

骨髓细胞学、白细胞、血清铁蛋白联合检查对再生障碍性贫血的诊断价值

余祖辉

广西壮族自治区防城港市防城区人民医院检验科, 广西防城港 538021

摘要:目的 探讨骨髓细胞学、白细胞计数(WBC)、血清铁蛋白联合检查对再生障碍性贫血的诊断价值。方法 选择 2015 年 2 月至 2020 年 6 月该院诊治的 91 例再生障碍性贫血患者作为观察组,并对其进行回顾性分析。另选择同期在该院进行治疗的 91 例非再生障碍性贫血患者作为对照组。对两组患者进行骨髓细胞学检查。比较两组 WBC 及血清铁蛋白水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 WBC、血清铁蛋白和细胞内铁单独及联合检测对再生障碍性贫血的诊断价值。结果 与对照组比较,观察组 WBC、血清铁蛋白水平、细胞内铁明显减少,而细胞外铁明显增多,差异有统计学意义($P<0.05$)。WBC、血清铁蛋白和细胞内铁联合检测的符合率、特异度、灵敏度、阴性预测值、阳性预测值、约登指数和曲线下面积(AUC)均高于各项指标单独检测。结论 再生障碍性贫血患者 WBC、血清铁蛋白水平、细胞内铁下降,而细胞外铁升高,WBC、血清铁蛋白和细胞内铁联合检测在再生障碍性贫血的诊断中具有一定临床价值。

关键词:再生障碍性贫血; 骨髓细胞学; 白细胞; 血清铁蛋白
中图分类号:R556.5 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2021)13-1825-04

The value of combined examination of bone marrow cytology, leukocyte and serum ferritin in the diagnosis of aplastic anemia

YU Zuhui

Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Fangcheng District, Fangchenggang, Guangxi 538021, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of bone marrow cytology, white blood cells (WBC) and serum ferritin in aplastic anemia. **Methods** A total of 91 patients with aplastic anemia treated in the hospital from February 2015 to June 2020 were selected as the observation group, and retrospective analysis was conducted on them. In addition, 91 non-aplastic anemia patients treated in the hospital during the same period were selected as the control group. Bone marrow cytology was performed in both groups. The WBC and serum ferritin levels were compared between the two groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of WBC, serum ferritin and intracellular iron alone and in combination for aplastic anemia. **Results** Compared with the control group, WBC, serum ferritin levels and intracellular iron in the observation group significantly decreased, while extracellular iron significantly increased ($P<0.05$). The coincidence rate, specificity, sensitivity, negative predictive value, positive predictive value, Youden index and area under curve (AUC) of the combined detection of WBC, serum ferritin and intracellular iron were all higher than those of the single detection. **Conclusion** In patients with aplastic anemia, WBC, serum ferritin levels and intracellular iron decrease, while extracellular iron increase. The combined detection of WBC, serum ferritin and intracellular iron has certain clinical value in the diagnosis of aplastic anemia.

Key words: aplastic anemia; bone marrow cytology; white blood cells; serum ferritin

再生障碍性贫血以骨髓造血功能障碍和全血细胞减少为主要临床特点,病情严重时患者可能出现感染或者出血,从而导致死亡^[1]。目前,导致人体全血细胞减少的疾病种类繁多,发病机制和病因各异,如何鉴别再生障碍性贫血对其临床治疗和诊断具有重要意义^[2]。骨髓细胞学检测是再生障碍性贫血诊断

的“金标准”^[3]。白细胞主要分为粒细胞、单核细胞和淋巴细胞,在机体免疫和抗感染过程中发挥重要作用,白细胞异常与贫血、感染和肿瘤等疾病的发生密切相关^[4]。铁蛋白是一种铁贮存蛋白,是反映机体营养状况和铁贮存情况的重要指标,在人体造血功能及免疫功能中均起到重要作用,其水平异常与贫血和肿

