

• 临床检验研究论著 •

静止型 α 地中海贫血基因携带者的血液学参数分析*

周艳洁, 刘 鲲, 黄水芬, 吴得生, 何桂琼, 梁 萧
(南宁市人口和计划生育服务中心, 广西南宁 530022)

摘要:目的 探讨平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞 Hb(MCH)及血红蛋白 A₂(HbA₂)筛查静止型 α 地中海贫血的价值。方法 选择单纯性静止型 α 地中海贫血 136 例,其中,缺失突变型 73 例($-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 基因型 51 例, $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 基因型 22 例),点突变基因型 63 例[血红蛋白 Constant Spring(HbCS)46 例, Hb Westmead(HbWS)17 例]。将 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 基因型($n=51$)、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 基因型($n=22$)及 HbWS 基因型($n=17$)静止型 α 地中海贫血基因携带者作为混合组($n=90$)。将 46 例 HbCS 基因型 α 地中海贫血基因携带者作为 HbCS 组,104 例 $-\alpha^{sea}/\alpha\alpha$ 基因型 α 地中海贫血基因携带者作为 $-\alpha^{sea}/\alpha\alpha$ 基因型组,628 例无 α 地中海贫血($\alpha\alpha/\alpha\alpha$)的受检者作为对照组,检测其血 MCV、MCH 及 HbA₂,采用受试者工作特征(ROC)曲线确定各项参数的截割值,评价 MCV、MCH 及 HbA₂ 检测的灵敏度、特异度及准确度。结果 混合组 MCV、MCH 及 HbA₂ 的切割值范围分别为:74.00~86.00 fL、24.50~29.20 pg、 $\leq 2.70\%$ 。HbCS 组 MCV、MCH 及 HbA₂ 的切割值范围分别为:73.00~83.00 fL、24.00~28.00 pg、 $\leq 2.30\%$ 。同一参数筛查两组的灵敏度、特异度及准确度比较,不同的参数筛查同组的灵敏度、特异度及准确度比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。结论 MCV、MCH 及 HbA₂ 对筛查静止型 α 地中海贫血有一定的参考价值。

关键词: α 地中海贫血; 平均红细胞体积; 血红蛋白; 平均红细胞血红蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.21.012

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)21-2816-03

Analysis of hematological parameters of silent α -thalassemia gene carriers*

Zhou Yanjie, Liu Kun, Huang Shuifen, Wu Desheng, He Guiqiong, Liang Xiao

(Nanning Population & Family Planning Service Center, Nanning, Guangxi 530022, China)

Abstract: Objective To investigate the value of mean corpuscular volume(MCV), mean corpuscular Hb(MCH) and hemoglobin A₂(HbA₂) in silent α -thalassemia screening. **Methods** 136 cases of simple and silent α -thalassemia including 73 cases of deletion mutation α -thalassemia(51 cases of $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ genotype and 22 cases of $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ genotype) and 63 cases of point mutation α -thalassemia[46 cases of hemoglobin Constant Spring(HbCS) and 17 cases of Hb Westmead(HbWS)]. Silent α -thalassemia gene carriers including $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ genotype($n=51$), $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ genotype($n=22$) and HbWS genotype($n=17$) were served as mixed group ($n=90$), while 46 gene carriers with HbCS genotype as HbCS group, 104 gene carriers with $-\alpha^{sea}/\alpha\alpha$ genotype as $-\alpha^{sea}/\alpha\alpha$ group and 628 cases of non- α -thalassemia($\alpha\alpha/\alpha\alpha$) as control group. Their blood MCV, MCH and HbA₂ were detected. The receiver operator characteristic(ROC) curve were employed to determine the cutting values of the parameters, and the sensitivity, specificity and accuracy of MCV, MCH and HbA₂ detection were evaluated. **Results** The ranges of cut value of MCV, MCH and HbA₂ in mixed group were 74.00-86.00 fL, 24.50-29.20 pg and $\leq 2.70\%$, respectively, and those in HbCS group were 73.00-83.00 fL, 24.00-28.00 pg and $\leq 2.30\%$, respectively. Differences were all statistical significance($P<0.01$) when compared the sensitivity, specificity and accuracy of screening two groups using the same parameter or screening the same group using different parameters. **Conclusion** MCV, MCH and HbA₂ have certain reference value in screening silent α -thalassemia.

