

述评

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.09.001

铁调素及维生素 D 水平与儿童缺铁性贫血的研究进展

欢迎扫码观看
文章视频简介

王宇茹 邹静雯 王云 袁博 柏金秀



通信作者简介: 柏金秀, 河北大学附属医院儿科主任、儿科教研室主任、儿科首席医师, 医学硕士, 河北大学硕士研究生导师。社会兼职: 河北省医学会儿科学分会常委, 河北省儿童健康学会常务理事兼秘书, 河北省医师协会儿科分会重症医学学组常委, 京津冀儿科哮喘协作组常委, 河北省儿童哮喘协作组副组长, 河北省儿童健康学会风湿免疫与肾脏专委会副主委, 河北省中西医结合学会小儿血液与肿瘤专委会常委, 河北省预防医学会儿童感染病学专业委员会常委, 河北省儿科学会儿童保健专业委员会常委等。个人临床特长及研究方向: 从事儿内科医、教、研工作 20 多年, 对儿童各种疾病的诊疗有丰富的经验, 尤其在呼吸系统疾病、肾脏疾病、儿童保健方面有较深的造诣。发表论文 30 余篇, 编著儿科专业书籍 10 余部。

【摘要】 缺铁性贫血 (IDA) 是儿童时期常见的贫血类型, 是由于各种原因引起机体铁缺乏, 导致血红蛋白合成水平下降而引起的贫血, IDA 会对儿童生长发育造成不良影响。铁调素对铁代谢起负性调控作用, 近年的研究表明, 铁调素可作为 IDA 早期诊断及疗效评估的指标之一。维生素 D 对铁调素有直接或间接的抑制作用, 维生素 D 缺乏是儿童贫血的常见诱因之一, 且其缺乏程度与贫血严重程度呈正相关, 维生素 D 联合铁剂治疗对 IDA 有较好的防治作用。该文就目前关于铁调素及维生素 D 水平在儿童 IDA 中的相关性及两者在该病诊治中的意义进行介绍, 以期儿童 IDA 的临床管理提供新的诊治思路。

【关键词】 铁调素; 维生素 D; 缺铁性贫血; 儿童; 相关性; 诊断; 治疗

Research progress on the correlation between hepcidin and vitamin D levels in children with iron deficiency anemia Wang Yuru, Zou Jingwen, Wang Yun, Yuan Bo, Bai Jinxiu. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Hebei University, Hebei Province, Baoding 071000, China

Corresponding author, Bai Jinxiu, E-mail: baijinx@163.com

【Abstract】 Iron deficiency anemia (IDA) is a common type of anemia in childhood caused by iron deficiency due to varying causes, which can result in a decline in the synthesis of hemoglobin. IDA will adversely affect the growth and development of children. Hepcidin exerts a negative regulatory effect on iron metabolism. Recent studies have shown that hepcidin can be used as one of the biomarkers for early diagnosis of IDA and the response evaluation. Vitamin D exerts a direct or indirect inhibitory effect upon hepcidin. Lack of vitamin D is one of the common triggers for anemia in children, and the degree of vitamin D deficiency is positively correlated with the degree of anemia. Combined therapy of vitamin D and iron exerts preventive and therapeutic effect on IDA. In this article, the correlation between the hepcidin and vitamin D levels in IDA children and their significance in the diagnosis and treatment of IDA were reviewed, aiming to provide novel diagnostic and therapeutic ideas for the clinical management of pediatric IDA.

【Key words】 Hepcidin; Vitamin D; Iron deficiency anemia; Child; Correlation; Diagnosis; Treatment

缺铁性贫血 (IDA) 是由于多种原因如饮食中铁元素摄入不足、机体铁需求量增加、铁吸收障碍或铁丢失过多等造成参与血红蛋白合成的铁元素水平下降, 引起机体血红蛋白合成减少, 最

终引起以小细胞低色素性贫血为特点的贫血, 是儿童时期常见的营养缺乏性疾病, 会对儿童生长发育造成不良影响。调查显示, IDA 已成为全球第五大高发疾病, 是重大的公共卫生问题^[1]。铁

元素在儿童生长发育过程中占据了极为重要的地位,铁缺乏可对神经系统、免疫系统、消化系统、造血系统等产生严重影响。铁调素是近年来被发现的一种对机体铁代谢有重要调节作用的肽类激素。有研究者指出,在不同类型的贫血中,铁调素的表达水平有明显的差异,且铁调素可作为诊断 IDA 的早期指标^[2]。维生素 D 是铁调素的重要调节因子^[3]。陈媚等(2022 年)提出维生素 D 缺乏是小儿 IDA 发生的一大诱因。笔者见目前国内有关铁调素、维生素 D 及 IDA 三者的研究较少,因此就国内外的相关文献进行综述,以期对儿童 IDA 的诊治提供新思路。

