

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.09.015

重庆市璧山区孕期人群地中海贫血流行病学研究*

文传芳,戴卓娅[△],陶才莉,王大芬

(重庆市璧山区人民医院妇产科 402760)

[摘要] **目的** 探讨重庆市璧山区孕妇产前地中海贫血筛查状况。**方法** 采集孕妇外周静脉血作血红蛋白成分分析,进行产前地中海贫血筛查,对怀疑地中海贫血的孕妇及其丈夫进行基因诊断检查。**结果** 对 2 100 名孕妇进行地中海贫血筛查,筛查阳性 94 例,筛查阳性率 4.48%。其中,进行基因诊断而确诊地中海贫血者 68 例,阳性率为 72.34%,占总筛查孕妇比例为 3.24%。对 94 例孕妇的配偶均建议行地中海贫血基因检测,其中基因异常者 8 例,阳性率为 8.51%。**结论** 强化孕妇地中海贫血筛查,可避免重型地中海贫血患儿活产。

[关键词] 孕妇;地中海贫血;筛查**[中图分类号]** R714.259**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)09-1201-02

The thalassemia epidemiology survey of pregnant women in Bishan County*

Wen Chuanfang, Dai Zhuoya[△], Tao Caili, Wang Dafen

(Department of Gynaecology and Obstetrics, Bishan County People's Hospital, Chongqing 402760, China)

[Abstract] **Objective** To explore the thalassemia screening status of the local pregnant women. **Methods** Collecting the peripheral venous blood of the pregnant women to make hemoglobin component analysis, the positive one and her husband get the genetic diagnosis. **Results** 2 100 pregnant women of thalassemia screening, positive for 94 cases, about 4.48% of the total pregnant women. 68 cases confirmed thalassemia with gene diagnosis, about 72.34% of the positive women, about 3.24% of the total pregnant women. Spouses of positive women get gene diagnosis, 8 cases were abnormal, positive rate was 8.51%. **Conclusion** Enhancing the thalassemia screening for pregnant women can avoid the children with thalassemia major live births.

[Key words] pregnancy; thalassemia; screening

地中海贫血,又称海洋性贫血,是由于珠蛋白基因的缺陷使珠蛋白肽链合成减少或不能合成,导致红细胞内血红蛋白的组成成分发生改变,引起的慢性溶血性贫血^[1-2]。地中海贫血是全球最大的单基因遗传病之一,好发于世界上一些特有的热带及亚热带地区,包括中国南部^[3],有严重的危害性。有关地中海贫血治疗的有效方法尚不明确,孕妇产前实施地中海贫血筛查,是目前防止重型贫血儿出生的有效预防方法,因此,妊娠是一个关键时期,对妊娠妇女及其丈夫进行产前干预显得相当重要。因此,重庆作为地中海贫血的次高发地,了解本地区孕妇地中海贫血的产前筛查状况,以便进一步指导规范地中海贫血相关产前检查。因此,本文作者对 2 100 名孕妇采集外周血行血红蛋白成分分析,现将产前地中海贫血筛查情况总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 3 月至 2014 年 6 月在重庆市璧山区人民医院门诊孕检及住院的孕妇共 2 100 名,年龄 18~45 岁,中位年龄 29 岁。

1.2 方法

1.2.1 血液样本采集 对所有入选对象血液采样主要通过真空采血法进行,使用一个型号的血常规常用管,抽取受检者静脉血 2 mL 加入抗凝剂混匀,备用。

1.2.2 检测 由本院检验科统一送至金域医学检验中心进行筛查。

1.2.2.1 筛查方法 由专业实验人员对标本进行血红蛋白成

分分析,即结合血常规、红细胞孵育渗透脆性实验、碱性血红蛋白电泳、镜检 HbH 包涵体和高效液相色谱对异常血红蛋白进行分析,对结果进行综合判断,对怀疑地中海贫血者,进一步行地中海贫血基因检测。

