

• 论 著 •

铁代谢异常在骨髓增生异常综合征中的临床价值

周开慧

(重庆市巴南区第二人民医院检验科 400054)

摘要:目的 探讨铁代谢异常改变对骨髓增生异常综合征(MDS)诊断和鉴别诊断的意义,以期为临床干预和预后提供重要参考。**方法** 回顾性分析该院 115 例 MDS、80 例再生障碍性贫血(AA)及 100 例健康体检者的临床基线资料,收集其外周血常规指标,血清铁蛋白和血清铁等铁代谢相关指标,并观察细胞化学铁染色、骨髓组织铁染色观察病理学形态,以及荧光原位杂交技术分析染色体核型。**结果** MDS、AA 和健康者间,在铁代谢指标如血清铁蛋白(SF)、血清铁(SI)、血清未饱和铁结合力(UIBC)、总铁结合力(TIBC)、可溶性转铁蛋白受体(sTfR)、转铁蛋白饱和度(TS)、铁粒幼红细胞等参数方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。未接受红细胞输注组和应急性接受少量红细胞输注组的 MDS 患者,在 SI、UIBC、TIBC、sTfR、TS、铁粒幼红细胞等参数方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 铁代谢指标具有简单易行且可重复检测的特点,是诊断铁过载和监测去铁治疗疗效的首选方法,可为 MDS 的临床辅助诊断、病情监测、预后评估等提供可靠的理论依据。

关键词:骨髓增生异常综合征; 铁代谢; 再生障碍性贫血

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.24.023

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)24-3445-04

Clinical value of iron metabolism disorder in myelodysplastic syndrome

ZHOU Kaihui

(Department of Clinical Laboratory, Ba'nán District Second People's Hospital, Chongqing 400054, China)

Abstract: Objective To explore the significance of abnormal changes of iron metabolism on the diagnosis and differential diagnosis in myelodysplastic syndrome (MDS) so as to provide an important reference for clinical intervention and prognosis. **Methods** The clinical baseline data from 115 cases of MDS, 80 cases of aplastic anemia (AA) and 100 subjects undergoing physical examination in our hospital were retrospectively analyzed. The data of peripheral blood routine indicators and iron metabolism related indicators of serum ferritin(SF) and serum iron(SI) were collected. The pathological morphology was observed by bone marrow tissue iron staining, cellular chemical iron staining and bone marrow tissue iron staining. And the chromosome karyotypes were also observed. **Results** There was statistically significant difference ($P < 0.05$) among MDS, AA and healthy subjects in the respects of iron metabolism indexes including SF, SI, unsaturated iron binding force (UIBC), total iron binding force (TIBC), soluble transferrin receptor (sTfR), transferrin saturation (TS) and sideroblasts. Similarity, the MDS patients without accepting red blood cell (RBC) transfusion had statistically different from those with accepting a small amount of RBC transfusion in the aspects of SI, SF, UIBC, sTfR, TS and sideroblasts ($P < 0.05$). **Conclusion** The iron metabolism indexes have the advantages of simple and easy operating, and repeatable testing, which can be regarded as the first choice method for diagnosing iron overload and monitoring the deferrization therapy and contributes to provide the reliable theory basis for clinical auxiliary diagnosis, condition monitoring and prognosis evaluation of MDS.

Key words: myelodysplastic syndromes; iron metabolism; aplastic anemia

骨髓增生异常综合征(MDS)是起源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病,特点是髓系细胞发育异常,表现为无效造血、难治性血细胞减少,高风险向急性髓系白血病(AML)转化^[1-2]。近年来大量的研究表明,MDS患者常常伴随以不同程度的铁负荷过高的相关铁代谢障碍,红细胞输注依赖及铁超负荷不仅导致器官损害,也可直接损害造血系统功能,从而可能影响MDS患者的自然病程^[3]。目前认为铁代谢障碍主要原因可能是由于MDS患者的无效造血和输血依赖,但迄今国内外对MDS铁代谢紊乱的研究主要集中在输血依赖性MDS患者,而对于单纯的无效造血即未接受红细胞输血或未形成输血依赖的MDS患者铁代谢状况鲜有研究^[4-5]。为此,本研究从红细胞铁代谢的角度研究MDS患者骨髓内无效造血中铁代谢指标的改变和紊乱,并选取再生障碍性贫血(AA)患者和健康体检者为对照组,进一步明确MDS患者的铁代谢异常及

