

• 综述 •

铁代谢与肺动脉高压

程晓玲 综述 熊长明 审校

(北京协和医学院 阜外心血管病医院 北京 100037)

Iron Homeostasis and Pulmonary Arterial Hypertension

CHENG Xiaoling, XIONG Changming

(Peking Union Medical College Beijing Fu Wai Hospital Beijing 100037, China)

文章编号: 1004-3934(2015)04-0379-04

中图分类号: R543.2

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.04.005

摘要: 铁代谢异常可能通过多种途径参与肺动脉高压的发生发展。目前研究发现铁缺乏、铁代谢紊乱普遍存在于特发性肺动脉高压和遗传性肺动脉高压人群中。铁代谢异常既可能是肺动脉高压发生的原因,也可能成为肺动脉高压治疗的靶点。

关键词: 铁; 肺动脉高压; 补铁治疗

Abstract: Iron may be involved in the development of pulmonary arterial hypertension from several different mechanisms. Evidence indicates that iron deficiency is prevalent in idiopathic and heritable forms of pulmonary arterial hypertension. Iron homeostasis disorder may be the reason of pulmonary arterial hypertension and on the other hand, iron supplementation may be effective for pulmonary arterial hypertension.

Key words: iron; pulmonary arterial hypertension; iron supplementation

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是由多种原因引起的以肺血管重塑、肺循环阻力进行性增高为特点,最终导致右心衰竭和死亡的一类病理生理综合征,其血流动力学诊断标准为:静息状态下,经右心导管测量的肺平均动脉压 ≥ 25 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa)。PAH 的发病机制尚未明确,以往的研究结果表明铁代谢在 PAH 的发生发展过程中起到重要作用,铁可能通过启动氧化应激等多种途径参与肺血管重构,最新研究发现在特发性肺动脉高压 (idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH) 人群中普遍存在铁缺乏、铁代谢紊乱等现象,但具体机制尚未明确。现对铁代谢与 PAH 既往研究的结果做一简要综述。

1 机体铁平衡的调节

铁是许多生命活动的基本元素,正常机体内铁含量为 3~4 g,其中大部分用于红细胞生成,其余以铁蛋白及含铁血黄素的形式储存于细胞中。铁代谢包括吸收、转运和利用,人体通过多种调节机制使体内的

铁处于平衡状态。转铁蛋白、转铁蛋白受体 (transferrin receptor, TfR)、铜蓝蛋白、二价金属转运体 1 以及铁调素等都在维持铁稳态的过程中发挥重要的调控作用。

在血液中,转铁蛋白将铁转运至幼红细胞,部分铁用于合成血红蛋白,衰老的红细胞被巨噬细胞吞噬降解后可释放出铁,其中一部分储存于细胞内,而另一部分释放出细胞进入循环,再次用于血红蛋白的合成。铁调素是由肝脏产生的一种含 25 个氨基酸残基的抗菌肽,通过减少小肠对铁的吸收以及减少网状内皮对铁的释放而起负性调节作用,是维持全身铁稳态的主要调节因子。铁调素可直接与表达于小肠黏膜表面的膜铁转运蛋白 1 结合,并诱导其内化和降解,从而减少肠上皮细胞的铁输出^[1-2]。当铁储备降低或红系造血需求增多时,肝脏生成铁调素减少,导致铁吸收率增加。反之,肝铁储备增加或红系造血铁需求减少时,铁调素生成增多,铁吸收率降低。血液中的转铁蛋白与 TfR1 结合,通过内吞作用进入细胞并释放出

作者简介:程晓玲(1982—),主治医师,在读博士,主要从事肺血管病研究。Email: chengxiaoling216@163.com

通信作者:熊长明(1966—),主任医师,博士,主要从事肺血管病研究。Email: xiongcm2000@163.com

Fe^{3+} 后进入溶酶体被还原为 Fe^{2+} , 继而被二价金属转运体 1 转运至自由铁池, 一部分以铁蛋白或含铁血黄素的形式储存^[3-4], 大部分返回血液, 与转铁蛋白结合进入再循环利用。细胞内铁调节蛋白是细胞内铁稳态的主要调节因子, 铁调节蛋白可对 TfR1、铁蛋白、二价金属转运体 1、膜铁转运蛋白 1 等铁代谢相关蛋白质的 mRNA 进行转录后水平的表达调控, 如在细胞缺铁时, 铁调节蛋白与铁反应原件结合导致 TfR1-mRNA 稳定翻译, 而抑制铁蛋白的 mRNA 翻译, 从而增加细胞内铁水平。

