

## 论 著

DOI: 10.19538/j.fk2024030120

# 蛋白琥珀酸铁口服液治疗异常子宫出血 继发性贫血临床研究

冯晓玲<sup>1</sup>, 王士萌<sup>2</sup>, 徐芳<sup>1</sup>, 王炜<sup>1</sup>

**摘要:**目的 探讨蛋白琥珀酸铁口服液治疗异常子宫出血继发性贫血的有效性及安全性。方法 收集2021年4月至2022年9月在黑龙江中医药大学附属第一医院妇科被确诊为异常子宫出血继发性贫血的150例患者纳入研究,所有患者均在对症止血治疗的基础上,采用蛋白琥珀酸铁口服液(盛雪元)治疗,观察治疗后第2周和第4周的临床总有效率,血红蛋白、血清铁、血清铁蛋白等疗效指标变化情况及不良反应发生情况。结果 治疗后2周临床总有效率为75.3%,治疗后4周临床总有效率为90.4%,二者比较差异有统计学意义( $\chi^2=11.680, P<0.05$ );治疗后,血红蛋白、血清铁、血清铁蛋白水平与治疗前比均上升,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );总铁结合力与治疗前比下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且治疗后4周各项指标的恢复情况较治疗后2周显著。治疗后无不良反应发生。结论 蛋白琥珀酸铁口服液治疗妇科异常子宫出血继发性贫血有很好的疗效并具有安全性,值得临床推广。

**关键词:**蛋白琥珀酸铁口服液;异常子宫出血;继发性贫血;血红蛋白;血清铁;血清铁蛋白;安全性

中图分类号:R711.52 文献标志码:A

## Clinical study of protein iron succinate oral liquid in treating anemia secondary to abnormal uterine bleeding.

FENG Xiao-ling<sup>\*</sup>, WANG Shi-meng, XU Fang<sup>\*</sup>, WANG Wei<sup>\*</sup>.<sup>\*</sup>The First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

E-mail: doctorfxl@163.com

**Abstract: Objective** To explore the efficacy and safety of iron protein succinate oral liquid in the treatment of anemia secondary to abnormal uterine bleeding in women. **Methods** Totally 150 patients, who were diagnosed with secondary anemia due to abnormal uterine bleeding in the Department of Gynecology of the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine from April 2021 to September 2022, were included in the study. All patients were treated with protein iron succinate oral solution (Sheng Xueyuan) on the basis of symptomatic hemostasis treatment. The clinical total effective rate, changes in efficacy indicators such as hemoglobin, serum iron, serum ferritin, and the incidence of adverse reactions were observed in the second and fourth weeks after treatment. **Results** The total clinical effective rate was 75.3% after 2 weeks of treatment, and 90.4% after 4 week of treatment ( $\chi^2=11.680, P<0.05$ ). After treatment, hemoglobin, serum iron, and serum ferritin increased significantly compared with those before treatment ( $P<0.05$ ), and total iron binding force decreased significantly compared with those before treatment ( $P<0.05$ ), and the recovery of various indicators at 4 weeks of treatment was significantly higher than that at 2 weeks of treatment. No adverse reactions occurred after treatment. **Conclusion** Protein iron succinate oral liquid has good efficacy and safety in the treatment of secondary anemia caused by gynecological abnormal uterine bleeding, and is worthy of clinical promotion.

**Keywords:** protein iron succinate oral liquid; abnormal uterine bleeding; secondary anemia; hemoglobin; serum iron; serum ferritin; safety

贫血在女性人群中高发,全球约30%的非妊娠期女性患有贫血<sup>[1]</sup>。慢性贫血是引发诸多女性慢性疾病的常见主

要病因<sup>[2]</sup>。异常子宫出血是指经期过长或经量过多或二者同时存在,月经过频,非经期或经间期出血,或绝经后出血(时间超过6个月)等,是妇科常见疾病之一,严重影响各年龄段的女性健康。继发性贫血是本病最重要的临床表现及最常见的并发症,临床治疗方法通常同时采用止血、纠正贫血。本文在针对患者出血情况及时给予止血措施的基础上,应用蛋白琥珀酸铁口服液改善贫血症状,并分析

基金项目:国家自然科学基金(82174421)

作者单位:1.黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150040;2.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040

