

· 论 著 ·

## 某地区珠蛋白生成障碍性贫血基因型分析

林 旭, 朱正洪, 樊龙中, 刘 俊, 欧晓灿, 潘世鑫, 张甜城, 王 萍, 常 镜<sup>△</sup>

(中国人民解放军第四二二医院检验科, 广东湛江 524005)

**摘要:**目的 探讨湛江地区  $\alpha$ -、 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因型的分布特点。方法 选择 2013 年 1 月至 2014 年 12 月该院检验科 PCR 室检测的 1 722 例婚检、孕检、疑似患者的珠蛋白生成障碍性贫血患者临床资料进行基因分型。 $\alpha$ -、 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因检测采用 PCR 联合膜杂交法。结果 1 722 例受检标本中共检测出珠蛋白生成障碍性贫血 213 例, 检出率 12.37%, 其中  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血 150 例, 占 8.71%, 最常见的基因型是东南亚型基因缺失 $-\text{SEA}$ 、右侧缺失型 $-\alpha^{3.7}$ 、左侧缺失型 $-\alpha^{4.2}$ , 占  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的 52.67%、22.00%、8.67%;  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血 63 例, 占 3.66%, 最常见的基因突变型是 CD41-42M、CD17 /N、IVS- II -654/N, 占  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血的 41.27%、14.29%、12.69%。结论 湛江地区珠蛋白生成障碍性贫血检出率在广东省较高, 以 $-\text{SEA}$ 和 $-\alpha^{3.7}$ 缺失型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血为主, 其次是  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血 CD41-42M 突变型,  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血明显高于广东省平均水平。为该病的防治、遗传咨询、携带者筛查、优化产前诊断。

**关键词:**珠蛋白生成障碍性贫血;  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因缺失;  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因突变; 基因分型

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2017.14.030 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)14-2086-03

### Analysis of thalassemia genotypes in Zhanjiang area of Guangdong province

LIN Xu, ZHU Zhenghong, FAN Longzhong, LIU Jun, OU Xiaocan,

PAN Shixin, ZHANG Tiancheng, WANG Ping, CHANG Jing<sup>△</sup>

(Department of Laboratory, No. 422 Hospital of PLA, Zhanjiang, Guangdong 524005, China)

**Abstract:**Objective To study the distribution and characteristics of the  $\alpha$ - and  $\beta$ -thalassemia genotypes and to provide basic data of patients with thalassaemia in Zhanjiang area, Guangdong Province. **Methods** From January 2013 to December 2014, there were 1 722 cases including pre-marital medical checks, pregnancy examinations and suspected thalassemia patients, who were detected to screen thalassemia and analyze the gene feature in the gene lab of Clinical Laboratory in PLA No. 422 Hospital. The polymerase chain reaction (PCR) combined the membrane hybridization technology were used to diagnose  $\alpha$  and  $\beta$ -thalassemia. **Results** 12.37% (213/1 722) cases were detected as thalassemia, and 150 (8.71%) of them were  $\alpha$ -thalassemia gene deletion which were including 52.67% with  $-\text{SEA}$ , 22.00% with  $-\alpha^{3.7}$  and 8.67% with  $-\alpha^{4.2}$ . There was 3.66% (63/1 722) cases with the  $\beta$ -thalassemia gene mutation, and the frequencies of  $\beta$ -thalassemia gene mutation in CD41-42M, CD17/N and IVS- II -654/N were 41.27%, 14.29% and 12.69%, respectively. **Conclusion** The prevalence of thalassemia are high level in Zhanjiang area.  $\alpha$ -thalassemia gene deletion was major in  $-\text{SEA}$  and  $-\alpha^{3.7}$ , but in  $\beta$ -thalassemia CD41-42M is the main mutation type, which is significantly higher level than in other areas of Guangdong Province. This study describes the characteristics of thalassemia in Zhanjiang area, including genotype, frequency and prevalence, which will provide basic datas for improving thalassemia prevention, genetic counseling, carrier screening and prenatal diagnosis.

