

• 临床研究 •

血清生化指标、骨髓细胞形态学、血涂片联合诊断
巨幼细胞性贫血的临床价值

贾晓冰, 周炳烨

(郑州市中医院检验科, 河南 郑州 450000)

[摘要] **目的** 探讨血清生化指标、骨髓细胞形态学、血涂片对巨幼细胞性贫血(MA)严重程度的诊断价值。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2024 年 1 月该院收治的 100 例 MA 患者作为研究组, 同时选取健康体检者 40 例作为对照组。同时将研究组按血红蛋白(Hb)水平进一步分为轻度贫血组(42 例)、中度贫血组(25 例)、重度贫血组(23 例)、极重度贫血组(10 例)。比较各组血清维生素 B₁₂(VB₁₂)、同型半胱氨酸(Hcy)、乳酸脱氢酶(LDH)、Hb、红细胞平均体积(MCV)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)水平, 以及不同程度贫血组血涂片、骨髓细胞形态学结果, 并分析各指标与贫血程度的相关性以及对 MA 的鉴别价值。**结果** 研究组血清 VB₁₂、Hb、WBC、PLT 水平低于对照组, MCV、Hcy、LDH 水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。随着贫血程度的加重, 血清 VB₁₂ 水平越低, Hcy、LDH 水平越高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同程度贫血组 MCV、WBC、PLT 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。随着贫血程度的加重, 幼红细胞、巨红细胞、异形红细胞、多分叶核中性粒细胞数量随之增加($P < 0.05$); 骨髓粒系发育异常指标中幼粒巨幼变、异常细胞大于 10% 的占比越高($P < 0.05$); 巨核系发育异常指标中多圆核单圆核巨核细胞占比越高($P < 0.05$); 髓红系发育异常指标中多核红细胞、核间桥红细胞、发育异常细胞大于 10% 的占比越高($P < 0.05$), 且巨幼变幼红细胞及核型不规则红细胞占比均为 100%。VB₁₂ 水平与贫血程度呈负相关($P < 0.05$); 幼红细胞、巨红细胞、异形红细胞、多分叶核中性粒细胞、幼粒巨幼变、异常细胞大于 10%、多圆核单圆核巨核细胞、多核红细胞、核间桥红细胞占比及 Hcy、LDH 水平分别与贫血程度呈正相关($P < 0.05$)。VB₁₂、Hcy、LDH、血涂片、骨髓细胞形态学联合诊断重度、极重度 MA 的灵敏度、特异度、曲线下面积(AUC)、约登指数较单一指标高($P < 0.05$)。**结论** 血清 VB₁₂、Hcy、LDH、血涂片、骨髓细胞形态学分别与 MA 患者贫血程度有较高相关性, 可为贫血程度的鉴别诊断提供依据。

[关键词] 维生素 B₁₂; 同型半胱氨酸; 外周血涂片; 骨髓细胞形态学; 巨幼细胞性贫血
DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.12.024 **中图法分类号:**R55
文章编号:1009-5519(2025)12-2848-07 **文献标识码:**A

Clinical value of combined serum biochemical indexes, bone marrow cell morphology
and blood smear in the diagnosis of megaloblastic anemia

JIA Xiaobing, ZHOU Bingye

(Department of Laboratory Medicine, Zhengzhou Traditional Chinese Medicine
Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the diagnostic value of serum biochemical indexes, bone marrow cell morphology and blood smear for the severity of megaloblastic anemia(MA). **Methods** A total of 100 patients with MA admitted to the hospital from January 2021 to January 2024 were selected as the study group, while 40 healthy individuals undergoing physical examinations were selected as the control group. At the same time, the study group was further divided into mild anemia group(42 cases), moderate anemia group(25 cases), severe anemia group(23 cases) and extremely severe anemia group(10 cases) according to hemoglobin(Hb) level. The levels of serum vitamin B₁₂(VB₁₂), homocysteine(Hcy), lactate dehydrogenase(LDH), Hb, mean corpuscular volume(MCV), white blood cell(WBC) and platelet(PLT) were compared among the groups, and the results of blood smear and bone marrow cell morphology were compared among the groups with different degrees of anemia. The correlation between each index and the degree of anemia and the differential value of MA were analyzed. **Results** The levels of serum VB₁₂, Hb, WBC and PLT in the study group were lower than

