

· 论著 ·

贺州地区 1067 对育龄夫妇地中海贫血基因诊断回顾性研究

潘宏贵¹, 林庆芳¹, 莫文娟¹, 阙婷², 赵玉兰¹, 何晓玮¹, 张武¹, 粟庆群¹, 张思思¹

(1. 贺州市妇幼保健院检验科, 广西 贺州; 2. 广西壮族自治区妇幼保健院遗传代谢中心实验室, 广西 南宁)

摘要: **目的** 通过回顾性分析 1067 对育龄夫妇的地中海贫血基因诊断结果, 了解本地区地贫的主要基因类型及分布特点, 为本地区防控中重型地贫患儿的出生提供基础研究资料。**方法** 利用 Gap-PCR 法及 PCR 结合反向斑点杂交法, 对地贫筛查阳性的育龄夫妇进行 α 、 β 地贫基因诊断。**结果** 共检出地中海贫血 1580 例, 阳性检出率为 74% (1580/2134), 其中检出 α 地贫 1054 例, β 地贫 422 例, α 复合 β 地贫 104 例, 构成比分别为 66.71%、26.71%、6.58%; α 地贫中, 东南亚缺失型占 69.36%, 其次为右侧缺失占 14.33%; β 地贫则主要以 41-42、17、28、71-72、654 为主, 此 5 种突变占了全部突变类型的 93%; 受检夫妇中检出同型 α 地贫 268 对, 同型 β 地贫 92 对, 同型地贫占总受检夫妇的 33.74% (360/1067)。**结论** 贺州地区 α 地中海贫血人群中以东南亚缺失型为主, β 地贫则以 41-42 较为常见; 育龄夫妇同型地贫基因携带率较高, 提示我们应重视本地区产前地贫筛查及产前诊断, 夫妇双方均为同型地贫基因型时, 需做好地贫基因产前诊断干预, 以避免中重型地贫患儿的出生, 对降低出生缺陷具有重要指导意义。

关键词: 地中海贫血; 基因型; 基因诊断; 产前诊断

中图分类号: R364.1+2

文献标识码: A

DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.72.013

本文引用格式: 潘宏贵, 林庆芳, 莫文娟, 等. 贺州地区 1067 对育龄夫妇地中海贫血基因诊断回顾性研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(72):34-35, 38.

A Retrospective Study on Genetic Diagnosis of Thalassemia Among 1067 Couples of Childbearing Age in Hezhou

PAN Hong-gui¹, LIN Qing-fang¹, MO Wen-juan¹, QUE Ting², ZHAO Yu-lan¹, HE Xiao-wei¹, ZHANG Wu¹, LI Qing-qun¹, ZHANG Si-si¹

(1. Laboratory of Laboratory of Hezhou Maternal and Child Health Hospital, Hezhou Guangxi; 2. Laboratory of Genetic Metabolism Center, Guangxi Zhuang Autonomous Region Maternal and Child Health Hospital, Nanning Guangxi)

ABSTRACT: Objective Through a retrospective analysis of the genetic diagnosis of thalassemia in 1067 couples of childbearing age, the main genotypes and distribution characteristics of the local poverty were studied, and the basic research data for the birth control of the poor children in the local areas were provided. **Methods** Gap-PCR and PCR combined with reverse dot blot were used to diagnose the genes of α complex β thalassemia in fertile couples with positive screening. **Results** 1580 cases of thalassemia were detected, the positive rate was 74% (1580/2134). Among them, 1054 cases of α thalassemia, 422 cases of β thalassemia, 104 cases of α complex β thalassemia. The constituent ratios were 66.71%, 26.71%, and 6.58%, respectively. In α thalassemia, 69.36% in Southeast Asia, 14.33% in the right side, β thalassemia is mainly 41-42, 17, 28, 71-72, 654, the 5 mutations accounted for 93% of all types of mutation; 268 pairs of identical α thalassemia were found in the tested couple, 92 pairs of Homo β thalassemia, and 33.74% (360/1067) of the same type. **Conclusion** Among the patients with α thalassemia in Hezhou, the main type is Southeast Asia, and 41-42 is more common, and the same type of poor gene carrying rate is higher in the couples of child-bearing age. It is suggested that we should pay attention to the prenatal poverty screening and prenatal diagnosis. When both couples are the same type poor genotypes, we need to do a good job in the prenatal poverty gene. It is important for diagnosis and intervention to avoid the birth of children with moderate to severe thalassemia and to reduce birth defects.

