

缺铁性贫血的诊治及铁剂发展历程

杨辰,周道斌*

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 血液内科,北京 100730

【摘要】 缺铁性贫血是临床最常见的贫血类型,已经成为危害我国患者健康的重要疾病之一,但尚未引起患者和临床医师的广泛重视。由于缺铁性贫血的表现隐匿,是多种慢性病的合并症,往往导致诊治的延误和不良的后果。了解铁代谢的调控,提高对高危人群的筛查意识,积极明确潜在的病因,才能实现及时诊断和合理治疗。

【关键词】 缺铁性贫血;铁缺乏;铁剂

【中图分类号】 R977.5;R556

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)08-0018-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.08.004

Iron deficiency anemia and the development of iron supplements

YANG Chen, ZHOU Dao-bin*

Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

【Abstract】 Iron deficiency anemia (IDA) was the most common clinical type of anemia, which had become one of the important diseases endangering the health of patients in our country, however, it had not yet attracted extensive attention of patients and clinicians. Because of the hidden manifestations, IDA often led to the delay of diagnosis and treatment and the adverse consequences. Understanding the regulation of iron metabolism, improving the screening awareness of high-risk groups, and clarifying the potential etiology was crucial for the management of IDA.

【Key words】 iron deficiency anemia; iron deficiency; iron

缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)是临床的常见疾病,也是世界范围内导致贫血的首要病因。据2016年世界卫生组织的统计数据显示,全球有12.4亿以上人口患IDA,IDA已成为全球第5位高患病率疾病,也是第4大导致疾病经济负担的原因^[1]。近年来全国居民营养调查显示,IDA已成为最流行的营养缺乏病,成为日趋严峻的健康问题。IDA常见于育龄期女性,国内发病率约为20.1%,导致患者生活质量下降、劳动能力受损,而在婴幼儿、孕妇等易患人群中,IDA的发生率甚至高达40%以上^[2]。IDA也常与许多慢性疾病伴发,导致不良的医疗结局和社会经济影响^[3]。应进一步提高易患人群和临床医师对于IDA的认识,及早发现并合理治疗,才能有效促进群

体健康。

1 铁代谢和调节

铁是人体赖以生存的重要元素,体内的铁主要参与血红蛋白合成和氧气的输送,同时还参与能量生成、维持关键酶促反应(DNA合成和修复、细胞色素P450酶、神经递质、免疫细胞功能)等生化过程。生理情况下,铁主要来自衰老红细胞分解后的循环再利用,人体还可通过十二指肠及空肠上段吸收食物中的铁。除满足红细胞造血外,肌红蛋白铁也占体内铁的15%,剩余的铁会以铁蛋白和含铁血黄素的形式贮存于单核-巨噬细胞系统中。人体缺乏有效的排铁机制,每天仅有少量铁随消化道细胞脱落经粪便排出体

*通信作者:周道斌, E-mail: zhoudb@pumch.cn

外。正常情况下,几乎所有的血浆铁都与转铁蛋白结合,机体通过铁稳态机制调控铁的吸收和释放,避免铁过量引起组织氧化损伤。其中肝脏分泌的铁调素(hepcidin)作为一种有负性调节作用的肽类激素,在维持机体铁稳态中发挥重要作用^[4]。当铁含量增多或机体处于炎症、组织损伤状态下,会刺激循环中白细胞介素6分泌增多,刺激铁调素合成增加,可减少铁吸收和铁输出,通过限制储备铁向血浆的输出,限制了血浆中的铁供应,导致组织水平缺铁^[5]。而当铁含量减少或铁需求增加时,铁调素合成减少,铁吸收及释放增加,以优化铁的供应。