Key words: alpha-thalassemia; mean corpuscular volume; hemoglobin; mean corpuscular hemoglobin

临床上常见的地中海贫血有 α 地中海贫血和 β 地中海贫血, 2 种类型的地中海贫血都分静止型、轻型、中间型和重型。静止型和轻型无贫血症状者属健康人群, 临床上称基因携带者; 中、重型贫血症状较重者, 大部分人需终生输血维持生命, 其中, 重型 α 地中海贫血患者因贫血严重, 大部分在胎儿期夭折, 少部分在出生后几分钟死亡, 因此, 人群中不存在重型 α 地中海贫血。通过平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)、平均红细胞 Hb(mean corpuscular Hb, MCH)分析及血红蛋白(hemoglobin, Hb)电泳(主要分析 HbA₂、HbF 的定量分析及 Hb 电泳出现的异常区带), 能较理想地筛查出 β 地

中海贫血、中间型 α 地中海贫血、轻型 α 地中海贫血及血红蛋白 Constant Spring(hemoglobin Constant Spring, HbCS)(静止型 α 地中海贫血中的一种)^[1-3], 除 HbCS 外, 以上参数对其他静止型 α 地中海贫血的筛查效果有待研究。轻型 α 地中海贫血基因型以 $-\alpha^{sea}/\alpha\alpha$ 基因型为主。静止型 α 地中海贫血基因型包括缺失型突变和点突变, 常见的缺失型突变有 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$, 常见的点突变有 HbCS、Hb Westmead(HbWS)及 Hb Quong Sze(HbQS)。但本研究中未检出 HbQS。检测资料显示, $-\alpha^{sea}/\alpha\alpha$ 基因型 α 地中海贫血基因携带者的 MCV、MCH 明显低于静止型 α 地中海贫血基因携带者及无地

* 基金项目:广西壮族自治区计划生育委员会课题项目(桂人口计生研:01-2010-001);广西壮族自治区卫生厅课题项目(Z2010014)。作者简介:周艳洁(1967~),女,副主任医师,主要从事地中海贫血患儿出生缺陷的干预工作。

中海贫血基因人群,静止型 α 地中海贫血基因携带者的 MCV、MCH 低于无地中海贫血基因人群。本文对不同类型的静止型 α 地中海贫血的红细胞及 Hb 的不同参数进行分析,为临床咨询提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2011 年 12 月在本中心参加地中海贫血筛查及基因检测的南宁市武鸣县已婚待育夫妇为研究对象,经基因检测确诊的单纯性静止型 α 地中海贫血 136 例,其中,缺失突变型 73 例 ($-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 基因型 51 例, $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 基因型 22 例),点突变型 63 例(HbCS 46 例, HbWS 17 例)。由于 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 基因型、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 基因型及 HbWS 基因型 α 地中海贫血基因携带者血液学参数的差异无统计学意义,将这 3 组合并作为混合组 ($n=90$),将 46 例 HbCS 基因型 α 地中海贫血基因携带者作为 HbCS 组,104 例 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 基因型 α 地中海贫血基因携带者作为 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 基因型组。以无地中海贫血基因组作为对照组,评价采用 MCV、MCH 及 HbA₂ 诊断各种静止型 α 地中海贫血的灵敏度、特异度及准确度。所有研究对象均排除 β -地中海贫血基因携带。

1.2 MCV、MCH 及 HbA₂ 的检测方法 分别取上述研究对象 1 mL 静脉血抗凝,用瑞士 Orphee Mythic18 三分类全自动血细胞分析仪检测 MCV、MCH 值。采用法国 SEBIA 公司 Capillarys 2 全自动毛细管电泳仪定量测出 HbA₂ 值。

