

DOI: 10.19538/j.fk2023040110

双胎妊娠期缺铁性贫血诊治及保健指南(2023年版)

中国妇幼保健协会双胎妊娠专业委员会

关键词: 双胎妊娠; 缺铁性贫血; 诊治; 保健; 指南**Keywords:** twin pregnancy; iron-deficiency anemia; diagnosis and treatment; healthcare; guideline

中图分类号: R714.25 文献标志码: A

1 背景与目的

缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)是双胎妊娠期常见的合并症之一,约30%~45%的双胎孕妇在孕晚期发生贫血^[1-2]。2016年一项对中国16个省进行的横断面研究发现,妊娠妇女孕早期、中期、晚期的贫血患病率分别为4.9%、16.6%、23.2%,其中多胎妊娠的贫血及IDA的患病率高达28.7%及20.6%,均高于单胎妊娠^[3]。2022年发表的回顾性队列研究发现,中国妊娠妇女贫血患病率为17.78%,其中多胎妊娠的发生率高于单胎妊娠^[4]。中国妇幼保健协会双胎妊娠专业委员会2020年对全国不同地区的32家医疗单位的调研发现,双胎孕妇孕早期、中期、晚期贫血发生率分别为8.5%、21.5%、29.3%^[5]。可见双胎妊娠期贫血发病率更高,双胎贫血问题更亟需被关注。“中国妇女发展纲要(2021-2030年)”明确要求改善妇女营养状况,开展孕产妇营养监测和定期评估,预防和减少孕产妇IDA。“健康中国行动(2019-2030年)”提出合理膳食行动,到2030年孕妇产贫血率低于10%^[6]。中国妇幼保健工作者仍面临较大挑战。

缺铁引起的贫血通常经过铁储存耗尽、红细胞生成不足及IDA 3个阶段。在铁储存耗尽的第一阶段,骨髓、肝脏和脾脏中的铁储备逐渐耗竭,但血红蛋白仍可维持正常。在红细胞生成不足的第二阶段,红细胞生成速率降低,归因于骨髓铁供应不足。虽然血红蛋白仍可维持正常,但铁蛋白进一步降低。若进一步发展至IDA这个阶段,血红蛋白浓度和铁蛋白浓度均降低^[7]。双胎妊娠妇女的孕期血容量较单胎妊娠增加了10%~20%,血浆和红细胞增长的失衡加重血液稀释,妊娠20周时的红细胞计数增加了20%~25%,对铁的需求是单胎妊娠的1.8倍^[1,8-9]。同时,双胎妊娠的母体组织重量较高,2个胎儿的发育和能量消耗增加,

能量需求更大,从而营养缺乏的风险增加^[9-11]。因而,双胎妊娠孕妇更易出现铁缺乏(iron deficiency, ID)及IDA。

双胎妊娠是妊娠期贫血及产后出血的高危因素,且妊娠期IDA与低出生体重、早产和围产儿死亡率的风险增加有关^[12-14]。目前临床研究已证明,血红蛋白浓度与不良妊娠结局(如低出生体重、新生儿死亡、流产、高血压疾病)呈U型关系^[15-17]。血红蛋白高于130g/L,可能增加妊娠期糖尿病、子痫前期、早产、低出生体重发生率^[5,12,18-19],血红蛋白高于140g/L可能增加死产风险^[12,20],而孕妇轻度贫血对孕产妇及胎儿可能起到保护作用^[5,20]。铁元素对胎儿及婴儿大脑的髓鞘形成、树突生成、神经递质功能以及神经元和神经胶质能量代谢等几个方面都是必不可少的,妊娠期母体铁缺乏可能会产生与婴幼儿认知、精神运动发育和功能相关的长期不良健康结果^[21-22]。但铁元素的过量摄入可能会影响胎盘灌注,导致子痫前期和早产^[23],还可能激发炎症反应、增加脂质过氧化、引发糖尿病等问题^[24-25]。因此,孕期合理补铁是双胎妊娠孕期保健的重要问题。

为进一步规范双胎妊娠期IDA的临床诊治与围产期保健,中国妇幼保健协会双胎妊娠专业委员会参考最新的相关指南以及国内外研究进展,结合我国国情,制定了《双胎妊娠期缺铁性贫血诊治及保健指南》(2023年版),用以指导妇产科医师对双胎妊娠期IDA的诊治及预防,以降低双胎孕产妇ID及IDA的发生率,改善母儿的预后。

2 指南制定方法学

2.1 指南发起机构与专家组成员 本指南由中国妇幼保健协会双胎妊娠专业委员会发起,推荐意见分级的评估、制订和评价由中国医科大学健康科学研究院及中国医科大学附属盛京医院临床流行病学教研室提供技术支持与指导。

2.2 本指南制订工作组 包括专家委员会、指导委员会、共识专家组、证据评价组以及外审组,各小组涵盖了妇产科学及循证医学等学科人员。所有专家组成员均填写了利益声明表。

2.3 指南的注册与计划书撰写 本指南的设计及制定主

基金项目:国家重点研发计划“复杂性双胎的产前诊断与宫内干预及预后评估”(2018YFC1002902)

通讯作者:赵岩,中国医科大学附属盛京医院,辽宁 沈阳 110004,电子信箱:zhaoy@s-j-hospital.org;刘彩霞,中国医科大学附属盛京医院,辽宁 沈阳 110004,电子信箱:Liucx1716@163.com

要基于世界卫生组织发布的《世界卫生组织指南制订手册》^[26]和中华医学会发布的《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》^[27],并参考了卫生保健实践指南的报告条目(Reporting Items for Practice Guidelines in Health-care, RIGHT)^[28]。且已于国际实践指南注册平台(International Practice Guideline Registry Platform, <http://www.guidelines-registry.cn>)进行了中英文注册,注册号:PREPARE-2022CN752。

2.4 指南适用范围及目标人群 本指南适用于产检保健及分娩医疗机构,使用人群为从事妇幼保健工作者及妇产科临床医师,目标人群为双胎妊娠人群。

2.5 临床问题的遴选与确定 通过系统查阅双胎妊娠期贫血领域已发表的文献,工作组初步拟定了20个临床问题,以在线问卷的形式对临床问题的重要性进行打分(1~5分,1分为不重要,5分为很重要),问卷对象为妇产科医师。通过一轮问卷调查,收集了我国33个省(市或自治区)48家医疗机构的58份问卷,对其进行优化并根据问题的重要性排序,最终纳入了15个临床问题。

2.6 证据的检索 证据评价组按照PICO(population:人群;intervention:干预;comparison:对照;outcome:结局)原则对最终纳入的15个临床问题进行解构,并按照主题词结合自由词的方式进行系统检索:(1)检索MEDLINE(via PubMed)、Embase、Web of Science、The Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、中国知网、万方、CBM和维普数据库,同时追溯纳入文献的参考文献列表,主要纳入系统评价和Meta分析、网状Meta分析、随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、队列研究、病例对照研究等研究类型。(2)检索National Institute for Health and Clinical Excellence(NICE)、European Society of Human Reproduction and Embryology(ESHRE)、American Society for Reproductive Medicine(ASRM)等机构官方网站,主要纳入自建库至2022年11月1日发表的相关文章。

完成文献检索后,每个临床问题均由2位证据评价组成员按照题目、摘要和全文的顺序独立逐级筛选文献并核对,如存在分歧,则通过讨论或咨询第三方解决。

2.7 证据的评价与分级 证据评价组采用系统评价偏倚风险评价工具(A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews, AMSTAR)^[29]、Cochrane 偏倚风险评价工具(Risk of Bias, ROB)^[30]和纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[31]分别对纳入的系统评价和Meta分析(网状Meta分析)、随机对照试验、队列研究与病例对照研究文献进行方法学质量评价。评价过程由2人独立完成,若存在分歧,则通过讨论或咨询第三方解决。

采用推荐意见分级的评估、制定及评价(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)方法^[32-33]对证据质量和推荐意见进行分级。GRADE证据质量和推荐强度分级的含义见表1。

表1 GRADE证据质量与推荐强度分级

项目	具体描述
证据质量	
高(A)	非常有把握:观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别
极低(D)	对观察值几乎没有把握:观察值可能与真实值有极大差别
推荐强度	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

2.8 推荐意见的形成 指南制订工作组基于纳入的证据,初拟出适合我国临床实践的推荐意见,并分别于2022年10月16日和2022年10月21日进行了2轮德尔菲调研,收集到48条专家意见。线上面对面的共识专家会后,形成了最终15个临床问题的推荐意见。

2.9 指南的传播、实施及更新 本指南发布后,指南制订工作组将主要通过以下方式进行传播和推广:(1)在相关学术会议中进行解读。(2)有计划地开展培训,使临床医师充分了解并正确应用本指南。(3)通过媒体进行推广。本指南计划3~5年内按照国际指南更新方法进行更新。

3 推荐意见

推荐意见汇总表见表2。

4 诊断

问题1:是否推荐双胎妊娠按照孕周诊断IDA?如何诊断?

