

健脾生血颗粒单用或联合补铁制剂对比单用补铁制剂治疗儿童缺铁性贫血疗效和安全性的Meta分析^Δ

刘珊*, 岳明, 邓艾平[#](华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院药学部, 武汉 430014)

中图分类号 R973*.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)07-0963-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.07.21

摘要 目的:系统评价健脾生血颗粒单用或联合补铁制剂对比单用补铁制剂治疗儿童缺铁性贫血的疗效和安全性,为临床治疗儿童缺铁性贫血提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Embase、Medline、Scifinder、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、维普网、万方数据,检索时限均为自建库起至2018年11月,收集健脾生血颗粒单用或联合补铁制剂(试验组)对比单用补铁制剂(对照组)治疗儿童缺铁性贫血疗效和安全性的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取,并用Cochrane系统评价员手册5.1.0进行质量评价后,采用Rev Man 5.3统计软件对总有效率、痊愈率、血红蛋白(HB)、平均红细胞体积(MCV)、红细胞平均血红蛋白量(MCH)、血清铁(SI)、血清铁蛋白(SF)升高水平和不良反应发生率进行Meta分析。结果:共纳入19项RCT,合计2 259例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率[OR=6.73, 95%CI(4.68, 9.68), $P<0.001$]、痊愈率[OR=2.51, 95%CI(2.06, 3.06), $P<0.001$]、HB升高水平[MD=8.91, 95%CI(6.13, 11.68), $P<0.001$]、MCV升高水平[MD=9.13, 95%CI(5.32, 12.95), $P<0.001$]、MCH升高水平[MD=2.95, 95%CI(1.75, 4.15), $P<0.001$]、SI升高水平[MD=3.66, 95%CI(2.77, 4.55), $P<0.001$]、SF升高水平[MD=10.82, 95%CI(9.18, 12.45), $P<0.001$]、不良反应发生率[OR=0.49, 95%CI(0.33, 0.71), $P=0.000 2$]均优于对照组,差异均有统计学意义。结论:健脾生血颗粒单用或联合补铁制剂对比单用补铁制剂在治疗儿童缺铁性贫血时,可提高患者总有效率、痊愈率和HB、MCV、MCH、SI、SF水平,降低不良反应发生率。

关键词 健脾生血颗粒;补铁制剂;儿童缺铁性贫血;疗效;安全性;Meta分析

Efficacy and Safety of Jianpi Shengxue Granule Alone or Combined with Iron Supplement versus Iron Supplement Alone in the Treatment of Iron Deficiency Anemia in Children: A Meta-analysis

LIU Shan, YUE Ming, DENG Aiping (Dept. of Pharmacy, Wuhan Central Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of Jianpi shengxue granule alone or combined with iron supplement versus iron supplement alone in the treatment of iron deficiency anemia in children, and to provide evidence-based reference for iron deficiency anemia in children. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Medline, Scifinder, Cochrane library, CJFD, VIP and Wanfang database during database establishment to Nov. 2018, RCT about efficacy and safety of Jianpi shengxue granule alone or combined with iron supplement (trial group) versus iron supplement alone (control group) in the treatment of iron deficiency anemia in children were collected. After the data were extracted from clinical studies that met the inclusion criteria, and the quality was evaluated with Cochrane System Evaluator Manual 5.1.0, Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.3 statistical software for total response rate, cure rate, the levels of hemoglobin (HB), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), serum iron (SI), serum ferritin (SF) elevation, the incidence of ADR. RESULTS: Totally 19 RCTs were enrolled, involving 2 259 patients. Results of Meta-analysis showed that total response rate [OR=6.73, 95%CI(4.68, 9.68), $P<0.001$], cure rate [OR=2.51, 95%CI(2.06, 3.06), $P<0.001$], HB increased levels [MD=8.91, 95%CI(6.13, 11.68), $P<0.001$], MCV increased levels [MD=9.13, 95%CI(5.32, 12.95), $P<0.001$], MCH increased levels [MD=2.95, 95%CI(1.75, 4.15), $P<0.001$], SI increased levels [MD=3.66, 95%CI(2.77, 4.55), $P<0.001$], SF increased levels [MD=10.82, 95%CI(9.18, 12.45), $P<0.001$] and the incidence of ADR [OR=0.49, 95%CI(0.33, 0.71), $P=0.000 2$] in trial group were all better than control group, with statistical significance. CONCLUSIONS: Jianpi shengxue granule alone or combined with iron supplement versus iron supplement alone can improve total response rate, cure rate, the levels of HB, MCV, MCH, SI and SF in children with iron deficiency anemia, and also decrease the incidence of ADR.

