

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

邓宇运 林杰锋 李雁

作者单位: 525200 广东茂名, 高州市中医院检验科(邓宇运、李雁)

525200 广东茂名, 高州市妇幼保健院检验科(林杰锋)

通信作者: 邓宇运, Email: aizhonghua22@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.03.014

【摘要】 目的 探讨平均红细胞体积(MCV)和血红蛋白(Hb)毛细管电泳(HbA₂、HbF)联合检测对地中海贫血的诊断价值。方法 选择 2019 年 1—12 月在高州市中医院北院区经基因检测筛查为地中海贫血的 310 例孕妇作为研究对象,根据疾病类型分为 3 个亚组,分别为 α -地中海贫血组(176 例), β -地中海贫血组(117 例)和 α 合并 β -地中海贫血组(17 例);另选择同期接受产检且基因检测正常的 120 例孕妇作为健康对照组。检测两组研究对象的 MCV、Hb、平均 Hb 含量(MCH)以及 Hb 电泳(HbA₂、HbF)结果;绘制受试者工作特征曲线(ROC),计算 ROC 曲线下面积(AUC),评价单独检测与联合检测对地中海贫血的诊断效能。结果 地中海贫血组的 MCV、Hb、MCH 水平明显低于健康对照组, HbA₂、HbF 水平明显高于健康对照组 [MCV (fL): 69.81±7.62 比 86.45±7.56, Hb (g/L): 107.92±15.59 比 132.54±16.68, MCH (pg): 21.51±7.94 比 28.35±6.82, HbA₂: 0.036±0.005 比 0.027±0.003, HbF: 0.022±0.006 比 0.019±0.004, 均 $P<0.05$]; β -地中海贫血组、 α 合并 β -地中海贫血组 HbA₂、HbF 水平明显高于健康对照组 [HbA₂: 0.055±0.007、0.051±0.006 比 0.027±0.003, HbF: 0.025±0.009、0.021±0.008 比 0.019±0.004, 均 $P<0.05$]; MCV 联合 Hb 电泳(HbA₂、HbF)诊断地中海贫血的 AUC 分别为 0.930、0.913, 敏感度分别为 89.7%、88.4%, 特异度分别为 80.8%、79.6%, 均明显高于 MCV 和 Hb 电泳(HbA₂、HbF)单独检测(均 $P<0.01$)。结论 与单独检测相比, MCV 和 Hb 电泳联合检测对筛查地中海贫血的诊断价值更高, 可为早期干预提供依据。

【关键词】 地中海贫血; 平均红细胞体积; 血红蛋白毛细管电泳; 诊断价值

Diagnostic value of combined detection of mean corpuscular volume with hemoglobin electrophoresis in thalassemia screening

Deng Yuyun, Lin Jiefeng, Li Yan. Clinical Laboratory, Gaozhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Maoming 525200, Guangdong, China (Deng YY, Li Y); Clinical Laboratory, Gaozhou Maternal and Child Health Hospital, Maoming 525200, Guangdong, China (Lin JF)

Corresponding author: Deng Yuyun, Email: aizhonghua22@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the diagnostic value of combined detection of mean corpuscular volume (MCV) and hemoglobin (Hb) capillary electrophoresis (HbA₂, HbF) in thalassemia screening. **Methods** The 310 pregnant women screened for thalassaemia by genetic testing in north campus of Gaozhou Traditional Chinese Medicine Hospital from January to December 2019 were selected, and according to the disease types, the patients were divided into three subgroups: α -thalassemia group (176 cases), β -thalassemia group (117 cases) and $\alpha + \beta$ -thalassemia group (17 cases); other 120 normal pregnant women undergoing prenatal examination and genetic testing during the same period were selected as healthy control group. The MCV, Hb, mean corpuscular Hb (MCH) and Hb electrophoresis (HbA₂, HbF) of two groups were detected. The receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn and the area under curve (AUC) was calculated to evaluate the diagnostic efficacy of single detection and combined detection in screening thalassemia. **Results** The levels of MCV, Hb and MCH in thalassemia group were significantly lower than those in healthy control group, and HbA₂ and HbF were higher than those in healthy control group [MCV (fL): 69.81±7.62 vs. 86.45±7.56, Hb (g/L): 107.92±15.59 vs. 132.54±16.68, MCH (pg): 21.51±7.94 vs. 28.35±6.82, HbA₂: 0.036±0.005 vs. 0.027±0.003, HbF: 0.022±0.006 vs. 0.019±0.004, all $P < 0.05$]. The levels of HbA₂ and HbF in pregnant women with β -thalassemia and $\alpha + \beta$ -thalassemia were significantly higher than those in

