

- 素-6 和降钙素原表达及其临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(6): 527-530.
- [7] MORGENTHALER N G, STRUCK J, CHANCERELLE Y, et al. Production of procalcitonin (PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection[J]. Horm Metab Res, 2003, 35(5): 290-295.
- [8] 何传周. 血清降钙素原测定在 ICU 感染中的应用研究 • 短篇论著 •
- [J]. 安徽医学, 2012, 33(9): 1194-1195.
- [9] 戈艳蕾, 李立群, 王红阳, 等. 老年重症社区获得性肺炎入住 ICU 患者血清 B 型钠尿肽、降钙素原、C 反应蛋白水平及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(10): 2384-2385.
- (收稿日期: 2020-02-27 修回日期: 2020-06-17)

低血红蛋白密度在鉴别诊断轻型珠蛋白生成障碍性贫血和缺铁性贫血中的应用价值*

董静肖^{1,2}, 崔世伟^{1,2}, 高远^{1,2}, 杨松^{1,2}, 赵秀英^{1,2△}

(1. 清华大学附属北京清华长庚医院检验医学科, 北京 102218; 2. 清华大学临床医学院, 北京 102218)

摘要:目的 探讨低血红蛋白密度(LHD)在鉴别诊断轻型珠蛋白生成障碍性贫血(下称地中海贫血)和缺铁性贫血中的应用价值。方法 选取轻型地中海贫血患者 33 例为轻型地中海贫血组, 缺铁性贫血患者 40 例为缺铁性贫血组, 另选取健康体检者 40 例为对照组。比较各组传统红细胞参数[平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)、红细胞分布宽度变异系数(RDW-CV)]及 LHD 水平; 采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价 MCV、RDW-CV、LHD 单独及联合检测鉴别诊断缺铁性贫血和轻型地中海贫血的效能。结果 与对照组比较, 缺铁性贫血组、轻型地中海贫血组 MCV、MCH、MCHC 水平均明显降低, RDW-CV、LHD 水平均明显增高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 缺铁性贫血组 MCV、RDW-CV、LHD 水平均高于轻型地中海贫血组, MCHC 水平低于轻型地中海贫血组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, MCV、RDW-CV、LHD 联合检测鉴别诊断缺铁性贫血和轻型地中海贫血的曲线下面积为 0.963, 灵敏度为 90.9%, 特异度为 92.5%, 准确度为 91.7%, 高于各项指标单独检测。结论 LHD 对缺铁性贫血和轻型地中海贫血的鉴别诊断效能优于 MCV、RDW-CV, 且将 LHD、MCV、RDW-CV 联合检测用于鉴别诊断轻型地中海贫血和缺铁性贫血时能明显提高诊断的准确度。

关键词:低血红蛋白密度; 红细胞参数; 轻型珠蛋白生成障碍性贫血; 缺铁性贫血

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.18.026

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2020)18-2283-04

文献标识码:B

珠蛋白生成障碍性贫血(下称地中海贫血)主要表现为一种或多种珠蛋白链合成减少或缺失,在我国长江以南地区发病率较高^[1]。地中海贫血按珠蛋白链异常种类分为 α 地中海贫血和 β 地中海贫血,按严重程度分为严重型、中间型和轻型^[2]。轻型 β 地中海贫血又称为微型 β 地中海贫血或 β 地中海贫血静止型,是携带 1 个正常 β 珠蛋白等位基因和 1 个 β 珠蛋白地中海贫血等位基因的杂合子。轻型 α 地中海贫血是 4 个 α 珠蛋白基因中的 2 个缺失所致,患者多数完全无症状,但血常规及相关指标检测可见异常,有时会被误诊为缺铁性贫血。目前,基因检测是诊断地中海贫血最可靠的方法,但该方法技术要求高,操作复杂,价格昂贵且不适合于大规模人群的筛查及基层医院的广泛开展^[3-4]。因而,寻找筛查地中海贫血的

有效方法尤为重要。多数 α 或 β 轻型地中海贫血没有明显临床症状,常因存在小细胞低色素性贫血而被发现^[5]。地中海贫血的血常规及镜下红细胞形态表现与缺铁性贫血非常相似,易被误诊为缺铁性贫血,因此,缺铁性贫血和地中海贫血的鉴别一直是临床关注的重点^[6]。低血红蛋白密度(LHD)是近年来提出的一项新的红细胞参数,是由平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)通过公式计算得出,多被应用于铁储备状态评估、缺铁阶段的判断及慢性病贫血、肾性贫血及缺铁性贫血的鉴别^[7-11]。目前,LHD 在地中海贫血和缺铁性贫血鉴别诊断中的应用研究较少。因此,本研究通过对血常规传统红细胞参数和 LHD 在鉴别轻型地中海贫血和缺铁性贫血中的应用价值进行了比较分析,旨在为临床诊断提供更多的参考依据。

