

• 论 著 •

防城港地区脐血血细胞参数参考范围的建立及其在珠蛋白生成障碍性贫血早期筛查中的应用^{*}

唐金华,何嘉凝,李培颜,严芝光

广西壮族自治区防城港市第一人民医院检验科,广西防城港 538001

摘要:目的 建立防城港地区新生儿脐血血细胞参数的参考范围,探讨其在珠蛋白生成障碍性贫血新生儿早期筛查中的应用价值。方法 收集该院 2017—2019 年 3 030 例新生儿脐血,血红蛋白电泳筛选健康和珠蛋白生成障碍性贫血新生儿,检测各项血细胞参数并计算参考范围。比较健康和珠蛋白生成障碍性贫血新生儿各项参数的差异,计算珠蛋白生成障碍性贫血新生儿脐血血细胞参数的最佳临界值。结果 建立了健康新生儿脐血白细胞计数(WBC)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、红细胞比容(HCT)、平均红细胞容积(MCV)、平均红细胞血红蛋白量(MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、血小板计数(PLT)的参考范围;与健康新生儿比较,珠蛋白生成障碍性贫血新生儿的 MCV、MCH、MCHC 的参考范围均下降($P<0.05$),RBC、PLT 的参考范围上升($P<0.05$)。以男新生儿 $MCH<32.05\text{ pg}$, $MCV<100.15\text{ fL}$,女新生儿 $MCH<32.85\text{ pg}$, $MCV<100.15\text{ fL}$ 为阳性标准时,其检测准确性最高;MCV、MCH 单项或联合诊断的准确性相似。结论 建立了防城港地区健康新生儿脐血血细胞参数的参考范围,MCH、MCV 对珠蛋白生成障碍性贫血早期筛查有一定的诊断价值。

关键词:防城港地区; 新生儿; 脐血血细胞参数参考范围; 珠蛋白生成障碍性贫血; 早期筛查

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.01.008 **中图法分类号:**R556.5

文章编号:1673-4130(2021)01-0034-04 **文献标志码:**A

Establishment of reference range of cord blood cell parameters in Fangchenggang area and its application in early screening of thalassemia^{*}

TANG Jinhua, HE Jianing, LI Peiyan, YAN Zhiguang[△]

Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Fangchenggang City, Fangchenggang, Guangxi 538001, China

Abstract: Objective To establish the reference range of cord blood cell parameters of newborns in Fangchenggang area and explore its application value in early screening of thalassemia. **Methods** Cord blood of 3 030 newborns in a hospital from 2017 to 2019 were collected. Hemoglobin electrophoresis was used to screen healthy and thalassemia newborns. Blood cell parameters were detected and reference range was calculated. The parameters of healthy and thalassemia newborns were compared, and the optimal critical value of thalassemia newborns was calculated. **Results** The reference ranges of white blood cell count (WBC), red blood cell count (RBC), hemoglobin (Hb), hematocrit (HCT), average red blood cell volume (MCV), average red blood cell hemoglobin content (MCH), average red blood cell hemoglobin concentration (MCHC), and platelet count (PLT) were established; compared with healthy newborns, the reference ranges of MCV, MCH and MCHC in thalassemia newborns decreased ($P<0.05$), while the reference ranges of RBC and PLT increased ($P<0.05$). When $MCH<32.05\text{ pg}$, $MCV<100.15\text{ fL}$ for male newborns, $MCH<32.85\text{ pg}$, $MCV<100.15\text{ fL}$ for female newborns were taken as positive standards, the detection accuracy was the highest; the diagnostic accuracy of MCV and MCH was similar. **Conclusion** The reference range of cord blood cell parameters of healthy newborns in Fangchenggang area is established. MCH and MCV have certain diagnostic value for early screening of thalassemia.

Key words: Fangchenggang area; newborn; reference range of cord blood cell parameters; thalassemia; early screening

^{*} 基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会计划课题(Z20180439)。

作者简介:唐金华,男,副主任技师,主要从事临床医学检验相关研究。

本文引用格式:唐金华,何嘉凝,李培颜,等.防城港地区脐血血细胞参数参考范围的建立及其在珠蛋白生成障碍性贫血早期筛查中的应用[J].国际检验医学杂志,2021,42(1):34-37.

