

• 论 著 •

不同基因型珠蛋白生成障碍性贫血患儿血清铁代谢指标分析*

夏威夷, 谭 蓉, 覃 西

(海南医学院附属医院检验科, 海南海口 570102)

摘要:目的 探讨不同基因型珠蛋白生成障碍性贫血(又称地中海贫血,以下简称为地贫)患儿体内铁代谢状况。方法 对 218 例地贫,57 例缺铁性贫血(IDA)患儿以及 70 例健康儿童(对照组)血清铁(SI)、总铁结合力(TIBC)、转铁蛋白(Tf)、血清铁蛋白(SF)进行检测。结果 β 地贫双重杂合子或纯合子 β^0 组:SI 水平明显高于其余各组($P < 0.05$),而 TIBC、Tf 水平则明显低于其余各组($P < 0.05$); α 地贫组(静止型 α 地贫、标准型 α 地贫):SI、TIBC 水平与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),而 Tf 水平高于对照组($P < 0.05$);血红蛋白 H 病组:TIBC、Tf 水平与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),SI 与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 用于监测地贫患儿铁负荷的指标,SI 和 TIBC 优于 Tf;对于 SI 异常增高和 TIBC 明显降低的小细胞性贫血患儿,诊断为 β^0 地贫的可能性大。

关键词:地中海贫血; 血清铁; 总铁结合力; 转铁蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.20.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)20-2947-03

Analysis on iron metabolism indicators in children with various genotypes of thalassemia*

Xia Weiyi, Tan Rong, Qin Xi

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570102, China)

Abstract: Objective To study the value of iron metabolism indicators in thalassemia. **Methods** 218 cases of thalassemia, 57 cases of iron deficiency anemia (IDA) children and 70 healthy children (control group) were enrolled in the study, and serum iron (SI), total iron binding capacity (TIBC), transferrin (Tf), serum ferritin (SF) were detected for them. **Results** β -thalassemia double heterozygous (β^0) or homozygous group: SI levels were significantly higher than the other groups ($P < 0.05$), while TIBC, Tf levels were significantly lower than the other groups ($P < 0.05$); α -thalassemia group (static α -thalassemia, standard α -thalassemia): SI, TIBC levels compared with control group showed no significant difference ($P > 0.05$), but Tf level was higher than control group ($P < 0.05$); hemoglobin H disease group: when TIBC, Tf levels compared with the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), when SI compared with the control group, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with Tf, SI and TIBC are better indicators for monitoring iron loading in children with thalassemia. The increased SI level and decreased TIBC level are two indicators for the diagnosis of β^0 thalassemia in children with cellule anaemia.

Key words: thalassemia; serum iron; total iron binding capacity; transferrin

珠蛋白生成障碍性贫血(又称地中海贫血,以下简称为地贫)是一组遗传性溶血性贫血,是由于珠蛋白基因缺失或突变,使珠蛋白链合成减少或完全缺乏,肽链合成不平衡,导致血红蛋白合成减少而引起的一类血红蛋白病。地贫是我国南方地区发病率最高、危害最大的遗传性溶血性贫血之一。在海南地区 α 地贫发生率为 17.35%^[1], β 地贫发生率为 6.11%^[1]。为了解本地区不同基因型地贫患儿铁负荷情况,笔者对 218 例地贫患儿铁代谢情况进行了分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 10 月至 2014 年 12 月于本院住院或就诊的初诊为贫血且未予输血治疗的患儿共 275 例,男 149 例、女 126 例。其中地贫患儿 218 例,缺铁性贫血(IDA)患儿 57 例。上述患儿均经血常规、血红蛋白电泳、铁代谢检测及地贫基因检测确诊;IDA 组患儿均经血红蛋白分析、基因诊断排除异常血红蛋白病、地贫。选取同一时期健康体检结果正常,采用血红蛋白分析排除了异常血红蛋白病、地贫,采用血清铁(SI)、总铁结合力(TIBC)及血清铁蛋白(SF)检测排除了 IDA 的 70 例儿童作为对照组,男 32 例、女 38 例,年龄为 1 个月到 16 岁。

1.2 方法

1.2.1 血细胞分析 采用全自动血细胞分析系统(ADVIA2120)

