

红细胞寿命检测的临床应用及意义

高清妍 叶蕾 张凤奎

中国医学科学院血液病医院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所),天津
300020

通信作者:张凤奎, Email: zhfk@hotmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.021

Clinical application and significance of the technique detecting the lifespan of red blood cells

Gao Qingyan, Ye Lei, Zhang Fengkui

Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Zhang Fengkui, Email: zhfk@hotmail.com

红细胞寿命是指红细胞在循环血液中的存活时间,能够反映红细胞在循环池中存活情况,可鉴别贫血性疾病类型,特别是确立诊断溶血性疾病。近年,应用快速简便的一氧化碳(CO)呼气试验法识别溶血性疾病获得颇多确证,随着检测手段的逐步完善,红细胞寿命测定新技术正在成为临床常规诊断和基础研究的有效工具。本研究我们将红细胞寿命检测的临床应用及意义介绍如下。

一、诊断溶血性贫血

临床上,溶血性疾病临床表现缺乏特异性,诊断的确立需要寻找红细胞破坏过多的实验室证据。其中红细胞破坏过多直接证据包括血清未结合胆红素增高、结合珠蛋白降低、血浆游离血红蛋白升高、红细胞寿命缩短等,而骨髓红系代偿性增生、红细胞形态异常、网织红细胞增多、红细胞肌酸含量增多等可间接反映红细胞破坏过多。红细胞寿命明显缩短,可为溶血性贫血诊断提供直接线索,为诊断溶血性贫血的“金标准”。

一项纳入地中海贫血、镰状细胞贫血(SCA)和健康个体的研究发现:SCA患者经环境CO浓度校正后的呼气末CO浓度(ETCOc)最高,地中海贫血患者次之,健康个体最低,提示ETCOc可纳入血红蛋白病溶血早期检测。而针对SCA及葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症(G-6-PD缺乏症)患者的研究亦表明:SCA、G-6-PD缺乏症患者ETCOc均明显高于正常对照,且严重贫血(HGB < 80 g/L)者ETCOc高于贫血程度较轻者;ETCOc水平与红细胞比容、网织红细胞计数、血清未结合胆红素水平明显相关。新生儿ETCOc水平升高与机体溶血、血液碳氧血红蛋白水平相关,美国儿科学会指出,应用ETCOc可直接测量血红蛋白分解代谢率和胆红素产生率,是确认新生儿有无溶血的重要检测手段。因此,应用呼气末CO浓度检测可反映机体溶血存在,采用CO呼气试验检测红细胞寿命可帮助识别贫血患者的溶血反应,并监测溶血的严重程度。但需引起重视的是,虽然红细胞寿命缩短是诊断溶血性贫血的“金指标”,但红细胞寿命缩短还可见于除溶血

性贫血外多种病理生理情况下,临床医师仍需仔细鉴别。

二、研究贫血发生机制

炎症性贫血常伴发于心、肺、肾脏、内分泌、风湿免疫等多种急慢性疾病。既往研究提示炎症性贫血主要是由炎症细胞因子驱动导致。炎症细胞因子通过STAT3信号传导途径上调Hepcidin表达致使单核巨噬细胞再循环铁阻留和胃肠道铁吸收减少,导致铁限制性红细胞生成。此外,红系祖细胞增殖异常、红细胞生成素相对减少等亦参与炎症性贫血发生。而红细胞寿命检测方法的出现为探索炎症性贫血机制提供了新的手段。应用⁵¹Cr检测50例活动性类风湿关节炎(RA)患者红细胞寿命发现,46例红细胞寿命正常,仅4例红细胞清除率轻度升高;而应用差异凝集技术检测输注至RA患者体内的正常供者来源红细胞被快速清除,而输注至正常供者体内的RA患者来源红细胞寿命正常;应用⁵⁹Fe检测RA伴贫血患者红细胞寿命结果也不尽相同,但多提示RA患者红细胞寿命缩短;应用CO呼气试验对RA、骨关节炎(OA)和因各种慢性疾病而导致贫血的患者进行红细胞寿命测量,RA组的红细胞寿命为(90±15)d,各种慢性疾病所致贫血组的红细胞寿命为(87±33)d,较健康个体的(122±23)d及OA患者的(127±25)d显著缩短($P < 0.001$)。这提示RA和各种慢性疾病所致的贫血,可能与红细胞寿命缩短有关。

