

多糖铁复合物治疗肾性贫血的有效性和安全性的 meta 分析

杜江洋¹, 柴青青², 张聪³, 吴斌^{1*} (1.上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海 200001; 2.上海交通大学医学院附属胸科医院, 上海 200030; 3.上海医药集团青岛国风药业股份有限公司, 青岛 266071)

摘要: 目的 系统评价多糖铁复合物(polysaccharide iron complex, PIC)治疗肾性贫血的有效性及安全性, 为临床提供循证参考。方法 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data 和 CBM 等数据库, 查找 PIC 对比其他口服铁剂治疗肾性贫血的随机对照试验文献, 检索时限均为建库至 2018 年 5 月。由 2 位研究员按纳入与排除标准独立进行文献筛选、资料提取和偏倚风险评价, 后采用 RevMan5.3 软件进行 meta 分析。结果 共纳入 7 项研究, 包括 642 例患者(试验组 354 例, 对照组 288 例)。Meta 分析结果显示: 与硫酸亚铁/琥珀酸亚铁相比, PIC 治疗肾性贫血的临床有效性($P=0.02$)、显效性($P<0.000\ 01$)更好; PIC 能明显改善患者的血红蛋白($P=0.02$)、血清铁蛋白($P=0.009$)、转铁蛋白饱和度($P<0.000\ 01$)、红细胞压积($P=0.002$)和红细胞($P=0.04$)各项实验室指标; PIC 的不良事件更少: 恶心/呕吐($P<0.000\ 01$)、腹痛/烧灼感($P=0.000\ 1$)、便秘/腹泻($P=0.000\ 2$)。结论 与硫酸亚铁/琥珀酸亚铁相比, PIC 治疗肾性贫血具有更好的临床疗效及安全性。

关键词: 多糖铁复合物; 肾性贫血; meta 分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)13-1673-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.13.015

引用本文: 杜江洋, 柴青青, 张聪, 等. 多糖铁复合物治疗肾性贫血的有效性和安全性的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(13): 1673-1677.

Efficacy and Safety of Polysaccharide Iron Complex in the Treatment of Renal Anemia: A Meta-analysis

DU Jiangyang¹, CHAI Qingqing², ZHANG Cong³, WU Bin^{1*} (1. Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200001, China; 2. Chest Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China; 3. SPH Qingdao Growful Pharmaceutical Co., Ltd., Qingdao 266071, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically evaluate the efficacy and safety of polysaccharide iron complex for patients with renal anemia. **METHODS** PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, WanFang Data and CBM were searched from their inception to May 2018. According to the inclusion and exclusion criteria, two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. Then, meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **RESULTS** A total of 7 RCTs involving 642 patients (354 patients in the test group and 288 patients in the control group) with renal anemia were included. The meta-analysis results showed that: compared with ferrous sulfate/ferrous succinate, the effective rate($P=0.02$) and significant effective rate($P<0.000\ 01$) of renal anemia in PIC were higher. PIC significantly increased hematocrit($P=0.02$), serum ferritin($P=0.009$), transferrin saturation($P<0.000\ 01$), hematocrit($P=0.002$), red blood cell($P=0.04$). Adverse reactions of PIC were rare and mild: nausea/vomiting($P<0.000\ 01$), abdominal pain/burning sensation($P=0.000\ 1$), constipation/diarrhea($P=0.000\ 2$). **CONCLUSION** Compared with ferrous sulfate/ferrous succinate, polysaccharide iron complex is effective and safe in the treatment of renal anemia.

KEYWORDS: polysaccharide iron complex; renal anemia; meta-analysis

肾性贫血是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的主要并发症之一^[1]。根据 K/DOQI 贫血诊断标准, CKD 的 I~V 期患者贫血患病率分别为 22.0%, 37.0%, 45.4%, 85.1%, 98.3%, 在非透析患者贫血患病率为 52.05%, 透析患者中为

98.2%^[2]。贫血不但会导致疲劳、头晕、气促等降低患者生活质量的症状, 亦增加心力衰竭、缺血性心脏病及相关死亡风险^[3-5]。

作为临床常用的补铁方式, 口服铁剂服用方便且安全有效。目前, 临床上用于治疗贫血的铁

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会第四轮公共卫生三年行动计划重点学科建设项目(15GWZK0901)

