

• 综述 •

铁超负荷性心肌病的认识与进展

邓英建¹ 郑小燕¹ 秦奋¹ 杨宇帆¹ 周胜华¹ 刘启明¹

[摘要] 铁超负荷性心肌病在临床中较常见且病死率高,是原发性血色病和继发性铁超负荷疾病的主要死亡原因之一。由于早期症状缺乏特异性,铁超负荷性心肌病常被忽视,以至后期治疗效果差。随着心脏磁共振等技术的应用和发展,以及心肌细胞摄取铁离子机制研究的深入,铁超负荷性心肌病的早期诊断及治疗取得满意的效果。现就铁超负荷性心肌病的目前认识和研究进展进行综述。

[关键词] 铁超负荷性心肌病;心力衰竭;心脏磁共振;铁螯合剂

doi: 10. 13201/j. issn. 1001-1439. 2019. 05. 002

[中图分类号] R542. 2 **[文献标志码]** A

Cognition and advancement of iron overload cardiomyopathy

DENG Yingjian ZHENG Xiaoyan QIN Fen

YANG Yufan ZHOU Shenghua LIU Qiming

(Department of Cardiology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, 410011, China)

Corresponding author: LIU Qiming, E-mail: qimingliu@csu. edu. cn

Summary Iron overload cardiomyopathy, which is one of the most common causes of mortality in patients with primary hemochromatosis or other conditions associated with secondary iron overload, is commonly seen in clinical practice. Symptoms of iron overload cardiomyopathy may be varied in the early process and are usually overlooked, which leading to a bad outcome. With the development of cardiovascular magnetic resonance imaging and the deeper research of mechanisms of iron transport into the myocardial cell, early diagnosis and treatment have achieved satisfactory results. In this review, we summarize the current status and progress of iron overload cardiomyopathy.

Key words iron overload cardiomyopathy; heart failure; cardiac magnetic resonance; iron chelating agents

铁是人体必需的微量元素,在细胞增殖与分化等过程中起着十分重要的作用。当体内铁含量过多时,细胞内外铁超负荷,可引起多种疾病。近年来,铁超负荷在心血管疾病中的作用备受关注,且被证实与多种心脏疾病的发生和发展相关^[1]。铁超负荷性心肌病(iron overload cardiomyopathy, IOC)主要是由于铁代谢紊乱及反复输血等原因,使过多铁离子沉积在心肌细胞内,损伤心肌细胞的正常功能,最终引起的心脏结构和功能异常^[2]。IOC在临床中较常见且病死率高,占原发性血色病死亡

原因的三分之一,是重型地中海贫血最主要的死亡原因,同时也是其他继发性铁超负荷疾病主要死亡原因之一^[3-4]。

1 病因

能引起铁超负荷的疾病均可导致 IOC。原发性铁超负荷主要见于遗传性血色素沉着症,机体通过增加肠道铁吸收而引起铁超负荷。继发性铁超负荷在临床中最为常见,常见于需反复输血的贫血性疾病,如遗传性血红蛋白病、骨髓纤维化、再生障碍性贫血及铁幼粒细胞性贫血等,主要因治疗上反复输血、机体摄入铁离子过多最终引起继发性铁超负荷。此外,慢性酒精性肝病、过度饮食含铁丰富

¹中南大学湘雅二医院心内科(长沙,410011)
通信作者:刘启明, E-mail: qimingliu@csu. edu. cn

[7] Michelsen MM, Pena A, Mygind ND, et al. Coronary microvascular dysfunction and myocardial contractile reserve in women with angina and no obstructive coronary artery disease [J]. Echocardiography, 2018, 35 (2): 196-203.
[8] Mayala HA, Bakari k H, Mghanga FP, et al. Clinical significance of PET-CT coronary flow reserve in diagnosis of non-obstructive coronary artery disease [J].

