



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.017

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.017

· 论著摘要 ·

湖北荆州地区 193 例地中海贫血基因型分析

刘荟敏 张江召 臧思斌

[关键词] 荆州地区; 地中海贫血; 基因型; 突变频率

[中图分类号] R566.6

[文献标识码] A

地中海贫血(简称地贫)为常染色体隐性遗传性血红蛋白病,主要包括 α -地贫和 β -地贫,广泛分布在全球地中海地区,我国多见于广东、广西、海南、云南、贵州等沿海地区^[1]。关于地贫在湖北武汉地区有相关报道,但湖北其他地区报道较少。其发病机制是 α -及 β -珠蛋白基因的先天性缺陷,造成 α -及 β -珠蛋白肽链合成减少或缺失,而引起血红蛋白生成障碍,导致无效造血和溶血性贫血。随着检测技术发展及人口迁移,越来越多内地地区检测出地贫患者。本研究主要通过统计分析湖北荆州地区地贫发病率及其基因类型和构成,旨在了解该地区 α -、 β -地贫基因突变类型的分布情况,为预防地贫患儿的出生提供有效指导依据,同时可针对性地指导遗传咨询与产前诊断。

对象与方法

1. 对象:收集 2017 年 1 月~2019 年 12 月于我院门诊就诊或住院的地贫初筛阳性患者 2 272 例。平均红细胞体积 <80 fl 或平均红细胞血红蛋白含量 <27 pg 且血清铁蛋白 >12 μ g/L 定义为地贫初筛阳性。纳入标准:血常规检查符合贫血诊断标准(血红蛋白男性 <120 g/L、女性 <110 g/L)且地贫初筛阳性患者。排除标准:除贫血外还患有其他类型的血液系统疾病。所有患者均知情同意。

作者单位:434020 湖北省荆州市中心医院血液内科

2. 方法:所有患者均使用乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K2)抗凝管采血 3 ml 送检我院实验室行地贫基因检测。 α -和 β -地中海贫血基因检测试剂盒购自于广州达安检测中心。采用跨断裂点聚合酶链式反应(PCR)技术检测中国人群中常见的 3 种 α -地贫缺失型突变(--SEA、 $\alpha^{3.7}$ 、 $\alpha^{4.2}$),采用 PCR 结合反向斑点杂交技术检测 17 种 β -地贫点突变(CD41-42、CD71-72、CD17、-28、 β E、IVS-II-654、IVS-I-1、IVS-I-5、CD43、CD31、CD27/28、-32、-29、CD30、CD14-15、CAP 和 Int)。

3. 统计学处理:计数资料以例和百分比表示。

结 果

1. 地贫基因检测结果阳性患者各疾病类型发病率情况:2 272 例患者中共 193 例地贫基因检测结果阳性,其中男 54 例,女 139 例,男女比例为 1:2.57,发病率为 8.49%。在 193 例地贫患者中,其中 α -地贫 64 例,占 33.2% (64/193), β -地贫 127 例,占 65.8% (127/193), $\alpha\beta$ 复合型地贫 2 例,占 1.0% (2/193)。

2. α -地贫基因型分布情况:在检出的 64 例 α -地贫基因携带者中,以东南亚型(--SEA/ $\alpha\alpha$)基因型突变为主(37 例,57.8%),其次为 $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 型(11 例,17.2%)。在不同临床表型地贫中,以轻型表型为主(37 例,57.8%),其次是静止型(19 例,29.8%)。见表 1。

3. β -地贫基因型分布情况:在检出的 127 例 β -地贫基因携

- [8] Abe I, Teshima Y, Kondo H, et al. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation[J]. Heart Rhythm, 2018, 15(11):1717-1727.
- [9] Haron-Khun S, Weisbrod D, Bueno H, et al. SK4 K(+) channels are therapeutic targets for the treatment of cardiac arrhythmias[J]. EMBO Mol Med, 2017, 9(4):415-429.
- [10] Toyama K, Wulff H, Chandy KG, et al. The intermediate-conductance calcium-activated potassium channel KCa3.1 contributes to atherogenesis in mice and humans[J]. J Clin Invest, 2008, 118(9):3025-3037.
- [11] Wang LP, Wang Y, Zhao LM, et al. Angiotensin II upregulates K(Ca)3.1 channels and stimulates cell proliferation in rat cardiac fibroblasts[J]. Biochem Pharmacol, 2013, 85(10):1486-1494.
- [12] Yang M, Wang Y, Zhao H, et al. Role of intermediate-conductance calcium-activated potassium channels in atrial fibrillation in canines with rapid atrial pacing[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2021, 60(2):247-253.
- [13] Mahajan R, Kuklik P, Grover S, et al. Cardiovascular magnetic resonance of total and atrial pericardial adipose tissue: a validation study and development of a 3 dimensional pericardial adipose tissue model[J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2013, 15(1):73.
- [14] He S, Wang Y, Yao Y, et al. Inhibition of KCa3.1 Channels Suppresses Atrial Fibrillation via the Attenuation of Macrophage Pro-inflammatory

Polarization in a Canine Model With Prolonged Rapid Atrial Pacing[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8:656631.

