

6 000 对新婚夫妇非缺失型 α -地中海贫血检测结果分析*

黄忠¹, 张新华², 阮丽明³, 颜秀梅¹, 杨洁¹, 陈甫溢¹, 谢克宁¹, 商昌英¹, 谢雪金¹, 卢相彩¹ (1. 广西壮族自治区横县计划生育服务站 530300; 2. 解放军 303 医院血液科, 广西 530021; 3. 广西壮族自治区南宁市计划生育服务中心 530022)

【摘要】 目的 报道 6 000 对新婚夫妇非缺失型 α -地中海贫血(非缺失型型- α 地贫)检测结果, 了解其基因携带率及分布特征。方法 组织受检对象抽取静脉血, 以平均红细胞体积(MCV)小于 79 fL 为地中海贫血(下称地贫)表型阳性指标, 对其中 2 891 例表型阳性和 2 746 例表型阴性样品进行非缺失型 α -地贫基因分析。结果 6 000 对筛查对象检出非缺失型 α -地贫 257 例, 非缺失型 α -地贫基因携带率为 2. 14%(257/12 000)。临床常见 3 种非缺失型 α -地贫依次为异常血红蛋白 CS(HbCS)1. 16%(139/12 000)、异常血红蛋白 WS(HbWS)0. 83%(100/12 000)、异常血红蛋白 QS(HbQS)0. 15%(18/12 000)。结论 本地区为 α -地贫高发区, 应将 a 基因分析列入筛查项目, 为降低中间型遗传性溶血性贫血胎儿出生, 制定干预方案提供科学依据。

【关键词】 缺失型 α -地中海贫血; 基因携带率; 新婚夫妇

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2011. 12. 001 文章标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)12-1409-02

The result analysis on 6 000 pairs of couples with non-deletion α -thalassemia* HUANG Zhong¹, ZHANG Xin-hua², RUAN Li-ming³, YAN Xiu-mei¹, YANG Jie¹, CHEN Fu-yi¹, XIE Ke-ning¹, SHANG Chang-ying¹, XIE Xue-jin¹, LU Xiang-cai¹ (1. Family Planning Service Station of Heng County, Gungxi 530300; 2. Department of Hematology, No. 303 Hospital of PLA, 530021, China; 3. Family Planning Service Centre of Nanning City, 530022, China)

【Abstract】 Objective To report the test result of 6 000 pairs of couples with non-deletion α -thalassemia, and to understand the genes carrying rate and distribution characteristics. Methods The venous blood was sampled to detect the mean corpuscular volume(MCV), and the MCV < 79 fL was taken as the positive indicator of thalassemia phenotype, then we analyzed the non-deletion α -thalassemia gene of 2 891 positive cases and 2 746 negative cases. Results There were 257 cases of 6 000 pairs of couples detected non-deletion α -thalassemia, non-deletion α -thalassemia gene carrying rate was 2. 14% (257/12 000). 3 common non-clinical deletion α -thalassemia were HbCS 1. 16% (139/12 000), HbWS 0. 83% (100/12 000), HbQS 0. 15% (18/12 000). Conclusion The area is high incidence of α -thalassemia, a genetic analysis should be included in screening programs to reduce the birth rate of intermediate HbH disease fetus, and to provide the scientific basis for developing intervention programs.

【Key words】 deletion α -thalassemia deletion; gene carrying rate; newlyweds

α -地中海贫血(α -地贫)是我国南方最常见危害最严重的遗传病之一, 主要有缺失型和非缺失型两大类。本调查以广西地贫干预农村示范点——横县育龄人群为调查对象, 旨在掌握本地区育龄人群中非缺失型 α -地贫的基因携带率、基因型分布等资料, 为制定可行有效的地贫干预方案提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 1~12 月横县户籍新婚夫妇(含一方户籍在横县者)以及符合生育政策生育 2 个孩子的夫妇 6 000 对, 年龄 20~46 岁。

1.2 方法 组织受检夫妇现场详细登记并抽取静脉血 3 mL, 乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝, 以日本 MEDK-6318K 型全自动血细胞分析仪进行血细胞分析, 以法国 Sebia 全自动电泳仪进行血红蛋白分析(由横县与南宁市计生服务中心共同完

