

## 噬血细胞综合征患者的铁代谢指标、细胞因子和肝功能的相关性

李芬, 赵婕, 张海溪, 张琳, 辜学忠

(云南省第一人民医院/昆明理工大学附属医院血液内科/云南省血液疾病临床医学中心/  
云南省血液系统疾病临床医学研究中心/国家血液系统疾病临床医学研究中心/  
云南省动脉粥样硬化中西医协同协作基地, 云南昆明 650032)

[摘要] 目的 通过分析铁代谢指标、肝功能及细胞因子水平初步探讨噬血细胞综合征患者铁蛋白升高的原因。方法 收集云南省第一人民医院2021年9月至2024年5月收治的噬血细胞综合征患者及对照组(铁蛋白升高的非噬血细胞综合征患者)各41例, 进行铁代谢、细胞因子、肝功能检测, 分析这些指标在2组间的差异及与铁蛋白的关系。结果 噬血细胞综合征患者铁蛋白明显高于对照组( $P < 0.01$ ), 可溶性转铁蛋白受体明显低于对照组( $P < 0.01$ ), 细胞因子IL-4、IL-8、IL-10、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ 、IL-17A、IL-17F明显高于对照组( $P < 0.05$ ), 转氨酶、胆红素及乳酸脱氢酶明显高于对照组( $P < 0.01$ ), 铁蛋白与铁代谢指标无明显相关性, 与细胞因子IL-4负相关, IL-8、IL-10正相关, 与LDH、ALT、AST正相关( $P < 0.05$ )。结论 噬血细胞综合征患者铁蛋白明显升高, 但铁代谢指标与对照组无明显差异, 噬血细胞综合征发病时多有明显炎症反应及肝损害, 铁蛋白的升高与铁代谢指标无相关性, 与炎症及肝损伤相关。

[关键词] 噬血细胞综合征; 铁蛋白; 铁代谢; 细胞因子; 肝功能

[中图分类号] R552 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)11-0110-07

## The Correlation of Iron Metabolism Indexes, Cytokines, and Liver Function in Patients with Hemophagocytic Syndrome

LI Fen, ZHAO Jie, ZHANG Haixi, ZHANG Lin, GU Xuezhong

(Dept. of Hematology, The 1st People's Hospital of Yunnan Province/Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology/Yunnan Provincial Clinical Medical Center for Hematology/Yunnan Provincial Clinical Research Center for Hematology/National Clinical Research Center for Hematology/Yunnan Provincial Atherosclerosis Traditional Chinese and Western Medicine Collaborative Base, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] Objective To investigate preliminarily the causes of elevated ferritin in patients with hemophagocytic syndrome by analyzing the iron metabolism indexes, liver function and cytokine levels. Methods 41 patients with the hemophagocytic syndrome and another 41 non-hemophagocytic syndrome patients with the elevated ferritin levels (as the control group) admitted to the First People's Hospital of Yunnan Province from September 2021 to May 2024 were recruited for iron metabolism, cytokine and liver function tests, and the differences between these indexes and their relationship with the ferritin were analyzed. Results Patients with the hemophagocytic syndrome had the significantly higher levels of ferritin and lower levels of soluble transferrin receptor compared to the control group. Cytokines IL-4, IL-8, IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-17A, and IL-17F were significantly higher than those in the control group, while transaminase, bilirubin, and

[收稿日期] 2024-05-27

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82360041); 云南省科技计划基金资助项目(202301AY070001-075); 云南省第一人民医院临床医学中心开放课题基金资助(2021LCZXXF-XY06, 2022LCZXXF-XY09)

[作者简介] 李芬(1991~), 女, 白族, 云南昆明人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事血液系统疾病临床诊疗工作。

[通信作者] 辜学忠, E-mail: kmgxz76@sina.com

lactate dehydrogenase were significantly higher than those in the control group. There was no significant correlation between ferritin and iron metabolism indicators, but it was negatively correlated with cytokine IL-4, positively correlated with IL-8 and IL-10, and positively correlated with LDH, ALT, and AST. **Conclusion** The ferritin of patients with hemophagocytic syndrome is significantly increased, but the iron metabolism process is not significantly different from that of the control group, and there are obvious inflammatory reactions and liver damage at the onset of the disease. The increase of ferritin is not correlated with iron metabolism indexes, but is related to the inflammation and liver damage.