1.3 检测评价指标 检测评价指标包括灵敏度、特异度及准确度。灵敏度 = $a/(a+c) \times 100\%$, 特异度 = $d/(b+d) \times 100\%$, 准确度 = $(a+d)/(a+b+c+d) \times 100\%$, 其中, a 为混合组或 HbCS 组的阳性数; b 为对照组的阳性数; c 为混合组或 HbCS 组的阴性数; d 为对照组中的阴性数。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,各参数灵敏度与准确度的比较采用 u 检验。采用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC) 曲线确定各项参数的截割值,评价各项参数鉴别静止型 α 地中海贫血和无携带地中海贫血基因的诊断效率。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 红细胞及 Hb 的参数比较 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 基因型组人群 ($n=51$) 的 MCV 为 69.30~90.90 fL, 平均 (82.98 ± 4.12) fL; MCH 为 22.30~33.00 pg, 平均 (27.56 ± 3.92) pg; 红细胞分布宽度 (red blood cell volume distribution width, RDW) 为 10.10%~15.70%, 平均 $(13.91 \pm 2.86)\%$; HbA₂ 为 2.20%~3.40%, 平均 $(2.57 \pm 0.34)\%$ 。 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 基因型组人群 ($n=22$) 的 MCV 为 73.10~93.00 fL, 平均 (83.12 ± 4.08) fL; MCH 为 23.10~30.30 pg, 平均 (27.35 ± 3.63) pg; RDW 为 12.70%~16.20%, 平均 $(13.93 \pm 2.75)\%$; HbA₂ 为 1.80%~3.20%, 平均 $(2.56 \pm 0.41)\%$ 。 HbWS 组人群 ($n=17$) 的 MCV 为 75.60~95.80 fL, 平均 (84.02 ± 4.26) fL; MCH 为 25.40~31.60 pg, 平均 (28.15 ± 3.18) pg; RDW 为 12.90%~15.10%, 平均 $(13.89 \pm 2.81)\%$; HbA₂ 为 2.30%~3.10%, 平均 $(2.60 \pm 0.38)\%$ 。以上 3 组的 4 个参数比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。将以上三组合并为混合组 ($n=90$),混合组人群 ($n=90$) 的 MCV 为 69.30~95.80 fL, 平均 (83.45 ± 4.12) fL; MCH 为 22.30~33.00 pg, 平均 (27.42 ± 3.71) pg; RDW 为 10.10%

~16.20%, 平均 $(13.89 \pm 2.81)\%$; HbA₂ 为 1.80%~3.40%, 平均 $(2.59 \pm 0.52)\%$ 。 HbCS 组人群 ($n=46$) 的 MCV 为 65.00~87.70 fL, 平均 (77.36 ± 4.16) fL; MCH 为 19.30~32.90 pg, 平均 (25.46 ± 3.02) pg; RDW 为 12.60%~18.20%, 平均 $(14.09 \pm 2.62)\%$; HbA₂ 为 1.60%~2.50%, 平均 $(2.12 \pm 0.32)\%$ 。 HbCS 组人群的 MCV、MCH、HbA₂ 均低于前述 3 组 ($P<0.01$)。对照组人群 ($n=628$) 的 MCV 为 62.09~104.00 fL, 平均 (87.02 ± 4.05) fL; MCH 为 17.60~38.40 pg, 平均 (29.96 ± 3.13) pg; RDW 为 9.70%~18.40%, 平均 $(13.42 \pm 2.51)\%$; HbA₂ 为 2.00%~3.50%, 平均 $(2.79 \pm 0.31)\%$ 。 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 基因型组人群 ($n=104$) 的 MCV 为 59.00~77.00 fL, 平均 (66.01 ± 4.02) fL; MCH 为 18.20~26.80 pg, 平均 (21.02 ± 3.82) pg; RDW 为 11.60%~17.10%, 平均 $(14.99 \pm 2.79)\%$; HbA₂ 为 1.60%~3.20%, 平均 $(2.19 \pm 0.63)\%$ 。混合组、HbCS 组、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 基因型组、对照组人群的 RDW 两两比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$); $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 基因型组人群的 HbA₂ 分别与 HbCS 组、混合组人群比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$) 外; 4 组其余参数两两比较,差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。