* 基金项目:北京清华长庚医院青年启动基金项目(12017C1009)。

△ 通信作者, E-mail: zxya00340@btch.edu.cn。

本文引用格式:董静肖,崔世伟,高远,等. 低血红蛋白密度在鉴别诊断轻型珠蛋白生成障碍性贫血和缺铁性贫血中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(18): 2283-2286.

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 7 月于清华大学附属北京清华长庚医院确诊的轻型地中海贫血患者 33 例为轻型地中海贫血组,其中男 9 例,女 24 例;平均年龄(35.2±11.7)岁;α 地中海贫血 10 例,β 地中海贫血 23 例。选取缺铁性贫血患者 40 例为缺铁性贫血组,其中男 6 例,女 34 例;平均年龄(30.1±10.2)岁。另选取同期健康体检者 40 例为对照组,其中男 13 例,女 27 例;平均年龄(32.1±4.6)岁。缺铁性贫血组纳入标准:符合《血液病诊断及疗效标准》第 4 版^[12]中缺铁性贫血的诊断标准,即平均红细胞体积(MCV)<80 fL,平均红细胞血红蛋白含量(MCH)<27 pg,MCHC<320 g/L;血清铁<50 μg/dL,总铁结合力>360 μg/dL,血清铁蛋白<14 μg/L。轻型地中海贫血组纳入标准:经地中海贫血基因检测 α 或 β 基因异常者,且基因型均为轻型。

1.2 方法 采用日本希森美康 Sysmex XN20 全自动血细胞分析仪进行血常规检测,分析红细胞参数:MCV、MCH、MCHC、红细胞分布宽度变异系数(RDW-CV),并采用公式^[7]计算 LHD。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验;符合偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;采用受试者工作特征曲线(ROC

曲线)进行诊断效能评价。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组红细胞参数水平比较 与对照组比较,缺铁性贫血组、轻型地中海贫血组 MCV、MCH、MCHC 水平均明显降低,RDW-CV、LHD 水平均明显增高,差异均有统计学意义($P<0.05$);缺铁性贫血组 MCV、RDW-CV、LHD 水平均高于轻型地中海贫血组,MCHC 水平低于轻型地中海贫血组,差异均有统计学意义($P<0.05$);轻型地中海贫血组和缺铁性贫血组 MCH 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 MCV、RDW-CV、LHD 单独及联合检测鉴别诊断缺铁性贫血与轻型地中海贫血的效能比较 将缺铁性贫血组和轻型地中海贫血组比较差异有统计学意义的指标(不纳入 MCHC,因为 LHD 是由 MCHC 通过公式计算得出的,二者意义一致,且与 MCHC 相比,LHD 的诊断效能更高)纳入 ROC 曲线分析,结果显示,LHD 单独检测鉴别诊断缺铁性贫血和轻型地中海贫血的曲线下面积(AUC)为 0.875,高于 MCV、RDW-CV 单独检测。MCV、RDW-CV、LHD 联合检测鉴别诊断缺铁性贫血和轻型地中海贫血的 AUC 为 0.963,灵敏度为 90.9%,特异度为 92.5%,准确度为 91.7%,高于各项指标单独检测。见表 2。

表 1 各组红细胞参数水平比较

组别	<i>n</i>	MCV ($\bar{x} \pm s$, fL)	MCH ($\bar{x} \pm s$, pg)	MCHC ($\bar{x} \pm s$, g/L)	RDW-CV ($\bar{x} \pm s$, %)	LHD [$M(P_{25}, P_{75})$, %]
缺铁性贫血组	40	68.7±5.4 [#]	20.4±2.4 [#]	296.6±16.1 [#]	18.3±2.9 [#]	73.7(37.7,96.6) [#]
轻型地中海贫血组	33	64.2±6.6 ^{#*}	20.6±2.4 [#]	321.3±12.4 ^{#*}	16.4±1.8 ^{#*}	12.5(5.4,35.1) ^{#*}
对照组	40	89.6±2.5	30.6±1.1	341.7±8.2	12.5±0.4	2.3(1.1,3.8)