[ **Key words** ] Hemophagocytic syndrome; Ferritin; Iron metabolism; Cytokines; Liver function

噬血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HPS) 又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 是一种致命性的炎症反应综合征, 会严重损伤脏器功能<sup>[1]</sup>。HLH 的发病率为每年 1.2/100 万, 死亡率高达 41.99%<sup>[2]</sup>。HLH 也被定义为 1 种危及生命的异常高铁蛋白血症<sup>[3]</sup>, 发病时体内铁蛋白急剧升高。铁代谢的过程涉及铁蛋白、转铁蛋白 (transferrin, Tf)、血清铁 (serum iron, SI)、总铁结合力 (total iron binding capacity, TIBC)、转铁蛋白饱和度 (transferrin saturation, TS)、不饱和铁结合力 (unsaturated iron binding force, UIBF)、可溶性转铁蛋白受体 (soluble transferrin receptors, sTfR)、骨髓内外铁染色<sup>[4]</sup> 等代谢指标。铁蛋白是铁最重要的存储形式<sup>[5]</sup>, 铁调素可根据体内铁蛋白的含量调节铁的吸收及排放<sup>[6]</sup>。铁蛋白在全身炎症反应时会急剧上升<sup>[7]</sup>。Ten Kate 等<sup>[8]</sup> 研究发现成人 Still 病 (adult onset Still's disease, AOSD) 患者铁蛋白结合的铁含量明显低于健康组及色素沉着病组, 但循环铁的总量比对照组要高得多。急性期 AOSD 患者的高铁蛋白可能几乎全是去铁铁蛋白<sup>[9]</sup>。而 HLH 也是急性炎症反应, 体内高浓度的铁蛋白是否与铁代谢过程相关, HLH 患者高铁蛋白与肿瘤及输血过多所致的高铁蛋白是否有差异, 本研究拟通过检测 HLH 及肿瘤或输血所致高铁蛋白患者的铁代谢、细胞因子、肝功能等相关指标, 分析 HLH 患者体内铁代谢相关指标与炎症反应的关系。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2021 年 9 月至 2024 年 5 月于云南省第一人民医院诊治的 HLH 患者 41 例及高铁蛋白的非 HLH 患者 41 例。HLH 组中位年龄为 53 (14 ~ 81) 岁, 对照组中位年龄为 43 (14 ~ 83) 岁, 见表 1。纳入标准: 实验组符合 HLH-2004 诊断标准<sup>[10]</sup>,

收集标本时为 HLH 疾病活动期, 排除肿瘤继发的 HLH 患者; 对照组选择铁蛋白高于 1000 ng/mL 的非 HLH 患者 (包括多次输血及血液系统肿瘤等导致铁蛋白升高的患者), 排除已继发 HLH 的患者。本研究已通过云南省第一人民医院医学伦理委员会审批 (KHLL2024-KY142), 取得研究对象的知情同意。

表 1 实验组和对照组性别、年龄对比  $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)]$

Tab.1 Comparison of gender and age between the experimental group and the control group  $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)]$

项目	HLH组 (n=41)	对照组 (n=41)	$t/\chi^2$	P
年龄(岁)	49.44±15.90	43.61±18.76	-1.5174	0.133
男	20(48.8)	22(53.7)	0.195	0.659
女	21(51.2)	19(46.3)		

### 1.2 数据收集

对研究对象进行骨髓内外铁染色、血清铁蛋白、血清铁、转铁蛋白、总铁结合力、转铁蛋白饱和度、不饱和铁结合力、可溶性转铁蛋白受体、铁调素、细胞因子 (IL-4、IL-8、IL-10、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ 、IL-17A、IL-17F、IL-5、IL-6、IL-12p70、IL-22)、肝功能 (乳酸脱氢酶 (LDH)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)) 检测。

### 1.3 检测方法

血清铁检测运用比色法, 转铁蛋白检测运用透射比浊法, 可溶性转铁蛋白受体及铁调素检测运用 ELISA 法, 血清总铁结合力检测运用间接法, 转铁蛋白饱和度检测运用计算法 (血清铁/总铁结合力), 不饱和铁结合力运用计算法 (总铁结合力-血清铁)。细胞因子检测采用: 电化学发光法; 肝功能检测 (LDH: 乳酸底物法, AST: 天门冬氨酸底物法, ALT: 丙氨酸底物法, 总胆红素: 化学氧化法)。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计学分析。

