论著·临床研究

网织红细胞相关参数在珠蛋白生成障碍性贫血和缺铁性贫血中的诊断价值*

彭　碧，马永能，何　芳，邱晓勤，欧洪菊，欧阳清慧
（绵阳市第三人民医院检验科，四川绵阳 621000）

摘　要：目的　探讨网织红细胞相关参数在珠蛋白生成障碍性贫血（简称地贫）和缺铁性贫血（IDA）中的诊断价值。**方法**　采用 XN-1000 全自动血细胞分析仪对 56 例 IDA 患者（IDA 组）、48 例地贫患者（地贫组）、45 例体检健康者（对照组）的网织红细胞百分比（Ret%）、网织红细胞绝对值（Ret#）、未成熟网织红细胞比率（IRF）、低荧光强度网织红细胞比率（LFR）、中等荧光强度网织红细胞比率（MFR）、高荧光强度网织红细胞比率（HFR）、网织红细胞血红蛋白含量（Ret-He）进行检测并比较分析。**结果**　IDA 组、地贫组 Ret%、Ret#、IRF、MFR、HFR 高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；IDA 组、地贫组 Ret-He、LFR 低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。IDA 组 Ret-He 水平与地贫组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。地贫组 LFR% 与 IDA 组比较明显降低，差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论**　网织红细胞参数在地贫和 IDA 的临床鉴别诊断中具有重要意义。

关键词：网织红细胞；　珠蛋白生成障碍性贫血；　缺铁性贫血
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2018.02.008　　**中图法分类号：**R725.5
文章编号：1673-4130(2018)02-0153-03　　**文献标识码：**A

Diagnostic value of reticulocyte related parameters in thalassemia and iron deficiency anemia*

PENG Bi, MA Yongneng, HE Fang, QIU Xiaoqin, OU Hongju, OUYANG Qinghui
(*Department of Clinical Laboratory, Mianyang Municipal Third People's Hospital, Mianyang, Sichuan* 621000, *China*)

Abstract: Objective　To explore the diagnostic value of reticulocyte related parameters in thalassemia and iron deficiency anemia(IDA). **Methods**　Ret%, Ret#, IRF, LFR, MFR, MFR and Ret-He were detected in 56 cases of IDA(IDA group), 48 cases of thalassemia(thalassemia group) and 45 healthy individuals undergoing the physical examinations(control group) by adopting the XN-1000 automated blood cells analyzer. Then the results were compared among 3 groups. **Results**　Ret%, Ret#, IRF, MFR and HFR in the IDA group and thalassemia group were higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$); Ret-He and LFR in the IDA group and thalassemia group were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The Ret-He level had statistically significant difference between the IDA group and thalassemia group ($P<0.05$). LFR% in the thalassemia group was significantly decreased compared with the IDA group ($P<0.05$). **Conclusion**　The reticulocyte parameters have the important significance in clinical differentiation diagnosis of thalassemia and IDA.

Key words: reticulocyte;　thalassemia;　iron deficiency anemia

珠蛋白生成障碍性贫血（简称地贫）和缺铁性贫血（IDA）属于小细胞低色素性贫血，临床上通常采用红细胞参数、铁代谢指标、骨髓铁染色、血红蛋白（Hb）电泳试验检测进行鉴别诊断，但在临床应用中具有一定的局限性[1-4]。网织红细胞是骨髓释放至外周血的成熟红细胞的前体红细胞，临床上常用来评估骨髓造血功能及红细胞的生成状态[5]。近年来，随着网织红细胞自动分析仪在临床上的应用，网织红细胞相关参数对贫血的研究已有报道[5-6]。为详细探讨网织红细胞相关参数在上述两种贫血中的诊断价值，现将开展的研究结果报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　收集 2016 年 1－12 月绵阳市第三

*　**基金项目：**四川省绵阳市科技局应用技术研究与开发资金项目（12C006-10）。
作者简介：彭碧，女，副主任技师，主要从事临床血液学检验技术研究。
本文引用格式：彭碧，马永能，何芳，等. 网织红细胞相关参数在珠蛋白生成障碍性贫血和缺铁性贫血中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志，2018，39(2)：153-155.

