

• 临床检验研究论著 •

IRF、Ret-He 和 IPF 等相关参数在三系减低巨幼红细胞性贫血中的动态观察

石磊, 沈明辉, 李光迪, 刘欣跃

(兰州大学第二医院检验中心, 甘肃兰州 730030)

摘要:目的 通过观察未成熟网织红细胞比率(IRF)、网织红细胞血红蛋白含量(Ret-He)、未成熟血小板比率(IPF)及其他相关参数在三系减低巨幼红细胞性贫血(MA)患者治疗过程中的变化,探索对维生素 B₁₂ (VitB₁₂)、叶酸(FA)治疗反应的早期指标。**方法** 用 Sysmex XE-5000 全自动血细胞分析仪对 11 例三系减低 MA 患者治疗过程中 IRF、Ret-He、IPF 及其相关参数的变化进行了动态观察。**结果** 三系减低 MA 患者经 VitB₁₂ 和(或)FA 治疗后第 3 天,IRF、IPF、WBC 及 Ret 首先上升($P<0.01$);第 4 天 Ret-He 明显下降($P<0.01$),PLT 明显上升($P<0.01$);第 5 天 WBC 恢复正常;第 6 天 PLT 恢复正常;第 7 天 Ret%达到峰值($P<0.01$),HGB 明显上升($P<0.01$);两周时 MCH、MCHC 明显下降($P<0.01$);4 周时 MCV 明显下降($P<0.01$),HGB 开始恢复正常;6 周后 MCV、MCH、MCHC 恢复或接近正常。**结论** IRF、Ret-He 及 IPF 新型参数联合检测可作为评价三系减低 MA 患者骨髓生成活性、预示贫血改善的早期指标。

关键词:网织细胞; 贫血,巨幼细胞性; 维生素 B12; 叶酸

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.23.013

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)23-2842-02

A dynamic observation of IRF, Ret-He and IPF in patients with three series decreased megaloblastic anemia

Shi Lei, Shen Minghui, Li Guangdi, Liu Xinyue

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

Abstract: **Objective** To obtain the early indicators in VitB₁₂ and FA therapy of MA by observing the change of IRF, Ret-He and IPF from patients with MA. **Methods** IRF, Ret-He, IPF and other indices in 11 patients with MA were obtained from Sysmex XE-500 hematology analyzer during follow-up therapy. **Results** After the therapy, IRF, IPF, WBC and Ret% significantly increased ($P<0.01$) at the 3rd day; Ret-He significantly decreased ($P<0.01$) and PLT significantly increased ($P<0.01$) at the 4th day; WBC returned to the normal at the 5th day; PLT return to the normal at the 6th day; Ret% reached to the peak at the 7th day, while HGB significantly increased ($P<0.01$); MCH and MCHC significantly decreased ($P<0.001$, $P<0.01$) at the 14th day; MCV significantly decreased ($P<0.01$) and HGB returned to the normal at the 28th day; MCV, MCH and MCHC all began to return to the normal at the 42th day. **Conclusion** IRF, Ret-He, IPF and other indices may be the early indicators to evaluate marrow generation activity and improvement of three series decreased megaloblastic anemia.

Key words: reticulocytes; anemia, megaloblastic; vitamin B12; folic acid

临床医生通常以观察 Hb、WBC、PLT 及其相关参数变化来了解巨幼红细胞性贫血(MA)患者治疗恢复情况。随着血液分析仪检测技术不断进步,未成熟网织红细胞比率(IRF)、网织红细胞血红蛋白含量(Ret-He)、未成熟血小板比率(IPF)等新型参数检测在贫血、血小板减少性疾病诊断、疗效中的应用价值国内外均有报道^[1-3],但在 MA 治疗中的变化关系和意义并未引起重视。为此本研究对 11 例三系减低 MA 患者治疗前后 IRF、Ret-He、IPF 及其相关参数的变化特点进行分析,以探讨其在 MA 疗效观察中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经临床、骨髓象、血清贫血 3 项(维生素 B₁₂、叶酸、铁蛋白)、溶血试验、血液及生化常规等检查确诊的 MA 11 例,男 4 例,女 7 例,年龄 12~65 岁。

