

产前诊断是珠蛋白生成障碍性贫血患儿出生前干预的一道防线,目前本院要求每位孕产妇及其丈夫均进行珠蛋白生成障碍性贫血筛查;如果丈夫没有进行检查的,筛查出表型阳性的孕产妇的丈夫也必须进行检查,以尽量减少漏诊的情况。

综上所述,本研究结果显示,有效利用血常规、Hb 电泳进行珠蛋白生成障碍性贫血筛查,再进行基因诊断,能有效预防和控制珠蛋白生成障碍性贫血患儿出生,继而提高人口素质,避免增加家庭负担。同时,本研究为保山地区珠蛋白生成障碍性贫血的防控提供了一定的参考。

参考文献

- [1] XIONG F, SUN M, ZHANG X, et al. Molecular epidemiological survey of hemoglobinopathies in the Guangxi Zhuang autonomous region of southern China[J]. Clin Genet, 2010, 78(2): 139-148.
- [2] 李友琼, 覃桂芳, 阳文辉, 等. 毛细管电泳与血红蛋白分析

仪在血红蛋白病检测中的比较[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(11): 887-889.

- [3] 丁雪梅, 曾小红, 朱宝生, 等. 5 450 例云南省育龄人群地中海贫血筛查结果分析[J]. 临床检验杂志, 2014, 32(9): 693-696.
- [4] 刘贵建, 孙士鹏. 地中海贫血的实验诊断项目和方法的选择及临床应用评价[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(5): 385-387.
- [5] 徐湘民, 张新华, 陈荔丽. 地中海贫血预防控制操作指南[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 55-58.
- [6] 沈悌, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准[M]. 4 版. 北京: 科学出版社, 2018.
- [7] YANG Z, CHAFFIN C H, EASLEY P L. Prevalence of elevated hemoglobin A2 measured by the Capillary System[J]. Am J Clin PATHOL, 2009, 131(1): 42-48.
- [8] 张瀚文, 杨雯. 云南省地中海贫血的血液学初筛与分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(1): 2344-2348.

(收稿日期: 2020-12-30 修回日期: 2021-05-24)

· 临床探讨 · DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 15. 033

泸县 204 例珠蛋白生成障碍性贫血患者基因型及血液学指标分析

胡高镜¹, 温先勇^{2△}

1. 四川省泸州市泸县人民医院检验科, 四川泸州 646100; 2. 西南医科大学附属医院检验科, 四川泸州 646100

摘要:目的 了解四川泸县地区珠蛋白生成障碍性贫血基因型分布及血液学特征。方法 选择 2017 年 12 月至 2021 年 1 月在泸县人民医院经临床确诊的珠蛋白生成障碍性贫血患者 204 例作为珠蛋白生成障碍性贫血组, 患者进行珠蛋白生成障碍性贫血基因检测; 选取同期临床确诊的缺铁性贫血患者 30 例作为缺铁性贫血组, 选取同期健康体检者 30 例作为健康对照组。比较 3 组研究对象的红细胞计数(RBC)、血红蛋白含量(Hb)、平均红细胞体积(MCV)、平均血红蛋白含量(MCH)、平均血红蛋白浓度(MCHC)、血细胞比容(Hct)。结果 (1) 检出珠蛋白生成障碍性贫血基因 202 例, 检出率为 99.02%。其中 α -珠蛋白生成障碍性贫血 63 例(31.19%), 包含 α -珠蛋白生成障碍性贫血 9 种基因型; β -珠蛋白生成障碍性贫血 137 例(67.82%), 包含 β -珠蛋白生成障碍性贫血 16 种基因型; α -珠蛋白生成障碍性贫血合并 β -珠蛋白生成障碍性贫血 2 例(0.99%), 其中少见突变类型 1 例。 α 、 β -珠蛋白生成障碍性贫血中构成比最高的基因型分别为 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 杂合缺失(39.68%)和 $\text{CD17}(A \rightarrow T)$ 杂合突变(37.96%)。(2) 与健康对照组相比, 珠蛋白生成障碍性贫血组的 Hb、MCV、MCH、MCHC、Hct 明显降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), RBC 差异无统计学意义($P > 0.05$); 珠蛋白生成障碍性贫血组 Hb、MCV、MCH、Hct 与缺铁性贫血组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 两组间 RBC、MCHC 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 泸县地区 α -珠蛋白生成障碍性贫血基因突变以 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 杂合缺失为主, β -珠蛋白生成障碍性贫血基因突变类型以 $\text{CD17}(A \rightarrow T)$ 杂合突变为。Hb、MCV、MCH、Hct 等血液学指标可作为基层医院筛查珠蛋白生成障碍性贫血的重要指标。

