

$\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血的发生率及基因检测

刘宁毅(广西壮族自治区钦州市第二人民医院检验科 535000)

【摘要】 目的 研究广西钦州地区人群的 $\alpha\beta$ 复合珠蛋白生成障碍性贫血的发生率及基因检测,以了解其检出情况及基因分布状况。**方法** 应用单管多重聚合酶链反应(PCR)技术进行常见 3 种 α 缺失型基因检测以及反向点杂交法检测中国人常见的 17 种位点 β -珠蛋白生成障碍性贫血(简称 β 地贫)。**结果** 250 例 β -地贫杂合子中有 39 例复合缺失型 α -珠蛋白生成障碍性贫血(α 地贫),占 15.60%。其中 β -地贫杂合子合并($-\text{SEA}/\alpha\alpha$) α 地贫 24 例(9.6%);合并($-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$) α 地贫 10 例(4%),合并($-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$) α 地贫 4 例(1.6%),合并($-\text{SEA}/-\alpha^{4.2}$) α 地贫 1 例(0.4%)。检出 39 例 β -地贫基因突变类型共有 8 种,分别为 41-42(TCTT)、TATAbox 28(A→G)、CD17(A→T)、IVS II 654(C→T)、CD71-72(+A)、 β E(G→A)、CD43(G→T)及 IVS1-1(G→T)。**结论** 采用 PCR 技术可以有效减少 $\alpha\beta$ 复合珠蛋白生成障碍性贫血漏检的可能,对杜绝重珠蛋白生成障碍性贫血儿童的出生和提高人口素质具有重要的意义。

【关键词】 珠蛋白生成障碍性贫血; α -珠蛋白生成障碍性贫血; β -珠蛋白生成障碍性贫血; 基因诊断

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.07.022 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)07-0812-02

Incidence and genetic test of $\alpha\beta$ -thalassemia LIU Ning-yi (The Second People's Hospital of Qinzhou, Qinzhou, Guangxi 535000, China)

【Abstract】 Objective This study was aimed to investigate the incidence and genetic test of $\alpha\beta$ -thalassemia in Qinzhou area to understand their detection and gene distribution. **Methods** Three common deletions of α -thalassemia were detected by using gapPCR and 17 β -thalassemia mutation was detected by reverse dot blot (RDB). **Results** The results indicated that 39 cases from the 250 β -thalassemia traits were found to be the compound heterozygosity for β -thalassemia and α -thalassemia with 15.6% detection rate. There were 8 different types of gene defects. There were 24 cases (9.6%) of β -thalassemia heterozygote combining α -thalassemia-gene ($-\text{SEA}/\alpha\alpha$), 10 cases (4%) combining with α -thalassemia-gene ($-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$), including 4 cases (1.6%) ($-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$), and 1 case (0.4%) combining with HbH gene ($-\text{SEA}/-\alpha^{4.2}$). In the 39 heterozygotes, 8 types mutation were as follow: 41-42(TCTT), TATAbox 28(A→G), CD17(A→T), IVS II 654(C→T), CD71-72(+A), β E(G→A), CD43(G→T) and IVS1-1(G→T). **Conclusion** It is concluded that the incidence of β -thalassemia heterozygotes combining with deletional α -thalassemia is frequent in Qinzhou city. The hematological analysis can not give specificity for diagnosing these dual heterozygotes. GapPCR as a routine method for thalassemia screening has the advantages in reducing the possibility of failing to detect the $\alpha\beta$ -thalassemia. It is more useful to prevent severe thalassemia on the birth of children, and to improve the quality of the population is of great significance.