1.2 仪器与试剂 Sysmex XE-5000 全自动血细胞分析仪(日本东亚公司)及配套试剂。

1.3 实验方法 对 11 例三系减低 MA 患者分别于治疗前及用药后定期静脉抽血 1 mL 放入抗凝瓶内(内含 EDTA-K₂ 1.5~2.0 mg)混匀,用 XE-5000 全自动血细胞分析仪检测其未成熟网织红细胞比率(IRF)、网织红细胞血红蛋白含量(Ret-He)、网织红细胞百分数(Ret%)、未成熟血小板比率(IPF)及

其相关血细胞参数。所有检测均于采血后 0.5~4 h 内完成。

1.4 质量控制 实验前用东亚公司提供的全血校准物进行校正,实验过程中用 3 个水平 e-check 全血质控物进行严格的室内质量控制,所有参数结果均在质控物靶值范围内。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 进行统计分析,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三系减低 MA 患者 VitB₁₂、FA 治疗显效前、后各项参数比较 三系减低 MA 患者在 VitB₁₂、FA 治疗前 WBC、PLT 及 HGB 3 项参数较参考值范围明显减低,Ret-He、MCV 及 MCH 3 项参数较参考值范围明显增高。IPF、IRF 及 Ret-He 参考值来自本院经健康体检 50 例正常对照,其余参考值见文献[4]。本组实验观察病例较少,HGB 结果未按性别分别统计。见表 1。

2.2 三系减低 MA 患者 VitB₁₂、FA 治疗各参数显效时各项参数变化天数(中位数),见图 1。经 VitB₁₂ 和(或)FA 治疗后第 3 天,IRF、IPF、WBC 及 Ret 4 项参数首先升高,分别从治疗前(11.00 ± 5.34)%、(5.19 ± 1.37)%、(2.47 ± 0.67) $\times 10^9/L$ 及 (0.021 ± 0.011)% 上升至 (31.02 ± 13.64)%、(6.50 ± 1.81)%、(3.31 ± 0.34) $\times 10^9/L$ 及 (0.056 ± 0.033)% ($P<0.01$);第 4 天 Ret-He 从治疗前 (37.32 ± 1.85) pg 下降至

(27.74 ± 3.06)pg($P < 0.01$),PLT 从(48.73 ± 22.23) $\times 10^9$ /L 上升至(73.55 ± 17.95) $\times 10^9$ /L($P < 0.01$);第 5 天 WBC 恢复正常;第 6 天 PLT 恢复正常;第 7 天 Ret% 达到峰值($P < 0.01$),HGB 从治疗前(51.36 ± 14.27)g/L 上升至(80.91 ± 8.94)g/L($P < 0.01$);4 周时 HGB 开始恢复正常。

表 1 三系减低 MA 患者 VitB₁₂、FA 治疗显效前、后各项参数比较($\bar{x} \pm s$)

参数	显效前	显效后	P 值	参考值
WBC($\times 10^9$ /L)	2.47 $\pm$ 0.67	3.31 $\pm$ 0.34	<0.01	4.0~10.0
PLT($\times 10^9$ /L)	48.73 $\pm$ 22.23	73.55 $\pm$ 17.95	<0.01	100~300
Hb(g/L)	51.36 $\pm$ 14.27	80.91 $\pm$ 8.94	<0.01	120~160* 110~150#
IPF(%)	5.19 $\pm$ 1.37	6.50 $\pm$ 1.81	<0.01	0.32~5.66
IRF(%)	11.00 $\pm$ 5.34	31.02 $\pm$ 13.64	<0.01	4.30~10.46
Ret(%)	0.021 $\pm$ 0.011	0.056 $\pm$ 0.033	<0.01	0.005~0.015
Ret-He(pg)	37.32 $\pm$ 1.85	27.74 $\pm$ 3.06	<0.01	30.27~35.95
MCV(fL)	117.43 $\pm$ 9.29	103.63 $\pm$ 3.39	<0.01	80~100
MCH(pg)	37.89 $\pm$ 3.39	32.74 $\pm$ 2.02	<0.01	27~31
MCHC(g/L)	329.27 $\pm$ 11.31	296.82 $\pm$ 6.84	<0.01	320~360

