

• 论 著 •

广州和佛山地区珠蛋白生成障碍性贫血患者红细胞参数方程的多中心研究

尚陈宇¹, 姚亚男², 薛家权³, 柯培锋¹, 黄 迪^{1△}

1. 广州中医药大学第二附属医院检验医学部, 广东广州 510120; 2. 广东省人民医院检验科, 广东广州 510080;
3. 广东省佛山市禅城区中心医院检验科, 广东佛山 528031

摘要:目的 建立鉴别和筛查广州和佛山地区珠蛋白生成障碍性贫血患者的红细胞参数方程, 评估其鉴别和筛查效能。方法 收集 2017—2021 年在广东广州和佛山三家医院就诊的珠蛋白生成障碍性贫血患者 3 026 例作为珠蛋白生成障碍性贫血组, 缺铁性贫血(IDA)患者 1 044 例作为 IDA 组, 门诊普通患者和体检者 14 638 例作为对照组。检测所有受试者的红细胞计数(RBC)、红细胞分布宽度(RDW)、血红蛋白(Hb)、血细胞比容(HCT)、红细胞平均体积(MCV)、红细胞平均血红蛋白(MCH)、红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)。采用多因素 Logistic 回归分析建立珠蛋白生成障碍性贫血-IDA 的鉴别方程(简称 GF), 计算 GF 用于鉴别珠蛋白生成障碍性贫血和 IDA 的准确度、灵敏度和特异度; 采用整体鉴别指数(IDI)和净重新分类指数(NRI)指标评价其鉴别效能。采用多因素 Logistic 回归分析建立珠蛋白生成障碍性贫血-IDA 的筛查方程(简称 STF), 计算 STF 作为珠蛋白生成障碍性贫血筛查指标时的各种性能指标。结果 拟合的鉴别方程为 $GF = 0.291 \times MCH - 0.135 \times MCV + 0.985 \times RBC + 0.13 \times RDW + 0.491 \times MCHC$ 。该方程鉴别珠蛋白生成障碍性贫血的最佳临界值为 18.73, 约登指数为 0.597, 曲线下面积(AUC)为 0.874, 与其他文献方程之间的差异有统计学意义($P < 0.05$), GF 的 IDI 和 NRI 值均大于其他方程。拟合的筛选方程为 $STF = 5.034 \times RBC + 0.21 \times Hb + 0.187 \times MCV + 0.088 \times RDW - 0.144 \times MCH - 0.062 \times MCHC - 60.2337 \times HCT$, 该方程筛查珠蛋白生成障碍性贫血的 AUC 为 0.876, 阴性预测值为 96.64%。结论 在广州和佛山地区, 相比于其他文献的鉴别方程, GF 鉴别珠蛋白生成障碍性贫血和 IDA 的效果更好。STF 用于筛查珠蛋白生成障碍性贫血时, 漏诊率较低, 可作为广州和佛山地区珠蛋白生成障碍性贫血初筛指标。

关键词:珠蛋白生成障碍性贫血; 缺铁性贫血; 红细胞参数方程

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.10.016 **中图法分类号:**R556

文章编号:1673-4130(2022)10-1226-08 **文献标志码:**A

A multicenter study of the erythrocyte parameter equation in patients with dysglobinogenic anemia in Guangzhou and Foshan

SHANG Chenyu¹, YAO Ya'nan², XUE Jiaquan³, KE Peifeng¹, HUANG Di^{1△}

1. Department of Laboratory Medicine, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510120, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 3. Department of Clinical Laboratory,

Foshan Chancheng District Central Hospital, Foshan, Guangdong 528031, China

Abstract: Objective To establish an erythrocyte parameter equation for the identification and screening of patients with dysglobinogenic anemia in Guangzhou and Foshan, and to evaluate its identification and screening efficiency. **Methods** A total of 3 026 patients with thalassemia from 2017 to 2021 in three hospitals in Guangzhou and Foshan were collected as the thalassemia group, 1 044 patients with iron deficiency anemia (IDA) as the IDA group, and 14 638 outpatient general patients and examiners served as the control group. The red blood cell count (RBC), red blood cell distribution width (RDW), hemoglobin (Hb), hematocrit (HCT) mean red blood cell volume (MCV), mean red blood cell hemoglobin (MCH) and mean red blood cell hemoglobin concentration (MCHC) of all subjects were detected. Multivariate Logistic regression analysis was used to es-

establish the differential equation of thalassemia-IDA (referred to as GF). Accuracy, sensitivity, and specificity of calculated GF for differentiating thalassemia from IDA. The overall identification index (IDI) and net reclassification index (NRI) were used to evaluate the identification performance. Multivariate Logistic regression analysis was used to establish the screening equation of thalassemia-IDA (referred to as STF), and various performance indicators of STF as a screening index for thalassemia were calculated. **Results** The fitted discriminant equation was $GF = 0.291 \times MCH - 0.135 \times MCV + 0.985 \times RBC + 0.13 \times RDW + 0.491 \times MCHC$. The optimal critical value of this equation to identify thalassemia was 18.73, Youden's index was 0.597, and the area under the curve (AUC) was 0.874, which was significantly different from other equations in literature ($P < 0.05$), the IDI and NRI values of GF were larger than those of the other equations. The fitted screening equation was $STF = 5.034 \times RBC + 0.21 \times Hb + 0.187 \times MCV + 0.088 \times RDW - 0.144 \times MCH - 0.062 \times MCHC - 60.2337 \times HCT$, the AUC of this equation for screening thalassemia was 0.876, and the negative predictive value was 96.64%. **Conclusion** In Guangzhou and Foshan, GF is more effective in distinguishing thalassemia and IDA than other literatures. When STF is used to screen thalassemia, the missed diagnosis rate is low, and it can be used as a primary screening index for thalassemia in Guangzhou and Foshan.

