

• 个案分析 •

# 1 例罕见的血液学表型与基因型分型不一致的 HbE/ $\beta$ -地贫患者\*

贾吉宏<sup>1</sup>, 黄维益<sup>1</sup>, 韦安吉<sup>1</sup>, 张英杰<sup>1</sup>, 柴 富<sup>1</sup>, 覃林秀<sup>1</sup>,  
农雪娟<sup>2</sup>, 许桂丹<sup>2</sup>, 黄 瑜<sup>2</sup>, 王春芳<sup>1,2△</sup>

1. 右江民族医学院, 广西百色 533000; 2. 右江民族医学院附属医院检验科, 广西百色 533000

**关键词:** 珠蛋白生成障碍性贫血; 血红蛋白 E; 基因型; 分型; 表型  
**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.15.025 **中图法分类号:** R556.61  
**文章编号:** 1673-4130(2023)15-1917-04 **文献标志码:** C

血红蛋白 E 合并  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血(简称 HbE/ $\beta$ -地贫)是一种复合杂合子病,由  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血和异常血红蛋白病合并发生,其病理生理特征是成人血红蛋白中  $\beta$ -珠蛋白链生成减少,导致  $\alpha$ / $\beta$ -珠蛋白链失衡、活性氧的产生和红细胞过早死亡和(或)无效红细胞生成<sup>[1-3]</sup>。HbE/ $\beta$ -地贫在我国及其他国家患病的人数逐渐增多,具有较高的发病率和病死率。本研究发现了 1 例临床表现为轻型 HbE/ $\beta$ -地贫但基因型提示为重型 HbE/ $\beta$ -地贫患者,因症状不明显而未予重视,最终丧失生命。因此临床医生在筛查珠蛋白生成障碍性贫血时要注重表型轻度的珠蛋白生成障碍性贫血的危险性。

## 1 资料与方法

**1.1 病例资料** 患者,男,36 岁,因“咳嗽、咳痰 3 月余”入院。查体见脾脏肿大,肋下可触及,余无异常。常规行血液学检查提示轻度贫血。为探究其贫血原因,完善分子生物学检查,考虑珠蛋白生成障碍性贫血可能。进一步行珠蛋白生成障碍性贫血基因检测及基因测序,明确诊断为重度 HbE/ $\beta$ -地贫。患者的血液学表型提示为轻度非输血依赖型珠蛋白生成障碍性贫血,而基因型分型提示为重度输血依赖型珠蛋白生成障碍性贫血。该病例为罕见的血液学表型与基因型分型不一致的 HbE/ $\beta$ -地贫患者。

**1.2 珠蛋白生成障碍性贫血初筛方法** 采集患者外周血 2 mL 置于加有乙二胺四乙酸二钾的紫色抗凝管中,采用 XN 1000 sysmex 全自动血细胞分析仪测定血红蛋白(Hb)、红细胞压积(HCT)、红细胞平均体积(MCV)、平均血红蛋白含量(MCH)、平均血红蛋白浓度(MCHC)、红细胞分布宽度 CV 值(RDW-CV)、红细胞分布宽度 SD 值(RDW-SD)等红细胞参数;采用法国 Sebia 全自动 Hydrasys 毛细管电泳仪检测胎儿

型血红蛋白(HbF)、成人血红蛋白(HbA2)及其他异常血红蛋白的占比。

**1.3 珠蛋白生成障碍性贫血基因分型检测** DNA 提取试剂及扩增试剂均购自深圳亚能生物公司。使用跨越断裂点 PCR 技术结合琼脂糖凝胶电泳检测 3 种常见的缺失型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血(-SEA、 $\alpha^{3.7}$ 、 $\alpha^{4.2}$ );使用 DNA 反向点杂交芯片技术检测常见的 3 种  $\alpha$ -突变基因型( $\alpha^{CS}$ 、 $\alpha^{WS}$ 、 $\alpha^{QS}$ )和 17 种常见的  $\beta$ -突变位点(CD41-42、CD654、-28、CD71-72、 $\beta$ E、IVS-I -1、CD27/28、CD43、CD17、-29、CD31、-32、-30、CD14-15、CAP、Int、IVS-I -5)。

