

· 综述 ·

妊娠期铁代谢与铁调节蛋白调控的研究进展

李 姣^{1a}, 张亚平^{1b}, 张 瑞^{1a}, 岳晓乐^{1a}, 史 敏^{1a}, 谭延伟²

(1.河北医科大学第二医院 a.检验科; b.输血科, 河北 石家庄 050000; 2.河北省血液中心, 河北 石家庄 050000)

摘 要: 铁是胎儿正常发育必不可少的微量元素。需要储存大约 500 mg 的铁满足妊娠期对铁的需求, 约 40% 的女性进入妊娠期缺乏储备铁。因此铁缺乏是导致妊娠期贫血最常见的一个原因, 妊娠期维持铁代谢的稳态至关重要。近些年研究发现存在一种调节铁代谢的蛋白, 即铁调节蛋白 (hepcidin), 又称铁调素。Hepcidin 是由肝脏合成的一种含有丰富二硫键的多肽, 主要作用是调节哺乳动物全身铁代谢。本文针对铁代谢、妊娠期铁的需求及 Hepcidin 对铁调控的研究进展进行论述。

关键词: 铁代谢障碍; 铁调节蛋白; 妊娠; 贫血; 缺铁性

中图分类号: R589.9 文献标志码: A 文章编号: 1004-583X(2019)11-1026-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-583X.2019.11.014

铁是人体血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素系统、过氧化物酶等的重要组成成分, 因此, 机体铁平衡至关重要。由于妊娠期孕妇及胎儿对铁的需求不断增加, 铁缺乏是导致妊娠期贫血最常见的原因之一。人体铁的吸收、转运、储存、利用、排泄是一个比较复杂的过程, 受诸多因素调节, 其中包括近年发现的铁调节蛋白-Hepcidin, 已被确定为铁平衡的关键调节激素。因此对铁代谢途径的认识及铁调节蛋白-Hepcidin 调控机制的了解对妊娠期缺铁性贫血的治疗提供了新的选择和研究方向。

1 铁代谢

膳食铁的吸收主要发生在十二指肠和空肠上段, 且只有 Fe^{2+} 和血红素铁可以被吸收^[1]。无机铁(非血红素铁)占膳食铁的 90%, 以不溶性 Fe^{3+} 的形式在肠腔占主导地位。 Fe^{3+} 被十二指肠细胞色素 b 还原为 Fe^{2+} ^[2], 随后 Fe^{2+} 在二价金属离子转运蛋白 1 介导下跨过顶膜运输至小肠上皮细胞内。血红素铁比无机铁生物利用度高, 血红素铁在血红素的转运体的介导的内吞作用直接穿过肠上皮细胞的顶膜, 在血红素加氧酶的作用下在肠上皮细胞降解并释放 Fe^{2+} , 被膜铁转运辅助蛋白则氧化为 Fe^{3+} , 之后在膜铁转运蛋白 1 (FPN1) 的介导作用下进入到血液循环之中并到达各个组织并与转铁蛋白结合, 当遇到具有转铁蛋白受体 (TfR) 的巨噬细胞和肝细胞时, 这部分铁离子就会被吸收并贮存起来^[3-4]。机体

需要造血时, 肝细胞释放的铁进入血液循环, 后进入骨髓参与造血, 而巨噬细胞则会吞噬衰老的红细胞回收铁。铁代谢中没有可以调节的排泄途径, 铁稳态的维持主要通过机体根据体内铁的需求量和铁的贮存水平来进一步实现小肠对铁的吸收、循环和再利用^[5]。

2 铁营养状况评估

机体储存铁的主要场所是骨髓网状内皮细胞、肝、脾以及肝实质细胞。细胞内铁与铁蛋白分子结合, 从而保护细胞免受游离铁的毒性作用。机体铁储量低时, 铁主要以铁蛋白的形式存在; 铁富余时, 铁蛋白聚合成含铁血黄素, 并在骨髓活检、肝组织活检进行普鲁士蓝组织化学染色时可以观察到。

机体可动员的储存铁可以用血清铁蛋白 (SF) 浓度评估, 它是评价健康人群铁储存的良好生物指标^[6-7]。在非妊娠妇女中, $1 \mu\text{g/L}$ 的 SF 大概相当于 $7 \sim 8 \text{ mg}$ 可动员铁, SF = $30 \mu\text{g/L}$ 时, 表明大概有 $210 \sim 240 \text{ mg}$ 储存铁; SF = $15 \sim 30 \mu\text{g/L}$ 时, 表明储存铁已经很少了; SF < $15 \mu\text{g/L}$ 时, 表明机体铁消耗; SF < $12 \mu\text{g/L}$ 时, 就会出现铁缺乏^[8-11]。