2.2 混合组各参数的切割值 以对照组和混合组有差异的 MCV、MCH 及 HbA₂ 绘制 ROC 曲线,确定混合组参数截割值分别为: MCV ≤ 86.00 fL, MCH ≤ 29.20 pg, HbA₂ $\leq 2.70\%$ 。以 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 基因型组和混合组有差异的 MCV、MCH 绘制 ROC 曲线,确定混合组参数截割值分别为: MCV ≥ 74.00 fL, MCH ≥ 24.50 pg。混合组 MCV、MCH 及 HbA₂ 的切割值范围分别为: 74.00~86.00 fL、24.50~29.20 pg、 $\leq 2.70\%$ 。

2.3 HbCS 组各参数的切割值 以对照组和 HbCS 组有差异的 MCV、MCH 及 HbA₂ 绘制 ROC 曲线,确定 HbCS 组参数切割值分别为: MCV ≤ 83.00 fL, MCH ≤ 28.00 pg, HbA₂ $\leq 2.30\%$ 。以 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 基因型组和 HbCS 组有差异的 MCV、MCH 绘制 ROC 曲线,确定 HbCS 组参数截割值分别为: MCV ≥ 73.00 fL, MCH ≥ 24.00 pg。HbCS 组 MCV、MCH 及 HbA₂ 的切割值范围分别为: 73.00~83.00 fL、24.00~28.00 pg、 $\leq 2.30\%$ 。

表 1 MCV、MCH 及 HbA₂ 单项检测混合组的结果 (n)

组别	n	MCV		MCH		HbA ₂	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
混合组	90	62	28	71	19	66	24
对照组	628	284	344	224	404	299	329

表 2 MCV、MCH 及 HbA₂ 单项检测 HbCS 组的结果 (n)

组别	n	MCV		MCH		HbA ₂	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
HbCS 组	46	31	15	37	9	42	4
对照组	628	143	485	114	514	26	602

2.4 各参数筛查静止型 α 地中海贫血的效果 MCV、MCH 及 HbA₂ 单项检测混合组的结果见表 1, 单项参数判断 HbCS 组的结果见表 2, 检查的灵敏度、特异度及准确度见表 3。同一参数筛查两组的灵敏度、特异度及准确度比较,差异有统计学

意义 ($P < 0.01$), 不同参数筛查同组的灵敏度、特异度及准确度比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 3 MCV、MCH 及 HbA₂ 单项检测灵敏度、特异度和准确度的比较 (%)

组别	n	MCV			MCH			HbA ₂		
		灵敏度	特异度	准确度	灵敏度	特异度	准确度	灵敏度	特异度	准确度
混合组	90	68.89	54.78	56.55	78.89	64.33	66.16	73.33	52.39	55.01
HbCS 组	46	67.39	77.23	76.56	80.43	81.85	81.75	91.30	95.86	95.55

3 讨 论

地中海贫血是世界上最常见、危害最大的单基因遗传病之一^[4], 是一组常见的常染色体隐性遗传病^[5]。好发于地中海沿岸和印度次大陆等, 中国南方地区(广西、广东、贵州、四川、湖北、湖南、福建、海南及台湾等)发病率也很高^[6], 广西和广东人群 α 地中海贫血基因携带率分别为 17.55% 和 8.53%^[7-8]。广西人群中地中海贫血基因的总携带率为 12.22% ~ 23.02%^[9-11]。目前已发现的 α 地中海贫血的基因突变型至少有 81 种^[12], β 地中海贫血基因突变类型至少有 186 种^[13]。常见 α 地中海贫血基因突变型有 6 种, 常见 β 地中海贫血基因突变类型有 7 种^[14]。

