

# 铁代谢与心力衰竭相关性研究进展

田德丽<sup>1</sup> 戴丽芬<sup>2</sup>

1. 云南省昆明医科大学附属阜外心血管病医院 重症监护病区 ICU 云南 昆明 605102

2. 云南省昆明医科大学附属阜外心血管病医院 综合内科病区 云南 昆明 605102

**摘要:**心力衰竭(heart failure, HF)是一种复杂的心血管综合征,病死率极高,其发生、发展、转归与多种信号通路的异常调控密切相关。其中,铁分子是血红蛋白、肌红蛋白、氧化性吸酶链,以及脱氧核糖核酸(Deoxyribo Nucleic Acid, DNA)合成酶等重要蛋白的辅因子,在调控心肌收缩力、能量代谢活动中起到了不可或缺的作用<sup>[1]</sup>。近年大量研究证实铁代谢异常可引起多种心脏疾病,最终发展为重症心衰,因此,铁代谢可能将会是重症心衰诊断和治疗的重要靶标之一。现就人体铁代谢的几个关键环节,以及它们与心力衰竭的关系做以下综述,以期为心力衰竭的防治提供理论依据及新思路。

**关键词:**铁代谢;心力衰竭

心力衰竭(HF)是由多种原因引起的一种临床综合征,其病理生理学机制各不相同,但心力衰竭不是特异而独立的疾病,心力衰竭是一种世界性的重大公共卫生疾病,其发病率、住院治疗率和死亡率均较高,且随着人口老龄化程度的加剧,其发病机制仍有待深入研究。铁代谢与心力衰竭在既往的文献中有诸多报导,现综述如下。

## 1 铁代谢概述

铁(Fe)是人体中非常重要的一种微量元素,它在许多生化过程中发挥着重要的作用。铁的代谢过程包括参与氧的传递、氧化磷酸化产生能量,还参与过氧化物、一氧化氮等产生酶的形成,在生理病理过程中发挥重要作用。机体通过持续地铁吸收、循环、再利用、排泄,以及更精细地调节等机制来维持体内的铁稳态<sup>[2]</sup>。

### 1.1 铁的体内循环

人体内的铁元素大部分来自于衰老的红细胞,而其它铁元素主要来自于食物。人体内的铁主要分为功能铁(血红蛋白铁、肌红蛋白铁和转铁蛋白铁)和储备铁(铁蛋白和含铁血黄素)两种。二价铁Fe<sup>2+</sup>主要是利用铜蓝蛋白使之氧化为三价铁Fe<sup>3+</sup>,并与血清中转铁蛋白(transferrin, TRF)结合,然后再运输至全身各个器官组织。铁也可以通过与幼红细胞膜上的可溶性转铁蛋白受体(soluble transferrin receptor, sTFR)结合,直接进入红细胞内,并使铁蛋白从转铁蛋白中析出,从而还原出二价铁Fe<sup>2+</sup>,以便进行血红蛋白(hemoglobin, Hb)的再生成。而过量的铁则贮藏在如肝、脾和骨髓等的单核-巨噬细胞系统中。通

常,人类每天都要从膳食中摄取适量的铁(1-1.5mg/d),保持总铁量在一定范围(男性:50-55mg/kg,女性:35-40mg/kg)。此外,人体平均每日排出的铁不超过1mg,主要是通过小肠黏膜上的脱落铁细胞由大便中排出,而其它很少的一部分铁则是通过从血液中通过出汗和不显性蒸发从体内排出<sup>[3]</sup>。

