

人体缺铁性贫血成因及对应治疗方式探析

张恒瑞

北京大学医学部 北京 100080

摘要：本文主要从人体对铁的吸收方式，环境与其他疾病诱发缺铁性贫血的成因和缺铁性贫血的临床表征以及对应治疗方式，对人体缺铁性贫血这一疾病进行了资料整理，并讨论了对于治疗这种疾病的方式方法应当探索的方向与临床处理方式的优化对避免出现缺铁性贫血并发症的可能性。

关键词：铁吸收；缺铁性贫血；临床治疗

前言

铁是地壳内最丰富的元素之一，同时也是人体必不可少的一种微量元素^[1]。人体内的铁主要以二价铁（ Fe^{2+} ）和三价铁（ Fe^{3+} ）的形式存在，人体主要通过小肠吸收必需的铁元素，其中作为组成红细胞内血红蛋白的成分是铁在人体内的主要存在形式^[1]，因此缺铁性贫血也成为了人体贫血的主要原因之一，同时，通过多种方式进行补铁或阻止铁的流失从而治疗缺铁性贫血也成为了临床常见的治疗方式。

1 人体铁吸收

正常生理情况下，铁只能以两个来源大量进入人体：胎儿时通过胎盘从母体获取铁，出生后通过小肠吸收铁^[1]。本文对肠道对铁的吸收以及铁如何进入红细胞进行详细说明。

1.1 肠道铁吸收

1.1.1 肠道内铁的存在形式

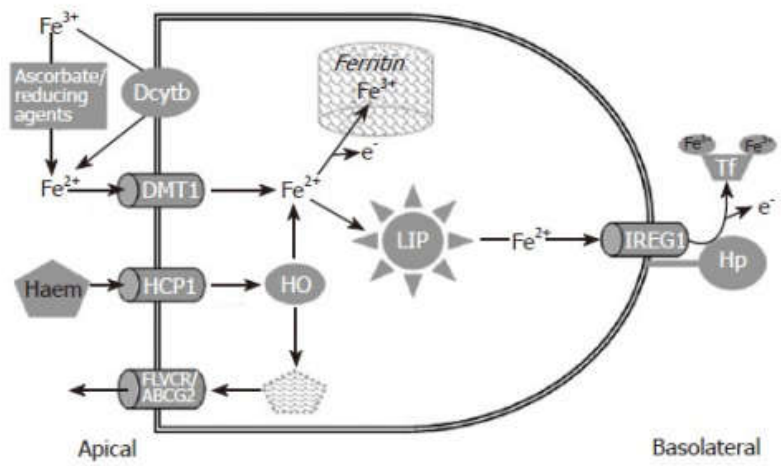
人体通过肠道可吸收的铁有两种类型：血红素铁和非血红素铁。

血红素铁来源于动物性食物中的血红蛋白和肌红蛋白，作为人体最容易吸收的膳食铁形式，在未被其他矿物质（如钙，镁）影响的情况下，达到人体吸收铁总量的10%至15%，甚至更多^[2]。

非血红素铁主要来源于植物，吸收较差，吸收量占总摄入量的7%左右^[2]。

1.1.2 肠道吸收铁的机制

肠道对铁的吸收大多数发生在肠道上段，十二指肠和空肠近端、极化肠道上皮细胞或者普通肠细胞中^[3]。从吸收位置判断，肠道对铁的吸收受肠道环境中的pH值影响较大（低pH值有利于增加铁元素在溶液环境中的溶解度）。



图—^[4]

