

铁代谢及铁蛋白与心血管疾病关系的现状分析

徐炜棉¹, 郭金莲¹, 王燕琴², 卢均坤³

(1.佳木斯大学研究生部,黑龙江 佳木斯 154000;

2.佳木斯大学附属医院超声科,黑龙江 佳木斯 154000;

3.佳木斯大学附属第一医院心内二科,黑龙江 佳木斯 154000)

摘要:铁是一种双面元素,铁稳态的紊乱对部分组织有害。研究表明心脏是受铁代谢紊乱影响的主要器官之一。铁代谢障碍无论是缺乏还是超载,都与心血管疾病的发生率和死亡率增加有关。铁蛋白是研究铁状态的唯一指标,被认为是诊断铁状态的最佳单一测定。就目前研究结果来看,多种心血管疾病与铁代谢紊乱有关,如冠心病、心力衰竭、心肌病、阿霉素导致的心肌损伤及心肌缺血再灌注。明确铁代谢紊乱引起细胞损伤的机制,并进一步研究铁蛋白与铁代谢紊乱所引起的心血管疾病的相关性,可以为临床上提供便捷、准确的检测方法,并可指导临床治疗。

关键词:铁超载;铁缺乏;铁蛋白;心血管疾病

中图分类号:R541;R543

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.22.012

文章编号:1006-1959(2018)22-0039-04

Analysis of the Relationship between Iron Metabolism and Ferritin and Cardiovascular Diseases

XU Wei-mian¹, GUO Jin-lian¹, WANG Yan-qin², LU Jun-kun³

(1. Graduate School of Jiamusi University, Jiamusi 154000, Heilongjiang, China;

2. Department of Ultrasound, Jiamusi University Hospital, Jiamusi 154000, Heilongjiang, China;

3. Department of Cardiology, Subject Two, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154000, Heilongjiang, China)

Abstract: Iron is a double-sided element, and the disorder of iron homeostasis is harmful to some tissues. Studies have shown that the heart is one of the major organs affected by iron metabolism disorders. Iron metabolism disorders, whether lacking or overloading, are associated with an increased incidence of cardiovascular disease and mortality. Ferritin is the only indicator of iron status and is considered to be the best single assay for diagnosing iron status. According to the current research results, a variety of cardiovascular diseases are associated with iron metabolism disorders, such as coronary heart disease, heart failure, cardiomyopathy, myocardial damage caused by doxorubicin, and myocardial ischemia-reperfusion. To clarify the mechanism of cell damage caused by iron metabolism disorder, and further study the correlation between ferritin and cardiovascular diseases caused by iron metabolism disorder, it can provide a convenient and accurate detection method for clinical, and can guide clinical treatment.

Key words: Iron overload; Iron deficiency; Ferritin; Cardiovascular diseases

铁不仅参与血红蛋白和红细胞的生成,还是氧运输和储存的重要组成部分,同时铁还是部分酶系统和代谢过程的一部分,然而铁是一种双面元素,铁稳态的紊乱对部分组织有害。缺铁主要与饮食摄入不足、女性围绝经期出血以及非甾体抗炎药引起的消化道出血等有关,而铁超载是由于肠道吸收增加、胃肠外给药或饮食摄入增加导致不同器官中过量铁累积。心脏是受铁代谢紊乱影响的主要器官之一。铁代谢紊乱,无论是缺乏还是超载,都与心血管疾病发病率增加和死亡率增加有关^[1-3]。从目前的研究结果看,严重的铁超载与心脏损伤有关,而缺铁与心衰患者的预后不良有关。铁蛋白是研究铁状态的唯一

指标,被认为是诊断铁状态的最佳单一测定,是铁缺乏症的高度特异性指标。H 亚基和 L 亚基按不同比例组成铁蛋白,其中含 H 亚基多的铁蛋白主要位于心脏,含 L 亚基多的则主要存在于肝脏和脾脏中。在体内,铁蛋白一方面可将过量的亚铁转化成无害的三价铁贮存,以降低二价铁对细胞的毒性作用;另一方面通过在肠粘膜细胞中与过多的铁结合,减少铁吸收入血,从而发挥调节铁吸收的作用。本文从以下几个方面对目前有关铁代谢及铁蛋白与心血管疾病的研究现状进行总结。

