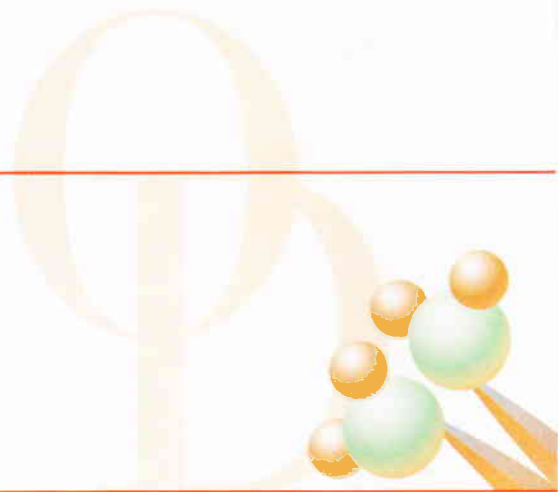


可溶性转铁蛋白受体 sTfR 临床应用手册



可溶性转铁蛋白受体 sTfR 临床应用手册

铁缺乏是一个常见的临床问题。然而原来的实验室检查（如铁蛋白、转铁蛋白等）常常面临着感染和炎症的影响。感染、炎症或者肿瘤伴随的贫血很难和缺铁性贫血相鉴别。可溶性转铁蛋白受体的检测是继铁蛋白之后诊断铁缺乏的一项新的划时代的指标。此项检测不受感染、炎症和其它慢性疾病的干扰。

目录

贫血的定义.....	1
贫血的原因.....	1
缺铁性贫血的定义.....	2
铁缺乏的原因.....	2
铁缺乏的三个阶段.....	3
铁缺乏的危害性.....	3
铁缺乏的普遍性.....	4
铁缺乏的实验室检查项目.....	5
<i>骨髓涂片或组织活检铁染色</i>	5
<i>血清铁、总铁结合力和运铁蛋白饱和度测定</i>	5
<i>血清铁蛋白测定</i>	6
<i>红细胞内碱性铁蛋白测定</i>	8
<i>红细胞游离原卟啉和血液锌原卟啉测定</i>	8
可溶性转铁蛋白受体测定.....	10

sTfR 生物学特性.....	11
铁缺乏与实验室指标的变化.....	13
诊断是否缺铁.....	14
鉴别诊断 IDA、COMI、ACD.....	15
监控补铁是否过量.....	16
sTfR在围产期及孕妇中的应用.....	17
在类风湿贫血患者中的应用.....	18
EPO 疗效观察.....	19
检测或排除贫血患者铁缺乏的运行模式.....	20
sTfR检测人群及处理方法.....	21
sTfR 参考值.....	22
sTfR 方法学评价.....	23
IDeA sTfR-IT可溶性转铁蛋白受体.....	24
IDeA sTfR-IEMA可溶性转铁蛋白受体.....	25
参考文献	26

贫血的定义

血红蛋白低于参考范围即为贫血。

WHO 标准:

- 女 < 120g/L (妊娠 < 100g/L)
- 男 < 130g/L
- 儿童 < 110g/L

缺铁性贫血是其中较为常见的一种，发病率较高，缺铁而血红蛋白正常即所谓亚临床贫血者更为普遍。

贫血的原因

贫血的诊断并不难, 然而必须找出贫血的原因, 才能进行准确的治疗。可能的原因: 缺铁、慢性病引起、地中海贫血、溶血、急性失血、 VB_{12} /叶酸缺乏、再障、酒精性、食乳性.....

缺铁性贫血的定义

缺铁性贫血是体内可用来制造血红蛋白的贮存铁已被耗尽时所发生的贫血,是最常见的一种贫血,尤其在育龄期妇女和婴幼儿多见,占贫血的1/3-1/2。10%的孕妇哺乳期妇女有贫血。

铁缺乏的原因

1. 铁摄入不足,不能满足需要,由于饮食中缺乏足够铁。
2. 铁的吸收不良,见于次全切除,胃酸分泌不足,乳糖酶等。
3. 铁的需要量增加,见于妊娠,哺乳,生长发育时期。
4. 铁丢失过多,主要是慢性失血,见于慢性胃肠道出血,长期月经过多及血红蛋白尿等。每ml血约含铁0.5mg,每日失血3-4ml以上即可制铁代谢的负平衡。