三价铁与二价铁在肠道内的吸收有两种方式，分别为先将铁元素转化为二价铁，再进行吸收；或直接吸收三价铁。图一所展示的内容对肠细胞对二价铁以及血

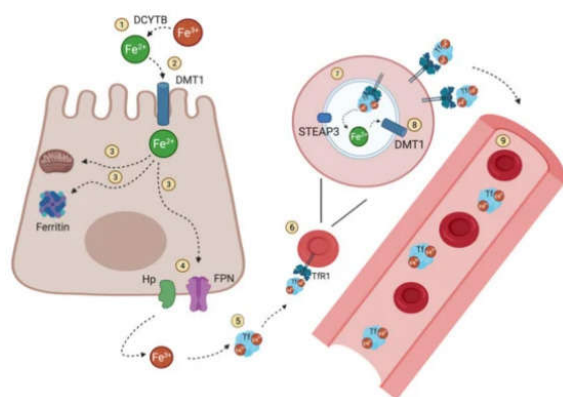
素的吸收方式进行了详细说明。

对二价铁的吸收，首先由三价铁通过铁还原酶Dcyt还原至二价铁，再通过铁转运蛋白DMT1将二价铁转运

至肠细胞内加入人体铁循环。在这一过程中,有很多膳食成分可以起到还原三价铁的作用,包括抗坏血酸^[5]以及一些氨基酸如半胱氨酸^[6]和组氨酸^[7]等。而血红素则通过HCP1转运蛋白直接被吸收进肠细胞,被血红素加氧酶1(HO)分解从而释放出其中的二价铁。

而对于三价铁,则在胃酸和消化酶的帮助下从膳食成分中释放,并与十二指肠表层细胞细胞膜上的蛋白质螯合,从而以三价铁的状态得以进入肠细胞,随后在细胞内部被铁还原酶还原至二价铁^[9]。

1.2 铁进入红细胞的部分机制



图二^[8]

如图二,被肠细胞吸收的二价铁随后由铁运转蛋白(FPN)输出,并通过赫菲斯汀(Hp)重新氧化为三价

铁(4),并与铁转运蛋白Tf结合(5)。接着,红细胞前体(未成熟红细胞)通过TfR1与承载了铁的铁蛋白结合并吸收进内体。在红细胞前体的内环境中,三价铁再次被还原,并参与红细胞血红蛋白的合成^{[10][11]}。

2 缺铁性贫血

人体出现缺铁性贫血的直接原因就是体内铁元素缺乏,无法制造足够的血红蛋白供人体红细胞使用,从而导致红细胞生成障碍与其他含铁蛋白(如肌红蛋白)的生产限制,最终导致在临床上表现出明显的贫血症状^[12]。

2.1 成因

常见的,当饮食摄入无法满足身体需求或慢性体外(非吸收性)失血过多时,就会出现缺铁症状^[13]。与本文在上文提及到的关于肠道对铁的吸收中对应,在饮食中缺乏肉类摄入的人群会出现铁摄入不足的情况,这一原因与十二指肠癌^[16],幽门螺旋杆菌感染^[18]一并成为发展中国家常见的缺铁性贫血成因。同时,吸收不良、过分坚持纯素食主义饮食、肥胖^[19]以及女性月经量过多导致的慢性失血是发达国家常见的引发缺铁性贫血的原因^[14]。

同时,有研究表明,缺铁性贫血与高龄、男性因素高度相关^[17]。在对应研究案例里,肾功能不全、严重炎症、叶酸缺乏显示出与贫血或缺铁性贫血的相关性^[17]。

Table 1. Causes of Iron Deficiency.	
Cause	Example
Physiologic	
Increased demand	Infancy, rapid growth (adolescence), menstrual blood loss, pregnancy (second and third trimesters), blood donation
Environmental	Insufficient intake, resulting from poverty, malnutrition, diet (e.g., vegetarian, vegan, iron-poor)
Pathologic	
Decreased absorption	Gastrectomy, duodenal bypass, bariatric surgery, <i>Helicobacter pylori</i> infection, celiac sprue, atrophic gastritis, inflammatory bowel diseases (e.g., ulcerative colitis, Crohn's disease)*
Chronic blood loss	Gastrointestinal tract, including esophagitis, erosive gastritis, peptic ulcer, diverticulitis, benign tumors, intestinal cancer, inflammatory bowel diseases, angiodysplasia, hemorrhoids, hookworm infestation, obscure source Genitourinary system, including heavy menses, menorrhagia, intravascular hemolysis (e.g., paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, autoimmune hemolytic anemia with cold antibodies, march hemoglobinuria, damaged heart valves, microangiopathic hemolysis) Systemic bleeding, including hemorrhagic telangiectasia, chronic schistosomiasis, Munchausen's syndrome (e.g., self-induced hemorrhages)
Drug-related	Glucocorticoids, salicylates, NSAIDs, proton-pump inhibitors
Genetic	Iron-refractory iron-deficiency anemia
Iron-restricted erythropoietic	Treatment with erythropoiesis-stimulating agents, anemia of chronic disease, chronic kidney disease*

