

网织红细胞多参数分析对肾性贫血患者治疗的应用价值*

戴学庆^a, 蔡守兵^b (江苏省金湖县人民医院 a. 检验科; b. 血液科, 江苏金湖 211600)

摘要:目的 通过对网织红细胞相关参数进行检测,探讨金湖县人民医院肾性贫血患者治疗前后骨髓红系造血功能的动态变化以及判断药物治疗的疗效。方法 采用迈瑞-6900全自动血液细胞分析仪,将54例肾性贫血患者分成三组,分别为肾功能不全代偿组、肾功能不全失代偿组和肾功能衰竭组,与45例正常健康组作对比分析,分别检测网织红细胞百分比(Ret%)、未成熟网织红细胞指数(IRF%)、红细胞(RBC)计数、血红蛋白含量(Hb)、血清肌酐(Cr)和尿素氮(BUN)含量,同时检测治疗前后的红细胞比容(HCT)和Ret%,并通过校正公式计算网织红细胞生成指数(RPI),对结果进行对比分析。结果 Ret%在肾功能不全失代偿组和肾功能衰竭组显著高于对照组($P<0.05$);IRF%在肾功能不全代偿组显著低于对照组($P<0.05$),而肾功能不全失代偿组和肾功能衰竭组均显著高于对照组($P<0.05$);RBC、Hb水平随着Cr和BUN水平的升高而显著减低,在肾功能不全代偿期组开始显著低于对照组($P<0.05$),并随着肾病的严重程度逐渐减低。肾功能不全代偿组治疗前后HCT(%),Ret(%),HFR(%),MFR(%),RPI(%),差异有统计学意义($t=2.103, 2.062, 2.079, 2.354, 2.368$;均 $P<0.05$),LFR(%)差异无统计学意义($t=1.812, P>0.05$);肾功能不全失代偿组治疗前后HCT(%),Ret(%),HFR(%),MFR(%),LFR(%),RPI差异均有统计学意义($t=2.228, 2.172, 2.894, 2.185, 2.023, 2.455$;均 $P<0.05$);肾功能衰竭组HCT(%),Ret(%),HFR(%),MFR(%),LFR(%),RPI治疗前后差异有统计学意义($t=2.148, 2.351, 2.642, 2.086, 2.686$;均 $P<0.05$),LFR(%)差异无统计学意义($t=1.921, P>0.05$)。IRF%的ROC面积较其他血液学指标大,在临界值为22.3%时,其诊断灵敏度和特异度分别为88.4%和80.2%。结论 网织红细胞中的相关参数能够有效的协助医师对肾性贫血患者进行诊断与治疗,尤其是IRF%和RPI指标较网织红细胞更加敏感,且这些指标更能准确的反映出骨髓造血功能和红系的生长情况,值得在临床中应用。

关键词:网织红细胞相关参数;肾性贫血;未成熟网织红细胞指数;网织红细胞生成指数

中图分类号:R556.9;R446.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2017)02-146-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.02.041

Application Value of Multi Parameter Analysis of Net and Red Blood Cells in the Treatment of Renal Anemia

DAI Xue-qing^a, CAI Shou-bing^b

(a. Department of Clinical Laboratory; b. Department of Hematology, the People's Hospital of Jinhu County in Jiangsu Province, Jiangsu Jinhu 211600, China)

Abstract: Objective The dynamic changes of hematopoietic function of bone marrow in patients with renal anemia before and after treatment and the curative effect of drug treatment were discussed through the detection of the related parameters of the red blood cell. **Methods** Reticulated red cells using Mindray-6900 automatic blood cell analyzer, 54 cases of renal anemia patients were divided into three groups, respectively for renal function of compensatory group, renal function insufficiency decompensation group and renal failure group, and 45 cases of normal healthy group for comparison analysis were used to detect the reticulocyte percentage (RET), immature red blood cell index (IRF), red blood cell (RBC) count, hemoglobin (HB), serum creatinine (CR) and blood urea nitrogen (BUN) were detected before and after treatment of red blood cell hematocrit (HCT) and RET, and through the correction formula to calculate the net knits red blood cell production index (RPI). The results were compared and analyzed. **Results** RET in renal failure compensatory group and renal failure group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$); IRF% in renal insufficiency compensatory group was significantly lower than that of control group ($P<0.05$), and renal failure compensatory group and renal failure group were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$); RBC, Hb levels with the levels of bun and Cr increased significantly reduced, in kidney function not full decompensated group was significantly lower than that of control group ($P<0.05$), and with the severity of the kidney was decreased gradually. Renal insufficiency compensatory group before and after treatment with HCT(%), Ret(%), HFR(%), MFR(%), RPI the difference was statistically significant ($t=2.103, 2.062, 2.079, 2.354, 2.368$; all $P<0.05$), LFR(%) showed no significant difference ($t=1.812, P>0.05$); renal insufficiency decompensation group before and after treatment with HCT(%), Ret(%), HFR(%), MFR(%), LFR(%), HFR showed significant differences ($t=2.228, 2.172, 2.894, 2.185, 2.023, 2.455$; all $P<0.05$); renal failure group HCT(%), Ret(%),