作者简介: 杜江洋, 女, 硕士生 Tel: (021)68383427 E-mail: dujiangyang@outlook.com *通信作者: 吴斌, 男, 博士, 副研究员 Tel: (021)68383427 E-mail: withtop@126.com

剂众多,第一代无机铁补充剂(如硫酸亚铁)、第二代小分子有机酸铁盐(如琥珀酸亚铁、富马酸亚铁)生物利用度相对较低,游离铁离子对胃肠黏膜的刺激还容易导致腹痛、胃烧灼感、恶心呕吐等胃肠道反应^[6-7]。多糖铁复合物(polysaccharide iron complex, PIC)属于第三代新型口服补铁剂,铁和低分子量多糖的络合物,含铁量可高达 46%(硫酸亚铁 20%、琥珀酸亚铁 35%)。PIC 在消化道中以分子形式被吸收,避免了游离铁对胃肠道的刺激^[8-9],生物利用度较高^[10-12],在儿童缺铁性贫血、妊娠缺铁性贫血、慢性肾脏病患者肾性贫血的治疗中均有广泛应用^[13-21]。为明确 PIC 对比其他口服铁剂治疗肾性贫血的临床疗效和安全性,本研究拟采用 meta 分析的方法,检索国内相关领域的随机对照试验进行综合评价,以期为临床合理用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验,语种限中英文,无论是否采用盲法或分配隐藏。

1.1.2 研究对象 受试者为慢性肾脏病患者,且均伴有肾性贫血。用药前后其他常规治疗不变,如促红细胞生成素、叶酸剂量。试验组和对照组治疗前年龄、性别、基础疾病等基线资料无统计学差异。

1.1.3 干预措施 试验组干预措施为 PIC,对照组为其他口服铁剂。

1.1.4 结局测量指标 预期获得的结局判定标准明确,至少包括以下结局指标中的 1 项:有效率、显效率、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血清铁蛋白(serum ferritin, SF)、转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TS)、红细胞压积(hematocrit, HCT)、红细胞计数(red blood cell, RBC)和不良事件等。

1.1.5 排除标准 ①非肾功能受损导致的贫血;②动物实验、临床药动力学研究和受试对象为健康人的研究;③重复发表或无法获得全文的文献;④非随机、无对照组的观察性试验,个案报道和综述。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data 和 CBM 等数据库。检索策略采用主题词与自由词相结合的方式,英

文检索词包括: polysaccharide iron complex、Niferex、renal anemia 等;中文检索词包括: 多糖铁复合物、力蜚能、肾性贫血等。检索时限均为建库至 2018 年 5 月,语言限制为中文和英文,限定条件为“人类”和“随机对照试验”。

CNKI 检索策略:

#1 多糖铁复合物 OR 力蜚能 OR 红源达

#2 肾性贫血 OR 慢性肾衰竭贫血 OR 慢性肾脏病贫血

#3 #1 and #2

PubMed 检索策略:

#1 Polysaccharide iron complex OR PIC OR nu-Iron OR Niferex

#2 renal anemia OR anemia of chronic renal failure OR anemia of chronic kidney disease

#3 #1 and #2

1.3 文献筛选和资料提取

2 位研究员独立进行文献筛选和资料提取。先通过阅读文献的题目和摘要排除明显不符合纳入标准的研究,对可能符合纳入标准的文献阅读全文来判断是否纳入。资料提取包括:①基本信息(研究题目、第一作者、发表年份和期刊);②研究特征[研究设计类型、干预措施、研究对象的基线特征(纳入例数、剂量、疗程等)];③结局指标(有效率、显效率、Hb、SF、TS、HCT、RBC)和安全性指标(不良事件);④偏倚风险评价所需信息。2 位研究员交叉核对纳入文献和资料提取结果,若有分歧,通过讨论或由第 3 位研究员决定。缺乏的资料通过邮件与作者联系进行补充。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 位研究员按照 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 版推荐的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)偏倚风险评估工具独立进行研究质量的评价。