* Inflammatory conditions may be associated with iron deficiency. NSAIDs denotes nonsteroidal antiinflammatory drugs.

图三^[13]

而在更为罕见的情况下,如血管内溶血,会导致铁以血红素的形式从破裂的红细胞中脱离,并最终通过尿液

的形式流失,这会加重贫血症状。而一些药物(如非甾体消炎药和抗凝剂)在特殊情况下会导致失血^[15]。图三

为我们列举了一些铁吸收受阻或流失过多的原因。

在罕见情况下，不同于获得性缺铁性贫血，一种常染色体隐性遗传病会导致缺铁性贫血，称为难治性缺铁性贫血（IRIDA）^[13]。其他难治性缺铁性贫血成因会在3-3：临床对难治性缺铁性贫血治疗处提及

由多种原因共同导致的缺铁在临床上也较为常见，这一点在发展中国家较为常见，如上文中提到幽门螺旋杆菌感染伴行低铁摄入量饮食等。

2.2 发病机制

缺铁性贫血可以被分成三个不同阶段：储存性铁缺失、缺铁型红细胞生成和缺铁性贫血^[12]。图四展示了判断运动员在哪一阶段的依据。

- 第1阶段——缺铁（ID）：骨髓、肝脏和脾脏中的铁储备耗尽（铁蛋白 < 35 μg/L，血红蛋白 > 115 g/L，转铁蛋白饱和度 > 16%）。
- 第2阶段——缺铁性非贫血（IDNA）：红细胞生成随着红系骨髓铁供应减少而减弱（铁蛋白 < 20 μg/L，Hb > 115 g/L，转铁蛋白饱和度 < 16%）。
- 第3阶段——缺铁性贫血（IDA）：Hb生成下降，导致贫血（铁蛋白 < 12 μg/L，Hb < 115 g/L，转铁蛋白饱和度 < 16%）。

图四^[30]

在一开始的失血或铁摄入量不足期，体内原有的铁储备主要用于红细胞的生成。当储备铁用尽，与铁相关的蛋白质（尤其是血红蛋白和肌红蛋白）的生产受到限制，从而出现明显的贫血症状。相关研究中发现，缺铁会导致小细胞型红细胞生成，并显示出低色素性，生存时间缩短，进而进一步加重了贫血症状^[20]。图五为我们展示了狗在严重缺铁时的血涂片。



图五^[21]

2.3 影响

缺铁性贫血的主要表现是低色素-小细胞性贫血引发的肤色苍白和肌肉乏力，而严重缺铁患者在临床上可能出现口腔裂隙、弥漫性脱发和萎缩性舌炎，有时会表现出异食癖^[22]。与此同时，有研究发现缺铁也可能导致如心力衰竭和神经认知功能障碍的并发症^[22]。有研究团队通过简短的宾夕法尼亚条件排除测试（sPCET）和宾夕法尼亚连续性能测试（PCPT），对428名处于青少年早期生理条件的男女进行测试，并抽取血液检测铁含量。得到结论，在青少年时期，缺铁性贫血即使在第一或第二发

