

• 论著 • 二次研究 •

妊娠期钙补充预防先兆子痫的 Meta 分析



李慧娟^{1,2,3,4}, 姚亮^{5,6}, 闫沛静⁷, 李美萱^{1,2,3,4}, 荀杨芹^{1,2,3,4}, 卢存存^{2,3,4}, 杨克虎^{1,2,3,4}, 张登霞⁸

1. 兰州大学公共卫生学院(兰州 730000)
2. 兰州大学循证医学中心/兰州大学基础医学院(兰州 730000)
3. 甘肃省循证医学与临床转化重点实验室(兰州 730000)
4. 兰州大学循证社会科学研究中心(兰州 730000)
5. 香港浸会大学中医药学院(香港 999077)
6. 甘肃省人民医院临床循证医学研究所(兰州 730000)
7. 甘肃省人民医院(兰州 730000)
8. 南京医科大学附属常州第二人民医院(江苏常州 213003)

【摘要】 目的 探讨妊娠期钙补充对先兆子痫(preeclampsia, PE)发生及相关母婴结局的影响。方法 计算机检索 The Cochrane Library、PubMed、EMbase、CBM、WanFang Data、VIP 和 CNKI 数据库, 搜集钙补充干预先兆子痫及相关母婴结局的随机对照试验(RCT), 检索时限均从建库至 2018 年 7 月。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 33 个 RCT, 包括 29 234 例研究对象。Meta 分析结果显示: 与对照组相比, 钙补充可有效预防先兆子痫[RR=0.48, 95%CI (0.38, 0.62), $P<0.000\ 01$]和妊娠型高血压的发生[RR=0.65, 95%CI (0.55, 0.77), $P<0.000\ 01$]。钙补充组的早产、宫内发育迟缓和严重先兆子痫发生率均低于安慰剂组; 钙补充组新生儿体重高于安慰剂组。但两组妊娠周期的差异无统计学意义($P>0.005$)。结论 当前证据显示, 钙补充能够预防先兆子痫及相关不良结局, 改善母婴健康。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

【关键词】 先兆子痫; 钙补充; 妊娠高血压; 钙剂量; Meta 分析; 系统评价; 随机对照试验

Calcium supplement in pregnancy for prevention of preeclampsia: a meta-analysis

LI Huijuan^{1,2,3,4}, YAO Liang^{5,6}, YAN Peijing⁷, LI Meixuan^{1,2,3,4}, XUN Yangqin^{1,2,3,4}, LU Cuncun^{2,3,4}, YANG Kehu^{1,2,3,4}, ZHANG Dengxia⁸

1. School of Public Health, Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China
2. Evidence-based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China
3. Key Laboratory of Evidence Based Medicine and Knowledge Translation of Gansu Province, Lanzhou, 730000, P.R.China
4. Evidence-based Social Sciences Research Center, Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China
5. Chinese Medicine Faculty of Hongkong Baptist University, HongKong, 999077, P.R.China
6. Institution of Clinical Research and Evidence Based Medicine, The Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, 730000, P.R.China
7. Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, 730000, P.R.China
8. The Second Changzhou Hospital, Nanjing Medical University, Changzhou, 213003, P.R.China

Corresponding author: YANG Kehu, Email: kehuyangebm2006@126.com; ZHANG Dengxia, Email: 13919255870@163.com

【Abstract】 Objectives To investigate calcium supplement in pregnancy for prevention of preeclampsia and relevant outcomes. **Methods** The Cochrane Library, PubMed, EMbase, CBM, WanFang Data, VIP and CNKI databases were searched online to collect randomized controlled trials (RCTs) of calcium supplement in pregnancy for prevention of preeclampsia and relevant outcomes from inception to July 2018. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. Meta-analysis was then performed by RevMan 5.3 software. **Results** A total of 33 RCTs involving 29 234 subjects were included. The results of meta-analysis showed that: compared with control group, the calcium supplement group was associated with lower preeclampsia (RR=0.48, 95%CI 0.38 to 0.62, $P<0.000\ 01$) and gestational hypertension (RR=0.65, 95%CI 0.55 to 0.77, $P<0.000\ 01$) incidence. The incidence

of premature delivery, intrauterine growth retardation and severe preeclampsia in calcium supplement group was lower than that in placebo group, and the neonatal weight in calcium was higher than that in placebo group. However, there was no significant difference in the pregnancy cycle between the two groups. **Conclusions** Current evidence shows that calcium supplement is associated with lower risk of preeclampsia and gestational hypertension. Due to limited quality and quantity of the included studies, more high quality studies are required to verify the above conclusion.

【Key words】 Preeclampsia; Calcium supplement; Pregnancy-induced-hypertension; Calcium dose; Meta-analysis; Systematic review; Randomized controlled trial

先兆子痫 (preeclampsia, PE) 是一种全身性器官功能紊乱综合征, 临床表现主要为高血压、蛋白尿和水肿等^[1]。PE 能够引发多种母体和胎儿并发症, 如胎盘早剥、胎儿窘迫等^[2], 严重威胁母婴健康。当前 PE 发病率大约为 7%~10%, 但其具体发病机制尚未完全明确^[3]。近年来, 钙补充作为一种经济、安全、有效的干预方式引起了人们关注。有相关文献报道钙补充对降低孕期血压^[4]、预防围产期抑郁^[5]等均具有积极作用。WHO 建议孕妇在孕期补充钙, 特别是高风险和低摄入量人群。当前已发表的流行病学调查^[6]、临床试验^[7,8]和系统评价^[9,10]等均显示钙补充可以降低 PE 发生, 改善母体和新生儿结局。但相关系统评价分别发表在 2012 年和 2015 年, 而 2015 年后发表了多个钙补充预防 PE 的临床研究, 上述研究并未更新也未纳入中文研究, 目前对钙补充剂量大小尚无定论^[11,12], 也未探讨不同干预人群的疾病风险程度。因此, 有必要对不同剂量钙补充及不同疾病风险人群预防 PE 疗效进行重新评价。因此, 本研究采用 Meta 分析方法评价钙补充及其不同剂量对于不同疾病风险人群预防 PE 和相关不良结局的效果。

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 (randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象 健康孕妇, 其年龄、种族、国籍不限。

1.1.3 干预措施 试验组采用钙补充或钙补充联合其他药物治疗; 对照组采用安慰剂治疗或空白对照。

1.1.4 结局指标 ① PE 发生率; ② 妊娠高血压发生率; ③ 早产发生率; ④ 宫内发育迟缓发生率; ⑤ 严重 PE 发生率; ⑥ 新生儿体重; ⑦ 妊娠周期。

