

孕期预防性补铁的多中心临床研究*

周 淑¹, 杨希娟², 陈 媛², 高 岩³, 李灵玲³, 丁小莉⁴, 林 萍⁵, 李永文⁶, 游 泳^{1△}

1. 四川大学华西第二医院 妇产科(成都 610041); 2. 成都市妇女儿童中心医院 产科(成都 610031);

3. 四川省妇幼保健院 产科(成都 610036); 4. 德阳市人民医院 妇产科(德阳 618000);

5. 成都航天医院 妇产科(成都 610100); 6. 四川省人民医院 城东病区妇产科(成都 610101)

【摘要】 目的 评价生血宁片预防孕妇孕期缺铁性贫血的疗效,探讨孕期预防性补铁的最佳治疗方案,为孕期预防补铁提供临床研究基础。**方法** 纳入2014年4月至2015年8月在四川省成都、绵阳、泸州、南充、宜宾等地共25家妇幼保健院及综合医院产科接受产检的482例正常健康单胎孕妇作为研究对象,根据孕期给药方案不同分为4组,A组($n=200$)给予口服生血宁片,B组($n=197$)给予生血宁片联合60 mg元素铁维生素口服,C组($n=38$)给予60 mg元素铁维生素口服,D组($n=47$)未给予任何铁剂。分别检测孕妇孕初期(孕12~16周)、孕中期(孕24~28周)、孕晚期(孕30~34周)及分娩前(孕36~40周)4个阶段的血红蛋白(Hb)、红细胞平均体积(MCV)、血清铁蛋白(SF)水平和贫血发病率。**结果** A组、B组、C组孕妇血清Hb、MCV、SF水平与D组比较,差异均有统计学意义,Hb孕早~中期呈下降趋势、孕中~晚期呈上升趋势。A组、B组和C组孕妇整个孕期SF水平均呈进行性下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。A组孕中期、孕晚期、分娩前的贫血发生率分别为8.0%、9.8%、10.8%,B组为9.6%、6.2%、8.4%,C组为55.3%、35.3%、36.4%,D组为70.2%、42.9%、62.5%。四组贫血发生率对比,A组、B组、C组不同时期均较D组贫血发生率显著降低($P<0.05$),A组和B组比较差异无统计学意义,但均低于C组($P<0.05$)。**结论** 妊娠期服用生血宁片进行预防补铁能够有效地预防贫血,且未见不良反应,安全性高,值得临床推广。

【关键词】 妊娠期 缺铁性贫血 生血宁片 多中心临床研究

缺铁性贫血为妊娠期常见合并症,在正常非孕妇中,铁的微量排泄和代偿摄入量保持着动态平衡。在妊娠16周以后,孕妇对铁的需要越来越多,临床发现大约有25%的孕妇在妊娠后期可能需要增加铁元素的摄入^[1]。若孕妇在妊娠期铁元素摄入量不足或吸收不良,则会导致缺铁性贫血,妊娠期缺铁还可影响胎儿的正常生长。生血宁片为一种中药制剂,具有益气补血作用,可用于缺铁性贫血患者。动物实验结果表明,生血宁片可提高小鼠外周血网织红细胞的百分率和促进失血性大鼠红细胞、血红蛋白和网织红细胞的恢复,并能提高血清铁含量和转铁蛋白的饱和度^[2]。有临床研究发现生血宁片较常规补铁产品安全,无明显胃肠道反应^[3],本研究通过多中心、大样本的临床研究,设计以口服生血宁片为主的预防补铁方案,观察其对孕妇贫血发生率的影响,旨在为临床孕妇整个孕期预防补铁提供可靠、安全的临床依据,现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 纳入对象

