

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.06.022

红细胞参数与 G-6-PD 活性对地中海贫血的筛查价值研究

邹红¹, 张蓓英¹, 张敬喜¹, 曹颖平¹, 黄慧芳^{2△}

(福建医科大学附属协和医院:1. 检验科;2. 中心实验室, 福州 350001)

摘要:目的 探讨红细胞参数[红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、红细胞压积(Hct)、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白量(MCH)、红细胞体积分布宽度变异系数(RDW-CV)]结合葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)活性在地中海贫血(地贫)中的筛查价值。方法 收集 2012 年 1 月至 2018 年 5 月就诊于该院 1 160 例行地贫基因检测的患者,均为小细胞低色素贫血,其中 830 例为地贫,330 例为非地贫;比较分析地贫患者与非地贫患者红细胞参数;此外,还有 111 例患者同时检测了 G-6-PD,其中 41 例为地贫患者,67 例为非地贫患者,比较分析了两组间 G-6-PD 活性差异;最后,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析红细胞参数与 G-6-PD 对地贫的诊断价值。结果 地贫组的 RBC、Hb、Hct 与 G-6-PD 高于非地贫组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,RBC、Hb 与 Hct 的曲线下面积(AUC)均小于 0.6;G-6-PD 活性 ≥ 29.67 U/gHb 是鉴别诊断地贫与非地贫小细胞低色素性贫血的最佳临界值($AUC > 0.7$)。结论 联合运用红细胞参数 RBC、Hb、Hct 与 G-6-PD 活性,对从小细胞低色素贫血中筛查出地贫有一定提示价值。

关键词:地中海贫血; 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶; 细胞体积分布宽度变异系数; 受试者工作特征曲线
中图分类号:R446.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2019)06-0793-03

The value of red blood cell parameters and G-6-PD activity in thalassemia screening

ZOU Hong¹, ZHANG Beiyong¹, ZHANG Jingxi¹, CAO Yingping¹, HUANG Hui Fang^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Central Laboratory, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China)

Abstract: Objective To explore the value of red blood cell parameters [red blood cell (RBC), hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), coefficient of variation of erythrocyte volume distribution width (RDW-CV)] combined with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) activity in thalassemia screening. **Methods** A total of 1 160 patients with thalassemia gene tests were collected, they were all small cell hypochromic anemia, of which 830 were thalassemia and 330 were non-thalassemia. The erythrocyte parameters of thalassemia patients and non-thalassemia patients were compared and analyzed. In addition, 108 patients were simultaneously tested for G-6-PD activity, of which 41 patients were thalassemia, and 67 patients were non-thalassemia, difference in G-6-PD activity between the two groups were compared. Receiver operating curve (ROC) of the test indicators with significant differences in values between groups was drawn. **Results** RBC, Hb, Hct and G-6-PD of the thalassemia group were significantly higher than the non-thalassemia group ($P < 0.05$). The ROC results showed that the AUC of RBC, Hb and Hct were both lower than 0.6. G-6-PD activity higher than 29.67 U/gHb was a preferred threshold for differential diagnosis of thalassemia and small cell hypochromic anemia ($AUC > 0.7$). **Conclusion** Combined detection of red blood cell parameters and G-6-PD activity has a certain diagnostic value for screening thalassemia from microcytic hypochromic anemia.

Key words: thalassemia; glucose-6-phosphate dehydrogenase; coefficient of variation of erythrocyte volume distribution width; receiver operating characteristic curve

地中海贫血(地贫)是一种因珠蛋白合成障碍所致的遗传性溶血性疾病。地贫的发病机制决定了它难治却可防;而且,由于轻型与静止型地贫临床症状隐匿,漏诊率较高^[1]。为了减少地贫,尤其是重型地贫患儿的出生,探索有效便捷的初筛指标尤为重要。国内外已较普遍应用红细胞参数,如平均红细胞体积