1.2.2.2 地中海贫血基因检测 α -地中海贫血基因检测:对样本采用跨越断裂点 PCR(GAP-PCR)的技术原理,对 3 个基因位点(SEA、3.7、4.2 位点)检测,即在待检的基因片段两端设计引物进行扩增,再通过琼脂糖凝胶电泳,根据电泳片段大小判断检测样品的基因型。 β -地中海贫血检测:采用 PCR 探针法,对 17 个基因位点的突变进行检测。

2 结果

从 2013 年 3 月 3 日至 2014 年 5 月 31 日,重庆市璧山区人民医院对门诊孕妇进行地中海贫血初筛,共计对 2 100 名孕妇进行血红蛋白成分分析。结果如下:怀疑 α -地中海贫血者 67 例,阳性率为 3.19%,怀疑为 β -地中海贫血者 27 例,阳性率为 1.29%,总计阳性率为 4.48%,无异常血红蛋白病患者发现。对血红蛋白成分分析结果异常而怀疑地中海贫血的孕妇共 94 例,确诊地中海贫血者 68 例,阳性率为 72.34%,占总筛查孕妇比例为 3.24%。对怀疑地中海贫血的 94 例孕妇的配偶均建议行地中海贫血基因检测,其中,基因异常者 8 例,阳性率为 8.51%。夫妻双方为相同基因携带者为 0 对。

3 讨论

地中海贫血是世界上最常见且发病率最高的单基因遗传病之一^[4]。中国长江以南各地区是此病的高发区,尤以广东、

* 基金项目:重庆市卫生局科研基金资助项目(2013-2-267)。 作者简介:文传芳(1972-),副主任医师,本科,主要从事临床产科研究。

[△] 通讯作者, Tel:15923330183; E-mail:dzhuoya@163.com。

广西、海南为甚^[5-8]。根据缺失或合成减少的珠蛋白链的种类不同,地中海贫血可分为 α 、 β 、 γ 、 δ 等不同类型。在中国以 α 和 β 地中海贫血最常见。地中海贫血是由于血液中珠蛋白生成障碍而引起的常染色体隐性遗传病^[1-2],有研究表明由于珠蛋白基因缺陷而造成血红蛋白中的珠蛋白肽链合成减少或不能合成,从而导致血红蛋白成分发生改变^[9]。由于基因缺陷具有复杂多样的特点,在合成血红蛋白中的珠蛋白肽链具有不同的类型特点,因此,患者临床表现不同,患者可以无任何临床症状,严重的患者呈现慢性进行性溶血性贫血表现。根据孟德尔遗传定律,夫妻双方其中一方为地中海贫血基因携带者,则下一代有 1/2 的概率为地中海贫血携带者;若夫妻双方均为地中海贫血基因携带者,其下一代有 1/2 的概率携带父母其中一方的地中海贫血基因,1/4 完全正常,1/4 携带父母双方的地中海贫血基因,若夫妻双方均携带相同类型的地中海贫血基因,即为重型地中海贫血患者^[10]。重型 α -地中海贫血即血红蛋白 Bart's 胎儿水肿症,重型 β -地中海贫血即 Cooley 贫血,出生后 1 年内发病,逐渐加重,需靠不断输血维持生命,未经治疗者一般 3~5 岁死亡。据既往资料显示,全世界每年有近 9 000 名地中海贫血儿童出生,治疗费用相当昂贵。目前,临床上仍然缺乏有效治疗手段,因此,通过产前筛查,对筛查出的高风险的胎儿进行产前诊断,以期淘汰重型地中海贫血患儿是目前国际上公认的预防地中海贫血的最有效的途径。

