

· 论 著 ·

# 东莞地区珠蛋白生成障碍性贫血筛查及基因谱分析

邵锦欢, 肖翔, 张达秀, 钟阳青  
(东莞市塘厦医院检验科, 广东东莞 523721)

**摘要:**目的 了解东莞地区珠蛋白生成障碍性贫血(简称地贫)的发生率及基因谱特征。方法 收集 2014 年 6 月至 2015 年 5 月来该院就诊的门诊/住院患者的血液, 根据血常规、电泳结果筛查疑似病例, 再进行 Gap-PCR 和反向斑点杂交法(RBD)确诊地贫类型。结果 7 845 例样本中疑似病例 1 132 例, 疑似病例中检出  $\alpha$  和  $\beta$  地贫共 662 例, 地贫基因总携带率为 8.44%(662/7 845)。其中  $\alpha$ -地贫 412 例, 占 5.25%, 最常见的为  $\alpha\alpha$ /--SEA、 $\alpha3.7/\alpha\alpha$  两型分别占  $\alpha$ -地贫的 61.17% 和 17.48%, 还检测出 1 例 HK $\alpha\alpha$ /--SEA 混合型;  $\beta$ -地贫 250 例占 3.19%, 最常见的为  $\beta$ CD41-42/ $\beta$ N、 $\beta$ IVS-II-654/ $\beta$ N、 $\beta$ CD17/ $\beta$ N 这 3 型分别占  $\beta$ -地贫基因型的 37.6%、23.2% 和 16.0%;  $\alpha$ -地贫复合  $\beta$ -地贫 12 例占 0.18%。结论 广东省东莞市为地贫高发地区, 应该加强婚前检查、遗传咨询, 减少地贫患儿的出生率, 提高人口素质。

**关键词:**珠蛋白生成障碍性贫血; 基因谱; 流行病学调查

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.09.031

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)09-1230-02

## Thalassemia gene detection and investigate in Dongguan

Shao Jinhuan, Xiao Xiang, Zhang Daxiu, Zhong Yangqing

(Department of Clinical Laboratory, Tangxia Hospital of Dongguan, Dongguan, Guangdong 523721, China)

**Abstract: Objective** To investigate the type of gene mutation and its distribution in patients with thalassemia in Dongguan. **Methods** 7 845 specimens collected from the patients and individuals with physical examination in our hospital from June 2014 to May 2015 were performed according to the results of routine blood and electrophoresis screening with suspected cases. The specimens with phenotype positive were definitely verified the thalassemia type by using Gap-PCR and reverse dotblot(RDB). **Results** Among 7 845 specimens, suspected cases of 1 132 cases, 662 specimens were finally diagnosed as  $\alpha$ -thalassemia and  $\beta$ -thalassemia, with the thalassemia carrying rate of 8.44%(662/7 845), including 412 cases(5.25%) of  $\alpha$ -thalassemia. The most common type of  $\alpha\alpha$ /--SEA,  $\alpha3.7/\alpha\alpha$  accounted for 61.17% and 17.48% in  $\alpha$ -thalassemia, also detected HK $\alpha\alpha$ /--SEA mixed type in 1 case and 250 cases(3.19%) of  $\beta$ -thalassemia cases. The most common type of  $\beta$ CD41-42/ $\beta$ N,  $\beta$ IVS-II-654/ $\beta$ N,  $\beta$ CD17/ $\beta$ N accounted for 37.6%, 23.2%, 16.0% in  $\beta$ -thalassemia. The  $\alpha$ -thalassemia composite  $\beta$ -thalassemia for 12 cases(0.18%). **Conclusion** Dongguan city of Guangdong province is a high incidence area of thalassemia. Premarital examination, genetic counseling should be strengthened, and reduce the birth rate of the thalassemia children to improve the quality of the population.

