

4325 例地中海贫血产前诊断的病例分析

许莉莉, 甄理, 韩瑾, 潘敏, 杨昕, 张丽娜, 李东至

作者单位: 510623 广东, 广州医科大学附属广州市妇女儿童医疗中心产前诊断中心

作者简介: 许莉莉(1991-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 地中海贫血。E-mail: xull2018@163.com

通讯作者: 李东至(1971-), 男, 医学博士, 教授, 主任医师, 研究方向: 遗传病。E-mail: drlidongzhi2014@sina.com



李东至, 医学博士, 教授, 主任医师, 广州市妇女儿童医疗中心产前诊断中心主任。研究方向为遗传病的筛查、分子诊断及产前诊断。一直从事地中海贫血的防控研究, 参与起草、制定了广东省、广州市的地中海贫血防控技术规范; 提出了多项地中海贫血筛查、诊断的新技术、新方法、新病例、新经验及新标准, 大力推进地中海贫血的早期诊断、 α -地中海贫血的无创超声诊断。任中华医学会围产医学分会青年委员, 中华医学会围产医学分会胎儿治疗学组委员, 广东省医学会遗传学分会副主任委员, 广东省医学会罕见病分会委员, 广东省医学会围产医学分会委员, 广东省妇幼保健协会产前诊断分会副主任委员。已发表相关论文 60 余篇,

研究成果获得国家科技进步奖 1 次, 省、市级科技进步奖各 1 项。

[摘要] **目的** 分析广州市一家三级妇幼保健院 2011~2019 年地中海贫血(简称地贫)产前诊断的变化情况。**方法** 选取 2011-01~2019-12 期间进行地贫产前诊断的病例, 回顾性分析胎儿为 Hb Bart's 水肿综合征、非缺失型 HbH 病(HbH-CS、HbH-QS)或中间型/重型 β -地贫高危的数量随年份变化的情况。把产前诊断的孕周划分为 10~14 周、15~19 周、20~24 周、 ≥ 25 周, 统计分析每年各孕周的地贫分布特征。**结果** 共有 4 325 例孕妇做了地贫基因的产前诊断, 2 330 例为 Hb Bart's 水肿胎高危, 259 例为非缺失型 HbH 病高危, 1 736 例是中间型/重型 β -地贫高危。非缺失型 HbH 病的产前诊断例数约占 α -地贫的 10.0%。每年 α -地贫产前诊断的孕周分布以 10~14 周为主, 占全年的比值波动于 49.3%~73.6% 之间, 但孕 10~14 周 β -地贫产前诊断病例数占该年所有孕周产前诊断例数的比值从 35.1% 逐渐增加至 63.9%。**结论** 地贫早孕期产前诊断特别是 β -地贫, 比例有大幅度提高。有效的早孕产前诊断有助于降低重型地贫患儿的出生率, 是减少孕妇其他并发症的关键。

[关键词] 地中海贫血; 产前诊断; 非缺失型 HbH 病; 孕周

[中图分类号] R 556.6⁺1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)10-0973-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.10.05

Analysis of prenatal diagnosis on 4325 cases of thalassemia XU Li-li, ZHEN Li, HAN Jin, et al. Prenatal Diagnostic Center, Guangzhou Women and Children's Medical Center Affiliated to Guangzhou Medical University, Guangdong 510623, China

