

• 临床检验研究论著 •

红细胞各参数及 HbA2 的测定对成人东南亚缺失型 α -珠蛋白生成障碍性贫血筛查的临床价值

梁培松, 王结珍, 王伟佳, 傅冰洁, 冯砚平, 王楠
(中山大学附属中山市人民医院, 广东中山 528400)

摘要:目的 探讨 MCV、MCH、MCHC、RDW-CV、HbA2 五项指标的测定对成人东南亚缺失型 α -珠蛋白生成障碍性贫血的临床价值。方法 对经基因诊断的 200 例—— $^{SEA}/\alpha\alpha$ 患者和 100 例健康对照进行血常规分析和血红蛋白电泳测定;采用 ROC 曲线分析 MCV、MCH、MCHC、RDW-CV、HbA2 的最佳截断点。结果 —— $^{SEA}/\alpha\alpha$ 组与健康对照组五项指标相比较差异有统计学意义($P<0.01$)。以基因诊断的结果为金标准, MCV、MCH、MCHC、RDW-CV、HbA2 五项指标 ROC 曲线下面积分别为 0.990、0.988、0.961、0.986 和 0.761;其最佳截断值为 75.2 fL、24.1 pg、323.26 g/L、13.55% 和 2.45%;其诊断—— $^{SEA}/\alpha\alpha$ 地贫的灵敏度分别为 94.5%、93.5%、82.5%、95.0%、67.0%, 特异度分别为 98.0%、96.0%、94.0%、96.0%、76.0%。结论 MCV、MCH、MCHC、RDW-CV、HbA2 可作为诊断和筛查—— $^{SEA}/\alpha\alpha$ 地贫的参考依据。

关键词: α -地中海贫血; 红细胞参数; ROC 曲线

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.11.018

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)11-1388-02

Clinical value of RBC parameters and HbA2 detection in screening adult Southeast Asia deletion alpha thalassemia

Liang Peisong, Wang Jiezheng, Wang Weijia, Fu Bingjie, Feng Yanping, Wang Nan

(Zhongshan People's Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Zhongshan, Guangdong 528400, China)

Abstract: Objective To explore the clinical values of detection using 5 indicators including MCV, MCH, MCHC, RDW, CV and HbA2 in adult Southeast Asia deletion alpha thalassemia. Methods 200 patients genetically diagnosed as —— $^{SEA}/\alpha\alpha$ and 100 healthy people were subjected to blood routine analysis and hemoglobin electrophoresis. ROC curve was used to analyze the best cut-off points of MCV, MCH, MCHC, RDW, CV and HbA2. Results Compared with the 5 indicators of patients in —— $^{SEA}/\alpha\alpha$ group and healthy people, differences showed statistical significance($P<0.01$). Results of genetic diagnosis served as gold standard, areas under ROC curves of 5 indicators MCV, MCH, MCHC, RDW, CV and HbA2 were 0.990, 0.988, 0.961, 0.986 and 0.761, respectively, and their best cut-off points were 75.2 fL, 24.1 pg, 323.26 g/L, 13.55% and 2.45%, respectively. Diagnostic sensitivity of —— $^{SEA}/\alpha\alpha$ were 94.5%, 93.5%, 82.5%, 95.0% and 67.0%, and the specificity were 98.0%, 96.0%, 94.0%, 96.0% and 76.0%, respectively. Conclusion MCV, MCH, MCHC, RDW, CV and HbA2 may be used as reference of diagnosis and screening of —— $^{SEA}/\alpha\alpha$.

Key words: alpha thalassemia; RBC parameter; ROC curve

α -珠蛋白生成障碍性贫血(简称 α -地贫)是由于 α -珠蛋白基因的缺失或功能障碍导致 α -珠蛋白肽链缺如或合成不足所引起的遗传性血液病,它是我国南方最常见且危害最严重的遗传病种之一。通过产前诊断阻止重症 α -地贫患儿的出生,是目前最为有效的预防对策。PCR 技术作为筛查 α -地贫的有效手段,由于费用高,检测时间长,不适宜作常规检查。国内通常采用血常规红细胞参数和血红蛋白电泳两个项目对地中海贫血患者进行筛查。本研究通过对已确诊的东南亚缺失型地贫患者的血常规红细胞参数和血红蛋白电泳结果进行分析,以确定其应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 来本院进行地贫筛查和基因诊断的受检者 4 124 例,经基因诊断为地贫携带者 2 164 例。随机抽取采用 PCR 方法确诊为—— $^{SEA}/\alpha\alpha$ 型 α -地贫组患者 200 例,年龄 18~45 岁;健康对照组(健康体检者)100 例,年龄 18~45 岁,均未检出已知地中海贫血基因。

