

高原健康成年男性铁代谢的影响因素分析*

索朗片多¹, 孙舒瑶², 李明霞², 孙曾梅², 何 华², 邬云红^{2△}

1. 日喀则市人民医院 急救中心(日喀则 857000); 2. 西藏自治区人民政府驻成都办事处医院 内分泌科(成都 610044)

【摘要】 目的 探讨高原健康成年男性中铁代谢的影响因素。**方法** 选择在西藏高原地区($n=225$)和四川平原地区($n=41$)居住的成年男性,根据民族(藏族 192 例,汉族 74 例)及居住地域分组,检测和比较不同民族、地区人群的血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度(血清铁/总铁结合力)、血红蛋白,采用回归分析评估临床及实验室指标与铁代谢的相关性。**结果** 高原藏族的铁过载患病率为 4.2%(8/192),在调整年龄、血红蛋白后,高原汉族($n=33$)的铁蛋白与平原汉族($n=41$)差异无统计学意义($P>0.05$)。高原藏族的铁蛋白及转铁蛋白饱和度均高于高原汉族($P<0.001$, $P=0.016$)。多元线性回归发现年龄、每日酒精摄入量与铁蛋白水平呈正相关($\beta=9.5$, 95%CI 为 2.3~16.7, $P=0.01$; $\beta=45.7$, 95%CI 为 12.0~79.4, $P=0.009$)。藏族的转铁蛋白饱和度高于汉族($\beta=6.76$, 95%CI 为 0.37~13.14, $P=0.04$)。**结论** 西藏高原成年男性铁过载患病率较高,民族主要影响转铁蛋白饱和度,而年龄、每日酒精摄入量与血清铁蛋白水平呈正相关。

【关键词】 铁过载 铁蛋白 转铁蛋白饱和度 高原

铁过载是一种由于体内铁代谢紊乱,过多的铁沉积于全身各个脏器,导致脏器的结构及功能异常的综合征。原发性铁过载多与血色病基因 HFE 的突变有关,常见于白种人,发病率约为 0.4%~0.45%^[1],在我国较鲜见。继发性铁过载则主要是由于各种原因引起的铁摄入过多、利用障碍或血红蛋白异常破坏所致。

有研究发现从平原富氧地区进入高原低氧地区,机体低氧诱导因子表达增强,使肠道铁摄入增加短暂促进红细胞生成,同时储存铁也大量动员,铁蛋白水平降低^[2]。整个过程会在短时间内趋于稳定,但迄今未检索到长期低氧导致铁过载的报道^[3-4]。铁代谢除受自然环境影响外,也受生活习惯如饮酒、食用富铁食物的影响。在我国西藏高原同时生活着藏汉两族,他们对于高原缺氧耐受性和生活方式均不同,其铁代谢状况如何,极少见报道。我们拟对位于海拔 3 700 m 高原的日喀则地区健康体检人群的铁代谢进行初步研究。

1 对象及方法

1.1 研究对象

来源于 2015 年 3~9 月于日喀则市人民医院体检的人群,纳入标准:①男性,②年龄 18~70 岁,③既往未诊断严重心脏病、肝脏疾病、血液系统疾病及肿瘤。排除标准:①进藏时间<1 年,②谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)升高(正常值上限 3 倍以上),③检测时有活动性炎症临床表现的患者。共纳入藏族 192 例,汉族 33 例。另外再纳入于西藏自治区人民政府驻成都办事处医院体检的世居平原健康汉族成年男性 41 例为对照组。所有研究对象均否认重大疾病病史,并签署知情同意书。

1.2 研究方法

①记录受试者基本信息,包括年龄、身高、体质量、每日酒精摄入量(以国际单位计算,1 个国际单位即 12 g 乙醇)等;②抽取受试者晨起的空腹血,检测血清铁蛋白(罗氏 E601,电化学发光法)、总铁结合力、血清铁(7180 生化分析仪,终点法)、血红蛋白(SYSMEX,电阻抗法)、乙肝表面抗原(HBSAg)(罗氏 E601,电化学法)、ALT、AST(7180 生化分析仪,底物法)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)(7180 生化分析仪,免疫比浊法)。计算转铁蛋白饱和度=血清铁/总铁结合力。

