

红细胞寿命测定在血液系统疾病中的临床应用中国专家共识



中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组

通信作者:张连生,兰州大学第二医院血液科,兰州 730030, Email:

zhangliansheng@medmail.com.cn;邵宗鸿,天津医科大学总医院血液科,天津 300052,

Email:shaozonghong@sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.30.001

红细胞寿命(red blood cell life span, RBCS)是指红细胞自骨髓释放至外周血中的存活时间。生理状态下,红细胞的生成和破坏呈动态平衡,健康成年人 RBCS 平均 115(70~140)d。病理状态下,无论何种机制介导的红细胞破坏增多(即溶血),均可导致 RBCS 缩短,红细胞破坏超过骨髓代偿增生时,即导致贫血。临床现有反映红细胞破坏增多的实验室指标(如镜检红细胞碎片增多、血浆结合珠蛋白降低、游离血红蛋白升高、血红蛋白尿、含铁血黄素尿、血清未结合胆红素增高、乳酸脱氢酶水平升高等)和因溶血导致骨髓红系代偿性增生的实验室指标(如骨髓红系比例升高、网织红细胞增多等),但上述指标受影响因素较多,灵敏度和特异度不高^[1-2],溶血早期或轻度不典型时无法及时、准确判定。RBCS 是反映红细胞被破坏最早、最直接的指标,因此 RBCS 检测对溶血的临床诊断和鉴别诊断具有重要价值。

探索 RBCS 测定方法已百余年,目前公认的 RBCS 检测技术主要是核素标记法、生物素标记法和 CO 呼气试验法,这些检测技术原理、方法及适应对象均有不同,但其 RBCS 的检测结果及其判断是相同的^[3-7]。RBCS 在不同个体间和同一个体在一天内不同时间的差异波动均较大^[8],这对检测结果准确解读带来不便。为规范 RBCS 检测技术及检测结果准确解读,使其更好地服务于临床,参考国内外 RBCS 测定相关文献,中华医学会血液学分会红细胞(贫血)学组组织有关专家共同制定 RBCS 测定在血液系统疾病中临床应用的中国专家共识。

一、RBCS 测定方法

自 1919 年 Winfred Ashby 首次采用差异凝集试验法正确测出 RBCS 以来,现有可用于临床 RBCS

检测方法可分为两类:第一类是红细胞标记测试法,包括同龄期红细胞标记测试(cohort label)和全龄期红细胞标记测试(population label),前者利用 ^{15}N -甘氨酸或放射性核素 ^{59}Fe 等掺入血红蛋白合成而标记骨髓中新生红细胞,测定循环血液中示踪剂从出现到消失的时间即是红细胞的存活时间,亦即 RBCS,后者通过 ^{51}Cr 、 ^{32}P 或生物素等与细胞膜牢固结合,直接标记循环血液中从新生到衰老所有龄期的红细胞,继而通过测定血液中标志物的消失速率算出红细胞的存活时间;红细胞标记法根据标志物不同又可分为核素标记(isotope label)和荧光生物素标记(biotin label)法^[4-5,8-9]。第二类是根据血红蛋白更新速率测算,如 CO 呼气试验等。其原理是人体血红蛋白降解过程中血红素可产生 CO,肺是内源性 CO 排出的唯一通道。约 86% 的内源性 CO 来自血红素降解,而血红素中的 85% 又来自红细胞破坏后血红蛋白降解过程,故总体上约 70% 的呼气内源性 CO 来自于红细胞降解。所以,在排除外源干扰的前提下,肺的 CO 排泄率可推算 RBCS 值。

^{51}Cr 或 ^{32}P 等放射性同位素标记法敏感、特异,结果准确。全龄期红细胞标记法中, ^{51}Cr 标记法被视作“金标准”并应用于临床,但测量一次 RBCS 需耗时近 1 个月且有辐射风险;荧光生物素标记法有过敏风险和诱导抗生物素抗体产生风险,且完成一次测量也耗时近 1 个月;同龄期红细胞标记法中以 ^{15}N -甘氨酸标记法用得最多,虽然该方法没有辐射风险和过敏风险,但耗时比全龄期标记法甚至更长。鉴于全程示踪剂检测耗时太久,临床一般采取半生存期测定法,约需 10 d 至近 1 个月,而且标记测定法只适用机体红细胞生成与破坏速度稳定时

