

不同年龄组静止型 α -地中海贫血的血液学参数分析

裴元元 冉健 李高驰 魏凤香*

(深圳市龙岗区妇幼保健院, 广东 深圳 518172)

【摘要】 目的 通过分析静止型 α -地中海贫血的血液学参数,探讨有效筛查静止型 α -地中海贫血的方法。**方法** 以 299 例确诊的静止型 α -地中海贫血为研究对象。按年龄分为成人组和儿童组,系统分析各组的平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白量(MCH)等血液学参数,对比组间差异。**结果** 缺失型突变占静止型 α -地中海贫血的绝大多数。在成人组,MCV、MCH 单指标筛查静止型 α -地中海贫血的漏诊率高达 50%以上,联合筛查时也会有 45.7%漏诊。儿童组不同基因型的 MCV、MCH 均明显低于正常参考范围,亦低于成人组,组间比较具有统计学意义。**结论** MCV、MCH 筛查学龄前儿童静止型 α -地中海贫血的灵敏度远高于成人。可将学龄前血参数作为筛查静止型 α -地中海贫血的依据。

【关键词】 静止型 α -地中海贫血;年龄分组;MCV;MCH

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective To explore the effective screening methods for silent α -thalassemia by analyzing the hematological parameters. **Method** 299 cases confirmed as silent α -thalassemia were divided into a adult group and children group according to age. The MCV、MCH and other hematological parameters of each group were analyzed, and the differences between groups were compared. **Results** Deletion type mutations accounts for the majority of the silent α -thalassemia. In the adult group, the missed diagnosis rate of silent α -thalassemia was as high as 50% by MCV、MCH single index screening, 45.7% by MCV and MCH combined screening. In the children group, the MCV and MCH of different genotypes were significantly lower than the normal reference range, lower than that of the adult group, and the difference between the two groups was statistically significant. **Conclusions** The sensitivity of MCV and MCH screening for preschool children with silent α -thalassemia is much higher than that of adults. The preschool blood parameters can be used as the basis for screening silent α -thalassemia.

【Key words】 silent α -thalassemia; age group; MCV; MCH

α -地中海贫血是由于 α -珠蛋白基因的缺失型或非缺失型突变引起的,根据临床表现严重程度一般分为静止型、轻型、中间型、重型四个类型。 α -地中海贫血的临床表型取决于 α -珠蛋白基因缺陷的基因型,即表型的严重程度与基因的剂量密切相关。当一个 α -珠蛋白基因突变时其杂合子还保留有 3 个

α -基因($-\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\alpha^T\alpha/\alpha\alpha$),通常表现为静止型 α -地中海贫血。 $-\alpha/\alpha\alpha$ 携带者通常无血液学异常表现,可以没有任何临床症状,需要通过基因分析确诊。部分 $\alpha^T\alpha/\alpha\alpha$ 携带者($\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\alpha^{QS}\alpha/\alpha\alpha$)可表现为小细胞低色素^[1]。静止型 α -地中海贫血的确诊,可有效指导中间型 α -地贫患儿的早期诊断。本文中,我们对比分析了不同年龄组静止型 α -地贫的基因型及血液表型,以期能为有效筛查静止型 α -地中海贫血提供一定的理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 299 例基因型为-α/ αα 或 αα^T/ αα 的静止型 α-地中海贫血基因携带者。成人组 267 例, 年龄 21~44 岁, 儿童组 32 例, 年龄 9 个月至 3 岁。

1.2 方法

1.2.1 MCV、MCH 检测 取静脉血 2ml, EDTA-K2 抗凝, 东亚 SYSMEX 血细胞分析仪分析平均红细胞体积 (MCV) 及平均红细胞血红蛋白量 (MCH)。MCV<82fl、MCH<27pg 定义为血细胞指标阳性。

1.2.2 血红蛋白电泳分析 使用 Sebia 全自动毛

细管电泳仪进行血红蛋白电泳, 分析血红蛋白组分及其百分比。

1.2.3 地贫基因检测 采用全血基因提取试剂盒提取外周血基因组 DNA, 基因诊断试剂盒诊断 α-地贫的 3 种缺失型突变 (gap-PCR 技术) 和 3 种点突变 (PCR 结合寡核苷酸探针反向印迹杂交法)。

