

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 10. 006

血红蛋白 A2 在珠蛋白生成障碍性贫血筛查中的截断值及应用*

吴学威, 黄 湘, 钟裕恒, 梁 睿, 杨海鑫
(中山市博爱医院产前诊断中心, 广东中山 528403)

摘 要:**目的** 分析该实验室血红蛋白 A2(HbA2)筛查珠蛋白生成障碍性贫血(又称地贫)的最佳截断值及其应用价值。**方法** 回顾性分析 2016 年 1—12 月来该院进行地贫筛查的育龄夫妇的血液标本,通过毛细管电泳法检测 HbA2 水平,以基因检测结果为诊断金标准,绘制 HbA2 用于 α 和 β 地贫诊断的受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积、最佳截断值,以及相应的灵敏度、特异度。**结果** ROC 曲线分析显示,HbA2 诊断 α 地贫的曲线下面积为 0.766,最佳截断值为 $\leq 2.45\%$,其对应的灵敏度为 75.4%,特异度为 72.0%。HbA2 诊断 β 地贫的曲线下面积为 0.984,最佳截断值为 $\geq 3.55\%$,其对应的灵敏度为 96.20%,特异度为 99.20%。**结论** 利用 ROC 曲线建立了该院 HbA2 筛查 α 和 β 地贫的最佳截断值,曲线下面积表明 HbA2 诊断 β 地贫的准确度较高,而诊断 α 地贫的准确性处于中等水平。

关键词: 珠蛋白生成障碍性贫血; 血红蛋白 A2; 截断值; 受试者工作特征曲线
中图法分类号: R446.1; R556.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2019)10-1332-05

Analysis of the cut-off value and applied value of hemoglobin A2 in screening for thalassemia*

WU Xuewei, HUANG Xiang, ZHONG Yuheng, LIANG Rui, YANG Haixin
(Prenatal Diagnosis Center, Boai Hospital of Zhongshan, Zhongshan, Guangdong 528403, China)

Abstract: Objective To analyse the best cut-off value and applied value of hemoglobin A2(HbA2) in screening for thalassemia in this laboratory. **Methods** The blood of childbearing age couple who participated in the thalassemia screening from January to December 2016 in Boai Hospital of Zhongshan were retrospectively analyzed. The HbA2 level was tested by Capillary Hemoglobin Electrophoresis. Then we used the genetic results as the gold standard for diagnosis and drew the receiver operating characteristic (ROC) curve of HbA2 to diagnose α and β -thalassemia respectively. Finally, we computed the areas under the curve, the best cut-off value and corresponding negative predictive value, positive predictive value. **Results** The ROC curve showed that the area under the curve of HbA2 in diagnosing α -thalassemia was 0.766. The best cut-off value was $\leq 2.45\%$, the sensitivity, specificity were 75.4% and 72.0% respectively. The ROC curve showed that the area under the curve of HbA2 in diagnosing β -thalassemia was 0.984. The best cut-off value was $\geq 3.55\%$, the sensitivity and specificity were 96.20% and 99.20% respectively. **Conclusion** The best cut-off value of HbA2 in diagnosing α -thalassemia and β -thalassemia was established by using ROC curve. The area under the curve showed that the accuracy of HbA2 in diagnosing β -thalassemia was good, while the accuracy of HbA2 in diagnosing α -thalassemia was at a moderate level.

Key words: thalassemia; hemoglobin A2; cut-off value; receiver operating characteristic curve

珠蛋白生成障碍性贫血(又称地贫)是由于珠蛋白基因发生缺陷,导致珠蛋白链合成减少或者缺如,使得合成血红蛋白的 α 链和非 α 链比例失调,而导致的一组遗传性溶血性疾病。地贫是全球最大的单基因遗传病之一,重型地贫患儿一旦出生,将会给家庭带来难以承受的精神和经济负担,且至今仍缺乏有效治疗地贫的方法,所以地贫筛查仍然是目前为止地贫防控的必要手段^[1]。本研究回顾性分析了 1 575 例成

