



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.015

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.015

· 论著摘要 ·

大细胞性贫血 251 例临床特征分析

刘净悦 李杰 杨洁 袁军 王瑞仓 张晓霞 郝洪岭

[关键词] 大细胞性贫血; 病因分析; 鉴别诊断

[中图分类号] R556.2

[文献标识码] A

贫血为血液科最常见的症状之一,分析红细胞形态学特点及不同实验室指标可以为贫血病因诊断提供依据。现将河北省人民医院收治的 251 例大细胞性贫血患者的病因、临床及实验室检查特点总结报道如下。

对象与方法

1. 对象:纳入 2016 年 8 月~2019 年 8 月就诊于河北省人民医院血液科的初诊大细胞性贫血患者 251 例,其中男 139 例,女 112 例,年龄 14~95 岁,中位年龄 63 岁,年龄 <60 岁者 101 例,年龄 ≥60 岁者 150 例。大细胞性贫血定义为平均红细胞体积 (MCV) >100 fL, Hb 成人男性 <120 g/L、女性 <110 g/L。各类型血液系统疾病的诊断标准均参照《血液病诊断及疗效标准》(第四版)^[1]。

2. 方法:回顾性分析 251 例大细胞性贫血患者的病因、外周血细胞参数、乳酸脱氢酶 (LDH)、总胆红素 (TBil)、间接胆红素 (IBil)、叶酸 (FA)、维生素 B₁₂ (VitB₁₂)、铁蛋白 (SF)、糖类抗原 153 (CA153) 的特点。

3. 统计学处理:应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 病因构成分析:251 例大细胞性贫血患者中,巨幼细胞贫血 (MA) 85 例 (33.86%),急性白血病 (AL) 41 例 (16.33%),再生障碍性贫血 (AA) 30 例 (11.95%),骨髓增生异常综合征 (MDS) 30 例 (11.95%),溶血性贫血 (HA) 18 例 (7.17%),多发性骨髓瘤 10 例 (3.98%),慢性淋巴细胞白血病 5 例 (1.99%),慢性粒单核细胞白血病 5 例 (1.99%),原发性血小板减少性紫癜 4 例 (1.59%),慢性粒细胞白血病 3 例 (1.20%),阵发性睡眠性血红蛋白尿 2 例 (0.80%),原发性骨髓纤维化 2 例 (0.80%),原发性血小板增多症 2 例 (0.80%),毛细胞白血病 1 例 (0.40%),套细胞淋巴瘤 1 例 (0.40%),恶性肿瘤 2 例 (0.80%),药物性大细胞贫血 1 例 (0.40%),酒精性肝病 1 例

(0.40%),病因未明 8 例 (3.19%)。MA 患者中,年龄 ≥60 岁者 58 例 (68.24%),年龄 <60 岁者 27 例 (31.76%);AL 患者中,年龄 ≥60 岁者为 22 例 (53.66%),年龄 <60 岁者 19 例 (46.34%);AA 患者中,年龄 ≥60 岁者 13 例 (43.33%),年龄 <60 岁者 17 例 (56.67%);MDS 患者中,年龄 ≥60 岁者 20 例 (66.67%),年龄 <60 岁者 10 例 (33.33%);HA 患者中年龄 ≥60 岁者 12 例 (66.67%),年龄 <60 岁者 6 例 (33.33%)。

2. 不同病因患者外周血细胞比较:MA、AA 主要以全血细胞减少为主;MDS 主要表现为贫血或不伴其他两系血细胞减少;AL 主要表现为贫血、血小板减少伴 WBC 增多;HA 则主要表现为单纯贫血。HA 组患者 Hb 明显低于 MA ($P=0.025$)、AL ($P=0.027$)、MDS 组 ($P=0.004$),但与 AA 组比较差异无统计学意义 ($P=0.171$)。HA、AA 组以重度和极重度贫血为主 (Hb ≤60 g/L 患者占比分别为 72.22%、56.67%),MA、AL、MDS 组以轻、中度贫血为主 (Hb >60 g/L 患者占比分别为 60.00%、56.10%、73.33%)。AL 组 WBC 升高显著,与其他各组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。各组间 PLT 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$),其中 AL 及 AA 组的 PLT 减低最显著,MA 及 MDS 组次之,HA 组一般无 PLT 减低。网织红细胞计数在各组均有升高、正常或降低,HA 组 RC% 升高显著,与其他各组相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。各病因患者平均红细胞体积 (MCV) 和红细胞体积分布宽度 (RDW) 比较结果显示,MA 及 HA 组 MCV 值显著升高,与其他各组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),但 HA 及 MA 组间差异无统计学意义 ($P=0.194$),且 AL、AA、MDS 组间差异无统计学意义 (分别为 $P=0.357$ 、 $P=0.600$ 、 $P=0.196$)。MA 组及 HA 组 RDW 值均显著升高,与其他各组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

