

补铁在成人缺铁性贫血和其他疾病中的作用

拉古纳坦·约瑟夫 奥尔森·卢布纳

血液学-肿瘤内科 美国 20001

【摘要】：缺铁性贫血（IDA）是全世界最普遍和可治疗的贫血形式。IDA 患者的临床管理需要全面了解可导致缺铁的许多病因，包括妊娠、失血、肾脏疾病、月经大量出血、炎症性肠病、减肥手术或极其罕见的遗传疾病。IDA 的许多原因的治疗前景目前正转向更大量地使用静脉内（IV）铁剂，因为它的有效性和改进的配方减少了不良反应的可能性。IV 铁剂的应用已超出 IDA 的治疗范围，有关其对心力衰竭、不宁腿综合征、疲劳和预防急性高山病患者疗效的数据越来越多。本综述提供了诊断、管理和治疗 IDA 患者的框架，并讨论了可从补铁中获益的其他情况。

【关键词】：贫血；血液病理学；缺铁；铁充足

DOI:10.12417/2705-098X.23.10.015

The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases

Raghuathan Joseph, Olson Lubna

Division of Hematology-Medical Oncology USA USA 20001

Abstract: Iron deficiency anemia (IDA) is the most prevalent and treatable form of anemia worldwide. The clinical management of patients with IDA requires a comprehensive understanding of the many etiologies that can lead to iron deficiency including pregnancy, blood loss, renal disease, heavy menstrual bleeding, inflammatory bowel disease, bariatric surgery, or extremely rare genetic disorders. The treatment landscape for many causes of IDA is currently shifting toward more abundant use of intravenous (IV) iron due to its effectiveness and improved formulations that decrease the likelihood of adverse effects. IV iron has found applications beyond treatment of IDA, and there is accruing data about its efficacy in patients with heart failure, restless leg syndrome, fatigue, and prevention of acute mountain sickness. This review provides a framework to diagnose, manage, and treat patients presenting with IDA and discusses other conditions that benefit from iron supplementation.

Keywords: anemia, hematopathology, iron deficiency, iron repletion

引言

贫血的特征是红细胞数量减少，通常伴有血红蛋白水平降低或红细胞形态改变。贫血在病理生理学上是多种多样的并且通常是多因素的。许多研究发现缺铁性贫血（IDA）与认知能力下降有关。症状由组织氧输送受损引起，可能包括虚弱、疲劳、注意力不集中或工作效率低下。严重的 IDA，与早产、低出生体重以及儿童和孕产妇死亡率增加的风险增加相关，并且可能易患感染和心力衰竭。贫血的监测具有挑战性，需要同时了解其根本原因的流行病学。仅关注全贫血会导致对趋势的误解，因为可能会遗漏严重程度的变化。对高危人群的估计表明，总贫血患病率可能高达 50% 至 80%，其中多达 10% 至 20% 中度至重度贫血。社会经济地位低、体重低的人和刚分娩的女性的患病率一直较高。全球原因特异性分析往往只关注铁缺乏症或单一的国家或地区。Khambalia 等人是唯一发表过关于多种原因的国际研究的研究人员，尽管他们的分析仅限于 13 个国家并侧重于土著人口。在过去几十年中，世界卫生组织（WHO）一直在提供全球范围内的大部分贫血监测，尽管大多数报告都侧重于铁缺乏症，并且最多包括 4 个年龄组，几乎没有按严重程度或原因划分。

缺铁性贫血（IDA），影响了近三分之一的人口，是全世界贫血的主要原因。血红素形式更容易被身体吸收，使素食者更容易缺铁。铁的吸收发生在十二指肠，并受肠细胞中二价金属转运蛋白（DMT1）的调节。铁通过铁转运蛋白进入循环并结合转铁蛋白运输到骨髓和肝脏，分别用于红细胞（RBC）的产生和储存。储存的细胞内铁与铁蛋白结合，以防止因自由基的产生而造成的细胞损伤。由于除了失血或细胞更新外，身体没有其他排泄铁的机制，因此全身铁水平受到严格控制。铁过量和炎症状态会刺激肝脏产生铁调素，从而通过铁转运蛋白降解阻止铁吸收进入循环，并抑制铁从储存中释放。这种铁代谢过程在铁缺乏症的发生、诊断和管理中起着重要作用。贫血。缺铁性贫血的特征是血红蛋白合成减少，导致红细胞色素减退和小细胞红细胞生成。IDA 的原因包括铁摄入或吸收减少、青春期和怀孕期间铁需求增加、减肥手术、月经期间大量失血、慢性胃肠道（GI）失血、息肉或癌。受影响的个体表现为疲劳、呼吸困难、面色苍白结膜、头痛和异食癖。脑铁水平降低可表现为婴儿期的认知功能障碍或晚年的不宁腿综合征。虽然口服补充剂治疗 IDA 几十年来一直是治疗的主要方法，但缺乏最佳剂量和频率的证据使其具有挑战性标准化治疗方案。

