

• 临床探讨 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 14. 028

梧州地区 HKαα 珠蛋白生成障碍性贫血的基因诊断及临床表型分析

陈 洁,班少雯,陈 唯

广西壮族自治区梧州市妇幼保健院优生遗传室,广西梧州 543002

摘 要:目的 对 HKαα 珠蛋白生成障碍性贫血(地贫)或合并 HKαα 地贫的病例进行地贫表型和地贫基因分析及产前诊断,为临床遗传咨询提供参考方法。方法 对该院疑似 HKαα 地贫病例进行血常规、血红蛋白组分分析、基因诊断及家系分析,并对其临床表型进行分析。结果 18 096 例受检者中,检出 HKαα 地贫病例 11 例,检出率为 0.06%,其中包括 HKαα/αα 2 例;--^{SEA}/HKαα 3 例;α^{CS}α/HKαα 1 例;α^{QS}α/HKαα 1 例;HKαα/αα 合并 β^{-28M}/β^N 2 例;HKαα/αα 合并 β^{41-42M}/β^N 1 例;αα/ααα^{anti4.2} 合并 β^{41-42M}/β^N 1 例。1 个家庭进行产前诊断,检出 HKαα/αα 胎儿 1 例。结论 产前诊断地贫筛查中,应严格遵循血液学表型与地贫基因型相结合的分析原则,可以减少 HKαα 地贫的漏诊或误诊,对遗传咨询提供重要的指导意义。

关键词:珠蛋白生成障碍性贫血; 罕见型; HKαα; 家系分析

中图法分类号:R556.5 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2019)14-2049-03

珠蛋白生成障碍性贫血(地贫)是由于珠蛋白基因发生缺陷,致使珠蛋白链合成减少或缺如,使形成血红蛋白的 α 链/非 α 链比例失衡,而导致的一组遗传性溶血性疾病,主要包括 α 地贫及 β 地贫两大类,其中 α 地贫在我国广西地区的携带率为 19.11%^[1-2]。临床诊断 α 地贫时,经常先通过血常规和血红蛋白组分检测来筛查可疑病例,再进行基因检测确诊。但采取这种方式,罕见型 α 地贫就容易被漏诊或误诊, HKαα 地贫又称为香港型地贫,就是罕见型地贫之一。HKαα 基因是 α 珠蛋白基因簇同源重组和不等位交换形成的一种包含 -α^{3.7} 片段和 αα^{anti4.2} 片段的特殊结构,用目前的常规方法无法直接检测出来,容易造成 HKαα 地贫的漏检。HKαα 地贫在广西地区的携带率为 0.07%^[3],但目前仅有少数文献进行过报道。为了减少 HKαα 地贫的漏检或误检,给临床提供准确的产前诊断和遗传咨询策略,本研究对本院检测到的 HKαα 病例进行总结分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2018 年 9 月在本院接受地贫基因检测的受试者共 18 096 例,均来自梧州市区,以及管辖的藤县、蒙山县、苍梧县、岑溪市,年龄为 6 个月至 70 岁,地贫初筛结果均为阳性,其中处于生育高峰期(年龄 20~40 岁)者较多,占 98.3%。

1.2 方法

1.2.1 血细胞参数及血红蛋白组分检测 所有受试者均采用 EDTA-K₂ 真空抗凝管收集静脉血标本 2 mL,采用 SYSMEX XN-1000 全自动血液分析仪检测血细胞参数,采用 Bio-Rad VARIANT™ II 高效

液相血红蛋白分析仪检测血红蛋白组分,以进行血液学表型分析。

1.2.2 常规地贫基因检测 采用免疫磁珠法进行 DNA 提取,用 Gap-PCR 法检测 --^{SEA} / -α^{3.7} / -α^{4.2} / --^{THAI} 4 种 α-缺失型地贫,用 PCR-反向点杂交法检测常见的 α^{QS}α、α^{CS}α、α^{WS}α 3 种 α-非缺失型地贫及 17 种 β 地贫点突变。基因诊断试剂盒为亚能生物技术有限公司(深圳)的地贫基因检测试剂盒或深圳益生堂生物企业有限公司的地贫基因检测试剂盒。

