

缺铁性贫血的现代认识与治疗进展

张凤奎¹



专家简介:张凤奎,医学博士,主任医师,血液内科学教授,博士生导师。现任中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所(血液病医院)骨髓衰竭与红细胞疾病临床首席专家,曾任贫血诊疗中心主任、国家新药临床试验机构主任。主要从事造血系统红细胞疾病临床及实验研究,对各种疑难贫血性疾病的诊断与治疗经验非常丰富,在骨髓衰竭、铁代谢异常疾病及溶血性贫血疾病多有建树,重型再生障碍性贫血治疗效果达国际先进水平,率先系统报告我国大颗粒淋巴细胞白血病、先天性红细胞生成异常性贫血。现兼任《中华血液学杂志》副总编和多个血液专业杂志编委。主持和参与多项课题研究,发表论文百余篇。

[摘要] 缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)是最常见的贫血类型,铁缺乏患者即使尚未发生贫血也可表现出组织细胞铁缺乏的相关症状,导致严重后果。血清铁蛋白 $<15 \mu\text{g/L}$ 表明机体储存铁已然耗竭,而 $<30 \mu\text{g/L}$ 通常认为储存铁即已明显减低。IDA 铁剂治疗也受到铁稳态调节影响。选择合适的一线补铁治疗方法的关键是识别出不适于口服补铁的患者。血清铁调素水平与口服铁剂吸收呈负相关,口服铁剂治疗 IDA 应避免每日多次给药,IDA 现代静脉补铁治疗更为安全、有效。

[关键词] 贫血;铁缺乏;诊断;补铁治疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.11.001

[中图分类号] R556.3 **[文献标志码]** A

Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia: modern understanding

ZHANG Fengkui

(Anemia Therapeutic Centre, State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, 300020, Tianjin, China)

Corresponding author: ZHANG Fengkui, E-mail: fkzhang@ihcams.ac.cn

Abstract Iron deficiency anemia is the most common type of anemia. Iron deficiency, even in the absence of anemia, can be debilitating, and exacerbate any underlying chronic disease. A serum ferritin $<30 \mu\text{g/L}$ is generally considered to have significantly reduced iron storage, while $<15 \mu\text{g/L}$ indicates that the body has depleted iron stores. Iron replacement therapy is affected by iron homeostasis regulation. The key to choosing appropriate first-line iron therapy is to identify patients who are not candidates for oral iron supplementation. Serum hepcidin levels are inversely correlated with oral iron absorption, and multiple daily doses should be avoided for oral iron therapy. Modern intravenous iron therapy is safer and more effective.

Key words anemia; iron deficiency; diagnosis; iron replacement therapy

铁缺乏是一个主要的全球性健康问题,2010

年的一项全球调查显示,世界上 1/3 的人口患有贫血,缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)约占其中的一半^[1]。机体铁缺乏会导致许多症状,包括慢性疲劳、注意力不集中、活动能力减退和生活质量下降,若进一步加重则将进展为 IDA。IDA 在学

¹中国医学科学院 北京协和医学院 血液学研究所 血液病医院贫血治疗中心,实验血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,海河实验室(天津,300020)

通信作者:张凤奎, E-mail: fkzhang@ihcams.ac.cn

引用本文:张凤奎. 缺铁性贫血的现代认识与治疗进展[J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(11):763-767. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.11.001.

