

• 临床检验研究论著 •

数学模型在 α 珠蛋白生成障碍性贫血筛查中的价值^{*}

梅 敏[△], 贾 冰, 朱甫津, 陈金彩, 区惠梅
(广东省肇庆市第一人民医院检验科 526021)

摘 要:目的 探讨红细胞参数的数学模型在 α 珠蛋白生成障碍性贫血(旧称: α 地中海贫血)筛查中区分 α 珠蛋白生成障碍性贫血合并缺铁与缺铁性贫血的价值。方法 利用红细胞参数进行逐步 logistic 回归模型分析,建立本实验室区分 α 珠蛋白生成障碍性贫血合并缺铁与缺铁性贫血的鉴别数学模型,并与国外 6 种红细胞参数的数学模型进行比较。结果 α 珠蛋白生成障碍性贫血合并缺铁者 7 种红细胞参数的数学模型与缺铁性贫血者比较,差异均有统计学意义($P<0.01$),鉴别数学模型在区分 α 珠蛋白生成障碍性贫血合并缺铁与缺铁性贫血时鉴别效果(AUC=0.95)及一致性(Kappa=0.813)较其他数学模型高,Green 指数的敏感度最高(96.7%),Shine and Lal 指数特异度最好(94.7%)。结论 红细胞参数的数学模型在区分 α 珠蛋白生成障碍性贫血合并缺铁与缺铁性贫血方面具有较高的鉴别价值。

关键词: α 地中海贫血; 贫血,缺铁性; ROC 曲线; 数学模型; 逐步回归分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.09.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)09-1040-02

Values of cell counter-based formulas in screening alpha thalassemia^{*}

Mei Min[△], Jia Bing, Zhu Pujin, Chen Jincai, Ou Huimei

(Clinical Laboratory, The First People's Hospital of Zhaoqing, Zhaoqing, Guangdong 526021, China)

Abstract: Objective To evaluate the value of cell counter-based formulas for differentiating iron deficiency anemia from alpha thalassemia(α -Thal) with iron deficiency in screening α -Thal. **Methods** Using logistic stepwise regression analysis, cell counter-based formula of this laboratory was established for differentiating iron deficiency anemia from α -Thal with iron deficiency, and was compared with six cell counter-based formulas of overseas. **Results** All cell counter-based formulas revealed significant difference between iron deficiency anemia group and α -Thal with iron deficiency group($P<0.01$). Cell counter-based formula of this laboratory showed better discriminative function than other formulas for differentiating iron deficiency anemia from α -Thal with iron deficiency. Green index was with the highest specificity(94.7%), and Shine and Lal index was with the highest sensitivity(96.7%). **Conclusion** Cell counter-based formulas might be useful for differentiating iron deficiency anemia from α -Thal with iron deficiency.

Key words: alpha-thalassemia; anemia, iron-deficiency; ROC curve; cell counter-based formulas; stepwise regression analysis

国内对 α 珠蛋白生成障碍性贫血(旧称: α 地中海贫血)筛查仍常用方便、简捷的血液学检测方法包括平均红细胞参数、红细胞脆性、血红蛋白电泳^[1-2],但这些检测指标的改变与缺铁性贫血相似^[3-4],特别是 α 珠蛋白生成障碍性贫血合并缺铁更难区分,目前国内外用于明确诊断的是检测珠蛋白生成障碍性贫血基因的方法,但其技术要求条件高,方法繁琐,尚不能广泛应用于各级医院特别是基层医院。作者通过分析 α 珠蛋白生成障碍性贫血合并缺铁与缺铁性贫血二者的红细胞参数,建立鉴别数学模型,发现其在 α 珠蛋白生成障碍性贫血筛查中区分 α 珠蛋白生成障碍性贫血合并缺铁与缺铁性贫血有较高的鉴别价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集近 3 年到本院进行 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因检测的就诊、体检、产检、孕检者 217 例的血常规、血清铁蛋白、血清铁等数据,以上人群无其他原因导致贫血。根据 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因结果及血清铁蛋白、血清铁水

平分分为两组:(1)缺铁性贫血组(缺铁组): α 珠蛋白生成障碍性贫血基因检测阴性、血清铁蛋白及血清铁均低于参考范围、经铁剂治疗有效者 122 例,其中男 10 例,女 112 例;年龄 2~81 岁。(2) α 珠蛋白生成障碍性贫血合并缺铁组(合并缺铁组): α 珠蛋白生成障碍性贫血基因阳性、血清铁蛋白及血清铁均低于参考范围者 95 例,其中 12 例为 $-3.7/\alpha\alpha$, 23 例为 $-4.2/\alpha\alpha$, 60 例为 $-SEA/\alpha\alpha$;男 21 例,女 74 例;年龄 4~58 岁。

