

## 深圳地区 9 569 例妊娠期妇女血红蛋白电泳结果分析\*

冉 健,任振敏,裴元元,魏凤香<sup>△</sup>(广东省深圳市龙岗区妇幼保健院中心实验室 518172)

**【摘要】 目的** 评估全自动毛细管血红蛋白(Hb)电泳技术在深圳地区妊娠妇女产前珠蛋白生成障碍性贫血(地贫)筛查及异常 Hb 检查的临床应用价值。**方法** 采用 Sebia capillary2flex 型全自动毛细管电泳仪对深圳市龙岗区妇幼保健院产前门诊孕妇进行 Hb 电泳检测,分析 HbA<sub>2</sub> 水平及异常 Hb 电泳条带及水平。**结果** 检出 951 例异常 Hb 电泳结果(异常率 9.9%)包括 HbA<sub>2</sub>>3.5%;HbA<sub>2</sub><2.5%;HbF>10%及其他异常 Hb(包括 HbCS、HbE、HbD、Hb NewYork 和 Hb Q-Tailand 等)。**结论** 全自动毛细管 Hb 电泳在地贫产前筛查及异常 Hb 检测中具有重要意义,可为进一步分子确诊及产前诊断提供指导。

**【关键词】** 血红蛋白电泳; 妊娠期妇女; 珠蛋白生成障碍性贫血; 异常血红蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.20.001 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)20-2801-02

**Analysis on the hemoglobin electrophoresis results of 9 569 pregnant women in Shenzhen City\*** RAN Jian, REN Zhen-min, PEI Yuan-yuan, WEI Feng-xiang<sup>△</sup> (Department of Central laboratory, Longgang District Maternal & Child Healthcare Hospital, Shenzhen, Guangdong 518172, China)

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical value of the automatic capillary hemoglobin electrophoresis technology in both the screening of prenatal thalassaemia and the detection of abnormal hemoglobin in pregnant women in Shenzhen. **Methods** The Sebia capillary 2-type automatic capillary electrophoresis apparatus was employed to detect the hemoglobin electrophoresis spectrum of the 9 569 prenatal outpatients. The content of hemoglobin A<sub>2</sub>, the bands and contents of other abnormal hemoglobins were analyzed. **Results** Abnormal hemoglobin electrophoresis spectrum was detected in 951 prenatal outpatients (with an abnormal detection rate of 9.9%), including hemoglobin A<sub>2</sub>>3.5%, hemoglobin A<sub>2</sub><2.5%, hemoglobin F>10% and other abnormal hemoglobins (including hemoglobin CS, hemoglobin D, hemoglobin E, hemoglobin NewYork and hemoglobin Q-Tailand, etc). **Conclusion** Automatic capillary hemoglobin electrophoresis is of great significance in the screening of prenatal thalassaemia and the detection of abnormal hemoglobin in pregnant women, which could provide guidance for further definite molecular diagnosis and prenatal diagnosis.

**【Key words】** Hemoglobin electrophoresis; pregnant women; thalassaemia; abnormal hemoglobin

珠蛋白生成障碍性贫血(地贫)是由于珠蛋白合成不足引起的遗传性溶血性贫血。地贫是我国广东地区最常见、危害最大的遗传病<sup>[1]</sup>。对孕妇及夫妻双方进行有效的地贫筛查,并进一步基因诊断、遗传咨询和产前诊断是目前防止重型地贫儿出生的有效方法。血红蛋白(Hb)电泳可对 HbA、HbF 和 HbA<sub>2</sub> 进行量化,将地贫初步区分为  $\alpha$ -地贫、 $\beta$ -地贫,是地贫检测与诊断的重要手段之一<sup>[2]</sup>。Hb 电泳还可检测出多种异常 Hb,包括 HbH、Hb Bart's、HbCS,这些对诊断  $\alpha$ -地贫具有重要意义<sup>[3]</sup>。妊娠妇女中的异常 Hb 主要是 Hb 外部氨基酸发生替代,不影响 Hb 分子的稳定性和功能,一般无临床表现,但会干扰其他指标如糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)的定量检测<sup>[4]</sup>。本研究通过分析本院产科的 9 569 例孕妇资料,以探讨 Hb 电泳在检测地贫及多种异常 Hb 中的价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2012 年 5 月至 2013 年 9 月本院产科门诊进行产前检查的早孕及中、晚孕期妇女外周血 Hb 电泳

