

• 论著-研究报告 •

骨髓增生异常综合征患者血清 LDH、SF、
Th17 水平变化及临床价值姚文亚¹

[摘要] 目的:研究血清乳酸脱氢酶(LDH)、铁蛋白(SF)以及辅助性 T 细胞 17(Th17)水平变化对骨髓增生异常综合征(MDS)的诊断价值。方法:选取 2019 年 10 月至 2020 年 10 月收治的 53 例 MDS 患者作为观察组,按照国际预后积分系统(IPSS)的分级标准分为低危组 12 例,中危-I 组 14 例,中危-II 组 17 例,高危组 10 例,并选择同期进行体检的健康者 50 例为对照组,患者入院后抽取空腹状静脉血 5 mL,离心后使用比色法测定 LDH 水平,使用化学发光免疫分析法测定 SF 水平,使用流式细胞术检测 Th17 水平。比较观察组各组与对照组间的 LDH、SF、Th17 水平差异,分析以上参数与 IPSS 评分的关系。结果:观察组患者的 LDH、SF 及 Th17 百分比均高于对照组($P < 0.05$),随着危险等级升高,观察组患者的 LDH 和 SF 水平上升($P < 0.05$),Th17 水平在中低危时随着危险等级上升而上升,高危组 Th17 水平下降($P < 0.05$);LDH、SF、Th17 诊断 MDS 的 AUC、敏感度、特异性、临界值分别为 0.900、90.63%、90.48%、305.22 U/L;0.839、86.21%、83.33%、299.98 $\mu\text{g/L}$;0.843、87.10%、81.82%、1.96%;血清 LDH 与 SF 水平与病情危重程度呈正相关($P < 0.05$)。结论:MDS 患者血清 LDH、SF、Th17 水平上升,其水平对 MDS 的诊断有较高的价值,病情危重程度随着 LDH、SF 水平的升高而加重,Th17 水平与病情危重程度无明显相关性。

[关键词] 骨髓增生异常综合征;乳酸脱氢酶;铁蛋白;辅助性 T 细胞 17;诊断

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.04.007

[中图分类号] R551.3 **[文献标志码]** A

Changes and clinical value of levels of serum LDH, SF and
Th17 in patients with myelodysplastic syndromes

YAO Wenya

(Department of Clinical Laboratory, Xiaoshan First People's Hospital, Xiaoshan, 311200, China)

Abstract Objective: To study the diagnostic value of levels of serum lactate dehydrogenase(LDH), ferritin (SF) and helper T cell 17(Th17) on myelodysplastic syndromes(MDS). **Methods:** A total of 53 MDS patients admitted to the hospital between October 2019 and October 2020 were selected as observation group, and divided into low-risk group(12 cases), intermediate-risk I group(14 cases), intermediate-risk II group(17 cases) and high-risk group(10 cases) according to the International Prognostic Scoring System(IPSS) grading standards. Another 50 healthy people who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as control group. After admission, 5 mL of fasting venous blood were extracted from the patients. After centrifugation, the level of LDH was determined by colorimetry, and the level of SF was measured by chemiluminescence immunoassay, and the level of Th17 was detected by flow cytometry. The differences in the levels of LDH, SF and Th17 were compared between observation group and control group, and the relationship between the above parameters and IPSS score was analyzed. **Results:** The LDH, SF and percentage of Th17 in observation group were higher than those in control group($P < 0.05$). As the risk level increased, the levels of LDH and SF in observation group were increased($P < 0.05$), and Th17 level was increased in intermediate-risk group and low-risk group and decreased in high-risk group($P < 0.05$) with the increase of risk level. The AUC, sensitivity, specificity and cutoff value of diagnosis of MDS were 0.900, 90.63%, 90.48% and 305.22 U/L of LDH, and were 0.839, 86.21%, 83.33% and 299.98 $\mu\text{g/L}$ of SF, and were 0.843, 87.10%, 81.82% and 1.96% of Th17. The levels of LDH and SF were positively correlated with the severity of disease($P < 0.05$). **Conclusion:** The levels of serum LDH, SF and Th17 in MDS patients are increased, and their levels are of high value for the diagnosis of MDS. The severity of disease aggravates with the increases of LDH and SF, and the level of Th17 is not obviously correlated with the severity of disease.

