

## 血液学指标在 4 种常见 $\alpha$ 地中海贫血中筛查价值\*

潘美秀<sup>1</sup> 韦松晓<sup>1</sup> 林伟健<sup>1</sup> 李海凤<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨平均血红蛋白量(MCH)、平均红细胞体积(MCV)、红细胞分布宽度(RDW-CV)和血红蛋白 A2(HbA2)在不同基因型  $\alpha$  地中海贫血中的筛查价值。方法:收集 2017 年 3 月至 2020 年 12 月经基因检测确诊为  $\alpha$  地中海贫血的患者 560 例,根据基因型分为  $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  和  $-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$  4 个组,选取同时健康体检者 300 例作为对照组,进行血细胞常规分析和血红蛋白电泳测定。通过 ROC 曲线确定 MCH、MCV、RDW-CV 和 HbA2 在不同基因型  $\alpha$  地中海贫血中的最佳截断值。结果:与对照组比较,研究组 MCH、MCV、RDW-CV 和 HbA2 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );不同基因型  $\alpha$  地中海贫血 MCH、MCV、RDW-CV 和 HbA2 比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。MCV 诊断  $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  和  $-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$  地中海贫血的最佳截断值分别为 78.45 fl、83.15 fl、83.45 fl、75.70 fl;MCH 诊断的最佳截断值分别为 24.35 pg、27.45 pg、27.65 pg、25.00 pg;RDW-CV 诊断的最佳截断值分别为 13.75%、12.75%、13.35%、18.70%;HbA2 诊断的最佳截断值分别为 2.65%、2.75%、2.95%和 2.35%。结论:MCH 和 MCV 对 4 种基因型地中海贫血均有较高的诊断价值,RDW-CV 和 HbA2 诊断  $-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$  价值最高,其次是  $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ ,诊断  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  和  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  价值较低。

**[关键词]**  $\alpha$  地中海贫血;基因型;受试者工作曲线;血液学指标

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2022.04.012

**[中图分类号]** R556 **[文献标志码]** A

## Screening value of hematological indexes in four types common $\alpha$ thalassemia

PAN Meixiu WEI Songxiao LIN Weijian LI Haifeng

(Department of Clinical Laboratorial Examination, Wuzhou Red Cross Hospital, Wuzhou, 543002, China)

**Abstract Objective:** To investigate the value expression of mean corpuscular hemoglobin(MCH), mean corpuscular volume(MCV), red blood cell distribution with(RDW-CV) and hemoglobin A2(HbA2) in  $\alpha$ -thalassemia of different genotypes. **Methods:** A total of 560 patients who diagnosed as  $\alpha$ -thalassemia in our hospital from March 2017 to December 2020 were collected. They were divided into 4 groups according to the genotype:  $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ ,  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ ,  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  and  $-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$ . And 300 cases of healthy physical examination in the same period were selected as the control group. Routine blood cell analysis and hemoglobin electrophoresis were performed. The expression of MCH, MCV, RDW-CV and HbA2 in different genotypes was determined by ROC curve the best cut-off value in  $\alpha$ -thalassemia. **Results:** Compared with the control group, there was significant differences in MCH, MCV, RDW-CV and HbA2 in  $\alpha$ -thalassemia group( $P < 0.05$ ). There was significant differences in MCH, MCV, RDW-CV and HbA2 in different genotypes  $\alpha$ -thalassemia( $P < 0.05$ ). The best cutoff values of MCH for the diagnosis of thalassemia  $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ ,  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ ,  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  and  $-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$  were 24.35 pg, 27.45 pg, 27.65 pg and 25.00 pg respectively. The best cutoff values of MCV for the diagnosis of thalassemia  $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ ,  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ ,  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  and  $-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$  were 79.15 fl, 84.05 fl, 83.45 fl and 75.70 fl respectively. The best cutoff values of RDW-CV for the diagnosis of thalassemia  $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ ,  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ ,  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  and  $-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$  were 13.75%, 12.95%, 13.35% and 17.30% respectively. The best cutoff values of HbA2 for the diagnosis of thalassemia  $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  and  $-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$  were 2.65%, 2.75%, 2.95% and 2.35% respectively. **Conclusion:** MCH and MCV have high diagnostic value on  $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ ,  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ ,  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  and  $-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$  thalassemia. The diagnostic value of RDW-CV and HbA2 was the highest on  $-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$ , followed by  $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ , and lower on  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  and  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ .

