

非酒精性脂肪肝患者体内铁代谢水平临床分析

陈 学¹, 龙 静¹, 杜梅英², 张余川¹, 韦衍莉¹ (1. 海南省海口市第三人民医院检验科 571100; 2. 海南省海口市人民医院医学检验科 571100)

【摘要】 目的 研究铁代谢相关指标在非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 患者中的水平及其意义。**方法** 选取 127 例 NAFLD 患者和 130 例健康人进行血清学、肝脏 B 超和铁代谢指标检查。NAFLD 患者行肝脏活组织检查。分析并评价血清铁 (SI) 代谢指标在 NAFLD 患者的变化。**结果** NAFLD 患者体质量指数、腰围、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、 γ -谷氨酰转氨酶 (GGT)、总胆固醇 (TC) 和三酰甘油 (TG) 明显高于健康者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。NAFLD 患者铁代谢的相关指标 SI、铁蛋白 (SF) 高于健康者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 铁调素 (HEPC) 低于健康者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。女性 NAFLD 患者血清 SI 和 SF 水平均低于男性 NAFLD 患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 肥胖 NAFLD 患者血清 SI 和 SF 均高于体质量正常的 NAFLD 患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), HEPC 相对较低 ($P < 0.05$)。相关性分析结果显示, SI 与 ALT、TG、TC 呈正相关 ($P < 0.05$), SF 与 ALT、TC 呈正相关 ($P < 0.05$), HEPC 与 ALT、GGT、TG、TC 均呈负相关 ($P < 0.05$)。**结论** 血清 SI、SF 和 HEPC 水平与 NAFLD 患者的肥胖和肝功能相关, 联合相关指标检测有助于判断 NAFLD 患者肝损伤的进展。

【关键词】 非酒精性脂肪肝; 铁代谢; 肝损伤

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.23.014 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)23-3484-03

Clinical analysis of iron metabolism in patients with nonalcoholic fatty liver disease CHEN Xue¹, LONG Jing¹, DU Mei-ying², ZHANG Yu-chuan¹, WEI Yan-li¹ (1. Department of Clinical Laboratory, the Third People's Hospital of Haikou City, Haikou, Hainan 571100, China; 2. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Haikou City, Haikou, Hainan 571100, China)

【Abstract】 Objective To study the iron metabolism and its significance in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** 127 cases of NAFLD patients and 130 cases of healthy people were selected and their levels of serum indexes, hepatic B-ultrasonography and biomarkers of iron metabolism were detected. NAFLD patients received liver biopsy. The changes of serum iron (SI) biomarkers of iron metabolism in NAFLD patients were analyzed and estimated. **Results** The levels of BMI, waist circumference, ALT, GGT, TC, TG, SI and SF of NAFLD patients were significantly higher than those of healthy people ($P < 0.05$), while the level of HEPC was significantly lower than healthy people ($P < 0.05$). The SI and SF levels of female NAFLD patients were significantly lower than those of male NAFLD patients ($P < 0.05$), which of obese NAFLD patients were significantly higher than non-obese patients ($P < 0.05$). HEPC had an inverse relationship between different genders and weights ($P < 0.05$). The results of spearman analysis showed that SI was positively correlated with ALT, TG and TC ($P < 0.05$); SF was positively correlated with ALT and TC ($P < 0.05$); HEPC was negatively correlated with ALT, GGT, TG and TC ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum levels of SI, SF and HEPC are correlated with obesity situation and liver function of NAFLD patients. Combined detection related indexes would be helpful to estimate liver damage.

【Key words】 nonalcoholic fatty liver disease; iron metabolism; liver damage

非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 是西方国家最常见的肝脏疾病, 成人发病率高达 30% 左右, 研究显示其与肥胖、血脂紊乱和胰岛素抵抗等因素有关。超过 1/3 的患者会引起非酒精性脂肪性肝炎, 继而发展为肝纤维化或肝硬化, 而此类患者也具有发生肝细胞癌的风险^[1-2]。国内 NAFLD 的发病率较低, 但是近几年有逐渐上升的趋势, 除病毒性肝炎之外, NAFLD 的发病率位于所有肝病发病率的第 2 位。铁是人体必需的微量元素, 肝脏是铁的主要代谢器官, 同时, 过多的铁元素也会在肝脏内堆积, 造成肝损伤。研究发现, 多种肝脏疾病存在铁代谢紊乱的现象, 过量的铁沉积会加重肝纤维化和肝硬化的进程^[3]。同时铁作为氧化剂能够激活氧化应激反应, 促进自由基生成, 引起肝细胞器的损伤和肝细胞死亡。弭希峰等^[4]发现铁