人民医院门诊、住院部明确诊断为 IDA 和地贫患者共 104 例。IDA 患者 56 例(IDA 组),其中男 24 例,女 32 例,年龄 22～75 岁;地贫患者 48 例(地贫组),其中男 14 例,女 34 例,年龄 4～60 岁,地贫组中 α-地贫 20 例,β-地贫 28 例。另选取同期本院体检中心的健康体检者 45 例作为对照组,其中男 20 例,女 25 例,年龄 19～56 岁。

1.2　诊断标准　贫血诊断标准:男性 Hb＜120 g/L,女性 Hb＜110 g/L。采用 XN-1000 全血细胞分析仪检测血常规,对红细胞平均体积(MCV)＜80 fL 和(或)平均红细胞血红蛋白含量(MCH)＜25 pg 的地贫初筛阳性者,进行 Hb 电泳及地贫基因诊断以进一步确诊[7]。IDA 诊断标准:(1)小细胞低色素性贫血;(2)有明确的缺铁病因和临床表现;(3)血清铁蛋白(SF)＜14 μg/L 和(或)骨髓小粒可染铁消失[8]。

1.3　仪器与试剂　日本 Sysmex 公司 XN-1000 全自动血细胞分析仪及原装配套试剂。

1.4　方法　乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K_2)真空采血管采集受试者新鲜静脉血 2.0 mL,充分混匀后,立即在 XN-1000 全自动血细胞分析仪上进行血细胞分析检测。网织红细胞分析采用核酸荧光染色法结合流式细胞技术,即特异性荧光染料与网织红细胞内的 RNA 结合后,通过流式细胞技术对网织红细胞进行定量检测。各组的网织红细胞相关参数进行比较分析,7 项网织红细胞参数分别为网织红细胞百分比(Ret%)、网织红细胞绝对值(Ret#)、未成熟网织红细胞指数(IRF)、低荧光强度网织红细胞比率(LFR)、中等荧光强度网织红细胞比率(MFR)、高荧光强度网织红细胞比率(HFR)、网织红细胞血红蛋白含量(Ret-He)。

1.5　统计学处理　采用统计学软件 SPSS19.0 进行分析处理,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组资料差异性比较采用单因素方差分析,组间比较采用单因素方差分析 LSD 检验,$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。采用 BOX 箱图(Boxplot)分析 Ret-He、LFR 在各组中的分布情况。

2　结　　果

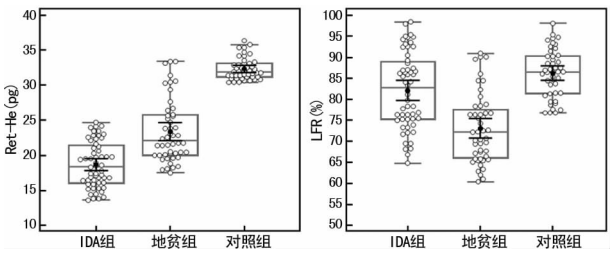
2.1　各组网织红细胞相关参数比较　IDA 组和地贫组 RET%、Ret#、IRF、MFR 和 HFR 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);IDA 组、地贫组 Ret-He、LFR 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。IDA 组 Ret-He 水平与地贫组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。地贫组 LFR 与 IDA 组比较明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1　各组网织红细胞相关参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Ret%(%)	Ret#(×10^9/L)	IRF(%)	LFR(%)	MFR(%)	HFR(%)	Ret-He(pg)
地贫组	48	3.12±1.04*	135.5±30.2*△	26.88±7.36*△	73.10±8.32*△	15.72±2.60*△	10.93±6.38*△	23.41±4.45*△
IDA 组	56	2.87±1.09*	110.7±28.2*	17.87±7.68*	82.11±9.03	11.84±4.22*	6.03±5.07*	18.69±3.22*
对照组	45	1.87±0.49	90.6±16.8	11.79±4.46	86.23±5.74	8.40±2.97	3.68±2.39	32.32±1.55
F		20.63	17.51	59.08	33.29	54.04	26.22	213.53
P		＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 IDA 组比较,△ $P<0.05$

