

铁调素的表达水平与学龄前儿童缺铁性贫血的相关性研究*

甘雨¹ 木尼热·买买提尼牙孜¹ 热西丹·阿布力海提¹ 佐日汗·艾依萨²

[摘要] 目的:探讨不同铁摄入量下缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)的学龄前儿童血清中铁调素的表达并探讨其与血细胞代谢各参数的相关性。方法:研究对象共 80 例,按照铁摄入量分为正常铁摄入 IDA 组(对照组)40 例,铁摄入量不足 IDA 组(研究组)40 例。采用血细胞分析仪检测 2 组儿童血常规指标;用 ELISA 法检测血清铁调素水平,并对所有数据进行统计学分析。比较 2 组的一般资料、血常规指标、铁调素的表达水平。结果:对照组的铁调素水平、每日铁摄入量高于对照组($P < 0.05$)。对照组铁调素与血红蛋白(Hb)、红细胞计数(RBC)、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白量(MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、红细胞比容(HCT)均呈正相关($r = 0.594, 0.516, 0.423, 0.417, 0.427, 0.522$),与每日铁摄入量未发现相关性($P > 0.05$)。研究组铁调素与 Hb、RBC、MCV、MCH、MCHC、HCT 均呈正相关($r = 0.551, 0.338, 0.510, 0.370, 0.374, 0.509$),与每日铁摄入量未发现相关性($P > 0.05$)。结论:铁摄入正常组的儿童铁调素高表达,血清铁调素水平在一定程度上可以反映体内缺铁的状况及程度,对指导临床诊治、观察治疗效果及预后可能具有重要价值。

[关键词] 缺铁性贫血;铁调素;铁摄入量

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.08.013

[中图分类号] R556.3 **[文献标志码]** A

Correlation between expression level of hepcidin and iron deficiency anemia in preschool children

GAN Yu¹ Munire·Maimaitiniyazi¹ Rexidan·Abulihaiti¹ Zuorihan·Aiyisa²

(¹Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, 830000, China; ²Department of Pediatrics, Seventh Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University)

Corresponding author: Zuorihan·Aiyisa, E-mail: zuorihan@163.com

Abstract Objective: To investigate the expression of serum hepcidin in preschool children with iron deficiency anemia (IDA) under different iron intake and its correlation with blood cell metabolism parameters. **Methods:** A total of 80 subjects were divided into normal iron intake IDA group (control group) 40 cases and low iron intake IDA group (study group) 40 cases according to iron intake. Blood routine indexes of the two groups were detected by blood cell analyzer. Serum hepcidin levels were determined by ELISA, and all data were statistically analyzed. The general data, blood routine indexes and the expression level of hepcidin were compared between the two groups. **Results:** The level of hepcidin and daily iron intake in the control group were higher than those in the study group ($P < 0.05$). In the control group, hepcidin was positively correlated with Hb, RBC, MCV, MCH, MCHC and HCT ($r = 0.594, 0.516, 0.423, 0.417, 0.427, 0.522$), but had no correlation with daily iron intake ($P > 0.05$). In the control group, hepcidin was positively correlated with Hb, RBC, MCV, MCH, MCHC and HCT ($r = 0.551, 0.338, 0.510, 0.370, 0.374, 0.509$) and there was no correlation with daily iron intake ($P > 0.05$). **Conclusion:** Normal iron intake group had high levels of hepcidin, The level of serum hepcidin can reflect the status and degree of iron deficiency in vivo to a certain extent, which may have important value in guiding clinical diagnosis and treatment, and observing therapeutic effect and prognosis.

