



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.022

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.022

· 继续教育园地 ·

炎症性肠病合并缺铁性贫血与肠道菌群相关性的研究进展

魏舒纯 吴晓涵 陈梅林 张吉翔 董卫国

[摘要] 炎症性肠病 (IBD) 是一种包括溃疡性结肠炎 (UC) 和克罗恩病 (CD) 的肠道慢性炎症性疾病。贫血是 IBD 的常见并发症之一,严重影响患者的生活质量,其中缺铁性贫血 (IDA) 最为常见。欧洲克罗恩病和结肠炎组织 (ECCO) 主张对 IBD 患者进行贫血监测,积极诊断并治疗 IDA,在确诊 IDA 后应尽早进行补铁治疗。然而,缺铁和补铁均与肠道菌群的改变相关,甚至可能加重 IBD。本文就 IBD 合并 IDA 与肠道菌群相关性的研究进展作一综述,以期对 IBD 合并 IDA 的临床诊疗提供新视角。

[关键词] 炎症性肠病; 缺铁性贫血; 肠道菌群

[中图分类号] R574;R556.3 **[文献标识码]** A

炎症性肠病 (IBD) 是一种由肠道菌群紊乱、宿主免疫、遗传易感性、环境等多种因素导致的慢性非特异性肠道炎症性疾病,包括溃疡性结肠炎 (UC) 和克罗恩病 (CD)^[1]。IBD 有多种肠外表现,约 1/3 的 IBD 患者因肠道出血和 (或) 铁吸收不良而出现缺铁性贫血 (IDA),从而增加其住院次数和死亡率^[2-3]。因此,积极诊断 IBD 合并的 IDA 并尽早进行补铁治疗至关重要。然而,有研究表明,缺铁和口服铁替代疗法均可显著改变 IBD 患者的肠道菌群^[4-5]。本文从 IBD 合并 IDA、铁含量与肠道菌群相关、IBD 合并 IDA 的补铁治疗等 3 个方面对 IBD 合并 IDA 与肠道菌群相关性的研究进展进行综述。

一、炎症性肠病合并缺铁性贫血

1. 病因

贫血是 IBD 最常见的肠外并发症之一,WHO 定义其为:成年男性血红蛋白 (Hb) 水平 < 130 g/L、成年女性 (非妊娠) Hb 水平 < 120 g/L 或妊娠女性 Hb 水平 < 110 g/L^[6]。欧洲克罗恩病和结肠炎组织 (ECCO) 将 IBD 患者的贫血分类为 IDA、慢性病贫血 (ACD)、维生素 B₁₂ 和叶酸缺乏相关性贫血及药物相关性贫血^[7]。其中,IDA 最为常见^[7]。Wozniak 等^[8]的研究表明,首次诊断为 IBD 患者的缺铁比例高达 77.53%。健康成年人体内可储存铁约 3~4 g,每日约有 1~2 mg 的铁流失。因此,我们需从食物中摄取适量的铁,以维持体内的铁稳态^[7,9]。铁稳态受到多种机制的调控,铁在体内的含量主要受食物中的含铁量、肠道吸收和循环利用的影响^[7]。IBD 合并贫血的发生常由多种因素导致,主要包括铁丢失、铁摄入量不足及铁吸收受损^[7]。在 IBD 患者中,肠黏膜损伤导致的隐匿性慢性失血、肠道炎症导致的肠细胞铁摄入量减少、铁滞留于单核/巨噬细胞、促红细

胞生成素 (EPO) 和红系祖细胞的分化/增殖被抑制等,均可诱发铁的负平衡从而导致 IDA 发生^[3,7]。多项研究表明,IDA 在女性 IBD 患者中更为常见,这与女性性激素 (尤其是雌激素) 对免疫系统的影响密切相关^[7,10]。年龄也与 IBD 患者贫血发生风险增高有关。Wozniak 等^[8]研究表明,与 25~65 岁的 IBD 患者相比,年龄在 18~25 岁之间和 >65 岁的新诊断住院患者贫血发生风险更高,而 31~64 岁的男性 IBD 患者贫血发生风险较低^[11]。此外,C 反应蛋白 (CRP) 水平的升高已证实是 IBD 患者贫血发病率升高的独立危险因素^[7-8]。使用皮质类固醇或免疫调节剂治疗 IBD 也会增加贫血发生风险^[12]。上述研究结果均表明,IBD 合并 IDA 的发生可能与多种因素相关。

