炎症性肠病并发贫血的临床特点及蔗糖铁治疗疗效评估

雷鑫明,路亮
(安徽医科大学附属巢湖医院消化内科,安徽 巢湖 238000)

摘要:目的 探讨炎症性肠病(IBD)并发贫血的临床特点及蔗糖铁治疗的疗效。**方法** 采用回顾性研究的方法,收集200例IBD患者,观察其并发贫血的临床特点,并进行蔗糖铁静脉滴注治疗和效果评估。**结果** 200例IBD患者中溃疡性结肠炎(UC)患者贫血发生率为38.99%;克罗恩病(CD)患者贫血发生率为65.85%,UC患者、CD患者的年龄、贫血发生率均差异有统计学意义($P<0.05$),UC患者与CD患者的性别构成差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素分析发现有吸烟史、有饮酒史、病变范围、疾病活动度分期均为UC、CD合并贫血的危险因素($P<0.05$)。对贫血原因进一步研究发现叶酸、维生素B_{12}缺乏也是造成贫血的重要原因。蔗糖铁静脉滴注治疗1周后缺铁性贫血(IDA)患者的血红蛋白(Hb)、铁蛋白、转铁蛋白饱和度、红细胞平均体积(MCV)中位数分别升高为98 g·L^{-1}、35 mg·dL^{-1}、28%、84 fl,与治疗前相比均差异有统计学意义($P<0.05$),未发现明显不良反应。**结论** IBD并发贫血发生率高,危险因素多,蔗糖铁对于IBD合并贫血具有较好的疗效。

关键词:炎症性肠病;贫血;蔗糖铁
doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.10.027

Analysis of clinical characteristics of inflammatory bowel disease complicated with anemia and evaluation of therapeutic efficacy of iron sucrose

LEI Xinming, LU Liang
(*Department of Gastroenterology, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Chaohu, Anhui* 238000, *China*)

Abstract: Objective To explore the clinical characteristics of inflammatory bowel disease complicated with anemia and evaluate the therapeutic efficacy of iron sucrose. **Methods** By using the method of retrospective study and clinical experiment, the clinical characteristics diagnosed IBD patients to investigate the anemia, and to evaluate the therapeutic effect of iron sucrose. **Results** This study collected 200 IBD patients, including anemia in patients with UC incidence rate was 38.99%. The incidence of anemia in patients with CD 65.85%, UC and CD with age, the incidence of anemia were significantly different ($P<0.05$). The gender was not statistically significant different ($P>0.05$). Multivariate analysis showed that smoking history, drinking history, number of lesions and disease activity were risk factors of UC and CD with anemia ($P<0.05$), further study on the causes of anemia found an important reason of folic acid, vitamin B_{12} and etc. cause anemia. Compared with before treatment, iron sucrose treatment a week after treatment of IDA patients with HB, ferritin, transferrin saturation, median MCV were increased to 98 g·L^{-1}, 35 mg·dL^{-1}, 28%, 84 fl, which was statistically significant ($P<0.05$), found no adverse reaction. **Conclusion** IBD with high incidence of anemia, more risk factors, iron sucrose for IBD with anemia has a better therapeutic effect.

Key words: Inflammatory bowel disease; Anemia; Iron sucrose

炎症性肠病(IBD)是一种病因尚不明确的慢性非特异性肠道炎症性疾病[1],其包括溃疡性结肠炎(UC)及克罗恩病(CD)两种亚型[2-3],近年来随着人们生活方式的改变,其发病率越来越高[4-6],贫血在IBD患者中十分常见[7-8]。本研究对200例IBD并发贫血患者的临床特点进行分析。

基金项目:安徽省高等学校自然科学研究项目(KJ2015A334)
作者简介:雷鑫明,男,硕士研究生
通信作者:路亮,男,主任医师,硕士生导师,研究方向:消化系统疾病,E-mail:18255116327@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012年6月—2016年6月在安徽医科大学附属巢湖医院初次确诊的IBD患者。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 资料收集信息包括:(1)患者的基本信息:年龄、性别、地区、职业,体质量指数(BMI)、基础疾病史、吸烟史、饮酒史、发病到入院日期;(2)临床症状及体征:腹痛、腹泻、黏液脓血便、发热等;(3)肠镜及影像学检查:判断疾病的病变范围,临床分型等;(4)一般实验室指标:血常规:血红

