

• 调查报告 •

广东南海地区非缺失型 α 地中海贫血分子流行病学调查*潘干华[△], 申芑子, 黄 勇, 刘国先

(广东佛山市南海区人口和计划生育服务站 528200)

摘要:目的 调查广东省南海地区育龄人群中常见非缺失型 α 地中海贫血(简称地贫)的基因携带率及分布特征。方法 连续采集佛山市南海区 37 962 例计划怀孕夫妇的外周静脉血,以红细胞平均体积(MCV) <80 fL 为地贫筛查血液学阳性指征,对筛查出的 3 988 例阳性样品进一步进行常见 3 种非缺失型 α 地贫基因型分析。结果 育龄人群中常见非缺失型 α 地贫基因携带率为 0.47%,其中异常血红蛋白 WS(HbWS)为 0.19%,异常血红蛋白 QS(HbQS)为 0.17%,异常血红蛋白 CS(HbCS)为 0.11%;3 种常见非缺失型 α 地贫的构成比依次为 HbWS 40.45%、HbQS 35.39%和 HbCS 24.16%。结论 该研究首次阐明了广东省南海地区育龄人群中常见非缺失型 α 地贫的分子流行病学情况,为本地区开展地贫干预工作提供了重要的科学依据。

关键词: α 地中海贫血; 血红蛋白类,异常; 流行病学,分子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.01.023

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)01-0056-02

Molecular epidemiological investigation of nondeletion alpha thalassemia in Nanhai area of Guangdong*

Pan Ganhua[△], Shen Yuanzi, Huang Yong, Liu Guoxian

(Population and Family Planning Service Stations of Nanhai District, Foshan, Guangdong 528200, China)

Abstract: **Objective** To investigate the carrier rates and distribution characteristics of nondeletion alpha thalassemia among childbearing couple in Guangdong Nanhai district. **Methods** Peripheral venous blood from 37 962 childbearing couple were collected to blood routine examination. Mean corpuscular volume (MCV) less than 80 fL was considered to be hematology positive indication of thalassemia. 3 988 positive samples were determined by nondeletion alpha thalassemia genotyping detecting Kit. **Results** The nondeletion alpha thalassemia carrier rate was 0.47% in childbearing couple, 0.19% for Hb westmead (HbWS), 0.17% for Hb Quong Sze (HbQS), and 0.11% for Hb Constant Spring (HbCS). The three kinds of alpha thalassemia accounted for 40.45% (HbWS), 35.39% (HbQS), and 24.16% (HbCS), respectively. **Conclusion** This is the first report about molecular epidemiology of non-deletion alpha thalassemia in Guangdong Nanhai district, which provide the valuable information to prevent major thalassemia.

Key words: alpha-thalassemia; hemoglobins, abnormal; epidemiology, molecular

α 地中海贫血(简称地贫)是一种遗传性溶血性疾病,由 α 珠蛋白基因缺陷所致。根据其基因改变类型的不同,可分为缺失型 α 地贫和非缺失型 α 地贫,前者是由于 α 珠蛋白基因大片段缺失所致,是主要的变异类型,后者是由于 α 珠蛋白基因或其调节序列发生点突变(包括单碱基置换和一个或几个核苷酸的缺失或插入)造成的。 α 地贫具有高度的遗传异质性,其分子缺陷具有某种程度的种族特异性^[1]。

α 地贫是我国南方最常见且危害最严重的人类遗传病之一,以往对缺失型 α 地贫的分子流行病学调查资料较多且较为全面,而对非缺失型 α 地贫的研究报道较少。几年来,随着 PCR 基因分析新技术的不断发展及应用,对非缺失型 α 地贫的研究以及对非缺失型 α 地贫引起的 HbH 病的产前干预越来越受到重视^[2]。本研究以国家人口计生委实施“国家免费孕前优生健康检查项目”试点地区——佛山市南海区人群为对象,旨在初步掌握该地区育龄人群中常见非缺失型 α 地贫的基因携带率及其分布特征等流行病学资料,为在该地区制订有效可行的人群地贫干预计划奠定基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以连续抽样的方法,采集于 2010 年 10 月至 2013 年 1 月,在南海区人口和计划生育服务站参加孕前优生健康检查的计划怀孕夫妇的外周静脉血样本共 37 962 例(18 981 对夫妻,各抽取静脉血 3 mL,EDTA-K₂ 抗凝),年龄 22~46 岁,调查对象均为佛山市南海区户籍人口。

1.2 方法 以红细胞平均体积(MCV)为血液学表型初筛指

标(采用日本 Sysmex 公司 K4500 型全自动血细胞分析仪进行检测)。MCV <80 fL 为地贫筛查阳性表型指征,对所有筛查阳性样品同时进行 18 种中国人常见及少见 β 地贫基因型分析、常见缺失型 α 地贫基因分析以及常见 3 种非缺失型 α 地贫基因分析。3 种非缺失型 α 地贫基因(HbCS、HbQS、HbWS)分析应用反向斑点杂交技术。

