· 论著 ·

脐带血红细胞参数检验在α-地中海贫血筛查中的应用价值

庄丑菊　万志丹

作者单位：528400　广东中山，南方医科大学附属中山市博爱医院检验科（庄丑菊），产前诊断中心（万志丹）
通信作者：庄丑菊，Email：zhuangchouju@163.com
DOI：10.3969/j.issn.1674-7151.2021.01.012

【摘要】 目的　研究脐带血红细胞参数检验在α-地中海贫血筛查中的应用价值。**方法**　选择 2018 年 1—12 月于南方医科大学附属中山市博爱医院出生且基因诊断为 α-地中海贫血的 202 例新生儿作为 α-地中海贫血组，另外选择 802 名正常新生儿作为正常对照组。对所有新生儿进行脐带血血常规检验，并抽取外周血进行 α-地中海贫血基因检测，观察和比较两组新生儿脐带血中红细胞计数（RBC）、血红蛋白（Hb）、红细胞分布宽度（RDW）、血细胞比容（HCT）、平均红细胞体积（MCV）、平均红细胞血红蛋白量（MCH）和平均红细胞血红蛋白浓度（MCHC）的水平。绘制受试者工作特征曲线（ROC 曲线）并计算曲线下面积（AUC），比较各参数单独或联合检测的诊断效能。**结果**　202 例 α-地中海贫血患儿基因型中，以 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 基因型最常见〔49.50%（100/202）〕，其次为 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$〔33.17%（67/202）〕；α-地中海贫血组的 RBC 和 RDW 均明显高于正常对照组〔RBC（$\times10^{12}$/L）：4.88±0.68 比 4.43±0.46，RDW：（16.66±1.22）% 比（14.96±0.38）%，均 $P<0.01$〕，而 Hb、MCV、MCH、MCHC 和 MCV/RBC 水平均明显低于正常对照组〔Hb（g/L）：147.78±17.20 比 154.96±15.74，MCV（fL）：101.87±8.20 比 111.37±5.10，MCH（pg）：30.56±3.23 比 35.02±1.83，MCHC（g/L）：299.62±14.19 比 314.76±15.63，MCV/RBC：21.52±5.09 比 25.45±3.39，均 $P<0.01$〕。MCH 的截断值为 33.65 pg 时，诊断 α-地中海贫血的敏感度为所有指标中最高（83.2%）；MCV+MCH 联合检测的特异度最高（94.6%）；MCH+MCV/RBC 联合检测对 α-地中海贫血的检验效能最高（AUC=0.889），其对应的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 81.7%、87.8%、62.7% 和 95.0%。**结论**　脐带血血常规红细胞参数联合应用对 α-地中海贫血的诊断具有较高的敏感度和特异度，能够为该疾病临床诊断和防控提供重要的参考依据，值得临床应用和推广。

【关键词】 脐带血；　红细胞参数；　α-地中海贫血；　筛查；　检验效能
基金项目：广东省中山市医学科研基金项目（2017J114）

Application value of cord blood erythrocyte parameter test in the screening of α-thalassemia

Zhuang Chouju, Wan Zhidan. Clinical Laboratory, Zhongshan Boai Hospital Affiliated to Southern Medical University, Zhongshan 528400, Guangdong, China (Zhuang CJ); Prenatal Diagnosis Center, Zhongshan Boai Hospital Affiliated to Southern Medical University, Zhongshan 528400, Guangdong, China (Wan ZD)
Corresponding author: Zhuang Chouju, Email: zhuangchouju@163.com

【Abstract】 Objective　To investigate the application value of cord blood erythrocyte parameter test in the diagnosis of α-thalassemia. **Methods**　202 newborns with α-thalassemia who were born in Zhongshan Boai Hospital Affiliated to Southern Medical University from January to December 2018 were selected as α-thalassemia group, and 802 normal newborns were selected as normal control group. Cord blood routine tests were performed on all newborns, and peripheral blood was obtained for α-thalassemia gene testing. The levels of red blood cell count (RBC), hemoglobin (Hb), red cell distribution width (RDW), hematocrit (HCT), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH) and mean corpusular hemoglobin concentration (MCHC) of neonatal cord blood in two groups were observed and compared. The receiver operator characteristic curve (ROC) was drawn and the area under curve (AUC) was calculated. The diagnostic efficiencies of each parameter alone and combined detection were compared. **Results**　The $--^{SEA}/\alpha\alpha$ genotype was the most common in 202 cases of α-thalassaemia [49.50% (100/202)], followed by $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ [33.17% (67/202)]. The levels of RBC and RDW in α-thalassemia group were higher than those in normal control group [RBC ($\times10^{12}$/L): 4.88±0.68 vs. 4.43±0.46, RDW: (16.66±1.22)% vs. (14.96±0.38)%, both $P<0.01$], and the levels of Hb, MCV, MCH, MCHC and MCV/RBC were lower than those in normal control group [Hb (g/L): 147.78±17.20 vs. 154.96±15.74, MCV

