

# ROC 曲线分析血红蛋白 HbA<sub>2</sub> 和红细胞参数对产前地中海贫血筛查的价值

李付广\* 谢小雷 李敏婷 潘秀锋 尹卫国

(广州医科大学附属清远医院/清远市人民医院 分子诊断中心, 广东 清远 511500)

**【摘要】** 目的 探讨妊娠期血红蛋白 HbA<sub>2</sub> 和红细胞参数(MCV、MCH、MCHC)在产前地中海贫血(以下简称地贫)筛查中的价值,优化实验室产前地贫筛查指标最佳截断值,提高产前地贫筛查的准确性。**方法** 收集2019年1月至2022年6月来清远市人民医院就诊的1342例孕妇血红蛋白 HbA<sub>2</sub>、红细胞参数和地贫基因诊断资料,通过受试者工作特征曲线(ROC)分析 HbA<sub>2</sub>、MCV、MCH、MCHC 对不同类型地中海贫血的诊断效能和最佳截断值。**结果** 1342例孕妇产地贫基因诊断异常873例,其中 $\alpha$ 地贫625例(71.59%), $\beta$ 地贫206例(23.60%), $\alpha$ 复合 $\beta$ 地贫42例(4.81%)。ROC分析 HbA<sub>2</sub>、MCV、MCH、MCHC 单项指标对 $\alpha$ 地贫诊断价值各不相同,其曲线下面积(AUC)分别为0.775,0.958,0.871,0.835,最佳截断值分别为2.45%、82.45fl、27.55pg和319.5g/L,四指标联合对 $\alpha$ 地贫具有较高诊断价值(AUC=0.998);HbA<sub>2</sub>、MCV、MCH、MCHC对 $\beta$ 地贫均具有较高诊断价值,其AUC分别为1.000,0.999,0.987,0.928,最佳截断值分别为3.55%、80.10fl、25.10pg、319.5g/L,联合筛查同样具有较高诊断价值(AUC=1.000)。**结论** MCV对 $\alpha$ 地贫诊断效能较HbA<sub>2</sub>、MCH、MCHC高,联合筛查具有更高诊断价值,HbA<sub>2</sub>对中间型 $\alpha$ 地贫具有较好的诊断价值,对于标准型和静止型 $\alpha$ 地贫筛查应联合红细胞参数共同分析;HbA<sub>2</sub>、MCV、MCH、MCHC对 $\beta$ 地贫、 $\alpha$ 复合 $\beta$ 地贫均具有较高诊断价值,HbA<sub>2</sub>可作为 $\beta$ 地中海贫血筛查的单独指标,联合筛查具有更高敏感度和特异度。

**【关键词】** ROC曲线;地中海贫血;血红蛋白A<sub>2</sub>;红细胞参数

**【中图分类号】** R714.54 **【文献标识码】** A

## The value of hemoglobin HbA<sub>2</sub> and erythrocyte parameters in prenatal thalassemia screening by using ROC

Li Fuguang, Xie Xiaolei, Li Minting, Pan Xiufeng, Yin Weiguo.

(Center for Molecular Diagnostics, Qingyuan Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Qingyuan People's Hospital, Qingyuan, Guangdong 511518, China)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the value of hemoglobin HbA<sub>2</sub>, mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH) and mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) in prenatal thalassemia screening, optimize the best cutoff value of prenatal thalassemia screening indicators in our laboratory to improve the accuracy of prenatal thalassemia screening. **Methods** The hemoglobin HbA<sub>2</sub>, erythrocyte parameters including MCV, MCH, MCHC and thalassemia gene diagnosis results of 1342 pregnant women were collected from January 2019 to June 2022 in Qingyuan people's hospital. The diagnostic efficacy and optimal cut-off values of HbA<sub>2</sub>, MCV, MCH and MCHC for different types of thalassemia were analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** Among 1342 pregnant women, 873 cases were positive for thalassemia gene diagnosis, including 625 cases of  $\alpha$ -thalassemia (71.59%), 206 cases of  $\beta$ -thalassemia (23.60%), and 42 cases of  $\alpha$ -combined  $\beta$ -thalassemia