Key words myelodysplastic syndromes; lactate dehydrogenase; ferritin; helper T cell 17; diagnosis

¹ 萧山区第一人民医院检验科(浙江萧山,311200)

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)起源于骨髓中的造血干细胞,以髓系细胞分化及发育异常为主要特征,具体表现为无效造血、难治性血细胞减少等疾病,高危患者有患急性髓系白血病的可能^[1]。MDS 病因不明,有研究^[2]猜测 MDS 与外界因素导致的基因突变或染色体异常有关,也有可能是基因表达异常引起。MDS 患者的临床表现大多无特异性,如四肢乏力、面色苍白、呼吸加快等贫血症状。MDS 对患者的生活质量造成严重影响,高危病症还对患者的生命造成威胁,因此及时准确地诊断 MDS 对患者的治疗及预后具有重要意义^[3]。近年来随着研究的深入,有研究发现^[4]MDS 患者血清内有部分因子异常高表达,在疾病中或起到重要作用。乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)是糖无氧酵解过程中的关键酶之一,在贫血性疾病、心肌损伤等疾病的患者血清中可见大量 LDH^[5]。铁蛋白(ferritin, SF)是一种广泛存在的储铁蛋白,是诊断缺铁性贫血的重要依据^[6]。辅助性 T 细胞 17(accessible T cells 17, Th17)是 T 细胞亚群,可分泌白介素,在自身免疫性疾病中有重要作用^[8]。本文主要观察 MDS 患者血清 LDH、SF 与 Th17 水平变化情况以及上述指标对 MDS 的诊断价值,具体报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

选择 2019 年 10 月至 2020 年 10 月我院收治的 53 例 MDS 患者作为观察组,男 31 例,女 22 例;年龄 32~66 岁,平均(48.7±4.9)岁;按照 2008 年世界卫生组织提出的分型方案^[9]进行分型,其中有难治性贫血(RA)11 例,难治性血细胞减少伴多系病态造血(RCMD)10 例,难治性血细胞减少伴单系病态造血(RCUD)12 例,难治性贫血伴原始细胞增多-1(RAEB-1)9 例,难治性贫血伴原始细胞增多-2(RAEB-2)7 例,其他 4 例;根据国际预后积分系统(international prognostic scoring system, IPSS)将 MDS 患者分为低危组 12 例,中危组 31 例(I 组 14 例、II 组 17 例),高危组 10 例。取同期在我院行体检健康者 50 例作为对照组,男 29 例,女 21 例;年龄 30~65 岁,平均(47.2±5.1)岁。2 组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:符合中华医学会血液学分会 2019 年制定的 MDS 的诊断标准^[10]。排除标准:①确诊为其他类型的血液系统疾病;②有语言及认知功能障碍;③心、脑、肾等器官功能失代偿;④合并其他器官系统恶性肿瘤;⑤处于妊娠或哺乳期。

1.2 方法

患者入院后,采集空腹静脉血 5 mL,经过离心处理(3000 r/min, 10 min)取上清液送检。使用全

自动生化检测仪检测患者血清 LDH 水平,使用双抗体夹心法(试剂盒:杭州格朗瑞生物科技有限公司)测定 SF 水平。采用流式细胞术检测血清中 Th17 细胞并计算其在 T 淋巴细胞中的占比。抽取观察组患者及对照者外周血 5 mL 至无菌肝素抗凝管中,以 1500 r/min 速度离心处理 10 min,将上清液吸 1.5 mL 至 EP 管中并于-80℃冰箱保存以便后续使用。取等量生理盐水加入去除上清液后剩余外周血中并摇匀;将上述混合液体等体积淋巴细胞分离液沿管壁倒入 15 mL 无菌离心管中,并将生理盐水与外周血混合液缓慢倒入淋巴细胞分离液面上,需保持 2 种液体界限清晰,置入离心机以 2200 r/min 处理 20 min,离心结束后使用无菌吸管将分界面之间的云雾状白膜层,即单个核细胞吸取至 5 mL 离心管中,使用无菌生理盐水洗涤 2 次,放入离心机以 1500 r/min 离心 10 min,获取的细胞室温避光孵育后采集细胞使用流式细胞仪进行检测,计算 Th17 细胞占 T 淋巴细胞的百分比。

