

血细胞形态指标在不明原因发热病因诊断中的临床价值

黎江 张锦鹏

作者单位: 518118 广东深圳, 深圳市坪山区人民医院检验科

通信作者: 黎江, Email: py354b@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2024.02.004

【摘要】 目的 探讨血细胞形态指标在不明原因发热病因诊断中的临床价值。方法 选择 2021 年 4 月—2023 年 8 月于深圳市坪山区人民医院接受治疗的 50 例不明原因发热患者作为研究对象, 纳入观察组; 另外选择同期 50 例健康体检者纳入对照组。两组均进行血常规检查以及显微镜下血液涂片染色检查, 比较血细胞异常情况以及血细胞形态指标水平差异; 采用 Spearman 相关性分析法评估血细胞形态指标与不明原因发热的相关性; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 并计算 ROC 曲线下面积 (AUC), 评估血细胞形态指标对不明原因发热的诊断价值。**结果** 血细胞异常情况: 观察组的异常细胞率、大细胞性贫血率、小细胞性贫血率、异型淋巴细胞改变率、白细胞改变率均显著高于对照组 (异常细胞率: 16.00% 比 4.00%; 大细胞性贫血率: 4.12% 比 0%; 小细胞性贫血率: 10.00% 比 0%; 异型淋巴细胞改变率: 24.00% 比 4.00%; 白细胞改变率: 20.00% 比 6.00%; 均 $P < 0.05$)。血细胞形态指标: 观察组的平均红细胞体积 (MCV)、血细胞比容 (Hct)、红细胞分布宽度标准差 (RDW-SD) 水平均显著高于对照组 [MCV (fL): 89.07 ± 4.24 比 84.25 ± 5.38 ; Hct: $(46.79 \pm 3.20)\%$ 比 $(44.68 \pm 3.56)\%$; RDW-SD: $(15.29 \pm 2.67)\%$ 比 $(12.48 \pm 2.30)\%$; 均 $P < 0.05$]。观察组与对照组的平均红细胞血红蛋白量 (MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度 (MCHC) 水平比较差异均无统计学意义 [MCH (pg): 32.20 ± 1.49 比 31.62 ± 1.77 ; MCHC (g/L): 344.81 ± 8.15 比 342.26 ± 6.53 ; 均 $P > 0.05$]。Spearman 相关性分析表明, MCV、Hct、RDW-SD 与不明原因发热均呈正相关 (r 值分别为 0.469、0.454、0.434; 均 $P < 0.001$)。ROC 曲线分析结果表明, MCV、Hct、RDW-SD 对不明原因发热均有较高的诊断价值 [AUC 分别为 0.806、0.687、0.759, 95% 可信区间 (95%CI) 分别为 0.720 ~ 0.893、0.583 ~ 0.791、0.665 ~ 0.853, 均 $P < 0.001$]。**结论** 不明原因发热患者的血细胞形态存在差异, 通过检测 MCV、Hct、RDW-SD 可为临床诊断提供可参考依据, 辅助指导治疗。

【关键词】 血细胞形态指标; 不明原因发热; 病因; 诊断

Clinical value of blood cell morphological indexes in etiological diagnosis of unexplained fever

Li Jiang, Zhang Jinpeng. Department of Clinical Laboratory, Pingshan District People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518118, Guangdong, China

Corresponding author: Li Jiang, Email: py354b@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical value of blood cell morphological indexes in the etiological diagnosis of patients with unexplained fever. **Methods** The 50 patients with unexplained fever who received treatment in Pingshan District People's Hospital of Shenzhen from April 2021 to August 2023 were selected as research objects and included in observation group, and 50 healthy subjects who underwent physical examination during the same period were selected as control group. Blood routine test and microscopic blood smear staining were performed in both groups and the abnormal blood cell conditions and differences in blood cell morphological indicators were compared. Spearman correlation analysis was used to evaluate the correlation between blood cell morphological indicators and unexplained fever. The receiver operator characteristic (ROC) curve was plotted and area under ROC curve (AUC) was calculated to evaluate the diagnostic value of blood cell morphological indicators in the diagnosis of unexplained fever. **Results** Comparison of blood cell abnormalities: the abnormal cell rate, large cell anemia rate, small cell anemia rate, atypical lymphocyte change rate and white blood cell change rate in observation group were higher than those in control group (abnormal cell rate: 16.00% vs. 4.00%; large cell anemia rate: 4.12% vs. 0%; small cell anemia rate: 10.00% vs. 0%; atypical lymphocyte change rate: 24.00% vs. 4.00%; white blood cell change rate: 20.00% vs. 6.00%; all $P < 0.05$). Comparison of blood cell morphological indicators: the levels of mean corpuscular volume (MCV), hematocrit (Hct) and red cell distribution width standard deviation (RDW-SD) in observation group were significantly higher than those in control group [MCV (fL): 89.07 ± 4.24 vs.