沉积是 NAFLD 的重要的危险因素。肝脏活组织检查是诊断铁沉积的金标准, 但是由于肝脏活组织检查是一种创伤性极大的检查, 并非所有患者均能实施, 因此寻找其他能够代替肝脏活组织检查的无创指标更具有可行性。目前铁代谢相关的血清学指标在中国人群中的报道相对较少。本研究通过检测 NAFLD 患者体内铁代谢的情况, 并分析其与其他血清学指标的关系, 旨在明确 NAFLD 患者体内铁元素水平及其对 NAFLD 的临床提示价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 10 月至 2014 年 10 月在海口市第三人民医院就诊并确诊为 NAFLD 的患者 127 例, 排除年龄小于 18 岁、病毒性肝炎、药物性肝炎、肝豆状核变性和有大量

饮酒史的患者。其中男 71 例(55.9%)、女 56 例(44.1%),平均年龄(53.6±6.5)岁。所有纳入对象均经常规实验室和影像学检查,并联合肝脏活组织检查后确诊。纳入同期海口市第三人民医院体检的健康者 130 例,其中男 69 例(53.1%)、女 61 例(46.9%),平均年龄(52.3±8.2)岁。所有研究对象自愿签署知情同意书,本研究经过医院伦理委员会审核通过。

1.2 研究方法 记录所有研究对象的一般资料:包括年龄、性别、体质量、腰围、臀围、血压;对研究对象进行常规实验室检查:包括天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)和碱性磷酸酶(ALP);总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)。所有研究对象禁食 12 h 后采集早晨空腹静脉血 4 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液。检测血清铁(SI)及总铁结合力(TIBC)的试剂盒购自宁波市江北区宁波瑞源生物科技有限公司,仪器为日本东芝全自动生化仪(TBA-120FR);铁蛋白(SF)的检测试剂盒(化学发光法)购自上海市浦东新区贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司,ACCESS 全自动微粒化学免疫分析仪;检测铁调素(HEPC)的 ELISA 试剂盒购自上海瓦兰生物科技有限公司,所有操作严格按照说明书执行。每例标本检测 2 次,最后结果取 2 次的平均值。

表 1 NAFLD 患者和健康者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	BMI(kg/m ²)	腰围(cm)	臀围(cm)	ALT(U/L)	GGT(U/L)	ALP(U/L)	TC(mmol/L)
NAFLD 患者	127	27.2±4.8	86.2±7.1	97.3±12.5	32.3±6.5	29.2±13.6	65.7±13.8	4.5±2.4
健康者	130	25.5±4.5	83.6±6.8	94.2±11.6	28.6±2.6	23.6±14.3	64.5±10.5	3.9±1.8
<i>P</i>		0.001	0.002	0.076	<0.001	0.001	0.435	0.022

续表 1 NAFLD 患者和健康者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	FPG (mmol/L)	SI (μ mol/L)	TIBC (μ mol/L)	SF (μ g/L)	HEPC (nmol/L)
NAFLD 患者	127	1.9±0.7	1.2±0.4	2.9±0.2	4.0±0.5	29.4±10.3	53.6±12.6	230.2±39.6	1.5±0.7
健康者	130	1.7±0.6	1.3±0.5	3.0±0.7	3.9±1.0	26.4±8.5	57.1±16.8	50.2±10.6	3.2±1.0
<i>P</i>		0.015	0.076	0.121	0.317	0.015	0.070	<0.001	<0.001

表 2 铁代谢指标在不同临床病理参数 NAFLD 患者中的比较($\bar{x}\pm s$)

病理参数	<i>n</i>	SI(μ mol/L)	SF(μ g/L)	HEPC(nmol/L)
年龄(岁)				
<53	62	28.2±9.6	227.6±39.0	1.5±0.7
≥53	65	31.1±10.2	232.5±38.8	1.5±0.5
性别				
男	71	32.1±10.0	250.3±37.8	1.4±0.6
女	56	27.7±9.2*	182.5±35.5*	1.6±0.7
BMI				
<28	35	27.2±9.5	191.4±35.7	1.8±0.7
≥28	92	32.8±10.1 Δ	240.8±39.2 Δ	1.4±0.6*
高血压				
是	31	30.7±10.2	237.8±39.2	1.4±0.6
否	96	28.5±10.0	228.1±36.3	1.5±0.7