1.3 试剂 全部基因分析试剂盒均由亚能生物技术(深圳)有限公司生产提供。

2 结果

在 37 962 例筛查对象中检出表型阳性 3 988 例,表型阳性检出率为 10.51%。在所有表型阳性对象中,分别检出 $\alpha\alpha^{WS}/\alpha\alpha$ 45 例、 β -地贫合并 $\alpha\alpha^{WS}/\alpha\alpha$ 8 例、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha^{WS}$ 4 例、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha^{WS}$ 1 例、 $-\alpha^{SEA}/\alpha\alpha^{WS}$ 14 例、 $\alpha\alpha^{QS}/\alpha\alpha$ 53 例、 β -地贫合并 $\alpha\alpha^{QS}/\alpha\alpha$ 4 例、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha^{QS}$ 2 例、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha^{QS}$ 2 例、 $-\alpha^{SEA}/\alpha\alpha^{QS}$ 2 例、 $\alpha\alpha^{CS}/\alpha\alpha$ 31 例、 β -地贫合并 $\alpha\alpha^{CS}/\alpha\alpha$ 7 例、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha^{CS}$ 3 例、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha^{CS}$ 1 例、 $-\alpha^{SEA}/\alpha\alpha^{CS}$ 1 例。由此推算出本地区育龄人群中常见非缺失型 α 地贫基因总携带率为 0.47%,其中 HbWS 为 0.19%,HbQS 为 0.17%,HbCS 为 0.11%;构成比依次为 40.45%(HbWS)、35.39%(HbQS)、24.16%(HbCS)。

3 讨论

非缺失型 α 地贫是由于 α 珠蛋白基因或其调节序列发生点突变、少数几个核苷酸的缺失或插入而引起(以 αT 表示累及的基因)。全世界已经报道了 70 多种不同的非缺失型 α 地贫突变,大多数的突变位于 $\alpha 2$ 基因内^[3]。

* 基金项目:广东省计生委科研项目基金(2008018)。作者简介:潘干华,男,副主任技师,主要从事优生优育检验及出生缺陷预防研究。

[△] 通讯作者:E-mail: panganhua@sina.com。

本研究的结果显示,广东省南海地区常见的非缺失型 α 地贫基因携带率为 0.47%,明显低于广西横县地区报道的 2.14%^[4]和南宁地区报道的 2.44%^[5]。本课题组曾于 2010 年,在未有检测非缺失型 α 地贫的情况下完成了关于本地区常见缺失型 α 地贫和常见 β 地贫的分子流行病学调查,当时的数据显示育龄人群中地贫基因总携带率为 9.91%,其中 α 地贫基因(缺失型 α 地贫)携带率为 6.45%, β -地贫基因携带率为 3.46%^[6],根据本研究的数据补充和完善,进一步阐明了本地区的 α 地贫基因携带率应为 6.92%,地贫基因总携带率应为 10.38%。在常见 3 种非缺失型 α 地贫中,发现 HbWS 的基因携带率为 0.19%,构成比为 40.45%;HbQS 的基因携带率为 0.17%,构成比为 35.39%;HbCS 的基因携带率为 0.11%,构成比为 24.16%。与黄忠等报道的广西地区 HbCS 携带率为 1.16%、构成比为 54.08%;HbWS 携带率为 0.83%、构成比为 38.91%;HbQS 携带率为 0.15%、构成比为 7.01%有较大的差异。与屈艳霞等^[2]报道的广东省番禺地区的 HbQS、HbWS、HbCS 构成比依次为 72.28%、14.85%、12.87%也有较大的差异。对比数据表明 α 地贫基因突变会随地理和人群分布的不同而存在差异^[7]。

在 18 981 对受检的计划怀孕夫妻中,检出 8 对夫妻为一方为东南亚缺失型 α 地贫或者是 HbH 病,另一方为非缺失型 α 地贫的生育非缺失型 HbH 病后代的高风险夫妇。所有高风险夫妇均接受了本单位提供的遗传咨询,在知情同意下进行了产前诊断确诊。非缺失型 α 地贫虽然不是地贫的主要突变类型,但在我国南方 α 地贫的基因缺陷中,其所占的比例不容忽视,在我国 α 地贫发病率最高的广西有 45.8%~53.3%的 HbH 病患者携带非缺失型 α 地贫基因^[8]。另外,由于非缺失型绝大多数突变位于功能较强的 $\alpha 2$ 基因,比缺失型导致更严重的 α -珠蛋白链合成减少,普遍认为非缺失型 HbH 病的临床表现和血液学改变均比缺失型 HbH 病重^[9]。因此,建议在一方确诊为携带有东南亚缺失型 α 地贫基因或者非缺失型 α 地贫基因时,另一方需要做缺失型 α 地贫基因分析的同时,也有必要做非缺失型 α 地贫基因分析,这在制定 α 地贫的预防方案时要引起高度重视。

(上接第 55 页)