[Abstract] **Objective** To analyze the changes of prenatal diagnosis of thalassaemia in a tertiary maternal and child health care hospital in Guangzhou city during 2011 and 2019. **Methods** From January 2011 to December 2019, the prenatal diagnosis cases of thalassemia were selected. The changes of the number of prenatal diagnosis per year for the fetuses at high risk of Hb Bart's syndrome, non-deletional HbH disease(HbH-CS, HbH-QS) or moderate to severe β -thalassemia were respectively analyzed. The gestational weeks at prenatal diagnosis were divided into 10~14 weeks, 15~19 weeks, 20~24 weeks and ≥ 25 weeks, and the distribution characteristics of each gestational week per year were analyzed statistically. **Results** Prenatal diagnosis of thalassemia genes was performed on 4 325 pregnant women, among whom 2 330 cases were at high risk of Hb Bart's syndrome, 259 cases at high risk of HbH disease and 1 736 cases at high risk of moderate to severe β -thalassemia. The prenatal diagnosis of non-deletional HbH disease accounted for approximately 10.0% of α -thalassemia. The annual distribution of gestational weeks for prenatal diagnosis of α -thalassemia was mainly 10~14 weeks, accounting for 49.3%~73.6% of the whole year, but the proportion of the prenatal diagnosis cases of 10~14 gestational weeks of β -thalassemia in the total number of prenatal diagnosis cases during all gestational weeks of the year increased gradually from 35.1% to 63.9%. **Conclusion** The

proportion of prenatal diagnosis of thalassemia in early pregnancy, especially prenatal diagnosis of β -thalassemia, has been greatly increased. Effective prenatal diagnosis of early pregnancy helps to reduce the birth rate of children with severe types of thalassemia and is the key to reduce other complications for pregnant women.

[Key words] Thalassemia; Prenatal diagnosis; Non-deletional HbH disease; Gestational week

地中海贫血(简称地贫)是一类由于珠蛋白链合成障碍造成遗传性溶血性贫血的疾病,高发于我国南方、东南亚、地中海地区、印度、中东、非洲等热带和亚热带地区^[1,2]。我国南方常见的地贫类型主要是 α -地贫和 β -地贫,广东人群的 α -地贫携带率约为12.70%, β -地贫携带率为4.20%^[1,3]。正常人1条16号染色体上有2个 α 珠蛋白基因,根据 α 基因的缺陷个数分为静止型、轻型、中间型、重型地贫。静止型和轻型地贫在临床上常无明显的表型,比较具有临床意义的是中间型和重型 α -地贫。重型 α -地贫(又称Hb Bart's水肿综合征)胎儿由于严重贫血、黄疸、全身水肿、肝脾肿大、四肢短小,通常在妊娠23~40周时在宫内死亡或分娩后半小时内死亡。中间型 α -地贫(又称HbH病)是由于4个 α 基因中有3个发生缺陷,分为缺失型HbH病和非缺失型HbH病,前者缺失了3个 α 珠蛋白基因(--/ α),后者缺失了2个但同时合并一个 α 基因点突变(--/ $\alpha^T\alpha$)。HbH病的临床表型差异较大,轻者只有轻微的地贫表征,无明显临床症状,重者需定期输血治疗^[4]。一般而言,缺失型HbH病贫血程度较轻,很少需要输血,而非缺失型HbH病患者通常发病较早、贫血程度严重、肝脾肿大明显、输血频繁^[5~8]。重型 β -地贫多在出生后3~6个月发病,中间型 β -地贫患儿发病年龄在2岁后,表现为中-重度的溶血性贫血,若未接受有效的输血治疗,多数将于5~10岁因感染诱发心功能衰竭而死亡^[9]。因此,在产前早期尽快识别出非缺失型HbH病、Hb Bart's水肿综合征、中间型/重型 β -地贫高危的胎儿,在充分的遗传咨询下进行产前干预,是有效阻止严重地贫患儿出生的唯一途径。现对我院产前诊断中心的4 325例做了地贫基因产前诊断的夫妇的资料总结如下。

表1 2011~2019年我院地贫产前诊断的孕周分布情况(n)

孕周	2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019	
	α	β	α	β	α	β	α	β	α	β	α	β	α	β	α	β	α	β
10~14周	93	41	109	70	124	61	159	90	199	94	196	113	256	126	247	135	256	147
15~19周	35	40	61	51	61	57	73	73	73	68	64	69	61	60	78	54	88	57
20~24周	21	21	34	41	27	32	27	19	23	24	33	24	17	16	25	16	29	18
≥25周	19	12	17	20	11	24	11	12	11	13	16	6	14	17	14	7	7	8
合计	168	114	221	182	223	174	270	194	306	199	309	212	348	219	364	212	380	230

