

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 11. 005

广州市花都地区罕见珠蛋白生成障碍性贫血基因型分布及血液学特征*

鞠爱萍¹, 付晓彤², 刘艳霞¹, 林 铿¹, 许碧秋¹, 陈武玲¹, 孟祥荣¹

1. 广东省广州市花都区妇幼保健院检验科, 广东广州 510800; 2. 南昌大学玛丽女王学院, 江西南昌 330031

摘 要:目的 分析广州市花都地区人群罕见珠蛋白生成障碍性贫血(又称地中海贫血,简称地贫)基因型分布及其血液学特征。方法 选择 2017 年 1 月至 2022 年 6 月在广州市花都区妇幼保健院进行地贫基因检测者的 33 014 例患者的血液标本,分别采用跨越断裂点聚合酶链反应、Sanger 测序技术、多重连接探针扩增技术对样本进行 α 、 β 地贫基因检测,并对罕见地贫基因型的血液学参数进行统计分析。结果 33 014 例受检者中检测出怀疑为罕见地贫基因型突变样本 188 例,最终诊断为罕见地贫基因型 94 例,罕见地贫基因型检出率为 0.28%(94/33 014);检测出罕见 α -地贫基因型 46 例,11 种突变类型,主要包括香港型地贫基因(HK $\alpha\alpha$)/ $\alpha\alpha$ 、 $-\text{SEA}/\text{HK}\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\text{HK}\alpha\alpha$ 、泰国型地贫基因($-\text{THAI}$)/ $\alpha\alpha$ 、Fusion gene/ $\alpha\alpha$ 、CD 40、IVS II-55 等。检测出罕见 β -地贫基因型 48 例,8 种突变类型,主要包括中国型 $\text{G}\gamma^+(\text{A}\gamma\delta\beta)^0$ 、东南亚型遗传性持续性胎儿血红蛋白(Hb)增高症(SEA-HPFH)、-90、CD37 等。 $-\text{SEA}/\text{HK}\alpha\alpha$ 、 $-\text{THAI}/\alpha\alpha$ 的平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)均降低,HbA₂正常或降低,而 Fusion gene/ $\alpha\alpha$ 的 MCV、MCH 处于临界值,HbA₂正常。中国型 $\text{G}\gamma^+(\text{A}\gamma\delta\beta)^0$ 、SEA-HPFH 杂合子及复合 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 基因型的 MCV、MCH 均降低,HbF 均升高,中国型 $\text{G}\gamma^+(\text{A}\gamma\delta\beta)^0$ 的 HbA₂正常,而 SEA-HPFH 的 HbA₂升高。结论 广州市花都地区罕见地贫基因型复杂多样,其血液学具有各自的特征,丰富了该地区的地贫突变谱,对罕见地贫的遗传咨询和产前诊断具有积极的指导作用。

关键词:罕见珠蛋白生成障碍性贫血; 基因型; 血液学特征

中图法分类号:R446.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2023)11-1522-06

Genotype distribution and hematological characteristics of rare thalassemia in Huadu area of Guangzhou*

JU Aiping¹, FU Xiaotong², LIU Yanxia¹, LIN Keng¹, XU Biqu¹, CHEN Wuling¹, MENG Xiangrong¹

1. Department of Clinical Laboratory, Maternity and Child Health Hospital of Huadu District, Guangzhou, Guangdong 510800, China; 2. Queen Mary College of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330031, China

Abstract:Objective To analyze the genotype distribution and hematological characteristics of a population with rare thalassemia in Huadu area of Guangzhou. **Methods** A total of 33 014 blood samples of thalassemia gene detection in Huadu Maternal and Child Health Hospital of Guangzhou from January 2017 to June 2022 were selected Gap-polymerase chain reaction Sanger sequencing technology and multiplex ligation-dependent probe amplification were used to detect the α and β -globin genes of the samples, and statistical analysis were performed to the hematological parameters of rare thalassemia genotypes. **Results** Among the 33 014 subjects, 188 samples were suspected to be rare thalassemia genotype mutation, and 94 samples were finally diagnosed as rare thalassemia genotype. The detection rate of rare thalassemia genotype was 0.28% (94/33 014). A total of 46 samples of rare α -thalassemia genotypes, 11 kinds of mutation were detected, which included Hong Kong type thalassemia gene(HK $\alpha\alpha$)/ $\alpha\alpha$, $-\text{SEA}/\text{HK}\alpha\alpha$, $-\alpha^{4.2}/\text{HK}\alpha\alpha$, Thai-style thalassaemia gene ($-\text{THAI}$)/ $\alpha\alpha$, Fusion gene / $\alpha\alpha$, CD40, IVS II-55 and so on, A total of 48 cases of rare β -thalassemia genotypes, 8 kinds of mutation were detected, which included the Chinese $\text{G}\gamma^+(\text{A}\gamma\delta\beta)^0$ thalassemia, the Southeast Asian hereditary persistent fetal hemoglobin (Hb) (SEA-HPFH), -90, CD37 and soon. Mean corpuscular volume (MCV) and mean corpuscular hemoglobin(MCH) content of $-\text{SEA}/\text{HK}\alpha\alpha$ and $-\text{THAI}/\alpha\alpha$ were decreased, HbA₂ level was normal or decreased, MCV and MCH of the α -fusion gene were critical and HbA₂ level was in normal range. MCV and MCH were decreased while HbF level was increased when heterozygotes and its composed $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ of Chinese $\text{G}\gamma^+(\text{A}\gamma\delta\beta)^0$ and SEA-HPFH, HbA₂ of Chinese $\text{G}\gamma^+(\text{A}\gamma\delta\beta)^0$ was normal, while HbA₂

