

四种常见贫血患者红细胞寿命的研究

华中科技大学同济医学院附属同济医院 邓理南 李伟 汪智琼 吴佳颖 罗文芳 孙汉英 孟凡凯*,
武汉 430030

摘要 目的:研究自身免疫性溶血性贫血(AIHA)患者的红细胞寿命,并与常见贫血患者的红细胞寿命比较。方法:回顾性分析 AIHA、骨髓增生异常综合征(MDS)、重型再生障碍性贫血(SAA)和缺铁性贫血(IDA) 4组共 55例患者的临床资料,以同期 12例健康志愿者为正常对照组。采用一氧化碳(CO)呼气法测定红细胞寿命,比较 4种贫血患者和健康志愿者红细胞寿命并作分析。结果:AIHA患者红细胞寿命为(30.41±31.12)d,比 MDS(53.44±32.61)d、SAA(54.53±22.56)d 和 IDA(58.75±31.29)d 患者的红细胞寿命均缩短($P<0.05$),4组患者红细胞寿命均较 12例健康志愿者红细胞寿命(118.16±25.88)d 显著缩短($P<0.01$)。结论:红细胞寿命缩短参与了 AIHA、MDS、SAA 和 IDA 患者贫血的发生,但在不同贫血疾病中所起作用程度不尽相同。

关键词 红细胞寿命; 自身免疫性溶血性贫血; 骨髓增生异常综合征; 重型再生障碍性贫血; 缺铁性贫血
中图分类号 R556 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20190206

Life span of red blood cells in patients with four common types of anemia DENG Li-nan, LI Wei, WANG Zhi-qiong, WU Jia-ying, LUO Wen-fang, SUN Han-ying, MENG Fan-kai*. Tongji Hospital Affiliated to Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To investigate the life span of red blood cells (RBC) in patients with autoimmune hemolytic anemia (AIHA), and compare with those of common anemia diseases. Methods: Clinical data of 55 patients in 4 groups with AIHA, myelodysplastic syndrome (MDS), severe aplastic anemia (SAA) and iron deficiency anemia (IDA) were retrospectively analyzed, and 12 healthy volunteers in the same period served as normal controls. The endogenous Breath Carbon Monoxide (CO) test was used to detect the life span of RBC, and the erythrocyte life span of patients in 4 different groups and healthy volunteers was observed and analyzed. Results: The erythrocyte life span of RBC in patients with MDS, SAA and IDA was (53.44±32.61), (54.53±22.56) and (58.75±31.29) days, respectively, which was significantly longer than that in the patients with AIHA [(30.41±31.12) days] ($P<0.05$). The life span of RBC in the 4 groups was significantly shorter than that of the 12 normal volunteers [(118.16±25.88) days] ($P<0.01$). Conclusion: The shortening of RBC life span is involved in the occurrence of anemia in patients with AIHA, MDS, SAA and IDA, but the role of erythrocyte life span varies with different diseases.

Key words Erythrocyte life span; Autoimmune hemolytic anemia; Myelodysplastic syndrome; Severe aplastic anemia; Iron deficiency anemia

红细胞寿命指的是红细胞从骨髓释放到外周血液后至其被机体清除所经历的时间,健康个体的红细胞寿命正常范围为 70~140 d,平均寿命为 115 d^[1]。红细胞寿命与机体造血的速度共同决定健康个体及不同疾病状态下血红蛋白的浓度,因此准确的测量红细胞寿命对于理解临床不同疾病贫血的发生机制具有重要价值。自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)存在红细胞寿命缩短^[2],但其他类型贫血是否存在红细胞寿命缩短,鲜有文献报道。近年利用血红蛋白代谢产生一氧化碳(CO)来测量红细胞寿命的方法具有简便、快速、无创的特点,可较好满足临床需求。本文即采用该方法测量 AIHA、骨髓增生异常综合征(melodysplastic syndrome,

MDS)、重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)和缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)患者的红细胞寿命,分析不同疾病状态下红细胞寿命在贫血的发生中所起的作用。

资料与方法

一般资料 收集 2017 年 6 月~2018 年 3 月就诊于华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科的 AIHA、MDS、SAA 和 IDA 4 组共 55 例患者的临床资料,诊断标准参照相关文献执行^[3~6],以同期 12 例健康志愿者为正常对照组,其中男 7 例,女 5 例,中位年龄 41(25~50)岁。健康个体无不适和相关检查异常。以上受试者既往均无心、肺疾病,3 周内未接受过输血、献血治疗。