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2024.04.005

\* 通信作者:李付广, E-mail: fuguang082@163.com

(4.81%)。ROC analysis showed that HbA<sub>2</sub>, MCV, MCH, and MCHC had different diagnostic values for  $\alpha$ -thalassemia, the area under the curve (AUC) were 0.775, 0.958, 0.871, 0.835, and the optimal cut-off values were 2.45%, 82.45fl, 27.55pg, 319.5g/L. The combination of the four indicators had a high diagnostic value for  $\alpha$ -thalassemia (AUC=0.998). HbA<sub>2</sub>, MCV, MCH and MCHC had high diagnostic value for  $\beta$ -thalassemia, The AUC of HbA<sub>2</sub>, MCV, MCH and MCHC were 1.000, 0.999, 0.987 and 0.928, and the optimal cut-off values were 3.55%, 80.10fl, 25.10pg and 319.5g/L, combined screening also had a higher diagnostic value (AUC=1.000). **Conclusion** The diagnostic efficacy of MCV for  $\alpha$ -thalassemia is relatively higher than that of HbA<sub>2</sub>, MCH and MCHC. Combined screening has a higher diagnostic value. HbA<sub>2</sub> has better diagnostic value for  $\alpha$ -thalassemia intermediate, but not for  $\alpha$ -thalassemia minor and static-type  $\alpha$ -thalassemia. HbA<sub>2</sub>, MCV, MCH and MCHC have high diagnostic value for  $\beta$ -thalassemia and  $\alpha$  compound  $\beta$  thalassemia. HbA<sub>2</sub> can be used as an independent indicator for  $\beta$  thalassemia screening, and combined with erythrocyte parameters has higher sensitivity and specificity.

**【Key words】** Receiver operating characteristic curve; Thalassemia; HbA<sub>2</sub>; Erythrocyte parameters

地中海贫血(thalassemia, 地贫)是一种因珠蛋白肽链基因突变或缺失所致的常染色体单基因隐性遗传病,根据珠蛋白链合成不足可以分为 $\alpha$ 地中海贫血( $\alpha$ -thalassemia,  $\alpha$ 地贫)与 $\beta$ 地中海贫血( $\beta$ -thalassemia,  $\beta$ 地贫), $\alpha$ 地贫又可以分为静止型、标准型、中间型和重型, $\beta$ 地贫可以分为标准型、中间型和重型<sup>[1]</sup>。地贫高发于我国广东、广西、云南、海南等南方地区,其中广东地区育龄人群地贫基因携带率约为16.83%<sup>[2]</sup>,由于该病存在明显种族和地域性差异,且尚无成熟根治方法,筛查预防仍是主要手段,因此建立适合本地区的筛查标准尤为重要<sup>[3]</sup>。本研究拟通过ROC曲线分析妊娠期血红蛋白HbA<sub>2</sub>和红细胞参数对不同类型地贫的诊断效能,优化本实验室妊娠期地中海贫血筛查的最佳截断值,以提高产前地中海贫血筛查的准确性,为临床提供参考依据。

## 1 对象和方法

1.1 观察对象 回顾性分析2019年1月至2022年6月来清远市人民医院就诊的1342例孕妇资料,以地贫基因为标准,未见异常者为正常对照组,地贫基因诊断异常者为实验组。纳入标准是常规产检孕妇且均进行了血红蛋白电泳、血细胞分析及地中海贫血基因检测,排除标准为缺铁性贫血、铁粒幼细胞贫血、慢性贫血以及确诊为其他血液病的患者。本研究经清远市人民医院医学伦理委员会审核通过,审

批号:IRB-2020-049。

1.2 红细胞参数分析 全自动血细胞分析仪检测红细胞参数,仪器及操作规程进行严格质量控制,观察指标为MCV、MCH、MCHC水平,初步将MCV<82fl、MCH<27pg、MCHC<316g/L判读为阳性。

1.3 血红蛋白电泳分析方法 采用法国Sebia Capillarys 2全自动毛细管电泳仪对血红蛋白进行检测,操作严格按说明书进行,主要观察指标为HbA<sub>2</sub>,HbA<sub>2</sub><2.5%初步判断为 $\alpha$ 地中海贫血,HbA<sub>2</sub>>3.5%初步判断为 $\beta$ 地中海贫血。

