

# 血红蛋白定量分析在 $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血产前诊断中的价值

李东明, 何升<sup>△</sup>, 玉晋武, 韦媛, 王立芳, 阙婷, 张强, 唐燕青(广西壮族自治区妇幼保健院遗传代谢中心实验室, 南宁 530003)

**【摘要】** 目的 探讨胎儿脐血血红蛋白定量分析在  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血产前诊断中的价值。方法 对 2 211 例孕中晚期脐血进行血红蛋白和  $\alpha$ -珠蛋白基因分析, ROC 曲线分析 HbBart's 最佳临界值, 评价其在  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血产前诊断中的价值。结果 HbBart's 诊断重型、中间型、轻型和静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血 ROC 曲线下面积分别为 1、1、0.970 和 0.913, 最佳临界值分别为 58.30%、21.05%、7.95% 和 2.75%, 灵敏度分别为 100.00%、100.00%、95.78%、83.86%; 特异性分别为 100.00%、100.00%、98.04% 和 96.61%。结论 以 ROC 曲线分析得到的 HbBart's 最佳临界值对重型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血具有较好的诊断价值, 无误诊及漏诊。

**【关键词】** 脐血; HbBart's;  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.13.016 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)13-1668-02

**Value of hemoglobin quantitative analysis in prenatal diagnosis of  $\alpha$ -thalassemia** LI Dong-ming, HE Sheng<sup>△</sup>, YU Jin-wu, WEI Yuan, WANG Li-fang, QUE Ting, ZHANG Qiang, TANG Yan-qing (Genetic Metabolic Central of Laboratory, Maternal and Child Health Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530003, China)

**【Abstract】 Objective** To evaluate the hematology quantitative analysis in prenatal diagnosis for  $\alpha$ -thalassemia in cord blood. **Methods** Hemoglobin and  $\alpha$ -globin gene analysis were carried out among 2 211 cases of the second and third trimester umbilical cord blood. Optimal cutoff values of Hb Bart's were analyzed by ROC curve for screening of  $\alpha$ -thalassemia. **Results** The area under ROC curve of Hb Bart's for screening of  $\alpha$ -thalassemia major,  $\alpha$ -thalassemia intermedia,  $\alpha$ -thalassemia minor and silent  $\alpha$ -thalassemia were 1, 1, 0.970 and 0.913. The optimal cutoff values were 58.30%, 21.05%, 7.95% and 2.75% respectively. The sensitivity of that were 100.00%, 100.00%, 95.78% and 83.86%; The specificity of that were 100.00%, 100.00%, 98.04% and 96.61% respectively. **Conclusion** Optimal cutoff values of Hb Bart's are analyzed by ROC curve, which have better diagnostic application for screening of  $\alpha$ -thalassemia major. There was no misdiagnosis and missed diagnosis.

**【Key words】** umbilical cord blood; Hb Bart's;  $\alpha$ -thalassemia

$\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血在全世界范围内均有发生, 在我国南方和东南亚地区极为常见。广西地区育龄人群中  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的发生率居全国之首, 发生率高达 15.01%<sup>[1]</sup>, 新生儿中发生率约为 10.84%<sup>[2]</sup>。尽管政府部门及各级医疗保健机构已加强了干预的力度和深度, 但胎儿水肿综合征仍是主要出生缺陷<sup>[3]</sup>。因此, 进行出生前干预对降低该地区出生缺陷的发生率有着重大意义。为防止该类患儿的出生, 目前除基因诊断外, 产前筛查胎儿  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的报道及其病例数均较少。为探讨产前脐血  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血诊断价值, 作者对脐血进行基因诊断的同时进行血红蛋白分析, 并与基因检测结果比较, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2010 年 1 月至 2012 年 7 月因夫妇双方为同型珠蛋白生成障碍性贫血携带且可能生育中间型或重型珠蛋白生成障碍性贫血儿、有中间型或重型珠蛋白生成障碍性贫血儿生育史、高龄妊娠、产前有异常超声标记、唐氏综合征筛查高危等在本院就诊的孕妇 2 211 例, 年龄 16~46 岁, 孕 16~38 周。

