

炎症性贫血——从实验室到临床

杨辰 韩冰

[关键词] 炎症; 贫血; 铁代谢; 铁调素; 白细胞介素-6

炎症性贫血又称慢性病性贫血,但只有慢性病状态如稳定的高血压、糖尿病等并不会出现贫血,而慢性炎症状态包括恶性肿瘤、慢性感染或自身免疫性疾病、严重的急性炎症、危重症、肥胖、老化、肾功能衰竭患者更容易出现贫血,因此,“炎症性贫血”比“慢性病性贫血”可能更适合描述疾病的特征^[1]。本文主要对炎症性贫血的流行病学、病理生理学及治疗等进行综述。

一、铁的正常代谢

铁是维持生物体生命的重要微量元素,存在于所有细胞内。在人体内的铁主要参与血红蛋白的合成和氧气的输送。此外,铁还参加体内一些生物化学过程。

1. 铁的吸收:铁的吸收部位在十二指肠及空肠上段,因此,切除空肠可引起铁的吸收障碍,进而导致缺铁性贫血。吸收入血的 Fe^{2+} 经铜蓝蛋白氧化为 Fe^{3+} , 进而与血浆中的转铁蛋白结合,才被转运到各组织中去。每 1 分子的转铁蛋白可与两分子的 Fe^{3+} 结合。体内仅 1/3 的转铁蛋白呈铁饱和状态。正常情况下,转铁蛋白饱和度为 33%^[2-3]。

2. 铁的贮存:在体内,铁主要以铁蛋白和含铁血黄素形式贮存于单核巨噬细胞系统(骨髓、肝脏、脾脏等)中。

3. 铁の利用和排泄:铁是红细胞氧气运输和细胞呼吸酶的关键部分——血红蛋白铁占体内铁的 67%,肌红蛋白铁占体内铁的 15%,其他铁包括转铁蛋白铁及与乳铁蛋白、酶和辅因子结合的铁等。人体每天造血约需铁 20 ~ 25 mg,主要来自衰老的红细胞。铁由体表或消化道细胞脱落排出,大便排出 < 1 mg/d,尿和皮肤汗液少量排出,哺乳妇女乳汁可排出 1 mg/d^[2-3]。

二、炎症性贫血的定义

低血清铁水平(< 10.74 $\mu\text{mol/L}$ 或 < 60 $\mu\text{g/dl}$)但

无铁储存低的证据,即转铁蛋白饱和度 > 15%,血清铁蛋白 > 12 ng/ml,或红细胞原卟啉浓度 > 1.24 $\mu\text{mol/L}$,称为炎症性贫血。其他的炎症性贫血特征包括促红细胞生成素的过低水平、炎症指标如 C 反应蛋白升高。

三、流行病学

美国国家健康与营养检查研究(NHANES III)显示,约 100 万 65 岁以上的美国人患有炎症性贫血,在住院患者中尤为普遍,且在该研究纳入的 4 892 例美国重症监护室患者中,尽管给予了血制品输注,但 30 d 期间上述患者的平均血红蛋白浓度仍下降,且最低血红蛋白浓度 < 90 g/L 为死亡率和住院时间增加的独立预测因素^[4]。在最近一项研究中,191 例连续住院的老年贫血患者中 70% 发现有慢性病性贫血,16% 的慢性病性贫血患者合并慢性肾衰竭,71% 的慢性病性贫血患者合并急性感染,12% 合并恶性肿瘤,16% 合并慢性感染,如压力性溃疡或慢性自身免疫性疾病^[5]。

肥胖、慢性炎症、贫血代谢紊乱的交叉点成为一个新兴关注领域。肥胖患者呈现血清高水平促炎因子和急性期反应物,同样红细胞生成中铁受限可致贫血。在慢性炎症患者中,血清铁水平一般升高。因此“铁功能性缺乏”用来定义尽管有慢性炎症,但血清铁蛋白 < 100 ng/ml 的患者。最近一项纳入行减肥手术的 947 例肥胖患者的横断面研究^[6]结果显示,52.5% 患者表现为功能性铁缺乏,其定义为女性血清铁蛋白为 12 ~ 100 ng/ml,男性血清铁蛋白 15 ~ 100 ng/ml,且血清 C 反应蛋白 > 3 mg/L;70% 功能性铁缺乏的患者转铁蛋白饱和度 < 20%。另有研究结果显示肥胖与铁代谢受损相关,超重患者体重减轻会导致转铁蛋白饱和度上升^[7]。

