

• 论 著 •

网织红细胞新参数对贫血性疾病的诊断价值*

贾连玲, 欧红玲, 王 欢, 赵海娇, 李 梦, 王欣茹[△]

火箭军特色医学中心检验科, 北京 100088

摘 要:目的 探讨网织红细胞百分率(RET%)、高荧光强度网织红细胞百分率(HFR%)、中荧光强度网织红细胞百分率(MFR%)、低荧光强度网织红细胞百分率(LFR%)、未成熟网织红细胞比率(IRF%)、网织红细胞血红蛋白含量(RET-He)这些网织红细胞新参数对各类贫血性疾病的诊断价值,为贫血性疾病的诊断治疗提供参考依据。方法 选取 2017 年 8 月至 2020 年 3 月在该院初诊为贫血的患者 98 例作为研究对象。根据贫血类型分为巨幼细胞性贫血组 11 例,溶血性贫血组 16 例,再生障碍性贫血组 20 例,缺铁性贫血组 30 例和肾性贫血组 21 例。另选取该院体检健康者 30 例作为对照组。检测并分析各组网织红细胞新参数(RET%、HFR%、MFR%、LFR%、IRF%、RET-He)。结果 与对照组比较,贫血组患者网织红细胞新参数 RET%、HFR%、MFR%有不同程度的增高,缺铁性贫血组 RET-He 低于对照组,肾性贫血组 RET-He 低于对照组,溶血性贫血组 RET-He 高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。经受试者工作特征(ROC)曲线分析,RET-He、RET%、LFR%、HFR%均对缺铁性贫血有较高定的诊断价值,其中 RET-He 诊断缺铁性贫血时的曲线下面积为 0.978,敏感度和特异度分别为 96.7%和 96.7%。结论 网织红细胞新参数 RET-He、RET%、IRF%、LFR%、MFR%、HFR%对贫血性疾病的鉴别和诊断具有一定的应用价值,且简便、快速、价廉,值得临床推广应用。

关键词:网织红细胞; 网织红细胞血红蛋白含量; 贫血; 鉴别和诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.13.007

中图法分类号:R446.11;R556

文章编号:1673-4130(2021)13-1563-04

文献标志码:A

The diagnostic value of reticulocytes parameters for various anemia disease*

JIA Lianling, OU Hongling, WANG Huan, ZHAO Haijiao, LI Meng, WANG Xinru[△]

Department of Clinical Laboratory, PLA Rocket Force Characteristic

Medical Center, Beijing, 100088, China

Abstract: **Objective** To study the diagnostic value of reticulocytes percentage (RET%), high fluorescence reticulocytes percentage (HFR%), medium fluorescence reticulocytes percentage (MFR%), low fluorescence reticulocytes percentage (LFR%), immature reticulocytes ratio (IRF%), reticulocytes hemoglobin content (RET-He) for various anemia diseases, so as to provide reference for diagnosis and treatment of anaemic diseases. **Methods** A total of 98 patients with anemia newly diagnosed in our hospital from August 2017 to March 2020 were selected as the research subjects. According to the type of anemia, they were divided into megaloblastic anemia group (11 cases), hemolytic anemia group (16 cases), aplastic anemia group (20 cases), iron deficiency anemia group (30 cases) and nephrotic anemia group (21 cases). Another 30 healthy subjects were selected as the control group. The related parameters of reticulocytes (RET%, HFR%, MFR%, LFR%, IRF%, RET-He) were detected and analyzed. **Results** Compared with the control group, reticulocyte parameters (RET%, HFR% and MFR%) were increased to varying degrees in the anemia group. RET-He in the iron-deficiency anemia group was lower than that in the control group, that in the nephrotic anemia group was lower than that in the control group, and that in the hemolytic anemia group was higher than that in the control group, with statistical significance ($P < 0.01$). ROC curve analysis showed that RET-He, RET%, LFR% and HFR% all had high diagnostic value for iron deficiency anemia. The area under the curve of RET-He in the diagnosis of iron deficiency anemia was 0.978, and the sensitivity and specificity were 96.7% and 96.7%, respectively. **Conclusion** The reticulocyte parameters RET-He, RET%, IRF%, LFR%, MFR% and HFR%

* 基金项目:全军医学科技青年培育计划孵育项目(16QNP30)。

作者简介:贾连玲,女,技师,主要从事临床检验研究。 [△] 通信作者, E-mail: wangxinru@126.com。

本文引用格式:贾连玲,欧红玲,王欢,等.网织红细胞新参数对贫血性疾病的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2021,42(13):1563-1566.

have certain application value in the differentiation and diagnosis of anaemic diseases, which are simple, rapid and inexpensive, and worthy of clinical application.

