

福州地区产检人群地中海贫血结果分析

刘洁 林伟 徐桂秋

【摘要】 目的 了解福州地区产检人群地中海贫血的基因分布,加强该地区产前诊断和遗传咨询,预防重型地贫患儿的出生。方法 对 2017 年 2 月—2018 年 2 月来本院就诊的 8500 例产检人群标本进行血常规检查,根据平均红细胞体积(mean corpuscular volume,MCV)和平均红细胞血红蛋白含量(Mean corpuscular hemoglobin,MCH)进行初筛,初筛阳性者进行毛细管血红蛋白电泳检测,对电泳筛查表型阳性者再进行地中海贫血基因诊断。结果 在送检的 8500 例标本中,血常规初筛阳性者 1955 例,阳性率为 23%。对 1955 例初筛阳性者进行毛细管血红蛋白电泳分析,检出地中海贫血表型阳性者 997 例,阳性率为 51%。对其中 997 例进行基因诊断,确诊为地中海贫血者 393 例,占总受检人数的 4.62%。其中 α 地中海贫血 238 例,占 2.8%; β 地中海贫血 155 例,占 1.82%。结论 福州地区地贫基因携带率为 4.62%,人群携带率较高。产前筛查和诊断地中海贫血是预防重型地贫患儿出生的有效措施,必须引起足够重视,有利于优生优育,减轻国家与个人的负担,提高人口素质。

【关键词】 地中海贫血; 毛细管血红蛋白电泳; 地贫基因诊断
[中图分类号]R173 [文献标识码]A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2019.03.035

地中海贫血是人类最常见的遗传性隐性单基因疾病,由于某一种或几种珠蛋白肽链合成障碍,以致珠蛋白肽链合成失衡而导致的溶血性贫血。全世界有近 2 亿的地贫基因携带者,我国主要集中在南方地区^[1],福建地区地贫基因携带率为 4.4%^[2]。此病目前无法治愈,而婚前和产前地贫筛查和诊断是预防该病的重要措施。本研究对本院 2017 年 2 月—2018 年 2 月共 8 500 例产检人群的地中海贫血筛查和基因诊断结果进行分析,现报道如下。

一、对象与方法

1.研究对象:2017 年 2 月—2018 年 2 月在本院就诊的福州籍产前检查夫妇共 8500 对。如夫妇双方有任一单方的血常规初筛呈阳性,则双方均进行血红蛋白成分检测;如夫妇双方血红蛋白成分检测均有异常,则双方均进行地中海贫血基因检测,任一单方异常则不需要进行基因检测。

2.方法:(1)标本采集:在知情同意基础上一次性采集静脉血各 3 管,每管 2 ml,放入 EDTA-K2 抗凝管中,做好标识。用于血常规及后续可能进行的血红蛋白电泳检测和地贫基因检测。(2)血常规初步筛查:采用迈瑞 BC-6900 血细胞自动计数仪测定。筛查阳性标准为平均红细胞容积(MCV)<80 fl,平均红细胞血红蛋白含量(MCH)<27 pg。(3)血红蛋白电泳:采用法国 SebiaCapillarys 全自动毛细管电泳仪及配套试剂和质控品。将血常规初筛阳性标本进行血红蛋白成分测定(全血标本)。诊断标准:正常成人男女参考值 HbA₂ 为 2.5%~3.5%,HbF<2%,且未出现异常血红蛋白条带。如出现 HbA₂<2.5%判断为 α 地中海贫血表型阳性;如出现 HbA₂>3.5%或 HbF>2.0%,则判断为 β 地中海贫血表型阳性;若出现 HbS、HbJ、HbD 等区带为其他血红蛋白病。(4)基因诊断:对于血红蛋白电泳筛查表型阳性标本(全血标本)进行地贫基

