

• 临床研究 •

地中海贫血和 G6PD 缺乏症联合检测在产前检查中的应用价值

林广城¹,何英²,谭燕清²

(1. 广东省深圳市龙岗区第七人民医院检验科 518114; 2. 广东省深圳市第四(福田)人民医院检验医学部 518033)

摘要:目的 探索地中海贫血和 G6PD 缺乏症联合检测在产前检查中的应用价值。方法 抽取 2012 年 1 月至 2015 年 12 月 3 659 对产前检查夫妇(共 7 318 例),采用平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白量(MCH)进行地中海贫血初筛,对地中海贫血初筛阳性者进行基因检测,同时采用酶速率法检测 G6PD 活性。结果 7 318 例受检者中,地中海贫血的检出率为 9.67%(708/7 318),男性占 5.16%(378/7 318),女性占 4.51%(330/7 318);G6PD 缺乏症的检出率为 6.96%(509/7 318),男性占 3.67%(269/7 318),女性占 3.29%(240/7 318),其中地中海贫血合并 G6PD 缺乏症者的检出率为 0.61%(45/7 318),男性占 0.34%(25/7 318),女性占 0.27%(20/7 318),占地中海贫血患者的 6.36%(45/708)。地中海贫血合并 G6PD 缺乏者的 MCV、MCH 高于单纯地中海贫血患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),单纯 G6PD 缺乏症者 MCV 和 MCH 与健康人比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 深圳是地中海贫血和 G6PD 缺乏症者的高发区,其发生率男性高于女性;G6PD 缺乏可影响 MCV、MCH 地中海贫血筛查的敏感性。产前进行地中海贫血和 G6PD 缺乏症联合检测,有助于避免重型地中海贫血患儿的出生和对新生儿溶血症的干预,对提高出生人口的素质有重要的意义。

关键词:地中海贫血; 葡萄糖 6 磷酸脱氢酶; 缺乏; 产前检查; 联合检测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.09.052

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)09-1281-02

地中海贫血是一组常见的常染色体隐性遗传病,是由于珠蛋白肽链合成受到部分或完全抑制,造成肽链合成不平衡所引起的一组遗传性溶血性贫血^[1],主要包括 α 地中海贫血和 β 地中海贫血两种形式。葡萄糖 6 磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症是一种 X 连锁不完全显性的遗传性疾病,在广东发病率较高,G6PD 缺乏诱发的严重急性溶血性贫血因红细胞破坏过多,如不及时处理,可引起肝、肾、或心功能衰竭,甚至死亡^[2]。因此,在产前进行地中海贫血和 G6PD 缺乏症筛查对于预防地中海贫血和 G6PD 缺乏新生儿的出生具有重要的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 1 月至 2015 年 12 月来深圳市第四(福田)人民医院产前门诊进行产检的育龄夫妇共 3 659 对(7 318 例),其中,男性年龄 21~55 岁,平均(30.5±6.2)岁,女性年龄 17~45 岁,平均(25.6±4.8)岁,均空腹抽取静脉血 2 mL 于 EDTA-K₂ 抗凝管内,充分混匀及时送检。

1.2 方法

1.2.1 地中海贫血初筛 应用迈瑞 BS5800 五分类全自动血常规分析仪进行血液学检测,检测血红蛋白(Hb)、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白量(MCH)等,MCV≤82 fL 和 MCH≤26 pg 为筛查阳性。

1.2.2 地中海贫血基因检测 将地中海贫血初筛阳性的血样送上级医疗机构利用裂口-聚合酶链反应(GAP-PCR)和反向杂交(RDB)方法进一步检查确诊,主要检测 3 种缺失型 α -地中海贫血基因突变类型($-\text{SEA}$ 、 $-\alpha^{3.7}$ 、 $-\alpha^{4.2}$)、3 种常见非缺失型 α -地

中海贫血基因突变类型(αCS 、 αQ 、 αWS)和 17 种 β -地中海贫血常见突变类型(CD41-42、CD71-72、IVS-2-654、-28、CD17、CD26、-29、CD43、CD27/28、IVS-1-1、IVS-1-5、CAP+1、CD14/15、-32、-CD30、Int、CD31)。

