

探讨我国南方地区孕妇 β -地中海贫血的筛查标准

谢杏梅 周剑英 刘娜 李坚 李东至*

(广州市妇女儿童医疗中心 产前诊断中心, 广东 广州 510623)

【摘要】 目的 探讨地中海贫血(地贫)的常用筛查指标-平均红细胞体积(MCV) <80 fL 是否可用于怀孕妇女。**方法** 回顾性分析因 β -地贫而行产前诊断的449例孕妇的血液学检查资料。**结果** 449例孕妇中, MCV <80 fL者443例, 占98.7%; MCV >80 fL者6例, 占1.3%。6例 MCV >80 fL的孕妇 β -地贫基因均为-28(A $>$ G)突变, 占61例-28突变孕妇的9.8%。若筛查标准设为 MCH <27 pg, 449例 β -地贫基因携带者孕妇无一例漏诊。**结论** 如果在孕妇地贫筛查中单用 MCV <80 fL 作为筛选指标, 将会漏诊 β^+ -地贫。建议在地贫高发地区采用 MCH 作为孕妇产前筛查的指标。

【关键词】 β -地中海贫血; 筛查; 平均红细胞体积(MCV); 平均血红蛋白含量(MCH)

Studies on Screening Criteria for β -thalassemia Trait in Pregnancy in Southern China

Xie Xing-mei, Zhou Jian-ying, Liu Na, Li Dong-zhi*

(Prenatal Diagnostic Center, Guangzhou Maternal & Neonatal Hospital, Guangzhou Women & Children's Medical Center, Guangzhou Medical College, Guangdong, People's Republic of China)

【Abstract】 Objective To evaluate whether it is effective to use mean corpuscular volume (MCV) <80 fL as a screening test in the first step of screening for β -thalassemia trait for pregnant women in southern China. **Methods** The data of hematological testing in the first or second trimester of gestation of 449 pregnant women who underwent prenatal diagnosis for β -thalassemia were retrospectively reviewed. **Results** In the 449 β -thalassemia carriers, 6 (1.3%) had a MCV value >80 fL, ranging from 80.3 to 83.4 fL. All subjects having a normal MCV value carried the same -28 (A $>$ G) mutation, accounting for 9.8% (6/61) of the total number of mother with this mutation. If screening had been based on the mean corpuscular hemoglobin (MCH) <27 pg, all 449 pregnant women with β -thal trait would have been detected. **Conclusion** β^+ -thalassemia trait would have been missed if only an MCV cut-off value of <80 fL had been used for screening. We suggest that all pregnant women with an MCH of <27 pg rather than an MCV of <80 fL should be investigated further to confirm or exclude a diagnosis of β -thalassemia trait in southern China.

【Key words】 β -thalassemia; Screening; Mean corpuscular volume (MCV); Mean corpuscular hemoglobin (MCH)

地中海贫血(简称地贫)是世界范围的最常见的单基因遗传病之一。中国南方诸省为高发区,例如,广东省的 β 和 α 地贫的人群基因携带率分别是2.5%和4.2%,每年有超过160名的重型 β 地贫患儿出生^[1]。重型 β 地贫患儿需要终生输血治疗,常因大量输血引起的铁沉积并发症而夭折,因此属严

重的出生缺陷。地贫的血液学特征是小细胞低色素性贫血,临床上最常选用平均红细胞体积(MCV) <80 fL作为产前筛查的检测指标。本文探讨这一地贫筛查指标设定值是否也适用于怀孕妇女。

1 资料与方法

1.1 研究对象 为回顾性研究。研究对象为2004年1月至2010年1月,在本院产前诊断中心以 β -地

基金项目: 广东省卫生局(2008-ZDi-06)科研基金项目资助

* 通信作者: 李东至. E-mail: dongzhi3@yahoo.com.cn

贫为产前诊断指征行产前诊断的所有孕妇。

1.2 研究方法 β -地贫的筛查方法采用血常规和血红蛋白分析。产前诊断指征为地贫筛查夫妇双方均为 β -地贫的孕妇或曾生育过重型 β -地贫患儿的孕妇。收集孕妇的血常规和 β -地贫基因型资料,其中孕妇血常规2份,产前诊断取材当日检测及既往非妊娠时体格检查时检测。