* 作者简介:戴学庆(1976-),男,本科,副主任技师,主要从事临床检验工作, E-mail: dxq_@163.com。

HFR(%), MFR(%) HFR was statistically significant differences before and after the treatment ($t=2.148, 2.351, 2.642, 2.086, 2.686$; all $P<0.05$), LFR(%) showed no significant difference ($t=1.921, P>0.05$). The ROC area of IRF% was larger than other hematological indexes, and its diagnostic sensitivity and specificity were 88.4% and 80.2%, respectively, when the critical value was 22.3%. **Conclusion** Reticulocyte erythrocyte parameters can effectively assist physicians in renal anemia patients for diagnosis and treatment, especially the IRF% and RPI is net woven red cells more sensitive, and the index can more accurately reflect the growth of hematopoietic function of bone marrow and erythroid, worthy of clinical application.

Keywords: parameters of reticulated red blood cell; renal anemia; immature net red blood cell index; index of red blood cell production

贫血在慢性肾脏病(CKD)人群中具有较高的发病率,患者多伴有疲劳、乏力、注意力不集中等一系列贫血症状,严重影响患者生活质量,致使疾病进展进一步加速,并导致心血管事件发生率上升,生存率下降。为此,为改善 CKD 患者生存质量和生理功能,及时纠正血红蛋白(Hb)水平,笔者通过对本院 54 例肾性贫血患者与 45 例健康人的网织红细胞相关参数进行检测,并探讨治疗前后患者骨髓红系造血功能的动态变化以及判断肾性贫血治疗的疗效,现将结果报告如下:

1 材料与方法

1.1 研究对象 肾病组 54 例,其中男性 34 例,女性 20 例,年龄 30~75 岁,中位年龄 53.6 岁。根据肾小球滤过率(GFR)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)水平和临床表现分为:肾功能不全代偿期患者 16 例;肾功能不全失代偿期患者 22 例;肾功能衰竭期患者 16 例。参照慢性肾衰竭的诊断标准:肾功能不全代偿期(血 BUN, Cr 值正常, GFR 50~80 ml/min)、肾功能不全失代偿期(血 Cr 和 BUN 均增高, GFR 30~50 ml/min)、肾功能衰竭期(GFR 30~10 ml/min, Cr>353.6 $\mu\text{mol/L}$)。另选我院健康体检者 45 例作为正常对照组,其中男性 25 例,女性 20 例,年龄 18~65 岁,中位年龄 48.3 岁。

1.2 标本采集及检测 所有标本均于空腹抽取静脉血 3 ml,其中 1 ml 加入含有 15 g/dl EDTA-K₂ 抗凝剂 15 μl 的干燥塑料试管中,充分混匀,按日

常操作在迈瑞-6900 全自动血细胞分析仪上测定未成熟网织红细胞指数(IRF),网织细胞百分比(Ret%),RBC, Hb 等指标,采用仪器配套试剂和质控品,并在 2 h 内测定完毕;另外 2 ml 置于空白玻璃试管中,分离血清按日常操作于罗氏 Cabas C-6000 生化分析仪上测定 BUN 和 Cr(试剂为罗氏公司提供)。

