

# 拨云见日—揭开巨幼细胞性贫血临床中叶酸、维生素 B12 检测正常背后的原因

杨安 赵翔宇

池州市人民医院

DOI:10.12238/ffcr.v3i2.14098

**[摘要]** 目的：探究分析巨幼细胞性贫血临床中叶酸、维生素 B12 检测正常的原因。方法：回顾性分析 2024 年 4 月期间，院内 1 例巨幼细胞性贫血患者病例资料，深入分析巨幼细胞性贫血患者叶酸及维生素 B12 检测正常的原因。结果：导致巨幼细胞性贫血临床中叶酸、维生素 B12 检测正常的原因与叶酸、维生素 B12 检测方式以及检测过程中所存在的误差有密切联系。结论：在开展巨幼细胞性贫血患者诊疗工作的过程中，不能单纯依靠叶酸、维生素 B12 检测结果落实诊断，而需充分结合骨髓形态学检验等多样化的检测方式，落实综合判断，以准确掌握患者实际病情状态。

**[关键词]** 巨幼细胞性贫血；维生素 B12；叶酸；诊断

中图分类号：R44 文献标识码：A

Clearing the Clouds and Seeing the Sun—uncovering the Reasons Behind Normal Folic Acid and Vitamin B12 Tests in the Clinical Treatment of Megaloblastic Anemia

An Yang, Xiangyu Zhao

Chizhou People's Hospital

**[Abstract]** Objective: To investigate and analyze the reasons for the normal results of folic acid and vitamin B12 tests in patients with megaloblastic anemia. Methods: A retrospective analysis was conducted on a case of megaloblastic anemia patient admitted to the hospital during April 2024, to deeply explore the reasons for the normal results of folic acid and vitamin B12 tests in these patients. Results: The causes of the normal results of folic acid and vitamin B12 tests in clinical cases of megaloblastic anemia are closely related to the testing methods and errors that occur during the testing process. Conclusion: In the diagnosis and treatment of megaloblastic anemia patients, it is not sufficient to rely solely on the results of folic acid and vitamin B12 tests. Instead, a comprehensive approach that includes bone marrow morphology testing and other diverse methods should be adopted to accurately assess the patient's actual condition.

**[Keywords]** megaloblastic anemia; vitamin B12; folic acid; diagnosis

## 1 前言

巨幼细胞性贫血的出现与叶酸、维生素 B12 缺乏等因素存在密切的联系，属于在上述因素共同作用下出现的细胞核脱氧核糖核酸合成障碍诱发的贫血<sup>[1-2]</sup>。巨幼细胞性贫血可对患者健康状态产生严重影响，因而及时明确高效的诊断途径、掌握患者实际病情状态，并落实针对性治疗措施，对于患者自身而言具有重要的意义<sup>[3-4]</sup>。但在实际开展工作的过程中，发现 1 例叶酸、维生素 B12 检测正常的巨幼细胞性贫血患者，本文将围绕该病例开展讨论，详情如下所示。

## 2 资料与方法

### 2.1 一般资料

患者女，年龄 69 岁，主诉：心慌乏力半年余，加重后 1

月入院。患者病程中有纳差，手足麻木。查体：重度贫血貌，舌面光滑，双下肢浮肿。

### 2.2 方法

回顾性整理患者辅助检查、血常规检查、骨髓形态学检验结果以及相关治疗措施及取得的效果，结合上述病例资料，落实深入分析。

## 3 结果

### 3.1 辅助检查及血常规检查结果

辅助检查及血常规检查结果显示：白细胞  $3.73 \times 10^9/L$ ，单核细胞百分比 1.6%，嗜酸性粒细胞百分比 0.2%，单核细胞计数  $0.05 \times 10^9/L$ ，嗜酸性粒细胞计数  $0.01 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 57g/L，红细胞压积 0.08，平均血红蛋白浓度 260g/L，

红细胞平均体积 140.9fL，血小板  $24 \times 10^9/L$ ，红细胞分布宽度 23.6%。生化检查：总胆红素 65.6 $\mu\text{mol/L}$ ，直接胆红素 13.3 $\mu\text{mol/L}$ ，间接胆红素 52.3 $\mu\text{mol/L}$ ，乳酸脱氢酶 1570U/L，溶血试验阴性。叶酸 20.70nmol/L，维生素 B12 656.85pmol/L（检测前未行补充叶酸及维生素等对检查结果有影响的治疗措施）。