**Key words:** thalassemia; genotypes; epidemiological investigation

珠蛋白生成障碍性贫血(简称地贫), 它是一种单基因遗传病, 可导致遗传性溶血性贫血, 分为  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍和  $\beta$ -珠蛋白生成障碍两种类型<sup>[1-2]</sup>。本病高发于地中海沿岸及东南亚各国, 我国以南方地区多见, 尤以广东、广西和海南为甚<sup>[3]</sup>, 据报道广东省地贫基因的携带率达 11.07% 左右<sup>[4]</sup>。地贫特别是重型地贫已给患儿的家庭和社会带来了巨大的损失和负担<sup>[5]</sup>, 是导致出生缺陷高发, 以及围产儿和婴儿死亡的一个主要原因<sup>[6]</sup>。国际国内的研究均表明, 通过婚前、孕前检查及产前筛查等防控措施可有效减少地贫患儿的出生<sup>[7]</sup>。本文通过调查和分析本地区的地贫基因携带率为遗传质询和产前检查提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2014 年 6 月至 2015 年 5 月来本院就诊的门诊/住院患者总 7 845 例, 其中男性 2 806 例, 女性 4 039 例, 年龄 1 月至 83 岁。

**1.2 仪器与试剂** 血常规分析仪使用日本 SYSME XE-5000 血液分析仪; 血红蛋白电泳分析使用法国 Sebia 全自动电泳分析仪做琼脂糖凝胶电泳; 基因检测使用深圳亚能公司的诊断试剂盒。所有仪器均使用配套试剂。

## 1.3 方法

**1.3.1 标本收集** 每一个实验对象使用 EDIA 抗凝管采集血液 2~3 mL; 初筛阳性的患者采集枸橼酸钠抗凝血 3 mL 进行 PCR 检测。

**1.3.2 初筛** 每一份标本都使用 SYSME XE-5000 血液分析仪进行血常规检测, 观察红细胞平均体积(MCV)和平均血红蛋白水平(MCH)两项指标, MCV<80 fL、MCH<27 pg 则使用琼脂糖凝胶电泳进行血红蛋白电泳检测。血红蛋白电泳异常的标本判断为初筛阳性。

**1.3.3 地贫基因分析** 初筛阳性的标本使用亚能生物技术(深圳)有限公司的试剂盒分别检测  $\alpha$ -地贫基因和  $\beta$ -地贫基因; 其中  $\alpha$ -地贫基因检测 3 种常见缺失型, 分别为--SEA、 $\alpha3.7$ 、 $\alpha4.2$  和 3 种我国常见的非缺失型, 分别为  $\alpha$ QS $\alpha$ 、 $\alpha$ WS $\alpha$ 、 $\alpha$ CS $\alpha$ ;  $\beta$ -地贫基因 17 种突变, 分别为 41-42M、654M、-28M、71-72M、17M、13EM、IVS-I-IM、27/28M、43M、-29M、31M、-32M、-30M、14-15M、CAPM、IntM、IVS-I.5M。检测操作严格按照试剂说明书的要求进行。

## 2 结果

**2.1 地贫基因携带情况** 7 845 例样本中地贫初筛阳性例数为 1 132 例。初筛阳性的样本检测出地贫基因总数为 662 例, 其中  $\alpha$ -地贫 412 例占 62.36%,  $\beta$ -地贫 250 例占 37.64%, 其中

$\alpha$ -地贫复合  $\beta$ -地贫有 12 例占 0.18%。

**2.2  $\alpha$ -地贫基因检测** 本次调查共检测出  $\alpha$ -地贫基因 412 例,试剂盒声明的 3 种缺失型和 3 种非缺失型都有检出,其中最常见的是  $\alpha\alpha$ /--SEA、 $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$  两型分别占  $\alpha$ -地贫的 61.17% 和 17.48%,其次为  $\alpha\alpha$ CS/ $\alpha\alpha$ 、 $-\alpha 3.7/--SEA$ 、 $\alpha$ WS $\alpha$ /aa 这 3 种基因类型,分别占  $\alpha$ -地贫的 5.83%、4.85%、2.91%。本次还检测出 1 例 HK $\alpha\alpha$ /--SEA 混合型。

