

## · 调查报告 ·

## 贵阳地区 1 143 例孕妇地中海贫血筛查及基因检测结果分析\*

马星卫<sup>1</sup>, 许 吟<sup>1</sup>, 戴 薇<sup>1</sup>, 李贵芳<sup>2</sup>, 刘兴梅<sup>2</sup>, 陈铭希<sup>2</sup>, 苏 莉<sup>2</sup>, 黄盛文<sup>2Δ</sup>

(贵州省人民医院:1. 产科;2. 检验科, 贵阳 550002)

**摘要:**目的 了解贵阳地区孕妇人群的地中海贫血(简称地贫)发生情况,并探讨地贫产前筛查的临床意义。方法 采用红细胞指数分析和血红蛋白电泳对孕妇进行地贫表型分析,表型阳性者进一步做地贫基因诊断。分析贵阳地区孕妇人群地贫基因型的分布情况。结果 1 143 例孕妇筛查出地贫表型阳性 68 例(5.95%),基因诊断确诊为地贫 63 例(5.51%),其中  $\alpha$ -地贫 23 例(2.01%), $\beta$ -地贫 40 例(3.50%)。 $\alpha$ -地贫基因型以 $-^{SEA}/\alpha\alpha$ 最多,占 60.9%; $\beta$ -地贫基因型以 CD17/N 最多,占 45.0%。结论 贵阳地区是地贫高发区;对孕妇开展产前筛查可有效防止重型地贫患儿的出生。

**关键词:**地中海贫血;产前筛查;基因诊断;贵阳

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.17.023

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)17-1990-02

## Analysis of the results of screening and genetic diagnosis of thalassemia for 1 143 pregnant women from Guiyang region\*

Ma Xingwei<sup>1</sup>, Xu Yin<sup>1</sup>, Dai Wei<sup>1</sup>, Li Guifang<sup>2</sup>, Liu Xingmei<sup>2</sup>, Chen Mingxi<sup>2</sup>, Su Li<sup>2</sup>, Huang Shengwen<sup>2Δ</sup>

(1. Department of Obstetrics; 2. Department of Laboratory Medicine, People's Hospital of Guizhou Province, Guiyang, Guizhou 550002, China)

**Abstract:** Objective To investigate the frequency of thalassemia in pregnant women in Guiyang region, and clinical application value of prenatal screening of thalassemia. **Methods** Thalassemia phenotypes of pregnant women were determined by erythrocyte parameters analysis and hemoglobin electrophoresis. Genetic testing was performed on positive cases to determine the genotype. The genotype distributions of thalassemia in pregnant women in Guiyang region were analyzed. **Results** Among the 1 143 pregnant women, 68 (5.95%) were positive thalassemia phenotype, and 63 (5.51%) were final diagnosed as thalassemia by genetic testing, including 23 (2.01%)  $\alpha$ -thalassemia cases and 40 (3.50%)  $\beta$ -thalassemia cases. Among the  $\alpha$ -thalassemia genotype,  $-^{SEA}/\alpha\alpha$  appeared the most common genotype, accounting for 60.9%. Among the  $\beta$ -thalassemia genotype, CD17/N appeared the most common genotype, accounting for 45.0%. **Conclusion** Thalassemia is quite common in Guiyang region. Prenatal screening is effective to avoid the birth of foetus with thalassemia major.

**Key words:** thalassemia; prenatal screening; genetic testing; Guiyang

地中海贫血(简称地贫)是一类由于珠蛋白合成障碍而引起的慢性溶血性疾病。根据合成障碍的珠蛋白类型,地贫主要分为  $\alpha$ -地贫和  $\beta$ -地贫。据估计,全球约有 1.7% 的人是  $\alpha$ -地贫或  $\beta$ -地贫基因携带者,每 10 000 出生活婴就有 4.4 个地贫患者<sup>[1]</sup>。迄今,对地贫尚无理想的治疗方法,开展产前筛查和产前基因诊断,防止新的受累胎儿出生,仍是目前控制地贫发生最为有效的措施<sup>[2-3]</sup>。为了解贵阳地区孕妇人群的地贫发生情况,并探讨地贫产前筛查的临床意义,作者对本院 1 143 例孕妇产前地贫筛查和基因诊断的结果进行分析报道如下。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 2010 年 6 月至 2012 年 3 月在本院产科门诊进行孕期保健的孕妇 1 143 例,均为贵阳户籍,年龄 19~41 岁,平均(28.3±3.8)岁。

**1.2 筛查方法** 采用红细胞指数分析结合血红蛋白电泳检测,筛查地贫表型阳性的孕妇。如 MCV<82 fL 和/或 MCH<27 pg,列为重点筛查对象。再按血红蛋白电泳结果进行表型分析,如 HbA<sub>2</sub>≥3.5%,HbF 正常或增高,拟诊为  $\beta$ -地贫;如 HbA<sub>2</sub>≤2.5%,拟诊为  $\alpha$ -地贫;如 HbA<sub>2</sub> 在 2.5%~3.5% 之间,拟诊为  $\alpha$ -地贫或  $\beta$ -地贫,或  $\alpha$  复合  $\beta$ -地贫,统称为  $\alpha/\beta$ -地贫。