BMC Res Notes, 2018, 11(1): 566.
[9] Shaw JL, Nelson MD, Wei J, et al. Inverse association of MRI-derived native myocardial T1 and perfusion reserve index in women with evidence of ischemia and no obstructive CAD: A pilot study [J]. Int J Cardiol, 2018, 270: 48-53.

(收稿日期: 2019-05-05)

的食物甚至一些罕见的铁代谢相关疾病(如先天性转铁蛋白血症、肉芽肿血症等)也可引起继发性铁超负荷^[5]。

2 发病机制

无论是原发性或继发性铁超负荷,血液中铁离子首先与转铁蛋白结合,随后非转铁蛋白结合铁浓度也相继增高,若不及时治疗,铁离子逐渐被心脏、肝脏及内分泌腺等器官摄取。非结合铁浓度的增高可引起组织细胞内活性氧物质浓度升高,造成直接损伤。此外,被摄入细胞内的铁离子将进一步引起细胞损伤及凋亡。心肌细胞主要以 Fe^{2+} 形式摄入铁离子,进而引起细胞内铁超负荷。目前对于心肌细胞摄取铁离子的通道尚存在争议,报道较多的主要有4种通道(TfR、DMT1、LTCC和TTCC通道)。既往的研究主要集中在TfR和DMT1通道上,但越来越多的研究表明,钙离子通道或许才是心肌细胞摄取铁离子的主要通道^[6]。除了以上4种离子通道外,近年来有研究提示锌离子通道在心肌细胞摄取铁离子时起重要作用^[7]。对心肌细胞摄取铁离子的通道研究将有助于对IOC发病机制的进一步理解,且对研究新型药物有着重要的意义。

进入心肌细胞的铁离子,通过氧化还原反应产生活性氧,活性氧不仅可以直接损伤细胞内蛋白质和DNA,还可以损伤溶酶体和线粒体,也可影响细胞的离子通道。溶酶体被破坏后,内含大量的氧化活性铁被释放到细胞内,使得细胞内铁离子浓度进一步升高。而线粒体的破坏使得氧化呼吸链受损,导致心肌细胞正常功能受损。另外,当活性氧达到一定浓度后,可以通过触发线粒体膜离子通道的改变,使得线粒体膜去极化以及线粒体肿胀,并且释放细胞色素C,最终引起细胞的坏死和凋亡。活性氧还可以减慢钙离子通道的失活,使心肌细胞钙离子内流增加。以上机制在铁超负荷早期均可损伤心肌细胞舒张功能。如铁超负荷进一步加重,由于铁离子的竞争作用,钙离子内流受限,最终出现心肌细胞收缩功能受损^[7-8]。

除铁离子直接损伤心肌细胞引起IOC外,由于铁超负荷时肝脏及内分泌腺器官也可同时受累,这些器官的功能异常亦可间接损伤心肌细胞。另外部分患者因长期贫血、心脏高输出量及血管病变等情况,均可进一步促进IOC的发生与发展。

3 临床表现

IOC早期症状缺乏特异性,甚至没有任何心脏相关表现,常被临床医生忽视。早期心脏舒张功能受损可仅表现为呼吸急促,随着病情进展恶化,可逐渐出现伴随心脏收缩功能异常的扩张型心肌病表现。当铁超负荷累及到心脏传导系统,可出现心律失常,以阵发性心房颤动最为常见。心脏扩大且

收缩功能下降时,易发生室性心律失常。部分患者可出现肺动脉高压、急性心包炎或心肌炎等。一旦患者出现心力衰竭(心衰)症状,病情往往进展迅速,此时抗心衰等治疗效果差,预后不佳^[1,9]。

在临床上,IOC患者往往以疲劳、乏力或关节痛等为首发症状,仅15%的患者因心脏表现就诊。此外,铁超负荷还易累及肝脏及内分泌腺等器官,因此IOC患者往往伴随肝功能异常、甲状腺功能减退、性腺机能减退及血糖异常等临床表现。

