

联合检测在珠蛋白生成障碍贫血诊断中的价值

罗丽娜, 丘云, 朱心智, 胡晓健, 李筱瑜, 刘开敏 (广西南宁市妇幼保健院优生遗传科 530011)

【摘要】 目的 探讨在珠蛋白生成障碍贫血高发区, 红细胞平均体积(MCV)、红细胞脆性和血红蛋白电泳(Hb 电泳)联合检测在珠蛋白生成障碍贫血诊断中的应用价值。**方法** 对 2008 年 1 月至 2009 年 12 月在本院遗传实验室检查已被基因诊断证实的 309 例珠蛋白生成障碍贫血患者和 201 例非珠蛋白生成障碍贫血者进行回顾性分析。**结果** MCV、红细胞脆性、Hb 电泳单项检测对珠蛋白生成障碍贫血诊断的灵敏度和特异性分别为 93.9%、82.2%、82.8% 及 85.1%、88.6%、79.1%; MCV 加 Hb 电泳、MCV 加红细胞脆性试验, 两项联合检测的灵敏度及特异性分别为 99.7%、99.7% 及 75.6%、84.1%。经 u 检验, 联合检测的灵敏度与各单项检测灵敏度之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** MCV 加电泳及 MCV 加脆性检测优于单项检测。建议条件有限的基层医院用 MCV 加红细胞脆性筛查珠蛋白生成障碍贫血, 简单、易行。有条件的医院用 MCV+Hb 电泳筛查珠蛋白生成障碍贫血, 灵敏度、准确度均高, 并能对其他异常血红蛋白病作出诊断。

【关键词】 珠蛋白生成障碍贫血; 红细胞平均体积; 红细胞脆性试验; 血红蛋白电泳

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.22.016

中图分类号: R556.61

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2010)22-2466-02

The value of combined detection for diagnosing of thalassemia LUO Lina, QIU Yun, ZHU Xin-zhi, Hu Xiao-jian, LI Xiao-yu, LIU Kai-min. Evgenic and Genetic Laboratory, Maternal and Child Health Hospital of Nanning City, Guangxi 530011, China

【Abstract】 Objective To investigate the value of the combined detection of the mean corpuscular volume (MCV), red blood cell (RBC) and smotic fragility test and the test of hemoglobin (Hb) electrophoresis for diagnosing the thalassemia in the high incidence area of thalassemia. **Methods** 309 samples of thalassemia patients and 201 samples of nonthalassemia verified by means of molecular biologic technique in the Evgenic and Genetic Laboratory of my hospital were analyzed. **Results** The sensitivity and specificity of each single test was as follow: Those of MCV test were 93.9% and 85.1% respectively; those of RBC osmotic fragility test were 82.2% and 88.6% respectively; and those of Hb electrophoresis were 82.8% and 79.1% respectively. The sensitivity and specificity of combined of MCV with RBC osmotic fragility test were 99.7% and 75.6% and those of MCV with Hb electrophoresis were 99.7% and 84.1% respectively. By u test, there were significant difference in the sensitivity and specificity between the single test and the combined two tests ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of MCV + RBC osmotic fragility test and MCV + Hb electrophoresis is better than the single one. Primary hospitals should be suggested to use MCV + RBC osmotic fragility test as the screening of thalassemia. The hospitals with enough resources can use MCV + Hb electrophoresis as the screening of thalassemia, which can also be used to diagnose the other abnormal Hb.

【Key words】 thalassemia; mean corpuscular volume; red cell osmotic fragility; hemoglobin electrophoresis

珠蛋白生成障碍贫血是由于珠蛋白基因的缺失或缺陷, 使某种珠蛋白肽链的合成受到抑制所引起的溶血性贫血^[1]。它主要分布在南方, 如广西、广东、海南, 尤其广西发病率高达 17.97%^[2]。通过孕前筛查及产前诊断可以预防重症珠蛋白生成障碍贫血儿的出生, 目前国内外用于明确诊断珠蛋白生成障碍贫血的是聚合酶链反应 (PCR) 技术^[3], 但分子生物学技术要求条件高, 方法复杂, 价格昂贵, 尚不能广泛应用于各级医院特别是基层医院^[4]。笔者采用目前国内比较常用的 MCV、红细胞脆性试验、Hb 电泳单项及联合检测与分子生物学的检测方法作一比较, 评价其在珠蛋白生成障碍贫血诊断中的应用价值, 为临床寻找一个较理想的珠蛋白生成障碍贫血筛查试验方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008 年 1 月至 2009 年 12 月来本院进行孕