铁缺乏的三个阶段

铁缺乏症是体内缺铁发展不同阶段的总称, 根据病理生理和临床铁缺乏分为三个阶段

1. 缺铁期: 贮存铁下降, 早期出现血清铁开始下降。
2. 缺铁性红细胞生成期: 贮存铁更进一步地减少, 铁蛋白减少。血清铁和转铁蛋白饱和度下降, 总铁结合力增高和游离原卟啉升高, 出现一般症状。
3. 缺铁性贫血期: 除上述特点外, 尚有明显红细胞和血红蛋白减少, 并出现多个系统症状, 如皮肤、粘膜苍白, 肝、脾、淋巴结正常或轻度肿大, 食欲减少或异食癖, 反甲、口角炎, 胃酸分泌减少, 小肠脂肪吸收功能降低, 肌肉因缺氧容易缺乏, 精神、神经异常, 智力和学习能力下降等。

铁缺乏的危害性

铁缺乏会造成:

1. 食欲减少或异食癖、反甲、口角炎、胃酸分减少、小肠对脂肪吸收功能降低(脂肪泄)、精神神经异常、疲劳乏力、失眠、心悸、易发火、记忆差、肌肉功能减退、温度调节功能受限、细胞介导的免疫反应缺陷...
2. 孕妇缺铁会引起早产。
3. 孩子发育慢、体重轻、智力发育不良、注意力不集中、学习能力下降...

铁缺乏严重时体内用来制造血红蛋白的贮存铁显著缺乏引起贫血。

铁缺乏的普遍性

铁缺乏的现象很普遍, 以下人群更为严重

- | | | |
|-------------|----------|----------------------------------|
| 1. 婴幼儿: | 6个月 — 2岁 | 75% — 82% |
| 2. 儿童 | 7岁以下儿童 | 39.9% — 69.9% |
| 3. 青少年 | 10 — 17岁 | 13% |
| 4. 育龄妇女 美国: | 20 — 50岁 | 40% — 60% |
| 5. 孕妇、哺乳期妇女 | | 10%有贫血, 缺铁而尚未贫血者更多 (妊娠3个月以上 66%) |

铁缺乏的实验室检查项目

骨髓涂片或组织活检铁染色

直接测定贮存铁应当是诊断缺铁的金标准。骨髓可染铁的检查能反映网状内皮细胞中的贮存铁，因此骨髓可染铁检查至今仍认为是切实可行的反映贮存铁的金标准。

骨髓活检标本可获得足够的基质量，抽取标本涂片染色观察细胞内铁则优于活检标本，但只要保证骨髓涂片有足够量的骨髓小粒，涂片铁染色缺乏可染铁，即可确诊为缺铁。

骨髓穿刺是一种创伤性检查方法，方法繁琐，不能区别严重和复杂的贫血；因此在早期诊断其依从性仍不高。

此外由于正常小儿铁染色的阳性率及阳性程度均低于成人，加上骨髓穿刺损伤性检查，故在小儿临床中使用较少。

血清铁、总铁结合力和运铁蛋白饱和度测定

临床上用于鉴别缺铁、慢性病贫血和其他贮存铁增多的贫血。

血清铁 (SI) 作为缺铁指标不稳定，一天内不同时间测定，个体变异可很大，易受生理、急慢性疾病、方法学等因素的影响，因此不宜单独应用作为诊断缺铁的指标。

总铁结合力 (TIBC) 易受炎症、肝脏疾病、方法学等因素的影响，但是该指标较稳定，如能采用直接法测定血清运铁蛋白浓度则更好。

运铁蛋白饱和度 (TS) 对缺铁诊断的准确度方面次于血清铁蛋白 (SF) 和红细胞碱性铁蛋白 (EF), 但 TS 在反映骨髓幼红细胞内铁方面仍有一定的意义, 因此可作为缺铁性红细胞生成的指标之一, 而不能用于早期诊断, 目前临床上按 <0.15 作为缺铁诊断标准是合适的。

