

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.01206

· 论 著 ·

# 联合补充维生素 C 和 E 预防先兆子 发生随机对照试验的 meta 分析

蔡俊英\*, 陈梅娇, 林 清

福建省长乐市医院妇产科, 长乐 350200

**[摘要]** **目的** 探讨联合补充维生素 C 和 E 是否可以降低妊娠妇女先兆子 的发病风险。**方法** 计算机检索电子数据库建库以来至 2010 年 10 月关于妊娠妇女联合补充维生素 C 和 E 后妊娠结局的随机对照试验研究文献。研究结局为先兆子 。采用 RevMan 5.0.25 软件对各项纳入研究的相对危险度(RR)及其可信区间进行合并,并进行异质性分析。**结果** 共纳入 10 项研究,19 656 例妊娠妇女(实验组 9 823 例,安慰剂对照组 9 833 例)。所有纳入研究、纳入的高质量研究、纳入的低质量研究的合并 RR 值(95%可信区间)分别为 0.94 (0.80~1.11,  $P=0.49$ ), 1.02 (0.91~1.14,  $P=0.79$ ) 和 0.40 (0.15~1.10,  $P=0.08$ )。**结论** 妊娠期间联合补充维生素 C 和 E 不能显著降低先兆子 的发病风险。

**[关键词]** 先兆子 ;抗坏血酸;维生素 E;meta 分析

**[中图分类号]** R 714.244 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)11-1206-05

## Combined vitamin C and E supplementation in preventing preeclampsia: a meta-analysis of randomized controlled trials

CAI Jun-ying\*, CHEN Mei-jiao, LIN Qing

Department of Obstetrics and Gynecology, Changle Hospital, Changle 350200, Fujian, China

**[Abstract]** **Objective** To evaluate whether combined supplementation of vitamin C and E in pregnant women can reduce the risk for preeclampsia. **Methods** Electronic databases were searched for randomized controlled trials investigating pregnancy outcomes in women following exposure to combined vitamin C and E supplementation since the establishment of the database to Oct. 2010. The end-point of the study was preeclampsia. The relative risk (RR) and confidence interval (CI) for each included studies were pooled and heterogeneity analysis was performed by using RevMan 5.0.25 software. **Results** Totally 10 studies involving 19 656 pregnant women at risk of preeclampsia were included, with 9 823 receiving vitamin C and E and 9 833 receiving placebo. The pooled RR values for preeclampsia in all studies, the studies with high quality, and the studies with low quality were 0.94 (95% CI of 0.80-1.11,  $P=0.49$ ), 1.02 (95% CI of 0.91-1.14,  $P=0.79$ ), and 0.40 (95% CI of 0.15-1.10,  $P=0.08$ ), respectively. **Conclusion** Combined vitamin C and E supplementation has no potential benefit in reducing the risk for preeclampsia.

**[Key words]** pre-eclampsia; ascorbic acid; vitamin E; meta-analysis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(11):1206-1210]

先兆子 是指妊娠 24 周左右,在高血压、蛋白尿的基础上,出现了头痛、眼花、恶心、呕吐、上腹不适等症状。先兆子 的发病率约为 2%~8%<sup>[1]</sup>,超过 15%的早产与先兆子 有关<sup>[2]</sup>。先兆子 是造成围产期胎儿死亡的重要原因之一,如不及时治疗可严重威胁孕产妇生命安全。所以,采取有效措施预防先兆子 发生对保障母婴健康具有重要意义。

大量研究发现,氧化应激在先兆子 发病中具有重要作用<sup>[3-7]</sup>。所以,推测预防性给予抗氧化应激

药物治疗(如维生素 C、维生素 E)可降低妊娠妇女先兆子 的发病风险。Chappell 等<sup>[8]</sup>最早开展了联合补充维生素 C 和 E 预防先兆子 发病的随机对照试验。研究结果发现,与安慰剂相比,联合补充维生素 C 和 E 可以显著降低先兆子 的发病风险。随后,在不同国家相继开展了多项随机对照试验<sup>[9-17]</sup>。然而,其研究结果并不一致。为进一步探讨联合补充维生素 C 和 E 降低妊娠妇女先兆子 发病风险的效果,本研究采用 meta 分析方法对相关随机对照研究结果进行了合并。