1.1.5 排除标准 ① 非中、英文文献; ② 试验组采用膳食钙补充; ③ 研究数据不完整或数据缺失。

1.2 文献检索策略

计算机检索 The Cochrane Library、PubMed、EMbase、CBM、WanFang Data、VIP、CNKI 数据库, 搜集关于妊娠期钙补充预防 PE 的 RCT, 检索时限均从建库至 2018 年 7 月。追溯纳入文献的参考文献, 以补充获取相关文献。检索采取主题词和自由词相结合的方式。英文检索词包括: pre-eclampsia、preeclampsia、preeclamp*、pre-eclamp*、pregnan*、pregnancy-induced hypertension、pregnancy induced hypertension、gestational hypertension、calcium 等; 中文检索词包括: 先兆子痫、子痫前期、妊娠毒血症、妊娠高血压、妊娠期高血压、妊高征、妊娠高压和钙。以 PubMed 为例, 其具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选和资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧, 则通过讨论或与第三方协商解决。文献筛选时首先阅读文题, 在排除明显不相关的文献后, 进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。如有需要, 通过邮件、电话联系原始研究作者获取未确定但对本研究非常重要的信息。资料提取内容包括: ① 纳入研究的基本信息: 研究题目、第一作者、发表期刊等; ② 研究对象的基线特征和干预措施; ③ 偏倚风险评价的关键要素; ④ 所关注的结局指标和结果测量数据。

框 1 PubMed 检索策略

```
#1 "Pre-Eclampsia" [Mesh] OR preeclampsia
  [Title/Abstract] OR preeclamp* [Title/Abstract]
  OR pre-eclamp* [Title/Abstract] OR pregnan*
  [Title/Abstract] OR pregnancy-induced hypertension
  [Title/Abstract] OR pregnancy induced hypertension
  [Title/Abstract] OR gestational hypertension
  [Title/Abstract]
#2 "Calcium" [Mesh] OR calcium [Title/Abstract]
#3 #1 AND #2
```

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 位研究者独立评价纳入研究的偏倚风险，并交叉核对结果。偏倚风险评价采用 Cochrane 手册 5.1.0 推荐的 RCT 偏倚风险评估工具进行。

1.5 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。计量资料采用均数差 (mean difference, MD) 为效应分析统计量，二分类变量采用相对危险度 (relative risk, RR) 为效应分析统计量，各效应量均提供其 95%CI。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析 (检验水准为 $\alpha=0.1$)，同时结合 F 定量判断异质性大小。若各研究结果间无统计学异质性，则采用固定效应模型进行 Meta 分析；若各研究结果间存在统计学异质性，则进一步分析异质性来源，在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。Meta 分析的检验水准设为 $\alpha=0.05$ 。根据可能存在的临床异质性，包括不同剂量钙剂 (低剂量定义为 $<0.6\text{g/d}$ ；高剂量定义为 $\leq 20\text{g/d}$ 且 $> 1.2\text{g/d}$ ；中等剂量定义为 $\leq 1.2\text{g/d}$ 且 $\geq 0.6\text{g/d}$)、是否联合其他药物共同干预、不同疾病风险人群 (按纳入人群的疾病风险，分为高风险人群和低风险人群) 及不同国家 (地区) 进行亚组分析。对没有具体

钙补充剂量的研究进行描述性分析。用漏斗图分析判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 9 109 篇，经逐层筛选，最终纳入 33 个 RCT^[13-45]，包括 29 234 例研究对象。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征和偏倚风险评价结果

纳入研究的基本特征见表 1，偏倚风险评价结果见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 PE 发生率 共纳入 25 个 RCT^[13-23, 25-34, 37-39, 43]。随机效应模型 Meta 分析结果显示：钙补充可降低 PE 的发生 [RR=0.48, 95%CI (0.38, 0.62), $P<0.000 01$] (图 2)。

亚组分析结果显示：除人群来源于发达国家的亚组外，各亚组进行钙补充均可显著降低 PE 的发生，差异均有统计学意义。Meta 分析结果还显示：相较于高剂量 (1.2 ~ 2.0 g/d) 和低剂量 ($<0.6\text{g/d}$)，中等剂量 (0.6 ~ 1.2 g/d) 降低 PE 的发生更明显；高风险人群进行钙补充预防 PE 效果比低风险人群更

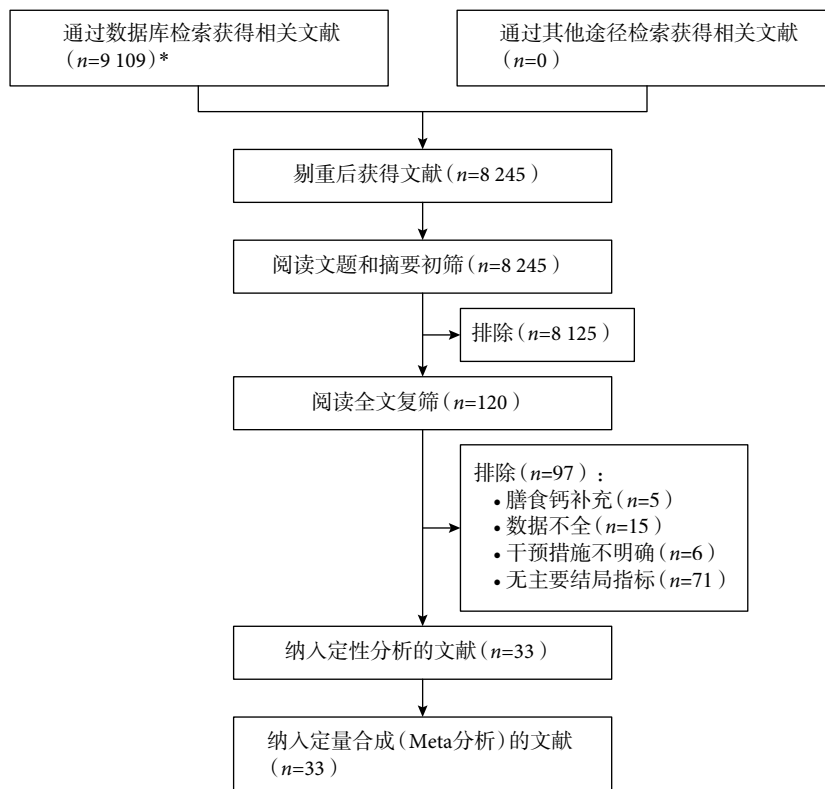


图 1 文献筛选流程及结果

*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=3 672)、The Cochrane Library (n=554)、EMbase (n=1 964)、CBM (n=913)、CNKI (n=467)、VIP (n=487) 和 WanFang Data (n=1 052)