期,动态变化时不适用。故标记测定法只适用基础研究,难以临床常规开展。

CO 呼气试验法可分为重复呼吸式 CO 呼气试验法和开放呼气式 CO 呼气试验法。重复呼吸式 CO 呼气试验法需要戴头套、操作复杂、受试者体验差,在临床上很少用,开放呼气式 CO 呼气试验法无需戴头套、操作简便、受试者“一气呵成”,快捷准确,且可动态检测 RBCS。目前已被美国儿科学会和中华医学会推荐为新生儿临床有无溶血、高胆红素血症诊断的检测手段^[9-10](表 1)。

表 1 现有 RBCS 测定技术比较

评估项目	⁵¹ Cr 标记	生物素标记	CO 呼气试验
准确性	准确	准确	准确
稳态测定	适用	适用	适用
动态测定	不适用	不适用	适用
反复采血	是	是	否
过敏风险	无	有	无
放射伤害	有	无	无
测定时间	4 周左右	4 周左右	<15 min

20 世纪 60 年代初期我国建立了 ⁵¹Cr 标记测定红细胞寿命的方法,并将其作为了解溶血程度、发现不典型溶血的可靠指标^[11]。因该方法测量周期太长,有放射性风险,基础研究及临床应用均不方便,仅少数医院开展过。国内科技工作者经过不懈努力研制出能直接测定内源性 CO 呼气试验检测设备,操作流程极大简化,方便快捷,结果稳定、准确,是目前唯一适应临床大规模开展常规检测 RBCS 的方法^[12-15]。本共识推荐开放呼气式 CO 呼气试验法作为临床 RBCS 测定方法。同时为规范该技术的标准操作,制定以下统一检测操作规范。

操作规范:清晨起床后至上午 12 点前采气,采气前应处于空腹状态,采气操作按规范步骤执行。受试者采气前一周内未输红细胞,24 h 内不能主动或被动吸烟,无剧烈运动。

检测值判断注意事项:CO 呼气试验法检测的 RBCS 值反映采气前 2~4 h 的红细胞破坏情况,在生理状态稳定情况下,此动态值即等于稳态值,因此 CO 呼气试验在动态和稳态情况下均可测定 RBCS。消化道出血、剧烈运动、熬夜、感染等可造成红细胞破坏一过性增加,即红细胞寿命一过性缩短,服用某些药物会使短期内红细胞破坏速率不稳定,咨询、了解受试者试验前的生理、病理状况及服药情况,便于对 RBCS 变化原因的综合判断。

二、RBCS 测定结果解读

1. 正常参考值推荐:应用 ⁵¹Cr 标记法测定正常人 RBCS,综述国外报道的 RBCS 正常值平均为 115 d、范围为 70~140 d^[12],国内学者研究结果显示正常值,半减期 $T_{1/2}=26$ d(对应 RBCS 值 120 d),CO 呼气试验法正常人 RBCS 平均值为 126 d、95% 置信区间为 75~177 d^[13]。国内外报道的非溶血组的 RBCS 正常平均值分别为 115 d、120 d、126 d, RBCS 正常值下限分别为 70 d^[12]、66 d^[11]、75 d^[13],国内外的正常平均值和正常范围下限在误差范围内均相符合,非溶血组的 RBCS 值的 95% 置信区间在标准误差范围内相符合。因此本共识推荐 RBCS 正常值为 120 d,范围为 70~140 d。

2. RBCS 测定值与溶血判断:国内应用 ⁵¹Cr 标记法检测 RBCS 显示, RBCS 的半减期 $T_{1/2}<20$ d(对应 RBCS 值 66 d)为溶血、半减期 $T_{1/2}<17$ d(对应 RBCS 值 49 d)为较重溶血^[11];国内 CO 呼气试验法测定 RBCS 的结果表明:非溶血组的($\bar{x}\pm 1.96s$)的下限值为 75 d,溶血组的($\bar{x}\pm 1.96s$)上限值为 57 d、($\bar{x}\pm s$)的上限值为 43 d。结合文献^[11-15]推荐 RBCS 测定值判定: RBCS 测定值为 50~70 d,提示有溶血; RBCS 测定值<50 d 可确诊溶血发作,且 RBCS 测定值越小,溶血越重。

