

• 临床检验研究 •

妊娠期 MCV 和 MCH 指标筛查珠蛋白生成障碍性贫血的价值*

汪国庆, 周玉球[△]

(广东省珠海市妇幼保健院检验科/珠海市医学遗传研究所 519001)

摘要:目的 比较妊娠期平均红细胞体积(MCV)和平均红细胞血红蛋白含量(MCH)筛查珠蛋白生成障碍性贫血的价值。方法 收集 2007 年 1~7 月珠海市妇幼保健院 2 669 例孕妇首次产检的红细胞指标、血红蛋白分析和珠蛋白生成障碍性贫血基因分析结果资料(静止型 α 珠蛋白生成障碍性贫血除外)。以基因诊断结合血液学表型分析结果作为评判标准,分别计算 MCV、MCH 对珠蛋白生成障碍性贫血诊断的灵敏度和特异度,并通过受试者工作曲线(ROC)评价 MCV、MCH 对珠蛋白生成障碍性贫血的筛查价值。结果 MCV 和 MCH 筛查妊娠期珠蛋白生成障碍性贫血的灵敏度均为 99.2%,特异度分别为 64.1%和 62.6%,两者的 ROC 曲线差异无统计学意义。结论 MCV、MCH 均可有效地筛出妊娠期珠蛋白生成障碍性贫血。基于 MCH 值的稳定性,推荐该指标作为妊娠期筛查珠蛋白生成障碍性贫血的一线指标。

关键词:妊娠; 地中海贫血; 平均红细胞体积; 平均红细胞血红蛋白含量

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.08.016

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)08-0859-02

A comparative study of MCV and MCH in the screening of thalassemia during pregnancy*

Wang Guoqing, Zhou Yuqiu[△]

(Department of Clinical Laboratory, Zhuhai Municipal Maternity and Child Healthcare Hospital/
Zhuhai Institute of Medical Genetics, Guangdong 519001, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical value of mean corpuscular volume (MCV) and mean corpuscular homoglobin (MCH) in the screening of thalassemia during pregnancy. **Methods** Analytical results of red cell indexes, hemoglobin analysis and gene diagnosis were collected from 2 669 pregnant women at the first time of prenatal care in Zhuhai municipal maternity and child healthcare hospital. The sensitivity and specificity of MCV and MCH for the diagnosis of thalassemia were analyzed, taking the results of genetic diagnosis and hematology analysis as criterion. The clinical value of MCV and MCH for the screening of thalassemia was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The sensitivity of MCV and MCH in the screening of thalassemia were both 99.2%, and the specificity of each were 64.1% and 62.6%, respectively. There was no significant difference of ROC curve between MCV and MCH. **Conclusion** Both MCV and MCH could be used for the screening of thalassemia in pregnant women. MCH might be recommended, based on its fine stability.

Key words: pregnancy; thalassemia; mean corpuscular volume; mean corpuscular homoglobin chain reaction

珠蛋白生成障碍性贫血是一组因珠蛋白基因突变使一种或几种珠蛋白肽链合成障碍造成珠蛋白链间不平衡而引起的遗传性溶血性血液病。该病高发于热带和亚热带地区,中国长江以南各省区是该病的高发区,广东和广西人群中珠蛋白生成障碍性贫血基因携带率分别高达 11.07%^[1]和 24.51%^[2]。珠蛋白生成障碍性贫血最大的危害就是可引起致死性的 Barts 水肿胎和致残性的重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血,全球对一些尚无理想的治疗方法。在目前条件下,惟一可行的就是通过产前诊断预防重型珠蛋白生成障碍性贫血胎儿的出生。当今全球均采用平均红细胞体积(MCV)和(或)平均红细胞血红蛋白含量(MCH)初筛珠蛋白生成障碍性贫血基因携带者^[3-4]。该法简单快速、经济实用,且一般联合使用。由于 MCV 和 MCH 指标在妊娠周期中的变化^[5],且在整个妊娠期 MCV 约有增加^[6]。因此,有必要对这些指标进行重新评估,以保证妊娠期珠蛋白生成障碍性贫血筛查的可靠性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2007 年 1~7 月来本院首次产检的孕妇 2 669 例,年龄 19 岁~45 岁。根据血细胞分析、Hb 分析及基因诊断结果分为 3 组: Hb>110.0 g/L、MCV $\geq$ 82.0 fl、Hb 分析正常的孕妇为正常对照组 1 674 例; Hb $\leq$ 110.0 g/L、MCV<82.0 fl、Hb 分析正常孕妇为非珠蛋白生成障碍性贫血组 745 例(A 组); DNA 分析确诊为轻型珠蛋白生成障碍性贫血的孕妇作为珠蛋白生成障碍性贫血组 250 例(B 组)。