龄前儿童(<5岁)、育龄妇女和孕妇中非常普遍,患病率分别高达41.7%、32.8%和40.1%^[2]。2019年在包括204个国家和地区全球疾病负担的研究报告显示,全球18亿人罹患贫血,其中IDA是主要病因,若将非贫血铁缺乏患者共同计入,则铁缺乏相关疾病的患病率更高^[3]。最近,Weyand等^[4]采用2003—2010年和2015—2020年3月的美国国家健康和营养检查调查(NHANES)期间资料,分析报告了12~21岁女性的铁缺乏患病率。在调研的3490例个体中,以25 μg/L铁蛋白临界值,铁缺乏的总体患病率为38.6%(95%CI 35.8%~40.9%),初潮前个体患病率为27.1%(95%CI 17.1%~37.0%),IDA的总体患病率为6.3%。若使用15 μg/L血清铁蛋白为截止值,铁缺乏患病率为17%;而以50 μg/L血清铁蛋白为截止值,则铁缺乏患病率达77.5%。鉴于更高的非贫血铁缺乏患病率,目前的临床诊断可能会遗漏许多铁缺乏患者。IDA的发生主要是由摄入不足、吸收不良和慢性小量失血所致,除儿童、育龄妇女和孕妇更容易罹患外,在患有慢性疾病者和老年患者中同样常见且重要,铁缺乏和IDA越来越多地被认为是可影响临床多学科患者的疾病^[5]。临床上,铁缺乏/IDA病因和发病机制的多样性、患者症状表现的非特异性,以及多种不同补铁制剂的可及性,对明确诊断和合适治疗策略的制订形成挑战。

1 机体铁吸收和IDA铁稳态特征

健康机体每天需要25 mg铁用于红细胞血红蛋白合成和维持其他组织细胞生理功能,其中每天胃肠道吸收1~2 mg外源性铁,其他则主要来自衰老死亡红细胞被单核巨噬细胞系统吞噬分解的铁循环再利用。胃肠道摄入的铁可分为血红素铁或非血红素铁,对于前者的吸收过程知之甚少,而后的吸收主要发生于十二指肠和空肠上部,通过二价金属转运蛋白(DMT1)吸收进入肠上皮细胞胞质,并进而通过基底膜侧的铁输出通道蛋白(ferroportin)进入机体血循环。机体胃肠道铁吸收和单核细胞系统铁循环再利用主要受到肝脏产生的铁调素(hepcidin)的调节,其与肠上皮细胞基底膜和单核巨噬细胞细胞膜铁输出通道蛋白互为配基,结合并降解铁输出通道蛋白,抑制胃肠道铁吸收(黏膜屏障)和铁的循环再利用。

铁稳态受到严格控制,其本质上更加倾向于阻止快速铁吸收、防止铁过载,以免过量铁以有害活性氧的形式产生毒性作用。铁调素是铁稳态的关键调节因子,其产生受到机体可利用铁、红细胞造血旺盛程度和炎症细胞因子等的严格调节^[6-7]。铁缺乏患者的荷铁转铁蛋白和肝细胞铁减少,非转铁蛋白结合铁(NTBI)增加,导致跨膜丝氨酸6蛋白酶(TMPS6)抑制活性增加和骨形态发生蛋白6

(BMP6)活性水平下降,肝脏铁调素合成减少^[8-9]。表观遗传因子组蛋白去乙酰化酶(HDAC3)擦除铁调素位点活化标志物也有助于抑制铁调素合成^[10]。在IDA患者中,组织缺氧使缺氧诱导因子2a(HIF-2a)水平增加,进而提高内源性促红细胞生成素(EPO)的合成,骨髓红系造血旺盛,借由幼红细胞产生的红系因子erythroferrone(ERFE)抑制肝脏铁调素合成。另外,HIF-2a还可提高肠上皮细胞肠腔侧细胞膜DMT1和十二指肠细胞色素B(DCYTB)的表达,便于胃肠道铁吸收。因而,IDA通过可利用铁减少、红系造血旺盛和组织缺氧,使肝脏合成铁调素减少,DMT1、DCYTB表达增加,胃肠道铁吸收明显增加。IDA铁调素减低,单核巨噬细胞铁输出通道蛋白增加,铁的循环再利用也明显加速。

2 关于铁缺乏与IDA的诊断

鉴于IDA是最常见的贫血类型,因而在进行贫血诊断时,除非怀疑其他原因可能性更大,否则均应优先考虑IDA。而对于明确诊断IDA的患者,查找、评估引致IDA的病因和基础疾病,并推测其可能的铁缺乏机制更为重要。

