

鐵相關檢驗於診斷缺鐵性貧血的準確性 及效益評估

溫武慶 林家義

新光醫院 血液腫瘤科

摘要

缺鐵性貧血 (iron deficiency anemia, IDA) 的實驗室檢驗包括血清鐵 (serum Fe)，總鐵結合能 (total iron binding capacity, TIBC)，鐵飽和度 (Fe/TIBC)，鐵蛋白 (serum ferritin)，血中溶解型運鐵蛋白接受體 (soluble transferrin receptor)，及骨髓含鐵量 (iron store) 等，較為普遍的檢驗為前四種。為找出較合乎經濟效益的檢驗方式，本研究探討並比較這些檢驗對於缺鐵性貧血診斷的靈敏度 (sensitivity)、特異性 (specificity)、陽性預測值 (positive predictive value)、陰性預測值 (negative predictive value)。

本研究自 2004 年一月至 2005 年八月間共蒐集有小球性紅血球病患 223 人作分析，其中缺鐵性貧血 163 人，其他貧血 60 人。結果顯示各檢驗對診斷缺鐵性貧血之靈敏度、特異度、陽性預測值、陰性預測值分別為 (1) 血清鐵 (男 $\leq 45 \mu\text{g/dl}$ ，女 $\leq 30 \mu\text{g/dl}$) : 75.46%、91.67%、96.09%、57.59% ; (2) 總鐵結合能 $> 428 \mu\text{g/dl}$: 20.25%、100%、100%、31.58% ; (3) 鐵飽和度 $< 23\%$: 96.32%、66.67%、88.70%、86.96% ; (4) 鐵蛋白 (男 $\leq 30 \text{ng/ml}$ ，女 $\leq 17 \text{ng/ml}$) : 91.41%、100%、100%、81.08% ; 分析結果以鐵蛋白的診斷準確性最高，鐵飽和度次之。如果同時檢驗鐵蛋白和鐵飽和度來作診斷，其靈敏度、特異度、陽性預測值、陰性預測值分別為 99.39%、66.67%、89.01%、97.56%。雖增加了檢驗成本，但並未較只測定鐵蛋白優異。

對於小球性貧血疑缺鐵性貧血者之檢驗，建議應該先驗鐵蛋白即可。對少數鐵蛋白不低但仍高度懷疑有缺鐵性貧血 (如有同時有慢性發炎疾病或肝疾病) 者才再驗鐵飽和度，這是最準確且合乎經濟效益的診斷步驟。

關鍵詞：缺鐵性貧血 (IDA)

血清鐵 (Serum Fe)

總鐵結合能 (TIBC)

鐵飽和度 (Saturation of transferrin, Fe/TIBC)

鐵蛋白 (Serum ferritin)

引言

缺鐵性貧血 (iron deficiency anemia, IDA) 的診斷一般須經由仔細的病史詢問，及身體檢查，加上血球檢驗 (包括血色素值、平均血球體積等) 找出可疑的小球性貧血病例，再做進一步分析。由於小球性貧血並不限於缺鐵性貧血，其他如海洋性貧血、慢性疾病導致之貧血等也會出現小球性貧血，所以尚須藉助進一步的實驗室檢驗再作鑑別診斷。此類檢驗包括血清鐵 (serum Fe)，總鐵結合能 (total iron binding capacity, TIBC)¹，鐵飽和度 (Fe/TIBC)²，鐵蛋白 (serum ferritin)³，血中溶解型運鐵蛋白接受體 (soluble transferrin receptor)⁴，及骨髓含鐵量 (iron store)⁵ 等。比較被普遍採用的方法為血清鐵，總鐵結合能，鐵飽和度，鐵蛋白等。各項檢驗各有其優劣點，如血清鐵會因為慢性病導致數值降低或因近期內輸過血，服用過鐵劑而出現數值升高引起誤判⁶，血鐵蛋白會因為慢性病或肝疾病導致異常升高而出現偽陰性⁶⁻⁷ 等。一般的做法會將血清鐵，總鐵結合能，鐵飽和度，鐵蛋白等一起檢驗。近來由於健保給付政策的趨於嚴苛，在總額限制的壓力下，如何找出較經濟又不失準確的檢驗方法來診斷缺鐵性貧血乃有其重要性，本研究即在探尋此一較佳的方案。

