ^[13]	34/28	14~31(22.88±10.31)	28~35(30.14±8.78)	28~35(30.14±8.78)	生血宁片(根据患者贫血程度合理调整药剂量)	膳食调理	治疗2个月总有效率	1
王蕾2016 ^[14]	68/68	—	30.2±3.5	29.6±3.6	生血宁2片/次,bid+膳食调理	膳食调理	治疗8周后总有效率	2
张亚军2015 ^[15]	102/102	试验组:23.6±3.6; 对照组:24.2±3.3	23~36(25.8±2.4)	22~37(26.1±2.3)	生血宁片(根据患者贫血程度适当调整药剂量)	膳食调理	治疗2个月总有效率	2

注:“—”指原文未说明
Note: “—” means not explained in original text

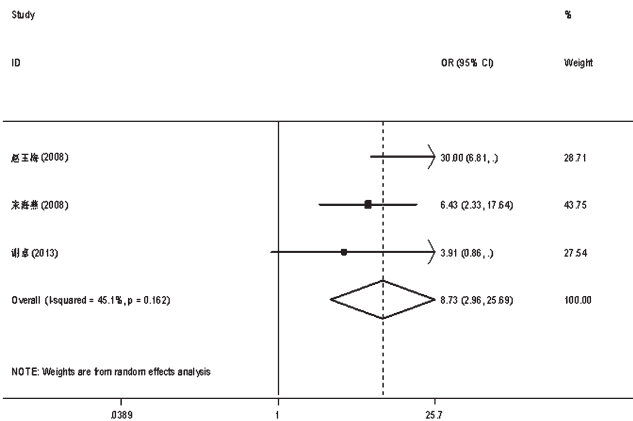


图 2 生血宁片 vs.硫酸亚铁的总有效率的 Meta 分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of total response rate of Shengxuening vs. ferrous sulfate

3 讨论

孕妇在妊娠期对铁的需求增加,早孕反应又会影响到孕妇对营养物质的摄入和吸收,造成铁缺乏,进而产生缺铁性贫血^[16]。随着妊娠的发展,孕妇贫血及铁缺乏也趋于严重,因此孕妇补充铁剂防治缺铁性贫血十分重要。20世纪70年代孕期补铁以无机铁为主,70年代后期发展为有机铁,90年代开始则发展为生物铁(又叫血红素铁或卟啉铁)。目前临床上常用硫酸亚铁口服治疗妊娠期缺铁性贫血,但是其胃肠道刺激性较大,常常会引起孕妇恶心、呕吐等不良反应导致停药,而肌肉注射或静脉滴注依从性又较差,不利于临床及时纠正贫血。

生血宁片是将蚕砂提取物中富集的叶绿素通过脱镁铁代工艺将其中的镁置换成铁,变成铁叶绿酸钠,因此该药中所含的铁是有机铁。铁叶绿酸钠是由4个吡咯

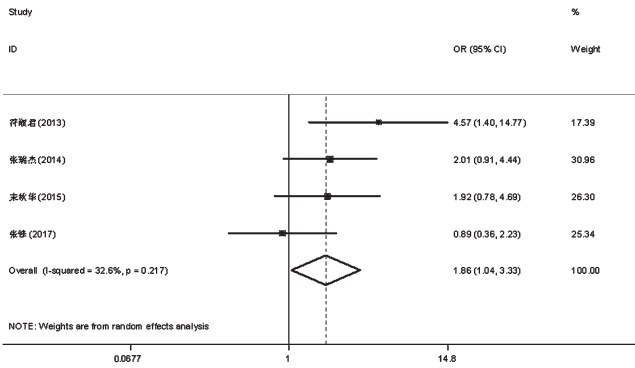


图 3 生血宁片 vs.琥珀酸亚铁的总有效率的 Meta 分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of total response rate of Shengxuening vs. ferrous succinate

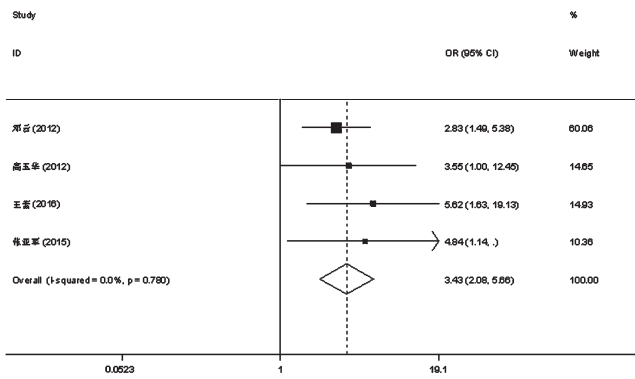


图 4 生血宁片 vs.膳食调理的总有效率的 Meta 分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of total response rate of Shengxuening vs. dietary conditioning

