

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.21.005

珠蛋白生成障碍性贫血基因检测在妊娠女性中的临床价值研究*

张明镜¹, 邱 凤¹, 姜力源¹, 蹇文静¹, 廖豪娇¹, 丁显平^{2△}

(1. 重庆市潼南区妇幼保健计划生育服务中心, 重庆 402660; 2. 四川大学生命科学学院遗传医学研究所/特色生物资源研究与利用川渝共建重点实验室, 成都 610064)

摘要:目的 研究珠蛋白生成障碍性贫血(简称地贫)基因检测在妊娠女性中的临床价值。方法 选取 2015—2017 年, 重庆市潼南区妇幼保健计划生育服务中心妇产科门诊地贫筛查及进行相应血常规检测妊娠女性共计 5 172 例为研究对象, 对 $\alpha 1$ -地贫和 $\alpha 2$ -地贫基因及 β -地贫基因进行检测, 对地贫基因检测异常病例与血液学常规结果进行比较分析。结果 该地区的地贫基因异常总体携带率为 7.48%(387/5 172); 其中 $\alpha 1$ 地贫的携带率为 2.15%(111/5 172), $\alpha 2$ -地贫的携带率为 1.59%(82/5 172), β -地贫的携带率为 3.75%(194/5 172); 共检出 8 例同时 2 种地贫基因缺失或突变的病例, 占总分析人群的 0.15%(8/5 172)。对地贫基因异常携带者平均红细胞体积 ≤ 80 fL、平均红细胞血红蛋白含量 ≤ 27 pg 的分析结果显示, $\alpha 1$ -地贫、 $\alpha 2$ -地贫、 β -地贫占比分别为 86.49%(96/111)、90.09%(100/111); 17.07%(14/82)、52.44%(43/82); 81.44%(158/194)、88.66%(172/194), 3 组数据间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 只通过血常规检测结果进行经验性的判断, 并选择性地筛查地贫基因, 会漏诊约 80% 的 $\alpha 2$ -地贫携带者。开展对地贫基因的普查工作, 可以很大程度提高对 $\alpha 2$ -地贫的检出, 更有利于对地贫女性的产前诊断, 对临床预防和控制新生儿出生缺陷也具有极其重要的意义。

关键词:地中海贫血; 妊娠女性; 平均红细胞体积; 平均红细胞血红蛋白含量

中图法分类号: R556.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)21-3179-04

The clinical value study of thalassemia gene detection in pregnancy population*

ZHANG Mingjing¹, QIU Feng¹, JIANG Liyuan¹, JIAN Wenjing¹, LIAO Haojiao¹, DING Xianping^{2△}

(1. Tongnan District Maternal and Child Health Care Center, Chongqing 402660, China;

2. Institute of Medical Genetics, College of Life Science/Bio-resource Research and Utilization Joint Key Laboratory of Sichuan and Chongqing, Chengdu, Sichuan 610064, China)

Abstract: Objective To study the clinical value of thalassemia gene detection in pregnant women.

Methods From 2015 to 2017, a total of 5 172 cases of thalassemia screening and routine blood tests were performed in our outpatient department for obstetrics and gynecology, and the results of the detection of $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ - and β -thalassemia genes were analyzed. A comparative analysis of abnormal cases of thalassemia gene detection and conventional hematological results was conducted. **Results** The overall carrier rate of thalassemia gene in the region was 7.48% (387/5 172). The carrier rate of $\alpha 1$ -thalassemia was 2.15% (111/5 172), and the carrier rate of $\alpha 2$ -thalassemia was 1.59% (82/5 172), the carrier rate of β -thalassemia was 3.75% (194/5 172); 8 cases of both deletions or mutations of the two types of thalassemia were detected, accounting for 0.15% (8/5 172) of the total analysis population. Analysis of red blood cell mean corpuscular volume ≤ 80 fL and average red blood cell hemoglobin content ≤ 27 pg in thalassemia abnormal carriers. The proportion of $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, β -thalassemia were 86.49% (96/111), 90.09% (100/111); 17.07% (14/82), 52.44% (43/82); 81.44% (158/194), 88.66% (172/194). There were statistically significant differences among three groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Judging only empirically from the results of routine hematological tests and selective screening for thalassemia genes, approximately 80% of $\alpha 2$ -thalassemia carriers will be missed. The general survey of thalassemia gene detection could greatly improve the detection of $\alpha 2$ -thalassemia patients, and it is more conducive to the prenatal diagnosis of thalassemia patients during pregnancy, clinical prevention and control of neonatal birth defects.

