

• 论 著 •

轻型珠蛋白生成障碍性贫血患者铁沉积状态的研究

陈炳龙, 杜红心, 周 政

(重庆三峡中心医院医学检验科, 重庆 404000)

摘要: 目的 了解轻型珠蛋白生成障碍性贫血(简称地贫)患者铁负荷的状态, 为临床干预提供依据。方法 选取经基因检测确诊的轻型地贫患者 458 例, 分为 α -地贫组及 β -地贫组; 以血常规正常的 120 例体检者为对照组。比较 3 组间血清铁、铁蛋白水平差异, 分析铁蛋白与患者年龄、基因型别及血红蛋白的相关性。结果 血清铁含量在 3 组间差异无统计学意义($P>0.05$), 而血清铁蛋白在 3 组间差异有统计学意义($P<0.05$), 且 β -地贫组高于 α -地贫组($P<0.05$); 各年龄段之间铁蛋白水平存在明显差异($P<0.05$), 且在小于或等于 20 岁及老年患者中水平较高; 在大于 20 岁的患者中, 铁蛋白水平与年龄存在一定程度的正相关; α -地贫组各基因型间血清铁蛋白水平比较, 差异有统计学意义($P=0.006$); β -地贫组血清铁蛋白与血红蛋白存在较弱的负相关($r=-0.252$, $P=0.001$)。结论 血清铁蛋白是评价地贫铁负荷的较敏感指标; 血清铁蛋白在大于或等于 20 岁的患者中与年龄呈正相关; α -地贫与 β -地贫患者铁负荷呈现不同的特征。

关键词: 珠蛋白生成障碍性贫血; 铁负荷; 血清铁蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.15.024

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2017)15-2082-03

Study on iron overload in thalassaemia minor patients

CHEN Binglong, DU Hongxin, ZHOU Zheng

(Department of Clinical Laboratory, Chongqing Three Gorges General Hospital, Chongqing 404000, China)

Abstract: Objective To assess of iron overload in thalassaemia minor patients and provide basis for clinical intervention. **Methods** A total of 458 thalassaemia minor patients confirmed by genetic tests were divided into two groups (α -thalassaemia group and β -thalassaemia group), and 120 healthy individuals were recruited into control group. Serum iron and serum ferritin were measured, correlations between serum ferritin and age, genotypes, hemoglobin were evaluated. **Results** There was no significant difference in serum iron among the three groups ($P>0.05$), but the differences of serum ferritin was statistically significant ($P<0.05$), and serum ferritin in the β -thalassemia group was higher than that of the α -thalassemia group ($P<0.05$). Serum ferritin also had significant differences between different age groups ($P<0.05$), and which was higher in young patients (≤ 20) and older patients. Besides that, in patients older than 20 years, the level of ferritin was positively correlated with age. Moreover, we found serum ferritin had statistically differences between genotypes in α -thalassaemia patients ($P=0.006$), and which had poor negatively correlation with hemoglobin in β -thalassaemia patients ($r=-0.252$, $P=0.001$). **Conclusion** Serum ferritin was a sensitive indicator to assess iron overload in thalassaemia minor patients, and which was positively correlated with age in thalassaemia patients 20 or more than 20 years old. Our research also indicates different iron overload traits between α -thalassaemia patients and β -thalassaemia patients.

