

• 临床检验研究论著 •

红细胞平均体积、脆性以及毛细管血红蛋白电泳联合检测 在产前地中海贫血诊断中的价值

何 英, 张银辉, 吴润香, 黄宇飞

(广东医学院附属深圳福田人民医院检验医学部, 广东深圳 518033)

摘 要:目的 探讨红细胞平均体积(MCV)、红细胞脆性及毛细管血红蛋白(Hb)电泳联合检测在产前地中海贫血(简称地贫)筛查诊断中的应用价值。方法 对在某三级医院进行产前地贫筛查的 263 名孕妇同时进行 MCV、红细胞脆性及毛细管 Hb 电泳 3 项血液学指标检测和中国人常见的地贫基因突变或缺失分子生物学检测。以基因检测结果为参比标准, 计算三项血液学指标单项或联合检测结果的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值及阴性预测值。结果 263 名进行产前地贫筛查的孕妇中, 56 名基因检测确诊为地贫, 其中 α 地贫 37 例, β 地贫 17 例, α 合并 β 地贫 2 例。MCV、红细胞脆性及毛细管 Hb 电泳单项检测结果对地贫诊断的灵敏度及特异度分别为 82.14% 和 87.44%, 87.50% 和 93.23%, 53.57% 和 96.13%; MCV 与红细胞脆性、MCV 与毛细管 Hb 电泳、红细胞脆性与毛细管 Hb 电泳二项试验平行联合的灵敏度及特异度分别为 96.43% 和 83.01%, 89.29% 和 85.99%, 96.43% 和 89.86%; 系列联合的灵敏度及特异度分别为 73.21% 和 97.58%, 46.43% 和 97.58%, 44.64% 和 99.52%。MCV、红细胞脆性和毛细管 Hb 电泳三项平行联合的灵敏度及特异度为 100.00% 和 81.64%; 系列联合的灵敏度及特异度为 41.07% 和 99.52%。三项平行联合试验的灵敏度、系列联合试验的特异度, 与各单项试验比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 在产前地贫筛查、诊断检测中, MCV、红细胞脆性和毛细管 Hb 电泳三项平行联合试验可提高灵敏度, 系列联合试验可增加检测特异度。

关键词:地中海贫血; 红细胞; 产前诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.19.011

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)19-2521-03

Value of the combined tests of mean corpuscular volume, red cell osmotic fragility test and capillary hemoglobin electrophoresis in antenatal screening and diagnosis of thalassemia

He Ying, Zhang Yinhui, Wu Runxiang, Huang Yufei

(Department of clinical laboratory, Futian People's Hospital affiliated to Guangdong Medical College, Shenzhen, Guangdong 518033, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the value of the combined tests of mean corpuscular volume(MCV), red cell osmotic fragility (RCOF) test and capillary Hb electrophoresis (Hb-CE) in antenatal screening and diagnosis of thalassemia. **Methods** 263 pregnant women for thalassaemia screening in a tertiary hospital within 3 months were performed three hematological clinical tests including MCV test, RCOF test and Hb-CE and molecular biological detection for common known thalassaemia mutations or defects in Chinese. The results of gene detection were used as a reference standard. The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value of single or combined results of three hematological tests were calculated. **Results** Of 263 pregnant women for thalassaemia screening, 56 were diagnosed as thalassaemia by molecular methods including 37 α -thalassaemia, 17 β -thalassaemia and 2 α , β -thalassaemia. Compared with the reference molecular method used in the study for thalassemia diagnosis, the sensitivity and specificity of single MCV test were 82.14% and 87.44%, single RCOF test were 87.50% and 93.23%, single Hb-CE were 53.57% and 96.13%, respectively. The sensitivity and specificity of parallel combined tests of MCV and RCOF, MCV and Hb-CE, RCOF and Hb-CE were 96.43% and 83.01%, 89.29% and 85.99%, 96.43% and 89.86%, respectively; serial combined tests were 73.21% and 97.58%, 46.43% and 97.58%, 44.64% and 99.52%, respectively. The sensitivity and specificity of parallel or serial combined tests of MCV and RCOF and Hb-CE were 100.0% and 81.64%, 41.07% and 99.52%, respectively. There were significant differences of sensitivity and specificity between single hematological test and the combination of three tests ($P < 0.05$). **Conclusion** Parallel combined test and serial combined test of MCV, RCOF and Hb-CE can improve the sensitivity and specificity of hematological tests in antenatal thalassemia screening and diagnosis. For hematological antenatal thalassemia diagnosis, comprehensive evaluation of combination tests is superior to single test.

