

# 蛋白琥珀酸铁口服溶液与富马酸亚铁混悬液 治疗小儿缺铁性贫血的疗效观察

苏雁 方拥军 何丽雅 刘玉峰 郝良纯 郑敏翠 翟晓文 胡绍燕 李爱敏 王天有

**【摘要】**目的 比较蛋白琥珀酸铁口服溶液与富马酸亚铁混悬液对小儿缺铁性贫血的临床治疗效果。方法 本研究是随机、阳性药物平行对照、多中心试验,2016 年 12 月—2018 年 1 月 9 家医院共纳入 241 例确诊缺铁性贫血儿童,随机分为 2 组,试验组 134 例,对照组 107 例。试验组给予蛋白琥珀酸铁口服溶液 1.5 mL/(kg·d),对照组给予富马酸亚铁混悬液 0.9 mL/(kg·d),分两次于饭前 1h 服用,疗程 4 周,4 周后检测并记录各项疗效指标及不良反应。结果 试验组和对照组铁剂治疗的临床总有效率分别是 88.8% 和 78.5% ( $P < 0.05$ ),两组不良反应发生率无明显差异 ( $P > 0.05$ )。结论 蛋白琥珀酸铁口服溶液对小儿缺铁性贫血的疗效较好,且具有良好的安全性,临床上值得进一步推广使用。

**【关键词】** 蛋白琥珀酸铁; 富马酸亚铁; 缺铁性贫血; 疗效; 安全性

**Therapeutic effect of iron protein succinylate and ferric fumarate suspension in children with iron deficiency anemia** SU Yan<sup>1</sup>, FANG Yongjun<sup>2</sup>, HE Liya<sup>3</sup>, LIU Yufeng<sup>4</sup>, HAO Liangchun<sup>5</sup>, ZHENG Mincui<sup>6</sup>, ZHAI Xiaowen<sup>7</sup>, HU Shaoyan<sup>8</sup>, LI Aimin<sup>9</sup>, WANG Tianyou<sup>1</sup>. 1. Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045; 2. Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008; 3. Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510623; 4. The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052; 5. Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004; 6. Hunan Children's Hospital, Changsha 410007; 7. Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 200032; 8. Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215025; 9. Yantai Yu Huang Ding Hospital Affiliated to Qingdao University Medical College, Yantai 264000, China

Corresponding author: WANG Tianyou, Email: wangtianyou@bch.com.cn

**【Abstract】Objective** Comparison of the clinical treatment effect of iron protein succinylate and ferric fumarate suspension on iron deficiency anemia in children. **Methods** This was a randomized, active-controlled, parallel group, multi-center, non-inferiority study. A total of 241 children from 9 hospitals, from December 2016 to January 2018, with a diagnosis of iron deficiency anemia were randomly divided into treatment group (134 cases) and control group (107 cases). The treatment group was given an oral solution of iron protein succinylate with 1.5 ml/(kg·d), twice a day before meals.

作者单位: 100045 北京, 首都医科大学附属北京儿童医院(王天有, 苏雁); 210008 南京, 南京医科大学附属儿童医院(方拥军); 510623 广州, 广州市妇女儿童医疗中心(何丽雅); 450052 郑州, 郑州大学第一附属医院(刘玉峰); 110004 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院(郝良纯); 410007 长沙, 湖南省儿童医院(郑敏翠); 200032 上海, 复旦大学附属儿科医院(翟晓文); 215025 苏州, 苏州大学附属儿童医院(胡绍燕); 264000 烟台, 青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院(李爱敏)

通讯作者: 王天有, Email: wangtianyou@bch.com.cn

The control group was given a ferric fumarate suspension with 0.9 ml/( kg · d ) , twice a day before meals. The course of treatment was 4 weeks. At the end of 4-week iron supplementation , therapeutic efficacy and safety were assessed. **Results** The effective rate was 88.8% in treatment group and 78.5% in control group(  $P < 0.05$  ). The adverse reaction rate was no difference between iron protein succinate oral solution and ferric fumarate suspension (  $P > 0.05$  ). **Conclusions** Iron protein succinylate is shown to have better curative effect on iron deficiency anemia in children , and has good safety , which is worthy of further popularization in clinical practice.

