

心肌病

缺铁性贫血患者缺铁与左室重构的相关性研究*

陈炎¹ 夏海丹¹ 李亚¹ 万静¹

【摘要】 目的:探讨缺铁性贫血患者铁指标与心脏彩超左室质量指数(LVMI)的相关性,验证缺铁引起的铁指标异常作为左心室重构危险因素的可行性。方法:纳入2013—2018年武汉大学中南医院收治的83例缺铁性贫血患者。收集患者临床血常规、生化检查、铁指标、心脏彩超检查等结果。任何其他并发疾病均列为排除标准。对其中66例患者计算LVMI,根据LVMI(男性 $>115\text{ g/m}^2$,女性 $>95\text{ g/m}^2$)结果分为正常组和异常组,对两组患者的所有研究指标进行两两比较。在83例患者中,采用相关性分析分别评估血红蛋白、总铁结合力(TIBC)与其他研究指标的相关性。以log变换后的LVMI作为应变变量,采用线性回归分析log变换LVMI与其他研究指标的线性相关性。采用logistic回归分析贫血及TIBC水平与心室重构的关系。结果:在LVMI异常组中可以观察到更高的TIBC水平。线性相关分析显示,HGB与RDW、血清铁、TS、LVM明显相关,TIBC与年龄、MCV、铁蛋白、TS、LVM、SV、白蛋白明显相关,TIBC与HGB无相关性。多重线性回归分析显示,log变换LVMI与年龄、TIBC及HGB有明显相关性。logistic回归分析显示,贫血程度及TIBC与左心室重构发生风险相关,在调整贫血影响后,TIBC仍与左心室重构相关。结论:在缺铁性贫血患者中,TIBC与LVMI密切相关,升高的TIBC可增加这一患病群体发生左心室重构的风险。

【关键词】 总铁结合力;左室质量指数;铁代谢;缺铁性贫血;心室重构

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.05.016

[中图分类号] R542.2 [文献标志码] A

Correlation of iron deficiency and left ventricular remodeling in patients with iron deficiency anemia

CHEN Yan XIA Haidan LI Ya WAN Jing

(Department of Cardiology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan, 430061, China)

Corresponding author: WAN Jing, E-mail: wanjing_zn@163.com

Abstract Objective: To evaluate associations between iron parameters and left ventricular mass index in patients with iron deficiency anemia (IDA) and to verify the feasibility of iron deficiency-induced abnormalities as risk factors for left ventricular remodeling. **Method:** A total of 83 patients with IDA, who admitted to Zhongnan Hospital of Wuhan University from 2013 to 2018 were enrolled. The data of routine blood test, biochemical examination, iron index and color Doppler echocardiography were collected. Any other complications were excluded. Subsequently, these patients were divided into normal group and abnormal group according to left ventricular mass index (LVMI, $>115\text{ g/m}^2$ in male and $>95\text{ g/m}^2$ in female). All research indexes of two groups were compared. In 83 patients, the correlation between hemoglobin (HGB), total iron binding capacity (TIBC) and other indicators was evaluated by correlation analysis. Linear regression analysis was used to analyze the correlation between log-transformed LVMI and other research indicators, taking log-transformed LVMI as the strain variable. Logistic regression was used to analyze the relationship between anemia, TIBC levels and ventricular remodeling. **Result:** Higher TIBC levels were observed in LVMI abnormal group. Linear correlation analysis showed that HGB was significantly associated with red blood cell distribution width (RDW), serum iron, transferrin saturation (TS) and LVM, TIBC was significantly correlated with age, mean corpuscular volume (MCV), ferritin, TS and LVM, SV and albumin, while there was no correlation between TIBC and HGB. Multiple linear regression analysis showed that log-transformed LVMI was significantly correlated with age, TIBC and HGB. Logistic regression analysis showed that the degree of anemia and TIBC were associated with the risk of left ventricular remodeling. After adjusting for the effect of anemia, TIBC was still associated with left ventricular remodeling. **Conclusion:** Upregulated total iron binding capacity is found and associated with increased LVMI in patients with IDA. Thus, the rising serum TIBC concentration could serve as a novel predictor of IDA patients with cardiac remodeling.