Key words iron deficiency anemia; hepcidin; iron intake

世界卫生组织统计数据显示,全球大约有 20 亿人贫血,其中约一半是由缺铁引起^[1]。流行病学调查研究显示,我国的儿童缺铁性贫血(iron

deficiency anemia, IDA)患病率高达 14.62%~20.5%,0~5 岁是唯一贫血负担增加的年龄段,5 岁以下儿童贫血中约 50%为 IDA^[2],以上数据表明我国儿童 IDA 现状不容乐观。一项大型前瞻性研究报道,婴幼儿的慢性或严重的贫血对其精神行为和生长发育的损伤可持续 10 年以上,甚至是不可逆的损害^[3]。铁调素在肝脏产生,从肾脏排出,

*基金项目:自治区自然科学基金计划特培项目(No: 2020D03007)

¹新疆医科大学第二附属医院儿科(乌鲁木齐,830000)

²新疆医科大学第七附属医院儿科

通信作者:佐日汗·艾依萨, E-mail: zuorihan@163.com

引用本文:甘雨,木尼热·买买提尼牙孜,热西丹·阿布力海提,等.铁调素的表达水平与学龄前儿童缺铁性贫血的相关性研究[J].临床血液学杂志,2023,36(8):593-596. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.08.013.

具有调控作用。铁调素的水平受机体铁含量负反馈调节,当机体内铁含量较少时,会抑制肝脏表达铁调素;若机体内铁含量较多,则会促进肝脏表达铁调素^[4]。前期研究发现在我省部分地区学龄前贫血患儿中 82.79% 属于 IDA^[5],但是相关性分析无明显直接特异性影响因素。部分 IDA 儿童可通过补充铁剂病情得到缓解,但是仍有患儿病情长期无法得到有效改善。因此,患儿在传统补铁治疗的基础上,需要新的治疗突破口。本文从铁摄入量的角度出发,探讨在不同铁摄入量情况下,IDA 患儿中铁调素的表达水平与一般临床因素之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本次研究对象共 80 例 IDA 患儿,按照中国食物成分表标准分为铁摄入正常 IDA 组 40 例(对照组),铁摄入缺乏 IDA 组 40 例(研究组)。结合新疆本地的饮食习惯及特点自制铁摄入量调查问卷,以面对面的方式收集小儿基本信息和饮食习惯、饮食结构、体格数据等相关数据,必要时调阅小儿出生证明、户口本等资料以确保数据准确性。

本研究取得新疆医科大学第二附属医院伦理委员会的审批,每个参与研究的个体均签署知情同意书,所有环节均符合伦理学道德标准。

1.2 膳食及铁摄入量

1.2.1 膳食调查 利用膳食频率问卷,使用 9 大类 73 种食物条目的食物频率问卷,调查对象在过去 7 d 内各类食物的摄食频率与摄入量;同时利用 7 d 膳食回顾表进行膳食调查,并参照《2018 中国食物成分表标准版(第 6 版第 1 册)》计算患儿饮食铁摄入量;本研究编制的学龄前儿童食物频率问卷包括主食类、肉类及其制品、蛋奶类及其制品、豆类及其制品、水果类、深色蔬菜类、浅色蔬菜类、菌菇类蔬菜和饮料类等 9 大类 73 种的食物,具有良好的信度和效度,可用于西北地区学龄前儿童膳食及营养状况调查。

1.2.2 计算每日铁摄入量 将收集到食物摄入量计算转化为铁摄入量,即每日平均摄入量=进食次数×每次进食量÷周期所含天数,单位:mg/(kg·d)。

1.3 纳入标准

1.3.1 血红蛋白降低 符合 WHO 儿童贫血诊断标准,即 1~4 个月<90 g/L,4~6 个月<100 g/L,6 个月~6 岁<110 g/L。

1.3.2 贫血程度标准 血红蛋白(Hb)轻度:Hb 90~110 g/L;中度:Hb 60~89 g/L;重度:Hb 30~59 g/L。

1.3.3 IDA 诊断标准 ①血常规呈小细胞低色素性贫血,平均红细胞体积(MCV)<80 fL,平均红细胞血红蛋白量(MCH)<27 pg,平均红细胞血红蛋白

浓度(MCHC)<32%;②骨髓铁染色显示骨髓小粒可染铁消失,骨髓象增生活跃或明显活跃,红系增生明显活跃,幼红细胞增多。

1.4 排除标准

①肺、心、胃肠、肝脏、肾脏和泌尿生殖系统结构或功能异常的儿童;②既往有输血史或有手术史;③免疫缺陷的儿童;④患者存在非 IDA;⑤随访期间因其他原因出现影响研究结果的疾病;⑥近期 1 个月内有感染的儿童;⑦失访或家长拒绝参与的儿童;⑧就诊前 1 个月服用过铁剂或含铁的补血药。

