
网织红细胞血红蛋白含量（Hb-ret）是一种实时血红蛋白合成状态有效指标，可用于所有年龄组缺铁和缺铁性贫血的诊断并监测，不论是否存在基础病（包括 β -地中海贫血）。Hb-ret检测比骨铁检查侵入性更小，比铁生化检查更便宜，甚至在本地实验室即可实现。本综述主要涵盖了发表于2020年的报告和其他关注使用Sysmex血液分析仪测量Hb-ret的临床应用研究。

关键词：网织红细胞血红蛋白含量；缺铁；缺铁性贫血；地中海贫血

The hemoglobin content of reticulocytes (Hb-ret) is an effective real-time hemoglobin synthesis status indicator that permits diagnosis and monitoring of iron deficiency and iron deficiency anemia in all age groups with or without underlying diseases, including beta thalassemia. Hb-ret is less invasive than bone iron examination, less expensive than iron biochemical tests and might be available even in local laboratories. This review covers reports published mainly in 2020 and some other studies dedicated to clinical application of Hb-ret measured by Sysmex hematology analyzers.

Keywords: reticulocyte hemoglobin content; iron deficiency; iron deficiency anemia; thalassemia.

网织红细胞是未成熟的红细胞，在造血2-3天后释放到血液中，1-2天后变成成熟的红细胞。在骨髓造血过程中，铁从血液中被吸收，然后与血红素蛋白结合形成血红蛋白（Hb）。网织红细胞的血红蛋白含量（Hb-ret）被认为反映了血红蛋白的合成潜力，以及用于造血的铁水平 [1]。

2020年初，Chie Ogawa等人发表了一篇关于Hb-ret的优秀综述[2]。该综述报告了体内铁代谢、红细胞系统造血功能、Hb-ret测量原理、特点及其在临床研究中的应用。研究主要分析了市面上的H*3和ADVIA血液学分析仪。本文旨在分析更多关于Hb-ret的最新研究和一些之前未被纳入的报告，如Sysmex血液学分析仪测定Hb-ret参数的临床应用。

缺铁和缺铁性贫血的诊断

贫血是一个重要的全球性健康问题。约三分之一的世界人口患有贫血，其中一半是因为缺铁（ID）[3,4]。传统的体铁指标如血清铁蛋白（SF）、血清铁、总铁结合能力和转铁蛋白饱和度（TSAT）受其他因素（炎症状态、昼夜变化、饮食/营养不良、肝功能下降）和铁代谢的影响。不同的是，只要血红蛋白合成无异常，除参与铁代谢的因素外，Hb-ret不受任何其他因素的影响[2]。尽管，一项针对405名健康青少年的研究（排除患有血液或全身疾病，目前或既往患有感染性或发热性疾病，以及C反应蛋白 >0.5 mg/dL的受试者）发现，体重增加与Hb-ret显著降低轻微相关，与ID无关[5]。

非ID型贫血患者Hb-ret水平显著低于健康对照组，但显著高于ID型贫血患者 [6]。根据绝对缺铁性贫血（IDA）诊断的受试者工作特征曲线分析的曲线下方面积(AUC)，SF和TSAT分别为0.69-0.89和0.64-0.84，Hb-ret为0.74-0.93[2,3]。Hb-ret的AUC差异可通过27.2 pg到30.5 pg之间的不同临界值解释 [2,7]。

有人提议以Hb-ret为抽血困难的婴儿做IDA检测[8]。美国的回顾性记录研究对比190组新生儿铁蛋白和Hb-ret的检测结果表明，Hb-ret的ID诊断准确性高于铁蛋白[9]。一项对274例重症监护住院婴儿样本的研究证实，出生时的Hb-ret水平为健康状态下最高的，这与出生前相对较高的红细胞生成素水平有关。与早产婴儿（妊娠37周之前）相比，足月婴儿（妊娠37周以上）后期Hb-ret下降较少，部分原因是足月婴儿较少出现需住院的相关疾病 [10]。