1.3 统计学分析 所有资料采用统计软件 SPSS19.0 进行分析,计量数据均以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,所有实验数据均进行正态性检验及方差齐性检验。两组比较采用独立样本 t 检验;采用 U 检验判断透析患者在诊断贫血时的各项血液指标间工作特征曲线下面积(the area under receiver operator characteristic curve, AUC)有无差异;计数资料为一般定性资料,采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 54 例肾性贫血患者 Ret%, IRF%, RBC, Hb 等参数变化比较 见表 1。Ret%在肾功能不全失代偿期和肾功能衰竭组显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);IRF%在肾功能不全代偿期和肾功能不全失代偿组显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),肾功能衰竭组与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);Hb, MCV, MCH 水平随着 BUN 和 Cr 水平的升高而显著减低,差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 1 肾功能不全代偿组、肾功能不全失代偿组、肾功能衰竭组和对照组 Ret 等指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Ret(%)	IRF(%)	Hb(g/L)	MCV(fL/L)	MCH(pg)	BUN(mmol/L)	Cr($\mu\text{mol/L}$)
肾功能不全代偿组	16	1.5 \pm 0.5	22.7 \pm 5.9	110 \pm 10.1	88.4 \pm 5.9	28.7 \pm 4.9	8.1 \pm 2.8	106.9 \pm 35.8
肾功能不全失代偿组	22	1.7 \pm 0.7	25.4 \pm 6.1	89 \pm 9.4	80.1 \pm 4.8	27.1 \pm 5.5	15.7 \pm 4.2	304.1 \pm 50.2
肾功能衰竭组	16	2.1 \pm 0.9	27.4 \pm 6.10	71 \pm 7.7	78.6 \pm 4.2	26.4 \pm 4.1	32.6 \pm 7.8	726.1 \pm 257.4
健康对照组	45	1.2 \pm 0.4	27.7 \pm 6.11	128 \pm 12.4	89.2 \pm 6.4	30.4 \pm 2.6	5.8 \pm 1.2	79.5 \pm 6.6

2.2 肾性贫血患者治疗前后 Ret 等参数的比较 见表 2。肾功能不全代偿组治疗前后 HCT(%), Ret(%), HFR(%), MFR(%) RPI 差异均有统计学意义($t=2.103, 2.062, 2.079, 2.354, 2.368$; 均 $P<0.05$), LFR(%) 差异无统计学意义($t=1.812$,

$P>0.05$);肾功能不全失代偿组治疗前后 HCT(%), Ret(%), HFR(%), MFR(%), LFR(%), RPI 差异均有统计学意义($t=2.228, 2.172, 2.894, 2.185, 2.023, 2.455$; 均 $P<0.05$);肾功能衰竭组 HCT(%), Ret(%), HFR(%), MFR(%),

RPI 治疗前后差异有统计学意义 ($t = 2.148$, $2.351, 2.642, 2.086, 2.686$; $P < 0.05$), LFR (%) 差异无统计学意义 ($t = 1.921, P > 0.05$)。

表 2 肾性贫血患者治疗前后 Ret 等参数变化 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	肾功能不全代偿组			肾功能不全失代偿组			肾功能衰竭组		
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值
HCT(%)	32.1±2.7	36.2±3.4	2.103	29.4±2.8	38.6±3.1	2.228	26.7±3.2	31.4±3.3	2.148
Ret(%)	1.2±0.5	1.8±0.4	2.062	1.0±0.4	1.8±0.3	2.172	0.8±0.3	1.5±0.6	2.351
HFR(%)	0.4±0.3	0.7±0.2	2.079	0.2±0.2	1.3±0.3	2.894	0.1±0.3	0.8±0.2	2.642
MFR(%)	7.9±2.2	8.4±1.2	2.354	7.4±2.5	9.4±0.9	2.185	6.9±2.1	7.4±2.4	2.086
LFR(%)	90.1±2.4	91.2±2.8	1.812	90±2.6	87.6±3.6	2.023	92.5±2.8	90.1±2.5	1.921
RPI	0.9±0.1	1.8±0.3	2.368	0.8±0.1	2.1±0.3	2.455	0.5±0.1	1.7±0.2	2.686

2.3 各项血液指标诊断肾性贫血患者的 ROC 分析 见表 3。Ret% 等指标诊断肾性贫血铁缺乏的分析以 SF < 14 g/L 为标准,以健康组为对照,IRF% 的 ROC 面积较其他血液学指标大,在临界值为 22.3% 时,其诊断灵敏度和特异度分别为 88.4% 和 80.2%。

表 3 Ret% 等血液指标诊断铁缺乏的透析患者的 ROC 曲线分析结果

项目	临界值(cut-off)	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC
Ret%	1.43	82.7	81.4	0.873
IRF%	22.3	88.4	80.2	0.924
Hb	112.1	80.9	84.7	0.832
MCH	27.8	78.9	83.4	0.829
MCV	80.0	81.5	72.6	0.747
RDW	14.0	85.4	55.8	0.698

