

· 临床研究 ·

应用血液学指标诊断新生儿地中海贫血

田鸾英,高武红,谢雨芳,易烈致,孙彦香

(深圳市南山区妇幼保健院新生儿科,广东 深圳 518052)

[摘要] 目的 成人中应用血液学指标筛查地中海贫血的报道较多,但成人的血液学诊断值不能应用于新生儿。本研究旨在评价红细胞平均体积(MCV)、红细胞脆性、红细胞体积分布宽度(RDW)对新生儿地中海贫血的诊断价值。方法 以386例在本院新生儿科接受治疗的高未结合胆红素血症患儿为研究对象,根据地贫基因诊断结果分为地贫组($n = 35$)和非地贫组($n = 351$)。检测患儿MCV、红细胞脆性、RDW等血液学指标,作出ROC曲线,分别计算曲线下面积和各指标的最佳临界值以及相应的敏感度、特异度。结果 地贫组的MCV、RDW和脆性分别是 80 ± 8 fL、 $16.2\% \pm 1.0\%$ 、 $31\% \pm 13\%$,而非地贫组为 94 ± 9 fL、 $15.8\% \pm 1.0\%$ 、 $46\% \pm 14\%$,其中两组MCV和红细胞脆性的差别具有显著意义(均 $P < 0.01$)。在诊断地贫时,MCV的ROC曲线下面积(AUC^{ROC})为0.877,最佳临界值为88 fL,该临界值的敏感度和特异度分别是92%和73.5%;红细胞脆性的 AUC^{ROC} 为0.796,最佳临界值为37.5%,该临界值的敏感度和特异度分别是85%和75%;RDW的 AUC^{ROC} 为0.630,最佳临界值为15.9%,该临界值的敏感度和特异度分别是73%和58%。结论 MCV和红细胞脆性均可作为新生儿地贫诊断的有效指标,且MCV的诊断价值优于红细胞脆性。 [中国当代儿科杂志,2005,7(1):63-64]

[关键词] 地中海贫血;红细胞指数;ROC曲线;诊断;婴儿,新生

[中图分类号] R725.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2005)01-0063-02

Hematologic parameters for the diagnosis of thalassemia in newborns

Luan-Ying TIAN, Wu-Hong GAO, Yu-Fang XIE, Lie-Zhi YI, Yan-Xiang SUN. Department of Pediatrics, Nanshan Maternal and Children Health Care Hospital, Shenzhen, Guangdong 508052, China (Email: tianluanying@sohu.com)

Abstract: Objective Although many studies have shown the significance of hematologic parameters in the diagnosis of thalassemia in adults, no related reports were found in neonates. This study aimed to evaluate the value of mean corpuscular volume (MCV), red cell distribution width (RDW) and erythrocyte fragility in the diagnosis of neonatal thalassemia. **Methods** A total of 386 hospitalized newborns with hyperbilirubinemia were enrolled in this study. They were divided into two groups: Thalassemia group ($n = 35$) and Non-thalassemia group ($n = 351$) according to the results of thalassemia gene diagnosis. MCV, erythrocyte fragility and RDW were detected. Their ROC curves were made to calculate the areas under ROC (AUC^{ROC}), the cut-offs, sensitivity and specificity of each marker in the diagnosis of thalassemia. **Results** Both MCV and erythrocyte fragility were significantly lower in the Thalassemia group than in the Non-thalassemia group (80 ± 8 fL vs 94 ± 9 fL, $31\% \pm 13\%$ vs $46\% \pm 14\%$, $P < 0.01$). No differences were observed between the two groups for RDW. AUC^{ROC} s of MCV, RDW and erythrocyte fragility in the diagnosis of thalassemia were 0.877, 0.630 and 0.796, respectively. The cut-offs of MCV, RDW and erythrocyte fragility was 88 fL, 15.9%, and 37.5%, respectively. The sensitivity and specificity of MCV were 92% and 73.5%, respectively, 73% and 58% for RDW and 85% and 75% for erythrocyte fragility. **Conclusions** Both MCV and erythrocyte fragility can serve as markers for the diagnosis of neonatal thalassemia, and MCV appears to be a better one. [Chin J Contemp Pediatr, 2005, 7(1):63-64]