地中海贫血的实验室诊断分为常规筛查和基因筛查 2 大类^[11]。在临床上,为诊断患者是否出现有贫血症状,对其进行血常规检测是必需的程序,而其中红细胞检测则是最为重要的辅助检测手段。但是,据研究报道,红细胞在室温下存放超过 24 h 就会肿胀变形,而平均红细胞体积(MCV)会升高至 5 fl^[12]。另一方面,妊娠本身也会导致 MCV 升高,则会降低检测准确度。陆洪波等^[13]报道,血球分析的 MCV、平均红细胞血红蛋白量(MCH)筛查敏感度为 93.54%、特异度为 86.47%、准确度为 90.86%,漏筛率为 13.53%。医学上仍有其他多种检测方法,其中,单独用血红蛋白电泳筛查敏感度为 72.88%、特异度为 75.00%、准确度为 73.79%,漏筛率达 25.00%。对 β -地中海贫血、HbH 病诊断率较高,并能对其他异常血红蛋白病作出诊断;血球分析加血红蛋白电泳筛查敏感度为 93.50%、特异度为 100%、准确度为 95.15%,漏筛率为 0;红细胞脆性加血球分析筛查地中海贫血敏感度为 91.79%、特异度为 93.08%、准确度为 94.27%,但不能对其他异常血红蛋白病作出诊断,各有优缺点。经大样本实验证明,仅 MCV、红细胞脆性试验及血红蛋白电泳联合检测能大大提高诊断特异度^[14],血红蛋白成分分析作为一种联合分析方法,其结合血常规、红细胞孵育渗透脆性实验、碱性血红蛋白电泳、镜检 HbH 包涵体和高效液相色谱对异常血红蛋白进行分析,达到综合筛查,可明显提高筛查的敏感度及特异度,其对地中海贫血筛查检出率高达 96% 以上,可初步区分地中海贫血型别,同时还可检出异常血红蛋白病。既往曾利用血红蛋白电泳对重庆地区 2 000 例标本进行筛查, α -地中海贫血阳性率为 3.8%, β -地中海贫血阳性率为 2.3%^[15]。本次对璧山区 2 100 名孕妇进行血红蛋白成分分析,其中,怀疑 α -地中海贫血者 67 例,阳性率为 3.19%,怀疑为 β -地中海贫血者 27 例,阳性率为 1.29%,总计阳性率为 4.48%。与既往进行的筛查结果接近。且本次筛查结果是结合孕妇及其丈夫的共同筛查结果,更能代表地中海贫血产前筛查的意义。这个结果虽不能体现整个重庆市或整个璧山区的地中海贫血分布水平,但可以作为以后广

泛筛查的基础,并且提高人们对地中海贫血,尤其是孕妇地中海贫血筛查重要性的重视。本次筛查共 94 例怀疑地中海贫血的孕妇行地中海贫血基因诊断,其中确诊地中海贫血者 68 例,阳性率为 72.34%,占总筛查孕妇比例为 3.24%。由此可见,通过血红蛋白成分分析配合基因诊断进行地中海贫血筛查具有比较高的准确率,值得在临床上进行推广。

对于阳性结果的患者,进一步的地中海贫血基因检测是最终确诊的方法,避免误诊、漏诊,可用于遗传咨询指导产前诊断,淘汰重型地中海贫血患儿。地中海贫血基因检测可以为璧山地区地中海贫血的流行病学提供重要支持数据。本次筛查结果中,确诊地中海贫血的孕妇占总筛查人数的 3.24%,发病率较高。中国目前地中海贫血确诊的方法为 PCR 基因诊断技术,由于基因诊断的技术要求比较高,诊断方法繁琐、价格贵,基层医疗单位无法开展,使其普及检查受到限制^[16],但血红蛋白成分分析方法取样简单,符合优生优育的发展需求,因此,利用血红蛋白成分分析进行高危地中海贫血人群的初步区分,然后再实施基因诊断,能够有效节省医疗成本,大大提高检出率。

因此,开展普遍性的地中海贫血产前筛查是指导优生优育和提高出生人口素质的重要举措。地中海贫血高发区完善地中海贫血产前筛查制度,进行孕妇产前的地中海贫血筛查与诊断是非常重要的,对夫妻双方进行联合筛查,对产前筛查出的高危人群进行产前诊断,将大大避免重型地中海贫血患儿出生。