材料及方法

本研究蒐集臨床上有紅血球過小的病例，其定義為平均血球體積 (MCV) 小於 81 fl 者。這些病例接受血清鐵，總鐵結合能，及鐵蛋白檢驗，再依檢驗結果區分為缺鐵性貧血和非缺鐵性貧血二組。缺鐵性貧血初步判斷標準為：(1) 血清鐵 (男 ≤ 45 μg/dl，女 ≤ 30 μg/dl)；總鐵結合能 >

428 μg/dl；或 (2) 鐵飽和度 < 23%；或 (3) 鐵蛋白 (男 ≤ 30 ng/ml，女 ≤ 17 ng/ml)。初步懷疑為缺鐵性貧血者須再經鐵治療並由其療效進一步確認診斷，治療效果不好且臨床無特殊出血狀況者仍歸為非缺鐵性貧血。懷疑為海洋性貧血者予加測血色素電泳以助診斷。最後將病患分為缺鐵性貧血和非缺鐵性貧血二組，再對照之前檢測之血清鐵，總鐵結合能，鐵飽和度 (Fe/TIBC)，鐵蛋白值，以檢測其用於診斷缺鐵性貧血之靈敏度 (sensitivity)、特異性 (specificity)、陽性預測值 (positive predictive value)、陰性預測值 (negative predictive value)，並進一步比較其用於診斷之準確性。

結果

自 2004 年一月至 2005 年八月間共蒐集 223 人，其中經診斷證實為缺鐵性貧血有 163 人；非缺鐵性貧血者 60 人，分別為海洋性貧血 43 人，慢性病導致之貧血及其他原因 17 人。

以血清鐵 (男 ≤ 45 μg/dl，女 ≤ 30 μg/dl) 分析，IDA 有 123 人，非 IDA 有 5 人 (海洋性貧血有 2 人，其他有 3 人)。以總鐵結合能 > 428 μg/dl 分析，IDA 有 33 人，非 IDA 有 0 人。以鐵飽和度 < 23% 分析，IDA 有 157 人，非 IDA 有 20 人 (海洋性貧血有 14 人，其他有 6 人)。以鐵蛋白 (男 ≤ 30 ng/ml，女 ≤ 17 ng/ml) 分析，IDA 有 149 人，非 IDA 有 0 人，其結果如表一所示。

於小球性貧血之病患族群中，以血清鐵 (男 ≤ 45 μg/dl，女 ≤ 30 μg/dl) 診斷缺鐵性貧血之靈敏度 (sensitivity)、特異度 (specificity)、陽性預測值 (positive predictive value)、陰性預測值 (negative predictive value) 分別為 75.46%、91.67

表一：各項檢驗陽性之人數

診斷	血清鐵 ^a	TIBC ^b >428 μg/dl	鐵飽和度<23%	鐵蛋白 ^c	總人數
IDA ^d	123	33	157	149	163
Non-IDA	5	0	20	0	60

^a 血清鐵 (男 ≤ 45 μg/dl，女 ≤ 30 μg/dl)

^b TIBC：總鐵結合能

^c 鐵蛋白 (男 ≤ 30 ng/ml，女 ≤ 17 ng/ml)

^d IDA：缺鐵性貧血

%、96.09%、57.59%；以總鐵結合能 $> 428 \mu\text{g}/\text{dl}$ 診斷缺鐵性貧血之靈敏度、特異度、陽性預測值，陰性預測值分別為 20.25%、100%、100%、31.58%；以鐵飽和度 $< 23\%$ 診斷缺鐵性貧血之靈敏度、特異度、陽性預測值，陰性預測值分別為 96.32%、66.67%、88.70%、86.96%；以鐵蛋白(男 $\leq 30 \text{ ng/ml}$ ，女 $\leq 17 \text{ ng/ml}$) 診斷缺鐵性貧血之靈敏度、特異度、陽性預測值，陰性預測值分別為 91.41%、100%、100%、81.08%。其結果如表二所示。

單獨以鐵蛋白分析，過低者全數為缺鐵性貧血，無一例外。但有 14 名缺鐵性貧血無法以上述條件之鐵蛋白測出。若加上鐵飽和度分析，則 14 人中有 13 人其鐵飽和度 $< 20\%$ ，可以再診斷為缺鐵性貧血。剩下的 1 人(女性)其鐵飽和度為 28.35%，鐵蛋白為 29 ng/ml，皆在邊緣值，因其在使用鐵劑治療之後，血紅素有提升，所以懷疑其有缺鐵性貧血也有輕度甲型海洋性貧血。

