

- [J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(9): 2359-2362.
- [23] Rydahl C, Thomsen HS, Marckmann P. High prevalence of nephrogenic systemic fibrosis in chronic renal failure patients exposed to gadodiamide, a gadolinium-containing magnetic resonance contrast agent [J]. Invest Radiol, 2008, 43(2): 141-144.
- [24] 刘新. 外周动脉非增强 MR 血管成像的研究现状[J]. 磁共振成像, 2012, 3(4): 296-299.
- [25] 安靖, 孙治国, 张琼. 无对比剂增强的磁共振血管成像技术[J]. 磁共振成像, 2011, 2(1): 65-68.
- [26] Xu JL, Shi DP, Li YL, et al. Non-enhanced MR angiography of renal artery using inflow-sensitive inversion recovery pulse sequence; a prospective comparison with enhanced CT angiography[J]. Eur J Radiol, 2011, 80(2): 57-63.
- [27] 钟志伟, 孙翀鹏, 何建勋, 等. B-TFE 肾动脉血管成像在肾动脉狭窄中的应用及图像质量分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2009, 7(1): 51-53.

(收稿日期: 2013-06-12 修回日期: 2013-07-02)

· 综 述 ·

儿童铁缺乏早期血生化指标的临床价值探讨

贺景颐 综述, 魏小平, 李廷玉[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院儿童营养研究中心/儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室/
儿科学重庆市重点实验室/重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地 400014)

关键词: 铁缺乏; 血生化指标; 儿童

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.31.042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)31-3832-03

铁缺乏是当今世界上最常见的微量营养素缺乏, 据估计约有 50% 的贫血是由缺铁引起, 目前有近 20 亿人遭受铁缺乏的危害^[1], 而这个问题在发展中国家尤为突出。由于儿童的生理特殊性, 该人群是缺乏的主要群体。已有多项研究表明, 儿童早期的铁缺乏若未得到即使纠正, 即便未发展到贫血阶段, 就可能已经对儿童的生长及发育造成不同程度甚至是不可逆转的损害, 即使后期经过补铁治疗效果仍不理想^[2-4]。所以在早期铁缺乏时尽早发现、诊断并积极干预纠正或治疗显得至关重要。本文将分别对各项在诊断铁缺乏早期有重要意义的血生化实验室指标的临床应用中的价值进行分析探讨。

1 背景介绍

铁缺乏症(iron deficiency disease, IDD)根据缺铁程度分为铁减少期(iron depletion, ID)、红细胞生成缺铁期(iron deficiency erythropoiesis, IDE)、缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA) 3 个密切相关的发展阶段。临床上儿童铁缺乏很常见, 但在贫血出现之前, 血常规红细胞多无异常发现。尽管骨髓铁普鲁士染色对于铁缺乏的诊断一直以来被公认为是“金标准”, 但其花费昂贵、过程繁琐且具有创伤性, 始终不能作为诊断缺铁的首要选择。而其他传统的实验室指标如血清铁(serum iron, SI)、总铁结合力(total iron-binding capacity, TIBC)、转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TS)等, 由于灵敏度或特异度不高、容易受到感染、炎症、慢性疾病或肿瘤等其他因素影响等局限性而无法满足早期快速、精确诊断的临床需要。近年来, 随着研究的不断深入, 一些早年未引起重视或新型的实验室指标被证实用于儿童铁缺乏的早期诊断和鉴别中有着相当可取的价值。如锌原卟啉(zinc protoporphyrin, ZPP/Zn-PP)、网织红细胞血红蛋白浓度(reticulocyte haemoglobin content, CHr)、血清铁蛋白(serum ferritin, SF)、血清可溶性转铁蛋白受体(serum soluble transferrin receptor, sTfR)、sTfR/ferritin, sTfR/log Ferritin(sTfR-F index)及 log(sTfR/ferritin)等