Key words: reticulocytes; reticulocytes hemoglobin content; anemia; differentiation and diagnosis

贫血是由多种原因引起的循环血液中红细胞计数、血红蛋白量及血细胞比容低于参考值下限的一种症状。它是常见的血液系统疾病之一,发病机制复杂,类型繁多,临床医生在初步诊断这类疾病时有一定的困难。贫血的症状和体征涉及全身各器官,影响多组织多系统功能,因此早期正确分析诊断并鉴别贫血类型至关重要^[1,2],虽然其检测指标很多,但大多数检测方法费时、费力,易受主观因素影响,且诊断的敏感度不高。

网织红细胞是尚未完全成熟的红细胞,是公认的反映骨髓造血功能和判断贫血及相关疾病疗效的重要指标^[3]。随着血液分析仪分析技术的不断进步,一些新的网织红细胞参数出现,但相关报道不多,实验室研究数据有限,关于网织红细胞血红蛋白含量(RET-He)的研究数据更少,见于缺铁性贫血患者的研究报道中。本研究旨在探讨网织红细胞新参数对各类贫血性疾病的诊断价值,以为临床贫血性疾病的诊断治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 8 月至 2020 年 3 月在本院初诊为贫血的患者 98 例作为研究对象,年龄 22~73 岁,男 45 例,女 53 例,均未接受过贫血治疗。其中巨幼细胞性贫血患者 11 例,男 6 例,女 5 例,平均年龄(44±7)岁;溶血性贫血患者 16 例,男 9 例,女 7 例,平均年龄(51±5)岁;再生障碍性贫血患者 20 例,男 12 例,女 8 例,平均年龄(39±9)岁;缺铁性贫血患者 30 例,男 8 例,女 22 例,平均年龄(48±5)岁;肾性贫血患者 21 例,男 10 例,女 11 例,平均年龄(59±6)岁。另选取同期本院体检健康者 30 例纳入对照组,男 19 例,女 11 例,平均年龄(48±4)岁。各组被检者的性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 采集被检者清晨空腹静脉 EDTA-K₂ 抗

凝血 2 mL,并在室温下送检,充分混匀后于希森美康 XN-2000 全血细胞分析仪按标准化操作规程对网织红细胞新参数进行检测,网织红细胞新参数包括网织红细胞百分率(RET%)、高荧光强度网织红细胞百分率(HFR%)、中荧光强度网织红细胞百分率(MFR%)、低荧光强度网织红细胞百分率(LFR%)、未成熟网织红细胞比率(IRF%)、RET-He。检测时,所有质控均在控。高、中、低值质控品及配套试剂由希森美康公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行统计学分析。符合正态分布和方差齐性的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 Dunnett- t 检验,否则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用非参数分析法。应用受试者工作特征(ROC)曲线对 RET%、IRF%、LFR%、MFR%、HFR% 及 RET-He 等网织红细胞新参数进行评价分析,计算各项参数 ROC 曲线下面积(AUC),并研究各项指标对缺铁性贫血的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各类型贫血患者网织红细胞新参数检测结果比较 缺铁性贫血组患者 RET%、HFR% 明显高于对照组, LFR%、RET-He 明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$);溶血性贫血组患者 RET%、HFR%、MFR%、IRF% 均明显高于对照组, LFR% 低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$);巨幼细胞性贫血 RET%、HFR%、MFR%、IRF%、RET-He 均明显高于对照组, LFR% 低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$);再生障碍性贫血组患者 MFR%、IRF% 低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),其余指标差异无统计学意义($P>0.05$);肾性贫血组患者 RET%、HFR%、MFR% 高于对照组, LFR%、RET-He 低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 各类贫血患者网织红细胞新参数检测结果比较[$\bar{x} \pm s/M(P_{25}, P_{75})$]							
组别	<i>n</i>	RET%	HFR%	MFR%	LFR%	IRF%	RET-He
缺铁性贫血	30	1.7(1.3,2.4) ^a	7.7(2.1,12.9) ^a	13.9(10.4,16.3)	78.4±9.9 ^a	18.6(14.0,29.4)	23.4±4.0 ^a
溶血性贫血	16	18.1(7.9,22.5) ^a	16.8(8.8,24.7) ^a	17.3(15.9,18.9) ^a	68.1±12.9 ^a	34.0(24.4,43.9) ^a	32.7±4.1
巨幼细胞性贫血	11	2.7(1.6,20.6) ^a	22.3(19.5,26.3) ^a	20.4(19.7,22.3) ^a	54.8±16.3 ^a	38.9(36.9,42.9) ^a	41.1±3.7 ^a
再生障碍性贫血	20	1.2(0.2,1.6)	1.5(0.3,3.6)	9.9(4.8,15.3) ^a	87.6±8.9	11.4(6.0,19.2) ^a	31.5±3.0
肾性贫血	21	2.5(2.0,4.0) ^a	8.3(6.2,12.8) ^a	13.9(12.6,17.1) ^a	76.2±6.2 ^a	23.1(18.1,29.4)	30.5±3.0 ^a
健康对照	30	1.0(0.8,1.5)	2.6(1.7,3.6)	13.3(8.9,14.7)	86.1±3.3	17.0(14.9,32.2)	33.1±2.6