Hb-ret可区分儿童和青少年IDA、无贫血ID和正常状态 [2]。在一项对207名印度尼西亚儿童进行的研究中，无贫血ID（按年龄计算Hb正常，TSAT<15%和/或SF<15 mg/L）和正常状态之间的Hb-ret有显著差异，但缺铁（IDep）（按年龄计算Hb正常，TSAT正常，SF<15 mg/L）和正常状态之间无显著差异 [11]。本研究所有静脉血样本均在两个不同实验室使用ADVIA 2120和Sysmex ST 2000i进行分析。目前尚不清楚是否对不同设备结果进行了比较，因为不同分析系统的比较结果和小样本数能解释为何正常状态和IDep之间无差异。

最近的西班牙研究报告称，在血清转铁蛋白受体（sTfR为不受促炎状态影响的常规分析参数）中加入Hb-ret可使青少年ID评估的敏感性从9.1%提高到12.1% [4]。

能够快速诊断ID/IDA并能在本地实验进行诊断是十分重要的，特别是对儿童、孕妇和老年人而言[12-14]，这也是使用Hb-ret的另一重大优势。该生物标志物目前可用于许多血液学分析仪，可与其他血液学参数同时测定，降低ID/IDA诊断和监测的经济负担[14,15]。这些原因也使得Hb-ret可作为患者血液管理计划中潜在贫血的术前指标。积极识别并治疗ID患者，增强术后康复意识，有助于预防并发症和避免延长住院时间[16]。Hb-ret可作为常规筛查，检测献血者潜在ID，为及时采取适当的干预措施（如改变饮食或补充药物）提供机会，防止出现明显的IDA[17]。

地中海贫血

在地中海贫血患者中，微核细胞增多和低色素可被错误地解释为ID/IDA。 β -地中海贫血（BTT）是一种常染色体显性遗传疾病，导致 β -球蛋白链（Hb组成蛋白）产生缺陷。BTT在非洲人群中十分常见，在地中海、中东、外高加索、中亚、印度次大陆和远东地区也显著流行。据报告，塞浦路斯和撒丁岛的发病率分别为14%和12%。然而，由于人口迁移，BTT如今在北欧、北美和南美、加勒比海和澳大利亚也很常见。由于该病带来极大社会经济影响，且诊断通常依靠特定的昂贵检测，因此需要快速、简单和低成本的筛查检测[18]。

根据对意大利儿童293份样本的研究，建立了BTT筛查（DI-BTT）的鉴别指数（DI），使用以下公式计算：

$$(RBC \times MCHC \times 50/MCV)/CHr,$$

式中：RBC——红细胞，MCHC——平均细胞血红蛋白浓度，MCV——平均细胞体积，CHr——平均网织红细胞血红蛋白。评价该指标可鉴别BTT患者：BTT患者的DI-BTT显著高于正常对照组（ 6.93 ± 1.64 ），并与正常对照组（ 3.43 ± 0.39 ）和IDA患者（ 3.71 ± 0.39 ）明显不同， $p < 0.001$ 。作者指出，这种有前途和低成本方法的效用需以更多病例进一步确认[18]。

地中海贫血患者的ID筛查

如上所述，研究人员已努力区分IDA和地中海贫血病，但找到一种简单指标识别地中海贫血病流行地区的ID是一个更大的挑战[19]。Hb-ret结合红细胞分布宽度（RDW）标准差（RDW-SD）对地中海贫血与IDA鉴别具有重要意义[20]。最近一项针对304名18-30岁之间女大学生（均都居住在泰国东北部）的研究显示，25%的人患有地中海贫血，50%的人携带地中海贫血基因。另外，研究还建立了由Hb-ret和其他参数推导的公式，并对其进行了测试，用于预测ID。当AUC为0.874时，测试结果如以下公式所示：

$$(Hb-ret/RDW-SD) \times 10,$$

在受试者中是识别ID的最佳预测因子：当最佳临界值小于6.1时，至少80%的ID和无ID的个体被正确识别（敏感性80%，特异性86.5%）[21]。

监测ID/IDA治疗

Hb-ret可用于铁治疗患者反应的早期测量，在开始铁治疗后的第2天测量值开始增加[22]。它有助于监测成人[6,23]、儿童[24]和婴儿[25,26]的静脉和口服铁疗法。