**[收稿日期]** 2010-10-22 **[接受日期]** 2010-11-05

**[作者简介]** 蔡俊英,主管护师。

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 0591-28801819, E-mail: junying.cai2010@gmail.com

## 1 资料和方法

1.1 文献检索策略 在中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国期刊全文数据库 (CNKI)、维普中文科技期刊数据库中检索中文文献, 中文检索词: 先兆子、子 前期、子、维生素 C、维生素 E。在 PubMed、EMBASE、Web of Science、Cochrane Central Register of Controlled Trials 数据库中检索外文文献, 无语言限制, 英文检索词: pre-eclampsia, preeclampsia, vitamin C, ascorbic acid, vitamin E, tocopherol。检索时间范围从数据库建库时间至 2010 年 10 月。

### 1.2 文献纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 采用随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT) 设计探讨联合补充维生素 C 和维生素 E 预防先兆子 的效果。妊娠期间实验组给予维生素 C 和 E 预防治疗, 对照组给予安慰剂治疗。维生素的剂型和剂量不受限制。(2) 研究结局为先兆子, 在文中有明确定义。(3) 数据报告完整, 可获得研究对象例数和先兆子 发生例数等数据。

1.2.2 排除标准 (1) 非 RCT 研究设计。(2) 实验组或对照组的样本量小于 30 例。(3) 研究对象妊娠前经常服用维生素类药物。(4) 文献无全文。

1.3 文献筛选 由 2 名研究者独立阅读检索所获得文献的题目和摘要, 剔除明显不符合纳入标准的文献。对潜在符合纳入标准的文献进行全文阅读, 依据纳入和排除标准确定是否最终纳入研究, 并进行交叉核对。意见不一致时, 通过讨论并征求第 3 位研究者意见解决。

1.4 文献数据提取 对于纳入研究的文献, 由 2 名研究者独立提取以下数据: (1) 研究设计概况, 包括研究对象人口学特征、随机化分组方法、盲法实施等; (2) 实验组、对照组样本量及两组先兆子 的发生例数; (3) 治疗措施开始时间及药物的剂型、剂量和疗程; (4) 失访和退出情况。如果 2 名研究者提取的数据不一致, 则通过讨论确定。

1.5 文献质量评价 根据 Cochrane 系统评价手册和 Jüni 评价标准<sup>[18]</sup> 制定了纳入文献的方法学评价标准, 即: (1) 随机方法是否合适 (是 = 1 分, 否或不清楚 = 0 分); (2) 随机序列是否实现分配隐藏 (是 = 1 分, 否或不清楚 = 0 分); (3) 是否采用双盲法 (是 =

1 分, 否或不清楚 = 0 分); (4) 是否详细描述了双盲方法 (是 = 1 分, 否或不清楚 = 0 分); (5) 是否详细描述了失访及退出情况 (是 = 1 分, 否或不清楚 = 0 分)。质量评分系统的分值范围为 0~5 分。低质量研究文献定义为 0~2 分, 高质量研究文献定义为 3~5 分。根据上述标准, 由 2 名研究者对纳入文献的方法学质量进行独立评价。如出现不一致情况, 则通过讨论确定。

1.6 统计学处理 采用 Mantel-Haenszel 方法计算各项研究和合并后的相对危险度 (relative risk, RR) 及其 95% 可信区间 (confidence interval, CI)。各研究间的异质性检验采用 Cochrane Q 检验方法。如果检验结果提示不存在明显异质性 ( $P \geq 0.1$ ,  $I^2 \leq 50\%$ ), 则采用固定效应模型进行合并分析。反之, 如结果提示存在明显异质性 ( $P < 0.1$ ,  $I^2 > 50\%$ ), 则采用随机效应模型进行合并分析, 并根据异质性可能原因进行分层分析。采用 Cochrane 漏斗图方法对发表偏倚进行评估。上述所有分析均通过 RevMan 5.0.25 软件完成。

