

## 地中海贫血合并缺铁性贫血患者 HbA<sub>2</sub>、SF 表达水平及相关性

杨晓梅<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨基于血红蛋白电泳筛查基础上,分析地中海贫血合并缺铁性贫血患者血红蛋白 A<sub>2</sub> (HbA<sub>2</sub>)、血清铁蛋白(SF)的表达水平及两者之间的相关性,评价缺铁严重程度对 HbA<sub>2</sub> 表达水平的影响。方法:地中海贫血筛查的 1 248 例受检者为研究对象,采用血红蛋白电泳以及基因诊断进行诊断,确定地中海贫血患者 186 例(地中海贫血组),地中海贫血合并缺铁性贫血患者 46 例(合并贫血组),缺铁性贫血患者 19 例(缺铁性贫血组)。对各组 HbA<sub>2</sub>、SF 表达水平进行检测,并运用 Spearman 探讨其相关性。结果:3 组 HbA<sub>2</sub> 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ );血清 SF 水平差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Spearman 相关性分析,合并贫血组、地中海贫血组中 HbA<sub>2</sub> 水平与血清 SF 表达水平无相关性( $P>0.05$ );在缺铁性贫血组中,HbA<sub>2</sub> 水平与血清 SF 表达水平表现为相关性( $P<0.05$ )。结论:地中海贫血合并缺铁性贫血患者其 HbA<sub>2</sub> 与血清 SF 之间无相关性,但缺铁程度会直接影响 HbA<sub>2</sub> 的表达水平,影响其诊断准确性。

**[关键词]** 地中海贫血;缺铁性贫血;血红蛋白电泳;血红蛋白 A<sub>2</sub>;血清铁蛋白

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2020.08.011

**[中图分类号]** R556 **[文献标志码]** A

### Analysis of HbA<sub>2</sub> and serum ferritin expression and correlation in thalassemia patients with iron deficiency anemia based on hemoglobin screening

YANG Xiaomei

(Cuiping District Maternal and Child Health Hospital of Yibin City, Yibin, 644000, China)

**Abstract Objective:** To investigate the expression level of hemoglobin A<sub>2</sub> (HbA<sub>2</sub>) and serum ferritin (SF) in patients with thalassemia and iron deficiency anemia, and evaluate the influence of the severity of iron deficiency on the expression level of HbA<sub>2</sub>. **Method:** A total of 1 248 cases of thalassemia screened in our hospital were taken as the research object. Hemoglobin electrophoresis and gene diagnosis were used for diagnosis. The expression levels of HbA<sub>2</sub> and SF in each group were detected, and Spearman was used to explore the correlation. **Result:** There was no significant difference in HbA<sub>2</sub> level among the three groups ( $P>0.05$ ); there was significant difference in SF level among the three groups ( $P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that there was no correlation between HbA<sub>2</sub> level and SF expression level in thalassemia group and thalassemia group ( $P>0.05$ ); in iron deficiency anemia group, there was a correlation between HbA<sub>2</sub> level and SF expression level ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** There is no correlation between HbA<sub>2</sub> and SF in thalassemia patients with iron deficiency anemia, but the degree of iron deficiency would directly affect the expression level of HbA<sub>2</sub> and the accuracy of diagnosis.

**Key words** thalassemia; iron deficiency anemia; hemoglobin electrophoresis; hemoglobin A<sub>2</sub>; serum ferritin

地中海贫血又称为海洋性贫血,临床中多将其分为  $\beta$  地中海贫血与  $\alpha$  地中海贫血,主要是因  $\alpha$  或者  $\beta$  珠蛋白基因出现了突变,或者发生缺失,从而致使  $\alpha$  或者  $\beta$  珠蛋白链的合成明显缺如或者不足,最终引发溶血性贫血<sup>[1]</sup>。地中海贫血多见于东南亚、地中海区域及我国南方地区等<sup>[2]</sup>。该病的患者长时间表现为铁利用障碍、慢性溶血以及输血治疗等,使得他们机体中的铁负荷量过重。早在 1986 年就有研究者表示轻型地中海贫血患者可同时合并有缺铁性贫血。这 2 种看似矛盾的疾病,可导致患者机体多项功能受到严重损害,整体代谢出现异常,给患者的机体造成直接影响。血红蛋白 A<sub>2</sub> (HbA<sub>2</sub>)是目前学界公认的可用于评价地中海贫血

