

右旋糖酐铁口服液治疗儿童缺铁性贫血的疗效及对血清中 TPO、Th17/Treg 水平和预后的影响

杨玉湘¹, 杜逸亭²

(1. 凉山彝族自治州第一人民医院儿科, 四川 西昌 615000; 2. 电子科技大学医学院附属妇女儿童医院·成都市妇女儿童中心医院新生儿科, 四川 成都 610073)

【摘要】目的: 探讨右旋糖酐铁口服液治疗儿童缺铁性贫血 (IDA) 的疗效及对血清中血小板生成素 (TPO)、辅助性 T 细胞/调节性 T 细胞 (Th17/Treg) 水平和预后的影响。**方法:** 将 120 例 IDA 患者按治疗方式不同分为观察组 ($n=63$) 和对照组 ($n=57$), 对照组给予硫酸亚铁进行常规治疗, 观察组给予右旋糖酐铁口服液治疗。比较两种治疗方式效果及对患儿血清中 TPO、Th17/Treg 水平和预后的影响。**结果:** 观察组疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组患儿铁蛋白 (SF)、红细胞 (RBC)、血红蛋白 (Hb)、血清铁 (SI)、平均红细胞容积 (MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度 (MCHC) 均升高, 且观察组高于对照组 ($P<0.05$); 两组患儿 TPO、Th17/Treg 降低, VEGF 升高, 且观察组 TPO、Th17/Treg 低于对照组, VEGF 高于对照组 ($P<0.05$); 两组患儿白介素 2 (IL-2)、 γ 干扰素 (INF- γ) 水平升高, 白介素 6 (IL-6)、白介素 10 (IL-10) 水平降低, 且观察组 IL-2、INF- γ 水平高于对照组, IL-6、IL-10 水平低于对照组 ($P<0.05$)。观察组不良反应发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论:** 右旋糖酐铁口服液治疗 IDA 患儿疗效较佳, 可有效改善患儿血常规各项指标及免疫状态, 预后较佳, 值得临床推广应用。

【关键词】 缺铁性贫血; 儿童; 右旋糖酐铁口服液; TPO; Th17/Treg; 预后

【中图分类号】 R725.5 **【文献标志码】** A

Curative effect of iron dextran oral solution in the treatment of children with iron-deficiency anemia and the influence on serum TPO, Th17/Treg levels and prognosis

YANG Yu-xiang¹, DU Yi-ting²

(1. Department of Pediatrics, First People's Hospital of Liangshan Yi Autonomous Prefecture, Xichang 615000; 2. Department of Neonatology, the Affiliated Women's and Children's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu 610073, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the curative effect of iron dextran oral solution in the treatment of children with iron-deficiency anemia (IDA) and the influence on serum thrombopoietin (TPO), helper T cell/regulatory T cell (Th17/Treg) levels and prognosis. **Methods:** 120 patients with IDA were selected and divided into observation group ($n=63$) and control group ($n=57$) according to different treatment methods. The control group received conventional treatment with ferrous sulfate, while the observation group were treated with iron dextran oral solution. Therapeutic effects, serum TPO, Th17/Treg levels and prognosis of the two groups were compared. **Results:** The curative effect in the observation group was better than that in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of SF, RBC, Hb, SI, MCH, and MCHC of the two groups were increased, and the observation group was higher than the control group ($P<0.05$). TPO and Th17/Treg decreased and VEGF increased in the two groups. TPO and Th17/Treg in the observation group were lower than those in the control group, and VEGF was higher than that in the control group ($P<0.05$). The levels of interleukin-2 (IL-2) and interferon gamma (INF- γ) were increased, and the levels of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) were decreased in the two groups. The levels of IL-2 and INF- γ in the observation group were higher than those in the control group, and the levels of IL-6 and IL-10 in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Iron dextran oral solution is effective in the treatment of children with IDA, which can significantly improve the blood routine indexes and immune status of the children, and has better prognosis, it is worthy of clinical application.