**【Key words】** Iron protein succinylate; Erric fumarate suspension; Iron deficiency anemia; Efficacy; Safety

营养性缺铁性贫血( iron deficiency anemia ,IDA) 是世界范围内小儿最常见的贫血类型 ,该病在发展中国国家患病率相当高。2000—2001 年“中国儿童铁缺乏症流行病学的调查研究”发现 ,我国 7 个月 ~ 7 岁儿童 IDA 患病率 7.8% ,7 ~ 12 个月 IDA 患病率为 20.8% ,13 ~ 36 个月 IDA 患病率为 7.8% ,36 个月 ~ 7 岁 IDA 患病率为 3.5%<sup>[1]</sup>。缺铁可以导致儿童精神运动发育延迟及智力损伤 ,而这种损伤往往是不可逆转的<sup>[2-3]</sup>。选择合适的治疗药物和治疗方案 ,使得小儿 IDA 症状得以改善 ,是保证儿童正常生长发育的关键<sup>[4-5]</sup>。目前 ,治疗本病最主要的方法是口服铁剂。临床上口服铁剂的种类很多 ,其中最传统的是无机铁盐硫酸亚铁( 含铁 20%) 和富马酸亚铁( 含铁 33%) ,其疗效确切 ,但由于口味和胃肠道反应 ,患儿依从性差。蛋白琥珀酸铁口服溶液( 含铁量 35%) 是一种新型铁剂 ,所含的铁受蛋白膜保护 ,因此不会造成胃黏膜损伤并在十二指肠内开始释放<sup>[6]</sup> ,很少出现胃肠不耐受问题<sup>[7]</sup>。本研究试图评估蛋白琥珀酸铁口服溶液与富马酸亚铁混悬液治疗小儿 IDA 的有效性及安全性。

### 资料与方法

#### 1 病例选择

1.1 诊断标准 IDA 诊断标准参照 2008 年《中华儿科杂志》编辑委员会、中华医学会儿科学分会血液学组、中华医学会儿科学分会儿童保健学组制定的《儿童缺铁和缺铁性贫血防治建议》中血红蛋白( hemoglobin ,Hb) 减低、外周血红细胞呈小细胞低色素性改变、铁剂治疗有效和铁代谢检查指标符合 IDA 诊断标准等相关原则<sup>[8]</sup>。

1.2 贫血分级标准 具体分级标准如下表所示。

表 1 儿童贫血程度分级<sup>[9]</sup>

贫血程度	年龄	血红蛋白( g/L)
轻度	6 岁以下	90 ~ 110
	6 岁以上	90 ~ 120
中度	不分年龄	60 ~ 90
重度	不分年龄	30 ~ 60
极重度	不分年龄	< 30

1.3 纳入标准 (1) 6 个月至 14 岁 ,性别不限; (2) 明确诊断为 IDA; (3) 了解试验全过程 ,依从性好 ,家长同意患儿受试并签署知情同意书。

1.4 排除标准 (1) 长期不明原因的腹泻、慢性肠炎、胃肠道肿瘤、胃十二指肠溃疡、无转铁蛋白症等引起铁的吸收和转运障碍的继发性缺铁性贫血; (2) 肺含铁血黄素沉着症患者; (3) 原发疾病尚未控制 ,持续出血所致贫血; (4) 未经治疗的叶酸或维生素 B<sub>12</sub> 缺乏的贫血患者; (5) 肝肾功能严重损害者; (6) 发育障碍、遗传及染色体病变的患者; (7) 对蛋白琥珀酸铁口服溶液、富马酸亚铁混悬液过敏 ,或属过敏体质患者; (8) 入组前 4 周内曾用过铁剂或输血治疗的患者; (9) 入组前 8 周前接受过促红细胞生成素治疗的患者; (10) 入组前 3 个月内参加过其他临床实验的患者; (11) 脾功能亢进患者; (12) 未经控制的急性感染患者; (13) 计划在试验期间行择期手术的患者。