2.2 2011~2019年我院 α -地贫产前诊断的数量变化趋势 总产前诊断例数从2011年的282例逐渐增加至2019年的610例(见图1)。9年期间, α -地贫产

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2011-01~2019-12在广州市妇女儿童医疗中心产前诊断中心进行地贫产前诊断的病例进行回顾性分析。胎儿为严重 α -地贫高危的病例的纳入标准为胎儿的基因型为--^{SEA}/--^{SEA}、HbH-CS、HbH-QS高危。胎儿为中间型/重型 β -地贫高危病例的纳入标准是胎儿地贫基因型为 β -地贫双重杂合子或纯合子高危。在9年期间来我院产前诊断的病例共计32 251例,其中4 325例(13.41%)符合研究纳入标准,主要是广东人群及邻近各省市地区转诊患者,以汉族人为主,孕妇的年龄范围为14~45(28.5±4.55)岁,最小穿刺孕周是10周,最大穿刺孕周是38周,平均穿刺孕周是15周,分别按照孕10~14周、孕15~19周、孕20~24周及≥25周分组统计每年产前诊断的孕周分布特点。

1.2 地贫基因检测 夫妇双方的地贫基因型检测报告来自本院或外院的均可。我院的地贫基因检测方法均是应用跨越断裂点PCR(Gap-polymerase chain reaction, Gap-PCR)方法检测3种常见的 α -地贫缺失型--^{SEA}、- α ^{3.7}、- α ^{4.2},反向斑点膜条杂交法检测3种常见的 α -地贫突变型 α ^{CS} α 、 α ^{QS} α 、 α ^{WS} α 及17种 β -地贫常见的点突变(CD41-42、IVS-II-654、CD71-72、CD17、-28、CD26、-29、CD43、 β E、CD27-28、CD14-15、IVS1-1、IVS1-5、Int、-30、CAP、-32)。本中心采用深圳益生堂公司生产的地贫基因诊断试剂盒。

2 结果

2.1 2011~2019年我院地贫产前诊断的孕周分布情况 2011~2019年期间内共有4 325例孕妇在我院做了胎儿地贫基因的产前诊断。孕妇年龄为15~46(28.9±4.56)岁,穿刺孕周为10~38(13.0±4.76)周,孕周分布见表1。

前诊断例数为2 589例,其数量从2011年的168例上升至2019年的380例(见图1)。其中,2 330例胎儿为Hb Bart's水肿胎高危(见图2),259例为非缺失

型 HbH 病高危。孕 10 ~ 14 周 α -地贫产前诊断病例数占该年所有孕周产前诊断例数的比值随着年份的变化波动于 49.3% ~ 73.6% 之间(见图 3)。地贫基因产前诊断检出 871 例 Hb Bart's 水肿胎、87 例非缺失型 HbH 病,检出率分别为 37.4% (871/2330)、33.6% (87/259)。

2.3 2011 ~ 2019 年我院 β -地贫产前诊断的数量变化趋势 β -地贫产前诊断的孕周分布特点与 α -地贫相似,其早孕期产前诊断病例数量由 41 例增加至 147 例,孕 15 ~ 19 周的数量在 40 ~ 73 例之间不等,孕 10 ~ 14 周 β -地贫产前诊断病例数占该年所有孕周产前诊断例数的比值从 35.1% 逐渐增加至 63.9% (见图 3)。其中 1 736 例为 β -地贫双重杂合子或纯合子高危。最终,通过产前诊断确诊了 430 例双重杂合子或纯合子中间型/重型 β -地贫,检出率为 24.8% (430/1 736)。