4 诊断与监测

IOC预后与心肌铁超负荷程度有密切关联。早期监测及去铁治疗是提高IOC治疗效果的最佳办法。临床早期监测心肌铁超负荷除依赖详细病史询问和体格检查外,还依赖于血生化检查、心电图及心脏超声检查、心脏磁共振(cardiac magnetic resonance,CMR)检查及必要的基因检测和组织活检等。

2005年美国医师学会指南推荐,血清转铁蛋白饱和度大于55%、血清铁蛋白增高(女性大于200 ng/ml、男性大于300 ng/ml)为铁超负荷标准^[10]。但值得注意的是,血清铁蛋白作为体内急性反应蛋白,在合并有炎症、感染和(或)肿瘤时也会升高。在排除其他情况时,可以通过检测血清铁蛋白及转铁蛋白饱和度以评估铁超负荷情况。另外,通过血常规、B型利钠肽、肝功能及内分泌相关血生化检测可为评估铁超负荷所致多脏器损伤提供有力依据。

心电图检查能帮助早期监测心房颤动和潜在的恶性心律失常的发生。在心脏铁超负荷时,心脏舒张功能障碍比收缩功能障碍更早出现,这可为早期诊断IOC提供有力依据。虽然心脏超声并不能直接提示心肌铁超负荷程度,但通过评估心脏结构和收缩功能的改变,可间接提示心肌铁超负荷程度。CMR检查是目前唯一可以准确评估心脏铁超负荷的无创检查,是目前公认评估组织内铁负荷的首选方法。全球多项临床研究在联合CMR监测心脏铁超负荷及去铁治疗后,IOC病死率得到明显降低。英国一项研究联合CMR指导地中海贫血患者接受去铁治疗后,患者病死率下降了约60%^[11]。

基因检测在诊断遗传性疾病所致铁超负荷中至关重要,如诊断遗传性血色病(hereditary hemochromatosis,HH)所致心脏铁超负荷,可为后续治疗提供更全面的依据。心肌活检是诊断心脏铁沉积的金标准,因该操作为有创检查,且早期研究表明心肌铁沉积在初期呈片状分布,活检可能会错误评估心脏铁沉积情况,因此目前较少开展^[12]。

5 治疗

早期预防及治疗对IOC患者的预后至关重要。临床IOC主要以去铁治疗为主,传统去铁治疗包括

控制饮食、静脉放血及铁螯合剂等治疗。

控制饮食主要是减少肉类食物的摄取、避免饮酒及增加钙和磷酸盐的摄入等。静脉放血常用于HH患者,通过每次去除400~500 ml血液造成医源性贫血,从而动员储存铁的脏器和(如肝脏、心脏)释放铁离子用于造血,进而减轻心肌铁超负荷并改善心脏功能。

自20世纪70年代以来,铁螯合剂在铁超负荷患者的预防和治疗中起着十分重要的作用。目前铁螯合剂主要有3种(去铁胺、去铁酮及地拉罗斯),临床已广泛应用于地中海贫血等患者的去铁治疗。全球多项研究表明,在CMR指导下,铁螯合剂能明显改善IOC患者预后,并且明显延缓左室功能受损及心衰的进展^[9]。对于无明显IOC证据及低至中度心肌铁超负荷($T2^* 10\sim 19$ ms)患者,通常使用一种铁螯合剂治疗。对于输血依赖性相关疾病(如骨髓增生异常综合征)的患者,建议输血总量达10~20 U后开始口服铁螯合剂,并且定期监测体内铁超负荷情况,预防因反复输血所致的铁超负荷相关并发症。严重心肌铁超负荷($T2^* < 10$ ms)或已确诊IOC的患者,特别是心脏功能明显受累时,推荐两种铁螯合剂联合治疗,或同时合用抗氧化剂(如维生素E、N-乙酰半胱氨酸)以产生协同作用^[13]。

