

## 铁代谢和可溶性转铁蛋白受体（sTfR）

——功能性缺铁的最灵敏的标志物

铁以三种不同的方式分布于人体：大多数的铁（~80%）参与转运氧的血红蛋白和储存氧的肌红蛋白，还有几种存在于细胞氧化和呼吸链的酶中。过剩的铁与铁蛋白和含铁血黄素结合以备使用，因为游离的铁对细胞是有毒性的。只有相当少的铁（~0.1%）在血液循环中被运输，它们与转铁蛋白结合，从“产地”——与具有生理功能的铁结合的蛋白（例如：在骨髓中合成的血红蛋白）被运往“储存地”（例如：肝中的铁蛋白）。在健康的人体中，每天从食物中摄取大约1mg的铁，并且有等量的铁丢失。红细胞含有大多数的铁（~2500mg），另外有少部分但是必不可少的（~500mg）铁提供给肌肉和酶，使它们进行正常活动。过剩的铁与铁蛋白结合，储存在不同的细胞中。

体内铁的平衡可被一些情况破坏，例如，铁需求量的增多（生长发育、怀孕）；铁供应的不足（营养不良/素食、吸收功能紊乱）或是体内铁过度丢失（急慢性出血，如月经过多、胃溃疡出血）：大多数（70%或更多）的缺铁都是由贫血造成的，这种贫血的特征是红细胞变小和血红蛋白的量过少。缺铁会影响几项生理功能：肌肉功能减退、对于神经系统来说就是注意力不集中和学习能力下降、温度调节功能受影响、细胞介导的免疫反应缺陷以及对孕妇来说缺铁会引起早产。

然而，由不同原因造成的贫血应采用不同的治疗方法。血红蛋白或红细胞生成的不足可由营养缺陷（缺铁、叶酸盐或维生素B<sub>12</sub>）、慢性炎症或原发性骨髓病造成。另外，还有一些原因，如溶血、脾机能亢进、血丢失增加和血浆扩容剂的增容作用。

另一方面，铁不能过量补充，过量补充铁也会造成损害。铁过多负荷的最常见的病有：血色素沉着症，它是常染色体隐性遗传病。这种病的患者，由于肠对铁的过量吸收并以与铁蛋白结合的形式储存在肝、心脏和胰中，损害该脏器的功能。治疗方法包括周期性静脉放血，以增加铁丢失，直到储存铁（铁蛋白的量）以及补充到组织的铁量（转铁蛋白饱和度或可溶性转铁蛋白受体）都达到正常。对评价铁代谢来说，测定不同的参数以了解不同状态的铁的情况是必不可少的。铁蛋白反映了储存铁的情况，它在血浆中的浓度与细胞内总的铁蛋白储存量成一定的比例关系。转铁蛋白在“储存地”和“吸收地”之间运输铁，还将铁运往骨

髓以产生血红素。由转铁蛋白的饱和度可知被利用铁的百分率，这一百分率将随着缺铁而降低，随着铁的超负荷而升高。参与正常生理活动的铁/生成水平的铁的总量可由可溶性转铁蛋白受体（sTfR）的量来反映。这种可溶性的细胞受体可介导结合了铁的转铁蛋白进入红细胞样细胞前体。循环的可溶性受体与带受体的细胞的密度成一定比例，随着对铁的需求量的增加和红细胞量的增多而增多。若要把铁供给网织红细胞（红细胞前体），结合了 $\text{Fe}^{3+}$ 的转铁蛋白与细胞膜上的受体结合，然后在受体的作用下进入细胞。在细胞内，铁与其他的铁结合蛋白结合，如血红蛋白、铁蛋白。然后，受体和转铁蛋白再次回到细胞表面，此时的未结合铁的转铁蛋白与受体脱离。

大多数的化验室如今用血清中的铁来评价铁的状态，包括总铁结合能力、转铁蛋白饱和度和铁蛋白。然而，这些参数有一些局限性：在紧张状态或受感染的情况下，血清中铁的水平就会降低。并且血清中铁的波动也非常大，在天间，甚至一天之内的差别也会很大，这会影响总铁结合力和转铁蛋白饱和度的值。总铁结合力的特异性较高，但是灵敏度较差。转铁蛋白饱和度不能区分缺铁性贫血和其他慢性疾病引起的贫血。测定铁蛋白的主要缺点是，在炎症状态下铁蛋白的量也会升高。因此，在这样的情况下，即使缺铁，铁蛋白水平也会表现为正常，甚至稍高于正常。所有的这些局限性都可以在改用测定可溶性转铁蛋白受体来评价铁水平时被克服。

转铁蛋白受体是一穿膜的糖蛋白，它倾向于结合已经结合了 2 价铁的转铁蛋白，并且通过受体介导的内吞作用进入细胞。所有的体细胞都在其表面表达转铁蛋白受体，但 75—80% 的转铁蛋白受体存在于骨髓的红细胞样细胞的前体中。肝和胎盘的组织中转铁蛋白受体的密度也很高。转铁蛋白受体的细胞外部分经剪切后成为可溶性转铁蛋白受体，它与细胞上的受体的浓度成一定的比例。

