

• 论 著 •

28 439 例广西珠蛋白生成障碍性贫血羊水产前诊断结果分析*

梁丽芳^{1,2,3,4}, 黄秀宁^{1,2}, 李东明¹, 陈碧艳^{1,2,3}, 陈翔¹, 彭振仁^{1,3}, 林丽^{1,2,3,4}, 何升^{1,2,3,4,△}

1. 广西壮族自治区妇幼保健院, 广西南宁 530000; 2. 广西出生缺陷预防控制研究所, 广西南宁 530000;
3. 广西生殖健康与出生缺陷防治重点实验室, 广西南宁 530000; 4. 广西出生缺陷防治
基础研究重点实验室, 广西南宁 530000

摘要:目的 了解广西壮族自治区珠蛋白生成障碍性贫血(简称地贫)胎儿羊水产前诊断的检出率及基因突变类型情况。方法 于 2018—2021 年在广西壮族自治区各产前诊断中心抽取可能携带地贫基因的胎儿羊水, 应用裂口 PCR(Gap-PCR)、PCR 结合反向斑点杂交(PCR-RDB)进行 α -地贫和 β -地贫基因诊断, 为孕妇提供优生咨询。结果 28 439 例羊水标本中检出地贫基因异常胎儿 21 989 例(占 77.32%), α -地贫的检出率高于 β -地贫和 α -复合 β -地贫($P < 0.05$)。2018—2021 年各年份间胎儿羊水地贫检出率差异无统计学意义($P > 0.05$)。 α -地贫基因型检出率排名前 5 位的为: $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $-\text{SEA}/-\text{SEA}$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$ 、 $\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha\alpha$, 中、重型 α -地贫胎儿占比 16.81%。 β -地贫基因型检出率排名前 5 位的为: $\beta^{\text{CD41-42}}/\beta^{\text{N}}$ 、 $\beta^{\text{CD17}}/\beta^{\text{N}}$ 、 $\beta^{28}/\beta^{\text{N}}$ 、 $\beta^{\text{CD41-42}}/\beta^{\text{CD41-42}}$ 、 $\beta^{\text{CD17}}/\beta^{\text{CD41-42}}$, 中、重型 β -地贫胎儿占 4.20%。 α -复合 β -地贫基因型检出率排名前 5 位的为 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{\text{CD41-42}}/\beta^{\text{N}}$ 、 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{\text{CD17}}/\beta^{\text{N}}$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{\text{CD41-42}}/\beta^{\text{N}}$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{\text{CD17}}/\beta^{\text{N}}$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{\text{CD41-42}}/\beta^{\text{N}}$ 。根据羊水产前诊断结果, 有 3 475 例医生提出“夫妻决定是否医学干预”, 3 289 例被建议“医学干预”, 最终有 4 273 例终止妊娠。结论 广西壮族自治区地贫羊水产前诊断中胎儿 α -地贫检出率明显高于 β -地贫, 中、重型地贫占有较大比例, 其中大部分夫妇能听取医生建议进行医学干预, 因此要想最大限度地避免重型地贫胎儿的出生, 进行产前常规筛查和诊断是最根本措施。

关键词: 羊水; 产前诊断; 珠蛋白生成障碍性贫血; 广西

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.18.009

中图法分类号: R556

文章编号: 1673-4130(2023)18-2221-06

文献标志码: A

Analysis of prenatal diagnosis results of 28 439 cases of thalassemia with amniotic fluid in Guangxi*

LIANG Lifang^{1,2,3,4}, HUANG Xiuning^{1,2}, LI Dongming¹, CHEN Biyan^{1,2,3,4}, CHEN Xiang¹,
PENG Zhenren^{1,3}, LIN Li^{1,2,3,4}, HE Sheng^{1,2,3,4,△}

1. Maternal and Child Health Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530000, China; 2. Birth Defects Prevention and Control Institute of Guangxi, Nanning, Guangxi 530000, China; 3. Guangxi Key Laboratory of Reproductive Health and Birth Defect Prevention, Nanning, Guangxi 530000, China; 4. Guangxi Key Laboratory of Birth Defects Research and Prevention, Nanning, Guangxi 530000, China