1.5 标本收集

所有研究对象均在清晨空腹抽血,抽血后对所有标本进行标记,由专人运送到检验科,使用美国 ACT-DIFF 系列测定仪测定红细胞计数(RBC)、Hb、MCV、MCH、MCHC;使用人铁调素酶联免疫分析试剂测定铁调素。

1.6 统计学方法

均采用 SPSS 26.0 统计学软件。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验及 t 检验,不符合正态分布的以 $M(P_{25}, P_{75})$ 或中位数(范围)表示,用秩和检验表示;两因素之间的相关性采用 Pearson(或 Spearman)相关分析;铁调素与贫血分度之间的相关性用 Kendall's tau-b 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

研究期间共纳入 80 例 IDA 儿童,其中男 43 例,女 37 例;年龄 8~48 个月,平均(27.94±9.05)个月;维吾尔族儿童 12 例,哈萨克族儿童 68 例;贫血分度:轻度 42 例(52.50%),中度 37 例(46.25%),重度 1 例(1.25%)。不同类型 IDA 患儿,男女构成比和平均年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 研究组与对照组基线资料的比较

2 组间的月龄、性别、民族、身高、体重、Hb、RBC、红细胞比容(HCT)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组间的 MCV、MCH、MCHC 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.3 2 组中铁调素与每日铁摄入量之间的比较

比较 2 组每日铁摄入量、铁调素水平结果显示,研究组每日铁摄入量、铁调素水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.4 2 组铁调素与血常规相关指标及每日铁摄入量之间的相关性

2 组铁调素与 Hb、RBC、MCV、MCH、MCHC、HCT 均呈正相关,与每日铁摄入量未发现相关性($P > 0.05$),见表 3。

表 1 2 组基线资料的比较

项目	研究组	对照组	$t/Z/\chi^2$	P
月龄/月	28.75±9.70	27.13±8.53	$t=0.796$	0.429
体重/kg	13.02±1.69	12.77±1.43	$t=0.729$	0.468
身高/cm	90.30±6.90	88.75±6.55	$Z=-0.977$	0.328
性别(男/女)/例	22/18	21/19	$\chi^2=0.050$	0.823
民族(维/哈)/例	7/33	5/35	$\chi^2=0.392$	0.531
MCV/fL	66.28±6.33	61.41±7.11	$t=3.234$	0.002
MCH/pg	19.45±2.65	17.60±3.27	$t=2.782$	0.007
MCHC/(g/L)	291.45±15.98	282.15±23.46	$t=2.072$	0.042
HCT/%	30.72±2.52	30.47±3.00	$t=0.408$	0.684
Hb/g	90.25±11.91	87.10±12.85	$Z=-1.151$	0.250
RBC/($\times 10^{12}$ /L)	4.89±0.48	4.76±0.40	$Z=-0.366$	0.715

表 2 2 组铁调素与每日铁摄入量之间的比较

项目	对照组	研究组	Z	P
每日铁摄入量/mg	11.17±1.64	4.02±0.71	7.323	<0.001
铁调素/(ng/mL)	23.02±6.79	16.45±5.51	4.258	<0.001

表 3 2 组铁调素与血常规相关指标及每日铁摄入量之间的相关性

项目	对照组		研究组	
	r	P	r	P
Hb	0.594	<0.001	0.551	<0.001
RBC	0.516	0.001	0.338	0.033
MCV	0.423	0.006	0.510	0.001
MCH	0.417	0.007	0.370	0.019
MCHC	0.427	0.006	0.374	0.017
HCT	0.522	0.001	0.509	0.001
每日铁摄入量	-0.209	0.196	-0.083	0.611

2.5 2 组铁调素与贫血分度之间的相关性

铁调素和贫血分度存在负相关关系(Kendall's tau-b=-0.246, $P=0.008$)。

3 讨论

IDA 是儿童生长发育过程中最常见的营养型贫血。缺铁会对全身各系统、各脏器产生不同程度的影响。缺铁造成患儿食欲下降,影响患儿的生长发育。婴幼儿缺铁及 IDA,可影响中枢神经系统的功能,导致认知能力减退^[6]。根据儿童年龄段的不同,年长儿的 IDA 与疾病有关,而婴幼儿的 IDA 常与营养方面相关。