Key words: thalassemia; iron deficiency anemia; red blood cell parameter equation

珠蛋白生成障碍性贫血和缺铁性贫血(IDA)均为小细胞低色素性贫血。两者临床症状及血常规检测结果相似,可根据血红蛋白电泳、基因检测及血清铁蛋白结果对两者进行鉴别诊断,但这些诊断不适合广大基层医疗单位大规模应用。因此,一些学者将血常规结果中的某些参数联合,建立方程,通过简单计算便可用于两种疾病的鉴别。由于珠蛋白生成障碍性贫血具有高度的遗传异质性,基因突变类型和突变频率随地域和人种变化出现明显的地域和种族差异,导致各种方程的迁移性不强。广东省珠蛋白生成障碍性贫血基因的携带率在 17% 左右,部分地区甚至高达 21%^[1],因此,研究适用于本地区的珠蛋白生成障碍性贫血鉴别方程十分有必要。

我国大力推行分级诊疗制度,鼓励常见病、多发病患者首先到基层医疗卫生机构就诊。血常规作为目前最普遍、最经济的检验项目之一,可在珠蛋白生成障碍性贫血筛查方面挖掘更大价值。因此,探索适合基层医疗单位的珠蛋白生成障碍性贫血筛查方程,具有一定的经济价值和社会效益。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017—2021 年在广州中医药大学第二附属医院、广东省人民医院和广东省佛山市禅城区中心医院进行珠蛋白生成障碍性贫血基因检测的患者。排除标准:(1)近期有献血史,或有输血、严重出血等血液系统相关疾病史;(2)妊娠;(3)使用过治疗贫血的相关药物;(4)罹患肿瘤、白血病等恶性疾病;(5)严重肝、肾疾病。同期收集来该院门诊就医的普通患者及体检健康者。

1.2 分组 根据出院诊断书的诊断结论,将所有患者分为 3 组,珠蛋白生成障碍性贫血组、IDA 组和对

照组。珠蛋白生成障碍性贫血组:排除 IDA 并经珠蛋白生成障碍性贫血基因检测为阳性的患者(含单纯 α 、 β 珠蛋白生成障碍性贫血及合并基因型的珠蛋白生成障碍性贫血患者),共计 3 026 例。IDA 组:珠蛋白生成障碍性贫血 PCR 检查为阴性,血红蛋白(Hb)水平 < 12 g/dL 的女性, $Hb < 13$ g/dL 的男性,并且血清铁水平 $< 10.6 \mu\text{mol/L}$,血清铁蛋白水平 $< 12 \mu\text{g/L}$ 的 IDA 患者,共计 1 044 例。对照组:排除珠蛋白生成障碍性贫血且血清铁蛋白水平 $\geq 12 \mu\text{g/L}$ 的体检者及门诊普通患者,共计 14 638 例。

1.3 实验室检查 珠蛋白生成障碍性贫血:主要使用美国 BIO-RAD 公司的基因扩增仪、凝胶电泳系统和凝胶成像系统及深圳亚能公司生产的全血 DNA 快速提取试剂盒和 α 、 β 珠蛋白生成障碍性贫血分型试剂盒进行珠蛋白生成障碍性贫血基因分析。IDA:使用化学发光分析仪(美国雅培 ARCHITEC i2000 SR、SIEMENS XPT)进行血清铁蛋白水平检测。使用美国 Beckman 5811 及迈瑞 BS0 生化分析仪及其配套试剂进行血清铁水平检测。红细胞参数:使用深圳迈瑞 6800 血液学分析仪及 SYSMEX XN2000 进行全血分析,检测红细胞计数(RBC)、红细胞分布宽度(RDW)、血细胞比容(HCT)、Hb、红细胞平均体积(MCV)、红细胞平均血红蛋白(MCH)、红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行处理和分析。采用 Shapiro-Wilk 方法验证数据正态性,不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;采用多因素 Logistic 回归分析具有统计学意义的参数,建立广州和佛山地区的珠蛋白生成障碍性贫血-IDA 鉴别方

程(简称 GF)和珠蛋白生成障碍性贫血-IDA 筛查方程(简称 STF)。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析诊断珠蛋白生成障碍性贫血的曲线下面积(AUC)、特异度、灵敏度、约登指数。分别将不同文献方程获得的灵敏度与特异度与 GF 进行比较,计算整体鉴别指数(IDI)和净重新分类指数(NRI),评价 GF 鉴别珠

