

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.014

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.014>

血常规参数在地中海贫血基因携带患儿筛查中的价值

曾沛斌¹, 张振洪², 黎贺年¹

(1. 广东医科大学附属东莞儿童医院儿科重症监护室, 广东 东莞 523000; 2. 广东医科大学附属东莞儿童医院血液科, 广东 东莞 523000)

[摘要] 目的: 分析血常规参数在地中海贫血(以下简称“地贫”)基因携带患儿筛查中的价值。方法: 选取2019年1月至2020年1月在广东医科大学附属东莞儿童医院就诊的358名儿童作为研究对象, 对地贫基因情况进行检测, 根据是否携带地贫基因将其分为研究组(携带地贫基因, 80例)与对照组(未携带地贫基因, 278例)。对2组患者的基础资料及血常规指标进行比较。结果: 在受检儿童中有80例确诊为携带地贫基因, 其中, 48例携带 α -地贫基因, 占60%, 以--^{SEA}/ $\alpha\alpha$ 型为主, 占31.25%; 30例携带 β -地贫基因, 占37.5%, 以CD41-42(-CTTT)突变为主, 占15%; 2例同时携带 α -地贫基因和 β -地贫基因, 占2.5%。研究组儿童的红细胞计数(red blood cell count, RBC)、血小板计数(platelet count, PLT)、血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)水平高于对照组, 血红蛋白(hemoglobin, HGB)、平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(mean erythrocyte hemoglobin content, MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)低于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析结果显示: RBC、PLT、PDW、HGB、MCV、MCH、MCHC在地贫基因携带患儿筛查中的ROC曲线下面积(areas under ROC curve, AUC^{ROC})均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 其中, MCV的 AUC^{ROC} 最高, 其次为MCH, 在最佳筛查界值(Cutoff值)下, MCV的灵敏度最高, HGB的特异度最高。结论: 携带地贫基因患儿表现为多项血常规指标的异常, 其中, MCV、MCH等指标具有较高的辅助诊断价值, 在人群筛查中应综合分析受检儿童的血常规指标, 从而提高筛查效率。

[关键词] 血常规; 地中海贫血; 基因; 儿童; 筛查

Values of blood routine parameters in screening children with thalassemia gene carrier

ZENG Peibin¹, ZHANG Zhenhong², LI Henian¹

(1. Pediatric Intensive Care Unit, Dongguan Children's Hospital Affiliated to Guangdong Medical University, Dongguan Guangdong 523000; 2. Department of Hematology, Dongguan Children's Hospital Affiliated to Guangdong Medical University, Dongguan Guangdong 523000, China)

Abstract **Objective:** To analyze the values of blood routine parameters in screening children with thalassemia (hereinafter referred to as “thalassemia”) gene carrier. **Methods:** Three hundred and fifty-eight children in Dongguan Children's

收稿日期 (Date of reception): 2021-12-07

通信作者 (Corresponding author): 张振洪, Email: 228648606@qq.com

Hospital Affiliated to Guangdong Medical University from January 2019 to January 2020 were selected as research subjects, and their thalassemia gene was detected. According to whether they carried thalassemia gene, they were divided into a study group (80 cases with thalassemia gene) and a control group (278 cases without thalassemia gene). The basic data and the blood routine indexes between the children in the 2 groups were compared. **Results:** Among the tested children, 80 cases were diagnosed as carrying thalassemia gene, of which 48 cases carried α -thalassemia gene, accounting for 60%; most of them was $--^{SEA}/\alpha\alpha$ type, accounting for 31.25%. Thirty cases carried β -thalassemia gene, accounting for 37.5%; most of them was CD41-42(-CTTT) mutation, accounting for 15%. Two cases carried α -thalassemia gene and β -thalassemia gene at the same time, accounting for 2.5%. The levels of red blood cell count (RBC), platelet count (PLT), and platelet distribution width (PDW) of the children in the study group were higher than those in the control group, and the levels of hemoglobin (HGB), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin content (MCH), and mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) of the children in the study group were lower than those in the control group (all $P < 0.05$). The results of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the areas under ROC curve (AUC^{ROC}) of RBC, PLT, PDW, HGB, MCV, MCH, and MCHC in the screening of children with thalassemia gene was statistically significant (all $P < 0.05$). Among them, the AUC^{ROC} of MCV was the highest, followed by MCH. Under the cutoff value, the sensitivity of MCV was the highest and the specificity of HGB was the highest. **Conclusion:** Children with thalassemia gene show abnormalities in a number of blood routine indexes. Among them, MCV, MCH have higher auxiliary diagnostic values. In population screening, we should comprehensively analyze the blood routine indexes of children, so as to improve the screening efficiency.

