

缺铁性贫血：一种常见且可治愈的疾病

杰弗里·奈甘瓦拉，迪纳兹·吉格，珍妮尔·米勒，乌尔斯·韦伯
内科，贝塞斯达大学，马里兰

摘要：当铁摄入量、铁储存量和身体铁的损失不足以完全支持红细胞的产生时，就会出现缺铁性贫血。缺铁性贫血很少导致死亡，但对人体健康的影响却是显著的。在发达国家，这种疾病很容易识别和治疗，但经常被医生忽视。相反，这是一个影响不发达国家大部分人口的健康问题。总体而言，世界范围内对缺铁性贫血的预防和成功治疗仍然严重不足，尤其是在贫困妇女和儿童中。在这里，讨论了该疾病的临床和实验室特征，然后将重点放在全球人群中汇聚的相关经济、环境、传染性和遗传因素上。

关键词：缺铁性贫血；红细胞

Iron Deficiency Anemia: A Common and Curable Disease

Jeffery Naigamwalla, Dinaz Giger, Jinelle Miller, and Urs Webb
Department of Internal Medicine, Bethesda University, Maryland

Abstract: Iron deficiency anemia arises when the balance of iron intake, iron stores, and the body's loss of iron are insufficient to fully support production of erythrocytes. Iron deficiency anemia rarely causes death, but the impact on human health is significant. In the developed world, this disease is easily identified and treated, but frequently overlooked by physicians. In contrast, it is a health problem that affects major portions of the population in underdeveloped countries. Overall, the prevention and successful treatment for iron deficiency anemia remains woefully insufficient worldwide, especially among underprivileged women and children. Here, clinical and laboratory features of the disease are discussed, and then focus is placed on relevant economic, environmental, infectious, and genetic factors that converge among global populations.

Keywords: iron deficiency anemia; erythrocytes

引言：

铁占地壳的 5%。它的氧化还原状态使铁对进化的生物过程有用。越来越多的结合或掺入铁的生物分子正在根据它们的结构相似性进行分类。

四大类蛋白质含有铁：(1) 单核铁蛋白（例如，超氧化物歧化酶），(2) 二铁-羧酸蛋白（例如，核糖核苷酸还原酶，铁蛋白），(3) 铁硫蛋白（例如，乌头酸酶），(4) 血红素蛋白（例如，血红蛋白）。在这四个类别中，前三个蛋白质组的检测水平较低，但它们在功能上很重要。血红蛋白是人体中最丰富的含铁蛋白质。超过一半的全身铁包含在血红蛋白中。根据血红蛋白在红细胞中的位置，贫血是缺铁的特征。

尽管铁在地球上很丰富，但缺铁在人类中极为普遍，并且是全世界贫血的最普遍原因。为了更全面地了解缺铁性贫血，必须考虑红细胞生成的铁供需概念。红细胞生成相关的铁需求由三个变量产生：组织氧合、红细胞

更新和出血引起的红细胞损失。在没有出血、疾病或体力活动改变的情况下，组织氧合需求和红细胞生成通常在成年期间保持稳定。因此，铁稳态也保持稳定。每天约有 20 毫升的衰老红细胞被清除，这些细胞中的 20 毫克铁被回收用于生产新的红细胞。由于缺铁性贫血中循环红细胞的半衰期较短，这些患者的铁恢复得更快，但每个小红细胞中的铁含量减少。在出血的情况下，必须从饮食中吸收额外的铁以满足宿主的稳态需求。

铁是一种必需元素，主要受饮食摄入、肠道吸收和铁回收控制。膳食铁有两种形式：血红素和非血红素铁。血红素铁易于吸收，由动物肉、家禽和鱼类形式的血红蛋白（Hb）和肌红蛋白产生。非血红素铁主要存在于植物性食物中，但不易吸收。植物中存在的植酸盐、草酸盐、多酚和单宁等化合物会减少非血红素铁的吸收，某些药物（如质子泵抑制剂）也会如此。相反，抗坏血酸、柠檬酸盐和胃酸促进铁的吸收。在健康饮食中，每天