蛋白生成障碍性贫血的改善能力。

2 结 果

2.1 鉴别方程收集 查阅文献共收集了 24 个基于红细胞参数的珠蛋白生成障碍性贫血与 IDA 的鉴别方程,方程来源及相关最佳临界值见表 1。

表 1 地中海贫血与缺铁性贫血的鉴别公式

方程名称	公式内容	最佳临界值
England and Fraser ^[2]	$MCV-RBC-5\times Hb-3.4$	0
RBC ^[2]	RBC	5.0 g/dL
Mentzer ^[3]	MCV/RBC	13
Srivastava ^[4]	MCH/RBC	3.8
Shine and Lal ^[5]	$MCV2\times MCH$	1 530
Bessman ^[6]	RDW	15%
Ricerca ^[7]	RDW/RBC	4.4
Green and King ^[8]	$MCV2\times RDW/(100\times Hb)$	65
Das Gupta ^[9]	$1.89\times RBC-0.33\times RDW-3.28$	0
Jayabose ^[10]	$MCV\times RDW/RBC$	220
Telmissani-MCHD ^[11]	MCH/MCV	0.34 g/dL
Telmissani-MDHL ^[11]	$MCH\times RBC/MCV$	1.75
Huber-Herklotz ^[12]	$(MCH\times RDW)/(10\times RBC)+RDW$	20
Kerman I ^[13]	$MCV\times MCH/RBC$	300
Kerman II ^[13]	$MCV\times MCH\times 10/(RBC\times MCHC)$	85
Sirdah ^[14]	$MCV-RBC-(3\times Hb)$	27.0
Ehsani ^[15]	$MCV-(10\times RBC)$	15
Keikhaei ^[16]	$Hb\times RDW\times 100/(RBC2\times MCHC)$	21
Nishad ^[17]	$0.615\times MCV+0.518\times MCH+0.446\times RDW$	59
Wongprachum ^[18]	$(MCV\times RDW/RBC)-10\times Hb$	104
Sehgal ^[19]	$MCV2/RBC$	972
Pornprasert ^[20]	MCHC	31 g/dL
Sirachainan ^[21]	$1.5\times Hb-0.05\times MCV$	14
Bordbar ^[22]	$ 80-MCV \times 27-MCH $	44.76

2.2 基本指标及红细胞参数的比较 珠蛋白生成障碍性贫血组和 IDA 组比较,除 HCT 外,其他红细胞参数差异均有统计学意义($P<0.05$);珠蛋白生成障碍性贫血组和对照比较,所有红细胞参数差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 红细胞参数鉴别珠蛋白生成障碍性贫血组、IDA 组和对照组的性能比较 在红细胞参数鉴别 IDA 组和珠蛋白生成障碍性贫血组的 ROC 曲线中,RBC 的 AUC 最大,为 0.781,特异度为 0.883,约登指数为 0.476;MCH 的灵敏度最高,为 0.877,见表 3。在红细胞参数筛查珠蛋白生成障碍性贫血患者的 ROC 曲线结果中,MCH 的 AUC 和约登指数最大,分别为

0.865、0.649,MCHC 的灵敏度最高,为 0.865,见表 4。

2.3 方程的建立及效能指标 以表 2 中差异有统计学意义的红细胞参数建立方程,HCT 的 P 值 >0.05 ,不应纳入鉴别方程,多因素 Logistic 回归分析发现 Hb 的 P 值 >0.05 ,因此得出 $GF=0.291\times MCH-0.135\times MCV+0.985\times RBC+0.13\times RDW+0.491\times MCHC$, $STF=5.034\times RBC+0.21\times Hb+0.187\times MCV+0.088\times RDW-0.144\times MCH-0.062\times MCHC-60.2337\times HCT$ 。各鉴别方程最佳临界值及计算所得灵敏度、特异度、AUC 和约登指数,见表 5。GF 与其他方程的 ROC、IDI 和 NRI,见表 6。STF 在普通人群中筛选珠蛋白生成障碍性贫血

时, AUC 为 0. 876, 见图 1。为降低漏诊率, 将灵敏度设置为 0. 950, 根据 ROC 曲线得到的特异度为 0. 297, 最佳临界值为 12. 46。通过简单计算可得出该筛选方法阳性率为 74. 55%, 阴性预测值为 96. 64%, 见表 7。

表 2 各组基本指标及红细胞参数的比较[n/n 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	男/女	年龄(岁)	RBC($\times 10^{12}/L$)	MCHC(g/dL)	Hb(g/dL)
珠蛋白生成障碍性贫血组	3 026	1 123/1 903	26(22, 36)	5. 03(4. 33, 5. 75)	32(31, 33)	11. 3(9. 7, 13. 0)
IDA 组	1 044	102/942	35(26, 48)	4. 13(3. 71, 4. 51)	30(28, 32)	9. 0(7. 7, 10. 4)
对照组	14 638	6 953/7 685	45(23, 59)	4. 23(3. 81, 4. 8)	34(32, 35)	12. 4(10. 8, 14. 6)
^a P			<0. 001	<0. 001	<0. 001	<0. 001
^b P			<0. 001	<0. 001	<0. 001	<0. 001