选取2014年4月至2015年8月在四川省成都、绵阳、泸州、南充、宜宾等地共25家妇幼保健院及综合医院产科接

受产前检查的孕妇。纳入标准:①初次产检建卡时间在孕16周之前;②正常健康单胎孕妇;③ $110\text{ g/L}\leq\text{血红蛋白(Hb)}\leq 135\text{ g/L}$;④ $20\text{ }\mu\text{g/L}\leq\text{血清铁蛋白(SF)}\leq 150\text{ }\mu\text{g/L}$ 。排除标准:① $\text{Hb}<110\text{ g/L}$;② $\text{SF}>150\text{ }\mu\text{g/L}$;③ $\text{MCV(红细胞平均体积)}<80\text{ fL}$;④合并血液系统疾病(如地中海贫血等);⑤肝、肾功能明显异常(即指标高于正常值一倍以上);⑥铁剂过敏或曾在使用时因不良反应停药。

按照纳入排除标准共纳入527例孕妇,最终完成研究病例482例,均签署知情同意书。根据用药方案的不同,将其分为4组,200例孕妇口服生血宁片(武汉联合药业有限责任公司,批号:20150613)0.5 g bid(即一日两次)纳入A组,197例孕妇给予生血宁片联合60 mg元素铁维生素1片 qd(即一日一次)口服纳入B组,38例孕妇给予60 mg元素铁维生素1片 qd口服纳入C组,未给予任何铁剂的47例孕妇纳入D组。4组孕妇用药前年龄、孕周、血液Hb、MCV基线水平一致,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 观察指标 分别在用药前(孕12周~16周)、孕中期(孕24~28周)、孕晚期(孕30~34周)及分娩前(孕36~40周)4个孕期阶段抽取孕妇静脉血检测Hb、MCV、SF水平,并计算四组孕妇不同孕周期间贫血发病率(按WHO推荐标准,妊娠期 $\text{Hb}<110\text{ g/L}$ 时,可诊断为妊娠合并贫血)。

1.2.2 统计学方法 分类资料的描述用率或百分比,两组

* 四川省卫生计生委重点项目(16ZD017)资助

△ 通信作者, E-mail: youxiaoyong68@163.com

之间的贫血发病率比较采用卡方检验,数值变量的统计描述用均数标准差,两组均数的比较采用 t 检验,多组均数的比较采用单因素方差分析。 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组孕妇不同孕周血常规指标比较

附表 四组孕妇不同孕周时的 Hb、MCV 和 SF 水平

组别	孕期	Hb/(g/L)	MCV/fL	SF/(μ g/L)
A	孕早期($n=200$)	126.54 $\pm$ 7.55	89.38 $\pm$ 5.65	64.63 $\pm$ 45.60
	孕中期($n=200$)	118.06 $\pm$ 7.43 [*]	92.26 $\pm$ 5.87 [*]	28.43 $\pm$ 27.57 [*]
	孕晚期($n=184$)	118.65 $\pm$ 8.35 [*]	91.90 $\pm$ 5.46 [*]	16.65 $\pm$ 13.91 [*] · Δ
	分娩前($n=166$)	121.23 $\pm$ 10.18 [*]	90.91 $\pm$ 6.27 [*]	32.52 $\pm$ 39.94 [*]
B	孕早期($n=197$)	127.29 $\pm$ 8.03	90.41 $\pm$ 8.03	71.30 $\pm$ 42.98
	孕中期($n=197$)	118.02 $\pm$ 7.21 [*]	94.17 $\pm$ 5.92 [*]	26.86 $\pm$ 19.40 [*]
	孕晚期($n=178$)	121.06 $\pm$ 9.06 [*]	93.67 $\pm$ 6.02 [*]	19.25 $\pm$ 13.15 [*] · Δ
	分娩前($n=167$)	124.60 $\pm$ 10.59 [*]	93.26 $\pm$ 7.52 [*]	33.46 $\pm$ 44.51 [*]
C	孕早期($n=38$)	122.50 $\pm$ 7.01	91.41 $\pm$ 5.19	63.01 $\pm$ 45.59
	孕中期($n=38$)	109.97 $\pm$ 9.80 [*]	93.53 $\pm$ 6.69 [*]	21.52 $\pm$ 16.66 [*]
	孕晚期($n=17$)	113.41 $\pm$ 9.75 [*]	92.99 $\pm$ 8.98 [*]	11.62 $\pm$ 9.62 [*]
	分娩前($n=11$)	115.00 $\pm$ 13.40 [*]	95.34 $\pm$ 4.38 [*]	19.11 $\pm$ 19.24 [*]
D	孕早期($n=47$)	119.40 $\pm$ 5.72	90.04 $\pm$ 7.33	—
	孕中期($n=47$)	106.66 $\pm$ 7.41 [#] · [*]	91.89 $\pm$ 6.68 [#] · [*]	—
	孕晚期($n=14$)	109.43 $\pm$ 6.24 [#] · [*]	90.50 $\pm$ 6.21 [#] · [*]	—
	分娩前($n=8$)	111.88 $\pm$ 8.49 [#] · [*]	94.05 $\pm$ 3.79 [*]	—

