

西北甘肃高海拔地区 62 例巨幼细胞性贫血实验室结果及病因分析*

何 苗,白 海[△],韩燕霞,张姝婷,张 京,赵 强,付丽华
(兰州军区兰州总医院血液科,兰州 730050)

摘要:目的 探讨 62 例巨幼细胞性贫血(MA)患者的临床特点、实验室结果及病因,加深对该病的预防及认识。方法 回顾性分析该院在 2017 年 6—12 月收治的 62 例 MA 患者治疗期间的临床资料,并对患者的实验室检查结果及病因进行分析。结果 80.6%的 MA 患者为中老年人,61.3%的 MA 患者饮食结构单一、欠规律,且 MA 患者多伴有消化系统疾病。结论 西北甘肃高海拔地区农村人口居多、贫穷,长期以面食为主是造成维生素 B₁₂和叶酸缺乏的主要原因。

关键词:巨幼细胞性贫血; 平均红细胞体积; 平均红细胞血红蛋白含量; 高海拔地区
中图分类号:R556.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2018)20-3014-03

Laboratory results and etiology analysis of 62 cases of megaloblastic anemia in high altitude area of northwest Gansu Province*

HE Miao,BAI Hai[△],HAN Yanxia,ZHANG Shuting,ZHANG Jing,ZHAO Qiang,FU Lihua
(Department of Hematology,Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Region,Lanzhou,Gansu 730050,China)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics, laboratory results and etiology of 62 cases of megaloblastic anemia (MA) for deepening the prevention and cognition on this disease. **Methods** The clinical data in 62 cases of MA treated in this hospital from June to December 2017 were retrospectively analyzed. And the laboratory detection results and etiology were analyzed. **Results** 80.6% of MA patients were middle-aged and elderly people, 61.3% of MA patients had a single diet structure and irregular diet, MA patients usually had complicating digestive system disease. **Conclusion** The majority of rural population are in the high altitude area of northeast Gansu Province and poor, and the long-term cooked wheaten food is the main cause leading to vitamin B₁₂ and folic acid deficiency.

Key words: megaloblastic anemia; mean corpuscular volume; average erythrocyte hemoglobin content; high altitude area

巨幼细胞性贫血(MA)是由于某些原因引起叶酸、维生素 B₁₂ 缺乏,或机体对叶酸、维生素 B₁₂ 需求过剩或吸收障碍,最终导致脱氧核糖核酸(DNA)合成障碍以及细胞核发育障碍而引起的一类贫血^[1]。MA 是一种较常见的贫血,临床特征无特异性,诊断主要靠实验室检查与临床表现综合分析^[2],近年来发病率有增加的趋势,尤其是在西北甘肃高海拔农村地区。现将本院半年来收治的 MA 患者 62 例进行分析,将其临床特征报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院 2017 年 6—12 月收治的 62 例 MA 患者治疗期间的临床资料,患者均符合 MA 临床诊断。其中男 42 例,女 20 例;年龄 17~75 岁,平均(55.8±12.0)岁,50 岁以上占 80.6% (50/62);临床表现以乏力、食欲缺乏、活动后心悸、气短、头晕、头痛为主,其他常见表现有指端麻木感、双

下肢水肿、腹胀、出血、感染等;合并其他消化系统疾病,且部分患者有较长吸烟史和饮酒史。所有患者符合《血液病诊断及疗效标准》中关于 MA 的诊断标准^[3];有明显的贫血症状,通常伴有不同程度的消化、神经系统异常;血清中叶酸或维生素 B₁₂ 水平降低,通常伴有白细胞、血小板数量减少,存在中性粒细胞核分叶过多情况,并且红细胞呈现明显的大细胞性,红细胞的平均体积在 100 fL 以上;骨髓内有明显的巨幼红细胞产生,粒系和巨核系也伴有不同程度的巨形变。

1.2 方法 Mindray BC5800 血球分析仪检测血常规,观察平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH);雅培 I2000 化学发光仪检测血清叶酸及维生素 B₁₂ 水平;瑞士吉姆萨染色,油镜观察外周血及骨髓细胞形态;普鲁士蓝方法染色,油镜观察有核红细胞内铁及外铁;苏木素-伊红(HE)染色观察骨髓