贫血常影响肿瘤患者。虽然血液系统肿瘤由于异常细胞累及骨髓而更可能引起贫血,但不累及骨髓的实体瘤也常引起贫血。最近一项纳入 888 例患有一系列肿瘤患者的前瞻性、观察性研究结果显示,63.4% 的患者出现贫血^[8]。在恶性程度高的肿瘤患者中贫血更普遍,也更严重。且与较早期的患者比较,较晚期患

者血炎症性标志物平均水平增加,包括 C 反应蛋白、纤维蛋白原、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α 、IL-1 β 、铁蛋白、铁调素、促红细胞生成素及活性氧,而血清铁、瘦素、甘油三酯和谷胱甘肽过氧化物酶水平显著降低。我们团队观察了一组血液系统肿瘤患者,包括多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤共 80 例,发现其炎症性贫血的发生率为 38%^[9]。国内也有其他类似报道。

四、病理生理学

膜铁转运蛋白及肽类激素铁调素的发现更新了人们对于炎症性贫血的理解。红祖细胞分化成熟到嗜多色阶段,转铁蛋白受体-1 数量增加以获得铁并产生血红蛋白。巨噬细胞吞噬衰老的红细胞,降解血红蛋白,储存自由铁于铁蛋白中,随机释放铁以生成红细胞。膜铁转运蛋白缺乏时,铁仍然扣留在巨噬细胞中,造成红细胞生成原料的运输受损,导致红细胞成熟受阻。

铁调素是一种肽类激素,是铁稳态的重要调节物。炎症刺激肝细胞产生铁调素增多,铁调素结合到铁转出体膜铁转运蛋白(Fpn),导致蛋白的内化和降解并减少铁从巨噬细胞运输至正生长的红细胞,进而损害红细胞生长并导致贫血^[10]。维持适当的铁调素水平取决于调控因子复杂的相互作用,包括骨形态发生蛋白(BMPs)、BMP 辅受体铁调素调节蛋白、蛋白酶如弗林蛋白酶、蛋白裂解酶-2 及炎症因子。

炎症和肝细胞通过多条信号通路损坏铁调素基因转录放大并“扣留”铁。激发铁调素表达的炎症因子包括 IL-6 和 IL-1 β ,而介导炎症反应的转录因子包括 STAT3、CEBP- α 、p53^[11]。IL-6 增强 JAK/Stat 信号,导致 Stat 磷酸化并上调 Stat3 结合到铁调素基因的启动子。IL-1 β 通过 CEBP- α 和 BMP/SMAD 信号通路诱导铁调素的表达。肝细胞损伤通过内质网应激或氧化分别增强 CEBP- α 或 Stat3 活性,增加铁调素表达。严重细菌感染释放细菌脂多糖(LPS),激活 Toll 样受体 4 (TLR4)信号,从而提高巨噬细胞生产 IL-6,相反可刺激肝细胞生产铁调素^[11-12]。BMP 信号通过配体如 BMP2、BMP4、BMP6 和 BMP9 激活 BMP 受体-I,导致 Smad 磷酸化,Smad 再结合到铁调素基因转录所需的铁调素基因启动子。BMP 辅受体铁调素调节蛋白(HJV)作用于 BMP 受体并增强 BMP 信号。炎症也促进巨噬细胞释放脂质运载蛋白,后者可结合细菌含铁细胞并“扣留”铁^[11]。

铁调素不是细菌感染导致铁利用受限的唯一蛋白。最近研究表明,在小鼠模型中刺激 TLR2 和 TLR6 可减少巨噬细胞中膜铁转运蛋白的表达并导致铁减

少,而不增加巨噬细胞中铁调素的表达。LPS 刺激巨噬细胞产生脂质运载蛋白 2,通过结合细菌产生的铁载体扣留铁。此外,感染或炎症可刺激中性粒细胞释放铁结合蛋白乳铁蛋白,它可以被细菌内化,从病原体中分离出铁,并阻止微生物的生长^[11]。

肥胖者呈现出血浆促炎症因子、代谢调节激素瘦素、铁调素及铁扣留蛋白脂质运载蛋白-2 的升高。基于实验模型,针对肥胖产生功能性铁缺乏与贫血提出两种机制:(1)瘦素和促炎症因子刺激脂肪细胞和肝细胞中铁调素的产生;(2)肥胖患者脂肪细胞和外周血单个核细胞产生脂质运载蛋白-2,限制红细胞生成中铁的利用。除了对铁代谢产生影响,促炎症因子还可减少促红细胞生成素(EPO)的合成,损伤红系祖细胞的分化,并缩短成熟红细胞的寿命^[13]。