研究表明,随着静脉(IV)铁剂的更新和更安全,它可以更有效、更快地解决贫血问题。本文将讨论口服和静脉铁剂使用的各种适应症和建议。

1 成人缺铁性贫血的诊断和治疗

新发现贫血的患者以及疲劳或不宁腿综合征患者即使没有贫血也应进行铁研究。有些患者可能没有明显的贫血,但铁储存量低,这种状态称为潜伏性缺铁(LID)。在绝经前妇女中,月经大量出血(HMB)是IDA的常见原因,轻度病例可根据患者的耐受性尝试口服铁剂。每日口服补充剂的总铁吸收量<10mg/d,因此HMB引起的中度至重度贫血将需要静脉补铁以跟上流失的速度并快速安全地解决贫血问题。在没有已知病理学的情况下出现IDA的男性和女性应评估其他失血原因,并应考虑转诊胃肠病学。如果无法确定原因,则应考虑其他炎症、吸收或遗传病因。

2 胃肠道失血的评估

隐匿性胃肠道出血是成人IDA的最常见原因,而出血来源不明;所有患有不明原因IDA的男性和女性都应该接受针对潜在来源的全面GI评估。可以根据病史和症状通过临床怀疑来确定程序的选择和顺序。尽管食管胃十二指肠镜检查(EGD)和结肠镜检查是定位大多数患者出血源的敏感程序,但胶囊内窥镜检查随后可用于评估源自胃肠道其他部位的出血源。一旦确定出血源并采取适当措施开始治疗后,应在6-8周内复查血红蛋白水平,以确保贫血得到解决。根据贫血的严重程度,同时使用静脉注射铁剂可以快速有效地纠正低铁水平。缺铁性贫血是炎症性肠病(IBD)最常见的非肠道并发症,估计影响16%的门诊IBD患者和68%的住院IBD患者。IBD中IDA的发病机制取决于多种因素,包括引起血液的粘膜溃疡损失、高铁调素水平阻碍铁的吸收,以及肠切除后对铁储存的压力。由于目前的一线治疗,硫酸亚铁与静脉铁剂相比具有显著的GI副作用,因此52%IBD患者被发现减少剂量或完全停止口服硫酸亚铁。麦芽酚铁是一种新型口服药物,在非活动性IBD患者中显示出更好的耐受性和良好疗效。静脉注射和口服铁剂影响的比较IBD患者的补充剂发现,口服铁剂会增加管腔亚铁含量,并以可能加重IBD症状的方式改变肠道微生物组。虽然一些IBD患者由于口服铁剂可能有反应,肠道吸收减少和胃肠道不良反应的发生频率使得静脉铁剂成为许多情况下的首选疗法。

3 评估缺铁性贫血的替代胃肠道病因

环境和自身免疫形式的胃炎都被认为是缺铁性贫血的隐匿原因。2008年的一项荟萃分析表明,幽门螺杆菌感染与IDA风险增加有关。多项研究表明根除幽门螺杆菌后铁储备和红细胞指数的成功改善表明存在因果关系;一些专家建议在H pylori检测阳性的情况下进行抗H pylori治疗,以治疗其他原

