

铁蛋白、叶酸和维生素 B₁₂ 检测在骨髓增生异常综合征诊疗中的价值*李莉, 毕庆庆, 郑金菊, 牟晓峰[△]

(青岛大学第二附属医院检验科, 山东青岛 266042)

摘要:目的 探讨血清铁蛋白、叶酸、维生素 B₁₂ 检测在骨髓增生异常综合征(MDS)中的临床意义。方法 收集 MDS 患者标本 87 例, 以体检健康者 50 例作为健康对照组。采用电化学发光法检测样本的铁蛋白、叶酸和维生素 B₁₂ 水平。对 3 组数据进行统计学差异性分析, 并计算联合检测各项指标的阳性预测率。随后, 进行受试者工作特征(ROC)曲线分析。**结果** MDS 组血清铁蛋白和维生素 B₁₂ 水平显著高于健康对照组($P < 0.01$); MDS 患者血清叶酸水平与健康对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。铁蛋白和维生素 B₁₂ 联合检测对 MDS 的阳性预测率为 77.0%, 高于各项单独检测。此外, 血清铁蛋白和维生素 B₁₂ 检测辅助诊断 MDS 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.898 和 0.893。**结论** 血清铁蛋白、叶酸、维生素 B₁₂ 联合检测可以辅助 MDS 的诊断, 有一定的临床价值。

关键词: 骨髓增生异常综合征; 铁蛋白; 叶酸; 维生素 B₁₂**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.18.015**中图法分类号:** R446.1; R551.3**文章编号:** 1673-4130(2018)18-2256-03**文献标识码:** AValue of ferritin, folic acid and vitamin B₁₂ in diagnosis and treatment of myelodysplastic syndrome*LI Li, BI Qingqing, ZHENG Jinju, MU Xiaofeng[△]

(Department of Clinical Laboratory, Second Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266042, China)

Abstract: **Objective** To assess the clinical value of combined detection of ferritin, folic acid and vitamin B₁₂ in myelodysplastic syndrome(MDS). **Methods** A total of 87 patients with MDS were collected, and 50 healthy subjects were selected as control group. The levels of ferritin, folic acid and vitamin B₁₂ were detected by electrochemiluminescence. Statistical analysis of the 3 groups of data, and calculate the positive rate of joint detection of all indicators. Then, the ROC curve was analyzed. **Results** Ferritin and vitamin B₁₂ levels in MDS group were significantly higher than those in control group ($P < 0.01$), and there was no significant difference in serum folic acid level between the MDS group and the control group ($P > 0.05$). The positive rate of ferritin and vitamin B₁₂ combined detection for MDS was 77.0%, which was higher than that of individual tests. In addition, the area under the ROC curve of ferritin and vitamin B₁₂ in MDS diagnosis were 0.898 and 0.893, respectively. **Conclusion** The combined detection of serum ferritin, folic acid and vitamin B₁₂ can assist in the diagnosis of myelodysplastic syndrome and has certain clinical value.

Key words: myelodysplastic syndrome; ferritin; folic acid; vitamin B₁₂

骨髓增生异常综合征(MDS)起源于造血干细胞, 是一类高度异质性的疾病, 以一系或多系血细胞病态造血及无效造血, 高风险向急性白 B₁₂ 血病转化为特征^[1-2]。MDS 具有表现多样、转归各异等特点, 因此, 多角度检测和评价 MDS 患者的指标变化对该病的早期诊断和疗效评估具有重要意义^[3]。铁蛋白、叶酸和维生素 B₁₂ 是造血的重要原料, 近年来一些研究调查发现, 在 MDS 患者中存在血清铁蛋白、叶酸和维生素 B₁₂ 水平的改变^[4-5], 但目前尚未达成共识^[6]。本研究旨

在通过检测 MDS 患者的血清铁蛋白、叶酸和维生素 B₁₂ 水平改变, 探讨其在 MDS 辅助诊断中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 5 月至 2016 年 4 月在本院接受诊治的 MDS 患者 87 例为研究对象。其中男 46 例, 女 41 例; 年龄 35~76 岁, 平均年龄 51.2 岁。全部患者的诊断符合欧洲临床肿瘤学会(ESMO)最新的 MDS 诊断标准^[7]。另选取 50 例体检健康者作为健康对照组, 其中男 26 例, 女 24 例, 年龄 25~68 岁,

