

论著 · 临床研究

不同基因型地中海贫血患儿铁代谢 和红细胞系造血状况研究

麦惠容 李长钢 王纓 石红松 赵维玲 陈运生 陈小文

(深圳市儿童医院血液科,广东 深圳 518026)

[摘要] 目的 探讨不同基因型地中海贫血(地贫)患儿体内铁代谢和红细胞系造血状况。方法 对158例确诊地贫患儿进行血清铁蛋白(SF)、血清转铁蛋白受体(sTfR)、促红细胞生成素(EPO)检测,比较不同基因型地贫患儿之间的差异,并分析其与血红蛋白水平的相关性。结果 158例地贫患儿中,轻型 α 地贫52例(32.9%),血红蛋白H病(HbH病)27例(17.1%),轻型 β 地贫59例(37.4%),重型 β 地贫13例(8.2%), α 复合 β 地贫7例(4.4%)。HbH病及重型 β 地贫患儿的SF水平较其他各组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);重型 β 地贫患儿sTfR水平较其他各组升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。重型 β 地贫患儿EPO水平较其他各组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);HbH病和重型 β 地贫患儿Hb水平和EPO水平呈负相关,分别为 $\gamma = -0.656$ ($P < 0.01$)和 $\gamma = -0.641$ ($P < 0.05$)。结论 不同基因型地贫患儿体内铁代谢和红细胞系造血状况不同,联合SF、sTfR和EPO检测可反映造血状况,指导临床治疗。 [中国当代儿科杂志,2010,12(8):602-604]

[关键词] 地中海贫血;血清铁蛋白;血清转铁蛋白受体;促红细胞生成素;儿童
[中图分类号] R725 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)08-0602-03

Status of iron metabolism and erythropoietic proliferation in children with various genotypes of thalassemia

MAI Hui-Rong, LI Chang-Gang, WANG Ying, SHI Hong-Song, ZHAO Wei-Ling, CHEN Yun-Sheng, CHEN Xiao-Wen. Department of Hematology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518026, China (Li C-G, Email: licg6336@sina.com)

Abstract: Objective To study the status of iron metabolism and erythropoietic proliferation in children with various genotypes of thalassemia. **Methods** Serum concentrations of ferritin (SF), transferrin receptor (sTfR) and erythropoietin (EPO) were measured in 158 children with thalassemia. The differences in the concentrations of the three indices among children with different genotypes of thalassemia were compared. The correlations of the hemoglobin level with serum SF, sTfR and EPO levels were assessed. **Results** Among the 158 children with thalassemia, 52 (32.9%) were diagnosed with alpha-thalassemia minor, 27 (17.1%) with HbH disease, 59 (37.4%) with beta-thalassemia minor, 13 (8.2%) with beta-thalassemia major, and 7 (4.4%) with combining alpha beta thalassemia. The SF levels in children with HbH disease or beta-thalassemia major were significantly higher than those in the other thalassemia groups ($P < 0.01$). The sTfR levels in children with beta-thalassemia major were the highest when compared with those in the other thalassemia groups ($P < 0.05$). The EPO levels in children with beta-thalassemia major were also the highest when compared with those in the other thalassemia groups ($P < 0.01$). There was a negative correlation between hemoglobin and EPO levels in children with HbH disease ($r = -0.656$, $P < 0.01$) and beta-thalassemia major ($r = -0.641$; $P < 0.05$). **Conclusions** The status of iron metabolism and erythropoietic proliferation is different in children with different genotypes of thalassemia. A combined measurement of SF, sTfR and EPO may reflect the status of erythropoietic proliferation.

[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (8):602-604]

Key words: Thalassemia; Serum ferritin; Serum transferrin receptor; Erythropoietin; Child

地中海贫血(简称地贫)为一组遗传性溶血性贫血,是由于珠蛋白基因缺失或突变,使珠蛋白链合成减少或完全缺乏,肽链合成不平衡,导致血红蛋白合成减少而引起的一类血红蛋白病。目前对于地贫

[收稿日期]2010-01-28;[修回日期]2010-03-04
[基金项目]深圳市科技局科研课题(JH200505310552A)
[作者简介]麦惠容,女,硕士研究生,主治医师。
[通信作者]李长钢,主任医师。

患儿铁代谢指标的文献报道很多^[1-2],而血清铁蛋白(SF)是反映体内铁储存情况的指标,血清转铁蛋白受体(sTfR)和促红细胞生成素(EPO)是反映红细胞系造血状况的指标,临床上地贫患儿这方面的研究较少,尤其是不同基因型地贫患儿铁储存和红细胞系造血状况及其关系未见报道。为此,本研究对我院近3年门诊及住院的158例地贫患儿进行SF、sTfR和EPO检测,探讨不同基因型地贫患儿铁储存和红细胞系造血状况。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2006~2008年我院门诊及住院治疗的初诊患儿,未予输血治疗,共158例。男99例,女59例,年龄5月至17岁。所有病例均经血常规、血红蛋白电泳及地贫基因检测确诊,同时经血清铁、总铁结合力、SF检测排除合并缺铁性贫血。选取同一时期住院或门诊儿童共30例作为正常对照组,其中男16例,女14例,年龄5月至12岁,经血红蛋白分析排除异常血红蛋白病、地贫,经血清铁、总铁结合力、SF检测排除缺铁性贫血。

