

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.04.006

❖ 临床研究 ❖

# 中间型 $\alpha$ 地中海贫血患者并发糖耐量受损及糖尿病的临床研究

梁波, 周亚丽, 尹晓林

(中国人民解放军联勤保障部队第 923 医院血液科, 广西 柳州 530021)

**【摘要】目的:** 探讨中间型  $\alpha$  地中海贫血 (HbH) 患者并发糖耐量受损状况, 并分析影响患者发生糖尿病的相关因素。**方法:** 选取 100 例 HbH 患者作为研究对象, 并根据患者基因型不同分为缺失型 HbH 组 ( $n=69$ ) 及非缺失型 HbH 组 ( $n=31$ )。比较两组患者糖尿病发生情况率、和血清铁蛋白 (SF)、抗胰岛素抗体 (IAA) 和空腹血糖 (FPG) 水平、糖耐量受损状况及不同时间血清 C 肽水平, 采用 Spearman 对各临床指标与发生糖耐量受损相关性进行分析, 采用 Logistics 多因素分析影响患者发生糖尿病的相关因素。**结果:** 非缺失型 HbH 组患者糖尿病发生率、SF、IAA 和 FPG 水平、糖耐量受损率均高于缺失型 HbH 组 ( $P<0.05$ ); 非缺失型 HbH 组各时间点血清 C 肽水平均较缺失型 HbH 组低 ( $P<0.05$ ); SF、IAA 及 FPG 与患者发生糖耐量受损正相关 ( $P<0.05$ ), 血清 C 肽与患者发生糖耐量受损负相关 ( $P<0.05$ ); Logistics 分析结果指出, 患者年龄较高、未进行去铁治疗、IAA 水平过高及血清 C 肽水平过低均为影响患者患糖尿病的相关因素 ( $P<0.05$ )。**结论:** 各临床指标有利于区别不同基因型患者, 且与患者是否发生糖耐量受损密切相关, 应着重关注年龄较高、未进行去铁治疗、IAA 水平过高及血清 C 肽水平过低的患者, 以期改善患者预后。

**【关键词】** 中间型  $\alpha$  地中海贫血; 糖耐量受损; 糖尿病; 基因; 相关性

**【中图分类号】** R556.61 **【文献标志码】** A

## Clinical study of impaired glucose tolerance and diabetes in patients with alpha thalassemia intermedia

LIANG Bo, ZHOU Ya-li, YIN Xiao-lin

(Department of Hematology, No. 923 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Liuzhou 530021, Guangxi, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the status of impaired glucose tolerance in patients with  $\alpha$ -thalassemia intermedia (HbH), and to analyze the related factors that affect the occurrence of diabetes. **Methods:** A total of 100 patients with HbH were selected and divided into deletion HbH group ( $n=69$ ) and non-deletion HbH group ( $n=31$ ) according to the patient's genotype. The occurrence and rate of diabetes, serum ferritin (SF), anti-insulin antibody (IAA) and fasting blood glucose (FPG) levels, impaired glucose tolerance and serum C-peptide levels at different times were compared between the two groups. Spearman was used to analyze the correlation between clinical indicators and impaired glucose tolerance, and Logistics multivariate analysis was used to analyze the factors affecting the development of diabetes. **Results:** The incidence of diabetes, SF, IAA and FPG levels, and impaired glucose tolerance in the non-deletional HbH group were higher than those in the deletion HbH group ( $P<0.05$ ). The serum C-peptide levels in the non-deletional HbH group were lower than those in the deletion HbH group at all time points ( $P<0.05$ ). SF, IAA and FPG were positively correlated with impaired glucose tolerance ( $P<0.05$ ), and serum C-peptide was negatively correlated with impaired glucose tolerance ( $P<0.05$ ). Logistics analysis showed that older patients, no iron-deficiency therapy, high IAA levels and low serum C-peptide levels were all related factors that affected patients with diabetes ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The clinical indicators are beneficial to distinguish patients with different genotypes and closely related to whether patients have impaired glucose tolerance, and should be paid attention to patients with older age, no deferferization, high IAA levels, and low serum C peptide levels in order to improve their prognosis.