骨髓活检铁染色检测是诊断IDA的金标准。然而,该方法为有创检测,操作繁琐,除非特别需要否则并不采用。临床上多以外周血细胞分析和铁代谢参数检测诊断IDA。

通常依据病史、外周血细胞分析和铁代谢参数诊断IDA并不难。诊断铁缺乏的血清标志物包括铁蛋白减低、转铁蛋白饱和度下降、血清铁水平低下、总铁结合力升高,以及血清转铁蛋白受体(sTfR)升高、网织红细胞血红蛋白含量(Retic-Hb)降低和低色素红细胞构成比例升高等。血清铁蛋白水平是反映全身铁储备的最特异、最有效的实验室指标,并且检测方法已经标准化,多数医院业已普遍开展。血清铁蛋白<15 μg/L表明机体储存铁已然耗竭,而<30 μg/L通常认为储存铁即已明显减低。以往采用<12~15 μg/L以确定铁缺乏的特异性高,但敏感性太差,许多铁缺乏患者漏诊。以血清铁蛋白<15 μg/L作为截断值,以骨髓活检为参考标准诊断铁缺乏的特异性虽然高达99%,但敏感性仅为59%;而以铁蛋白<45 μg/L作为截断值,诊断铁缺乏的敏感性提高至85%,特异性稍下降为92%^[11]。若以血清铁蛋白<30 μg/L作为截断值诊断铁缺乏,其敏感性明显提高至92%,并仍具有较高的特异性(98%)^[12],漏诊和误诊均较少,现更为多数学者认为合理并接受。依据实验室检查结果难以明确判定者,可进行补铁治疗试验,若治疗反应良好,患者2周内血红蛋白升高≥10 g/L,则高度提示IDA。

铁蛋白又是一急性期反应蛋白,机体存在炎症

反应时血清铁蛋白检测值增高,并且炎症反应使肝脏合成铁调素增多,可循环再利用铁阻留于单核巨噬细胞,进一步升高血清铁蛋白。因而,炎症反应状态下即使机体真正存在铁缺乏,其血清铁蛋白检测值也可能正常,甚至升高。另外,伴有炎症状态时铁调素增高,胃肠道铁吸收减少和铁循环再利用减缓,血清铁进一步下降,转铁蛋白正常或增高,因而转铁蛋白饱和度明显减低。临床上有慢性疾病和慢性炎症状态的患者非常普遍,这些患者经常伴发铁缺乏和 IDA,如慢性心力衰竭患者 37%~61%,慢性肾脏疾病患者 24%~85%和炎症性肠病患者 13%~90%伴有铁缺乏^[13-14]。正常情况下,转铁蛋白饱和度<16%可诊断铁缺乏,铁缺乏诊断和治疗国际专家共识 2017 年建议慢性炎症状态下<20%转铁蛋白饱和度可用于诊断铁缺乏,在慢性疾病和炎症状态下,贫血患者铁蛋白水平<100 μg/L,或铁蛋白 100~300 μg/L 同时转铁蛋白饱和度<20%,仍应考虑同时伴有 IDA^[15]。炎症性贫血伴发 IDA 还可采用检测血清铁调素水平和可溶性转铁蛋白受体/血清铁蛋白对数值^[6]等帮助判断。临床上识别慢性疾病活动和慢性炎症状态一般直接而简便,若不易判断,则多以 C-反应蛋白(CRP)>5 mg/L 作为参考指标^[16-17]。

3 非贫血性铁缺乏的认识

正常人具有一定的贮存铁。IDA 的发生是铁缺乏较为严重阶段的表现,在贫血发生前机体已然经历了连续的贮存铁减少和耗竭过程,并表现出组织细胞铁缺乏的相关症状。因而,血红蛋白正常并不能排除铁缺乏可能。

贮存铁减少或耗竭的患者尚未发生贫血称为非贫血性铁缺乏(non-anemic iron deficiency, NAID)。慢性铁缺乏损害氧化代谢、细胞能量和免疫功能,还可影响 DNA 复制和细胞周期、髓鞘发生和神经传递,抑制细胞色素 P450 酶生成^[18]。NAID 的临床症状通常既不特异也不明显,患者可表现为疲倦、呼吸困难、劳动耐力减退、头脑不清爽、认知功能下降、脱发和不宁腿综合征^[19]。在非贫血患者,上述这些症状常被患者本人甚至临床医师忽视或认为是正常的。NAID 的非血液学症状在贫血前的表现及程度尚不清楚,缺乏已发表的证据信息,目前尚无指南或共识指导对这些患者的调查和监测^[20-21]。