前、产前、婚前检查已被基因诊断证实的 309 例珠蛋白生成障碍贫血患者 (珠蛋白生成障碍贫血组), 201 例非珠蛋白生成障碍贫血者 (包括缺铁性贫血及其他贫血患者) 为对照组。

1.2 检测方法与诊断标准

1.2.1 MCV 的检测方法 用美国贝克曼库尔特公司 COULTER AC.T 5diff AL 全自动细胞分析仪测定, 严格按仪器操作规程进行检测。诊断标准: $MCV \geq 80$ fL 为阴性, $MCV < 80$ fL 为阳性。

1.2.2 红细胞脆性试验 采用广州米基公司提供的红细胞渗透脆性—管定量法试剂。诊断标准: 脆性大于或等于 65% 为阴性, 脆性小于 65% 为阳性。

1.2.3 血红蛋白电泳 由北京金桑医疗仪器有限公司 SH-2040 型 AUTO Flectyoplooyesis, System 仪器, 抗凝血 1 mL。正常参考值: HbA: 94.50% ~ 97.50%, HbF: 0% ~ 2.0%,

HbA2;2.50%~3.50%,出现快速区带初诊为α珠蛋白生成障碍贫血。

1.2.4 珠蛋白生成障碍贫血基因诊断 由深圳益生堂生物企业有限公司提供的试剂盒,采用 Gap-PCR 技术检测中国人群中常见的α珠蛋白生成障碍贫血基因缺失型(−SEA、−α³⁻⁷、−α⁴⁻²型),α珠蛋白生成障碍贫血基因点突变(α^{cs}、α^{qs}、α^{ws});采用膜反向杂交技术检测β珠蛋白生成障碍贫血基因点突变(常见的17种点突变)。

1.3 检测评价指标 灵敏度(sensitivity, Se)=a/(a+c)×100%,特异性(specificity, Sp)=d/(b+d)×100%,准确度(accuracy, Ac)=(a+d)/(a+b+c+d)×100%,阴性预测值(negative predictive value, −PV)=d/(c+d)×100%,阳性预测值(positive predictive value, +PV)=a/(a+b)×100%。

表 1 MCV、红细胞脆性、Hb 电泳单项和联合筛查珠蛋白生成障碍贫血结果

组别	总例数 (n)	MCV		红细胞脆性		Hb 电泳		MCV 加电泳		MCV 加脆性	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
地贫组	309	290(a)	19(c)	254(a)	55(c)	256(a)	53(c)	308(a)	1(c)	308(a)	1(c)
对照组	201	30(b)	171(d)	23(b)	178(d)	42(b)	159(d)	49(b)	152(d)	32(b)	169(d)

注:两种筛查方法中任何一个筛查方法出现阳性结果即判为联合筛查阳性;Hb 电泳阳性中 HbE:18 例;快速区带:52 例。

表 2 MCV、红细胞脆性、Hb 电泳单项和联合检测的评价(%)

项目	Se	Sp	Ac	+PV	−PV
MCV	93.9	85.1	90.4	90.6	90.0
红细胞脆性试验	82.2	88.6	84.7	91.7	76.4
Hb 电泳	82.8	79.1	81.4	85.9	75.0
MCV 加电泳	99.7	75.6	90.1	86.3	99.3
MCV 加脆性	99.7	84.1	93.5	90.6	99.4

3 讨 论

目前,国内外许多医院采用 MCV 进行珠蛋白生成障碍贫血筛查^[5],但珠蛋白生成障碍贫血和缺铁性贫血均为小细胞性贫血,单纯依赖 MCV 筛查珠蛋白生成障碍贫血有其局限性,从表 1 和表 2 中看出,MCV 筛查珠蛋白生成障碍贫血灵敏度较高(93.9%),但特异性不高(为 85.1%)。与王晓忠等^[6]报道 MCV 的灵敏度为 93.6%和特异性为 78.0%基本一致。