**1.3 基因诊断** 对地贫表型阳性的孕妇,抽取外周静脉血 2 mL,EDTA-Na<sub>2</sub> 抗凝,按试剂盒操作说明提取基因组 DNA,进一步做基因检测以明确基因型。(1) $\alpha$ -地贫基因诊断:应用跨越断裂点聚合酶链反应(Gap-PCR)检测 $-^{SEA}$ 、 $-\alpha^{4,2}$ 和 $-\alpha^{3,7}$  3 种常见  $\alpha$ -珠蛋白基因缺失突变,应用反向点杂交(reverse dot-blot, RDB)检测  $\alpha^{CS}$ 、 $\alpha^{QS}$  和  $\alpha^{WS}$  3 种常见的  $\alpha$ -珠蛋白基因点突变。(2) $\beta$ -地贫基因诊断:应用 RDB 检测中国人 8 种常见和 9 种少见的  $\beta$ -珠蛋白基因点突变,依次为 CD41-42(-TCTT)、IVS-II-654(C→T)、CD71-72(+A)、CD17(A→T)、CD26(G→A)、-28(A→G)、-29(A→G)、CD43(G→T)、CD31(-C)、CD14-15(+C)、Int(T→G)、CD27-28(+C)、IVS-I-1(G→T)、IVS-I-5(G→C)、-32(C→A)、-30(T→C)、CAP+40 -+43(-AAAC)。PCR 扩增仪为 E-Cycler™ 96 PCR 仪,试剂购自深圳益生堂生物企业有限公司,具体操作步骤按说明书进行。

## 2 结果

**2.1 筛查结果** 1 143 例孕妇经 MCV 和 MCH 筛查表型阳性 68 例(5.95%)。经血红蛋白电泳分析,拟诊为  $\alpha$ -地贫 19 例(1.66%),拟诊为  $\beta$ -地贫 41 例(3.59%),拟诊为  $\alpha/\beta$ -地贫 8 例(0.70%),见表 1。另外,筛出异常血红蛋白 2 例,分别是 HbJ 和 HbG 各 1 例。

表 1 1 143 例孕妇地贫筛查情况

表型	[n(%)]	确诊例数[n(%)]	确诊率(%)
α-地贫	19(1.66)	17(1.49)	89.47
β-地贫	41(3.59)	40(3.50)	97.62
α/β-地贫	8(0.70)	6(0.52)	75.00
合计	68(5.95)	63(5.51)	92.65

2.2 基因诊断 68 例地贫表型阳性的孕妇经基因检测,有 63 例(5.51%)确诊为地贫,确诊率为 92.65%,其中表型为 β-地贫的确诊率最高(97.62%)。8 例表型为 α/β-地贫的孕妇,有 6 例均确诊为 α-地贫,未检测出 α 复合 β-地贫,见表 1。63 例地贫孕妇的基因型分布见表 2,其中 α-地贫 23 例(2.01%),β-地贫 40 例(3.50%)。23 例 α-地贫中,静止性 8 例,标准型 15 例,基因型以 -<sup>SEA</sup>/αα 最多,占 60.9%。40 例 β-地贫均为轻型,基因型以 CD17/N 最多,占 45.0%,其次是 CD41-42/N 和 IVS-II-654/N,分别占 27.5%和 15.0%。

表 2 63 例地贫孕妇基因型分布情况

类型	基因型	n	构成比(%)	
α-地贫	静止型	-α <sup>3.7</sup> /αα	4	17.3
		-α <sup>4.2</sup> /αα	3	13.0
		-α <sup>CS</sup> /αα	1	4.3
		-α <sup>3.7</sup> /-α <sup>3.7</sup>	1	4.3
β-地贫	轻型	CD17/N	18	45.0
		CD41-42/N	11	27.5
		IVS-II-654/N	6	15.0
		-28/N	2	5.0
		CD26/N	2	5.0
	CD71-72/N	1	2.5	

3 讨论

中国南方各省是地贫的高发区,其中广东、广西两省的 α 和 β-地贫总发生率分别为 11.07%<sup>[4]</sup>和 25.30%<sup>[5]</sup>。贵州也属地贫的高发区,该地区 β-地贫的发生率已基本清楚,不同民族的发生率为 2.66%~7.85%<sup>[6-8]</sup>,与本调查结果(3.50%)相吻合。目前,还没有关于贵州省 α-地贫发生率的大样本调查结果。本课题组前期关于贵阳地区新生儿 α-地贫发生率的初步调查结果为 2.63%<sup>[9]</sup>,略高于本研究的结果(2.01%),这可能与调查的人群不同有关。