如單獨以鐵飽和度 $< 23\%$ 分析，缺鐵性貧血有 6 人無法診斷出，但非缺鐵性貧血有 20 人也呈現鐵飽和度 $< 23\%$ ，相當程度干擾了診斷率。

討論

由上述的分析看來，對於缺鐵性貧血的診斷，四組檢驗就整體性而言，以血鐵蛋白檢驗，效果最優秀。其靈敏度、特異度、陽性預測值，陰性預測值分別為 91.41%、100%、100%、81.08%。其偽陽性為 0，偽陰性為 20%。微高的偽陰性，是這項檢驗美中不足之處。

以鐵蛋白診斷缺鐵性貧血的優點是其陽性預測值極高，亦即除了缺鐵性貧血外幾乎沒有其他的疾病會檢驗出鐵蛋白低的情形。所以其特異度

也相當高，一般評估為 99% 以上⁸。在本研究中陽性預測值及特異度皆是 100%。但其缺點則是偽陰性的出現，此乃因鐵蛋白為急性期的反應蛋白，其值在發炎性疾病、感染病、肝病、懷孕及癌症皆會反常增加^{6,9}。因此若缺鐵性貧血合併有上述情形時常無法反應其真正值，導致誤判為正常或過高而錯失了缺鐵性貧血的診斷。為了改善這一點，對有懷疑缺鐵性貧血但鐵蛋白不低者再輔以鐵飽和度的檢驗，如此一來，則可以近乎 100% 診斷出缺鐵性貧血。

若以檢測血清鐵，總鐵結合能而言，其效果不如鐵蛋白^{6,12}。在本研究中其靈敏度、特異度、陽性預測值，陰性預測值分別為 75.46%、91.67%、96.09%、57.59%；及 20.25%、100%、100%、31.58%。過低的靈敏度和陰性預測值是其缺點。

在嚴重缺鐵時血清鐵會低下，總鐵結合能會上升¹⁰，鐵飽和度的計算乃將血清鐵除以總鐵結合能而求出，因為其將結果放大而顯得較上述兩者為優²。但其缺點是懷孕或服用避孕藥者也會導致總鐵結合能升高而使鐵飽和度降低⁹，根據報告其靈敏度估計為 80%，特異度只 50-65%¹。在本研究中其靈敏度、特異度、陽性預測值，陰性預測值分別為 96.32%、66.67%、88.70%、86.96%，雖較血清鐵和總鐵接合能優異，但還是較鐵蛋白差。

另外也有使用檢驗骨髓鐵含量的方法，但必須做骨髓穿刺，為較具侵犯性且較昂貴的檢驗，目前已大多被檢驗鐵蛋白所取代⁵。

檢驗血液中運鐵蛋白接受體 (transferrin receptor) 的方法，國內很少單位有做這項檢驗，且一般認為其價值還是比不上鐵蛋白^{4,11}。

若同時使用鐵蛋白加上血清鐵，總鐵結合能

表二：各項檢驗診斷 IDA 之靈敏度、特異度、陽性預測值、陰性預測值

	血清鐵 ^a	TIBC $> 428 \mu\text{g}/\text{dl}$	鐵飽和度 $< 23\%$	鐵蛋白 ^b
靈敏度	75.46%	20.25%	96.32%	91.41%
特異度	91.67%	100.00%	66.67%	100.00%
陽性預測值	96.09%	100.00%	88.70%	100.00%
陰性預測值	57.59%	31.58%	86.96%	81.08%

^a 血清鐵 (男 $\leq 45 \mu\text{g}/\text{dl}$ ，女 $\leq 30 \mu\text{g}/\text{dl}$)

^b 鐵蛋白 (男 $\leq 30 \text{ ng/ml}$ ，女 $\leq 17 \text{ ng/ml}$)

來判讀缺鐵性貧血，其靈敏度、特異度、陽性預測值，陰性預測值分別為 99.39%、66.67%、89.01%、97.56%。相對於只測定鐵蛋白而言，其靈敏度和陰性預測值可提高些許，但特異性和陽性預測值卻有較大幅的降低，所以未必比單獨驗鐵蛋白優異。

