

论著 · 临床研究

血红蛋白 H 检测在 α -珠蛋白生成障碍性贫血和 MDS 诊断中的意义

孙 雪,薄丽津,徐 艳,赵玉平[△]

(中国医学科学院北京协和医学院血液病医院/血液学研究所检测中心,天津 300020)

摘 要:目的 评价血红蛋白 H(HbH)在 α -珠蛋白生成障碍性贫血又称 α -地中海贫血(简称 α -地贫)和骨髓增生异常综合征(MDS)诊断中的意义。方法 对 2007 年 1 月至 2017 年 10 月该院 HbH 检测阳性标本的临床资料进行回顾性分析。对 34 例 α -地贫的 HbH 含量及相对应的血常规、网织红细胞、胆红素、血浆游离血红蛋白水平进行两组数据间的 Pearson 相关性分析。结果 HbH 阳性病例 39 例,其中 34 例诊断为 α -地贫,5 例诊断为 MDS。对于 α -地贫,HbH 含量与网织红细胞、血浆游离血红蛋白及间接胆红素的检测结果正相关(r 分别为 0.453、0.398、0.412, $P<0.05$)。结论 HbH 不仅仅存在于 α -地贫中,在其他类型的血液系统疾病中也会检测到。

关键词:血红蛋白 H; α -珠蛋白生成障碍性贫血; 骨髓增生异常综合征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.04.014 **中图法分类号:**R446.11

文章编号:1673-4130(2019)04-0435-03 **文献标识码:**A

Significance of hemoglobin H detection in the diagnosis of α -thalassemia and MDS

SUN Xue, BO LiJin, XU Yan, ZHAO YuPing[△]

(Testing Center, Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China)

Abstract: Objective To evaluate the significance of hemoglobin H in the diagnosis of alpha thalassemia and Myelodysplastic syndrome. **Methods** A retrospective analysis of the complete clinical data of hemoglobin H in our hospital from January 2007 to October 2017 was performed. The hemoglobin H content in 34 cases of alpha thalassemia and the corresponding blood routine, reticulocyte, Bilirubin, and plasma free hemoglobin levels were analyzed by Pearson correlation. **Results** 39 cases of hemoglobin H positive cases, of which 34 cases diagnosed as alpha thalassemia, 5 cases diagnosed as myelodysplastic syndrome; for alpha thalassemia, hemoglobin H content and reticulocyte, plasma free hemoglobin and Indirect bilirubin test results are related ($r=0.453, 0.398, 0.412, P<0.05$). **Conclusion** Hemoglobin H is not only found in alpha thalassemia but detected in other types of hematologic disorders.

Key words: hemoglobin H; alpha thalassemia; myelodysplastic syndrome

血红蛋白 H(HbH)为一种异常血红蛋白,患者父母一方 α 珠蛋白基因型为($\alpha^-/\alpha\alpha$),另一方 α 珠蛋白基因型为($-/\alpha\alpha$),患者自父母双方继承了异常 α 珠蛋白基因,其基因型为($\alpha^-/-$),由于 α 链不足,无 α 链配对的 β 链自行聚合成 β 四聚体即 HbH。通常情况下, HbH 是诊断 α -珠蛋白生成障碍性贫血又称 α -地中海贫血(简称 α -地贫)的金标准。工作中,在其他非 α -地贫患者的标本中也可检测到 HbH。本文总结本院 2007 年 1 月至 2017 年 10 月 19 699 例 HbH 检测结果,对其阳性结果结合病例资料及相关文献报道做一回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有标本均来自临床上怀疑有溶血发生的患者。2007 年 1 月至 2017 年 10 月本院检测

中心溶血室检测 HbH 19 699 例,阳性结果 79 例,阳性率 0.4%。同一期间临床上有明确诊断病例 39 例。其中 α -地贫组 34 例,男性 11 例,女性 23 例,男女比例为 1:2.09,年龄 3~60 岁,中位年龄 21.5 岁;骨髓增生异常综合征(MDS)伴获得性 HbH 病组 5 例,男性 4 例,女性 1 例。

1.2 仪器与试剂 分别采用 Sysmex XE-5100 型血细胞分析仪及配套血常规及网织红细胞检测试剂; Beckman Coulter AU2700 型全自动生化分析仪及配套血清胆红素检测试剂; D-10 血红蛋白分析仪(美国 Bio-Rad 公司)及配套血红蛋白组分分析试剂盒;北京瑞尔达生物科技有限公司提供的游离血红蛋白测定试剂盒。

1.3 方法

作者简介:孙雪,女,检验技师,主要从事溶血性贫血检验方面的研究。 [△] **通信作者,** E-mail: zhaoyuping@ihcams.ac.cn.

