

• 慢性病贫血专栏 •

慢性病贫血的研究进展

卢月¹ 方美云¹

[关键词] 慢性病贫血;发病机制;治疗进展

[中图分类号] R556 [文献标志码] A [文章编号] 1004-2806(2012)11-0691-03



专家简介:方美云,大连医科大学附属第一医院血液科主任,教授,博士生导师,享受国务院政府津贴。现任中华医学会血液分会常委,大连市血液分会主任委员。目前致力于血液系统恶性肿瘤及免疫相关血小板减少性紫癜糖皮质激素抵抗机制的研究。主持及合作课题 18 项,分别得到国家自然科学基金、“十一五”科技支撑计划,省科委、省教委及市科委的资助。系列研究于 2001、2003 年两次获辽宁省政府科技进步三等奖,2006 年获省政府科技进步二等奖。2011 年获辽宁省自然科学二等奖。

慢性病贫血(anemia of chronic disease, ACD)是一常见病,发病率仅次于缺铁性贫血,属继发性贫血。常见病因为慢性感染(如结核)、各类炎症反应性疾病(如 RA、SLE)、肿瘤、慢性肾病等。多为轻度至中度贫血,进展缓慢。其特点为血清铁、总铁结合力降低,血清铁蛋白、单核巨噬细胞系统(MMS)等储存铁指标增高^[1]。近年来,ACD 的发病机制、实验检查、治疗等的研究取得了一定的进展,综述如下。

1 ACD 发病机制

1.1 铁平衡失调

铁代谢紊乱致血清铁水平降低是 ACD 的常见特征。近年来研究表明,在 ACD 时,体内铁代谢紊乱与 hepcidin 有关。Hepcidin 是 25 个氨基酸组成的多肽激素,由肝细胞产生,在调节铁平衡及铁转运中起重要作用^[2]。其作用机制为:hepcidin 可结合于转铁蛋白,使铁从巨噬细胞及肝细胞输出受阻;hepcidin 抑制十二指肠上皮细胞铁的吸收^[3]。生理情况下当铁过量时,刺激肝脏生成 hepcidin 增多,使铁从组织储存中释放受阻及吸收减少,相反,当铁缺乏时,hepcidin 生成减少,使储存铁释放增加并促进铁的吸收。在 ACD 情况下,血清 hepcidin 浓度明显升高^[4]。目前研究发现,hepcidin 基因表达受 BMP/SMAD 信号途径及 IL-6/STAT3 信号途径调节,若上述信号途径受到抑制,则 hepcidin 产生减少^[5]。

cidin 产生减少^[5]。

1.2 骨髓红系应答减低

正常生理条件下,红细胞生成素(EPO)与血红蛋白水平及组织氧化作用相关,在慢性炎症条件下,EPO 生成不足,并引起骨髓幼红细胞对 EPO 反应性减低,使红细胞生成受到影响。有研究认为,EPO 抵抗与血清 CRP、TNF- α 及 IL-6 水平相关^[6]。

1.3 红细胞寿命缩短

其原因可能是:①发热会损伤红细胞膜,使红细胞易于被吞噬;②慢性炎症时单核-巨噬细胞系统吞噬红细胞的活性增强;③肿瘤患者的溶血素增多;④慢性感染时细菌毒素导致的溶血;⑤血管损伤,红细胞易于滞留于局部并引起破坏^[7]。

2 相关实验室检查进展

血清铁蛋白、血清铁、总铁结合力、血清转铁蛋白、转铁蛋白饱和度等是 ACD 诊断常用相关实验室检查。ACD 患者常表现为血清铁蛋白等储存铁指标增高,而血清铁、转铁蛋白饱和度及总铁结合力等指标降低。缺铁性贫血(IDA)易与 ACD 混淆,两者需要鉴别。在 IDA 中,血清铁蛋白降低,但血清铁蛋白常因合并急慢性感染或炎症性疾病等因素影响而升高,同样,血清铁、总铁结合力、血清转铁蛋白、转铁蛋白饱和度也会因上述原因影响而变化。故以上的实验室检查在 ACD 与 IDA 鉴别诊断中存在局限。近年来,ACD 相关实验室检查不断进展,使诊断更趋于精确。

