

sTfR、EPO 的检测对孕妇缺铁性贫血诊断价值分析

王青波^{1,3}, 林宏², 张国军¹, 康熙雄¹

(1. 首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100050; 2. 北京新世纪医疗检验科, 北京 100045;

3. 北京市二龙路医院, 北京 100120)

摘要:目的 探讨可溶性转铁蛋白受体(sTfR)和促红细胞生成素(EPO)在不同孕周妊娠期缺铁性贫血(IDA)中的诊断价值。方法 选取2016~2017年我院产科产前门诊建档定期产检的妊娠<13周、13~28周、>28周孕妇各100例分别作为早孕组、中孕组和晚孕组,选取同期体检中心体检健康女性100例作为对照组,检测并比较各组血红蛋白(Hb)、血清铁蛋白(SF)和sTfR、EPO水平,以《2014年妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血诊治指南》中对缺铁性贫血的诊断标准为依据,比较sTfR、EPO在不同孕周孕妇中对IDA诊断价值。结果 对照组和早孕组Hb、SF水平均高于中孕组和晚孕组($P < 0.05$);对照组、早孕组、中孕组、晚孕sTfR、EPO水平依次升高,各组间比较均有统计学意义($P < 0.05$)。普通标准在早孕组、中孕组、晚孕组IDA中诊断率低于sTfR、EPO诊断,sTfR在中孕组、晚孕组IDA中诊断率低于EPO诊断($P < 0.05$)。结论 sTfR、EPO水平在不同孕周IDA中具有有较高诊断或筛查价值。

关键词:可溶性转铁蛋白受体; 促红细胞生成素; 妊娠期缺铁性贫血

Analysis of Diagnostic Value of sTfR and EPO in the Diagnosis of Iron Deficiency Anemia

WANG Qing-bo^{1,3}, LIN Hong², ZHANG Guo-jun¹, KANG Xi-xiong¹

(1. Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. New Century Healthcare, Beijing 100045, China;

3. Beijing Erlonglu Hospital, Beijing 100120, China)

Abstract: **Objective** To explore the diagnostic value of soluble transferrin receptor (sTfR) and erythropoietin (EPO) in the diagnosis of gestational deficiency anemia (IDA) during pregnancy. **Methods** From 2016 to 2017 in our obstetric prenatal outpatient with regular prenatal pregnancy, we selected 100 patients each for < 13 weeks, 13-28 weeks, or > 28 weeks as the pregnancy group, pregnancy and late pregnancy group, also selected 100 healthy women for physical examination as the control group. We then tested and compared levels of hemoglobin (Hb), serum ferritin (SF) and sTfR, EPO, with Hb < 110 g/L, and SF, < 20 μg/L as the standard for diagnosis of IDA. We compared and evaluated diagnostic values of sTfR, EPO to IDA in different gestational weeks of pregnant women. **Results** The levels of Hb and SF in the control group and the early pregnancy group were higher than that in the mid-pregnant group and the late pregnancy group ($P < 0.05$). The control group, the early pregnancy group, the mid-pregnant group, and the late pregnancy followed the increased order of sTfR and the EPO levels, and the comparison between each group was significant ($P < 0.05$). In the early pregnancy group, the mid-pregnant group and the late pregnant group, the diagnosis rate in IDA were lower than that of sTfR and EPO, and the diagnosis rate of sTfR in the middle and late pregnancy group was lower than that in the EPO diagnosis ($P < 0.05$). **Conclusion** sTfR and EPO levels have high diagnostic value in IDA with different gestational weeks.

