

论著·临床研究

可溶性转铁蛋白受体在儿童铁缺乏症 诊断中的价值

王亚平 邵洁 庄学玲

(浙江大学附属儿童医院儿童保健科, 浙江 杭州 310003)

[摘要] 目的 调查6个月至7岁各年龄段儿童铁缺乏症的发生率;评价可溶性转铁蛋白受体(sTfR)在儿童铁缺乏症筛查中的应用价值。方法 采用诊断性试验方法,检测浙江省杭州市502例来我院体检的6个月至7岁儿童血清sTfR、铁蛋白(SF)、血清铁(SI)、总铁结合力(TIBC)以及C反应蛋白(CRP)水平,同时检测血常规和血锌原卟啉(ZPP)。结果 铁缺乏症的检出率为19.5%(98/502),其中婴儿组(≤ 1 岁)检出率为34.7%,幼儿组(大于1岁、小于或等于3岁)19.4%,学龄前组(大于3岁、小于或等于7岁)14.0%。婴儿组铁缺乏的检出率明显高于其他两个年龄组。婴儿组sTfR均值(2.02 ± 0.73 mg/L)明显高于幼儿组(1.68 ± 0.40 mg/L)和学龄前组(1.67 ± 0.29 mg/L),差异有统计学意义($P < 0.05$)。sTfR诊断铁缺乏的界值在婴儿组为2.02 mg/L(灵敏度70.3%,特异度82.2%),幼儿组为1.85 mg/L(灵敏度71.7%,特异度86.4%),学龄前组为1.85 mg/L(灵敏度77.8%,特异度88.6%)。sTfR与SF、TIBC、TS、ZPP及MCV具有相关性(r 分别为0.107、0.276、-0.139、0.175、-0.140, P 均 < 0.05)。结论 7岁以下儿童中,婴儿组是铁缺乏发生率最高的;婴儿组sTfR均值及其诊断铁缺乏的界值均高于其他年龄组;sTfR是诊断儿童尤其是婴儿铁缺乏症的一个较敏感指标。

[中国当代儿科杂志, 2011, 13(7):535-538]

[关键词] 铁缺乏症;可溶性转铁蛋白受体;诊断;儿童

[中图分类号] R72 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)07-0535-04

Value of soluble transferrin receptor in the diagnosis of iron deficiency in children

WANG Ya-Ping, SHAO Jie, ZHUANG Xue-Ling. Department of Child Health Care, Children's Hospital Affiliated to Zhejiang University, Hangzhou 310003, China (Shao J, Email: shaojie@zju.edu.cn)

Abstract: Objective To study the prevalence of iron deficiency in children between 6 months and 7 years and to study the diagnostic value of soluble transferrin receptor (sTfR) for iron deficiency in the children. **Methods** A total of 502 healthy children between 6 months and 7 years from Hangzhou City of Zhejiang Province were enrolled. Serum sTfR, serum ferritin (SF), serum iron (SI), total iron binding capacity (TIBC), zinc protoporphyrin (ZPP), Hb, MCV and CRP levels were measured. **Results** The prevalence rate of iron deficiency was 19.5% in children at ages of 6 months to 7 years. The prevalence rate of iron deficiency was the highest in infants (≤ 1 year old; 34.7%), followed by in toddlers (1-3 years old; 19.4%) and preschoolers (3-7 years old; 14.0%). The mean serum sTfR level in infants (2.02 ± 0.73 mg/L) was significantly higher than that in toddlers (1.68 ± 0.40 mg/L) and preschoolers (1.67 ± 0.29 mg/L) ($P < 0.05$). The best cut-off value of serum sTfR for the diagnosis of iron deficiency was 2.02 mg/L in infants (sensitivity: 70.3%, specificity: 82.2%). The best cut-off value was 1.85 mg/L in toddlers (sensitivity: 71.7%; specificity: 86.4%), and that was 1.85 mg/L in preschoolers (sensitivity: 77.8%; specificity: 88.6%). Serum sTfR was correlated with SF ($r = 0.107$, $P < 0.05$), TIBC ($r = 0.276$, $P < 0.01$), TS ($r = -0.139$, $P < 0.05$), ZPP ($r = 0.175$, $P < 0.01$) and MCV ($r = -0.140$, $P < 0.01$). **Conclusions** Iron deficiency is more prevalent in infants ≤ 1 year old. The mean serum level and the cut-off value of sTfR in infants are higher than in toddlers and preschoolers. Serum sTfR is an effective index for the diagnosis of iron deficiency in children, especially in infants ≤ 1 year old.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13(7):535-538]