**Key words**  $\alpha$ -thalassemia; genotypes; receiver operating characteristics; hematological indexes

$\alpha$  地中海贫血( $\alpha$ -thalassemia)是因  $\alpha$  珠蛋白基因变异,导致  $\alpha$  珠蛋白缺乏或合成水平降低的一种血红蛋白病(hemoglobinopathy)。当前已发现超过 100 种与  $\alpha$  地中海贫血相关基因型<sup>[1-2]</sup>,我国最常见类型为东南亚缺失型  $\alpha$  地中海贫血  $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 、

右侧缺失  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、左侧缺失  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ <sup>[3-5]</sup>,在自由婚配的条件下  $-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$  成为最常见的血红蛋白 H(hemoglobin H, HbH)病<sup>[6-7]</sup>。目前,地中海贫血尚无有效的治疗方法,其有效筛查为重要的预防手段,主要通过血常规平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(mean corpuscular hemoglobin, MCH)及血红蛋白 A2(HbA2)进行普筛<sup>[8]</sup>,但与其他小细胞低色素性贫血有一定区分难度。红细胞体积分布宽度

\*基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(No:Z20190727)

<sup>1</sup>梧州市红十字会医院检验科(广西梧州,543002)

(RDW-CV)是反映红细胞体积异质性的定量指标,临床用于贫血的辅助诊断。本研究通过受试者工作曲线(receiver operating characteristics,ROC)分析 MCH、MCV、RDW-CV 和 HbA2 分别对  $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  和  $--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$  4 种最常见  $\alpha$  地中海贫血基因型的筛查价值,为今后地中海贫血筛查、防控提供实验室依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2017 年 3 月至 2020 年 12 月经我院基因检测确诊为  $\alpha$  地中海贫血患者 560 例作为研究组,其中男 199 例,女 361 例;年龄 1~81 岁;358 例  $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 、97 例  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、57 例  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  和 48 例  $--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$ 。地中海贫血基因检测阴性的 300 例患者为正常对照组,男 110 例,女 190 例;年龄 2~79 岁。所有患者均排除合并缺铁性贫血、恶性肿瘤、严重感染和其他血红蛋白病。

1.2 血细胞的分析测定

取 EDTA-K2 抗凝全血 2 mL,采用 Sysmex XE-5000 全自动血细胞仪检测红细胞参数,包括 MCV、MCH 和 RDW-CV。

1.3 血红蛋白电泳分析方法

采集成人 DETA-K2 抗凝外周血 2 mL,洗涤红细胞,采用 Bio-Rad VARIANT II 血红蛋白分析系统及配套试剂,对各种 Hb 成分进行扫描定量。

1.4 地中海贫血基因型检测

缺失型  $\alpha$  地中海贫血基因检测采用缺口聚合酶链反应法<sup>[9]</sup>,点突变型  $\alpha$  地中海贫血基因检测采用反向点杂交技术<sup>[10]</sup>,试剂盒均购自亚能生物技术有限公司(深圳)。本研究均使用上述方法对地中海贫血基因进行检测。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析,符合正态或近似正态分布的计量资料用  $\bar{X} \pm S$  表示,多组间计量资料用单因素方差分析进行比较,两两比较采用 Dunnett *t* 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。绘制 ROC 曲线,计算曲线下面积(AUC)和约登指数,确定 MCV、MCH、RDW-CV 和 HbA2 在不同基因型  $\alpha$  地中海贫血的截断值并计算其敏感度和特异度。

2 结果

2.1 2 组 MCH、MCV、RDW-CV 与 HbA2 比较

研究组 MCH、MCV 和 HbA2 低于对照组,差异有统计意义( $P < 0.05$ );RDW-CV 高于对照组,差异有统计意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

2.2 MCH、MCV、RDW-CV 与 HbA2 在不同基因型  $\alpha$  地中海贫血中的比较

不同基因组间 MCH、MCV、RDW-CV 与 HbA2 比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  组、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  组 MCH、MCV 高于  $--^{SEA}/\alpha\alpha$  组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); $--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$  组 MCH、MCV 与 HbA2 明显低于  $--^{SEA}/\alpha\alpha$  组,RDW-CV 高于  $--^{SEA}/\alpha\alpha$  组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  组与  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  组比较,MCH、MCV、RDW-CV 与 HbA2 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),表 2。

