

1165例地中海贫血基因检测结果分析

陈燕, 陈洁晶, 薛雯, 朱俊芳, 李灿昌*

中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院检验科, 广西 桂林

收稿日期: 2022年1月29日; 录用日期: 2022年3月3日; 发布日期: 2022年3月10日

摘要

目的: 了解于我院就诊的地中海贫血基因检测人群的地中海贫血基因分布情况及阳性率。方法: 分析2021年1月1日至2021年6月31日于桂林第924医院就诊的地中海贫血基因检测人群1165例, 并对其地贫基因进行统计分析。结果: 1165例受检标本中检测出携带地贫基因标本186例, 阳性率为15.96%; 其中检测出 α -地中海贫血标本129例, β -地中海贫血标本52例, $\alpha\beta$ -复合型地中海贫血5例。 α -地中海贫血基因类型主要以--SEA/ $\alpha\alpha$ 为主(52.71%), 其次为 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ (24.03%)和 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ (9.30%); β -地中海贫血基因类型主要以CD41-42位点突变为主(46.15%), 其次是CD17、IVS-II-654、CD71-72和-28, 分别占 β -地中海贫血的23.08%、7.69%、7.69%和7.69%。结论: 桂林地区地中海贫血基因携带率较高, α -地中海贫血基因型中以--SEA/ $\alpha\alpha$ 最为常见, β -地中海贫血中最常见的位点突变为CD41-42, 应对该地区育龄人群加强地中海贫血相关知识的宣传, 促进优生优育。

关键词

地中海贫血, 基因类型, 位点突变

Analysis of Gene Detection Result of 1165 Cases of Thalassemia

Yan Chen, Jiejing Chen, Wen Xue, Junfang Zhu, Canchang Li*

The 924th Hospital of the Joint Logistics Support Department of the Chinese People's Liberation Army, Guilin Guangxi

Received: Jan. 29th, 2022; accepted: Mar. 3rd, 2022; published: Mar. 10th, 2022

Abstract

Objective: To investigate the positive rate and distribution characteristics of thalassemia gene in patients with thalassemia tested in our hospital. **Methods:** From January 1, 2021 to June 31, 2021, 1165 patients with thalassemia gene test in Guilin No. 924 Hospital were analyzed, and their thalassemia genes were statistically analyzed. **Result:** Among 1165 samples, 186 were found to carry thalassemia

*通讯作者。

gene, with a positive rate of 15.96%. Among them, 129 cases of α -thalassemia genetic, 52 cases of β -thalassemia genetic and 5 cases of $\alpha\beta$ compound-thalassemia were detected. α -thalassemia genetic type is given priority with $--^{SEA}/\alpha\alpha$ (52.71%), followed by $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ (24.03%) and $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ (9.30%); The main gene types of β -thalassemia were CD41-42 (46.15%), followed by CD17, IVS-II-654, CD71-72, and -28, accounting for 23.08%, 7.69%, 7.69% and 7.69% of β -thalassemia, respectively. Conclusion: The thalassemia gene carrying rate is high in Guilin area, $--^{SEA}/\alpha\alpha$ is the most common among α -thalassemia genotypes, and the most common mutation site of β -thalassemia is CD41-42. It is necessary to strengthen the publicity of thalassemia related knowledge among the population of childbearing age in this area, and promote prenatal and postnatal care.

Keywords

Thalassemia, Genotyping, Gene Mutation

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

地中海贫血简称“地贫”，是由于珠蛋白基因的缺失或者缺陷使某种珠蛋白链合成受到抑制而引起的溶血性贫血，是一种对人类健康及生存质量有一定影响的单基因遗传病[1] [2]。临床上根据珠蛋白肽链合成受到抑制的情况不同，分为 α 、 β 、 γ 和 δ 地中海贫血，其中以 α 和 β 地中海贫血较为常见。有研究报道，全球约7%的人口携带地中海贫血基因，地中海贫血具有明显的地域性，且其发病率在我国主要表现为南方高北方低的分布特点[3] [4]。目前对于地中海贫血的治疗还未有有效的治愈方法，因此预防中重型的地贫患儿的出生不仅可以减轻家庭和社会的负担，还有助于提高我国人口的出生质量[5]。本研究主要对于我院就诊的桂林地区地中海贫血基因检测人群检测结果进行了分析。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

