

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.01.005

儿童  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血与缺铁性贫血的鉴别研究<sup>\*</sup>朱喜丹, 于 卉, 李宝林, 刘新波<sup>△</sup>

(西南医科大学附属医院医学检验部, 四川泸州 646000)

**摘要:**目的 分析儿童小细胞性贫血的各种血液学指标,以期找到鉴别诊断  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血( $\beta$ -TT)和缺铁性贫血(IDA)的可靠指标。方法 选择该院年龄 2~15 岁的患儿 100 例[排除合并 2 种疾病的患儿,IDA 患儿接受口服铁剂治疗 16 周,治疗后作血红蛋白 A2(HbA2)检查],分析其血红蛋白为 8.7~11.4 g/dL 的 12 个鉴别指标:红细胞计数(RBC)、红细胞分布宽度(RDW)指数、Mentzer 指数、Shine and Lal 指数、England and Fraser 指数、Srivastava and Bevington 指数、Green and King 指数、Ricerca 指数、Sirdah 指数、Ehsani 指数、每升血平均血红蛋白(MDHL)密度、平均红细胞血红蛋白(MCHD)密度。结果 Mentzer 指数是综合诊断价值最高的指标,其鉴别诊断  $\beta$ -TT 和 IDA 的灵敏度为 97.9%,特异度为 82.6%,约登指数为 80.5%。结论 Mentzer 指数有望成为鉴别  $\beta$ -TT 和 IDA 的可靠指标。

关键词: Mentzer 指数;  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血; 缺铁性贫血

中图分类号: R446.11+3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)01-0016-04

Research of hematological indices for differential diagnosis of beta thalassemia trait and iron deficiency anemia of children<sup>\*</sup>ZHU Xidan, YU Hui, LI Baoling, LIU Jingbo<sup>△</sup>

(Department of Laboratory Medicine, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**Abstract:** Objective To find some better markers to differential diagnosis the beta thalassemia trait ( $\beta$ -TT) and iron deficiency anemia (IDA) of children. We retrospectively evaluated the reliability of various indices for differential diagnosis of  $\beta$ -TT and IDA. **Methods** A total of 100 children aged 2—15 years were evaluated. We calculated 12 discrimination indices in all patients with hemoglobin (Hb) values of 8.7—11.4 g/dL. None of the subjects had a combined case of IDA and  $\beta$ -TT. All children with IDA received oral iron for 16 weeks, and HbA2 screening was performed after iron therapy. The patient were evaluated according to red blood cell (RBC) count; red blood distribution width index; the Mentzer, Shine and Lal, England and Fraser, Srivastava and Bevington, Green and King, Ricerca, Sirdah, and Ehsani indices; mean density of hemoglobin/liter of blood; and mean cell density of hemoglobin. **Results** The Mentzer index was the most reliable index, as it had the highest sensitivity (97.9%), specificity (82.6%), and Youden's index (80.5%) for detecting  $\beta$ -TT and IDA. **Conclusion** The Mentzer index provides the highest reliabilities for differentiating  $\beta$ -TT from IDA.

Key words: Mentzer index; beta thalassemia; iron deficiency anemia

缺铁性贫血(IDA)是最常见的贫血类型之一,表现为机体对铁的需求与供给失衡,导致体内贮存铁耗尽,进而红细胞内铁缺乏,最终引起 IDA<sup>[1]</sup>。全球约 30% 的 IDA 患者来自发展中国家,6 个月至 2 岁婴幼儿的发病率最高<sup>[2-3]</sup>。 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血( $\beta$ -TT)是一种因血红蛋白链合成受损而导致血红蛋白合成障碍的一类小细胞性贫血,它可导致小红细胞和低色素改变,是家族遗传中最为常见的一类血红蛋白病,地中海、中东、东南亚、欧洲西南部、中非地区是其高发地区<sup>[4]</sup>。IDA 和  $\beta$ -TT 都可表现为小细胞低色素

