

铁代谢指标对缺铁性贫血的诊断性能评估

夏红灯¹, 胡天钰², 史德宝¹, 吕礼应¹, 李涛¹

摘要 评估铁代谢指标对缺铁性贫血(IDA)的诊断性能。收集血常规检查后,怀疑IDA并行骨髓穿刺铁染色,后被诊断为IDA,且行铁代谢检查者,共102例,其中男36例,女66例,年龄15~85岁,中位年龄47岁;健康对照为健康体检者,共57例,其中男30例,女27例,年龄22~69岁,中位年龄43岁,均无贫血史,且血红蛋白>120 g/L。采用独立样本Mann-Whitney U检验比较两组间各指标差异;受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析指标对IDA的诊断性能。ROC曲线分析,血清铁(SI)的ROC曲线下面积(AUC)最大为0.980(0.956~1.000),其次为转铁蛋白饱和度(TS)0.972(0.945~0.999)、可溶性转铁蛋白受体(sTfR)0.967(0.937~0.997),而总铁结合力(TIBC)及转铁蛋白(STF)最小,分别为0.560(0.473~0.648)、0.554(0.466~0.642),铁蛋白(SF)、不饱和铁结合力(UIBC)分别为0.909(0.865~0.954)、0.878(0.824~0.932)。当SI临界值为9.95 μmol/L时,敏感性及特异性最大,分别为0.961、0.982。阳性预测值上,TS最高为0.989,其次SI及sTfR分别为0.980、0.979;阴性预测值上,SI最高为0.932,其次为TS及sTfR分别为0.918、0.872。阳性似然比来看,SI最高为53.389,且SI的阴性似然比最低,为0.0397。SI、TS、sTfR可为IDA的诊断指标,结合血常规参数可很好地诊断IDA;SI可较灵敏地反映IDA储存铁含量,SF及UIBC可为IDA的辅助诊断指标,TIBC及STF可为IDA疗效监测指标。

关键词 铁代谢;铁染色;缺铁性贫血;受试者工作特征曲线中图分类号 R 446.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)09-1465-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.09.031

缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)是贫血中较为常见的一种类型,为体内铁摄入减少、铁丢失过多、铁需求增加引起的体内铁储备耗竭,导致血红蛋白合成减少,呈小细胞低色素性贫血^[1]。骨髓细胞学检查结合铁染色是临床诊断铁缺乏的金标准,但该法需行骨髓穿刺,技术要求较高,损伤性大,

检查耗时,患者依从性较差^[2]。近年来,铁代谢指标在临床上应用广泛,包括血清铁蛋白(serum ferritin, SF)、血清铁(serum iron, SI)、血清转铁蛋白(serum transferrin, STF)、转铁蛋白饱和度(transferin saturation, TS)、不饱和铁结合力(unsaturated iron binding capacity, UIBC)、总铁结合力(total iron binding capacity, TIBC)、可溶性转铁蛋白受体(soluble transferrin receptors, sTfR),可帮助判断和评价铁在机体内的代谢、储存和利用等及IDA的疗效监测,简单易行。以往研究^[3-5]关注较多的是铁代谢指标协助IDA与其他类型贫血的鉴别诊断。该研究以铁染色作为IDA诊断标准,分析铁代谢结合血常规指标在IDA中的临床应用价值,评估铁代谢指标对IDA的诊断性能。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集安徽医科大学第一附属医院2015年1月1日~2016年12月30日,血常规检查后,怀疑IDA并行骨髓穿刺铁染色,后被诊断为IDA患者,且进行铁代谢检测患者102例,其中男36例,女66例,年龄15~85岁,中位年龄47岁。健康对照为2016年4月~2016年8月行健康体检者,共57例,其中男30例,女27例,年龄22~69岁,中位年龄43岁,均无贫血史,且血红蛋白(hemoglobin, Hb)>120 g/L。

1.2 仪器与试剂 铁代谢指标检测采用Modular DPP全自动生化分析仪(瑞士Roche公司);血常规检测采用全自动血细胞分析仪(日本system公司);检测中所使用检测试剂、校准品及质控品均为仪器厂家配套试剂。SI、UIBC检测采用比色法,STF、FER、sTfR检测采用免疫比浊法。TIBC与TS为计算项目,其中TIBC=UIBC+SI;TS=SI/TIBC×100%。

1.3 统计学处理 采用IBM公司SPSS 20.0软件进行分析,连续型变量通过Kolmogorov-Smirnov正态性检验检查数据正态性,以 $P > 0.05$ 表示数据呈正态分布。偏态分布资料用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示。两组间比较,采用独立样本