严重程度的重要指标。但在机体 HbA<sub>2</sub> 合成的过程中,铁元素参与了其运转,故缺铁性贫血患者多表现为 HbA<sub>2</sub> 水平下降。铁缺乏可导致 HbA<sub>2</sub> 合成下降<sup>[3]</sup>,但也有研究表示,合并有缺铁性贫血的地中海贫血患者,HbA<sub>2</sub> 水平处于正常范围内,在筛查中极易出现漏诊误诊,为此,针对贫血患者对其铁水平进行测定具有重要临床价值。但需要引起重视的是,关于合并有缺铁性贫血的地中海贫血患者的 HbA<sub>2</sub> 表达水平这一临床问题,还存在着诸多争议。为此,本研究选取合并有缺铁性贫血的地中海贫血患者,对其 HbA<sub>2</sub> 表达水平进行检测,并分析其与血清铁蛋白(SF)的相关性。

#### 1 资料与方法

##### 1.1 资料

对 2017-01—2018-12 我院 1 248 例妇女儿童

<sup>1</sup> 宜宾市翠屏区妇幼保健院(重庆宜宾,644000)

进行地中海贫血筛查,其中女 958 例,男 290 例;年龄 4~42 岁,平均(18.24±1.53)岁。根据血红蛋白电泳筛查诊断结果进行分组,其中地中海贫血患者 186 例(地中海贫血组),地中海贫血合并缺铁性贫血患者 46 例(合并贫血组),缺铁性贫血患者 19 例(缺铁性贫血组)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 取半坐卧位,对入组对象静脉血进行采集,每例各取 4 mL,将其置于含分离胶与促凝剂的黄色真空采血管以及 EDTA-K2 抗凝管紫色真空采血管(BD 公司)内,充分混合之后,在 2 h 内完成送检。

1.2.2 血红蛋白电泳筛查 采用 EDTA-K2 抗凝的静脉全血,经 V8 全自动毛细管电泳仪(法国西比亚公司)进行血红蛋白电泳分析,试剂盒采用其配套试剂,严格按照仪器说明书进行操作。成人的正常参考值分别为血红蛋白 A(HbA):94.5%~97%、HbA2:2.5%~3.5%、血红蛋白 F(HbF):<2.0%。若 HbA2<2.5%或(和)出现异常血红蛋白带(HbH、HbBart's),判为疑似 α-地中海贫血;若 HbA2>3.5%或(和)出现异常血红蛋白带(HbF>2.0%),则判为疑似 β-地中海贫血;若出现其他异常血红蛋白带(如 HbE、HbD、HbS、HbJ 等),则判断为疑似异常血红蛋白病。

1.2.3 血清 SF 检测 取黄色真空采血管对血样 37℃ 条件下进行持续 30 min 孵育,并行持续 10 min 离心处理,运用全自动化学发光免疫分析仪及其配套试剂盒(美国雅培,Architect i2000SR)行血清 SF 检测。各样本均同时运用配套质控品完成检测操作,确保质控在控之后,在对相关样本结果进行记录。

1.2.4 地中海贫血基因诊断 对 3 种缺失型 α 地中海贫血(α3.7/,-α4.2/,SEA)进行检查,要采用广州凯普医药科技有限公司提供的试剂。另外对疑似 α 地中海贫血且已排除 α 缺失型地中海贫血的标本,采用非缺失型试剂盒对其进行检测(αCS/,αWS/,αQS/点突变)。对中国人常见的 17 种 β 珠蛋白的基因突变情况进行检验,要使用反向杂交(RDB)联合 PCR 技术。其检测位点主要包括:41-42M、43M、17M、14-15M、IVS-II-654M、71-72M、-28M、-29M、-30M、-32M、βEM、CapM、IntM、31M、27-28M、IVS-I-IM、IVS-1-5M。

1.3 统计学处理

运用统计学软件 SPSS 22.0 行数据分析处理,采用  $\bar{x} \pm s$  对各组结果进行表示。各组 HbA2、血清 SF 检测结果两两对比,均运用独立方差齐性检验、Kruskal-Wallis 检验、Bonferroni 法等;相关性分析则采用 Spearman 实施。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血红蛋白电泳筛查结果