电子信箱:doctorfxl@163.com

蛋白琥珀酸铁口服液对异常子宫出血继发性贫血患者治疗的有效性和安全性,旨在为临床推广提供科学依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2021年4月至2022年9月就诊于黑龙江中医药大学附属第一医院妇科,被确诊为异常子宫出血继发性贫血的150例患者为研究对象。采用单中心、前后自身对照临床应用研究。本研究获得黑龙江中医药大学附属第一医院伦理审批委员会批准(伦理审批号:HZYLL202100201),所有研究对象均知情同意。

1.1.1 入组情况 共入组病例150例,脱落6例,剔除5例[1例因肝损伤不符合入选标准,4例访视时间超窗或血清铁(SI)不符合纳入标准]。进入全分析集(FAS)146例(脱落病例中有2例有治疗后疗效数据进入,4例无治疗后数据不进入),符合方案集(PPS)139例(脱落及剔除病例均不进入),安全性分析集(SAS)146例(治疗后有安全数据者均进入)。

1.1.2 研究对象一般情况 患者年龄( $37.0\pm 8.1$ )岁(14~50岁),体重( $58.7\pm 9.2$ )kg,体温( $36.5\pm 0.1$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,呼吸( $17.5\pm 0.8$ )次/min,心率( $74.5\pm 7.3$ )次/min。均无家族遗传史,5例(3.4%)有既往史(崩漏、多囊卵巢综合征、甲亢、异常子宫出血等),15例(10.3%)合并其他疾病(主要为子宫内膜息肉、子宫平滑肌瘤、阴道炎等),用药史多数是针对合并疾病用药,如地屈孕酮片、归脾合剂等。贫血症状主要是头晕、乏力、胸闷气短、食欲不振、面色苍白、月经不调、心悸、易疲倦等。所有患者无肝脾淋巴结肿大。

1.2 纳入标准 (1)年龄14~50岁的青春期及育龄期女性。(2)诊断为异常子宫出血患者<sup>[3]</sup>;同时符合2011年世界卫生组织(WHO)标准,诊断为轻、中度贫血女性[血红蛋白(Hb)110~<120g/L为轻度贫血,80~<110g/L为中度贫血],且血清铁蛋白(SF)<25 $\mu\text{g/L}$ 。(3)了解研究全过程,依从性好。

1.3 排除标准 (1)非缺铁性贫血(再生障碍性贫血、地中海贫血、纯红细胞再生障碍性贫血、先天性红细胞生成异常性贫血、溶血性贫血、失血性贫血)。(2)患有可引起铁的吸收、转运功能障碍致继发性缺铁性贫血的疾病,如原因不明的长期腹泻、慢性肠炎、胃十二指肠溃疡、胃肠道肿瘤、先天性无转铁蛋白血症等。(3)患有肺含铁血黄素沉着症。(4)原发病持续出血尚未控制所致的贫血患者。(5)缺乏叶酸或维生素B<sub>12</sub>且未经治疗的贫血患者。(6)有严重肝肾功能损伤者。(7)发育障碍、遗传及染色体病变的患者。(8)对本研究用药过敏,或属过敏体质者。(9)入组前4周内曾使用铁剂或输血的患者。(10)入组前3个月内曾参加其他临床研究的患者。(11)脾功能亢进患者。(12)未经控制的急性感染患者。(13)由于其他理由,研究人员认为该受试者不适合参与研究者。

1.4 脱落标准 (1)出现严重不良事件或检查结果异常加重,经判断难以再继续研究。(2)患者不配合,随意改用其他补铁药物,不能按期随访。(3)对研究药物过敏或不耐

受。(4)患者主动要求退出。(5)失访者。(6)其他原因。

1.5 剔除标准 (1)严重违反纳入、排除标准。(2)无检测记录及入组后用药记录。(3)依从性差,研究期间接受其他治疗缺铁性贫血的药物。(4)同一病例重复入组者。

1.6 治疗方法 采用出血期止血并纠正贫血的治疗原则,明确受试者出血病因,根据个体情况选用孕激素子宫内膜脱落法、短效口服复方避孕药或高效合成孕激素子宫内膜萎缩法、诊断性刮宫、辅助性止血药物等相对应止血措施尽快止血,并口服蛋白琥珀酸铁口服液(盛雪元,国药准字H20143055,济川药业集团有限公司)补铁以纠正贫血治疗,1支/次,1日2次口服,于餐前1h服用,疗程为4周。