**2.3  $\beta$ -地贫基因检测** 共检出  $\beta$ -地贫 250 例,其中最常见的是  $\beta$ CD41-42/ $\beta$ N、 $\beta$ IVS- II -654/ $\beta$ N、 $\beta$ CD17/ $\beta$ N 这 3 型分别占  $\beta$ -地贫基因型的 37.6%、23.2% 和 16.0%,其次为  $\beta$ -28/ $\beta$ N、 $\beta$ E 杂合子、 $\beta$ CD71-72/ $\beta$ N 这 3 种基因型,分别占 8.80%、4.80%、4.00%。此外本研究还检测出基因型  $\beta$ IVS-1-1、 $\beta$ CD27/28、 $\beta$ -29/ $\beta$ N 和  $\beta$ CD43/ $\beta$ N 等少见基因型。

**2.4  $\alpha$ -地贫复合  $\beta$ -地贫基因检测** 本次共检出 12 例复合型,其中  $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$  复合  $\beta$ CD41-42/ $\beta$ N 基因型 3 例, $\alpha$ WS $\alpha$ /aa 复合  $\beta$ -28/ $\beta$ N 基因型 2 例, $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$  复合  $\beta$ E 杂合子、 $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$  复合  $\beta$ CD17/ $\beta$ N  $\alpha$ WS $\alpha$ /aa、 $\alpha$ WS $\alpha$ /aa 复合  $\beta$ IVS- I -1、 $\alpha\alpha$ /--SEA 复合  $\beta$ CD17/ $\beta$ N、 $\alpha\alpha$ /--SEA 复合  $\beta$ CD71-72/ $\beta$ N、 $\alpha\alpha$ CS/ $\alpha\alpha$  复合  $\beta$ IVS- I -16 种基因型各 1 例。

### 3 讨论

地贫是一种血红蛋白病,是由于调控珠蛋白合成的基因缺失或突变引起的一种单基因隐性遗传病。最常见的为  $\alpha$ -地贫和  $\beta$ -地贫两种类型。

$\alpha$ -地贫基因位于 16 号染色体短臂 13 区 3 带(16 P13.3)。其缺陷主要为缺失型和非缺失型,缺失型主要包括左侧缺失( $-\alpha 4.2$ )、右侧缺失( $-\alpha 3.7$ )和缺失两个  $\alpha$  珠蛋白基因的东南亚型(-SEA)。非缺失型主要为基因突变( $\alpha$ T $\alpha$ )。在中国人中最常见的突变类型主要有 3 种,分别为  $\alpha$ QS $\alpha$ 、 $\alpha$ WS $\alpha$ 、 $\alpha$ CS $\alpha$ 。本研究中共发现了 412 例  $\alpha$ -地贫基因缺陷者,其中东南亚型(-SEA)占 61.17%,右侧缺失( $-\alpha 3.7$ )占 17.48%,点突变  $\alpha\alpha$ CS 占 5.83%、 $-\alpha 3.7/--SEA$  占 4.85%,这 4 种基因型占了  $\alpha$ -地贫基因总数的 89.33%。 $\alpha$ -地贫基因总缺陷率为 5.25%,这与相关研究报道结果相符。

$\beta$ -地贫基因位于 11 号染色体短臂 1 区 2 带(11P1.2),其主要为点突变。我国常见的突变类型有 17 种,分别为 41-42M、654M、-28M、71-72M、17M、13EM、IVS-I-IM、27/28M、43M、-29M、31M、-32M、-30M、14-15M、CAPM、IntM、IVS-I-5M。在本次调查中一共检出  $\beta$ -地贫基因缺陷 250 例,其中  $\beta$ CD41-42/ $\beta$ N、 $\beta$ IVS- II -654/ $\beta$ N、 $\beta$ CD17/ $\beta$ N 这 3 种分别占 37.6%、23.20%、16.0%。 $\beta$ -地贫基因总缺陷率为 3.19%。

本研究还检测出了 12 例  $\alpha$ -地贫复合  $\beta$ -地贫和 1 例

HK $\alpha\alpha$ /--SEA 复合地贫。HK $\alpha\alpha$  是种极少见的非平衡交叉连接,表现为在同一条染色体上同时含有  $-\alpha 3.7$  缺失的交叉连接片段<sup>[8-9]</sup>。基因型为 HK $\alpha\alpha$ /aa 的患者易被诊断为  $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ ,与健康者比较, HK $\alpha\alpha$ /aa 患者的球蛋白 mRNA 水平无明显不同。

