

我国琥珀酸亚铁片与硫酸亚铁片治疗缺铁性贫血疗效的有效性 Meta 分析

陈李平¹, 杨雅清¹, 黄润青¹, 李 劲², 王 丽², 李 璠¹

(1.昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明 650500;

2.云南白药集团股份有限公司, 云南 昆明 650500)

摘要:目的 评价硫酸亚铁片与琥珀酸亚铁片治疗缺铁性贫血的临床有效性。方法 利用计算机对文献进行检索, 所用数据库包括中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wan Fang Data)和维普数据库(VIP), 英文数据库 Pubmed 和 Embase。纳入硫酸亚铁片与琥珀酸亚铁片治疗缺铁性贫血的随机对照试验文献, 数据由两名评价员进行分别独立提取纳入文献, 并对文献质量进行评价, 使用 RevMan5.0 软件对纳入文献进行统计分析, 评价二者临床有效性。结果 纳入研究有 15 篇文献, 文章无明显发表偏倚; 从随即对照文献的质量评价结果可知, Meta 分析稳定、可靠; 琥珀酸亚铁组的有效率高于硫酸亚铁组(RR: 1.22, 95% CI: 1.13~1.32; $P < 0.00001$)。结论 综合分析两种药物治疗缺铁性贫血的临床有效性, 表明琥珀酸亚铁片在治疗缺铁性贫血方面较硫酸亚铁片更有效; 但在未来研究中应克服相应的方法学缺陷。

关键词: 缺铁性贫血; 硫酸亚铁片; 琥珀酸亚铁片; 有效性; Meta 分析

中图分类号: R714.254

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2019.08.027

文章编号: 1006-1959(2019)08-0092-05

Meta-analysis on the Efficacy of Ferrous Succinate Tablets and Ferrous Sulfate Tablets in the Treatment of Iron Deficiency Anemia

CHEN Li-ping¹, YANG Ya-qing¹, HUANG Run-qing¹, LI Jin², WANG Li², LI Fan¹

(1.College of Pharmacy, Kunming Medical University and Yunnan Key Laboratory of Pharmacology of Natural Medicines, Kunming 650500, Yunnan, China;

2.Yunnan Baiyao Group Co., Ltd., Kunming 650500, Yunnan, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of ferrous sulfate tablets and ferrous succinate tablets in the treatment of iron deficiency anemia. Methods The literature was searched by computer. The databases used included China Journal Full-text Database (CNKI), Wanfang Data and VIP Database (VIP), and English databases Pubmed and Embase. A randomized controlled trial of ferrous sulfate tablets and ferrous succinate tablets for the treatment of iron deficiency anemia was performed. The data were independently extracted by two reviewers and included in the literature. The quality of the literature was evaluated and included in the literature using RevMan 5.0 software. Statistical analysis was performed to evaluate the clinical effectiveness of the two. Results There were 15 articles in the study, and there was no significant publication bias. The results of the quality evaluation of the randomized controlled literature showed that the meta-analysis was stable and reliable; the ferrous succinate group was more efficient than the ferrous sulfate group (RR: 1.22, 95% CI: 1.13 to 1.32; $P < 0.00001$). Conclusion The clinical efficacy of two drugs in the treatment of iron deficiency anemia is comprehensively analyzed, indicating that ferrous succinate tablets are more effective in treating iron deficiency anemia than ferrous sulfate tablets; however, the corresponding methodological defects should be overcome in future research.

Key words: Iron deficiency anemia; Ferrous sulfate tablets; Ferrous succinate tablets; Effectiveness; Meta-analysis

缺铁性贫血(iron-deficiency anemia, IDA)是一种常见营养缺血性疾病, 主要发病人群有妊娠期妇女、儿童、老人等。人体生成红细胞时需要铁元素^[1], 而患者体内铁元素缺乏、难以满足体内正常铁代谢需求, 最终影响体内红细胞血红蛋白合成^[2]。目前常用于抗缺铁性贫血的方法主要有食品强化、口服补铁与注射补铁等方式^[3], 临床上治疗缺铁性贫血的药物品种有很多, 但存在治疗效果不佳、不良反应多且同品种药物质量差异较大。从患者角度出发, 考虑价格便宜、方便服用、易吸收等特点, 临床上多采用口服补铁的方式, 其中较常使用的是硫酸亚铁片、琥珀酸亚铁片等简单亚铁盐形式的口服补铁剂^[4]。