**1.4  $\beta$ -珠蛋白基因测序** 使用武汉华大智造科技有限公司生产的“测序反应通用试剂盒(联合探针锚定聚合测序法)”行测序反应,严格按照说明书操作。

## 2 结 果

**2.1 血常规及血涂片结果** 血红蛋白减低,MCV、MCH 低于正常范围,结合血涂片结果提示轻度小细胞低色素性贫血。见表 1、图 1。

表 1 患者血常规结果

| 项目                        | 结果     | 参考范围          |
|---------------------------|--------|---------------|
| RBC( $\times 10^{12}/L$ ) | 4.48   | 4.50~5.50     |
| Hb(g/L)                   | 106.00 | 120.00~160.00 |
| HCT(%)                    | 32.60  | 40.00~50.00   |
| MCV(fL)                   | 72.80  | 82.60~99.10   |
| MCH(pg)                   | 23.70  | 26.90~33.30   |
| MCHC(g/L)                 | 325.00 | 322.00~362.00 |
| RDW-CV(%)                 | 24.60  | 12.00~18.00   |
| RDW-SD(fL)                | 61.10  | 39.00~51.50   |

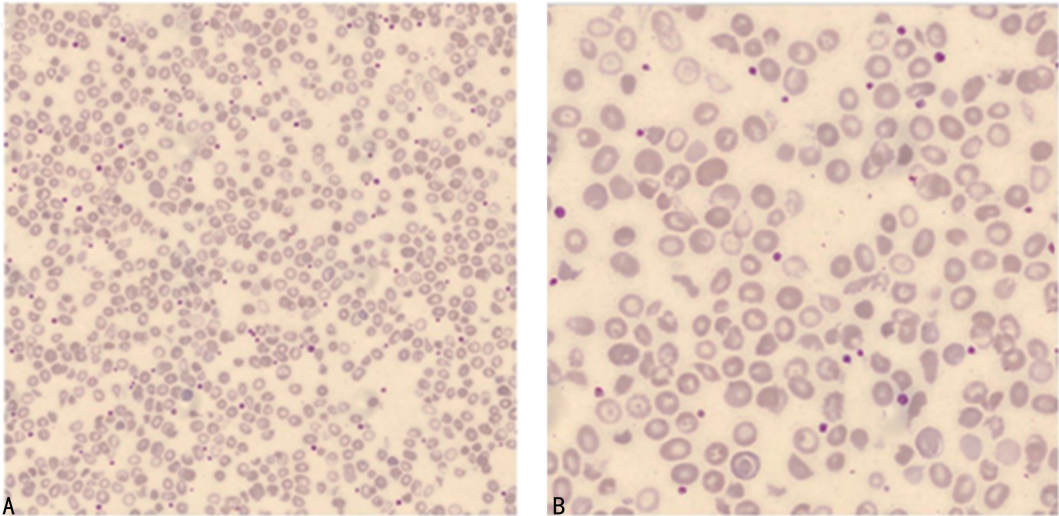
\* 基金项目:广西自然科学基金项目(2020GXNSFBA297047);百色市科学研究与技术开发课题(百科字【2021】18 号 11、百科字【2021】32 号 23);右江民族医学院附属医院 2019 年度第一批高层次人才科研项目(R20196319)。

△ 通信作者, E-mail: chunfang.wang@ymun.edu.cn。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230719.1140.002.html\(2023-07-19\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230719.1140.002.html(2023-07-19))