* 基金项目:广东省医学科研基金立项项目(B2022066);广东省广州市花都区医疗卫生一般科研专项项目(21-HDWS-108)。

作者简介:鞠爱萍,女,副主任技师,主要从事分子诊断研究。

of SEA-HPFH was increased. **Conclusion** The genotype of rare thalassemia is complex and diverse in Huadu area of Guangzhou, and its hematology has its own characteristics, which can enrich the mutation spectrum of thalassemia in this region and play a positive guiding role in the genetic counseling and prenatal diagnosis of rare thalassemia.

Key words: rare thalassemia; genotype; hematological characteristics

珠蛋白生成障碍性贫血又称为地中海贫血,简称地贫,是一种常染色体单基因隐性遗传病,是一组世界上最常见的慢性溶血性贫血病,主要以 α 、 β -地贫最为常见^[1]。当前国内市场上的地贫诊断试剂盒提供的检测范围主要是针对我国南方常见的 6 种 α -地贫和 17 种 β -地贫的基因类型,检测范围涵盖了我国人群中 95%~98% 的 α 、 β -地贫基因型,在一定程度上会造成 2%~5% 的罕见或未知突变地贫基因型漏诊。随着分子检测技术的不断发展,罕见或未知突变地贫基因型不断被发现。广州市花都地区是地贫高发区,对常规 α 、 β -地贫的基因型及血液学表型已有相关文献报道^[2-3],但对罕见地贫的研究尚处于初期阶段,基于此,本研究以血液学特征为基础,开展了罕见地贫基因型检测,调查了广州市花都地区人群罕见地贫基因型的分布及其血液学表型特征,探讨了该地区罕见地贫人群携带率,阐述了罕见地贫基因型与表型的关系,不仅可完善该地区地贫基因突变谱,还可为地贫产前咨询和防控提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2022 年 6 月在广州市花都区妇幼保健院进行地贫基因检测者 33 014 例患者作为研究对象。罕见 α -地贫纳入标准:平均红细胞体积(MCV)<82 fL 和(或)平均红细胞血红蛋白含量(MCH)<27 pg、血红蛋白(Hb)A₂<2.5%,但常见地贫基因型为阴性或基因型与血液学表型不一致者或已生过重型 α -地贫患儿但未找到原因者。罕见 β -地贫纳入标准:MCV<82 fL 和(或)MCH<27 pg、且 HbA₂≥3.5%或(和)HbF≥5.0%,常规地贫基因型为阴性或中重型 β -地贫表型,但常规基因型为杂合子者。排除标准:缺铁性贫血、铅中毒、甲状腺功能亢进症、严重感染者及其他类型的 Hb 病者。所有患者均了解本研究并签署知情同意书。本研究经花都区妇幼保健院伦理委员会审批通过。

1.2 试剂与仪器 选用 Sysmex XN-1000 全自动血液分析仪(日本 Sysmex 公司)、ABI2720 扩增仪(美国 ABI 公司)、Capillary2 全自动毛细管电泳仪(法国 SEBIA 公司)、HB-2012A 医用核酸分子快速杂交仪(广东潮州凯普公司)、YY-6C 型电泳仪(北京六一仪器厂)、ABI 3500 DNA 测序仪(美国 ABI 公司)等设备。常规 α 、 β -地贫基因检测试剂盒均购自广东潮州凯普公司。

