

纯合和复合杂合点突变型 α 地中海贫血的血液学特征分析

袁腾龙 王继成 秦丹卿 梁杰 姚翠泽 杜丽 郭浩*

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511440)

【摘要】 目的 评价纯合和复合杂合点突变型(地中海贫血的血液学特征,为临床产前咨询提供依据。

方法 对明确诊断的 11 例纯合和复合杂合点突变型 α 地中海贫血进行回顾性血液学指标分析。

结果 11 例纯合型和复合杂合点突变型 α 地中海贫血病例中共检出纯合点突变型 α 地中海贫血 5 例,血红蛋白 96~137g/L。复合杂合点突变型 α 地中海贫血 5 例,血红蛋白 93~139g/L。纯合点突变型 α 地中海贫血同时合并 β 地中海贫血 1 例,血红蛋白 106g/L。**结论** 纯合型和复合杂合点突变型 α 地中海贫血血液学参数及血红蛋白电泳结果存在一定的相关性,同时也存在一定的差异。纯合和复合杂合点突变型 α 地中海贫血结果分析应该结合血液学参数及血红蛋白电泳结果进行分析。

【关键词】 纯合点突变型 α 地中海贫血; 杂合点突变型 α 地贫; 血液学指标; 产前诊断

【中图分类号】 R714.56 **【文献标识码】** A

Hematological characteristics of homozygous and compound heterozygous point mutations of α -thalassaemia

Yuan Tenglong, Wang Jicheng, Qin Danqing, Liang Jie, Yao Cuize, Du Li, Guo Hao*

Medical Genetic Centre, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 511442, China

Corresponding author: Guo Hao, E-mail: 13631311268@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the hematological characteristics analysis of homozygous and compound heterozygous point mutation (α -thalassaemia, and to provide theoretical basis for clinical prenatal consultation. **Methods** A retrospective analysis of hematological indicators was performed on 11 cases of homozygous and compound heterozygous point mutation α -thalassaemia with a clear diagnosis. **Results** A total of 5 cases of homozygous point mutation α -thalassaemia were detected in 12 cases of homozygous and compound heterozygous point mutation α -thalassaemia, with hemoglobin level ranging 96~137g/L. 5 cases of compound heterozygous point mutation α -thalassaemia were detected with hemoglobin level ranging 93~139g/L. 1 case of homozygous point mutant α -thalassaemia combined with α -thalassaemia were detected with hemoglobin level 106g/L. **Conclusion** There were certain correlations between hematological parameters and hemoglobin electrophoresis results in homozygous and compound heterozygous point mutant α -thalassaemia, while there were also certain differences. The analysis of homozygous and compound heterozygous point mutation α -thalassaemia should be combined with hematological parameters and hemoglobin electrophoresis results.

【Key words】 Homozygous point mutation α -thalassaemia; Heterozygous point mutation α -thalassaemia; Hematological indicators; Prenatal diagnosis

地中海贫血(简称地贫)是由于珠蛋白基因缺陷

从而导致珠蛋白生成障碍的溶血性贫血。常见的地中海贫血分为 α 与 β 两种,由于珠蛋白基因缺失或点突变, α 地中海贫血又分为缺失型与点突变型。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2020.04.017

* 通信作者:郭浩,E-mail:13631311268@163.com

常见缺失型 α 地中海贫血的临床表现已经有相关文献^[1-3]进行了阐述,点突变型 α 地中海贫血发生率,而单纯的纯合和复合杂合点突变型 α 地中海贫血的发生率更低。为了更好地掌握纯合和复合杂合点突变型 α 地中海贫血的筛查指标特征,促进地中海贫血的临床筛查与诊断,本研究对其血液学指标进行描述性分析,为临床遗传咨询提供诊断学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2016~2020年于广东省妇幼保健院医学遗传中心进行地中海贫血基因诊断的患者,对明确诊断的纯合和复合杂合点突变型 α 地中海贫血11例进行回顾性血液学指标分析。

1.2 方法

1.2.1 血细胞参数分析 抽取受检者2ml静脉血,使用Sysmex XN5000全自动血液分析仪测定血红蛋白(hemoglobin, Hb)、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)。

1.2.2 血红蛋白分析 抽取受检者2ml静脉血,采用法国Sebia全自动毛细管电泳仪进行血红蛋白

分析血红蛋白A(hemoglobin A, HbA)、血红蛋白A2(hemoglobin A2, HbA2)、血红蛋白F(hemoglobin F, HbF)、血红蛋白H(hemoglobin H, HbH)等。