经检验数据均不符合正态分布, 以中位数和四分位间距表示, 2 组间比较采用秩和检验; 相关性分析, 因数据不符合正态分布, 采用 Spearman 相关性分析,  $|r| \geq 0.8$  为高度线性相关,  $0.5 \leq |r| < 0.8$  为显著线性相关,  $0.3 \leq |r| < 0.5$  为低度线性相关,  $|r| < 0.3$  为不存在线性相关。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 实验组和对照组铁代谢相关指标的对比

HLH 患者与对照组的铁代谢相比, 铁蛋白及可溶性转铁蛋白受体(sTfR)有显著差异, HLH 患者铁蛋白明显高于对照组, 而 sTfR 明显低于对照组( $P < 0.05$ ), 铁调素、转铁蛋白、转铁蛋白饱和度、不饱和铁结合力、血清铁、骨髓内外铁染色差异无统计学意义( $P < 0.05$ ), 见图 1。

### 2.2 实验组和对照组细胞因子的对比

HLH 患者的部分细胞因子与对照组有明显差异, HLH 患者的 IL-4、IL-8、IL-10、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ 、IL-17A、IL-17F 明显高于对照组( $P < 0.05$ ), 而 IL-5、IL-6、IL-12p70、IL-22 与对照组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见图 2。

### 2.3 实验组和对照组肝功能指标的对比

HLH 患者的 LDH、AST、ALT、TBIL 均明显高于对照组( $P < 0.05$ ), 见图 3。

### 2.4 铁蛋白与细胞因子、肝功能指标的相关性分析

将 HLH 组的铁蛋白分别与铁代谢指标、细胞因子及肝功能进行 Spearman 相关性分析, 结果显示铁蛋白与 sTfR、转铁蛋白、转铁蛋白饱和度、不饱和铁结合力、血清铁均无明显相关性( $|r| < 0.3$ ); 铁蛋白与细胞因子中 IL-4 负相关, 与 IL-8、IL-10 正相关( $P < 0.05$ ), 均为低度相关( $|r| > 0.3$ ); 与肝功能的 LDH、ALT、AST 正相关( $P < 0.05$ ), 与 ALT 为低度相关( $|r| > 0.3$ ), 与 LDH 和 AST 为显著相关( $|r| > 0.5$ ), 见图 4。

## 3 讨论

### 3.1 噬血细胞综合征及铁蛋白与细胞因子的关系

HLH 发病与免疫调节密切相关, 细胞因子可调节免疫应答<sup>[11]</sup>, 是 HLH 发病的关键因素, 对 HLH 的诊断及病情评估有重大价值<sup>[12]</sup>。徐晓军等<sup>[13]</sup>通过比较 HLH 患者及健康人、脓毒症患者的细胞

因子水平, 发现 HLH 疾病缓解后细胞因子的水平较急性期明显下降, 其中 HLH 急性期的 IFN- $\gamma$ 、IL-10 和 IL-6 的水平均明显高于缓解期和健康对照组。脓毒症组的 IL-6 水平明显高于 HLH 组, 但 IFN- $\gamma$  和 IL-10 显著低于 HLH 患者。确实脓毒症患者 IL-6 会显著升高, 且与相关脏器损伤相关<sup>[14]</sup>。既往研究认为 HLH 患者的 TNF 和 IFN- $\gamma$  水平明显升高<sup>[15-16]</sup>。本课题研究结果显示, HLH 组大部分细胞因子高于对照组, 研究结果与既往报道基本一致, 但 IL-6 与对照组差异无统计学意义, 考虑本研究纳入的实验组及对照组均不除外合并感染, 因 HLH 及血液肿瘤患者均有免疫缺陷, 所以大部分患者均合并感染, 导致 IL-6 受感染的影响而在 2 组间差异无统计学意义, 与既往研究有所差别。本研究结论显示, IL-4、IL-8、IL-10 与铁蛋白有相关性, IL-4 随铁蛋白的升高而降低, IL-8 和 IL-10 随铁蛋白升高而升高, HLH 中铁蛋白水平与细胞因子的相关分析在既往研究中未曾报道。

