

重症监护病房脓毒症患者铁代谢紊乱及其对预后的评估价值

姜毅^{1,2} 安萌萌³ 龚平¹

¹大连医科大学附属第一医院急诊科 116011; ²天津医科大学总医院急诊医学科 300052; ³大连市友谊医院重症医学科 116001

通信作者: 龚平, Email: gongp828@sina.cn

【摘要】目的 评估脓毒症患者铁代谢紊乱并探讨缺铁对病死率的影响。**方法** 纳入 2016 年 9 月至 2018 年 7 月入住大连医科大学附属第一医院急诊 ICU 且符合脓毒症 3.0 诊断标准的患者 ($n=130$), 另选性别、年龄均匹配的健康志愿者为对照组 ($n=20$)。入院后第 1 天 (对照组为入组后)、3 d 和 7 d 抽取外周静脉血检测铁代谢相关指标和白介素 -6 (interleukin-6, IL-6); 进行 SOFA 评分。比较各组间铁代谢相关指标的差异, 分析血浆铁与血红蛋白、铁调素、铁蛋白、IL-6、可溶性转铁蛋白受体 (soluble transferrin receptor, sTFR) /log 铁蛋白的相关性以及血浆铁水平降低对脓毒症患者 28 d 死亡的预测能力。**结果** 在入院 3 d 后脓毒症患者即出现显著贫血; 入院第 1 周的血浆铁、转铁蛋白、铁饱和度、总铁结合力及未饱和铁结合力均显著低于对照组; 红细胞分布宽度、铁蛋白、IL-6、铁调素和 sTFR 水平显著高于对照组。入院第 3 和 7 天的红细胞分布宽度、铁蛋白和铁调素, 以及第 7 天的血浆铁和铁饱和度均显著高于第 1 天; 而第 7 天的总铁结合力和未饱和铁结合力, 以及第 3 天的 sTFR/log 铁蛋白显著低于第 1 天。入院第 1 周存活和死亡组患者在第 3 天和第 7 天均出现显著贫血, 但死亡组贫血更严重; 入院第 1 周死亡组的转铁蛋白、总铁结合力和未饱和铁结合力, 以及第 3 和 7 天死亡组的血浆铁均显著低于存活组; 而入院第 1 周死亡组的铁蛋白、IL-6 和铁调素, 以及第 7 天铁饱和度均显著高于存活组。Spearman 相关性分析表明血浆铁与 IL-6 ($r=-0.391, P<0.01$)、铁蛋白 ($r=-0.293, P=0.001$)、铁调素 ($r=-0.209, P=0.017$) 均呈负相关, 而与血红蛋白不相关 ($r=0.005, P=0.958$)。血浆铁预测脓毒症患者 28 d 死亡的工作曲线下面积 (AUC) 为 0.524 (95%CI: 0.416~0.631, $P=0.656$)。**结论** 脓毒症患者早期即存在显著的贫血和铁代谢紊乱, 而死亡组患者铁代谢紊乱更严重。血浆铁水平降低不能预测脓毒症患者 28 d 病死率。血浆铁水平降低与血红蛋白降低不相关, 补铁治疗要慎重。

【关键词】 脓毒症; 铁代谢; 贫血; 补铁

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.05.010

Evaluation value of iron metabolism disorders in sepsis patients in an intensive care unit

Jiang Yi^{1,2}, An Mengmeng³, Gong Ping¹

¹Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China; ²Department of Emergency Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China; ³Department of Critical Care Medicine, Dalian Friendship Hospital, Dalian 116100, China

Corresponding author: Gong Ping, Email: gongp828@sina.cn

【Abstract】Objective To evaluate iron metabolism disorders in sepsis patients and explore the effect of iron deficiency on mortality. **Methods** Patients ($n=130$) who were admitted to the emergency intensive care unit (ICU) of the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University from September 2016 to July 2018 and met the diagnostic criteria of Sepsis 3.0 were selected, and sex- and age- matched healthy volunteers ($n=20$) were enrolled as a control group. Peripheral venous blood samples were collected in sepsis patients on day 1, 3 and 7 after admission, or in the healthy volunteers upon enrollment,

