

血清铁蛋白与冠心病关系的病例对照研究

李 晴, 丁 丁, 刘佳幸, 王文婷, 凌文华

(中山大学公共卫生学院营养学系, 广东省广州市 510080)

[关键词] 冠心病; 血清铁蛋白; 病例对照研究

[摘要] **目的** 探讨血清铁蛋白与冠心病的关系。**方法** 采用病例对照研究设计(冠心病患者和健康对照各 256 例), 利用问卷调查收集研究对象的基本情况, 测量血压、体重、身高、腰围、臀围。采集空腹静脉血检测血脂、血糖、血清铁蛋白等指标。采用 SPSS20.0 进行统计分析, 通过 Logistic 回归模型分析血清铁蛋白与冠心病的关系。**结果** 年龄和性别在冠心病组和对照组的差异均无统计学意义($P>0.05$), 冠心病组的体质指数、腰臀比、甘油三酯、C 反应蛋白、铁蛋白、收缩压、舒张压均明显高于对照组($P<0.05$)。单因素分析结果显示, 体质指数、腰围、收缩压、甘油三酯、吸烟、饮酒、铁蛋白是冠心病的危险因素, 在未扣除混杂因素的影响下血清铁蛋白第三分位组患冠心病的危险是第一分位组的 12.30 倍(95%CI: 7.33~20.64)。在多因素 Logistic 回归模型中, 校正了冠心病的危险因素影响后, 血清铁蛋白与冠心病仍有关联, 在模型 1 中血清铁蛋白最高水平组患冠心病的危险是最低水平组的 13.75 倍(95%CI: 8.02~23.56), 在模型 2 中血清铁蛋白最高水平组患冠心病的危险是最低水平组的 7.09 倍(95%CI: 3.68~13.64)。**结论** 血清铁蛋白的升高与冠心病风险增加有关联。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

Association of Serum Ferritin with Coronary Heart Disease: A Case-control Study

LI Qing, DING Ding, LIU Jia-Xing, WANG Wen-Ting, and LING Wen-Hua

(Department of Nutrition, School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Serum Ferritin; Case-control Study

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between serum ferritin and coronary heart disease (CHD).

Methods 256 CHD patients and 256 healthy controls were recruited in our case-control study. Basic information was obtained by using questionnaire and measured for blood pressure, weight, height, waist circumference, hip circumference. Venous blood was collected for detecting serum lipid, fasting plasma glucose and ferritin. All data were analyzed with SPSS 20.0. Multivariate Logistic regression model was used to assess association of serum ferritin with coronary heart disease.

Results There was no significant difference for gender and age between patients and controls ($P>0.05$). The patients' body mass index (BMI), ratio of waist to hip circumference, triglyceride, C-reaction protein, serum ferritin, systolic blood pressure, and diastolic blood pressure were significantly higher than that of the controls ($P<0.05$). Data from univariate analysis showed that BMI, waist circumference, systolic blood pressure, triglyceride, smoking, drinking and serum ferritin were risk factors of CHD. The highest group of serum ferritin had a 12.30-fold risk of CHD (95%CI: 7.33~20.64) than the lowest group without adjustment for confounding factors. In multivariate Logistic regression model, after adjustment for traditional CHD risk factors, serum ferritin was still associated with CHD. The highest group of serum ferritin had a 13.75-fold risk of CHD (95%CI: 8.02~23.56) in model 1, and 7.09-fold risk of CHD (95%CI: 3.68~13.64) compared with the lowest group. **Conclusion** The study confirmed that high serum ferritin was associated with the increased risk of CHD.

