

某地区 269 对夫妇珠蛋白生成障碍性贫血基因检测结果

张艳霞¹, 韩泽平^{2△} (1. 广东省妇幼保健院医学遗传中心, 广州 511442; 2. 广东省广州市番禺区中心医院检验科, 511400)

【摘要】 目的 对广州地区孕前人群进行珠蛋白生成障碍性贫血基因检测, 以指导规范的婚前检查、产前检查, 预防重症珠蛋白生成障碍性贫血患儿的出生。**方法** 采用琼脂糖凝胶电泳及 gap-PCR 方法对 2013 年 3~9 月来院进行孕前检查并且血常规平均红细胞体积(MCV)和(或)血红蛋白电泳初筛阳性的 269 对夫妇(共 538 例)进行珠蛋白生成障碍性贫血基因检测。**结果** 接受检测的 269 对夫妇中, α -珠蛋白生成障碍性贫血的检出率为 28.4%, β -珠蛋白生成障碍性贫血的检出率为 19.5%, 其中, 双方夫妇同为 α -珠蛋白生成障碍性贫血的检出率为 5.9%, 同为 β -珠蛋白生成障碍性贫血的检出率为 2.2%, 一方为 α -珠蛋白生成障碍性贫血, 另一方为 β -珠蛋白生成障碍性贫血或一方为 $\alpha\beta$ 复合珠蛋白生成障碍性贫血, 另一方正常的检出率为 4.5%。**结论** 育龄人群进行珠蛋白生成障碍性贫血检查, 对优生优育, 减轻社会及家庭的经济负担有重要的意义。

【关键词】 珠蛋白生成障碍性贫血; 基因检测; 婚前检查

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.16.008 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)16-2210-03

Analysis of thalassemia gene of 269 couples ZHANG Yan-xia¹, HAN Ze-ping^{2△} (1. Center of Medical Genetics, Guangdong Provincial Maternity and Child Care Hospital, Guangdong 511442, China; 2. Department of Laboratory, Panyu Center Hospital in Guangzhou, Guangdong 511400, China)

【Abstract】 Objective The pregnant population in Guangzhou area were detected in mediterranean anemia gene to guide and standardize the premarital examination, prenatal diagnosis, genetic counseling, high-risk prenatal diagnosis and prevent the birth of children with severe thalassemia. **Methods** 269 couples during the period from 2013 March to September, for examination before pregnancy and blood MCV(mean corpuscular volume) and/or hemoglobin electrophoresis screening positive(538 cases) were detected in mediterranean anemia gene by agarose gel electrophoresis and gap-PCR methods. **Results** 269 couples accepted detection, detection of alpha thalassemia was 28.4%, detection of beta thalassemia rate was 19.5%, among them, the couple for alpha thalassemia with detection rate was 5.9%, the same as the beta thalassemia detection rate was 2.2%, one for the alpha thalassemia, the other party or party for beta thalassemia alpha beta composite to poverty, the other normal detection rate was 4.5%. **Conclusion** Mediterranean anemia examination of reproductive population, has an important significance to eugenics and reduce the social and economic burden of the family.

【Key words】 thalassemia; gene detection; premarital checkups

珠蛋白生成障碍性贫血(又称地中海贫血)是广东、广西、海南等地区最为常见的单基因遗传病, 主要表现为慢性溶血性贫血。据报道, 20 世纪 90 年代, 广东地区 α -珠蛋白生成障碍性贫血的携带率为 8.3%、 β -珠蛋白生成障碍性贫血的携带率为 3.4%; 广西则分别为 15.2% 和 5.8%^[1-3]。为避免重型和中间型患者的出生, 规范化的婚前检查和产前检查构成了第一道防线。现将 2013 年 3~9 月来本院进行产前检查并以血常规平均红细胞体积(MCV)和(或)血红蛋白电泳初筛阳性的 269 对夫妇进行珠蛋白生成障碍性贫血基因检测结果, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 3~9 月来本院进行孕前检查并且血常规 MCV 和(或)血红蛋白电泳初筛阳性的 269 对夫妇(共 538 例), 年龄 18~45 岁。