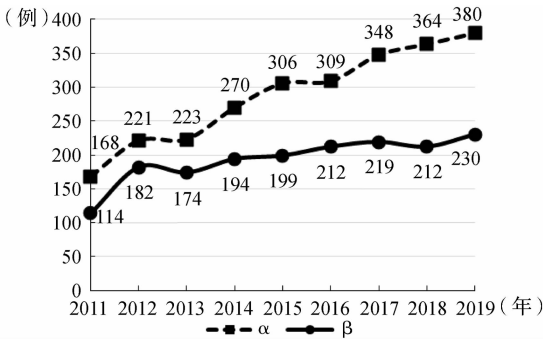


图 1 2011 ~ 2019 年 α 、 β -地贫产前诊断分布图

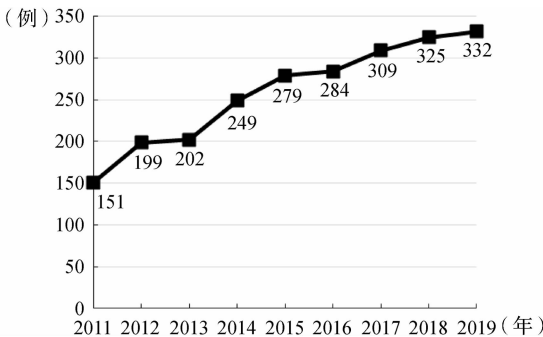


图 2 2011 ~ 2019 年 Hb Bart's 水肿胎高危产前诊断分布图

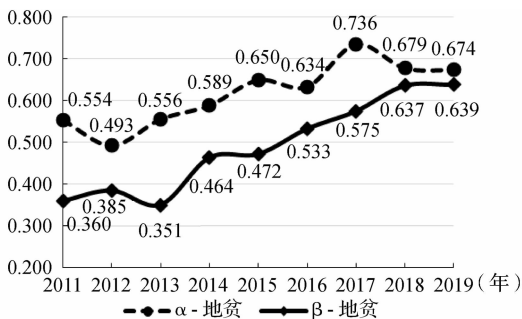


图 3 2011 ~ 2019 年孕 10 ~ 14 周地贫产前诊断占每年地贫产前诊断总数的比值变化图

3 讨论

3.1 地贫是世界范围内最常见的单基因遗传病之一,每年约有 56 000 例重度地贫儿出生^[10]。我国地贫主要高发于广西、广东、海南、云南等地区,Hb Bart's 水肿胎儿的发病率在我国南方两广地区出生缺陷排名中位于前三名。本研究中, α -地贫产前诊断的例数逐年增加,2011 ~ 2019 年一共有 2 589 对夫妇做了 α -地贫基因的产前诊断。2019 年的 α -地贫的产前诊断例数比 2011 年增加了 1 倍多。在婚检或产检早期,越来越多的双方 α -地贫夫妇被筛查出来并进行产前诊断。 α -地贫中约有 90.0% 的胎儿基因型是--^{SEA}/--^{SEA}高危(Hb Bart's 水肿胎),非缺失型 HbH 病高危儿的数量每年约是 Hb Bart's 水肿胎的 10.0%。Hb Bart's 水肿胎为指征的产前诊断病例数上升趋势与 α -地贫总产前诊断数年度增长曲线类似;非缺失型 HbH 病为指征的产前诊断病例数年度增长趋势 2014 年后较明显。虽然 HbH-CS 或 HbH-QS 高危胎儿的数量每年只有数十例,但几乎每年都在缓慢增加,数量已从 2011 年的 17 例增加至 2019 年的 48 例,预测往后随着地贫防控知识的日益普及化,筛查出非缺失型 HbH 病高危的越来越多,早孕期做产前诊断的例数也会增加。本研究 9 年内共有 1 736 对高危夫妇在我们中心做了 β -地贫基因的产前诊断。与 α -地贫相似的是,2019 年本中心 β -地贫的产前诊断数量约为 2011 年的 2 倍。