【Key words】 thalassemia; α -thalassemia; β -thalassemia; gene diagnosis

珠蛋白生成障碍性贫血(简称地贫)是一种由于人体遗传的珠蛋白基因缺失或突变,造成血红蛋白的一种或一种以上的珠蛋白肽链缺或不足所致的贫血,属常染色体遗传病,目前已成为我国常见的遗传性血液病之一,在南方地区较常见,主要分为 α 、 β 地贫 2 种。地贫在广西各地区都有较高的发生率,其中 α -地贫发生率为 6.46%~19.58%, β -地贫为 2.73%~11.24%^[1-2]。 α -地贫杂合子和 β -地贫杂合子婚配的概率相当大,有可能生育 $\alpha\beta$ 复合地贫患儿。而这类患者和 α/β -地贫携带者婚配都有机会生育重型地贫患儿。因此,此类双重杂合子的准确检出,对于做好优生优育及产前诊断尤为重要。

1 资料与方法

1.1 检测对象 2009 年 7 月至 2011 年 6 月在本院就诊 1 380 例患者,包括到本院就诊的孕前、产前、孕妇婚检及体检患者,共检出 β -地贫杂合子 250 例,年龄 1 d 至 70 岁。

1.2 标本采集和制备 抽取受检者枸橼酸钠抗凝外周血 2

mL,用全血 DNA 快速提取人基因组 DNA,按试剂由亚能公司提供说明进行操作。

1.3 方法 用 PCR 法检测 α -地贫基因,诊断 3 种常见缺失型 α -地贫($-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 和 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$),试剂由亚能公司提供; β -地贫用反向点杂交法检测 17 种常见位点 β -地贫,试剂由深圳益生堂生物公司提供。

2 结果

在用反向点杂交检测出的 250 例 β -地贫杂合子中,发现 39 例 $\alpha\beta$ 复合地贫,占 15.6%。其中 β -地贫杂合子合并($-\text{SEA}/\alpha\alpha$) α 地贫 24 例(9.6%);合并($-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$) α 地贫 10 例(4%),合并($-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$) α 地贫 4 例(1.6%),合并($-\text{SEA}/-\alpha^{4.2}$) α 地贫 1 例(0.4%),共检出 8 种 β 复合 α -地贫,分别为 41-42(TCTT)、TATAbox 28(A→G)、CD17(A→T)、IVS II 654(C→T)、CD71-72(+A)、 β E(G→A)、CD43(G→T)及 IVS1-1(G→T)。见表 1、2。

表 1 250 例 β-地贫的基因类型和构成

基因突变类型	<i>n</i>	构成比(%)
CD41-42	102	40. 8
CD17	81	32. 4
—28	18	7. 2
IVS-II-654	15	6. 0
βEN	11	4. 4
IVS	4	1. 6
CD71-72	4	1. 6
CD43	1	0. 4
双重杂合子	14	5. 6
合计	250	100. 0

表 2 39 例 αβ 复合型地贫复基因类型及构成

基因型	<i>n</i>	$--SEA/\alpha\alpha$	$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	$-\alpha^{4.2}/-\alpha\alpha$	$--SEA/-\alpha^{4.2}$
CD41-42	18	8	8	2	0
CD17	10	5	2	2	1
—28	5	5	0	0	0
IVS-II-654	2	2	0	0	0
βEN	1	1	0	0	0
IVS	1	1	0	0	0
CD71-72	1	1	0	0	0
CD43	1	1	0	0	0
合计	39	24	10	4	1

3 讨 论

临床上以 α、β-地贫是最主要的地贫类型,也是南方地区高发的单基因遗传性血液病,患者可呈现不同程度的贫血^[3]。β-地贫发生的分子基础主要是因为 β 珠蛋白基因发生了点突变。在我国南方以 41-42(TCTT)、CD17(A→T)、TATAbox 28(A→G)、IVS II 654(C→T)、CD71-72(+A)最为常见。在本研究检出的 250 例 β-地贫杂合子中上述 5 种突变类型占 92. 31%,与以往的报道相符^[4-5]。α-地贫发生的分子基础主要 α 珠蛋白基因缺失为主,主要有 $--SEA/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 和 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 三种。本研究表明,250 例 β-地贫中有 39 例(15. 6%)复合 α-地贫基因,β-地贫主要复合东南亚地贫基因型($--SEA/\alpha\alpha$)为主(占 61. 5%);共检出 8 种 β-地贫基因型,以 β41-42(TCTT/βA/ $--SEA/\alpha\alpha$ 、βCD17(A→T)/βA/ $--SEA/\alpha\alpha$ 、βTATAbox 28(A→G)/βA/ $--SEA/\alpha\alpha$ 、βIVS II 654(C→T)/βA/ $--SEA/\alpha\alpha$ 为主。