瘤等疾病的发生密切相关^[5]。目前,骨髓细胞学检测能够直接对骨髓细胞的病理学改变进行检测,而白细胞计数(WBC)和铁蛋白检测可以作为再生障碍性贫血潜在的辅助性检查手段,本研究检测再生障碍性贫血患者的 WBC 和血清铁蛋白水平,并对其进行骨髓细胞学检测,旨在探讨三者对再生障碍性贫血的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 2 月至 2020 年 6 月本院诊治的 91 例再生障碍性贫血患者作为观察组,另选择同期在本院进行治疗的 91 例非再生障碍性贫血患者作为对照组,并对其进行回顾性分析。观察组中,男 58 例,女 33 例;年龄 23~54 岁,平均(37.85±8.75)岁;体质指数(BMI)为 16.5~20.4 kg/m²,平均(18.21±1.12)kg/m²。纳入标准:(1)符合 2018 年美国血液学协会制定的再生障碍性贫血诊断标准^[6];(2)入院后行骨髓细胞学检测;(3)临床资料完整。排除标准:(1)入院前接受过抗贫血药物治疗;(2)存在肝肾功能障碍;(3)存在全身性感染性疾病;(4)存在肿瘤;(5)妊娠期及哺乳期。对照组中,男 54 例,女 37 例;年龄 20~55 岁,平均(38.41±9.53)岁;BMI 为 16.0~21.1 kg/m²,平均(18.11±1.41)kg/m²;缺铁性贫血 36 例,巨幼细胞性贫血 19 例,慢性病性贫血 24 例,溶血性贫血 12 例。两组的性别比例和年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 骨髓细胞学检查 对患者进行局部麻醉后,选择患者的胸骨、髂前骨或髂后骨进行穿刺,在严格无菌操作下取出少量患者骨髓并制作成骨髓涂片,涂片经瑞氏染色后进行分析。

1.2.2 骨髓铁染色检测 对上述骨髓涂片进行铁染色,使用 20%的酸性亚铁氰化钾进行染色,染色时间为 30 min,染色结束后使用流水冲洗涂片,干燥后于倒置显微镜下观察。细胞内铁计算:观察 100 个红细胞,计算细胞质中存在蓝色铁粒的细胞个数所占百分比。细胞外铁评级:无蓝色铁粒则为“-”,有少量蓝色铁粒则为“+”,有较多蓝色铁粒则为“++”,有很多蓝色铁粒则为“+++”,有极多蓝色铁粒则为“++++”^[7]。

1.2.3 WBC 及血清铁蛋白检测 患者入院后采集空腹静脉血 3 mL,室温静置 30 min,5 000 r/min 离心 15 min。收集上清液至另一洁净离心管中用于后续检测。采用迈瑞全自动血液分析仪(型号:BC-6800)检测 WBC。采用全自动西门子 ADVIA Centaur CP 化学发光仪检测血清铁蛋白水平,实验操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件对临床数据进行分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比

较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数或百分比表示;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 WBC、血清铁蛋白和细胞内铁单独及联合检测对再生障碍性贫血的诊断价值。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 WBC、血清铁蛋白水平比较 观察组 WBC、血清铁蛋白水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组 WBC、血清铁蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	WBC($\times 10^9/L$)	血清铁蛋白($\mu g/L$)
对照组	91	7.01±1.98	108.43±48.76
观察组	91	3.41±1.27	22.84±9.89
<i>t</i>		14.599	16.411
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 两组患者骨髓细胞内外铁测定结果 观察组细胞内铁明显低于对照组,而细胞外铁明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者骨髓细胞内外铁测定结果						
组别	<i>n</i>	细胞内铁 ($\bar{x}\pm s, \%$)	细胞外铁(<i>n</i>)			
			+	++	+++	++++
对照组	91	33.56±7.26	26	37	17	11
观察组	91	22.71±3.89	18	12	42	19
<i>t/\chi^2</i>		12.566		38.522		
<i>P</i>		<0.001		<0.001		

2.3 WBC、血清铁蛋白和细胞内铁单独及联合诊断再生障碍性贫血的结果比较 选择 WBC、血清铁蛋白和细胞内铁的平均值作为临界值,其中 WBC<5.21 $\times 10^9/L$ 为阳性,反之为阴性。血清铁蛋白<65.64 $\mu g/L$ 为阳性,反之为阴性。细胞内铁<28.14%为阳性,反之为阴性。WBC、血清铁蛋白和细胞内铁单独及联合诊断再生障碍性贫血的符合率分别为 79.12%、85.71%、81.32%和 93.41%,见表 3。

