

• 临床检验研究论著 •

铁代谢相关血清学指标在贫血诊断中的应用价值

彭 碧¹, 曾白华¹, 陈小红^{2△}

(1. 绵阳市人民医院检验科, 四川绵阳 621000; 2. 绵阳市中心医院检验科, 四川绵阳 621000)

摘要:目的 了解血清维生素 B₁₂ (VitB₁₂)、叶酸 (FA) 及血清铁蛋白 (SF)、血清转铁蛋白 (TF)、总铁结合力 (TIBC)、血清铁 (SI) 4 项铁代谢指标检测在贫血的诊断和鉴别诊断中的价值。方法 选择该院 2013 年 1~5 月贫血患者 126 例和健康对照组 30 例, 测定其血清中 VitB₁₂、FA、SF、TF、TIBC 和 SI 浓度并进行比较, 贫血患者同时抽取骨髓标本涂片, 经铁染色及形态学检查, 检查结果与上述血清学指标测定结果进行临床诊断符合率的比较。结果 铁代谢相关的各个指标的血清浓度在贫血患者和健康对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 各类贫血均有其较为特异的血清学特征; 126 例贫血患者的临床诊断符合率, 骨髓检查为 82.5%, 明显高于血清学检查 (69.8%) ($\chi^2 = 5.600, P = 0.018$); 但在骨髓形态学不能明确诊断的 23 例贫血患者中, 82.6% (19/23) 血清学指标检测结果符合临床诊断; 两种检查方法的不符合率达 25.4% (32/126)。结论 骨髓检查和血清学检测对贫血诊断的侧重点不同, 各有优势, 不能相互替代。二者联合应用对缺铁性贫血 (IDA) 与慢性病贫血伴缺铁 (ACD/ID)、MDS 与巨幼细胞性贫血 (MA) 以及混合细胞性贫血的鉴别诊断上具有一定的临床价值。

关键词: 维生素 B₁₂; 叶酸; 贫血

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.05.019

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)05-0552-04

Application value of serological markers associated with iron metabolism in anemia diagnosis

Peng Bi¹, Zeng Baihua¹, Chen Xiaohong^{2△}

(1. The Department of Clinical Laboratory, Mianyang People's Hospital, Sichuan 621000, China;

2. The Department of Laboratory Medicine, Mianyang Center Hospital, Sichuan 621000, China)

Abstract: Objective To explore the application value of the detection of vitamin B₁₂ (VitB₁₂), folic acid (FA) and four iron metabolic indexes including serum ferritin (SF), transferrin (TF) and total iron binding capacity (TIBC) and serum iron (SI) in the diagnosis and differential diagnosis of anemia. Methods 126 patients with anemia and 30 healthy controls were enrolled from January to May 2013 and determined serum VitB₁₂, FA, SF, TF, TIBC and SI levels for conducting the comparison with each other. Meanwhile, the patients with anemia were extracted bone marrow to carry out ferric stain and morphological test, their detection results and the results of above-mentioned serological markers determination were performed the comparison of the diagnostic accordance rate. Results The serum levels of various iron metabolism-related indexes had significant differences between the anemia group and the healthy control group ($P < 0.05$), and various different kinds of anemia had their comparatively specific serological characteristics. In 126 cases of anemia, the diagnostic accordance rate of the bone marrow examination was 82.5%, which was significant higher than that of the serological examination (69.8%) ($\chi^2 = 5.600, P = 0.018$); nevertheless, in 23 cases anemia unable to determine the diagnosis by bone marrow examination, the diagnostic accordance rate of the serological examination was 82.6% (19/23); the inconsistent rate of the two examinations was 25.4% (32/126). Conclusion The bone marrow examination and the serological examination have different emphasis points for the anemia diagnosis and have their own advantages, which cannot replace each other. Their combination use has certain clinical value in the differential diagnosis between iron deficiency anemia (IDA) with anemia of chronic disease complicated with iron deficiency (ACD/ID), myelodysplastic syndromes (MDS), megaloblastic anemia (MA) and mixed cellular anemia.

