

冠心病研究

冠心病患者血浆铁蛋白和转铁蛋白水平的研究*

闫丽荣, 王冬雪, 张晓星, 管晓媛, 华璐, 贾友宏, 赵慧, 段兵, 刘红, 李一石

摘要

目的: 探讨冠心病患者血浆铁蛋白(FT)、转铁蛋白(TRF)与冠心病风险的相关性。

方法: 入选阜外心血管病医院患者 611 例, 经冠状动脉造影证实至少一支主要冠脉狭窄 $\geq 50\%$ 者为冠心病组(321 例), 未见明显狭窄者为对照组(290 例)。留取患者空腹 12 小时后静脉血标本, 电化学发光法检测 FT, 免疫比浊法检测 TRF。

结果: 冠心病组与对照组相比 FT 水平显著升高 [(236.7 ± 174.8) ng/ml vs (207.8 ± 136.9) ng/ml, $P=0.032$], TRF 水平显著降低 [(230.5 ± 38.1) mg/dl vs (261.6 ± 42.3) mg/dl, $P<0.001$]。经多因素 Logistic 回归分析, FT 与冠心病风险无相关性($P=0.646$); TRF 与冠心病风险相关(OR:0.98, 95%CI:0.97~0.99, $P<0.001$)。诊断冠心病 ROC 曲线分析显示, FT 无诊断价值($P=0.145$, 95%CI:0.417~0.756); TRF 的曲线下面积为 0.714 ($P<0.001$, 95%CI:0.673~0.756), 具有中等诊断价值, 最佳临界点为 243.5 mg/dl, 敏感性和特异性分别为 82.4% 和 47.6%。

结论: 本研究提示作为研究冠心病与铁代谢的相关性指标, 血浆 TRF 可能较 FT 更具有临床意义。

关键词 冠心病; 铁蛋白; 转铁蛋白

Impact for Plasma Levels of Ferritin and Transferrin in Patients With Coronary Artery Disease

YAN Li-rong, WANG Dong-xue, ZHANG Xiao-xing, GUAN Xiao-yuan, HUA Lu, JIA You-hong, ZHAO Hui, DUAN Bing, LIU Hong, LI Yi-shi.

Key Laboratory of Clinical Trial Research in Cardiovascular Drugs, Ministry of Health, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC Beijing (100037), China

Corresponding Author: LIU Hong, Email: winterliucn@126.com

Abstract

Objective: To explore the impact for plasma levels of ferritin (FT) and transferrin (TRF) to the risk levels of coronary artery disease (CAD).

Methods: Our research included 2 groups, CAD group, $n=321$ patients and Control group, $n=290$ healthy subjects. The fasting venous blood was taken from everybody, plasma FT level was detected by electro-chemiluminescence assay and TRF was examined by immune turbidimetric method. The results were compared between 2 groups.

Results: Compared with Control group, CAD group had significantly increased plasma FT (236.7 ± 174.8) ng/ml vs (207.8 ± 136.9) ng/ml, $P=0.032$ and decreased TRF (230.5 ± 38.1) mg/dl vs (261.6 ± 42.3) mg/dl, $P<0.001$. Multivariate logistic regression analysis presented that plasma FT was not related to CAD, $P=0.646$ and FRT was related to the risk of CHD (OR: 0.98, 95% CI 0.97-0.99), $P<0.001$. The area under ROC curve for CAD diagnosis showed that FT had no diagnostic value ($P=0.145$, 95%CI 0.417-0.756), while TRF had medium diagnostic value ($P<0.001$, 95%CI 0.673-0.756), the best cut-off point was $TRF \leq 243.5$ mg/dl, with the sensitivity of 82.4% and specificity of 47.6%.

Conclusion: Our work implies that for CAD related FT and TRF study, plasma level of TRF is more valuable.

Key words Coronary artery disease; Ferritin; Transferrin

(Chinese Circulation Journal, 2014, 29:111.)

* 基金项目: 重大新药创制"科技重大专项——《心血管创新药物临床研究技术平台建设》(2012ZX09303008-001); 国家临床重点专科建设项目——《卫生部重点实验室项目》

作者单位: 100037 北京市, 北京协和医学院 中国医学科学院 阜外心血管病医院 卫生部心血管药物临床研究重点实验室

作者简介: 闫丽荣 博士研究生 主要研究方向为临床药理 Email: yanlirong626@163.com 通讯作者: 刘红 Email: winterliucn@126.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2014) 02-0111-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2014.02.009

