

• 论 著 •

遵义地区孕妇珠蛋白基因突变趋势分析及其与血液学指标的相关性^{*}

查 何,童华波,刘 雁,吴凯峰[△]

(遵义医科大学第三附属医院/遵义市第一人民医院检验科,贵州遵义 563000)

摘 要:**目的** 研究遵义地区孕妇珠蛋白基因突变的流行趋势及其与血常规、血红蛋白(Hb)电泳等血液学指标的相关性。**方法** 通过对 142 例确诊为珠蛋白生成障碍性贫血的孕妇和 20 例健康孕妇进行血常规、Hb 电泳和 α/β 珠蛋白基因突变检测,分析珠蛋白基因突变类型的比例、与血液学指标的相关性以及贫血严重程度。**结果** 142 例珠蛋白生成障碍性贫血孕妇中有 46 例 α -珠蛋白基因突变,93 例 β -珠蛋白基因突变,还有 3 例为 $\alpha\beta$ -复合型珠蛋白基因突变,涵盖了 20 种基因型。珠蛋白基因突变孕妇的红细胞计数(RBC)、Hb、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白量(MCH)和 HbA₂ 等血液学指标与健康孕妇相比差异均有统计学意义($P<0.05$),且均存在不同程度的贫血表现。**结论** 分析该地区孕妇的珠蛋白基因突变的流行趋势及其与血液学指标的关系,为当地政府制订合理的珠蛋白基因突变的干预计划提供理论依据。

关键词:珠蛋白基因; 血常规; 血红蛋白电泳; 珠蛋白生成障碍性贫血

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.17.005

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2020)17-2071-06

文献标识码:A

Analysis of the mutation trend of globin gene in pregnant women in Zunyi area and its correlation with hematological indicators^{*}

ZHA He, TONG Huabo, LIU Yan, WU Kaifeng

(Department of Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University/the First People's Hospital of Zunyi, Zunyi, Guizhou 563000, China)

Abstract:**Objective** To study the prevalence of globin gene mutations in pregnant women in Zunyi urban area and its correlation with blood routine, hemoglobin electrophoresis and other hematological indicators.**Methods** Blood routine, hemoglobin (Hb) electrophoresis and α/β globin gene mutation were detected in 142 pregnant women diagnosed with globin gene mutation anemia and 20 healthy pregnant women. The proportion of globin gene mutation types, the correlation with hematological indicators, and the severity of anemia were analyzed.**Results** Among 142 pregnant women with dysplasia anemia, there were 46 cases of α -globin gene mutation, 93 cases of β -globin gene mutation, and 3 cases of $\alpha\beta$ -complex globin gene mutation, covering 20 genes type. The red blood cell count (RBC), Hb, mean red blood cell volume (MCV), mean red blood cell hemoglobin (MCH) and HbA₂ and other hematology index levels of pregnant women with globin gene mutations were different from those of healthy pregnant women, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There were different degrees of anemia.**Conclusion** Analysis of the prevalence of globin gene mutations in pregnant women in this region and its relationship with hematological indicators could provide a theoretical basis for the local government to formulate a reasonable globin gene mutation intervention plan.

Key words: globin gene; blood routine; hemoglobin electrophoresis; globin production disorder anemia

珠蛋白生成障碍性贫血又称为地中海贫血,是一类由珠蛋白基因缺陷造成的珠蛋白肽链合成障碍导致的遗传性溶血性贫血。临床上主要分为 α -珠蛋白

生成障碍性贫血和 β -珠蛋白生成障碍性贫血两大类^[1]。珠蛋白生成障碍性贫血在不同种族、不同地区具有不同的基因型特点,具有明显的遗传异质性^[2]。

^{*} 基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(81760475);遵义市联合科技基金项目(遵市科合社字[2011]28号);遵义市联合科技基金项目(遵市科合 HZ 字[2019]173号)。

作者简介:查何,男,主管技师,主要从事分子生物学研究。 [△] 通信作者, E-mail:kiphoonwu@126.com。

本文引用格式:查何,童华波,刘雁,等.遵义地区孕妇珠蛋白基因突变趋势分析及其与血液学指标的相关性[J].国际检验医学杂志,2020,41(17):2071-2075.