蛋白(Hb),红细胞压积(HCT),红细胞平均体积(MCV);生化、血沉、C-反应蛋白(CRP);铁代谢:铁蛋白,转铁蛋白饱和度(Tfs);叶酸,维生素 B_{12} 等;(5)用药时间、类别、患者病情转归等;(6)自然病程、是否复发等。

1.2.2 *对象分组及 IBD 合并贫血的危险因素分析及原因* 按照 2014 年中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组制订的 IBD 诊断标准[9],根据 IBD 患者的临床表现、胃肠镜、及小肠 MRI 等影像学检查分析 IBD 患者的疾病活动度、病变范围,将其分为 UC 组和 CD 组,比较 UC 组与 CD 组发生贫血的概率,进一步确定 IBD 的类型是否与并发贫血有关;并根据是否并发贫血,比较两组中患者年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史人数、病变范围、疾病活动度(UC 采用 DAI 指数[10]、CD 采用简化 CDAI[11])等,进一步确定 UC、CD 并发贫血与上述因素的关系,并在此基础上进一步确定与重度贫血的关系;根据首次入院时 IBD 患者的血常规、铁代谢,将贫血患者合并 Tfs <20%,铁蛋白 <30 mg·dL^{-1}作为缺铁性贫血(IDA)组,将贫血患者合并 Tfs <20%,铁蛋白 >100 mg·dL^{-1}作为慢性贫血(ACD)组,将贫血患者合并 Tfs <20%,铁蛋白 >20 mg·dL^{-1} <100 mg·dL^{-1}作为慢性合并缺铁性贫血(IDA + ACD)组[12],其余的贫血患者作为其他组,将病例资料不全的研究对象排除,比较分析 IDA 组、ACD 组、IDA + ACD 组、其他组中的人数,进一步分析各组患者的贫血原因,明确是否有叶酸、维生素 B_{12} 等指标异常。

1.2.3 *蔗糖铁治疗效果评估* 收集首次入院时符合 IDA 的患者作为研究对象,记录其 Hb、铁蛋白、Tfs、MCV 并计算其中位值,将 IDA 患者按照随机数字表随机分为观察组和对照组,其中观察组给予静脉滴注蔗糖铁进行治疗,即 250 mL 生理盐水稀释 100 mg 蔗糖铁静脉滴注,若患者无不良反应,则 3 次/周滴注,滴注治疗次数应多于 3 次;对照组给予琥珀酸亚铁 100 mg 口服,每日至少 2 次,密切关注患者有无不良反应。治疗 1 周后再次记录研究对象的 Hb、铁蛋白、Tfs、MCV,并且记录患者不良反应情况。

1.3 统计学方法 调查数据采用 Epi Data 3.0 软件进行录入,核对无误以后采用 SPSS 19.0 统计软件包进行统计分析。计数资料采用例数(%)表示,其比较采用 χ^2 检验。对于连续型变量,若符合正态分布且方差齐性,其比较采用 t 检验;若不符合正态分布,则采用 M(P25,P75)表示,其比较采用秩和检验;多因素分析采用二分类 Logistic 回归分析,以 P <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IBD 患者一般情况 本研究共收集 IBD 患者 200 例,其中 UC 患者 159 例,男性 86 例,女性 73 例,平均年龄(45.58 ± 15.50)岁,贫血 62 例,贫血发生率为 38.99%;CD 患者 41 例,男性 27 例,女性 14 例,平均年龄(35.65 ± 13.50)岁,贫血 27 例,贫血发生率为65.85%,研究发现 UC 患者、CD 患者的年龄、贫血发生率均差异有统计学意义(P <0.05),发现 UC 患者与 CD 患者的性别构成差异无统计学意义(P >0.05)。见表 1。

表 1 IBD 患者一般情况

组别	例数	性别/例		年龄/(岁,$\bar{x} \pm s$)	贫血/例(%)
		男	女		
UC 组	159	86	73	45.58 ± 15.50	62(38.99)
CD 组	41	27	14	35.65 ± 13.50	27(65.85)
$t(\chi^2)$值		(1.836)		6.130	(9.522)
P 值		0.175		<0.001	0.002