摄入约 5–15mg 元素铁和 1–5mg 血红素铁，但最终只有 1–2mg 被肠道吸收，主要在十二指肠和近端空肠。

几十年来，已经有可能以相对较低的成本诊断和完全逆转缺铁性贫血。不幸的是，缺铁一直是全世界最常见的贫血和营养障碍。尽管治疗有效，但这种看似莫名其妙的高患病率悖论代表了公共卫生工作的重大挑战。涉及经济、文化障碍和传染病的多重障碍汇聚在一起，使根除这种疾病更加困难。需要克服特定地区某些人类亚群遇到的额外挑战，以在全球社区取得治疗成功。

一、评估和诊断

世界卫生组织将贫血定义为男性血红蛋白水平低于 130g/L，女性血红蛋白水平低于 120g/L。1 在单纯性缺铁中，血清铁蛋白（铁的储存分子）应低于 30 μ g/L。然而，铁蛋白是一种急性期蛋白，在炎症存在时会增加。因此，如果有伴随炎症的证据，例如 C 反应蛋白升高，铁蛋白低于 100 μ g/L 表明 IDA。铁转运蛋白转铁蛋白通常升高；然而，它是一种阴性的急性期蛋白，因此在慢性炎症状态下可以正常或减少。当 TSAT 低于诊断 IDA 所需的 20% 时，血清铁和转铁蛋白饱和度（TSAT）将降低。重要的是要注意，在 Hb 正常的情况下不应排除缺铁，因为在 Hb 水平开始下降之前必须损失大量的铁。因此，低平均红细胞 Hb 且 Hb 正常或红细胞分布宽度增加表示轻度缺铁而无贫血。

二、问题的严重性

儿童和其他人群中 30%~50% 的贫血是由缺铁引起的。因为有 16 亿人贫血，所以有几亿人出现缺铁性贫血。因此，缺铁是全世界贫血的最常见原因。缺铁性贫血困扰着全世界 20 亿营养性缺铁人口中的一部分。因此，可以从全球贫血患病率推断出缺铁的健康负担。贫血症在世界各地的分布并不均匀，因为欠发达地区的人数增加了五倍。在全球一些地区，幼儿贫血的患病率超过 50%，在一些地区甚至接近 100%。在同一地区，除非老年男性外，40% - 50% 的人口在所有年龄段都存在贫血症。相比之下，发达国家的疾病负担要轻得多。在美国，由于缺铁导致的贫血患病率在所有年龄和性别群体中都有所降低。然而，美国约有 1000 万人缺铁，其中 500 万人患有缺铁性贫血。

三、识别缺铁性贫血

这种疾病的临床症状和体征在很大程度上取决于贫血的程度。用于定义贫血的血红蛋白值因年龄、性别、种族以及血液是从毛细血管（手指棒）还是静脉（静脉切开术）来源取样而异。在没有自动化测试的情况下，便携式设备或血红蛋白颜色的视觉匹配已被证明在识别参考值 1–2 g/dL 范围内的血红蛋白水平时准确率为 95%。

患者可能会抱怨精神表现不佳或不耐寒。经常报告疲劳和运动相关的呼吸困难。虽然很少见，但在就诊时可能会发现舌炎或吞咽困难。识别这些特征可能会触发适当的实验室测试和治疗。

缺铁性贫血与一些相当显著的神经系统后遗症有关。一些受试者在休息时具有移动下肢的冲动。不安腿综合征现在被认为是脑铁水平降低的可逆症状，在怀孕期间尤其普遍。异食癖是另一种相关的神经系统合并症。异食癖被定义为在没有缺铁的情况下通常不会在人类饮食中消耗的材料的食物强迫。据报道，生活在缺铁性贫血极为普遍的地区的大多数非洲孕妇都有异食癖，特别是食土癖。这种不寻常行为的分子基础尚不清楚。还已知缺铁会导致认知功能障碍。神经损伤在婴儿大脑发育过程中尤为重要。尽管在以后的生活中进行了治疗，但仍会出现长期的认知挑战。因此，应积极治疗婴儿期缺铁性贫血，以避免潜在的认知问题。