**2.2 血红蛋白电泳结果** 胎儿型血红蛋白(HbF) 55.9%,成人血红蛋白(HbA2)3.1%,异常血红蛋白

E(HbE)41%,异常蛋白带可见 HbE 波峰,提示珠蛋白生成障碍性贫血可能。见图 2。



注:Wright's 染色,A 为 40 倍高倍镜视野(×40),B 为 40 倍高倍镜视野(×100)。

图 1 HbE/ $\beta$ -地贫外周血涂片

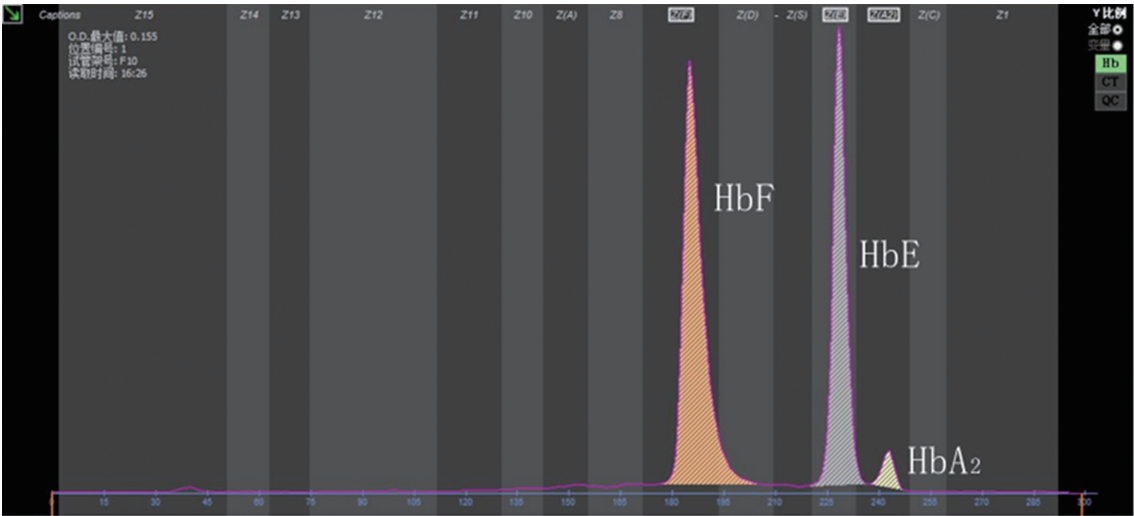


图 2 IVS- I -1 位点、HbE 位点双重突变(双重杂合子)血红蛋白电泳分析图

**2.3 珠蛋白生成障碍性贫血基因分型检测结果** 未检出  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血- $^{SEA}$ 、 $\alpha^{3.7}$ 、 $\alpha^{4.2}$  基因缺失,未检出  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血- $^{SEA}$ 、 $\alpha^{3.7}$ 、 $\alpha^{4.2}$  等 3 种点突变;检测出  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血 IVS- I -1 位点、E 位点双重突变(双重杂合子),提示该患者的基因型为  $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\beta^E/\beta^{IVS-I-1}$  双重杂合子。

**2.4  $\beta$ -珠蛋白基因测序结果** HbE  $\beta^+$  杂合及 IVS- I -1 (G>T)  $\beta^0$  杂合,提示  $\beta^E/\beta^{IVS-I-1}$  双重杂合子即 HbE/ $\beta$ -地贫。 $\beta^{IVS-I-1}$  的碱基 IVS- I -1(G>T),对应的表型为  $\beta^0$ ,表示  $\beta$  链的完全丧失; $\beta^E$  即 HbE 突变位点为 CD26(GAG>AAG),对应的表型为  $\beta^+$ ,G>A 使 mRNA 前体剪接加工的效率减低,导致  $\beta$ -珠蛋白链合成的减少, $\beta^0/\beta^+$  符合重型  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血。见图 3。

**2.5 生物化学及影像学检查结果** 总胆红素 73.20  $\mu\text{mol/L}$ (偏高),直接胆红素 6.00  $\mu\text{mol/L}$ (正常),间接胆红素 67.20  $\mu\text{mol/L}$ (偏高),提示肝细胞受损。铁蛋白测定(稀释法):1 478 ng/mL,提示铁蛋白升高,考虑炎症感染、肝脏疾病或铁过载所引起,排除缺铁性贫血。肾功能、心肌酶谱、电解质无明显异常。影像学检查为肺部及上腹部 CT 显示:(1)肝血色病,脾脏增大,广泛骨质改变;(2)右肺炎症,右侧胸腔少量积液;(3)心包积液,心脏超声示少量心包积液,左心收缩功能正常。全身骨显像显示双侧肩关节、肘关节、腕关节、膝关节、踝关节显像剂浓聚影,考虑关节炎,提示患者由于铁过载引起肝血色病及骨关节病理改变。见图 4。

