

铁在冠心病发病中作用的研究进展

王同显, 马保凤 综述, 赵林 审校

(青岛市输血医学研究所, 青岛 266071)

[主题词] 动脉粥样硬化; 铁蛋白; 脂蛋白, 低密度; 胆固醇

[摘要] 氧化型低密度脂蛋白胆固醇与动脉粥样硬化的发生密切相关, 铁和铁蛋白在自由基产生和低密度脂蛋白胆固醇氧化中起决定性作用。女性周期性铁丢失和定期适量献血保持体内较低铁负荷, 可能有助于预防动脉粥样硬化和冠心病的发生。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

性别是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的危险因素之一, 过去认为这种性别差异主要是绝经前雌激素水平及其相应生理变化抑制冠状动脉粥样硬化的发生和发展的结果, 这些变化包括对脂类代谢、内皮细胞功能、血小板聚集及血管反应性的影响等。而流行病学研究表明, 保留卵巢切除子宫的绝经前妇女冠心病发病危险性明显增高, 由此看来, 除雌激素外, 女性冠心病少发尚有其它原因。1981年Sullivan在一项研究中首次提出了“铁假说”, 认为女性经期周期性铁丢失可能在防止妇女冠心病中起主要作用, 现就As的铁假说研究进展作一综述。

1 “铁假说”的生物化学基础

现已肯定, 血清低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平与冠心病的发生有密切关系, 但未氧化的LDLC引起的As较轻, 而氧化型LDLC却有极强的致As性^[1,2], 因为氧化型LDLC是极强的巨噬细胞趋化剂, 巨噬细胞又通过清道夫受体大量聚集脂质而形成泡沫细胞, 造成血管内皮损伤, 引发一系列变化, 最终形成As病变。在无抗氧化物质存在时, LDLC与自由基接触会被氧化, OH[·]是最活泼的自由基, 其产生需要铁的催化: $O_2^- + Fe^{3+} \rightarrow O_2 + Fe^{2+}$, $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + OH^{\cdot}$, 这一联合反应对不活泼基团H₂O₂转变为活泼基团OH[·]起着极为重要的作用, 那么巨噬细胞内的LDLC在铁存在的情况下极易被氧化。

细胞内铁蛋白通过捕获未结合的“自由”铁而发挥抗氧化作用。铁蛋白是一种中空球状蛋白分子, 可容纳4 500个三价铁分子。血管内皮细胞在铁负荷过重时铁蛋白合成量可增加10倍以上, 以捕获更多的铁来减轻或避免氧化反应的发生。激活的白细胞产生的O₂⁻和黄嘌呤氧化酶产生的O₂⁻可将Fe³⁺还原为Fe²⁺, Fe²⁺就会从铁蛋白中释放出来催化氧化反应; 细胞内pH值下降或血管内皮细胞损伤时, 铁

也可从铁蛋白中释放出来^[3]。

2 组织病理改变

新近发现, As的动脉内膜细胞浆含铁量明显高于非As组织, 且铁沉积量与As程度直接相关^[4,5], 更重要的是, 血管壁平滑肌细胞和巨噬细胞内外的铁沉积总是与一种复合蛋白和脂肪颗粒的积聚相伴随, 而这种复合蛋白恰恰与脂质氧化有关^[6]。As斑块中含有大量铁蛋白, 而应切力较大的血管部位易发生As, 在这些部位, 因高应切力造成的溶血刺激血管内皮细胞快速摄取高铁血红素, 造成局部铁积聚, 继而铁蛋白合成增加。