KEYWORDS Jianpi shengxue granule; Iron supplement; Iron deficiency anemia in children; Efficacy; Safety; Meta-analysis

^Δ 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(No. 81803003)

* 药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:027-65696927。E-mail:liushan0812@163.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:药事管理、临床药学。电话:027-65696927。E-mail:448080910@qq.com

儿童缺铁性贫血是0.5~3岁儿童常见的疾病之一^[1]。发病后,由于缺铁影响小儿神经系统的发育,并造成难以逆转的严重后果,从而影响小儿的身心健康。临床上缺铁性贫血的常见症状是面色苍白、食欲不振、四肢无力、生长发育迟滞、免疫功能下降,严重者会并发贫血性

心脏病。铁补充制剂(如硫酸亚铁片、富马酸亚铁片、右旋糖酐铁口服液、多维铁口服液、蛋白琥珀酸铁口服溶液等)是目前临床上用于治疗小儿缺铁性贫血的常规药物^[2]。但由于患儿的肠胃比较敏感,在治疗过程中,患儿极易出现胃肠道不适而继发呕吐、腹泻现象,导致药物的治疗效果降低,生活质量也受到严重影响。

健脾生血颗粒是以“参苓白术散”和“四君子汤”两种中医经典名方为基础参考^[3],合理化裁应用,研制并获得国家食品药品监督管理局批准上市的中西结合Ⅲ类新药,主要成分为党参、黄芪、茯苓、山药、硫酸亚铁、鸡内金、龙骨、甘草、龟甲,主要功能是健脾和胃、养血安神,用于脾胃虚弱及食少纳呆、腹胀脘闷、大便不调、烦躁多汗、倦怠乏力^[4]。

经过检索,目前已有多项临床研究报道健脾生血颗粒单独或联合常规补铁制剂药物治疗儿童缺铁性贫血,且显示了较好的临床疗效,但前期由于各样本研究量较小^[5-23],无法为临床提供有意义的参考依据,同时也未检索到利用Meta分析综合评价的报道。因此,本研究采用Meta分析方法,系统评价了健脾生血颗粒治疗儿童缺铁性贫血的疗效和安全性指标,以为临床治疗儿童缺铁性贫血提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),不论是否采用盲法或者分配隐藏,发表语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 确诊为儿童缺铁性贫血的患者,同时需符合《儿童缺铁和缺铁性贫血防治建议》^[24]中小儿缺铁性贫血的诊断标准。年龄限定为0.5~10岁,性别和病程均不限。

1.1.3 干预措施 对照组患儿使用常规补铁制剂(如硫酸亚铁片、富马酸亚铁片、右旋糖酐铁口服液、多维铁口服液、蛋白琥珀酸铁口服溶液等)治疗^[2,25-26],不限制给药方案。试验组患儿单用健脾生血颗粒或在对照组常规补铁制剂药物治疗基础上联合使用健脾生血颗粒,两组患儿的治疗周期、用量、疗程、给药途径等均不限。

1.1.4 结局指标 ①总有效率;②痊愈率;③血红蛋白(HB)升高水平;④平均红细胞体积(MCV)升高水平;⑤红细胞平均血红蛋白量(MCH)升高水平;⑥血清铁(SI)升高水平;⑦血清铁蛋白(SF)升高水平;⑧不良反应发生率。其中有效率和痊愈率标准参考《儿童缺铁和缺铁性贫血防治建议》^[24]中小儿缺铁性贫血的疗效评价指标。疗效标准分级有痊愈、有效、无效。痊愈为HB>110 g/L,患儿的临床症状和体征消失或显著改善;有效为HB升高5~10 g/L,患儿的临床症状和体征部分好转;无效为HB升高<5 g/L,患儿的临床症状和体征无变化或者加重。总有效率=(痊愈例数+有效例数)/总例数×100%;痊愈率=痊愈例数/总例数×100%。

1.1.5 排除标准 ①研究数据不完整,只有摘要的会议论文,临床为单盲设计的研究;②患者合并使用治疗其他疾病药物的RCT;③基础研究实验,毒性试验,现状调查试验;④纳入年龄不符合纳入标准的患者,如年龄>10岁和成人缺铁性贫血的RCT。

1.2 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据、维普网、PubMed、Embase、Medline、Scifinder和Cochrane图书馆。中文检索词为“健脾生血颗粒”“小儿缺铁性贫血”,采用组合关键词和主题词的检索形式,限定条件为临床治疗相关的RCT;英文检索主题词为“Jianpi shengxue granule”“Iron deficiency anemia in children”,限定条件为RCT。检索时限为各数据库自建库起至2018年11月。