1.2 检测方法 珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断缺失型 α -珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断采用 GAP-PCR 法检测——SEA、 $-\alpha^{3.7}$ 、 $-\alpha^{4.2}$ 三种常见缺失型, 非缺失型 α -珠蛋白生成障碍性贫血

基因诊断采用 PCR 结合反向斑点杂交法(RDB)检测 α CS、 α WS、 α QS 三种常见点突变。 β -珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断采用 PCR-RDB 方法, 检测 β 基因常见的 17 个突变及其正常序列: CD41-42M、IVS2-654M、-28M、CD17M、CD71-72M、 β EM、CD27-28M、-29M、CD14-15M、CD43M、IVS1-1M、IVS1-5M、IntM、-30M、CD31M、-32M、CAP, 诊断试剂由深圳亚能生物有限公司提供。

2 结果

2.1 α -珠蛋白生成障碍性贫血突变基因型结果 538 例受检者中, α -珠蛋白生成障碍性贫血基因突变检出 153 例, 占 28.4%; 其中 111 例为东南亚型, 占 72.5%; $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 静止型为 25 例, 占 16.3%; $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 静止型为 10 例, 占 6.5%, 见表 1。汇总近年广东地区文献报道 α -珠蛋白生成障碍性贫血突变基因型检出率, 并与本次结果作比较, 见表 2。由表 1、2 可见, 在本次受检的 538 例受检者中, 最常见的 α -珠蛋白生成障碍性贫血基因突变类型是 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 型, 其次是 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 型和 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 型和 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 型。

$\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 型。

表 1 α -珠蛋白生成障碍性贫血突变基因型结果					
突变基因型	<i>n</i>	构成比(%)	突变基因型	<i>n</i>	构成比(%)
— ^{SEA} / $\alpha\alpha$	111	72.5	— $\alpha^{\text{SEA}/3.7}$ / $\alpha\alpha$	2	1.3
— $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha$	25	16.3	$\alpha\alpha/\alpha^{\text{WS}}$ α	2	1.3

续表 1 α -珠蛋白生成障碍性贫血突变基因型结果					
突变基因型	<i>n</i>	构成比(%)	突变基因型	<i>n</i>	构成比(%)
— $\alpha^{4.2}$ / $\alpha\alpha$	10	6.5	$\alpha\alpha/\alpha^{\text{QS}}$ α	2	1.3
— $\alpha^{4.2}$ /— $\alpha^{4.2}$	0	0.0	合计	153	100.0
— $\alpha^{3.7}$ /— $\alpha^{3.7}$	1	0.7			

表 2 近年广东各地区 α -珠蛋白生成障碍性贫血突变基因型检出率的比较(%)								
突变基因型	广州	佛山 ^[4]	东莞 ^[5]	珠海 ^[6]	深圳 ^[7]	惠州 ^[8]	清远 ^[9]	中山 ^[10]
— ^{SEA} / $\alpha\alpha$	72.5	43.8	75.61	77.92	76.84	47.69	66.34	63.2
— $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha$	16.4	5.7	10.67	14.29	15.12	42.05	3.70	6.7
— $\alpha^{4.2}$ / $\alpha\alpha$	6.5	2.3	6.10	7.79	5.26	3.08	1.09	3.3
— $\alpha^{4.2}$ /— $\alpha^{4.2}$	0.0	—	—	—	0.09	—	—	—
— $\alpha^{3.7}$ /— $\alpha^{3.7}$	0.7	—	—	—	0.29	2.05	—	—
— α^{SEA} /— $\alpha\alpha^{3.7}$	1.3	3.1	4.27	—	—	—	—	—
例数(<i>n</i>)	153	200	328	77	2 129	195	539	60