铁过载诊断标准:参照我国专家共识^[5],在排除活动性炎症、肝脏疾病、肿瘤、溶血和酗酒等因素的影响后,血清铁蛋白>1 000 $\mu\text{g/L}$ 诊断为铁过载。酗酒的判断标准则根据美国酒精滥用及中毒研究所的意见,定为每周饮用 14 个国际单位以上的乙醇量。

1.3 统计学方法

符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,非正态分布的计量资料采用中位数(最小值~最大值)表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,计数资料用率表示。使用线性回归和逐步回归分析评估各个因素对铁蛋白及转铁蛋白饱和度的影响。 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究人群的一般情况

3 组一般情况如表 1 所示。在平原汉族及高原汉族中均未发现铁过载的患者,而高原藏族中铁蛋白>1 000 $\mu\text{g/L}$ 有 27 例,最高达 4 114 $\mu\text{g/L}$,铁过载患病率为 4.2%(8 例)。铁过载组与非铁过载组相比,在年龄、血红蛋白、ALT、AST、CRP 上差异均无统计学意义。铁蛋白及转铁蛋白饱和度均是平原汉族低于高原汉族,但两组间差异无统计学意义。使用单因素分析,调整年龄后,高原汉族的铁蛋白水平平均比

* 成都市卫计委课题(No. 2015031、No. 2017007)资助

△ 通信作者, E-mail: wu_yunhong@163.com

平原汉族高 102.6 $\mu\text{g/L}$ (95% CI 为 8.1 ~ 197.2, $P=0.037$),进一步调整血红蛋白后,两组间差异无统计学意义。高原藏族的铁蛋白及转铁蛋白饱和度均高于高原汉族($P<0.001$, $P=0.016$)。

表 1 平原人群与高原人群的铁代谢比较

项目	平原汉族 ($n=41$)	高原汉族 ($n=33$)	高原藏族 ($n=192$)	F/H^*	P
年龄/岁	42.27 $\pm$ 11.03	34.42 $\pm$ 9.73	44.31 $\pm$ 11.40	11.098	<0.001
BMI/(kg/m^2)	24.94 $\pm$ 3.09	23.36 $\pm$ 3.15	24.37 $\pm$ 3.15	2.361	0.096
饮酒/例数(%)	17 (41.5)	21 (63.6)	159 (82.8)	32.078	<0.001
血红蛋白/(g/L)	153.5 $\pm$ 9.8	183.5 $\pm$ 20.1	175.0 $\pm$ 18.3	32.437	<0.001
血清铁蛋白/($\mu\text{g/L}$),中位数 (最小值,最大值)	222.0 (8.0-870.0)	296.8 (34.8-930.8)	498.4 (9.4-4 114.0)	36.277	<0.001
转铁蛋白饱和度/%	31.96 $\pm$ 11.15	34.56 $\pm$ 13.52	42.91 $\pm$ 17.12	10.324	<0.001
CRP/(mg/L),中位数(最小值, 最大值)	1.80 (0.20-12.30)	1.42 (0.13-24.84)	2.10 (0.02-29.53)	5.502	0.064

* 计量资料符合正态分布时,使用方差分析,统计值为 F ,计量资料不符合正态分布,或为计数资料时,使用 Kruskal-Wallis H 检验,统计值为 H

2.2 高原体检人群铁蛋白及转铁蛋白饱和度的影响因素

分别以血清铁蛋白及转铁蛋白饱和度作为因变量,通过线性回归分析显示(表 2),民族为藏族、年龄、BMI、每日酒精摄入量均影响血清铁蛋白,而民族为藏族、年龄同样影响转铁蛋白饱和度。CRP 与铁蛋白水平无相关性,并且对转铁蛋白饱和度的影响也小。

多因素分析(表 3)进一步校正 BMI、饮酒、乙肝、民族(模型 1)后,发现年龄每增加一岁,血清铁蛋白升高 9.5 $\mu\text{g/L}$

L。校正 BMI、年龄、乙肝、民族(模型 2)后,发现每日酒精摄入量每增加一个国际单位,血清铁蛋白升高 45.7 $\mu\text{g/L}$ 。校正 BMI、饮酒、乙肝(模型 3)后,藏族的铁蛋白和转铁蛋白饱和度高于汉族,再调整年龄(模型 4)后,藏族的转铁蛋白饱和度仍高于高原汉族,但铁蛋白水平差异已无统计学意义。校正 BMI、饮酒、民族和年龄(模型 5)后,是否有 HBSAg 阳性者转铁蛋白饱和度和铁蛋白水平差异均无统计学意义。