Key words: thalassaemia minor; iron overload; serum ferritin

珠蛋白生成障碍性贫血(简称地贫)是溶血性贫血的一种, 是由珠蛋白基因突变, 造成肽链合成障碍所致的遗传性贫血, 主要分布于东南亚及地中海地区。我国南方一些省份, 如广东省、广西壮族自治区等发病率也较高^[1], 以轻度贫血多见。地贫的主要危害是由患者体内铁超负荷引起的并发症导致的^[2-3], 但由于轻型地贫症状轻微, 患者铁沉积的状态很难引起足够的重视。由于铁沉积是一个不断积累的过程, 即使是轻型地贫, 经长期进展也可能造成较严重的铁沉积。深入研究地贫患者体内铁沉积的情况对判断可能的并发症, 选择有效的治疗措施等有重要价值。本研究拟通过分析地贫患者铁沉积情况, 以及铁沉积与年龄、基因型别、血红蛋白(Hb)水平等的关系, 为临床干预提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2012 年 9 月至 2016 年 9 月经本院基因检测确诊的地贫患者为研究对象,剔除纯合子及 $Hb \leq 60 \text{ g/L}$ 者, 共 458 例, 其中 α -地贫组 161 例, 男 46 例, 女 115 例, 年龄

0~82 岁; β -地贫组 297 例, 男 87 例, 女 210 例, 年龄 0~85 岁。所有患者均无明显症状或仅有轻微症状, 平时也未输血治疗。本文根据患者临床表现、 $Hb > 60 \text{ g/L}$ 及基因型(α -地贫基因部分缺失, β -地贫突变杂合子)将其纳入为轻型地贫组。随机选择 2015 年 1 月至 2016 年 9 月本院体检健康者 120 例为对照组, 其中男 38 例, 女 82 例, 年龄 2~77 岁, 对照组血常规检测结果显示: $Hb > 110 \text{ g/L}$ 、红细胞平均体积(MCV) $> 82 \text{ fL}$ 、平均红细胞血红蛋白含量(MCH) $> 27 \text{ pg}$, 排除铁代谢相关的疾病。收集所有研究对象血常规、血清铁、铁蛋白数据及地贫患者基因检测资料。 α -地贫组、 β -地贫组及对照组性别比例、年龄等比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 仪器与试剂 杭州博日/TC-96/T/H(a)PCR 仪, 深圳亚能 YN-H18 杂交仪, 罗氏 Cobas8000 全自动生化仪, 罗氏 Cobas E602 全自动电化学发光分析仪, 日本 Sysmex-XT4000i 全自动血细胞分析仪。亚能生物技术(深圳)有限公司地贫基因检测试剂盒, 罗氏公司血清铁、铁蛋白检测试剂。

1.3 检测方法

1.3.1 地贫基因分型 α -地贫基因分型使用跨越断裂点的 PCR(gap-PCR)技术检测,可区分 $-\text{SEA}$ 、 $-\alpha 3.7$ 、 $-\alpha 4.2$ 这 3 种缺失类型; β -地贫基因分型使用 PCR-反向点杂交(PCR-RDB)技术检测,可检测 CD41-42、CD43、IVS-II-654、-28、-29、-30、-32、CD71-72、 β E、CD17、CD31、CD14-15、CD27/28、IVS-I-1、IVS-I-5、CAP+1、Initiation codon 等 17 个位点的突变。检测试剂为亚能生物技术(深圳)有限公司 α -地贫基因检测试剂盒。

1.3.2 血清铁蛋白 使用罗氏 Cobas E602 全自动电化学发光分析仪及罗氏配套试剂检测。

1.3.3 血清铁 使用罗氏 Cobas8000 全自动生化仪及罗氏配套试剂检测。

1.3.4 血常规 使用日本 Sysmex-XT4000i 全自动血细胞分析仪及配套试剂检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析,数据经初步分析,呈非正态分布且方差不齐,考虑使用非参数检验。文中计量资料以中位数及四分位间距 M (Q_1, Q_3)表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验,两组间比较使用 Mann Whitney U 检验,相关性分析采用 Spearman 相关分析法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