1 铁蛋白与冠心病

1981 年,苏利文提出“铁假说”,认为铁超载可能与冠心病的发生发展有关,该假设是基于铁超载参与体内氧化反应,产生大量氧自由基,同时还促进低密度脂蛋白氧化,这又会损害血管并加速冠状动

作者简介:徐炜棉(1992.10-),女,山东威海人,硕士研究生,研究方向:线粒体与心脏疾病研究

通讯作者:卢均坤(1972.4-),男,黑龙江佳木斯人,博士,主任医师,研究生导师,研究方向:冠心病的基础与临床及心肌病的分子机制

脉粥样硬化的进程。随后大量研究也发现铁超载参与冠心病的发生发展,且铁蛋白与冠脉狭窄程度 Genisini 积分显著相关,铁蛋白 $>200\text{ }\mu\text{g/L}$,其心肌梗死发生率是 $\leq 200\text{ }\mu\text{g/L}$ 的 2.2 倍^[4]。近几年一些研究表明^[5,6],铁蛋白与冠心病的发生发展没有关联,而转铁蛋白与冠心病的风险相关,与铁蛋白相比,转铁蛋白受炎症等影响较小。目前针对铁与冠心病的相关性研究结果并不一致,这可能与不同研究选用的铁代谢指标不同,以及研究人群、研究方法、样本量的差异等有关。若证实铁参与冠心病的发生发展,同时铁蛋白与冠心病存在相关性,则可通过早期检测铁蛋白数值,指导临床适当限制铁摄入和应用螯合剂等方法来预防和减少冠心病的进展,从而减少心血管事件的发生。

2 铁蛋白与心力衰竭

在心衰患者中,缺铁非常普遍,发生率为 30%~50%,但常常容易被忽视,由于它导致心脏和外周肌肉功能障碍,伴有铁缺乏的心力衰竭的患者预后更差,故缺铁与心衰临床预后较差和死亡风险较高有关^[7]。因此,除了慢性肾功能不全、贫血和糖尿病之外,铁缺乏还作为慢性心力衰竭的新合并症以及新的治疗靶目标出现。铁缺乏(ID)定义为血清铁蛋白 $<100\text{ }\mu\text{g/L}$ (绝对 ID)或铁蛋白 $100\sim 299\text{ }\mu\text{g/L}$,转铁蛋白饱和度 $<20\%$ (功能性 ID)。研究发现^[8],在慢性心力衰竭患者中,缺铁患者占 40%,缺铁与患者的生活能力下降和死亡风险增加有关,并且被视为预测心力衰竭的独立危险因素,给予患者补铁治疗后再住院风险有所改善。不同的病理生理机制可以解释低铁蛋白水平与 HF 事件之间的关联。首先,在缺铁的情况下,肌肉氧化酶和呼吸蛋白的浓度和活性降低,导致细胞能量学损伤;其次,肌组织结构的改变,如线粒体肿胀等,从而影响 ATP 的生成;再次,铁缺乏影响细胞增殖周期,有丝分裂停滞在 G₁/S 期和细胞凋亡;另外,与贫血无关,它可能会增加儿茶酚胺水平,导致心脏肥大^[9,10]。总之,这些细胞内和神经激素的紊乱可能与心衰的发生发展有关。从目前研究结果看,绝对铁缺乏与早期再入院风险过高有关,若该研究结果成立,则可通过静脉补铁改善患者生产和生活能力。然而近几年有研究显示铁代谢障碍,无论是低或高铁蛋白血清水平,都与一般人群中发生心力衰竭事件的风险有关,即使并没有发生贫血,这些研究结果表明,铁的不平衡可能在心力衰竭的发展中起作用,进一步研究显示与铁蛋白水平

正常的患者相比,铁蛋白水平低的患者比铁蛋白水平高的患者心力衰竭的患病风险更高^[11]。然而上述研究主要是集中在射血分数减少的心力衰竭(HFrEF)上,而有关铁缺乏在急性心力衰竭和射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)中所起作用的证据则十分有限。