Keywords blood routine; thalassemia; genes; children; screening

地中海贫血(以下简称“地贫”)是常见于儿童人群的遗传性慢性溶血性疾病, 高发于东南亚地区及我国的两广、四川等地^[1], 主要临床表现为珠蛋白肽链合成障碍导致的红细胞体积、血红蛋白(hemoglobin, HGB)浓度及含量的异常, 临床上只能通过造血干细胞移植等方法对地贫进行根治, 不仅治疗费用昂贵且长期疗效不佳^[2]。目前, 学术界主张通过人群的分子筛查和基因诊断对高风险夫妇开展产前诊断, 以减少重型地贫患儿的出生, 地贫研究领域的焦点也多集中于产前筛查和产前诊断。然而, 地贫基因携带患者在儿童时期通常临床表现差异性较大, 针对儿童人群地贫基因携带者的基因突变和缺失特点、血液学特征等进行分析和研究对于及时筛查诊断地贫、尽早开展临床干预具有更加重要的意义^[3]。临床医生通常将血常规参数作为筛查地贫的主要依据, 但针对不同血常规参数在地贫基因携带患儿筛查中的价值, 学术界仍存在分歧^[4], 这不利于有效制订临床决策, 故本研究针对血常规参数在地贫基因携带患儿筛查中的价值进行了对比分析。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2019年1月至2020年1月在广东医科大学附属东莞儿童医院就诊的358名儿童作为研究对象, 其中, 男202例, 女156例, 年龄2~12(7.05 ± 2.19)岁。纳入标准: 所有研究对象均为在同一医院儿科就诊的儿童, 其监护人均签署知情同意书自愿参与本研究, 本研究方案经广东医科大学附属东莞儿童医院医学伦理委员会审核通过(审批号: 201812080)。排除标准: 明确诊断恶性肿瘤、血液系统疾病、自身免疫病、严重营养不良; 重要器官发育畸形; 因治疗需要长期应用糖皮质激素、免疫抑制剂、骨髓刺激药物; 血清铁蛋白(serum ferritin, SF) $< 30 \mu\text{g/L}$ 。

1.2 观察指标

1.2.1 地贫基因携带情况

于就诊当日采集所有儿童的静脉血样本, 采用跨越断裂点聚合酶链反应(gap-PCR)对 α -地贫基因型进行诊断, 采用DNA反向点杂交芯片法

(PCR-reverse dot blot, PCR-RDB)对 β -地贫基因进行诊断, 检测试剂盒购自深圳益生堂生物企业有限公司, 检测仪器为T100型梯度荧光定量PCR仪(美国Bio-Rad公司), 检测步骤均依据试剂盒和仪器使用说明书操作。根据是否携带地贫基因将受检儿童分为研究组(携带地贫基因)与对照组(未携带地贫基因)。

1.2.2 基础资料

对2组儿童的年龄、性别构成、SF等基础资料进行观察和比较。

1.2.3 血常规指标

对2组儿童的血常规参数进行检测, 检测项目包括红细胞计数(red blood cell count, RBC)、红细胞压积(hematocrit, HCT)、HGB、平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(mean erythrocyte hemoglobin content, MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)、血小板计数(platelet count, PLT)、血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)、平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)。检测仪器为US-2000全自动五分类血常规分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件包进行统计学处理, 正态分布的连续计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 两组均数的比较采用独立样本 t 检验, 计数资料采用[例数(%)]表示, 样本率或构成比的比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法, 血常规指标在地贫基因携带患儿筛查中的价值分析采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 以ROC曲线下面积(areas under ROC curve, AUC^{ROC})作为评价指标, 取Youden指数最大时为最佳筛查阈值(Cutoff值), 计算Cutoff值下的灵敏度和特异度, 以上假设检验均为双侧检验, 取 $\alpha=0.05$ 为检验水准, 当 $P<0.05$ 时为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受检儿童地贫基因携带情况

在受检儿童中有80例确诊为携带地贫基因, 其中, 48例携带 α -地贫基因, 占60%, 以--^{SEA}/ $\alpha\alpha$ 型为主, 占31.25%; 30例携带 β -地贫基因, 占37.5%, 以CD41-42(-CTTT)突变为主, 占15%; 2例同时携带 α -地贫基因和 β -地贫基因, 占2.5%(表1)。

表1 受检儿童地贫基因携带情况

Table 1 Thalassemia gene carrying status of tested children

类型	<i>n</i>	构成比/%
α -地贫基因	48	60.00
-- ^{SEA} / $\alpha\alpha$ 型	25	31.25
- $\alpha^{4.2}$ / $\alpha\alpha$ 型	10	12.50
- $\alpha^{4.2}$ / $-\alpha^{4.2}$ 型	6	7.50
- $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha$ 型	4	5.00
HbH病	3	3.75
β -地贫基因	30	37.50
CD41-42(-CTTT)	12	15.00
IVS-Int 654(C \rightarrow T)	6	7.50
TATAbox-28(A \rightarrow G)	5	6.25
CDs14/15(+G)	2	2.50
CD17(A \rightarrow T)	2	2.50
27-28(+C)	1	1.25
CD71-72(+A)	1	1.25
CD26(G \rightarrow A)	1	1.25
α -地贫基因+ β 地贫基因	2	2.50
合计	80	100.00