血清铁蛋白测定

铁蛋白 (Serum Ferritin, SF) 是一种贮藏铁的蛋白质, 正常以微量存在于血液中, 其含量是判定体内缺铁及铁负荷过多的有效指标, 也是一种新的肿瘤标记物。随着铁蛋白检测技术的发展, 铁蛋白测定的临床应用日趋广泛, 已引起国内外学者的极大关注。

虽然 SF 含量甚微, 但它能有效地反映体内贮铁量, $1 \mu\text{g/L}$ 血清铁蛋白相当于 8mg 贮存铁, 且测定方法的灵敏度高, 故它已成为诊断体内缺铁和铁负荷过多的重要手段。

多数作者以成人 $\text{SF} < 15 \mu\text{g/L}$ 作为缺铁指标, $> 100 \mu\text{g/L}$ 不支持缺铁, $> 300 \mu\text{g/L}$ 为增多的指标。

SF 和骨髓细胞内外铁有很好的相关性，尤其和细胞外铁的相关性更好。ROC 曲线分析表明，采用运铁蛋白饱和度（TS）、SF、红细胞碱性铁蛋白（EF）、血液锌原卟啉（ZPP）诊断缺铁，SF 的准确度最高。

Leyland 等认为 SF 是诊断体内缺铁最敏感、最特异的指标，缺铁性贫血（IDA）前期，SF 就可表现为异常降低，隐性缺铁时，一般生化指标往往正常，而 SF 则是唯一较为准确的诊断指标。按 WHO 标准，SF < 15 $\mu\text{g/L}$ 即可诊断 IDA，其符合率达 95% 左右，故 SF 对 IDA 具有早期诊断价值。

此外还可用于铁负荷过多性疾病的诊断如溶血性贫血、非霍奇金淋巴瘤，长期血透患者的继发性血色病的早期诊断以及作为肝炎和恶性肿瘤的标记物等。

但是由于该指标作为急性时相蛋白，易受炎症、组织损伤的影响，在临床应用中应引起注意。

红细胞内碱性铁蛋白测定

目前主要用于慢性病贫血合并缺铁的诊断。诊断类风湿关节炎贫血伴缺铁，采用联合试验，即 $EF < 5 \text{ ag/细胞} + SF < 60 \text{ ug/L}$ ，诊断准确度可达 94%。

由于血清铁蛋白（SF）易受许多病理因素干扰而升高，如感染、炎症、结缔组织病、肿瘤和肝脏病，而红细胞内碱性铁蛋白（EF）则较少受上述因素的影响，在合并有上述病情而非单纯性缺铁的诊断，EF 的准确度高于 SF，但 EF 不及 SF 灵敏，因此不能用于缺铁的早期诊断，加上操作较复杂，不适宜临床常规检查。

红细胞游离原卟啉和血液锌原卟啉测定

红细胞游离原卟啉（FEP）是幼红细胞和网织红细胞合成血红蛋白过程中形成的非血红素原卟啉 IX 而残留在新生的红细胞内，绝大多数非血红素原卟啉是和锌离子络合成锌原卟啉（ZPP），并非“游离”，只有 5% 原卟啉未与金属离子络合。

可采用提取法和血液荧光计直接测定，前者藉提取液 PH 的不同可分别测定 ZPP 和 FEP，采用酸提取液 ZPP 即转变为无金属络合的原卟啉。国内普遍采用酸提取 930 荧光计测定 FEP，及 205 型 ZPP 血液荧光计测定 ZPP。

作为铁参数用于临床采用 FEP/Hb 或 ZPP/Hb (即 ZPP μmol 和血红蛋白 mol 的比率) 要优于 FEP 或 ZPP, 可作为缺铁性红细胞生成的指标。

由于 FEP 或 ZPP 值可受许多因素的影响, 如铅接触、慢性病贫血、铁粒幼细胞贫血、地中海贫血和严重溶血性贫血等, 因此反映缺铁的准确度不及 SF、EF 和 TS。临床上诊断缺铁的标准 ZPP 宜 $>14 \mu\text{g/g Hb}$ 。

可溶性转铁蛋白受体测定

sTfR 是提示缺铁性红细胞生成期的首先指标。有证据支持使用 sTfR 来测定亚临床性贫血，近来铁缺乏已成为一个新的研究领域。即使在贫血尚未出现时，sTfR 浓度的测定提供了关于铁贮存的有价值的信息。它有助于鉴别诊断缺铁性贫血和其他的贫血，特别是那些慢性疾病引起的非缺铁性贫血。sTfR 的值也已发现可预测贫血患者促红细胞生成素(EPO)治疗的反应。目前主要临床应用如下：