2. 临床症状

研究发现,IDA 与 IBD 患者总体生活质量的显著下降密切相关,因此及时识别并纠正 IDA 与控制和治疗 IBD 症状同等重要^[9]。IDA 是一种小细胞低色素性贫血,可发生在 IBD 的任意阶段,并可作为 IBD 的首发症状出现^[6]。铁元素在多种细胞、细胞蛋白和酶的功能中发挥关键作用,参与体内大多数系统和器官的能量代谢。因此,IDA 可导致多种症状,并可影响多个器官^[3,7]。尤其在老年患者中,IBD 合并 IDA 与住院次数增加、残疾、跌倒、感染、痴呆症,甚至是更大的死亡风险密切相关^[7]。IDA 的常见临床症状包括疲劳、头痛、头晕、注意力不集中、运动耐力下降及晕厥等^[3,6]。在严重缺铁的情况下,循环系统的功能可能会受到干扰,出现心律失常、收缩期心脏杂音、呼吸困难和心绞痛等症状;此外,可能伴有认知能力受损、甲状腺激素功能障碍、儿茶酚胺功能障碍、感染风险增加、产后抑郁风险增加、神经递质功能障碍、性欲丧失及儿童认知和运动发育不良等非血液学症状^[7]。

二、铁含量与肠道菌群

1. 铁含量影响肠道菌群

铁是人体重要的微量元素,作为基本代谢途径的重要辅助因子,其对维持肠道菌群稳态和宿主健康尤为重要^[4]。近年

基金项目:国家自然科学基金面上项目 (81870392, 82170549); 湖北省第二届领军人才项目

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院消化内科

通讯作者:董卫国, E-mail: dongweigu@whu.edu.cn

来,越来越多的研究表明,当肠细胞对铁的摄取量减少和(或)摄取受抑制时,未被吸收的铁将进入结肠,与肠道菌群相互作用,影响菌群的结构和代谢^[2,5,7]。在小鼠模型中,缺铁会导致 8 个细菌科、9 个细菌属及 46 个操作分类单元(OTUs)显著改变,其中双歧杆菌属、梭菌属、琥珀酸弧菌属及苏黎世杆菌(*Turicibacter*)属显著增多,而脱硫弧菌属和与类杆菌相关的 OTU 1476 显著减少^[13]。Muleviciene 等^[14]通过收集婴幼儿粪便样本进行 16S rRNA 测序分析发现,IDA 患者表现出类杆菌和变形杆菌的富集及放线菌和疣微菌门(*Verrucomicrobia*)的减少。在科水平上,IDA 患者肠杆菌科和韦荣氏菌(*Veillonellaceae*)科的相对丰度显著增加,而铜绿假单胞菌科的相对丰度减少。

此外,铁对肠道菌群代谢的影响也不容忽视。肠道菌群通过酵解碳水化合物产生短链脂肪酸(SCFAs),包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐等^[4]。SCFAs 在维持人体肠道健康方面发挥着重要作用,如维持肠道菌群稳态、参与宿主微生物信号传导、抗炎、调控免疫及维持能量稳态等^[4,15]。然而,SCFAs 的生成受铁含量的制约,与正常对照组相比,缺铁大鼠肠道中丁酸盐和丙酸盐水平显著降低,乳杆菌和肠杆菌科丰度增多,而通过膳食补铁可改善上述情况^[4,7]。Dostal 等^[16]通过构建模拟儿童肠道菌群的体外连续肠道发酵模型,发现铁含量的减少可显著影响肠道菌群的结构及其代谢活动。因此,铁含量不足可通过调控肠道菌群的结构和代谢两种途径影响肠道菌群稳态。