### 3.2 骨髓形态学检查结果

骨髓形态学检验显示：

1.取材涂片良好（骨髓小粒多见）；

2.骨髓有核细胞增生明显活跃，粒红比为 10.5：1；

3.粒系增生尚可，以中性杆状及分叶核核增生为主，易见中性巨晚幼粒、巨杆状核及分叶核分页过多；

4.红系增生明显，以中晚幼红增生为主，多为巨中晚幼红，可见多核超巨幼红。易见 Howell-Jolly 小体。成熟红细胞大小明显不等，易见巨红细胞及大红细胞；

5.淋巴细胞形态染色大致正常。全片共见巨核细胞 5 个。散在血小板少见。细胞化学染色：无。

诊断意见与建议：形态学考虑巨幼细胞性贫血。

### 3.3 治疗措施及取得的效果

给予维生素 B12 注射液 0.5mg biw 肌肉注射，辅以升血小板等支持治疗一周余，复查患者血常规：血红蛋白显著提升，血小板恢复正常范围；生化：总胆红素和间接胆红素恢复正常，乳酸脱氢酶显著下降；查血常规：血红蛋白 74g/L，血小板  $277 \times 10^9/L$ ，红细胞平均体积 98.1fL.红细胞分布宽度 57.10%。总胆红素 11.7 $\mu\text{mol/L}$ ，间接胆红素 6.6 $\mu\text{mol/L}$ ，乳酸脱氢酶 382U/L，患者经治疗后，病情状态得到显著改善。

## 4 讨论

从巨幼细胞性贫血的发病机制出发，此类疾病的出现与叶酸以及维生素 B12 缺乏存在密切的联系。在叶酸方面，机体日常饮食从食物之中获取多聚谷氨酸型叶酸，通过肠粘膜细胞的催化下，出现解聚酶作用，转变为单谷氨酸或是双谷氨酸型叶酸，通过叶酸还原酶的催化，进一步转变为二氢、四氢叶酸以及 N5-甲基四氢叶酸，最终转变为多聚谷氨酸型叶酸，作为细胞内辅酶，最后通过多次的转变，参与染色体合成。维生素 B12 则能够提升叶酸的利用率，与其一同合成甲硫氨酸与胆碱，参与多种重要化合物的甲基化过程<sup>[5]</sup>。当机体缺乏维生素 B12 时，可使得甲基四氢叶酸活性降低，出现叶酸缺乏症。维生素 B12 与叶酸在促进红细胞发育以及成熟方面均具有重要的意义，其能够参与三羧酸循环<sup>[6]</sup>。当患者出现维生素 B12 以及叶酸缺乏的情况时，可使得机体胸腺嘧啶核苷酸的合成受到明显的影响，使得脱氧核酸呈现为片段状态，影响其正常复制，延长核分裂时间，使得细胞核体积明显增大，染色质表现为点网状结构。随着核分裂的延迟

情况的出现，可形成胞体巨大的情况，受到核浆发育成熟度存在明显差异以及核染色质疏松等因素的影响，出现“老浆幼核”改变的巨型血细胞，即巨幼红细胞系列，此时巨幼红细胞极易在骨髓内受到破坏，形成无效性红细胞，影响红细胞数量，最终出现贫血症状<sup>[7-8]</sup>。因而在实际开展巨幼红细胞性贫血患者诊断工作的过程中，通过测定患者维生素 B12 以及叶酸水平，多数情况下能够协助医师明确患者实际病情状态。但是仍存在特殊情况，即患者维生素 B12 以及叶酸水平均呈现为正常状态，但其临床表现基本完全符合巨幼细胞性贫血，本次研究中病例便呈现为该状态，因而需针对其原因开展深入的探索。

从巨幼细胞学贫血临床表现角度出发：A.血液系统表现：患者可表现为发病缓慢，伴随面色苍白，出现乏力，头晕，耳鸣以及心悸等典型贫血症状，随着病情的不断发展，可出现全血细胞减少，反复的感染与出血等，部分患者可出现轻度黄疸。B.消化系统表现：可出现口腔黏膜以及舌乳头萎缩，舌面呈现为牛肉样舌，部分患者可出现舌部疼痛，食欲降低，恶心，腹泻等症状。神经系统症状可表现为远端肢体麻木，深感觉障碍，肌张力异常等等。

在实验室检测表现方面：A.血常规：大细胞性贫血，MCV 通常 >120fL，重症患者全血细胞减少，网织红细胞(RET)减少。B.骨髓：增生活跃或明显活跃，以红系细胞为主，可见“核幼浆老现象”，粒系和巨核系也可见巨幼样变。巨幼红细胞易在骨髓内破坏（可导致血清间接胆红素轻度增高及乳酸脱氢酶显著增高）。乳酸脱氢酶显著增高甚至 >1000U/L<sup>[9]</sup>。C.血清、红细胞叶酸测定及血清 VitB12 测定若 < 参考值则可诊断。

研究总结该例患者临床表现、实验室检查结果、生化检查结果以及骨髓象形态学检查结果，发现患者各项表现均基本符合巨幼细胞性贫血的表现，但是存在维生素 B12 以及叶酸水平正常的特殊情况。此类情况在国内研究中有所报道<sup>[10]</sup>，该研究针对假性正常的巨幼细胞性贫血病例开展研究，指出此类情况出现的因素与维生素 B12 检测方式的局限性存在密切的联系。