测定红细胞平均体积(MCV)、红细胞平均血红蛋白量(MCH)、红细胞分布宽度(RDW)等参数。

1.2.2 铁代谢指标检测 采用美国雅培 i2000 全自动化学发光分析仪检测。

1.2.3 地贫基因检测 (1) 缺失型 α 地贫分析:对于 α -SEA、 $\alpha^{3.7}$ 和 $\alpha^{4.2}$ 3 种常见的缺失型 α 地贫采用单管多重跨越断裂点的 PCR(Gap-PCR)技术检测。(2) 突变型 α 地贫:对于 QSM、CSM 和 WSM 等 3 种常见的突变型 α 地贫基因采用反向点杂交(RDB)法检测。(3) β 地贫分析:采用 RDB 法与 PCR 检测相结合的方法对 β 珠蛋白基因的 17 个位点的 18 种突变进行检测。以上检测的试剂盒均由亚能生物技术(深圳)有限公司提供。

1.2.4 结果判断 铁缺乏的诊断标准参照小儿 IDA 诊断标准^[2],除需满足 Hb 低于各年龄组正常值的条件外,另外还需要满足以下(1)、(2)中的任一项或(3)、(4)、(5)中的任两项才能诊断为铁缺乏。(1) SF < 16 $\mu\text{g/L}$; (2) 骨髓细胞外铁染色明显减少(0~+); (3) SI < 10.7 $\mu\text{mol/L}$; (4) TIBC > 62.7 $\mu\text{mol/L}$ 或转铁蛋白饱和度(TS) < 15%; (5) 红细胞原卟啉大于 0.9 为铁缺乏。铁负荷过重者以 SF > 200 $\mu\text{g/L}$ 、SI > 27 $\mu\text{mol/L}$ 、TS > 30%, 骨髓细胞涂片细胞外铁明显增加(++~++++)作为判断标准。

* 基金项目: 海口市重点科技项目(2013-67)。 作者简介: 夏威夷, 女, 主管检验师, 主要从事临床检验基础的研究。

1.3 统计学处理 运用SPSS17.0软件对检测数据进行统计学分析,多组间比较用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 地贫患儿基因型分布情况 218例地贫患儿中 α 地贫占47.71%(104/218),其中静止型 α 地贫(α^+ 地贫)占23.39%(51/218),标准型 α 地贫(α^0 地贫)占24.31%(53/218),血红蛋白H病(HbH病)占10.55%(23/218)。 β 地贫占30.28%(66/218),其中 β 地贫杂合子(β^+ 地贫)占24.77%(54/218), β 地贫双重杂合子或纯合子(β^0 地贫)占5.50%(12/218), $\alpha\beta$ 复合型地贫占11.47%(25/218)。

2.2 α 、 β 地贫患者铁负荷情况 218例地贫患儿中,铁缺乏者占38.99%(85/218);铁负荷过重者占16.97%(37/218)。 α 地贫患儿中61.54%(64/104)伴铁缺乏, β 地贫患儿中31.82%(21/66)伴铁缺乏。 α 地贫患儿中有9.45%(12/127)伴铁负荷过重, β 地贫患儿中37.88%(25/66)伴铁负荷过重。

2.3 各基因型地贫的铁负荷情况 在各基因型地贫患儿中, β^0 地贫患儿最易发生铁负荷过重,12例全部合并铁负荷过重(100.00%)。其他各基因型按铁负荷过重发生率依次为 $\alpha\beta$ 复合型地贫(20.00%)、 β^+ 地贫(14.81%)、HbH病(13.04%)、 α^0 地贫(11.32%)、 α^+ 地贫(5.88%)。地贫患儿合并铁缺乏的发生率从高到低依次为 α^+ 地贫(70.59%)、 α^0 地贫(39.62%)、HbH病(30.43%)、 β^+ 地贫(29.63%)、 $\alpha\beta$ 复合型地贫(20.00%)。12例 β^0 地贫均未检出铁缺乏,见表1。

2.4 各组铁代谢指标的比较 α 地贫和 β 地贫组的SI水平均高于IDA组($P < 0.05$); α 地贫组的SI水平与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$); β 地贫组SI水平明显高于对照组($P < 0.05$); α 地贫和 β 地贫组的TIBC水平均低于IDA组和对照组($P < 0.05$); α 地贫和 β 地贫两组的Tf水平高于对照组

($P < 0.05$); α 地贫组的Tf水平与IDA组比较差异无统计学意义($P > 0.05$); β 地贫组的Tf水平低于IDA组($P < 0.05$)。见表2。

表1 各基因型地贫的铁负荷[n(%)]