关键词: 珠蛋白生成障碍性贫血; 基因型; 血液学指标

中图分类号: R446.11

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)15-2252-04

珠蛋白生成障碍性贫血属于单基因遗传性贫血疾病, 以珠蛋白合成障碍为特点, 常见类型为 α -珠蛋白生成障碍性贫血和 β -珠蛋白生成障碍性贫血。珠蛋白生成障碍性贫血目前还缺乏有效的治疗手段, 携

带者检查和婚前、产前诊断是减少受累患儿出生、保障优生优育的关键手段。确诊珠蛋白生成障碍性贫血的可靠依据是基因诊断, 但其技术性强、耗时长、费用高, 因此推广受到一定程度的限制, 而经济、便捷、

[△] 通信作者, E-mail: 984858631@qq.com.

本文引用格式: 胡高镜, 温先勇. 泸县 204 例珠蛋白生成障碍性贫血患者基因型及血液学指标分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(15):

高效的血液学指标检测是基层医院初步筛查珠蛋白生成障碍性贫血的主要方法之一,在临床工作中得到广泛应用。本文就泸县地区 204 例珠蛋白生成障碍性贫血患者基因型及血液学指标进行研究,分析该地区 α 、 β -珠蛋白生成障碍性贫血基因突变类型及血液学特征,为珠蛋白生成障碍性贫血诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2017 年 12 月至 2021 年 1 月泸县人民医院共向四川金域医学检验中心送检来自泸县本地珠蛋白生成障碍性贫血疑似标本 817 例,选择经临床证实的珠蛋白生成障碍性贫血患者 204 例作为珠蛋白生成障碍性贫血组,其中男 81 例、女 123 例,年龄 0~78 岁、平均(20.61±4.26)岁,均符合 2007 年《血液病诊断及疗效标准》中的珠蛋白生成障碍性贫血诊断标准^[1]。选取同期临床确诊的缺铁性贫血患者 30 例作为缺铁性贫血组,其中男 12 例、女 18 例,年龄 0~68 岁、平均(25.33±3.94)岁,均符合 2007 年《血液病诊断及疗效标准》中的缺铁性贫血诊断标准^[1]。选取同期健康体检者 30 例作为健康对照组,其中男 12 例、女 18 例,年龄 0~70 岁,平均(25.83±4.17)岁,排除贫血症状、血液疾病、出血性疾病及肝肾疾病。3 组研究对象性别、年龄差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 珠蛋白生成障碍性贫血基因检测 采用荧光 PCR 熔解曲线法对患者 α 、 β -珠蛋白生成障碍性贫血基因进行检测。检测 3 种常见缺失型 α -珠蛋白生成障碍性贫血基因:--SEA、 $-\alpha^{3.7}$ 、 $-\alpha^{4.2}$; 3 种非缺失型 α -珠蛋白生成障碍性贫血基因:369C>G, 377T>C, 427T>C; 17 种 β -珠蛋白生成障碍性贫血基因突变类型:CD17(A→T)、CD41-42(-TCTT)、IVS-II-654(C→T)、-28(A→G)、-29(A→G)、-30(T→C)、-32(C→A)、CD31(-C)、CD43(G→T)、CD71-72(+A)、CD14-15(+G)、CD27-28(+C)、IVS-I-1(G→T)、IVS-I-5(G→C)、IntM、 β EM、CapM(-AAAC)。