本文引用格式:孙雪,薄丽津,徐艳,等. 血红蛋白 H 检测在 α -珠蛋白生成障碍性贫血和 MDS 诊断中的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(4): 435-437.

1.3.1 血常规及网织红细胞检测 静脉血以乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝后,使用 Sysmex XE-5100 型血细胞分析仪检测红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、网织红细胞百分数(Ret)、红细胞平均体积(MCV)等指标。

1.3.2 血清胆红素检测 空腹静脉血经促凝、离心后,取上层血清,使用 Beckman Coulter AU2700 型全自动生化分析仪检测总胆红素(TBIL)、间接胆红素(IBIL)等指标。

1.3.3 HbH、血浆游离血红蛋白、血浆结合珠蛋白检测 静脉血以 EDTA-K₂ 抗凝后,使用 D-10 血红蛋白分析仪进行 Hb 组分分析,对怀疑有 HbH 的标本再用酸性血红蛋白醋酸纤维膜电泳确认,具体方法参见文献[1]。空腹静脉血经肝素钠抗凝、离心后,取上层血浆,采用过氧化物酶法测定游离血红蛋白(F-Hb);用电泳法检测血浆结合珠蛋白(Hp),具体方法参见文献[1]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理,对 α -地贫组各标本的 HbH 含量及相对应的血常规、网织红细胞、胆红素、F-Hb 进行 Pearson 相关性分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 α -地贫组 实验室检查结果结果见表 1。本研究对各标本的 HbH 含量及相对应的血常规、网织红

细胞、胆红素、F-Hb 进行两组数据间的 Pearson 相关性分析,结果见表 2。

2.2 MDS 伴获得性 HbH 病组 共 5 例,男性 4 例,女性 1 例。5 例患者的一般资料及实验室相关检查结果见表 3、4。

表 1 34 例 α -地贫患者实验室检查结果				
检验项目	<i>n</i>	中位值	正常范围	异常率(%)
RBC ($\times 10^{12}$ /L)	34	4.355	3.5~5	58.8
Hb (g/L)	34	79.5	110~150	97.0
Ret(%)	34	4.37	0.5~1.5	85.2
MCV(fL)	34	67.65	80~100	88.2
DBIL(mol/L)	28	7.595	0~3.4	96.4
IBIL(mol/L)	28	26.6	0~13.6	82.1
F-Hb(mg/L)	29	199.4	1~40	93.1
HbH (%)	34	11.65	0	100.0

表 2 实验室检查的相关性分析			
检验指标	<i>n</i>	相关系数 <i>r</i>	<i>P</i>
HbH-Hb	34	-0.123	0.490
HbH-RBC	34	-0.067	0.708
HbH-Ret	34	0.453	0.007
HbH-MCV	34	0.022	0.900
HbH-FHB	29	0.398	0.032
HbH-IBIL	28	0.412	0.030

表 3 5 例 MDS 伴获得性 HbH 病患者一般资料及相关溶血检查结果									
病例	年龄(岁)	性别	MDS 分型	脾肿大	HbH(%)	HbA ₂ (%)	HbF(%)	F-Hb(g/L)	Hp(mg/L)
1	38	男	RCMD	无	12.2	1.9	—	254.3	0.185
2	33	女	MDS	无	3.6	2.4	0.7	10.4	0.75
3	67	男	RCMD	无	5.6	0.7	1.1	15.7	0.375
4	68	男	RA	无	20.8	0.8	4.3	354.2	<0.125
5	34	男	MDS	脾大	2.6	1.4	1.1	—	—

