

生存至关重要。

### 参考文献

- [1] Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study[J]. Blood, 2000, 96(13):4075-4083.
- [2] Kiyoi H, Naoe T, Nakano Y, et al. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia[J]. Blood, 1999, 93(9):3074-3080.
- [3] Ma W, Kantarjian H, Zhang X, et al. Detection of nucleophosmin gene mutations in plasma from patients with acute myeloid leukemia: clinical significance and implications [J]. Cancer Biomark, 2009, 5(1):51-58.
- [4] Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, et al. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia [J]. J Clin Oncol, 1990, 8(5):813-819.
- [5] Beran M, Luthra R, Kantarjian H, et al. FLT3 mutation and response to intensive chemotherapy in young adult and elderly patients with normal karyotype[J]. Leuk Res, 2004, 28(6):547-550.
- [6] 中美联合上海市白血病协作组. 486 例急性白血病患者 FLT3 基因突变及其预后价值分析[J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(1):1-5.
- [7] Fröhling S, Schlenk RF, Breitruck J, et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm[J]. Blood, 2002, 100(13):4372-4380.
- [8] Chou WC, Tang JL, Lin LI, et al. Nucleophosmin mutations in de novo acute myeloid leukemia: the age-dependent incidences and the stability during disease evolution[J]. Cancer Res, 2006, 66(6):3310-3316.
- [9] 丁子轩, 沈宏杰, 繆竞诚, 等. C-kit、NPM1、FLT3 基因突变在 656 例中国急性髓系白血病患者中的分布及其对预后的影响[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(10):829-834.
- [10] Thiede C, Koch S, Creutzig E, et al. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML) [J]. Blood, 2006, 107(10):4011-4020.
- [11] Schnittger S, Schoch C, Kern W, et al. Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype [J]. Blood, 2005, 106(12):3733-3739.
- [12] Dohner K, Schlenk RF, Habdank M, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations [J]. Blood, 2005, 106(12):3740-3746.
- [13] 主鸿鹄, 江滨, 卢锡京, 等. 初诊急性髓系白血病患者 NPM1 基因突变与临床特征的关系[J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(5):315-318.

(收稿日期:2015-01-21)

(本文编辑:王叶青)

## 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

李小龙 陶洪群 王薇薇 徐斐 黄小芳 王赛芳 刘欢乐 王金果 刘晖 黄秀峰

**The clinical evaluation of Ret-He in diagnosing iron deficiency anemia** Li Xiaolong, Tao Hongqun, Wang Weiwei, Xu Fei, Huang Xiaofang, Wang Saifang, Liu Huanle, Wang Jinguo, Liu Hui, Huang Xiufeng

Corresponding author: Tao Hongqun, Department of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China. Email:

137061779@qq.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.08.015

作者单位:325000 温州医科大学附属第一医院实验诊断中心(李小龙、王薇薇、徐斐、黄小芳、王赛芳、刘欢乐、王金果、刘晖、黄秀峰);温州医科大学附属第二医院检验科(陶洪群)

通信作者:陶洪群,Email:137061779@qq.com

缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)是常见贫血之一<sup>[1]</sup>,当体内贮存铁耗尽时就会发生,目前IDA主要通过检测HGB、红细胞平均体积(MCV)、红细胞平均血红蛋白含量(MCH)、红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)、血清铁(SI)及血清铁蛋白(SF)等来诊断<sup>[2]</sup>,但这些指标具有诊断灵敏度不高、疗效评估等待时间长等缺点<sup>[3]</sup>。近年网织红细胞血红蛋白(reticulocyte hemoglobin equivalent, Ret-He)作为IDA诊断及疗效评估新指标引起人们重视<sup>[4]</sup>。在本研究中我们比较了IDA患者及慢性病贫血患者Ret-He水平,应用受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析Ret-He对IDA的诊断功能,并观察IDA患者治疗前后Ret-He的变化,探讨Ret-He在

IDA诊断及治疗中的应用价值。

### 病例和方法

1. 病例:所有患者均为2010年6月30日至2012年12月30日温州医科大学附属第一医院确诊病例,包括:①IDA患者54例,诊断符合文献[5]标准,HGB < 120 g/L(男性)或110 g/L(女性)、MCV < 82 fl、MCH < 26 pg、MCHC < 300 g/L、SF < 14 μg/L、转铁蛋白饱和度(TS) < 15%、骨髓铁染色显示骨髓小粒铁染色消失,铁幼粒红细胞 < 15%;②慢性病贫血患者50例,均患慢性感染、炎症、肿瘤,血清总铁结合力(TIBC) < 3 600 μg/L,TS:16%~30%,排除基础性疾病合并的症状性、稀释性及肿瘤浸润所致的贫血。以61名健康志愿者为正常对照<sup>[6]</sup>。研究对象均知情同意并签署知情同意书。