因不明的IDA。H pylori胃炎和自身免疫性胃炎在发生、病程和区别方面有显著重叠。在成人和儿童人群中,不明原因或难治性IDA通常是自身免疫性胃炎的最早表现之一。乳糜泻是不明原因IDA的另一个观察到的原因。它是一种免疫介导的疾病,其特征是肠道炎症和十二指肠吸收表面积减少,通过铁吸收不良导致IDA,这也可能因已知在慢性炎症状态下发生的铁螯合而恶化。一项研究观察到贫血持续缓解92%的受影响个体在实施无麸质饮食和铁补充剂后。IV铁剂是患有这些GI病症的患者的首选途径,以确保快速纠正,避免病理环境中铁生物利用度降低,并预防通常伴随口服铁剂治疗的进一步胃肠道不适。药物也可能通过减少铁吸收或增加铁损失来导致缺铁。胃酸抑制剂被认为是吸收减少的可能原因,因为它们减少了可用于将饮食中的非血红素铁转化为可吸收亚铁形式的胃酸。最近由奥克兰的Kaiser Permanente进行的一项基于社区的病例对照研究发现长期使用质子泵抑制剂(PPI)或组胺2受体拮抗剂与缺铁风险增加相关,并且在停药后使用PPI的情况下这种风险降低。在两个独立的双盲法随机对照试验中,发现非甾体抗炎药通过假定的胃肠道失血机制导致临床上显着的血红蛋白降低,尽管这些研究中没有收集到隐匿性胃肠道失血的数据。

4 铁储存充足的小红细胞性贫血

虽然IDA是临床实践中最常遇到的小细胞性贫血,但小细胞性贫血的鉴别诊断包括血红蛋白合成减少的各种其他原因,包括慢性病性贫血(ACD)、地中海贫血、罕见遗传病和铅中毒。慢性病性贫血是通过排除其他可能的病因而做出的诊断。恶性肿瘤、自身免疫性疾病和感染会上调刺激急性期反应物铁调素产生的炎症细胞因子,从而减少铁在红细胞前体中的分布并减少膳食铁的吸收。这些炎症状况还会导致促红细胞生成素(EPO)减少,这是一种肾脏疾病产生驱动RBC产生的激素。因此,支持ACD诊断的实验室因此包括根据患者贫血的严重程度未适当升高的EPO、低转铁蛋白饱和度(TSAT)和正常铁蛋白。可溶性转铁蛋白受体(sTfR)和网织红细胞血红蛋白含量(CHr)也正在成为区分IDA和ACD的有用诊断工具。sTfR水平是红细胞生成活动的量度;它在低细胞铁状态下升高,但不受炎症影响。相比之下,CHr测量可用于血红蛋白合成的铁量,它在IDA中减少,但在ACD中不减少。治疗功能性缺铁的潜在病理应该始终是可能时的主要目标。外源性EPO是某些患者群体的一种选择,包括患有慢性肾病、恶性肿瘤伴化疗相关性贫血的患者,以及EPO水平低于500 mIU/ml的低/中危骨髓增生异常综合征患者。

绝对缺铁的患者和对EPO无反应的患者应给予肠外铁剂。地中海贫血综合征是具有广泛临床表现的遗传性疾病,由负责 α 或 β 珠蛋白合成的基因突变引起,最终导致无效的

红细胞生成、溶血和红细胞的脾隔离。严重地中海贫血的管理通常包括长期输血和当血清铁蛋白超过 800-1000 ng/mL 时的铁螯合疗法。可能需要进行脾切除术，特别是在 β 地中海贫血中如果患者生长缓慢、输血需求增加或出现隔离危机。如果有 HLA 匹配的供体，骨髓移植是所有地中海贫血儿童的治疗选择。铁难治性缺铁性贫血（IRIDA）是一种常染色体隐性遗传疾病，会导致小细胞性贫血。它涉及跨膜丝氨酸蛋白酶 6 基因（TMPRSS6）的突变，该基因通常会下调铁调素。大多数 IRIDA 在儿童时期表现为低色素性小细胞性贫血，口服铁剂难以治愈并随着年龄的增长而改善。口服铁剂通常无效，而静脉注射铁剂大多数患者的血红蛋白逐渐部分纠正。应注意不要针对这些患者的正常参考血红蛋白范围调整治疗，因为这会增加铁过载的风险。铅中毒很少会导致小细胞或正细胞血红蛋白合成减少和活性氧的产生导致溶血，从而导致儿童贫血。已知铅通过抑制参与卟啉合成和铁结合到卟啉环中的多种酶，对血红蛋白合成产生不利影响。毛细血管血液检测和静脉取样可准确检测儿童血铅水平升高。如果血铅浓度超过 45 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ，则处理包括通过螯合疗法消除铅源。