Key words: vitamin B₁₂; folic acid; anemia

贫血是常见的临床症状, 是多种良性和恶性疾病的共同表现^[1]。而临床上贫血鉴别诊断的主要手段常选用骨髓形态学检查。但该法具创伤性且检查结果易影响, 因而在实际应用中受到一定的局限性。近年来, 铁代谢相关血清学指标已广泛应用于贫血诊断, 包括维生素 B₁₂ (VitB₁₂)、叶酸 (FA)、血清铁蛋白 (SF)、总铁结合力 (TIBC)、血清转铁蛋白 (TF) 及血清铁 (SI) 检测等。但其对各类贫血的鉴别诊断价值等报道较少。为此, 本文通过对 126 例贫血患者与 30 例健康对照的铁代谢相关血清学指标的检测结果进行比较, 进一步对贫血患者铁代谢相关血清学指标与骨髓形态学的诊断符合情况进行分析, 旨

在探讨铁代谢相关血清学指标与骨髓形态学对贫血诊断和鉴别诊断的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 绵阳市人民医院 2013 年 1~5 月就诊的贫血患者 126 例, 其中男 59 例, 女 67 例, 年龄 6~90 岁, 中位年龄 47 岁。所有诊断均符合相关疾病诊疗指南或参考文献[2-5]标准。其中良性疾病性贫血 105 例, 包括缺铁性贫血 (IDA) 34 例, 慢性病贫血 (ACD) 22 例, 慢性病贫血伴缺铁 (ACD/ID) 20 例, 巨幼细胞性贫血 (MA) 25 例, 混合细胞性贫血 4 例; 恶性疾病性贫血 21 例, 包括骨髓增生异常综合症 (MDS) 13 例和骨髓

病性贫血 8 例。健康对照组 30 例,其中男 17 例,女 13 例,年龄 21~62 岁,中位年龄 43 岁。所有受试者检测前 3 月内均无输血及铁剂、FA、VitB₁₂ 治疗史。

1.2 方法 所有受试者均收集血清进行铁代谢相关指标检测。VitB₁₂、FA 和 SF 测定采用 Roche E170 电化学发光仪,试剂为 Roche 配套试剂;TIBC、SI 和 TF 采用日立 7600 全自动生化仪测定。贫血患者进一步采取骨髓小粒丰富的骨髓涂片进行形态学检查和铁染色。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件包进行,计数资料用 χ^2 检验。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组资料差异性采用方差分析,组间比较采用 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

表 1 各组铁代谢相关血清学指标检测结果比较

疾病	<i>n</i>	VitB ₁₂ (pg/mL)	FA(ng/mL)	SF(ng/mL)	TF(g/L)	TIBC(μmol/L)	SI(μmol/L)
IDA	34	426±198	9.63±5.70	18.6±49.8*	3.64±0.90*	72.0±13.4*	6.9±4.4*
CACD	22	397±187	12.44±6.91	131.0±96.4	2.70±0.62	47.9±7.2*	7.2±3.1*
ACD/ID	20	444±349	9.21±4.69	52.1±77.7*	3.68±0.59*	68.1±8.7*	6.0±2.2*
MA	25	76±47*	7.26±4.46*	316.8±184.2*	1.78±0.23*	43.6±5.2*	21.6±7.4
混合细胞性贫血	4	154±81*	9.02±5.94	9.9±27.2*	3.57±0.68*	67.2±6.0	5.2±2.1*
MDS	13	1201±404*	11.93±9.17*	897.0±447.5*	1.77±0.29*	51.7±10.6*	5.5±1.7*
骨髓病性贫血	8	725±260*	14.84±9.68	417.6±426.4*	1.86±0.38*	50.7±13.4*	21.5±11.8
健康对照组	30	419±156	10.09±4.17	171.0±132.5	2.81±0.52	58.7±10.1	18.8±7.9
<i>F</i>		32.587	2.30	33.222	35.625	25.020	30.246
<i>P</i>		0.000	0.030	0.000	0.000	0.000	0.000