1.3 方法

1.3.1 血液学参数水平测定 采集受检者外周血 2

mL,乙二胺四乙酸二钾抗凝,颠倒混匀,充分抗凝,每批次实验均处于在控的状态时采用 Sysmex XN-1000 全自动血液分析仪进行 MCV(参考范围:82~100 fL)、MCH(参考范围:27~34 pg)、Hb(参考范围:男 120~180 g/L,女 110~170 g/L)等血液学参数水平测定;使用 Capillary2 全自动毛细管电泳仪进行受检者 HbA(参考范围:94.5%~97.5%)、HbA₂(参考范围:2.5%~3.5%)、HbF(参考范围:0%~2.5%)及其他异常 Hb 等检测。

1.3.2 常见地贫基因型检测 采用跨越断裂点聚合酶链反应(Gap-PCR)联合导流杂交法检测 6 种常见 α -地贫的基因型,即-^{SEA}、- $\alpha^{3.7}$ 、- $\alpha^{4.2}$ 、 $\alpha^{CS}\alpha$ 、 $\alpha^{QS}\alpha$ 和 $\alpha^{WS}\alpha$,以及 17 种常见 β -地贫基因型,即 IVS-II-654(C-T)、 β^E (G-A)、CD41-42(-TCTT)、-28(A-G)、-29(A-G)、CD14-15(+G)、CD71-72(+A)、CD27-28(+C)、-30(T→C)、CD17(A-T)、IVS-I-1(G-T、G-A)、IVS-I-5(G-C)、Int(T-G)、CD43(G-T)、CD31(-C)、-32(C→A)和 CAP(A-C 或-AAAC)。

1.3.3 罕见地贫基因型检测 (1)罕见 α -地贫基因型检测。Gap-PCR 联合导流杂交法检测 6 种常见 α -地贫基因型为阴性时,采用 Gap-PCR 检测罕见缺失性 α -地贫基因型[泰国型地贫(-^{THAI})和菲律宾型-^{FLI}]也为阴性时,再采用多重连接探针扩增技术(MLPA)检测未知 α -缺失型地贫,Sanger 测序分析 α -珠蛋白基因罕见点突变;凯普地贫检测膜条出现 4.2 浅点时进行 α -地贫融合基因检测;正常对照点、SEA、3.7 或 4.2 三点同时出现时则进行 α -地贫香港型地贫基因(HK $\alpha\alpha$)检测。(2)罕见 β -地贫基因型检测。反向点杂交技术检测常见 β -地贫点突变为阴性时,采用 Gap-PCR 检测两种缺失型 β -地贫基因型[中国型^G γ^+ ($\Delta\gamma\delta\beta$)⁰和东南亚型遗传性持续性胎儿 Hb 增高症(SEA-HPFH)]也为阴性时,再采用 Sanger 测序分析 β -珠蛋白基因新发点突变或采用 MLPA 检测未知 β -缺失型地贫。在 HbVar 数据库中查找罕见和未知的突变位点。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以例数或百分率表示。

2 结果

2.1 罕见地贫基因型检出情况 33 014 例受检者中检测出疑似罕见地贫基因型突变样本 188 例,年龄 1 个月至 55 岁。最终诊断为罕见地贫基因型 94 例,其中罕见 α -地贫基因型 46 例,罕见 β -地贫基因型 48

例。罕见地贫基因型检出率为 0.28%(94/33 014), 罕见 α -地贫基因型检出率为 0.14%(46/33 014), 罕见 β -地贫基因型检出率为 0.15%(48/33 014)。

2.2 罕见 α -地贫基因型分布及血液学特征 罕见 α -地贫基因型共有 11 种突变类型, α 基因缺失型和融合型 37 例 4 种类型: 1 例 HK $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、7 例--^{SEA}/HK $\alpha\alpha$ 、3 例- $\alpha^{4.2}$ /HK $\alpha\alpha$ 及 1 例合并 β^{17}/β^N 、4 例--^{THAI}/ $\alpha\alpha$; 20 例 Fusion gene/ $\alpha\alpha$; 1 例 $\alpha\alpha\alpha^{anti4.2}$ 。 α -地贫突变型 9 例 7 种类型: 2 例 CD 40、2 例 3'UTR +71 G>C、2 例 IVS II-55 T>G、1 例 IVS II-119-126-CTCGGCCCC>+G)、1 例 IVS II-119 G>CTCGGCCCC、1 例 CD 124 TCC>ACC、1 例 IVS II-107G>C。基因型 HK $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\alpha\alpha\alpha^{anti4.2}$ 、3'UTR +71 G>C 及其复合- $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、IVS II-119 G>CTCGGCCCC 复合 IVS II-55 T>G 复合- $\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 的 MCV、MCH 正常, HbA₂ 正常或稍

