



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.020

<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.020>

· 继续教育园地 ·

重视缺铁性贫血的治疗新理念

王蔚 王小钦

[摘要] 缺铁性贫血 (IDA) 是临床上最常见的贫血, 必须予正规补铁治疗。基于多项随机对照研究的证据, 有一些新观点需要引起重视。口服补铁剂型不推荐肠溶剂型和缓释胶囊。口服补铁用法从既往常用的每日 3 次改为每日 1 次甚至隔日 1 次, 可提高患者依从性和疗效, 并减少不良反应。口服补铁时不需要加用维生素 C。纠正既往认为静脉补铁安全性较差的观点, 提高静脉补铁在治疗中的地位, 并要区分过敏反应和输注反应。补铁后应重视随访和复发问题。缺铁性贫血疗效的提高, 需要更长期的随访和更规范的治疗。

[关键词] 缺铁性贫血; 补铁; 静脉铁剂

[中图分类号] R556.3

[文献标识码] A

贫血患者占世界人口的 1/4 以上, 其中约一半由缺铁造成。而处于育龄期的女性缺铁性贫血 (IDA) 发生率更高, 患病率约 20%^[1]。IDA 的诊断依靠血常规和血清铁蛋白、血清铁、总铁结合力、转铁蛋白饱和度等铁代谢指标, 诊断并不困难。IDA 确诊后单纯依靠食物补充无效, 须予正规补铁治疗。近年来, 基于多项随机对照研究证据, 有关补铁治疗的部分理念有了新变化, 本文就口服补铁方式、静脉补铁观念、治疗后随访等进行阐述。

一、口服补铁

1. 口服补铁剂型的选择: IDA 最常用的治疗方法为口服补铁。目前有多种口服铁剂, 最合适的剂型是含亚铁盐片剂或液体剂型, 如国内最常用的琥珀酸亚铁片剂。大多数情况下, 这些铁剂具有同等疗效, 目前没有证据表明这些制剂中哪一种制剂最有效或不良反应最少。铁通过位于十二指肠和空肠上段的膜铁转运蛋白从肠黏膜细胞中吸收, 因此不建议使用肠溶剂型或缓释胶囊。

2. 口服补铁用法的改变: 多年来, 成人常用的口服补铁用法是每日 3 次。但是, 近来有越来越多的证据表明, 隔日给药的铁吸收情况与每日给药相当或更好, 且胃肠道不良反应更少^[2,3]。研究发现每日多次给予铁剂可能反而会使铁吸收减少, 因大量或频繁地服用铁剂会导致循环中铁调素水平升高, 从而降低铁的吸收率。当口服铁剂的剂量较低且给药次数较少时, 如每次 40~80 mg 元素铁且不超过每日 1 次时, 铁的吸收效果最佳。因此只要患者能遵守服药安排, 均建议隔日服药。较易执行的服药方案为每周一、三、五服药, 且每日给药 1 次, 剂量为 65~200 mg 元素铁。由于迄今为止, 每日补铁的最佳剂量仍没有很好的循证证据, 具体剂量可根据患者的用药习惯和接受度进行个体化调整。对于有胃肠道不良反应, 尤其有重度便秘的患者, 可给予较低剂量。如患者自觉隔日服用不易执

行, 可每日 1 次给予铁剂治疗, 而非每日 3 次。

3. 口服补铁时不需要同时服用维生素 C: 曾经有假说认为维生素 C 可能会增加铁吸收, 因此很多医生都习惯性推荐在使用口服铁剂时补充维生素 C。但也存在一些不同观点, 有一项纳入 12 例患者的研究, 在口服铁剂治疗同时, 部分患者补充维生素 C, 结果发现维生素 C 并未促进铁剂吸收^[4]。对于这方面的研究较少, 直到近来一项纳入 440 例 IDA 的随机对照研究发现, 加服维生素 C 对于血清铁蛋白的吸收和血红蛋白水平提高并无帮助, 所以不建议患者使用维生素 C 来促进铁吸收^[5]。

铁剂不可与含钙食品 (如牛奶、钙补充剂、膳食纤维、茶、咖啡和蛋等) 同时服用。胃酸有助于铁的吸收, 一些减少胃酸的药物 (如抗酸剂、组胺受体阻滞剂及质子泵抑制剂) 可能会影响铁的吸收, 应当在服用抗酸剂前 2 h 或服用后 4 h 服用铁剂。