珠蛋白生成障碍性贫血是我国南方地区常见的遗传性血液疾病^[1-2]。早期筛查对于珠蛋白生成障碍性贫血患者的治疗和预后有重要的作用,但目前确诊该病的费用高,耗时长^[3]。血液学的改变是珠蛋白生成障碍性贫血患者的临床特征之一,血细胞参数分析为珠蛋白生成障碍性贫血的早期诊断提供了一个简便、快捷、经济的筛查方法^[3-5]。脐血血细胞分析是新生儿常规检查项目,对于新生儿的疾病诊断有重要的参考价值,可用于珠蛋白生成障碍性贫血患儿的早期筛查^[6]。但目前脐血血细胞参数的参考范围的相关研究较少,脐血血细胞分析结果的合理性值得探讨。本研究旨在建立防城港地区脐血血细胞参数参考范围,同时探讨其在珠蛋白生成障碍性贫血新生儿中的最佳临界值,为珠蛋白生成障碍性贫血新生儿的早期筛查提供一个简便、经济的方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2017—2019 年 3 030 例新生儿为研究对象,其中男 1 625 例、女 1 405 例。所有研究对象均获得监护人的知情同意且已签署知情同意书。所选的新生儿均无心、肺、肝、肾、脑、耳、鼻、喉、眼等疾病;无恶性肿瘤及感染性疾病。

1.2 仪器与试剂 BC-6800 全自动五分类血液细胞分析仪及配套 M-68LD 血细胞分析用溶血剂购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司;HYDRASYS LC 全自动电泳分析仪及配套血红蛋白测定试剂盒购自法国 Sebia 公司。

1.3 方法 新生儿脐血血细胞参数检测,采集 2 管 1.8 mL 新生儿脐血,迅速置于含有乙二胺四乙酸的抗凝试管中,充分混合均匀,使标本无凝块及微小凝集,同时避免用力过猛导致溶血及气泡产生。其中 1

管用全自动电泳分析仪进行血红蛋白电泳分析,血红蛋白(Hb)Bart's 阳性可视为珠蛋白生成障碍性贫血新生儿,设置为试验组,Hb Bart's 阴性视为健康新生儿,设置为对照组;另 1 管用全自动血液细胞分析仪检测白细胞计数(WBC)、红细胞计数(RBC)、Hb、红细胞比容(HCT)、平均红细胞容积(MCV)、平均红细胞血红蛋白量(MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、血小板计数(PLT)。

1.4 统计学处理 剔除数据中的离群数据点,采用 SPSS20.0 统计软件分析相关参数的参考范围。运用 Kolmogorov-Smirnov 法进行正态性检验,符合正态分布的参数以 $(\bar{x}-1.96s, \bar{x}+1.96s)$ 作为参考范围,组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的参数以 $(P_{2.5}, P_{97.5})$ 作为参考范围,组间比较采用非参数检验。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行诊断试验评价,计算珠蛋白生成障碍性贫血新生儿各项脐血血细胞参数的最佳临界值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 珠蛋白生成障碍性贫血新生儿的筛选 对本院 2017—2019 年 3 030 例新生儿进行血红蛋白电泳分析,筛选出 308 例 Hb Bart's 阳性新生儿,视为珠蛋白生成障碍性贫血阳性,设置为试验组,其中男 164 例、女 144 例;其余 2 722 例健康新生儿作为对照组,其中男 1 461 例、女 1 261 例。

2.2 健康新生儿脐血血细胞参数的参考范围 与行业标准全国临床检验操作规程(WS/T 405-2012)^[7]比较,男、女新生儿的 RBC、Hb、HCT、MCH、MCHC 的参考范围无明显改变,WBC、MCV、PLT 的参考范围的上限和下限有所上升。见表 1。

