

铁调素在血液病与恶性肿瘤中的研究进展

刘娜 梁钰珩 张宝玺 吴晓莉 赵晓庆 马夫天 史敏

【摘要】 铁是机体的重要微量元素，参与血红蛋白的合成等多种重要生理过程。铁调素是铁的关键调节激素，对维持机体铁平衡起着重要作用。研究发现，铁调素的变化导致的铁代谢紊乱是导致多种血液病及恶性肿瘤的重要因素。该文对铁调素在血液病与恶性肿瘤中的相关研究进展进行综述。

【关键词】 铁调素；血液病；肿瘤；铁代谢

Research progress on hepcidin in hematological diseases and malignant tumors Liu Na, Liang Yuheng, Zhang Baoxi, Wu Xiaoli, Zhao Xiaoqing, Ma Futian, Shi Min. The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author, Zhang Baoxi, E-mail: zhangbaoxi2008@sina.com

【Abstract】 Iron is a vital trace element of the body, which is involved in many important physiological processes such as the synthesis of hemoglobin. Hepcidin, as a key regulator of iron, plays a pivotal role in maintaining the iron balance of the body. Previous studies have demonstrated that iron metabolism disorder induced by hepcidin changes is a major factor leading to a variety of hematological diseases and malignant tumors. In this article, the research progress on hepcidin in hematological diseases and malignant tumors was summarized.

【Key words】 Hepcidin; Hematological disease; Tumor; Iron metabolism

铁是人体重要的微量元素之一，是构成血红素的主要成分。它不仅参与细胞的增殖和分化，还参与了能量代谢、细胞呼吸等多种生理过程。人体内的铁在小肠细胞吸收，肝脏和网状内皮系统储存，骨髓利用。机体铁代谢稳态的维持是以铁的高效保留及再循环为基础。铁缺乏会造成贫血和生长发育迟缓，铁过载也会造成机体损伤。铁调素是肝脏生成的多肽，是一种重要的负性铁调节激素。Pigeon 等在 2001 年首次证实铁调素与机体铁代谢密切相关，其作用机制是抑制肠道对铁的吸收以及抑制单核-巨噬细胞系统对铁的释放。铁调素的异常表达见于慢性疾病性贫血、炎症性贫血、遗传性血色病、急性白血病(AL)等血液病中^[1-2]。近年研究显示，铁调素还与恶性肿瘤的发生、发展及预后存在密切关系，本文就此进行综述。

一、铁调素概述

铁调素是 2000 年 Krause 等首次从人体的血液中所分离提纯的一种富含半胱氨酸的抗菌多肽，它

能使膜铁转运蛋白泛素化降解，下调铁的输出，从而进行铁的负性调节，该调节可能是通过核因子- κ B(NF- κ B)和 IL-6/JAK2/STAT3 通路实现^[3]。多项研究表明，铁调素的表达与 IL-6 水平呈正相关^[4-5]。低氧、贫血及红细胞生成增加能够下调铁调素的表达，这种循环调节能够使机体内铁保持相对稳定，避免了组织中铁缺乏及过载。笔者前期研究也发现，再生障碍性贫血患儿血清铁调素水平与输血量相关^[6]。在血液病及相关肿瘤患者中的铁调素水平表达异常，可能与患者存在众多因素引起骨髓抑制所导致的红细胞生成障碍及免疫抑制有关，而治疗或病情缓解后铁调素水平明显趋于正常，提示铁调素的表达水平与血液病及相关肿瘤的发生及治疗存在一定相关性。

二、铁调素与血液病

1. 骨髓增生异常综合征(MDS)