推荐意见:双胎妊娠期贫血的诊断按照孕周划分如下,孕早期:血红蛋白<110g/L;孕中期:血红蛋白<105g/L;孕晚期:血红蛋白<110g/L;若同时血清铁蛋白浓度<30μg/L诊断为双胎妊娠期IDA。不符合双胎妊娠期贫血的诊断标准,但出现血清铁蛋白浓度<30μg/L,诊断为双胎妊娠期ID(证据质量:B,推荐强度:1)。

妊娠期贫血的诊断标准是有争议的^[4,34]。既往指南沿用“血红蛋白<110g/L为妊娠期贫血”的定义^[35-36]。但越来越多研究发现,妊娠中期血浆和红细胞体积增多的比例不均衡,导致妊娠中期存在生理性血液稀释的现象^[37-38]。近年来的国外指南均建议按孕周分阶段进行IDA的诊断^[39-41],2023年我国发表的专家共识也倾向于此方法^[42]。对于双胎妊娠期IDA的诊断标准,国内外尚无单独诊断标准的相关证据,且现有研究因研究方法不同,单独标准尚存争议并且难以统一^[43-44]。但这些研究均提出,双胎贫血诊断标准应单独提出,并按照孕周采用分阶段诊断方法。

另外,妊娠期贫血与母儿的健康结局有关,轻度贫血与改善到最佳的孕产妇和胎儿健康的血红蛋白浓度^[5]。善母儿存活率及胎儿生长有关,需进一步数据研究验证达

表2 推荐意见汇总表

临床问题	推荐意见	证据质量	推荐强度
1 是否推荐双胎妊娠按照孕周诊断IDA? 如何诊断?	双胎妊娠期贫血的诊断按照孕周划分如下,孕早期:血红蛋白<110g/L;孕中期:血红蛋白<105g/L;孕晚期:血红蛋白<110g/L;若同时血清铁蛋白浓度<30μg/L诊断为双胎妊娠期IDA;不符合双胎妊娠期贫血的诊断标准,但出现血清铁蛋白浓度<30μg/L,诊断为双胎妊娠期ID	B	1
2 治疗双胎妊娠期IDA,口服铁剂剂量是否需要较单胎妊娠加倍?	不推荐加倍;治疗双胎妊娠期ID及IDA,口服铁剂剂量可较单胎妊娠适当增加,但不需加倍	B	1
3 治疗双胎妊娠期IDA,口服补铁的剂量是多少?	(1)确诊IDA后,补充元素铁增加到100~200mg/d,每2~4周复查血常规,评估疗效	B	1
	(2)如血红蛋白2周增长不足10g/L,或4周增长不足20g/L,应排除吸收障碍、依从性差或其他类型贫血(如地中海贫血,或缺乏叶酸、维生素B ₁₂ 等),必要时改为静脉铁剂治疗	C	1
	(3)一旦血红蛋白恢复到正常范围内,持续治疗3个月,或至少到产后6周,以补充铁的储备	C	1
	(4)应充分考虑到孕妇是否服用其他含铁的营养补充剂,避免补充铁剂量超标	C	2
4 双胎妊娠期IDA口服补铁的药物频次是多少?	每日补充铁仍然是治疗妊娠期IDA的最佳选择,对于因口服铁剂存在胃肠道副作用而影响依从性的孕妇,可改为间歇性口服	C	2
5 常用的口服铁剂有哪些?	(1)无机铁:硫酸亚铁等	B	1
	(2)有机铁:多糖铁复合物、蛋白琥珀酸铁、富马酸亚铁、琥珀酸亚铁和葡萄糖酸亚铁等	B	1
	(3)其他:复合铁剂;中药,如健脾生血片等	B	1
6 双胎妊娠期IDA何种情况应使用静脉铁剂?	(1)对妊娠中期后明确需要补铁治疗,但不能耐受口服铁剂,依从性不确定或口服铁剂治疗无效(血红蛋白2周增长不足10g/L,或4周增长不足20g/L)的孕妇,需考虑孕周、贫血程度以及治疗成本较高等因素慎重使用静脉铁剂	B	1
	(2)严格按照说明书使用,避免超说明书用药,且有注射铁剂过敏史、妊娠早期、急性慢性感染和慢性肝病者应避免使用	B	1
7 双胎妊娠期IDA何种情况应输血?	输注浓缩红细胞是治疗重度贫血的重要方法,血红蛋白<70g/L的双胎妊娠妇女建议输血	C	1
8 对于双胎妊娠孕妇,ID或IDA如何通过饮食改善?	(1)应常吃含铁丰富的食物,建议孕中晚期每日增加50~100g红肉,每周摄入1~2次动物血和肝脏,每次20~50g	C	2
	(2)建议清晨、空腹服用铁剂;根据口服铁剂类型,可同时口服维生素C,促进铁吸收,提升治疗效果;不应同时服用其他药物和抗酸剂;避免与咖啡、茶、牛奶同时饮用	C	2
	(3)应给予孕妇个体化饮食指导,尤其对于妊娠合并慢性肾脏疾病、胃肠道手术后、素食等特殊人群,应与营养科等相关科室共同管理,帮助增加铁摄入和铁吸收	C	2
9 合并ID但未合并IDA的双胎妊娠,口服补铁的剂量是多少?	(1)当血红蛋白110~130g/L,铁蛋白<30μg/L,每日口服补充元素铁60~80mg;当血红蛋白>130g/L,铁蛋白<30μg/L,每日口服补充元素铁30~40mg	B	1
	(2)治疗4~8周后复查血清铁蛋白,评估疗效	B	1
10 合并IDA的双胎妊娠孕妇是否需要分级保健?	合并IDA的双胎妊娠孕妇应该进行分级保健,并根据绒毛膜性、孕周、贫血程度以及是否合并双胎特有并发症等进行综合评估,必要时转诊	C	1
11 双胎妊娠孕妇在产前检查中如何针对IDA进行筛查及监测?	建议双胎孕妇首次产检(妊娠6~13 ⁶ 周)、妊娠20~24周、25~28周、29~32周动态检测血常规,建议同时检测血清铁蛋白;根据孕妇饮食情况、自身症状及需求,也可适当增加检测次数	C	2

续表2

临床问题	推荐意见	证据	推荐
		质量	等级
12 合并IDA的双胎妊娠孕妇是否需要心理保健?	建议对合并IDA的双胎孕妇进行心理护理及疏导,给予心理安慰及支持,并对孕妇及家属进行宣教,同时鼓励其家庭给予理解和帮助;当出现焦虑、抑郁等症状时,及时寻求心理专业医生的帮助	C	1
13 如何预防双胎妊娠的ID及IDA?	(1)双胎妊娠孕妇定期监测血液指标,早发现、早治疗	C	2
	(2)产科及营养科医生共同对双胎妊娠孕妇进行饮食管理,给予个体化指导,帮助增加铁摄入和铁吸收	C	2
	(3)建议贫血高发地区双胎妊娠孕妇常规口服铁剂补铁	C	1
14 IDA是否影响双胎妊娠的分娩时机及方式?	对于合并轻中度IDA的双胎孕妇,可根据孕妇绒毛膜性、胎方位、孕产史、妊娠合并症及并发症、子宫颈成熟度及胎儿宫内情况等产科指征进行判断;然而,对于合并重度、极重度贫血者,建议积极改善贫血后结合贫血纠正情况及产科指征综合判断,酌情处理	C	2
15 合并IDA的双胎妊娠产妇如何预防产后出血?	合并IDA的双胎妊娠产妇更宜积极管理第三产程	B	1