2 铁缺乏导致的后果

当机体对铁的需求和供给失衡,就会导致体内的贮存铁耗尽,即为铁缺乏(iron deficiency, ID)。贫血是铁缺乏的最直接体现,更容易被识别。然而贫血仅仅是缺铁导致的众多后果之一,因为铁还是许多生物学过程的关键因子,其他组织缺铁的影响可能在贫血发生之前就已出现,如免疫功能受损、肌红蛋白能量生成不足。而在慢性炎症状态下,尽管体内储备铁充裕,因受到铁调素升高影响,铁仍被扣留在巨噬细胞内不能释放,供红细胞合成利用的铁减少、导致贫血的发生,称之为功能性缺铁,临床表现易被基础疾病所掩盖^[3,5]。因肠道铁吸收减少,口服补铁效果差。既往研究表明,在慢性心力衰竭、肿瘤、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)伴发 ID/IDA 的发生率分别为 37%~61%, 33%~42.6%、24%~85% 和 13%~90%,且发生率与原发疾病严重程度相关,而进行大手术患者在围手术期超过 2/3 存在 IDA,术后贫血的发生率可以高达 90%^[6-8]。功能性缺铁是不良预后因素,可导致基础疾病恶化、住院时间延长、医疗花费增加、输血比例升高,围手术期死亡率增加^[4-5]。如能及时识别易患人群、尽早干预能有助于改善不良结局。

3 铁缺乏或缺铁性贫血的临床表现

铁缺乏或缺铁性贫血通常隐匿甚至可以无症状^[4,8]。常见表现有疲劳、活动耐力下降、失眠、易怒/抑郁、工作效率降低、头晕、耳鸣、免疫功能紊乱,导致

患者生活质量明显降低。在易感人群中, ID 也可导致不宁腿综合征、脱发、皮肤干燥、匙状甲、口角炎和萎缩性舌炎。2 岁以下儿童缺铁会对大脑发育产生重大且不可逆转的影响,使智力和运动的发育延缓。老年患者 IDA 可能导致心绞痛、心力衰竭发作,认知障碍风险增加近 1 倍,心血管疾病风险增加 41%、死亡风险增加 65%^[3-4]。

4 缺铁性贫血的诊断

根据 2019 年《铁缺乏症和缺铁性贫血诊治和预防多学科专家共识》,国内 IDA 诊断标准(符合第 1 条和第 2~9 条中任 2 条或以上,可诊断 IDA)如下^[6,9-11]:①小细胞低色素性贫血:男性血红蛋白(hemoglobin, Hb)<120 g/L,女性 Hb<110 g/L;②有明确的缺铁病因和临床表现;③血清铁蛋白<14 μg/L,铁蛋白属于急性期蛋白,如感染后铁蛋白可以反应性升高;④血清铁<8.95 μmol/L(易受膳食摄入量和昼夜变化影响),总铁结合力>64.44 μmol/L;⑤转铁蛋白饱和度<15%;⑥骨髓铁染色是评估铁储备的金标准,IDA 时骨髓可染铁消失,铁粒幼细胞<15%,复杂病例有鉴别意义,但因为是有创操作,难以广泛开展;⑦红细胞游离原卟啉(free erythrocyte protoporphyrin, FEP)>0.9 μmol/L(全血),血液锌原卟啉(zinc erythrocyte protoporphyrin, ZEP)>0.9 μmol/L(全血),或 FEP/Hb>4.5 μg/g Hb;⑧血清可溶性转铁蛋白受体(serum soluble transferrin receptor, STfR)浓度>26.5 nmol/L(2.25 mg/L),STfR 升高提示红细胞生成增加,不受炎症、肝脏疾病等因素影响,弥补了铁蛋白的不足,有助于鉴别炎症性贫血(anemia of chronic disease, ACD)和 IDA。ACD 特征为炎症阻滞导致红细胞生成减少,铁储备增加,表现为高水平的铁蛋白和其他炎症指标的明显升高伴低血清铁和低转铁蛋白,有别于 IDA;⑨补铁有效。不同阶段铁缺乏症的各指标变化见表 1。

在临床实践中,因为铁状态的评估易受到共存疾病的影响,使得 ID/IDA 的诊断越来越具有挑战性。当功能性缺铁合并 IDA 时,铁蛋白水平<100 μg/L;心力衰竭合并 IDA 时,铁蛋白水平放宽至<300 μg/L。近年,推荐进行 TfR-F 指数测定,通过 STfR(nmol/L)/log 铁蛋白(ng/mL)计算,用于诊断 IDA、ACD 的灵敏度

表1 不同阶段铁缺乏症的各项指标变化

阶段	血清铁蛋白(μg/L)	转铁蛋白饱和度(%)	血红蛋白	红细胞	可溶性转铁蛋白受体	铁吸收
正常	>100	≥20	正常	正常	正常	正常
铁缺乏	<30	<20	正常	正常	升高	升高
缺铁性红细胞生成	<30	<15	正常	正常	升高	升高
缺铁性贫血	<30	<10	低	小细胞、低色素贫血	升高	升高
功能性缺铁致贫血	30~100	<20	低	小细胞、低色素贫血	正常或升高	下降
慢性病贫血	>100	>20	低	小细胞或正细胞性贫血	正常或下降	下降

