

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.11.021

血清 TK1、Hcy 及细胞形态学检查对骨髓增生异常综合征和巨幼细胞性贫血的鉴别诊断价值

徐茂茂

江苏省泰州市第四人民医院检验科,江苏泰州 225300

摘要:目的 探讨血清胸苷激酶 1(TK1)、同型半胱氨酸(Hcy)及细胞形态学检查对骨髓增生异常综合征(MDS)和巨幼细胞性贫血(MA)的鉴别诊断价值。**方法** 选择 2019 年 2 月至 2021 年 5 月收治的 55 例 MA 患者(MA 组)、53 例 MDS 患者(MDS 组),均进行细胞形态学检查和血清 TK1、Hcy 检测,比较两组血清 TK1、Hcy 及细胞形态学结果,同时通过受试者工作特征(ROC)曲线分析各项指标的诊断效能。**结果** MDS 组 TK1 水平高于 MA 组($P<0.05$),Hcy、单核细胞异常形态率、单核细胞正常形态率、细胞总数低于 MA 组($P<0.05$)。经 ROC 曲线分析,TK1 单独鉴别诊断 MDS、MA 的曲线下面积(AUC)为 0.902,Hcy 的 AUC 为 0.913,单核细胞异常形态率的 AUC 为 0.893,单核细胞正常形态率的 AUC 为 0.585,细胞总数的 AUC 为 0.836,5 项联合鉴别诊断 MDS、MA 的 AUC 为 0.991,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 在鉴别诊断 MDS、MA 时,Hcy、TK1 联合细胞形态学检查具有较高的诊断价值。

关键词:同型半胱氨酸; 胸苷激酶 1; 细胞形态学; 骨髓增生异常综合征; 巨幼细胞性贫血

中图法分类号:R551.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)11-1525-04

Value of serum TK1, Hcy and cell morphological detection in differential diagnosis of myelodysplastic syndrome and megaloblastic anemia

XU Maomao

Department of Clinical Laboratory, Taizhou Municipal Fourth People's Hospital,
Taizhou, Jiangsu 225300, China

Abstract: Objective To explore the value of serum thymidine kinase 1 (TK1), homocysteine (Hcy) and cell morphology in the differential diagnosis of myelodysplastic syndrome (MDS) and megaloblastic anemia (MA). **Methods** Fifty-five patients with MA (MA group) and 53 patients with MDS (MDS group) from February 2019 to May 2021 were selected and conducted the cell morphology, serum TK1 and Hcy detections. The detection results were compared between the two groups. The diagnostic efficiency of each indicator was analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The TK1 level in the MDS group was higher than that in the MA group ($P<0.05$), Hcy, monocyte abnormal morphological rate, monocyte normal morphological rate and the cells total number were lower than those in the MA group ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) of TK1 for differentially diagnosing MDS and MA alone was 0.902, which of Hcy was 0.913, AUC of monocyte abnormal morphological rate was 0.893, AUC of monocyte normal morphological rate was 0.585, AUC of cells total number was 0.836. AUC of 5-item combined differentiation diagnosis of MDS and MA was 0.991, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** In the differentiation diagnosis of MDS and MA, Hcy, TK1 combined with cell morphological detection have higher diagnostic value.

Key words: homocysteine; thymidine kinase 1; cell morphology; myelodysplastic syndrome; megaloblastic anemia

骨髓增生异常综合征(MDS)发生多与遗传不稳定、克隆性造血干细胞异常有关,典型特征为造血功能异常^[1];巨幼细胞性贫血(MA)发病与机体叶酸不足或维生素 B12 缺乏致使细胞脱氧核糖核酸(DNA)

合成障碍有关,是一种常见的贫血性疾病。两种疾病虽发病机制不同,但均存在乏力、贫血、胸骨压痛、感染等表现,故仅依靠临床体征评估,误诊率较高,可能错失最佳治疗时机。因此,选择一种科学、合理的鉴

