

• 论 著 •

健康孕妇各妊娠期及产后铁代谢指标水平变化及参考区间建立

尹明秀^{1,2}, 周文杰¹, 于 凡¹, 刘 欢^{1△}

(四川大学华西第二医院:1. 检验科;2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川成都 610041)

摘 要:目的 探讨健康孕妇各妊娠期及产后铁代谢指标水平的变化,并建立相应的参考区间。方法 选择 2013 年 9 月至 2014 年 8 月于该院产科就诊的 133 例妊娠小于 12 周的健康孕妇为研究对象。所有研究对象分别于妊娠早期、妊娠中期、妊娠晚期及产后检测血清铁蛋白(SF)、可溶性转铁蛋白受体(sTfR)、转铁蛋白(TRF)、血清铁(SI)、总铁结合力(TIBC)、转铁蛋白饱和度(TS)及网织红细胞血红蛋白含量(Ret-He)水平。比较各妊娠期及产后孕妇铁代谢指标水平,并建立相应的参考区间。结果 各妊娠期和产后孕妇铁代谢指标水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Ret-He 水平在妊娠中期最高,在产后最低;SF、TS 水平随妊娠期进展逐渐降低,在产后升高;sTfR 水平随妊娠期进展逐渐升高,在产后达到最高;SI 水平随妊娠期进展逐渐降低;TRF、TIBC 水平随妊娠期进展逐渐升高,在产后降低。Ret-He、SF、sTfR、SI、TRF、TIBC 及 TS 在各妊娠期及产后的参考区间范围均不同。Ret-He 在妊娠晚期的参考区间范围最宽,为 26.2~41.0 pg;TS 在妊娠晚期的参考区间范围最宽,为 5%~65%。结论 健康孕妇各妊娠期和产后铁代谢指标水平及参考区间存在差异。可通过建立健康孕妇各妊娠期及产后的铁代谢指标参考区间,以提高临床诊断的准确性。

关键词:妊娠; 铁代谢; 参考区间

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.12.021

中图法分类号:R714.12

文章编号:1673-4130(2020)12-1496-04

文献标识码:A

Changes of iron metabolism indexes and the establishment of reference interval in each stage of pregnancy and postpartum of healthy pregnant women

YIN Mingxiu^{1,2}, ZHOU Wenjie¹, YU Fan¹, LIU Huan^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, West China Second Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To explore the changes of iron metabolism indexes in each stage of pregnancy and postpartum of healthy pregnant women, and to establish the corresponding reference interval. **Methods** A total of 133 healthy pregnant women with a pregnancy less than 12 weeks who were treated in the obstetrics department of the hospital from September 2013 to August 2014 were selected as the research subjects. The levels of serum ferritin (SF), soluble transferrin receptor (sTfR), transferrin (TRF), serum iron (SI), total iron binding capacity (TIBC), transferrin saturation (TS) and reticulocyte hemoglobin (Ret-He) were measured in the early, middle, late stage of pregnancy and postpartum. The levels of iron metabolism indexes in each stage of pregnancy and postpartum were compared, and the corresponding reference interval were established. **Results** There were statistically significant differences in the levels of iron metabolism indexes in each stage of pregnancy and postpartum ($P < 0.05$). The level of Ret-He was the highest in the middle stage of pregnancy and the lowest in the postpartum; the levels of SF and TS decreased gradually with the progress of pregnancy and increased in the postpartum; the level of sTfR increased gradually with the progress of pregnancy and reached the highest in the postpartum; the level of SI decreased with the progress of pregnancy; the levels of TRF and TIBC increased with the progress of pregnancy and decreased at postpartum. The range of reference interval for Ret-He, SF, sTfR, SI, TRF, TIBC and TS in each stage of pregnancy and postpartum were different. Ret-He had the widest reference interval in the late stage of pregnancy, ranging from 26.2 pg to 41.0 pg;

作者简介:尹明秀,女,技师,主要从事急诊生化检验研究。△ 通信作者, E-mail: 309105732@qq.com。

本文引用格式:尹明秀,周文杰,于凡,等. 健康孕妇各妊娠期及产后铁代谢指标水平变化及参考区间建立[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(12): 1496-1499.