to detect iron metabolism-related indicators and interleukin-6 (IL-6); the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score was calculated upon hospital admission. Iron metabolism-related indicators were compared between the groups; the correlation of plasma iron with hemoglobin, hepcidin, ferritin, IL-6, sTFR/log ferritin and the ability of plasma iron to predict 28-day death of sepsis patients were analyzed. **Results** Sepsis patients developed significant anemia on day 3 after admission; plasma iron, transferrin, iron saturation, total iron binding capacity and unsaturated iron binding capacity in the first week of admission were significantly lower than those in the control group; distribution width of red blood cells, ferritin, IL-6, hepcidin and soluble transferrin receptor were significantly higher than those in the control group. Distribution width of red blood cells, ferritin and hepcidin on day 3 and 7 after admission, and plasma iron and iron saturation on day 7 after admission were significantly higher than those on day 1. However, total iron binding capacity and unsaturated iron binding power on day 7, and sTFR/log ferritin on day 3 were significantly lower than those on day 1. Patients in the survival and non-survivor groups in the first week of admission had significant anemia on day 3 and 7, but the anemia was worse in the non-survivor group. Transferrin, total iron binding capacity, and unsaturated iron binding capacity in the non-survivor group in the first week of admission, and plasma iron in the non-survivor group on day 3 and 7, were significantly lower than those in the survival group. Ferritin, IL-6 and hepcidin in the non-survivor group in the first week of admission, and iron saturation on day 7 were significantly higher than those in the survival group. Spearman correlation analysis showed that plasma iron was negatively correlated with IL-6 ($r=-0.391, P<0.01$), ferritin ($r=-0.293, P=0.001$) and hepcidin ($r=-0.209, P=0.017$), but not with hemoglobin ($r=0.005, P=0.958$). The area under the operation curve (AUC) for plasma iron for predicting 28-day mortality in sepsis patients was 0.524 (95% CI: 0.416-0.631, $P=0.656$). **Conclusions** Sepsis patients have significant anemia and iron metabolism disorders in the early stage, while non-survival patients are more severe. Reduced plasma iron level has no capacity to predict 28-day mortality of sepsis patients. In addition, decreased plasma iron level is not related to decreased hemoglobin, and thus iron supplementation should be cautious in sepsis patients.

【**Keywords**】 Sepsis; Iron metabolism; Anemia; Iron supplement

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.05.010

脓毒症是重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 患者高病死率的主要原因^[1-2]。贫血是 ICU 中脓毒症患者最常见的并发症之一^[3]。已有研究证实脓毒症相关性贫血 (即炎症性贫血) 主要与炎症状态下机体铁代谢紊乱有关^[4-9]。机体主要通过肝脏合成和分泌铁调素来调节铁代谢^[10]。在脓毒症早期血铁调素浓度明显增加, 血浆铁、转铁蛋白、转铁蛋白饱和度降低, 铁蛋白浓度反应性升高, 使骨髓造血细胞无法获得足够的原料, 导致贫血^[8-9, 11-12]。

铁的缺乏主要分为绝对性或功能性缺铁。当全身铁储存量低或耗尽时, 就会出现绝对性缺铁; 功能性缺铁时全身铁储存正常, 但骨髓中的铁供应不足, 功能性缺铁可存在于许多急性和慢性炎症状态中^[13], 且可与绝对性缺铁共存。铁是人类和病原微生物的必需营养素, 细菌的生长需要铁, 长期进化使它们可从铁含量很低的环境中获得铁, 所以细菌感染时机体血浆铁降低也可能是限制细菌生长、抵抗感染的一个防御机制^[14-16]。然而, 目前关于

ICU 里脓毒症患者早期铁代谢变化的趋势、铁缺乏状况及其与患者预后的关系均研究较少; 另外, 关于脓毒症患者是否需要补铁也存在争议。本研究拟评估脓毒症存活或死亡患者铁代谢相关指标的动态变化, 分析铁缺乏与预后的相关性, 为临床上是否给脓毒症患者补铁治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2016 年 9 月至 2018 年 7 月入住大连医科大学附属第一医院急诊 ICU 的脓毒症患者 ($n=130$)。纳入标准: 符合“脓毒症 3.0”的诊断标准^[17]。排除标准: (1) 年龄 <18 岁; (2) 因不同原因引起的慢性肝功能障碍或慢性肾脏病; (3) 免疫性疾病或恶性肿瘤; (4) 所有类型的贫血, 入院前的创伤, 或入院时和 ICU 住院期间明显失血 (如胃肠道出血); (5) 住院期间接受了血液制品的输注 (以避免输注血液制品对血红蛋白和其他贫血相关参数

的不良影响);(6)接受激素治疗;(7)住院期间放弃积极治疗。本研究方案经大连医科大学附属第一医院伦理委员会批准(批准号:YJ-KY-2018-01),并获患者或家属知情同意。根据国际脓毒症和感染性休克管理指南^[18-19],所有入组患者在入住ICU后接受规范性治疗。另选取性别、年龄均匹配的健康志愿者为对照组($n=20$)。