1.2 方法

1.2.1 α -地贫基因诊断 采集 EDTA-K₂ 抗凝静脉血 2 mL, Gap-PCR 扩增法,检测三种常见的缺失型 α -地贫,即东南亚缺

失型—— $^{SEA}/\alpha\alpha$ 型,右侧缺失型—— $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 和左侧缺失型—— $\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 。严格按照试剂说明书操作。试剂购自深圳益生堂生物企业有限公司。

1.2.2 血常规 RBC 参数测定 采集 EDTA-K₂ 抗凝静脉血 2 mL,于 60 min 内采用日本 Sysmex XE-2100 全自动血细胞分析仪进行测定,严格按照仪器操作规程进行检测。

1.2.3 血红蛋白电泳检测 采集 3 mL 肝素抗凝静脉血,5 000 r/min,5 min,尽可能去除血浆的影响。采用法国 SEBIA CAPILLARYS 全自动血红蛋白电泳仪进行测定,严格按照仪器操作规程进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行独立样本 t 检验,绘制并分析各参数受试者工作曲线(ROC)。

2 结果

2.1 基因检测结果 2 164 例地贫携带者中, α -地贫 1 221 例(占 56%),包括—— $^{SEA}/\alpha\alpha$ 型 886 例(占 73%)、—— $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 型 168 例(占 14%)、—— $\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 型 78 例(占 6%)、—— $^{SEA}/\alpha^{3.7}$ 型 52 例(占 4%)和其他 37 例(占 3%); β -地贫和 $\alpha\beta$ 复合地贫分别为 879 例(占 41%)和 64 例(占 3%)。来本院检查的患者中 α -地贫的阳性检出率为 29.6%。

2.2 东南亚缺失型——SEA/αα 型患者组与健康对照组五项指标的 比较 见表 1。

表 1 东南亚缺失型——SEA/αα 型患者组与健康对照组五项指标的比较

组别	MCV(fL)	MCH(pg)	MCHC(g/L)	RDW CV(%)	HbA2(%)
健康对照组	85.72±5.56	28.68±2.01	333.93±7.11	12.69±0.52	2.66±0.28
——SEA/αα 组	68.02±4.0745	21.49±1.75	313.65±11.41	15.94±2.53	2.37±0.30
t 值	27.723	31.759	18.11	17.44	7.90
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.3 ROC 分析结果 MCV、MCH、MCHC 筛查东南亚缺失型——SEA/αα 型患者的 ROC 曲线下的面积(AUC)分别为 0.990、0.988 和 0.961,其最佳截断值分别为 75.2 fL、24.1 pg 和 323.26 g/L,其诊断灵敏度分别为 94.5%、93.5%、82.5%,特异度分别为 98.0%、96.0%、94.0%。RDW-CV 筛查东南亚缺失型——SEA/αα 型患者的 ROC AUC 为 0.986,其最佳截断值为 13.55%,其诊断灵敏度和特异度分别为 95.0% 和 96.0%。HbA2 筛查东南亚缺失型——SEA/αα 型患者的 ROC AUC 为 0.761,其最佳截断值为 2.45%,其诊断灵敏度和特异度分别为 67.0%和 76.0%。

3 讨 论

珠蛋白生成障碍性贫血(简称地贫)是我国长江以南各省发病率最高、影响最大的一类血红蛋白病,尤其广西、广东和海南三省最为严重,广东各地 α-地贫基因的携带率为珠海 8.91%,顺德 8.90%、四会 11.72%、韶关 10.44%、中山 10.32%等[1-4]。来本院检查的患者中 α-地贫的阳性率为 29.6%,由于进行基因诊断的大部分患者都是经其他实验初筛后高度怀疑本病的患者,因此阳性率偏高。