别方式尤为重要^[2]。早期对两种疾病的鉴别主要依靠细胞形态学,主要从骨髓涂片、外周血涂片形态两个方面分辨 MDS、MA,这种方法具有一定的诊断效能,但随着相关研究增多,学者发现两种疾病也有诸多相似之处,极易混淆,故需联合血清指标进行检测,以降低误诊率^[3-4]。血细胞含有血清同型半胱氨酸(Hcy)代谢所需的酶类,当红细胞受损,机体 DNA 酶可出现合成障碍,引起溶血、无效造血两种病理生理异常,提示 Hcy 水平与机体贫血状态有关,故有学者提议将其用于贫血类疾病筛查^[5];血清胸苷激酶 1(TK1)水平与细胞增殖密切相关,是 DNA 合成过程中的关键酶,其水平能够反映肿瘤细胞和正常细胞的增殖性,在血液恶性肿瘤诊断中具有一定效能^[6]。然而,目前关于血清 TK1、Hcy、细胞形态学检查联合诊断的报道较少,诊断效能仍处于商讨阶段,基于此,本文进一步分析细胞形态学检查、TK1、Hcy 单独及联合诊断的效能,并用受试者工作特征(ROC)曲线分析各项诊断方式在鉴别诊断 MDS、MA 中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 2 月至 2021 年 5 月本院收治的 53 例 MDS 患者(MDS 组)、55 例 MA 患者(MA 组)一般资料。本研究符合《赫尔辛基宣言》中的伦理学要求。MA 组中男 28 例、女 27 例,平均年龄(53.96±4.12)岁,平均体质量(67.49±8.55)kg,平均病程(5.33±1.17)个月;MDS 组男 30 例,女 23 例,平均年龄(53.82±4.38)岁,平均体质量(67.22±8.46)kg,平均病程(5.78±1.29)个月。两组性别、年龄、体质量、病程比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)MDS 组符合《骨髓增生异常综合征 2011 NCCN 诊疗指南》中关于 MDS 的诊断标准^[7];(2)MA 的组符合《造血系统疾病》关于 MA 的诊断标准^[8];(3)临床资料齐全。排除标准:(1)合并心血管疾病者;(2)合并恶性肿瘤者;(3)合并全身性感染、严重内分泌疾病者。

1.2 方法 细胞形态学检查:从两个方面判断细胞形态,即骨髓涂片、外周血涂片,采用瑞吉染色法评估骨髓涂片结果,油镜下观察两组细胞形态变化,必要

时需开展免疫组化染色检测。

血清检测:抽取受检者 3 mL 外周静脉血,在收集标本 2 h 内完成检测。分离血清,2 000 r/min 离心 5 min,使用日立 7600 型全自动生化分析仪检测 Hcy 水平,采用化学发光酶免疫法检测 TK1 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件处理数据。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较行 t 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较行 χ^2 检验;采用 ROC 曲线分析 Hcy、TK1、外周血涂片形态学参数单独及联合检测的鉴别诊断价值,曲线下面积(AUC) >0.9 代表诊断效能较高。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 骨髓细胞形态学比较 53 例 MDS 患者中,骨髓增生减低 8 例(15.09%),骨髓增生活跃 16 例(30.19%),骨髓增生明显活跃 29 例(54.72%)。其中 16 例(30.19%)成熟中性粒细胞细胞质嗜酸性,6 例(11.32%)出现假性 Pelger-Huet 畸形,10 例(18.87%)出现巨杆状核粒细胞、巨大晚幼粒细胞。红系核型异常中,增生低下 6 例(11.32%),骨髓涂片中幼红细胞增生 28 例(52.83%),巨幼样病变 15 例(28.30%),红系增生低下 4 例(7.55%),细胞核分裂显示多核样、双核样幼红细胞 18 例(33.96%)。

55 例 MA 患者中,骨髓增生减低 6 例(10.91%),骨髓增生活跃 6 例(10.91%),骨髓增生明显活跃 43 例(78.18%)。红系、粒系细胞核及细胞间质发育失衡明显,红系增生显著的有 43 例(78.18%),以早巨幼细胞、中巨幼细胞为主,部分存在豪周氏小体,粒系中多分叶核巨晚幼粒细胞 48 例(87.27%)。

