

老年慢性病患者铁代谢异常与慢性病的相关性

李烨^{1,2,3}, 胡世莲^{1,2,3}, 袁庆婷¹, 方向^{1,2,3}, 丁西平¹

[1. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)老年医学科, 合肥 230001; 2. 安徽省老年医学研究所; 3. 肿瘤免疫与营养治疗安徽省重点实验室]

[摘要] **目的** 调查老年慢性病患者中铁代谢紊乱情况, 为临床针对性补铁提供依据。**方法** 检测 1 555 位参与者血清铁蛋白浓度, 并分为高血压病组、2 型糖尿病组、冠心病组、心力衰竭组、脑梗死组及对照组, 并对比各疾病组、各年龄段、性别组的血清铁蛋白含量差异。**结果** 血清铁蛋白含量为 157.60(87.65, 277.21) $\mu\text{g/L}$, 男性为 167.00(92.97, 285.20) $\mu\text{g/L}$, 女性为 145.14(79.99, 254.50) $\mu\text{g/L}$; 铁缺乏率为 7.52%, 过载率为 28.94%; 男女性铁缺乏率分别为 9.96%、4.24%, 过载率为 14.77%、48.11%; 各慢性病组的铁超载均较对照组有差异($P < 0.05$), 冠心病组、心力衰竭组铁缺乏较对照组差异有统计学意义($P < 0.05$); 血清铁蛋白浓度低对男性心力衰竭、血清铁蛋白浓度高对女性高血压具有较好的诊断价值。**结论** 老年高血压病、2 型糖尿病、冠心病、心力衰竭、脑梗死患者铁超载普遍, 血清铁蛋白浓度对慢性病评估具有临床价值。

[关键词] 慢性病; 血清铁蛋白; 铁缺乏; 铁过载; 老年

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2019.04.008

Analysis of abnormal iron metabolism in the elderly pepole with chronic diseases Li Ye*, Hu Shilian, Yuan Qingting, Fang Xiang, Ding Xiping(* Department of Geriatric Medicine, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Gerontology Institute of Anhui Province, Anhui Provincial Key Laboratory of Tumor Immunotherapy and Nutrition Therapy, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Ding Xiping, Email: dingxipingyx@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the disorder of iron metabolism in elderly patients with chronic diseases, and to provide evidence for clinical targeted iron supplementation. **Methods** The serum ferritin concentrations of 1 555 participants were measured, and divided into hypertension group, type 2 diabetes group, coronary heart disease group, heart failure group, cerebral infarction group and control group. They were compared that differences and similarities of serum ferritin contents in each disease group, age group, gender group. **Results** The total serum ferritin content of all subjects was 157.60(87.65, 277.21) $\mu\text{g/L}$, 167.00(92.97, 285.20) $\mu\text{g/L}$ for males and 145.14(79.99, 254.50) $\mu\text{g/L}$ for females. The iron deficiency rate was 7.52% and the overload rate was 28.94%. The iron deficiency rates were 9.96%, 4.24%, overload rates were 14.77% and 48.11%, respectively. Iron overload in the chronic disease group was significantly different from that in the control group ($P < 0.05$), and iron deficiency in the coronary heart disease group and heart failure group was significantly different from that in the control group ($P < 0.05$). Low serum ferritin concentration has moderate diagnostic value for male heart failure and high serum ferritin concentration for female hypertension. **Conclusion** Iron overload is common in elderly patients with hypertension, type 2 diabetes, coronary heart disease, heart failure and cerebral infarction. Serum ferritin concentration is valuable for the evaluation of chronic diseases.

[Keywords] Chronic disease; Serum ferritin; Iron deficiency; Iron overload; Elderly people

早前由于经济欠发达、老年人群胃肠道功能衰退、罹患各种疾病、贮备铁减少等因素, 导致老年人

群中普遍存在包括铁在内的营养素的缺乏, 对心脑血管以及其他多种慢性病产生不利影响^[1]。而随

基金项目: 中央引导地方科技发展专项专业性技术创新平台项目(2017070503B041, YDZX20183400002555); 安徽省科技攻关项目(1501041142)