注:—表示无数据

表 4 5 例 MDS 伴获得性 HbH 病患者血常规、生化及形态学检查结果											
病例	Hb (g/L)	RBC ($\times 10^{12}$ /L)	Ret (%)	PLT ($\times 10^9$ /L)	MCV (fL)	IBIL (mol/L)	DBIL (mol/L)	粒系 (%)	红系 (%)	靶形 (RBC/个)	有核 (RBC/个)
1	57	3.32	8.33	28	69.3	18.26	28.99	38.5	59	易见	11
2	79	3.31	1.53	50	83.7	14.63	9.74	42	45	易见	2
3	55	2.25	7.40	37	83.1	8.90	2.60	—	—	—	—
4	88	5.40	1.82	271	60.9	17.9	5.30	15.5	74.5	易见	6
5	104	4.11	2.09	12	82.7	—	—	31	49	—	0

注:—表示无数据

3 讨 论

3.1 HbH 病 HbH 病是一种由于血红蛋白 α 基因缺失导致血红蛋白合成异常的 α -地贫。 α -地贫是一组由于 α 珠蛋白链的合成受到部分或完全抑制所引起的遗传性溶血性贫血。 α 珠蛋白基因定位于第 16 号染色体短臂,健康人自父母双方各继承两个 α 珠蛋

白基因($\alpha\alpha/\alpha\alpha$),合成足够的 α 珠蛋白链。若继承了父母有缺陷的 α 珠蛋白基因,则使 α 珠蛋白生成障碍而发生 α -地贫。

不同类型的 α -地贫临床表现与 α 基因受累的数量和程度有关。HbH 病为缺乏 3 个 α 基因所致。在 HbH 病患者体内,由于 α 链合成的不足,患者在胎儿

期或成人后出现过剩的 γ 珠蛋白链或 β 珠蛋白链,形成 γ 四聚体即 HbBart's 或 β 四聚体即 HbH。表现在 Hb 电泳中出现 HbH,其含量约为 5%~40%。本研究中 27 例患者的 HbH 含量在此范围中,与文献报道相符^[2],7 例不在此范围中。

HbH 氧亲和力高、不稳定、易在红细胞内沉淀形成 HbH 包涵体,导致红细胞变形性降低,易在体内破坏,发生溶血性贫血。所以这类患者一般情况下游离血红蛋白升高,结合珠蛋白降低,间接胆红素升高。本研究对各标本 HbH 含量与对应的 RBC、Hb、Ret、MCV、FHB 及 IBIL 的检测结果显示了相关性分析,结果表明 HbH 含量与 Ret、FHB 及 IBIL 的检测结果显示正相关。本文中 34 例患者,29 例(85.2%)患者 Ret 随 HbH 含量增加而升高;27/29 例(93.1%)患者 FHB 随 HbH 含量增加而升高;23/28 例(82.1%)患者 IBIL 随 HbH 含量增加而升高。与文献报道相符^[2]。

3.2 MDS 伴获得性 HbH 病 个别 MDS 和急性髓系白血病(AML)等恶性血液疾病患者也可出现 HbH,因主要见于 MDS,并且由于其发病机制的独特性,STEENSMA 等^[3]提出“MDS 相关 α 地中海贫血(ATMDS)”。ATMDS 诊断标准:(1)存在 HbH;(2)患有其他恶性血液病(主要是 MDS);(3)排除先天性 HbH 病。

本研究的 5 例 MDS 伴获得性 HbH 病患者,结合临床表现、血常规及骨髓象改变,确诊为 MDS。同时,5 例患者 HbH 检测阳性,但依据患者均系祖籍北方及病史和家族史,可以排除遗传性 HbH 病。最后诊断为“MDS 伴获得性 HbH 病”。