## 2 结果

2.1 文献筛选情况及纳入研究的特征 通过计算机检索和手工辅助检索, 共获得 424 篇潜在相关文献。经过阅读题目、摘要和全文后, 剔除不合格文献 414 篇, 纳入合格文献 10 篇, 共 19 656 例研究对象, 其中实验组和安慰剂对照组的例数分别为 9 823 例和 9 833 例 (图 1)。纳入研究文献的特征见表 1。

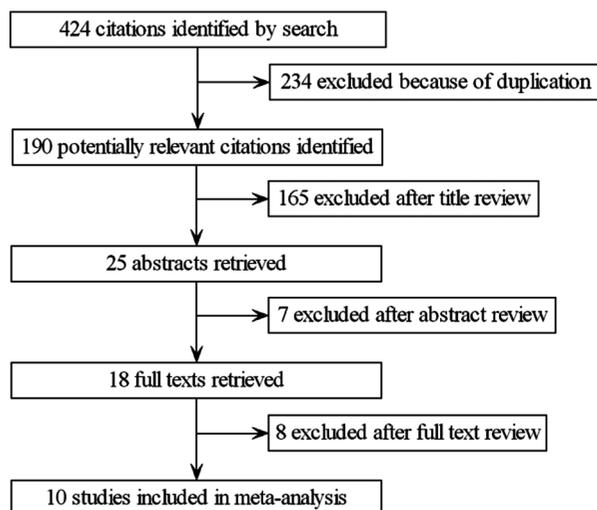


图 1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of the study selection

表 1 纳入 meta 分析文献的特征

Tab 1 Characteristics of studies included in meta-analysis\*

Study	Mean age (year)	Treatment time t/week	Treatment group		Control group		Quality score
			Preeclampsia(n)	Total(N)	Preeclampsia(n)	Total(N)	
Xu 2010 <sup>[9]</sup>	28.7	12-18	69	1 167	68	1 196	5
Roberts 2010 <sup>[10]</sup>	23.5	9-16	358	4993	332	4976	5
Villar 2009 <sup>[11]</sup>	27.6	14-22	164	681	157	674	5
Spinnato 2007 <sup>[12]</sup>	29.3	12-19	49	355	55	352	4
Taghriri 2007 <sup>[17]</sup>	25.0	≥20	2	75	11	75	1
Rumbold 2006 <sup>[13]</sup>	26.5	14-22	56	935	47	942	3
Nasrollahi 2006 <sup>[16]</sup>	23.5	18-22	5	290	18	290	2
Poston 2006 <sup>[14]</sup>	31.0	14-22	181	1 196	187	1 199	3
Beazley 2005 <sup>[15]</sup>	-	14-20	9	52	9	48	2
Chappell 1999 <sup>[8]</sup>	29.5	16-22	4	79	15	81	4

\* : Daily vitamin supplementations in all studies were same, including 1 000 mg of vitamin C and 400 IU of vitamin E

2.2 联合补充维生素 C 和 E 与先兆子 发病风险关系 异质性检验结果显示,纳入的 10 篇文献之间存在明显异质性( $P=0.02, I^2=55\%$ )。所以,采用

随机效应模型对各项研究的效应量进行合并。研究结果显示,所有纳入文献的合并 RR 值(95%可信区间)为 0.94 (0.80~1.11,  $P=0.49$ ;图 2)。

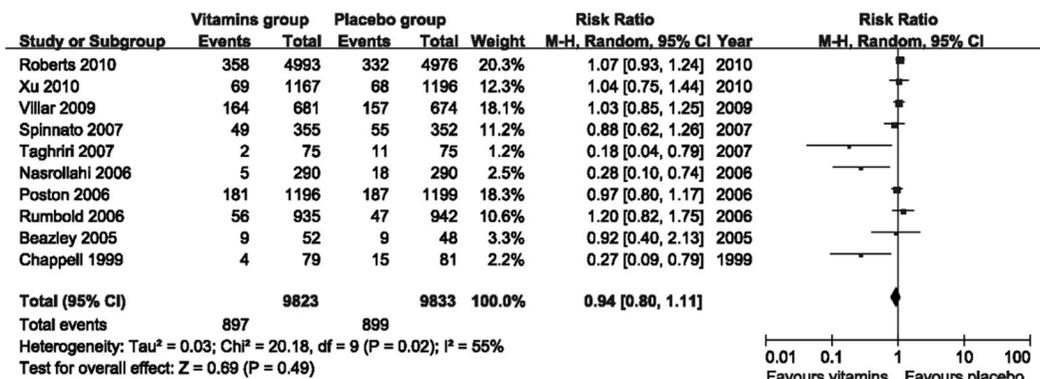


图 2 联合补充维生素 C 和 E 与先兆子 发病风险关系的 meta 分析

Fig 2 Meta-analysis of relationship between combined vitamin C and E supplementation and risk of preeclampsia