Abstract: **Objective** To understand the detection rate and gene mutation types of amniotic fluid prenatal diagnosis of fetuses with thalassemia in Guangxi. **Methods** Amniotic fluid of fetuses that might carry the gene of thalassemia was extracted from prenatal diagnosis centers in Guangxi during 2018—2021, and Gap-PCR and PCR-RDB were applied to diagnose α -thalassemia and β -thalassemia genes and provide eugenic counseling for pregnant women. **Results** Totally 21 989 (77.32%) fetuses with genetic abnormalities for thalassemia were detected in 28 439 amniotic fluid specimens, and the detection rate of α -thalassemia was higher than those of β -thalassemia and α -compound β -thalassemia ($P < 0.05$). The difference in detection rate of fetal amniotic fluid thalassemia during 2018—2021 was not statistically significant ($P > 0.05$). The top five detection rates of α -thalassemia genotypes were: $-\text{SEA}/\alpha\alpha$, $-\text{SEA}/-\text{SEA}$, $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$, $-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$, $\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha\alpha$, and fetuses with moderate and severe α -thalassemia accounted for 16.81%. The top five detection rates of β -thalassemia genotypes were: $\beta^{\text{CD41-42}}/\beta^{\text{N}}$, $\beta^{\text{CD17}}/\beta^{\text{N}}$, $\beta^{28}/\beta^{\text{N}}$, $\beta^{\text{CD41-42}}/\beta^{\text{CD41-42}}$, $\beta^{\text{CD17}}/\beta^{\text{CD41-42}}$, and fetuses with moderate and severe β -thalasse-

* 基金项目: 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2021069, S2021071); 中央引导地方财政专项基金(桂科 ZY1949016); 广西重点实验室运行补助项目(21-220-22)。

作者简介: 梁丽芳, 女, 助理统计师, 主要从事出生缺陷防控方向的研究。△ 通信作者, E-mail: heshengbiol@163.com。

mia accounted for 4.20%. The top five detection rates of α -compound β -thalassemia genotypes were: $-\text{SEA}/\alpha\alpha$, $\beta^{\text{CD41-42}}/\beta^{\text{N}}$, $-\text{SEA}/\alpha\alpha$, $\beta^{\text{CD17}}/\beta^{\text{N}}$, $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$, $\beta^{\text{CD41-42}}/\beta^{\text{N}}$, $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$, $\beta^{\text{CD17}}/\beta^{\text{N}}$, $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$, $\beta^{\text{CD41-42}}/\beta^{\text{N}}$. According to the results of prenatal diagnosis of amniotic fluid, physicians recommended "couples decide whether to take medical intervention" in 3 475 cases and "medical intervention" in 3 289 cases, but the pregnancy was terminated in 4 273 cases eventually. **Conclusion** The detection rate of fetal α -thalassemia in amniotic fluid prenatal diagnosis of thalassemia in Guangxi is significantly higher than that of β -thalassemia, and moderate and severe thalassemia account for a large proportion, a large proportion of couples are able to listen to the doctor's advice for medical intervention, therefore, routine prenatal screening and diagnosis are the most fundamental measure to avoid the birth of fetuses with heavy thalassemia to the greatest extent possible.

Key words: amniotic fluid; prenatal diagnosis; thalassemia; Guangxi

珠蛋白生成障碍性贫血(简称“地贫”)流行于我国长江以南的广东、广西、海南、云南等地,其中广西壮族自治区人群中地贫基因携带率高达 23.89%,在部分县甚至高达 40%,远高于南方其他各省。如夫妻双方携带相同类型的地贫基因(同型静止型 α -地贫除外),虽本人自觉无明显症状,但对子代则不管妊娠次数、胎儿性别,每次妊娠均有可能孕育出中、重型的地贫胎儿。临床上,中间型表型轻重不一,轻者无明显临床症状,重者则需定期输血,且可能出现肝脾肿大等地贫特征^[1]。重型 α -地贫(Bart's 胎儿水肿综合征)胎儿多在妊娠 23~40 周因缺氧出现水肿、早产、死产,或出生后不久死亡^[2]。重型 β -地贫的患儿多在出生 3~6 个月开始出现进行性加重贫血,需要长期依靠输血和规律祛铁来维持生命^[3-4]。为了降低中、重型地贫患儿的出生率,了解本地区羊水产前基因突变类型及基因型分布情况,现对 2018—2021 年 28 439 例广西壮族自治区羊水产前地贫基因诊断结果进行回顾性分析,具体报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取 2018—2021 年在广西壮族自治区各产前诊断中心行羊水穿刺地贫基因检测的 28 439 例胎儿作为研究对象。纳入标准:具有平稳的生命体征;双方均为同型地贫基因携带者且经过医生评估可能生育中重型地贫患儿的夫妇;曾生育过中重型 α -或 β -地贫患儿的夫妇。排除标准:双方不为同型地贫基因携带者的夫妇;双方只有一方为地贫基因携带者的夫妇;双方虽为同型地贫基因携带但经医生评估后无生育中重型地贫患儿风险的夫妇。由产科医生在 B 超指引下于妊娠 16~21 周行羊膜腔穿刺抽取羊水 20~30 mL,依序收集于两支一次性的、无菌带塑料盖塑料管中并标注,其中 1 管直接离心收集细胞提取 DNA 进行检测,另 1 无菌管置于标准培养环境条件下进行羊水细胞培养后再提取 DNA 进行检测,根据培养前后基因型判断有无母血污染。本研究经广西壮族自治区妇幼保健院伦理委员会审批通过。