(I) 铁缺乏和缺铁性贫血的诊断，缺铁性贫血和慢性疾病引起的贫血(ACD)的鉴别诊断。

(II) 促红细胞生成素治疗反应的预测。

多元回归分析显示：血清基准 EPO 水平和两周后转铁蛋白受体的变化可解释 53% 患者八周后血红蛋白浓度的变化。根据这两个参数，得出对个体患者的治疗反应预测的敏感性为 96%，特异性为 79%，总准确度为 88%。

(III) 在健康人中，体内高的铁贮存量和急性心肌梗塞(AMI)的危险性增高相关联。

(IV) 在健康人群中，体内高的铁贮存预示非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)。

sTfR 生物学特性

在血液当中，铁和转铁蛋白结合成一种复合物被运输，转铁蛋白通过和细胞表面的特异性转铁蛋白受体结合释放到细胞内。

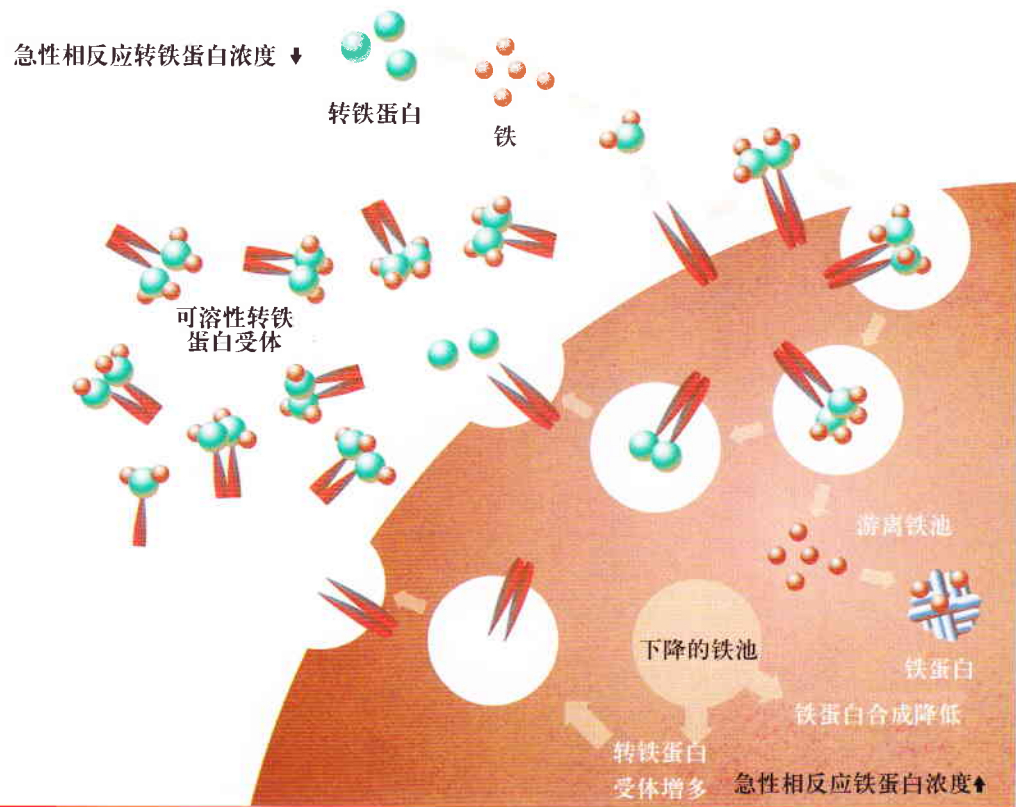
转铁蛋白受体是一种以非二硫键连接的跨膜糖蛋白，该蛋白由二个完全相同的肽链组成，每条肽链的分子量为95KD。TfR-转铁蛋白-铁复合物通过细胞内吞泡的内在化途径由细胞膜进入细胞液。铁留在细胞液中，TfR-转铁蛋白复合物通过再循环返回到细胞表面。