铁调素是铁稳态的调节器^[7],它是通过调节铁相关蛋白的表达来维持铁稳态的中枢调节因子。膜铁转运蛋白(FPN)是铁调素的靶分子,它是重要的跨膜铁输出分子,其可通过多种方式来调节体内铁代谢^[8]。FPN 发挥作用主要是通过与铁调素相结合,减少细胞中铁的输出,FPN 与铁调素结合可导致 FPN 内吞和降解。铁调素与 FPN 的结合阻

止了 FPN 对于转运铁关键的构象变化,直接抑制了其铁转运活性,而不改变其蛋白质水平^[9]。铁调素的波动会引起铁代谢的失调。当机体内铁调素表达过多时,铁调素可与 FPN 结合,促进其自我吞噬和降解,细胞膜上 FPN 浓度下调,造成红细胞生成障碍,进一步引起铁利用障碍性贫血;当机体内表达铁调素过少时,会造成肝或其他实质性脏器铁沉积^[10]。有研究发现,当机体处于感染状态或发生缺氧等情况时,体内的铁调素增多,进而阻碍铁的吸收;相反,体内铁调素减少时,会促进机体对铁的吸收^[11]。

从本研究结果可以看出,铁摄入正常组的 IDA 儿童铁调素的表达水平高于铁摄入缺乏组。经统计分析后 2 组研究对象铁调素表达水平结果之间差异有统计学意义($P<0.001$)。铁摄入正常的儿童,仍患有 IDA。血清铁调素高表达,抑制铁的吸收,导致循环铁降低,十二指肠黏膜细胞对铁的吸收和转运减少,巨噬细胞内储存铁增加。在正常生理条件下,体内缺铁时铁调素的表达会受到抑制,且体内缺铁时将通过刺激肠吸收膳食铁来补充调整,对照组的儿童铁摄入量处于正常范围,血清铁调素高表达,这可能是体内调节铁调素的某种酶,或是某条代谢通路、表达因子、基因出现异常。有研究表明,通过人工上调某些基因表达,能够完全纠正低血清铁和高铁调素 mRNA 表达,并在 3 周内有效纠正贫血^[12]。

低水平的铁调素最终决定进入循环中的铁含量^[13]。铁代谢系统与红细胞造血系统是紧密联系的 2 个系统。一旦缺少铁原料或者铁的代谢障碍,导致 Hb 的合成减少,出现贫血相关疾病。IDA

时,血液里的 Hb、RBC、MCV、MCH、MCHC 均处于降低或者减少的状态。本研究进一步分析了铁调素与血常规里的一些参数的相关关系,结果表明铁调素与 Hb、RBC、HCT、MCV、MCH、MCHC 均呈正相关,这与国内齐亮等^[14]的研究结果一致。本研究结果显示,铁调素和贫血分度呈负相关。Hb、MCV、MCH、MCHC 都降低可以说明贫血类型为小细胞低色素性贫血,铁调素与这些指标呈正相关。猜想铁调素可作为日后检测贫血的检验手段。铁调素在尿液中也有表达,柴晓婧等^[15]发现尿液铁调素-25 检测可作为铁缺乏进行早期诊断的主要手段。单涪涪等^[16]发现胃癌疾病患者中铁调素水平与血清 Hb 呈负相关,与本研究的的结果明显不同,或可能反映不同疾病及病理机制涉及肝脏合成、肾脏丢失和铁调素的复杂关系。

本研究结果说明在 IDA 的学龄前儿童中,铁调素表达与饮食铁摄入量无关,正常铁摄入量的儿童仍存在 IDA,可能与基因表达、分子代谢水平相关,但本研究样本量小,存在一定的局限性,其相关机制值得临床进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Hempel EV, Bollard ER. The evidence-based evaluation of iron deficiency Anemia[J]. Med Clin North Am, 2016, 100(5):1065-1075.
 [2] 高卫安,黄烈平,吴金华. 婴幼儿缺铁性贫血发病情况及其对智能行为发育的影响研究[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(22):5201-5204.
 [3] Radlowski EC, Johnson RW. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development[J]. Front Hum Neurosci, 2013, 7:585.
 [4] 孙舒瑶,王溯源,孙曾梅,等. 西藏高原地区铁过载患者铁调素的水平变化[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(4):1406-1409.
 [5] 佐日汗·艾依萨,李树芬,黄亚玲. 阿勒泰市哈萨克族