2.3 MCV、MCH、RDW-CV 和 HbA2 在不同基因型  $\alpha$  地中海贫血中的截断值

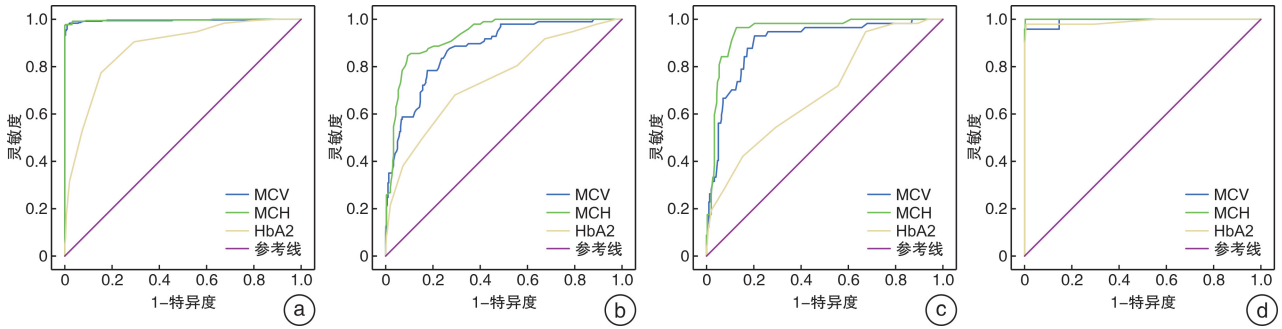
将不同基因型各组  $\alpha$  地中海贫血组的 MCV、MCH、RDW-CV 和 HbA2 分别与对照组比较,计算其特异度和敏感度。绘制各项指标的 ROC 曲线,见图 1~2。

表 1 2 组 MCH、MCV、RDW-CV 与 HbA2 比较

| 组别        | MCH/pg <sup>-</sup> | MCV/fl             | RDW-CV/%          | HbA2/%          |
|-----------|---------------------|--------------------|-------------------|-----------------|
| 对照组       | 28.96±1.56          | 86.21±1.56         | 12.90±0.73        | 2.84±0.22       |
| 研究组       | 21.98±3.51          | 70.14±8.68         | 15.98±3.51        | 2.48±0.39       |
| 差值及 95%CI | 6.98(6.55~7.41)     | 16.07(14.95~17.19) | -3.07(-3.44~2.71) | 0.36(0.30~0.41) |
| <i>t</i>  | 31.59               | 28.23              | -16.51            | 13.12           |
| <i>P</i>  | <0.001              | <0.001             | <0.001            | <0.001          |

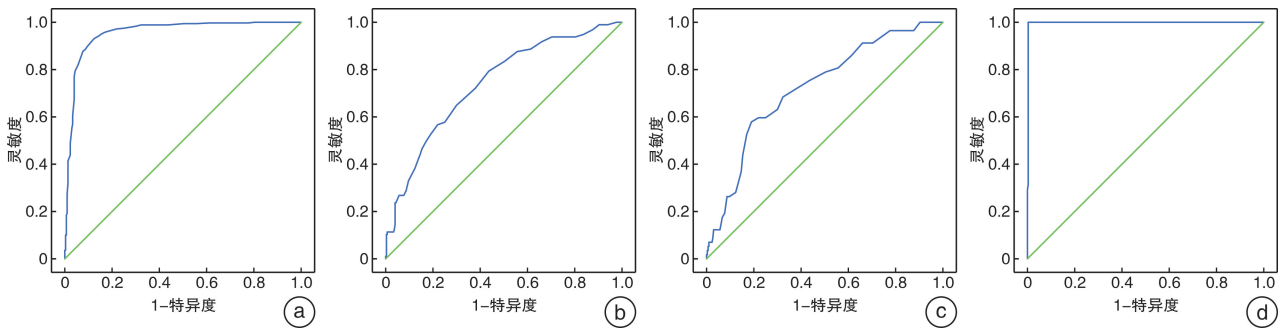
表 2 MCH、MCV、RDW-CV 与 HbA2 在不同基因型  $\alpha$  地中海贫血中的比较

| 组别                           | MCH/pg     | MCV/fl     | RDW-CV/%   | HbA2/%    |
|------------------------------|------------|------------|------------|-----------|
| $--^{SEA}/\alpha\alpha$      | 20.94±2.25 | 67.42±5.42 | 15.87±2.84 | 2.52±0.23 |
| $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ | 25.26±3.37 | 78.47±7.50 | 14.48±2.96 | 2.64±0.27 |
| $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ | 25.78±2.29 | 79.31±5.66 | 13.90±2.21 | 2.69±0.29 |
| $--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$     | 17.56±2.36 | 59.34±8.99 | 22.51±2.56 | 1.61±0.49 |
| <i>F</i>                     | 114.86     | 101.32     | 79.27      | 47.78     |
| <i>P</i>                     | <0.001     | <0.001     | <0.001     | <0.001    |



a: --SEA/ $\alpha$  基因型; b: 为 $-\alpha^{3.7}/\alpha$  基因型; c: 为 $-\alpha^{4.2}/\alpha$  基因型; d: 为 $--SEA/-\alpha^{3.7}$  基因型。