3 妊娠与铁需求

1997 年 Allen 等^[12]发表了对妊娠和缺铁的第一次调查结果, 缺铁和缺铁性贫血 (IDA) 是中国乃至全世界普遍存在的公共健康问题。妊娠期间铁需求不断增加, 从孕早期 0.8 mg/d 到孕晚期 7.5 mg/d , 妊娠期铁需求平均为 4.4 mg/d , 1 个单胎妊娠整个妊娠期预计铁需求量为 $480 \sim 1\ 150 \text{ mg}$, 其中近 300 mg 储存在胎儿体内。为适应孕妇的铁需求, 在进入妊娠前, 孕妇体内大约需要有 500 mg 的储存铁, 然而据估计仅 20% 的育龄妇女有足够的储存铁, 世界范围

基金项目: 河北省科技计划项目——Hepcidin 在贫血性疾病铁代谢中的作用及其诊断价值 (16277734D); 河北省医学科学研究重点课题计划——Hepcidin 在缺铁性贫血与慢性病贫血中的调节作用及诊断意义 (20160114)

通信作者: 史敏, Email: 2573461955@qq.com

内约40%的妇女在没有储存铁的情况下就怀孕了^[13-15],孕前就存在潜在性贫血的妇女在妊娠期间铁需求量又增加,这使得她们更容易患缺铁性贫血。

4 妊娠期的铁吸收

妊娠期间促进铁吸收的因素主要包括:①孕妇体内铁耗尽;②妊娠期红细胞生成增加;③分娩时血液流失;④产后促红细胞生成素(EPO)的治疗^[16]。既往研究使用两种不同的方法测定孕妇的铁吸收:①摄入放射性亚铁(⁵⁹Fe)后,检测其在体内的保留量^[17-18]。②摄入稳定的非放射性铁同位素后,检测其在体内的保留量^[19-20]。这两种方法的结果不能直接进行比较,因为它们所依赖的原则不同,并且使用铁载体的剂量也不同。瑞典的一项研究使孕妇摄入100 mg放射性亚铁(⁵⁹Fe),发现在妊娠12、24和36周时铁的相对吸收分别为7%、9%和14%^[17];德国的一项研究使孕妇摄入0.56 mg放射性亚铁(⁵⁹Fe),发现在妊娠18、26和34周时铁的相对吸收分别为50%、80%和90%^[18];英国的一项研究使孕妇早餐服用稳定的铁同位素和6 mg放射性亚铁(⁵⁹Fe),发现在妊娠12、24和36周铁的相对吸收分别为7%、36%和66%^[19]。表明随着妊娠期的增长,铁吸收逐渐增加,且在妊娠20周后增加更显著。秘鲁的一项研究则采用稳定的铁同位素和60 mg放射性亚铁(⁵⁹Fe)检测妊娠晚期铁吸收的状况^[20]。妊娠晚期每天摄入60 mg放射性亚铁(⁵⁹Fe)的孕妇,平均铁吸收在12%左右,与正常非孕妇相似,SF和铁吸收呈明显负相关性,当SF≤30 μg/L时,平均铁吸收在12.2%左右;SF>30 μg/L时,平均铁吸收在6.8%左右;SF为61 μg/L的高值时,平均铁吸收仅1.5%左右,这一结果充分说明妊娠期铁吸收增加主要是由体内铁贮存量减少引起的。

5 妊娠期的铁营养状况

妊娠期间,孕妇血红蛋白(HGB)和血清铁蛋白(SF)浓度均发生特征性变化。由于生理原因,血浆容量增加约50%,但红细胞仅增加25%,导致血液稀释^[21]。由于不同孕妇血液稀释的程度不同,即使红细胞计数相同,也会出现不同的血红蛋白浓度^[22]。因此,血红蛋白作为单一参数在评价妊娠期铁营养状况或体内铁贮备时并不是有效的生物指标。而SF在妊娠期间不断降低,在妊娠35~38周时达到最低,分娩后又逐渐回升^[23-24],SF是铁贮存最常用的标志,铁蛋白主要由巨噬细胞分泌,少量由肝细胞分泌,与体内铁含量成正比,所以SF是评价妊娠期铁营养状况一个较好的生物指标。