1.2.3 地中海贫血基因诊断 取患者2ml静脉血,按照厦门至善外周血全基因组磁珠法试剂盒说明书操作提取外周血DNA。采用地中海贫血(α/β)基因检测试剂盒(PCR-流式荧光杂交法)及LuminexMagPix多功能液相悬浮芯片系统对包括 α -珠蛋白基因3种缺失($-\text{SEA}$ 、 $-\alpha^{3.7}$ 和 $-\alpha^{4.2}$)、3种突变(WS122 、 QS125 和 CS142)、 β -珠蛋白基因17种突变进行检测。操作均按说明书进行。

2 结果

在11例纯合和复合杂合点突变型 α 地中海贫血病例中共检出纯合点突变型 α 地中海贫血5例,其中 $\alpha^{\text{WS}}\alpha/\alpha^{\text{WS}}\alpha$ 3例、 $\alpha^{\text{QS}}\alpha/\alpha^{\text{QS}}\alpha$ 1例、 $\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha^{\text{CS}}\alpha$ 1例,见表1;复合杂合点突变型 α 地中海贫血5例,其中 $\alpha^{\text{QS}}\alpha/\alpha^{\text{WS}}\alpha$ 2例、 $\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha^{\text{WS}}\alpha$ 1例、 $\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha^{\text{QS}}\alpha$ 2例,见表2;纯合点突变型 α 地中海贫血同时合并 β 地中海贫血 $\alpha^{\text{WS}}\alpha/\alpha^{\text{WS}}\alpha\&\beta^{\text{IVS-II-654}}/\beta^{\text{N}}$ 1例,见表3。

表1 纯合点突变型 α 地中海贫血血液学指标分析及基因诊断结果

序号	基本信息		血红蛋白电泳			血常规			α 地中海贫血基因型
	性别	年龄(岁)	HbA(%)	HbA2(%)	HbH(%)	Hb(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)	
1	女	26	97.1	2.9	/	123	89.9	29.4	$\alpha^{\text{WS}}\alpha/\alpha^{\text{WS}}\alpha$
2	男	26	93.9	6.1	/	129	62.7	18.4	$\alpha^{\text{WS}}\alpha/\alpha^{\text{WS}}\alpha$
3	男	39	97.5	2.5	/	137	81	25.1	$\alpha^{\text{WS}}\alpha/\alpha^{\text{WS}}\alpha$
4	男	31	72.6	0.5	26.9	100	67.2	18.8	$\alpha^{\text{QS}}\alpha/\alpha^{\text{QS}}\alpha$
5	女	6	96.3	3.7	/	96	78.5	27.1	$\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha^{\text{CS}}\alpha$

表2 复合杂合点突变型 α 地中海贫血血液学指标分析及基因诊断结果

序号	基本信息		血红蛋白电泳				血常规			α 地中海贫血基因型
	性别	年龄(岁)	HbA(%)	HbA2(%)	HbCS(%)	HbF(%)	Hb(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)	
1	男	36	93.9	6.1	/	/	139	61.1	19	$\alpha^{\text{QS}}\alpha/\alpha^{\text{WS}}\alpha$
2	男	25	94.1	5.5	/	0.4	112	58.1	19.5	$\alpha^{\text{QS}}\alpha/\alpha^{\text{WS}}\alpha$
3	女	24	97	2.4	0.6	/	120	75	24	$\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha^{\text{WS}}\alpha$
4	男	28	96.8	1.8	1.4	/	112	75.6	21.9	$\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha^{\text{QS}}\alpha$
5	女	4	96.5	2	1.5	/	93	66.5	20.2	$\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha^{\text{QS}}\alpha$

表3 纯合点突变型 α 地中海贫血合并 β 地中海贫血血液学指标分析及基因诊断结果

序号	基本信息		血红蛋白电泳			血常规			α 地中海贫血基因型
	性别	年龄(岁)	HbA(%)	HbA2(%)	HbH(%)	Hb(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)	
1	女	25	93.8	5.6	0.6	106	64.3	20.8	$\alpha^{\text{WS}}\alpha/\alpha^{\text{WS}}\alpha\&\beta^{\text{IVS-II-654}}/\beta^{\text{N}}$

3 讨论

α 地中海贫血是由于16号染色体 α 蛋白基因簇发生突变引起的贫血性疾病,其中点突变型 α 地中海贫血46种^[4]。我国南方地区为 α 地中海贫血的高发区,其发病率达到12.03%^[5]。非缺失型地中海贫血由于发生率较低,极易被临床忽视从而导致非缺失型HbH病的漏诊。我国常见的3种非缺失型地中海贫血均位于功能较强的 $\alpha 2$ 基因上,其中 $\alpha^{CS}\alpha$ 地中海贫血最为常见,有文献报道 $\alpha^{CS}\alpha$ 、 $\alpha^{QS}\alpha$ 地中海贫血的发生率仅占 α 地中海贫血的2.59%和1.05%^[6],而纯合和复合杂合点突变型 α 地中海贫血则更为少见。