2. 肠道菌群影响铁含量

有趣的是,不仅铁含量可影响肠道菌群,肠道菌群也可通过多种机制影响铁含量^[4,7]。如大肠埃希菌和沙门氏菌对铁离子具有极强的亲和力,可在缺铁环境与不饱和转铁蛋白竞争性吸附铁^[4]。除大肠埃希菌外,还有许多其他肠道致病菌(如耶尔森菌、奈瑟菌和弧菌)也可通过竞争性利用血红素中的铁参与调控铁稳态^[4,17]。肠杆菌科、链霉菌科和芽孢杆菌科可通过分泌铁载体或螯合化合物从环境中收集铁^[18]。不仅如此,Reddy 等^[19]研究发现,在缺乏活的肠道菌群的情况下,无菌大鼠的肠道对铁的吸收量明显减少,体内铁稳态被破坏^[7,19]。因此,铁吸收和铁稳态均受肠道菌群的影响。由此可见,铁含量与肠道菌群之间密切相关。

三、炎症性肠病合并缺铁性贫血的补铁治疗

根据 ECCO 指南,一旦发现 IBD 患者患有 IDA,应立即启动补铁治疗,以纠正病因并补充足量的铁储备^[6,20]。治疗方式包括口服补铁、静脉补铁、输血和使用 EPO 等,其中口服补铁和静脉补铁为主要治疗方法^[6]。

1. 口服补铁

(1)口服铁剂:口服铁剂因成本低、易获取且便于管理,是目前最常用的铁替代疗法^[6]。除非患者不耐受,否则静止期 IBD 合并轻度 IDA(Hb > 100 g/L,临床/内窥镜检查提示无活动性炎症且 CRP 水平正常)时,应首选口服铁剂进行治疗^[3,6-7]。为使口服补铁有效,建议连续口服 6 个月及以上以补充铁储备^[21]。口服铁剂的推荐剂量为每日 50 ~ 200 mg, ECCO 指南建议每日的元素铁剂量不应超过 100 mg^[6,20]。患者肠道中存在的高比例未吸收铁常导致恶心、呕吐、排便习惯改变和

腹痛等不良反应,从而影响患者的依从性^[6]。此外,口服铁剂对肠道菌群也有重要影响,可破坏肠道菌群的多样性,降低产气柯林斯菌、普氏杆菌、布氏瘤胃球菌及 *Dorea sp* 的丰度^[5]。研究表明,口服补铁与粪便中钙卫蛋白增加、肠杆菌增多及双歧杆菌减少相关^[7]。在小鼠模型中,口服铁剂导致肠道有益菌群减少和致病菌增多^[7]。De Silva 等^[22]研究发现,肠道中的剩余铁可通过促进氧化应激来加剧 IBD 的活动性。此外,口服铁剂还可通过产生促炎细胞因子加剧 IBD^[7,9]。Mahalhal 等^[2]的动物实验结果亦提示,膳食铁过量将加重葡聚糖硫酸钠(DSS)诱发的急性结肠炎,并与严重的肠道菌群紊乱相关。另一方面,肠黏膜炎症的存在亦可进一步加剧铁的吸收不良和肠道菌群紊乱^[6-7]。上述研究结果均表明,尽管口服铁剂对治疗 IBD 合并 IDA 有一定疗效,但其不良反应亦不容忽视,尤其是对肠道菌群及 IBD 活动性的影响。

(2)口服益生菌:近年来,益生菌在治疗 IDA 中的作用逐渐引起关注。王征等^[23]通过联合口服益生菌(双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊)和小剂量铁剂(蛋白琥珀酸铁口服溶液, 2 mg/kg),调节 IDA 患儿的肠道菌群,促进铁剂吸收,增强机体免疫力,在提升治疗效果的同时显著降低不良反应发生率,与邵华等^[5]的研究结果一致。此外,Zhao 等^[24]从中国传统发酵食品中筛选出具有富铁能力的益生菌 NKU556,并证实口服该益生菌后,可显著减轻小鼠的结肠炎症,同时促进铁的吸收。由此可见,重视并合理利用肠道菌群在 IBD 合并 IDA 中的作用将在极大程度上提升口服铁剂的疗效并减轻其不良反应。