MDS 是起源于造血干细胞的髓系克隆性疾病。目前研究认为，输血依赖是造成铁超载及铁调素表

达异常的主要原因。也有研究显示,在未接受输血的 MDS 患者中同样存在铁代谢及铁调素表达的异常,提示铁超载可能先于输血出现,而铁调素表达的异常并非铁超载的继发改变^[7]。其原因可能是由于骨髓细胞增生异常导致红细胞无效生成增加,同时,组织缺氧引起促红细胞生成素(EPO)产生增加,致使大量铁被摄入体内。但有核红细胞不能进一步分化为成熟红细胞,造成组织缺氧状态持续,促使 EPO 继续增加,容易形成恶性循环,并刺激机体生长分化因子-15(GDF-15)表达增加^[8]。目前,国际上关于 MDS 患者铁过载及祛铁治疗的研究已形成共识。欧洲白血病中心的研究显示,使用铁螯合剂的 MDS 患者总体生存率优于未使用螯合剂的患者^[9]。加拿大的研究也证实,在输血依赖的 MDS 患者中使用祛铁治疗的患者会获得更好的生存率^[10]。上述研究表明,在诊治过程中检测铁调素水平及进行祛铁治疗可能使 MDS 患者的生存获益。

2. AL

AL 是造血系统恶性肿瘤,表现为造血细胞的成熟障碍及异常分化,患者可有特征性贫血和感染。由于多种因素引起的骨髓抑制造成红细胞生成低下和机体免疫功能降低,不少患者需要多次输血,加上其本身贫血致使 EPO 增加,表现为铁吸收增加,但损耗不变,最终造成铁过载引发一系列临床症状。

研究显示,AL 患者体内铁调素水平存在高表达,可能是由于骨髓抑制所造成的红细胞生成障碍致使组织内铁发生过载,反馈性地造成铁调素的高表达^[11]。治疗前 AL 患者血清 IL-6 水平升高且与铁调素水平呈正相关,说明此阶段的铁代谢紊乱可能是通过 IL-6 通路实现。研究同时显示,AL 患者在病情缓解前后 EPO 水平发生变化,且与网织红细胞计数有关,推测 EPO 的变化可能是由于贫血所致。对红白血病细胞株的体外研究显示,IL-6 可能通过损害成熟红细胞的线粒体直接导致红细胞成熟受阻及血红蛋白合成障碍^[12]。笔者前期研究也发现,儿童急性淋巴细胞白血病患者初诊时血清铁调素水平高于病情缓解后,且与 IL-6 水平呈正相关^[13]。因此,铁调素可能参与 AL 的发生,并可能对预后提示意义。

三、铁调素与恶性肿瘤

1. 淋巴瘤

淋巴瘤是原发于淋巴结和(或)结外淋巴组织

的恶性肿瘤。炎症相关性贫血是淋巴瘤患者常见的贫血原因。免疫细胞激活炎症细胞因子致使 EPO 合成受阻、红细胞生成障碍、寿命降低及机体铁稳态失衡,从而引发贫血。同时贫血也是影响淋巴瘤预后的因素之一,改善淋巴瘤相关性贫血能提高患者生活质量。一项关于非霍奇金淋巴瘤的研究显示,血清铁调素是影响血红蛋白水平的重要因素,而与血清铁和 IL-6 水平无关。多因素的生存分析显示,血清铁调素-25 水平高者的累积病死率高于其他组,这说明铁调素水平可能是影响预后的重要因素^[14]。炎性细胞因子如 TNF- α 、IFN- α 、IL-1 和 IL-6 可通过促进铁调素的转录生成,抑制肠道对铁的吸收和单核-巨噬细胞系统对铁的释放。其中研究较为透彻的细胞因子为 IL-1 和 IL-6,它们能刺激铁调素抗菌肽(HAMP)基因的表达,促进铁调素的合成。这一结论在临床试验中也得到证实,铁调素的表达水平在霍奇金淋巴瘤患者中明显升高,与 IL-6 呈正相关^[15-16]。炎症因子除了通过上述途径调节铁调素的合成并造成铁代谢紊乱外,还可刺激单核巨噬细胞表面二价金属转运蛋白的生成,从而抑制铁转运蛋白的表达,促使单核巨噬细胞内的铁大量储存,进而干扰了铁在机体内的代谢,引发贫血。因此,在分子水平上调节铁调素的表达可能在改善淋巴瘤患者生活质量上起关键性作用。