现已证明 MDS 出现 HbH 有两种机制:一种为 MDS 异常克隆的红系祖细胞 4 个 α 珠蛋白基因中有 3 个缺失,即--/ α -, α 珠蛋白链合成减少;另一种是由于 ATRX 基因突变所致,该突变使所有 4 个 α 珠蛋白基因表达明显降低^[4-5]。研究结果显示大部分 ATMDS 患者存在体细胞 X-linked 地贫伴智力障碍(ATRX)基因点突变^[6-7],仅有少数研究报道 ATMDS 患者存在第 16 号染色体 α 珠蛋白基因区域异常。ATRX 基因异常通过多种途径影响 α 珠蛋白的表达,这与 ATRX 蛋白功能密切相关。作为染色质重塑因子^[8-10],ATRX 蛋白异常将影响组蛋白 H3.3 嵌入、基因稳定性及修复等过程^[11],引起 ATMDS 患者 α 珠蛋白基因异常及 DNA 复制缺陷;RATNAKUMAR 等^[12]研究结果显示,抑制性组蛋白变体 mH2A 作为 ATRX 蛋白新伴侣,亦参与调节 α -地贫的表现型,ATRX 蛋白可抑制 mH2A 在染色质的沉积;ATRX 蛋白异常时,mH2A 在 α 珠蛋白基因位点聚集程度增加,从而抑制 α 珠蛋白表达。不论何种原因所致 α 珠蛋白表达受阻,均会在血红蛋白电泳中出现 HbH,造成部分 MDS 患者 HbH 检测阳性。

4 结 论

虽然 HbH 是诊断 α -地贫的金标准,但 HbH 不仅仅存在于 α -地贫中,在 MDS 也可检测到。给临床诊断提供了依据。同时本文探讨了 HbH 病患者的 HbH 含量与 Ret、F-Hb 及 IBIL 的检测结果显示正相关,而 MDS 伴获得性 HbH 病的病例较少无法进行统计学分析,有待于样本量扩大开展进一步研究。

参考文献

- [1] 尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].4 版.北京:人民卫生出版社,2015:64-65.
- [2] 林果为.现代临床血液病学[M].上海:复旦大学出版社,2013:528-536.
- [3] STEENSMA D P, GIBBONS R J, HIGGS D R. Acquired alpha-thalassemia in association with myelodysplastic syndrome and other hematologic malignancies [J]. Blood, 2005, 105(2): 443-452.
- [4] STEENSMA D P, VIPRAKASIT V, HENDRICK A, et al. Deletion of the α -globin gene cluster as a cause of acquired α -thalassemia in myelodysplastic syndrome [J]. Blood, 2004, 103(4): 1518-1520.
- [5] GIBBONS R J, PELLLAGATTI A, GARRICK D, et al. Identification of acquired somatic mutations in the gene encoding chromatin-remodeling factor ATRX in the alpha-thalassemia myelodysplastic syndrome(ATMDS) [J]. Nat Genet, 2003, 34(4): 446-449.
- [6] STEENSMA D P, HIGGS D R, FISHER C A, et al. Acquired somatic ATRX mutations in myelodysplastic syndrome associated with alpha thalassemia(ATMDS) convey a more severe hematologic phenotype than germline ATRX mutations [J]. Blood, 2004, 103(6): 2019-2026.
- [7] HERBAUX C, BADENS C, GUIDEZ S A, et al. A new atrx mutation in a patient with acquired alpha-thalassemia myelodysplastic syndrome [J]. Hemoglobin, 2012, 36(6): 581-585.
- [8] CLYNES D, HIGGS D R, GIBBONS R J. The chromatin remodeler ATRX: a repeat offender in human disease [J]. Trends Biochem Sci, 2013, 38(9): 461-466.
- [9] CLYNES D, GIBBONS R J. ATRX and the replication of structured DNA [J]. Curr Opin Genet Dev, 2013, 23(3): 289-294.
- [10] BACOLLA A, WELLS R D. Non-B DNA conformations as determinants of mutagenesis and human disease [J]. Mol Carcinog, 2009, 48(4): 273-285.
- [11] EUSTERMANN S, YANG J C, LAW M J, et al. Combinatorial readout of histone H3 modifications specifies localization of ATRX to heterochromatin [J]. Nat Struct Mol Biol, 2011, 18(7): U50-777.
- [12] RATNAKUMAR K, DUARTE L F, LEROY G, et al. ATRX-mediated chromatin association of histone variant macroH2A1 regulates alpha-globin expression [J]. Genes Dev, 2012, 26(5): 433-438.