

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20150804

铁调素与慢性心力衰竭合并贫血关系的研究进展

刘 晶, 李英梅*

上海中医药大学附属普陀医院, 上海 200062

[摘要] 铁调素是近年来发现的一种负性调节血清铁浓度的激素,有助于维持机体内铁代谢的动态平衡。铁调素代谢紊乱可以导致血红蛋白降低等多种与铁代谢异常相关的病证。贫血是慢性心力衰竭患者的常见并发症,其与铁代谢异常紧密相关。近年来,随着铁调素在铁代谢中的重要作用被发现,铁调素与慢性心力衰竭合并贫血发生发展的紧密联系也逐渐受到重视。

[关键词] 铁调素;铁代谢;慢性心力衰竭;贫血

[中图分类号] R 541.6 **[文献标志码]** A

Research progress in the relationship between hepcidin and chronic heart failure complicated with anemia

LIU Jing, LI Ying-mei*

Shanghai Putuo Hospital, University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

[Abstract] Hepcidin, a hormone discovered in recent years that can negatively regulate serum iron concentration, helps to maintain the dynamic balance of iron metabolism in the body. Hepcidin metabolic disorder can lead to the reduction of hemoglobin and other diseases associated with abnormal iron metabolism. Anemia is a common complication in patients with chronic heart failure, which is closely related to abnormal iron metabolism. As the important role of hepcidin in iron metabolism is found in recent years, the close relationship between hepcidin and chronic heart failure complicated with anemia has also been found gradually.

[Key Words] hepcidin; iron metabolism; chronic heart failure complicated with anemia

铁调素是近年来新发现的多肽类激素,能够调控机体内铁代谢,使铁含量维持动态平衡。慢性心力衰竭严重影响患者的生活质量,威胁其生命健康。近年来研究^[1]表明,血红蛋白减少是加重慢性心力衰竭患者病情、增加心衰患者死亡风险的独立因素之一。铁作为血红蛋白生成及其功能必不可少的元素,与心衰患者发生贫血密切相关。铁调素作为铁代谢的核心调节因子,与心衰患者发生贫血的关系近年来愈来愈受到关注。本文就近年来国内外对铁调素与慢性心力衰竭合并贫血关系的研究进展作一综述。

1 铁调素

1.1 铁调素的结构和功能 铁调素由肝脏合成并分泌,是一种富含半胱氨酸的抗菌多肽类物质,

2000 年由 Krause 等^[2]首先从人血中分离纯化,2001 年 Park 等^[3]又从尿液中分离出来,并命名为铁调素。铁调素前体在肝细胞合成后由激素原转化酶切割为含 25 个氨基酸的铁调素。铁调素呈简单的发夹结构,含 8 个半胱氨酸^[4]。其功能主要是调节铁代谢,维持铁稳态。此外,铁调素的胱氨酸结构与抗菌多肽的胱氨酸结构相似^[4],有一定的杀菌、抑菌作用,因此也被称为肝脏抗菌多肽。

1.2 铁调素的表达和调节

1.2.1 铁调素表达的调控 目前发现,调控铁调素表达的信号通路有两条:BMP-Smad 信号通路^[5]及炎症因子激活的 STAT 信号通路^[6]。在 BMP-Smad 信号通路中,BMP-6 可能是调节铁调素表达的主要内源因子^[7],能够正向或负向、直接或间接地调控铁调素的表达,进而维持机体铁稳态。炎症状

[收稿日期] 2015-12-01

[接受日期] 2016-05-17

[基金项目] 上海市卫生和计划生育委员会面上项目(201540264),上海市普陀区科学技术委员会自主创新项目(2013PTKW021)。Supported by Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (201540264) and Shanghai Putuo District Commission of Science and Technology(2013PTKW021)。

[作者简介] 刘 晶,硕士生。E-mail:1602033259@qq.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel:021-22233290,E-mail:liyingmei@yeah.net

态下则主要由 STAT 信号通路调控铁调素的表达,其中以 IL-6 引起铁调素表达升高为主^[8]。此外,缺氧、红细胞生成减少等因素对铁调素的表达也有一定影响^[9-11]。

1.2.2 铁调素对铁代谢的调节作用 铁调素调节铁代谢主要是通过调控细胞表面的膜铁转运蛋白 1 (ferroportin 1, FPN 1) 从细胞内向血液运输铁来实现的。FPN 1 由 12 个跨膜蛋白组成,位于上皮细胞的基底表面和非极性细胞的表面,在十二指肠上皮细胞、肝脏、网状内皮组织巨噬细胞的细胞膜上均有表达。铁调素可与 FPN 1 结合,促进 FPN 1 内化和降解,阻碍铁从小肠吸收细胞和巨噬细胞中释放入血液。当血清铁含量过多时,铁调素合成分泌增多,加快了 FPN 1 的降解,进而间接降低血清铁浓度;当血清铁含量降低时,铁调素表达减少,铁调素与 FPN 1 结合减少,FPN 1 通道开放增多,则细胞向血液中释放的铁增加,同时小肠对铁的吸收加强,血清铁水平升高^[12]。

2 慢性心力衰竭与贫血的关系

慢性心力衰竭是各种心脏病发展的严重阶段,贫血则是慢性心力衰竭患者的常见并发症。心衰能引起贫血,贫血的严重程度亦随心力衰竭加重而发展。贫血也会加重患者心脑血管的损伤,贫血程度越严重,心力衰竭患者死亡率越高。Groenveld 等^[13]的研究中,合并贫血的慢性心力衰竭患者中有 46.8% 死亡,而不合并贫血的慢性心力衰竭患者病死率为 29.5%。He 等^[14]研究表明,贫血与慢性心力衰竭患者的死亡风险增加有关,贫血可作为慢性心力衰竭不良预后的独立危险因素。