2.2 UC 合并贫血的危险因素分析

2.2.1 *UC 合并贫血危险因素的单因素分析* 本研究经单因素分析发现年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、病变范围、疾病活动度均为 UC 合并贫血的危险因素(P <0.05)。见表 2。

2.2.2 *UC 合并贫血危险因素的多因素分析* 本研究经多因素分析发现吸烟史、饮酒史、病变范围、疾病活动度均为 UC 合并贫血的危险因素(P < 0.05)。见表 3。

表 2 UC 合并贫血危险因素的单因素分析

组别	例数	年龄/(岁,$\bar{x} \pm s$)	性别/例		BMI/(kg·m^{-2},$\bar{x} \pm s$)	吸烟史/例	饮酒史/例	病变范围/例			疾病活动度/(分,$\bar{x} \pm s$)
			男	女				轻	中	重	
贫血组	62	49.75 ± 16.50	29	33	21.35 ± 3.92	45	55	16	26	20	9.85 ± 4.15
非贫血组	97	41.55 ± 14.50	57	40	24.11 ± 2.35	45	56	59	32	6	3.35 ± 2.50
$t(\chi^2)$值		5.173	(2.189)		2.423	(10.561)	(17.222)	(27.466)			4.218
P 值		<0.001	0.139		0.023	0.001	<0.001	<0.001			<0.001

表 3 UC 合并贫血危险因素的多因素分析

研究因素	β	Waldχ^2	OR	95% *CI*	*P* 值
吸烟史	0.513	6.898	1.670	1.033 ~ 2.826	0.024
饮酒史	0.658	8.452	1.931	1.205 ~ 3.426	0.015
病变范围	1.075	19.592	2.930	1.814 ~ 5.012	0.000
疾病活动度	0.652	8.440	1.919	1.187 ~ 3.304	0.018

2.3 CD 合并贫血的危险因素分析

2.3.1 CD 合并贫血危险因素的单因素分析 本研究经单因素分析发现年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、病变范围、疾病活动度均为 CD 合并贫血的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

2.3.2 CD 合并贫血危险因素的多因素分析 本研究经多因素分析发现吸烟史、饮酒史、病变范围、疾病活动度均为 CD 合并贫血的危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 5 CD 合并贫血危险因素的多因素分析

研究因素	β	Waldχ^2	OR	95% *CI*	*P* 值
吸烟史	0.508	6.742	1.662	1.025 ~ 2.748	0.025
饮酒史	0.525	6.875	1.690	1.202 ~ 2.897	0.020
病变范围	0.511	6.769	1.667	1.119 ~ 2.829	0.025
疾病活动度	0.467	4.526	1.595	1.104 ~ 2.712	0.036

2.4 蔗糖铁治疗效果评估 本研究共收集首次入院时符合 IDA 的患者 52 例作为研究对象,将 IDA 患者随机分为观察组(26 例)和对照组(26 例),经秩和检验发现观察组治疗前、治疗 1 周后 Hb、铁蛋白、Tfs、MCV 的变化均差异有统计学意义($P<0.05$),未发现不良反应。对照组治疗前、治疗 1 周后 Hb、铁蛋白、Tfs、MCV 的变化均差异有统计学意义($P<0.05$),但小于观察组治疗 1 周后的变化,不良反应:3 例出现胃肠道的不适,1 例出现头晕,经过对症治疗以后,症状消失,没有影响治疗。见表 6。

3 讨论

IBD 合并贫血非常常见,Voudoukis 等[13]的研究发现三分之一以上的 IBD 患者均合并贫血,本研究共收集 IBD 患者 200 例,其中 UC 患者 159 例,男性 86 例,女性 73 例,平均年龄(45.58 ± 15.50)岁,贫血 62 例,贫血发生率为 38.99%;CD 患者 41 例,男性 27 例,女性 14 例,平均年龄(35.65 ± 13.50)岁,贫血 27 例,贫血发生率为 65.85%,研究发现 UC 患者、CD 患者的年龄、贫血发生率均差异有统计学意义($P<0.05$),发现 UC 患者与 CD 患者的性别构成差异无统计学意义($P>0.05$),所以 CD 患者贫血发生率高于 UC。