对2021年1月至2021年6月到我院进行地中海贫血筛查者1165例进行回顾性分析，年龄为1~78岁，平均年龄为(34.26 ± 7.54)岁，其中男性592例，女性573例。所有进行地中海贫血筛查者均知情同意，并签署知情同意书。

2.2. 试剂与仪器

2.2.1. 试剂

全血DNA提取试剂及地贫基因检测试剂盒为深圳亚能生物有限公司产品。

2.2.2. 仪器

PCR扩增仪为杭州朗基MG96+。

2.3. 方法

2.3.1. 采血标准

所有研究对象均抽取2 mL静脉血于EDTA管中，轻轻颠倒混匀并置于4°~8°冰箱中保存备用。

2.3.2. 地中海贫血基因检测

采用 Gap-PCR 法对缺失型 α -地中海贫血 3 种常见缺失基因型:--SEA、 $-\alpha^{3.7}$ 和 $-\alpha^{4.2}$ 进行检测,采用 PCR-反向点杂交法对 3 种非缺失型 α -地中海贫血基因(α^{QS} , α^{CS} , α^{WS})和 17 种常见 β -地中海贫血基因(CD41-42, β^E , CD43, CD71-72, IVS-II-654, -28, -29, -30, -32, CD14-15, CD27-28, CD31, IVS-I-1, IVS-I-5, CAP, CD27-28, CD17, Initiation condon)进行检测。所有地中海贫血基因的检测和结果判读严格按照试剂盒说明书要求进行。

2.4. 数据统计

利用 Excel 2007 建立数据库,计数资料采用频数、构成比进行数据统计分析。

3. 结果

3.1. 地中海贫血基因的阳性率

在 1165 例地中海贫血基因检测标本中,确认检测出携带地中海贫血基因患者共 186 例,检出率为 15.96%。其中检测出 α -地中海贫血标本 129 例,检出率为 11.07%; β -地中海贫血标本 52 例,检出率为 4.46%; $\alpha\beta$ -复合型地中海贫血 5 例,检出率为 0.43%。

3.2. α -地中海贫血基因型的分布情况

在 186 例携带地中海贫血基因的患者标本中,检测出 α -地中海贫血标本 129 例,包括 9 种(--SEA/ $\alpha\alpha$, --SEA/ $-\alpha^{3.7}$, --SEA/ $\alpha^{CS}\alpha$, --SEA/ $\alpha^{WS}\alpha$, $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$, $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$, $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$, $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$, $\alpha^{QS}\alpha/\alpha\alpha$)基因型。在 129 例 α -地中海贫血阳性标本中,主要以--SEA/ $\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 $\alpha\alpha/\alpha^{CS}\alpha$ 和 $\alpha\alpha/\alpha^{WS}\alpha$ 为主,占 α -地中海贫血的 91.47%,其中以--SEA/ $\alpha\alpha$ 基因型所占的比例最高,且比其他的基因突变类型高,其次为 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$, $\alpha\alpha/\alpha^{CS}\alpha$ 和 $\alpha\alpha/\alpha^{WS}\alpha$, 不同类型 α -地中海贫血基因型及其构成比见表 1。

3.3. β -地中海贫血基因型的分布情况

1165 例地中海贫血基因检测标本中,检测出 β -地中海贫血标本 52 例,主要包括 CD14-15、CD17、-28、-29、CD41-42、CD43、IVS-II-654、CD71-72 和 CAP 等 9 种 β -地中海贫血基因突变类型,且均为杂合突变。在所检测出的 52 例 β -地中海贫血中,主要以 CD41-42、CD17、IVS-II-654、CD71-72 和-28 基因型为主,占比 92.31,其中以 CD41-42 位点突变为主,共检测出 24 例(46.15%),其次为 CD17 位点突变类型,不同类型 β -地中海贫血基因突变类型及其构成比见表 2。

Table 1. Mutation types and constituent ratios of α -thalassemia gene (%)

表 1. α -地中海贫血基因突变类型及其构成比(%)

基因类型	例数(n)	构成比(%)
--SEA/ $\alpha\alpha$	68	52.71
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	31	24.03
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	12	9.30
$\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$	7	5.43
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$	5	3.87
--SEA/ $-\alpha^{3.7}$	2	1.55
--SEA/ $\alpha^{WS}\alpha$	2	1.55
--SEA/ $\alpha^{CS}\alpha$	1	0.78
$\alpha^{QS}\alpha/\alpha\alpha$	1	0.78
合计	129	100.00