2.4 WBC、血清铁蛋白和细胞内铁单独及联合诊断再生障碍性贫血的特异度、灵敏度、阴性预测值、阳性预测值和约登指数比较 WBC、血清铁蛋白和细胞内铁联合诊断再生障碍性贫血的特异度、灵敏度、阴性预测值、阳性预测值和约登指数均高于 WBC、血清铁蛋白和细胞内铁单独检测,见表 4。

2.5 WBC、血清铁蛋白和细胞内铁单独及联合诊断再生障碍性贫血的诊断价值分析 WBC、血清铁蛋白和细胞内铁单独及联合诊断再生障碍性贫血的 ROC 曲线的 AUC 值分别为 0.785、0.820、0.902 和 0.977 ($P<0.05$),渐进 95%CI 分别为 0.729~0.832、0.771~0.874、0.845~0.962、0.754~0.869、0.921~0.998。见图 1。

表 3 WBC、血清铁蛋白和细胞内铁单独及联合诊断再生障碍性贫血结果比较(n)

组别	n	WBC		血清铁蛋白		细胞内铁		WBC+血清铁蛋白+细胞内铁	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
观察组	91	72	19	78	13	74	17	85	6
对照组	91	11	80	21	70	22	69	7	84
合计	182	83	99	99	83	96	86	92	90

表 4 WBC、血清铁蛋白和细胞内铁单独及联合诊断再生障碍性贫血的特异度、灵敏度、阴性预测值、阳性预测值和约登指数比较

变量	特异度(%)	灵敏度(%)	阴性预测值(%)	阳性预测值(%)	约登指数
WBC	87.91	79.12	80.81	86.75	0.670
血清铁蛋白	76.92	85.71	84.34	78.79	0.626
细胞内铁	75.82	81.32	80.23	77.08	0.571
WBC+血清铁蛋白+细胞内铁	92.31	93.41	93.33	92.39	0.857

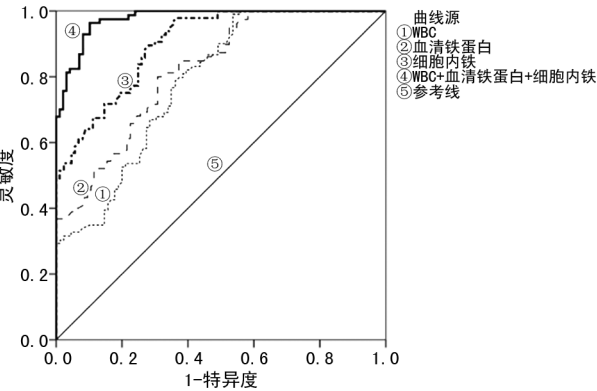


图 1 WBC、血清铁蛋白和细胞内铁单独及联合检测诊断再生障碍性贫血的价值分析

3 讨 论

造血干细胞功能障碍、免疫功能异常及造血微环境紊乱是再生障碍性贫血的主要发病机制,有研究结果显示,遗传因素也与再生障碍性贫血的发病密切相关^[8]。而再生障碍性贫血的治疗方式包括粒细胞输注、免疫抑制治疗及促造血治疗等,这些治疗方式对早期再生障碍性贫血患者具有较好的临床治疗效果,而对于重型再生障碍性贫血患者的治疗效果不佳^[9]。因此,探究与再生障碍性贫血发病密切相关的生理生化指标,并将其应用于再生障碍性贫血的诊断和治疗中具有重要意义。

再生障碍性贫血以全血细胞减少为主要临床特征,其中造血干细胞异常是造成全血细胞减少的重要因素^[10]。本研究发现,再生障碍性贫血患者的 WBC 明显下降,表明 WBC 减少可能与再生障碍性贫血的发病相关,究其原因可能是由于再生障碍性贫血患者体内的造血干细胞和 WBC 大量凋亡所致。已有研究报道显示,再生障碍性贫血患者体内的中性粒细胞及骨髓间充质细胞的细胞周期停滞在 G1 期,且细胞凋亡水平增加,有部分患者出现造血功能异常^[11]。进一步在细胞模型中的实验结果显示,骨髓组细胞的分化能力存在缺陷且端粒长度下降,进而导致再生障碍性贫血的发生^[12]。铁蛋白是体内铁元素的重要贮存方式,在贫血患者中均能够检测到铁蛋白水平的下降。