2.2 2组儿童基础资料的对比

2组儿童基础资料的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$, 表2)。

2.3 2组儿童血常规指标的对比

研究组儿童的RBC、PLT、PDW水平高于对照组, HGB、MCV、MCH、MCHC水平低于对照组, 2组之间的差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。对不同年龄段儿童进行亚组分析, 在2~7岁和8~12岁儿童人群中, 研究组儿童的RBC、PLT、PDW水平高于对照组, HGB、MCV、MCH、MCHC水平低于对照组, 2组之间的差异均有统计学意义(均 $P<0.05$, 表3~5)。在研究组中, 剔除病例数过少的 α -地贫基因+ β -地贫基因携带患儿数据后, α -地贫基因携带患儿的HBG水平低于 β -地贫基因患儿, MCV、MCH水平高于 β -地贫基因患儿, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$, 表6)。

2.4 血常规指标筛查地贫基因携带患儿的价值分析

ROC曲线分析结果显示: RBC、PLT、PDW、HGB、MCV、MCH、MCHC在地贫基因携带患

儿筛查中的AUC^{ROC}均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 其中, MCV的AUC^{ROC}最高, 其次为MCH。针对2~7岁和8~12岁进行亚组分析, 得到一致的分析结果(表7~9, 图1~3)。将 α -地贫基因携带患儿作为阳

性病例、 β -地贫基因作为阴性病例进行ROC曲线分析, 结果显示: HGB、MCV、MCH在鉴别地贫基因类型中的AUC^{ROC}均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 其中, MCV的AUC^{ROC}最高(表10, 图4)。

表2 2组基础资料的对比

Table 2 Comparison of the basic data between the 2 groups

组别	<i>n</i>	性别(男/女)/[例(%)]	年龄/岁	SF/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
研究组	80	48 (60.00)/32 (40.00)	7.02 \pm 2.25	74.58 \pm 35.49
对照组	278	154 (55.40)/124 (44.60)	7.09 \pm 2.34	72.26 \pm 31.58
统计量		0.536	-0.238	0.563
<i>P</i>		0.464	0.767	0.441

表3 2组血常规指标的对比

Table 3 Comparison of the blood routine indexes between the 2 groups

指标	研究组(<i>n</i> =80)	对照组(<i>n</i> =278)	<i>t</i>	<i>P</i>
RBC/($\times 10^{12}\cdot\text{L}^{-1}$)	5.45 \pm 0.79	4.66 \pm 0.32	8.791	0.001
HCT	0.40 \pm 0.02	0.39 \pm 0.08	1.643	0.101
HGB/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	116.63 \pm 11.85	127.51 \pm 13.39	-7.016	0.001
MCV/ μL	70.67 \pm 10.55	83.26 \pm 5.08	-10.338	0.001
MCH/pg	21.75 \pm 3.53	25.69 \pm 1.53	-9.717	0.001
MCHC/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	307.89 \pm 12.59	323.11 \pm 15.05	-9.096	0.001
PLT/($\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)	344.19 \pm 83.28	309.25 \pm 84.98	3.255	0.001
MPV/ μL	9.59 \pm 1.00	9.60 \pm 0.96	-0.020	0.984
PDW	11.24 \pm 2.37	10.41 \pm 1.77	2.899	0.005

表4 2组中2~7岁儿童血常规指标的对比

Table 4 Comparison of the blood routine indexes between the children aged 2~7 years in the 2 groups

指标	研究组(<i>n</i> =41)	对照组(<i>n</i> =142)	<i>t</i>	<i>P</i>
RBC/($\times 10^{12}\cdot\text{L}^{-1}$)	5.84 \pm 0.72	4.76 \pm 0.36	13.122	0.001
HCT	0.41 \pm 0.03	0.40 \pm 0.07	0.890	0.111
HGB/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	119.52 \pm 12.07	129.09 \pm 13.11	-4.188	0.001
MCV/ μL	74.28 \pm 12.10	88.41 \pm 6.03	-10.231	0.001
MCH/pg	24.55 \pm 3.71	27.16 \pm 1.81	-6.224	0.001
MCHC/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	314.28 \pm 13.92	333.46 \pm 16.16	-6.894	0.001
PLT/($\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)	388.25 \pm 87.04	346.52 \pm 89.10	2.655	0.006
MPV/ μL	10.48 \pm 0.84	10.39 \pm 0.97	0.538	0.468
PDW	14.06 \pm 1.81	11.38 \pm 1.86	8.175	0.001

表5 2组中8~12岁儿童血常规指标的对比

Table 5 Comparison of the blood routine indexes between the children aged 8-12 years in the 2 groups

指标	研究组(n=39)	对照组(n=136)	t	P
RBC/($\times 10^{12}\cdot L^{-1}$)	5.19 \pm 0.79	4.50 \pm 0.28	8.531	0.001
HCT	0.39 \pm 0.02	0.38 \pm 0.06	1.023	0.109
HGB/($g\cdot L^{-1}$)	113.45 \pm 13.06	124.96 \pm 12.98	-4.875	0.001
MCV/ μL	64.72 \pm 9.78	80.09 \pm 5.34	-12.865	0.001
MCH/pg	19.26 \pm 3.08	24.34 \pm 1.71	-13.385	0.001
MCHC/($g\cdot L^{-1}$)	298.18 \pm 12.85	314.41 \pm 14.64	-6.263	0.001
PLT/($\times 10^9\cdot L^{-1}$)	306.48 \pm 75.05	261.53 \pm 77.42	3.218	0.001
MPV/ μL	9.02 \pm 0.76	9.01 \pm 0.85	0.066	0.915
PDW	10.42 \pm 1.85	8.52 \pm 1.05	8.238	0.001