those in the control group, while the levels of MCV, Hcy and LDH in the study group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). With the aggravation of anemia, the lower the serum VB_{12} level, the higher the levels of Hcy and LDH ($P < 0.05$). There were no significant differences in MCV, WBC and PLT levels among different degrees of anemia groups ($P > 0.05$). With the aggravation of anemia, the number of erythroblasts, megaloblasts, poikilocyte and hypersegmented neutrophil increased ($P < 0.05$); the proportion of myelomegaloblastic changes and abnormal cells greater than 10% in the indicators of bone marrow granulocyte development abnormalities increases ($P < 0.05$); the higher the proportion of multi round nucleus and single round nucleus megakaryocytes in the abnormal development indicators of megakaryocytes ($P < 0.05$); the proportion of multinucleated red blood cells, internuclear bridging red blood cells, and cells with developmental abnormalities greater than 10% in the indicators of abnormal development of the myeloid erythroid system was higher ($P < 0.05$), and the proportion of megaloblastic and irregular nuclear red blood cells was 100%. The level of VB_{12} was negatively correlated with the degree of anemia ($P < 0.05$). The levels of Hcy and LDH were positively correlated with the degree of anemia ($P < 0.05$). The proportion of immature red blood cells, megakaryocytes, poikilocyte, hypersegmented neutrophil, immature granulocytes, abnormal cells greater than 10%, multinucleated mononuclear megakaryocytes, multinucleated red blood cells, and internuclear bridging red blood cells, as well as Hcy and LDH levels, were positively correlated with the degree of anemia ($P < 0.05$). The sensitivity, specificity, area under the curve (AUC) and Youden's index of VB_{12} , Hcy, LDH, blood smear and bone marrow cell morphology in the diagnosis of severe and very severe MA were higher than those of single index ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum VB_{12} , Hcy, LDH, blood smear and bone marrow cell morphology are highly correlated with the degree of anemia in patients with MA, which can provide a basis for the differential diagnosis of the degree of anemia.

[Key words] Vitamin B_{12} ; Homocysteine; Peripheral blood smear; Bone marrow cell morphology; Megaloblastic anemia

巨幼细胞性贫血(MA)是临床常见贫血,属于红细胞疾病,主要是因叶酸、维生素 B_{12} (VB_{12}) 缺乏造成人体核苷酸代谢异常,或是药物引起其代谢障碍,而造成细胞核 DNA 合成障碍,诱发贫血^[1]。关于 MA 的发病机制,临床研究较为清楚,其中 VB_{12} 的作用机制已被肯定,当 VB_{12} 缺乏会干扰体内叶酸利用过程,延缓红细胞的发育、成熟过程,以此导致红细胞数量减少,出现贫血现象^[2]。但 MA 的诊断无“金标准”方案,仅根据 VB_{12} 、叶酸水平进行鉴别,虽然具有一定诊断价值,但鉴别诊断贫血程度时,临床灵敏度、特异度较低^[3]。由于叶酸、 VB_{12} 是同型半胱氨酸(Hcy)代谢的重要辅酶,一旦二者表达异常,均会导致 Hcy 水平出现异常。健康人体内乳酸脱氢酶(LDH)主要是分布在红细胞内,其水平可在一定程度上评价红细胞状态。近年来,外周血涂片、骨髓细胞形态学成为临床诊断血液疾病的重要措施,可直观观察到贫血类型^[4]。MA 患者骨髓始终呈无效造血的病理特征,其骨髓细胞形态学结构呈何种特点,不同贫血程度的骨髓细胞形态学及外周血涂片分布结构是否存在差异,临床鲜有报道。本研究探讨了血清 VB_{12} 、Hcy、LDH、外周血涂片及骨髓细胞形态学对贫血严重程度的鉴别价值,旨在临床诊断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2024 年 1 月本院收治的 100 例 MA 患者作为研究组,同时选取健康体检者 40 例作为对照组。诊断标准参照《血液病诊断及疗效标准》^[5]:(1)经检查伴有叶酸或(和) VB_{12} 缺乏;(2)血象检查,呈大细胞性贫血特征,中性粒细胞分叶较多;(3)骨髓穿刺检查出现巨幼红细胞,或(和)粒细胞系、巨核细胞系呈巨幼样改变;(4)补充叶酸、 VB_{12} 后,贫血程度得以纠正。纳入标准:(1)研究组经检查,符合上述诊断标准,对照组无贫血、血液等疾病;(2)有完整的临床诊断、评估、治疗等资料。排除标准:(1)伴免疫系统疾病、恶性肿瘤及感染性疾病;(2)伴甲状腺功能疾病、慢性肝病;(3)伴心脑血管疾病、肾衰竭等病变;(4)合并恶性血液疾病、骨髓疾病;(5)近 4 周曾服用影响叶酸、 VB_{12} 等药物;(6)临床资料不全。研究组中,男 52 例,女 48 例;年龄 18~82 岁,平均 (58.83 ± 8.93) 岁;身体质量指数(BMI) $18 \sim 28 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(21.96 \pm 2.83) \text{ kg/m}^2$ 。对照组中,男 20 例,女 20 例;年龄 18~85 岁,平均 (59.18 ± 9.02) 岁;BMI $18 \sim 28 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(22.01 \pm 2.88) \text{ kg/m}^2$ 。2 组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。同时将研究组按 Hb 水平进一步分为轻