* 基金项目: 国家高技术研究发展计划(863 计划)子课题(2014AA022304)。

作者简介: 李莉, 女, 副主任技师, 主要从事临床生物化学研究。 [△] 通信作者, E-mail: zxyjyjk@yeah.net。本文引用格式: 李莉, 毕庆庆, 郑金菊, 等. 铁蛋白、叶酸和维生素 B₁₂ 检测在骨髓增生异常综合征诊疗中的价值[J]. 国际检验医学杂志,

平均年龄 46.1 岁。

1.2 实验方法 静脉采血收集受试者晨起空腹静脉血 3 mL,静置 15 min,3 000 r/min 离心 5 min,分离血清,备用。使用罗氏 Cobas e601 型电化学分析仪测定样本的铁蛋白、叶酸和维生素 B₁₂ 水平,检测试剂盒亦为罗氏公司产品。实验过程均严格按照仪器操作规程和试剂盒使用说明书进行。参考范围:铁蛋白 30~400 ng/mL,叶酸 5.2~21.0 ng/mL,维生素 B₁₂ 200~1100 pg/mL。以铁蛋白>400 ng/mL,叶酸<5.2 ng/mL,维生素 B₁₂>1 100 pg/mL 为阳性结果,联合检测时以其中 1 项或 1 项以上指标呈阳性为阳性结果。

1.3 统计学处理 实验数据采用 SPSS17.0 软件分析处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,指标间的相关关系采用 Pearson 相关系数的方法分析,以 *P*<0.01 为差异有统计学意义。使用 SPSS17.0 软件绘制受试者工作(ROC)曲线分析血清铁蛋白和维生素 B₁₂ 对辅助 MDS 诊断的价值。

2 结 果

2.1 MDS 组与健康对照组血清铁蛋白、叶酸、维生素 B₁₂ 水平比较 MDS 患者血清铁蛋白及维生素 B₁₂ 水平均明显高于健康对照组,差异有统计学意义(*P*<0.01)。而 MDS 患者的血清叶酸水平,与健康对照组相比差异无统计学意义(*P*>0.01)。见表 1。

表 1 MDS 组与健康对照组血清铁蛋白、叶酸、维生素 B ₁₂ 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	铁蛋白 (ng/mL)	叶酸 (ng/mL)	维生素 B ₁₂ (pg/mL)
MDS 组	87	553.38±45.70*	10.11±4.93	1 052.08±71.76*
健康对照组	50	249.45±14.57	8.98±1.04	292.03±74.27
<i>t</i>		4.97	1.23	6.9
<i>P</i>		0.00	0.22	0.00

注:与健康对照组比较,**P*<0.01

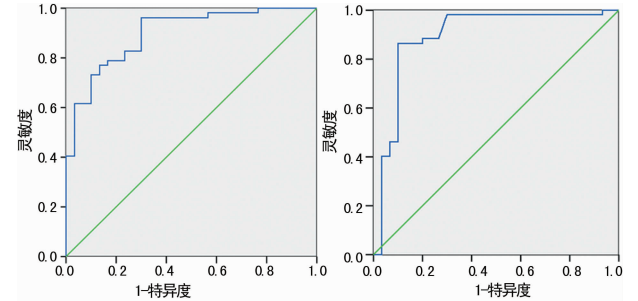
2.2 血清铁蛋白和维生素 B₁₂ 单独及联合检测对 MDS 的诊断价值 血清铁蛋白和维生素 B₁₂ 联合检测辅助诊断 MDS 的阳性率可达 77.0%,高于两项指标单独检测的阳性率。见表 2。

表 2 MDS 患者中血清铁蛋白和维生素 B ₁₂ 单独及联合检测的阳性率比较		
检测指标	阳性例数(<i>n</i>)	阳性率(%)
铁蛋白	57	65.5
维生素 B ₁₂	50	57.5
铁蛋白+维生素 B ₁₂	67	77.0

2.3 MDS 中铁蛋白、叶酸、维生素 B₁₂ 水平之间的相关性分析 在 MDS 患者中,血清铁蛋白与维生素 B₁₂ 水平之间呈正相关,Pearson 相关系数为 0.399;而铁蛋白与叶酸、叶酸与维生素 B₁₂ 间均没有表现出明显

的相关关系。

2.4 受试者工作特征(ROC)曲线分析 以血清铁蛋白和维生素 B₁₂ 为检验变量,诊断结果为状态变量进行 ROC 曲线分析。ROC 曲线下面积(AUC)越大,方法的鉴别能力越强。血清铁蛋白和维生素 B₁₂ 检测辅助诊断 MDS 的 AUC 分别为 0.898 和 0.893。见图 1。



