

• 论 著 •

联合检验对珠蛋白生成障碍性贫血与缺铁性贫血的诊断价值评价

余喜然, 卓德祥, 汤俊峰, 郑水娥

(福建医科大学附属三明第一医院检验科, 福建三明 365000)

摘要:目的 研究联合检验对珠蛋白生成障碍性贫血(以下简称地贫)与缺铁性贫血(IDA)的诊断价值。方法 选择 2013 年 8 月至 2015 年 2 月该院收治的地贫患者 36 例、IDA 患者 34 例及健康体检者 30 例作为研究对象。对各组入选样本进行联合检验, 检测内容包括平均红细胞比容(MCV)、红细胞体积分布宽度(RDW)、血红蛋白(Hb)电泳及红细胞(RBC)渗透脆性试验(以下简称 RBC 脆性)等血液学指标。结果 IDA 组和地贫组患者 MCV、RBC 脆性均下降, IDA 组患者 RDW 上升, 地贫组患者 HbA₂ 上升, 与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。RDW 对 IDA 的灵敏度为 70.6%, 低于地贫(77.8%), 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。MCV、Hb 电泳、RBC 脆性对地贫的灵敏度分别为 97.2%、88.9%、77.8%, 特异性分别为 80.0%、90.0%、83.3%。MCV 联合 Hb 电泳、Hb 电泳联合 RBC 脆性、MCV 联合 Hb 电泳联合 RBC 脆性并联试验对地贫的灵敏度分别为 100.0%、97.2%、100.0%, 明显高于单项检验的灵敏度; 而 MCV 联合 Hb 电泳、Hb 电泳联合 RBC 脆性、MCV 联合 Hb 电泳联合 RBC 脆性串联试验对地贫的特异性分别为 96.7%、100.0%、100.0%, 明显高于单项检验特异性, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 应用血液学指标、Hb 电泳及 RBC 脆性联合检验地贫与 IDA 能显著提高诊断准确性, 值得推广应用。

关键词: 实验室技术和方法; 地中海贫血/诊断; 贫血, 缺铁性/诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.02.011

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)02-0169-03

The value of the combined test for the diagnosis of thalassemia and iron deficiency anemia

Yu Xiran, Zhuo Dexiang, Tang Junfeng, Zheng Shui'e

(Department of Clinical Laboratory, the First Hospital of Sanming City Affiliated to Fujian Medical University, Sanming, Fujian 365000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of the combined test in the diagnosis of thalassemia and iron deficiency anemia (IDA). **Methods** From August 2013 to February 2015, 36 patients with thalassemia, 34 patients with IDA, and 30 healthy people who had undergone physical examination were enrolled in the study. The blood samples of those people were tested, and items of the combined test included content of red blood cell volume(MCA), red blood cell volume distribution width(RDW), hemoglobin(Hb) electrophoresis and red blood cell(RBC). **Results** The patients with IDA or thalassemia had reduced MCA and RBC fragile, patients with IDA had increased RDW, and patients with thalassemia had increased HbA₂, compared with the control group the differences were all statistically significant($P < 0.05$). The sensitivity of RDW to IDA was 70.6%, and to thalassemia was 77.8%, the difference was not statistically significant($P > 0.05$). The sensitivities of MCV, Hb electrophoresis, RBC fragility to thalassemia were 97.2%, 88.9%, 77.8% respectively, and the specificity were 80.0%, 90.0%, 83.3% respectively. The sensitivities of MCA test combined with Hb electrophoresis, hemoglobin electrophoresis combined with RBC brittleness test and parallel combined test of MCA, Hb electrophoresis and RBC brittleness to thalassemia were 100.0%, 97.2%, 100.0% respectively, which were significantly higher than those of single tests; the specificities were 96.7%, 100.0% and 100.0% respectively, which were significantly higher than those of single tests; the differences were statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** The application of hematological parameters, Hb and RBC in the diagnosis of anemia and IDA could significantly improve the diagnostic accuracy, and it is worthy of popularization and application.