2018-05-15 接收

基金项目: 国家高技术研究发展计划(863计划)(编号: 2011AA02A111)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院检验科,合肥 230022

²安徽医科大学第一临床医学院,合肥 230032

作者简介: 夏红灯,女,硕士,副主任技师,责任作者,E-mail: hongdeng.xia@163.com

Mann-Whitney U 检验。应用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析各铁代谢指标诊断 IDA 的曲线下面积 (the weighted area under the curve, AUC) ,计算各点数据 ,采用最小距离法获得诊断 IDA 的最佳临界点 (cut-off value) ,计算最佳临界点时 ,各指标的灵敏度、特异性、阳性似然比、阴性似然比、阳性预测值、阴性预测值。指标联合诊断采用 Binary Logistic 回归分析后 ,进行 ROC 曲线分析。P < 0. 05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究个体的临床及生物学特征 表 1 显示 IDA 组和健康对照组临床及生物学特征。IDA 组和健康对照组年龄间差异无统计学意义 (Z = 3. 012, P = 0. 705) ; IDA 组红细胞 (red blood cell, RBC) 、Hb、血细胞压积 (hematocrit, Hct) 均小于健康对照组 (Z = 5. 789, 5. 814, 5. 814, P < 0. 001) ; 平均红细胞体积 (mean corpuscular volume, MCV) 、平均红细胞血红蛋白含量 (mean corpuscular hemoglobin, MCH) 、平均红细胞血红蛋白浓度 (mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC) 均小于健康对照组 (Z = 657, 403, 224, P < 0. 001) ; 红细胞分布宽度 (red cell distribution width, RDW) 大于健康对照组 (Z = 47. 5, P < 0. 001) 。IDA 组呈小细胞低色素性贫血。结果显示 ,两组间 STF、TIBC 间差异无统计学意义 (P = 0. 262, 0. 208) ; SF 及 SI、TS 均小于健康对照组 (Z = 5. 286, 5. 699, 5. 651, P < 0. 001) ; UIBC、sTfR 均大于健康对照组 (Z = 709, 190, P < 0. 001) 。

表 1 研究个体的临床及生物学特征 [M (P₂₅ P₇₅)]

项目	IDA 组 (n=102)	健康对照组 (n=57)	Z 值	P 值
年龄 (岁)	47 (36, 63)	43 (41, 44)	3. 013	0. 705
SF (μg/L)	11 (5, 26)	206 (55, 258)	5. 286	<0. 001
SI (μmol/L)	3. 5 (2. 4, 5. 1)	20 (15. 0, 23. 8)	5. 699	<0. 001
STF (g/L)	2. 87 (2. 53, 3. 28)	2. 78 (2. 57, 3. 11)	4. 248	0. 262
UIBC (μmol/L)	53. 2 (45. 2, 61. 7)	35. 5 (30. 6, 40. 2)	709	<0. 001
TIBC (μmol/L)	57. 7 (49. 3, 65. 3)	54. 9 (51. 6, 61. 2)	2. 557	0. 208
sTfR (mg/L)	16. 67 (10. 23, 25. 14)	2. 60 (2. 24, 2. 88)	190	<0. 001
TS (%)	5. 70 (4. 41, 9. 61)	35. 71 (28. 70, 43. 76)	5. 651	<0. 001
RBC (×10 ¹² /L)	2. 71 (2. 16, 3. 48)	4. 66 (4. 46, 5. 04)	5. 789	<0. 001
Hb (g/L)	59 (49, 73)	141 (131, 155)	5. 814	<0. 001
Hct (%)	20. 4 (17. 0, 25. 0)	42. 0 (39. 8, 46. 5)	5. 814	<0. 001
RDW (%)	19. 2 (16. 9, 21. 0)	13. 0 (12. 5, 13. 4)	48	<0. 001
MCV (fl)	74. 95 (67. 95, 83. 23)	89. 8 (87. 3, 92. 4)	657	<0. 001
MCH (pg)	21. 25 (18. 28, 24. 80)	30. 00 (28. 85, 31. 10)	403	<0. 001
MCHC (g/L)	286 (267, 305)	333 (327, 337)	224	<0. 001