3.2 在高风险地贫人群中早期做产前诊断可以减轻孕妇的焦虑情绪,避免在较大孕周引产重型地贫儿给孕妇带来较重的身体、心理上的伤害,也避免重型地贫儿在孕晚期给孕妇带来可能的其他并发症。Moghadam 等^[11]的一项研究中,1 016 例地贫产前诊断均为 10 ~ 12 周的绒毛穿刺。Lai 等^[12]的研究中,在 3 155 例重型 α -地贫高风险的产前诊断病例中,9 ~ 13 周行绒毛穿刺的有 1 559 例(49.4%),绒毛穿刺的比重从 2002 ~ 2006 年的 42.96% 增加至 2012 ~ 2016 年的 57.79%。本研究每年孕 10 ~ 14 周重型 α -地贫高风险穿刺的比值波动于 49.3% ~ 73.6% 之间,增速平缓,偶有下降,可能的原因如下:一是早期关于地贫基因的产前诊断知识的宣教不充分。有部分夫妇双方是--^{SEA}、HbCS 或 HbQS 携带者但无明显的临床症状且未做地贫筛查,在孕中期超声发现胎儿水肿才就诊,就诊时孕周已超过 14 周,错过了早期产前诊断。二是小部分孕妇担心绒毛穿刺的流产风险,要求做风险稍低的羊水穿刺。三是本中心通过早期超声排除重型 α -地贫减少了孕 10 ~ 14 周产前诊断的数量。

3.3 与 α -地贫不同的是, β -地贫基因在胎儿时期不表达, 重型 β -地贫儿在孕期无相关的贫血表型, 基因检测是排除中间型/重型 β -地贫胎儿的唯一途径, 孕妇只能选择有创的产前诊断^[13]。印度一项 282 例 β -地贫产前诊断病例的研究中, 199 例(70.6%)进行了绒毛穿刺, 平均孕周为 12.2 周^[14]。从 2011 ~ 2019 年, 本中心 β -地贫的早期产前诊断占该年 β -地贫产前诊断总例数的比值从 35.1% 增加至 63.9%, 越来越多的孕妇选择在孕 10 ~ 14 周进行 β -地贫基因的早期产前诊断。然而, 仍有约 33.9% 的孕妇产前诊断孕周在 15 周以后, 导致部分重型地贫儿在较大孕周引产, 主要是就诊时间晚、对地贫产前诊断的认识不足所致。

3.4 除了用介入性产前诊断的方法排除重型 α -地贫儿, 万里凯等^[15]的研究指出脐动脉、脐静脉内径对预测胎儿地贫有一定的价值, 但研究中未探讨该指标具体的敏感性和特异性。此外, 连续的超声检测胎儿贫血指标是一种敏感度和特异度都很高的无创方法^[16]。Hb Bart's 水肿胎在中孕期超声常有心胸比增大、胎盘增厚、大脑中动脉收缩期峰值流速加快的表现。由于 Hb Bart's 水肿胎贫血严重, 通常在孕 12 周后就有心脏增大的表现^[16,17]。多家中心已在临床实践中应用连续的超声检测(孕 12 ~ 15 周、孕 16 ~ 20 周、孕 25 ~ 30 周)排除 Hb Bart's 水肿胎^[18,19]。Leung 等^[20]的研究中, 832 例病例连续超声检测 Hb Bart's 水肿胎的敏感度和特异度分别达到 100% 和 95.6%。我们中心在 12 周后通过超声测量胎儿心胸比例来排除重型 α -地贫的敏感度和特异度分别为 97.1% 和 100%^[21]。因此, 对于 Hb Bart's 水肿胎高危胎儿, 在我们中心若孕妇害怕穿刺的风险, 可以选择超声连续观察来排除重型 α -地贫。只有当超声提示胎儿心胸比例增大, 孕妇才必须要通过穿刺产前诊断确认胎儿的地贫基因型, 若连续两次的超声均提示胎儿无明显的贫血表征, 则暂不需要做地贫基因的产前诊断^[21]。总之, 有效的孕早期产前筛查、产前诊断有助于降低重型地贫患儿的出生率, 准确识别出高危夫妇是降低重型地贫出生缺陷的关键。

参考文献

- 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组. α -地中海贫血的临床实践指南[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(3): 235-242.
- Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators[J]. Bull World Health Organ, 2008, 86(6): 480-487.
- Shang X, Peng Z, Ye Y, et al. Rapid targeted next-generation sequencing platform for molecular screening and clinical genotyping in subjects with hemoglobinopathies[J]. EBioMedicine, 2017, 23: 150-159.

