

• 临床检验研究论著 •

# 网织红细胞血红蛋白水平在巨幼红细胞性贫血鉴别诊断中的应用

石 磊, 沈明辉

(兰州大学第二医院检验科, 甘肃兰州 730030)

**摘 要:**目的 探讨网织红细胞血红蛋白水平(Ret-He)对巨幼红细胞性贫血(MA)的鉴别诊断价值。方法 检测并比较 53 例不同类型 MA 患者、13 例骨髓异常增生综合征难治性贫血亚型(MDS-RA)患者和 50 例健康者 Ret-He 水平;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),计算 Ret-He 诊断 MA 的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。结果 单纯 MA 组、伴血小板减少 MA 组与健康对照组比较,单纯 MA 组、伴血小板减少 MA 组与 MDS-RA 组比较,Ret-He 水平差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),MDS-RA 组与健康对照组 Ret-He 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。当 Ret-He 临界值为 36.45 pg 时,诊断 MA 的灵敏度为 64.9%、特异度为 92.3%、阳性预测值为 96.0%、阴性预测值为 48.0%、ROC 曲线下面积为 0.811。结论 Ret-He 对 MA 具有一定的鉴别诊断价值,可为进一步阐明贫血形态学分类提供信息。

**关键词:**网织细胞计数; 血红蛋白测定; 贫血; 巨幼细胞性; 骨髓增生异常综合征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.22.008

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)22-2708-02

## Application of reticulocyte hemoglobin content for the diagnosis of megaloblastic anemia

Shi Lei, Shen Minghui

(Department of Clinical Laboratory, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

**Abstract:** Objective To investigate the value of reticulocyte hemoglobin content (Ret-He) for the differential diagnosis of megaloblastic anemia(MA). **Methods** Ret-He level in 53 patients with varieties of MA, 13 patients with myelodysplastic syndrome refractory anemia subtype(MDS-RA) and 50 healthy subjects was detected and statistically compared. Sensitivity, specificity, positive predictable value and negative predictable value of Ret-He for the diagnosis of MA were estimated by receiver operating characteristic curve(ROC curve). **Results** MA group(pure MA and MA along with thrombocytopenia) and healthy control group had statistical difference in Ret-He level( $P < 0.05$ ), MA group and MDS-RA group had statistical difference( $P < 0.05$ ), and MDS-RA group and healthy control group had no significant difference( $P > 0.05$ ). With the threshold limit value at 36.45 pg, the sensitivity, specificity, positive predictable value and negative predictable value of Ret-He for the diagnosis of MA were 64.9%, 92.3%, 96.0% and 48.0%, and the area under ROC curve was 0.811. **Conclusion** Ret-He might be with certain application value in diagnosing MA, and could be utilized to demonstrate anemia morphology classification by providing extra information.

**Key words:** reticulocyte count; hemoglobinometry; anemia, megaloblastic; myelodysplastic syndromes

网织红细胞血红蛋白水平(Ret-He)在铁缺乏(ID)、缺铁性贫血(IDA)临床诊断及补充铁剂后的疗效观察方面的应用日益受到重视<sup>[1-4]</sup>。然而 Ret-He 在巨幼红细胞性贫血(MA)鉴别诊断中的应用研究尚缺乏文献报道。为此,笔者对 53 例不同类型 MA 与 13 例骨髓异常增生综合征难治性贫血亚型(MDS-RA)患者 Ret-He 水平进行了分析和比较,旨在探讨 MA 患者 Ret-He 变化关系及其鉴别诊断价值。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2010 年 11 月至 2011 年 10 月本院收治的不同类型 MA 患者 53 例,包括单纯 MA 9 例(单纯 MA 组)、伴血小板减少 MA(全血细胞减少或两系细胞减少)28 例(伴血小板减少 MA 组)、双相性贫血(MA 合并 IDA)16 例(双相性贫血组)及 13 例 MDS-RA(MDS-RA 组),均符合《血液病诊断疗效标准》<sup>[5]</sup>。50 例于本院体检健康者纳入健康对照组,男 27 例,女 23 例;年龄 21~79 岁,均无内、外科疾病,且血液、生化常规检查及影像学检查无异常。