参考文献

- [1] Weatherall DJ. Genomics and global health: time for a re-appraisal[J]. *Science*, 2003, 302(5645): 597-599.
- [2] Weatherall DJ. Thalassemia: the long road from bedside to genome[J]. *Nat Rev Genet*, 2004, 5(8): 625-631.
- [3] Weatherall DJ. Keynote address: The challenge of thalassemia for the developing countries[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1054: 11-17.
- [4] Kelly N. Thalassemia[J]. *Pediatr Rev*, 2012, 33(9): 434-435.
- [5] Zheng CG, Liu M, Du J, et al. Molecular spectrum of alpha-and beta-globin gene mutations detected in the population of Guangxi Zhuang Autonomous Region, People's Republic of China[J]. *Hemoglobin*, 2011, 35(1): 28-39.
- [6] Zhang J, Zhu BS, He J, et al. The spectrum of alpha-and beta-thalassemia mutations in Yunnan Province of Southwestern China[J]. *Hemoglobin*, 2012, 36(5): 464-473.
- [7] Lin M, Wang Q, Zheng L, et al. Prevalence and molecular characterization of abnormal hemoglobin in eastern Guangdong of southern China[J]. *Clin Genet*, 2012, 81(2): 165-171.
- [8] Xu XM, Zhou YQ, Luo GX, et al. The prevalence and spectrum of alpha and beta thalassemia in Guangdong Province: implications for the future health burden and population screening[J]. *J Clin Pathol*, 2004, 57(5): 517-522.
- [9] 包碧惠, 胡华, 姚宏, 等. 地中海贫血的产前筛查和基因诊断[J]. *第三军医大学学报*, 2008, 30(5): 453-455.
- [10] Najmabadi H, Ghamari A, Sahebjam F, et al. Fourteen year experience of prenatal diagnosis of(下转第 1205 页)

患者中 HPV 阳性患者 96 例,阴性 15 例,说明 HPV 检测可以降低阴道镜下活检的漏诊率,即对于宫颈刮片异常患者应积极进行 HPV 检测,如果 HPV 阳性即使阴道镜活检阴性也应给予积极治疗或严密随访,避免漏诊。

本研究比较了各年龄段 HPV 阳性组与阴性组中诊断不足患者所占的比例,结果显示阳性组中诊断不足率呈现 2 个低谷的“N”型分布,即小于或等于 30 岁段与 41~45 岁年龄段;而阴性组中诊断不足率呈现 2 个高峰,即小于或等于 30 岁段与 41~45 岁年龄段,并且小于或等于 30 岁患者阳性组诊断不足率低于阴性组($P < 0.05$),41~45 岁年龄段两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),这完全符合国外流行病学调查发现的 HPV 感染率年龄的“V”型分布即 HPV 感染年龄高峰在小于 30 岁和 40~45 岁^[8-9]。因此,在小于或等于 30 岁与 41~45 岁年龄段即使 HPV 阴性也可能存在漏诊。其他年龄段 HPV 阳性组的诊断不足率均高于阴性组,尤其对于大于或等于 51 岁阴性患者诊断不足率很低(约 3.7%),阳性组约为 39.13%,表明对于这一年龄段 HPV 阳性的患者要积极治疗,避免漏诊;而对于阴性患者可进行严密随访。

国内外研究发现宫颈病变程度与 HPV 载量存在相关性^[10-12]。近年来,一些学者也指出高 HPV 载量的患者 LEEP 术后发生病变残留或复发的风险明显高于低载量者^[13-14]。因此,本研究将患者按 HPV 载量分为低、中、高载量 3 组,观察对于较高 HPV 载量的患者阴道镜下活检是否存在较高的漏诊率,结果发现随着病毒载量的增大,诊断不足率逐渐增加,高载量组与其他两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),而低、中载量组差异无显著性,提示对于病毒载量偏高患者要考虑到存在诊断不足的可能,可行 LEEP 治疗、冷刀锥切或严密随访。