人地贫筛查结果,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血红蛋白 A2(HbA2)诊断 α 和 β 地贫的最佳临界值,从而提高本院地贫筛查质量的稳定性和准确性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2016 年 1—12 月在本院进行地贫血红蛋白(Hb)电泳筛查和基因检测的受检者 1 575 例,其中男 813 例,平均(32.57 $\pm$ 7.61)岁;女 762 例,平均(31.13 $\pm$ 8.32)岁。对照组应符合以下条件:(1)没

* 基金项目:广东省中山市科技计划重大项目(2016B1009)。

作者简介:吴学威,男,主管技师,主要从事产前筛查与诊断的实验室研究。

有任何地贫的表现;(2)排除感染、缺铁性贫血等其他各种疾病。963 例健康者纳入对照组。

1.2 仪器与试剂 血常规检测采用美国雅培公司的全自动血细胞分析仪(CD1700),Hb 是由法国 Sebia 公司制造的 Minicap 型自动毛细管电泳仪,以及由制造商提供的匹配试剂。地贫基因检测试剂盒(PCR-流式荧光杂交法)购自中山大学达安基因股份有限公司,检测位点包括 α 地贫基因 3 种缺失($-\text{SEA}$ 、 $-\alpha^{3.7}$ 和 $-\alpha^{4.2}$)和 3 种突变(WS122、QS125、CS142), β 地贫基因 17 种常见突变位点(CD41-42、IVS-2-654、CD17、-28、CD26、CD71-72、CD43、-29、Int、CD14-15、CD27-28、-32、-30、IVS-1-1、IVS-1-5、CD31 和 Cap),检测设备为 ABI9700 PCR 仪,Luminex 200 杂交检测仪。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 采用乙二胺四乙酸二钾(EDTA- K_2)抗凝的真空采血管采集 3 管受检者的静脉血标本,约 1.5 mL,然后立即轻轻混匀。一管血液标本用于血常规检查,一管血液标本用于 Hb 电泳,另一管血液标本用于地贫基因检测。

1.3.2 血常规检查 采用美国雅培公司的全自动血细胞分析仪(CD1700)及配套试剂检测真空采血管采集的 EDTA- K_2 抗凝血。

1.3.3 Hb 电泳 将采集的静脉血标本以 5 000 r/min 速度离心 5 min,用加样枪吸 90 μL 溶血素于稀释杯,再加入 18 μL 离心后的红细胞层标本于稀释杯中进行溶血稀释,然后用 CAPILLARYS 仪器进行检测。

1.3.4 地贫基因检测 先用 Lab-Aid820 核酸提取 Mini 试剂盒提取标本基因。然后用 ABI 9700PCR 仪扩增提取好的 DNA,再采用 Luminex 200 杂交检测仪检测。每一个突变位点含有野生型探针(N 探针)及突变型探针(M 探针)两种探针,标本的突变基因型根据每个突变位点对应的 Net MFI 比值(N/M)进行判断。N(正常)和 M(突变)探针 Net MFI 至少有一个为阳性,若 N(正常)和 M(突变)探针 Net MFI 均为阴性时,则该标本需进一步确认。而对于缺失型 α 地贫,由于缺失均发生在 $\alpha 2$ 珠蛋白基因,所以设置野生型内参照 $\alpha 2$ 探针,以及 3 种缺失探针包括缺失探针 SEA,缺失探针 4.2,缺失探针 3.7,最后根据平均荧光强度判定基因型^[2]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理及统计分析,以基因诊断为金标准,横坐标为 1-特异度,纵坐标为灵敏度,绘制 ROC 曲线。计算 HbA2 诊断成人地贫的截断值,以及对应的特异度和灵敏度。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差不齐的两组比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组比较采用 Kruskal-Wallis 检验法,方差齐性资料的组间比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 地贫 HbA2 水平及基因型的检测结果 对

1 575 例成人血液标本进行了血常规检测和统计,平均红细胞体积(MCV)的平均值为 78.47 fL,标准差为 10.74 fL,中位数为 81.30 fL,最小值为 46.00 fL,最大值为 113.40 fL。