改变,因此难以鉴别诊断<sup>[5]</sup>。自从全血细胞计数指标被推荐为简便地鉴别两者的指标后,相关的研究对象大多数均为成年人,儿童数据极少<sup>[6]</sup>。为了探讨高灵敏度和特异度的鉴别指标,本研究将对红细胞计数(RBC)、红细胞分布宽度(RDW)指数、Mentzer 指数、Shine and Lal 指数、England and Fraser 指数、Srivastava and Bevington 指数、Green and King 指数、Ricerca 指数、Sirdah 指数、Ehsani 指数、每升血平均血红蛋白(MDHL)密度、平均红细胞血红蛋白(MCHD)密度等指标进行鉴别诊断价值的比较,为临床对 2 种贫血的诊断

<sup>\*</sup> 基金项目:四川省科学技术厅和四川省财政厅资助项目(2017TJPT0003)。作者简介:朱喜丹,女,主管技师,主要从事血液系统疾病发病机制和诊断研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 492178053@qq.com。

和鉴别诊断提供更好的实验室证据<sup>[7]</sup>。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院 100 例小细胞性贫血患儿,年龄 2.3~15.4 岁,平均(7.1±4.5)岁;男 48 例,女 52 例。排除标准:急、慢性炎性或传染性疾病,既往有输血史或者急性出血病史。

1.2 方法 所有标本采用乙二胺四乙酸二钾(ED-TA-K<sub>2</sub>)抗凝,使用 SYSMEX XE-2100 全自动五分类血液分析仪检测 RBC 和 RDW。同时检测患儿血清铁、血清铁结合力(西门子 Advia 2400 化学分析仪)、血清铁蛋白(西门子 Advia XP 分析仪)、转铁蛋白饱和度(血清铁与转铁蛋白结合能力的比值)、血红蛋白 A<sub>2</sub>(HbA<sub>2</sub>)(海伦娜 V8 电泳仪)。所有 IDA 患儿接受 16 周的口服铁剂治疗(3~5 mg/kg/d)后检测 HbA<sub>2</sub><sup>[8-9]</sup>。通过灵敏度和特异度计算约登指数,取约登指数最大的点作为 Cut Off 值<sup>[10]</sup>。灵敏度=[真阳性/(真阳性+假阴性)]×100%;特异度=[真阴性/(真阴性+假阳性)]×100%;阳性预测值=[真阳性/(真阳性+假阳性)]×100%;阴性预测值=[真阴性/(真阴性+假阳性)]×100%;约登指数=(灵敏度+特异度)-1。见表 1。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较使用 *t* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。应用 RDW 指数、Mentzer 指数、Shine and Lal 指数、England and Fraser 指数、Srivastava 指数、Bevington 指数、Green and King 指数、Ricerca 指数、Sirdah 指数、Ehsani 指数、MDHL 密度、MCHD 密度、RBC 计数反映每个鉴别指标的差异性。Mentzer 指数=平均红细胞体积

(MCV)/RBC; RDW 指数=MCV×RDW/RBC; Shine and Lal 指数=MCV×MCV×MCH/100%; England and Fraser 指数=MCV-(5×Hb)-RBC-3.4; Srivastava 指数=MCH/RBC; Green and King 指数=MCV×MCV×RDW/Hb×100%; Ricerca 指数=RDW/RBC; Sirdah 指数=MCV-RBC-(3×RBC); Ehsani 指数=MCV-(10×Hb); MDHL=(MCH/MCV)×RBC; MCHD=MCH/MCV<sup>[11]</sup>。

2 结 果

2.1 IDA 和 β-TT 基本血液学指标结果比较 β-TT 患儿 Hb 为(10.34±0.65),IDA 患儿为(10.12±0.96),差异无统计学意义(*P*>0.05);β-TT 的 MCV 为(59±3.94),MCHD 为(18.3±1.38),均低于 IDA 的(67.52±7.41)和(21.7±3.01),差异无统计学意义(*P*<0.05)。IDA 和 β-TT 的 RDW 值均增高,分别为(17.2±3.23)和(16.67±1.38),差异无统计学意义(*P*>0.05)。β-TT 的 RBC 计数为(5.65±0.5),明显高于 IDA 的(4.48±0.61),差异无统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