(fL): 101.87±8.20 vs. 111.37±5.10, MCH (pg): 30.56±3.23 vs. 35.02±1.83, MCHC (g/L): 299.62±14.19 vs. 314.76±15.63, MCV/RBC: 21.52±5.09 vs. 25.45±3.39, all $P < 0.01$]. When the cut-off value of MCH was 33.65 pg, the sensitivity to diagnose α-thalassemia was the highest of all indicators (83.2%), and the specificity of MCV+MCH was the highest (94.6%). The combination of MCH+MCV/RBC had the highest test efficiency for α-thalassemia (AUC = 0.889), The corresponding sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 81.7%, 87.8%, 62.7% and 95.0%, respectively. **Conclusion** The combined application of cord blood routine erythrocyte parameters has high sensitivity and specificity in the diagnosis of α-thalassemia, which can provide important reference for the clinical diagnosis, prevention and control of α-thalassemia, and is worthy of clinical application and promotion.

【Key words】 Cord blood; Erythrocyte parameter; α-Thalassemia; Screening; Test efficiency

Fund program: Project of Zhongshan Medical Research Fund of Guangdong Province (2017J114)

地中海贫血又称珠蛋白生成障碍性贫血，属于遗传性慢性溶血性贫血，其发生机制是珠蛋白基因缺失或突变引起珠蛋白肽链合成障碍或合成不平衡，从而导致血红蛋白病。地中海贫血根据不同基因缺失或者突变类型可分为 α 型、β 型、δβ 型和 δ 型 4 种[1]，其中以α-地中海贫血和β-地中海贫血最为多见。我国 α-地中海贫血缺陷基因携带率在两广地区最高，达 10% 以上[2-3]。根据 α 基因缺失状态的不同，α-地中海贫血可分为静止型、轻型、中间型和重型，轻型和静止型患者的病理生理学改变非常轻微，患者一般无临床症状，基本不需要治疗，但重型 α-地中海贫血患儿大部分会胎死腹中或在出生后很快死亡。临床上常用地中海贫血基因检测、血红蛋白电泳等方法来确诊地中海贫血[4-6]，这些检测手段对实验室条件要求较高，且操作复杂、费用昂贵，不利于在基层医院推广，也给患者造成经济负担。因此，需要寻求更便捷和易于推广的实验室检测方法筛查 α-地中海贫血，这对该疾病的防控非常重要。近年来，很多研究都证明了 α-地中海贫血患者外周血红细胞参数对诊断和筛查具有较高的参考价值[7-9]，但关于脐带血红细胞参数诊断 α-地中海贫血参考价值的研究依然相当贫乏。因此，本研究探讨脐带血红细胞参数对 α-地中海贫血的诊断价值，旨在为临床诊断和筛查提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2018 年 1—12 月于南方医科大学附属中山市博爱医院出生且基因诊断为 α-地中海贫血的 202 例新生儿作为 α-地中海贫血组，另外选择 802 名正常新生儿作为正常对照组。排除患有其他遗传病、重度感染和恶性贫血的新生儿。

1.2 研究方法

1.2.1 α-地中海贫血基因检测 采集所有研究对象外周静脉血 2 mL，提取 DNA 并进行聚合酶链反应（polymerase chain reaction，PCR）扩增，采用跨越断裂点-PCR 检测常见的 3 种 α-地中海贫血缺失型基因（$--^{SEA}$、$-\alpha^{3.7}$、$-\alpha^{4.2}$）；使用反向点杂交-PCR 检测 3 种 α-地中海贫血点突变基因。α-地中海贫血基因检测试剂盒由深圳益生堂生物技术有限公司提供。

1.2.2 脐带血血常规检验 新生儿出生后断脐，立即留取 2 mL 脐带血置于抗凝管中，颠倒混匀以充分抗凝，1 h 内送检验科进行血常规分析。使用日本希森美康 XN-1000 全自动血细胞分析仪及其配套试剂检测血常规参数，操作严格按说明书要求进行，记录脐带血红细胞计数（red blood count，RBC）、血红蛋白（hemoglobin，Hb）、红细胞分布宽度（red cell distribution width，RDW）、血细胞比容（hematocrit，HCT）、平均红细胞体积（mean corpuscular volume，MCV）、平均红细胞血红蛋白量（mean corpuscular hemoglobin，MCH）以及平均红细胞血红蛋白浓度（mean corpusular hemoglobin concentration，MCHC）的水平。