1 575 例成人血液标本进行 Hb 电泳及基因检测,结果见表 1。1 575 例受检者经基因分析确诊 β 地贫 209 例, α 地贫 379 例, $\alpha\beta$ 复合型地贫 24 例,对不同临床类型地贫的 HbA2 水平进行统计,由于各组方差不齐($F = 21.678, P < 0.05$),采用非参数检验 Kruskal-Wallis 检验法,发现各组间的 HbA2 水平差异有统计学意义($Z = 271.522, P < 0.05$)。通过 Mann-Whitney U 检验进一步统计发现,静止型 α 地贫组和对照组的 HbA2 水平差异有统计学意义($Z = -4.516, P < 0.05$),静止型 α 地贫组和轻型 α 地贫组差异有统计学意义($Z = -7.333, P < 0.05$),轻型 α 地贫组和中间型 α 地贫组差异有统计学意义($Z = -3.067, P < 0.05$)。对于 α 地贫,其临床表型越严重,HbA2 的水平越低。而 $\alpha\beta$ 复合型地贫组和轻型 β 地贫组的 HbA2 水平差异无统计学意义($Z = -1.589, P > 0.05$)。

表 1 不同临床表型地贫的 HbA2 水平($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	<i>n</i>	HbA2
对照组	963	2.660±0.418
静止型 α 地贫组	110	2.511±0.315
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	62	
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	25	
$\alpha\alpha^{\text{WS}}$	12	
$\alpha\alpha^{\text{QS}}$	7	
$\alpha\alpha^{\text{CS}}$	4	
轻型 α 地贫组	266	2.325±0.189
$-\text{SEA}/\alpha\alpha$	263	
$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{4.2}$	1	
$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	1	
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha^{\text{WS}}$	1	
中间型 α 地贫组	3	1.167±0.115
$-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$	3	
轻型 β 地贫组	209	5.417±0.728
$\alpha\beta$ 复合型地贫组	24	5.300±0.546

2.2 不同性别健康者 HbA2 水平比较 479 例男性 HbA2 为 $(2.689 \pm 0.506)\%$,484 例女性 HbA2 为 $(2.569 \pm 0.597)\%$,由于方差齐($F = 1.484, P > 0.05$),通过两独立样本 t 检验结果显示男性的 HbA2 水平略高于女性,差异有统计学意义($t = 2.476, P < 0.05$)。

2.3 ROC 曲线及最佳截断值分析

2.3.1 α 地贫 ROC 曲线及最佳截断值分析 以 1-

特异度为横坐标,灵敏度为纵坐标,绘制 HbA2 诊断 α 地贫的 ROC 曲线,见图 1。ROC 曲线显示,HbA2 诊断 α 地贫的曲线下面积为 0.766。最佳截断值为 $\leq 2.45\%$,其对应的灵敏度为 75.4%,特异度为 72.0%,见表 2。

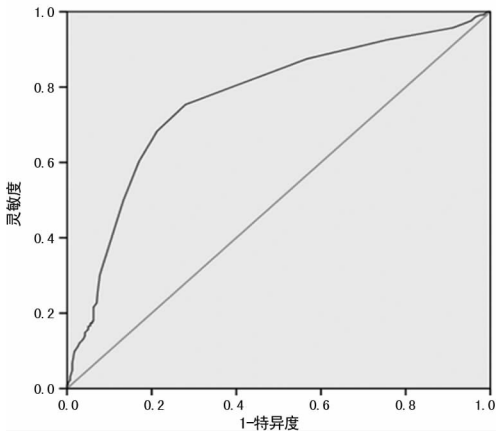


图 1 HbA2 在 α 地贫筛查中的 ROC 曲线

表 2 HbA2 诊断 α 地贫的系列临界值					
临界值(%)	灵敏度	特异度	阳性似然比	阴性似然比	约登指数
1.95	0.986	0.035	1.022	0.400	0.021
2.05	0.976	0.045	1.022	0.533	0.021
2.25	0.925	0.087	1.013	0.862	0.012
2.35	0.875	0.432	1.540	0.289	0.307
2.45	0.754	0.720	2.693	0.342	0.474
2.55	0.683	0.787	3.207	0.403	0.470
2.65	0.603	0.83	3.547	0.478	0.433
2.75	0.497	0.868	3.765	0.579	0.365
2.85	0.390	0.897	3.786	0.680	0.287
2.95	0.301	0.922	2.317	0.911	0.083