- 徐湘民, 主编. 地中海贫血预防控制操作指南[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 37-38.
- Kwaifa IK, Lai MI, Md Noor S. Non-deletional alpha thalassaemia: a review[J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1): 166.
- Li DZ, Liao C, Li J, et al. Hemoglobin H hydrops fetalis syndrome resulting from the association of the α -SEA deletion and the α -Quong Sze mutation in a Chinese woman[J]. Eur J Haematol, 2005, 75(3): 259-261.
- Piel FB, Weatherall DJ. The α -thalassemias[J]. N Engl J Med, 2014, 371(20): 1908-1916.
- Fucharoen S, Viprakasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009, 1(1): 26-34.
- 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组. β -地中海贫血的临床实践指南[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(3): 243-251.
- Li CK. New trend in the epidemiology of thalassaemia[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 39: 16-26.
- Moghadam M, Karimi M, Dehghani SJ, et al. Effectiveness of β -thalassaemia prenatal diagnosis in Southern Iran: a cohort study[J]. Prenat Diagn, 2015, 35(12): 1238-1242.
- Lai K, Li S, Lin W, et al. Invasive prenatal diagnosis of α -thalassaemia to control Hb Bart's hydrops fetalis syndrome: 15 years of experience[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 298(2): 307-311.
- Di Fraja D, Sarno L, Migliucci A, et al. Prenatal diagnosis of β -thalassaemia: nuchal translucency in affected fetuses[J]. Minerva Ginecol, 2011, 63(6): 491-494.
- Patel AP, Patel RB, Patel SA, et al. β -thalassaemia mutations in Western India: outcome of prenatal diagnosis in a hemoglobinopathies project[J]. Hemoglobin, 2014, 38(5): 329-334.
- 万里凯, 陈彦红, 许春梅, 等. 超声检测脐动脉、脐静脉内径在地中海贫血及正常胎儿的对比研究[J]. 中国临床新医学, 2010, 3(6): 517-519.
- Ghosh A, Tang MH, Lam YH, et al. Ultrasound measurement of placental thickness to detect pregnancies affected by homozygous alpha-thalassaemia-1[J]. Lancet, 1994, 344(8928): 988-989.
- Lam YH, Tang MH, Lee CP, et al. Prenatal ultrasonographic prediction of homozygous type 1 alpha-thalassaemia at 12 to 13 weeks of gestation[J]. Am J Obstet Gynecol, 1999, 180(1 Pt 1): 148-150.
- Lee HH, Mak AS, Poon CF, et al. Prenatal ultrasound monitoring of homozygous α^0 -thalassaemia-induced fetal anemia[J]. Best Practice Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 39: 53-62.
- He S, Zhang Q, Li D, et al. Prevention and control of Hb Bart's disease in Guangxi Zhuang Autonomous Region, China[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 178: 138-141.
- Leung KY, Liao C, Li QM, et al. A new strategy for prenatal diagnosis of homozygous α^0 -thalassaemia[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2006, 28(2): 173-177.
- Zhen L, Pan M, Han J, et al. Non-invasive prenatal detection of haemoglobin Bart's disease by cardiothoracic ratio during the first trimester[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015, 193: 92-95.

[收稿日期 2020-08-07][本文编辑 吕文娟 余 军]

本文引用格式

许莉莉, 甄理, 韩瑾, 等. 4325 例地中海贫血产前诊断的病例分析[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(10): 973-976.