目前, 实验室检测地中海贫血的技术已比较成熟, β 地中海贫血、中间型 α 地中海贫血及 HbCS 通过 Hb 电泳即可诊断, 且准确率达基因检测水平, 只是不能确定基因类型。通过血 MCV 筛查轻型 α 地中海贫血的敏感度和准确性也相当理想^[3]。到目前为止, 各实验室仍未找到理想的筛查静止型 α 地中海贫血的方法(除基因检测外)。常见的静止型 α 地中海贫血基因型有: $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 $\alpha\alpha/\alpha\text{CS}\alpha$ 、 $\alpha\alpha/\alpha\text{WS}\alpha$ 、 $\alpha\alpha/\alpha\text{QS}\alpha$ 。本研究通过对静止型 α 地中海贫血(本研究未检出 $\alpha\alpha/\alpha\text{QS}\alpha$ 基因型)红细胞及 Hb 各项参数分析, 发现血 MCV、MCH 及 HbA₂ 对 HbCS($\alpha\alpha/\alpha\text{CS}\alpha$) 有较好的筛查作用, 表 3 显示以 HbA₂ ≤ 2.30 作为切割值筛查 HbCS 的敏感度为 91.30%, 特异度为 95.86%, 实际特异度没有这么高, 因为 HbCS 组与轻型 α 地中海贫血基因携带者的 HbA₂ 检测值范围几乎重叠, 以 HbA₂ ≤ 2.30 作为切割值筛查出来的是 HbCS 和轻型 α 地中海贫血之和。HbCS 组 MCV、MCH 及 HbA₂ 低于其他类型的静止型 α 地中海贫血, 这是因为绝大多数 CS 突变位于功能较强 $\alpha 2$ 基因, 使 HbCS 的各项参数与轻型 α 地中海贫血接近。3 个参数对混合组也有一定筛查作用, MCH 比 MCV、HbA₂ 的筛查效果较好, 与汪伟山等^[15]的报道一致。

总之, 各项血液参数对静止型 α 地中海贫血的筛查效果不理想, 特异度不高, 这是由于静止型 α 地中海贫血血液学参数与健康人群的重叠区较大, 难以区分。因此, 如果夫妇双方有一方筛查为轻型 α 地中海贫血时, 对方应进行基因检测, 以判断其是否为地中海贫血高风险夫妇, 避免中间型 α 地中海贫血儿的出生。

参考文献

[1] 周艳洁, 阮丽明, 何桂琼, 等. 全自动琼脂糖凝胶电泳检测地中海

贫血 7 500 例结果分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2007, 15(6): 355-357.

[2] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 1998: 49-58.

[3] 周艳洁, 阮丽明, 何桂琼, 等. 广西南宁市农村育龄人群地中海贫血筛查参数的截断值探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(9): 107-108.

[4] 郑美琴, 李伟, 吕建新. 温州地区汉族人群 β -地中海贫血患者 β 珠蛋白基因突变分析[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(3): 236-237.

[5] 麦凤鸣, 颜双鲤. 地中海贫血筛查指标的分析评价[J]. 中华全科医学, 2013, 11(3): 350-351.

[6] 石之麟, 王沙燕, 戴勇. 地中海贫血分子诊断的研究进展[J]. 中国生育健康杂志, 2003, 14(3): 189-190.

[7] 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.

[8] 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.

[9] 邓俊耀, 龙安翼, 李惠. 桂林市城镇育龄人群地中海贫血现状调查[J]. 中华流行病学杂志, 2009, 30(2): 156-158.

[10] 吕福通, 谢丹尼, 陈一君, 等. 广西区计划生育服务网络开展地中海贫血干预经验[J]. 中国计划生育学杂志, 2009, 4(4): 241-242.

[11] 吕静, 江钰霞, 何才通. 地中海贫血筛查指标的分析[J]. 广西医学, 2009, 31(8): 1107-1108.

[12] 莫宗平, 喻长顺, 胡朝晖, 等. α -地中海贫血的基因诊断方法[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(3): 682-684.

[13] Bank A. Regulation of human fetal hemoglobin; Newplayers. New complexities[J]. Blood, 2006, 107(2): 435-443.

[14] 周艳洁, 阮丽明, 何桂琼, 等. 探讨南宁市农村育龄人群地中海贫血筛查方案及基因型分析[J]. 实用预防医学, 2008, 15(4): 984-987.

[15] 汪伟山, 周玉球, 张永良, 等. 静止型 α 地中海贫血红细胞指标临界值的确定及其应用[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2): 147-149.

(收稿日期: 2013-05-18)