

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.16.017

揭阳地区儿童珠蛋白生成障碍性贫血基因检测结果分析

巫娟¹, 陈宋钦², 倪仰鹏², 钟乔华^{1△}

广东省揭阳市人民医院:1. 检验科;2. 病理科, 广东揭阳 522000

摘要:目的 研究揭阳地区儿童珠蛋白生成障碍性贫血(简称地贫)基因型和携带情况。方法 选取 2017 年 7 月至 2021 年 7 月就诊于该院的疑似地贫患儿 218 例为研究对象,回顾性分析其地贫基因检出情况及地贫基因型分布特点。结果 纳入的 218 例疑似地贫患儿中,检出地贫基因携带者 143 例,检出率为 65.60%,其中 α -地贫基因携带者 81 例,检出率为 37.16%, β -地贫基因携带者 59 例,检出率为 27.06%, $\alpha\beta$ 复合型地贫基因携带者 3 例,检出率为 1.38%。共检出 8 种 α -地贫基因型、9 种 β -地贫基因型和 3 种 $\alpha\beta$ 复合型地贫基因型。 α -地贫基因型以 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 最为常见,构成比为 76.54%,其次为 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ (6.17%)、 $-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$ (6.17%),缺失型比非缺失型多见。最常见的 3 种 β -地贫基因型依次为 CD41-42/N (38.98%)、IVS-II-654/N (35.59%)、CD17/N (10.17%)。结论 揭阳地区儿童地贫基因检出率较高,且基因型呈现多样性,应加强该地区产前咨询和产前诊断工作,减少地贫患儿的出生。

关键词:珠蛋白生成障碍性贫血; 儿童; 基因型

中图分类号:R556

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)16-2228-03

Analysis of the results of genetic testing of children with thalassemia in Jieyang area

WU Juan¹, CHEN Songqin², NI Yangpeng², ZHONG Qiaohua^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pathology, Jieyang People's Hospital, Jieyang, Guangdong 522000, China

Abstract: **Objective** To study the genotype and carrier status of children with thalassemia in Jieyang area. **Methods** A total of 218 children with suspected thalassemia who were treated in this hospital from July 2017 to July 2021 were selected as the research objects, and their thalassemia gene detection results and thalassemia genotype distribution characteristics were retrospectively analyzed. **Results** Among the 218 children with suspected thalassemia, 143 were thalassemia gene carriers, and the detection rate was 65.60%, of which 81 were α -thalassemia gene carriers, and the detection rate was 37.16%, 59 were β -thalassemia gene carriers, and the detection rate was 27.06%, and 3 were $\alpha\beta$ complex thalassemia gene carriers, and the detection rate of 1.38%. A total of 8 α -thalassaemia genotypes, 9 β -thalassaemia genotypes and 3 $\alpha\beta$ complex thalassaemia genotypes were detected. The α -thalassaemia genotype was $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ the most common, with a constituent ratio of 76.54%, followed by $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ (6.17%), $-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$ (6.17%), deletion was more common than non-deletion. The 3 most common β -thalassemia genotypes were CD41-42/N (38.98%), IVS-II-654/N (35.59%), and CD17/N (10.17%). **Conclusion** The detection rate of thalassemia gene in children in Jieyang area is high, and the genotypes are diverse. Prenatal counseling and prenatal diagnosis in this area should be strengthened to reduce the birth of children with thalassemia.

Key words: thalassemia; children; genotype

珠蛋白生成障碍性贫血(简称地贫)是单基因遗传病中发病率较高的一种,重型患者临床症状严重,其发病原因通常为患儿体内发生珠蛋白合成基因的点突变或缺失,最终导致机体内构成血红蛋白的珠蛋白肽链无法正常合成,根据不同的表型可分为 α -地贫和 β -地贫。研究显示,在全球地贫基因携带者中约 0.1% 可发生重型地贫^[1],针对此类患者,除了造血干细胞移植,目前尚未发现其他更有效的治疗方法,而