系列参数比值以及最近首次提出的 transferrin/log(ferritin)比值等。并且, 以上各指标于铁缺乏的不同阶段具有不同价值。

2 铁缺乏早期的血生化指标

在此, 作者将分别对 ZPP/ZnPP、CHr、SF、sTfR、sTfR/ferritin, sTfR/log Ferritin(sTfR-F index)及 log(sTfR/ferritin)在诊断铁缺乏早期的临床应用中的价值进行分析探讨。

2.1 SF SF 浓度被认为是反映机体内贮存铁含量的较特异的经典指标, SF 降低表示体内储存铁的消耗。在 ID 早期时, SF 即出现下降; 随着缺铁的进一步发展, 比如已进入 IDE 期, SF 的变化却不再明显^[5]。故 SF 可作为 ID 期的一个敏感的早期诊断指标, 而若处于 IDE 甚至 IDA 已无太大的诊断价值。但是, 作为一个急性感染期蛋白, SF 在感染、炎症存在时亦可升高^[6]。此时若怀疑缺铁, 则有必要结合其他血清铁相关指标或通过其他急性反应蛋白(C 反应蛋白 + $\alpha 1$ -酸性糖蛋白抗体)校正后进一步判断机体储存铁情况^[7]。

2.2 CHr 作为一个近年来强调并逐渐广泛应用的实验室指标, CHr 可以在 IDE 发生后短期内出现下降并且不受炎症感染、慢性疾病、肿瘤等因素的影响^[8]。网织红细胞在骨髓中生成的时间为 1~3 d, 生成后释放入外周血, 1~2 d 后发育为成熟红细胞^[9]。故 CHr 用于检测骨髓中新合成释放入外周血的网织红细胞的血红蛋白浓度, 相比起红细胞 120 d 的半衰期, CHr 可以更早于发现低色素成熟红细胞的血红蛋白浓度发生下降时出现降低, 更能及时地间接反映机体红细胞生成时铁供应量即功能铁浓度, 是早期筛查 IDE 准确、灵敏的指标之一^[10]。不过, CHr 也存在其局限性: 在存在 MCV 升高或地中海贫血的患者身上, CHr 可以出现假性降低^[11], 但是 IDA 患者的 Hb 明显减少, 而地中海贫血患者则以小细胞为突出表现^[12]。

2.3 红细胞分布宽度(red-cell distribution width, RDW) RDW 反映了外周血中红细胞体积的异质性。外周血成熟红细

胞的衰老周期为 120 d 左右,随着缺铁加重,骨髓造血活动并未停止,释放入外周血的红细胞小细胞低色素改变却逐渐明显。所以外周血中的红细胞出现大小不均、体积不等,体现出明显的异质性。有研究表明^[13-14],在 IDE 尤其是早期时,血常规红细胞 Hb、MCV 等参数仍处于正常范围内,但 RDW 可升高,这提示体内贮存铁已消耗而影响了红细胞合成过程。所以, RDW 在临床尤其是基层医院可以作为粗略的筛查早期 IDE 的实验室指标。但是根据 Buch 等^[15]研究, RDW 在用于从小细胞低色素贫血中筛查 IDA 时灵敏度和特异度则分别只有为 67.9%、25.0%,地中海贫血患者 RDW 同样可见升高。可见 RDW 作为缺铁的诊断指标,其灵敏度较高,而特异度却很低。

2.4 红细胞游离原卟啉 (free erythrocyte protoporphyrin, FEP) 和 ZPP/ZnPP FEP 被认为是较传统的缺铁诊断指标, SF 值降低、FEP 升高而未出现贫血,这是 IDE 期的典型表现。原卟啉优先与铁元素络合后形成血红素,其余的非血红素原卟啉则会和红细胞内含量较多的锌元素络合。实际上正常红细胞中非血红素原卟啉 95% 与锌络合成 ZPP,只有 5% 为游离存在^[16]。当红细胞合成缺铁时,与锌络合的非血红素原卟啉增多聚集于红细胞内,红细胞内 ZPP 值升高。若 ZPP 处于正常水平则可以基本排除 IDE 的存在,且 ZPP 定量检测可以从一定程度上反映出铁缺乏的严重程度^[17]。然而, FEP 和 ZPP 均受体内铅浓度、炎症反应、严重溶血性贫血以及其他疾病如骨髓异常增生综合征影响,故其实际临床应用价值有限,实际的临床应用也趋于减少。