### 1.2 铁代谢失衡

#### 1.2.1 铁缺乏

当人体内的铁代谢出现异常时,它的正常生理功能也会受到干扰。铁是血红蛋白Hb的主要成分,所以,铁缺乏会干扰血红蛋白的形成,因此贫血是机体铁缺乏的直接反映之一。贫血也是心力衰竭常见的合并症,所以,对心力衰竭病人的缺铁症的治疗也日益受到人们重视<sup>[4]</sup>。《中国心力衰竭患者离子管理专家共识》在2020年出版,其中提出:缺铁症可以在任何时间、任何地点出现,人体铁缺乏可分为三个时期,分别是:一、铁减少期:该阶段属于缺铁的早期,此时机体贮存铁减少,经检查后可发现血清铁蛋白浓度会小于20ug/L,此阶段患者通常不会出现不适症状;二、缺铁性贫血形成期:处于该阶段的患者,会因缺铁导致红细胞合成受到影响,红细胞数量下降,血液循环和供给均可出现紊乱,可造成面色苍白、唇部呈紫黑色;三、缺铁性贫血期:随着缺铁量逐渐增多,最终会因红细胞数量过少,而致使血液携氧量减少,患者就会出现贫血症状,如头晕、乏力、心悸等。

缺铁症是因为铁的重新摄入不足或过度流失,造成缺

铁症:另一种表现为铁含量正常,但铁再运输能力受损,无法维持周围组织的正常生理功能,表现为铁再利用异常,与铁调素 Hpcidin 的表达密切相关,是导致心衰患者缺铁的重要原因。心衰后,由于摄食量减少、肠道黏膜水肿、铁的吸收能力减退、心源性恶病质以及机体内缺铁和炎症反应等原因,导致机体缺铁的可能性增加,缺铁会造成心脏的结构与功能的障碍。已有研究表明,缺铁性贫血也会引起心肌肥厚,表现为心肌细胞线粒体超微结构改变及肌小节组织异常<sup>[5]</sup>。

另外,在组织细胞中,如果缺少铁质,会对铁及相关酶的活性产生影响,导致组织细胞的生物功能丧失。在缺铁症患者模型中,体内心肌细胞因为缺铁而引起的线粒体结构发生改变,阻碍氧化磷酸化和丙酮酸代谢,从而导致三磷酸腺苷(Adenosine Triphosphate, ATP)的产生不足,不能正常满足机体能量需求。另外,在体内心肌细胞收缩时,会形成类似于在缺氧条件下的糖酵解,使心肌细胞发生坏死,进而导致了体内心脏收缩功能的降低。缺铁还能够引起病人缺血或坏死线粒体的 Fe-S 簇的活性降低,对线粒体结构变化产生影响,其具体机制目前还不清楚。严重缺铁还会对正常细胞的机能产生可逆性的损害,补足转铁蛋白后,可以将细胞中的转铁蛋白恢复到正常水平,有效减少了严重缺铁对体内心肌细胞中的铁代谢系统的破坏。另外,通过静脉注射补铁还可以补足人体肌肉中的铁存量,促进细胞恢复线粒体吸收作用铁的能力,提高机体的肌能储备,减轻心肌收缩力的不良重塑。通过动物试验证实,在射血分数显著减少的严重缺铁的动物模型上,通过静脉注射补铁还可以改善其生存效率和运动耐量<sup>[6]</sup>。

### 1.2.2 铁超载

相比于身体铁缺乏来讲,过多的铁导致的铁超载也会干扰人体的铁质平衡。细胞外的三价铁 Fe<sup>3+</sup> 与转铁蛋白以复合物的形式结合后,在细胞内相关作用的影响下,铁进入胞内后,被还原为二价铁 Fe<sup>2+</sup>,在线粒体细胞中产生一个铁池,在铁池中的铁质被线粒体的蛋白质所利用,剩余的铁质被贮存在血清铁蛋白中,血清铁蛋白也是通过保持铁质的代谢平衡,来保护蛋白质在氧化过程中不被破坏,所以,血清铁蛋白的增加也就提示着人体铁质的过剩。有学者在经过深入研究后指出<sup>[7]</sup>,血清铁蛋白水平的多少与心力衰竭发病率的比例呈 U 形曲线,即当人均血清铁蛋白浓度 >358ng/mL 时,心力衰竭患病率明显上升,当人体内过多组织、细胞中产生过多的活铁件化合物时,会形成巨大的活性氧族、