**【Key words】** Alpha thalassemia intermedia; Impaired glucose tolerance; Diabetes; Gene; Correlation

地中海贫血为溶血性贫血, 患者临床表现为贫血等症状, 可造成患者发生糖耐量受损、糖尿病及铁

过载等并发症, 且具有遗传性, 严重威胁患者身体健康<sup>[1-3]</sup>。地中海贫血具有多种表型, 其中中间型  $\alpha$

地中海贫血又称血红蛋白H病(hemoglobine H disease, HbH),其发病率较高,又可根据基因型分为缺失型HbH[缺失3个 $\alpha$ -基因(-/ $\alpha$ -)或(-/ $\alpha$ -), $\alpha$ -珠蛋白链合成不足所致]及非缺失型HbH(两个 $\alpha$ -基因缺失与一个 $\alpha$ -基因突变相互作用),不同基因型患者临床表现具有较大差异,其中非缺失型患者临床症状更为严重<sup>[4]</sup>。患者长期贫血将易造成患者机体发生铁过载,有研究<sup>[5-6]</sup>表明,铁过载与患者发生高血糖存在密切关系,可造成患者胰岛 $\beta$ 细胞功能障碍,并引起胰岛素抵抗,进而造成患者血糖升高,并最终导致患者发生糖耐量受损或糖尿病。对HbH患者糖耐量状况及发生糖尿病影响因素进行分析,可有助于预防患者发生糖耐量受损及发生糖尿病,故本次研究欲探讨HbH患者并发糖耐量受损及糖尿病的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年7月至2021年6月中国人民解放军联勤保障部队第923医院收治的100例HbH患者作为研究对象,并根据患者基因型分为缺失型HbH组( $n=69$ )及非缺失型HbH组( $n=31$ )。纳入标准:(1)患者及其家属知情同意;(2)患者年龄 $\geq 18$ 岁且 $\leq 65$ 岁;(3)患者经诊断,确诊为HbH病。排除标准:(1)患有精神类疾病或无法正常沟通者;(2)患有原发性糖尿病者;(3)患有白血病等其他血液疾病者;(4)近1个月内参与其他药物临床实验者;(5)依从性较差者;(6)患有恶性肿瘤且经判断不适合本次研究者。诊断标准:(1)HbH病诊断标准<sup>[7]</sup>:患者自幼存有贫血现象;患者剧烈活动受限;经实验室检查,患者Hb $< 100$  g/L,呈小细胞低色素性贫血;患者红细胞形态不一、大小不均,可见靶形红细胞和红细胞碎片,网织红细胞增多,血红蛋白电泳可见HbH区带和/或Hb-CS区带;(2)糖耐量受损参考美国糖尿病协会制定标准<sup>[8]</sup>:空腹血糖(FPG) $< 7.0$  mmol/L、用餐后2 h血糖水平 $\geq 7.8$  mmol/L且 $\leq 11.0$  mmol/L;(3)糖尿病参考《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》<sup>[9]</sup>:FPG $\geq 7.0$  mmol/L或餐后2 h血糖 $\geq 11.1$  mmol/L;(4)患者血清铁蛋白(ferritin, SF) $\geq 800$  ng/mL则诊断为铁超载<sup>[10]</sup>。本研究经中国人民解放军联勤保障部队第923医院伦理委员会批准同意进行。

### 1.2 方法

1.2.1 调查 在患者入院时,采用问卷调查方式,收集患者性别、年龄、是否切脾及是否进行去铁治疗等一般资料。

1.2.2 患者基因型检测 在患者入院第2天清晨,抽取患者空腹外周静脉血5 mL,分为3 mL及2 mL,其中3 mL静置后离心10 min,3 000 r/min,取上清液,置于 $-80$  °C环境下保存备用,2 mL置于抗凝管中抗凝,采用DNA提取试剂盒(赛默飞世尔科技有限公司)提取患者DNA;设计引物:5'-CTCCAGCCG-GTTC-CAGCTATT-3', 5'-CCAGCTG-CAGAGAGGT-TCAAGCC-3',目标片段1 600 bp;5'-ACTCTTCTG-GTCCCCACAGAC-3', 5'-AGACAGGTAAACACCTC-CAT-TGTT3',目标片段1 800 bp;反应体系:10 mmol/L d NTPs 0.6  $\mu$ L,0.6  $\mu$ mol/L模板DNA 0.3  $\mu$ L,DNA聚合酶0.15  $\mu$ L,3  $\mu$ L PCR缓冲液,引物0.15  $\mu$ L;采用裂口PCR(GAP-PCR)技术检测患者不同基因型,检测范围包括3.7、4.2及SEA等常见 $\alpha$ 地中海贫血缺失型;PCR扩增条件设置:95 °C 5 min $\rightarrow$ 95 °C 45 s $\rightarrow$ 65 °C 90 s $\rightarrow$ 72 °C 3 min,25个循环,随后再进行72 °C 10 min;对CS、QS及WS等3种突变类型采用PCR结合膜反向杂交技术进行检测,条件设置为:50 °C 15 min $\rightarrow$ 95 °C 10 min $\rightarrow$ 95 °C 60 s $\rightarrow$ 55 °C 30 s,35个循环,随后再进行72 °C下5 min。均在PCR仪(赛默飞)上操作。