低, 而 Fusion gene/ $\alpha\alpha$ 的 MCV、MCH 处于临界值、HbA₂ 正常。其余类型的 MCV、MCH 均降低, HbA₂ 正常或降低, 在复合 β -地贫时 HbA₂ 则升高。见表 1、2。

2.3 罕见 β -地贫基因型分布及血液学特征 罕见 β -地贫基因型共 8 种突变类型, β -基因缺失型 37 例 2 种类型, 分别为 10 例中国型^G $\gamma^+(\text{A}\gamma\delta\beta)^0$, 27 例 SEA-HPFH; β -基因突变型 11 例 6 种类型, 6 例-90、CD37、IVS II-2-T、IVS II-132、IVS II-300-308、IVS II-667 各 1 例。中国型^G $\gamma^+(\text{A}\gamma\delta\beta)^0$ 和 SEA-HPFH 杂合子及复合--^{SEA}/ $\alpha\alpha$ 的 MCV、MCH 均降低, HbF 均升高, 中国型^G $\gamma^+(\text{A}\gamma\delta\beta)^0$ 的 HbA₂ 正常, 而 SEA-HPFH 的 HbA₂ 升高。 β -点突变单纯杂合子的 MCV、MCH 均降低, 除 IVS II-300-308、IVS II-667 T>C 的 HbA₂ 正常或稍低外, 其他类型均升高。见表 3、4。

表 1 罕见缺失型和融合型 α -地贫基因型分布及其血液学特征($\bar{x}\pm s$)

基因型	<i>n</i>	Hb(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)	HbA(%)	HbA ₂ (%)	HbF(%)
-- ^{SEA} /HK $\alpha\alpha$	7	110.00±14.01	67.23±0.86	21.24±0.66	97.73±0.35	2.19±0.17	—
- $\alpha^{4.2}$ /HK $\alpha\alpha$	3	148.33±22.01	81.43±2.71	25.97±0.76	97.23±0.35	2.57±0.21	—
- $\alpha^{4.2}$ /HK $\alpha\alpha$, β^{17}/β^N	1	102.00	49.50	16.00	89.60	5.00	5.4
HK $\alpha\alpha/\alpha\alpha$	1	143.00	86.20	29.10	—	—	—
-- ^{THAI} / $\alpha\alpha$	4	131.00±16.39	71.35±3.02	22.68±0.98	97.72±0.11	2.28±0.11	—
$\alpha\alpha\alpha^{anti4.2}$	1	158.00	87.20	29.70	84.60	2.00	13.4
Fusion gene/ $\alpha\alpha$	18	138.44±14.17	79.87±5.23	25.77±1.74	97.50±0.17	2.50±0.17	—
Fusion gene/ $\alpha\alpha$, β^N/β^{654}	1	137.00	67.80	21.10	94.70	5.00	0.3
Fusion gene/ $\alpha\alpha^{CD30}$	1	126.00	78.70	25.50	65.40	1.60	Hb6zone=32.20 Hb1zone=0.80

注: —表示无数据。

表 2 罕见突变型 α -地贫基因型分布及其血液学特征

HGVS 命名	碱基改变	<i>n</i>	Hb(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)	HbA(%)	HbA ₂ (%)	HbF(%)	异常 Hb
HbA ₂ :c.123delG	CD 40 AAG > AA-复合-- ^{SEA} / $\alpha\alpha$	1	77	73.7	20.6	70.4	0.5	—	HbH=27.90%; HbBart's=1.2%
HbA ₂ :c.123delG	CD 40 AAG > AA-复合-- ^{SEA} / $\alpha\alpha$	1	99	68.9	19.7	74.5	0.5	—	HbH=25.00
HbA ₂ :c.*71G>C	3'UTR +71 G>C	1	154	90.6	30.1	97.3	2.7	—	—
HbA ₂ :c.*71G>C	3'UTR +71 G>C 复合- $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	1	115	83.9	26.9	97.3	2.7	—	—
HbA ₂ :c.300+55T>G	IVS II-55 T>G	1	94	69.6	20.7	98	2.0	—	—
HbA ₂ :c.373T>C	CD 124 TCC > ACC 复合 CD 41_42	1	141	59.4	18.8	91.6	1.1	—	HbCS=5.60, Hb10zone=1.70
HbA ₂ :c.301-24G delins CTCGGCCC	IVS II-119 G>CTCGGCC-CC 复合 IVS II-55 T>G 复合- $\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	1	141	82.5	27.4	97.7	2.3	—	—