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病, 严重危害人类健康, 是全球死亡的主要原因^[1]。冠心病

[收稿日期] 2015-09-09

[修回日期] 2016-01-15

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81130052)

[作者简介] 李晴, 硕士研究生, 研究方向为冠心病的防治, E-mail 为 liqing45@mail2.sysu.edu.cn。丁丁, 博士研究生, 研究方向为冠心病的防治, E-mail 为 dingding@mail2.sysu.edu.cn。通讯作者凌文华, 博士, 教授, 研究方向为营养与疾病, E-mail 为 lingwh@mail.sysu.edu.cn。

是基因与环境多因素交互作用的结果,其发病机制尚不明确,目前较公认的发病机制包括炎症学说、脂质代谢紊乱学说等^[2]。1981年,Jerome Sullivan博士首次提出“铁假说”^[3],他认为体内铁储存水平的升高是冠心病在男性和绝经后女性中发病率、死亡率比女性绝经前升高的主要原因。施莹等^[4]人采用病例-对照研究,认为血浆铁蛋白水平与冠心病患病风险的相关性没有统计学意义,但HFE基因(遗传性血色病调控基因)发生突变,会增加汉族人群冠心病患病风险。此后有大量学者探索了血液中铁及铁蛋白水平与冠心病的关系,但至今尚未得出一致性的结论。本研究采用病例对照研究方法,探讨血清铁蛋白与冠心病的关系,旨在为冠心病的病因研究提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

病例组来自广东冠心病队列,该队列连续纳入了2008年至2011年在广东陆军总医院确诊为冠心病的患者;对照组为广州某社区无冠心病及其他心血管疾病的健康人群;按照年龄、性别可比的原则,选择冠心病患者和非冠心病患者各256例,年龄均为40~75岁,汉族,籍贯均为广东地区,并签署知情同意书;两组均排除合并感染系统疾病、慢性肾功能不全或肾功能衰竭者,以及甲状腺疾病、恶性肿瘤、免疫系统疾病或正在服用激素的患者及纳入前三个月内接受过贫血或缺铁治疗、服用含铁补充剂或输血、献血的患者。

1.2 人群数据的收集

采用统一的问卷面对面调查参与者的基本情况,包括出生日期、教育水平、吸烟、饮酒、运动情况、疾病史、用药史等情况。身高、体重、腰围、臀围及血压均采用标准检测方法由护士进行测量。

采集调查者隔夜空腹静脉血,血样本经静置离心后分装放入-80℃冰箱储存待用。总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、空腹血糖(FBG)等指标的检测在医院的检验科进行。炎症因子C反应蛋白(CRP)的检测采用流式细胞术法。

1.3 血清铁蛋白水平的检测

血清铁蛋白水平采用化学发光微粒子免疫分析法(chemiluminescent microparticle immunoassay)进行测定,其检测原理与传统酶联免疫吸附法类似。铁蛋白的检测在中山大学附属第一医院检验科免疫室进

行,使用Abbott i4000生化分析仪,检测试剂为ARCHITECT SYSTEM ferritin kit(No.B7K590)。

1.4 资料整理与分析

正态分布的连续性变量采用 $\bar{x}\pm s$ 的形式表示,偏态分布的连续性变量采用中位数(上下四分位数)的形式表示,分类变量、等级变量采用百分比的形式表示。计量资料两组间比较采用 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。各变量之间的关联分析采用Logistic回归模型。调查资料均采用Epidata 3.0双人双份录入,核对后采用SPSS20.0进行统计分析,显著性检验水准均取双侧 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 研究人群的基线资料

本研究共纳入冠心病患者和健康对照各256例,其中男女所占比例均为42.6%和57.4%。两组平均年龄分别为63.1±5.74岁和62.4±4.35岁,差异无统计学意义($P>0.05$),年龄均衡可比。冠心病组的体质指数(BMI)、腰臀比、甘油三酯、C反应蛋白、铁蛋白、收缩压、舒张压均高于对照组,差异有统计学意义(表1)。