Key words: Iron deficiency; Soluble transferrin receptor; Diagnosis; Child

[收稿日期]2010-11-08; [修回日期]2011-02-10

[作者简介]王亚平,女,硕士研究生。

[通信作者]邵洁,主任医师。

铁缺乏症是最常见的营养素缺乏症和全球性健康问题。人体从缺铁发展至缺铁性贫血需经过3个阶段,即:贮存铁减少期(IDS),红细胞生成缺铁期(IDE),缺铁性贫血期(IDA)。前两个阶段合称为铁减少(ID)。动物实验证实,铁参与了大脑发育中髓鞘化形成、神经递质合成和神经代谢等诸多的关键步骤。已有大量研究证据表明,缺铁不仅影响儿童生长发育、免疫、消化等各系统功能,更影响发育期大脑功能和行为^[1]。对人类婴儿的研究证实,缺铁影响认知、运动功能和行为,虽经补铁纠正,其影响仍延续至儿童和青少年期^[2-3]。缺铁会对情绪产生深远的影响,可能是通过对中枢神经递质代谢的影响,如多巴胺的代谢障碍,而影响情绪,导致压抑、焦虑等^[4-5]。此外,缺铁还可致大鼠学习记忆能力下降^[6]。目前我国仍缺乏灵敏的铁状况评价指标和早期铁缺乏筛检指标。当前所采用的铁监测指标——血红蛋白(Hb)只能筛检IDA,不能测知IDS与IDE,而在人群中更多的是IDS与IDE。国外研究发现,若以Hb < 110 g/L为截断值,其阳性预测值(PPV)仅为29%,敏感性30%^[7]。故使相当数量的隐性缺铁者不能被及时发现与纠正,而进一步发展为IDA,成为IDA患病率持续不降的原因之一。全面、准确地评价人体铁状况,及时发现与纠正早期缺铁人群是预防和控制IDA的关键。因此,探求一种经济简便,适于儿童保健系统推广应用,并较为灵敏、特异的缺铁筛查指标,对于铁缺乏症的早期诊断、及时干预和预防铁缺乏,促进儿童全面发展具有十分重要的意义。本研究拟通过检测血清可溶性转铁蛋白受体(sTfR),评价其在儿童铁缺乏症筛查中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2009年6月至2010年4月期间来我院健康体检的6个月至7岁儿童共550例,按年龄分3组:婴儿组(≤1岁)、幼儿组(大于1岁、小于或等于3岁)、学龄前组(大小3岁、小于或等于7岁)。所有受检者均未经过任何铁剂预防和治疗,并且排除心、肝、肾、血液等系统的慢性疾病,无消化道、呼吸道感染;排除急性感染、炎症、肿瘤等疾病。抽取静脉血3 mL,分离血清置于-80℃冰箱冰冻保存。检测时弃去有溶血的标本45例,检测完成后剔除C反应蛋白>10 mg/L的标本3例,最终参与统计分析的标本为502例,其中婴儿组72例,男41例,女31

例;幼儿组237例,男113例,女124例;学龄前组193例,男97例,女96例。

1.2 检测方法

sTfR、铁蛋白(SF)、血清铁(SI)、总铁结合力(TIBC)检测采用罗氏全自动生化分析仪(Roche Modular,德国),sTfR试剂盒购自上海基恩科技有限公司,SF、SI、TIBC试剂盒均购自罗氏公司;血锌原卟啉(ZPP)检测采用ZPP血液荧光仪(Model 206D, AVIV 美国),血常规检测采用自动血球计数仪(Sysmex XS-800i,日本);C反应蛋白检测采用ELISA法,仪器为美国MD公司SpectraMax 190酶标仪。