TS had the widest reference interval in the late stage of pregnancy, ranging from 5% to 65%. **Conclusion** There are differences in iron metabolism indexes levels and reference interval of healthy pregnant women in each stage of pregnancy and postpartum. In order to improve the accuracy of clinical diagnosis, the reference interval of iron metabolism indexes of healthy pregnant women in each stage of pregnancy and postpartum can be established.

Key words: pregnancy; iron metabolism; reference interval

缺铁是全球最常见的微量元素营养缺乏症。缺铁性贫血孕妇在生产时容易出血,且患败血症的风险也会增加^[1]。妊娠期间铁储存量少,而铁需求量增加近 10 倍^[2],故妊娠期缺铁在临床上较为常见。2016 年的一项调查显示,我国大、中城市孕妇缺铁的患病率为 48.16%,缺铁性贫血的患病率为 13.87%,其中妊娠早、中、晚期缺铁性贫血的患病率分别为 1.96%、8.40%、17.82%;县、乡级地区孕妇由于缺乏妊娠期营养保健,患病率可能更高^[3]。此外,妊娠期高铁也会影响孕妇健康,高血红蛋白(Hb)或高血清铁蛋白(SF)可使妊娠期糖尿病的发生风险分别增加 50%和 2 倍以上^[4]。孕妇在没有贫血症状的情况下诊断缺铁较为困难,铁状态的常规检查包括血液学指标和铁代谢指标。其中 Hb 是筛查缺铁最简便、快捷的血液学指标,但其检出意味着已经是贫血晚期,无法早期辨别出缺铁性贫血。此外,除缺铁外,导致贫血的其他各种疾病也会引起 Hb 缺乏,故用 Hb 来评估人体铁状态的特异性较差;因此,临床上主要用铁代谢指标来监测孕妇铁状态。由于妊娠期的生理变化,使用非妊娠妇女的铁代谢指标参考值可能会导致孕妇缺铁的漏诊或误诊,故本研究通过连续的纵向研究,观察健康孕妇铁代谢指标的变化,建立健康孕妇各妊娠期及产后的铁代谢指标参考区间,以期临床科学补铁提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 9 月至 2014 年 8 月于本院产科就诊的 133 例妊娠小于 12 周的健康孕妇为研究对象。妊娠时间从末次月经的第 1 天开始计算,如孕妇不确定末次月经的日期,则使用超声检查进行评估。研究对象年龄(30.4 ± 4.2)岁,体质指数(BMI)为(20.4 ± 2.3) kg/m^2 ,孕龄(271.0 ± 7.2)d,分娩时出血量(278.0 ± 166.0)mL;新生儿出生体质量($3\,397.9 \pm 409.1$)g, Apgar 评分第 1 分钟为(9.8 ± 0.5)分, Apgar 评分第 3 分钟为(9.9 ± 0.3)分, Apgar 评分第 5 分钟为(10.0 ± 0.0)分。纳入标准:单胎妊娠、初产妇;同意加入本研究,并签署知情同意书。排除标准: BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ 或 $< 18 \text{ kg/m}^2$;有吸烟史;合并糖尿病、高血压、肝病、肾病、血液或代谢系统疾病等;多胎妊娠;妊娠期贫血(妊娠早期 Hb $< 110 \text{ g/L}$,

妊娠中期 Hb $< 105 \text{ g/L}$,妊娠晚期 Hb $< 110 \text{ g/L}$);血压 $\geq 140/90 \text{ mm Hg}$;合并先兆子痫或子痫、妊娠期糖尿病、妊娠期肝内胆汁淤积、前置胎盘等;早产或过期产;超敏 C 反应蛋白(hs-CRP) $> 5 \text{ mg/L}$;妊娠期或产后 12~16 周的生殖道异常;产后出血(阴道分娩 $> 500 \text{ mL}$,剖宫产 $> 1\,000 \text{ mL}$);胎儿生长障碍,平均 Apgar 评分低于 8 分;胎儿出生时体质量 $< 2\,500 \text{ g}$ 或 $> 4\,000 \text{ g}$ 。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有研究对象分别于妊娠早期(妊娠 12 周末以前)、妊娠中期(13~27 周末)和妊娠晚期(28~40 周末)及产后 6~12 周采集血液标本。采集方法:研究对象静坐休息 30 min,由专业采血技术人员采集空腹静脉血标本,其中生化指标使用含有分离胶的真空管采集,血液学指标使用乙二胺四乙酸二钾(EDTA- K_2)抗凝真空管采集。

