

· 论 著 ·

α -地中海贫血患者血液学表型和基因型分析

李秋燕¹, 蔡钦泉², 莫红梅^{2△}

(1. 广东医科大学附属第一医院妇产科基础研究室, 广东广州 524000; 2. 深圳市罗湖区人民医院检验科, 广东深圳 518000)

摘要:目的 分析深圳市罗湖区 α -地中海贫血患者基因型分布特点, 以及血液学表型和基因型的关系。方法 选取 2016 年 8—10 月该院确诊的 α -地中海贫血患者 209 例, 分为静止型组(58 例)、标准型组(138 例)、中间型组(4 例)和非缺失型组(9 例), 同时选取同期健康体检者 25 例作为对照组, 采用全自动毛细管电泳检测血红蛋白 A2(HbA2), 采用全自动血细胞分析仪检测平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)和平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)等血液学指标。结果 209 例患者中共检出 8 种突变基因型, 其中——SEA/ $\alpha\alpha$ 缺失型占 66.03%, $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ 缺失型占 22.97%; 静止型组、中间型组、标准型组和非缺失型组 MCV、MCH 和 MCHC 均明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 中间型组 HbA2 低于正常对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 静止型组、标准型组和非缺失型组 HbA2 与正常对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 深圳市罗湖区 α -地中海贫血患者基因突变以——SEA/ $\alpha\alpha$ 缺失型为主, MCV、MCH 和 MCHC 等血液学指标可作为 α -地中海贫血的联合筛查指标, 但对 $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ 缺失型 α -地中海贫血患者存在漏诊可能性。

关键词: α -地中海贫血; 非缺失型; 静止型; 标准型; 中间型

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.21.024

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)21-3006-03

Analysis on hematological phenotype and genotype of α -thalassemia

LI Qiuyan¹, CAI Qinquan², MO Hongmei^{2△}

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University,

Guangzhou, Guangdong 524000, China; 2. Department of Clinical Laboratory,

Shenzhen Municipal Luohu District People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518000, China)

Abstract: **Objective** To analyze the genotype distribution characteristics in the patients with α -thalassemia and the relationship between hematological phenotype and genotype. **Methods** 209 cases of α -thalassemia in our hospital from August to October 2016 were selected and divided into the silence type group(58 cases), standard type group(138 cases), intermediate type group(4 cases) and non-deletion type group(9 cases). Contemporaneous 25 subjects undergoing healthy physical examination were selected as the normal control group. The automatic capillary electrophoreses was adopted to detect HbA2. The hematological indicators of MCV, MCH and MCHC were detected by using the automatic blood cells analyzer. **Results** Among 209 cases of α -thalassemia, 8 mutation genotypes were detected, in which ——SEA/ $\alpha\alpha$ deletion type accounted for 66.03%, $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ deletion type accounted for 22.97%. The levels of MCV, MCH and MCHC in the silence type group, intermediate type group, standard type group and non-deletion type group was significantly lower than that in the normal control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), the HbA2 level in the intermediate type group was lower than that in the normal control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), but the HbA2 level had no statisticval difference between the silence type group, standard type group and non-deletion type group with the normal control group ($P > 0.05$). **Conclusion** The gene mutation in the patients with α -thalassemia in Luohu District of Shenzhen City is dominated by the deletion type of ——SEA/ $\alpha\alpha$. The hematological indicators such as MCV, MCH and MCHC can serve as the combined screening indexes of α -thalassemia, but for the patients with $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ genotype α -thalassemia, there is the possibility of missed diagnosis.

Key words: α -thalassemia; non-deletion type; silent type; standard type; intermediate type group

地中海贫血是一种遗传性溶血性疾病, 其发病原因是调控珠蛋白的相关基因缺失导致一种或多种血红蛋白(Hb)肽链合成障碍或减少, 使 Hb 发生质变。地中海贫血根据 Hb 肽链合成障碍的不同分为 α 、 β 、 $\delta\beta$ 和 γ 等类型, 其中 α 、 β 型最为常见。 α -地中海贫血是由于 α -珠蛋白基因突变导致 α 肽链完全缺失或生成不足所引起的单基因常染色体不完全显性遗传血液病^[1]。临床上, α -地中海贫血症状轻重不一, 如: 静止型可完全无症状; 标准型、中间型或 HbH 病可导致溶血性贫血, 影响患儿生长发育; 重型甚至可产生致死性胎儿水肿, 引起流产或死