1.3 铁缺乏的诊断标准

铁缺乏的诊断标准参见文献^[8-9]:首先,所有入选标本符合CRP < 10 mg/L。ID(包括IDS和IDE)诊断符合:SF < 20 μg/L,且Hb ≥ 110 g/L;IDA的诊断:SF < 20 μg/L,且外周血红细胞呈小细胞低色素性改变,即:Hb < 110 g/L,MCV < 80 fl,MCH < 27 pg,MCHC < 310 g/L。

1.4 统计学分析

全部数据经SPSS 16.0统计软件进行分析。用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;多组间均数比较采用单因素分析,组间率的比较用 χ^2 检验;sTfR诊断界值的确定及不同指标间特异度和敏感度评价采用受试者工作曲线(ROC曲线);两变量相关分析采用Pearson直线相关分析法。

2 结果

2.1 各组铁缺乏分布及sTfR比较

502例儿童中,检出铁缺乏症者共98例(19.5%),其中婴儿组铁缺乏的发生率明显高于幼儿组($\chi^2 = 7.317, P = 0.007$)和学龄前组($\chi^2 = 14.291, P < 0.001$),差异有统计学意义($P < 0.01$);幼儿组与学龄前组铁缺乏的发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 2.217, P = 0.137$);3组儿童ID的发生率明显高于IDA。见表1。经方差分析,3个不同年龄段组间sTfR均值比较,差异有统计学意义,其中婴儿组sTfR均值明显高于其他两组($P < 0.05$)。见表2。

表1 各年龄组铁缺乏分布情况 [例(%)]

组别	例数	ID	IDA	铁缺乏症
婴儿组	72	16(22.2)	9(12.5) ^b	25(34.7) ^a
幼儿组	237	42(17.7)	4(1.7) ^b	46(19.4)
学龄前组	193	24(12.4)	3(1.6) ^b	27(14.0)

a:与幼儿组及学龄前组比较, $P < 0.01$; b:与同组ID发生率比较, $P < 0.01$

表2 不同年龄段 sTfR 均数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	sTfR (mg/L)
婴儿组	72	2.02 ± 0.73 ^a
幼儿组	237	1.68 ± 0.40
学龄前组	193	1.67 ± 0.29
F 值		2.332
P 值		<0.001

a: 与幼儿组及学龄前组比较, P < 0.01

表3 sTfR 诊断铁缺乏症的评价指标

组别	sTfR 诊断界值(mg/L)	敏感性(%)	特异度(%)	阳性预测(%)	阴性预测(%)	ROC 曲线下面积(95% CI)
婴儿组	2.02	70.3	82.2	70.4	82.2	0.85(0.75 ~ 0.99)
幼儿组	1.85	71.7	86.4	55.9	92.7	0.81(0.72 ~ 0.89)
学龄前组	1.85	77.8	88.6	52.5	96.1	0.87(0.79 ~ 0.96)

2.3 sTfR 与其他诊断指标的相关与回归分析

对 SF 作对数化处理,使其服从正态分布,结果显示,sTfR 与 Hb 无显著相关性($P > 0.05$),而与其他指标具有显著相关性。回归分析得出决定系数(R^2)见表4。

表4 sTfR 与其他铁代谢指标相关与回归分析

项目	对数 SF	TIBC	TS	ZPP	Hb	MCV
r 值	0.107	0.276	-0.139	0.175	0.044	-0.140
R ² 值	0.012	0.079	0.014	0.031	0.012	0.032
P 值	<0.05	<0.01	<0.05	<0.01	>0.05	<0.01