1.2.3 HKαα 基因型分析 对 α-缺失型地贫基因型分析中,发现有 α2 异常条带血液标本,送往亚能生物技术有限公司(深圳)进行 HKαα 基因型分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 进行描述统计,计数资料以百分率进行描述统计。

2 结 果

2.1 HKαα 病例的血液学指标分析及基因诊断 18 096 例地贫基因检测标本中检出 HKαα 病例 11 例,11 例 HKαα 地贫血细胞分析、血红蛋白分析及基因诊断结果见表 1。

2.2 HKαα 病例合并不同类型突变的血液学分析 11 例 HKαα 病例中 HKαα/αα 2 例,--^{SEA}/HKαα 3 例,α^{CS}α/HKαα 1 例,α^{QS}α/HKαα 1 例, HKαα/αα 合并 β^{-28M}/β^N 2 例, HKαα/αα 合并 β^{41-42M}/β^N 1 例, αα/ααα^{anti4.2} 合并 β^{41-42M}/β^N 1 例。

2.3 产前诊断结果 对 1 个家系进行了产前诊断,见表 2。因夫妻双方为同型 α 地贫携带者需要做产前诊断,胎儿 α 地贫基因型检测结果为 HKαα/αα。

表 1 11 例 HKαα 地贫血细胞分析、血红蛋白分析及基因诊断结果

基因型	<i>n</i>	血红蛋白 (g/L)	平均红细胞 体积(fL)	平均红细胞血红 蛋白含量(pg)	血红蛋白 A2 (%)	血红蛋白 F (%)
HKαα/αα,β ^N /β ^N	2	125.0±20.50	84.6±2.10	29.0±0.70	2.60±0.10	0.80±0.10
--SEA/HKαα,β ^N /β ^N	3	108.5±20.88	68.8±4.45	21.4±1.63	2.15±0.20	0.70±0.04
α ^{CS} α/HKαα,β ^N /β ^N	1	106.0	78.8	25.3	2.5	0.6
α ^{QS} α/HKαα,β ^N /β ^N	1	143.0	75.6	24.4	2.6	0.4
HKαα/αα,β ^{-28M} /β ^N	2	119.5±15.50	70.5±1.55	21.5±0.10	5.15±0.05	1.45±0.15
HKαα/αα,β ^{t1-42M} /β ^N	1	143.0	62.7	22.3	5.1	0.9
αα/ααα ^{anti4.2} ,β ^{t1-42M} /β ^N	1	59.0	79.9	21.2	4.3	1.3

表 2 1 个家系成员血细胞分析、血红蛋白分析及基因诊断结果

基因型	受检者	血红蛋白 (g/L)	平均红细胞 体积(fL)	平均红细胞血红 蛋白含量(pg)	血红蛋白 A2 (%)	血红蛋白 F (%)
--SEA/HKαα,β ^N /β ^N	父亲	128	67.3	20.8	2.5	0.9
--SEA/αα,β ^{t1-42M} /β ^N	母亲	108	70.2	22.1	5.7	0.8
HKαα/αα,β ^{t1-42M} /β ^N	胎儿	—	—	—	—	—

注：—为无数据

3 讨 论

α-珠蛋白基因位于人类基因组第 16 号染色体短臂末端 α-珠蛋白基因簇中,该基因簇包括 α1 和 α2 基因。α1 和 α2 基因处于两个高度同源的重复单元中,减数分裂时,同源染色体可发生错配和不等交换,导致基因的缺失和重复。错配和不等交换使左侧 α2 基因的一段约 4 200 bp 的片段缺失,产生-α4.2 缺失型和 ααα^{anti4.2} 三联体。HKαα 就是通过非平衡交叉连接,同时含有-α^{3.7} 和 ααα^{anti4.2} 基因等位基因的交叉连接片段^[4]。