我们团队在对比血液肿瘤贫血和非贫血患者的血清 EPO 水平时发现,贫血组 EPO 水平明显高于非贫血组,但其 EPO 升高水平明显低于血红蛋白相匹配的缺铁性贫血(IDA)患者,提示肿瘤贫血患者 EPO 反应较正常降低^[9]。在其他肿瘤及慢性炎症性贫血中,这一结论也已被验证。

五、新的实验模型

建立炎症性贫血的小鼠模型,更有利于研究其机制。通过单次小鼠腹膜内注射灭活流产布氏杆菌,14 d后可导致血红蛋白水平减低 50%。此后,红细胞逐渐恢复,就像患者从危重症如败血症中恢复那样。缓解和持续灭活流产布氏杆菌病模型可以深度评估随着时间推移及在不同品系中炎症对于造血的影响。在铁调素基因敲除小鼠体内注射灭活流产布氏杆菌病不易产生贫血。Gardenghi 等^[14]进一步评估了 IL-6 基因敲除小鼠,发现其也未出现铁减少症和贫血。但有学者提出炎症性贫血可能是一种保护机制,与野生型对照组比较,注射灭活流产布氏杆菌的铁调素基因敲除小鼠的生存期明显缩短^[15]。

六、炎症性贫血的治疗

慢性病性贫血的最佳治疗方案是根除基础疾病,若基础疾病无法根除,患者可通过输血、静脉给予铁剂及促红细胞生成药物来治疗。前文提到血液系统恶性肿瘤患者的贫血可能与 EPO 的反应降低有关,EPO 治疗应对这些患者有益。然而在实体肿瘤性贫血中,EPO 在没有对肿瘤治疗的情况下,可能会刺激肿瘤的生长。新的实验方法靶向 IL-6 活化剂铁调素-膜铁转运蛋白轴。1993 年有学者首次表明 IL-6 是慢性病性贫血一个潜在的药物靶点,研究者发现可用鼠抗 IL-6

表 1 治疗炎症性贫血的潜在有效药物

| 药物种类 | 名称 | 发展阶段 | 给药途径 |
|---|----------------------------|--|------|
| 抗 IL-6 抗体 ^[16] | 伊斯利莫或 BE-8 | 在转移性肾细胞癌患者中改善血小板减少和贫血 | 静脉 |
| 抗 IL-6 抗体 ^[18] | Siltuximab | 批准用于治疗 MCD; 减少 MCD 患者的贫血; 对于早期阶段 MDS 患者无效 | 静脉 |
| 抗 IL-6 受体抗体 ^[17] | 托珠单抗 | 批准用于治疗类风湿性关节炎; 减少 MCD 患者的贫血 | 静脉 |
| BMP 受体拮抗剂 ^[21] | LDN-193189 | 在小鼠模型中评估 | 口服 |
| 抗铁调素寡核苷酸抗体 ^[19] | Spiegelmer NOX-H94 | 在猕猴中评估, 人 I 期试验已发表 | 静脉 |
| 抗铁调素抗体 ^[20] | 12B9M | 在猕猴中评估 | 静脉 |
| 抗膜铁转运蛋白抗体 (Clinicaltrials. gov) | LY2928057 | 人 I 期试验已完成, 尚未发表 | 静脉 |
| 抗铁调素调节蛋白抗体 ^[22] | ABT-207 和 h5F9-AM8 | 大鼠临床前研究 | 静脉 |
| 可溶性铁调素调节蛋白胞外段融合免疫球蛋白 Fc 段 ^[23] | HJV. fc | 大鼠临床前研究 | 静脉 |
| 肝脏 EglN1 脯氨酸羟化酶 siRNA ^[24] | EglN1 + 2 + 3 siRNA 脂质纳米颗粒 | 小鼠临床前研究 | 静脉 |
| 红细胞铁限制抑制剂, 顺乌头酸失活效应旁路 ^[25] | 异柠檬酸 | 大鼠临床前研究 | 静脉 |

抗体治疗转移性肾细胞癌患者的炎症性贫血^[16]。

多中心 Castleman 病 (MCD) 是一个已被证明有用的炎症性贫血的人体模型, 用于检测抗 IL-6 抗体治疗效果。MCD 患者表现出全身淋巴结肿大、全身慢性炎症、IL-6 活性增加及炎症性贫血。人鼠嵌合抗 IL-6 抗体 (Siltuximab) 被开发并批准用于 MCD 的治疗, 也被证明可改善此类患者的贫血。研究者认为 Siltuximab 对促炎症因子经常升高的骨髓增生异常综合征的早期患者有效, 但对输血依赖的低中危骨髓增生异常综合征患者无效^[18]。托珠单抗是一种抗 IL-6 受体的人单克隆抗体, 可降低血浆中铁调素的水平, 改善 MCD 及类风湿关节炎患者的贫血。托珠单抗现被批准治疗类风湿关节炎^[17]。