3 铁蛋白与心肌病

心肌病可被分为原发性和继发性心脏病。原发性心肌病的病因常常无法解释,因此他们的治疗仅限于一般心力衰竭管理。相比之下,在继发性心肌病中,对潜在病因的识别和采取有效的措施,可在早期防止心力衰竭的发展。近年来,铁过载性心肌病(IOC)一词被用来描述由心肌中铁积聚导致的心肌病继发型。近来吸引研究者注意的是:一方面,铁过载与某些血液疾病相关联;另一方面,铁过载的准确识别和有效管理现在已经成为可能。铁过载性心肌病诊断要求:①铁超载(血清铁蛋白 $>300\text{ ng/ml}$,转铁蛋白饱和度 $>55\%$);②CMR T₂值 $<20\text{ ms}$;③心脏病证据。

铁超负荷的主要形式被称为遗传性或原发性血色病,它是由编码铁代谢相关蛋白质的基因突变引起的常染色体疾病^[12]。这种情况下的铁超载是由于肠铁吸收增加和铁代谢进一步紊乱所致。目前根据涉及的基因突变分为 4 种类型,其中在类型 2 中,内分泌和心脏并发症更明显,心脏衰竭在 30 岁之前是常见的死亡原因^[11]。继发性铁超负荷主要是由过量的胃肠道外给药引起的,主要与输血依赖性的遗传性或获得性贫血有关,如遗传性血红蛋白病、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓纤维化、再生障碍性贫血、铁粒幼细胞性贫血。与继发性铁超负荷相关的其他疾病包括慢性肝病,如酒精性肝硬化、迟发性卟啉病、终末期肾病静脉注射铁剂、极度饮食摄入,以及一些影响铁代谢的罕见疾病,如先天性转铁蛋白血症等。

铁以铁蛋白、含铁血黄素和游离铁的形式储存在肌细胞中,后者是最活跃的。游离铁通过 Fenton 反应将亚铁转化为三价铁,产生有毒的羟自由基,同时,通过 L-型钙通道增加二价铁运输也导致心肌细胞钙转运紊乱和兴奋-收缩偶联受损,这可能反过来参与了心脏舒张和收缩功能障碍的发展。除了直接的心肌损伤外,铁超负荷还可能通过对其他器官的影响间接影响心脏。例如,肝功能障碍,内分泌病(糖尿病,甲状腺功能减退症,甲状旁腺功能减退症)

以及由铁超载引起的免疫缺陷可能有助于铁过载性心肌病的发生发展^[13]。在心脏中,铁沉积最初发生在心室肌,随后出现在心房心肌和传导系统^[14]。心外膜铁浓度一般高于心内膜下的浓度,但最近研究显示严重 IOC 患者的不同心室层面铁沉积无明显区别^[15]。

目前 IOC 的两种表型已经确定:①扩张型:其特征左心室重塑导致心腔扩张和 LVEF 降低;②限制型:其特征在于通过限制左心室充盈引起左心室舒张功能障碍,进而导致肺动脉高血压和随后的心室扩张^[16]。在疾病的早期阶段,心肌铁超负荷表现为舒张期左心室功能障碍,此时测得血清铁蛋白浓度明显升高。舒张期左心室功能受限,具有假性正常化或限制性充盈模式,伴/不伴左心房扩大^[17,18]。如果铁过载的原因依然存在,并且没有开始适当的铁螯合疗法,则大多数 IOC 患者发生左心室重塑,最终导致左心室扩张和 LVEF 降低,即所谓的 IOC 扩张型^[16]。或者限制左心房充盈和右心室扩张,增加肺动脉压,但此时保留 LVEF(限制型)^[17,18]。值得注意的是,虽然超声心动图可以确定铁对心肌结构和功能的影响,但在血红蛋白病和其他血液病患者中,左心室舒张功能障碍和 LVEF 降低可能被贫血引起的高输出状态所掩盖,且不能准确预测心肌铁含量。心脏磁共振成像(CMR)与 T₂ 测定可定量评估心肌铁负荷和准确 LVEF,然而,该技术的广泛实施仍然受到部分发展中国家供应有限的限制^[19]。而基础实验室检查包括血清铁蛋白和转铁蛋白饱和度可以诊断铁超负荷,血清铁蛋白预测因子随输血次数呈线性增加,故为监测铁螯合疗法提供了一种简单的方法。通过铁螯合剂可以更好地控制铁超载,如果出现心力衰竭的症状和体征和/或功能性或结构性心脏功能障碍的客观证据,应对患者进行强化铁螯合治疗和常规心力衰竭药物治疗,包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂和 β 受体阻滞剂,在出现急性心力衰竭的患者中,根据临床需要使用袪利尿剂、正性肌力药、肾替代疗法和机械循环支持。通过测定铁蛋白的量指导临床铁螯合疗法治疗铁过载是预防和治疗铁过载性心肌病的关键。