2.2 各铁代谢指标诊断 IDA 的价值 表 2 和图 1 显示 ,SF、SI、TS、sTfR、UIBC、TIBC、STF 铁代谢相关指标对 IDA 诊断的 ROC 曲线相关参数 ,包括灵敏度、特异性、阳性似然比、阴性似然比、阳性预测值、阴性预测值 ,最佳临界点采用最小距离法确定 ,兼顾灵敏度和特异性最大。SI 的 AUC 面积最大为 0. 980 (0. 956 ~ 1. 000) ,其次为 TS 0. 972 (0. 945 ~ 0. 999) 、sTfR 0. 967 (0. 937 ~ 0. 997) ,而 TIBC 及 STF 最小分别为 0. 560 (0. 473 ~ 0. 648) 、0. 554 (0. 466 ~ 0. 642) ,SF、UIBC 中等分别为 0. 909 (0. 865 ~ 0. 954) 、0. 878 (0. 824 ~ 0. 932) 。当 SI 临界值为 9. 95 μmol/L 时 ,敏感性 & 特异性最大分别为 0. 961、0. 982。阳性预测值上 ,TS 最高为 0. 989 ,其次为 SI 及 sTfR ,分别为 0. 980、0. 979; 阴性预测值上 ,SI 最高为 0. 932 ,其次为 TS 及 sTfR ,分别为 0. 918、0. 872。阳性似然比方面 ,SI 最高为 53. 389 ,且 SI 的阴性似然比最低为 0. 039 7。采用 Binary Logistic 回归分析后 ,7 个铁代谢指标联合诊断 IDA 结果显示 ,AUC 面积达 0. 990 (0. 977 ~ 1. 000) ,特异性升高至 0. 992 ,阳性似然比为 118. 872 ,诊断性能明显升高。

3 讨论

IDA 是临床常见疾病 ,是小细胞低色素性贫血的常见类型 ,其诊断依据临床结合实验室的综合判断。骨髓铁染色是反映储存铁的金标准 ,但是该检查需行骨髓穿刺 ,创伤较大 ,患者接受程度较差 ,不宜作为常规检查和疗效监测指标^[2] ,且在感染时 ,RBC 利用铁能力降低 ,导致细胞外铁正常 ,内铁堆积影响结果判断 ,用于 IDA 诊断灵敏性较差。因而有必要寻找能够较敏感反映机体缺铁 ,且方便复查监测病情发展的实验室指标 ,以及时正确诊断并予以指导。本研究收集骨髓铁染色诊断的 IDA 患者 102 例 ,与 57 例健康无贫血个体进行比较 ,分析铁代谢指标及血常规指标在 IDA 中的临床应用价值 ,以及铁代谢指标对 IDA 的诊断性能。

IDA 组 RBC、Hb、Hct 均小于健康对照组 ,为贫血的特征表现 ,RDW 明显高于健康对照组 ,且 MCV、MCH、MCHC 均小于健康对照组 ,提示为小细胞低色素性贫血 ,怀疑 IDA。此时患者应行铁代谢检查 ,SI、SF 及 TS 均小于健康对照组 ,提示 IDA 患者储存铁减少; 而 UIBC、sTfR 均大于健康对照组。

ROC 曲线分析 ,SI 的敏感性最高达 0. 961 ,阴性

表2 铁代谢指标诊断 IDA 的相关参数

项目	AUC	最佳 临界点	敏感性 (%)	特异性 (%)	阳性 拟然比	阴性 拟然比	阳性预测值 (%)	阴性 预测值(%)
SF	0.909(0.865~0.954)	29.00 $\mu\text{g/L}$	0.775	0.895	7.381	0.251 0	0.929	0.689
SI	0.980(0.956~1.000)	9.95 $\mu\text{mol/L}$	0.961	0.982	53.389	0.039 7	0.980	0.932
TS	0.972(0.945~0.999)	19.10%	0.951	0.965	27.171	0.051 0	0.989	0.918
sTfR	0.967(0.937~0.997)	4.245 mg/L	0.922	0.965	26.343	0.081 0	0.979	0.873
UIBC	0.878(0.824~0.932)	43.85 $\mu\text{mol/L}$	0.794	0.877	6.455	0.235 0	0.921	0.704
TIBC	0.560(0.473~0.648)	57.15 $\mu\text{mol/L}$	0.529	0.596	1.309	0.790 0	0.701	0.415
STF	0.554(0.466~0.642)	2.815 g/L	0.549	0.579	1.304	0.779 0	0.687	0.408
联合诊断	0.990(0.977~1.000)	-	0.951	0.992	118.872	0.049 4	0.980	0.932