* : $P < 0.05$,与健康对照组比较。

表 2 各类贫血中骨髓检查与血清学指标的临床诊断符合率的比较

疾病	<i>n</i>	骨髓检查符合率[<i>n</i> (%)]	血清学结果符合率[<i>n</i> (%)]	χ^2	<i>P</i>
IDA	34	29(85.3)	28(82.4)	0.108	0.742
ACD	20	20(100.0)	20(100.0)	0.000	1.000
ACD/ID	22	20(90.9)	12(54.5)	7.333	0.007
MA	25	18(72.0)	24(96.0)	5.357	0.021
混合细胞性贫血	4	0(0.0)	4(100.0)	8.000	0.029
MDS	13	9(46.2)	—	—	—
骨髓病性贫血	8	8(100.0)	—	—	—
合计	126	104(82.5)	88(69.8)	5.600	0.018

— :表示不能使用血清学指标做明确诊断。

表 3 骨髓形态学疑诊,结合血清学指标确诊的病例

临床诊断	<i>n</i>	骨髓检查			血清学指标
		骨髓形态学意见	外铁	内铁	
IDA	5	增生性贫血	无渣,无法观察	(—)	SF↓ SI↓ N TIBC↑ TF↑
ACD/ID	2	粒系核左移或成熟障碍	无渣,无法观察	5%~10%	SI↓ 或 N SF↓
MA	7	红系轻度巨幼样改变	++~++++	23%~58%	VitB ₁₂ ↓ FA↓
混合细胞性贫血	4	IDA	(—)	(—)~7%	VitB ₁₂ ↓ FA↓ SI↓ SF↓
MDS-RA	4	红系巨幼样改变,疑似 MA	++~++++	38%~76%	VitB ₁₂ ↑ FA↑ SI↓ SF↑

表 4 骨髓形态学与血清学指标结果不相符的病例

临床确诊	n	临床初诊	骨髓形态学意见	血清学指标结果
IDA	6	IDA	IDA*	SIN SFN#
IDA	5	IDA	增生性贫血#	SI↓ SF↓*
ACD/ID	10	ACD	ACD/ID*	SIN SF↑#
ACD/ID	2	ACD	炎症性改变#	SI↓ SF↓*
MDS-RA	4	MA	MA#	VitB ₁₂ ↑或NFA↑或NSF↑△
VitB簇反应性MA	1	MA	MA*	VitB ₁₂ ↑FA↑SF↑#
混合细胞性贫血	4	混合细胞性贫血	IDA#	VitB ₁₂ ↓FA↓SI↓SF↓*

*:符合临床诊断;#:不符合临床诊断;△:不能明确诊断。

3 讨 论

贫血是多种不同性质疾病的共同表现,不同疾病引起的贫血,其治疗方案不尽相同^[3-5]。因此,正确鉴别和区分不同类型的贫血,在临床治疗中具有指导意义。骨髓检查是鉴别不同性质贫血的重要手段,而近年来铁代谢相关指标检测也广泛用于贫血的鉴别诊断中。本文研究发现,各种不同类型的贫血患者与健康人群,其铁代谢相关指标的血清浓度比较差异有统计学意义($P<0.05$),并且不同疾病引起的贫血也具有各自的铁代谢相关指标的血清谱特征。由此可见,铁代谢相关指标检测可以用于贫血的鉴别诊断,其临床诊断符合率为64.3%,但明显较骨髓检查的临床诊断符合率(82.5%)低($\chi^2=5.600, P=0.018$)。然而在骨髓形态学不能明确诊断的22例贫血病例中,18例(81.8%)铁代谢相关指标检测结果与临床诊断相符。