1.2 仪器、试剂与方法

1.2.1 血常规检测 使用美国贝克曼库尔特公司 LH750 全自动血细胞分析仪及配套试剂,血液标本为乙二胺四乙酸二钾(EDTA- K_2)抗凝血。

1.2.2 珠蛋白生成障碍性贫血基因分析 由广州达安基因诊断公司完成,同时进行 α 珠蛋白生成障碍性贫血缺失基因检测(含 3.7、4.2、SEA 型)和 α 珠蛋白生成障碍性贫血点突变基因检测(含 CS、QS、WS 型),血液标本为 EDTA- K_2 抗凝血。

1.2.3 血清铁蛋白测定 使用德国西门子 Advia Centaur XP

^{*} 基金项目:广东省医学科研基金资助项目(A2011659);肇庆市国内科技合作计划项目(2010E238)。 [△] 通讯作者, Tel:18922623418; E-mail:1314521mm@163.com。

全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂,使用无抗凝剂管并分离血清进行检测,本室参考范围:男 22~322 $\mu\text{g/L}$,女 10~291 $\mu\text{g/L}$ 。

1.2.4 血清铁测定 使用日立 7170A 全自动生化仪测定,试剂为美国朗道公司提供,使用无抗凝剂管并分离血清进行检测,本室参考范围:6.6~28.3 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.3 国外使用的红细胞参数各数学模型计算公式^[5] f1: Shine and Lal 指数:平均红细胞容积(MCV) $\times$ MCV $\times$ 平均红细胞血红蛋白(MCH)/100; f2: Mentzer 指数:MCV/红细胞(RBC); f3: Srivastava 指数: MCH/RBC; f4: England and Fraser 指数: MCV-[5 $\times$ 血红蛋白(Hbg)]-RBC; f5: Ricerca 指数: 红细胞体积分布宽度(RDW)/RBC; f6: Green 指数: MCV $\times$ MCV $\times$ RDW/(Hbg $\times$ 10)。

1.4 统计学处理 使用 Excel2003 软件及 SPSS16.0 统计软件进行数据处理。

2 结 果

2.1 两组红细胞相关参数比较,除平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)外,RBC、MCV、RDW 差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

2.2 利用红细胞参数进行逐步 logistic 回归模型分析,最后有

RBC、Hbg、MCH、RDW 等 4 项红细胞参数进入回归方程,同时建立本实验室的鉴别数学模型(f7): $f7 = 75.285 - 20.349 \times \text{RBC} + 0.907 \times \text{Hbg} - 3.5 \times \text{MCH} + 0.34 \times \text{RDW}$,将红细胞参数代入回归方程计算鉴别数学模型值并与国外使用的数学模型值进行受试者工作特征(ROC)曲线分析,得出各数学模型的 ROC 曲线下面积(area under the calve, AUC)、截断值(cutoff value),并以大于 cutoff 值计算鉴别为缺铁性贫血的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值,同时进行 Kappa 检验分析,结果见图 1、表 2。

表 1 两组红细胞相关参数比较及数学模型结果($\bar{x} \pm s$)

相关参数	合并缺铁组 (n=95)	缺铁组 (n=122)	t	P
RBC($\times 10^{12}/\text{L}$)	5.02 $\pm$ 1.37	3.97 $\pm$ 1.21	5.11	0.000
Hbg(g/L)	91.00 $\pm$ 19.40	83.00 $\pm$ 22.40	1.91	0.059
MCV(fl)	61.80 $\pm$ 6.20	66.10 $\pm$ 8.20	3.14	0.002
MCH(pg)	18.30 $\pm$ 2.54	20.40 $\pm$ 3.42	2.04	0.044
MCHC(g/L)	302.00 $\pm$ 30.20	299.00 $\pm$ 29.60	0.31	0.757
RDW(%)	16.50 $\pm$ 3.77	18.50 $\pm$ 3.13	2.85	0.006