**Key words:** thalassemia;  $\alpha$ -thalassemia gene deletion;  $\beta$ -thalassemia gene mutation; genotyping

珠蛋白生成障碍性贫血是由于红细胞中血红蛋白的珠蛋白肽链某类合成受抑制而引起的溶血性贫血。广东、广西是我国珠蛋白生成障碍性贫血的高发区, 其中广东省的  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的基因携带率为 8.53%,  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血的基因携带率为 2.54%, 因此成为广东省最常见、危害最大的遗传疾病之一<sup>[1]</sup>。现通过筛查地中海贫血及基因诊断, 分析湛江地区  $\alpha$ -、 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因型的分布和特点, 为该地区珠蛋白生成障碍性贫血状况提供基础资料。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2013 年 1 月至 2014 年 12 月该院进行婚检、孕检和疑似患者的临床资料, 共 1 722 例。所有受检者均进行  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血和  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因分型检测。

**1.2 方法** 采用乙二胺四乙酸二钾抗凝管采集受检者空腹静

脉血, 进行  $\alpha$ -、 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因分型检测。使用生物素标记的引物分别对  $\alpha$ -珠蛋白基因缺失及基因突变区域和  $\beta$ -珠蛋白基因突变区域进行特异性扩增, 将扩增产物与标记不同缺失或突变类型的珠蛋白生成障碍性贫血探针的尼龙膜在导流杂交仪上进行导流杂交, 然后通过化学显色对结果进行判读。该试剂能检测 3 种缺失型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血 ( $-\text{SEA}$ 、 $-\alpha^{3.7}$ 、 $-\alpha^{4.2}$ )、3 种突变型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血 (CS、QS、WS) 及 11 种突变型  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血 (41-42M、654M、-28M、-29M、71-72M、17M、 $\beta$ EM、43M、27-28M、IVS1-1M、14-15M)。

**1.3 仪器与试剂** 采用潮州凯普扩增仪和杂交仪及提供的配套提取、扩增和 PCR 结合膜杂交法试剂。

### 2 结 果

**2.1 受检者一般资料情况** 1 722 例受检者中, 男性中位年龄

31.9 岁(181 例),女性中位年龄 28.1 岁(1 541 例)。其中 71.95% 受检者来自湛江市区(1 239 例),83.33% 为大学以上学历(1 435 例)。12.37% 的受检者珠蛋白生成障碍性贫血基因检测为阳性(213 例)。其中  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血 150 例,--<sup>SEA</sup>/ $\alpha\alpha$ 、- $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha$ 、- $\alpha^{4.2}$ / $\alpha\alpha$  是 3 种主要的基因型,分别占  $\alpha$ -

珠蛋白生成障碍性贫血的 52.67%、22.00%、8.67%; $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血 63 例,CD41-42M、CD17/N、IVS-II-654/N 是 3 种主要的基因型,分别占  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血的 41.27%、14.29%、12.69%。见表 1 和图 1。

表 1 1 722 例受检者一般资料情况

性别	例数 (n)	年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	不同地区受检例数[n(%)]		不同学历受检例数[n(%)]	
			市区	农村地区	大学及以上	大学以下
男性	181	31.9 $\pm$ 7.2	156(86.16)	25(13.84)	119(65.48)	62(34.52)
女性	1 541	28.1 $\pm$ 5.3	1 083(70.31)	458(29.69)	1316(85.39)	225(14.61)
合计	1 722	30.2 $\pm$ 6.6	1 239(71.95)	483(28.05)	1 435(83.33)	287(16.67)

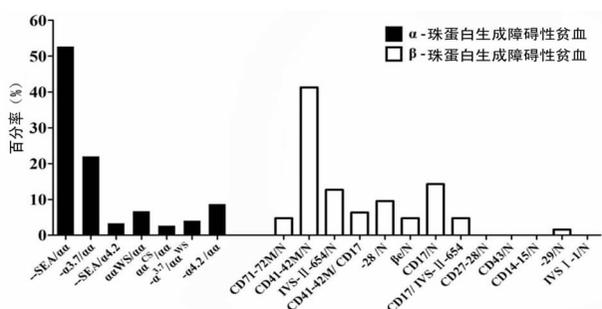


图 1 湛江地区基因型构成分布

2.2 珠蛋白生成障碍性贫血基因阳性者的一般资料情况 珠蛋白生成障碍性贫血基因阳性受检者中,男性中位年龄 30.6 岁(22 例),女性中位年龄 27.0 岁(191 例),男女性别差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。13.08% 的市区受检者珠蛋白生成障碍性贫血基因检测为阳性(162 例),10.56% 的农村地区受检者珠蛋白生成障碍性贫血基因检测为阳性(51 例),两者差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.03, P > 0.05$ )。几种主要的珠蛋白生成障碍性贫血基因型在不同地区的检出率比较,差异也无统计学意义( $P > 0.05$ )。见图 2~4。