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家	研究时间 (年)	年龄 (T/C, 岁)	例数 (T/C)	失访率 (%)	开始干预 的妊周	干预措施	基础钙摄入量 (T/C, mg/d)	人群疾病 风险	结局指标
Samimi 2015 ^[13]	伊朗	2014 ~ 2015	27.3±3.7/27.1±5.2	60 (30/30)	3.30	20	1g 钙+3 570IU VD3	1 127.9±195.9/1 152.9±183.2	高风险	①③⑥⑦
Aghamohammadi 2015 ^[14]	伊朗	-	36.9±1.9/37.4±2.5	89 (40/40)	10.10	18 ~ 20	1g 钙	-	高风险	①③
Khan 2013 ^[15]	印度	-	18.0 ~ 30.0	272 (123/139)	3.67	20	2g 钙	-	高风险	①④⑥⑦
Asemi 2012 ^[16]	巴基斯坦	2011 ~ 2012	24.9±4.2/24.9±3.7	49 (25/24)	无	25	0.5g 钙+200IU VD3	-	高风险	①
Nenad 2011 ^[17]	塞尔维亚	-	-	9 178 (4 590/4 588)	无	14 ~ 23	2g 钙	-	低风险	①②③
Kumar 2009 ^[18]	印度	2005 ~ 2007	21.8±2.5/21.9±2.5	552 (273/251)	5.07	12 ~ 25	2g 钙	314.8±201.9/312.8±204.6	低风险	①⑥⑦
Villar 2006 ^[19]	阿根廷、埃及、印度、 秘鲁、南非、越南	2001 ~ 2003	22.6±4.4/22.7±4.4	8 325 (4 157/4 168)	3.59	20	1.5g 钙	-	低风险	①②③⑤
Herrera 2005 ^[20]	孟加拉国、哥伦比亚	2001 ~ 2003	-	50 (24/24)	4.00	18 ~ 22	0.6g 钙+450mg 共轭亚油酸	-	高风险	①②⑥⑦
Taherian 2002 ^[21]	伊朗	1998 ~ 2001	21.9±0.3/21.2±0.2	990 (330/330)	无	20	0.5g 钙+200IU VD	-	低风险	①③④⑤⑥⑦
Wanchu 2001 ^[22]	印度	-	37.2	100 (50/50)	无	20	2g 钙	-	低风险	①
Niromanesh 2001 ^[23]	伊朗	-	23.8±4.7/22.5±4.9	30 (15/15)	无	28 ~ 32	2g 钙	-	高风险	①②③⑥⑦
李雪兰 2000 ^[24]	中国	1996 ~ 1998	-	59 (29/30)	无	20 ~ 24	0.6g、1.2g 钙*	505.3±189.4	低风险	②
Herrera 1998 ^[25]	哥伦比亚	1995 ~ 1996	-	86 (43/43)	无	-	0.6g 钙+450mg 亚油酸	-	高风险	①
Almirante 1998 ^[26]	菲律宾	-	-	422 (210/212)	无	16 ~ 20	0.5g 钙	-	高风险	①
Lopez 1997 ^[27]	厄瓜多尔	1990 ~ 1995	16.1±0.6/15.9±0.7	260 (125/135)	无	20	2g 钙	628.0±302.0/605.0±421.0	高风险	①⑥⑦
Levine 1997 ^[28]	美国	-	21.0±4.0/21.0±4.0	4 589 (2 295/2 294)	5.51	13 ~ 21	2g 钙	1 113.0±691.0/1 135.0±675.0	低风险	①②③⑤⑥⑦
Purwar 1996 ^[29]	印度	1993 ~ 1994	21.8±2.3/22.1±2.9	201 (97/93)	5.17	20	2g 钙	336.0±156.0/352.0±142.0	低风险	①②③④⑥
Sanchez 1994 ^[30]	美国	1989 ~ 1993	18.0±3.6/18.7±3.2	67 (29/34)	8.90	24 ~ 28	2g 钙	630.2±217.4/666.1±225.6	高风险	①②③④⑤⑥
丛克家 1995 ^[31]	中国	1989 ~ 1990	-	100 (50/50)	无	20 ~ 24	1g、2g 钙*	-	低风险	①②⑥
丛克家 1993 ^[32]	美国	1991 ~ 1992	-	400 (200/200)	无	20 ~ 24	2g 钙	-	低风险	①②⑥⑦
Villar 1990 ^[33]	厄瓜多尔	1985 ~ 1988	16.2±0.8/16.3±0.9	190 (95/95)	无	20	2g 钙	1 201.0±521.0/1 248.0±610.0	高风险	①②③④⑥⑦
Lopez 1990 ^[34]	厄瓜多尔	-	19.4±1.8	56 (22/34)	无	28 ~ 32	2g 钙	-	高风险	①②⑦
López 1989 ^[35]	厄瓜多尔	1984 ~ 1986	18.2±2.2/18.7±2.7	106 (55/51)	无	24	2g 钙	-	高风险	②⑥⑦
Villa 1987 ^[36]	阿根廷	1983 ~ 1985	21.0±3.1/21.2±3.6	52 (25/27)	无	26	1.5g 钙	-	低风险	②
Marya 1987 ^[37]	印度	-	20~35	400 (200/200)	无	20 ~ 24	0.375g 钙+1 200IU VD	-	低风险	①②
Belizan 1991 ^[38]	阿根廷	1987 ~ 1989	23.7±5.5/23.7±5.7	1 194 (579/588)	2.30	20	2g 钙	646.0±396.0/642.0±396.0	低风险	①②③⑥
Crowther 1999 ^[39]	澳大利亚	1992 ~ 1996	25.1±5.3/24.3±5.4	456 (227/229)	无	20	1.8g 钙	1 144.0/1 268.0	低风险	①②③⑤⑥⑦
陈玉琪 2018 ^[40]	中国	2015 ~ 2017	25.6±1.8/25.5±1.9	120 (60/60)	无	21 ~ 27	1.5g 复方氨基酸螯合钙	-	低风险	②
谢琼英 2017 ^[41]	中国	2012 ~ 2016	25.0/24.0	120 (60/60)	无	18 ~ 25	复方氨基酸螯合钙(剂量不详)	-	低风险	②
王帆 2017 ^[42]	中国	2015 ~ 2016	28.7±2.8/28.0±3.0	220 (110/110)	无	20 ~ 28	2g 复方氨基酸螯合钙+0.1g VE+0.3g VC	-	低风险	②
郭琳琼 2017 ^[43]	中国	2014 ~ 2015	35.6±4.8/36.0±2.4	100 (50/50)	无	12 ~ 16	2g 枸橼酸钙片+0.075g 肠溶阿司匹林	-	高风险	①③④
李冉 2017 ^[44]	中国	2014 ~ 2015	28.1±2.7	100 (50/50)	无	14 ~ 26	0.6g 钙尔奇 D+125IU VD3	600.0 ~ 1000.0	低风险	②④
曹明月 2017 ^[45]	中国	2015 ~ 2016	27.4±1.6/26.5±1.5	82 (41/41)	无	31 ~ 40	钙尔奇 D3+葡萄糖酸钙锌(剂量不详)	-	低风险	②

T: 试验组; C: 对照组; -: 未提及; *: 两个钙剂量组; ① 先兆子痫发生率; ② 妊娠高血压发生率; ③ 早产发生率; ④ 宫内发育迟缓发生率; ⑤ 严重先兆子痫发生率; ⑥ 新生儿体重; ⑦ 妊娠周期。

