

· 论 著 ·

未成熟网织红细胞分数对评估 30 例造血干细胞移植效果的分析

董磊¹, 吉品健², 刘娟³, 马红雨^{1△}, 冯戟¹, 全首祯¹, 朱美财¹

(1. 中国人民解放军空军总医院临床检验中心, 北京 100142; 2. 大连医科大学检验医学院, 辽宁大连 116044; 3. 中国人民解放军空军总医院输血科, 北京 100142)

摘要:目的 探讨采用未成熟网织红细胞分数(IRF)监测造血干细胞移植(HSCT)患者造血功能恢复的临床价值。方法 采用 Sysmex XE-2100 全自动血细胞分析仪检测 30 例白血病患者 HSCT 后的 WBC、PLT、中性粒细胞绝对计数(ANC)、网织红细胞百分比(RET%)及 IRF, 并对结果进行对比分析。结果 30 例患者移植后 IRF、ANC、RET%、WBC、PLT 分别在 16.5、18.5、19.0、21.0、26.0 d 达到恢复指标。有 93.3%(28/30)的患者 IRF 最早达到造血功能恢复的指标。IRF 达到造血功能恢复指标的时间要早于 WBC、PLT、ANC 及 RET%($P < 0.05$)。ANC 及 RET% 达到造血功能恢复指标的天数要早于 WBC 及 PLT($P < 0.05$)。ANC 与 RET% 间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 IRF 是 HSCT 后造血功能恢复较敏感的指标, 可用于 HSCT 后造血功能恢复的监测、病情观察及指导临床治疗。

关键词:造血干细胞移植; 评价研究; 未成熟网织红细胞分数; 造血功能

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.25.006

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)25-2584-02

Analysis on immature reticulocyte fraction for evaluating transplantation effect in 30 cases of hematopoietic stem cell transplantation

Dong Lei¹, Ji Pinjian², Liu Juan³, Ma Hongyu^{1△}, Feng Ji¹, Quan Shouzhen¹, Zhu Meicai¹

(1. Clinical Laboratory Center, General Hospital of PLA Air Force, Beijing 100142, China; 2. Department of Medical Laboratory Science, Dalian Medical College, Dalian, Liaoning 116044, China; 3. Department of Transfusion, General Hospital of PLA Air Force, Beijing 100142, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of immature reticulocyte fraction (IRF) in evaluating the recovery of blood-producing function after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Methods** To compare the detection results of WBC, PLT, ANC, RET% and IRF from 30 cases of hematopoietic stem cell transplantation by Sysmex XE-2100 automated hematology analyzer. **Results** IRF, ANC, RET%, WBC and PLT in 30 cases reached to the recovered indicators on 16.5, 18.5, 19.0, 21.0, 26.0 d. IRF in 93.3% (28/30) of cases reached the recovered the indicator of hematopoiesis function at the earliest. The days of recovery of IRF was earlier than WBC, ANC, RET% and PLT ($P < 0.05$). The days of recovery of ANC and RET% were earlier than WBC and PLT ($P < 0.05$), but the difference between the days of recovery of ANC and RET% had no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** IRF is an early indicator of hemopoietic recovery after HSCT and can be applied to monitor hemopoietic recovery after HSCT, observe the disease condition and guide the clinical treatment.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation; evaluation studies; immature reticulocyte fraction; hematopoietic function

造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplant, HSCT) 可以治疗多种血液病、实体肿瘤、免疫缺陷病和重度急性放射病, 而在移植后对造血功能恢复的监测有利于病情的观察及制订治疗方案, 是判定移植成功与否的重要依据。