3. 不同病因患者生化指标比较:MA 及 HA 组的 LDH 升高明显,两者间差异无统计学意义 ($P=0.184$),与其他组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。85 例 MA 患者中,74 例 (87.06%) 伴 LDH 升高;18 例 HA 患者中,16 例 (88.89%) 伴 LDH 升高。HA 组的 TBil 及 IBil 升高明显,且与其他各组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$),MA 组 TBil 及 IBil 低于 HA 组,但明显高于其他各组 ($P < 0.01$);其他 3 组之间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

4. 不同病因患者 FA、VitB₁₂、SF 及 CA153 水平比较:各组患

表 1 不同病因患者外周血细胞水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$) ($\times 10^9$ /L, $\bar{x} \pm s$)	白细胞计数 ($\times 10^9$ /L, $\bar{x} \pm s$)	血小板计数 ($\times 10^9$ /L)	网织红细胞计数 ($\times 10^9$ /L)	MCV (fl)	RDW (fl)
MA 组	85	65.42 \pm 18.95	3.30 \pm 2.90	68.00(42.00,100.00)	34.70(22.55,55.25)	116.00(108.50,123.20)	71.00(55.30,83.50)
AL 组	41	66.53 \pm 18.29	31.16 \pm 68.42 ^a	34.00(16.00,66.00) ^a	32.50(18.80,51.10)	106.20(104.00,110.15) ^a	54.70(45.50,65.78) ^a
AA 组	30	62.20 \pm 20.50	2.73 \pm 1.10 ^b	19.50(9.00,44.75) ^a	33.90(27.38,58.60)	108.00(103.45,113.25) ^a	55.65(44.53,67.33) ^a
MDS 组	30	71.23 \pm 21.09	4.63 \pm 8.41 ^b	72.50(47.25,102.75) ^{bc}	41.50(27.80,67.31)	107.00(102.68,112.25) ^a	60.50(52.50,73.38) ^a
HA 组	18	57.62 \pm 14.82 ^{abd}	7.41 \pm 4.15 ^b	190.50(129.00,269.00) ^{abcd}	320.25(203.78,410.33) ^{abcd}	121.85(111.70,128.30) ^{bcd}	73.45(58.00,85.43) ^{bcd}
F/H 值		2.364	21.475	64.739	46.341	85.617	55.734
P 值		0.054	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 MA 组比较,^a P <0.05;与 AL 组比较,^b P <0.05;与 AA 组比较,^c P <0.05;与 MDS 组比较,^d P <0.05

表 2 不同病因患者生化指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	LDH (IU/L)	TBil(μ mol/L)	IBil(μ mol/L)
MA 组	85	853.80(340.30,1981.95)	28.85(20.98,42.55)	22.75(15.73,33.68)
AL 组	41	290.00(178.85,523.90) ^a	12.20(9.80,19.83) ^a	9.45(7.88,16.23) ^a
AA 组	30	209.95(173.75,261.50) ^a	14.40(10.55,19.80) ^a	11.80(8.70,15.90) ^a
MDS 组	30	234.55(188.45,301.00) ^a	13.95(9.60,26.80) ^a	10.90(7.98,20.45) ^a
HA 组	18	550.80(307.45,875.30) ^{bcd}	52.15(42.27,76.78) ^{abcd}	43.20(34.03,65.85) ^{abcd}
H 值		73.823	69.660	68.998
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 MA 组比较,^a P <0.05;与 AL 组比较,^b P <0.05;与 AA 组比较,^c P <0.05;与 MDS 组比较,^d P <0.05