Key words: laboratory techniques and procedures; thalassemia/diagnosis; anemia, iron-deficiency/diagnosis

珠蛋白生成障碍性贫血(以下简称地贫)是一种遗传性溶血性疾病, 是由珠蛋白肽链合成速率不平衡, 引起血红蛋白合成障碍所致^[1]。地贫除伴轻微贫血或精神不佳外通常无明显临床特征, 但当配偶均为地贫杂合子携带者时则易发生基因缺失或突变, 导致新生儿死亡或妊娠晚期胎死腹中。随着循证检验医学的兴起, 发现过多的检查会干扰诊断结果和治疗预后。鉴于此, 本研究从循证观念着手, 对平均红细胞比容(MCV)、红细胞体积分布宽度(RDW)、血红蛋白(Hb)电泳及红细胞(RBC)渗透脆性试验(以下简称 RBC 脆性)等指标检测及其联合检测进行系统分析, 旨在筛查出地贫杂合子携带者, 改善围生儿不良结局, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 8 月至 2015 年 2 月本院收治的地贫患者 36 例(地贫组), 其中男 21 例, 女 15 例; 年龄 7~42 岁, 平均(24.9±3.3)岁。缺铁性贫血(IDA)患者 34 例(IDA 组), 其中男 12 例, 女 22 例; 年龄 10~54 岁, 平均(31.4±4.1)岁。地贫组和 IDA 组患者均经《血液病诊断及疗效标准》分型确诊^[2]。另选择同期健康体检者 30 例为对照组, 其中男 14 例, 女 16 例; 年龄 19~51 岁, 平均(33.6±3.4)岁。

1.2 标本采集及检验 采集入选者早晨空腹肘静脉血 1~2 mL 置于含乙二胺四乙酸二钾的冷试管中混合 10~20 min, 保存于温室中, 每日质控。

1.2.1 MCV、RDW 检验 采用日本 K-4500 型全自动红细胞计数仪严格按照操作流程进行测定。正常范围:MCV 82~94 fL,RDW 11.6%~14.6%。

1.2.2 Hb 电泳检验 采用美国 spife3000 型全自动电泳分析仪进行 Hb 电泳检验。参考标准:(1)伴快速区带初步诊断为 α -地贫;(2)HbA2 3.5%~6.0% 诊断为轻型 β -地贫;(3)HbF>40.0%,仅少量或无 HbA 确诊为重型 β -地贫。

1.2.3 RBC 脆性检验 采用简易红细胞脆性一管法,正常参考值为溶血百分率大于 60%。

1.2.4 地贫基因诊断 α -珠蛋白基因检验应用双重 PCR 扩增技术, β -珠蛋白基因采用反向杂交技术。

1.3 诊断评价 参考全国临床血液学指标检验标准^[3]:MCV 阳性数和敏感数均为小于 82 fL,阴性数和不敏感数均为大于 82 fL;RDW 阳性数和敏感数均为大于 14.6%,阴性数和不敏感数均为 11.6%~14.6%;Hb 电泳阳性数和敏感数均为小于 2.5%或大于 3.5%,阴性数和不敏感数均为 2.5%~3.5%;RBC 脆性阳性数和敏感数均为小于 60%,阴性数和不敏感数均为大于 60%。并联试验:检验中存在阳性结果即为阳性数;串联试验:所有检验均为阳性结果即为阳性数。

1.4 统计学处理 应用 SPSS15.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用配对 t 检验;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血液学指标比较 IDA 组患者 MCV 下降,RDW 上升,RBC 脆性下降;地贫组患者 MCV 下降,HbA2 上升,RBC 脆性下降。与对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组血液学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	MCV(fL)	RDW(%)	HbA2(%)	RBC 脆性
对照组	30	87.5±6.2	11.8±2.2	3.2±0.4	70.1±4.3
IDA 组	34	70.3±7.8*	15.4±3.0*	3.1±0.9	64.3±7.5*
地贫组	36	67.6±9.2*	12.7±2.1	3.8±0.7*	41.8±11.6*