1.2 检测指标和方法

记录所有纳入患者的性别、年龄、临床诊断、感染部位、所需的实验室检测结果等,计算入院时序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分。入院后第1(健康志愿者为入组后)、3和7天,在含有肝素或乙二胺四乙酸的管中收集静脉血,离心(2 000 r/min)10 min后将血浆分装于-80℃冻存备检。

采用酶联免疫吸附试验(ELISA法)检测血浆铁蛋白(Abcam,英国)、可溶性转铁蛋白受体(soluble transferrin receptor, sTFR, R&D,美国)、铁调素(优尔生公司,武汉)、白介素-6(interleukin-6, IL-6, 优尔生公司,武汉)。计算sTFR(nmol/L)与log铁蛋白(ng/mL)的比值。通过自动血细胞分析仪(XN-2000, Sysmex, 神户, 日本)测量血红蛋白、平均红细胞体积(mean red blood cell volume, MCV)、平均红细胞血红蛋白(mean red blood cell hemoglobin, MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(mean red blood cell hemoglobin concentration, MCHC)和红细胞分布

宽度(red blood cell distribution width, RDW);通过自动生化分析仪(7600 Series, HITACHI, 东京, 日本)测量转铁蛋白(transferrin, TRF)、总铁结合力(total iron binding capacity, TIBC)、未饱和铁结合力(unsaturated iron binding capacity, UIBC)和铁饱和度(saturation, SAT)。

1.3 统计学方法

应用SPSS 22.0统计软件进行统计分析。不符合正态分布的计量资料用中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示。性别、感染部位、入院时使用血管加压药的人数及机械通气人数的组间比较采用Fisher精确概率法;两两比较采用Bonferroni检验;非正态分布的计量资料组间比较采用Kruskal-Wallis检验,两两比较采用Mann-Whitney U 检验;用Spearman等级相关检验评估变量之间的相关性;绘制血浆铁的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线并计算曲线下面积(areas under the ROC curve, AUC)对28 d病死率进行预测。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线数据的比较

存活组($n=84$)和死亡组($n=46$)在年龄、性别、脓毒症的来源及使用血管加压药的患者数之间的差异无统计学意义(均 $P>0.05$,表1)。与存活组相比,死亡组机械通气患者数、乳酸、肌酐和SOFA评分

表1 研究对象的基础数据
Table 1 Baseline characteristics of the subjects

指标	对照组 ($n=20$)	存活组 ($n=84$)	死亡组 ($n=46$)	统计值	P 值 ^a
年龄(岁)	65.6(49,78)	67.5(36,83)	69.6(28,85)	-1.040	0.782
男性(例,%)	12(60.0)	47(56.0)	27(58.7)	-	0.854
脓毒症的来源(例,%)					
肺	—	53(63.1)	27(58.7)	-	0.707
腹腔	—	9(10.7)	6(13.1)	-	0.776
胆道	—	17(20.2)	8(17.4)	-	0.817
肾脏	—	3(3.6)	3(6.5)	-	0.665
皮肤/软组织	—	2(2.4)	2(4.3)	-	0.614
入院时使用升压药(例,%)	—	5(6.0)	3(6.5)	-	0.898
机械通气(例,%)	—	29(34.5)	38(82.6)	-	<0.05
氧合指数(mmHg)	406(375,433)	243(187,288)	172(140,204)	-5.590	<0.05
乳酸(mmol/L)	1.0(0.7,1.4)	2.4(1.8,2.8)	4.1(2.9,5.1)	-7.230	<0.05
肌酐(μ mol/L)	75(49,87)	107(81,135)	147(120,165)	-5.403	<0.05
网织红细胞数($\times 10^9/L$)	87(79,101)	62(53,78)	45(34,56)	-5.986	<0.05
平均红细胞体积(fL)	90(86,94)	84(80,90)	79(74,84)	-4.948	<0.05
平均红细胞血红蛋白量(pg)	30(29,31)	29(26,32)	26(24,29)	-4.562	<0.05
平均红细胞血红蛋白浓度(g/L)	335(326,344)	327(314,341)	309(297,314)	-6.907	<0.05
SOFA	—	7(5,8)	10(7,11)	-4.810	<0.05