KEY WORDS: Thalassemia; Genotype; Gene diagnosis; Prenatal diagnosis

0 引言

地中海贫血是我国两广、海南、福建等地区最为常见的遗传性疾病,在我国又称为珠蛋白生成障碍性贫血,目前因其没有理想的治疗方法,因此对育龄夫妇的地贫筛查及产前诊断显得尤为重要。贺州地区地处两广交界,目前对本地区地中海贫血的研究较少,这对地贫防控的遗传咨询、产前诊断及出生缺陷防控的带来一定的困难。本文旨在对育龄夫妇的地贫基因诊断结果进行回顾性分析,为临床提供客观的基础性资料。

1 对象

1.1 标本来源

选取 2011 年 4 月至 2013 年 6 月来我院进行地贫基因诊断的夫妇 1067 对,夫妇中单方或双方地贫筛查为阳性,以平均红细胞体积 <80 为阳性截断值,共 2134 例。

2 方法

2.1 检测试剂

采用益生堂公司提供的 α 、 β 地中海检测试剂盒。

2.2 地贫基因检测

采用 Gap-PCR 法检测三种 α 缺失型地贫: 东南亚缺失型 ($--SEA/\alpha\alpha$)、右缺失型 ($-3.7/\alpha\alpha$)、左缺失型 ($-4.2/\alpha\alpha$); α 地贫点突变类型则采用 PCR 结合反向斑点杂交法进行 α CS、 α WS、 α QS 三种点突变检测。

2.3 地贫基因检测

利用 PCR 结合反向斑点杂交法检测常见的如下 17 种点突变: CD41-42 (-TCTT)、CD17 (A \rightarrow T)、IVS- II - 654 (C \rightarrow T)、CD26 (G- \rightarrow A)、CD71-72 (+A)、-28 (A \rightarrow G)、CD43 (G \rightarrow T)、-29 (A-G)、CD14-15 (+G)、起始密码子 ATG-AGG、CD27-28 (+C)、-30 (T \rightarrow C)、IVS- I -1 (G \rightarrow T)、CD31 (-C)、IVS- I -5 (G \rightarrow C)、-32 (C \rightarrow A)、CAP+40-43 (-AAAC)。

3 结果

3.1 在进行基因检测的 1067 对夫妇中, 检出地中海贫血基因携带者共 1580 例, 阳性率为 74% (1582/2134), 各种类型地贫基因结果见表 1。

表 1 α 地贫、 β 地贫、 α 复合 β 地贫基因类型结果

地贫基因类型	阳性检出例数	构成比
α 地贫	1054	66.71% (1054/1580)
β 地贫	422	26.71% (422/1580)
α 复合 β 地贫	104	6.58% (104/1580)
合计	1580	100%

3.2 地贫基因类型分布情况

在检出的 1054 例 α 地贫中,以东南亚缺失型(-SEA/ $\alpha\alpha$)为主,占 69.36%、其次分别为右缺失型(- α 3.7/ $\alpha\alpha$)、左缺失型(- α 4.2/ $\alpha\alpha$),3 者共占总检出 α 地贫的 90.52% (954/1054),见表 2。

表 2 α 地贫基因类型分布

地贫基因类型	阳性检出例数	构成比
--SEA/ $\alpha\alpha$	731	69.36% (731/1054)
- α 3.7/ $\alpha\alpha$	151	14.33% (151/1054)
- α 4.2/ $\alpha\alpha$	72	6.83% (72/1054)
α cs α / $\alpha\alpha$	35	3.32% (35/1054)
α ws α / $\alpha\alpha$	35	3.32% (35/1054)
α qs α / $\alpha\alpha$	23	2.18% (23/1054)
--SEA/- α 3.7	4	0.38% (4/1054)
--SEA/- α 4.2	3	0.28% (3/1054)
合计	1054	100%

