

• 临床检验研究论著 •

应用数学模型筛查 α 地中海贫血的研究

张振洪, 梁栋伟, 龙喜雄

(佛山市南海区第二人民医院检验科, 广东佛山 528251)

摘要:目的 探讨应用数学模型筛查 α 地中海贫血的可行性。方法 用 Logistic 逐步回归法对建模组 510 例数据建立数学模型, 并以模型和常用的多指标联合筛查方法同时对验证组 418 例样本进行筛查对比并进行统计分析。结果 模型拟合较好, ROC 曲线下面积(AUC)为 0.971, 截断值为 0.283, 对应的灵敏度和特异度分别为 92.5% 和 88.7%。验证分析显示, 模型灵敏度与串联联合筛查方法灵敏度同为 91.9%, 但特异度 89.0%、正确预测百分率 90.2% 和阳性预测值 0.854 都较常用筛查方法有了明显的提高($P < 0.01$)。模型有 8% 左右的漏检, 主要集中在静止型。结论 模型对 α 地中海贫血的筛查效果较常用方法好。经“血细胞分析-血红蛋白电泳-模型预测”的分析流程, 有望进一步提升模型对 α 地中海贫血的筛查能力。

关键词:模型; 理论; 数学; α 地中海贫血; ROC 曲线

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.07.026

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)07-0811-02

A study on the mathematical model used for screening of α -thalassemia

Zhang Zhenhong, Liang Dongwei, Long Xixiong

(Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Nanhai District, Foshan, Guangdong 528251, China)

Abstract: Objective To explore the feasibility of the application of mathematical model for screening of α -thalassemia. Methods The modeling group 510 cases data were used to establish a mathematical model by using Logistic stepwise regression method. By using the model and the usual multi-index combined screening methods at the same time, the validation group 418 samples were screened and compared for statistical analysis. Results The model fit well. The area under the ROC curve was 0.971, the cutoff value was 0.283, and the corresponding sensitivity and specificity were 92.5% and 88.7%. Validation analysis showed that the sensitivity both model and series joint method were 91.9%, however, compared with the commonly used screening methods, the model had higher specificity(89.0%), accuracy(90.2%) and positive predictive value(0.854) ($P < 0.01$). The model had a false negative rate of about 8%, and mainly concentrated in the static type. Conclusion Compared with the commonly used methods, the model had a better effect in the α -thalassemia screening. Analysis process such as analysis of blood cells - hemoglobin electrophoresis - model predictions was expected to further enhance the screening ability of the model in the α -thalassemia.

Key words: models; theoretical; mathematics; alpha-thalassemia; ROC curve

α 地中海贫血, 即 α 珠蛋白生成障碍性贫血, 是中国南方主要的出生缺陷性疾病^[1], 常靠实验室检查来辅助诊断。因此本实验用 Logistic 逐步回归法对 201 例 α 地中海贫血和 309 例非地中海贫血数据建立数学模型, 并以模型和常用的多指标联合筛查方法同时对 172 例 α 地中海贫血和 246 例非地中海贫血样本进行筛查对比分析, 以试图检验模型对 α 地中海贫血的筛查效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2008 年 10 月至 2012 年 6 月在本院就诊患者共 928 例, 年龄 2~83 岁。全部样本均进行了地贫基因诊断、血红蛋白电泳和血细胞分析。根据临床表现的轻重, 将 α 地中海贫血分成静止型、标准型、H 病和 Bart's 胎儿水肿综合征^[2]。分建模组(510 例)和验证组(418 例), 其中, 建模组包括 201 例(24 例静止型、170 例标准型和 7 例 H 病) α 地中海贫血和 309 例非地中海贫血; 验证组包括 172 例(23 例静止型、146 例标准型和 3 例 H 病) α 地中海贫血和 246 例非地中海贫血。

1.2 检查方法 用 Sysmex XS-800i 全自动血细胞分析仪检测 RBC(红细胞)、MCV(平均红细胞体积)、MCH(平均红细胞血红蛋白含量)和 MCHC(平均红细胞血红蛋白浓度)等参数;

琼脂糖凝胶电泳用 SAS-3 型全自动电泳分析系统进行, 检测 HbA2 和 HbF 等含量; 地贫基因诊断 α 地贫与 β 地贫的常见缺失与突变基因型。

1.3 判断标准 (1)并联联合试验: 采用并联联合试验判定原则, 即所有联合试验中任何一个试验出现阳性结果就判为并联联合试验阳性。(2)串联联合试验: 采用串联联合试验判定原则, 即所有试验同时出现阳性结果才判为串联联合试验阳性。

1.4 统计学处理 采用 Microsoft Excel 2003 和 SPSS19.0 进行统计学分析。

2 结果

2.1 预测模型的建立 以 510 例建模组样本的 RBC、MCV、MCH 和 MCHC 建立 logistic 回归概率预测模型, 即预测概率 = Odds/(1+Odds), 其中 Odds 为优势, 等于 $\exp(3.351RBC + 3.75MCV - 12.518MCH + 0.989MCHC - 311.64)$ 。模型的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.971, 与 AUC=0.5 比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。根据统计结果中各可能切点的灵敏度和特异度计算 Youden 指数, 并选择其最大的切点为截断点, 确定截断值为 0.283, 对应的灵敏度和特异度分别为 92.5% 和 88.7%。

2.2 常用方法与模型的筛查能力比较 见表 1, 其中联合试

验为 MCV、MCH 和 HbA2 三指标联合,截断值分别为小于 80 fL、27 pg 和 2.5%。预测概率的截断值为 0.283,大于此值

判为 α 地中海贫血。

表 1 各筛查方法对 α 地中海贫血的筛查能力比较

筛查方法	正确预测百分率(%)	灵敏度(%)	特异度(%)	漏诊率(%)	误诊率(%)	阳性预测值	阴性预测值
并联联合	41.4	100.0	0.4	0.0	99.6	0.412	1.000
串联联合	73.4	91.9	60.6	8.1	39.4	0.620	0.914
模型预测	90.2*	91.9*	89.0*	8.1*	11.0*	0.854*	0.940*