表6 不同地贫基因携带患儿血常规指标的对比

Table 6 Comparison of the blood routine indexes between the children with different thalassemia genes

指标	α -地贫基因(n=48)	β -地贫基因(n=30)	t	P
RBC/($\times 10^{12}\cdot L^{-1}$)	5.54 \pm 0.71	5.21 \pm 0.75	1.954	0.060
HCT	0.41 \pm 0.04	0.40 \pm 0.05	0.975	0.110
HGB/($g\cdot L^{-1}$)	102.35 \pm 10.56	119.45 \pm 13.25	-6.301	0.001
MCV/ μL	76.23 \pm 11.38	65.29 \pm 9.56	4.384	0.001
MCH/pg	25.36 \pm 3.24	19.89 \pm 2.67	7.744	0.001
MCHC/($g\cdot L^{-1}$)	304.49 \pm 13.08	309.63 \pm 15.28	-1.582	0.102
PLT/($\times 10^9\cdot L^{-1}$)	347.05 \pm 86.13	338.78 \pm 80.43	0.423	0.578
MPV/ μL	9.72 \pm 1.04	9.38 \pm 0.92	1.467	0.103
PDW	11.84 \pm 2.26	10.98 \pm 2.41	1.594	0.102

表7 血常规指标筛查地贫基因携带患儿的ROC曲线分析

Table 7 ROC curve analysis of blood routine indexes in screening of thalassemia gene carrying children

检测指标	AUC ^{ROC}	标准误	P	AUC ^{ROC} 的95%CI	Cutoff值	灵敏度/%	特异度/%
RBC	0.806	0.037	<0.001	0.734~0.878	5.254 $\times 10^{12}$ /L	70.00	100.00
PLT	0.608	0.034	0.003	0.541~0.676	287.600 $\times 10^9$ /L	72.50	42.80
PDW	0.605	0.040	0.004	0.526~0.683	11.415	56.30	66.50
HGB	0.727	0.029	<0.001	0.671~0.783	117.197 g/L	40.30	100.00
MCV	0.842	0.028	<0.001	0.787~0.898	75.948 μL	100.00	65.00
MCH	0.823	0.032	<0.001	0.761~0.885	22.745 pg	98.90	58.70
MCHC	0.758	0.031	<0.001	0.698~0.818	303.338 g/L	99.60	40.00

表8 血常规指标筛查2~7岁地贫基因携带患儿的ROC曲线分析

Table 8 ROC curve analysis of blood routine indexes in screening of thalassemia gene carrying children aged 2-7 years

检测指标	AUC ^{ROC}	标准误	P	AUC ^{ROC} 的95%CI	Cutoff值	灵敏度/%	特异度/%
RBC	0.850	0.039	<0.001	0.775~0.926	$6.037 \times 10^{12}/L$	73.17	100.00
PLT	0.617	0.038	0.009	0.542~0.691	$395.112 \times 10^9/L$	73.17	45.07
PDW	0.623	0.046	0.006	0.533~0.713	14.335	78.05	45.07
HGB	0.739	0.032	<0.001	0.677~0.801	118.442 g/L	51.22	100.00
MCV	0.877	0.029	<0.001	0.819~0.934	76.028 μL	100.00	76.06
MCH	0.871	0.031	<0.001	0.810~0.933	23.091 pg	100.00	75.35
MCHC	0.771	0.034	<0.001	0.703~0.838	310.442 g/L	97.56	40.14

表9 血常规指标筛查8~12岁地贫基因携带患儿的ROC曲线分析

Table 9 ROC curve analysis of blood routine indexes in screening of thalassemia gene carrying children aged 8-12 years

检测指标	AUC ^{ROC}	标准误	P	AUC ^{ROC} 的95%CI	Cutoff值	灵敏度/%	特异度/%
RBC	0.863	0.038	<0.001	0.787~0.938	$5.207 \times 10^{12}/L$	74.36	100.00
PLT	0.681	0.039	<0.001	0.605~0.758	$285.457 \times 10^9/L$	76.92	50.74
PDW	0.669	0.049	<0.001	0.574~0.764	11.048	74.36	50.00
HGB	0.801	0.031	<0.001	0.741~0.861	115.575 g/L	61.54	100.00
MCV	0.898	0.026	<0.001	0.846~0.949	72.322 μL	100.00	80.88
MCH	0.892	0.031	<0.001	0.832~0.952	20.082 pg	100.00	80.15
MCHC	0.810	0.032	<0.001	0.748~0.873	291.443 g/L	100.00	69.85