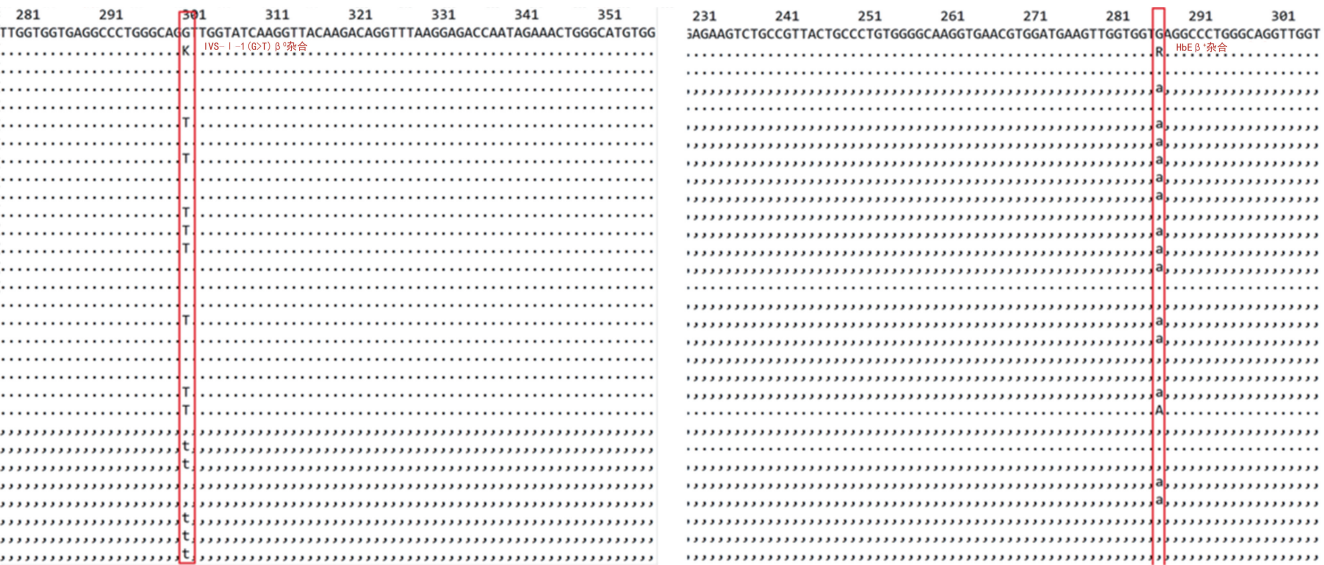
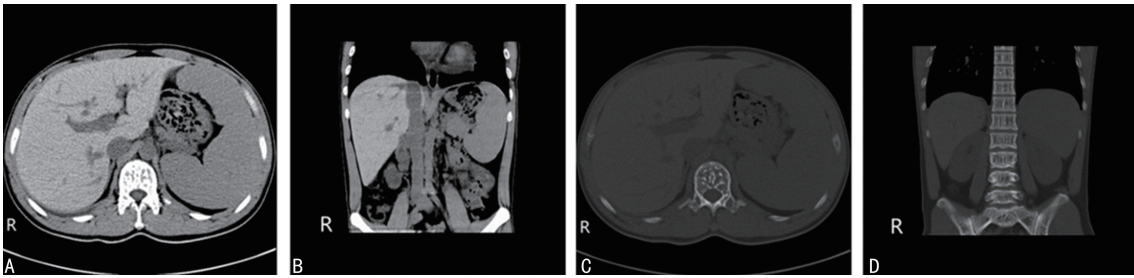


图 3 IVS-I-1 (G>T)  $\beta^0$  杂合及 HbE  $\beta^+$  杂合变异基因测序图



注: A 为横断位, B 为冠状位, C 为横断位骨窗, D 为冠状位骨窗, 其中 A、B 的肝实质密度弥漫性增高, CT 值约 80 HU, 脾脏增大, 超过 9 个肋单位; C、D 的骨小梁增粗、稀疏。

图 4 上腹部 CT 平扫

3 讨 论

$\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血是由于 11 号染色体上的  $\beta$ -珠蛋白基因 (HBB) 发生缺失或突变, 引起肽链合成减少或缺乏的一组单基因遗传性血液病。异常血红蛋白病是因为珠蛋白基因结构异常引起血红蛋白分子结构改变的一类疾病, 其中以 HbE 最为常见。HbE/ $\beta$ -地贫作为上述两者合并形成的杂合子病, 临床表现具有显著差异, 范围从无症状到依赖输血。SRI-PICHA1 等<sup>[4]</sup>提出了一个基于 6 个独立参数(血红蛋白水平、发病年龄、首次输血年龄、输血需求、脾脏大小、生长发育)的新型评分系统, 将 HbE/ $\beta$ -地贫患者根据疾病严重程度分为轻度、中度、重度的 HbE/ $\beta$ -地贫患者。根据患者临床表现分为 0、0.5、1.0 或 2.0 分。HbE/ $\beta$ -地贫患者总分在 0~3.5 分、4.0~7.0 分和 7.5~10.0 分, 分别为轻度、中度、重度。重度 HbE/ $\beta$ -地贫患者贫血严重, 通常依赖输血; 轻度和中度 HbE/ $\beta$ -地贫患者通常表现为轻度贫血, 不需要定期输血。