1.3 观察指标

①比较观察组与对照组患者血清 LDH、SF 与 Th17 占 T 淋巴细胞百分比水平。②比较观察组中低危组、中危-I 组、中危-II 组和高危组患者血清 LDH、SF 与 Th17 占 T 淋巴细胞百分比水平。③分析血清 LDH、SF 与 Th17 水平对 MDS 的诊断价值。④分析血清 LDH、SF 与 Th17 水平与病情危重程度的相关性,根据 IPSS 将 MDS 的危险程度分为:0 分为低危,0.5~1.0 分为中危-I,1.5~2.0 分为中危-II,2.5 分以上为高危。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件分析数据,正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用 t 检验,组间比较采用单因素方差分析,多因素回归分析均采用 logistic 检验进行,不同指标之间的相关性采用直线相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者血清 LDH、SF 和 Th17 水平比较

观察组患者的 LDH、SF 及 Th17 百分比均高于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.2 观察组中不同等级患者血清 LDH、SF 和 Th17 水平比较

随着危险等级升高,观察组患者的 LDH 和 SF 水平上升($P<0.05$),Th17 水平在中低危时随着危险等级上升而上升,高危组 Th17 水平下降($P<0.05$),见表 2。

2.3 分析血清 LDH、SF 和 Th17 水平对 MDS 的诊断价值

采用 ROC 曲线分析血清 LDH、SF 及 Th17 分别对 MDS 的诊断效果,见表 3,图 1。

表 1 2 组患者血清 LDH、SF 和 Th17 水平比较

组别	例数	LDH/(U · L ⁻¹)	SF/(μg · L ⁻¹)	Th17/%
观察组	53	262.44 ± 71.37	278.48 ± 82.63	2.05 ± 0.62
对照组	50	148.62 ± 45.23	147.72 ± 41.56	1.32 ± 0.41
<i>t</i>		9.602	10.052	7.004
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

表 2 MDS 各组患者血清 LDH、SF 与 Th17 水平比较

组别	例数	LDH/(U · L ⁻¹)	SF/(μg · L ⁻¹)	Th17/%
低危组	12	182.45 ± 24.38	258.54 ± 79.06	1.35 ± 0.21
中危-I 组	14	217.32 ± 30.59	462.32 ± 101.48	2.26 ± 0.52
中危-II 组	17	344.73 ± 66.24	621.28 ± 139.84	2.85 ± 0.76
高危组	10	719.41 ± 112.75	705.69 ± 161.93	1.02 ± 0.29
<i>F</i>		154.132	41.026	45.847
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

表 3 LDH、SF 与 Th17 对 MDS 的诊断价值

项目	AUC	灵敏度/%	特异性/%	临界值	95%CI	约登指数	<i>P</i>
LDH	0.900	90.63	90.48	305.22	0.787~0.966	0.811	<0.01
SF	0.839	86.21	83.33	299.98	0.712~0.926	0.695	<0.01
Th17	0.843	87.10	81.82	1.96	0.717~0.928	0.689	<0.01

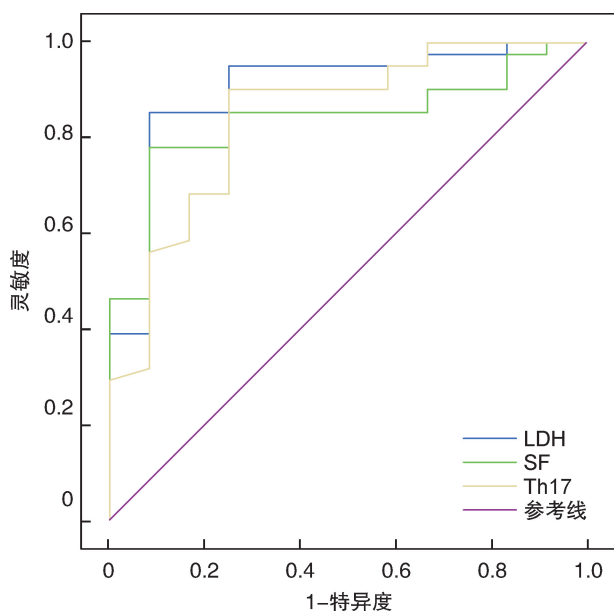


图 1 LDH、SF、Th17 诊断 MDS 的 ROC 曲线

2.4 分析血清 LDH、SF、Th17 水平与病情危重程度的相关性

血清 LDH、SF 水平与病情危重程度呈正相关 ($r=0.393, 0.491, P<0.05$), 血清 Th17 水平与病情危重程度无关 ($r=0.035, P>0.05$), 见图 2~4。