Key words: Thalassemia; Erythrocyte indices; ROC curve; Diagnosis; Infant, newborn

地中海贫血(地贫)是我国长江以南地区尤其是广东、广西地区最常见的溶血性遗传性疾病。随着分子生物学技术的发展,地贫的基因诊断已被应用于临床,成为目前诊断地贫的金标准。但由于其

方法烦琐、设备要求高、费用昂贵等原因,在基层单位不能作为常规诊断手段。国内外已有很多报道表明平均红细胞体积及红细胞体积分布宽度、红细胞脆性等指标在成人地贫筛查中具有很高的诊断价

[收稿日期] 2004-05-29; [修回日期] 2004-07-30

[作者简介] 田鸾英(1964-),女,在读研究生,副主任医师。主攻方向:新生儿疾病。

[通讯作者] 田鸾英,深圳市南山区妇幼保健院新生儿科,邮编:518052。

值^[1, 2],但在新生儿中的应用尚未见报道。而新生儿作为一个特殊群体,其血液学指标的正常值和影响因素既不同于儿童,更不同于成人。本研究对新生儿血液学指标诊断地贫的价值进行了探讨,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1999年6月至2003年8月在我院新生儿科接受治疗的高未结合胆红素血症患儿,共386例,入院时全部行血常规、红细胞脆性及地贫基因检测。以基因诊断结果为金标准分为两组:地贫组35例,其中 α 地贫14例, β 地贫21例;非地贫组351例,其中ABO溶血病58例,葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症38例,母乳性黄疸80例,围产因素所致黄疸85例,黄疸原因不确定者90例。

1.2 标本收集

所有患儿均于入院次日7 am采股静脉血2 mL,分别送检肝功能和血常规,每周五7 am再采静脉血2 mL行红细胞脆性、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶定量及地贫基因检测。

1.3 检测方法

1.3.1 地贫基因检测 α 、 β 地贫基因诊断分别采用GAP-PCR法和PCR结合反向斑点杂交法(RDB)。

1.3.2 血液学指标 红细胞平均体积(MCV)和红细胞体积分布宽度(RDW)用SYSMEX SF-3000血细胞计数仪检测。为保证检测数据的可靠性,每天进行室内质控,每月参加省临床检验中心的室间质控,检测结果均在正常范围。红细胞脆性采用红细胞渗透性一管法定量。

1.4 统计学方法

用SPSS10.0软件进行组间参数的 t 检验,并作ROC曲线,计算曲线下面积和各参数的最佳临界值以及相应的敏感度、特异度。

2 结果

2.1 两组间各指标水平的比较

地贫组与非地贫组入院时的总胆红素(TB)、血红蛋白(Hb)及RDW的差异均无显著性意义,而MCV和红细胞脆性的差异则有显著意义。见表1。

2.2 MCV、RDW、红细胞脆性对地贫的诊断价值

MCV在诊断地贫时,ROC曲线下面积(AUC^{ROC})为0.877(95% CI:0.810~0.945),最佳临界值为88 fL,该临界值的敏感度和特异度分别是92%和73.5%;红细胞脆性在诊断地贫时,ROC曲线下面积(AUC^{ROC})为0.796(95% CI:0.684~0.908),最佳临界值为37.5%,该临界值的敏感度和特异度分别是85%和75%;而RDW在诊断地贫时,ROC曲线下面积(AUC^{ROC})为0.630(95% CI:0.511~0.749),最佳临界值为15.9%,该临界值的敏感度和特异度分别是73%和58%(图1)。