1.2.1.1 DNA 提取及加样 抽取珠蛋白生成障碍性贫血患者静脉血约 2 mL 于 EDTA 抗凝管中,采用磁珠法在赛默飞 715 型仪(美国)上提取 DNA,试剂由亚能生物技术(深圳)有限公司提供。提取的 DNA 样本的吸光度比值(A_{260}/A_{280})在 1.6~2.0 视为合格。向 PCR 反应管(内含 20 μ L 反应液)中加入模板 DNA 5 μ L,反应总体积为 25 μ L。

1.2.1.2 基因扩增及结果判断 按照基因检测试剂盒说明书设定 PCR 扩增和熔解曲线分析程序,在东胜龙 ETC811 荧光定量扩增仪(国产)进行操作,再进行结果分析。

1.2.2 血液学指标检测 3 个观察组对象分别于清晨采集 2 mL EDTA-K₂ 抗凝静脉血,2 h 之内由熟练技师按 SOP 文件,在 Sysmex XS-500i 全自动血细胞分析仪上完成检测(仪器、试剂均由日本希森美康公

司提供),仪器自动测定、计算出红细胞计数(RBC)、血红蛋白含量(Hb)、平均红细胞体积(MCV)、平均血红蛋白含量(MCH)、平均血红蛋白浓度(MCHC)、红细胞比容(Hct)6 项血液学参数。

1.3 统计学处理 运用 SPSS17.0 软件进行数据统计分析。计数资料用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 珠蛋白生成障碍性贫血患者基因分型检测结果 204 例确诊患者检出珠蛋白生成障碍性贫血基因 202 例,检出率为 99.02%。63 例 α -珠蛋白生成障碍性贫血(31.19%)中检出基因型 9 种,见表 1。构成比最高的前 3 种基因型为--SEA/ $\alpha\alpha$ (杂合缺失)、--SEA/ $-\alpha^{3.7}$ (复合杂合缺失)、 $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$ (杂合缺失),分别占 39.68%、19.05%、19.05%。137 例 β -珠蛋白生成障碍性贫血(67.82%)检出基因型 16 种,见表 2。构成比最高的前 3 种基因型为 CD17(A→T)杂合突变(37.96%)、IVS-II-654(C→T)杂合突变(26.28%)、CD41-42(-TCTT)杂合突变(18.98%)。另外,检出 2 例 α -珠蛋白生成障碍性贫血合并 β -珠蛋白生成障碍性贫血: $\alpha\alpha/-\alpha^{4.2}$ (杂合缺失)合并 CD17(A→T)/CD26(G→A)双重杂合突变、--SEA/ $\alpha\alpha$ (杂合缺失)合并 CD41-42(-TCTT)杂合突变。

表 1 63 例 α -珠蛋白生成障碍性贫血基因型检测情况

基因型	n	检出率(%)
--SEA/ $\alpha\alpha$ (杂合缺失)	25	39.68
--SEA/ $-\alpha^{3.7}$ (复合杂合缺失)	12	19.05
$\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$ (杂合缺失)	12	19.05
427T>C(非缺失纯合突变)	3	4.76
--SEA/ $-\alpha^{4.2}$ (复合杂合缺失)	3	4.76
$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$ (纯合缺失)	3	4.76
$\alpha\alpha/-\alpha^{4.2}$ (杂合缺失)	2	3.17
--SEA/ $\alpha\alpha$ (杂合缺失)伴 427T>C(非缺失纯合突变)	2	3.17
377T>C(非缺失杂合突变)	1	1.59
合计	63	100.00