组别	n	HCT(%)	RDW(%)	MCV(fL)	MCH(pg)
珠蛋白生成障碍性贫血组	3 026	0. 35(0. 31, 0. 41)	16. 0(15. 0, 18. 0)	68. 3(63. 7, 78. 9)	21. 3(19. 7, 25. 1)
IDA 组	1 044	0. 30(0. 27, 0. 33)	18. 0(16. 0, 20. 0)	71. 7(66. 3, 80. 6)	21. 1(18. 6, 24. 8)
对照组	14 638	0. 36(0. 32, 0. 43)	13(13, 15)	87. 4(82. 9, 91. 3)	29. 7(27. 7, 31. 2)
^a P		0. 441	<0. 001	<0. 001	<0. 001
^b P		<0. 001	<0. 001	<0. 001	<0. 001

注: ^a P 为珠蛋白生成障碍性贫血组和 IDA 组相比时的 P 值; ^b P 为珠蛋白生成障碍性贫血组和对照相比时的 P 值; 一为该项无数据。

表 3 红细胞参数鉴别 IDA 组和珠蛋白生成障碍性贫血组的 ROC 曲线结果

指标	最佳临界值	AUC	95%CI	灵敏度	特异度	约登指数
RBC	$4. 78 \times 10^{12}/L$	0. 781	0. 768~0. 794	0. 593	0. 883	0. 476
MCHC	30. 8 g/dL	0. 733	0. 725~0. 752	0. 810	0. 632	0. 442
Hb	10. 6 g/dL	0. 766	0. 753~0. 779	0. 619	0. 799	0. 418
HCT	0. 34%	0. 737	0. 724~0. 751	0. 547	0. 84	0. 387
RDW	17. 0%	0. 621	0. 606~0. 636	0. 704	0. 534	0. 237
MCV	68. 6 fL	0. 574	0. 559~0. 589	0. 515	0. 645	0. 159
MCH	18. 5 pg	0. 543	0. 528~0. 559	0. 877	0. 25	0. 127

表 4 红细胞参数筛查珠蛋白生成障碍性贫血的 ROC 曲线结果

指标	最佳临界值	AUC	95%CI	灵敏度	特异度	约登指数
RBC	$4. 92 \times 10^{12}/L$	0. 728	0. 721~0. 734	0. 542	0. 804	0. 346
MCHC	33. 0 g/dL	0. 728	0. 722~0. 735	0. 865	0. 562	0. 426
Hb	11. 9 g/dL	0. 624	0. 601~0. 631	0. 605	0. 579	0. 184
HCT	0. 32%	0. 558	0. 551~0. 566	0. 342	0. 742	0. 083
RDW	14. 0%	0. 762	0. 755~0. 768	0. 780	0. 675	0. 456
MCV	78. 6 fL	0. 852	0. 847~0. 857	0. 746	0. 866	0. 613
MCH	27. 1 pg	0. 865	0. 860~0. 870	0. 861	0. 789	0. 649

表 5 珠蛋白生成障碍性贫血组与 IDA 组鉴别方程相关参数

方程名称	AUC	95%CI	约登指数	最佳临界值	灵敏度	特异度
GF	0. 874	0. 863~0. 884	0. 597	18. 73	0. 770	0. 828
Telmissani-MDHL	0. 833	0. 821~0. 844	0. 561	1. 41	0. 689	0. 871
England and Fraser	0. 817	0. 805~0. 829	0. 541	10. 74	0. 652	0. 889
Green and King	0. 806	0. 794~0. 818	0. 557	80. 37	0. 646	0. 911
Wongprachum	0. 798	0. 786~0. 811	0. 545	153. 47	0. 670	0. 876

续表 5 珠蛋白生成障碍性贫血组与 IDA 组鉴别方程相关参数

方程名称	AUC	95%CI	约登指数	最佳临界值	灵敏度	特异度
Das Gupta	0.795	0.782~0.807	0.520	0.23	0.613	0.907
Sirachainan	0.791	0.778~0.804	0.468	11.89	0.678	0.790
Ricerca	0.784	0.771~0.796	0.494	3.39	0.590	0.903
RBC	0.781	0.768~0.794	0.476	4.78	0.593	0.883
Keikhaei	0.773	0.760~0.786	0.526	25.07	0.640	0.887
Jayabose	0.773	0.760~0.786	0.527	250.78	0.640	0.887
Sirdah	0.766	0.753~0.779	0.485	33.14	0.587	0.899
Pornprasert	0.733	0.725~0.752	0.442	30.76	0.810	0.632
Telmissani-MCHD	0.733	0.719~0.746	0.394	0.29	0.890	0.505
Mentzer	0.725	0.711~0.739	0.401	14.28	0.547	0.854
Huber-Herklotz	0.719	0.705~0.733	0.413	23.31	0.533	0.880
Ehsani	0.702	0.687~0.716	0.384	18.90	0.513	0.872
Kerman II	0.69	0.675~0.704	0.365	93.61	0.520	0.845
Sehgal	0.687	0.672~0.701	0.360	924.46	0.497	0.863
Srivastava	0.657	0.643~0.672	0.290	4.13	0.461	0.830
Kerman I	0.637	0.622~0.652	0.273	282.95	0.486	0.787
Bessman	0.622	0.607~0.637	0.251	17.00	0.691	0.559
Nishad	0.578	0.563~0.593	0.173	61.16	0.553	0.620
Bordbar	0.551	0.536~0.567	0.141	36.60	0.706	0.435
Shine and Lal	0.527	0.511~0.542	0.107	115 684.85	0.650	0.457