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$;与缺铁性贫血组比较,^{*} $P<0.05$ 。

表 2 MCV、RDW-CV、LHD 单独及联合检测鉴别诊断缺铁性贫血和轻型地中海贫血的效能比较

指标	AUC	约登指数	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)
MCV	0.727	0.4	65.8 fL	72.7	67.5	70.1
RDW-CV	0.710	0.4	18.0 %	87.9	50.0	68.9
LHD	0.875	0.6	30.9 %	75.8	80.0	77.9
3 项联合	0.963	0.8	—	90.9	92.5	91.7

注:—表示无数据。

3 讨 论

健康成年人群主要的血红蛋白是血红蛋白 A,是由 1 对 α 珠蛋白链和 1 对 β 珠蛋白链构成的四聚体。正常情况下,珠蛋白链合成受到严格控制,而地中海贫血是一组表现为一种或多种珠蛋白链合成减少或缺失的疾病。α 或 β 珠蛋白链生成减少会造成无效红细胞的生成增加,导致铁过载,最终引起器官损伤。

缺铁性贫血属于营养性贫血,主要原因为铁缺乏导致血红蛋白生成减少。轻型地中海贫血患者多数无临床症状,通常是在体检时发现血常规异常而被确诊。地中海贫血与缺铁性贫血发病机制不同,但血常规表现及外周血涂片红细胞形态非常相似,均为小细胞低色素性贫血,因而导致二者的误诊率较高。若地中海贫血被误诊为缺铁性贫血,并进行补铁治疗,会造成

或加重铁过载,从而加重病情^[13]。因此,有必要建立红细胞参数检测模型,以鉴别诊断轻型地中海贫血和缺铁性贫血,从而提高临床诊断的准确性。

LHD 是美国 Beckman Coulter 公司提出的 1 项新的红细胞参数,其不需要额外的检测试剂,在多种型号血细胞分析仪上均可通过 MCHC 计算得出^[7]。MCHC 反映了机体检测前 90~120 d 铁的获得情况和红细胞生成时铁的利用情况,因此,LHD 与机体可利用铁及成熟红细胞血红蛋白生成密切相关。多项研究表明,LHD 在铁代谢状态、缺铁性贫血、慢性病贫血的诊断及鉴别诊断中有较高的应用价值^[7-10]。URRECHAGA 等^[8]的研究显示,慢性病贫血伴铁缺乏患者与缺铁性贫血患者 LHD 水平差异无统计学意义($P>0.05$),但慢性病贫血不伴铁缺乏患者与缺铁性贫血患者 LHD 水平差异有统计学意义($P<0.05$),提示 LHD 对慢性病贫血不伴铁缺乏和缺铁性贫血具有一定的鉴别诊断价值。师传师等^[9]的研究表明,LHD 可以较好地区分铁缺乏的 3 个阶段(储铁缺乏期、缺铁性红细胞生成期、缺铁性贫血期),并可以早期、灵敏地反映铁缺乏状态。LHD 在慢性病贫血和缺铁性贫血中的应用价值已被证实,但目前尚无其对地中海贫血和缺铁性贫血鉴别诊断的相关研究,因此,本研究对血常规中传统红细胞参数与 LHD 在轻型地中海贫血与缺铁性贫血中的应用价值进行了分析。

本研究结果显示,缺铁性贫血组 MCV、RDW-CV、LHD 水平均高于轻型地中海贫血组,MCHC 水平低于轻型地中海贫血组,与周晶晶等^[14]、黄德善等^[15]的研究结果基本一致。提示轻型地中海贫血红细胞体积整体偏小,红细胞均一性较好,而缺铁性贫血红细胞体积大小不等,均一性较差。轻型地中海贫血组和缺铁性贫血组 MCH 水平差异无统计学意义($P>0.05$),主要是因为这两种贫血均为小细胞低色素性贫血,故 MCH 水平无明显差异。此外,因为缺铁性贫血的红细胞体积较地中海贫血要大,造成其细胞镜下表现为中心淡染区扩大,故临床可通过红细胞镜下形态来进行鉴别。

ROC 曲线分析结果显示,LHD 鉴别诊断轻型地中海贫血和缺铁性贫血的效能较 MCV、RDW-CV 高,其 AUC 为 0.875,灵敏度为 75.8%,特异度为 80.0%,准确度为 77.9%。PIRIYAKHUNTORN 等^[16]对红细胞分布宽度(RDW)在缺铁性贫血和地中海贫血中的鉴别诊断价值进行了研究,结果显示,RDW 鉴别地中海贫血(轻型及中间型)和缺铁性贫血的灵敏度为 81.3%,特异度为 55.3%,而本研究中 RDW-CV 鉴别轻型地中海贫血和缺铁性贫血的灵敏度为 87.9%,特异度为 50.0%,结果与其类似。MCV、RDW-CV、LHD 联合检测鉴别诊断缺铁性贫血和轻型地中海贫血的 AUC 为 0.963,灵敏度为

