

深圳市大鹏新区儿童小细胞低色素性贫血流行现状及病因探讨*

招湛静, 徐威力, 姚雪淦

(深圳市大鹏新区妇幼保健院检验科, 广东深圳 518120)

摘要:目的 了解深圳大鹏新区儿童小细胞低色素性贫血患病现状,为儿童小细胞低色素性贫血的预防和治疗提供科学依据。方法 随机收集2014年9月~2016年1月来医院体检儿童2 256例,分别对儿童个体中的血液学指标和珠蛋白基因型及铁代谢状态进行检测。结果 2 256例体检儿童小细胞低色素性贫血患病率为10.6%(239/2 256);经基因分析,239例小细胞低色素性贫血患儿中分别检出 α -珠蛋白生成障碍性贫血113例[并发铁缺乏症(ID)35例], β -珠蛋白生成障碍性贫血70例(并发ID 15例), α -复合 β -珠蛋白生成障碍性贫血28例(并发ID 4例),铁缺乏139例(并发珠蛋白生成障碍性贫血54例),珠蛋白生成障碍性贫血检出率为64.9%(155/239),铁缺乏检出率为58.2%(139/239),珠蛋白生成障碍性贫血并发ID的发生率为34.8%(54/155);单纯性小细胞低色素症(MCV和MCH均降低,但不贫血)患儿32例,占13.4%(32/239);珠蛋白生成障碍性贫血基因总检出率为65.6%和总携带率为75.0%,其中 α -珠蛋白生成障碍性贫血基因缺陷类型主要为—SEA/ $\alpha\alpha$, — $\alpha 3.7/\alpha\alpha$ 及— $\alpha 4.2/\alpha\alpha$,占93.8%; β -珠蛋白生成障碍性贫血基因缺陷类型主要为CD41/42, CD17, IVS-II-654及-28,占84.2%。结论 深圳大鹏新区儿童发生小细胞低色素性贫血最主要原因是珠蛋白生成障碍性贫血,尤其在单纯性小细胞低色素症中更为突出,其次为ID和珠蛋白生成障碍性贫血并发ID。同时,还发现ID个体有较高的珠蛋白生成障碍性贫血基因检出率,应引起临床和社会高度重视。

关键词:儿童;小细胞低色素性贫血;病因学;珠蛋白生成障碍性贫血;缺铁乏症

中图分类号:R531.3;R381 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2016)06-098-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.06.028

Epidemic Situation and Causes of Children of Cellule Low Pigment Anemia in Shenzhen Dapeng New District

ZHAO Zhan-jing, XU Wei-li, YAO Xue-gan

(Department of Clinical Laboratory, Dapeng New District Maternity and Child Health Care Hospital of Shenzhen, Guangdong Shenzhen 518120, China)

Abstract: **Objective** To understand the shenzhen Dapeng new district children of cellule low pigment anemia disease status of cellule low pigment anemia for children provide a scientific basis for prevention and treatment. **Methods** Randomly collected 2 256 cases of children with physical examination in hospital from September 2014 to January 2016. The indexes of hematology and the genotype of the pearl protein and iron metabolism in children were detected respectively. **Results** 2 256 children with physical examination results of cellule low pigment anemia prevalence was 10.6% (239/2 256). Through genetic analysis, 239 cases of small cell and low pigment were detected in children with anemia, α -thalassaemia 113 cases [with iron deficiency (ID) was 35], β -thalassaemia 70 (merge ID15), compound of α - β -thalassaemia 28 cases (merge ID4), iron deficiency was 139 cases (with thalassaemia 54 cases) merging the Mediterranean anemia, Mediterranean anemia detection rate was 64.9% (155/239), iron deficiency detection rate was 58.2% (139/239), the incidence of Mediterranean anemia combined ID was 34.8% (54/155). Simple cellule low pigment disorder (MCV and MCH were lower, but not anemia) children with 32 cases, 13.4% (32/239). Mediterranean anemia genes overall detection rate was 65.6% and the total carrying rate was 75.0%, among them α -thalassaemia genetic defect types were mainly —SEA/ $\alpha\alpha$, — $\alpha 3.7/\alpha\alpha$ and — $\alpha 4.2/\alpha\alpha$, accounted for 93.8%; β -thalassaemia genetic defect types were mainly CD41/42, CD17, IVS-II-654 and —28, accounted for 84.2%. **Conclusion** Mediterranean anemia is the main reason of cellule low pigment anemia of children in shenzhen Dapeng new district, especially in simple cellule low pigment disorder is more outstanding, followed by ID and Mediterranean anemia combined ID. At the same time, also found that ID individuals have higher Mediterranean anemia gene detection rate, should cause clinical and attaches great importance to the society.