注:与男性患者比较,**P*<0.05;与 BMI<28 比较, Δ *P*<0.05。

2.2 铁代谢指标在不同临床病理参数 NAFLD 患者中的比较 见表 2。血清 SI、SF 和 HEPC 与 NAFLD 患者年龄和高血

1.3 诊断标准 2010 年中华医学会重新修订的非酒精性脂肪肝病诊疗指南中的诊断标准:(1)无饮酒史或饮酒乙醇量男性小于 140 克/周,女性小于 70 克/周;(2)排除病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等可导致脂肪肝的特定疾病。B 超检查征象:(1)肝区近场回声弥漫性增强,强于肾脏,远场回声减弱;(2)肝内管道结构显示不清;(3)肝脏轻至中度肿大,边缘角变钝^[5]。脂肪肝的病理诊断标准:肝腺泡 3 区大泡性或以大泡为主的混合性肝细胞脂肪变,伴或不伴肝细胞气球样变、小叶内混合性炎性反应细胞浸润及窦周纤维化。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件对数据进行分析,计数资料以 *n*(%)表示,两组比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组均值比较采用 *t* 检验;采用 Spearman 进行相关性分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组研究对象一般临床病理参数比较 见表 1。两组在年龄、性别、ALP 差异无统计学意义(*P*>0.05),NAFLD 患者体质量指数(BMI)、腰围、ALT、GGT、TC 和 TG 明显高于健康者,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。铁代谢相关指标 SI、SF 高于健康者,差异均有统计学意义(*P*<0.05),HEPC 低于健康者,差异也有统计学意义(*P*<0.05)。

压状况无关(*P*>0.05),女性 NAFLD 患者血清 SI 和 SF 水平均低于男性 NAFLD 患者,而 HEPC 与性别无关。BMI≥28 的 NAFLD 患者血清 SI 和 SF 高于 BMI<28 的 NAFLD 患者,HEPC 则相对较低。

表 3 NAFLD 患者其他血清学指标与铁代谢相关性分析

血清学 指标	SI		SF		HEPC	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ALT	0.43	0.030	0.18	0.037	-0.24	0.012
GGT	0.20	0.074	0.26	0.089	-0.31	0.040
TC	0.41	0.026	0.33	0.010	-0.40	0.022
TG	0.57	0.044	0.15	0.104	-0.36	0.030

2.3 NAFLD 患者其他血清学指标与铁代谢指标相关性分析 见表 3。相关性分析结果显示,SI 与 ALT、TG、TC 呈正相关(*P*<0.05),SF 与 ALT、TC 呈正相关(*P*<0.05),HEPC 与

ALT、GGT、TG、TC 均呈负相关($P<0.05$)。

3 讨 论

NAFLD 属于一种代谢应激性肝损伤,与肥胖、糖尿病等密切相关,尤其与肥胖的关系密切,其在普通人群中的发病率约占 30% 左右,但是在肥胖患者中的发病率高达 80% 以上^[6]。NAFLD 的发病机制又称为“二次打击”学说,“初次打击”指肝脏内 TC 或 TG 的堆积,“二次打击”主要是由炎症反应相关信号通路激活、氧化应激和线粒体功能异常等引起的肝细胞的慢性炎症反应和坏死。

小肠是吸收铁的主要器官,肝脏是储存铁的主要部位。由于大部分人饮食中的铁元素水平远远大于机体的需要,肝脏作为代谢铁的主要器官,其损伤很容易引起铁在肝脏中沉积。

在 NAFLD 发病的“二次打击”学说中,最常见的即是肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、核因子 κ B(NF- κ B) 等相关信号通路的激活引起的基因转录及其表达产物增加。TNF- α 、IL-1 β 、NF- κ B 可促进 SF 合成,而 IL-1 β 和 IL-6 的高表达可上调 HEPC 基因的转录,SF 与铁结合储存于巨噬细胞中,SF 的增高不仅加重了铁在肝脏中的沉积,还可通过诱导炎症反应、氧化应激和抑制脂质转运,进一步诱发肝细胞的坏死,促进肝纤维化、肝结构重塑,甚至促进肝细胞发生癌变。SI 和组织铁的平衡依赖铁调节蛋白的调节,人体存在多种铁调节蛋白,近十几年发现了一种新的铁调节蛋白——HEPC,研究发现其在铁代谢中起至关重要的作用,尤其是在某些慢性贫血性疾病中起到重要的调节作用^[7]。HEPC 是肝脏分泌的小分子抗菌肽,其作用的靶细胞包括肠上皮细胞、肝细胞和巨噬细胞,HEPC 能够与此类细胞膜上的铁转运蛋白-1 结合,抑制转运蛋白对铁的转运,促进铁在细胞内的沉积。研究发现持续的放血疗法使患者处于缺铁的状态,可以显著缓解肝炎患者炎症反应的程度和纤维化的进展,提示肝脏铁负荷过多可能使肝病患者的病情加重。