作者简介: 李烨, 主治医师, Email: yale-lee@163.com

通信作者: 丁西平, 主任医师, Email: dingxipingyx@163.com

着社会的进步和老年化的进程,老年人对营养的关注度日渐增高,以缺铁性贫血等疾病反映的铁缺乏得到了重视^[2]。随着对铁与相关疾病的关系认识加深^[3],对于铁过载带来的心脑血管疾病的风险是否增加,是否无差别加强补铁正亟待研究。老年人虽然绝对数量较少,但增长较快,而这一人群中慢性病患者的铁代谢现状以及是否与慢性病有何种关联,不但关系到个体疾病预后,也为国家铁强化强制性公共卫生政策提供临床数据。本研究旨在通过对合并慢性病的老年人血清铁蛋白含量进行分析,以期评价该人群中铁缺乏和铁过载的情况,以及与合并慢性病的关联性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 1 月至 2018 年 12 月在安徽省立医院住院的年龄≥60 岁的患者 3 352 例。按照纳入和排除标准最终筛选 1 555 例老年慢性病患者,其中男性 894 例,女性 661 例;年龄范围 60~100 岁,年龄(73.6±8.9)岁。本研究方案取得安徽省立医院伦理委员会的批准同意。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:年龄≥60 岁;能配合相关检查、检验和评估;有超过 2 年的慢性病病史,且接受规律治疗。排除标准:活动性炎症、感染、肝病、肿瘤、酗酒、消化道出血、严重营养不良、严重脏器功能衰竭、贫血、近期服用铁剂或铁拮抗剂等已知影响血清铁蛋白检测结果的情况。

1.3 研究方法 临床资料采集:记录年龄、性别、主要诊断、血清铁蛋白以及住院号等基本信息。实验室检查:血清铁蛋白测定方法为,取受检者空腹采集静脉血 3 mL,30 min 内离心分离血清,采用罗氏 COBAS 6000 全自动化学发光免疫分析仪的化学发光法测定。

根据研究需要对相应数据进行如下分组:①依据专科给出的诊断及临床相应的诊断标准病种分组,包括高血压病组、2 型糖尿病组、冠心病组、慢性心力衰竭组、脑梗死组。对多病共存的患者以入院诊断计入分组,将同一时期体检体健者计入对照组;②依据血清铁蛋白水平分组,参照仪器检验标准,男性标准期间为 30~400 μg/L,女性 13~150 μg/L,过低计入为铁缺乏组,过高计入铁过载组,余为铁代谢正常组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 20.0 进行统计分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 *t* 检验或方差分析。非正态分布采用

$M(P_{25}, P_{75})$,两组间较比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。计数资料采用频数表示,比较采用卡方检验。此外,以 Pearson 法进行相关性分析。以 ROC 曲线法进行诊断价值分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清铁蛋白浓度资料及年龄、性别分层比较 所有对象的总体的血清铁蛋白含量为 157.60 (87.65, 277.21) μg/L,男性为 167.00 (92.97, 285.20) μg/L,女性为 145.14 (79.99, 254.50) μg/L。

各年龄段及性别的血清铁蛋白浓度资料汇总于表 1。各疾病组的资料汇总于表 2。经比较,高血压病组、脑梗死组和对照组的差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 1 555 例老年慢性病患者各年龄段及性别的血清铁蛋白浓度[$n=1\ 555, M(P_{25}, P_{75})$, μg/L]

年龄段	性别	例数	检测值,
60~<70 岁	男	345	177.40(111.10,283.65)
	女	252	146.02(90.83,244.29)
	合计	597	163.90(99.04,274.80)
70~<80 岁	男	277	164.90(89.23,317.50)
	女	244	144.18(75.27,251.10)
	合计	521	153.70(83.60,297.17)
80~<90 岁	男	225	151.90(78.61,268.84)
	女	150	146.86(68.07,299.87)
	合计	375	151.50(74.78,274.45)
≥90 岁	男	47	148390(81.84,232.92)
	女	15	113.49(49.52,248.92)
	合计	62	148.70(78.58,236.43)

2.2 血清铁蛋白资料及比较 由表 3~5 可见,此次研究中总的铁缺乏比率为 7.52%,过载比率为 28.94%;男女性铁缺乏的比率分别为 9.96%、4.24%,过载比率为 14.77%、48.11%。

对表 3 进行统计分析,结果提示:各组间差异有统计学意义($P<0.05$),各疾病组的铁过载情况均与对照组差异有统计学意义($P<0.05$),但彼此间差异无统计学意义($P>0.05$);铁缺乏情况冠心病组、心力衰竭组较对照组有差异有统计学意义($P>0.05$),尤以心力衰竭组为最著,部分疾病分组彼此