1.2 仪器与试剂 PCR 仪购自美国 ABI 公司, DNA 提取试剂盒购于厦门致善生物科技有限公司(货号: 604001),缺失型 α -地贫、非缺失型 α -地贫和点突变型

β -地贫基因检测试剂购自深圳亚能生物科技有限公司(国械注准号: 20193401915、20163400463、201734-01107)。

1.3 地贫基因检测分析 采用裂口 PCR(Gap-PCR)技术检测 4 种缺失型 α -地贫(包括 $-\text{SEA}$ 、 $-\alpha^{3.7}$ 、 $-\alpha^{4.2}$ 、 $-\text{THAI}$),采用 PCR 结合反向斑点杂交(PCR-RDB)技术进行 3 种非缺失型 α -地贫(包括 $\alpha^{\text{CS}}\alpha$ 、 $\alpha^{\text{WS}}\alpha$ 、 $\alpha^{\text{QS}}\alpha$)和 17 种点突变型 β -地贫[包括 IVS-II-654(C>T)、-28(A>G)、-29(A>G)、-30(T>C)、-32(C>A)、CD14-15(+G)、CD17(A>T)、CD43(G>T)、IVS-I-5(G>C)、IVS-I-1(G>T)、CD26(G>A)、CD27/28(+C)、CD41-42(-TTCT)、CD31(-C)、CD71-72(+A)、Int(T>G)、CAP(5' UTR+40-43: -AAAC)]基因检测。诊断标准:根据《地中海贫血预防控制操作指南》进行操作和结果判读。对于检测出携带地贫罕见基因或者生育过罕见型地贫患儿的夫妇,对其羊水进一步采用基因芯片、多重连接依赖式探针扩增(MLPA)技术、Sanger 测序法或特异引物 Gap-PCR 法进行检测。

各产前诊断中心将所有的羊水产前检测结果及追踪随访到的胎儿妊娠结局录入《广西桂妇儿信息系统》。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0、Excel2019 对数据进行整理,计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体情况 28 439 例羊水标本中检出地贫基因异常胎儿 21 989 例(占 77.32%),其中 α -地贫占 71.66%(15 757/21 989)、 β -地贫占 19.16%(4 214/21 989)、 α -复合 β -地贫占 9.18%(2 018/21 989)。 α -地贫基因检出率高于 β -地贫、 α -复合 β -地贫($P<0.05$)。2018—2021 年胎儿羊水地贫检出率分别为 77.12%、77.54%、77.72%、76.83%,各年份间检出率比较差异无统计学意义($\chi^2=58.270$, $P>0.05$)。

2.2 地贫基因突变类型 检出 31 种 α -地贫突变类型共 23 308 个(检出率 40.98%),其中排名前 3 位的为 $-\text{SEA}$ 、 $-\alpha^{3.7}$ 、 $\alpha^{\text{CS}}\alpha$,另外还检出 HK $\alpha\alpha$ 、 $-\text{THAI}$ 、 $-\alpha^{2.4}$ 、 $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti3.7}}$ 、 $\alpha^{\text{CD30}}\alpha$ 、 $-\alpha^{21.9}$ 及其他罕见位点的缺失/突变共

282 例;检出 32 种 β -地贫突变类型共 7 679 个(检出率 13.50%),其中 $\beta^{CD41-42}$ 、 β^{CD17} 、 β^{-28} 位列前 3 位,另外还检出其他未属于中国南方人群 46 种 β -地贫点突变图谱中的碱基改变 28 例。见表 1。

2.3 α -地贫基因型分布情况 15 757 例 α -地贫中检出的 66 种基因型中以 α -地贫缺失型为主,排名前 5 位的为 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $--^{SEA}/--^{SEA}$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$ 、 $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$,以上基因类型共占 78.76%,同时检出血红蛋白 H 病 2 985 例(18.94%),Bart's 胎儿水肿综合征 1 794 例(11.39%),另检出 68 例 $--^{THAI}/\alpha\alpha$ 、29 例 $--^{SEA}/--^{THAI}$ 、14 例 $--^{SEA}/HK\alpha\alpha$ 、8 例 $--^{THAI}/-\alpha^{3.7}$ 罕见基因型,具体基因型分布情况见表 2。

2.4 β -地贫基因型分布情况 在 4 214 例 β -地贫中检出 90 种基因类型,排名前 5 位的基因类型为 $\beta^{CD41-42}/\beta^N$ 、 β^{CD17}/β^N 、 β^{-28}/β^N 、 $\beta^{CD41-42}/\beta^{CD41-42}$ 、 $\beta^{CD17}/\beta^{CD41-42}$,以上基因类型共占 68.89%。另检出 369 例纯合子,其基因型有 $\beta^{CD41-42}/\beta^{CD41-42}$ 、 $\beta^{CD17}/\beta^{CD17}$ 、 β^{-28}/β^{-28} 、 $\beta^{IVS-II-654}/\beta^{IVS-II-654}$ 、 $\beta^{CD71-72}/\beta^{CD71-72}$ 、 $\beta^{CD26}/\beta^{CD26}$ 。见表 3。