Key words: thalassemia; erythrocytes; prenatal diagnosis

地中海贫血(简称地贫)是一组由于珠蛋白编码基因缺失、突变所引起的遗传性溶血性贫血, 因首先在地中海沿岸国家后裔中发现而得名。根据珠蛋白链的缺乏种类及程度可分为 α 、 β 等几种类型, 其中以 α 、 β 地贫最多见。在我国, 地贫也是长江以南各省区人群中发生率最高、危害最为严重的遗传病之

一, 其中广东、广西、海南 3 省区的发病率最高^[1]。除骨髓或造血干细胞移植外, 重症地贫患者目前尚无有效的治疗方法, 需终生输血治疗, 给家庭、社会造成严重的负担。通过遗传筛查、遗传咨询和产前诊断选择性淘汰受累胎儿、预防重症地贫患儿的出生是现实条件下控制该病最为积极有效的应对措施^[1-3]。

地贫的实验室检测、诊断方法很多,可分为常规的血液学方法和分子生物学方法。基因检测技术是目前国内外用于地贫确诊的方法,但存在技术要求条件高,方法繁琐,费用昂贵,基因缺失或突变位点多(多检测常见缺失或突变位点),且尚有未发现的突变位点等问题,不适宜作为常规检测方法广泛应用于临床筛查、诊断。因此,方便、快捷的血液学检测方法,如红细胞平均体积(MCV),红细胞脆性(RCOF)、血红蛋白(Hb)电泳等仍为医疗机构,特别是基层医疗机构所广泛使用,但单一的血液学指标检测灵敏度和特异度均存在不足^[4-5]。本研究以地贫基因检测结果为参比,评价 MCV、RCOF,毛细管 Hb 电泳(Hb-CE)单项或联合检测在孕妇地中海贫血筛查中的应用价值,以期在基层医疗机构提供一种地贫血液学筛查、确诊方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 4 月至 2012 年 6 月在深圳市某三甲医院进行例行产前检查的 263 名孕妇,年龄 22~32 岁,平均(26.9±5.2)岁。每位产检者抽取 1 管 EDTA-K₂ 抗凝血,2 管枸橼酸抗凝血,当天进行血液学常规检测、RCOF 和 Hb-CE 检测,每周 1 次集中进行地贫基因检测,以地贫基因检测结果将研究对象分为非地贫组和地贫组,地贫组又分为 α 地贫组、β 地贫组和 α、β 地贫组。

1.2 方法

1.2.1 MCV 检测 EDTA-K₂ 抗凝静脉血 2 mL,采用 BECKMAN COULTER LH780 全自动血细胞分析仪,严格按照仪器操作规程进行检测,每日用血细胞全血质控物进行质控监测。成人男女正常 MCV 参考值为 80~95 fL。成人取 MCV<80 fL 为截断值。

1.2.2 RCOF 检测 采用中山医科大学遗传教研室的 RCOF 一管定量法试剂,严格按操作说明进行操作。每批检测均设正常对照(以 MCV、MCH、MCHC 均正常的全血标本为正常对照),正常参考值为溶血百分率大于或等于 60%。取溶血百分率小于 60%为截断值。

1.2.3 Hb-CE 检测 采用 Minicap 毛细管电泳仪(法国 Sebia 公司)及原厂配套试剂,严格按说明书进行操作。成人正常参考值范围为 Hb A2 2.5%~3.5%、Hb A>94.5%、Hb F<2.0%且无异常血红蛋白条带。成人 Hb A2>3.5%或 Hb A2<2.5%,或 Hb F>2%,或发现有异常血红蛋白带(Hb H)为截断值。

1.2.4 地中海贫血基因检测 提取外周血白细胞 DNA 进行基因检测分析。α、β 地贫基因诊断试剂盒由亚能生物(深圳)有限公司提供,严格按说明书进行操作,α 地贫基因分析检测缺失型基因,用 GAP-PCR 法检测 3 种常见缺失(-α3.7,-α4.2,-SEA),β 地贫基因分型用反向点杂交法检测中国人常见的 17 个位点的突变基因型(β0 包括 Int, CD41-42, CD31, CD14-15, CD17, CD71-72, IVS-I-1, CD43, CD27/28; β+ 包括 IVS-II-654,-28,-29,-30,-32,CAP, IVS-I-5, βE)。