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚
Samimi 2015 ^[13]	计算机随机	不清楚	双盲	有失访, ITT 分析	无	不清楚
Aghamohammadi 2015 ^[14]	不清楚	不清楚	双盲	有失访, ITT 分析	无	不清楚
Khan 2013 ^[15]	计算机随机	不清楚	不清楚	有失访, ITT 分析	无	不清楚
Asemi 2012 ^[16]	不清楚	不清楚	单盲	完整	无	不清楚
Nenad 2011 ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
Kumar 2009 ^[18]	随机数字表法	不清楚	双盲	有失访, ITT 分析	无	不清楚
Villar 2006 ^[19]	计算机随机	密封信封	双盲	有失访, ITT 分析	无	不清楚
Herrera 2005 ^[20]	计算机随机	密封信封	双盲	有失访, ITT 分析	无	不清楚
Taherian 2002 ^[21]	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
Wanchu 2001 ^[22]	不清楚	不清楚	开放	完整	无	不清楚
Niromanesh 2001 ^[23]	不清楚	不清楚	双盲	完整	无	不清楚
李雪兰2000 ^[24]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
Herrera 1998 ^[25]	计算机随机	不清楚	双盲	完整	无	不清楚
Almirante 1998 ^[26]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
Lopez 1997 ^[27]	随机数字表法	不清楚	双盲	完整	无	不清楚
Levine 1997 ^[28]	计算机随机	密封信封	双盲	有失访, ITT 分析	无	不清楚
Purwar 1996 ^[29]	不清楚	低风险	双盲	有失访, ITT 分析	无	不清楚
Sanchez 1994 ^[30]	不清楚	不清楚	双盲	有失访, ITT 分析	无	不清楚
丛克家1995 ^[31]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
丛克家1993 ^[32]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
Villar 1990 ^[33]	计算机随机	密封信封	双盲	完整	无	不清楚
Lopez 1990 ^[34]	不清楚	不清楚	双盲	完整	无	不清楚
López 1989 ^[35]	随机数字表法	不清楚	双盲	完整	无	不清楚
Villar 1987 ^[36]	随机数字表法	密封信封	双盲	完整	无	不清楚
Marya 1987 ^[37]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
Belizan 1991 ^[38]	计算机随机	密封信封	双盲	有失访, ITT 分析	无	不清楚
Crowther 1999 ^[39]	计算机随机	密封信封	双盲	完整	无	不清楚
陈玉琪2018 ^[40]	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
谢琼英2017 ^[41]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
王帆2017 ^[42]	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
郭琳琼2017 ^[43]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
李冉2017 ^[44]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
曹明月2017 ^[45]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚

明显；钙补充联合其他药物的预防效果更明显（表 3）。

将纳入高风险人群的 13 个 RCT^[14, 16, 20, 23, 25-27, 30, 33, 34, 43]按照不同剂量再次进行亚组分析, 结果显示: 随着钙补充剂量的增加, 其预防效果更明显[高剂量: RR=0.24, 95%CI (0.15, 0.38), $P<0.000\ 01$; 中等剂量: RR=0.32, 95%CI (0.17, 0.58), $P=0.000\ 2$; 低剂量: RR=0.35, 95%CI (0.20, 0.62), $P=0.000\ 3$] (图 3)。

2.3.2 妊娠高血压发生率 共纳入 22 个 RCT^[17, 19, 20, 23, 24, 28-42, 44, 45]。随机效应模型 Meta 分析结果显示: 钙补充可降低妊娠高血压的发生[RR=0.65, 95%CI (0.55, 0.77), $P<0.000\ 01$] (图 4)。

亚组分析结果显示, 低剂量钙剂和人群来自发达国家的两个亚组的差异没有统计学意义。中等

剂量钙补充效果最好, 高风险人群钙补充效果优于低风险人群, 联合其他药物优于单独钙补充。亚组分析结果见表 4。

2.3.3 其他结局指标 对于早产、宫内发育迟缓和严重 PE 发生率, 钙补充组和对对照组之间存在差异, 钙补充组的发生率明显低于对照组; 新生儿体重在两组间差异有统计学意义, 钙补充组新生儿体重显著高于对照组, 但存在较大异质性; 妊娠周期差异在两组间无统计学意义。Meta 分析结果见表 5。