Table 2. Mutation types and constituent ratios of β -thalassemia gene (%)**表 2.** β -地中海贫血基因突变类型及其构成比(%)

基因突变类型	例数(n)	构成比(%)
CD41-42	24	46.15
CD17	12	23.08
IVS-II-654	4	7.69
CD71-72	4	7.69
-28	4	7.69
CD14-15	1	1.92
-29	1	1.92
CD43	1	1.92
CAP	1	1.92

3.4. α 复合 β 地中海贫血基因突变类型分布情况

在本次地中海贫血基因统计分析中,共检测出 186 例阳性标本,其中检测出 5 例 $\alpha\beta$ 复合地中海贫血基因,其地贫基因类型及构成比见表 3。

Table 3. Mutation types and constituent ratios of α complex β -gene (%)**表 3.** $\alpha\beta$ 地中海贫血基因突变类型及构成比(%)

基因突变类型	例数(n)	构成比(%)
IVS-II-654 及 $--^{SEA}/\alpha\alpha$	2	40.00
CD41-42 及 $--^{SEA}/\alpha\alpha$	1	20.00
CD17 及 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	1	20.00
CD71-72 及 $\alpha^{WS}/\alpha\alpha$	1	20.00
合计	5	100.00

4. 讨论

地中海贫血是由 Thomas Cooley 和 Pear Lee 发现的一种具有遗传性的常染色体隐性的溶血性贫血,其主要以 α 和 β -地中海贫血最为常见[6]。 α -地中海贫血分为静止型、轻型、中间型和 Hb Bart's 水肿综合征, β -地中海贫血又分为轻型、中间型和重型,不同类型的地中海贫血的治疗方法存在差异。地中海贫血在全球都有分布,主要分布在东南亚地区和地中海沿岸地区,而在我国主要分布在长江以南地区,其中广西、广东、贵州和云南等省份为地贫高发地区[4] [7] [8]。据有关报道[9] [10] [11],广东和广西地区地中海贫血基因的携带率较高,分别超过 10%和 20%,而目前国内外还没有找到有效的地贫治疗方法,因此预防中重型地贫患者出生显得特别重要。本研究主要对 2021 年 1 月至 2021 年 6 月到我院进行地中海检查的人群进行分析,为遗传咨询、优生优育和临床治疗提供参考数据。

本研究结果显示,在 1165 例地中海贫血基因检测标本中共检测出阳性标本 186 例,检出率为 15.96%。其中检测出 α -地中海贫血标本 129 例,检出率为 11.07%,在阳性标本中占比为 69.35%; β -地中海贫血标本 52 例,检出率为 4.46%,在阳性标本中占比为 27.96%,且 α -地中海贫血的阳性率比 β -地中海贫血高,者与有关文献报道相一致[12]。 $\alpha\beta$ -复合型地中海贫血 5 例,检出率为 0.43%。在本次 α -地中海贫血检测

中主要是对常见的3种缺失型(--SEA、- α 3.7和- α 4.2)和3种非缺失型(α QS, α CS, α WS)基因进行检测,共检测出9种基因型,其中以--SEA/ $\alpha\alpha$ (52.71%)基因型最为常见,其次为- α 3.7/ $\alpha\alpha$ (24.03%),这与贵州、钦州和百色地区 α -地中海贫血基因型分布情况相接近[12] [13] [14]。

本研究通过对常见的17种 β -地中海贫血基因位点突变进行检测,检测到52例 β -地中海贫血标本,共检测出9种基因位点突变和9种不同的基因型。其中检测出CD41-42杂合子有24例,占比46.15%,检出CD17杂合子12例,占比23.08%,说明本地区主要是以CD41-42位点突变为主,其次为CD17位点突变,这与重庆地区[15]有一定的差别,可能是由于地域的差别和所分析的人群数量小的原因,而与吴文钦报道的文献[16]及英德地区[17]基本一致。