6 妊娠期铁稳态

在怀孕期间,铁元素需要大量增加来支持胎儿胎盘的发育和母亲对怀孕的适应。为了满足这些铁的需求,饮食中铁的吸收和储存铁的调动都会增加,这一机制在很大程度上依赖于铁调节激素 hepcidin。在健康的人类妊娠中,孕中期和晚期妊娠时 hepcidin 的浓度被抑制,从而促进了铁进入血液循环的增加。母体 hepcidin 在妊娠期的抑制机制尚不清楚,但 hepcidin 在怀孕期间受铁、促红细胞生成素和炎症的调节。孕期母体 hepcidin 的不适当增加会影响胎盘转运铁的有效性,影响补铁的效果^[23]。

7 铁调节蛋白-Hepcidin

2000年和2001年有学者分别从人血浆超滤液和尿液中发现了Hepcidin,并进一步证实了它在体外抑制某些细菌和真菌的作用^[25-26]。Hepcidin的发现为人们研究铁吸收、循环及铁代谢的分子机制开辟了一个新方向。人类Hepcidin基因位于第19号染色体q13.1,由2个内含子和3个外显子构成,它是由25个氨基酸组成的多肽,具有单一发夹结构,在两臂之间连有由8个半胱氨酸残基组成的4个二硫键,含有稳定的反向β片层结构^[27-28]。

7.1 Hepcidin的作用机制 Hepcidin主要在肝细胞合成,并被分泌到血液中,最终经肾脏排泄。它参与缺铁性贫血、慢性病贫血及遗传性血色沉着症等多种铁代谢紊乱疾病的发病机制^[29-31]。研究表明,损伤、感染、炎症、补充铁剂等刺激均可引起Hepcidin基因表达上调,造成肠道对铁的吸收减少,巨噬细胞铁释放减少,体内循环铁减少。当机体贫血时,该基因表达降低,肠道铁的吸收增加,巨噬细胞铁释放增加。因此,研究者们认为,Hepcidin对铁在肠道的吸收及从巨噬细胞的释放起负调节作用,动物实验也证实,当Hepcidin低表达或不表达时,小鼠发生铁负荷过重^[32-33]。当Hepcidin高表达时,小鼠发生比较严重的缺铁性贫血,其具体调节机制如下:十二指肠隐窝细胞是近端小肠上皮细胞的前体细胞,是感受或接收机体铁变化信号的部位,分化为成熟肠上皮细胞后,十二指肠细胞色素b,二价金属离子转运蛋白、FPN1和细胞膜铁转运蛋白辅助蛋白的表达增加,FPN1在成熟的十二指肠绒毛上皮细胞基底侧,肝、脾、网状内皮组织的巨噬细胞及胎盘合体滋养层细胞等都有表达。Hepcidin通过与FPN1结合,促使其内化和降解,从而减少肠道铁吸收,并减少巨噬细胞和肝细胞内储存铁的释放,有效地把铁锁定在细胞内^[34]。

7.2 Hepcidin表达的调控机制 目前研究认为调节

肝细胞合成 Heparin 的途径有如下:①储存铁的调节;②白细胞介素 6(IL-6),C-反应蛋白(CRP)等炎症因子的调节;③红细胞生成的调节;④强制信号途径的调节。这些途径通过与肝细胞相互作用,使肝脏合成 Heparin 的水平改变,从而维持机体铁代谢的平衡^[35-37]。因此,血清 Heparin 含量受铁水平等的负反馈调节。当铁缺乏时,肝细胞合成 Heparin 受抑制,其血清含量减少,肠道对铁的吸收增加。当机体铁过剩时,肝脏合成 Heparin 增多,其血清含量也升高,肠道对铁的吸收减少。