- [15] Sun Z, Zhou D, Xie X, et al. Cross-talk between macrophages and atrial myocytes in atrial fibrillation[J]. Basic Res Cardiol, 2016, 111(6):63.
- [16] Fei YD, Wang Q, Hou JW, et al. Macrophages facilitate post myocardial infarction arrhythmias; roles of gap junction and KCa3.1[J]. Theranostics, 2019, 9(22):6396-6411.
- [17] Patel VB, Mori J, McLean BA, et al. ACE2 Deficiency Worsens Epicardial Adipose Tissue Inflammation and Cardiac Dysfunction in Response to Diet-Induced Obesity[J]. Diabetes, 2016, 65(1):85-95.
- [18] Mascolo A, Urbanek K, De Angelis A, et al. Angiotensin II and angiotensin 1-7; which is their role in atrial fibrillation[J]. Heart Fail Rev, 2020, 25(2):367-380.
- [19] Frigolet ME, Torres N, Tovar AR. The renin-angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity[J]. J Nutr Biochem, 2013, 24(12):2003-2018.
- [20] Rutkowska-Zapała M, Suski M, Szatanek R, et al. Human monocyte subsets exhibit divergent angiotensin I-converting activity[J]. Clin Exp Immunol, 2015, 181(1):126-132.

(收稿日期:2021-11-17)

(本文编辑:周三凤)

表 1 α -地贫基因型情况

临床表型	基因型	例数	比例(%)
轻型	--SEA/ $\alpha\alpha$	37	57.8
	$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	11	17.2
静止型	$\alpha\alpha$ CS/ $\alpha\alpha$	3	4.7
	$\alpha\alpha$ QS/ $\alpha\alpha$	5	7.9
	--SEA/ $-\alpha^{4.2}$	2	3.1
	--SEA/ $\alpha\alpha$ CS	2	3.1
中间型	--SEA/ $-\alpha^{3.7}$	2	3.1
	--SEA/ $\alpha\alpha$ QS125	2	3.1

带者中,共检出 6 种基因型,分别为 IVS-II-654 (51 例,40.2%)、CD17 (34 例,26.8%)、CD41-42/N (29 例,22.8%)、CD27-28/N (9 例,7.1%)、CD71-72 (2 例,1.6%) 及 CAP (2 例,1.6%)。未发现 CD31、-30、-32 和 Int 基因型。本次检测所有基因型中均为杂合子,未见纯合子和双重杂合子基因型。

4. $\alpha\beta$ 复合型地贫基因型分布情况:193 例患者中共检出 2 例 $\alpha\beta$ 复合型地贫携带者,基因型均为 CD41-42 并 WS 点突变。

讨 论

地贫是一组发病率非常高的单基因遗传性慢性溶血性疾病,其发病率在所有小细胞低色素性贫血中仅次于缺铁性贫血。重型地贫具有较高的致残性、致死性,可导致出生死亡或缺陷,严重威胁生命健康。因此防止此类新生儿出生、做好产前诊断尤为重要。

大量研究数据结果表明,不同国家地区、不同省份的地贫携带率及基因突变型均有明显差异^[2-3],即使是同一省份,不同地区之间的发病率亦不尽相同。本研究中地贫基因突变总检出率达 8.49%,高于目前报道的湖北省其他地区,低于南方各省份^[4-7]。在检出的 193 例地贫基因携带者中,以 β -地贫最为多见,占 65.8%,其次为 α -地贫,占 33.2%,而 $\alpha\beta$ 复合型地贫较为少见,占 1.0%。

本研究人群的 α -地贫突变类型与国内其他地区类似,均以 --SEA/ $\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 型为主,且占 α -地贫的 70% 以上。其中以 --SEA/ $\alpha\alpha$ (57.80%) 基因型突变最为常见,与湖北武汉 (54.80%) 地区^[6] 报道结果相似,但高于湖北夷陵地区 (23.68%)^[7],低于福建福州地区 (76.54%)^[8] 和重庆地区 (63.45%)^[9]。荆州地区 α -地贫临床表型多为轻型,其次为中间型和静止型,未见严重类型 α -地贫携带者。