1.5 统计分析

用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 进行 meta 分析。计数资料采用相对危险度(risk ratio, RR),计量资料采用均数差(mean difference, MD)或标准化均数差(STD mean difference, SMD),各效应量均用 95%CI 表示,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。纳入研究间异质性采用 χ^2 检验(检验水准为 $\alpha=0.1$),同时结合 I^2 判断异质性大小。若 $P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$,各研究间具有同质性,采用固定效应模型进行

meta 分析; 若 $P<0.10$, $I^2>50\%$, 各研究间存在统计学异质性, 进一步分析异质性的来源, 排除明显临床异质性的影响后, 采用随机效应模型进行 meta 分析。有明显的临床异质性的研究结果进行亚组分析, 若不能进行 meta 分析, 则采用描述性分析。

2 结果

2.1 检索结果

按“1.2”项下检索策略进行检索, 共检出文献 235 篇(英文文献 77 篇, 中文文献 158 篇), 去重后为 84 篇, 阅读题目和摘要后去除文献 62 篇, 阅读全文后去除 15 篇, 最终纳入 7 篇 RCT^[15-21]。文献筛选流程和结果见图 1。

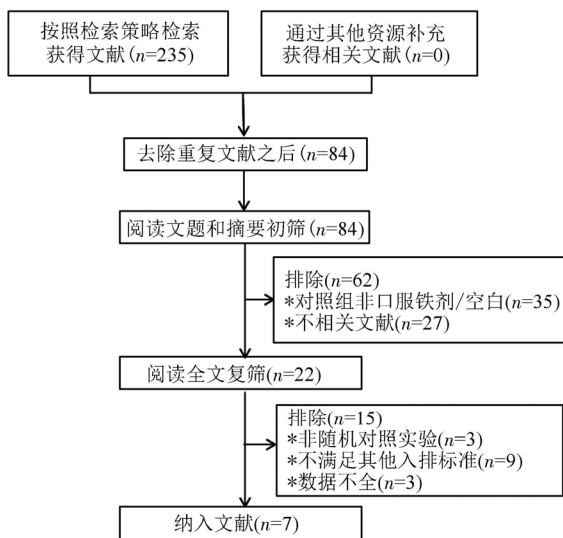


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Flow diagram of literature selection

2.2 纳入研究的基线特征与偏倚风险评价结果

纳入的 7 项研究共包括 642 例患者, 其中试

验组 354 例, 对照组 288 例。纳入研究的主要特征见表 1。

7 项研究中均提及了“随机”, 除 1 篇^[15]采用随机数字表法进行随机分组, 其余均未对随机方法进行了描述; 所有研究均未提及是否实施隐藏和盲法分配方案, 故不能排除选择性偏倚和实施偏倚的可能性; 仅 1 项研究描述了退出情况^[16]; 因此整体文献质量不佳。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 有效率 纳入的 7 项研究中有 5 项描述了 PIC 与对照组治疗肾性贫血的有效率。各研究结果间同质性好($P=0.79$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型合并效应量分析。分析结果显示, PIC 组肾性贫血的治疗有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义[MD=1.09, 95%CI(1.02, 1.16), $P=0.02$](图 2)。

2.3.2 显效率 5 项研究描述了 PIC 与对照组治疗肾性贫血的显效率。各研究结果间无统计学异质性($P=0.62$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型进行 meta 分析。结果显示, PIC 治疗肾性贫血的显效率明显高于对照组[MD=4.65, 95%CI(2.59, 8.32), $P<0.000 01$], 结果见图 3。

2.3.3 Hb、SF、TS、HCT、RBC 纳入的 7 项研究均描述了 PIC 对患者 Hb、SF、TS、HCT 水平的干预效果, 4 项研究提及了 RBC 的干预效果。Meta 分析结果显示, PIC 能明显改善肾性贫血患者的 Hb、SF、TS、HCT、RBC 指标, 结果见表 2。

2.3.4 不良事件 有 5 项研究报道了不良事件发生情况。Meta 分析结果表明, PIC 组患者发生恶心/呕吐、腹痛/烧灼感、便秘/腹泻等不良事件均显著低于对照组。PIC 与对照组不良事件 meta 分析结果见表 3。