造血干细胞移植治疗费用较高,给重型地贫患者的家庭和社会带来了沉重的经济负担,因此预防地贫的发生显得十分重要。地贫在我国广西、广东及海南等地发病率依然较高^[2]。研究显示,不同地区不同基因类型的地贫发病率存在一定差别,而种族、地理位置不同及研究筛选策略的差异均可能导致这一结论的产生^[3]。根据地区的发病特点选择合适的地贫筛查方案,进行个性化筛查和防治,可避免不必要的资源浪

费^[4]。潮汕地区人口基数大,地贫基因类型非常丰富^[5]。本研究旨在了解揭阳地区儿童地贫基因型及其携带情况,以期为该病的防治提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 7 月至 2021 年 7 月就诊于本院的疑似地贫患儿 218 例为研究对象,其中男 129 例,女 89 例;年龄 1~15 岁,中位年龄 6 岁。纳入标准:年龄<18 岁;平均红细胞体积(MCV)<82 fL 和(或)红细胞脆性<60%;进行了地贫基因检测。排除标准:临床基本资料不齐全。本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 深圳亚能生物技术有限公司生产的全血 DNA 快速提取试剂盒和地贫基因检测试剂盒。杭州安杰思医学科技有限公司生产的 AGS 9600 PCR 扩增仪及深圳亚能生物技术有限公司生产的恒温杂交仪。

1.3 方法 抽取疑似地贫患儿 2 mL 静脉血于乙二胺四乙酸抗凝真空采血管中,混匀,按照试剂盒说明书及时提取 DNA 进行基因扩增。利用反向点杂交技术(RDB)检测地贫基因。

1.4 统计学处理 采用 Excel 2010 软件进行数据分析。

2 结果

2.1 地贫发病情况 纳入的 218 例疑似地贫患儿中,检出地贫基因携带者共 143 例,检出率为 65.60%(143/218),其中 α -地贫基因携带者 81 例,检出率为 37.16%(81/218), β -地贫基因携带者 59 例,检出率为 27.06%(59/218), $\alpha\beta$ 复合型地贫基因携带者 3 例,检出率为 1.38%(3/218)。男性地贫基因携带者 84 例,占有地贫基因携带者的 58.74%(84/143),占本研究纳入的所有男性疑似地贫患儿的 65.12%(84/129);女性地贫基因携带者 59 例,占有地贫基因携带者的 41.26%(59/143),占本研究纳入的所有女性疑似地贫患儿的 66.29%(59/89)。

2.2 不同类型地贫基因检测结果

2.2.1 α -地贫基因型检测结果 共检出 α -地贫基因型 8 种,缺失型多于点突变型,其中最常见基因型为缺失型 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$,其次依次为 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 和 $-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$ 、 $\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha\alpha$ 和 $-\text{SEA}/-\alpha^{4.2}$ 。其中静止型 10 例(12.35%),标准型 62 例(76.54%),Hb H 病 9 例(11.11%),见表 1。

2.2.2 β -地贫基因型检测结果 共检出 β -地贫基因型 9 种,最常见的 4 种基因型依次为 CD41-42/N、IVS-II-654/N、CD17/N、-28/N。其中轻型 55 例(93.22%),中间型 1 例(1.69%),重型 2 例(3.39%),见表 2。

2.2.3 $\alpha\beta$ 复合型地贫基因型检测结果 共检出 $\alpha\beta$ 复合型地贫基因携带者 3 例,分别为 3 种不同的 $\alpha\beta$ 复

合型地贫基因型: $\alpha^{\text{wS}}\alpha/\alpha\alpha$ CD41-42/N、 $-\text{SEA}/-\alpha^{4.2}\beta^{\text{E}}/\text{N}$ 、 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ CD41-42/N。

表 1 α -地贫基因型分布情况($n=81$)

临床表型	基因型	n	构成比(%)
标准型	$-\text{SEA}/\alpha\alpha$	62	76.54
Hb H 病	$-\text{SEA}/\alpha^{\text{CS}}\alpha$	1	1.23
	$-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$	5	6.17
	$-\text{SEA}/-\alpha^{4.2}$	3	3.70
静止型	$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	5	6.17
	$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	1	1.23
	$\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha\alpha$	3	3.70
	$\alpha^{\text{QS}}\alpha/\alpha\alpha$	1	1.23