近期动物试验研究结果显示,铁与肝细胞内堆积的脂肪可协同诱导肝细胞的损伤和死亡^[8]。多数国外的研究结果显示,SI 和 SF 在 NAFLD 患者中升高,且能够作为 NAFLD 患者病情严重程度的重要参考指标,但是关于血清 HEPC 在 NAFLD 患者中水平的研究相对较少。

本研究发现,SI 和 SF 2 项指标在 NAFLD 患者组中明显升高,与健康者比较差异有统计学意义,与前人的研究相符。同时本研究检测了 NAFLD 患者 HEPC 水平,发现其水平低于健康人群,与潘卫华等^[9]对乙型肝炎患者 HEPC 水平的研究结果相似。本研究继而分析了铁代谢指标与 NAFLD 患者

年龄、性别和肥胖之间的关系发现,SI 和 SF 在男性和肥胖 NAFLD 患者中高于非肥胖患者,由此推测铁超载可能与内分泌激素调节有关。相关性分析结果显示,铁代谢的血清学指标分别与肝功能和血脂水平具有相关性,表明 HEPC 确实与肥胖相关,且可能同时加重患者肝功能的损害。

综上所述,NAFLD 患者铁代谢相关的血清学指标确实异于健康人群,且与患者的性别、肥胖和肝功能相关。本研究在前人的基础上,同时检测了 NAFLD 患者 HEPC 水平,补充了以往针对 NAFLD 患者 SI 和 SF 的研究,进一步补充说明了 NAFLD 患者铁代谢的情况。同时研究认为铁代谢的情况与 NAFLD 患者的肥胖密切相关,二者结合分析有可能可以推测 NAFLD 患者肝功能损害的程度和纤维化的进展。

参考文献

[1] Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease [J]. QJM, 2010, 103 (2):71-83.

[2] White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(1):1342-1359.

[3] 赵晋英,李艳伟,李琳. 铁和铁调素在肝纤维化中的作用[J]. 生理科学进展, 2010, 41(3):183-186.

[4] 弭希峰, 黄子成, 王木成, 等. 非酒精性脂肪肝患者血清铁、转铁蛋白、血清铁蛋白水平测定[J]. 上海医药, 2006, 27(11):517-518.

[5] 范高建. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 现代医药卫生, 2011, 27(5):641-644.

[6] 刘笑雷, 杨志英. 非酒精性脂肪肝病与原发肝癌关系的研究进展[J]. 癌症进展, 2014, 12(1):59-63.

[7] 薛成莲, 钱忠明, 李琳. 铁调素、炎症因子与铁代谢[J]. 山西医科大学学报, 2007, 38(2):170-173.

[8] Haap M, Machann J, von Friedeburg C, et al. Insulin sensitivity and liver fat: role of iron load[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(6):958-961.

[9] 潘卫华, 黎映芹, 朱平安. 乙型肝炎病毒携带者铁代谢与血清铁调素相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(10):1371-1373.

(收稿日期:2015-03-06 修回日期:2015-06-18)

(上接第 3483 页)

[10] 陈利群, 刘树佳, 陈芳瑾. 西瓜霜喷剂与西地碘含片治疗口腔溃疡的疗效比较[J]. 当代医学, 2013, 19(6):135-136.

[11] 张宏宇. 顽固性口腔溃疡辨治心得[J]. 光明中医, 2010, 25(8):1483-1484.

[12] 喻棣, 陈剑云, 金凯, 等. 奥美拉唑治疗口腔颌面外科术后应激性溃疡出血 84 例[J]. 中国药业, 2013, 22(5):102-103.

[13] 刘国林. 注射用奥美拉唑预防口腔颌面外科术后应激性溃疡出血疗效评价[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11 (21):5089.

[14] 张守刚, 孙鑫. 刘小雨大夫从体质辨治复发性口腔溃疡验案 6 则[J]. 江苏中医药, 2011, 43(9):57-59.

[15] 梁玉林. 青黛散治疗复发性口腔溃疡的临床观察[J]. 河北医药, 2011, 33(11):84-85.

(收稿日期:2015-04-02 修回日期:2015-06-21)