成)。夫妇双方或一方血细胞分析显示为地贫表型阳性[平均红细胞体积(MCV)小于 79 fL 和/或平均红细胞血红蛋白含量(MCH)小于 27 pg]^[1]的标本另进行非缺失型 α 地贫基因分析。3 种非缺失型 α 地贫基因[异常血红蛋白 CS(HbCS)、异常血红蛋白 QS(HbQS)、异常血红蛋白 WS(HbWS)]分析采用反向斑点杂交技术, 采用深圳益生堂生物企业有限公司生产的全血基因组提取试剂盒和基因诊断试剂盒检测(由解放军 303 医院血液科实验室完成)^[2]。诊断按《血液病诊断及疗效标准》^[3]中地贫诊断标准确定。

1.3 统计学方法 调查表和检测结果经核实整理后, 建立数据库, 采用 SPSS13.0 统计软件对检测数据进行分析。

2 结果

在 12 000 例筛查对象中检出表型阳性 2 891 例, 阳性检出

* 基金项目: 国家科技部支撑计划(2006BAI05A02)。

率 24.09% (2 891/12 000)。在表型阳性组中有 2 891 例做了 α 基因分析, 检出 3 种非缺失型 α 地贫基因 208 例 (1.73%), 其中 $\alpha^{CS} \alpha / 104$ 例、 $\alpha^{WS} \alpha / 43$ 例、 $\alpha^{QS} \alpha / 17$ 例、 $\alpha^{CS} \alpha / -SE_{\alpha} 2$ 例、 $\alpha^{WS} \alpha / -SE_{\alpha} 9$ 例、 $\alpha^{CS} \alpha / -\alpha^{3.7} 3$ 例、 $\alpha^{CS} \alpha / -\alpha^{4.2} 3$ 例、 $\alpha^{WS} \alpha / -\alpha^{3.7} 9$ 例、 $\alpha^{WS} \alpha / -\alpha^{4.2} 4$ 例、 $(\alpha^{CS} \alpha + \beta) 2$ 例、 $(\alpha^{WS} \alpha + \beta) 8$ 例、 $(\alpha^{QS} \alpha + \beta) 1$ 例、 $(\alpha^{WS} \alpha + \text{异常 Hb}) 3$ 例; 在表型阴性组中有 2 746 例做了 α 基因分析, 检出 3 种非缺失型 α 地贫基因 49 例 (0.41%, 49/12 000), 其中 $\alpha^{CS} \alpha / 24$ 例、 $\alpha^{WS} \alpha / 23$ 例、 $\alpha^{CS} \alpha / -\alpha^{3.7} 1$ 例、 $\alpha^{WS} \alpha / -\alpha^{3.7} 1$ 例; 由此推算出横县育龄人群中非缺失型 α 地贫基因携带率为 2.14% (257/12 000)。筛查阴性是指检查后未携带 3 种常见非缺失型 α 地贫基因者。临床常见 3 种非缺失型 α 地贫的发生情况见表 1。

表 1 6 000 对新婚夫妇临床常见 3 种非缺失型 α 地贫的发生情况

临床类型	n	发生率 (%)	构成比 (%)
HbCS	139	1.16	54.08
HbWS	100	0.83	38.91
HbQS	18	0.15	7.01
合计	257	2.14	100.00

