

脑出血后铁调素对患者铁代谢及神经功能的影响观察

陈安平, 周宁全, 黄英文, 唐其权

贵州省黔南州人民医院神经外科, 贵州 都匀 558000

摘要:目的 观察脑出血后铁调素对患者铁代谢及神经功能的影响。方法 以 69 例高血压脑出血患者为观察组, 以我院行健康体检的 69 例健康者为对照组。检测 2 组对象的血清铁调素水平, 检测观察组患者血清铁蛋白水平及神经功能指标[血清 100 β 蛋白和血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)], 并参照改良 Ranks' 量表(mRS)评估观察组患者预后。根据检测结果, 对比分析 2 组对象的血清铁调素和血清铁蛋白水平; 并将观察组 69 例患者分为 I 组(Hep < 20 μ g/L), II 组(Hep 于 20 ~ 30 μ g/L), III 组(Hep \geq 30 μ g/L), 对比观察 3 个亚组患者的神经功能指标水平及预后情况。结果 观察组患者的平均血清铁调素、铁蛋白水平均高于对照组($P < 0.05$)。在平均血清 S100 β 蛋白和 NSE 指标值上, III 组 > II 组 > I 组($P < 0.05$)。在预后良好率上, I 组 > II 组 > III 组($P < 0.05$)。结论 脑出血后患者铁调素水平显著升高, 引起铁代谢失衡, 且其升高趋势与患者神经功能缺损的严重程度及预后不良程度一致。

关键词: 脑出血; 铁调素; 铁代谢; 神经功能; 预后

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.04.013

Effects of hepcidin on iron metabolism and neurological function in patients with cerebral hemorrhage

Chen Anping Zhou Ningquan, Huang Yingwen, Tang Qiquan. Department of Neurosurgery, Qiannan people's Hospital, Guizhou, Duiyun, China, 558000

Abstract: Objective To investigate the effects of hepcidin on iron metabolism and neurological function in patients with cerebral hemorrhage. **Methods** A total of 69 patients with hypertensive intracerebral hemorrhage were used as observation group, and another 69 healthy subjects were used as control group. The serum hepcidin levels in the two groups were determined, the serum ferritin levels and indicators of neurological function (serum S100 β protein and serum neuron-specific enolase [NSE]) in observation group were also determined, and the prognosis of patients in observation group was evaluated according to the modified Rankin Scale. The serum hepcidin and ferritin levels were compared between the two groups. The 69 patients in observation group were divided into group I (Hep < 20 μ g/L), group II (Hep 20 ~ 30 μ g/L), and group III (Hep \geq 30 μ g/L), and the neurological function and prognosis of the three subgroups were compared. **Results** The observation group had significantly higher mean serum hepcidin and ferritin levels than the control group ($P < 0.05$). The mean levels of serum S100 β protein and NSE were highest in group III and lowest in group I ($P < 0.05$). The good prognosis rate was highest in group I and lowest in group III ($P < 0.05$). **Conclusions** Patients with cerebral hemorrhage have a significantly increased level of serum hepcidin, which is associated with the imbalance of iron metabolism, and the degree of elevation is consistent with the severity and poor prognosis of patients with neurological deficit.

Key words: Intracerebral hemorrhage; Hepcidin; Iron metabolism; Neurological function; Prognosis

脑出血是在高血压、颅内血管畸形及脑动脉硬化等因素共同作用下引发的以脑实质内血管破裂为基础病理的脑血管疾病, 具有发病率高、致残率高及死亡率高显著特点。临床上, 脑出血后继发

性脑损伤是导致患者预后不良的重要因素^[1], 而近年来随着临床医学对该病发病机制研究的不断深入, 相关研究报道指出, 脑出血后血肿周围组织的铁代谢是引发患者继发性脑损伤的主要原因, 而铁