以成本而言，依健保給付標準，單獨檢測鐵蛋白為 300 點，加測血清鐵，總鐵結合能，鐵飽和度須再增加 270 點（血清鐵，總鐵結合能兩者乃一起測，鐵飽和度由前兩項自行算出，不須額外支出）。兩者一起驗，其成本為 570 點，必須多付出一筆花費。

所以導出結論為對於小球性貧血疑缺鐵性貧血者，最適當的第一步實驗室檢驗應該先驗鐵蛋白即可。鐵蛋白不低但仍高度懷疑有缺鐵性貧血者才再驗血清鐵，總鐵結合能，及鐵飽和度，這是最有效率且何合乎經濟效益的診斷步驟。

參考文獻

- Guyatt GH, Patterson C, Ali M, et al. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly. *Am J Med* 1990; 88: 205-9.
- Finch CA, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. *N Engl J Med* 1982; 306: 1520.
- Zanella A, Gridelli L, Berzuini A. Sensitivity and predictive value of serum ferritin and free erythrocyte protoporphyrin for iron deficiency. *J Lab Clin Med* 1989; 113: 73-8.
- Punninen K, Irhala K: Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89: 1052-57
- Fairbanks VF. Laboratory testing for iron status. *Hosp Pract* 1990; 26: 17.
- Kurlander R, Schechter GP. Interpretation of standard hematologic tests. In: Rodgers GP, Young NS. eds. *Bethesda Handbook of Clinical Hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005; 390-414.
- Cook JD. Clinical evaluation of iron deficiency. *Semin Hematol* 1982; 19: 6-18.
- Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, et al. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 145-53.
- Bridges KR, Seligman PA. Disorders of iron metabolism. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP, eds. *Blood: Principles Practice of Hematology*. Philadelphia: J.B. Lippincott Co; 1995; 1433-1472.
- Lok CN, Loh TT. Regulation of transferrin function and expression: review and update. *Biol Signals Recept* 1998; 7: 157-78.
- Choi JW. Sensitivity, specificity, and predictive value of serum soluble transferrin receptor at different stages of iron deficiency. *Ann Clin Lab Sci* 2005; 35: 435-9.
- Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 319-32.

Evaluation of the Accuracy and Efficiency of Iron-Related Tests in the Diagnosis of Iron Deficiency Anemia

Wu-Ching Uen, and Ka-Ee Ling

*Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine,
Shin-Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital, Taipei, Taiwan*

Laboratory tests commonly used in diagnosing iron deficiency anemia (IDA) include serum iron, total iron binding capacity (TIBC), saturation of transferrin (serum iron/TIBC), serum ferritin. The accuracy and efficiency of these tests were investigated in this study. Patients with microcytic RBC were included, and tested for serum iron, TIBC, saturation of transferrin, and serum ferritin. The diagnostic criteria in each test is serum iron (male $\leq 45 \mu\text{g/dl}$, female $\leq 30 \mu\text{g/dl}$); TIBC $>428 \mu\text{g/dl}$; saturation of transferrin $<23\%$; serum ferritin (male $\leq 30 \text{ ng/ml}$, female $\leq 17 \text{ ng/ml}$). The diagnosis of IDA was further confirmed by iron therapeutic trial. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value of each test for the diagnosis of IDA were calculated within the group of patients. Two hundred and twenty three patients were enrolled (163 IDA, 60 non-IDA). The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of each test were: (1) serum iron: 75.46 %, 91.67 %, 96.09 %, 57.59 % ; (2) TIBC : 20.25 %, 100%, 100 %, 31.58 % ; (3) saturation of transferrin : 96.32 %, 66.67 %, 88.70 %, 86.96 % ; (4) serum ferritin : 91.41 %, 100 %, 100 %, 81.08 %, respectively. The serum ferritin is the most effective test for the diagnosis of IDA. Combining serum ferritin with serum iron or saturation of transferrin does not add to the accuracy but increases the expense. We recommend serum ferritin test as the best single test for IDA. In the minority of patients who have above-normal ferritin levels but are strongly suspicious of having IDA (such as those with chronic inflammatory diseases or liver diseases), adding saturation of transferrin test is beneficial at that time. (J Intern Med Taiwan 2005; 16: 269-273)