病阶段，或是简单的铁不足，也会对青少年大脑发育和认知功能造成影响，这体现在空间处理和心理灵活性上^[23]。

3 缺铁性贫血的临床处理

对于后天获得性缺铁性贫血与由于遗传原因导致的缺铁性贫血的处理方式不同。同时，缺铁性贫血表征也可以作为判断其他疾病存在性的依据。

3.1 临床对缺铁性贫血的诊断

目前，临床一般通过患者主诉以及表征判断出可能为贫血的患者，对月经期育龄妇女，怀孕和哺乳的女性，应当考虑到缺铁性贫血^[14]。对缺铁性贫血的系统性判断，则一般根据血清铁含量检测和总铁结合力检测进行判断，有研究表明，对铁蛋白和Hb（血红蛋白）的检测能最明显的显示出患者铁状态。更多情况下，则需要进一步的诊断性评估，可以包括有全血（细胞）计数（CBC）以及网织红细胞计数、粪便潜血试验、血清铁参数、凝血参数、生化特征（包括白蛋白、球蛋白以及肝肾参数）、尿液分析和腹部影像学检查^[21]。肠细胞上DMT1突变已被证明会导致与缺铁性贫血相关^[24]，也可以作为诊断依据。而出现贫血症状且同时患有十二指肠粘膜降解类疾病的人群，则更应当怀疑患有缺铁性贫血^[25]。

3.1.1 对铁浓度检测方式的补充

使用滴定法对铁的含量进行测量，步骤如下^[26]：

- （1）添加乙酸从而释放与转铁蛋白结合的铁（Fe³⁺）
- （2）使用羟胺和巯基乙酸将铁还原为二价
- （3）铁与铁离子燃料（FerroZine）形成络合物，从而影响样品吸光度
- （4）在560nm波长处检测单位时间内吸光度变化
- （5）添加过量三价铁到饱和转铁蛋白中对TIBC（血清铁总结合力）超量部分进行估计，后去除未结合的二价铁

采用这种方式，要注意：近期输血、溶血标本、氟化物、口服避孕药和氯霉素的使用会影响结果^[26]。

3.2 临床对缺铁性贫血治疗

由于肠道是成年后人体获取铁元素的最主要途径，因此在临床上主要通过饮食干预对此类贫血进行治疗。避免摄入铁吸收抑制剂（如各类植物性酸式盐、多酚，酪蛋白、草酸等）和增多铁吸收增强剂（如抗坏血酸、部分有机酸、肉蛋白^[27]）的摄入都可以间接增加铁的摄入^[25]，也可以通过口服补充剂以迅速改善贫血症状，然而这种方式可能会造成胃肠道不良反应^[27]。这些都是通过影响肠道内环境以及铁的状态从而间接影响铁吸收的方式。而在一些情况下（如严重贫血导致组织缺氧的患者），会通过输注红细胞成分血进行应急治疗^[21]，不过

并不常用,因为可能会因此触发其他类型的血液疾病。

对于难治性缺铁性贫血,当前临床治疗手段多采取多种方法同时进行治疗,不同类型的贫血也对应有着截然不同的主要治疗方式,但都离不开人工外部铁剂的补充,包括输液与口服。下面列举了四类不同成因造成的难治性缺铁性贫血的治疗方法。

3.2.1 乳糜泻导致的缺铁性贫血

乳糜泻 (CeD) 是一种自身免疫性肠道疾病,由于乳糜泻发生区域与铁元素吸收区域重合范围较大,因此会导致缺铁性贫血的发生。与此同时,数据表明:多达4%的贫血患者被诊断为乳糜泻^[28]。这说明可以通过缺铁性贫血这一肠外表征作为无症或轻症乳糜泻的证据之一。

对这类贫血,终身无麸质饮食 (GFD) 是其强制性且最有效的治疗方法。期间也可以进行饮食上的补铁剂补铁。

3.2.2 外科手术导致的缺铁性贫血

这一类难治性缺铁性贫血主要由手术涉及到患者胃部和小肠 (尤其是十二指肠部分),使得肠道环境改变,或者术后出现如贮袋炎等会导致粘膜出血和损伤的并发症导致。此外术后食欲不振也会对铁摄入产生影响^[28]。