### 3.2 噬血细胞综合征及铁蛋白与肝损伤的关系

肝损伤是 HLH 的常见并发症<sup>[17]</sup>, 既往研究<sup>[18-19]</sup>报道约 85% 的继发性 HLH 成年患者出现 ALT 和 AST 升高, 约 50% 的患者出现高胆红素血症。HLH 引起肝损伤的机制尚不清楚, 有文献<sup>[20]</sup>报道是活化的噬血细胞浸润或细胞因子过度产生导致肝细胞损伤<sup>[17]</sup>。也有研究发现血清铁蛋白与 ALT 和 AST 水平呈正相关<sup>[21]</sup>。本课题的研究结果显示 HLH 患者的 LDH、ALT、AST 及 TBIL 均高于对照组, 说明 HLH 患者大多出现肝损害, 且 ALT 和 AST 水平与铁蛋白成正相关, 即肝损越严重的患者铁蛋白越高, 与既往报道一致, 笔者还发现 LDH 越高的 HLH 患者铁蛋白越高, LDH 及铁蛋白越高可能提示疾病越严重, 该结论既往文献未曾报道, 但疾病的预后是否与 LDH 相关仍需进一步研究。

### 3.3 噬血细胞综合征与铁代谢的关系

本课题研究结果显示 HLH 患者及对照组的血清铁水平均在正常范围, 而总铁结合力和转铁蛋白均低于参考值, 但 2 者无显著差异。HLH 组的 sTfR 在正常范围, 而对照组的 sTfR 明显高于正常值。绝大多数细胞摄取铁主要通过转铁蛋白受体 TFR 介导<sup>[22]</sup>。肿瘤细胞 TFR 高表达, 推测对照组 sTfR 升高的原因可能是对照组多为血液肿瘤患者, 具体原因还需进一步研究。本研究结果显示 HLH 组及对照组的铁调素均偏高, 原因可能为铁蛋白升高导致铁调素反馈性下降。骨髓铁染色能够反映

