

论著·临床研究

不同基因型地中海贫血患儿血清铁代谢指标的研究

黄钰君¹ 伍绍国² 区小冰¹ 张力¹

(1. 广州市妇女儿童医疗中心儿童院区, 广东 广州 510120; 2. 广州市第十二人民医院, 广东 广州 510620)

〔摘要〕目的 探讨血清铁(SI)、总铁结合力(TIBC)、转铁蛋白(Tf)的检测在地中海贫血(地贫)中的临床应用价值。方法 对选取的9例静止型α地贫,56例标准型α地贫,26例血红蛋白H病,40例β地贫杂合子(β⁺地贫),56例β地贫双重杂合子(或纯合子)(β⁰地贫),45例缺铁性贫血(IDA)患儿以及70例健康儿童(对照组)血清SI、TIBC、Tf进行检测。结果 β⁰地贫组SI水平明显高于其余各组($P<0.01$),而TIBC水平则明显低于其余各组($P<0.05$ 或 0.01),但Tf水平无差异($P>0.05$);静止型α地贫、标准型α地贫组SI、TIBC水平与对照组相近($P>0.05$),但Tf水平明显低于对照组($P<0.01$);血红蛋白H病组TIBC、Tf水平明显低于对照组($P<0.01$),但SI与之相近($P>0.05$)。结论 SI和TIBC用于监测地贫患儿的铁负荷优于Tf。对于SI异常增高和TIBC明显降低的小细胞性贫血患儿,诊断为β⁰地贫的可能性大。 [中国当代儿科杂志,2010,12(2):85-88]

〔关键词〕 地中海贫血;血清铁;总铁结合力;转铁蛋白;儿童

〔中图分类号〕 R556.6⁺1 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)02-0085-04

Changes of iron metabolism indices in children with various genotypes of thalassemia

HUANG Yu-Jun, WU Shao-Guo, OU Xiao-Bing, ZHANG Li. Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510120, China (Zhang L, Email: korakorakora@163.com)

Abstract: Objective To study the value of iron metabolism indices, serum iron (SI), total iron binding capacity (TIBC) and transferrin (Tf), in thalassemia. **Methods** The serum samples from 9 children with silent α thalassemia, 56 with standard α thalassemia, 26 with HbH disease, 40 with β⁺ thalassemia, 56 with β⁰ thalassemia, 45 with iron deficiency anemia (IDA) and 70 healthy children were detected for SI, TIBC and Tf levels. **Results** The SI level increased ($P<0.01$), while the TIBC level decreased significantly in the β⁰ thalassemia group compared with those in the other groups ($P<0.05$ or 0.01), but the Tf level was not different. The Tf level of both the silent α thalassemia and the standard α thalassemia groups was statistically lower than that of the healthy group ($P<0.01$), but the levels of SI and TIBC were similar to the healthy group. Though the SI level of the HbH disease group was similar to the healthy group, the TIBC and Tf levels were statistically lower ($P<0.01$). **Conclusions** Compared with Tf, SI and TIBC are better indices for monitoring iron loading in children with thalassemia. The increased SI level and decreased TIBC level are two indices for the diagnosis of β⁰ thalassemia in children with cellula anaemia.

[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (2):85-88]

Key words: Thalassemia; Serum iron; Total iron binding capacity; Transferring; Child

地中海贫血(简称地贫)是我国南方地区(尤其是广东和广西两省)发病率最高、危害最大的遗传性溶血性贫血之一。在广州地区儿童的α地贫发生率为8.56%^[1],β地贫发生率为11.26%^[2]。目前,有关地贫的血清学铁指标的文献报道很多^[3-4],但关于不同基因型地贫铁指标的具体分析的报道较少。本研究对血清铁(SI),总铁结合力(TIBC),转铁蛋白(Tf)3种铁指标在不同基因型地贫的水平进行分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2007年1月至2009年4月在广州市儿童医院住院或门诊的贫血患儿及健康体检的汉族儿童,共302例,其中男性190例,女性112例。包括9例静止型α地贫,56例标准型α地贫,26例血红蛋

[收稿日期]2009-07-13;[修回日期]2009-08-20
[基金项目]广州市卫生局资助项目(30307-3240809)。
[作者简介]黄钰君,女,硕士,主管检验师。
[通讯作者]张力,副主任技师。