续表 2 罕见突变型 α -地贫基因型分布及其血液学特征									
HGVS 命名	碱基改变	n	Hb (g/L)	MCV (fL)	MCH (pg)	HbA (%)	HbA ₂ (%)	HbF (%)	异常 Hb
HBA1:c. 301-24CTCGGCCdelinsG	IVS II-119-126-CTCGGC- CC>+G	1	139	77.9	24.6	97.4	2.6	—	—
HbA ₂ :c. 301-36G>C	IVS II-107G > C 复合 $\alpha^{\text{QS}}\alpha/\alpha\alpha$	1	145	77.5	25.1	92.3	5.0	2.7	—

注:—表示无数据。

表 3 罕见缺失型 β -地贫基因型分布及其血液学特征($\bar{x}\pm s$)							
基因型	n	Hb(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)	HbA(%)	HbA ₂ (%)	HbF(%)
中国型 $\gamma^+(\text{A}\gamma\delta\beta)^0/\beta^{\text{N}}$	9	130.44±15.41	69.77±2.71	22.34±1.19	83.46±2.04	2.33±0.18	14.21±1.93
中国型 $\gamma^+(\text{A}\gamma\delta\beta)^0/\beta^{\text{N}},-\text{SEA}/\alpha\alpha$	1	135.00	70.80	22.90	91.30	2.60	6.10
SEA-HPFH/ β^{N}	24	131.04±17.02	75.20±3.24	24.90±1.26	74.43±4.31	4.01±0.73	21.56±4.84
SEA-HPFH/ $\beta^{\text{N}},-\text{SEA}/\alpha\alpha$	1	110.00	75.70	25.20	70.70	2.70	26.00
SEA-HPFH/ $\beta^{28},\alpha^{\text{WS}}\alpha/\alpha\alpha$	1	99.00	73.70	23.70	18.80	3.80	77.40
SEA-HPFH/ $\beta^{\text{N}},-\text{THAI}/\alpha\alpha$	1	124.00	73.10	23.30	80.90	4.40	14.70

表 4 罕见突变型 β -地贫基因型分布及其血液学特征($\bar{x}\pm s$)								
HGVS 命名	碱基改变	n	Hb (g/L)	MCV (fL)	MCH (pg)	HbA (%)	HbA ₂ (%)	HbF (%)
HBB;c. -140C>T	—90 C>T	3	122.00±24.64	72.97±4.25	23.30±0.75	92.58±1.03	6.02±0.39	2.1±0.71
HBB;c. -140C>T	—90 C>T 复合- $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	1	133.00	78.20	25.00	93.20	5.40	1.4
HBB;c. -140C>T	—90 C>T 复合- $\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	1	154.00	81.70	27.40	91.20	5.90	2.9
HBB;c. -140C>T	—90 C>T 复合 IVS II- 119-126	1	137.00	69.00	23.10	93.00	6.20	0.8
HBB;c. 113G>A	CD37 TGG>TAG	1	95.00	58.80	19.80	93.50	5.30	1.2
HBB;c. 315+2delT	IVS II-2-T	1	138.00	63.20	20.20	94.30	5.70	—
HBB;c. 315+132G>C	IVS II-132G>C	1	83.00	59.10	16.30	未测	未测	—
HBB;c. 315+300-308AAA AAAAAA>AAAAAAA	IVS II-300-308 AA AAAAAAA > AAAAAAA	1	106.00	79.10	26.00	97.40	2.60	—
HBB;c. 316-184T>C	IVS II-667 T>C	1	70.00	58.40	15.40	98.20	1.80	—

注:—表示无数据。

3 讨 论

本研究共发现罕见 α -地贫基因型 46 例,罕见 β -地贫基因型 48 例,表明罕见 α 、 β 变异携带者在该地区人群中占有一定的比例,罕见地贫基因型检出率为 0.28%(94/33 014),罕见 α -地贫基因型检出率为 0.14%(46/33 014),罕见 β -地贫基因型检出率为 0.15%(48/33 014),罕见基因型的携带主要以杂合子为主,其中 α 基因变异占 48.94%(46/94), β 基因变异占 51.06%(48/94)。 α 、 β 点突变在外显子和内含子区域均可发生, α 点突变多数发生在功能较强的 α_2 基因上; β 点突变可发生在编码区,也可以发生在 5' 和 3' 端的非编码区,部分点突变可引起相应的血液学表型变化。