表 1 健康新生儿脐血血细胞参数的参考范围

项目	男(<i>n</i> =1 461)			女(<i>n</i> =1 261)		
	正态性检验(<i>P</i>)	参考范围	WS/T405-2012	正态性检验(<i>P</i>)	参考范围	WS/T405-2012
WBC($\times 10^9/L$)	<0.001	7.50,24.90	3.50,9.50	<0.001	7.21,25.45	3.50,9.50
RBC($\times 10^{12}/L$)	0.021	3.44,5.29	4.30,5.80	<0.001	3.44,5.24	3.80,5.10
Hb(g/L)	0.072	122.89,187.55	130.00,175.00	0.034	123.55,187.00	115.00,175.00
HCT(%)	0.200	37.82,56.76	40.00,50.00	0.021	37.50,57.00	35.00,45.00
MCV(fL)	<0.001	97.85,118.89	82.00,100.00	<0.001	99.01,121.30	82.00,100.00
MCH(pg)	<0.001	32.00,38.45	27.00,34.00	<0.001	32.50,39.00	27.00,34.00
MCHC(g/L)	<0.001	307.00,346.00	316.00,354.00	<0.001	305.00,354.00	316.00,354.00
PLT($\times 10^9/L$)	0.005	181.00,434.00	125.00,350.00	0.200	172.47,418.11	125.00,350.00

2.3 健康和珠蛋白生成障碍性贫血新生儿脐血血细胞参数的参考范围比较 与健康新生儿比较,珠蛋白生成障碍性贫血的男、女新生儿的 MCV、MCH、MCHC 的参考范围均下降($P<0.05$),RBC、PLT 的参考范围上升($P<0.05$),WBC、Hb、HCT 的参考范

围则无明显改变($P>0.05$)。珠蛋白生成障碍性贫血新生儿 MCV、MCH 的参考范围均低于健康新生儿参考范围的下限。男新生儿的各项参数的参考范围与女新生儿比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.4 珠蛋白生成障碍性贫血新生儿脐血血细胞参数的诊断效能评价 珠蛋白生成障碍性贫血新生儿各项参数的最佳临界值分别为:男 MCH<32.05 pg, MCV<100.15 fL, MCHC<321.50 g/L, RBC>4.73×10¹²/L, PLT>322.50×10⁹/L;女 MCV<100.15 fL, MCH<32.85 pg, RBC>4.61×10¹²/L, MCHC<322.50 g/L, PLT>320.50×10⁹/L。珠蛋白生成障碍性贫血男新生儿的各项参数的约登指数

MCH (88.18%)>MCV (87.82%)>MCHC (46.89%)>RBC(45.99%)>PLT(19.65%),珠蛋白生成障碍性贫血女新生儿的各项参数的约登指数 MCV (94.57%)>MCH (91.65%)>RBC (48.73%)>MCHC(35.72%)>PLT(24.31%)。MCH 和 MCV 的最佳临界值对诊断新生儿珠蛋白生成障碍性贫血的准确性最高,RBC 和 MCHC 的最佳临界值也有一定的参考价值,PLT 的最佳临界值准确性最低。

表 2 健康和珠蛋白生成障碍性贫血新生儿脐血血细胞参数的参考范围比较($\bar{x}\pm s$)				
项目	男($n=1\ 625$)		女($n=1\ 405$)	
	健康($n=1\ 461$)	珠蛋白生成障碍性贫血($n=164$)	健康($n=1\ 261$)	珠蛋白生成障碍性贫血($n=144$)
WBC($\times 10^9$ /L)	14.36±4.57	15.01±4.52	14.10±4.68	14.46±4.25
RBC($\times 10^{12}$ /L)	4.37±0.45	4.97±0.57 ^a	4.36±1.03	4.90±0.59 ^b
Hb(g/L)	155.22±16.49	142.66±16.43	154.62±16.17	142.21±16.35 ^b
HCT(%)	47.28±4.83	44.87±4.57	47.07±4.95	44.43±4.68 ^b
MCV(fL)	108.22±5.73	90.46±6.98 ^a	108.76±5.68	90.81±5.5 ^b
MCH(pg)	35.55±1.77	28.71±2.63 ^a	35.71±1.68	29.08±2.32 ^b
MCHC(g/L)	328.55±10.71	317.79±14.08 ^a	328.62±11.08	321.26±10.05 ^b
PLT($\times 10^9$ /L)	298.16±63.79	326.41±66.02 ^a	295.29±62.66	319.25±73.72 ^b