此次研究在开展维生素 B12 检测的过程中所用方式为三步竞争化学发光免疫分析法：首先，针对样本进行处理，将其与处理液进行融合，并以 39℃ 孵育 12.5min，促使维生素 B12 由蛋白质之中释放，转变为氰钴胺素；第二步，添加因子-碱性磷酸酶结合物，促使样本维生素 B12 与内因子-碱性磷酸酶复合物进行结合；最后，添加包被着生物素化维生素 B12 的超顺磁性磁珠加入，通过孵育促使维生素 B12 与内因子-碱性磷酸酶复合物结合，去除其余未结合物质。从上述原理中可以看出，患者血清样本中的 VB12 与磁珠包被的标

准化 VB12 竞争性结合碱性磷酸酶标记的内因子, 通过加入发光底物产生化学发光, 根据标准化 VB12 和样本中 VB12 与内因子结合的比例及化学发光产生的光子数, 最终算出样本中 VB12 的浓度。值得注意的是, 在反应过程中, 所用维生素 B12 结合蛋白属于纯化的内因子, 此类因子在很大程度上降低了血清维生素 B12 类似物对维生素 B12 水平检测的干扰, 但是内因子阻断抗体结合反应体系中的内因子试剂, 可使得血清维生素 B12 水平出现假性提升, 促使患者血清维生素 B12 水平检测结果呈现为正常水平。

在明确此类情况之后, 研究进一步开展对于患者的内因子抗体检测, 内因子是胃壁细胞分泌的一种糖蛋白, 负责帮助维生素 B12 在小肠末端(回肠)吸收。抗内因子抗体会直接攻击内因子, 导致维生素 B12 吸收障碍, 而引起维生素 B12 缺乏。抗内因子抗体的产生与自身免疫反应异常相关。检测结果显示, 患者抗内因子抗体呈现为阳性, 抗胃壁细胞 IgG 抗体同样为阳性, 最终确认患者为巨幼细胞性贫血, 明确了巨幼细胞性贫血患者维生素 B12 以及叶酸水平正常情况出现的原因。

综上所述, 血清维生素 B12 正常不能排除患者维生素 B12 缺乏, 同时不能排除其存在巨幼细胞性贫血, 需进一步结合患者临床特征、骨髓形态检验结果等数据, 落实综合性的判断, 以准确诊断巨幼细胞性贫血, 进而及时明确患者实际病情状态, 落实具有针对性的治疗措施。

#### [参考文献]

- [1] 王风云, 李成发, 孔凡良, 等. 骨髓增生异常综合征与巨幼细胞性贫血的实验室特点分析[J]. 安徽医学, 2021, 42(5): 524-526.
- [2] 全红. 巨幼细胞性贫血患者血清叶酸、维生素 B12

水平和骨髓细胞形态学检测及疾病严重程度的相关性[J]. 吉林医学, 2023, 44(12): 3430-3433.

[3] 张敏, 陈恬, 徐徐, 等. 血清 SF、LDH、维生素 B12 水平及骨髓细胞形态学对骨髓增生异常综合征和巨幼细胞性贫血的鉴别诊断[J]. 西部医学, 2021, 33(10): 1500-1503.

[4] 陈玉芬. 血清叶酸与维生素 B12 检测在巨幼细胞性贫血诊疗中的应用价值及作用分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(45): 203-205.

[5] 周栋, 慕俐君, 张旗, 等. 133 例老年大细胞性贫血的病因分析及实验室指标的 diagnostic 价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(1): 202-207.

[6] 弓自玉, 向焰, 张克波, 等. 叶酸、维生素 B12 及血常规联合检测在精神分裂症患者预防巨幼细胞性贫血中的作用[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(15): 2315-2317.

[7] 肖妮, 王小明, 方江春. 联合检测血清铁蛋白、叶酸、维生素 B12、乳酸脱氢酶在鉴别诊断巨幼细胞性贫血中的意义[J]. 医学信息, 2018, 31(5): 150-152.

[8] 王健琨. 骨髓增生异常综合征和巨幼细胞性贫血患者检测乳酸脱氢酶的临床意义[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(36): 127-128.

[9] 努尔彦·亚生. 老年与青少年巨幼细胞性贫血的临床特点比较[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(5): 78-81.

[10] 朱炳臣, 蒋显勇, 张炎, 等. 被误诊为 Coombs 阴性自身免疫性溶血性贫血的维生素 B12 假性正常的巨幼细胞性贫血 1 例[J]. 中华血液学杂志, 2024, 45(11): 1057.

#### 作者简介:

杨安(1987.11-), 男, 汉族, 安徽铜陵人, 本科, 主治医师, 研究方向为血液病学。