2. 非血液系统恶性肿瘤

机体内铁代谢的改变不仅会引起机体炎症反应、贫血和组织功能的改变,而且在肿瘤的发生和发展方面同样起到了重要的作用。铁调素的高表达在乳腺癌、肺癌、前列腺癌以及胃肠道肿瘤中被发现^[17-20]。铁调素能引起癌性贫血而且与肿瘤的侵袭、迁移相关。铁调素促进肿瘤发生、发展的可能机制包括以下几点。

首先,铁调素可通过调控膜铁转运蛋白(FPN)的表达量影响肿瘤侵袭性^[17]。该研究显示,肝铁调素的减少对小鼠模型的无肿瘤生存有益,同时 FPN 的过度表达抑制了小鼠肿瘤细胞生长及转移。FPN 的过度表达对肿瘤生长的抑制可能是通过抑制上皮-间质转化实现。这一理论在乳腺癌相关研究中得到证实,乳腺肿瘤细胞中铁调素表达的增加伴随 FPN 转录水平降低,细胞内的游离铁增加,刺激肿瘤细胞的侵袭、迁移^[18]。同时,前列腺癌组织的免疫组织化学染色显示,铁调素与 FPN 呈负相关,且 FPN 的表达水平与前列腺癌的分期、分级有关,FPN 的表达越低,前列腺癌的恶性化程度

越高^[21]。铁调素异常引起的铁代谢失衡是肿瘤侵袭和转移的基础。

其次,铁调素通过骨形成蛋白(BMP)/Smad 信号通路引起贫血并影响肿瘤增殖、侵袭^[22]。BMP 是 TGF- β 家族成员,其在细胞增殖、凋亡以及侵袭的过程中起着重要的作用。BMP 可以通过与丝/苏氨酸激酶受体结合形成复合物,调控 Smad4 基因的失活,进而导致铁调素的合成受阻,造成铁代谢的紊乱。

再次,铁调素可通过酪氨酸激酶/信号转导子和转录激活子(JAK/STAT)信号通路引起贫血及肿瘤侵袭的发生。研究表明,IL-6 可通过与细胞膜上的 IL-6 受体进行结合,刺激 JAK2/STAT3 信号通路,从而使铁调素的合成增加^[3]。Tanno 等^[23]的研究显示,前列腺癌骨转移患者的血清铁调素水平高于无发生骨转移者,并且和 IL-6 呈正相关,因而 JAK/STAT 信号通路也可能参与肿瘤的侵袭。在胃肠道肿瘤中发现,恶性肿瘤性贫血患者的血清 IL-6 水平明显高于无贫血的患者,且与铁调素呈正相关,由于恶性肿瘤患者常感染导致 IL-6 的表达升高,进而引起铁调素的表达增加,造成肠道铁的吸收及网状内皮系统对铁的释放下降,从而引发恶性肿瘤性贫血的产生^[24]。铁调素通过何种信号通路调控机制对肿瘤细胞的胞内铁产生影响,值得进一步的研究。

四、铁调素调节组织细胞铁稳态的分子机制

目前国内外有关铁调素及其生理学作用的基础性研究已经有了很大的进展,已经明确铁调素可通过调控十二指肠对铁吸收和巨噬细胞对铁的释放过程调节组织细胞内的铁稳态。涉及到的分子机制主要有:①机体处于贫血时所导致的低氧状态,低氧诱导因子(HIF)可以通过 HIF/低氧反应元件信号通路与 Smad 蛋白通路导致铁调素表达降低;②EPO 的高表达能通过 EPO 受体及 C/EBP 途径抑制铁调素的转录水平下调其表达;③IL-6 可通过与其受体结合,激活 JAK/STAT 信号通路,导致 STAT3 磷酸化,促使 STAT3 结合到 Hpc 基因的启动子区域,激活铁调素的转录;④生长分化因子也可通过抑制 BMP/Smad 信号在体外抑制铁调素的表达^[25]。然而,铁调素在对于不同疾病时的特定分子机制仍不明确,特别是其在恶性血液病及肿瘤中的作用越来越受到关注。在恶性肿瘤性贫血患者中,铁调素的单克隆抗体也被证实可提高血清铁水平并且耐受性良好^[26]。