NAID 的诊断几乎均由医师主动检测完成,诊断取决于血红蛋白水平、铁蛋白水平和转铁蛋白饱和度。因此,对铁缺乏易感人群,或临床出现提示可能铁缺乏相关症状者应加以重视,注意铁缺乏可能,对于诊断最为重要。血常规是健康体检和临床疾病诊断的基本检测,若血红蛋白正常而网织红细胞血红蛋白含量减低时,常表明贮存铁减少和早期

铁缺乏,提示发生 NAID 和 IDA 的风险^[22]。

虽然 NAID 患者没有贫血,但铁缺乏也可导致严重后果,特别是加重潜在的基础疾病,影响生活质量。

最近 Houston 等^[23]对 NAID 补铁治疗的随机对照研究进行系统评价,结果显示铁剂治疗可明显改善 NAID 患者的疲劳感受。对于心功能不全或炎症性肠病合并 NAID 的患者,静脉铁剂治疗可减轻基础疾病症状,提高生活质量^[24]。

NAID 诊断确定后应进行治疗,目标铁蛋白水平为 100 μg/L^[21]。应为患者提供饮食建议和指导铁剂补充治疗,持续治疗,直至临床症状消失、铁蛋白水平恢复正常。

4 铁剂补充治疗方法的选择

IDA 铁剂治疗的目的是恢复正常血红蛋白,补足贮存铁。补铁治疗有口服补铁和静脉补铁两种方法。一旦确诊 IDA,开始补铁治疗,在口服和静脉铁剂之间做出正确和及时的选择对于避免不必要的静脉输注和疗效延迟至关重要。选择不同治疗方法应综合考虑患者的年龄、性别、IDA 的基础疾病和可能的病因机制、贫血严重程度,以及纠正贫血和铁缺乏可接受的时间等。通常认为口服补铁是治疗 IDA 的一线治疗方法,简单方便,无需住院实施,加之 IDA 时患者血清铁调素水平减低,胃肠道铁吸收增加,特别适用于单纯摄入不足和小量失血所致轻度贫血患者的治疗;静脉补铁不受胃肠道铁吸收的限制,升高血红蛋白更加迅速,在需要快速提升血红蛋白或胃肠道铁吸收不良而导致铁吸收不良因素不能去除的患者作为首选治疗更为合适。

选择合适的一线补铁治疗方法的关键是识别出不适于口服补铁的患者。口服铁剂吸收试验曾用于评估胃肠道铁吸收以预测口服补铁疗效,口服 60 mg 元素铁,2 h 后检测血清铁浓度较空腹基线值升高不足 1 000 μg/L(17.857 μmol/L)提示口服铁剂吸收不良。Bregman 等^[25]分析口服硫酸亚铁 14 d 血红蛋白升高不足 10 g/L 治疗无反应的 IDA 患者,基线血清铁调素水平较获得治疗反应的患者明显为高(38.4 ng/mL vs 11.3 ng/mL, $P = 0.000 2$),铁调素>20 μg/L 预测口服铁剂治疗无效患者的敏感性为 41.3%,特异性为 84.4%,阳性预测值为 81.6%。口服硫酸亚铁 14 d 治疗无效的患者随机分组接受静脉补铁或继续口服补铁 14 d,前者有效率为 65.3%,而继续口服铁剂治疗者仅为 20.8%。表明口服铁剂治疗无效并不能除外 IDA,检测血清铁调素水平可识别出口服补铁无效的患者。

5 补铁治疗的实施

尽管口服补铁常被用于 IDA 的一线治疗,但

关于口服补铁用药剂量和给药方法却少有共识。在不同的口服补铁制剂中,亚铁制剂生物利用度更高,常作为首选,而不同的亚铁制剂生物利用度似乎并无明显差异,疗效和不良反应也基本类似。