3 铁调素与慢性心力衰竭合并贫血的关系

动物实验^[1]提示,慢性心力衰竭合并贫血与铁调素之间存在一定的关系。铁调节异常可导致慢性心力衰竭患者缺铁及合并缺铁性贫血^[15]。有研究^[16]认为,慢性心力衰竭合并贫血患者中有 17% 铁缺乏。铁储存减少,如铁摄入不足、铁吸收障碍或慢性失血等,会导致绝对性铁缺乏;铁储存未减少,但心衰时炎症因子等导致的铁代谢紊乱也会致功能性铁缺乏^[17]。后者铁含量降低是由于铁调素表达量增加而发挥了负性调节作用,导致铁的吸收和利用被抑制。慢性心力衰竭病理变化过程中,炎症因子如白细胞介素-6 (IL-6) 等表达增多可诱导铁

调素合成及释放增加,进而引起细胞膜上 FPN 1 减少,导致血浆中铁含量减少,阻碍红细胞的生成;肝脏中的铁调素也能与巨噬细胞和库普佛细胞上的 FPN 1 结合,阻止肝脏释放铁元素^[18]。循环中铁减少引起铁利用障碍性贫血。

在慢性心力衰竭初期,不伴有贫血及炎症,而循环中铁调素含量升高,可能与肾功能不全导致铁调素排出减少有关。研究^[19]表明,肾小球滤过率下降会引起血清铁调素含量增加。慢性心力衰竭患者由于血流动力学和神经内分泌变化,导致肾脏慢性缺血、缺氧、肾功能减退、合成及分泌促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 不足,进而诱导铁调素过多表达。随着慢性心力衰竭病情的发展,铁调素水平下降。研究^[20]发现,铁调素水平降低与心衰患者的不良预后显著相关,是心衰患者预后不良的独立危险因素。

4 小结

铁调素是调节铁代谢的主要物质,与慢性心力衰竭患者发生贫血密切相关。铁调素表达量可在受慢性心力衰竭患者炎症等因素的影响下增加,导致血清铁含量减少,从而影响血红蛋白的生成,患者发生贫血,病情进一步加重。在抗心衰治疗同时积极纠正贫血,能延缓慢性心力衰竭进展,改善预后。输血治疗在慢性心力衰竭合并严重贫血时可以采用,但是输血可能导致感染、免疫抑制甚至不可逆转的后果;铁剂联合 EPO 治疗心衰合并贫血能有效提高患者血红蛋白水平,但可能导致血栓形成等,目前未广泛应用于临床。因此,希望寻找或研制可以有效阻断铁调素合成的制剂,用于慢性心力衰竭患者因铁调素过度表达引起铁缺乏进而导致的血红蛋白降低或相关疾病的治疗。

参考文献

- [1] Naito Y, Tsujino T, Fujimori Y, et al. Impaired expression of duodenal iron transporters in Dahl salt-sensitive heart failure rats[J]. J Hypertens, 2011, 29(4):741-748.
- [2] Krause A, Neitz S, Mägert HJ, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity[J]. FEBS Lett, 2000, 480(2-3):147-150.
- [3] Park CH, Valore EV, Waring AJ, et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver[J]. J Biol Chem, 2001, 276(11):7806-7810.
- [4] Sela BA. Hepcidin—the discovery of a small protein with a pivotal role in iron homeostasis[J]. Harefuah, 2008, 147(3):

- 261-276.
- [5] Babitt JL, Huang FW, Xia Y, et al. Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(7): 1933-1939.
- [6] Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Datta V, et al. TLR4-dependent hepcidin expression by myeloid cells in response to bacterial pathogens[J]. *Blood*, 2006, 107(9): 3727-3732.
- [7] Andriopoulos B Jr, Corradini E, Xia Y, et al. BMP 6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(4): 482-7.
- [8] Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(9): 1271-1276.
- [9] Park M, Lopez MA, Gabayan V, et al. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity [J]. *Blood*, 2006, 108(12): 3730-3735.
- [10] Maurer E, Gutschow M, Stirnberg M. Matriptase-2 (TMPRSS6) is directly up-regulated by hypoxia inducible factor-1: identification of a hypoxia-responsive element in the TMPRSS6 promoter region[J]. *Biol Chem*, 2012, 393(6): 535-540.
- [11] Pinto JP, Ribeiro S, Pontes H, et al. Erythropoietin mediated hepcidin expression in hepatocytes through EPOR signaling and regulation of C/EBP α [J]. *Blood*, 2008, 111(12): 5727-33.
- [12] Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, et al. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism[J]. *Cell*, 2010, 142(1): 24-38.
- [13] Groeneweld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(10): 818-827.
- [14] He SW, Wang LX. The impact of anemia on the prognosis of chronic heart failure: a meta-analysis and systemic review [J]. *Congest Heart Fail*, 2009, 15(3): 123-130.
- [15] Silverberg D, Iaina A, Wexler D, et al. Iron repletion in heart failure patients[J]. *Hypertension*, 2011, 57(3): 381-382.
- [16] Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(12): 1241-1251.
- [17] Stancu S, Stanciu A, Zugravu A, et al. Bone marrow iron, iron indices, and the response to intravenous iron in patients with non-dialysis-dependent CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(4): 639-647.
- [18] Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and disorders of iron metabolism[J]. *Annu Rev Med*, 2011, 62: 347-360.
- [19] Zaritsky J, Young B, Wang HJ, et al. Hepcidin-a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(6): 1051-1056.
- [20] Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, et al. Iron status in patients with chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(11): 827-834.

[本文编辑] 姬静芳