需要注意的是,临床上面对具体患者时,应根据个体化原则,结合其他指标如个体动态血红蛋白水平及 RBCS 监测值、溶血其他指标(游离血红蛋白、结合珠蛋白水平、乳酸脱氢酶等)综合判定。

三、RBCS 测定在血液系统疾病中的临床应用

1. 溶血的诊断及鉴别诊断:溶血不是一个独立疾病,任何原因引起溶血都表现为 RBCS 测定值缩短, RBCS 缩短是反映溶血最直接、最可靠的指标,亦可定量反映溶血程度。尤其动态定量检测同一患者 RBCS 值对临床判定溶血及溶血程度有更大指导价值。适用于各种疾病合并贫血的诊断及鉴别诊断:如严重感染、自身免疫紊乱、恶性肿瘤等合并贫血、药物(如利巴韦林、抗肿瘤化疗药物等)相关贫血、治疗(如放射治疗、血液透析、心脏瓣膜置换等)相关贫血等^[15-16],若 RBCS 测定值<50 d,提示溶血是介导此类疾病贫血发生的主要机制。

2. 完善贫血发病机制的研究:贫血临床上最常见,贫血发生时有无同时合并溶血,目前尚缺乏灵敏、精确实验室检测技术来判断。CO 呼气试验快速检测 RBCS 可直接早期反映有无溶血及其严重程度。灵敏的 RBCS 测定辅助临床解决鉴别贫血

发病机制中的不显著亚临床溶血状态,有助于指导治疗,如再生障碍性贫血、肾性贫血、噬血细胞综合征贫血、骨髓增生异常综合征贫血、淋巴瘤贫血、白血病贫血、炎症性贫血等^[17-23]。若 RBCS 测定值 < 50 d,提示溶血参与此类疾病进展,治疗措施要兼顾控制溶血发生会取得更好疗效。

3. 孤立性高胆红素血症鉴别诊断:孤立性高胆红素血症临床常见,如何鉴别之源于肝病(如 Gilbert 综合征)或溶血是临床实践中棘手问题之一^[24-25]。现有反映溶血的检测指标不能早期灵敏提示不典型的轻微溶血,RBCS 测定为其鉴别诊断提供了可靠的实验室依据,可助之尽早明确诊断。

4. 溶血性疾病疗效判断及早期预测复发

RBCS 可作为抗溶血治疗疗效观察的重要指标,尤其动态检测同一患者的 RBCS,较目前其他指标可以早期反映溶血发生及程度。适用于溶血治疗期间的疗效评估、溶血复发的早期识别等。

总之,正确检测 RBCS,有利于深入开展红细胞疾病的基础及临床研究。

执笔者:王一浩(天津医科大学总医院血液科)

参与共识讨论的专家(按照姓氏笔画排序):王化泉(天津医科大学总医院血液科)、王欣(山东省立医院血液科)、方美云(大连医科大学附属第一医院血液科)、王顺清(广州市第一人民医院血液科)、白洁(天津医科大学第二医院血液科)、付蓉(天津医科大学总医院血液科)、刘代红(解放军总医院血液科)、刘红(南通大学附属医院血液科)、孙自敏(安徽省立医院血液科)、刘启发(南方医科大学南方医院血液科)、刘欣(安徽省立医院血液科)、江明(新疆医科大学第一附属医院血液科)、刘卓刚(中国医科大学附属盛京医院血液科)、任金海(河北医科大学第二医院血液科)、刘容容(广西医科大学第一附属医院血液科)、刘清池(河北医科大学第一医院血液科)、刘辉(北京医院血液科)、李乃农(福建医科大学附属协和医院血液科)、何广胜(江苏省人民医院血液科)、李文倩(青海省人民医院血液科)、佟红艳(浙江大学医学院附属第一医院血液科)、张连生(兰州大学第二医院血液科)、陈彤(上海复旦大学附属华山医院血液科)、张苏江(上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科)、李丽娟(天津医科大学总医院血液科)、邵宗鸿(天津医科大学总医院血液科)、杜欣(广东省人民医院血液科)、陈苗(北京协和医院血液科)、杨波(山西医科大学第二医院血液科)、刘开彦(北京大学人民医院血液科)、吴保(四川大学华西医院血液科)、宋强(山东大学齐鲁医院血液科)、李静(西安交通大学第一附属医院血液科)、吴德沛(苏州大学附属第一医院血液科)、李德鹏(徐州医科大学附属医院血液科)、李燕(新疆