1.4 地中海贫血基因型检测 地中海贫血采用Gap-PCR法和PCR反向斑点杂交法分别检测 $\alpha$ 缺失型-SEA、 $-\alpha^{3.7}$ 、 $-\alpha^{4.2}$ 和 $\alpha$ 突变型 $\alpha^{CS}$ 、 $\alpha^{QS}$ 、 $\alpha^{WS}$ ,以及 $\beta$ 地中海贫血41-42M、654M、-28M、71-72M、17M、IVS-I-1M、IVS-I-5M、27/28M、43M、-29M、-30M、31M、32M、EM、14-15M、IntM和CAPM等17种突变类型; $\delta$ 地中海贫血采用Sanger测序检测 $\delta$ 珠蛋白基因的单核苷酸变异。

1.5 统计学分析 利用SPSS25.0软件对数据进行统计分析,通过受试者工作特征曲线(ROC)对血红蛋白HbA<sub>2</sub>和红细胞参数MCV、MCH、MCHC对不同类型地贫的诊断效能进行分析,并利用logistic回归结合ROC曲线对血红蛋白HbA<sub>2</sub>和红细胞参数联合诊断地贫的效能进行分析,计算曲线下面积(AUC)和约登指数,确定最佳截断值,并计算其敏感度和特异度。

## 2 结果

2.1 地贫基因检测结果 1342例样本进行 $\alpha$ 及 $\beta$ 地贫基因检测,469例未见基因检测异常,873例诊断异常;其中 $\alpha$ 地贫625例(71.59%), $\beta$ 地贫206例(23.60%), $\alpha$ 复合 $\beta$ 地贫42例(4.81%); $\alpha$ 地贫中静止型218例(34.88%),标准型378例(60.48%),中间型29例(4.12%);基因型检出方面, $\alpha$ 地贫中--SEA/ $\alpha\alpha$ 诊断率最高为371例(59.36%),其次是 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 125例(20.00%), $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 59例(9.44%); $\beta$ 地贫中206例均为标准型,检出率较高的基因型分别为41-42M型76例(36.89%)、654M型50例(24.27%)、-28M型28例(13.59%)、17M型27例(13.11%), $\alpha$ 复合 $\beta$ 地贫组中1例为 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ 三种地贫基因--SEA/ $\alpha\alpha$ 、 $\beta$ 654M/ $\beta$ N、HBD:c.-127T>C复合杂合突变,血红蛋白HbA<sub>2</sub>为2.6%。具体检测结果详见表1。

2.2 红细胞参数和血红蛋白电泳结果 1342例样本根据地贫基因诊断结果分为正常对照组、 $\alpha$ 地贫组、 $\beta$ 地贫组和 $\alpha$ 复合 $\beta$ 地贫组,各组血红蛋白HbA<sub>2</sub>、红细胞参数MCV、MCH、MCHC平均值和标准差结果如下表2。

表1 不同类型地贫基因分布

组别	例数(例)	百分比(%)
正常	469	34.95
静止型 $\alpha$ 地贫	218	16.24
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	125	9.31
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	59	4.40
$\alpha^{WS}/\alpha\alpha$	10	0.75
$\alpha^{CS}/\alpha\alpha$	17	1.27
$\alpha^{QS}/\alpha\alpha$	7	0.52
标准型 $\alpha$ 地贫	378	28.17
--SEA/ $\alpha\alpha$	371	27.65
$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	4	0.30
$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{4.2}$	2	0.15
$-\alpha^{4.2}/-\alpha^{4.2}$	1	0.07
中间型 $\alpha$ 地贫	29	2.16
--SEA/ $-\alpha^{3.7}$	11	0.82
--SEA/ $-\alpha^{4.2}$	8	0.60
--SEA/ $\alpha^{CS}$	2	0.15
--SEA/ $\alpha^{WS}$	7	0.52
--SEA/ $\alpha^{QS}$	1	0.07
标准型 $\beta$ 地贫	206	15.35
$\beta$ 41-42M/ $\beta$ N	76	5.66
$\beta$ 654M/ $\beta$ N	50	3.73
$\beta$ -28M/ $\beta$ N	28	2.09
$\beta$ 17M/ $\beta$ N	27	2.01
$\beta$ EM/ $\beta$ N	11	0.82
$\beta$ 71-72M/ $\beta$ N	6	0.45
$\beta$ 14-15M/ $\beta$ N	2	0.15
$\beta$ 43M/ $\beta$ N	3	0.22
$\beta$ -29M/ $\beta$ N	2	0.15
$\beta$ IntM/ $\beta$ N	1	0.07
$\alpha$ 复合 $\beta$ 地贫	42	3.13
合计	1342	100.00

