

# 深圳市珠蛋白生成障碍性贫血 流行病学调查及基因突变类型与频率分析\*

张莉, 黄伟忠, 唐景云, 黄国珍, 叶国永

(深圳市坪山新区人民医院检验科, 广东深圳 518118)

**摘要:**目的 分析深圳市珠蛋白生成障碍性贫血患者基因突变类型与基因携带率的分布特点。方法 选择2012年1月~2013年12月深圳市坪山新区人民医院住院患者、门诊患者、健康体检者2500例、新生儿脐带血2500例,分别进行 $\alpha$ 珠蛋白生成障碍性贫血、 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血基因类型及携带频率分析。结果 2500例新生儿脐带血标本中,检出8种 $\alpha$ 珠蛋白生成障碍性贫血基因类型128例,检出率5.12%(128/2500),主要基因类型:-SEA/ $\alpha\alpha$ (54例,42.19%),-SEA/ $\alpha^{-3-7}$ (32例,25%);2500例成人样本中,检出7种基因突变类型101例,检出率4.04%(101/2500);主要基因突变类型:CD41-42(39例,38.61%),IVS-2-654(21例,20.79%),CD17(18例,17.82%),-28(13例,12.87%)。结论 深圳市珠蛋白生成障碍性贫血突变类型与频率有明显的地区特点与时代特点,卫生部门应加强对流行病学的研究,制定针对性的预防和干预措施。

**关键词:**珠蛋白生成障碍性贫血;基因突变;流行病学;基因频率

中图分类号:R556.61;Q754 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)04-071-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.04.019

## Epidemiological and Gene Mutation Type and Frequency Analysis of Thalassaemia in Shenzhen

ZHANG Li, HUANG Wei-zhong, TANG Jing-yun, HUANG Guo-zhen, YE Guo-yong

(Department of Clinical Laboratory,

Pingshan New District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518118, China)

**Abstract: Objective** To analyzed distribution characteristics of gene mutation and gene carrying rate of thalassaemia in Shenzhen. **Methods** 2500 cases with adult, neonatal umbilical cord blood of 2500 cases for alpha thalassaemia, beta thalassaemia, gene types and carry frequency were analyzed. **Results** 8 types of alpha thalassaemia gene 128 cases, rate of detection was 5.12% (128/2500), and the main genetic types were -SEA/ $\alpha\alpha$  (54 cases, 42.19%), -SEA/ $\alpha^{-3-7}$  (32 cases, 25%) respectively. 2500 cases of adult samples were checked out 7 types of gene mutation 101 cases, and detection rate was 4.04% (101/2500). Main gene mutation type were CD41-42 (39 cases, 38.61%), IVS-2-654 (20, 21 cases, 79%), CD17 (18 cases, 17.82%) and -28 (13 cases, 12.87%) respectively. **Conclusion** Shenzhen thalassaemia mutation type and frequency had obvious regional characteristics and times characteristics, health authorities should strengthen epidemiology study, formulate corresponding prevention and intervention measures.

**Keywords:** thalassaemia; gene mutation; epidemiology; gene frequencies

珠蛋白生成障碍性贫血(thalassaemia)也称海洋性贫血,是最常见、危害最严重的遗传性疾病,发病机制在于珠蛋白基因缺失或突变所致。通常根据组成珠蛋白肽链将珠蛋白生成障碍性贫血分为 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta\beta$ 、 $\delta$ 四种类型,而其中又以 $\alpha$ 、 $\beta$ 二种珠蛋白生成障碍性贫血最为常见<sup>[1]</sup>。广东省是我国南方地区珠蛋白生成障碍性贫血高发地区,严重影响了当地人口质量<sup>[2]</sup>。调查分析珠蛋白生成障碍性贫血流行病学特点及基因突变规律是制定产前检查和预防计划的基础。本文选择深圳市坪山新区人民医院2500例新生儿脐带血、2500份住院及健康体检人员静脉血,调查分析其珠蛋白生成障碍性贫

血流行病学规律、 $\alpha$ 珠蛋白生成障碍性贫血、 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血基因类型与频率,旨在为当地卫生部门制定预防计划提供参考。

### 1 材料与方法

1.1 调查对象  $\alpha$ 珠蛋白生成障碍性贫血样本均为深圳市坪山新区人民医院2012年1月~2013年12月期间,收集的2500例新生儿脐带血样本; $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血调查样本选择2012年1月~2013年12月期间深圳市坪山新区人民医院住院患者、门诊患者、健康体检人员2500例,均为深圳市常住人口。其中男性1650例,女性850例;年龄3~85岁,平均年龄45.8±16.2岁。