方法 采用红细胞寿命测定仪 RBCS-01(中国深圳先亚生物科技有限公司)测定红细胞寿命。收

* 通信作者:孟凡凯, E-mail: doctermeng@163.com

集气体前,受试者需空腹、禁烟并处于静息状态。收集时受试者呼气前需深吸气,屏住呼吸10 s后将气体呼入气体收集装置(弃去收集的前300 mL气体,该步骤可重复进行直至收集到1 000 mL气体),同时收集同环境气体作为本底气。上机检测CO浓度,计算出细胞寿命。

统计学处理 采用SPSS 19.0统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,2组间数据分析采用两独立

样本 t 检验,采用方差分析进行多组间比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

一般临床特征 55例贫血患者中,男23例,女32例,中位年龄43(7~72)岁,其中AIHA患者12例,MDS患者16例,SAA患者15例,IDA患者12例,4组患者一般临床特征比较,见表1。

表1 4组常见贫血患者的一般临床特征

| 组别 | 例 | 性别(例) | | 年龄(岁) | 血红蛋白(g/L) | 白细胞($\times 10^9/L$) | 血小板($\times 10^9/L$) |
|-------|----|-------|----|-----------|--------------|------------------------|------------------------|
| | | 男 | 女 | | | | |
| AIHA组 | 12 | 4 | 8 | 51(13~71) | 54(36~114) | 4.05(12.73~1.44) | 115(45~287) |
| MDS组 | 16 | 9 | 7 | 49(19~67) | 67.5(53~134) | 2.81(1.05~10.85) | 53.5(19~250) |
| SAA组 | 15 | 5 | 10 | 24(7~55) | 79(46~165) | 2.64(0.44~5.79) | 25.0(5~167) |
| IDA组 | 12 | 5 | 7 | 48(15~72) | 54(36~114) | 4.66(2.71~8) | 220.0(11.3~843) |

| 组别 | 例 | 网织红细胞绝对数($\times 10^{12}/L$) | 乳酸脱氢酶(U/L) | 总胆红素($\mu\text{mol}/L$) | 直接抗人球蛋白实验(+/-例) | PNH克隆(+/-例) | 血红蛋白电泳(+/-例) |
|-------|----|--------------------------------|---------------|---------------------------|-----------------|-------------|--------------|
| AIHA组 | 12 | 0.165(0.329~0.009) | 319(128~1867) | 39.8(7.9~178.2) | 12 | 0 | 0 |
| MDS组 | 16 | 0.041(0.009~0.071) | 216(136~315) | 11.5(4.0~23.7) | 0 | 0 | 0 |
| SAA组 | 15 | 0.015(0.007~0.052) | 1825(85~347) | 14.0(4.8~35.4) | 0 | 0 | 0 |
| IDA组 | 12 | 0.06(0.025~0.138) | 111(5~173) | 5.7(2.9~24.7) | 0 | 0 | 0 |

红细胞寿命 12例健康志愿者红细胞寿命为(118.16 ± 25.88)d,与文献报道利用 ^{51}Cr 所测13例健康人红细胞寿命(110.58 ± 20.57)比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。55例贫血患者红细胞寿命为(49.87 ± 30.59)d,AIHA患者红细胞寿命较MDS、SAA、IDA 3组患者均缩短($P < 0.05$)。4组贫血患者红细胞寿命与12例健康人红细胞寿命比较,差异显著($P < 0.01$),见表2,图1。

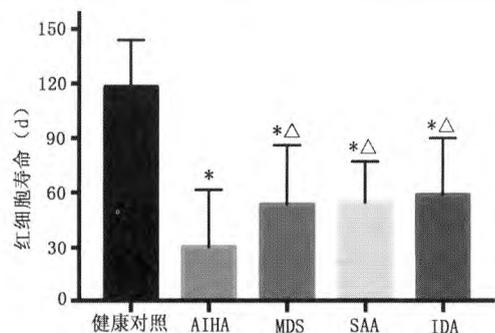
表2 4组红细胞寿命比较 (d, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例 | 红细胞寿命 |
|-------|----|-----------------------------|
| 健康对照组 | 12 | 118.16 ± 25.88 |
| AIHA组 | 12 | $30.41 \pm 31.12^\Delta$ |
| MDS组 | 16 | $53.44 \pm 32.61^{*\Delta}$ |
| SAA组 | 15 | $54.53 \pm 22.56^{*\Delta}$ |
| IDA组 | 12 | $58.75 \pm 31.29^{*\Delta}$ |