Key words: thalassemia; pregnancy; mean corpuscular volume; average red blood cell hemoglobin content

* 基金项目: 重庆市潼南区科委资助项目(Tk-2017-04)。

作者简介: 张明镜, 男, 主管技师, 主要从事临床医学检验研究。 △ 通信作者, E-mail: Branding@scu.edu.cn。

珠蛋白生成障碍性贫血原名地中海贫血,又称海洋性贫血(简称地贫),由于遗传基因的缺失或突变造成血红蛋白中珠蛋白链合成障碍,从而产生贫血或病理状态。其中以 α -地中海贫血(简称 α -地贫)和 β -地中海贫血(简称 β -地贫)两种类型较为常见^[1-2]。为探讨潼南区地贫的分布情况,以潼南区妇幼保健计划生育服务中心近 3 年的地贫筛查数据为研究对象,结合临床地贫的基因诊断与血液常规分析的检测结果,研究血液常规检测和地贫基因诊断结果在妊娠女性中的临床价值,防止因漏筛而出现不可挽回的损失。现将重庆市潼南区妇幼保健计划生育服务中心近 3 年筛查的妊娠女性地贫基因携带情况统计分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015—2017 年,在本院妇产科门诊做地贫筛查的妊娠女性,共计 5 172 例,年龄 16~44 岁,其中小于 20 岁 223 例,占筛查总数的 4.31%;20~35 岁 4 730 例,占筛查总数的 91.45%;大于 35 岁 219 例,占筛查总数的 4.24%;并对筛查出的地贫基因异常携带者相应血液学常规检测结果进行比较分析。

1.2 仪器与试剂 深圳迈瑞 BC-5600 全自动血细胞分析仪(用于血液常规的检测);美国 BIO-RAD 公司生产的 S1000 基因扩增仪(用于 α 、 β -地贫基因的分型),POWER 300 凝胶电泳系统,Gel Doc™ 2000 型凝胶成像系统;德国 EPPENDORF 公司生产的 5415D 高速离心机;韩国 FINEMOULD 公司生产的 Combi-D24 双层杂交箱。血常规分析均采用迈瑞原厂生产试剂,校准品与质控品为迈瑞原厂产品,仪器按使用要求定期校准维护和常规质控监测;地贫基因检测均采集标本后统一送至重庆医学检验中心实验

室检测。

1.3 方法 按无菌操作抽取妊娠女性静脉血 2.0 mL 至含有乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝剂的真空管中,并于 30 min 内完成全血细胞计数检测;同时抽取 3.0 mL 静脉血至含有枸橼酸钠抗凝剂的真空管中,充分混匀后,密封送检;由实验室采用聚合酶链式反应(PCR)对本标本进行地贫基因的分析检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2015—2017 年地贫基因检出情况 通过对近 3 年的检测数据的分析,发现在本院就诊的妊娠女性地贫基因异常的携带率为 7.48%(387/5 172),见表 1。

2.2 α -地贫和 β -地贫基因检出结果情况 α 1-地贫基因检出例数总计 111 例,占总分析人群的 2.15%(111/5 172)。 α 2-地贫基因检出例数总计 82 例,占总分析人群的 1.59%(82/5 172);其中 2015 年仅检出有 9 例,检出比例为 0.69%(9/1 298);2016 年仅检出有 5 例,检出比例为 0.40%(5/1 239);而 2017 年则共检出 68 例,检出比例为 2.58%(68/2 635),见表 2。 β -地贫异常基因结果共 194 例,占总分析人群的 3.75%(194/5 172),见表 3。

表 1 地贫基因检出情况

测定时间(年)	n	地贫基因异常检出例数(n)	检出率(%)
2015	1 298	103	7.94
2016	1 239	95	7.67
2017	2 635	189	7.17
合计	5 172	387	7.48

表 2 α -地贫基因检出情况

测定时间(年)	n	α 1-地贫基因检出例数(n)	α 2-地贫基因检出例数(n)	α 1-地贫检出率(%)	α 2-地贫检出率(%)
2015	1 298	33	9	2.54	0.69
2016	1 239	33	5	2.66	0.40
2017	2 635	45	68	1.71	2.58
合计	5 172	111	82	2.15	1.59