1.2.3 G6PD 活力测定 应用 Beckman LX20 全自动生化分析仪测定 G6PD 活性。试剂是广州科方生物技术有限公司生产的 G6PD 定量检测试剂(速率法)。采集 EDTA-K₂ 抗凝血 2 mL 以 4 000 r/min 离心 5 min,准确吸取压积红细胞 20 μL 加入 1 mL 溶液中溶解,待红细胞完全溶解后上机测定,等待检测时间不能超过 25 min。参考值为 1 300~3 600 U/L,活性小于 1 300 U/L 为 G6PD 缺乏。严格按照试剂说明书进行操作,并记录检测结果。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 7 318 例受检者中地中海贫血和 G6PD 缺乏症的检出情况 7 318 例受检者中,地中海贫血的检出率为 9.67%(708/7 318),男性检出率为 5.16%(378/7 318),女性检出率为 4.51%(330/7 318);G6PD 缺乏症的检出率为 6.96%(509/7 318),男性检出率为 3.67%(269/7 318),女性检出率为 3.28%(240/7 318),其中地中海贫血合并 G6PD 缺乏症者的检出率为 0.61%(45/7 318),男性占 0.34%(25/7 318),女性占 0.27%(20/7 318),见表 1。

表 1 7 318 例受检者中地中海贫血和 G6PD 缺乏症的检出情况

项目	地中海贫血			G6PD 缺乏症			地中海贫血合并 G6PD 缺乏症		
	男性	女性	合计	男性	女性	合计	男性	女性	合计
例数(<i>n</i>)	378	330	708	269	240	509	25	20	45
构成比(%)	5.16	4.51	9.67	3.68	3.28	6.96	0.34	0.27	0.61

2.2 地中海贫血合并 G6PD 缺乏症者的基因缺失类型及 G6PD 活性 在 708 例地中海贫血患者中共检出 G6PD 缺乏症 45 例, 占地中海贫血携带者的 6.36% (45/708)。45 例地中海贫血合并 G6PD 缺乏症患者的基因缺失类型及 G6PD 活性检测结果见表 2。

表 2 45 例地中海贫血合并 G6PD 缺乏症者基因缺失类型及 G6PD 活性检测结果

基因缺失类型	n	构成比(%)	G6PD 活性(U/L)
α地中海贫血	33	73.12	387±216
β地中海贫血	10	23.16	246±127
αβ复合型地中海贫血	2	3.72	189±158

2.3 G6PD 缺乏症对地中海贫血 MCV 和 MCH 检测结果的影响 选取 45 例单纯地中海贫血携带者和 45 例健康人与 45 例地中海贫血合并 G6PD 缺乏症者进行比较, 发现地中海贫血合并 G6PD 缺乏症者 MCV 和 MCH 高于单纯地中海贫血携带者 ($t_{MCV} = 9.19, P_{MCV} < 0.05$; $t_{MCH} = 14.32, P_{MCH} < 0.05$); 单纯 G6PD 缺乏症者与健康人比较, MCV 和 MCH 差异无统计学意义 ($t_{MCV} = 3.93, P_{MCV} > 0.05$; $t_{MCH} = 2.42, P_{MCH} > 0.05$), 见表 3。

表 3 G6PD 缺乏组与 G6PD 正常组的地中海贫血携带者的 MCV、MCH 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MCV(fL)	MCH(pg)
地中海贫血合并 G6PD 缺乏症	45	71.82±5.61*	22.61±2.73*
单纯地中海贫血	45	68.17±2.18	19.80±2.20
单纯 G6PD 缺乏症	45	88.16±2.37	31.14±1.36
健康人	45	88.24±2.21	30.17±1.21

注: 与单纯地中海贫血比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨 论

地中海贫血也称为海洋性贫血, 是一组常见的常染色体隐性遗传病, 是由于珠蛋白肽链合成受到部分或完全抑制, 造成肽链合成不平衡所引起的一组遗传性溶血性贫血, 主要包括 α 地中海贫血和 β 地中海贫血 2 种形式。迄今为止, 地中海贫血尚无理想的根治方法, 开展地中海贫血产前筛查和产前基因诊断, 可以防止新的受累胎儿出生, 也是目前控制地中海贫血最为有效的措施^[3]。G6PD 缺乏症是一种 X 连锁不完全显性的遗传性疾病, 在广东发病率较高, 一般无症状, 对生命无影响; 但在吃蚕豆或伯氨喹啉等药物后可发生急性溶血, 表现为贫血、黄疸、血尿等。该病对优生的危害在于易发生新生儿病理性黄疸, 重者发展为核黄疸, 导致死亡或者终身智力残疾^[4]。