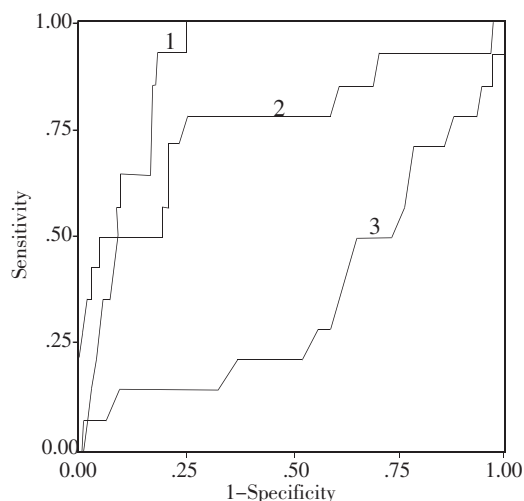


图1 平均红细胞体积(MCV),红细胞脆性,红细胞分布宽度(RDW)诊断新生儿地中海贫血ROC曲线

Figure 1 ROC curve of MCV, erythrocyte fragility and RDW in the diagnosis of neonatal thalassemia

1为MCV,2为红细胞脆性,3为RDW。

1:MCV, 2:erythrocyte fragility, 3:RDW

表1 两组间总胆红素、血红蛋白、MCV、RDW、红细胞脆性的比较

Table 1 Comparison of total bilirubin, hemaglobin, MCV, RDW and erythrocyte fragility between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	总胆红素 (umol/L)	Hb (g/L)	MCV (fL)	RDW (%)	红细胞脆性 (%)
非地贫组	351	255 $\pm$ 65	168 $\pm$ 28	94 $\pm$ 9	15.8 $\pm$ 1.0	46 $\pm$ 14
地贫组	35	238 $\pm$ 67	160 $\pm$ 20	80 $\pm$ 8	16.2 $\pm$ 1.0	31 $\pm$ 13
t		1.165	1.842	7.161	1.603	4.827
P		>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

(下转第67页)

病毒感染。

B19病毒感染最好的指标是血清 B19-IgM 抗体,感染后 3 d 就可测得,2~3 周达高峰^[2],可以结合患儿的病程,进一步探讨 B19 病毒是否是该病的直接病原体,还是该患儿成为 B19 病毒的易感人群。而 IgG 抗体阳性仅表明曾经感染过,感染第 3 周方可检出,有流行病学和易感人群分析的意义。PCR 检测虽最敏感,但要注意假阳性结果的存在。肿瘤患儿 B19 病毒感染时由于机体免疫功能损害或缺陷,体液免疫受抑制,血清中不能产生特异性抗体,需检测抗原。有研究者认为 B19 病毒主要通过呼吸道途径传播和排毒^[8-9],上呼吸道感染可能是 B19 病毒感染的最初临床症状之一,所以以上呼吸道感染住院的患儿有必要检测 B19-IgM 抗体。此外器官移植,输血也可增加感染机会,也有人报道可经粪-口,口-口传播^[10]。

对儿科常见疾病患儿尤其血液病患儿及早筛查 B19 病毒,甚至将 B19 病毒检测列为常规检测项目之一,对病因分析以及避免交叉感染有重要临床意义。对 B19 病毒感染的患儿可尽早进行抗病毒和免疫球蛋白中和抗体治疗,有助于预防并发相关 B19 病毒感染的其它疾病。

[参 考 文 献]

