

## 4 项联合检测对骨髓增生异常综合征与巨幼细胞贫血鉴别诊断的临床意义

谭冬梅<sup>1</sup>, 麦霓薇<sup>1</sup>, 胡淑芬<sup>1</sup>, 罗 韬<sup>1</sup>, 郭秀仪<sup>1</sup>, 谢伟成<sup>2</sup> (广东省广州市番禺区中心医院: 1. 检验科; 2. 血液科 511400)

**【摘要】目的** 探讨铁蛋白(SF)、平均红细胞体积(MCV)、乳酸脱氢酶(LDH)及铁染色联合检测对骨髓增生异常综合征(MDS)与巨幼细胞贫血(MeA)鉴别诊断的临床意义。**方法** 选取临床确诊的 39 例 MeA 和 32 例 MDS 的初诊患者; 35 例骨髓象大致正常者为健康对照组。严格按照番禺区中心医院的标准操作规程进行操作, 测定血清 LDH、血清 SF、全血 MCV 值及骨髓铁染色。两组之间比较采用 *t* 检验; 多组间比较采用方差分析, 两两比较采用 *q* 检验。**结果** MDS 组和 MeA 组的 SF、MCV、LDH 及内外铁和健康对照组差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); MDS 组环形铁粒幼细胞明显增高。**结论** 联合检测 SF、MCV、LDH 及铁染色对鉴别诊断 MDS 和 MeA 具有重要的临床意义。

**【关键词】** 铁蛋白; 平均红细胞体积; 乳酸脱氢酶; 铁染色; 骨髓增生异常综合征; 巨幼细胞贫血

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.09.009 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)09-1042-02

**The clinical significance of 4 combined detections for two diseases including MDS and MeA** TAN Dong-mei<sup>1</sup>, MAI Ni-wei<sup>1</sup>, HU Shu-feng<sup>1</sup>, LUO Tao<sup>1</sup>, GUO Xiu-yi<sup>1</sup>, XIE Wei-cheng<sup>2</sup> (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Hematology, The Central Hospital of Fanyu District, Guangzhou, Guangdong 511400, China)

**【Abstract】Objective** To explore the clinical significance of the combined detections including ferritin (SF), mean corpuscular volume (MCV), lactate dehydrogenase (LDH) and iron staining for distinction of the two diseases including myelodysplastic syndrome (MDS) and megaloblastic anemia (MeA). **Methods** 39 cases of MeA and 32 cases of MDS were selected, and 35 cases with roughly normal bone marrow was taken as healthy control group. Strictly according to the rules of SOP, LDH and SF in serum, MCV in the blood, and iron staining were determined. The difference between two groups was compared by *t* test. The difference of several groups was compared by using analysis of variance, using *q* test for pairwise comparison. **Results** There were significant difference ( $P < 0.05$ ) of SF, MCV, LDH items and iron staining among the group of MDS, the group of MeA and the control group. The value of linked iron in the group of MDS was obviously higher. **Conclusion** There are clinical significance by combination of the ferritin (SF), mean corpuscular volume (MCV), lactate dehydrogenase (LDH), and iron staining detections in identifying myelodysplastic syndrome (MDS) and megaloblastic anemia (MeA).

**【Key words】** SF; MCV; LDH; iron staining; MeA; MDS

骨髓增生异常综合征(MDS)是一种起源于多能造血干细胞的克隆性恶性疾病。巨幼细胞贫血(MeA)则是由于叶酸和(或)维生素 B<sub>12</sub> 缺乏, 细胞 DNA 合成障碍, 引起骨髓三系细胞核浆发育不平衡及无效造血而致的贫血。MDS 与 MeA 在临床上是两种不同性质的疾病, 治疗及预后各不相同, 但二者在血液学、形态学及临床表现上又有共同之处。均为大细胞性贫血, 一、二系或全血细胞减少; 可出现巨幼变, 给两种疾病的诊断带来一定困难。故根据临床实践本文选取铁蛋白(SF)、平均红细胞体积(MCV)、乳酸脱氢酶(LDH)、铁染色 4 项联合检测, 以探讨它们的联合检测对以上两种疾病鉴别诊断的意义。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2008 年 9 月至 2011 年 9 月在本院住院或门诊患者, 依照全部患者的诊断符合张之南<sup>[1]</sup>主编的《血液学诊断及疗效标准》。世界卫生组织(WHO)分型根据 2001 年 WHO 提出的诊断标准<sup>[2]</sup>, FAB 分型根据 FAB 协作组提出的诊断标准<sup>[3]</sup>, 经临床确诊的有 32 例 MDS 患者, 男 19 例, 女 13 例; 年龄中位数 61 岁。另经临床确诊的有 39 例 MeA 患者, 男 17 例, 女 22 例; 年龄中位数 45 岁。均为初诊患者。35 例骨髓