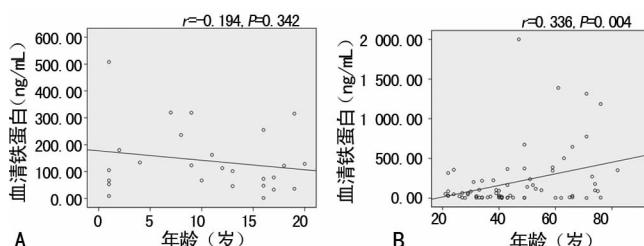
2.1 3 组研究对象血清铁、铁蛋白水平比较 血清铁水平在 3 组间比较,差异无统计学意义($H = 3.194, P > 0.05$);血清铁蛋白水平在 3 组间比较,差异有统计学意义($H = 13.484, P < 0.05$),且 β -地贫组的水平较 α -地贫组高,差异有统计学意义($U = -3.211, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组研究对象血清铁、铁蛋白水平比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

组别	血清铁	铁蛋白
对照组	14.20(9.69, 19.05)	77.90(27.05, 121.20)
α -地贫组	10.48(6.66, 18.10)	82.67(9.80, 209.80)
β -地贫组	12.55(7.29, 20.30)	128.30(57.99, 339.00)
P	0.203	0.001

2.2 α -地贫患者各基因型血清铁蛋白水平比较 α -地贫患者各基因型血清铁蛋白水平比较,差异有统计学意义($H = 12.460, P = 0.006$)。 β -地贫患者主要基因型血清铁蛋白水平比较,差异无统计学意义($H = 1.282, P = 0.773$)。见表 2、3。

2.3 α -地贫组及 β -地贫组各年龄段铁蛋白水平比较 2 组各年龄段铁蛋白水平比较,差异有统计学意义($U = 20.362, 24.655, P = 0.004, 0.001$),其中低于 20 岁的患者与 50 岁以上



注:A 为 α -地贫组年龄(≤ 20 岁)与血清铁蛋白水平的相关性;B 为 α -地贫组年龄(> 20 岁)与血清铁蛋白水平的相关性;C 为 β -地贫组(≤ 20 岁)与血清铁蛋白水平的相关性;D 为 β -地贫组(> 20 岁)与血清铁蛋白水平的相关性。

患者的铁蛋白水平呈现两个高峰。见表 4。

表 2 α -地贫患者各基因型血清铁蛋白水平
[$M(Q_1, Q_3)$, ng/mL]

型别	血清铁蛋白
$\alpha\alpha/\alpha 3.7$	9.14(3.99, 96.55)
$\alpha\alpha/-\text{SEA}$	102.00(30.84, 315.60)
$\alpha\alpha/\alpha 4.2$	65.14(4.17, 212.50)
复合型	89.64(55.87, 195.18)

注:复合型是指 $-\alpha 4.2/-\text{SEA}$ 、 $-\alpha 3.7/-\text{SEA}$ 或 $-\alpha 3.7/\alpha 4.2$ 。

2.4 地贫患者年龄与血清铁蛋白水平的相关性 小于 20 岁的 α -地贫($r = -0.194, P = 0.342$)及 β -地贫($r = -0.270, P = 0.058$)患者,年龄与血清铁蛋白均无显著相关;大于 20 岁的 α -地贫($r = 0.336, P = 0.004$)及 β -地贫($r = 0.329, P = 0.001$)成年患者,年龄与血清铁蛋白均存在一定的相关性。见图 1。

2.5 地贫患者 Hb 与血清铁蛋白水平的相关性 α -地贫组 Hb 与血清铁蛋白水平无显著相关性($r = -0.123, P = 0.249$); β -地贫组 Hb 与血清铁蛋白水平负相关性($r = -0.252, P = 0.001$)。

表 3 β -地贫患者主要基因型血清铁蛋白水平
[$M(Q_1, Q_3)$, ng/mL]

