

179例血红蛋白 Westmead 基因型和表型研究

梁凯玲 秦丹卿 黄演林 王继成 梁杰 姚翠泽 杜丽*

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511442)

【摘要】 目的 分析 Hb Westmead(Hb WS)携带者的血液学特征,探讨携带 Hb WS 突变的不同基因型的表型特点。**方法** 回顾性分析在广东省妇幼保健院行地中海贫血(地贫)基因检测后诊断为 Hb WS 携带者的 179 例样本,收集其血常规和血红蛋白电泳相关参数结果,运用 SPSS 软件进行统计分析。**结果** 在检出的 179 例样本中,Hb WS 杂合子血液学指标基本正常,与静止型 α -地中海贫血临床表型相吻合;Hb WS 杂合子合并 ($-\alpha^{3.7}/$) 或 ($-\alpha^{4.2}/$) 时,平均红细胞血红蛋白量(mean corpuscular hemoglobin,MCH)较单纯的 Hb WS 下降得明显,但其血液学各项指标变化较东南亚缺失型杂合子轻微;Hb WS 杂合子合并东南亚缺失型 α -地贫时,表型类似轻型 α -地贫;Hb WS 杂合子合并轻型 β -地贫时,表型类似轻型 β -地贫。**结论** Hb WS 无论以杂合子单独存在还是合并 α -或 β -地贫时,对血液学表型的影响均较小。

【关键词】 血红蛋白 Westmead; α -地中海贫血; β -地中海贫血; 基因型; 血液学表型

【中图分类号】 R714.56 **【文献标识码】** A

Genotypic and phenotypic study of hemoglobin Westmead in 179 cases

Liang Kailing, Qin Danqing, Huang Yanlin, Wang Jicheng, Liang Jie, Yao Cuize, Du Li

Medical Genetics Center, Guangdong Women and Children Health Care Hospital, Guangzhou, Guangdong 510010, China

Corresponding author: Du Li, E-mail: lier28@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the hematological characteristics of carriers of hemoglobin Westmead (Hb WS) and investigate the phenotypic characteristics of different genotypes carrying Hb WS mutations. **Methods** Retrospective analysis was performed on 179 samples diagnosed as Hb WS carriers by thalassemia gene test in our hospital. The data of blood routine examination and hemoglobin electrophoresis were collected and SPSS was used for statistical analysis. **Results** The hematological index of Hb WS heterozygote are basically normal, which is consistent with silent ($-\alpha$ -thalassemia; When Hb WS heterozygotes combined with ($-\alpha^{3.7}/$) or ($-\alpha^{4.2}/$), the MCH decreased significantly compared with Hb WS alone, while the hematological changes were slight compared with SEA heterozygotes; The Hb WS heterozygotes co-existing with SEA deletion only showed the phenotypic characteristics of light α -thalassemia. When Hb WS heterozygotes combined with light ($-\alpha$ -thalassemia, the phenotype was similar to ($-\alpha$ -thalassemia. **Conclusion** Whether Hb WS heterozygotes occurred in isolation or co-existed with α -thalassemia or α -thalassemia, the effect on hematologic phenotypes is small.

【Key words】 Hb Westmead; α thalassemia; β^+ thalassemia; Genotype; Hematology phenotype

α -地中海贫血是由于 α -珠蛋白基因发生缺失或

者突变导致的遗传性溶血性贫血,包括缺失型和非缺失型两类。中国南方人群中最常见的非缺失型 α -地中海贫血包括 Hb Constant Spring(Hb CS)、Hb