1.5 脱落病例 (1) 出现严重不良反应; (2) 因患者不合作 ,不能按期随访 ,随意改用其他补铁药物; (3) 患者对试验药物过敏或不能耐受; (4) 检查结果异常加重和因其它原因经研究者判定难以再继续进行研究治疗时; (5) 患者要求退出试验; (6) 失访者。

1.6 剔除病例 (1) 严重违反入选和排除标准; (2) 全无检测记录及入组后无用药记录; (3) 对方案依从性差 ,试验期间同时接受其它治疗 IDA 的

物;(4) 同一病例重复入组者。

2 试验设计 采用随机、阳性药物平行对照、多中心试验。

2.1 样本量 试验组和对照组分别入组 134 例和 107 例。

2.2 随机方法 采用中心分层的区组随机的方法,随机数字表由北京康恩泽医学技术中心统计学专业人员提供,利用 SAS 软件模拟产生。由与本次临床试验无关人员完成药品随机分组的准备工作。

2.3 给药方法 试验药:蛋白琥珀酸铁口服溶液(商品名:盛雪元)每支装 15mL,含元素铁 2.67mg/mL,由济川药业集团有限公司生产,批号:国药准字 H20143055,每天按体重 1.5mL/kg(相当于每天三价铁 4mg/kg)口服蛋白琥珀酸铁口服溶液,分两次于饭前 1h 服用。对照药:富马酸亚铁混悬液,每支装 10mL,含元素铁 4.6mg/mL,批号:国药准字 H23021938,每天按体重 0.9mL/kg(相当于每天二价铁 4mg/kg)口服富马酸亚铁混悬液,分两次饭前 1h 服用。疗程为 4 周。

3 观察指标及方法

3.1 人口学特征及体格检查 给药前记录受试者性别、年龄、身高、体重、病史及用药史等,并同时给药前、给药后 2 周、4 周记录受试者的体格检查结果。

3.2 实验室检查 给药前、给药后 2 周、4 周行血常规检查。给药前、给药后 4 周行血生化、铁代谢指标检查。

3.3 不良事件、不良反应及合并用药观察 密切观察和详细记录自知情同意书签署后至研究结束之间发生的各种不良反应及不良事件,并记录整个研究过程中的合并用药。

4 疗效判断

4.1 主要疗效指标 贫血疗效评定标准参照《儿童缺铁和缺铁性贫血防治建议》制定:(1)治愈:临床症状完全消失,Hb 恢复到相应年龄正常水平,SI、SF、TIBC 恢复正常;(2)有效:治疗 2 周,Hb 开始上升,临床症状减轻;治疗 4 周后,Hb 上升 20 g/L 以上,SI、SF、TIBC 未能恢复正常;(3)进步:临床症状明显改善,但 Hb 上升小于 20 g/L,SI、SF、TIBC 未能恢复正常;(4)无效:临床症状无明显改善,Hb 上升小于 20 g/L,SI、SF、TIBC 未能恢复正常。临床总有效率=(治愈+有效)/总例数×100%。

4.2 具体疗效指标 Hb、SI、SF、TIBC 治疗后 2 周、

4 周的变化值。

5 统计学方法 本研究的实施按照药物临床试验质量管理规范(GCP)执行。采用 SAS 9.2 统计软件包进行统计分析。分析数据集选择全分析集(FAS)、符合方案集(PPS)、安全数据集(SS)。FAS 集:包括所有随机化入组、使用过试验用药品的病例。PPS 集:是 FAS 总体的子集合,所有符合试验方案、依从性好、试验期间未用禁止用药、完成 CRF 的病例。SS 集:即安全性数据集,指使用过试验药品并至少有一次安全性评价记录的病例。本试验中,基线资料的分析采用 FAS 集分析;疗效指标同时采用 FAS 集和 PPS 集分析,以 FAS 集分析为主,所有的疗效指标进行组间差异性检验,同时对主要疗效指标进行非劣效检验。对实验室检查资料及不良事件和不良反应资料采用 SS 集。对两组资料的人口学特征、一般情况以及初始病情情况进行可比性分析。定量资料用 *t* 检验或 Wilcoxon 秩和检验,定性资料用卡方检验或 Fisher's 精确概率法,等级资料用秩和检验。安全性相关指标评价主要采用描述性统计分析,不良事件的发生率的比较用 Fisher's 确切概率法。