1.3 诊断、评价标准 以基因检测结果作为地贫诊断参比标准。MCV、RCOF、Hb-CE 3 项血液学指标以各指标截断值为判定标准。联合检测评价包括平行联合检测评价和系列联合检测评价。3 种血液学检测方法组合中,任何一种检测方法出现阳性结果,即判定为平行联合检测阳性;所有的检测方法出现阳性结果判定为系列联合检测阳性。采用灵敏度(sensitivity, Se)、特异度(specificity, Sp)、阳性预测值(positive predictive value, PPV)、阴性预测值(negative predictive value, NPV)、准确度(accuracy, Ac)对方法进行评价。

1.4 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 地贫基因检测结果 见表 1。

2.2 MCV、RCOF、Hb-CE 单项检测结果 分别单独以 MCV、RCOF、Hb-CE 检测 Hb A2 截断值判断,地贫阳性数分别为 72、63 和 48 例,以基因检测结果为参比,RCOF 阳性数最多,Hb-CE 阳性数最少,见表 1。地贫组、非地贫组的 MCV、RCOF 值分别为(71.44±9.57)fL、(41.79±15.47)%和(87.47±7.63)fL、(71.27±8.61)%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。非地贫组、α 地贫组和 β 地贫组 Hb A2 均值分别为(3.03±0.27)%、(2.62±0.54)%以及(6.10±0.70)%,β 地贫组 Hb A2 值明显升高($P<0.05$),α 地贫组 Hb A2 明显降低。α 地贫、β 地贫及非地贫产检孕妇 Hb A2 检测结果分布见表 2。

3 种试验单独检测,RCOF 用于地贫检测时具有较好的灵敏度、特异度、阴性预测值和准确度;总体而言,Hb-CE 检测地贫具有较高的特异度,但灵敏度差,但其用于 β 地贫的检测,灵敏度和特异度均达到 100%,结果见表 1~3。

表 1 MCV、RCOF、Hb-CE 单项试验地贫阳性检测结果(*n*)

组别	<i>n</i>	MCV		RCOF		Hb-CE	
		+	-	+	-	+	-
非地贫组	207	26	181	14	193	8	199
地贫组							
α 地贫	37	29	8	31	6	11	26
β 地贫	17	15	2	16	1	17	0
αβ 地贫	2	2	0	2	0	2	0
合计	56	46	10	49	7	30	26

+: 阳性数, -: 阴性数。

表 2 α 地贫与 β 地贫及非地贫组 Hb A2 检测结果分布(*n*)

组别	<2.5%	2.5~3.5%	>3.5%	合计
非地贫组	8	199	0	207
地贫组				
α 地贫组	11	26	0	37
β 地贫组	0	0	17	17
αβ 地贫	0	0	2	2
合计	11	26	19	56

表 3 MCV、RCOF、Hb-CE 单项试验检测地贫的各项评价指标(%)

单项血液学检测	Se	Sp	PPV	NPV	Ac
MCV	82.14	87.44	63.89	94.76	86.31
RCOF	87.50	93.23	77.78	96.50	92.01
Hb-CE	53.57	96.13	78.95	88.44	87.07

2.3 MCV、RCOF、Hb-CE 联合试验检测 MCV、RCOF、Hb-CE 联合试验检测结果见表 4。与单项血液学试验结果相比,RCOF 和 MCV 或 Hb 电泳两两平行联合或者三者平行联合可明显提高检测灵敏度、阴性预测值($P<0.05$),三项检测平行联合检测灵敏度、阴性预测值均为 100.00%,但特异度和阳性预测值有所下降;系列联合可明显提高检测特异度和阳性预测

值($P<0.05$),但灵敏度和阴性预测值有所下降。联合试验用于产前检测地贫的综合评价见表 5、6。

表 4 MCV、RCOF、Hb-CE 联合试验检测地贫结果(n)

组别	n	MCV+RCOF		MCV+Hb-CE		RCOF + Hb-CE		MCV+RCOF+Hb-CE	
		平行(+)	系列(+)	平行(+)	系列(+)	平行(+)	系列(+)	平行(+)	系列(+)
非地贫组	207	35	5	29	5	21	1	38	1
地贫组									
α 地贫	37	35	25	31	9	35	7	37	7
β 地贫	17	17	14	17	15	17	16	17	14
$\alpha\beta$ 地贫	2	2	2	2	2	2	2	2	2
合计	56	54	41	50	26	54	25	56	23

