

[本期索引]

项目名称：《血清转铁蛋白受体对人体铁状况的评价及缺铁性贫血的病因学研究》

项目负责人：林晓明

执行时间：2005.12—2006.12

资助金额：19 万元人民币

关键词：血清转铁蛋白受体；缺铁性贫血；铁缺乏

(大标题)

探求可靠的生化指标

准确评价人体铁状况，及时筛检早期铁缺乏人群

■ “隐性贫血”的危害

铁缺乏导致的缺铁性贫血（IDA）目前依然是我国主要的公共营养问题之一，高危人群为婴幼儿、学龄儿童、育龄女性、孕妇和老年人。

人体从早期铁缺乏至临床上出现缺铁性贫血症状，一般经历贮存铁减少期（ID_s期）、红细胞生成缺铁期（IDE期）和缺铁性贫血期（IDA期）。在ID_s期和IDE期这两个阶段，机体虽然已经缺铁，但血红蛋白（Hb）仍在正常范围内，被称为“隐性贫血”（或亚临床铁缺乏），即贮存铁耗竭、但尚未出现缺铁性贫血的典型症状。研究表明，隐性贫血同样会引起人体疲劳、工作能力及认知能力的下降，使人体处于亚健康状态。但因其症状隐蔽，不易被发现和重视。据报道，我国隐性贫血患病率比IDA患病率要高出1倍以上，如果把二者相加，中国铁缺乏人群可能会是一个更大的数目。

■ 我国控制缺铁性贫血面临的两大困扰

引起铁缺乏的原因很复杂，如食物铁生物利用率低、膳食中干扰铁吸收的因素、女性失血性丢失铁、膳食防治措施不利等。但是，仅在该层面上预防和控制缺铁性贫血还是不够的。

首先，目前我国仍缺乏灵敏的铁状况评价指标和早期铁缺乏筛检指标。我国当前所采用的铁监测指标——血红蛋白只能筛检IDA，不能测知ID_s与IDE，而在人群中更多的是ID_s与IDE。故使相当数量的隐性缺铁者不能被及时发现与纠正，而进一步发展为IDA，成为IDA患病率持续不降的原因之一。全面、准确地评价人体铁状况，及时发现与纠正早期缺铁人群是预防和控制IDA的关键。而当前要做到这一点，只有静脉采血，需要检测至少3个或以上指标（如血清铁蛋白、红细胞游离原卟啉或锌卟啉或运铁蛋白饱和度、Hb）进行综合评定，才能得出结果。这种方法不仅繁杂，而且除科研之外，在人群中难以应用，连医院常规检查也不使用。这样，使更多的铁缺乏人群无处去检查和了解自己是否缺铁，导致人们只有出现贫血症状才到医院检查、就诊。另外，由于尚缺乏灵敏的铁缺乏监测指标，目前所报道的缺铁性贫血患病率尚有进一步商榷的可能。因此，亟待探求一种灵敏、特异、可行的全面评价机体铁状况和筛检铁缺乏的指标。

其次，影响人体铁代谢的深层原因与机理仍然不十分清楚，这可能是困扰着我们无法解释中国人群高膳食铁摄入量和高缺铁性贫血发生率并存的原因之一。

■ 铁营养状况监测及铁缺乏筛检的一个新的重要指标

血清转铁蛋白受体（sTfR）被认为是继1972年铁蛋白应用鉴定铁缺乏之后的又一重大进展。

人体内铁的转运由转铁蛋白(Tf)承担，它携带铁与细胞表面转铁蛋白受体(TfR)结合，经内吞方式穿过细胞膜进入细胞内，参与合成血红蛋白、肌红蛋白和含铁酶类。TfR在细胞摄铁过程中起着决定性作用，它的数目控制着细胞外转铁蛋白结合铁进入细胞的数量。人体内，以幼红细胞、胎盘、肝脏细胞和其他快速增长的细胞上的TfR的含量最多，在富含铁的组织中较少。体内80%的TfR存在于骨髓幼红细胞膜上，在幼红细胞成熟过程中，膜TfR逐渐被释放入血，成为sTfR的主要来源，所以，sTfR的含量与TfR数量密切相关。当机体铁缺乏时，幼红细胞内缺铁，此时通过铁的转录后调节使TfR增多，导致sTfR水平明显升高。

大量研究表明，sTfR将或正在成为铁状况监测及铁缺乏筛检的一个新的、重要的指标。与传统的铁生化指标比较，sTfR有以下优点：1.灵敏度高，当机体发生铁缺乏时，sTfR的改变早于铁生化指标；2.特异性好，不受炎症和机体潜在的急、慢性感染等因素的干扰；3.生物特性稳定，人群变异和个体变异相对较小；4.一旦方法建立，实验操作简便易行，且采血量少。

但是，目前除科研外，我国尚难将它应用于人群，主要原因是缺乏sTfR参考值的统一标准；另一方面，采用的进口试剂盒价格昂贵，难以在人群中推广。

■探究铁缺乏病因的一条新途径

人体内食物铁的吸收部位主要在十二指肠和空肠上段，小肠上皮细胞根据体内铁的贮存及红细胞生成状态调节铁的吸收。

小肠中铁的吸收过程是这样的：铁从肠腔进入肠黏膜细胞，在胞浆中转运；通过基底膜进入黏膜下毛细血管。以往的研究一直认为，铁在许多组织细胞中被摄取都是通过经典的Tf和TfR的途径。即三价铁首先与Tf结合，二者的结合物再与细胞表面的TfR结合，之后经过内吞、酸化、释放和移位等步骤，铁进入胞浆，最终被细胞利用，合成血红蛋白及其他物质。但小肠黏膜表面的上皮细胞不存在TfR表达，因此，铁穿过小肠进入机体不可能通过Tf-TfR的经典转运途径实现。