## 结 果

1 入组情况及依从性 2016 年 12 月—2018 年 1 月期间 9 家医院联合开展本研究,共纳入 241 例 IDA 患儿,脱落 0 例,剔除 8 例(剔除率:3.32%),剔除原因主要是年龄不足 6 个月。所有病例进入 FAS 集、SS 集,剔除后的病例进入 PPS 集。FAS 集和 SS 集试验组 134 例,对照组 107 例,PPS 集试验组 127 例,对照组 106 例。

2 治疗前基线比较 试验组和对照组在治疗前在年龄、性别、体重、体温、呼吸、心率、家族史、过敏史、既往史、合并疾病、合并用药及治疗前血红蛋白、血清铁、血清铁蛋白、总铁结合力之间差异无显著性( $P > 0.05$ ),其中年龄不服从正态分布,所以用中位数(试验组 1.66 岁、对照组 1.77 岁)和标准差描述,两组之间比较采用两个独立样本秩和检验。组间均衡可比,重要资料比较情况见表 1、表 2 和表 3。

3 疗效比较

3.1 主要疗效指标 根据 FAS 集分析,试验组和对照组的临床治愈率分别为 11.2% 和 5.6%,临床总有效率分别是 88.8% 和 78.5%,两组差异有显著性( $P < 0.05$ )显示试验组有效率不劣于对照组(见表 4),PPS

集分析结果与 FAS 分析结果相似 结论一致。

3.2 具体疗效指标 治疗后 4 周血清铁蛋白和总铁结合力数据不服从正态分布且样本含量不大 ,因此组间比较采用秩和检验 ,而血红蛋白和血清铁组间比较采用 *t* 检验。血红蛋白、血清铁和血清铁蛋白试验组和对照组之间差异无显著性 ( $P > 0.05$ ) ;总铁结合力治疗后试验组下降幅度比对照组大 ,差异有显著性 ( $P < 0.05$ ) 。见表 5。

3.3 血红蛋白的分级比较 如表 6 所示 ,治疗前试验组和对照组中重度贫血患者分别占比 68.7% 和 61.7% ,治疗后降为 6% 和 6.5% 。治疗前 ,血红蛋白等级差异无显著性 ( $P > 0.05$ ) ,即组间均衡可比 ;治疗后 ,差异亦无显著性 ( $P > 0.05$ ) 。

4 安全性评价 根据 SS 数据分析 ,试验组和对照组均有 1 例轻度不良反应发生 : 实验组为便秘黑便 ,对照组为便秘 ,均可能与药物有关。组间差异无显著性 ( $P = 1.000$ ) 。

表 1 两组病人一般计量资料的比较

组别	样本量	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	性别 [例( % )]	
			男	女
试验组	134	1.66 ± 2.48	93 (69.4)	41 (30.6)
对照组	107	1.77 ± 1.96	71 (66.4)	36 (33.6)
统计量及 <i>P</i> 值	$Z = 0.366, P = 0.714$		$\chi^2 = 0.254, P = 0.614$	

表 2 两组患者的年龄分布情况 [例( % )]

年龄(岁)	0.5-1	1-3	3-7	7-14
实验组	85 (63.4)	33 (24.6)	10 (7.5)	6 (4.5)
对照组	62 (57.9)	28 (26.2)	12 (11.2)	5 (4.7)