表 2 各数学模式鉴别缺铁性贫血的性能评价指标

数学模式	AUC	cutoff 值	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	Kappa 指数*	P
f1	0.71	≥ 968.00	44.3	94.7	91.5	57.0	0.363	0.009
f2	0.86	≥ 13.20	93.4	73.7	82.0	89.7	0.685	0.000
f3	0.85	≥ 4.25	72.1	84.2	85.4	70.1	0.551	0.000
f4	0.82	≥ 15.00	83.6	73.7	80.3	77.8	0.576	0.000
f5	0.86	≥ 3.55	86.9	84.2	87.6	83.3	0.710	0.000
f6	0.88	≥ 74.00	96.7	78.9	85.5	94.9	0.771	0.000
f7	0.95	≥ 0.95	91.0	90.5	91.9	90.4	0.813	0.000

*:各数学模式与临床诊断的一致性程度分析,Kappa>0.75,一致性非常好;Kappa=0.40~0.75,一致性中等;Kappa<0.40,一致性较差。

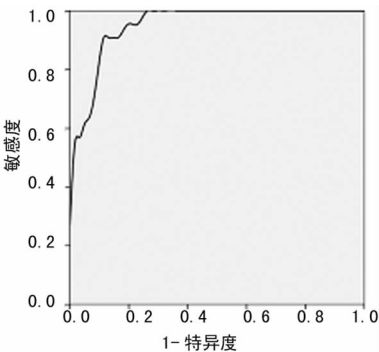


图 1 两组分类函数数学模型 ROC 曲线

3 讨 论

目前 α 珠蛋白生成障碍性贫血实验室诊断技术主要有筛查法和基因诊断法两种,常见的筛查法包括血常规测定、红细胞脆性试验等,二者阳性再进一步进行血红蛋白电泳检测,部分 α 珠蛋白生成障碍性贫血可有 Hbg H 或 Bart's 区带,而大部分表现为 Hbg A2 下降,但以上表现与缺铁性贫血的表现相似,特别是 α 珠蛋白生成障碍性贫血合并缺铁更易于混淆。据

国外文献报道红细胞参数的数学模型在区分 β 珠蛋白生成障碍性贫血和缺铁性贫血方面具有很高的鉴别能力^[5],国内有文献报道了数学模型应用于鉴别 α 珠蛋白生成障碍性贫血与缺铁性贫血^[6],但这些报道均未提及数学模型应用于区分 α 珠蛋白生成障碍性贫血合并缺铁与缺铁性贫血, β 珠蛋白生成障碍性贫血和缺铁性贫血的鉴别可通过血红蛋白电泳能较快速、准确地区分; α 珠蛋白生成障碍性贫血与缺铁性贫血可通过血清铁及血清铁蛋白进行鉴别^[7]。但 α 珠蛋白生成障碍性贫血合并缺铁与缺铁性贫血无法通过以上方法进行区分,目前国内外用于明确诊断的是聚合酶链反应结合其他分子生物学手段检测珠蛋白生成障碍性贫血基因的方法^[8],但分子生物学技术要求条件高,方法繁琐,尚不能广泛应用于各级医院特别是基层医院。

作者通过对 α 珠蛋白生成障碍性贫血合并缺铁与缺铁性贫血两组人群的红细胞参数进行逐步 logistic 回归模型分析,建立自己实验室区分 α 珠蛋白生成障碍性贫血合并缺铁与缺铁性贫血的鉴别数学模式,并与国外 6 种红细胞参数的数学模型进行比较,结果显示红细胞参数 7 种数学模型均(下转第 1044 页)

总之,可以采用 FQ-PCR 对癌组织中 LRP 进行更准确的定量分析。不仅可以了解耐药的原因,也可以指导临床有针对性地制订有效的化疗方案,从而为肿瘤的个体化治疗提供一定的理论基础。LRP mRNA 高表达是肺癌患者对顺铂类药物耐药的主要原因之一,那么降低其表达就有可能逆转耐药,这也可能为以后的研究方向提供了新的思路。

参考文献:

[1] Huh HJ, Park CJ, Jang S, et al. Prognostic significance of multi-drug resistance gene 1 (MDR1), multidrug resistance-related protein (MRP) and lung resistance protein (LRP) mRNA expression in acute leukemia[J]. Korean Med Sci, 2006, 21(2): 253-258.

[2] 徐建业, 李伟道. 多药耐药基因多态性与肿瘤[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(8): 736-738.

[3] Lu D, Shi HC, Wang ZX, et al. Multidrug resistance-associated biomarkers PGP, GST-pi, Topo-II and LRP as prognostic factors in primary ovarian carcinoma[J]. Br J Biomed Sci, 2011, 68(2): 69-74.

[4] 莫让伟, 刘长安. 肝癌相关性基因研究现状[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(11): 1023-1025.