2.2 血液学指标鉴别 IDA 和 β-TT 的诊断价值 Ricerca 指数和 Shine and Lal 指数灵敏度最高,均为 100%,阴性预测值也最高,均为 100%,但特异度较低,分别为 14.5%和 10.4%;England and Fraser 指数灵敏度最低,为 66.4%,特异度为 84.0%;Mentzer 指数鉴别 β-TT 的灵敏度和特异度均较高,分别为 97.9%和 82.6%,其阳性预测值最高,为 84.5%;约登指数最高和最低的分别为 Mentzer 指数(80.5%)和 MCHD(5.9%)。见表 2。

表 1 2 种贫血患儿铁剂替代治疗前血液和生化指标结果比较

| 项目                       | IDA( <i>n</i> =50) |                 | β-TT( <i>n</i> =50) |                 |
|--------------------------|--------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
|                          | 范围                 | $\bar{x} \pm s$ | 范围                  | $\bar{x} \pm s$ |
| 总 Hb(g/dL)               | 8.30~10.98         | 9.70±0.59       | 9.70~10.42          | 10.01±0.73      |
| RBC(×10 <sup>6</sup> /L) | 3.56~6.45          | 4.48±0.66       | 4.44~6.63           | 5.36±0.47       |
| MCV(fL)                  | 44.90~80.12        | 65.32±8.16      | 51.79~70.81         | 59.71±4.22      |
| MCH(pg)                  | 13.56~26.77        | 20.03±3.15      | 15.89~24.02         | 17.80±1.29      |
| RDW(%)                   | 12.64~28.15        | 16.50±3.33      | 13.60~24.36         | 15.76±1.78      |
| SI(μg/dL)                | 4.50~30.10         | 23.47±9.84      | 19.00~193.00        | 75.50±29.30     |
| SIBC(μg/dL)              | 278.00~496.00      | 393.00±40.47    | 256.00~470.00       | 338.00±40.11    |
| TS(%)                    | 0.93~8.71          | 6.20±2.50       | 5.60~56.10          | 22.54±8.30      |
| Ferritin(ng/mL)          | 1.20~11.50         | 7.44±3.30       | 11.35~97.00         | 34.27±22.12     |

注:Hb 表示血红蛋白;SI 表示血清铁;SIBC 表示血清铁结合能力;TS 表示转铁蛋白饱和度;Ferritin 表示铁元素

表 2 血液学指标鉴别 IDA 和 β-TT 的诊断价值[%(*n*/*n*)]

| 指数                                 | 灵敏度         | 特异度         | 阳性预测值       | 阴性预测值       | 约登指数 |
|------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| Mentzer 指数(Cut Off:β-TT<13,IDA>13) |             |             |             |             |      |
| β-TT                               | 98.0(49/50) | 82.0(41/50) | 84.5(42/50) | 97.6(41/42) | 80   |
| IDA                                | 82.0(41/50) | 98.0(49/50) | 98.0(49/50) | 84.5(42/50) | 80   |
| RBC 计数(Cut Off:β-TT>5,IDA<5)       |             |             |             |             |      |

续表 2 血液学指标鉴别 IDA 和  $\beta$ -TT 的诊断价值[% (n/n)]