表 1. 研究人群的基线资料
Table 1. Baseline characteristics of study population

变 量	合计 (<i>n</i> =512)	对照组 (<i>n</i> =256)	冠心病组 (<i>n</i> =256)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	62.7±5.10	62.4±4.35	63.1±5.74	0.130
男性(例)	218(42.6%)	109(42.6%)	109(42.6%)	1.00
BMI(kg/m ²)	23.4±3.55	22.49±3.32	24.34±3.54	<0.001
腰臀比	0.91±0.07	0.88±0.07	0.93±0.07	<0.001
收缩压(mmHg)	126±19	119±12	134±21	<0.001
舒张压(mmHg)	75±10	74±8	76±11	0.005
TG(mmol/L)	1.48±0.82	1.14±0.41	1.81±0.97	<0.001
TC(mmol/L)	4.86±0.96	4.88±0.79	4.83±1.10	0.551
HDL(mmol/L)	1.25±0.34	1.38±0.34	1.13±0.30	<0.001
CRP(mmol/L)	1.77 (0.51,4.40)	1.03 (0.39,2.87)	2.93 (0.88,7.81)	<0.001
铁蛋白(μg/L)	160.7 (109.7,263.2)	127.03 (99.7,167.4)	239.1 (152.6,371.7)	<0.001
吸烟(例)	125(24.4%)	50(19.6%)	75(29.1%)	0.037
饮酒(例)	66(12.8%)	19(7.4%)	47(18.6%)	<0.001
文化程度				<0.001
<9 年	20.8%	11.7%	31.1%	
9~12 年	58.6%	61.7%	55.1%	
>12 年	20.6%	26.6%	13.8%	

2.2 血清铁蛋白与冠心病关系的单因素分析

单因素分析发现, 体质指数、腰围、收缩压、甘油三酯、吸烟、饮酒、铁蛋白是冠心病的危险因素; 高密度脂蛋白胆固醇和文化程度是冠心病的保护因素; 在未扣除混杂因素的影响下血清铁蛋白第三分位组患冠心病的危险是第一分位组的 12.30 倍 (95%CI:7.33~20.64;表 2)。

表 2. 血清铁蛋白与冠心病关系的单因素分析
Table 2. Univariate analysis between serum ferritin and coronary heart disease

因素	OR	95%CI	P 值
年龄 (岁)	1.03	0.99~1.06	0.131
男性	1.00	0.70~1.42	1.00
BMI (kg/m ²)	1.17	1.11~1.24	<0.001
腰围 (cm)	1.09	1.07~1.11	<0.001
收缩压 (mmHg)	1.06	1.05~1.08	<0.001
TG (mmol/L)	5.31	3.61~7.83	<0.001
TC (mmol/L)	0.94	0.79~1.13	0.522
HDLc (mmol/L)	0.08	0.04~0.15	<0.001
CRP (mmol/L)	1.00	0.99~1.01	0.769
铁蛋白 (μg/L)	1.01	1.01~1.01	<0.001
铁蛋白			<0.001
第 1 分位	参照组		
第 2 分位	1.73	1.10~2.72	μ
第 3 分位	12.30	7.33~20.64	
吸烟	1.69	1.12~2.54	0.013
饮酒	2.86	1.62~5.06	<0.001
文化程度			<0.001
<9 年	参照组		
9~12 年	0.34	0.21~0.55	
>12 年	0.20	0.11~0.36	

2.3 血清铁蛋白与冠心病关系的多因素 Logistic 回归分析

在单因素分析的基础上, 结合目前冠心病研究的现状, 调整年龄、性别 (模型 1); 体质指数、吸烟、饮酒、教育程度、收缩压、甘油三酯、C 反应蛋白 (模型 2), 使用多因素 Logistic 回归分析方法, 观察血清铁蛋白与冠心病的关系。结果显示血清铁蛋白与冠心病有关联 ($P<0.05$), 在模型 1 中血清铁蛋白最高水平组患冠心病的危险是最低水平组的 13.75 倍 (95%CI:8.02~23.56), 在模型 2 中最高水平组患冠

心病的危险是最低水平组的 7.09 倍 (95%CI:3.68~13.64) (表 3)。

表 3. 血清铁蛋白与冠心病发病的多因素 Logistic 回归分析
Table 3. Multivariate Logistic regression analysis between serum ferritin and coronary artery disease