在珠蛋白生成障碍贫血中由于多余的珠蛋白链沉附于红细胞内,使红细胞变僵硬,红细胞对渗透溶解的抵抗力增强。用红细胞脆性试验筛查珠蛋白生成障碍贫血,具有简单、易行,不需要特殊仪器的特点,但红细胞脆性筛查珠蛋白生成障碍贫血灵敏度和特异性较低,分别为 82.2%和 88.6%,与王晓忠等^[6]报道红细胞脆性试验的灵敏度和特异度分别为 89.3%和 92.0%基本一致。容易造成珠蛋白生成障碍贫血筛查漏诊。

血红蛋白电泳能定量检测 HbA、HbF、HbA2 含量,根据 HbA2 的含量可初步将珠蛋白生成障碍贫血分为α珠蛋白生成障碍贫血或β珠蛋白生成障碍贫血,血红蛋白电泳还可筛查各种异常血红蛋白,如:HbH、HbE 等,有助于临床诊断。但血红蛋白电泳筛查珠蛋白生成障碍贫血的灵敏度、特异性、准确度均较低,分别为 82.8%、79.1%、81.4%。容易造成α珠蛋白生成障碍贫血及α合并β珠蛋白生成障碍贫血的漏诊^[7]。为了提高试验的灵敏度和特异性,本研究在分子生物技术确诊的

1.4 统计学处理 采用 u 检验,比较两试验的灵敏度和特异度。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MCV、红细胞脆性试验、Hb 电泳、MCV 加 Hb 电泳、MCV 加脆性,筛查珠蛋白生成障碍贫血结果见表 1。

2.2 试验的灵敏度(Se)、特异度(Sp)、准确度(Ac)、阳性预测值(+PV)、阴性预测值(−PV) 见表 2。联合检测的灵敏度、阴性预测值与单项检测相比,差异有统计学意义(P<0.05)。各单项试验在筛查珠蛋白生成障碍贫血时 MCV 特异性不高,红细胞脆性试验和 Hb 电泳的灵敏度、特异性、准确度偏低,容易造成漏诊。MCV 加电泳、MCV 加脆性联合检测提高了珠蛋白生成障碍贫血筛查的灵敏度,漏筛率降为 0.3%。

基础上,系统评价 MCV、红细胞脆性、Hb 电泳及联合检测对于珠蛋白生成障碍贫血的诊断价值。从本检测结果可发现 MCV、红细胞脆性、Hb 电泳、MCV 加电泳、MCV 加脆性的灵敏度分别为 93.9%、82.2%、82.8%、99.7%、99.7%;特异性分别为 85.1%、88.6%、79.1%、75.6%、84.1%;阴性预测值分别为 90.0%、76.4%、75.0%、99.3%、99.4%,结果发现,MCV 加 Hb 电泳、MCV 加脆性灵敏度均提高到 99.7%,阴性预测值分别达 99.3%及 99.4%。经 u 检验,联合检测的灵敏度与单项检测灵敏度之间差异有统计学意义(P<0.05)。联合检测较单项检测明显提高了筛查的灵敏度。

珠蛋白生成障碍贫血属于珠蛋白基因缺乏或突变所造成的遗传性疾病,通过遗传传给下一代,由于目前对珠蛋白生成障碍贫血尚缺乏特异性治疗方法,重型珠蛋白生成障碍贫血儿的出生给家庭和社会带来沉重的经济负担和精神伤害。因此,产前诊断预防重症患儿的出生意义重大。在门诊婚前、孕前检测珠蛋白生成障碍贫血应选择灵敏度高的联合检测方法,以防止珠蛋白生成障碍贫血的漏诊。

本结果表明:MCV 加电泳及 MCV 加脆性检测优于单项检测。建议条件有限的基层医院用 MCV 加红细胞脆性筛查珠蛋白生成障碍贫血,简单、易行。有条件的医院用 MCV 加 Hb 电泳筛查珠蛋白生成障碍贫血,灵敏度、准确度均高,并能对其他异常血红蛋白病作出诊断(Hb 电泳阳性标本中,发现 HbE 18 例;快速区带 52 例)。

参考文献

[1] 陈竺. 医学遗传学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:148-156
[2] 蔡稔. 婚检人群中地中海贫血筛查与产前诊断[J]. 中国优生与遗传杂志,2006,13(5):57-58.
[3] 周天红,张新华,刘志昂,等. 轻型地中海贫血和静止型基因携带者平均红细胞体积截断值及应(下转第 2469 页)