论著

文章编号:1000-5404(2005)20-2080-03

不同基因型地中海贫血患儿铁负荷情况的分析

陈华琼,邓 兵,游亚萍 (重庆医科大学儿童医院儿科研究所,重庆 400014)

提 要:目的 了解不同基因型地中海贫血(地中海贫血)患儿合并铁缺乏及铁负荷过重的发生率。**方法** 对443例临床诊断为地中海贫血的患儿进行点阵列杂交技术基因分析和铁指标检测。**结果** 443例地中海贫血患儿中合并铁缺乏者108例,占24.4%,铁负荷过重者97例(21.9%)。在57例α-地中海贫血患儿中伴铁缺乏者13例(22.8%),386例β-地中海贫血中95例(24.6%)伴铁缺乏,两者差异无显著性($P>0.25$)。而57例α-地中海贫血患儿铁负荷过重8例(14%),386例β-地中海贫血患儿铁负荷过重89例(23.1%),β-地中海贫血高于α-地中海贫血,但差异无显著性。最易发生铁负荷过重的是纯合子β-地中海贫血(79.2%),次之为非缺失型HBH(27.3%)。最易合并铁缺乏的是静止型α-地(45.5%),次之是杂合子β-地中海贫血(30.3%)。**结论** 地中海贫血患儿既可发生铁负荷过重又可合并铁缺乏,因此有必要据其具体情况进行适当治疗。

关键词:地中海贫血;基因型;铁负荷;儿童

中图法分类号:R446.11;R446.9;R556.61 **文献标识码**:A

An analysis of iron-load in 443 cases of thalassemia with different gene types

CHEN Hua-qiong, DENG Bing, YOU Ya-ping (The Paediatric Research Institute, Children's Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To investigate the incidence of iron-deficiency (ID) and iron-overload in different gene-typed thalassemia. Methods The venous blood of 443 children with thalassemia were used to detect the genetypes by microarray and the iron indices. Results Among the 433 thalassemic patients, 108 (24.4%) were accompanied with ID, 97 (21.9%) iron overload. Thirteen in 57 cases of α-thalassemia patients (22.8%) and 95 among 386 cases genotyped as β-thalassemia (24.6%) were complicated with ID ($P>0.05$), while iron overload occurred in 8 of 57 cases of α-thalassemia (14.0%) and 89 out of 386 cases of β-thalassemia (23.1%). Although the occurrence rate of iron overload in β-thalassemia appeared higher than that in α-thalassemia, no significant difference existed. Homozygote β-thalassemia was prone to iron overload, followed by non-deletion HbH diseases, at the occurrence rate of 79.2% and 27.3% respectively. Iron deficiency was inclined to be associated with silent α-thalassemia at the occurrence rate of 45.5%, followed by heterozygote β-thalassemia (30.3%). Conclusion Both iron overload and iron deficiency can be found in thalassemia. Therefore, special treatments should be carried out according to given cases.

Key words: thalassemia; gene-type; iron-load; children

地中海贫血患者由于溶血和反复输血导致体内铁负荷过重,但哪种基因型更易发生铁负荷过重及临床上地中海贫血伴铁缺乏的现象却很少引起人们重视,尤其是不同基因型地中海贫血患儿伴铁缺乏的发生率更是少见报道。为此我们收集了本院近5年住院及门诊的400余例各种地中海贫血患者的标本,进行基因和铁指标的检测。探讨各基因型地中海贫血儿的缺负荷情况。

1 资料与方法

1.1 资料

1999-2004年我院门诊及住院地中海贫血患儿443例。男性252例,女性191例。年龄为43 d至16岁,均经临床诊断及临床生化检验证实为地中海贫血。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 确诊为地中海贫血的患儿均空腹清晨取

作者简介:陈华琼(1964-),女,湖南省衡山市人,主管检验师,主要从事生化检验方面的研究。电话(023)63632756-3410,E-mail:chhqdyx@163.com

