

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.12.005

新生儿疾病专题

蛋白琥珀酸铁口服溶液防治早产儿贫血的临床研究

邢燕 童笑梅

(北京大学第三医院儿科, 北京 100191)

[摘要] 目的 评价蛋白琥珀酸铁口服溶液防治早产儿贫血的疗效和安全性。方法 将60例胎龄小于35周的早产儿随机分为两组:蛋白琥珀酸铁组和多糖铁组。生后2周在应用促红细胞生成素的基础上,分别应用蛋白琥珀酸铁和多糖铁,于治疗后的14、28、42和60d测定Hb、RBC、HCT、Ret、血清铁及铁蛋白等指标,并评价治疗前后肝肾功能的变化。结果 治疗后两组间RBC和HCT变化趋势差异有统计学意义($P<0.05$),蛋白琥珀酸铁组RBC和HCT均自生后逐渐降低,但分别从28d和42d时间点后又开始逐渐回升,而多糖铁组RBC和HCT均自生后呈现逐渐降低的趋势。在治疗后60d,蛋白琥珀酸铁组的Hb、RBC、HCT、血清铁及铁蛋白均高于多糖铁组($P<0.05$)。两组均未发生明显的不良反应。结论 蛋白琥珀酸铁口服溶液在防治早产儿贫血中疗效显著,耐受性好。
[中国当代儿科杂志, 2013, 15(12): 1059-1063]

[关键词] 贫血;蛋白琥珀酸铁;早产儿

Clinical study of iron protein succinylate oral solution for preventing and treating anemia of prematurity

XING Yan, TONG Xiao-Mei. Department of Pediatrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Tong X-M, Email: tongxm2007@126.com)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of iron protein succinylate(IPS) oral solution in preventing and treating anemia of prematurity(AOP). **Methods** Sixty premature infants less than 35 weeks of gestation were randomly divided into IPS($n=30$) and polysaccharide iron complex(PIC) groups ($n=30$). Treatment began at two weeks after birth. The infants received IPS or PIC in addition to recombinant human erythropoietin. On days 14, 28, 42, and 60 after treatment, hemoglobin(Hb), red blood cell count (RBC), hematocrit(HCT), percentage of reticulocytes, serum iron, and serum ferritin were determined. Liver and renal functions were evaluated before and after treatment. **Results** There were significant differences in the changing trends of RBC and HCT between the two groups($P<0.05$). In the IPS group, RBC and HCT gradually decreased after birth, but began to rise gradually on days 28 and 42 of treatment; in the PIC group, RBC and HCT kept decreasing from birth to day 60 of treatment. On day 60 of treatment, the IPS group had significantly higher levels of Hb, RBC, HCT, serum iron, and serum ferritin than the PIC group($P<0.05$). No notable adverse events occurred in either group. **Conclusions** IPS oral solution has good efficacy and tolerability in preventing and treating AOP. **[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(12): 1059-1063]**

Key words: Anemia; Iron protein succinylate; Premature infant

随着早产儿患病率和成活率的逐年提高,早产儿贫血(anemia of prematurity, AOP)成为早产儿医学一个非常重要的临床问题,如没有得到合理纠正,可在生后不同时期影响其生存和生活质量^[1]。以往研究已证实多种防治AOP的方法,其中重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rEpo)和铁剂治疗尤为重要^[2-3]。目

前临床有多种铁剂剂型可供选择,小儿以口服铁剂治疗为主;早产儿胃肠功能发育不成熟,对口服铁剂的耐受性差;另外,早产儿尤其是极低出生体重儿(VLBWI)和超低出生体重儿(ELBWI)所需铁剂剂量很小,对于剂型为非液体的铁剂而言,存在不能被精准服用的可能,从而影响补铁疗效,并存在药物过量风险。蛋白琥珀酸铁是一

[收稿日期] 2013-04-08; [修回日期] 2013-06-08

[作者简介] 邢燕,女,博士,主治医师。

[通信作者] 童笑梅,主任医师。

种有机铁化合物液体, 口味较好, 在孕妇防治贫血及儿童缺铁性贫血患者中的疗效已得到证实^[4-5], 其在防治 AOP 中的疗效和安全性报道并不多见。本研究旨在观察蛋白琥珀酸铁防治 AOP 的疗效, 理论上应该设置安慰剂作为对照组, 但因目前铁剂治疗防治 AOP 多为常规, 且家长多同意应用补铁药物治疗, 因此, 本研究将以临床上已经显示良好补铁效果的多糖铁复合物(力蜚能胶囊)作为阳性对照药物, 前瞻性地观察了蛋白琥珀酸铁防治 AOP 的疗效及耐受性, 以期为临床提供用药信息。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为 2010 年 10 月至 2012 年 5 月我院新生儿重症监护病房住院的早产儿。入组标准为:

(1) 胎龄 ≤ 35 周; (2) 生后 2 周开始铁剂治疗时原发病痊愈或得到控制, 病情平稳; (3) 肠内喂养稳定, 大便排出正常, 无明显呕吐、腹泻、便血、腹胀等消化道症状; (4) 肝肾功能正常。排除标准为: (1) 有失血史或输血史, ABO 或 Rh 血型不合及红细胞增多症; (2) 开始铁剂治疗时原发疾病仍未得到有效控制, 病情危重; (3) 造血系统疾病; (4) 肝肾功能异常; (5) 存在明显的喂养不耐受; (6) 过敏体质或对试验药物过敏者。家长需签署铁剂随机对照治疗知情同意书。

1.2 治疗方法

将符合入组标准的早产儿随机分为两组: 蛋白琥珀酸铁治疗组和多糖铁治疗组, 每组各 30 例。随机化分组方法如下: 符合入组标准的早产儿, 按照住院先后顺序进行排序, 对此排序结果用随机数字表进行随机化分配, 然后按照随机化的结果进行分组。于生后 2 周开始治疗, 两组患儿在常规应用 rEpo(益比奥, 沈阳三生制药公司生产, 每次 250 U/kg, 一周 2 次, 静脉或皮下注射, 疗程 4 周)、维生素 E (10 mg/d, 口服) 和维生素 C (50 mg/d, 口服) 防治 AOP 的基础上, 分别应用蛋白琥珀酸铁(菲普利口服溶液, 香港李氏大药厂生产, 每日 1.5 mL/kg, 口服或鼻饲) 和多糖铁复合物(力蜚能胶囊, 美国中央大药厂生产, 每日 4 mg/kg, 口服或鼻饲) 进行治疗, 疗程 60 d。

1.3 检测指标

1.3.1 生命体征 治疗前、治疗中及治疗结束

时记录患儿的体温、心率、呼吸频率和血压, 比较治疗前后生命体征的变化。

1.3.2 血常规 于铁剂治疗前、治疗后 14 d、28 d、42 d 及 60 d 取静脉血 0.5 mL, 应用美国 Beckman COULTER 公司 AU5400(分类原理 VCS 法) 测定血红蛋白(Hb)、红细胞计数(RBC)、红细胞压积(HCT)、网织红细胞(Ret)百分比。

1.3.3 血清铁及铁蛋白 于治疗前、治疗后 14 d、28 d、42 d 及 60 d 取静脉血 1.5 mL, 测定血清铁(美国 Beckman COULTER 公司 AU5400, 终点法) 及血清铁蛋白(美国罗氏公司 Cobase601, 电化学发光法)。

1.3.4 肝肾功能 治疗前及治疗结束后检测患儿的血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、肌酐(Cr)和尿素氮(BUN)。

1.3.5 对输血的影响 比较患儿在治疗过程中的输血次数, 具体输血指征为^[6]: (1) 贫血无症状者 HCT $<20\%$; (2) 贫血者 HCT $<30\%$, 出现与贫血相关症状如气急、呼吸困难、呼吸暂停、心动过速或过缓、进食困难和反应差等; (3) 贫血者伴 HCT $>35\%$, FiO₂ $>40\%$ 。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间独立样本比较采用两个样本比较的 *t* 检验; 计数资料用率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验, 重复测量资料采用重复测量的方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿一般情况

两组患儿性别、胎龄、出生体重间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。全部病例中最小胎龄为 27 周, 最大胎龄为 35 周; 最低出生体重 980 g, 最大出生体重为 1750 g。

表 1 两组患儿一般情况比较 ($n=30$)

组别	<i>n</i>	男/女 (例)	胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)
多糖铁组	30	16/14	30.0 \pm 1.6	1325 \pm 230
蛋白琥珀酸铁组	30	13/17	30.9 \pm 2.2	1366 \pm 224
$\chi^2(t)$ 值		0.601	(1.875)	(0.703)
<i>P</i> 值		0.438	0.066	0.485