近年来，科学家在小肠黏膜上皮细胞相继发现了二价金属离子转运蛋白1(DMT1)、十二指肠细胞色素b(Dcyt b)、膜铁转运蛋白1(Fp1)和膜铁转运辅助蛋白(Hp)、HFE及铁转运刺激因子(SFT)。关于这几种蛋白的发现和功能阐述为人们了解铁的吸收过程奠定了基础，给铁代谢领域的研究不断带来新突破，也解释了一直以来令人费解的铁代谢的问题。

由于食物中的铁多为三价，所以，首先是Dcyt b将肠腔中三价铁还原成二价铁；然后，由DMT1将其转入小肠上皮细胞。跨膜的HFE和SFT可以限制铁的过量吸收，使细胞内的铁维持在一个合适的水平。进入肠黏膜细胞内的铁，一部分与细胞内的去铁蛋白结合成铁蛋白，另一部分的铁(二价铁)在Hp的作用下转化为三价铁，最后，由Fp1介导从上皮细胞释出，进入血液循环，从而完成整个铁吸收过程。进入血液循环的铁与血浆中的转铁蛋白(β 1球蛋白)结合，随血液循环运送到骨髓等需铁或储铁组织。进入骨髓的铁，黏附于幼红细胞膜的特殊受体部位，通过活跃的线粒体和电子转运系统，使铁进入幼红细胞内，形成血红蛋白。

随着基因组计划的进展，研究上述与铁代谢相关的基因组中的序列变异(即人类DNA多态性)，探寻铁代谢相关基因多态性与铁缺乏发生的关系，可能为探究铁缺乏病因开辟新的途径。

■血清转铁蛋白受体可反映机体铁状况，转铁蛋白基因的G258S位点变异

可能是缺铁性贫血发生的危险因素

北京大学公共卫生学院营养与食品卫生学系林晓明教授很早即开始应用 sTfR 研究人群铁状况的评价和铁缺乏的筛检。2005 年，在达能基金的资助下，她率课题组开展了 sTfR 对人体铁状况的评价及缺铁性贫血的病因学研究。

课题组在河北省廊坊地区与北京近郊初筛了 1276 例 18—45 岁、符合课题研究要求的女性，对受试者进行了问卷调查、膳食调查和一般检查。然后，采集研究对象的空腹静脉血，检测血清铁蛋白（SF）、锌卟啉（ZPP）、血红蛋白（Hb）等铁生化指标；并依照 SF、ZPP 与 Hb 现行评价标准，将受试对象分为铁营养正常组、IDs 组、IDE 组和 IDA 组，分别从四个组的受试对象中，随机抽取 50—60 例共计 212 例，检测了血清 sTfR。

检测结果显示：受检育龄妇女铁缺乏的检出率为 34.8%，其中 IDs、IDE、IDA 组分别为 23.4%、6.7%、4.7%；IDs、IDE、IDA 组受检者的 sTfR 水平随铁缺乏程度的加重显著增加；sTfR/SF 在各期亦有较大幅度增加，补铁后 sTfR 明显下降。

课题组还对 IDE 与 IDA 组的 84 位铁缺乏者（IDE 43 人，IDA 41 人）进行了为期 12 周的经口铁干预，并分别于干预后的第 0、3、6、9、12 周末清晨采集空腹静脉血，分别测定 ZPP、Hb、SF 与 sTfR。

检测结果显示：在 IDA 期，补铁的前 3 周，sTfR 迅速下降，从第 3 周开始呈缓慢下降，至第 9 周后趋于平稳，至补铁 12 周后达到正常水平；在 IDE 期，补铁后前 3 周里，sTfR 趋于平稳，3 周后渐进性降低，至补铁 12 周后也达到正常水平。

这些数据说明：sTfR 与传统的铁生化指标显著相关，可反映铁缺乏的各个阶段。

课题组还收集了经医院确诊的缺铁性贫血育龄女性患者的血液标本和健康人的血液标本，进行基因组 DNA 提取与铁代谢相关基因多态性的检测。

检测结果显示：铁代谢相关 DMT1 基因的 IVS4+44 位点变异与 IDA 的发生无明显关联，Tf 基因的 G258S 位点变异可能是 IDA 发生的危险因素。

（本报记者 刘艳芳整理）

【专家出镜】林晓明

北京大学公共卫生学院营养与食品卫生学系教授，博士生导师；北京大学营养与保健食品评价中心技术负责人兼功能室主任。主要研究方向为人体营养、营养与疾病。林晓明教授具有扎实的医学理论基础、丰富的临床工作经历以及多年的本科生与研究生教学经验。曾主持国家自然科学基金、北京自然科学基金、国际合作项目、西部开发项目、国家公众营养改善项目、达能营养研究基金和中国营养学会科研基金等多项科学研究工作。