healthy control group [HbA2: 0.055 ± 0.007 , 0.051 ± 0.006 vs. 0.027 ± 0.003 , HbF: 0.025 ± 0.009 , 0.021 ± 0.008 vs. 0.019 ± 0.004 , all $P < 0.05$]. The AUC of MCV combined with Hb electrophoresis (HbA2, HbF) in the diagnosis of thalassemia was 0.930 and 0.913, the sensitivity was 89.7% and 88.4%, and the specificity was 80.8% and 79.6%, respectively, which were significantly higher than those of MCV and Hb electrophoresis (HbA2, HbF) detection alone (all $P < 0.01$)

Conclusion Compared with single detection, the results of MCV combined with Hb electrophoresis are of higher value in diagnosis of thalassemia in pregnant women, and can provide evidence for early intervention.

【Key words】 Thalassemia; Mean corpuscular volume; Hemoglobin capillary electrophoresis; Diagnostic value

地中海贫血是一种遗传性慢性溶血性疾病,主要通过遗传筛查、产前咨询及预防、选择性淘汰受累胎儿为疾病控制的主要方法^[1]。聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)结合其他分子生物学方法是筛查地中海贫血的主要手段,然而该诊断方法对实验室条件要求高、操作繁琐、价格昂贵,且在新突变和罕见突变检测中价值不高,因此寻找更方便、简单、准确、快速的筛查方法对指导优生优育有重要意义^[2-3]。平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)检测操作简单,初筛异常后再进行血红蛋白(hemoglobin, Hb)分析,发现结果异常后再进行基因诊断确诊,可提高诊断效率。毛细管电泳是近年发展起来的一种分析 Hb 的新技术,为地中海贫血筛查提供了新途径^[2-4]。MCV 联合 Hb 电泳筛查地中海贫血,能够提高地中海贫血筛查的准确性,有助于临床尽早通过终止妊娠等手段进行干预,淘汰重型地中海贫血胎儿,实现优生优育,对提高人口质量和素质有积极意义^[4]。目前 MCV 与 Hb 电泳产前筛查尚未普及,因此明确其诊断价值十分重要。本研究通过分析地中海贫血孕妇的 MCV 水平和 Hb 电泳〔hemoglobin A2 (HbA2)、hemoglobin F (HbF)〕结果,评价 MCV 和 Hb 电泳联合检测对地中海贫血患者的诊断价值,为地中海贫血的筛查和防治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2019 年 1—12 月在本院行基因筛查诊断为地中海贫血的 310 例孕妇为研究对象。

1.1.1 纳入标准 ① 孕早、中期孕妇;② 地中海贫血诊断符合基因检测结果者。

1.1.2 排除标准 ① 缺铁性贫血、溶血性贫血、自身免疫性贫血、再生障碍性贫血者;② 心、肝、肾、肺、脑等重要器官严重病变者;③ 精神疾病、意识障碍等无法配合治疗者。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,经本单位伦理委员会批准(审批号:20200708),所有对

患者的检测均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 研究分组 按疾病类型不同将患者分为 3 个亚组,分别为 α -地中海贫血组(176 例), β -地中海贫血组(117 例), α 合并 β -地中海贫血组(17 例)。另选同期接受体检且基因检测为正常的 120 例孕妇作为健康对照组。

1.3 仪器与试剂 深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司 BC-5380 全自动五分类血液细胞分析仪,欧洲海伦娜公司 Helena V8 全自动毛细管电泳分析仪,均使用原装配套试剂。

1.4 检测方法

1.4.1 MCV 检测 采集所有孕妇枸橼酸钠抗凝静脉血 1~5 mL,使用迈瑞 BC-5380 全自动五分类血液细胞分析仪和原装配套溶血素试剂及稀释液对 MCV 进行测定,试验前严格按照操作流程进行质量控制(质控),并检测 Hb 和平均 Hb 含量(mean corpuscular hemoglobin, MCH)。

1.4.2 Hb 电泳检测 采用 Capillarys 全自动电泳分析仪检测 HbA2 和 HbF 的表达水平,严格按照试验步骤进行操作。

1.4.3 各指标正常参考值范围 MCV 82~100 fL, Hb 男性 120~150 g/L,女性 110~145 g/L, HbA2 为 0.025~0.035, HbF < 0.025。