胎的发生^[2]。目前, 用于确诊 α -地中海贫血的方法主要是基因诊断, 但不适用于人群的筛查, 且存在漏检可能性。血液学指标检测、毛细管电泳技术是比较快速、简单、易行和经济的方法。本研究通过检测血红蛋白 A2(HbA2)、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)和平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)等指标, 探讨其在 α -地中海贫血初筛中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 8—10 月本院确诊的 209 例 α -

地中海贫血患者(均来自深圳市罗湖区)作为研究对象,根据基因缺陷程度分为静止型 α -地中海贫血($-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha 4.2/\alpha\alpha$)组 58 例(A 组),标准型 α -地中海贫血($-\text{SEA}/\alpha\alpha$)组 138 例(B 组),中间型 α -地中海贫血($-\text{SEA}/-\alpha 3.7$ 、 $-\text{SEA}/-\alpha 4.2$)组 4 例(C 组)和非缺失型 α -地中海贫血($\alpha\text{QS}\alpha$ 、 $\alpha\text{CS}\alpha$ 、 $\alpha\text{WS}\alpha$)组 9 例(D 组)。同时选取排除地中海贫血、缺铁性贫血的健康体检者 25 例作为对照组(E 组)。

1.2 仪器与试剂 采用 XE5000 全自动血细胞分析仪及配套试剂盒、质控品检测 MCV、MCH 和 MCHC。采用 Capillary Sebia II 全自动毛细管电泳分析仪及配套试剂盒、质控品检测 HbA2。采用罗氏 E601 电化学发光免疫分析及配套试剂、定标液、质控品检测血清铁蛋白。地中海贫血基因检测试剂盒均购自深圳亚能生物技术有限公司,并使用试剂盒提供标准品做内对照。

1.3 方法 采用 PCR 扩增和琼脂糖凝胶电泳法检测 $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha 4.2/\alpha\alpha$ 和 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 3 种常见缺失型 α -地中海贫血,同时采用 PCR-反向斑点杂交法检测 $\alpha\text{QS}\alpha$ 、 $\alpha\text{CS}\alpha$ 和 $\alpha\text{WS}\alpha$ 3 种常见非缺失型地中海贫血,严格按照说明书进行操作。采用电化学发光免疫分析法检测血清铁蛋白,排除铁缺乏对血液学指标和 HbA2 的影响^[3]。 α -地中海贫血筛查阳性指标为 $\text{MCV} \leq 82 \text{ fL}$ 和/或 $\text{MCH} \leq 27 \text{ pg}$ 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 α -地中海贫血基因检测结果 见表 1。

2.2 血液学指标检测结果比较 A 组、B 组、C 组、和 D 组 MCV、MCH、MCHC 均低于 E 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);A 组、B 组、D 组 HbA2 水平低于 E 组,差异无统计学意义($P > 0.05$);C 组与 E 组 HbA2 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 静止型 α -地中海贫血血液学指标检测结果比较 右缺失型($-\alpha 3.7/\alpha\alpha$) α -地中海贫血和左缺失型($-\alpha 4.2/\alpha\alpha$) α -地中海贫血的 MCV、MCH 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。右缺失型($-\alpha 3.7/\alpha\alpha$)MCV、MCH 阳性检出率低于左缺失型($-\alpha 4.2/\alpha\alpha$)。见表 3。

表 1 α -地中海贫血基因型及构成比

基因型	n	表型	构成比(%)
$-\alpha 3.7/\alpha\alpha$	48	静止型	22.97
$-\alpha 4.2/\alpha\alpha$	10	静止型	4.78
$-\text{SEA}/\alpha\alpha$	138	标准型	66.03
$-\text{SEA}/-\alpha 3.7$	3	中间型	1.44
$-\text{SEA}/-\alpha 4.2$	1	中间型	0.48
$\alpha\text{QS}\alpha$	4	非缺失型	1.91
$\alpha\text{CS}\alpha$	1	非缺失型	0.48
$\alpha\text{WS}\alpha$	4	非缺失型	1.91

表 2 各组血液学指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	MCV(fL)	MCH(pg)	MCHC(g/L)	HbA2(%)
A 组(n=58)	82.44 ± 4.11*	26.93 ± 1.59*	327.21 ± 11.67*	2.61 ± 0.15
B 组(n=138)	65.03 ± 5.06*	24.50 ± 27.43*	315.28 ± 8.43*	2.41 ± 0.20
C 组(n=4)	58.25 ± 5.72*	17.03 ± 1.54*	293.55 ± 7.85*	1.01 ± 0.26*
D 组(n=9)	75.74 ± 6.47*	24.85 ± 2.85*	320.60 ± 10.89*	2.88 ± 0.16
E 组(n=25)	88.05 ± 3.89	30.00 ± 1.08	340.50 ± 6.86	2.86 ± 0.30