表 5 MCV、RCOF、Hb-CE 平行联合试验检测地贫的评价指标(%)

平行试验组合方式	Se	Sp	PPV	NPV	Ac
MCV+RCOF	96.43	83.01	60.67	98.85	85.93
MCV+Hb-CE	89.29	85.99	63.29	96.74	86.69
RCOF+Hb-CE	96.43	89.86	72.00	98.94	91.25
MCV+RCOF+Hb-CE	100.0	81.64	59.57	100.0	85.55

表 6 MCV、RCOF、Hb-CE 系列联合试验检测地贫的评价指标(%)

系列试验组合方式	Se	Sp	PPV	NPV	Ac
MCV+RCOF	73.21	97.58	89.13	93.09	92.40
MCV+Hb-CE	46.43	97.58	83.87	87.07	86.69
RCOF+Hb-CE	44.64	99.52	96.15	86.92	87.83
MCV+RCOF+Hb-CE	41.07	99.52	95.83	86.19	87.07

3 讨 论

地贫是由于血红蛋白珠蛋白链合成部分或完全受抑而引起的遗传性慢性溶血性贫血,除 Hb 成分、含量及电荷情况发生改变外,幼红细胞利用铁也发生障碍,主要是原卟啉与铁结合障碍,血象也会发生相应的变化,主要表现为小细胞低色素性贫血,MCV 降低。此外,由于多余的珠蛋白链沉附于红细胞内表面,使红细胞膜的物理特性发生改变,如渗透张力增加,脆性降低。因此,许多研究认为 MCV、红细胞脆性及 Hb 电泳含量检测对地贫携带者筛查有一定价值^[4-10]。但由于不同类型和程度的地贫对上述参数和物理特性的影响程度不一样,缺铁性贫血以及某些内科疾病等也会影响 MCV 及红细胞脆性等参数,导致它们对地贫检测缺乏足够的灵敏度和(或)特异性^[6,8,11]。

本研究中 α 地贫检出率相对较高(14.07%),占所有地贫检出者中的 66.1%,其中 21 例 α 地贫标准型 MCV 均小于截断值 80 fL,但 16 例静止型 α 地贫中,8 例(50.0%)MCV 值高于截断值,与文献^[4]报道相似。上述结果导致了 MCV 单项检测灵敏度和特异度均低于 90%。单独 Hb-CE 对于检测地贫灵敏度低至不可接受,主要归因于 α 地贫检出者中,Hb A2 处于正常范围的比例过高(70.3%,26/37),只有 11 例低于 2.5%。在非地贫组中,约 3.9%的非地贫孕妇 Hb A2<2.5%,原因在于缺铁性贫血及其他血红蛋白合成障碍性疾病也可造成 Hb A2 减低。有学者提出,Hb A2 浓度可作为继基

因检测之后单纯 β 地贫检测的一个金标准并被广泛应用^[9-10]。在本研究中,17 例单纯 β 地贫携带者,毛细管电泳 Hb A2 均大于 4.8%,明显高于截断值 3.5%,显示出近 100%的灵敏度、特异度和准确度,与文献^[12]报道类似。由此可见,Hb-CE 检测 Hb A2 可作为筛查诊断单纯 β 地贫的一种方法,但在某些已知突变的单纯 β 地贫携带者中,存在 Hb A2 浓度正常的病例,应引起重视^[9]。3 个单项试验中,RCOF 的灵敏度和准确度高,但特异度相对于 Hb-CE 低;Hb-CE 特异度高,对于确诊地中海贫血的能力相对较强。

虽然基因检测技术目前是国内外用于明确诊断地贫的方法,但目前已知的与地贫相关的基因突变或缺失达 200 多种,在我国人群中已发现有 30 多种^[13]。而目前临床常用的地贫基因诊断试剂盒均只能检测最为常见的基因突变或缺失,而不能检出少见或未知突变位点,也难以对所有特定人群、所有的基因突变进行检测,而且基因检测技术具有条件要求高,操作繁琐,费用高等不足。因此,血液学指标在某种程度上仍是不可或缺的筛查、诊断方法。在基层、边远地区医疗机构,也需要仪器设备易得、技术要求不高,简单、易行且准确可靠的地贫筛查、诊断方法。