2.5 sTfR 血清中 sTfR 浓度增高提示骨髓红细胞成熟活动的加快以及组织缺铁^[18]。人体内, TfR 表达于几乎所有体细胞表面,而其中 80%~95% TfR 位于合成 Hb 的活性红细胞上^[19]。TfR 细胞外部分经过酶水解剪切后进入血清成为 sTfR,其浓度与细胞表面 TfR 数量成正比。TfR 介导调控转铁蛋白自胞外向细胞内的转运,其数量多少受细胞内铁需要量的调节,与组织细胞缺铁程度成正比,是反映体内功能铁含量的指标^[20-21]。在 ID 期,血清 sTfR 升高不明显,但随着铁缺乏的进一步加重进入 IDE 期, sTfR 值开始上升并随着缺铁的加重而持续明显升高,这种改变优先于 ID 期发生改变的其他指标如 SF。并且鉴于其可定量性,血清 sTfR 升高越高,则表示机体缺铁程度越重。故 sTfR 是反映体内功能铁的敏感指标,可作为 IDE 早期诊断的重要标准。更重要的是,血清 sTfR 不受炎症或慢性疾病等的影响,并且能够通过定量检测鉴别 IDA 和慢性疾病引起的贫血 (ACD)^[21],尤其当 ACD 合并 IDA 时, SF 等不稳定指标不能作为机体是否缺铁的证据,而此时若 sTfR 升高则提示有缺铁。但是,以下几种红细胞生成活动明显增高的情况 sTfR 也可以升高:溶血性贫血、骨髓异常增生综合征、使用促红细胞生成素后、慢性淋巴系白血病等。

2.6 sTfR/ferritin、sTfR/log Ferritin (sTfR-F index) 及 log (sTfR/ferritin) 值 作为更为现代的一系列血生化指标,它们结合了血清 sTfR 和 SF 这两个各具重要价值的参数,对 IDE、IDA 均适用,以更灵敏、准确、特异的优势逐渐成为挑战传统骨髓铁染色金标准的新诊断工具。当机体仅处于 ID 期时,血清中 Ferritin 值下降或 log (Ferritin) 值趋于下降;当机体进入 IDE 时则血清 Ferritin 值趋于稳定,此时 sTfR 值开始上升。故随着铁缺乏的加剧, sTfR/ferritin 或 sTfR/log (Ferritin) 比

值升高。由于 SF 容易受干扰,若感染、炎症或者慢性疾病存在, sTfR/log (Ferritin) 比 sTfR/ferritin 或者单独使用 sTfR 更精确、可靠。Malope 等^[22] 有研究证实 log (sTfR/ferritin) 在区别单纯铁缺乏与感染性贫血 (合并或不合并铁缺乏) 时优于 SF、sTfR、sTfR/ferritin 等其他参数。后有 Jain 等^[21] 总结: sTfR/log (Ferritin) 适合于用在 ACD 患者中判断是否合并存在缺铁,而 log (sTfR/ferritin) 在区别 IDA 和 ACD (合并或者不合并缺铁) 时更可靠。亦有最新研究表明, sTfR/log (Ferritin) 比值和血清 sTfR 在 6 个月至 3 岁的患儿中鉴别 IDA 和感染引起的贫血中有突出价值^[23]。