84.25 ± 5.38; Hct: (46.79 ± 3.20)% vs. (44.68 ± 3.56)%; RDW-SD: (15.29 ± 2.67)% vs. (12.48 ± 2.30)%; all $P < 0.05$]. There were no significant differences in mean corpuscular hemoglobin (MCH) and mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) between observation group and control group [MCH (pg): 32.20 ± 1.49 vs. 31.62 ± 1.77; MCHC (g/L): 344.81 ± 8.15 vs. 342.26 ± 6.53; both $P > 0.05$]. Spearman correlation analysis showed that MCV, Hct and RDW-SD were positively correlated with unexplained fever (r values were 0.469, 0.454, 0.434, all $P < 0.001$). ROC curve analysis showed that MCV, Hct and RDW-SD had high diagnostic value for unexplained fever [AUC was 0.806, 0.687 and 0.759, 95% confidence interval (95%CI) was 0.720–0.893, 0.583–0.791 and 0.665–0.853, all $P < 0.001$].

Conclusions There are differences in blood cell morphology in patients with unexplained fever. The detection of MCV, Hct and RDW-SD could provide reference for clinical diagnosis and auxiliary treatment guidance.

【Key words】 Blood cell morphological indicator; Unexplained fever; Etiology; Diagnosis

人体在体温调节中枢的作用下能够维持产热与散热的动态平衡,当出现致热源或体温调节中枢功能障碍时,则会导致产热增加,破坏原有平衡,造成体温升高,即表现为发热。临床上导致发热的病因和影响因素较复杂,一般分为感染性病因和非感染性病因,因发热病因较为隐匿,故统称为不明原因发热^[1]。若诊断不及时,则可能延误最佳治疗时机,影响预后,因此提高诊断的准确性,在发热早期予以干预对疾病恢复具有重要意义。临床通常采用血常规检查辅助发热病因判断,当血常规结果出现异常时,则可借由显微镜或其他细胞图像仪器观察外周血细胞形态,即血细胞形态学检查,其意义在于通过观察血细胞大小、形状、数量、分布等对血液中的异常情况进行判断,从而为临床疾病诊断提供有价值的信息。有研究证实,血细胞形态检查可为临床诊断恶性胸腔积液/腹水、肾脏疾病提供可参考依据^[2-3]。临床针对不明原因发热患者的早期诊断有过诸多研究,国外研究也表明人体温升高时血液中的红细胞形态、数量等均会有所改变^[4-5]。目前有关血细胞形态指标对不明原因发热患者临床诊断价值的高质量研究和文献较少,基于以上背景,本研究选择深圳市坪山区人民医院收治的 50 例不明原因发热患者作为研究对象,进行血细胞形态观察及相关指标检测,探讨血细胞形态指标在不明原因发热患者病因诊断中的临床价值,旨在为该疾病的早期诊断提供科学依据,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组 选择 2021 年 4 月—2023 年 8 月于本院接受治疗的 50 例不明原因发热患者作为研究对象,纳入观察组;另外选择同期 50 例健康体检者纳入对照组。

1.1.1 纳入标准 ① 年龄 > 18 岁;② 两次以上重复测量体温均 > 38.3 ℃,且发热原因不明;③ 入组前 3 个月内未服用过影响血细胞形态的药物(如抗

菌药物、抗凝血药物等);④ 对本方案充分知情,自愿参与并签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 ① 合并肝、肾等严重器质性疾病、免疫系统疾病或恶性肿瘤;② 入组前接受干预性治疗;③ 存在认知功能或神经障碍,依从性差。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学伦理委员会审批(审批号:20240511),所有检测均获得过受检者或家属的知情同意。