表 3 β -地贫基因检出情况

测定时间(年)	n	β -地贫基因分型(17种突变)检出例数(n)	β -地贫基因分型(17种突变)检出率(%)
2015	1 298	61	4.70
2016	1 239	57	4.60
2017	2 635	76	2.88
合计	5 172	194	3.75

2.3 α -地贫和 β -地贫基因同时缺失或突变的检出情

况 8 例患者同时出现 2 种地贫基因缺失或突变的情况,占总分析人群的 0.15%(8/5 172),其具体缺失或突变类型见表 4。

2.4 α -地贫和 β -地贫基因缺失或突变情况的平均红细胞体积(MCV)分析 通过对地贫基因异常携带者血常规结果的分析,发现 $MCV \leq 80$ fL 的 α 1-地贫基因,占相应型别的比例为 86.49%(96/111); $MCV \leq 80$ fL 的 α 2-地贫基因,占相应型别的比例为 17.07%(14/82); $MCV \leq 80$ fL 的 β -地贫基因分型(17 种突变),占相应型别的比例为 81.44%(96/194)。又通过

对 3 种地贫基因类型相应的 MCV 进行 χ^2 检验,发现 3 组数据间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 133.87, P = 0.001$),见表 5。

2.5 α -地贫和 β -地贫基因缺失或突变情况的平均红细胞血红蛋白含量(MCH)分析 MCH ≤ 27 pg 的 $\alpha 1$ -地贫基因,占相应型别的比例为 90.09%

(100/111);MCH ≤ 27 pg 的 $\alpha 2$ -地贫基因,占相应型别的比例为 52.44%(43/82);MCH ≤ 27 pg 的 β -地贫基因分型(17 种突变),占相应型别的比例为 88.66%(172/194)。又通过对 3 种地贫基因类型相应的 MCH 进行 χ^2 检验,发现 3 组数据间差异有统计学意义($\chi^2 = 57.70, P = 0.001$)。见表 6。

表 4 α -和 β -地贫基因同时缺失或突变的检出情况

测定时间(年)	n	$\alpha 1$ -地贫基因检出例数(n)	$\alpha 2$ -地贫基因检出例数(n)	β -地贫基因分型(17 种突变)检出例数(n)	α 和 β 型两种同时检出率(%)
2015	1 298	2	2	0	0.15
2016	1 239	0	2	2	0.16
2017	2 635	1	1	0	0.04
		0	1	1	0.04
		2	0	2	0.08
合计	5 172	5	6	5	0.15

注:2017 年出现了 2 种同时缺失或突变的情况有 3 种

表 5 α -和 β -地贫基因缺失或突变情况的 MCV 分析

地贫类型	n	MCV>80 fL 例数(n)	MCV ≤ 80 fL 例数(n)	MCV ≤ 80 fL 所占比例(%)
$\alpha 1$ -地贫基因(SEA)	111	15	96	86.49
$\alpha 2$ -地贫基因(3.7/4.2)	82	68	14	17.07
β -地贫基因分型(17 种突变)	194	36	158	81.44
合计	387	119	268	69.25

表 6 α -和 β -地贫基因缺失或突变情况的 MCH 分析

地贫类型	n	MCH>27 pg 例数(n)	MCH ≤ 27 pg 例数(n)	MCH ≤ 27 pg 所占比例(%)
$\alpha 1$ -地贫基因(SEA)	111	11	100	90.09
$\alpha 2$ -地贫基因(3.7/4.2)	82	39	43	52.44
β -地贫基因分型(17 种突变)	194	22	172	88.66
合计	387	72	315	81.40

3 讨 论

地贫在全世界广泛分布,也是累积人数最多的常染色体隐性单基因遗传病^[3]。我国地贫患者主要以华南和西南地区较为多见,包括广东、广西、海南、四川、云南、贵州等地,其中海南和两广是地贫的高发区^[4]。而 β -地贫在我国也具有较高的发病率,其中在两广和西南地区的发病率可高达 2%,潼南区地处祖国西南,也处于该病高发地区之内^[5]。对于目前地贫流行情况的了解,对患者的治疗显得尤为重要。基因检测技术可以精准地诊断地贫基因的缺失和突变情况,是目前诊断地贫唯一的金标准。无论是地贫的临床确诊还是产前诊断,基因检测都发挥着极其重要的作用^[6]。