其对临床的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2005~2015年本院门诊或住院部新确诊的115例MDS患者(MDS组)。按2008年世界卫生组织(WHO)标准对患者进行回顾性诊断和分型,其中难治性贫血伴单系发育异常(RCUD)18例,RA伴有环状铁粒幼红细胞(RARS)11例,难治性贫血细胞减少伴有多系发育异常(RCMD)43例,RA伴原始细胞增多(RAEB-1)22例,RA伴原始细胞增多(RAEB-2)18例,MDS伴单纯5q⁻¹1例,未分类MDS(MDS-U)2例。在本院随机选取80例再生障碍性贫血(AA)患者作为AA组,其诊断标准参考中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组《再生障碍性贫血诊断治疗专家共识》^[1]。随机抽取100例在本院健康体检者作为健康对照组。排除标准:先天性骨髓衰竭综合征患者;既往接受环孢素和抗人胸腺细胞球蛋

白等免疫抑制剂治疗患者;既往使用抗肿瘤药物及放疗造成的继发性骨髓增生低下患者;感染、代谢异常、营养异常、自身免疫性疾病等造成骨髓增生低下的非血液系统疾病患者;肝、脾、淋巴结肿大患者;骨髓活检组织长度小于 1 cm,镜下骨小梁间隙<4 个的患者^[6]。

1.2 仪器与试剂 各指标的测定均由本院检验科和骨髓室完成,正常值参照检验科及骨髓室的正常值参考范围。所有标本均由至少 2 位检验医师独立阅片,当诊断意见不一致的病例,共同商讨确定诊断。

1.3 方法 采用亚铁嗉比色法和放射免疫法测定患者血清铁(SI)、血清铁蛋白(SF)水平;采用固相夹心酶联免疫分析技术测定血清转铁蛋白(Tf)、可溶性转铁蛋白受体(sTfR);总铁结合力(TIBC)=转铁蛋白(Tf)/0.70;血清未饱和铁结合力(UIBC)=总铁结合力(TIBC)-血清铁(SI);铁饱和度(TS)=血清铁(SI)/总铁结合力(TIBC)×100%。采用普鲁士蓝染色法对骨髓组织铁染色并分级;利用荧光原位杂交技术对骨髓标本进行染色体核型分析,经过固定、脱水、杂交、洗脱和 Rnase 处理,最后在荧光显微镜下观察并分析结果。

1.4 统计学处理 所有数据应用 SPSS 18.0 软件进行统计处理。所有定量资料均以 Kolmogorov-Smirnov 法进行正态分布检测,服从正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布者以中位数表示。定性资料及等级资料以百分比表示。定量资料两组组间的比较采用独立样本 *t* 检验;定性资料两组组间的比较采用 χ^2 检验;多个亚组间的比较基于方差分析的 Bonferroni 校正检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线资料 115 例 MDS 患者包括未接受红细胞输注者 81 例和应急性接受少量红细胞输注者 34 例,其中男 76 例,女 39 例,男女比为 1.9 : 1,中位年龄 58.4 岁。115 例 MDS 患者中,出现脾脏肿大者 62 例(53.9%),肝脏肿大者 7 例(6.1%);在临床诊疗期间转急性白血病患者 21 例(18.3%),其转白血病中位时间为 2.8 个月。80 例 AA 患者中,均未出现脾脏肿大,但有出血倾向 35 例(43.8%)。100 例健康体检者均无肝大、脾大,也无出血倾向。