实验室评估揭示了铁调节储存、运输和利用的血液参数的特征变化。铁调素是人体铁的主要调节剂。不幸的是，实验室间的差异和缺乏足够的标准阻碍了铁调素检测在临床护理中的进步。研究表明，铁调素水平低或缺乏可能是单纯性缺铁的诊断。

目前，确定显著缺铁以及治疗反应的核心参数是铁蛋白。铁蛋白复合物结构就像一个笼子，可容纳多达 4500 个铁分子。血清铁蛋白水平为 15 μ g/L 或更低可诊断缺铁，并且与缺乏可染色的骨髓铁特别相关。即使在较高的铁蛋白水平（~40 μ g/L）下，红细胞生成也可能受到影响。缺铁还导致成红细胞释放可溶性转铁蛋白增加。因此，可溶性转铁蛋白受体和铁蛋白的比率用于检测缺铁性红细胞生成。当存在明显的炎症时，血清铁蛋白水平可能无法准确反映铁的储存量。在慢性肾病患者中，铁蛋白水平 > 400 μ g/L，但缺乏显著的骨髓铁储备。

正如预期的那样，缺铁性贫血患者的血清铁水平降低。转铁蛋白表达在缺铁状态下增加，因此转铁蛋白上的铁饱和度降低至 <15%。值得注意的是，脱铁和单铁转铁蛋白是主要种类，血浆中存在相对少量的二铁。由于成红细胞上转铁蛋白受体的相对水平和饱和动力学，二铁的减少与红细胞生成有关。

除铁参数外，缺铁对红细胞生成和红细胞有可测量的影响。网织红细胞血红蛋白含量低是由于血红蛋白生成减少，可用于筛查婴儿和儿童缺铁。然而，地中海贫血突变可能会混淆对网织红细胞血红蛋白定量的解释。缺铁导致锌原卟啉的产生增加与成红细胞成熟期间血红素产生减少有关。这两个参数的比率可以使用洗涤的红细胞来量化。尽管每摩尔血红素的锌原卟啉值 > 40 摩尔

表示缺铁状态，但近期疾病的存在可能会降低该测试的敏感性。

贫血或小红细胞症的表现通常相对于体内铁储备的损失有所延迟。每天约有 1% 的红细胞被替换，而从衰老细胞中回收的铁继续支持新细胞的产生。最终，全血细胞计数（CBC）将反映对红细胞生成的影响。可能表现为红细胞分布宽度（RDW）增加、红细胞（RBC）计数减少、RBC 血红蛋白减少和平均细胞体积减少的组合。除非铁缺乏得到逆转，否则血红蛋白和红细胞比容水平会降低到足够低的水平，从而被归类为贫血。

四、缺铁性贫血的主要原因

失血

每毫升浓缩红细胞（约 2.5 毫升全血）含有约 1.0 毫克铁。每天，从饮食中吸收 1.0 毫克铁，而来自衰老红细胞的 20 毫克铁可用于支持红细胞生成。一旦铁储备耗尽，饮食和再循环的红细胞铁通常不足以补偿急性失血。

在所有缺铁性贫血病例中，都应考虑失血。迄今为止，出血本身是急性铁丢失和贫血最常见的机制。出血减少了宿主的红细胞量，减少了红细胞生成的铁供应，并增加了红细胞生成的铁需求。月经或钩虫感染引起的慢性失血（见下文）在全球范围内的影响最大。健康成年人的粪便中每天流失的血液少于 2 毫升。如果没有专门的粪便检查，可能难以检测高达 60 mL/d 的隐性失血。出血可能发生在肠道的多个部位，结肠出血的发生率增加。有时被忽视的失血原因包括献血和流鼻血。伴随血红蛋白尿的血管内溶血（例如发生在疟疾中）会在没有出血的情况下导致铁丢失。长期体力消耗后，大量铁会在汗液中流失，并可能导致缺乏状态。在所有新的缺铁性贫血病例中都应询问完整的病史。