2.5 α -复合 β -地贫基因型分布情况 在 2 018 例 α -复合 β -地贫中检出 29 种 α -地贫、53 种 β -地贫基因共 224 种基因类型,排名前 5 位为 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{CD41-42}/\beta^N$ 、 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 、 β^{CD17}/β^N 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{CD41-42}/\beta^N$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 β^{CD17}/β^N 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{CD41-42}/\beta^N$,共占 α -复合 β -地贫总数的 37.36%,见表 4。

表 1 羊水产前胎儿地贫突变类型及构成比			
基因突变位点	表型	数量(<i>n</i>)	构成比(%)
α -地贫			
$--^{SEA}$	α^0	14 507	62.24
$-\alpha^{3.7}$	α^+	3 642	15.63
$\alpha^{CS}\alpha$	α^+	2 032	8.72
$-\alpha^{4.2}$	α^+	1 558	6.68
$\alpha^{WS}\alpha$	α^+	963	4.13

续表 1 羊水产前胎儿地贫突变类型及构成比			
基因突变位点	表型	数量(<i>n</i>)	构成比(%)
α -地贫			
$\alpha^{QS}\alpha$	α^+	324	1.39
$--^{THAI}$	α^0	224	0.96
$HK\alpha\alpha$	α^+	23	0.10
$-\alpha^{2.4}$	α^+	4	0.02
$\alpha\alpha^{anti3.7}$	α^+	6	0.03
$\alpha^{CD30}\alpha$	α^+	3	0.01
$-\alpha^{21.9}$	α^+	2	0.01
其他罕见突变位点		20	0.09
β -地贫			
$\beta^{CD41-42}$	β^0	3 448	44.90
β^{CD17}	β^0	1 921	25.01
β^{-28}	β^+	732	9.53
$\beta^{IVS-II-654}$	β^+	550	7.16
$\beta^{CD71-72}$	β^0	330	4.30
β^{CD26}	Hb E	325	4.23
$\beta^{IVS-I-1}$	β^0	149	1.94
β^{-29}	β^+	77	1.00
β^{CD43}	β^0	52	0.68
β^{-50}	β^+	25	0.33
$\beta^{CD27/28}$	β^0	11	0.14
$\beta^{IVS-II-5}$	β^+	8	0.10
β^{CAP}	β^+	7	0.09
$\beta^{CD14-15}$	β^0	7	0.09
β^{CD30}	β^0	1	0.01
$\beta^{IVS-I-5}$	β^+	5	0.07
β^{CD37}	β^0	3	0.04
其他罕见突变位点	—	28	0.37

注:—表示无数据。

表 2 α -地贫基因型分布情况(前 20 位)[<i>n</i> (%)]					
基因型	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年	合计
$--^{SEA}/\alpha\alpha$ 、 β^N/β^N	1 859(23.65)	1 861(24.23)	1 676(23.69)	1 401(24.08)	6 797(23.90)
$--^{SEA}/--^{SEA}$ 、 β^N/β^N	501(6.37)	492(6.41)	447(6.32)	325(5.59)	1 765(6.21)
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 β^N/β^N	437(5.56)	449(5.85)	392(5.54)	310(5.33)	1 588(5.58)
$--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$ 、 β^N/β^N	343(4.36)	345(4.49)	349(4.93)	298(5.12)	1 335(4.69)
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^N/β^N	223(2.84)	257(3.35)	226(3.19)	220(3.78)	926(3.26)
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 β^N/β^N	190(2.42)	192(2.50)	167(2.36)	151(2.59)	700(2.46)
$--^{SEA}/\alpha^{CS}\alpha$ 、 β^N/β^N	191(2.43)	153(1.99)	160(2.26)	142(2.44)	646(2.27)
$--^{SEA}/-\alpha^{4.2}$ 、 β^N/β^N	160(2.04)	148(1.93)	131(1.85)	113(1.94)	552(1.94)
$\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^N/β^N	119(1.51)	87(1.13)	109(1.54)	62(1.07)	377(1.33)
$--^{SEA}/\alpha^{WS}\alpha$ 、 β^N/β^N	—	88(1.15)	78(1.10)	56(0.96)	222(0.78)
$\alpha^{QS}\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^N/β^N	44(0.56)	43(0.56)	40(0.57)	31(0.53)	158(0.56)
$--^{SEA}/\alpha^{QS}\alpha$ 、 β^N/β^N	26(0.33)	34(0.44)	22(0.31)	23(0.40)	105(0.37)