象大致正常者作为健康对照组, 男 18 例, 女 17 例; 年龄中位数 49 岁。

**1.2 仪器与试剂** SF 检测使用德国罗氏公司生产的 COBAS E601 全自动电化学发光免疫分析仪及原装配套试剂, LDH 检测使用日本 Olympus 生产的 AU5421 全自动生化分析仪及中生北控生物科技股份有限公司 LDH 测定试剂盒 LD-L 速率法。MCV 检测使用德国拜耳 ADVIA2120 全自动血细胞分析仪原装配套试剂。骨髓内外铁用含骨髓小粒丰富的骨髓涂片采用普鲁兰反应和核固红复染法进行铁染色, 镜检计数。

**1.3 方法** 两实验组和健康对照组均在确诊时抽血进行血液检查和骨髓细胞学检查。严格按照本院的标准操作规程进行操作。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 16.0 统计学软件处理, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间样本均数之间采用 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。细胞内外铁以阳性例数表示, 多组间比较采用方差分析, 然后两两比较采用 *q* 检验, 检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

### 2 结 果

**2.1** 3 组各项检测结果 见表 1。

表 1 3 组各项检测结果

组别	n	铁蛋白(ng/mL)	LDH(U/L)	MCV(fL)	细胞内铁(%)	环铁	细胞外铁				
							(-)	(+)	(++)	(+++)	(++++)
健康对照组	35	206.5±135.2	177±68	90.8±8.3	0.28±0.16	0	0	21	13	1	0
MeA 组	39	548.4±195.0	1 141±658	108.4±9.5	0.63±0.06	0	1	10	23	5	
MDS 组	32	948.6±358.1	342±71	98.8±8.3	0.64±0.07	8	0	0	12	10	10

注:环铁是环形铁粒幼细胞大于 15% 以上的例数。

2.2 结果分析

2.2.1 MDS 组和 MeA 组的血清 SF 均显著高于健康对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。MeA 组血清 SF 水平明显低于 MDS 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。MDS 组和 MeA 组的细胞内外铁均增高, MDS 组环形铁粒幼细胞明显增多。

2.2.2 MDS 组和 MeA 组的 MCV 均显著高于健康对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), MeA 组 MCV 平均水平高于 MDS 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

2.2.3 MDS 组和 MeA 组的 LDH 水平均显著高于健康对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。MeA 组的 LDH 水平明显高于 MDS 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

3 讨论

3.1 MeA 是由于叶酸和(或)维生素 B<sub>12</sub> 缺乏, 细胞 DNA 合成障碍引起骨髓和外周血细胞异常的贫血。其特点是大红细胞性贫血, 无效造血导致全血细胞减少。涉及粒系、红系和巨核系三系。MDS 是一种起源于多能造血干细胞的克隆异常增殖性疾病<sup>[4]</sup>。主要表现也是血细胞一系、二系或三系减少, 也是大红细胞性贫血。有病态造血, 但对于那些早期缺乏明显病态造血的不典型 MDS 患者, 单从形态学上难以与 MeA 鉴别。