**1.2 仪器与试剂** XE-5000 型全自动血细胞分析仪及配套检测试剂、校准物和 3 个水平的质控物(日本 Sysmex)。仪器使用前均经严格调试及校准,且 3 个水平全血质控物检测结果均在质控物靶值允许范围内。

**1.3 方法** 采集受试对象乙二胺四乙酸二钾抗凝肘静脉血 1 mL,混匀后 0.5~4 h 内采用 XE-5000 型全自动血细胞分析仪进行 Ret-He 及常规血细胞参数检测。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两样本均数比较采用  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析和 LSD 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。采用 SPSS17.0 软件计算各参数的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积、诊断临界值处的灵敏度、特异度,选择灵敏度、特异度均较高的值作为临界值,以此分析 Ret-He 的诊断价值。

### 2 结 果

**2.1 各研究组检测结果比较** 单纯 MA 组、伴血小板减少 MA 组与健康对照组比较,Ret-He 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );单纯 MA 组、伴血小板减少 MA 组分别与 MDS-RA 组比较,Ret-He 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),MDS-RA 组与健康对照组比较 Ret-He 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。双相性贫血组由于形态学表现特殊性,在 MA 诊断评价中不宜与单纯 MA 和伴血小板减少 MA 合并比较。

**2.2 ROC 曲线分析** 以 13 例 MDS-RA 为对照组,与 37 例 MA(单纯 MA、伴血小板减少 MA)为病例组进行 Ret-He、

MCV、MCH 及 RDW 的 ROC 曲线分析,见图 1。当 Ret-He 临界值为 36.45 pg 时,诊断 MA 的灵敏度为 64.9%、特异度为 92.3%,阳性预测值为 96.0%,阴性预测值为 48.0%,ROC 曲

线下面积最大(0.811)。RDW、MCH 及 MCV 的 ROC 曲线下面积依次为 0.664、0.636 及 0.604,见表 2。

表 1 各研究组血液学指标检测结果比较(±s)

| 指标         | 单纯 MA 组<br>(n=9) | 伴血小板减少<br>MA 组(n=28) | 双相性贫血组<br>(n=16) | MDS-RA 组<br>(n=13) | 健康对照组<br>(n=50) |
|------------|------------------|----------------------|------------------|--------------------|-----------------|
| Ret-He(pg) | 36.02±5.78*#     | 36.59±3.36*#△        | 16.09±2.02*#     | 32.29±3.38         | 33.11±1.44      |
| MCV(fl)    | 112.76±9.80*△    | 109.22±9.74*△        | 76.64±11.12*#    | 105.84±10.07*      | 91.72±3.57      |
| MCH(pg)    | 37.98±3.92*#△    | 36.28±3.41*△         | 20.88±3.57*#     | 35.19±2.52*        | 30.83±1.42      |
| MCHC(g/L)  | 338.11±18.08△    | 332.75±10.60△        | 270.88±13.83*#   | 333.77±22.18       | 333.46±8.13     |
| RDW(%)     | 19.06±3.56*      | 21.25±5.48*#         | 21.44±3.40*#     | 17.99±3.85*        | 13.57±0.75      |

\*:与健康对照组比较,P<0.05;#:与 MDS-RA 组比较,P<0.05;△:与双相性贫血组比较,P<0.05。

表 2 Ret-He、MCV、MCH 及 RDW 诊断 MA 的 ROC 曲线分析

| 指标     | 临界值*      | 灵敏度(%) | 特异度(%) | ROC 曲线下面积 |
|--------|-----------|--------|--------|-----------|
| Ret-He | 36.45 pg  | 64.9   | 92.3   | 0.811     |
| MCV    | 120.85 fl | 21.6   | 100.0  | 0.604     |
| MCH    | 36.30 pg  | 48.6   | 86.4   | 0.636     |
| RDW    | 18.15 %   | 64.9   | 69.2   | 0.664     |