传统监测造血功能恢复的方法主要是外周血细胞的计数, 如中性粒细胞绝对计数 (absolute neutrophil count, ANC)、PLT 等, 但受外界因素的影响较大。随着流式细胞技术和荧光技术的发展, 新型的血细胞分析仪可将网织红细胞 (reticulocyte, RET) 分成低荧光强度 RET (LFR)、中荧光强度 RET (MFR) 和高荧光强度 RET (HFR), 未成熟网织红细胞分数 (immature reticulocyte fraction, IRF) 为 MFR 和 HFR 之和, 表示幼稚细胞占总 RET 的百分比^[1-2]。研究表明, 重度骨髓抑制后造血功能恢复开始于红细胞系统, 红细胞植入早于粒系系统的重建, IRF 是造血系统抑制后造血系统恢复的较敏感指标^[3-5]。为探讨 IRF 在 HSCT 中造血功能恢复的临床意义, 本研究使用 Sysmex XE-2100 血细胞分析仪对空军总医院 30 例白血病患者 HSCT 后的 IRF 进行动态检测, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 空军总医院 30 例白血病 HSCT 患者, 男 21 例, 女 9 例; 年龄 3~48 岁, 中位 24.5 岁。其中, 急性淋巴细胞白血病 (ALL) 10 例, 急性髓细胞白血病 (AML) 中 M₁、M_{1a}、M_{1b}、M₅ 各 1 例, 慢性粒细胞白血病 (CML) 3 例, 再生障碍性贫血 (AA) 7 例, 红白血病 2 例, 急性粒单核细胞白血病 (M₄) 1 例, 急性单核细胞白血病 (M₅) 1 例, 骨髓增生异常综合征 (MDS) 1 例, 继发性骨髓纤维化 (SMF) 1 例。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 采用希森美康 Sysmex XE-2100 全自动血细胞分析仪、配套试剂及全血质控物。患者从移植前 1 d 至监测结束每天抽取静脉血 2 mL 注入真空抗凝管 (EDTA-K₂) 混匀, 严格按仪器操作规程对标本进行 WBC、PLT、ANC、RET% 及 IRF 等检测, 标本检测在 1 h 内完成。

1.2.2 造血功能恢复的指标^[6-7] 从患者接受移植术开始, 依据 WBC > 3.0 × 10⁹/L、PLT > 50 × 10¹²/L、ANC > 0.5 × 10⁹/L、RET% > 0.5%、IRF > 0.2 分别作为造血功能恢复的

指标。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行分析,WBC、ANC、PLT、RET%及 IRF 两两比较用两组独立样本的 *t* 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

30 例患者 HSCT 后 WBC、PLT、ANC、RET%及 IRF 的恢复情况见表 1。患者移植后 WBC、PLT、ANC、RET%及 IRF 处于低值,其中 ANC 和 IRF 最低为 0,随着患者造血功能的逐步恢复,IRF 在移植后 16.5(7~24)d 达到 0.2,ANC 于 18.5(10~27)d 达到 $0.5 \times 10^9/L$,RET%在 19.0(11~30)d 达到 0.5%,WBC 在 21.0(12~30)d 达到 $3.0 \times 10^9/L$,PLT 在 26.0(13~37)d 达到 $50 \times 10^{12}/L$ 。IRF 达到恢复指标天数短于 WBC、PLT、ANC 及 RET%($P<0.05$),ANC 及 RET%达到造血功能恢复指标的天数要低于 WBC 及 PLT($P<0.05$),而 ANC 与 RET%恢复时间比较,差异无统计学意义。6.7%(2/30)的患者 PLT 首先升至恢复指标,而有 93.3%(28/30)的患者 IRF 最先升至恢复指标。

表 1 HSCT 后 WBC、PLT、ANC、RET%及 IRF 达到恢复指标时间(d)

诊断	WBC	ANC	PLT	RET%	IRF
AA	14~27	12~27	17~28	13~27	10~24
CML	17~28	16~23	21~30	16~24	14~19
SMF	20	20	30	19	17
AML	17~29	15~27	18~33	15~28	13~24
ALL	12~26	10~24	13~32	11~25	7~21
M ₁	16	13	20	15	10
M ₅	22	22	27	21	19
红白血病	13~20	12~18	15~25	13~19	12~16
MDS	30	23	37	30	23
范围	12~30	10~27	13~37	11~30	7~24
中位数	21.0 ^{ab}	18.5 ^a	26.0 ^{ab}	19.0 ^a	16.5