缺铁的母胎桥

出生时对铁的需求量最大。经期和怀孕的女性对铁的需求量很高。据估计，在怀孕期间，从受孕到分娩需要约 1200 毫克的铁。母亲的铁摄入和储存必须满足胎儿发育和分娩时的失血量。此外，母体红细胞量应从 350 增加到 450 mL。相比之下，没有补铁的孕妇只会增加 180-250 毫升的红细胞量。对这种差异的一种解释是胎儿对铁的需求优先于母亲的红细胞量。产后，铁在母乳中以乳铁蛋白的形式流失。这些损失通过哺乳期女性没有月经来平衡。

孕期和围产期的母体缺铁性贫血对母婴都有毁灭性的影响。除了贫血的直接影响外，胎儿大脑成熟度降低、儿童认知缺陷和母亲抑郁也与缺铁性贫血有关。早年由缺铁引起的认知缺陷的可逆性尚不清楚。重要的是，未经治疗的孕妇缺铁会传给婴儿。如果在婴儿期、儿童期

和青春期不治疗，贫血和与铁相关的认知缺陷可能会像遗传特征一样代代相传。除非缺铁在生命的某个阶段得到治疗，否则从母亲到孩子的缺铁循环可能会持续几代人。

在胎儿和婴儿期，所有组织的生长和发育都需要铁。在此期间，人类的增长率几乎是对数的。血红蛋白和肌红蛋白的要求必须在储存铁的积累之前得到满足。尽管与母亲相比，胎儿的血清铁蛋白水平升高，但胎儿的铁储存量与母亲的铁储存量密切相关。在缺铁的贫血母亲中，胎儿铁蛋白水平在分娩时仍然比母体铁蛋白高 10 倍。出生时，胎儿红细胞量约为 50 mL/kg，而成人 25-30 mL/kg。在出生后的第一年，全身铁增加约 240 毫克。大约 80% 的铁用于扩大血红蛋白生产（50%）和铁储存（30%）。第一年之后，铁的摄入量或储存量必须保持足以支持持续生长和增加的红细胞量。在儿童和年轻人中，缺铁仍然是这些人群总体疾病负担的三大因素之一。

疟疾

缺铁性贫血和疟疾在世界大部分热带地区并存。疟疾通过引起血管内溶血并随后在尿液中丢失血红蛋白而导致缺铁性贫血。这种临床特征在 1898 年被描述为黑水热。疟疾还会引起抑制红细胞生成素的免疫反应以及对红细胞生成的直接影响。宿主还可以增加铁调素的表达，以保护免受肝期疟疾的侵害。当然，增加铁调素会限制铁并可能延迟红细胞的恢复。

在考虑努力消除疟疾流行地区的铁缺乏症时，必须了解铁、铁调素和疟疾之间复杂的相互作用。如果铁调素对铁的再分配对疟疾有益，那么限制性铁可以使受感染的宿主受益。这一假设可能有助于解释最近关于疟疾流行地区学龄前儿童补铁可能造成危害的报告。在该研究中，由于坦桑尼亚桑给巴尔的疟疾住院或死亡风险增加，铁和叶酸补充剂被停止。建议在疟疾流行地区增加补铁的注意。然而，最近 Cochrane 的一篇文章建议，“不应禁止生活在疟疾流行国家的儿童补铁”。在无法获得适当疟疾预防和治疗的地区，缺铁性贫血的治疗尚不明确。这个关键但复杂的问题有待进一步研究和解决。