SF、TF、TIBC和SI等血清铁代谢指标能够定量评价机体铁的状态,而准确估计机体铁状态是临床上鉴别IDA、ACD及ACD/ID的关键。IDA和ACD是临床上最常见的两类贫血,形态上均表现为小细胞低色素性,骨髓形态学上极易误诊^[6]。虽然骨髓铁染色才是反映储存铁的金标准,能够有效区分二者,但由于取材欠佳等原因,仍有约20%的骨髓标本无法对储存铁的含量做出正确的判断^[7]。本文研究发现,在IDA和ACD组中,铁代谢指标与骨髓检查的临床诊断符率无显著性差异($\chi^2=0.108$ 和 $0.000, P=0.742$ 和 1.000),仅有6例骨髓检查确诊的IDA患者,其SF、SI结果正常,提示为不典型的IDA,而因取材稀释无法进行骨髓铁染色的5例增生性贫血和2例炎症性贫血患者,最终通过血清学指标分别确诊为5例IDA和2例ACD/ID。研究结果表明,血清SF浓度降低可以作为诊断IDA可靠而且敏感的指标,而血清TIBC浓度测定可以作为鉴别诊断IDA与ACD的有效指标。然而,当ACD合并IDA时,血清学指标的临床诊断符合率仅达45.5%,远远低于骨髓检查的符合率90.9%($\chi^2=7.333, P=0.007$)。这可能与SF也是急相反应蛋白有关,ACD的炎症状况可使其升高^[8],因此,不能有效判断出ACD合并IDA的情况。由此可见,SF、TIBC、TF及SI等铁代谢指标对单纯性缺铁性贫血的实用价值更大,骨髓铁染色仍然是鉴别铁缺乏最可靠的方法;对于不典型的IDA以及ACD/ID的鉴别诊断仍应以骨髓检查为主。

对于同是大细胞性贫血的MA和MDS而言,单凭形态学观察,两者不易区分,而血中VitB₁₂和FA浓度检测,有助于二者的鉴别。本文研究发现,血清VitB₁₂和(或)FA水平在MA中降低,而在MDS中则升高。并且96.0%(24/25)MA血清学结果符合临床诊断,而骨髓检查的临床诊断符合率仅72.0%(18/25),明显低于血清学结果($\chi^2=5.357, P=0.021$)。骨髓

检查不能确诊MA、仅显示红系轻度巨幼样变的7例贫血病例,其血清VitB₁₂和(或)叶酸水平降低,血清学结果均支持诊断。表明血清VitB₁₂和(或)FA含量测定对诊断MA价值较高,特别是在MA形态不典型时。而血清学不符合临床诊断的MA仅1例,为VitB簇反应性MA,它是由于细胞对VitB利用障碍^[9],可使细胞内的VitB缺乏,而细胞外VitB和(或)FA堆积,导致血清含量反而增高,这种贫血患者,如仅靠血清学指标判断,易引起误诊或漏诊。值得注意的是,研究证实近50%MA患者合并铁的缺乏^[10],引起混合细胞性贫血,此类贫血具有双相贫血的特点,造成形态学特征不典型,引起漏诊。本文中4例混合细胞性贫血,骨髓内外铁染色显示缺乏或减少,因而骨髓检查诊断为IDA,但是根据血清VitB₁₂和(或)FA含量降低,才最终确诊为混合细胞性贫血。故将骨髓检查和血清学指标联合应用,可提高此类贫血的检出率。

骨髓病性贫血是骨髓被肿瘤细胞或异常组织浸润,造血骨髓微环境遭受破坏,造血功能受损引起的贫血。主要包括恶性肿瘤或白血病细胞骨髓浸润,骨髓纤维化所引起的贫血。其确诊均需骨髓检查^[11],而血清学指标则具有辅助诊断价值^[12-13],特别是在骨髓转移癌中,因骨髓纤维化,行骨髓穿刺时可致干抽,血清学指标特别是SF含量的测定的指导意义重大。本文2例骨髓转移癌患者,临床表现为极重度贫血(血红蛋白小于30g/L),多次骨髓取材均为稀释骨髓象,但血清SF、VitB₁₂水平异常增高,表现为恶性疾病性贫血的特点,最终通过骨髓活检、骨髓组织印片确诊。研究证明,动态监测血清SF、FA和维生素B₁₂水平可作为预测恶性血液病病情进展预测及疗效观察的有效指标^[14-15]。