注:SOFA,序贯器官衰竭评估。^a存活组和死亡组之间的比较

均增加, 氧合指数、网织红细胞数、平均红细胞体积、平均红细胞血红蛋白和平均红细胞血红蛋白浓度均降低(均 $P < 0.05$, 表 1)。

2.2 脓毒症患者铁代谢指标的变化

在入院第 1 周, 脓毒症患者血红蛋白浓度随时间逐渐降低, 第 3 天和第 7 天出现显著贫血(表 2); 入院第 1 周的血浆铁、转铁蛋白、铁饱和度、总铁结合力及未饱和铁结合力均显著低于对照组; 红细胞分布宽度、铁蛋白、IL-6、铁调素和可溶性转铁蛋白受体显著高于对照组(均 $P < 0.05$)。第 3、7 天的红细胞分布宽度、铁蛋白和铁调素, 以及第 7 天的血浆铁和铁饱和度均显著高于第 1 天, 而第 7 天的总铁结合力和未饱和铁结合力, 以及第 3 天的 sTFR/log 铁蛋白显著低于第 1 天(均 $P < 0.05$)。

2.3 存活组和死亡组脓毒症患者铁代谢指标的比较

入院第 1 周, 存活和死亡组脓毒症患者的血红蛋白水平均随时间逐渐下降, 在第 3 天和第 7 天均出现显著贫血, 但死亡组贫血更严重(均 $P < 0.05$, 表 3)。入院第 1 周死亡组的转铁蛋白、总铁结合力和未饱和铁结合力, 以及第 3 和 7 天死亡组血浆铁均显著低于存活组(均 $P < 0.05$); 而入院第 1 周死亡组的铁蛋白、IL-6 和铁调素, 以及第 7 天铁饱和度均显著高于存活组(均 $P < 0.05$)。两组患者第 3 和 7 天的红细胞分布宽度和铁蛋白, 以及第 7 天死亡组的铁饱和度和 sTFR 均显著高于第 1 天, 而两组患者第 3 和 7 天的血浆铁和铁调素, 第 3 天的 sTFR/log 铁蛋白, 以及第 7 天死亡组的转铁蛋白、总铁结合力和未饱和铁结合力均显著低于第 1 天(均 $P < 0.05$)。

2.4 血浆铁与血红蛋白、铁调素、铁蛋白、IL-6、sTFR/log 铁蛋白的相关性

Spearman 相关性分析表明血浆铁与 IL-6 ($r = -0.391$, $P < 0.01$)、铁蛋白 ($r = -0.293$, $P = 0.001$)、铁调素 ($r = -0.209$, $P = 0.017$) 均呈负相关(表 4), 而与 sTFR/log 铁蛋白 ($r = 0.115$, $P = 0.193$)、血红蛋白 ($r = 0.005$, $P = 0.958$) 不相关。

2.5 血浆铁对脓毒症患者 28 d 死亡的预测能力

血浆铁预测脓毒症患者 28 d 死亡的工作曲线下面积(AUC)为 0.524 (95%CI: 0.416~0.631, $P = 0.656$, 图 1), 提示血浆铁不能预测脓毒症患者 28 d 死亡。

3 讨论

本研究发现脓毒症患者入住 ICU 早期即出现血红蛋白进行性下降, 并且血浆铁、转铁蛋白、sTFR/log 铁蛋白显著降低, 而血浆 sTFR、铁调素、铁蛋白和 IL-6 显著升高, 提示脓毒症患者早期存在贫血和显著的铁代谢紊乱^[20-22]。然而, Spearman 相关性分析发现血浆铁与白介素 -6、铁蛋白、铁调素均呈负相关, 但与血红蛋白不相关。这可能是由于脓毒症贫血的发生机制复杂, 除了与血铁水平降低、营养缺乏、促红细胞生成素产生减少且反应低下、红细胞的寿命缩短、医源性失血等有关外, 还主要与炎症诱导的铁调素异常有关^[9]。

脓毒症铁代谢的紊乱和相关的贫血受炎症影响^[5,23]。病原体入侵机体后, 内毒素诱导单核-巨噬细胞产生 IL-6, 通过 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路上调铁调素在肝脏的合成^[24]。铁调素是铁代谢的

表 2 脓毒症患者和对照组各参数的比较 [$M(Q_L, Q_U)$]
Table 2 Comparison of variables between sepsis patients and healthy controls [$M(Q_L, Q_U)$]