收稿日期: 2017-04-05; 修回日期: 2017-07-14

作者简介: 陈安平(1977-), 副主任医师, 硕士, 主要从事研究脑血管病的诊治。

调素 (Hep) 在维持机体及细胞铁代谢平衡中发挥着重要的作用^[2]。因此,脑出血后铁调素水平与患者的预后密切相关。与此同时,有文献报道指出,脑出血后铁调素水平与患者的神经功能缺损呈显著正相关性^[3],而截至目前为止,临床上尚缺乏脑出血后铁调素水平与患者神经功能之间相关机制的研究报道。鉴于此,本文以我院收治的 69 例脑出血患者为研究对象,探讨脑出血后铁调素对患者铁代谢及神经功能的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择我院 2016 年 1 月~2016 年 12 月期间收治的 69 例高血压脑出血患者为观察组,诊断标准参照 1997 年中华神经科学会、中华神经外科学会制定的《各类脑血管疾病诊断要点》^[4]。其中,男 32 例,女 37 例;年龄 50~72 岁,平均 (61.52 ± 5.33) 岁;出血部位:基底节区 30 例,丘脑区 25 例,脑叶区 14 例。病例纳入标准:(1)首次发生脑出血者;(2)发病 12h 内入院者;(3)病例资料记载详细者;病例排除标准:(1)继发性脑出血者;(2)入院后行外科手术治疗者;(3)入院 48 内死亡者;(4)合并有感染性疾病、红斑狼疮者。另选择同期于我院行健康体检的 69 例健康者为对照组,男 33 例,女 36 例;年龄 50~72 岁,平均 (62.05 ± 5.28) 岁;病例纳入标准:(1)无脑出血病史者;(2)未合并神经系统疾病者;(3)临床资料记载详细者;病例排除标准:(1)年龄大于 72 岁者;(2)有外科手术治疗史者;(3)合并有感染性疾病、红斑狼疮等者。2 组对象在性别、年龄等一般资料的比较上,差异均无显著性 ($P > 0.05$),具有可比性。2 组对象一般资料比较如表 1。同时,所有对象均签署伦理学知情同意书,且本研究已取得医院医学伦理委员会的批准。

表 1 2 组对象一般资料比较

组别	例数	性别		年龄(岁)
		男	女	
观察组	69	32	37	61.52 ± 5.33
对照组	69	33	36	62.05 ± 5.28
P	—	1.042		0.962
χ^2/t	—	0.852		1.112

1.2 方法

于对照组健康者体检当日清晨,于观察组患者

入院后第二天清晨,分别抽取肘静脉血 5ml,不予以抗凝处理,于 4℃ 冰箱内放置标本,静置 2h 后离心分离血清,离心条件:转速 3000r/min,时间 20min。所取得的血清标本放置 -80℃ 的冰箱冻存备检。

1.2.1 血清铁调素水平检测 检测对象:观察组患者和对照组健康者;检测方法采用酶联免疫吸附实验法 (ELISA),检测试剂盒购自德国 DRG 公司,检测步骤严格按照试剂盒说明书进行^[5]。

1.2.2 血清铁蛋白水平检测 检测对象:观察组患者和对照组健康者;检测方法采用电化学发光法,检测试剂盒购自天津九鼎医学生物工程有限公司,检测步骤严格按照试剂盒说明书进行^[6]。

1.2.3 神经功能指标检测 检测对象:观察组患者;患者神经评估指标采用血清 100 β 蛋白和血清神经元特异性烯醇化酶 (NSE);检测方法采用 ELISA 法,检测试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供,检测步骤严格按照试剂盒说明书进行^[7]。

1.3 观察指标

1.3.1 2 组对象血清铁调素、铁代谢水平比较 根据检测结果,对比分析 2 组患者的血清铁调素和血清铁蛋白水平。

1.3.2 观察组患者不同水平血清铁调素对患者神经功能的影响 根据检测结果,将观察组 69 例患者分为 3 个亚组,即 I 组 (Hep < 20 μ g/L),II 组 (Hep 于 20~30 μ g/L),III 组 (Hep \geq 30 μ g/L),对比观察 3 个亚组患者的血清 S100B 蛋白和 NSE 水平^[8]。

1.3.3 观察组患者不同水平血清铁调素对患者预后的影响 根据上述分组依据,对比分析观察组 3 个亚组患者的预后;患者预后评估依据参照改良 Ranks' 量表 (mRS) 评分, mRS \leq 2 分评定为预后良好; mRS > 2 分评定为预后不良^[9]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件,计量检测数据标准差用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间两均数比较用 t 检验,多组间均数比较采用单因素方差分析;计数检测数据以率的形式表示,用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组对象血清铁调素、铁代谢水平比较 从表 2 可以看出,观察组患者的平均血清铁调素、铁蛋白水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 2 2 组对象血清铁调素、铁蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	铁调素($\mu\text{g/L}$)	铁蛋白($\mu\text{g/L}$)
对照组	69	23.18 \pm 2.73	75.94 \pm 24.19
观察组	69	35.75 \pm 8.35	205.37 \pm 34.77
<i>t</i>	—	6.127	7.284
<i>P</i>	—	0.002	0.001