9 569 例。

**1.2 方法** 空腹静脉采血 2 mL,乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K<sub>2</sub>)抗凝,4℃冰箱保存不超过 5 d。采用法国 Sebia capillary2flex 型全自动毛细管电泳仪分析,Sebia 配套 Hb 电泳试剂盒 Calillarys Hemoglobine。严格按照 Hb 电泳标准操作规范完成实验过程。采用 Phoresis 进行 Hb 电泳结果分析。基因检测由深圳益生堂公司提供的  $\alpha$  缺失型,  $\alpha$  非缺失型及  $\beta$  地贫检测试剂盒。严格按照试剂说明书进行 DNA 提取,电泳和杂交实验。

**1.3 诊断标准** HbA<sub>2</sub><2.5% 怀疑  $\alpha$ -地贫;HbA<sub>2</sub>>3.5% 或 HbF 明显升高怀疑  $\beta$ -地贫。异常条带根据条带分布的位置,划分为不同的组。

## 2 结果

**2.1 Hb 电泳结果** 在 9 569 例孕妇中,HbA<sub>2</sub> 为 2.5%~3.5% 的共 8 618 例,视为 Hb 电泳结果正常,其中 Hb 结果条带含 HbA、HbF、HbA<sub>2</sub> 共 2 886 例(HbF 水平 0.2%~

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81201568);广东省深圳市海外高层次人才创新创业项目(KQCX20120814150420241);广东省深圳市科技计划重点项目(201201009);广东省深圳市龙岗区科技计划项目(YS2013167)。

作者简介:冉健,女,本科,主管技师,主要从事产前筛查相关研究。 <sup>△</sup> 通讯作者,E-mail:haowei727499@163.com。

9.7%), 仅含 HbA、HbA2Hb 结果条带共 5 732 例。HbA2 < 2.5% (1.2%~2.4%)、HbA2 > 3.5% (3.6%~7.4%)、HbF > 10% 及异常 Hb 共 951 例。Hb 电泳异常检出率为 9.9% (951/9 569)。

**2.2 Hb 电泳异常孕妇结果** 951 例 Hb 电泳异常孕妇中, HbA2 > 3.5% 有 306 例, 占 9 569 例孕妇的 3.2%; 单纯 HbF > 10% 有 5 例, 占 9 569 例孕妇的 0.05%; HbA2 < 2.5% 有 568 例, 占 9 569 例孕妇的 5.9%; 异常 Hb 有 70 例, 占 9 569 例孕妇的 0.7%。

**2.3 异常 Hb 结果分析** 异常 Hb 的 70 例孕妇中, HbCS 有 36 例, 其中 1 例合并 HbA2 = 5.0%, 基因检测结果证实为 αβ 复合地贫 (α-地贫非缺失型基因检测结果: aCS/aa; β-地贫基因检测结果: IVS-2-654/N)。10 例 HbA2 正常; 25 例 HbA2 < 2.5% (其中 2 例合并 HbH; 2 例合并 HbH 并 Hb bart's)。HbH 有 5 例, 仅 1 例单纯 HbH。Hb bart's 4 例 (其中 2 例合并 HbH; 2 例合并 HbH 和 HbCS)。Hb Q-Tailand 及其 A2 变异体 3 例。HbQ-India 及其 A2 变异体 2 例。Hb NewYork 有 11 例, 其中 1 例 HbA2 为 3.8%, 其余 HbA2 均正常。HbE 有 10 例, HbA2 均大于 3.5%; HbJ 有 4 例其 HbA2 水平正常; HbD 有 3 例 HbA2 水平正常; HbG 有 1 例 (其 HbA2 = 1.8%, α-地贫缺失型基因检测结果: aa4.2/aa), 结果见表 1。

表 1 异常 Hb 结果分析

异常条带详述	n	异常条带详述	n
HbCS	36	HbD	3
HbH	5	HbE	10
Hb bart's	4	HbJ	4
Hb Q-Tailand 及其 A2 变异体	3	HbG	1
Hb Q-India 及其 A2 变异体	2	Hb NewYork	11