**1.2 方法** 在超声引导下, 经腹行脐静脉穿刺术取脐血 1~2 mL 分别置于 2 个 EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝血管中, 用伯乐公司 VARI-

ANT 高效液相色谱分析仪或 Sebia 公司 Hydrasyk 电泳仪及配套试剂进行血红蛋白分析, 单管多重聚合酶链式反应体系扩增结合琼脂糖凝胶电泳或反向点杂交技术检测 3 种常见缺失型 (-sea、- $\alpha$ 3.7、及 - $\alpha$ 4.2) 和 3 个突变型  $\alpha$  珠蛋白基因 CS (CD142TAA  $\rightarrow$  CAA)、WS (CD122CAA  $\rightarrow$  CAG) 和 QS (125CTG  $\rightarrow$  CCG), 试剂盒购于深圳益生堂生物公司, 按说明书进行操作、质量控制及结果判断。

**1.3 统计学处理** 数据采用 SPSS17.0 软件处理, 结果进行 ROC 曲线分析。

## 2 结果

**2.1 血红蛋白定量分析** 2 211 例胎儿脐血标本经血红蛋白分析, 检出有 HbBart's 带或峰的标本 914 例, 阳性检出率为 41.34%。以检出所有血红蛋白总和为 100.0% 计算, HbBart's 定量值为 0.3%~99.2%, 平均为 (17.14  $\pm$  23.08)%。

**2.2 基因诊断** 经基因诊断, 共检出  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血 702 例, 检出率为 31.75% (702/2 211), 见表 1。其中重型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血 74 例 (HbBart's 水平 71.3%~99.2%), 中间型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血 69 例 (HbBart's 水平 21.3%~45.7%), 轻型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血 304 例 (HbBart's 水平 5.9%~20.6%), 静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: chming461523@126.com。

255 例(HbBart's 水平 0.0%~13.4%)。

**表 1 α-珠蛋白生成障碍性贫血的类型与脐带血 HbBart's 水平**

类型	n	HbBart's		
		n	水平( $\bar{x} \pm s, \%$ )	95%CI
重型	74	74	84.85±6.17	83.42~86.28
中间型	69	69	29.94±7.04	28.15~31.63
轻型	304	301	12.61±4.39	12.11~13.11
静止型	255	243	4.96±1.72	4.75~5.17
正常	1 509	24	1.84±0.71	1.75~1.93

**2.3 血红蛋白分析效果评价** 经 ROC 曲线分析,采用 HbBart's $\geq 58.30\%$ 、 $\geq 21.05\%$ 、 $\geq 7.95\%$ 、 $\geq 2.75\%$ 作为临界值筛查重型、中间型、轻型和静止型 α-珠蛋白生成障碍性贫血的曲线下面积分别为 1、1、0.970 和 0.913,其筛查的灵敏度、特异性和诊断符合率,1 509 例阴性者中 24 例检出 HbBart's,筛查灵敏度和特异性为 97.86%和 98.41%,见表 2。

**表 2 HbBart's 定量检测诊断 α-珠蛋白生成障碍性贫血评价(%)**

类型	HbBart's 临界值	灵敏度	特异性	诊断符合率
重型	$\geq 58.30$	100.00	100.00	100.00
中间型	$\geq 21.05$	100.00	100.00	100.00
轻型	$\geq 7.95$	95.78	98.04	97.31
静止型	$\geq 2.75$	83.86	96.61	94.68

**3 讨 论**

本研究对 2 211 例脐血进行血红蛋白分析,共检出 α-珠蛋白生成障碍性贫血表型 914 例, HbBart's 水平为 0.3%~99.2%。进一步经基因诊断,共检出 α-珠蛋白生成障碍性贫血 702 例(31.75%)。其中 HbBart's 水平在非 α-珠蛋白生成障碍性贫血与 α-珠蛋白生成障碍性贫血胎儿间比较,除其与静止型存在部分重叠外,能与其他各类型进行鉴别;而在各类 α-珠蛋白生成障碍性贫血中,除静止型与轻型 α-珠蛋白生成障碍性贫血存在部分重叠外,其余各组间均能良好的通过 HbBart's 水平进行区分,与杨金玲等<sup>[4]</sup>报道一致,这与近年来本区加强突变型血红蛋白 CS 基因突变检测及其检出率较高有关<sup>[5-6]</sup>。