Key words total iron binding capacity; left ventricular mass index; iron metabolism; iron deficiency anemia; cardiac remodeling

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81670409)

¹ 武汉大学医学院附属中南医院心内科(武汉,430061)

通信作者:万静, E-mail: wanjing_zn@163.com

贫血与缺铁是缺铁性贫血患者的重要特点,其主要症状为面色苍白、乏力、运动耐量及正常工作能力下降^[1]。单纯缺铁通过降低组织供氧及含铁酶活性同样可表现出上述非特异性症状。但由于患者在缺铁早期无症状或症状较轻不易被察觉,且由缺铁发展到缺铁性贫血的进程难以掌握,故仅通过患者的症状持续时间难以准确评判缺铁病理生理性损害的具体时程^[2]。缺铁导致的机体损伤尤其是心脏损伤的风险极易被低估。铁代谢与心肌病变有着紧密的联系。机体的铁代谢接受肝脏分泌激素铁调素的调节,其中大部分铁供应机体造血系统,而另一部分则参与细胞的增生分化、细胞呼吸、能量代谢及生物分解等^[3]。已经有可靠证据证明心肌病变与铁过载具有相关性^[4-5]。而缺铁与心肌病变的相关性在临床研究中则未明确。就目前已知的证据,营养性缺铁小鼠可发生心肌肥厚^[6]。最近有研究证实敲除心脏转铁蛋白受体表达基因的小鼠可出现致命性心肌肥厚^[7]。本研究旨在进一步探究在缺铁性贫血患者中与心肌重构独立相关的缺铁指标,证实在人体中缺铁与心脏重构的相关性,并探讨可能的机制。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入 2013-03—2018-06 入住武汉大学中南医院血液内科并确诊缺铁性贫血患者 83 例。所有患者的诊断均参考 2007 年 WHO 关于评估缺铁性贫血的诊断标准。其他入选标准如下:①根据病史评估症状持续时间超过 3 个月;②无吸烟饮酒史;③不伴感染或其他并发症;④入院前未经规律有效的补铁治疗。其中 66 例患者进一步完善测量身高、体重并计算出左室质量指数(LVMI)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 获取患者性别、年龄、身高、体重、症状持续时间等病历资料,症状持续时间在本研究中被近似认为缺铁持续时间。

1.2.2 实验室检查 患者均于入院第 2 天采集血液样本送检并行心脏彩超检查,所有样本均被送至中南医院中心实验室。血液常规指标由 DxH800 细胞分析系统(Beckman Coulter, Inc., California, USA)测定,血清铁(比色法)及不饱和铁结合力(Nitroso-PSAP 法)及其他生化指标均由 AU5810 生化系统测定,血清铁蛋白由 DxI600 化学免疫分析系统测定,总铁蛋白结合力(TIBC)由不饱和铁结合力与血清铁相加得出。

1.2.3 心脏彩超检查 所有患者均由专业的心脏超声医师根据标准检查流程实施经胸二维超声检查(AUCSON SC2000 echocardiography system, Siemens, Germany)。通过胸前左室长轴 M 型超声获得患者的左室舒张末直径(LVDd)、左室收缩末

直径(LVDs)、室间隔厚度(IVST)及左室后壁厚度(LVPWT),每搏输出量(SV)值及左室射血分数(LVEF)值均由 LVDs 及 LVDs 计算得出。左室质量由 Devereux 公式计算得出。

1.3 统计学处理

使用 SPSS22 软件进行数据分析。由于在本研究中 LVMI 未满足正态分布要求,对之进行 log 变换以满足进一步数据分析需要。连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布连续变量以 M(Q1, Q3)表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;定性变量以总数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用线性相关及回归分析明确 log 变换 LVMI 与年龄、血红蛋白(HGB)、TIBC、铁蛋白、血清铁等指标的相关性。采用 logistic 回归分析明确缺铁性贫血患者中可独立影响心肌重构的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 LVMI 异常组与正常组临床指标的比较