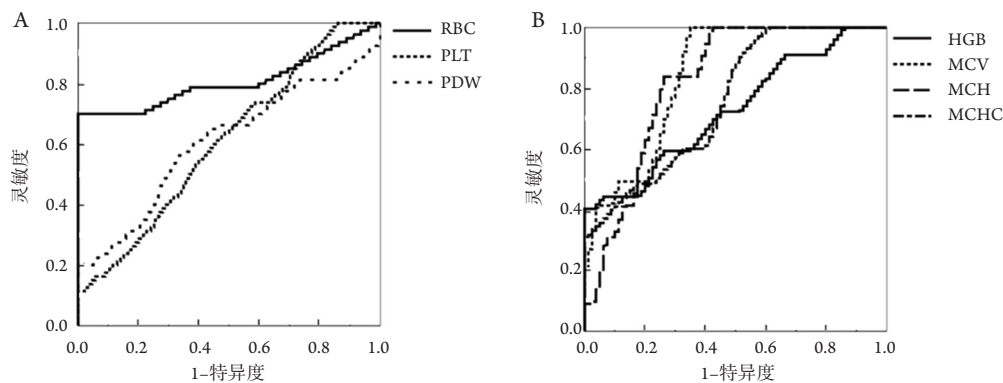


图1 血常规指标筛查地贫基因携带患儿的ROC曲线

Figure 1 ROC curves of blood routine indexes in screening of thalassemia gene carrying children

(A)RBC、PLT、PDW筛查地贫基因携带患儿的ROC曲线；(B)HGB、MCV、MCH、MCHC筛查地贫基因携带患儿的ROC曲线。

(A) ROC curves of RBC, PLT, and PDW in screening of thalassemia gene carrying children; (B) ROC curves of HGB, MCV, MCH, and MCHC in screening of thalassemia gene carrying children.

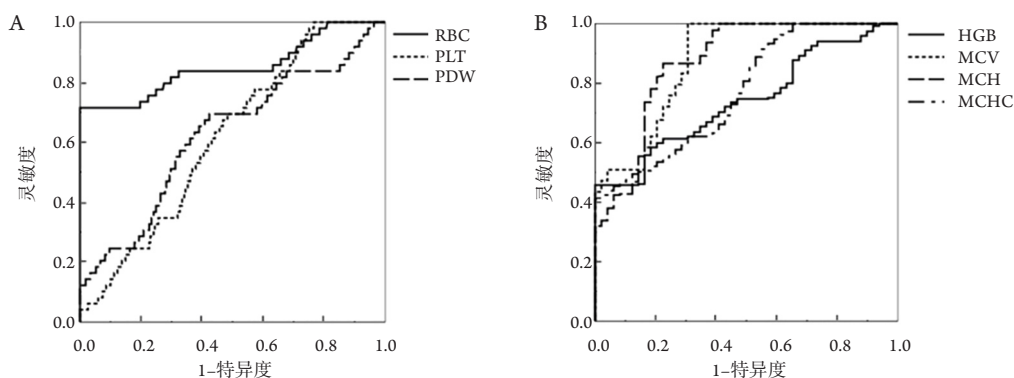


图2 血常规指标筛查2~7岁地贫基因携带患儿的ROC曲线

Figure 2 ROC curves of blood routine indexes in screening of thalassemia gene carrying children aged 2-7 years

(A)RBC、PLT、PDW筛查2~7岁地贫基因携带患儿的ROC曲线；(B)HGB、MCV、MCH、MCHC筛查2~7岁地贫基因携带患儿的ROC曲线。

(A) ROC curves of RBC, PLT, and PDW in screening of thalassemia gene carrying children aged 2-7 years; (B) ROC curves of HGB, MCV, MCH, and MCHC in screening of thalassemia gene carrying children aged 2-7 years.

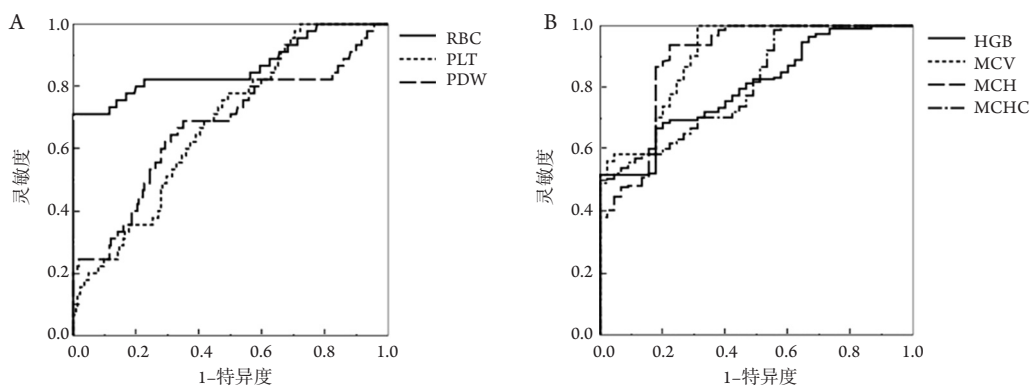


图3 血常规指标筛查8~12岁地贫基因携带患儿的ROC曲线

Figure 3 ROC curves of blood routine indexes in screening of thalassemia gene carrying children aged 8-12 years

(A)RBC、PLT、PDW筛查8~12岁地贫基因携带患儿的ROC曲线；(B)HGB、MCV、MCH、MCHC筛查8~12岁地贫基因携带患儿的ROC曲线。

(A) ROC curves of RBC, PLT, and PDW in screening of thalassemia gene carrying children aged 8-12 years; (B) ROC curves of HGB, MCV, MCH, and MCHC in screening of thalassemia gene carrying children aged 8-12 years.