一、铁调素

1. 铁调素概述

铁调素是由肝细胞合成的富含半胱氨酸的肽类激素。2000 至 2001 年, Krause 及 Park 等陆续从人体血浆及尿液中提取到铁调素。截至目前,人们已经发现的铁调素类型有铁调素 20、22、25,其中铁调素 25 为铁调素最主要的存在形式,并且对维持机体铁稳态起主要作用。HAMP 基因为定位在第 19 号染色体上的铁调素编码基因,在肝细胞中高表达。铁调素的上游调节因子有血色素沉着病基因、转铁蛋白受体 2 和铁调素调节蛋白,这些因子若发生突变,则会引起铁调素表达水平降低^[4]。目前已发现的铁调素负调控因子有脂蛋白酶 2,若编码脂蛋白酶 2 的 TMPRSS6 基因发生突变,机体内铁调素的表达水平将会升高^[5]。另外,铁调素水平可随机体血清铁水平、肝脏铁储存量、缺氧、炎症、红细胞生成素或药物等因素而发生变化^[5]。

2. 铁调素与铁代谢的关系

在儿童生长发育过程中,铁元素是不可或缺的微量元素,不仅参与机体血红蛋白及肌红蛋白合成的过程,更是各种铁依赖酶发挥功能的重要辅助因子。铁调素是机体调节铁代谢的核心激素之一,在维持机体铁平衡中发挥着极其重要的作用。Armitage 等^[6]发现在机体处于感染或缺氧等状态时,机体铁调素水平升高,随之抑制铁元素的吸收;反之,当铁调素处于低水平时,则会促进机体对铁元素的吸收。Lesbordes-Brion 等(2006 年)靶向敲除小鼠体内铁调素基因,经过 8 个月的观察期后,小鼠体内血清铁水平几乎是对照组

的 15 倍。

铁调素-膜铁转运蛋白(FPN)调节轴在调节机体铁代谢中发挥了重要的作用。FPN 是目前已知的唯一可将铁元素由细胞向血液中运输的对机体铁循环发挥重要作用的转运蛋白,其可通过影响体内巨噬细胞回收铁、十二指肠肠细胞吸收铁及肝细胞储存铁等多种方式来调节体内铁代谢。FPN 通过与铁调素结合来实现对体内铁代谢的调节,具体的机制为:当血清铁调素处于高水平时,铁调素与 FPN 结合后促使其发生内化和降解,进而抑制巨噬细胞、十二指肠肠细胞和肝细胞中铁的释放,最终降低机体血清铁含量;相反地,当血清铁调素处于低水平时,铁调素与 FPN 的结合受限,未结合的 FPN 能够充分吸收食物及巨噬细胞中衰老红细胞破裂释放的铁,从而提高血清铁含量^[7,8]。

3. 铁调素与 IDA

3.1 铁调素与 IDA 密切相关

大量研究证实了贫血与铁调素水平异常有着密切关系,且在不同类型的贫血中其表达水平各异。针对铁调素水平与 IDA 关联的机制, Sangkhae 等^[5]指出骨形态发生蛋白(BMP)-SMAD 信号通路在铁调素基因表达及具有生物活性铁调素分泌的过程中发挥了极为重要的作用。当机体发生 IDA 时,低水平的铁刺激位于 BMP 上的铁调控元件,降低 BMP6 表达水平,抑制该信号通路,导致机体铁调素合成减少,最终使循环铁水平升高^[9]。研究显示,铁调素调节机体红细胞的生成活动与促红细胞生成素(EPO)相关。当机体铁调素水平升高时,机体铁的释放受到抑制,从而减少机体铁含量;另外,铁调素还可作用于红细胞前体细胞,抑制其增殖和存活。机体通过这 2 种方式产生 EPO 抵抗,影响机体红细胞生成,最终引起机体贫血^[10]。

3.2 铁调素可作为诊断 IDA 的早期指标

铁元素参与神经系统多种重要的代谢途径,铁稳态的破坏会对机体神经细胞的氧化代谢、髓鞘及突触的形成、神经递质的合成产生显著的影响,若没有得到及时的补充,长期的铁缺乏会对机体神经运动功能及智力发育产生无法逆转的影响^[11]。因此,IDA 的早期诊断、早期干预是非常重要的。在以往的临床工作中,对 IDA 的诊断主要依靠的是血细胞及铁代谢相关参数,但是在