和特异性高于单独使用StfR,当TfR-F≥14提示IDA,而TfR-F<14提示ACD^[12-13]。

5 重视缺铁性贫血病因筛查

值得强调的是,所有IDA病例都应该在诊断同时结合年龄、性别、地域、临床病史和症状,积极识别和筛查潜在病因,在消除病因的同时给予恰当的补铁治疗才能达到治疗效果。常见的病因^[8]:①铁需求增加:婴幼儿、学龄前儿童、青少年、妊娠期妇女尤其是中晚期,分娩失血、哺乳期女性。②铁摄入减少:营养不良、节食、饮食结构不合理(如素食者),大量摄入浓茶、咖啡,口服钙剂。③铁吸收减少:萎缩性胃炎、幽门螺旋杆菌感染;胃、小肠切除术后;胃、十二指肠旁路术后;乳糜泻/麦胶性肠病;药物:胃肠黏膜保护剂、质子泵抑制剂或H₂阻滞剂;难治性缺铁性贫血(iron-refractory iron deficiency anemia, IRIDA),为一种少见的隐性遗传性疾病,在IDA中发生率不足1%,因TMPRSS6基因突变导致铁调素生成过多,阻碍了肠道对铁的吸收引起顽固性贫血,口服补铁无效^[10]。④慢性失血:胃肠道良恶性疾病(如糜烂性胃炎、溃疡、息肉)、寄生虫感染(如钩虫病、血吸虫病)、痔、子宫肌瘤/腺肌症,使用宫内节育器,长期服用抗凝、抗血小板药物或非甾体抗炎药、糖皮质激素,慢性出血性疾病(如遗传性毛细血管扩张、血友病等)、血液透析、慢性血管内溶血性贫血。IDA可以单独存在或继发于其他疾病状态。如成年男性或绝经后女性出现IDA,应注意进行多次便潜血检查,筛查消化道慢性失血。建议尽早行胃肠镜检查排除胃肠道疾病,尤其是消化道肿瘤,如无阳性发现,必要时针对小肠进一步行消化道造影、小肠重建CT、胶囊内镜或小肠镜检查寻找

可能的病因^[9]。

6 补铁治疗

临床中对于有症状的ID/IDA患者,即使没有贫血,也建议开始补铁治疗,特别是患有基础疾病或预计有不良结局的关键时期(如妊娠或术前)更应积极干预,同时尽可能消除病因。如Hb<60 g/L的急性贫血或贫血严重影响生理机能的患者,可考虑输血治疗,对于老年和心功能不全患者输血指征可适当放宽。应根据贫血程度、病因选择补铁方式,铁的吸收也受机体铁需求调节。目前临床上广泛采用口服补铁,因为给药方便,相对安全经济。口服铁剂包括多糖铁复合物、琥珀酸亚铁、富马酸亚铁、硫酸亚铁、葡萄糖酸亚铁、蛋白琥珀酸铁口服溶液等,配合维生素C口服。近年来,不断有新的口服铁剂在国内外上市,如柠檬酸铁、麦芽糖铁、血红素铁多肽、麦芽酚铁以优化吸收和减少不良的胃肠道影响。口服纳米铁剂的研发已进入临床试验阶段。根据一项安慰剂对照试验的系统综述显示,口服补铁因高发的胃肠道不良反应,如恶心、呕吐、便秘、腹泻等,导致30%~70%患者依从性差不能坚持用药^[14]。口服铁剂仅有约10%在肠道被吸收,餐后服药会导致铁剂生物利用度下降。IDA推荐每日补铁剂量100~200 mg,2~3周起效,需要坚持服药2~3月甚至更长时间,直至铁蛋白>50 μg/L才能停药,避免停药后病情反复。如加大单次剂量,肠道吸收铁减少。研究表明,改变给药时间,从每日给药改为隔日给药,从分次给药改为单次给药,可以提高ID非贫血患者治疗效果,提高依从性,仍需要进行更大规模的研究确定最佳的口服方案^[3-4]。