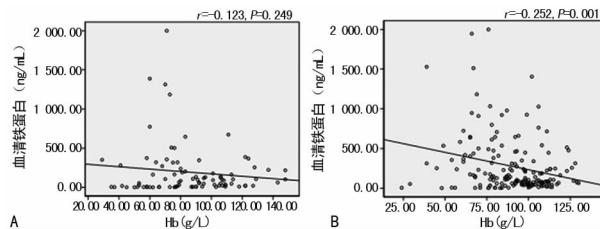
型别	血清铁蛋白
17 M/N	141.50(61.58, 461.15)
41-42 M/N	108.90(58.65, 365.70)
654 M/N	107.90(46.24, 337.35)
43 M/N	186.50(84.43, 272.80)

注:其他型别样本例数较少,未予统计。

表 4 地贫患者各年龄段铁蛋白水平 [$M(Q_1, Q_3)$, ng/mL]

年龄(岁)	α -地贫组	β -地贫组
≤ 1	66.65(20.90, 306.60)	139.20(59.29, 366.03)
1~<10	319.00(121.00, 321.00)	88.85(58.43, 323.35)
10~<20	104.75(30.17, 136.90)	71.49(13.31, 138.90)
20~<30	50.19(23.89, 84.36)	92.93(41.84, 192.53)
30~<40	20.16(6.64, 102.00)	81.95(54.11, 249.03)
40~<50	23.87(4.64, 257.30)	132.05(51.25, 435.45)
50~<60	163.50(99.52, 345.50)	272.55(89.76, 537.25)
≥ 60	177.40(9.80, 709.85)	380.40(143.40, 715.00)

图 1 地贫患者年龄与血清铁蛋白水平的相关性



注:A图为 α -地贫组Hb与血清铁蛋白水平的相关性;B图为 β -地贫组Hb与血清铁蛋白水平的相关性。

图2 地贫患者Hb与血清铁蛋白水平的相关性

3 讨 论

地贫主要依据临床表现、Hb及基因型等进行临床分型。 α -地贫分为静止型(缺失1个 α -地贫基因)、标准型(缺失2个 α -地贫基因)、Hb H病(缺失3个 α -地贫基因)及Hbbart,s胎儿水肿综合征(缺失4个 α -地贫基因)4型。 β -地贫分轻型、中间型、重型3型。轻型地贫患者一般不需要治疗,但对轻型地贫未见客观、统一的临床判断标准。本文中的观察对象基因型为杂合子、 $Hb > 60 \text{ g/L}$,且均为临幊上尚未做特殊处理的患者。研究其体内铁沉积的情况及规律,以期为可能的临幊干预提供依据。

输血及肠道对铁的吸收增加是造成地贫患者铁沉积的主要原因^[4-5]。血清铁及铁蛋白是评价铁含量的重要实验室指标,其中铁蛋白是体内铁储存的主要方式,较血清铁更为敏感,常用于地贫患者铁沉积状态的研究^[6-8]。本研究支持了这一观点,仅血清铁蛋白在地贫患者中升高,且 β -地贫组高于 α -地贫组,差异有统计学意义($P < 0.05$),总体上 β -地贫患者铁沉积更严重。这可能与地贫的基因型有关,研究显示基因型与铁沉积程度的确存在一定的关系^[6,9]。基因检测是地贫诊断的关键方法,既能确诊,也能进行基因分型,现在已经在各大医院普及,也对研究基因型与铁沉积的关系有重要的意义。本研究数据显示 α -地贫 $\alpha\alpha/-SEA$ 及复合型血清铁蛋白水平较 $\alpha\alpha/-\alpha 3.7/\alpha\alpha/-\alpha 4.2$ 高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这2种基因型的共同特征是缺失基因片段较长,患者体内合成正常Hb严重不足,刺激了铁的吸收^[9-10],造成了更严重的铁沉积。本研究统计的4种主要 β -地贫基因型均是杂合子突变,四者之间血清铁蛋白水平显示差异无统计意义($P > 0.05$)。可见基因型对铁沉积的影响主要限于 α -地贫患者,且与缺失片段长度有关。