1.5 评定标准^[2-3] MCV 和 Hb 电泳(HbA2、HbF)中任何 1 项出现异常即为筛查可疑阳性,MCV 和 Hb 电泳(HbA2、HbF)均正常即为阴性。

1.6 统计学方法 使用 SPSS 21.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),计算曲线下面积(area under curve, AUC),评价 MCV 联合 Hb 电泳对地中海贫血的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组患者年龄、孕周、体质指数 (body mass index, BMI) 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 地中海贫血组和健康对照组的一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	年龄 (岁)	孕周 (周)	BMI (kg/m ²)
地中海贫血组	310	30.25 ± 5.08	17.12 ± 5.25	24.56 ± 3.25
健康对照组	120	29.12 ± 4.87	16.85 ± 6.12	25.01 ± 3.56

注: BMI 为体质指数

2.2 地中海贫血组与健康对照组的 MCV、Hb、MCH 和 Hb 电泳结果比较 地中海贫血组孕妇的 MCV、Hb、MCH 水平明显低于健康对照组, HbA2、HbF 水平明显高于健康对照组 (均 $P < 0.05$), β -地中海贫血组和 α 合并 β -地中海贫血组的 HbA2、HbF 表达水平明显高于健康对照组 (均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.3 MCV 和 Hb 电泳 (HbA2、HbF) 对地中海贫血的诊断效能比较 MCV 与 Hb 电泳 (HbA2、HbF) 联合诊断地中海贫血的 AUC 分别为 0.930 和 0.913, 敏感度分别为 89.7%、88.4%, 特异度分别为 80.8%、79.6%, 预测价值明显优于 MCV 或 Hb 电泳 (HbA2、HbF) 单独检测 (均 $P < 0.01$)。见表 3, 图 1。

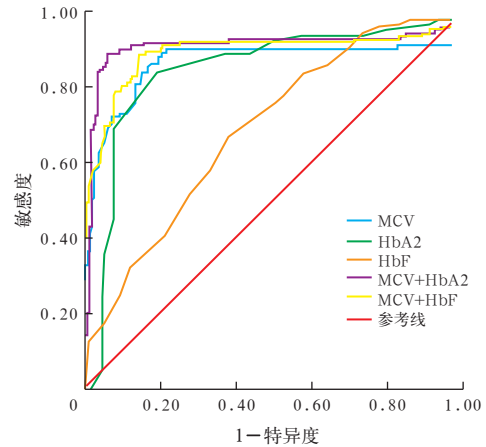
表 3 MCV、HbA2 和 HbF 单独检测和联合检测的临床诊断效能比较

指标	AUC	95%CI	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)	P 值
MCV	0.885	0.838 ~ 0.932	0.651	86.5	78.6	0.000
HbA2	0.864	0.823 ~ 0.905	0.607	84.3	76.4	0.000
HbF	0.699	0.646 ~ 0.752	0.256	65.2	60.4	0.000
MCV + HbA2	0.930	0.892 ~ 0.968	0.705	89.7	80.8	0.000
MCV + HbF	0.913	0.874 ~ 0.953	0.680	88.4	79.6	0.000

注: AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间, MCV 为平均红细胞体积, HbA2 为血红蛋白 A2, HbF 为血红蛋白 F

3 讨论

地中海贫血是临床上较常见的一种遗传性溶血性贫血疾病, 又名珠蛋白生成障碍性贫血症, 由于体内珠蛋白基因缺陷或突变导致 Hb 中珠蛋白肽



注: MCV 为平均红细胞体积, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, HbA2 为血红蛋白 A2, HbF 为血红蛋白 F

图 1 MCV 联合血红蛋白电泳对地中海贫血诊断的 ROC 曲线

链合成障碍, 引起 Hb 各链的组成成分发生变化^[5], 可分为 α -地中海贫血、 β -地中海贫血、 γ -地中海贫血、 δ -地中海贫血等类型, 其中前两种最为常见^[6]。临床上地中海贫血症状多样, 包括静止型、轻型、中间型、重型, 轻者无明显症状, 重者可出现慢性溶血症状, 由于 Hb 的产生不足常导致患者携氧能力降低, 各器官长期缺氧、缺血改变可严重影响患者的健康发育和生活质量^[4]。地中海贫血的主要治疗手段是输血和补充铁剂, 尚无特效根治方法, 且治疗费用昂贵, 加重家庭的经济负担。目前的诊断策略是先对地中海贫血孕妇进行血液学指标检测, 结合 Hb 电泳分析进一步筛查后, 再进行基因检测^[3]。因此提前对地中海贫血孕妇的血液学和 Hb 电泳结果进行筛查十分重要, 有助于早期识别地中海贫血胎儿并减少重症地中海贫血胎儿出生, 为提高人口质量提供临床依据^[1,7]。