二、静脉补铁

1. 静脉补铁的制剂选择: 静脉补铁起效快、疗效好、安全性高, 在 IDA 的治疗中越来越受重视。静脉补铁主要适用于以下患者: (1) 对于口服铁剂依从性差或胃肠道不良反应较大且不能耐受; (2) 持续失血, 超过口服铁剂满足需求的能力; (3) 解剖有异常或存在生理情况影响口服铁剂的吸收; (4) 更愿意通过 1~2 次输注补足铁储备, 而非耗时几个月缓慢补铁; (5) 合并炎症干扰铁代谢稳态。

目前临床应用的静脉铁剂主要为第二代静脉铁剂, 包括低分子量右旋糖酐铁、葡萄糖酸铁、蔗糖铁等^[6]。低分子量右旋糖酐铁可单次大剂量 (1 000 mg) 使用, 而分子量更小的葡萄糖酸铁和蔗糖铁的糖铁结合相对不稳定, 容易释放游离铁, 产生氧化应激, 因此不能单次大剂量给药, 应分次给予。如蔗糖铁, 常规单次剂量为 100~200 mg, 且每周不超过 3 次, 总剂量约为 1 000 mg, 所以临床应用不太方便。为进一步提高安全性, 同时减少给药次数, 快速提高患者血红蛋白水平, 新型静脉铁剂的研发与临床应用受到越来越多的重视。第三代静脉铁剂包括异麦芽糖酐铁和羧基麦芽糖铁等, 其分子稳定性更高, 能最大

限度减少游离铁的释放,确保在巨噬细胞摄取铁后再从络合物中控制释放,即使在高剂量给药的情况下,游离铁引起输注反应的风险也明显降低,在临床上耐受性良好^[7]。

2. 输注反应和过敏反应的区别及预防:许多临床医生不愿意使用静脉铁剂有两方面原因,一是在现代铁剂出现之前使用静脉铁剂常常发生过敏反应,甚至严重过敏反应;二是没有正确理解输注速率相关的非过敏性输注反应和真正过敏反应的区别,医生在首次遇到以上两种情况时可能很难区分。此外,误将非过敏性输注反应当作过敏反应可能会导致一些不恰当的干预处理,从而将轻微的不良反应转变为更严重的不良事件,进一步加深对于静脉铁剂是一种危险产品的错误印象。如肌痛(包括胸部和背部不适)可能会被误认为是全身性过敏反应,导致医生使用抗组胺药物或肾上腺素,继而引起心动过速和低血压,从而将一个轻微反应转变为一个更严重的不良事件。

发生全身性过敏反应或引起脏器功能损害极其罕见。一篇 Meta 分析纳入 103 项比较静脉铁剂与另一对照物(如口服铁剂、安慰剂)的随机对照试验,结果显示静脉铁剂未导致严重不良事件风险的增加,在超过 10 000 例接受静脉铁剂治疗的患者中,既无死亡也无全身性过敏反应发生^[8]。且静脉铁剂的胃肠道不良反应发生率更低,所以静脉补铁非常安全。

输注静脉铁剂时可能会引起一些输注反应,一般为非过敏性反应,包括荨麻疹、头晕、颈背痉挛及心悸,但这些反应的发生率非常低;部分患者会出现肌痛或关节痛,但通常为自限性,不需要特殊治疗;偶尔也会有无症状性低血压,但通常认为是非特异性反应。如上述症状在暂停或减慢输注后得到缓解,即可判定为轻微输液反应,一般可继续予静脉铁剂治疗^[6]。

为降低过敏反应和输注反应的风险,可采用以下方法:如患者对于某种制剂已经有过严重且非常明确的超敏反应,应避免使用该制剂,对于部分患者改用另一种制剂可能成功;在输注前应告知患者,有可能会在输注过程中或输注后 24 h 内出现自限性发热、关节痛和肌痛,但这些症状并不代表过敏反应,无需过度紧张;对于无哮喘也无多种药物过敏史的患者,在输注前不使用抗过敏药物,对于有哮喘或对多种药物过敏的患者,一般在输注前可给予糖皮质激素(静脉给予甲泼尼龙 125 mg);对于有炎性关节炎病史的患者,可静脉给予甲泼尼龙 125 mg,并开具一个短疗程泼尼松处方(1 mg/kg 每日口服,连续 4 日);对于轻微反应,一般仅暂停输注,直至症状缓解^[9]。