贵州省是我国珠蛋白生成障碍性贫血高发的地区,但有关贵州省遵义地区孕妇珠蛋白基因突变的相关研究报道较少。本文分析了 142 例确诊为珠蛋白生成障碍性贫血孕妇的珠蛋白基因突变类型的流行趋势及其与血常规、血红蛋白(Hb)电泳等血液学指标的相关性,为本地区筛查和预防珠蛋白生成障碍性贫血措施的制订提供了参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所选研究对象为 2016 年 5 月至 2019 年 4 月于遵义市第一人民医院进行产前检查并明确存在珠蛋白基因突变的 142 例孕妇,年龄 15~44 岁,平均(28.2±6.1)岁;汉族 49 例,布依族 1 例,余者未查到相关记录;分别对其血液标本进行血常规检测,以及血红蛋白(Hb)电泳和 α/β 珠蛋白基因突变类型检测。同时随机抽取 20 例 α/β 珠蛋白基因突变检测正常的产检孕妇作为健康对照组,年龄 22~39 岁,平均(28.5±5.2)岁。两组年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 血常规分析 采用 SYSMEX 公司的 XE-2100 型血细胞分析仪,试剂与质控品均为 SYSMEX 公司生产的原装配套试剂,严格按照产品说明书进行操作,标本为 3 mL 静脉血,乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝,以平均红细胞体积(MCV)≤80 fL、平均红细胞血红蛋白量(MCH)≤27 pg 作为阳性截断值^[3]。

1.2.2 Hb 电泳检测 采用 Sebia MINICAP 毛细管电泳仪,试剂与质控品均为 MINICAP HEMOGLOBIN(E)配套试剂盒,严格按照标准操作规程进行实验,以 HbA₂>3.5% 或出现异常 Hb 带(HbH、HbE 等)作为阳性截断值^[4]。

1.2.3 α/β 珠蛋白基因突变检测 采用中山大学达安基因股份有限公司的珠蛋白障碍性贫血(α/β 型)基因检测试剂盒(PCR-流式荧光杂交法),PCR 扩增和杂交使用 Bio-Rad T100 PCR 扩增仪,杂交信号检测采用 Luminex MAGPIX 检测仪,并通过配套的分析软件判读分型结果。 α 珠蛋白基因检测内容包括 3 种缺失突变($-\text{SEA}$ 、 $-\alpha^{3.7}$ 、 $-\alpha^{4.2}$)和 3 种点突变($\alpha\text{WS}\alpha$ 、 $\alpha^{\text{QS}}\alpha$ 、 $\alpha^{\text{CS}}\alpha$), β 珠蛋白基因检测内容包括 CD41-42、IVS-2-654、-28、CD17、CD71-72、13E、-29、CD43、CD31、32、CD14-15、CD27-28、IVS-1-1、IVS-1-5、Int、CAP 和-30 等 17 种点突变。

1.3 观察指标

1.3.1 分析 142 例孕妇珠蛋白基因突变类型及其构成比。

1.3.2 按照 Hb 水平对珠蛋白生成障碍性贫血进行分级,Hb 水平>120 g/L 无贫血;Hb 水平 90~120 g/L 为轻度贫血;Hb 水平 60~<90 g/L 为中度贫

血,比较珠蛋白生成障碍性贫血不同分级的孕妇血液学指标间有无差异。

1.3.3 根据 142 例孕妇血液标本珠蛋白基因检测结果,对得到的 4 种主要珠蛋白生成障碍性贫血基因型的孕妇血常规指标及 Hb 电泳结果进行分析比较。观察不同珠蛋白生成障碍性贫血基因型孕妇各指标水平间有无差异。

1.3.4 根据 142 例孕妇血液标本珠蛋白基因检测结果,对得到的珠蛋白生成障碍性贫血的基因型按照 Hb 水平进行有无贫血及贫血类型的分类计数。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计学软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计量资料以例数或百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 142 例孕妇珠蛋白基因突变类型及其构成比 对 142 份标本进行 α/β 珠蛋白基因突变类型的检测,结果如表 1 所示:142 例孕妇中有 46 例 α -珠蛋白生成障碍性贫血(32.4%),93 例 β -珠蛋白生成障碍性贫血(65.5%),而 $\alpha\beta$ -复合型珠蛋白基因突变为 3 例(2.1%);142 例孕妇标本共检出 20 种珠蛋白基因突变类型,检出频率最高的 5 种基因型依次为 CD17(24.6%), $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ (23.2%),CD41-42(18.3%),IVS-2-654(12.0%)和 CD27-28(4.2%); α -珠蛋白生成障碍性贫血孕妇中以 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 基因型最多见(71.7%),其余基因型相对较少;而 β -珠蛋白生成障碍性贫血孕妇中检出频率最高的三种基因型依次为 CD17(37.6%),CD41-42(28.0%)和 IVS-2-654(18.3%)。