两组患者骨髓增生情况比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.385, P=0.535$),但细胞核及细胞间质发育情况比较,差异有统计学意义($\chi^2=7.702, P=0.006$)。

2.2 两组临床表现比较 两组贫血、感染、淋巴结肿大、胸骨压痛发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),出血发生率差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床表现对比[n(%)]

组别	<i>n</i>	胸骨压痛	淋巴结肿大	感染	出血	贫血
MDS 组	53	17(32.08)	15(28.3)	18(33.96)	24(45.28)	50(94.34)
MA 组	55	15(27.27)	10(18.18)	21(38.18)	8(14.55)	51(92.73)
χ^2		0.299	1.554	0.208	12.230	0.116
<i>P</i>		0.585	0.213	0.648	<0.001	0.734

2.3 两组 TK1、Hcy 和外周血涂片细胞形态学参数比较 MDS 组 TK1 水平高于 MA 组($P<0.05$),

Hcy 水平,以及单核细胞异常形态率、单核细胞正常形态率、细胞总数低于 MA 组($P<0.05$)。见表 2。

2.4 分析各项指标的鉴别诊断价值 ROC 曲线分析显示,TK1、Hcy、单核细胞异常形态率、单核细胞正常形态率、细胞总数分别鉴别诊断 MDS、MA 的 AUC

为 0.902、0.913、0.893、0.585、0.836。将上述 5 项指标纳入 Logistic 回归,根据回归结果中的回归系数值拟合 5 项联合预测的计算公式。经 SPSS22.0 统计得出联合诊断的数据,进一步分析显示,5 项联合检测鉴别诊断 MDS、MA 的 AUC 为 0.991。见表 3。

表 2 两组 TK1、Hcy 和外周血涂片形态学参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TK1 (pmol/L)	Hcy (μmol/L)	单核细胞异常形态率 (%)	单核细胞正常形态率 (%)	细胞总数($\times 10^9$ /L)
MDS 组	53	6.98±1.85	20.45±5.65	1.25±0.44	2.87±1.33	4.41±1.15
MA 组	55	2.39±1.12	42.96±10.56	3.68±1.45	3.24±0.25	6.86±1.76
<i>t</i>		15.663	13.737	11.691	2.027	8.530
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.045	<0.001

表 3 分析各项指标预测价值

项目	AUC	95%CI		标准误	<i>P</i>	约登指数	灵敏度 (%)	特异度 (%)	临界值
		下限	上限						
TK1	0.902	0.833	0.972	0.035	<0.001	0.852	92.5	92.7	4.53 pmol/L
Hcy	0.913	0.859	0.966	0.027	<0.001	0.742	83.6	90.6	30.17 μmol/L
单核细胞异常形态率	0.893	0.818	0.967	0.038	<0.001	0.833	92.7	90.6	1.985%
单核细胞正常形态率	0.585	0.456	0.715	0.066	0.126	0.511	96.4	54.7	2.985%
细胞总数	0.836	0.763	0.908	0.037	<0.001	0.527	52.7	100.0	6.225%
5 项联合筛查	0.991	0.972	1.000	0.009	<0.001	0.982	100.0	98.2	—

注:—表示无此项。

依据 AUC 及标准误,采用 *Z* 检验分析各指标 AUC 的差异。5 项联合与 TK1、Hcy、单核细胞异常形态率、单核细胞正常形态率、细胞总数的 AUC 分别比较,差异均有统计学意义($Z=2.528、2.793、2.108、5.759、3.548,P=0.010、0.002、0.034、<0.001、<0.001$)。ROC 曲线见图 1。