2. 方法:采集所有患者及对照者静脉血6 ml,分别注入EDTA-K<sub>2</sub>抗凝管(2 ml)及普通管(4 ml),进行血常规、SI、SF等测定。分别应用XE-2100全自动血液分析仪(日本Sysmex公司产品)、7600P全自动生化分析仪(日本日立公司产品)、DXI800免疫分析仪(美国Beckman Coulter公司产品)完成检测。

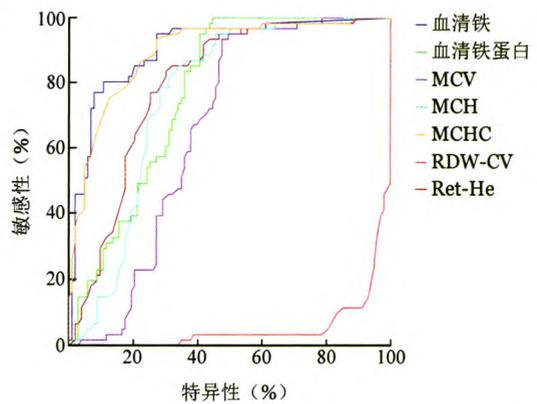
3. 统计学处理:采用SPSS 11.5软件进行统计学分析,计数资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间总体差异的比较用多因素方差分析(方差满足齐性条件),两两比较采用LSD-*t*检验,采用ROC曲线分析Ret-He诊断IDA的曲线下面积及cut-off值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 血常规及生化指标比较:结果见表1,IDA组Ret-He、MCH、MCV、MCHC、SI、SF各参数明显低于慢性病贫血组,差异均有统计学意义( $P$ 值均<0.001),而IDA组红细胞体积分布宽度变异系数(RDW-CV)则明显高于慢性病贫血组,差异有统计学意义( $t = -8.514, P < 0.001$ )。

2. ROC曲线分析:结果见图1,曲线下面积由高至低分别为SI(0.906)、MCHC(0.897)、Ret-He(0.795)、SF(0.772)、MCH(0.759)、MCV(0.658)、RDW-CV(0.052);Ret-He、MCH、MCV、MCHC、SF诊断IDA的cut-off值分别为:29.00 pg、82.00 pg、26.00 fl、300.00 g/L、14.00 μg/L;以29.00 pg为临界值Ret-He诊断IDA的灵敏性为90.7%,特异性为88.3%,

3. Ret-He评估IDA患者铁剂治疗效果:结果显示治疗后第4天Ret-He水平较治疗前升高,差异有统计学意义( $t = 10.816, P < 0.001$ ),与对照组比较差异无统计学意义( $t = 4.754, P > 0.05$ )。网织红细胞绝对计数(Ret)则与之稍有不同,铁剂治疗第4天,Ret水平升高,但与治疗前及健康对照组比较差异无统计学意义;治疗后第7天,Ret达最高值,与治疗前比较差异有统计学意义( $t = 5.054, P < 0.01$ ),随后逐渐降低,治疗后第120天恢复到正常水平。治疗后第120天RDW-CV水平与治疗前的比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ );而MCH、MCV、MCHC在治疗后第4、7、14、28、60、120天同治疗前比较差异均无统计学意义( $P$ 值均>0.05)(表2)。



MCV:红细胞平均体积,MCH:红细胞平均血红蛋白含量;MCHC:红细胞平均血红蛋白浓度;RDW-CV:红细胞体积分布宽度变异系数;Ret-He:网织红细胞血红蛋白

图1 血常规及生化指标诊断缺铁性贫血的受试者工作特征曲线

### 讨 论

传统的IDA诊断和疗效评估主要依据血常规和铁水平结果,必要时才进行骨髓铁染色确诊,骨髓小粒中可染铁消失曾为诊断铁缺乏的“金标准”,但由于骨髓铁染色检查为侵入性检查,患者依从性差。自SF测定应用于铁缺乏疾病的诊断后,因其简便,结果稳定,重复性好,已有取代骨髓铁染色法的趋势,但当患者有结缔组织病、肿瘤等时,SF和SI等可受到影响<sup>[7]</sup>。Ret-He被认为是机体铁状态的“快照”,以前主要采用流式细胞术进行检测,但因其试剂成本高,步骤繁琐,而不能广泛应用,现XE-2100血液分析仪可检测Ret-He

表1 缺铁性贫血(IDA)及慢性病贫血患者血常规及生化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	Ret-He(pg)	MCV(fl)	MCH(pg)	MCHC(g/L)	RDW-CV(%)	SI(μmol/L)	SF(μg/L)
IDA组	54	20.82±5.14	70.63±8.34	20.32±3.36	286.24±16.74	19.81±3.50	3.37±0.93	4.45±3.10
慢性病贫血组	50	30.41±2.82	92.13±7.18	29.52±2.50	320.24±9.18	14.97±2.19	12.90±5.31	172.00±178.00
<i>t</i> 值		8.383	-12.700	16.776	-12.912	18.047	8.541	-6.919
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:Ret-He:网织红细胞血红蛋白;MCV:红细胞平均体积;MCH:红细胞平均血红蛋白含量;MCHC:红细胞平均血红蛋白浓度;RDW-CV:红细胞体积分布宽度变异系数;SI:血清铁;SF:血清铁蛋白