1.2 方法

1.2.1 MCV 和 MCH 的测定 取乙二胺四乙酸三钾(EDTA-K₃)抗凝全血,用 COULTER GEN'S 全自动血细胞分析仪测定 MCV 和 MCH。正常参考值: MCV 为 82.0~92.0 fl, MCH 为 27.0~31.0 pg。

1.2.2 Hb 分析 Hb 分析采用美国 Helena Laboratories 公司的 SPIFE 快速自动电泳分析系统,而该公司生产的 Beta-

* 基金项目:广东省科技计划项目(2009A030301002);广东省自然科学基金资助项目(04101691);广东省医学科研基金资助项目(A2003737);珠海市科技计划项目(PC200310072)。 [△] 通讯作者, E-mail: zhzhouyq@126.com。

Thal Quik Column 试剂盒则用于血红蛋白 A₂ (HbA₂) 定量检测。碱变性法、比色法和化学发光分析系统 (AXSYM, 美国雅培公司) 则分别用于抗碱 Hb 和血清铁蛋白的测定。

1.2.3 珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断 单管多重聚合酶链反应 (PCR) 技术用于中国人 3 种常见缺失型 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因突变的检测^[7]; 17 种 β 珠蛋白生成障碍性贫血基因突变的分析采用反向斑点杂交试剂盒 (深圳益生堂生物企业有限公司)。

1.3 统计学处理 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理。

1.3.1 组间比较 计量资料用双侧 t 检验; 率的比较采用 χ^2 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.3.2 MCV、MCH 值对珠蛋白生成障碍性贫血筛查价值的比较 对 MCV、MCH 的 ROC 曲线下的面积分别用 S_1 、 S_2 假设检验进行比较, 先得出 S_1 、 S_2 的标准误为 SE_1 、 SE_2 。在 $H_0: S_1 = S_2; H_1: S_1 \neq S_2$ 的假设下, 进行面积比较的检验统计量为: $U = (S_1 - S_2) / \sqrt{SE_1^2 + SE_2^2}$ ^[8]。若 ROC 曲线下面积在 0.9 以上诊断价值较高, 若 $U < U_{0.05/2} = 1.96$, 两者差异无统计学意义。

2 结 果

2.1 珠蛋白生成障碍性贫血检测情况 在 2 669 例病例中, 检出 α 珠蛋白生成障碍性贫血 196 例 (7.3%), β 珠蛋白生成障碍性贫血 54 例 (2.0%)。

2.2 3 组 MCV 和 MCH 的检测结果 见表 1。

表 1 3 组中 MCV 和 MCH 检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MCV (fl)	MCH (pg)
对照组	1 674	88.9 $\pm$ 3.3	31.1 $\pm$ 1.4
A 组	745	80.5 $\pm$ 5.6	27.4 $\pm$ 2.6
B 组	250	68.1 $\pm$ 3.9	22.0 $\pm$ 1.4

2.3 MCV、MCH 筛查与基因诊断结果的比较 见表 2、3。

表 2 MCV 筛查与基因诊断结果的比较 (*n*)

MCV 筛查	基因诊断		合计
	珠蛋白生成障碍性贫血	非珠蛋白生成障碍性贫血	
阳性 (+)	248	47	295
阴性 (-)	2	84	86
合计	250	131	381

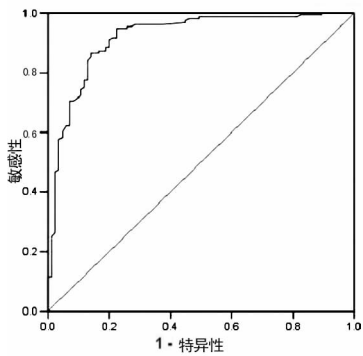


图 1 MCV 的 ROC 曲线

2.4 MCV 和 MCH 对珠蛋白生成障碍性贫血筛查的价值比较 珠蛋白生成障碍性贫血组 MCV 和 MCH 的 ROC 曲线 (图 1、2)。MCV 的 ROC 曲线下的面积 S_1 为 0.910, MCH 的 ROC 曲线下面积 S_2 为 0.908, $U = 0.11 < U_{0.05/2} = 1.96$ 。