在 β -地贫携带者中共检出 6 种基因型,以 IVS-II-654 和 CD41-42、CD17 基因突变类型为主,突变频率分别为 40.2%、22.8%、26.8%,与湖北武汉地区 (构成比分别为 42.93%、22.36% 和 14.13%) 报道结果相似^[10],但与湖北夷陵地区 (IVS-II-654 和 CD17 基因型为主,分别占 26.32%、15.79%)、广东地区 (CD41-42、IVS-II 基因型为主,各占 37.79%、29.92%)、福建地区 (IVS-II-654 基因型为主,占 45.69%) 报道明显不同^[5,7,11]。与南方各省份、地区间基因型比较略有差异^[8,9]。荆州地区 β -地贫携带者中未发现少见基因型,更未发现罕见基因型,地域特色比较明显。本研究中 $\alpha\beta$ 复合型地贫共检出 2 例,均为 CD41-42 并 WS 点突变基因型,类型相对单一,没有其他地区突变类型多样化^[8,10]。

地贫的临床表现主要为小细胞低色素性贫血,即平均红细胞体积和平均红细胞血红蛋白水平偏低,这与缺铁性贫血相似,且轻型或中间型地贫患者一般无明显临床表现,因此此类患者容易被误诊为缺铁性贫血而不被重视。同型轻型地贫患者生育后代,有 1/4 机率会生下重型地贫患儿^[12]。据报道,每年约有 30 万重型地贫患儿出生,对整个家庭会造成重大的经济及心理负担。虽然荆州地区未见重型地贫患者,但加强地贫防控仍然重要。尤其是伴有小细胞低色素性贫血但不伴缺铁、轻度黄疸的儿童及育龄期女性,应该严格筛选,预防重型地贫患儿出现。随着检测技术的发展,地贫检测技术有了突飞猛进的发展,目前比较先进的技术有高通量测序 (NGS)、 γ -珠蛋白形成的 $\gamma 4$ (Hb Bart's) 含量分析、LUMINEX MAGPIX 液相芯片悬浮技术等^[6,13]。这次检测技术可发现更多的地贫携带者,能更加精确地检测出重型地贫患者,为预防重症地贫患儿出生有重要指导意义。

湖北荆州地区属于中部内陆地区,不是地贫高发区域,但由于经济发展,受人口流动及迁移影响,地贫携带者发生率明显增加。基因检测技术可精准检测出地贫的类型,为地贫的诊断提供科学依据。由于地贫目前无特效治疗手段,相关知识宣传及防控尤为重要,本研究通过分析荆州地区地贫发生率及基因型,有助于全面了解荆州地区地贫基因分布情况,对促进荆州地区地贫防控,进一步指导优生优育提供相关理论依据。同时,对提高当地人口质量有着重大的经济和社会效益。

参 考 文 献

- [1] Zhao P, Weng R, Wu H. Molecular spectrum of alpha-and beta-thalassemia mutations in a large Ethnic Hakka Population in Southern China [J]. Hemoglobin, 2018, 42 (2) : 117-121.
- [2] Suwannakhon N, Pongsawatkul K, Seeratanachot T, et al. The shortcut strategy for beta thalassemia prevention [J]. Hematol Rep, 2018, 10 (2) : 7530.
- [3] 石西南. 中国不同省区 β 地中海贫血基因变异的分布特征 [J]. 医学综述, 2011, 17 (4) : 495-497.
- [4] 陈敏芳,王家健. 江西省部分地区 1630 例地中海贫血基因突变类型分布研究 [J]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2019, 5 (7) : 96-99.
- [5] 徐健雄,廖颖茵,高俊,等. 广东地区地中海贫血筛查者的基因检测和类型分析 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35 (2) : 285-293.
- [6] 周斌,熊乾,蔡文倩,等. 武汉地区新生儿 α -地中海贫血筛查及影响因素分析 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35 (11) : 1820-1823.
- [7] 严苗,但永杰,彭晓菊,等. 湖北夷陵地区 1872 例孕妇地中海贫血产前筛查结果分析 [J]. 应用预防医学, 2019, 25 (5) : 352-355.
- [8] 曹鹏翔,陈良远,蒋莉莉,等. 中国福州地区地中海贫血基因突变类型分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27 (3) : 893-898.
- [9] 伍莎莎,蒋凡,项贵明,等. 重庆地区 2850 例地中海贫血患者基因分析 [J]. 重庆医学, 2019, 48 (3) : 456-465.
- [10] 熊乾,胡唏江,戴翔,等. 中国武汉地区新生儿 β -地中海贫血基因型分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27 (1) : 170-174.
- [11] 林雨虹,林伟,王晓贤. 中国福建地区 1474 例地中海贫血基因检测结果分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27 (3) : 899-903.
- [12] Jaripour ME, Hayatigolkhatmi K, Iranmanesh V, et al. Beta-thalassemia mutations among northeastern Iranian population and their Impacts on hematological indices and application of prenatal diagnosis, a seven-years study [J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2018, 10 (1) : e2018042.
- [13] 王珂,喻瑜慧,李芝兰,等. 高通量测序技术筛查地中海贫血的临床意义 [J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27 (4) : 1220-1226.

(收稿日期:2020-05-29)

(本文编辑:余晓曼)