

# 血清铁蛋白水平在初诊骨髓增生异常综合征患者的意义

武霄云 陈双 赵芳 哈力达 郝建萍

**【摘要】** 目的 探讨血清铁蛋白(SF)在初诊未输血骨髓增生异常综合征(MDS)患者不同亚型中的水平及临床意义。方法 对103例初诊MDS患者和100例健康对照组采用电化学发光免疫法测量SF,观察MDS患者SF的水平及与国际预后积分系统(IPSS)的关系。随访58例患者,根据SF水平将患者分为两组(SF<500 ng/ml组与SF≥500 ng/ml组),比较两组向白血病转化和生存时间。结果 MDS患者SF水平明显高于健康对照组( $P<0.05$ ),MDS各亚型间SF水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),每例MDS患者SF与细胞外铁呈显著正相关( $P<0.05$ ),按IPSS分组相对低危组与相对高危组间SF水平差异有统计学意义( $P<0.05$ ),58例随访患者中14例转化为急性白血病,两组向白血病转化率分别为22.58%和25.93%,向白血病转化的中位时间分别为10(7,14)个月和5(2,7)个月,两组间向白血病转化时间的差异有统计学意义( $P<0.05$ ),两组间生存时间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 初诊未输血MDS患者存在铁过载,SF可作为监测MDS患者铁负荷的指标之一,其对预后判断具有一定的意义。

**【关键词】** 骨髓增生异常综合征; 血清铁蛋白; 铁过载

**Significance of serum ferritin level in patients with myelodysplastic syndromes** WU Xiao-yun, CHEN Shuang, ZHAO Fang, HA Li-da, HAO Jian-ping. Blood Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Corresponding author: HAO Jian-ping, Email: zyf168863@sohu.com

**【Abstract】 Objective** To explore the level and clinical significance of serum ferritin(SF) in myelodysplastic syndromes(MDS) patients with different subtypes. **Methods** SF was measured by electrochemiluminescence immunoassay in 103 cases MDS patients and 100 cases healthy control groups, and the level of SF and the relationship with International Prognostic Scoring System (IPSS) was observed. 58 patients were followed up and divided into two groups(SF<500 ng/ml and SF≥500 ng/ml) according to the level of SF, and the time of transformed into leukemia and survival was compared. **Results** The SF level was significantly higher in MDS patients than in healthy control groups( $P<0.05$ ), but the SF level between each subtypes of MDS showed no statistical significance( $P>0.05$ ). SF and extracellular iron was significantly positively correlation in every MDS patients ( $P<0.05$ ). SF showed statistical significance between the relatively low-risk group and the relatively high risk group( $P<0.05$ ). 14 cases of the followed up 58 patients were developed into acute leukemia. The leukemic transformation rates were 22.58% and 25.93% of the two groups, and the median time of leukemic transformation were 10 (7, 14) and 5 (2, 7) months. The time of leukemic transformation between the two groups was significantly ( $P<0.05$ ), but the time of survival was no significant ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Non-transfused MDS patients have iron overload. SF can be used as one of the indicators in monitoring the MDS patients with iron overload, so it has a certain significance on prognosis.

**【Key words】** Myelodysplastic syndromes; Serum ferritin; Iron overload

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)是一组以髓系细胞发育异常而致造

血功能衰竭为特征的髓系肿瘤。MDS患者因长期大量输血,存在严重的铁代谢紊乱,过多的铁导致细胞损伤,并可沉积于肝脏、心脏、胰腺等器官,影响脏器的正常功能,严重的甚至危及生命。我们对103例初诊未输血MDS患者血清铁蛋白(serum ferritin, SF)进行检测,探讨MDS患者SF的水平及其临床意义。

表1 SF在初诊未输血MDS患者及健康对照组中的表达

类型	例数	SF[ng/ml, $M(Q25, Q75)$ ]	细胞外铁染色(例)				
			-	+	++	+++	++++
健康对照组	100	89.50(67.09, 124.32)					
MDS组	103	409.96(246.08, 706.90) <sup>a</sup>					
RA	11	351.00(264.55, 459.73)	0	2	4	4	1
RARS	3	560.38	0	0	0	1	2
RCMD	48	423.94(179.59, 693.28)	5	0	29	12	2
RAEB-I	21	409.96(254.50, 853.50)	0	2	6	9	4
RAEB-II	18	431.85(278.55, 1281.18)	0	0	5	10	3
5q-	2	306.65	0	2	0	0	0

注:与健康对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$

## 资料和方法

### 一、一般资料

2006年1月至2013年10月在我院血液中心住院并确诊的初诊未输血MDS患者103例,其中男70例,女33例,中位年龄60岁(17~83岁)。同时以100例健康体检者作为健康对照组,其中男50例,女50例,中位年龄47岁(21~75岁),健康对照者各器官均无实质性变化。按照维也纳标准<sup>[1]</sup>及2008年世界卫生组织(WHO)标准<sup>[2]</sup>对MDS患者进行诊断和分型,其中难治性贫血(RA)11例,难治性贫血伴有环状铁粒幼细胞(RARS)3例,难治性贫血细胞减少伴有多系发育异常(RCMD)48例,难治性贫血伴有原始细胞过多-I(RAEB-I)21例,难治性贫血伴有原始细胞过多-II(RAEB-II)18例,5q-综合征2例。