表 3 治疗前两组患者各项指标的组间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	试验组 ( <i>n</i> = 134 例)	对照组 ( <i>n</i> = 107 例)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
血红蛋白( g/L)	84.46 ± 17.26	83.69 ± 16.39	0.352	0.725
血清铁( $\mu\text{mol/L}$ )	4.81 ± 3.89	4.63 ± 4.70	0.332	0.741
血清铁蛋白( $\mu\text{g/L}$ )	16.79 ± 20.25	14.43 ± 14.88	1.009	0.314
总铁结合力( $\mu\text{mol/L}$ )	76.17 ± 12.99	75.86 ± 14.86	0.174	0.862

表 4 两组病人用药后 4 周临床综合疗效的情况及比较

组别	疗效评定 [例( % )]				有效率 ( % )	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
	痊愈	有效	进步	无效			
试验组	15 (11.2)	104 (77.6)	13 (9.7)	2 (1.5)	88.8	4.76	0.028
对照组	6 (5.6)	78 (72.9)	18 (16.8)	5 (4.7)	78.5		
合计	21 (8.7)	182 (75.5)	31 (12.9)	7 (2.9)	241		

表 5 用药后 4 周各项指标变化值的组间比较

指标	变量	实验组	对照组	统计量	<i>P</i> 值
血红蛋白( g/L)	样本含量	134	107		
	$\bar{x} \pm s$	27.89 ± 17.28	25.34 ± 15.53	$t = 1.205$	0.229
	$M \pm Q$	26.00 ± 29.00	21.00 ± 21.00		
血清铁( $\mu\text{mol/L}$ )	样本含量	94	79		
	$\bar{x} \pm s$	4.51 ± 8.13	4.18 ± 6.40	$t = 0.298$	0.766
	$M \pm Q$	2.60 ± 6.60	1.77 ± 7.30		
血清铁蛋白( $\mu\text{g/L}$ )	样本含量	89	73		
	$\bar{x} \pm s$	19.44 ± 43.06	10.05 ± 27.17	$Z = 0.954$	0.340
	$M \pm Q$	5.00 ± 15.50	5.50 ± 12.30		
总铁结合力( $\mu\text{mol/L}$ )	样本含量	58	55		
	$\bar{x} \pm s$	-16.84 ± 21.01	-10.60 ± 17.77	$Z = 2.082$	0.037
	$M \pm Q$	-11.00 ± 13.20	-7.95 ± 13.87		

表 6 试验组和对照组治疗前后血红蛋白分级比较 [例( % ) ]

血红蛋白分级 ( g/L)	治疗前			治疗后		
	试验组( n = 134 例)	对照组( n = 107 例)	合计	试验组( n = 134 例)	对照组( n = 107 例)	合计
>90	42( 31. 3)	41( 38. 3)	83	126( 94)	100( 93. 5)	227
60 ~ 90	81( 60. 4)	62( 58. 0)	143	8( 6)	7( 6. 5)	15
30 ~ 60	11( 8. 3)	4( 3. 7)	15	0( 0)	0( 0)	0
< 30	0( 0)	0( 0)	0	0( 0)	0( 0)	0
$\chi^2$ 值	7. 086			2. 018		
P 值	0. 069			0. 365		