作者简介: 杨玉湘 (1981-), 女, 副主任医师。E-mail: Yang_000aaa11@163.com

通讯作者: 杜逸亭。E-mail: duyit0117@163.com

【Key words】 Iron-deficiency anemia; Children; Iron dextran oral solution; TPO; Th17/Treg; Prognosis

缺铁性贫血 (iron-deficiency anemia, IDA) 是小儿常见营养缺乏疾患, 食欲减退、气短、低热、头晕、头痛、乏力为常见临床表现, 若治疗不及时可能会导致患儿免疫力降低, 甚至增加疾病感染风险, 严重者影响患儿智力发育、日常生活及健康质量^[1]。既往研究^[2-3]提出, 通过给予膳食补铁可在一定程度上改善患儿的贫血症状, 但疗程长, 患儿治疗依从性差, 且无法满足临床治疗需求。因此, 寻找科学有效的治疗方式对患儿进行治疗是临床研究重点。葡萄糖硫酸亚铁为临床常见药物, 但因患儿身体各项机能尚未发育完善, 导致对药物吸收效果不佳, 起效缓慢^[4]。右旋糖酐铁口服液为有机三价铁复合物, 亲水性较佳、无胃肠道反应及易被吸收是其主要优点^[5]。目前, 有较多研究^[6]提出, 右旋糖酐铁口服液在 IDA 患儿中疗效较佳, 血小板生成素 (TPO)、辅助性 T 细胞/调节性 T 细胞 (Th17/Treg) 可刺激血小板及巨核细胞的生成, 进一步影响巨核细胞成熟及血清中铁水平, 但关于此种治疗方式对 IDA 患儿 TPO、Th17/Treg 的影响报道甚少。本研究采用右旋糖酐铁口服液治疗 IDA 患儿, 并分析对患儿 TPO、Th17/Treg 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 9 月至 2020 年 9 月凉山彝族自治州第一人民医院收治的 120 例 IDA 患儿为研究对象, 按照治疗方式不同分为观察组 ($n = 63$) 和对照组 ($n = 57$)。观察组中, 男性 33 例, 女性 30 例; 年龄 1~12 岁, 平均 (6.59 ± 1.33) 岁; 病程 6 个月~4 年, 平均 (2.06 ± 0.19) 年; 贫血程度: 32 例轻度, 19 例中度, 12 例重度。对照组中, 男性 29 例, 女性 28 例; 年龄 1~13 岁, 平均 (6.58 ± 1.31) 岁; 病程 5 个月~4 年, 平均 (2.04 ± 0.16) 年; 贫血程度: 28 例轻度, 17 例中度, 12 例重度。本研究经院伦理委员会批准, 且两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

纳入标准: (1) 符合 IDA 诊断标准^[7], 且 $Hb < 100$ g/L; (2) 患儿及家属均知情并自愿参与本研究。排除标准: (1) 合并肝肾疾病者; (2) 对本研究成分过敏者; (3) 伴有精神障碍者; (4) 非 IDA; (5) 病情转变需要进行其他治疗者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组口服小儿硫酸亚铁糖浆 (1 mL: 40 mg) 进行常规治疗, 5 mg/kg, 3 次/d。观察组给予右旋糖酐铁口服液 (5 mL: 25 mg 或

10 mL: 50 mg) 治疗, 5 mg/kg, 3 次/d。均治疗 4 周。
1.2.2 观察指标 (1) 疗效^[8]: 显效为患儿临床症状、体征均消失, 血常规检查各项指标均恢复正常, 血红蛋白 (Hb) 超过 110 g/L; 有效为经治疗后患儿临床症状及体征均明显改善, Hb 水平升高超过 20 g/L, 但水平未超过 110 g/L; 无效为患儿血常规指标、体征、临床症状均无明显改善。有效率 = 显效 + 有效例数/总例数。(2) 血常规: 采用日立全自动生化分析仪检测, 包括红细胞 (RBC)、Hb、血清铁 (SI)、铁蛋白 (SF)、平均红细胞容积 (MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度 (MCHC)。(3) TPO、Th17/Treg、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平: TPO 水平采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附试验法 (ELISA) 检测, 配合苏州卡尔文生物有限公司提供的试剂盒检测两组治疗前后 TPO 水平, Th17/Treg、VEGF 水平采用双抗体两步夹心法 ELISA 检测, 试剂盒由苏州卡尔文生物有限公司提供。(4) 白介素-2 (IL-2)、白介素-6 (IL-6)、白介素-10 (IL-10)、 γ 干扰素 (INF- γ) 水平: 采用 ELISA 法检测。(5) 不良反应发生率及预后评估: 不良反应包括腹泻腹胀、恶心呕吐、食欲不振等, 不良反应较多者预后差, 不良反应较少预后佳。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 行 t 检验; 计数资料以 $[n(\%)]$ 表示, 行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿疗效比较