注:A 表示铁蛋白 ROC 曲线,B 表示维生素 B₁₂ ROC 曲线
图 1 ROC 曲线分析

2.5 MDS 患者治疗前后铁蛋白和维生素 B₁₂ 的变化情况 MDS 治疗后缓解的患者铁蛋白和维生素 B₁₂ 水平显著降低;但治疗无效甚至病情进展的患者铁蛋白和维生素 B₁₂ 水平则出现了一定程度的升高。见表 3。

表 3 MDS 患者治疗前后铁蛋白和维生素 B ₁₂ 的变化比较($\bar{x} \pm s$)			
检测指标	<i>n</i>	铁蛋白(ng/mL)	维生素 B ₁₂ (pg/mL)
MDS 组治疗前	87	553.38±45.70	1 052.08±71.76
MDS 组治疗后缓解	53	312.34±52.35*	769.21±61.52*
MDS 组治疗无效或病情进展	34	602.65±33.60	1 132.43±98.47

注:与治疗前比较,**P*<0.01

3 讨 论

造血干/祖细胞发育异常是 MDS 的基本病理改变,而且伴随骨髓造血细胞的增生异常和无效造血^[8]。无效造血既是引起贫血的重要原因,也是引起机体铁代谢紊乱的主要诱因^[9-10]。铁代谢包括铁的吸收和转运,被红细胞吸收、利用和以铁蛋白和含铁血黄素为形式的储存,被红细胞排出等过程^[11]。铁蛋白相对分子质量为 4.5×10⁵,在人体内是一种的广泛存在的蛋白质,主要存在于心脏、肝脏、脾脏、骨髓及其他网状内皮系统的储铁蛋白^[11]。虽然血清中铁蛋白的来源目前还未被完全阐明,但血清铁蛋白的水平能反映体内铁贮备的状态^[12]。有研究发现,各型 MDS 中血清铁蛋白的水平均可增高,而且增高的幅度与 MDS 分型的严重程度呈现正相关^[12]。此外,MDS 患者血清铁蛋白水平的变化,也可以反映其体内红细胞破坏和铁利用障碍的程度。在本研究中,MDS 患者的血清铁蛋白水平较健康体检者有显著的增高。

叶酸和维生素 B₁₂ 是人体不可或缺的造血相关物质。叶酸是 B 族维生素的一种,脱氧核糖核酸合成过

程中的重要辅酶。当机体缺乏叶酸时,就会导致细胞内脱氧核糖核酸合成及碱基错配修复的障碍,致使细胞的分裂成熟发生障碍,从而引起巨幼红细胞性贫血^[13]。而 MDS 患者的叶酸水平基本正常或略微升高^[5],因此,检测血清的叶酸水平可以辅助 MDS 和巨幼红细胞性贫血的鉴别诊断^[14-15]。本研究也发现 MDS 患者的血清叶酸水平与体检健康者的血清叶酸水平差异无统计学意义($P>0.05$)。维生素 B₁₂亦是脱氧核糖核酸合成过程中必需的辅酶,其主要生理功能是促进红细胞的发育和成熟,提高叶酸利用效率,维护神经髓鞘的代谢与功能^[16]。MDS 患者的血清维生素 B₁₂水平明显高于体检健康者,这是因为在细胞异常增殖的组织中,需要吸收更多的维生素 B₁₂,所以 MDS 患者的细胞通常具有较高水平的维生素 B₁₂结合能力,常常高出正常细胞数倍以上,最终导致 MDS 患者血清中的维生素 B₁₂升高^[16]。在本研究中,MDS 患者的血清维生素 B₁₂水平较体检健康者有显著的增高。

4 结 论

血清铁蛋白、叶酸、维生素 B₁₂ 3 种血清指标与 MDS 密切相关,结合常规实验室检查以及联合检测铁蛋白和维生素 B₁₂可以提高 MDS 的阳性预测率,对 MDS 的辅助诊断和治疗有一定的临床价值。