续表 2 α-地贫基因型分布情况(前 20 位)[n(%)]

基因型	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年	合计
--THAI / α ^{WS} α、β ^N / β ^N	100(1.27)	2(0.03)	1(0.01)	—	103(0.36)
α ^{CS} α / α ^{CS} α、β ^N / β ^N	19(0.24)	23(0.30)	21(0.3)	10(0.17)	73(0.26)
--THAI / αα、β ^N / β ^N	21(0.27)	21(0.27)	14(0.20)	12(0.21)	68(0.24)
-α ^{3.7} / α ^{CS} α、β ^N / β ^N	10(0.13)	14(0.18)	11(0.16)	11(0.19)	46(0.16)
-α ^{3.7} / -α ^{4.2} 、β ^N / β ^N	16(0.20)	12(0.16)	12(0.17)	3(0.05)	43(0.15)
-α ^{3.7} / -α ^{3.7} 、β ^N / β ^N	7(0.09)	11(0.14)	12(0.17)	5(0.09)	35(0.12)
-α ^{3.7} / α ^{WS} α、β ^N / β ^N	2(0.03)	13(0.17)	8(0.11)	7(0.12)	30(0.11)
--SEA / --THAI、β ^N / β ^N	10(0.13)	5(0.07)	9(0.13)	5(0.09)	29(0.10)

注：—表示无数据。

表 3 β-地贫基因型分布情况(前 20 位)[n(%)]

基因型	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年	合计
αα / αα、β ^{CD41-42} / β ^N	390(4.96)	347(4.52)	369(5.22)	262(4.50)	1 368(4.81)
αα / αα、β ^{CD17} / β ^N	198(2.52)	209(2.72)	182(2.57)	161(2.77)	750(2.64)
αα / αα、β ²⁸ / β ^N	88(1.12)	74(0.96)	81(1.14)	54(0.93)	297(1.04)
αα / αα、β ^{CD41-42} / β ^{CD41-42}	63(0.80)	72(0.94)	56(0.79)	53(0.91)	244(0.86)
αα / αα、β ^{CD17} / β ^{CD41-42}	73(0.93)	68(0.89)	51(0.72)	52(0.89)	244(0.86)
αα / αα、β ^{IVS-Ⅱ-654} / β ^N	52(0.66)	59(0.77)	51(0.72)	44(0.76)	206(0.72)
αα / αα、β ^{CD71-72} / β ^N	39(0.50)	40(0.52)	27(0.38)	21(0.36)	127(0.45)
αα / αα、β ^{CD26} / β ^N	36(0.46)	34(0.44)	26(0.37)	27(0.46)	123(0.43)
αα / αα、β ²⁸ / β ^{CD41-42}	30(0.38)	29(0.38)	30(0.42)	16(0.27)	105(0.37)
αα / αα、β ^{CD41-42} / β ^{IVS-Ⅱ-654}	37(0.47)	18(0.23)	26(0.37)	15(0.26)	96(0.34)
αα / αα、β ^{CD17} / β ^{CD17}	36(0.46)	24(0.31)	20(0.28)	14(0.24)	94(0.33)
αα / αα、β ^{IVS-Ⅰ-1} / β ^N	32(0.41)	14(0.18)	10(0.14)	8(0.14)	64(0.23)
αα / αα、β ²⁸ / β ^{CD17}	9(0.11)	13(0.17)	9(0.13)	10(0.17)	41(0.14)
αα / αα、β ^{CD26} / β ^{CD41-42}	16(0.20)	8(0.10)	9(0.13)	6(0.10)	39(0.14)
αα / αα、β ^{CD41-42} / β ^{CD71-72}	13(0.17)	10(0.13)	10(0.14)	5(0.09)	38(0.13)
αα / αα、β ^{CD17} / β ^{IVS-Ⅱ-654}	9(0.11)	7(0.09)	10(0.14)	8(0.14)	34(0.12)
αα / αα、β ²⁸ / β ^{IVS-Ⅱ-654}	6(0.08)	6(0.08)	9(0.13)	5(0.09)	26(0.09)
αα / αα、β ^{CD17} / β ^{CD71-72}	6(0.08)	6(0.08)	5(0.07)	7(0.12)	24(0.08)
αα / αα、β ²⁹ / β ^N	—	8(0.10)	12(0.17)	4(0.07)	24(0.08)
αα / αα、β ^{CD41-42} / β ^{IVS-Ⅰ-1}	10(0.13)	1(0.01)	4(0.06)	6(0.10)	21(0.07)

注：—表示无数据。

表 4 α-复合 β-地贫基因型分布(前 20 位)[n(%)]