2 铁代谢与肺动脉血管重构

肺血管重构是 PAH 的基本病理特征, 表现为内皮细胞功能紊乱, 中膜平滑肌细胞增殖, 细胞外基质沉积, 最终使血管壁增厚, 肺血管阻力增加, 研究表明氧化应激在 PAH 血管重构的过程中发挥了重要作用。氧化应激是指机体活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成过多而导致细胞内抗氧化防御系统受损, ROS 及其代谢产物过量聚集, 从而对细胞产生多种毒性作用的病理状态。研究表明氧化应激可通过抑制肺血管内皮的内皮型一氧化氮合酶活性, 降低血管中一氧化氮含量, 并引起平滑肌细胞和内皮细胞的异常增殖, 进而促进肺血管重构和 PAH 的发生^[5-8]。ROS 含量增加与低氧条件下培养的肺动脉平滑肌细胞呈现异常增殖反应有关^[9]。

铁可通过与细胞膜上的铁转运蛋白结合进入细胞内, 胞浆内聚集的大量自由铁能转运到线粒体, 通过 Fenton 反应和 Harber-Weiss 途径催化生成大量 ROS。蛋白质羧基化是细胞氧化损伤过程的重要标志之一, 以往的研究发现这一现象存在于肺血管重构和细胞增殖过程中。蛋白质羧基化过程是铁依赖性的, 因此铁可能在氧化应激促进 PAH 这一机制中发挥重要作用^[10-11]。Nikolai 等^[12] 发现当体外培养的肺血管内皮细胞内 Fe^{2+} 增多时, 细胞结构、极性发生改变, 并表达促炎细胞表型, 在随后的实验中对慢性缺氧大鼠注射铁螯合剂去铁敏, 发现去铁敏降低了右心室压力和肺小动脉管壁厚度, 但肺动脉铁蛋白含量没有受影响。在体外实验, 铁螯合剂抑制了内皮素-1 和血小板源性生长因子诱导的肺动脉平滑肌细胞增殖, 此外还发现 IPAH 患者血清中羧基化的蛋白质含量明显高于正常对照组, 去铁敏能够抑制缺氧诱导的鸟嘌呤核苷酸解离抑制因子羧基化。

3 铁代谢与低氧性 PAH

低氧性 PAH 形成主要与早期的低氧肺血管反应性收缩及后期的肺血管重构有关。低氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 作为体内重要的氧依赖转

录激活因子, 通过激活下游相关靶基因, 在 PAH 的发生发展中发挥重要作用^[13-15]。在低氧或 Fe^{2+} 缺乏条件下, HIF-1 α 降解受抑制并转运到细胞核内参与缺氧信息传递和缺氧诱导基因转录, 从而引起组织细胞产生一系列病理生理反应^[16-18]。除了低氧诱导外, 铁离子螯合物去铁敏也可在常氧或低氧条件下促进 HIF-1 表达^[19]。Smith 等^[20] 证实低氧诱导的 PAH 与铁状态有关, 静脉补充铁离子不仅能降低基础肺动脉收缩压, 还能减低肺动脉对急性缺氧的敏感性, 而去铁敏组增加了肺动脉收缩压和平均肺动脉压; 在随后的临床研究将健康的受试者移居到高原地区, 静脉铁剂治疗组较安慰剂组肺动脉收缩压有所降低, 而对于 11 例长久居住高原地区的慢性高原病患者, 通过间断静脉放血 2 L 造成的铁缺乏可使肺动脉收缩压升高, 经补铁治疗两周并没有纠正增高的肺动脉压力^[21]。以上数据表明在没有出现贫血的情况下, 铁稳态失衡会影响肺动脉张力和肺动脉压力, 但具体机制有待进一步探讨。