5 孕期缺铁性贫血

缺铁性贫血很普遍，可导致母婴发病率和死亡率增加。慢性失血（大量月经出血或胃肠道出血）、铁需求增加、铁摄入量减少和铁吸收减少都可能导致发育不良妊娠期 IDA 的发生率。孕妇血清铁蛋白水平 $<30 \mu\text{g}/\text{dL}$ 和血红蛋白 $<11\text{g}/\text{dL}$ 符合 IDA 的诊断标准。如果耐受，妊娠早期 IDA 应口服铁剂治疗，以快速纠正贫血。羧基麦芽糖铁通常用于治疗妊娠中期和晚期 IDA，因为它的安全性与蔗糖铁相当。由于低磷血症是羧基麦芽糖铁的已知副作用，因此应注意减轻任何恶化因素，如维生素 D 缺乏症。有关其他配方安全性的数据正在增加包括低分子右旋糖酐铁。因此，其他静脉注射铁制剂可能有效，药物的选择可能因可用性、成本和临床医生偏好而异。

6 慢性肾病引起的贫血

贫血患病率为 15.4%，普通人群为 7.6%，但终末期肾病（ESRD）患者的患病率高达 53.4%。导致贫血的主要因素 CKD 的副作用包括 EPO 生成减少、导致铁吸收和可用性差的慢性炎症、失血（胃肠道或血液透析相关）以及营养性铁缺乏。这些因素可能导致功能性和/或绝对铁缺乏，临床上需要差异化以获得最佳治疗。虽然血清铁蛋白浓度 $<30 \mu\text{g}/\text{L}$ 或 TSAT $<20\%$ 表示绝对缺铁，但目前没有实验室测试可以准确诊断 CKD 患者的功能性缺铁。肾脏协会指南建议对血清铁蛋白 $<100 \mu\text{g}/\text{L}$ 或 TSAT $<20\%$ 开始补铁治疗。然而，来自 2019 年 PIVOTAL 试验的新证据表明，在接受血液透析的患者中，主动给予高剂量静脉铁剂方案优于反应性给予低剂量静脉铁剂方案，并且它还减少了必要的红细胞生成刺激剂（ESA）剂量。还有新出现的文献表明，在治疗开始前可以耐受更高的铁

蛋白水平，以减少外源性 EPO 需求并改善贫血。CKD 贫血的治疗选择包括口服铁剂、静脉铁剂和 ESA。IV 铁剂是血液透析患者的标准治疗，腹膜透析（PD）患者应强烈考虑。在 NDD-CKD 患者中，与口服铁剂相比，静脉铁剂已被证明可以快速纠正贫血并减少对 ESAs 的需求，而没有肾毒性、心血管或感染事件的证据。静脉注射与输液相关的急性超敏反应发生率较低 NDD-和 PD-CKD 患者的铁剂使用以及短期 IV 铁剂的安全性已通过多项试验确定。然而，可根据 NDD-CKD 患者的贫血严重程度考虑口服铁剂试验，以前对口服铁剂的反应、静脉通路和成本考虑。它们只能在功能性或绝对铁缺乏症得到纠正后使用，同时应权衡开始 ESA 的益处与中风风险增加之间的关系。

7 铁处理

7.1 口服铁剂

口服铁剂通常是无并发症缺铁症的首选疗法。有多种非处方口服铁剂可用于治疗贫血。鉴于其良好的生物利用度和疗效，硫酸亚铁被认为是一线药物。最常见的副作用包括恶心、上腹痛、腹泻、便秘，以及大便颜色变深，所有这些往往导致依从性不佳。经证明，连续一天进行常规的高剂量铁补充可以提高铁调素水平并降低铁的生物利用度，尤其是每天多次给药时。有越来越多的证据支持 15 至 20 毫克元素铁的较低日剂量对包括老年人和孕妇在内的各种缺铁患者群体的疗效。隔日给药也正在研究中，因为它被发现具有较少的胃肠道副作用和与常规每日给药相比，铁调素水平降低。Stoffel 等人进行的一项前瞻性研究测量了总剂量和部分剂量对 40 名随机分配到 14 次连续剂量或 28 天内相同剂量的女性的吸收进行了研究，发现在完成这 14 次剂量后，隔日组的吸收分数和总吸收有所改善。然而，这种比较是相对于接受的剂量数量而不是服用它们的时间段进行的。在相同时间（即 2 周）内进行比较时，连续一天给药实际上显示出更大的总铁吸收。目前，需要进行更多研究来阐明这种关系。给药方案决定应权衡快速纠正贫血的需要与每日给药增加的副作用情况。肉类蛋白和维生素 C 使铁保持可溶性亚铁形式，有助于铁的吸收。应避免同时饮用茶和咖啡，因为这些饮料中的多酚化合物会与铁形成不溶性复合物，使其无法被吸收。