比较各项研究的效应量,发现文献的方法学质量可能是异质性的潜在原因,所以,按照方法学质量分层后,重新进行了合并分析。分层分析结果显示(图 3),高质量研究文献之间不存在明显异质性( $P=0.23, I^2=26\%$ ),其合并 RR 值(95%可信区间)为 1.02 (0.91~1.14,  $P=0.79$ );低质量研究文献之间仍然存在明显异质性( $P=0.07, I^2=63\%$ ),其合并 RR 值(95%可信区间)为 0.40 (0.15~1.10,  $P=0.08$ )。低质量研究文献之间的异质性可能与样本量相对较小有关。

2.3 发表偏倚估计 漏斗图分析结果显示,纳入的 10 篇文献呈非对称性分布,提示存在明显发表偏倚(图 4)。按照研究质量进行分层分析,非对称分布的文献主要来自低质量文献,而高质量文献基本呈对称分布,提示高质量文献可能无发表偏倚存在。

### 3 讨论

本研究合并分析结果发现,妊娠期间联合补充维生素 C 和 E 不能显著降低先兆子 的发病风险。通过计算机系统检索,并辅以手工检索,本研究获得了所有公开发表和正在进行的相关 RCT 研究,经过筛选最后共纳入 10 篇 RCT 研究文献。其中 7 篇属于高质量文献,3 篇属于低质量文献。虽然所有纳入文献的异质性检验结果提示存在明显异质性,但按照研究质量分层后,高质量研究文献之间已不存在异质性,说明异质性主要来源于低质量研究文献。高质量研究文献的 meta 分析结果同样提示妊娠期间联合补充维生素 C 和 E 不能预防先兆子 发生。鉴于高质量研究文献的合并样本量较大(总例数 18 826,先兆子 1 742 例),不存在明显发表偏倚,

提示高质量研究文献的合并结果较为可信。

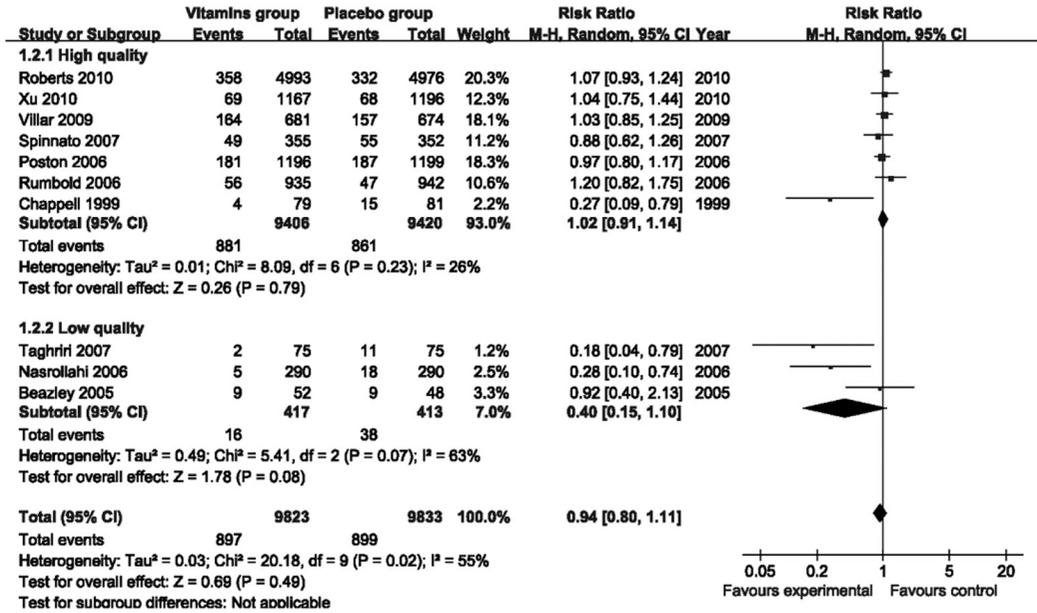


图 3 联合补充维生素 C 和 E 与先兆子 发病风险关系的 meta 分析 (按研究质量分层)