观察组疗效高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿疗效比较 [$n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	有效率
观察组 ($n = 63$)	42	19	2	61 (96.83)
对照组 ($n = 57$)	30	15	11	47 (82.46)
χ^2 值				5.362
P 值				0.021

2.2 两组患儿血常规水平比较

治疗后, 两组患儿 SF、RBC、Hb、SI、MCH、MCHC 水平均升高, 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患儿 TPO、Th17/Treg、VEGF 水平比较

治疗后, 两组患儿 TPO、Th17/Treg 降低, VEGF 升高, 且观察组 TPO、Th17/Treg 低于对照组, VEGF 高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患儿血清学相关指标水平比较

治疗后, 两组患儿 IL-2、INF- γ 升高, IL-6、IL-10 降低, 且观察组 IL-2、INF- γ 高于对照组, IL-6、IL-10 低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组患儿血常规水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	SF($\mu\text{g/L}$)		RBC($\times 10^{12}/\text{L}$)		Hb(g/L)		SI($\mu\text{mol/L}$)		MCH(pg)		MCHC(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=63$)	7.51 \pm 1.29	87.64 \pm 8.19 ^{*#}	2.16 \pm 0.25	5.16 \pm 0.51 ^{*#}	81.26 \pm 8.41	131.26 \pm 12.04 ^{*#}	6.41 \pm 1.03	21.36 \pm 2.09 ^{*#}	21.36 \pm 2.05	27.41 \pm 2.16 ^{*#}	261.32 \pm 21.09	312.26 \pm 30.14 ^{*#}
对照组($n=57$)	7.56 \pm 1.33	63.29 \pm 6.17 [*]	2.19 \pm 0.13	3.64 \pm 0.19 [*]	81.36 \pm 8.74	123.26 \pm 10.29 [*]	6.42 \pm 1.05	16.29 \pm 1.34 [*]	21.26 \pm 2.17	24.19 \pm 2.33 [*]	263.25 \pm 23.17	281.26 \pm 20.31 [*]
t 值	0.209	18.244	0.812	21.203	0.064	3.892	0.053	15.634	0.260	7.856	0.478	6.537
P 值	0.835	<0.001	0.419	<0.001	0.949	<0.001	0.958	<0.001	0.796	<0.001	0.634	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比; # $P < 0.05$, 与对照组治疗后相比。

表 3 两组患儿 TPO、Th17/Treg、VEGF 水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TPO(ng/mL)		Th17/Treg(ng/L)		VEGF(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=63$)	121.06 \pm 11.29	31.25 \pm 3.17 ^{*#}	10.41 \pm 1.33	3.47 \pm 0.37 ^{*#}	113.26 \pm 30.24	326.14 \pm 30.61 ^{*#}
对照组($n=57$)	121.14 \pm 13.12	46.19 \pm 4.33 [*]	10.19 \pm 1.28	5.41 \pm 0.36 [*]	114.26 \pm 30.29	261.25 \pm 23.15 [*]
t 值	0.036	21.705	0.921	29.052	0.181	12.991
P 值	0.971	<0.001	0.359	<0.001	0.857	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比; # $P < 0.05$, 与对照组治疗后相比。

表 4 两组患儿血清学相关指标水平比较 [$\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$]

组别	IL-2		IL-6		IL-10		INF- γ	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=63$)	0.56 \pm 0.12	0.89 \pm 0.13 ^{*#}	96.54 \pm 6.33	75.64 \pm 7.16 ^{*#}	1.93 \pm 0.25	1.13 \pm 0.26 ^{*#}	1.41 \pm 0.16	2.33 \pm 0.15 ^{*#}
对照组($n=57$)	0.59 \pm 0.13	0.68 \pm 0.11 [*]	96.28 \pm 5.49	82.33 \pm 8.19 [*]	1.94 \pm 0.33	1.52 \pm 0.16 [*]	1.43 \pm 0.29	2.18 \pm 0.16 [*]
t 值	1.315	9.500	0.239	4.774	0.188	9.772	0.474	5.300
P 值	0.191	<0.001	0.811	<0.001	0.851	<0.001	0.637	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比; # $P < 0.05$, 与对照组治疗后相比。