表 3 MCH 筛查与基因诊断结果的比较 (*n*)

MCH 筛查	基因诊断		合计
	珠蛋白生成障碍性贫血	非珠蛋白生成障碍性贫血	
阳性 (+)	248	49	297
阴性 (-)	2	82	84
合计	250	131	381

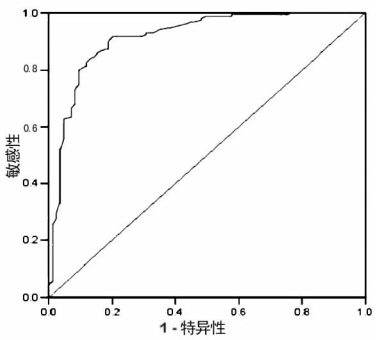


图 2 MCH 的 ROC 曲线

3 讨 论

本调查显示, 珠海地区妊娠期妇女 α 珠蛋白生成障碍性贫血 (静止型 α 珠蛋白生成障碍性贫血除外) 和 β 珠蛋白生成障碍性贫血发生率分别为 7.3% 和 2.0%, 明显高于周玉球等^[9]报道的珠海户籍人群 α 珠蛋白生成障碍性贫血的发生率 (4.72%)。这可能与本调查未涉及孕妇及其配偶的户籍有关; 但低于梁玉全等^[10]报道的顺德地区 α 珠蛋白生成障碍性贫血和 β 珠蛋白生成障碍性贫血的发生率。虽然 DNA 方法能检出所有珠蛋白生成障碍性贫血基因携带者, 但该技术要求高、操作复杂且成本高, 不适合于大人群的遗传筛查。而血液学表型分析是珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断的基础, 其中 MCV 和 MCH 被全球广泛用于珠蛋白生成障碍性贫血的一线筛查^[4]。

本研究显示, 与正常妊娠对照组相比, 珠蛋白生成障碍性贫血组孕妇的 MCV、MCH 降低最为明显 ($P < 0.01$)。两组间基本上没有重叠, 可将 MCV、MCH 作为妊娠期珠蛋白生成障碍性贫血筛查的首选指标。以基因诊断结合血液学表型分析结果作为金标准, MCV 对珠蛋白生成障碍性贫血诊断的敏感度较李亚红等^[11]报道的 MCV 敏感度略高。ROC 分析显示, 两者对珠蛋白生成障碍性贫血的诊断价值均较高, 其差异无统计学意义。但有文献报道, MCH 指标用于珠蛋白生成障碍性贫血的筛查要比 MCV 指标更可靠^[4], 主要是 MCV 易受体内、外因素的影响, 如血糖浓度升高直接影响 MCV 值^[12]; 整个妊娠期 MCV 约升高 2 fl^[6]; 抗凝剂与全血的比例; 血液离体大于 24 h 时, MCV 约增加 5 fl^[4] 等。而 MCH 指标则相对稳定^[13] 且测定结果比较可靠, 故建议临床采用 MCH 作为妊娠期筛查珠蛋白生成障碍性贫血的一线指标。 (下转第 863 页)

且预后不良。与上述研究类似,本研究中的 40 例重症患者血浆中的 H1N1 病毒 RNA 有 15 例阳性,2 例恢复期患者 14 d 内血浆中仍能检测到 H1N1 病毒 RNA,而其他轻症患者的血浆中均未检测到 H1N1 病毒 RNA,提示血浆中 H1N1 病毒 RNA 阳性可能是重症及预后较差的标志。研究认为输注甲型 H1N1 流感患者康复后的血浆可治疗重症甲型 H1N1 流感感染患者,但从生物安全角度考虑,有必要对供体的血浆进行 H1N1 核酸检测,以确保治疗的安全性。

综上所述,实时荧光 RT-PCR 法可快速检测甲型 H1N1 流感病毒 RNA,有助于对患者的快速诊断;下呼吸道分泌物中甲型 H1N1 流感病毒 RNA 阳性,提示甲型 H1N1 流感病毒可快速感染下呼吸道,病毒侵入血液并发病毒血症,血浆中可检测到病毒 RNA;血浆中甲型 H1N1 流感病毒 RNA 阳性是病情进展为重症或危重症的标志。

参考文献

[1] Wang R, Sheng ZM, Taubenberger JK. Detection of novel (Swine Origin) H1N1 influenza A virus by quantitative real-time reverse transcription-PCR[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(10): 2675-2677.