收稿日期:2005-05-11;修回日期:2005-09-14

静脉血 5 ml，以肝素抗凝待用。

1.2.2　实验方法　　基因诊断采用点阵列杂交技术。HbF 用抗碱试验测定。HbA_2 以醋酸纤维薄膜电泳法测定。红细胞游离原卟啉测定以血液锌原卟啉测定代替，用广东康达发展公司生产的"血液锌原卟啉测定仪"检测。血清铁蛋白(SF)则用放免检测，北京原子能研究所药盒。血清铁(SI)，铁结合力(TIBC)，铁饱和度(TS)均采用 α-α 双联吡啶法测定。骨髓细胞涂片进行酸性亚铁氰化钾染色。

1.2.3　指标判断标准　　铁缺乏标准参照小儿缺铁性贫血(IDA)诊断标准进行确定[3]。铁负荷过重者以 SF > 200 μg/L、SI > 27 μmol/L、TS > 30%，骨髓细胞涂片细胞外铁明显增加(+++ ~ ++++)进行统计。

1.3　统计学处理

采用四格表 χ^2 检验。

2　结果

2.1　443 例地中海贫血患儿的基因类型

443 例地中海贫血患儿中，α-地中海贫血 57 例，其中缺失 1 个 α-基因(静止型 α-地中海贫血)11 例，缺失 2 个 α-基因(标准型 α-地中海贫血)12 例，只有 1 个正常 α-基因(HbH 病)的 34 例，在 34 例 HbH 病患儿中非缺失型基因 11 例，缺失型基因 23 例。β-地中海贫血 386 例，杂合子 β-地中海贫血 314 例，双重杂合子 β-地中海贫血 72 例。

2.2　α-地中海贫血与 β-地中海贫血铁负荷情况

443 例地中海贫血患儿中，合并铁缺乏者 108 例，占 24.4%，铁负荷过重者 97 例(21.9%)。在 57 例 α-地中海贫血患儿中 13 例(22.8%)，386 例 β-地中海贫血中 95 例(24.6%)伴铁缺乏，两者差异无显著性($P > 0.05$)。而 57 例 α-地中海贫血患儿铁负荷过重 8 例(14%)，386 例 β-地中海贫血患儿铁负荷过重 89 例(23.1%)，差异无显著性($P > 0.05$)。

2.3　不同性别地中海贫血患儿铁负荷情况

443 例地中海贫血儿中男性患儿 252 例合并铁缺乏者 64 例(25.4%)，女性患儿 191 例合并铁缺乏 44 例(23.0%)，差异无显著性($P > 0.25$)。男患儿 252 例中 57 例(22.6%)，女性患儿 191 例 40 例(20.9%)铁负荷过重，差异也无显著性($P > 0.05$)。

2.4　443 例地中海贫血患儿各年龄组铁负荷情况

109 例 <1 岁地中海贫血患儿中 41 例铁负荷过重，97 例 <3 岁组地中海贫血患儿 17 例铁负荷过重，135 例 <7 岁组地中海贫血患儿 22 例铁负荷过重，102 例 >7 岁组地中海贫血患儿 17 例铁负荷过重，各年龄组铁负荷过重的发生率分别为 37.6%、17.5%、16.3%、16.7%。合并铁负荷过重各年龄组两两比较，除 <1 岁组与其它组相比有显著性差异($P < 0.01$)外，其它各组均无显著性($P > 0.05$)。

443 例地中海贫血患儿 <1 岁、<3 岁、<7 岁、>7 岁 4 个组的铁缺乏发生率分别为 21.1%、26.8%、24.4%、25.5%，合并铁缺乏各年龄组的发生率两两比较差异均无显著性($P > 0.05$)，见表 1。

表 1　地中海贫血各年龄组铁负荷

Tab 1　Iron load of thalassemic patients of different ages

	n	Iron overload (%)	Iron deficiency (%)
<1 year	109	41(37.6)	23(21.1)
<3 years	97	17(17.5)	26(26.8)
<7 years	135	22(16.3)	33(24.4)
>7 years	102	17(16.7)	26(25.5)