五、结 语

铁调素是铁的关键调节激素,对维持机体铁平衡起着重要作用。研究发现,铁调素的变化导致的铁代谢紊乱是导致多种血液病及恶性肿瘤的重要因素,研究铁调素具体的分子机制对于临床上的精准化治疗有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Bardou-Jacquet E, Philip J, Lorho R, Ropert M, Latournerie M, Houssel-Debry P, Guyader D, Loréal O, Boudjema K, Brissot P. Liver transplantation normalizes serum hepcidin level and cures iron metabolism alterations in HFE hemochromatosis. *Hepatology*, 2014, 59 (3): 839-847.
- [2] Park S, Jung CW, Kim K, Kim SJ, Kim WS, Jang JH. Iron deficient erythropoiesis might play key role in development of anemia in cancer patients. *Oncotarget*, 2015, 6 (40): 42803-42812.
- [3] Li WY, Li FM, Zhou YF, Wen ZM, Ma J, Ya K, Qian ZM. Aspirin down regulates hepcidin by inhibiting NF- κ B and IL-6/JAK2/STAT3 pathways in BV-2 microglial cells treated with lipopolysaccharide. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (12): E1921.
- [4] Buyukyazi G, Ulman C, Çelik A, Çetinkaya C, Şişman AR, Çimrin D, Doğru Y, Kaya D. The effect of 8-week different-intensity walking exercises on serum hepcidin, IL-6, and iron metabolism in pre-menopausal women. *Physiol Int*, 2017, 104 (1): 52-63.
- [5] Cavallaro F, Duca L, Pisani LF, Rigolini R, Spina L, Tontini GE, Munizio N, Costa E, Cappellini MD, Vecchi M, Pastorelli L. Anti-TNF-mediated modulation of prohepcidin improves iron availability in inflammatory bowel disease, in an IL-6-mediated fashion. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2017: 6843976.
- [6] 刘娜, 张宝玺, 马夫天, 张王芳, 吴晓莉, 赵晓庆, 史敏. 再生障碍性贫血患儿血清铁调素水平与输血量的关系. *新医学*, 2017, 48 (10): 719-721.
- [7] Cui R, Gale RP, Zhu G, Xu Z, Qin T, Zhang Y, Huang G, Li B, Fang L, Zhang H, Pan L, Hu N, Qu S, Xiao Z. Serum iron metabolism and erythropoiesis in patients with myelodysplastic syndrome not receiving RBC transfusions. *Leuk Res*, 2014, 38 (5): 545-550.
- [8] Liu Q, Davidoff O, Niss K, Haase VH. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis. *J Clin Invest*, 2012, 122 (12): 4635-4644.
- [9] Langemeijer S, de Swart L, Yu G, Smith A, Crouch S, Johnston WT, Fenaux P, Symeonidis A, Cermak J, Hellstrom-Lindberg E. Impact of treatment with Iron chelators in lower-risk MDS patients participating in the European Leukemia Net MDS (EU-MDS) Registry. *Blood*, 2016, 128 (22): 3186.
- [10] Leitch HA, Parmar A, Wells RA, Chodirker L, Zhu N, Nevill TJ, Yee KWL, Leber B, Keating MM, Sabloff M, St Hilaire E, Kumar R, Delage R, Geddes M, Storrington JM, Kew A, Shamy A, Elemery M, Lenis M, Mamedov A, Ivo J, Francis J, Zhang