小儿贫血与饮食习惯的关系研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(15):3128-3131.
 [6] 王浩,严双琴,陶芳标. 婴幼儿缺铁性贫血对认知功能的影响及干预研究[J]. 现代预防医学, 2021, 48(1):78-81.
 [7] Ginzburg YZ. Heparin-ferroportin axis in health and disease[M]. Amsterdam:Elsevier, 2019:17-45.
 [8] 席悦,杜玄一. 膜铁转运蛋白在肾性贫血中的研究进展[J]. 中国血液净化, 2021, 20(4):273-276.
 [9] Zhang DL, Ghosh MC, Ollivierre H, et al. Ferroportin deficiency in erythroid cells causes serum iron deficiency and promotes hemolysis due to oxidative stress [J]. Blood, 2018, 132(19):2078-2087.
 [10] 陈亚丽,王芳,黄玉敏,等. 炎症性贫血的诊治进展[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(11):759-762.
 [11] Armitage AE, Agbla SC, Betts M, et al. Rapid growth is a dominant predictor of hepcidin suppression and declining ferritin in Gambian infants[J]. Haematologica, 2019, 104(8):1542-1553.
 [12] Wahedi M, Wortham AM, Kleven MD, et al. Matriptase-2 suppresses hepcidin expression by cleaving multiple components of the hepcidin induction pathway [J]. J Biol Chem, 2017, 292 (44):18354-18371.
 [13] Camaschella C. Iron deficiency[J]. Blood, 2019, 133(1):30-39.
 [14] 齐亮,邱辉,付玉. 血清铁调素-25 水平对妊娠期缺铁性贫血诊治的意义及与围产结局的关系[J]. 中国临床研究, 2019, 32(11):1471-1475.
 [15] 柴晓婧,邹龙,向健,等. 血清游离红细胞原卟啉和尿液铁调素-25 诊断铁缺乏的临床意义[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(12):881-884.
 [16] 单涪涪,程珍,严敏,等. 胃癌患者血清铁调素和促红细胞生成素表达特点及其与贫血的关系分析[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(3):330-332, 337.

(收稿日期:2022-11-30)

(上接第 592 页)

[9] 姚灼新,翟振民. 血清铁蛋白水平在 MDS 患者中危险度分层及预后评估的临床意义[J]. 中国处方药, 2019, 17(5):129-130.
 [10] 聂琳. 骨髓增生异常综合征铁代谢的基础和临床研究[M]. 北京,北京协和医学院中国医学科学院出版社, 2009:17-18.
 [11] 武霄云,陈双,赵芳,等. 血清铁蛋白水平在初诊骨髓增生异常综合征患者的意义[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(24):11384-11387.
 [12] 李莉,毕庆庆,郑金菊,等. 铁蛋白、叶酸和维生素 B₁₂ 检测在骨髓增生异常综合征诊疗中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(18):2256-2258.
 [13] 刘娜,张王芳,张宝玺,等. 铁调素与铁过载相关疾病

关系的研究进展[J]. 广东医学, 2016, 37(13):2048-2049.
 [14] 雷宇,曾清,程纬民. β 中间型地中海贫血患者血清铁调素、转化生长因子 15 和铁蛋白相关性研究[J]. 中国医药导报, 2020, 17(25):100-103.
 [15] 谢杨,汪丹,刘建会. 骨髓增生异常综合征贫血患者铁代谢、炎症指标与铁调素的关系及对病情转归的影响[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(10):58-62.
 [16] 顾树程,常春康. 铁过载的调控与其在骨髓增生异常综合征中的研究进展[J]. 诊断学理论与实践, 2012, 11(4):428-432.

(收稿日期:2023-01-13)