病情发展到 IDA 阶段之前, 早期识别铁减少期和红细胞生成缺铁期对于临床医师来说仍是一项挑战。

近年有研究者指出, 铁调素可作为 IDA 的早期诊断指标之一, 且其灵敏度及特异度均较高。2020 年王浩等^[12]对尿铁调素检测在 IDA 早期诊断中的应用进行了探讨, 发现 IDA 组尿铁调素水平在 IDA 发展的 3 个阶段中均明显低于健康对照组, 且其下降的程度与机体铁缺乏的程度呈正相关; 此外, 尿铁调素水平 ≤ 0.94 、 0.42 、 0.08 nmol/mmol UCr 预测 IDA 各个阶段的灵敏度分别为 88.0%、96.0% 及 98.0%, 特异度分别为 88.0%、92.0% 及 100.0%。国外一项针对 400 例足月婴儿 IDA 的研究显示, 血清铁调素 < 16 ng/mL 诊断 IDA 的灵敏度及特异度分别为 100%、92%, 显著高于 Albaroudi 于 2018 年提出的血清总铁结合力的 53.85%、60%, 血清铁的 70.21%、66.67% 以及 Mansour 于 2017 年提出的血清铁蛋白的 60%、59%^[13]。Gutschow (2020 年) 指出, 铁调素是诊断机体 IDA 的有效标志物。因此, 铁调素可作为儿童 IDA 的早期诊断指标之一, 可提高儿童 IDA 的检出率, 为 IDA 的早期治疗提供依据, 可大大减轻 IDA 对儿童生长发育产生的远期不良影响。

3.3 铁调素可作为 IDA 治疗疗效的观察指标

铁调素可作为评估 IDA 治疗疗效的指标之一。Mehta 等 (2020 年) 的一项前瞻性研究显示, 接受铁剂治疗后的 IDA 患者血清铁调素水平较治疗前明显升高。Bregman (2013 年) 指出, 铁调素、铁蛋白、转铁饱和度对口服硫酸亚铁治疗无效的阳性预测值分别为 81.6%、59.2%、55.0%。由此可见, 在 IDA 的治疗过程中, 可通过铁调素水平的变化评估 IDA 治疗是否有效。但是目前针对此方面的研究相对较少, 尚需进一步的研究进而统一参考值以供临床参考。

二、维生素 D

1. 维生素 D 概述

维生素 D 是与儿童生长发育密切相关的一种重要的脂溶性维生素。人体可通过 2 种途径获得维生素 D, 一种是从食物中获得, 另一种是由皮肤中的 7-脱氢胆固醇经过波长为 280~315 nm 的紫外线照射后合成, 人体内约 90% 的维生素

D 都是通过后者获得的。无论是食物来源的维生素 D 还是经皮肤合成的维生素 D, 在发挥其生物学作用前, 都需要依次经过肝脏、肾脏的羟化作用, 进而合成 25-羟维生素 D₃ [25 (OH) D₃] 及 1, 25-二羟维生素 D₃ [1, 25 (OH)₂ D₃]。25 (OH) D₃ 及 1, 25 (OH)₂ D₃ 均是血液中维生素 D 的存在形式, 相较 1, 25 (OH)₂ D₃ 而言, 25 (OH) D₃ 的半衰期更长, 大约为 2~3 周, 且其在血液中更为稳定, 所以 25 (OH) D₃ 是反映体内维生素 D 状态的最佳指标^[14]。维生素 D 的代谢产物 1, 25 (OH)₂ D₃ 通过与维生素 D 受体结合而发挥多种生物学活性, 维生素 D 受体存在于多种不同类型的细胞中, 包括脑、心脏、肠道、皮肤、性腺细胞及骨细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、单核细胞等。机体维生素 D 水平受经纬度、海拔、季节、生活环境、皮肤暴露、生长发育情况等因素影响。目前, 我国儿童维生素 D 不足或缺乏的状况不容乐观, 据调查, 国内儿童青少年维生素 D 缺乏率高达 53.2%^[15]。大量研究证实维生素 D 不足或缺乏与多系统疾病密切相关, 如骨代谢疾病、神经精神疾病、心血管疾病、过敏性疾病、免疫性疾病等。

