·论　著·

新生儿血常规指标在珠蛋白生成障碍性贫血筛查中的应用价值研究*

孔庆铸，袁春雷，彭建明，李丽莲，邓坤仪
（南方医科大学附属中山博爱医院检验科，广东中山 528403）

摘　要：目的　探讨新生儿血红蛋白（Hb）、平均红细胞体积（MCV）、平均红细胞血红蛋白（MCH）及红细胞平均分布宽度变异系数（RDW-CV）等血常规指标在珠蛋白生成障碍性贫血（后简称地贫）筛查中的临床应用价值。**方法**　选取 2015 年 3～12 月，在该院经基因确诊携带有地贫基因的 150 例新生儿（出生 28 d 以内）作为地贫组，同期经确诊排除地贫基因携带的新生儿 150 例作为健康对照组。对 2 组新生儿的血常规相关指标 Hb、MCV、MCH、RDW-CV 进行比较，同时比较 α-地贫及 β-地贫血常规指标的差异。**结果**　携带有地贫基因的新生儿 Hb、MCV、MCH 等检测指标的结果低于健康对照组，但 RDW-CV 高于健康对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。各类型地贫基因携带者中，β-地贫组的 Hb、MCV、MCH 均低于 α-地贫组，差异有统计学意义（$P<0.05$），但两者的 RDW-CV 差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　地贫各基因型 Hb、MCV 和 MCH 呈下降趋势，但 RDW-CV 增加。新生儿血常规指标（Hb、MCV、MCH、RDW-CV）在地贫的筛查中具有重要意义，可用于大规模人群地贫筛查。

关键词：新生儿；　血常规；　珠蛋白生成障碍性贫血；　筛查
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2016.21.013　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**1673-4130(2016)21-2985-03

Application value of neonatal blood routine indexes in screening of thalassemia*

KONG Qingzhu, YUAN Chunlei, PENG Jianming, LI Lilian, DENG Kunyi
(*Department of Clinical Laboratory, Zhongshan Boai Hospital Affiliated of Southern Medical University, Zhongshan, Guangdong* 528403, *China*)

Abstract: Objective　To investigate the clinical value of the blood routine indexes, including hemoglobin (Hb), mean erythrocyte volume (MCV), mean erythrocyte hemoglobin (MCH) and coefficient of variation of the red cell distribution width (RDW-CV) in screening of neonatal thalassemia. **Methods**　A total of 150 newborns (born 28 days or less) who were diagnosed as thalassemia gene carriers were selected as the thalassemia group from March 2015 to December 2015 in the hospital. In the same period, the other 150 healthy newborns were selected as control group. Hb, MCV, MCH and RDW-CV were compared between the two groups and the differences of the blood indexes between thalassemia group and thalassemia group were compared. **Results**　The levels of Hb, MCV and MCH in the newborns carried gene of the thalassemia were lower than those of the control group, but RDW-CV was higher than that of the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of Hb, MCV and MCH of β-thalassemia newborns were lower than that of the α-thalassemia newborns, the differences was statistically significant ($P<0.05$), but there was no significant difference in RDW-CV between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**　The levels of Hb, MCV and MCH of the newborns with thalassemia of different genotypes shows a decreasing trend, but the RDW-CV has increased. The blood routine indexes of the newborns play an important role in the screening for thalassemia, which can be used for large-scale screening of thalassemia.

Key words: newborn;　blood routine;　thalassemia;　screening

珠蛋白生成障碍性贫血（以下简称地贫）是 1 种常见的遗传性溶血性贫血，是人类最常见单基因遗传病之一，主要流行于地中海沿岸、中东及东南亚等地区[1]，在我国多见于广东、广西及云南等省份[2]。由于此类疾病无有效治疗方法，产前筛查与诊断是有效阻止此类重型疾病胎儿出生的有效手段[3]。对于双亲为地贫基因携带者的新生儿，出生后尽早行地贫基因检测对其日后的婚育指导及早期地贫干预具有重要临床意义。本研究对本院 2015 年 3～12 月确诊的地贫基因携带者新生儿 150 例（已排除缺铁性贫血及巨幼细胞性贫血等）与同期健康无贫血症状新生儿 150 例的血常规相关指标进行比较分析。现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　2015 年 3～12 月在本院经地贫基因确诊携带有地贫基因的 150 例新生儿（指出生后 28 d 以内）作为地贫组；选择同期经确诊无地贫基因的健康新生儿 150 例作为健康对照组，入选新生儿已排除缺铁性贫血、巨幼细胞性贫血等可能导致血常规指标显著异常的其他疾病。