基金项目: 国家社会科学基金项目(编号: 14BGL144)

作者简介: 陈李平(1993.5-), 男, 山西临汾人, 硕士研究生, 主要从事生产工艺及质量控制技术研究

通讯作者: 李璠(1974.6-), 女, 云南昆明人, 博士, 副教授, 硕士生导师, 副院长, 主要从事药物政策与药品安全管理、药品上市后评价方面的研究

2016 年, 国家食品药品监督管理总局发布关于落实《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》有关事项的公告(2016 年第 106 号), 要求仿制药企业于 2018 年底前完成仿制药一致性评价, 其中包括硫酸亚铁片、与琥珀酸亚铁片两种治疗缺铁性贫血常用药物。目前, 学者研究多为二者的临床应用对比, 包括有效性及安全性, 本文对两种药物在我国历年治疗缺铁性贫血临床应用研究进行分析, 旨在为临床医生对于缺铁性贫血用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 通过查阅国内外关于缺铁性贫血的相关文献, IDA 是多种原因导致机体铁摄入不足、吸收障碍或消耗过多引起红细胞生成不足而导致的贫血症状。抗缺铁性贫血药物较多, 我国于 2016 年启动仿制药一致性评价工程, 其中仿制药一致性评价品种目录中抗缺铁性贫血药物包括硫酸亚铁片、琥珀酸亚铁, 并且这两种药物都被我国基本药物目录

(2018 版)收录。

1.2 检索策略 利用计算机检索在 5 个电子数据库进行系统的文献检索,检索数据库包括中文数据库中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wan Fang Data) 和维普数据库 (VIP), 英文数据库 Pubmed 和 Embase。中文检索主题词包括“缺铁性贫血”“硫酸亚铁片”“琥珀酸亚铁片”;英文检索主题词包括“*Iron deficiency anemia*”“*ferrous sulfate tablets*”“*serrous succinate tablets*”。鉴于初步检索结果中有关两种治疗缺铁性贫血药物的文献最早从 1991 年开始,之前的文献少见或未收录入电子数据库,因此,本研究将文献检索时限确定为 1991 年 1 月 1 日~2018 年 8 月 31 日。为防止文献遗漏,同时查阅纳入文献的参考文献。

1.3 纳入标准与排除标准

1.3.1 纳入标准 ①纳入文献为研究型中文期刊论文并且能够获取全文;②主题涉及硫酸亚铁片、琥珀酸亚铁片在治疗缺铁性贫血方面的临床对比研究、有效性研究现状等;③治疗组干预措施为琥珀酸亚铁片,对照组为服用硫酸亚铁片;④有治疗组和对照组的观察例数,无效、有效、显效、治愈例数等数据;⑤对重复发表报告文献只选择发表日期最近的 1 篇;⑤文献研究包括 RCT 及 CCT。

1.3.2 排除标准 ①会议通知、期刊目录、投稿须知、栏目介绍、会议发言、消息文摘等非研究性文献;②与两种治疗缺铁性贫血药物在治疗缺铁性贫血方面

研究无关的文献以及重复发表的文献。

1.4 文献筛选与资料提取 根据纳入与排除标准筛选文献,采用预先设计的资料提取表提取文献。由两名评价员对计算机检索文献独立选择并提取资料,通过阅读文献题目和摘要,按照纳入与排除标准进行选择。提取内容包括:研究类型、发表年份、期刊来源、作者单位、研究内容、文章核心结果等。提取资料包括第一作者、出版年份、样本量、研究设计类型等内容。

1.5 文献提取及质量评估 根据 Cochrane 系统评价手册的质量评价方法,采用统一的质量评价表对纳入研究的方法学进行质量评价,不一致处通过讨论或咨询第三方,最终达成一致。Cochrane 风险偏倚采用“低偏倚风险”“偏倚风险未知”和“高偏倚风险”对每条指标进行判定。