血浆铁蛋白(FT)和转铁蛋白(TRF)是反映机体铁状态的指标。1981年 Sullivan 首次提出体内铁超载可能与冠心病的发生、发展相关的“铁假说”。该假说基于铁诱导活化氧自由基产生,参与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)过氧化,从而与动脉粥样硬化密切相关。但目前研究结果尚有不一致性,故本研究将探讨冠心病患者血浆 FT、TRF 与冠心病风险的相关性。

1 资料与方法

研究对象: 该研究为回顾性研究。入选 2011-07 至 2012-07 阜外心血管病医院患者 611 例。入选标准: 冠状动脉(冠脉)造影证实至少一支主要冠脉狭窄 $\geq 50\%$ 为冠心病组 321 例,其中男性 242 例,女性 79 例;冠脉造影或计算机断层摄影术(CT)显示冠脉未见明显狭窄为对照组 290 例,其中男性 186 例,女性 104 例。排除标准: 急性心肌梗死;半年内曾行经皮冠脉介入治疗(PCI)术;未服用他汀类降脂药;充血性心力衰竭,瓣膜性心脏病,心肌病,III度房室传导阻滞,心房颤动(房颤)等严重心血管疾病者;贫血者[血红蛋白 $<110\text{ g/L}$ (女性)或 $<120\text{ g/L}$ (男性)];肝肾功能不全者;结缔组织性疾病者;合并感染、肿瘤等疾病者。高血压定义为收缩压 $\geq 140\text{ mmHg}$ ($1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$)和(或)舒张压 $\geq 90\text{ mmHg}$,或正在服用降压药物。糖尿病诊断标准采用美国糖尿病协会标准:空腹血糖 $\geq 7.0\text{ mmol/L}$,或葡萄糖耐量试验 2 小时血糖 $\geq 11.1\text{ mmol/L}$,或正在服用降糖药物或注射胰岛素。

研究方法: 血浆 FT 采用 Roche Elecsys 2010 全自动电化学发光免疫分析系统检测,电化学发光法[试剂由 Roche 提供,产品编号 03737551(Roche Diagnostics GmbH)]。血浆 TRF 采用 Backman IMMAGE 免疫化学系统检测,免疫比浊法[试剂由 Backman 提供,产品编号 447630。常规实验室方法检测血脂、高敏 C 反应蛋白(hsCRP)等生化指标。血标本均为患者空腹 12 小时后清晨留取, $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 保存备用。

冠脉病变严重程度采用 Gensini 评分^[1, 2]: 对冠脉血管狭窄程度进行定量评分,狭窄范围 1%~25% 为 1 分,26%~50% 为 2 分,51%~75% 为 4 分,76%~90% 为 8 分,91%~99% 为 16 分,100% 闭塞为 32 分。同一支血管的不同节段,其病变程度评分等于上述计分乘以所在阶段的系数,各段评分合

计为该患者的总积分。根据 Gensini 评分结果对冠脉的狭窄程度进行分级,据总评分的二分位点分为轻度病变(1~16分)104例,中度病变(17~48分)106例,重度病变(>48 分)111例。

统计学方法: 采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用非配对 *t* 检验。计数资料以百分数表示,两组间差异采用卡方检验或 Fisher 精确检验,冠心病危险因素分析采用单因素/多因素 Logistic 回归模型,两个连续型变量之间的关联性分析采用 Pearson 或 Spearman 相关性分析。采用 ROC 曲线分析评价血浆 FT 和 TRF 对冠心病的诊断价值,以 Youden 指数最大决定最佳临界点。多元线性回归分析血浆 FT、TRF 水平的影响因素,采用逐步法筛选变量。以上均以双侧 $P < 0.05$ 为差异有显著统计学意义。

2 结果

基线资料: 611 例患者平均年龄(54.1 ± 9.8)岁,两组的基线资料见表 1。冠心病组年龄、性别(男)、体重指数、吸烟史、冠心病家族史、合并高血压比例、合并糖尿病比例、血脂异常、血浆 LDL-C 等冠心病传统危险因素均显著高于对照组(P 均 < 0.05);冠心病组炎症指标血浆 hsCRP 显著升高($P < 0.001$),血浆高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)较对照组显著降低($P < 0.001$)。其他参数两组间差异无统计学意义。