2.2 142 例孕妇珠蛋白基因突变类型与血液学指标的关系 142 例珠蛋白基因突变孕妇与健康对照组孕妇比较,Hb、MCV、MCH 和 HbA₂ 等指标差异均有统计学意义($P<0.05$); α -和 β -珠蛋白生成障碍性贫血孕妇分别与健康对照组孕妇比较,其 Hb、MCV 和 MCH 水平均显著低于健康对照组孕妇($P<0.05$),而红细胞计数(RBC)显著高于健康对照组孕妇($P<0.05$), α -珠蛋白生成障碍性贫血孕妇的 HbA₂ 均在阳性截断值以下且显著低于健康对照组孕妇($P<0.05$);而 β -珠蛋白生成障碍性贫血孕妇(2 例 HbE 除外)的 HbA₂>3.5%,显著高于健康对照组孕妇($P<0.05$),同时 β -珠蛋白生成障碍性贫血孕妇中检测出 1 例为 HbC 病(HbC 为 21.8%、HbA₂ 为 4.8%),2 例为 HbE 病(HbE 分别为 22.5%和 22.9%,HbA₂ 分别为 2.2%和 2.7%); α -和 β -珠蛋白生成障碍性贫血孕妇相比,Hb、RBC、MCV 和 HbA₂ 之间差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

α -珠蛋白生成障碍性贫血孕妇中有 21 例(45.7%)无贫血表现,21 例(45.7%)轻度贫血,而无

贫血表现和轻度贫血的孕妇 MCV 和 MCH 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),但无贫血表现孕妇的 HbA₂ 显著高于轻度贫血孕妇($P<0.05$),此外 4 例中度贫血孕妇(8.6%)中有 2 例检测出 HbH 带, HbH 分别为 5.7%和 7.3%。

β-珠蛋白生成障碍性贫血孕妇中有 13 例(14.0%)无贫血表现,66 例(71.0%)轻度贫血,14 例

(15.0%)中度贫血,三者之间 MCV、MCH 和 HbA₂ 差异无统计学意义($P>0.05$),3 例 αβ-复合型珠蛋白生成障碍性贫血孕妇的 MCV、MCH 和 HbA₂ 与健康对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);与 β-珠蛋白生成障碍性贫血孕妇比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 142 例孕妇 α、β 珠蛋白基因突变类型及构成比

珠蛋白生成障碍性贫血类型	基因型	<i>n</i>	整体构成比(%)	单项构成比(%)
α-珠蛋白生成障碍性贫血	--SEA/αα	33	23.2	71.7
	α ^{CS} α/αα	4	2.8	8.7
	-α ^{3.7} /αα	3	2.1	6.5
	-α ^{4.2} /αα	1	0.7	2.2
	α ^{QS} α/αα	1	0.7	2.2
	-α ^{3.7} /-α ^{4.2}	1	0.7	2.2
	-α ^{3.7} /α ^{CS} α	1	0.7	2.2
	--SEA/-α ^{3.7}	1	0.7	2.2
	--SEA/α ^{CS} α	1	0.7	2.2
β-珠蛋白生成障碍性贫血	CD17(A→T)	35	24.6	37.6
	CD41-42(-TCTT)	26	18.3	28.0
	IVS-2-654(C→T)	17	12.0	18.3
	CD27-28(+C)	6	4.2	6.5
	-28(A→G)	3	2.1	3.2
	CD26(G→A,βE)	3	2.1	3.2
	CD43(G→T)	2	1.4	2.2
	-29(A→G)	1	0.7	1.1
	-α ^{3.7} /-28(A→G)	1	0.7	33.3
αβ-复合型珠蛋白生成障碍性贫血	α ^{CS} α/CD17(A→T)	1	0.7	33.3
	--SEA/CD17(A→T)	1	0.7	33.3