2. 维生素 D 与铁调素的相关性

维生素 D 是铁调素 - FPN 调节轴的重要调节因子, 对铁调素有直接或间接的抑制作用。方寅飞等^[16]对维生素 D 和铁调素变化及其相关性进行了研究, 结果显示血清维生素 D 与铁调素水平呈负相关。Smith 等^[3]发现, 在使用 25 (OH) D₃ 或 1, 25 (OH)₂ D₃ 后, 患者体内铁调素水平下降 73%。夏国波 (2021 年) 指出当机体维生素 D 处于低水平时, 其对肝细胞及单核细胞的抑制作用减弱, 铁调素大量合成, 使 FPN 内化并降解, 机体铁转运受限, 最终降低机体铁含量。另外, 维生素 D 在机体免疫功能中也发挥了举足轻重的作用。抗菌肽是存在于机体内的一类具有广泛抗病毒、抗菌活性作用的多肽物质, 在 25 (OH) D₃ 的诱导下其可在固有免疫细胞内表达。当维生素 D 不足或缺乏时, 抗菌肽表达减少, 机体免疫力降低则更易发生感染, 因此诱导体内产生炎症因子, 这一反应可进一步促进铁调素的分泌, 最终减少机体内铁含量^[17]。另外, Mogire 等^[18]指出, 低水平的铁可通过抑制维生素 D 活化过程中所需的 2 种羟化酶 (25-羟化酶及 1 α -羟化酶) 的活

性导致机体出现维生素D缺乏。

3. 维生素D与IDA

3.1 维生素D缺乏与IDA两者相互作用

在儿童营养缺乏性疾病中,维生素D缺乏及IDA均属于常见类型,是目前影响儿童生长发育、造成儿童生活质量下降的两大原因。大量研究结果显示,维生素D缺乏与IDA两者可相互作用,导致疾病进一步加重。

一方面,维持机体内维生素D含量在正常水平可降低IDA发生的风险。Kim(2018年)进行的针对慢性肾脏病患者的研究显示,低 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平与EPO缺乏和内源性EPO耐药性显著相关。汤中州等^[17]认为,随着 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平的下降,儿童发生贫血的风险增加。一项针对生活在地中海城市人群的研究显示, $25(\text{OH})\text{D}_3$ 缺乏组的血红蛋白、铁和铁蛋白水平明显低于 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 正常组^[19]。这些研究均证实了维持体内正常的维生素D水平可以降低IDA的发病率,对儿童IDA的预防有一定临床价值^[20]。但Braithwaite(2019年)的研究显示,对孕期妇女补充维生素D后其铁调素、铁蛋白水平与未补充维生素D者比较无明显差异。因此,维生素D与IDA在不同人群中的确切关系还有待进一步的大样本研究。

另一方面,IDA可引发维生素D缺乏。Jin等(2013年)发现,IDA组、铁缺乏症组、正常组维生素D缺乏的发生率分别为67%、59%、29%,且血红蛋白与维生素D水平显著相关。谷思宇等^[21]的一项大鼠实验研究显示,与对照组比较,缺铁组大鼠血清中 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 及 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平均较低,并指出这是由铁参与了维生素D羟化酶激活导致的。李敬(2019年)认为血红蛋白水平随着机体贫血程度的加重而下降,将会减少机体内维生素D结合蛋白,进而直接影响 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 的转运,最终引起机体维生素D水平缺乏。上述研究提示,维持体内铁水平对于预防维生素D缺乏的发生也有较为重要的作用。

3.2 维生素D可协助IDA的治疗

维生素D缺乏和IDA都是儿童时期常见的营养性疾病,对这两种疾病的预防、早期诊断并及时治疗皆是有利于儿童健康和提高其生活质量的重要措施。关于IDA的治疗,以往较注重铁元素的补充,但有研究证实,维生素D在IDA的预防及治疗中有较为积极意义。Refaat(2014年)

进行的一项队列研究显示,相较于未补充维生素 D_3 的对照组,加入维生素 D_3 的治疗组可维持较高水平的红细胞计数、血红蛋白及EPO浓度。另外,铁剂治疗对于提升儿童体内维生素D的水平也有一定的作用。研究显示,以剂量为 $2\sim 6\text{ mg/kg}$ 的右旋糖酐铁为IDA患儿补充铁元素后,其体内维生素D的水平由 $(12.14 \pm 2.74)\text{ ng/mL}$ 提高至 $(15.02 \pm 3.34)\text{ ng/mL}$ ^[17]。另外,吴晨等(2018年)证实维生素D与其受体结合后,可以通过抑制炎症反应及炎症介质的释放,改善EPO抵抗及贫血。

综上所述,铁剂联合维生素D的治疗方案对于IDA的预防和治疗均有较为深远的意义,但是由于目前临床上尚未在IDA治疗中常规补充维生素D,因此,需要增加样本量、延长随访时间来对其进行研究,以便为今后IDA的防治措施提供理论依据。