表 3 不同病因患者 FA、VitB₁₂、SF 及 CA153 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	FA (ng/ml)	VitB ₁₂ (pg/ml)	SF (ng/ml)	CA153 (U/ml)
MA 组	85	6.87(4.52,12.07)	59.82(50.00,141.40)	284.10(172.10,482.95)	39.82(24.55,69.95)
AL 组	41	5.62(2.92,8.71)	700.10(276.35,1292.00) ^a	659.20(349.80,1007.40) ^a	10.98(8.80,19.78) ^a
AA 组	30	5.82(3.27,10.35)	322.80(208.20,425.65) ^{ab}	450.00(179.10,750.65) ^a	6.53(4.30,11.10) ^a
MDS 组	30	5.98(2.74,13.82)	394.00(269.40,996.40) ^{ab}	534.00(287.70,1052.00) ^a	14.18(8.77,21.01) ^a
HA 组	18	5.73(3.88,10.31)	430.80(255.00,1399.00) ^{ab}	505.80(245.75,875.45) ^a	35.25(22.01,51.81) ^{bcd}
H 值		0.904	70.842	19.785	72.802
P 值		0.924	<0.001	0.001	<0.001

注:与 MA 组比较,^a P <0.05;与 AL 组比较,^b P <0.05;与 AA 组比较,^c P <0.05;与 MDS 组比较,^d P <0.05

者 FA 水平比较差异无统计学意义($P=0.924$)。MA 组 VitB₁₂ 水平较其他各组明显减低,AL 组明显升高($P<0.01$)。SF 在 AL、AA、MDS、HA 各组均有不同程度升高,AL、MDS、HA 组与 MA 组比较差异有统计学意义($P<0.05$),其他各组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。MA 和 HA 组的 CA153 明显升高($P<0.01$),两组间比较差异无统计学意义($P=0.399$)。见表 3。70 例 MA 患者行血清 CA153 检测,其中 52 例(74.29%)有不同程度升高;16 例 HA 患者行 CA153 检测,其中 10 例(62.50%)出现增高。

讨 论

本研究结果显示,大细胞性贫血的常见病因前 5 位依次是 MA、AL、AA、MDS、HA。MA 为大细胞性贫血的最常见病因,占全部病例的 33.86%;叶酸或 VitB₁₂ 缺乏是引起 MA 的最常见原因。本组 85 例 MA 患者中,58 例(68.24%)为年龄 ≥ 60 岁的老年患者,这些患者多数有饮食欠佳、进食肉类及蔬菜较少病史,或伴消化道疾患、牙齿脱落等。也有部分患者由于各种原因控制饮食或机体维生素 B₁₂、叶酸的消耗增加进而导致 MA 的发生。MDS 和 HA 亦是大细胞性贫血的常见病因。本研究中,30 例 MDS 患者中 20 例(66.67%)为老年患者;18 例 HA 患者中,12 例(66.67%)为老年患者。提示对于老年性大细胞贫

血患者应注意 MA、MDS 及 HA 的鉴别。
本研究结果显示,MA、AA 主要表现为全血细胞减少;MDS 主要表现为贫血伴或不伴其他两系细胞减少;AL 主要表现为贫血、PLT 减少伴 WBC 增多;HA 则主要表现为单纯贫血;出现不同临床表现的原因主要与各疾病发病机制有关。从贫血的严重程度来看,HA 及 AA 多为重度 and 极重度贫血。MA 及 HA 组 MCV 及 RDW 显著升高,且与其他各组比较差异均有统计学意义,因此,MCV 及 RDW 在筛选 MA 及 HA 中有重要意义^[2-3]。本研究结果显示,HA 组的网织红细胞计数升高显著,且与其他各组比较差异显著,可以作为临床鉴别 HA 与其他类型贫血的一项重要依据^[4]。