## 1.7 疗效及观察指标

1.7.1 有效性评价 (1)主要疗效指标:临床总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。疗效评定标准参照《血液诊断及疗效标准》<sup>[4]</sup>:痊愈:Hb含量恢复正常,贫血症状消失;显效:Hb含量上升超过20g/L或恢复至正常,贫血症状明显改善甚至消失;有效:Hb含量上升超过10g/L或恢复至正常,贫血症状有一定改善甚至消失;无效:Hb含量无升高或上升不足10g/L,贫血症状几乎无改善。(2)次要疗效指标:治疗后第2周和第4周Hb、SI、SF、总铁结合力(TIBC)的变化值。

1.7.2 安全性评价 根据患者主诉和医生观察到的不良事件,治疗前后的实验室指标(血常规、肝肾功能)改变情况,以此评定药物的安全性。

## 1.8 统计学处理

1.8.1 统计分析数据选择 (1)FAS:对所有全部病例(至少服用1次药物)进行疗效分析;对于未观察到全部治疗过程的病例,视作未根除进入分析。(2)PPS:所有符合研究方案、依从性好、研究期间未服禁止用药、完成病例报告表的病例。药物的疗效同时分析FAS和PPS。(3)SAS:至少使用过1次研究用药,并有用药后安全性记录的病例。

1.8.2 统计分析方法 数据管理采用EpiData3.02,统计处理采用SAS统计分析系统进行,有关检验给出检验统计量及其对应的P值,采用Fisher精确概率法时直接给出P值。所有假设检验采用双侧检验。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示。配对t检验比较组内前后差异。各次就诊的计数资料采用频数(构成比)表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床总有效率 治疗后2周临床总有效率为75.3%(110/146),治疗后4周临床总有效率为90.4%(132/146),二者比较差异有统计学意义( $\chi^2=11.680, P<0.05$ )。见表1。

2.2 治疗后2周和4周次要疗效指标变化情况 FAS集分析显示:与治疗前进行比较,治疗后Hb、SI、SF均逐步上升,治疗后与治疗前比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后TIBC逐步下降,治疗后与治疗前比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。PPS集分析结果与FAS集一致。见表2。

表1 患者治疗后2周和4周疗效分布情况[例(%)]

治疗时间	疗效(FAS分析, n=146)				疗效(PPS分析, n=139)			
	痊愈	显效	有效	无效	痊愈	显效	有效	无效
治疗后2周	45(30.8)	15(10.3)	50(34.2)	36(24.7)	43(30.9)	15(10.8)	49(35.3)	32(23.0)
治疗后4周	72(49.3)	29(19.9)	31(21.2)	14(9.6)	69(49.6)	26(18.7)	31(22.3)	13(9.4)

注:有效性分析采用FAS分析,主要疗效指标同时分析PPS数据集,若FAS和PPS集所得结论一致,可信度增加

表2 治疗前后Hb、SI、SF、TIBC的变化情况

治疗时间	例数(例)	次要疗效指标(FAS分析)			
		Hb(g/L)	SI( $\mu$ mol/L)	SF( $\mu$ g/L)	TIBC( $\mu$ mol/L)
治疗前	146	95.7 $\pm$ 9.1	7.9 $\pm$ 8.4	5.5 $\pm$ 2.1	72.9 $\pm$ 8.2
治疗后2周	146	109.6 $\pm$ 14.9	10.6 $\pm$ 9.0	17.2 $\pm$ 19.6	70.5 $\pm$ 10.0
<i>t</i> 值		11.5	2.9	7.3	2.8
<i>P</i> 值		<0.05	0.005	<0.05	0.005
治疗后4周	146	116.0 $\pm$ 15.3	12.0 $\pm$ 8.0	25.5 $\pm$ 30.4	68.1 $\pm$ 9.6
<i>t</i> 值		16.6	4.5	8.0	6.3
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
治疗时间	例数(例)	次要疗效指标(PPS分析)			
		Hb(g/L)	SI( $\mu$ mol/L)	SF( $\mu$ g/L)	TIBC( $\mu$ mol/L)
治疗前	139	95.5 $\pm$ 9.1	7.9 $\pm$ 8.5	5.6 $\pm$ 2.2	73.1 $\pm$ 8.2
治疗后2周	139	109.6 $\pm$ 14.7	10.6 $\pm$ 9.2	16.8 $\pm$ 19.2	70.8 $\pm$ 9.9
<i>t</i> 值		11.5	2.7	7.0	2.6
<i>P</i> 值		<0.05	0.007	<0.05	0.010
治疗后4周	139	116.0 $\pm$ 15.4	11.9 $\pm$ 7.8	25.5 $\pm$ 30.6	68.3 $\pm$ 9.6
<i>t</i> 值		16.5	4.3	7.7	6.1
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 安全性评价 146例患者用药后均无不良反应发生,实验室指标(血常规、肝肾功能)治疗前后异常的发生情况无变化。