表 1 两组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

	对照组 (n=290)	冠心病组 (n=321)	P 值
年龄(岁)	50.9 \pm 9.0	56.9 \pm 9.6	< 0.001
男性(%)	64.1	75.4	0.003
体重指数(kg/m ²)	25.5 \pm 3.7	26.1 \pm 3.6	0.039
吸烟史(%)	33.7	59.7	< 0.001
饮酒史(%)	29.8	34.4	0.268
冠心病家族史(%)	14.5	22.2	< 0.001
合并高血压比例(%)	41.7	61.4	< 0.001
合并糖尿病比例(%)	9.1	22.7	< 0.001
血脂异常(%)	54.6	83.2	< 0.001
LVEF(%)	64.7 \pm 11.1	63.8 \pm 6.2	0.265
hsCRP(mg/L)	1.7 \pm 2.2	3.5 \pm 4.0	< 0.001
TG (mmol/L)	1.7 \pm 0.9	1.8 \pm 1.2	0.227
TC (mmol/L)	4.5 \pm 0.7	4.4 \pm 0.8	0.07
HDL-C (mmol/L)	1.2 \pm 0.3	1.0 \pm 0.2	< 0.001
LDL-C (mmol/L)	2.3 \pm 0.5	2.7 \pm 0.7	< 0.001

注: LVEF: 左心室射血分数 hsCRP: 高敏 C 反应蛋白 TG: 甘油三酯 TC: 总胆固醇 HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇 LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇

血浆 TF、TRF 与冠心病的相关性: 冠心病组与对照组相比血浆 FT 水平显著升高

[(236.7 ± 174.8) ng/ml vs (207.8 ± 136.9) ng/ml, $P=0.032$], 血浆 TRF 水平显著降低 [(230.5 ± 38.1) mg/dl vs (261.6 ± 42.3) mg/dl, $P<0.001$]. 将年龄、性别(男)、体重指数、吸烟史、饮酒史、冠心病家族史、高血压病、糖尿病、血浆 hsCRP、HDL-C、LDL-C、FT、TRF 分别作为自变量, 以冠心病作为因变量, 逐一进行单因素 Logistic 回归分析显示, 血浆 FT 和 TRF 均为冠心病的危险预测因素 ($P<0.05$); 其它因素除饮酒史外均为冠心病的危险因素 ($P<0.05$). 进一步多因素 Logistic 回归分析显示, 排除其他因素的影响后, 血浆 FT 与冠心病的相关性消失 ($P=0.646$); 血浆 TRF 与冠心病仍相关 ($P<0.001$), 提示冠心病风险可能与低 TRF 水平相关。表 2

表 2 单因素 / 多因素 Logistic 回归分析冠心病危险因素

危险因素	单因素			多因素		
	P 值	比值比	95%可信区间	P 值	比值比	95%可信区间
性别(男)	0.003	1.71	1.21~2.42	0.484	1.31	0.61~2.82
年龄	<0.001	1.07	1.05~1.09	<0.001	1.09	1.05~1.12
体重指数	0.041	1.06	1.00~1.11	0.512	0.97	0.87~1.07
吸烟史	<0.001	2.92	2.01~4.24	0.120	1.73	0.87~3.46
饮酒史	0.262	1.23	0.86~1.78	0.673	0.87	0.45~1.57
高血压病	<0.001	2.22	1.57~3.13	0.903	1.04	1.56~1.91
糖尿病	<0.001	2.93	1.74~4.92	0.051	2.22	0.99~4.95
hsCRP	<0.001	1.23	1.15~1.32	<0.001	1.53	1.26~1.86
HDL-C	<0.001	0.14	0.07~0.27	0.015	0.24	0.08~0.76
LDL-C	<0.001	2.69	1.87~3.87	<0.001	4.84	2.71~8.67
FT	0.033	1.01	1.00~1.02	0.646	1.00	0.99~1.01
TRF	<0.001	0.98	0.97~0.99	<0.001	0.98	0.97~0.99

注: FT: 铁蛋白 TRF: 转铁蛋白; 余注见表 1

Spearman 相关性分析结果显示, 血浆 FT、TRF 与冠脉 Gensini 评分均无相关性 ($P>0.05$)。冠脉轻度病变 (1~16 分)、中度病变 (17~48 分)、重度病变 (>48 分) 三种病变患者血浆 FT、TRF 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

血浆 FT、TRF 对冠心病诊断价值的 ROC 曲线分析: 通过绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 血浆 FT 诊断冠心病的曲线下面积 (AUC) 为 0.464 (95%CI: 0.417~0.756); TRF 的 AUC 为 0.714 (95%CI: 0.673~0.756), 最佳临界点为 243.5 mg/dl, 敏感性和特异性分别为 82.4% 和 47.6%, 可见血浆 TRF 诊断冠心病的灵敏度尚可, 但特异性较低。图 1

多元线性回归分析血浆 FT、TRF 水平的影响因素: 对影响血浆 FT 水平的因素进行多元线性回归分析, 性别和 hsCRP 进入回归方程, 其他因素年龄、体重指数、吸烟、冠心病、高血压、糖尿病等均未进入回归方程。性别和 hsCRP 的偏相关系数分