基因型	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年	合计
--SEA / αα、β ^{CD41-42} / β ^N	82(1.04)	79(1.03)	81(1.14)	70(1.20)	312(1.10)
--SEA / αα、β ^{CD17} / β ^N	39(0.50)	44(0.57)	50(0.71)	36(0.62)	169(0.59)
-α ^{3.7} / αα、β ^{CD41-42} / β ^N	34(0.43)	37(0.48)	29(0.41)	31(0.53)	131(0.46)
-α ^{3.7} / αα、β ^{CD17} / β ^N	19(0.24)	28(0.36)	13(0.18)	16(0.27)	76(0.27)
-α ^{4.2} / αα、β ^{CD41-42} / β ^N	19(0.24)	20(0.26)	16(0.23)	11(0.19)	66(0.23)
--SEA / αα、β ²⁸ / β ^N	17(0.22)	18(0.23)	16(0.23)	12(0.21)	63(0.22)
--SEA / -α ^{3.7} 、β ^{CD41-42} / β ^N	15(0.19)	13(0.17)	13(0.18)	16(0.27)	57(0.20)
α ^{WS} α / αα、β ^{CD41-42} / β ^N	11(0.14)	17(0.22)	18(0.25)	10(0.17)	56(0.20)
--SEA / --SEA、β ^{CD41-42} / β ^N	21(0.27)	13(0.17)	14(0.20)	6(0.10)	54(0.19)
α ^{CS} α / αα、β ^{CD41-42} / β ^N	18(0.23)	7(0.09)	15(0.21)	12(0.21)	52(0.18)
--SEA / αα、β ^{IVS-Ⅱ-654} / β ^N	12(0.15)	12(0.16)	11(0.16)	7(0.12)	42(0.15)
--SEA / αα、β ^{CD26} / β ^N	13(0.17)	6(0.08)	10(0.14)	8(0.14)	37(0.13)
α ^{CS} α / αα、β ^{CD17} / β ^N	8(0.10)	14(0.18)	11(0.16)	3(0.05)	36(0.13)

续表 4α-复合 β-地贫基因型分布(前 20 位)[n(%)]

基因型	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年	合计
--SEA/αα、β ^{CD71-72} /β ^N	9(0.11)	10(0.13)	12(0.17)	5(0.09)	36(0.13)
α ^{WS} α/αα、β ^{CD17} /β ^N	9(0.11)	12(0.16)	4(0.06)	6(0.10)	31(0.11)
--SEA/αα、β ^{CD17} /β ^{CD41-42}	9(0.11)	6(0.08)	11(0.16)	3(0.05)	29(0.10)
--SEA/-α ^{3.7} 、β ^{CD17} /β ^N	6(0.08)	5(0.07)	10(0.14)	8(0.14)	29(0.10)
--SEA/-α ^{4.2} 、β ^{CD41-42} /β ^N	3(0.04)	6(0.08)	12(0.17)	5(0.09)	26(0.09)
--SEA/--SEA、β ^{CD17} /β ^N	10(0.13)	7(0.09)	4(0.06)	3(0.05)	24(0.08)
-α ^{4.2} /αα、β ^{CD17} /β ^N	4(0.05)	5(0.07)	4(0.06)	10(0.17)	23(0.08)

2.6 妊娠结局 根据羊水产前诊断结果,2018—2021 年广西壮族自治区各产前诊断中心有 3 475 例被医生提出“夫妻决定是否医学干预”,21 675 例被建议“继续妊娠”,3 289 例被建议“医学干预”,追踪随访得知最终终止妊娠的有 4 273 例。

3 讨 论

据统计,全球每年约有 30 万例重型地贫及异常血红蛋白患儿出生,这已然成为全球性的公共卫生问题。近 10 年来我国 28 个省市、自治区近 100 万人口的调查显示,异常血红蛋白病的发病率为 0.33%,α-地贫的发病率为 2.64%,β-地贫的发病率为 0.66%。携带同类型地贫基因(不包含同型静止型 α-地贫)夫妇,有 1/4 的概率孕育中、重型地贫胎儿^[5]。目前此类遗传病尚无有效的治疗方法,但通过产前诊断可杜绝纯合子胎儿的出生,减少双重杂合子胎儿的出生,从而达到优生优育的目的^[6-7]。在 B 超引导下经孕妇腹壁行羊膜腔穿刺术是目前针对地贫进行产前诊断应用最常见的一种技术,其具有操作简便、成功率高、流产率低、并发症少、方法可靠等优点,可联合 Gap-PCR 与 PCR-RDB 基因检测技术快速准确检测出携带地贫基因的胎儿,为临床诊断提供重要的依据^[8],杜绝纯合子胎儿及减少双重杂合子胎儿的出生。