2.5　各基因型地中海贫血的铁负荷情况

443 例各基因型地中海贫血患儿中，最易发生铁负荷过重的是纯合子 β-地中海贫血基因型，72 例中合并 57 例(79.2%)。其它各基因型按铁负荷过重发生率依次为非缺失型 HbH 基因型(27.3%)、标准型 α-地中海贫血基因型(16.7%)、缺失型 HbH 基因型(13.0%)、杂合子 β-地中海贫血基因型(10.2%)，而 11 例静止型 α-地中海贫血基因型无铁负荷过重发生。

地中海贫血患儿合并铁缺乏的发生率则依次为静止型 α-地中海贫血基因型(45.5%)、杂合子 β-地中海贫血基因型(30.3%)、标准型 α-地中海贫血基因型(25.0%)、缺失型 HbH 基因型(17.4%)、非缺失型 HbH 基因型(9.0%)，而 72 例纯合子 β-地中海贫血基因型没有 1 例合并铁缺乏，见表 2。

表 2　各基因型地中海贫血的铁负荷

Tab 2　Iron load of thalassemic patients with different gene types

	n	Iron overload(%)	Iron deficiency(%)
Silent α-thalassemia	11	0	5(45.5)
Standardized α-thalassemia	12	2(16.7)	3(25.0)
HbH of non-deletion type	11	3(27.3)	1(9.0)
HbH of deletion type	23	3(13.0)	4(17.4)
Heterozygote β-thalassemia	314	32(10.2)	95(30.3)
Homozygote β-thalassemia	72	57(79.2)	0
Total	443	97(21.9)	108(24.4)

3　讨论

地中海贫血是我国长江以南发病率最高、影响最大的遗传病之一。地中海贫血患儿体内铁负荷情况会严重影响其生存质量。铁负荷过重会导致肺含铁血黄素沉着症、血色病、心功能异常等[1]。而铁不足又会加重贫血及症状[8,9]。地中海贫血的各种基因型发生铁负荷过重或不足的几率各不相同，但在国内少见报道。国外 1986 年 White 等[5]就报道了地中海贫血的铁负荷情况。国内 1990 年赖永榕等[2]报道了广西 116 例地中海贫血患者铁负荷。2000 年张锦等[6]报道了 34 例 HbH 病患儿体内血清铁蛋白水平明显高于正常儿童组，但都未对其发生率进行报道，更未对各基因型的发生率进行报道。

地中海贫血患儿各年龄组除<1岁组的铁负荷过重与其它年龄组有显著性差异外，其余各组之间无显著性差异。地中海贫血合并铁缺乏各年龄组间也无显著性。<1岁组地中海贫血患儿容易发生铁负荷过重可能有下面两个原因：一是109例<1岁的患儿中66例都<6个月，而足月新生儿从母体获得足够生后4～5个月用的铁，体内的铁储备较多[4]。二是婴儿有一个生理性溶血期，加之地中海贫血溶血导致体内大量铁堆积。地中海贫血患儿男性与女性的铁负荷分布无显著性差异。

443例地中海贫血患儿中合并铁缺乏者108例，占24.4%。与蒙冰等[3]报道的22.7%，赵玉红等[8]报道的22%相接近。合并铁负荷过重者97例(21.9%)。

57例α-地中海贫血患儿铁负荷过重8例(14%)，低于赖永榕等[2]的41.2%，这也许是由于赖氏文中有成人，而本研究只有儿童。合并铁缺乏13例(22.8%)，也与赵玉红等[8]报道的19%相接近。静止型α-地中海贫血几乎无溶血性贫血的临床症状，11例中无1例发生铁负荷过重，但合并铁缺乏5例(45.5%)。在34例HbH病中非缺失型并发铁负荷过重的为27.3%，明显高于缺失型的10.2%；而合并铁缺乏比例的则是缺失型(17.4%)高于非缺失型(9.0%)。非缺失型HbH病易发生铁负荷过重，缺失型HbH病较易合并铁不足。

在β-地中海贫血中，合并铁缺乏率为24.6%(95/386)，低于Hinchliffe[7]的报道34%。合并铁负荷过重的为23.1%(89/386)。纯合子与杂合子更是具有高度显著性差异。杂合子β-地中海贫血合并铁缺乏为30.3%，但纯合子β-地中海贫血无1例合并铁缺乏。纯合子β-地中海贫血并发铁负荷过重高达79.2%，高于赖永榕[2]的58%。而杂合子β-地中海贫血铁负荷过重仅为10.2%。