指标	对照组 ($n=23$)	脓毒症患者入 ICU 后 ($n=130$)		
		第 1 天	第 3 天	第 7 天
血红蛋白 (g/L)	135(132,138)	124(114,136) ^a	103(98,110) ^{ab}	95(90,101) ^{ab}
红细胞分布宽度 (%)	13.1(12.6,13.3)	13.5(12.6,14.2)	14.3(13.5,151) ^{ab}	14.6(13.8,15.6) ^{ab}
铁蛋白 (ng/mL)	30.3(29.5,31.4)	192.7(165.6,214.8) ^a	565.3(535.4,581.6) ^{ab}	297.1(222.3,318.1) ^{ab}
白介素 -6 (pg/mL)	5.3(3.8, 6.6)	39.9(28.8,104.0) ^a	28.1(21.9,69.5) ^{ab}	30.5(18.9,45.5) ^{ab}
铁 ($\mu\text{mol/L}$)	16.2(14.5,20.4)	7.5(5.4,10.7) ^a	7.2(5.6,9.3) ^a	8.6(5.3,12.5) ^{ab}
转铁蛋白 (g/L)	2.6(2.2,2.9)	1.4(1.1,1.7) ^a	1.3(1.1,1.7) ^a	1.3(0.8,1.7) ^a
铁饱和度 (%)	37(32,42)	21(16,28) ^a	23(16,31) ^a	28(21,36) ^{ab}
总铁结合力 ($\mu\text{mol/L}$)	46.6(42.1,49.3)	36.1(29.1,42.4) ^a	33.9(25.2,42.7) ^a	31.6(22.7,41.6) ^{ab}
未饱和铁结合力 ($\mu\text{mol/L}$)	28.2(26.2,32.6)	28.1(21.5,34.9)	23.9(17.6,35.2) ^a	21.0(15.2,32.7) ^{ab}
铁调素 (ng/mL)	21.2(20.0,22.8)	147.9(127.9,163.0) ^a	76.0(59.5,96.1) ^{ab}	48.2(40.6,58.3) ^{ab}
sTFR (nmol/L)	15.1(14.5,15.5)	24.2(20.5,27.2) ^a	24.3(21.3,37.4) ^a	25.5(21.8,28.6) ^a
sTFR / log 铁蛋白	10.2(9.5,10.8)	10.7(9.2,12.1) ^a	8.8(7.7,10.0) ^{ab}	10.4(8.9,11.9)

注: sTFR 为可溶性转铁蛋白受体; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与入 ICU 后第 1 天比较, ^b $P < 0.05$

表 3 存活和死亡组患者各参数的比较 [M(Q_L, Q_U)]
Table 3 Comparison of variables between the survivor and non-survivor groups [M(Q_L, Q_U)]

指标	入 ICU 后		
	第 1 天	第 3 天	第 7 天
血红蛋白 (g/L)			
存活组 (n=84)	125(116,136)	104(98,111) ^b	94(90,106) ^b
死亡组 (n=46)	123(112,134)	99(96,110) ^{ab}	82(72,99) ^{ab}
红细胞分布宽度 (%)			
存活组 (n=84)	13.4(12.6,14.2)	14.2(13.4,15.0) ^b	14.1(13.5,14.9) ^b
死亡组 (n=46)	13.6(12.6,14.3)	14.6(13.8,15.5) ^b	15.6(14.7,16.2) ^b
铁蛋白 (ng/mL)			
存活组 (n=84)	172.5(151.6,193.9)	555.0(522.6,572.6) ^b	276.7(190.0,308.5) ^b
死亡组 (n=46)	227.1(214.8,241.7) ^a	581.9(560.5,594.1) ^{ab}	324.9(311.2,342.6) ^{ab}
白介素 -6 (pg/mL)			
存活组 (n=84)	33.7(23.9, 39.4)	24.0(19.1, 27.9) ^b	23.4(18.1,38.1) ^b
死亡组 (n=46)	122.2(98.0,149.6) ^a	75.4(65.2,97.5) ^{ab}	43.9(30.3,56.1) ^{ab}
铁 (μmol/L)			
存活组 (n=84)	7.5(5.4,10.7)	8.6(5.9,11.1) ^b	10.8(6.5,14.6) ^b
死亡组 (n=46)	7.6(5.4,11.2)	6.5(5.6,7.3) ^{ab}	6.7(3.9,8.9) ^{ab}
转铁蛋白 (g/L)			
存活组 (n=84)	1.6(1.2,1.8)	1.5(1.2,1.9)	1.6(1.1,1.9)
死亡组 (n=46)	1.2(0.8,1.5) ^a	1.1(0.6,1.4) ^a	0.8(0.6,1.1) ^{ab}
铁饱和度 (%)			
存活组 (n=84)	20(15,25)	23(15,30)	27(20,36) ^b
死亡组 (n=46)	21(19,43)	24(16,31)	30(24,36) ^{ab}
总铁结合力 (μmol/L)			
存活组 (n=84)	38.2(32.1,43.7)	36.7(29.1,44.3)	38.8(30.7,44.6)
死亡组 (n=46)	29.6(21.0,39.0) ^a	25.4(19.4,38.6) ^a	23.2(17.1,28.9) ^{ab}
未饱和铁结合力 (μmol/L)			
存活组 (n=84)	30.0(24.6,36.5)	25.8(20.6,36.9)	27.7(18.0,36.0)
死亡组 (n=46)	21.8(13.0,30.2) ^a	18.2(13.2,32.8) ^a	16.4(11.5,20.2) ^{ab}
铁调素 (ng/mL)			
存活组 (n=84)	137.4(113.9,148.5)	66.5(49.4,76.9) ^b	47.6(38.8,51.8) ^b
死亡组 (n=46)	171.5(157.1,184.4) ^a	98.8(95.1,105.4) ^{ab}	60.9(44.4,69.7) ^{ab}
sTFR (nmol/L)			
存活组 (n=84)	24.3(22.1,26.5)	24.1(21.0,28.3)	24.2(19.1,28.4)
死亡组 (n=46)	23.0(19.6,28.0)	24.3(21.3,26.6)	25.6(23.5,28.8) ^b
sTFR/log 铁蛋白			
存活组 (n=84)	11.0(9.7,12.1)	8.9(7.7,10.4) ^b	10.9(9.5,12.2)
死亡组 (n=46)	9.7(8.3,12.2)	8.8(7.7,9.6) ^b	9.5(7.7,11.2)