2.2 外周血常规和铁代谢指标在 MDS、AA 和健康者间的比较 MDS 组、AA 组及健康对照组在血红蛋白、红细胞、血小

板等方面的差异有统计学意义($P < 0.05$);在 SF、SI、UIBC、TIBC、sTfR、TS、铁粒幼红细胞等参数方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 红细胞输注对铁代谢指标的影响 未接受红细胞输注组和应急性接受少量红细胞输注组的 MDS 患者,在 SF、SI、UIBC、TIBC、sTfR、TS、铁粒幼红细胞等参数方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。为了排除红细胞输注对各组间铁代谢指标的影响,本研究采用方差分析,结果显示是否进行红细胞输注对 SF 差异有统计学意义($F = 45.86, P < 0.01$),但对 SI、UIBC、TIBC、sTfR、TS 等指标影响不大。见表 2。

2.4 荧光原位杂交(FISH)检测 MDS 组中有 53 例患者行 FISH 检测,结果 42 例(79.24%)出现染色体异常。对 MDS 通过国际预后积分系统(IPSS-R)分组,53 例 MDS 患者中,极低危组 2 例,低危组 13 例,中危组 26 例,高危组 10 例,极高危组 2 例,各组之间的在铁代谢指标如 SF、SI、UIBC、TIBC、sTfR、TS、铁粒幼红细胞、细胞内外铁水平均差异无统计学意义($P > 0.05$),但中高危组的各个指标均值要高于低危组,呈增高趋势。

表 1 外周血常规和铁代谢指标在 MDS、AA 和健康者间的比较($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | MDS 组 | AA 组 | 健康对照组 |
|---------------------------|----------------|---------------|--------------|
| 血红蛋白(g/L) | 79.30±15.85* | 64.65±13.72* | 126.57±16.90 |
| 红细胞($\times 10^9/L$) | 2.37±0.58* | 2.02±0.63* | 4.34±0.62 |
| 白细胞($\times 10^9/L$) | 4.96±1.54 | 2.58±1.33 | 4.86±1.78 |
| 血小板($\times 10^9/L$) | 84.59±14.71*# | 43.68±15.54* | 162.47±16.94 |
| SI($\mu\text{mol/L}$) | 25.18±5.72# | 35.54±5.85* | 21.97±6.06 |
| Tf(mg/L) | 3.21±0.66*# | 2.65±0.68 | 2.80±0.64 |
| TIBC($\mu\text{mol/L}$) | 78.13±12.52 | 68.26±13.70 | 69.37±13.04 |
| TS(%) | 48.40±6.50# | 62.70±6.80* | 33.20±6.10 |
| sTfR(mg/L) | 1.98±0.43 | 2.24±0.45* | 1.56±0.37 |
| SF($\mu\text{mol/L}$) | 486.50±84.80*# | 592.40±78.10* | 185.30±83.00 |

注:与对照组相比较,* $P < 0.05$;与 AA 组相比较,# $P < 0.05$ 。

表 2 MDS 亚组间患者的铁代谢相关指标和铁染色检测结果

| 指标 | MDS 组 | 接受红细胞输注组 | 未接受红细胞输注组 |
|---|----------------|-----------------|----------------|
| SF($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$) | 486.50±84.80 | 550.30±97.20* | 435.40±90.50 |
| SI($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$) | 25.18±5.72 | 32.44±6.18* | 21.75±5.98 |
| 血清未饱和铁结合力($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$) | 21.35±4.88 | 14.61±5.05* | 25.28±4.97 |
| TIBC($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$) | 78.13±12.52 | 79.42±14.35* | 70.68±13.81 |
| TS($\bar{x} \pm s, \%$) | 48.40±6.50 | 63.50±7.20* | 42.80±6.90 |
| 铁粒幼红细胞[中位数(范围)] | 0.937(0~1.000) | 0.940(0~1.000)* | 0.900(0~1.000) |
| 环形铁粒幼细胞[中位数(范围)] | 0(0~0.550) | 0.012(0~0.290) | 0(0~0.550) |
| 细胞外铁[n(%)] | | | |
| - | 23(20.0) | 7(20.6) | 18(22.2) |
| + | 26(22.6) | 9(26.5) | 21(25.9) |
| ++ | 39(33.9) | 12(35.3) | 29(35.8) |