1.3 资料提取与质量评价

1.3.1 资料提取 首先对纳入的文献按照标准要求进行二次筛查,然后对筛查后的文献进行数据信息的提取;需要注意的是,对所有纳入的结果数据均采用两位研究员分别独立阅读,交叉核对,当遇到意见结果不一致时,按照要求增加第三位研究员参与协商、解决分歧。

1.3.2 质量评价 采用Cochrane系统评价员手册5.1.0制定的评价指标要求,进而对全面提取的文献数据信息进行偏倚风险评价:①随机分配方法;②分配隐藏;③盲法;④结果数据的完整性;⑤选择性报告研究结果;⑥其他偏倚来源。最终根据综合结果评价指标,其中每个指标包含3个等级,即“低”“高”和“不确定”。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计分析软件,对已进行过偏倚风险评价后的数据信息进行系统的Meta分析评价。根据软件要求的标准,其中计数资料采用优势比(Odds ratio, OR)分析,而计量资料则采用均数差(Mean difference, MD)分析;根据95%置信区间(CI)评价分析后的P值和I²值,依据χ²检验进行异质性分析,当P>0.1, I²<50%时,表明纳入的研究异质性好,采用固定效应模型进行Meta分析;反之表明纳入的研究存在异质性,则采用随机效应模型分析,进一步分析异质性来源的原因;若无法找寻异质性来源时,则仅进行描述性分析。采用敏感性分析评估结果的稳定性,若纳入研究足够多(n≥9)时,可运用倒漏斗图来进一步分析观察发表偏倚是否存在。

2 结果

2.1 纳入研究的基本信息

按照相应检索式进行检索,共得到相关文献193篇;阅读文献题目、摘要及全文,排除与限定的研究对象不相关的文献,共得到26篇;最后,排除不符合纳入与排除标准的文献,最终纳入19篇(项)RCT^[5-23],合计2 259例患者。具体筛选流程见图1,纳入研究基本信息见表1。