表10 血常规指标鉴别地贫基因类型的ROC曲线分析

Table 10 ROC curve analysis of blood routine indexes in identification of thalassemia gene types

检测指标	AUC ^{ROC}	标准误	P	AUC ^{ROC} 的95% 置信区间	Cutoff值	灵敏度/%	特异度/%
HGB	0.849	0.029	<0.001	0.792~0.906	6.219g/L	77.08	93.33
MCV	0.938	0.020	<0.001	0.899~0.978	79.507 μL	100.00	90.00
MCH	0.865	0.042	<0.001	0.783~0.947	28.417 pg	87.50	80.00

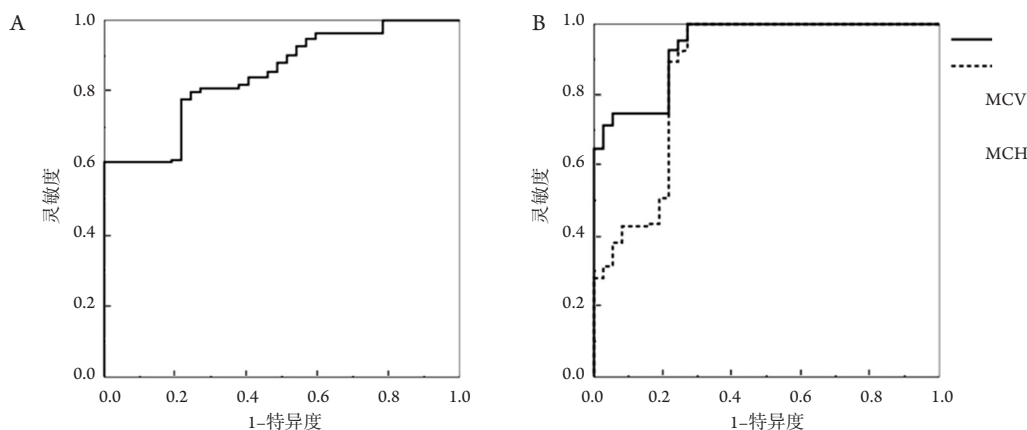


图4 血常规指标鉴别地贫基因类型的ROC曲线

Figure 4 ROC curves of blood routine indexes in identification of thalassemia gene types

(A)HGB鉴别地贫基因类型的ROC曲线；(B)MCV、MCH鉴别地贫基因类型的ROC曲线。

(A) ROC curve of HGB is in identification of thalassemia gene types; (B) ROC curves of MCV, MCH in identification of thalassemia gene types.

3 讨论

近年来, 研究者^[5-6]针对我国人群地贫基因携带情况进行了大量调查研究, 但研究结果的分歧较大, 在不同省份和地区中, 地贫基因的变异位点存在明显的差异。同时, 不同年龄、不同民族人群的地贫基因携带情况也存在异质性^[7-8]。通过本研究结果可见, 本组地贫基因携带患儿以携带 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 型等 α -地贫基因为主, 患儿所携带的 β -地贫基因则以CD41-42为主, 这与相关研究^[9-10]结果一致。但其他研究^[11]中同时检出了 $--^{THAI}$ 、HK $\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{30}$ 、 $-\alpha^{1.0}$ 、 $-\alpha^{2.4}$ 、 $-\alpha^{21.9}$ 、HBA2:C272-279 del等罕见等位基因且 α 合并 β 地贫比例较高, 这与本研究存在一定的差异, 其原因可能与人口学因素和种族遗传倾向的异质性有关, 故仍需要开展进一步的基于人群的基因筛查研究来分析我国儿童人群的地贫基因携带特征。

血常规中的红细胞参数是筛查地贫的主要依据, 但这些指标在不同类型地贫中的变化情况并不一致, 针对携带 α -地贫基因患儿的研究^[12]结果显示: 随着基因类型由静止型向HbH型转变, 其红细胞参数也会发生变化, 主要表现为RBC、红细胞分布宽度(red cell volume distribution width, RDW)水平逐渐升高和HGB、MCH、MCV水平逐渐降低; 与携带 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 型基因的患儿比较, 轻型 β 地贫患儿的HGB、HCT、MCV、MCH水平较低, 而RBC、SF水平明显偏高, “无效造血”病变程度更为严重, 铁负荷显著提升^[13]。本研究结果中