注:约登指标=灵敏度+特异度-1

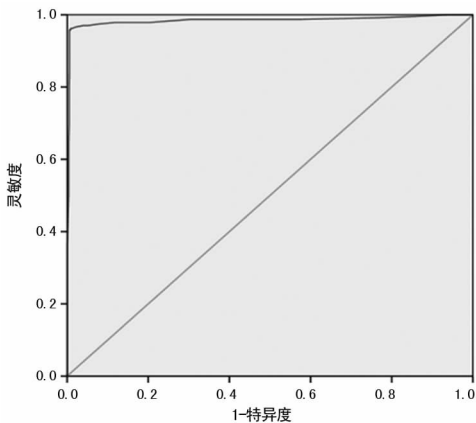


图 2 HbA2 在 β 地贫筛查中的 ROC 曲线

2.3.2 β 地贫 ROC 曲线及最佳截断值分析 绘制 HbA2 诊断 β 地贫的 ROC 曲线,见图 2。HbA2 诊断 β 地贫的 ROC 曲线下面积为 0.984。从 ROC 曲线确定 HbA2 诊断 β 地贫的最佳截断值为 $\geq 3.55\%$,灵敏

度为 96.20%,特异度为 99.20%,阳性预测值为 98.30%,阴性预测值为 96.80%,见表 3。

表 3 HbA2 诊断 β 地贫的系列临界值					
临界值(%)	灵敏度	特异度	阳性似然比	阴性似然比	约登指数
3.05	0.974	0.922	12.487	0.028	0.896
3.15	0.970	0.948	18.654	0.032	0.918
3.25	0.970	0.960	24.250	0.031	0.930
3.35	0.966	0.980	48.300	0.035	0.946
3.45	0.962	0.989	87.455	0.038	0.951
3.55	0.962	0.992	120.250	0.038	0.954
3.65	0.957	0.993	136.714	0.043	0.950
3.75	0.957	0.994	159.500	0.043	0.951
3.85	0.949	0.994	158.167	0.051	0.943
4.05	0.944	0.994	157.333	0.056	0.938
4.30	0.936	0.994	156.000	0.064	0.930
4.45	0.932	0.994	155.333	0.068	0.926

注:约登指数=灵敏度+特异度-1

3 讨 论

2014 年,LI 等^[3]调查发现广东省人口的地贫基因总的携带率为 16.45%, α 地贫基因的携带率高达 12.03%, β 地贫基因的携带率为 3.80%。目前还缺乏对地贫经济而有效的治疗手段,世界上公认的首选对策是通过产前诊断淘汰受累胎儿^[4]。而 Hb 电泳是目前产前筛查地贫最常用的方法。通过检测 HbA2 可以初步筛查 α 和 β 地贫^[5]。临床判断一般将 HbA2 $>3.50\%$ 作为 β 地贫筛查阳性的截断值,HbA2 $<2.50\%$ 作为 α 地贫筛查阳性的截断值^[6],目前本实验室也是采用该标准。

但在实际应用中,不同人群、仪器和方法学对 HbA2 的检测结果存在一定影响。原国家卫生和计划生育委员会在 2014 年颁布的《地贫防控试点项目技术服务规范》^[7] 中明确指出,各实验室应该建立本实验室的 HbA2 参考区间,确定适合本实验室 HbA2 筛查 α 和 β 地贫的最佳截断值。因此,本研究利用 ROC 曲线分析本实验室 HbA2 用于诊断 α 和 β 地贫的最佳截断值,分析目前运用的截断值与本研究计算得到的最佳截断值是否有偏差,分析中山市地贫筛查质量的稳定性和准确性。

ROC 曲线通过将连续变量设定出多个不同的截断值,从而计算出一系列灵敏度和特异度。ROC 曲线可以反映诊断试验的准确性,曲线下的面积越大,诊断的准确性越高^[8]。

本实验采用毛细管电泳法检测 HbA2 水平,然后利用 ROC 曲线分析 HbA2 用于诊断 α 地贫的最佳截断值,约登指数最大时取得最佳截断值为 $\leq 2.45\%$,其对应的灵敏度为 75.4%,特异度为 72.0%。曲线下面积为 0.766,表明用 HbA2 诊断 α 地贫的准确性