间亦差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。按性别细分后提示,男性组各疾病组铁过载情况均与对照组的差异有统计学意义 ($P < 0.05$),但彼此间差异无统计学意义 ($P > 0.05$);心力衰竭铁缺乏情况较对照组差异有统计学意义 ($P < 0.05$),部分疾病组彼此间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。女性各组间差异

无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 年龄与血清铁蛋白的相关性 以血清铁蛋白浓度数据和年龄进行 Pearson 相关,结果列于表 6。分析发现,除对照组和高血压病组有较弱相关性外,其余各组无论男女,其血清铁蛋白浓度数据和年龄均未显现相关性 ($P > 0.05$)。

表 2 各组的血清铁蛋白含量 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{g/L}$]

组别	例数	男	女	合计
对照组	277	161.11(102.95,248.57)	128.54(84.59,196.10) ^a	148.90(94.18,223.28)
高血压病组	285	181.80(102.41,357.90)	141.97(76.24,241.38) ^a	165.10(90.35,285.96) ^b
2 型糖尿病组	258	153.60(73.50,267.60)	145.85(85.90,297.97)	151.29(81.31,285.91)
冠心病组	217	148.75(81.58,274.50)	154.20(60.84,249.90)	150.10(72.44,261.52)
心力衰竭组	113	151.50(53.42,341.55)	186.64(44.73,353.85)	165.95(46.64,341.55)
脑梗死组	405	180.10(99.42,314.85)	157.40(95.42,295.00)	173.40(96.74,308.00) ^{bc}

注:与男性组比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$;与冠心病组比较,^c $P < 0.05$

表 3 各组血清铁蛋白情况

组别	例数	正常(例)	标化残差 ^a	缺乏(例)	标化残差 ^b	过载(例)	标化残差 ^c
对照组	277	209	4.5 ^d	16	-1.2	52	-4.1 ^d
高血压病组	285	174	-1.0	16	-1.4	95 ^e	1.8
2 型糖尿病组	258	161	-0.4	20	0.2	77 ^e	0.4
冠心病组	217	130	-1.2	24 ^{ef}	2.1	63 ^e	0.0
心力衰竭组	113	56	-3.2 ^d	17 ^{efg}	3.1 ^d	40 ^e	1.6
脑梗死组	405	258	0.1	24 ^{hi}	-1.4	123 ^e	0.7

注:^a为血清铁蛋白含量正常患者的标化残差,^b为血清铁蛋白含量缺乏患者的标化残差,^c为血清铁蛋白含量过载患者的标化残差;观测频数与期望频数之间的差异,^d $P < 0.05$;与对照组比较,^e $P < 0.05$;与高血压病组比较,^f $P < 0.05$;与 2 型糖尿病组比较,^g $P < 0.05$;与冠心病组比较,^h $P < 0.05$;与心力衰竭组比较,ⁱ $P < 0.05$

表 4 男性老年慢性病与健康人群(对照组)的血清铁蛋白情况

组别	例数	正常(例)	标化残差 ^a	缺乏(例)	标化残差 ^b	过载(例)	标化残差 ^c
对照组	158	141	4.5 ^d	12	-1.1	5	-4.5 ^d
高血压病组	155	109	-1.6	12	-1.0	34 ^e	2.8
2 型糖尿病组	137	102	-0.2	18	1.4	17 ^e	-0.8
冠心病组	130	94	-0.80	17	1.3	19 ^e	-0.1
心力衰竭组	61	36	-3.1 ^d	12 ^{ef}	2.6	13 ^e	1.5
脑梗死组	253	191	0.1	18 ^g	-1.8	44 ^e	1.4

注:^a为血清铁蛋白含量正常患者的标化残差,^b为血清铁蛋白含量缺乏患者的标化残差,^c为血清铁蛋白含量过载患者的标化残差;观测频数与期望频数之间的差异,^d $P < 0.05$;与对照组比较,^e $P < 0.05$;与高血压病组比较,^f $P < 0.05$;与心力衰竭组比较,^g $P < 0.05$

表 5 女性老年慢性病与健康人群(对照组)的血清铁蛋白浓度水平分布情况(例)

组别	正常	缺乏	过载	合计
对照组	68	4	47	119
高血压病组	65	4	61	130
2 型糖尿病组	59	2	60	121
冠心病组	36	7	44	87
心力衰竭组	20	5	27	52
脑梗死组	67	6	79	152
合计	315	28	318	661

