

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.02.011

巨幼红细胞性贫血患者 Hcy、SF 及 α -HBDH 水平变化及临床意义李海婷¹, 李 婧^{2△}

陕西省宝鸡市高新医院:1. 输血科;2. 检验科, 陕西宝鸡 721000

摘要:目的 检测巨幼红细胞性贫血(MA)患者血清同型半胱氨酸(Hcy)、铁蛋白(SF)及 α -羟丁酸脱氢酶(α -HBDH)的水平,分析三者对 MA 的诊断效能。**方法** 选取 2018 年 2 月至 2021 年 11 月该院收治的 41 例 MA 患者作为 MA 组,选取 32 例骨髓增生异常综合征(MDS)患者作为 MDS 组,另选取同期 40 例健康体检者作为对照组。比较 3 组 Hcy、SF、 α -HBDH 水平,记录 MA 组治疗前后 Hcy、SF、 α -HBDH 水平的变化情况,绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),并计算 Hcy、SF、 α -HBDH 诊断 MA 的曲线下面积(AUC)。**结果** 3 组 Hcy、SF、 α -HBDH 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),对照组 Hcy、SF、 α -HBDH 水平均低于 MA 组和 MDS 组,MA 组治疗前 SF 水平低于 MDS 组,Hcy、 α -HBDH 水平均高于 MDS 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。MA 组治疗后 Hcy、SF、 α -HBDH 水平均低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,Hcy、SF、 α -HBDH 单项指标检测诊断 MA 的 AUC 分别为 0.748、0.677、0.587,低于 3 项指标联合检测的 0.821,3 项指标联合检测诊断 MA 的灵敏度(82.9%)、特异度(80.0%)最高。**结论** 相对于健康人群,MA 患者 Hcy、SF 及 α -HBDH 水平异常升高,与 MDS 患者有共同点,同时存在差异;临床可通过检测血清 Hcy、SF 及 α -HBDH 水平来评估 MA 的治疗效果,3 项指标联合检测对 MA 的诊断效能更高。

关键词: 同型半胱氨酸; 铁蛋白; α -羟丁酸脱氢酶; 巨幼红细胞性贫血**中图分类号:** R551.3; R556**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2023)02-0189-04Levels changes of Hcy, SF and α -HBDH in and its clinical significance of patients with megaloblastic anemiaLI Haiting¹, LI Jing^{2△}

1. Department of Blood Transfusion; 2. Department of Laboratory Medicine, Baoji High-tech Hospital, Province, Baoji, Shaanxi 721000

Abstract: Objective To investigate the serum levels of homocysteine (Hcy), ferritin (SF) and serum α -hydroxybutyrate dehydrogenase (α -HBDH) in patients with megaloblastic anemia (MA), and the diagnostic efficacy of the three for MA was analyzed. **Methods** A total of 41 MA patients (MA group) who were diagnosed and treated in our hospital from February 2018 to November 2021 were retrospectively selected. During the same period, 32 myelodysplastic syndrome (MDS) patients were selected as MDS group and 40 healthy subjects were selected as healthy group. The blood routine indexes and the levels of Hcy, SF, and α -HBDH in the three groups were compared, and the changes in the levels of Hcy, SF, and α -HBDH in the MA group before and after treatment were recorded, and the receiver operating characteristic curve (ROC curve) was drawn and the area under the curve (AUC) value of different detection and diagnosis of MA was calculated. **Results** The levels of Hcy, SF and α -HBDH in the three groups were compared, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of Hcy, SF and α -HBDH in the healthy group were lower than those in the MA group and the MDS group, and the level of SF in the MA group was significantly lower than those in the MDS group, Hcy and α -HBDH levels were significantly higher than those in MDS group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Hcy, SF and α -HBDH of MA group were significantly lower than before ($P < 0.05$). According to the ROC curve, the AUC values of Hcy, SF, and α -HBDH for the diagnosis of MA were 0.748, 0.677 and 0.587, respectively, which were lower than the combined detection of the three (0.821). The diagnostic sensitivity (82.9%) and specificity (80.0%) were the highest. **Conclusion** Compared with healthy people, the expression levels of Hcy, SF and α -HBDH in MA patients are abnormally increased, which has similarities with MDS patients, and there are differences at the same time. Clinically, the serum Hcy, SF and α -

HBDH levels can be detected to evaluate the treatment of MA. The results show that the combination of the three has reliable diagnostic performance for MA.