因诊断,我室采用 HEMA9600 扩增仪、FYY-3 杂交仪及深圳亚能生物有限公司三合一诊断试剂。采用反向斑点杂交技术 RDB-PCR 检测 3 种常见的缺失型 α -地贫:-SEA、- α 3.7、- α 4.2;3 种常见的非缺失型 α -地贫(α CS α 、 α QS α 、 α WS α)及 β -地贫基因常见 17 种点突变:CD41-42(-TTCT)、IVS-II-654(C $\rightarrow$ T)、-29(A $\rightarrow$ G)、-28(A $\rightarrow$ G)、CD71-72(+A)、CD17(A $\rightarrow$ T)、CD43(G $\rightarrow$ T)、CD26(GAG $\rightarrow$ AAG)、CD27/28(+C)、CD31(-C)、-32(C $\rightarrow$ A)、-30(T $\rightarrow$ C)、CD14-15(+G)、IVS-I-1(G $\rightarrow$ A、G $\rightarrow$ T)、IVS-I-5(G $\rightarrow$ C)、Int(ATG $\rightarrow$ AGG)、CAP(A $\rightarrow$ C)^[3]。

二、结果

1.地贫筛查表型阳性结果:在送检的 8500 例标本中,血常规初筛阳性者 1955 例,阳性率为 23%。对其中 1955 例初筛阳性者进行毛细管血红蛋白电泳分析,检出地中海贫血表型阳性者 997 例,阳性率为 51%。详见表 1。

表 1 1955 例地中海贫血血红蛋白筛查结果		
类别	例数(n)	阳性率(%)
α 地贫表型阳性	547	28
β 地贫表型阳性	450	23
合计	997	51

2.基因诊断结果:共 997 例地贫表型阳性者接受基因诊断,确诊为地中海贫血者 393 例,占总受检人数 4.62%。其中 α 地中海贫血 238 例,占 2.8%,以基因型-SEA/ $\alpha\alpha$ 为主; β 地中海贫血 155 例,占 1.82%,以 CD41-42 基因和 IVS-II-654 基因为主,合计地贫阳性率为 4.62%。详见表 2、表 3。

3.血液学筛查结果:对产前检查的孕妇及其丈夫进行血液学检查,结果表明,MCHH、Hb、MCV、RBC 在 α 、 β 两者之间差异无统计学意义($P>0.05$);血红蛋白 A₂ 在 α 、 β 两者之间差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 2 238 例 α 地贫突变基因分布

突变基因型	例数(n)	基因型构成比(%)
--SEA/αα	174	73.11
-α ^{3.7} /αα	36	15.13
-α ^{4.2} /αα	18	7.56
-α ^{WS} /αα	2	0.84
-α ^{QS} /αα	4	1.68
-α ^{CS} /αα	3	1.26
-α ^{3.7} /--SEA	1	0.42
合计	238	100

表 3 155 例 β 地贫突变基因分布

突变基因型	例数(n)	基因型构成比(%)
IVS-II-654(C→T)	71	45.81
CD41-42(-TTCT)	44	28.39
CD17(A→T)	18	11.61
-28(A→G)	12	7.74
CD26(GAG→AAG)	5	3.23
CD71-72(+A)	2	1.29
CD43(G→T)	2	1.29
-29(A→G)	1	0.65
合计	155	100

讨论 地中海贫血症是最常见的常染色体隐性遗传性血红蛋白病,携带相同地中海贫血基因型的夫妇其子女罹患中型至重型地中海贫血症的风险较高^[4]。它是由于血红蛋白珠蛋白肽链基因的缺失或突变,导致珠蛋白肽链合成受到抑制或失衡,引起无效造血和溶血性贫血。

地中海贫血症主要分为 α 地中海贫血和 β 地中海贫血两大类^[5]。α 地中海贫血在临床上分为静止型、标准型、HbH 病和 HbBart's 胎儿水肿综合征 4 种类型。静止型和标准型可无临床症状或轻微的血液学改变,但按照孟德尔遗传规律,可能孕育重型地贫的胎儿;HbH 病有轻中度贫血、肝脾肿大、黄疸等,还有一些非缺失型 HbH 病和突变型 α 地贫纯合子患儿贫血严重需输血治疗;HbBart's 水肿胎常于妊娠晚期或产后数小时死亡。β 地中海贫血具有高度遗传异质性,临床上分为轻型、中间型、重型 3 种。一部分轻型 β 地贫患者无临床症状,但有可能遗传给下一代。部分中间型地贫和重型地贫患儿临床症状严重,必须依靠长期输血以维持生命,对社会和家庭都将带来沉重的经济和精神上的负担^[6]。