致力于调节膜铁转运蛋白-铁调素轴的治疗包括抑制铁调素产生的药物、阻断铁调素肽活性的药物及膜铁转运蛋白抗体。LDN-193189 是一种强效的 BMP 受体拮抗剂, 给小鼠灌胃后证明其可抑制 BMP 信号并剂量依赖性地降低铁调素 mRNA 水平。另外, 在注射松节油产生无菌脓肿的小鼠中, LDN-193189 可改善炎症性贫血。令人特别感兴趣的是该药物为一种口服的小分子, 使用方便, 而其他药物均致力于胃肠外应用。NOX-H94 是一种可高亲和力结合人铁调素的结构化 L-寡核苷酸。NOX-H94 可阻断 IL-6 诱导的铁减少症并调控贫血的发展。在人体试验中, NOX-H94 可阻断内毒素诱导的铁减少症^[19]。人抗铁调素抗体 12B9M 可升高猕猴血清铁水平, 但在炎症性贫血的灵长类模型中未被评估^[20]。表 1 总结了进展中的其他实验性治疗方法^[16-25]。

综上所述, 对于炎症、铁代谢、红细胞生成相互作用的知识使我们进一步了解炎症性贫血。虽然大多数针对炎症性贫血的药物还未被批准使用, 一些药物尚

在研究中, 但已有一些药物被证实可在 MCD 和类风湿关节炎患者中改善贫血。在一些情况下, 炎症性贫血可能是保护性的, 如在危重症的动物模型中, 铁调素基因缺失小鼠较野生型小鼠的生存率明显降低。因此, 对于很多炎症性贫血, 最好的办法是鉴别并治疗基础疾病。

参 考 文 献

- [1] Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis [J]. Cell Metab, 2005, 1(3): 191-200.
- [2] Andrews NC. Forging a field; the golden age of iron biology [J]. Blood, 2008, 112(2): 219-230.
- [3] Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts; molecular control of mammalian iron metabolism [J]. Cell, 2004, 117(3): 285-297.
- [4] Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States; evidence for a high rate of unexplained anemia [J]. Blood, 2004, 104(8): 2263-2268.
- [5] Joosten E, Lioen P. Iron deficiency anemia and anemia of chronic disease in geriatric hospitalized patients; how frequent are comorbidities as an additional explanation for the anemia? [J]. Geriatr Gerontol Int, 2015, 15(8): 931-935.
- [6] Coimbra S, Catarino C, Santos-Silva A. The role of adipocytes in the modulation of iron metabolism in obesity [J]. Obes Rev, 2013, 14(10): 771-779.
- [7] Anty R, Dahman M, Iannelli A, et al. Bariatric surgery can correct iron depletion in morbidly obese women; a link with chronic inflammation [J]. Obes Surg, 2008, 18(6): 709-714.
- [8] Maccio A, Madeddu C, Gramignano G, et al. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia; results of a large, prospective, observational study [J]. Haematologica, 2015, 100(1): 124-132.
- [9] 韩冰, 石远凯, 朱军, 等. 血液系统恶性肿瘤患者体内红细胞生成素水平的研究 [J]. 中华医学杂志, 2007, 22(9): 203-204.
- [10] Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization [J]. Science, 2004, 306(5704): 2090-2093.
- [11] Gkouvatsos K, Papanikolaou G, Pantopoulos K. Regulation of iron transport and the role of transferrin [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1820(3): 188-202.
- [12] Millonig G, Ganzleben I, Peccerella T, et al. Sustained submicromolar H₂O₂ levels induce hepcidin via signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) [J]. J Biol Chem, 2012, 287(44): 37472-37482.

溶血危象的识别与处理

张凤奎

〔关键词〕 溶血性贫血； 急性； 危象

溶血性贫血临床严重程度主要取决于红细胞破坏速率和新生红细胞代偿能力,患者可表现极轻微的代偿性溶血病,或明显贫血、脏器功能异常,甚或危及生命,临床表现和预后异质性极大^[1-2]。急性发生的严重溶血性贫血也称溶血危象,典型者表现为在数小时至数天内发生的血红蛋白明显下降,网织红细胞计数和间接胆红素、乳酸脱氢酶等其他红细胞破坏相关标志物也相应明显增多^[3-4]。溶血危象可由急性溶血起始,也可在慢性溶血性贫血的基础上由某些诱因急性加重,临床上应明确识别并妥善处理。