3.3 地贫基因检测结果

在进行 17 种常见的点突变的 β 地贫基因检测中,检出 422 例 β 地贫,各突变点分布情况见表 3。

表 3 β 地贫基因突变类型分布

地贫基因类型	阳性检出例数	构成比
CD41-42 (-TCTT)	201	47.6% (201/422)
-28(A \rightarrow G)	63	14.9% (63/422)
CD17 (A \rightarrow T)	59	14% (59/422)
CD71-72(+A)	36	8.53% (36/422)
IVS- II -654(C \rightarrow T)	36	8.53% (36/422)
β E	12	2.84% (12/422)
-29(A-G)	8	1.9% (8/422)
IVS- I -1 (G \rightarrow T)	4	0.95% (4/422)
CD27-28 (+C)	2	0.40% (2/422)
CD43 (G \rightarrow T)	1	0.20% (1/422)
合计	422	100%

3.4 夫妇同型地中海贫血检出情况

1067 对夫妇中,双方均为同型地贫基因携带的共有 360 对,同型地贫夫妇占总受检人数的 33.74%。其中同为 α 地贫基因携带的有 268 对,同为 β 地贫基因携带的有 92 对,详见表 4。

表 4 夫妇双方为同型地贫基因检出结果

同型地贫基因类型	例数	构成比
α 地贫	268	74.44% (268/360)
β 地贫	92	25.56% (92/360)
合计	360	33.74% (360/1067)

4 讨论

地中海贫血基因突变具有高度的异质性,不同种族、地区形成了较显著的差异,表现为明显的地域性或群体特异

性。通过回顾性分析我们发现,贺州地区地中海贫血检出率 74%,比谢煜楠等报道的广东佛山地区 63.93% 的地贫检出率相比略高^[1],比华仙丽等报道的 82.43% 的检出率略低^[2],这可能与贺州地区人群部分由广东迁移而来原因有关,同时因各地地贫筛查 MCV 截断值差异可导致地贫检出率有所不同,平均红细胞体积截断值越小,一定程度上可提高地贫筛查的特异度,与此同时敏感度则会相应降低^[3]。

α 地贫按照基因的突变可分为缺失型和非缺失型两种类型。东南亚缺失型地贫由于缺失 2 个 α 基因,通常称之为 α 0-地中海贫血,其杂合子表现为典型的轻型 α 地贫。本地区 α 地贫分布类型中,东南亚缺失型最为常见,占 69.36%,其次为右侧缺失,占 14.33%,左侧缺失占 6.83%,三者合计占检出的 α 地贫总数的 90.52%,其构成比与广西桂林的 95.27%^[4]、南宁、柳州、百色三地的 76.06%^[5]、北部湾地区的 94.60%^[6] 各有差异。

β -地中海贫血主要是由 β 珠蛋白基因点突变引起,根据其不同的突变位点会导致 β -珠蛋白肽链合成量的不同可分为 β +地贫、 β 0地贫两种,这两种 β 地贫的杂合子通常表型表现为轻型 β 地贫。本文检出的 10 种 β 地贫基因突变中,CD41-42、CD17、-28、CD71-72、IVS- II -654 这五种突变占全部 β 突变类型的 93%,其构成比比南宁地区的 82.57%^[7]、柳州地区的 86.02%^[8] 略高,与贵港地区的 91.72%^[9]、桂林地区的 93.42%^[10] 相似。

由于地中海贫血是典型的常染色体隐性遗传病,当夫妇双方携带有同型地中海贫血基因型时,则有 25% 的概率生出中重型地中海贫血患儿。本次研究中,1067 对夫妇中,共检出同型 α 地贫 268 对,同型 β 地贫 92 对,其中夫妇中一方为复合型地贫的有 62 对,同型地贫夫妇构成比达 33.74% (360/1067),表明本地区育龄人群中同型地贫夫妇较为常见,由于本地区 α 地贫中东南亚缺失型较为常见,当同型 α 地贫夫妇一方为东南亚缺失型时,则有 25% 几率生育中重型地贫患儿;若夫妇均为同型 β 地贫,则有 25% 的几率生出中重型 β 地贫患儿。另外,通过本文分析结果显示, β 复合 α 地贫共检出 104 例,占总检出的 6.58%, β 复合 α 地贫携带者同时有 β 和 α 珠蛋白基因的缺陷,使 β 链及 α 链合成减少,由于 α 链/ β 链比例失衡较小,其临床表型也相对较轻,当复合型地贫携带者跟任一地贫基因携带者婚配时,可能会生出中重型地贫患儿,值得注意的是,此类中间型地贫患儿的表型通常可能因为某些修饰因子的影响而使表型加重^[11]。