口服铁剂治疗每天最大铁吸收 25~30 mg,为正常稳态状况下铁吸收量的 10~20 倍,口服而未吸收的铁被认为与胃肠道不良反应的发生相关^[26]。随着口服剂量增加,铁的吸收总量增加但铁吸收分数下降,在 40~240 mg 范围内口服元素铁剂量增加 6 倍,铁吸收量仅增加 3 倍^[27]。因而口服铁剂治疗,更小剂量会造成更多吸收和更少不良反应;更大剂量会导致更少吸收和更多不良反应。

血清铁调素水平与口服铁剂吸收呈负相关^[28],人体血浆铁调素水平具有昼夜节律,晨起最低,下午较高。在口服铁剂后机体荷铁转铁蛋白(holo-transferrin)快速增多,通过 BMP-SMAD 途径使肝脏表达合成铁调素随之增加^[29]。正常男性口服 60 mg 元素铁 2 h 检测血清铁明显升高,6 h 检测的血浆铁调素水平也明显升高,平均大约升高 30%^[30]。

以往治疗铁缺乏/IDA 推荐每天 80~200 mg 元素铁,分 3 次口服,相当于硫酸亚铁片 325 mg (含元素铁 65 mg),每次 1 片,每天 2~3 次。Morretti 等^[27]对年轻女性非贫血铁缺乏、铁缺乏和 IDA 患者进行口服硫酸亚铁后铁吸收定量和血浆铁调素升高的研究,以期优化口服铁剂治疗方法。结果显示铁缺乏和 IDA 患者分别口服元素铁 60 mg 和 100 mg,铁调素水平即可快速升高并持续 24 h,直至 48 h 复原;连续每天 1 次晨起给药,口服元素铁剂量在 ≥ 60 mg 时均呈现第 2 天再口服铁吸收分数下降 35%~45%;每天 2 次口服给药,患者次日铁调素水平升高更为明显,不仅当日第 2 次口服铁吸收分数明显低下,次日晨起铁吸收分数也较每日 1 次口服者更为减低,总的铁吸收与每日 1 次口服并无明显不同。口服元素铁 60 mg 隔日 1 次或每日 1 次,应用 14 剂后结果显示隔日 1 次给药铁吸收分数更高(21.8% vs 16.3%),总铁吸收量更多(175.3 mg vs 131.0 mg)^[31]。最近 Mehta 等^[32]研究表明,隔日 1 次与连续每日 1 次口服给药治疗 IDA,第 21 天患者平均血红蛋白在前者升高更多。因而,口服铁剂治疗 IDA 应避免每日多次给药,最好隔日 1 次或每日 1 次,晨起口服。

IDA 患者口服补铁治疗后血红蛋白通常快速升高,治疗 3 周血红蛋白升高 ≥ 20 g/L 提示治疗反应良好,血红蛋白恢复正常后尚需补充充足贮存铁,仍需治疗 4~6 个月。若口服补铁治疗疗效不佳,或不能耐受,则应尽早转换为静脉补铁治疗。

静脉补铁治疗越过胃肠道黏膜屏障铁吸收的

限制,进入血流很快被单核巨噬细胞获取,然后再缓慢释放通过铁输出通道蛋白进入血流与转铁蛋白结合运送至铁需求组织和细胞。另外,巨噬细胞铁输出通道蛋白表达量更高,对铁调素的敏感性较胃肠道相对要低。IDA 静脉补铁治疗快速升高血红蛋白,纠正贫血和贮存铁补充达标率均明显优于口服补铁,有效性无疑。除需要静脉输注操作外,采用静脉补铁治疗最大的顾虑来自于对其安全性的担心。最近的荟萃分析和前瞻性比较支持现有不同的静脉铁剂与安慰剂具有等同的安全性,而不良反应低于口服铁剂^[33]。单次大量静脉补铁制剂的应用使 IDA 治疗更加简便快捷。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