注:与AIHA组比较,* $P < 0.05$;与健康对照组比较, $^\Delta P < 0.01$

讨论

红细胞生成减少或破坏增多是贫血发生的机制,前者临床中常见的代表性疾病有再生障碍性贫血、IDA,后者常见的是AIHA。红细胞寿命是反映红细胞破坏最为直接的一项指标,它对于理解不同疾病贫血的病理生理机制有重要价值。关于红细胞



注:与健康对照组比较,* $P < 0.01$;与AIHA组比较, $^\Delta P < 0.05$

图1 4组红细胞寿命比较

寿命的研究有将近一个世纪的历史,测量红细胞寿命最早有Ashby等^[8]利用差异凝集法测红细胞寿命,此后,随着同位素技术的兴起,Bentley^[7]、Mock^[9]、Khera等^[10]分别用同位素标记红细胞来直接测算红细胞寿命,同时也有依据血红蛋白代谢产物的CO呼气法测算红细胞寿命以及基于网织红细胞绝对值等直接测算红细胞寿命的方法^[11]。这些随后发展出来的方法所测结果与Ashby^[8]所得相近。除CO呼气法外,其他方法存在测量周期长、操作繁琐以及具有放射危害等固有内在局限,因此这些方法难以广泛用于测量临床上常见贫血疾病的红细胞寿命,同时也使得评估红细胞寿命在不同疾病贫血的发生过程中的作用显得十分困难。CO呼气

法测量红细胞寿命的方法克服了传统方法的局限,具有简便、快速、无创的特点,可准确测定红细胞寿命满足临床需要。本文即采用此种方法测量 AIHA、MDS、SAA 和 IDA 患者的红细胞寿命,同时以健康人红细胞寿命作对照分析红细胞寿命在不同疾病贫血的发生中的作用。该方法主要基于 1 分子血红蛋白(α -亚基碳)代谢时会生成 1 分子 CO,而内源性 CO 中大部分来源于血红蛋白的降解(86%以上)和其他途径(14%以下),在血红蛋白降解产生的 CO 中,大约 85% 来源于红细胞降解,最终人体呼出的内源性 CO 中有 70% 来源于红细胞降解^[11]。此外人体呼出气中 CO 由内源性 CO 与外源性 CO 组成,因此在排除呼出气体中外源性 CO 的前提下,可通过测量出呼出气体中的内源性 CO 浓度并代入公式:红细胞寿命(d) = [HB] × 1380 / 内源性 CO 浓度^[12] (Levitt's formula),便可推算红细胞的寿命。

文献报道显示 ⁵¹Cr 标记^[7]、¹⁵N 甘氨酸^[10] 和生物素^[9] 标记等传统方法所得健康人平均红细胞寿命波动于 110 ~ 122 d 之间,本研究采用 CO 呼气法所测 12 例健康人红细胞寿命结果与传统方法相似。本研究首次采用该方法比较不同贫血疾病红细胞寿命,结果显示 AIHA、MDS、SAA 和 IDA 患者的红细胞寿命较正常健康人均显著缩短,提示红细胞寿命除了参与溶血性贫血发生外,也参与了非溶血性贫血的发生。且 AIHA 患者红细胞寿命较其他 3 组非溶血性贫血组患者红细胞寿命也缩短,说明红细胞寿命在溶血性贫血组和非溶血性贫血组所起致贫血的作用程度不同,造成这种差别的原因可能与不同疾病导致贫血机制不同相关。AIHA 是由于免疫功能紊乱,机体产生针对红细胞膜抗原的抗体、补体,使得红细胞被破坏而寿命缩短,其中大部分红细胞在脾脏被巨噬细胞破坏^[3]。MDS 是一组起源于造血干细胞,以病态造血及高风险向急性白血病转化为特征的疾病,有文献发现 MDS 患者的红细胞膜表面的膜磷脂丝氨酸(phosphatidylserine, PS)暴露和血型糖蛋白(glycophorin)丢失,PS 正常情况下存在于细胞膜内部,当 PS 暴露于细胞膜表面后可被巨噬细胞受体识别并吞噬,而血型糖蛋白可通过与 PS 结合使得红细胞免遭巨噬细胞吞噬,正是由于 PS 暴露和血型糖蛋白的丢失使得红细胞易于遭受巨噬细胞吞噬而寿命缩短^[13]。动物实验发现敲除 IEX-1 基因的模型小鼠同样也会缩短红细胞寿命,该基因的缺失会使红细胞表达 CD47 减少,CD47 可与巨噬细胞表达的信号调节蛋白(signal regulatory protein,