表 1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of included studies

编号	纳入研究	年份	例数(T/C)	干预措施(T/C)		剂量/mg·d ⁻¹	疗程/月	结局指标
1	汪关煜 ^[15]	2000	128/55	PIC	琥珀酸亚铁	300~600	3	①②③④⑤⑥⑦⑧
2	孔敏玲 ^[16]	2002	48/24	PIC	硫酸亚铁	300	3	①②③④⑤⑥⑦⑧
3	姚丽 ^[17]	2003	19/12	PIC	硫酸亚铁	300	2	①②③④⑤⑥⑦⑧
4	王铁萍 ^[18]	2006	52/50	PIC	硫酸亚铁	300	2	③④⑤⑥
5	李振勤 ^[19]	2007	14/14	PIC	硫酸亚铁	300	3	①②③④⑤⑥⑦⑧
6	韩蓓 ^[20]	2012	53/53	PIC	琥珀酸亚铁	200	3	①②③④⑤⑥⑧
7	朱峰 ^[21]	2012	40/80	PIC	琥珀酸亚铁/硫酸亚铁	150~300	3	③④⑤⑥

注: ①有效率; ②显效率; ③血红蛋白; ④血清铁蛋白; ⑤转铁蛋白饱和度; ⑥红细胞压积; ⑦红细胞计数; ⑧不良事件。

Note: ①effective rate; ②significant effective rate; ③hemoglobin; ④serum ferritin; ⑤transferrin saturation; ⑥hematocrit; ⑦red blood cell; ⑧adverse event.

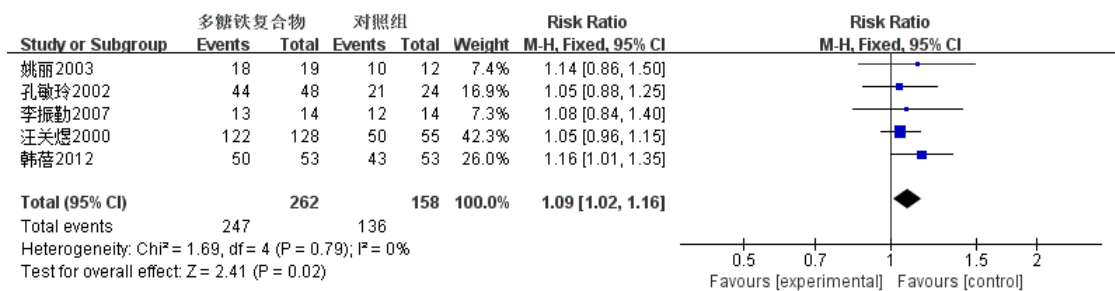


图2 多糖铁复合物与对照组治疗肾性贫血有效率比较

Fig. 2 Comparison of effective rate in PIC group versus control group

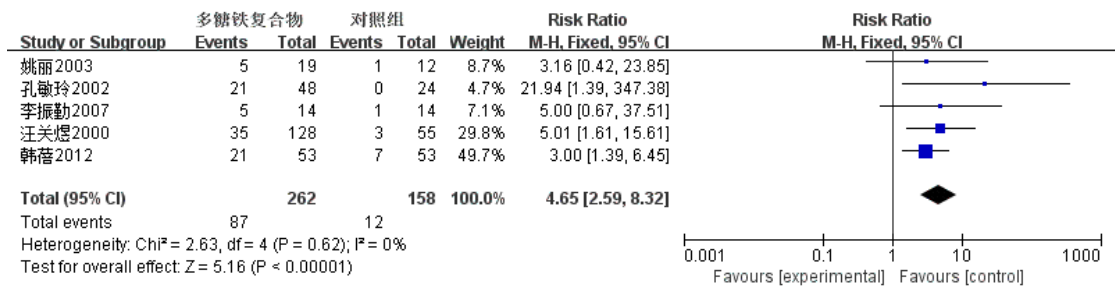


图3 多糖铁复合物与对照组治疗肾性贫血显著有效性的比较

Fig. 3 Comparison of significant effective rate in PIC group versus control group

表2 多糖铁复合物与对照组在Hb、SF、TS、HCT、RBC水平的比较

Tab. 2 Comparison of Hb, SF, TS, HCT, RBC in PIC group versus control group

结局指标	纳入研究个数	I ² %	模型	MD(95%CI)	P 值
血红蛋白(Hb)	7	3	固定效应模型	2.60(0.45, 4.76)	0.02
血清铁蛋白(SF)	7	75	随机效应模型	0.46(0.12, 0.81)	0.009
转铁蛋白饱和度(TS)	7	0	固定效应模型	3.91(2.56, 5.27)	<0.000 01
红细胞压积(HCT)	7	45	固定效应模型	1.38(0.50, 2.25)	0.002
红细胞(RBC)	4	69	随机效应模型	0.48(0.02, 0.95)	0.04