血清铁蛋白是一种急性期反应物,在诊断ID方面有较高的敏感度(92%)和特异度(98%)^[45-47],因此常用于辅助诊断IDA。但对于诊断IDA的铁蛋白阈值仍是争议较多的问题,国内外指南及共识多认为血清铁蛋白 $<30\mu\text{g/L}$ 提示铁耗尽的早期,建议及时治疗^[34,36,40]。一项血清铁蛋白浓度与骨髓铁染色相关性的研究发现,骨髓铁储量缺乏或显著减少的铁蛋白值约为 $30\mu\text{g/L}$ ^[48]。Robert^[49]比较了多个国际指南中使用的阈值,发现铁蛋白阈值降低后对ID诊断的敏感度也随之下降。Auerbach等^[45]研究发现,以铁蛋白 $30\mu\text{g/L}$ 作为ID诊断阈值,其特异度为98%,敏感度为92%,而以 $10\mu\text{g/L}$ 作为阈值其敏感度仅为25%。Peace等^[46]在2021年的发表综述中提到,铁蛋白 $<30\mu\text{g/L}$ 提示铁储备不足, $<15\sim 20\mu\text{g/L}$ 提示IDA。

考虑到我国国人的饮食习惯,围孕期妇女铁的摄入量低于中国居民膳食营养参考摄入量的80%^[50],结合中国妇幼保健协会双胎妊娠专业委员会2020年横断面调研的统计分析,本指南更推荐按孕周分阶段进行双胎妊娠期贫血的诊断;若符合贫血诊断的同时血清铁蛋白浓度 $<30\mu\text{g/L}$,考虑存在双胎妊娠期IDA。

IDA是小细胞低色素性贫血,需与下述疾病进行鉴别。(1)感染:在有潜在感染的孕妇中,即使存在IDA,铁蛋白值也可能正常或升高^[46]。因此,铁蛋白水平在感染时是不可靠的。(2)地中海贫血:其实验室检查也表现为小细胞低色素性贫血,对于易发生地中海贫血的地区以及存在地中海贫血风险的孕妇,建议检测红细胞平均体积(MCV)及血清铁蛋白水平,MCV $<80\text{fl}$ 的孕妇可能患有地中海贫血,建议行血红蛋白电泳^[51-52]。(3)难治性缺铁性贫血(IRIDA):这是由编码TMPRSS6的基因突变引起的一种罕见的遗传性IDA,孕妇对口服铁剂无反应,与IDA不同的是有更高的铁蛋白水平,以及在无炎症的情况下正常或高铁调素^[53]。

(4)其他类型的非典型小红细胞性贫血:铁调素对铁代谢相关疾病的应用是近年来热点问题,可能有助于辅助诊断因铁代谢或血红素合成缺陷的罕见遗传疾病引起的其他贫血^[53],其临床应用仍在进一步研究中。

此外,关于IDA临床常用的实验室检查还有血清铁、总铁结合力和转铁蛋白饱和度、促红细胞生成素、血清锌原卟啉、可溶性转铁蛋白受体、网织红细胞血红蛋白含量和网织红细胞计数、血红蛋白电泳检查等。但有一项对9个随机对照试验进行分析的系统综述提出,血清铁蛋白和血红蛋白被确定为检测人群铁状况的最有效指标^[54]。铁蛋白检测的广泛应用增加了不同实验室结果之间存在的差异,经认可的实验室需按照国际参考标准进行校准,并通常需参加外部的实验室间质控(确保样本结果与其他实验室报告的结果在相似范围内)^[55]。

5 治疗

问题2:治疗双胎妊娠期IDA,口服铁剂剂量是否需要较单胎妊娠加倍?

推荐意见:不推荐加倍。治疗双胎妊娠期ID及IDA,口服补铁剂量可较单胎妊娠适当增加,但不需加倍(证据质量:B,推荐强度:1)。

双胎妊娠妇女铁需要量明显增加,一旦出现ID或IDA,饮食摄入无法补充足够的铁,需要口服铁剂补充。妊娠期间的高铁状态可能与早产、低出生体重、死产、胎死宫内等不良妊娠结局相关^[15,56-57]。2019年1篇荟萃分析和2021年的1项队列研究均指出妊娠期较高水平的血红蛋白或铁蛋白增加了患妊娠期糖尿病的风险^[18,58]。2018年发表的中国妊娠期妇女的回顾性研究发现,孕早期的血红蛋白水平与妊娠期糖尿病和子痫前期的风险显著正相关,与早产的风险显著负相关^[59]。Gonzales等^[60]研究发现,母亲

血红蛋白水平过高和过低都与不良妊娠结局相关。另外2篇文献报道,血红蛋白浓度与低出生体重、新生儿死亡、流产、高血压疾病之间存在U型关系^[15,17]。综上所述, ID、IDA或高血红蛋白、高铁蛋白都有可能造成不良妊娠结局。

关于双胎妊娠口服铁剂剂量加倍治疗效果评价的报道较少,结果不一^[1,61-62]。如2020年Abbas等^[61]的随机对照研究指出,口服铁剂剂量加倍对预防双胎妊娠期IDA与单倍剂量效果相当;2017年Shinar等^[1]的随机对照研究提示,在双胎妊娠合并IDA时,口服铁剂剂量加倍使血红蛋白和铁蛋白增加更明显,且不会增加胃肠道副反应。但另有研究发现,双胎妊娠口服铁剂剂量加倍与单倍剂量相比,孕36周时平均铁蛋白水平更高,而副反应也更多^[62]。因此,我们建议双胎妊娠期IDA,口服铁剂剂量可较单胎妊娠适当增加,但不需加倍。

问题3:治疗双胎妊娠期IDA,口服补铁的剂量是多少?

推荐意见:(1)确诊IDA后,补充元素铁增加到100~200mg/d,每2~4周复查血常规,评估疗效^[36,63](证据质量:B,推荐强度:1)。(2)如血红蛋白2周增长不足10g/L,或4周增长不足20g/L,应排除吸收障碍、依从性差或其他类型贫血(如地中海贫血,或缺乏叶酸、维生素B₁₂等),必要时改为静脉铁剂治疗^[34,39,64](证据质量:C,推荐强度:1)。(3)一旦血红蛋白恢复到正常范围内,持续治疗3个月,或至少到产后6周,以补充铁的储备^[34,39](证据质量:C,推荐强度:1)。(4)应充分考虑到孕妇是否服用其他含铁的营养补充剂,避免补充铁剂量超标(证据质量:C,推荐强度:2)。

文献报道,妊娠期与妊娠有关的铁消耗量约为630mg,血清铁蛋白30μg/L表示铁储备210~240mg^[65-66],要达到妊娠期铁平衡,孕早期至少需要500mg铁储备^[64],相当于血清铁蛋白>70μg/L。Milman^[65,67]认为,可根据铁蛋白浓度制定个体化补铁策略:铁蛋白<30μg/L,补充铁60~80mg/d;铁蛋白<15μg/L,建议补充铁100mg/d。综合目前国际指南的推荐,治疗妊娠期IDA的口服补铁剂量范围为60~200mg/d^[36,63,68-69]。

双胎妊娠孕期铁需要量约为单胎妊娠的1.8倍,但双胎妊娠与单胎妊娠相比,母体对铁的吸收能力可能更强^[1]。首先,单胎妊娠的妊娠期心输出量增加50%,而双胎妊娠的心输出量增加较之多20%,因此在双胎妊娠中,分布到胃肠道的绝对血容量比例更大。其次,由于孕酮和雌激素浓度增加,双胎妊娠胃肠道转运时间增加;由于子宫增大较单胎妊娠明显,可能会机械地阻碍小肠的运输功能。再次,与单胎妊娠相比,双胎妊娠孕期出现缺铁更早、更明显,而铁吸收量随着铁储存的降低而增加^[70]。同时,口服铁剂的胃肠道副反应可能会随补充剂量的增加而加重,因此我们建议治疗双胎妊娠期IDA的口服补铁剂量为100~200mg/d。未来需要关于双胎妊娠期IDA的多中心大样本临床研究,进一步明确双胎妊娠期IDA治疗的补铁剂量。其余注意事

项同既往指南^[34,36,39]。

问题4:双胎妊娠期IDA口服补铁的用药频次是多少?

