

$\alpha\beta$ 复合型地中海贫血的血液学和基因型特征

石青峰 杨峻 廖丽芬

(桂林医学院附属医院检验科, 桂林市 541001; E-mail: sqf7217@163.com)

【摘要】 目的 分析 $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血(地贫)患者的基因类型及血液学特征。方法 采用标准的血液学分析技术测量红细胞参数和血红蛋白组分,采用 PCR-反向斑点杂交法及多重 PCR 法确定地贫基因型。结果 89 例 $\alpha\beta$ 复合型地贫患者中共检出 17 种复合地贫基因类型,其血液学指标与 β 地中海贫血携带者相似。结论 在孕前检查或产前检查中,如一方诊断为有地贫基因携带,应对夫妻双方同时进行 α 地贫和 β 地贫的基因检测,防止误诊、漏诊发生。

【关键词】 地中海贫血;基因型;血液学

【中图分类号】 R 556.61 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2012)12-1670-02

地中海贫血(地贫)是广西最常见的遗传性溶血性血液病,有资料显示,广西地贫基因携带率达 23.0%^[1-5]。根据珠蛋白肽链合成障碍的不同,临床常见的有 α -地贫和 β -地贫,也有同时携带两种基因的 $\alpha\beta$ 复合型地贫。由于 $\alpha\beta$ 复合型地贫孕妇其后代患中、重型地贫的风险比单独 α -地贫和 β -地贫要高^[6-7],因此检测 $\alpha\beta$ 复合型地贫对指导临床开展产前诊断和优生优育意义重大。笔者对临床工作中发现的 89 例 $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血患者的血液学表型及基因型进行了综合分析和研究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2010 年 1 月至 2012 年 6 月来我院产科门诊进行孕前检查或产前检查的 89 例 $\alpha\beta$ 复合型地贫病例(诊断标准:患者体内同时携带有 α 地贫基因和 β 地贫基因),年龄 19 ~ 38 岁。另选择无地贫基因携带的 50 例正常人作为对照组,年龄 18 ~ 35 岁。

1.2 方法

1.2.1 血常规检查:每例患者取 2 ml EDTA 抗凝静脉血,采用 XE2100 全自动血细胞仪检测红细胞参数,包括血红蛋白浓度(Hb)、平均红细胞体积(MCV)、红细胞平均血红蛋白含量(MCH)、红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)、红细胞体积分布宽度(RDW)等。

1.2.2 血红蛋白电泳分析:取 2 ml EDTA 抗凝静脉血。洗涤红细胞,使用法国 Sebia 公司配套试剂制备血红蛋白液,Sebia 电泳仪进行全自动 Hb 琼脂糖凝

胶电泳,用 EPSON 光密度扫描仪对各种 Hb 成分进行扫描定量。

1.2.3 地贫基因检测:采用多重 PCR 法、PCR-反向斑点杂交技术检测 α -地贫基因,采用 PCR-反向斑点杂交技术检测 β -地贫基因^[8]。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 15.0 统计软件对数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

89 例 $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血患者中共检出 17 种 $\alpha\beta$ 复合型地贫基因类型,其中 CD 4142/--^{SEA}/ $\alpha\alpha$ 最常见有 22 例,占 24.7%,其他较为常见的基因类型有 CD 4142/- $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha$ (18.0%)、CD17/--^{SEA}/ $\alpha\alpha$ (16.9%)、CD17/- $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha$ (10.1%)、IVS-II-654/--^{SEA}/ $\alpha\alpha$ (5.6%)。见表 1。

表 1 89 例 $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血患者基因突变类型及分布(n)

基因型	-- ^{SEA} / $\alpha\alpha$	- $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha$	- $\alpha^{4.2}$ / $\alpha\alpha$	$\alpha\alpha^{CS}$ / $\alpha\alpha$	--/ $\alpha\alpha^{WS}$	合计
CD 4142	22	16	3	1	1	43
IVS-II-654	5	3	1	0	0	9
CD17	15	9	3	0	0	27
CD71-72	3	2	1	0	0	6
-28	2	1	0	0	0	3
-29	1	0	0	0	0	1
合计	48	31	8	1	1	89

89 例 $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血患者的部分血液学指标见表 2。结果显示,复合型地贫患者的 Hb、MCV、MCH、MCHC 较对照组低,而 RDW、血红蛋白 A2(HbA2)较对照组高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 89 例 $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血患者部分血液学指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hb(g/L)	MCV(fl)	MCH(pg)	MCHC(g/L)	RDW(%)	HbA2(%)
$\alpha\beta$ 复合型地贫组	89	95.5 ± 11.2	68.1 ± 6.9	21.5 ± 3.3	323.8 ± 11.9	16.3 ± 1.7	4.9 ± 0.6
对照组	50	126.1 ± 10.4	85.7 ± 5.3	29.6 ± 2.9	347.6 ± 12.4	11.2 ± 1.5	2.7 ± 0.3
t 值		-15.805	-15.648	-14.637	-11.165	17.994	22.896
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