表2 不同地中海贫血HbA<sub>2</sub>、MCV、MCH、MCHC筛查结果

组别	HbA <sub>2</sub> (%, $\bar{x}\pm s$ )	MCV(fl, $\bar{x}\pm s$ )	MCH(pg, $\bar{x}\pm s$ )	MCHC(g/L, $\bar{x}\pm s$ )
正常对照	2.65 $\pm$ 0.28	89.08 $\pm$ 4.69	29.31 $\pm$ 2.23	329.01 $\pm$ 9.14
$\alpha$ 地贫组	2.32 $\pm$ 0.35	73.52 $\pm$ 7.85	24.37 $\pm$ 3.54	315.16 $\pm$ 11.56
静止型	2.45 $\pm$ 0.23	82.51 $\pm$ 3.73	26.58 $\pm$ 1.87	317.90 $\pm$ 8.82
标准型	2.32 $\pm$ 0.22	68.92 $\pm$ 4.40	23.44 $\pm$ 3.64	314.87 $\pm$ 11.81
中间型	1.31 $\pm$ 0.68	65.84 $\pm$ 5.38	19.82 $\pm$ 1.58	298.34 $\pm$ 11.85
$\beta$ 地贫组	5.31 $\pm$ 0.59	66.59 $\pm$ 6.94	21.15 $\pm$ 1.84	311.64 $\pm$ 8.09
$\alpha$ 复合 $\beta$ 地贫	5.50 $\pm$ 0.27	69.87 $\pm$ 5.29	22.14 $\pm$ 1.88	308.5 $\pm$ 8.65

2.3 红细胞参数和HbA<sub>2</sub>筛查不同类型地贫ROC曲线分析 以地贫基因诊断为金标准,将静止型 $\alpha$ 地贫、标准型 $\alpha$ 地贫、中间型 $\alpha$ 地贫、 $\beta$ 地贫、 $\alpha$ 复合 $\beta$ 地贫的各筛查指标分别与正常对照组进行比较,以1-特异性为横坐标,敏感度为纵坐标,绘制HbA<sub>2</sub>、红细胞参数的ROC曲线(图1),分别计算特异度和敏感度。各组HbA<sub>2</sub>、红细胞参数的ROC曲线下面积(AUC)、最佳截断值、敏感度和特异性。ROC曲线分析结果显示血红蛋白HbA<sub>2</sub>和红细胞参数MCV、MCH、MCHC单项指标对 $\alpha$ 地贫诊断

价值各不相同,其曲线下面积(AUC)分别为0.775,0.958,0.871,0.835,最佳截断值分别为2.45%、82.45fl、27.55pg和319.5g/L;HbA<sub>2</sub>和红细胞参数MCV、MCH、MCHC四指标联合对 $\alpha$ 地贫诊断价值更高(AUC=0.998);HbA<sub>2</sub>、MCV、MCH、MCHC对 $\beta$ 地贫均具有较高诊断价值,其AUC分别为1.000,0.999,0.987,0.928,最佳截断值分别为3.55%、80.10fl、25.10pg、319.5g/L,联合筛查同样具有较高诊断价值(AUC=1.000)(详见表3)。