报道了RBC、HGB、MCV、MCH、MCHC等指标在地贫基因携带患儿筛查均具有辅助价值, 其中MCV和MCH的筛查效能较高, 还可用于鉴别不同类型的地贫基因携带患儿, 这与相关研究^[14-15]结果一致, 但该研究报道的MCV和MCH的筛查界值略高于本研究, 其原因可能是所选取的研究对象仅为学龄前儿童, 而本研究入选对象的年龄跨度更大。针对这一问题, 相关研究报道中也提出了不同的观点, 刘利等^[16]认为在地贫筛查中MCH水平降低的意义高于MCV降低, 如检出低MCH水平, 则可扩大筛查地贫的可疑界值从而扩大筛选覆盖面, 达到减少漏诊的目的; Nunchai等^[17]则认为即使MCV、MCH水平正常, 仍不能排除静止型或标准型地贫。此外, 在近年来的研究^[18]中还提出了RBC、HGB、MCHC、RDW等指标也可用于携带地贫基因患儿的筛查, 但是, 随着临床证据的不断更新, 研究者^[19]发现不同基因型地贫患儿RBC变化并不相同, 虽然突变型患儿的贫血表现通常较重且多数会存在RBC水平升高, 但部分严重的地贫基因型患儿会出现RBC水平降低。本研究结果也报道了RBC在地贫筛查中虽然特异性较高但灵敏度较低, 不能满足临床应用需求。因此, 从病理机制来看, 地贫儿童均会因珠蛋白合成障碍而出现红细胞的小细胞低色素特征, 红细胞体积变异幅度增加, RBC会出现总体增高的趋势, 而MCV、MCH、HGB出现总体下降的趋势, 但是, 在依据红细胞参数开展地贫筛查时, 应综合考虑多种指标的参考意义和不同类型地贫的临床特

征, 从而提高筛查效率, 减少漏诊现象。

本研究结果显示: 携带地贫基因患儿会出现PLT、PDW水平的升高, 但这些血小板参数对于地贫筛查的辅助价值明显偏低。在临床实践中, 地贫患者血PLT水平升高并不少见, 但有学者^[20]认为这种升高是一种假性升高, 特别是在MCV明显降低的情况下更加多见。通过直方图分析可见多数地贫基因携带患者的血小板直方图呈现出明显的双峰特征, 在地贫的病理刺激下, 骨髓的造血功能亢进, 可导致地贫患者网织血小板比例明显增高^[21], 加之小红细胞、红细胞碎片等对于检测结果也会产生一定的干扰, 故可出现血小板检测值的异常升高, 因此, 在地贫筛查中应根据血小板直方图进行手工法复查, 并结合显微镜人工计数及涂片染色镜检, 而在静止型、标准型 α -地贫和轻型、中间型 β -地贫的筛查诊断中, “血小板参数不显示”的血常规检测结果可能具有较高的辅助诊断意义。

综上所述, 携带地贫基因患儿表现为多项血常规指标的异常, 其中, MCV、MCH等指标具有较高的辅助诊断价值, 在人群筛查中应综合分析受检儿童的血常规指标, 从而提高筛查效率。