图 1 ROC 曲线分析 MCV、MCH 和 HbA2 在不同基因型  $\alpha$  地中海贫血中的价值



a: --SEA/ $\alpha$  基因型; b: 为 $-\alpha^{3.7}/\alpha$  基因型; c: 为 $-\alpha^{4.2}/\alpha$  基因型; d: 为 $--SEA/-\alpha^{3.7}$  基因型。

图 2 ROC 曲线分析 RDW-CV 在不同基因型  $\alpha$  地中海贫血中的价值

根据各组的 ROC 曲线各诊断界点的敏感度和特异性,计算约登指数(约登指数=敏感度+特异性-1),并以约登指数最大的诊断界点作为最佳截断值,见表 3。

表 3 MCV、MCH、RDW-CV 和 HbA2 指标分析不同基因型的  $\alpha$  地中海贫血

| 分组指标     | --SEA/ $\alpha$ | $-\alpha^{3.7}/\alpha$ | $-\alpha^{4.2}/\alpha$ | --SEA/ $-\alpha^{3.7}$ |
|----------|-----------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| MCV/fl   |                 |                        |                        |                        |
| 曲线下面积    | 0.995           | 0.875                  | 0.900                  | 0.994                  |
| 最佳截断值    | 78.450          | 83.150                 | 83.450                 | 75.700                 |
| 敏感度      | 0.978           | 0.784                  | 0.93                   | 0.958                  |
| 特异性      | 0.990           | 0.823                  | 0.797                  | 0.997                  |
| MCH/pg   |                 |                        |                        |                        |
| 曲线下面积    | 0.997           | 0.930                  | 0.949                  | 1.000                  |
| 最佳截断值    | 24.350          | 27.450                 | 27.650                 | 25.000                 |
| 敏感度      | 0.975           | 0.845                  | 0.965                  | 1.000                  |
| 特异性      | 0.975           | 0.907                  | 0.873                  | 0.997                  |
| RDW-CV/% |                 |                        |                        |                        |
| 曲线下面积    | 0.956           | 0.740                  | 0.723                  | 0.998                  |
| 最佳截断值    | 13.750          | 12.750                 | 13.350                 | 18.700                 |
| 敏感度      | 0.930           | 0.794                  | 0.579                  | 1.000                  |
| 特异性      | 0.877           | 0.563                  | 0.81                   | 0.997                  |
| HbA2/%   |                 |                        |                        |                        |
| 曲线下面积    | 0.887           | 0.746                  | 0.695                  | 0.991                  |
| 最佳截断值    | 2.650           | 2.750                  | 2.950                  | 2.350                  |
| 敏感度      | 0.774           | 0.680                  | 0.947                  | 0.979                  |
| 特异性      | 0.847           | 0.707                  | 0.327                  | 0.993                  |

### 3 讨论

地中海贫血是一种常见的常染色体隐性遗传病,主要发生在热带和亚热带地区,我国主要集中在广西、广东、云南、海南等南方地区。目前基因诊断是确诊地中海地贫的金标准,但其存在成本高、耗时长等特点,不适用于人群普查及基层医院广泛推广。血常规与血红蛋白 A2 测定对地中海贫血的筛查非常重要。

国家地中海贫血防控指南标准,血常规 MCV  $<80$  fl 和(或)MCH  $<27$  pg 为血常规筛查阳性。RDW-CV 是血常规检查中的一个参数,是反映红细胞体积异质性的定量指标,则随贫血程度的增加而升高,临床用于贫血的辅助诊断。本研究发现,MCV、MCH 和 RDW-CV 在 4 种常见  $\alpha$  地中海贫血基因型 --SEA/ $\alpha$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha$  和 --SEA/ $-\alpha^{3.7}$  均值不全相同,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),MCV、MCH 随着  $\alpha$ -珠蛋白基因的缺失数量增加而降低, RDW-CV 则升高。缺失 3 个  $\alpha$  珠蛋白基因 --SEA/ $-\alpha^{3.7}$  的 MCV、MCH 值明显要比缺失 2 个  $\alpha$  珠蛋白基因的 --SEA/ $\alpha$ 、缺失 1 个  $\alpha$  珠蛋白基因的  $-\alpha^{3.7}/\alpha$  和  $-\alpha^{4.2}/\alpha$  低, RDW-CV 则相反,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析 MCV 和 MCH 对 --SEA/ $\alpha$ 、--SEA/ $-\alpha^{3.7}$  基因型  $\alpha$  地中海贫血的筛查价值较高, AUC 均大于 0.95, 有较高的特异度和灵敏度。MCV 最佳筛查截断值分别为 83.15 fl 和