2.3 民族对血清铁蛋白的影响

表 2 铁蛋白及转铁蛋白饱和度的影响因素(线性回归分析)

影响因素	铁蛋白			转铁蛋白饱和度		
	β	95% CI	P	β	95% CI	P
民族(藏族 vs. 汉族)	318.8	95.7,542.0	0.006	8.52	2.47,14.57	0.006
年龄	14.0	7.3,20.6	<0.001	0.20	0.02,0.39	0.033
BMI	30.0	4.7,55.0	0.021	-0.26	-0.95,0.43	0.456
每日酒精摄入量	64.6	32.0,97.2	<0.001	0.55	-0.36,1.46	0.239
HBSAg(阳性 vs. 阴性)	218.1	-93.1,529.2	0.171	6.13	-2.39,14.56	0.156
CRP	4.8	-10.8,20.4	0.549	-0.69	-1.11,-0.28	0.001

表 3 铁蛋白及转铁蛋白饱和度的影响因素(逐步回归)

影响因素	铁蛋白			转铁蛋白饱和度		
	β	95% CI	P	β	95% CI	P
模型 1	9.5	2.3,16.7	0.010	0.17	-0.04,0.37	0.110
模型 2	45.7	12.0,79.4	0.009	0.27	-0.67,1.22	0.575
模型 3	225.8	2.5,449.1	0.048	8.10	1.90,14.3	0.011
模型 4	149.3	-78.6,377.3	0.201	6.76	0.37,13.14	0.039
模型 5	81.4	-219.2,382.1	0.596	4.54	-3.89,12.96	0.292

模型 1:校正 BMI、饮酒、乙肝、民族;模型 2:校正 BMI、年龄、乙肝、民族;模型 3:校正 BMI、饮酒、乙肝;模型 4:校正 BMI、饮酒、乙肝及年龄;模型 5:校正 BMI、饮酒、民族、年龄

为进一步明确民族对血清铁蛋白水平的影响,以民族分层,高原藏族人群中,每日酒精摄入量与血清铁蛋白存在正相关($\beta=52.1$,95% CI 为 14.7~89.4, $P=0.007$),但在高原汉族人群中,却未发现每日酒精摄入量对铁蛋白水平的明确影响($\beta=-16.7$,95% CI 为 -59.3~26.0, $P=0.450$)。

3 讨论

慢性铁过载可引起多种器官损伤,如肝纤维化、糖尿病、

心力衰竭,甚至导致死亡^[5]。因此早期诊断及干预治疗是必不可少的。目前临床上常用的评估铁代谢的实验室指标为血清铁蛋白及转铁蛋白饱和度,分别反映铁储备和转运铁水平。

我国原发性血色病罕见,目前也无报道提出继发性铁过载的患病率。国内有研究者检索了 1991~2010 年的文献报道,继发性血色病仅 28 例^[6]。目前对于西藏高原人群铁代谢的研究较少,本研究首次对日喀则地区健康体检的成年男

性进行了铁代谢相关指标的检测,发现西藏高原成年藏族男性的铁过载患病率为 4.2%,值得高度重视。

本次研究中平原汉族的铁蛋白水平为 222.0 (161.7~413.4) $\mu\text{g/L}$,与前期赵光斌等^[7]的研究相符。调整年龄后,高原汉族的铁蛋白水平平均比平原汉族高 102.6 $\mu\text{g/L}$ ($P=0.037$),但进一步调整血红蛋白后,差异消失,故两者间铁蛋白的差异可能与高原环境造成血红蛋白升高有关。本研究中藏族居民的血清铁蛋白为 498.4 (302.9~783.2) $\mu\text{g/L}$,显著高于国外学者 DE FERRARI 等^[4]报道的,海拔近似(3 825 m)的安第斯山居民〔铁蛋白为(167.1 $\pm$ 145.0) $\mu\text{g/L}$ 〕,这种差异可能与民族特异性和不同的高原地域有关。但是由于研究中纳入的平原人数较少(缺少藏族),且缺少不同海拔的铁代谢情况,因此本文没有对海拔进行进一步研究,其后的相关因素分析都是在居住在同一海拔的藏汉两族间进行的。为了进一步明确影响西藏高原人群铁蛋白的影响因素,本研究首先对每位受试者的 CRP 也进行了测量,排除了慢性炎症对于受试者铁蛋白水平的影响。通过多因素回归调整了 BMI、饮酒、乙肝、民族后,提示年龄是铁蛋白升高的独立影响因素。ISANAKA 等^[8]的研究,也发现了年龄更大的肺结核患者拥有更高的血浆铁蛋白水平,但是他们并没有进一步探讨铁蛋白随年龄增加的具体机制,目前也尚无其他相关研究报道。