注:与健康男新生儿比较,^a $P<0.001$;与健康女新生儿比较,^b $P<0.001$ 。

表 3 珠蛋白生成障碍性贫血新生儿脐血血细胞参数诊断效能评价										
项目	男($n=164$)					女($n=144$)				
	诊断范围	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数(%)	诊断范围	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数(%)
MCH	22.99,35.49	32.05 pg	97.33	90.85	88.18	23.78,33.74	32.85 pg	96.51	95.14	91.65
MCV	77.11,107.40	100.15 fL	94.52	93.29	87.82	81.18,100.04	100.15 fL	95.96	98.61	94.57
MCHC	292.13,341.75	321.50 g/L	80.42	66.46	46.89	294.25,351.88	322.50 g/L	73.91	61.81	35.72
RBC	3.85,6.09	4.73×10 ¹² /L	67.68	78.30	45.99	3.65,6.42	4.61×10 ¹² /L	75.69	73.04	48.73
PLT	201.25,470.13	322.50×10 ⁹ /L	53.05	66.60	19.65	137.50,467.13	320.50×10 ⁹ /L	58.33	65.98	24.31

2.5 MCV、MCH 联合诊断效能 将男新生儿以 MCH<32.05 pg,MCV<100.15 fL 作为新生儿珠蛋白生成障碍性贫血诊断的阳性标准,其并联和串联诊断的约登指数分别为 88.01%,87.98%,两种诊断方

法的准确性差别不大;女新生儿以 MCV<100.15 fL, MCH<32.85 pg 作为新生儿珠蛋白生成障碍性贫血诊断的阳性标准,其并联和串联诊断的约登指数分别为 94.61%,91.61%,并联诊断的准确性略高于串联诊断。

表 4 MCV、MCH 联合诊断效能(%)						
方法	男($n=164$)			女($n=144$)		
	灵敏度	特异度	约登指数	灵敏度	特异度	约登指数
MCV+MCH 并联诊断	93.90	94.11	88.01	100.00	94.61	94.61
MCV+MCH 串联诊断	90.24	97.74	87.98	93.75	94.86	91.61

3 讨 论

由于地域、环境、年龄、性别、遗传等因素的影响,WS/T 405-2012 制订的血细胞分析的参考范围可能并不完全适用于每个地区,各个地区的脐血血细胞参

数的参考范围往往也会有不同程度的差异^[7]。高原等^[8]发现,上海、长沙、昆明儿童的脐血血细胞参数 Hb、MCV、HCT、PLT 的参考范围均呈现不同程度的差异。根据各个地区情况的不同制订适合当地的实

实验室检验标准,将更加有助于对当地人群的健康情况进行评估。本研究显示,防城港地区新生儿 WBC、MCV、PLT 的参考范围与 WS/T405-2012 成人参考范围比较,上限与下限均上升,套用成人的参考范围是不合适的。研究发现,新生儿 WBC 水平的升高,可能与产妇分娩时的压力及环境改变等刺激,致使外周血中性粒细胞增多有关^[9]。MCV 和 PLT 的参考范围在新生儿中同样偏高,并随着年龄的增加而逐渐趋向于成年人^[10-11]。本研究表明,建立符合当地的脐血血细胞参数参考范围,更适用于当地人群的脐血血细胞分析,更加有助于临床诊断。