别为 79.6 ($P<0.001$) 和 7.8 ($P=0.001$), 多元回归方程为 $FT=152.6+79.6$ 性别(男) + 7.8 hsCRP, 且具有统计学意义 ($F=15.3, P<0.001$)。可见性别差异对血浆 FT 水平影响较大, 男性血浆 FT 水平显著高于女性 [(256.8 ± 163.8) ng/ml vs (152.5 ± 122.0) ng/ml, $P<0.001$], 差异有统计学意义。

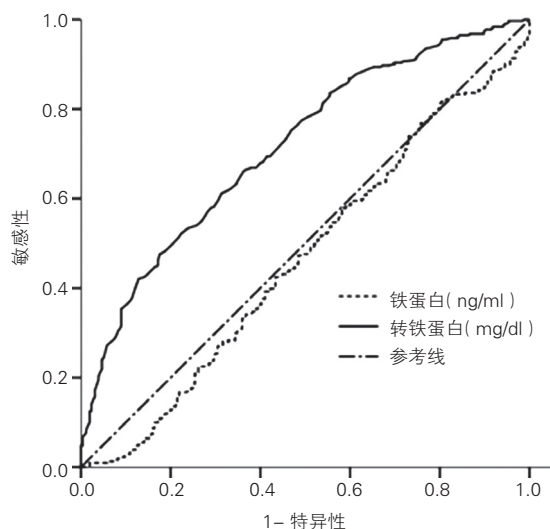


图 1 血浆铁蛋白和转铁蛋白诊断冠心病的 ROC 曲线

对影响血浆 TRF 水平的因素进行多元线性回归分析, 冠心病和 hsCRP 进入回归方程, 其他因素性别、年龄、体重指数、吸烟、高血压、糖尿病等均未进入回归方程, 冠心病和 hsCRP 的偏相关系数分别为 $r=-25.2$ ($P<0.001$) 和 $r=-1.2$ ($P=0.023$), 多元回归方程为 $TFR=204.2-25.2$ 冠心病 - 1.2 hsCRP, 且具有统计学意义 ($F=24.4, P<0.001$)。

3 讨论

本研究结果显示冠心病组血浆 FT 显著升高, 血浆 TRF 显著降低; FT 与冠心病风险无相关性; 血浆 TRF 与冠心病相关, 冠心病风险与低 TRF 水平相关, 但其与冠脉病变的严重程度无关。

氧化应激在冠心病发生、发展过程中发挥着重要作用^[3, 4]。作为体内氧化反应的催化剂, 铁不但可以诱导活化氧自由基的产生, 还参与脂质过氧化反应^[5]。既往研究表明, 动脉粥样硬化患者动脉壁及巨噬细胞内铁沉积明显增多, 铁超载参与冠心病的发生发展^[6]。铁参与冠心病发生发展的机制可能有: 铁离子增加氧化酶的活性促进氧化反应, 加速羟自由基的生成并增加其活性, 羟自由基可损害血

管内皮细胞和心肌细胞膜系统,促进动脉粥样硬化形成和降低心肌电稳定性;铁离子促进 LDL-C 的过氧化修饰,修饰后的 LDL-C 可造成内皮损伤使其更易粘附在动脉壁上被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞,参与粥样斑块的形成;铁可提高心肌对缺血的敏感性^[7,8]。多元线性回归分析显示,血浆 FT 和 TRF 水平与炎症反应指标 hsCRP 相关。由此推测,铁亦有可能通过参与炎症反应促进动脉粥样硬化的发生发展过程^[9]。

然而,目前体内铁与冠心病的相关性研究结果并不一致^[10,11]。这可能由于不同研究选用的铁代谢指标、研究人群、设计及样本量不同所致。Shi 等^[10]研究显示,血浆 FT 与冠心病风险无相关性。然而,有研究选用 TRF 作为铁代谢指标,则显示 TRF 与冠心病风险相关^[12]。本研究同时检测血浆 FT 和 TRF,研究结果显示冠心病组血浆 FT 显著升高,血浆 TRF 显著降低,单因素 Logistic 回归显示血浆 FT、TRF 均与冠心病风险相关,排除传统危险因素后,血浆 FT 与冠心病的相关性消失,血浆 TRF 与冠心病仍相关。然而,本研究虽然证实 TRF 与冠心病相关,但相关程度较低,且受炎症反应的影响,这可能是既往研究结果不完全一致的原因。此外,研究人群不同可能也是导致既往研究结果不一致的原因,有研究以急性心肌梗死患者人群作为研究对象^[13],则显示 FT 与急性心肌梗死独立相关。但急性心肌梗死患者是冠心病人群中比较特殊的人群,该状态下受多种复杂因素尤其是急性炎症反应的影响,故本研究并没有纳入急性心肌梗死患者。大部分有关铁与冠心病的相关性研究均为横断面研究,有一定的局限性,故有必要进行大样本前瞻性研究探讨铁代谢与冠心病的相关性以及对其预后的影响。