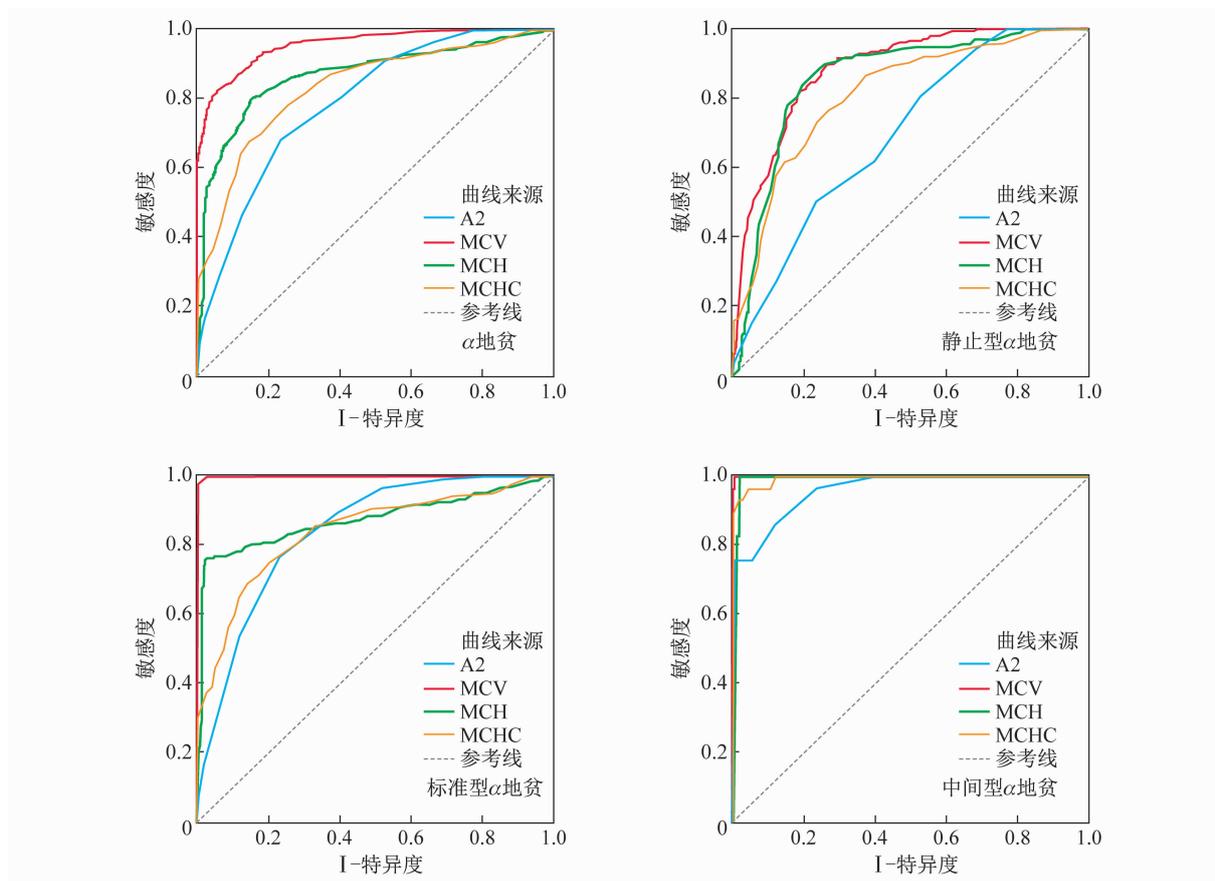


图 1 HbA<sub>2</sub>、MCV、MCH、MCHC 对 α 地贫及各亚型诊断的 ROC 曲线图

表 3 HbA<sub>2</sub>、MCV、MCH、MCHC 对不同类别地中海贫血筛查效果的 ROC 曲线分析

地贫类型	MCV			MCH			MCHC			Hb A <sub>2</sub>			四指标联合						
	AUC	截断值 (fl)	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	截断值 (pg)	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	截断值 (g/L)	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	敏感度 (%)	特异度 (%)				
α 地贫	0.958	82.45	82.6	94.2	0.871	27.55	80.3	84.4	0.835	319.5	67.7	85.5	0.775	2.45	68.3	76.5	0.998	92.8	93.0
静止型	0.882	86.65	89.0	74.0	0.857	28.05	85.8	78.5	0.813	323.5	76.1	73.3	0.698	2.65	80.3	47.5	0.944	90.4	85.5
标准型	0.999	77.75	97.9	99.4	0.870	24.90	76.2	97.0	0.836	321.5	74.9	79.5	0.836	2.45	76.5	76.5	1.000	98.9	99.4
中间型	1.000	77.20	100.0	99.6	0.994	22.95	100.0	98.1	0.993	312.5	96.0	95.5	0.961	2.05	75.9	99.6	1.000	100.0	99.8
β 地贫	0.999	80.10	99.0	98.1	0.987	25.10	97.1	96.6	0.928	319.5	89.3	85.5	1.000	3.55	98.1	99.4	1.000	100.0	99.6
α 复合 β 地贫	0.999	79.20	100.0	98.7	0.981	25.95	100.0	94.9	0.960	319.5	95.2	85.5	1.000	4.30	100.0	100.0	1.000	100.0	99.8

### 3 讨论

地中海贫血的显著特征为小细胞低色素以及血红蛋白改变,实验室地中海贫血筛查主要以血红蛋白 HbA<sub>2</sub> 和红细胞 MCV、MCH、MCHC 为主要分析指标<sup>[1,3]</sup>,然而受仪器设备、试验方法等诸多因素影响,各参数尚难制定统一的正常参考值<sup>[4]</sup>,如 MCV 诊断地贫的最佳截断值从 77.8 fl 至 84.5 fl 不等<sup>[5-7]</sup>,HbA<sub>2</sub> 筛查 α 地贫的最佳截断值从 2.35%