处于中等水平。HbA2 水平在不同性别之间有差异,但差异较小,男性的 HbA2 水平略高于女性,为 $(2.689 \pm 0.506)\%$,由于地贫基因型是影响 HbA2 水平的主要因素,性别影响较小,所以临床上应用最佳截断值时未根据性别采用不同的标准。

同样采用 Sebia 毛细管电泳法,霍梅等^[6]研究深圳地区的数据时显示,HbA2 诊断 α 地贫的最佳截断值为 $\leq 2.55\%$,其对应的灵敏度为 89.5%,特异度为 54.8%,曲线下面积为 0.75。类似的,周远青等^[9]研究佛山顺德地区的数据显示,HbA2 诊断 α 地贫的最佳截断值也是 $\leq 2.55\%$,但对应的诊断灵敏度和特异度有较大不同,分别为 60.5%和 89.4%,曲线下面积为 0.804。从表 2 可以看出,当 HbA2 截断值为 $\leq 2.55\%$ 时,其对应的灵敏度为 68.3%,特异度为 78.7%,与周远青等^[9]的研究数据较接近。本研究发现,不同实验室 HbA2 截断值为 $\leq 2.55\%$ 时对应的灵敏度和特异度差异较大,可能是由于样本量及实验条件有所不同造成的。

由于 HbA2 的检测值只检测到小数点后一位,所以本研究计算的最佳截断值为 $\leq 2.45\%$,与临床推荐的截断值 $\text{HbA2} < 2.50\%$ 本质一样。因此,本实验室目前使用的截断值与计算所得的最佳截断值一致,表明本实验室 HbA2 筛查 α 地贫的质量稳定,暂时不用对截断值进行调整。

从表 1 可以看出,静止型 α 地贫和轻型 α 地贫携带者 HbA2 的平均值与健康人群差异有统计学意义 ($P < 0.05$),与何天文等^[10]的研究结论相同,但静止型 α 地贫的 HbA2 水平为 $(2.511 \pm 0.315)\%$,轻型 α 地贫为 $(2.325 \pm 0.189)\%$,而表 2 显示 HbA2 诊断 α 地贫的最佳截断值为 $\leq 2.45\%$,可以看出数据重叠部分比较多,所以单凭 HbA2 作为筛查指标时,较容易漏诊静止型 α 地贫和轻型 α 地贫携带者。因此,临床上需要联合 MCV、平均红细胞血红蛋白量(MCH)等血液学指标作进一步分析,从而减少漏诊的可能性^[11],以提高筛查静止型 α 地贫和轻型 α 地贫携带者的准确性。而中间型 α 地贫的 HbA2 水平为 $(1.167 \pm 0.115)\%$,明显低于健康人群,而且几乎很少重叠,因此 HbA2 指标能够很好地筛查出中间型 α 地贫患者。

本实验室通过 ROC 曲线分析发现 HbA2 诊断 β 地贫的最佳截断值为 $\geq 3.55\%$,与 Sebia 公司推荐的关于 HbA2 诊断 β 地贫的截断值一致,该截断值对应的灵敏度为 96.20%,特异度为 99.20%,曲线下面积为 0.984,诊断准确性较高,见图 2 和表 3。

李育敏等^[12]报道 HbA2 诊断 β 地贫的最佳截断值为 $\geq 3.35\%$,张静等^[13]报道的为 $\geq 3.45\%$,张新华等^[14]的报道为 $\geq 3.65\%$,可见各地报道的截断值略有差异。对照表 3,发现截断值分别为 $\geq 3.35\%$ 、 $\geq 3.45\%$ 、 $\geq 3.65\%$ 时,对应的灵敏度的变化很小,对应