90.9%,特异度为 92.5%,准确度为 91.7%,高于各项指标单独检测,提示临床可将上述 3 项指标进行联合检测来提高鉴别诊断轻型地中海贫血和缺铁性贫血的效能,以减少漏诊与误诊。

综上所述,LHD 作为 1 项新的红细胞参数,鉴别诊断轻型地中海贫血和缺铁性贫血的效能优于传统红细胞参数,具备较高的临床应用价值;同时,将 LHD、MCV、RDW-CV 联合检测用于鉴别诊断轻型地中海贫血和缺铁性贫血时能明显提高诊断的准确度,对于指导临床诊疗具有重要意义。

参考文献

- [1] 黄超群,曾云,杨海涛. 941 对育龄高危夫妇地中海贫血基因结果分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2017,34(2):299-301.
- [2] TAHER A T,WEATHERALL D J,CAPPELLINI M D. Thalassaemia[J]. Lancet,2018,391(10116):155-167.
- [3] MUHAMMAD R,SHAKEEL M,REHMAN S U,et al. Population-based genetic study of β -thalassaemia mutations in Mardan Division,Khyber Pakhtunkhwa Province,Pakistan[J]. Hemoglobin,2017,41(2):104-109.
- [4] 刘贵建,孙士鹏. 地中海贫血的实验诊断:项目和方法的选择及临床应用评价[J]. 中华检验医学杂志,2012,35(5):385-389.
- [5] PORNPRASERT S,PANYA A,PUNYAMUNG M,et al. Red cell indices and formulas used in differentiation of β -thalassaemia trait from Iron deficiency in Thai school children[J]. Hemoglobin,2014,38(4):258-261.
- [6] FUCHAROEN S,WINICHAGOON P. Haemoglobinopathies in Southeast Asia[J]. Indian J Med Res,2011,134(4):498-506.
- [7] URRECHAGA E,UNCETA M,BORQUE L,et al. Low hemoglobin density potential marker of iron availability[J]. Int J Lab Hematol,2012,34(1):47-51.
- [8] URRECHAGA E,BORQUE L,ESCANERO J F. Erythrocyte and reticulocyte indices on the LH 750 as potential markers of functional Iron deficiency[J]. Anemia,2010,2010:625919.
- [9] 师传师,续薇. 低血红蛋白密度对铁缺乏状态的临床应用评价[J]. 中国实验诊断学,2017,21(3):431-434.
- [10] 田民杰,李艳. DXH800 红细胞新参数在缺铁性贫血中的应用[J]. 临床输血与检验,2018,20(1):76-79.
- [11] OSTA V,CALDIROLA M S,FERNANDEZ M,et al. Utility of new mature erythrocyte and reticulocyte indices in screening for iron-deficiency anemia in a pediatric population[J]. Int J Lab Hematol,2013,35(4):400-405.
- [12] 沈悌,赵永强. 血液病诊断与疗效标准[M]. 4 版. 北京:科学出版社,2018:75-77.
- [13] 张湘兰,龚五星. 地中海贫血的铁负荷状况[J]. 医学综述,2007,23(24):1964-1967.
- [14] 周晶晶,常英. 缺铁性贫血与地中海贫血患者血液检验的临床分析[J]. 医学检验与临床,2018,29(1):47-48.
- [15] 黄德善,李明. 血常规检验在地中海贫血和缺铁性贫血诊

断与鉴别诊断中的应用分析[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2019, 8(2): 162-163.

- [16] PIRIYAKHUNTORN P, TANTIWORAWIT A, RAT-TANATHAMMETHEE T, et al. The role of red cell distribution width in the differential diagnosis of Iron de-

ficiency anemia and non-transfusiondependent thalasse-mia patients[J]. Hematol Rep, 2018, 10(3): 7605-7610.