表 2 珠蛋白生成障碍性贫血基因阳性者一般资料情况

基因型	检出率[n(%)]	年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)		不同地区阳性检出率[n(%)]	
		男性	女性	市区	农村
合计	213(12.37)	30.6 $\pm$ 5.5	27.0 $\pm$ 6.3	162(13.08)	51(10.56)
-- <sup>SEA</sup> / $\alpha\alpha$	79(2.77)	27.5 $\pm$ 7.5		58(4.68)	21(4.35)
- $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha$	33(1.92)	27.8 $\pm$ 5.5		26(2.10)	7(1.45)
-- <sup>SEA</sup> / $\alpha^{4.2}$	5(0.29)	28.8 $\pm$ 5.1		4(0.32)	1(0.21)
$\alpha\alpha$ WS/ $\alpha\alpha$	10(0.58)	27.4 $\pm$ 5.7		9(0.73)	1(0.21)
- $\alpha^{4.2}$ / $\alpha\alpha$	13(0.75)	23.5 $\pm$ 8.1		9(0.73)	4(0.83)
$\alpha\alpha$ CS/ $\alpha\alpha$	4(0.23)	28.8 $\pm$ 2.6		4(0.32)	0(0.00)
- $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha$ WS	6(0.39)	23.5 $\pm$ 9.1		4(0.32)	2(0.41)
CD41-42M/N	26(1.51)	28.0 $\pm$ 7.1		20(1.61)	6(1.24)
CD71-72M/N	3(0.17)	28.0 $\pm$ 12.5		3(0.24)	0(0.00)
IVS-II-654/N	8(0.46)	25.6 $\pm$ 5.8		7(0.56)	1(0.21)
CD41-42M/CD17	4(0.23)	25.8 $\pm$ 5.9		2(0.16)	2(0.41)
-28/N	6(0.39)	25.8 $\pm$ 9.1		4(0.32)	2(0.41)
$\beta e$ /N	3(0.17)	23.0 $\pm$ 1.7		3(0.24)	0(0.00)
CD17/N	9(0.52)	29.6 $\pm$ 3.4		7(0.56)	2(0.41)
CD17/IVS-II-654	3(0.17)	25.7 $\pm$ 7.6		2(0.16)	1(0.21)
CD27-28/N	0(0.00)	—		0(0.00)	0(0.00)
CD43/N	0(0.00)	—		0(0.00)	0(0.00)
CD14-15/N	0(0.00)	—		0(0.00)	0(0.00)
-29/N	1(0.06)	35.00		0(0.00)	1(0.21)
IVS I -1/N	0(0.00)	—		0(0.00)	0(0.00)