本研究 1 248 例筛查对象,共发现异常血红蛋白患者 251 例(20.11%),根据基因诊断发现,其中地中海贫血患者 186 例,地中海贫血合并缺铁性贫血患者 46 例,缺铁性贫血患者 19 例。

2.2 各组 HbA2、血清 SF 检测结果比较

根据 3 组 HbA2、血清 SF 检测结果比较,其 HbA2 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ );血清 SF 水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 各组 HbA2、血清 SF 检测结果  $\bar{x} \pm s$

组别	例数	HbA2/%	血清 SF/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )
合并贫血组	46	2.96±0.22	13.21±5.41
地中海贫血组	186	3.72±0.48	177.68±12.84
缺铁性贫血组	19	2.66±0.51	7.77±5.11
F		0.787	12.463
P		0.328	0.000

2.3 HbA2 水平与血清 SF 相关性分析

根据 Spearman 相关性分析结果显示,合并贫血组、地中海贫血组中 HbA2 水平与血清 SF 表达水平无相关性( $P > 0.05$ );在缺铁性贫血组中,HbA2 水平与血清 SF 表达水平表现为相关性( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 HbA2 水平与血清 SF 相关性分析

组别	r	P
合并贫血组	1.558	0.662
地中海贫血组	0.063	0.556
缺铁性贫血组	0.258	0.033

3 讨论

地中海贫血是一种临床多见的常染色体显性遗传性疾病,在我国南方地区具有较高发病率,且危害性较大的遗传性溶血性贫血疾病。广东是地中海贫血的高发区域,其中 β 地中海贫血的发病可达 11.26%,而 α 地中海贫血可达 8.56%。目前,在针对贫血的筛查中主要结合红细胞平均体积、平均红细胞血红蛋白含量、血红蛋白等 3 项指标。过去检测方案中,主要对 3 类标准进行单一检测,基本能够为疾病诊治提供参照。但是,单项检测的灵敏度、特异性较低,会出现漏诊、误诊等问题。现代血液科检测倡导联合筛查方式,选用 MCV+MCH 或者 MCV+MCH+HGB 电泳等方法,可取得与早期不一样的检测效率,再基于筛查结果进行基因诊断,即可快速实现对疾病的判断。根据本研究结果来看,1 248 例筛查对象共发现异常血红蛋白患者 251 例,检出率为 20.11%。但这种诊断技术属

于聚合酶链反应(PCR)技术结合其他分子生物学手段检测  $\alpha$ 、 $\beta$  地中海贫血基因的方法,分子生物学技术要求条件高,方法繁琐,尚不能广泛应用于各级医院特别是基层医院。

缺铁性贫血也是一种临床上多见,且严重影响人们身心健康的疾病,它主要是因机体对铁摄入不足、需要量增多或者丢失过多等原因造成体内铁储量缺乏,致使机体血红蛋白合成迅速减少。目前,国内外研究发现,在地中海贫血患者中,因长期腹泻、饮食缺铁、小量失血以及急性感染等症状,患者同时也可合并缺铁性贫血<sup>[4-5]</sup>。医学界关于地中海贫血合并缺铁性贫血的临床报道非常有限,且主要倾向于对患者的治疗,针对缺铁是否会对机体 HbA2 的合成带来直接影响的报道较少,导致两者之间的相关性无法得出统一定论,为临床的研究和治疗带来了一定的阻碍。

本研究选取合并贫血组、地中海贫血组、缺铁性贫血组,通过检测分析发现,3 组 HbA2 表达无差异( $P > 0.05$ ),但合并贫血组、地中海贫血组 HbA2 表达高于缺铁性贫血组( $P < 0.05$ ),且 3 组血清 SF 表达有差异( $P < 0.05$ )。与何柯新等<sup>[6]</sup>报道结果一致,通过选取合并贫血组患者,对其 HbA2 表达水平与地中海贫血患者进行对比,发现其表达结果有显著下降,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),同时发现合并贫血组患者的 HbA2 表达水平高于缺铁性贫血组( $P < 0.05$ )。有研究者表示因铁的缺乏可导致 HbA2 合成下调<sup>[7]</sup>,合并有缺铁性贫血的地中海贫血患者其 HbA2 水平通常较低,合并有缺铁的轻型  $\beta$  地中海贫血患者则会表现出 HbA2 表达水平正常,导致地中海贫血的筛查受到影响,延误了治疗时机。另有研究者<sup>[7]</sup>同样选取轻型  $\beta$  地中海贫血合并缺铁患者,对其 HbA2 进行测定对比,发现其结果仍然为此在高水平状态( $> 3.5\%$ ),认为 HbA2 仍然可以作为轻型  $\beta$  地中海贫血筛查的重要指标。出现这种差异,可能与本研究纳入病例较少,代表性较差有关,同时还与各项研究所选取的患者标准各有不同以及对铁缺乏指标的测量差异有关。

