

• 临床检验研究论著 •

胎儿脐带血检测在 α -珠蛋白生成障碍贫血产前诊断中的价值

李东明, 韦媛, 玉晋武, 何升[△], 张强, 阙婷, 唐燕青

(广西壮族自治区妇幼保健院遗传代谢中心实验室, 广西南宁 530003)

摘要:目的 探讨胎儿脐带血血液学指标在 α -珠蛋白生成障碍贫血产前诊断中的价值。方法 对 2 099 例孕晚期脐血进行血液学和 α -珠蛋白基因分析, 用 ROC 曲线分析 MCH、HBG、HCT、MCV 和 RBC 的最佳诊断阈值(cut off 值), 评价其在重型 α -珠蛋白生成障碍贫血诊断中的价值。结果 MCH、HBG、HCT、MCV 和 RBC 的 ROC 曲线下面积依次为 1.0、0.997、0.895、0.853 和 0.686, 最佳 cut off 值分别为 26.9 pg、100.5 g/L、34.5%、111.8 fL 和 $2.83 \times 10^{12}/L$, 灵敏度分别为 100%、100%、71%、85.5%、75.4%; 特异性分别为 100%、96.8%、90%、80.6%、53.2%。结论 以 ROC 曲线分析得到的 MCH、HBG 最佳 cut off 值对重型 α -珠蛋白生成障碍贫血具有较好的诊断价值, MCH 价值最大, 无误诊及漏诊。

关键词: 红细胞; 胎血; α 地中海贫血; 产前诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.05.019

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)05-0555-02

Analysis of fetal cord blood in prenatal diagnosis of alpha thalassemia

Li Dongming, Wei Yuan, Yu Jinwu, He Sheng[△], Zhang Qiang, Que Ting, Tang Yanqing

(Department of Genetic Metabolism, Materna and Child Health Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530003, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical application of cord blood hemocytometric indices in prenatal diagnosis for alpha thalassemia. **Methods** Hematology and alpha-globin gene analysis were carried out among 2 099 cases of third trimester umbilical cord blood. Optimal cutoff values of MCH, HBG, HCT, MCV and RBC were analyzed by ROC curve in screening of alpha-thalassaemia major. **Results** The area under ROC curve of MCH, HBG, HCT, MCV and RBC in order was 1.0, 0.997, 0.895, 0.853 and 0.686, and the optimal cutoff values were 26.9 pg, 100.5 g/L, 34.5%, 111.8 fL and $2.83 \times 10^{12}/L$ respectively. The sensitivity of them were 100%, 100%, 71%, 85.5% and 75.4%, and the specificity of each were 100%, 96.8%, 90%, 80.6% and 53.2% respectively. **Conclusion** The optimal cutoff values of MCH and HBG might have value of diagnostic application for screening alpha-thalassaemia major, and MCH could be the best which has no misdiagnosis or missed diagnosis.

Key words: erythrocytes; fetal blood; alpha-thalassemia; prenatal diagnosis

α -珠蛋白生成障碍贫血在全世界范围内均有发生, 在中国南方和东南亚地区极为常见。广西地区育龄人群中 α -珠蛋白生成障碍贫血的发生率居全国之首, 发生率为 15.41%~23.16%^[1-3], 新生儿中发生率约为 12.33%^[4], 尽管政府部门及各级医疗保健机构已加强了干预的力度和深度, 但胎儿水肿综合征仍是主要出生缺陷^[5-6]。因此, 进行出生前干预对降低该地区出生缺陷的发生率有着重大意义。为防止该类患儿的出生, 除基因诊断外, 产前筛查胎儿 α -珠蛋白生成障碍贫血的报道甚少, 为探讨产前脐血 α -珠蛋白生成障碍贫血简便、经济的筛查方法, 笔者对脐血进行基因诊断的同时进行血液学分析、比较, 评价其在 α -珠蛋白生成障碍贫血诊断中的价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 1 月~2012 年 7 月, 因夫妇双方为同型珠蛋白生成障碍贫血携带且可能生育中间型或重型珠蛋白生成障碍贫血儿、有中间型或重型珠蛋白生成障碍贫血儿生育史、高龄妊娠、产前有异常超声标记、唐氏综合征筛查高危等在广西壮族自治区妇幼保健院就诊的孕妇 2 099 例, 年龄 16~46 岁, 孕 16~38 周。

1.2 方法 在超声引导下, 经腹行脐静脉穿刺术取脐血 2~4 mL 分别置于 2 个 EDTA-K₂ 抗凝血管中, 用 SEY2010 血球仪及配套试剂进行血液学分析, 单管多重 PCR 体系扩增结合琼脂糖凝胶电泳或反向点杂交技术检测 3 种常见缺失型(-^{sea}、- $\alpha^{3.7}$ 、及 - $\alpha^{4.2}$) 和 3 个突变型 α 珠蛋白基因 CS (CD142TAA → CAA)、WS (CD122CAA → CAG) 和 QS (125CTG → CCG), 试剂盒购于深圳益生堂生物公司, 按说明书进行操作及结果判断。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件处理, ROC 曲线分析。