\* 作者简介:张莉(1972-),女,本科,副主任技师,专业:医学检验,主要从事分子生物学基因诊断, Tel:15927123421。

1.2 仪器与试剂 离心机(珠海黑马医学仪器有限公司, TGL-16H型);精温恒温模块浴(杭州蓝焰科技有限公司, K10CD型);恒温水浴箱(北京长源实验设备厂, SHH-W21-CY420型);MyCycler梯度PCR仪(美国BIO-RAD公司);紫外分光光度计(美国Beckman公司, Beckman uv-6型);紫外线反射透射分析仪(北京市六一仪器厂, WD-9403B);全自动血细胞分析仪(美国贝克曼库尔特, LH750型);血红蛋白电泳仪及配套分析系统(美国Helena公司)。DNA提取试剂盒(美国Omega生物技术公司);无水乙醇(上海振兴化工一厂); $\alpha$ 珠蛋白生成障碍性贫血多重PCR反应液; $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血多重PCR反应液[亚能生物技术(深圳)有限公司]。

1.3 检测方法 采集受检对象外周静脉血(新生儿脐带血)3 ml,置于无菌EDTA抗凝管,4 h内检测红细胞参数,血红蛋白电泳筛样本保存于40℃冰箱,3天内检测完毕。所有样本均做红细胞参数和血红蛋白电泳分析,以脐带血电泳中出现Hb Bart's作为判断 $\alpha$ 珠蛋白生成障碍性贫血表型阳性指标,以全自动血细胞分析仪分析平均红细胞体积(MCV)  $\leq 82$  fl, HbA<sub>2</sub>  $\geq 3.5\%$ 作为判断 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血表型阳性指标,血红蛋白电泳分析采用美国Helena血红蛋白电泳仪及配套分析系统。 $\alpha$ 珠蛋白生成障碍性贫血表型基因分型采用gap-PCR法, $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血表型突变采用PCR法结合反向点杂交(RDB)法<sup>[3]</sup>,所有操作均严格按照操作说明书执行。

## 2 结果

2.1  $\alpha$ 珠蛋白生成障碍性贫血结果 见表1。受检的2 500例新生儿脐带血标本中,共检出8种 $\alpha$ 珠蛋白生成障碍性贫血基因类型128例,检出率5.12%(128/2 500),其中-SEA/ $\alpha\alpha$ , -SEA/ $\alpha^{3.7}$ 检出率排在前位,合计67.19%(86/128),其它依次分别为 $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ ,  $\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ , -SEA/ $\alpha^{4.2}$ ,  $\alpha^{3.7}/\alpha^{3.7}$ ,  $\alpha\alpha^{cs}/\alpha\alpha$ ,基因型频率及基因型构成比。

表1 深圳市 $\alpha$ 珠蛋白生成障碍性贫血基因类型与频率分析

基因类型	n	基因型频率(%)	基因型构成比(%)
-SEA/ $\alpha\alpha$	54	2.16	42.19
-SEA/ $\alpha^{3.7}$	32	1.28	25.00
$\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	11	0.44	8.59
$\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	10	0.40	7.81
-SEA/ $\alpha^{4.2}$	7	0.28	5.47
$\alpha^{3.7}/\alpha^{4.2}$	5	0.20	3.91
$\alpha^{3.7}/\alpha^{3.7}$	5	0.20	3.91
$\alpha\alpha^{cs}/\alpha\alpha$	4	0.16	3.13

2.2  $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血结果 见表2。2 500例成人样本中,共检出7种基因突变类型101例,检出率4.04%(101/2 500);排在前三位的分别是CD41-42, IVS-2-654, CD17, -28, 占有检出总数的90.10%(91/101),其它依次为-28, BH, CD71-72, CD43。

表2 深圳市 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血基因类型与频率分析

基因突变类型	n	基因型频率(%)	基因型构成比(%)
CD41-42	39	1.56	38.61
IVS-2-654	21	0.84	20.79
CD17	18	0.72	17.82
-28	13	0.52	12.87
BH	5	0.20	4.95
CD71-72	3	0.12	2.97
CD43	2	0.08	1.98