2.7 transferrin/log (ferritin) 比值 这是一个全新的实验室指标,由 Castle 等^[24] 于 2012 年首次提出。他在将该值与平均红细胞体积 (mean corpuscular volume, MCV)、转铁蛋白 (transferrin)、SI 和 SF 等传统指标以及 CHr、sTfR 和 sTfR/log Ferritin 等现代实验室指标进行了对比研究后得出结论:当 SF 浓度处于无法确切诊断的参考范围内时,现代指标在诊断铁缺乏明显优于传统指标,但仍然无法将这部分人群是否缺铁区分开来,而 transferrin/log (ferritin) 值则可以弥补这个缺口,准确诊断出 IDA。

由以上各指标的对比分析中看出,目前多项实验室指标可以对儿童铁缺乏做出早期的筛查甚至是初步诊断,但是每项指标或者参数都有着一定的局限和不足。所以单独使用任何一项指标均不足以对儿童铁缺乏的存在或者程度做出确切的评价,应该联合多项指标进一步确诊。对于临床工作者来说,一旦发现患儿或者是普通保健儿童尤其是铁缺乏高危儿童群体的实验室检查中以上指标出现异常,则应该予以高度重视,结合病史及临床表现等,选择最有效易行、最科学合理的方法对患儿铁营养情况作出全面准确的评估,以便及时、尽早的干预治疗,避免 IDD 对儿童各系统发育造成的不可逆的损害发生。

参考文献:

- [1] Patton SM, Coe CL, Lubach GR, et al. Quantitative proteomic analyses of cerebrospinal fluid using iTRAQ in a primate model of iron deficiency anemia[J]. *Dev Neurosci*, 2012, 34(4): 354-365.
- [2] Lukowski AF, Koss M, Burden MJ, et al. Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory[J]. *Nutr Neurosci*, 2010, 13(2): 54-70.
- [3] Fretham SJ, Carlson ES, Georgieff MK. The role of iron in learning and memory[J]. *Adv Nutr*, 2011, 2(2): 112-121.
- [4] Lozoff B. Early iron deficiency has brain and behavior effects consistent with dopaminergic dysfunction[J]. *J Nutr*, 2011, 141(4): 740-746.
- [5] Skikne BS. Serum transferrin receptor[J]. *Am J Hematol*, 2008, 83(11): 872-875.
- [6] Bermejo F, Garcia-Lopez S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(37): 4638-4643.
- [7] Thurnham DI, McCabe LD, Haldar S, et al. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analy-