1.2.2 检测方法 所有生化指标均采用 Hitachi 7600-010 全自动生化分析仪进行检测。SF、可溶性转铁蛋白受体(sTfR)采用免疫透射比浊法检测,转铁蛋白(TRF)采用免疫沉淀测定法检测,血清铁(SI)采用费伦法检测,总铁结合力(TIBC)通过计算得出,转铁蛋白饱和度(TS)为 SI 占 TIBC 的百分比。采用 Sysmex XE-2100 全自动血细胞分析仪及其配套试剂盒检测网织红细胞血红蛋白含量(Ret-He)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 法对数据进行正态性检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析;偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验;采用正态近似法和百分位数法分别对正态分布的计量资料 and 偏态分布的计量资料制订参考区间。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各妊娠期及产后铁代谢指标水平比较 各妊娠期和产后铁代谢指标水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Ret-He 水平在妊娠中期最高,在产后最低;SF、TS 水平随妊娠期进展逐渐降低,在产后升高;sTfR 水平随妊娠期进展逐渐升高,在产后达到最高;SI 水平随妊娠期进展逐渐降低;TRF、TIBC 水平随妊

娠期进展逐渐升高,在产后降低。见表 1。

2.2 各妊娠期及产后铁代谢指标参考区间 Ret-He、SF、sTfR、SI、TRF、TIBC 及 TS 在各妊娠期及产后的参考区间范围均不同。Ret-He 在妊娠晚期的参考区间范围最宽,为 26.2~41.0 pg;TS 在妊娠晚期的参考区间范围最宽,为 5%~65%。见表 2。

表 1 各妊娠期及产后铁代谢指标水平比较

分期	<i>n</i>	Ret-He ($\bar{x}\pm s$,pg)	SF [$M(P_{25},P_{75})$,ng/mL]	sTfR [$M(P_{25},P_{75})$,mg/L]	SI [$M(P_{25},P_{75})$, μ mol/L]	TRF ($\bar{x}\pm s$,g/L)	TIBC ($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	TS [$M(P_{25},P_{75})$,%]
妊娠早期	133	34.7 $\pm$ 2.5	73.0(47.3,107.1)	0.8(0.6,0.1)	19.5(16.6,22.7)	2.7 $\pm$ 0.5	62.0 $\pm$ 11.1	32.5(25.1,39.1)
妊娠中期	133	35.0 $\pm$ 2.9	40.0(20.7,55.5)	0.9(0.7,1.1)	16.3(12.7,20.3)	3.3 $\pm$ 0.6	76.0 $\pm$ 12.3	22.7(16.1,29.6)
妊娠晚期	133	33.5 $\pm$ 3.7	25.0(15.9,41.4)	1.0(0.8,1.4)	14.8(10.5,19.7)	3.8 $\pm$ 0.8	87.0 $\pm$ 16.8	17.8(12.0,22.9)
产后	133	32.6 $\pm$ 3.0	68.0(43.7,106.8)	1.2(0.8,1.5)	14.8(11.7,18.5)	2.7 $\pm$ 0.5	62.0 $\pm$ 10.0	23.0(18.9,31.9)
<i>F/H</i>		4.379	11.250	10.893	11.200	6.782	4.715	4.530
<i>P</i>		0.037	0.001	0.001	0.001	0.010	0.031	0.034

表 2 各妊娠期及产后铁代谢指标参考区间

分期	<i>n</i>	Ret-He(pg)	SF(ng/mL)	sTfR(mg/L)	SI(μ mol/L)	TRF(g/L)	TIBC(μ mol/L)	TS(%)
妊娠早期	133	29.8~39.6	14~133	0.4~2.0	6.0~31.0	2.0~3.7	40~84	12~54
妊娠中期	133	29.2~40.8	7~130	1.2~3.0	3.7~30.3	2.2~4.4	52~100	10~56
妊娠晚期	133	26.2~41.0	5~110	2.3~5.2	4.7~49.4	2.3~5.3	54~120	5~65
产后	133	26.8~38.5	10~140	0.3~2.4	4.5~26.8	1.8~3.7	43~83	10~52