本研究在基因确诊的基础上,全面评价了 MCV、RCOF、Hb-CE 联合检测对于地贫的诊断价值。数据分析表明,MCV 和 RCOF,RCOF 和 Hb-CE 平行试验组合以及三者平行试验组合均可明显提高检测灵敏度,同时具有较高的阴性预测值,但在灵敏度提高的同时,特异性降低。值得注意的是,三者平行联合,敏感度及阴性预测值均为 100.0%,对于阴性结果,可基本排除地贫。系列联合中,无论是两两联合还是三者联合,均可取得较高的特异性,其中 RCOF 和 Hb-CE 联合,MCV、RCOF 和 Hb-CE 联合特异性高达 99.52%,阳性预测值高于 95%,但是系列联合可导致敏感度明显下降,作者的研究结果与文献^[7]报道的结果类似。本研究的一个不足之处在于用于评价的地贫携带者数量偏少,可能带来偏倚。

平行联合试验较单项试验明显提高诊断的灵敏度,但降低特异性,漏诊率低,适用于地中海贫血的筛查。而系列联合试验较单项试验明显提高诊断的特异度,误诊率降低,但增加了漏诊率,在确诊地中海贫血中更有价值。因此,在产前检查筛查地中海贫血中,可综合分析联合检测结果,以减少漏诊和误诊,必要时进行地中海贫血基因的检测。MCV、RCOF 和 Hb-CE 联合试验相对基因诊断而言,简单、经济,适用于各医院,可有效避免重型地中海贫血患儿的出生,提高出生人口质量。

参考文献

[1] 周玉球,莫秋华,卢金汉,等.基于社区水平的珠(下转第 2525 页)

0.4 μ L,下游引物 0.4 μ L, cDNA 2 μ L,补足双蒸水至 20 μ L。95 $^{\circ}$ C 预变性 30 s,95 $^{\circ}$ C 变性 5 s,55 $^{\circ}$ C 退火 20 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 15 s,40 个循环,在延伸阶段检测荧光信号。后 95 $^{\circ}$ C 1 s,65 $^{\circ}$ C 30 s,95 $^{\circ}$ C 1 s 进行熔解曲线分析。根据 $2^{-\Delta Ct}$ 值做 mRNA 表达的相对定量分析。

1.7 统计学处理 采用 SPSS14.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

健康对照组外周血单个核细胞 ROR γ t mRNA 表达为 0.31 ± 0.13 ,乙型肝炎组为 1.23 ± 0.25 ,肝硬化组为 1.36 ± 0.21 ,肝癌组为 1.42 ± 0.27 。乙型肝炎、肝硬化和肝癌组外周血单个核细胞 ROR γ t mRNA 表达与健康对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。乙型肝炎、肝硬化和肝癌组之间外周血单个核细胞 ROR γ t mRNA 表达比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 乙型肝炎、肝硬化和肝癌患者外周血单个核细胞 ROR γ t mRNA 表达($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ROR γ t mRNA
健康对照组	30	0.31 ± 0.13
乙型肝炎组	63	$1.23 \pm 0.25^*$
肝硬化组	56	$1.36 \pm 0.21^*$
肝癌组	52	$1.42 \pm 0.27^*$

* : $P < 0.01$,与健康对照组比较。

3 讨 论

乙型肝炎发病机制十分复杂,宿主免疫调节紊乱是导致不能有效清除病毒、病情迁延不愈的重要原因,肝硬化和肝癌与乙型肝炎关系密切。许多研究表明 Th1、Th2 细胞亚群的比例失衡、功能失调是导致乙型肝炎、肝硬化和肝癌发病的重要因素。

Th17 细胞是一类不同于 Th1 和 Th2 的 CD4 $^{+}$ T 细胞新亚群,此类细胞以分泌 IL-17 为主而得名。ROR γ t 是控制 Th17 细胞分化的特异转录因子,对 Th17 细胞分化起关键作用,编码于 Rorc 位点^[2],为维 A 酸相关-孤儿核激素受体家族成员,