¹大连医科大学附属第一医院血液科(辽宁大连,116011)
通信作者:方美云,E-mail:fangmeiyun@yahoo.com.cn

2.1 可溶性转铁蛋白受体及其指数

转铁蛋白受体(TfR)是一种以非二硫键连接的跨膜蛋白,存在于大多数细胞膜表面。正常情况下,细胞内铁代谢所需的铁离子需经 TfR 进行运转,可溶性转铁蛋白受体(sTfR)是细胞膜 TfR 经蛋白水解酶作用生成的片段,其含量与细胞 TfR 呈平行关系,与红细胞生成速度密切相关,是反映缺铁性红细胞生成的可靠指标,并可度量贮存铁耗竭后继续铁缺乏的严重程度^[8]。IDA 时,用于红细胞生成的可利用铁减少,sTfR 升高。而 ACD 时,sTfR 受炎症细胞因子影响而降低。

血清铁蛋白反映体内铁储存量,而 sTfR 水平反映细胞可利用铁的指标。计算 sTfR/logSF(sTfR 指数)可更好地评估体内铁利用程度。Barry 等^[9]检测 145 例 ACD、IDA 患者的 sTfR 及 sTfR 指数,研究发现 IDA 及 IDA 并发 ACD 的患者的 sTfR 及 sTfR 指数明显高于 ACD 患者。结合铁蛋白、sTfR、sTfR 指数 3 个参数用于鉴别 ACD 及 IDA,与单独行铁蛋白检查相比,其特异性由 41% 上升至 92%。

2.2 网织红细胞血红蛋白含量及低色素网织红细胞比例

早期形成的铁缺乏的细胞以网织红细胞形式从骨髓中释放,流式细胞仪可分析网织红细胞血红蛋白含量(CHr)及低色素网织红细胞比例(%HYPO)。CHr 可反映体内用于红细胞生成的铁的供应量,可提示早期铁缺乏(48 h),也可用来监测补铁治疗的早期疗效。%HYPO 反映血红蛋白<280 g/L 的网织红细胞比例,提示较长期的铁平均水平(20~120 d)^[10]。Thomas 等^[11]研究 155 例潜在 ID、IDA、IDA/ACD 及 ACD 患者发现,当 CHr<28 pg 的患者存在铁限制性红细胞生成,即 IDA 或 IDA/ACD,而 CHr≥28 pg 的患者则不存在铁的需求,即潜在 ID 或 ACD。

2.3 hepcidin 分析

在 ACD 时,铁代谢紊乱常与 hepcidin 升高有关,而 IDA 时,hepcidin 因铁缺乏而水平降低,利用光谱测定及免疫法测定尿液及血清中 hepcidin 水平具有潜在的临床价值。Thomas 等^[11]发现 hepcidin 以 4 nmol/L 为截点,可鉴别 ID、IDA、IDA/ACD 及 ACD。测量 hepcidin-25 并结合 CHr 水平,可使鉴别结果更准确。

2.4 组织分化因子 15

组织分化因子 15(GDF15)于 ACD 及 ACD/IDA 患者中水平较 IDA 水平高,有研究表明 GDF15 的浓度与 IL-1 β 相关,提示炎症诱导 GDF15 表达,但其二者病理生理关联暂不明确^[12]。

3 ACD 的治疗与展望

目前新型治疗 ACD 相关研究主要以 hepcidin 为靶向,通过直接及间接抑制或阻断 hepcidin 活性,

从而使 hepcidin 水平下降,储存铁输出增加,并改善铁的吸收,使体内铁重新分布,从而纠正贫血。

3.1 抗 hepcidin 抗体

高亲和力抗 hepcidin 抗体可在体内外中和 hepcidin,体外实验发现,利用热灭活布氏杆菌处理建立炎症贫血小鼠模型,过度表达人源性 hepcidin(hHepc)小鼠经抗 hepcidin 抗体治疗后,hepcidin mRNA 表达受抑制。抗 hepcidin 抗体联合红细胞生成刺激因子(ESA),可增加 ESA 治疗敏感性。抗 hepcidin 抗体治疗后的热灭活布氏杆菌处理的炎症贫血小鼠,血红蛋白由对照组的 115 g/L 上升至抗 hepcidin 治疗组的 120 g/L,联合 ESA 后,血红蛋白上升至 135 g/L,ESA 与抗 hepcidin 抗体对于 ACD 的治疗有协同作用。另外,经抗 hepcidin 抗体治疗后,血清铁上升。抗 hepcidin 抗体中和 hepcidin,使 hepcidin 水平下降,体内铁重新分布,从而使铁生物利用度增加^[13]。