本研究经单因素分析发现年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、病变范围、疾病活动度均为 UC 合并贫血的危险因素($P<0.05$),经多因素分析发现吸烟史、饮酒史、病变范围、疾病活动度均为 UC 合并贫血的危险因素($P<0.05$)。经单因素分析发现年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、病变范围、疾病活动度均为 CD 合并贫血的危险因素($P<0.05$),经多因素分析发现吸烟史、饮酒史、病变范围、疾病活动度均为 CD 合并贫血的危险因素($P<0.05$)。Bager 等[14]的研究发现有吸烟史及饮酒史占比例多、病变范围广、疾病活动度高均导致 UC 合并贫血、CD 合并贫血患者的病情较重[15-17],所以均为 UC、CD 合并贫血的危险因素。

本研究对贫血原因进一步分析,共有 IBD 合并贫血患者89例,根据首次入院时IBD患者的血常

表 4 CD 合并贫血危险因素的单因素分析

组别	例数	年龄/(岁,$\bar{x}\pm s$)	性别/例		BMI/(kg · m^{-2},$\bar{x}\pm s$)	吸烟史/例	饮酒史/例	病变范围/例			疾病活动度/(分,$\bar{x}\pm s$)
			男	女				轻	中	重	
贫血组	27	30.45 ± 15.50	14	13	21.18 ± 5.08	19	20	7	10	10	10.94 ± 4.89
非贫血组	14	42.85 ± 14.50	13	1	24.95 ± 3.45	4	4	9	4	1	4.25 ± 3.50
t(χ^2)值		2.481	(6.894)		2.488	(6.540)	(7.865)	(6.741)			4.539
P 值		0.017	0.009		0.017	0.011	0.005	0.034			<0.001

表 6 观察组和对照组蔗糖铁治疗效果比较/M(P25,P75)

组别	例数	Hb/g · L^{-1}		铁蛋白/mg · dL^{-1}		Tfs/%		MCV/fl	
		治疗前	治疗 1 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗前	治疗 1 周后
对照组	26	64(19,72)	79(36,92)	23(12,33)	29(15,39)	14(10,18)	20(15,31)	60(40,76)	72(46,82)
观察组	26	65(20,75)	98(55,125)	24(12,35)	35(20,48)	15(9,19)	28(17,38)	62(42,79)	84(55,95)
Z 值		0.892	21.575	0.900	17.458	0.884	19.850	0.795	19.587
P 值		0.945	<0.001	0.941	<0.001	0.935	<0.001	0.850	<0.001

规、铁代谢、叶酸、维生素 B_{12} 情况,得到 IDA 患者 52 例,ACD 患者 10 例,IDA + ACD 患者 15 例,其他患者 12 例,经进一步分析各组中患者的贫血原因,发现均有叶酸、维生素 B_{12} 等指标异常,这与 Nielsen 等[18]的研究相似,叶酸、维生素 B_{12} 等也是造成贫血的重要原因。

为了明确蔗糖铁对于 IBD 合并贫血的疗效,从而为 IBD 的治疗及二级预防提供理论依据、措施及方法,本研究对蔗糖铁治疗效果进行了评估,观察组给予蔗糖铁治疗,经秩和检验发现观察组治疗前、治疗 1 周后 Hb、铁蛋白、Tfs、MCV 的变化均差异有统计学意义($P<0.05$),未发现不良反应;对照组给予琥珀酸亚铁治疗,经秩和检验发现对照组治疗前、治疗 1 周后 Hb、铁蛋白、Tfs、MCV 的变化亦均差异有统计学意义($P<0.05$),但小于观察组治疗 1 周后的变化,不良反应:3 例出现胃肠道的不适,1 例出现头晕,经过对症治疗以后,症状消失,没有影响治疗,这与 Abitha 等[19]的研究结果一致,所以蔗糖铁对于 IBD 合并贫血具有较好的治疗疗效,可以为 IBD 的治疗及二级预防提供理论依据、措施及方法。

综上所述,IBD 合并贫血发生率较高,CD 患者贫血发生率高于 UC,年龄、BMI、吸烟史、饮酒史人数、病变范围、疾病活动度均为 UC、CD 合并贫血的危险因素,此外性别也是 CD 合并贫血的危险因素,贫血原因有叶酸、维生素 B_{12} 等指标异常,所以要加强具有上述危险因素人群的监测,做到早发现、早诊断、早治疗。蔗糖铁对贫血的治疗效果较好,不良反应较少,值得临床推广。

参考文献

[1] SEY MS, GREGOR J, CHANDE N, et al. Transcutaneous bowel sonography for inflammatory bowel disease is sensitive and specific when performed in a nonexpert low-volume north american center [J]. J Ultrasound Med, 2013, 32(8): 1413-1417.