3.2 MCV 是客观反映了红细胞大小的指标。MeA 患者细胞核发育障碍, 细胞分裂减慢, 与细胞质的发育不同步, 血红蛋白合成有障碍, 呈现形态与功能均不正常的巨幼改变。导致 MCV 明显增高。MeA 的 MCV 符合诊断的特异性最高, 因此在大细胞性贫血中, MCV 在筛选 MeA 中有重要意义<sup>[5]</sup>。MDS 组的大部分患者 MCV 值也明显增高, 由于幼红细胞线粒体突变引起呼吸链上参与氧化还原反应的一些酶发生缺陷, 三价铁不能被还原为亚铁用于血红蛋白合成, 从而在线粒体内发生蓄积, 并导致幼红细胞形态异常, 肿胀扩大<sup>[6]</sup>。但 MDS 并非都表现红系的类巨幼样变, 与 MeA 的病理机制不同, 故其 MCV 虽有增高, 但组内平均值仍低于 MeA 组的水平。

3.3 LDH 是一种糖酵解酶, 广泛存在于人体组织内, 健康人血清内含少量 LDH。血清 LDH 水平很大程度上可以反映富含 LDH 的细胞增殖、代谢的生物学性状<sup>[6]</sup>。本实验结果提示, MDS 组和 MeA 组 LDH 水平均高于健康对照组, 且 MeA 组 LDH 水平明显高于 MDS 组。MeA 病理生理改变为无效性红细胞、粒细胞、血小板生成, 称为髓内溶血或原位溶血。MeA 的幼红细胞胞浆内 LDH 水平较成熟红细胞高, 加之巨幼细胞和大型红细胞生存期较正常为短, 红细胞破坏增加, 原位溶血后出现血清 LDH 增高。MDS 组 LDH 增高是因为 MDS 患者体内幼稚细胞增多, 而幼稚细胞 LDH 含量比正常细胞多, 导致 MDS 患者血清 LDH 活性增高。但 MDS 患者不一定都有幼稚细胞增多, 故平均 LDH 水平增高程度不及 MeA 组。

3.4 血清 SF 是铁在人体内的主要贮存形式。用于衡量有无严重铁代谢失调和体内铁储存水平的一项重要指标。本实验结果显示, MDS 组和 MeA 组的血清 SF 均显著高于健康对照

组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), MeA 组血清 SF 水平明显低于 MDS 组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。MeA 是代谢性疾病, 表现良性过程的疾病本质。患者血清中 SF 可见明显升高, 由于骨髓细胞增生紊乱, 铁利用障碍, 红细胞系统增生与破坏加速, SF 增高。而 MDS 是造血干细胞恶性克隆性疾病, 表现恶性经过, SF 水平明显增高是因为恶性肿瘤细胞合成 SF 量增加或存在清除障碍<sup>[4]</sup>。肿瘤细胞分泌特异性异构 SF 入外周血; 许多致癌理化因子可直接或间接干扰人体铁代谢, 使铁排出减少, 积蓄增加。另一方面, MDS 患者无效造血, 正常造血受抑制, 铁利用障碍必然会影响到铁代谢, 这也是 SF 增高的另一原因。此外细胞破坏增加也是导致血清 SF 增加的另一主要因素。白血病细胞快速增殖时细胞合成 SF 的能力特别强<sup>[4]</sup>, 所以 MDS 组的 SF 水平明显高于 MeA 组。

3.5 骨髓涂片铁染色能灵敏地反映机体中铁的贮存和利用水平, 并可作为铁利用情况的判断指标。MeA 组细胞内外铁较健康对照组均增高, 环形铁粒幼细胞未见升高。MDS 组细胞内外铁均增高, 且环形铁粒幼细胞明显增高。MDS 患者因其幼红细胞线粒体 DNA 突变, 参与氧化还原反应的酶发生缺陷, 三价铁在线粒体内堆积<sup>[7]</sup>。铁利用异常使铁的吸收增多而使贮存量增加, 而铁代谢障碍又与骨髓无效造血互为因果, 铁负荷增高使非转 SF 结合铁过量。铁负荷过多的线粒体绕核周排列可形成环形铁粒幼细胞。致使环形铁粒幼细胞明显增多。细胞内外铁及环形铁粒幼细胞数目的观察, 对 MDS 鉴别诊断具有一定的参考价值。