2 结果

2.1 基因型分析 299 例静止型 α-地中海贫血基因携带者中-α^{3.7}/αα 158 例、-α^{4.2}/αα 61 例、α^{CS}α/αα 46 例、α^{WS}α/αα 24 例、α^{QS}α/αα 10 例, 缺失型占 73.2%, 具体基因型见表 1。

表 1 两个年龄组静止型 α-地中海贫血的基因型及 MCV、MCH 统计

类型	成人组 (n=267)			儿童组 (n=32)		
	例数 (例)	MCV(fl)	MCH(pg)	例数 (例)	MCV(fl)	MCH(pg)
-α ^{3.7} /αα	143	82.62±6.84	26.7±3.04	15	69.91±7.08	21.52±2.49
-α ^{4.2} /αα	52	83.75±4.64	27.17±1.55	9	72.53±8.02	23±3.15
α ^{CS} α/αα	39	83.75±6.36	27.36±2.25	7	63.54±6.9	19.66±2.96
α ^{WS} α/αα	23	83.19±6.77	27.31±2.8	1	61.7	17.7
α ^{QS} α/αα	10	76.89±2.01	24.83±1.11	0		

2.2 MCV、MCH 分析

2.2.1 MCV、MCH 单指标筛查静止型 α-地中海贫血结果分析 如表 2 所示, 单独以 MCV<82fl 作为地贫筛查阳性指标时, 成人组会有 151 例基因突变携带者遗漏, 筛查漏诊率为 56.6%(151/267), 儿童组有 2 例遗漏, 筛查漏诊率为 6.3%(2/32); 以 MCH<27pg 为筛查阳性指标时, 成人组会有 136 例遗漏, 筛查漏诊率为 50.9%(136/267), 儿童组有 1 例遗漏, 筛查漏诊率为 3.1%(1/32)。MCH 的筛查灵敏度略高于 MCV。

MCV、MCH 一项或双项检测值异常, 但仍有 122 例 MCV 与 MCH 检测值均正常 (-α^{3.7}/αα 69 例、-α^{4.2}/αα 21 例、α^{CS}α/αα 21 例、α^{WS}α/αα 11 例), 筛查漏诊率为 45.7%(122/267)。儿童组 32 例基因突变携带者有 1 例 -α^{4.2}/αα 无法筛出, 筛查漏诊率为 3.1%(1/32)。

表 3 MCV、MCH 联合筛查静止型 α-地中海贫血结果分析 (例)

类型	成人组		儿童组	
	MCV(-)	MCV(+)	MCV(-)	MCV(+)
MCH(-)	122	14	1	0
MCH(+)	29	102	1	30

注: (-) 指检测指标在正常值范围, (+) 指检测指标在正常值范围之外

2.2.3 两个年龄组静止型 α-地中海贫血 MCV、MCH 对比分析 如表 1 所示, 儿童组不同基因型静止型 α-地中海贫血的 MCV、MCH 明显低于成人组, 如表 4 所示, 组间比较具有统计学意义。

表 4 两个年龄组静止型 α-地中海贫血 MCV、MCH 对比分析

	成人组	儿童组	P
MCV(fl)	82.83±6.36	69±7.8	0.00
MCH(pg)	26.87±2.65	21.41±2.98	0.00

表 2 MCV、MCH 单指标筛查静止型 α-地中海贫血结果分析 (例)

类型	成人组 (n=267)		儿童组 (n=32)	
	MCV(-)	MCH(-)	MCV(-)	MCH(-)
-α ^{3.7} /αα	83	77	0	0
-α ^{4.2} /αα	31	23	2	1
α ^{CS} α/αα	25	24	0	0
α ^{WS} α/αα	12	12	0	0
α ^{QS} α/αα	0	0	0	0
总计	151	136	2	1

注: MCV(-) 指 MCV≥82fl, MCH(-) 指 MCH≥27pg

2.2.2 MCV、MCH 联合筛查静止型 α-地中海贫血结果分析 如表 3 所示, MCV、MCH 联合筛查静止型 α-地中海贫血时, 成人组 267 例基因突变携带者有 145 例

3 讨论

地中海贫血是最早在分子水平上阐明了发病机制的人类遗传病之一, α -地中海贫血的分子基础是 $\alpha 2$ 和 $\alpha 1$ 基因的缺失或点突变,使 α -珠蛋白产量下降,导致无效造血或红细胞被破坏。地中海贫血属于常染色体隐性遗传病,单个珠蛋白等位基因的突变(基因突变携带者)不会导致个体出现临床症状,只有突变纯合子才会发病^[1,2]。静止型 α -地中海贫血自身虽不发病,却可将突变基因传递给下一代,在地中海贫血高发的广东,为了有效指导中间型 α -地中海贫血的早期诊断,大规模静止型 α -地中海贫血的筛查诊断是必要的预防措施。