- sis[J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92(3):546-555.
- [8] Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age) [J]. *Pediatrics*, 2010, 126(5):1040-1050.
- [9] Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte hemoglobin content[J]. *Am J Hematol*, 2008, 83(4):307-310.
- [10] Semmelrock MJ, Raggam RB, Amrein K, et al. Reticulocyte hemoglobin content allows early and reliable detection of functional iron deficiency in blood donors[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(7/8):678-682.
- [11] Mast AE, Blinder MA, Lu Q, et al. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency[J]. *Blood*, 2002, 99(4):1489-1491.
- [12] 冯戟, 罗丹, 马红雨. 网织红细胞血红蛋白含量诊断无贫血缺铁的临床价值[J]. *山东医药*, 2012, 52(1):75-76.
- [13] 陈卫文. 几种检测指标在早期诊断儿童铁缺乏中的比较分析[J]. *职业与健康*, 2005, 21(6):837-838.
- [14] 王智, 陈激扬, 采云. 隐性铁缺乏症 MCV、RDW 检测的临床意义[J]. *武警医学*, 2012, 23(7):639-640.
- [15] Buch AC, Karve PP, Panicker NK, et al. Role of red cell distribution width in classifying microcytic hypochromic anaemia[J]. *J Indian Med Assoc*, 2011, 109(5):297-299.
- [16] Labbé RF, Vreman HJ, Stevenson DK. Zinc protoporphyrin: a metabolite with a mission[J]. *Clin Chem*, 1999, 45(12):2060-2072.
- [17] Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, et al. Laboratory tests of iron status: correlation or common sense[J]. *Clin Chem*, 1996, 42(5):718-724.
- [18] Yves B. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status[J]. *Clin Chim Acta*, 2003, 329(1/2):9-22.
- [19] Berlin T, Meyer A, Rotman-Pikielny P, et al. Soluble transferrin receptor as a diagnostic laboratory test for detection of iron deficiency anemia in acute illness of hospitalized patients[J]. *Isr Med Assoc J*, 2011, 13(2):96-98.
- [20] 尚清, 王锐, 吴月芳, 等. sTfR 和 SI 对诊断妊娠妇女早期贫血的意义[J]. *中国妇幼保健*, 2010, 25(20):2794-2795.
- [21] Jain S, Narayan S, Chandra J, et al. Evaluation of serum transferrin receptor and sTfR ferritin indices in diagnosing and differentiating iron deficiency anemia from anemia of chronic disease[J]. *Indian J Pediatr*, 2010, 77(2):179-183.
- [22] Malope BI, MacPhail AP, Alberts M, et al. The ratio of serum transferrin receptor and serum ferritin in the diagnosis of iron status[J]. *Br J Haematol*, 2001, 115(1):84-89.
- [23] Kamer B, Dóka E, Pasowska R, et al. The usefulness of soluble transferrin receptor (sTfR) in differentiating anemia occurring in young children[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2012, 50(3):473-479.
- [24] Castel R, Tax MG, Droogendijk J, et al. The transferrin/log(ferritin) ratio: a new tool for the diagnosis of iron deficiency anemia[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(8):1343-1349.

(收稿日期:2013-06-18 修回日期:2013-07-07)

· 综 述 ·

动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的治疗进展

邓景成¹, 赵 璐¹综述, 赵士福²审校

(1. 南方医科大学第一临床医学院神经外科, 广州 500515; 2. 第三军医大学新桥医院神经科, 重庆 400037)

关键词: 蛛网膜下腔出血; 血管痉挛, 颅内; 治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.31.043

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)31-3834-03

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是常见的脑血管疾患,其中 50%~80%由颅内动脉瘤破裂所导致。脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)是 SAH 最常见的高危并发症之一,其导致的迟发型脑缺血(delayed cerebral ischemia, DCI)为患者不良预后和死亡最主要的原因之一^[1-2],病死率为无血管痉挛者的 1.5~3 倍。随着其机制研究的深入,新的治疗方法不断出现,目前采用 3-H 疗法、尼莫地平成熟方法为基础,结合硫酸镁、内皮素受体拮抗剂的使用,适时选择使用手术和血管内治疗等综合治疗手段可取得良好预后。本文结合文献对动脉瘤性 SAH 导致的 CVS 的治疗进展综述如下。

1 药物治疗

1.1 3-H 疗法 3-H 即扩充血容量、升高血压和血液稀释以

提高脑灌注量、改善脑组织供血,达到减轻 DCI 目的,临床上已有较多应用^[2-4]。由于扩容升压较药物升压相对安全,同时又可以起到血液稀释的作用,故一般将其作为 3-H 疗法的第一步^[5]。扩容的具体指标尚有争议,有学者提出扩容时应使中心静脉压(CVP)≥8.8~10 mm H₂O 或 10~12 mm H₂O^[6-7]。血液稀释疗法是选用适当液体在行扩容的基础上,同时获得稀释血液的目的。有学者提出当红细胞比容维持在 33%~38%,可显著改善脑灌注压、增加脑组织氧供^[8]。但近期几项随机对照研究表明,扩容和血液稀释治疗没有取得较好的效果^[9],甚至产生不良结果,导致脑水肿增加、充血性心力衰竭、肾衰竭等并发症的风险,血红蛋白稀释可降低红细胞比容,导致血液携氧能力下降,反而加重局部脑缺血^[10-11]。升高血压