7 静脉补铁

静脉补铁显示了更大的治疗优势,能够被人体完全吸收,起效快,约50%的患者在应用第5天Hb开始上升,3周即可达到最大疗效,无胃肠道刺激症状,可增加细胞间铁水平,激活巨噬细胞运铁蛋白,部分克服铁调素对铁利用的抑制^[14]。众多共识指出在以下情况建议静脉补铁^[6,15-21]:①持续的消化道不良反应导致口服不耐受或不应答患者;②吸收功能障碍:胃切除术后,十二指肠旁路,肥胖症外科手术治疗后;IBD、萎缩性胃炎、幽门螺杆菌感染、乳糜泻或麦胶性肠病和IRIDA;③中重度贫血(Hb<70~80 g/L)或孕中晚期、6周内需行手术治疗或围手术期IDA,可有效减少输血量;④CKD导致肾性贫血,铁蛋白<200 μg/L,转铁蛋白饱和度20%~25%,伴有心力衰竭或进行透析治疗患者;⑤严重出血、遗传性出血性疾病;⑥其他慢性炎症性疾病导致功能性缺铁时,如慢性心力衰竭。

8 静脉铁剂的发展

静脉铁剂的使用历史可追溯到19世纪30年代,1932年第一个铁剂制剂氢氧化铁被用于静脉补铁治疗,1947年另一种制剂糖化铁也开始在临床应用,均出现了严重的毒性反应甚至死亡,因为当铁剂进入血液循环中直接释放游离铁,可通过芬顿反应生成氧自由基,造成氧化应激和组织损伤,同时增加心血管不良事件、嗜铁细菌感染及输液反应发生风险。1954年推出的高分子量右旋糖酐铁是第一个使用碳水化合物包衣包裹铁芯的制剂,这种制备工艺使得铁的释放更加

缓慢,但仍有导致游离铁释放过多风险,引起危及生命的过敏反应,所以第一代铁剂均已被停用。1991—2001年第二代静脉铁剂问世,采用核心和碳水化合物外壳结构,即氢氧化铁-碳水化合物络合物或基于小球形微粒的胶体溶液形式,以延缓游离铁释放。代表药物为低分子右旋糖酐铁及蔗糖铁,较第一代铁剂分子量减小,仍然受安全性限制,需间隔使用,单次使用剂量较低。目前临床广泛使用的蔗糖铁常规单次剂量为100~200 mg,且每周不超过3次给药,所以对于铁需求量较高的患者需反复给药。然而进一步的研究发现,通过降低分子量及外壳技术已无法进一步改善二代铁剂的安全性。自2007年以后第三代静脉铁剂如羧基麦芽糖铁、异麦芽糖酐铁等先后应用于临床,见表2。采用与铁结合更为紧密的碳水化合物的静脉铁剂制剂,结构更稳定,在巨噬细胞摄取前不会将大量不稳定的游离铁释放到血液中,实现铁的控制释放,进而在更短的时间内给予更高的剂量,这种高剂量单次注射的铁化合物可以在几分钟到几小时内输注完毕,具有更快、更持久的血液学反应和可接受的安全特性的优势,严重不良反应发生明显减少。减少了反复输液、节约医疗成本,大大提高了患者依从性^[22-24]。临床应用越来越多,如慢性肾衰透析、IBD等患者。需要强调的是,目前临床常用的静脉铁剂均有可能引起罕见的急性过敏反应,仍需规范静脉铁剂输注的管理流程,应该由训练有素的医疗和护理人员团队实施,所有剂型在首次输注时都要缓慢执行,及时识别并采取与严重程度相关的干预措施^[4]。

ID/IDA在临床中非常普遍,涉及多科室疾病,其危害不仅止于单纯的贫血,对铁代谢的病理生理学的

表2 常用静脉铁剂理化性质和药理活性比较

药物	结构	稳定性	分子量 ($\times 10^3$)	粒子直 径(nm)	血浆半 衰期(h)	游离铁	进行过 敏试验	用法用量
羧基麦芽糖铁	支链	++++	150	23	16	+	否	<20 mg/kg 同时每次≤1000 mg。静脉滴注 15 min
异麦芽糖酐铁	线状	++++	150	10	20	+	否	<20 mg/kg。静脉滴注≥15 min(≤1000 mg);≥30 min (>1000 mg);静脉注射≥2 min(500 mg),3次/周
低分子右旋糖酐铁	支链	++++	165	20~40	20	+	是	<20 mg/kg。静脉滴注≥30 min(100~200 mg),4~6 h(20 mg/kg);静脉注射0.2 mL/min(100~200 mg,稀释至10~20 mL);肌内注射:可不稀释,每周1~2次
蔗糖铁	支链	++	34~60	3~11	6	++	是	<500 mg。静脉滴注30 min(200 mg);3.5 h(500 mg);静脉注射≥10 min(200 mg)