综上所述, 如果在临床上遇到大细胞性贫血, 血细胞一系、二系或三系减少症, 骨髓涂片检查难以区别巨幼细胞贫血及 MDS 时, 除检测叶酸、维生素 B<sub>12</sub>, 可检测血生化和血常规。若出现 LDH、MCV 均明显升高, 而 SF 水平升高不明显的, 细胞内外铁(+)至(++), 环形铁粒幼细胞小于 10% 者, 应首先考虑 MeA, 及时给予叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 试验性治疗, 一般 3~5 d 内症状改善, 1~2 周内白细胞和血小板恢复正常, 继续治疗 4~8 周贫血纠正。在按 MeA 治疗无效时再考虑 MDS, 这样才不会延误疾病的诊断和治疗, 避免多次骨髓穿刺给患者带来的身体损伤和心理压力。本研究结果显示, SF、MCV、LDH 及铁染色联合检测对 MDS 与 MeA 鉴别诊断有一定临床意义, 并且可以减轻患者的身心负担及家庭经济负担, 有显著的社会效应, 临床上值得推广应用。

参考文献

[1] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 1998: 258-267.  
 [2] Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Pathology and genetics of tumors of haemato poietic and lymphoid tissues [M]. Lyon: IARC Press, 2001: 61-73.  
 [3] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. (下转第 1045 页)

下降,见表 1。

表 1 不同时间段血清 cTnI 浓度测定及其超过正常值的结果

时间	n	cTnI 浓度 (ng/mL)	cTnI >0.5 ng/mL [n(%)]	cTnI >5 ng/mL [n(%)]
入院时	76	3.07±2.61	63(82.89)	58(76.32)
术前 1 d	76	2.74±2.38	60(78.95)	46(60.53)
心脏复跳后 2 h	76	18.47±16.91	76(100.00)	76(100.00)
心脏复跳后 12 h	76	16.91±14.48	73(96.05)	65(85.53)
术后第 7 天	74	15.69±14.32	67(90.54)	59(79.73)

### 3 讨论

cTnI 是唯一存在于心肌细胞收缩器的结构蛋白,对心肌坏死或损伤有高度的敏感性和特异性<sup>[1]</sup>。据报道,cTnI 的敏感性和特异性均超过肌酸激酶同工酶(CK-MB),特别是当 CK-MB 在正常参考区间或临界值时,采用测定血清 cTnI 来分辨有无心肌坏死更有意义<sup>[2]</sup>。心肌受损后 cTnI 出现的时间早、持续时间长。cTnI 是心肌肌钙调节蛋白复合体的一个亚单位,仅在心肌中表达,具有高度组织特异性。当心肌缺血坏死时,cTnI 进入血液,心肌缺血损伤越严重,其释放入血的 cTnI 就越多<sup>[3]</sup>。因其相对分子质量小,心肌损伤时极易释放于血液中,因此血液中出现 cTnI 的时间早,对心肌损伤极其敏感。

cTnI 作为仅存在于心房肌和心室肌细胞质中的一种心肌特异型的肌钙蛋白,是高度特异、高度灵敏的反映心肌细胞损伤和坏死的标志物<sup>[4]</sup>。在心肌细胞完整状态下,cTnI 不能进入血液循环,也就是说健康人血液中含或仅含极少量 cTnI,健康人血液中含量一般低于 0.5 ng/mL。当心肌缺血、缺氧,以及心肌细胞发生可逆性损伤时,游离的 cTnI 从被损的细胞膜释放入血液中,造成 cTnI 短暂而迅速升高。如发生不可逆性损伤时,结合部分的 cTnI 从肌纤维上降解下来,不断释放,导致血液中 cTnI 持续升高<sup>[5]</sup>。由此充分说明 cTnI 测定能提供心肌细胞损伤的证据。同时,cTnI 在心肌缺血坏死后 1 h 就在血清中出现,14 h 达到高峰,持续 1~2 周或更长时间才开始下降<sup>[6]</sup>。因此,cTnI 存在着长时间的诊断窗口,可为临床判断患者心肌细胞损伤的修复提供可靠依据。