* 基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(145RJZA151)。

作者简介:何苗,女,技师,主要从事血液病诊断研究。△ 通信作者,E-mail:baihai98@tom.com。

活检组织切片。收集患者病史,包括性别、年龄、居住地、平时饮食情况、是否有胃病、抽烟史、饮酒史、首诊血常规等结果。

2 结 果

2.1 血象情况 62 例患者中单纯贫血占 18.4% (12/62),白细胞计数和血红蛋白水平降低占 9.8% (6/62),血红蛋白和血小板降低占 11.2% (7/62),全血细胞减少占 59.6% (37/62)。62 例患者均有不同程度的贫血,血红蛋白水平(36~98 g/L),其中重度、极重度贫血(<60 g/L)占 29.0% (18/62)。62 例患者 MCV 为 100~144 fL,平均 117 fL。95.2% (59/62)的患者 MCH 均高于正常值,9.7% (6/62)的患者红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)高于正常值,其余患者均正常。69.4% (43/62)患者铁蛋白增高。

2.2 外周血细胞形态 血片中可见成熟红细胞大小不等,易见大椭圆形红细胞、中央淡染区消失、点彩红细胞、Howell-Jolly 小体,偶见有核红细胞。另外还可见成熟中性粒细胞核分叶过多,巨型杆状核粒细胞少见。血小板计数减少或正常,可见大血小板。

2.3 骨髓细胞形态 85.0% 患者骨髓增生明显活跃,粒红系细胞比例降低,红系比例增高,红系比值 26.0%~68.8%,巨幼样变的细胞占有核细胞 12.0%~23.2%,以巨幼样变的中幼红及晚幼红细胞为主,可见核质发育不平衡,核碎裂、核出芽、花瓣核、Howell-Jolly 小体等病态特征。粒系占 23.4%~65.2%,最典型的形态学变化为巨型杆状核粒细胞,胞体大、染色质疏松、核质发育不平衡,其次为巨幼样变的中幼粒和晚幼粒细胞。巨核细胞数量正常,可观察到巨幼样变、胞体大、分叶多的巨核细胞。62 例患者仅有 2 例患者缺铁,其他均不缺铁,有核红细胞内铁均>60.0%,细胞外铁均为阳性。全片观察还可见到溶血现象。

2.4 骨髓活检 60.0% 左右的 MA 患者就诊时为全血细胞减少,骨髓活检显示增生极度或明显活跃,粒红系细胞比例明显减小,红系比例明显增高伴部分细胞巨幼样变,“断代”现象明显,一般纤维组织增生不明显,主要与再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征等全血细胞减少的疾病相鉴别。

2.5 血清叶酸、维生素 B₁₂ 检查 血清叶酸正常参考值范围为 3.1~20.5 μg/L,血清维生素 B₁₂ 正常参考值范围为 138~652 ng/L。29.0% (18/62) 的患者血清叶酸水平降低,59.7% (37/62) 的患者血清维生素 B₁₂ 水平降低,血清叶酸和维生素 B₁₂ 同时降低者约占 4.8% (3/62)。

2.6 生化检测 62 例 MA 患者乳酸脱氢酶(LDH)均增高;患者总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)和间接胆红素(IBIL)水平均增高。

2.7 病因调查分析 62 例患者中 61.3% (38/62) 饮食欠规律,挑食明显,长期偏素食,以面食为主;

19.4% (12/62) 伴有胆汁反流性胃炎;24.2% (15/62) 伴有慢性非萎缩性胃炎,其中 2 例伴有糜烂;14.5% (9/62) 伴有萎缩性胃炎;3.2% (2/62) 患有贲门癌;饮酒、吸烟 20 年以上者占 13.0%。

3 讨 论

贫血是目前临床上一种极其普遍的血液系统疾病,尤其是在农村地区更为常见^[4]。MA 是一种大细胞正色素营养性贫血,在机体缺乏叶酸和维生素 B₁₂ 时,造血细胞 DNA 合成出现一定的障碍,导致核质发育不平衡,从而使处于分化过程中的巨幼细胞提前成熟最终死亡,进一步发生了无效造血和溶血现象^[5-6]。MA 起病缓慢,早期症状较轻,临床主要表现为乏力、厌食、活动后心悸气短、头晕、腹胀等,常常因不重视或误诊导致后期病情加重。