SIRP)结合,并且释放抑制性信号,从而阻止红细胞被巨噬细胞吞噬^[14]。同样导致再生障碍性贫血和 IDA 患者红细胞寿命缩短的机制也不清。研究显示,再生障碍性贫血红细胞寿命缩短可能与红细胞膜蛋白的含量、分布改变继而使红细胞膜的稳定性、形态和变形性改变有直接关系,正常情况下这些膜蛋白多以同型二聚体或同型多聚体的形式按特定顺序排列,电镜观察发现再生障碍性贫血患者红细胞膜中这些蛋白数量减少、排列顺序改变。膜蛋白的这些改变使得经膜蛋白介导的能量代谢和离子通透等功能失常,导致红细胞内 ATP 含量低下,继而使红细胞膜的稳定性、形态和可塑变形改变,最终寿命缩短^[15]。IDA 患者红细胞寿命缩短与缺铁导致红细胞中谷胱甘肽酶活性降低关系密切,这种酶活性的降低会使得红细胞易遭受氧化损伤^[16],另一方面缺铁会使活性氧增多而使得红细胞膜所遭受的氧化损伤的机会增多^[17],两个因素叠加一起共同造成红细胞寿命缩短。溶血性贫血组与非溶血性贫血组红细胞寿命的差异及其各自可能多样的导致贫血的机制说明非溶血性贫血组的红细胞寿命可能与红细胞本身内在因素而非外在因素相关,对于非溶血性疾病红细胞寿命的影响因素仍需进一步探究。

参考文献

- 1 Franco RS. The measurement and importance of red cell survival[J]. *Am J Hematol*, 2009, 84(2):109-114.
- 2 Zhang H, Ma Y, Liu Q, et al. Human erythrocyte lifespan measured by Levitt's CO breath test with newly developed automatic instrument [J]. *J Breath Res*, 2018, 12(3):36003.
- 3 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 自身免疫性溶血性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(4):265-267.
- 4 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(11):1042-1048.
- 5 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(1):1-5.
- 6 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 铁缺乏症和缺铁性贫血诊治和预防多学科专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(28):2233-2237.
- 7 Bentley SA, Glass HI, Lewis SM, et al. Elution correction in ⁵¹Cr red cell survival studies[J]. *Br J Haematol*, 1974, 26(2):179-184.
- 8 Ashby W. Study of Transfused Blood; I. the Periodicity in Eliminative Activity Shown by the Organism[J]. *J Exp Med*, 1921, 34(2):127-146.
- 9 Mock DM, Matthews NI, Zhu S, et al. Red blood cell (RBC) survival determined in humans using RBCs labeled at multiple biotin densities [J]. *Transfusion*, 2011, 51(5):1047-1057.

(下转第 129 页)

神经细胞的氧化损伤^[11,12]。脑醒静方中栀子有减轻脑组织损伤的作用;冰片改善血脑屏障通透性;麝香有抗氧化和抗炎效果;郁金可生肌止血,促进脑组织恢复^[13],另外脑醒静还可以抑制脑组织的细胞自噬作用。综合以上药物效果,有利于患者神经功能的改善和恢复^[14],使血肿周围炎症反应得到明显降低,血清 NO、IGF-1 和 MIF 水平逐步恢复正常范围。

提高患者远期预后,特别是生活能力和生活质量的提高是 HICH 的重要治疗目标。本研究中,实验组患者的生活能力、生活质量和预后良好率均显著高于对照组。实验组患者更好的远期预后得益于在依达拉奉抗氧化和减轻炎症反应的基础上,联合醒脑静改善脑部微循环、加速血肿吸收和抑制脑组织自噬的作用,以及中医“疏通经络,醒脑开窍”功效,有效促进了患者早期预后恢复,降低了遗留神经功能缺损的风险,为患者康复治疗打下了良好基础。