1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准，并经本院伦理委员会批准（审批号：20160920），所有检测均获得患儿监护人知情同意。

1.4 统计学分析 使用 SPSS 20.0 软件处理数据，符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，采用两独立样本 t 检验；非正态分布的计量资料以中位数（四分位数）〔$M(Q_L, Q_U)$〕表示，采用两独立样本 Mann-Whitney U 检验。绘制受试者工作特征曲线（receiver operator characteristic curve，ROC 曲线）并计算曲线下面积（area under curve，AUC）。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组新生儿性别、出生体重、身高等一般资料比较差异均无统计学意义（均 $P>0.05$），有可比性。见表 1。

表 1　α-地中海贫血组和正常对照组新生儿一般资料比较

组别	例数（例）	性别（例）		出生体重〔g, $M(Q_L, Q_U)$〕	身高（cm, $\bar{x}\pm s$）
		男性	女性		
正常对照组	802	393	409	3 170.0（2 883.0, 3 415.0）	47.90±2.01
α-地中海贫血组	202	111	91	3 100.0（2 833.8, 3 411.3）	48.37±1.92
$\chi^2/Z/t$ 值		2.284		0.821	−0.739
P 值		0.135		0.412	0.111

2.2　α-地中海贫血组新生儿基因型分析　202 例 α-地中海贫血患儿基因型中，静止型和轻型各占 50%，其中以 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 基因型最常见（占 49.50%），其次为 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 基因型（占 33.17%）。见表 2。

表 2　202 例 α-地中海贫血新生儿的基因型分布

α-地中海贫血基因型	例数（例）	百分比（%）	地中海贫血分型
$--^{SEA}/\alpha\alpha$	100	49.50	轻型
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	67	33.17	静止型
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	20	9.90	静止型
$\alpha\alpha^{WS}/\alpha\alpha$	10	4.95	静止型
$\alpha\alpha^{CS}/\alpha\alpha$	4	1.98	静止型
$-\alpha^{4.2}/-\alpha^{4.2}$	1	0.50	轻型

2.3　两组新生儿脐带血红细胞参数比较　α-地中海贫血组的 RBC 和 RDW 水平均明显高于正常对照组，Hb、MCV、MCH、MCHC 和 MCV/RBC 水平均明显低于正常对照组（均 $P<0.01$），两组 HCT 水平比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表 3。

表 3　α-地中海贫血组和正常对照组新生儿脐带血红细胞参数比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数（例）	RBC（$\times10^{12}$/L）	Hb（g/L）	MCV（fL）	MCH（pg）
正常对照组	802	4.43±0.46	154.96±15.74	111.37±5.10	35.02±1.83
α-地中海贫血组	202	4.88±0.68 [a]	147.78±17.20 [a]	101.87±8.20 [a]	30.56±3.23 [a]

组别	例数（例）	MCHC（g/L）	HCT（%）	RDW（%）	MCV/RBC
正常对照组	802	314.76±15.63	49.31±5.28	14.96±0.38	25.45±3.39
α-地中海贫血组	202	299.62±14.19 [a]	49.40±6.02	16.66±1.22 [a]	21.52±5.09 [a]

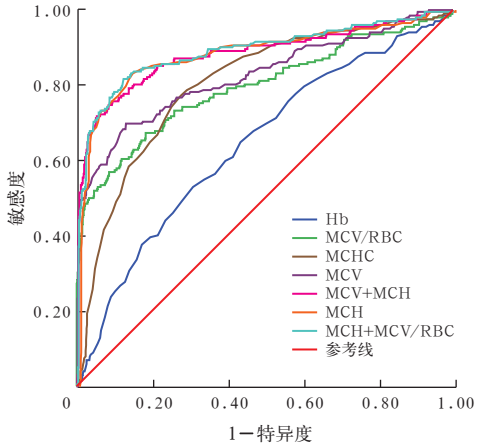
注：RBC 为红细胞计数，Hb 为血红蛋白，MCV 为平均红细胞体积，MCH 为平均红细胞血红蛋白量，MCHC 为平均红细胞血红蛋白浓度，HCT 为血细胞比容，RDW 为红细胞分布宽度；与正常对照组比较，[a]$P<0.01$