基因型	n	铁过剩	铁缺乏
α^+	51	3(5.88)	36(70.59)
α^0	53	6(11.32)	21(39.62)
HbH	23	3(13.04)	7(30.43)
β^+	54	8(14.81)	16(29.63)
β^0	12	12(100.00)	0(0.00)
$\alpha\beta$ 复合型	25	5(20.00)	5(20.00)
合计	218	37(16.97)	85(38.99)

表2 不同类型地贫、IDA及对照组铁代谢指标和Hb水平

组别	n	SI ($\mu\text{mol/L}$)	TIBC ($\mu\text{mol/L}$)	Tf (g/L)	Hb (g/L)
对照组	80	12.36	63.67	2.14	121.83
IDA组	57	4.68 ^a	73.58 ^a	3.29 ^a	89.68 ^a
α 地贫组	104	9.53 ^b	57.76 ^b	3.07 ^a	100.08 ^a
β 地贫组	66	17.71 ^{abc}	53.33 ^{abc}	2.62 ^{ab}	95.34 ^a

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与IDA组比较; ^c: $P < 0.05$, 与 α 地贫比较。

2.5 不同基因型地贫、IDA及对照组铁代谢指标的比较 α 地贫组(α^+ 地贫、 α^0 地贫组)SI、TIBC水平与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而Tf水平则高于对照组($P < 0.05$); β^0 地贫的SI水平明显高于其他各组($P < 0.05$); β^0 地贫组的Tf水平低于HbH病组和 α^+ 地贫组($P < 0.05$)。见表3。

表3 不同基因型地贫、IDA及对照组铁代谢指标水平($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SI($\mu\text{mol/L}$)	TIBC($\mu\text{mol/L}$)	Tf(g/L)	SF($\mu\text{g/L}$)
对照组	80	12.36 \pm 7.59 ^b	63.67 \pm 6.35 ^b	2.14 \pm 0.57	101.32 \pm 86.35
IDA组	57	4.68 \pm 1.26 ^b	73.58 \pm 7.03 ^{ab}	3.29 \pm 0.89 ^a	14.09 \pm 7.12
α^+ 地贫组	51	7.12 \pm 8.14 ^b	65.28 \pm 9.03 ^b	4.10 \pm 0.45 ^{ab}	60.72 \pm 28.15
α^0 地贫组	53	10.79 \pm 7.66 ^b	54.27 \pm 15.26 ^b	3.08 \pm 0.46 ^a	75.40 \pm 31.67
HbH病组	23	11.87 \pm 9.38 ^b	49.49 \pm 8.34 ^b	2.33 \pm 0.43 ^{ab}	129.28 \pm 44.23 ^a
β^+ 地贫组	54	13.31 \pm 7.26 ^b	54.08 \pm 14.28 ^b	2.43 \pm 0.53 ^b	89.81 \pm 34.26
β^0 地贫组	12	34.57 \pm 18.98	45.15 \pm 18.76	2.03 \pm 0.51	403.05 \pm 51.74 ^a
$\alpha\beta$ 复合型地贫组	25	19.89 \pm 6.33 ^b	55.42 \pm 15.32 ^b	3.29 \pm 0.47 ^b	135.92 \pm 43.08 ^a

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 β^0 地贫组比较。

3 讨 论

地贫是海南省高发的遗传性血液病。地贫患儿由于基因变异导致珠蛋白链的合成速率及结构异常,构成血红蛋白的珠蛋白的比例失衡,引起红细胞寿命缩短而出现过早溶血。铁储存能力在不同的地贫基因型中表现不同。由于铁负荷过重会导致肺含铁血黄素沉着症、血色病、心功能异常等^[3],而铁不足又会加重贫血及症状^[4-5],因此,地贫患儿体内铁负荷情况会严重影响其生存质量。

从本研究的结果可以看出,地贫患儿的铁负荷情况与其基因型有着十分密切的关系。地贫的各种基因型发生铁负荷过重或缺乏的概率各不相同。最易发生铁负荷过重的是 β 地贫纯合子,12例 β 地贫纯合子均为铁负荷过重。根据地贫类型不同,合并缺铁的程度有所不同^[6]。最易合并铁缺乏的是 α^+ 地贫(70.59%),其次是 α^0 地贫(39.62%)。在地贫患儿中,