钩虫

与缺铁性贫血一样，钩虫感染影响着全世界数亿人。令人惊讶的是，最近的一项研究报告说，撒哈拉以南非洲的疟疾和钩虫之间存在相当大的重叠。在世界范围内，有两种钩虫会感染人类。根据对潮湿土壤生存的要求，两者都存在于热带地区。在没有卫生设施的地区，蠕虫通过粪便进入土壤。从土壤中，寄生虫直接通过口腔或间接通过皮肤进入新人类宿主的十二指肠。一旦进入肠

道，蠕虫可能会保留数年，因为它会在粪便中释放卵子。如果在热带地区旅行或居住、缺铁性贫血和轻度嗜酸性粒细胞增多，应怀疑钩虫感染。由于它们位于小肠中，如果粪便中没有卵子，胶囊内窥镜检查有助于诊断。每天从肠黏膜渗出的 0.3 - 0.5 mL 血液中的钩虫为生。严重感染的患者根本无法维持足够的铁储备并变得贫血。即使没有额外的铁补充剂，抗蠕虫药物也可以逆转缺铁性贫血。目前尚不清楚钩虫感染是否会导致宿主体内铁调素的产生增加。

饮食和铁的吸收不良

地方经济通常决定全球营养水平。在没有严重营养不良或合并症的情况下，饮食本身很少引起缺铁性贫血。即使宿主的铁储备可能很低，纯素饮食通常足以预防贫血。当铁储备丢失或贫血已经发展时，饮食变得更加重要，并且宿主需要从肠道吸收额外的铁才能恢复。这发生在本工作前面描述的多种环境中：失血、婴儿期快速生长、疟疾和钩虫。在这些情况下，饮食和铁补充剂对于维持铁的可用性至关重要。可能需要补充膳食铁，因为普通的西方饮食不足以满足怀孕的需要。除了铁含量本身，铁吸收的生物利用度在很大程度上取决于膳食成分。血红素形式的铁尤其具有生物可利用性，含肉饮食也是有益的。维生素 C 可提高膳食中铁的利用率以及避免喝茶或其他铁螯合物质。正在尝试许多方法来提高饮食中铁的可用性，目标是在弱势群体中以低成本和文化上可接受的方式实施。

除了膳食成分外，肠道必须能够吸收铁以预防或治疗缺铁性贫血。无机铁吸收需要多种机制从十二指肠和空肠上皮细胞进出。在疑似吸收不良的情况下，简单的口服铁吸收测试可能会阻止或指导更具侵入性的研究。如果宿主的铁调素表达增加，则饮食中的无机铁将无法最佳地从肠道吸收到血液中。相反，这些铁会被困在肠上皮细胞中，然后脱落到管腔和粪便中。因此，尽管饮食中的生物利用度很高，但感染、炎症或其他铁调素上调机制可能会抑制非血红素铁的吸收。其他疾病，包括幽门螺杆菌感染、减肥手术或胃酸减少，都会抑制铁的吸收。最后，由于肠道对铁的吸收低，乳糜泻是贫血的常见原因。在接受内镜检查评估缺铁性贫血的受试者中，乳糜泻的发生率很高（15%）。

五、解决全球问题

钢铁防御工事

铁强化仍然是旨在治疗或预防缺铁性贫血的主要努力。作为一般规则，经期和孕妇及其子女显然是该病最大的高危人群。在不发达国家，铁可能与其他微量营养素一起提供，以减少学童的贫血。含铁补充剂的家庭食

品制剂是谷物或商业食品的工业规模补充剂的替代品。许多口服制剂和给药方案可用于经期和怀孕的女性。最近，具有改善毒性特征的静脉内铁制剂已用于快速治疗有助于减少输血需求的病例。基于静脉治疗提供的大量铁，应特别注意剂量以防止医源性铁过载。作为一般规则，治疗应持续到贫血消失并补充铁储备。这些目标是在正常的血细胞比容和血清铁蛋白水平为 50 - 100 $\mu\text{g/L}$ 的情况下实现的（对应于其他健康成人的商店中约 400 - 800 mg 铁）。