国内外研究报道,民族、遗传、肥胖、病毒性肝炎、大量饮酒、非酒精性脂肪肝、地中海贫血等因素均会影响铁代谢^[9-11]。藏族民族有好酒习俗,本研究提示每日酒精摄入量与铁蛋白水平升高有明确正相关性,与前期报道相符。乙肝病毒感染是铁蛋白增高的常见原因,但本研究中 HBSAg 阳性者仅 16 例,故未做相关研究。

本研究中校正 BMI、饮酒、乙肝及年龄的影响后,高原藏汉两族间铁蛋白的差异消失,再以民族分层,发现高原汉族人群中,饮酒与铁蛋白水平的相关性变得不显著,可见民族特异性对铁蛋白水平仍可能存在一定的影响。

本研究测得的藏族居民的转铁蛋白饱和度为(42.91 $\pm$ 17.12)%,同样也显著高于海拔近似的安第斯山的居民(32.6 $\pm$ 14.6)%^[4],推测这种差异可能与民族特异性和不同的高原地域有关。在调整年龄、BMI、饮酒、乙肝后,藏族的转铁蛋白饱和度仍高于汉族,可见民族特异性确实与铁蛋白饱和度升高有关。

综上,高原人群无论藏族和汉族,其铁蛋白均升高,同时本研究首次报道了高原藏族男性铁过载的发病率。随后对高原藏汉的铁代谢相关因素进行分析,发现民族特异性主要影响转铁蛋白饱和度,而年龄、每日酒精摄入量与铁蛋白升高呈正相关。民族为藏族对于铁蛋白水平的影响目前尚不

明确。鉴于本课题研究列数偏少、未进行 HFE 的基因检测和高原暴露时间的收集,需要进一步的研究来深入分析高原暴露对铁代谢的影响。

参 考 文 献

- [1] BACON BR, ADAMS PC, KOWDLEY KV, *et al.* Diagnosis and management of hemochromatosis;2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*,2011,54(1):328-343.
- [2] MANDISHONA E, MACPHAIL AP, GORDEUK VR, *et al.* Dietary iron overload as a risk factor for hepatocellular carcinoma in Black Africans. *Hepatology*,1998,27(6):1563-1566.
- [3] COOK JD, BOY E, FLOWERS C, *et al.* The influence of high-altitude living on body iron. *Blood*,2005,106(4):1441-1446.
- [4] DE FERRARI A, MIRANDA JJ, GILMAN RH, *et al.* Prevalence, clinical profile, iron status, and subject-specific traits for excessive erythrocytosis in andean adults living permanently at 3,825 meters above sea level. *Chest*,2014,146(5):1327-1336.
- [5] 中华医学会血液学分会/中国医师协会血液科医师分会. 铁过载诊断与治疗的中国专家共识. *中华血液学杂志*,2011,32(8):572-574.
- [6] 范振平, 石红霞, 张文瑾, 等. 1991~2010 年国内血色病荟萃分析. *临床荟萃*,2011,26(24):2132-2213.
- [7] 赵光斌, 符本琪, 白 萍. 高原人血清铁蛋白、转铁蛋白测定及临床意义. *四川医学*,2003,24(12):1292-1293.
- [8] ISANAKA S, ABOUD S, MUGUSI F, *et al.* Iron status predicts treatment failure and mortality in tuberculosis patients: a prospective cohort study from Dar es Salaam, Tanzania. *PLoS One*, 2012, 7 (5): e37350 [2018-04-14]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037350>.
- [9] ADAMS PC, REBOUSSIN DM, BARTON JC, *et al.* Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med*,2005,352(17):1769-1778.
- [10] ADAMS PC. Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. *Int J Lab Hematol*, 2015,37(Suppl 1):25-30.
- [11] DEVER JB, MALLORY MA, MALLORY JE, *et al.* Phenotypic characteristics and diagnoses of patients referred to an iron overload clinic. *Dig Dis Sci*,2010,55(3):803-807.

(2018-05-11 收稿,2018-08-02 修回)

编辑 汤 洁