Quong Sze(Hb QS)和 Hb Westmead(Hb WS),其中 Hb WS(HBA2;c.369C>G)频率最高。Hb WS是一种轻度不稳定的血红蛋白变异体,由于 $\alpha 2$ 珠蛋白基因的122位密码子CAC突变为CAG[CD122(CAC>CAG)],使此位密码子编码的组氨酸变成谷氨酰胺所致^[1]。为探讨Hb WS不同基因型和血液学表型之间的关系,本研究回顾性分析了179例Hb WS的基因分型和血液学特征,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集2018年1月至2019年12月于广东省妇幼保健院进行 α 和 β 地中海贫血基因诊断检测后,确诊为Hb WS的携带者共179例,其中男性64例,女性115例,年龄1~45岁。筛选 α 和 β 地中海贫血基因结果为阴性的50例样本作为正常对照组1(男女各25例);筛选东南亚缺失型 α -地贫杂合子25例样本作为对照组2(男性13例,女性12例)。

1.2 方法

1.2.1 血液学表型分析 采用Sysmex XN-5000型五分类血细胞分析系统进行血常规检测,主要的红细胞参数包括血红蛋白(hemoglobin, HGB)、平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)、平均红细胞血红蛋白量(mean corpuscular hemoglobin, MCH)。采用法国Sebia公司的CAPILLARYS 2 FLE-XPIERCING全自动毛细管电泳仪进行血红蛋白组分分析,筛查指标包括血红蛋白A(hemoglobin A, Hb A)、血红蛋白A2(hemoglobin A2, Hb A2)、血红蛋白F(hemoglobin F, Hb F)等。

1.2.2 地中海贫血基因分析 使用中国厦门致善生物公司试剂盒磁珠法进行外周血基因组DNA的提取;应用PCR-流式荧光杂交法检测常见的3种缺失型 α 地贫,常见的3种 α 珠蛋白基因点突变及17种 β 珠蛋白基因点突变(基因诊断试剂由中山大学达安基因股份有限公司提供)。

1.2.3 统计学分析 应用SPSS软件对血液学参数进行统计学分析,两样本均数比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 179例Hb WS基因型分组 将179例Hb WS携带者患者按照基因型分为4组,具体如下:Hb WS杂合子组即 $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 共140例(78.21%);Hb WS杂合子复合 α -地贫组9例(5.03%),包括 $\alpha^{WS}\alpha/-\alpha^{3.7}$ (6例)和 $\alpha^{WS}\alpha/-\alpha^{4.2}$ (3例);Hb WS杂合子复合东南亚缺失型 α -地贫组即 $-\text{SEA}/\alpha^{WS}\alpha$ 共18例(10.06%);Hb WS合并轻型 β -地贫组12例(6.70%),包括 $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 合并 $\beta^{CD41-42}/\beta^N$ (4例)、 $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 合并 β^{CD17}/β^N (2例)、 $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 合并 $\beta^{IVS-II-654}/\beta^N$ (2例)、 $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 合并 β^{28}/β^N (1例)、 $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 合并 β^{CD26}/β^N (1例)、 $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 合并 $\beta^{CD71-72}/\beta^N$ (1例)以及 $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 合并 $\beta^{CD41-42}/\beta^N$ (1例)。

2.2.1 $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 组和正常对照组间的相关血液学参数比较结果 两组间的HGB、MCV和MCH的差异有统计学意义($P<0.05$),而Hb F、Hb A和Hb A2的差异没有统计学意义。

2.2.2 $\alpha^{WS}\alpha/-\alpha$ 组和 $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 组间的相关血液学参数比较分析结果 两组间MCH的差异有统计学意义($P<0.05$),而HGB、MCV、Hb F、Hb A和Hb A2的差异没有统计学意义($P>0.05$); $\alpha^{WS}\alpha/-\alpha$ 组与 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 对照组间比较结果显示两组间MCV、MCH和Hb A2的差异有统计学意义($P<0.05$),而HGB、Hb F和Hb A的差异没有统计学意义。

2.2.3 $-\text{SEA}/\alpha^{WS}\alpha$ 组与 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 对照组间的相关血液学参数比较分析结果 两组间HGB、MCV、MCH和Hb A2的差异有统计学意义($P<0.05$),而Hb F和Hb A的差异没有统计学意义。

2.2.4 $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 合并轻型 β -地贫组的血液学指标分析 MCV、MCH均降低,大部分表现为小细胞低色素性贫血,HGB正常或轻微降低,Hb A2均升高,