测定可溶性转铁蛋白受体的主要目的是诊断是否缺铁。由于它是一个极为灵敏的标志物，诊断结果可与慢性疾病引起的贫血相区别。又由于它与红细胞生成的量有关，因此它可作为监测红细胞生成治疗效果的最早的标志物。

在缺铁性贫血发生时（此时的临床症状还不明显），铁的消费首先表现为铁蛋白水平的降低，但此时可溶性转铁蛋白受体的水平仍然正常。在第二阶段，缺铁造成了血红蛋白生成障碍，此时的贫血就伴有小红细胞和血红蛋白的量不

足。随着这些参与正常生理功能的铁的缺乏，可溶性转铁蛋白受体在血清中的浓度就增加了。用铁蛋白水平诊断贫血有一定的局限性，是因为它只能用来表征贫血初期短时间内的行为，不能区分缺铁性贫血和其他慢性疾病引起的贫血。另外，缺铁性贫血和其他慢性疾病引起的贫血可同时存在（复合性贫血）。区分缺铁性贫血和慢性贫血的金标准是测定骨髓中的可染铁。但这是一项创伤性检查，会令病人感到紧张。如果改为测定可溶性转铁蛋白受体就可很方便地区分缺铁性贫血和慢性贫血。

患有由慢性疾病引起的贫血的病人不一定缺铁。贫血是一个伴随性的症状，尤其在慢性炎症疾病中，例如风湿病和恶性肿瘤。慢性疾病引起的贫血的机制还未完全搞清，可能是将铁从储存地运出不足（铁分配不足），减少了红细胞生成素的刺激作用，同时缩短了红细胞的半衰期。由慢性疾病引起的贫血的患者，铁蛋白的水平不成比例地增加，引起的血红蛋白量不足和形成小红细胞的症状与缺铁性贫血的症状相似。相反，可溶性转铁蛋白受体的浓度只在缺铁的情况下才会变化，其他的因素不会影响它。在 1997 年发表的在 Punnonen 进行的一项血液诊断结果的研究中，以骨髓测定法作为参考方法，对转铁蛋白和可溶性转铁蛋白受体两个参数的测定进行了比较。对于由慢性疾病引起的贫血的病人来说，铁蛋白没有得到不正常的低值，但是在缺铁性贫血和 COMBI 的病人中，许多病人没有被诊断为缺铁，由于铁蛋白的值正常或偏高。相反在这些病人中，可溶性转铁蛋白受体的值高得超出正常范围的比例相当高（灵敏度：铁蛋白 91%，可溶性转铁蛋白受体 94%）。如果计算可溶性转铁蛋白受体—F index（可溶性转铁蛋白受体/ $\log$  铁蛋白）的值的的话，灵敏度更高，达 98%。它可进一步区分病人是否真正缺铁（区分缺铁性贫血、COMBI 缺铁和其他慢性疾病引起的贫血）。

测定可溶性转铁蛋白受体这一参数的另一作用是监测红细胞生成素的治疗效果。红细胞生成素是由肾脏产生的激素。当氧饱和度在组织中降低时，产生红细胞生成素的机制被激活。红细胞生成素又反过来作用于骨髓产生红细胞。在许多肾病中，红细胞生成素的产生不足，导致慢性贫血的形成。如今基因重组的红细胞生成素产品已能对癌症、类风湿病和 AIDS 病人的贫血进行矫正。红细胞生成素治疗的目的是增加血红蛋白的数量，使其接近正常的范围。但是要由血红蛋白的增加看到治疗的效果需要几个星期的时间，并且药物的剂量也是因人而异

的。而可溶性转铁蛋白受体的水平可以在最短的时间内体现治疗的效果，比血红蛋白的量的增加早 4 个星期。

除了缺铁和红细胞生成素治疗外，可溶性转铁蛋白受体还与溶血性贫血、骨髓发育不良和血红蛋白病（如，珠蛋白生成障碍性贫血）有关。要从都有红细胞生成素增多这一症状的疾病中区分缺铁，可以很容易地用可溶性转铁蛋白受体—F index 的方法做到这一点。可溶性转铁蛋白受体—F index 的值只有在缺铁的时候会增高，其他情况下都保持正常。

最后，总结一下，可溶性转铁蛋白受体诊断相关性的基础是：

1. 它可区分缺铁性贫血和其他慢性疾病引起的贫血。
2. 它可区分仅仅是由于储存铁的耗尽引起的疾病还是由于缺铁引起的红细胞生成增加。
3. 它作为评价儿童、运动员、孕妇以及炎症和恶性肿瘤患者的铁水平是一项非常可靠的参数。
4. 在红细胞生成素治疗中，可以很好地预期治疗效果。
5. 与急性期的反应和肝功能不相关。