3 讨论

MDS 作为恶性骨髓细胞增殖性疾病, 向急性髓系白血病转化的可能性较高, 发生较多的并发症包括骨髓纤维化、感染、贫血、出血等, 对患者的生活质量造成严重影响^[11]。大量的临床研究证实 MDS 患者的预后与病情的危重程度有较大联系, 为确定患者的治疗方案, 需对患者的病情有较准确的判断^[12-13]。常规的确诊方式为骨髓病理检查, 但骨髓穿刺的疼痛与损伤较大, 部分患者拒绝检查从而出现漏诊, 而大多数患者能接受抽血检查, 因此血清相关水平的检查可辅助医师初步判断患者病情^[14]。

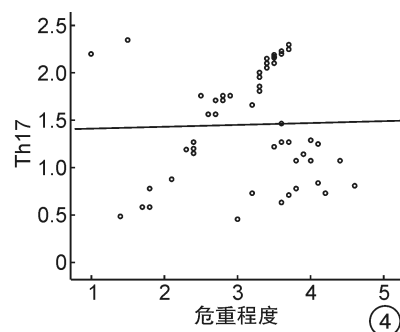
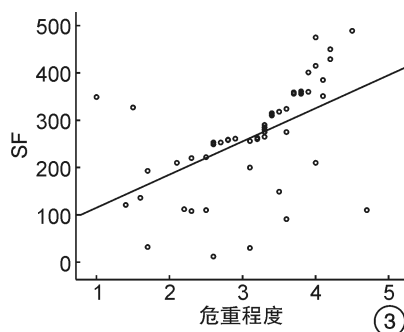
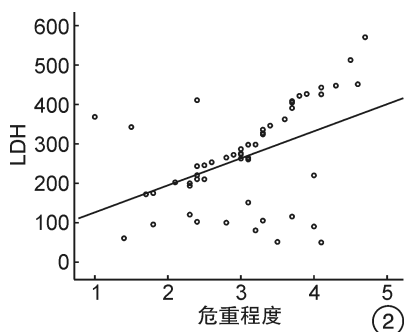


图 2 血清 LDH 水平与病情危重程度相关性; 图 3 血清 SF 水平与病情危重程度相关性; 图 4 血清 Th17 水平与病情危重程度相关性

研究结果显示,观察组患者血清LDH、SF与Th17占T细胞百分比均高于对照组,表明MDS患者血清LDH、SF与Th17水平均较正常人高。LDH是机体细胞内的糖酵解酶,以肾脏含量最高,其次是心肌和骨骼肌,MDS患者的异常增生导致红细胞破坏增多,LDH释放入血导致其水平升高。SF是去铁蛋白和三价铁离子的复合物,MDS患者的红细胞破坏增多导致铁离子水平升高,SF合成增多。MDS患者的免疫功能异常导致T细胞分化调节失衡,Th17形成增多。从结果中还能看出随着病情危重程度升高,患者血清LDH与SF水平明显升高,其原因在于重症MDS患者部分基因突变,导致调控酶蛋白的基因异常表达,引起细胞损伤,因此血清LDH进一步上升。MDS患者骨髓的无效造血形成的新生红细胞无法利用铁离子,再加上红细胞损伤,血清SF合成显著上升^[15-16]。而血清Th17水平在中低危时随着病情严重程度上升,但在高危时显著下降,表明Th17细胞对骨髓的恶性增殖有一定抑制作用,但高危患者染色体恶性程度高,影响Th17细胞的分化调控^[17]。研究结果还显示,血清LDH、SF、Th17水平均对MDS诊断有一定的价值,岳虹等^[12]研究证实,多种贫血疾病均会导致血清SF升高,经过治疗可降低血清SF水平,但病情恶化者则持续升高,与本文结果具有一致性。LDH在正常人体内血清含量低,已有研究证实^[18]高水平LDH与恶性血液疾病密切相关,因此血清LDH水平对MDS的诊断有一定价值。Th17可通过直接或间接方式杀伤恶性增殖细胞,MDS患者骨髓细胞的恶性克隆引起Th17的形成,因此Th17水平的升高对诊断MDS有一定意义。本研究结果显示,血清LDH和SF水平与患者病情分级呈正相关。MDS患者骨髓细胞的恶性增生引起的贫血会导致患者出现多种全身症状,其中炎症介质大量释放导致的感染损伤患者细胞,导致细胞中的LDH大量释放,病情危重程度越高感染越严重,因此血清LDH水平与患者病情分级呈正相关^[19]。MDS的无效造血以及红细胞损伤程度均与病情严重程度相关,分级越危重提示铁离子及异构铁蛋白越多,因此合成的血清SF水平与患者病情分级呈正相关^[20]。