对致病性 Th17 细胞的分化中起关键作用^[1],并维持 Th17 细胞的分泌功能^[5]。

Th17 细胞作为炎症细胞,在参与炎症和自身免疫性疾病的病理进程中发挥了重要的作用。大量证据表明 ROR γ t 在乙型肝炎、肝硬化和肝癌的发生、发展中具有重要的作用。乙型肝炎是一种长期的慢性炎症,是机体免疫受到损害的一种表现。本研究显示,乙型肝炎、肝硬化和肝癌组外周血单个核细胞 ROR γ t mRNA 表达与健康对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。当 ROR γ t 表达增强时,T 细胞的分化趋向于 Th17 细胞易于发生炎症损伤,容易造成慢性乙型肝炎,随后发展为肝硬化,慢性炎症长期不愈可诱导肿瘤的发生而发展成为肝癌^[6]。

综上所述,Th17 细胞特异转录因子 ROR γ t 在乙型肝炎、肝硬化和肝癌外周血单个核细胞中高表达,很可能是 ROR γ t 参与了乙型肝炎、肝硬化和肝癌的免疫进程,ROR γ t 在乙型肝炎、肝硬化和肝癌的发生、发展中具有重要的作用。

参考文献

[1] Langrish CL,Chen Y,Blumenschein WM,et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation[J]. JEM, 2005,201(3):233-240.
[2] Ivanov II,McKenzie BS,Zhou L,et al. The orphan nuclearreceptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells[J]. Cell,2006,126(11):1121-1133.
[3] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会和肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝病杂志,2000,8(5):324-329.
[4] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志,2001,19(1):56-62.
[5] Manel N,Unutmaz D,Littman DR. The differentiation of human Th-17 cells requires transforming growth factor- β and induction of the nuclear receptor ROR γ t[J]. Nat Immunol, 2008,9(4):641-649.
[6] Rizvi M,Pathak D,Freedm an JE,et al. CD40-CD40ligand interactions in oxidative stress inflammation and vascular disease[J]. Trends Mol Med,2008,14(12):530- 538.

(收稿日期:2013-02-25)

(上接第 2523 页)

海市大人人群中地中海贫血的遗传筛查和产前诊断[J]. 中华医学遗传学杂志,2008,25(3):256-261.
[2] Liao C,Mo QH,Li J,et al. Carrier screening for alpha- and beta-thalassemia in pregnancy: the results of an 11-year prospective program in Guangzhou Maternal and Neonatal hospital[J]. Prenat Diagn,2005,25(2):163-171.
[3] Samavat A,Modell B. Iranian national thalassaemia screening programme[J]. BMJ. 2004,329(7435):1134-1137.
[4] 蔡稔,梁昕,潘莉珍,等. 血液学指标在育龄人群地贫筛查中的诊断价值[J]. 中国优生与遗传杂志,2003,11(1):129-132.
[5] 丁高依,郑雁坚,王治伟. MCV、MCH 和 RDW 对孕前期筛查地中海贫血的意义[J]. 白求恩军医学院学报,2011,9(3):163-166.
[6] 邓捷,刘新质,刘颖琳,等. 应用平均红细胞体积测定法及红细胞脆性—管定量法筛查地中海贫血[J]. 中华妇产科杂志,2000,35(6):610-612.
[7] 何雅军,马福广,杨小华. 2000 例血红蛋白全自动琼脂糖凝胶电泳检测血红蛋白异常结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2001,12(3):24-25.
[8] Sirichotiyakul S,Wanapirak C,Srisupundit K,et al. A comparison

of the accuracy of the corpuscular fragility and mean corpuscular volume tests for the alpha-thalassemia 1 and beta-thalassemia traits [J]. Int J Gynaecol Obstet,2009,107(1):26-29.
[9] Mamtani M,Jawahirani A,Das K,et al. Bias-corrected diagnostic performance of the naked-eye single-tube red-cell osmotic fragility test (NESTROFT): an effective screening tool for beta-thalassemia [J]. Hematology,2006,11(4):277-286.
[10] Dumars KW,Boehm C,Eckman JR,et al. Practical guide to the diagnosis of thalassemia. Council of Regional Networks for Genetic Services (CORN) [J]. Am J Med Genet,1996,62(1):29-37.
[11] Sirichotiyakul S,Maneerat J,Sa-nguanseemsri T,et al. Sensitivity and specificity of mean corpuscular volume testing for screening for alpha-thalassemia-1 and beta-thalassemia traits[J]. J Obstet Gynaecol Res,2005,31(3):198-201.
[12] Chang PL,Kuo IT,Chiu TC,et al. Fast and sensitive diagnosis of thalassemia by capillary electrophoresis[J]. Anal Bioanal Chem, 2004,379(3):404-410.

(收稿日期:2013-03-13)