对这类贫血,尽可能减少手术对铁吸收区域的影响,并加大日常饮食中的铁摄入量有助于减少手术带来的影响。

3.2.3 体内失血导致的缺铁性贫血

这一类贫血一般由小肠血管病变、食管炎、隔疝、寄生虫感染与慢性内出血导致^[28]。

这类贫血主要治疗方式为对出血点进行判断后进行止血,并对原发疾病进行治疗。

3.2.4 难治性缺铁性贫血 (IRIDA)

这是一种罕见的遗传性疾病,患者基因中 *TMPRSS2* 的突变导致的,这一突变导致患者体内铁调素表达活性升高,而肠道铁吸收受阻,从而造成缺铁性贫血^[29]。

口服补铁剂对这类贫血无效,但可以通过注射铁剂的方式对病情进行缓慢干预。

讨论

人体主要通过肠道 (尤其是十二指肠) 吸收铁元素,为预防缺铁性贫血,保持健康的饮食习惯尤为关键。同时,与胃肠道相关的疾病或者治疗可能会间接导致缺铁性贫血的发生,因此,对相关部位疾病的更高效且微创的治疗手段也对避免缺铁性贫血的发生有所帮助。在缺铁性贫血的诊断上,虽然在对由于胃肠道疾病以及相关部位的手术导致的贫血的诊断上有着较为准确且有效的治疗方式,但在由于体内隐性失血导致的缺铁

性贫血的治疗上,仍存在无法确定出血点,或患者必须服用的消炎类药物间接导致溶血的情况,对此,未来医疗应当完善对体内隐性或慢性出血的出血点定位的系统方法以及加快对可代替药物的研发。缺铁性贫血作为一种影响全年龄段的高度普遍疾病,仍未得到充分认识,其与其他疾病的潜在关联和更多的发病机制与成因是未来对缺铁性贫血研究的主要方向。

参考文献

- [1]Ems, T., St Lucia, K., & Huecker, M. R. (2023). Biochemistry, Iron Absorption. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- [2]Roughead, Z. K., Zito, C. A., & Hunt, J. R. (2002). Initial uptake and absorption of nonheme iron and absorption of heme iron in humans are unaffected by the addition of calcium as cheese to a meal with high iron bioavailability. *The American journal of clinical nutrition*, 76(2), 419–425. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.2.419>
- [3]Collins, J. F., & Anderson, G. J. (2012). Intestinal iron absorption. *Physiology of the gastrointestinal tract*. 5th ed. New York: Elsevier, 1921–47.
- [4]Sharp, P., & Srail, S. K. (2007). Molecular mechanisms involved in intestinal iron absorption. *World journal of gastroenterology*, 13(35), 4716–4724. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i35.4716>
- [5]Han, O., Failla, M. L., Hill, A. D., Morris, E. R., & Smith, J. C., Jr (1995). Reduction of Fe(III) is required for uptake of nonheme iron by Caco-2 cells. *The Journal of nutrition*, 125(5), 1291–1299. <https://doi.org/10.1093/jn/125.5.1291>
- [6]Glahn, R. P., & Van Campen, D. R. (1997). Iron uptake is enhanced in Caco-2 cell monolayers by cysteine and reduced cysteinyl glycine. *The Journal of nutrition*, 127(4), 642–647. <https://doi.org/10.1093/jn/127.4.642>
- [7]Swain, J. H., Tabatabai, L. B., & Reddy, M. B. (2002). Histidine content of low-molecular-weight beef proteins influences nonheme iron bioavailability in Caco-2 cells. *The Journal of nutrition*, 132(2), 245–251. <https://doi.org/10.1093/jn/132.2.245>
- [8]Vogt, A. S., Arsiwala, T., Mohsen, M., Vogel, M., Manolova, V., & Bachmann, M. F. (2021). On Iron Metabolism and Its Regulation. *International journal of molecular sciences*, 22(9), 4591. <https://doi.org/10.3390/ijms22094591>