| 指数                                                     | 灵敏度          | 特异度          | 阳性预测值       | 阴性预测值       | 约登指数 |
|--------------------------------------------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|------|
| $\beta$ -TT                                            | 94.0(47/50)  | 72.0(36/50)  | 77.0(47/61) | 92.3(36/39) | 66   |
| IDA                                                    | 72.0(36/50)  | 94.0(47/50)  | 92.3(36/39) | 77.0(47/61) | 66   |
| RDWI 指数(Cut Off: $\beta$ -TT<220,IDA>220)              |              |              |             |             |      |
| $\beta$ -TT                                            | 84.0(42/50)  | 76.0(38/50)  | 77.8(42/54) | 82.6(38/46) | 60   |
| IDA                                                    | 76.0(38/50)  | 84.0(42/50)  | 82.6(38/46) | 77.8(42/54) | 60   |
| Shine and Lal 指数(Cut Off: $\beta$ -TT<1 520,IDA>1 520) |              |              |             |             |      |
| $\beta$ -TT                                            | 100.0(50/50) | 10.0(5/50)   | 52.6(50/90) | 100.0(5/5)  | 10   |
| IDA                                                    | 10.0(5/50)   | 100.0(50/50) | 100.0(5/5)  | 52.6(50/90) | 10   |
| Srivastava 指数(Cut Off: $\beta$ -TT<3.7,IDA>3.7)        |              |              |             |             |      |
| $\beta$ -TT                                            | 86.0(43/50)  | 72.0(36/50)  | 75.4(43/57) | 83.7(36/43) | 58   |
| IDA                                                    | 72.0(36/50)  | 86.0(43/50)  | 83.7(36/43) | 75.4(43/57) | 58   |
| Green and King 指数(Cut Off: $\beta$ -TT<65,IDA>65)      |              |              |             |             |      |
| $\beta$ -TT                                            | 82.0(41/50)  | 74.0(37/50)  | 76.0(41/54) | 80.4(37/46) | 56   |
| IDA                                                    | 74.0(37/50)  | 82.0(41/50)  | 80.4(37/46) | 76.0(41/54) | 56   |
| Sirdah 指数(Cut Off: $\beta$ -TT<27,IDA>27)              |              |              |             |             |      |
| $\beta$ -TT                                            | 86.0(43/50)  | 80.0(40/50)  | 81.1(43/53) | 85.1(40/47) | 66   |
| IDA                                                    | 80.0(40/50)  | 86.0(43/50)  | 85.1(40/47) | 81.1(43/53) | 66   |
| Ehsani 指数(Cut Off: $\beta$ -TT<15,IDA>15)              |              |              |             |             |      |
| $\beta$ -TT                                            | 96.0(48/50)  | 72.0(36/50)  | 77.4(48/62) | 94.7(36/38) | 68   |
| IDA                                                    | 86.0(43/50)  | 66.0(33/50)  | 71.6(43/60) | 82.5(33/40) | 52   |
| England and Fraser 指数(Cut Off: $\beta$ -TT<0,IDA>0)    |              |              |             |             |      |
| $\beta$ -TT                                            | 66.0(33/50)  | 84.0(42/50)  | 80.5(33/41) | 71.2(42/59) | 50   |
| IDA                                                    | 84.0(42/50)  | 66.0(33/50)  | 71.2(42/59) | 80.5(33/41) | 50   |
| Ricerca 指数(Cut Off: $\beta$ -TT<4.3,IDA>4.3)           |              |              |             |             |      |
| $\beta$ -TT                                            | 100.0(50/50) | 14.0(7/50)   | 53.8(50/93) | 100.0(7/7)  | 14   |
| IDA                                                    | 14.0(7/50)   | 100.0(50/50) | 100.0(7/7)  | 53.8(50/93) | 14   |
| MDHL 密度(Cut Off: $\beta$ -TT>1.62 ,IDA<1.62)           |              |              |             |             |      |
| $\beta$ -TT                                            | 76.0(38/50)  | 60.0(30/50)  | 65.5(38/58) | 71.4(30/42) | 36   |
| IDA                                                    | 60.0(30/50)  | 76.0(38/50)  | 71.4(30/42) | 65.5(38/58) | 36   |
| MCHD 密度(Cut Off: $\beta$ -TT>0.304 6 ,IDA<0.304 6)     |              |              |             |             |      |
| $\beta$ -TT                                            | 78.0(39/50)  | 28.0(14/50)  | 52.0(39/75) | 56.0(14/25) | 6    |
| IDA                                                    | 28.0(14/50)  | 78.0(39/50)  | 56.0(14/25) | 52.0(39/75) | 6    |