从以上分析可见，地中海贫血患儿的铁负荷情况与其基因类型有着十分密切的关系。最易发生铁负荷过重的是纯合子β-地中海贫血(79.2%)，次之为非缺失型HbH(27.3%)。最易合并铁缺乏的是静止型α-地中海贫血(45.5%)，次之是杂合子β-地中海贫血(30.3%)。地中海贫血患儿中，纯合子β-地中海贫血及非缺失型HbH病由于临床血液学表现较重，红细胞破坏较多，溶血重，输血的次数也多，故多表现为铁负荷过重。而静止型、标准型、缺失型HbH病的α-地中海贫血患儿和杂合子β-地中海贫血患儿相对症状稍轻，输血的次数也少，当遇到引起小儿IDA的原因时，如长期小量失血、饮食缺铁、呕吐、长期腹泻、寄生虫感染、急性感染，即可能发生铁缺乏。

贫血促进肠道对铁的吸收，加之铁利用障碍及长期反复输血造成体内铁超负荷过重，沉积在内脏，导致纤维化和功能丧失，这是引起患者死亡的主要原因之一[1]。地中海贫血合并缺铁时，贫血的发生率会增高，且加重贫血程度[7]。

除地中海贫血外，本研究同期观察到6例HbE患儿，无1例有铁缺乏，但有3例铁负荷过重。

红细胞内游离原卟啉与血液锌原卟啉间有良好的相关关系($r=0.82$)[4]。而血液锌原卟啉测定远较红细胞内游离原卟啉测定方便、快捷。故以血液锌原卟啉代替。

总之，地中海贫血患儿体内的铁负荷与其所患地中海贫血的基因型有着十分密切的关系。纯合子β-基因型地中海贫血、非缺失基因型HbH病容易发生铁负荷过重，静止型α-地中海贫血不会产生铁负荷过重，而合并铁缺乏的以静止型α-地中海贫血、杂合子β-地中海贫血、标准型α-地中海贫血为主，纯合子β-地中海贫血没有合并铁缺乏的。故临床上的地中海贫血患儿应据其基因型的不同，给予不同处理，以达到改善临床症状，提高生存质量的目的。

参考文献：

[1] Westwood M, Anderson L J, Pennell D J. Treatment of cardiac iron overload in thalassemia major[J]. Haematologica, 2003, 88(5): 481-482.

[2] 赖永榕，卢玉英，林郁华. β珠蛋白生成障碍性贫血和血红蛋白H病的铁状况研究[J]. 中华血液学杂志，1990，11(11)：592-593.

[3] 蒙 冰，张志泉，周东风，等. 地中海贫血检测缺铁性贫血指标的意义[J]. 华中医学杂志，2003，27(3)：168.

[4] 廖清奎. 小儿血液病基础与临床[M]. 北京：人民卫生出版社，2001. 317-322，778.

[5] White J M, Richards R, Jelenski G, *et al*. Iron state in alpha and beta thalassaemia trait [J]. J Clin Pathol, 1986, 39(3): 256-259.

[6] 张 锦，耿一平. 血红蛋白H病体内铁负荷的状态[J]. 中国小儿血液，2000，5(3)：134-135.

[7] Hinchliffe R F, Lilleyman J S. Frequency of coincident iron deficiency and β-thalassaemia trait in British Asian children[J]. J Clin Pathol, 1995, 48(6): 594-595.

[8] 赵玉红，杨先军，贾苍松，等. 珠蛋白生成障碍性贫血伴缺铁的发生率及意义[J]. 实用儿科临床杂志，2001，16(1)：10-11.

[9] Madan N, Sikka M, Sharma S, *et al*. Haematological parameters and HbA2 levels in β-thalassaemia trait with coincident iron deficiency [J]. Indian J Pathol Microbiol, 1998, 41(3): 309-313.

(编辑 王 红)