

# 再生障碍性贫血患儿血清铁调素水平与输血量的关系

刘娜 张宝玺 马夫天 张王芳 吴晓莉 赵晓庆 史敏

**【摘要】 目的** 探讨再生障碍性贫血(AA)患儿血清铁调素的水平变化与输血量的关系。**方法** 选取住院的初诊未输血 AA 患儿 30 例(AA 初治组)和健康体检儿童 30 名(健康对照组),对 30 例 AA 患儿随访 6 个月,再按输血量分组,输血量  $< 8 \text{ U}$  的 13 例患儿作为 A 组,输血量  $\geq 8 \text{ U}$  的 17 例患儿作为 B 组。分别检测于 AA 初治组入院时(治疗前)和治疗 6 个月后(治疗后)及健康对照组儿童的血清铁调素水平,并分析 A、B 组间血清铁调素水平的差异。**结果** AA 初治组患儿在治疗前的血清铁调素水平高于健康对照组儿童( $P < 0.01$ )。A 组患儿的血清铁调素水平在治疗前、后比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),B 组患儿在治疗后的血清铁调素水平高于治疗前( $P < 0.05$ )。B 组患儿在治疗后的血清铁调素水平高于 A 组( $P < 0.05$ )。**结论** AA 患儿血清铁调素水平高于正常儿童,其血清铁调素水平与输血量有关。

**【关键词】** 儿童;再生障碍性贫血;铁代谢;铁调素

**Relationship between serum hepcidin level and blood transfusion volume in children with aplastic anemia** Liu Na, Zhang Baoxi, Ma Futian, Zhang Wangfang, Wu Xiaoli, Zhao Xiaoqing, Shi Min. Department of Pediatric, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China  
Corresponding author, Zhang Baoxi, E-mail: zhangbaoxi2008@sina.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between the serum level of hepcidin and blood transfusion volume in children diagnosed with aplastic anemia (AA). **Methods** Thirty children newly-diagnosed with AA and without the history of blood transfusion were assigned into the AA group and 30 healthy counterparts receiving physical examination served as healthy control group. All enrolled children were followed up for 6 months. According to the blood transfusion volume, 13 AA children with blood transfusion volume  $< 8 \text{ U}$  were allocated into the group A, and 17 receiving blood transfusion volume  $\geq 8 \text{ U}$  into the group B. The serum levels of hepcidin before and 6 months after treatment were quantitatively measured and statistically compared between two groups. **Results** Before treatment, the serum levels of hepcidin in the AA group were significantly higher compared with those in the healthy control group ( $P < 0.01$ ). In the group A, no statistical significance was identified in the serum levels of hepcidin before and after treatment ( $P > 0.05$ ). In the group B, the serum level of hepcidin after treatment was significantly higher than that prior to treatment ( $P < 0.05$ ). In the group B, the serum levels of hepcidin were considerably higher compared with those in the group A after treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The serum level of hepcidin in AA children is higher than that in the healthy counterparts. The serum level of hepcidin is correlated with blood transfusion volume.

**【Key words】** Children; Aplastic anemia; Iron metabolism; Hepcidin

再生障碍性贫血(AA)是儿童时期比较常见并且严重的血液系统疾病之一,目前病因和发病机制未完全明确,临床表现又多样化,因此诊断和治疗都有一定的难度<sup>[1]</sup>。目前就我国而言,儿童血液

病领域对 AA 的临床研究,无论是关注程度还是研究投入均远远落后于白血病,故应引起临床重视。输血作为 AA 的其中一种治疗手段,可促进机体功能修复,对维持患者的生命有着重大意义,但长期

大量输血会影响机体铁代谢，造成铁过载。铁调素是体内铁代谢重要的负性调节因子，在多种疾病的发生、发展中均可见铁调素水平的异常。国内学者报道，AA 患者铁调素水平与正常人比较存在差异，且该差异与输血量有关，但研究数据仅限于成人<sup>[2]</sup>。对于儿童 AA 的相关研究笔者尚未见报道。本研究拟通过 ELISA 法测定 AA 患儿血清铁调素水平，并探讨铁调素水平与输血量的关系，从而进一步了解铁调素在 AA 患儿疾病发生、发展过程中的作用，试图为儿童 AA 的诊断、治疗及预后评估提供新的理论依据。