表1 4组不同基因型Hb WS的血液学参数与对照组比较分析

基因型	例数(例)	HGB(g/dl)	MCV(fl)	MCH(pg)	Hb F(%)	Hb A(%)	Hb A2(%)	Hb E(%)
$\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha, \beta^N/\beta^N$	140	132.64±17.31*	83.32±4.98*	27.55±1.89*	1.08±0.84	97.01±0.73	2.72±0.30	
$\alpha^{WS}\alpha/-\alpha, \beta^N/\beta^N$	9	133.33±16.20	80.02±4.11#	25.87±1.21 Δ #	2.00	97.19±0.79	2.59±0.15#	
$-\text{SEA}/\alpha^{WS}\alpha, \beta^N/\beta^N$	18	117.61±16.92#	65.14±2.63#	20.69±1.12#	1.26±0.77	97.19±0.64	2.46±0.15#	
$\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 合并轻型 β -地贫	12	114.83±20.57	64.37±7.44	20.43±2.31	1.55±1.06	91.48±6.44	5.46±0.47	24.3
$\alpha\alpha/\alpha\alpha, \beta^N/\beta^N$	50	146.72±13.83	89.68±3.84	30.02±1.35	0.78±0.45	97.02±0.56	2.73±0.37	
$-\text{SEA}/\alpha\alpha, \beta^N/\beta^N$	25	128.84±10.52	68.75±3.64	21.40±1.09	1.29±1.78	97.43±1.04	2.18±0.25	

注:表中数据格式为“均数±标准差”;* $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha, \beta^N/\beta^N$ 组与 $\alpha\alpha/\alpha\alpha, \beta^N/\beta^N$ 对照组的同类项比较, $P<0.05$; Δ $\alpha^{WS}\alpha/-\alpha, \beta^N/\beta^N$ 组和 $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha, \beta^N/\beta^N$ 组同类项比较, $P<0.05$;# $\alpha^{WS}\alpha/-\alpha, \beta^N/\beta^N$ 组和 $-\text{SEA}/\alpha^{WS}\alpha, \beta^N/\beta^N$ 分别与 $-\text{SEA}/\alpha\alpha, \beta^N/\beta^N$ 对照组同类项比较, $P<0.05$

Hb F 正常或轻微升高;1 例孕妇患者的 HGB 低于 90g/dL;1 例 $\alpha^{WS}/\alpha\alpha$ 合并 β^{CD26}/β^N 基因型出现异常血红蛋白 Hb E。

3 讨论

Hb WS 是由于 $\alpha 2$ 珠蛋白基因突变产生的一种轻度不稳定的血红蛋白变体, Hb WS 杂合子属于静止型 α -地中海贫血, 基因型为 $\alpha^{WS}/\alpha\alpha$ 。本研究中的 140 例 $\alpha^{WS}/\alpha\alpha$ 型患者, 临床上无贫血表现或有轻度贫血, 出现轻度贫血表现的主要是孕妇人群, 考虑为妊娠期贫血导致, 并非 Hb WS 杂合子所引起; 该组基因型的血液学指标基本正常, 符合静止型 α -地贫表型特征。这类患者和健康人无明显区别, 但以往的研究^[2]表明这类患者在发热、服用磺胺类药物时容易发生溶血导致轻微的贫血。临床上仅凭血常规和血红蛋白电泳筛查容易导致此类静止型 α -地贫的漏诊。在本研究中, 9 例 Hb WS 杂合子合并 ($-\alpha^{3.7}/$) 或 ($-\alpha^{4.2}/$), HGB 值均正常, MCV 和 MCH 降低, 表现为小细胞低色素症, 但其血液学参数变化较小, 血常规和血红蛋白电泳各项指标与 $-\alpha^{SEA}/\alpha\alpha$ 对照组比较表现得更轻微, 这和曾劲伟等^[3]的报道一致。Hb WS 杂合子合并轻型 β -地贫, 主要表现为小细胞低色素性贫血, 血红蛋白电泳参数 Hb A₂ 升高, Hb F 正常或者轻微升高, 与轻型 β -地贫临床表型相似, 只通过常规的血液学筛查易漏诊和误诊, 在临床工作中需注意鉴别^[4]。颜绵生等^[5]认为尽管 Hb WS 的突变发生在 $\alpha 2$ 基因上, 但引起 α 珠蛋白链合成减少的变化程度可能较小, 轻型 β -地贫的血液学指标受 Hb WS 杂合子的影响不显著, 轻型 β -地贫的临床表型容易遗漏 Hb WS 杂合子的存在。在本次分析的 12 例 Hb WS 合并轻型 β -地贫病例中, 临床表现大部分无贫血或者轻微贫血, 只有 1 例孕妇患者为中度贫血, HGB 为 84 g/dl, 考虑为妊娠状态加重贫血症状。