注:与 E 组比较,* $P < 0.05$ 。

表 3 静止型 α -地中海贫血血液学指标检测结果比较

基因型	n	MCV($\bar{x} \pm s$, fL)	MCH($\bar{x} \pm s$, pg)	MCV(%)	MCH(%)
$-\alpha 3.7/\alpha\alpha$	48	83.00 ± 4.00	27.22 ± 1.65	45.16	32.26
$-\alpha 4.2/\alpha\alpha$	10	80.38 ± 3.76	26.93 ± 1.59	61.54	80.00

3 讨论

根据基因突变的分子基础不同, α -地中海贫血可分为缺失型和非缺失型。如果染色体缺失了 1 个 α 珠蛋白基因,则该基因功能丧失,使 α 珠蛋白肽链的总产量减少;如果同一条染色体缺失了 2 个 α 珠蛋白基因,则该条染色体不能合成 α 珠蛋白肽链。非缺失型 α -地中海贫血基因突变则通过影响 mRNA 加工、PolyA 加尾和 mRNA 翻译,导致翻译后肽链高度不稳定或肽链缩短,最终引起 α 珠蛋白肽链产量减少,并直接影响其临床表型^[4]。根据基因缺失情况及临床表现, α -地贫分为静止型、标准型、中间型和重型。本研究中共检查出 8 种类型的 α -地中海贫血,未见 $-\alpha 3.7/-\alpha 3.7$ 、 $-\alpha 4.2/-\alpha 4.2$ 等其他中间型,其中大部分为东南亚型($-\text{SEA}/\alpha\alpha$),其次为右缺失型

($-\alpha 3.7/\alpha\alpha$),其余的为左缺失型($-\alpha 4.2/\alpha\alpha$)、中间型($-\text{SEA}/-\alpha 3.7$ 和 $-\text{SEA}/-\alpha 4.2$)和非缺失型($\alpha\text{QS}\alpha$ 、 $\alpha\text{CS}\alpha$ 、 $\alpha\text{WS}\alpha$),这表明本地区 α -地中海贫血以 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 型为主,与广东省其他地区 α -地中海贫血情况没有很大的差别^[5-8]。在产前筛查及咨询工作中,如果夫妻一方检测出东南亚型 α -地中海贫血,则双方均应进行地中海贫血基因的全面筛查,避免胎儿出现 HbH 病或 HbBart's 胎儿水肿综合征。

本研究结果显示,A 组、B 组、C 组和 D 组 MCV、MCH、MCHC 均低于 E 组,且 A 组 MCV、MCH 和 MCHC 最高、C 组 MCV、MCH 和 MCHC 最低。这可能与 α 珠蛋白基因的缺失数目有关, α 珠蛋白基因缺失数目越多,MCV、MCH、MCHC 越低,临床表现越明显^[9-12]。58 例静止型 α -地中海贫血中,右

缺失型(- $\alpha 3.7/\alpha$) MCV、MCH 高于左缺失型(- $\alpha 4.2/\alpha$)，而且右缺失型 MCV、MCH 阳性检出率低于左缺失型，这表明右缺失型(- $\alpha 3.7/\alpha$)的表型特征比左缺失型(- $\alpha 4.2/\alpha$)更轻微，在用 MCV、MCH 对静止型地中海贫血进行筛查时出现漏检的可能性增加。静止型组、标准型组和非缺失型组 HbA2 水平低于对照组($P>0.05$)，但无筛查意义，仅中间型组 HbA2 水平低于对照组($P<0.05$)，这提示 HbA2 不适宜作为筛查 α -地中海贫血的指标。

综上所述，MCV、MCH、MCHC 和 HbA2 等血液学指标作为地中海贫血的初筛指标具有简单、快速、方便和经济等优点。在进行地中海贫血筛查时先行血常规检查，当符合地中海贫血血液学表型时再采用基因检测进行确诊。然而 - $\alpha 3.7/\alpha$ 基因型血液学表型与正常参考范围存在的差异较小，故 - $\alpha 3.7/\alpha$ 缺失型 α -地中海贫血存在一定的漏诊率。

参考文献

[1] 沈小明,王卫平. 儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:361-364.
 [2] 伍曼仪,黄绍良. 现代小儿血液病学[M]. 福州:福建科学技术出版社,2003:244-250.
 [3] 朱春江,欧维琳,丁晖,等. 不同铁状态对血红蛋白 A2 的影响[J]. 实用儿科临床杂志,2010,25(15):1148-1149,1195.
 [4] 朱春江,丁晖,郑海清,等. 非缺失型 α 珠蛋白生成障碍性贫血杂合子及纯合子基因型与表型分析[J]. 实用儿科临

床杂志,2012,27(15):1157-1159.