3 讨 论

成年女性缺铁的原因主要为月经期和妊娠期铁丢失,妊娠期缺铁在孕妇中极为常见,铁需求随着妊娠期进展而增加,妊娠中期和妊娠晚期孕妇缺铁的风险最高。约 1/3 的孕妇妊娠中期和妊娠晚期存在轻度至中度缺铁,到达妊娠晚期时铁需求量可达 6.6 mg/d^[5-6]。孕妇铁缺乏对胎儿及孕妇都存在较大影响,有研究发现,随着胎龄增加,孕妇铁结合能力下降,Hb 急剧降低,孕妇病死率有增高趋势^[5]。也有研究表明,缺铁小鼠的后代甲状腺素和三碘甲状腺原氨酸水平分别减少了 67%和 43%,且脑组织铁减少了 25%,提示孕妇缺铁不仅会导致孕妇和胎儿贫血,还会导致新生儿低甲状腺素血症,且新生儿铁耗尽会损害大脑早期发育^[7-8]。妊娠早期补铁 15~30 mg/d 可改善新生儿铁状态,也可预防或逆转大脑发育异常^[9]。定期食用鱼类和豆类,摄入一定量的牛奶,能在妊娠期间优化铁状态^[6]。诊断缺铁的“金标准”是骨髓含铁血黄素染色,但该检查具有侵入性,且不能用于妊娠期筛查,故临床目前主要采用铁代谢指标检测来监测孕妇铁状态。

由于妊娠期的各种生理变化,孕妇铁代谢指标水平也会随妊娠期进展发生改变。在所有监测铁和铁储存状态的指标中,SF 为最实用的指标,在非妊娠健康人群中,其水平<15 ng/mL 提示体内铁储存耗尽^[6]。本研究结果显示,SF 水平随妊娠期进展逐渐

降低,在产后升高,与 SHINART 等^[10] 研究结果一致,这可能是妊娠期间血浆生理性扩张,红细胞生成增加及胎儿胎盘对铁的需求增加所致。但有研究发现,SF 是一种急性期反应蛋白,在炎症反应和很多传染性疾病时均有不同程度的升高。炎症反应发生时,骨髓铁储存耗尽,而血清 SF 水平仍然很高,SF 的水平不能完全评估铁缺乏^[11],故本研究排除了 hs-CRP>5 mg/L 的孕妇,以排除急性炎症反应对 SF 水平的干扰。sTfR 是红细胞的表达前体,反映红细胞的生成活性和细胞铁状态,是缺铁性红细胞生成的标志物^[12],且 sTfR 水平升高可能与妊娠相关的组合红细胞生成有关^[13]。sTfR 作为铁代谢指标的主要优点是受感染和炎症反应的影响小。有研究评估了 sTfR 作为铁代谢生物标志物的有效性,并与“金标准”骨髓含铁血黄素染色进行比较,结果显示,sTfR 是机体炎症反应时能较好反映铁代谢状态的生物标志物之一^[14]。本研究中,sTfR 水平随妊娠期进展逐渐升高,在产后达到最高。绝对缺铁时,TS、SI、SF 水平均降低,但 TS 和 SI 特异度较低且存在昼夜变化,故较少用于临床诊断。随着妊娠期进展,胎儿生长的铁需求与胎儿体质量成比例的稳定上升,大多数铁累积发生在妊娠晚期,故 TIBC 和 TRF 水平在妊娠晚期达到最高。Ret-He 水平取决于网织红细胞中 Hb 的含量,是诊断缺铁性贫血的“金标准”,反映了骨髓红细胞生成活性,可用作铁状态评估的标志物^[14]。孕妇

和胎儿之间的血液循环通过胎盘进行氧气交换,妊娠中期胎儿的氧气消耗量最高,Hb 水平达到峰值,故妊娠中期 Ret-He 水平最高。

因为妊娠期间红细胞生成增加是正常的生理现象,故妊娠期间的铁代谢指标参考区间不同于非妊娠健康人群。本研究对妊娠早、中、晚期及产后孕妇铁代谢指标进行了参考区间制订,结果显示,Ret-He、SF、sTfR、SI、TRF、TIBC 及 TS 在各妊娠期及产后的参考区间范围均不同。Ret-He 在妊娠晚期的参考区间范围最宽,为 26.2~41.0 pg;TS 在妊娠晚期的参考区间范围最宽,为 5%~65%。本研究各妊娠期铁代谢指标的参考区间与其他相关研究结果大致相同^[15]。