近年来,钙通道拮抗剂及造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)治疗也备受关注。Fernandes等^[14]研究表明,在重度地中海贫血合并心衰患者中,铁螯合剂联合氨氯地平相比单用铁螯合剂更为有效。Kumfu等^[15]推荐联合TTCC及LTCC通道拮抗剂治疗铁超负荷相关疾病。目前关于联合钙离子拮抗剂和铁螯合剂治疗的更多临床试验也正在进行。对于地中海贫血患者,目前唯一的根治方法就是HSCT。HSCT不仅提高患者生活质量,对地中海贫血患者IOC的预防及治疗有着十分重要的作用。但由于常缺乏合适供者,且部分患者存在移植排斥及移植相关不良反应,HSCT治疗目前并未广泛应用。

当IOC患者出现心衰症状和体征时,除强化去铁治疗外,还需联合抗心衰药物治疗,包括利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂及 β 受体阻滞剂等。临床研究表明,地中海贫血合并心衰患者在联合去铁及常规抗心衰治疗后,5年生存率与普通心衰患者无明显差别^[16]。除去铁及常规抗心衰治疗外,IOC患者常合并贫血及多器官功能受损,改善贫血及多器官功能的综合治疗将有益于心衰的控制。

参考文献

[1] Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, et al. Cardiac involvement in hemochromatosis[J]. *Cardiol Rev*, 2014, 22(2): 56-68.

- [2] Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice[J]. *Circulation*, 2011, 124(20): 2253-2263.
- [3] Wongjaikam S, Kumfu S, Chattapakorn SC, et al. Current and future treatment strategies for iron overload cardiomyopathy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 765: 86-93.
- [4] Kremastinos DT, Farmakis D, Aessopos A, et al. Beta-thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives[J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3(3): 451-458.
- [5] Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, et al. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(13): 1001-1012.
- [6] Kumfu S, Chattapakorn SC, Chattapakorn N. T-type and L-type Calcium Channel Blockers for the Treatment of Cardiac Iron Overload: An Update[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2017, 70(5): 277-283.
- [7] Wijarnpreecha K, Kumfu S, Chattapakorn SC, et al. Cardiomyopathy associated with iron overload: how does iron enter myocytes and what are the implications for pharmacological therapy? [J]. *Hemoglobin*, 2015, 39(1): 9-17.
- [8] Eid R, Arab NT, Greenwood MT. Iron mediated toxicity and programmed cell death: A review and a re-examination of existing paradigms[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1864(2): 399-430.
- [9] Farmakis D, Triposkiadis F, Lekakis J, et al. Heart failure in haemoglobinopathies: pathophysiology, clinical phenotypes, and management[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(4): 479-489.
- [10] Schmitt B, Golub RM, Green R. Screening primary care patients for hereditary hemochromatosis with transferrin saturation and serum ferritin level: systematic review for the American College of Physicians[J]. *Ann Intern Med*, 2005, 143(7): 522-536.
- [11] He T. Cardiovascular magnetic resonance $T2^*$ for tissue iron assessment in the heart[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2014, 4(5): 407-412.
- [12] Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance[J]. *Am J Med*, 1971, 51(2): 209-221.
- [13] Brittenham GM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(2): 146-156.
- [14] Fernandes JL, Loggetto SR, Verissimo MP, et al. A randomized trial of amlodipine in addition to standard chelation therapy in patients with thalassemia major [J]. *Blood*, 2016, 128(12): 1555-1561.
- [15] Kumfu S, Chattapakorn SC, Fucharoen S, et al. Dual T-type and L-type calcium channel blocker exerts beneficial effects in attenuating cardiovascular dysfunction in iron-overloaded thalassaemic mice [J]. *Exp Physiol*, 2016, 101(4): 521-539.
- [16] Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, et al. Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study[J]. *Am J Med*, 2001, 111(5): 349-354.