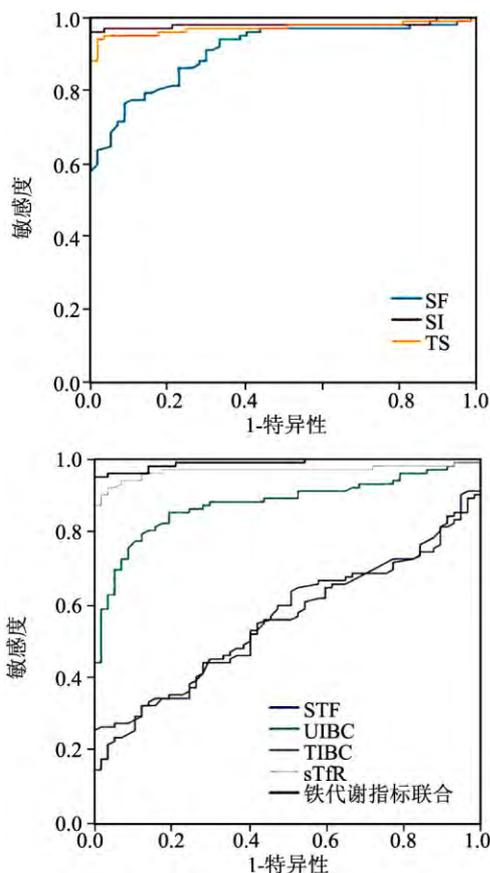


图1 铁代谢指标诊断 IDA 的 ROC 曲线

预测值为 0.932, 阴性拟然比为 0.039 7, 可见 SI 为反映 IDA 储存铁的灵敏指标, 可较灵敏地排除 IDA 的诊断; 且其特异性最高达 0.982, 阳性拟然比最高达 53.389, 也为 IDA 较好的诊断指标。TS 通常认为是动用铁的最好指标, 为转铁蛋白饱和度, 即血清铁/血清总铁结合力 $\times 100\%$ 。本研究中, TS 的 AUC 为 0.972(0.945~0.999), 当 TS 的最佳临界值为 19.10% 附近时, 敏感性和特异性分别为 0.951、0.965。sTfR 是细胞膜上的一种跨膜糖蛋白, 能特异性地与血浆中携带铁的 STF 结合并经受体介导的胞饮作用将铁转移至细胞内^[6]。幼红细胞在成熟

过程中, 膜 STF 逐渐减少, 并经水解被释放入血中而成为 sTfR, sTfR 的表达在 mRNA 水平受铁的负反馈调节。在储存铁耗竭后至贫血产生的过程中, 各项铁代谢指标尚未明显变化时, sTfR 已开始升高, 其不仅能敏感地反映骨髓 RBC 生成过程中缺铁的程度, 并于体内铁储存状态密切相关, 不受炎症、肿瘤和肝脏疾病的影响, 稳定可靠^[7]。Skikne et al^[8] 研究发现, 在储存铁减少阶段, sTfR 就会升高, 随着储存铁的进一步耗竭导致组织缺铁时, sTfR 升高更加迅速明显, 并与组织缺铁的严重程度呈正相关。当 sTfR 的最佳临界值为 4.245 mg/L 附近时, 其敏感性、特异性分别为 0.922、0.965。此两者指标的特异性均较高, 阳性拟然比分别达 27.171、26.343, 也可作为 IDA 诊断较好指标, 与相关文献^[6, 9] 研究结果相似。

SF 是反映机体储存铁最敏感的指标, 但其同时也是一种急性时相反应蛋白, 在炎症状态或肿瘤等影响下也会升高, 从而影响其缺铁的特异性及敏感性。本研究中, SF 在最佳临界点 29 $\mu\text{g/L}$ 时, 敏感性较低为 0.775, 特异性及阳性预测值尚可分别达 0.895、0.929, 可作为辅助诊断指标。UIBC 与 SF 相似, 敏感性较低, 特异性及阳性预测值分别为 0.877、0.921, 也可辅助诊断 IDA。

STF 为血浆中主要含铁蛋白, 负责运输由红细胞降解释放的铁和从消化道吸收的铁, 其由肝脏中的合成受铁代谢的影响, 铁缺乏导致合成增加, 铁负荷过重则合成降低, 但 STF 又是一种急性期反应蛋白, 也就是说在炎症和恶性疾病时其血清浓度会降低^[9]。本研究中, STF 与 TIBC 的 AUC 面积最低, 分别为 0.554(0.466~0.642)、0.560(0.473~0.648), 敏感性及特异性也均较低。IDA 组与健康对照组的 STF 及 TIBC 差异无统计学意义, 但 IDA 患者铁缺乏, TIBC 及 STF 均应升高, 而本研究中并未显示差异, 可能和所选病例自身状况相关。IDA