表 2 137 例 β -珠蛋白生成障碍性贫血基因型检测情况

基因型	n	检出率(%)
CD17(A→T)杂合突变	52	37.96
IVS-II-654(C→T)杂合突变	36	26.28
CD41-42(-TCTT)杂合突变	26	18.98
-28(A→G)杂合突变	6	4.38
CD17(A→T)/CD41-42(-TCTT)双重杂合突变	5	3.65
CD71-72(+A)杂合突变	2	1.46
CD17(A→T)纯合突变	1	0.73
CD17(A→T)/CD27-28(+C)双重杂合突变	1	0.73
CD27-28(+C)杂合突变	1	0.73
CD37(G→A)杂合突变	1	0.73
CD41-42(-TCTT)纯合突变	1	0.73
CD41-42(-TCTT)/IVS-II-654(C→T)双重杂合突变	1	0.73

续表 2 137例β珠蛋白生成障碍性贫血基因型检测情况

基因型	n	检出率(%)
CD43(G→T)杂合突变	1	0.73
CD71-72(+A)/βEM 双重杂合突变	1	0.73
IntM/N 杂合突变	1	0.73
βEM/N 杂合突变	1	0.73
合计	137	100.00

2.2 各组血液学检测结果分析 与健康对照组比

表 3 3组血液学检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n	RBC ($\times 10^{12}/L$)	Hb (g/L)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/L)	Hct (%)
珠蛋白生成障碍性贫血组	202	4.62±1.01	92.62±18.32 ^{ab}	66.53±9.22 ^{ab}	20.32±2.74 ^{ab}	306.13±17.35 ^a	30.25±5.56 ^{ab}
缺铁性贫血组	30	4.51±0.76	108.33±23.45 ^a	79.01±9.48 ^a	24.15±3.92 ^a	304.87±27.21	35.28±5.87 ^a
健康对照组	30	4.81±0.47	141.33±14.34	90.44±3.04	29.47±1.10	325.93±6.08	43.33±4.06

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与缺铁性贫血组比较,^b $P < 0.05$ 。

3 讨 论

在我国,长江以南的云南、贵州、四川等地区是珠蛋白生成障碍性贫血高发区,而泸县地处川滇黔渝结合部,人口数量和迁移率大,遗传背景复杂,使得珠蛋白生成障碍性贫血成为泸县重大社会公共健康问题之一。了解珠蛋白生成障碍性贫血患者基因型分布特点、血液学特征对珠蛋白生成障碍性贫血诊断具有参考价值,有助于针对性监测珠蛋白生成障碍性贫血患者的生长、发育,以提供相应的治疗、预后指导及建议合理的婚配,可防止将其异常基因遗传给下一代^[2]。

α珠蛋白生成障碍性贫血主要是基因缺失所致,少部分是点突变。本文 204 例珠蛋白生成障碍性贫血患者中,检出 9 种 α珠蛋白生成障碍性贫血基因突变类型,前 5 位分别是-SEA/αα(39.68%)、-SEA/-α3.7(19.05%)、αα/-α3.7(19.05%)、427T>C(4.76%)、-SEA/-α4.2(4.76%),最常见的突变类型是-SEA,这与中山市^[3]、武汉市^[4]等地的报道一致。另外,与泸州地区其他相关报道^[5-6]相比,点突变 427T>C 所占比例偏高,样本量较小可能是造成此现象的主要原因。目前已发现 β珠蛋白生成障碍性贫血基因突变类型多达 360 种以上,且分布具有种族特异性和区域特异性。在云南、贵州及四川 3 省中,CD17(A→T)基因突变占首位;在香港、台湾,IVS-II-654(C→T)基因突变构成比最高;在广东顺德地区、广西柳州市,CD41-42(-TCTT)基因突变为最常见类型;在广东、海南、四川等地,IVS-II-654(C→T)基因突变构成比位居 CD41-42(-TCTT)突变之后^[7]。本试验检出 β珠蛋白生成障碍性贫血基因突变类型 16 种,其中 CD17(A→T)、IVS-II-654(C→T)、CD41-42(-TCTT)杂合突变构成比占前 3 位,分别为 37.96%、26.28%、18.98%。这与上述四川地区报道大体一致,与广东、海南等地区报道有差异。