地贫是一种遗传性慢性溶血性疾病,不仅威胁到患者生命,还可能影响下一代的生命^[7]。由于珠蛋白基因的缺失或点的突变,肽链合成障碍导致本病的发生。正常情况下,子女是从父母双方分别继承 2 个 α -珠蛋白基因合成正常的 α -珠蛋白链($\alpha\alpha/\alpha\alpha$);又从父

母双方分别继承 1 个 β -珠蛋白基因合成正常的 β -珠蛋白链。由于基因缺陷的复杂性与多样性,导致缺乏的珠蛋白链类型、数量及临床症状变异性也较大^[8]。地贫主要分为 α -地贫和 β -地贫两大类,再往下又可分为许多亚型,临床也多见 α -地贫和 β -地贫两种类型^[9]。本研究中对 5 127 例检测对象的筛查,也仅检出了 α -地贫和 β -型地贫两种类型,其总体携带率为 7.48%(387/5 172);其中 $\alpha 1$ -地贫的携带率为 2.15%(111/5 172), $\alpha 2$ -地贫的携带率为 1.59%(82/5 172), β -地贫的携带率为 3.75%(194/5 172);共检出 8 例同时存在 2 种地贫基因缺失或突变的患者,占总分析人群的 0.15%(8/5 172)。

医生一般通过临床表现和实验室检测,结合家族史对地贫作出诊断。但输血治疗后的血液检查会与实际结果有所不同,而对于正常血液学检测结果也应多加注意,只有遗传学和分子生物学检查才能确定为纯合子、杂合子及双重杂合子等情况,仅根据临床特点和血常规分析结果是无法确诊的,甚至会造成漏

检、漏诊情况出现。又因为基因遗传的复杂性,即使相同的基因类型也可能出现不同的临床特点,导致临床表现不同^[10],这和本研究中 MCV 与 MCH 的数据是一致的。 $\alpha 1$ -地贫和 β -地贫的血液学结果中 MCV \leq 80 fL 的情况占总研究人群的 86.49% (96/111)、81.44% (158/194),而 $\alpha 2$ -地贫则仅有 17.07% (14/82); $\alpha 1$ -地贫和 β -地贫的血液学结果中 MCH \leq 27 pg 的情况占总研究人群的 90.09% (100/111)、88.66% (172/194),但 $\alpha 2$ -地贫则占 52.44% (43/82)。即在 $\alpha 2$ -地贫时,约有 80% 的携带者红细胞 MCV $>$ 80 fL,约有 50% 的携带者红细胞 MCH $>$ 27 pg。所以在根据血常规的分析结果进行选择性地贫筛查时,很容易造成 80% 左右的 $\alpha 2$ -地贫漏筛,这也是 2015、2016 年 $\alpha 2$ -地贫检出率偏低的问题所在^[11-12]。

本研究发现,2015、2016 年由于对地贫基因的检测临床多针对 MCV 和 MCH 异常者,对血液学检测结果正常人群则较少检测,因而 $\alpha 2$ -地贫的检出率分别为 0.69% (9/1 298) 和 0.40% (5/1 239),导致其检出率偏低;而 2017 年对正常血液学检测结果者进行了地贫的筛查,发现 $\alpha 2$ -地贫的检出率上升到 2.58% (68/2 635),检出率骤然上升 5 倍;而对 $\alpha 1$ -地贫和 β -地贫的检出则恰好相反,2015、2016 分别为 2.54% (33/1 298)、2.66% (33/1 239) 和 4.70% (61/1 298)、4.60% (57/1 239),发现 $\alpha 1$ -地贫和 β -地贫的检出率分别下降为 1.71% (45/2 635) 和 2.88% (76/2 635),检出率下降了 35% 左右,这就是因为在血常规正常结果的人群中存在着部分地贫基因异常携带者。