广西是地中海贫血的高发区,人群中 α -地贫和 β -地贫基因携带率较高, α -地贫和 β -地贫人群婚配概率也较高。根据地贫遗传规律,相同类型地中海贫血基因携带者间婚配,生育重型地贫患儿的几率为 25.0%,不同类型地中海贫血基因携带者之间婚配,没有生育重型地中海贫血儿的风险,但生育 $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血基因携带者的几率为 25.0%。 $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血基因携带者的后代携带地贫基因的风险远比单纯型地贫后代的风险高,特别是 $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血基因携带者无论与 α -地贫或 β -地贫基因携带者婚配,生育重型地中海贫血儿,即胎儿水肿综合征或中、重型 β 地中海贫血儿的风险均为 25.0%,因此重视 $\alpha\beta$ 复合型地贫基因检测、提高 $\alpha\beta$ 复合型地贫基因检测率,对指导地中海贫血遗传咨询、开展地贫产前诊断、提高人口质量具有重要意义。

本组资料显示,89 例 $\alpha\beta$ 复合型地贫基因突变类型以广西人群中最常见的类型为主。 α 地贫基因以 $--^{SEA}/\alpha\alpha-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 为最常见,共检出 5 种基因突变类型。在 β 地贫基因中,90% 是点突变或几个碱基的增加或缺失,较大片段缺失型 β 地贫并不常见,多为 25 bp 到 100 bp 的缺失^[9-11]。 β 地贫基因以 CD4142、CD17 为最常见,共检出 6 种基因突变类型。检出的 17 种 $\alpha\beta$ 复合型地贫基因类型中,以 CD4142/ $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 、CD4142/ $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、CD17/ $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 、CD17/ $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、IVS-II-654/ $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 较为常见。89 例 $\alpha\beta$ 复合型地贫患者 Hb、MCV、MCH、MCHC 较对照组低($P < 0.05$),有小细胞低色素贫血的表现,但其贫血情况并不严重,一般仅为轻度贫血,其中还有 9 例血红蛋白正常。电泳结果显示, $\alpha\beta$ 复合型地贫组 HbA2 较对照组高($P < 0.05$),与单纯的 β 地贫基因携带者差别不大。分析原因可能是 $\alpha\beta$ 复合型地贫孕妇的 α 肽链和 β 肽链合成均降低,但因血红蛋白 A (HbA) 所占比例高,其合成降低幅度超过 HbA2,因此 HbA2 的比例相对增高,多表现为 HbA2 水平升高和小细胞低色素等 β 地贫基因的特征,而 α 地贫的特征

可能会被掩盖。因此,笔者建议,在孕前检查或产前检查中,如一方诊断为有地贫基因携带,应对夫妇双方同时进行 α 地贫和 β 地贫的基因检测,这在降低漏诊率和误诊率的同时,对避免中间型和重型地中海贫血患儿的出生意义重大。

参 考 文 献

- [1] 阮丽明,周艳洁,朱茂灵,等.全自动毛细管电泳系统在地中海贫血筛查中的临床应用[J].广西医学,2012,34(2):178-180.
- [2] 邓俊耀,龙安翼,李慧.桂林市城镇育龄人群地中海贫血现状调查[J].中华流行病学杂志,2009,30(2):156-158.
- [3] 吕福通,谢丹尼,陈一君,等.广西区计划生育服务网络开展地中海贫血干预经验[J].中国计划生育学杂志,2009,162(4):241-242.
- [4] 唐娟,李慧,李东明.桂林市育龄人群地中海贫血筛查与产前诊断研究[J].中国实验诊断学杂志,2010,14(9):1502-1503.
- [5] 陈正勤,朱春江,丁晖,等.桂林地区 α 地中海贫血的产前基因诊断[J].广东医学,2009,30(2):219-220.
- [6] 黄道连,袁春雷,冯丹艺,等.复合型地中海贫血筛查结果分析[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2011,16(5):214-216.
- [7] 李莉艳,李强,宋兰林,等.69 例 $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血的血液学和基因型研究[J].实用妇产科杂志,2011,27(5):378-381.
- [8] 朱春江,欧维林,杨侃,等.桂林地区中重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血小儿基因型与临床分析[J].实用儿科临床杂志,2006,21(3):151-153.
- [9] Joly P, Lacan P, Garcia C, et al. Identification and molecular characterization of four new large deletions in the beta-globin gene cluster [J]. Blood Cells Mol Dis, 2009, 43(1): 53-57.
- [10] Huang CH, Chang YY, Chen CH, et al. Molecular characterization of a beta-globin gene deletion of 1357 bp in a Taiwanese beta-thalassemia carrier [J]. Hemoglobin, 2008, 32(5): 498-504.
- [11] Babashah S, Jamali S, Mahdian R, et al. Detection of unknown deletions in beta-globin gene cluster using relative quantitative PCR methods [J]. Eur J Haematol, 2009, 83(3): 261-269.

(收稿日期:2012-08-12 修回日期:2012-11-05)