HK $\alpha\alpha$ 是一种较为罕见的 α -地贫基因型,采用凯

普试剂盒 Gap-PCR 检测时结果显示为- $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$,而真实结果可能为- $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、- $\alpha^{3.7}/\text{HK}\alpha\alpha$ 或 $\text{HK}\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 。有研究表明,福建省人群中 HK $\alpha\alpha$ 检出率为 0.36%,HK $\alpha\alpha$ 在- $\alpha^{3.7}$ 阳性标本中的检出率为 7.27%^[4]。本研究在检测膜条正常对照点、SEA、3.7 或 4.2 三点同时出现时才进行 α -地贫 HK $\alpha\alpha$ 检测,并没有针对检测结果为- $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 的样本进行 HK $\alpha\alpha$ 检测。据报道,广东地区 HK $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 在- $\alpha^{3.7}$ 阳性标本中的检出率为 4.31%^[5],说明本研究报道应该存在一定比例的漏诊。本研究共检测出 12 例 HK $\alpha\alpha$,检出率为 0.04%(12/33 014),其真实的检出率应该高于 0.04%,其中检测出 7 例- $\text{SEA}/\text{HK}\alpha\alpha$,检出率为 0.02%(7/33 014),低于相关研究地贫-- $\text{SEA}/\text{HK}\alpha\alpha$ 的检测率(0.03%)^[6];-- $\text{SEA}/\text{HK}\alpha\alpha$ 属于轻型地贫,临床症状

与 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 相似,但明显轻于 $-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$,故当夫妻双方一方为 $\text{HK}\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、另一方为 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 时不属于地贫高风险家庭,可以不用做产前诊断^[7]。本研究还检出 3 例 $-\alpha^{4.2}/\text{HK}\alpha\alpha$,其 MCV 、 MCH 处于正常范围,无贫血症状,属于静止型地贫,而 $-\alpha^{4.2}/\text{HK}\alpha\alpha$ 复合 β^{17}/β^N 的 MCV 、 MCH 明显降低, HbA_2 升高,表现为 β -地贫的血液学表型,原因应该是由于 $\text{HK}\alpha\alpha$ 合并 β -地贫时加剧了 α 、 β 的不平衡所致。

$-\text{THAI}$ 为 α -蛋白基因簇的大片段缺失,在我国南方是仅次于常规 3 种缺失型的地贫。有报道,在广西壮族自治区梧州市 1 365 对地贫筛查双阳受检者中检出 8 例 $-\text{THAI}$,检出率为 0.59%^[8]。有研究在 1 543 对夫妇中检出 7 例,检出率为 0.45%^[9],当合并其他类型 α 地贫基因型时也会产生中、重型地贫。现已有 $-\text{THAI}$ 合并 $-\text{SEA}$ 产生重型地贫胎儿的文献报道,而且发生水肿症状更早^[10]。本研究检测出 4 例,检出率为 0.01% (4/33 104),其中 1 例女方地贫基因型为 $-\text{THAI}/\alpha\alpha$ 复合 $\text{SEA-HPFH}/\beta^N$,男方地贫基因型为 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 复合 β^N/β^N ,这对夫妇应纳入地贫高风险人群,怀孕后应及时做产前诊断,以防生育 $-\text{THAI}/-\alpha^{3.7}$ 中间型地贫患儿。

α -融合基因最先是在 2013 年 1 例家系分析中被检出,据文献报道, α -地贫融合基因合并 $-\text{SEA}/$ 时可引起 HbH 病^[10]。夫妇一方为 α -地贫融合基因、另外一方为 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 地贫时可能会有生育 HbH 病患儿的危险,应该做产前诊断^[11]。在 2019 年海南黎族人群中 1 例家系的文献报道中融合基因杂合子呈小细胞低色素性贫血, MCV 、 MCH 明显降低,轻度贫血^[12]。2020 年有学者报道了采用多色探针熔解曲线方法检测融合基因,并用一代测序技术进行了验证^[13]。2021 年本研究团队报道了广州市花都地区融合基因检测方法及应用评价,详细介绍了采用 Gap-PCR 对融合基因的筛查及应用评价^[14]。本研究共检测出 20 例 $\text{Fusion gene}/\alpha\alpha$,检出率为 0.06% (20/33 104), MCV 和 MCH 均在临界范围,携带者临床表型正常,与相关报道有所不同^[12],说明融合基因具有明显的人群和地域差异,与广州市花都地区以本地客家人群为主有关,是否为客家人常规携带的地贫基因型尚有待于进一步考究。