- [1] 杨洪江,林书祥,张桦,牛艾茹. 60 例人类微小病毒 B19 感染患儿的病原血清学检测及特征 [J]. 中华儿科杂志,1998, 36 (9): 541-543.
- [2] 曹玉红,许东亮,张国成,孙新,李颺. 人类细小病毒 B19-VP2-IgM 的检测及其应用价值的研究 [J]. 第四军医大学学报, 2000, 21(7): S170-S172.
- [3] 杭敏,杭长寿. 人类微小病毒 B19 与儿科疾病 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志,1998, 12(3): 298-300.
- [4] Shaw PJ, Eden T, Coben BJ. Parvovirus B19 as a cause of chronic anemia in rhabdomyosarcoma [J]. Cancer, 1993, 72(3): 945-949.
- [5] 黄咏梅,李增庆,乔福元. 不良妊娠结局孕妇人微小病毒 B19 感染与垂直传播研究 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2003, 11 (6): 92-94.
- [6] Zhang G-C, Su G-P, Sun X, Xu D-L, Chen C-P, Tang X-Q, et al. Sequence analysis and genetic variation of NS Gene of human Parvovirus B19 isolated from Chinese children with acute aplastic anemia [J]. 中国当代儿科杂志, 2003, 5(1): 5-7.
- [7] 聂国明,方红,余健,丁进亚. 呼吸道感染儿童人细小病毒 B19 检测及临床意义 [J]. 中国当代儿科杂志, 2003, 5(3): 226-228.
- [8] Young NS. Parvovirus infection and its treatment [J]. Clin Exp Immunol, 1996, 104(Suppl 1): 26-30.
- [9] Anderson LJ. Human parvovirus [J]. J Infect Dis, 1990, 161 (3): 603-608.
- [10] 周少明. 人类微小病毒与急性再生障碍性危象 [J]. 国外医学输血及血液学分册, 1990, 13(5): 268-269.

(本文编辑:吉耕中)

(上接第 63 页)

3 讨论

ROC 曲线(receiver operator characteristic curve)又称受试者工作特征曲线,是一种全面评价一个或几个试验诊断价值的良好工具。可通过计算 ROC 曲线下的面积来判断诊断试验的临床准确性,并可以找出诊断疾病的最佳临界值,用该点数值区分正常与异常,其敏感度和特异度都比较高,而漏诊和误诊例数之和最小^[3]。本研究应用 ROC 曲线分析发现,MCV 诊断地贫的最佳临界值为 88 fL,高于成人值,符合新生儿的生理特点。红细胞脆性在诊断地贫时的最佳临界值为 37.5%,明显低于成人标准^[4],该临界值的敏感度和特异度分别是 85% 和 75%。如果按成人标准 60%,则敏感度为 95%,但特异度只有 5%。诊断地贫时,MCV 的 AUC^{ROC} 为 0.877,红细胞脆性的 AUC^{ROC} 为 0.796,表明两指标对地贫均有较好的诊断效果,但 MCV 测定优于红细胞脆性一管法,与成人报道一致^[5]。

RDW 为单个红细胞体积的变异系数,能较好地

反映外周血红细胞的异质性,被用于成人缺铁性贫血和地中海贫血的鉴别诊断。本研究结果显示,在诊断地贫时,RDW 的 AUC^{ROC} 为 0.630,大于 0.5,有诊断意义,但效率不高,其最佳临界值为 15.85%,该临界值的敏感度和特异度分别是 73% 和 58%,均不如前两个指标。而且地贫组和非地贫组间该指标的差异亦无统计学,这可能与新生儿期红细胞体积的正常变异较大有关。因此 RDW 不宜作为新生儿地中海贫血的辅助诊断手段。

[参 考 文 献]

- [1] 蔡稔,梁昕,潘莉珍,黄丽华. 血液学指标在育龄人群地贫筛查中的诊断价值 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2003, 11(1): 129-132.
- [2] Dumars KW, Boehm C, Eckman JR, Giardina PJ, Lane PA, Shafer FE. Practical guide to the diagnosis of thalassemia. Council of Regional Networks for Genetic Services (CORN) [J]. Am J Med Genet, 1996, 62(1): 29-37.
- [3] 张克坚,杨振华. 应用 ROC 曲线图评价检验项目的临床准确性 [J]. 江西医学检验, 1999, 17(2): 66-68.
- [4] 杜传书. 地中海贫血研究的现状与未来 [J]. 中华医学遗传学杂志, 1996, 13(5): 257.
- [5] 邓捷,刘新质,刘颖琳,曾瑞萍. 应用平均红细胞体积测定法及红细胞脆性一管定量法筛查地中海贫血 [J]. 中华妇产科杂志, 2000, 35(10): 610-612.

(本文编辑:钟乐)