2. 静脉补铁

ECCO 指南建议,对于活动期 IBD、严重贫血(Hb < 100 g/L)及需同时使用 EPO 治疗的患者,和(或)对口服铁剂不耐受者,一线治疗方案均为静脉补铁,包括低分子右旋糖酐铁、羧基麦芽糖铁、蔗糖铁、葡萄糖酸亚铁等^[6-7,20]。静脉补铁的总剂量可使用 Ganzoni 公式计算:补铁总剂量(mg) = 体重(kg) × [Hb 目标值(g/L) - Hb 实际值(g/L)] × 2.4 + 储备铁(mg)^[6-7]。此外,FERGICor 试验公布了一个更简单、有效的静脉补铁方案(表 1)^[6-7]。静脉补铁的主要优点是避免铁对胃肠道的直接刺激,极大程度上减弱铁对肠道菌群和肠道炎症的影响,患者依从性较好且提升 Hb 水平的效率更高^[6-7]。与此同时,静脉补铁也存在许多缺点:如价格昂贵,易导致过敏、瘙痒、呼吸困难、肌肉酸痛、心动过速等不良反应,甚至存在过敏性休克和心脏骤停风险。因此,在进行静脉补铁后,患者应接受至少 0.5 h 监测^[3,7]。

表 1 静脉补铁制剂使用剂量估算方案

组别	Hb(g/L)		
	70 ~ 100	100 ~ 120(女性)	100 ~ 130(男性)
体重 < 70 kg	1 500 mg	1 000 mg	1 000 mg
体重 ≥ 70 kg	2 000 mg	1 500 mg	1 500 mg

四、总结与展望

IDA 是 IBD 最常见的肠外表现之一,严重影响 IBD 患者的生活质量,且与住院次数增多和更高的死亡风险密切相关^[3,7]。然而,目前常用的 IDA 治疗方法均伴随不同程度的不良反应,影响补铁效果及患者依从性。重视肠道菌群在 IBD 合并 IDA



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.023

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.023

· 继续教育园地 ·

脓毒症心肌病潜在生物标志物的研究进展

李兴鸿 谢兴宇

【摘要】 脓毒症心肌病(SCM)是由脓毒症引起心脏整体的、与缺血性损伤无关的可逆性心功能障碍,是脓毒症患者最常见的临床并发症之一。SCM的发病机制尚不明确,早期诊断对其治疗十分关键,但目前对SCM的诊断缺乏统一标准,而传统生物标志物预测SCM的作用有限,本文主要对SCM潜在生物标志物的研究进展进行综述。

【关键词】 脓毒症心肌病; 心型脂肪酸结合蛋白; 乳铁蛋白; 高迁移率族蛋白B1; 分化抗原15

【中图分类号】 R541.6 **【文献标识码】** A

脓毒症心肌病(SCM)是脓毒症时并发的急性可逆性心功能障碍,其发病机制可能涉及细胞凋亡、线粒体功能障碍、细胞

作者单位:550004 贵阳,贵州医科大学(李兴鸿);贵州医科大学附属医院急诊科(谢兴宇)