一、溶血危象的临床表现

溶血危象的发生多非常急骤。患者表现为进行性贫血加重、发热、黄疸、乏力、头晕、烦躁;胸痛、气短、呼吸急促;心跳加速、脉搏频数;尿色明显加深,严重者尿色呈浓红茶或红褐如酱油色;部分患者可出现腰酸背痛、恶心、呕吐、上腹绞痛。严重贫血患者面色恍白,虚

弱不适,神志淡漠,精神萎靡。大量急速溶血患者甚或发生心功能不全、血压下降、循环衰竭和急性肾功能衰竭等^[5-7]。

急性溶血患者前期常无明确贫血病史,而新发进行性贫血、黄疸、尿色加深,溶血的临床表现多非常典型、突出,需明确导致急性溶血的基础疾病。除溶血性贫血外,患者多还表现明显的基础疾病症状、体征和血液学特征。病史询问非常重要,应仔细询问患者上述症状是否曾经发生过,及近期用药史、感染史、心脏瓣膜和大血管手术史、结缔组织病病史等^[1-2,5],尤其应注意微血管病性溶血性贫血、药物诱发的免疫性溶血性贫血和葡萄糖 6 磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏等^[6]。

慢性溶血性贫血急性加重几乎均可追溯到相应诱因。感染、过度劳累、某些药物使用等是相对常见的溶血加重诱发因素^[2,6,8]。患者可表现为发热、咽痛、黄疸加重,脾脏较平素进一步增大,常伴脾区疼痛。慢性溶血急性加重溶血危象的临床表现与基础的溶血性贫血疾病类型有关,相对于急性溶血患者,通常症状表现较轻,但部分患者也可溶血明显加剧,出现血红蛋白尿或血红蛋白尿加重,尿液呈酱油色^[6,9],与急性溶血表现相似。

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2019.10.004

作者单位:300020 天津,中国医学科学院血液病医院血液学研究所贫血诊疗中心

[13] Catalan V, Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A, et al. Peripheral mononuclear blood cells contribute to the obesity-associated inflammatory state independently of glycemic status; involvement of the novel proinflammatory adipokines chemerin, chitinase-3-like protein 1, lipocalin-2 and osteopontin[J]. Genes Nutr, 2015, 10(3):460.
[14] Gardenghi S, Renaud TM, Meloni A, et al. Distinct roles for hepcidin and interleukin-6 in the recovery from anemia in mice injected with heat-killed Brucella abortus[J]. Blood, 2014, 123(8):1137-1145.
[15] Kim A, Fung E, Parikh SG, et al. A mouse model of anemia of inflammation; complex pathogenesis with partial dependence on hepcidin[J]. Blood, 2014, 123(8):1129-1136.
[16] Rossi JF, Lu ZY, Jourdan M, et al. Interleukin-6 as a therapeutic target[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(6):1248-1257.
[17] Song SN, 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(18):3627-3634.
[18] van Rhee F, Wong RS, Munshi N, et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(9):966-974.
[19] Schwoebel F, van Eijk LT, Zboralski D, et al. The effects of the anti-hepcidin Spiegelmer NOX-H94 on inflammation-induced anemia in cynomolgus monkeys[J]. Blood, 2013, 121(12):2311-2315.

[20] van Eijk LT, John AS, Schwoebel F, et al. Effect of the anti-hepcidin Spiegelmer lexaptide on inflammation-induced decrease in serum iron in humans[J]. Blood, 2014, 124(17):2643-2646.
[21] Mayeur C, Kolodziej SA, Wang A, et al. Oral administration of a bone morphogenetic protein type I receptor inhibitor prevents the development of anemia of inflammation[J]. Haematologica, 2015, 100(2):e68-e71.
[22] Boser P, Seemann D, Liguori MJ, et al. Anti-repulsive guidance molecule c (RGMC) antibodies increases serum iron in rats and cynomolgus monkeys by hepcidin downregulation[J]. AAPS J, 2015, 17(4):930-938.
[23] Theurl I, Schroll A, Sonnweber T, et al. Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic inflammation in rats[J]. Blood, 2011, 118(18):4977-4984.
[24] Querbes W, Bogorad RL, Moslehi J, et al. Treatment of erythropoietin deficiency in mice with systemically administered siRNA[J]. Blood, 2012, 120(9):1916-1922.
[25] Richardson CL, Delehanty LL, Bullock GC, et al. Isocitrate ameliorates anemia by suppressing the erythroid iron restriction response[J]. J Clin Invest, 2013, 123(8):3614-3623.

(收稿日期:2019-05-08)

(本文编辑:周三凤)