Key words:homocysteine; ferritin; α -hydroxybutyrate dehydrogenase; megaloblastic anemia

叶酸、维生素 B₁₂ 缺乏是直接引发巨幼红细胞性贫血(MA)的原因,有研究认为,居民饮食结构的变化与 MA 的发生存在关联,如素食生活方式的流行,两种微量营养素摄入降低,是影响非洲 Hadoti 地区近 10 年来 MA 发病率逐年增高的重要因素^[1]。MA 主要特征是骨髓象中红系各阶段均可见巨幼样变,但临床上许多疾病均可导致细胞巨幼样变,故巨幼细胞增多不一定为 MA,故实验室检查中鉴别 MA、骨髓增生异常综合征(MDS)难度较高^[2]。血清同型半胱氨酸(Hcy)与碳单位代谢关联,当机体维生素 B₁₂、叶酸水平过低时,Hcy 水平则会异常升高。血清铁蛋白(SF)是铁在人体内的主要贮存形式, α -羟丁酸脱氢酶(α -HBDH)是构成心肌酶谱的主要因素,当人体发生溶血性贫血时,可引起血清乳酸脱氢酶(LDH)1 和 LDH2 活性增高, α -HBDH 活性亦上升^[3]。目前,临床上鉴别诊断 MA 的方法包括细胞形态学、血清生化指标等,但关于其相关研究报道尚少,故本研究旨在探讨 MA 患者血清 SF、Hcy 及 α -HBDH 水平变化,并分析三者对 MA 的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 2 月至 2021 年 11 月本院收治的 41 例 MA 患者作为 MA 组;32 例 MDS 患者作为 MDS 组,分型^[4]:难治性贫血伴原始细胞增多 I 型 17 例,难治性贫血伴原始细胞增多 II 型 10 例,难治性贫血伴多系统发育异常 5 例。纳入标准:(1)符合文献^[5]中 MA 或 MDS 诊断者;(2)在本院治疗且临床资料完整者;(3)未合并恶性肿瘤、感染者。排除标准:(1)处于妊娠期;(2)存在精神疾病、语言沟通障碍;(3)长期药物依赖史、合并珠蛋白生成障碍性贫血。另选取同期 40 例健康体检者作为对照组,对照组各项检查结果均显示正常。MA 组、MDS 组和对照组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 仪器与试剂 德国罗氏公司全自动电化学发光免疫分析仪;日立 7600 全自动生化分析仪;Beckman Coulter-au5800 全自动生化检测仪。Hcy 检测试剂盒购自上海鑫诺赛医疗器械有限公司;SF 试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司; α -HBDH 试剂盒购自上海科华生物工程股份有限公司。

1.3 方法 于清晨采集所有受试者空腹肘静脉血 5 mL,置入无抗凝剂试管中,采用循环酶法检测 Hcy 水平,Hcy 正常参考值范围 6.0~16.0 μ mol/L;采用

电化学发光免疫分析法检测血清 SF 水平,SF 正常参考值范围 30~300 μ g/L;采用日立 7600 全自动生化分析仪以放射免疫分析法检测 α -HBDH 水平, α -HBDH 正常参考值范围 90~220 U/L。全部患者给予 500 μ g 维生素 B₁₂ 肌肉注射治疗,1 次/天,2 周后改为 1 次/周,每次 500 μ g。MA 组患者治疗前、后各采集 1 次空腹静脉血标本进行相关指标水平检测。

表 1 MA 组、MDS 组和对照组一般资料比较
[n (%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	性别		年龄 (岁)	病程 (年)
		男	女		
MA 组	41	21(51.22)	20(48.78)	67.73 $\pm$ 5.45	1.69 $\pm$ 0.41
MDS 组	32	15(46.88)	17(53.13)	65.11 $\pm$ 5.68	1.71 $\pm$ 0.42
对照组	40	18(45.00)	22(55.00)	66.83 $\pm$ 5.12	—
$\chi^2/F/t$		0.328	2.190	0.204	0.205
<i>P</i>		0.848	0.117	0.838	0.839