推荐意见:每日补充铁仍然是治疗妊娠期IDA的最佳选择,对于因口服铁剂存在胃肠道副反应而影响依从性的孕妇,可改为间歇性口服(证据质量:C,推荐强度:2)。

间歇性补充定义为在非连续的几天内每周提供1次、2次或3次铁补充剂^[71-72],与每日补铁相比有以下优势:第一,间歇性补铁减少肠道细胞对铁的暴露,可以提高铁的吸收效率;第二,每日补充铁,维持肠腔和肠黏膜细胞中富含铁的环境,产生氧化应激,容易增加副反应的严重程度和频率。2项随机对照研究报道,口服相同剂量铁剂时,每日补铁的妊娠期IDA治疗效果优于每周2次补铁、优于每周1次补铁,但腹泻、上腹痛等中断治疗的情况只发生在每日补铁的孕妇中^[73-74]。2021年土耳其的一项病例对照研究指出,每日和隔日口服相同剂量铁剂,铁蛋白和血红蛋白水平的增加差异无统计学意义,但隔日补铁的胃肠道副反应更少^[75]。

文献中研究均针对单胎妊娠,使用的补铁剂量较小(40mg、60mg、100mg),药物均选择亚铁盐,选择其他类型补铁剂或更高的补充剂量是否会对双胎妊娠期IDA治疗效果及胃肠道副反应有不同影响,还需要进一步的临床研究。目前我们推荐每日补铁治疗双胎妊娠期IDA,而对于因口服铁剂存在胃肠道副反应而影响依从性的孕妇,可改为间歇性口服。

问题5:常用的口服铁剂有哪些?

推荐意见:(1)无机铁:硫酸亚铁等(证据质量:B,推荐强度:1)。(2)有机铁:多糖铁复合物^[36]、蛋白琥珀酸铁^[78]、富马酸亚铁、琥珀酸亚铁和葡萄糖酸亚铁等(证据质量:B,推荐强度:1)。(3)其他:复合铁剂;中药,如健脾生血片等^[36,39-40,76-82](证据质量:B,推荐强度:1)。常用的口服补铁药物见表3。

问题6:双胎妊娠期IDA何种情况应使用静脉铁剂?

推荐意见:(1)对妊娠中期后明确需要补铁治疗,但不能耐受口服铁剂,依从性不确定或口服铁剂治疗无效(血红蛋白2周增长不足10g/L,或4周增长不足20g/L)的孕妇,需考虑孕周、贫血程度以及治疗成本较高等因素慎重使用静脉铁剂(证据质量:B,推荐强度:1)。(2)严格按照说明书使用,避免超说明书用药,且有注射铁剂过敏史、妊娠早期、急慢性感染和慢性肝病者应避免使用(证据质量:B,推荐强度:1)。

现有IDA相关指南均建议不能耐受口服铁剂、依从性不确定或口服铁剂治疗无效时应使用静脉注射铁剂治疗^[34,36,39-40,63-64,83]。但也有指南提出,对于妊娠34周后确诊的IDA,血红蛋白小于<100g/L、90g/L或80g/L及存在出血高危因素(如前置胎盘、凝血功能异常)的孕妇,应考虑静脉注射铁剂^[34,39,83]。2019年美国一项对20个随机对照研究的荟萃分析指出,静脉注射铁剂治疗后,分娩时的平

均血红蛋白显著升高;静脉注射铁剂与较高的出生体重相关,副反应较少^[84]。2019年澳大利亚一项荟萃分析指出,没有强有力的证据表明静脉注射铁剂治疗妊娠期IDA效果优于口服铁剂,仍需要大规模、高质量的研究^[85]。

因此,我们建议,妊娠期静脉补铁治疗严格按照说明书使用,避免超说明书用药,且有注射铁剂过敏史、妊娠早期、急慢性感染和慢性肝病者应避免使用^[36,39,63]。

注射铁剂的主要不良反应为注射部位疼痛,还可有头痛、头晕等症状,偶有致命性过敏反应。由于游离铁可能导致氧自由基产生,引起组织毒性,故在决定使用静脉铁剂之前,应检测血清铁蛋白水平。目前认为蔗糖铁相对安全,常采用静脉滴注给药,剂量为每次100~200mg,每周2~3次。

表3 常用的口服补铁药物

药物名称	规格	元素铁含量	用法
亚铁			
硫酸亚铁片	0.3 g/片	60 mg	预防:每次1片,每日1次;治疗:每次1片,每日3次
琥珀酸亚铁片	0.1 g/片	35 mg	预防:每日2片;治疗:每日2~4片,分次服用
富马酸亚铁片	0.2 g/片	66 mg	预防:每日1片;治疗:每次1~2片,每日3次
葡萄糖酸亚铁片	0.3 g/片	35 mg	每次1~2片,每日3次
乳酸亚铁片	0.1 g/片	19.5 mg	每次1~2片,每日3次
多糖铁复合物胶囊	0.15 g/粒	150 mg	每日1次,每次1~2粒
蛋白琥珀酸铁口服溶液	15 mL/支	40 mg	每日1~2支
右旋糖酐铁分散片	25 mg/片	25 mg	每次2~4片,每日1~3次

问题7:双胎妊娠期IDA何种情况应输血?

推荐意见:输注浓缩红细胞是治疗重度贫血的重要方法,血红蛋白<70g/L的双胎妊娠妇女建议输血(证据质量:C,推荐强度:1)。

关于输血的血红蛋白截断值国内外指南推荐略有不同,我国指南认为血红蛋白<70g/L者建议输血,若血红蛋白在70~100g/L之间,应根据患者手术与否和心脏功能等因素,决定是否需要输血^[36]。国外共识及指南则认为,母亲血红蛋白<60g/L的严重贫血与胎儿氧合异常有关,可能导致胎儿心率异常、羊水量减少、胎儿脑血管舒张及胎儿死亡,建议输血^[34,41]。由于双胎妊娠发生产后出血风险增加,故建议双胎妊娠血红蛋白<70g/L者给予输血。

6 保健与预防

正如前文所述,双胎妊娠为贫血的高发人群,降低贫血发生率是我国围产保健工作的重要目标。可见,如何预防ID或IDA的发生、如何合理进行保健,如何实现“预防为主、防治结合”的妊娠期综合管理,同样是我们亟需关注的问题。

问题8:对于双胎妊娠孕妇, ID 或 IDA 如何通过饮食改善?

推荐意见:(1)应常吃含铁丰富的食物,建议孕中晚期每日增加50~100g红肉,每周摄入1~2次动物血和肝脏,每次20~50g(证据质量:C,推荐强度:2)。(2)建议清晨、空腹服用铁剂,根据口服铁剂类型,可同时口服维生素C,有效促进铁吸收,提升治疗效果;不应同时服用其他药物和抗酸剂;避免与咖啡、茶、牛奶同时饮用(证据质量:C,推荐

强度:2)。(3)应给予孕妇个体化饮食指导,尤其对于妊娠合并慢性肾脏疾病、胃肠道手术后、素食等特殊人群,应与营养科等相关科室共同管理,帮助增加铁摄入和铁吸收(证据质量:C,推荐强度:2)。

为了满足母体血容量与红细胞的增加和胎儿-胎盘的 生长需要,随着妊娠进展,孕妇对铁的生理需要量逐渐增加,到妊娠中晚期需要摄入元素铁30mg/d,而双胎妊娠对铁的需要量多于单胎妊娠。根据我国2022年《妊娠妇女膳食指南》^[86]及2019年《缺铁性贫血营养防治专家共识》^[63],本指南给出上述推荐。

问题9:合并ID但未合并IDA的双胎妊娠,口服补铁的剂量是多少?