3 讨论  $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血最早发现于地中海区域,始见于1925年Cooley等文献报道,是一类染色体遗传性缺陷所致珠蛋白链合成障碍性疾病<sup>[4]</sup>。其中 $\alpha$ 珠蛋白生成障碍性贫血多由基因缺失所致,也有少数患者因 $\alpha$ 基因碱基缺失或点突变,影响RNA加工、或导致 $\alpha$ 珠蛋白链不稳定,从而引起 $\alpha$ 珠蛋白缺失,导致红细胞寿命减少,其发病严重程度与异常 $\alpha$ 基因数目相关。 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血则是因 $\beta$ 珠蛋白基因突变所致的遗传性血液病,由于 $\beta$ 基因突变或缺失,抑制 $\beta$ 链的生成<sup>[5,6]</sup>。常见 $\beta$ 基因突变类型主要包括CD-41-42, CD17, IVS-2-654, CD26, CD71-72, -28<sup>[7]</sup>。

由于对珠蛋白生成障碍性贫血发病机制尚不十分清晰,而且局限于目前的医学水平,珠蛋白生成障碍性贫血尚无彻底根治的方法,对于重型珠蛋白生成障碍性贫血患者,大都采取频繁的输血来维持生命<sup>[8]</sup>,临床治疗多采用干细胞移植方法,给社会与患者带来沉重的经济负担,世界各国多采用预防和干预为主的策略<sup>[9]</sup>。通过筛查珠蛋白生成障碍性贫血阳性人群及基因分析,结合羊水基因检测,能够有效判断胎儿发生重型珠蛋白生成障碍性贫血的概率,采取终止妊娠的方式能够有效防止珠蛋白生成障碍性贫血患儿的出生,提高计划生育质量。

广东省是珠蛋白生成障碍性贫血的高发地区之一,田文芳等<sup>[10]</sup>文献报道其基因携带率为10%~13%。本文研究表明,受检的2 500例新生儿脐带血标本中,检出率5.12%(128/2 500),2 500例成人样本中,检出率4.04%(101/2 500),与余相等<sup>[11]</sup>对惠州市城镇人群调查结果基本一致, $\alpha$ 珠蛋

白生成障碍性贫血低于卢建沛等<sup>[12]</sup>对汕头户籍人群的调查所报道的5.71%(58/1304),分析原因可能与深圳市为一年轻大城市且外来人口占据绝大部分有关,其融通性淡化了沿海概念,年轻一代婚姻早已跳出同籍贯结婚的圈子。

进一步分析深圳市珠蛋白生成障碍性贫血基因突变类型与频率发现, $\alpha$ 珠蛋白生成障碍性贫血常见的8种基因类型中,-SEA/ $\alpha\alpha$ ,-SEA/ $-\alpha^{3.7}$ 检出率排在前位,128例携带者中,82例为-SEA/ $\alpha\alpha$ ,-SEA/ $-\alpha^{3.7}$ 基因类型; $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血常见7种基因突变类型中,CD41-42,IVS-2-654,CD17,-28排在前四位,与诸玉新等<sup>[13]</sup>研究报道基本一致。基因携带率、基因类型与王小金等<sup>[14]</sup>报道有明显差异,可能与人们生活质量的提高、人口质量意识的加强、卫生部门预防与干预、产前筛查的普及有关,提示预防与干预对于降低珠蛋白生成障碍性贫血携带率有十分积极的作用。

综上所述,深圳市珠蛋白生成障碍性贫血流行病学有一定的地域特征,同时也有鲜明的时代特点,分析其基因突变类型与携带频率,对于卫生部门制定珠蛋白生成障碍性贫血病的预防与干预政策有积极的应用价值。