4 阿霉素导致的心肌损伤

阿霉素又称多柔比星,为蒽环类抗生素,常作为抗肿瘤药物而被广泛用于临床。然而大量回顾性研究表明,阿霉素存在严重的心脏毒性,且具有剂量依赖性。但是,由于阿霉素在肿瘤的治疗中起重要作用,故仍然在临床上被广泛应用。所以为减少阿霉

素的心脏毒性作用,一方面在保证药物疗效的情况下,尽量减少其药物剂量,另一方面使尽可能明确阿霉素所致心肌损伤及机制,以指导临床预防和减少其心脏损伤。目前研究主要集中在氧自由基、钙超载、铁代谢紊乱等方面的影响。关于铁代谢紊乱方面,正常情况下,心肌细胞中只有极少量具有生物活性的游离铁,而铁蛋白是心肌细胞中铁的主要储存形式,它可以防止铁离子的溢出,从而避免其对细胞、组织的损害。但阿霉素进入细胞后,形成阿霉素-Fe³⁺复合物,其本身不仅是强氧化剂,而且还可以释放 Fe³⁺,参与 Haber-Weiss 反应,生成大量氧自由基,进而破坏细胞内的有机成分和生物膜,损伤细胞功能。目前临床上主要是应用铁螯合剂右丙亚胺预防阿霉素所致慢性心脏毒性,但右丙亚胺也存在弊端,一方面可加重化疗药物引起的骨髓抑制,另一方面研究发现其可能会干扰癌症的治疗。近年来,研究表明,苦参碱可减少阿霉素所致的心肌损伤,其作用机制主要是保护线粒体功能、提高线粒体 Na⁺-K⁺-ATP 酶、Ca²⁺-ATP 酶活性、减少氧化应激,从而达到保护心脏的作用,但是苦参碱对阿霉素所致心肌细胞损伤的保护作用的相关机制仍有待于进一步深入研究,这将为今后临床上预防和治疗阿霉素所致的心肌损伤提供新的思路 and 理论依据^[20]。

5 心脏缺血再灌注损伤

急性心肌梗死由于经皮冠状动脉介入(PCI)技术在临床的广泛应用,其死亡率明显减少。然而,矛盾的是,再灌注会诱发损伤,从而导致心肌梗死后的不良结局。因此,帮助缺血心脏应对再灌注的不良后果并保护其免受缺血/再灌注(I/R)损伤是至关重要的。目前对于 I/R 损伤机制的研究表明,它是多因素共同作用的结果,其中铁超载是重要的因素之一。心肌细胞缺血 30 min 后,细胞内 pH 值会下降,酸性环境下铁蛋白会释放结合的 Fe³⁺,随后被还原成 Fe²⁺,进而参与催化产生氧自由基。氧自由基包括超氧阴离子、过氧化氢和羟基,其中羟基是强氧化剂,它不被任何已知的生物抗氧化剂清除,并导致脂质膜的过氧化。在生物体系中,它是在过渡金属的存在下形成的,特别是作为催化剂的铁。由于铁传播 ROS 的作用,中和它可能有效减少 I/R 期间的组织损伤。