表 2 β -地贫基因型分布情况($n=59$)

临床表型	基因型	n	构成比(%)
轻型	-28/N	4	6.78
	CD17/N	6	10.17
	CD41-42/N	23	38.98
	$\beta^{\text{E}}/\text{N}$	1	1.69
	IVS-II-654/N	21	35.59
中间型	-28 纯合	1	1.69
重型	CD17/ β^{E}	1	1.69
	CD41-42/ β^{E}	1	1.69
其他	IVS-I-1	1	1.69

注:IVS-I-1 未设置正常对照位点。

3 讨论

本研究以红细胞脆性<60%和(或)MCV<82 fL 作为地贫病例初筛阳性的实验室指标,共纳入疑似病例 218 例,地贫基因检出率为 65.60%,其中 α -地贫基因检出率为 37.16%, β -地贫基因检出率为 27.06%, $\alpha\beta$ 复合型地贫基因检出率为 1.38%。共检出标准型 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 62 例,占检出的 α -地贫基因的 76.54%,临床上表现为无症状或者症状轻微;检出 Hb H 病 9 例(11.11%),此型临床表现差异较大,出现贫血的时间和贫血程度轻重不一;检出静止型 10 例(12.35%),该型通常无临床症状,仅少部分患者可见 MCV<79 fL、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)<27 pg、红细胞渗透脆性试验阳性。另外,本研究检出 β^0/β^+ 地贫 2 例(CD17/ β^{E} 、CD41-42/ β^{E}),占 3.38%,携带该基因型的患儿临床表型通常为重型地贫,此类患儿需要长期进行规范输血和去铁治疗,目前除了造血干细胞移植外无其他根治方法。检出轻型 β -地贫 55 例(93.22%, β^0/β^{N} 或 β^+/β^{N}),临床症状通常较轻或仅表现为轻度贫血;检出 β^+/β^+ 地贫 1 例(1.69%,-28 纯合),通常表现为中间型地贫,症状介于轻型和重型之间。 $\alpha\beta$ 复合型地贫患者不仅有 β -地贫基因,又有 α -

地贫基因,这可能使 $\alpha\beta$ 珠蛋白肽链不平衡的状态有所改善,使临床表现较轻。值得一提的是,轻型地贫基因携带者本身的临床症状并不明显,血常规、红细胞渗透脆性试验、血红蛋白电泳等初筛手段并不一定能够发现这一类型的潜在基因携带者。另外, $\alpha\beta$ 复合型地贫患者的实验室检查结果多显示出 β -地贫的特征,很容易造成 α -地贫漏诊, $\alpha\beta$ 复合型地贫患者无论与任何一种轻型地贫患者婚配,均有 1/4 的概率生出重型地贫患儿,因此必须重视对这类患者的筛查、诊断^[6]。对于初筛试验阳性,但是 RBD 检测结果为阴性的病例,考虑其可能携带罕见突变的地贫基因型,若临床表现明显、病因未明确,应当通过地贫基因测序进一步验证,本研究的不足之处在于未研究这部分患儿的数据,后续将进行相关研究。

揭阳地区属于地贫基因携带的高发区^[5-6],其中 α -地贫基因型以标准型 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 为主, β -地贫基因型以轻型杂合子多见。不同地区儿童的地贫基因型分布情况不完全一致,揭阳地区 α -地贫基因型位于前 3 位的分别为 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 和 $-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$,与湛江^[7]、深圳^[8]、阳江^[9]地区的检测结果相似,但其发病构成比间存在一定差异。本研究中的揭阳、湛江^[7]、深圳^[8]、阳江^[9]、顺德^[10]、湖北^[11]、成都^[12]地区 β -地贫基因型位于前 4 位的均为 CD41-42/N、IVS-II-654/N、CD17/N、-28/N。考虑不同地区地贫基因型构成比有所差异可能与基因型存在一定的区域分布特点,以及各研究纳入样本的选择差异和样本量不同有关。