本研究缺失型罕见 β -地贫包括中国型 $\text{G}\gamma^+(\text{A}\gamma\delta\beta)^0$ 和 SEA-HPFH 两种基因类型,二者均以 HbF 高为特点,杂合子一般无贫血表现,由于发病机制不同, SEA-HPFH 临床表型要轻于中国型 $\text{G}\gamma^+(\text{A}\gamma\delta\beta)^0$,当合并常见 β -地贫时可产生中、重型临床表型。所以,当夫妇双方一方为缺失型 β -地贫、另一方为常见 β -地贫时要做产前诊断^[15]。本研究检测出中国型 $\text{G}\gamma^+(\text{A}\gamma\delta\beta)^0$ 杂合子 9 例, SEA-HPFH 杂合子 24 例,1 例 $\text{SEA-HPFH}/\beta^{28}$, HbF 高达 77.40%, HbA_2 为 3.80%;有文献报道,中国型 $\text{G}\gamma^+(\text{A}\gamma\delta\beta)^0$ 复合 β^E ,

HbF 高达 54.1%, HbA_2 为 2.5%^[16]。以上说明 HbF 可以代替 HbA 行使功能,在合并不同常见 β -地贫基因型时血液学表型不同。 -90 位点最早是在葡萄牙人群中被发现^[17],本研究检出 6 例 $\text{HBB:c.-140C}>\text{T}(-90\text{C}>\text{T})$ 位点的地贫,3 例为杂合子突变,1 例为合并 α_1 基因 $\text{HBA1:c.301-24CTCGGCCcdeinsG(IVS II-119-126-CTCGGCC}>+G)$ 位点突变的杂合子,1 例合并 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$,1 例合并 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$,单纯的杂合子突变为小细胞低色素性血液学表型,有少量的 HbF 存在, $\text{HbA}_2\geq 3.5\%$,是轻型 β -地贫的表现,与相关报道结论一致^[18]。

综上所述,广州市花都地区罕见地贫基因型复杂多样,具有独特的血液学特性,突变在外显子和内含子、编码区和非编码区均有分布。对广州市花都地区出现的相对高频的特有地贫基因型,如 -90 、融合基因应该有针对性地纳入广州市花都地区免费地贫筛查范围;在临床工作中一定要坚持基因型和血液学表型相一致的原则,并结合受检者临床症状、不良孕产史及 B 超影像学检查等综合分析,使用其他先进技术进一步检测以确诊,防止漏检,以此发现更多的罕见地贫基因型及新发突变,对产前地贫咨询和地贫防控措施的完善具有指导作用。

参考文献

- [1] 徐湘民.地中海贫血预防控制操作指南[M].北京:人民军医出版社,2011:2-7.
- [2] 鞠爱萍,林铿,刘淑贤.花都地区 4 314 例地中海贫血基因检测结果分析[J].医学检验与临床,2018,29(11):34-37.
- [3] 鞠爱萍,林铿,孟祥荣,等.广州市花都地区育龄人群 Beta -地中海贫血基因型分布[J/CD].中华诊断学电子杂志,2019,7(3):188-192.
- [4] 张敏,黄海龙,陈梅环,等.福建人群香港型地中海贫血的基因变异检测[J].中华医学遗传学杂志,2019,36(4):297-300.
- [5] 荣卡彬,陈志红,李运雄,等. $-\alpha^{3.7}$ 伴有 $\text{anti}\alpha_2$ 片段的 α 地中海贫血基因型的研究[J].中华血液学杂志,2010,31(6):420-422.
- [6] 梁亮,赵林,田矛,等.香港型合并东南亚型缺失地中海贫血的筛查与鉴定[J].中国临床新医学,2020,13(10):982-985.
- [7] 钟良英,汪芳,陈培松,等. $\text{HK}\alpha\alpha$ 合并东南亚型缺失地中海贫血的基因型与血液学分析[J].中华医学杂志,2018,98(2):117-121.
- [8] 黎永鉴,闫丽琼,陈唯.梧州市 1 365 对地中海贫血筛查双阳夫妇泰国缺失型 α 地中海贫血基因诊断及产前诊断结果分析[J].吉林医学,2017,38(2):317-319.
- [9] 黄劲柏,苏明珍,张丽优.泰国缺失型 α 地中海贫血的基因分析及产前诊断[J].医学检验与临床,2019,30(11):27-30.
- [10] 陈唯,陈洁,廖群英.1 例罕见型 Hb Bart's 胎儿水肿综合征胎儿家系分析[J].检验医学与临床,2019,16(19):2753-2755.

[3] 苏海霞,苏炎锋,陈岫. 儿童难治性肺炎支原体肺炎临床分析[J]. 现代医学,2020,48(2):235-239.

[4] YANG M,MENG F,GAO M,et al. Cytokine signatures associate with disease severity in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. Sci Rep, 2019, 9 (1): 17853.