表 3 观察组患者不同水平血清铁调素对患者神经功能的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	S100B 蛋白(ng/L)	NSE(ng/L)	<i>t</i> (S100B 蛋白)	<i>P</i> (S100B 蛋白)	<i>t</i> (NSE)	<i>P</i> (NSE)
I 组	8	1.22 \pm 0.16	20.38 \pm 3.18	6.352	0.004	7.173	0.002
II 组	40	1.46 \pm 0.20	25.37 \pm 5.20	5.773	0.005	6.835	0.003
III 组	21	1.75 \pm 0.21	31.27 \pm 6.34	6.246	0.004	6.363	0.003

2.3 观察组患者不同水平血清铁调素对患者预后的影响

从表 4 可以看出,在预后良好率上,I 组 > II 组 > III 组($P < 0.05$)。

表 4 观察组患者不同水平血清铁调素对患者预后的影响($n/\%$)

组别	例数	预后良好	预后不良	<i>F</i>	<i>P</i>
I 组	8	7/87.5	1/12.5	4.852	0.024
II 组	40	25/62.5	15/37.5	4.249	0.025
III 组	21	8/38.10	13/61.90	5.356	0.028

3 讨论

临床上,脑出血后血肿代谢产物所引发的脑继发性损伤是患者致死甚至致残的主要原因,而铁作为机体红细胞的重要代谢产物,已有相关文献报道证实脑出血患者的血肿周围脑组织中沉积有大量的铁,会产生带有毒性的自由基,并通过脂质过氧化及氧化应激等反应造成脑神经细胞的死亡^[10]。因此,降低脑出血患者血肿周围的铁沉积对改善患者的预后具有重要的意义。分子生物学上,铁调素作为一种小分子多肽,其主要作用机理是通过对转运铁水平的抑制来发挥对机体的铁代谢平衡进行调节,因此也可以将其称作铁调节多肽激素,即能够通过调节血清铁浓度的调节、对肠道铁吸收的调控及组织铁分布的调控来发挥维持机体铁代谢的平衡,能够在脑出血患者的临床治疗中发挥重要作用^[11]。本研究结果显示:(1)脑出血后患者血清铁调素、铁蛋白水平显著升高。观察组患者的平均血清铁调素、铁蛋白水平均高于对照组($P < 0.05$),即提示脑出血后患者血清铁调素、铁蛋白水平显著升高。铁蛋白作为铁的存储蛋白,是反映患者铁代谢的重要指标,脑出血后患者脑细胞、白细胞出现

2.2 观察组患者不同水平血清铁调素对患者神经功能的影响

从表 3 可以看出,在平均血清 S100B 蛋白和 NSE 指标值上,III 组 > II 组 > I 组($P < 0.05$)。

大量的变性坏死,造成铁蛋白经细胞内溢出,同时在血肿组织中存在铁蛋白的大量合成,这些铁蛋白随细胞的破坏溢出而进入血液中造成血清铁蛋白含量的升高^[12]。相关研究报道证实,铁调素在机体及细胞中的表达水平受多种因素的影响,包括炎症、缺氧、红细胞生成活动及铁水平等,脑出血后在患者机体所发生的炎症反应、缺氧活动、红细胞生成活动及铁水平变化活动等因素的共同作用下导致患者血清铁调素水平的升高^[13]。而与脑出血患者病理相关的一些因素,如血肿位置、血肿量、血肿类型等,目前尚无关于其对脑出血患者血清铁调素水平造成影响的文献报道。(2)脑出血患者神经功能缺损的严重程度与患者血清铁调素的上调趋势一致。S100B 蛋白、NSE 指标是目前临床上用以评估患者神经功能的重要客观指标;其中,S100B 蛋白具有自分泌或旁分泌神经营养的作用,当其在血清中呈高浓度表达时则易发挥毒害神经的作用,成为造成患者神经功能缺损的重要因子;NSE 作为一种酸性蛋白酶,独特存在于神经元和神经内分泌细胞中,其浓度的变化态势能在一定程度上与患者神经功能的缺损程度呈正相关,因而也是反映患者神经功能缺损的重要指标^[14]。本研究结果显示,在平均血清 S100B 蛋白和 NSE 指标值上,III 组 > II 组 > I 组($P < 0.05$),即提示脑出血患者神经功能缺损的严重程度与患者血清铁调素的上调趋势一致。脑出血后患者神经功能的损伤机制错综复杂,目前关于脑出血后血清铁调素与患者神经功能之间的关系尚未明确,但有相关研究报道指出,一方面,脑出血后铁调素通过对膜铁转运蛋白内化和降解的诱导造成脑细胞内铁离子输出的减少,导致脑组织中蓄积大量的铁,并通过其氧化剂作用产生大量的自由基,通过脂质过氧化及