注：sTFR 为可溶性转铁蛋白受体；与存活组比较，^aP<0.05；与入 ICU 后第 1 天比较，^bP<0.05

表 4 血浆铁与血红蛋白、铁调素、铁蛋白、白介素 -6、sTFR/log 铁蛋白的相关性

Table 4 Correlation between plasma iron and hemoglobin, hepcidin, ferritin, IL-6, and sTFR/log ferritin

指标	血浆铁	
	r	P
血红蛋白	0.005	0.958
铁调素	-0.209	0.017
铁蛋白	-0.293	0.001
白介素 -6	-0.391	<0.01
sTFR/log 铁蛋白	0.115	0.193

中心环节，通过下调肠黏膜细胞和巨噬细胞膜铁转运蛋白的表达，抑制肠道吸收铁并促进巨噬细胞内的铁储存，从而引起血浆铁下降^[25-26]。所以，脓毒症患者虽然血浆铁水平降低，但细胞内（主要是巨噬细胞）的铁储存增加，尽管有足够的铁储存，却

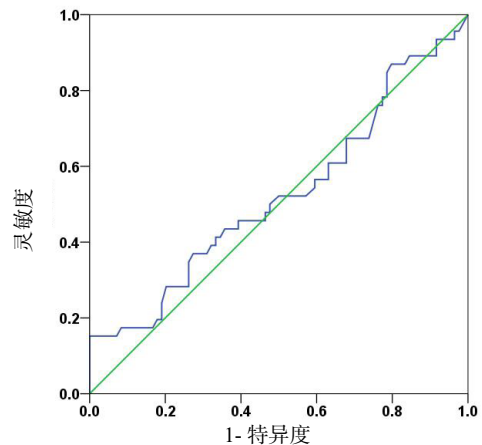


图 1 血浆铁预测脓毒症患者 28 d 死亡的受试者工作特征曲线
Fig 1 Receiver operating characteristic curves of plasma iron for predicting 28-day mortality in sepsis patients

无法有效地使用铁进行红细胞生成,即存在功能性铁缺乏^[27]。Muñoz 等^[28]研究表明炎症性贫血患者中铁缺乏症的患病率为 21%。因而,在脓毒症患者中绝对性缺铁和功能性缺铁可能并存。

然而,血浆铁水平降低对机体的影响是有争议的。一方面,由于细菌生长需要铁,所以血浆铁降低可能是限制细菌生长和抵抗感染的一个防御机制^[14,29];另一方面,缺铁可能对感染患者有害,已有研究表明缺铁与血流感染风险增加有关,铁状态与感染易感性之间存在 U 形关系^[30-31]。本研究发现死亡组脓毒症患者的血浆铁水平更低,认为与缺铁可能引起缺铁性贫血并从而恶化患者的病情有关。所以,本研究发现的血浆铁并不能预测脓毒症患者 28 d 病死率,可能与血浆铁水平降低对机体具有类似相反效应的上述因素有关。