患者在铁剂治疗后,相应地 STF 及 TIBC 应降至正常范围,故虽然研究显示 STF 及 TIBC 诊断 IDA 性能不佳,但仍可作为 IDA 疗效监测指标。联合 7 个铁代谢指标诊断 IDA, AUC 面积升高达 0.990 (0.977 ~ 1.000), 特异性升高至 0.992, 阳性拟然比为 118.872, 诊断性能明显升高。

参考文献

- [1] 王 前, 王建中. 临床检验医学(第一版) [M]. 人民卫生出版社, 2015: 183.
- [2] 李 浩, 付美兰. 缺铁性贫血诊断的研究进展 [J]. 医学综述, 2015, 21(3): 465-7.
- [3] 彭 碧, 曾白华, 陈小红. 铁代谢相关血清学指标在贫血诊断中的应用价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(5): 552-6.
- [4] 赵成艳, 王忠利, 何晓琳. 慢性病贫血患者血清铁指标及骨髓内外铁检测的临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2008, 12(5): 628-31.
- [5] 张文龙, 王曼萍, 张 骥, 等. 慢性病贫血的铁代谢研究 [J]. 临床血液学杂志, 2008, 21(11): 588-9.
- [6] 杜振东, 徐晓萍, 凤 彭, 等. 可溶性转铁蛋白受体对功能性缺铁代谢的鉴别应用 [J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(6): 83-5.
- [7] Angeles Vazquez Lopez M, Molonis F L, Carmona M L, et al. Serum transferrin receptor in children: usefulness for determining the nature of anemia in infection [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2006, 28(12): 809-15.
- [8] Skikne B S, Flowers C H, Cook J D, et al. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency [J]. *Blood*, 1990, 75(9): 1870-6.
- [9] 张 振, 艾洪武, 李长振. 血清转铁蛋白受体对儿童缺铁性贫血合并感染的诊断价值 [J]. 检验医学 2010, 25(3): 187-91.

Evaluation of the diagnostic performance of iron metabolism indexes for iron deficiency anemia

Xia Hongdeng¹, Hu Tianyu², Shi Debao¹, et al

(¹ Dept of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

² First Clinical Medical College, Anhui Medical University, Hefei 230032)

Abstract To evaluate the diagnostic performance of iron metabolism index for iron deficiency anemia (IDA). After the blood routine tests, suspected IDA was performed with parallel bone marrow puncture iron staining. After being diagnosed as IDA, and undergoing iron metabolism inspection, a total of 102 cases, including 36 males and 66 females, aged 15 ~ 85 years, median age 47 years were collected. The healthy controls were health checkups, a total of 57 patients, including 30 males and 27 females, aged 22 ~ 69 years, and median age of 43 years, all had no history of anemia with Hb > 120 g/L. An independent sample Mann-Whitney U test was used to compare the differences between the two groups; the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic performance of the indicators for IDA. ROC curve analysis showed that the maximum area under the curve (AUC) of serum iron (SI) was 0.980 (0.956 ~ 1.000), followed by transferrin saturation (TS) 0.972 (0.945 ~ 0.999), soluble transferrin receptor (sTfR) 0.967 (0.937 ~ 0.997), while the total iron binding capacity (TIBC) and serum transferrin (STF) were 0.560 (0.473 ~ 0.648), 0.554 (0.466 ~ 0.642), respectively, serum ferritin (SF), unsaturated the iron binding capacity (UIBC) was 0.909 (0.865 ~ 0.954) and 0.878 (0.824 ~ 0.932), respectively. When the cutoff value of SI was 9.95 $\mu\text{mol/L}$, the maximal sensitivity and specificity were 0.961 and 0.982, respectively. On the positive predictive value, the highest TS was 0.989, followed by SI and sTfR were 0.980, 0.979; On the negative predictive value, the highest SI was 0.932, followed by TS and sTfR were 0.918, 0.872. For the positive likelihood ratio, the highest SI was 53.389, and the lowest the negative likelihood ratio was also SI (0.0397). SI, TS, and sTfR can be used as diagnostic indicators of IDA. Iron metabolism index combined with blood routine parameters can be used to diagnose IDA; SI can reflect IDA stored iron content more sensitively, SF and UIBC can be used as auxiliary diagnostic indicators of IDA, and TIBC and STF can be used as IDA efficacy monitoring indicators.

Key words iron metabolism; iron staining; iron deficiency anemia; receiver operating characteristic curve