参考文献

[1] 王吉耀. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:784.
[2] GANGAT N, PATNAIK M M, TEFFERI A. Myelodysplastic syndromes; contemporary review and how we treat [J]. Am J Hematol, 2016, 91(1): 76-89.
[3] GARCIA-MANERO G. Myelodysplastic syndromes; 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management [J]. Am J Hematol, 2015, 90(9): 831-841.
[4] 葛韦, 张瑞, 杨忠文. 骨髓增生异常综合征患者血清铁蛋白检测的意义[J]. 贵阳医学院学报, 2015, 40(9): 994-996.
[5] 段美庆. 骨髓增生异常综合征(MDS)患者血清铁蛋白、叶酸及维生素 B₁₂水平分析. [J]. 内蒙古医学院学报, 2012, 34(6): 791-792.

[6] 程治军, 徐静, 常婧. 血清铁蛋白、叶酸、维生素 B₁₂联合检测在 MDS 和 MA 临床诊断上的意义探析[J]. 中国实用医药, 2015, 10(14): 48-49.
[7] CERVANTES A, PENTHEROUDAKIS G, FELIP E, et al. Myelodysplastic syndromes; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2014, 25(Suppl 3): S57-69.
[8] 肖志坚. 骨髓增殖性肿瘤和骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤:开启分子诊断新时代[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(5): 385-386.
[9] KIKUCHI S, KOBUNE M, IYAMA S, et al. Improvement of iron-mediated oxidative DNA damage in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndrome by treatment with deferasirox [J]. Free Radic Biol Med, 2012, 53(4): 643-648.
[10] 张之南, 杨天楹, 郝玉书. 血液病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003: 5457.
[11] 葛丹丹, 赵芳, 黄苏, 等. 血清铁蛋白水平——骨髓增生异常综合征预后的风险因素[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(5): 1370-1374.
[12] 李冰, 陈毓华, 陈淑珍, 等. 血清铁蛋白与骨髓增生异常综合征危险度分层和预后的关系分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(6): 610-612.
[13] OBERLEY M J, YANG D T. Laboratory testing for cobalamin deficiency in megaloblastic anemia[J]. Am J Hematol, 2013, 88(6): 522-526.
[14] 侯霞, 邓德耀, 田维娟, 等. 骨髓细胞学、铁染色及血清铁蛋白联合检查对不明原因贫血的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(20): 3104-3106.
[15] 韩军. 血清铁蛋白(SF)、叶酸、维生素 B₁₂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意义[J]. 中国地方病防治杂志, 2014, S2: 125.
[16] SHAH D R, DAVER N, BORTHAKUR G, et al. Pernicious anemia with spuriously normal vitamin B₁₂ level might be misdiagnosed as myelodysplastic syndrome[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2014, 14(4): 141-143.

(收稿日期:2018-01-23 修回日期:2018-04-24)

(上接第 2255 页)

[8] 陈芳, 王丽, 朱中玉, 等. 内皮素 1 及其受体在心血管疾病中作用的研究进展[J]. 中国全科医学, 2013, 16(26): 3149-3151.
[9] 姜艳, 沙吉达·阿不都热依木, 热娜古丽·艾则孜, 等. 不同复杂性疾病的血栓前状态研究[J]. 新疆医科大学学报, 2013, 36(6): 822-824.
[10] 赖斌, 魏玉杰, 刘惠亮. 血栓调节蛋白的功能及临床治疗研究进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(1): 8-12.
[11] 张蕾, 谭榜云, 李燕平. 血浆凝血与纤溶标志物在肿瘤中的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(12): 98-100.
[12] VAN TILBORG A A, SWEEP F C, GEURTS-MOESPOOT A J, et al. Plasminogen activators are involved in angiostatin

generation in vivo in benign and malignant ovarian tumor cyst fluids[J]. Int J Oncol, 2014, 44(4): 1394-1400.
[13] PIETERS M, BARNARD S A, LOOTS D T, et al. The effects of residual platelets in plasma on plasminogen activator inhibitor-1 and plasminogen activator inhibitor-1-related assays[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0171271.
[14] IKEDA M, KAN-NO H, HAYASHI M, et al. Predicting perioperative venous thromboembolism in Japanese gynecological patients[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e89206.
[15] 徐君美. 不同程度慢性阻塞性肺病患者血栓前状态临床分析[J]. 中外医疗, 2017, 19: 28-30.

(收稿日期:2018-01-14 修回日期:2018-04-22)