项目	血清铁蛋白三分位			P 值
	第 1 分位	第 2 分位	第 3 分位	
模型 1	1.00	1.72 (1.08~2.73)	13.75 (8.02~23.56)	<0.001
模型 2	1.00	1.19 (0.66~2.13)	7.09 (3.68~13.64)	<0.001

3 讨论

铁蛋白是机体内一种主要储存铁的蛋白质, 对于体内铁的平衡至关重要。血清铁蛋白可以反映体内铁的存储情况, 并且参与了体内多种病理和生理过程^[5]。由于血清铁蛋白可以直接反映体内铁蛋白的浓度, 因此被认为是反映体内铁储存状况最好的临床测量指标^[6], 在流行病学研究中常用铁蛋白作为体内铁储存的指标。有研究报道铁过量能增加血管的氧化应激, 加速动脉血栓的形成^[7], 铁沉积在动脉壁和巨噬细胞内能够增加动脉粥样硬化斑块^[8], 最终发展成为冠心病。

一些流行病学研究也发现体内铁水平与冠心病的正相关关联^[9], 随后升高的血清铁蛋白与冠心病风险的研究也有报道, 但这些研究的结果是不一致的。Holay 等^[10] 人的病例对照研究显示血清铁蛋白与急性心肌梗死有很强的独立性关联, 在校正所有传统的心血管风险因素后, 较高的血清铁蛋白 (>200 μg/L) 组急性心肌梗死风险是较低组的 5.72 倍。这和我们的结果相一致。在一项大的队列研究中显示升高的铁蛋白浓度与早期的冠状动脉硬化的发生有关联, 并且独立于传统的心血管风险因素, 包括 Framingham 风险评分、转铁蛋白、共存的心血管疾病、糖尿病、代谢综合征的风险因素和炎症指标^[11]。一篇包含了 16 个研究 4195 例冠心病患者和 7142 例对照的 Meta 分析显示血清铁蛋白与冠心病风险有显著的正相关关联。血清铁蛋白每增加 50 μg/L, 冠心病风险增加 2.4%^[12]。根据“铁假说”理论^[3], 可以得知女性绝经前因失血造成的体内铁储存水平降低, 是冠心病发病的保护因素, 更年期绝经后, 铁储存水平升高, 冠心病发病率也随

之升高。有研究报道献血可以降低心血管的风险事件^[13]。而铁的存储增加可以加速动脉粥样硬化的发生^[11]。这些研究结果提示献血可能降低了血清铁蛋白的浓度,使体内铁储存减少,减少了氧化应激损伤,从而在一定程度上预防冠心病的发生和发展。然而有些研究并没有显示血清铁蛋白与冠心病风险之间的关联^[14-15]。先前以人群为基础的队列研究表明在绝经妇女中升高的血清铁蛋白与冠心病风险的增加没有关联^[14]。包含 10 个前瞻性队列研究的 Meta 分析显示血清铁蛋白与冠心病关联没有统计学意义^[15]。这些研究结果的不一致性也可能是由于铁蛋白测量方法和动脉粥样硬化诊断方法的多样性,以及研究样本大小的不一致性和多种混杂因素的影响导致的。本研究采用化学发光微粒子免疫分析法进行测定,其临床应用较广,其灵敏度和特异度较高、分析速度快^[16-17]。

铁对冠心病影响的机制尚不明确,可能是铁离子引发血脂代谢紊乱导致动脉粥样硬化。血清铁蛋白可以作为一个催化剂产生氧自由基和脂质过氧化产物,并且在氧化型低密度脂蛋白的形成中起了很重要的作用^[18]。本研究中总胆固醇与冠心病没有显著的关联,可能是由于冠心病患者更倾向于使用降血脂药物控制血脂。动物实验研究表明减少组织中的铁储存对降低动脉粥样硬化心脏病风险是有利的。研究通过螯合剂治疗减少组织中的铁、饮食铁的限制或者放血治疗来减少动脉粥样硬化斑块的大小,并且提高了斑块的稳定性^[19]。铁对冠心病的影响机制仍需要进一步的研究。