1.2 方法

1.2.1 SF检测 采用ELISA方法检测,所用的试剂盒为Biocheck公司产品,操作按说明书进行。

1.2.2 sTfR检测 采用透射免疫比浊法,试剂由芬兰Orion Diagnostic公司提供,在Olympus AU640全自动生化仪上测定。

1.2.3 EPO检测 采用美国德普公司IMMULITE 1000发光自动化分析仪的化学发光酶免疫分析法(CLEIA)测定。

1.3 统计学分析

采用SPSS 15.1统计软件进行统计学分析,检测结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间计数资料进行多个样本比较的秩和检验,相关性分析采用Spearman相关分析法,统计学 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同基因型地贫患儿分布情况

158例地贫患儿中,轻型α地贫52例(32.9%),血红蛋白H病(HbH病)27例(17.1%),轻型β地贫59例(37.4%),重型β地贫13例(8.2%),α复合β地贫7例(4.4%)。

2.2 不同基因型地贫患儿SF、sTfR及EPO水平比较

由表1可见,HbH病及重型β地贫患儿的SF水平较轻型α地贫、轻型β地贫和α复合β地贫患儿EPO明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);重型β地贫患儿sTfR水平较其他各组升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);EPO检测发现重型β地贫患儿明显高于其他各组(均 $P < 0.01$),而HbH病组EPO明显高于对照组和轻型β地贫组患儿($P < 0.01$)。

2.3 不同基因型地贫患儿Hb与SF、sTfR及EPO水平相关性分析

通过进一步对不同基因型地贫患儿的Hb与SF、sTfR、EPO水平相关性分析显示,在HbH病组及重型β地贫组患儿中,Hb与EPO成负相关,相关系数分别为-0.656和-0.641, $P < 0.01$ 和 $P < 0.05$ 。见表2。

表1 不同基因型地贫患儿SF、sTfR及EPO水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SF(μg/L)	sTfR(mg/L)	EPO(mU/mL)
正常对照组	30	101 ± 86	1.31 ± 0.45	19 ± 10
轻型α地贫组	52	51 ± 28	1.99 ± 0.86	14 ± 15
HbH病组	27	233 ± 44 ^{a,b}	1.54 ± 1.03	33 ± 16 ^a
轻型β地贫组	59	67 ± 34 ^c	1.83 ± 0.81	14 ± 6 ^c
重型β地贫组	13	281 ± 51 ^{a,b,d}	2.25 ± 1.80 ^f	176 ± 59 ^{a,b,c,d}
α复合β地贫组	7	35 ± 7 ^{c,e}	1.43 ± 0.60	15 ± 7 ^{c,d,e}
F值		43.625	6.962	16.529
P值		<0.01	<0.01	<0.01

a:与对照组比较, $P < 0.01$;b:与轻型α地贫组比较, $P < 0.01$;c:与HbH病组比较, $P < 0.01$;d:与轻型β地贫组比较, $P < 0.01$;e:与重型β地贫组比较, $P < 0.01$;f:与其他各组比较, $P < 0.05$

表2 各组 Hb 与 SF、sTfR 及 EPO 水平的相关性

组别	Hb (g/L) ($\bar{x} \pm s$)	相关系数(<i>r</i>)		
		SF	sTfR	EPO
正常对照组	135 ± 18	—	—	—
轻型 α 地贫组	110 ± 11	0.080	-0.211	-0.208
HbH 病组	75 ± 13	-0.228	0.183	-0.656 ^b
轻型 β 地贫组	106 ± 14	-0.191	0.236	-0.117
重型 β 地贫组	67 ± 16	0.217	-0.131	-0.641 ^a
α 复合 β 地贫组	104 ± 7	0.316	0.699	-0.143

a: *P* = 0.012; b: *P* = 0.007

3 讨论

地贫患儿由于基因变异导致受累珠蛋白链的合成速率及结构异常使构成血红蛋白的珠蛋白的比例失衡,引起红细胞寿命缩短而出现过早溶血,溶血后机体的铁储存及红细胞系造血状态在地贫不同的基因型中表现不同。SF 是目前反映体内铁储存状态重要的敏感指标之一,是判定体内铁缺乏及铁负荷过高的有效指标^[3]。本研究结果显示,在各组地贫患儿中,HbH 病和重型 β 地贫 SF 水平明显升高,而轻型 α 地贫、轻型 β 地贫和 α 复合 β 地贫患儿 SF 水平无明显升高,提示 SF 的升高与溶血的严重程度有关,并能反映铁负荷状况。目前地贫的铁负荷状况已引起越来越多国内外学者的重视,铁超载不仅是重型 β 地贫致残和致死的首要原因,而且可引起生长发育和体内多种内分泌功能异常,其严重程度与 SF 水平密切相关^[4]。另外,重型 β 地贫或依赖输血的 HbH 病患者 SF 水平随年龄增长和输血量及次数的增加而增加,定期检测 SF 水平,有利于了解患儿体内铁负荷情况,指导去铁治疗,减轻由于铁沉积过多引起相关的并发症。