推荐意见:(1)当血红蛋白110~130g/L,铁蛋白<30μg/L,每日口服补充元素铁60~80mg。当血红蛋白>130g/L,铁蛋白<30μg/L,每日口服补充元素铁30~40mg(证据质量:B,推荐强度:1)。(2)治疗4~8周后复查血清铁蛋白,评估疗效(证据质量:B,推荐强度:1)。

不同国家及地区的指南对妊娠期ID未合并IDA补充铁剂的推荐剂量各不相同,具体有30~60mg/d、50mg/d、60mg/d、40~80mg/d,治疗8周后评估疗效^[34,36,39,41]。2005年丹麦的一项随机对照研究指出,在丹麦妇女中,从妊娠18周开始每日补充40mg亚铁足以防止90%的妇女在妊娠和产后出现ID,以及至少95%的妇女出现IDA^[87]。2019年西班牙的随机对照研究认为,应结合血红蛋白及血清铁蛋白决定补铁剂量:血红蛋白110~130g/L且血清铁蛋白<15μg/L,补充铁80mg/d;血红蛋白110~130g/L且血清铁蛋白≥15μg/L及血红蛋白>130g/L且血清铁蛋白小于

15 μg/L, 补充铁 40mg/d; 血红蛋白 > 130g/L 且血清铁蛋白 ≥ 15 μg/L, 补充铁 20mg/d^[88]。

因此, 本指南建议根据本地区铁缺乏发生率及双胎妊娠人群铁状态制定每日补充铁元素剂量(大于 30mg/d 并略多于单胎妊娠补充剂量), 具体见推荐意见。

问题 10: 合并 IDA 的双胎妊娠孕妇是否需要分级保健?

推荐意见: 合并 IDA 的双胎妊娠孕妇应该进行分级保健, 并根据绒毛膜性、孕周、贫血程度以及是否合并双胎特有并发症等进行综合评估, 必要时转诊(证据等级: C, 推荐强度: 1)。

双胎妊娠母体的生理变化较单胎明显, 产科并发症及合并症的发生率较单胎高, 围产儿的死亡率及发病率也明显升高。因此, 双胎妊娠应按照高危妊娠进行管理^[89], 应在各级医院及孕妇保健机构进行 IDA 的筛查及诊断。

2017 年国家卫生和计划生育委员会办公厅印发了《孕产妇妊娠风险评估与管理规范》, 规定对孕产妇进行风险筛查及分级, 且在孕期保健中动态评估, 并指出了分级保健及住院分娩的要求^[90]。双胎妊娠合并贫血, 血红蛋白 ≥ 70g/L, 建议在二级以上医疗机构接受孕产期保健和住院分娩。如有异常, 尽快转诊到三级医疗机构。重度贫血(血红蛋白 40 ~ 69g/L), 建议在二级及以上危重孕产妇救治中心接受孕产期保健服务, 有条件者建议在三级医疗机构住院分娩。极重度贫血(血红蛋白 < 40g/L) 建议尽快到三级医疗机构接受评估以明确是否适宜继续妊娠。如适宜继续妊娠, 建议在二级及以上危重孕产妇救治中心接受孕产期保健服务, 原则上应当在三级医疗机构住院分娩。

国外的双胎/多胎妊娠管理指南均提出单羊膜囊多胎妊娠孕妇建议转诊至三级胎儿医学中心^[91-92]。故单绒毛膜单羊膜囊双胎妊娠孕妇建议在三级医疗机构进行孕产期保健和住院分娩。

合并 IDA 双胎妊娠孕妇分娩后应由分娩机构及各级妇幼保健单位进行随访。双胎妊娠特别是单绒毛膜性双胎有其特有的并发症, 其分级保健须参照相应指南^[93-96]。

问题 11: 双胎妊娠孕妇在产前检查中如何针对 IDA 进行筛查及监测

推荐意见: 建议双胎孕妇首次产检(妊娠 6 ~ 13⁺⁶周)、妊娠 20 ~ 24 周、25 ~ 28 周、29 ~ 32 周分别检测血常规, 建议同时检测血清铁蛋白。根据患者饮食情况、自身症状及需求, 也可适当增加检测次数(证据等级: C, 推荐强度: 2)。

妊娠期针对 IDA 筛查及监测各国指南并不相同。我国 2018 年的孕前和孕期保健指南中提出首次产检(妊娠 6 ~ 13⁺⁶周)中的必查项目为血常规; 对于血红蛋白 < 110g/L 者, 备查项目为血清铁蛋白; 妊娠 20 ~ 24 周、25 ~ 28 周、29 ~ 32 周均必查血常规^[97]。我国 IDA 指南中推荐所有孕妇在首次产前检查时(最好在妊娠 12 周以内)检查外周血常规, 2022 年最新发表的《铁缺乏症和缺铁性贫血诊治和预防的多学科专家共识》建议每 8 ~ 12 周重复检查血常

规及血清铁蛋白^[82]。

在国内外多胎妊娠的相关指南中, 针对孕期 IDA 筛查的推荐很少。其中 2019 年 NICE 的《双胎及三胎指南》建议在妊娠 20 ~ 24 周进行全血计数, 在妊娠 28 周时复查^[91]。2019 年 FIGO 的双胎妊娠管理指南提出在妊娠 20 ~ 24 周、28 周和 34 周检查 3 次血红蛋白浓度^[92]。

问题 12: 合并 IDA 的双胎妊娠孕妇是否需要心理保健?

推荐意见: 建议对合并 IDA 的双胎孕妇进行心理护理及疏导, 给予心理安慰及支持, 并对孕妇及家属进行宣教, 同时鼓励其家庭给予理解和帮助。当出现焦虑、抑郁等症时, 及时寻求心理专业医生的帮助(证据等级: C, 推荐强度: 1)。

双胎妊娠的孕妇及丈夫可能会面临精神压力大、经济负担重及婴儿照顾等多方面问题, 有发生抑郁症或焦虑的风险^[98]。一项关于产后抑郁症状相关危险因素的多国队列研究显示, 双胎母亲的抑郁症状出现率(11.4%)明显高于单胎母亲(8.3%)^[99]。2019 年 FIGO 的双胎妊娠管理指南中提出, 与单胎妊娠女性相比, 多胎妊娠的女性患产后抑郁症的风险增加了 3 倍, 建议尽早转诊给相关专业医生^[92]。

产后贫血与抑郁等不良情绪相关^[83]。有多项研究及系统性综述显示, 产后贫血及 ID 与产后抑郁相关^[100-105]。

问题 13: 如何预防双胎妊娠的 ID 及 IDA ?

推荐意见: (1) 双胎妊娠孕妇定期监测血液指标, 早发现、早治疗(证据等级: C, 推荐强度: 2)。(2) 产科及营养科医生共同对双胎妊娠孕妇进行饮食管理, 给予个体化指导, 帮助增加铁摄入和铁吸收(证据质量: C, 推荐强度: 2)。(3) 建议贫血高发地区双胎妊娠孕妇常规口服铁剂补铁(证据等级: C, 推荐强度: 1)。

“健康中国行动(2019-2030 年)”提出合理膳食行动, 强调孕妇保证合理膳食、均衡营养、维持合理体重。如本指南前文所述, 双胎妊娠孕妇较单胎孕妇铁摄入需求有所增加^[3]。因此, 以营养科医生及产科医生合作为主导的个体化的饮食指导必不可少, 以最大限度提高摄入及吸收。常吃含铁丰富的食物、孕中晚期需适量增加奶、鱼、禽、蛋、瘦肉的摄入, 注意摄入含维生素 C 较多的蔬菜及水果, 有助于提高膳食铁的吸收及利用率, 具体策略可参照 2022 年中国居民膳食指南中孕期妇女膳食指南。另外, 注意同时检测血清铁蛋白等, 及时监测孕期血液指标(具体见本文问题 11), 做到更有针对性的预防 IDA 的发生。

但受经济水平、饮食习惯、医疗卫生条件等因素影响, 我国不同地区、城市及农村贫血发病率差异巨大。孕期补铁可能增加孕中晚期血红蛋白过高发生概率^[20], 孕妇是否需要常规口服铁剂是一直以来存在争议的问题。对于贫血发病率低、孕妇饮食健康及医疗条件可满足监测要求地区, 不建议常规药物补铁, 此类孕妇按需补铁。对于贫血高发且无法监测血清铁蛋白的地区, 建议双胎妊娠孕妇常规口服铁剂补铁。由于口服铁剂补铁易出现胃肠道副反

应症状,建议补铁从低剂量30mg/d开始,若无副反应增加至60mg/d。对于副反应严重或依从性较差孕妇可提供间断补铁方案。期间注意检测孕妇血红蛋白水平,若出现血红蛋白高于130g/L的情况停止口服铁剂补铁。其他地区双胎妊娠孕妇定期监测、合理饮食,根据病情需要补充铁剂(具体参见本指南保健及治疗部分)。同时临床医生应注意孕妇自行口服保健品情况,注意复合维生素制剂中铁元素含量,防止过高剂量补铁。

7 产时及产后管理

问题14: IDA是否影响双胎妊娠的分娩时机及方式?