综上所述,在高血压脑出血患者的治疗中应用醒脑静联合依达拉奉能够促进血肿吸收,改善神经功能缺损,调节血清 NO、IGF-1 和 MIF 水平。

参考文献

- 1 孙彩霞. 颅内血肿微创清除术对高血压脑出血患者并发症和神经功能的影响[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(2):163-164.
- 2 高利. 高血压性脑出血急性期中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国全科医学, 2016, 19(30):3641-3648.
- 3 汪雪菁, 汤永红, 占克斌, 等. 依达拉奉治疗高血压脑出血的临床观察[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(7): 705-708.
- 4 陈宝友, 李强, 刘爱, 等. 脑出血患者血清中一氧化氮、胰岛素样生长因子-1 和巨噬细胞转移抑制因子的表达水平及意义[J]. 中

- 国老年学, 2015, 35(7):1750-1751.
- 5 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南: 2010 年修订版[M]. 北京:人民卫生出版社. 2012. 17-21.
- 6 中华医学会神经病学分会, 中国脑出血诊治指南(2014)[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 435-444.
- 7 Krishnamurthi RV, Moran AE, Feigin VL, et al. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20-64 Years in 1990-2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study[J]. Neuroepidemiology, 2015, 45(3): 190-202.
- 8 Xu P, Du SY, Lu Y, et al. The effect of stroke and other components in Xing-Nao-Jing on the pharmacokinetics of geniposide[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 152(2):302-307.
- 9 Xu M, Su W, Xu QP, et al. Effect of Xingnaojing injection on cerebral edema and blood-brain barrier in rats following traumatic brain injury [J]. Chin J Traumatol, 2010, 13(3):158-162.
- 10 蒋令修, 梁宇, 陈文武, 等. 急性脑出血患者血清一氧化氮、胰岛素样生长因子、巨噬细胞移动抑制因子水平及临床意义[J]. 中国医药导报, 2016, 13(1):58-61.
- 11 Ishibashi A, Yoshitake Y, Adachi H. Investigation of effect of edaravone on ischemic stroke[J]. Kurume Med J, 2013, 60(2):53-57.
- 12 Wada T, Yasunaga H, Inokuchi R, et al. Effects of edaravone on early outcomes in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator[J]. J Neurol Sci, 2014, 345(1-2):106-111.
- 13 Peng W, Yang J, Wang Y, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of xingnaojing treatment for stroke[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014:210851.
- 14 Wei G, Huang Y, Li F, et al. XingNaoJing, prescription of traditional Chinese medicine, prevents autophagy in experimental stroke by repressing p53-DRAM pathway [J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15:377.

(2017-09-25 收稿 2018-09-19 修回)

(上接第 112 页)

- 10 Khera PK, Smith EP, Lindsell CJ, et al. Use of an oral stable isotope label to confirm variation in red blood cell mean age that influences HbA1c interpretation[J]. Am J Hematol, 2015, 90(1): 50-55.
- 11 杨健萍, 叶铁真. 红细胞寿命检测方法及其应用的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2016, 39(5):428-433.
- 12 Strocchi A, Schwartz S, Ellefson M, et al. A simple carbon monoxide breath test to estimate erythrocyte turnover[J]. J Lab Clin Med, 1992, 120(3):392-399.
- 13 Basu S, Banerjee D, Ghosh M, et al. Erythrocyte membrane defects and asymmetry in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and myelodysplastic syndrome[J]. Hematology (Amsterdam, Netherlands), 2010, 15(4):236-239.
- 14 Ramsey H, Zhang Q, Brown DE, et al. Stress-induced hematopoietic

- failure in the absence of immediate early response gene X-1 (IEX-1, IER3)[J]. Haematologica, 2014, 99(2):282-291.
- 15 张圣明, 李建华, 李广宙等. 慢性再生障碍性贫血患者红细胞寿命测定及膜蛋白的形态学观察[J]. 潍坊医学院学报, 1996(1):1-4.
- 16 Rodvien R, Gillum A, Weintraub LR. Decreased glutathione peroxidase activity secondary to severe iron deficiency: a possible mechanism responsible for the shortened life span of the iron-deficient red cell[J]. Blood, 1974, 43(2):281-289.
- 17 Nagababu E, Gulyani S, Earley CJ, et al. Iron-deficiency anaemia enhances red blood cell oxidative stress[J]. Free Radic Res, 2008, 42(9):824-829.

(2019-01-09 收稿 2019-02-20 修回)