

论著 · 临床研究

轻型 β 地中海贫血人群 HbA2 水平与缺铁水平的相关性分析*

张艳芳, 谢丰华, 万志丹, 黄 湘
(南方医科大学附属中山博爱医院, 广东中山 528400)

摘 要:目的 探讨轻型 β 地中海贫血人群的血红蛋白 A2(HbA2)水平与缺铁水平的相关性。方法 将研究对象分为健康人群组($n=504$)、缺铁性贫血组($n=126$)、轻型 β 地中海贫血组($n=107$)和轻型 β 地中海贫血合并缺铁性贫血组($n=84$),分析各组的 HbA2 水平和缺铁水平,并使用 Pearson 相关性分析探讨两者的相关性。结果 非地中海贫血组中的缺铁人群与不缺铁人群的 HbA2 水平差异无统计学意义($P=0.525$);但血清铁水平差异有统计学意义($P<0.001$)。地中海贫血组中缺铁人群与不缺铁人群的 HbA2 水平差异也无统计学意义($P=0.764$),但血清铁水平差异显著($P<0.001$)。各研究组男女之间 HbA2 水平差异不显著;轻型 β 地中海贫血合并缺铁性贫血患者 HbA2 水平和机体的血清铁水平之间并无显著相关性($r=0.053, P>0.05$)。结论 缺铁的严重程度可以影响 HbA2 水平,轻型 β 地中海贫血合并缺铁性贫血患者的 HbA2 水平和血清铁之间并无显著相关性。

关键词: β 地中海贫血; 缺铁性贫血; 血红蛋白 A2
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.16.013 **中图法分类号:**R556.1
文章编号:1673-4130(2018)16-1983-04 **文献标识码:**A

The correlation between HbA2 level and iron deficiency level in patients with light β -thalassemia*

ZHANG Yanfang, XIE Fenghua, WAN Zhidan, HUANG Xiang

(Boai Hospital, Affiliated to Southern Medical University, Zhongshan, Guangdong 528400, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between hemoglobin A2 (HbA2) level and iron deficiency in people with light beta-thalassemia. **Methods** The subjects were divided into control group($n=504$), iron deficiency anemia group($n=126$), light β -thalassemia group($n=107$) and light β -thalassemia combined with iron deficiency anemia group($n=84$). The levels of HbA2 and iron deficiency were analyzed in each group, and the correlation between them was analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** There was no significant difference in the HbA2 level between people with iron deficiency and people without iron deficiency in the non thalassemia group ($P=0.525$), but there was a significant difference in serum iron level ($P<0.001$). There was no significant difference in the level of HbA2 between people with iron deficiency and people without iron deficiency in the thalassemia group ($P=0.764$), but there was a significant difference in serum iron level ($P<0.001$). There was no significant difference in HA2 level between male and female in each study group. There was no significant correlation between HbA2 level and serum iron level in light β -thalassemia combined with iron deficiency anemia group ($r=0.053, P>0.05$). **Conclusion** The severity of iron deficiency can affect HbA2 level, but no significant correlation between the HbA2 level and serum iron level in iron-deficient patients with β -thalassemia is found.

Key words: β -thalassemia; iron deficiency anemia; hemoglobin A2

作为一种珠蛋白合成障碍相关的溶血性疾病,地中海贫血可以分为 α 和 β 地中海贫血两种类型,据报道地中海贫血是我国南方发病率最高和影响范围最大的一类遗传病^[1],其在育龄人群的基因携带率为 8%~18%^[2],其中 β 地中海贫血的基因携带率为

3.04%~4.68%^[3]。以往研究表明血红蛋白(Hb)参与了贫血的变化和进展,对地中海贫血的诊断和预后起着重要作用,而血红蛋白 A2(HbA2)水平的增高可以在一定程度上反映轻型 β 地中海贫血的严重程度^[4-6]。同时,铁元素也广泛参与了机体 HbA2 的合

* 基金项目:中山市科技局重大项目(2014A1FC006)。

作者简介:张艳芳,女,副主任检验技师,主要从事细胞分子诊断检验工作。

本文引用格式:张艳芳,谢丰华,万志丹,等.轻型 β 地中海贫血人群 HbA2 水平与缺铁水平的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2018,39