\*:临界值为灵敏度与特异度之和达到最大时的取值。

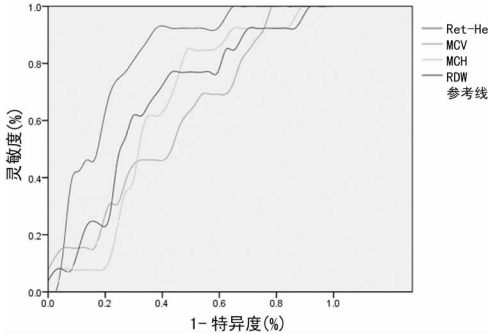


图 1 Ret-He、MCV、MCH 及 RDW 诊断 MA 的 ROC 曲线

3 讨论

MA 临床诊断主要依靠骨髓细胞学检查、血清维生素 B<sub>12</sub>和叶酸水平检测,但传统红细胞参数(MCV、MCH、MCHC、RDW)检测仍是筛查 MA 的最常用方法。然而,少数 MA 患者红系异常有可能不典型,导致传统红细胞参数检测在 MA 诊断中存在一定局限性<sup>[6]</sup>。

MA 与 MDS 均属大细胞、高色素性贫血,但两类疾病性质不同,治疗、转归和预后亦不同。二者具有相似的临床症状、实验室检查结果和细胞形态学特征。尤其是 MDS-RA 亚型,由于原始细胞数量较少、病态造血不典型、染色体核型异常发生率较低,导致比其他类型 MDS 更加难以诊断<sup>[7]</sup>。黄兴友等<sup>[8]</sup>的研究结果也说明传统红细胞参数在鉴别 MA、MDS-RA 方面具有一定局限性。

网织红细胞数量可反映红细胞更新速度、增生情况及骨髓造血功能的动力学变化,且寿命远远短于成熟红细胞,因此其水平变化早于传统红细胞参数。Ret-He 是网织红细胞体积与网织红细胞血红蛋白浓度的乘积,反映新生红细胞中血红蛋白合成情况<sup>[9]</sup>。本研究中 50 例健康者 Ret-He 检测结果为(33.11±1.44) pg,与丛玉隆等<sup>[10]</sup>、王建中等<sup>[11]</sup>报道的 Ret-

He 参考范围[(31.6±3.6)、(33.1±2.8) pg]较为接近。

本研究中 37 例 MA 患者与 13 例 MDS-RA 患者 Ret-He 水平比较结果显示,当 Ret-He 临界值为 36.45 pg 时,诊断 MA 的灵敏度为 64.9%、特异度为 92.3%、阳性预测值为 96.0%、阴性预测值为 48.0%、ROC 曲线下面积为 0.811,具有最大的临床诊断价值,说明 Ret-He 在同属于大细胞贫血的 MA、MDS 鉴别诊断中具有一定应用价值,可为进一步阐明贫血形态学分类提供信息。

一般情况下 MCV、MCH、Ret-He 均减低提示缺铁,多位学者先后报道了 Ret-He 对 IDA 的诊断价值<sup>[1-4]</sup>。江虹等<sup>[12]</sup>比较了 3 种小细胞贫血患者 Ret-He 水平,显示仅 IDA 患者低于健康者。本研究中 16 例双相性贫血患者 Ret-He 水平低于健康者(P<0.05),其中 1 例 MCV 101.8 fl、MCH 31.1 pg,3 例 MCV 正常、MCH 小于正常,其余 12 例按形态学分类标准诊断为小细胞低色素性贫血。因此,Ret-He 水平降低不应仅考虑 IDA,需考虑并发 MA 或 MDS 的可能。有条件时应检测血清维生素 B<sub>12</sub>、叶酸水平,或在铁剂治疗中动态监测 Ret-He 及传统血细胞参数变化,必要时给予维生素 B<sub>12</sub>、叶酸诊断性治疗。

参考文献

[1] Fishbane S, Galgano C, Langley RC, et al. Reticulocyte hemoglobin Content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients[J]. Kidney Int, 1996, 52(2): 217-222.