β 地贫纯合子及HbH病患儿由于红细胞破坏较多,溶血严重,输血的次数多,因此铁负荷过重。而 α^+ 、 α^0 地贫患儿和 β^+ 地贫患儿症状较轻,输血的次数较少,在低铁饮食、铁吸收不足、铁需要量较大时均可引起铁缺乏。贫血促进肠道对铁的吸收,加之铁利用障碍及长期反复输血造成体内铁负荷过重,铁沉积在内脏会导致器官纤维化和功能丧失,这是引起患儿死亡的主要原因之一^[7]。地贫合并缺铁时,贫血的发生率会增高,且贫血程度加重^[8]。

SI是反映铁负荷的最直观的指标。重型 β 地贫是一种致死性的遗传性溶血性疾病^[9],而铁超载是重型 β 地贫致残和致死的主要原因之一^[10]。本研究显示, β^0 地贫组SI水平高于其他各组,一方面是由于 β^0 地贫的患儿溶血严重,导致大量的铁从血红蛋白中释放,另一方面由于严重贫血导致肠道代偿性过多地吸收铁,造成体内铁负荷过重。而 α^+ 地贫、 α^0 地贫、HbH病及

β^+ 地贫患儿 SI 水平与对照组无明显差异, 说明其体内溶血程度轻、症状较轻, 不用输血或输血的次数少, 所以体内无铁负荷过重发生^[11]。

SF 是反映体内铁储存状态的重要的敏感指标之一, 是判定体内铁缺乏及铁负荷过高的有效指标^[12]。本研究显示, 各组地贫患儿中, β^0 地贫组、HbH 病组和 $\alpha\beta$ 复合型地贫患儿 SF 水平升高, 而静止型 α 地贫、 α^0 地贫及 β^+ 地贫患儿 SF 水平无明显升高, 提示 SF 的升高与溶血的严重程度相关, 并能反映铁负荷状况。铁超载可引起生长发育和体内多种内分泌功能异常, 并且是重型 β 地贫致残和致死的首要原因, 其严重程度与 SF 水平密切相关^[13]。

TIBC 和 Tf 是反映血液运输铁的能力的指标, 可以间接反映体内的铁负荷。TIBC 增高多见于 IDA, 溶血性贫血时则为降低或正常^[14], 本研究显示 IDA 组 TIBC 和 Tf 高于对照组, 这是因为在体内铁缺乏时, 为满足机体对于铁的需求, 只能加速从肠道吸收铁, 这就势必导致 TIBC 和 Tf 代偿性增加。不同基因型地贫的 TIBC 和 Tf 水平存在明显差异, 反映出铁代谢在不同类型地贫患儿中的真实情况。临床症状最严重的 β^0 地贫组 TIBC 水平低于其他地贫组, 说明 β^0 地贫铁负荷最重, 为保证机体铁的平衡, 必要减少对肠道中铁的转运, 使得 TIBC 代偿性的降低。临床表现较轻的 α^+ 地贫组、 α^0 地贫组、 β^+ 地贫组 TIBC 水平与对照组无明显差异且均低于 IDA 组, 与 SI 水平变化一致。HbH 组 TIBC 水平低于健康对照组但 SI 水平却与对照组相近, 这是由于患儿体内存在着铁负荷过重的情况。

总之, 地贫患儿体内的铁负荷与其所患地贫的基因型有着非常密切的关系。地贫患儿可能并发缺铁, 地贫并发缺铁时, 贫血的发生率会增高, 且加重贫血程度。因此, 在地贫高发地区, 对于小细胞低色素性贫血的患儿, 在做好地贫筛查、基因检测的同时, 应及时对其进行铁代谢检测, 尤其是 α^+ 地贫及 α^0 地贫、缺铁型 HbH 病及杂合子 β 地贫患儿。对伴有缺铁的地贫患儿应适量补铁, 以提高血红蛋白水平, 减轻临床症状。对铁负荷过重的地贫患儿, 定期检测铁代谢水平有助于及时进行去铁治疗, 以减少、避免铁沉积过多引起相关疾病。