2.5 两组患儿不良反应比较

观察组不良反应发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患儿不良反应比较 [$n(\%)$]

组别	腹泻腹胀	恶心呕吐	食欲不振	发生率
观察组($n=63$)	0	1	1	2(3.17)
对照组($n=57$)	1	2	4	9(15.79)
χ^2 值				4.305
P 值				0.038

3 讨论

IDA 是儿科常见疾病, 发病率较高。在机体中缺乏铁元素时, 红细胞生产需求无法得到满足, 随后引发缺铁性贫血, 食欲不振、恶心呕吐为常见症状,

严重者还会危及患儿生命健康^[9]。有研究^[10-11]提出患儿偏食、胃肠道吸收障碍、对铁元素摄取增加导致摄取铁元素无法满足自身供给等均会诱发 IDA, 且随着疾病的发展, 患儿免疫力也会受到影响, T 淋巴细胞功能减弱, 极易被感染, 难以治愈; 而在神经系统方面, 患儿则表现为烦躁不安、注意力不集中、记忆力减退、智力低于同龄儿童等, 严重影响患儿生活质量, 因此采用科学、有效的方式对 IDA 患儿进行治疗是临床研究重点。

本研究发现, 采用右旋糖酐铁口服液治疗 IDA 患儿疗效优于葡萄糖硫酸亚铁治疗 ($P < 0.05$), 可能因为右旋糖酐铁为有机三价铁复合物, 有效成分可参与机体血红蛋白的合成, 在骨髓吸收后进入幼红细胞, 结合线粒体中原卟啉, 产生血红素后参与血红蛋白的合成, 并在十二指肠、空肠中经再吸收进入血液循环, 以含铁血黄素的方式积累在体内, 从而提

高机体对铁的吸收,增强疗效^[12-15]。血常规指标能对患儿缺血状态进行有效评估,其中 Hb、RBC 是儿童缺铁性贫血的重要诊断指标,起到筛查作用。Hb 是 IDA 患儿早期铁减少时的敏感指标,SI、SF 是反映机体中储存铁的敏感性指标^[16-17]。本研究发现,治疗后两组患儿 SF、RBC、Hb、SI、MCH、MCHC 水平均升高,且观察组高于对照组 ($P < 0.05$),提示采用右旋糖酐铁口服液治疗 IDA 患儿可更有效改善血常规各项指标。治疗后,两组患儿 TPO、Th17/Treg 均降低,VEGF 升高,且观察组 TPO、Th17/Treg 低于对照组,VEGF 高于对照组 ($P < 0.05$),提示采用右旋糖酐铁口服液治疗 IDA 可更好改善患儿免疫功能。IL-2、INF- γ 由 Th1 细胞分泌,对造血系统具有促进作用,而 IL-2 不仅能在一定程度上促进 T 细胞表达 Tfr,还可促进 T 细胞分泌 INF- γ ,可正性调控造血系统;IL-10 由活化的 Th2 细胞生成,为负性调控因子,对 IL-2、INF- γ 的生成及表达具有一定抑制作用,另外 IL-6 还在肝细胞合成铁蛋白及铁的吸收中具有重要作用^[18-19]。治疗后两组患儿 IL-2、INF- γ 升高,IL-6、IL-10 降低,且观察组 IL-2、INF- γ 高于对照组,IL-6、IL-10 低于对照组 ($P < 0.05$),提示采用右旋糖酐铁口服液治疗 IDA 患儿能更有效促进机体造血,对贫血状态进行纠正。本研究还发现,观察组不良反应发生率为 3.17%,低于对照组的 15.79%,提示右旋糖酐铁口服液治疗 IDA 不仅疗效更好,而且不良反应的发生率更低。分析可能是因为葡萄糖硫酸亚铁为无机铁剂,药物对胃肠道的刺激,引起患儿出现便秘、腹痛等情况,影响临床治疗依从性,进一步影响临床疗效。而右旋糖酐铁为有机三价铁复合物,且作为第三代缺铁性贫血的标志性治疗药物,亲水性更佳,并形成溶于水的亲水性胶体,易被患儿肠道吸收,且不会出现胃肠道反应,易被患儿及家属接受,临床疗效更佳^[20-22]。