3 讨论

铁缺乏是世界四大营养缺乏病之一,孕妇和婴幼儿是最大的受害群体,在发展中国家尤为突出。随着生活水平的提高,对 IDA 群体防范意识和措施的加强,我国 IDA 患病率已显著下降。2000 年我国流行病学调查结果^[8]显示,学龄前儿童 IDA 患病率为 7.8%,但儿童 ID 的患病率仍高达 32.5%,并且各年龄组儿童 ID 患病率均明显高于 IDA 患病率,说明隐性铁缺乏者较贫血者多见,已成为营养性铁缺乏症的主要问题。本次检测的 502 例 6 个月至 7 岁儿童中,铁缺乏症的检出率为 19.5% (ID 16.3%, IDA 3.2%),明显低于 2000 年我国流行病学调查结果^[8] (铁缺乏症 40.3%, 其中 ID 32.5%, IDA 7.8%)。从年龄分布来看,婴儿组是铁缺乏症发生率最高的阶段(34.7%, 其中 ID 22.2%, IDA 12.5%),随着年龄的增长其发生率有下降的趋势。

近几年来,国内外多项研究表明,sTfR 正在成为铁状况监测及铁缺乏筛查的一个新的、重要的指

2.2 sTfR 诊断各组铁缺乏的最佳临界值及诊断价值评价

由 ROC 曲线得出 sTfR 诊断铁缺乏症的最佳临界值:婴儿组为 2.02 mg/L,幼儿组和学龄前组均为 1.85 mg/L,各年龄组诊断界值的敏感性、特异度、阳性预测值、阴性预测值及 ROC 曲线下面积见表3。

标。关于 sTfR 对儿童铁缺乏诊断价值的评价国内外也有许多报道,但是对于不同年龄段的儿童 sTfR 的诊断界值及价值评价却少有报道,不同年龄段的儿童生长发育的特点不同,对铁的需求也存在差异,因此 sTfR 的水平也不尽相同。本研究婴儿组 sTfR 的均值高于其他年龄组,可以解释为这一阶段小儿处于迅速生长发育期,机体各系统对铁的需求量大增加,TfR 相应升高,血清中的 sTfR 也随之升高^[10-11]。因此,有必要针对不同年龄段制定相应的诊断界值。ROC 分析是公认衡量诊断信息和诊断决策质量的最佳方法。ROC 曲线下面积描述了诊断指标对缺铁状态的判别能力。本研究中 sTfR 诊断铁缺乏的准确度中等偏上^[12] (ROC 曲线下面积介于 0.70 ~ 0.90 之间)。从年龄分组上显示,婴儿组 sTfR 诊断界值要明显高于幼儿组和学龄前组,且婴儿组在 sTfR > 2.02 mg/L 时的阳性预测值和阴性预测值最佳(分别为 70.4% 和 82.2%)。幼儿组和学龄前组在相应诊断界值处的阳性预测值并不高(分别为 55.9%、52.5%),这是因为患病率对阳性预测值的影响较大,人群患病率越低,则阳性预测值越低^[13]。本次检测结果显示,婴儿组铁缺乏的患病率相对较高,因此 sTfR 对这个年龄组的铁缺乏有较高的预测价值。

在对 sTfR 与其他铁代谢指标进行相关性分析时发现,sTfR 与 SF、TIBC、TS、ZPP 这些指标之间存在相关性,但进一步回归分析表明,它们之间的决定系数(R^2)均 < 10%。由此可见它们之间的相关性并不显著,说明 sTfR 在反映机体铁代谢上是一个相对独立的指标,与其他指标一起分别从不同侧面反映了机体对铁的吸收、贮存、转运及代谢的情况。

人体血清中存在的 sTfR 是 TfR 的功能片段,两

者含量之间存在恒定的相关关系。当组织缺铁时, sTfR 升高。sTfR 用于诊断缺铁的优越性在于其有较强的敏感度和特异性, 并且比较稳定, 较少受炎症、感染、结缔组织病、肿瘤等疾病的影响^[14]。但是不同方法所检测的 sTfR 值会有显著差异, 目前除科研外, 我国尚难将它应用于人群, 主要原因是缺乏 sTfR 参考值的统一标准; 另一方面, 采用的进口试剂盒价格昂贵, 因此在人群中推广受到一定的限制。