2 结果

共计449例孕妇因 β -地贫行产前诊断(绒毛穿刺术或羊水穿刺术),产前诊断孕周平均18周(10~26周)。孕妇的 β -地贫基因突变类型见表1。

表1 449例孕妇 β -地贫基因型频率

突变类型	例数	比例(%)
Codons 41/42 (-TCTT)	200	44.5
IVS-II-654 (C>T)	122	27.2
-28 (A>G)	61	13.6
Codon 17 (A>T)	42	9.4
Codons 71/72 (+A)	11	2.4
Codons 27/28 (+C)	4	0.9
Codon 43 (G>T)	3	0.7
-29 (A>G)	3	0.7
其他突变	2	0.7
共计	449	100.0

分析449例孕妇的血常规资料,发现MCV<80 fL者443例,占98.7%;MCV>80 fL者6例(表2),占1.3%。6例MCV>80 fL的孕妇 β -地贫基因均为-28 (A>G)突变,占61例-28突变孕妇的9.8%。

表2 6例 β -地贫基因-28突变但MCV正常的孕妇相关血液参数

编号	1	2	3	4	5	6
年龄(岁)	26	28	32	25	26	32
Hb (g/dL)	10.6	11.6	11.9	11.6	10.0	12.1
MCV ^a (fL)	80.5	81.2	81.9	82.1	82.4	83.4
MCH ^a (pg)	25.5	24.8	26.6	26.0	26.0	26.5
MCVb ^b (fL)	75.5	74.2	75.0	74.6	77.9	—
MCH ^b (pg)	23.5	24.1	23.8	24.0	24.5	—

注:a为产前诊断当日;b为非妊娠时;—为资料缺失

3 讨论

大多数地贫的产前筛查都是从地贫基因携带者的鉴别开始,MCV作为筛查指标是一个非常有用

的参数。本文仅侧重于探讨孕妇的MCV值,因为国内地贫的产前筛查主要是在孕妇到医院产检时才开始的。如果孕妇筛查阳性,则要求筛查配偶;如果双方都筛查阳性,则进一步做鉴别 α -地贫和 β -地贫的检查;如果双方被确定为同一类型地贫的基因携带者,则实施产前诊断。

以MCV<80 fL为筛查标准一直以来在地贫高发地区被广泛使用,包括中国香港^[2]。本院的经验也证明,所有的 α^0 -地贫和 β^0 -地贫都能通过这一标准识别。但是本研究首次发现,如果沿用MCV<80 fL,一些 β^+ -地贫的孕妇携带者将会被漏诊,被漏诊者全部为 β^+ -地贫基因-28(A>G)突变携带者。在本地人群中,-28突变是5个 β -地贫最常见基因突变[CDs 41-42(-TCTT)、IVS-II-654(C>T)、-28(A>G)、CD17(A>T)和CDs 71-72(+A)]之一,后者占了所有 β 地贫携带者的95%。本研究中,-28突变孕妇占了整个 β -地贫产前诊断孕妇的13.6%。在-28突变的61例孕妇中,6例(9.8%)的MCV值>80 fL,范围从80.3~83.4 fL,这意味着若单单采用MCV<80 fL作为筛选指标的话,将会有6例高危妊娠被漏诊。

事实上,在本研究的449例孕妇病例中有87例其丈夫也为-28突变携带者,但后者无1例MCV>80 fL,这也证实了之前的观点^[3],即MCV<80 fL能检出所有非妊娠中国人群中的 β -地贫携带者。已有的研究证实^[4], β -地贫携带者的MCV值降低程度与地贫基因突变的严重程度直接相关, β^0 -地贫携带者的平均MCV值显著低于 β^+ -地贫携带者,不同 β^+ -地贫突变类型的MCV可有显著性差异,但 β^0 -地贫突变的MCV值相对恒定。妊娠后母体各系统发生生理性变化,血液系统也不例外,表现为 β -地贫基因携带者的MCV升高,平均升高2.3 fL。对于 β^0 -地贫携带者来说,妊娠引起的MCV升高达不到80 fL;但对于 β^+ -地贫携带者,如果仍然使用非妊娠人群的筛查标准,妊娠后MCV的增加值有可能影响孕妇的地贫筛查。