2.2 Hb、RBC、HCT、Ret 变化情况

重复测量方差分析显示, 治疗后 Hb 和 HCT 随着日龄增加逐渐降低, Ret 随着日龄增加逐渐升高 (分别 $F=21.655$ 、 14.340 和 4.545 , 均 $P<0.01$); 两组间 Hb 和 Ret 变化趋势差异无统计学意义 (分别 $F=3.658$ 、 0.000 , $P=0.061$ 、 0.993); 但两组间 RBC 和 HCT 变化趋势差异有统计学意义 (分别 $F=7.734$ 、 6.957 , $P=0.007$ 、 0.011), 其中蛋白琥珀酸铁组 RBC 和 HCT 均自生后逐渐降低, 但分别从 28 d 和 42 d 时间点后又开始逐渐回升, 而多糖铁组 RBC 和 HCT 均自生后呈现逐渐降低的趋势, 两组间 RBC 和 HCT 变化趋势均不同, 见表 2, 图 1。在铁剂治疗结束时 (治疗后 60 d), 蛋白琥珀酸铁组的 Hb、RBC、HCT 均高于多糖铁组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。但多糖铁组的平均 Hb、RBC、HCT 仍处于同月龄的正常范围内。

2.3 铁代谢情况

重复测量方差分析显示, 血清铁和血清铁蛋白均随时间产生变化 (分别 $F=2.962$ 、 24.205 , $P=0.021$ 、 <0.001), 其中血清铁自生后呈现逐渐升高至峰值后又逐渐回落的趋势, 血清铁蛋白自生后呈现逐渐下降的趋势; 两组间血清铁和血清铁蛋白变化趋势差异无统计学意义 (分别 $F=2.819$ 、 0.185 , $P=0.099$ 、 0.669)。见表 2。在铁剂治疗结束时 (治疗后 60 d), 蛋白琥珀酸铁组的血清铁及铁蛋白均高于多糖铁组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 输血情况

蛋白琥珀酸铁组和多糖铁组在铁剂治疗过程中输血例次分别为 5 次和 8 次, 两组在输血例次间差异无统计学意义 ($\chi^2=0.884$, $P>0.05$)。

表 2 两组治疗前后各时间点 Hb、RBC、HCT、Ret、血清铁及铁蛋白的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

组别及指标	治疗前	14 d	28 d	42 d	60 d
多糖铁组					
Hb (g/L)	132 ± 23	120 ± 19	115 ± 18	112 ± 16	109 ± 11
RBC ($\times 10^{12}/L$)	3.6 ± 0.6	3.4 ± 0.6	3.4 ± 0.5	3.4 ± 0.5	3.4 ± 0.5
HCT (%)	0.38 ± 0.06	0.35 ± 0.05	0.34 ± 0.05	0.33 ± 0.04	0.32 ± 0.03
Ret (%)	2.6 ± 1.5	3.3 ± 2.0	3.9 ± 1.8	4.1 ± 2.4	3.8 ± 1.8
血清铁 ($\mu\text{mol}/L$)	9.8 ± 4.6	10.5 ± 3.6	10.4 ± 2.7	11.4 ± 2.4	10.1 ± 2.2
血清铁蛋白 ($\mu\text{g}/L$)	178 ± 98	127 ± 76	112 ± 48	91 ± 36	79 ± 6
蛋白琥珀酸铁组					
Hb (g/L)	136 ± 21	124 ± 20	121 ± 11	116 ± 11	118 ± 10
RBC ($\times 10^{12}/L$)	3.8 ± 0.7	3.6 ± 0.6	3.6 ± 0.5	3.7 ± 1.0	3.8 ± 0.5
HCT (%)	0.39 ± 0.06	0.37 ± 0.06	0.36 ± 0.04	0.34 ± 0.04	0.35 ± 0.03
Ret (%)	3.3 ± 2.0	3.5 ± 1.9	3.5 ± 1.9	3.9 ± 1.9	3.5 ± 1.5
血清铁 ($\mu\text{mol}/L$)	10.5 ± 4.1	10.1 ± 3.4	11.4 ± 2.7	12.2 ± 3.3	11.8 ± 2.3
血清铁蛋白 ($\mu\text{g}/L$)	153 ± 116	115 ± 87	107 ± 59	93 ± 41	89 ± 40