表 2 各组间血液学指标与 Hb 电泳结果的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	血常规指标				HbA ₂ (%)
		Hb(g/L)	RBC($\times 10^{12}$ /L)	MCV(fL)	MCH(pg)	
健康对照组	20	127.65±8.58	4.27±0.31	89.78±3.49	29.60±1.01	2.65±0.35 ^a
珠蛋白生成障碍性贫血	142	103.78±13.60 ^a	4.90±0.59 ^a	67.27±5.16 ^a	21.00±1.81 ^a	4.17±1.49 ^a
α-珠蛋白生成障碍性贫血组	46	108.09±16.57 ^{ab}	5.03±0.63 ^{ab}	69.97±4.68 ^{ab}	21.45±1.87 ^a	2.17±0.41 ^{ab}
无贫血	21	121.00±8.84	5.49±0.43	69.92±3.98	22.09±1.55	2.33±0.23
轻度贫血	21	102.67±4.32	4.80±0.33	69.79±4.67	21.44±1.43	2.07±0.48 ^c
中度贫血	4	68.75±6.13	3.83±0.39	71.20±8.68	18.18±2.29	1.80±0.42
β-珠蛋白生成障碍性贫血组	93	99.63±11.25 ^a	4.57±0.51 ^a	65.85±4.85 ^a	20.73±1.70 ^a	5.13±0.57 ^a
无贫血	13	117.54±8.10	5.50±0.62	67.70±7.32	21.51±2.51	4.82±1.21
轻度贫血	66	99.64±5.80	4.84±0.40	65.49±4.56	20.66±1.53	5.19±0.38
中度贫血	14	83.92±6.61	4.71±0.47	65.79±2.96	20.30±1.44	5.12±0.30
αβ-复合型珠蛋白生成障碍性贫血组	3	115.00±16.52 ^a	5.13±0.20 ^a	69.93±5.75 ^a	22.40±3.03 ^a	5.27±0.45 ^a

注:与健康对照组孕妇指标结果比较,^a $P<0.05$;与 β-珠蛋白生成障碍性贫血组孕妇指标结果比较,^b $P<0.05$;α-珠蛋白生成障碍性贫血组无贫血表现孕妇与轻度贫血孕妇指标结果比较,^c $P<0.05$;β-珠蛋白生成障碍性贫血组无贫血表现孕妇与轻度贫血孕妇指标结果比较,^d $P<0.05$ 。

2.3 不同珠蛋白基因突变类型患者的血液学指标分析 142 例孕妇血液标本珠蛋白基因检测结果显示,构成比在 10% 以上的基因型主要是 CD17、 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 、CD41-42 和 IVS-2-654,将 4 种主要基因型的孕妇血常规指标及 Hb 电泳结果进行分析。结果显示, $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 基因型的孕妇的 Hb 和 MCV 均显著高于 CD17、CD41-42 和 IVS-2-654 基因型的孕妇,并且其 RBC 高于 CD17 基因型的孕妇,MCH 水平高于 CD17 和 CD41-42 基因型的孕妇,而 HbA₂ 水平显著低于

CD17、CD41-42 和 IVS-2-654 基因型的孕妇,差异均有统计学意义($P<0.05$); β -珠蛋白生成障碍性贫血[CD17(A $\rightarrow$ T)、CD41-42(-TCTT)、IVS-2-654(C $\rightarrow$ T)]孕妇的基因型之间比较,CD17(A $\rightarrow$ T)基因型孕妇的 Hb 水平显著低于 CD41-42(-TCTT)基因型孕妇,RBC 显著低于 CD41-42(-TCTT)、IVS-2-654(C $\rightarrow$ T)基因型孕妇,差异均有统计学意义($P<0.05$),但 MCV、MCH 和 HbA₂ 水平间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 4 种主要珠蛋白基因突变类型的血常规和 Hb 电泳分析($\bar{x}\pm s$)

基因型	<i>n</i>	Hb(g/L)	RBC($\times 10^{12}$ /L)	MCV(fL)	MCH(pg)	HbA ₂ (%)
$-\text{SEA}/\alpha\alpha$	33	111.27 $\pm$ 13.38	5.24 $\pm$ 0.52	68.10 $\pm$ 2.37	21.22 $\pm$ 1.07	2.27 $\pm$ 0.19
CD17(A $\rightarrow$ T)	35	97.41 $\pm$ 10.61 ^{* #Δ}	4.73 $\pm$ 0.53 ^{* #Δ}	65.23 $\pm$ 4.05 [*]	20.40 $\pm$ 1.38 [*]	5.31 $\pm$ 0.35 [*]
CD41-42(-TCTT)	26	103.08 $\pm$ 9.81 ^{* #}	5.24 $\pm$ 0.54 [#]	63.99 $\pm$ 2.96 [*]	20.24 $\pm$ 0.88 [*]	5.26 $\pm$ 0.37 [*]
IVS-2-654(C $\rightarrow$ T)	17	98.19 $\pm$ 7.82 [*]	5.10 $\pm$ 0.51	65.36 $\pm$ 4.70	20.49 $\pm$ 1.50	4.94 $\pm$ 0.37 [*]