本研究发现了 1 例罕见的重度非输血依赖型 HbE/ $\beta$ -地贫患者。本例患者基因测序获得基因型为  $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\beta^E/\beta^{IVS-I-1}$  双重杂合子。根据该患者的临床表现, 使用 Sripichai 评分系统, 该患者属于重度 HbE/ $\beta$ -

地贫。珠蛋白生成障碍性贫血基因测序结果也显示为重度。据相关研究表明, 多数类型的异常血红蛋白没有明显的临床表现, 但有少数异常血红蛋白复合珠蛋白生成障碍性贫血时会加重珠蛋白生成障碍性贫血的临床表型, 表现为中间型或重型珠蛋白生成障碍性贫血<sup>[5]</sup>。重度 HbE/ $\beta$ -地贫患者需长期规律输血治疗以维持生命。但 HbE/ $\beta$ -地贫患者的临床症状不明显, 多次测量血红蛋白均为轻度贫血, 并未进行输血治疗。这种血液学表型与基因型分型不一致的 HbE/ $\beta$ -地贫患者较为罕见。HbE/ $\beta$ -地贫患者血液学表型不明显的原因在于转录因子 BTB-CNC 同源蛋白 1 (BACH1)<sup>[6]</sup>、胎儿血红蛋白 (HbF)<sup>[7-8]</sup> 及  $\alpha$ -血红蛋白稳定蛋白 (AHSP) 等对该疾病的影响<sup>[9]</sup>。

BACH1 作为一种调节多个基因表达的血色素结合因子, 通过抑制过量  $\alpha$ -珠蛋白链和异常剪接的  $\beta^E$ -珠蛋白 mRNA 及防止过量游离血红素产生细胞毒性的途径来减轻 HbE/ $\beta$ -地贫的临床症状<sup>[6]</sup>。HbF 的显著升高弥补了成人血红蛋白的不足, 在某些情况下患者可完全无临床表现<sup>[7]</sup>。HbE/ $\beta$ -地贫的婴儿无症状表现, 得益于出生时高水平的 HbF。而成年人由于  $\beta$ -珠蛋白链的缺乏, 引起 HbF 水平升高, 临床表现不明显<sup>[8]</sup>。AHSP 是一种丰富的类红细胞蛋白, 可特异性



结合游离  $\alpha$ -珠蛋白,稳定其结构,并限制其参与产生活性氧的化学反应的能力,使患者临床表型趋于轻型<sup>[9]</sup>。合并  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的 HbE/ $\beta$ -地贫患者,因  $\alpha$ -珠蛋白链突变减少了  $\alpha$ -珠蛋白链的合成,阻碍了过剩的  $\alpha$ -珠蛋白链沉积引起的红细胞损伤,恰好改善了患者的贫血症状。

本研究患者已经出现珠蛋白生成障碍性贫血并发病,但患者因无明显临床症状并未进行包括输血在内的相关治疗,病情严重而不自知,待发现时为时已晚,最终死于肿瘤。临床表现与基因型检测结果不一致的珠蛋白生成障碍性贫血患者容易漏诊、误诊,导致重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿出生率显著增加,造成家庭和社会的情感和经济负担。因此,应采取各种预防措施,包括提高人们对该病的认识并进行携带者筛查和产前诊断等。为减少罕见珠蛋白生成障碍性贫血的漏诊、误诊和因漏检而导致的重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿出生,必要时需应用分子生物学甚至珠蛋白基因测序检查。

参考文献

[1] DAS S S,DAS S,BYRAM P K,et al. MicroRNA expression patterns in HbE/beta-thalassemia patients: the passwords to unlock fetal hemoglobin expression in beta-hemoglobinopathies[J]. Blood Cells Mol Dis,2021,87(1):102523.