事实上，所有的细胞表面都有特征性的转铁蛋白受体，成熟的红细胞也很少例外。然而，在正常成人当中大约80%的受体被固定在红骨髓当中的红细胞前体上。存在于血清或

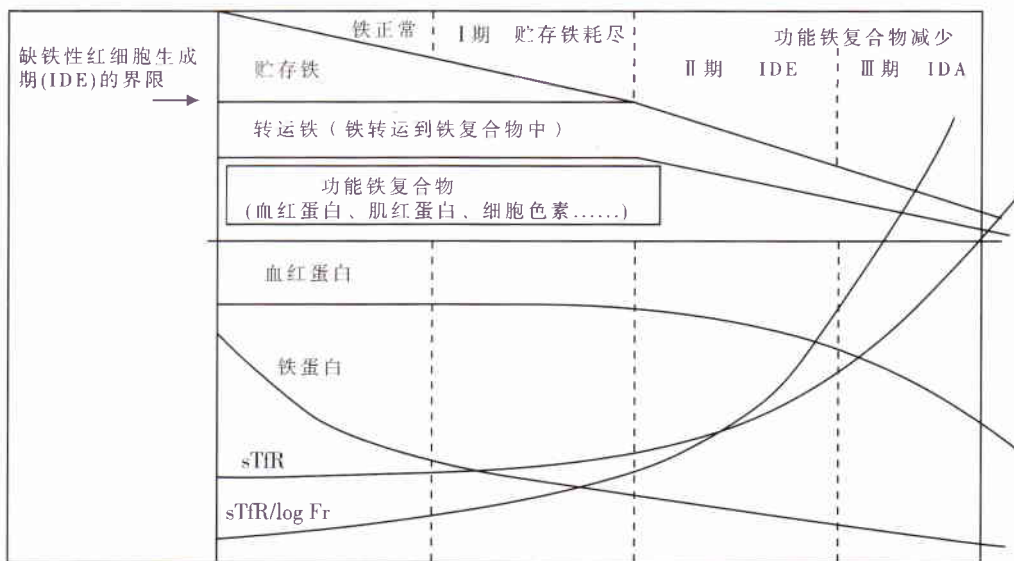
血浆当中的可溶性TfR是组织受体的分离形式，该受体主要来源于未成熟红细胞在成熟过程中脱落下来的。

在细胞表面上的转铁蛋白受体的数目反映了与之相关的可供应的细胞铁的要求。因而，铁的供应减少将迅速导致TfR合成的调整。

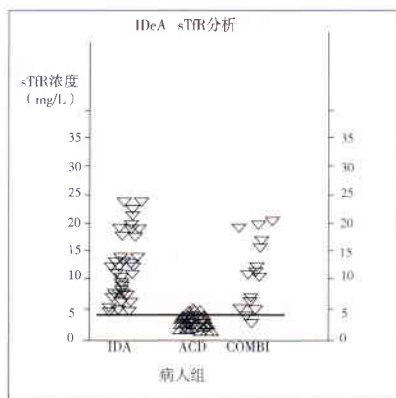
有证据表明，感染或炎症性疾病不会引起血清中sTfR浓度的任何显著性的变化。因而sTfR测定的临床解释比铁蛋白测定更简便、可靠。



铁缺乏与实验室指标的变化



诊断是否缺铁



上图表示三组病人的 sTfR 浓度值 (IDA = 缺铁性贫血, ACD = 非缺铁性贫血, COMBI = 慢性疾病和缺铁引起的贫血)。实线表示正常参考范围的上限: 3.3mg/L。

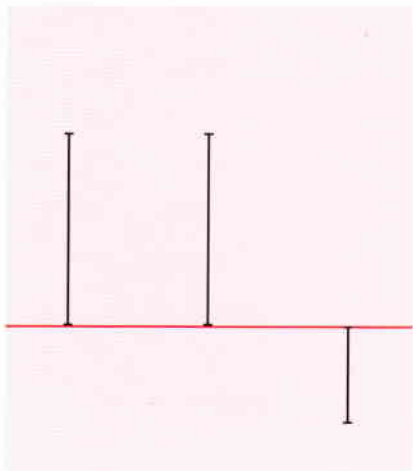
测定 sTfR 可判定是否缺铁:

缺铁时升高

尤其在缺铁 II 期 (IDE) 时, 临床症状不明显, 处于亚临床状态, 此时 sTfR 即有变化, 可赖以检出轻度缺铁, 及时补铁以避免病情的进展。

鉴别诊断 IDA、COMI、ACD

可溶性转铁蛋白受体



IDA COMBI ACD

测定 sTfR 可区分缺铁性贫血和慢性贫血

1. 慢性病引起的贫血病人不一定缺铁, 贫血是伴随症状。
2. 慢性疾病引起贫血的机制还未完全搞清, 此时血红蛋白降低和形成小红细胞的情况与缺铁性贫血的症状相似。
3. sTfR 浓度只在缺铁时或红细胞总量增加时升高, 其它因素不受影响。

IDA: 缺铁性贫血

ACD: 慢性病贫血

COMBI: 二者兼有

监控补铁是否过量

铁过量时 sTfR 降低

长期过量补铁,如每天摄入 100mg 以上,会使肠粘膜失去调控铁质吸收和维持正常的功能。过量吸收的铁质会沉积在心、肺、胰腺、性腺等组织,引起心功能不全、肝硬化、糖尿病、性功能减退等正常的功能。

sTfR 在围产期孕妇中的应用

4 组妇女血清 sTfR、SF 和 sTfR/LogSF 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

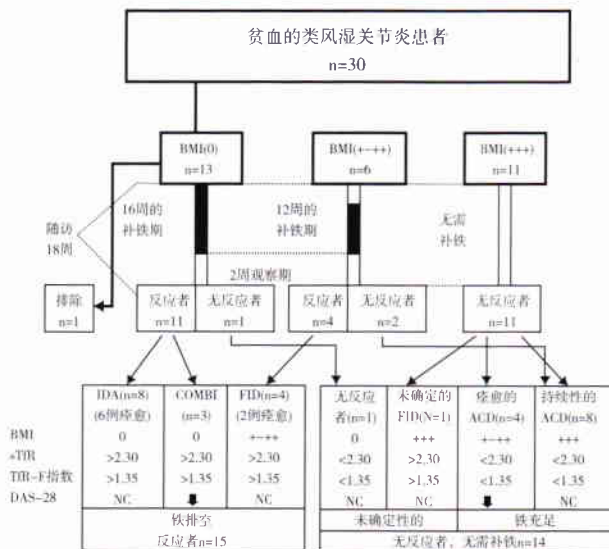
组别	n	sTfR(mg/L)	SF(ug/L)	sTfR/LogSF
围产期妇女贫血组 (1组)	24	2.34 ± 1.43*	9.97 ± 5.36*	3.21 ± 1.63*
围产期妇女无贫血组(2 组)	19	1.57 ± 0.81	181.57 ± 83.97	0.74 ± 0.34
因感染或手术治疗的无 贫血育龄妇女(3组)	20	1.21 ± 0.42#	208.09 ± 75.92	0.54 ± 0.16#
健康的育龄期妇女 (4组)	24	1.13 ± 0.46#	96.24 ± 31.40#	0.59 ± 0.20

注：* 与其他 3 组比较 $P < 0.01$ ；# 与 2 组比较 $P < 0.05$ 。

由于围产期妇女的贫血多为轻度贫血, 以前实验室指标的敏感性和特异性不高, 无法达到准确诊断目的, 尤其对亚临床状态的贫血病人. 本实验观察到 1 组妇女 Hb 与其他 3 组差异有显著性 ($P < 0.01$), 但反映红细胞变化的 MCV、MCH、MCHC、RDW 参数均不能完全提示围产期贫血妇女为小细胞低色素贫血。