注:与 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 基因型比较,^{*} $P<0.05$;与 IVS-2-654(C $\rightarrow$ T)基因型比较,[#] $P<0.05$;与 CD41-42(-TCTT)基因型比较, ^{Δ} $P<0.05$ 。

2.4 不同珠蛋白基因突变患者贫血程度的分布情况 如图 1 所示,33 例 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 基因型孕妇有 18 例无贫血表现,14 例轻度贫血,1 例中度贫血;35 例 CD17(A $\rightarrow$ T)基因型孕妇中有 4 例无贫血表现,24 例轻度贫血,7 例中度贫血;26 例 CD41-42(-TCTT)基因型孕妇中有 4 例无贫血表现,20 例轻度贫血者,2 例中度贫血;17 例 IVS-2-654(C $\rightarrow$ T)基因型孕妇中有 14 例轻度贫血,3 例中度贫血;其余少数基因型孕妇中部分患者无贫血表现,部分引起轻度或中度贫血。

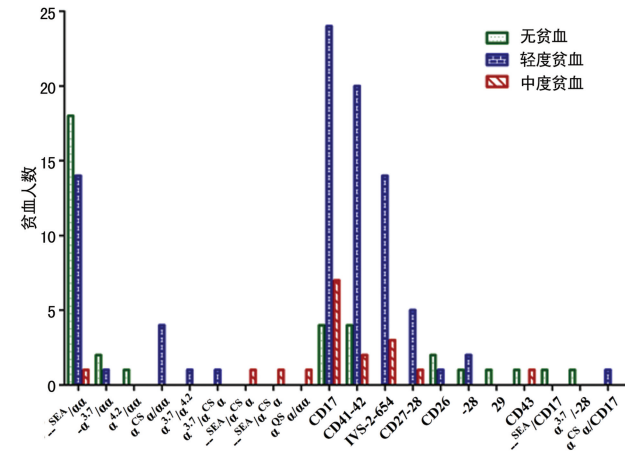


图 1 不同珠蛋白基因突变孕妇贫血程度情况分析

3 讨 论

珠蛋白生成障碍性贫血是我国南方地区最常见和危害最大的单基因遗传性疾病之一^[5],预防珠蛋白生成障碍性贫血是南方高发区减少出生缺陷的战略需求。因此开展珠蛋白基因突变筛查,特别是对孕妇等特殊人群进行筛查、诊断以及提出医学建议,对预防重型地贫患儿出生具有重要的社会意义。

本研究中 142 例珠蛋白基因突变的确诊病例中, α -珠蛋白生成障碍性贫血孕妇占 32.4%, β -珠蛋白生成障碍性贫血孕妇占 65.5%, $\alpha\beta$ -复合型珠蛋白生成障碍性贫血孕妇极少,仅占 2.1%,提示本地区珠蛋白基因突变以 β -珠蛋白基因突变为主, α -珠蛋白基因突变次之。142 例珠蛋白基因突变孕妇中共检出 20 种基因型,包括 α -珠蛋白基因中的 3 种缺失型($-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$)、2 种点突变型($\alpha^{\text{QS}}\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha\alpha$)和 8 种 β -珠蛋白基因点突变型(CD17、CD41-42、IVS-2-654、CD27-28、-28、CD26、CD43、-29),以及 7 种复合型突变($-\alpha^{3.7}/-\alpha^{4.2}$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha^{\text{CS}}\alpha$ 、 $-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$ 、 $-\text{SEA}/\alpha^{\text{CS}}\alpha$ 、 $-\alpha^{3.7}/-28$ 、 $\alpha^{\text{CS}}\alpha/\text{CD17}$ 、 $-\text{SEA}/\text{CD17}$)。 α -珠蛋白基因突变孕妇中 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 基因型检出率最高,达 71.7%,其他依次为单基因缺失或点突变($\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 $\alpha^{\text{QS}}\alpha/\alpha\alpha$)共占比 19.6%, $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{4.2}$ 和 $-\alpha^{3.7}/\alpha^{\text{CS}}\alpha$ 占比 4.3%,而 $-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$ 和 $-\text{SEA}/\alpha^{\text{CS}}\alpha$ 基因型的 HbH 病孕妇占比 4.3%,该结果与贵州省其他地区^[6]以及广东^[7]、广西^[8]、云南^[9]等省份的情况较为一致,表明 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 基因型可能是我国南方地区最常见的 α -珠蛋白基因突变类型。