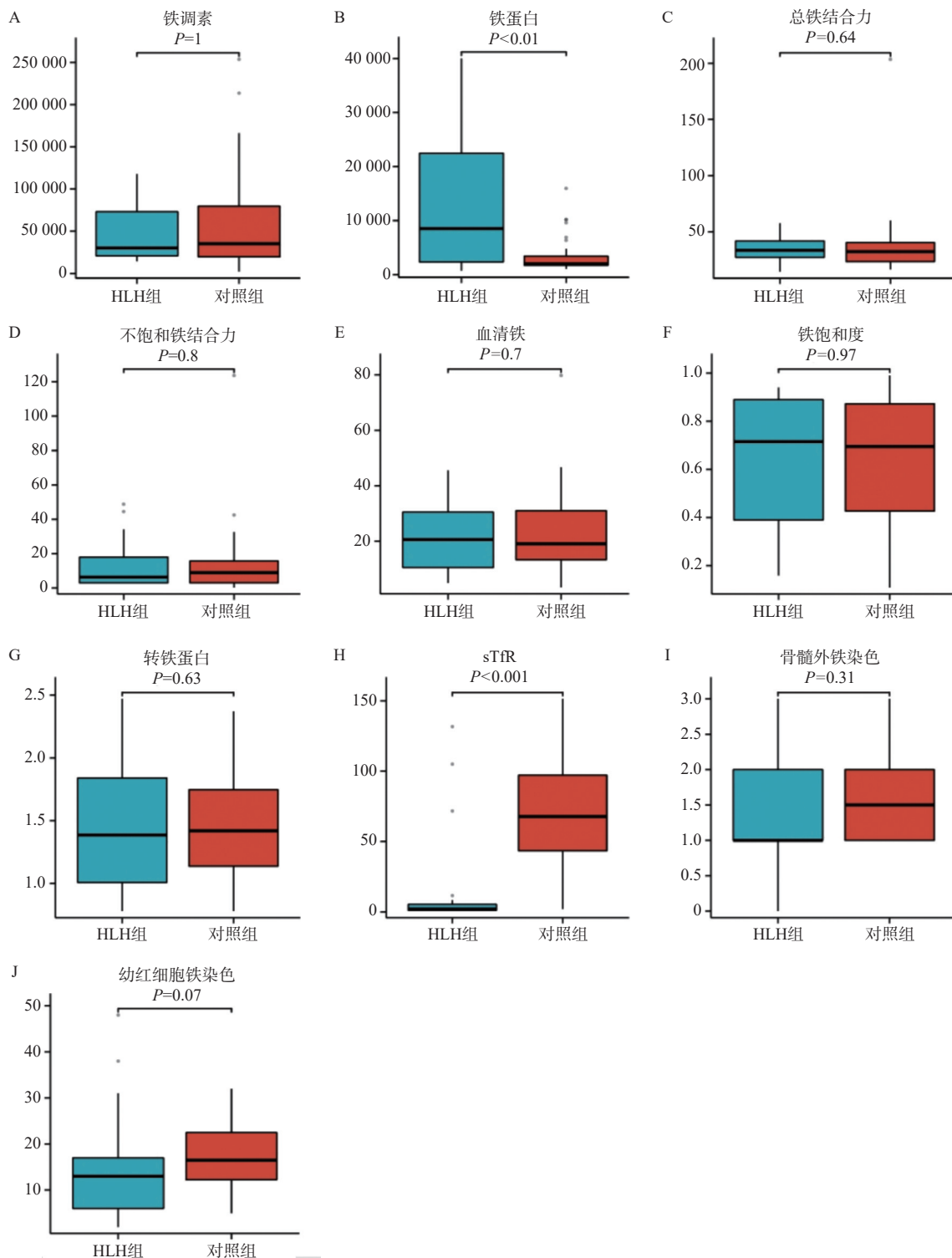


图 1 实验组和对照组铁代谢相关指标的对比

Fig. 1 Comparison of iron metabolism-related indexes between the experimental group and the control group

A: HLH 组和对照组铁调素比较; B:HLH 组和对照组铁蛋白比较; C: HLH 组和对照组总铁结合力比较; D: HLH 组和对照组不饱和铁结合力比较; E: HLH 组和对照组血清铁比较; F: HLH 组和对照组铁饱和度比较; G: HLH 组和对照组转铁蛋白比较; H: 实验组和对照组 sTfR 比较; I: HLH 组和对照组骨髓外铁染色比较; J: HLH 组和对照组幼红细胞铁染色比较; \* $P < 0.05$ 。