2.2 纳入研究的质量评价结果

分析最终纳入的19项研究,结果显示均为RCT,且所

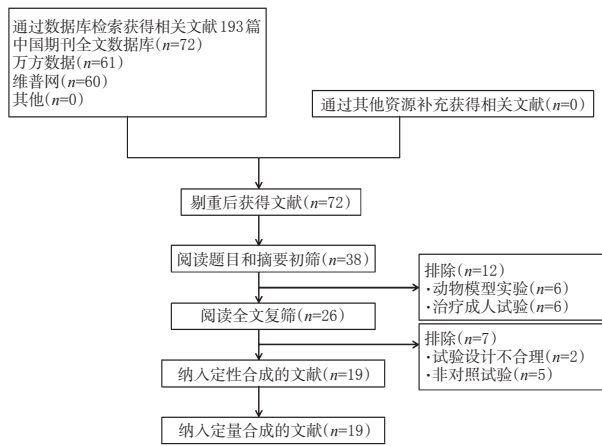


图1 文献检索流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	病例数(试验组/对照组)	年龄($\bar{x} \pm s$), 岁 试验组/对照组	干预措施		结局指标	疗程, 周
			试验组	对照组		
马海侠(2006) ^[5]	100/100	0.6~3	口服健脾生血颗粒, tid(<1岁每次2.5 g, 1~3岁每次5 g)	口服硫酸亚铁片 30 mg/(kg·d)+维生素C	①②	8
康雅媛(2009) ^[6]	70/62	0.6~3	口服健脾生血颗粒, tid(<1岁每次2.5 g, 1~3岁每次5 g)	口服硫酸亚铁片 30 mg/(kg·d)+维生素C	①②	4
陈春宝(2010) ^[7]	74/68	0.6~3	口服健脾生血颗粒, tid(<1岁每次2.5 g, 1~3岁每次5 g)	口服硫酸亚铁片 30 mg/(kg·d)+维生素C	①②	4
熊霖(2013) ^[8]	34/30	0.6~3	口服健脾生血颗粒, tid(<1岁每次2.5 g, 1~3岁每次5 g)	口服硫酸亚铁片 30 mg/(kg·d)+维生素C	①②③④⑤	4
刘常基(2013) ^[9]	56/54	2.21±0.57/2.35±0.74	口服健脾生血颗粒, tid(<1岁每次2.5 g, 1~3岁每次5 g, 3~5岁每次7.5 g, >5岁每次10 g)	口服硫酸亚铁片 30 mg/(kg·d)+维生素C	①②	4
孙艳(2015) ^[10]	50/50	1.5±0.5/1.3±0.6	口服健脾生血颗粒, tid(<1岁每次2.5 g, 1~3岁每次5 g)	口服硫酸亚铁片 30 mg/(kg·d)+维生素C	①	4
黄冠(2015) ^[11]	38/38	3.6±1.1	口服健脾生血颗粒, bid, <4岁每次5 g; tid, >4岁每次5 g,	口服硫酸亚铁片 30 mg/(kg·d)+维生素C	①②	4
郝连欣(2018) ^[12]	31/31	1.90±0.64/1.86±0.74	口服健脾生血颗粒, tid(<1岁每次2.5 g, 1~3岁每次5 g, 3~5岁每次7.5 g)	口服硫酸亚铁片 30 mg/(kg·d)+维生素C	①②	4
赖鹏程(2014) ^[13]	46/46	1.63±0.72/1.68±0.75	口服健脾生血颗粒, tid(<1岁每次2.5 g, 1~3岁每次5 g, 3~5岁每次7.5 g)	口服右旋糖酐铁口服液, tid, 5 mg/(kg·d)	①②③④⑤⑥⑦⑧	8
陈冰蓉(2015) ^[14]	75/75	1.7±0.9/1.9±0.7	口服健脾生血颗粒, tid(<1岁每次3.5 g, 1~3岁每次7 g, 4~5岁每次10.5 g)	口服右旋糖酐铁口服液, tid, 5 mg/(kg·d)	①②	4
苑贇(2017) ^[15]	111/108	0.5~3	口服健脾生血颗粒, tid(0.5~1岁每次2.5 g, 1~3岁每次5 g)	口服多维铁口服液, bid(0~1岁, 2.5 mL/次; 1~3岁, 5 mL/次)	①②⑧	4
吴冬梅(2018) ^[16]	92/92	1.59±0.25/1.52±0.19	口服健脾生血颗粒, tid(<1岁每次2.5 g, 1~3岁每次5 g)	口服富马酸亚铁片 5 mg/(kg·d)	①	4
严芳芝(2014) ^[17]	90/90	2.65±0.75/2.59±0.73	口服健脾生血颗粒, tid(<1岁每次2.5 g, 1~3岁每次5 g, 3~5岁每次7.5 g, >5岁每次10 g)+对照组治疗措施	口服富马酸亚铁片 30 mg/(kg·d)	①②③④⑤⑥⑦⑧	4
刘玉静(2017) ^[18]	49/49	1.68±0.68/1.52±0.7	口服健脾生血颗粒, tid(<2岁每次5 g, 2~6岁每次7.5 g)+对照组治疗措施	口服富马酸亚铁片, bid(<2岁, 每次0.1 g, 2~6岁每次0.2 g)	①②③④⑤⑥⑦	4
邓玉清(2016) ^[19]	30/30	2.8±0.6/3.2±0.2	口服健脾生血颗粒, tid(<1岁每次2.5 g, 1~3岁每次5 g, 3~5岁每次7.5 g, >5岁每次10 g)+对照组治疗措施	口服富马酸亚铁片, tid, 每次0.2~0.4 g	①②③④⑤⑥⑦⑧	4
王湘宁(2018) ^[20]	52/52	2.18±1.39/2.17±1.43	口服健脾生血颗粒, tid, 每次5 g+对照组治疗措施	口服富马酸亚铁片 5 mg/(kg·d)	①②③④⑤⑥⑦⑧	1
肖贞(2018) ^[21]	34/32	1.74±0.37/1.71±0.39	口服健脾生血颗粒, tid(<1岁每次2.5 g, 1~3岁每次5 g, 3~5岁每次7.5 g, >5岁每次10 g)+对照组治疗措施	口服富马酸亚铁片 5 mg/(kg·d)	②③④⑤⑥⑦⑧	4
杨劲(2018) ^[22]	84/79	1.67±0.76/1.63±0.78	口服健脾生血颗粒, tid(<2岁每次5 g, 2~6岁每次7.5 g)+对照组治疗措施	口服富马酸亚铁片, bid(<2岁, 每次0.1 g, 2~6岁每次0.2 g)	③④⑤⑥⑦⑧	4
张长忠(2018) ^[23]	45/44	6.8±1.3/10.2±3.2	口服健脾生血颗粒, tid(<1岁每次2.5 g, 1~3岁每次5 g, 3~5岁每次7.5 g, >5岁每次10 g)+对照组治疗措施	口服蛋白琥珀酸铁口服溶液, bid, 1.5 mL/(kg·d)	①②③⑥⑦⑧	4

根据试验组对比不同的对照组用药和不同的联合用药周期情况进行亚组分析, 结果, 健脾生血颗粒 vs. 硫酸亚铁片+维生素[OR=6.45, 95% CI(3.55, 11.71), $P<0.001$]、健脾生血颗粒+富马酸亚铁片 vs. 富马酸亚铁片[OR=6.81, 95% CI(2.97, 15.64), $P<0.001$], 试验组患者总有效率均高于对照组, 差异均有统计学意义, 结果见表2。