地贫作为一种常染色体隐性遗传病,其男女发病率理论上应不存在差别,然而本研究地贫基因携带者男性明显多于女性,出现该结果可能与本研究纳入样本量较少有关。广东地区是地贫的高发区之一^[2],根据《广东省第七次全国人口普查公报》^[13]数据显示,潮汕地区(汕头、揭阳、潮州)人口约为全省人口的 10.83%,其中揭阳地区占潮汕地区人口总数的 40.87%,在未进行婚检或产检的条件下,假如夫妻双方均携带地贫基因,重型地贫患儿的出生率可达 25%,因此,做好地贫早期筛查工作仍然十分重要,临

床应引起足够重视。

参考文献

- [1] 叶立新,袁晃堆,甘文彬,等.干血斑毛细管电泳技术在新生儿 α -地中海贫血筛查中的应用[J].中国妇幼保健,2015,30(8):1205-1207.
- [2] 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.
- [3] 石西南,褚嘉祐,杨昭庆.中国不同省区 β 地中海贫血基因变异的分布特征[J].医学综述,2011,17(4):495-497.
- [4] HE S, LI J, LI D M, et al. Molecular characterization of α - and β -thalassemia in the Yulin region of Southern China [J]. Gene, 2018, 655: 61-64.
- [5] 林芬,杨立业,邢少宜,等.广东潮汕地区地中海贫血基因突变谱分析[J].分子诊断与治疗杂志,2017,9(4):252-256.
- [6] 倪少义,吴翔,蔡佩微,等.孕前优生健康检查中地中海贫血筛查的技术方案[J].中国医药科学,2014,4(12):7-10.
- [7] 庞伟鸿,陈晓煜,叶晓云,等.湛江地区 478 例儿童地中海贫血基因检测及结果分析[J].中国医药科学,2019,9(13):17-19.
- [8] 张霞,徐刚,陈虹宇,等.深圳地区 1 442 例儿童疑似地中海贫血的基因检测分析[J].热带医学杂志,2016,16(10):1260-1263.
- [9] 陈文锋,李桦.阳江地区儿童贫血情况及相关基因检测调查结果分析[J].中国医学创新,2019,16(32):74-78.
- [10] 钟华,麦富巨,刘凤芝.顺德地区儿童地中海贫血状况调查及基因型分析[J].现代诊断与治疗,2019,30(5):785-787.
- [11] 王莉,刘爱国,张柳清,等.湖北地区儿童地中海贫血基因型分析[J].临床血液学杂志,2017,30(11):850-852.
- [12] 于霞,刘成桂,沈伟,等.成都地区入托体检儿童地中海贫血基因检测结果分析[J].中国儿童保健杂志,2019,27(12):1339-1341.
- [13] 广东省统计局.广东省第七次全国人口普查公报[EB/OL]. (2021-05-15) [2021-09-10]. http://stats.gd.gov.cn/tjgb/content/post_3283423.html.

(收稿日期:2021-11-30 修回日期:2022-03-20)

(上接第 2227 页)

- [10] 陈黎,韩碧芸,张泓,等.57 185 例过敏性疾病患儿过敏原特异性 IgE 检测结果分析[J].检验医学,2021,36(9):920-924.
- [11] 钱燕静,王媛,李晓娟.29 902 例过敏性疾病患者的血清过敏原特异性免疫球蛋白 E 检测结果分析[J].上海预防医学,2021,33(12):1-6.
- [12] 秦嘉,于春水,杨和荣,等.川中地区 2 975 例过敏性疾病患者过敏原筛查结果分析[J].国际检验医学杂志,2020,41(12):1448-1452.

- [13] 梁友方,金永楠,贺超奇,等.萧山地区 5 553 例 28 种过敏原 IgE 抗体检测结果分析[J].中国卫生检验杂志,2021,31(9):1140-1142.
- [14] 王炎,田露芳,龚静蓉,等.上海闵行区变应性鼻炎患者血清过敏原分析[J].检验医学与临床,2021,18(13):1839-1842.
- [15] 周丽卿,陈静,胡燕,等.季节对婴幼儿食物过敏诊断的影响分析[J].中华儿科杂志,2013,51(12):892-897.

(收稿日期:2021-12-03 修回日期:2022-03-08)