本研究中,梧州地区 18 096 例接受地贫基因检测者中确诊了 11 例 HKαα 地贫,携带率约为 0.06%。该结果比国内报道的广西 HKαα 地贫携带率为 0.07%的结果稍低^[3,5-7],这可能是因为在存在一定的漏检。Gap-PCR 基因检测很难对 HKαα 地贫和-α^{3.7} 地贫进行鉴别诊断,这是由于 HKαα 基因中含有正常的 α2 基因和-α^{3.7} 基因片段,而且 HKαα 和-α^{3.7} 电泳带相近,都有 α2、-α^{3.7} 阳性条带,容易将 HKαα 地贫误诊为-α^{3.7} 地贫。而--SEA/HKαα 病例在进行电泳时也会出现 α2、-α^{3.7} 及--SEA 阳性条带。因此,对-α^{3.7} 条带细弱而 α2 条带浓粗的病例,以及 α2、-α^{3.7} 和--SEA 条带同时出现的病例,应考虑是否为 HKαα 地贫的可能,并进一步检测,避免漏检、误检。

从表 1 中可以看出,HKαα/αα 患者的血常规结果和临床表型正常,--SEA/HKαα 患者的血常规检测结果为小细胞、低色素性,其临床表型类似--SEA/αα,轻于-α^{3.7}/--SEA,这一结果与 SHANG 等^[3]、WU 等^[8] 研究结果一致。由于 HKαα 的基因有正常的 α2 基因和 1

个由 α2/α1 部分片段组成的融合基因,所以当 HKαα 合并 SEA 杂合子时,临床症状明显轻于血红蛋白 H 病(-α^{3.7}/--SEA),可以选择保留胎儿^[9]。因此,只有避免将 HKαα/--SEA 误诊为血红蛋白 H 病(-α^{3.7}/--SEA),才能指导临床做出正确的遗传咨询和产前诊断方式。

本研究还检测到 1 例 αα/ααα^{anti4.2} 合并 β^{t1-42M}/β^N 病例,其表型与中间型 β 地贫临床表型相似。这主要是因为 β 地贫杂合子合并 α 珠蛋白基因三联体或四联体,可加剧珠蛋白比例失衡,使患者由无临床症状转变为中间型地贫表型^[10-12]。而墨西哥也有报道称,中间型 β 地贫患者中有 28% 由 α 三联体复合 β 地贫杂合子造成^[13]。由于目前研究认为 α 缺失型地贫产前筛查者中,配偶为 β 地贫杂合子者,通常将不再做胎儿地贫基因检测。因此,若在产前诊断时漏检了 α 珠蛋白基因三联体,将有可能导致中间型 β 地贫患儿的出生,使家庭经济负担加重。

表 2 的家系分析中,胎儿羊水 α 缺失型地贫电泳出现 α2、-α^{3.7} 条带,判断为-α^{3.7}/αα,而其父亲 α 地贫基因型为--SEA/HKαα,母亲 α 地贫基因型为--SEA/αα,因胎儿与父母的地贫基因型不相符,遂对胎儿进行 HKαα 基因型检测,结果显示基因型为 HKαα/αα,避免了误检。这提示家系分析对 HKαα 地贫和-α^{3.7} 地贫的鉴别诊断也有重要价值。

综上所述,随着地贫基因检测技术的提高及对地贫认识的增加,越来越多的 HKαα 地贫病例被发现。准确诊断出 HKαα 地贫基因,既可以避免不必要的介入性穿刺手术,也可以避免中间型地贫患儿的出生,减轻患者家庭的经济负担,同时还能引导临床采取正

确的遗传咨询和产前诊断方式,这些对产前诊断水平进一步提高都具有重要的意义。

参考文献

[1] 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,2011:151-157.

[2] 商璇,徐湘民. 地中海贫血的分子基础与精准诊断[J]. 中国实用儿科杂志,2018,33(12):954-957.

[3] SHANG X,LI Q,CAI R,et al. Molecular characterization and clinical presentation of HK $\alpha\alpha$ and anti-HK $\alpha\alpha$ alleles in southern Chinese subjects[J]. Clin Genet,2013,83(5):472-476.

[4] 陈文璟,温旺荣,苏运钦,等. 用巢氏 PCR 检测防止香港型地中海贫血漏诊[J]. 临床检验杂志,2014,32(9):713-715.