Keywords: children; cellule low pigment anemia; Etiology; The Mediterranean anemia; lack of iron deficiency syndrome

小细胞低色素性贫血是由于红细胞中血红蛋白(hemoglobin, Hb)合成障碍所致 Hb、红细胞平均体积(mean corpuscular volume, MCV)和红细胞平均血红蛋白(mean corpuscular hemoglobin,

* 作者简介:招湛静(1981—),女,本科,主管技师,主要从事临床和分子生物学检验工作, E-mail: zhaozhanjing1979@163.com。

MCV)3个红细胞指标降低的一类贫血,主要多见于缺铁乏症(iron deficiency, ID)和珠蛋白生成障碍性贫血^[1]。缺铁性贫血是由于铁缺乏导致 Hb 合成减少,我国7岁以下儿童缺铁性贫血的患病率为7.85%,其中婴幼儿为20.5%,高发人群为6~24月的婴幼儿和青春儿童,因此缺铁性贫血是我国重点防治的常见病之一^[2]。珠蛋白生成障碍性贫血是一组单基因遗传性血液病,是由于珠蛋白基因的缺陷使得珠蛋白肽链中的一种或几种合成减少或不能合成,导致血红蛋白的组成成分改变,我国长江以南各省区是珠蛋白生成障碍性贫血高发地区,同时在珠蛋白生成障碍性贫血高发区还发现了单纯性小细胞低色素症病例。因此,为了了解深圳大鹏和龙华新区儿童发生小细胞低色素性贫血的现状其原因,我们对本地区2 256儿童进行了相关调查,现将报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 随机收集2014年9月~2016年1月来院体检儿童2 256例,年龄3个月~13岁,平均年龄 5 ± 7.8 岁,其中男性963例,女性1 293例。所有研究对象除部分有贫血表现外均无其它疾病,并告知参与者并签定同意书;珠蛋白生成障碍性贫血和铁缺乏症诊断标准依据文献^[3]。

1.2 仪器与试剂 Sysmex XN-9000全自动血细胞分析仪、试剂、校准品及质控品均由 Sysmex 公司提供;Backman DXI800全自动化学发光分析仪、试剂、校准品及质控品均由美国贝克曼公司提供;珠蛋白生成障碍性贫血基因检测分析仪及试剂盒均由亚能生物技术(深圳)有限公司提供。

1.3 标本采集 所有研究对象均于清晨空腹用无菌真空采血管采集外周静脉血2~3 ml于EDTA-K₂抗凝管内,各2份,充分混匀;再抽2~3 ml于无抗凝干燥管内,及时送检。

1.4 方法

1.4.1 血液学指标测定:用 Sysmex XN-9000 全自动血细胞分析仪检测红细胞(RBC),Hb,MCV及MCH等参数。诊断标准:MCV<80 fl, MCH<28 pg, MCHC<32%; Hb<30 g/L:极重度贫血, Hb 30~60 g/L:重度贫血, Hb 60~90 g/L:中度贫血, Hb>90 g/L:轻度贫血。

1.4.2 铁代谢指标检测:采用美国 Backman DXI800全自动化学发光分析仪检测血清铁和铁蛋白含量水平。诊断标准:血清铁<8.95 $\mu\text{mol/L}$, 血清铁蛋白<14 $\mu\text{g/L}$ 。

1.4.3 珠蛋白生成障碍性贫血基因检测: α -珠蛋白生成障碍性贫血分析采用单管多重 gap-PCR 技术检测3种常见的基因缺失型(—SEA,— α 4.2,— α 3.7),采用反向点杂交(reverse dot blot, RDB)法检测3种常见的突变型 α -珠蛋白生成障碍性贫血基因(QSM, CSM 和 WSM); β -基因变异用反向点杂交法检测17种常见突变位点(β 0包括Int, CD41/42, CD31, CD14/15, CD17, CD71/72, IVS-I-1, CD43, CD27/28; β +包括IVS-II-654, -28, -29, -30, -32, CAP, IVS-I-5, β E)。

1.5 统计学分析 采用SPSS19.0统计软件对数据进行相关统计分析,计数资料用百分率(%),组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小细胞低色素性贫血患病率 2 256例深圳大鹏新区体检儿童共检出小细胞低色素性贫血患儿239例,占10.6%(239/2 256),其中<3岁儿童2.26%(51/2 256),4~7岁儿童4.43%(100/2 256)和8~13岁儿童为3.90%(88/2 256),4岁以上儿童小细胞低色素性贫血患病率明显高于3岁以下的儿童,两者之间差异有统计学意义($\chi^2=3.292\sim4.025$, $P<0.05$),而4岁以上儿童各年龄段之间小细胞低色素性贫血患病率之间差异无统计学意义($\chi^2=1.107$, $P>0.05$)。