* : $P<0.05$,与并联联合及串联联合比较。

2.3 模型对 α 地中海贫血不同临床类型检出能力比较 H 病检出率最高,达 100%(3/3);其次为标准型,为 99.3%(145/146);静止型最低,为 43.5%(10/23)。模型对 H 病和标准型的检出率均较静止型高($P<0.01$)。

3 讨 论

α 地中海贫血是一种常染色体隐性遗传病。目前普遍采用的筛查策略是先做血细胞分析,然后对疑似病例进行血红蛋白电泳,必要时进一步做基因诊断确证试验^[3]。由于基因诊断技术要求高,难以广泛普及,血细胞分析加血红蛋白电泳的多指标联合方法仍然是当前的普遍筛查手段^[4]。据表 1 显示,多指标并联联合试验对 α 地贫的筛查灵敏度达 100%,但特异度仅为 0.4%,误诊率接近 100%;串联联合试验灵敏度为 91.9%,较并联联合试验有所下降,但特异度和正确预测百分率有了显著的提高($P<0.01$),尽管这样,还是有接近 40%的误诊。造成这样结果的原因如下。首先,为了追求高灵敏度,减少漏诊,普遍采用筛查指标正常参考值的下限作为诊断截断值^[5-6]。其次,多指标并联联合在提升检测灵敏度的同时降低了特异度,并联的指标越多,特异度越差^[7]。最后,其他因素导致的小细胞低色素性贫血与某些 α 地贫无法用血细胞分析与血红蛋白电泳方法加以有效鉴别。轻型 α 地贫有 HbA2 含量的降低,但这现象同样可出现在像缺铁性贫血这样的小细胞低色素性贫血当中^[8]。有统计资料^[9]显示,在小细胞低色素性贫血的构成当中,有些地方缺铁性贫血所占比例甚至比地中海贫血还要高。与常用筛查手段相比,预测模型的灵敏度为 91.9%,与多指标串联联合筛查方法相当,较并联联合方法有所下降,但特异度有了明显提高($P<0.01$),误诊率仅 11%;正确预测百分率从 41.4%、73.4%上升至 90.2%;阳性预测值从 0.412、0.620 上升至 0.854。

从 Bart's 胎儿水肿综合征、H 病、标准型到静止型,患者的临床症状和血液学改变越来越轻微。静止型患者无临床症状,血液学改变难以察觉^[10]。据统计显示,模型对 H 病和标准型的检出率分别为 100%和 99.3%,而静止型的检出率仅为 43.5%,成为漏诊的主要来源。

模型以 510 例非 β 地贫样本的血细胞分析数据建立,由于 α 地中海贫血合并 β 地中海贫血的患者,临床表型以 β 地中海贫血为主^[11],所以这部分样本在建模时也被排除。应用模型

预测前,先进行血红蛋白电泳。轻型 β 地中海贫血在电泳时会有 HbA2 含量的升高,中至重型会出现明显的 HbF 区带^[12]。可借此表现,经电泳排除 β 地中海贫血的干扰。此外,血红蛋白电泳还可以对部分 α 地中海贫血患者做出明确诊断,免除了模型对这些样本预测出错的机会,有利于进一步提升最终预测结果的准确性。

参考文献

[1] Deng J, Peng WL, Li J, et al. Successful preimplantation genetic diagnosis for alpha- and beta-thalassemia in China[J]. Prenat Diagn, 2006, 26(11):1021-1028.

[2] 胡冬贵,黄艳仪,黎青,等. 人类单基因病[M]. 广州:华南理工大学出版社,1999:311-315.

[3] 梁福初,唐芳玫. 应用 MCV 及 Hb 电泳筛查儿童 α -珠蛋白生成障碍性贫血及基因型分析[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(19):2401-2402.

[4] 黄晓华,赖东莲,卢新光. 地中海贫血筛查及其联合试验的临床应用评价[J]. 医学检验与临床, 2012, 23(1):61-62.

[5] 朱素优,钟继生,曾育英,等. 广东惠州地区地中海贫血的筛查情况分析[J]. 中国医药导报, 2010, 7(15):119-120.

[6] Old J, Traeger S J, Galanello B, et al. Prevention of thalassaemia and other haemoglobin disorders (Volume 2) [M]. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation, 2005:1-39.

[7] 何聚莲,余志衡,唐林国,等. 三种红细胞指标在地中海贫血出生干预筛查中的价值[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(6):974-976.

[8] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程 [M]. 3 版. 南京:东南大学出版社, 2006:182-183.

[9] 张碧涛. 108 例小细胞低色素性贫血的临床分析[J]. 吉林医学, 2011, 32(19):3983-3984.

[10] 赖兆新,欧丽荣. 静止型 α -地贫筛查方法的分析及意义[J]. 中国医药指南, 2012, 10(4):186-187.

[11] 李霞,杨林,杨承东,等. 地中海贫血的筛查与产前诊断[J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 16(2):43.

[12] 潘小英. 重型 β 地中海贫血的筛查及产前诊断[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2011, 16(6):244-247.

(收稿日期:2012-08-09)

医学论文中有关表和要求

分别按表或图在文中出现的先后顺序连续编码,如表 1、表 2,图 1、图 2;表题在表格顶端,图题在图片底端;说明性文字应置于表(图)下方的注释中,并在注释中标明表(图)中所使用的全部非公知公用的缩写;表格采用三线表格式。