6 总结

铁含量异常,包括铁缺乏和铁超载,均会通过多种复杂的机制引起心肌细胞损伤,进而影响心肌细

胞功能,在临床上则表现为各种心血管疾病。铁代谢紊乱损伤心肌细胞的机制尚不十分明确,就目前研究结果来看,铁超载主要是通过参与氧自由基生成,进而造成细胞损伤,而铁缺乏则主要是通过多种途径影响 ATP 的生成。现需亟待解决的问题是首先要明确铁代谢紊乱引起细胞损伤的机制,其次是进一步研究铁蛋白与铁代谢紊乱所引起的心血管疾病的相关性,从而为临床上找到一种便捷、准确的检测方法提供理论依据,并可指导临床治疗。

参考文献:

- [1]Kremastinos DT,Farmakis D.Iron overload cardiomyopathy in clinical practice[J].Circulation,2011,124(20):2253-2263.
- [2]Hsu HS,Li CI,Liu CS,et al.Iron deficiency is associated with increased risk for cardiovascular disease and all-cause mortality in the elderly living in long-term care facilities [J].Nutrition, 2013,29(5):737-743.
- [3]De SD,Krishna S,Jethwa A.Iron status and its association with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies[J].Atherosclerosis,2015,238(2):296-303.
- [4]Salonen JT,Nyyssönen K.High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men[J].Circulation,1992,86(3):803-811.
- [5]施莹.血浆铁蛋白,铁代谢关键基因及其交互作用与冠心病的相关性[D].华中科技大学,2011.
- [6]闫丽荣.冠心病患者血浆铁蛋白与转铁蛋白关系的研究[J].中国循环杂志,2014,29(2):111-114.
- [7]Klip IT,Comincolet J,Voors AA,et al.Iron deficiency in chronic heart failure:an international pooled analysis[J].American Heart Journal,2013,165(4):575-582.
- [8]Jankowska EA,Rozentryt P,Witkowska A,et al.Iron deficiency:an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure [J].European Heart Journal,2010,31(15):1872-1880.
- [9]Silverberg DS,Wexler D,Schwartz D.Is Correction of Iron Deficiency a New Addition to the Treatment of the Heart Failure?[J].Int J Mol Sci,2015,16(6):14056-14074.
- [10]Hoes MF,Grote BN,Kijlstra JD,et al.Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function [J].European Journal of Heart Failure,2018,20(5):910-919.
- [11]Silvestre OM,Goncalves A,Jr NW,et al.Ferritin levels and risk of heart failure - the Atherosclerosis Risk in Communities Study[J].European Journal of Heart Failure,2017,19(3):340-347.
- [12]Wang W,Knovich MA.Serum ferritin:Past,present and future [J].Biochim Biophys Acta,2010,1800(8):760-769.
- [13]Belhouk KM,Bakir ML,Kadhim AM,et al.Prevalence of iron overload complications among patients with b-thalassemia major treated at Dubai Thalassemia Centre [J].Annals of Saudi Medicine,2013,33(1):18-21.
- [14]Wood JC.Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases[J].Blood Rev,2008,22(suppl 2):S14-S21.
- [15]Carpenter JP,He T,Kirk P,et al.On T₂ magnetic resonance and cardiac iron[J].Circulation,2011,123(14):1519-1528.
- [16]Kremastinos DT,Farmakis D,Aessopos A,et al.Beta-thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives[J].Circ Heart Fail,2010(3):451-458.
- [17]Aessopos A,Farmakis D,Devereux S,et al.Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia[J].Chest,2005,127(5):1523-1530.
- [18]Aessopos A,Farmakis D,Hatziliami A,et al.Cardiac status in well-treated patients with thalassemia major [J].Eur J Haematol, 2015,73(5):359-366.
- [19]Pattanakuh S,Phrommintikul A,Tantiworawit A,et al.Increased sympathovagal imbalance evaluated by heart rate variability is associated with decreased T₂ MRI and left ventricular function in transfusion-dependent thalassemia patients[J].Biosci Rep, 2018,38(1):BSR20171266.
- [20]卢均坤.苦参碱对阿霉素诱导大鼠心肌损伤的保护作用及其机制研究[J].现代药物与临床,2016,31(05):572-576.

收稿日期:2018-9-15;修回日期:2018-9-25

编辑/王海静