福建省地处我国东南沿海,近邻广东、江西、广西高发地,从地域上分析可能存在高携带率的风险。本文研究数据显示福州地区地贫基因携带率为 5.11%,α 地中海贫血 238 例,占总携带率的 2.8%,其中共发现 7 种 α 地贫基因型,以东南亚

缺失型-SEA/αα 为主,占基因型构成比 73.11%;β 地中海贫血 155 例,占总携带率的 1.82%,其中共发现 8 种 β 地贫基因型,以 CD41-42 和 IVS-II-654 基因为主,占基因型构成比 74.2%。福州地区人群地贫基因携带率较高,基因突变种类较多。本次研究证实本地区为福建地区地中海贫血高发区。因此,对血常规检测阳性患者,必须进行地中海贫血基因诊断。外周血检测中的 RBC、MCV、MCH、HbA2 等可以反映地贫基因型与表型之间的关系。MCV<80 fl 者,3/4 者为缺铁性贫血和地中海,这一指标筛查为中间型、轻型地贫的首选指标。对产前检查的孕妇及其丈夫进行血液学检查,结果表明,MCH、Hb、MCV、RBC 在 α、β 两者之间差异无统计学意义($P>0.05$),血红蛋白 A2 在 α、β 两者之间差异具有统计学意义($P<0.05$)。当父母均为同型地中海贫血携带者时,就有可能生出中间型或重型地中海贫血的患儿,且在每胎之间的机会均等。我省在产前系统筛查和基因诊断上其程序如下,先筛查父母双方,当确定父母双方为地贫携带者后,再进行胎儿的检测。通过这一程序的进行,可减少这类患儿的出生,达到优生优育的目的,减轻了个人及社会的负担,提高了人口整体素质。

目前地中海贫血的治疗除了造血干细胞移植之外尚无有效的根治方法,由于该病目前尚无有效的治疗方法,因而在产检人群中进行地贫常规筛查,并对夫妇为同型地贫基因携带者进行产前诊断是防止重型地贫儿出生的有效措施。地中海贫血中重型 α-地中海贫血多为 Hb Bart's 水肿胎及重型 β-地中海贫血须终生输血,而中间型 α-地中海贫血或 β-地中海贫血多无劳动能力或劳动能力下降。因此,对地中海贫血的三级防控是最为有效的积极措施。本研究明确本地区地中海贫血基因的分布情况,为开展产前诊断、遗传咨询提供理论依据,对加强本地区育龄人群的地中海贫血筛查、产前诊断和遗传咨询工作显得尤为重要。

参 考 文 献

[1] 张俊武. 血红蛋白与血红蛋白病[M]. 南宁: 广西科学技术出版社, 2003: 204-216.

[2] 徐两蒲, 黄海龙, 王燕, 等. 福建省籍各地市人群地中海贫血的分子流行病学研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2013, 30(4): 403-406.

[3] 许伟华, 刘冬霞, 龙辉, 等. 毛细管电泳血红蛋白 A2 增高对诊断 β-珠蛋白生成障碍性贫血符合率分析及应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(4): 458-460.

[4] 叶宇华, 张倩倩, 钟建美, 等. 人类珠蛋白相关基因上游开放阅读框的变异分析[J]. 遗传, 2017, 39(3): 232-240.

[5] 毕莹, 蒲昭质. 地中海贫血不同基因型血常规参数 MCV、MCH、RDW 及 HB 的差异研究[J]. 贵州医药, 2016, 40(4): 370-372.

[6] 戴庆福, 李晓璐, 玉霞, 等. 中国福建省龙岩地区地中海贫血基因突变类型的分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(2): 498-502.

表 4 血液学筛查结果($\bar{x}\pm s$)

	RBC(T/L)	Hb(g/L)	MCV(fl)	MCH(pg)	HbA2(%)
α 地贫	5.36±0.49	90.26±4.82	75.28±5.14	21.96±7.48	3.36±0.45
β 地贫	5.32±0.42	88.56±9.85	72.58±6.26	20.69±8.45	8.79±1.25