2.4　不同脐带血红细胞参数单独或联合检测对 α-地中海贫血的诊断效能　不同红细胞参数单独或者联合检测对 α-地中海贫血的诊断效能各有特点。MCH 截断值为 33.65 pg 时，诊断 α-地中海贫血的敏感度为所有指标中最高（83.2%）；MCV+MCH 联合检测的特异度最高（94.6%）；MCH+MCV/RBC 联合检测对 α-地中海贫血的检验效能最高（AUC=0.889），其对应的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 81.7%、87.8%、62.7% 和 95.0%。见表 4 和图 1。

表 4　不同脐带血红细胞参数单独或联合检测对 α-地中海贫血的诊断效能

脐带血红细胞参数	敏感度（%）	特异度（%）	阳性预测值（%）	阴性预测值（%）	AUC
Hb	53.0	69.1	30.1	85.4	0.643
MCV/RBC	67.3	81.7	48.1	90.8	0.795
MCHC	77.2	72.3	41.3	92.7	0.803
MCV	69.8	86.9	57.3	92.0	0.825
MCV+MCH	71.8	94.6	77.1	93.0	0.882
MCH	83.2	85.8	59.6	95.3	0.888
MCH+MCV/RBC	81.7	87.8	62.7	95.0	0.889

注：Hb 为血红蛋白，MCV 为平均红细胞体积，RBC 为红细胞计数，MCHC 为平均红细胞血红蛋白浓度，MCH 为平均红细胞血红蛋白量，AUC 为受试者工作特征曲线下面积



注：ROC 为受试者工作特征曲线，Hb 为血红蛋白，MCV 为平均红细胞体积，RBC 为红细胞计数，MCHC 为平均红细胞血红蛋白浓度，MCH 为平均红细胞血红蛋白量

图 1　不同红细胞参数单独或联合检测诊断 α-地中海贫血的 ROC 曲线

3　讨论

α-地中海贫血可分为轻型、静止型、中间型和重型。其中中间型症状多为轻中度贫血，大多患者能存活至成年。重型患者在症状出现数日内便有贫血、肝脾肿大、黄疸等表现，且很快死亡。中重度 α-地中海贫血严重威胁患者生命健康，需要给予针对性治疗，如红细胞输注、除铁、基因治疗等[10-12]，及早诊断对降低重型 α-地中海贫血患儿的出生率非常重要。由于血红蛋白电泳和基因检测有诸多缺点，

因此需要寻求更多适合 α-地中海贫血筛查的指标。当携带 α-地中海贫血缺陷基因时，新生儿脐带血和外周血的红细胞参数会发生改变，这种变化对疾病诊断和筛查具有重要价值。国外已有学者根据这些变化提出地中海贫血筛查方案，先将 MCV 和 MCH 列为初筛指标，再进一步进行血红蛋白电泳，最后选择合适的基因检测方法[13]。

本研究中检出的 202 例 α-地中海贫血新生儿基因中，以 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 基因型最为常见，这与两广地区的以往研究结果一致[14]。血常规是一种最基本的血液检验方法，可以获得大量血液细胞的相关参数，且操作简单、费用较低，易于被患者接受，对很多疾病的鉴别和诊断具有重要意义[15-16]。本研究结果显示，α-地中海贫血患儿脐带血的血常规参数与正常新生儿比较呈现不同的变化趋势。α-地中海贫血组的 RBC 和 RDW 水平均明显高于正常对照组，Hb、MCV、MCH、MCHC 和 MCV/RBC 水平均明显低于正常对照组，与以往研究中的外周血红细胞参数结果一致[17]，特别是 MCH 和 MCV/RBC 这两个指标在 α-地中海贫血组和正常对照组间比较差异特别显著。这些参数变化对 α-地中海贫血的诊断和患者病情严重程度的判断具有重要意义。携带 α-地中海贫血缺陷基因的红细胞体积较小，Hb 结构异常，携氧能力差，使机体 RBC 代偿性升高，这与彭超[18]和谢屿平等[19]对 α-地中海贫血患者外周血的研究结果一致，表明脐带血和外周血红细胞参数对 α-地中海贫血的诊断具有类似价值，而且脐带血在胎儿出生后的剪脐操作过程中即可留取，相对静脉血更容易获得，因此适合在临床开展。

脐带血红细胞各参数单独或联合检测诊断 α-地中海贫血时，MCH 的敏感度为所有指标中最高；MCV+MCH 联合检测的特异度最高，而 MCH+MCV/RBC 联合检测的准确度最高，因此，某个参数单独检测往往不能兼具较高的敏感度和特异度，但联合检测能提高诊断的准确度。临床上使用脐带血红细胞参数诊断 α-地中海贫血时，应充分利用每个参数的优势，进行联合检测以降低误诊率和漏诊率[20]。

综上所述，MCH+MCV/RBC 联合检测用于诊断 α-地中海贫血具有较高的敏感度和特异度，检测快捷、成本低、检验效能高，对疾病筛查具有重要价值。可为地中海贫血的防控提供依据，适于在基层医院推广和应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

1 朱文博. 儿童地中海贫血进展[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5 (A0): 226-227. DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2018.A0.156.