在临床上地中海贫血主要有 3 种类型, 相应的不同临床表型与遗传基因有关, 如 α -或 β -珠蛋白链沉积基因减少等^[5,8], 而不同类型地中海贫血患者的基因型、血液学指标和 Hb 电泳结果都有各自的特点。本研究结果显示地中海贫血患者主要

表 2 地中海贫血组各亚组和健康对照组的 MCV、Hb、MCH 水平和 Hb 电泳结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	MCV (fL)	Hb (g/L)	MCH (pg)	HbA2 (%)	HbF (%)
地中海贫血组	310	69.81 ± 7.62 ^a	107.92 ± 15.59 ^a	21.51 ± 7.94 ^a	0.036 ± 0.005 ^a	0.022 ± 0.006 ^a
α -地中海贫血组	176	73.56 ± 7.25 ^a	114.56 ± 15.26 ^a	22.58 ± 7.65 ^a	0.023 ± 0.003	0.020 ± 0.002
β -地中海贫血组	117	64.25 ± 8.16 ^a	98.22 ± 16.24 ^a	18.09 ± 8.28 ^a	0.055 ± 0.007 ^a	0.025 ± 0.009 ^a
α 合并 β -地中海贫血组	17	68.41 ± 9.26 ^a	102.89 ± 11.68 ^a	20.34 ± 9.25 ^a	0.051 ± 0.006 ^a	0.021 ± 0.008 ^a
健康对照组	120	86.45 ± 7.56	132.54 ± 16.68	28.35 ± 6.82	0.027 ± 0.003	0.019 ± 0.004

注: MCV 为平均红细胞体积, Hb 为血红蛋白, MCH 为平均血红蛋白含量, HbA2 为血红蛋白 A2, HbF 为血红蛋白 F; 与健康对照组比较, ^a $P < 0.05$

以 α 和 β 表型为主,符合我国地中海贫血的疾病表型分布规律^[4, 9-10]。 α -地中海贫血患者以 SEA 基因型为主, β -地中海贫血患者以 CD41-42 基因型为主,而 α 合并 β -地中海贫血患者以 SEA、CD41-42 基因型为主,临床上除上述基因型外还有其他较少见的基因型,提示在地中海贫血患者中突变基因的复杂性为早期诊断地中海贫血胎儿增加了难度。因此,寻找有效的血液学和 Hb 电泳指标对筛查地中海贫血胎儿意义重大^[11-12]。

血液学指标(包括 MCV、Hb、MCH)在地中海贫血患者中可出现显著差异^[2-5]。Hb 电泳仪能检测出正常和异常的 Hb 条带,其中毛细管电泳法更能区分 HbA2 和 HbF 条带,在地中海贫血筛查中敏感度较高^[1, 13-16]。本研究以 MCV<80 fL、MCH<27 pg 和 Hb 的正常参考值下限作为血液指标筛查标准, HbA2<0.025 或>0.035、HbF>0.020 作为 Hb 电泳筛查标准,与健康对照组比较,在不同临床表型中, α -地中海贫血组、 β -地中海贫血组、 α 合并 β -地中海贫血组的 MCV、Hb、MCH 水平均明显降低,且 β -地中海贫血患者降低更为明显,其原因可能是地中海贫血患者由于幼红细胞中铁与原卟啉结合受限,导致 Hb 生成障碍和 MCV、MCH 成分变化,进而出现低色素小细胞贫血等现象^[2]。Hb 电泳结果显示, β -地中海贫血组和 α 合并 β -地中海贫血组的 HbA2 和 HbF 表达水平均明显高于健康对照组,且 β -地中海贫血组升高最为明显,而 α -地中海贫血组 HbA2 表达水平下降,在临床上 β -地中海贫血更倾向于重度贫血,而 α 合并 β -地中海贫血患者体内 α 链条缺少可缓解 β 链缺少造成的不平衡,多表现为中度贫血^[4]。