将 66 例患者按照 LVMI 标准(男性 $> 115 \text{ g/m}^2$, 女性 $> 95 \text{ g/m}^2$)分为异常组及正常组^[8]。对两组患者基本临床资料、入院后血液常规、铁指标、心脏彩超相关参数进行两两对比,结果显示,异常组 TIBC 水平明显升高($P < 0.05$)。年龄、性别、身高、体重、BMI、红细胞压积(HCT)、红细胞平均体积(MCV)、LVEF 两组间比较均无统计学差异。血清铁、铁蛋白、转铁蛋白饱和度(TS)、白蛋白、肌酐(Cr)、总胆固醇(TG)、三酰甘油(TC)在两组间比较同样均无统计学差异。虽然在异常组中趋向于更长的缺铁持续时间,更低的 HGB,更高的红细胞分布宽度(RDW),但组间比较结果未发现明显统计学差异。

2.2 TIBC、HGB 分别与其他各参数的相关性分析

对入选的 83 例患者,采用两变量线性相关分析比较 TIBC、HGB 分别与其他各参数的相关性,结果显示,HGB 与 RDW、血清铁、TS、LVM 明显相关,TIBC 与年龄、MCV、铁蛋白、TS、LVM、SV、白蛋白明显相关,TIBC 与 HGB 无相关性。见表 2。

2.3 LVMI 与缺铁性贫血相关参数的相关性分析

两变量相关分析发现,log 变换 LVMI 与年龄、TIBC、SV 呈正相关,而与 HGB 呈负相关。身高、体重、BMI、HCT、MCV、RDW、LVEF、血清铁、铁蛋白、TS、白蛋白均与 LVMI 无明显相关性(表 3)。以 log 变换 LVMI 为应变量,将筛选出来的年龄、TIBC、HGB 为自变量,分别进行单因素线性回归分析,结果显示有统计学意义(图 1)。以 log 变换 LVMI 为应变量,同时将年龄、TIBC 及 HGB 加入多因素线性回归分析,结果仍显示有统计学意义(表 4)。

表 1 LVMI 正常组与异常组临床指标比较

Table 1 Baseline clinical characteristics

 $\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)$

项目	总体(66例)	正常组(42例)	异常组(24例)	P
一般情况				
女性/例(%)	53(80.3)	35(83.3)	18(75)	0.413
年龄/岁	42.15±13.66	40.21±13.87	45.54±12.86	0.128
身高/m	1.63±0.07	1.63±0.06	1.62±0.08	0.905
体重/kg	56.88±7.17	57.25±7.00	56.23±7.56	0.582
BMI	21.57±2.75	21.69±2.49	21.37±3.32	0.65
缺铁持续时间/年	0.50(2.75)	0.50(1.75)	0.75(8.00)	0.273
血液常规指标				
HGB/(g·L ⁻¹)	59.91±14.02	62.27±14.05	55.76±13.24	0.069
HCT/%	20.91±4.16	21.31±4.34	20.22±3.80	0.311
MCV/fL	64.96±9.27	65.15±9.22	64.61±9.54	0.823
RDW/%	20.2(3.2)	19.55(3.4)	20.45(3.1)	0.09
铁指标				
血清铁/(μmol·L ⁻¹)	4.15(3.1)	4.05(2.8)	4.45(4.5)	0.936
铁蛋白/(ng·ml ⁻¹)	4.09(4)	4.15(5)	3.73(4)	0.356
TIBC/(μmol·L ⁻¹)	75.63±16.12	72.50±14.68	81.12±17.35	0.036
TS/%	5.8(5.20)	5.82(4.87)	6.02(6.43)	0.531
心脏超声指标				
LVDd/mm	45.93(5.02)	44.90(3.83)	49.04(6.85)	<0.001
LVDs/mm	28.13(5.12)	27.34(3.74)	31.19(5.52)	0.001
IVSTd/mm	9(1.0)	9(1.3)	10(1.8)	<0.001
LVPWT/mm	9(1.0)	9(0.5)	10(1.0)	<0.001
LVMI/(g·m ⁻²)	89.85(31.09)	84.69(12.23)	118.3(35.71)	<0.001
SV/ml	68.5(20.0)	61.5(16.3)	79.5(19.0)	<0.001
LVEF/%	68.67±5.82	68.69±5.53	68.63±6.41	0.965
生化指标				
白蛋白/(g·L ⁻¹)	41.1(5.90)	41.9(6.70)	39.8(4.23)	0.181
Cr/(μmol·L ⁻¹)	55.3(13.0)	54.1(12.6)	58(18.2)	0.361
TC/(mmol·L ⁻¹)	3.59(1.19)	3.71(0.85)	3.21(1.53)	0.208
TG/(mmol·L ⁻¹)	0.93(0.41)	0.88(0.53)	0.99(0.36)	0.15