自由基,从而引起更大的组织破坏和内皮功能损害,大大地增加了心血管不良后果的风险。

同时,体内的铁含量过高,也会对心脏造成极大的损害,从而引起心衰。地中海贫血症是一种常见的慢性疾病,主要原因是机体摄入过量的铁离子后引起铁代谢异常,过多的铁离子在心脏中沉积,引起心脏铁离子过多。机体内铁离子含量过高,可引起心肌细胞凋亡。另外,在 Fe<sup>2+</sup> 氧化还原作用下,生成多种氧自由基,损伤心肌细胞,使其收缩和/或舒张功能降低。长期铁超载存在对心肌细胞的长期渗透,会对心肌细胞造成严重损伤,最终引起心力衰竭,并加快疾病进程。在重症心衰模型和 H9C2 细胞模型中,葛根素能够明显抑制铁超载和脂质过氧化,从而减少心肌细胞的程序性坏死,这一结果表明,葛根素很可能是通过调节 Ferroox4 来发挥其抗重症心衰的作用<sup>[8]</sup>。补充铁螯合物是防止和抑制铁超载的有效措施,能促进人体过量铁质的排出,但应严密注意人体铁质代谢的情况,防止由于排出过度而造成人体铁质浓度过低。

## 1.3 铁代谢相关因素

### 1.3.1 铁调素

铁调素 hepcidin 是一类多肽型类的细胞激素,对人类机体的铁质代谢起着很重要的调节功能。Hepcidin 是一种由肝脏合成和分泌的蛋白质,对铁的吸收和代谢起着重要的调节作用,在体内铁质物质平衡中发挥关键作用。Hepcidin 还能透过调节膜上的铁质继发性主动转移以控制铁质的代谢。当机体内没有铁质的状况下,铁调素水平就会下降,从而导致在肝脏内形成的铁调素和膜铁运转蛋白的结合减少,导致膜铁运转蛋白通道增加,从而刺激铁质由细胞向血浆中运。一旦机体内有过多的铁,就会反向转化。囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)是一种累及呼吸系统、消化系统和生殖系统的常染色体隐性遗传病,CF 患者由于缺乏正常的囊性纤维化转膜调节蛋白功能,导致黏液的异常增加,从而引发多种症状和并发症。炎症因子是一类由炎症反应产生的分子,可以影响 hepcidin 的表达。因此,CF 患者可能由于炎症反应的存在,导致 hepcidin 的表达水平升高。总之,CF 患者的炎症反应可能导致 hepcidin 水平的升高,进而影响铁的代谢和调节。这可能解释了 CF 患者血浆中 C-反应蛋白、红细胞沉淀和血浆铁蛋白水平的升高。然而,具体的调节机制和信号途径仍需要进一步的研究来阐明。

### 1.3.2 铁死亡

铁死亡 ferroptosis, 是主要依赖于铁、氨基酸和多不

饱和脂肪酸的代谢途径的新型细胞内程序性坏死通路，其机制是在许多疾病的发展进程中，可能导致了过量的脂类自由基的积累，从而导致人体的还原代谢功能被严格控制，与许多病症的出现与进展密切相关<sup>[9]</sup>。铁死亡诱导剂(erastin)，是一种细胞铁调亡的诱导剂，能够抑制半胱氨酸-谷氨酸转运体受体，从而引起细胞铁坏死通路开放。此外，erastin还能够提高转铁蛋白受体的表达，从而提高细胞中铁的摄取。抑制转铁蛋白(transferrin, TRF)的含量可能会影响铁的吸收和代谢，导致大量游离金属离子排泄，产生大量非调节性T细胞结合铁。这种游离铁破坏线粒体、脂质、蛋白质和核酸，对细胞和组织造成损伤，抑制Ca<sup>2+</sup>内部流动，从而影响心肌细胞的兴奋-收缩偶联，引起心力衰竭、心脏病和内皮功能障碍。Wang等人认为<sup>[10]</sup>丝裂原活化蛋白3激酶(mitogen-activated protein 3 kinase, MAP3K)通过介导JNK/p53介导氧化应激，导致铁死亡，导致慢性心力衰竭后期心肌纤维化，而抑制MAP3K表达则明显改善心功能，抑制铁死亡可以防止铁超载所致的心力衰竭，减轻心肌缺血再灌注所致的心肌重构。线粒体中铁蓄积可能是线粒体脂质过氧化介导心肌细胞铁死亡的重要机制，若能清除线粒体脂质过氧化，则可有效地抑制阿霉素诱导的心肌细胞铁死亡<sup>[11]</sup>。