了解及铁调控机制的研究,可以进一步指导临床的诊治,积极明确潜在的病因,重视对复杂疾病状态下功能性缺铁的识别,针对高危人群进行筛查给予积极治疗干预,应根据临床实际情况,权衡不同治疗方法的风险/收益制定治疗方案。目前第三代静脉铁剂的出现为IDA提供了新的治疗方法和思路,在良好管理的条件下可实现安全输注,提高了成本效益,应在特定的人群进一步研究,探索并扩大临床的应用范围。

【参考文献】

- [1] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet*, 2017, 390(10100):1211–1259.
- [2] 中国营养学会“缺铁性贫血营养防治专家共识”工作组. 缺铁性贫血营养防治专家共识[J]. *营养学报*, 2019, 41(5):417–426.
- [3] Camaschella C. Iron deficiency[J]. *Blood*, 2019, 133(1):30–39.
- [4] Pasricha S R, Tye-Din J, Muckenthaler M U, et al. Iron deficiency[J]. *The Lancet*, 2021, 397(10270):233–248.
- [5] Fertrin K Y. Diagnosis and management of iron deficiency in chronic inflammatory conditions (CIC): is too little iron making your patient sick?[J]. *Hematology*, 2020, 2020(1):478–486.
- [6] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 铁缺乏症和缺铁性贫血诊治和预防多学科专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(28):2233–2237.
- [7] Weiss G, Ganz T, Lawrence T. Goodnough; Anemia of inflammation[J]. *Blood*, 2019, 133(1):40–50.
- [8] Cappellini M D, Musallam K M, Taher A T. Iron deficiency anaemia revisited[J]. *J Intern Med*, 2020, 287(2):153–170.
- [9] Agaf J, Ganz T. Commentary on the AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(3):1–5.
- [10] De Falco L, Sanchez M, Silvestri L, et al. Iron refractory iron deficiency anemia[J]. *Haematologica*, 2013, 98(6):845–853.
- [11] Thomas D W, Hinchliffe R F, Briggs C, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency [J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(5):639–648.
- [12] Auerbach M, Adamson J W. How we diagnose and treat iron deficiency anemia[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(1):31–38.
- [13] Camaschella C. Iron-deficiency anemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 72(19):1832–1843.
- [14] Tolkien Z, Stecher L, Mander A P, et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2):0117383.
- [15] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 静脉铁剂应用中国专家共识(2019年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(5):358–362.
- [16] 中华医学会外科学分会, 中华外科杂志编辑委员会. 普通外科围手术期缺铁性贫血管理多学科专家共识[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(4):252–256.
- [17] 康鹏德, 黄强, 沈慧勇, 等. 中国骨科手术围手术期贫血诊疗指南[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2019, 12(11):833–840.
- [18] 齐薇薇, 邵宗鸿. 《妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血诊疗指南》解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 35(2):136–138.
- [19] Reinisch W, Staun M, Tandon R K, et al. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer) compared with oral iron for treatment of anemia in IBD (PROCEED) [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(12):1877–1888.
- [20] Macdougall I C, White C, Anker S D, et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(5):447–458.
- [21] Chopra V K, Anker S D. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(5):2007–2011.
- [22] Bhandari S, Pereira D I A, Chappell H F, et al. Intravenous irons: from basic science to clinical practice[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018; 11(3):3390–3397.
- [23] Derman R, Roman E, Modiano M R, et al. A randomized trial of iron isomaltoside versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia[J]. *Amer J Hematol*, 2017, 92(3):286–291.
- [24] Wolf M, Auerbach M, Kalra P A, et al. Safety of ferric deriso-maltose and iron sucrose in patients with iron deficiency anemia: the FERWON-IDA/NEPHRO trials [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(1):E11–E115.

收稿日期:2021-04-30 本文编辑:杨昕