在检测的 7 318 例个体中, 经基因检测确诊地中海贫血携带者 708 例, 地中海贫血的检出率为 9.67% (708/7 318), 男性检出率 [5.16% (378/7 318)] 高于女性 [4.51% (330/7 318)], 比以往的报道偏低^[5], 说明地中海贫血在各地区之间的发生率存在一定差异, 也可能与本地区外来人口较多的因素有关。G6PD 缺乏症的检出率为 6.96% (509/7 318), 男性患者占 3.67% (269/7 318), 女性患者占 3.29% (240/7 318), 男性 G6PD 缺乏症检出率略高于女性, 可能是因为男性的 X 染色体比女性的 X 染色体少的原因有关^[6]。地中海贫血合并 G6PD

缺乏症的检出率为 0.62% (45/7 318), 男性占 0.34% (25/7 318), 女性占 0.27% (20/7 318), 占地中海贫血患者的 6.36% (45/708)。45 例地中海贫血合并 G6PD 缺乏症患者中, α 地中海贫血、β 地中海贫血、αβ 复合型地中海贫血分别各占 73.12% (33/45)、23.16% (10/45)、3.72% (2/45), 这与有关报道相符^[7-8]。

G6PD 缺乏症对地中海贫血的检测结果有一定影响, 地中海贫血合并 G6PD 缺乏症者的 MCV、MCH 高于单纯地中海贫血者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 与覃婷等^[9] 的报道一致。因此, 仅依靠 MCV、MCH 进行地中海贫血筛查可能会造成漏诊, 应参考受检者的 G6PD 检测结果, 并联合血红蛋白电泳或高效液相色谱技术进行地中海贫血检测, 以提高地中海贫血的检出率^[10-11]。

地中海贫血和 G6PD 缺乏症是影响本地区人口出生质量的两大主要遗传性疾病, 通过对地中海贫血和 G6PD 缺乏的联合检测可以显著提高疾病的诊断准确率, 有效避免重型地中海贫血和新生儿溶血的发生, 在孕前和产前筛查中, 能更准确地筛选出致病基因携带者, 并采取人为出生缺陷干预, 对于降低出生缺陷, 提高人口质量具有重要的意义。

参 考 文 献

- [1] 麦凤鸣, 颜双鲤. 地中海贫血筛查指标的分析评价[J]. 中华全科医学, 2013, 11(3): 350.
- [2] 杜传书. 遗传性溶血性贫血[J]. 遗传与疾病, 1986, 3(3): 171.
- [3] 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: 28-29.
- [4] 陈俊, 田鸾英, 黄璐, 等. G6PD 缺陷症对新生儿高胆红素血症病程的影响[J]. 海南医学, 2012, 23(13): 13-14.
- [5] Li B, Zhang XZ, Yin AH, et al. High prevalence of thalassemia in migrant populations in Guangdong Province, China[J]. BMC Public Health, 2014, 14(1): 905.
- [6] 王霞, 江帆, 唐盈, 等. 广州地区葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷症基因突变的研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(7): 17-18.
- [7] 陈嵘, 陈桂兰, 屈艳霞, 等. G6PD 缺乏症合并地中海贫血患者 G6PD 活性和基因突变类型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(6): 26-27.
- [8] 刘丽红, 屈艳霞, 余建群, 等. 广州市育龄人群地中海贫血和 G6PD 活性检测结果分析[J]. 海南医学, 2015, 26(23): 3500-3502.
- [9] 覃婷, 赵林, 许莉莉. G6PD 缺乏对地中海贫血产前筛查血液学指标的影响[J]. 中国临床新医学, 2011, 4(4): 311-313.
- [10] 李朋, 张杰. 地中海贫血基因检测方法的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(4): 891-894.
- [11] 廖可中, 黄秀红, 谢染英. 地中海贫血和葡萄糖 6 磷酸脱氢酶缺乏联合检测在孕前检查中的临床价值[J]. 中国计划生育和妇产科, 2013, 5(3): 58-61.