综上所述,右旋糖酐铁口服液治疗 IDA 患儿疗效更佳,可显著改善患儿血常规各项指标及免疫状态,预后更佳,值得在临床推广应用。

参考文献

- [1] Koduru P, Abraham BP. The role of ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anemia in patients with gastrointestinal disease[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2016, 9(1): 76-85.
- [2] Pollock R, Muduma G. Intravenous iron treatments for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease: a budget impact analysis of iron isomaltoside 1000 (Monofer) in the UK[J]. Expert

Opinion on Drug Delivery, 2017, 14(12): 1439.

- [3] 梁志超, 李小英, 张鑫, 等. 健脾生血颗粒治疗儿童缺铁性贫血的临床研究[J]. 药物评价研究, 2020, 43(4): 747-750.
- [4] 吴冬梅, 周娟娟, 徐佳妮, 等. 健脾生血颗粒联合推拿治疗小儿营养性缺铁性贫血[J]. 吉林中医药, 2018, 38(7): 849-852.
- [5] 关开, 杨凯, 王晓男. 参苓白术散加减联合蔗糖铁注射液治疗小儿缺铁性贫血临床研究[J]. 北京中医药, 2017, 36(5): 390-393.
- [6] 周蕾. 蛋白琥珀酸铁口服液联合金双歧三联活菌片对营养性缺铁性贫血患儿血清 SI、SF、TRF 水平变化的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(21): 4921-4924.
- [7] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第3版. 北京: 北京科学出版社, 2007: 6-7.
- [8] 胡收美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1714.
- [9] Darwish AM, Khalifa EE, Rashad E, et al. Total dose iron dextran infusion versus oral iron for treating iron deficiency anemia in pregnant women: a randomized controlled trial[J]. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2019, 32(3): 398-403.
- [10] Numan S, Kaluza K. Systematic review of guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia using intravenous iron across multiple indications[J]. Current Medical Research and Opinion, 2020, 36(11): 1.
- [11] 马贤芝. 4月龄后常规补铁与母乳喂养儿缺铁性贫血发生情况比较[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(4): 761-762.
- [12] 夏红灯, 胡天钰, 史德宝, 等. 铁代谢指标对缺铁性贫血的诊断性能评估[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(9): 1465-1468.
- [13] 刘珊, 岳明, 邓艾平. 健脾生血颗粒单用或联合补铁制剂对比单用补铁制剂治疗儿童缺铁性贫血疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2019, 30(7): 963-968.
- [14] 旷满华, 熊文婧, 谢新鑫, 等. 不同口服铁剂治疗儿童缺铁性贫血安全性的网络 Meta 分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(10): 1047-1052.
- [15] 朱廷, 张丽. 蛋白琥珀酸铁口服液预防早产儿贫血的临床疗效观察[J]. 药学与临床研究, 2020, 28(2): 149-150.
- [16] 陶秀玲, 管敏昌. 右旋糖酐铁口服液联合维生素 C 治疗儿童缺铁性贫血的临床疗效[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(13): 2918-2920.
- [17] 武永斌. 右旋糖酐铁口服液治疗营养性缺铁性贫血患儿的疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2020, 41(2): 139-141.
- [18] 苑赞, 裴学军. 健脾生血颗粒治疗小儿缺铁性贫血临床疗效观察[J]. 世界中医药, 2017, 12(10): 2315-2317.
- [19] 朱斌. 健脾生血颗粒联合右旋糖酐铁口服液对小儿缺铁性贫血的疗效研究[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(8): 1134-1136.
- [20] 郑夏. 多种铁剂治疗小儿缺铁性贫血临床疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(23): 2864-2866.
- [21] 郝丽, 李小芹, 葛国岚. 升血灵颗粒联合右旋糖酐铁口服液治疗小儿营养性缺铁性贫血的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(4): 659-662.
- [22] 苏雁, 方拥军, 何丽雅, 等. 蛋白琥珀酸铁口服液与富马酸亚铁混悬液治疗小儿缺铁性贫血的疗效观察[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2020, 25(4): 200-205.

(收稿日期: 2021-01-03

修回日期: 2021-03-01)