

• 论 著 •

用 ROC 曲线评价血液学指标在儿童地中海贫血中的筛查价值

姚莉琴¹, 邹团标¹, 杨发斌¹, 浦 剑²

(1. 云南省妇幼保健院, 昆明 650051; 2. 云南省西双版纳州保健院 666100)

摘 要:目的 用 ROC 曲线评价血液学指标在儿童地中海贫血(以下简称地贫)检测中的筛查价值。方法 以 SYSMEX-21N 血细胞分析仪检测 MCV、MCH、MCHC、RDW-CV、RDW-SD、Hb、RBC 等红细胞参数;红细胞脆性用一管半定量法;Hb 电泳用 Helena 公司 pH8.6 缓冲液醋酸纤维薄膜及配套电泳扫描仪;靶形红细胞用显微镜高倍镜观察计数。以 Hb 电泳结果为金标准,应用 ROC 曲线分析方法,对以上几项血液学指标在儿童地贫中的筛查价值进行分析。结果 在儿童的血液学指标中, RDW-CV 的筛查价值更大, RDW-CV 价值高于 MCV; MCH 则与健康人的差距较大,基本上不存在重叠,有筛查价值; MCHC、Hb、RBC、RDW-SD、靶形红细胞最佳临界值与正常参考值有重叠,筛查价值不大。红细胞脆性仅在判断 β 地贫时有差异,且 ROC 曲线下面积较小,筛查价值不大。结论 RDW-CV、MCH、MCV 3 项指标均对儿童地贫具有一定的筛查价值,其中以 RDW-CV 的筛查价值最大,尤其对 β 地贫,可作为地贫的首选筛查指标, MCH 的筛查价值相对次之, MCV 相对最低;三者的最佳临界值均与正常参考值没有重叠。当出现 $RDW-CV > 15.75\%$, $MCH < 25.05 \text{ pg}$ 时,应充分考虑地贫诊断,如同时具有 $MCV < 73.05 \text{ fL}$ 则其可能性将会大大增加,应进行进一步的检测以确诊。

关键词: 儿童; 地中海贫血; 血液学; ROC 曲线; 西双版纳州

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.04.002

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)04-0435-02

Evaluation the Screening Value of thalassaemia among the children with the ROC curve

Yao Liqin¹, Zou Tuanbiao¹, Yang Fabin¹, Pu Jian²

(1. Department of Clinical Laboratory, YunNan province MCH Hospital, Kunming YunNan 650051, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Xishuangbannacanton MCH Hospital, Jinghong 666100, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the screening value of hematologic indicators for thalassemia children in Xishuangbanna with the ROC curve. **Methods** Use SYSMEX-21N hematology analyzer to detect MCV, MCH, MCHC, RDW-CV, RDW-SD, Hb, RBC and other red blood cell parameters; erythrocyte fragility with a semi-quantitative method; hemoglobin electrophoresis using Helena's pH8.6 buffer solution and the cellulose acetate membrane electrophoresis and supporting scanners; target shaped cells with a microscope high power microscope counting. Application of ROC curve analysis, hemoglobin electrophoresis results as the gold standard, the above mentioned several hematological indicators in children the value of thalassemia in the screening analysis. **Results** In a child's hematologic indicators, RDW-CV showed greater screening value. The screening value of RDW-CV was higher than that of MCV, For MCH, the gap between patients and healthy ones was large and basically there is no overlap, and showing screening values; the best critical value of MCHC, Hb, RBC, RDW-SD and target shaped cells were overlapped with the normal reference value, indicating limited screening value. Erythrocyte fragility only in determining the β -thalassemia showed difference, and smaller AUC screening of limited value. **Conclusion** RDW-CV, MCH, MCV all have some screening value for children thalassemia, of which the RDW-CV shows the largest screening value, especially for β -thalassemia, which can be used as the preferred screening targets to thalassemia. MCH values are relatively screening followed, MCV is relatively low. The best critical values of the three show no overlap with the normal reference values. When $RDW-CV > 15.75\%$ and $MCH < 25.05 \text{ pg}$, we should give full consideration to whether the disease is thalassemia, as both $MCV < 73.05 \text{ fL}$ then the possibility will be greatly increased, further tests should be carried out in order to diagnose.