本研究也检测到再生障碍性贫血患者的血清铁蛋白水平明显下降,与已有研究报道结果一致^[13]。分析其原因可能是由于铁元素是体内氧气运输的重要载体,铁蛋白水平下降会导致血液系统功能紊乱,进而导致贫血症状的出现。细胞外铁主要存在于机体的骨髓小粒中,而细胞内铁主要分布于红细胞、晚幼红细胞及早幼红细胞中,两者水平异常与贫血的发生密切相关^[8]。本研究进一步发现,再生障碍性贫血患者的细胞内铁减少,而细胞外铁增多,目前对再生障碍性贫血细胞内外铁变化的分子机制仍然缺乏了解,需要后续深入探究。

本研究发现,WBC、血清铁蛋白和细胞内铁联合诊断再生障碍性贫血的符合率、特异度、灵敏度、约登指数及 AUC 值均明显高于 3 项单独检测,表明三者联合检测在再生障碍性贫血的临床诊断中应用价值更高。分析其原因可能是由于单纯检测 WBC 值很难将再生障碍性贫血与感染性疾病和过敏性疾病区分开^[14],而单纯检测血清铁蛋白和细胞内铁则很难将其与其他类型贫血疾病区分开^[15],导致单独检测会出现较大程度的误检率,而将三者联合检测能够有效提高诊断的特异度和灵敏度,使得联合检测对再生障碍性贫血的诊断价值更高。

综上所述,再生障碍性贫血患者 WBC、血清铁蛋白水平、细胞内铁下降,而细胞外铁升高,WBC、血清铁蛋白和细胞内铁联合检测对再生障碍性贫血的诊断价值明显高于各项指标单独检测。

参考文献

[1] SHALLIS R M, AHMAD R, ZEIDAN A M. Aplastic anemia: etiology, molecular pathogenesis, and emerging concepts[J]. Eur J Haematol, 2018, 101(6): 711-720.

[2] GEORGES G E, DONEY K, STORB R. Severe aplastic anemia; allogeneic bone marrow transplantation as first-line treatment[J]. Blood Adv, 2018, 2(15): 2020-2028.

[3] YOUNG N S. Aplastic anemia[J]. N Engl J Med, 2018, 379(17): 1643-1656.

[4] OCANA A, NIETO JIMÉNEZ C, PAN-(下转第 1832 页)