2.3.2 痊愈率 16项研究(1 812例患者)报道了痊愈率^[5-9, 11-15, 17-21, 23], 各研究间无统计学异质性($P=0.05, I^2=$

有纳入研究的两组试验, 基线资料无统计学差异, 其中17项RCT^[5-20, 23]描述了具体的随机方法, 5项RCT^[13-14, 17-18, 23]描述了具体的随机方法为数字表法, 3项RCT^[13-15]描述了具体的随访情况, 统计了具体退出情况, 但所有RCT均未描述具体的分配隐藏、盲法。纳入研究质量评价结果见图2、图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 17项研究(2 030例患者)报道了总有效率^[5-20, 23], 各研究间无统计学异质性($P=0.84, I^2=0$), 采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果, 试验组(Experimental)患者总有效率显著高于对照组(Control), 差异有统计学意义[OR=6.22, 95% CI(4.30, 9.01), $P<0.001$], 详见图4。

39%), 采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果, 试验组患者痊愈率显著高于对照组, 差异有统计学意义[OR=2.45, 95% CI(2.00, 2.99), $P<0.001$], 详见图5。

2.3.3 HB升高情况 9项研究(916例患者)报道了HB升高情况^[8, 13, 17-23], 各研究间有统计学异质性($P=0.000 5, I^2=72%$), 采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果, 试验组患者HB升高情况显著优于对照组, 差异有统计学意义[MD=8.91, 95% CI(6.13, 11.68), $P<0.001$], 详见图6。

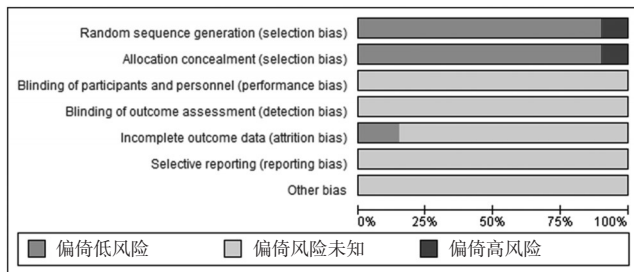


图2 偏倚风险条图

Fig 2 Bar graph of bias risk



图3 偏倚风险总结

Fig 3 Summary of bias risk

2.3.4 MCV 升高情况 8项研究(827例患者)报道了MCV升高情况^[8,13,17-22],各研究间有统计学异质性($P < 0.00001$, $I^2 = 96%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果,试验组患者MCV升高情况显著优于对照组,差异有统计学意义[MD=9.13,95%CI(5.32,12.95)], $P < 0.001$,详见图7。

2.3.5 MCH 升高情况 8项研究(827例患者)报道了MCH升高情况^[8,13,17-22],各研究间有统计学异质性($P < 0.00001$, $I^2 = 89%$),采用随机效应模型合并效应量进行

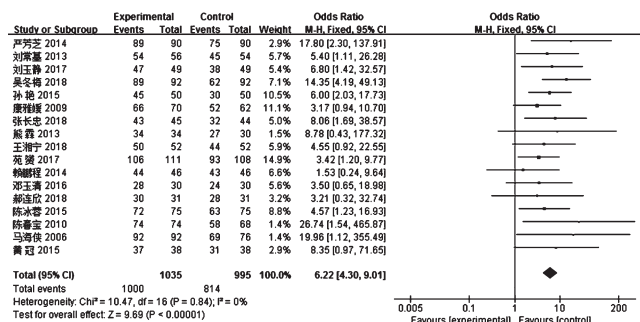


图4 总有效率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of total response rate

表2 总有效率的亚组Meta分析结果

Tab 2 Subgroup analysis of total response rate

联合用药	纳入研究个数	例数	$I^2, %$	合并模型	OR(95%CI), P
健脾生血颗粒 vs. 硫酸亚铁片+维生素C	8 ^[8-12]	686	0	固定效应模型	6.45(3.55, 11.71), <0.001
健脾生血颗粒+富马酸亚铁片 vs. 富马酸亚铁片	4 ^[17-19]	338	0	固定效应模型	6.81(2.97, 15.64), <0.001