推荐意见:对于合并轻中度IDA的双胎孕妇,可根据孕妇绒毛膜性、胎方位、孕产史、妊娠合并症及并发症、子宫颈成熟度及胎儿宫内情况等产科指征进行判断,然而对于合并重度、极重度贫血者,建议积极改善贫血后结合贫血纠正情况及产科指征综合判断,酌情处理(证据质量:C,推荐强度:2)。

多数国内外妊娠期贫血相关指南均未说明合并IDA的孕产妇应如何选择分娩时机及方式。现有指南及共识提出“IDA不应影响分娩时机及方式的选择”^[39,82],但未特殊区分单胎及双胎妊娠。一项对单胎妊娠孕妇的回顾性研究发现,未合并贫血、轻度贫血、中度贫血的孕妇在分娩方式(阴道试产、择期剖宫产及急诊剖宫产)的选择比例上无显著差异^[106]。目前尚缺乏双胎妊娠相关临床数据。因此,本指南结合已发表指南及现有的相关临床研究,给出上述推荐意见。

问题15: 合并IDA的双胎妊娠产妇如何预防产后出血?

推荐意见:合并IDA的双胎妊娠产妇更宜积极管理第三产程(证据质量:B,推荐强度:1)。

双胎妊娠及贫血均为产后出血的危险因素^[107]。国内外指南均提出,IDA孕妇宜积极管理第三产程,减少出血^[34,40]。2022年发表的多中心回顾性研究发现,双胎妊娠孕妇分娩后血红蛋白显著下降^[6]。因此,合并IDA的双胎妊娠产妇更宜积极管理第三产程,其分娩期管理宜具有多学科的管理团队,包括产科医师、助产士、新生儿科医师、麻醉科医师、手术室人员等。另外,为确保母婴安全,应于临产前或剖宫产前备血,胎儿娩出前建立有效静脉通路。产后注意监测子宫收缩及阴道流血情况,及时发现产后出血风险^[89,91,108-113]。

不同国家IDA指南对产后贫血的血红蛋白阈值的定义不同,多定义为血红蛋白 $<100\text{g/L}$ ^[42],部分指南提出产后出血、产前未矫正贫血或产后出现贫血症状的产妇应在分娩后48h内检查血常规^[38],而也有研究认为围产期出现明显出血宜即时测定血红蛋白^[34]。

多个指南提出,对于患有轻中度产后贫血、血液动力学稳定、无症状或者症状轻微的产妇,宜给予口服铁剂3个月^[34,36,39]。当口服铁剂治疗无效或者无法耐受口服铁剂治

疗者宜改为静脉注射铁剂。但对于补充铁剂的血红蛋白阈值及补铁的剂量略有不同。因此,对于合并IDA的双胎妊娠产妇产后补铁的用药物剂量及疗程尚需临床研究进一步证实。

8 小结及研究热点

本指南按照循证指南的制订方法和规范,广泛调研我国妇产科临床医生诊治双胎妊娠期IDA过程中存在的问题,系统检索和评价国内外相关证据,最终形成了15条推荐意见。但由于现有文献关于双胎妊娠期IDA的研究较少,导致部分临床证据本身不充分、推荐级别较弱,建议医师在临床诊疗时结合孕妇实际情况及机构的诊疗水平等做出恰当选择。同时,鉴于目前研究现状,仍有一些热点问题,例如如何筛选和识别尚未贫血的高危双胎妊娠孕妇及其最佳产前保健管理、合并ID及IDA的双胎妊娠孕妇最佳口服铁剂量及频次等治疗策略的确定、孕期普遍补铁对IDA初级预防作用、合并IDA双胎妊娠产妇的母儿产后随访等,需待更多高质量、大样本的随机对照试验、多中心前瞻性研究等进一步探讨。

9 致谢

感谢兰州大学健康数据科学研究院执行院长、中华医学会杂志社指南与标准研究中心联合主任、国际指南报告规范RIGHT工作组主席陈耀龙教授作为专家顾问对制定本指南提供的悉心指导与大力支持!

利益冲突:本指南所有作者声明无利益冲突;本指南所涉及的观点不得用作商业推广和宣传。

指南制定专家组组长:刘彩霞(中国医科大学附属盛京医院)

指导委员会(按汉语拼音姓氏首字母排序):陈敦金(广州医科大学附属第三医院);陈叙(天津市中心妇产医院);程蔚蔚(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);丁依玲(中南大学湘雅二医院);古航(第二军医大学长海医院);李笑天(深圳市妇幼保健院);刘俊涛(中国医学科学院北京协和医院);刘兴会(四川大学华西第二医院);漆洪波(重庆市妇幼保健院);乔宠(中国医科大学附属盛京医院);王谢桐(山东第一医科大学附属省立医院/山东省妇幼保健院);王子莲(中山大学附属第一医院);吴琪俊(中国医科大学附属盛京医院临床流行病学教研室);杨慧霞(北京大学第一医院);杨孜(北京大学第三医院);赵扬玉(北京大学第三医院);邹丽(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

外审组(按汉语拼音姓氏首字母排序):苟文丽(西安交通大学医学院第一附属医院);顾蔚蓉(复旦大学附属妇产科医院);蔺莉(北京大学国际医院);赵先兰(郑州大学第一附属医院);钟梅(南方医科大学南方医院)

主要执笔者:赵岩(中国医科大学附属盛京医院);刘彩霞(中国医科大学附属盛京医院);魏军(中国医科大学附属盛京医院);刘婧一(中国医科大学附属盛京医院);谢芳(中国医科大学附属盛京医院);于文倩(中国医科大学附属盛京医院);李洁(中国医科大学附属盛京医院);杨雪(中国医科大学附属盛京医院)

指南秘书组:侯佳汝(中国医科大学附属盛京医院);黄海龙(中国医科大学附属盛京医院)

共识专家组(按汉语拼音姓氏首字母排序):蔡雁(哈尔滨医科大学附属第四临床医院);陈倩(北京大学第一医院);崔世红(郑州大学第三附属医院/河南省妇幼保健院);丁桂凤(乌鲁木齐市妇幼保健院);何津(吉林大学附属第一医院);李力(陆军特色医学中心大坪医院);孙丽洲(江苏省人民医院);孙庆梅(甘肃省妇幼保健院);滕红(吉林大学附属第二临床医院);王志坚(南方大学南方医院);韦红卫(广西壮族自治区妇幼保健院);吴桂清(陕西省人民医院);许雅娟(郑州大学第三附属医院);颜建英(福建省妇幼保健院);游一平(湖南省妇幼保健院);张国华(石家庄市妇产医院);张卫社(中南大学湘雅医院);张雪芹(厦门市妇幼保健院)

证据评价组:胡嘉晋(中国医科大学健康科学研究院);黄东辉(中国医科大学附属盛京医院临床流行病学教研室)