铁调素是由肝脏合成的抗菌肽, 在维持机体铁稳态调控中发挥重要作用, 大量体内体外实验表明, 缺氧或低压缺氧会引起铁调素表达下调^[22-24]。以往研究表明铁调素的表达调控与 BMPs/SMAD/BRE 信号通路有关, BMPs 同其受体的结合引起 SMAD 蛋白磷酸化, 进而与 BRE 结合增加基因表达^[25-26], 也有研究认为是缺氧诱导的氧化应激降低了 STAT3 与 C/EBP 蛋白/DNA 的相互作用, 因此导致铁调素表达降低^[27]。2013 年, Ghosh 等^[28] 报道铁调节蛋白 1 缺失大鼠出现 PAH 和红细胞增多症, 并可进一步被低铁饮食加重, 铁调节蛋白 1 缺失使大鼠肾脏 HIF-1 α 蛋白表达增多, 进而使促红细胞生成素高表达、红细胞增多、组织铁缺乏伴随出现。低氧对铁代谢的影响有待于进一步研究, 从而进一步阐述低氧诱导的 PAH 与铁代谢的关系。

4 铁代谢与 IPAH

铁缺乏存在于 IPAH 患者。Ruiter 等^[29] 研究发现 470 例 IPAH 患者中 30 例存在铁缺乏, 并且铁缺乏患者 6 分钟步行距离显著低于铁正常患者, 结果与是否存在贫血无关。在亚组研究中, 给予 18 例铁缺乏 IPAH 患者常规口服铁剂治疗 4 周后, 仍有 8 例患者血清铁蛋白不能达到正常水平, 提示铁调素升高引起的铁吸收障碍可能是铁缺乏的原因之一。随后英国剑桥大学的 Soon 等^[30] 研究了 1995 ~ 2008 年所有诊断为 IPAH 或遗传性 PAH 的患者, 结果发现 50% 绝经前、14% 绝经后女性 IPAH 和 28% 男性 IPAH 以及 60% 遗传性 PAH 患者存在血清铁降低, 而慢性血栓栓

塞性 PAH 中血清铁降低患者比例较低。同时还发现这些患者血清白介素-6 水平增高,与血清铁、转铁蛋白饱和度成正相关,与铁调素呈负相关,因而该研究者认为 IPAH 患者铁缺乏的原因可能与炎症反应相关。Rhodes 等^[31-32]对 2002 ~ 2009 年就诊于伦敦 Hammersmith 医院的 IPAH 患者进行分析发现,与正常人相比,IPAH 患者血清铁、铁蛋白、转铁蛋白饱和度降低,而红细胞分布宽度、铁调素、促红细胞生成素、可溶性 TfR 及白介素-6 升高,同时还发现可溶性 TfR 质量浓度与心功能、运动耐力和预后相关。为进一步探讨 IPAH 患者铁调素升高的机制,该研究发现铁调素升高与白介素-6 升高无关联,而可能与 BMP2 突变影响 BMP/SMAD 信号通路相关。以上临床研究提示铁代谢紊乱存在于 IPAH 患者,但具体机制尚不明确。2011 年另一项临床研究发现 IPAH 及缺氧相关性 PAH 患者锌卟啉水平及红细胞分布宽度明显增高,并与疾病严重程度相关。而在亚组研究中,尽管锌卟啉和红细胞分布宽度增高,TfR 水平与对照组相比差别不大,故考虑铁代谢异常与红细胞铁利用障碍有关^[33]。在动物实验中^[34]野百合碱诱导的 PAH 大鼠进行限铁饮食后肺动脉重构和右心衰竭减轻,肺动脉组织 TfR1 水平增高,右心室心肌中的铁调素水平也明显增高,可能推测细胞铁转运异常参与了 PAH 与右心衰竭的病理生理过程。由于铁稳态失衡可能是 PAH 发生发展的重要原因,因而铁稳态失衡可能成为治疗 PAH 的新靶点。

5 小结

综上所述,铁代谢紊乱可能通过氧化应激等多种途径引起肺血管重构,促进 PAH 的发生发展;但近期在 IPAH 或遗传性 PAH 患者发现存在铁缺乏现象,且与不良预后有关。有学者认为,铁缺乏现象是铁过载引起 PAH 的负反馈机制,虽然静脉补铁治疗初步取得了积极成果,但过度补铁是否能够加重肺血管的重构进而加重病情发展还未可知,因此补铁剂量、时限、疗程及适用患者还需进一步探索,也需要更多的相关机制性研究为临床治疗提供证据。