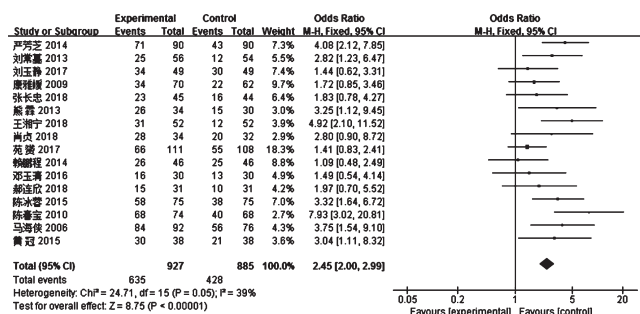


图5 痊愈率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of cure rate

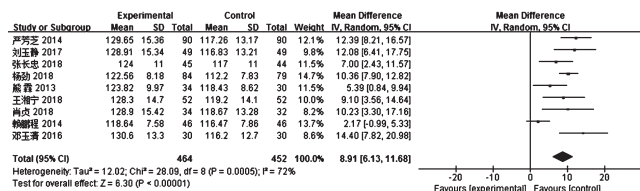


图6 HB升高情况的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the increase of HB

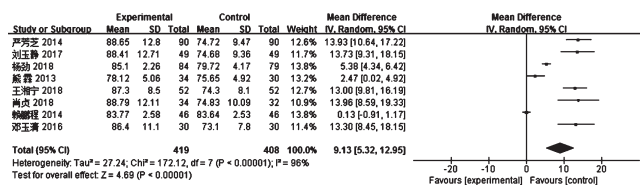


图7 MCV升高情况的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the increase of MCV

分析。结果, 试验组患者MCH升高情况显著优于对照组, 差异有统计学意义[MD=2.95, 95% CI(1.75, 4.15), $P < 0.001$], 详见图8。

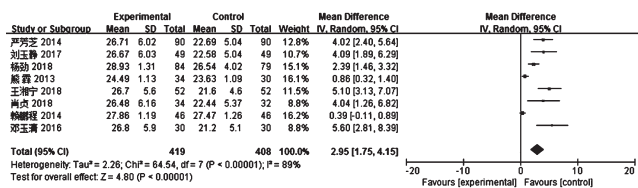


图8 MCH升高情况的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of the increase of MCH

2.3.6 SI升高情况 8项研究(852例患者)报道了SI升高情况^[13, 17-23], 各研究间有统计学异质性($P < 0.000 01$, $I^2 = 86%$), 采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果, 试验组患者SI升高情况显著优于对照组, 差异有统计学意义[MD=3.66, 95% CI(2.77, 4.55), $P < 0.001$], 详见图9。

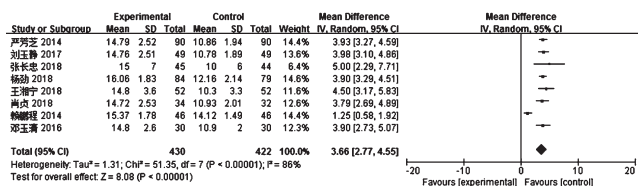


图9 SI升高情况的Meta分析森林图

Fig 9 Forest plot of Meta-analysis of the increase of SI

2.3.7 SF升高情况 8项研究(852例患者)报道了SF升高情况^[13, 17-23], 各研究间有统计学异质性($P = 0.02$, $I^2 = 58%$), 采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果, 试验组患者SF升高情况显著优于对照组, 差异有统计学意义[MD=10.82, 95% CI(9.18, 12.45), $P < 0.001$], 详见图10。

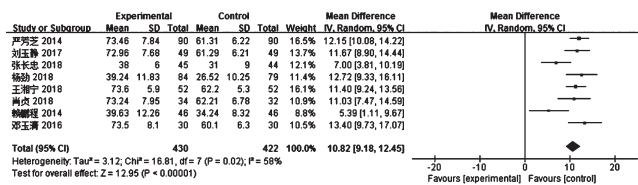


图10 SF升高情况的Meta分析森林图

Fig10 Forest plot of Meta-analysis of the increase of SF

2.3.8 不良反应发生率 8项研究(973例患者)报道了不良反应发生率^[13, 15, 17, 19-23], 各研究间无统计学异质性($P = 0.71$, $I^2 = 0$), 采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果, 试验组患者不良反应发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义[OR=0.49, 95% CI(0.33, 0.71), $P = 0.000 2$], 详见图11。

2.4 敏感性分析

通过剔除最大和最小权重的研究, 或改变合并模型来进行数据再分析, 以此来检验分析结果的稳定性。以

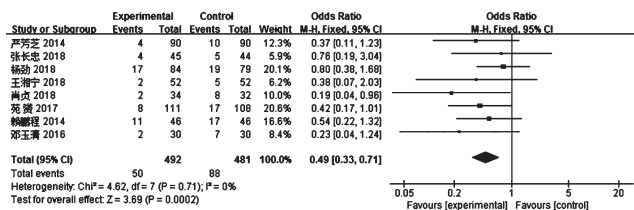


图11 不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 11 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR

HB水平为例, 在剔除最大权重的研究^[22]后, 结果为[OR=8.72, 95% CI(5.47, 11.90), $P < 0.001$]; 在剔除最小权重的研究^[21]后, 结果为[OR=8.81, 95% CI(5.82, 11.80), $P < 0.001$]; 改变合并模型后, 结果为[OR=8.46, 95% CI(7.08, 9.83), $P < 0.001$], 均与原结果无明显差异, 提示敏感性不高, 结果相对稳定。进一步分析其他结局指标, 结果显示, 排除研究前后, 得到的分析结果均未发生翻转, 证明本研究Meta分析结果稳定性较好。

2.5 发表偏倚

以总有效率为指标绘制倒漏斗图, 结果, 17篇文献均分布于倒漏斗图中, 但未能呈现左右对称性分布, 说明纳入的文献存在一定的发表偏倚, 分析结果可能为不同评分的文献数量分布不同、低质量文献分布数量较多造成的, 详见图12。

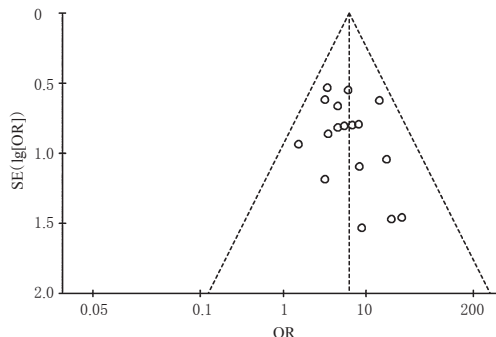


图12 总有效率的倒漏斗图

Fig 12 Inverted funnel plot of total response rate

3 讨论

缺铁性贫血的发病机制主要是由于机体内铁元素的供需失调, 导致红细胞内铁含量缺乏, 从而造成贫血的外在表现。中医症候理论认为, 贫血属于慢性虚损性病证, 中医属“萎黄”“血虚”等范畴, 且认为发病根源与脾胃失调密切相关, 故常采用“健脾生血”法来治疗^[27]。

依据中医理论, “健脾生血”法治疗缺铁性贫血的主要依据如下: 脾主运化、升清和统摄血液, 而胃主受纳与腐熟水谷, 两者同属于中焦, 互为表里, 相辅相成, 构成消化系统的主要脏器; 按照五行理论, 二者同属土, 一脏一腑, 一阴一阳, 纳运相合, 升降相因, 燥湿相济, 共同完成食物的消化、吸收及水谷精微的运输布散, 且同为“后天之本”“气血生化之源”, 配合承载气血转化的功能, 即脾胃生血^[28]。因此通过调理脾胃, 能够促进营养物质的

消化、吸收和转运,从而促进造血基本原料的摄入、吸收和利用,符合中医整体治疗理念。

健脾生血颗粒为中西药结合制剂品种,其方解如下:党参、茯苓、白术三者为君药,功能为健脾益肺、宁心益气、固表止汗;鸡内金与山药二者为臣药,功能为健脾胃、补脾益阳;同时佐用五味子和麦冬,起到益胃阴、酸甘养阴的功效;使用龙骨、龟甲和牡蛎发挥益肾平肝和潜阳填髓的功效。诸药互相配合,共同发挥健脾益气养血的作用,进一步改善血液生成环境、提高造血功能^[29]。

本研究共纳入19项RCT,合计2 259例患者。Meta结果分析显示,在疗效方面,试验组患者总有效率和痊愈率显著高于对照组,且均有统计学意义;在实验室指标方面,试验组患者HB、MCV、MCH、SI、SF的升高水平明显优于对照组,且均有统计学意义;在安全性方面,试验组患者不良反应发生率显著低于对照组,且具有统计学意义。故上述结果表明单用或联用健脾生血颗粒治疗儿童缺铁性贫血的疗效较常规药物好,且安全性高。进一步亚组分析结果显示,健脾生血颗粒 vs. 硫酸亚铁片+维生素C、健脾生血颗粒+富马酸亚铁 vs. 富马酸亚铁的疗效较好;而其他的研究因仅各有1~2项,故结果说服力有限,需进一步积累丰富临床数据研究加以验证。

另外,经分析结果,本研究尚存在一定的局限性,主要原因在于纳入的研究均为中文文献,文献质量不高,且指标蛋白的测定评价工具不同。希望后期开展设计严密、实施科学的大样本、多中心、前瞻性的临床研究,以期临床提供更为可靠的用药依据。

参考文献

[1] 陈娜,辛亚芳,王茜,等.小儿缺铁性贫血的治疗及临床预后分析[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(88):190-192.

[2] 郎海燕,陈信义,杨文华.缺铁性贫血中医药防治康复一体化专家共识[J].中华中医药杂志,2018,33(8):3487-3492.