参考文献

- [1] 陈运春, 王海波, 吴智明, 等. 海南省 1620 例地中海贫血基因突变检测分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(2): 18-19.
- [2] 张之南, 杨天楹, 郝玉书. 血液病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 391.
- [3] Westwood M, Anderson LJ, Pennell DJ. Treatment of cardiac iron overload in thalassemia major[J]. Haematologica, 2003, 88(5): 481-482.
- [4] 赵玉红, 杨先军, 贾苍松, 等. 珠蛋白生成障碍性贫血伴缺铁的发生率及意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2001, 16(1): 10-11.
- [5] Madan N, Sikka M, Sharma S, et al. Haematological parameters and HbA2 levels in beta-thalassaemia trait with coincident iron deficiency[J]. Indian J Pathol Microbiol, 1998, 41(3): 309-313.
- [6] Zimmermann MB, Fucharoen S, Winichagool P, et al. Iron metabolism in heterozygotes for hemoglobin E (HbE), alpha-thalassemia 1, or beta-thalassemia and in compound heterozygotes for HbE/beta-thalassemia[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 88(4): 1026-1031.
- [7] Westwood M, Anderson LJ, Pennell DJ. Treatment of cardiac Iron overload in thalassemia major[J]. Haematologica, 2003, 88(5): 481-482.
- [8] Hinchliffe RF, Lilleyman JS. Frequency of coincident iron deficiency and beta-thalassaemia trait in British Asian children[J]. J Clin Pathol, 1995, 48(6): 594-595.
- [9] 李熙鸿, 唐军, 郭文俊, 等. 重型 β -珠蛋白生成障碍性贫血患儿 hTERT 基因表达的研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(6): 449-452.
- [10] Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2003, 2003: 40-61.
- [11] Boonchaleermvichian C, Paritpokee N, Bhokaisawan N, et al. Marked increase in serum transferrin receptor among Thai children with Hb-E-beta-thalassaemia[J]. J Paediatr Child Health, 2002, 38(6): 601-603.
- [12] 胡若愚, 叶飞, 詹乾钢, 等. 血清铁蛋白检测的临床价值[J]. 中国误诊学杂志, 2001, 1(7): 1089-1090.
- [13] 黄永兰, 刘莎, 夏婷, 等. 重型 β -地中海贫血患儿生长发育异常及其与铁超负荷的关系[J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(5): 603-606.
- [14] 谭齐贤. 临床血液学和血液检验[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 108.

(收稿日期: 2015-05-21)

(上接第 2946 页)

- [1] 原发性肝癌诊断中的临床价值[J]. 中外医学研究, 2014, 12(22): 66-67.
- [2] 张国良. α -L-岩藻糖苷酶在各型肝病中的临床应用[J]. 中国医药指南, 2015, 13(1): 195-196.
- [3] 徐瀚峰, 王礼学, 朱传东, 等. 联合检测血清 GP73, AFP, AFP-L3 及 AFU 在原发性肝癌诊断中的作用[J]. 安徽医药, 2014, 18(2): 282-284.
- [4] 孔祥亘, 韩绍磊, 郑昭敏, 等. 高尔基体蛋白 73 联合甲胎蛋白异质体在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 山东大学学报: 医学版, 2011, 49(4): 110-114.
- [5] 赵运胜, 王猛, 李军良, 等. 血清高尔基体蛋白 73、异常凝血酶原、磷脂酰基醇蛋白聚糖-3 和甲胎蛋白联合检测对原发性肝癌的早期诊断价值研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(32): 3730-3733.
- [6] 杨收平, 李海英. 血清 AFP 和高尔基体蛋白 73 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 重庆医学, 2012, 41(27): 2880-2882.

- [7] 高文峰, 郑加生, 孙斌. 联合检测 α -L-岩藻糖苷酶、甲胎蛋白在原发性肝癌诊断中的临床价值[J]. 中日友好医院学报, 2010, 24(6): 349-350.
- [8] 黄勇, 杨其江, 王普杰, 等. 甲胎蛋白与 α -L-岩藻糖苷酶联合检测在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 中国医刊, 2013, 48(10): 51-52.
- [9] 吴友伟, 史丽萍, 张健, 等. 甲胎蛋白与 α -L-岩藻糖苷酶联合诊断原发性肝癌[J]. 中国临床保健杂志, 2013, 16(1): 25-28.
- [10] 李颤. α -L-岩藻糖苷酶联合 AFP、CA199 对原发性肝癌的早期诊断价值[J]. 中国现代医生, 2014, 52(24): 93-95.
- [11] 郭建利, 王燕. 联合测定血清铁蛋白 α -L-岩藻糖苷酶与甲胎蛋白在原发性肝癌诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(8): 986-987.
- [12] 陆建文. 原发性肝癌肿瘤标志物化学发光酶免疫分析方法及应用探析[J]. 中外医学研究, 2014, 12(28): 61-63.

(收稿日期: 2015-05-22)