尽管铁代谢相关血清学指标检测具有快速、无创伤性、早期诊断等优点,越来越广泛地被应用于临床,但部分临床医生直接将其作为贫血患者的诊断性实验,这种做法并不可取。本研究发现,对于骨髓形态学不能明确诊断的,结合血清学指标检查确诊的病例23例(18.3%),骨髓检查和血清学指标检测不相符合率达25.4%(32/126),二者对贫血诊断的侧重点不同,各有优势,不能相互替代。前者是贫血诊断的主要检查方法,能够对细胞的形态特征,比例提供明确依据,还可反映骨髓有核细胞的增生情况,较血清学指标更加直观全面;血清学指标可作为骨髓形态学有力的补充。二者联合应用,在IDA、ACD/ID、混合细胞性贫血、MDS和MA的诊断和鉴别诊断上具有一定的临床价值。

参考文献

[1] 王崇海. 血液学与血液检验学[M]. 北京:学苑出版社,1990:164-165. (下转第556页)

表 1 各组患儿各年龄段血清尘螨特异性 IgE 阳性率比较

年龄(岁)	观察组		对照组	
	n	阳性率[n(%)]	n	阳性率[n(%)]
<3	11	5(45.5)	8	1(12.5)
3~<7	18	13(72.2)	16	2(12.5)
7~<12	23	20(87.0)	20	2(10.0)

3 讨 论

儿童以尘螨为过敏原造成机体慢性气道炎症,导致哮喘的疾病称为小儿尘螨过敏性哮喘。它是首先以肺内嗜酸性粒细胞聚合在一起,其次肺内黏液大量分泌,然后产生呼吸道慢性炎症,造成气道反应性增高,出现哮喘发作。其中气道高反应性与特异性 IgE 关系紧密。特异性 IgE 是引起变态反应的主要病因,健康人血清中含有 IgE 抗体比较少,而出现变态反应的哮喘疾病的患者血清中 IgE 抗体非常高,所以尘螨是造成过敏性反应主要因素之一,与血清免疫球蛋白有密切的关系^[2-5]。

哮喘患儿究竟对什么过敏原过敏,这需要过敏性疾病的特异性诊断。特异性诊断有不成熟的方面,如内源性、外源性、自身性过敏原检查就无能为力,但特异性 IgE 检测还是检查过敏原最好的手段,而且特异性 IgE 检测采用免疫化学技术,目的测定 SIgE 浓度,这种方法安全性高准确度精确,影响因素少。

本文研究显示,观察组的血清尘螨特异性 IgE 浓度为(152.78±48.95)U/mL;对照组的血清尘螨特异性 IgE 浓度为(25.62±6.49)U/mL,观察组的血清尘螨特异性 IgE 浓度显著高于对照组,这充分反映了小儿哮喘患儿中血清含有大量尘螨特异性 IgE 可诱发哮喘,特异性 IgE 水平在小儿哮喘的发病机制中重要因素。在治疗小儿哮喘过程中,血清尘螨特异性 IgE 检测中的特异性 IgE 浓度水平反映阶段性治愈小儿哮喘的重要指标。观察组血清尘螨特异性 IgE 检测结果:<3 岁患儿阳性率为 45.5%;3~<7 岁患儿阳性率为 72.2%;7~<12 岁患儿阳性率为 87.0%,总阳性率为 73.1%,明显高于健康儿童的特异性 IgE 阳性率 11.4%。这充分说明 52 例小儿哮喘患儿大部分跟尘螨过敏有直接关系,是儿童哮喘的主要过敏原,并且尘螨过敏原阳性率跟年龄有很大关系,年龄越大阳性率越高。这对于小儿哮喘防治具有更强的针对性。

综上所述,血清尘螨特异性 IgE 检测对小儿哮喘过敏原的诊断具有重要的价值,检测的特异性 IgE 浓度水平,成为治愈小儿哮喘的重要指标,避免尘螨感染,防止小儿哮喘初发和复发。血清尘螨特异性 IgE 检测对于防治各个阶段小儿哮喘具有有效性、科学性、针对性,对临床治疗、诊断、预防均具有重要的指导作用,值得临床推广应用^[6-10]。

参考文献

[1] 陈燕华,王红.哮喘儿童血清总 IgE,尘螨特异性 IgE 检测分析[J]. 华中医杂志,2000,24(2):67-68.