此外,本文 204 例珠蛋白生成障碍性贫血患者中,尚有 2 例珠蛋白生成障碍性贫血突变基因未在本试验检测范围内,提示珠蛋白生成障碍性贫血基因变

异多样,极具遗传异质性,基因检测虽是珠蛋白生成障碍性贫血诊断金标准^[8],但对某些罕见突变存在一定漏检风险。

对 RBC、Hb、MCV、MCH、RDW 等血液学指标及血红蛋白电泳、红细胞渗透脆性实验等单项或多项联合筛查珠蛋白生成障碍性贫血,国内外学者进行了诸多研究,结果不尽相同。有研究表明,血液学指标在珠蛋白生成障碍性贫血诊断与鉴别诊断中具有突出的应用价值^[9]。本研究结果显示,珠蛋白生成障碍性贫血患者 Hb、MCV、MCH、MCHC、Hct 水平明显降低,与健康人群差异有统计学意义($P < 0.05$),可为珠蛋白生成障碍性贫血诊断提供依据。从病理角度分析,珠蛋白生成障碍性贫血患者 Hb、Hct 水平降低符合贫血的血液学特点,而且珠蛋白生成障碍性贫血属于小细胞低色素性贫血,因此在血液学指标上表现为 MCV、MCH、MCHC 水平降低。有研究报道,珠蛋白生成障碍性贫血患者血液学指标中以 MCV 水平降低为主要特征,MCV 是快速筛查珠蛋白生成障碍性贫血的一项重要指标^[10]。珠蛋白生成障碍性贫血患者 RBC 水平与健康人群差异无统计学意义($P > 0.05$),原因可能是由于骨髓代偿作用,中轻度珠蛋白生成障碍性贫血患者 RBC 水平并不会出现显著变化^[11]。临床诊断中,珠蛋白生成障碍性贫血易和其他小细胞低色素性贫血相混淆,例如缺铁性贫血,二者的致病机制、治疗措施各不相同,比如,某些珠蛋白生成障碍性贫血患者因溶血、反复输血、骨髓无效造血导致铁过载,常需采取去铁治疗,与缺铁性贫血患者以补充铁剂作为主要治疗手段完全相反。因此珠蛋白生成障碍性贫血的鉴别诊断在贫血疾病的医疗工作中尤为重要。本研究发现,与缺铁性贫血患者相比,珠蛋白生成障碍性贫血患者 Hb、MCV、MCH、Hct 水平较低,差异有统计学意义($P < 0.05$),这与其他相关研究结果^[12]相同。这些指标可作为珠蛋白生成障碍性贫血鉴别诊断的可靠筛查指标,为临床珠蛋白生成障碍性贫血的筛查提供依据。

参考文献

[1] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007.

[2] 吴丽娜,黄丽芳,黄翠梅,等. 红细胞指标对鉴别诊断儿童地中海贫血和缺铁性贫血的应用价值[J]. 吉林医学, 2018,39(5):831-832.

[3] 陈敬林,万志丹,黄湘,等. 中山市大规模人群地中海贫血基因型调查[J]. 中国卫生检验杂志,2015,25(14):2419-2432.

[4] 王云娟,张艳亮,徐秋月,等. 2 376 例地中海贫血基因筛查结果分析[J]. 昆明医科大学学报,2021,41(1):68-71.

[5] 付月,刘文君,邓正华,等. 四川泸州地区 228 例 0~18 岁地中海贫血患儿基因类型分析[J]. 现代预防医学,2017, 44(7):1212-1216.

[6] 李磊,罗桂香,李恋湘,等. 珠海地区地中海贫血基因检测结果分析[J]. 海南医学,2021,32(1):88-90.

[7] 张有辉,万小涛,钟方财,等. 内江地区地中海贫血基因分

型及血液学特征研究[J]. 现代医药卫生,2020,36(6): 816-817.

[8] 鲍连勇. 综合性血液检验在贫血鉴别诊断中的应用效果与价值[J]. 当代医学,2021,27(3):160-161.