维吾尔自治区人民医院血液科)、李薇(吉林大学第一医院肿瘤中心)、孟凡凯(华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科)、郑以州(中国医学科学院血液病医院)、林圣云(浙江省中医院血液科)、林丽斌(海南省人民医院血液科)、金洁(浙江大学附属第一医院血液科)、罗建民(河北医科大学第二医院血液科)、苗皓(苏州大学附属第一医院血液科)、林赠华(南通大学附属医院血液科)、姜中兴(郑州大学第一附属医院血液科)、侯明(山东大学齐鲁医院血液科)、施均(中国医学科学院血液病医院血液科)、赵明峰(天津市第一中心医院血液科)、胡建达(福建医科大学附属协和医院血液科)、胡亮钉(解放军总医院第五医学中心血液科)、洪梅(华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科)、高广勋(空军军医大学西京医院血液科)、贾晋松(北京大学人民医院血液科)、高晓宁(解放军总医院血液科)、常春康(上海市第六人民医院血液科)、黄晓军(北京大学人民医院血液科)、梁爱斌(上海市同济医院血液科)、曾云(昆明医科大学第一附属医院血液科)、韩冰(北京协和医院血液科)、董宝侠(空军军医大学西京医院血液科)、戴敏(南方医科大学南方医院血液科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 张之南. 红细胞疾病基础与临床[M]. 科学出版社, 2000: 41.
- [2] Quinn CT, Smith EP, Arbabi S, et al. Biochemical surrogate markers of hemolysis do not correlate with directly measured erythrocyte survival in sickle cell anemia[J]. Am J Hematol, 2016, 91(12): 1195-1201. DOI: 10.1002/ajh.24562.
- [3] Garby L, Mollison PL. Deduction of mean red-cell life-span from ⁵¹Cr survival curves[J]. Br J Haematol, 1971, 20(5): 527-536.
- [4] Mock DM, Matthews NI, Zhu S, et al. Red blood cell (RBC) survival determined in humans using RBCs labeled at multiple biotin densities[J]. Transfusion, 2011, 51(5): 1047-1057. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02926.x.
- [5] Khera PK, Smith EP, Lindsell CJ, et al. Use of an oral stable isotope label to confirm variation in red blood cell mean age that influences HbA1c interpretation[J]. Am J Hematol, 2015, 90(1): 50-55. DOI: 10.1002/ajh.23866.
- [6] Coburn RF, Williams WJ, Kahn SB. Endogenous carbon monoxide production in patients with hemolytic anemia[J]. J Clin Invest, 1966, 45(4): 460-468. DOI: 10.1172/JCI105360.
- [7] Strocchi A, Schwartz S, Ellefson M, et al. A simple carbon monoxide breath test to estimate erythrocyte turnover[J]. J Lab Clin Med, 1992, 120(3): 392-399.
- [8] Cohen RM, Franco RS, Khera PK, et al. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c[J]. Blood, 2008, 112(10): 4284-4291. DOI: 10.1182/blood-2008-04-154112.
- [9] Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation[J]. Pediatrics, 2004, 114(1): 297-316. DOI: 10.1542/peds.114.1.297.