我国已发现的 β -珠蛋白基因突变类型有 29 种,南方地区最常见的基因型依次为 CD41-42(-TCTT)、IVS-2-654(C $\rightarrow$ T)、CD17(A $\rightarrow$ T)、-28(A $\rightarrow$ G)、CD71-72(+A)和-29(A $\rightarrow$ T)。本研究共检出 8 种 β -珠蛋白基因突变类型,其中以 CD17(A $\rightarrow$ T)检出率最高,占 36.5%,同时还检出 3 例 CD26(G $\rightarrow$ A, β E)和 3 例 α/β 复合型缺陷。检出率最高的基因型与四川^[5]、广东^[8]、广西^[10]和云南^[11]等地区的研究结果不一致,可

见不同地域或不同人群间 β -珠蛋白基因突变类型存在一定的异质性。此外,本研究的 142 例研究对象均为遵义市区居民,可查见有民族记录的共 50 例,其中 49 例为汉族,1 例为布依族,提示本地区汉族人群中珠蛋白基因突变也比较常见,而不同民族之间差异是否有统计学意义需要今后进一步的研究。

MCV 和 MCH 是珠蛋白基因突变的重要筛查指标,具有较高的灵敏度和特异度,并且 MCV 和 MCH 联合筛查效果更好^[12]。本研究的 142 例研究对象中有 36 例无贫血表现,88 例轻度贫血,18 例中度贫血,其 MCV 为 (67.27 ± 5.16) fL(参考区间 58.4~82.8 fL),MCH 为 (21.00 ± 1.81) pg(参考区间 16.1~26.4 pg),MCV 和 MCH 均显著低于健康对照组孕妇,表明 MCV 和 MCH 降低可能是珠蛋白基因突变患者的最常见表现。但是除了珠蛋白生成障碍性贫血以外,其他类型的贫血,比如部分缺铁性贫血和铁粒幼细胞贫血,其 MCV 和 MCH 亦可发生降低^[13-14],因此 MCV 和 MCH 只能用于珠蛋白基因突变患者的初筛,而不能用于不同贫血的鉴别诊断。

Hb 电泳是珠蛋白生成障碍性贫血初诊的最重要方法,根据 HbA₂ 水平及异常 Hb 条带的出现可以初步判断珠蛋白生成障碍性贫血的类型或其他 Hb 病^[15-16]。本研究中 β -珠蛋白生成障碍性贫血孕妇 HbA₂ 明显高于 α -珠蛋白生成障碍性贫血孕妇,并且有 3 例标本检测出异常 Hb 条带,其中 1 例为 HbC 病,2 例为 HbE 病,可见 HbA₂ 水平升高和(或)突变 Hb 带出现是初步诊断 β -珠蛋白生成障碍性贫血或 Hb 病的可靠的指标。 α -珠蛋白生成障碍性贫血孕妇和健康孕妇的 HbA₂ 水平均低于 3.5% 的阳性截断值,且两者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结合 MCV 和 MCH 综合分析,当 $MCV \leq 80$ fL、 $MCH \leq 27$ pg 时,HbA₂ 水平不论正常或者降低,均提示可能存在 α -珠蛋白生成障碍性贫血。

此外, α -珠蛋白生成障碍性贫血孕妇经 Hb 电泳检测出 2 例 HbH 带(HbH 分别为 5.7%、7.3%),可初诊为 HbH 病。Hb 电泳对 β -珠蛋白生成障碍性贫血和 Hb 病的初诊具有极高的特异性,但是对 α -珠蛋白生成障碍性贫血者不能提供特征性的有效指标,必须结合 MCV 和 MCH 综合分析或进行珠蛋白基因突变检测加以鉴别诊断。

珠蛋白基因突变引起珠蛋白生成障碍性贫血,是由珠蛋白链合成不平衡所致,根据 α 和 β 链合成情况不同可分为珠蛋白生成障碍性贫血基因携带者、中间型珠蛋白生成障碍性贫血和重型珠蛋白生成障碍性贫血。本研究中 142 例受检孕妇均未检出重型(纯合子)珠蛋白生成障碍性贫血,142 例 α -或 β -珠蛋白生成