续表 2 MDS 亚组间患者的铁代谢相关指标和铁染色检测结果

| 指标 | MDS 组 | 接受红细胞输注组 | 未接受红细胞输注组 |
|---------------|----------|----------|-----------|
| +++ | 27(23.5) | 6(17.6) | 13(16.0) |
| 骨髓组织铁染色[n(%)] | | | |
| - | 35(30.4) | 8(23.5) | 26(32.1) |
| + | 52(45.2) | 16(47.1) | 40(49.4) |
| ++ | 12(10.4) | 4(11.7) | 8(9.8) |
| +++ | 10(8.7) | 4(11.7) | 4(5.0) |
| ++++ | 6(5.2) | 2(5.9) | 3(3.7) |

注:与未接受红细胞输注组相比较,* P<0.05。

3 讨 论

MDS 是一组以无效造血为主要病理特征的疾病,大约 80% 的 MDS 患者会表现出不同程度的贫血,其代偿机制主要是通过肠道代偿性吸收过多的铁以满足造血需要^[7]。超过 40% MDS 患者逐渐进展为红细胞输注依赖,但随着大量外源性红细胞输注的增加,同时伴随肠道铁吸收的代偿性增加,导致机体继发性铁负荷过载的发生,将严重影响患者的生存质量和生活质量^[8]。在对非输血依赖的 MDS 患者,无效造血可能既是引起贫血的原因,也是引起机体铁代谢紊乱的主要原因。因此,研究贫血患者铁代谢的病理学和临床血液学表现,是当前血液造血系统疾病亟待解决的重要科学问题,将有助于制订更为优化的诊疗策略和作出精准的临床决策^[9]。

SF、TF、TIBC 和 SI 等血清铁代谢指标能够定量评价机体铁的状态,而准确估计机体铁状态是临床上鉴别其他类型缺铁性贫血与慢性病贫血伴铁缺乏的关键^[10]。其中以缺铁性贫血和慢性病贫血伴铁缺乏是临床上最常见的两类贫血,形态上均表现为小细胞低色素性,骨髓形态学上极易误诊^[11]。本文研究发现,在 MDS 组、AA 组及健康对照组中,铁代谢指标与骨髓检查的临床诊断一致性较高。结果显示,MDS 患者总体和未接受红细胞输注的患者 SF 值明显高于健康体检者,提示 MDS 的无效造血可导致铁负荷过载,红细胞输注则进一步加速和恶化铁在体内的蓄积,加重铁代谢紊乱^[12]。这可能与 SF 也是急性反应蛋白有关,慢性病贫血伴铁缺乏的炎症状况可使其升高,因此,不能有效判断出慢性病贫血伴铁缺乏的情况。由此可见,SF、TIBC、TF 及 SI 等铁代谢指标对单纯性缺铁性贫血的实用价值更大,骨髓铁染色仍然是鉴别铁缺乏最可靠的方法^[13]。因此,当面对 MDS 等贫血患者时要综合多学科团队充分评估骨髓造血功能状态,不仅要在诊疗前制订全面综合的评估计划,在临床干预阶段,要实时动态多次监测机体铁代谢、脏器功能状态等相关的重要指标,有助于控制铁过载、保护器官功能,延长患者生存时间^[14]。

本研究发现,就诊前未接受红细胞输注的 MDS 患者 SF 值与患病时间无关,这表明患者通过肠道吸收的铁并未随患病时间的延长而相应增加^[15]。同时,也发现这组患者中原始粒细胞比例<0.05 者 SF 值增高,由此,推测在低危 MDS 患者中可能存在造成铁过载的其他机制。本研究在光镜下观察发现,MDS 组中细胞内外铁增多的患者骨髓小粒可染铁主要呈球菌状分布,是无效造血在形态上的一种表现,可能与线粒体酶的缺陷有关也可能与原位溶血有关,其出现机制有待进一步研究证实^[16]。

