

珠蛋白生成障碍性贫血的预防策略及问题*

付春云, 陈少科 综述, 张 强, 唐燕青, 郑陈光[△] 审校(广西壮族自治区妇幼保健院
遗传代谢中心实验室, 南宁 530003)

【关键词】 珠蛋白生成障碍性贫血; 预防; 问题

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2014. 19. 051 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)19-2756-02

珠蛋白生成障碍性贫血(简称地贫)是一类由于珠蛋白基因缺陷使血红蛋白(Hb)中的珠蛋白肽链有一种或几种合成减少或不能合成的遗传性溶血性疾病,呈常染色体隐性遗传^[1]。地贫常见于东南亚(SEA)、地中海地区和非洲地区。然而地贫在这些地方的流行情况却有很大的差异。例如在东南亚地区, α 地贫在香港的发病率为 4.6%,而在老挝和泰国却高达 30%~40%。此外地贫突变的基因分布也具有地理差异^[1],在中国南部及东南亚大部分地区 α -SEA 突变基因携带率要高于 α -3.7 和 α -4.2。而在地中海和非洲地区,情况刚好相反。某些地贫 Hb 也在东南亚等地普遍流行,最常见的为 Hb E,占泰国北部人口的 50%以上。在这些地区 α -SEA、单个 α 珠蛋白基因缺失、 β 地贫突变及 Hb E 这些突变基因的高发生率及相互作用导致了疾病临床表现复杂多样^[2]。根据临床症状的严重程度不同可以分为静止型地贫、轻型地贫、中间型及重型地贫。静止型和轻型地贫无需特殊治疗,对于中、重型地贫,除了输血之外,国内外尚无有效的治疗方法,重点在于预防^[3-4]。全球人口流动性增大意味着没有一个国家能够保证免受地贫危害。由于基因突变的复杂性需要建立完善的诊断、筛查计划和咨询服务,以达到最优的疾病预防和控制效果^[5-6]。本文就目前地贫的预防策略及面临的问题做一综述。

1 地贫预防策略

1.1 新生儿筛查 筛查是对遗传病常见有效的预防方法。地贫新生儿筛查的主要目的是为检测该个体是否从小就携带有某种地贫的突变基因,有利于人们预测疾病进展、危害^[7]。同时也有助于对疾病早期症状进行识别、干预及预防性治疗,从而减少地贫对患者的危害^[8]。但新生儿筛查也有很多商榷的地方,如重型 α 地贫(Bart's)一般在胎内或出生后几分钟就已死亡,尽管新生儿筛查能在患儿症状明显之前检出重型 β 地贫,但目前却没有文献报道早期干预会对疾病的长期预后有影响。同样作为本身预后良性的中间型 α 或 β 地贫,目前也缺乏充足的数据表明筛查对中间型地贫的作用效果^[9]。

1.2 婚前检查 对未婚成人进行大规模的地贫筛查目前在我国尚未实现。在中东的一些地贫高发国家,此政策自 2000 年便开始实行,这使得新生儿重型地贫阳性率显著降低^[10]。目前很多国家地区,包括中国香港也在尝试着实行该政策。然而婚前检测同样面临着一些问题,如人口大规模普查所产生的巨大费用、筛查信息的后续储存和摄取。此外,婚前筛查所引起的如有关隐私、歧视等社会和伦理问题也是需要考虑的。

1.3 孕前检查 孕前地贫检测因能为准备生育小孩的准父母提供遗传咨询、产前检测和替代生育选择提供参考而被广泛应

用。对准父母进行孕前检测可以有充足的时间对其地贫突变基因进行分析诊断,对其生育后代可能出现的地贫类型及概率进行预测。在一些因宗教信仰或法律道德因素而不能采取终止妊娠的国家和地区,孕前检查结果预测生育后代有高概率发生严重地贫的准父母,可以通过与捐赠的精子或卵子替代结合、植入前基因诊断、儿童领养等其方式来避免严重地贫胎儿的出生。