的特异度变化稍大,但是这些截断值对应的灵敏度和特异度都很高,灵敏度都 $\geq 95.70\%$,特异度都 $\geq 98.00\%$,可见,利用 HbA2 对于 β 地贫与非 β 地贫有较高的区分度,利用 HbA2 诊断 β 地贫具有很好的诊断价值。2012 年以前,实验室将 β 地贫筛查阳性的截断值定为 $\geq 4.0\%$ ^[15],从表 3 可以看出,对应的灵敏度和特异度都为 94.40%,和截断值 $\geq 3.55\%$ 对比,特异度几乎没有变化,但是灵敏度下降较多,所以与过去相比,目前本实验室使用的截断值 $\geq 3.50\%$ 较大程度地减少了漏诊 β 地贫的可能,筛查效率有所提高。表 1 显示,轻型 β 地贫的 HbA2 水平为 $(5.417 \pm 0.728)\%$, $\alpha\beta$ 复合型地贫的 HbA2 水平为 $(5.300 \pm 0.546)\%$,可见无论是轻型 β 地贫还是 $\alpha\beta$ 复合型地贫的 HbA2 水平都明显高于健康人群,而且几乎没有重叠,因此 HbA2 指标能够很好地筛查出 β 地贫患者。另外,由于复合型地贫占比较高,这提示临床当 β 地贫筛查阳性时应同时检测 α 和 β 地贫基因,否则作产前诊断时容易造成漏诊而导致中间型地贫患儿的出生。

运用 Hb 电泳分析可以有效地筛查地贫,本研究回顾分析了本实验室成人地贫的筛查情况,利用 ROC 曲线分析 HbA2 用于诊断 α 和 β 地贫的最佳截断值,以及分析其应用价值,研究结果显示,计算所得的最佳截断值和目前正在使用的截断值很接近,表明实验室筛查地贫的稳定性和准确性良好。各临床实验室应该根据实验条件和实际情况建立适合本实验室筛查 α 和 β 地贫的 HbA2 最佳截断值,从而最大可能地提高地贫的筛查效率和准确性。

参考文献

- [1] TRAEGER-SYNODINOS J, HARTEVELD C L, OLD J M, et al. EMQN best practice guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies[J]. Eur J Hum Genet, 2015, 23(4): 426-437.
- [2] 孙大光, 韩健金, 孝华, 等. 液态芯片技术在 β 地中海贫血基因检测中的应用研究[J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(4): 239-241.
- [3] LI B, ZHANG X Z, YIN A H, et al. High prevalence of thalassemia in migrant populations in Guangdong Province, China[J]. BMC Public Health, 2014, 14(1): 905-912.
- [4] CAO A, GALANELLO R, ROSATELLI M C. Prenatal diagnosis and screening of the haemoglobinopathies[J]. Baillieres Clin Haematol, 1998, 11(1): 215-238.
- [5] 徐湘民, 张新华, 陈荔丽. 地中海贫血预防控制操作指南[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011.
- [6] 霍梅, 吴文苑, 刘妹, 等. 中国深圳地区孕妇毛细管血红蛋白电泳筛查地中海贫血截断值的探讨[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(2): 536-539.