在最近一项专门评估腹膜透析患者每月静脉注射低剂量蔗糖铁的研究中，没有发现基线、治疗后1个月和治疗后3个月Hb-ret水平有任何差异[27]。该研究样本数量非常小，只有18例患者，导致SD值很高。目前尚不清楚是否有可能对患者进行分层，并看到差异（因为Hb水平显著升高），也不清楚Hb-ret水平稳定性是否是由于补铁后长时间测量所致。

在口服铁治疗期间，摄入的铁只有一小部分被吸收，从而需要提高摄入量，这可能导致不良副作用，降低依从性，并激活铁调素进行低效铁储备补充。提高铁的吸收率可能是解决问题的办法。

一项针对缺铁女运动员的研究表明，对比单纯摄入铁组，每日摄入1010个菌落形成单位的益生菌菌株植物乳杆菌299v (Lp299v, Lp299v®) 和铁 (LpFe) 组，在最初4周后，铁蛋白水平更高。在为期12周的研究中，两组铁状态都有所改善，同时摄入Lp299v和20mg铁组血浆铁蛋白升高70%，单纯摄入20mg铁组血浆铁蛋白增加42%。然而，两组差异不具备统计学意义。在头4周后，LpFe摄入带来的Hb-ret水平提升与只摄入铁相同，但在8周和12周研究中，Hb-ret水平呈上升的趋势， $p=0.275$ 和 $p=0.083$ [28]。

铁补充剂和促红细胞生成素 (ESA) 用于治疗大多数进行血液透析 (HD) 的贫血患者。有效使用ESA需要严格防止ID和铁过量。因此，保持最佳铁水平是个关键挑战。针对181名接受维持性血液透析和重组人促红细胞生成素用药的患者研究表明，Hb-ret值能确定最佳血清铁蛋白水平，因为Hb-ret在一定程度上依赖体内一定的铁水平，且在高于该水平时不受影响[1]。

有其他基础病患者的Hb-ret

炎症性肠病 (IBD) 的肠外表现常为IDA，预后较差。IBD患者IDA与慢性炎症、肠切除术（尤其是克罗恩病）、营养不良和慢性失血引起的铁吸收障碍有关。由于炎症引起铁蛋白升高以及可能存在慢性病贫血，此类患者的ID诊断和进一步治疗都很困难。对123例IBD贫血患者的检测表明，在不同的生物标志物中，Hb-ret在ID诊断中表现最好，其临界值为30.0pg，AUC为0.858，敏感性为76.8%，特异性为99.8%[29]。

最近，有人提出在慢性丙型肝炎患者[30]和幽门螺杆菌感染患者[31]中评估Hb-ret在ID检测中的作用。

Hb-ret被推荐为一种简单且价格合理的工具，用于评估化疗期间癌症儿童的IDA。在针对100名儿童患者的前瞻性研究后，建议将临界值定为28pg[32]。

肺炎

基于Hb-ret是监测红细胞生成功能性铁供应短期恶化的敏感指标，M.Schoorl及其合著者提出了非常有趣的Hb-ret应用[33,34]。作者提醒，在炎症性贫血中，一种保护机制将激活从血液循环中保留作为重要病原体生长因子的铁，同时提高细胞介导免疫效率。针对75名社区获得性肺炎受试者的研究结果显示，从入院到第4天，Hb-ret暂时受损，下降3-8%，第14天数值显著上升到参考范围内。同时记录这些改变与因细胞因子刺激的血清铁调素25（在25名患者中进行研究）暂时性增加。铁调素25是一种肝细胞肽激素，在炎症期间调节铁的再分配[34]。

结论

Hb-ret是一种有效且广泛应用的Hb合成状态指标，可在无论是否存在基础疾病（包括β-地中海贫血）的所有年龄组中进行ID/IDA诊断和监测。对临界值的局部研究有助于提高诊断准确性，相应地提高患者生活质量，降低患者医疗费用。作为一种生物标志物，Hb-ret监测炎症性贫血和预测肺炎预后时的可能性还有待研究。