2.2　Ret-He、LFR 在各组中的分布情况　IDA 组的 Ret-He 明显低于地贫组与对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);地贫组的 LFR 低于 IDA 组、对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),而 IDA 组的 LFR 与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 1。



注:Box 箱体内黑色圆点表示均值 $\bar{x}$;Box 箱体内"工"形的上或下横线分别表示均值 $\bar{x}$ 的 95%*CI* 的上限或下限;Box 箱体上的 3 条线从下至上分别表示 P_{25}、M 和 P_{75};最上部的横线为 Whisker 上限,表示距 Box 箱体上部 1.5 倍四分位距的最大数据点;最下部的横线为 Whisker 下限,表示距 Box 箱体下部 1.5 倍四分位距的最小数据点

图 1　Ret-He、LFR 在各组中的分布情况

3　讨　　论

地贫也称海洋性贫血,是由于遗传性珠蛋白基因缺失或突变,使 Hb 中的一种或一种以上珠蛋白肽链合成不足或缺失所致的慢性溶血性贫血,我国南方地区发病率较高且目前尚无有效的治疗方法。IDA 作为全世界发病率最高的营养缺乏性疾病之一,是由于机体铁摄入不足、吸收障碍或丢失过多,导致体内储存铁耗尽,继而引起 Hb 合成减少的增生性贫血。尽管地贫和 IDA 发病机制不同,却同属小细胞低色素性贫血,单纯依靠红细胞的形态改变进行判断,极易误诊。由于二者的治疗及预后均存在较大差异,临床上寻找简单、准确的方法对这两种贫血进行鉴别诊断尤为重要。

目前,基因分析已成为临床诊断地贫的"金标准",但因其检测费用高,实验操作繁琐费时,基层医院难以广泛推广。常用的地贫初筛试验如 Hb 电泳,灵敏度不及红细胞参数中的 MCV 和 MCH,且血红

蛋白 A2(HbA2)在重度 IDA、铁粒幼贫血及铅中毒时可减低，从而增加地贫漏诊率[1,9]。尽管 SF 灵敏度高，但因其为急性时相反应蛋白，受机体生物变异影响大，炎性反应时对 IDA 诊断的特异度低，常需与其他铁代谢指标联合应用[8]。虽然骨髓小粒可染铁消失是诊断铁缺乏的“金标准”，也因骨髓穿刺的侵入性损害，使患者依从性差。同时，这些筛查实验还存在检测周期长、费用昂贵、实验室要求高、基层医院无法开展等缺点。

网织红细胞是外周血中成熟红细胞的前体细胞，属于尚未完全成熟的红细胞。网织红细胞相关参数是反映骨髓造血功能及判断贫血的重要指标，其检测模块已成为现代血细胞分析仪的重要组成部分，不仅能进行 Ret%和 Ret＃计数，还可根据荧光强度的强弱将网织红细胞分为 HFR、MFR 和 LFR，并计算出 IRF 和 Ret-He。荧光强度越高，表示网织红细胞越幼稚。正常情况下，外周血中幼稚网织红细胞数量很少，即 IRF 较少，LFR 较高。当骨髓造血功能活跃时，幼稚网织红细胞释放入外周血，即 LFR 降低，MFR 和 HFR 显著增高。本研究发现，IDA 组和地贫组的 Ret%及 Ret＃均显著高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)，提示 IDA 和地贫均存在骨髓造血功能活跃，红系增生旺盛的特征。另外 IDA 以明显 Hb 减少为特征，而地贫以红细胞体积减小为特征，Hb 相对稳定，即地贫出现红细胞数量增多、Hb 减低的分离现象[10-11]。由此可见，Ret%对于地贫和 IDA 的鉴别意义不及 Ret＃。