人体内铁的储存量及利用情况。该研究结果显示 HLH 组及对照组的骨髓内外铁均在正常范围内,提示 HLH 患者的骨髓铁不缺亦无利用障碍。铁代

谢指标与铁蛋白的相关性分析显示铁蛋白与铁代谢指标无关,说明 HLH 患者铁蛋白的升高并非铁代谢异常所致。

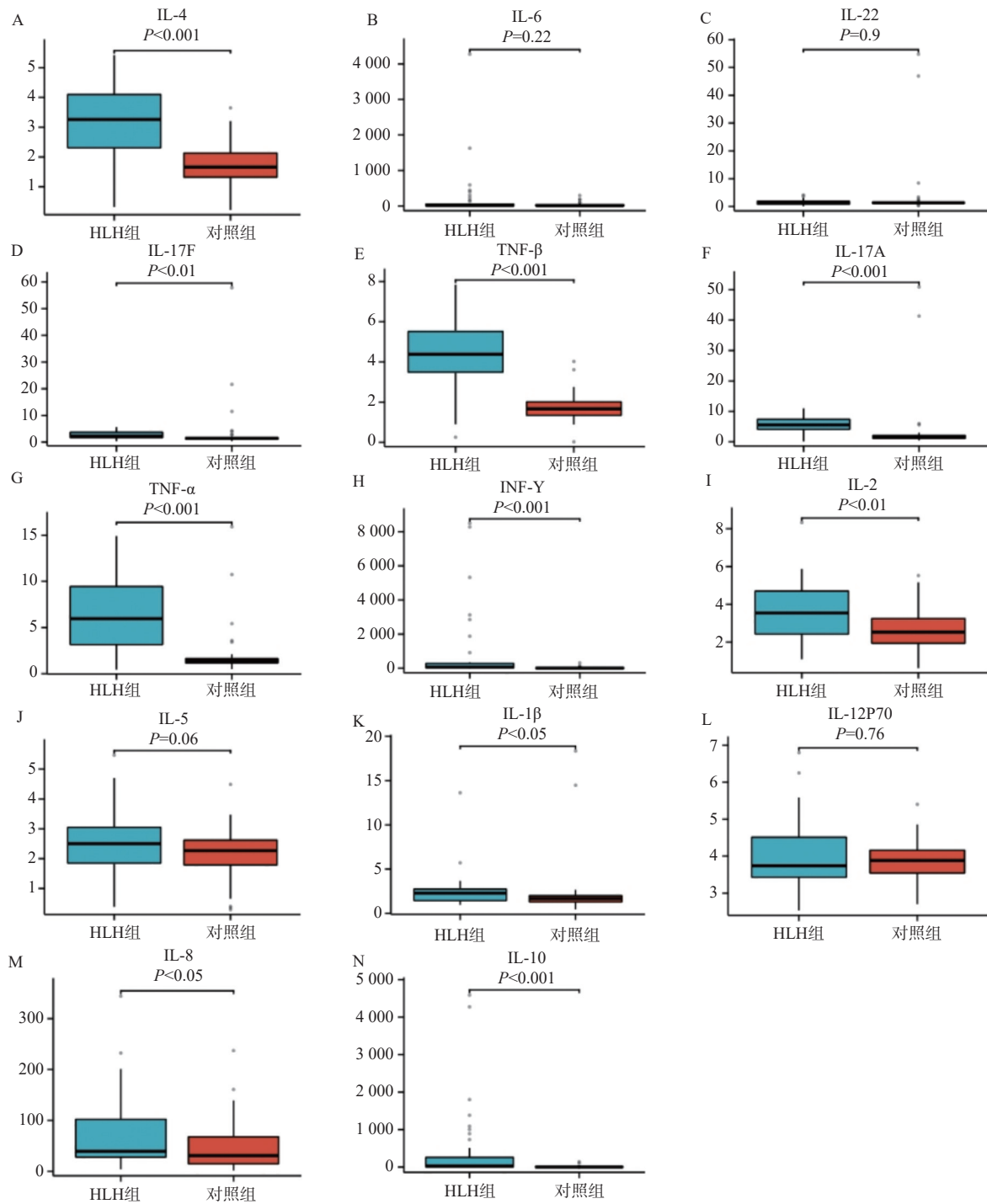


图 2 实验组和对照组细胞因子的对比

Fig. 2 Comparison of cytokines between the experimental group and the control group

A: HLH 组和对照组 IL-4 比较; B: HLH 组和对照组 IL-6 比较; C: HLH 组和对照组 IL-22 比较; D: HLH 组和对照组 IL-17F 比较; E: HLH 组和对照组 TNF- $\beta$  比较; F: HLH 组和对照组 IL-17A 比较; G: HLH 组和对照组 TNF- $\alpha$  比较; H: HLH 组和对照组 INF- $\gamma$  比较; I: HLH 组和对照组 IL-2 比较; J: HLH 组和对照组 IL-5 比较; K: HLH 组和对照组 IL-1 $\beta$  比较; L: HLH 组和对照组 IL-12P70 比较; M: HLH 组和对照组 IL-8 比较; N: HLH 组和对照组 IL-10 比较; \* $P < 0.05$ 。

综上所述, 噬血细胞综合征患者铁蛋白急剧升高伴有炎症因子升高及肝损伤, 铁蛋白与部分细胞因子相关, 铁蛋白越高患者肝损伤越重, 铁蛋白的升高与铁代谢过程无明显相关。推测 HLH 患者铁蛋白升高可能系多因素导致: 红细胞被巨

噬细胞吞噬并溶解, 释放亚铁增多, 导致铁蛋白的合成增加; 过度的炎症反应导致全身多处组织损伤, 特别是肝损失, 导致释放更多的铁蛋白; 受损的肝细胞对血清循环铁蛋白清除减少。具体的机制还需进一步加大临床样本, 再从临床、动