幼红细胞膜上的 TfR 是摄铁的主要通道,sTfR 作为 TfR

的酶切形式,与转铁蛋白受体呈正相关。研究认为,在缺铁状况下,sTfR 直接反映机体的铁储量,而在不缺铁的情况下,该指标可用来评价骨髓造血功能及某些情况下整体骨髓造血,可以间接反映骨髓幼红细胞比例^[17]。本研究结果显示,MDS 患者的 sTfR 的变化与健康患者相比较,差异无统计学意义(P>0.05);而 AA 患者的 sTfR 的变化与健康者相比较,差异有统计学意义(P<0.05)。三组间 sTfR 的差异表明,sTfR 水平在评价 MDS 患者骨髓造血功能方面存在缺陷,其原因可能是由于 MDS 存在不同程度的无效造血,致骨髓幼稚红细胞发育异常,其表面转铁蛋白受体表达数目差异较大,或增加或减少或正常,由此推测与 MDS 异质性疾病本身有关,不能真实地反映骨髓增生程度及幼红细胞比例^[6]。为此,Matsuda 等^[17]提出了 sTfR-E 新指标,公式为 sTfR-E=血清可溶性转铁蛋白受体水平/[骨髓造血组织有核细胞量(%)×骨髓幼红细胞数(%)],在其研究中表明 MDS 患者的 sTfR-E 值小于 AA 患者,并通过流式细胞术证实 MDS 患者单个幼红细胞膜上的 TfR 受体数目表达减少,而 AA 患者单个幼红细胞上的膜受体数明显增加,且高于健康者,该指标在一定程度上间接反映了单个幼红细胞膜表面的 TfR 数量。因此,应该将 sTfR、骨髓造血组织增生程度、幼红细胞比例三者综合起来考虑,更全面真实地评价 MDS 患者骨髓增生程度及评价骨髓造血,特别是在鉴别诊断 AA 和 MDS 上有重要价值^[18]。

SF 和 TS 等无创性检测手段已逐渐成为临床诊断铁过载和监测去铁治疗疗效的方法,其具有简单易行、相对便宜且可重复检测的特点,是诊断铁过载和监测去铁治疗疗效的首选方法,通过研究 MDS 未输血患者和输血患者的铁代谢指标变化,为更进一步明确骨髓无效造血特点及为临床的辅助诊断、病情监测、预后评估等提供可靠的理论依据。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(11):1042-1048.
- [2] Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2015 Update on diagnosis, risk-stratification and management[J]. Am J Hematol, 2015, 90(9):831-841.
- [3] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 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.
- [4] Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: contemporary review and how we treat[J]. Am J

Hematol, 2016, 91(1):76-89.

[5] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2015 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(11): 804-809.

[6] 覃霞, Baumann I, 陈静, 等. 130 例骨髓增生异常综合征(难治性血细胞减少)和获得性再生障碍性贫血患儿的临床及病理特征分析[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(8): 713-718.

[7] Taran SJ, Taran R. Role of iron chelation in improving survival; An integral part of current therapy for myelodysplastic syndromes[J]. South Asian J Cancer, 2015, 4(4):186-188.

[8] 彭碧, 曾白华, 陈小红. 铁代谢相关血清学指标在贫血诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(5): 552-554.

[9] Chamseddine AN, Jabbour E, Kantarjian HM, et al. Unraveling Myelodysplastic Syndromes; Current Knowledge and Future Directions[J]. Curr Oncol Rep, 2016, 18(1): 4.

[10] Kawai N, Matsuda A, Jinnai I, et al. Proposal of criteria for dyserythropoiesis in the diagnosis of myelodysplastic syndromes[J]. Int J Hematol, 2016, 103(2):227-233.

[11] Burgstaller S, Wiesinger P, Stauder R. Myelodysplastic syndromes in the elderly; treatment options and personalized management[J]. Drugs Aging, 2015, 32(11): 891-905.