表 6 GF 与其他方程鉴别能力比较

方程名称	NRI		IDI	
	与 GF 比	<i>P</i>	与 GF 比	<i>P</i>
Shine and Lal	0.490	<0.001	0.349	<0.001
Bordbar	0.456	<0.001	0.345	<0.001
Nishad	0.424	<0.001	0.345	<0.001
Bessman	0.347	<0.001	0.335	<0.001
Kerman I	0.3241	<0.001	0.334	<0.001
Srivastava	0.307	<0.001	0.323	<0.001
Sehgal	0.237	<0.001	0.317	<0.001
Kerman II	0.232	<0.001	0.315	<0.001
Ehsani	0.213	<0.001	0.282	<0.001
Telmissani-MCHD	0.203	<0.001	0.180	<0.001
Mentzer	0.196	<0.001	0.287	<0.001
Huber-Herklotz	0.184	<0.001	0.322	<0.001
Pornprasert	0.155	<0.001	0.176	<0.001
Sirachainan	0.129	<0.001	0.165	<0.001
RBC	0.122	<0.001	0.197	<0.001
Sirdah	0.112	<0.001	0.223	<0.001
Ricerca	0.104	<0.001	0.283	<0.001
Das Gupta	0.077	<0.001	0.216	<0.001

续表 6 GF 与其他方程鉴别能力比较

方程名称	NRI		IDI	
	与 GF 比	<i>P</i>	与 GF 比	<i>P</i>
Keikhaei	0.071	<0.001	0.290	<0.001
Jayabose	0.071	<0.001	0.290	<0.001
England and Fraser	0.056	<0.001	0.150	<0.001
Wongprachum	0.052	<0.001	0.260	<0.001
Green and King	0.041	0.005	0.247	<0.001
Telmissani-MDHL	0.037	0.005	0.115	<0.001

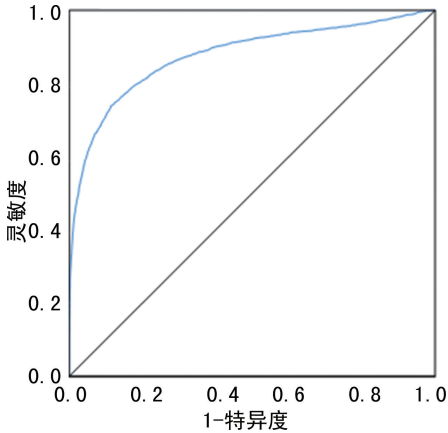


图 1 STF 用于珠蛋白生成障碍性贫血筛查的 ROC 曲线

表 7 STF 筛查珠蛋白生成障碍性贫血患者案例数统计(*n*)

项目	珠蛋白生成障碍性贫血	非珠蛋白生成障碍性贫血	合计
STF(＋)	2 875	10 293	13 168
STF(－)	151	4 345	4 496
合计	3 026	14 638	17 664

3 讨 论

广东省人群珠蛋白生成障碍性贫血基因携带率高达 11. 07%，平均 9 个人中就有 1 个携带珠蛋白生成障碍性贫血基因，发病率位居全国前列^[23]。目前珠蛋白生成障碍性贫血仍无有效的治疗措施，因此降低珠蛋白生成障碍性贫血的发病率尤为重要^[24]。珠蛋白生成障碍性贫血是常染色体隐性遗传病，男女患病率无明显差异。轻型珠蛋白生成障碍性贫血基因携带者往往没有任何临床症状或体征。携带者之间的婚配有 25% 的风险孕育重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿，故在珠蛋白生成障碍性贫血高发区进行珠蛋白生成障碍性贫血产前筛查和产前诊断是一种有效预防重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿出生的重要举措^[25-28]。

在前期的研究中，尝试通过广州地区的珠蛋白生成障碍性贫血就诊患者检查指标，建立了珠蛋白生成障碍性贫血-IDA 鉴别模型，结果达到预期。本研究扩大了患者采集范围，首次在 3 家医院获取标本。这 3 家医疗单位，既有位于广州的医院，也有位于佛山的医院；既有大型“三甲”医院，也有地方区级医院；既有以传统医学为主的中医院，也有以现代医学为主的西医院，且患者就诊量均较大。因此，本研究的数据十分具有代表性，所建立的模型可在广州、佛山地区推广。本研究收集的文献方程中，RBC、Bessman 和 Pornprasert 均为单个红细胞参数，在文献所涉及的相应地区有较好的应用效果^[2,6,20]，但在本研究中，价值不明显。进一步说明不同地区、不同基因型构成对红细胞参数的影响差异较大。