Key words: sTfR; EPO; IDA

DOI:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2019.01.009

收稿日期:2018-05-20;修回日期:2018-06-25

作者简介:王青波(1980—),男,医师,主管检验技师,在读硕士,从事临床检验与研究。

通讯作者:康熙雄,主任医师,教授,从事个体化诊断的临床与研究。

研究资料显示,孕妇在妊娠期合并贫血的发生率可达30%以上,其中缺铁性贫血约占贫血发生率的70%左右^[1]。而孕妇贫血直接或间接导致其婴儿的贫血或相关并发症的发生。随着国民生活水平的提高及对自身保健和孕期保健意识的提高,其贫血率呈下降趋势。但近年来,部分孕期女性对产后体型恢复产生担忧,减少营养的补充,致使贫血率有上升的趋势^[2]。早期诊断IDA并干预治疗对保障母婴健康、提高妊娠结局至关重要。临床研究报道,妊娠期血容量增加可稀释血液,表现为Hb和SF水平下降,为正常生理现象,如以Hb和SF作为诊断标准可增加误诊、漏诊发生率^[3]。sTfR、EPO为近年临床监测贫血和IDA新型检测指标,但在不同孕周孕妇IDA中诊断价值临床研究报道较少。本研究在不同孕周孕妇中检测sTfR、EPO水平并判定在IDA中诊断价值,报道如下。

资料与方法

1 一般资料

选取2016年至2017年,我院产科产前门诊建档、定期产检妊娠<13周、13~28周、>28周孕妇各100名分别作为早孕组、中孕组和晚孕组,选取同期体检中心体检健康女性100名作为对照组。纳入标准:①首次在我院建档并按时做孕期保健;②入组前未进行缺铁性贫血相关治疗;③单胎;④无其它高危妊娠指征及因素;⑤孕妇及家属了解此次研究相关情况,愿配合此项工作并接受后期的随访;⑥签署知情同意书。排除标准:①严重心脑血管、呼吸系统、消化系统、泌尿系统、感染性疾病、血液系统疾病及神经系统疾病者;②有地中海贫血症者;③有其它可能影响相关检测指标的疾病者。

早孕组中年龄20~39岁,平均 26.7 ± 6.1 岁;

中孕组中年龄21~37岁,平均 26.6 ± 6.2 岁;晚孕组中年龄20~37岁,平均 25.8 ± 6.4 岁;对照组均为女性,年龄20~40岁,平均 26.6 ± 6.8 岁。四组研究者一般临床资料相比无显著差异,分组有可比性。

2 方法

研究对象入组后,分别抽取空腹静脉血6mL,于3支不同的血样采集管中,每支2mL,除EDTA抗凝标本外,其余标本均离心取其血清。sTfR、EPO采用化学发光法检测,SF采用增强免疫分析法检测。仪器:贝克曼DXI800。Hb检测(EDTA抗凝)。仪器:XE2100血球分析仪。比较各组Hb、SF、sTfR、EPO水平。参照《2014年妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血诊治指南》中对缺铁性贫血的诊断标准,孕妇表现出的非特异性的体征及血液学检查结果,并以Hb<110g/L,且SF<20ug/L为依据,作为常规IDA诊断标准。sTfR正常值为12.16~27.25nmol/L;EPO正常值为2.59~18.50mIU/mL,以sTfR、EPO水平异常诊断为IDA,比较常规诊断标准与sTfR、EPO水平异常在IDA中诊断价值。

3 统计学处理

采用SPSS21.0统计软件进行分析,所有数据以表示,组间两两比较,采用单因素方差分析。计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组Hb、SF、sTfR、EPO水平差异

对照组和早孕组Hb、SF水平均高于中孕组和晚孕组($P < 0.05$)。对照组、早孕组、中孕组、晚孕组sTfR、EPO水平依次升高,各组间比较均有统计学意义($P < 0.05$)。详见表1。

表1 各组间Hb、SF、sTfR、EPO水平差异(n=100)

组别	Hb(g/L)	SF(μ g/L)	sTfR(nmol/L)	EPO(mIU/mL)
早孕组	$124.46 \pm 7.41^*$	$71.6 \pm 8.4^*$	18.5 ± 7.81^b	12.71 ± 5.05^b
中孕组	116.74 ± 9.04	45.9 ± 10.2	20.42 ± 6.65^c	25.34 ± 15.72^c
晚孕组	115.54 ± 11.61	43.8 ± 7.1	28.70 ± 6.20	45.30 ± 19.89
对照组	$125.42 \pm 6.46^*$	$73.2 \pm 6.5^*$	14.30 ± 1.27^a	8.99 ± 2.48^a