目前研究比较明确的调控 Heparin 表达的信号通路主要有两条:即 JAK2/STAT3 信号通路和骨基质蛋白(BMP)信号通路。JAK2/STAT3 信号通路中,IL-6 与肝细胞膜上的 IL-6 受体结合,激活下游的 JAK2/STAT3 激酶途径,从而上调 Heparin 的表达。IL-1、TNF 等其他炎症因子被认为是先通过使 IL-6 升高,再作用于 JAK2/STAT3 途径使 Heparin 表达上调。另一条即 BMP-SAMD 信号通路,可通过体内铁储量调节 Heparin 的表达。常染色体隐性遗传性血色病蛋白(HFE)与转铁蛋白受体 2(TfR2)结合,再与血幼素-骨基质蛋白-骨基质蛋白受体(HJV-BMP-BMPR)结合,进而激活磷酸化信号转导途径,最终上调 Heparin 基因(HAMP)的表达,维持载铁蛋白 HFE/TfR1、(TF)/TfR1 与 HFE/TfR2 之间的动态平衡,调节 Heparin 的水平^[38]。除肝脏分泌 Heparin 进入血液循环,最近研究还发现脂肪细胞、巨噬细胞和心肌细胞也可以释放 Heparin 到局部环境中去,这说明 Heparin 可能在铁代谢的其它途径中也起着一定作用。

7.3 Heparin 检测方法 检测 Heparin 的方法有:

①免疫化学法:检测样本为尿液,准确性差并且尿液收集不方便;②Northern blot 法:检测 Heparin 的 mRNA;③荧光实时定量聚合酶链式反应(RT-PCR)法:检测 Heparin mRNA 的表达量,由于 mRNA 与成熟 Heparin 之间不完全平行,因此该方法只能间接反映 Heparin 的量;④质谱法:设备要求高,用于医院的常规检测比较困难。⑤竞争法酶联免疫吸附试验(C-ELISA)法:采用 C-ELISA 法检测血清及尿液中的 Heparin^[39],这一方法操作简单,成本低廉,使得该指标检测常规化成为可能。

8 前景与展望

Heparin 在体内异常降低或升高与铁代谢密切相关,可作为临床贫血、炎症及感染的一项重要生物指标,因此建立特异性的 Heparin 检测方法有很高的实用价值。抑制 Heparin 表达,机体内的储存铁

可以被动员起来,因此 Heparin 抑制剂可辅助或替代补铁药物对缺铁性贫血进行治疗,或者通过阻断 Heparin 与 FPN1 结合,使 Heparin 不能发挥作用,从而解除其对肠道铁吸收和巨噬细胞铁释放的抑制,起到有效的治疗作用^[40]。总之,Heparin 可以作为治疗机体铁代谢相关性疾病的一种重要靶分子,其发现为深入研究机体铁内稳态、铁代谢相关性疾病的预防、诊断及治疗提供了一个新的切入点。同时 Heparin 检测联合红细胞和铁代谢常规参数检测可对妊娠期缺铁性贫血的早期发现、诊断、治疗及预后判断具有重要的临床应用价值。

参考文献:

- [1] Pietrangolo A. Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2002, 282(3):G403-414.
- [2] McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron[J]. Science, 2001, 291(5509):1755-1759.
- [3] Zhang MW, Yang G, Zhou YF, et al. Regulating ferroportin-1 and transferrin receptor-1 expression: A novel function of hydrogen sulfide[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(4):3158-3169.
- [4] Milto IV, Suhodolo IV, Prokopieva VD, et al. Molecular and cellular bases of iron metabolism in humans[J]. Biochemistry (Moscow), 2016, 81(6):549-564.
- [5] 李红敏, 龙章彪, 韩冰. 铁稳态的维持及铁代谢相关疾病[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(9):790-792.
- [6] He L, Shen C, Zhang Y, et al. Evaluation of serum ferritin and thyroid function in the second trimester of pregnancy[J]. Endocr J, 2018, 65(1):75-82.
- [7] Daru J, Allotey J, Peña-Rosas JP, et al. Serum ferritin thresholds for the diagnosis of iron deficiency in pregnancy: a systematic review[J]. Transfus Med, 2017, 27(3):167-174.
- [8] Eltayeb R, Rayis DA, Sharif ME, et al. The prevalence of serum magnesium and iron deficiency anaemia among Sudanese women in early pregnancy: a cross-sectional study[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2019, 113(1):31-35.
- [9] Coates TD, Cazzola M. Introduction to a review series on iron metabolism and its disorders[J]. Blood, 2019, 133(1):1-2.
- [10] Chifman J, Laubenbacher R, Torti SV, et al. A systems biology approach to iron metabolism[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 844:201-225.
- [11] Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Besser M, et al. Current misconceptions in diagnosis and management of iron deficiency[J]. Blood Transfus, 2017, 15(5):422-437.
- [12] Allen LH. Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues[J]. Nutr Rev, 1997, 55(4):91-101.
- [13] Benoist B, McLea E, 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.