再生障碍性贫血(AA)患者贫血的发生通常被认为缘于残存造血细胞减少、骨髓造血衰竭。我国学者采用内源性CO呼气试验法检测重型/极重型AA(SAA/VSAA)患者红细胞寿命的临床研究结果揭示AA患者残存造血生成的红细胞寿命也明显缩短,免疫抑制治疗(IST)后可改善或恢复正常。红细胞寿命检测为AA发病机制研究提供新的认识。

三、探究疾病治疗干预措施成效及机制

红细胞寿命检测不仅可为血液疾病诊断、贫血性疾病发病机制的认识提供重要线索,也可为多器官系统疾病治疗干预成效评价及其发病机制的研究提供帮助。

在心血管病方面,通过CO呼气试验探讨人工心脏瓣

膜对红细胞寿命影响的研究提示植入人工心脏瓣膜可引起溶血,但可通过刺激骨髓造血功能得以代偿。

在肾脏疾病方面,应用 ^{51}Cr 标记红细胞分别测定每周3次、每晚及每日短期透析慢性肾病患者红细胞寿命,结果显示患者尿毒症改善,但红细胞寿命仍较正常对照缩短且与文献报道红细胞寿命基本一致。提示尿素症患者透析后的改善并未改变患者红细胞寿命缩短。日本学者通过测定肺泡CO浓度预测慢性肾病透析患者红细胞寿命,发现其红细胞寿命 $[(89\pm 28)\text{d}]$ 亦明显短于正常对照 $[(128\pm 28)\text{d}]$,且与红细胞生成刺激剂(ESA)需求量呈负相关($r=-0.489, P<0.001$)。提示缩短的RBC寿命可能是患者对ESA需求增大的原因,更好的营养状况或者生命状况患者似乎RBC寿命更长,对ESA需求更低。另外,通过对血液透析患者的红细胞寿命分析,认为过量分泌的甲状旁腺素可以导致血液透析患者的红细胞寿命缩短和红细胞内游离钙离子浓度增加,红细胞寿命缩短与红细胞内游离钙浓度成显著负相关。推测甲状旁腺素有可能通过增加红细胞内 Ca^{2+} 导致红细胞寿命缩短,对透析患者的贫血产生不良的影响。

在糖尿病血糖监测方面,研究显示红细胞寿命的变化足可对血糖监测重要指标-糖化血红蛋白(HbA1c)产生重要影响,从而影响患者治疗决策的选择。由血红蛋白和葡萄糖经非酶促反应形成的HbA1c,其含量取决于葡萄糖的浓度及持续时间。但目前对HbA1c值的判定均基于假定所有患者循环中平均红细胞寿命一致。有研究应用生物素标记法获得的数据显示,糖尿病组和对照组的红细胞RBC寿命无显著差异,但平均红细胞寿命范围(糖尿病患者为40~52 d组)足以对HbA1c的百分比产生重大影响。例如,平均红细胞寿命降低15%可使HbA1c从7%降至6%,此类变化将影响对糖尿病患者治疗决策的选择。尽管生物素标记法具有较高精确性,但HbA1c的临床校正需一种更适合大型患者群体的方法。无创且快速检测的CO呼气试验似更适合于糖尿病患者红细胞寿命检测及HbA1c校正。

四、评价血液保存、制备系统及输血功效

应用 ^{51}Cr 标记红细胞检测输血后恢复情况被美国FDA许可为检验新型血液保存系统及血液红细胞制备过程的监管标准。其基本原理为将健康非贫血受者自体红细胞应用 ^{51}Cr 标记后回输受者体内,输注后24 h检测标记红细胞回收率。其他如差异凝集法、生物素标记法、 ^{51}Cr 与其他放射性同位素共同标记等检测红细胞寿命方法也被用于红细胞输注后恢复评价,并各有其优缺点。