MA 的诊断标准依照《血液病诊断及疗效标准》^[3],以血清维生素 B₁₂ 及叶酸的检查为主要依据: MCV>100 fL,骨髓细胞学形态具有相对独特的形态学特征,主要是粒系和红系的巨幼样变,部分患者也有巨核细胞的过分叶及巨幼样变。值得注意的是骨髓增生异常综合征伴单系与多系病态造血、伴环形铁粒幼细胞增多也有相似特征,有些患者的两种疾病鉴别很困难,根据长期的经验及查阅相关文献^[7-10],单纯的 MA 的病态表现单一,而骨髓增生异常综合征伴单系与多系病态造血、伴环形铁粒幼细胞增多除巨幼样变之外,粒系还可以出现假 Pelger-Huet 畸形、染色质异常凝聚、细胞质颗粒减少等其他病态特征;红系除核质发育不平衡,核碎裂、核出芽、花瓣核、Howell-Jolly 小体等之外,还可以出现核间桥和奇数核红细胞等;巨核细胞出现单圆核及多圆核的巨核细胞,另外淋巴样小巨核细胞的出现对诊断骨髓增生异常综合征具有特殊意义^[11]。细胞化学铁染色可以排除环形铁粒幼细胞增多,当有核红细胞环铁低至 5% 时,如果能检测出剪接体基因 SF3B1 突变,仍可诊断为骨髓增生异常综合征伴环形铁粒幼细胞增多^[12]。骨髓增生异常综合征患者会出现 +8, del(7q) 等克隆性遗传学异常,但不具有特异性。因此完善骨髓活检、遗传学检查及分子生物学检查,对再生障碍性贫血、MA 及骨髓增生异常综合征的正确诊断与鉴别诊断具有重要意义。MA 与缺铁性贫血、溶血性贫血较容易鉴别,MA 可以和缺铁性贫血或溶血性贫血同时存在^[13]。

本研究显示,MA 患者 LDH、TBIL、IBIL 和 DBIL 水平有不同程度增高,与相关报道一致^[14],其原因是为 MA 患者体内幼红细胞中 LDH 水平高于成熟红细胞,当巨幼细胞发生原位溶血后,幼红细胞释放出较多的 LDH 及其代谢产物,故 LDH 明显升高,且 LDH 升高水平与贫血程度呈正相关^[15]。

MA 的发生与胃肠道疾病紧密相关。叶酸经肠道吸收进入肝,在叶酸还原酶、二氢叶酸还原酶等的

作用下,形成具有生理活性的四氢叶酸。四氢叶酸在 DNA 合成过程中起辅酶作用,叶酸缺乏, DNA 的合成会受到影响,细胞形成巨幼样改变。食物中的维生素 B₁₂在胃内通过盐酸与胃蛋白酶的作用分离出来之后到达十二指肠,在胰蛋白酶的参与下,与胃黏膜分泌的内因子结合形成维生素 B₁₂-内因子复合物,才能抵抗肠道消化酶和肠道细菌对维生素 B₁₂的破坏和摄取。因此,胃酸及胃蛋白酶的分泌减少会影响维生素 B₁₂的吸收。全胃切除患者内因子完全缺乏,导致患者胆汁中的维生素 B₁₂不能再被吸收。所以叶酸、维生素 B₁₂和内因子的缺乏均可导致 DNA 合成障碍,使 DNA 合成速度减慢,致细胞增殖的 S 期延长,细胞核 DNA 水平虽多为正常,但未达到细胞倍增分裂的程度,导致细胞增大而呈巨幼样变,出现了形态和功能不正常的巨幼红细胞,这些细胞未发育成熟就在骨髓内破坏导致无效红细胞的生成。贫血的轻重与巨幼红细胞增多的程度、维生素缺乏程度和持续时间有关。

叶酸的缺乏通常为摄入量不足所致,维生素 B₁₂的缺乏既有胃肠道疾病的原因,也有摄入量不足的原因。因此维生素 B₁₂更容易缺乏,与本文研究结果一致。有关学者指出,MA 的主要原因还包括患者全胃切除、慢性萎缩性胃炎、酗酒和肠道寄生虫等,过度酗酒,胃内因子破坏及缺乏,导致维生素 B₁₂的吸收不良^[16]。