3 讨论 随着血细胞分析仪中各种新技术的使用,利用电阻抗和荧光分析技术等对网织红细胞的数量、体积、成熟程度、血红蛋白水平进行检测,可得到多种网织红细胞参数,如根据荧光强度将其分为低荧光强度网织红细胞(LFR)、中荧光强度网织红细胞(MFR)、高荧光强度网织红细胞(HFR)三种荧光类型等,未成熟网织红细胞指数(IRF%) = (MFR + HFR) / (MFR + HFR + LFR) 并通过校正公式计算出外周血中网织红细胞的生成指数(RPI),对于贫血的诊断及疗效观察有重要的参考价值^[1~4]。而肾性贫血是指由于肾脏疾病原因引起的一种贫血,其发病机制一般为:肾脏患病后促红细胞生成素(EPO)减少的绝对或相对缺乏;滞留的代谢产物抑制红细胞的成熟并损害红细胞膜,使其寿命缩短;血液中的毒性物质抑制了促红细胞生成素的活性;尿毒症时的厌食、腹泻以及容易出血等会造成缺铁、叶酸缺乏和蛋白质不足,尿中蛋白的丢失,也是造成贫血的一个主要因素^[5]。

通过本文研究显示,我院 54 例肾性贫血患者

网织红细胞中的多参数均与健康对照组有不同程度的差异。在表 1 中,肾功能不全代偿贫血、肾功能不全失代偿贫血、肾功能衰竭患者的 Ret%, IRF% 均有不同程度的升高;IRF% 在肾功能不全代偿组和肾功能不全失代偿组显著低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而肾功能衰竭组与对照组无显著性差异 ($P > 0.05$),与金艳慧等^[6]报道相似。分析其原因,由于 IRF% 是反映红系增生减低比较敏感的指标^[7,8],当肾病早期促红细胞生成素生成减少而出现轻度贫血时,IRF% 出现明显降低,而 Ret% 却没有显著变化。到肾病终末期促红细胞生成素缺乏明显,此时临床上会根据病情加大促红细胞生成素剂量来刺激骨髓增生,MFR, HFR 增多,此时 IRF% 逐渐增高至正常,而 Ret% 则相对增高。通过 ROC 曲线分析,IRF% 在最大诊断指数时检测肾性贫血治疗前后的各项评价指标均比 Ret% 高(见表 3)。由此分析,临床中可依据其 IRF% 表达水平进行判断骨髓的生长情况,从而进行相关治疗。

在临床工作中,由于用网织红细胞绝对值数来反映促红细胞生成素或铁剂治疗是否有效会出现偏差,因为网织红细胞在外周血中的生存期一般为 1 天,而促红细胞生成素等药物治疗后促进 IV 型以前更幼稚的网织红细胞提前释放,使其生存期延长到 2~2.5 天,引起网织红细胞绝对值(Ret #), Ret% 假性升高。在表 2 中,三组患者经治疗后 HCT, Ret%, HFR%, MFR%, RPI 均发生显著性差异 ($P < 0.05$),尤其是 RPI 在治疗一周后即开始升高,并迅速达到高峰。进一步说明患者随着治疗后体内毒物的清除,一方面解除了对骨髓造血的抑制,另一方面通过促红细胞生成素的补给,使患者骨髓造血活跃,大量高、中等荧光强度的幼稚网织红细胞释放进入外周血。因此,在估计红细胞生成有效性方面,使用 RPI 可以纠正网织红细胞提前释放引起的这种偏差,比 Ret% (下转 152 页)

- [4] Dawodu A, Wagner CL. Prevention of vitamin D deficiency in mothers and infants worldwide—a paradigm shift[J]. *Paediatr Int Child Health*, 2012, 32(1): 3-13.
- [5] Veugelers PJ, Pham TM, Ekwaru JP. Optimal vitamin D supplementation doses that minimize the risk for both low and high serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the general population[J]. *Nutrients*, 2015, 7(12): 10189-10208.
- [6] Al-Daghri NM, Yakout S, Al-Shehri E, et al. Inflammatory and bone turnover markers in relation to PTH and vitamin D status among Saudi postmenopausal women with and without osteoporosis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(10): 3528-3535.
- [7] Garg MK, Tandon N, Marwaha RK. The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D, parathormone and bone mineral density in Indian population[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2014, 80(1): 41-46.
- [8] Reid IR, Bollad MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2014, 383(9912): 146-155.
- 收稿日期: 2016-09-21
修回日期: 2017-01-10