通过比较各种方程的形式可以看出，文献涉及的方程形式均较简单，而且有些方程可以通过计算相互转化^[10,16]。这些可能是因为拟合的软件程序不同，或者是人为进行了简化。个别方程提出的时间过于久远，不排除研究者为了便于记忆及提升通用性而有意为之。随着近年来医疗行业逐步引入智能化操作，即使拟合的方程形式比较繁琐、参数较多，但通过将参数嵌入实验室信息系统，对临床医生的实际使用也不会造成不便。AUC 是综合了 ROC 曲线上最佳临界值、灵敏度和特异度得出的结果，可直观地反映试验的整体预测效果，在临床上尤其是诊断试验的比较中

应用广泛。但是，仅仅依靠 AUC 来评判模型的诊断性能，结论有时并不可靠^[29]。近年来，相关研究提出的 NRI 和 IDI 在比较不同模型的预测效果方面越来越受到重视^[29-31]。在 AUC 变化不明显的情況下，NRI 和 IDI 具有独特的优势^[32]。

比较表 1 和表 5，可以发现各原始文献中方程的最佳临界值差异较大，排除单位换算原因，说明即使使用诊断性能突出的文献方程，也不可武断移植原始最佳临界值到本地区应用，这一点在相关文献中亦有明确说明^[33]。从表 3 中可以看出，RBC 作为单独的鉴别指标来说，相对于其他红细胞参数已经足够优秀（AUC 和约登指数均最大），因此绝大部分文献方程都将 RBC 作为基础运算项加入公式。在拟合方程的过程中也发现统计软件赋予了 RBC 最大的权重。因此在使用红细胞参数进行珠蛋白生成障碍性贫血鉴别时，要特别注意全血分析尤其是 RBC 的质量控制。

从表 5 可以看出，AUC 排名靠前的几个方程 AUC 值差异并没有特别大，个别曲线也趋近于重合。Telmissani-MCHD 和 Pornprasert 相较于 GF，灵敏度更高，GF 特异度处于中等水平，影响对方程的评价。虽然上述 3 个方程的 AUC 差异有统计学意义，但无法展现出相差的程度^[34-35]。因此，在计算 IDI 和 NRI 时，差异程度会进一步放大。本研究表 5、6 可以看出，GF 与 Telmissani-MDHL 方程的 AUC 差值为 0. 874－0. 833＝0. 041，IDI、NRI 值分别为 0. 037、0. 115，*P* 均<0. 001，说明新模型改善明显。本研究获得的广州和佛山地区珠蛋白生成障碍性贫血的 GF 性能稳定，具有最佳的预测能力。

筛查方程 STF 用于在普通人群中筛选珠蛋白生成障碍性贫血时，将人群患病率考虑进来，得到了与真实人群流行病学一致的标本模型（珠蛋白生成障碍性贫血组人数占比约 17%）。研究过程中着重强调减少漏诊率，即提高灵敏度，也因此降低了特异度。得益于 STF 具有较好的 AUC，在最佳临界值设置为 12. 46 时，特异度仍然有 0. 297。阴性预测值 96. 64%，说明只要患者 STF<12. 46，几乎可以排除其罹患中、重度珠蛋白生成障碍性贫血的可能性。但是，不可避免的是该模型的阳性率为 74. 55%，那么在人群中大规模筛查珠蛋白生成障碍性贫血时，只能有效排除约 1/4 的受试者。此外，由于条件限制，本研究的对照组中部分健康体检人群未 100% 接受珠蛋白生成障碍性贫血基因检测，仅由 HbA2 血红蛋白电泳排除珠蛋白生成障碍性贫血，不排除存在无症状珠蛋白生成障碍性贫血基因携带者的可能。

另外，本研究建立的 GF 和 STF 两者应用背景不同，GF 适用于在住院患者及无法进行基因检查的医

疗机构使用,可以作为 HbA2 血红蛋白电泳等珠蛋白生成障碍性贫血诊断方法的补充指标。STF 更适用于广大基层医疗单位或体检中心进行人群健康普查时的辅助筛查。血常规检测具有经济快速的优点,采集末梢血即可进行检测,是目前检验项目中“三大常规”之一。全血分析中的某些指标与珠蛋白生成障碍性贫血有着良好的相关性^[17,21,30],经验丰富的医生有时可根据血常规结果对患者是否患珠蛋白生成障碍性贫血进行初步判断,因此可以利用这些指标对珠蛋白生成障碍性贫血基因的携带率进行预测。因此所得出的筛查方程可对普通人群中的珠蛋白生成障碍性贫血患者进行一个初步判断,指导首诊医生采取进一步的诊断检查。

目前,仍有很多学者采用红细胞参数进行简单联合或直接套用国外学者模型公式来进行珠蛋白生成障碍性贫血鉴别或筛查^[34-35]。通过本研究,解释了这些方式存在的弊端。因此,主动建立适合本地区人群的鉴别方程十分重要。本研究为鉴别珠蛋白生成障碍性贫血和 IDA 提供了一个便捷的工具,对于降低医疗卫生成本,提高人口素质有一定的积极作用。但无论是鉴别方程还是筛查方程都存在一定的不足,尤其是面对一些少见的珠蛋白生成障碍性贫血类型及珠蛋白生成障碍性贫血合并 IDA 的情况。另外,方程的推导过程中剔除了一些可能影响研究的疾病标本,降低了方程的实用价值。因此,本研究建立的方程并不能作为最终的诊断工具,只能作为珠蛋白生成障碍性贫血基因分析的补充指标。