表3 多糖铁复合物与对照组不良事件的比较

Tab. 3 Comparison of adverse events in PIC group versus control group

结局指标	纳入研究个数	I ² %	模型	RR(95%CI)	P 值
恶心/呕吐	5	0	固定效应模型	0.12(0.07,0.23)	<0.000 01
腹痛/烧灼感	5	0	固定效应模型	0.26(0.13,0.51)	0.000 1
便秘/腹泻	5	0	固定效应模型	0.33(0.19,0.59)	0.000 2

2.3.5 发表偏倚 以 Hb 为指标绘制倒漏斗图进行发表偏倚分析,结果显示纳入研究左右分布基本对称,呈倒漏斗状,说明存在的发表偏倚可能性较小。结果见图4。

3 讨论

慢性肾脏病患者普遍存在贫血。肾性贫血的发生由多种因素综合所致,主要原因如下:①肾组织纤维化导致促红细胞生成素缺乏;②造血原料(铁、叶酸、VB₁₂等)缺乏、利用受阻;③并发症如继发性甲状旁腺功能亢进、炎症等抑制促红细胞素的生成,缩短红细胞的寿命;④透析不充分

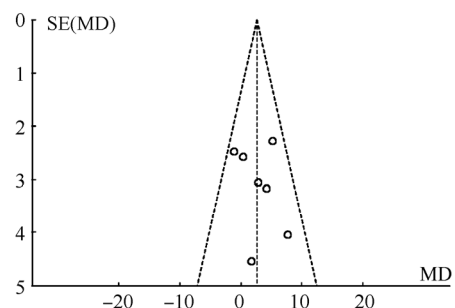


图4 多糖铁复合物组与对照组血红蛋白比较的漏斗图

Fig. 4 Funnel plot of hemoglobin in PIC group versus control group

导致红细胞破坏增加等^[22-24]。贫血的纠正与患者预后和生活质量密切相关, 研究显示患者的 Hb 水平每升高 10 g·L⁻¹, 其死亡率及住院率分别降低 10%~12%^[25]。因此, 采用有效且安全的药物纠正贫血, 对患者的预后至关重要。

此次 meta 分析共纳入 7 项研究, 合计 642 例患者。PIC 组肾性贫血的治疗总有效率、显效率均显著高于硫酸亚铁(琥珀酸亚铁), 并明显改善患者的 Hb、SF、TS、HCT、RBC 等指标。在此基础上, PIC 的不良事件更少: 恶心/呕吐、腹痛/烧灼感、便秘/腹泻的发生率显著低于对照组。即 PIC 治疗肾性贫血效果更优, 有利于进一步改善各项实验室指标水平, 不良事件发生率低, 安全性高。

本研究局限性: 纳入研究偏倚风险评价结果不佳, 大多数均未详细描述研究的随机方法、分配隐藏情况和是否采用盲法, 因此结果存在一定的不稳定性。还有待于更多的前瞻性、大样本、多中心的临床随机对照试验来证明 PIC 对肾性贫血的治疗效果。

综上, PIC 在治疗肾性贫血的疗效与安全性上优于硫酸亚铁与琥珀酸亚铁, 是治疗肾性贫血方便、安全有效的口服铁剂, 可在临床治疗工作中推广运用。

REFERENCES

- [1] MIKHAIL A, BROWN C, WILLIAMS J A, et al. Renal association clinical practice guideline on anaemia of chronic kidney disease [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 345-345.
- [2] XI D X, GONG P. A new drug in treatment of chronic kidney disease-associated anemia: daprodustat [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*(中国新药与临床杂志), 2018, 31(11): 612-615.
- [3] HE J, SHLIPAK M, ANDERSON A, et al. Risk factors for heart failure in patients with chronic kidney disease: the cric (chronic renal insufficiency cohort) study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(5): e005336.
- [4] ERIKSSON D, GOLDSMITH D, TEITSSON S, et al. Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia [J]. *BMC Nephrol*, 2016, 17(1): 97. Doi: 10.1186/S12882-016-0312-9.
- [5] YUAN J, ZOU X R, HAN S P, et al. Prevalence and risk factors for cardiovascular disease among chronic kidney disease patients: results from the Chinese cohort study of chronic kidney disease (C-stride) [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 23. Doi: 10.1186/S12882-017-0441-9.
- [6] MAO Y, CHEN B, GU N. Current status and development trend of oral iron supplement [J]. *J Pharm Res*(药学研究), 2017, 36(11): 621-626.
- [7] DONG Y R, CHEN G T. Research progress of polysaccharide-iron compound [J]. *Food Safe Qual Detec Technol*(食品安全质量检测学报), 2015, 6(8): 2890-2895.