通讯作者:谢兴宇,E-mail:zykdx18@163.com

的发病机制及治疗中的作用,研究出疗效好且不良反应小的补铁方案对改变上述情况至关重要。

参 考 文 献

- [1] 陆世珉,魏舒纯,董卫国. 具核梭杆菌与炎症性肠病相关性的研究进展[J]. 临床内科杂志,2021,38(4):217-219.
- [2] Mahalhal A, Burkitt MD, Duckworth CA, et al. Long-Term Iron Deficiency and Dietary Iron Excess Exacerbate Acute Dextran Sodium Sulphate-Induced Colitis and Are Associated with Significant Dysbiosis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7):3646.
- [3] 谢焕,曾东风,陈东风,等. 炎症性肠病相关血液系统损害的研究进展[J]. 中华炎症肠病杂志,2021,5(2):174-177.
- [4] 邵华,李华军,刘卉萍,等. 缺铁性贫血中肠道菌群作用的研究进展[J]. 中国微生态学杂志,2020,32(11):1354-1358.
- [5] Lee T, Clavel T, Smirnov K, et al. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD[J]. Gut, 2017, 66(5):863-871.
- [6] Kumar A, Brookes MJ. Iron Therapy in Inflammatory Bowel Disease[J]. Nutrients, 2020, 12(11):3478.
- [7] Mahadea D, Adamczewska E, Ratajczak AE, et al. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases-A Narrative Review[J]. Nutrients, 2021, 13(11):4008.
- [8] Wozniak M, Baranska M, Malecka-Panas E, et al. The prevalence, characteristics, and determinants of anaemia in newly diagnosed patients with inflammatory bowel disease[J]. Prz Gastroenterol, 2019, 14(1):39-47.
- [9] Niepel D, Klag T, Malek NP, et al. Practical guidance for the management of iron deficiency in patients with inflammatory bowel disease[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2018, 11:1756284818769074.
- [10] Goodman WA, Erkkila IP, Pizarro TT. Sex matters: impact on pathogenesis, presentation and treatment of inflammatory bowel disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(12):740-754.
- [11] Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2014, 20(5):936-945.
- [12] Bengi G, Keyvan H, Durmaz SB, et al. Frequency, types, and treatment of anemia in Turkish patients with inflammatory bowel disease[J].

内钙转运蛋白调节异常、Toll样受体(TLR)介导的炎症反应等^[1-3]。由于SCM目前缺乏统一的诊断标准,临床医师通常根据一些生物标志物作出经验性诊断。传统生物标志物肌红蛋白(Mb)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、超敏肌钙蛋白T(hs-cTnT)、脑钠肽(BNP)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)等对诊断及预测SCM具有一定意义^[4-5],但其敏感度及特异度均不高,临床

World J Gastroenterol, 2018, 24(36):4186-4196.

- [13] Werner T, Wagner SJ, Martinez I, et al. Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease-like ileitis[J]. Gut, 2011, 60(3):325-333.
- [14] Muleviciene A, D'Amico F, Turroni S, et al. Iron deficiency anemia-related gut microbiota dysbiosis in infants and young children: A pilot study[J]. Acta Microbiol Immunol Hung, 2018, 65(4):551-564.
- [15] 冯焱,闫丽欢,冯江浩,等. 膳食纤维与短链脂肪酸对肠道微生物以及宿主健康的影响[J]. 粮食与饲料工业, 2021(4):37-41.
- [16] Dostal A, Lacroix C, Bircher L, et al. Iron Modulates Butyrate Production by a Child Gut Microbiota In Vitro[J]. mBio, 2015, 6(6):e1415-e1453.
- [17] Jaworska K, Ludwiczak M, Murawska E, et al. The Regulator OmpR in Yersinia enterocolitica Participates in Iron Homeostasis by Modulating Fur Level and Affecting the Expression of Genes Involved in Iron Uptake[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3):1475.
- [18] Neilands JB. Siderophores: structure and function of microbial iron transport compounds[J]. J Biol Chem, 1995, 270(45):26723-26726.
- [19] Reddy BS, Pleasants JR, Wostmann BS. Effect of intestinal microflora on iron and zinc metabolism, and on activities of metalloenzymes in rats[J]. J Nutr, 1972, 102(1):101-107.
- [20] Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases[J]. J Crohns Colitis, 2015, 9(3):211-222.
- [21] Bhandari S, Pereira D, Chappell HF, et al. Intravenous Irons: From Basic Science to Clinical Practice[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2018, 11(3):82.
- [22] De Silva AD, Mylonaki M, Rampton DS. Oral iron therapy in inflammatory bowel disease: usage, tolerance, and efficacy[J]. Inflamm Bowel Dis, 2003, 9(5):316-320.
- [23] 王征,常慧,刘秋霞,等. 小剂量铁剂联合益生菌治疗缺铁性贫血的疗效分析[J]. 当代医学, 2021, 27(31):63-65.
- [24] Zhao N, Liu JM, Yang FE, et al. A Novel Mediation Strategy of DSS-Induced Colitis in Mice Based on an Iron-Enriched Probiotic and In Vivo Bioluminescence Tracing[J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(43):12028-12038.

(收稿日期:2021-12-21)

(本文编辑:李昊阳)