延迟夹闭脐带

必须特别注意预防新生儿缺铁。除了母体铁补充剂外，延迟脐带钳夹的简单操作可能有助于实现这一目标。1954 年，延迟脐带夹钳被发现是一种相对良性的手术。最初并未考虑将胎盘输血作为铁源的潜在益处。到 1960 年代，胎盘输血在延迟钳夹几分钟后会导致红细胞体积显著增加。对于 3.5 kg 的婴儿，延迟 5 分钟会增加 166 mL 的血容量。胎盘输血也可以通过在阴道分娩后将新生儿放在母亲的腹部，并在脐带停止搏动时夹住脐带来实现。在剖宫产或其他可能排除延迟钳夹的临床情况下，在胎盘附近钳夹应增加输送给新生儿的血液量。在 1990 年代，为了防止出生后头 6 个月缺铁而延迟钳夹的益处得到了更清楚的认识。迄今为止，由于对红细胞增多症、高胆红素血症和血液粘度增加的担忧没有得到支持，可能已经阻止了广泛的适应性胎盘输血。重要的是，在 400 名低风险妊娠中，分娩时脐带钳夹延迟 3 分钟，这些担忧都没有实现。相反，到 4 个月大时，新生儿贫血和铁参数得到了改善。接受延迟 (>3 分钟) 钳夹的婴儿中没有一个婴儿的铁蛋白水平低于 20 $\mu\text{g/L}$ ，而在分娩后几乎立即接受钳夹的受试者中，7.4% 的受试者的铁蛋白水平下降。总体而言，这些研究表明，某种程度的胎盘输血可能对大多数分娩有益。需要对这种简单的操作进行大规模的前瞻性研究来确认这些结果。如果这些研究表明对预防缺铁或贫血有普遍的益处，那么应该做出适当的多国努力，通过延迟脐带钳夹来广泛开展胎盘输血。这个程序在不发达的社区可能特别有用，因为它几乎不会产生额外费用（如果有的话）。

了解基本的铁生物学

据预测，基础研究工作将极大地促进全球缺铁性贫血治疗的进展。也许这方面最重要的进步是过去十年中铁调素生物学的发现和发展。毫无疑问，铁调素生物学将发展成为世界所有人群中缺铁性贫血的应用。例如，认识到铁调素表达高度可变并受昼夜节律影响应该有利于改进给药方案。作为针对优化治疗的另一种研究途径，铁调素响应于缺铁补铁的表达式动力学在很大程度上仍未

被探索。口服与静脉治疗的临床比较将有助于确定快速治疗是否可以提高某些个体或患者群体的成功机会。

某些人群不能从普遍的铁补充剂中受益。随着遗传性色素沉着症，膳食铁的吸收增加。一些遗传变异很常见，尤其是在北欧人中。尽管在最常见的遗传性色素沉着病形式中，临床外显率变化很大，但通常不建议对该组进行公共铁强化。另一种名为地中海贫血的遗传性疾病与缺铁性贫血有更直接的关系，因为这两种疾病都集中在世界疟疾和钩虫流行地区。地中海贫血是由导致血红蛋白产生减少的珠蛋白基因突变引起的。有趣的是，缺铁本身可能会影响 α -地中海贫血中血红蛋白的产生。地中海贫血特征患者表现为与缺铁相似的小红细胞增多症。纯合地中海贫血突变导致宿主体内铁超负荷的机制尚不完全清楚。因此，必须在该人群中识别地中海贫血并避免补铁。