[5] CAI R,LI L Y,LIANG X,et al. Prevalence survey and molecular characterization of A and B thalassemia in Lüzhou city of Guangxi, China [J]. Chinese J Epidemiol, 2002,23:281-285.

[6] 荣卡彬,陈志红,李运雄,等. $-\alpha^{3,7}$ 伴有 anti4. 2 片段的 α 地中海贫血基因型的研究[J]. 中华血液学杂志,2010,31(6):420-422.

[7] 荣卡彬,张绪超,陈志红,等. α 地中海贫血 HK $\alpha\alpha$ / $-\text{SEA}$ 杂合型的产前诊断及家系分析[J]. 中华检验医学杂志, 2009,32(11):1266-1269.

[8] WU M Y,LI J,LI S C,et al. Compound heterozygosity for HK $\alpha\alpha$ and an in Cis deletion of double α genes presents as α -thalassemia trait[J]. Hemoglobin,2015,39(4):256-259.

[9] 汪芳,刘敏,黄彬,等. HK $\alpha\alpha$ 合并东南亚型缺失地中海贫血的基因型与血液学分析[J]. 中华医学杂志,2018,98(2):117.

[10] BRANCALEONI V,DI PIERRO E,MOTTA I,et al. Laboratory diagnosis of thalassemia[J]. Int J Lab Hematol, 2016,38(Suppl 1):32-40.

[11] YUSCEBRIAN F,RECASENS F M,IZQUIERDOL S,et al. Combination of a triple alpha-globin gene with beta-thalassemia in a gypsy family; importance of the genetic testing in the diagnosis and search for a donor for bone marrow transplantation for one of their children[J]. BMC Res Notes,2016,9:220.

[12] BEN SALAH N,BOU-FAKHREDIN R,MELLOULI F, et al. Revisiting beta thalassemia intermedia: past, present, and future prospects[J]. Hematology,2017,7:1-10.

[13] NAVA M P,IBARRA B,MAGA A M,et al. Prevalence of $-\alpha^{3,7}$ and $\alpha\alpha\text{anti}^{3,7}$ alleles in sickle cell trait and β -thalassemia patients in Mexico[J]. Blood Cells Mol Dis, 2006,36(2):255-258.

(收稿日期:2019-01-10 修回日期:2019-03-22)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.14.029

不同严重程度肺炎患者血清 D-D、CRP、PCT 水平比较*

覃勇民,韦 庆,唐毓宜,张群先,韦美英,韦 真
广西壮族自治区河池市人民医院呼吸内科,广西河池 547000

摘要:目的 分析血清 D-二聚体(D-D)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平在不同严重程度肺炎患者中的差异。方法 以肺炎严重指数(PSI)评分、英国胸科协会改良肺炎(CURB-65)评分及美国感染疾病学会/美国胸科学会肺炎严重程度分级标准将该院 2016 年 7 月至 2018 年 6 月收治的 138 例肺炎患者划分为不同组别,对不同组别的 D-D、CRP、PCT 水平进行比较,分析 3 项指标与肺炎严重程度的相关性。结果 D-D、CRP、PCT 水平依据高危组、中危组、低危组、对照组顺序呈逐渐降低趋势,两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);D-D、CRP、PCT 水平依Ⅰ组、Ⅱ组、Ⅲ组顺序呈逐渐升高趋势,两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);重症肺炎组患者 D-D、CRP、PCT 水平均明显高于非重症肺炎组,差异均有统计学意义($P<0.05$);D-D、CRP、PCT 与肺炎严重程度均呈不同程度的正相关($r=0.401、0.516、0.394,P=0.025、0.002、0.001$)。结论 D-D、CRP、PCT 与肺炎患者疾病严重程度密切相关,可作为临床划分肺炎严重程度,判断临床诊治及判断预后的参考指标。

关键词:重症肺炎; D-二聚体; 相关性; C 反应蛋白; 降钙素原
中图法分类号:R446.1;R563.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2019)14-2051-04

肺炎依据感染源的不同可分为社区获得性肺炎 和医院感染性肺炎两大类,是肺部炎性反应性疾

* 基金项目:河池市科学研究与技术开发计划项目(河科 A1717-03)。