综上所述,贺州地区是广西地中海贫血的高发区域之一,其 α 地贫和 β 地贫的基因分布频率与广西桂林地区的地贫基因分布较为相似,而与广西其他地区存在地域差异。育龄人群中同型地贫夫妇较为常见,通过加强育龄夫妇地中海贫血筛查及产前诊断,可防止中重型地贫患儿出生,达到降低地区出生缺陷的目的。本文通过回顾性分析及总结基本阐明了本地区地贫基因类型及分布特点,对本地区地贫防控有一定的指导意义。

参考文献

- [1] 谢煜楠,杨发达,黄广强,等.佛山市南海区地中海贫血基因类型分析[J].分子诊断与治疗杂志,2017,04:257-260.
- [2] 华仙丽,李敬河,梁爱芬,等.东莞地区 831 例地中海贫血金银检测结果分析[J].实验与检验医学,2018,02:171-173.
- [3] 周天红,张新华,刘志昂,等.轻型地中海贫血和静止型基因携带者平均红细胞体积截断值及应用[J].中国实验诊断学,2007,05:625-627.
- [4] 刘富华,贾艺聪,陈洁晶,等.广西地区 13589 例地中海贫血筛查结果及基因突变类型分析[J].临床血液学杂志,2015,06:966-969.
- [5] 曾小云,陈晨春,陈萍,等.广西三城市 7 岁以下儿童 α 地中海贫血基因型[J].中国妇幼保健,2014,03:413-416.

(下转第 38 页)

痿,肾者水脏也,今水不胜火,则骨枯而髓虚,故足不任身,发为骨痿”。其病因病机属于本(肾)虚标实,以本(肾)虚为主。“肾主骨,肝主筋,筋骨相连”。因此对于骨质疏松性胸腰椎压缩骨折患者应采取滋肝补肾的辨证方法施治,为患者提供包含较多的虾皮、黑芝麻、山药、乌鸡、黑豆、羊骨汤、木耳、猪肝、核桃仁、莲子、桑葚等养胃健脾、补肝益肾的食物,以滋补肝肾,强壮筋骨。张建东等的相关研究也显示,大豆异黄酮能够充分发挥雌激素样作用,降低骨吸收,促进骨形成,减少骨量丢失,增强骨密度,对于骨质疏松性骨折的愈合有着重要的意义^[18]。但迄今为止,关于胸腰椎骨质疏松性压缩骨折联合饮食营养保健对骨愈合及骨密度的影响分析仍然罕见,还没有一个系统而又完整的研究,本课题根据胸腰椎骨质疏松性压缩骨折患者的骨密度的改善、骨愈合状况,来评判保守治疗、微创手术治疗、微创手术结合饮食营养保健治疗的效果,通过骨密度变化及骨愈合的时间来得出一个有效的结论,微创治疗联合饮食营养保健这一治疗方案可明显的改善骨密度并促进骨质的愈合,且大大降低临近椎体再骨折的发生概率。本课题的研究为微创联合饮食营养保健修复胸腰椎骨质疏松性压缩骨折提供了科学依据,更好地指导了临床实践。