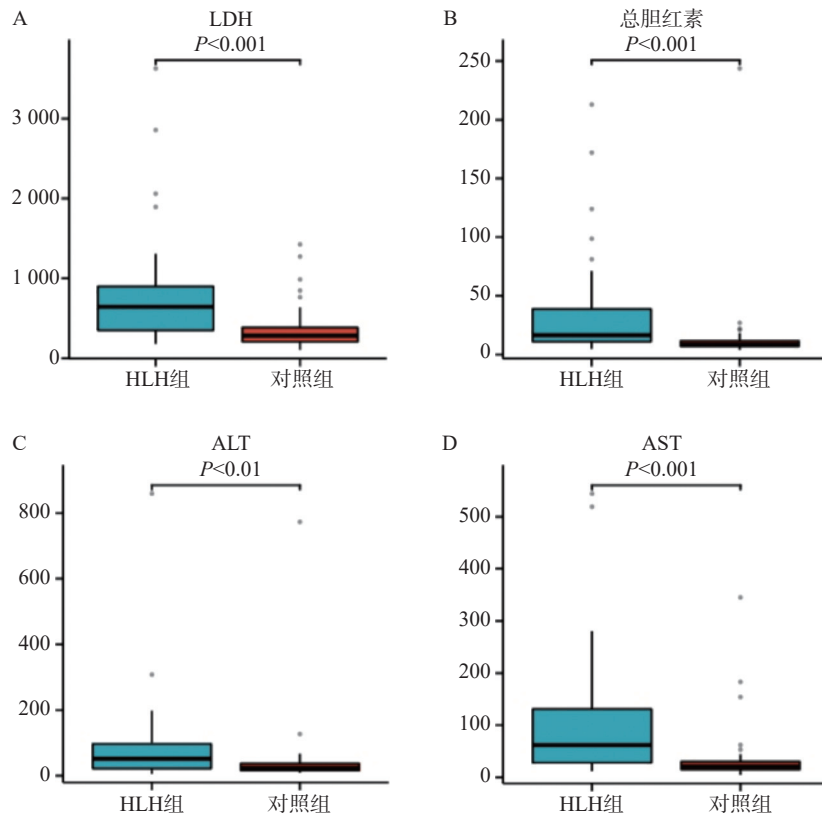


图 3 实验组和对照组肝功能指标的对比

Fig. 3 Comparison of liver function indexes between the experimental group and the control group

A: HLH 组和对照组 LDH 比较; B:HLH 组和对照组总胆红素比较;C:HLH 组和对照组 ALT 比较;D:HLH 组和对照组 AST 比较; \* $P < 0.05$ 。

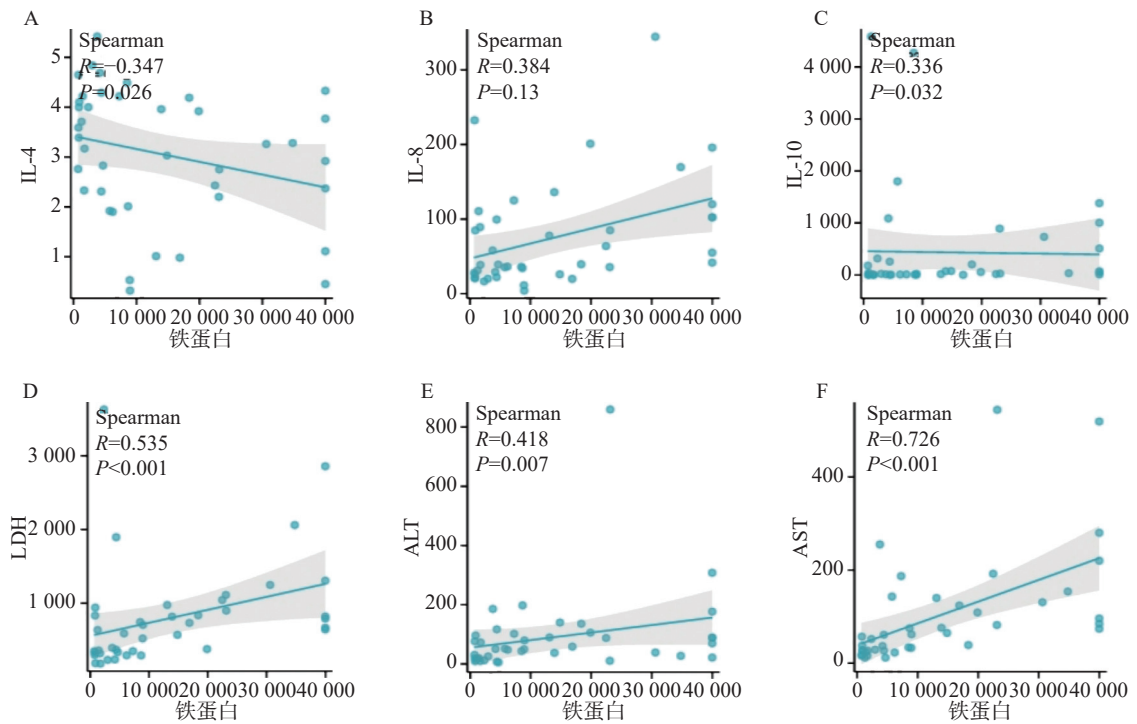


图 4 铁蛋白与细胞因子、肝功能指标的相关性分析

Fig. 4 Correlation analysis between ferritin and cytokines and liver function indexes