地贫为染色体隐性遗传病,如果夫妇双方均为携带者,则他们的后代中有 1/2 的概率为地贫基因携带者,有 1/4 的概率为地贫患者。目前对于轻型地贫还没有有效的治疗方法,重症  $\alpha$ -地贫常出现死胎和出生后水肿随后死亡,重症  $\beta$ -地贫在出生后 3~6 月出现贫血症状,只能通过造血干细胞移植能是患者得到长期的血液学疗效,否则需要长期输血来维持生命。无论是造血干细胞移植还是输血治疗对于一个家庭来说都是一个沉重的负担。因此加强婚前检查和遗传质询,提高地贫检出率,优生优育减少地贫患儿的出生率对于家庭和社会都有重要意义。

### 参考文献

- [1] 杜传书.地中海贫血研究的现在与未来[J].中华医学遗传杂志,1996,13(5):257.
- [2] Schwartz PE, Taylor J. Is early detection of ovarian cancer possible[J]. Ann Med, 1995, 27(5): 519-528.
- [3] 梁华铭,黎金美. 1 826 例育龄期妇女地中海贫血筛查结果分析[J].中国实用医药,2010,5(17):52-53.
- [4] 杜丽,尹爱华,张彦,等. 2 171 例地中海贫血产前基因诊断回顾性分析[J].国际妇产科学杂志,2012,39(2):208-210.
- [5] Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach[J]. Nature, 1999, 402(6762):656-660.
- [6] 朱慧明. 24 743 例婚检人群地中海贫血筛查情况分析[J].中国妇幼保健,2011,26(23):3598-3599.
- [7] 杨文姬,麦杰,樊锐全. 出生缺陷干预及优生筛查体系的效果分析[J].中国优生与遗传杂志,2010,18(4):123-124.
- [8] Wang W, Chan AY, Chan LC, et al. Unusual rearrangement of the alpha-globin gene cluster containing both the alpha 3.7 and alpha alpha anti-4.2 crossover junctions; clinical diagnostic implications and possible mechanisms[J]. Clin Chem, 2005, 51(11):2167-2170.
- [9] Shang X, Li Q, Cai R, et al. Molecular characterization and clinical presentation of HK $\alpha\alpha$  and anti-HK $\alpha\alpha$  alleles in southern Chinese subjects[J]. Clin Genet, 2013, 83(5):472-476.

(收稿日期:2015-12-22)

(上接第 1229 页)

industry and FDA staff class II special controls guidance document: AFP-L3% immunological test systems[EB/OL]. (2005-10-04) <http://www.fda.gov>.

- [4] 吴在德,吴肇汉.外科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:518-522.
- [5] 贾红莲,黄彩云,宋君利,等.血清 AFP-L3、GP73 检测联合 CT 扫描在肝细胞癌诊断中的价值[J].现代肿瘤医学,2015,23(1):101-103.
- [6] 黄彩云,韩素桂,张景华,等.甲胎蛋白异质体/甲胎蛋白检测联合 CT 扫描在原发性肝癌诊断中的价值[J].肿瘤防治研究,2014,41(2):163-165.
- [7] Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Changes in highly sensitive

alpha-fetoprotein for the prediction of the outcome in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. Cancer Med, 2014, 3(3):643-651.

- [8] 徐飞,牛文彦.甲胎蛋白和甲胎蛋白异质体诊断原发性肝癌的价值[J].天津医科大学学报,2014,20(6):475-476.
- [9] 杨收平,李海英,张丽.血清可溶性人类白细胞抗原 G 和甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J].临床荟萃,2014,29(8):888-891.
- [10] 贾志凌,王莉,刘畅,等.甲胎蛋白异质体对肝癌诊断的临床意义[J].中国肿瘤,2010,19(10):686-688.

(收稿日期:2016-02-13)