[12] 董海波, 谢品浩, 袁翠英, 等. 病态造血在骨髓增生异常综合征诊断中的意义[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(5): 685-688.

[13] Remacha F, Arrizabalaga B, Villegas A, et al. Evolution of iron overload in patients with low-risk myelodysplastic syndrome: iron chelation therapy and organ complications [J]. Ann Hematol, 2015, 94(5):779-787.

[14] 陈梅, 顾俊, 陆弘逾, 等. 骨髓增生异常综合征输血依赖患者铁代谢状况分析[J]. 实用临床医学, 2016, 17(1):1-4.

[15] Wood JC. Estimating tissue iron burden: current status and future prospects[J]. Br J Haematol, 2015, 170(1): 15-28.

[16] 邢丽丽, 秦卫玲, 窦敬芳, 等. 细胞形态学异常在骨髓增生异常综合征的诊断价值[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2016, 34(1):12-15.

[17] Matsuda A, Jinnai I, Iwanaga M, et al. Correlation between dysplastic lineage and type of cytopenia in myelodysplastic syndromes patients with refractory anemia according to the FAB classification[J]. Am J Clin Pathol, 2013, 140(2):253-257.

[18] Taran SJ, Taran R. Role of iron chelation in improving survival; An integral part of current therapy for myelodysplastic syndromes[J]. South Asian J Cancer, 2015, 4(4):186-168.

(收稿日期:2016-09-12 修回日期:2016-10-30)

(上接第 3444 页)

个项目的强阳性标本得来, 5 个项目的 C50 验证结果在 47.5%~60.0%, 全部验证正确。在确定了 C50 后, 对 5 个项目 C50+20% 的浓度各进行 40 次检测, 阳性率均在 95.0% 及以上; 对 5 个项目 C50-20% 的浓度各进行 40 次检测, 阴性率都在 95.0% 及以上, 验证通过, 说明 5 个项目的 (C50-20%)~(C50+20%) 浓度包含了 C5~C95 的区间。C5~C95 区间的宽度暗示了定性试验的精密度, 因为其反映了重复性检测结果不一致的浓度范围, C5~C95 的区间越窄, 代表方法越好^[4]。同时, 5 个项目在 C95 验证通过的情况下也说明 5 个项目检测限也验证通过。

当实验室同时使用 2 套以上的检测系统检测同一项目时, 必须保证两者检测结果的一致性^[5]。本室对各项目的 10 例阳性标本和 10 例阴性标本用常规手工操作试验方法和 TECAN 全自动酶免一体机检测来验证两个方法的一致性, 各个项目的阳性符合率和阴性符合率均为 100.0%, 通过计算 Kappa 系数来评价其一致性, 5 个项目两种方法检测一致性较好。

本实验室乙肝五项定性检测使用方法及试剂盒相关性均验证合格, 常规手工操作试验方法和 TECAN 全自动酶免检

测两种方法学比较结果一致性较好。

参考文献

[1] 中国合格评定国家认可委员会. 医学实验室质量和能力认可准则在临床免疫学检验领域的应用说明[S]. 北京: 中国合格评定国家认可委员会, 2012.

[2] Clinical and Laboratory Standards Institute. EP12-A2 User protocol for evaluation of qualitative test performance; approved guideline[S]. PA, USA: CLSI, 2009.

[3] 中国合格评定国家认可委员会. ISO15189:2007 医学实验室质量和能力的专用要求[S]. 北京: 中国合格评定国家认可委员会, 2008.

[4] 周辉, 张治国, 杜春英, 等. Bact/Alert 3D 系统与常用检测方法的比较[J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(7):902-903.

[5] 黄姣姣, 黄宪章, 庄俊华, 等. CLSI EP12-A2 文件在 HBeAb 定性检测性能评价中的应用[J]. 检验医学, 2012, 27(11):900-903.

(收稿日期:2016-09-04 修回日期:2016-10-23)