[2] Mast AE, Blinder MA, Lu Q, et al. Clinical utility of reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency[J]. Blood, 2002, 99(4): 1489-1491.

[3] Ullrich C, Wu A. Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content[J]. JAMA, 2005, 294(8): 924-930.

[4] 李鹏, 张宁, 孟欣. CHr 及 CH 在缺铁性贫血诊断中的临床应用[J]. 第四军医大学学报, 2007, 28(15): 1439-1440.

[5] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 6-16.

[6] 卢兴国, 程巧群, 杨仲国. 以粒系细胞为特征的巨幼红细胞性贫血-附 6 例报告[J]. 上海医学检验杂志, 2001, 16(2): 70-72.

[7] Chen B, Zhao WL, Jin J, et al. Clinical and cytogenetic features of 508 Chinese patients with myelodysplastic syndrome and comparison with those in Western countries[J]. Leukemia, 2005, 19(4): 767-775.

(下转第 2711 页)

(SPE<sub>合并</sub>)、阳性合并似然比(+LR<sub>合并</sub>)、阴性合并似然比(-LR<sub>合并</sub>)、合并诊断比值比(DOR<sub>合并</sub>)、SROC 曲线下面积(AUC)及其 95%可信区间(95%CI)。

## 2 结 果

**2.1 文献检索结果** 按照检索策略和资料收集方法,共查到相关文献 82 篇,利用 EndNote 软件去除重复文献后余 30 篇,通过阅读文题和摘要排除综述及病例报道得到文献 16 篇,对初筛后符合标准的 16 篇文献进一步阅读全文,排除未达到纳入标准的文献 8 篇,最终纳入 6 篇英文文献<sup>[1-6]</sup>、2 篇中文文献<sup>[7-8]</sup>。

**2.2 纳入研究的基本特征** 所纳入 8 篇文献中,共包括 1 254 份无重复标本,均是通过 CLSI 推荐的执行标准进行药敏试验初筛,然后用 MHT 和 PCR 两种试验方法进行检测,能够获得真阳性、假阴性、假阳性、真阴性、敏感性、特异性,或报道了其中的部分值可推算出敏感度和特异度。

**2.3 Meta-Disc 软件进行 Meta 分析的结果** 与金标准相比,MHT 的 SEN<sub>合并</sub>=0.96(95%CI:0.93~0.98);SPE<sub>合并</sub>=0.94(95%CI:0.92~0.95);+LR<sub>合并</sub>=10.01(95%CI:4.29~23.34);-LR<sub>合并</sub>=0.06(95%CI:0.03~0.10);DOR<sub>合并</sub>=168.98(95%CI:52.63~542.50);SROC AUC=0.989。

## 3 讨 论

继 ESBLs 和 AmpC 等青霉素类和头孢菌素类抗菌药物耐药基因在临床广泛流传之后<sup>[9-10]</sup>,碳青霉烯类抗菌药物耐药基因在近几年不断地被世界各地发现和报道,甚至在局部地区引起了暴发性流行。因为碳青霉烯类抗菌药物在临床上一直被视为治疗多重耐药的肠杆菌科细菌的最后一道防线,所以随着碳青霉烯酶基因的不断发现和传播使多重耐药的肠杆菌科细菌的治疗和预防陷入困境,同时也使得对于产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的临床实验室检测成为一个热点。根据美国 CLSI2009 年给出的推荐试验,MHT 是临床实验室简便易行的关于产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的表型检测方法。随着 MHT 在全世界范围的广泛推广和应用,临床检验科室对于 MHT 在筛查产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的准确性上看法不一,有报道 MHT 存在较高假阴性和假阳性率的问题。本系统评估纳入了 8 个来自世界各地的以 PCR 作为金标准的 MHT 的性能研究。其综合评价结果显示:MHT 对于产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌表型检测的 SEN<sub>合并</sub>=0.96(95%CI:0.93~0.98),SPE<sub>合并</sub>=0.94(95%CI:0.92~0.95),说明其漏诊率和误诊率都很低,分别是 0.04 和 0.06。+LR<sub>合并</sub>=10.01(95%CI:4.29~23.34),提示 MHT 为阳性时肠杆菌科细菌产碳青霉烯酶的可能性很大,-LR<sub>合并</sub>=0.06(95%CI:0.03~0.10),提示 MHT 为阴性时肠杆菌科细菌不产碳青霉烯酶的可能性很大,SROC AUC=0.989,提示 MHT 对于产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌表型检测的诊断效能很高。