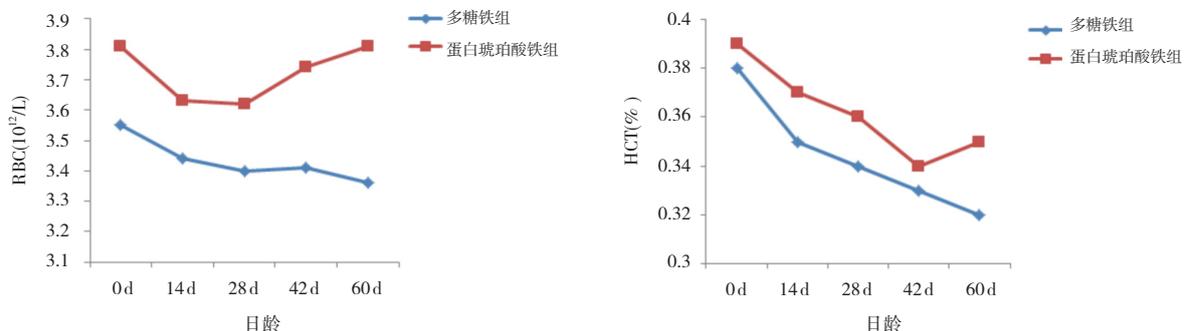


图 1 两组 RBC 和 HCT 治疗后的变化情况 (左图 RBC, 右图 HCT)

表 3 两组治疗结束时 Hb、RBC、HCT、RET、血清铁及铁蛋白的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hb (g/L)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	HCT (%)	Ret (%)	血清铁 ($\mu\text{mol/L}$)	铁蛋白 ($\mu\text{g/L}$)
多糖铁组	30	109 ± 11	3.4 ± 0.5	0.32 ± 0.03	3.8 ± 1.8	10.1 ± 2.2	79 ± 6
蛋白琥珀酸铁组	30	118 ± 10	3.8 ± 0.5	0.35 ± 0.03	3.5 ± 1.5	11.8 ± 2.3	89 ± 40
t 值		3.447	3.408	3.870	-0.775	-2.879	1.040
P 值		0.001	0.001	<0.001	0.442	0.006	0.030

2.5 铁剂治疗的安全性

2.5.1 生命体征 两组患儿在治疗过程中检测的生命体征均相对平稳, 两组间血压比较差异无统计学意义。部分患儿发生了与铁剂治疗无关的合并症, 经过治疗均得到合理控制。

2.5.2 肝肾功能的改变 两组中仅多糖铁组有 1 例病例在治疗结束时 ALT 升高至 77 U/L。治疗前两组 ALT、Cr 及 BUN 均在正常范围内, TBIL 值在早产儿的正常范围内。重复测量方差分析显示, ALT、TBIL、Cr 及 BUN 均随时间产生变化, 治疗后 ALT 显著高于治疗前, TBIL、Cr 及 BUN 治疗后数值均较治疗前显著降低 (均 $P < 0.05$); 两组

间 ALT、Cr 及 BUN 变化趋势差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 但两组间 TBIL 变化趋势差异有统计学意义, 蛋白琥珀酸铁组 TBIL 在治疗后下降程度低于多糖铁组的下降程度 (46.6% vs 78.2%, $P = 0.002$)。见表 4。

2.5.3 胃肠道副作用 蛋白琥珀酸铁组和多糖铁组在铁剂治疗过程中发生服药后呕吐例数分别为 8 例和 10 例, 两组在呕吐发生率方面差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.317$, $P > 0.05$)。因服药后即可出现呕吐的表现不严重, 非持续性, 考虑可能与服用铁剂有关; 两组在治疗中均未发生明显腹泻; 两组中均未出现因呕吐及腹泻而停药的病例。