目前脓毒症贫血患者补铁治疗的必要性和安全性存在争议,其主要原因可能是 ICU 中脓毒症患者铁代谢紊乱的状态和机制尚不完全清楚^[32]。补充铁剂可改善脓毒症相关性贫血,尤其是当合并严重缺铁性贫血时。然而,铁有潜在毒性,盲目补铁可引起不良影响。首先,补铁本身有不良影响,比如快速静脉补铁时,释放的游离铁可引起急性铁中毒,甚至心脏骤停;铁作为羟自由基形成的催化剂,也能加重氧化应激。其次,由于血浆铁浓度降低本身是抑制细菌增殖的一种防御机制,所以补铁还可能削弱这种防御机制^[8]。另外,考虑到炎症性贫血复杂的病理机制,补充铁剂不太可能进一步刺激红细胞生成^[33]。有研究证明,补铁虽然增加血浆铁,但对转铁蛋白饱和度、血红蛋白、输血需求、感染率、住院时间和病死率均无显著影响^[18]。接受补铁治疗的患者比不接受补铁治疗的患者更容易发生感染^[34-35]。尤其是,补充过量的铁还会损害巨噬细胞和中性粒细胞的吞噬和趋化性质,并影响 T 淋巴细胞反应^[36-37]。还有研究发现高血浆铁水平与脓毒症患者的病死率增加有关^[38]。然而,随着抗感染治疗的进行和炎症的好转,降低的血浆铁水平也可能改善。本研究发现 ICU 中脓毒症患者在接受全面治疗后随着炎症因子的下降,血浆铁水平较前增加,尤其是存活组的脓毒症患者。笔者认为这可能是铁重新分配的结果。因而,相比直接补铁外,针对从巨噬细胞到血液循环的铁重新分配的策略(铁再分配策略)可能是将来一个很有希望的治疗策略^[39]。

本研究有两个不足之处。未能除外医源性失血等因素对研究结果的影响。此外,本研究为单中心研究,样本量相对较少,可能需要扩大样本量证实研究结果。

综上所述,脓毒症患者早期存在显著的贫血和铁代谢紊乱,而死亡组患者贫血和铁代谢紊乱更严重;血浆铁水平降低不能预测脓毒症患者 28 d 病死率。另外,血浆铁水平降低与血红蛋白降低不相关,补铁的必要性 and 安全性仍需要进一步研究,所以脓毒症患者补铁要慎重。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Liu V, Escobar GJ, Greene JD, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts[J]. JAMA, 2014, 312(1): 90-92. DOI:10.1001/jama.2014.5804.
- [2] 季兵,朱建良,马丽梅,等.早期集束化治疗对脓毒症及脓毒性休克患者预后的影响[J].中华急诊医学杂志,2019,28(2):170-174. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.02.008.
- [3] Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, et al. Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(10): 1049-1057. DOI:10.1164/rccm.201110-1915CI.
- [4] Tacke F, Nuraldeen R, Koch A, et al. Iron parameters determine the prognosis of critically ill patients[J]. Crit Care Med, 2016, 44(6): 1049-1058. DOI:10.1097/ccm.0000000000001607.
- [5] Vincent JL. Anemia and blood transfusion in critically ill patients[J]. JAMA, 2002, 288(12): 1499-1507. DOI:10.1001/jama.288.12.1499.
- [6] van Eijk LT, Kroot JJ, Tromp M, et al. Inflammation-induced hepcidin-25 is associated with the development of anemia in septic patients: an observational study[J]. Crit Care, 2011, 15(1): R9. DOI:10.1186/cc9408.
- [7] Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation[J]. Blood, 2019, 133(1): 40-50. DOI:10.1182/blood-2018-06-856500.
- [8] 姜毅,龚平.铁代谢紊乱与脓毒症[J].中华急诊医学杂志,2018,27(2):229-232. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.02.027.
- [9] 安萌萌,龚平.脓毒症相关性贫血发病机制及治疗的研究进展[J].中华急诊医学杂志,2018,27(10):1175-1178. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.10.025.
- [10] Collins JF, Wessling-Resnick M, Knutson MD. Heparin regulation of iron transport[J]. J Nutr, 2008, 138(11): 2284-2288. DOI:10.3945/jn.108.096347.
- [11] Piagnerelli M, Cotton F, Herpain A, et al. Time course of iron metabolism in critically ill patients[J]. Acta Clin Belg, 2013, 68(1): 22-27. DOI:10.2143/ACB.68.1.2062715.
- [12] Weiss G. Anemia of chronic disorders: new diagnostic tools and new treatment strategies[J]. Semin Hematol, 2015, 52(4): 313-320.