注: α 基因检测包括缺失型和点突变型,其中缺失型包括 SEA、3.7、4.2 缺失,点突变型包括 CS、QS、WS 突变,—表示无数据。

2.2 β -珠蛋白生成障碍性贫血突变基因型结果 538 例受检者中, β -珠蛋白生成障碍性贫血基因突变检出 105 例,占 19.5%;其中有 41 例为 CD41-42M,占 39.0%;IVS2-654M 有 24 例,占 22.8%;-28M 有 25 例,占 23.8%,其他类型均较少,在 10 例以下。见表 3。汇总近年广东地区文献报道 β -珠蛋白生成障碍性贫血突变基因型检出率,并与本次结果作比较,见表 4。

2.3 夫妇双方珠蛋白生成障碍性贫血突变基因型结果 538 例受检者中,为 α -珠蛋白生成障碍性贫血的有 153 例,占 28.4%; β -珠蛋白生成障碍性贫血 105 例,占 19.5%;双方夫妇同为 α -珠蛋白生成障碍性贫血 16 例,占 5.9%;双方夫妇同为 β -珠蛋白生成障碍性贫血 6 例,占 2.2%; $\alpha\beta$ 复合珠蛋白生成障碍性贫血(一方为 α -珠蛋白生成障碍性贫血,另一方为 β -珠蛋白生成障碍性贫血或一方为 $\alpha\beta$ 复合珠蛋白生成障碍性贫血,另一方正常)的检出率和为 4.5%。

表 3 β -珠蛋白生成障碍性贫血突变基因型结果					
突变基因型	<i>n</i>	构成比(%)	突变基因型	<i>n</i>	构成比(%)
β [CD41-42]/ β [N]	41	39.0	β [CD43]/ β [N]	1	0.9
β [IVS2-654]/ β [N]	24	22.8	β [IVS1-1]/ β [N]	0	0.0
β [-28]/ β [N]	25	23.8	β [CD27-28]/ β [N]	0	0.0
β [CD17]/ β [N]	7	6.7	β [CD14-15]/ β [N]	1	0.9
β [BE]/ β [N]	3	2.8	β [-29]/ β [N]	0	0.0
β [CD71-72]/ β [N]	4	3.8	合计	105	100.0

注: β 基因检测包括 17 个突变及其正常序列:CD41-42M、IVS2-654M、-28M、CD17M、CD71-72M、 β EM、CD27-28M、-29M、CD14-15M、CD43M、IVS1-1M、IVS1-5M、IntM、-30M、CD31M、-32M、CAP。

表 4 近年广东各地区 β -珠蛋白生成障碍性贫血突变基因型检出率的比较(%)								
突变基因型	广州	佛山 ^[4]	东莞 ^[5]	珠海 ^[6]	深圳 ^[7]	惠州 ^[8]	清远 ^[9]	中山 ^[10]
CD41-42	39.0	39.7	8.23	31.51	37.81	38.55	46.4	31.4
IVS2-654	22.7	27.9	53.48	27.40	29.87	20.11	27.6	21.9
-28	23.6	11.8	19.94	16.44	10.30	12.85	—	6.3
CD17	6.5	10.3	9.81	17.80	12.00	18.99	8.85	21.9
BE	2.7	3.67	5.7	—	—	5.03	—	3.1
CD71-72	3.7	0.74	—	6.85	2.27	2.79	—	3.1
CD43	0.9	2.21	—	—	0.47	1.68	—	6.3
例数(<i>n</i>)	105	136	316	73	1095	179	192	30

注:—表示无数据。

3 讨 论

α -珠蛋白生成障碍性贫血是由于 α 珠蛋白基因缺失或点突变导致 α -珠蛋白链合成减少或完全缺乏。其中缺失或突变累及 1 个 α 基因,临床上称为静止型珠蛋白生成障碍性贫血,基因型主要有— $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、— $\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、— $\alpha\text{T}/\alpha\alpha$;缺失或突变累及