白H病,40例β地贫杂合子(β⁺地贫),56例β地贫双重杂合子(或纯合子)(β⁰地贫),45例缺铁性贫血(IDA)患儿以及70例健康儿童(对照组)。年龄在1个月到13岁之间,中位年龄为1.2岁。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有患儿均采集入院后(门诊为首诊者)、治疗前首次采集空腹静脉血(健康对照组则为体检时的空腹血)进行血常规、反映铁代谢的相关生化指标如SI、TIBC、Tf的检测,并提取白细胞基因组置于-70℃冰箱保存以进行基因检测。

1.2.2 检测方法 血常规分析采用美国AB-BOTT公司的CD1700血细胞计数仪及其配套试剂;Tf测定采用透射免疫比浊法,试剂均由芬兰Orion Diagnostic公司提供,在日立7170A全自动生化仪上测定;SI、TIBC用干化学法,采用强生公司的VITROS 250干化学分析仪及配套试剂;血红蛋白分析采用高效液相色谱(HPLC)法,仪器为美国Bio-Rad公司的variant II HPLC仪。

1.2.3 诊断方法 α地贫的基因诊断^[1]:用全血(EDTA抗凝)DNA快速提取试剂盒按操作说明提取地贫患儿DNA,用以缺口PCR(即gap-PCR)为原理的单管多重PCR(multiplex PCR, M-PCR)检测中国人常见的3种α地贫基因缺失。β地贫的基因诊断^[2]:提取地贫患儿DNA后,用β地贫PCR结合反向斑点杂交(reverse dot blot, RDB)(PCR-RDB)基因诊断试剂盒检测中国人常见的18种β地贫突变,以上基因诊断试剂均由深圳创益生物技术有限公司

提供。IDA的诊断根据文献^[5]按照“临床表现+血常规结果为小细胞低色素贫血+铁代谢生化指标”进行诊断。所有IDA组患儿均经血红蛋白分析、基因诊断排除异常血红蛋白病、地贫,所有地贫患儿均排除合并IDA,健康对照组经血红蛋白分析排除异常血红蛋白病、地贫,经Tf、SI、TIBC检测排除缺铁。

1.3 统计学处理

所有统计分析均利用SPSS 13.0 for Windows 统计学软件包完成。计量资料用“Kolmogorov-Smirnov”法进行正态性检验,正态分布的两组指标间的比较用t检验;多组间比较用单因素方差分析,方差齐性用“LSD”法,方差不齐性用Tamhane’s法。非正态分布的指标(如各贫血组的年龄)用秩和检验。P<0.05认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

各组间年龄的差异无统计学意义,而且不同性别间的SI、TIBC、Tf水平差异亦无统计学意义。

2.2 各组铁参数的比较

由表1可见,α地贫和β地贫两组的TIBC和Tf均分别明显低于IDA组和对照组(P<0.01),SI则分别明显高于IDA组(P<0.01);β地贫组SI明显高于对照组(P<0.01),而α地贫组SI与之相近(P>0.05)。因此,有必要进一步分析3项铁指标在不同基因类型地贫中的检测意义。

表1 不同类型地贫、IDA及正常对照组铁参数结果 (x̄±s)

组别	例数	SI(μmol/L)	TIBC(μmol/L)	Tf(g/L)	Hb(g/L)
对照组	70	12.6±5.0	61.8±7.7	2.4±0.4	128.8±6.0
IDA组	45	2.6±0.9 ^a	80.8±16.0 ^a	3.4±0.8 ^a	67.3±14.6 ^a
α地贫组	91	14.7±5.7 ^c	57.3±9.7 ^{b,c}	2.0±0.4 ^{a,c}	100.5±22.3 ^{a,c}
β地贫组	96	22.8±12.8 ^{a,c,d}	52.4±13.5 ^{a,c,e}	2.0±0.5 ^{a,c}	82.1±30.1 ^{a,c,d}
F值		62.98	59.40	109.45	47.47
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

与对照组比较,a: P<0.01, b: P<0.05;c:与IDA组比较,P<0.01;与α地贫组比较,d: P<0.01, e: P<0.05。

2.3 不同基因类型地贫、IDA及正常对照组铁参数结果

由表2可知,β⁰地贫SI水平明显高于其余各组(P<0.01),而TIBC水平则明显低于其余各组(P<0.05或0.01);静止型α地贫、标准型α地贫组SI、TIBC水平与对照组相近(P>0.05),但Tf水

平明显低于对照组(P<0.01);β⁰地贫与血红蛋白H病组、静止型α地贫组比较,SI水平明显升高(P<0.01),TIBC水平明显降低(P<0.05或0.01),但Tf水平差异无统计学意义(P>0.05);血红蛋白H病组TIBC、Tf水平明显低于对照组(P<0.01),但SI与之差异无统计学意义(P>0.05)。