#### 参考文献:

- [1] Ali Reza Rezaee, Mohammad Mehdi Banoei, Elham Khalili, et al. Beta-thalassaemia in Iran: new insight into the role of genetic admixture and migration[J]. Scientific World Journal, 2012(2012): 635-183.
- [2] 潘干华,李哲刚,申莞子,等.佛山市南海区育龄人群中地中海贫血分子流行病学调查[J].中国计划生育学杂志, 2011, 19(2): 98-100.  
Pan GH, Li ZG, Zhen YZ, et al. Molecular epidemiological study on thalassaemia among newlyweds at reproductive age in Nanhai of Guangdong province[J]. Chin J Fam Plam, 2011, 19(2): 98-100.
- [3] 张莉,叶国永,黄国珍,等.深圳市地中海贫血患者基因诊断结果分析[J].中国全科医学, 2012, 15(23): 2677-2678.  
Zhang L, Ye GY, Huang GZ, et al. Thalassaemia in Shenzhen: A genotypic analysis of 189 cases[J]. Chinese General Practice, 2012, 15(23): 2677-2678.
- [4] 喻晶,张恋,刘晓翌,等.孕妇珠蛋白生成障碍性贫血的临床血液学筛查指标分析[J].现代检验医学杂志, 2013, 28(1): 138-140.  
Yu J, Zhang L, Liu XY, et al. Analysis of the hematological parameters of pregnant women with thalassaemia[J]. J Mod Lab Med, 2013, 28(1): 138-140.
- [5] Brown FC, Scott N, Rank G, et al. ENU mutagenesis identifies the first mouse mutants reproducing human  $\beta$ -thalassaemia at the genomic level[J]. Blood Cells Mol Dis, 2013, 50(2): 86-92.
- [6] Firdous N, Gibbons S, Modell B. Falling prevalence of beta-thalassaemia and eradication of malaria in the Maldives[J]. J Community Genet, 2012, 2(3): 173-189.
- [7] 梁玉全,吴素芹,谢建敏,等.广东顺德地区 $\alpha$ 和 $\beta$ 地中海贫血的分子流行病学调查[J].国际检验医学杂志, 2010, 31(7): 629-630, 632.  
Liang YQ, Wu SQ, Xie JM, et al. The molecular epidemiology of  $\alpha$  and  $\beta$ -thalassaemia in Guangdong shunde[J]. Int J Lab Med, 2010, 31(7): 629-630, 632.
- [8] 黄国珍,张莉,叶国永,等.联用多重连接酶依赖探针扩增技术和基因测序技术检测地中海贫血基因缺陷[J].中国医药导报, 2013, 10(22): 19-20.  
Huang GZ, Zhang L, Ye GY, et al. Combination of multiplex ligation-dependent probe amplification with gene sequencing technology for detecting gene defect of thalassaemia[J]. China Medical Herald, 2013, 10(22): 19-20.
- [9] Georget AF, Mereau C, Willekens S, et al. Identification of a new mutation on the beta-globin gene: codons 8/9 (+ AGAA) GAG. AAG. TCT (Glu-Lys-Ser)>GAG. AAAGAAG, in a patient from the north of France with a phenotype of beta-thalassaemia minor[J]. Hemoglobin, 2010, 34(4): 389-393.
- [10] 田文芳,唐喜军,易素芬.广东省珠海地区 $\alpha$ 和 $\beta$ 地中海贫血基因突变类型研究[J].检验医学与临床, 2011, 8(12): 1487-1488.  
Tian WF, Tang XJ, Yi SF. Zhuhai of Guangdong province area of  $\alpha$  and  $\beta$  thalassaemia gene mutation types[J]. Lab Med Clin, 2011, 8(12): 1487-1488.
- [11] 余相,林玉甜,陈江涛.广东惠州市城镇人群 $\alpha$ 、 $\beta$ 地中海贫血流行病学调查及突变类型分析[J].当代医学, 2013, 19(17): 160-161.  
Yu X, Lin YT, Chen JT. Huizhou city, Guangdong province town crowd of  $\alpha$  and  $\beta$  thalassaemia epidemiological investigation and mutation analysis[J]. Contemporary Medicine, 2013, 19(17): 160-161.
- [12] 卢建沛,温怡仙,郑颀,等.汕头市户籍人群 $\alpha$ 和 $\beta$ 地中海贫血的分子流行病学调查[J].热带医学杂志, 2008, 8(2): 139-141, 174.  
Lu JP, Wen YX, Zheng Y, et al. Molecular epidemiological analysis of  $\alpha$  and  $\beta$  thalassaemia in Shantou city of Guangdong province[J]. Journal of Tropical Medicine, 2008, 8(2): 139-141, 174.
- [13] 褚玉新,王晓春,胡朝晖.广东省 $\beta$ 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.  
Chu YX, Wang XC, Hu ZH, et al. Analysis of  $\beta$ -thalassaemia mutations in Guangdong province[J]. Chinese Journal of Endemiology, 2010, 29(2): 162-166.
- [14] 王小金,肖鸽飞,郭晓莉,等.广东省珠海市户籍人群中 $\beta$ 地中海贫血的分子流行病学调查[J].中国优生与遗传杂志, 2003, 11(5): 10-11, 38.  
Wang XJ, Xiao GF, Guo XL, et al. Survey of molecular epidemiology of  $\beta$ -thalassaemia in the population of household registration in Zhuhai city[J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2003, 11(5): 10-11, 38.