2 个 α 基因称为标准型 α -珠蛋白生成障碍性贫血,基因型为—^{SEA}/ $\alpha\alpha$ 、— $\alpha^{3.7}$ /— $\alpha^{3.7}$ 、— $\alpha^{4.2}$ /— $\alpha^{4.2}$ 、— αT /— αT ;缺失或突变累及 3 个 α 基因称为 HbH 病或中间型 α 珠蛋白生成障碍性贫血,分为缺失型和点突变型;4 个 α 基因完全缺失称为重型珠蛋白生成障碍性贫血,即 Bart's 水肿胎^[11]。健康人只有

两个 β 基因, 单个基因的改变导致轻型珠蛋白生成障碍性贫血, 两个基因的改变导致重型珠蛋白生成障碍性贫血, 部分 $\beta +/\beta 0$ 杂合状态或 $\beta 0/\delta\beta$ 的杂合状态形成中间型珠蛋白生成障碍性贫血^[12]。

从表 1~4 可见, 在本次受检的 538 例受检者中, 最常见的 α -珠蛋白生成障碍性贫血基因突变类型是 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 型, 其次是 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 型和 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 型, 与广东珠海、深圳、东莞等地报道基本一致, 但与广东佛山、惠州等地差异明显。 β -珠蛋白生成障碍性贫血突变类型共检出 11 种, 高于国内其他地区报道结果^[13-14]; 最常见的 β -珠蛋白生成障碍性贫血突变类型是 CD41-42, IVS2-654, -28, CD17, 与广东各地区报道类似, 但与广东东莞地区存在明显差异。本次检测中, 双方夫妇同为 α -珠蛋白生成障碍性贫血的占 5.9%; 双方夫妇同为 β -珠蛋白生成障碍性贫血的占 2.2%; $\alpha\beta$ 复合珠蛋白生成障碍性贫血(一方为 α -珠蛋白生成障碍性贫血, 另一方为 β -珠蛋白生成障碍性贫血或一方为 $\alpha\beta$ 复合珠蛋白生成障碍性贫血, 另一方正常)的检出率和为 4.5%。 α -与 β -珠蛋白生成障碍性贫血的携带率与广东地区珠蛋白生成障碍性贫血基因型携带率有比较大的差距, 可能原因有二: (1) 广州地处珠三角, 经济比较发达, 人口流动性大, 人口结构复杂, 其中有较多来自珠蛋白生成障碍性贫血高发区如广西和粤西的人群定居于此, 改变了本地区基因变异的组成和基因的携带率; (2) 本次受检患者均为珠蛋白生成障碍性贫血筛查阳性患者, 故基因检测阳性率较高。

珠蛋白生成障碍性贫血是一种南方地区常见遗传病, 轻型珠蛋白生成障碍性贫血携带者可以完全没有临床表现, 但会将所携带基因传递给子代。当夫妇双方均为同一类型(α -或 β -)珠蛋白生成障碍性贫血基因携带者时, 其后代有四分之一的机会罹患重症(α -或 β -)珠蛋白生成障碍性贫血。开展珠蛋白生成障碍性贫血的产前基因诊断避免重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿的出生是最有效的二级预防措施。以下情况需要进行珠蛋白生成障碍性贫血产前基因诊断: 曾生育过重型或中间型 α -或 β -珠蛋白生成障碍性贫血患儿的夫妇; 夫妇双方均为 α -珠蛋白生成障碍性贫血携带者; 夫妇一方为 α -珠蛋白生成障碍性贫血携带者, 配偶为 β -珠蛋白生成障碍性贫血复合 α -珠蛋白生成障碍性贫血携带者; 夫妇双方均为 β -珠蛋白生成障碍性贫血携带者。