环组成的卟啉环中间接一个铁离子,其结构与血红素结构非常相似。研究表明,铁调素是调控人体铁代谢和铁稳态的关键分子,它可以通过与铁输出通道蛋白膜铁转运蛋白1(Ferroportin 1, FPN1)结合,诱导其降解,从而阻止肝细胞和脾脏巨噬细胞中储存铁的释放以及肠道细胞对铁的吸收来发挥作用^[17]。骨形态发生蛋白(Bone morphogenetic protein, BMP)/SMAD 蛋白信号通路和 JAK 激酶/信号转导子和转录激活子(Signal transduction and activator of transcription, STAT)信号通路可以促进铁调素的表达^[18-19]。而生血宁片可以通过抑制贫血患者 BMP/SMAD 和 JAK 激酶/STAT 信号通路的激活从而抑制铁调素的表达,进而促进人体肝脏和脾脏巨噬细胞中储存铁的释放以及肠道铁吸收。因此,生血宁片不仅能促进缺铁性贫血患者对铁的吸收,还能促进体内储存铁的释放^[20]。宁书芬^[21]研究发现,自妊娠 16 周开始对孕妇应用生血宁片,随着妊娠的进展,其可显著提高孕妇的血红蛋白和血清铁蛋白水平,与对照组比较差异有统计学意义。王海燕等^[22]研究发现,生血宁组孕妇在孕早、中、晚期的血红蛋白和血清铁蛋白水平均显著高于单纯接受饮食指导组,差异均有统计学意义;且生血宁组可显著提高自然分娩率,降低剖宫产率,差异亦有统计学意义。药理学研究也表明,生血宁片可以有效补充铁元素,并且能刺激骨髓造血功能^[23]。但临床上以往的研究只是将生血宁片与某种补铁生血药物,从治疗效果上进行对比,比较单一。本研究综合比较了生血宁片与硫酸亚铁、琥珀酸亚铁和膳食调理,发现生血宁片治疗贫血的疗效更好,且差异均有统计学意义。

本研究的不足之处在于纳入 Meta 分析的合格文献数量较少,3 个亚组分别为 3、4、4 篇,因而也没有做敏感性分析和潜在发表性偏倚倒漏斗图 Begg 检测的必要。同时,有一些文献纳入病例数较少,不良反应的指标多样,因此本研究未作安全性方面的 Meta 分析。期待随着生血宁片在临床上的广泛应用,会有更多高质量的相关 RCT 文献发表,从而有助于得出更为可信的结论。同时,今后的研究也应注意对不良反应数据的收集,以全面评价生血宁片的安全性。

参考文献

- [1] 乐杰. 妇产科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2011:154.
- [2] 丁文军,严滨.妊娠期缺铁性贫血的治疗[J].临床荟萃,2013,28(7):834-836.
- [3] 柯有甫.国家科技进步二等奖药物生血宁片药效与安全再评价[J].医药前沿,2011,1(19):33-34.
- [4] 万崇华,罗家洪.高级医学统计学[M].北京:科学出版社,2014:4.
- [5] 赵玉梅,徐红,赵彩珍.生血宁片治疗妊娠期贫血的临床观察[J].中国保健营养:临床医学学刊,2008,17(8):185-185.
- [6] 宋海燕,韩凌霄,高秀霞.生血宁用于妊娠期缺铁性贫血的疗效观察[J].中国保健营养:临床医学学刊,2008,17(10):166-167.
- [7] 谢卓.生血宁治疗围产期妇女缺铁性贫血疗效观察[J].中国实用医药,2013,8(16):82-83.
- [8] 符淑君.生血宁与琥珀酸亚铁治疗围生期孕妇贫血效果及安全性比较[J].中国乡村医药,2013,20(22):34-35.
- [9] 张瑞杰.孕中期常规口服生血宁片预防孕妇缺铁性贫血的疗效观察[J].河北医药,2014,36(16):2464-2466.
- [10] 宋秋华.生血宁片在妊娠中期孕妇缺铁性贫血 100 例中的应用[J].中国民族民间医药杂志,2015,24(21):107-107.
- [11] 张锋,周夫群,尉伟东.生血宁片和琥珀酸亚铁片治疗妊娠合并贫血患者的疗效比较[J].中国生化药物杂志,2017,37(2):68-71.
- [12] 邓云,丁惠.生血宁片治疗围生期贫血的临床观察[J].中国计划生育学杂志,2012,20(02):106-108.
- [13] 高玉华.生血宁片治疗围生期孕妇贫血疗效和不良反应发生情况观察[J].中国医药指南,2012,10(35):604-605.
- [14] 王蕾.早期介入妊娠期贫血治疗的临床研究[J].继续医学教育,2016,30(9):162-163.
- [15] 张亚军.生血宁治疗围产期妇女缺铁性贫血的疗效和不良反应观察[J].现代诊断与治疗,2015,26(15):3546-3547.
- [16] 吕荣君,刘馨,刘巍,等.多糖铁胶囊治疗妊娠合并缺铁性贫血的临床疗效及不良反应观察[J].中国妇幼保健,2014,29(2):183-184.
- [17] RUCHALA P, NEMETH E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2014, 35(3): 155-161.
- [18] CORE AB, CANALI S, BABITT JL. Hemojuvelin and bone morphogenetic protein (BMP) signaling in iron homeostasis[J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5:104.
- [19] CANALI S, ZUMBRENNEN-BULLOUGH KB, CORE AB, et al. Endothelial cells produce bone morphogenetic protein 6 required for iron homeostasis in mice[J]. *Blood*, 2017, 129(4): 405-414.
- [20] HUANG X, WU J, Li Q, et al. Silkworm feces extract improves iron deficiency anemia via suppressing hepcidin expression and promoting iron-regulatory proteins expression[J]. *RSC Advances*, 2017, 7(79): 50378-50388.
- [21] 宁书芬.妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血发病情况的临床调查及预防性补铁时机的研究[D].石家庄:河北医科大学,2015.
- [22] 王海燕,于爱萍,王有.对孕妇进行预防性补铁的临床意义[J].当代医药论丛,2017,15(2):84-85.
- [23] 刘丽恒,王小新,王欣.生血宁治疗妊娠期缺铁性贫血的临床研究[J].中国临床医生杂志,2016,44(6):90-92.

(收稿日期:2018-01-08 修回日期:2018-05-10)

(编辑:孙 冰)