3.2 通过抑制 BMP/SMAD 信号途径降低 hepcidin 表达

骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic proteins,BMP)是转换生长因子 β (transforming growth factor β ,TGF- β)亚家族成员。在肝细胞中,BMPs 通过铁调素调节蛋白(hemojuvelin,HJV)作为共同受体诱导 hepcidin 产生。BMP 与其受体形成 BMP 受体复合物 BMPRI/II,其活性受转铁蛋白水平调节,也受铁调素调节蛋白(HJV)调节,通过使 SMAD 磷酸化,结合到 hepcidin 启动子区域的骨形态反应元件(bone morphogenetic response elements,BMP-RE)上,从而使 hepcidin 基因转录^[14]。

3.2.1 Dorsomorphin Dorsomorphin 是 BMP 信号途径小分子量抑制剂,在体外实验中,Dorsomorphin 可阻断 BMP 介导的 SMAD1/5/8 磷酸化及肝脏 hepcidin 表达,从而调节 hepcidin 表达及提高血清铁水平^[15]。

3.2.2 LDN-193189 LDN-193189 是 BMP1 型受体抑制剂,LDN-193189 预处理人肝癌细胞(HepG2)株,呈剂量依赖性减少 IL-6 诱导的 hepcidin 基因表达的增加。在无 IL-6 存在时,LDN-193189 可降低基础 hepcidin mRNA 表达水平。在体内实验中,IL-6 可诱导斑纹鱼及小鼠 hepcidin mRNA 表达,予 LDN-193189 处理,可明显降低基础 hepcidin mRNA 表达水平及 IL-6 诱导的 hepcidin 基因表达增加^[16]。

3.2.3 可溶性 HJV.Fc Jodie 等^[17]研究发现,予小鼠注射 25 mg/kg 可溶性 HJV.Fc 连续 3 周,SMAD1,5,8 磷酸化水平降低,hepcidin mRNA 水平表达降低,血清铁水平增加,肝及脾内铁含量增加,表明可溶性 HJV.Fc 通过抑制肝脏 BMP 信号途径,从而抑制 hepcidin 表达,增加铁蛋白表达,增加动员网状内皮细胞铁储存,使血清铁水平升高。

3.2.4 肝素 外源性肝素可强烈抑制肝 HepG2 细胞 hepcidin 表达,作用机制可能为通过分离 BMP6, 阻断 SMAD 信号途径。Maura 等^[18]研究发现,药理学剂量的肝素作用于小鼠,抑制小鼠肝脏 hepcidin mRNA 表达及 SMAD 磷酸化,减少脾脏铁浓度,使血清铁水平增加。他们进一步观察 5 例肝素治疗深静脉血栓的患者,其血清 hepcidin 水平明显下降,并伴血清铁升高及 C 反应蛋白水平降低。

3.3 通过抑制 IL-6/STAT 3 信号途径降低 hepcidin 表达

炎症刺激可诱导肝脏产生 Hepcidin,在炎症状态下,产生多种炎症因子。研究发现,IL-6 是诱导 hepcidin 产生的主要诱导剂,IL-6 与肝细胞膜 IL-6 受体结合,使 STAT 3 发生磷酸化,作用于 hepcidin 启动子区域的 IL-6 反应元件,从而使 hepcidin 基因发生转录。另外,IL-6 可经 BMP 信号途径提高 hepcidin mRNA 表达,IL-6 并不直接激活 BMP 信号途径,而是以与 BMP 协同作用的方式增加 hepcidin 基因表达^[16]。