轻型地贫患者贫血程度较轻,铁沉积是一个缓慢的过程,随年龄的增长,患者血清铁蛋白水平呈上升的趋势^[11]。本研究数据也显示,成年患者血清铁蛋白与年龄呈一定程度的正相关,反映铁在患者体内的沉积是一个不断积累的过程,年龄越大,可能越严重。但是,本研究发现低于10岁的儿童血清铁蛋白水平呈现一个与年龄不相关的高峰,提示儿童轻型地贫患者,血清铁蛋白水平升高可能另有原因。Casale等^[12]报道21.4%儿童重型地贫患者存在心脏铁沉积,与高血清铁蛋白含量($\geq 2000 \text{ ng/mL}$)相关,但儿童轻型地贫患者铁沉积状态尚缺少血清铁蛋白以外的数据。

Hb是判断贫血的主要指标,地贫患者Hb水平降低是刺激肠道对铁吸收的重要原因。对Hb与血清铁蛋白的相关性进行研究发现: α -地贫患者Hb与血清铁蛋白的相关性不明显,可能与基因型的影响有关; β -地贫Hb与血清铁蛋白呈高度的负相关,提示贫血程度随着铁沉积的增加而加重,两者之间可能存在某种协同效应,但尚需进一步的研究证实。

综上所述,轻型地贫患者虽然病情较轻,但仍然存在铁沉

积,并随年龄增长加重,且不同基因型(α -地贫)表现出不同的特点,提示临幊应更加重视年龄较大患者的监控与管理,并对不同基因型患者采取更适合的方案。此外,对儿童轻型地贫患者的铁代谢情况还需进一步研究,以阐明其铁沉积的规律及机制。

参考文献

- [1] 周玉球.珠蛋白生成障碍性贫血表型筛查和基因诊断的现状及展望[J].中华检验医学杂志,2012,35(5):394-398.
- [2] Kim MK, Lee JW, Baek KH, et al. Endocrinopathies in transfusion-associated Iron overload[J]. Clin Endocrinol, 2013,78(2):271-277.
- [3] Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, et al. Cardiovascular function and treatment in β -Thalassemia major:a consensus statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2013,128(3):281-308.
- [4] Gardenghi S, Grady RW, Rivella S. Anemia, ineffective erythropoiesis and hepcidin: interacting factors in abnormal Iron metabolism leading to iron overload in beta-thalassemia[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2010, 24 (6): 1089-1107.
- [5] Taher T, Viprakasit V, Musallam M, et al. Treating Iron overload in patients with non-transfusion-dependent thalassemia[J]. Am J Hematol, 2013,88(5):409-415.
- [6] 夏威夷,谭蓉,覃西.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[J].国际检验医学杂志,2015,36(20):2947-2949.
- [7] Rossi F, Perrotta S, Bellini G, et al. Iron overload causes osteoporosis in thalassemia major patients through interaction with transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) channels[J]. Haematologica, 2014, 99 (12): 1876-1884.
- [8] 邓小强,黄海波,尹晓林,等.珠蛋白生成障碍性贫血患者心肌、肝脏铁沉积与血清铁蛋白相关性研究[J].磁共振成像,2016,7(9):669-674.
- [9] Jones E, Pasricha R, Allen A, et al. Hepcidin is suppressed by erythropoiesis in hemoglobin E β -thalassemia and β -thalassemia trait[J]. Blood, 2015,125(5):873-880.
- [10] Gardenghi S, Marongiu F, Ramos Pedro, et al. Ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia is characterized by increased Iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin[J]. Blood, 2007, 109(11):5027-5035.
- [11] Musallam M, Cappellini D, Daar S, et al. Serum ferritin level and morbidity risk in transfusion-independent patients with β -thalassemia intermedia:the orient study[J]. Haematologica, 2014,99(11):e218-221.
- [12] Casale M, Meloni A, Filosa A, et al. Multiparametric cardiac magnetic resonance survey in children with thalassemia major:a multicenter study[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2015,8(8):e003230.