## 2 治疗策略

在开展铁代谢与心脏病机理研究的同时，通过调控铁代谢、提高心肌铁浓度的防治对策也在继续研发中，靶向铁代谢障碍治疗，就其发病机制做有效干预，可能作为防治心力衰竭的新策略之一。通过持续损害铁摄取促进绝对缺铁，绝对性铁缺乏症的治疗着重于促进铁质储存、缓解贫血以及优化铁质吸收，而功能性缺铁的防治则侧重于减少潜在的病变<sup>[12]</sup>。

### 2.1 口服铁剂

补铁可缩短心衰病人住院时间，提高心脏收功能力，提高生活质量。亚铁盐类(如硫酸亚铁、琥珀酸亚铁)、葡萄糖酐铁、多糖铁复合物等都是比较常见的口服给药方式。但是，亚铁盐的作用也会受到胃肠道副反应的影响。将三价铁Fe<sup>3+</sup>与载体结合，优化铁吸收，防止胃肠道不良反应的发生。III期临床研究表明，麦芽酚铁对缺铁性贫血合并炎症肠病患者有较好的疗效和耐受性，研究人员已证实新型纳米颗粒铁补剂(铁氢氧化物己二酸酒石酸铁的膳食铁蛋白类似物)可成为比硫酸亚铁更安全有效的口服铁补药，从而具有治疗人类妊娠期间缺铁的功能<sup>[13]</sup>。

### 2.2 静脉铁剂

当口服铁剂效果不佳或无法耐受，以及需要快速补充铁等情况下，可以选择静脉铁剂。尤其在心力衰竭以及妇产科缺铁性贫血患者的治疗中，使用静脉铁剂补铁已作为临床一线的推荐用药方案。当前常用的静脉铁剂有：蔗糖铁、右旋糖酐铁、葡萄糖醛酸铁、异麦芽糖酐铁等，新的铁剂为羧麦芽糖和纳米氧化铁，它们具有较高的热力学稳定性和铁剂吸收率，但其安全性有待进一步证实。静脉补铁比口服补铁更具耐受性和临床效果，尽管缺乏长期临床研究来证实这一点，但有证据表明静脉补铁可用于心力衰竭和射血分数降低的缺铁患者<sup>[14]</sup>。

### 2.3 纠正铁调素治疗

当缺铁时，铁调素的产生水平会下降，使细胞内铁的分分泌增多，导致血浆铁水平的下降。科学研究表明<sup>[15]</sup>，维生素D奥古蛋白酶能抑制铁调素的产生，对缺铁具有潜在的防治作用。同时，通过阻断IL-6/JAK/STAT信号通路，可以降低IL-6的作用，减少铁调素的合成。需要注意的是，减少铁调素的合成可能会增加体内游离铁的浓度，从而影响铁的吸收和代谢。

### 2.4 铁超载治疗

铁超载引起铁蛋白饱和度升高，转铁蛋白及非转铁蛋白结合铁含量增加，导致细胞内铁质沉积，特别是钙离子通道丰富的可激活区<sup>[16]</sup>。心脏组织中高水平的Ca<sup>2+</sup>通过将Fe<sup>2+</sup>离子带到细胞中，并进行氧化还原而产生过剩的铁自由基，打破细胞中的铁氧化还原平衡，产生抗氧化反应；另外，自由基还能与多种不同蛋白组分结合，引起心肌重构，产生细胞毒作用。此外，自由基还可直接活化成纤维细胞，促进成纤维细胞增殖，进而分解为肌成纤维细胞，引起心肌细胞纤维化生长。因此，对铁超载进行治疗还是非常必要的。