### 讨 论

有研究指出 ,儿童 IDA 治疗当以补充铁剂为主<sup>[10]</sup>。本研究采用蛋白琥珀酸铁口服溶液与富马酸亚铁混悬液进行对照治疗小儿 IDA。富马酸亚铁混悬液已经在临床上广泛使用 ,疗效得到肯定 ,但胃肠道副作用较大<sup>[11]</sup> ,使服药依从性大大下降。蛋白琥珀酸铁(含铁量 35%)是一种有机铁化合物<sup>[12]</sup> ,在胃内 pH 值较小时能呈沉淀状态 ,该制剂不被胃蛋白酶消化 ,所含的铁受蛋白膜的保护而不与胃液中胃酸和胃蛋白酶发生反应 ,在中性 pH 值时可被胰蛋白酶水解。本品中铁在十二指肠 pH 值的升高使化合物重新变为可溶性物质 ,并且使蛋白膜被胰蛋白酶消化而释放出 Fe<sup>3+</sup>。有报道显示<sup>[13]</sup> ,游离的 Fe<sup>3+</sup> 经十二指肠细胞色素 b( Dcytb ,即十二指肠刷状缘的正铁还原酶)作用被还原成 Fe<sup>2+</sup> ,通过细胞膜上的二价金属离子转运蛋白( DMT1) 转运 Fe<sup>2+</sup> 进入上皮细胞的胞质中 ,最终以铁蛋白的形式储存或通过铁转运蛋白( FPN) 转运到血浆 ,Mastrogiannaki 等<sup>[14]</sup> 的研究证实了这种观点。其中的铁有利于机体的生理吸收 ,却又不会形成太高的吸收峰 ,呈现一种恒定的吸收趋势 ,在机体的各个部位逐渐达到吸收与贮存的最佳平稳状态。因此 ,此种铁剂一般不会产生胃肠的耐受性问题<sup>[15-16]</sup>。此外 ,蛋白琥珀酸铁口服溶液为樱桃口味 ,克服了传统补铁剂金属异味的情况 ,口感好 ,更容易为小儿所接受。

本次研究结果显示 ,蛋白琥珀酸铁口服溶液试验组对小儿 IDA 的总有效率为 88. 81% ,对照组为 78. 50% ,且两组不良反应发生率均较低 ,表明治疗小儿 IDA 采用蛋白琥珀酸铁口服溶液治疗 ,治疗效果显著 ,在增强治疗效果的同时 ,也能确保临床的安全使用。Cancelo-Hidalgo 等<sup>[17]</sup> 的一项研究对比不同补铁剂的不良反应 ,研究结果表明蛋白琥珀酸铁和含有黏蛋白的缓释硫酸亚铁的不良反应发生率较

小 ,均低于其他常用的补铁制剂。治疗前试验组和对照组中度及中度以上贫血患者分别占比 68. 7% 和 61. 7% ,治疗后降为 6% 和 6. 5% ,表明两种药对治疗中重度 IDA 上疗程明显。

综上所述 ,蛋白琥珀酸铁口服溶液对小儿 IDA 的疗效显著 ,且具有良好的安全性 ,临床上值得进一步推广使用。

### 参 考 文 献

1. 中国儿童铁缺乏症流行病学调查协作组. 中国 7 个月-7 岁儿童铁缺乏症流行病学的调查研究. 中华儿科杂志, 2004, 42: 886-891.
2. Lozoff B, Beard J, Connor J, et al. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. Nutr Rev, 2006, 64 ( 5Pt2): S34-S91.
3. McCanne JC, Ames BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. Am J Clin Nutr, 2007, 85: 931-945.
4. Kelkitli E, Ozturk N, Aslan N A, et al. Serum zinc levels in patients with iron deficiency anemia and its association with symptoms of iron deficiency anemia. Ann Hematol, 2016, 95: 751-756.
5. Lukowski AF, Koss M, Burden MJ, et al. Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long term deficits in executive function and recognition memory. Nutr Neurosci, 2010, 13: 54-70.
6. Simpson R J, Raja K B, Peruzzi M, et al. Absorption of iron from iron succinyl-protein complexes by mouse small intestine. J Pharmacy & Pharmacol, 1991, 43: 388-391.
7. 许凡芝. 蛋白琥珀酸铁治疗妊娠期缺铁性贫血临床疗效观察. 中外医学研究, 2013, 11: 1-2.
8. 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组. 儿童缺铁和缺铁性贫血防治建议. 中华儿科杂志, 2008, 46: 502.
9. 胡亚美, 陈静. 小儿贫血 // 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1813.
10. 金明卫, 安琪, 方代华, 等. 多种铁剂治疗小儿缺铁性贫血的临床疗效观察. 医学研究杂志, 2014, 43: 164-166.
11. 刘薇. 小儿缺铁性贫血与药物治疗. 中国实用医药, 2011, 6: 180.