度贫血组(42 例)、中度贫血组(25 例)、重度贫血组(23 例)、极重度贫血组(10 例)。轻度贫血组中,男 20 例,女 22 例;年龄 18~80 岁,平均(57.84±8.82)岁;BMI 18~28 kg/m²,平均(22.04±2.85)kg/m²。中度贫血组中,男 13 例,女 12 例;年龄 18~82 岁,平均(58.13±9.82)岁;BMI 18~28 kg/m²,平均(22.10±2.92)kg/m²。重度贫血组中,男 12 例,女 11 例;年龄 18~79 岁,平均(59.04±8.78)岁;BMI 18~27 kg/m²,平均(22.08±3.02)kg/m²。极重度贫血组中,男 7 例,女 3 例;年龄 18~80 岁,平均(59.12±8.96)岁;BMI 18~27 kg/m²,平均(21.84±2.78)kg/m²。4 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审查批准(2024031714)。

1.2 方法

1.2.1 检查方法 采集静脉血时处于空腹 8 h 状态,抽取静脉血 3 mL,离心处理 5 min,3 000 r/min,留取上层血清,采用化学发光法检测 VB₁₂ 水平;同时采用迈瑞 BC-5000 全自动血液分析仪检测患者血红蛋白(Hb)、红细胞平均体积(MCV)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)、Hcy、LDH 水平。血涂片采用瑞士吉姆萨染色,计 100 细胞数,观察血细胞数,包括幼红细胞、巨红细胞、异形红细胞、多分叶核中性粒细胞数量。研究组采用髂后上棘穿刺术进行骨髓穿刺,穿刺部位在臀部上方、骶椎两侧骨突出位置。采用 2%利多卡因进行局部麻醉,取侧卧位,髓腔穿刺,以 20%注射器抽取骨髓液 0.1~0.2 mL,制备 5 张骨髓涂片,在显微镜下观察涂片,观察骨髓细胞形态。

表 1 研究组、对照组血清生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	VB ₁₂ (pg/mL)	MCV(fL)	Hb(g/L)	WBC(×10 ⁹ /L)	PLT(×10 ⁹ /L)	Hcy(μmol/L)	LDH(U/L)
研究组	100	128.58±28.73	118.53±15.73	54.83±11.84	3.73±1.12	105.83±24.28	26.84±6.86	1 258.84±345.53
对照组	40	438.83±32.75	92.48±3.15	134.83±8.96	7.18±1.30	215.83±36.89	10.25±2.15	152.18±24.20
<i>t</i>	—	55.425	10.370	38.517	15.712	20.691	14.975	20.193
<i>P</i>	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:—表示无此项。

2.3 不同程度贫血组血涂片检测结果比较 随着贫血程度的加重,幼红细胞、巨红细胞、异形红细胞、多

1.2.2 观察指标 (1)比较研究组、对照组血清 VB₁₂、Hb、MCV、WBC、PLT、Hcy、LDH 水平;(2)比较不同程度贫血组血清 VB₁₂、Hb、MCV、WBC、PLT、Hcy、LDH 水平,其中 Hb≥90 g/L 为轻度贫血,60~<90 g/L 为中度贫血,30~<60 g/L 为重度贫血,<30 g/L 为极重度贫血;(3)比较不同程度贫血组血涂片结果;(4)比较不同程度贫血组骨髓细胞形态学结果,包括骨髓粒系发育异常、骨髓巨核系发育异常及骨髓红系发育异常。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)[*M(IQR)*]表示,组间比较采用两样本秩和检验;多组间比较采用重复方差分析;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;各指标之间的相关性采用 Spearman 相关系数分析;预测模型的构建采用受试者工作特征(ROC)曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组、对照组血清生化指标比较 研究组血清 VB₁₂、Hb、WBC、PLT 水平低于对照组,MCV、Hcy、LDH 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同程度贫血组血清生化指标比较 随着贫血程度的加重,血清 VB₁₂ 水平越低,Hcy、LDH 水平越高($P<0.05$)。不同程度贫血组 MCV、WBC、PLT 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