### 2.5 放血和铁螯合剂

解决铁超载的办法是减少体内的铁含量，阻止其进入大脑。减少体内铁的两种常见方法是：放血、铁螯合剂。对于原发性血色素沉着症，需要在血红蛋白正常(无贫血)和红细胞生成不受到影响的情况下进行放血。铁超载导致的贫血，需要使用铁螯合剂来清除体内过量的铁，因此，研发具有高生物利用度、长期效果好、安全可靠的药物，是目前铁超载治疗的主要方向<sup>[17]</sup>。

### 2.6 抑制铁死亡

科学研究表明，铁致死抑制剂、铁离子螯合物、线粒



体还原剂、HO-1 抑制物质以及低铁食物,都可以有效地预防铁死亡造成的心力衰竭<sup>[18]</sup>。谷胱甘肽、铁蛋白酶-1、溶酶体蛋白酶-1、抗坏血酸、维生素E等脂质抗氧化剂可抑制铁死亡。线粒体抗氧化蛋白特异性定位于线粒体,能有效抑制铁死亡,发挥心肌保护作用。多数金属铁螯合物能与胞外 Fe<sup>2+</sup> 结合,而右雷佐生与环吡酮能与胞内 Fe<sup>2+</sup> 发生融合。酰基辅酶 a 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 可以催化长链脂肪酸与辅酶 A 结合,形成酰辅酶 A。ACSL4 抗原重组蛋白是 ACSL4 的一种重组蛋白形式,能够结合花生四烯酸和肾上腺酸,形成具有负电性质的膜磷脂。然而,长链多不饱和脂肪酸容易被细胞中的铁氧化,导致细胞铁死亡。此外,吡格列酮和罗格列酮它们可以通过抑制 ACSL4 抗原介导的长链多不饱和脂肪酸氧化来保护神经细胞免受铁死亡的影响。这意味着吡格列酮和罗格列酮可以阻止 ACSL4 介导的长链多不饱和脂肪酸与铁的反应,从而减少细胞铁死亡的风险<sup>[19-20]</sup>。研究表明,激活 Nrf2/HO-1 信号轴可减轻肺组织铁死亡,减轻肺缺血再灌注损伤,但其对心衰的作用尚不明确<sup>[21]</sup>。

### 3 结语

铁代谢稳态对于维持机体稳态至关重要,铁缺乏与铁超载均与心力衰竭的发生密切相关。铁具有很强的双向作用,铁代谢紊乱对心肌收缩力的影响已被证实,无论是铁缺乏还是铁超载,都会通过不同的生物化学信号通路影响缺血坏死,导致心肌损伤。所以,要想改善心衰患者异常铁代谢的过程,就必须预防铁缺乏和铁超载等情况。内质网的应激性等都能引起铁代谢失常,影响心力衰竭的发生、进展和转归及预后。所以,通过重新评价心肌铁代谢水平,并保证心肌铁代谢平衡,对于提高心衰者心肌能量代谢水平和提高心功能都有着重要意义,将有可能给心力衰竭的预防与治疗带来新的解决途径。

### 参考文献:

[1] 季春影,张瑞英.心力衰竭与心肌线粒体代谢[J].心血管病学进展.2020,04(01).16-31 DOI:10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.01.017.

[2] 张建,张宇辉,许顶力等.中国心力衰竭患者离子管理专家共识[J].中华心力衰竭和心肌病杂志.2020,04(01).16-31. DOI:10.3760/cma.j.cn101460-20200114-00004.

[3] 邓英建,郑小燕,秦奋等.铁超负荷性心肌病的认

识与进展[J].临床心血管病杂志,2019,35(05):394-396. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.05.002.

[4] Beattie JM, Khatib R, Phillips CJ, Williams SG. Iron deficiency in 78 805 people admitted with heart failure across England: a retrospective cohort study. [J]. Open Heart. 2020;7(1):e001153. Published 2020 Mar 11. doi:10.1136/openhrt-2019-001153.