注:—表示无数据

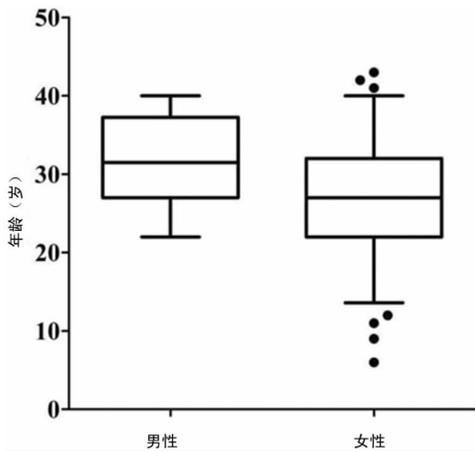


图 2 男女性基因携带者的年龄分布

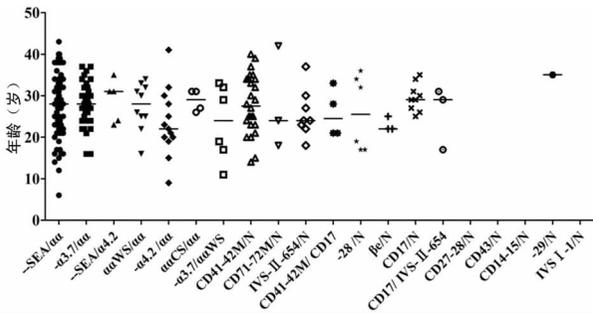


图 3 不同基因型的年龄分布

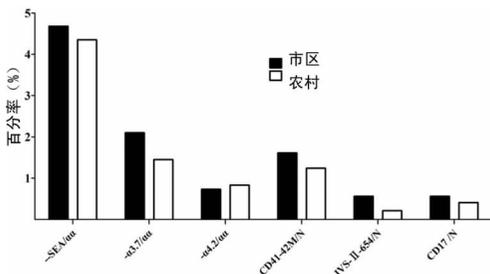


图 4 主要基因型在不同地区的分布

### 3 讨论

我国珠蛋白生成障碍性贫血多发生于长江以南地区, 尤其以广东、广西、海南为高发。本研究对 1 722 例受检者进行基因型分析, 检出 213 例珠蛋白生成障碍性贫血, 分析湛江地区  $\alpha$ -、 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因型的分布和特点, 为防止和降低该疾病患儿的出生, 提高优生优育有着重要的临床意义。中国人群中常见的  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血缺失有  $-\text{SEA}$ 、 $-\alpha^{3.7}$ 、 $-\alpha^{4.2}$ , 常见的  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血突变以 CD41-42M、IVS- II -654、-28M、CD17 为主。重型  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患儿如无适当输血, 多于幼年病死, 重型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血胎儿大多于妊娠 30~34 周以后成为死胎而流产或早产后数小时即病死<sup>[2]</sup>。目前对该病无良好的根治办法, 因此, 全民重视婚前、孕前人群检测, 才能降低珠蛋白生成障碍性贫血患儿的出生, 提高优生优育率。

本研究以 PCR+膜杂交法检测  $\alpha$ -、 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因, 结果显示湛江地区珠蛋白生成障碍性贫血基因携带率为 12.37%, 广东属高发地区, 其基因携带率为 10%~13%, 说明湛江地区为广东高发区<sup>[3]</sup>。本研究结果表明, 湛江地区男性阳性者的年龄显著高于女性阳性者 ( $P < 0.05$ ), 可能是因为该地区适婚适育的女性年龄较男性小, 适婚年龄检测例数较多,

检出概率更大。

湛江地区  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血占总检测数的 8.71%, 比广东其他地区偏低, 主要基因型为  $-\text{SEA}$  缺失, 占 52.67%, 其次是  $-\alpha^{3.7}$  缺失, 占 22.00%,  $-\alpha^{4.2}$  缺失占 8.67%, 该统计结果前 3 位从高到低排序与现有报道的除韶关地区和梅州地区外, 其余均与广东已报道的城市, 如茂名、广州、深圳、清远、中山、东莞、佛山、惠州、顺德等基本一致<sup>[4-6]</sup>。 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血占总检测例数的 3.66%, 比广东省其他地区偏高<sup>[7]</sup>。基因突变主要体现的基因型为 CD41-42M, 占 41.27%。其次为 CD17, 占 14.29%, IVS- II -654, 占 12.69%, 再次之是 -28M, 占 9.52%, 该统计结果前 4 位除 CD41-42M 与各城市相同皆排在第 1 位以外, 其余 3 项从高到低排序则与深圳、茂名、广州、中山、东莞、佛山、惠州、顺德等接近, 只是先后顺序在各城市间略有区别<sup>[8-11]</sup>。

广东各城市都已建立珠蛋白生成障碍性贫血防止筛查体系, 但每年仍有不少中重型患儿出生, 特别在农村地区, 可能与人群文化素质有关。本研究统计资料显示, 高学历人群重视该病的筛查, 对婚前、孕前检查概念清晰, 这对该疾病的宣教工作提供了有力的基础。将进一步扩大筛查人群, 对湛江地区的不同行政地域进行更详细的统计分析, 以便更有针对性地指导婚前、孕前的筛查和教育。

### 参考文献

- [1] 唐玉芬, 谭满胜, 聂俊玮. 广东省茂名地区地中海贫血基因型分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2014, 6(3): 187-190.
- [2] 周剑英, 谢杏梅, 李东至, 等. 广州地区产前检查人群中地中海贫血流行病学分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(2): 68-69.
- [3] 田文芳, 唐喜军, 易素芬. 广东省珠海地区  $\alpha$ -和  $\beta$ -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.
- [4] 刘冬霞, 刘玉线, 黄美琼, 等. 广东省清远地区地中海贫血基因型情况分析[J]. 中国医药科学, 2013, 3(11): 93-95.
- [5] 马占忠, 黄文波, 何凤屏, 等. 某地区地中海贫血的分子流行病学调查[J]. 中国医药指南, 2014, 12(21): 1-2.
- [6] 何怡, 娄季武, 唐莉, 等. 东莞地区地中海贫血产前筛查及产前诊断的研究[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(16): 144-146.
- [7] 范联, 林业辉, 周杏, 等. 佛山地区地中海贫血基因型的调查研究[J]. 中华全科医学, 2013, 11(4): 593.
- [8] 余相, 林玉甜, 陈江涛. 广东惠州市城镇人群  $\alpha$ -、 $\beta$ -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] 黄烁丹, 张惠琴, 邹婕, 等. 广东省梅州地区地中海贫血的分子流行病学调查[J]. 热带医学杂志, 2011, 11(7): 788-790.
- [10] 梁玉全, 吴素芹, 谢健敏, 等. 广东顺德地区  $\alpha$ -和  $\beta$ -地中海贫血的分子流行病学调查[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(7): 629-630.
- [11] 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.