Fig 3 Meta-analysis of relationship between combined vitamin C and E supplementation and risk of preeclampsia (stratified by quality category)

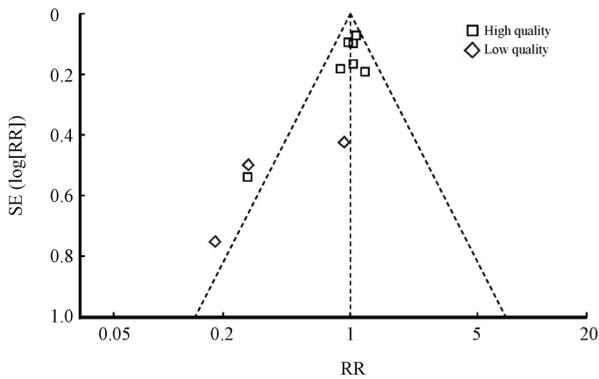


图 4 发表偏倚分析

Fig 4 Analysis of publication bias

目前,相关研究倾向于认为氧化应激可能是先兆子 的发病机制之一<sup>[3-7]</sup>。在发生先兆子 的孕产妇和胎儿的血液中可以观察到氧化应激的代谢产物<sup>[19-24]</sup>。同时,先兆子 孕妇在妊娠早期即可出现体内抗氧化物质(如维生素 C)的浓度明显降低<sup>[25]</sup>。因此,有充分理由推测预防性给予抗氧化应激药物治疗(如维生素 C 和维生素 E)可能降低妊娠妇女先兆子 的发病风险。然而,本研究对现有 RCT 研究的 meta 分析结果却并不支持这一推测。研究假设与 meta 分析结果不一致的可能解释有下面几种:(1)氧化应激不是先兆子 的病因,而是先兆子 的早期病理生理表现,所以,预防性抗氧化应激治疗自

然不能达到预防先兆子 发生的作用。(2)氧化应激是先兆子 众多的发病机制之一,人群中可能仅有少部分患者发病是通过氧化应激机制,所以,很难观察到针对整个人群的预防措施的效果。(3)研究对象并非属于低维生素 C 和 E 的人群,额外补充维生素 C 和 E 不能增加人体维生素 C 和 E 的水平,反而可能出现相关不良反应。(4)在所有 RCT 研究中,最早从妊娠第 9 周开始补充维生素,而多数研究在妊娠第 12 周后才开始补充维生素。阴性研究结果可能与维生素治疗开始时间太迟、疗程太短有关。

总之,本研究结果提示,妊娠期间补充维生素 C 和 E 不能降低先兆子 发病风险。由于纳入研究的多数文献质量高,合并后的样本量很大,所以,本研究 meta 分析结果可靠,较单一 RCT 研究更为接近真实情况。本研究结果不支持将来进一步开展同样研究目的、同样研究设计的大规模 RCT 研究。然而,有必要进一步探讨更早开始补充维生素的预防效果,以及针对特殊人群(如维生素 C 和 E 缺乏人群、先兆子 高危人群等)进行预防治疗的效果。

[参考文献]