本研究结果表明,在 2018—2021 年全区行羊水产前地贫基因检测中地贫基因检出率高达 77.32%,高于广东佛山(18.20%)^[9]、广东广州(60.47%)^[10]、湖北武汉(66.67%)^[11]等地。产前胎儿检出携带地贫基因情况为 α-地贫基因检出率高于 β-地贫、α-复合 β-地贫($P<0.05$),α-地贫基因检出率最高,这与国内报道的我国南方地区均以 α-地贫为主相符^[12-13]。由此可见地贫在广西壮族自治区的高发性和严重性,同时也说明对携带同型地贫基因(不包含同型静止型 α-地贫)的夫妇行产前诊断是很有必要的。

本研究中,α-地贫共检出 66 种基因型,排名前 3 位的为--SEA/αα、-α^{3.7}/αα、α^{CS}α/αα,与其他地区的--SEA/αα、-α^{3.7}/αα、-α^{4.2}/αα 的研究结果略有不同^[14-16],提示相对于其他地区,α^{CS}α/αα 在广西壮族自治区占有较大的比例,临床应该重视非缺失型 α-地贫的筛查与检测。各地基因型、基因突变类型均存在明显的差异,

究其原因可能与检测仪器不同、地域差异性、人口迁徙融合、民族的多样性和自然选择压力有关^[17]。同时,过去一直认为--^{THAI}在广西壮族自治区较为罕见,而随着广西壮族自治区政府、广西壮族自治区卫生健康委、各医疗卫生机构在地贫预防控制中投入大量人力与物力,发现--^{THAI}在本地区范围内并不罕见,因此广西壮族自治区部分地区已将--^{THAI}纳入常规检测范围,这就有效地减少了由--^{THAI}引起的中、重型地贫患儿的出生。

21 989 例地贫基因检测阳性标本中,以轻型地贫检出率最高,检出率排名前 3 位的基因型为--^{SEA}/αα、β^{CD41-42}/β^N、β^{CD17}/β^N。单独中、重型 α-地贫胎儿共 4 781 例(其中血红蛋白 H 病 2 985 例),所占比例为 16.81%;单独中、重型 β-地贫胎儿 4.20%;α-地贫复合中、重型 β-地贫 3.77%;β-地贫复合中、重型 α-地贫 21.52%。有研究显示,血红蛋白 H 病具有明显的地域性、独特的发生率与基因突变谱,其异质性高,在不同基因型个体、相同基因型的不同个体、甚至同一个体在不同阶段其贫血程度均有较大差异,大部分患者表现为中度贫血,少部分表现为轻度贫血,极少部分表现为重度贫血;重型 α-地贫(Bart's 胎儿水肿综合征)胎儿多数死于腹中或者出生后不久就死亡^[18-22];重型 β-地贫患儿在出生后半年到 1 年开始出现慢性渐进性贫血,需定期且长期规律输血和祛铁来维持生命,严重影响了生活质量,给家庭带来沉重的经济负担^[3]。最新发布的《中国重型 β-地贫成人患者疾病经济负担报告》指出,重型 β-地贫患者每年的医疗卫生总支出(直接经济支出)中位数为 4 万元,而患者家庭每年总收入的中位数为 6 万元,地贫患者家庭灾难性卫生支出发生率达到了 77.8%,远高于世界卫生组织对于家庭灾难性支出 40%的定义标准;同时每例重型 β-地贫成人患者每年所承受的间接经济损失约为 2.4 万元,每月因输血和祛铁治疗损失 2~5 d 的工作时间,而照护者每月会损失 3~27 d 的工作时间,这进一步加剧了患者家庭的经济压力,并严重影响了患者及照护者的生理和心理健康,造成了沉重的经济负担和精神负担。因此一般临床医生对产前诊断检测结果为中、重型 β-地贫的孕妇建议终止妊娠,疑似血红蛋白 H 病的胎儿则由孕妇及配偶决定胎儿的去留^[23]。

这样在一定程度上减轻了中、重型地贫患儿给社会及家庭带来的沉重精神负担和经济负担^[24]。

地贫防控工作是一项多部门合作的系统工程,广西壮族自治区从 2010 年开始在全国率先启动《广西地中海贫血防治计划》,在全区 14 市 111 个县(市、区)范围内对双方或一方为广西壮族自治区户籍的婚前医学检查夫妇、孕前优生健康检查夫妇、建卡怀孕夫妇提供地贫免费血常规初筛、初筛单阳夫妇免费血红蛋白电泳复筛;筛查双方阳性的夫妇免费进行常规型地贫基因诊断,经医生判断可能携带罕见地贫基因的夫妇,可免费进行罕见地贫基因诊断;对基因诊断结果进行评估,对有可能孕育中、重型地贫胎儿的夫妇免费进行产前诊断;产前诊断结果为中间型的地贫胎儿,对夫妻开展遗传咨询,夫妇双方自主选择是否继续妊娠;产前诊断为重症地贫胎儿的夫妻则免费接受医学干预服务,同时应用全区监测信息管理系统《广西桂妇儿信息系统》对目标人群进行管理,历经十多年艰苦不懈的探索,摸索出了“政府主导、部门联动、卫生担当、医防协同、群防群治”的广西壮族自治区地贫防治经验和模式。2018—2021 年以地贫为主的 Bart's 胎儿水肿综合征发生率从 2018 年的第 8 位(发生率 2.43/10 000)降至 2021 年第 12 位(发生率 1.06/10 000),降幅达到 56.38%,有效控制了出生缺陷的高发态势,这说明广西壮族自治区现阶段的地贫防控策略是切实有效的。因此除加强遗传咨询、婚姻指导外,进行地贫基因产前常规筛查和诊断是减少中、重型地贫胎儿出生最根本的措施。