(MCV)与平均红细胞血红蛋白量(MCH)等来初筛地贫^[2-6],但效果并不理想。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)是红细胞进行磷酸戊糖旁路过程中的脱氢酶,代谢过程产生还原型尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADPH)保护红细胞巯基氧化^[7]。而地贫时,珠蛋白链生成比例失衡,多余的不能匹配的珠蛋白链过剩,在红

细胞内易形成不稳定聚集物,该聚集物易被氧化、变性、沉淀积聚形成包涵体,沉积在红细胞膜上,引起氧化损伤,为抵抗损伤,G-6-PD 代偿性增高,磷酸戊糖途径增强生成更多的还原型谷胱甘肽。此外,G-6-PD 具有胞龄性,在年轻红细胞中活性较高,而地贫作为慢性溶血性贫血,红细胞寿命缩短,年轻红细胞代偿性增多^[8-10]。因此,地贫患者的 G-6-PD 活性普遍增高^[11-13];但有关 G-6-PD 活性在地贫筛查中的作用研究甚少。本研究回顾性分析了 1 160 例行地贫基因检测的小细胞低色素性贫血病例的一般资料,旨在评估红细胞参数联合 G-6-PD 活性检测对地贫筛查的临床价值,为防止地贫(尤其是轻型与静止型)漏诊提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 1 月至 2018 年 5 月就診于本院行地贫基因检测的小细胞低色素贫血患者 1 160 例,其中 830 例为地贫(地贫组),330 例为非地贫(非地贫组);其中 111 例同时检测了 G-6-PD 活性,3 例为地贫合并 G-6-PD 缺乏症,41 例为单纯地贫,67 例为非地贫。

1.2 方法 收集患者年龄、性别等一般资料。地贫基因检测采用美国 ABI 公司的 Veviti 96 孔梯度 PCR 仪和深圳亚能公司的全自动核酸分子杂交仪,试剂购自深圳亚能生物技术有限公司;血常规检测采用日本

Sysmex 公司的 XE2100 型血细胞分析仪;G-6-PD 活性检测采用美国 Beckman 公司 DXC-800 型生化分析仪,试剂购自中山标佳生物科技有限公司。

1.3 统计学处理 运用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、红细胞压积(Hct)、红细胞体积分布宽度变异系数(RDW-CV)、G-6-PD 对地贫的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 地贫组与非地贫组红细胞参数的比较 地贫组的 RBC、Hb 与 Hct 均明显高于非地贫组($P < 0.05$);两组间 MCV、MCH 与 RDW-CV 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 轻型地贫组、非轻型地贫组与非地贫小细胞低色素组红细胞参数的比较 为进一步探讨轻型地贫的红细胞参数特点,将地贫组进一步分为轻型地贫组(包括 α 静止型、 α 轻型和 β 轻型)与非轻型地贫组(包括 α 中间型、 β 中间型和 β 重型)。轻型地贫组的 RBC、Hb、Hct 明显高于非地贫组,RDW-CV 则明显低于非地贫组与非轻型地贫组;此外,非地贫组与非轻型地贫组的 RDW-CV 差异也有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组患者红细胞参数的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	RBC($\times 10^9/L$)	Hb(g/L)	Hct(%)	MCV(fL)	MCH(pg)	RDW-CV(%)
地贫组	830	4.78 $\pm$ 0.040	98.76 $\pm$ 0.80	32.19 $\pm$ 0.49	68.43 $\pm$ 1.15	21.35 $\pm$ 0.37	17.91 $\pm$ 0.19
非地贫组	330	4.22 $\pm$ 0.060*	84.31 $\pm$ 1.66*	27.84 $\pm$ 0.39*	67.39 $\pm$ 0.62	20.06 $\pm$ 0.28	18.79 $\pm$ 0.31