1.2　方法　血常规检测用德国西门子 ADVIA2120 全自动血细胞计数仪及其配套试剂，全血基因组提取试剂盒、聚合酶链反应（PCR）扩增基因检测试剂盒、杂交反应膜条等地贫基因检测试剂盒由深圳益生堂生物有限公司提供。采用单管多重 PCR 体系进行地贫基因扩增，结合琼脂糖凝胶电泳和反向点杂交技术检测 3 种 α-珠蛋白基因缺失型及 17 种 β-珠蛋白、3 种 α-珠蛋白基因突变类型。所有操作均由专业检验技术人员严格按照试剂及仪器使用说明书进行，实验室室内质控及室间质评均在控。

*　**基金项目：**广东省中山市科技计划项目（2014A1FC006）。
作者简介：孔庆铸，男，主管技师，主要从事临床检验方面的研究。

1.3　统计学处理　采用 SPSS19.0 统计数据包进行统计学分析，血常规检测指标以($\bar{x}\pm s$)表示，2 组均数比较采用 t 检验，以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　各组血常规指标检测结果　地贫组血常规指标中血红蛋白(Hb)、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白(MCH)均低于健康对照组，但红细胞平均分布宽度变异系数(RDW-CV)高于健康对照组。经统计比较发现，2 组中的各项指标差异均有统计学意义($P<0.05$)，见表 1。

2.2　各类型地贫组血常规指标的比较　150 例地贫中，共有 α-地贫 94 例，β-地贫 53 例，α、β 复合型地贫 3 例，经统计比较发现，β-地贫组的 Hb、MCV、MCH 均低于 α-地贫组，差异有统计学意义($P<0.05$)；但 2 组 RDW-CV 差异均无统计学意义($P>0.05$)，见表 2。

表 1　地贫组与健康组 Hb、MCV、MCH 结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Hb(mg/dL)	MCV(fL)	MCH(pg)	RDW-CV(%)
健康对照组	150	120.62±5.37	95.24±14.19	30.16±4.62	13.48±3.21
地贫组	150	106.39±12.41	86.47±8.25	28.05±3.58	16.82±1.37
t		12.89	6.54	4.42	11.72
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2　各类型珠蛋白生成障碍性贫血血常规指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Hb(mg/dL)	MCV(fL)	MCH(pg)	RDW-CV(%)
α-地贫组	94	110.21±16.86	89.29±7.45	29.02±2.50	17.57±4.13
β-地贫组	53	104.36±15.35	86.30±8.75	27.31±3.42	16.82±3.29
t		2.09	2.19	3.19	1.13
P		0.04	0.03	0.002	0.26

3　讨　论

遗传性 Hb 病是一种威胁人类健康的世界性疾病，近年来遗传性 Hb 病的发病率呈逐年上升趋势[4]。据估计，全球 Hb 异常疾病的基因携带率在所有人群中高达 5.0%，其中有 1.7%携带地贫基因[5]。地贫是 1 种由于珠蛋白基因突变或缺失导致某些珠蛋白链合成减少所引起的遗传性溶血性疾病，属于小细胞低色素贫血的 1 种，根据缺失或突变的类型，可以分为 α 或 β-地贫[6]。由于地贫尚无确切的治疗方法，近年来虽有某些关于干细胞移植用于地贫治疗的报道，但都尚处于临床前的研究阶段[7]。出生前积极干预，防止重型地贫患儿的出生仍是当前地贫防控的主要手段。由于婚前检查不具有强制性，目前婚检覆盖人群不够广泛，因此很难在婚前对地贫基因携带人群进行干预。而仅依靠孕前或孕期检查，对夫妻双方均为地贫基因携带者的人群，还需要穿刺羊水或脐血以确定胎儿是否携带地贫基因及其类型，不仅增加了穿刺流产等风险，也增加了父母的心理精神负担。

近年来，中山市将新生儿地贫筛查纳入新筛体系，让新生儿即明确其是否携带地贫基因及其类型，可影响其成年后的择偶及婚育倾向，具有良好社会及经济效益。由于胎儿出生时将检查血常规，且大量研究表明，地贫患者的 MCV、MCH 降低，RDW-CV 增高。因此，临床上可用 MCV、MCH 作为地贫表型筛查的指标[8]。本科室将 MCV<82 fL、MCH<27 pg 作为地贫初筛阳性指标。