注:与中孕组、晚孕组比较,* $P < 0.05$;与早孕组、中孕组、晚孕组比较,a $P < 0.05$;与中孕组、晚孕组比较,b $P < 0.05$;c与晚孕组比较,c $P < 0.05$

2 普通标准诊断和sTfR、EPO诊断在不同孕周孕妇中对IDA诊断差异

普通标准在早孕组、中孕组、晚孕组IDA中诊断

率低于sTfR、EPO诊断,sTfR在中孕组、晚孕组IDA中诊断率低于EPO诊断($P < 0.05$)。详见表2。

表2 普通标准诊断与 sTfR、EPO 诊断在不同孕周中对 IDA 诊断差异(n=100)

组别	普通标准	sTfR 诊断	EPO 诊断
早孕组	13(13.00) ^a	14(14.00)	20(20.00)
中孕组	24(24.00) ^a	35(35.00) ^b	45(45.00)
晚孕组	36(36.00) ^a	52(52.00) ^b	73(73.00)
对照组	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

注:与 sTfR 诊断和 EPO 诊断比较,a $P < 0.05$;与 EPO 诊断比较,b $P < 0.05$

讨 论

在妊娠过程中,临床多采用多项指标如 Hb 和 SF 和总铁结合力等联合检测来判断孕妇是否贫血^[5]。但由于 Hb 和 SF 受血液稀释等因素的影响而降低,且 SF 是一种急性时相蛋白,在鉴别伴有炎症疾病的贫血时,会因炎症而升高甚至达正常水平,存在明显的缺陷。总铁结合力因孕激素刺激肝脏转铁蛋白合成而增加,致使转铁蛋白饱和度下降等原因,使孕妇 IDA 的诊断存在一定问题^[6]。因此临床中寻找敏感性高、受生理和病理因素影响小的指标辅助诊断 IDA 至关重要。

可溶性转铁蛋白(TfR)是一种以二硫键连接的跨膜二聚体,由两个相同的进行内在铁转移的亚单位组成,并将铁输送至细胞液。当一个细胞铁需求量增加时,在 mRNA 水平上由铁来调节受体反应元件(IREs)与铁结合调节蛋白(IRPs)的特异性结合,促使 TfR 表达增加^[7]。当红细胞内铁缺乏时,TfRmRNA 的稳定性增强,阻止其降解,促进其表达,增加细胞对铁的摄取。sTfR 是 TfR 在细胞外区域中一个特定点蛋白质水解的产物,其单体可在体液中测定。因此,血清中 sTfR 的浓度可用来间接衡量总 TfR。故 sTfR 水平可作为体内红细胞测定铁缺乏的定量指标^[8]。sTfR 的测定用来鉴别缺铁性红细胞生成与贮存铁消耗两种状况。在缺铁红细胞尚未形成而贮存铁耗竭状态下,血红蛋白生理性下降,在其他指标不易区分这种生理性与缺铁性红细胞形成的贫血情况下,sTfR 在组织缺铁时特异性升高的特点有助于早期鉴别缺铁红细胞生成。当铁缺乏发展至 IDA 时,几乎无一例外地出现 sTfR 水平的升高。并认为 sTfR 水平与成年人的年龄没有相关性^[9-10]。本研究同样指出,sTfR 水平随着孕周增加而升高,且在不同孕周 IDA 中诊断均高于 Hb 和 SF 诊断($P < 0.05$)。