- L, Buckstein R. Overall survival in lower IPSS risk MDS by receipt of iron chelation therapy, adjusting for patient-related factors and measuring from time of first red blood cell transfusion dependence: an MDS-CAN analysis. *Br J Haematol*, 2017, 179 (1): 83-97.
- [11] Cheng PP, Sun ZZ, Jiang F, Tang YT, Jiao XY. Heparin expression in patients with acute leukaemia. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42 (5): 517-525.
- [12] McCraner BJ, Kim MJ, Cruz NM, Xue QL, Berger AE, Walston JD, Civin CI, Roy CN. Interleukin-6 directly impairs the erythroid development of human TF-1 erythroleukemic cells. *Blood Cells Mol Dis*, 2014, 52 (2-3): 126-133.
- [13] 刘娜, 梁钰珩, 张宝玺, 赵晓庆, 马夫天, 吴晓莉. 急性白血病患者血清铁调素和炎症因子白介素 6 的表达及临床意义. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27 (6): 1394-1397.
- [14] Hara M, Ando M, Tsuchiya K, Nitta K. Serum hepcidin-25 level linked with high mortality in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol*, 2015, 94 (4): 603-608.
- [15] Hohaüs S, Giachelia M, Cuccaro A, Voso MT, Leone G. Iron in Hodgkin's lymphoma. *Crit Rev Oncog*, 2013, 18 (5): 463-469.
- [16] Tisi MC, Bozzoli V, Giachelia M, Massini G, Ricerca BM, Maiolo E, D'Alo' F, Larocca LM, Piciocchi A, Tjalsma H, Swinkels DW, Voso MT, Leone G, Hohaüs S. Anemia in diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: the role of interleukin-6, hepcidin and erythropoietin. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55 (2): 270-275.
- [17] Guo W, Zhang S, Chen Y, Zhang D, Yuan L, Cong H, Liu S. An important role of the hepcidin-ferroportin signaling in affecting tumor growth and metastasis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2015, 47 (9): 703-715.
- [18] Marques O, Porto G, Rêma A, Faria F, Cruz Paula A, Gomez-Lazaro M, Silva P, Martins da Silva B, Lopes C. Local iron homeostasis in the breast ductal carcinoma microenvironment. *BMC Cancer*, 2016, 16: 187.
- [19] Tesfay L, Clausen KA, Kim JW, Hegde P, Wang X, Miller LD, Deng Z, Blanchette N, Arvedson T, Miranti CK, Babitt JL, Lin HY, Peehl DM, Torti FM, Torti SV. Heparin regulation in prostate and its disruption in prostate cancer. *Cancer Res*, 2015, 75 (11): 2254-2263.
- [20] Toki Y, Sasaki K, Tanaka H, Yamamoto M, Hatayama M, Ito S, Ikuta K, Shindo M, Hasebe T, Nakajima S, Sawada K, Fujiiya M, Torimoto Y, Ohtake T, Kohgo Y. A selective splicing variant of hepcidin mRNA in hepatocellular carcinoma cell lines. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 476 (4): 501-507.
- [21] Torti SV, Torti FM. Ironing out cancer. *Cancer Res*, 2011, 71 (5): 1511-1514.
- [22] Pogribny IP. Ferroportin and hepcidin: a new hope in diagnosis, prognosis, and therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2010, 12 (5): 314.
- [23] Tanno T, Rabel A, Alleyne M, Lee YT, Dahut WL, Gulley JL, Miller JL. Heparin, anaemia, and prostate cancer. *BJU Int*, 2011, 107 (4): 678-679.
- [24] Swinkels DW, Wetzels JF. Heparin: a new tool in the management of anaemia in patients with chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23 (8): 2450-2453.
- [25] Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev*, 2013, 27 (1): 41-53.
- [26] Vadhan-Raj S, Abonour R, Goldman JW, Smith DA, Slapak CA, Ilaria RL Jr, Tiu RV, Wang X, Callies S, Cox J, Tuttle JL, Lau YK, Roeland EJ. A first-in-human phase 1 study of a hepcidin monoclonal antibody, LY2787106, in cancer-associated anemia. *J Hematol Oncol*, 2017, 10 (1): 73.

(收稿日期: 2017-12-10)
(本文编辑: 林燕薇)