1.6 统计学方法 采用 RevMen5.0 软件进行分析,用 Meta 分析森林图显示结果。用危险度 RR 值作为合并统计量,计算其 95%可信区间 CI,当结果存在异质性时 ($P < 0.05$),用随机效应模型分析,反之用固定效应模型分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 初次检索得到 168 篇文献 (其中 2 篇未能获取全文),经逐层筛选后最终提取 15 篇符合条件的文献纳入分析,文献筛选流程及结果见图 1。

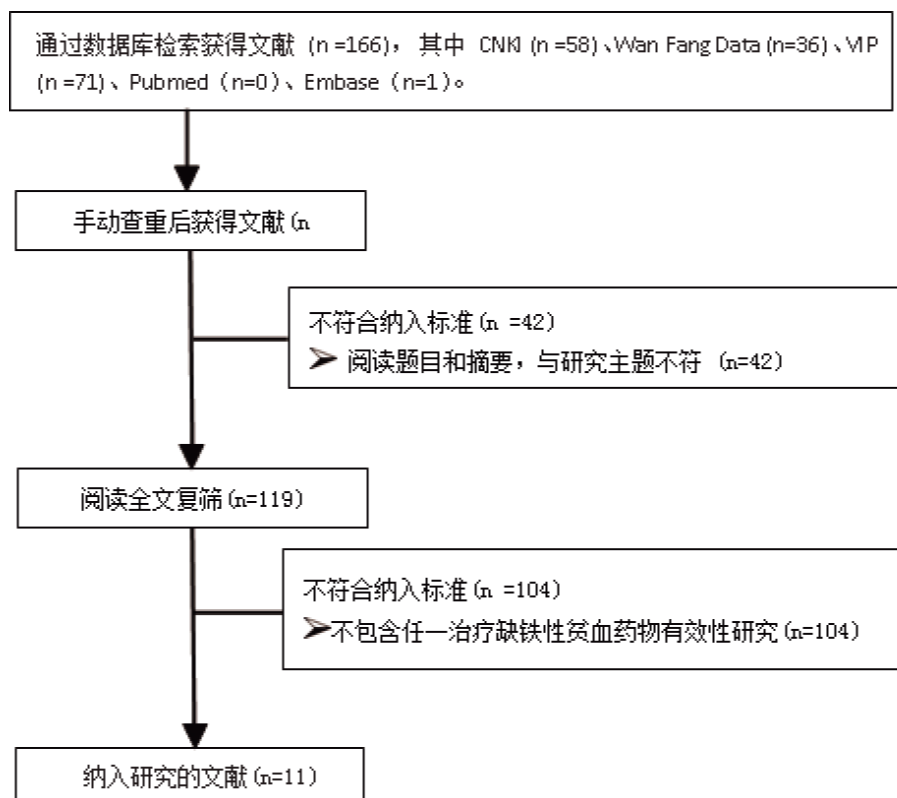


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入文献基本特征及质量评价 纳入研究的文献基本特征见表 1, 各项研究的质量评价见图 2。15 项研究中除 3 项为 CCT 外, 其余研究均为 RCT, 所有研究均未使用盲法。剔除高、低质量研究以及权重重大、小研究的敏感性分析结果显示, 该 Meta 分析结果稳定、可靠。

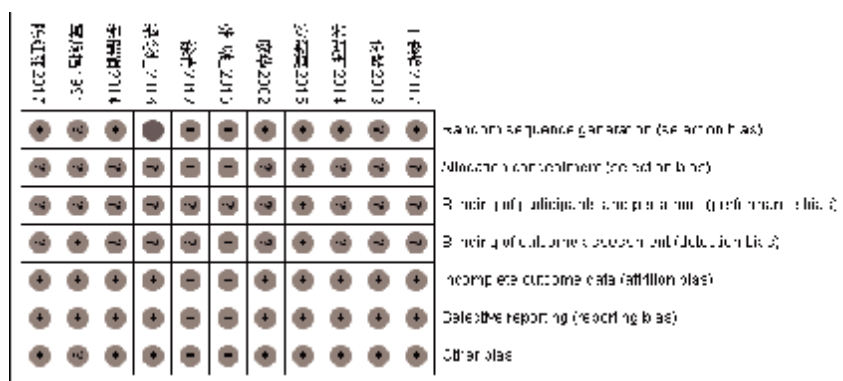
2.3 临床有效性结果与分析 以有效率为评判指标, 对硫酸亚铁片及琥珀酸亚铁片治疗缺铁性贫血的临床有效性进行 Meta 分析。11 项研究比较了琥珀酸