[1] National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol,

- 2000,183(Suppl);S1-S22.
- [2] Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia[J]. *Semin Perinatol*,2009,33:130-137.
- [3] Casanueva E, Viteri F E. Iron and oxidative stress in pregnancy [J]. *J Nutr*,2003,133:1700-1708.
- [4] Hubel C A. Dyslipidemia, iron, and oxidative stress in pre-eclampsia; assessment of maternal and feto-placental interactions[J]. *Semin Reprod Endocrinol*,1998,16:75-92.
- [5] Raijmakers M T, Dechend R, Poston L. Oxidative stress and preeclampsia; rationale for antioxidant clinical trials[J]. *Hypertension*,2004,44:374-380.
- [6] Zhou J F, Wang X Y, Shangguan X J, Gao Z M, Zhang S M, Xia W Q, et al. Increased oxidative stress in women with pregnancy-induced hypertension[J]. *Biomed Environ Sci*,2005,18:419-426.
- [7] Orhan H, Onderoglu L, Yucler A, Sahin G. Circulating biomarkers of oxidative stress in complicated pregnancies[J]. *Arch Gynecol Obstet*,2003,267:189-195.
- [8] Chappell L C, Seed P T, Briley A L, Kelly F J, Lee R, Hunt B J, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk; a randomised trial[J]. *Lancet*,1999,354:810-816.
- [9] Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, Reyes H, Roy C, Julien P, et al. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP)[J]. *Am J Obstet Gynecol*,2010,202:239, e1-e10.
- [10] Roberts J M, Myatt L, Spong C Y, Thom E A, Hauth J C, Levenco K J, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension[J]. *N Engl J Med*,2010,362:1282-1291.
- [11] Villar J, Purwar M, Meriardi M, Zavaleta N, Thi Nhu Ngoc N, Anthony J, et al. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries [J]. *BJOG*,2009,116:780-788.
- [12] Spinnato J A 2nd, Freire S, Pinto E Silva J L, Cunha Rudge M V, Martins-Costa S, Koch M A, et al. Antioxidant therapy to prevent preeclampsia; a randomized controlled trial[J]. *Obstet Gynecol*,2007,110:1311-1318.
- [13] Rumbold A R, Crowther C A, Haslam R R, Dekker G A, Robinson J S. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications [J]. *N Engl J Med*,2006,354:1796-1806.
- [14] Poston L, Briley A L, Seed P T, Kelly F J, Shennan A H. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial); randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*,2006,367:1145-1154.
- [15] Beazley D, Ahokas R, Livingston J, Griggs M, Sibai B M. Vitamin C and E supplementation in women at high risk for pre-eclampsia; a double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Am J Obstet Gynecol*,2005,192:520-521.
- [16] Nasrolahi S, Alimohammady S, Zamani M. The effect of antioxidants (Vitamin E & C) on preeclampsia in primipar women [J]. *J Gorgan Uni Med Sci*,2006,17:17-21.
- [17] Taghriri A, Danesh A. Effects of vitamins E and C in reduction of preeclampsia blood pressure incidence in primigravids [J]. *Shahrekord Univ Med Sci J*,2007,1:50-54.
- [18] Jüni P, Altman D G, Egger M. Systematic reviews in health care; assessing the quality of controlled clinical trials[J]. *BMJ*,2001,323:42-46.
- [19] Hubel C A. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*,1999,222:222-325.
- [20] Roggensack A M, Zhang Y, Davidge S T. Evidence for peroxynitrite formation in the vasculature of women with pre-eclampsia[J]. *Hypertension*,1999,33:83-89.
- [21] Zusterzeel P L, Rutten H, Roelofs H M, Peters W H, Steegers EA. Protein carbonyls in decidua and placenta of pre-eclamptic women as markers for oxidative stress[J]. *Placenta*,2001,22:213-219.
- [22] Hubel C A, McLaughlin M K, Evans R W, Hauth B A, Sims C J, Roberts J M. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours post partum[J]. *Am J Obstet Gynecol*,1996,174:975-982.
- [23] Zhang J, Masciocchi M, Lewis D, Sun W, Liu A, Wang Y. Placental anti-oxidant gene polymorphisms, enzyme activity, and oxidative stress in preeclampsia [J]. *Placenta*,2008,29:439-443.
- [24] Wiktor H, Kankofer M, Schmerold I, Dadak A, Lopucki M, Niedermüller H. Oxidative DNA damage in placentas from normal and pre-eclamptic pregnancies[J]. *Virchows Arch*,2004,445:74-78.
- [25] Chappell L C, Seed P T, Briley A, Kelly F J, Hunt B J, Charnock-Jones D S, et al. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia[J]. *Am J Obstet Gynecol*,2002,187:127-136.

[本文编辑] 贾泽军