- [14] Stoltzfus RJ. Iron deficiency: global prevalence and consequences[J]. Food Nutr Bull, 2003, 24(4 Suppl):S99-103.
- [15] Guo Y, Zhang N, Zhang D, et al. Iron homeostasis in pregnancy and spontaneous abortion[J]. Am J Hematol, 2019, 94(2):184-188.
- [16] Cook JD, Flowers CH, Skikne BS, et al. The quantitative assessment of body iron[J]. Blood, 2003, 101(9):3359-3364.
- [17] Svanberg B. Absorption of iron in pregnancy[J]. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl, 1975, 48:1-108.
- [18] Heinrich HC, Bartels H, Heinisch B, et al. Intestinale 59Fe-Resorption und prälatenter Eisenmangel während der Gravidität des Menschen[J]. Klin Wochenschr, 1968, 46(4):199-202.
- [19] Barrett FR, Whittaker PG, Williams JG, et al. Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy[J]. BMJ, 1994, 309(6947):79-82.
- [20] O'Brien KO, Zavaleta N, Caulfield LE, et al. Influence of prenatal iron and zinc supplements on supplemental iron absorption, red blood cell iron incorporation, and iron status in pregnant Peruvian women[J]. Am J Clin Nutr, 1999, 69(3):509-515.
- [21] Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them[J]. Am J Clin Nutr, 2000, 72(1 Suppl):257S-264S.
- [22] Milman N. Iron and pregnancy—a delicate balance[J]. Ann Hematol, 2006, 85(9):559-565.
- [23] Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy[J]. Am J Clin Nutr, 2017, 106(Suppl 6):1567S-1574S.
- [24] Milman N, Byg K-E, Graudal N, et al. Reference values for hemoglobin and erythrocyte indices during normal pregnancy in 206 women with and without iron supplementation[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2000, 79(2):89-98.
- [25] Krause A, Neitz S, Magert HJ, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity[J]. FEBS Lett, 2000, 480(2-3):147-150.
- [26] Park CH, Valore EV, Waring AJ, et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver[J]. J Biol Chem, 2001, 276(11):7806-7810.
- [27] Pietrangolo A. Iron and the liver[J]. Liver Int, 2016, 36(Suppl 1):116-123.
- [28] Wang CY, Babitt JL. Hepeidin regulation in the anemia of inflammation[J]. Curr Opin Hematol, 2016, 23(3):189-197.
- [29] Reichert CO, da Cunha J, Levy D, et al. Hepcidin: Homeostasis and Diseases Related to Iron Metabolism[J]. Acta Haematol, 2017, 137(4):220-236.
- [30] Sangkhav V, Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin[J]. Adv Nutr, 2017, 8(1):126-136.
- [31] Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW, et al. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders[J]. Blood, 2016, 127(23):2809-2813.
- [32] Hashemi SH, Esna-Ashari F, Nemat Gorgani F, et al. Increased serum levels of hepcidin and C-reactive protein in patients with brucellosis[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2018, 112(11):509-512.
- [33] Nicolas G, Bennoun M, Poñeu A, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(7):4596-4601.
- [34] Delaby C, Pilard N, Goncalves 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.
- [35] Ganz T. Hepcidin[J]. Rinsho Ketsueki, 2016, 57(10):1913-1917.
- [36] Pinto JP, Ribeiro S, Pontes H, et al. Erythropoietin mediates Hepcidin expression in hepatocytes through EPOR signaling and regulation of C/EBP alpha[J]. Blood, 2008, 111(12):5727-5733.
- [37] Roth MP. Regulators of hepcidin expression[J]. Vitam Horm, 2019, 110:101-129.
- [38] Hare DJ. Hepcidin: a real-time biomarker of iron need[J]. Metallomics, 2017, 9(6):606-618.
- [39] Ganz T, Olbina G, Girelli D, et al. Immunoassay for human serum Hepcidin[J]. Blood, 2017, 130(10):1243-1246.
- [40] 龙昌柱, 田丽娜, 袁静, 等. 铁调素及其调节研究进展[J]. 临床荟萃, 2018, 33(4):357-360, 364.

收稿日期:2019-08-16 编辑:王秋红