- [2] 陈熙勤,张皓旻,杨波,等.急性髓系白血病患者预后不良相关基因的多组学分析[J].中国实验血液学杂志,2019,27(2):331-338.
- [3] BARRETT T, WILHITE S E, LEDOUX P, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets-update [J]. Nucleic Acids Res, 2012, 41(D1): D991-D995.
- [4] HUANG D W, SHERMAN B T, LEMPICKI R A. Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists [J]. Nucleic Acids Res, 2009, 37(1): 1-13.
- [5] 闫晓彩,黄燕萍. G-蛋白结构及信号传导机制研究进展 [J]. 医学综述, 2000, 7(10): 470-471.
- [6] 许云吉,王松,梁庆模. G 蛋白偶联受体与肿瘤发生发展相关性研究现状 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(9): 712-716.
- [7] VAN RAAMSDONK C D, GRIEWANK K G, CROSBY M B, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma [J]. New Engl J Med, 2010, 363(23): 2191-2199.
- [8] PARISH A J, NGUYEN V, GOODMAN A M, et al. GNAS, GNAQ, and GNA11 alterations in patients with diverse cancers [J]. Cancer, 2018, 124(20): 4080-4089.
- [9] UDAYAPPAN U K, CASEY P J. C-JUN contributes to transcriptional control of GNA12 expression in prostate cancer cells [J]. Molecules, 2017, 22(4): 612-622.
- [10] 龚虹云,宋启斌,胡伟国,等. GNAS1 T393C 多态性与晚期非小细胞肺癌生存的相关性研究 [J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23(1): 20-24.
- [11] 姜华,李元,陈一戎. GNAS1 基因 T393C 多态性与肾透明细胞癌临床分期和病理分级的关系 [J]. 江苏医药, 2012, 38(5): 525-527.
- [12] 唐娟,张惠箴,蒋智铭. 骨的纤维结构不良克隆性分析 [J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2016, 13(6): 10-13.
- [13] BEJAR R, STEVENSON K, ABDEL-WAHAB O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes [J]. New Engl J Med, 2011, 364(26): 2496-2506.
- [14] HEO S G, HONG E P, PARK J W. Genetic risk prediction for normal-karyotype acute myeloid leukemia using whole-exome sequencing [J]. Gen Inform, 2013, 11(1): 46.
- [15] ADAMIAK M, SUSZYNSKA M, ABDEL-LATIF A, et al. The involvement of hematopoietic-specific PLC- β_2 in homing and engraftment of hematopoietic stem/progenitor cells [J]. Stem Cell Rev Rep, 2016, 12(6): 613-620.
- [16] BERTAGNOLO V, GRASSILLI S, VOLINIA S, et al. Ectopic expression of PLC- β_2 in non-invasive breast tumor cells plays a protective role against malignant progression and is correlated with the deregulation of miR-146a [J]. Mol Carcinog, 2019, 58(5): 708-721.
- [17] BRUGNOLI F, GRASSILLI S, LANUTI P, et al. Up-modulation of PLC- β_2 reduces the number and malignancy of triple-negative breast tumor cells with a CD133+/EpCAM+ phenotype: a promising target for preventing progression of TNBC [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 617.

(收稿日期:2020-09-11 修回日期:2021-02-11)

(上接第 1827 页)

- DIELLA A, et al. Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies [J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 137-142.
- [5] CULLIS J O, FITZSIMONS E J, GRIFFITHS W J, et al. Investigation and management of a raised serum ferritin [J]. Br J Haematol, 2018, 181(3): 331-340.
- [6] BABUSHOK D V. A brief, but comprehensive, guide to clonal evolution in aplastic anemia [J]. Hematol Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 2018(1): 457-466.
- [7] 夏红灯,胡天钰,史德宝,等. 铁代谢指标对缺铁性贫血的诊断性能评估 [J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(9): 1465-1468.
- [8] WANG L, LIU H. Pathogenesis of aplastic anemia [J]. Hematology, 2019, 24(1): 559-566.
- [9] PESLAK S A, OLSON T, BABUSHOK D V. Diagnosis and treatment of aplastic anemia [J]. Curr Treat Options Oncol, 2017, 18(12): 70-74.
- [10] BODDU P C, KADIA T M. Molecular pathogenesis of acquired aplastic anemia [J]. Eur J Haematol, 2019, 102(2): 103-110.
- [11] CHAO Y H, LIN C W, PAN H H, et al. Increased apoptosis and peripheral blood mononuclear cell suppression of bone marrow mesenchymal stem cells in severe aplastic anemia [J]. Pediatr Blood Cancer, 2018, 65(9): 27247.
- [12] MELGUIZO-SANCHIS D, XU Y, TAHEEM D, et al. iPSC modeling of severe aplastic anemia reveals impaired differentiation and telomere shortening in blood progenitors [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 128.
- [13] LANIER J B, PARK J J, CALLAHAN R C. Anemia in older adults [J]. Am Fam Physician, 2018, 98(7): 437-442.
- [14] CHIRUMBOLO S, BJØRKLUND G, SBOARINA A, et al. The role of basophils as innate immune regulatory cells in allergy and immunotherapy [J]. Hum Vaccin Immunother, 2018, 14(4): 815-831.
- [15] PENG Y Y, UPRICHARD J. Ferritin and iron studies in anaemia and chronic disease [J]. Ann Clin Biochem, 2017, 54(1): 43-48.

(收稿日期:2020-09-27 修回日期:2021-01-29)