[5] CHU C,LEI X,LI Y,et al. High expression of miR-222-3p in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. Ital J Pediatr,2019,45(1):163.

[6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(节选)(四)[J]. 中国社区医师,2014,30(5):39.

[7] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2015:165-168.

[8] LIN M,SHI L,HUANG A,et al. Efficacy of levofloxacin on macrolide-unresponsive and corticosteroid-resistant refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. Ann Palliat Med,2019,8(5):632-639.

[9] OKUMURA T,KAWADA J I,TANAKA M,et al. Comparison of high-dose and low-dose corticosteroid therapy for refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. J Infect Chemother,2019,25(5):346-350.

[10] 翟梦婷. miR-509-5p 靶向 NF-κB 通路调控抗绵羊支原体肺炎分子机制的研究[D]. 石河子:石河子大学,2019.

[11] CABANTOUS S,HOU X,LOUIS L,et al. Evidence for an important role of host microRNAs in regulating hepatic fibrosis in humans infected with Schistosoma japonicum[J]. Int J Parasitol,2017,47(13):823-830.

[12] LAK R,YAGHOBI R,GARSHASBI M. Importance of miR-125a-5p and miR-122-5p expression in patients with HBV infection[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand),2020, 66(5):1-8.

[13] ZHU G,PEI L,LIN F,et al. Exosomes from human-bone-marrow-derived mesenchymal stem cells protect against renal ischemia/reperfusion injury via transferring miR-199a-3p[J]. J Cell Physiol, 2019, 234 (12): 23736-23749.

[14] BARDIN P,MARCHAL-DUVAL E,SONNEVILLE F, et al. Small RNA and transcriptome sequencing reveal the role of miR-199a-3p in inflammatory processes in cystic fibrosis airways[J]. J Pathol,2018,245(4):410-420.

[15] CHEN H P,WEN J,TAN S R,et al. MiR-199a-3p inhibition facilitates cardiomyocyte differentiation of embryonic stem cell through promotion of MEF2C[J]. J Cell Physiol,2019,234(12):23315-23325.

[16] RASHEED Z,RASHEED N,AL-SHOBAILI H A. Epigallocatechin-3-O-gallate up-regulates microRNA-199a-3p expression by down-regulating the expression of cyclooxygenase-2 in stimulated human osteoarthritis chondrocytes[J]. J Cell Mol Med,2016,20(12):2241-2248.

[17] WU P,WANG J. Changes and significance of serum sB7-H3 and cytokines in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2020, 30 (3):268-271.

[18] 刘西妮,王丹,温晓梅. 小儿重症肺炎病原学分布及预后危险因素分析[J]. 中国临床医生杂志,2020,48(6):743-746.

(收稿日期:2022-08-15 修回日期:2023-02-09)

(上接第 1526 页)

[11] HUANG J W,SHANG X,ZHAO Y,et al. A novel fusion gene and a common α(0)-thalassemia deletion cause hemoglobin H disease in a Chinese family[J]. Blood Cells MolDis,2013,51(1):31-34.

[12] 胡俊杰,陈鑫苹,张继业,等. 一个黎族 α-地中海贫血融合基因遗传家系的鉴定[J]. 基因组学与应用生物学,2019, 38(4):1525-1531.

[13] JU A P,JIANG F,LI J,et al. Detection of an α-Globin fusion gene using real-time polymerase chain reaction-based multicolor melting curve[J]. Hemoglobin, 2020, 44 (6): 427-431.

[14] 鞠爱萍,李友琼,李娜,等. α-地中海贫血融合基因检测方法及应用评价[J]. 临床检验杂志,2021,39(10):768-770.

[15] 杜丽,王继成,秦丹卿,等. 中国型 G^γ+(^Δγδβ)⁰ 地中海贫血及东南亚型 HPFH 的临床表型研究及遗传咨询[J]. 实用妇产科杂志,2018,34(4):305-308.

[16] 李育敏,蔡钦泉,覃俊龙,等. 3 种 β 缺失型地中海贫血基因型与表型分析[J]. 检验医学,2021,36(6):642-645.

[17] FAUSTINO P,OSÓRIO-ALMEIDA L,BARBOT J,et al. Novel promoter and splice junction defects add to the genetic, clinical or geographic heterogeneity of beta-thalassaemia in the Portuguese population[J]. Humangenetics,1992,89(5):573-576.

[18] 朱晓洁,吴显劲,曾宏,等. 一例罕见的 CD-90(C>T)β 地中海贫血家系分子遗传学特征[J]. 中国热带医学,2019, 19(12):1145-1148.

(收稿日期:2022-09-10 修回日期:2023-04-10)