本研究依然存在以下不足,本研究属于回顾性研究,仅能收集到目前存在的数据,无法全面反映全区所有胎儿携带地贫基因的状态。因此,为了解决上述问题,还需要进行更深入的前瞻性临床研究。

参考文献

[1] HE S, WANG L, PAN P, et al. Etiology and perinatal outcome of nonimmune hydrops fetalis in Southern China [J]. *AJP Rep*, 2017, 7(2): e111-e115.

[2] 陆国辉, 徐湘民. 临床遗传咨询[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 238.

[3] 中华医学会儿科学分会血液学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 重型 β 地贫的诊断和治疗指南(2017 年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(10): 724-729.

[4] 商璇, 吴学东, 张新华, 等. β -地贫的临床实践指南[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(3): 243-251.

[5] 庄建龙, 张娜, 王元白, 等. 中国福建泉州地区育龄夫妇地贫基因分析及产前诊断[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(1): 217-221.

[6] HUANG H, CHEN M, CHEN L, et al. Prenatal diagnosis of thalassemia in 695 pedigrees from southeastern China: a 10-year follow-up study[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(10): e23982.

[7] 李江恒, 蒋武, 言京礼, 等. 南宁市 1 133 例胎儿 α -地中海贫血基因型分布及其对妊娠结局影响[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(13): 1829-1834.

[8] HE S, LI D, LAI Y, et al. Prenatal diagnosis of beta-thalassemia in Guangxi Zhuang Autonomous Region, China[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289(1): 61-65.

[9] 刘凤芝, 钟华, 麦富巨. 687 例同型地贫携带者羊水产前基因诊断分析[J]. *中医临床研究*, 2019, 11(33): 121-123.

[10] 赵芳, 何小洪, 程静, 等. 广州地区 1 571 例胎儿地贫产前基因型与血液学特征分析[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(21): 3562-3565.

[11] 蔡文倩, 胡晞江, 戴翔, 等. 中国武汉地区孕妇地贫基因检测及产前诊断[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(6): 1919-1924.

[12] 王梁, 左杨瑾, 林丽, 等. 广西地区人群地中海贫血基因分型[J]. *重庆医学*, 2022, 51(3): 491-494.

[13] 周晓萍, 刘腾, 庞雪利, 等. 地中海贫血基因检测结果及血液学表型分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(5): 1527-1531.

[14] 梁伟达, 庄锡伟, 彭健桥, 等. 佛山市禅城地区地中海贫血基因分型流行病学分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2021, 29(7): 1018-1020.

[15] 鞠爱萍, 林铿, 许碧秋, 等. 广州市花都区育龄人群地中海贫血基因检测结果分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2018, 26(12): 22-25.

[16] 吴颖, 谢艳, 李思, 等. 湖南地区地中海贫血基因检出情况分析[J]. *实用预防医学*, 2021, 28(11): 1363-1365.

[17] MELANDRI V, HALLIE R B, JUSTYNA J, et al. Forager and farmer evolutionary adaptations to malaria evidenced by 7 000 years of thalassemia in Southeast Asia [J]. *Sci Rep*, 2021, 11: 5677.

[18] 罗海艳, 陆清, 谢康, 等. 江西地区育龄血红蛋白 H 患者的基因型与表型分析及产前诊断[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(13): 1750-1754.

[19] SHEN X, XU Y, ZHONG Y, et al. Preimplantation genetic diagnosis for α - and β -double thalassemia[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2011, 28(10): 957-964.

[20] 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.

[21] 李东明, 何升. 30 417 例儿童地中海贫血基因类型分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(8): 841-847.

[22] 余晖, 杨清香, 刘春, 等. 湘西土家族苗族自治州 22 940 例孕妇地中海贫血筛查结果分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(1): 206-210.

[23] 李洋, 杨海澜. 妊娠合并地中海贫血的产科管理[J]. *国际妇产科学杂志*, 2022, 49(3): 330-334.

[24] LUO H C, LUO Q S, HUANG F G, et al. Impact of genotype on endocrinal complications of children with alpha-thalassemia in China[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2948.