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): 615-624.
- [2] GHO. Global Health Observatory data repository 2016 [EB/OL]. <http://apps.who.int/gho/data/node.home>.
- [3] Safiri S, Kolahi AA, Noori M, et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990-2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 185.
- [4] Weyand AC, Chaitoff A, Freed GL, et al. Prevalence of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in US Females Aged 12-21 Years, 2003-2020[J]. *JAMA*, 2023, 329(24): 2191-2193.
- [5] Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review[J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 102(6): 1585-1594.
- [6] Camaschella C. Iron-deficiency anemia[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(19): 1832-1843.
- [7] Camaschella C. Iron deficiency[J]. *Blood*, 2019, 133(1): 30-39.
- [8] Charlebois E, Fillebeen C, Presley J, et al. Liver sinusoidal endothelial cells induce BMP6 expression in response to non-transferrin-bound iron[J]. *Blood*, 2023, 141(3): 271-284.
- [9] Corradini E, Meynard D, Wu Q, et al. Serum and liver iron differently regulate the bone morphogenetic protein 6 (BMP6)-SMAD signaling pathway in mice[J]. *Hepatology*, 2011, 54(1): 273-284.
- [10] Pasricha SR, Lim PJ, Duarte TL, et al. Hcpidin is regulated by promoter-associated histone acetylation and HDAC3[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 403.
- [11] Rockey DC, Altayar O, Falck-Ytter Y, et al. AGA Technical Review on Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(3): 1097-1119.
- [12] Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, et al. Iron defi-

- ciency anaemia [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10021): 907-916.
- [13] Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis[J]. *Am Heart J*, 2013, 165(4): 575-582.
- [14] McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease [J]. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20 (9): 1501-1510.
- [15] Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92 (10): 1068-1078.
- [16] Guagnozzi D, Lucendo AJ. Anemia in inflammatory bowel disease: a neglected issue with relevant effects [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(13): 3542-3551.
- [17] 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.
- [18] Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency beyond erythropoiesis; should we be concerned? [J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34(1): 81-93.
- [19] Fernandez-Jimenez MC, Moreno G, Wright I, et al. Iron deficiency in menstruating adult women; Much more than anemia[J]. *Womens Health Rep*, 2020, 1 (1): 26-35.
- [20] Balendran S, Forsyth C. Non-anaemic iron deficiency [J]. *Aust Prescr*, 2021, 44(6): 193-196.
- [21] Soppi ET. Iron deficiency without anemia-A clinical challenge[J]. *Clin Case Rep*, 2018, 6(6): 1082-1086.
- [22] Pfeiffer CM, Looker AC. Laboratory methodologies for indicators of iron status; strengths, limitations, and analytical challenges[J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106 (suppl 6): 1606S-1614S.
- [23] Houston BL, Hurrie D, Graham J, et al. Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic iron-deficient adults: a systematic review of randomised controlled trials[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(4): e019240.
- [24] Charles-Edwards G, Amaral N, Sleight A, et al. Effect of iron isomaltoside on skeletal muscle energetics in patients with chronic heart failure and iron deficiency: FERRIC-HF II randomized mechanistic trial[J]. *Circulation*, 2019, 139(21): 2386-2398.
- [25] Bregman DB, Morris D, Koch TA, et al. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia[J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(2): 97-101.
- [26] Girelli D, Ugolini S, Busti F, et al. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights[J]. *Int J Hematol*, 2018, 107(1): 16-30.
- [27] 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.
- [28] Young MF, Glahn RP, Ariza-Nieto M, et al. Serum hepcidin is significantly associated with iron absorption from food and supplemental sources in healthy young women [J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89 (2): 533-538.
- [29] Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the iron homeostatic hormone hepcidin [J]. *Adv Nutr*, 2017, 8 (1): 126-136.
- [30] Zimmermann MB, Troesch B, Biebinger R, et al. Plasma hepcidin is a modest predictor of dietary iron bioavailability in humans, whereas oral iron loading, measured by stable-isotope appearance curves, increases plasma hepcidin[J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 90(5): 1280-1287.
- [31] 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.
- [32] Mehta S, Sharma BS, Gulati S, et al. A prospective, randomized, interventional study of oral iron supplementation comparing daily dose with alternate day regimen using hepcidin as a biomarker in iron deficiency anemia[J]. *J Assoc Physicians India*, 2020, 68 (5): 39-41.
- [33] Auerbach M, Gafter-Gvili A, Macdougall IC, et al. Intravenous iron: a framework for changing the management of iron deficiency[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7 (4): e342-e350.

(收稿日期: 2023-09-18)

(本文编辑: 师菲)