[5] 王晶晶,朱文彪,黄霜,等. 广州市 1 381 例育龄人群中地中海贫血基因谱分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2015,23(2):5-7.
 [6] 林志芳,贾冰,纪新梅,等. 肇庆地区地中海贫血基因分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2013,21(3):33-34.
 [7] 唐玉芬,谭满胜,聂俊玮. 广东省茂名地区地中海贫血基因型分析[J]. 分子诊断与治疗杂志,2014,6(3):187-190.
 [8] 刘冬霞,刘玉线,黄美琼,等. 广东省清远地区地中海贫血基因分型情况分析[J]. 中国医药科学,2013,3(11):93-95.
 [9] 李莉艳,李强. MCV、MCH 和血红蛋白 A2 检测在地中海贫血筛查中的价值[J]. 中华妇产科杂志,2012,47(2):11-13.
 [10] 汪国庆,周玉球. 妊娠期 MCV 和 MCH 指标筛查珠蛋白生成障碍性贫血的价值[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(8):859-860.
 [11] 贾冰,林志芳,纪新梅,等. 常用筛查方法在地中海贫血诊断中的临床应用[J]. 检验医学与临床,2010,7(13):1339-1340.
 [12] 沈寅琛. 平均红细胞体积和血红蛋白量在筛查地中海贫血中的价值[J]. 中国优生与遗传杂志,2011,19(1):62-63.

(收稿日期:2017-04-17 修回日期:2017-07-19)

(上接第 3005 页)

TnT 水平略高于汉族心血管疾病组,BNP、UA 水平略低于汉族心血管疾病组,其原因可能与维吾尔族患者饮食生活习惯及高血脂、高血压的高发病率有关。

综上所述,BNP、UA、LDH 和 TNT 联合检测对心肌梗死、冠心病等心血管疾病的早期诊断、疗效观察及预后判断有重大临床意义。不同民族之间相同疾病的诊断及治疗还需要继续积累资料研究其发生机制。

参考文献

[1] 余勋. 瑞舒伐他汀防治心血管疾病的研究进展[J]. 中国药房,2016,27(29):4174-4176.
 [2] Richter CK,Skulas-Ray AC,Champagne CM,et al. Plant protein and animal proteins: do they differentially affect cardiovascular disease risk? [J]. Adv Nutr,2015,6(6):712
 [3] 孙伟莉,李卫鹏,袁媛,等. BNP 与 CA125 检测在诊断慢性心力衰竭中的价值[J]. 中华全科医学,2011,9(10):1528-1529.
 [4] 林琳,李俊,龚青,等. BNP 与老年心力衰竭患者 LVEF、心功能分级及预后相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志,2014,6(4):464-466.
 [5] 黄淑田,张丽娜,金露萍,等. 慢性心力衰竭患者肾小球滤过率、血清脑钠肽与尿酸水平变化及其相关性研究[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2011,5(23):7132-7135.

[6] 王智明. 急性失代偿性心衰患者 NTpro-BNP/BNP 与 NTpro-BNP、BNP 对患者预后的预测价值比较[J]. 中国医药导报,2016,13(2):16-19.
 [7] Jorgensen PG,Jensen JS,Appleyard M,et al. Plasma pro-brain natriuretic peptide and electrocardiographic changes in combination improve risk prediction in persons without known heart disease[J]. Int J Cardiol,2015,201(12):104-109.
 [8] 田平. BNP 对心血管疾病诊断中的应用及临床价值[J]. 中国医药指南,2015,13(2):94-96
 [9] 李强. BNP 在慢性肾衰竭并发心血管疾病患者中的临床应用价值[J]. 中国医学工程,2014,22(8):77.
 [10] 袁义丽. 尿酸水平与冠状动脉疾病及其严重程度的相关性[D]. 大连:大连医科大学,2014:98-102.
 [11] 陈伟,侯湘岭,王伟红,等. 血清尿酸含量与冠心病的相关性研究[J]. 心血管康复医学杂志,2011,20(3):221-223.
 [12] 李竹,张蕾,常宏,等. 慢性心衰患者脑钠肽和尿酸联合检测的临床意义[J]. 中国老年学杂志,2014,34(16):4444-4445.
 [13] 马建军,高静,罗俊一,等. 新疆阿克苏地区维吾尔族 35 岁以上人群血脂异常患病率、知晓率、治疗率及控制率的调查研究[J]. 中国动脉硬化杂志,2016,24(10):1050-1052.

(收稿日期:2017-02-12 修回日期:2017-05-01)