### 3 讨论

异常子宫出血是源自子宫腔的异常出血,指月经的周期、经期、经量等任何1项与正常月经不符的妇科常见病之一。妇科疾病所致贫血大致分为失血性贫血和骨髓造血不足性贫血。失血性贫血的主要原因包括:(1)功能失调性子宫出血<sup>[5]</sup>。(2)子宫内膜异位症或合并子宫腺肌病/子宫肌瘤,导致经期、经量异常,经血淋漓不净或不明原因的月经中期阴道流血<sup>[6]</sup>。(3)妇科恶性肿瘤引起的阴道反复不规则流血(其导致贫血的发生率可达65%)<sup>[7]</sup>。(4)妇科炎症引起的长期失血<sup>[7]</sup>。(5)病理性妊娠(如异位妊娠、胎停、流产等)导致的大量阴道流血或腹腔内出血。(6)生殖系统外伤导致的短时间内大量出血。(7)宫内异物(如节育器)所致的子宫异常出血。骨髓造血不足性贫血常由妇科恶性肿瘤所致,其本身影响骨髓造血功能<sup>[8]</sup>,放、化疗后亦会发生骨髓抑制。因此,妇科贫血的防治应引起广大妇科医生的重视,做到早期诊断,及时治疗。

目前全球约有1/4的人口患有不同程度的贫血,女性为主要人群,且缺铁性贫血是最常见的贫血类型之一<sup>[9]</sup>。出血量过多是造成异常子宫出血患者贫血的主要病因,首要应对措施为止血,出血量大时首选有效性激素,必要时行刮宫术尽快止血<sup>[10]</sup>。治疗贫血常以病因治疗为前提,同时以补充铁元素为主。传统铁剂多为无机铁盐硫酸亚铁和富马酸亚铁,对胃肠道刺激较大,此种副作用可以通过增强铁剂吸收利用率,使其与内外源配位体结合形成络合物而减轻或缓解<sup>[11]</sup>。新型铁剂蛋白琥珀酸铁口服液(含铁量35%)是有机铁化合物,在pH值升高时(pH值7.5~8.0)可发生由沉淀物向可溶性物质的性状转变,所含铁受蛋白膜保护,在十二指肠内开始缓慢释放,不会造成胃黏膜损伤<sup>[12]</sup>。此外,其相对生物利用率高于多糖铁复合物胶囊,且克服了传统铁剂的金属异味,口感好,在临床使用中患者依从性良好。已有临床研究证实了该药在治疗孕妇、儿童缺铁性贫血中的积极效果<sup>[13-15]</sup>,但有关其治疗妇科相关贫血的疗效观察类报道较少。

本研究结果显示,在使用蛋白琥珀酸铁口服液治疗后4周,临床总有效率可由治疗后2周的75.3%提升至90.4%,即超过90%的继发性贫血患者的Hb及贫血症状得到改

善,说明本药在恢复患者Hb水平及改善贫血症状等方面具有良好疗效,尤其在使用4周后的临床效果要明显优于使用2周。治疗后4周,Hb水平恢复至正常、贫血症状完全消失的痊愈患者数达到总数的一半;Hb上升超过20g/L,贫血症状明显改善的患者比例由10.3%增长到19.9%;治疗无效的患者比例也由24.7%缩减至9.6%。

SI是人体必需的元素,反映血清或血浆中铁离子的含量,是判断缺铁性贫血的指标之一。铁离子与血浆蛋白结合形成SF,反映铁的储备情况和营养状态;铁离子还是Hb的活性反应中心的主要组成物质<sup>[16-17]</sup>。在本研究中,治疗后Hb、SI、SF与自身治疗前相比均升高,且随治疗时间延长,呈现逐步上升趋势,即治疗后4周>治疗后2周>治疗前。