【参考文献】

- [1] Delaby C, Pilard N, Gonçalves AS, et al. Presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and down-regulated by hepcidin [J]. *Blood* 2005, 106(12): 3979-3984.
- [2] Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization [J]. *Science*, 2004, 306(5704): 2090-2093.
- [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] Zhang AS, Enns CA. Molecular mechanisms of normal iron homeostasis [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 207-214.
- [5] Demaro VG, Whaley-Connell AT, Sowers JR, et al. Contribution of oxidative stress to pulmonary arterial hypertension [J]. *World J Cardiol*, 2010, 2(10): 316-324.
- [6] Yen CH, Leu S, Lin YS, et al. Sildenafil limits monocrotaline induced pulmonary hypertension in rats through suppression of pulmonary vascular remodeling [J]. *Cardiovasc Pharmacol* 2010, 55(6): 574-584.
- [7] Grobe AC, Wells SM, Benavidez E, et al. Increased oxidative stress in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension: role of NADPH oxidase and endothelial NO synthase [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 290(6): L1069-L1077.
- [8] Wunderlich C, Schmeisser A, Heerwagen C, et al. Chronic NOS inhibition prevents adverse lung remodeling and pulmonary arterial hypertension in caveolin-1 knock out mice [J]. *Pulm Pharmacol Ther* 2008, 21(3): 507-515.
- [9] Zhao JP, Zhou ZG, Hu HL, et al. The relationships among reactive oxygen species, hypoxia inducible factor-1 α and cell proliferation in rat pulmonary arterial smooth muscle cells under hypoxia [J]. *Sheng Li Xue Bao* 2007, 59(3): 319-324.
- [10] Wong CM, Bansal G, Pavlickova L, et al. Reactive oxygen species and antioxidants in pulmonary hypertension [J]. *Antioxid Redox Signal* 2013, 18: 1789-1796.
- [11] Wong CM, Preston IR, Hill NS, et al. Iron chelation inhibits the development of pulmonary vascular remodeling [J]. *Free Radic Biol Med* 2012, 53: 1738-1747.
- [12] Nikolai V, Gorbunov N, James L, et al. Iron-induced remodeling in cultured rat pulmonary artery endothelial cells [J]. *Biometals* 2012, 25: 203-217.
- [13] Smith TG, Robbins PA, Ratcliffe PJ. The human side of hypoxia-inducible factor [J]. *Br J Haematol* 2008, 141: 325-334.
- [14] Yu AY, Shimoda LA, Iyer NV, et al. Impaired physiological responses to chronic hypoxia in mice partially deficient for hypoxia-inducible factor 1 α [J]. *J Clin Invest* 1999, 103: 691-696.
- [15] Brusselmanns K, Compemolle V, Tjwa M, et al. Heterozygous deficiency of hypoxia-inducible factor-2 α protects mice against pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction [J]. *J Clin Invest* 2003, 111: 1519-1527.
- [16] Ke QD, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) [J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 70(5): 1469-1480.
- [17] Peyssonnaud C, Nizet V, Johnson RS. Role of the hypoxia inducible factors in iron metabolism [J]. *Cell Cycle* 2008, 7(1): 28-32.
- [18] Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs) [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(7): 1926-1932.
- [19] Ivan M, Kondo K, Yang H, et al. HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing [J]. *Science* 2001, 292: 464-468.
- [20] Smith TG, Balanos GM, Croft QP, et al. The increase in pulmonary arterial pressure caused by hypoxia depends on iron status [J]. *J Physiol* 2008, 586: 5999-6005.
- [21] Smith TG, Talbot NP, Privat C, et al. Effects of iron supplementation and depletion on hypoxic pulmonary hypertension [J]. *JAMA* 2009, 302: 1444-1450.
- [22] Piperno A, Pelucchi S, Mariani R, et al. The iron-hypoxia link: hepcidin has a central role in the response to acute and chronic exposure to hypobaric hypoxia [J]. *J Hypertens* 2010, 28(S): e186.
- [23] Hintze KJ, McClung JP. Hepcidin: a critical regulator of iron metabolism during hypoxia [J]. *Adv Hematol*, 2011, 4: 1-7.
- [24] Leung PS, Srai SK, Mascarenhas M, et al. Increased duodenal iron uptake and transfer in a rat model of chronic hypoxia is accompanied by reduced hepcidin expression [J]. *Gut* 2005, 54(10): 1391-1395.
- [25] Chepelev N, Willmore WG. Regulation of iron pathways in response to hypoxia [J]. *Free Radic Biol Med* 2011, 50(6): 645-666.