三、重视补铁后随访

对补铁患者的随访频率取决于贫血的严重程度和原因。对于中至重度贫血的患者,在 7~10 日内网织红细胞增多达峰。轻度贫血的患者可能不出现或仅出现微弱的网织红细胞增多。血红蛋白水平通常是在治疗 1~2 周后开始上升,并在随后 3 周上升约 20 g/L。至大约治疗 4 周时贫血程度会减轻一半,至 6~8 周时血红蛋白水平会恢复正常,铁储备的指标将会改善,包括血清铁蛋白和转铁蛋白饱和度。

对于接受口服铁剂治疗的患者,通常在治疗开始后 2 周重新评估患者,可检测血红蛋白水平和网织红细胞计数,同时检查患者对口服铁剂的耐受性和不良反应。对于静脉补铁治疗

的患者,通常在输注铁剂后 4~8 周评估患者。在至少 4 周的期间内不需复查铁代谢指标,因静脉铁剂会对大多数铁代谢检测造成干扰^[9]。

铁剂治疗一般要持续到血清铁蛋白和转铁蛋白饱和度恢复正常为止,如铁蛋白 > 30 g/L、转铁蛋白饱和度 > 20% 再停药。一些人群可能需要高于平均水平的铁储备,如消化道毛细血管扩张且频繁出血的患者。对于月经过多的患者,若未经纠正,复发率会非常高,首次疗程 3~4 个月结束后,应每 6 个月随访血常规及铁代谢相关指标直至绝经,以防再次出现缺铁。

对于口服补铁但血红蛋白水平和铁储备不增加且原因不明的患者,可筛查自身免疫性胃炎或幽门螺杆菌感染情况,或是否存在乳糜泻,这些疾病都与口服铁吸收障碍有关。有些口服补铁无效的贫血患者因炎症阻碍铁剂的吸收,这些患者使用静脉铁剂可能有效,补铁 1 个月仍无效应及时转换补铁的剂型。一些患者可能存在其他疾病,可能是最初误诊为缺铁,也可能是缺铁但合并有其他疾病,罕见情况下还可能是在治疗缺铁的过程中发生其他疾病,需要对患者重新进行完整的全身检查。

四、总结

缺铁性贫血是临床最常见的贫血之一,需规范治疗、规范随访,其中口服补铁是最常用的补铁方式,新的临床研究对传统的每日多次口服补铁方式提出异议,目前的观点更支持每日 1 次甚至隔日 1 次口服补铁。当然对于口服铁剂的最佳剂量除应根据个人情况调整,也可在将来开展大规模的随机对照研究以进一步明确。静脉补铁,尤其是新型的静脉铁制剂被证明安全有效,且可短时间快速纠正铁缺乏,因此静脉补铁的地位在提高,需要引起临床医师的重视。

参 考 文 献

- [1] Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010 [J]. *Blood*, 2014, 123 (5): 615.
- [2] Moretti D, Goede JS, Zeder C, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women [J]. *Blood*, 2015, 126 (17): 1981-1989.
- [3] Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials [J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4 (11): e524-e533.
- [4] Cook JD, Reddy MB. Effect of ascorbic acid intake on nonheme-iron absorption from a complete diet [J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73 (1): 93-98.
- [5] Li N, Zhao G, Wu W, et al. The Efficacy and Safety of Vitamin C for Iron Supplementation in Adult Patients with Iron Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Network Open*, 2020, 3 (11): e2023644.
- [6] 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.
- [7] 李莉娟, 张连生. 缺铁性贫血规范化诊治的若干问题 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101 (40): 3266-3270.
- [8] Avni T, Bieber A, Grossman A, et al. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis [J]. *Mayo Clin Proc*, 2015, 90 (1): 12-23.
- [9] Auerbach M, Chaudhry M, Goldman H, et al. Value of methylprednisolone in prevention of the arthralgia-myalgia syndrome associated with the total dose infusion of iron dextran: a double blind randomized trial [J]. *J Lab Clin Med*, 1998, 131 (3): 257-260.

(收稿日期: 2022-02-07)

(本文编辑: 李昊阳)