7.2 静脉铁剂

对于已知有 GI 吸收不良、IBD、持续大量失血、中度至重度 CKD 和 ESRD 的患者，或者之前不能耐受口服铁剂试验的患者，应考虑静脉补铁。已发现静脉铁剂在纠正 IDA 方面比口服铁剂更有效，并且通常耐受性更好，但普遍给药受到可用性和成本的限制。所有制剂具有等效有效性和相似的安全性。静脉铁剂的输液反应很少发生（200 次给药中有 1 次）并且通常是自限性的。在轻微反应的情况下，可以以相对较慢的输注速度恢复静脉铁剂安全。

8 补铁的其他应用

8.1 心力衰竭

铁缺乏症，伴或不伴贫血，被认为影响 37% 至 61% 的慢性心力衰竭（HF）患者，并导致运动不耐受、疲劳、生活质量下降、住院率增加以及死亡率降低 40%-60%。病因可能是多因素的，包括胃肠道水肿引起的吸收减少、抗血小板和抗凝治疗引起的胃肠道失血增加以及慢性炎症引起的铁螯合。多项大型试验已经确定了使用心衰患者补铁。FAIR-HF 试验发现，相对于安慰剂，静脉铁剂的使用与患者疾病负担评分指标和纽约心脏协会（NYHA）功能等级指标的显著改善有关。次要终点指标是 6 分钟步行测试（6-MWT）和生活质量（QoL）也得到改善。CONFIRM-HF 试验重复了 QoL、6-MWT 和 NYHA 等级的改善，另外发现在 1 年随访时因心衰恶化而再次住院的风险降低。

8.2 减肥手术

肥胖患病率上升导致减肥手术率增加，已知并发症会导致身体铁和维生素 B12 储备减少，即使口服补充剂也是如此。

参考文献：

- [1] Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014;123(5):615-624.
- [2] West AR, Oates PS. Mechanisms of heme iron absorption: current questions and controversies. *World J Gastroenterol*. 2008;14(26):4101-4110.
- [3] Sharp P, Srai SK. Molecular mechanisms involved in intestinal iron absorption. *World J Gastroenterol*. 2007;13(35):4716-4724.
- [4] Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *Am Fam Physician*. 2007;75(5):671-678.
- [5] DeLoughery TG. Iron deficiency anemia. *Med Clin North Am*. 2017;101(2):319-332.
- [6] Careaga M, Moize V, Flores L, Deulofeu R, Andreu A, Vidal J. Inflammation and iron status in bariatric surgery candidates. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(4):906-911.
- [7] Kumari R, Bharti RK, Singh K, et al. Prevalence of iron deficiency and iron deficiency anaemia in adolescent girls in a tertiary care hospital. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(8):BC04-BC06.
- [8] Miller JL. Iron deficiency anemia: a common and curable disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(7):a011866.
- [9] Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):57-66.
- [10] Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:8-13.

术后 24 个月贫血率从 12.2%-25.9% 的基线水平上升，这可能是由于多种因素造成的，包括铁结合和吸收所需的胃酸分泌减少、绕过作为铁吸收部位的十二指肠、胃肠道失血以及饮食摄入减少。贫血的纠正最快接受过 Roux-en-Y 或胆胰旁路术的患者通过静脉铁剂安全地实现了这一目标，并且还应考虑在接受胃套或束带手术的患者中使用，以简化护理并减少 GI 副作用。

9 结论

贫血有许多不同的原因，IDA 是最常见和可治疗的。应对患者进行适当的评估以确定其贫血的原因，以确定最佳治疗方案。临床管理包括在可能的情况下纠正绝对或功能性缺铁的根本原因，并通过口服或静脉注射治疗补充铁。IDA 治疗的前景正在积极转向有利于 IV 疗法，因为与口服疗法相比，它们提供快速的铁补充和更少的副作用。越来越多的证据表明，除了造血所需之外，铁还具有重要的生理作用，补充铁对治疗某些形式的疲劳、急性高山病、不宁腿综合征和心力衰竭患者具有积极作用，进一步拓宽了静脉补铁治疗的范围。