注:与地贫组比较,* $P < 0.05$

表 2 轻型地贫、非轻型地贫与非患者红细胞参数($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	RBC($\times 10^9/L$)	Hb(g/L)	Hct(%)	MCV(fL)	MCH(pg)	RDW-CV(%)
轻型地贫组	659	4.78 $\pm$ 0.06▲	98.21 $\pm$ 1.04▲	31.15 $\pm$ 0.38▲	65.10 $\pm$ 0.50	23.49 $\pm$ 0.14	16.90 $\pm$ 0.23▲ ^Δ
非轻型地贫组	171	4.58 $\pm$ 0.14	84.17 $\pm$ 1.96	29.70 $\pm$ 1.09	61.64 $\pm$ 1.65	19.87 $\pm$ 0.29	22.31 $\pm$ 0.54▲
非地贫组	330	4.22 $\pm$ 0.06	84.31 $\pm$ 1.66	28.23 $\pm$ 0.44	67.13 $\pm$ 1.14	20.06 $\pm$ 0.30	18.61 $\pm$ 0.34

注:与非轻型地贫组比较,^Δ $P < 0.05$;与非地贫组比较,▲ $P < 0.05$

2.3 地贫组与 G-6-PD 活性增高的非地贫组的 G-6-PD 活性的比较 地贫组 G-6-PD 活性为(35.27 $\pm$ 1.69)U/gHb,明显高于非地贫组(27.24 $\pm$ 1.28)U/gHb,差异有统计学意义($P < 0.001$)。

2.4 ROC 曲线分析 ROC 曲线结果显示,RBC 计数、Hb、Hct 与 RDW-CV 的 AUC 均小于 0.60;G-6-PD 诊断地贫的 AUC 为 0.73(95%CI:0.629~0.749, $P < 0.001$),其 cut-off 值为 29.67 U/gHb,G-6-PD 活性 $\geq$ 29.67 U/gHb 作为地贫诊断标准的灵敏度和特异度分别是 75.60%和 69.70%。

3 讨论

本次研究中,地贫组患者与非地贫组患者的

MCV 与 MCH 差异无统计学意义($P > 0.05$),这与 BAKER 等^[14]所报道的地贫患者 MCV 与 MCH 值明显低于缺铁性贫血(IDA)患者结果不一致,其可能原因在于本研究中的非地贫小细胞低色素贫血病种不仅仅局限于 IDA。此外,有学者认为 88%的轻型 β 地贫患者的 RDW 均正常,而非地贫小细胞低色素贫血患者的 RDW 则明显增高,并提出可以将 RDW 作为两者的鉴别诊断指标^[15]。由于轻型地贫容易被忽略,因此,本研究进一步分析了轻型与非轻型地贫的 RBC、Hb、Hct 与 RDW-CV 等指标的差异,结果表明,轻型地贫患者的 RBC、Hb 与 Hct 明显高于非地贫患者,RDW-CV 则明显低于后者($P < 0.05$)。

本研究中有 111 例患者同时检测了地贫基因与 G-6-PD 活性,地贫合并 G-6-PD 缺乏症时,G-6-PD 活性结果将会受到影响,尤其针对杂合子女性,其平均红细胞酶活性可能正常、中度下降或严重缺乏,具体取决于莱昂化的程度和异常 G-6-PD 的表达程度^[16-17],从而对 G-6-PD 活性检测的结果造成一定的差异,因此在分析地贫与非地贫患者 G-6-PD 酶活性差异时,这 3 例患者排除在外。41 例单纯地贫患者的 G-6-PD 活性普遍增高,与其他文献描述基本一致;其原因主要在于地贫患者由于长期慢性溶血而刺激机体代偿性红细胞造血,新生红细胞具有较强的 G-6-PD 活性^[18]。正因为 G-6-PD 活性具有胞龄性,大部分慢性溶血性贫血患者红细胞的 G-6-PD 活性升高^[19]。本研究进一步绘制 RBC、Hb、Hct、RDW-CV 及 G-6-PD 活性的 ROC 曲线,结果表明,在本实验室,G-6-PD 活性 ≥ 29.67 U/gHb 可作为从其他小细胞低色素贫血筛查出地贫的指标,灵敏度(75.60%)和特异度(69.70%)均明显优于红细胞参数;红细胞参数的诊断效能均不高,AUC 均小于 0.6,说明红细胞参数没有良好的截断值来鉴别诊断地贫与其他小细胞低色素性贫血。

综上所述,联合运用红细胞参数 RBC、Hb、Hct 与 G-6-PD 活性,对地贫的筛查有一定提示价值。当遇到血常规表现为小细胞低色素形态学特征、RDW-CV 偏高且 G-6-PD 活性增高的病例,临床医生应建议患者进行血红蛋白电泳和地贫基因检测,以避免静止型与轻型地贫的漏诊。

参考文献

[1] 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用[J].中国实验诊断学,2007,11(5):625-627.