表 2 不同基因类型地贫、IDA 及正常对照组铁参数结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SI($\mu\text{mol/L}$)	TIBC($\mu\text{mol/L}$)	Tf(g/L)
对照组	70	12.6 $\pm$ 5.0	61.8 $\pm$ 7.7	2.4 $\pm$ 0.4
IDA 组	45	2.6 $\pm$ 0.9 ^a	80.8 $\pm$ 16.0 ^a	3.4 $\pm$ 0.8 ^a
静止型 α 地贫组	9	16.0 $\pm$ 5.0 ^b	58.1 $\pm$ 8.3 ^b	1.8 $\pm$ 0.5 ^{a,b}
标准型 α 地贫组	56	14.3 $\pm$ 5.0 ^b	58.6 $\pm$ 10.3 ^b	2.1 $\pm$ 0.4 ^{a,b}
H 病组	26	15.4 $\pm$ 7.7 ^b	52.8 $\pm$ 7.2 ^{a,b}	1.9 $\pm$ 0.3 ^{a,b}
β^+ 地贫组	40	13.7 $\pm$ 5.2 ^b	60.1 $\pm$ 10.1 ^b	2.2 $\pm$ 0.4 ^b
β^0 地贫组	56	29.8 $\pm$ 12.7 ^{a,b,c,d,e,f}	46.3 $\pm$ 12.7 ^{a,b,c,d,e,g}	1.8 $\pm$ 0.4 ^{a,b,d,e}
F 值		55.99	35.83	54.32
P 值		0.000	0.000	0.000

a:与对照组比较, $P < 0.01$; b:与 IDA 组比较, $P < 0.01$; c:与静止型 α 地贫组比较, $P < 0.01$; d:与标准型 α 地贫比较, $P < 0.01$; e:与 β^+ 地贫比较, $P < 0.01$; 与血红蛋白 H 病比较, f: $P < 0.01$, g: $P < 0.05$

3 讨论

地贫是由于珠蛋白基因缺陷导致珠蛋白链合成不足而产生的溶血性贫血,广州地区为地贫的高发区。评价各种铁指标在地贫中的临床应用价值,有利于快速明确地类型。SI、TIBC、Tf 是目前临床工作中对初诊的贫血病人最常检测的血液生化指标。对以上几种指标在地贫中的应用价值总结和分析,可以提高检验效率,不用盲目开“大检查”,这正是本研究的研究目的。

SI 是反映铁负荷的最直观的指标。有研究资料表明,地贫是遗传性疾病中引起继发性血色病的最常见的病因^[6],重型 β 地贫血是一种致死性的遗传性溶血性疾病^[7],而铁超载是重型 β 地贫血致残和致死的首要原因^[8]。地贫的铁负荷状况已引起国内外学者的重视。本研究显示, β^0 地贫组 SI 水平明显高于 α 地贫组、IDA 组和对照组,一方面是由于 β^0 地贫的患儿溶血严重,导致血红蛋白释放大量的铁,另一方面由于严重贫血导致肠道代偿性吸收铁过多,体内铁负荷过重造成的。而静止型、标准型 α 地贫、血红蛋白 H 病及 β^+ 地贫患儿 SI 水平与健康儿童差异无显著性,说明其体内溶血程度较轻、相对症状较轻,不用输血或输血的次数少,所以没有造成体内铁负荷过重。当遇到引起小儿 IDA 的原因时,如长期小量失血、饮食缺铁、呕吐、长期腹泻、寄生虫感染、急性感染,亦可能同时发生铁缺乏^[9]。本次研究由于地贫合并缺铁的病例数太少未进行探讨,这是本研究的不足之处,我们将继续收集数据日后做进一步统计分析。