为进一步探讨地贫新生儿与健康新生儿的血常规指标差异，及不同类型地贫新生儿的血常规指标差异，本研究将 150 例经基因确诊的地贫新生儿与同期正常成人进行血常规指标比较分析，结果表明，健康对照组新生儿的 Hb、MCV、MCH 和 RDW-CV 均基本处于正常成人的参考范围内，而地贫组的 Hb、MCV 和 MCH 等血常规指标显著低于健康对照组，但 RDW-CV 却高于健康对照组，2 组患者的血常规指标之间，差异有统计学意义($P<0.05$)。由于地贫组合成珠蛋白肽链的基因存在缺陷，导致珠蛋白肽链合成缺陷，进一步引起 Hb 合成障碍，因此，地贫组的 Hb、MCH 和 MCV 较健康对照组低，但由于地贫患者仅为部分珠蛋白肽链合成障碍，患者体内仍存在大量正常红细胞，因此 RDW-CV 较健康对照组高。本研究结论与姚莉琴等[9]的研究结论一致，也与林文彬等[10]在对脐血研究中的结论相同。

本研究 150 例地贫基因携带者中，α-地贫 94 例，β-地贫 53 例，α、β 复合型地贫 3 例，笔者进一步分类比较发现，β-地贫组的 Hb、MCV、MCH 均低于 α-地贫组，差异有统计学意义($P<0.05$)；但 2 组 RDW-CV 差异无统计学意义($P>0.05$)。这与梁志洪等[11]的报道结果相同，但出现此现象的原因，仍待进一步深入研究证实。本研究中 α、β 复合型地贫仅有 3 例，考虑到标本量过少，可能会对统计结果造成较大影响，故未将 α、β 复合型地贫与单纯的 α 或 β-地贫进行血常规指标比较。

在本研究中，笔者发现，虽然健康对照组整体的新生儿 Hb、MCV、MCH 和 RDW-CV 均基本处于正常成人参考范围内，但部分健康对照组新生儿的 Hb、MCV 和 MCH 等指标高于正常成人参考范围，考虑可能是由于新生儿尚处于应激状态，其 Hb 等代偿性增高。本研究中以成人地贫的筛查标准(MCV<82 fL、MCH<27 pg)筛查新生儿地贫很可能导致漏检，提示在以血常规指标筛查新生儿地贫时，应适当提高其筛查截断值，建议建立本地区新生儿地贫的 MCV、MCH 和 RDW-CV 的筛查标准。李翔等[12]在采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)探讨脐血 MCV、MCH 截断值时发现，α-地贫 MCV、MCH 截断值为 104 fL、34 pg，β-地贫为 110 fL、36 pg，显著高于成人的 MCV、MCH 指标，笔者认为，此研究方法可借鉴到新生儿中。

(下转第 2989 页)

率同步升高($P<0.05$)。HPV E6/E7 mRNA 检测对于高危宫颈病变有较高阳性检出率(83.3%),而在一般宫颈病变中的阳性检出率较低。表明不同宫颈病变级别 HPV E6/E7 mRNA 拷贝值差异有统计学意义,HPV E6/E7 mRNA 表达随宫颈病变级别升高呈上升趋势。

综上所述,宫颈细胞 HPV E6/E7 mRNA 诊断可较大程度降低过度检查和治疗的可能性,诊断 CINⅡ+的准确性较高,可降低宫颈病变的漏诊率,对于宫颈病变的诊断有较高临床应用价值。提示高危型 HPV E6/E7 mRNA 若呈阳性,需引起重视,以防漏诊宫颈癌。但是,此种方式能否真正作为宫颈病变诊断的首选方案进行大范围使用,仍需要进行更大样本的检验,方可得出结论。

参考文献

[1] 李玲,张秋莹,刘杨. 人乳头状瘤病毒持续感染状态下 E6、E7 蛋白 mRNA 在宫颈癌不同分期的表达结果[J]. 检验医学与临床,2016,4(4):514-516.

[2] 何晓清,唐跃华,胡惠军,等. 惠州地区高危型 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌筛查中的临床意义[J]. 检验医学与临床,2016,3(3):334-335.

[3] 陈法,何保昌,黄江峰,等. HPV 感染对口咽癌无病生存期影响的 Meta 分析[J]. 肿瘤防治研究,2016,43(1):30-34.