本研究 MCV 和 Hb 电泳(HbA2、HbF)联合检测对地中海贫血的诊断效能明显优于 MCV 和 Hb 电泳(HbA2 或 HbF)单独检测, MCV 联合 HbA2 或 HbF 检测的 AUC 分别为 0.930 和 0.913,明显高于各指标单独检测;且在不同筛查方法对地中海贫血的诊断价值评价中, MCV 联合 Hb 电泳(HbA2、HbF)检测结果较各指标单独检测的敏感度、特异度更高,可见联合检测对筛查地中海贫血胎儿具有较高的敏感度和特异度,诊断价值更高,可减少疾病的漏诊和误诊,作为早期疾病筛查的有效指标。

综上所述,联合 MCV 和 Hb 电泳对于地中海贫血的筛查具有重要指导意义,可有效检出地中海贫血胎儿,减少临床漏诊率,提高阳性检出率,为疾病

早期干预提供了重要的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 赵江红. β -地中海贫血无创产前检测新进展[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28 (3): 230-232. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2019.03.017.
- 2 方菊,李欢,周湘. 血红蛋白、平均红细胞体积的检测对地中海贫血的筛查价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38 (13): 1859-1861. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.13.055.
- 3 孙艳虹,郑丹,陆雯颖. 血红蛋白毛细管电泳和血液学指标在地贫筛查中的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26 (7): 1081-1087. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2019.07.001.
- 4 林列坤,卢春生,杨菊红,等. 血红蛋白电泳联合红细胞 Hb、MCV、MCH 检测对地中海贫血的诊断价值评价[J]. 实验与检验医学, 2019, 37 (6): 1090-1093. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2019.06.032.
- 5 曾文冰,朱晓洁,刘露,等. 地中海贫血患者的基因型和血液学分析[J]. 河北医药, 2019, 41 (2): 182-185. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.02.005.
- 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 Barrett AN, Inathan R, Choolani M. Thalassaemia screening and confirmation of carriers in parents [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 39: 27-40. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.015.
- 8 Wilde SC, Treitz C, Keppler JK, et al. β -Lactoglobulin as nanotransporter-part II: characterization of the covalent protein modification by allicin and diallyl disulfide [J]. Food Chem, 2016, 197 (Pt A): 1022-1029. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.11.011.
- 9 杜萌,朱宝生,吕涛. 地中海贫血致病机制及基因治疗进展[J]. 医学动物防制, 2017, 33 (1): 58-61. DOI: 10.7629/yxdwzfz201701017.
- 10 Lu F, Dai Q, Zhang X, et al. Comparison between capillary zone electrophoresis and capillary isoelectric focusing for thalassaemia screening in southern China [J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32 (8): e22567. DOI: 10.1002/jcla.22567.
- 11 Zhang J, He J, Mao X, et al. Haematological and electrophoretic characterisation of β -thalassaemia in Yunnan province of Southwestern China [J]. BMJ Open, 2017, 7 (1): e013367. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013367.
- 12 Lee SY, Yap ES, Lee EY, et al. Evaluation of thalassaemia screening tests in the antenatal and non-antenatal populations in Singapore [J]. Ann Acad Med Singapore, 2019, 48 (1): 5-15.
- 13 Urrechaga E. Analytical evaluation of the ADAMS™ A1c HA 8180 thalassaemia mode high-pressure liquid chromatography analyser for the measurement of HbA2 and HbF [J]. Int J Lab Hematol, 2016, 38 (6): 658-662.
- 14 Pornprasert S, Thichak S, Kongthai K, et al. Comparison of HbA2, E, F and red cell parameters in homozygous HbE with and without α 0-thalassaemia trait [J]. Lab Med, 2018, 49 (2): 118-122. DOI: 10.1093/labmed/lmx083.
- 15 陈锦国,钟玉杭,甘文彬,等. 毛细管血红蛋白电泳筛查新生儿 β -地中海贫血临界值的探讨[J]. 检验医学, 2019, 34 (8): 768-769. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2019.08.021.
- 16 石文,黄景春,肖倩,等. HbA2 和 HbF 检测在儿童 β -地中海贫血筛查中的应用研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31 (10): 2103-2105. DOI: 10.7620/zgfybj.issn.1001-4411.2016.10.34.

(收稿日期: 2020-06-28)

(本文编辑: 邵文)