1.2.3 血清各指标检测 (1)记录两组患者糖尿病发生情况,并计算糖尿病发生率。糖尿病发生率=糖尿病发生例数/总例数 $\times 100\%$ 。(2)记录两组患者SF、IAA及FPG水平,并进行比较:取出备用血清,采用全自动生化分析仪(南京颐兰贝生物科技有限责任公司)及全自动蛋白印迹仪(美国Protein-Simple公司)检测各组患者SF、抗胰岛素抗体(insulin autoantibody, IAA)及FPG。(3)记录两组患者糖尿病发生情况,并计算患者糖耐量受损率,糖耐量受损率=糖耐量受损例数/总例数 $\times 100\%$ <sup>[11]</sup>。(4)给予患者100 g馒头餐,并采用空腹状态下相同操作检测患者用餐后不同时间葡萄糖耐量状况及血清C肽水平。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多时间指标采用球形检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 $\chi^2$ 检验;对各临床指标与发生糖耐量受损相关性分析采用Spearman相关系数进行分析;影响患者发生糖尿病的相关因素采用Logistics多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的一般资料比较

两组患者性别、年龄、是否切脾及是否进行去铁

治疗等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。缺失型 HbH 组糖尿病发生率 8.70% 低于非缺失型 HbH 组糖尿病发生率 38.71%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

资料	缺失型 HbH 组( $n=69$ )	非缺失型 HbH 组( $n=31$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别			1.413	0.235
男	40(57.97)	14(41.18)		
女	29(42.03)	17(54.84)		
年龄(岁)	41.67 ± 5.18	40.87 ± 5.64	0.695	0.489
是否切脾			0.629	0.428
是	28(40.58)	10(32.26)		
否	41(59.42)	21(67.74)		
是否进行去铁治疗			0.086	0.770
是	40(57.97)	17(54.84)		
否	29(42.03)	14(41.18)		
是否患糖尿病			13.055	<0.001
是	6(8.70)	12(38.71)		
否	63(91.30)	19(61.29)		

## 2.2 两组患者 SF、IAA 及 FPG 水平比较

两组患者 SF、IAA 及 FPG 水平相比,缺失型 HbH 组各指标均低于非缺失型 HbH 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者 SF、IAA、HbA1c、FMN 及 FPG 水平比较 [ $\bar{x} \pm s$ ]

组别	SF (ng/mL)	IAA (%)	FPG (mmol/L)
缺失型 HbH 组( $n=69$ )	60.36 ± 6.25	1.95 ± 0.53	7.31 ± 1.78
非缺失型 HbH 组( $n=31$ )	66.41 ± 5.43	2.24 ± 0.62	8.17 ± 1.43
$t$ 值	4.655	2.399	2.367
$P$ 值	<0.001	0.018	0.020

## 2.3 两组患者不同时间葡萄糖耐量状况比较

缺失型 HbH 组糖耐量受损率为 4.35%,非缺失型 HbH 组糖耐量受损率为 32.26%,组间比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 12.368, P < 0.05$ )。

## 2.4 两组患者不同时间血糖 C 肽水平比较

缺失型 HbH 组各时间点血清 C 肽水平均高于非缺失型 HbH 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者不同时间血糖 C 肽水平比较 [ $\bar{x} \pm s$ ]

组别	血清 C 肽 ( $\mu\text{g/L}$ )		
	用餐时	用餐后 1 h	用餐后 2 h
缺失型 HbH 组( $n=69$ )	1.25 ± 0.34	1.50 ± 0.36	1.32 ± 0.31
非缺失型 HbH 组( $n=31$ )	1.02 ± 0.29	1.33 ± 0.24	1.18 ± 0.25
$t$ 值	3.268	2.397	2.210
$P$ 值	0.001	0.018	0.029