2 徐韫健, 廖颖茵, 高俊, 等. 广东地区地中海贫血筛检者的基因检测和类型分析[J]. 实用医学杂志, 2019, 35 (2): 285-289, 293. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.02.026.

3 黄珍艳. 武鸣地区壮族人群地中海贫血筛查及基因型特点分析[J]. 右江民族医学院学报, 2019, 41 (2): 179-182, 186. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2019.02.016.

4 周斌, 熊乾, 蔡文倩, 等. 武汉地区新生儿 α-地中海贫血筛查及影响因素分析[J]. 实用医学杂志, 2019, 35 (11): 1820-1823. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.11.027.

5 ZHUANG J, JIANG Y, WANG Y, et al. Molecular analysis of α-thalassemia and β-thalassemia in Quanzhou region Southeast China [J]. J Clin Pathol, 2020, 73 (5): 278-282. DOI: 10.1136/jclinpath-2019-206179.

6 王先玉, 邹爱军. 血红蛋白电泳联合地中海贫血基因检测在地中海贫血早期诊断中的价值[J]. 实用检验医师杂志, 2019, 11 (2): 91-93. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.02.009.

7 陈雅斌, 蒋燕成, 陈紫萱, 等. HbA2 筛查地中海贫血诊断界值的建立及其与 MCV、MCH 联合筛查的价值[J]. 检验医学, 2019, 34 (4): 318-321. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2019.04.006.

8 李宏, 何永蜀. MCV、MCH 联合红细胞脆性初步筛查中缅边境间日疟患者常见缺失型 α 地中海贫血[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39 (12): 1365-1368. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2018.12.001.

9 阎河. 红细胞参数在初步鉴别诊断缺铁性贫血和成人轻型 β-地中海贫血中的应用[J]. 实用检验医师杂志, 2018, 10 (4): 240-242. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2018.04.014.

10 DOU H, QIN Y, CHEN G, et al. Effectiveness and safety of deferasirox in thalassemia with iron overload: a meta-analysis [J]. Acta Haematol, 2019, 141 (1): 32-42. DOI: 10.1159/000494487.

11 陈津晶, 易海振, 赖永榕, 等. 去铁胺、去铁酮治疗重型 β 地中海贫血铁过载患者的临床研究[J]. 国际输血及血液学杂志, 2020, 43 (2): 148-154. DOI: 10.3760/cma.j.cn511693-20191123-00182.

12 欧寒冰. 重型 β 地中海贫血的治疗进展[J]. 临床儿科杂志, 2019, 37 (2): 153-157. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2019.02.019.

13 BRANCALEONI V, DI PIERRO E, MOTTA I, et al. Laboratory diagnosis of thalassemia [J]. Int J Lab Hematol, 2016, 38 (Suppl 1): 32-40. DOI: 10.1111/ijlh.12527.

14 曾祥兴, 曾小琼, 陈继鸿, 等. 广东河源客家人群 α-地中海贫血基因变异类型分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37 (5): 588-591. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.05.023.

15 甘金兰. 血常规红细胞参数在诊断、筛查地中海贫血中的意义分析[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2020, 9 (2): 176-177.

16 刘梅. 血常规检验对缺铁性贫血与地中海贫血的鉴别价值[J]. 河南医学研究, 2020, 29 (15): 2840-2841. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2020.15.073.

17 邓宇运, 林杰锋, 李雁. 平均红细胞体积和血红蛋白毛细管电泳联合检测对地中海贫血的诊断价值[J]. 实用检验医师杂志, 2020, 12 (3): 180-183. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.03.014.

18 彭超. 血液检验红细胞参数在贫血鉴别诊断的检验价值研究[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8 (11): 1, 8. DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2020.11.001.

19 谢屿平, 曹颖平, 祝先进, 等. 血液学指标在中国福建地区 α-地中海贫血筛查中的价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27 (1): 165-169. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2019.01.026.

20 陈兴, 胡嘉颖, 彭丹, 等. 血常规平均红细胞体积、平均血红蛋白量在产前地中海贫血筛查中的应用价值分析[J]. 中国医药科学, 2019, 9 (5): 92-95. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2019.05.027.

(收稿日期：2020-11-26)

(本文编辑：郜文)