分叶核中性粒细胞数量随之增加($P<0.05$)。见表 3。

表 2 不同程度贫血组血清生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	VB ₁₂ (pg/mL)	MCV(fL)	WBC(×10 ⁹ /L)	PLT(×10 ⁹ /L)	Hcy(μmol/L)	LDH(U/L)
轻度贫血组	42	225.28±36.36	115.24±6.28	3.93±1.24	108.83±26.34	18.92±2.52	985.48±248.20
中度贫血组	25	166.20±43.20 ^a	116.58±6.64	3.76±1.11	106.73±21.06	23.28±2.68 ^a	1128.73±312.05 ^a
重度贫血组	23	121.06±32.75 ^{ab}	118.83±8.96	3.70±1.08	104.08±20.86	28.74±3.16 ^{ab}	1285.58±334.20 ^{ab}

续表 2 不同程度贫血组血清生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	VB ₁₂ (pg/mL)	MCV(fL)	WBC($\times 10^9$ /L)	PLT($\times 10^9$ /L)	Hcy(μ mol/L)	LDH(U/L)
极重度贫血组	10	89.53±13.36 ^{abc}	120.78±9.15	3.61±1.00	101.84±15.76	34.20±4.15 ^{abc}	1484.93±352.04 ^{abc}
<i>F</i>	—	63.814	2.182	0.337	0.365	105.019	10.179
<i>P</i>	—	<0.001	0.095	0.799	0.778	<0.001	<0.001

注：—表示无此项。与轻度贫血组比较，^a*P*<0.05；与中度贫血组比较，^b*P*<0.05；与重度贫血组比较，^c*P*<0.05。

2.4 不同程度贫血组骨髓细胞形态学检测结果比较 随着贫血程度的加重,骨髓粒系发育异常指标中幼粒巨幼变、异常细胞大于 10% 的占比越高(*P*<0.05);巨核系发育异常指标中多圆核单圆核巨核细胞占比越高(*P*<0.05);髓红系发育异常指标中多核红细胞、核间桥红细胞、异常细胞大于 10% 的占比越高(*P*<0.05),且巨幼变幼红细胞及核型不规则红细

胞占比均为 100%。见表 4~6。

2.5 相关性分析 VB₁₂ 水平与贫血程度呈负相关(*P*<0.05);幼红细胞、巨红细胞、异形红细胞、多分叶核中性粒细胞、幼粒巨幼变、异常细胞大于 10%、多圆核单圆核巨核细胞、多核红细胞、核间桥红细胞占比及 Hcy、LDH 水平分别与贫血程度呈正相关(*P*<0.05)。见表 7。

表 3 不同程度贫血组血涂片检测结果比较($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	<i>n</i>	幼红细胞	巨红细胞	异形红细胞	多分叶核中性粒细胞
轻度贫血组	42	8.86±1.24	13.82±3.84	16.87±5.14	5.18±0.85
中度贫血组	25	13.58±2.26 ^a	18.93±4.15 ^a	24.37±6.32 ^a	7.83±1.03 ^a
重度贫血组	23	16.87±3.31 ^{ab}	24.73±5.82 ^{ab}	36.87±8.43 ^{ab}	13.35±1.42 ^{ab}
极重度贫血组	10	21.34±4.10 ^{abc}	32.67±6.10 ^{abc}	48.75±8.58 ^{abc}	16.87±1.52 ^{abc}
<i>F</i>	—	97.814	56.843	85.719	452.565
<i>P</i>	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：—表示无此项。与轻度贫血组比较，^a*P*<0.05；与中度贫血组比较，^b*P*<0.05；与重度贫血组比较，^c*P*<0.05。