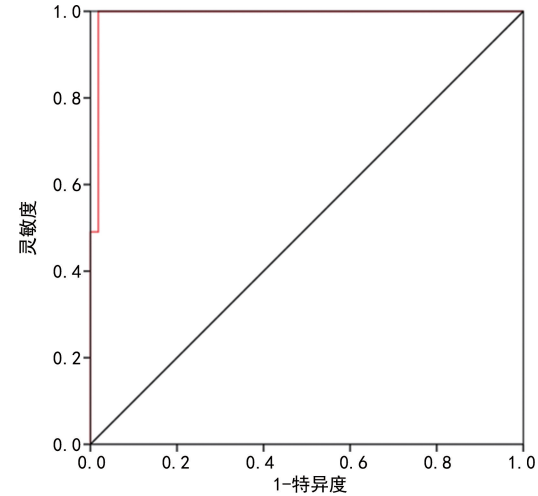


图 1 5 项联合检测的 ROC 曲线

3 讨 论

MDS 是一种后天克隆性造血干细胞病变,主要

是因祖细胞发育异常、克隆性造血干细胞异常,导致无效造血,表现为外周各系血细胞明显减少;MA 是一种良性贫血,临床症状与 MDS 较为相似,但 MDS 属于恶性细胞克隆增生范畴,二者预后大不相同,故需尽早分辨、诊治^[9]。由于两种疾病症状相似,均存在贫血、感染、淋巴结肿大、胸骨压痛、出血等表现,因此不可将体征作为独立评判依据。本研究也进一步佐证两种疾病在临床表现比较中,大部分指标差异无统计学意义($P>0.05$),基于此,还需深入探讨鉴别 MDS、MA 的方法。

从骨髓细胞形态学角度分析,MDS 患者中,54.72%表现为骨髓增生明显活跃,30.19%表现为骨髓增生活跃;MA 患者中,78.18%的患者出现骨髓增生明显活跃,10.91%出现骨髓增生活跃,虽较 MDS 患者出现骨髓增生明显活跃的比例更高,但二者增生情况差异无统计学意义($P>0.05$)。进一步比较细胞核及细胞间质发育特征,52.83%的 MDS 患者骨髓涂片中幼红细胞增生,而 MA 患者中 78.18%出现红系增生显著,在比较细胞核及细胞间质发育特征时发现差异有统计学意义($P<0.05$),说明 MA、MDS 骨髓细胞形态中既有相同之处,也有不同之处,可作为评判指标,但不可作为独立性指标。钱小鸿等^[10]也在研

究中进一步佐证此项观点。而从外周血涂片角度分析,本研究结果显示,MDS 患者相较于 MA 患者,其单核细胞异常形态率、单核细胞正常形态率、细胞总数更低,差异有统计学意义($P<0.05$),说明细胞形态学检查在鉴别 MDS、MA 中具有一定诊断效能^[11-12]。

Hcy 是蛋氨酸中间代谢产物,属于机体蛋白质代谢时合成的含硫氨基酸,正常情况下,其依靠蛋氨酸的分解代谢,机体无法合成^[13]。本研究中,MA 组血清 Hcy 水平高于 MDS 组,是因 MA 患者体内缺乏维生素 B12 和叶酸。而叶酸和维生素 B12 正是 Hcy 在甲基化过程中的辅酶,导致 MA 患者无法正常代谢 Hcy,导致其在体内堆积,造成高 Hcy 水平。若 Hcy 水平达到一定程度后,可产生神经毒性,直接对神经元细胞造成损伤,破坏其正常功能,诱发冠心病、脑血管疾病。因此,在鉴别 MA 人群时,需注重 Hcy 水平检测,从而尽早治疗,控制病情恶化^[14]。

胸苷激酶(TK)是胸腺嘧啶核苷酸合成 DNA 的关键酶,分为 TK1 和 TK2 两种不同的同工酶,由于两者起源于不同基因,故作用、效能大不相同。其中 TK1 与细胞增殖密切相关,主要存在于细胞质中,是细胞周期依赖性标志物,故早期常用于评价肿瘤细胞增殖情况^[15]。自 20 世纪 80 年代初,TK1 开始用于血液系统疾病诊断,作为细胞增殖标志物,可判断白血病发生、预后等情况^[16]。本研究发现,MDS 患者的 TK1 水平高于 MA 患者,分析原因:MDS 患者骨髓造血干细胞在造血组织和骨髓内大量增殖,从而释放大量的 TK1,导致血液中 TK1 水平较高。为了进一步验证上述指标的诊断价值,本研究将其纳入 ROC 曲线中,结果显示,TK1、Hcy、单核细胞异常形态率、单核细胞正常形态率、细胞总数的 AUC 分别为 0.902、0.913、0.893、0.585、0.836,5 项联合检测的 AUC 为 0.991,相比之下,5 项联合诊断的效能更高,可相互弥补不足之处,更好为临床鉴别诊断提供科学依据^[17]。