表 4 两组治疗前后 ALT、TBIL、Cr、BUN 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前				治疗后			
		ALT	TBIL	Cr	BUN	ALT	TBIL	Cr	BUN
多糖铁组	30	6.2 ± 4.1	101 ± 33	59 ± 16	8.9 ± 20.8	12.0 ± 13.5 ^a	22 ± 8 ^a	36 ± 7 ^a	2.6 ± 1.2 ^a
蛋白琥珀酸铁组	30	5.3 ± 2.3	118 ± 52	48 ± 21	6.1 ± 9.9	8.7 ± 4.5 ^a	63 ± 48 ^a	33 ± 12 ^a	4.7 ± 8.3 ^a

a: 与同组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

临床已显示了多个 AOP 发生的危险因素, 如造血机能低下、铁剂贮备不足、医源性失血等, 在尽可能预防这些危险因素的基础上, 应用 rEpo 和补充铁剂治疗仍是防治 AOP 的重要措施^[7-8]。早产儿由于铁储备低, 补充铁剂治疗尤为关键。对早产儿尤其是 VLBWI 和 ELBWI 铁剂治疗的开始时间、剂量、剂型及疗程等相关问题并无统一的指南, 仍需不断研究。目前铁剂补充的方式包括药物、铁强化配方奶、铁强化的母乳添加剂, 药物剂型有口服、静脉和肌肉注射三种方式^[9]。虽然肌肉和静脉补铁的有效性已得到证实, 但由于肌肉注射的局部疼痛等副作用以及静脉补铁引起脂质过氧化反应等副作用的存在^[10-11], 使得口服补铁成为主要方式。蛋白琥珀酸铁和多糖铁均为临床治疗缺铁性贫血效果肯定的非离子状态的复合铁剂^[12-13], 但有关防治 AOP 的报道并不多见, 尤其是蛋白琥珀酸铁口服溶液, 因此, 本研究选择蛋白琥珀酸铁和多糖铁复合物进行对照研究口

服铁剂防治 AOP 的有效性和安全性。

本研究显示在联合 EPO 治疗及其他综合治疗措施的基础上, 给早产儿补充蛋白琥珀酸铁和多糖铁复合物后其 Hb 能维持相对稳定的水平, 在治疗 60 d 后患儿的 Hb、HCT、RBC 维持在同胎龄、同日龄的平均水平内, 血清铁和铁蛋白亦维持在正常水平。虽然本研究入选的早产儿胎龄偏小, 其中多为 VLBWI, 但在补充铁剂后血红蛋白仍能维持在正常水平, 在约 3 月龄时未发生贫血。Berglund 等^[14]的研究亦显示铁剂补充可减少低出生体重儿发生缺铁性贫血的风险; 近来的一篇 Meta 分析结果显示补充铁剂可以提高早产儿和低出生体重儿铁状态相关的血液学指标, 降低铁缺乏和缺铁性贫血的患病率^[15]。由此可见, 铁剂补充可改善早产儿尤其是 VLBWI 的铁代谢状况, 降低缺铁性贫血的发生风险。

本研究结果显示, 补充蛋白琥珀酸铁和多糖铁均可维持早产儿的 Hb 在同月龄的正常水平。Hb、HCT、Ret 及血清铁均随时间产生变化, 表现为 Hb 和 HCT 产后逐渐下降, 这与早产儿出生后红

细胞生理性的变化特点有关；蛋白琥珀酸铁和多糖铁对 RBC 和 HCT 变化趋势的影响不同，前者在铁剂治疗 60 d 时 RBC 和 HCT 的水平高于后者，而对 Hb 变化趋势的影响差异无统计学意义，可能与样本例数少有关；蛋白琥珀酸铁和多糖铁对血清铁和铁蛋白的影响差异无统计学意义，两组血清铁含量生后逐渐增加，提示二者对铁代谢指标的改善是一致的。铁剂治疗 60 d 时蛋白琥珀酸铁组血清铁和血清铁蛋白以及 Hb、HCT、RBC 均显著高于多糖铁组，但二者在输血例次上并无显著差异。前者剂型为液体，水果口味，后者为胶囊，无味。本研究中多糖铁最低的单次给药剂量约为一粒胶囊的 1/40，相对液体制剂而言，配制药物相对费时，可能带来误差，且服用时去掉了胶囊的保护作用可能会对胃黏膜产生刺激，因此，对于早产儿而言，在疗效相等的情况下，服用蛋白琥珀酸铁比服用多糖铁复合物更方便。