在本次检测中, $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血的比例占 4.5%, 从另一个方面说明 α 和 β 这两种珠蛋白生成障碍性贫血在人群中的发生率较高, 两种珠蛋白生成障碍性贫血的双重杂合子不会引起更严重的临床后果, 反而能减轻溶血程度及临床表现, 但在进行临床遗传咨询时需注意基因的分离和组合原则, 避免出错。值得一提的是, 当夫妇中一方携带 α -珠蛋白生成障碍性贫血基因型(静止型或标准型, 如 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 等), 另一方珠蛋白生成障碍性贫血基因型为 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 时。需要特别注意携带 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 基因的一方血红蛋白检测结果有无 Hb Q 带, 因为 HbQ-Thailand 是一种慢速异常血红蛋白, 是 $\alpha 1$ 珠蛋白基因 N 端的第 74 位密码子 GAC 突变为 CAC, 由组氨酸代替了原来的天冬氨酸, 并与 $(-\alpha^{4.2})$ 缺失连锁的一种异常血红蛋白, 在南方人群较常见。如果携带 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 基因的一方的血红蛋白检测结果有 Hb Q 带, 此人与一东南亚基因携带者婚配, 所怀的胎儿有可能携带 $-\text{SEA}/-\alpha^{4.2}$ 合并

Hb Q-Thailand 基因, 次基因型所表现的临床症状比一般的 4.2HbH 病要重, 临床一般建议胎儿引产。

综上所述, 对婚前、产前人群进行珠蛋白生成障碍性贫血筛查显得尤为重要。本研究深入了解广州地区珠蛋白生成障碍性贫血基因突变的类型和频率, 对于规范婚前检查、产前检查, 高危人群的遗传咨询、产前诊断有重要的意义。为了提高人口素质, 实现优生优育, 对于此种发病率高且无治疗方法的遗传病, 预防患儿的出生是唯一手段。

参考文献

- [1] 朱素优, 钟继生, 曾育英, 等. 广东惠州地区地中海贫血的筛查情况分析[J]. 中国医药导报, 2010, 7(15): 119-120.
- [2] 陈海玲, 唐玉芬. 茂名地区 α -地中海贫血的新生儿筛查[J]. 河北医药, 2005, 27(5): 362-363.
- [3] 何俊, 赵美英. 红细胞参数、红细胞脆性试验及 G6PD 活性检测在地中海贫血诊断中的应用[J]. 中国医药导刊, 2010, 12(6): 1031-1032.
- [4] 邹林, 周少雄, 胡佩村, 等. 广东佛山地区地中海贫血基因突变类型分析[J]. 医学检验与临床, 2013, 24(2): 12-13.
- [5] 彭兰芬, 汤惠华, 付文金, 等. 东莞市地中海贫血基因类型与异常血红蛋白种类调查分析[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(2): 142-144.
- [6] 田文芳, 唐喜军, 易素芬. 广东省珠海地区 α -和 β -地中海贫血基因突变类型研究[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(12): 1487-1488.
- [7] 袁晖, 吴维青, 吴晓霞, 等. 深圳地区育龄人群地中海贫血基因型分布调查[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2012, 33(4): 553-557.
- [8] 余相, 林玉甜, 陈江涛. 广东惠州市城镇人群 α -、 β -地中海贫血流行病学调查及突变类型分析[J]. 当代医学, 2013, 19(17): 160-161.
- [9] 刘冬霞, 刘玉线, 黄美琼, 等. 广东省清远地区地中海贫血基因分型情况分析[J]. 中国医药科学, 2013, 3(11): 93-95.
- [10] 曾桂胜, 陈肇杰, 李志刚, 等. 中山市黄圃地区 92 例地中海贫血患者基因型分析[J]. 热带医学杂志, 2011, 11(2): 171-172.
- [11] Muncie HL, Campbell J. Alpha and beta thalassemia[J]. Am Fam Physician, 2009, 80(4): 339-344.
- [12] Peters M, Heijboer H, Smiers F, et al. Diagnosis and management of thalassaemia[J]. BMJ, 2012(344): e228.
- [13] Lau YL, Chan LC, Chan YY, et al. Prevalence and genotypes of alpha- and beta-thalassemia carriers in Hong Kong - implications for population screening[J]. N Engl J Med, 1997, 336(18): 1298-1301.
- [14] Chang JG, Lin CP, Liu TC, et al. Molecular basis of beta-thalassemia minor in Taiwan[J]. Int J Hematol, 1994, 59(4): 267-272.