Key words: Children; thalassemia; hematology; ROC curve; Xishuangbanna

ROC 曲线是一种全面、准确评价诊断试验的非常有效的方法,可通过计算 ROC 曲线下的面积(AUC)来判断试验的准确性,并可找出各指标的最佳临界值。用 ROC 曲线对 MCV、MCH、MCHC、RDW-CV、红细胞脆性等指标在儿童地中海贫血(以下简称地贫)检测中的价值的报道较少,笔者用 ROC 曲线对上述指标进行分析,并找出最佳临界值,以便正确选择和应用各项指标进行儿童地贫筛查。现将 2009 年 6 月 17 日至 7 月 24 日在西双版纳州对 2 781 例儿童进行调查的相关结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 西双版纳州 3 个县、3 个特有民族 7 岁以下儿童 2 781 例。

1.2 方法 RBC、Hb、MCV、MCH、RDW-CV、RDW-SD 等红细胞参数检测采用日本东亚公司 SYSMEX-21N 型三分类血细胞分析仪及原装配套试剂,严格按照要求进行操作。全部筛查儿童用末梢血进行测定。

1.3 红细胞渗透脆性试验 采用简易一管半定量法(自配试剂)。不溶或微溶者(混浊)为红细胞脆性减低,即红细胞脆性试验阳性。

1.4 血红蛋白电泳检测方法 凡 $MCV < 80 \text{ fL}$, $MCH < 27 \text{ pg}$, 和(或)红细胞脆性试验阳性为可疑地贫患儿;可疑地贫患儿应用 Helena 公司 pH8.6 缓冲液醋酸纤维薄膜做 Hb 电泳及配套电泳扫描仪扫描电泳结果。HbA₂ < 2.5% 者疑为 α 地贫; HbA₂ > 3.5% 或 HbF > 3.0% 疑为 β 地贫。

1.5 靶形红细胞检测 外周血涂片经瑞氏染色后,用显微镜高倍镜观察计数。

1.6 正常参考值 MCV 80~100 fL, MCH 26~32 pg, Hb 110~160 g/L, RBC: $3.5 \sim 5.5 \times 10^{12}/L$, RDW-CV 11.5%~14.5%, RDW-SD 37~54 fL, MCHC 310~350 g/L, 靶形红细胞 <2%。

1.7 统计学处理 使用 SPSS13.0 软件完成数据的统计分析,作 ROC 曲线,计算曲线下面积,并计算出各参数临界值的特异度、敏感度。计数资料的比较采用 χ^2 检验,计量资料 t 检验。

2 结 果

2.1 MCV 对地贫的筛查价值 MCV 在判断儿童地贫 HbA₂ <2.5%、HbA₂ >3.5%、HbF >3.0% 时, AUC 分别为 0.48、0.572、0.48, 仅对判断 β 地贫 (HbA₂ >3.5%) 时差异有统计学意义,说明该指标对儿童 β 地贫有一定的筛查价值,用 ROC 曲线算出最佳临界值为 73.05 fL。

2.2 MCH 对地贫的筛查价值 MCH 在判断儿童地贫的 HbA₂ <2.5%、HbA₂ >3.5%、HbF >3.0% 时, AUC 分别为 0.565、0.597、0.59, 最佳临界值均为 25.05 g/L, 与健康者的差距较大,基本上不存在重叠,均有筛查价值。

2.3 RDW-CV 对地贫的筛查价值 RDW-CV 差异均有统计学意义,且在判断 β 地贫时 AUC 为 0.627 (HbA₂ >3.5%)、0.692 (HbF >3%), 明显大于在判断 α 地贫时的 AUC (0.545), 其最佳临界值均为 15.75%, 明显高于正常参考值 (11.5%~14.5%) 说明对地贫均有筛查价值,尤对儿童 β 地贫具有较高的筛查价值。

2.4 RDW-SD 对地贫的筛查价值 RDW-SD 仅在判断 β 地贫 (HbA₂ >3.5%) 时 AUC 0.37, 有统计学意义,最佳临界值为 41.55, 最佳临界值与正常参考值几乎重叠,说明该指标对儿童地贫的筛查价值不大。

2.5 MCHC 对地贫的筛查价值 最佳的临界值均为 330.5 g/L, 最佳临界值与正常参考值 (310~350 g/L) 有重叠, 筛查价值不大。

2.6 RBC 的筛查价值 仅在 HbA₂ >3.5%、HbA₂ <2.5% 时有统计学意义,最佳临界值为 $5.1 \times 10^{12}/L$, 最佳临界值与正常参考值 ($3.5 \sim 5.5 \times 10^{12}/L$) 重叠, 筛查价值不大。

2.7 Hb 的筛查价值 最佳临界值均为 120.5 g/L, 最佳临界值与正常参考值 (110~160 g/L) 有重叠, 筛查价值不大。

2.8 靶形红细胞对地贫的筛查价值 最佳临界值均为 0.5%, 最佳临界值与正常参考值 (<2%) 有重叠, 且仅在判断 β 地贫时有差异, AUC 也较小, 分别为 0.449 (HbA₂ >3.5%)、0.425 (HbF >3%), 筛查价值不大。