表 4 不同程度贫血组骨髓粒系发育异常情况[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	原始细胞大于或等于 5%	核浆发育异常	幼粒巨幼变	异常细胞大于 10%
轻度贫血组	42	0	3(7.14)	4(9.52)	2(4.76)
中度贫血组	25	0	1(4.00)	8(32.00) ^a	7(28.00) ^a
重度贫血组	23	1(4.35)	2(8.70)	14(60.87) ^{ab}	13(56.52) ^{ab}
极重度贫血组	10	1(10.00)	1(10.00)	10(100.00) ^{abc}	10(100.00) ^{abc}

注：与轻度贫血组比较，^a*P*<0.05；与中度贫血组比较，^b*P*<0.05；与重度贫血组比较，^c*P*<0.05。

表 5 不同程度贫血组巨核系发育异常情况[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	小巨核细胞	单圆核巨核细胞	多圆核单圆核巨核细胞	异常细胞大于 10%
轻度贫血组	42	0	1(2.38)	3(7.14)	8(19.05)
中度贫血组	25	0	1(4.00)	10(40.00) ^a	6(24.00)
重度贫血组	23	0	0	15(65.22) ^{ab}	4(17.39)
极重度贫血组	10	1(10.00)	1(10.00)	10(100.00) ^{abc}	3(30.00)

注：与轻度贫血组比较，^a*P*<0.05；与中度贫血组比较，^b*P*<0.05；与重度贫血组比较，^c*P*<0.05。

表 6 不同程度贫血组髓红系发育异常情况[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	巨幼变幼红细胞	多核红细胞	核间桥红细胞	核型不规则红细胞	异常细胞大于 10%
轻度贫血组	42	42(100.00)	4(9.52)	6(14.29)	42(100.00)	8(19.05)
中度贫血组	25	25(100.00)	10(40.00) ^a	11(44.00) ^a	25(100.00)	12(48.00) ^a

续表 6 不同程度贫血骨髓红系发育异常情况[n(%)]

组别	n	巨幼变幼红细胞	多核红细胞	核间桥红细胞	核型不规则红细胞	异常细胞大于 10%
重度贫血组	23	23(100.00)	16(69.57) ^{ab}	16(69.57) ^{ab}	23(100.00)	20(86.96) ^{ab}
极重度贫血组	10	10(100.00)	10(100.00) ^{abc}	10(100.00) ^{abc}	10(100.00)	10(100.00) ^{abc}

注:与轻度贫血组比较,^a $P<0.05$;与中度贫血组比较,^b $P<0.05$;与重度贫血组比较,^c $P<0.05$ 。

表 7 各指标与贫血程度相关性分析

指标	r	P
VB ₁₂	-0.682	0.010
Hcy	0.690	0.006
LDH	0.712	0.002
幼红细胞	0.584	0.020
巨红细胞	0.612	0.014
异形红细胞	0.582	0.020
多分叶核中性粒细胞	0.570	0.021
幼粒巨幼变	0.608	0.016
异常细胞大于 10%	0.627	0.014
多圆核单圆核巨核细胞	0.572	0.024
多核红细胞	0.562	0.024
核间桥红细胞	0.541	0.030

2.6 不同指标对 MA 严重程度的诊断价值分析 VB₁₂、Hcy、LDH、血涂片、骨髓细胞形态学联合

表 8 不同指标对 MA 严重程度的诊断价值

指标	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	SE	95%CI
VB ₁₂	0.761	63.60	83.60	0.472	0.054 9	0.666~0.841
Hcy	0.832	81.80	76.10	0.579	0.041 8	0.774~0.899
LDH	0.664	78.80	53.70	0.325	0.057 3	0.563~0.755
血涂片	0.727	66.70	74.60	0.413	0.056 9	0.629~0.812
骨髓细胞形态学	0.758	90.90	52.20	0.432	0.053 5	0.662~0.838
联合	0.951	90.90	92.50	0.835	0.024 6	0.888~0.984

3 讨 论

MA 是由叶酸及 VB₁₂ 缺乏引起的大细胞性贫血类型,临床表现为巨幼红细胞产生,伴核浆不同步^[6-7]。因此,临床诊断 MA 时,主要是根据 VB₁₂ 及叶酸表达进行判断。但贾曦等^[8]研究指出,当患者体内存在内因子抗体时可造成 VB₁₂ 检测水平假性升高。因此,有必要联合其他指标共同诊断。MA 因造血前体细胞 DNA 合成障碍造成细胞核体积增加、核质疏松,但不会影响胞质内 RNA、蛋白质合成,故而会使胞体巨大、胞核发育幼稚,造成无效红细胞生成、髓内溶血^[9-10]。有研究显示,MA 患者 MCV 水平增