*: $P<0.05$,与对照组比较。

2.2 RDW 检验 IDA 与地贫的结果 34 例 IDA 组患者中 RDW 阳性 14 例,阴性 10 例,RDW 对 IDA 的灵敏度为 70.6%;36 例地贫组患者中 RDW 阳性 8 例,阴性 28 例,RDW 对 IDA 的灵敏度为 77.8%。RDW 对 IDA 的灵敏度低于地贫,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 单项检验对地贫的诊断评价 36 例地贫组患者中 MCV 阳性 35 例,阴性 1 例;Hb 电泳阳性 32 例,阴性 4 例;RBC 脆性阳性 28 例,阴性 8 例。30 例对照组健康者中 MCV 阳性 5 例,阴性 24 例;Hb 电泳阳性 3 例,阴性 27 例;RBC 脆性阳性 5 例,阴性 25 例。MCV 对地贫的灵敏度为 97.2%,特异性为 80.0%;Hb 电泳对地贫的灵敏度为 88.9%,特异性为 90.0%;RBC 脆性对地贫的灵敏度为 77.8%,特异性为 83.3%。

2.4 联合检验对地贫的诊断评价 MCV 联合 Hb 电泳、Hb 电泳联合 RBC 脆性、MCV 联合 Hb 电泳联合 RBC 脆性并联试验对地贫的灵敏度分别为 100.0%、97.2%、100.0%;MCV 联合 Hb 电泳、Hb 电泳联合 RBC 脆性、MCV 联合 Hb 电泳联合 RBC 脆性串联试验对地贫的特异性分别为 96.7%、100.0%、100.0%。见表 2。

表 2 联合检验对地贫的诊断评价(*n*)

组别	<i>n</i>	MCV 联合 Hb 电泳				Hb 电泳联合 RBC 脆性				MCV 联合 Hb 电泳联合 RBC 脆性			
		并联试验		串联试验		并联试验		串联试验		并联试验		串联试验	
		阳性数	阴性数	阳性数	阴性数	阳性数	阴性数	阳性数	阴性数	阳性数	阴性数	阳性数	阴性数
地贫组	36	36	0	32	4	35	1	31	5	36	0	31	5
对照组	30	2	28	1	29	3	27	0	30	6	24	0	30
灵敏度(%)		100.0		88.9		97.2		86.1		100.0		86.1	
特异性(%)		93.3		96.7		90.0		100.0		80.0		100.0	

3 讨 论

IDA 是由体内铁供应量难以满足正常红细胞生长的需求量而引起 Hb 合成障碍的一种常见贫血^[4]。而地贫是一组染色体不完全显性遗传性溶血性贫血,地贫患者可以通过配偶双方遗传给后代。因此,婚龄夫妇在婚前、孕前进行地贫检查对改善围生儿不良结局至关重要。据国内外文献报道,聚合酶链反应(PCR)技术结合其他分子生物学检验是地贫检测最有效的诊断方法,但价格昂贵、操作复杂,不利于临床普检^[5-6]。IDA 和地贫均为小细胞低色素贫血^[7],且 MCV、RDW、Hb 电泳及 RBC 脆性血液学指标均是小细胞低色素贫血的常用分类指标。因此,本研究将该类血液学指标应用于产前对地贫杂合子携带者的筛查,且与分子学检验结果进行比较,以评价上述检验方式在筛查地贫中的应用价值,进而获得一种最为合适的检验方式。

本研究结果显示,与对照组比较 IDA 组患者 RDW 上升,

而地贫组患者 RDW 无明显变化,且 RDW 对 IDA 的灵敏度为 70.6%。提示 RDW 能区分 IDA 与地贫,且可以作为筛查 IDA 的初步诊断指标,与 Singer 等^[8]和张莉等^[9]研究结果相似,依据 MCV、RDW 参数分类法,IDA 属小细胞不均一性贫血,表现为 MCV 下降,RDW 上升;而地贫属小细胞均一性贫血,表现为 MCV 下降,RDW 正常。同时还发现,地贫组患者 MCV、HbA2、RBC 脆性与对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),表明 MCV、HbA2、RBC 脆性联合检验可降低漏检率。另外在单项检验中发现,MCV 对地贫的灵敏度优于 Hb 电泳、RBC 脆性,提示 MCV 下降是地贫的一种普遍特性。这可能与以下因素有关:(1)在行电泳区带的洗脱及检验时易出现洗脱不彻底或比色卡误差,进而造成对轻型 β -地贫的漏诊;(2)重症地贫会发生溶血反应,使网织红细胞或红细胞碎片增加或采集血液不新鲜都易产生假阴性^[10],影响 RBC 脆性结果,使地贫携带者未能被检查出来。然而从本研究结果(下转第 173 页)