[2] SHERIDAN C. First integrin inhibitor since tysabri nears approval for IBD[J]. Nature Biotechnology, 2014, 32(3): 205-207.

[3] NGUYEN GC, BERNSTEIN CN, BITTON A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian association of gastroenterology[J]. Gastroenterology, 2014, 146(3): 835-848.

[4] PARK DI, CHA JM, KIM HS, et al. Predictive factors of complementary and alternative medicine use for patients with inflammatory bowel disease in korea[J]. Complementary Therapies in Medicine, 2014, 22(1): 87-93.

[5] NYLUND K, JIRIK R, MEZL M, et al. Quantitative contrast-enhanced ultrasound comparison between inflammatory and fibrotic lesions in patients with crohn's disease[J]. Ultrasound in Medicine and Biology, 2013, 39(7): 1197-1206.

[6] AVITZUR Y, GUO C, MASTROPAOLO LA, et al. Mutations in tetratricopeptide repeat domain 7A result in a severe form of very early onset inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2014, 146(4): 1028-1039.

[7] HAALAND D, DAY AS, OTLEY A, et al. Development and validation of a pediatric IBD knowledge inventory device: The IBD-KID[J]. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2014, 58(3): 313-319.

[8] TARGOWNIK LE, BERNSTEIN CN, LESLIE WD, et al. Risk factors and management of osteoporosis in inflammatory bowel disease [J]. Current Opinion in Gastroenterology, 2014, 30(2): 168-174.

[9] 中华医学会病理学分会消化病理学组筹备组,中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 中国炎症性肠病组织病理诊断共识意见[J]. 中华病理学杂志, 2014, 43(4): 268-274.

[10] FLOURIE B, HAGEGE H, TUCAT G, et al. Randomised clinical trial: Once- vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis[J]. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2013, 37(8): 767-775.

[11] FARIBA F, LALEH MK, AHMAD MV, et al. 1H NMR based metabolic profiling in Crohn's disease by random forest methodology[J]. Magnetic Resonance in Chemistry, 2014, 52(7): 370-376.

[12] KOLHO KL, SIPPONEN T, VALTONEN E, et al. Fecal calprotectin, MMP-9, and human beta-defensin-2 levels in pediatric inflammatory bowel disease[J]. International Journal of Colorectal Disease, 2014, 29(1): 43-50.

[13] VOUDOUKIS E, KARMIRIS K, OUSTAMANOLAKIS P, et al. Association between thrombocytosis and iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease[J]. European Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2013, 25(10): 1212-1216.

[14] BAGER P, BEFRITS R, WIKMAN O, et al. High burden of iron deficiency and different types of anemia in inflammatory bowel disease outpatients in Scandinavia: A longitudinal 2-year follow-up study[J]. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2013, 48(11): 1286-1293.

[15] GOLDENBERG BA, GRAFF LA, CLARA I, et al. Is iron deficiency in the absence of anemia associated with fatigue in inflammatory bowel disease? [J]. The American Journal of Gastroenterology, 2013, 108(9): 1392-1397.

[16] BEFRITS R, WIKMAN O, BLOMQUIST L, et al. Anemia and iron deficiency in inflammatory bowel disease: An open, prospective, observational study on diagnosis, treatment with ferric carboxymaltose and quality of life[J]. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2013, 48(9): 1027-1032.

[17] GOMOLLON F, GISBERT JP. Current management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: A practical guide [J]. Drugs, 2013, 73(16): 1761-1770.

[18] NIELSEN OH, AINSWORTH M, COSKUN M, et al. Management of iron-deficiency anemia in inflammatory bowel disease a systematic review[J]. Medicine, 2015, 94(23): e963.

[19] ABITHA S, JAMES J, JANARDHAN HP, et al. Expression of iron-related proteins in the duodenum is up-regulated in patients with chronic inflammatory disorders[J]. The British Journal of Nutrition, 2014, 111(6): 1059-1068.

(收稿日期:2017-03-08,修回日期:2017-04-20)