2 结果

经分析, 2 099 例脐血中检出 α -珠蛋白生成障碍贫血 651 例(31.01%)。东南亚缺型杂合子最常见(13.39%), 依次为缺失型 α -珠蛋白生成障碍贫血 2(7.19%), 非缺失型 α -珠蛋白生成障碍贫血 2(4.48%), α -珠蛋白生成障碍贫血 2 双重杂合子(0.43%)。检出 Hb H 病 53 例, 包括缺失型 25 例, 非缺失型 28 例。检出的 17 种基因型及其检出率见表 1, 各类基因型血液学指标见表 2。

表 1 2 099 例胎儿脐血 α -珠蛋白基因检出情况

基因类型	n	构成比(%)
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	1 448	69.0
$\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	95	4.5
$\alpha\alpha/-\alpha^{4.2}$	56	2.7
$\alpha\alpha/\alpha CS\alpha$	47	2.2
$\alpha\alpha/\alpha WS\alpha$	44	2.1
$\alpha\alpha/\alpha QS\alpha$	3	0.1
$\alpha\alpha/--SEA$	281	13.4
$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	2	0.1
$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{4.2}$	1	0.05
$-\alpha^{3.7}/\alpha WS\alpha$	3	0.1
$\alpha CS\alpha/\alpha CS\alpha$	2	0.1
$\alpha WS\alpha/\alpha CS\alpha$	1	0.05
$--SEA/-\alpha^{3.7}$	17	0.8
$--SEA/-\alpha^{4.2}$	8	0.4
$--SEA/\alpha WS\alpha$	11	0.5

续表 1 2 099 例胎儿脐血 α-珠蛋白基因检出情况

基因类型	n	构成比(%)
--SEA/αCSα	13	0.6
--SEA/αQSα	4	0.2
--SEA/--SEA	63	3.0

经 ROC 曲线分析,采用 $RBC \leq 2.83 \times 10^{12}/L$, $HBG \leq 100.5 \text{ g/L}$, $MCV \leq 111.8 \text{ fL}$, $MCH \leq 26.9 \text{ pg}$ 或 $HCT \leq 34.5\%$ 作为标准筛查重型 α-珠蛋白生成障碍性贫血,曲线下面积分别为 0.686、0.997、0.853、1 和 0.895,其筛查的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值,见表 3。

表 2 各类 α-珠蛋白生成障碍性贫血与血液学参数相关性

基因型	n	RBC($\times 10^{12}/L$)	HBG(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)	HCT(%)
αα/αα	1 448	3.3±0.4	128.1±13.8	119.8±9.6	40.7±3.3	36.5±3.0
αα/--α ^{3.7} , αα/--α ^{-4.2}	151	3.3±0.5	124.4±15.4	113.4±9.2	36.7±3.1	36.5±3.3
αα/αCSα, αα/αWSα, αα/αQSα	94	3.4±0.5	126.6±12.1	112.0±10.2	37.8±3.6	36.9±3.0
αα/--SEA	281	3.5±0.4	112.0±14.0	102.4±8.8	32.1±2.6	35.0±3.9
--α ^{3.7} /--α ^{-3.7} , --α ^{3.7} /--α ^{-4.2}	3	3.3±0.3	94.5±2.1	91.5±5.7	28.8±3.3	36.5±0.7
--α ^{3.7} /αWSα	3	3.5±0.3	121.0±3.4	109.0±4.1	34.3±3.9	35.6±0.6
αCSα/αCSα, αWSα/αCSα	3	3.3±0.3	93.5±7.8	123.1±9.8	33.4±1.8	34.5±0.7
--SEA/αα ^{-3.7} , --SEA/--α ^{-4.2}	25	3.5±0.4	97.2±11.1	90.3±9.2	27.4±2.0	32.2±2.4
--SEA/αWSα, --SEA/αQSα, --SEA/αCSα	28	3.0±0.7	90.8±22.8	102.5±10.9	30.0±3.5	30.1±6.6
--SEA/--SEA	63	2.9±0.5	71.3±13.1	105.6±9.6	24.9±3.1	29.8±4.6

表 3 采用血液学指标筛查重型 α-珠蛋白生成障碍性贫血的价值

参数	筛查标准	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
RBC	$\leq 2.83 \times 10^{12}/L$	75.4	53.2	66.7	72.1
HBG	$\leq 100.5 \text{ g/L}$	100.0	96.8	100.0	97.9
MCV	$\leq 111.8 \text{ fL}$	85.5	80.6	88.4	77.7
MCH	$\leq 26.9 \text{ pg}$	100.0	100.0	100.0	100.0
HCT	$\leq 34.5\%$	71.0	90.0	86.0	81.0