余敏丽^[1]报道了 1 例绝经 25 年的妇女 CA125 高达 974.6 U/mL,病理诊断却为卵巢浆液性囊腺瘤的患者,而按照临床常规诊疗经验绝经妇女 CA125 明显增高(>100 U/mL)应高度怀疑卵巢恶性肿瘤的可能。本研究发现,子宫肌瘤组患者 CA125 与炎症相关指标无关,可能是因为该类疾病分泌大量 CA125 但其炎症相关指标却未有同样的变化趋势所致。

本研究结果表明,CA125 可在炎症类疾病、子宫内膜异位症、卵巢良性肿瘤患者中增高,即体腔上皮组织发生炎症和肿瘤时均可导致其升高,对 CA125 及炎症相关指标同时增高的患者尤其要重视与恶性肿瘤的鉴别诊断,重视排除炎症类疾病的可能。CA125 具有肿瘤相关性,而无肿瘤特异性,在肿瘤诊断中需谨慎,尤其当白细胞等炎性细胞因子与 CA125 同时增高时要慎重诊断为肿瘤相关疾病。

参考文献

[1] 余丽敏. CA125 异常升高的卵巢良性肿瘤伴盆腔炎 1 例报告[J]. 第二军医大学学报, 2007, 28(9): 959.

[2] 陶群, 李波, 葛小花. 子宫内膜异位症患者血清中性粒细胞与淋巴细胞比值测定的临床意义[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2012, 8(3): 270-272.

[3] de Bruijn HW, van der Zee AG, Aalders JG. The value of cancer antigen 125 (CA 125) during treatment and follow-up of patients with ovarian cancer[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 1997, 9(1): 8-13.

[4] 连利娟. 林巧稚妇科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 25-26.

[5] 齐晓艳. 肝硬化患者血清 CA125、CA199 检测的临床意义[J]. 临床荟萃, 2012, 27(22): 1979-1980.

[6] 刘铁英. 卵巢子宫内膜异位囊肿破裂 26 例临床分析[J]. 医学信

息: 上旬刊, 2011, 24(10): 2985-2986.

[7] Ronay G, Jager W, Tulusan AH. Immunohistochemical and serologic detection of Ca-125 in patients with peritoneal tuberculosis and ascites[J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 1989, 49(1): 61-63.

[8] Bilgin T, Karabay A, Dolar E, et al. Dolar E and Develioglu OH. Peritoneal tuberculosis with pelvic abdominal mass, ascites and elevated CA 125 mimicking advanced ovarian carcinoma: a series of 10 cases[J]. Int J Gynecol Cancer, 2001, 11(4): 290-294.

[9] 徐光标, 陈德君, 陈伟珍. 肾病综合征治疗前后血清 CA125 水平变化[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(5): 432-433.

[10] 鲍云云, 陈艳, 蔡珠华, 等. 早期妊娠、流产、异位妊娠的血 CA125 值的对比研究[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(18): 2738-2739.

[11] Epiney M, Bertossa C, Weil A, et al. CA125 production by the peritoneum: in-vitro and in-vivo studies[J]. Hum Reprod, 2000, 15(6): 1261-1265.

[12] Xiao WB, Liu YL. Elevation of serum and ascites cancer antigen 125 levels in patients with liver cirrhosis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2003, 18(11): 1315-1316.

[13] Camci C, Buyukberber S, Tarakcioglu M, et al. The effect of continuous ambulatory peritoneal dialysis on serum CA-125 levels[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2002, 23(5): 472-474.