还应该提到最近发现的几个重要基因或改变铁代谢的突变的基本发现。铁在一定程度上受到最近发现的一种名为 TMPRSS6 的基因的调节。该基因的突变会导致铁缺乏症，而铁补充剂对这种缺乏症是无效的。如果疟疾或钩虫患者从缺铁中受益，那么一些人群可能通过将突变整合到该基因中而进化。以人群为基础的研究将有助于确定 TMPRSS6 基因的突变是否会影响到包括撒哈拉以南非洲地区在内的一些全球人群中逆转缺铁的努力。

正如铁对疟疾发病机制的重要性所证明的那样，需要进一步研究这种病原体缺铁与缺铁性贫血之间的复杂关系，以确定最佳治疗方案。还应确定钩虫对铁调素表达的影响。在患有这些寄生虫中的一种或两种的人群中，补充铁的努力可能会被宿主的炎症反应所混淆。应进一步研究、了解钩虫与肠道铁吸收之间的关系，并将其纳入根除工作。理想情况下，将测试将疫苗接种、卫生、疟疾治疗、驱虫和铁补充剂纳入同一研究计划的策略。尽管这些战略在资源有限的世界中似乎雄心勃勃，但重要的是要记住，全球有数亿人将从中受益。

结论

铁是多种代谢功能的重要元素，最显着的是血红蛋白的氧运输。缺铁性贫血通常在铁体储存耗尽后发生慢性失血。缺铁性贫血的特点是小红细胞增多症和低色素沉着，再生不足，血清铁、铁饱和度和铁蛋白低。如果铁缺乏症没有得到解决，动物通常会发展为严重的贫血症，除非动物受到压力，否则这种贫血症的耐受性非常好。应在治疗前获得用于诊断测试的样本。缺铁性贫血的治疗包括防止进一步失血、口服和/或肠外补铁以及治疗潜在疾病。通过适当的治疗，只要可以解决潜在疾病，缺铁性贫血患者的预后就会很好。

与其他普遍的贫血和血红蛋白病不同，缺铁性贫血的诊断和治疗在大多数人（如果不是所有人）中是可以实现的。然而，对缺铁性贫血的考虑必须包括几个致病因素的可能趋同。如果资源充足，则必须关注个体化治疗方法。在不发达国家，正在采取更多的公共方法来克服影响全球数亿人的缺铁性贫血的重叠原因。最终，预计增加对基础铁生物学的研究和理解将有助于制定旨在全球消除这种疾病的新策略。

参考文献：

- [1] Ahlquist DA, McGill DB, Schwartz S, Taylor WF, Owen RA 1985. Fecal blood levels in health and disease. A study using HemoQuant. *N Engl J Med* 312: 1422 - 1428
- [2] Ahmed F, Khan MR, Akhtaruzzaman M, Karim R, Williams G, Torlesse H, Darnton-Hill I, Dalmiya N, Banu CP, Nahar B 2010. Long-term intermittent multiple micronutrient supplementation enhances hemoglobin and micronutrient status more than iron + folic acid supplementation in Bangladeshi rural adolescent girls with nutritional anemia. *J Nutr* 140: 1879 - 1886
- [3] Alleyne M, Horne MK, Miller JL 2008. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. *Am J Med* 121: 943 - 948
- [4] Anderson BJ, Holford NH 2008. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48: 303 - 332
- [5] Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD 2009. Iron absorption and metabolism. *Curr Opin Gastroenterol* 25: 129 - 135
- [6] World Health Organisation . Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System 2011. <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin>.
- [7] Bathla S, Arora S. Prevalence and approaches to manage iron deficiency anemia (IDA). *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021;1 - 14. 10.1080/10408398.2021.1935442
- [8] Shokrgozar N, Golafshan HA. Molecular perspective of iron uptake, related diseases, and treatments. *Blood Res* 2019;54:10 - 16. 10.5045/br.2019.54.1.10
- [9] Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, et al.. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016;387:907 - 16. 10.1016/S0140-6736(15)60865-0
- [10] Crielaard BJ, Lammers T, Rivella S. Targeting iron metabolism in drug discovery and delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2017;16:400 - 23. 10.1038/nrd.2016.248