MCV、MCH、MCHC 的检测对于珠蛋白生成障碍性贫血的早期筛查有重要的作用^[12]。在临床诊断中, β -珠蛋白生成障碍性贫血往往以外周血 MCV $<$ 80 fL, MCH $<$ 28 pg, MCHC $<$ 320 g/L 为诊断标准^[5]。但是若沿用这种经验性的诊断界值,并没有考虑到当地的脐血血细胞参数参考的实际范围,诊断的准确性尚未明确。李冬等^[13]应用 MCV、MCH 两项指标在筛查云南省腾冲市常见珠蛋白生成障碍性贫血的研究中发现,MCV、MCH 用于 α -珠蛋白生成障碍性贫血的最佳临界值分别为 88.5 fL、27.95 pg。因此,本研究采集防城港地区健康新生儿和珠蛋白生成障碍性贫血新生儿的脐血血细胞参数并统计参考范围,优点在于更加符合当地的实际情况,提高珠蛋白生成障碍性贫血诊断的准确性。本研究结果显示男新生儿 MCH $<$ 32.05 pg, MCV $<$ 100.15 fL 时,约登指数分别为 88.18%, 87.82%;女新生儿 MCV $<$ 100.15 fL, MCH $<$ 32.85 pg 时,约登指数分别为 94.57%, 91.65%。男新生儿 MCH、MCV 并联和串联诊断的约登指数分别为 88.01%, 87.98%;女新生儿 MCH、MCV 并联和串联诊断的约登指数分别为 94.61%, 91.61%。说明该参考范围对于绝大多数进行脐血血细胞分析的新生儿,能正确诊断出其是否是珠蛋白生成障碍性贫血的患者或潜在无症状患者。此外, MCHC 和 RBC 也具有一定的诊断价值,其约登指数接近 50.00%。值得注意的是,MCV、MCH、MCHC、RBC 参考范围的改变,在缺铁性贫血及珠蛋白生成障碍性贫血中有很高的相似度,对二者的鉴别需要进一步检测,如红细胞形态和骨髓涂片检查^[14]。因此,在实际临床工作中,对于脐血血细胞参数的参考范围符合珠蛋白生成障碍性贫血的患者,才有进一步检测的必要,这样做不仅减轻了患者的负担,也大大避免了医疗资源的浪费。

综上所述,本研究建立了防城港地区脐血血细胞参数的参考范围和珠蛋白生成障碍性贫血脐血血细胞参数的最佳临界值。男新生儿 MCH $<$ 32.05 pg, MCV $<$ 100.15 fL;女新生儿 MCV $<$ 100.15 fL, MCH $<$ 32.85 pg 作为诊断防城港地区新生儿珠蛋白

生成障碍性贫血的标准准确性高。本研究为本地区新生儿脐血血细胞检测分析提供了理论依据,同时为临床提供了一个准确、经济、便捷、快速的珠蛋白生成障碍性贫血早期筛查的方法,值得临床推广。

参考文献

- [1] WEATHERALL D J. The evolving spectrum of the epidemiology of thalassemia[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2018, 32(2): 237-245.
- [2] LAI K, HUANG G, SU L, et al. The prevalence of thalassemia in mainland China: evidence from epidemiological surveys[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 920.
- [3] VIPRAKASIT V, EKWATTANAKIT S. Clinical classification, screening and diagnosis for thalassemia[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2018, 32(2): 193-211.
- [4] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 重型 β 地中海贫血的诊断和治疗指南(2017 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(10): 724-729.
- [5] 中华医学会儿科学分会血液学组. 非输血依赖型地中海贫血诊断与治疗中国专家共识(2018 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(9): 705-708.
- [6] YIN J, SAMAWI H M, LINDER D F, et al. Improved nonparametric estimation of the optimal diagnostic cut-off point associated with the Youden index under different sampling schemes[J]. Biom J, 2016, 58(4): 915-934.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 血细胞分析参考区间: WS/T 405-2012[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012: 5-10.
- [8] 高原, 杨剑敏, 王欢, 等. 上海市区 2 408 例健康儿童末梢血常规参数的参考区间调查分析[J]. 检验医学, 2012, 27(3): 217-220.
- [9] AL-BAHADILY A K J M, AL-OMRANI A A A M, MOHAMMED M. The effect of pregnancy induced hypertension on complete blood count of newborn[J]. Int J Pedia, 2017, 5(9): 5667-5676.
- [10] 吴为强, 陈志芬, 吕蓉, 等. 正常新生儿脐带血细胞参数参考范围的调查[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(6): 94-95.
- [11] 余水花, 何兴兴, 雷菊红, 等. 天水地区 0~2 岁健康儿童血小板分布情况分析[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(1): 92-94.
- [12] CHAITRAIPHOP C, SANCHAISURIYA K, INTHAVONG S, et al. Thalassemia screening using different automated blood cell counters: consideration of appropriate cutoff values [J]. Clin Lab, 2016, 62(4): 545-552.
- [13] 李冬, 李开龙, 易浩安, 等. Hb、MCV、MCH 在腾冲汉族地贫筛查中的临床应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(12): 1417-1420.
- [14] 朱云波, 夏小梅, 沈涛, 等. 地中海贫血与缺铁性贫血实验室检查异同点分析[J]. 中国社区医师, 2018, 34(27): 103-105.