FT 和 TRF 是临床上常用的评价铁状态的指标。FT 水平反应组织铁贮存量,随体内铁增加而升高,其血浆水平易受炎症反应的影响。TRF 反应总铁结合力,是人体主要的与铁结合、负责铁运输的蛋白,其血浆水平随体内铁增加而降低^[14,15]。同时,TRF 还具有抗氧化,抗动脉粥样硬化的作用,这可能与其结合铁的功能相关。多元线性回归显示,血浆 FT 水平受性别及 hsCRP 的影响,TRF 水平受冠心病及 hsCRP 的影响,同时提示与 FT 相比 TRF 受炎症影响较小。既往研究也显示,FT 更易受炎症的影响,且不同性别间差异明显^[16]。诊断冠心病 ROC 曲线分析显示,血浆 FT 的 AUC 接近 0.5,无诊断价值;

TRF 的 AUC 在 0.7~0.9 之间,中等诊断价值,血浆 TRF ≤ 243.5 mg/dl 诊断冠心病的敏感性和特异性分别为 82.4% 和 47.6%,可见血浆 TRF 冠心病的诊断指标具有一定的敏感度,但特异性较低。综合以上研究结果,我们推测作为研究铁与冠心病相关性的指标,血浆 TRF 可能比血浆 FT 更具临床意义,但是 TRF ≤ 243.5 mg/dl 诊断冠心病可能有一定的局限性。

参考文献

- [1] 马梅,尹浩晔,贾文军,等.不同冠状动脉评分方法评价冠心病严重程度关系的研究.中国循环杂志,2007,5:304-306.
- [2] 高阅春,何继强,姜腾勇,等.冠心病患者冠状动脉病变严重程度与冠心病危险因素的相关分析.中国循环杂志,2012,27:178-181.
- [3] Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39: 44-84.
- [4] Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2148-2159.
- [5] Reddy M B, Clark L. Iron, oxidative stress, and disease risk. *Nutr Rev*, 2004, 62: 120-124.
- [6] Lapenna D, Pierdomenico SD, Ciofani G, et al. Association of body iron stores with low molecular weight iron and oxidant damage of human atherosclerotic plaques. *Free Radic Biol Med*, 2007, 42: 492-498.
- [7] Afanas'Ev IB. Superoxide and nitric oxide in pathological conditions associated with iron overload: the effects of antioxidants and chelators. *Curr Med Chem*, 2005, 12: 2731-2739.
- [8] Zheng H, Huang X, Zhang Q, et al. Iron sucrose augments homocysteine-induced endothelial dysfunction in normal subjects. *Kidney Int*, 2006, 69: 679-684.
- [9] Knudman M W, Divitini ML, Olynyk J K, et al. Serum ferritin and cardiovascular disease: a 17-year follow-up study in Busselton, Western Australia. *Am J Epidemiol*, 2003, 158: 144-149.
- [10] Shi Y, Zhou L, Huang LH, et al. Plasma ferritin levels, genetic variations in HFE gene, and coronary heart disease in Chinese: a case-control study. *Atherosclerosis*, 2011, 218: 386-390.
- [11] Zhou Y, Liu T, Tian C, et al. Association of serum ferritin with coronary artery disease. *Clin Biochem*, 2012, 45: 1336-1341.
- [12] Kang P, Liu T, Tian C, et al. Association of total iron binding capacity with coronary artery disease. *Clin Chim Acta*, 2012, 413: 1424-1429.
- [13] Holay MP, Choudhary AA, Suryawanshi SD. Serum ferritin—a novel risk factor in acute myocardial infarction. *Indian Heart J*, 2012, 64: 173-177.
- [14] Huebers HA, Finch CA. The physiology of transferrin and transferrin receptors. *Physiol Rev*, 1987, 67: 520-582.
- [15] Arosio P, Ingrassia R, Cavadini P. Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1790: 589-599.
- [16] Hawkins RC. Total iron binding capacity or transferrin concentration alone outperforms iron and saturation indices in predicting iron deficiency. *Clin Chim Acta*, 2007, 380: 203-207.

(收稿日期:2013-10-23)

(编辑:常文静)