加,WBC、PLT 水平降低^[11]。LI 等^[12]研究指出,MA 患者表现为全血细胞减少症,血常规检查时有 MCV 增加,外周血涂片内有粒细胞增生核,与本研究结果一致。本研究结果显示,不同程度贫血患者 WBC、PLT、MCV 水平无显著差异,其原因可能是采用 Hb 水平进行贫血程度分组,而 WBC、PLT、MCV 水平受多因素影响,贫血程度对其影响不大,因而造成差异不显著。因此,如何鉴别 MA 贫血程度,成为临床研究重点。

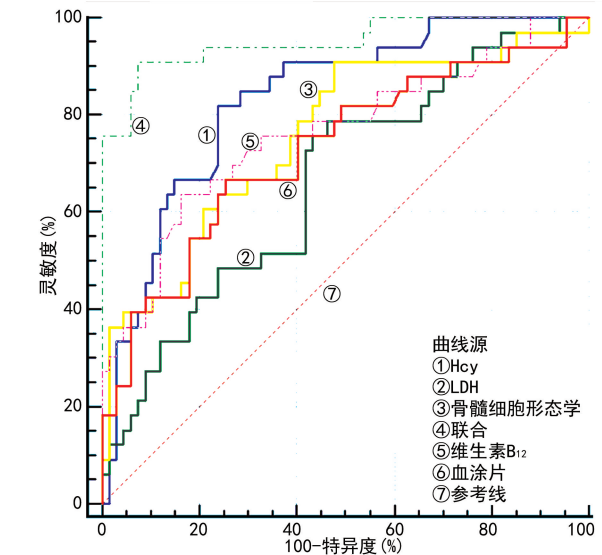


图 1 不同指标诊断 MA 严重程度的 ROC 曲线

本研究结果显示,Hcy、LDH 水平与贫血程度呈正相关。Hcy 是蛋氨酸的中间代谢产物,并未参与人

体内的蛋白质合成途径,主要是通过叶酸、 VB_{12} 辅助代谢、转化。一旦人体内叶酸、 VB_{12} 缺乏,则会造成 Hcy 在体内蓄积,使其表达升高。Hcy 表达越高,说明患者叶酸、 VB_{12} 水平越低,贫血程度越严重。徐茂茂^[13]研究指出,Hcy 鉴别 MA 及骨髓增生异常综合征的 AUC 为 0.913。李芬等^[14]研究指出,轻度贫血组、中度贫血组和重度贫血组 Hcy 水平逐渐升高,与 Hb 水平呈负相关。因此,根据 Hcy 水平能够在一定程度上鉴别 MA 患者的贫血严重程度。LDH 在人体内的表达受骨髓原位溶血、红细胞破坏影响,当人体内红细胞被破坏,可释放 LDH 入血,使其表达升高。由于 MA 患者骨髓内红细胞发育异常,容易导致骨髓溶血,同时巨幼红细胞、大型红细胞存活时间短,故而会大量释放 LDH,致其表达升高^[15]。李伟等^[16]研究指出,MA 患者血清 LDH 水平显著升高,其对 MA 的诊断具有较高意义。因此,LDH 水平与骨髓溶血、巨幼红细胞、大型红细胞状态有关,反映患者贫血程度。但因单一指标受药物、其他疾病、个人体质等因素影响,使其在评价贫血程度时,均存在一定局限性,故需要临床结合其他指标共同诊断。

外周血涂片是临床诊断 MA 的重要方法。MA 患者体内叶酸或 VB_{12} 缺乏会影响体内造血细胞分化成熟过程,增加骨髓内细胞凋亡速率,导致全血细胞减少及无效造血。因此,外周血细胞形态特点表现为粒系巨幼改变,红系细胞、粒系细胞均巨幼样变^[17]。本研究结果显示,随着贫血程度的加重,外周血内幼红细胞、巨红细胞、异形红细胞、多分叶核中性粒细胞占比越高($P<0.05$)。谷文鑫等^[18]研究指出,MA 患儿外周血象改变明显,以外周血内幼红细胞、巨红细胞等数量增加尤甚。其原因可能是随着贫血程度的加重,体内叶酸、 VB_{12} 水平越低,无效造血越明显,从而影响红细胞的利用及成熟,表现为大量幼红细胞、巨红细胞增生。