转铁蛋白以Fe<sup>3+</sup>复合物形式进入骨髓,是血浆中促进成熟红细胞生成的含铁蛋白质,TIBC是测定血清中的转铁蛋白所能结合铁的最大能力,在缺铁性贫血时显著升高<sup>[18-20]</sup>。本研究结果显示,治疗后TIBC相比治疗前降低,且随着治疗时间的延长,呈现逐步下降趋势,即治疗后4周<治疗后2周<治疗前。由此可见,蛋白琥珀酸铁口服液具有稳步升高Hb、SI、SF及降低TIBC的功能。在治疗异常子宫出血继发性贫血时,无论从临床总有效率还是铁代谢等次要疗效指标的变化来看,均为积极结果,并与治疗时间成正相关。

此外,本研究未见不良反应,药物安全性良好。本研究也提示,在保证安全性的前提下,适当延长治疗周期为4周以上甚至是更长时间,是否可以达到更为理想的治疗效果,这一点有待在日后临床研究中进一步探讨。

综上所述,蛋白琥珀酸铁口服液治疗异常子宫出血继发性贫血疗效明确,并具有改善机体血液学指标的功能,安全性良好,且患者有较强的依从性,值得在临床使用中进一步推广。

## 参考文献

[1] Rahman S, Shaheen N. Behind the scene of the prevalence of anaemia: an extended way of reporting[J]. *Public Health Nutr*, 2023, 26(6): 1115-1124.

[2] Kumar A, Sharma E, Marley A, et al. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management [J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2022, 9(1): e000759.

[3] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组. 异常子宫出血诊断与治疗指南(2022更新版)[J]. *中华妇产科杂志*, 2022, 57(7): 481-490.

[4] 张之南,沈梯. 血液诊断及疗效标准[M]. 2版. 北京:科学

出版社,1998:373-380.

- [5] 周琳琳. 功能失调性子宫出血发病机制和治疗进展[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(8): 197.
- [6] 丰有吉,沈铿,马丁,等. 妇产科学[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社,2010:331-378.
- [7] 周柳云,黎满玲,陈燕,等. 育龄期妇女异常子宫出血的因素分析及病理观察[J]. *智慧健康*, 2022, 8(25): 131-134.
- [8] 中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组. 青少年恶性肿瘤患者异常子宫出血管理专家共识(2021年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(5): 554-557.
- [9] Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, et al. Iron deficiency[J]. *Lancet*, 2021, 397(10270): 233-248.
- [10] 郁琦,韩晓洁. 2022年女性生殖内分泌领域研究进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(1): 39-42.
- [11] Nazaryan H, Watson M, Ellingham D, et al. Impact of iron supplementation on patient outcomes for women with abnormal uterine bleeding: a protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. *Syst Rev*, 2023, 12(1): 121.
- [12] 周容,徐岚,马玉燕,等. 蛋白琥珀酸铁口服液治疗妊娠期缺铁性贫血疗效研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(3): 343-346.
- [13] 梁冠华. 蛋白琥珀酸铁口服液治疗妊娠期轻中度缺铁性贫血的疗效观察[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(2): 232-234.
- [14] 付景丽,张雪芹,林雪燕,等. 厦门市妊娠期缺铁性贫血患者的相关影响因素调查及蛋白琥珀酸铁口服液干预效果研究[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(15): 1849-1854.
- [15] 黄畅晓,李力. 中国妊娠合并缺铁性贫血现状及国外专家共识的启示[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(12): 1246-1248.
- [16] 陈立,邵洁,陈艳妮,等. 儿童铁缺乏和缺铁性贫血防治专家共识[J]. *中国实用儿科杂志*, 2023, 38(3): 161-167.
- [17] 孟坤,夏姗姗,丁亚平,等. 《儿科重症监护输血和贫血专家倡议-控制/防止出血:危重儿童血浆和血小板输注实践的建议和专家共识》解读[J]. *中国实用儿科杂志*, 2022, 37(9): 650-655+700.
- [18] 陈绍云,汪君,陈明芳,等. 新生儿地中海贫血高通量测序分析及初筛方法探讨[J]. *中国实用儿科杂志*, 2022, 37(12): 932-936.
- [19] 耿慧珍,王子莲. 妊娠期贫血常见病因及诊断[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(12): 1156-1159.
- [20] 何丽丹,胡继芬. 妊娠合并再生障碍性贫血的围产期管理[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(12): 1182-1184.

(2023-11-02收稿 2024-01-02修回)