TIBC 和 Tf 是反映血液运输铁的能力的指标,它们可以间接反映体内的铁负荷。传统观点认为:TIBC 增高见于 IDA, TIBC 降低或正常见于溶血性

贫血^[10],本研究与之相符:IDA 组 TIBC 和 Tf 明显高于健康对照组,是由于体内铁缺乏时,TIBC 和 Tf 代偿性地增加以加速转运从肠道吸收的铁造成的。但是作为溶血性贫血类型之一的地贫,不同基因型地贫的 TIBC 和 Tf 水平是不同的,也真实反映了不同类型地贫患儿体内的铁代谢的状况。临床症状最严重的 β^0 地贫组 TIBC 水平显著低于其余地贫组,说明 β^0 地贫铁负荷最重,代偿性地抑制肠道吸收的铁在血液中的转运,从而使 TIBC 和 Tf 降低,本研究结果中两者水平最低也验证了这一点。而临床表现甚轻的静止型 α 地贫、标准型 α 地贫组、 β^+ 地贫组 TIBC 水平与健康对照组相近且均明显低于 IDA 组,这与它们的 SI 水平变化是相对应的。H 病组 TIBC 水平明显低于健康对照组但 SI 水平却与之相近,说明在 α 地贫中基因变异最严重的 H 病患儿体内潜在着铁负荷过重的情况。至于不同基因型地贫的 Tf 水平,目前文献报道较少,本研究在这方面是一种探索。一般而言,Tf 水平变化是与 TIBC 一致而与 SI 相反的。但本研究发现,静止型 α 地贫和标准型 α 地贫组 SI 和 TIBC 与健康对照组相近,而 Tf 却明显低于健康对照组; β^0 地贫组与静止型 α 地贫间 SI 和 TIBC 差异有统计学意义,但 Tf 差异却无统计学意义。这些都无法单从铁代谢的角度进行解释。推测由于 Tf 同时还是一种急性负时相蛋白,除了受铁代谢指标影响外,还受机体肝脏功能、感染、炎症等多种因素影响,可能因此导致其变化与 SI 和 TIBC 不一致,但具体原因还有待深入研究。所以本研究认为,Tf 反映地贫患儿的铁负荷其特异性不如 SI 和 TIBC。

综上所述,铁指标在地贫的诊断和治疗方面有一定的辅助价值。SI 和 TIBC 检测用于监测地贫患儿的铁负荷优于 Tf 检测。对于 SI 异常增高的和 TIBC 明显降低的小细胞性贫血患儿,诊断为 β^0

地贫的可能性大。

[参 考 文 献]

[1] 黄钰君,伍绍国,区小冰,张力,余一平. 儿童地中海贫血的发生率及发病基因分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(6):28-31.

[2] 黄钰君,区小冰,张力,余一平,伍绍国. 广州地区儿童β地中海贫血的发生率及基因检测结果分析[J]. 临床血液学杂志, 2006, 19(6):355-357.

[3] 陈华琼,邓兵,游亚萍. 不同基因型地中海贫血患儿铁负荷情况的分析[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(20):2080-2082.

[4] 蒙冰,张志泉,周东风,金润铭,王碧玉. 地中海贫血检测缺铁性贫血指标的意义[J]. 华中医学杂志, 2003, 27(3):168.

[5] 张之南,杨天楹,郝玉书. 血液病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:391.

[6] Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Tassiopoulos S, Moyssakis I, et al . Thalassemia heart disease : a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia [J]. Chest, 2005,127 (5) :1523-1530.

[7] 李熙鸿,唐军,郭文俊,屈艺,于凡,王晓阳,等. 重型β-珠蛋白生成障碍性贫血患儿 hTERT 基因表达的研究[J]. 中国当代儿科杂志,2009,11(6):449-452.

[8] Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2003: 40-61.

[9] Boonchalermvichian C, Paritpokee N, Bhokaisawan N, Nuchprayoon I, Wiwanitkit V. Marked increase in serum transferrin receptor among Thai children with Hb-E-β-thalassaemia [J]. J Paediatr Child Health, 2002, 38(6):601-603.

[10] 谭齐贤. 临床血液学和血液检验[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2003:108.

(本文编辑:王庆红)

· 消息 ·

欢迎订阅 2010 年《中国当代儿科杂志》

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管,中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),中国科学引文数据库(CSCD)收录期刊,北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)和荷兰《医学文摘》(EM)收录期刊。同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊,并被《中国期刊网》、《中国学术期刊(光盘版)》全文收录。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重,反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有英文论著、中文论著(临床研究、实验研究、儿童保健、疑难病研究)、临床经验、病例讨论、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊,每月15日出版,向国内外公开发行。中国标准刊号:ISSN 1008-8830,CN 43-1301/R。欢迎全国各高等医学院校,各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位,各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价12元,全年144元。邮发代号:国内 42-188;国外 3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。向本刊投稿一律通过网上稿件远程处理系统,免收审稿费。审稿周期4~6周。欲浏览本刊或投稿,请登录本刊网站。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路87号《中国当代儿科杂志》编辑部 邮编:410008
电话:0731-84327402 传真:0731-84327922 Email:ddek7402@163.com
网址: [http:// www. cjcp. org](http://www.cjcp.org)