亚铁组与硫酸亚铁组的有效率, 各研究间有统计学异质性, 采用随机效应模型进行分析, Meta 分析结果显示: 琥珀酸亚铁组的有效率高于硫酸亚铁组, 差异具有统计学意义 ($RR: 1.23, 95\% CI: 1.10 \sim 1.38, P < 0.00001$), 见图 3。

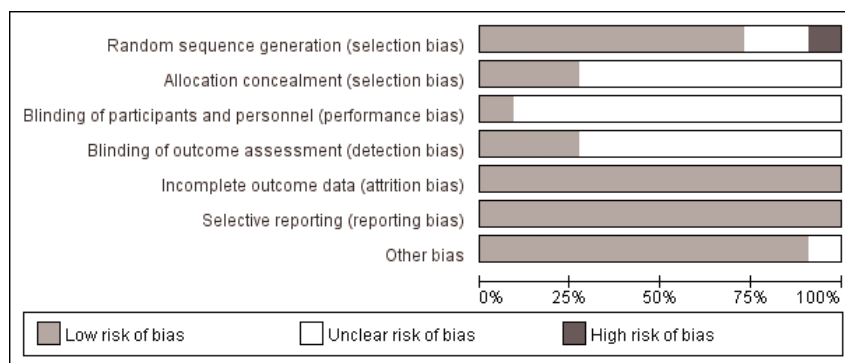
2.4 文章潜在发表偏倚 由于纳入的文献数量较少, 使用漏斗图进行完全缓解率的发表偏倚分析, 结果显示: 漏斗图基本堆成, 无明显发表偏倚, 见图 4。

表 1 纳入研究文献的基本特征

序号	第一作者及发表年份	研究设计	干预措施		样本量(试验组/对照组)
			试验组	对照组	
1	窦焕福 1991 ^[6]	CCT	琥珀酸亚铁片	硫酸亚铁片	102/41
2	廖 华 2002 ^[6]	CCT	琥珀酸亚铁片	硫酸亚铁片	74/49
3	徐 清 2012 ^[7]	RCT	琥珀酸亚铁片	硫酸亚铁片	46/46
4	侯 琴 2013 ^[8]	RCT	琥珀酸亚铁片	硫酸亚铁片	55/51
5	秦瑞娟 2014 ^[9]	RCT	琥珀酸亚铁片	硫酸亚铁片	60/60
6	吴慧莉 2014 ^[10]	RCT	琥珀酸亚铁片	硫酸亚铁片	18/18
7	安森亮 2015 ^[11]	RCT	琥珀酸亚铁片	硫酸亚铁片	36/36
8	张飞虹 2015 ^[12]	RCT	琥珀酸亚铁片	硫酸亚铁片	45/45
9	梁彩虹 2016 ^[13]	CCT	琥珀酸亚铁片	硫酸亚铁片	46/46
10	曹瑛瑛 2017 ^[14]	RCT	琥珀酸亚铁片	硫酸亚铁片	20/20
11	陈红丽 2017 ^[15]	RCT	琥珀酸亚铁片	硫酸亚铁片	50/50
12	丁晓静 2017 ^[16]	RCT	琥珀酸亚铁片	硫酸亚铁片	34/34