障碍性贫血受检孕妇均存在不同程度的贫血表现(2 例 HbH 病均表现为中度贫血),表明珠蛋白基因突变引起的贫血严重程度有很大的差异性。可见,珠蛋白基因突变是发生贫血的重要原因,其严重程度可能还受到生理因素、营养条件和生活环境等多种因素的影响。通过进一步分析不同基因型孕妇的血常规指标和 Hb 电泳结果及其贫血程度,发现常见的 α -珠蛋白生成障碍性贫血所致贫血程度较 β -珠蛋白生成障碍性贫血更轻,这可能与 α -珠蛋白链的合成是 4 个基因决定,而 β -珠蛋白链是 2 个基因决定有关。此外, β -珠蛋白生成障碍性贫血的 CD17 基因型孕妇的一些血常规指标,如 Hb、MCV 或 MCH 等指标常低于 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 及其他基因型,而 HbA₂ 和 HbF 则显著升高,且贫血程度较其他基因型更为严重,需要临床加强关注。本研究还检出 3 例 α/β 复合型珠蛋白基因突变,分别为 $-\text{SEA}/\text{CD17}$ 、 $-\alpha^{3.7}/-28$ 、 $\alpha^{\text{CS}}\alpha/\text{CD17}$,其中 2 例无贫血表现、1 例轻度贫血,其血常规指标和 Hb 电泳结果与 β -珠蛋白生成障碍性贫血差异无统计学意义($P > 0.05$),这种现象主要与 Hb 的肽链组成有关, α/β 复合型珠蛋白生成障碍性贫血的 α 链和 β 链合成均降低,但由于 HbA 占比高,其合成速度降低的幅度明显超过 HbA₂,因而此类患者表现为 HbA₂ 的比例相对增高,即类似于轻型 β -珠蛋白生成障碍性贫血。

4 结 论

珠蛋白基因突变检测是珠蛋白生成障碍性贫血诊断的金标准,但由于该检测方法对人员、技术和设备要求较高,检测费用较高,难以全面开展珠蛋白基因突变检测。血常规检查作为一个基础检验项目,基层医院基本均能开展。因此,通过分析血常规结果,对于 MCV 和 MCH 等指标异常的患者,临床医生和检验人员可以首先建议其进行 Hb 电泳检测,以初步判断其贫血类型,必要时再行珠蛋白基因突变检测,以达确诊目的。本研究回顾性分析了通过珠蛋白基因突变检测确诊的珠蛋白生成障碍性贫血孕妇的基因型及其血液学指标,明确了本地区孕妇珠蛋白基因突变的流行趋势以及不同基因型与血液学指标的关系,为当地政府制订合理的珠蛋白基因突变筛查方案和精准实施珠蛋白基因突变干预计划提供了理论依据,有助于减少重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿出生,提高出生人口质量。

参考文献

- [1] TAHER A T, WEATHERALL D, CAPPELLINI M D. Thalassemia[J]. Lancet, 2018, 391(10116): 155-167.
- [2] 张杰, 贺静, 曾小红, 等. 中国云南省两个边境地区傣族人群 β -地中海贫血基因突变谱分析[J]. (下转第 2079 页)

4 结 论

子痫前期患者维生素 A、E 水平较低,维生素 A 水平与体质量指数和尿蛋白有一定关联,维生素 E 水平与体质量指数、血压和尿蛋白有一定关联,且维生素 A、E 水平降低可加重血脂代谢异常,引起子痫前期病情发展。

参考文献

[1] 李军,韩玲,董力. 子痫前期胎盘组织中维生素 E 的含量及与氧化应激损伤、细胞凋亡的相关性[J]. 海南医学院学报,2017,23(4):433-436.

[2] 王润梅,杨秋红,张芳,等. 子痫前期患者远期预后及其后代发病风险的评估[J]. 山东大学学报(医学版),2017,55(12):31-35.

[3] 汪静,王永周,何玉梅,等. 血脂代谢指标及血清维生素 A、E 水平与子痫前期的相关性分析[J]. 现代生物医学进展,2018,18(17):142-145.

[4] 庄彩霞,刘俊涛,高劲松. 中国人群子痫前期发病率和临床危险因素分析[J]. 生殖医学杂志,2019,28(4):336-341.

[5] 伍天文,王钢,李晓青,等. 子痫前期发病机制的研究现状[J]. 基因组学与应用生物学,2017,36(3):1266-1271.

[6] 史丹丹,王勇,郭君君,等. 子痫前期患者氧化应激、炎症反应及血管内皮损伤的临床研究[J]. 解放军医药杂志,2018,30(1):60-63.

(上接第 2075 页)

中国实验血液学杂志,2016,24(1):157-161.