3 动物实验

一项动物实验表明, 与高铁食物喂养老鼠比较, 高胆固醇(cholesterol, Ch)低铁食物喂养老鼠血清铁蛋白(SF)降低30%, 氧化型LDLC水平较低; 而高铁食物喂养老鼠LDLC过氧化明显增强, 饲以Vit E和β胡萝卜素等抗氧化剂可以纠正^[7]。有人将兔子分为四组喂养, 分别为高铁高胆固醇组、高铁正常胆固醇组、高胆固醇组和对照组, 结果高铁饮食的两组动脉管壁铁沉积均增多, 脂质过氧化也明显增强; As虽在高胆固醇的两组均可见到, 但高铁高胆固醇组更为严重, 说明铁负荷与胆固醇在As形成过程中具有协同作用。还有一些研究结果都用不同方法证明了铁在As中的重要作用, 如铁缺乏和铁螯合剂具有较强的抗氧化效应^[8]; 兔和人As的主动脉铁蛋白基因表达较正常者为高^[9]; C3H/HeJ(抗脂肪纹)小鼠肝脏去铁铁蛋白(apoferritin)水平较高, 而C5B/6J(脂肪纹易感)小鼠则正相反^[10]。

4 临床与流行病学研究

对以牛奶为生的游牧人研究发现, 其血清对脂质氧化有抑制作用, 原因可能是饮食中铁相对缺乏, 补足铁后这种抑制作用即告消失。美国的一项全国范围流行病学研究结果显示, 冠心病发病率与血清胆固醇水平、肝脏铁贮存量之间

[作者简介] 王同显, 男, 1964年出生, 山东省蓬莱市人, 儿科血液病硕士研究生, 主治医师, 现从事输血专业, 研究方向为血液保存与输血学。

具有高度相关性($r = 0.72$), 并且铁与胆固醇对于冠心病的发生具有协同作用。两项小范围队列研究显示, 绝经妇女血清铁蛋白、总胆固醇及氧化胆固醇远高于绝经前妇女^[11, 12], 似乎可以解释绝经期妇女冠心病发病率上升的原因。最近的两项大样本队列研究表明, 携带血色病基因的杂合子者心肌梗死(MI)和脑血管病发病率明显增高(OR 分别为 1.5~2.3 和 2.4), 而此基因与血清铁(SI)增高有关^[13, 14]。

1992 年, Selonen 等首次以血清铁蛋白为观察指标探讨贮存铁与冠心病的关系, 对 1 931 例男性无症状冠心病进行了 3 年的追踪随访发现, 血清铁蛋白 > 200 $\mu\text{g/L}$ 者急性心肌梗死的危险性为血清铁蛋白低者的 2.2 倍, 血清铁蛋白每升高 100 $\mu\text{g/L}$, 急性心肌梗死危险性增高 0.2, 血清铁蛋白与 LDLC 均增高者, 冠心病危险性更高。有人采用超声法测量颈动脉内膜厚度为指标对 847 例 As 患者的研究结果发现, 血清铁蛋白每升高 100 $\mu\text{g/L}$, As 危险性增加 0.54, 也观察到了血清铁蛋白与 LDLC 的协同作用。另有 5 年以上的随访结果显示, 无论男女, 血清铁蛋白对 As 都是极强的危险因素($r = 1.78$), 血清铁蛋白水平较低者 As 进展较慢, 血清铁蛋白持续高水平者 As 进展较快^[15]。

Sullivan 于 1991 年指出献血可以预防冠心病正是基于铁假说理论, 因为捐献 450 mL 全血损失了 250 mg 铁, 此时 SI 和 Hb 不变而血清铁蛋白下降 50%^[16], 这时男性血清铁蛋白水平即接近经期妇女水平。为了观察献血对血清脂蛋白氧化的影响, 有人对 14 例血清铁蛋白升高的吸烟男性进行了随机对照研究, 在 14 周内采血 3 次, 每次 500 mL, 结果 SI 水平未变, 血清铁蛋白由 209 降至 74 $\mu\text{g/L}$, 下降了 60%, 达到经期妇女水平, 此时其最大氧化速度下降了 20%, 开始氧化时间延迟了 30%, 从而证实了献血的抗氧化作用^[17]。也有直接证据表明献全血可降低心肌梗死及其他心血管疾病(CVD)的危险性^[18, 19]。

5 结语

虽然对铁假说理论也存在一些争议, 但二价铁确是强力脂质氧化剂, 大量组织病理学、动物实验和流行病学调查也都证实了铁或铁蛋白及脂质氧化在 As 中的重要作用。尽管目前尚不能完全肯定经期铁丢失对女性心脏的保护作用, 尚不能将献血作为预防冠心病的首要方法, 但鉴于铁假说极可能是正确的, 应在这方面做更深入的研究。