参考文献

- [1] Pierce Campbell CM, Menezes LJ, Paskett ED, et al. Prevention of invasive cervical cancer in the United States: past, present, and future[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(9): 1402-1408.
- [2] Garland SM, Bhatla N, Ngan HY. Cervical cancer burden and prevention strategies: Asia Oceania perspective[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(9): 1414-1422.
- [3] 胡尚英,郑荣寿,赵方辉,等. 1989 至 2008 年中国女性子宫颈癌发病和死亡趋势分析[J]. *中国医学科学院学报*, 2014, 36(2): 119-125.
- [4] 李素梅. 宫颈病变的筛查方法在临床诊断中的价值分析[J]. *中国药物与临床*, 2014, 14(4): 464-465.
- [5] Chase DM, Kalouyan M, Disaia PJ. Colposcopy to evaluate abnormal cervical cytology in 2008[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200(5): 472-480.
- [6] Louwers J, Zaai A, Kocken M, et al. Dynamic spectral imaging colposcopy: higher sensitivity for detection of premalignant cervical lesions[J]. *BJOG*, 2011, 118(3): 309-318.
- [7] 陈青华,王海平. 术前阴道镜与宫颈环电切术后病理检查宫颈上皮内瘤变 232 例临床分析[J]. *中国妇幼保健*, 2011, 26(21): 3349-3350.
- [8] Al-Awadhi R, Chehadah W, Kapila K. Prevalence of human papillomavirus among women with normal cervical cytology in Kuwait[J]. *J Med Virol*, 2011, 83(3): 453-460.
- [9] Baussanol I, Franceschi S, Gillio-Tos A, et al. Difference in overall and age-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Italy: evidence from NTCC trial [J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 238. doi: 10.1186/1471-2334-13-238.
- [10] Origoni M, Carminati G, Sideri M, et al. “Low-grade positivity” of HPV viral load after atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) cytology identifies women at low-risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and 3 [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2012, 33(3): 261-264.
- [11] Origoni M, Carminati G, Rolla S, et al. Human papillomavirus viral load expressed as relative light units (RLU) correlates with the presence and grade of preneoplastic lesions of the uterine cervix in atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) cytology [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31(9): 2401-2406.
- [12] Bencomo-Alvarez AE, Limones-Perches I, Suárez-Rincón AE, et al. Human papillomavirus viral load in cervical intraepithelial neoplasia as a prognostic factor in a Mexican population[J]. *Genet Mol Res*, 2012, 11(4): 4720-4727.
- [13] Jeong NH, Lee NW, Kim HJ, et al. High-risk human papillomavirus testing for monitoring patients treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2009, 35(4): 706-711.
- [14] 邵海燕,尤志学,季静,等. 宫颈环形电切术的诊断价值及术后病变残留相关因素的分析[J]. *江苏医药*, 2011, 37(7): 814-817.

(收稿日期:2014-10-27 修回日期:2014-12-28)

(上接第 1202 页)

- thalassemia in Iran[J]. *Community Genet*, 2006, 9(2): 93-97.
- [11] 高慧,李上奎. α -地贫静止型基因分析及临床意义[J]. *中国优生与遗传*, 2009, 17(11): 18-19.
- [12] Old JM. Screening and genetic diagnosis of haemoglobin disorders[J]. *Blood Rev*, 2003, 17(1): 43-53.
- [13] 陆洪波,沈寅琛,王靖. 地中海贫血筛查诊断咨询的探讨[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2009, 17(12): 115-116.

- [14] 贾冰,林志芳. 常用筛查方法在地中海贫血诊断中的临床应用[J]. *检验医学与临床*, 2010, 7(13): 1339-1340.
- [15] 蔡中才,刘涌. 重庆地区地中海贫血的产前筛查结果报告[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2012, 20(2): 67-68.
- [16] 周玉球. 地中海贫血表型筛查和基因诊断的现状 & 展望[J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(5): 394-398.

(收稿日期:2014-10-18 修回日期:2014-12-15)