2.4 发表偏倚

针对先兆子痫发生率这一结局指标绘制漏斗图进行发表偏倚检测, 结果显示纳入研究在漏斗两侧的分分布不对称, 提示可能存在发表偏倚 (图 5)。

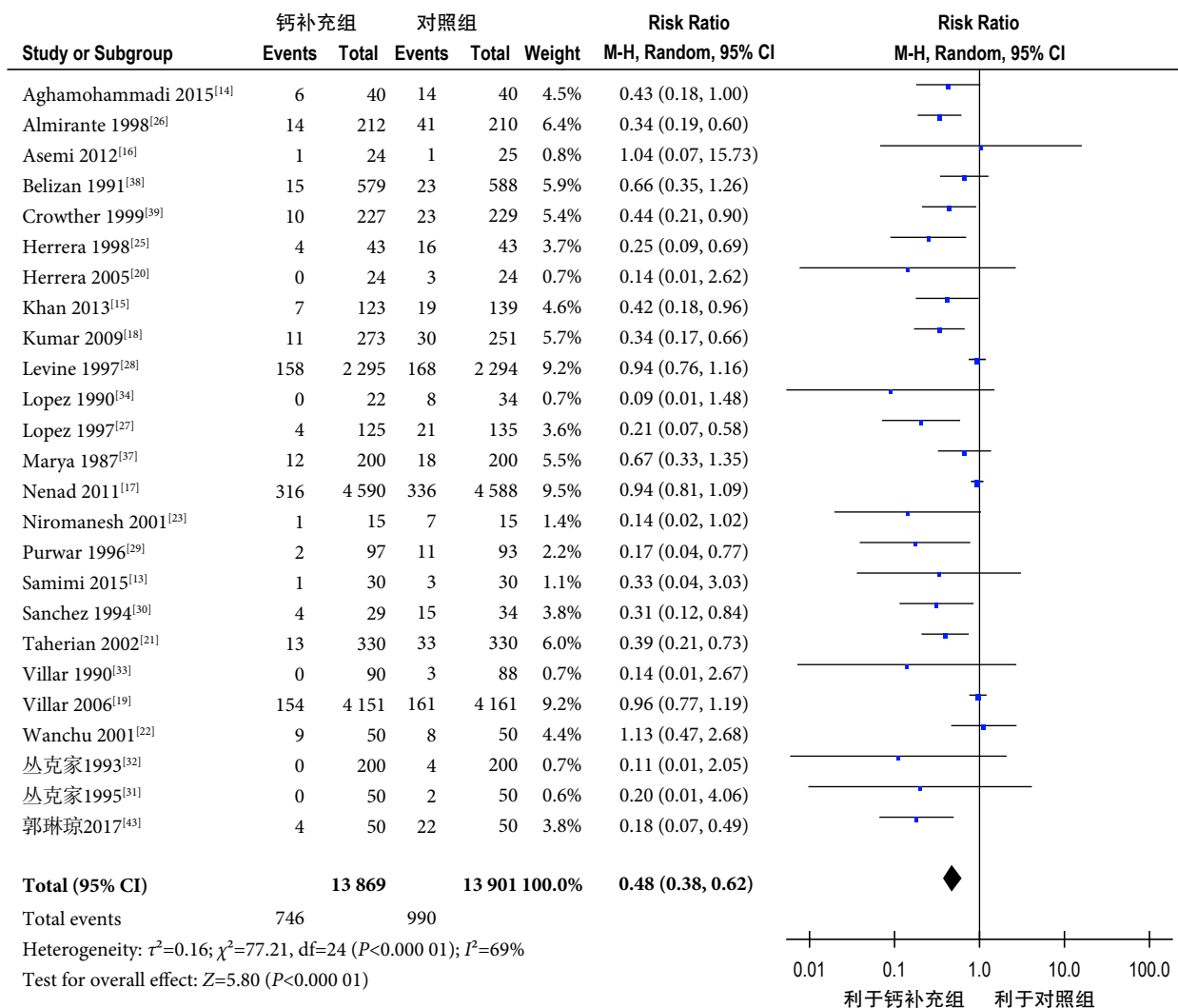


图2 钙补充预防先兆子痫发生的 Meta 分析

表3 钙补充预防先兆子痫发生的亚组分析结果

亚组	纳入研究数	异质性检验结果			Meta 分析结果	
		I^2 (%)	P 值	效应模型	RR (95%CI)	P 值
不同钙剂量						
高剂量 (1.2 ~ 2 g/d)	17 ^[15, 17-19, 22-24, 27-31, 33-36, 38, 39, 43]	70.0	0.01	随机	0.54 (0.41, 0.71)	0.000 1
中等剂量 (0.6 ~ 1.2 g/d)	5 ^[13, 14, 20, 25, 32]	0.0	0.89	固定	0.32 (0.18, 0.59)	0.000 1
低剂量 (<0.6 g/d)	4 ^[16, 21, 26, 37]	0.0	0.45	固定	0.43 (0.30, 0.62)	0.000 1
不同疾病风险人群						
高风险	13 ^[14, 16, 20, 23, 25-27, 30, 33, 34, 43]	0.0	0.93	固定	0.30 (0.22, 0.41)	0.000 1
低风险	12 ^[17-19, 21, 22, 28, 29, 31, 32, 37-39]	59.6	0.01	随机	0.70 (0.56, 0.87)	0.001 7
是否联合干预						
单独钙补充治疗	18 ^[14, 15, 17-19, 22, 23, 26-34, 38, 39]	68.0	0.01	随机	0.53 (0.41, 0.69)	0.000 1
联合其他干预	7 ^[13, 16, 20, 21, 25, 37, 43]	4.3	0.39	固定	0.38 (0.26, 0.56)	0.000 1
人群来源						
发达国家	4 ^[19, 28, 30, 39]	65.7	0.03	随机	0.77 (0.56, 1.07)	0.118 4
发展中国家	21 ^[13-18, 20-23, 25-27, 29, 31-34, 37, 38, 43]	67.1	0.01	随机	0.39 (0.27, 0.55)	0.000 1

3 讨论

PE 是一种全身性器官功能紊乱综合征，能够

引发多种母体和胎儿并发症，严重威胁母婴健康。相关研究表明钙离子作为体内重要的一种离子，可能会参与 PE 的发生过程，有学者认为缺钙是 PE 发

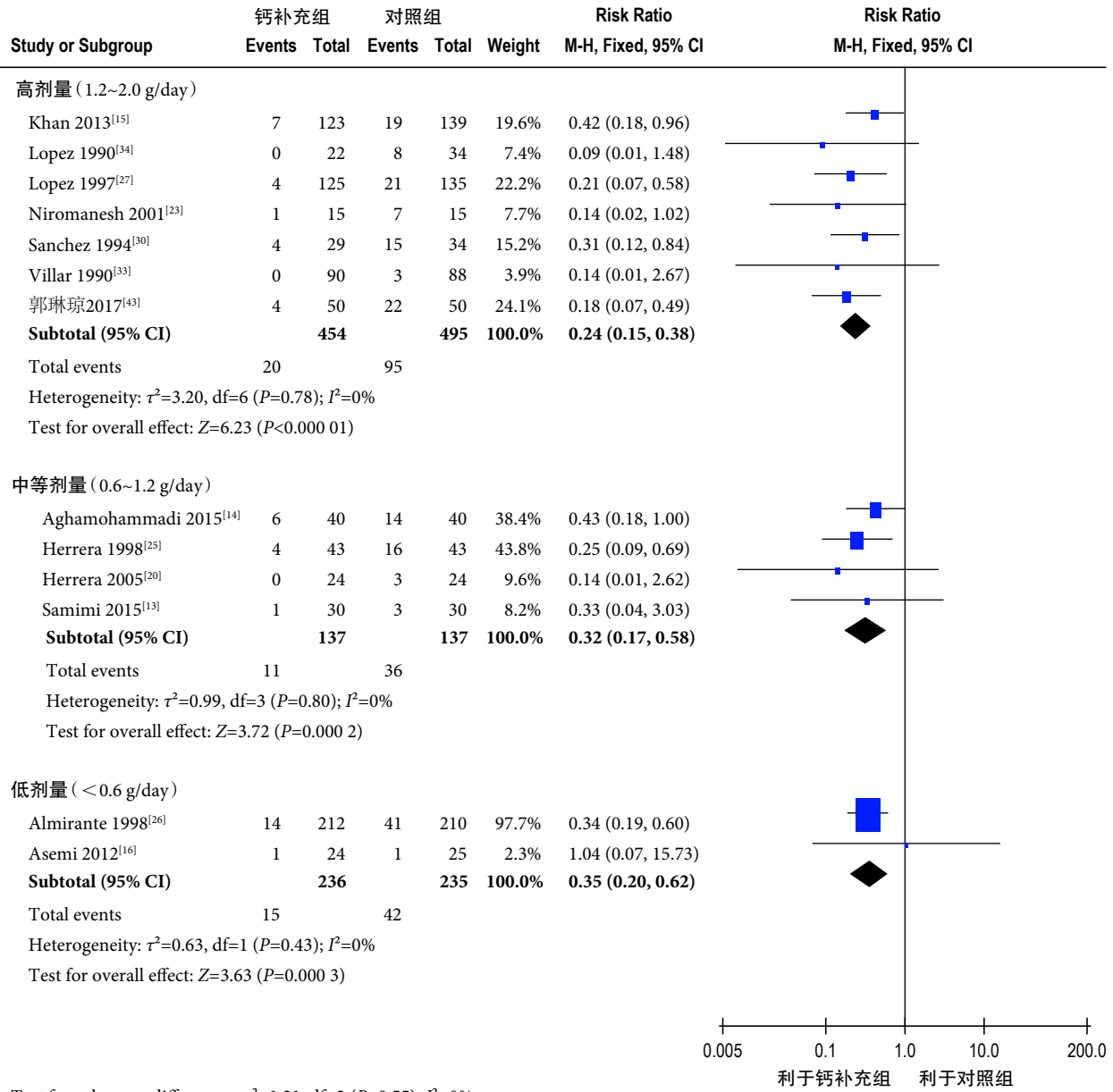


图3 高风险人群中不同剂量钙补充预防先兆子痫发生的 Meta 分析

生的重要原因之一^[46-48]。本研究探讨了不同剂量钙补充及其对不同疾病风险人群预防 PE 和相关不良结局的效果,更新了文献检索的时间且使用更全面和系统的检索策略,纳入了最新的临床研究进行 Meta 分析,同时分析不同研究间异质性产生的原因及不同亚组之间存在的差异。