表 6 老年慢性病人群年龄与血清铁蛋白的相关性

组别	男	女	总体
对照组	-0.208 ^a	-0.056	-0.129 ^a
高血压组	-0.182 ^a	-0.137	-0.159 ^a
2 型糖尿病组	-0.135	0.102	-0.033
冠心病组	0.028	-0.143	-0.033
心力衰竭组	-0.034	0.051	0.021
脑梗死组	-0.084	-0.043	-0.070
总体	-0.077 ^a	-0.020	-0.049

注:表内为 *r* 值,^a*P*<0.05

2.4 ROC 分析 以血清铁蛋白水平作为辅助诊断指标,以对照组为阴性样本,以各疾病组为阳性样本,分别进行对高血压病、2 型糖尿病、冠心病、心力衰竭及脑梗死做诊断价值分析(ROC 分析)。结果列于表 7。由其知:在未依据血清铁蛋白水平分组前(表 7 的“总体”),血清铁蛋白浓度对女性高血压病组、具有较好的诊断价值;对脑梗死组有一般诊断价值。

表 7 老年慢性病分组比较的血清铁蛋白 ROC 曲线下面积

组别	高血压病组	2 型糖尿病组	冠心病组	心力衰竭组	脑梗死组
总体	0.743 ^a	0.527	0.514	0.532	0.577 ^a
男	-	0.499	0.501	0.515	0.569 ^a
女	0.785 ^a	0.565	0.527	0.548	0.584 ^a
缺乏组	-	0.625	0.673	0.673	0.674
男	-	0.597	0.681	0.771 ^a	0.681
女	-	-	0.464	-	0.625
过载组	0.760 ^a	0.698 ^a	0.687 ^a	0.827 ^a	0.744 ^a
男	-	0.647	0.589	0.877 ^a	0.523
女	0.805 ^a	0.674 ^a	0.626 ^a	0.805 ^a	0.684 ^a

注:^a表示与对照组比较 *P*<0.05;-表示 ROC 曲线下面积<0.5 或检测无意义

依据血清铁蛋白水平分组后(表 7 的“缺乏组”“过载组”)发现,铁缺乏情况下,血清铁蛋白对男性心力衰竭组具有较好的诊断价值;而在铁过载情况下对女性高血压病组、心力衰竭组有较好的诊断价值,对女性 2 型糖尿病组、女性冠心病组、女性脑梗死组有一般诊断价值。

3 讨论

在老年人群中的补铁已经得到了充分的重视,但是否适用于老年全年龄段无差别补铁还需要探讨,因此本研究旨在探明各种老年人群常见的慢性病中的铁代谢情况,血清铁蛋白与慢性病的联系,以及是否能够作为疾病的评估和检测手段。本研究发现老年慢性病人群中,无论男女铁缺乏的比率较低,与当代生活水平提升、食物摄入充足、保健理念的提升有关。而铁过载的比率则较高,正因此探讨何种目标人群需要谨慎增加铁摄入具有重要的临床意义。

目前研究体内铁代谢的主要无创手段为血清铁蛋白,其具有高度的特异性^[4]。按照《血液病诊断及疗效标准》,储铁缺乏诊断标准中血清铁蛋白检测值(血清铁蛋白<12 μg/L)作为血清铁蛋白缺乏标准。而铁过载的诊断标准多为血液病专业制定,针对心血管病等慢性病的过载评价国际上尚未统一。本研究在指南和仪器参考值基础上,区分女性评价铁代谢情况,能客观评价血清铁蛋白含量反应的铁代谢情况。且在年龄与血清铁蛋白浓度的相关性研究未发现年龄变化对血清铁蛋白的明显影响,提示其可能作为临床较为稳定的评估手段。

中年人群中血清铁蛋白升高与高血压发病风险呈正相关^[5],本研究发现在老年人群中高血压病患者的血清铁蛋白水平亦较高,尤其是老年女性高血压病患者。有流行病学研究发现血清铁蛋白浓度已经和体质指数、年龄并列为影响血糖最重要的三个因素^[6],铁过载后胰岛素拮抗增加、肝脏摄取胰岛素的代谢和摄取减少等引起血糖升高,引起血管内皮的损伤,与 2 型糖尿病的并发症均有关联^[7]。本研究中发现 2 型糖尿病组的铁过载情况亦较为突出,提示今后在该人群中补铁需要权衡利弊。

冠状动脉粥样硬化性心脏病一方面因为氧化的低密度脂蛋白在血管内皮下被吞噬后造成血管损伤,另一方面也因为相应的铁沉积增加。研究发现主动脉的铁沉积量与硬化严重程度相关^[8]。本研究发现铁过载和铁缺乏都在冠心病人群中都有意