* :男性 Hb 参考值;# :女性 Hb 参考值。

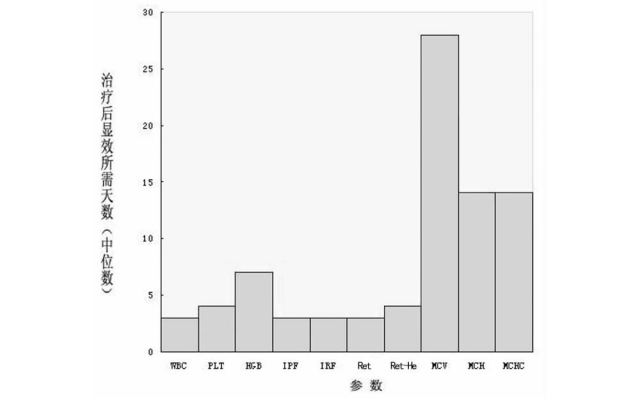


图 1 三系减低 MA 患者 VitB₁₂、FA 治疗显效时各项参数变化天数(中位数)

3 讨 论

三系减低 MA 又称全血细胞减少的 MA,属大细胞、高色素(或正色素)性贫血。由于体内 VitB₁₂、FA 缺乏,细胞 DNA 合成障碍,导致红、粒及巨核三系细胞无效生成,表现为骨髓细胞类巨变、周转加速和外周全血细胞减少。

本研究显示经 VitB₁₂和(或)FA 治疗后第 3 天,IRF、IPF、WBC 及 Ret% 4 项参数首先上升;第 4 天 Ret-He 明显下降,PLT 明显上升;第 5 天 WBC 恢复正常;第 6 天 PLT 恢复正常;第 7 天 Ret% 达到峰值,HGB 明显上升;两周时 MCH、MCHC 明显下降;4 周时 MCV 明显下降,HGB 开始恢复正常;6 周后 MCV、MCH、MCHC 恢复或接近正常。RDW 变化和恢复较为迟缓,乐家新等^[2]观察了 13 例缺铁性贫血患者疗效,RDW 在 4 个月时达到正常水平。

网织红细胞反映了体内红细胞的更新速度、增生情况以及骨髓造血功能的动力学变化。因寿命较短,从骨髓释放入循环血液后 1~2 d 即可被转变为成熟红细胞。IRF 为未成熟网织红细胞。因 RNA 含量多,显示较强的嗜色性和光散射性,当骨髓受刺激时,较多未成熟网织红细胞从骨髓释放入外周血,

致 IRF 首先增高。

而 Ret-He 反映新生红细胞中血红蛋白水平^[5],其变化先于 MCH 及其他成熟红细胞参数。国内丛玉隆等^[6]、王建中等^[7]报道 Ret-He 参考范围分别为(31.6 $\pm$ 3.6)pg、(33.1 $\pm$ 2.8)pg。对 MA 治疗患者,若 Ret-He 水平逐渐下降或趋向正常值水平变化提示贫血治疗有效,检测 Ret-He 也可间接反映组织 VitB₁₂、FA 储存情况。

血小板相关参数是反映血小板功能的参数,其中 MPV 用于血小板减少症病因诊断、疗效评价主要指标来反映巨核细胞增生、代谢及生成情况。由于易受一些因素干扰,其检测数据与其他血小板相关参数常易于缺失。张晓斌等^[8]报道了大血小板、小红细胞、红细胞碎片及低值血小板是引发血小板参数不显示的主要原因。Field 等^[9]提到光学法检测能有效鉴别大血小板、小红细胞及红细胞碎片。笔者通过对经光学法检测 53 例不同类型 MA 和 13 例 MDS-RA 患者血小板相关参数观察,除 9 例单纯贫血 MA 外,在 28 例伴血小板减少 MA (全血细胞减少或两系细胞减少)、16 例双相性贫血(巨幼红细胞性贫血合并缺铁性贫血)及 MDS-RA 患者中仍存在一定比例和数量缺失,分别占 71.4%(20/28)、62.5%(10/16)和 38.5%(5/13)。