参考文献

- [1] Mitchell ME, Sidawy AN. The pathophysiology of atherosclerosis [J]. *Semin Vasc Surg*, 1998, **11**: 134-141
- [2] Holvoet P, Collen D. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 1998, **137**(suppl): S33-S38
- [3] Leake DS. Does an acidic pH explain why low density lipoprotein is oxidised in atherosclerotic lesions [J]. *Atherosclerosis*, 1997, **129**: 149-157

- [4] Thong PS, Selley M, Watt F. Elemental changes in atherosclerotic lesions using nuclear microscopy [J]. *Cell Mol Biol*, 1996, **42**: 103-110
- [5] Yuan XM, Li W, Anders AG, et al. Iron in human atheroma and LDL oxidation by macrophages following erythrophagocytosis [J]. *Atherosclerosis*, 1996, **124**: 61-73
- [6] Lee FY, Lee TS, Pan CC, et al. Colocalization of iron and ceroid in human atherosclerotic lesions [J]. *Atherosclerosis*, 1998, **138**: 281-288
- [7] Van Jaarsveld H, Pool GF, Barnard HC. Dietary iron concentration alters LDL oxidatively, The effect of antioxidants [J]. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 1998, **99**: 69-80
- [8] Meijer GW, Beems RB, Janssen JB, et al. Cadmium and atherosclerosis in the rabbit: reduced atherogenesis by superseding of iron [J]? *Food Chem Toxicol*, 1996, **34**: 611-621
- [9] Pang JH, Jiang MJ, Chen YL, et al. Increased ferritin gene expression in atherosclerotic lesions [J]. *J Clin Invest*, 1996, **97**: 2 204-212
- [10] Navab M, Hama LS, Van Lenten BJ, et al. Mildly oxidized LDL induces an increased lipoprotein/para-oxonase ratio [J]. *J Clin Invest*, 1997, **99**: 2 005-019
- [11] Berge LN, Bona KH, Nordoy A. Serum ferritin, sex hormones, and cardiovascular risk factors in healthy women [J]. *Atheroscler Thromb*, 1994, **14**: 857-861
- [12] Van Jaarsveld H, Pool GF, Barnard HC. Influence of ferritin levels on LDL cholesterol concentration in women [J]. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 1997, **98**: 201-208
- [13] Roest M, van der Schouw YT, Marx JJ, et al. Heterozygosity for a hereditary hemochromatosis gene is associated with cardiovascular health in women [J]. *Circulation*, 1999, **100**: 1 268-273
- [14] Tuomainen TP, Kontula K, Nyyssönen K, et al. Hemochromatosis gene HFE Cys282Tyr polymorphism is associated with two-fold increase risk of acute myocardial infarction in men [J]. *Circulation*, 1998, **98**(suppl 1): I-459
- [15] Kiechl S, Willeit J, Egger G, et al. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study [J]. *Circulation*, 1997, **96**: 3 300-307
- [16] Ledue TB, Craig WJ, Ritchie RF, et al. Influence of blood donation and iron supplementation on indicators of iron status [J]. *Clin Chem*, 1994, **40**: 1 345-346
- [17] Salonen JT, Korpela H, Nyyssönen K, et al. Lowering of body iron stores by blood letting and oxidation resistance of serum lipoproteins: a randomized cross-over trial in male smokers [J]. *J Intern Med*, 1995, **237**: 161-168
- [18] Tuomainen TP, Salonen R, Nyyssönen K, et al. Cohort study of relation between donating blood and risk of myocardial infarction in 2682 men in eastern Finland [J]. *BMJ*, 1997, **314**: 793-794
- [19] Meyers DG, Strichland D, Maloley PA, et al. Possible association of a reduction in cardiovascular events with blood donation [J]. *Heart*, 1997, **78**: 188-193

(此文 2000-12-25 收到, 2001-07-30 修回)

(此文编辑 朱雯霞)