[2] NG E H,LEUNG J H,LAU Y S,et al. Evaluation of the new red cell parameters on Beckman Coulter DxH800 in distinguishing iron deficiency anaemia from thalassaemia trait[J]. Int J Lab Hematol,2015,37(2):199-207.

[3] PORNPRASERT S, THICHAK S, KONGTHAI K, et al. Comparison of HbA2, E, F and Red Cell Parameters in Homozygous HbE With and Without alpha0-Thalassemia Trait[J]. Lab Med,2018,49(2):118-122.

[4] SIRICHOTIYAKUL S, WANAPIRAK C, SRISUPUNDIT K, et al. A comparison of the accuracy of the corpuscular fragility and mean corpuscular volume tests for the alpha-thalassemia 1 and beta-thalassemia traits[J]. Int J Gynaecol Obstet,2009,107:26-29.

[5] 贾冰,林志芳,李海珠,等.非贫血性地中海贫血患者红细胞和网织红细胞参数的分析[J].国际检验医学杂志,

2009,30(6):540-541.

[6] SIRICHOTIYAKUL S, MANEERAT J, SA-NGUANSERMSRI T, et al. Sensitivity and specificity of mean corpuscular volume testing for screening for α -thalassemia-1 and β -thalassemia traits[J]. J Obstet Gynaecol Res,2005,31(3):198-201.

[7] 张春荣,黄翠波,吴斯,等.地中海贫血患者的 G6PD 活性检测[J].中国优生与遗传杂志,2010,18(3):145.

[8] 李文平. Rh(D) 阴性冰冻解冻去甘油红细胞的常规制备与临床应用[J].重庆医学,2016,45(21):2996-2998.

[9] KUESAP J, CHAIJAROENKUL W, RUNGSIHIRUNRAT K, et al. Coexistence of Malaria and Thalassemia in Malaria Endemic Areas of Thailand[J]. Korean J Parasitol,2015,53(3):265-270.

[10] MA ES C A, HA S Y, LAU Y, et al. Thalassemia screening based on red cell indices in the Chinese[J]. Haematologica,2001,86:1310-1311.

[11] HO H Y, CENG M L, CHIU D T. Glucose-6-phosphate dehydrogenase-from oxidative stress to cellular functions and degenerative diseases[J]. Redox Rep,2007,12(3):109-118.

[12] PENGON J, SVASTI S, KAMCHONWONGPAISAN S, et al. Hematological parameters and red blood cell morphological abnormality of Glucose-6-Phosphate dehydrogenase deficiency co-inherited with thalassemia[J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther,2018,11(1):18-24.

[13] PORNPRASERT S, PHANTHONG S. Anemia in patients with coinherited thalassemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency[J]. Hemoglobin,2013,37(6):536-543.

[14] BAKER R D, GREER F R, Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age) [J]. Pediatrics,2010,126(5):1040-1050.

[15] 尚红,王毓三,申子瑜,等.全国临床检验操作规程[M].北京:人民卫生出版社,2014.

[16] HSIA Y E, MIYAKAWA F, BALTAZAR J, et al. Frequency of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Chinese, Filipinos, and Laotians from Hawaii[J]. Human Genetics,1993,92(5):470-476.

[17] 陈冬,陈和平,梁玲,等. G6PD 活性检测在地中海贫血诊断中的意义[J].中国优生与遗传杂志,2007,15(1):27-28.

[18] 贾冰,苏晓梅. G6PD 缺乏不同检测方法的临床应用[J].中国优生与遗传杂志,2010,18(7):31-32.

[19] BEUTLER E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency:a historical perspective[J]. Blood,2008,111(1):16-24.