A: 铁蛋白与 IL-4 相关性; B: 铁蛋白与 IL-8 相关性; C: 铁蛋白与 IL-10 相关性; D: 铁蛋白与 LDH 相关性; E: 铁蛋白与 ALT 相关性; F: 铁蛋白与 AST 相关性。

物、细胞及分子 4 个层面继续深入研究及分析。

### [参考文献]

- [1] Lehrer H, Scigliano E, Chan A. Central nervous system hemophagocytic lymphohistiocytosis (CNS-HLH) from leptomeningeal anaplastic large cell lymphoma: Mild clinical neurologic syndrome with extensive multifocal white matter disease[J]. *Clin Neuroradiol*, 2021, 31(3): 881–883.
- [2] Khan H H, Ansar I, Kontos N, et al. Report of a fatal case of hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome and a review of the literature[J]. *Cureus*, 2020, 12(12): e12049.
- [3] Birndt S, Schenk T, Heinevetter B, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: Collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(4): 1065–1077.
- [4] Boshuizen M, Binnekade J M, Nota B, et al. Potential of parameters of iron metabolism for the diagnosis of anemia of inflammation in the critically ill[J]. *Transfus Med Hemother*, 2020, 47(1): 61–67.
- [5] Nabergoj M, Marinova M, Binotto G, et al. Diagnostic and prognostic value of low percentage of glycosylated ferritin in acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis: A single-center study[J]. *Int J Lab Hematol*, 2017, 39(6): 620–624.
- [6] Kallianpur A R, Wen W, Erwin A L, et al. Higher iron stores and the HFE 187C>G variant delay onset of peripheral neuropathy during combination antiretroviral therapy[J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e239758.
- [7] Lachmann G, Knaak C, Vorderwulbecke G, et al. Hyperferritinemia in critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(4): 459–465.
- [8] Ten K J, Drenth J P, Kahn M F, et al. Iron saturation of serum ferritin in patients with adult onset Still's disease[J]. *J Rheumatol*, 2001, 28(10): 2213–2215.
- [9] Patel S, Monemian S, Khalid A, et al. Iron Deficiency anemia in adult onset still's disease with a serum ferritin of 26, 387 mug/L[J]. *Anemia*, 2011, 12(5): 184748.
- [10] Henter J I, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124–131.
- [11] Zhang X, Wang J, Tan Y, et al. Nanobodies in cytokine-mediated immunotherapy and immunoimaging (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2024, 53(2): 2023–5336.
- [12] Zhang H Q, Yang S W, Fu Y C, et al. Cytokine storm and targeted therapy in hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Immunol Res*, 2022, 70(5): 566–577.
- [13] 徐晓军, 汤永民, 赵宁, 等. Th1/Th2 细胞因子谱在儿童噬血细胞综合征诊断中的意义[J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(9): 685–689.
- [14] Liu Y, Chen L. Impact of interleukin 6 levels on acute lung injury risk and disease severity in critically ill sepsis patients[J]. *World J Clin Cases*, 2024, 12(23): 5374–5381.
- [15] 王宇, 卫青, 李硕, 等. 炎性细胞因子检测在噬血细胞综合征诊断中的应用[J]. *临床内科杂志*, 2014, 31(9): 637–639.
- [16] 胡迎, 王松咪, 张艾, 等. 多种细胞因子检测在儿童噬血细胞综合征诊断中的意义[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(19): 2880–2883.
- [17] Cao Y, Huang Y. Systematic analysis of liver failure accompanied with hemophagocytic syndrome in adults[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2023, 31(10): 1056–1062.
- [18] Li J, Wang Q, Zheng W, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Clinical analysis of 103 adult patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(2): 100–105.
- [19] Griffin G, Shenoi S, Hughes G C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2020, 34(4): 101515.
- [20] Ponnatt T S, Lilley C M, Mirza K M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2022, 146(4): 507–519.
- [21] Pan J, Liao Y, Huang Q, et al. Associations between serum ferritin, iron, and liver transaminases in adolescents: A large cross-sectional study[J]. *Nutr Hosp*, 2023, 40(5): 949–959.
- [22] Jing X, Wang W, He X, et al. HIF-2 $\alpha$ /TFR1 mediated iron homeostasis disruption aggravates cartilage endplate degeneration through ferroptotic damage and mtDNA release: A new mechanism of intervertebral disc degeneration[J]. *J Orthop Translat*, 2024, 46(21): 65–78.