对象与方法

一、研究对象

选择 2014 年 1 月至 2015 年 8 月我院儿内科住院的 30 例 AA 患儿为 AA 初治组，另选择同期在我院健康体检的 30 名正常儿童作为健康对照组。AA 初治组男 18 例(60%)、女 12 例(40%)，年龄 6 (4, 12)岁，健康对照组男 16 例(53%)、女 14 例(47%)，年龄 6 (4, 12)岁，AA 初治组患儿与健康对照组儿童的性别构成、年龄比较差异均无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ )。所纳入的 AA 患儿均为初诊未输血病例，均经骨髓细胞形态学分析、骨髓病理学检查确诊，排除遗传性 AA 及骨髓增生异常，且同意按时随访；健康对照组患儿均排除 AA<sup>[1]</sup>。本研究经医院医学伦理委员会批准，所有纳入研究的儿童监护人均签署知情同意书，并排除循环系统、神经系统、泌尿系统、内分泌系统、感染性疾病和肿瘤及其他血液病史。

二、方 法

AA 初治组分别于入院次日(输血治疗前)及随访满 6 个月后当日(输血治疗后)清晨空腹采集静脉血 5 ml，健康对照组于体检当日清晨空腹采集静脉血 5 ml。将收集的血液标本置于促凝管中，3 000 r/min 离心 10 min 分离血清，将血清标本置于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱保存，待测铁调素的水平。铁调素采用 ELISA 法检测。30 例 AA 初治组患儿随访 6 个月，按输血量分亚组，输血量  $<8\text{ U}$  者为 A 组，输血量  $\geq 8\text{ U}$  者为 B 组<sup>[1]</sup>。分别比较 AA 初治组和健康对照组间、A 组和 B 组在输血治疗前后的血清铁调素水平。

三、统计学处理

使用 SPSS 21.0 处理数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，组间比较采用成组  $t$  检验，

组内治疗前后采用配对  $t$  检验；不符合正态分布的计量资料以中位数(上、下四分位数)表示，组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验；计数资料以百分比表示，采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

一、AA 初治组与健康对照组的血清铁调素水平比较

AA 初治组在未输血时的血清铁调素水平为  $42.7(2.5, 110.6)\mu\text{g/L}$ ，高于健康对照组的  $13.2(0.59, 124.9)\mu\text{g/L}$  ( $Z = 2.927, P = 0.003$ )。

二、输血治疗前后 A 组与 B 组的血清铁调素水平比较

AA 初治组在随访 6 个月内，13 例患儿的输血量  $<8\text{ U}$ ，纳入 A 组；17 例患儿的输血量  $\geq 8\text{ U}$ ，纳入 B 组。A 组患儿的血清铁调素水平在治疗前、后比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )，B 组患儿在治疗后的血清铁调素水平高于治疗前( $P < 0.05$ )。B 组患儿在治疗后的血清铁调素水平高于 A 组( $P < 0.05$ )，见表 1。

表 1 输血治疗前后 A 组与 B 组的血清铁调素水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ) $\mu\text{g/L}$					
组 别	例数	输血治疗前	输血治疗后	$t$ 值	$P$ 值
A 组	13	$40.8 \pm 29.7$	$50.8 \pm 36.2$	1.047	0.316
B 组	17	$49.0 \pm 30.8$	$90.6 \pm 54.0$	2.761	0.011
$t$ 值		2.093	2.518		
$P$ 值		0.039	0.023		

讨 论

AA 是一种骨髓造血功能严重衰竭的疾病，主要特点就是骨髓再生的能力低下和全血细胞减少，AA 患者血液中多数造血生长因子处于较高水平，但是造血前体细胞表面生长因子受体的减少会导致造血干/祖细胞增殖和分化功能障碍。由于 AA 并不是缺乏铁原料，而是铁不能被有效的利用，从而导致铁过度贮积，还有因为 AA 所致的贫血大部分需要输血，而多次输血会出现铁代谢的紊乱，铁代谢紊乱尤其是铁过载又可抑制骨髓造血的功能，严重影响患者的生存质量，不利于患者的预后<sup>[3-4]</sup>。铁过载又称铁负荷过多，是指由于铁的供给超过铁的需要而引起体内总铁量过多，广泛沉积于人体一些器官和组织的实质细胞，常伴有纤维组织增生，

导致多器官损害。近年来,骨髓衰竭伴发铁过载的危害问题越来越受到重视,相关研究也成为热点<sup>[5]</sup>。目前国际上对于骨髓增生异常综合征患者铁过载及去铁治疗的研究已形成共识<sup>[6-7]</sup>。但对 AA 患儿铁过载的临床研究还比较少,国内铁过载诊断与治疗共识中尚缺乏 AA 铁过载的指标及治疗策略。因此,探讨理想的检测指标指导临床医师判断病情与协助诊疗是非常有必要的。