到 2.85% 不尽相同<sup>[3,8,9]</sup>,清远作为广东地贫高发区之一,亟需制定一个适合本地的筛查标准,提高产前地中海贫血筛查效率。

本研究回顾性分析了 1342 例孕妇地中海贫血筛查和基因诊断数据,结果基因诊断 α 地贫 625 例,其中静止型 218 例(34.88%),标准型 378 例(60.48%),中间型 29 例(4.12%),说明清远地区 α 地贫以标准型为主,基因型又以 -SEA/αα 为主(27.65%);从 α 地贫静止型、标准型和中间型三种类型分布比例

来看,本研究与广东其它地区研究的 38.4%、60.9%和 0.6%基本一致<sup>[3,9]</sup>,中间型比例偏高,可能跟人群地域性、纳排标准以及样本量有关。

ROC 曲线是目前最常用的诊断实验评价工具,可用于地中海贫血筛查指标诊断效能的评价,曲线下面积(AUC)越大诊断效能越高,AUC 在 0.5~0.7 时,实验诊断效能较低;在 0.7~0.9 时,具有一定诊断效能;在 0.9 以上时,实验具有较高诊断效能<sup>[10]</sup>。 $\alpha$ 地贫是由于 $\alpha$ 珠蛋白肽链的合成受到部分或完全抑制导致血红蛋白合成不足而引发的遗传性溶血性贫血,呈常染色体隐性遗传,红细胞参数呈小细胞低色素性改变(MCV<80 fl 和/或 MCH<27 pg),血红蛋白组成分析将显示 HbA<sub>2</sub> 下降<sup>[11]</sup>。本研究中 ROC 曲线分析显示,MCH、MCH 和 HbA<sub>2</sub> 单指标对 $\alpha$ 地贫虽具有一定的诊断性能,但整体诊断效能均不高(AUC<0.9);MCV 对 $\alpha$ 地贫诊断相对效能较好(AUC=0.958),最佳截断值为 82.45 fl,敏感度和特异度分别为 82.6%和 94.2%,红细胞参数和 HbA<sub>2</sub> 联合诊断 $\alpha$ 地贫效能最高(AUC=0.998),敏感度和特异度为 92.8%和 93.0%。需要强调的是本研究旨在分析血细胞参数和 HbA<sub>2</sub> 各指标的诊断效能,未以血细胞参数作为初筛条件进行序贯筛查,因此 HbA<sub>2</sub> 对 $\alpha$ 地贫的诊断效能较低。

不同类型 $\alpha$ 地中海贫血筛查指标分析,HbA<sub>2</sub> 对静止型、标准型和中间型 $\alpha$ 地贫诊断的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.698、0.836 和 0.961,与庄倩梅等人报道 HbA<sub>2</sub> 对三种 $\alpha$ 地贫诊断效能的 0.499、0.731 和 0.956 相近<sup>[12]</sup>,分析发现随着 $\alpha$ 地贫临床表现严重程度的增加 HbA<sub>2</sub> 对其诊断效能也越好。静止型 $\alpha$ 地贫的 ROC 曲线分析显示,MCV、MCH、MCHC 和 HbA<sub>2</sub> 单项指标诊断效能均不高(AUC<0.9),而联合筛查具有较高诊断效能(AUC=0.944),因此对静止型 $\alpha$ 地中海贫血筛查应以多指标联合筛查为宜。对于标准型 $\alpha$ 地贫诊断效能的 ROC 曲线分析显示,MCH、MCHC 和 HbA<sub>2</sub> 三个单指标 ROC 曲线面积较静止型有所上升,但整体诊断效能仍然不够理想(AUC<0.9),而 MCV 单项指标及联合多指标筛查诊断效能均较高