在我国 MA 具有地区性,以陕西及甘肃西北地区较多见,患病率可达 5.3%^[17]。青海省人民医院梁艳等^[18]报道 2010 年 2 月至 2013 年 5 月收治 MA 患者 80 例;银川市第一人民医院尚硕红等^[15]报道 2007 年 1 月至 2012 年 12 月 MA 患者 48 例,25.0%(12/48)是由长期素食引起;陕西省汉中市人民医院梁影^[17]报道 2012 年 6 月至 2015 年 6 月收治 MA 患者 76 例,约 55%MA 患者合并慢性胃炎;湖北省荆门市第一人民医院蒋锐等^[19]报道 2010 年 9 月至 2013 年 8 月收治 MA 患者 58 例,60.0%的 MA 患者有消化系统疾病;贵州柯勇^[20]、云南秦红群等^[4]报道 MA 以中老年人为主。本院仅 2017 年 6—12 月诊断 MA 患者 62 例,且 61.3%患者为长期素食,时间跨度短,患者例数多。这与在西北甘肃高海拔地区,气候干燥,本土生产蔬菜较少,品种单一,农村人口居多,经济条件落后,交通不发达,新鲜蔬菜无法输送至农村地区,造成饮食结构单一、长期以面食为主有密切关系(其主要成分为淀粉,基本不含维生素)。

引起 MA 的原因多种多样,甘肃高海拔地区的 MA 患者尤其以饮食结构单一突出,造成维生素 B₁₂及叶酸的缺乏。但 MA 是一种可预防的疾病,及时调整饮食习惯,纠正偏食可有效预防本病,对高危人群可考虑预防性补充叶酸及维生素 B₁₂。

参考文献

[1] BUTI S, SIKOKIS A. Drug-Induced megaloblastic anemia

[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(7):695-696.

- [2] 邹百仓,李红,李雪荣,等.巨幼细胞性贫血 132 例临床分析[J]. *陕西医学杂志*, 2012, 41(11):1503-1505.
- [3] 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, 2007:16
- [4] 秦红群,马顺高,马稚强,等. 226 例巨幼细胞性贫血临床病例分析[J]. *医学理论与实践*, 2017, 30(7):958-960.
- [5] BEHERA V, RANDIVE M, SHARMA P, et al. Megaloblastic anemia presenting with massive reversible splenomegaly[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2015, 31(2):297-299.
- [6] 杨英,杨波,梁志鹏. 铁代谢指标在骨髓增生异常综合征无效造血中的临床研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2013, 21(4):948-952.
- [7] 袁晓凤. 骨髓细胞形态检验在难治性贫血与巨幼细胞性贫血鉴别中的临床价值[J]. *中国当代医药*, 2017, 24(18):118-120.
- [8] 吴敏,李以贵,聂大年,等. 骨髓形态差异在巨幼细胞性贫血与难治性贫血鉴别诊断中的临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(3):801-805.
- [9] 张兰宁. 骨髓形态学检验在鉴别诊断难治性贫血和巨幼细胞性贫血中的应用价值[J]. *当代医药论丛*, 2017, 15(15):152-153.
- [10] 钟青,许业栋. 骨髓形态检验在难治性贫血与巨幼细胞性贫血鉴别诊断中的临床价值[J]. *中国医药科学*, 2016, 29(7):74-75.
- [11] 陈宏伟,陈雪艳,李婷,等. 血液病形态学诊断精选病例解析[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2017:11-13.
- [12] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405.
- [13] 戴辉,乐静,舒文秀,等. 巨幼细胞性贫血伴溶血 5 例报告[J]. *浙江医学*, 2015, 37(8):697-702.
- [14] 姚冬明,钱军,林江,等. 56 例巨幼细胞性贫血临床实验室特点分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2010, 2(6):375-378.
- [15] 尚硕红,李瑞平. 巨幼细胞性贫血 48 例老年患者的临床特点分析[J]. *宁夏医学杂志*, 2015, 37(4):349-350.
- [16] 吴芹,冯春艳. 巨幼细胞性贫血与难治性贫血细胞形态学的鉴别诊断[J]. *卫生职业教育*, 2014, 32(24):134-135.
- [17] 梁影. 巨幼细胞性贫血 76 例临床分析[J]. *陕西医学杂志*, 2016, 45(8):1058-1060.
- [18] 梁艳,顾松琴. 西宁地区 80 例巨幼红细胞贫血的骨髓形态学分析[J]. *青海医药杂志*, 2015, 58(1):49-50.
- [19] 蒋锐,王龙,向永胜,等. 58 例巨幼细胞贫血临床特征[J]. *内科急危重症杂志*, 2014, 20(4):258-259.
- [20] 柯勇. 47 例巨幼细胞性贫血患者血清蛋白表达水平及其临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(4):1121-1124.

(收稿日期:2018-01-18 修回日期:2018-04-01)