对于地贫,目前临床上没有行之有效的治疗方法。只有通过产前筛查,对筛查出的高风险胎儿进行产前诊断,减少重型地贫患儿的出生。当夫妇一方是地贫基因携带者时,会有 50% 概率引起下一代携带地贫基因;当夫妇都是地贫基因携带者时,则下一代仍有 50% 的概率会携带其中一方的地贫基因,25% 的概率会携带双方的地贫基因,也有 25% 的概率不会携带地贫基因;当夫妇都是同一类型地贫基因携带者时,则可能加大出现重型地贫患儿的概率,即通常所说的血红蛋白 Bart's 胎儿水肿症,若未终止妊娠,胎儿也可能在母体中死亡,即使正常生产,胎儿一般也会在 3 个月内发病而最终导致死亡^[13]。虽然过了危险期,治疗胎儿地贫的症状也只能采取长期输血维持,巨大的经济开销给普通家庭造成严重影响,且重型地贫治疗效果不佳,最终也无法避免患儿的死亡^[14-15]。对于地贫杂合子间的婚配也应进行地贫高危胎儿的产前诊断,有效预防和控制新生儿出生缺陷^[16]。

综上所述,地贫对妊娠女性有较大影响,将其纳入常规的孕期筛查项目非常有必要;仅凭着血常规的分析结果,而选择性地筛查地贫,造成 $\alpha 2$ -地贫的大部分漏诊,这也给临床带来了很大的潜在风险。因而地

贫基因检测在妊娠女性中有较高的临床应用价值,对临床预防和控制新生儿出生缺陷具有极其重要的意义。

参考文献

- [1] 成明,李健,郭奇伟,等. 厦门地区 3 715 例地中海贫血基因检测结果分析[J]. 中国妇幼保健,2015,30(12):1870-1872.
- [2] 陈运春,王海波,吴智明,等. 海南省 1 620 例地中海贫血基因突变检测分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2014,34(2):18-19.
- [3] 杨阳,张杰. 中国南方地区地中海贫血研究进展[J]. 中国实验血液学杂志,2017,25(1):276-280.
- [4] LAI K, HUANG G, SU L, et al. The prevalence of thalassemia in mainland China: evidence from epidemiological surveys[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 920.
- [5] 余志衡,李萍,黄革,等. 广州市 1 596 例产筛夫妇 β -地中海贫血基因流行分布[J]. 中国实用医药,2015,10(33):47-48.
- [6] 胡俊杰,陈鑫苹,符生苗. 地中海贫血基因检测与基因治疗[J]. 海南医学,2018,29(4):522-527.
- [7] 何秀凤. 探讨血常规初筛、基因检测在地中海贫血中的临床价值[J]. 中国实用医药,2017,12(19):70-71.
- [8] 侯增森. 小儿地中海贫血症状与治疗分析[J]. 中国社区医师,2015,31(7):49.
- [9] HELMI N, BASHIR M, SHIREEN A, et al. Thalassemia review: features, dental considerations and management [J]. Electron Physician, 2017, 9(3): 4003-4008.
- [10] 李秀娟,王阿妮,陈卫光,等. 广东五邑地区中国型 Gy (A γ δ β) 0 地中海贫血发病及红细胞相关参数变化研究[J]. 中国预防医学杂志,2017,18(12):945-948.
- [11] 方俊宇,潘涛,龙小丽,等. 地中海贫血血液学筛查参数 MCH 和 MCV 的大人群相关分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2014,22(9):47-49.
- [12] 陈良娟. 血常规平均红细胞体积、平均血红蛋白量在产前地中海贫血筛查中的应用价值分析[J]. 世界临床医学,2017,11(1):117.
- [13] 文传芳,戴卓娅,陶才莉,等. 重庆市璧山区妊娠女性地中海贫血流行病学研究[J]. 重庆医学,2015,44(9):1201-1202.
- [14] 王霞. 孕妇地中海贫血筛查及基因检测结果分析[J]. 黑龙江医药,2016,29(3):546-548.
- [15] NGUYEN N T, SANCHAISURIYA K, SANCHAISURIYA P, et al. Thalassemia and hemoglobinopathies in an ethnic minority group in central Vietnam: implications to health burden and relationship between two ethnic minority groups[J]. J Comm Genet, 2017, 8(3): 221-228.
- [16] 陈晓蓉,刘靖. 在健康体检中筛查地中海贫血可疑人群及健康宣传教育的方法及意义[J]. 实用医技杂志,2014,21(8):867-868.