SF 也是诊断早期缺铁的敏感指标, 能够有效地反映体内贮存铁量。在 IDS 期, sTfR 尚无明显的改变, 而 SF 已经开始逐渐下降; 而发展到 IDE 期, sTfR 才开始显著升高^[15]。因此, SF 是反映贮存铁减少的敏感指标。但 SF 是一种急性时相蛋白, 易受炎症、感染、恶性疾病等的影响。有研究表明, 将这两个指标结合起来, 用 sTfR/lgSF 能更好地反映机体铁代谢情况, 其对早期铁缺乏诊断的敏感度和特异性均高于单个指标^[16]。

本研究结果表明, sTfR 对诊断儿童, 尤其是 1 岁以内婴儿的铁缺乏是一个较敏感的指标, 与 Hb 及 SF 联合应用, 更有助于铁缺乏的早期诊断和干预。

志谢: 感谢我院中心实验室陈黎勤老师及生化室徐辉老师在血液、生化指标检测方面提供的便利和帮助。

[参 考 文 献]

[1] Lozoff B. Perinatal iron deficiency and the developing brain[J]. *Pediatr Res*, 2000, 48(2): 137-139.
[2] Lukowski AF, Koss M, Burden MJ, Jonides J, Nelson CA, Kaciroti N, et al. Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory[J]. *Nutr Neurosci*, 2010, 13(2): 54-70.
[3] Felt BT, Beard JL, Schallert T, Shao J, Aldridge JW, Connor

JR, et al. Persistent neurochemical and behavioral abnormalities in adulthood despite early iron supplementation for perinatal iron deficiency anemia in rats[J]. *Behav Brain Res*, 2006, 171(2): 261-270.
[4] Beard JL, Erikson KM, Jones BC. Neurobehavioral analysis of developmental iron deficiency in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2002, 134(1-2): 517-524.
[5] Golub MS, Hogrefe CE, Gennann SL, Capitanio JP, Lozoff B. Behavioral consequences of developmental iron deficiency in infant rhesus monkeys[J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2006, 28(1): 3-17.
[6] 胡瑞梅, 魏美文, 张岩, 孙若鹏. 铁缺乏对大鼠学习记忆能力的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2001, 3(6): 643-645.
[7] White KC. Anemia is a poor predictor of iron deficiency among toddlers in the United States; for heme the bell tolls[J]. *Pediatrics*, 2005, 115(2): 315-320.
[8] 中国儿童铁缺乏症流行病学调查协作组. 中国七个月 - 七岁儿童铁缺乏症流行病学的调查研究[J]. *中华儿科学杂志*, 2004, 42(12): 886-891.
[9] 中华医学会儿科学分会儿童保健学组、血液学组. 儿童缺铁和缺铁性贫血防治建议[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(7): 502-504.
[10] Hay G, Refsum H, Whitelaw A, Melbye EL, Haug E, Borch-Johnsen B. Predictors of serum ferritin and serum soluble transferrin receptor in newborns and their associations with iron status during the first 2 y of life[J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86(1): 64-73.
[11] Janus J, Moerschel SK. Evaluation of anemia in children[J]. *Am Fam Physician*, 2010, 81(12): 1462-1471.
[12] 宇传华 译. 诊断医学统计学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 19-28.
[13] 孙振球. 医学统计学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 659-666.
[14] Cook JD, Skikne BS, Banyenes RD. Serum transferrin receptor [J]. *Annu Rev Med*, 1993, 44: 63-67.
[15] Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency[J]. *Blood*, 1990, 75(9): 1870-1876.
[16] Christian T, Lothar T. Biomarkers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency[J]. *Clini Chem*, 2002, 48(7): 1066-1076.

(本文编辑: 徐福兰)