- DOI:10.1053/j.seminhematol.2015.07.004.
- [13] Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, et al. Iron deficiency anaemia[J]. *Lancet*, 2016, 387(10021): 907-916. DOI:10.1016/S0140-6736(15)60865-0.
- [14] Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(8): 500-510. DOI:10.1038/nri3863.
- [15] Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3[J]. *Blood*, 2006, 108(9): 3204-3209. DOI:10.1182/blood-2006-06-027631.
- [16] Cartwright GE, Lauritsen MA, Humphreys S, et al. The anemia associated with chronic infection[J]. *Science*, 1946, 103(2664): 72-73. DOI:10.1126/science.103.2664.72.
- [17] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810. DOI:10.1001/jama.2016.0287.
- [18] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(3): 486-552. DOI:10.1097/CCM.0000000000002255.
- [19] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(2): 580-637. DOI:10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
- [20] Ganz T. Systemic iron homeostasis[J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(4): 1721-1741. DOI:10.1152/physrev.00008.2013.
- [21] Fleming RE, Sly WS. Hepcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(15): 8160-8162. DOI:10.1073/pnas.161296298.
- [22] 姜毅, 安萌萌, 龚平. 乌司他丁对脓毒症患者铁代谢及病情严重程度和预后的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(3): 361-365. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.03.016.
- [23] Andrews NC. Disorders of iron metabolism[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(26): 1986-1995. DOI:10.1056/NEJM199912233412607.
- [24] Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, et al. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS[J]. *Blood*, 2005, 106(5): 1864-1866. DOI:10.1182/blood-2005-03-1159.
- [25] Stefanova D, Raychev A, Arezes J, et al. Endogenous hepcidin and its agonist mediate resistance to selected infections by clearing non-transferrin-bound iron[J]. *Blood*, 2017, 130(3): 245-257. DOI:10.1182/blood-2017-03-772715.
- [26] Drakesmith H, Prentice AM. Hepcidin and the iron-infection axis[J]. *Science*, 2012, 338(6108): 768-772. DOI:10.1126/science.1224577.
- [27] Darveau M, Denault AY, Blais N, et al. Bench-to-bedside review: iron metabolism in critically ill patients[J]. *Crit Care*, 2004, 8(5): 356-362. DOI:10.1186/cc2862.
- [28] Muñoz M, Romero A, Morales M, et al. Iron metabolism, inflammation and anemia in critically ill patients. A cross-sectional study[J]. *Nutr Hosp*, 2005, 20(2): 115-120.
- [29] Jurado RL. Iron, infections, and anemia of inflammation[J]. *Clin Infect Dis*, 1997, 25(4): 888-895. DOI:10.1086/515549.
- [30] Mohus RM, Paulsen J, Gustad L, et al. Association of iron status with the risk of bloodstream infections: results from the prospective population-based HUNT Study in Norway[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(8): 1276-1283. DOI:10.1007/s00134-018-5320-8.
- [31] Swenson ER, Porcher R, Piagnerelli M. Iron deficiency and infection: another pathway to explore in critically ill patients?[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(12): 2260-2262. DOI:10.1007/s00134-018-5438-8.
- [32] Litton E, Lim J. Iron metabolism: an emerging therapeutic target in critical illness[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 81. DOI:10.1186/s13054-019-2373-1.
- [33] Sears DA. Anemia of chronic disease[J]. *Med Clin North Am*, 1992, 76(3): 567-579. DOI:10.1016/s0025-7125(16)30340-6.
- [34] Barry DM, Reeve AW. Increased incidence of gram-negative neonatal sepsis with intramuscular iron administration[J]. *Pediatrics*, 1977, 60(6): 908-912.
- [35] Murray MJ, Murray AB, Murray MB, et al. The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections[J]. *Br Med J*, 1978, 2(6145): 1113-1115. DOI:10.1136/bmj.2.6145.1113.
- [36] Marx JJ. Iron and infection: competition between host and microbes for a precious element[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2002, 15(2): 411-426. DOI: 10.1053/beh.2002.0001.
- [37] Weiss G. Iron and immunity: a double-edged sword[J]. *Eur J Clin Invest*, 2002, 32(Suppl 1): 70-78. DOI:10.1046/j.1365-2362.2002.0320s1070.x.
- [38] Lan P, Pan KH, Wang SJ, et al. High serum iron level is associated with increased mortality in patients with sepsis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11072. DOI:10.1038/s41598-018-29353-2.
- [39] Petzer V, Theurl I, Weiss G. Established and emerging concepts to treat imbalances of iron homeostasis in inflammatory diseases[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11(4): E135. DOI:10.3390/ph11040135.

(收稿日期 : 2020-08-07)

(本文编辑 : 郑辛甜)