本研究还发现，由于贫血会刺激骨髓造血功能增强，释放入血的幼稚网织红细胞随之增加，导致 HFR、MFR 和 IRF 增高，LFR 降低。实验结果提示，地贫组各数据变化更为明显，说明地贫患者的骨髓受到贫血和溶血的双重刺激，幼稚网织红细胞增生更旺盛。为了更好地运用网织红细胞相关参数对这两组贫血患者进行鉴别，本文采用 BOX 箱图(Boxplot)分析 Ret-He 及 LFR 在 IDA 组和地贫组的分布情况。有研究表明，Ret-He 是机体铁缺乏的实时反映，其在红细胞或网织红细胞的整个生命周期中是恒定的，且不受急性时相反应的影响，可作为功能性铁缺乏及 IDA 的一项早期诊断鉴别指标[12-13]。除了铁缺乏，地贫也会导致 Ret-He 水平的降低[10]，这在本研究中也得到证实。本文 Boxplot 显示 IDA 组和地贫组 RET-He 水平均降低，与对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)，其中 IDA 组降低幅度最大，与地贫组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。由此，进一步证实其对 IDA 的诊断和鉴别意义。至于 LFR，Boxplot 显示地贫组 LFR 值明显低于对照组及 IDA 组，差异有统计学意义($P<0.05$)；而 IDA 组 LRF 与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。这是因为地贫患者的红细胞在骨髓及脾脏被破坏，骨髓代偿性造血使幼稚网织红细胞比例增高，但生成的异常幼稚网织红细胞寿命短易被破坏，仅有少量能发育为成熟红细胞，这种“无效造血”导致 LFR 的明显降低。因此，网织红细胞相关参数不仅可用于地贫的鉴别诊断，还能提示地贫的严重程度。

综上所述，地贫、IDA 由于病因不同，骨髓生成释放网织红细胞的机制也不同。网织红细胞相关参数的合理运用，不仅能较好地反映骨髓造血功能及红细胞系统的增生情况，还对地贫、IDA 有重要的鉴别诊断意义。

参考文献

[1] 李莉艳，李强，宋兰林，等. MCV、MCH 和血红蛋白 A2 检测在地中海贫血筛查中的价值[J]. 中华妇产科杂志，2012，47(2)：96-100.

[2] 汪彦屿，付书南，史实，等. 红细胞系统参数对三种血细胞低色素性贫血的诊断价值[J]. 遵义医学院学报，2012，35(5)：414-415.

[3] 张小玲，罗开源，宋涛，等. MCV、MCH 联合 Hb 电泳在地中海贫血干预中的意义探讨[J]. 赣南医学院学报，2015，35(1)：85-86.

[4] 刘贵建，孙士鹏. 地中海贫血的实验诊断：项目和方法的选择及临床应用评价[J]. 中华检验医学杂志，2012，35(5)：385-389.

[5] 何艳，高发平. 地中海贫血患者的红细胞及网织红细胞参数分析[J]. 当代医学，2010，16(28)：17.

[6] 柯宗明. 红细胞及网织红细胞参数在轻型 β 地贫与缺铁贫鉴别临床研究[J]. 实用临床医药杂志，2013，17(15)：165-167.

[7] 代宏剑，温柏平. 地中海贫血的实验室诊断进展[J]. 国际检验医学杂志，2011，32(2)：251-252.

[8] 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，2007：29-34.

[9] 曾华，张智贤，倪李佳，等. 网织红细胞血红蛋白含量在 β-地中海贫血和缺铁性贫血患者中的变化研究[J]. 实验与检验医学，2013，31(3)：205-207.

[10] 冯戟，罗丹，马红雨. 网织红细胞血红蛋白含量诊断无贫血缺铁的临床价值[J]. 山东医药，2012，52(31)：75-76.

[11] 张永良，汪伟山，周玉球，等. α-地中海贫血基因型和红细胞参数关系的研究[J]. 中华检验医学杂志，2012，35(5)：418-422.

[12] MAST A E, BLINDER M A, LU Q, et al. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of Iron deficiency[J]. Blood, 2002, 99(4): 1489-1491.

[13] 王建中. 网织红细胞血红蛋白含量测定诊断铁缺乏研究进展[J]. 中华检验医学杂志，2005，28(12)：1324-1326.

(收稿日期：2017-06-25　修回日期：2017-09-18)