1.4 产前筛查 产前筛查是构成基础卫生保健的重要组成部分。地贫产前筛查可以为妇女妊娠重型地贫胎儿提供很好的诊断机会^[11-12]。通常先对孕妇进行血常规检测,对于红细胞平均体积(MCV)及 Hb 偏低的疑诊患者进行 Hb 检测进而大致判断地贫类型,最后进行地贫基因检测确诊其基因类型,对于新型或罕见型地贫还需进行多重连接探针扩增检测(ML-PA)及 α 或 β 珠蛋白基因测序。当孕妇诊断为地贫时,其配偶也需进行地贫检测,如果夫妇双方为同一类型地贫时则胎儿患重型地贫的风险增高。此时对孕妇羊水检测以明确胎儿珠蛋白基因类型。当妊娠终止可以被父母和当地法律认可的情况下,产前筛查是防止重型地贫患儿产生的有效途径。早期的产前咨询可以为父母的基因筛查分析及后代基因预测提够充裕的时间,以便对重型地贫胎儿进行早期妊娠终止,以减少母亲身体和心理上的损伤^[13]。

2 地贫筛查所面临的问题

2.1 MCV 假阴性 MCV 作为地贫筛查的重要血细胞参数可出现假阴性结果。当红细胞储存过久时由于膜离子泵功能减弱,其细胞会不断膨胀,尤其是在室温储存下。这种 MCV 被掩盖的假阴性现象更容易见于 α 地贫,因为相对于 β 地贫,其 MCV 降低一般没那么明显。对于储存血液平均红细胞血红蛋白含量(MCH)是一个比较稳定的血细胞参数,它已被广泛作为地贫的替代或附加筛查参数^[14-15]。此外导致 MCV 升高的疾病如巨幼细胞性贫血、再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征及肝脏疾病等也可以掩盖潜在的地贫筛查,此时应结合病史、红细胞分布宽度、血细胞涂片形态等进行分析,必要时做地贫基因检测进行诊断。

即使在没有任何干扰情况下,某些地贫基因突变如单个 α 珠蛋白基因缺失其 MCV 也可以表现正常。通常低度珠蛋白链失衡不表现小红细胞表型。另外 MCV 在一些地贫 Hb 病如 Hb S 和 Hb E 时也可以表现正常。对于家庭背景复杂的个体,还应考虑非情缘父子关系导致的 MCV“假阴性”。

2.2 假阴性 Hb 研究 α 地中海表型检测通常依赖于 Hb H 包涵体的体外染色检查,而单个 α 珠蛋白基因缺失导致的珠蛋

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81260093);广西自然科学基金(zcg2575)。

[△] 通讯作者: zhengchenguang2020@sina.com。

白链轻微失衡是无法检测到 Hb H 包涵体^[16]。另外 Hb H 包涵体在一些地贫 Hb 病如 Hb QS、Hb CS 也很少检测到。此外,对于一些 α 和 β -地贫基因均携带的个体,其潜在的 α -地贫,甚至 Hb H 病都可能被伴随 β -地贫所掩盖,这是由于 β 珠蛋白链量同时减少^[17]。

此外,Hb A2 也不能作为所有的 β 地贫筛查^[18]。对于一些静止型 β 地贫及发生在非翻译区的轻型 β 地贫其 Hb A2 水平通常表现正常。当 β 地贫合并 Hb H 病时,其 Hb A2 水平也有所下降,因所产生的有限 α 链优先与 β 链结合形成 Hb A。此外,在临床上更常见的情况是 β 地贫合并缺铁性贫血,其 Hb A2 水平相对于单一 β 地贫也会有所下降,但在大多数情况下其下降水平还是不足以掩盖 β 地贫^[18]。

2.3 假阳性 Hb 红细胞体外活体染色类似于 Hb H 包涵体 这样的颗粒并非都表示 α 地贫,一种 β 珠蛋白链变异体 Hb New York,体外染色后同样呈现包涵体而导致误诊为 α 地贫。Hb A2 水平假性增高同样也会影响 β 地贫的误诊。用高效液相色谱(HPLC)或碱性蛋白电泳法检测出 Hb A2 水平高于 10%时应考虑到与 Hb A2 具有相同出峰时间的 Hb 变异体的存在,而非 β 地贫。在镰刀细胞贫血疾病中,由于 Hb S1d 的影响 Hb A2 水平通常会升高。此外,由于抗反转录病毒药物的影响,Hb A2 水平也会升高,因此在艾滋病高发地区应考虑到这种情况的发生^[19]。