[4] 郑蓓佳,陈琪,顾华敏. 高危型人乳头状瘤病毒联合 TCT 检测在宫颈癌早期筛查中的应用[J]. 中国卫生检验杂志,2016,02(2):247-249.

[5] 杨燕芬,邱毅,佟雁,等. HPV 多重感染与宫颈病变的关系研究[J]. 中国妇幼保健,2016,2(2):254-256.

[6] 闫振宇,安玉英,张澍,等. 高危型人乳头状瘤病毒感染检测与宫颈病变影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2016,1(1):161-163.

[7] Rosa C, Patrick P, Gabriel D, et al. Cervical cancer screening in developing countries at a crossroad: emerging technologies and policy choices[J]. World J Clin Oncol, 2015, 6(6): 281-290.

[8] 陈海迎,郑小冬,郭敏,等. 高危型人乳头瘤病毒 E6/E7 检测在宫颈细胞学 ASC-US 分流管理中的应用[J]. 中国妇幼保健,2015,30(35):6186-6188.

[9] 王一羽,王立宏,李军,等. 陕西省商洛地区 HPV 感染状况和分型特征[J]. 现代肿瘤医学,2016,2(2):288-291.

[10] 张博,张颖,牛力春,等. 液基细胞学联合 HPV mRNA 检测对宫颈癌的诊断价值[J]. 现代肿瘤医学,2016,1(1):118-122.

[11] 朱方培,任青玲. 宫颈癌及癌前病变早期筛查的新进展[J]. 现代肿瘤医学,2016,1(1):149-152.

[12] 韦彩素,李建湘,蓝燕,等. 人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA 表达水平与宫颈病变病理级别的相关性分析[J]. 广西医学,2015(11):1559-1561.

(收稿日期:2016-02-06　修回日期:2016-04-26)

(上接第 2986 页)

综上所述,由于血细胞分析在普通医院门诊中的应用极广,近几年来,血常规检测中的 MCV、MCH 已作为地贫筛查的重要指标并得到广泛应用。血常规筛查地贫具有操作简便、快速、费用低、敏感性高且不易漏诊等优点,尤其适用于基层医院。本研究结果表明,血常规 MCV、MCH 等指标可作为地贫的初步筛查指标,在临床积极推广。

参考文献

[1] Weatherall D. 2003 William Allan Award address, the thalassemias: the role of molecular genetics in an evolving global health problem[J]. Am J Hum Genet, 2004, 74(3): 385-392.

[2] 王燕燕,李晓辉,徐西华. 地中海贫血诊治进展与我国现状[J]. 中国实用儿科杂志,2013,28(6):473-476.

[3] Olivieri NF, Brittenham GM. Management of the thalassemias[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013, 3(6): 671-674.

[4] Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem[J]. Bull World Health Organ, 2001, 79(8): 704-712.

[5] Muncie HJ, Campbell J. Alpha and beta thalassemia[J]. Am Fam Physician, 2009, 80(4): 339-344.

[6] Behdani F, Badiee Z, Hebrani P, et al. Psychological aspects in children and adolescents with major thalassemia: a case-control study[J]. Iran J Pediatr, 2015, 25(3): e322.

[7] Goss C, Giardina P, Degtyaryova D, et al. Red blood cell transfusions for thalassemia: results of a survey assessing current practice and proposal of evidence-based guidelines[J]. Transfusion, 2014, 54(7): 1773-1781.

[8] Bordbar E, Taghipour M, Zucconi BE. Reliability of Different RBC Indices and Formulas in Discriminating between beta-Thalassemia Minor and other Microcytic Hypochromic Cases[J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2015, 7(1): e2015022.

[9] 姚莉琴,浦剑,邹团标,等. 红细胞参数在儿童地中海贫血筛查中的价值探讨[J]. 检验医学与临床,2010,7(15):1572-1574.

[10] 林文彬,何小洪,陈培松,等. 脐血 MCV、MCH 和 RDW 在地中海贫血产前筛查中的应用价值[J]. 中国卫生检验杂志,2015,25(22):3798-3800.

[11] 梁志洪,王云秀,刘冬冬,等. 广东地区地中海贫血基因携带者全血细胞计数结果分析[J]. 热带医学杂志,2014,14(7):846-849.

[12] 李翔,尹爱华,江静波,等. 脐带血红细胞 MCV 和 MCH 筛查新生儿地中海贫血的可行性研究[J]. 生命科学研究,2014,18(3):241-245.

(收稿日期:2016-05-08　修回日期:2016-06-28)