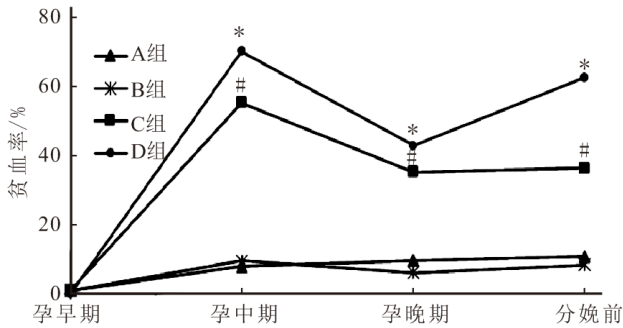
$P<0.05$,同时期其他 3 组比较; * $P<0.05$,与同组孕早期比较; $\Delta P<0.05$,与 C 组比较

2.2 各组孕妇不同孕周 SF 水平比较

A 组、B 组及 C 组的孕中期、孕晚期及分娩前的 SF 水平均较试验前降低,差异有统计学意义($P<0.05$),且随着孕周的增加,SF 呈逐渐减少的趋势,直至分娩前再有所升高;在孕晚期,A 组和 B 组的 SF 水平较 C 组提高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见附表。

2.3 各组孕妇妊娠期贫血发病率比较

D 组孕中期、孕晚期及分娩前的贫血发生率均高于其余 3 组(附图),差异有统计学意义($P<0.05$),A 组和 B 组孕中期、孕晚期及分娩前的贫血发生率显著低于 C 组($P<0.05$)。



附图 四组孕妇不同孕周贫血发病率关系比较
$P<0.05$,与同时期 A、B、C 组比较; * $P<0.05$,与同时期 A 组和 B 组比较

3 讨论

孕妇妊娠期发生缺铁性贫血较为常见,属于高危妊娠病

A 组、B 组及 C 组孕中期、孕晚期及分娩前的 Hb 水平均高于 D 组 ($P<0.05$); 各组孕中期、孕晚期及分娩前的 Hb 均低于孕早期 ($P<0.05$), 且 Hb 孕中期下降, 孕晚期上升。各组孕中期、孕晚期、分娩前的 MCV 水平均较孕早期升高 ($P<0.05$); A 组、B 组、C 组孕中期、孕晚期的 MCV 水平平均高于 D 组 ($P<0.05$)。见附表。

症,可引发早产、低出生体质量等不良妊娠结局^[4]。孕妇妊娠期应定期对血常规进行检测,预防贫血及其他并发症。但目前大多数孕妇对缺铁性贫血还缺乏认识,认为日常补血可通过猪肝、鸡蛋等食物摄取就可以满足妊娠期对铁元素的需求,一般在医院检查出贫血后,才会接受药物治疗^[5]。但实际上单纯膳食摄入的铁不能满足整个孕期对铁的需求^[6]。妊娠期应对缺铁性贫血采取预防措施,避免出现贫血症状。