## 2.5 各临床指标与发生糖耐量受损相关性分析

根据是否发生糖耐量受损进行赋值:发生为 1,未发生为 0;进行 Spearman 相关性分析,结果发现,

SF、IAA 及 FPG 与患者发生糖耐量受损正相关( $P < 0.05$ );血清 C 肽与患者发生糖耐量受损负相关( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 各临床指标与发生糖耐量受损相关性分析

指标	糖耐量受损	
	$r$ 值	$P$ 值
SF	0.529	<0.001
IAA	0.559	<0.001
FPG	0.538	<0.001
血清 C 肽	-0.535	<0.001

## 2.6 患者发生糖尿病单因素分析

根据患者是否患糖尿病,分为患糖尿病组( $n = 18$ )及未患糖尿病组( $n = 82$ ),并进行单因素分析。结果显示,两组患者在年龄、是否进行去铁治疗、SF、IAA、FPG、血清 C 肽及糖耐量是否受损所占比例相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 患者发生糖尿病单因素分析 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

因素	患糖尿病组( $n=18$ )	未患糖尿病组( $n=82$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别			0.021	0.884
男	10(55.56)	44(53.66)		
女	8(44.44)	38(46.34)		
年龄(岁)	44.56 ± 7.01	40.73 ± 4.63	2.872	0.005
是否切脾			0.007	0.932
是	7(38.89)	31(37.80)		
否	11(61.11)	51(62.20)		
是否进行去铁治疗			7.648	0.006
是	5(27.78)	52(63.41)		
否	13(72.22)	30(36.59)		
SF(ng/mL)	68.33 ± 5.08	63.70 ± 6.29	2.917	0.004
IAA(%)	2.52 ± 0.68	2.07 ± 0.56	2.968	0.004
FPG(mmol/L)	12.92 ± 1.62	11.68 ± 1.50	3.131	0.002
血清 C 肽( $\mu\text{g/L}$ )	0.89 ± 0.27	1.13 ± 0.32	2.956	0.004
糖耐量是否受损			5.982	0.014
是	6(33.33)	7(8.54)		
否	12(66.67)	75(91.46)		

## 2.7 患者发生糖尿病多因素分析

以是否患糖尿病为因变量,进行赋值:未患糖尿病为 0,患糖尿病为 1;以年龄、是否进行去铁治疗、SF、IAA、FPG、血清 C 肽及糖耐量是否受损作为协变量,进行赋值:进行去铁治疗为 0,未进行去铁治疗为 1,糖耐量未受损为 0,糖耐量受损为 1,进行 Logistics 回归分析。Logistics 分析结果得出,患者年龄较高、未进行去铁治疗、IAA 水平过高及血清 C 肽水平

过低均为影响患者患糖尿病的相关因素。见表6。

表6 患者发生糖尿病多因素分析

因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄	0.200	0.085	5.561	0.018	1.222	1.034 ~ 1.443
是否进行去铁治疗	1.640	0.766	4.585	0.032	5.153	1.149 ~ 23.115
IAA	2.259	1.001	5.098	0.024	9.577	1.347 ~ 68.074
血清C肽	-7.957	2.690	8.749	0.003	0.000	0.000 ~ 0.068
常量	-14.962	4.878	9.405	0.002	0.000	

### 3 讨论

HbH 为遗传性疾病,在我国南方较为常见,其以珠蛋白链合成障碍为主要特征,患者临床表现为不同程度贫血<sup>[12]</sup>。HbH 患者长期处于贫血及组织缺氧状态,易造成胃肠道对铁吸收量增加,从而发生铁过载,而过量铁将沉积于患者各脏器中易导致患者发生肝功能不全及糖尿病等并发症<sup>[13-15]</sup>。患者体内过载铁沉积于胰腺 $\beta$ 细胞中,从而降低早期胰岛素分泌,并诱导细胞凋亡,进而易引发患者发生糖尿病<sup>[16]</sup>。同时根据患者不同基因型,可将 HbH 患者分为缺失型 HbH 及非缺失 HbH,其中非缺失 HbH 患者临床症状更为严重<sup>[17]</sup>。