参考文献

- [1] 杨阳,张杰.中国南方地区地中海贫血研究进展[J].中国实验血液学杂志,2017,25(1):5.
- [2] ENGLAND J M,FRASER P M. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait by routine blood-count [J]. *Lancet*,1973,1(7801):449-452.
- [3] MENTZER JR W C. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait[J]. *Lancet*,1973,1(7808):882.
- [4] SRIVASTAVA P C. Differentiation of thalassaemia minor from iron deficiency[J]. *Lancet*,1973,2(7821):154-155.
- [5] SHINE I,LAL S. A strategy to detect β -thalassaemia minor[J]. *Lancet*,1977,1(8013):692-694.
- [6] BESSMAN J D,FEINSTEIN D I. Quantitative anisocytosis as a discriminant between iron deficiency and thalassaemia minor[J]. *Blood*,1979,53(2):288-293.
- [7] RICERCA B M,STORTI S,D'ONOFRIO G, et al. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait: a new approach[J]. *Hematological*,1987,72(5):409-413.
- [8] GREEN R,KING R. A new red cell discriminant incorporating volume dispersion for differentiating iron deficiency anemia from thalassaemia minor[J]. *Blood Cells*,1989,15(3):481-495.
- [9] DAS GUPTA A,HEGDE C,MISTRI R. Red cell distribution width as a measure of severity of iron deficiency in iron deficiency anemia[J]. *Ind J Med Res*,1994,100:177-183.
- [10] JAYABOSE S,GIAMELLI J,LEVONDOGLU-TUGAL O, et al. Differentiating iron deficiency anemia from thalassaemia minor by using an RDW-based index[J]. *J Ped Hematol Oncol*,1999,21(4):314.
- [11] TELMISSANI O A,KHALIL S,GEORGE T R. Mean density of hemoglobin per liter of blood: a new hematologic parameter with an inherent discriminant function [J]. *Lab Hematol*,1999,5:149-152.
- [12] HUBER A R, OTTIGER C, RISCH L, et al. Thalassämie-Syndrome: klinik und diagnose [J]. *Schweiz Mediz Forum*,2004,4(38):947-952.
- [13] COHAN N, RAMZI M. Evaluation of sensitivity and specificity of Kerman index I and II in screening beta thalassaemia minor[J]. *Sci J Iranian Blood Transf Org*,2008,4(4):297-302.
- [14] SIRDAH M,TARAZI I,AL NAJJAR E, et al. Evaluation of the diagnostic reliability of different RBC indices and formulas in the differentiation of the beta-thalassaemia minor from iron deficiency in Palestinian population[J]. *Int J Lab Hematol*,2008,30(4):324-330.
- [15] EHSANI M A, SHAHGHOLI E, RAHIMINEJAD M S, et al. A new index for discrimination between iron deficiency anemia and beta-thalassaemia minor: results in 284 patients[J]. *Pakist J Biol Sci*,2009,12(5):473-475.
- [16] KEIKHAEI B. A new valid formula in differentiating iron deficiency anemia from β -thalassaemia trait[J]. *Pakist J Med Sci*,2010,26(2):368-373.
- [17] NISHAD A A,PATHMESWARAN A,WICKRAMASINGHE A R, et al. The thal-index with the BTT prediction, exe to discriminate β -thalassaemia traits from other microcytic anaemias[J]. *Thalass Rep*,2012,2(1):1-2.
- [18] WONGPRACHUM K, SANCHAISURIYA K, SANCHAISURIYA P, et al. Proxy indicators for identifying iron deficiency among anemic vegetarians in an area prevalent for thalassaemia and hemoglobinopathies [J]. *Acta Haematol*,2012,127(4):250-255.
- [19] DHARMANI P,SEHGAL K,DADU T, et al. Developing a new index and its comparison with other CBC-based indices for screening of beta thalassaemia trait in a tertiary care hospital[J]. *Int J Lab Hematol*,2013,35(3):118.
- [20] PORNPRASERT S,PANYA A,PUNYAMUNG M, et al. Red cell indices and formulas used in differentiation of

β -thalassemia trait from iron deficiency in Thai school children[J]. Hemoglobin, 2014, 38(4):258-261.

[21] SIRACHAINAN N, IAMSIRIRAK P, CHAROENK-
WAN P, et al. New mathematical formula for differenti-
ating thalassemia trait and iron deficiency anemia in
thalassemia prevalent area; a study in healthy schoolage
children[J]. Southeast J Trop Med Publ Health, 2014,
45(1):174-182.

[22] BORDBAR E, TAGHIPOUR M, ZUCCONI B E. Relia-
bility of different RBC indices and formulas in discrimi-
nating between beta-thalassemia minor and other micro-
cytic hypochromic cases[J]. Mediterr J Hematol Infect
Dis, 2015, 7(1):e2015022.