早产儿由于各器官功能尤其是胃肠功能发育不成熟，在选择铁剂时更关注药物的不良反应。本研究显示两组中仅多糖铁组 1 例病例在治疗结束时 ALT 升高至 77 U/L，但已明确分析与服用药物无关。治疗前两组 TBIL 值超过正常上限与早产儿本身的胆红素代谢特点有关。蛋白琥珀酸铁和多糖铁对 ALT、Cr 及 BUN 变化趋势的影响无显著性差异，提示二者对肝肾功能的影响无差异。虽然统计学分析结果显示 ALT、TBIL、Cr 及 BUN 均随时间发生变化，蛋白琥珀酸铁和多糖铁在 TBIL 变化中具有显著差异，但因这些指标均值在正常范围内且标准差较大，无实际临床意义。此外，两组在治疗中均未出现因呕吐及腹泻而停药病例，治疗中发生的呕吐症状较轻，无因呕吐而停药情况。近期一项研究比较了各种补铁药物的不良反应，结果显示含有黏蛋白的缓释硫酸亚铁不良反应最小，其余铁剂中除蛋白琥珀酸铁外，不良反应发生率均显著高于这种含黏蛋白的缓释铁剂，由此提示，蛋白琥珀酸铁的不良反应发生率可能相对低于其他常用的铁制剂^[16]。

总之，本研究通过与临床上已经显示良好补铁效果的多糖铁复合物比较，评价了蛋白琥珀酸铁的疗效和安全性，在显示两种铁剂均有疗效好和副作用低的基础上，提示了蛋白琥珀酸铁在治疗一定时间后对铁代谢和血液学指标的改善可能更有优势。但是，由于本研究样本含量不够大，进行数据分析时未将患儿的原发病纳入，而且为单中心的试验结果，因此，本研究不能完全排除疾病等其他干扰因素，所提示的结果尚需进一步的临床试验来验证。

[参 考 文 献]

- [1] Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H, Sander S, Kron M, Franz AR. Randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams: neurocognitive development at 5.3 years' corrected age[J]. *Pediatrics*, 2007, 120(3): 538-546.
- [2] Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 10: CD004865.
- [3] Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 3: CD005095.
- [4] Sifakis S, Angelakis E, Papadopoulou E, Stratoudakis G, Fragouli Y, Koumantakis E. The efficacy and tolerability of iron protein succinylate in the treatment of iron-deficiency anemia in pregnancy[J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2005, 32(2): 117-122.
- [5] Careddu P, Scotti A. Controlled, double-blind, multicenter clinical trial of iron protein succinylate in the treatment of iron deficiency in children[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1993, 31(4): 157-169.
- [6] 邢燕, 童笑梅. 贫血早产儿输血相关临床问题探讨 [J]. *中华围产医学杂志*, 2010, 13(2): 167-169.
- [7] Rosebraugh MR, Widness JA, Veng-Pedersen P. Multidose optimization simulation of erythropoietin treatment in preterm infants[J]. *Pediatr Res*, 2012, 71(4 Pt 1): 332-337.
- [8] Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 8: CD003248.
- [9] Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants[J]. *Clin Perinatol*, 2009, 36(1): 27-42.
- [10] Afzal M, Qureshi SM, Lutafullah M, Iqbal M, Sultan M, Khan SA. Comparative study of efficacy, tolerability and compliance of oral iron preparations (iron edetae, iron polymaltose complex) and intramuscular iron sorbitol in iron deficiency anaemia in children[J]. *J Pak Med Assoc*, 2009, 59(11): 764-768.
- [11] Pollak A, Hayde M, Hayn M, Herkner K, Lombard KA, Lubec G, et al. Effect of intravenous iron supplementation on erythropoiesis in erythropoietin treated premature infants[J]. *Pediatrics*, 2001, 107(1): 78-85.
- [12] Liguori L. Iron protein succinylate in the treatment of iron deficiency: controlled, double-blind, multicenter clinical trial on over 1,000 patients[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1993, 31(3): 103-123.
- [13] Liu TC, Lin SF, Chang CS, Yang WC, Chen TP. Comparison of a combination ferrous fumarate product and a polysaccharide iron complex as oral treatments of iron deficiency anemia: a Taiwanese study[J]. *Int J Hematol*, 2004, 80(5): 416-420.
- [14] Berglund S, Westrup B, Domellof M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(4): e874-883.
- [15] Long H, Yi JM, Hu PL, Li ZB, Qiu WY, Wang F, et al. Benefits of iron supplementation for low birth weight infants: a systematic review[J]. *BMC Pediatr*, 2012, 12: 99.
- [16] Jesus Cancelo-Hidalgo M, Castelo-Branco C, Palacios S, Haya-Palazuelos J, Ciria-Recasens M, Manasanch J, et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review[J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(4): 291-303.

(本文编辑: 王庆红)