[2] 农雪娟,许桂丹,李佳,等. 桂西地区遗传性血红蛋白 H 病基因变异类型及其血液学特征的研究[J]. 中华医学遗

传学杂志,2020,37(12):1326-1330.

[3] 王明月,赖永榕. 血红蛋白 E 复合  $\beta$  地中海贫血[J]. 医学综述,2009,15(6):860-864.

[4] SRIPICHA O,MAKARASARA W,MUNKONGDEE T,et al. A scoring system for the classification of beta-thalassemia/Hb E disease severity[J]. Am J Hematol,2008,83(6):482-484.

[5] 杜丽,秦丹卿,王继成,等. 异常血红蛋白合并地中海贫血的基因诊断及血液学指标分析[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版),2019,11(1):34-37.

[6] LEE T Y,MUNIANDY L,TEH L K,et al. Correlation of BACH1 and hemoglobin E/beta-thalassemia globin expression[J]. Turk J Haematol,2016,33(1):15-20.

[7] WONGBORISUTH C,CHUMCHUEN S,SRIPICHA O,et al. Down-regulation of the transcriptional repressor ZNF802 (JAZF1) reactivates fetal hemoglobin in  $\beta(0)$ -thalassemia/HbE[J]. Sci Rep,2022,12(1):4952.

[8] ZAKARIA N A,ISLAM M A,ABDULLAH W Z,et al. Epigenetic insights and potential modifiers as therapeutic targets in  $\beta$ -Thalassemia[J]. Biomolecules,2021,11(5):755.

[9] RAY R,KALANTRI S A,BHATTACHARJEE S,et al. Association of alpha hemoglobin-stabilizing protein (AH-SP) gene mutation and disease severity among HbE-beta thalassemia patients[J]. Ann Hematol,2019,98(8):1827-1834.

(收稿日期:2022-08-29 修回日期:2023-06-30)

(上接第 1916 页)

作者的共同努力,各培养单位需要结合自身优势,制订切实可行的培养计划,完善培养体系,单位之间优势互补,相互合作,才能培养出优秀的、敢于担当的高质量检验医师人才。

参考文献

[1] 韩清珍,何军,张险峰,等. 探讨检验医学规培教学方法中的问题和解决方案[J]. 继续医学教育,2020,34(11):41-42.

[2] DENG G W,ZHAO D,LIO J,et al. Strategic elements of residency training in China: transactional leadership, self-efficacy, and employee-orientation culture[J]. BMC Med Educ,2019,19(1):355.

[3] 张钧,宋静娟,金红,等. 浙江省检验医学科住院医师规范化培训现状与模式探索[J]. 中国毕业后医学教育,2020,4(3):242-247.

[4] 李海凤. 检验医学住院医师规范化培训临床化学专业带教探讨[J]. 检验医学与临床,2020,17(2):148-150.

[5] 王忠英,周强,邓小燕,等. 检验医师规范化培训探索与思考[J]. 现代医药卫生,2019,35(11):1747-1749.

[6] 陈开森,罗东,孔蕴源,等. 医学检验科住院医师规范化培

训教学模式探索[J]. 实验与检验医学,2017,5(32):151-153.

[7] 曾智,龚跃平,蒋望雁,等. 住院医师规范化培训中党建工作的实践与思考[J]. 现代医院管理,2021,19(4):84-86.

[8] 刘丹,杨威,金英玉,等. 医学检验专业住院医师规范化培训满意度调查[J]. 中国毕业后医学教育,2021,5(1):22-25.

[9] 肖颖. 住院医师规范化培训中的问题与对策浅谈[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(64):234-235.

[10] TANG B Y,LIN D F,ZHANG F J,et al. The "plan-do-check-action" plan helps improve the quality of the "standardized training of resident physicians": an analysis of the results of the first pass rate[J]. Front Public Health,2020,8(1):598774.

[11] WANG Y E,ZHANG C,CHEN A C,et al. Current status of ophthalmology residency training in China: the experience from well-structured centers around the country [J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila),2020,9(4):369-373.

[12] 刘建华,秦晓松,常青,等. 检验医学科住院医师规范化培训的教学探索与体会[J]. 医学教育研究与实践,2020,28(6):1076-1078.

(收稿日期:2022-12-26 修回日期:2023-06-06)