1.2 研究方法 所有研究对象均进行血常规检查和显微镜下血液涂片染色检查。

1.2.1 血常规检查 采集受检者清晨空腹肘静脉血 3 ~ 5 mL,分别置于两个真空试管中,充分摇匀。取其中一个血样,使用本院 XS-500ix 全自动血细胞分析仪〔购自希森美康医用电子(上海)有限公司,国食药监械 CFDA(1)20142400321〕检测平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)、平均红细胞血红蛋白量(mean corpuscular hemoglobin, MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)、血细胞比容(hematocrit, Hct)以及红细胞分布宽度标准差(red cell distribution width standard deviation, RDW-SD)。

1.2.2 显微镜下血液涂片染色 采用厚血膜涂片法,取另一血样,吸取一滴血液置于载玻片中心,以推片一角将样本由内向外涂布均匀,制成厚薄、直径适宜的圆形血膜,自然干燥后再滴加蒸馏水使其溶解,脱去血红蛋白,用吸水纸吸净水分并干燥后,平置玻片,加入约 3 滴瑞氏染液,使其迅速覆盖血样,等待 1 min 后滴加缓冲液,轻轻摇匀玻片充分染色,等待 5 ~ 10 min 用蒸馏水冲洗染液,待干后置于显微镜下,调整倍镜,观察全片,包括细胞形态、大小、染色情况等,记录血细胞异常形态。

1.3 观察指标 ① 观察显微镜下对照组和观察组的血细胞形态异常情况,统计并计算异常细胞率、大细胞性贫血率、小细胞性贫血率、异型淋巴细胞

改变率、白细胞改变率；② 收集观察组与对照组血常规检测结果，比较两组的血细胞形态指标(MCV、MCH、MCHC、Hct、RDW-SD)水平；③ 对血细胞形态指标与不明原因发热进行 Spesrman 相关性分析；④ 取两组血细胞形态指标中具有统计学意义的的数据，绘制受试者工作特征曲线(receiver operator character curve, ROC 曲线)并计算 ROC 曲线下面积(area under ROC curve, AUC),分析血细胞形态指标对不明原因发热的诊断价值。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 24.0 软件对本研究数据进行分析。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料符合正态分布均以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 观察组和对照组患者的性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。见表 1。

表 1 观察组和对照组的一般资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁)	
		男性	女性	范围	均数($\bar{x} \pm s$)
对照组	50	26	24	23~70	49.66 \pm 8.30
观察组	50	28	22	24~67	48.95 \pm 8.24

2.2 观察组与对照组血细胞形态异常情况比较 观察组的异常细胞率、大细胞性贫血率、小细胞性贫血率、异型淋巴细胞改变率、白细胞改变率均显著高于对照组(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 观察组和对照组血细胞形态异常情况比较

组别	例数(例)	血细胞异常[例(%)]				
		异常细胞	大细胞性贫血	小细胞性贫血	异型淋巴细胞改变	白细胞改变
观察组	50	8(16.00)	4(4.12)	5(10.00)	12(24.00)	10(20.00)
对照组	50	2(4.00)	0(0)	0(0)	2(4.00)	3(6.00)
χ^2 值		4.000	4.167	5.263	8.306	4.332
<i>P</i> 值		0.046	0.041	0.022	0.004	0.037

2.3 观察组与对照组血细胞形态指标比较 观察组的 MCV、Hct、RDW-SD 水平均显著高于对照组(均 $P < 0.05$),两组 MCH 和 MCHC 水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 3。

2.4 血细胞形态指标与不明原因发热的相关性分析 Spearman 相关性分析结果显示,MCV、Hct、RDW-SD 与不明原因发热均呈正相关(均 $P < 0.05$),而 MCH、MCHC 水平均与不明原因发热无显著相关性(均 $P > 0.05$)。见表 4。

表 3 观察组和对照组血细胞形态指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/L)
观察组	50	89.07 \pm 4.24	32.20 \pm 1.49	344.81 \pm 8.15
对照组	50	84.25 \pm 5.38	31.62 \pm 1.77	342.26 \pm 6.53
<i>t</i> 值		4.976	1.773	1.725
<i>P</i> 值		< 0.001	0.079	0.088

组别	例数(例)	Hct (%)	RDW-SD (%)
观察组	50	46.79 \pm 3.20	15.29 \pm 2.67
对照组	50	44.68 \pm 3.56	12.48 \pm 2.30
<i>t</i> 值		3.117	5.638
<i>P</i> 值		0.002	< 0.001