参考文献

- [1] Shinar S, Skornick-Rapaport A, Maslovitz S. Iron supplementation in twin pregnancy—the benefit of doubling the iron dose in iron-deficient pregnant women: a randomized controlled trial [J]. *Twin Res Hum Genet*, 2017, 20(5): 419–424.
- [2] Ru Y, Pressman EK, Cooper EM, et al. Iron deficiency and anemia are prevalent in women with multiple gestations [J]. *Am J Clin Nutr*, 2016, 104(4): 1052–1060.
- [3] Tan J, He G, Qi Y, et al. Prevalence of anemia and iron-deficiency anemia in Chinese pregnant women (IRON WOMEN): a national cross-sectional survey [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20(1): 670.
- [4] Shi H, Chen L, Wang Y, et al. Severity of anemia during pregnancy and adverse maternal and fetal outcomes [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(2): e2147046.
- [5] 谢芳, 刘彩霞, 刘婧一, 等. 中国部分地区双胎妊娠孕期贫血6063例临床分析[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(2): 208–211.
- [6] 隽娟, 杨慧霞. 关注妊娠期营养及代谢疾病, 铸造健康生命全周期[J]. *中华围产医学杂志*, 2022, 25(10): 729–731.
- [7] Briguglio M, Hrelia S, Malaguti M, et al. The central role of iron in human nutrition: from folk to contemporary medicine [J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1761.
- [8] Hinkle SN, Hediger ML, Kim S, et al. Maternal weight gain and associations with longitudinal fetal growth in dichorionic twin pregnancies: a prospective cohort study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106(6): 1449–1455.
- [9] Roselló-Soberon ME, Fuentes-Chaparro L, Casanueva E. Twin pregnancies: eating for three? Maternal nutrition update [J]. *Nutr Rev*, 2005, 63(9): 295–302.
- [10] Brown JE, Carlson M. Nutrition and multifetal pregnancy [J]. *J Am Diet Assoc*, 2000, 100: 343–348.
- [11] Gandhi M, Gandhi R, Mack LM, et al. Estimated energy requirements increase across pregnancy in healthy women with dichorionic twins [J]. *Am J Clin Nutr*, 2018, 108: 775–783.
- [12] Young MF, Oaks BM, Tandon S, et al. Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and child health: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2019, 1450(1): 47–68.
- [13] 石慧峰, 陈练, 王晓霞, 等. 2016—2019年中国严重产后出血的流行病学现状和变化趋势[J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(7): 451–457.
- [14] Blitz MJ, Yukhayev A, Pachtman SL, et al. Twin pregnancy and risk of postpartum hemorrhage [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 33(22): 3740–3745.
- [15] Dewey KG, Oaks BM. U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation [J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106(Suppl 6): 1694S–1702S.
- [16] Ali SA, Tikmani SS, Saleem S, et al. Hemoglobin concentrations and adverse birth outcomes in South Asian pregnant women: findings from a prospective Maternal and Neonatal Health Registry [J]. *Reprod Health*, 2020, 17(Suppl 2): 154.
- [17] Díaz-López A, Ribot B, Basora J, et al. High and low haemoglobin levels in early pregnancy are associated to a higher risk of miscarriage: a population-based cohort study [J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1578.
- [18] Iqbal S, Ekmekcioglu C. Maternal and neonatal outcomes related to iron supplementation or iron status: a summary of meta-analyses [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(9): 1528–1540.
- [19] Sukrat B, Wilasrusmee C, Siribumrungwong B, et al. Hemoglobin concentration and pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 769057.
- [20] Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, et al. Daily oral iron supplementation during pregnancy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(7): CD004736.
- [21] 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.
- [22] Brannon PM, Stover PJ, Taylor CL. Integrating themes, evidence gaps, and research needs identified by workshop on iron screening and supplementation in iron-replete pregnant women and young children [J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106(Suppl 6): 1703S–1712S.
- [23] 郭艳军, 朱嘉琦. 妊娠各期血红蛋白浓度、铁蛋白的变化与不良妊娠结局的关系[J]. *中国医师杂志*, 2020, 8(22):

- 1148-1153.
- [24] 王紫阳,蔡雁.铁蛋白及细胞因子信号转导抑制因子3(SOCS-3)通过调控胰岛素抵抗促进妊娠期糖尿病发生的研究进展[J].中国优生与遗传杂志,2021,29(3):432-437.
- [25] Liu Q, Sun L, Tan Y, et al. Role of iron deficiency and overload in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications[J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(1): 113-129.
- [26] World Health Organization. WHO handbook for guideline development[R]. World Health Organization, 2011.
- [27] 陈耀龙,杨克虎,王小钦,等.中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J].中华医学杂志,2022,102(10):697-703.
- [28] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement [J]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*, 2017, 127-128: 3-10.
- [29] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358: j4008.
- [30] Sterne J, Savović J, Page MJ, et al. RoB2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2019, 366: 14898.
- [31] Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [EB/OL]. [2023-03-10]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [32] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 383-394.
- [33] 陈耀龙,姚亮, Susan Norris, 等. GRADE在系统评价中应用的必要性及注意事项[J].中国循证医学杂志, 2013, 13(12): 1401-1404.
- [34] Munoz M, Pena-Rosas JP, Robinson S, et al. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement[J]. *Transfus Med*, 2018, 28(1): 22-39.
- [35] WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and mineral nutrition information system [M]. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [36] 中华医学会围产医学分会. 妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血诊治指南[J].中华围产医学杂志, 2014, 17(7): 451-454.
- [37] Goodnight W, Newman R, Society of Maternal-Fetal Medicine. Optimal nutrition for improved twin pregnancy outcome [J]. *Obstet Gynecol*, 2009, 114(5): 1121-1134.
- [38] Krafft A, Breyman C, Streich J, et al. Hemoglobin concentration in multiple versus singleton pregnancies- retrospective evidence for physiology not pathology [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001, 99(2): 184-187.
- [39] Pavord S, Daru J, Prasanna N, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy[J]. *Br J Haematol*, 2020, 188(6): 819-830.
- [40] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Anemia in pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233 [J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 138(2): e55-e64.
- [41] Diagnostik und Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft: Empfehlung der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG). Diagnosis and therapy of iron deficiency anemia during pregnancy: recommendation of the Austrian Society for Gynecology and Obstetrics (OEGGG) [J]. *Geburtsh Frauenheilk*, 2022, 82: 392-399.
- [42] 中华医学会围产医学分会,中国输血协会临床输血管理专业委员会.产科输血治疗专家共识[J].中华围产医学杂志, 2023, 26(1): 4-10.
- [43] Shinar S, Shapira U, Maslovitz S. Redefining normal hemoglobin and anemia in singleton and twin pregnancies [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 142: 42-47.
- [44] Zeng Y, Li L, Mao M, et al. Establishment of reference intervals of complete blood count for twin pregnancy [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021, 21(1): 714.
- [45] Auerbach M, Abernathy J, Juul S, et al. Prevalence of iron deficiency in first trimester, nonanemic pregnant women [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(6): 1002-1005.
- [46] Peace JM, Banayan JM. Anemia in pregnancy: pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *Int Anesthesiol Clin*, 2021, 59(3): 15-21.
- [47] Koenig MD, Tussing-Humphreys L, Day J, et al. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy [J]. *Nutrients*, 2014, 6(8): 3062-3083.
- [48] North M, Dallaglio G, Donath AS, et al. Serum transferrin receptor levels in patients undergoing evaluation of iron stores: correlation with other parameters, and observed versus predicted results [J]. *Clin Lab Haematol*, 1997, 19: 93-97.
- [49] Robert T. Means iron deficiency and iron deficiency anemia: implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters [J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 447.
- [50] 杨玉清,赵俊香.围孕期妇女膳食营养人体成分及骨密度的营养管理分析[J].中国妇幼保健, 2022, 37(10): 1794-1796.
- [51] Farmakis D, Porter J, Taher A, et al. 2021 Thalassaemia International Federation guidelines for the management of transfusion-dependent thalassaemia [J]. *Hemasphere*, 2022, 6(8): e732.
- [52] Munkongdee T, Chen P, Winichagoon P, et al. Update in laboratory diagnosis of thalassaemia [J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 74.
- [53] Xu Y, Alfaro-Magallanes VM, Babitt JL. Physiological and pathophysiological mechanisms of hepcidin regulation: clinical implications for iron disorders [J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(5): 882-893.