[3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:1374-1375.

[4] 孙莉.健脾生血颗粒治疗慢性肾衰竭肾性贫血的临床研究[D].武汉:湖北中医学院,2006.

[5] 马海侠.健脾生血颗粒治疗婴幼儿缺铁性贫血的疗效观察[J].儿科药学杂志,2006,12(3):54-55.

[6] 康雅媛.健脾生血颗粒治疗婴幼儿缺铁性贫血70例[J].中国中医药科技,2009,16(2):152.

[7] 陈春宝,王敏,卢伟.健脾生血颗粒治疗儿童缺铁性贫血疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2010,19(2):191-192.

[8] 熊霖,何粒立,施映映.健脾生血颗粒治疗小儿缺铁性贫血34例临床观察[J].云南中医中药杂志,2013,34(11):49-50.

[9] 刘常基.健脾生血颗粒治疗小儿缺铁性贫血56例临床疗效观察[J].中国民族民间医药,2013,22(16):68.

[10] 孙艳.健脾生血颗粒治疗婴幼儿缺铁性贫血50例临床观察[J].中国现代医生,2015,53(3):127-129.

[11] 黄冠.小儿健脾补血颗粒治疗小儿缺铁性贫血的疗效观察[J].基层医学论坛,2015,19(32):4485-4486.

[12] 郝连欣,马云涛.健脾生血颗粒治疗婴幼儿缺铁性贫血的临床效果观察[J].临床合理用药杂志,2018,11(7B):82-83.

[13] 赖鹏程,沈朝霞.健脾生血颗粒治疗小儿缺铁性贫血临床研究[J].儿科药学杂志,2014,20(4):36-38.

[14] 陈冰蓉,沈丽萍,胡国华.健脾生血颗粒治疗婴幼儿缺铁性贫血75例临床观察[J].中医儿科杂志,2015,11(5):47-49.

[15] 苑赟,裴学军.健脾生血颗粒治疗小儿缺铁性贫血临床疗效观察[J].世界中医药,2017,12(10):2315-2317.

[16] 吴冬梅,周娟娟,徐佳妮,等.健脾生血颗粒联合推拿治疗小儿营养性缺铁性贫血[J].吉林中医药,2018,38(7):849-852.

[17] 严芳芝.健脾生血颗粒联合富马酸亚铁治疗小儿缺铁性贫血90例疗效观察[J].中医儿科杂志,2014,10(4):42-45.

[18] 刘玉静.健脾生血颗粒联合富马酸亚铁对缺铁性贫血患儿的改善效果[J].实用中西医结合临床,2017,17(12):35-37.

[19] 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.

[20] 王湘宁,朱天河.健脾生血颗粒联合富马酸亚铁治疗小儿缺铁性贫血[J].中国现代药物应用,2018,12(14):139-141.

[21] 肖贞,吴卫照.富马酸亚铁单独治疗与联合健脾生血颗粒治疗小儿缺铁性贫血的疗效[J].中国医学创新,2018,15(1):140-142.

[22] 杨劲.健脾生血颗粒联合富马酸亚铁治疗小儿缺铁性贫血临床观察[J].中外女性健康研究,2018(14):73-74.

[23] 张长忠.健脾生血颗粒联合蛋白琥珀酸铁口服溶液对缺铁性贫血患儿血清SF Hb SI水平变化及生活质量的影响[J].中国药物与临床,2018,18(1):22-25.

[24] 中华儿科杂志编辑委员会,中华医学会儿科学分会血液学组,中华医学会儿科学分会儿童保健学组.儿童缺铁和缺铁性贫血防治建议[J].中华儿科杂志,2008,46(7):502-504.

[25] 梁海英.小儿缺铁性贫血经琥珀酸亚铁和硫酸亚铁治疗的临床效果对比探讨[J].中国医院用药评价与分析,2016,16(S1):95.

[26] 郑丽娟.右旋糖酐铁口服液治疗儿童缺铁性贫血疗效观察[J].临床合理用药杂志,2018,11(8A):89-90.

[27] 赵刚,张雪琼,裴学军,等.健脾生血颗粒(片)治疗各型贫血作用解析[J].世界中医药,2017,12(2):474-476.

[28] 马薇,姚新颖,侯丽,等.“健脾生血”治疗缺铁性贫血理论依据及应用研究[J].中国临床医生,2014,42(9):85-87.

[29] 赵刚,屈文,肖飞,等.健脾生血颗粒对围产期大鼠的毒性研究[J].中国药房,2017,28(16):2190-2193.

(收稿日期:2018-11-21 修回日期:2019-01-31)

(编辑:刘明伟)