注: MCV 为平均红细胞体积, MCH 为平均红细胞血红蛋白量, MCHC 为平均红细胞血红蛋白浓度, Hct 为血细胞比容, RDW-SD 为红细胞分布宽度标准差

表 4 血细胞形态相关指标与不明原因发热相关性分析

指标	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	指标	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
MCV	0.469	< 0.001	Hct	0.454	< 0.001
MCH	0.083	0.263	RDW-SD	0.434	< 0.001
MCHC	0.085	0.125			

注: MCV 为平均红细胞体积, MCH 为平均红细胞血红蛋白量, MCHC 为平均红细胞血红蛋白浓度, Hct 为血细胞比容, RDW-SD 为红细胞分布宽度标准差

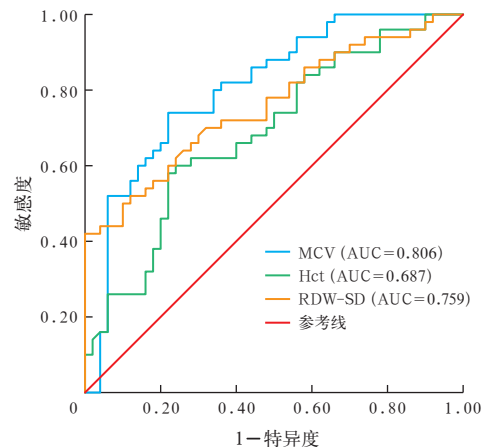
2.5 血细胞形态指标对不明原因发热的诊断效能

ROC 曲线分析结果表明,MCV、Hct、RDW-SD 对不明原因发热的特异度和敏感度均较高,其中 RDW-SD 的敏感度最高,为 100.00%,表明 MCV、Hct、RDW-SD 对不明原因发热均具有一定诊断价值(均 $P < 0.05$)。见表 5,图 1。

表 5 血细胞形态指标对不明原因发热的诊断效能

指标	AUC	95%CI	约登指数	Z 值	特异度 (%)	敏感度 (%)	<i>P</i> 值
MCV	0.806	0.720~0.893	0.520	6.964	74.00	78.00	< 0.001
Hct	0.687	0.583~0.791	0.360	3.535	76.00	60.00	< 0.001
RDW-SD	0.759	0.665~0.853	0.420	5.412	42.00	100.00	< 0.001

注: MCV 为平均红细胞体积, Hct 为血细胞比容, RDW-SD 为红细胞分布宽度标准差, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间



注: MCV 为平均红细胞体积, Hct 为血细胞比容, RDW-SD 为红细胞分布宽度标准差, ROC 为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 1 血细胞形态指标诊断不明原因发热的 ROC 曲线

3 讨论

近年来,血细胞形态学检验在临床得到广泛应用,该方法以异常细胞形态学为基础,观察红细胞、白细胞、血小板等血细胞的形态、大小、数量等异常情况,能够准确反映血细胞参数,从而辅助相关疾病诊断^[6]。由于不明原因发热患者的早期诊断具有一定难度,同时受多种因素影响,因此本研究拟分析血细胞形态学指标,评估诊断价值。

本研究结果显示,与对照组比较,观察组异常细胞率、大细胞性贫血率、小细胞性贫血率、异型淋巴细胞改变率、白细胞改变率均较高,表明不明原因发热患者的血细胞形态普遍存在异常。其中异常细胞比例较高一般是因寄生虫感染或嗜酸粒细胞数量上升所致^[7]。大细胞性贫血则常见于巨幼细胞性贫血、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤、溶血性贫血等营养缺乏性疾病^[8]。血液作为人体运输营养物质的主要媒介,大细胞性贫血会影响人体营养输送,导致叶酸、维生素 B12 等营养物质缺失, DNA 合成受阻,从而加重贫血症状,破坏人体免疫机制,导致发热;小细胞性贫血一般见于缺铁性贫血、慢性疾病导致的消耗性贫血、骨髓增生异常综合征以及地中海贫血等疾病^[9],一般仅需通过询问病史、常规检查即可得到准确诊断。异型淋巴细胞改变是指淋巴细胞经应激反应后发生的形态变化,如淋巴细胞体积增加、细胞质颜色变深等,形成不典型性淋巴细胞,其病因多为病毒感染以及免疫性疾病^[10],由于大多为原发性疾病,因此在制定治疗方案时也需注重对原发疾病的治疗。白细胞异常一般是由炎症、血液病或免疫系统疾病等引起^[11]。通过观察血细胞形态变化,能一定程度辅助不明原因发热的早期诊断,从而为临床治疗方案及患者预后预测提供依据。本研究结果显示,观察组 MCV、Hct、RDW-SD 水平均较对照组更高,提示,不明原因发热患者与健康人群的血细胞形态指标存在一定差异,与前人研究结果一致^[12],证实通过血细胞形态学检验,能辅助对临床不明原因发热患者进行病因诊断。相关性分析结果表明,MCV、Hct、RDW-SD 与不明原因发热均有相关性,可能与病理因素有关,潘美秀等^[13]研究也证实,MCV、Hct、RDW-SD 水平与 $\alpha\beta$ 复合型地贫的严重程度呈正相关,佐证本研究结果。本研究中 ROC 曲线分析表明,MCV、Hct、RDW-SD 对