义,可能铁代谢紊乱在疾病的发生发展中有一定的作用。心力衰竭人群中缺铁的发生率达到30%~50%,并认为缺铁与心力衰竭预后有关,能作为心力衰竭的治疗靶点^[9]。本研究中发现心力衰竭组的铁缺乏情况明显,其原因可能为缺铁情况下,心肌氧化酶和呼吸蛋白含量及细胞能效均下降,影响ATP生成、细胞周期停滞、凋亡增加、以及神经激素的紊乱,从而影响心力衰竭的发生发展。纠正铁缺乏有助于心力衰竭的预后^[10],而且由于具有较好诊断效用,有可能在老年男性心力衰竭中可以作为辅助指标协助评价心力衰竭的病情变化。而对于老年女性,则是在铁过载时对冠心病亦具有较好的评估价值。

在脑梗死的急性期,脑血管内皮细胞中的铁蛋白和游离铁与血清铁蛋白进入脑梗死半暗带,铁依赖性应激氧化则加速病程。并且缺血灌注损伤亦与血清铁蛋白的增高有关联,因此临床已经有血清铁蛋白用于脑梗死的评估,尤其是脑梗死向出血转化的评估^[11-12]。本研究中发现脑梗死组的血清铁蛋白含量高,但是可能由于选取的病例已经排除了危重症以及人群为有脑梗死既往史的老年人,因此在铁过载时ROC曲线下面积的计算仅提示血清铁蛋白具有较低的诊断价值。

综上所述,虽然仍存在缺铁加重心力衰竭的风险,但是总体来说所调查的慢性病人铁过载的危害更值得关注。而血清铁对于老年女性高血压病、男性心力衰竭患者慢性病评估具有临床价值。

参考文献

- [1] ALLAIN T J, GOMO Z, WILSON A O, et al. Anaemia, macrocytosis, vitamin B₁₂ and folate levels in elderly Zimbabweans[J]. Cent Afr J Med, 1997, 43(11): 325-328.
- [2] RAMAKRISHNAN U, YIP R. Experiences and challenges in industrialized countries; control of iron deficiency in industrialized countries[J]. J Nutr, 2002, 132(4 Suppl): 820S-4S.
- [3] SWANSON C A. Iron intake and regulation: implications for iron deficiency and iron overload[J]. Alcohol, 2003, 30(2): 99-102.
- [4] 中华医学会血液学分会. 铁过载诊断与治疗的中国专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(8): 572-574.
- [5] KIM M K, BAEK K H, SONG K H, et al. Increased serum ferritin predicts the development of hypertension among middle-aged men[J]. Am J Hypertens, 2012, 25(4): 492-497.
- [6] FOROUHI N G, H ARDING A H, ALLISON M, et al. Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study[J]. Diabetologia, 2007, 50(5): 949-956.
- [7] HUA N W, STOOHS R A, FACCHINI F S. Low iron status and enhanced insulin sensitivity in lacto-ovo vegetarians[J]. Br J Nutr, 2001, 86(4): 515-519.
- [8] VLAD M, CASEANU E, UZA G, et al. Concentration of copper, zinc, chromium, iron and nickel in the abdominal aorta of patients deceased with coronary heart disease[J]. Trace Elem Electrolytes Health Dis, 1994, 8: 111-114.
- [9] KLIP I T, COMINCOLET J, VOORS A A, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis[J]. Am Heart J, 2013, 165(4): 575-582.
- [10] SILVESTRE O M, GONÇALVES A, NADRUZ W, et al. Ferritin levels and risk of heart failure-the Atherosclerosis Risk in Communities Study[J]. Eur J Heart Failure, 2017, 19(3): 340-347.
- [11] MEHRPOUR M. Is the serum ferritin level a considerable predictor for hemorrhagic transformation of ischemic stroke? [J]. Med J Islamic Repub Iran, 2016, 30(1): 363-363.
- [12] 高素玲, 刘国荣, 陈瑞英, 等. 进展性缺血性脑卒中患者血清铁蛋白测定的临床意义[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(2): 171-172.

(收稿日期: 2019-03-10)

《中国临床保健杂志》关于“安徽省立医院”署名的启事

安徽医科大学附属省立医院、安徽省立医院于2017年12月23日更名为中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)。因作者发表论文的用途不同,故同期保留了两个不同的单位名称。