A 研究的各项风险具体



B 每个风险偏差项的比例

图 2 随机对照文献的质量评价结果

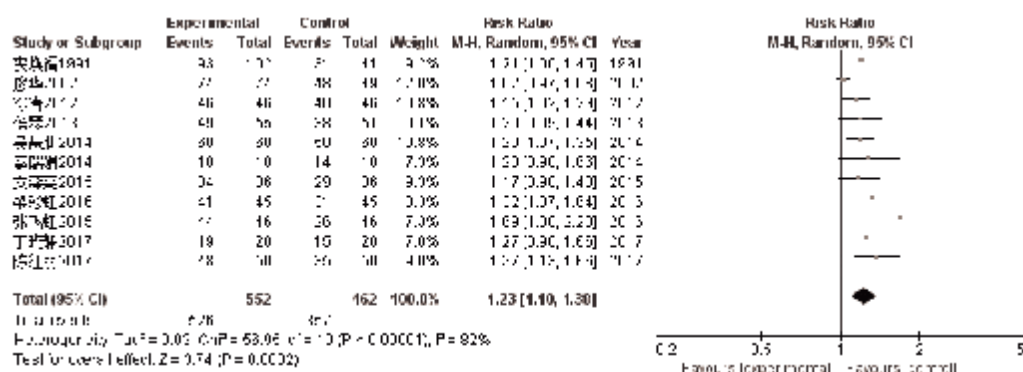


图 3 琥珀酸亚铁与硫酸亚铁治疗缺铁性贫血有效率比较

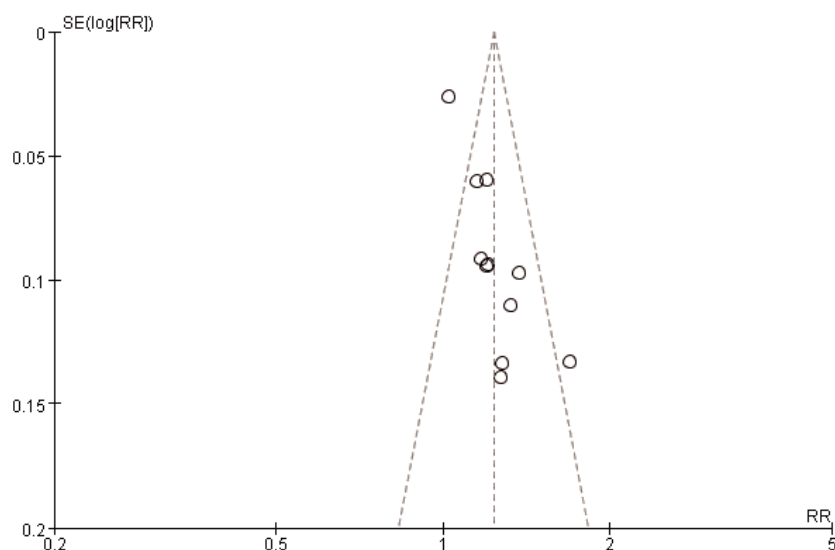


图 4 琥珀酸亚铁与硫酸亚铁治疗缺铁性贫血有效率漏斗图

3 讨论

贫血是一种常见营养缺失症,多发生于孕妇及哺乳期妇女、儿童、老人,发病原因有铁缺乏、慢性性贫血、维生素 B₁₂ 和叶酸缺乏、药物影响等,其中铁缺乏是第 2 大发病原因。世界卫生组织资料显示全球范围约 20 亿人患有贫血,其中约 50% 是缺铁性贫血^[6]。根据世界银行统计,目前全球普遍存在的维生素 A 缺乏、碘缺乏以及铁缺乏和贫血导致发展中国家每年损失 3%~5% 的 GDP,这还不包括间接经济损失及患者、家庭和社会为此所付出的其他代价。妇女妊娠期约占 90% 以上贫血是缺铁性贫血,且通过饮食不能满足需求,若不及时给予铁剂补充,容易因铁储存不足发生贫血或妊娠高血压综合征;孕早期可导致发育迟缓、早产、畸形甚至死亡。儿童缺铁性贫血的临床表现为疲乏、烦躁、生长发育缓慢、认知及学习能力较差,严重时服用药物也难以治疗。口服补铁剂方便,但疗效较差、胃肠道反应重,患者依从性差,且铁元素的吸收易受胃肠道因素的影响。补铁治疗的口服铁剂种类多,其中疗效好、使用方便、价格低廉的硫酸亚铁片为首选,但硫酸亚铁片胃肠道反应发生率高,部分患者因难以接受副作用而