不明原因发热均具有较高的诊断价值,证实不明原因发热与血细胞形态指标有一定相关性,能够为发热疾病的早期诊断鉴别和提供指导性依据。

综上所述,不明原因发热患者的血细胞形态存在异常变化,对其进行血细胞形态指标检测有助于病因诊断,且 MCV、Hct、RDW-SD 3 项指标与不明原因发热之间存在一定相关性,具有较高的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 邵彩林,于竟,吉训超. 189 例儿童不明原因发热临床特征回顾性分析 [J]. 中国病案, 2023, 24 (4): 102-105. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2566.2023.04.036.
- 2 桂强. 细胞形态学检查联合血清肿瘤标志物检测对恶性胸腔积液 / 腹水的诊断价值 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18 (22): 3286-3289. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.22.019.
- 3 冉曦,赵雅贞,王艾平,等. 尿红细胞形态检查诊断肾脏疾病的临床研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33 (10): 1277-1280.
- 4 常冰洁,刘加成,吴嘉钰,等. 18F-FDG PET/CT 对非肿瘤性疾病导致不明原因发热的诊断价值 [J]. 中国医学影像学杂志, 2023, 31 (8): 882-886. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2023.08.018.
- 5 LIU T, HAN S, PANG M, et al. Cerium oxide nanoparticles protect red blood cells from hyperthermia-induced damages [J]. J Biomater Appl, 2021, 36 (1): 36-44. DOI: 10.1177/0885328220979091.
- 6 崔玉荣. 血涂片细胞形态学检查与全自动血细胞分析仪联合应用在血常规检验中的价值 [J]. 实用检验医师杂志, 2023, 15 (1): 45-48. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.01.012.
- 7 谷加丽,鲍燕敏,郑跃杰. 寄生虫病儿童外周血嗜酸性粒细胞增多的临床特点 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36 (12): 931-936. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20210104-00010.
- 8 KUHN V, DIEDERICH L, KELLER T 4th, et al. Red blood cell function and dysfunction: redox regulation, nitric oxide metabolism, anemia [J]. Antioxid Redox Signal, 2017, 26 (13): 718-742. DOI: 10.1089/ars.2016.6954.
- 9 陆燕,张鑫丽,杨胜,等. 浙北地区小细胞低色素性贫血儿童地中海贫血的基因诊断分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30 (4): 699-701.
- 10 石秋萍,杨阳,谷培云,等. 成人传染性单核细胞增多症异型淋巴细胞比例与 EB 病毒数量的关系 [J]. 中国医师杂志, 2021, 23 (2): 263-265. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20191021-01216.
- 11 吕焱红,曹双艳,王涛,等. 当归拈痛汤辨证加减治疗对过敏性紫癜性肾炎患者免疫功能的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28 (4): 409-411. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.04.006.
- 12 姜萍萍. 血细胞形态学检验对发热患者病因诊断价值分析 [J]. 中国医药指南, 2021, 19 (17): 95-97.
- 13 潘美秀,蒙秀坚,韦松晓,等. MCV、MCH、RDW-CV 和 HbA2 对 $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血的筛查价值 [J]. 检验医学与临床, 2022, 19 (9): 1193-1195, 1200. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.09.011.

(收稿日期: 2024-03-04)

(本文编辑: 邵文)