- [26] Lin L, Goldberg YP, Ganz T. Competitive regulation of hepcidin mRNA by soluble and cell-associated hemojuvelin[J]. *Blood* 2005, 106(8): 2884-2889.
- [27] Choi SO, Cho YS, Kim HL, et al. ROS mediate the hypoxic repression of the hepcidin gene by inhibiting C/EBP and STAT-3[J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2007, 356(1): 312-317.
- [28] Ghosh MC, Zhang DL, Jeong SY, et al. Deletion of iron regulatory protein 1 causes polycythemia and pulmonary hypertension in mice through translational derepression of HIF2 α [J]. *Cell Metab* 2013, 17(2): 271-281.
- [29] Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J* 2011, 37: 1386-1391.
- [30] Soon E, Treacy CM, Toshner MR, et al. Unexplained iron deficiency in idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension[J]. *Thorax* 2011, 66: 326-332.
- [31] Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes and mechanistic insights[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 300-309.
- [32] Rhodes CJ, Wharton J, Howard L, et al. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: a potential therapeutic target[J]. *Eur Respir J*, 2011, 38: 1453-1460.
- [33] Decker I, Ghosh S, Comhair SA, et al. High levels of zinc-protoporphyrin identify iron metabolic abnormalities in pulmonary arterial hypertension[J]. *Clin Transl Sci* 2011, 4: 253-258.
- [34] Naito Y, Hosokawa M, Hao H, et al. Impact of dietary iron restriction on the development of monocrotaline-induced pulmonary vascular remodeling and right ventricular failure in rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2013, 436: 145-151.
- [35] Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 175(2): 233-239.
- [36] Howard LS, Watson GM, Wharton J, et al. Supplementation of iron in pulmonary hypertension: rationale and design of a phase II clinical trial in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Pulm Circ* 2013, 3: 100-107.

收稿日期: 2014-11-24

冠状动脉钙化的研究进展

肖娜 综述 田文 审校

(中国医科大学附属第一医院老年心血管内科 辽宁 沈阳 110001)

Research Progress of Coronary Artery Calcification

XIAO Na, TIAN Wen

(The First Hospital Affiliated with China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, China)

文章编号: 1004-3934(2015)04-0382-06

中图分类号: R543.3

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.04.006

摘要: 冠状动脉钙化是冠状动脉粥样硬化病变的重要标志,检测冠状动脉钙化对预测心血管事件有着重要的意义。还可以有助于了解疾病的进展,从而进一步指导临床治疗。因此,进一步了解冠状动脉钙化发生机制、危险因素等对临床诊治有着重要的意义。

关键词: 冠状动脉钙化; 危险因素; 心血管事件; 临床治疗

Abstract: Coronary artery calcification is an important symbol of coronary atherosclerotic lesions, and detection of coronary artery calcification is of great significance to predict cardiovascular events. It can contribute to understanding the progress of the disease, so as to further guide clinical treatment. Therefore, further understanding of coronary artery calcification mechanism and risk factors on clinical diagnosis and treatment is of great significance.

Key words: coronary artery calcification; risk factor; cardiovascular events; clinical treatment

冠状动脉粥样硬化性心脏病是指冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄或闭塞,导致心肌缺血、缺氧而引起的心脏病,简称为冠心病。冠心病的基本病理变化是

冠状动脉粥样硬化。冠状动脉钙化是指钙盐在冠状动脉血管壁的异位沉积,常发生在动脉粥样硬化斑块的部位,是冠状动脉粥样硬化病变的重要标志^[1]。冠

作者简介:肖娜(1989—),在读硕士,主要从事冠心病基础研究。Email: 775792567@qq.com

通信作者:田文,副主任医师,博士,主要从事冠心病基础研究。Email: dr.wentian@gmail.com