成与转运, 缺铁性贫血患者的 HbA2 水平可以出现明显降低, 特别是在育龄人群中下降得非常明显^[7-8]。以往研究报道, 铁的缺乏会下调 HbA2 合成, 进而降低缺铁性贫血患者的 HbA2 水平^[9], 但在临床工作中, 伴随缺铁的地中海贫血患者的 HbA2 水平可能表现为正常, 从而容易在地中海贫血筛查时出现漏诊, 所以进行必要的铁水平检测具有非常重要的临床意义。值得注意的是, 目前对于缺铁性贫血是否会降低轻型 β 地中海贫血 HbA2 水平这一临床问题, 尚存在较大争议^[10]。为此, 本研究旨在探讨轻型 β 地中海贫血合并缺铁性贫血患者 HbA2 水平的变化, 以明确轻型 β 地中海贫血人群 HbA2 水平与缺铁水平的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 8 月于本院行地中海贫血筛查的患者为研究对象, 收集和分折其血液样本。所有研究对象均知情且同意参加本研究。根据其血样 Hb 和血清铁蛋白水平, 分为健康人群组、缺铁性贫血组、单纯性轻型 β 地中海贫血组、单纯性轻型 β 地中海贫血复合缺铁性贫血组 4 个组, 分组标准为: 如果研究对象身体健康和不伴有先天性畸形或疾病, 经地中海贫血基因诊断确认无地中海贫血基因携带, 其 Hb>110 g/L, 血清铁蛋白>15 μ g/L 则纳入健康人群组; 如果经地中海贫血基因诊断确诊携带非地中海贫血基因, 其 Hb<110 g/L, 血清铁蛋白<15 μ g/L 则纳入缺铁性贫血组; 如果地中海贫血基因诊断明确诊断患者携带为 β 地中海贫血基因但其血清铁蛋白>15 μ g/L; 如果地中海贫血基因诊断确诊为 β 地中海贫血基因携带, 同时 Hb<110 g/L、血清铁蛋白<15 μ g/L, 则纳入轻型 β 地中海贫血合并缺铁性贫血组。此外, 如果患者的血清铁低于 9 μ mol/L 或铁蛋白低于 30 μ g/L, 则认为患者存在缺铁情况。同时, 本研究排除了患有原发性血液系统疾病或严重的慢性疾病的患者。最终, 本研究共纳入 821 例研究对象, 其中男 203 例, 女 618 例, 健康人群组 504 例, 男 103 例, 女 401 例; 缺铁性贫血组 126 例, 男 42 例, 女 84 例; 单纯性轻型 β 地中海贫血组 107 例, 男 37 例, 女 70 例; 单纯性轻型 β 地中海贫血复合缺铁性贫血组 84 例, 男 21 例, 女 63 例。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 患者取半坐卧位, 在 30 s 内先后收集患者静脉血 4 mL 于紫色真空采血管(EDTA-K₂ 抗凝, 购自 BD 公司)和黄色真空采血管(内含含有分离胶及促凝剂)中, 混匀后送检查室进行 Hb 电泳、血清铁的测定。

1.2.2 HbA2 检测 将紫色真空采血管离心 10 min 后, 分离血清, 并用生理盐水进行红细胞洗涤 3 次, 去 10 μ L 剩余红细胞加入 130 μ L 溶血素, 缓慢震荡混匀, 室温放置 5 min 后即作为血红蛋白电泳上样标本。本实验室使用的是全自动毛细管电泳仪(Sebia, 法国)和配套的相关试剂进行 HbA2 测定。每批样本都同时使用 Sebia 的配套质控品进行电泳, 并且在进行质控后, 对所有的样本处理结果进行记录。

1.2.3 血清铁蛋白检测 红色真空采血管采集的血样 37 $^{\circ}$ C 孵育 0.5 h 后离心 10 min, 使用高效能全自动化学发光免疫分析仪(雅培, 美国)和配套试剂盒进行血清铁蛋白检测。每批样本都同时使用日立 7800 配套质控品进行血清铁蛋白检测, 并且在进行质控后, 对所有的样本处理结果进行记录。

1.3 统计学处理 所有数据均导入和使用 SPSS 21.0 统计软件进行分析, 连续型变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 使用 *t* 检验进行各组间比较, 并使用 Pearson 相关性分析探讨血清铁下降水平和 HbA2 的相关性, 本研究以 $P<0.05$ 作为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 地中海贫血和非地中海贫血人群 HbA2 和血清铁水平比较 非地中海贫血患者中的缺铁人群的 HbA2 水平低于不缺铁人群, 但差异无统计学意义($P=0.525$); 但是在血清铁水平上存在显著差异($P<0.001$); 地中海贫血患者中, 缺铁人群的 HbA2 水平低于不缺铁人群, 但差异无统计学意义($P=0.764$); 但是在血清铁水平上差异有统计学意义($P<0.001$)。见表 1。