本研究还发现,MA 及 HA 组患者的 LDH 升高,可能与两种疾病均可导致细胞破坏、大量 LDH 释放入血有关。有研究发现,LDH 是诊断 MA 的敏感指标,其阳性率达 100%,因此血清 LDH 检测有助于 MA 及 HA 的诊断^[5]。也有研究表明 LDH 水平与 HA 的严重程度密切相关。本研究中,MA 及 HA 组患者均存在不同程度 TBil 及 IBil 升高,且在 HA 组升高最为明显,AA 组患者则很少出现 TBil 及 IBil 升高。综上,对于伴 LDH 及 TBil、IBil 升高的大细胞贫血患者,要注意鉴别 MA 及 HA;对于 LDH 及 TBil、IBil、网织红细胞计数未见明显异常的重度贫血

且同时伴其他两系减少的患者,要注意排除 AA 可能。

本研究中,各组患者血清 FA 水平比较差异均无统计学意义,可能是因为 FA 水平易受多种因素影响,因此检测红细胞内 FA 较血清 FA 可更好反映其真实水平^[6]。有研究认为,巨幼细胞贫血并非均为 FA、VitB₁₂ 缺乏所致,有些病例系维生素 B 利用障碍,所以测得的血清 VitB₁₂ 和(或)FA 并不低,因此不应仅靠 FA、VitB₁₂ 水平诊断巨幼细胞贫血^[7]。本研究结果显示,AL 患者 VitB₁₂ 增高,VitB₁₂ 作为 DNA 合成的重要辅酶,其水平增高在恶性肿瘤中发挥重要作用^[8]。肿瘤细胞恶性克隆对 VitB₁₂ 的需求增加,通过阻断正常细胞 VitB₁₂ 的供应途径或使其作为载体携带药物进入恶性细胞,对 VitB₁₂ 在肿瘤影像学诊断或治疗方面有重要意义。本研究中 AL、MDS 组的 SF 较 MA 组明显升高,提示肿瘤负荷高或存在急性感染或炎症等情况。有研究发现,铁蛋白增高与白血病细胞自噬活性下降有关^[9]。因此,大细胞性贫血患者同时伴有白细胞及 SF 不同程度增高时,要注意排除 AL 的可能。

本研究还发现,74.29% 的 MA 患者伴有不同程度的 CA153 升高。CA153 作为一项肿瘤标志物,其水平增高常被认为与一些肿瘤相关性疾病有关,但在临床工作中,大多数 CA153 增高的 MA 患者进一步行相关检查后并未发现肿瘤的线索。目前多项研究结果显示,MA 患者治疗前 CA153 水平明显升高,经补充造血原料后,CA153 可下降至正常^[10-12]。因此 CA153 升高不一定提示肿瘤相关性疾病,但其可作为 MA 的一项早期诊断指标。在 MA 与 MDS 的鉴别诊断中,贫血程度、MCV、SF、IBil 水平的价值较小,而血清 CA153 联合 VitB₁₂、LDH 检测可为两种疾病的鉴别诊断提供重要线索。本研究中,62.50% 的 HA 患者也出现血清 CA153 增高。有研究结果显示,CA153 水平与 LDH 水平呈正相关^[13],CA153 的异常增高可能与 MA 或 HA 的严重程度呈正相关。因此,对于 CA153 增高的重度大细胞性贫血患者,如同时伴有网织红细胞计数、MCV、RDW、LDH、IBil 水平升高,要注意排除 HA。

综上所述,在大细胞性贫血的病因诊断中,外周血细胞参

数、LDH、TBil、IBil、VitB₁₂、FA、SF 和 CA153 等实验室指标虽然不能作为诊断的特异性指标,但将各参数综合分析,可更好地提供诊断线索,提高诊断准确率。