### 二、方法

1. 血清铁蛋白的测定:103例初诊未输血MDS患者及健康对照组均空腹抽血,送至我院检验科,采用罗氏COBASE E 601全自动电化学发光免疫分析仪检测SF。

2. 细胞外铁的测定:103例初诊未输血MDS患者行骨髓穿刺术,取得骨髓涂片,采用普鲁士蓝染色法染色并镜检,阳性标准参照第7版《诊断学》<sup>[3]</sup>。

3. 国际预后积分系统(IPSS)危度分组:根据1997年MDS IPSS<sup>[4]</sup>对103例MDS患者进行危度分组,其中低危组16例,中危-I组58例,中危-II组25例,高危组4例。

### 三、随访

103例MDS患者中有完整随访资料的58例,随访至2013年10月31日,生存时间为从确诊MDS至死亡或至2013年10月31日,白血病转化时间为从确诊MDS至转化为急性白血病(acute leukemia, AL)的时间。病例资料来源于病历记录或患者及家属的电话联系。

## 四、统计学方法

采用Mann-Whitney  $U$  秩和检验进行两组独立样本间的比较。采用Kruskal-walli  $H$  秩和检验进行多组独立样本间的比较。采用等级相关分析法进行两变量间相关分析。生存分析采用Kaplan-Meier法。采用对数秩检验进行生存曲线的比较。所有统计均采用SPSS 17.0软件包,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结果

1. SF在初诊未输血MDS患者及健康对照组中的表达:见表1, MDS患者SF水平明显高于健康对照组( $Z = -10.821, P = 0.000$ ), MDS各亚型SF表达见表1, 其中RARS组SF水平最高, 但各亚型间SF水平差异无统计学意义( $P = 0.674$ )。

2. MDS患者SF与细胞外铁的关系:初诊MDS患者细胞外铁结果见表1, 多为++~+++ , 对每例患者进行SF与细胞外铁的相关分析, 显示两者呈显著正相关( $r = 0.381, P = 0.003$ )。

3. SF与IPSS危度分组的关系:根据IPSS将初诊未输血MDS患者分为相对低危组与相对高危组, 相对低危组74例(低危组16例, 中危-I组58例), SF水平为384.54(239.25~577.65) ng/ml, 相对高危组29例(中危-II组25例, 高危组4例), SF水平为564.00(296.00~1242.62) ng/ml, 两组间SF水平差异有统计学意义( $Z = -1.994, P = 0.046$ )。

4. SF与MDS向急性白血病转化的关系:随访58例患者有14例转为AL, 转化率为24.14%。将58例患者以SF 500 ng/ml为界进行分组<sup>[5]</sup>, SF < 500 ng/ml组31例(RA组5例, RARS组1例, RCMD组14例, RAEB-I组7例, RAEB-II组3例, 5q-组1例), SF ≥ 500 ng/ml组27例(RA组1例, RCMD组13例, RAEB-I组6例, RAEB-II组7例), 两组向白血病的转化率分别为22.58% (7/31)和25.93% (7/27),

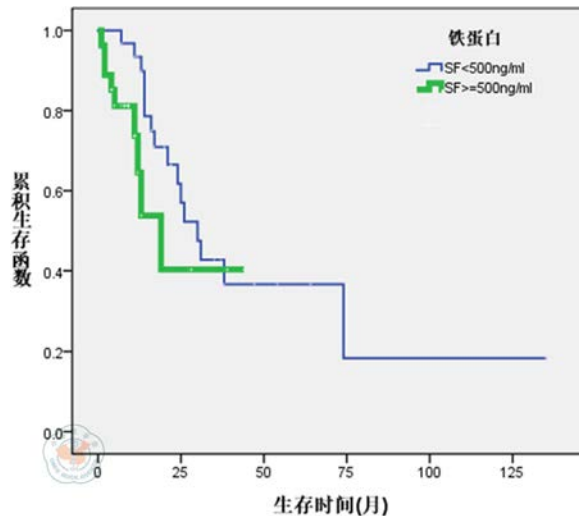


图1 SF < 500 ng/ml组和SF ≥ 500 ng/ml组的生存分析曲线

两组向白血病转化的中位时间分别为 10 (7, 14) 个月和 5 (2, 7) 个月, 两组间差异有统计学意义 ( $P=0.023$ )。

5. 生存分析: 随访的 58 例患者按 SF 500 ng/ml 为界分为两组 (SF < 500 ng/ml 组和 SF ≥ 500 ng/ml 组), 两组的生存曲线见图 1, 两组的中位生存时间分别为 30 (16, 74) 个月和 19 (11, 44) 个月, 两组间生存时间差异无统计学意义 ( $P=0.136$ )。