3 讨 论

IDA 和  $\beta$ -TT 是临床儿科最常遇到的 2 种小细胞性贫血,由于 2 种疾病在病因、治疗方法和预后等方面完全不同,因此鉴别诊断 IDA 和  $\beta$ -TT 具有重要的临床意义<sup>[12]</sup>。迄今为止,研究者们靠全血细胞计数指标进行不同的数学公式运算对 IDA 和  $\beta$ -TT 进行鉴别,但未能找出高灵敏度和特异度的鉴别指标,RBC 计数曾被认为是一个很有价值的鉴别指标<sup>[13-14]</sup>。本研究对 100 例小细胞性贫血患儿进行 RBC 计数检测,虽然灵敏度为 93.9%,但特异度仅为 71.2%,约登指数为 65.1%,因此仅靠 RBC 计数指标鉴别 IDA 和  $\beta$ -TT 不是非常可靠。FERRARA 等<sup>[15]</sup>研究结果显示,1.8~7.5 岁的 458 例中度小细胞性贫血患儿中 RDW 鉴别 IDA 和  $\beta$ -TT 的灵敏度最高,为 78.9%;England and Fraser 指数有最高的特异度和约登指

数,分别为 99.1%和 64.2%;Green and King 指数的诊断效能最高,为 80.2%。ALFADHLI 等<sup>[16]</sup>对小细胞性贫血患者的 9 种鉴别指标进行比较,并用约登指数衡量其有效性,发现 England and Fraser 指数鉴别 IDA 和  $\beta$ -TT 的约登指数最高(98.2%),而 Shine and Lal 指数则无法区别小细胞性贫血类型。本研究结果显示,Mentzer 指数鉴别 IDA 和  $\beta$ -TT 有最高的约登指数为 80.5%,Shine and Lal 指数和 MCHD 的约登指数最低,分别为 10.4%和 5.9%。EHSANI 等<sup>[17]</sup>研究报道,以约登指数作为判断标准评判 IDA 和  $\beta$ -TT 的鉴别指标,Mentzer 指数的约登指数最高,为 90.1%,其次是 Ehsani 指数,为 85.5%,此研究中 Mentzer 和 Ehsani 指数能分别正确鉴别诊断 94.7%和 92.9%的患者,且这 2 个公式也很容易计算。该研究结果与本研究结果一致。

本研究结果显示,鉴别 IDA 和  $\beta$ -TT 的指标其精确度均未能达到 100%,Ricerca 指数和 Shine and Lal 指数灵敏度最高,为 100%,但其正确鉴别 IDA 和  $\beta$ -TT 特异度较低,分别为 14.5%和 10.4%。本研究结果表明,这些指标均不能作为鉴别 IDA 和  $\beta$ -TT 的筛选指标,会导致大量的假阴性结果。Ehsani 指数灵敏度最低,为 66.4%,但 England and Fraser 指数和 Ehsani 指数的特异度最高,分别为 84.0%和 85.5%。本研究结果显示,Mentzer 公式指数的 PPV 最高,为 84.5%,Shine and Lal 指数和 Ricerca 指数的 PPV 最低,分别为 52.6%和 53.8%,Shine and Lal 公式指数和 Ricerca 等公式指数的阴性预测值最高(100.0%),MCHD 的阴性预测值最低(56.0%)。另外,最高和最低约登指数分别为 Mentzer 指数(80.5%)和 MCHD(5.9%)。所以这些指标在灵敏度或特异度上均不能完全鉴别 IDA 和  $\beta$ -TT,但 Mentzer 指数具有较好的灵敏度、特异度、正确度,分别为 97.9%、82.6%、80.5%,表现出较好的诊断效能。所有指标按照判定诊断效能的约登指数从大到小依次为:Mentzer 指数>RBC 计数>Sirdah 指数>RDWI>Srivastava 指数>Green and King 指数>Ehsani 指数>England and Fraser 指数>MDHL 密度>Ricerca 指数>Shine and Lal 指数>MCHD 密度。