围产期妇女 sTfR 与育龄期妇女差异显著, 故 sTfR 比 SF 更能准确反映机体是否存在缺铁状态。

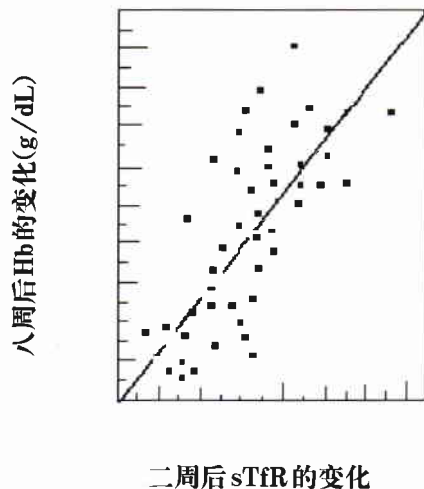
在类风湿贫血患者中的应用



已有研究证实 sTfR 和 sTfR-F 指数在鉴别诊断 IDA 和 ACD 中的重要价值, 无论是在并发铁缺乏的情况下, 这些指标均能很好的检测 FID。

注: BMI: 骨髓铁贮存; sTfR: 可溶性转铁蛋白受体; DAS-28: 28 例关节疾病活动积分; IDA: 缺铁性贫血; FID: 功能性铁缺乏; ACD: 慢性疾病性贫血; COMBI: 混合性贫血 (IDA+ACD); NC= 无变化。

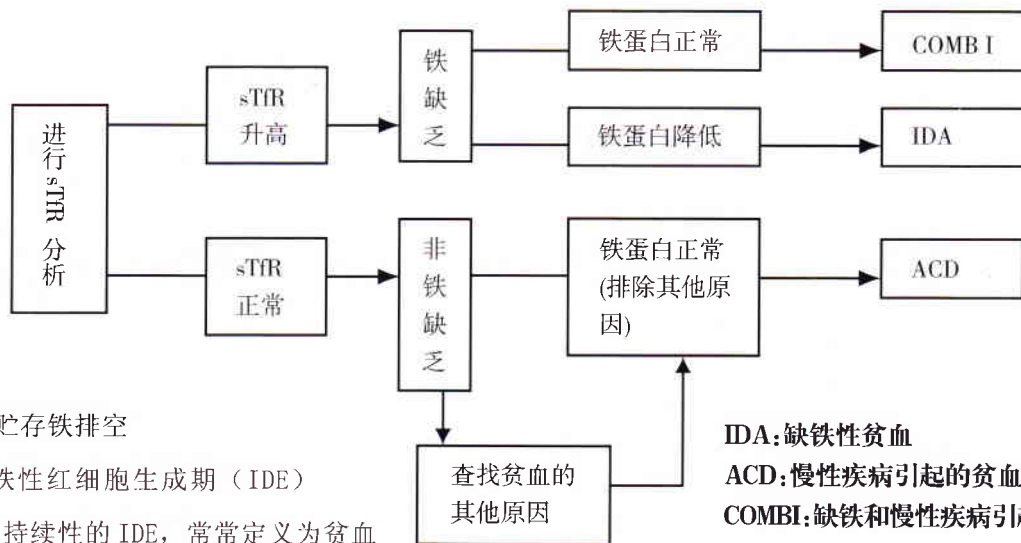
EPO 疗效观察



8 周后 Hb 增量与两周后 sTfR 的变化直接相关, ($r=0.68$; $p<0.001$); 24/26 名患者两周后 sTfR 增加 $\geq 25\%$ 的对 EPO 治疗 8 周后有反应, 只有 4/22 名患者两周后 sTfR 增加 $< 25\%$ 的对 EPO 治疗 8 周后有反应 ($\chi^2=16.3$; $P<0.001$)。

在用促红细胞生成素(EPO)治疗难治性贫血(如恶性肿瘤、尿毒症引起的贫血)的过程中,一般常用四周或八周后 Hb 的变化来评价疗效。此时如测 sTfR 可在最短的时间内(两周)判定疗效,治疗有效时两周后 sTfR 浓度可增加 $\geq 25\%$, 比 Hb 的变化早 2-6 周。减少各种无效的 EPO 治疗,减轻病人的负担。

