

• 临床检验研究论著 •

铁调素检测在缺铁性贫血与慢性贫血鉴别诊断中的价值

束婷婷

(江苏省省级机关医院中心实验室, 江苏南京 210024)

摘要:目的 探讨铁调素(hepcidin)对缺铁性贫血(IDA)及慢性贫血(ACD)的鉴别诊断价值。方法 采用 ELISA 法检测 78 例体检健康人群(对照组)、40 例 ACD 患者(ACD 组)及 49 例 IDA 患者(IDA 组)的血清铁调素水平。亚铁嗒比色法检测血清铁、总铁结合力水平(TIBC)。结果 IDA 组血清铁调素水平低于体检组($P < 0.05$), ACD 组铁调素水平高于对照组($P < 0.05$)。铁调素、血清铁、TIBC 用于 ACD 与 IDA 患者鉴别诊断的 ROC 曲线下面积分别为 0.97、0.66、0.85。结论 铁调素为鉴别诊断 IDA 和 ACD 简单易行的方法,其诊断准确度优于血清铁和 TIBC。

关键词:铁调素; 缺铁性贫血; 慢性贫血; 鉴别诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.18.020

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)18-2469-02

Hepcidin measurement in the differential diagnosis of iron deficiency anemia and anemia of chronic disease

Shu Tingting

(Department of Central Laboratory, Jiangsu Research Institute of Geriatrics, Nanjing, Jiangsu 210024, China)

Abstract: Objective To explore the value of hepcidin measurement in differential diagnosis of iron deficiency anemia(IDA) and anemia of chronic diseases(ACD). **Methods** Serum hepcidin was measured by using ELISA. Serum iron(SI) and total iron binding capacity(TIBC) were determined by using Ferro zine colorimetric method. **Results** Hepcidin expression increased in ACD group ($P < 0.05$), but decreased in IDA group ($P < 0.05$). The area under the curve of ROC for hepcidin, SI and TIBC were 0.97, 0.66 and 0.85 respectively. **Conclusion** Hepcidin is a simple and safe indicator in differential diagnosis of IDA and ACD, and its diagnostic accuracy is better than SI and TIBC.

Key words: hepcidin; iron deficiency anemia; anemia of chronic diseases; differential diagnosis

铁调素(hepcidin)最初由 Krause 等^[1]和 Park 等^[2]于 2000 年分别从人血超滤液和尿中分离出,是一种具有抗微生物活性的小分子多肽。随后通过小鼠的基因敲除模型发现:铁调素是机体铁稳态调节中关键性负相调节分子,可抑制肠道对铁的吸收、转运及释放,使得铁大量堆积在巨噬细胞系统内^[3]。目前认为调节铁调素合成的途径主要有四条:铁储备相关的调节、红细胞生成需求的调节、炎症因子的调节、强制信号途径的调节。慢性贫血(anemia of chronic disease, ACD)患者中,患者体内的高炎症状态刺激铁调素的高表达,导致铁在巨噬细胞系统内大量滞留,释放障碍,体内的铁不断被耗竭无法满足造血需求,最终出现贫血。缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)患者体内低铁储存的状态,负反馈调节铁调素低表达,使更多的铁用于红系造血^[4]。本研究采用“金标准”,即骨髓铁普鲁士染色,分类 ACD 及 IDA 患者,ELISA 方法检测对照组、ACD 组、IDA 组中血清铁调素水平,并与血清铁及总铁结合力(TIBC)比较诊断效率。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取于本院健康体检者的血标本 78 例作为对照组,男 38 例、女 40 例,平均(54.73±9.35)岁,纳入标准:门诊血常规、生化各项检查均正常的体检者。ACD 标本 40 例(ACD 组),男 19 例、女 21 例,平均(56.55±11.52)岁,纳入标准参照《血液病诊断及疗效标准》^[5]:(1)男性 Hb < 110 g/L、女性 Hb < 120 g/L;(2)骨髓铁染色显示细胞内可染色铁低于健康人,而细胞外可染色铁升高。IDA 标本 49 例,男 20 例、女 18 例,平均(54.02±11.58)岁,纳入标准:(1)男性 Hb < 110 g/L、女性 Hb < 120 g/L;(2)骨髓铁染色显示细胞内、外铁染色均低于正常。