注:—表示无数据。

1.4 观察指标 比较 3 组 Hcy、SF、 α -HBDH 水平。记录 MA 组患者治疗前、后 Hcy、SF、 α -HBDH 水平变化情况。比较 Hcy、SF、 α -HBDH 诊断 MA 的效能。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行诊断效能评价。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MA 组、MDS 组和对照组 Hcy、SF、 α -HBDH 水平比较 3 组 Hcy、SF、 α -HBDH 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组 Hcy、SF、 α -HBDH 水平均低于 MA 组和 MDS 组,MA 组治疗前 SF 水平低于 MDS 组,Hcy 和 α -HBDH 水平均高于 MDS 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);MA 组治疗后 Hcy、SF、 α -HBDH 水平均低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 Hcy、SF、 α -HBDH 单项及 3 项指标联合检测诊断 MA 的效能 ROC 曲线分析结果显示,Hcy、SF、 α -HBDH 单项检测诊断 MA 的曲线下面积(AUC)分别为 0.748、0.677、0.587,均低于 3 项指标联合检测的

0.821, 3 项指标联合检测诊断 MA 的灵敏度 (82.9%)、特异度(80.0%)最高。见表 3、图 1。

表 2 MA 组、MDS 组和对照组 Hcy、SF、α-HBDH 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	Hcy(μmol/L)	SF(μg/L)	α-HBDH(U/L)
MA 组	41	治疗前	44.80±10.09* [#]	419.36±91.10* [#]	1 016.95±313.36* [#]
		治疗后	17.25±5.06* [△]	341.14±24.07* [△]	377.50±18.21* [△]
MDS 组	32		21.96±6.07*	705.69±207.73*	348.02±56.31*
对照组	40		11.15±4.15	149.25±31.09	119.36±21.58
F			222.63	177.75	237.73
P			<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 MDS 组比较,[#] $P<0.05$;与 MA 组治疗前比较,[△] $P<0.05$ 。

表 3 Hcy、SF、α-HBDH 单项及 3 项指标联合检测对 MA 的诊断效能

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI	P
Hcy	75.6	75.0	0.748	0.639~0.858	<0.001
SF	70.7	65.0	0.677	0.559~0.794	0.006
α-HBDH	70.7	57.5	0.587	0.461~0.712	0.018
3 项联合	82.9	80.0	0.821	0.704~0.900	<0.001

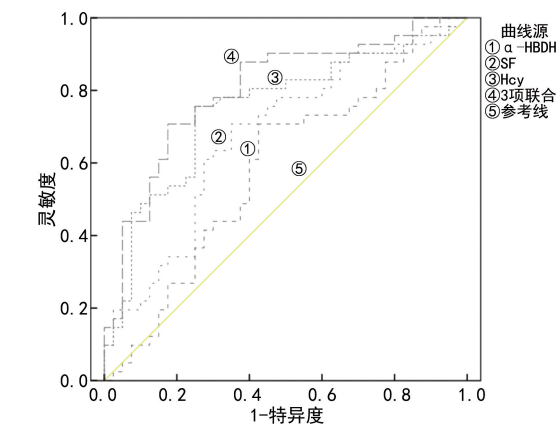


图 1 Hcy、SF、α-HBDH 单项及 3 项指标联合检测诊断 MA 的 ROC 曲线

3 讨 论

KHANDURI 等^[6]学者曾做过一项前瞻性研究,纳入 6 个月内出现血红蛋白<10 g/dL 和/或平均红细胞体积>95 fL 的患者,记录 MA 患者患病率、病因和促发因素等数据,175 例贫血患者被诊断为 MA,血液学异常表现为红细胞体积为 77~123 fL,红细胞分布宽度为 16%~44%,62% 的患者全血细胞计数减少,42% 的患者网织红细胞计数>2%,所有患者典型巨幼细胞血象,符合多数 MA 的典型特点。GREEN 等^[7]曾建议临床医生需要快速识别、诊断和治疗贫血性疾病,同时强调铁元素的不足会影响机体神经系统正常运行,鉴于 MA 存在会引起患者消化系统、神经系统的临床症状,临床需要寻找一类可快速检出、诊断、评估治疗效果的指标。