[14] Kaneta Y, Nishino R, Asaoka K, et al. Ovarian hemangioma presenting as pseudo-Meigs' syndrome with elevated CA125[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2003, 29(3): 132-135.

[15] 孙璟, 朱水津, 盛露露, 等. CA125、CEA 在炎症性肠病诊断中的初步临床研究[J]. 国际消化病杂志, 2011, 31(2): 115-117.

[16] Barbieri RL. CA-125 in patients with endometriosis[J]. Fertil Steril, 1986, 45(6): 767-769.

(收稿日期: 2015-08-03)

(上接第 170 页)

可知, IDA 也常伴 MCV 下降, 因而单纯 MCV 诊断仍有漏诊的可能。为进一步提高对地贫的检验结果, 本研究遵循循证检验医学原理将已有的检验相结合, 即联合检验。结果表明, MCV 联合 Hb 电泳、MCV 联合 Hb 电泳联合 RBC 脆性并联试验对地贫的灵敏度均达 100.0%, 且 Hb 电泳联合 RBC 脆性、MCV 联合 Hb 电泳联合 RBC 脆性串联试验对地贫的特异性也均达 100.0%, 与李萍^[11]和 Khalil 等^[12]研究结果相符, 说明并联试验有利于提高地贫的灵敏度, 而串联试验则提高了地贫的特异性。提示实施 MCV 联合 Hb 电泳联合 RBC 脆性并联试验对诊断地贫的应用价值较高。

综上所述, 应用血液学指标、Hb 电泳、RBC 脆性联合检验能有效提高对地贫与 IDA 的诊断准确性, 且时效性强, 操作简单, 值得临床广泛应用。

参考文献

[1] 章小东, 郑穗瑾, 汤惠华, 等. 红细胞参数及血清铁蛋白检测在珠蛋白生成障碍性贫血产前诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(11): 1386-1387.

[2] 岑岭, 姜玉, 陈涛, 等. 荧光原位杂交检测 100 例多发性骨髓瘤染色体异常的临床分析[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(9): 757-758.

[3] Loussaief C, Toumi A, Ben Brahim H, et al. Macrophage activation syndrome: rare complication of murine typhus[J]. Pathol Biol (Paris), 2014, 62(1): 55-56.

[4] 汪文娟, 王浩, 陈哲, 等. Hcpidin 在老年缺铁性贫血和慢性病贫

血中的诊断价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(1): 155-158.

[5] 董树旭, 赵轼轩, 王颖, 等. 利用透射电镜技术分析血细胞自噬在血液病中的分布特点[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(2): 144-147.

[6] Box MJ, Sullivan EL, Ortwine KN, et al. Outcomes of rapid identification for gram-positive bacteremia in combination with antibiotic stewardship at a community-based hospital system[J]. Pharmacotherapy, 2015, 35(3): 269-276.

[7] 王鹏, 王静, 张洪为, 等. 高效液相色谱法在 β 地中海贫血诊断中的应用[J]. 国际输血及血液学杂志, 2014, 37(4): 307-310.

[8] Singer ST, Kuypers F, Fineman J, et al. Elevated tricuspid regurgitant jet velocity in subgroups of thalassemia patients: insight into pathophysiology and the effect of splenectomy[J]. Ann Hematol, 2014, 93(7): 1139-1148.

[9] 张莉, 黄伟忠, 唐景云, 等. 联合应用 MLPA 和测序技术检测地中海贫血基因缺陷[J]. 实用预防医学, 2014, 21(7): 779-781.

[10] 胡斌, 孙鸣, 黄朝阳, 等. 闽南地区 α 和 β 地中海贫血的遗传异质性研究[J]. 医学分子生物学杂志, 2014, 11(1): 22-25.

[11] 李萍. 血常规在缺铁性贫血和地中海贫血中的诊断价值[J]. 医学检验与临床, 2014, 25(4): 76-77.

[12] Khalil MS, Marouf S, Element D, et al. A study of δ -globin gene mutations in the UK population: identification of three novel variants and development of a novel DNA test for Hb A'2[J]. Hemoglobin, 2014, 38(30): 201-206.

(收稿日期: 2015-07-10)