3 讨 论

α-珠蛋白生成障碍性贫血基因缺失或突变的多样性,导致其临床表现为轻度或无临床症状到重度贫血^[7]。目前,血液学指标是筛查成人 α-珠蛋白生成障碍性贫血的有效指标^[8-9],而用于产前脐血的报道较少。本研究对 2 099 例脐血进行 α-珠蛋白生成障碍性贫血产前诊断的同时进行血液学分析,结果显示非 α-珠蛋白生成障碍性贫血胎儿与 α-珠蛋白生成障碍性贫血胎儿间, RBC 水平相近, HCT 水平与中间型和重型 α-珠蛋白生成障碍性贫血有差异,与其他类珠蛋白生成障碍性贫血无差异, MCV 水平除与突变型 α-珠蛋白生成障碍性贫血 2 纯合子或双重杂合子无差异外,与其余类型间均有差异, HBG 和 MCH 水平均有差异,与以往报道相似^[8]。在 α-珠蛋白生成障碍性贫血胎儿中,仅 MCH 和 HBG 水平与 α-珠蛋白生成障碍性贫血基因缺失或突变的数目一致,而其余指标的差异较大,与翁晓邓等^[10]在新生儿脐血筛查中的报道相似。

过去通过建立胎儿脐血 MCH 和 MCV 参考范围,并采用其下限作为筛查 α-珠蛋白生成障碍性贫血的标准,结果表明 MCH 筛查的各项指标均高于 MCV,其筛查中间型和重型珠蛋白生成障碍性贫血的灵敏度和阴性预测值均为 100%,但其阳性预测值仅为 43.8%和 44.6%^[11]。本次研究对各血液学指标进行 ROC 曲线分析,结果显示 $RBC \leq 2.83 \times 10^{12}/L$, $HBG \leq 100.5 \text{ g/L}$, $MCV \leq 111.8 \text{ fL}$, $MCH \leq 26.9 \text{ pg}$ 或 $HCT \leq 34.5\%$ 作为临界值筛查重型 α-珠蛋白生成障碍性贫血的曲线下面积分别为 0.686、0.997、0.853、1 和 0.895,结果表明 RBC 筛查的准确性较低, MCV 和 HCT 具有一定的准确性, HBG 和 MCH 的准确性较高,其中 MCH 筛查的灵敏度、特异性、阳性预测值和阴性预测值均为 100%, 无误及漏诊发生。因此,在进行脐血产前基因诊断时,应进行血液学分析,可为临床诊断提供依据,同时也可提高产前诊断的准确性^[12]。

总之,了解胎儿脐血血液学特点,建立各指标筛查 α-珠蛋白生成障碍性贫血珠蛋白生成障碍性贫血的临界值,对应用脐血进行产前 α-珠蛋白生成障碍性贫血诊断者进行血液学分析,可为 α-珠蛋白生成障碍性贫血产前诊断提供依据,同时也可在不能进行产前诊断的基层医疗机构采用血液学分析进行产前 α-珠蛋白生成障碍性贫血的筛查。

参考文献

- [1] 黄忠,陆小燕,周纶艺,等. 广西横县 2009 年 6000 对新婚夫妇地中海贫血筛查结果分析[J]. 华南国防医学杂志, 2011, 25(3): 259-260.
- [2] Xiong F, Sun M, Zhang X, et al. Molecular epidemiological survey of haemoglobinopathies in the Guangxi Zhuang Autonomous Region of southern China[J]. Clin Genet. 2010, 78(2): 139-148.
- [3] 吕福通, 谢丹尼, 陈美佳, 等. 地中海贫血干预的跟踪随访工作探讨[J]. 中国计划生育学杂志, 2009, 17(5): 308.
- [4] 姜立双, 颜秀梅, 朱茂灵. 横县新生儿脐血 α-地中海贫血监测结果分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2008, 16(5): 582-582.
- [5] 朱茂灵, 周艳洁, 梁立阳. 广西南宁市地中海贫血干预工作实施体会[J]. 中国计划生育学杂志, 2011, 19(4): 242-243.
- [6] 黄越华, 陈赤, 曾粤. 2000~2005 年广西出生缺陷监测结果分析[J]. 应用预防医学, 2006, 12(6): 367-368.
- [7] Giambona A, Passarello C, Renda D, et al. The significance of the hemoglobin A(2) value in screening for hemoglobinopathies[J]. Clin Biochem. 2009, 42(18): 1786-1796.
- [8] 汪国庆, 王玉球. 妊娠期 MCV 和 MCH 指标筛查珠蛋白生成障碍性贫血的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(8): 859-860, 863.
- [9] 李颖丰, 周晖登, 杨万伟. 23809 例育龄人群地中海贫血筛查与血液学分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2011(9): 118-119, 127.
- [10] 翁晓邓, 郭浩, 徐欣, 等. MCH 与 MCV 在新生儿脐带血 α-地中海贫血辅助筛查价值的比较[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(12): 95.
- [11] 胡雪华, 李东明. 胎血 MCV、MCH 检测在 α-地中海贫血诊断中的价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2011(12): 84-85.
- [12] Yokoyama M, Itano Y, Katayama H, et al. The effects of continuous epidural anesthesia and analgesia on stress response and immune function in patients undergoing radical esophagectomy[J]. Anesth Analg, 2005, 101(5): 1521-1527.