通常 MA 患者骨髓象呈典型的三系细胞形态特征,表现为巨幼红细胞系列细胞巨型改变,而骨髓内的巨幼红细胞容易凋亡,并产生无效性红细胞。同时,MA 患者骨髓细胞学检查示红系及粒系造血细胞存在“核幼浆老”异常形态^[19]。本研究结果显示,不同程度贫血患者均存在巨幼变幼红细胞及核型不规则红细胞,证实了 MA 患者最典型的骨髓细胞形态学异常为红细胞系统及粒细胞系统异常。本研究结果显示,幼粒巨幼变、异常细胞大于 10%、多圆核单圆核巨核细胞、多核红细胞、核间桥红细胞占比分别与贫血程度呈正相关($P<0.05$)。高远等^[20]研究指出,MA

患者大红细胞、粒细胞多分叶增加,粒细胞系统出现多分叶现象及巨变,红细胞系统出现巨幼变、大红细胞、嗜碱性点彩红细胞。患者贫血程度加重时,幼红细胞易透过骨髓屏障溢出,使骨髓内巨幼变红细胞脱核并转化为巨红细胞;当红细胞受到挤压而形成异形红细胞时,幼粒巨幼变、异形红细胞数量越高;同时,MA 患者因造血细胞生成障碍,使网织红细胞数量降低、骨髓内溶血,造成骨髓粒系、红系、巨核系发育异常,骨髓内原始细胞数量随之降低^[21]。本研究结果显示, VB_{12} 、Hcy、LDH、血涂片、骨髓细胞形态学联合诊断重度、极重度 MA 的灵敏度、特异度、AUC、约登指数较单一指标高($P<0.05$)。采用单一指标检测时,虽然能够评价 MA,但对贫血程度的诊断受药物、合并症、个人体质、检测方法等因素的影响,从而对贫血程度的诊断价值较低。因此,在鉴别诊断 MA 严重程度时,指标联合更具有优势。

综上所述,血清 VB_{12} 、Hcy、LDH、血涂片、骨髓细胞形态学分别与 MA 患者贫血程度有较高相关性,可为贫血程度的鉴别诊断提供依据。本研究样本量较少,对 MA 的严重程度分级仅根据 Hb 水平进行分级,使研究存在一定局限性,可能会导致研究结果偏颇。在以后研究中可考虑扩大样本量,并探索更为标准的贫血程度分级指标,为临床诊断及治疗提供科学依据。

参考文献

- [1] CANDELARIO N, KLEIN C. Megaloblastic anemia due to severe vitamin B_{12} deficiency[J]. Cleve Clin J Med, 2022, 89(1): 8-9.
- [2] ESPOSITO G, DOTTORI L, PIVETTA G, et al. Pernicious anemia: The hematological presentation of a multifaceted disorder caused by cobalamin deficiency[J]. Nutrients, 2022, 14(8): 1672.
- [3] TORREZ M, CHABOT-RICHARDS D, BABU D, et al. How I investigate acquired megaloblastic anemia? [J]. Int J Lab Hematol, 2022, 44(2): 236-247.
- [4] PARDO-CABELLO A J, MANZANO-GAMERO V, PUCHE-CANAS E. Vitamin B_{12} : For more than just the treatment of megaloblastic anemia? [J]. Rev Clin Esp (Barc), 2023, 223(2): 114-119.
- [5] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[J]. 北京: 科学出版社, 2007: 56.
- [6] BRIONES V, FIGUEROA F, VIDAL C, et al. Flow cytometry-detected changes in megaloblastic anemia secondary to cobalamin deficiency[J]. Colomb Med (Cali), 2023, 54(2): 2005494.

[7] 陈荣,沈建箴. 难治性贫血与巨幼细胞性贫血患者实验室特征比较的 meta 分析[J]. 白血病·淋巴瘤, 2020, 29(10):610-618.

[8] 贾曦,常文龙,韩梦思. 血清维生素 B₁₂ 水平正常的巨幼细胞性贫血 1 例[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(3):428-429.

[9] INFANTE M, LEONI M, CAPRIO M, et al. Long-term metformin therapy and vitamin B₁₂ deficiency: An association to bear in mind[J]. World J Diabetes, 2021, 12(7): 916-931.

[10] GURUNG K, BAIN B J. A normal mean cell volume does not exclude a diagnosis of megaloblastic anemia[J]. Am J Hematol, 2021, 96(12):1706-1707.