不能坚持服药,导致病情不愈。治疗妊娠合并缺铁性贫血和小儿缺铁性贫血方面,琥珀酸亚铁片较硫酸亚铁片在血红蛋白、血清铁蛋白、红细胞计数水平都高于硫酸亚铁片,不良反应发生率低于硫酸亚铁片,患者用药安全可靠良好^[17]。

12 篇文献的 Meta 分析进一步证实,琥珀酸亚铁片在治疗缺铁性贫血的疗效上优于硫酸亚铁片,是治疗缺铁性贫血更为有效的药物。由于本研究所纳入的文献数量较少、全部为中文文献,且部分文献质量不是很高。因此,后续研究将会收集更多相关、高质量的随机对照发表文献,并严格遵循临床流行病学和循证医学的原理与方法,使研究结果更接近临床实际,有助于提高结论的可信度。

参考文献:

- [1]刘颖玫.琥珀酸亚铁缓释片配合生血宁片对妊娠期缺铁性贫血的疗效探讨[J].北方药学,2018,15(2):12-13.
- [2]余敏,陈道平,文静.老年缺铁性贫血患者体液免疫和细胞免疫功能的变化[J].贵州医科大学学报,2018,43(6):698-702.
- [3]毛宇,陈博,顾宁.口服补铁剂的研发现状与发展趋势[J].药学研究,2017,36(11):621-626.
- [4]Pereira DI, Couto Irving SS, Lomer MC, et al. A rapid, simple questionnaire to assess gastrointestinal symptoms after oral ferrous

sulphate supplementation [J].Bmc Gastroenterology, 2014,14(1):103.

[5] 窦焕福,王良绪,韩祥.琥珀酸亚铁治疗缺铁性贫血疗效观察[J].北京大学学报(医学版),1991,29(1):48-50.

[6] 廖华,张寿斌.速力菲治疗小儿缺铁性贫血 74 例疗效观察[J].邯郸医学高等专科学校学报,2002,15(5):486-486.

[7] 徐清.琥珀酸亚铁治疗缺铁性贫血疗效观察[J].齐齐哈尔医学院学报,2012,33(11):1465-1466.

[8] 侯琴,何艳,张丽.琥珀酸亚铁片治疗妊娠合并缺铁性贫血的疗效和安全性分析[J].中国当代医药,2013,20(21):79-80.

[9] 秦瑞娟,卞庆素,李海莹,等.琥珀酸亚铁片治疗小儿缺铁性贫血 60 例临床观察[J].实用中西医结合临床,2014,14(2):30-31.

[10] 吴慧莉.琥珀酸亚铁治疗 0-3 岁儿童缺铁性贫血疗效观察[J].医学信息,2014,27(32):295.

[11] 安森亮.琥珀酸亚铁和硫酸亚铁治疗小儿缺铁性贫血的疗

效比较[J].医学综述,2015(3):550-552.

[12] 张飞虹,胡君华.琥珀酸亚铁治疗妊娠合并缺铁性贫血的疗效与安全性观察[J].中国药房,2015(24):3335-3337.

[13] 梁彩虹,李敏,沈松艳,等.琥珀酸亚铁治疗妊娠合并缺铁性贫血的疗效和安全性分析[J].慢性病学杂志,2016(8):895-896.

[14] 曹璞璞.琥珀酸亚铁片治疗妊娠合并缺铁性贫血的价值观察及研究[J].健康前沿,2017,26(7):161,165.

[15] 陈红丽.琥珀酸亚铁治疗妊娠合并缺铁性贫血 100 例的临床疗效与安全性[J].中国民康医学,2017,29(20):24-26.

[16] 丁晓静,张玉秀,王孝君,等.琥珀酸亚铁治疗妊娠合并缺铁性贫血的疗效与安全性观察[J].心理医生,2017,23(11):74-75.

[17] 孟亚静.儿童贫血的营养干预与防治分析[J].山西医药杂志,2017,46(12):1479-1480.

收稿日期:2018-11-13;修回日期:2019-1-19

编辑/肖婷婷