(AUC>0.9);对于中间型 $\alpha$ 地中海贫血筛查,MCV、MCH、MCHC 和 HbA<sub>2</sub> 单项指标及联合筛查均具有较高的诊断效能(AUC>0.9)。因此,MCV、MCH、MCHC 和 HbA<sub>2</sub> 对静止型 $\alpha$ 地贫诊断效能不高,应联合多指标进行分析;MCV 单指标以及联合多指标对标准型和中间型 $\alpha$ 地贫均具有较好的诊断效能,HbA<sub>2</sub> 对标准型和中间型 $\alpha$ 地贫具有一定的诊断效能,但对静止型 $\alpha$ 地贫诊断效能较差,不建议作为单独筛查指标,应该联合血细胞参数共同进行,为最大限度降低 $\alpha$ 地贫漏诊率,HbA<sub>2</sub> 最佳截断值参考静止型定为 2.65%,这一结果与省内其他结果基本一致<sup>[3,9]</sup>。

$\beta$ 地贫是由于 $\beta$ 珠蛋白基因突变,导致相应珠蛋白肽链合成减少,过剩的 $\alpha$ 珠蛋白肽链与 $\delta$ 珠蛋白结合,导致 HbA<sub>2</sub>( $\alpha 2\delta 2$ )升高,故 HbA<sub>2</sub> 是诊断 $\beta$ 地贫较有价值的指标<sup>[13]</sup>。本研究同样也证实 $\beta$ 地贫患者 HbA<sub>2</sub> 水平显著高于正常人,ROC 曲线分析显示,HbA<sub>2</sub> 对 $\beta$ 地贫具有较高的诊断价值(AUC=0.999),最佳截断值为 3.55%,敏感度和特异度分别为 98.1%和 99.4%,与何天文等报道 HbA<sub>2</sub> 诊断 $\beta$ 地贫最佳截断值的 3.45%相近<sup>[14]</sup>。HbA<sub>2</sub> 诊断 $\alpha$ 复合 $\beta$ 型地贫也具有非常好预测价值(AUC=1.000),最佳截断值 4.30%,比庄倩梅等报道的截断值 3.90%略高,可能与 $\alpha$ 复合 $\beta$ 型地贫样本量少有关;联合 MCV、MCH、MCHC、HbA<sub>2</sub> 诊断 $\beta$ 地贫和 $\alpha$ 复合 $\beta$ 型地贫均具有较好预测价值(AUC=0.999),敏感度均为 100%,特异度分别为 99.6%和 99.8%,因此,HbA<sub>2</sub> 升高可以单独作为 $\beta$ 地贫的诊断指标,联合筛查具有更高的敏感度和特异度。

罕见 $\delta$ 地贫分析,正常成人的 HbA<sub>2</sub> 是由两条 $\alpha$ 链和两条 $\delta$ 链组成( $\alpha 2\delta 2$ ),当 $\delta$ 珠蛋白基因(HBD, MIM#142000)发生突变会影响 $\delta$ 珠蛋白链的结构或表达,从而引起 HbA<sub>2</sub> 水平降低,因此,HbA<sub>2</sub> 水平降低不仅是 $\alpha$ 地贫的筛查指标,也是 $\delta$ 地贫的筛查指标<sup>[15]</sup>; $\beta$ 复合 $\alpha$ 地贫时 HbA<sub>2</sub> 水平升高,而当 $\beta$ 复合 $\delta$ 地贫基因突变时 HbA<sub>2</sub> 基本维持在正常范围<sup>[16]</sup>。本报道一例罕见 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ 地贫基因--SEA/ $\alpha\alpha$ 、 $\beta 654M/\beta N$ 、HBD:c.-127T>C 复合杂合突变携带者,其 $\delta$ 地贫基因 c.-127T>C 突变在中国

人群 HBD 基因变异样本中检出率为 57.0%~82.0%,突变位点位于  $\delta$  球蛋白基因高度保守的核心序列区(GATA-1),主要通过影响转录因子 GATA-1 与 HBD 基因启动子区的结合,从而引起球蛋白基因表达下降<sup>[16,17]</sup>,但是当  $\delta$  地贫与  $\beta$  地贫复合杂合时,HbA<sub>2</sub> 水平未见明显升高,本报道患者血红蛋白 HbA<sub>2</sub> 为 2.6%,与文献报道相符<sup>[15,17,18]</sup>,因此,当 HbA<sub>2</sub> 降低排除了  $\alpha$  地贫时还应考虑  $\delta$  地贫的可能,当  $\beta$  复合  $\delta$  地贫时 HbA<sub>2</sub> 水平保持正常,可能会导致  $\beta$  地贫筛查的漏诊,应高度重视。