### 3 讨 论

目前临床用于地贫的筛查手段主要有平均红细胞容积 (MCV) 和平均红细胞血红蛋白量; 红细胞渗透脆性试验; Hb 电泳技术, 以上 3 种筛查手段各有优势<sup>[5-7]</sup>。孕妇外周血中有胎儿的 HbF, 所以 HbF 升高不能作为 β-地贫的指标, Hb 电泳中如果 A2 增高则对 β-地贫的检出有重要意义。目前临床用于 β-地贫基因检测的试剂盒只能检测 19 种常见突变, 无法检测罕见的突变类型, 如果直接基因诊断必将漏掉部分 β-地贫患者, Hb 电泳可筛查出这部分患者, 这对产前诊断有意义。在产前筛查中如果 Hb 电泳提示增高而基因检测结果正常的夫妻, 有必要进行基因测序检测或脐血 Hb 电泳, 排除胎儿患重型地贫的可能。

本研究通过对 9 569 例孕妇 Hb 电泳结果进行分析, Hb 异常检出率为 9.9%, 这一结果与深圳宝安地区育龄人群 Hb 电泳异常检出率基本一致<sup>[8]</sup>。异常 Hb 在本地区孕妇中携带率为 0.7%, 异常 Hb 以 HbCS 为主, 其次是 Hb NewYork 与 HbE。本实验室正常人群 HbF 参考范围是 0.0%~2.5%, 所以制定本地区孕妇 HbF 的参考范围是 0%~10%。对于 Hb 电泳提示 HbA2 增高, 血常规提示 Hb > 110 g/L, MCV < 80 fL 的孕妇需警惕复合地贫<sup>[9]</sup>。本试验中 HbA2 > 3.5% 孕妇有

部分为 αβ 复合地贫, 这类地贫患者临床症状较轻, 容易被忽视, 根据遗传规律, 其与 α 或 β 地贫患者生育的小孩很可能患重型地贫。由于 α-地贫携带者中静止型和部分标准型的患者无任何临床症状, Hb 电泳结果也不出现异常, 但 HbA2 < 2% 同时 MCV 正常的人群应高度怀疑 δ-地贫<sup>[10]</sup>, 孕妇人群患缺铁性贫血导致 HbA2 下降的比例较普通人群高, 所以 HbA2 < 2.5% 对 α-地贫的筛查意义不大。本实验室检出 2 例高度怀疑 Hb Q-India 及其 A2 变异体, 在我国未见报道, 需进一步基因测序验证。

### 参考文献

- [1] Munkongdee T, Pichanun D, Butthep P, et al. Quantitative analysis of Hb Bart's in cord blood by capillary electrophoresis system[J]. Ann Hematol, 2011, 90(7): 741-746.
- [2] Xu XM, Zhou YQ, Luo GX, et al. The prevalence and spectrum of α and β thalassaemia in Guangdong province: implications for the future health burden and population screening[J]. J Clin Pathol, 2004, 57(3): 517-522.
- [3] Liao C, Zhou JY, Xie XM, et al. Detection of Hb constant spring by a capillary electrophoresis method[J]. Hemoglobin, 2010, 34(2): 175-178.
- [4] Lee ST, Kim MS, Choid Y, et al. Incident of variant hemoglobin (Hb) and increased fetal Hb concentrations and their effect on HbA1c measurement in a Korean population[J]. Clin Chem, 2006, 52(7): 1445-1446.
- [5] Savitree P, Supatra S, Kasemsri S, et al. Sensitivity and specificity of mean corpuscular hemoglobin (MCH); for screening α-thalassemia-1 and β-thalassemia traits [J]. J Med Assoc Thal, 2009, 92(6): 739-743.
- [6] Sirichotiyakul S, Wanapirak C, Srisupundit K, et al. A comparison of the accuracy of the corpuscular fragility and mean corpuscular volume tests for the alpha-thalassemia 1 and β-thalassemia traits[J]. Inter J Gynecol Obstet, 2009, 107(1): 26-29.
- [7] Munkongdee T, Pichanun D, Butthep PA, et al. Quantitative analysis of Hb Bart's in cord blood by capillary electrophoresis system[J]. Ann Hematol, 2011, 90(7): 741-746.
- [8] 陈忠领, 魏新燕, 范美珍, 等. 血红蛋白电泳在珠蛋白生成障碍性贫血筛查中的应用价值[J]. 现代预防医学, 2007, 34(6): 1132-1134.
- [9] 裴元元, 刘秀菊, 魏凤香, 等. αβ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血及非缺失型 α-珠蛋白生成障碍性贫血患者基因检测的相关研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(10): 20-21.
- [10] Liu N, Xie XM, Zhou JY, et al. Analysis of δ-globin gene mutations in the Chinese population [J]. Hemoglobin, 2013, 37(1): 85-93.