此外,本研究检测到 α 复合 β 地中海贫血标本5例,占总阳性标本的2.69%,虽然所占的比例不高,但如果夫妻双方都为地中海贫血基因携带者,其中一方为 α 复合 β 地中海贫血双重携带者,他们生育出重型地贫患儿的概率将有所增加,因此很有必要进行产前诊断和相关遗传咨询,为减少中重型的地贫患儿出生。

5. 结论

综上所述,通过对桂林地区地中海贫血的基因类型和分布情况进行初步分析,应加强对本地区育龄人群进行地贫相关知识的宣传及产前筛查和产前诊断,加强临床科研对地贫的研究,为本地区地中海贫血遗传咨询和预防、治疗提供参考依据。

参考文献

- [1] 王美玉, 邱渊, 郑虎. 渝东北开州地区地中海贫血基因型调查统计分析[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(9): 1304-1306.
- [2] Liaska, A., Petrou, P., Georgakopoulos, C.D., Diamanti, R., Papaconstantinou, D., Kanakis, M.G., *et al.* (2016) β -Thalassemia and Ocular Implications: A Systematic Review. *BMC Ophthalmology*, **16**, Article No. 102. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0285-2>
- [3] Zeng, Y.T. and Huang, S.Z. (1987) Disorders of Haemoglobin in China. *Journal of Medical Genetics*, **24**, 578-583. <https://doi.org/10.1136/jmg.24.10.578>
- [4] 付月, 刘文君. 地中海贫血实验室诊断研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(2): 631-636.
- [5] 王云娟, 张艳亮, 徐秋月, 赵滢, 胡赵武, 苏洋. 2376例地中海贫血基因筛查结果分析[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(1): 68-71.
- [6] 熊辉, 孙彦, 袁博. 血红蛋白电泳、红细胞渗透脆性和血常规检测在诊断珠蛋白生成障碍性贫血的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(8): 1089-1091+1096.
- [7] Huang, S.W., Xu, Y., Liu, X.M., Zhou, M., Li, G.F., An, B.Q., *et al.* (2015) The Prevalence and Spectrum of α -Thalassemia in Guizhou Province of South China. *Hemoglobin*, **39**, 260-263. <https://doi.org/10.3109/03630269.2015.1041037>
- [8] Yu, X., Yang, L.Y., Yang, H.T., Liu, C.G., Cao, D.C., Shen, W., *et al.* (2015) Molecular Epidemiological Investigation of Thalassemia in the Chendu Region, Sichuan Province, Southwest China. *Hemoglobin*, **39**, 393-397. <https://doi.org/10.3109/03630269.2015.1070733>
- [9] 林慧, 段金良. 广西不孕症妇女 α 和 β 地中海贫血的基因鉴定[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(1): 47-48.
- [10] 张玲, 韩坤, 胡朝晖, 曾征宇, 潘建华, 吴鹏. 广州地区528例珠蛋白生成障碍性贫血患者的ABO血型分布[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(2): 228-229.
- [11] 姜碧, 姚倩瑜, 韦思似, 叶泳, 刘惠, 钟鸣, 等. 东莞地区孕前优生健康检查夫妇地中海贫血结果分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(7): 1475-1477.
- [12] 卢恒, 覃茜, 李金花, 陈甜, 梁树杰, 陆晓生. 广西百色地区地中海贫血的基因诊断回顾分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(3): 865-868.
- [13] 刘兴梅, 王茹蕾, 苏莉, 李贵芳, 吴娴, 黄盛文. 贵州籍 α 、 β -地中海贫血患者的基因突变类型分析[J]. 贵州医科

大学学报, 2018, 43(7): 781-784.

- [14] 刘宁毅. 广西钦州地区 3756 例 α -地中海贫血基因分型检测结果分析[J]. 中国全科医学, 2019, 22(s1): 35-38.
- [15] 杜伟, 欧阳小峰, 甘承文, 郭海波, 李嘉艳, 周瑾, 等. 重庆地区 8024 例地中海贫血筛查结果及地贫基因型分析[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 39(5): 694-697.
- [16] 吴文钦, 熊戎霞, 蔡梦珊. 深圳市龙华区地中海贫血基因分型情况分析[J]. 医学信息, 2021, 34(14): 142-144.
- [17] 周丽珍, 陆美环, 陈洁琼, 吴志群. 英德地区 2992 例地中海贫血基因型分布分析[J]. 医学检验与临床, 2021, 32(4): 56-59.