促红细胞生成素(EPO)是一种主要由肾脏近曲小管附近的细胞合成和分泌的糖蛋白,是调节红细

胞生成和成熟的重要细胞因子,具有阻止红系祖细胞凋亡的功能。由于肾脏是缺血、缺氧敏感器官^[11-12],EPO 的产生是由可得到的氧的变化调节的。生理情况下,体内 EPO 水平维持恒定;当机体出现贫血或其它导致肾脏氧供减少时,在缺氧诱导因子的刺激下,因子 HIF-1 被激活,结合到 3'端的 EPO 基因增强子序列,信号转导到 5'启动子上,产生高水平转录。在肾功能正常的妊娠期贫血状态 Hb 浓度和 EPO 水平之间呈负相关,也就是说贫血越重,EPO 水平越高^[13]。妊娠期 EPO 水平明显升高,随孕龄增长其浓度有增加的趋势,这与数据分析结果相符;在妊娠早期 EPO 水平接近非孕期,中孕期逐渐高,晚孕期升高明显,足月时 EPO 水平是非妊娠期的数倍。EPO 分泌增加,可促进骨髓红系祖细胞生长、抑制红系祖细胞凋亡,促进红细胞产生。而肾性贫血时失去了这样一种反馈关系,表现为随着 Hb 的降低 EPO 并不能相应的增加,即此时产生的 EPO 量并不能完全决定 Hb 浓度,故 EPO 的测定可用来鉴别缺铁性贫血与肾性贫血^[14]。

本研究结果同样得出,EPO 水平随着孕周增加而升高,且在不同孕周 IDA 诊断上高于 Hb 和 SF 的诊断,同时在中孕和晚孕期的诊断上高于 sTfR 诊断($P < 0.05$)。虽然 EPO 在诊断妊娠期缺铁性贫血时其特异性与其它指标存在差距,但其灵敏度却具有明显的优势。

综上所述,sTfR、EPO 在不同孕周 IDA 中诊断率均较高,可作为临床中辅助诊断或筛查 IDA 重要指标。

参考文献

- [1] 吴炜林,曹臻.妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血对母胎影响的研究进展[J].现代预防医学,2016,43(21):3892-3895.
- [2] 陈哲周,李美岩.网织红细胞血红蛋白含量诊断妊娠妇女铁缺乏的临床应用研究[J].中国全科医学,2017,20(5):609-612.
- [3] SHIN D H, KIM H S, PARK M J, et al. Utility of Access Soluble Transferrin Receptor (sTfR): and sTfR/log Ferritin Index in Diagnosing Iron Deficiency Anemia[J]. Ann Clin Lab Sci, 2015, 45(4):396-402.
- [4] 中华医学会围产医学分会.妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血诊治指南[J].中华围产医学杂志,2014,17(7):451-454.
- [5] 王彩霞,高新源.网织红细胞血红蛋白及低色素性红细胞在妊娠期缺铁性贫血筛查中的应用价值[J].中国妇幼保健,2015,30(6):854-856
- [6] MENON K C, FERGUSON E L, THOMSON C D, et al. Iron status of pregnant Indian women from an area of active iron supplementation[J]. Nutrition, 2014, 30(3):291-296.

(下转第 69 页)