心脏瓣膜病患者由于各种原因造成的瓣膜狭窄和(或)关闭不全,导致心脏血流动力学发生改变,加上此类患者一般病

程较长(短则半年,长则 20 余年),导致心肌细胞损伤,心脏扩大,室壁张力增大,氧耗增多,心肌和心室重构,心肌细胞增殖、凋亡。因此心肌存在不同程度的肥厚、劳损、坏死。有研究表明,患风湿性心脏病时,肌体血清 cTnI 升高的原因是链球菌壁抗原刺激机体产生抗体,此抗体与心肌发生交叉免疫反应,导致心肌损伤、心肌细胞坏死、细胞膜的完整性破坏,cTnI 释放进入外周血<sup>[7]</sup>。因此,对于心脏瓣膜病患者,术前大部分血清 cTnI 浓度高于正常高值。术前改善心功能的对症治疗有助于受损心肌细胞的恢复,增加心肌细胞的氧储备,从而导致 cTnI 浓度在一定程度上有所下降。手术的直接损伤,以及缺血再灌注损伤,导致术后 1 h 患者心肌细胞受损严重,其血清 cTnI 浓度显著升高。受损心肌细胞的修复需要一个较漫长的过程,本文中血清 cTnI 浓度至术后第 7 天仍不能恢复至术前水平。因此术前积极改善心功能十分重要,术后心功能的调理仍然需要一个较长的过程。

综上所述,cTnI 是高度特异、高度灵敏的反映心肌细胞损伤和坏死的标志物,其存在着长时间的诊断窗口,可为临床判断患者心肌细胞损伤的修复提供可靠依据。

### 参考文献

- [1] 杨选英,张艳,张平. 200 例肌钙蛋白 I 及肌红蛋白的应用探讨[J]. 中国医学检验杂志,2008,9(6):351.
- [2] 丁薇. 肌钙蛋白 I 对急性心肌梗死早期诊断价值的探讨[J]. 福建医药杂志,2009,31(3):99-100.
- [3] 祝赛敏. 老年无症状心肌缺血与血清肌钙蛋白的关系[J]. 中国现代医学杂志,2000,10(2):26.
- [4] Zhang G, Zhou B, Zheng Y, et al. Time course proteomic profile of rat acute myocardial infarction by SELDI-TOF MS analysis[J]. Int J Cardiol, 2009, 131(2):225-233.
- [5] 章华础,萧祥熊. 心肌肌钙蛋白检测的临床评价[J]. 放射免疫学杂志,2002,15(4):193-195.
- [6] 唐浩照,李介华,张小勇,等. 肌钙蛋白 I 和肌红蛋白定量检测在心血管疾病中的应用研究[J]. 中国实用医药, 2009,4(5):13-14.
- [7] 刘泽金,孔莹,范庆坤. 风湿性心脏病患者肌钙蛋白 I 检测分析[J]. 微循环学杂志,2009,19(1):62.

(收稿日期:2011-12-09)

(上接第 1043 页)

Proposals for the classify cation of the myelodysplastic syndromes[J]. Br J Haematol, 1982, 51:189-199.

- [4] 褚金龙,刘艳春,李骏,等. 骨髓增生异常综合征患者血清铁蛋白、叶酸与维生素 B<sub>12</sub> 检测及其临床意义[J]. 中国综合临床, 2005, 21(9):802-803.
- [5] 李淑兰,许晓红,葛吕文,等. MDS 的血清铁蛋白、叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 检测的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2007, 11(6):832-833.
- [6] Reddy PL, Shetty VT, Dutt D, et al. Increased incidence of

mitochondrial cytochrome c-oxidase gene mutations in patients with myelodysplastic syndromes[J]. Br J Haematol, 2002, 116(3):564-575.

- [7] Cortelezzi A, Cattaneo C, Cristiani S, et al. Non-transferrin-bound iron in myelodysplastic syndromes: a marker of ineffective erythropoiesis[J]. Hematol J, 2000, 1(3):153-158.

(收稿日期:2011-12-07)