综上所述,以细胞计数指标为基础,计算 Mentzer 指数的方法有望成为鉴别 IDA 和  $\beta$ -TT 较容易计算和可靠的方法。

## 参考文献

- [1] MATIAS S L, MRIDHA M K, YOUNG R T. Prenatal and postnatal supplementation with lipid-based nutrient supplements reduces anemia and Iron deficiency in 18-month-old bangladeshi children: A Cluster-Randomized Effectiveness Trial[J]. J Nutr, 2018, 8(1): 15-18.
- [2] GUPTA P M, PERRINE C G, MEI Z G, et al. Iron, anemia, and Iron deficiency anemia among young children in the United States[J]. Nutrients, 2016, 8(6): 330-333.
- [3] HABIB M A, BLACK K, SOOFI S B, et al. Prevalence and predictors of Iron deficiency anemia in children under five years of age in Pakistan, a secondary analysis of National nutrition survey data 2011 — 2012[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0155051.
- [4] SCHOORL M, SCHOORL M, VAN PELT J, et al. Application of innovative hemocytometric parameters and algorithms for improvement of microcytic anemia discrimination[J]. Hematol Rep, 2015, 7(2): 52-55.
- [5] JAMEEL T, BAIG M, AHMED I. Differentiation of beta thalassemia trait from iron deficiency anemia by hematological indices[J]. Pak J Med Sci, 2017, 56 (3): 665-669.
- [6] CHATTERJEE T, CHAKRAVARTY A, CHAKRAVARTY S. Population screening and prevention strategies for thalassemias and other hemoglobinopathies of eastern India: experience of 18,166 cases[J]. Hemoglobin, 2015, 39(6): 384-388.
- [7] VEHAPOGLU A, OZGURHAN G, DEMIR A D, et al. Hematological indices for differential diagnosis of Beta thalassemia trait and Iron deficiency anemia[J]. Anemia, 2014, 11(3): 576-638.
- [8] BRANCALEONI V, DI PIERRO E, MOTTA I, et al. Laboratory diagnosis of thalassemia[J]. Int J Lab Hematol, 2016, 38(Suppl 1): 32-40.
- [9] SINGH S A, SARANGI S, APPIAH-KUBI A. Hb Adana (HBA2 or HBA1; c. 179G > A) and alpha thalassemia: Genotype-phenotype correlation[J]. Pediatr Blood Cancer 2018, 5(11): e27220.
- [10] CHEN Y M, TIAN J H, GENG J H, et al. A computer program for receiver operation characteristic curve analysis and diagnostic cut-off choice[J]. Chin J Med Imaging Technol, 2004, 20(4): 614-617.
- [11] PORNPRASERT S, PANYA A, PUNYAMUNG M, et al. Red cell indices and formulas used in differentiation of  $\beta$ -thalassemia trait from Iron deficiency in Thai school children[J]. Hemoglobin, 2014, 38(4): 258-261.
- [12] BUTTARELLO M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? [J]. Int J Lab Hematol, 2016, 38(Suppl 1): 123-132.
- [13] BORDBAR E, TAGHIPOUR M, ZUCCONI B E. Reliability of different RBC indices and formulas in discriminating between  $\beta$ -Thalassemia minor and other microcytic hypochromic cases [J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2015, 7(1): e2015022.
- [14] HOTL T, HOANG N T T, LEE J. Determining mean corpuscular volume and red blood cell count using electrochemical collision events [J]. Biosens Bioelectron, 2018, 7(1): 155-159.
- [15] FERRARA M, CAPOZZI L, RUSSO R, et al. Reliability of red blood cell indices and formulas to discriminate between beta thalassemia trait and Iron deficiency in children[J]. Hematology, 2010, 15(2): 112-115.
- [16] ALFADHLI S M, AL-AWADHI A M, ALKHALDI D. Validity assessment of nine discriminant functions used for the differentiation between Iron deficiency anemia and thalassemia minor[J]. J Trop Pediatr, 2007, 53 (2): 93-97.
- [17] EHSANI M A, SHAHGHOLI E, RAHIMINEJAD M S, et al. A new index for discrimination between Iron deficiency anemia and beta-thalassemia minor: results in 284 patients[J]. Pak J Biol Sci, 2009, 12(5): 473-475.