五、探究药物性溶血机制

红细胞寿命检测在探究药物安全性方面也可发挥重要作用。利巴韦林与聚乙二醇干扰素联合治疗是治疗丙型肝炎的标准用药方案,但利巴韦林所致溶血性贫血毒副作用是限制其应用的关键因素。研究发现13例接受利巴韦林治疗的丙型肝炎患者中,92.31%出现贫血,其红细胞寿命为 $(46\pm 14)\text{d}$,仅为健康对照者 $[(122\pm 23)\text{d}]$ 的38%;而5例未使用利

巴韦林治疗的丙型肝炎患者的红细胞均在正常范围内 $[(112\pm 16)\text{d}]$ 。这提示利巴韦林所致的贫血与红细胞破坏增加、寿命缩短有关。若应用快捷方法及时检测利巴韦林用药者红细胞寿命,或可使其在利巴韦林的抗病毒及贫血副作用之间取得平衡,以期使患者最大获益。

六、探究运动对红细胞的影响

步行或跑步后出现的显微镜下血尿及血红蛋白尿(行军血红蛋白尿)很早即被观察到,其主要归因于机械损伤引起的红细胞破坏增多、红细胞膜蛋白异常。而如长跑、游泳等耐力性运动导致运动性贫血,其发生机制则有众多假设,包括:膳食铁缺乏、胃肠道和泌尿道出血、反复机械创伤引起的溶血及在强化运动期间对红细胞的渗透和氧化损伤等。此外,也有一部分观察认为运动员血细胞比容、血红蛋白、红细胞计数下降可能为血浆容量扩增后出现的血液稀释,即假性贫血(pseudoanaemia)。但耐力性运动员体内检测确有血浆结合珠蛋白明显下降,提示其应存在红细胞破坏。Weight等应用 ^{51}Cr 标记发现长距离跑步(每周50~120 km持续至少2年)者平均红细胞寿命[男性 $(67.2\pm 22.2)\text{d}$,女性 $(72.4\pm 26.0)\text{d}$]明显短于对照组[男性 $(113.4\pm 31.0)\text{d}$,女性 $(114.1\pm 29.0)\text{d}$],此为训练中存在红细胞破坏的直接证据,且结果与鼠运动模型结果一致。应用红细胞寿命检测技术可直接检测运动员存在红细胞破坏情况,为运动性贫血机制研究提供了重要资料。

七、探究高海拔继发性红细胞增多的原因

当个体由海平面进入高海拔区后会出现继发性红细胞增多症,其总红细胞体积增长与海拔高度成函数关系,推测两种机制可促进红细胞增多:一为红细胞生成加快,二为红细胞寿命增加,或者为两者共同作用。早期研究已证明个体从海平面上升至4 500 m时,红细胞生成率增加。而在大鼠实验中,应用 ^{14}C 标记甘氨酸测得在4 500 m模拟高度期间,大鼠红细胞寿命并无变化。同样应用 ^{14}C 标记甘氨酸检测6例正常生活在海平面居民到达海拔4 500 m后的红细胞寿命以及世代居住在海拔4 000 m以上的秘鲁人群红细胞寿命,结果显示其红细胞寿命均处于正常范围内,提示高海拔并未改变机体红细胞代谢清除率。而自高海拔向低海拔转移后,红细胞寿命亦处正常范围,而机体血浆及红细胞铁周转率下降,新生网织红细胞减少,提示海拔下降后存在骨髓红细胞生成受抑,此可能是血红蛋白降低原因。

八、小结

红细胞寿命检测不仅为探索红细胞在循环血中成熟、存活及清除情况等生理、病理状态提供了重要依据,也为多系统疾病众多研究虽然发现不同疾病等机体状态下伴随红细胞寿命改变,但影响红细胞寿命改变的机制仍不十分明确。故探索红细胞生理病理奥秘尚需不断探索。

(收稿日期:2018-11-13)

(本文编辑:刘爽)