综上所述,MDS患者的血清LDH、SF与Th17水平显著升高,检测其血清水平对MDS的诊断有一定参考价值,其中血清LDH和SF水平与病情危重程度呈正相关,对患者病情分级有一定意义。

利益冲突 本文作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 陈丽娟,吴亚兵,韩少玲.血清SF、LDH及骨髓细胞形态学表现在骨髓增生异常综合征和巨幼细胞性贫血鉴别诊断中的临床意义[J].标记免疫分析与临床,2018,25(11):1654-1657.
[2] 杨洁,杨永宾,李杰,等.可溶性CD44 s、SF、LDH在

鉴别巨幼细胞贫血和骨髓增生异常综合征中的意义[J].河北医药,2016,38(24):3773-3775.

- [3] 陈婉淑,张梦露,韩冰.骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病的基因突变比较[J].中华血液学杂志,2021,42(2):171-176.
[4] 郑丽坤,成雪,高庆峰,等.骨髓增生异常综合征患者血清乳酸脱氢酶水平动态变化及其意义[J].山东医药,2018,58(15):73-75.
[5] 高锦程,洪珞珈.骨髓增生异常综合征的研究进展[J].临床血液学杂志,2018,31(1):66-70.
[6] 陈春平,王娟,徐徐.骨髓增生异常综合征患者血清LDH、β2-MG、铁蛋白、维生素B12变化与预后的关系[J].标记免疫分析与临床,2021,28(4):647-650,691.
[7] 李康保,李庆山,程艳华,等.辅助性T细胞17在铁过载骨髓增生异常综合征中的临床意义[J].中华内科杂志,2019,58(6):419-422.
[8] 蒋显勇,陈晓利,梁庄严,等.SF、Vit B12和FA对骨髓增生异常综合征3种亚型的价值[J].检验医学,2018,33(7):581-585.
[9] 谢春艳,胡景玉,多亚莉,等.MCV、RDW、LDH及FISH联合检测对骨髓增生异常综合征的诊断价值[J].海南医学,2017,28(15):2484-2485.
[10] 中华医学会血液学分会.骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)[J].中华血液学杂志,2019,40(2):89-97.
[11] 丁宇斌,唐玉凤,唐旭东.骨髓增生异常综合征基因突变的研究进展[J].临床与实验病理学杂志,2021,37(2):198-201.
[12] 岳虹,张静妮.血清LDH、CA153、FA和Hcy水平检测在MA和MDS临床鉴别诊断中的作用研究[J].检验医学与临床,2020,17(19):2862-2865.
[13] 袁舟亮,胡安群,刘海燕,等.血清中部分生化指标检测对恶性血液病诊断的意义[J].安徽医药,2019,23(2):304-307.
[14] 刘元军,青胜兰,徐锋,等.血清LDH、可溶性CD44、SF在骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病诊断中的临床意义[J].标记免疫分析与临床,2018,25(8):1137-1141.
[15] 杨园,安田丽,赵丽.移植前高血清铁蛋白对急性髓系白血病及骨髓增生异常综合征预后影响研究新进展[J].临床血液学杂志,2019,32(5):400-403.
[16] 程家凤,王晓培,郑茜茜,等.骨髓增生异常综合征血清铁蛋白检测的临床意义[J].白血病·淋巴瘤,2019,28(3):160-163.
[17] 李静.Th17细胞在骨髓增生异常综合征发病机制中的作用[D].天津:天津医科大学,2016.
[18] 郑丽坤,成雪,高庆峰,等.骨髓增生异常综合征患者血清乳酸脱氢酶水平动态变化及其意义[J].山东医药,2018,58(15):73-75.
[19] 于晓倩,孙龙,梁超,等.以多发皮肤暗红色斑块为首发症状的骨髓增生异常综合征1例[J].精准医学杂志,2021,36(1):92-94.
[20] 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,2018,39(18):2256-2258.

(收稿日期:2021-07-13 修回日期:2021-08-03)