2.4 产前筛查所面临的问题 地贫产前筛查的建立是在识别高风险父母的基础上进一步对胎儿进行检测,但当遇到母亲是地贫携带者而父亲却不能提供地贫检测的情况时就面临着抉择的问题。这种场景在未婚先孕的少女中并不少见。此时,如果不做胎儿地贫检测将面临着生育重型地贫胎儿的风险;如果均做地贫产筛,不仅大大削弱了产前筛查计划的成本效益,还可能对胎儿造成不必要的侵入性损伤。

3 结 论

地贫是常见的遗传病之一,严重危害着广大人民的健康,特别是广西、广东等高发地区。由于人们对其重视程度不足,且目前又无有效的根治方法因而防治的主要措施是进行筛查和加强宣传教育力度,通过对人群进行地贫筛查及指导合理婚配,从而降低其发病率。

参考文献

[1] Martin A, Thompson AA. Thalassemias[J]. *Pediatr Clin North Am*,2013,60(6):1383-1391.
 [2] Xiong F,Lou JW,Wei XF,et al. Analysis of hematological characteristics on the 79 co-inheritance of α -thalassemia and β -thalassemia carriers in Guangxi[J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*,2012,33(10):856-860.
 [3] 徐湘民. 地中海贫血预防控制操作指南[M]. 北京:人民军医出版社,2011:2.
 [4] Canatan D,Aydinok Y,Kılınc Y,et al. National thalassemia prevention campaign;the talotr project[J]. *Turkish J haematology*,2013,30(1):91-92.
 [5] Traeger-Synodinos J,Harteveld CL. Advances in technologies for screening and diagnosis of hemoglobinopathies

[J]. *Biomark Med*,2014,8(1):119-131.
 [6] Xu LP,Huang HL,Wang Y,et al. Molecular epidemiological analysis of α - and β -thalassemia in Fujian province [J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*,2013,30(4):403-406.
 [7] Kemper AR,Knapp AA,Metterville DR,et al. Weighing the evidence for newborn screening for Hemoglobin H disease[J]. *J Pediatr*,2011,158(5):780-783.
 [8] Baxi A,Manila K,Kadhi P,et al. Carrier screening for β thalassemia in pregnant Indian women; experience at a single center in madhya pradesh [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*,2013,29(2):71-74.
 [9] Ip HW,So CC. Diagnosis and prevention of thalassemia [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*,2013,50(6):125-141.
 [10] Zeinalian M,Nobari RF,Moafi A,et al. Two decades of pre-marital screening for beta-thalassemia in central Iran [J]. *J Community Genet*,2013,4(4):517-522.
 [11] Kainimoghaddam Z,Valaei A,Bayat F,et al. Prenatal diagnosis of β -thalassemia in twin pregnancies in Iran[J]. *Arch Iran Med*,2013,16(10):573-575.
 [11] Maruotti GM,Sarno L,Simioli S,et al. Prenatal screening and counseling for genetic disorders[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*,2013,26(2):68-71.
 [13] Cheung MC,Goldberg JD,Kan YW. Prenatal diagnosis of sickle cell anaemia and thalassaemia by analysis of fetal cells in maternal blood[J]. *Nat Genet*,1996,14(3):264-268.
 [14] Karimi M,Rasekhi AR. Efficiency of premarital screening of beta-thalassemia trait using MCH rather than MCV in the population of Fars Province, Iran [J]. *Haematologia (Budap)*,2002,32(2):129-133.
 [15] Ryan K,Bain BJ,Worthington D,et al. Significant haemoglobinopathies:guidelines for screening and diagnosis[J]. *Br J Haematol*,2010,149(1):35-49.
 [16] Chen FE,Ooi C,Ha SY,et al. Genetic and clinical features of hemoglobin H disease in Chinese patients[J]. *N Engl J Med*,2000,343(8):544-550.
 [17] Ma ES,Chan AY,Au WY,et al. Diagnosis of concurrent hemoglobin H disease and heterozygous beta-thalassemia [J]. *Haematologica*,2001,86(4):432-433.
 [18] Verhovsek M,So CC,O'shea T,et al. Is HbA2 level a reliable diagnostic measurement for β -thalassemia trait in People with Iron deficiency[J]. *Am J Hematol*,2012,87(1):114-116.
 [19] Pornprasert S,Sukunthamala K,Leechanachai P,et al. Increased Hb A2 values in an HIV-1-infected patient receiving antiretroviral drugs;a pitfall for thalassemia antenatal diagnosis[J]. *Hemoglobin*,2009,33(2):158-161.