Tocilizumab 是抗 IL-6 受体抗体,Soken-Nakazawa 等^[19]利用 Tocilizumab 治疗多中心 Castleman 病患者,6 例中 5 例血清 hepcidin-25 出现快速下降,9 例于 tocilizumab 治疗开始后于 1.5、3、6、12 个月监测铁相关指标,各项指示均得到了改善。Hashizume 等^[20]利用胶原性关节炎猴(collagen-induced arthritis, CIA)为模型,每周静脉注射 1 次 Tocilizumab,共 4 周,在 1 周内出现快速 CRP 水平下降,血清 hepcidin 水平快速下降,但下降时间短暂。

参考文献

- [1] 张之南,沈悝. 血液病诊疗标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社,2007:17—19.
- [2] VALORE E V, GANZ T. Posttranslational processing of hepcidin in human hepatocytes is mediated by the prohormone convertase furin[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2008, 40: 132—138.
- [3] NEMETH E, TUTTLE M S, POWELSON J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization[J]. *Science*, 2004, 306: 2090—2093.
- [4] THEURL I, AIGNER E, THEURL M. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications[J]. *Blood*, 2009, 113: 5277—5286.
- [5] FLEMING R E. Iron and inflammation: cross-talk between pathways regulating hepcidin[J]. *J Mol Med*, 2008, 86: 491—494.
- [6] KALANTAR-ZADEH K, MCALLISTER C J, LEHN R S, et al. Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42: 761—773.
- [7] 李蓉生. 慢性病贫血[J]. *中华检验医学杂志*, 2011, 34(2): 190—192.
- [8] 蔡健梅, 梅敏. 可溶性转铁蛋白受体在缺铁性贫血中的临床应用[J]. *现代检验医学杂志*, 2010, 25(5): 137—139.
- [9] BARRY S S, KARI P, PAUL H C. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: A prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index[J]. *Am J Hematol*, 2011, 86: 923—927.
- [10] GOODNOUGH L T, NEMETH E, GANZ T. Detection, evaluation and management of ironrestricted erythropoiesis[J]. *Blood*, 2010, 116: 4754—4761.
- [11] THOMAS C, KOBOLD U, BALAN S, et al. Serum hepcidin-25 may replace the ferritin index in the Thomas plot in assessing iron status in anemic patients[J]. *Int J Lab Hematol*, 2011, 33: 187—193.
- [12] THEURL I, FINKENSTEDT A, SCHROLL A, et al. Growth differentiation factor 15 in anaemia of chronic disease, iron deficiency anaemia and mixed type anaemia[J]. *Br J Haematol*, 2010, 148: 449—455.
- [13] BARBRA J S, KEEGAN S C, TARA L, et al. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia[J]. *Blood*, 2010, 115: 3616—3624.
- [14] LAKHAL S, SCHÖDEL J, TOWNSEND A R, et al. Regulation of type II transmembrane serine proteinase TMPRSS6 by hypoxia-inducible factors[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286: 4090—4097.
- [15] YU P B, HONG C C, SACHIDAN-ANDAN C, et al. Dorsomorphin inhibits BMP signals required for embryogenesis and iron metabolism[J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4: 33—41.
- [16] STEINBICKER A U, SACHIDANANDAN C, VONNER A J. Inhibition of bone morphogenetic protein signaling attenuates anemia associated with inflammation[J]. *Blood*, 2011, 117: 4915—4923.
- [17] BABITT J L, HUANG F W, XIA Y, et al. Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117: 1933—1939.
- [18] MAURA P, DOMENICO G, NATASCIA C, et al. Heparin; a potent inhibitor of hepcidin expression in vitro and in vivo[J]. *Blood*, 2011, 117: 997—1004.
- [19] SONG S N, TOMOSUGI N, KAWABATA H, et al. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease[J]. *Blood*, 2010, 116: 3627—3364.
- [20] HASHIZUME M, UCHIYAMA Y, HORAI N, et al. Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, improved anemia in monkey arthritis by suppressing IL-6-induced hepcidin production[J]. *Rheumatol Int*, 2010, 30: 917—923.