1.2 仪器与试剂 抽取清晨空腹静脉血 4 mL, 3 000 r/min,

离心 10 min 分离血清,置于 -70 ℃ 保存。铁调素测定采用 ELISA 方法(武汉优尔生科技股份有限公司, SEB979Hu)。血清铁及 TIBC 测定采用亚铁嗒比色法,使用罗氏全自动生化仪检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据分析;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较时若计量资料满足正态分布用样本均数 t 检验,不满足正态分布则用非参数检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。四格表法计算反映各检测指标诊断效能的参数,以灵敏度为纵坐标,1-特异度为横坐标绘制 ROC 曲线,从而获得 ROC 曲线下面积(AUC)。

2 结果

2.1 铁调素、血清铁、TIBC 检测结果 铁调素水平由高到低为 ACD 组、对照组、IDA 组,分别为(138.52±49.66)ng/mL、(78.54±14.21)ng/mL、(64.14±15.88)ng/mL,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。ACD 组和 IDA 组的血清铁水平均低于对照组($P < 0.05$);与其他两组比较 IDA 组的 TIBC 水平最高($P < 0.05$);对照组和 ACD 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 三组间铁调素、血清铁、TIBC 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	IDA 组	ACD 组
铁调素(ng/mL)	78.54±14.21	64.14±15.88*	138.52±49.66*△
血清铁(μmol/L)	23.17±5.27	8.59±5.49*	11.23±5.22*△
TIBC(μmol/L)	44.10±6.02	58.52±9.26*	45.95±8.34△

*: $P < 0.05$,与对照组比较;△: $P < 0.05$,与 IDA 组比较。

2.2 诊断效能的评估 三项检测指标用于 IDA 与 ACD 鉴别诊断的曲线下面积(AUC)分别为:铁调素 0.96、血清铁 0.66、TIBC 0.85,见图 1、2。铁调素临界值为 93.37 ng/mL 时诊断

的灵敏度可达 85%，诊断特异度达到 98%，优于血清铁及 TIBC。其余几项评价指标诊断效能的参数见表 2。

表 2 各项指标用于诊断缺铁性贫血和慢性贫血的相关参数

项目	AUC	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	阳性似然比	阴性似然比
铁调素	0.97	93.37 ng/mL	85.00	98.00	97.20	90.50	42.50	0.13
血清铁	0.66	8.45 μmol/L	67.50	59.20	70.00	70.70	1.75	0.51
TIBC	0.85	57.3 μmol/L	69.40	92.50	73.00	94.00	3.22	0.07