2.2 各组 HbA2 的性别差异情况 健康人群组、缺铁性贫血组、单纯性轻型 β 地中海贫血组、单纯性轻型 β 地中海贫血复合缺铁性贫血组男、女之间 HbA2 水平差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 2。

表 1 地中海贫血和非地中海贫血人群 HbA2 和缺铁水平比较($\bar{x}\pm s$)

缺铁	非地中海贫血			地中海贫血		
	<i>n</i>	HbA2(%)	血清铁(μ mol/L)	<i>n</i>	HbA2(%)	血清铁(μ mol/L)
是	126	2.36 \pm 0.28	3.69 \pm 1.04	84	4.08 \pm 1.42	4.93 \pm 1.07
否	504	2.68 \pm 0.43	18.94 \pm 3.16	107	4.14 \pm 1.33	16.92 \pm 7.63
<i>F</i>		0.636	90.497		0.300	16.055
<i>P</i>		0.525	<0.001		0.764	<0.001

2.3 HbA2 与缺铁水平的相关性分析 本研究对各组血清铁水平和 HbA2 水平进行 Pearson 相关性分

析,结果表明,除了健康人群组、缺铁性贫血组(r 值分别为 0.242、0.148, $P<0.05$)外,单纯性轻型 β 地中海贫血组、单纯性轻型 β 地中海贫血复合缺铁性贫血组的 HbA2 水平与缺铁水平均不存在相关性(r 值分别

为 0.053、1.85, $P>0.05$),表明健康和缺铁性贫血组 HbA2 降低的程度与缺铁的严重程度存在相关性,但是轻型 β 地中海贫血人群的 HbA2 降低的程度与缺铁的严重程度无相关性。

表 2 不同人群 HbA2 的性别特征分析结果($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	男		女		F	P
	<i>n</i>	HbA2	<i>n</i>	HbA2		
健康人群组	103	2.64±0.32	401	2.58±0.42	1.584	0.115
缺铁性贫血组	42	2.32±0.19	84	2.38±0.35	1.246	0.215
单纯性轻型 β 地中海贫血组	37	4.18±0.92	70	4.09±1.04	0.443	0.659
单纯性轻型 β 地中海贫血复合缺铁性贫血组	21	4.12±1.24	63	4.24±1.38	0.354	0.725

3 讨 论

地中海贫血是我国南方发病率最高和影响最大的遗传病。据报道,在育龄人群中,地中海贫血基因携带率在 16%~20%^[11-12]。如何有效管控地中海贫血是我国出生缺陷防控工作的重点,对育龄人群进行地中海贫血的筛查与基因检测,对于预防地中海贫血患儿出生、减少相关出生缺陷和促进优生优育具有非常重要的意义。其中,检测 HbA2 的组成及水平的变化对血红蛋白病的筛查和诊断具有非常重要的意义。有研究指出,HbA2 水平轻度增高可以作为轻型 β 地中海贫血的 1 个重要筛查参考指标^[13]。目前常规认为人体铁缺乏会影响机体 HbA2 的合成,但是对于轻型 β 地中海贫血人群的 HbA2 与缺铁水平是否存在相关性尚无定论,以往相关研究结果尚存在争议^[14-16],有待更多相关研究作进一步探讨。基于此,本研究探讨了轻型 β 地中海贫血患者的 HbA2 和缺铁的相关性,结果表明,轻型 β 地中海贫血人群的 HbA2 水平与缺铁并不存在相关性。

一般而言,机体铁缺乏的发展进程相对缓慢,往往需要历经几个阶段后才会出现临床上的贫血症状。其中,最早的铁缺乏阶段表现为机体储存铁的耗尽,机体铁储量用尽但是又没有充足的铁供给来满足红细胞的生长发育。后期机体可出现储存铁的减少和血清铁浓度低于 12 $\mu\text{g/L}$ 。第 2 阶段可出现机体供给红细胞的铁不足,但是机体的 Hb 循环并没有出现显著降低,而红细胞的锌原卟啉往往表现为升高。在第 3 阶段患者可以出现明显的缺铁性贫血,这时机体的 Hb 浓度、MCV 和红细胞的锌原卟啉水平均可以出现不同程度变化,与机体供 Hb 合成的铁不足的严重性存在密切关系^[17]。值得注意的是,铁蛋白是一类急性时相反应蛋白,很容易受到炎症、溶血等因素影响,因而出现假阴性的可能性比较高,其升高值的临床参考意义并不大,并不能有效准确地反映体内铁缺乏的情况^[18]。基于此,本研究并未单独根据铁蛋白的水平来判断缺铁与否,而是联合考虑了血清铁和铁蛋白进行判别,更具有临床意义。