注:与对照组比较,^a $P<0.01$ 。

2.2 各网织红细胞新参数诊断缺铁性贫血的效能

ROC 曲线分析结果显示,各指标诊断缺铁性贫血的

AUC 由高到低依次为 RET-He、RET、LFR、HFR、MRF、IRF。见表 2、图 1。

表 2 网织红细胞新参数诊断缺铁性贫血的 ROC 曲线分析

指标	敏感度	特异度	Youden 指数	AUC	95%CI
RET%	90.0	63.3	0.533	0.822	0.718~0.926
HFR%	56.7	93.3	0.567	0.727	0.592~0.861
MFR%	90.0	26.7	0.168	0.579	0.432~0.725
LFR%	80.0	53.3	0.333	0.740	0.61~0.87
IRF%	50.0	66.7	0.167	0.490	0.34~0.64
RET-He	96.7	96.7	0.934	0.978	0.00~1.00

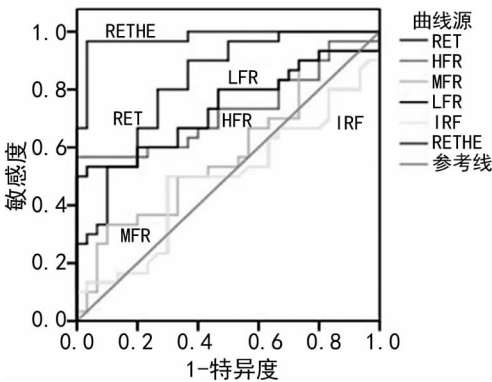


图 1 各参数诊断缺铁性贫血的 ROC 曲线

3 讨 论

贫血是临床中比较常见的一种血液系统疾病，常见的贫血类型包括缺铁性贫血、溶血性贫血、巨幼细胞性贫血，再生障碍性贫血、肾病性贫血等。贫血发病隐匿，病因复杂，长期贫血对患者身体健康危害很大，因此，早期准确鉴别诊断并采取有效的治疗措施对患者预后具有重要意义^[4]。贫血的诊断需综合病史、常规、生化、骨髓象等，这些常规参数变化具有一定周期性，无法早期对贫血做出准确诊断，而骨髓检查具有一定的创伤性，不易被临床和患者接受，无法作为常规的诊断方式。

网织红细胞是晚幼红细胞脱核至形成成熟红细胞的过渡阶段细胞，寿命仅为 1~2 d，可及时反映骨髓造血功能。它对于鉴别贫血的基本性质具有重要意义，是鉴别贫血的常用指标。RET-He 被认为是其中比较重要的参数，它可直接反映新生红细胞血红蛋白合成的情况，进而真实反映骨髓近 3~4 d 造血功能和机体铁状态^[5]，正常情况下，其在整个生命周期中比较稳定^[6]，在某些病理情况下，如储存铁缺乏或铁利用障碍导致血红蛋白生成不足时，RET-He 下降^[7]，它不受急性时相反应的影响，因此被认为是机体铁状态的实时反映^[8]。本研究结果显示，不同类型贫血中，网织红细胞新参数会有不同程度的变化。