常规口服 60 mg 元素铁维生素,虽可对缺铁性贫血有一定的预防作用,但其吸收率较低,胃肠道反应比较明显,孕妇依从性较差^[7]。生血宁片主要成分是铁叶绿酸钠,其结构与血红素的结构极其相似,没有硫酸亚铁等补铁剂的胃肠道不良反应,生物利用度高^[8]。临床多项研究显示生血宁片具有显著的药效学作用和临床疗效,综合疗效好,尤其是没有传统铁剂诸多的消化不良反应,无明显毒副反应^[8-9]。孕期缺铁性贫血的筛查一般通过血常规检测,根据平均红细胞体积、平均血红蛋白浓度,了解是否为小细胞低色素贫血^[10]。

本研究发现,A 组、B 组和 C 组孕中期、孕晚期及分娩前 SF 水平均低于孕早期,且随着孕周增加,SF 水平呈逐渐减少的趋势,缺铁表现更突出。SF 水平是储存铁消耗最敏感的指标^[11],SF 水平减少表明妊娠期体内铁储存处于持续消耗的状态,血清铁蛋白水平越低,妊娠期患缺铁性贫血的风险越高。孕晚期口服生血宁片的 A、B 组 SF 水平均高于单纯服用 60 mg 元素铁维生素的 C 组,说明口服生血宁片能长期满足妊娠期对铁的需求。孕晚期 C 组 SF 水平低于 12 μ g/L,提示有储存铁耗尽的风险^[12]。本 (下转第 308 页)

- http://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbcode=CDFD&dbname=CDFDLAST2015&filename=1015529412.nh&uid=WEEvREcwSljHSldRa1FhcEE0NXdpV1JFQjY3dWsydk51clpXazBjMVhZRT0=MYM9A4hF_YAUvQ5obgVAqNKPCYcEjKensW4ggI8Fm4gTkoUKaID8j8gFw!!&v=MjU5ODRH2E2RjYtNjRlRjQSVi4ZVgxTHV4WVM3RGgxVDNzVhJXTTFGckNVUkwyZmIrUm5GeTdrV3IzQlZG MjY=.
- [8] 钟 革, 邓秋云, 刘 巍, 等. 广西壮族自治区 1~6 岁儿童乙型肝炎血清流行病学调查. 中国疫苗和免疫, 2015, 21(3):314-317.
- [9] 王 洋. 社区人群中 12 岁以下儿童乙型肝炎病毒感染状况的研究. 陕西:第四军医大学, 2016, [2017-04-16]. http://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbcode=CMFD&dbname=CMFD201701&filename=1016778312.nh&uid=WEEvREcwSljHSldRa1Fhb09jMjQyNU9GS1VrcHNyak85YmN4akJKOHZxRT0=MYM9A4hF_YAUvQ5obgVAqNKPCYcEjKensW4ggI8Fm4gTkoUKaID8j8gFw!!&v=MDU1NDZZUzdEaDFUM3FUcldNMUZYq1VSTDJmYnVackZDcmTVNzNjVkyYkNdMUy9GdExOclpFYlBJUjhlWDFMdxg=.
- [10] 潘 焕, 张贵萍, 陆 韦, 等. 学龄儿童体检乙型肝炎病毒血清标志物检测结果分析. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(18):4237-4239.
- [11] 杜 飞, 刘青恋, 付清培, 等. 四川省乙型肝炎血清流行病学调查. 中华流行病学杂志, 2009, 30(2):139-143.
- [12] 孙丽芳, 马东礼, 杨方华, 等. 深圳市 15 岁以下儿童 HBV 感染及抗体水平调查. 职业与健康, 2013, 29(6):726-728.
- [13] 陈 华, 张菊英, 何 芳, 等. 绵阳市 1~15 岁儿童乙型肝炎疫苗接种效果调查. 中国公共卫生, 2014, 30(7):884-886.
- [14] 成妹雯, 肖 川, 王 旻, 等. 四川省绵阳市成年人 HBsAg 与 HBsAb 双阴分布现状. 中华流行病学杂志, 2016, 37(1):60-63.
- [15] OTT JJ, STEVENS GA, GROEGER J, *et al.* Global epidemiology of hepatitis B virus infection; new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine, 2012, 30(12):2212-2219.
- [16] 刘崇柏, 苏崇鳌. 中国乙型肝炎疫苗免疫及存在的问题. 中华流行病学杂志, 2004, 25(5):14-15.
- [17] 张 慧, 陈兆云, 魏 欣, 等. 乙肝疫苗免疫儿童表面抗体衰减最小年龄分析. 中国公共卫生, 2015, 31(2):221-224.
- [18] 蒋征刚, 陈永弟, 陈恩富, 等. 基因工程乙型肝炎疫苗基础免疫 5~11 年后抗体阴性儿童加强免疫效果分析. 疾病监测, 2011, 26(9):679-681.