IPF 富含核糖核酸,类似于网织红细胞的最年轻的血小板。与 MPV 均是反映骨髓血小板生成的指标,二者呈正相关^[10]。随 PLT 减少,IPF 增高。吕瑞雪等^[11]研究发现,MPV 对 IPF 水平构成影响,并存在线性关系。IPF RNA 含量比 PLT 大小更能敏感反映血小板生成活性,先于 MPV、PLT 变化^[12]。白细胞检测结果可因感染、外伤等因素影响出现较大变化,因此 MA 治疗中观察 WBC、中性粒细胞绝对值变化不是理想指标。

综上所述,对全血细胞减少疑及 MA 患者,通过 VitB₁₂、FA 诊断性治疗反应来动态观察 IRF、Ret-He 及 IPF 参数变化,比传统检测更为敏感。因此,IRF、Ret-He 及 IPF 新型参数联合检测可作为评价三系减低 MA 患者骨髓生成活性、预示贫血改善的早期指标。

参考文献

[1] Brugnara C,Zurakowski D,Di Canzio J,et al. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children[J]. JAMA, 1999,281(23):2225-2230.

[2] 乐家新,丛玉隆,彭文红,等. 新型网织红细胞参数在缺铁性贫血疗效观察中的应用[J]. 临床检验杂志,2002,20(1):15-17.

[3] 杨惊,赵永强,吴卫,等. 网织血小板检测在血小板减少症病因鉴别中的意义[J]. 中国实验血液学杂志,2010,18(2):482-485.

[4] 陈文彬,潘祥林. 诊断学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008.

[5] Cavill IA. Iron status indicator hello new, goodbye old? [J]. Blood,2003,101(1):372-373.

[6] 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的价值[J]. 中华检验医学杂志,2005,28(10):1038-1040.

[7] 王建中,程程伟,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):572-575.

[8] 张晓斌,李伟皓,魏宏莲,等. 血细胞分析仪血小板参数不显示的变化特点及原因分析[J]. 中华检验医学杂志,2009,32(11):1303-1304.

[9] Field D,Taube E,Heumann S. Performance evaluation of the immature granulocyte parameter on the Sysmex (下转第 2845 页)

喃唑酮均敏感,黏液罗氏菌与其他革兰阳性球菌属鉴别的关键性试验见表 1。

表 1 黏液罗氏菌与其他革兰阳性球菌鉴别的关键性试验

菌名	四联排列	溶血	触酶	氧化酶	6.5 %NaCl	葡萄糖 O/F	杆菌肽	呋喃唑酮
黏液罗氏菌	+	—	—	—	—	F	S	S
葡萄球菌属	—	±	+	—	+	F	R	S
微球菌属	+	—	+	+	+	O	S	R
气球菌属	±	+	—	—	+	F	S	S
肠球菌属	—	±	—	—	+	F	R	ND

* :“F”为发酵型,“O”为氧化型,“R”为耐药,“S”为敏感,“ND”为未测定。

2.2 耐药性检测 220 株黏液罗氏菌对青霉素等 12 种临床常用抗菌药物耐药率为四环素(15,6.82%)、庆大霉素(182,82.73%)、环丙沙星(185,84.09%)、复方磺胺甲噁唑(209,95.00%)、头孢曲松与头孢呋辛分别为(11,5.00%)、克林霉素与阿奇霉素分别为(171,77.73%)、青霉素与苯唑西林分别为(220,100.00%)、利福平与万古霉素为 0.0%。

3 讨 论

近年来,在国内外由黏液罗氏菌引起的多种机会感染报道不断增加^[6-10],对于经常使用抗菌药物、免疫力低下及长期住院的危重患者可引起各种感染,如心内膜炎、菌血症、腹膜炎、败血症等,是重要的机会致病菌^[11-12]。

本研究通过对临床痰液标本中分离的 220 株黏液罗氏菌进行系统鉴定,总结出可以选择简单的几个试验可将其分离并与相关的菌属快速鉴别,这些试验包括:菌落黏性观察、溶血、涂片染色、触酶试验、氧化发酵试验、6.5% NaCl 肉汤中不生长、杆菌肽、呋喃唑酮均敏感等几个简单、快速的试验,可与相近的葡萄球菌、微球菌、气球菌属和肠球菌属细菌予以鉴别。