综上所述,细胞形态学检查在鉴别诊断 MDS、MA 时,因形态学表现存在一定相似之处,容易混淆,故需联合血清 TK1、Hcy 进行诊断,从而更好地分辨 MDS、MA,为临床疾病诊断、治疗方案拟定提供科学依据。

参考文献

[1] ALBERTO R,MORALES-CAMACHO R M. Internuclear bridging outside of primary myelodysplasia and congenital dyserythropoietic anemia[J]. Blood,2018,132(2): 236.

[2] 刘元军,青胜兰,徐锋,等. 血清 LDH、可溶性 CD44、SF 在骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病诊断中的临床意

义[J]. 标记免疫分析与临床,2018,25(8):1137-1141.

[3] 周栋,慕俐君,张旗,等. 133 例老年大细胞性贫血的病因分析及实验室指标的诊断价值[J]. 中国实验血液学杂志,2019,27(1):214-219.

[4] 宗晓燕,寇剑成. 血细胞形态分析在骨髓增生异常综合征患者病情分析及预后评估中的价值[J]. 检验医学与临床,2020,17(8):1132-1134.

[5] 刘雅琳,刘鑫,王虹娟. 同型半胱氨酸检测在体检人群中的意义[J/CD]. 临床检验杂志(电子版),2019,8(1):191-193.

[6] 李娟,向保云,聂艳霞,等. 血液恶性肿瘤患者血清脂蛋白 a 和胸苷激酶 1 的表达及临床意义[J]. 新乡医学院学报,2018,35(8):694-696.

[7] 孙耘玉,陈宝安,丁家华,等. 骨髓增生异常综合征 2011 NCCN 诊疗指南解读[J]. 临床血液学杂志,2012,25(2): 148-152.

[8] 钱思轩. 实用临床诊疗规范:造血系统疾病[J]. 中国实用乡村医生杂志,2006,13(4):19-21.

[9] 王健,林少汾,陈启慧,等. 28 例儿童骨髓增生异常综合征临床特点和预后分析[J]. 中国实验血液学杂志,2018,26(6):1695-1701.

[10] 钱小鸿,吴佳洛. 骨髓增生异常综合征与巨幼细胞性贫血、再生障碍性贫血的细胞形态学对比分析[J]. 中国卫生检验杂志,2019,29(6):740-743.

[11] 陈丽娟,吴亚兵,韩少玲. 血清 SF、LDH 及骨髓细胞形态学表现在骨髓增生异常综合征和巨幼细胞性贫血鉴别诊断中的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床,2018,25(11):1654-1657.

[12] 张泉,曲艺琳,杨楷. 骨髓细胞学与外周血常规检查在再生障碍性贫血诊断中的应用[J]. 河北医学,2019,25(10):1741-1744.

[13] 刘小艳,李煜,刘涛. 四川南充市健康体检者同型半胱氨酸代谢酶基因多态性分布及其水平关联[J]. 公共卫生与预防医学,2021,32(1):113-116.

[14] 张蓉,李国辉,王颖,等. 巨幼红细胞性贫血患者血浆维生素 B9 和维生素 B12 水平对骨髓组织 p53 表达的影响研究[J]. 现代检验医学杂志,2020,35(2):12-14.

[15] 裴哲宗,余红岚,费樱,等. 儿童急性白血病患者外周血胸苷激酶 1 水平变化的临床意义[J]. 中国医药导报,2018,15(11):71-73.

[16] 朱香琴,张宗新,寿黎红. 探讨胸苷激酶 1 对骨髓增生异常综合征的诊断与鉴别诊断价值[J]. 中国卫生检验杂志,2018,28(5):606-607.

[17] MANGLA G, GARG N, BANSAL D, et al. Peripheral blood and bone marrow findings in chronic alcoholics with special reference to acquired sideroblastic anemia [J]. Indian J Hematol Blood Transfus,2020,36(3):559-564.