3 讨 论

非缺失型 α 地中海贫血是由于 α 基因点突变、核苷酸缺失或插入而引起 (以 α^T 表示累及的基因), 至目前共有 40 种非缺失型 α 地中海贫血被报道 (东南亚和中国南方最常见的为 HbCS)。本调查显示, 在 12 000 例筛查对象中检出地贫表型阳性 2891 例, 阳性检出率 24.09%, 与本地区九十年代的 20.44%^[4]。比有上升趋势。检出非缺失型 α 地贫 257 例, 非缺失型 α 地贫基因检出率 2.14%, 略低于南宁市的 2.44%^[5]。表型阴性组中非缺失型 α 地贫基因检出率为 0.41%, 表明非缺失型 α 地贫较多存在于血液学筛查表型阴性人群中, 而以往研究一般忽略表型阴性人群, 此次调查因表型阴性人群未能列入重点干预对象而很少进行基因分析, 以致非缺失型 α 地贫检出率偏低, 也为非缺失型中间型 HbH 病 ($-SE_{\alpha} / \alpha^T \alpha$) 患儿出生埋下隐患。夫妻双方中一方携带东南亚缺失型基因 ($-SE_{\alpha} /$), 另一方携带一个非缺失型 α 地贫基因 (基因型为 $\alpha^{CS} \alpha / \alpha^{QS} \alpha / \alpha^{WS} \alpha /$), 他们的子女有 25% 的机率是血红蛋白 H 病 ($-SE_{\alpha} / \alpha^T \alpha$)。由于非缺失型绝大多数突变位于功能较强的 $\alpha 2$ 基因, 比缺失型导致更严重的 α -珠蛋白链合成减少, 因此非缺失型 ($-SE_{\alpha} / \alpha^T \alpha$) 的临床表现和血液学改变均比缺失型 ($-SE_{\alpha} / -\alpha$) 重, 但 HbWS 的血红蛋白 H 病 ($-SE_{\alpha} / \alpha^{WS} \alpha$) 例外^[3,6]。在我国 α 地贫发病率最高的广西有 45.8~53.3% 的 HbH 病患者携带非缺失型 α 地贫基因^[6-7], 本资料显示我县新婚夫妇非缺失型 HbH 病 ($-SE_{\alpha} / \alpha^T \alpha$) 检出率为 0.09%, β 地

贫复合非缺失型 α 地贫检出率为 0.09%, 因此在 α 地贫高发区准确筛查出非缺失型 α 地贫基因, 对预防非缺失型 α 地贫胎儿 ($-SE_{\alpha} / \alpha^T \alpha$) 出生非常有价值。可推行夫妻一方被确诊为标准型 α 地贫时另一方同时做 α 地贫基因检测的做法, 这在制定 α 地贫的预防方案时要引起高度重视。

本资料显示, 临床 3 种常见非缺失型 α 地贫依次为 HbCS 54.08%、HbWS 38.91%、HbQS 7.01%, 符合我国南方非缺失型 α 地贫的人群分布特点^[8]。HbCS 是我国南方最常见的非缺失型 α 地贫, 而 HbCS、HbQS 和 HbWS 因其不稳定性在常规的血红蛋白电泳分析中较难准确检出^[8-10], 大多只能通过基因分析确诊, 更为遗憾的是表型阴性对象未能全部做基因分析, 因此较为全面的基因分析是地贫检出率准确性提高的保证。

参考文献

- [1] Old J, Traeger-Synodinos J, Galanello R, et al. Prevention of Thalassaemias and other Haemoglobin Disorders (Volume 2) [M]. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation, 2005: 290.
- [2] 张新华, 周艳洁, 罗瑞贵, 等. 南宁育龄人群 β 地中海贫血筛查及血红蛋白 A2 截断值的确定 [J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(1): 53-55.
- [3] 张之南, 沈梯. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 29.
- [4] 白鹰, 龙桂芳, 黎家小, 等. 253 对拟婚青年地中海贫血筛查研究 [J]. 中国计划生育学杂志, 1997, 5(6): 350-351.
- [5] 周艳洁, 阮丽明, 何桂琼, 等. 全自动琼脂糖凝胶电泳检测地中海贫血 7500 例结果分析 [J]. 中国计划生育学杂志, 2007, 6(16): 355-357.
- [6] 赵永忠, 徐湘民, 徐铃, 等. 非缺失型 α 地中海贫血的分子基础 [J]. 中华医学遗传学杂志, 1996, 13(5): 292-295.
- [7] Yin XL, Zhang Xh, Zhou TH, et al. Hemoglobin H disease in Guangxi province, Southern China: clinical review of 357 patients [J]. Acta Haematol, 2010, 124(2): 86-91.
- [8] 段山, 李洪义, 陈争, 等. 中国南方 α -地中海贫血基因突变型研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2003, 11(1): 54-60.
- [9] 陈萍, 龙桂芳, 林伟雄, 等. 广西地区纯合子地贫 Constant Spring 的研究 [J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(4): 205-206.
- [10] 孙曼娜, 熊符, 张新华, 等. 血红蛋白 Constant Spring 的表型与基因型分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(5): 481-483.

(收稿日期: 2011-01-24)