研究表明血红蛋白分析对胎儿、新生儿 α-珠蛋白生成障碍性贫血具有较好的诊断价值<sup>[4,7]</sup>。本研究 702 例 α-珠蛋白生成障碍性贫血胎儿脐血中,687 例可检出 HbBart's,其含量为 1.1%~99.2%,1 509 例阴性者中 24 例检出 HbBart's,筛查灵敏度和特异性为 97.86%和 98.41%,高于其在成人中筛查价值<sup>[8-9]</sup>。经 ROC 曲线分析,结果显示以 HbBart's $\geq 58.30\%$ 和大于 21.05%作为临界值筛查重型和中间型 α-珠蛋白生成障碍性贫血的曲线下面积均为 1,其筛查的灵敏度和特异性均为

100.00%,这表明胎儿脐血 HbBart's 定量检测对 α-珠蛋白生成障碍性贫血产前诊断具有良好的临床应用价值。研究表明母体细胞污染,尤其是少量母体细胞污染,可导致产前基因诊断误诊<sup>[9]</sup>。而本研究中重型和轻型 α-珠蛋白生成障碍性贫血胎儿脐血 HbBart's 水平为 (84.85±6.17)% (71.3%~99.2%)和 (12.61±4.39)% (5.9%~20.6%),即使存在少量母体血污染,也不会导致其水平明显改变。因此,在进行脐血产前基因诊断时,应进行血红蛋白分析,可提高产前诊断的准确性,同时也可发现罕见 α-珠蛋白生成障碍性贫血提供依据<sup>[10]</sup>。

总之,了解胎儿脐血血红蛋白特点,建立其筛查 α-珠蛋白生成障碍性贫血的临界值,对应用脐血进行产前 α-珠蛋白生成障碍性贫血诊断者进行血红蛋白定量分析,可为 α-珠蛋白生成障碍性贫血产前诊断提供依据,同时也可在不能进行产前诊断的基层医疗机构采用血液学分析进行产前 α-珠蛋白生成障碍性贫血的筛查。

**参考文献**

- [1] 朱茂灵,刘鲲. 广西省南宁市地中海贫血筛查随访结果分析[J]. 中国计划生育学杂志,2011,19(11):688-689.
- [2] 唐宁,杨金玲,黄丽华,等. 15 373 例新生儿脐血 α-地中海贫血的筛查分析[J]. 检验医学与临床,2009,6(11):876-877.
- [3] 黄越华,陈赤,曾粤. 2000~2005 年广西出生缺陷监测结果分析[J]. 应用预防医学杂志,2006,12(6):367-368.
- [4] 杨金玲,蔡稔,韦小妮,等. 胎儿巴特(氏)血红蛋白定量分析在产前诊断 α-地中海贫血中的价值[J]. 检验医学与临床,2010,7(12):1227-1229.
- [5] Xiong F, Sun M, Zhang X, et al. Molecular epidemiological survey of haemoglobinopathies in the Guangxi Zhuang Autonomous Region of southern China[J]. Clin Genet, 2010,78(2):139-148.
- [6] 黄忠,张新华,阮丽明,等. 6 000 对新婚夫妇非缺失型 α-地中海贫血检测结果分析[J]. 检验医学与临床,2011,8(12):1409-1410.
- [7] 欧阳辉,邓杨富. 脐血血红蛋白电泳在地中海贫血诊断中的应用[J]. 检验医学与临床,2009,6(9):729-730.
- [8] 张春荣,黄小明,马巧蓉,等. 全自动电泳系统对 8 093 例产前孕妇和新生儿地中海贫血的检测分析[J]. 检验医学与临床,2009,6(14):1165-1166.
- [9] 卢秋维,李东明. 697 例羊水细胞 α-地中海贫血的基因检测[J]. 山东医药,2010,50(32):93-94.
- [10] 李友琼,周莹,覃桂芳,等. 利用 Gap-PCR 技术鉴定 1 例罕见的巴氏水肿胎儿[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(14):1573-1575.

(收稿日期:2012-10-22 修回日期:2013-03-12)

(上接第 1667 页)

in thromboembolic cerebral ischemia[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2010,30(9):1651-1660.

- [6] 文上康,李越,杨朔. 局部亚低温联合依达拉奉治疗高血压脑出血微创血肿清除术后继发脑梗死 33 例疗效观察[J]. 海南医学,2011,22(7):1-4.

- [7] 龙霄翱,梁远生,陈兵,等. 微创血肿清除术后高压氧联合依达拉奉治疗高血压脑出血疗效观察[J]. 中华全科医学,2011,9(7):1022-1024.

(收稿日期:2013-01-22 修回日期:2013-02-12)