钙离子参与 PE 发生的机制可能为:“孕期由于胎儿生长发育的需要,使钙的需要量剧增。但是孕妇体内生理调节的作用又使得母体处于低钙状态。体内缺钙刺激甲状旁腺产生甲状旁腺素(PTH),此激素分泌过多可激活细胞膜上腺苷酸环化酶形成环磷酸腺苷(AMP),进而刺激细胞内线粒体库释放钙离子入胞浆,导致细胞内钙离子水平增高”^[49]。

此外亦可能是细胞膜在 PTH 的作用下使之通透性增加,钙离子内流,增加细胞内钙离子浓度。细胞内钙离子的增加将会引起平滑肌机械性收缩,周围血管收缩使血压升高^[50]。

本研究结果显示钙补充可以预防 PE 和妊娠型高血压的发生,且可能存在一定的“剂量效应关系”,过量或较少的钙补充预防效果均有限,最适宜的钙剂量范围可能为 0.6 ~ 1.2 g/d。孕期由于血容量的增加以及胎儿生长发育的需要,导致母体处于低钙状态,适量的钙补充可以增加母体钙吸收,提高血钙浓度,降低血管收缩程度^[51]。其次,在高风险人群中随着钙剂量的增加预防效果显著提高,表明在不同的疾病风险人群中其“剂量效应关

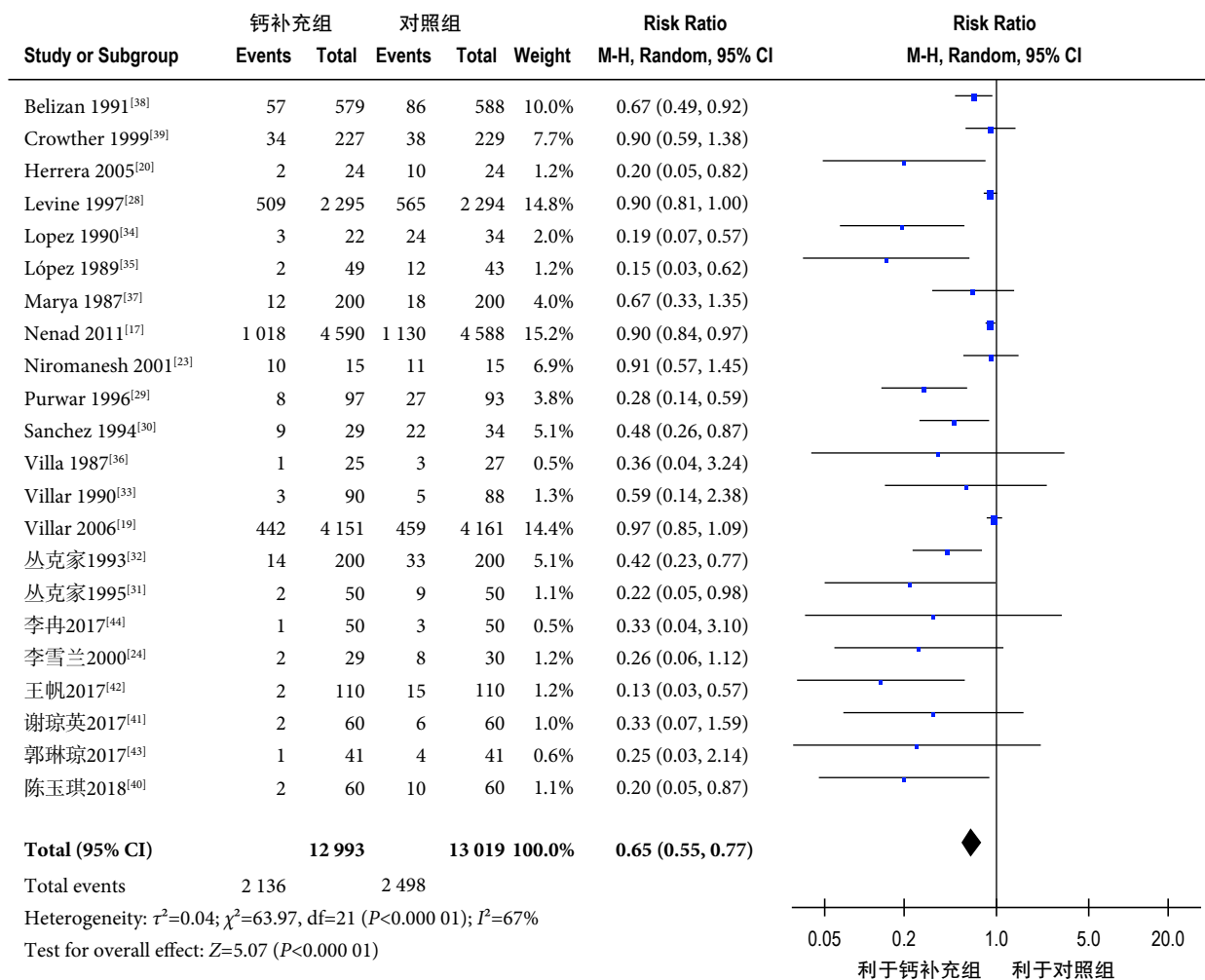


图 4 钙补充预防妊娠高血压发生的 Meta 分析

表 4 钙补充预防妊娠高血压发生的亚组分析结果

亚组	纳入研究数	异质性检验结果			Meta 分析结果	
		I^2 (%)	P 值	效应模型	RR (95%CI)	P 值
不同钙剂量						
高剂量 (1.2 ~ 2 g/d)	17 ^[17, 19, 23, 28-36, 38, 40, 42]	71.6	0.01	随机	0.69 (0.59, 0.82)	0.000 1
中等剂量 (0.6 ~ 1.2 g/d)	4 ^[20, 24, 32, 44]	0.0	0.69	固定	0.40 (0.22, 0.71)	0.001 8
低剂量 (<0.6 g/d)	1 ^[37]	-	-	-	0.67 (0.33, 1.35)	0.258 7
不同疾病风险人群						
高风险	6 ^[20, 23, 30, 33-35]	71.7	0.01	随机	0.38 (0.19, 0.77)	0.007 3
低风险	14 ^[17, 19, 24, 28, 29, 31, 32, 36-42, 44, 45]	61.0	0.01	随机	0.73 (0.62, 0.84)	0.000 1
是否联合干预						
钙单独干预	17 ^[17, 19, 23, 24, 28-36, 38-41, 44]	66.9	0.01	随机	0.69 (0.58, 0.80)	0.000 1
联合其他干预	5 ^[20, 37, 42, 44, 45]	27.6	0.24	固定	0.33 (0.16, 0.69)	0.003 1
人群来源						
发达国家	4 ^[28, 30, 33, 39]	33.2	0.21	固定	0.82 (0.64, 1.04)	0.107 0
发展中国家	18 ^[17, 19, 20, 23, 24, 29, 31, 32, 34-38, 40-42, 44, 45]	69.0	0.01	随机	0.55 (0.44, 0.69)	0.000 1