本研究结果显示,对照组 Hcy、SF、α-HBDH 水平均低于 MA 组和 MDS 组,表明 MDS 和 MA 患者血清 Hcy、SF、α-HBDH 水平变化存在相似之处,均表现为异常升高,其中值得注意的是 MA 组患者治疗前 SF 水平低于 MDS 组,但 Hcy、α-HBDH 水平均高于 MDS 组。在贫血性疾病患者中,铁负荷过多线粒体会出现绕核周排列的现象,镜下可见环形铁粒幼细胞,铁粒幼细胞的异常让机体铁吸收数目、贮存数目增多,实际上铁代谢功能障碍是“因”,骨髓无效造血则为其“果”,铁负荷上升让 SF 过度结合铁,表明通过分析 SF 水平,在鉴别两种疾病中有重要作用^[8-10]。MA 患者血清 α-HBDH、Hcy 水平升高,与 MA 患者机体微量元素缺乏有密切关系,相对于健康者,MA 患者骨髓象“核幼浆老”,在周围循环过程中,巨大红细胞极受影响,随后被巨噬细胞指令清除,在此种细胞内 α-HBDH 随之释放到血液^[11]。另一方面,Hcy 仅来源于甲硫氨酸分解代谢^[12],血液内水平极低,MA 患者因 Hcy 在体内蓄积,损伤神经元细胞,引发神经系统的临床症状,MA 患者接受临床治疗后,Hcy、SF、α-HBDH 水平均出现大幅度下降,进一步表明 3 项指标可能参与 MA 的发病过程。ROC 曲线分析结果显示,Hcy、SF、α-HBDH 单项检测诊断 MA 的 AUC 分别为 0.748、0.677、0.587,低于 3 项指标联合检测的 0.821,以 3 项指标联合检测诊断 MA 的灵敏度(82.9%)、特异度(80.0%)最高,证实 3 项指标联合检测可提高对 MA 的诊断效能,与既往研究结果相似^[13-14]。

生长期、妊娠期人群饮食中对微量元素的需求相对更高,需注重合理补充叶酸、维生素 B₁₂,以此降低 MA 的患病率^[15-17]。对于 MA 患者,目前仅能通过血液取样评估 MA 的病情进展、转归,诊断 MA 主要是通过检测全血细胞计数、红细胞参数、维生素 B₁₂ (骨髓检查并非为诊断 MA 的必要手段),血液学检查只能提供短期益处,MA 患者的长期管理需要消耗更多的医疗资源,临床要加强长期随访,调整个体化饮食,制订简单的干预措施,更有助于长期控制患者病情。

综上所述,相对于健康人群,MA 患者 Hcy、SF 及 α-HBDH 水平异常升高,与 MDS 患者有共同点,同时存在差异性;临床可通过检测 Hcy、SF 及 α-HBDH 水平来评估 MA 的治疗效果,3 项指标联合检测对 MA 的诊断效能更高。

参考文献

[1] 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.

[2] 董敏,沈林江,沈观樵.妊娠期巨幼红细胞性贫血患者血清 Hcy、VB₁₂ 水平及与预后相关性[J].中国计划生育学杂志,2021,29(9):1930-1934.

[3] 张敏,陈恬,徐徐,等.血清 SF、LDH、维生素 B₁₂ 水平及骨髓细胞形态学对骨髓增生异常综合征和巨幼细胞性贫血的鉴别诊断[J].西部医学,2021,33(10):1500-1503.

[4] 何广胜.世界卫生组织 2016 年骨髓增生异常综合征分类更新解读[J].中国实用内科杂志,2016,36(8):643-646.

[5] 陈渊博,芦娟,梁映亮,等.骨髓细胞学联合骨髓铁染色血清铁蛋白在不明原因贫血患者诊断和鉴别诊断中的意义[J].实用医技杂志,2019,26(8):997-998.