(上接 148 页)更准确、更为有效^[9~11]。我们在治疗过程中动态观察 RPI 的变化,有助于早期判断促红细胞生成素治疗效果,用以评价造血系统对贫血状态的反应^[12]。

综上所述,临床中依据网织红细胞中的相关参数能够有效地协助医师对肾性贫血患者进行诊断与疗效观察,因而具有重要的临床应用价值。尤其是 IRF% 和 RPI 两项指标较网织红细胞其它参数更加敏感,且这些指标更能准确地反映出骨髓造血功能和红系的生长情况,值得临床中应用。

参考文献:

- [1] 乐家新,丛玉隆,彭文红,等. 新型网织红细胞参数在缺铁性贫血疗效观察中的应用[J]. *临床检验杂志*, 2002, 20(1): 15-17.
- Yue JX, Cong YL, Peng WH, et al. The application of new reticulocyte indices on iron therapy of IDA[J]. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Science*, 2002, 20(1): 15-17.
- [2] 熊立凡,刘成玉. *临床检验基础*[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:124-125.
- Xiong LF, Liu CY. *Foundation of clinical laboratory* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008:124-125.
- [3] 程玉萍. 促红细胞生成素测定及其在临床中的应用[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2011, 9(6): 78-79.
- Cheng YP. Determination of erythropoietin and its application in clinical practice [J]. *Chinese Medicine Modern Distance Education of China*, 2011, 9(6): 78-79.
- [4] Zini G, Di Mario A, Garzia M, et al. Reticulocyte population data in different erythropoietic states [J]. *J Clin Pathol*, 2011, 64(2): 159-163.
- [5] 陈灏珠,李宗明,段生福,等. *内科学*[J]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,1997:511-514.
- Chen HZ, Li ZM, Dua SF, et al. *Internal Medicine*[J]. 4th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 1997:511-514.
- [6] 金艳慧,王明山,郑加永,等. 肾性贫血中未成熟网织红细胞的变化及意义[J]. *实用医学杂志*, 2005, 21(17): 1951-1953.
- Jin YH, Wang MS, Zheng JY, et al. The changes of immature reticulocyte fraction in renal anemia and its significance[J]. *Journal of Practical Medicine*, 2005, 21(17): 1951-1953.
- [7] Chang CC, Kass L. Clinical significance of immature reticulocyte fraction determined by automated reticulocyte counting[J]. *Am J Clin Pathol*, 1997, 108(1): 69-73.
- [8] Yesmin S, Sultana T, Roy CK, et al. Immature reticulocyte fraction as a predictor of bone marrow recovery in children leukaemia on remission induction phase [J]. *Bangladesh Med Res Counc Bull*, 2011, 37(2): 57-60.
- [9] Heimpel H, Diem H, Nebe T. Counting reticulocytes: new importance of an old method[J]. *Med Klin (Munich, Germany)*, 2010, 105(8): 538-543.
- [10] 买买提伊明,吐尔逊,李鲁. 动态检测网织红细胞生成指数对缺铁性贫血疗效的判断[J]. *河北医学*, 2014, 20(4): 699-701.
- Mamatimin TES, Li L. Dynamic detection of the efficacy of J in the treatment of iron deficiency anemia [J]. *Hebei Medicine*, 2014, 20(4): 699-701.
- [11] 唐斌. 外源性 EPO 治疗肾性贫血患者相关红细胞参数研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2013, 28(5): 53-55.
- Tang B. Study of related erythrocyte parameters of renal anemia patients treated by exogenous EPO[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2013, 28(5): 53-55.
- [12] 曾学辉,李忠新,李秀玉,等. 网织红细胞血红蛋白含量诊断老年人铁缺乏的临床应用[J]. *重庆医学*, 2015, 44(20): 2842-2844.
- Zeng XH, Li ZX, Li XY, et al. Clinical application of hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency in elderly patients with the diagnosis of iron deficiency in the elderly[J]. *Chongqing Medicine*, 2015, 44(20): 2842-2844.
- 收稿日期: 2016-04-21
修回日期: 2016-09-27