(收稿日期: 2020-01-26 修回日期: 2020-06-06)

• 短篇论著 •

北京地区 GPC3 参考区间的建立及验证

董美村^{1,2}, 刘向祎^{1△}

(1. 首都医科大学附属北京同仁医院检验科, 北京 100730; 2. 中国中医科学院西苑医院检验科, 北京 100091)

摘要:目的 建立适合北京地区健康人群磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(GPC3)的参考区间, 并进行验证。方法 选取 2018 年 11 月至 2019 年 1 月于中国中医科学院西苑医院体检中心健康体检者 198 例为研究对象, 进行 GPC3 参考区间建立, 并另选取 2019 年 1 月健康体检者 20 例进行参考区间验证。结果 人群总体 GPC3 水平为 $[0.006(0.000, 0.015)]$ ng/mL, 参考区间为 0.000~0.036 ng/mL; 男女 GPC3 水平比较, 差异无统计学意义($Z=-1.618, P=0.106$); 男性 GPC3 参考区间为 0.000~0.028 ng/mL, 女性 GPC3 参考区间为 0.000~0.040 ng/mL。GPC3 水平随年龄增长有下降趋势, 但不同年龄段人群 GPC3 水平比较, 差异均无统计学意义($H=4.144, P=0.387$)。GPC3 参考区间验证结果显示, 另收集的 20 例健康体检者 GPC3 水平均处于所建立的参考区间范围内。结论 所建立的北京地区健康人群 GPC3 参考区间经验证能满足实验室检测需求, 适用于临床。

关键词: 磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3; 参考区间; 健康人群

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.18.027

中图法分类号: R446.1

文章编号: 1673-4130(2020)18-2286-03

文献标识码: B

磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(GPC3)是一种细胞表面硫酸乙酰肝素蛋白多糖, 属于与甘氨酸相关的整体膜蛋白多糖亲缘蛋白。GPC3 通常在胎儿肝脏和胎盘中表达, 在健康成人肝脏中不表达, 但在肝癌患者的肝脏中呈高度表达。GPC3 对诊断肝癌有着较高的灵敏度和特异度, 同时在监测肝癌预后和复发中也有重要价值^[1-2]。参考区间是临床判断受检者健康与否的依据, 其准确性、适用性直接影响着疾病的诊疗效率。参考区间的不确定会导致错误的医学判断和干预, 导致漏诊患者错过最佳治疗时机, 导致误诊患者承担不应有的心理和经济负担。目前, 我国肿瘤标志物的检测系统和检测方法不统一, 研究表明, 约 83.1% 的实验室指标参考区间来自检测系统说明书, 且各检测系统的参考区间之间存在明显差异^[3]。因此, 各实验室应建立适合于该地区人群的参考区间, 以提高诊断的准确性。本研究建立了适用于北京地区健康人群的 GPC3 参考区间, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 11 月至 2019 年 1 月于中国中医科学院西苑医院体检中心健康体检者 198 例为研究对象, 其中男 112 例, 女 86 例。纳入标准: 根据《临床实验室检验项目参考区间的制定: WS/T

402-2012》^[4]标准剔除离群值; 血常规、尿常规、肝肾功能、血糖、血脂均正常, 腹部 B 超、胸部 CT 无异常, 既往无肝、胆、胃、肠、胰腺疾病及慢性疾病史, 无家族遗传疾病史。所有研究对象中 19~<30 岁者 65 例, 其中男 50 例, 女 15 例; 30~<40 岁者 55 例, 其中男 30 例, 女 25 例; 40~<50 岁者 27 例, 其中男 11 例, 女 16 例; 50~<60 岁者 29 例, 其中男 14 例, 女 15 例; ≥60 岁者 22 例, 其中男 7 例, 女 15 例。另收集 2019 年 1 月于中国中医科学院西苑医院体检中心健康体检者 20 例对建立的参考区间进行验证。

1.2 仪器与试剂 仪器包括大龙兴创实验仪器有限公司生产的 Top Pette 移液器, 海门市其林贝尔仪器制造有限公司生产的 Mini Shaker MH-1 微孔板振荡器, 北京拓普分析仪器有限公司生产的 DEM-3 型自动酶标洗板机和奥地利 Tecan 公司生产的 Tecan sunrise 酶标仪。试剂包括康乃格诊断产品(北京)有限公司生产的 GPC3 试剂、配套校准品和质控品, 试剂盒批号为 41651U。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 所有研究对象禁食 8 h 后于清晨采集 5 mL 静脉血, 置于分离胶促凝采血管中, 离心分离血清, 于 -80 °C 冰箱保存待测。

△ 通信作者, E-mail: 13693328516@163.com。

本文引用格式: 董美村, 刘向祎. 北京地区 GPC3 参考区间的建立及验证[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(18): 2286-2288.