其检出率 15. 6%(39/250)与蔡稔等^[6]报道的柳州市为 18. 0%(16/89)相似,说明 αβ 复合型地贫在本地区的发生率高。

由于 αβ 复合型地贫患者可能同时存在 α、β 珠蛋白基因,导致其 α 和 β 珠蛋白链合成均相应减少,这使得 α 和 β 珠蛋白的失衡状态有所改善,相应的临床症状减轻。这类双重杂合子虽本身没有严重的临床表型,因而很容易被忽略。但无论是与 α-地贫或者 β-地贫杂合子个体婚配,均有可能生育重型地贫患儿,即胎儿水肿征或中、重度 β-地贫^[7]。另外,本研究发现 1 例少见的 β-地贫复合 HbH 病 CD17(A→T)复合 $--SEA/-\alpha^{4.2}$,出现 3 种基因型同存现象。这类地贫不仅有 β 基因的缺陷,而且又有 α 基因的缺失,也使得 α 和 β 珠蛋白的失衡状态有所改善,相应的临床症状减轻,表现为中间型地贫^[8]。常常表现为 β 地贫的特征,如果不作基因诊断,往往会掩盖 α 地贫的存在而造成误诊、漏诊。在广西这个高发区,由于地贫携带者很多,因此他们的婚配率也很高,也就是很有可能生育出重型地贫患儿,给家庭、社会带来沉重的负担。因此提高 αβ 复合型地贫检出率对优生优育及产前诊断都有重要意义。

参考文献

[1] 韦莹慧,韦建华. 桂西南地区贫血儿童地中海贫血筛查及基因分析[J]. 中国妇幼保健,2010,25(19):2740-2742.

[2] 赵玉林,陈智,杨侃. 桂林市婚检人群 β 地中海贫血筛查结果分析[J]. 广西预防医学,2005,11(6):372-373.

[3] 覃日吉,范微,李建新. 广西柳江县婚检人群珠蛋白生成障碍性贫血发病率调查[J]. 检验医学与临床,2011,8(23):2907-2908.

[4] 郭华,蓝慧娟,熊礼宽. 珠蛋白生成障碍性贫血基因检测技术的研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(10):1090-1092.

[5] Zeng YT, Huang SZ. Disorders of haemoglobin in China [J]. J Med Genet,1987,24(6):578-583.

[6] 蔡稔,李莉艳,梁昕,等. 柳州市城镇人群 α 和 β 地中海贫血的发生率调查和基因型鉴定[J]. 中华流行病学杂志,2002,23(4):281-284.

[7] 莫建坤,区小冰,黎永新. β-地中海贫血患者与父母地中海贫血基因检测结果分析[J]. 广东医学,2006,27(7):1001.

[8] 徐葵,曾瑞萍. 对 142 例 β 地中海贫血基因携带者进行缺失型 α 地中海贫血 1 基因分析[J]. 中华血液学杂志,1999,20(3):206-207.

(收稿日期:2012-09-17 修回日期:2012-12-18)

(上接第 811 页)

变相关性研究[J]. 临床合理用药杂志,2012,5(5):12-14.

[6] 杨洋,高颖. 冠心病患者尿酸,同型半胱氨酸,C-反应蛋白联合检测分析[J]. 中国社区医师:医学专业,2012,14(1):273-274.

[7] 侯湘岭,陈伟,王伟红,等. 血清尿酸与冠状动脉病变程度的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志,2010,25(2):121-124.

[8] 李国静,余良芳,罗春华,等. 182 例冠心病患者血小板检测结果分析[J]. 陕西医学杂志,2010,39(8):1065-1067.

[9] 张润香,王卫. 尿酸对血小板功能的影响及药物干预研究[J]. 江西医学院学报,2005,45(5):85-86.

[10] 钟伟文,洪树辉. 血尿酸与冠心病的相关性及对血小板聚集功能的影响[J]. 中国临床实用医学,2010,4(5):71-72.

(收稿日期:2012-09-19 修回日期:2012-12-23)