(2017-08-23 收稿, 2017-10-25 修回)

编辑 沈 进

(上接第 291 页)

研究还发现, A 组、B 组和 C 组孕妇在孕中期、孕晚期和分娩前的贫血发生率均较 D 组降低, 提示妊娠期补铁可降低妊娠期各阶段贫血发生率, 总体看来, 四组孕妇随着妊娠的进行, 贫血人数均呈现上升态势。A 组、B 组的贫血发生率较 D 组显著降低, 说明妊娠期使用生血宁片为主进行预防性补铁能够有效地预防贫血, A 组在不同孕周阶段的贫血发生率较 C 组减少, 提示生血宁片预防补铁的效果优于含 60 mg 元素铁维生素。A 组和 B 组不同孕周阶段的贫血发生率差异无统计学意义, 提示生血宁片可满足孕妇孕期铁元素需求, 建议妊娠期间内孕妇服用生血宁片, 可以有效降低贫血发生率。

综上所述, 生血宁片在孕妇预防补铁中应用效果显著, 与 60 mg 元素铁维生素比较, 可显著降低各妊娠阶段的贫血发生率。对于预防性补铁的时机, 国际上还没有定论, 不过普遍认为, 孕早期即开始补铁效果更好。因此, 建议在孕早期给予孕妇口服生血宁片预防妊娠期缺铁性贫血。

参 考 文 献

- [1] WHO. Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. World Health Organization, 2012]
- [2] 张建伟, 许路军. 生血宁片联合促红细胞生成素对 V 期糖尿病肾脏疾病患者肾性贫血的疗效观察. 临床肾脏病杂志, 2015, 15(8):481-484.
- [3] 王亚军. 生血宁片治疗妊娠期缺铁性贫血临床观察. 湖北中医杂志, 2013, 35(4):44-45.
- [4] 银庆兰. 生血宁片联合琥珀酸亚铁片治疗妊娠期缺铁性贫血的临床研究. 现代药物与临床, 2015, 30(11):1378-1381.
- [5] 谢 卓. 生血宁治疗围产期妇女缺铁性贫血疗效观察. 中国实用医药, 2013, 8(16):82-83.
- [6] 刘 奕, 吴千苗, 谢爱兰. 口服铁剂改善妊娠缺铁性贫血效果及铁储备状态的研究. 中国妇幼保健, 2011, 26(27):4185-4187.
- [7] 唐咏梅, 周瑞华, 宁鸿珍, 等. 缺铁性贫血对妊娠及其结局的影响. 中国公共卫生, 2002, 18(2):159-161.
- [8] 冯山丹, 郝淑荣. 双倍剂量生血宁片治疗慢性肾脏病 3~4 期肾性贫血的疗效观察. 临床肾脏病杂志, 2015, 15(10):616-619.
- [9] 刘丽恒, 王小新, 王 欣, 等. 生血宁治疗妊娠期缺铁性贫血的临床研究. 中国临床医生杂志, 2016, 44(6):90-92.
- [10] 蒋 丹, 王黎娜, 刘卫红, 等. 生血宁治疗妊娠早期缺铁性贫血的临床研究. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2010, 5(10):925-926.
- [11] 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. 河北医药, 2014, 36(16):2464-2466.
- [12] 余 霞. 生血宁片治疗妊娠期缺铁性贫血疗效观察. 中国医药科学, 2013, 3(6):78-79.

(2017-10-17 收稿, 2017-12-26 修回)

编辑 汤 洁