3 讨 论

关于地贫的检测指标报道较多,最佳临界值较多,有学者认为可直接进行基因诊断。虽然分子生物学技术是最可靠的诊断手段,但由于检测条件要求高、费用昂贵等原因,尚不能作为常规方法广泛运用于临床筛查,尤其在基层医院难以广泛开展^[1]。因此,有必要探索一种简单的筛查方法,以降低漏诊率。目前许多学者认为 MCV、MCH、RDW、红细胞脆性等操作简单、费用低的血液学指标仍是进行筛查的主要指标。临床通常用 MCV 与 MCH 协助贫血的诊断和分类。

理想的诊断试验是具有高敏感度和高特异度。实际上诊断试验的测定常是连续数据,在患病人群和“正常”人群中的分布常互相重叠,不同的试验临界值具有不同的敏感度和特异度。ROC 是一种全面评价一个或几个试验价值的良好工具,

它以敏感度即真阳性率为纵坐标, (1-特异度) 即假阳性率为横坐标, 依据连续分组测定的数据, 分别计算敏感度和特异度并连接成曲线。距上角最近的一点即为正常值的最佳临界值, 这一点下的 AUC 最大^[2]。用该点数值区分正常与异常, 其敏感度和特异度都比较高, 而漏诊和误诊例数之和最小。用 MCV、MCH、RDW、MCHC 和红细胞脆性等指标对地贫进行筛查, 已有较多报道, 大多研究趋于 MCV 作为筛查首选指标^[3-4]。

本调查结果显示: Hb、RBC、RDW-SD、MCHC、RDW-SD、靶形红细胞等在儿童地贫筛查中, 最佳临界值与正常参考值均有重叠, 筛查价值不大。RDW-CV、MCH、MCV 3 项指标均对儿童地贫具有一定的筛查价值, 其中以 RDW-CV 的筛查价值最大, 尤其对 β 地贫, 可作为地贫的首选筛查指标, MCH 的筛查价值相对次之, MCV 相对最低; 三者的最佳临界值均与正常参考值没有重叠。RDW-CV 价值高于 MCV, 说明在儿童的血液学指标中, RDW-CV 的筛查价值更大。

血球仪通常可输出 RDW-CV、RDW-SD 2 种参数, 均能反映红细胞大小的均一性, 本文中 RDW-SD 最佳临界值与正常参考值有重叠, 筛查价值不大, 与文献报道不一致^[5], 可能因患者贫血严重到一定程度时, 会引起红细胞活跃增生, RDW-SD 正常或升高, RDW-CV 比 RDW-SD 更有筛查价值^[6]。也可能与本研究的例数较少有关。

地贫患者的红细胞本是大小均一性的小细胞, 而当任何原因导致地贫基因携带者贫血严重到一定的程度时, 会引起红细胞活跃增生, RDW 升高, 大量新生红细胞的生成会导致 MCV 增大, 可能使 MCV 高达正常值, 此时仅以 MCV 筛查而不观察 RDW, 地贫会被漏检^[5]。MCV 反映的是红细胞平均体积的大小, RDW-CV 是反映红细胞大小是否均一的一个重要参数, 二者结合起来则能给地贫的筛查提供重要的依据。

MCV、MCH 偏低除见于地贫外, 还有缺铁性贫血和其他血红蛋白病等^[7]。因此, 以 MCV、MCH 筛查, 特异性有可能受到影响, 可再以 Hb 分析作二次筛查, 排除其他疾病, 进一步确定地贫, 最后再作基因检测确定突变位点, 是实验室检查地贫最经济而可靠的方法。

因本研究的筛查对象为自然人群, 标准为 Hb 电泳, 上述血液学指标的 AUC 均较低, 各指标对不同突变型的地贫有无鉴别能力, 则有待进一步研究。

参考文献

- [1] 李亚红, 梁玉全, 等. 地中海贫血基因携带者产前筛查及实验室指标的评价[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(8): 673-677.
- [2] 杜传书. 地中海贫血的研究现状[J]. 中华医学遗传学杂志, 1996, 13(6): 257-258.
- [3] 张克坚, 杨振华. 应用 ROC 曲线图评价检验项目的临床准确性[J]. 江西医学检验, 1999, 17(3): 66.
- [4] 张静, 刘丽益, 刘国平, 等. 用 ROC 曲线评价血液学指标对孕期地中海贫血的诊断价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2004, 12(3): 66-67, 70.
- [5] 牛映红, 陈建勇, 等. 用 MCV 并联 RDW 筛查 β -地中海贫血可靠性评价[J]. 现代预防医学, 2007, 34(12): 2249-2250.
- [6] 邹德学, 陈卫东, 等. 红细胞参数对 β -地中海贫血筛查的意义[J]. 中国热带医学杂志, 2009, 9(7): 1243-1244, 1191.
- [7] 马婧. 血常规红细胞参数对 β 地中海贫血诊断、筛查价值探讨[J]. 中外医疗杂志, 2008, 28(13): 26-28.