氧化应激等反应造成脑神经细胞的死亡。另一方面,在铁调素的作用下机体释放大量的炎性因子,造成细胞内累计大量的脂质,并通过氧化应激反应参与脑出血病情的发生、发展,导致患者神经功能的缺损。(3)脑出血患者预后的不良程度与患者血清铁调素的上调趋势一致。本研究结果显示,在预后良好率上,I组>II组>III组($P<0.05$),即随患者血清铁调素水平的升高,患者预后越差,脑出血患者预后的不良程度与患者血清铁调素的上调趋势一致。

综上,脑出血后患者铁调素水平显著升高,引起铁代谢失衡,且其升高趋势与患者神经功能缺损的严重程度及预后不良程度一致,临床上可通过对脑出血患者血清铁调素水平的监测作为评价患者神经功能缺损损伤及评估患者预后的重要指标。

参 考 文 献

- [1] 阳光. 铁调素对脑出血后铁代谢及神经功能预后影响的研究[D]. 第三军医大学,2016.
- [2] 鄢嫣,凌文华. 铁调素对NF- κ B介导血管内皮细胞炎症反应的影响[J]. 营养学报,2014,15(1):31-34.
- [3] 熊小憶. 血清铁调素水平与脑出血患者神经功能缺损的相关性研究[D]. 第三军医大学,2015.
- [4] 黄振华,冯振伟,叶智明,等. 腹膜透析患者血清铁调素25、肿瘤坏死因子 α 水平和颈动脉粥样硬化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志,2013,32(12):1093-1096.
- [5] 徐雁,王玉红,林善丽,等. 维持性血液透析患者血清铁调素水平与心血管疾病的关系[J]. 同济大学学报(医学版),2016,24(2):82-86.
- [6] 程旭,陆晔,李蓉,等. 肠癌组织铁调素和膜转铁蛋白的表达及其与临床病理特征、贫血的关系[J]. 中国临床研究,2015,21(3):286-289.
- [7] 孔德燕,黄振华,王凯华. 急性缺血性脑卒中患者血清铁调素25及铁代谢指标变化及临床意义[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2015,15(5):455-458.
- [8] 孙超,宋宁,朱德璋,等. 铁调素对体外多巴胺能神经细胞内铁聚积的作用[J]. 中国临床神经科学,2012,11(2):176-180.
- [9] 宋元茂,李江鸿,庞劲宏,等. 脑出血患者血清铁蛋白水平与预后相关性[J]. 现代仪器与医疗,2016,15(4):61-63.
- [10] 蒋宇凌,莫伟彬,黄东. 耐力训练对老龄大鼠铁代谢水平及铁调素mRNA表达的影响[J]. 现代预防医学,2016,14(6):1081-1084.
- [11] Mohamed Boumaiza, Haifa Chahed, Aymen Ezzine, et al. Recombinant overexpression of camel hepcidin cDNA in *Pichia pastoris*: purification and characterization of the polyHis-tagged peptide HepcD-His[J]. J Mol Recognit, 2017, 30(1):273-279.
- [12] Thibault Cavey, Nicolas Pierre, Kévin Nay, et al. Simulated microgravity decreases circulating iron in rats: role of inflammation-induced hepcidin upregulation[J]. Exp Physiol, 2017, 102(3):181-187.
- [13] Feng Ren, Xin-Hua Qian, Xin-Lai Qian. Astragalus polysaccharide upregulates hepcidin and reduces iron overload in mice via activation of p38 mitogen-activated protein kinase[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2016, 65(6):167-172.
- [14] Zhe Li, Wanshu Hong, Hengtong Qiu, et al. Cloning and expression of two hepcidin genes in the mudskipper (*Boleophthalmus pectinirostris*) provides insights into their roles in male reproductive immunity[J]. Fish and Shellfish Immunology, 2016, 56(9):1213-1220.