本研究系统地分析了基于广东清远地区孕产妇人群的红细胞参数、血红蛋白 HbA<sub>2</sub> 和地贫基因诊断结果,利用 ROC 曲线分析了红细胞参数、血红蛋白 HbA<sub>2</sub> 对不同类型地贫的诊断效能,确定了本实验室地中海贫血筛查指标的最佳截断值,为本地区地贫产前筛查防控和遗传咨询提供了重要参考依据。

#### 参 考 文 献

- [1] 徐湘民,张新华,陈荔丽.地中海贫血预防控制操作指南[M].北京:人民军医出版社,2011.
- [2] YIN A, LI B, LUO M, et al. The prevalence and molecular spectrum of  $\alpha$ - and  $\beta$ -globin gene mutations in 14,332 families of Guangdong Province, China[J]. PLoS One, 2014,9(2):e89855.
- [3] 骆明勇,王雄虎,郭浩等.确定血红蛋白 A<sub>2</sub> 筛查  $\alpha$  地中海贫血临界值的方法探讨[J].中国产前诊断杂志(电子版),2016,8(2):1-4.
- [4] 刘勇,林晓英,黄燕等.MCV、MCH、RBC 脆性和 HbA<sub>2</sub> 在广东地区  $\alpha$ -地中海贫血筛查中的价值[J].中国实验血液学杂志,2020,28(5):1679-1682.
- [5] 刘秀丽,梁倩文,栾艺等.RDW、MCV、MCH 联合筛查区分缺铁性贫血和地中海贫血携带者的应用价值[J].中华临床实验室管理电子杂志,2022,10(4):199-203.
- [6] 陈雅斌,蒋燕成,陈紫萱等.ROC 曲线分析 MCV、MCH 筛查地中海贫血的价值[J].实验与检验医学,2017,35(5):746-748+751.
- [7] 贺江,郭永灿,王大望等.泸州地区孕妇地中海贫血基因型分布特征及血液学指标诊断价值分析[J].中国计划生育和妇产科,2024,16(2):96-100.
- [8] 蒙秀坚,陈秀勤,覃炜玲等.广西梧州地区地中海贫血基因突变类型及血红蛋白 A<sub>2</sub> 检测结果分析[J].广西医科大学学报,2022,39(6):970-974.
- [9] 陈丽莉,黎丽芬,朱学海等.ROC 曲线评估血红蛋白 A<sub>2</sub> 筛查东莞地区  $\alpha$ -地中海贫血的性能[J].海南医学,2020,31(11):1390-1393.
- [10] 谢屿平,曹颖平,祝先进等.血液学指标在中国福建地区  $\alpha$ -地中海贫血筛查中的价值[J].中国实验血液学杂志,2019,27(1):165-169.
- [11] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组. $\alpha$ -地中海贫血的临床实践指南[J].中华医学遗传学杂志,2020,37(3):235-242.
- [12] 庄倩梅,王耿,王元白等.联合检测 HbA<sub>2</sub> 和 HbF 对于筛查育龄人群地中海贫血突变携带者的价值[J].中华医学遗传学杂志,2022,39(1):16-20.
- [13] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组. $\beta$ -地中海贫血的临床实践指南[J].中华医学遗传学杂志,2020,37(3):243-251.
- [14] 何天文,余丽华,郭浩等.ROC 曲线分析血红蛋白 A<sub>2</sub> 筛查地中海贫血的价值[J].中国实验血液学杂志,2016,24(6):1828-1832.
- [15] 陈晓俊,江帆,周剑英等.中国广东人群  $\delta$  地中海贫血基因谱和血液学表型研究[J].中华检验医学杂志,2024,47(1):49-56.
- [16] CHAN NCN, WONG THY, CHENG KCK, et al. An Evaluation for the Causes of Reduced Hb A<sub>2</sub> and the Molecular Characterization of HBD Variants in Hong Kong [J]. Hemoglobin, 2021,45(6):387-391.
- [17] 钟良英,谢英俊,陈培松等.广东地区汉族产前人群  $\delta$  地贫基因的突变谱与血液学分析[J].中华医学杂志,2017,97(20):1580-1583.
- [18] TANG HS, WANG DG, HUANG LY, et al.  $\delta$ -Thalassemia with Complete Absence of Hb A<sub>2</sub> in a Chinese Family [J]. Hemoglobin, 2018,42(2):135-137.

(收稿日期:2024-08-21)

编辑:姚红霞