综上所述,本研究结果表明冠心病患者血清铁蛋白的水平显著高于对照组,使用多因素 Logistic 回归分析方法,结合目前冠心病研究的现状,调整年龄、性别、体质指数等传统心血管危险因素后血清铁蛋白的升高与冠心病风险的增加仍有明显的统计学关联。最高水平血清铁蛋白组患冠心病的危险是最低水平组的 7.09 倍,并且独立于传统的心血管危险因素。铁蛋白在冠心病的发生发展中可能起到一定的作用,将为临床防治冠心病提供新的线索。

[参考文献]

- [1] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2 095-128.
- [2] 李 靓, 谢 巍, 姜志胜, 等. 我国动脉粥样硬化基础研究近三年进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(11): 1 182-188.
- [3] Sullivan J L. Iron and the sex difference in heart disease risk [J]. *Lancet*, 1981, 1(8233): 1 293-294.
- [4] 施 莹. 血浆铁蛋白、铁代谢关键基因及其交互作用与冠心病的相关性[D]. 华中科技大学, 2011.
- [5] Dominguez-Rodriguez A, Carrillo-Perez T M, Hernandez-Garcia C, et al. Serum ferritin and acute coronary syndrome: a strong prognostic factor [J]. *Int J Cardiol*, 2011, 152(1): 129-130.
- [6] Arosio P, Ingrassia R, Cavadini P. Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1790(7): 589-599.
- [7] Day S M, Duquaine D, Mundada L V, et al. Chronic iron administration increases vascular oxidative stress and accelerates arterial thrombosis [J]. *Circulation*, 2003, 107(20): 2 601-606.
- [8] Lapenna D, Pierdomenico S D, Ciofani G, et al. Association of body iron stores with low molecular weight iron and oxidant damage of human atherosclerotic plaques [J]. *Free Radic Biol Med*, 2007, 42(4): 492-498.
- [9] Salonen J T, Nyyssonen K, Korpela H, et al. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men [J]. *Circulation*, 1992, 86(3): 803-811.
- [10] Holay M P, Choudhary A A, Suryawanshi S D. Serum ferritin-a novel risk factor in acute myocardial infarction [J]. *Indian Heart J*, 2012, 64(2): 173-177.
- [11] Sung K C, Kang S M, Cho E J, et al. Ferritin is independently associated with the presence of coronary artery calcium in 12,033 men [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(10): 2 525-530.
- [12] Zhou Y, Liu T, Tian C, et al. Association of serum ferritin with coronary artery disease [J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(16-17): 1 336-341.
- [13] Meyers D G, Strickland D, Maloley P A, et al. Possible association of a reduction in cardiovascular events with blood donation [J]. *Heart*, 1997, 78(2): 188-193.
- [14] van der A D L, Marx J J, Grobbee D E, et al. Non-transferrin-bound iron and risk of coronary heart disease in postmenopausal women [J]. *Circulation*, 2006, 113(16): 1 942-949.
- [15] Das D S, Krishna S, Jethwa A. Iron status and its association with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238(2): 296-303.
- [16] 吕亚莉, 陈育生, 肖 滨. 冠心病患者血清铁蛋白的测定及其临床意义[J]. *心脑血管病防治*, 2010, 10(3): 210-211.
- [17] 肖 勤, 林金明. 化学发光免疫分析方法的应用研究进展[J]. *分析化学*, 2015, 43(6): 929-938.
- [18] Liao X, Lv C, Zhang X, et al. A novel strategy of natural plant ferritin to protect DNA from oxidative damage during iron oxidation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(2): 375-382.
- [19] Minqin R, Rajendran R, Pan N, et al. The iron chelator desferrioxamine inhibits atherosclerotic lesion development and decreases lesion iron concentrations in the cholesterol-fed rabbit [J]. *Free Radic Biol Med*, 2005, 38(9): 1 206-211.

(此文编辑 许雪梅)