[23] 江帆,唐盈,陈桂兰,等. 广州地区孕前人群地中海贫血基
因型分布状况及干预模式探讨[J]. 中国优生与遗传杂
志, 2016, 24(8):7-10.

[24] 周艳洁,黄永全,黄水芬. 地中海贫血大人干预方法探
讨[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(4):482-485

[25] 李敏清,陆雪梅,简文倩,等. 广西各民族地中海贫血基
因型分布及产前诊断分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(3):
541-543.

[26] PORNPRASERT S, SALAEH N A, TOOKJAI M, et al.
Hematological analysis in Thai samples with deletional
and nondeletional HbH diseases[J]. Lab Med, 2018, 49
(2):154-159.

[27] 方建培,许吕宏. 重型 β 地中海贫血的诊断和治疗指南
(2017 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(10):724-729.

[28] SABATH D E. Molecular diagnosis of thalassemias and
hemoglobinopathies; an ACLPS critical review[J]. Am J
Clin Pathol, 2017, 148(1):6-15.

[29] 于莉莉,武颂文,夏结来. 利用净重新分类指数与整体鉴
别指数评价一种新危险因素的补充预测能力[J]. 中国卫
生统计, 2017, 34(5):761-763.

[30] PENCINA M J, D' AGOSTINO SR R B, D' AGOSTINO
JR R B, et al. Evaluating the added predictive ability of a
new marker; from area under the ROC curve to reclassifi-
cation and beyond[J]. Stat Med, 2008, 27(2):157-172.

[31] PENCINA M J, D' AGOSTINO SR R B, STEYERBERG
E W. Extensions of net reclassification improvement cal-
culations to measure usefulness of new biomarkers[J].
Stat Med, 2011, 30(1):11-21.

[32] 孙传玮,李爱军,孙红,等. 改良 Alvarado 评分系统、C-反
应蛋白联合 uPAR 可用于诊断儿童急性阑尾炎[J]. 第三
军医大学学报, 2020, 42(22):2176-2181.

[33] TONG L, KAUER J, WACHSMANN-HOGIU S, et al. A
new red cell index and portable RBC analyzer for screen-
ing of iron deficiency and Thalassemia minor in a Chinese
population[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):10510.

[34] 梁栋伟,李荣川,何健,等. MCV、MCH 检测在地中海贫
血筛查中的应用研究[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35
(8):960-961.

[35] 陆小婵,卢冬,罗斌,等. 联合检测对地中海贫血实验诊断
的应用价值[J]. 检验医学, 2007, 22(1):60-63.

(收稿日期:2021-10-12 修回日期:2022-01-28)

(上接第 1225 页)

儿急性呼吸窘迫综合征中的表达[J]. 蚌埠医学院学报,
2019, 44(4):506-508.

[17] YANG Y, LI Q, TAN F, et al. Mechanism of IL-8-in-
duced acute lung injury through pulmonary surfactant
proteins A and B[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(1):287-
293.

[18] 张艳,张瑶,陈丽展,等. 肺泡灌洗对肺脓肿患者肺表面活
性蛋白 A 与高迁移率蛋白 1 水平的影响分析[J]. 现代生
物医学进展, 2018, 18(21):4069-4072.

[19] 解霞,王秋霞,常明,等. 新生儿 ALI/ARDS 支气管肺泡
灌洗液中炎症因子和肺表面活性蛋白的变化及意义[J].
广东医学, 2018, 39(16):2433-2436.

[20] 徐素玲,李政,张成. 肺炎支原体肺炎患儿血清和支气管
肺泡灌洗液中肺表面活性蛋白 A、肺表面活性蛋白 D 和
Toll 样受体 2 水平变化及临床意义[J]. 新乡医学院学
报, 2018, 35(7):605-607.

[21] TRAPNELL B C, NAKATA K, BONELLA F, et al. Pul-
monary alveolar proteinosis[J]. Nat Rev Dis Primers,
2019, 5(1):16.

[22] QU L, CHEN C, CHEN Y, et al. High-mobility group
box 1 (HMGB1) and autophagy in acute lung injury
(ALD): a review[J]. Med Sci Monit, 2019, 25(3):1828-
1837.

[23] ZHENG L, ZHU Q, XU C, et al. Glycyrrhizin mitigates
radiation-induced acute lung injury by inhibiting the
HMGB1/TLR4 signalling pathway[J]. J Cell Mol Med,
2020, 24(1):214-226.

[24] 韩洁. 毛细支气管炎血清及肺泡灌洗液肺表面活性蛋白
对比研究[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(4):687-689.

[25] GIAMBELLUCA S, RICCI F, SIMONATO M, et al. Es-
timating the contribution of surfactant replacement thera-
py to the alveolar pool; an in vivo study based on (13) C
natural abundance in rabbits[J]. J Mass Spectrom, 2018,
53(7):560-564.

[26] FU J, LIN S H, WANG C J, et al. HMGB1 regulates IL-
33 expression in acute respiratory distress syndrome[J].
Int Immunopharmacol, 2016, 38(9):267-274.

(收稿日期:2021-10-17 修回日期:2022-01-27)