本系统评价中所纳入实验均报告了待评价试验的检测方

法和试剂盒供应商,提示待测试验均具有较好的可重复性,但是由于 MHT 从其操作过程到结果判读都是采用人工方法,所以本研究认为其对各纳入实验的可重复性以及各试验间的异质性问题造成了很大影响。

综上所述,当前研究结果显示 MHT 对于产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的表型检测具有良好的诊断性能,建议临床试验过程中应该严格执行实验室操作标准,尽可能减少人为误差以提高试验的敏感度和特异度,对于阳性标本需要做进一步的基因型确诊试验。

## 参考文献

- [1] Galani I,Rekatsina PD,Hatzaki D. Evaluation of different laboratory tests for the detection of metallo-beta-lactamase production in Enterobacteriaceae[J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(3): 548-553.
- [2] Pasteran F,Mendez T,Guerriero L,et al. Sensitive screening tests for suspected class A carbapenemase production in species of Enterobacteriaceae[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(6): 1631-1639.
- [3] Pasteran F,Mendez T,Rapoport M,et al. Controlling false-positive results obtained with the Hodge and Masuda assays for detection of class a carbapenemase in species of enterobacteriaceae by incorporating boronic Acid[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(4): 1323-1332.
- [4] Raghunathan A,Samuel L,Tibbetts RJ. Evaluation of a real-time PCR assay for the detection of the Klebsiella pneumoniae carbapenemase genes in microbiological samples in comparison with the modified Hodge test[J]. Am J Clin Pathol, 2011, 135(4): 566-571.
- [5] Wang L,Gu H,Lu XA. rapid low-cost real-time PCR for the detection of Klebsiella pneumonia carbapenemase genes[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2012, 11(1): 9-12.
- [6] Wang P,Chen S,Guo Y,et al. Occurrence of false positive results for the detection of carbapenemases in carbapenemase-negative Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates[J]. PLoS One, 2011, 6(10): e26356.
- [7] 陈惠玲,邓家德,叶惠芬,等. 低产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的筛选及耐药基因检测[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(2): 134-136.
- [8] 杨启文,郑瑞,王辉,等. 改良 Hodge 试验检测肠杆菌科细菌碳青霉烯酶的性能评估[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(12): 1122-1127.
- [9] 唐振华,朱义朗. 产 AmpC 酶和 ESBLs 阴沟肠杆菌的临床分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 33(1): 16-19.
- [10] 张益新. ESBLs 与 AmpC 酶的检测及意义[J]. 中国现代实用医学杂志, 2008, 7(10): 24-27.

(收稿日期:2012-06-16)

(上接第 2709 页)

- [8] 黄兴友,卢兴国,朱蕾. 巨幼细胞性贫血和骨髓增生异常综合征四项红细胞参数的比较[J]. 实用医技杂志, 2003, 10(1): 10-11.
- [9] Cavill IA. Iron Status indicator hello new, goodbye old[J]. Blood, 2003, 101(1): 372-373.
- [10] 丛玉隆,乐家新,王海红,等. 网织红细胞参数在缺铁性贫血诊断中价值[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(10): 1038-1040.

- [11] 王建中,普程伟,尚柯,等. 网织红细胞血红蛋白含量在铁缺乏诊断中的应用研究[J]. 中国实验诊断学, 2004, 8(6): 572-574.
- [12] 江虹,徐灿,吕瑞雪,等. 网织红细胞血红蛋白含量在缺铁性贫血的诊断和鉴别诊断中的应用[J]. 实用医学杂志, 2010, 23(12): 213.

(收稿日期:2012-06-09)