目前全世界已发现至少 81 种 α-珠蛋白基因突变,东南亚缺失型——SEA/αα,右侧缺失型-α^{3.7}/αα 和左侧缺失型-α^{4.2}/αα 为中国常见的三种类型,其中东南亚缺失型——SEA/αα 最为常见。——SEA/αα 是由于 2 个 α 珠蛋白基因缺失造成的,如果 2 个——SEA/αα 型的地贫患者婚配,有 25%的概率生育 4 个基因全部缺失(——SEA/——SEA)的巴氏水肿胎儿,——SEA/αα 型与其他缺失型组合易生育出严重影响生存质量的 HbH 病患者。目前对 α-地贫尚无有效的根治方法,只能通过产前的筛查诊断才能有效杜绝重症地贫患儿的出生。因此产前筛查和诊断东南亚缺失型 α-地贫对预防重症地贫患儿的出生有重要的意义。经对 2012 年于本院作地中海贫血基因筛查结果的回顾性分析知,2 164 例地贫携带者中,α-地贫 1 221 例(占 56%),包括——SEA/αα 型 886 例(占 73%)、-α^{3.7}/αα 型 168 例(占 14%)、-α^{4.2}/αα 型 78 例(占 6%)、——SEA/-α^{3.7}型 52 例(占 4%)和其他 37 例(占 3%);β-地贫和 αβ-复合地贫分别为 879 例(占 41%)和 64 例(占 3%)。由此可见,东南亚缺失型 α-地贫患者占了 α-地贫患者的绝大多数,形势非常严峻,应重视产前诊断,避免重症地贫患儿的出生。

广东地区 α-地贫患病率高,PCR 技术作为筛查 α-地贫的有效手段,由于费用高,检测时间长,不适宜作常规检查;血液学表型分析作为地贫基因诊断的基础,血常规 RBC 各参数和血红蛋白电泳常作为主要的筛查手段被广泛应用。本研究显示,东南亚缺失型——SEA/αα 地贫组 MCV、MCH、MCHC、RDW-CV 和 HbA2 与健康对照组相比较差异有统计学意义(P<0.01),与国内研究一致[5]。应用 ROC 曲线分析发现,MCV、MCH、MCHC、RDW-CV 均有较高的灵敏度和特异性,

此与国内的研究有一定的差别[6-8],可能与选择的人群不同,其结果也有一定的差异;其最佳截断点分别为 75.2 fL、24.1 pg、323.26 g/L 和 13.55%;对 α-地贫的筛查有一定的意义,但由于其他疾病也会引起它们出现类似的变化,如缺铁性贫血,β-地贫,铁粒幼细胞性贫血等,因此只能作为一种初筛手段。α-地贫是由于 α-珠蛋白基因的缺失或功能障碍导致 α-珠蛋白肽链缺如或合成不足所引起的遗传性血液病。血红蛋白电泳可直接检测其产生的蛋白,因此 HbA2 的检测对 α-地贫的临床诊断占有重要的地位。不同的 HbA2 检测方法其临界值也会不同。本研究通过 ROC 曲线分析得出,本方法筛查 α-地贫最佳的截断点为 2.45%,其诊断灵敏度和特度分别性为 67.0% 和 76.0%。

综上所述,α-地贫的筛查对减少重症地贫患儿的出生至关重要[9-10]。血常规红细胞参数和血红蛋白电泳简单易行,价廉快速,可用于大规模的人群普查,在 α-地贫的筛查,减少重症地贫患儿的出生中起着重要的作用,但要确诊此病仍需做进一步基因检测。

参考文献

[1] 梁玉全,吴素芹,谢健敏,等. 广东顺德地区 α 和 β 地中海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.

[2] 谭金荣,李文军,马建英,四会市 α 和 β 地中海贫血的分子流行病学调查[J]. 第一军医大学学报,2003,23(7):716-719.

[3] 陈亚军,贾世奇,陈培院,等. 广东韶关市城镇人群 α 和 β 地中海贫血的分子流行病学调查[J]. 湖南师范大学学报:医学版,2005,2(1):40-45.

[4] 何晓玲,张翠梅,冯华俊. 中山市 α-地中海贫血的新生儿筛查[J]. 右江民族医学院学报,2010,32(4):488-490.

[5] 汪国庆,周玉球. 妊娠期 MCV 和 MCH 指标筛查珠蛋白生成障碍性贫血的价值[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(8):859-863.

[6] 田鸾英,高武红,谢雨芳,等. 应用血液学指标诊断新生儿地中海贫血[J]. 中国当代儿科杂志,2005,7(1):63-67.

[7] 姚莉琴,邹团标,杨发斌,等. 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价值[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(4):435-436.

[8] 董晓莉,高武红. 新生儿地中海贫血 32 例临床分析[J]. 现代医药卫生,2004,20(18):1877-1878.

[9] 刘明卫. β-地中海贫血患儿 31 例红细胞参数分析[J]. 现代医药卫生,2011(24):3703-3704.

[10] 杨秀堂,何剑峰,李亚红. β 地中海贫血基因携带者及 G6PD 缺乏的产前筛查与血液学指标评价[J]. 现代医药卫生,2007,23(23):3488-3490.