参考文献

- Marini F, Brandi ML. Pharmacogenetics of osteoporosis [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2014,28(6):783-793.
- piegl U J, Hauck S, Merkel P, et al. Long-term results of kyphoplasty with additive dorsal instrumentation of incomplete burst fractures of the thoracolumbar spine in the elderly [J]. Z Orthop Unfall, 2012,150(6):579-582.
- Zhang B, Dai M, Tang Y. Unilateral versus bilateral kyphoplasty for osteoporotic vertebral compression fractures [J]. Adv Mat Res, 2012,393:1064-1068.
- Luo XL, Zheng CK, Kan WS, et al. Unilateral versus bilateral percutaneous kyphoplasty for the treatment of osteoporotic compression fractures [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2012,16(3):567-570.
- Nakano M, Hirano N, Zukawa M, et al. Vertebroplasty using calcium phosphate cement of osteoporotic vertebral fractures: study of outcomes at a minimum follow-up of two years [J]. Asian Spine J, 2012, 6(1):34-42.
- Vogl T, Pflugmacher R, Hierholzer J, et al. Cement directed kyphoplasty reduces cement leakage as compared with vertebroplasty: results of a controlled, randomized trial [J]. Spine, 2013,38(20):1730-1736.
- Reppel S, Noer A, Grimholt RM, et al. Methylation of bone SOST, its mRNA, and serum sclerostin levels correlate strongly with fracture risk in postmenopausal women [J]. J Bone Miner Res, 2015,30(2):249-256.
- Baardewijk LJ, Ende J, Lissenberg-Thunnissen S, et al. Circulating bone morphogenetic protein levels and delayed fracture healing [J]. Int Orthop, 2013,37(3):523-527.
- Silverman SL, Kupperman ES, Bukata SV, et al. Fracture healing: a consensus report from the International Osteoporosis Foundation Fracture Working Group [J]. Osteoporosis Int, 2016,27:2197-2206.
- Hegde V, Jo JE, Andreopoulou P, et al. Effect of osteoporosis medications on fracture healing [J]. Osteoporosis Int, 2016,27:861-871.
- Fujita T, Fukunaga M, Itabashi A, et al. Once-weekly injection of low-dose teriparatide 28.2 ug reduced the risk of vertebral fracture in patients with primary osteoporosis [J]. Calcif Tissue Int, 2014,94(2):170-175.
- 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会, 中华医学会骨科学分会骨质疏松学组. 骨折疏松性骨折患者抗骨质疏松治疗与管理专家共识 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015,3:189-195.
- 辛力, 林华. 促骨形成药物干预骨质疏松性骨折临床研究进展 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017,10(1):72-75.
- 黄胜, 许靖, 项禹, 等. 单侧与双侧入路经皮椎体成形术治疗骨质疏松压缩性骨折的比较研究 [J]. 中国矫形外科杂志, 2013,21(2):115-118.
- 毛洪刚. 复方骨肽注射液治疗胸腰椎骨质疏松性骨折的临床疗效 [J]. 临床合理用药, 2015,8(12C):82-86.
- 荣建民, 吕志伟, 皮俊杰, 等. 仙灵骨葆对大鼠骨质疏松性骨折愈合的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2012,16(42):7810-7812.
- 陶若奇, 张建东, 顾九君, 等. 大豆异黄酮对去势大鼠骨质疏松性骨折愈合的影响 [J]. 临床骨科杂志, 2015,18(1):110-113.
- 张建东, 张天东, 陶若奇, 等. 大豆异黄酮干预去势大鼠骨密度及成骨细胞雌激素受体的表达 [J]. 中国组织工程研究, 2012,16(42):7840-7807.

(上接第 35 页)

- 鹿婉容, 龙驹, 叶学和, 等. 广西北部湾地区人群地中海贫血基因突变分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2016,01:39-42.
- 李东明, 玉晋武, 韦媛, 等. 南宁地区 14096 例儿童地中海贫血筛查与基因诊断分析 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2013,06:259-263.
- 唐宁. 广西柳州市常住人口 β -地中海贫血的基因型及其分布 [J]. 实验与检验医学, 2009,04:371-372.
- 李燕, 黄善忠, 钟伟明. 广西贵港地区 β -地中海贫血基因突变类型与分布频率的探讨 [J]. 国际检验医学杂志, 2013,03:325-326.
- 唐娟, 张学林, 蒋群芳, 等. 广西桂林地区 β -地中海贫血基因突变类型的探讨 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2013,12:45+53.
- 商璇, 陈万群, 徐湘民. 中间型 β 珠蛋白生成障碍性贫血的分子基础 [J]. 实用儿科临床杂志, 2009,03:161-164.