[2] Whiley DM, Bialasiewicz S, Bletchly C, et al. Detection of novel influenza A(H1N1) virus by real-time RT-PCR[J]. J Clin Virol, 2009, 45(3): 203-204.

[3] 中华人民共和国卫生部. 甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年试行第 1 版)[R]. 2009-05-08.

[4] 吕圣秀. 甲型 H1N1 流感胸部 X 线表现[J]. 国际检验医学杂志,

2010, 31(2): 167-168.

[5] 中华人民共和国卫生部. 甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年第 3 版)[R]. 2009-10-12.

[6] 刘永萍, 凌扬. 实时荧光定量 RT-PCR 技术在疾病相关 mRNA 定量检测方面的应用进展[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(9): 872-874.

[7] Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA[J]. Lancet, 2009, 374(9688): 451-458.

[8] Li YG, Thawatsupha P, Chittaganpitch M, et al. Higher in vitro susceptibility of human T cells to H5N1 than H1N1 influenza viruses[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 371(3): 484-489.

[9] Maines TR, Jayaraman A, Belser JA, et al. Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses in ferrets and mice[J]. Science, 2009, 325(5939): 484-487.

[10] Naficy K. Human influenza infection with proved viremia: report of a case[J]. N Engl J Med, 1963, 269: 964-966.

[11] Chutinimitkul S, Bhattarakosol P, Srisuratanon S, et al. H5N1 influenza A virus and infected human plasma[J]. Emerg Infect Dis, 2006, 12(6): 1041-1043.

[12] De Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia[J]. Nat Med, 2006, 12(10): 1203-1207.

(收稿日期: 2011-02-25)

(上接第 860 页)

参考文献

[1] Xu XM, Zhou YQ, Luo GX, et al. The prevalence and spectrum of alpha and beta thalassaemia in Guangdong province: implications for the future health burden and population screening[J]. J Clin Pathol, 2004, 57(5): 517-522.

[2] Xiong F, Sun M, Zhang X, et al. Molecular epidemiological survey of haemoglobinopathies in the Guangxi zhuang autonomous region of southern China[J]. Clin Genet, 2010, 78(2): 139-148.

[3] 周玉球, 李文典, 徐湘民. 用于血红蛋白病遗传筛查的实验室诊断技术[J]. 国际遗传学志, 2008, 31(1): 17-22.

[4] Old J, Traeger-synodinos J, Galanello R, et al. Prevention of thalassaemias and other haemoglobin disorders[M]. 1st ed. Nicotia: Thalassaemia International Federation, 2005: 2-3.

[5] 汪国庆, 陈望, 周玉球. MCV、MCH 在妊娠周期中的变化及其对地贫筛查的价值[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(23): 3247-3250.

[6] Yeo GS, Tan KH, Liu TC. Screening for beta thalassaemia and HbE traits with the mean red cell volume in pregnant women[J]. Ann Acad Med Singapore, 1994, 23(3): 363-366.

[7] 周玉球, 张永良, 李莉艳, 等. 单管多重 PCR 快速检测中国人三种

常见缺失型 α -珠蛋白生成障碍性贫血基因[J]. 中华医学遗传学杂志, 2005, 22(2): 180-184.

[8] Mark G. Receiver-operating characteristic(Roc) plots: fundamental evaluation tool in clinical medicine[J]. Clin Chem, 1993, 30(4): 561-567.

[9] 周玉球, 李莉艳, 肖鸽飞, 等. 珠海市户籍人群中 α -珠蛋白生成障碍性贫血的分子流行病学调查[J]. 中华医学遗传学杂志, 2002, 19(4): 358-360.

[10] 梁玉全, 吴素芹, 谢健敏, 等. 广东顺德地区 α 和 β -珠蛋白生成障碍性贫血的分子流行病学调查[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(7): 629-633.

[11] 李亚红, 梁玉全, 岑妙珍, 等. 珠蛋白生成障碍性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): 673-680.

[12] 林军, 李勇, 戈一峰, 等. 高血糖对红细胞平均体积测定的影响[J]. 临床检验杂志, 1998, 16(5): 280-283.

[13] Ryan KI, Bain BJ, Worthington D, et al. Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis[J]. Br J Haematol, 2012, 149(1): 35-49.

(收稿日期: 2011-03-06)