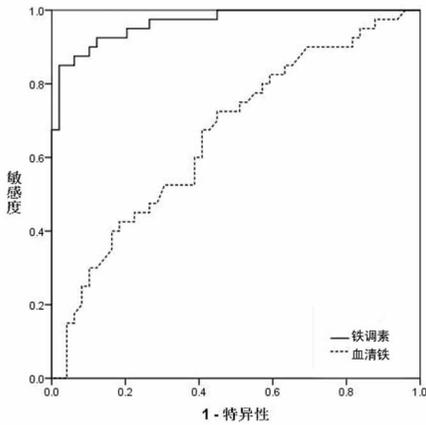


图 1 铁调素、血清铁用于 IDA 和 ACD 鉴别诊断的 ROC 曲线

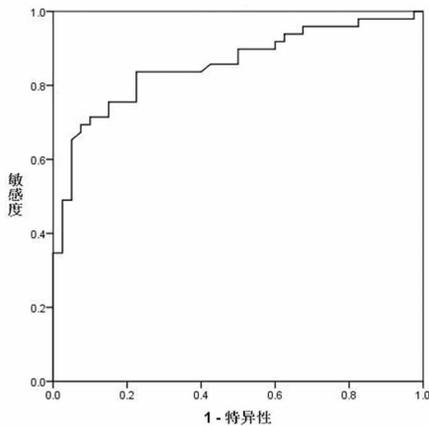


图 2 TIBC 用于 IDA 和 ACD 鉴别诊断的 ROC 曲线

3 讨论

IDA 是人体对铁的需要增加或人体对铁的吸收、利用障碍引起的一种贫血，为发病率最高的贫血类型。ACD 是指排除溶血、出血等原因，由慢性感染性、炎症性疾病和恶性肿瘤等引起的一种贫血，其发病率在各类贫血中仅次于 IDA。两种贫血的发生均与铁代谢异常相关，临床上较难分辨。IDA 由于机体内储存铁的耗竭，临床上呈现小细胞低色素性贫血，ACD 多为正细胞正色素性贫血，亦有 30%~50% 的患者呈现小细胞低色素性贫血，因此普通的血常规、血涂片检测无法区分出两种贫血。目前鉴别两种贫血的“金标准”为骨髓片普鲁士蓝铁染色：IDA 骨髓染色显示细胞内、外骨髓小粒可染铁消失，铁粒幼细胞少于 15%；ACD 骨髓染色显示细胞内可染铁消失而细胞外增多。实验室诊断指标也多与铁代谢相关，包括：血清铁、TIBC、血清铁蛋白 (serum ferritin, SF)、血清可溶性运铁蛋白受体 (serum transferrin receptor, sTfR)。国内、外采用上述指标用于诊断时，所制定的截断值不同，目前还没有统一的标准，为了提高两种贫血鉴别诊断的准确度，现临床上一般采用

多项铁参数的联合测定以进行综合判断。

随着对铁调素生物学功能的深入了解，越来越多的学者认为其是 ACD 分子发病机制中最为重要的下游效应分子之一，在 ACD 分子发病机制方面发挥着关键性调节作用。有文献报道，IDA 患者铁调素水平低于健康者，而 ACD 患者铁调素水平高于健康者^[6]。各国对于各项铁参数用于 IDA 及 ACD 诊断的标准都有所差异，有学者通过间接铁吸收实验认为当 SF < 12 μg/L 即可确诊 IDA，但也有学者采用骨髓可染铁消失作为 IDA 诊断标准，认为 SF < 14 μg/L 作为 IDA 诊断标准也是合理的^[7]。因此，采用铁代谢指标作分组依据并不严谨，也无法将铁调素与几种铁代谢指标对两种贫血的诊断效能作比较。

本研究采用了“金标准”骨髓铁染色结果作为 IDA 及 ACD 患者入组标准，采集了相对较多的临床标本，检测了铁调素在人群中的水平。本研究发现，与国外研究者所报道的结果一致：铁调素在 ACD 组、对照组、IDA 三组中的水平依次降低，用于对 ACD 及 IDA 诊断的效能优于血清铁及 TIBC。有学者在比较血清铁、TIBC、SF、sTfR 四个诊断指标的效能发现，血清铁鉴别 IDA 及 ACD 的 AUC 可达 0.91^[8]，但本研究发现血清铁在 IDA 及 ACD 患者中都水平较低，AUC 仅为 0.66，不适用于两种贫血的鉴别诊断。TIBC 用于 ACD 及 IDA 鉴别诊断时 ROC AUC 为 0.85，高于血清铁但低于铁调素。这表明，采用金标准骨髓铁染色结果作为 IDA 及 ACD 患者入组标准，铁调素鉴别两种贫血的 ROC AUC 为 0.97，诊断特异度为 85.00%，灵敏度为 98.00%，其诊断效率优于传统的铁代谢指标血清铁及 TIBC，对 IDA 及 ACD 的鉴别诊断具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] Krause A, Neitz S, Mgert HJ, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity [J]. FEBS Lett, 2000, 480(2/3): 147-150.
- [2] Park CH, Valore EV, Waring AJ, et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver [J]. J Biol Chem, 2001, 276(11): 7806-7810.
- [3] Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hepcidin-central regulator of iron metabolism [J]. Eur J Haematol, 2007, 78(1): 1-10.
- [4] Basseri RJ, Nemeth E, Vassilaki ME, et al. Hepcidin is a key mediator of anemia of inflammation in Crohn's disease [J]. J Crohns Colitis, 2013, 7(8): e286-e291.
- [5] 张之南, 沈晓. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 17-18.
- [6] Theurl I, Aigner E, Theurl M, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and Iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications [J]. Blood, 2009, 113(21): 5277-5286.
- [7] 赵成艳, 王忠利, 何晓琳. 慢性病贫血患者血清铁指标及骨髓内外铁检测的临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2008, 12(5): 628-631.
- [8] 张洁, 张译文, 陈凤, 等. 四种缺铁性贫血诊断指标的临床诊断准确性的评价 [J]. 诊断学理论与实践, 2007, 6(5): 448-450.