^a: $P<0.05$,与 IRF 比较;^b: $P<0.05$,与 ANC、RET%比较。

3 讨 论

HSCT 泛指将各种来源的正常造血干细胞在患者接受超剂量放、化疗后,通过静脉输注移植入受体内,以替代原有的病理性造血干细胞,最终实现造血重建和免疫重建。传统的 HSCT 后造血系统的重建观察指标如 ANC、PLT 等受影响较大,作为移植后造血功能恢复的评价指标有其局限性^[8]。RET 是晚幼红细胞脱核后到成熟红细胞之间的过渡细胞,因幼稚 RET 有大量 RNA 显示较强的嗜色性和光散射性,显示高荧光度值。当移植患者造血受到刺激时,大量幼稚 RET 从骨髓释放入外周血,IRF 值相应增高,因此 IRF 能够反映骨髓红系造血功能,是判断贫血和相关疾病疗效的重要指标^[9-11]。郭振涛等^[12]研究表明,IRF 能准确、敏感地反映患者应用重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin,rHuEPO)以后骨髓的造血状况,能够成为肾性贫血患者应用 rHuEPO 后早期疗效监测的有效指标。

本研究结果表明 30 例患者 HSCT 后最先升高并达到恢复指标的为 IRF,时间要早于 WBC、PLT、ANC 及 RET%,且有 93.3%的患者 IRF 最早达到造血功能恢复的指标;ANC 及 RET%达到造血功能恢复指标的时间要低于 WBC 及 PLT,而

ANC 与 RET%达到恢复指标的时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。研究结果说明,患者移植后造血功能得到增强,骨髓生成 RET 的能力显著提高,较为幼稚的 RET 显著增多,而幼稚 RET 水平的改变一般比移植患者的 WBC、PLT、ANC、RET%及临床症状的改变要提早出现。本研究结果可以看出,WBC 及 PLT 作为造血功能恢复的监测指标并不适宜,而 IRF 是较为敏感的能够反映患者机体造血功能恢复情况的指标。Testa 等^[13]观察骨髓移植和外周血 HSCT 患者的 HRF 变化,发现在 ANC 上升前 2~7 d,HRF 就已增加,与本研究结果相一致。Molina 等^[14]认为 IRF 可作为可靠的异体 HSCT 后造血功能的预测因子。虽然 ANC 及 RET%在反映机体造血功能恢复的时间上较 IRF 略有滞后,但作为目前常用的监测移植患者造血功能恢复的指标,它们仍具有重要的参考价值。有研究表明把 IRF 和 ANC 联合起来作为观察 HSCT 后造血功能恢复的指标将更有效,其符合率也将提高至 90%以上^[15]。

综上所述,在 HSCT 后,IRF 的变化均明显早于 WBC、PLT、ANC 及 RET%,是观察 HSCT 后造血功能恢复的敏感指标,对于 HSCT 后造血功能恢复的监测、病情观察及指导临床治疗有重要的应用价值。

参考文献:

- [1] Mast AE,Blinder MA,Lu Q,et al. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency[J]. Blood,2002,99(4):1489-1491.
- [2] 陈则清.网织 RBC 四项检测指标的正常参考值调查[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册,2001,22(6):122.
- [3] Antonio T,Joaquin S,Didieer L,et al. Assessment of hematologic progenitor engraftment by complete reticulocyte maturation parameters after autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Haematologica,2001,86(1):24-29.
- [4] Noronha JF,DeSouza CA,Vigorito AC,et al. Immature reticulocytes as an early predictor of engraftment in autologous and allogeneic bone marrow transplantation[J]. Clin Lab Haematol,2003,25(1):47-54.
- [5] 乐家新,丛玉隆,兰亚婷,等. 肿瘤患者化疗过程中网织红细胞动态变化的观察[J]. 白求恩医学院学报,2003,1(2):82-84.
- [6] 虞秀兰,何友华,王雪明. 未成熟网织红细胞参数在骨髓移植中的应用[J]. 中国血液流变学杂志,2005,15(4):668-670.
- [7] 孙致信,陈琳军. 自体造血干细胞移植治疗恶性血液病和恶性实体肿瘤[J]. 癌症,2001,20(4):399-402.
- [8] Gonçalo AP,Barbosa IL,Campilho F,et al. Predictive value of immature reticulocyte and platelet fractions in hematopoietic recovery of allograft patients [J]. Transplant Proc,2011,43(1):241-243.
- [9] 林静华,焦晓阳,吴清花,等. HLR%和 IRF 在缺铁性贫血患者疗效观察中的应用价值[J]. 中国热带医学,2009,9(2):300-301.
- [10] 李玉芹,杨明清,钟亚玲,等. RET/IRF 和 MCV/RDW 及骨髓检查联合检测在贫血诊断中的应用价值[J]. 中国实验诊断学,2008,12(7):879-880.
- [11] 黄少莹,陈梅,卢淮武. 地中海贫血患者(下转第 2588 页)

左右腰痛明显缓解。

近年来多数学者又主张手术治疗。手术治疗优点:可以较彻底地清除病灶;术后送病理检查、细菌培养和药敏试验,根据药敏试验使用敏感抗菌药物;局部可行闭式冲洗引流;感染可早期得到控制,疼痛早期缓解;植骨内固定术后早期可在支具保护下床适当活动。本文手术组患者多于术后 2 周左右疼痛即明显缓解,ESR、CRP 随之降至正常。与非手术组比较具有较大优势。Quinones Hinojosa 等^[10]提出手术治疗的 3 个基本原则:(1)彻底清除病灶;(2)感染区域应保证充足的血运以利组织愈合;(3)保存脊柱的稳定性。因此,目前多倾向于在病灶清除植骨后同时行内固定术,坚强的脊柱内固定有利于植骨融合。Lee 等^[11]认为单纯病灶清除、植骨而不行内固定,易导致骨块吸收、移位、椎间隙塌陷等,导致脊柱稳定性差,后凸畸形加大。多数学者担心椎间隙感染置入内固定会使感染难控制,术后易复发。Lim 等^[12]发现术后复发率与内固定无关。关于手术入路,目前多采用前入路病灶清除植骨联合前路/后路内固定术,并可明显改善和维持脊柱矢状面的序列^[12-13]。Lee 等^[14]报道经后路病灶清除、椎间植入自体髂骨辅加椎弓根钉内固定治疗 18 例化脓性脊柱炎获得成功。本组手术病例中,12 例行前路病灶清除植骨联合后路内固定术,14 例行后路病灶清除植骨联合内固定术。两组术后腰痛明显缓解时间、ESR、CRP 降至正常时间、平均住院时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。然而前路虽暴露清楚、清创彻底,能避开脊髓和神经根,避免感染向椎管内蔓延,但盆腹腔结构复杂,手术难度大。联合入路有两个切口,创伤大。后入路手术操作简单,为大多数脊柱外科医生所熟悉,且用一个切口即完成病灶清除、植骨和内固定术,减少了创伤,缩短了手术时间。但后入路需牵拉脊髓和神经根方可进行操作,暴露有限。对病灶破坏主要在前方,椎旁有脓肿者,可采取前入路以便彻底清除病灶。

综上所述,本研究认为手术治疗腰椎间隙感染较非手术治疗能早期缓解疼痛,使感染尽早得以控制,缩短住院时间。但手术治疗费用较非手术治疗昂贵。对年轻、腰痛不明显者,无脊髓神经根受压症状者,无明显中毒症状者可先行非手术治疗。对短期非手术治疗无效、腰痛剧烈、感染中毒症状重、椎旁有明显脓肿形成者,有脊髓神经根受压迫症状者,有基础疾病或年纪较大不能较长时间卧床者,可采取手术治疗。建议在病灶清除同时行椎间植骨内固定术,手术入路可根据患者病情及医师自身手术技术酌情选择。

参考文献:

[1] 栗向明. 腰椎后路内固定术后感染的临床分析[J]. 中国矫形外科杂志, 2004, 12(14): 1108-1109.