针对怀孕妇女,世界卫生组织(WHO)血红蛋白病工作组^[5]和英国血液病学标准委员会^[6]提议采用MCH<27 pg作为地贫筛查的切割值,阳性者再

进一步的检查以证实或排除 β -地贫的诊断。本研究也发现,如果筛查标准设为 $MCH < 27 \text{ pg}$,449例 β -地贫基因携带者孕妇无1例漏诊。因此,建议国内在开展孕期地贫筛查时采用MCH而非MCV作为筛查标准,以免漏诊少部分 β^+ -地贫基因携带者而造成重型地贫患儿的出生。当然,作为一个筛查试验,需要得到更大量的观察样本,以便进一步衡量其灵敏度和特异度等筛查指标。

参考文献

- [1] Xu XM, Zhou YQ, Luo GX, et al. The prevalence and spectrum of a and b thalassaemia in Guangdong Province: implications for the future health burden and population screening [J]. J Clin Pathol, 2004,57:517-522.
- [2] Chan LC, Ma SK, Chan AY, et al. Should we screen for globin gene mutations in blood samples with mean corpuscular volume (MCV) greater than 80 fL in areas with a high

prevalence of thalassaemia[J]? J Clin Pathol, 2001,54:317-320.

- [3] Ma ESK, Chan AYY, Ha SY, et al. Thalassemia screening based on red cell indices in the Chinese [J]. Haematologica, 2001,86:1310-1311.
- [4] Lewis D, Stockley RJ, Chanarin I. Changes in the mean corpuscular red cell volume in women with β -thalassaemia trait during pregnancy [J]. Br J Haematol,1982,50:423-425.
- [5] World Health Organization Working Group on Hemoglobinopathies. Guidelines for the control of hemoglobin disorders[R]. Geneva: World Health Organization. 1994.
- [6] British Committee for Standards in Haematology. Guideline. The laboratory diagnosis of haemoglobinopathies [J]. Br J Haematol, 1998,101:783-792.

编辑:邹刚

(收稿日期:2011-05-13)

读者·作者·编者

本刊对于稿件规范用语的要求

1. 摘要 论著性文章需附中、英文摘要,均为500字(词)以上。摘要必须包括目的、方法、结果(列出主要数据)、结论4部分,各部分冠以相应的标题。英文摘要应包括文题、文中所有作者姓名(汉语拼音)、单位名称、所在城市及邮政编码,其后加列国名。

2. 关键词 论著需分别在中、英文摘要后标引2~5个中、英文关键词。请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版《Index Medicus》中医学主题词表(MeSH)内所列的词。若无相应的词,可按下列方法处理:① 可选用直接相关的几个主题词进行组配;② 可根据树状结构表选用最直接的上位主题词;③ 必要时,可采用习用的自由词并列于最后。关键词中的缩写词应按MeSH表还原为全称,如“HbsAg”应标引为“乙型肝炎表面抗原”。关键词之间用“;”分隔,每个英文关键词首字母大写。

3. 医学名词和药物名称:医学名词以1989年及其以后由全国自然科学名词审定委员会审定并公布、科学出版社出版的《医学名词》和相关学科的名词为准,尚未公布者以人民卫生出版社所编《英汉医学词汇》为准。中文药物名称应使用化学工业出版社1995年出版的《中华人民共和国药典》或卫生部药典委员会编写的《中国药品通用名称》中的名称,英文药物名称则采用国际非专利药名,不用商品名。

4. 缩略语:文中尽量少用。必须使用时于首次出现处先列出其全称,然后括号注出中文缩略语或英文全称及其缩略语,后两者间用“,”分开。

5. 计量单位:执行国务院1984年2月颁布的《中华人民共和国法定计量单位》,并以单位符号表示,具体使用参照中华医学杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用(第3版)》一书。首次出现不常用法定计量单位时在括号内注明与旧制单位的换算关系。量的符号一律用斜体字母,如吸光度(旧称光密度)的符号为A。