### 讨论

MDS 患者因骨髓红系无效造血, 长期大量输血, 贫血导致代偿性铁过度吸收以及铁代谢相关基因突变等因素存在铁过载现象。本研究表明, 初诊未输血 MDS 患者 SF 水平明显高于健康对照组, 与相关文献<sup>[5]</sup>报道一致, 表明 MDS 疾病本身就可导致铁过载。

临床上监测铁负荷的指标有很多, 如 SF、骨髓细胞外铁、肝活检、心脏或肝脏铁含量的核磁共振成像技术等, 其中肝活检是评估铁过载的金标准, 但 MDS 患者多伴有血细胞减少, 肝活检易导致严重并发症, 临床上不推荐给患者进行肝活检。而 SF 会受患者基础疾病、炎症等因素影响出现波动, 本研究对每例 MDS 患者进行 SF 与骨髓细胞外铁相关性的研究, 结果显示两者呈明显正相关, 因此, 与其他几种方法比较, SF 易于检测且实用, 更适合作为 MDS 患者监测铁负荷的指标。

关于 MDS 各亚型间 SF 水平是否有差异, 目前报道<sup>[6]</sup>不一致, 本研究显示各亚型间 SF 无明显差异, 可能由于个别亚型样本量少或纳入标准不同影响了各亚型的 SF 水平, 需进一步扩大样本量观察。本研究显示 RARS 组 SF 水平最高, 与相关文献报道一致, 近期许多学者发现 SF3B1 基因在 68%~82% 的 RARS 患者中发生突变<sup>[7-9]</sup>, SF3B1 基因突变可导致线粒体功能相

关基因表达下调, 而血红素合成都发生在线粒体内, 如果在线粒体中合成血红素发生障碍, 可导致线粒体内的铁以铁蛋白的形式发生集聚, 进而导致 SF 水平增高。

目前临床评估 MDS 患者预后大多采用 IPSS, 但其也有明显的局限性, 即使 IPSS 评分相同的患者其生存时间也有很大差别, 近年来, 一些与 MDS 相关的独立预后因素被逐一认识清楚, 如特殊染色体核型异常、血清铁蛋白的升高 (>500 ng/ml)、骨髓纤维化、中性粒细胞缺乏、血小板减少 (<30 × 10<sup>9</sup>/L) 等, 这些变量可以更精确的个体化判断患者的预后。本研究结果显示按 IPSS 分组相对低危组较相对高危组 SF 水平更低 ( $P<0.05$ ), 与文献<sup>[5]</sup>报道一致, 提示 SF 与预后有一定关系。本研究以 SF 500 ng/ml 为分界, 将随访患者分为 2 组 (SF < 500 ng/ml 组与 SF ≥ 500 ng/ml 组), 结果显示两组向白血病转化有统计学意义 ( $P=0.023$ ), 两组中位生存时间分别为 30 (16, 74) 和 19 (11, 44) 个月, 生存时间差异无统计学意义, 但 SF < 500 ng/ml 的患者普遍生存时间较长, 因此 SF 对预后的判断具有一定意义。

临床上 80%~90% 的 MDS 患者会进展到输血依赖, 而输血依赖也是 MDS 患者的一个独立预后指标, 临床治疗中应结合 SF 和患者输血的频率对其预后进行综合判断, 并对铁过载的患者尽早进行祛铁治疗, 延长其生存时间。

### 参考文献

- [1] Vanlet P, Homy HP, Bennet JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: consensus statements and report from a working conference. *Leukemia Res*, 2007, 31: 727-736.
- [2] 肖志坚. WHO(2008)骨髓增生异常综合征诊断标准. *国际输血及血液学杂志*, 2009, 32: 109-110.

- [3] 陈文彬, 潘祥林. 诊断学. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 277-278.
- [4] Stone R. Elevated serum ferritin in patients with a myelodysplastic syndrome: how much of a problem? *Am J Hematol*, 2008, 83: 609-610.
- [5] Kikuchi S, Kobune M, Iyama S, et al. Prognostic significance of serum ferritin level at diagnosis in myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol*, 2012, 95: 527-534.
- [6] 聂玲, 李璘, 杨艺红, 等. 骨髓增生异常综合征患者铁代谢状况及其对预后的影响. *中华血液学杂志*, 2009, 30: 50-53.
- [7] Visconte V, Rogers H, Singh J, et al. SF3B1 haploinsufficiency leads to formation of ring sideroblasts in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 2012, 120: 3173-3186.
- [8] Cui R, Gale R, Xu Z, et al. Clinical importance of SF3B1 mutations in Chinese with myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Leuk Res*, 2012, 36: 1428-1433.
- [9] Ohba R, Furuyama K, Yoshida K, et al. Clinical and genetic characteristics of congenital sideroblastic anemia: comparison with myelodysplastic syndrome with ring sideroblast(MDS-RS). *Ann Hematol*, 2013, 92: 1-9.
- (收稿日期: 2013-11-14)  
(本文编辑: 梁雷)
- 武霄云, 陈双, 赵芳, 等. 血清铁蛋白水平在初诊骨髓增生异常综合征患者的意义 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7 (24): 11384-11387.



中华医学会