缺铁性贫血是临床上最为常见的一类贫血性疾病，是由于体内合成血红蛋白的储存铁缺乏，使血红蛋白合成减少的一种小细胞低色素性贫血。本研究

中，缺铁性贫血组患者的 RET% 和 HFR% 均高于对照组，LFR% 和 RET-He 低于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。有研究指出，RET-He 能更好地评估骨髓红系造血功能，在缺铁性贫血诊断中发挥重要作用^[9-10]，同时它的改变在红细胞、血红蛋白等指标出现变化之前，可作为铁缺乏早期筛查诊断的一项灵敏、特异的新指标，本研究结果与文献报道的基本相符^[11-15]。同时，相关研究指出，缺铁性贫血患者若伴急性时相反应，应用传统指标诊断效果不佳，而 RET-He 不受急性时相反应影响，因此具有更高的诊断效能。

本研究中，ROC 曲线分析显示，RET-He 诊断缺铁性贫血的 AUC 为 0.978，其诊断效率最高，其敏感度为 96.7%，特异度为 96.7%。敏感度和特异度均较高，与国内报道相一致^[16]，其余参数 RET%、LFR%、HFR% 的 AUC 也大于 0.7，对缺铁性贫血同时具有辅助诊断意义。

溶血性贫血是由于红细胞自身缺陷或外在因素使红细胞存活期短，破坏过多，导致骨髓代偿能力不足引起的一类贫血。由于红细胞大量被破坏，导致未成熟网织红细胞接受更多的刺激，且快速从骨髓释放到外周血中，因此网织红细胞新参数 RET%、HFR%、MFR% 会显著升高，而 LFR% 相对减少，且网织红细胞新参数的分析还能反映出溶血的严重程度。网织红细胞新参数能反映人体红细胞更新速度及增生情况、骨髓造血功能及细胞动力学变化等。据研究资料显示，红细胞破坏及红细胞生成障碍所致的贫血患者的网织红细胞新参数与健康人差异显著^[17]。本研究结果显示，溶血性贫血组患者的 RET%、HFR%、MFR%、IRF% 均高于对照组($P<0.05$)，LFR% 低于对照组($P<0.05$)，RET-He 与对照组无明显差异($P>0.05$)。从表 1 可看出，溶血性贫血患者网织红细胞的变化趋势与缺铁性贫血患者大致相同，但其网织红细胞各项参数的变化值较缺铁性贫血患者要高很多。这一研究结果与李瑞珍等^[18]的研究结果基本一致。

巨幼细胞贫血主要是由于维生素 B₁₂ 或叶酸缺乏或某些影响核苷酸代谢的药物影响细胞核 DNA 的代谢，导致细胞质、细胞核发育不平衡，细胞体积增大。本研究结果显示，巨幼细胞贫血患者 RET%、HFR%、MFR%、IRF% 及 RET-He 均高于对照组($P<0.05$)，可能因为巨幼细胞贫血也属于增生性贫血，此时骨髓中大量网织红细胞释放进入外周血，因此网织红细胞相关参数会增高。RET-He 增高的原因可能为，网织红细胞体积增大可能导致的假性增高，这方面的研究报道甚少，还有待进一步探讨。

肾性贫血是慢性肾功能不全患者最常见的并发症之一，由于促红细胞生成素减少，导致红细胞分裂增殖减低而形成正细胞正色素性贫血。在本研究中，

肾性贫血组患者的 RET%、HFR%、MFR%不同程度的增高, LFR%、RET-He 低于对照组 ($P < 0.05$), 产生这一结果的原因可能是由于肾病患者肾损伤程度不一, 到肾病终末期还可能合并铁缺乏, 而导致 RET-He 降低。由于肾性贫血患者具有复杂的临床过程, 而且会受到各种因素的影响, 因而还需要进一步加强研究。

再生障碍性贫血主要是以造血干细胞损伤及外周全血细胞减少为特征的贫血。本研究结果显示, 再生障碍性贫血组患者 MFR% 和 IRF% 低于对照组 ($P < 0.05$), 其余参数无明显变化, 产生这一结果的原因可能是再生障碍性贫血患者骨髓的造血功能障碍或服用抗白血病药物等对骨髓的造血功能产生抑制作用。