- tal carcinoma of the breast; CD44/CD24 expression in breast cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2015, 211(10): 740-747.
- [7] HSIEH C H, HSIUNG S C, YEH C T, et al. Differential expression of CD44 and CD24 markers discriminates the epitheloid from the fibroblastoid subset in a sarcomatoid renal carcinoma cell line: evidence suggesting the existence of cancer stem cells in both subsets as studied with sorted cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 15593-15609.
- [8] 刘红巧, 苏猛. 6 297 例儿童末梢血微量元素检测结果回顾性分析[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(11): 1683-1685.
- [9] 陈雯, 周云华, 丁雪弘. 儿保门诊幼儿 46 例血红蛋白、微量元素检测结果分析[J]. *临床合理用药*, 2018, 11(1A): 133-134.
- [10] LIN C N, WILSON A, CHURCH B B, et al. Pediatric reference intervals for serum copper and zinc[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(5/6): 612-615.
- [11] LEE S H, KIM M J, KIM Y S, et al. Low hair copper concentration is related to a high risk of nonalcoholic fatty liver disease in adults[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2018, 50: 28-33.
- [12] SERRANO M P, MAGGIOLINO A, LORENZO J M, et al. Meat quality of farmed red deer fed a balanced diet: effects of supplementation with copperbolus on different muscles[J]. *Animal*, 2018, 23: 1-9.
- [13] CHEN F, WANG J, CHEN J, et al. Serum copper and zinc levels and the risk of oral cancer: a new insight based on large-scale case-control study[J]. *Oral Dis*, 2018, 25(1): 80-86.
- [14] GHUWALEWALA S, GHATAK D, DAS P, et al. CD44 (high) CD24 (low) molecular signature determines the Cancer Stem Cell and EMT phenotype in Oral Squamous Cell Carcinoma [J]. *Stem Cell Res*, 2016, 16(2): 405-417.
- [15] 王震文, 李专, 左玉, 等. 连云港市儿童末梢血铜、锌、钙、镁、铁和铅水平调查[J]. *预防医学*, 2018, 30(9): 949-952.
- [16] PASRICHA S R, HAYES E, KALUMBA K, et al. Effect of daily iron supplementation on health in children aged 4-23 months: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Lancet Glob Health*, 2013, 1(2): e77-e86.
- [17] MOSLEMI M, HOSSEINI H, NEYESTANI T R, et al. Effects of non-digestive polymers used in iron encapsulation on calcium and iron apparent absorption in rats fed by infant formula[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2018, 50: 393-398.
- [18] SALOMON S, GUIGNANT C, MOREL P, et al. Th17 and CD24hiCD27+ regulatory Blymphocytes are biomarkers of response to biologics in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 33-38.
- [19] VAN KESSEL D A, HOFFMAN T W, VAN VELZEN-BLAD H, et al. Response to pneumococcal vaccination in mannose-binding lectin-deficient adults with recurrentrespiratory tract infections[J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 177(1): 272-279.
- [20] NICOLAI A, FRASSANITO A, NENNA R, et al. Risk factors for virus-induced acute respiratory tract infections in children younger than 3 years and recurrent wheezing at 36 months follow-up after discharge[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(2): 179-183.
- [21] 葛明慧. 某地区 2016 年 0~6 岁儿童微量元素与血红蛋白检测结果分析[J]. *白求恩医学杂志*, 2018, 16(1): 28-29.
- [22] 许健. 儿童末梢血微量元素的检测及应用价值评定[J]. *广东微量元素科学*, 2017, 24(3): 16-18.
- [23] 王志宏, 翟凤英, 何宇纳, 等. 中国居民膳食锌元素的摄入状况及变化趋势[J]. *卫生研究*, 2006, 35(4): 485.

(收稿日期: 2018-11-06 修回日期: 2019-01-28)

(上接第 1335 页)

- [7] 国家卫生和计划生育委员会妇幼司. 地中海贫血防控试点项目技术服务规范(试行): 国卫妇幼出院便函(2014) 106 号[S]. 北京: 国家卫生和计划生育委员会妇幼司, 2014.
- [8] 夏超然, 黄英, 任兆瑞. 受试者工作特征曲线分析在地中海贫血筛查中的应用价值[J]. *临床儿科杂志*, 2017, 35(5): 340-344.
- [9] 周远青, 梁瑞莲, 谢健敏, 等. ROC 曲线地中海评价毛细管区带电泳用于海贫血筛查的临床价值[J]. *国际医药卫生导报*, 2013, 19(7): 907-910.
- [10] 何天文, 余丽华, 郭浩, 等. ROC 曲线分析血红蛋白 A2 筛查地中海贫血的价值[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(6): 1828-1832.
- [11] 吴蓓颖, 江岑, 王也飞, 等. 血常规, 血清铁及血红蛋白电泳联合检测在地中海贫血非高发地区的筛查意义[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(10): 908-911.
- [12] 李育敏, 李瑞, 熊丹, 等. 血红蛋白 A2 筛查 β 地中海贫血的价值[J]. *临床检验杂志*, 2018, 36(6): 429-431.
- [13] 张静, 刘鸥, 王以婷. Sebia 毛细管电泳仪检测 HbA2 对地中海贫血的诊断价值探讨[J]. *贵州医药*, 2011, 35(11): 970-973.
- [14] 张新华, 周艳洁, 罗瑞贵, 等. 南宁育龄人群 β 地中海贫血筛查及血红蛋白 A2 截断值的确定[J]. *中华检验医学杂志*, 2007, 30(1): 53-55.
- [15] 万志丹, 黄湘, 吴学威, 等. 全自动毛细管电泳仪在成人珠蛋白生成障碍性贫血筛查中的应用评价[J]. *现代检验医学杂志*, 2012, 27(1): 88-89.

(收稿日期: 2018-10-26 修回日期: 2019-01-18)