从血液学指标来看, $\alpha^{WS}\alpha$ 纯合型 α 地中海贫血并没有明显的贫血症状,而 $\alpha^{CS}\alpha$ 及 $\alpha^{QS}\alpha$ 纯合型 α 地中海贫血血细胞分析均提示MCV及MCH水平降低,呈现小细胞低色素贫血,血红蛋白水平为96~100g/L,均表现为轻度贫血,与文献^[7]报道相符。从血红蛋白分析结果来看,本文发现的1例 $\alpha^{QS}\alpha$ / $\alpha^{QS}\alpha$ 地中海贫血患者,HbH达到26.9%,该结果与相关指南^[8]不相符,在临床工作中应考虑HbH病的可能。唐燕青等^[9]指出某些纯合点突变型地中海贫血产生的血红蛋白可以形成不溶物直接破坏红细胞从而表现为HbH病。 $\alpha^{QS}\alpha$ 纯合型 α 地中海贫血患者MCV及MCH偏低,是由于此突变为 $\alpha 2$ 珠蛋白基因突变导致脯氨酸替代异亮氨酸,同时HbQS可以干扰H螺旋段形成,并迅速降解从而导致 α 珠蛋白链含量下降。

杂合点突变型 α 地中海贫血血液学指标与纯合点突变型 α 地中海贫血血液学指标相似,HbCS带出现在 $\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{WS}\alpha$ 及 $\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{QS}\alpha$ 基因型中,与王文杰等^[10]的研究结果一致。在纯合点突变型 α 地中海贫血合并 β 地中海贫血患者中,血液学指标MCV及MCH降低,呈现小细胞低色素贫血,血红蛋白水平为106g/L,较 $\alpha^{WS}\alpha$ 纯合型 α 地中海贫血降低,这可能与 β 珠蛋白基因发生突变导致 β 珠蛋白合成减少有关,从而使得临床表型相对较重。

本研究表明,纯合和复合杂合点突变型 α 地中海贫血在血液学参数及血红蛋白电泳结果存在一定的相关性,同时也存在一定的差异。广东人群地中海贫血基因携带率高,当MCV、MCH等血液学指标出现异常时应考虑地中海贫血的可能。在临床工作中针对纯合和复合杂合点突变型 α 地中海贫血的结果应该结合血液学参数及血红蛋白电泳结果进行分析,避免HbH病的漏诊,从而更好地对 α 地中海贫血患者进行遗传咨询。

参 考 文 献

- [1] 陈明发,黄闽忠,林泉,等.中国福建南平地区地中海贫血基因突变类型研究[J].中国实验血液学杂志,2020,28(03):918-926.
- [2] 鞠爱萍,刘艳霞,林铿,等.广州北部地区 $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血基因型和血液学特征[J/CD].中华诊断学电子杂志,2020,8(02):121-125.
- [3] 王敏洁.14岁以下儿童 α -地中海贫血基因类型与红细胞参数的相关性研究[J].中国医学工程,2020,28(04):14-17.
- [4] 吴洁,覃西.HPLC与Zeta链蛋白检测在地中海贫血筛查中的临床应用价值[J].医学综述,2009,15(01):139-141.
- [5] LI B,ZHANGX Z,YINA H, et al. High prevalence of thalassemia in migrant populations in Guangdong Province, China[J]. Bio Med Central, 2014, 14(1):905.
- [6] 刘兴梅,李贵芳,吴娴,等.贵州165例 α -地中海贫血基因突变类型初步分析[J].重庆医学,2015,44(17):2416-2418.
- [7] 唐燕青,陈秋莉,陈碧艳,等.15 969例轻型 α 地中海贫血的基因型和血液学分析[J].中国计划生育学杂志,2017,25(01):57-60.
- [8] 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,2011:15.
- [9] 唐燕青,陈秋莉,陈碧艳,等.15 969例轻型 α 地中海贫血的基因型和血液学分析[J].中国计划生育学杂志,2017,25(01):57-60.
- [10] 王文杰,陈发钦,王琳,等.广西地中海贫血不同基因型血常规参数MCV MCH及血红蛋白电泳检测结果的差异分析[J].中国临床新医学,2017,10(05):426-431.

(收稿日期:2020-08-25)

编辑:宋文颖