以往研究报道,机体铁的缺乏会减少 HbA2 的合成,进而导致缺铁性贫血患者的 HbA2 水平出现下降^[19],而伴随缺铁的轻型 β 地中海贫血患者的 HbA2 水平则可能表现为正常,这容易导致在地中海贫血的筛查过程中出现漏诊或是误诊。也有学者报道轻型 β 地中海贫血合并铁缺乏时患者的 HbA2 值仍可以维持在较高水平,血清 HbA2 水平可以作为轻型 β 地中海贫血筛查的 1 个有效参考指标^[20]。以往研究发现,轻型 β 地中海贫血合并铁缺乏时 HbA2 的水平和单纯轻型的 β 地中海贫血携带者的 HbA2 水平并无显著差异^[21]。也有研究指出轻型 β 地中海贫血合并铁缺乏时机体的 HbA2 的水平较单纯轻型 β 地中海贫血患者的 HbA2 水平显著更低,而轻型 β 地中海贫血合并铁缺乏时患者的 HbA2 水平仍较健康人群更高^[22]。特别注意的是,以上研究的缺铁性贫血的诊断标准存在较大差异,同时纳入研究的样本量较小。与以往研究不同,本研究的样本量更大,诊断标准更加明确,可能存在较大的参考价值。

4 结 论

本研究发现非地中海贫血人群的缺铁严重程度对 HbA2 具有显著影响,而轻型 β 地中海贫血患者中缺铁组的 HbA2 水平和机体的血清铁水平之间并没有显著相关性。后期相关研究应当着重研究轻型 β 地中海贫血患者 HbA2 水平和血清铁之间的相关性和潜在原因,寻求稳定而特异性较高的指标来判定机体的缺铁情况,为地中海贫血的遗传咨询提供重要参考依据。

参考文献

[1] 陈雪梅,田润梅,黄美颖,等. 遵义市城区儿童地中海贫血发病情况及基因分布分析[J]. 山东医药,2016,56(38): 97-99.

[2] 罗红艳,张良,杨杰,等. 自贡地区儿童地中海贫血基线调查情况分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2016,24(10):127-130.

[3] 韦媛,林丽,陈碧艳,等. 广西地区中国型~G γ (~A γ δ β)~0-地中海贫血的发病情况及表型特征[J]. 山东医药,

- 2016,56(37):58-60.
- [4] 阙婷,李旺,李东明,等.孕早期胎儿地中海贫血基因型与血液学表型和产前诊断适应证的遗传研究[J].实用妇产科杂志,2014,30(6):435-439.
 - [5] 荣卡彬,张绪超,陈志红,等. α 地中海贫血 HK $\alpha\alpha$ /—SEA 杂合型的产前诊断及家系分析[J].中华检验医学杂志,2009,32(11):1266-1269.
 - [6] 赵艳,谢渊,单可人,等.贵州三都水族 β -地中海贫血筛查及基因分析[J].中华地方病学杂志,2004,23(6):553-555.
 - [7] 张新华,周艳洁,罗瑞贵,等.南宁育龄人群 β -地中海贫血筛查及血红蛋白 A2 截断值的确定[J].中华检验医学杂志,2007,30(1):53-55.
 - [8] 汤丽霞,李仲笑,张晶,等.血红蛋白 A2 在地中海贫血筛查中的应用价值[J].中国循证医学杂志,2005,5(1):47-50.
 - [9] 罗景荷.MCV、MCH 及血红蛋白 A2 检测在地中海贫血筛查中的价值[J].中华妇产科杂志,2012,47(2):276-277.
 - [10] 何天文,余丽华,郭浩,等.ROC 曲线分析血红蛋白 A2 筛查地中海贫血的价值[J].中国实验血液学杂志,2016,24(6):1828-1832.
 - [11] 梁玉全,吴素琴,谢健敏,等.广东顺德地区 α -地中海贫血的流行病学调查[J].中国热带医学,2009,9(3):426-427.
 - [12] HE S, LI D, LAI Y, et al. Prenatal diagnosis of β -thalassaemia in Guangxi Zhuang Autonomous Region, China[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(1):61-65.
 - [13] 旷凌寒,周伟,江咏梅,等.缺铁与轻型 β -地中海贫血人群血红蛋白 A2 水平的关联分析[J].现代预防医学,2013,40(8):1487-1489.
 - [14] 杜丽,秦丹卿,兰菲菲,等.轻型 β -地中海贫血合并缺铁性贫血患者血红蛋白 A2 水平的变化[J].广东医学,2016,37(13):1982-1984.
 - [15] 朱春江,欧维琳,丁晖,等.铁缺乏对轻型 β -珠蛋白生成障碍性贫血血红蛋白 A2 水平的影响[J].中华实用儿科临床杂志,2011,26(15):1221-1224.
 - [16] 朱春江,欧维琳,丁晖,等.不同铁状态对血红蛋白 A2 的影响[J].中华实用儿科临床杂志,2010,25(15):1148-1149.
 - [17] HARTHOORN-LASTHUIZEN E J, LINDEMANS J, LANGENHUIJSEN M M A C. Influence of iron deficiency anaemia on haemoglobin A2 levels: possible consequences for β -thalassaemia screening[J]. Scand J Clin Lab Invest, 1999, 59(1):65-70.
 - [18] 冼中任,陈秋霞,朱伯珍,等.红细胞参数对轻型 β -地中海贫血与缺铁性贫血鉴别诊断的价值[J].检验医学与临床,2011,8(2):164-165.
 - [19] 李少兰.红细胞参数在妊娠期女性合并 β -地中海贫血与缺铁性贫血鉴别诊断中的价值[J].中国医药指南,2015,13(21):201-202.
 - [20] 霍梅,吴文苑,刘妹,等.中国深圳地区孕妇毛细血管血红蛋白电泳筛查地中海贫血截断值的探讨[J].中国实验血液学杂志,2016,24(2):536-539.
 - [21] 田佩玲,郑立新,李铭臻,等.14 143 名育龄人群 β -地中海贫血检查结果分析[J].中华血液学杂志,2009,30(5):337-338.
 - [22] 夏超然,黄英,任兆瑞.受试者工作特征曲线分析在地中海贫血筛查中的应用价值[J].临床儿科杂志,2017,35(5):340-344.