- [10] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(10): 745-748. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.10.006.
- [11] 邓家栋. 血液病实验诊断[M]. 天津科学技术出版社, 1985: 420-421.
- [12] Franco RS. Measurement of red cell lifespan and aging[J]. Transfus Med Hemother, 2012, 39(5): 302-307. DOI: 10.1159/000342232.
- [13] Zhang HD, Ma YJ, Liu QF, et al. Human erythrocyte lifespan measured by Levitt's CO breath test with newly developed automatic instrument[J]. J Breath Res, 2018, 12(3): 036003. DOI: 10.1088/1752-7163/aaacf1.
- [14] 朱国亮, 马永健, 杜立涛. 红细胞寿命测定仪的研制[J]. 现代科学仪器, 2013, 4: 100-104.
- [15] Mitlyng BL, Singh JA, Furne JK, et al. Use of breath carbon monoxide measurements to assess erythrocyte survival in subjects with chronic diseases[J]. Am J Hematol, 2006, 81(6): 432-438. DOI: 10.1002/ajh.20644.
- [16] Huang Z, Liu Y, Mao Y, et al. Relationship between glycated haemoglobin concentration and erythrocyte survival in type 2 diabetes mellitus determined by a modified carbon monoxide breath test[J]. J Breath Res, 2018, 12(2): 026004. DOI: 10.1088/1752-7163/aa9081.
- [17] 叶蕾, 郭洁, 井丽萍, 等. 重型/极重型再生障碍性贫血患者红细胞寿命研究[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(2): 137-142. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.02.012.
- [18] KDOQI, National Kidney Foundation. II. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults[J]. Am J Kidney Dis, 2006, 47(5 Suppl 3): S16-85. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.03.012.
- [19] Nakatan T, Takemoto Y, Tsuchida AK. The effect of vitamin E-bonded dialyzer membrane on red blood cell survival in hemodialyzed patients[J]. Artif Organs, 2003, 27(3): 214-217.
- [20] Luo JF, Li JH, Nie JJ, et al. Effect of Hemodialysis on the Red Blood Cell Life Span in Patients with End-Stage Kidney Disease[J]. Ther Apher Dial, 2018. DOI: 10.1111 / 1744-9987.12775.
- [21] Mitlyng BL, Chandrashekar Y, Furne JK, et al. Use of breath carbon monoxide to measure the influence of prosthetic heart valves on erythrocyte survival[J]. Am J Cardiol, 2006, 97(9): 1374-1376. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.11.074.
- [22] Medina A, Ellis C, Levitt MD. Use of alveolar carbon monoxide measurements to assess red blood cell survival in hemodialysis patients[J]. Am J Hematol, 1994, 46(2): 91-94.
- [23] Panichi V, Scatena A, Rosati A, et al. High-volume online haemodiafiltration improves erythropoiesis-stimulating agent (ESA) resistance in comparison with low-flux bicarbonate dialysis: results of the REDERT study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(4): 682-689. DOI: 10.1093/ndt/gfu345.
- [24] Metreau JM, Yvart J, Dhumeaux D, et al. Role of bilirubin overproduction in revealing Gilbert's syndrome: is dyserythropoiesis an important factor? [J]. Gut, 1978, 19(9): 838-843. DOI: 10.1136/gut.19.9.838.
- [25] Berk PD, Blaschke TF. Detection of Gilbert's syndrome in patients with hemolysis. A method using radioactive chromium [J]. Ann Intern Med, 1972, 77(4): 527-531. DOI: 10.7326 / 0003-4819-77-4-527.

(收稿日期: 2019-06-18)

(本文编辑: 周阳)

·读者·作者·编者·

本刊“疑难病例析评”栏目征稿

中华医学杂志开辟“疑难病例析评”栏目, 论文性质等同于本刊论著。结构分“病历摘要”和“分析与讨论”两部分。

1. 病例选择: (1) 疑难病例, 特别是涉及多学科、多领域的疑难病例。(2) 误诊且有经验教训的病例。(3) 诊断已经明确, 但病情危重或有诸多并发症, 治疗上甚为棘手的病例。(4) 罕见病例。(5) 其他对临床实践有指导或提示意义的病例。以上病例须最终获得明确诊断或成功治疗, 临床资料应齐全, 能提供实验室、影像学和(或)病理确诊证据。

2. 写作格式: 文题可用主要症状、体征或诊断命题, 各短语之间用一字线连接。正文分“病历摘要”和“分析与讨论”两部分。“病历摘要”部分: 交代清楚患者主诉、病史(包

括既往史)、作者接诊后的诊治经过等。应提供必要的实证图片。字数以不超过 1 000 字为宜(不包括图片)。“分析与讨论”部分: 要求逻辑性强, 条理清楚, 能较好地体现正确的临床思维, 对读者的临床工作有实际借鉴意义。重点部分可采用序号标示法, 以突出层次。写作上应满足以下要求: (1) 开门见山, 首先说明本例需要从哪几个方面讨论; (2) 写清诊断和治疗思路, 如何发现并优先处理疾病的关键问题; (3) 请将疑点、鉴别诊断要点另列出, 通过什么手段排除相关疾病; (4) 给出本例的最后诊断和诊断依据; (5) 若为误诊, 则总结经验教训; (6) 若为罕见病, 则介绍目前国内外的最新进展; (7) 列出相关的国内外主要参考文献。字数以控制在 2 000 ~ 2 500 字为宜。