- Cancer; Recent Molecular Classification Advances, Racial Disparity, and Management Implications[J]. *J Oncol Pract*, 2018, 14(4):217-24.
- [7] MOLINA-CASTRO S, PEREIRA-MARQUES J, FIGUEIREDO C, et al. Gastric cancer: Basic aspects[J]. *Helicobacter*, 2017, 22 Suppl 1. doi: 10.1111/hel.12412.
- [8] LEE J H, MIELE M E, HICKS D J, et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88(23):1731-1737.
- [9] YIN Y, TANG L, SHI L. The metastasis suppressor gene KISS-1 regulates osteosarcoma apoptosis and autophagy processes[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(3):1286-1290.
- [10] HUO X, ZHANG L, LI T. Analysis of the association of the expression of KiSS-1 in colorectal cancer tissues with the pathology and prognosis[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3):3056-3060.
- [11] CHEN S, CHEN W, ZHANG X, et al. Overexpression of KiSS-1 reduces colorectal cancer cell invasion by downregulating MMP-9 via blocking PI3K/Akt/NF-kappaB signal pathway [J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(4):1391-1398.
- [12] YU H, JIANG L, ZHOU K, et al. [Knockdown of MTDH/AEG-1 inhibits the growth and metastasis of SGC7901 cells][J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2017, 33(9):1234-1239.
- [13] DING Q, CHEN Y, DONG S, et al. Astrocyte elevated gene-1 is overexpressed in non-small-cell lung cancer and associated with increased tumour angiogenesis[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018, 26(3):395-401.
- [14] WU S, YANG L, WU D, et al. AEG-1 induces gastric cancer metastasis by upregulation of eIF4E expression[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12):3481-93.
- [15] LIU X, LV Z, ZOU J, et al. Elevated AEG-1 expression in macrophages promotes hypopharyngeal cancer invasion through the STAT3-MMP-9 signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(47):77244-77256.
- [16] PARK S Y, CHOI M, PARK D, et al. AEG-1 promotes mesenchymal transition through the activation of Rho GTPases in human glioblastoma cells[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(5):2641-6.
- [17] MUIR A I, CHAMBERLAIN L, ELSHOUBAGY N A, et al. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1 [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(31):28969-28975.
- [18] STAFFORD L J, XIA C, MA W, et al. Identification and characterization of mouse metastasis-suppressor KiSS1 and its G-protein-coupled receptor [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(19):5399-5404.
- [19] 姚宏亮, 杨竹林, 李永国, 等. 转移抑制基因 Kiss-1 和 KAI-1 在胃癌组织中表达的原位杂交研究[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2007, 10(3):274-7.
- [20] SEYEDMAJIDI M, SOHANIAN S, ABBASZADEH H, et al. Astrocyte Elevated Gene 1 (AEG-1): A Promising Candidate for Molecular Targeted Therapy in Oral Squamous Cell Carcinomas[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(12):3301-3305.
- [21] SHI X, WANG X. The role of MTDH/AEG-1 in the progression of cancer[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4):4795-4807.
- [22] DONG L, QIN S, LI Y, et al. High expression of astrocyte elevated gene-1 is associated with clinical staging, metastasis, and unfavorable prognosis in gastric carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3):2169-2178.

(李凌编辑)

(上接第39页)

- [7] 丁树和. Tf, STFR、Hb、Hct 联合检测在血液透析患者中的应用[J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(11):1937-1938.
- [8] 钟达宏, 王红芳, 钟伟宏, 等. sTfR 联合红细胞参数检测在成人β-地中海贫血筛查中的应用[J]. *中国热带医学*, 2015, 15(1):101-103.
- [9] 周开慧, 华文密. 铁代谢参数对骨髓增生异常综合征和再生障碍性贫血的诊断意义[J]. *检验医学*, 2017, 32(7):623-627.
- [10] 杨文睿, 武志洁, 赵馨, 等. 骨髓残存造血评估指标: 重型再生障碍性贫血患者免疫抑制治疗疗效的重要预后因素[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(12):1095-1099.
- [11] 田华, 王金波, 冯万周, 等. LDH 及 sTfR 在成人急性溶血性贫血中的意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2016, 23(6):691-692.
- [12] 严财庆. 间歇式短距离运动训练对贫血患者重组促红细胞生成素的影响[J]. *科学技术与工程*, 2017, 17(19):103-107.
- [13] 张斌, 陈赛勇, 曲环, 等. 促红细胞生成素治疗老年心力衰竭合并贫血的临床疗效及安全性[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(9):792-794.
- [14] DOPSAJ V, MARTINOVIC J, DOPSAJ M. Early detection of iron deficiency in elite athletes: Could microcytic anemia factor (Maf) be useful? [J]. *Int J Lab Hematol*, 2014, 36(1):37-44.

(李凌编辑)