东南亚缺失型 α -地贫是中国南方最常见的缺失型 α -地贫, 携带此基因的杂合子个体无临床症状, 血红蛋白正常或有轻度贫血, MCV 和 MCH 降低。当东南亚缺失型 α -地贫合并 α^+ -地中海贫血称为血红蛋白 H 病, 该基因型地中海贫血表型和贫血程度差异大。此类基因型主要是由于 4 个 α 基因中 3 个发生了缺陷, 导致 α 链合成降低, 产生多余的 β 链,

比例失衡, 红细胞受损导致慢性溶血性贫血^[1]。本次研究中的 18 例 Hb WS 杂合子合并东南亚缺失型 α -地贫也是血红蛋白 H 病的一种, HGB 正常或轻微下降, MCV 和 MCH 降低, 大多数血液学参数与东南亚缺失型杂合子比较有统计学差异, 但其临床表型又较其他基因型的血红蛋白 H 病为轻, 电泳未见 Hb H 区带等其他异常血红蛋白。本研究中此种 Hb H 病的表型特征与此前的报道一致^[6]。

在本次研究的所有两两比较组之间, MCH 的差异均具有统计学意义, 依此推断在静止型 α -地贫筛查指标中, MCH 具有较高的灵敏度, 此前也有学者^[7]建议临床采用 MCH 作为静止型 α -地贫筛查的重要指标。

Hb WS 是最常见的非缺失型 α -地贫点突变类型, 无论是单独存在还是合并其他地贫基因型, 该突变对血液学表型影响均较小, 临床需注意对该突变类型的检测, 避免漏诊和误诊。此外, 此基因型携带者应避免服用磺胺类药物和预防感染, 以减少溶血的发生。本研究分析 Hb WS 不同基因型对血液学表型的影响, 为地贫遗传咨询和临床诊断提供参考依据。

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. 2011:105-115.
- [2] 蒋南华, 梁徐, 文晓军, 等. 应用聚合酶链反应附加 Stu I 内切酶谱检测 Hb Westmead 基因突变[J]. 中华血液学杂志, 1991, 12 (12): 570-572.
- [3] 曾劲伟, 梁伟达, 孟霞. 血红蛋白 Westmead 的基因型与表型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(5): 17-18.
- [4] 宋兆静, 潘红飞, 黄肯, 等. Hb Westmead 复合轻型 β 地中海贫血的血液学表型和基因型分析[J]. 右江民族医学院学报, 2017, 1:40-42.
- [5] 颜绵生, 淦鑫, 刘敏, 等. 广州地区 23 例 Hb Westmead 异常血红蛋白复合 β -地中海贫血患者的血液学和基因型分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2016, 33(5):598-601.
- [6] 朱凌, 张天郎, 周天红, 等. 15 例 Hb Westmead 复合东南亚缺失型 α 地中海贫血 1 分析[J]. 华南国防医学杂志, 2009, 23(2):44-46.
- [7] 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.

(收稿日期:2020-08-10)

编辑:宋文颖