表 2 HGB、TIBC 分别与其他指标的相关性分析

Table 2 Correlation analysis for HGB, TIBC and other parameters

指标	HGB		TIBC	
	r	P	r	P
年龄	-0.071	0.552	-0.248	0.024
BMI	0.017	0.891	0.066	0.6
HCT	0.945	<0.001	-0.046	0.678
MCV	0.2	0.07	-0.319	0.003
RDW	-0.325	0.003	0.096	0.39
血清铁	0.304	0.005	-0.097	0.384
铁蛋白	0.203	0.08	-0.288	0.012
TS	0.289	0.008	-0.377	0.001
LVM	-0.329	0.002	0.223	0.042
SV	-0.205	0.062	0.254	0.02
LVEF	0.124	0.266	-0.054	0.628
白蛋白	0.166	0.138	0.358	0.001

表 3 Log 变换 LVMI 与其他指标的线性回归分析

Table 3 Simple linear regression analysis for log-transformed LVMI and other parameters

项目	R	R ²	调整 R ²	B	P
年龄	0.31	0.096	0.082	0.005	0.011
TIBC	0.314	0.099	0.085	0.005	0.01
血清铁	0.072	0.005	-0.01	-0.006	0.567
铁蛋白	0.068	0.005	-0.013	-0.003	0.611
TS	0.138	0.019	0.004	-0.009	0.267
HGB	0.285	0.081	0.067	-0.005	0.02
RDW	0.147	0.022	0.006	0.008	0.237
白蛋白	0.063	0.004	-0.012	-0.002	0.624

2.4 左心室重构与贫血程度及 TIBC 的相关性

分别将 TIBC、贫血严重程度、年龄、缺铁持续时间纳入 logistic 回归探究缺铁性贫血患者发生左室重构的可能危险因素。初步分析结果显示, TIBC 水平升高可增加左心室重构风险(OR =

表 4 Log 变换 LVMI 与其他指标的多重线性回归分析

Table 4 Multivariable linear regression analysis for log-transformed LVMI and other parameters

项目	R ²	调整 R ²	B	SE	t	P
年龄	0.31	0.277	0.006	0.002	3.499	0.001
TIBC			0.005	0.002	3.468	0.001
HGB			-0.005	0.002	-2.563	0.013

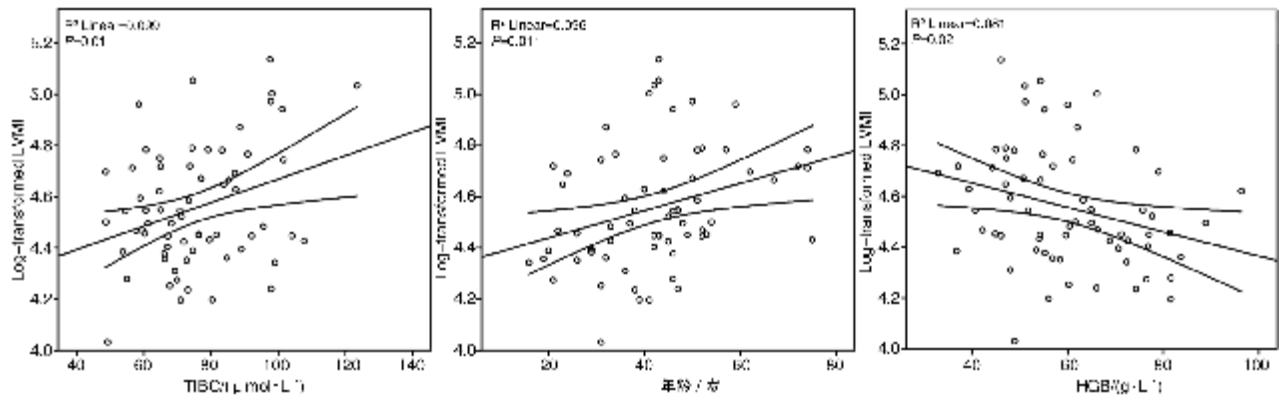


图 1 线性相关分析

Figure 1 Simple linear regression analysis

1.035, 95% CI: 1.001~1.070, $P=0.042$), 而重度贫血患者 ($HGB < 60 g/L$) 较非重度贫血患者发生左室重构的风险增加了近 3 倍 ($OR = 2.94$, 95% CI: 1.009~8.567, $P=0.048$)。更重要的是, 在控制贫血程度后, TIBC 升高仍独立与左室重构发生风险相关 ($OR = 1.038$, 95% CI: 1.002~1.075, $P=0.038$)。