通过这次调查活动,研究者对中山地区糖化血红蛋白的检测现状进行了初步的了解。但还有一些不足的地方,比如调查品的个数还比较少、调查品未完全采用新鲜全血,另外,调查品不是直接使用通过 NGSP 认证的检测系统进行赋值,影响了调查品的准确性和可信度。目前,研究者正在筹备通过 NGSP 认证的工作。2011 年上海 3 家具有 NGSP 认证资质的实验室所开展的糖化血红蛋白一致性工作,为全国标准化,也为开展这次调查提供了宝贵的经验,与之相比研究者还有很多的工作要做。

参考文献

- [1] The International Expert Committee. Expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes[J]. Diabetes Care, 2009, 32: 1344-1345.
- [2] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010[J]. Diabetes Care, 2010, 33: S11-S61.
- [3] 索艳,李强.糖化血红蛋白测定方法及影响因素的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2010, 23(2): 210-213.
- [4] Clinical and Laboratory Standards Institute. Userdemonstration of performance for precision and accuracy EP15-A2 [S]. Wayne, USA: CLSI, 2004.
- [5] 胡大一,郭艺芳,孙艺红.稳定性冠心病患者血糖管理的中国专家

本研究未发现常见非缺失型 α 地贫的纯合子或双重杂合子,可能是发生率极低和调查例数不足的缘故。由于技术条件有限,本研究未对其他突变类型的非缺失型 α 地贫进行研究。据报道在血液学筛查指标阴性群体中也存在一定比例的非缺失型 α 地贫携带者,笔者也在临床中检出一定数量的血液学筛查指标为阴性的非缺失型 α 地贫携带者,但由于调查例数尚少,未有纳入本研究的统计分析。较为全面的基因分析是提高地贫携带者检出率的保证,本研究虽然首次较为全面地阐明了本地区常见非缺失型 α 地贫的分子流行病学状况,但本课题的不足之处,仍有待在以后的更大人群量、更深入全面的研究中进一步完善。

参考文献

- [1] 陆国辉. 产前遗传病诊断[M]. 广州: 广东科技出版社, 2002: 169.
- [2] 曲艳霞,陈桂兰,唐盈,等. 101 例非缺失型 α 地中海贫血基因分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(1): 19-20.
- [3] Hartevelde CL, Higgs DR. α -thalassaemia[J]. Orphanet J Rare Dis, 2010, 28(5): 13.
- [4] 黄忠,张新华,阮丽明,等. 6000 对新婚夫妇非缺失型 α 地中海贫血检测结果分析[J]. 检验医学与临床, 2011, 12(8): 1409-1410.
- [5] 周艳洁,阮丽明,何桂琼,等. 全自动琼脂糖凝胶电泳检测地中海贫血 7500 例结果分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2007, 6(3): 355-357.
- [6] 潘干华,李哲刚,申莞子,等. 广东南海地区育龄人群地中海贫血分子流行病学调查[J]. 中国计划生育学杂志, 2011, 2(1): 98-100.
- [7] 段山,李洪义,陈争,等. 中国南方 α -地中海贫血基因突变型研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2003, 11(1): 54-60.
- [8] Yin XL, Zhang Xh, Zhou TH, et al. Hemoglobin H disease in Guangxi province, Southern China: clinical review of 357 patients[J]. Acta Haematol, 2010, 124(2): 86-91.
- [9] 孙曼娜,熊符,张新华,等. 血红蛋白 Constant Spring 的表型与基因型分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(5): 481-483.

(收稿日期: 2013-08-25)

- 共识(修订版讨论稿)[J]. 心脑血管病防治, 2010, 10(1): 4-9.
- [6] 周佳烨,吴炯. 糖化血红蛋白测定在糖尿病诊断和治疗中的应用[J]. 检验医学, 2010, 25(8): 583-587.
- [7] 孟岩,王翀,郝彦平,等. 糖化血红蛋白测定应用于糖尿病心血管系统并发症的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(13): 1489-1490.
- [8] College of American Pathologists. CAP GH-2a 2008 Summary [EB/OL]. <http://www.ngsp.org/CAPdata.asp>, 2010-04-09.
- [9] 陈文祥. 糖化血红蛋白检测标准化及有关问题[J]. 中国糖尿病杂志, 2011, 19(11): 803-804.
- [10] 宋智心,徐国宾,马怀安,等. 糖化血红蛋白测定的标准化现状[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(6): 497-500.
- [11] Change in CAP GH2 HbA1c survey grading. <http://www.ngsp.org/news.asp>, 2013-07-03.
- [12] Diabetes in HK-Hong Kong institute of medical laboratory sciences. <http://www.ngsp.org/ngsp/prog/News/UKconsen.htm>, 2010-06-29.
- [13] Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. <http://www.aacc.org/members/nacp/LMPG/>.
- [14] 王美娟,居漪,唐立萍,等. 2008 至 2009 年度上海市糖化血红蛋白项目室内质评结果分析[J]. 检验医学, 2010, 25(11): 891-896.

(收稿日期: 2013-09-06)