[6] KHANDURI U,SHARMA A. Megaloblastic anemia: prevalence and causative factors[J]. Natl Med J India, 2017, 20(4):172-175.

[7] GREEN R,MITRA A D. Megaloblastic anemias: nutritional and other causes[J]. Med Clin North Am, 2017, 101(2):297-317.

[8] 朱文秀,贾雪芝,王福刚,等. H 型高血压伴营养性巨幼细胞贫血患者治疗中血清同型半胱氨酸、维生素 B₁₂ 及叶酸联合检测的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(13):1949-1950.

[9] 许德英,王小利,孙真真,等. 血清 LDH 和 α-HBDH 在 B-ALL 患者中的水平及临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2020,24(6):930-933.

[10] 王飞,王青松. 血浆维生素 B₁₂、叶酸及同型半胱氨酸水平与缺血性脑卒中的关系研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2020,37(12):1084-1086.

[11] 刘一航,宋洁,李梦洁,等. 基于数据挖掘的低增生性骨髓增生异常综合征与再生障碍性贫血分类模型研究[J]. 现代预防医学,2021,48(17):3254-3258.

[12] 向姝婷,曹雅兰,王钰,等. 血清同型半胱氨酸、甲硫氨酸和半胱氨酸与慢性心力衰竭的相关性分析[J]. 中国医师进修杂志,2020,43(7):585-589.

[13] 杨永,黄琨. 骨髓增生异常综合征伴单系病态造血 66 例临床特征分析[J]. 安徽医药,2020,24(1):106-110.

[14] 赵利鹏,卢晓燕. 血清 VitB₁₂、叶酸及 LDH 检测在骨髓增生异常综合征和巨幼红细胞性贫血鉴别诊断中的价值[J]. 河北医科大学学报,2021,42(7):856-860.

[15] 崔雪,崔建娇,丛玉珠,等. 四种检验方法不同组合对急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征的诊断价值研究[J]. 陕西医学杂志,2021,50(6):738-741.

[16] 苏永娟,曾艳. 骨髓细胞学联合骨髓铁染色、血清铁蛋白在不明原因贫血患者诊断中的意义研究[J]. 贵州医药, 2020,44(10):1616-1617.

[17] 江伟,高玉娟,苏雁华. 促红细胞生成素在多种贫血中的临床意义[J]. 临床与病理杂志,2020,40(1):153-156.

(收稿日期:2022-04-21 修回日期:2022-10-20)

(上接第 188 页)

[9] 李春梅,卢利羚. 早孕期 NT 超声筛查联合孕母血清生化指标检测对胎儿结构畸形和染色体异常的诊断价值研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2020,17(1):178-182.

[10] 张亮,刘学娟,来丽娟,等. 超声多参数联合评估妊娠期糖尿病孕 24~28 周胎儿心脏结构及功能的实践研究[J]. 中国妇幼保健,2021,36(23):5583-5586.

[11] 白海艳,王妮妮,米艳荣. 染色体检测联合超声在孕早期胎儿发育异常筛查中的意义研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2020,28(2):164-166.

[12] 李惠兰,厉进,曹睿. 孕早期超声软指标在胎儿复杂先天性心脏畸形筛查中的应用价值[J]. 临床超声医学杂志, 2021,23(6):414-417.

[13] 刘志宝,李光,李静,等. 孕早期胎儿脐静脉导管彩色多普勒超声血流频谱参数结合血清蛋白测定在先天性心脏病畸形中的诊断价值及与胎儿染色体异常关系[J]. 中国医刊,2022,57(4):456-461.

[14] 吴小莉,徐慧,匡军,等. 孕早期超声检查胎儿颈项透明层增厚及静脉导管血流频谱异常在胎儿先天性心脏病筛查中的价值[J]. 中国优生与遗传杂志,2020,28(12):1504-1506.

[15] 叶春秀,郑娜,李海平,等. 超声检测 NT 增厚与静脉导管频谱异常在胎儿复杂心脏畸形筛查中的价值[J]. 医学影像学杂志,2019,29(2):222-225.

(收稿日期:2022-05-16 修回日期:2022-11-02)