表 5 贫血程度及 TIBC 与左室重构的 logistic 回归分析

Table 5 Logistic regression analysis for left ventricle remodeling and anemia severity and TIBC

项目	非调整 OR	调整 OR	95% CI	P
重度贫血	2.94	3.187	1.009~8.567	0.048
TIBC	1.035	1.038	1.001~1.070	0.042

3 讨论

本项研究中, 分组独立样本 t 检验及线性回归分析结果均证实, 在缺铁性贫血患者中, LVMI 与 TIBC 存在相关性, logistic 回归进一步证实 TIBC 升高可作为缺铁性贫血患者心室重构的独立危险因素。这一结论有力证实了在单纯缺铁性贫血患者中缺铁在心肌重构过程中的重要作用。同时对 TIBC 及其他指标进行相关性分析以进一步论证这一假设。在 83 例患者中, 相关性分析证明高水平的 TIBC 与更低的年龄及更高的白蛋白相关。Hiroshi 等^[9] 对 298 例术后患者进行的相关性分析得到了相似的结论。本研究与上述研究均未证实 TIBC 与 HGB 存在相关性。

TIBC 是由计算血清转铁蛋白总的铁结合位点

得出, 所以在临床工作中 TIBC 经常被等同于血清转铁蛋白浓度。转铁蛋白是由肝脏合成及分泌的一类双叶结构糖蛋白, 其主要作用是转运血液中的铁到机体各组织器官中^[10]。血清转铁蛋白浓度在机体出现缺铁时升高, 而 TIBC 作为转铁蛋白浓度的临床替代指标, 有着较为稳定的反映机体缺铁状态的特点, 其波动与血清铁相比受食物、昼夜等因素的影响较小, 故 TIBC 在本研究中能客观反映机体缺铁状态及程度。

除去与机体缺铁相关以外, TIBC 也会随着年龄、白蛋白的波动而出现变化, 其与 LVMI 的相关性能否反映缺铁对心室重构的影响仍需进一步讨论。高龄是心血管疾病发生的独立危险因素, 众多研究均证实了年龄与 LVMI 的线性正相关性^[11]。当现有证据证明 TIBC 与年龄存在关系时, 极易因此认为 TIBC 与 LVMI 的关系部分源于 LVMI 受年龄增长的影响, 但是 TIBC 与年龄的负相关性使得这一假设难以成立。多项研究表明 TIBC 可作为评价患者营养状况的重要指标^[12-13]。本研究发现 TIBC 与血清白蛋白相关合理反映了 TIBC 的营养评估价值。但本研究中所有入选患者血清白蛋白均在正常范围, 且相关性分析未证实 LVMI 与白蛋白的相关性, 故通过 TIBC 反映营养相关心肌重构这种假设同样是不可行的。贫血同样可引起心肌结构性改变。本研究中 TIBC 与血红蛋白并无相关性, 故可排除贫血对本研究结论可能造成的影响。

现阶段铁对人类心肌代谢影响的具体机制仍

未完全阐明。与本研究相关的假设主要为线粒体损伤机制^[14]。Fe-S簇及血红素均为线粒体电子传递链中重要的辅基,而缺铁可影响上述辅基在线粒体中的生成,进而影响细胞内线粒体生物代谢功能。心肌作为富含线粒体的一类细胞,其受线粒体生物代谢功能的影响可想而知。过氧化物酶体增殖活化受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)是一类与线粒体生物代谢功能密切相关的转录共激活因子。相关研究均证实缺铁心肌细胞中PGC-1 α 出现低表达^[7,15]。同样的非缺铁源性的PGC-1 α 低表达心肌细胞可继发出现心肌病变,暗示线粒体代谢功能受损与心肌结构性病变紧密联系^[16]。过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)促进细胞对脂肪酸的摄取、活化和代谢,其在抑制心脏重构进程中同样具有重要作用^[18]。而PPAR的表达受含铁辅基的去甲基化酶Kdm3a调控^[18]。在上述同样的一项研究中证实PPAR α 在缺铁心肌细胞中表达下调,提示其抑制心肌重构作用明显减弱^[7]。在缺铁心肌细胞中发现的自噬受阻现象同样为解释缺铁性心肌重构提供了新的假设^[7,19]。