研究结果表明,确定为黏液罗氏菌引起的感染,可用的药物为:头孢曲松、头孢呋辛、利福平、四环素和万古霉素;本菌对青霉素、苯唑西林、庆大霉素、克林霉素、阿奇霉素、环丙沙星和复方磺胺甲噁唑均高度耐药。

需注意的是,黏液罗氏菌不易乳化,培养 24 h,用接种环挑菌落,菌落像层薄膜、弹性较好的黏膜粘到培养基上,不易挑起,培养到 48 h 后,菌落与培养基黏附更紧,表面形成厚膜,菌落周围形成凹陷,用接种环和接种针均不易挑起,所以此菌的生化鉴定及药敏试验要用培养 24 h 以内分纯的菌落。从无菌体液分离到此菌临床意义较大,黏液罗氏菌为上呼吸道寄居菌,在呼吸道标本检出该菌需结合临床症状及检出菌量综合考虑其致病性。

参考文献

[1] Collins MD, Hutson RA, Baverud V, et al. Characterization of a Rothia-like organism from a mouse: description of Rothia

nasimurium sp. nov. and reclassification of Stomatococcus mucilaginosus as Rothia mucilaginosa comb. nov[J]. Int J Syst Evol Microbiol,2000,50(3):1247-1251.

[2] 李仲兴,赵建宏,杨敬芳. 革兰阳性球菌与临床感染[M]. 北京:科学出版社,2007:435-445.

[3] 刘青芹,李金钟. 龋齿罗氏菌及其临床感染[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(9):981-983.

[4] 金艳,张春和,陈东科,等. 198 株黏液罗氏菌的临床分离情况及耐药性分析[J]. 检验医学杂志,2008,23(5):494-496.

[5] Patrick R,Jo Baron E,Michael A,et al. Manual of clinical Microbiology[M]. Washington D. C. ASM Press,2003:385-386.

[6] Tan R,White V,Servais G,et al. Postoperative endophthalmitis caused by Stomatococcus mucilaginosus[J]. Clin Infect Dis,1994 18(3):492-493.

[7] Pérez-Vega C, Narváez J, Calvo G, et al. Cerebral mycotic aneurysm complicating Stomatococcus mucilaginosus infective endocarditis[J] Scand J Infect Dis,2002,34(11):863-866.

[8] Bureau-Chalot F,Piednoir E,Bazin A,et al. Postoperative spondylodiskitis due to Stomatococcus mucilaginosus in an immunocompetent patient[J]. Scand J Infect Dis,2003,35(2):146-147.

[9] Gruson D,Hilbert G,Pigneux A,et al. Severe infection caused by Stomatococcus mucilaginosus in a neutropenic patient:case report and review of the literature[J]. Hematol Cell Ther, 1998,40(4):167-169.

[10] 金艳,张春和,马金群,等. 黏液罗氏菌的分离和鉴定方法及临床意义分析[J]. 中华检验医学杂志,2007,30(2):231-232.

[11] McWhinney PH,Kibbler CC,Gillespie SH,et al. Stomatococcus mucilaginosus:an emerging pathogen in neutropenic patients[J]. Clin Infect Dis, 1992,14(3):641-646.

[12] Fanourgiakis P,Georgala A,Vekemans M,et al. Bacteremia due to Stomatococcus mucilaginosus in neutropenic patients in the setting of a cancer institute[J]. Clin Microbiol Infect, 2003,9(10):1068-1072.

(收稿日期:2012-07-28)

(上接第 2843 页)

XE-2100 automated hematology analyzer[J]. Lab Hematol,2006,12(1):11-14.

[10] 任春云,昆明超,包丹妮,等. Sysmex XE-2100 血液分析仪定量检测成人网织血小板的方法学评价及参考区间建立[J]. 实验与检验医学,2010,28(5):459-460.

[11] 吕瑞雪,江虹,周晓芳,等. 成都地区健康成人网织血小板比率的

相关因素分析及参考区间研究[J]. 中国输血杂志,2010,23(3):203-204.

[12] Abe Y, Wada H, Tomatsu H, et al. A simple technique to determine thrombopoiesis level using immature platelet fraction(IPF) [J]. Thromb Res,2006,118(4):463-469.

(收稿日期:2012-08-18)