- [9]Conrad, M. E., & Umbreit, J. N. (2002). Pathways of iron absorption. *Blood cells, molecules & diseases*, 29(3), 336–355. <https://doi.org/10.1006/bcmd.2002.0564>
- [10]Hentze, M. W., Muckenthaler, M. U., Galy, B., & Camaschella, C. (2010). Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*, 142(1), 24–38. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.028>
- [11]Brissot, P.; Ropert, M.; Le Lan, C.; Loréal, O. Non-Transferrin Bound Iron: A Key Role in Iron Overload and Iron Toxicity. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2012, 1820, 403–410.
- [12]Crichton R. *Iron Metabolism: From Molecular Mechanisms to Clinical Consequences*. 3rd ed. 17–56. West Sussex, UK: John Wiley and Sons; 2009. pp. 141–325.
- [13]Camaschella C. (2015). Iron-deficiency anemia. *The New England journal of medicine*, 372(19), 1832–1843. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1401038>
- [14]Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014;123:615-624
- [15]Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* 2013;4:125-133
- [16]Jonker FA, Calis JC, Phiri K, et al. Real-time PCR demonstrates *Ancylostoma duodenale* is a key factor in the etiology of severe anemia and iron deficiency in Malawian pre-school children. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6:e1555-e1555
- [17]Bach, V., Schruckmayer, G., Sam, I., Kemmler, G., & Stauder, R. (2014). Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: a cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort. *Clinical interventions in aging*, 9, 1187–1196. <https://doi.org/10.2147/CIA.S61125>
- [18]Hershko, C., & Camaschella, C. (2014). How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood*, 123(3), 326–333. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-512624>
- [19]Aigner, E., Feldman, A., & Datz, C. (2014). Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency. *Nutrients*, 6(9), 3587–3600. <https://doi.org/10.3390/nu6093587>
- [20]Anderson, C., Aronson, I., & Jacobs, P. (2000). Erythropoiesis: Erythrocyte Deformability is Reduced and Fragility increased by Iron Deficiency. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*, 4(5), 457–460.
- [21]Naigamwalla, D. Z., Webb, J. A., & Giger, U. (2012). Iron deficiency anemia. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 53(3), 250–256.
- [22]Gattermann, N., Muckenthaler, M. U., Kulozik, A. E., Metzgeroth, G., & Hastka, J. (2021). The Evaluation of Iron Deficiency and Iron Overload. *Deutsches Arzteblatt international*, 118(49), 847–856. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0290>
- [23]Ji, X., Cui, N., & Liu, J. (2017). Neurocognitive Function Is Associated With Serum Iron Status in Early Adolescents. *Biological research for nursing*, 19(3), 269–277. <https://doi.org/10.1177/1099800417690828>
- [24]Shokrgozar, N., & Golafshan, H. A. (2019). Molecular perspective of iron uptake, related diseases, and treatments. *Blood research*, 54(1), 10–16. <https://doi.org/10.5045/br.2019.54.1.10>
- [25]Ems T, St Lucia K, Huecker MR. Biochemistry, Iron Absorption. [Updated 2023 Apr 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448204/>
- [26]Faruqi A, Mukkamalla SKR. Iron Binding Capacity. [Updated 2023 Jan 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
- [27]Skolmowska, D., Głąbska, D., Kołota, A., & Guzek, D. (2022). Effectiveness of Dietary Interventions to Treat Iron-Deficiency Anemia in Women: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 14(13), 2724.
- [28]Migone De Amicis, M., Rimondi, A., Elli, L., & Motta, I. (2021). Acquired Refractory Iron Deficiency Anemia. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 13(1), e2021028. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2021.028>
- [29]Finberg, K., Heeney, M., Campagna, D. et al. Mutations in *TMPRSS6* cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet* 40, 569–571 (2008). <https://doi.org/10.1038/ng.130>
- [30]Sim, M., Garvican-Lewis, L.A., Cox, G.R. et al. Iron considerations for the athlete: a narrative review. *Eur J Appl Physiol* 119, 1463–1478 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04157-y>