本研究结果显示,贵阳地区 α-地贫基因型以缺失型为主,其中 -<sup>SEA</sup>/αα 基因型占 60.9%,与国内其他地区的 α-地贫基因突变类型类似<sup>[10-12]</sup>。本组数据表明,贵阳地区的 β-地贫基因突变类型以 CD17(A→T)最多,其次是 CD41-42(-TCTT)和 IVS-II-654(C→T),与国内其他地区的 β-地贫基因突变类型明显不同。广东<sup>[4,12]</sup>、广西<sup>[13]</sup>β-地贫基因突变类型以 CD41-42(-TCTT)最多,在海南黎族人中,β-地贫基因突变几乎全是 CD41-42(-TCTT)<sup>[14]</sup>。这表明即使是在国内,不同地域和人群的 β-地贫基因突变谱的构成也不尽相同。

本组调查人群中的地贫表型阳性率为 5.95%,确诊率为 92.65%,说明红细胞指数分析结合血红蛋白电泳检测是地贫筛查的有效方法,尤其是 MCV、MCH 和 HbA<sub>2</sub> 定量检测是 β-地贫筛查的可靠血液学指标。本组中有 5 例表型阳性的孕妇未检测出相应的珠蛋白基因突变位点,这可能是缺铁性贫血或

存在罕见突变类型所致。因此,对于这类孕妇需要了解是否存在缺铁性贫血,同时应进一步作珠蛋白基因序列分析,排除罕见突变类型。

虽然目前还没有治疗地贫的有效方法,但地贫是可以预防的遗传性疾病。进行产前筛查和产前基因诊断,完全可以避免中、重型地贫患儿的出生。自 20 世纪 70 年代开始,塞浦路斯政府强制实施婚前和产前筛查,已使重型地贫患儿的出生率几乎降为零。在中国的广东、广西地区,也在广泛开展婚前和产前筛查,对减少重型地贫患儿的出生起到了积极作用。贵阳地区作为地贫高发区,在地贫的预防工作方面还处于起步阶段,应尽快建立地贫产前筛查和产前诊断网络,对孕妇人群开展以红细胞指数分析和血红蛋白电泳技术为主的产前筛查工作,表型阳性的样本交由有条件的医院进一步作基因诊断和产前诊断,避免重型地贫患儿的出生。

参考文献:

- [1] Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia[J]. N Engl J Med, 2005, 353(11): 1135-1146.
- [2] 沈寅琛. 南宁地区 14 768 例优生与遗传咨询者的分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2009, 17(1): 120-124.
- [3] 朱慧明. 24 743 例婚检人群地中海贫血筛查情况分析[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(23): 3598-3599.
- [4] Xu XM, Zhou YQ, Luo GX, et al. The prevalence and spectrum of α and β thalassaemia in Guangdong province: implications for the future health burden and population screening[J]. J Clin Pathol, 2004, 57(5): 517-522.
- [5] 张新华, 周英杰, 李平萍, 等. 广西南宁市农村育龄人群地中海贫血筛查及基因型和血液学参数分析[J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27(9): 769-772.
- [6] 单可人, 张宏秀, 惠春林, 等. 贵阳地区孕期夫妇 β-地中海贫血血液学筛查及基因突变分析的研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2002, 18(9): 543-544.
- [7] 单可人, 谢渊, 马娇, 等. 贵州从江侗族和江口土家族人群 β-地中海贫血基因突变型的研究[J]. 中国地方病学杂志, 2005, 24(5): 526-529.
- [8] 喻芳, 钟春荆, 周强, 等. 贵州少数民族地区 β 地中海贫血的分子流行病学研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(6): 700-703.
- [9] 李贵芳, 周曼, 许吟, 等. 贵阳市 532 例新生儿脐血 α-地中海贫血筛查[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(1): 40-41.
- [10] 王莉, 徐西华. 重庆地区 α 地中海贫血基因型研究[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(8): 1051-1053.
- [11] 余永雄, 黄丽, 陈唯. 梧州婚配群体的 α 地中海贫血携带者筛查与基因诊断分析[J]. 重庆医学, 2012, 41(10): 1002-1003.
- [12] 褚玉新, 王晓春, 胡朝晖. 广东省 β-地中海贫血基因突变类型研究[J]. 中国地方病学杂志, 2010, 29(2): 162-166.
- [13] 朱凌, 罗瑞贵, 周天红, 等. 广西地区 β 地中海贫血基因突变类型分析[J]. 华南国防医学杂志, 2009, 32(2): 41-43.
- [14] 周代锋, 蔡望伟, 蔡兰洁, 等. 海南省黎族人 4 种 β 地中海贫血基因突变的研究[J]. 海南医学院学报, 2001, 7(1): 4-7.