本研究的局限性在于无法确定补铁量对参考区间结果的影响,因为约 95% 的孕妇表示曾使用过一些补铁或含铁的多种维生素产品,但在问卷调查中其均无法描述补铁的剂量和持续时间,且评估孕妇的膳食铁摄入量也很困难,这导致本研究结果可能存在一定的偏倚,故后续研究将在排除这一干扰后进行。

4 结 论

综上所述,健康孕妇各妊娠期和产后铁代谢指标水平及参考区间存在差异。建议临床通过铁代谢指标检测来评估孕妇的铁状态,合理指导补铁治疗。此外,还可通过建立各地区健康孕妇各妊娠期的铁代谢指标参考区间,以提高临床诊断的准确性。

参考文献

- [1] Polish Gynecological Society Expert Group. Statement of the Polish Gynecological Society Expert Group on the use of iron preparations (Tardyferon, Tardyferon-Fol) in obstetrics and gynaecology[J]. Ginekol Pol, 2013, 84(1): 72-74.
- [2] CHLCHOWSKA M, AMBROSZKIEWICZ J, OLTARZEWSKI M, et al. Hepcidin and iron metabolism in pregnancy: correlation with smoking and birth weight and length[J]. Biol Trace Elem Res, 2016, 173(1): 14-20.
- [3] 何国琳,孙鑫,谭婧,等. 中国部分城市妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血患病率的调查[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(11): 761-767.
- [4] FERNÁNDEZ C, JOSÉ C, RIBOT B, et al. Elevated iron status and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. Matern Child Nutr, 2017, 13(4): 165-172.
- [5] BIVOLARSKA A V, GATSEVA P D, MANEVA A L, et al. The role of eating habits on the iron status of pregnant

- women[J]. J Am Coll Nutr, 2016, 35(2): 118-124.
- [6] ABBASSI-GHANA VATI M, GREER L G, CUNNINGHAM F G, et al. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians[J]. Obstet Gynecol, 2009, 114(6): 1326-1331.
- [7] HU X, WANG R, TENG X, et al. Perinatal iron deficiency-induced hypothyroxinemia impairs early brain development regardless of normal iron levels in the neonatal brain[J]. Thyroid, 2016, 26(7): 891-900.
- [8] KHAMBALIA A Z, COLLINS C E, NASSAR N, et al. Iron deficiency in early pregnancy using serum ferritin and soluble transferrin receptor concentrations are associated with pregnancy and birth outcomes[J]. Eur J Clin Nutr, 2016, 70(3): 358-363.
- [9] KHASKHELI M N, BALOCH S, KHASKHELI F K, et al. Iron deficiency anaemia is still a major killer of pregnant women[J]. Pak J Med Sci, 2016, 32(3): 630-634.
- [10] SHINAR S, SKORNICK-RAPAPORT A, MASLOVITZ S, et al. Iron supplementation in singleton pregnancy: is there a benefit to doubling the dose of elemental iron in iron-deficient pregnant women? a randomized controlled trial[J]. Perinatol, 2017, 37(7): 782-786.
- [11] SPEECKAERT M M, SPEECKAERT R, DELANGHE J R, et al. Biological and clinical aspects of soluble transferrin receptor[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2010, 47(5/6): 213-228.
- [12] KESTEL P, AABY P, FRIIA H, et al. Markers of iron status are associated with stage of pregnancy and acute-phase response, but not with parity among pregnant women in Guinea-Bissau[J]. Br J Nutr, 2015, 114(7): 1072-1079.
- [13] AGUILAR R, MORALED A C, QUINTO L, et al. Challenges in the diagnosis of iron deficiency in children exposed to high prevalence of infections[J]. PLoS One, 2012, 7(1): e50584.
- [14] BUTTARELLO M, TEMPORIN V, CERAVOLO R, et al. The new reticulocyte parameter (RET-Y) of the system XE 2100: its use in the diagnosis and monitoring of posttreatment sideropenic anemia[J]. Am J Clin Pathol, 2004, 121(4): 489-495.
- [15] ROHNER F, NAMASTE S M, NORTHROP-CLEWES C A, et al. Adjusting soluble transferrin receptor concentrations for inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project[J]. Am J Clin Nutr, 2017, 106(Suppl 1): 372-382.