[5] 王俊先, 李祥春, 张开光, 等. 胃癌组织 LRP 和 GST- π 及 GCS 表达临床意义的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(11): 859-862.

[6] Hu WQ, Peng CW, Li Y. The expression and significance of P-glycoprotein, lung resistance protein and multidrug resistance-associated protein in gastric cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2009, 28: 144.

[7] Mossink MH, van Zon A, Scheper RJ, et al. Vaults; A ribonucleo-protein particle involved in drug resistance[J]. Oncogene, 2003, 22(47): 7458-7467.

[8] Jiao JW, Wen F. Tanshinone II A acts via p38 MAPK to induce apoptosis and the down-regulation of ERCC1 and lung-resistance protein in cisplatin-resistant ovarian cancer cells[J]. Oncol Rep, 2011, 25(3): 781-788.

[9] Imaizumi M. Study Group of Adjuvant Chemotherapy for Lung Cancer (Chubu, Japan). Postoperative adjuvant cisplatin, vindesine, plus uracil-tegafur chemotherapy increased survival of patients with completely resected p-stage I non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2005, 49(1): 85-94.

[10] Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer; Four-Arm Cooperative Study in Japan [J]. Ann Oncol, 2007, 18(2): 317-323.

[11] 刘欣燕, 张书敏, 刑秋月, 等. 非小细胞肺癌 P-gp、LRP、MRP 和 GST- π 表达及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(8): 1444-1447.

[12] Berger W, Setinek U, Hollaus P, et al. Multidrug resistance markers P-glycoprotein, multidrug resistance protein 1, and lung resistance protein in non-small cell lung cancer; prognostic implications[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2005, 131(6): 355-363.

(收稿日期: 2012-01-08)

(上接第 1041 页)

有一定的鉴别价值,本研究的鉴别数学模型区分 α 珠蛋白生成障碍性贫血合并缺铁与缺铁性贫血效果最好 (AUC=0.95), 一致性最高 ($Kappa=0.813$), 在大于 0.95 (cutoff 值) 时, 对鉴别缺铁性贫血的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 91.0%、90.5%、91.9%、90.4%, 说明本研究自建的鉴别数学模型较国外数学模型更为有效, 可能与国外设计数学模型时主要考虑的只是为了筛查珠蛋白生成障碍性贫血或本市人群的红细胞参数水平与国外人群不同有关。但国外的数学模型仍有一定的鉴别意义, 其中 Shine and Lal 指数特异度最高 (94.7%), 而 Green 指数敏感度最高 (96.7%)。另外作者观察到 7 种数学模型均不能完全达到确诊或排除, 因此在实际分析过程中将各种数学模型综合考虑有益于提高鉴别能力。

总之, 数学模型在区分 α 珠蛋白生成障碍性贫血合并缺铁和缺铁性贫血时有较高的鉴别价值, 在临床工作中有以下两个方面的意义: 一是只需简单的血常规检查就可以起到鉴别的作用, 达到降低患者费用的目的; 二是各实验室可自行建立本实验室的鉴别数学模型, 特别适合基层等医疗卫生条件较差地区的医院开展。

参考文献:

[1] 滕亚, 陈萍. α -地中海贫血实验室诊断技术进展[J]. 中国民族民间

医药, 2010, 10(19): 30-32.

[2] 毛锦江, 黄伟媚, 甘冰. 脐血蛋白电泳在 α -地中海贫血基因诊断的价值[J]. 中国妇幼保健研究, 2011, 22(4): 484-487.

[3] 张崇林. 轻型地中海贫血早期诊断中 RBC/MCV 比值的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(7): 654.

[4] 周建中. 红细胞参数在缺铁性贫血诊断中的应用评价[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(7): 805-806.

[5] Dinesh A, Amarjeet K, Vinod P, et al. Usefulness of cell counter-based parameters and formulas in detection of β -thalassemia trait in areas of high prevalence[J]. Am J Clin Pathol, 2007, 128: 585-589.

[6] 谢又平, 肖奇志, 周玉球, 等. 逐步回归分析快速鉴别诊断地中海贫血与缺铁性贫血[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(4): 609-611.

[7] 何雅军, 杨小华, 马福广, 等. 红细胞平均体积和脆性及血红蛋白电泳联合检测在地中海贫血诊断中的价值[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(3): 244-246.

[8] 代宏剑, 温柏平. 地中海贫血的实验室诊断进展[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2): 251-252.

(收稿日期: 2012-01-08)