(收稿日期:2018-01-02 修回日期:2018-03-20)

(上接第 1982 页)

- [3] 笄正,翟正平,闫福岭.急性脑梗死进展发生的相关危险因素分析[J].中国脑血管病杂志,2014,11(11):569-575.
- [4] YANG Z, WANG L, ZHANG W, et al. Plasma homocysteine involved in methylation and expression of thrombomodulin in cerebral infarction[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 473(4):1218-1222.
- [5] 陈长强,顾志东,樊绮诗,等.血清淀粉样蛋白 A 在疾病应用中的研究进展[J].检验医学,2012,27(9):776-779.
- [6] 吴修信,李立新,廖品君,等.急性脑梗死患者血清淀粉样蛋白 A 的临床和预后价值[J].首都医科大学学报,2012,33(2):255-258.
- [7] PACKARD C J, O'REILLY D S, CASLAKE M J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease[J]. N Engl J Med, 2000, 343(16):1148-1155.
- [8] 付伟光,齐振勇,李爱军,等.HCY、Hs-CRP、LP(a)及 DD 联合检测在冠心病病程中的应用研究[J].现代预防医学,2014,41(1):122-124.
- [9] ANSARI R, MAHTA A, MALLACK E, et al. Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review[J]. J Clin Neurol, 2014, 10(4):281-288.
- [10] 彭道荣,程晓东,张涛,等.ACA、Hcy、FA 及 VitB12 与脑梗死关系的探讨[J].现代检验医学杂志,2010,25(6):40-43.
- [11] 吴金飞,陈传琳,曾素琴,等.脑梗死危险因素及生化特征分析[J].东南国防医药,2014,16(3):270-272.
- [12] HOSOMI N, SUEDE Y, MASUGATA H, et al. The optimal timing of antihypertensive medication administration for morning hypertension in patients with cerebral infarction[J]. Hypertens Res, 2012, 35(7):720-724.
- [13] GUNTHER M, SIASA F, JOHN G R, et al. The lipidation status of acute-phase protein serum amyloid A determines cholesterol mobilization via scavenger receptor class B, type I[J]. Biochem J, 2007, 402(1):117-124.
- [14] GARG P K, MCCLELLAND R L, JENNY N S, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 and endothelial function in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA)[J]. Vasc Med, 2011, 16(4):247-252.
- [15] 刘颖,李永杰,高旭光.急性脑梗死患者血浆同型半胱氨酸水平及相关因素分析[J].中国全科医学,2006,9(19):1161.

(收稿日期:2018-01-14 修回日期:2018-04-02)