12. 陆小平,叶新武,王琳,等. 蛋白琥珀酸铁口服溶液中的铁含量测定. 中国实用医药, 2010, 5: 87-88.
13. Raja K B, Jafri S E, Dickson D, *et al.* Involvement of iron ( Ferric) reduction in the iron absorption mechanism of a trivalent iron protein complex ( Iron Protein Succinylate). *Pharmacol Toxicol*, 2000, 87: 108-115.
14. Mastrogiannaki M, Matak P, Peyssonnaux C. The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions. *Blood*, 2013, 122: 885-892.
15. 卢作民. 微量元素铁与贫血的相关性分析. 广东微量元素科学, 2015, 22: 21-23.
16. 刘国军. 蛋白琥珀酸铁口服溶液治疗儿童缺铁性贫血的疗效分析. 中国实用医药, 2016, 11: 12-13.
17. Cancelo-Hidalgo, María Jesús, Castelo-Branco C, *et al.* Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29: 291-303.

( 收稿日期: 2020-03-03; 修回日期: 2020-04-27)

( 本文编辑: 赵卫红)

## ( 上接第 188 页)

28. Marsh RA, Rao MB, Gefen A, *et al.* Experience with Alemtuzumab, Fludarabine, and Melphalan reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation in patients with nonmalignant diseases reveals good outcomes and that the risk of mixed chimerism depends on underlying disease, stem cell source, and Alemtuzumab regimen. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21: 1460-1470.
29. Matthias F, Ulrike Z, Tayfun G, *et al.* Targeted Busulfan-based reduced-intensity conditioning and HLA-matched HSCT cure hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 2020, 4: 1998-2010.
30. Marsh RA, Filipovich AH, Shanmuganathan C, *et al.* Reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation is an effective treatment for patients with SLAM-associated protein deficiency/X-linked lymphoproliferative disease type 1. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20: 1641-1665.
31. Cooper N, Rao K, Kimberly CG, *et al.* Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 2006, 107: 1233-1236.
32. Lehmborg K, Albert MH, Beier R, *et al.* Treosulfan-based conditioning regimen for children and adolescents with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica*, 2014, 99: 180-184.
33. Slatter MA, Rao K, Elfeky R, *et al.* Treosulfan and Fludarabine conditioning for hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency: UK Experience. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24: 529-536.
34. Allen CE, Marsh RA, Roehrs P, *et al.* Reduced-intensity conditioning for hematopoietic cell transplant for hlh and primary immune deficiencies. *Blood*, 2018, 132: 1438-1451.
35. Wustrau K. Risk factors for mixed chimerism after Treosulfan or Melphalan based stem cell transplantation in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. In 35 annual meeting of the Histiocyte Society, Memphis, TN, 2019.
36. Decaminada N, Cappellini M, Mortilla M, *et al.* Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical and neuroradiological findings and review of the literature. *Child's Nervous System*, 2010, 26: 121-127.
37. Ouachee CM, Elie C, Saint BG, *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics*, 2006, 117: 743-750.
38. Chunxia L, Ming L, Xiaomei W, *et al.* Type 2 familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in half brothers: a case report. *Medicine*, 2018, 97: e11577.
39. Naithani R, Asim M, Naqvi A, *et al.* Increased complications and morbidity in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant*, 2013, 27: 248-254.
40. Pietro M, Ignazio C, Luisa S, *et al.* Role of interferon- $\gamma$  in immune-mediated graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*, 2019, 104: 2314-2323.
41. Asano T, Kogawa K, Morimoto A, *et al.* Hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: a nationwide survey in Japan. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 59: 110-114.
42. Elisabet B, AnnaCarin H, Jan-Inge H, *et al.* Confirmed efficacy of Etoposide and Dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*, 2017, 130: 2728-2738.
43. Jan-Inge H, AnnaCarin H, Maurizio A, *et al.* HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007 48: 124-131.

( 收稿日期: 2020-02-24; 修回日期: 2020-08-10)

( 本文编辑: 吴南海)