83.45 fl。MCH 对  $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  和  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  最佳筛查截断值分别为 27.45 pg 和 27.65 pg; MCV 和 MCH 诊断  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  和  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  筛查截断值在正常参考范围内,提示 MCH 和 MCV 筛查地中海贫血容易漏诊  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  和  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  等静止型地中海贫血<sup>[11]</sup>,因此,地中海筛查除了血常规还需要结合血红蛋白电泳分析。

HbA2 作为指导地中海贫血分型的指标,正常参考范围 2.5%~3.5%,以 HbA2>3.5% 作为  $\beta$  地中海贫血分型的界定值,以 HbA2<2.5% 作为  $\alpha$  地中海贫血分型的界定值。HbA2 对于  $\beta$  地中海贫血的筛查指导意义较为明确,但针对  $\alpha$  地中海贫血的筛查不够理想<sup>[12]</sup>,对不同类型的  $\alpha$  地中海贫血灵敏度和特异度也不尽相同。本研究通过 ROC 曲线分析 HbA2 在不同基因型的  $\alpha$  地中海贫血的诊断价值,HbA2 诊断  $--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$  基因型地中海贫血价值最高,AUC 为 0.991,灵敏度和特异度均大于 95%,对  $--^{SEA}/\alpha\alpha$  基因型诊断价值一般,AUC 为 0.887,灵敏度为 7.74%,特异度为 84.7%。 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  和  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  基因型  $\alpha$  地中海贫血 HbA2 均值高于正常参考范围下限 2.5%,ROC 曲线分析 HbA2 诊断  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  效果较差,灵敏度和特异度均较低。

综上所述,MCH、MCV、RDW-CV 和 HbA2 对不同基因型的诊断价值不同,对  $--^{SEA}/-\alpha^{3.7}\alpha$  的诊断价值最高,对  $--^{SEA}/\alpha\alpha$  基因型的  $\alpha$  地中海贫血诊断价值一般;对  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  和  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  诊断价值不理想。因此,血常规和血红蛋白电泳筛查  $\alpha$  地中海贫血的,尤其是静止型  $\alpha$  地中海贫血,很可能产生漏诊问题,特别是对于孕前及产前人群,必要时进一步做基因检测。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] Lee JS, Cho SI, Park SS, et al. Molecular basis and diagnosis of thalassemia[J]. Blood Res, 2021, 56(S1):

S39-S43.

- [2] Shafique F, Ali S, Almansouri T, et al. Thalassemia, a human blood disorder [J]. Braz J Biol, 2021, 83: e246062.
- [3] 叶丽花,潘慧娟,胡君燕,等. 920 例地中海贫血基因突变类型分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(2):545-548.
- [4] 卿吉琳,陈柳燕,谭卫红,等. 泰国型  $\alpha$  缺失地中海贫血的快速基因诊断方法的建立及其临床应用[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(4):229-236.
- [5] Tan M, Bai Y, Zhang X, et al. Early genetic screening uncovered a high prevalence of thalassemia among 18 309 neonates in Guizhou, China[J]. Clin Genet, 2021, 99(5):704-712.
- [6] Lin PC, Chang TT, Liao YM, et al. Clinical Features and Genotypes of Patients with Hemoglobin H Disease in Taiwan[J]. Lab Med, 2019, 50(2):168-173.
- [7] Zou J, Huang S, Xi H, et al. Application of an optimized interpretation model in capillary hemoglobin electrophoresis for newborn thalassemia screening[J]. Int J Lab Hematol, 2022, (1):223-228.
- [8] 裴元元,冉健,丛潇怡,等. 血红蛋白 A2 筛查地中海贫血截断值的探讨[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(1):128-130.
- [9] Wichian P, Yamsri S, Sanchaisuriya K, et al. Whole Blood PCR for Rapid Screening of alpha(0)-Thalassemia[J]. Ann Clin Lab Sci, 2018, 48(2):231-235.
- [10] 陈明发,黄闽忠,林泉,等. 中国福建南平地区地中海贫血基因突变类型研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(3):918-926.
- [11] 谢屿平,曹颖平,祝先进,等. 血液学指标在中国福建地区  $\alpha$ -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.
- [12] Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical classification, screening and diagnosis for thalassemia[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2018, 32(2):193-211.  
(收稿日期:2021-07-30 修回日期:2021-12-14)