综上所述,在本研究所涉及的指标中,TIBC与LVMI显著相关,且在调整年龄、HGB浓度后相关性仍存在,在诊断层面,TIBC可以有效预测缺铁性贫血患者左心室重构的发生。考虑到铁在心脏生理代谢过程中所占据的重要作用及其在心力衰竭患者中日益显著的治疗价值,与之相关更大范围的前瞻性临床研究显得十分的重要。

参考文献

- [1] Mclean E, Cogswell M, Egli I, et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993 – 2005 [J]. Public Health Nutr, 2009, 12(4): 444–454.
- [2] Camaschella C. Iron-deficiency anemia [J]. N Engl J Med, 2015, 372(19): 1832–1843.
- [3] Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, et al. Two to tango; regulation of Mammalian iron metabolism [J]. Cell, 2010, 142(1): 24–38.
- [4] Wijarnpreecha K, Kumfu S, Chattipakorn 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.
- [5] Gammella E, Recalcati S, Rybinska I, et al. Iron-induced damage in cardiomyopathy: oxidative-dependent and independent mechanisms [J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015: 230182.
- [6] Petering DH, Stemmer KL, Lyman S, et al. Iron deficiency in growing male rats: a cause of development of cardiomyopathy [J]. Ann Nutr Metab, 1990, 34(4): 232–243.
- [7] Xu W, Barrientos T, Mao L, et al. Lethal cardiomyopathy in mice lacking transferrin receptor in the heart [J]. Cell Rep, 2015, 13(3): 533–545.
- [8] Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification [J]. Eur J Echocardiogr, 2006, 7(2): 79–108.
- [9] Sawayama H, Iwatsuki M, Kuroda D, et al. Total iron-binding capacity is a novel prognostic marker after curative gastrectomy for gastric cancer [J]. Int J Clin Oncol, 2018, 23(4): 671–680.
- [10] Luck AN, Mason AB. Transferrin-mediated cellular iron delivery [J]. Curr Top Membr, 2012, 69: 3–35.
- [11] Gebhard C, Stahl BE, Gebhard CE, et al. Age- and gender-dependent left ventricular remodeling [J]. Echocardiography, 2013, 30(10): 1143–1150.
- [12] Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, et al. Total iron-binding capacity-estimated transferrin correlates with the nutritional subjective global assessment in hemodialysis patients [J]. Am J Kidney Dis, 1998, 31(2): 263–272.
- [13] Seres DS. Surrogate nutrition markers, malnutrition, and adequacy of nutrition support [J]. Nutr Clin Pract, 2005, 20(3): 308–313.
- [14] Blayney L, Bailey-Wood R, Jacobs A, et al. The effects of iron deficiency on the respiratory function and cytochrome content of rat heart mitochondria [J]. Circ Res, 1976, 39(5): 744–748.
- [15] Rensvold JW, Ong SE, Jeevananthan A, et al. Complementary RNA and protein profiling identifies iron as a key regulator of mitochondrial biogenesis [J]. Cell Rep, 2013, 3(1): 237–245.
- [16] Arany Z, He H, Lin J, et al. Transcriptional coactivator PGC-1 α controls the energy state and contractile function of cardiac muscle [J]. Cell Metab, 2005, 1(4): 259–271.
- [17] 杨永曜, 李隆贵. PPAR α 、PPAR γ 及其配体对心室重构作用的研究进展 [J]. 临床心血管病杂志, 2006, 22(1): 61–63.
- [18] Okada Y, Tateishi K, Zhang Y. Histone demethylase JHDM2A is involved in male infertility and obesity [J]. J Androl, 2010, 31(1): 75–78.
- [19] 刘德敏, 贾宏宇, 柴文静, 等. 自噬与氧化应激在心血管疾病中的研究进展 [J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(4): 402–407.

(收稿日期: 2018-11-10)