[5] Wang J, Deng B, Liu Q, et al. Pyroptosis and ferroptosis induced by mixed lineage kinase 3 (MLK3) signaling in cardiomyocytes are essential for myocardial fibrosis in response to pressure overload. [J]. Cell Death Dis. 2020;11(7):574. Published 2020 Jul 24. DOI:10.1038/s41419-020-02777-3.

[6] Li W, Li W, Leng Y, Xiong Y, Xia Z. Ferroptosis Is Involved in Diabetes Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury Through Endoplasmic Reticulum Stress. [J]. DNA Cell Biol. 2020;39(2):210-225. doi:10.1089/dna.2019.5097.

[7] Qi Z, Chen L. Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy. [J]. Adv Exp Med Biol. 2019;1206:167-177. doi:10.1007/978-981-15-0602-4\_8.

[8] Lam CSP, Doehner W, Comin-Colet J; IRON CORE Group. Iron deficiency in chronic heart failure: case-based practical guidance. [J]. ESC Heart Fail. 2018;5(5):764-771. doi:10.1002/ehf2.12333.

[9] 高明辉, Junmei Yi, Jiajun Zhu 等. 线粒体在铁坏死中的作用 [J]. 科学新闻, 2020(02):81.

[10] Kajikawa M, Iligashi Y, Tomiyama I, et al. Effect of short-term colchicine treatment on endothelial function in patients with coronary artery disease [J]. Int J Cardiol, 2019, 281:35-39.

[11] Cuedeny P, Claessen BE, Kalkman DN, et al. Residual inflammatory risk in 28 patients with low LDL cholesterol levels undergoing percutaneous coronary intervention [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(19):2401-2409.

[12] Zhao Hang, Lv Jinlin, et al. Research Progress in Iron Metabolism in Heart Failure [J]. Advances in Clinical Medicine. Issue 3, 2023, 4616-

4622, 7 pages.

[13]Helman SL, Wilkins SJ, McKeating DR, et al. A Novel Ferritin-Core Analog Is a Safe and Effective Alternative to Oral Ferrous Iron for Treating Iron Deficiency during Pregnancy in Mice. [J]. J Nutr. 2022;152(3):714-722. DOI:10.1093/jn/nxab363

[14]Wang H, Chai K, Du M, et al. Prevalence and incidence of heart failure among urban patients in China: a national population-based analysis[J]. Circ Heart Fail, 2021, 14(10):e008406. DOI:10.1161/CIRCHEA RTFAILURE.121.008406.

[15]Zusman O, Itzhaki Ben Zadok O, Gafter-Gvili A. Management of Iron Deficiency in Heart Failure. Acta Haematol. 2019;142(1):51-56. DOI:10.1159/000496822.

[16]Hoes Martijn F., Grote Beverborg Niels, Kijlstra J. David, et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function[J]. European journal of heart failure: journal of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. 2019, 20(5). 910-919. DOI:10.1002/ejhf.1154

[17]Fang X, et al. Iron chelation therapy for heart failure: A systematic review and meta-

analysis. JACC Heart Fail. 2019;7(9):768-778.

[18]Wang Fu 倂, MIN Junxia, Takashi Matsui, et al. Research progress of iron death in cardiovascular diseases[J]. Chinese Clinical Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2022, 29(4): 497-501

[19]Li-Yuan MA, Wei-Wei CHEN, Run-Lin GAO. China cardiovascular diseases report 2018: an updated summary[J]. 老年心脏病学杂志: 英文版, 2020, 17(1):1-8.

[20]Yang Taoran, Wang Rurong et al. The role of mitochondria in cell iron death [J]. Advances in Physiological Sciences, 2022, 53(3):224-228.

[21]Zou Yangchun, LIU Tong, LIU Zhongmin. Combining internal and external health: a review of research achievements on heart failure in China [J]. Chinese Journal of Cardiovascular Diseases, 2019, 19(12):1057-1061.

#### 作者简介:

田德丽(1982.9—),女,汉族,云南曲靖,在读硕士,主治医师,研究方向:心脏与肾脏重症、铁代谢与心血管疾病。

戴丽芬(1972.10—),女,汉族,云南石屏,博士,主任医师,研究方向:内分泌代谢性疾病。