- [2] 刘振华, 周建生, 周新社, 等. 椎间隙感染的临床特点及治疗方法探讨[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2000, 10(6): 350-351.
- [3] 刘玉杰, 卢世璧. 腰椎间盘炎 18 例临床分析[J]. 军医进修学报, 1998, 19(2): 126-128.
- [4] 黄长明. 椎间隙感染研究现状与进展[J]. 颈腰痛杂志, 2005, 26(5): 386-390.
- [5] An HS, Seldomrdge JA. Spinal infections: diagnostic tests and imaging studies[J]. Clin Orthop Relat Res, 2006, 44(4): 27-33.
- [6] Waiters R, Moore R, Fraser R. Penetration of cephazolin in human lumbar intervertebral disc[J]. Spine, 2006, 31(5): 567-570.
- [7] 姚长海, 侯树勋, 史亚民, 等. 脊柱椎间隙感染的内固定治疗[J]. 中国矫形外科杂志, 2001, 8(12): 1163-1165.
- [8] Walters R, Verong-Roberts B, Ffaser R, et al. Therapeutic use of cephazolin to prebent complications of spine surgery[J]. Inflammopharmacology, 2006, 14(3/4): 138-143.
- [9] 张亮, 张文捷, 赵春明, 等. 腰椎手术后椎间隙感染的抗感染治疗进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2010, 20(12): 1026-1030.
- [10] Quinones-Hinojos A, Jun P, Jacobs R, et al. General principles in the medical and surgical management of spinal infection: a mulfidisciplin apporach[J]. Neurosurg Focus, 2004, 17(6): 1-15.
- [11] Lee MC, Wang MY, Fessler RG, et al. Instrumentation in patients with spinal infection[J]. Neurosurg Focus, 2004, 17(6): 1-6.
- [12] Lim JK, Kim SM, Jo DJ, et al. Anterior interbody grafting and instrumentation tor advanced spondylodiscitis[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2008, 43(1): 5-10.
- [13] Hee HT, Majd ME, Holt RT, et al. Better treatment of vertebral osteomyelitis using posterior stabilization and titanium mesh cages[J]. J Spinal Disord Tech, 2002, 15(2): 149-156.
- [14] Lee JS, Suh KT. Posterior lumbar interbody fusion with an autogenous iliac crest bone graft in the treatment of pyogenic spondylodiscitis[J]. J Bone Jiont Surg Br, 2006, 88(6): 765-770.

(收稿日期: 2012-01-09 修回日期: 2012-04-22)

(上接第 2585 页)

网织红细胞参数检测的临床意义[J]. 实用医技杂志, 2007, 14(4): 1403-1404.

- [12] 郭振涛, 肖青, 李香玲, 等. 大剂量 rHuEPO 对肾性贫血患者血液和骨髓红系作用的研究[J]. 中国医药导报, 2009, 18(6): 15-17.
- [13] Testa U, Rutella S, Martucci R, et al. Autologous stemcell transplantation evluation of erythropoietic reconstitution by highly fluorescent reticulocyte couts erthropoietic soluble transferrin receptors, ferrin TIBC and iron dosages [J]. Br J Haematol, 1997, 96(4): 762-775.

[14] Molina JR, Sanchez-Garcia J, Torres A, et al. Reticulocyte maturation parameters are reliable early predictors of hematopoieticengraftment after allogeneic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2007, 13(2): 172-182.

[15] Dalal BI, Slockford GK, Naiman SC, et al. Criteria for marrow engraftment: comparision of reticulocyte maturity index with conventional parameters[J]. Bone Marrow Transplantation, 1996, 17(1): 91-92.

(收稿日期: 2012-01-21 修回日期: 2012-05-22)