sTfR 是转铁蛋白受体(TfR)单体分子,TfR 与二价铁铁蛋白结合是体内铁转运的主要途径,由于大部分 sTfR 来源于骨髓幼红细胞,红细胞生成的变化直接影响 sTfR^[5]。本研究结果显示,在各组地贫患儿中,重型 β 地贫患儿的 sTfR 明显升高,与 Dimitriou 等^[6]报道一致,这是由于重型 β 地贫患儿骨髓红细胞增生明显而引起的,证明 sTfR 能直接反映患儿体内造血状况。

EPO 是红细胞系造血的主要调节因子,对红细胞系有特异性作用,能促进骨髓红细胞的发育、分化和成熟^[7]。在贫血时组织缺氧刺激肾脏合成 EPO,使血中 EPO 水平升高,经血循环至骨髓。本研究显示,HbH 病和重型 β 地贫患儿 EPO 水平明显增高,尤其以重型 β 地贫患儿更为明显,提示在各组地贫患儿中,重型 β 地贫的贫血程度是最严重的。贫血

越重造血却越旺盛,但大多是无效造血,红细胞大多在骨髓内和脾内破坏,EPO 含量的增加对患儿并无益处,只会使患儿红骨髓增加,使患儿骨骼畸形更明显^[8]。EPO 的检测可反映机体产生 EPO 的能力,而 sTfR 可反映骨髓的造血活性,同时测定两者能在各种临床背景下对红细胞系病变的病理生理进行研究,本研究中,重型 β 地贫患儿中,EPO 和 sTfR 水平相应增高,表明该类患儿贫血并不是因为 EPO 产生不足或骨髓造血机能降低,而是因为无效红细胞系造血和外周溶血导致,能更清楚地认识地贫的贫血机理。

对不同基因型地贫患儿 Hb 与 SF、sTfR、EPO 水平进行相关性分析显示,在 HbH 病和重型 β 地贫患儿中,Hb 和 EPO 水平呈负相关,差异有统计学意义。当 Hb 在 90 ~ 100 g/L 左右水平时,EPO 水平无明显升高,处于相对稳定的状态,而当 Hb 低于 90 g/L 以下水平(相当于本研究中 HbH 病和重型 β 地贫患儿),EPO 水平陡然升高,从而刺激骨髓加速造血,若不及时纠正贫血,将出现骨髓外造血现象。这为我们在临床实践中,将地贫患儿 Hb 水平维持在 ≥ 100 g/L 以上(高量输血疗法)提供了有力实验室依据,这一疗法既可以纠正机体缺氧,减少肠道铁的吸收,抑制肝脾肿大,也可明显改善患儿的生长发育,配合使用铁螯合剂可提高患儿的生存质量。

[参 考 文 献]

[1] 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.

[2] 黄钰君,伍绍国,区小冰,张力. 不同基因型地中海贫血患儿血清铁代谢指标的研究[J]. 中国当代儿科杂志,2010,12(2):85-88.

[3] 胡若愚,叶飞,詹乾钢,丁建人,周国忠. 血清铁蛋白检测的临床价值[J]. 中国误诊学杂志,2001,1(7):1089-1090.

[4] 黄永兰,刘莎,夏婷,郝文革,梁薇,孙新. 重型 β-地中海贫血患儿生长发育异常及其与铁超负荷的关系[J]. 中国当代儿科杂志,2008,10(2):603-606.

[5] Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status[J]. Clin Chem, 2003, 329(1):9-22.

[6] Dimitriou H, Stiakaki E, Markaki EA, Bolonaki L, Giannakopoulou C, Kalmanti M. Soluble transferrin receptor levels and soluble transferrin receptor/log ferritin index in the evaluation of erythropoietic status in childhood infections and malignancy [J]. Acta Paediatr, 2000, 89(10):1169-1173.

[7] Gunga HC, Frommhold M, Hildebrandt W, Kirsch K, Röcker L. Erythropoietin production during flights with pressure aircrafts[J]. Lancet, 1996, 348(9024):416.

[8] Paritpokee N, Wiwanitkit V, Bhonkaisawan N, Boonchalermvichian C, Nuchprayoon L. Serum erythropoietin levels in pediatric patients with beta-thalassemia/hemoglobin E [J]. Clin Lab, 2002, 48(11-12):631-634.

(本文编辑:黄 榕)