- [54] Mei Z, Cogswell M, Parvanta I, et al. Hemoglobin and ferritin are currently the most efficient indicators of population response to iron interventions: an analysis of nine randomized controlled trials [J]. *J Nutr*, 2005, 135: 1974-1980.
- [55] Garcia-Casal MN, Peña-Rosas JP, Urrechaga E, et al. Performance and comparability of laboratory methods for measuring ferritin concentrations in human serum or plasma: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLOS One*, 2018, 13(5): e0196576.
- [56] Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, et al. Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth [J]. *JAMA*, 2000, 284(20): 2611-2617.
- [57] Maghsoudlou S, Cnattingius S, Stephansson O, et al. Maternal haemoglobin concentrations before and during pregnancy and stillbirth risk: a population-based case-control study [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 16(1): 135.
- [58] Si S, Shen Y, Xin X, et al. Hemoglobin concentration and iron supplement during pregnancy were associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus [J]. *J Diabetes*, 2021, 13(3): 211-221.
- [59] Wang C, Lin L, Su R, et al. Hemoglobin levels during the first trimester of pregnancy are associated with the risk of gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia and preterm birth in Chinese women: a retrospective study [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, 18(1): 263.
- [60] Gonzales GF, Steenland K, Tapia V. Maternal hemoglobin level and fetal outcome at low and high altitudes [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, 297(5): R1477-R1485.
- [61] Abbas AM, Elhalwagy MM, Afifi K, et al. Single vs. double dose iron supplementation for prevention of iron deficiency anemia in twin pregnancy: a randomized controlled clinical trial [J]. *Open J Obstet Gynecol*, 2020, 10: 1788-1802.
- [62] Ali MK, Abbas AM, Abdelmagied AM, et al. A randomized clinical trial of the efficacy of single versus double-daily dose of oral iron for prevention of iron deficiency anemia in women with twin gestations [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30(23): 2884-2889.
- [63] 中国营养学会“缺铁性贫血营养防治专家共识”工作组. 缺铁性贫血营养防治专家共识 [J]. *营养学报*, 2019, 41(5): 417-426.
- [64] Snook J, Bhala N, Beales ILP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults [J]. *Gut*, 2021, 70(11): 2030-2051.
- [65] Milman N. Iron in pregnancy: How do we secure an appropriate iron status in the mother and child? [J]. *Ann Nutr Metab*, 2011, 59(1): 50-54.
- [66] Milman N. Iron and pregnancy—a delicate balance [J]. *Ann Hematol*, 2006, 85(9): 559-565.
- [67] Milman N. Iron prophylaxis in pregnancy—general or individual and in which dose? [J]. *Ann Hematol*, 2006, 85(12): 821-828.
- [68] Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for iron deficiency anemia and iron supplementation in pregnant women to improve maternal health and birth outcomes: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(7): 529-536.
- [69] WHO. WHO recommendations on for a positive pregnancy experience [M]. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [70] Zhou SJ, Gibson RA, Crowther CA, et al. Should we lower the dose of iron when treating anaemia in pregnancy? A randomized dose-response trial [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2009, 63(2): 183-190.
- [71] Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, et al. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 7(7): CD009997.
- [72] Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, et al. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(10): CD009997.
- [73] de Souza AI, Batista Filho M, Ferreira LO, et al. The effectiveness of three regimens using ferrous sulfate to treat anemia in pregnant women [J]. *Rev Panam Salud Publica*, 2004, 15(5): 313-319.
- [74] Mumtaz Z, Shahab S, Butt N, et al. Daily iron supplementation is more effective than twice weekly iron supplementation in pregnant women in Pakistan in a randomized double-blind clinical trial [J]. *J Nutr*, 2000, 130(11): 2697-702.
- [75] Karakoc G, Orgul G, Sahin D, et al. Is every other day iron supplementation effective for the treatment of the iron deficiency anemia in pregnancy? [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(5): 832-836.
- [76] 国家药典委员会. 中国药典 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1088.
- [77] 吴立焕. 钙铁锌硒片配合中药对妊娠期缺铁性贫血的治疗效果 [J]. *保健文汇*, 2021, 22(8): 184-185, 221.
- [78] 周容, 徐岚, 马玉燕, 等. 蛋白琥珀酸铁口服溶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.
- [79] 蒋秋霞, 王甜, 王金权, 等. 生血宁片辅助治疗妊娠期贫血的系统评价 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(2): 407-414.
- [80] 李小玲, 李伟恒. 4种补铁制剂治疗妊娠期缺铁性贫血的成本—效果比较 [J]. *临床合理用药*, 2021, 8(14): 147-149.
- [81] 明坚, 陈炜, 金敏, 等. 多糖铁复合物治疗缺铁性贫血的meta分析与成本研究 [J]. *世界临床药物*, 2022, 43(7): 900-910.
- [82] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 铁缺乏症和缺铁性贫血诊治和预防的多学科专家共识(2022年版) [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(41): 3246-3256.
- [83] Api O, Breyman C, Çetiner M, et al. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period: iron deficiency anemia working group consensus report [J]. *Turk J Obstet Gynecol*, 2015, 12(3): 173-181.

- [84] Lewkowicz AK, Gupta A, Simon L, et al. Intravenous compared with oral iron for the treatment of iron-deficiency anemia in pregnancy: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Perinatol*, 2019, 39(4): 519-532.
- [85] Qassim A, Grivell RM, Henry A, et al. Intravenous or oral iron for treating iron deficiency anaemia during pregnancy: systematic review and meta-analysis [J]. *Med J Aust*, 2019, 211(8): 367-373.
- [86] 中国营养学会膳食指南修订专家委员会妇幼人群膳食指南修订专家工作组. 孕期妇女膳食指南 [J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(9): 641-648.
- [87] Milman N, Bergholt T, Eriksen L, et al. Iron prophylaxis during pregnancy -- how much iron is needed? A randomized dose-response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2005, 84(3): 238-247.
- [88] Iglesias Vázquez L, Arija V, Aranda N, et al. The effectiveness of different doses of iron supplementation and the prenatal determinants of maternal iron status in pregnant Spanish women: ECLIPSES study [J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2418.
- [89] 刘彩霞, 赵杨玉. 双胎妊娠 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 297-344.
- [90] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 孕产妇妊娠风险评估与管理规范 [J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2017, 24(12): 5-7.
- [91] National Institute for Health and Care Excellence. Twin and triplet pregnancy [EB/OL]. (2019-09-04) [2023-03-10]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng137>.
- [92] FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good clinical practice advice: management of twin pregnancy [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 144(3): 330-337.
- [93] 中国妇幼保健协会双胎妊娠专业委员会. 双胎输血综合征诊治及保健指南 (2020) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(8): 714-721.
- [94] 中国妇幼保健协会双胎妊娠专业委员会. 选择性胎儿宫内生长受限诊治及保健指南 (2020) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(7): 618-625.
- [95] 中国妇幼保健协会双胎妊娠专业委员会. 双胎贫血-红细胞增多序列征诊治及保健指南 (2020) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(9): 818-824.
- [96] 中国妇幼保健协会双胎妊娠专业委员会. 双胎反向动脉灌注序列征诊治及保健指南 (2020) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(6): 524-530.
- [97] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 孕前和孕期保健指南 (2018) [J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(1): 7-13.
- [98] 中国妇幼保健协会双胎妊娠专业委员会. 双胎早产诊治及保健指南 (2020年版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(10): 949-956.
- [99] Bradshaw H, Riddle JN, Salimgaraev R, et al. Risk factors associated with postpartum depressive symptoms: a multinational study [J]. *J Affect Disord*, 2022, 301: 345-351.
- [100] Moya E, Phiri N, Choko AT, et al. Effect of postpartum anaemia on maternal health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Public Health*, 2022, 22(1): 364.
- [101] Kang SY, Kim HB, Sunwoo S. Association between anemia and maternal depression: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 122: 88-96.
- [102] Azami M, Badfar G, Khalighi Z, et al. The association between anemia and postpartum depression: a systematic review and meta-analysis [J]. *Caspian J Intern Med*, 2019, 10(2): 115-124.
- [103] 卢光莉, 周翔, 孔德仁, 等. 贫血与产后抑郁关系的 meta 分析 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2021, 35(5): 382-388.
- [104] Xu F, Roberts L, Binns C, et al. Anaemia and depression before and after birth: a cohort study based on linked population data [J]. *BMC Psychiatry*, 2018, 18(1): 224.
- [105] Hameed S, Naser IA, Al Ghussein MA, et al. Is iron deficiency a risk factor for postpartum depression? A case-control study in the Gaza Strip, Palestine [J]. *Public Health Nutr*, 2022, 25(6): 1631-1638.
- [106] 郑舒. 883 例孕妇产后晚期缺铁性贫血的临床资料回顾性分析 [D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [107] Faysal H, Araji T, Ahmadzia HK. Recognizing who is at risk for postpartum hemorrhage: targeting anemic women and scoring systems for clinical use [J]. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2023, 5(2S): 100745.
- [108] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会胎儿医学学组. 双胎妊娠临床处理指南 (2020 年更新) [J]. *中华围产医学杂志*, 2020, 23(8): 505-516.
- [109] The American College of Obstetricians and Gynecologists. Multi-fetal gestations: twin, triplet, and higher-order multi-fetal pregnancies: ACOG practice bulletin summary, Number 231 [J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 137(6): 1140-1143.
- [110] 刘彩霞. 母胎医学临床诊疗及护理流程 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 412-417.
- [111] 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.
- [112] 孙梦星, 石慧峰, 魏瑗. 双胎妊娠缺铁性贫血的监测和管理研究进展 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(9): 978-981.
- [113] 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.

(2023-03-15 收稿)