有研究者认为,机体在表现出铁缺乏的过程非常的缓慢,通常需要经历 3 个阶段<sup>[8]</sup>,首先为机体储备的铁被耗尽,其次为机体供给红细胞铁不足,第三为表现出缺铁性贫血,在完成 3 个阶段之后,患者机体的 Hb 浓度、红细胞的锌原卟啉等均会发生相应的改变,与机体 Hb 的合成呈现密切相关。而 SF 是一种急性时相反蛋白,其非常容易因溶血、炎症等因素而发生改变,具有较高的假阴性特点,其表现出高表达水平并不具备较高的临床参考价

值<sup>[9]</sup>。为了进一步明确缺铁对 HbA2 水平的影响,本研究另基于各组分析了 HbA2 水平与血清 SF 的相关性,结果显示,合并贫血组、地中海贫血组中 HbA2 水平与血清 SF 表达水平无相关性( $P > 0.05$ ),在缺铁性贫血组中,HbA2 水平与血清 SF 表达水平表现为相关性( $P < 0.05$ )。表明只有当机体处于健康状态时,HbA2 水平下降与缺铁严重程度表现出正相关性,但在合并贫血组、地中海贫血患者中,HbA2 水平下降无法反映出缺铁程度。

综上所述,地中海贫血群体 HbA2 水平会出现明显变化,但其与机体中血清 SF 表达无明显的相关性。本研究纳入的样本量有限,时间相对较短,还存在诸多疏漏之处,将进一步细化地中海贫血的分型,探讨 HbA2 与血清 SF 之间的相关性,明确其潜在关系,提出一项具有较高特异性的指标来评价机体的缺铁情况,为地中海贫血合并缺铁性贫血提供参考。

#### 参考文献

- [1] 梁亮,陈治中,谭春燕,等. 广西地区各民族地中海贫血基因类型分析[J]. 临床血液学杂志,2018,31(9): 696-699.
- [2] 刘利. 地中海贫血与缺铁性贫血患者应用血液检验诊断和鉴别诊断的效果研究[J]. 中国实用医药,2019,14(24):69-70.
- [3] 裴元元,冉健,丛潇怡,等. 血红蛋白 A2 筛查地中海贫血截断值的探讨[J]. 中国妇幼保健,2019,34(1): 128-130.
- [4] Leecharoenkiat K, Lithanadom P, Sornjai W, et al. Iron dysregulation in beta-thalassemia[J]. Asian Pac J Trop Med, 2016, 9: 1035-1043.
- [5] Mamta V, Manglani, Pranoti S, et al. Management of thalassemia-Consensus and controversies! [J]. Pediatric Hematol Oncol, 2017, 2: 94-97.
- [6] 何柯新,王会敏,麦静雯,等. 红细胞脆性、MCV、MCH、HbA2 在诊断地中海贫血中的应用[J]. 临床医学工程,2017,24(2):181-182.
- [7] JHoffmann JJML, Urrechaga E. Assessment of the Matos & Carvalho index for distinguishing thalassemia from iron deficiency anemia[J]. Rev Bras Hematol Hemoter, 2017, 39: 288-289.
- [8] JMatos JF, Dusse LM, Borges KB, et al. A new index to discriminate between iron deficiency anemia and thalassemia trait [J]. Rev Bras Hematol Hemoter, 2016, 38: 214-219.
- [9] Jameel T, Baig M, Ahmed I, et al. Differentiation of beta thalassemia trait from iron deficiency anemia by hematological indices [J]. Pak J Med Sci, 2017, 33: 665-669.

(收稿日期:2019-12-11)