[3] 欧燕兰,胡塔,张秀,等. MCV、MCH、RDW 及 SF 在地中海贫血及与缺铁性贫血鉴别中的应用价值[J]. 中国优生与遗传杂志,2016,24(7):69-70.

[4] 邓敬仪,董慧敏,李小嫩,等. 血红蛋白电泳联合红细胞平均体积、红细胞脆性筛查地中海贫血的应用评价[J]. 中国卫生检验杂志,2016,26(8):1133-1135.

[5] 王秀,曹桂群,文强,等. 德阳地区地中海贫血基因型分析[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(10):1261-1263.

[6] 刘兴梅,李贵芳,吴娴,等. 贵州 165 例 α -地中海贫血基因突变类型初步分析[J]. 重庆医学,2015,44(17):2416-2418.

[7] 曾文冰,朱晓洁,刘露,等. 地中海贫血患者的基因型和血液学分析[J]. 河北医药,2019,41(2):182-185.

[8] 孔凤珍,吴赞开,温嘉敏,等. 我院地中海贫血的基因型特点[J]. 中国当代医药,2020,27(9):156-158.

[9] 姚莉琴,邹团标,刘锦桃,等. 云南省 22 287 对婚检人群地中海贫血基因型分布状况及干预模式探讨[J]. 中国优生与遗传杂志,2017,25(11):31-34.

[10] 陈丽竹,罗世强,唐宁,等. 广西柳州地区 β 珠蛋白基因的

[7] 郝晋红,刘永红,刘文萃,等. 联合检测妊娠早期血清维生素 A、E 水平对子痫前期的预测价值[J]. 中国妇幼保健,2017,32(24):6100.

[8] 仓宝成,宫珊珊,王莉,等. 维生素 E 在体内外具有抗氧化作用[J]. 基础医学与临床,2016,36(1):80-84.

[9] 付峥,贾举闻,杨虹. 孕妇维生素 E 水平与子痫前期的相关性研究[J]. 中国妇幼保健,2018,33(8):1693-1696.

[10] 高海燕,冯文. 超敏 C 反应蛋白、维生素 D、A、E 与妊娠期高血压疾病的相关性研究[J]. 中国性科学,2019,15(1):12-15.

[11] 李亚萍,邹余粮,张琳,等. 子痫前期患者 A-FABP 表达水平与胰岛素抵抗相关性研究[J]. 检验医学与临床,2016,13(8):971-973.

[12] 郭冰杰,杨彩梅. 子痫前期孕妇的血脂、血糖与维生素 A、E 的水平及其临床意义[J]. 广西医学,2017,39(10):1474-1476.

[13] 杨文蔚,岳朝艳. 子痫前期孕妇孕中期血脂水平及其危险因素分析[J]. 检验医学,2017,32(5):378-381.

[14] 秦文芝,杨娜,高阳,等. 妊娠期血脂变化与子痫前期关系探讨[J]. 临床军医杂志,2016,44(4):340-342.

[15] 黄汉奇,毛拓华,李竞. 2 型糖尿病患者脂溶性维生素水平变化及其与血脂的相关性研究[J]. 临床内科杂志,2018,35(6):393-395.

(收稿日期:2020-01-06 修回日期:2020-04-16)

变异分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2020,37(4):378-383.

[11] 郑雯娜,付瑞,张媛,等. 云南省曲靖地区 3 430 例孕妇地中海贫血筛查结果分析[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版),2019,11(2):29-31.

[12] 李婧,范锡平,鲍明霞. ROC 曲线分析 MCV 和 MCH 诊断妊娠期地中海贫血的临床价值[J]. 中国妇幼保健,2015,30(12):1873-1874.

[13] 张雁. 血常规检验在贫血鉴别诊断中的临床应用[J]. 临床合理用药杂志,2019,12(34):173-174.

[14] 赵婕. 浅析血液检验仪在诊断和鉴别诊断贫血中的应用价值[J]. 中国医疗器械信息,2019,25(14):164-165.

[15] 林青,陈竞茜,郑爱苗. 高效液相色谱和血细胞分析技术诊断地中海贫血和异常血红蛋白病的价值比较[J]. 中国妇幼保健,2020,35(10):1884-1886.

[16] 叶艺先,蓝懿锋,邹蓓,等. 血红蛋白电泳的检测结果探讨以及临床意义研究[J]. 国际医药卫生导报,2019(24):4052-4053.

(收稿日期:2020-04-26 修回日期:2020-06-25)