-: 不涉及。

系”存在差异,对高风险的人群进行高剂量钙补充(1.2 ~ 2.0 g/d)可能更为适宜。但其作用机理还需要进一步研究。

亚组分析结果显示,发达国家人群使用钙补充预防 PE 的效果与对照组无差异,其可能原因是发达国家人群基础钙摄入量可能较高,使额外钙补充

表 5 其他结局指标的 Meta 分析结果

结局指标	纳入研究数	样本量	异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果	
			I ² (%)	P 值		效应量 (95%CI)	P 值
早产发生率	13 ^[13, 14, 17, 19, 21, 23, 28-30, 33, 38, 39, 43]	16 351	65.3	0.01	随机	RR=0.74 (0.58, 0.95)	0.015 7
严重先兆子痫发生率	5 ^[19, 21, 28, 30, 39]	14 080	0.0	0.66	固定	RR=0.75 (0.58, 0.98)	0.038 3
宫内发育迟缓发生率	7 ^[15, 21, 29, 30, 33, 43, 44]	1 564	0.0	0.51	固定	RR=0.69 (0.50, 0.95)	0.023 2
新生儿体重	16 ^[13, 15, 18, 20, 21, 23, 27, 28, 30, 32, 33, 35, 38, 39]	8 705	91.4	0.01	随机	MD=107.72 (55.89, 159.56)	0.000 1
妊娠周期	13 ^[13, 15, 18, 20, 21, 23, 27, 28, 32-35, 39]	7 024	99.7	0.00	随机	MD=0.31 (-0.11, 0.73)	0.143 1

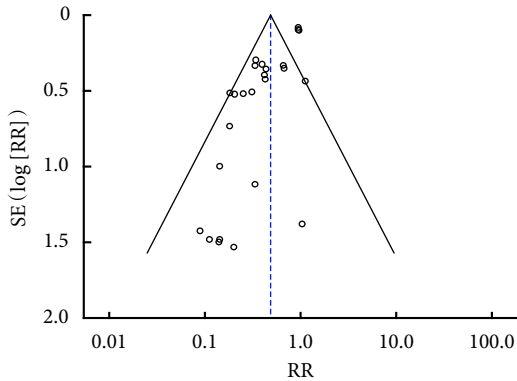


图 5 针对先兆子痫发生率的发表偏倚检验漏斗图

与 PE 预防效果无关。此外，纳入研究中如采用低剂量钙补充往往与其他药物联合使用，而高剂量钙补充则单独使用，可能会夸大低剂量钙补充的预防效果。

本研究的局限性：① 对于钙剂量的划分依据不详，且不同剂量纳入研究的数目存在较大差异；② 仅纳入中文和英文文献，没有检索灰色文献及其他数据库；③ 不同的开始干预时间（不同孕周）可能影响干预效果，但由于每个研究中开始干预时间不精确，无法进一步亚组分析；④ 其他结局指标由于报告研究较少，未进行合并分析。

综上所述，当前证据显示，钙补充可降低 PE 和妊娠高血压的发生，改善孕产期母婴结局。中等剂量的钙补充预防效果可能优于低剂量和高剂量钙补充。考虑到成本-效益关系，建议发展中国家，特别是钙摄入严重不足的地区，孕期补充中等剂量的钙以预防不良妊娠结局。对于高风险人群可适当给予高剂量钙补充。受纳入研究数量和质量的限制，上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

参考文献

- 袁松, 唐中. 尿蛋白定量在先兆子痫诊断中的研究进展. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(2): 235-236.
- 苏普玉. 孕 20 周内母体甲状腺功能与不良妊娠结局、婴幼儿体格生长及神经精神发育关系的前瞻性队列研究. 合肥: 安徽医科大学, 2012.

- 阮利红, 贾桂花, 方政慧. 微小 RNA 在子痫前期中的研究进展. *中国妇幼保健*, 2013, 28(32): 5406-5407.
- Goldberg GR, Jarjou LM, Cole TJ, et al. Randomized, placebo-controlled, calcium supplementation trial in pregnant Gambian women accustomed to a low calcium intake: effects on maternal blood pressure and infant growth. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98(4): 972-982.
- Sparling TM, Henschke N, Nesbitt RC, et al. The role of diet and nutritional supplementation in perinatal depression: a systematic review. *Matern Child Nutr*, 2017, 13(1): 10.
- Belizán JM, Villar J. The relationship between calcium intake and edema-, proteinuria-, and hypertension-getosis: an hypothesis. *Am J Clin Nutr*, 1980, 33(10): 2202-2210.
- Bautista LE. Calcium and linoleic acid supplements in the prevention of preeclampsia. *Colomb Med (Cali)*, 2016, 47(1): 68.
- Alzate A, Herrera-Medina R, Pineda LM. Preeclampsia prevention: a case-control study nested in a cohort. *Colomb Med (Cali)*, 2015, 46(4): 156-161.
- An LB, Li WT, Xie TN, et al. Calcium supplementation reducing the risk of hypertensive disorders of pregnancy and related problems: A meta-analysis of multicentre randomized controlled trials. *Int J Nurs Pract*, 2015, 21(Suppl 2): 19-31.
- Patrelli TS, Dall'asta A, Gizzo S, et al. Calcium supplementation and prevention of preeclampsia: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(12): 2570-2574.
- Moghadam BL, Aliyan MN, Author A, et al. Calcium supplementation in pregnancy and neonatal outcomes. *Iran J Reprod Med*, 2011, 9(S1): 77-78.
- Hofmeyr GJ, Belizán JM, von Dadelszen P, et al. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. *BJOG*, 2014, 121(8): 951-957.
- Samimi M, Kashi M, Foroozanfard F, et al. The effects of vitamin D plus calcium supplementation on metabolic profiles, biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia. *J Hum Nutr Diet*, 2016, 29(4): 505-515.
- Aghamohammadi A, Zafari M. Calcium supplementation in pregnancy and prevention of hypertensive disorders in elderly women. *Scienceasia*, 2015, 41(4): 259.
- Khan A, Mandal SK, Pal A. Role of high dose calcium in the prevention of preeclampsia. *Bangladesh J Obstet Gynaecol*, 2013, 28(2): 66-70.
- Asemi Z, Tabassi Z, Heidarzadeh Z, et al. Effect of calcium-vitamin D supplementation on metabolic profiles in pregnant women at risk for pre-eclampsia: a randomized placebo-controlled trial. *Pak J Biol Sci*, 2012, 15(7): 316-324.
- Nenad S, Olivera KV, Goran R, et al. P32. Did calcium