[9] 王英,潘昆怡,黄际宪. 红细胞与网织红细胞参数在缺铁性贫血与地中海贫血患儿中的意义[J]. 热带医学杂志, 2014,14(10):1303-1305.

[10] 施国栋,刘燕琼,罗莹,等. 广西梧州地区地中海贫血儿童地贫基因型构成分析[J]. 公共卫生与预防医学,2021,32 (1):85-89.

[11] BUTTARELLO M. Laboratory diagnosis of anemia; are the old and new red cell par-ameters useful in classification and treatment, how? [J]. Int J Lab Hematol,2016, 38(1):123-132.

[12] 孙仕强. 红细胞参数对地中海贫血和缺铁性贫血的初步鉴别诊断价值[J]. 现代诊断与治疗,2016,27(1):26-28.

(收稿日期:2021-02-07 修回日期:2021-05-24)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.15.034

阿加曲班联合醒脑静注射液治疗急性脑梗死的临床分析

郝庭峰,杨勇

辽宁省本溪市中心医院急诊科,辽宁本溪 117000

摘要:目的 探讨阿加曲班联合醒脑静注射液治疗急性脑梗死的临床疗效。方法 选择 2019 年 3 月至 2020 年 3 月该院接诊的 87 例急性脑梗死患者作为研究对象,按随机数字表法分为观察组(42 例)和对照组(45 例)。两组患者均给予常规降脂、调控血压及血糖、活血化淤、吸氧等治疗,对照组在此基础上加以阿加曲班进行治疗,观察组在对照组基础上给予醒脑静注射液进行治疗。比较两组血管内皮相关细胞及功能情况、同型半胱氨酸(Hcy)水平、中国脑卒中量表(CSS)评分、临床疗效及不良反应。**结果** 经治疗,观察组总有效率(97.62%)高于对照组(77.78%),差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组 CSS 评分[(11.63±5.03)分]低于对照组[(16.84±5.98)分],差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者血清一氧化氮(NO)水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),Hcy、组织纤溶酶原激活物(t-PA)及人内皮素-1(ET-1)水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组加压后肱动脉内径扩张率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);所有患者血清 NO 水平与 Hcy 水平呈负相关($r = -0.90, P < 0.01$)。**结论** 阿加曲班联合醒脑静注射液对急性脑梗死患者进行治疗,可有效改善其血管内皮细胞功能,同时降低患者 Hcy 水平,改善预后效果,且不良反应少,疗效确切,值得应用推广。

关键词:阿加曲班; 醒脑静注射液; 脑梗死; 血管内皮功能; 同型半胱氨酸

中图法分类号:R743.33

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)15-2255-05

急性脑梗死是由于脑血管出现急性血流障碍而引起的局灶性脑梗死^[1]。据调查发现,急性脑梗死患者占脑梗死患者的 60%~80%,具有高致残率及高病死率的特点,严重者极易导致患者出现功能障碍或瘫痪,给患者及其家庭带来沉重的负担和痛苦,对急性脑梗死患者进行及时、有效的治疗直接关系到患者的预后情况^[2]。急性脑梗死的临床治疗方法较多,但部分患者易因在发病初期未得到及时诊治,超出溶栓治疗时间窗,故对其进行抗凝治疗尤为重要。阿加曲班是一种新型直接凝血酶抑制剂,在凝血功能中具有选

择性抑制效果,近年来对该药物治疗急性脑梗死的研究也逐渐增多,但疗效却不尽如人意^[3-4]。醒脑静注射液是一种中药复方制剂,在抗凝、增强组织细胞耐缺氧能力及对中枢神经系统进行平衡调节方面具有一定效果,目前已被应用于颅脑外伤治疗^[5]。本研究通过对急性脑梗死患者给予阿加曲班联合醒脑静注射液进行治疗,旨在探讨其对血管内皮功能和同型半胱氨酸(Hcy)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 3 月至 2020 年 3 月本