- [8] 赵卫红, 裴小华. 铁剂在肾性贫血的应用体会[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2018, 27(1): 52-53.
- [9] KLEIN-SCHWARTZ W. Toxicity of polysaccharide-iron complex exposures reported to poison control centers [J]. *Ann Pharmacother*, 2000, 34(2): 165-169.
- [10] ZHAO C, HUANG H, CHEN G T. Research progress on iron deficiency anemia and new types of iron supplement agents [J]. *Food Safe Qual Detec Technol*(食品安全质量检测学报), 2016, 7(9): 3216-3221.
- [11] NAUDE S, CLIJSEN S, NAULAERS G, et al. Iron supplementation in preterm infants: a study comparing the effect and tolerance of a Fe²⁺ and a nonionic FeIII compound [J]. *J Clin Pharmacol*, 2000, 40(12): 1447-1451.
- [12] CHEN Z X, WANG K P. Progress in the structural of polysaccharide-iron complex [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2008, 25(4): 294-297.
- [13] JIN C H, ZHANG Y, WANG X Y, et al. Effects of polysaccharide iron complex on children with nutritional iron deficiency anemia [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*(中国新药与临床杂志), 2007, 26(3): 218-221.
- [14] WANG X, DU X L, LI B M. Clinical observation of polysaccharide iron complex for pregnant women with iron deficiency anemia [J]. *China Pharmacist*(中国药师), 2016, 19(4): 732-734.
- [15] WANG G Y, LIN S T, YE C Y, et al. The efficacy and safety of polysaccharide-iron complex on hemodialysis patients for chronic renal failure with erythropoietin therapy [J]. *Chin J Intern Med*(中华内科杂志), 2000, 39(6): 20-23.
- [16] KONG M L, LU F H. Clinical observation of efficacy and safety of polysaccharide iron compound on hemodialyzed patients of chronic renal failure with iron deficiency anemia [J]. *J Med Theory Pract*(医学理论与实践), 2002, 15(12): 1388-1389.
- [17] 姚丽, 侯素洁, 王力宁, 等. 多糖铁复合物对慢性肾衰贫血患者的补铁疗效观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2003, 13(21): 86-87.
- [18] 王铁萍, 刘翠荣, 赵敏杰, 等. 力蜚能与福乃得治疗肾性贫血疗效观察[J]. *临床医药实践*, 2006, 15(1): 24-25.
- [19] 李振勤, 高菊. 对肾性贫血慢性肾功能衰竭患者补铁疗效的临床观察[J]. *中国现代医生*, 2007, 45(10): 59-60.
- [20] 韩蓓. 琥珀酸亚铁和多糖铁复合物治疗肾性贫血的疗效比较[J]. *实用临床医药杂志*, 2012, 16(24): 55-56.
- [21] 朱峰, 王琳, 陈东, 等. 肾性贫血患者铁剂疗效的临床对照研究[J]. *中国现代药物应用*, 2012, 6(15): 75.
- [22] YU W F, YU Y. Progress of diagnosis and treatment on renal anemia [J]. *World Clin Drug*(世界临床药物), 2018, 39(3): 211-216.
- [23] AYESH H Y M, BATAINEH A, ELAMIN E, et al. Adequate hemodialysis improves anemia by enhancing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in patients with end-stage renal disease [J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15(1): 155. Doi: 10.1186/1471-2369-15-155.
- [24] JELKMANN W. Regulation of erythropoietin production [J]. *J Physiol*, 2011, 589(6): 1251-1258.
- [25] PISONI R L, BRAGG-GRESHAM J L, YOUNG E W, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44(1): 94-111.

收稿日期: 2018-10-14

(本文责编: 蔡珊珊)