表2 缺铁性贫血(IDA)患者铁剂治疗前后血常规及生化指标变化( $\bar{x}\pm s$ )

分组	例数	Ret-He(pg)	Ret( $\times 10^9/L$ )	RDW-CV(%)	MCV(fl)	MCH(pg)	MCHC(g/L)
治疗前	54	20.82 $\pm$ 5.14	42.82 $\pm$ 20.07	18.6 $\pm$ 3.5	71 $\pm$ 8	20 $\pm$ 3	286 $\pm$ 16
治疗后第4天	54	29.03 $\pm$ 2.16*	49.26 $\pm$ 20.10	19.8 $\pm$ 4.0	73 $\pm$ 9	21 $\pm$ 4	290 $\pm$ 20
治疗后第7天	54	30.32 $\pm$ 2.93*	59.57 $\pm$ 13.79*	17.7 $\pm$ 4.8	80 $\pm$ 12	25 $\pm$ 6	303 $\pm$ 26
治疗后第14天	54	30.49 $\pm$ 2.86*	45.40 $\pm$ 20.25	17.4 $\pm$ 4.9	81 $\pm$ 12	25 $\pm$ 5	306 $\pm$ 25
治疗后第28天	54	30.96 $\pm$ 2.14*	46.20 $\pm$ 20.45	16.8 $\pm$ 5.0	82 $\pm$ 11	26 $\pm$ 5	307 $\pm$ 26
治疗后第60天	54	31.10 $\pm$ 2.06*	46.70 $\pm$ 20.29	16.7 $\pm$ 5.0	83 $\pm$ 12	26 $\pm$ 5	308 $\pm$ 26
治疗后第120天	54	31.18 $\pm$ 2.79*	46.37 $\pm$ 18.43	13.0 $\pm$ 1.2'	89 $\pm$ 8	29 $\pm$ 4	319 $\pm$ 20
健康对照组	61	31.26 $\pm$ 2.79	43.83 $\pm$ 15.68	12.9 $\pm$ 1.2	89 $\pm$ 5	30 $\pm$ 2	331 $\pm$ 12

注:Ret-He:网织红细胞血红蛋白;Ret:网织红细胞绝对计数;RDW-CV:红细胞体积分布宽度变异系数;MCV:红细胞平均体积;MCH:红细胞平均血红蛋白含量;MCHC:红细胞平均血红蛋白浓度;与治疗前比较,\* $P < 0.01$

含量,这种方法具有更高的特异性和灵敏性,且使用方便<sup>[8-9]</sup>。Cook等<sup>[10]</sup>认为就IDA诊断及治疗价值而言,SF可作为贮存铁耗竭期的诊断指标,血清可溶性转铁蛋白受体(sTfR)可作为功能期缺铁的诊断指标,HGB可作为IDA的诊断指标,而Ret-He则是反映体内铁储备的新指标<sup>[11]</sup>。

我们的研究结果显示Ret-He诊断IDA的cut-off值为29.00 pg,曲线下面积为0.795,敏感性为90.7%,特异性为88.3%,具有较高的诊断效率。同时,我们的研究结果还显示,Ret-He评估IDA治疗效果更快速,治疗后第4天即可观察到治疗效果,而Ret在治疗后第7天,RDW-CV在治疗后第120天方能提示显著;治疗后120 d内,MCH、MCV、MCHC均未能体现提示治疗效果的作用。其原因可能是由于成熟红细胞寿命较长(120 d),而网织红细胞存在时间短(仅1~2 d),铁缺乏时Ret-He减低变化较快,所以通过Ret-He观察IDA铁剂治疗疗效可比其他参数更为灵敏。

### 参考文献

- [1] Bhaskaram P, Madhavan Nair K, Balakrishna N, et al. Serum transferrin receptor in children with respiratory infections [J]. Eur J Clin Nutr, 2003, 57(1):75-80.
- [2] 武永吉. 血液系疾病诊断与诊断评析[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2004:3-5.
- [3] Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency [J]. Clin Chem, 2002, 48(7):1066-1076.
- [4] Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches [J]. Clin Chem, 2003, 49(10):1573-1578.
- [5] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2版. 北京:科学出版社, 1998:10-11.
- [6] 李小龙, 陶洪群, 王薇薇, 等. 温州地区健康成人外周血网织红细胞血红蛋白及网织红分群值正常值参考范围调查[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(2):147-151.
- [7] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3版. 江苏:东南大学出版社, 2006:162-166.
- [8] 熊立凡, 刘成玉. 临床检验基础[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 104.
- [9] 张时民, 李晓京. 网织红细胞检测技术的进展和临床应用[J]. 中国医疗器械信息, 2007, 13(6):15-23.
- [10] Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Serum transferrin receptor [J]. Annu Rev Med, 1993, 44:63-74.
- [11] 王小钦, 林果为. 重新认识网织红细胞参数的临床价值[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(1):1-3.

(收稿日期:2015-01-21)

(本文编辑:刘爽)