参 考 文 献

- [1] 沈悌,赵永强.血液病诊断及疗效标准[M].第4版.北京:科学出版社,2018.1-290.
- [2] 赵丽,毛志刚,江虹,等.MCV/RDW 结合网织红细胞参数在多种贫血中的鉴别诊断作用[J].中国实验血液学杂志,2015,23(6):1662-1666.
- [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):202-207.
- [4] 李文华.关于红细胞参数与网织红细胞参数在巨幼细胞贫血与溶血性贫血鉴别诊断中的临床意义探讨[J].中国医药指南,2019,17(2):127-128.
- [5] 田彦红.90 例贫血患者血清乳酸脱氢酶的临床分析[J].影像研究与医学应用,2018,2(16):206.
- [6] 刘鑫.孕中期孕妇血清叶酸与红细胞叶酸检测方式的比较[J].临床合理用药杂志,2015,8(7):124-125.
- [7] 王军文,史耐云,陈卫.巨幼细胞贫血伴随维生素 B₁₂ 和(或)叶酸增高的诊断分析[J].国际检验医学杂志,2013,34(4):510.
- [8] 李艳.急性白血病患者血清中铁蛋白、维生素 B₁₂、叶酸及促红细胞生成素水平的临床价值研究[J].保健医学研究与实践,2016,13(4):63-64.
- [9] 姚凤丹,徐学聚,穆慢慢,等.急性白血病患者骨髓单个核细胞转铁蛋白受体、铁蛋白、Beclin1、LC3 表达及意义[J].山东医药,2017,57(2):50-52.
- [10] El Rassy E, Al Ghor M, Kattan J. CA15-3 predicting breast cancer relapse: beware of vitamin B12 deficiency[J]. Per Med, 2018, 15(3): 163-165.
- [11] Karakoyun I, Duman C, Demet Arslan F, et al. Vitamin B12 and folic acid associated megaloblastic anemia: Could it mislead the diagnosis of breast cancer? [J]. Int J Vitam Nutr Res, 2019, 89(5-6): 255-260.
- [12] 张天生. CA-153 在巨幼细胞贫血和骨髓增生异常综合征病程中的相关研究[D]. 郑州: 河南大学, 2017: 1-55.
- [13] Symeonidis A, Kouraklis-Symeonidis A, Apostolopoulos D, et al. Increased serum CA-15.3 levels in patients with megaloblastic anemia due to vitamin B12 deficiency[J]. Oncology, 2004, 67(5-6): 359-367.

(收稿日期:2019-11-05)

(本文编辑:张一冰)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2021 年 1 期《临床内科杂志》综述与讲座——“妊娠合并心血管疾病的诊治”栏目导读

孕产妇死亡一直是全球健康的一个主要议题,是评价国家医疗体系的前哨事件。妊娠合并心脏疾病是目前妊娠女性发生非产科因素死亡的首要原因。本期“综述与讲座”栏目特别邀请北京协和医院心内科方理刚教授为“妊娠合并心血管疾病的诊治”专栏组稿,并邀请该领域的知名专家撰稿。北京医院心内科齐欣教授撰写的《妊娠期高血压疾病:母亲的当下和未来》对妊娠期高血压疾病的定义、分类、流行病学、诊断、实验室检查、长期心血管疾病预后及治疗、预防进行系统阐述。北京协和医院心内科高鹏和陈太波教授的《妊娠与心律失常》从不明显增加妊娠期风险的心律失常、轻度增加妊娠期风险的心律失常、明显增加妊娠期风险的心律失常、缓慢性心律失常、妊娠期间心律失常的相关药物治疗、妊娠期间心律失常的非药物治疗六方面对妊娠期间发生的心律失常进行全面论述。中日友好医院心脏科心衰中心任景怡教授撰写的《妊娠与肺动脉高压》对妊娠期肺动脉高压的病理生理变化、诊断、治疗、预后等进行详细论述,科学专业地指导有妊娠意愿或在妊娠期诊断为肺动脉高压患者的管理从而改善其临床结局。方理刚教授撰写的《妊娠相关心肌病的诊断与治疗》对几种常见的妊娠相关心肌病进行全面论述,强调产科、心内科、儿科等多学科联合管理及严密监测的重要性,以保证妊娠女性与胎儿的安全。北京大学第三医院心内科冯新恒教授撰写的《妊娠与心脏瓣膜病》主要阐述妊娠合并心脏瓣膜病的心血管风险评估和治疗,对于妊娠合并心脏瓣膜病患者,要根据瓣膜病变类型和严重程度,制定个体化治疗方案。限于篇幅,更多精彩内容请参阅本期杂志“综述与讲座”栏目各篇文章。您可登陆万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站(www.lcnkzz.com)搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!