对初诊贫血患者, 网织红细胞新参数的检测结果, 结合临床资料, 对其有重要的诊断和鉴别诊断价值。溶血性贫血、巨幼细胞性贫血、缺铁性贫血均属于增生性贫血, 因此研究中 RET%、HFR%、MFR%、IRF% 均有不同程度的增高, 再生障碍性贫血骨髓造血功能受抑制, 因此某些网织红细胞新参数低于对照组患者, 说明网织红细胞可有效诊断贫血性疾病。缺铁性贫血组 RET-He 明显低于对照组, 说明 RET-He 可作为缺铁性贫血的有效鉴别诊断指标。

近年来, 随着流式激光细胞分析技术的快速发展, 在检测血常规的同时, 还可检测 RET%、HFR%、MFR%、LFR%、IRF%、RET-He 等多项网织红细胞新参数, 而且自动化网织红细胞新参数检测精密度高、准确度高, 操作方便、快速, 同时患者易于接受, 在临床诊断中的可行性较高。因此, 网织红细胞新参数可作为贫血性疾病的重要诊断指标, 其中 RET-He 在缺铁性贫血早期诊断、疗效观察中具有非常重要的作用, 可广泛应用于临床。

参考文献

- [1] 张顺岗. 血常规检验在地中海贫血和缺铁性贫血诊断与鉴别诊断中的应用[J]. 实用医技杂志, 2019, 26(2): 174-176.
- [2] 周玫[1]. 血液检验在贫血诊断与鉴别诊断中的价值分析[J]. 临床检验杂志, 2018, 7(1): 158.
- [3] 李小龙, 陶洪群, 王薇薇, 等. 网织红细胞血红蛋白含量在缺铁性贫血诊断治疗中的价值[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(8): 695-697.
- [4] 夏芸, 黄坤丹, 张新征, 等. 缺铁性贫血的病因调查原因及社区预防措施研究[J]. 中国医药指南, 2013, 24(17): 615-615.
- [5] 陈哲周, 李美岩. 网织红细胞血红蛋白含量诊断妊娠妇女铁缺乏的临床应用研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(5): 609-612.

- [6] 郑彦博, 陈国强. 网织红细胞和成熟红细胞血红蛋白含量比值在缺铁性贫血诊断中的应用[J]. 现代实用医学, 2012, 24(9): 1041-1042.
- [7] 丽莎, 滕绘敏, 黎燕珊. 单个网织红细胞血红蛋白量在诊断儿童缺铁性贫血中的意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(3): 212-215.
- [8] ONKEN J E, BREGMAN D B, HARRINGTON R A, et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with Iron deficiency anemia [J]. Transfusion, 2014, 54(2): 306-315.
- [9] BUTTARELLO M, PAJOLA R, NOVELLO E A, et al. Evaluation of the hypochromic erythrocyte and reticulocyte hemoglobin content provided by the Sysmex XE-5000 analyzer in diagnosis of Iron deficiency erythropoiesis[J]. Clin Chem Lab Med, 2016, 54(12): 1939-1945.
- [10] DIGNASS A U, GASCHÉ C, BETTENWORTH D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases [J]. J Crohns Colitis, 2015, 9(3): 211-222.
- [11] 王英, 潘昆贻, 黄际宪. 红细胞与网织红细胞参数在缺铁性贫血与地中海贫血患儿中的意义[J]. 热带医学杂志, 2014, 14(10): 1303-1305.
- [12] CAI J, WU M, REN J, et al. Evaluation of the efficiency of the reticulocyte hemoglobin content on diagnosis for Iron deficiency anemia in Chinese adults [J]. Nutrients, 2017, 9(5): 450.
- [13] LORENZ L, ARAND J, BÜCHNER K, et al. Reticulocyte haemoglobin content as a marker of Iron deficiency[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2015, 100(3): F198-F202.
- [14] KARAGÜLLE M, GÜNDÜZ E, SAHIN MUTLU F, et al. Clinical significance of reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of Iron deficiency anemia[J]. Turk J Haematol, 2013, 30(2): 153-156.
- [15] AGEELI A A, ALGAHTANI F H, ALSAIED A H. Reticulocyte hemoglobin content and iron deficiency; a retrospective study in adults[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2013, 17(4): 278-283.
- [16] 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.
- [17] 曾学辉, 李忠新, 李秀玉, 等. 网织红细胞血红蛋白含量诊断老年人铁缺乏的临床应用[J]. 重庆医学, 2015, 44(20): 2842-2844.
- [18] 李瑞珍, 张月荣, 曾家伟, 等. 网织红细胞系列参数与不同类型贫血患儿的临床应用分析[J]. 华西医学, 2017, 32(7): 1033-1036.