目前,MCV、MCH、Hb A2 广泛应用于地贫筛查^[3,4],Hb A2 筛查 β -地中海贫血的灵敏度和特异度均很高,筛查 α -地中海贫血,尤其是静止型与轻型 α -地中海贫血的灵敏度和特异度较差^[3,5,6]。本文研究了 299 例基因型为 $-\alpha/ \alpha\alpha$ 或 $\alpha\alpha^T/ \alpha\alpha$ 的静止型 α -地中海贫血基因突变携带者,结果发现 $-\alpha^{3.7}/ \alpha\alpha$ 与 $-\alpha^{4.2}/ \alpha\alpha$ 合占有突变基因型的 73.2%。将研究对象分为成人组与儿童组分析各组的血液参数发现,在成人组,MCV、MCH 单指标筛查静止型 α -地中海贫血的漏诊率高达 50%以上,MCV、MCH 联合筛查的漏诊率也有 45.7%,122 例 MCV 与 MCH 均阴性的患者中有 25 例 Hb A2 大于 2.6%,无法通过血红蛋白电泳筛出,详细分析该 25 例静止型 α -地中海贫血的血液学参数发现,1 例红细胞分布宽度变异系数(RDW-CV)升高,2 例平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)降低,8 例血红蛋白浓度降低,12 例红细胞计数降低,11 例所有血细胞参数均正常,即仍有部分静止型 α -地中海贫血无法通过血液学分析筛出。分析 32 例儿童组数据发现,仅有 1 例患儿无法通过 MCV、MCH 筛出,但该患儿的红细胞计数及血红蛋白浓度均降低。对比成人组与儿童组各突变基因型的 MCV、MCH,儿童组不同基因型的 MCV、MCH 均明显低于成人组,且组间比较具有统

计学意义,MCV、MCH 筛查学龄前儿童的静止型 α -地中海贫血灵敏度远高于成人。

检索文献显示,不同课题组就静止型 α -地中海贫血已做过充分分析^[7-9]。本研究小组将静止型 α -地中海贫血按年龄分组,得出可将学龄前血参数作为筛查静止型 α -地中海贫血依据的结论。鉴于儿童组现有数据量较少,我们会进一步收集该部分数据,以期为临床地中海贫血遗传咨询提供更准确的理论依据。

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,2011:63.
- [2] 韦孟兰. 珠蛋白生成障碍性贫血实验室诊断研究进展[J]. 海南医学,2013, 24(7):1020-1023.
- [3] 裴元元,冉健,李高驰,等. 单个或联合血液学指标检测在地中海贫血筛查中的应用价值研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(7):24-25.
- [4] 陈星,初德强,梁开艳,等. 全自动毛细管电泳技术在筛查地中海贫血中的临床诊断价值[J]. 中国实验诊断学,2014, 18(4):635-637.
- [5] 郑琳,黄海龙,范向群,等. 血细胞和血红蛋白分析在地中海贫血中的应用价值[J]. 中国妇幼保健,2016, 31(3):547-549.
- [6] 刘发河,柯霞,周楚婵,等. 评价三种方法联合检测对静止型 α -地中海贫血诊断价值[J]. 中国医药科学,2017, (13):97-100.
- [7] 余勋,叶婉玲,梁军. α -地贫静止型基因分析及临床意义分析[J]. 泰山医学院学报,2016, 37(3):343-344.
- [8] 汪伟山,周玉球,张永良,等. 静止型 α -地中海贫血红细胞指标临界值的确定及其应用[J]. 国际检验医学杂志,2011, 32(2):147-149.
- [9] 周艳洁,刘鲲,黄水芬,等. 静止型 α -地中海贫血基因携带者的血液学参数分析[J]. 国际检验医学杂志,2013, 34(21):2816-2818.

(收稿日期:2018-01-06)

编辑:宋文颖