- management prevent preeclampsia? *Pregnancy Hypertens*, 2011, 1(3-4): 287.
- 18 Kumar A, Devi SG, Batra S, *et al.* Calcium supplementation for the prevention of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009, 104(1): 32-36.
- 19 Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, *et al.* World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 194(3): 639-649.
- 20 Herrera JA, Shahabuddin AK, Ersheng G, *et al.* Calcium plus linoleic acid therapy for pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynaecol Obstet*, 2005, 91(3): 221-227.
- 21 Taherian AA, Taherian A, Shirvani A. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin or calcium supplementation. *Arch Iran Med*, 2002, 5(3): 151-156.
- 22 Wanchu M, Malhotra S, Khullar M. Calcium supplementation in pre-eclampsia. *J Assoc Physicians India*, 2001, 49: 795-798.
- 23 Niromanesh S, Laghaii S, Mosavi-Jarrahi A. Supplementary calcium in prevention of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*, 2001, 74(1): 17-21.
- 24 李雪兰, 苟文丽. 补钙预防妊高征及对血小板细胞内游离钙浓度的影响. *西安医科大学学报*, 2000, 21(1): 46-48.
- 25 Herrera JA, Arevalo-Herrera M, Herrera S. Prevention of preeclampsia by linoleic acid and calcium supplementation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 1998, 91(4): 585-590.
- 26 Almirante CY. Calcium supplementation during pregnancy in the prevention of EPH Gestosis. *Prenatal Neonat Med*, 1998, 3(1): 24.
- 27 López-Jaramillo P, Delgado F, Jácome P, *et al.* Calcium supplementation and the risk of preeclampsia in Ecuadorian pregnant teenagers. *Obstet Gynecol*, 1997, 90(2): 162-167.
- 28 Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, *et al.* Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med*, 1997, 337(2): 69-76.
- 29 Purwar M, Kulkarni H, Motghare V, *et al.* Calcium supplementation and prevention of pregnancy induced hypertension. *J Obstet Gynaecol Res*, 1996, 22(5): 425-430.
- 30 Sanchez-Ramos L, Briones DK, Kaunitz AM, *et al.* Prevention of pregnancy-induced hypertension by calcium supplementation in angiotensin II-sensitive patients. *Obstet Gynecol*, 1994, 84(3): 349-353.
- 31 丛克家, 迟绍霖, 刘桂荣. 妊娠期补钙对降低妊高征的作用. *中华医学杂志*, 1995, 108(1): 57-59.
- 32 丛克家, 迟绍霖, 刘桂荣. 钙与妊高征. *中华妇产科杂志*, 1993, 28(11): 657-659.
- 33 Villar J, Repke JT. Calcium supplementation during pregnancy may reduce preterm delivery in high-risk populations. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163(4 Pt 1): 1124-1131.
- 34 Lopez-Jaramillo P, Narvaez M, Felix C, *et al.* Dietary calcium supplementation and prevention of pregnancy hypertension. *Lancet*, 1990, 335(8684): 293.
- 35 López-Jaramillo P, Narváez M, Weigel RM, *et al.* Calcium supplementation reduces the risk of pregnancy-induced hypertension in an Andes population. *Br J Obstet Gynaecol*, 1989, 96(6): 648-655.
- 36 Villar J, Repke J, Belizan JM, *et al.* Calcium supplementation reduces blood pressure during pregnancy: results of a randomized controlled clinical trial. *Obstet Gynecol*, 1987, 70(3 Pt 1): 317-322.
- 37 Marya RK, Rathee S, Manrow M. Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*, 1987, 24(1): 38-42.
- 38 Belizán JM, Villar J, Gonzalez L, *et al.* Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med*, 1991, 325(20): 1399-1405.
- 39 Crowther CA, Hiller JE, Pridmore B, *et al.* Calcium supplementation in nulliparous women for the prevention of pregnancy-induced hypertension, preeclampsia and preterm birth: an Australian randomized trial. *FRACOG and the ACT Study Group. Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1999, 39(1): 12-18.
- 40 陈玉琪. 孕期补钙在妊娠期高血压预防方面的作用. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(2): 76-77.
- 41 谢琼英. 孕期补钙预防高危孕妇妊娠期高血压疾病的临床观察. *广东微量元素科学*, 2017, 24(4): 51-53.
- 42 王帆. 抗氧化药物对妊娠期高血压疾病预测阳性孕妇的治疗效果及对血流动力学的影响. *中国计划生育学杂志*, 2017, 25(1): 47-50.
- 43 郭琳琼, 吉婷, 刘星. 钙剂联合小剂量阿司匹林对子痫前期的预防效果. *陕西医学杂志*, 2017, 46(6): 803-804.
- 44 李冉, 李巍. 营养教育和钙补充对孕中期钙缺乏和妊娠并发症的影响. *中国优生与遗传杂志*, 2017, 25(11): 95-96.
- 45 曹明月. 围产期加强保健并及时补钙对妊娠高血压综合征的预防效果观察. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2017, 4(1): 102, 106.
- 46 Braekke K, Holthe MR, Harsem NK, *et al.* 炎症指标钙网蛋白水平在先兆子痫母体循环中升高, 在胎儿循环中不升高. *世界核心医学期刊文摘(妇产科学分册)*, 2005, (11): 12-13.
- 47 Nardulli G, Proverbio F, Limongi FG, *et al.* Preeclampsia and calcium adenosine triphosphatase activity of red blood cell ghosts. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, 171(5): 1361-1365.
- 48 郝艳华, 程明刚, 陈文萍, 等. 妊高征孕妇血清钙、镁和尿酸测定的临床意义. *实用医学杂志*, 2005, 21(9): 952-953.
- 49 伊藤昌, 松井和, 坂本卓, 等. Angiotensin IIに対する血管反応性の基礎と臨床: 妊娠中毒症の病態に基づく発症予知・予防法について(妊娠中毒症: その病態論的アプローチ). *日本産科婦人科学會雑誌*, 1988, 40(8): 991-999.
- 50 Thway TM, Shlykov SG, Day MC, 等. 先兆子痫患者体内的抗体通过激活血管紧张素受体刺激细胞内钙离子动员增加. *世界核心医学期刊文摘(心脏病学分册)*: 2005, (2): 27.
- 51 连玉巍. 补钙钙剂预防妊娠期高血压的临床效果. *医药前沿*, 2015, 5(3): 45-46.

收稿日期: 2018-04-04 修回日期: 2018-09-11

本文编辑: 熊鹰