铁调素是铁代谢调节中的关键调节分子,主要是由肝脏合成并分泌的调节铁稳态的重要激素,可以通过结合膜铁转运蛋白 1(FPN1),使 FPN1 内吞降解,减少小肠上皮细胞和巨噬细胞向血液中输送铁<sup>[8]</sup>。铁调素受到机体铁水平的反馈、免疫应答和红细胞生成等因素的共同调节。多种铁代谢疾病、炎症和慢性病贫血与铁调素的异常表达相关。铁调素的表达信号通路主要有 3 条:①转化因子超家族的 BMP-SMAD 信号通路;②炎症因子通过 STAT 信号通路对铁调素进行调控;③红细胞生成信号与缺氧信号对铁调素的调控。本研究显示,AA 初治组患儿治疗前的铁调素水平高于健康对照组,这与文献报道的成人病例一致<sup>[9]</sup>。结果提示,血清铁调素水平可能作为 AA 的一种检测指标,其临床价值尚需要大样本研究进一步验证。

输血作为临床常用的 AA 治疗手段,在改善症状、提高患者生存质量等方面起着十分重要的作用。反复多次输血最常见的不良反应是机体物质代谢状况的改变,如铁超载造成组织细胞过氧化损伤各个器官,改善贫血和纠正铁代谢紊乱可以提高患者的生活质量和降低病死率。有报道,铁调素可以反映机体的铁代谢状况,结合其他临床指标还能够辅助诊断和有针对性地检测相关疾病的治疗效果<sup>[2]</sup>。本研究显示,输血 $\geq 8$  U 者的输血治疗后血清铁调素水平高于输血 $< 8$  U 者。这与既往成人病例相关报道一致<sup>[10-11]</sup>。从研究结果分析,铁调素水平在治疗前后的改变可能并非由于疾病演变过程导致,而是与反复输血造成的铁代谢紊乱有关。随着输血量的增加,铁调素水平相应上调,以减少铁质过多的吸收。如果没有进行有效的去铁治疗,摄入的铁会积聚增多<sup>[12]</sup>。本研究中,输血 $< 8$  U 者在输血治疗前后的血清铁调素水平无明显变化,而输血 $\geq 8$  U 者输血治疗后的血清铁调素水平高于输血治疗前,这可能是因为反复输血引起的体内铁代谢紊乱需要达到一定水平才会引起血清铁调素的变

化。因此,定期检测铁调素水平,可能可预测因输血过多而导致的继发性血色病发病风险,对患者预后评估也有一定意义。下调铁调素的表达,也许可以成为治疗铁过载方面疾病的方法之一,但是其具体参考值和意义还有待于日后进一步的观察和研究。

综上所述,血清铁调素的水平在 AA 患儿与健康儿童之间存在差异,并且 AA 患儿中血清铁调素水平和输血量有关,血清铁调素水平的检测可能为儿童 AA 的诊断及预后评估提供新的临床依据及研究思路。

## 参 考 文 献

- [1] 陈静,竺晓凡. 儿童获得性再生障碍性贫血诊疗建议. 中华儿科杂志, 2014, 52 (2): 103-105.
- [2] 乔倩,耿惠. 铁调素与血液病研究关系的进展. 医学信息, 2014, 27 (12): 462-463.
- [3] Alessandrino EP, Angelucci E, Cazzola M, Porta MG, Di Bartolomeo P, Gozzini A, Malcovati L, Poglietti P, Sica S, Bosi A. Iron overload and iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndrome treated by allogeneic stem-cell transplantation: report from the working conference on iron chelation of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. Am J Hematol, 2011, 86 (10): 897-902.
- [4] Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. N Engl J Med, 2012, 366 (4): 348-359.
- [5] 肖志坚. 重视骨髓增生异常综合征铁过载的诊断和治疗. 中华血液学杂志, 2011, 32 (8): 505-506.
- [6] Leitch HA. Optimizing therapy for iron overload in the myelodysplastic syndromes: recent developments. Drugs, 2011, 71 (2): 155-177.
- [7] Li JP, Zheng CL, Han ZC. Abnormal immunity and stem/progenitor cells in acquired aplastic anemia. Crit Rev Oncol Hematol, 2010, 75 (2): 79-93.
- [8] Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. Cell, 2010, 142 (1): 24-38.
- [9] 郭晓强. 慢性病贫血的分子机制研究进展. 新医学, 2008, 39 (12): 832-833.
- [10] Cheng PP, Jiao XY, Wang XH, Lin JH, Cai YM. Heparin expression in anemia of chronic disease and concomitant iron-deficiency anemia. Clin Exp Med, 2011, 11 (1): 33-42.
- [11] Ruchala P, Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. Trends Pharmacol Sci, 2014, 35 (3): 155-161.
- [12] 阮舒,秦燕,刘红. 再生障碍性贫血患者 Heparin 检测及意义. 江苏医药. 2011, 37 (23): 2766-2767.

(收稿日期: 2017-04-06)

(本文编辑: 林燕薇)