[2] 刘丽,鲁继荣,咸焕吉,等.长春市 0~14 岁儿童支气管哮喘患病情况调查分析[J]. 吉林大学学报:医学版,2005,31(1):149-151.

[3] 张媛,刘承耀,张罗.过敏性鼻炎血清特异性 IgE 与皮肤点刺试验的关联性分析[J]. 首都医科大学学报,2009,30(6):733-736.

[4] da Cruz L,Coley BF,Dorn J,et al. The Argus II epiretinal prosthesis system allows letter and word reading and long-term function in patients with profound vision loss[J]. Br J Ophthalmol. 2013,97(5):632-636.

[5] Márquez S, Tessema B, Clement PA., et al. Development of the ethmoid sinus and extramural migration: the anatomical basis of this paranasal sinus. [J]. Anat Rec (Hoboken), 2008, 291(11): 1535-1553.

[6] Wormald PJ. The agger nasi cell; the key to understanding the anatomy of the frontal recess[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2003,129(5):497-507.

[7] Choi BI, Lee HJ, Han JK, et al. Detection of hypervascular nodular hepatocellular carcinomas: value of triphasic helical CT compared with iodized-oil CT[J]. AJR Am J Roentgenol, 1997, 168(1): 219-224.

[8] Khan MA, Combs CS, Brunt EM, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2000, 32(5): 792-797.

[9] Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2010, 11(1): 61-74.

[10] Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(8): 1983-1992.

(收稿日期:2013-10-16)

(上接第 554 页)

[2] 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.

[3] Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB, et al. Guidelines for the management of Iron deficiency anaemia[J]. Gut, 2000, 46(3/4): A1-A5.

[4] Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: myelodysplastic syndromes [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2011, 9(1): 30-56.

[5] 李晓智. 缺铁性贫血的诊断治疗进展[J]. 中国医药指南, 2013, 11(17): 492-493.

[6] 丛玉隆,李顺义,卢兴国. 中国血细胞诊断学[M]. 北京:人民军医出版社,2010:18.

[7] 赵成艳,王忠利,何晓琳. 慢性病贫血患者血清铁指标及骨髓内外铁检测的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2008, 12(5): 628-631.

[8] 鲁然. 转铁蛋白受体和铁蛋白在缺铁性贫血诊断中的意义[J]. 实用医技杂志, 2007, 14(13): 1690-1691.

[9] Miller JW, Garrod MG, Rockwood AL, et al. Measurement of total vitamin B₁₂ and holotranscobalamin, singly and in combination, in

screening for metabolic vitamin B₁₂ deficiency [J]. Clin Chem, 2006, 52(2): 278-285.

[10] 邓家栋,杨崇礼,杨天楹,等. 邓家栋临床血液学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2001:506.

[11] 郑光辉,赵英智,郝凯峰. 骨髓转移瘤 26 例分析[J]. 中国医药导报, 2007, 4(29): 167-168.

[12] 胡影,张新房. MDS 患者 β₂-MG 和 SF 及 CRP 检测的临床意义[J]. 中国现代医生, 2007, 45(20): 110-111.

[13] 邱梅娜,徐坚强. 急性髓细胞白血病血患者血清铁蛋白和 β₂-微球蛋白联合检测的临床意义[J]. 浙江中西医结合杂志, 2012, 22(1): 49-50.

[14] 段美庆. 骨髓增生异常综合征(MDS)病人血清铁蛋白、叶酸及维生素 B₁₂ 水平分析[J]. 内蒙古医学院学报, 2012, 34(S4): 791-792.

[15] 方志坚,余延芳,王明迪,等. 血清铁蛋白测定在急性慢性白血病中的临床意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(33): 3710-3711.

(收稿日期:2013-10-25)