检测或排除贫血患者铁缺乏的运行模式



* 铁蛋白降低：贮存铁排空

sTfR 升高：缺铁性红细胞生成期（IDE）

血红蛋白降低：持续性的 IDE，常常定义为贫血

IDA: 缺铁性贫血

ACD: 慢性疾病引起的贫血

COMBI: 缺铁和慢性疾病引起的贫血

sTfR 检测人群及处理方法

	发生率	原因	检测指标	分期	处理
儿童	高	生长迅速 感染	Hb-sTfR ↑ Hb ↓ sTfR ↑	IDE IDA	注意饮食、考虑补铁 补铁
妇女 青春期 育龄	高	月经 饮食 妊娠	Hb-sTfR ↑ Hb ↓ sTfR ↑	IDE IDA	补铁 补铁
老年人	上升	胃肠道失血 恶性肿瘤 饮食	Hb-sTfR ↑ Hb ↓ sTfR ↑	IDE IDA	进一步检查 原发性IDA补铁
男性 青春期	较低	生长迅速	Hb-sTfR ↑ Hb ↓ sTfR ↑	IDE IDA	监测 补铁
男性 成人	低	溃疡 恶性肿瘤	Hb-sTfR ↑ Hb ↓ sTfR ↑	IDE IDA	进一步检查 原发性IDA补铁

参考文献

1. Don C.Rockey. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron deficiency anemia —THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 1993 Dec. 2, 1691-1695
2. Edward R.Burns. Clinical Utility of Serum Tests for Iron Deficiency in Hospitalized Patients—A.J.C.P. Feb. 1990: 240-245
3. Gordon H. Guyatt. Laboratory diagnosis of Iron-deficiency Anemia—Journal of General Internal Medicine. Volume 7 (March/April),1992: 145-153
4. Jinhi Ahn. Origin of a Soluble Truncated Transferrin Receptor—Blood, Vol 81,No 9(May 1), 1993: pp 2442-2451
5. Kari Punnonen. Iron-Deficiency Anemia Is Associated with High Concentrations of Transferrin Receptor in Serum—CLIN. CHIM.40/5, 774-776
6. Pauli Suominen. Serum Transferrin Receptor and Transferrin Receptor-Ferritin Index Identify Healthy Subjects With Subclinical Iron Deficits— Blood, Vol 92,No 8(Oct.15), 1998: pp 2934-2939
7. M.Maes. Components of biological variation in serum soluble transferrin receptor: relationships to serum iron,transferrin and ferritin concentrations,and immune and haematological variables—Scand J Clin Lab Invest 1997; 57: 31-41
8. Pauli Suominen. Evaluation of new immunoenzymometric assay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anemic patients—Clinical Chemistry 43:9 1641-1646(1997)
9. A.G.Bechenstein. Effect of low and moderate doses of recombinant human erythropoietin on the haematological response in premature infants on a high protein and iron intake—Eur J Pediatr(1997) 156 :56-61
10. Yves Beguin. Quantitative Assessment of Erythropoiesis and Functional Classification of Anemia Based on Measurements

-
- of Serum Transferrin Receptor and Erythropoietin— Blood, Vol 81, No 4 (Feb. 15), 1993 : 1067 – 1076
11. Ellen P.A. Kuiper-Krammer. Evaluation of the Iron Status of the Newborn by Soluble Transferrin Receptors in Serum— Clin Chem Lab Med 1998; 36 (1): 17 – 21
 12. Mario Cazzola. PREDICTION OF RESPONSE TO RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN (rHuEpo) IN ANEMIA OF MALIGNANCY—Haematologia 1996; 81: 434- 441
 13. Lawrence T. Erythropoietin Therapy—THE NEW England Journal of Medicine Volume 336 Number 13 933-938
 14. B. Danielson. R-HuEPO Hyporesponsiveness—Who and Why? —Nephrol Dial Transplant (1995) 10 (Suppl. 2): 69-73
 15. Ida Bianco. Serum levels of erythropoietin and soluble transferrin receptor during pregnancy in non- B -thalassemic and B -thalassemic Women—Haematologica 2000; 85: 902-907
 16. Pauli Suominen. Single Values of Serum Transferrin Receptor and Transferrin Receptor Ferritin Index can be Used to Detect True and Functional Iron Deficiency in Rheumatoid Arthritis Patients with Anemia
 17. Kari Punnonen. Evaluation of Iron Status in Anemic Patients with Rheumatoid Arthritis Using an Automated Immunoturbidimetric Assay for Transferrin Receptor—Clin Chem Lab Med 2000; 38(12): 1297-1300
 18. Pauli Suominen. Automated Immunoturbidimetric Method for Measuring Serum Transferrin Receptor—Clinical Chemistry 45, No. 8, 1999: 1302 – 1305
 19. Suominen P. Regression-based reference limits of serum transferrin receptor for children aged 6 months to 16 years—
-