[11] 李海婷,李婧. 巨幼红细胞性贫血患者 Hcy、SF 及 α -HB-DH 水平变化及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(2):189-192.

[12] LI C, GUO Y, XIAO Z, et al. Megaloblastic anemia masked by an unrecognized hemoglobinopathy[J]. Clin Lab, 2022, 68(9):9.

[13] 徐茂茂. 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[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(11):1525-1528.

[14] 李芬,东静静,孟圆圆,等. 同型半胱氨酸和铁蛋白与高龄孕妇妊娠期贫血及不良妊娠结局的相关性分析[J]. 中国

医师进修杂志, 2024, 47(5):397-402.

[15] 夏冬歌,权衡,牛紫光. 巨幼细胞性贫血患者中 CA-153 的表达水平及其与 Hb、LDH 相关性[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(1):83-86.

[16] 李伟,魏晓婷,郭苗,等. 血清 LDH、CA153、FA 和 Hcy 水平检测鉴别诊断 MA 和 MDS 的临床价值[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(16):90-93.

[17] 刘敏,黄知平. 乳酸脱氢酶及其他多项指标在巨幼细胞性贫血中表达差异的临床意义[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(4):271-272.

[18] 谷文鑫,李春怀,王玥,等. 儿童及青少年巨幼细胞性贫血病因及临床特点变化分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2024, 29(3):209-213.

[19] VALLET N, DELAYE J B, ROPERT M, et al. Megaloblastic anemia-related iron overload and erythroid regulators: A case report[J]. J Med Case Rep, 2021, 15(1): 463.

[20] 高远,罗宇珊,全凯,等. 骨髓增生异常综合征患者外周血细胞计数及病态造血特点分析[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(18):2201-2206.

[21] 吴德鹏,白俊,楚松林,等. 巨幼细胞性贫血红细胞寿命的变化及其意义[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(6):688-692.

(收稿日期:2025-03-11 修回日期:2025-08-16)

(上接第 2847 页)

study of perceptual eye position examination and visual perceptual training in postoperative intermittent exotropes[J]. Cyberpsychol Behav Soc Netw, 2020, 23(12): 871-875.

[8] 国家卫生健康委员会. 斜视诊治指南[EB/OL]. (2018-06-05) (2021-05-03). <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7652/201806/919fa94a6d41447d95b91c5b2a3ed1d1.shtml>.

[9] 李蕾,付晶,孟昭君,等. 不同训练方式对间歇性外斜视患者术后斜视度及双眼视觉功能的疗效观察[J/CD]. 中华眼科医学杂志(电子版), 2020, 10(1):20-26.

[10] 丁艳丽,董彦平,刘勤,等. 间歇性外斜视儿童术后视感知觉训练对各级视功能恢复的临床观察[J]. 国际眼科杂志, 2023, 23(5):754-758.

[11] SU Y, WANG F, WANG T, et al. Effect of visual perception training on binocular visual function reconstruction in patients after strabismus surgery[J]. Int J Ophthalmol, 2023, 16(10):1657-1661.

[12] 樊新皓,冯雪亮. 视感知觉训练对间歇性外斜视患者术后双眼视功能和知觉眼位疗效的临床研究[J/CD]. 中华眼科医学杂志(电子版), 2021, 11(5):268-273.

[13] YANG X, FAN Y, CHU H, et al. Preliminary study of short-term visual perceptual training based on virtual reality and augmented reality in postoperative strabismic patients[J]. Cyberpsychol Behav Soc Netw, 2022, 25(7): 465-470.

[14] 孙燕. 互联网感视知觉训练在斜视术后患儿康复护理中的应用[J]. 反射疗法与康复医学, 2021, 2(22):175-178.

[15] 杨美茹. 两种训练方式对斜视术后双眼单视功能恢复的疗效比较[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(11):161.

[16] 黄威栋,杨旭波. 儿童间歇性外斜视的注视稳定性研究[J]. 眼科, 2023, 32(4):310-315.

[17] 韩惠芳,孙卫锋,韩丽霄,等. 间歇性外斜视术后短期眼位扭曲可塑性研究[J]. 中国斜视与小儿眼科杂志, 2020, 28(1):30.

[18] 陈国阳,屈倍倍,张露萌. 双眼视觉训练仪结合同视机训练对间歇性外斜视术后患儿立体视锐度和视功能的影响[J]. 实用防盲技术, 2022, 17(3):123-125.

(收稿日期:2025-03-16 修回日期:2025-08-26)