本研究结果显示,非缺失型 HbH 组患者糖尿病发生率及糖耐量受损率均高于缺失型 HbH 组,庞艳敏等<sup>[18]</sup>研究亦表明非缺失型 HbH 患者病症程度更严重,分析原因可能为非缺失型患者机体内红细胞膜破碎更为严重,将造成红细胞膜脆性增大,并易导致出现溶血现象,从而造成组织缺氧,进而不仅加重患者病症,更易提高发生糖尿病等并发症风险。其次,两组患者 SF、IAA 及 FPG 水平相比,缺失型 HbH 组各指标均低于非缺失型 HbH 组,说明非缺失型 HbH 患者铁过载程度更严重、血糖水平更高及胰岛素抵抗程度更高。赖梅梅等<sup>[19]</sup>研究亦表明非缺失型 HbH 患者机体 SF 水平更高,而高水平 SF 将造成过量铁在胰腺 $\beta$ 细胞中沉积,造成胰岛素分泌不足,从而造成患者血糖代谢紊乱,并引起患者血糖升高。另一方面,两组患者血清 C 肽水平均随时间发展呈先升高后下降趋势,并且缺失型 HbH 组各时间点血清 C 肽水平均较非缺失型 HbH 组高,其中血清 C 肽稳定性较好,可反应患者血糖水平,并且有研究表明,当患者患有糖尿病时,其机体血清 C 肽水平将随之降低,因此非缺陷型 HbH 血清 C 肽水平更低表明该基因型患者病症更为严重。另外,SF、IAA 及 FPG 与患者发生糖耐量受损正相关,血清 C 肽与患

者发生糖耐量受损负相关,说明 SF、IAA、FPG 及血清 C 肽水平与患者是否发生糖耐量受损有密切关系,其中糖耐量受损患者 SF、IAA 及 FPG 水平较高,血清 C 肽水平较低。此外,Logistics 分析结果得出,患者年龄较高、未进行去铁治疗、IAA 水平过高及血清 C 肽水平过低均为影响患者患糖尿病的相关因素,分析原因可能为患者年龄较高,则其机体素质降低,从而造成机体调节血糖能力降低,进而易发生糖尿病;未进行去铁治疗患者机体内铁过载程度较高,将持续造成患者胰腺 $\beta$ 细胞功能障碍,从而导致患者易发生糖尿病;患者 IAA 水平过高,则患者机体胰岛素抵抗程度较高,从而导致机体胰岛素产生作用降低,进而易造成机体血糖过高而发生糖尿病;血清 C 肽可对患者胰岛功能进行有效反馈,当患者血清 C 肽水平较低时,则提示患者胰岛功能较差,从而导致患者患糖尿病风险上升;因此应着重关注年龄较高、未进行去铁治疗、IAA 水平过高及血清 C 肽水平过低患者,并根据患者实际情况进行有效干预,以期改善患者预后。

综上,各临床指标有利于区别不同基因型患者,并且与患者是否发生糖耐量受损密切相关,并且应对年龄较高、未进行去铁治疗、IAA 水平过高及血清 C 肽水平过低患者着重关注,以期改善患者预后。本次研究尚存有不足之处,所选样本量较少,导致结果可能存在偏倚,后续研究将扩大样本量,以进行深入研究。

### 参考文献

- [1] 吴莉莎,陈焕卿,张微惠. 不同类型 $\alpha$ 地中海贫血孕妇妊娠期血常规、铁蛋白水平变化分析[J]. 吉林医学,2021,42(3):683-684.
- [2] Hamid M, Keikhaei B, Galehdari H, et al. Alpha-globin gene triplication and its effect in beta-thalassemia carrier, sickle cell trait, and healthy individual[J]. EJHaem, 2021, 2(3):366-374.
- [3] Huang SJ, Chen WL, Zhuang JL, et al. Genetic testing for alpha and beta thalassemia in children in quanzhou region of fujian province in china[J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2021, 29(4):1266-1270.
- [4] 张艳霞,杜倩怡,王继成,等. 广东地区不同基因型血红蛋白 H 病的血液学特征分析[J]. 新医学,2020,51(12):939-942.
- [5] Sachinidis A, Doumas M, Imprialos K, et al. Dysmetabolic iron overload in metabolic syndrome[J]. Current Pharmaceutical Design, 2020, 26(10):1019-1024.
- [6] Mehta KJ, Farnaud SJ, Sharp PA. Iron and liver fibrosis: Mechanistic and clinical aspects[J]. World Journal of Gastroenterology, 2019, 25(5):521-538.

(下转第 473 页)