参考文献

1. Yang Z, Zhou W, Cui Q, et al. Gene spectrum analysis of thalassemia for people residing in northern China[J]. BMC Med Genet, 2019, 20(1): 86.
2. Xu X, Wu X. Epidemiology and treatment of beta thalassemia major in China[J]. Pediatr Investig, 2020, 4(1): 43-47.
3. Jiang F, Zuo L, Li J, et al. Evaluation of intervention strategy of thalassemia for couples of childbearing ages in Centre of Southern China[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(10): e23990.
4. Gu H, Wang YX, Du MX, et al. Effectiveness of using mean corpuscular volume and mean corpuscular hemoglobin for beta-thalassemia carrier screening in the Guangdong population of China[J]. Biomed Environ Sci, 2021, 34(8): 667-671.
5. 王云娟, 张艳亮, 徐秋月, 等. 2376例地中海贫血基因筛查结果分析[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(1): 68-71.
WANG Yunjuan, ZHANG Yanliang, XU Qiuyue, et al. Gene screening and result analysis of 2376 cases of thalassemia[J]. Journal of Kunming Medical University, 2021, 42(1): 68-71.
6. 向晓华, 冷俊, 王迪, 等. 桂林市临桂地区地中海贫血基因缺陷类型分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(3): 860-864.
XIANG Xiaohua, LENG Jun, WANG Di, et al. Analysis of gene deficiency types of thalassemia in Lingui district of Guilin city[J]. Journal of Experimental Hematology, 2021, 29(3): 860-864.
7. 李磊, 罗桂香, 李恋湘, 等. 珠海地区地中海贫血基因检测结果分析[J]. 海南医学, 2021, 32(1): 88-90.
LI Lei, LUO Guixiang, LI Lianxiang, et al. Analysis of thalassemia gene detection results in Zhuhai city[J]. Hainan Medical Journal, 2021, 32(1): 88-90.
8. 何丹, 顾华妍, 张海燕, 等. 重庆市土家族和苗族育龄人群地中海贫血基因检测结果分析[J]. 中华地方病学杂志, 2021, 40(2): 109-113.
HE Dan, GU Huayan, ZHANG Haiyan, et al. Genetic analysis of thalassemia among Tujia and Miao people of reproductive age in Chongqing[J]. Chinese Journal of Endemiology, 2021, 40(2): 109-113.
9. 黄世杰, 陈文莉, 庄建龙, 等. 中国福建泉州地区儿童 α 和 β 地中海贫血基因分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(4): 1266-1270.
HUANG Shijie, CHEN Wenli, ZHUANG Jianlong, et al. Genetic testing for alpha and beta thalassemia in children in Quanzhou region of Fujian province in China[J]. Journal of Experimental Hematology, 2021, 29(4): 1266-1270.
10. 吴维实, 陈爱华, 陈垂海. 2017年度三亚地区儿童地中海贫血患病率及其基因型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 38(2): 150-151.
WU Weishi, CHEN Aihua, CHEN Chuihai. Prevalence and genotype analysis of thalassemia in children in Sanya in 2017[J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2019, 38(2): 150-151.
11. 李东明, 何升. 30417例儿童地中海贫血基因类型分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(8): 841-847.
LI Dongming, HE Sheng. Genotypes of thalassemia in children: an analysis of 30417 cases[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2021, 23(8): 841-847.
12. 王敏洁. 14岁以下儿童 α -地中海贫血基因类型与红细胞参数的相关性研究[J]. 中国医学工程, 2020, 28(4): 14-17.
WANG Minjie. Correlation between gene type of α -thalassemia and parameters of red blood cells in children under 14 years old[J]. China Medical Engineering, 2020, 28(4): 14-17.
13. 舒复平. 三种不同地中海贫血基因型患儿的红细胞参数与血清铁蛋白值对比分析[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2019, 33(6): 485-487.
SHU Fuping. Analysis of red blood cell parameters and serum ferritin values in children with three different thalassemia genotypes[J]. Journal of Hubei University of Science and Technology. Medical Sciences, 2019, 33(6): 485-487.
14. 黄秀丽, 张振洪, 陈晓玲, 等. 血小板及红细胞参数联合筛选地中海贫血基因携带者的价值分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(3): 436-439.
HUANG Xiuli, ZHANG Zhenhong, CHEN Xiaoling, et al. Value of

- platelet parameters combined with erythrocyte parameters in screening of thalassemia gene carriers[J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research, 2021, 32(3): 436-439.
15. 曹佳淋, 崔琼, 王健, 等. 血常规联合血红蛋白电泳检测与地中海贫血基因分型的关联及诊断价值[J]. 实用医技杂志, 2021, 28(2): 141-143.
CAO Jialin, CUI Qiong, WANG Jian, et al. The relationship between blood routine test combined with hemoglobin electrophoresis and thalassemia genotyping and its diagnostic value[J]. Journal of Practical Medical Techniques, 2021, 28(2): 141-143.
 16. 刘利, 余楚壬, 李珊珊, 等. α 地中海贫血基因携带者709例红细胞参数、血红蛋白A2及基因检测结果分析[J]. 广东医学, 2021, 42(8): 1006-1008.
LIU Li, YU Churen, LI Shanshan, et al. α analysis of erythrocyte parameters, hemoglobin A2 and gene detection results of 709 thalassemia gene carriers[J]. Guangdong Medical Journal, 2021, 42(8): 1006-1008.
 17. Nunchai C, Sirichotiyakul S, Tongsong T. Optimal cutoff of mean corpuscular volume (MCV) for screening of alpha-thalassemia 1 trait[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2020, 46(5): 774-778.
 18. 程昭科, 王敏洁, 陈丹虹. 儿童地中海贫血红细胞相关参数特征及其筛查意义[J]. 海南医学, 2020, 31(17): 2229-2232.
CHENG Zhaoke, WANG Minjie, CHEN Danhong. Characteristics of red blood cell related parameters in children with thalassemia and the screening significance[J]. Hainan Medical Journal, 2020, 31(17): 2229-2232.
 19. Baliyan M, Kumar M, Nangia A, et al. Can RBC indices be used as screening test for beta-thalassemia in indian antenatal women?[J]. J Obstet Gynaecol India, 2019, 69(6): 495-500.
 20. Chamchoi A, Srihirun S, Paiboonsukwong K, et al. Hemoglobin-bound platelets correlate with the increased platelet activity in hemoglobin E/ β -thalassemia[J]. Int J Lab Hematol, 2020, 42(5): 518-525.
 21. Joob B, Wiwanitkit V. Dengue with normal platelet count and no hemoconcentration: automated hematogram in cases with underlying thalassemia[J]. Iran J Pathol, 2019, 14(2): 186-187.

本文引用: 曾沛斌, 张振洪, 黎贺年. 血常规参数在地中海贫血基因携带患儿筛查中的价值[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(8): 1875-1884. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.014

Cite this article as: ZENG Peibin, ZHANG Zhenhong, LI Henian. Values of blood routine parameters in screening children with thalassemia gene carrier[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(8): 1875-1884. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.014