三、小结与展望

IDA与铁调素及维生素D水平密切相关。铁调素对铁代谢起负性调控作用,可引发IDA,且铁调素可作为IDA的早期诊断及疗效评估的指标之一。维生素D作为铁调素的重要调节因子,在IDA的发生及治疗中发挥了一定的作用。IDA与维生素D缺乏两者相互作用,铁剂及维生素D联合补充的治疗方案在IDA及维生素D缺乏的预防及治疗中均有较为重要的意义,或可为临床治疗提供新思路,以此进一步保障儿童健康及其生活质量。

参 考 文 献

- [1] Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*, 2019, 133(1): 30-39.
- [2] 阮素凤, 杨凡. 铁调素与早产儿缺铁性贫血的研究现状. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2021, 17(2): 125-131.
- [3] Smith E M, Alvarez J A, Kearns M D, et al. High-dose vitamin D_3 reduces circulating hepcidin concentrations: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy adults. *Clin Nutr*, 2017, 36(4): 980-985.
- [4] Roth M P, Meynard D, Coppin H. Regulators of hepcidin expression. *Vitam Horm*, 2019, 110: 101-129.
- [5] Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the iron homeostatic hormone hepcidin. *Adv Nutr*, 2017, 8(1): 126-136.
- [6] Armitage A E, Agbla S C, Betts M, et al. Rapid growth is a dominant predictor of hepcidin suppression and declining ferritin

- in Gambian infants. *Haematologica*, 2019, 104 (8): 1542-1553.
- [7] 席悦, 杜玄一. 膜铁转运蛋白在肾性贫血中的研究进展. *中国血液净化*, 2021, 20 (4): 273-276.
- [8] 崔艳杰, 宋广梅, 周毅, 等. 系统性红斑狼疮合并缺铁性贫血一例. *新医学*, 2021, 52 (11): 890-892.
- [9] Pauk M, Kufner V, Rumenovic V, et al. Iron overload in aging Bmp6 / mice induces exocrine pancreatic injury and fibrosis due to acinar cell loss. *Int J Mol Med*, 2021, 47 (4): 60.
- [10] 林霞, 冯江超. 铁调素与肾性贫血相关影响因素的研究进展. *中国血液净化*, 2018, 17 (5): 308-312.
- [11] Ferreira A, Neves P, Gozzelino R. Multilevel impacts of iron in the brain: the cross talk between neurophysiological mechanisms, cognition, and social behavior. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2019, 12 (3): 126.
- [12] 王浩, 许沉龙, 周程程, 等. 尿 Hfeidin 检测在缺铁性贫血早期诊断中的应用价值. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30 (13): 1604-1606.
- [13] Berglund S K, Chmielewska A M, Domellöf M, et al. Hfeidin is a relevant iron status indicator in infancy: results from a randomized trial of early vs. delayed cord clamping. *Pediatr Res*, 2021, 89 (5): 1216-1221.
- [14] Subramanian A, Gernand A D. Vitamin D metabolites across the menstrual cycle: a systematic review. *BMC Womens Health*, 2019, 19 (1): 19.
- [15] Hu Y, Chen J, Wang R, et al. Vitamin D nutritional status and its related factors for Chinese children and adolescents in 2010-2012. *Nutrients*, 2017, 9 (9): E1024.
- [16] 方寅飞, 吴朝霞, 沈利洪, 等. 感染患儿贫血维生素 D 和铁调素的变化及相关性. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30 (11): 1325-1327, 1336.
- [17] 汤中州, 刘秀勤. 血清铁调素及 25-羟维生素 D 水平与小儿缺铁性贫血的相关性研究. *实验与检验医学*, 2021, 39 (1): 161-164.
- [18] Mogire R M, Muriuki J M, Morovat A, et al. Vitamin D deficiency and its association with iron deficiency in African children. *Nutrients*, 2022, 14 (7): 1372.
- [19] Nur-Eke R, Özen M. The relationship between vitamin D levels and iron deficiency and anemia in adults applied for periodic medical examination. *Clin Lab*, 2020, 66 (6): 1019-1026.
- [20] 江转南, 张丽娜, 孟哲, 等. 重型 β -地中海贫血患者青春发育状况及影响因素. *中山大学学报 (医学科学版)*, 2020, 41 (6): 967-974.
- [21] 谷思宇, 李蕊, 赵艺敏, 等. 铁对大鼠血清维生素 D 及肾脏维生素 D 受体表达影响. *中国公共卫生*, 2022, 38 (6): 779-782.

(收稿日期: 2022-03-17)

(本文编辑: 洪悦民)