2.2 不同年龄段儿童贫血程度 239例小细胞低色素性贫血患儿发生轻度贫血者177例,占74.06%;中度贫血者60例,占25.10%;重度贫血者2例,占0.84%;未见极重度贫血患儿,其中2例重度贫血都分布在4岁以上儿童。

2.3 珠蛋白生成障碍性贫血、ID检出率及珠蛋白生成障碍性贫血并发ID发生率 见表1。239例小细胞低色素性贫血患儿中检出珠蛋白生成障碍性贫血、ID及珠蛋白生成障碍性贫血并发ID患儿分别为155,139及54例,检出率分别为64.9%(155/239),58.2%(139/239)及34.8%(54/155)。

表1 239例小细胞低色素性贫血中珠蛋白生成障碍性贫血、ID及珠蛋白生成障碍性贫血并发ID检出率[% (n)]

年龄(岁)	珠蛋白生成障碍性贫血	ID贫血	珠蛋白生成障碍性贫血并发ID贫血	χ^2	P
<3	27.74(43)	23.02(32)	24.07(13)		
4~7	40.00(62)	41.73(58)	40.74(22) [#]	3.193~3.791	<0.05
8~13	32.26(50)	35.25(49)	35.19(19) [*]	0.937~1.138	>0.05

注:[#]为4~13岁与<3岁组儿童比较;^{*}为4~7岁与8~13岁组儿童比较。

2.4 单纯性小细胞低色素症的珠蛋白生成障碍性贫血发生率 239例小细胞低色素性贫血患儿中检出32例单纯性小细胞低色素症患儿,占13.4%(32/239)。从这些病例中检出 α -珠蛋白生成障碍性贫血13例(10例杂合子和3例双重杂合子)、 β -珠蛋白生成障碍性贫血5例均为杂合子及 $\alpha\beta$ -复合型珠蛋白生成障碍性贫血病例3例。单纯性小细胞低色素症珠蛋白生成障碍性贫血基因总检出率和携带率分别为65.6%(21/32)和75.0%(24/32), α -珠蛋白生成障碍性贫血的基因检出率和携带率分别为50.0%(16/32)和59.38%(19/32), β -珠蛋白生成障碍性贫血的检出率和携带率则均为25.0%(8/32)。

2.5 α -和 β -珠蛋白生成障碍性贫血基因型突变率

239例患儿中共检出6种不同的 α -珠蛋白生成障碍性贫血突变,包括3种缺失型(—SEA,— α 4.2,— α 3.7)和3种非缺失型(QSM,CSM和WSM),共13种基因型总计113例, α -珠蛋白生成障碍性贫血的基因检出率为47.28%(113/239);检出9种不同的 β -珠蛋白生成障碍性贫血突变共12种基因型总计70例, β -珠蛋白生成障碍性贫血的基因检出率为29.3%(70/239),结果见表2,3。

表2 113例 α -珠蛋白生成障碍性贫血患儿检出常见基因型及基因突变频率(%)

基因缺陷类型	n	突变率
—SEA/ $\alpha\alpha$	67	59.3
— α 3.7/ $\alpha\alpha$	24	21.2
— α 4.2/ $\alpha\alpha$	15	13.3

表3 70例 β -珠蛋白生成障碍性贫血患儿检出常见基因型及基因突变频率(%)

基因缺陷类型	n	突变率
CD41/42(-CTTT)	26	37.1
CD17(A→T)	19	27.1
IVS-II-654(C→T)	8	11.4
-28(A→C)	6	8.6

3 讨论 小细胞低色素性贫血是一大类贫血的总称,主要见于珠蛋白生成障碍性贫血和缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)。珠蛋白生成障碍性贫血多数患者存在体内铁负荷过重,是世界上最为常见的遗传性溶血性疾病,重型珠蛋白生成障碍性贫血,目前尚无有效的根治措施,常需终生定期输血和规范的祛铁治疗;铁缺乏严重危害儿童身体健康,对人体内多个系统功能产生深远影响,对婴儿认知功能和行为发育有较长期且不可逆的损害,可延续影响到儿童期,且铁剂治疗也不能完全恢复损害的认知行为,长时间或严重的贫血可对儿童脑

发育产生不可逆的损害^[4,5],对患儿和家属均有极大的负担,影响生活质量。因此,加强各地儿童小细胞低色素性贫血现状调查,并阐明小细胞低色素性贫血发生的原因则是一项十分有意义的基础工作,对优生优育有重要意义。

儿童小细胞低色素性贫血发病率与不同地区地质环境、人员结构及生活习惯等因素有着密切关系,深圳大鹏新区是一个多移民区,外来人员占本地人口90%以上,人员结构复杂。本文研究结果显示,本区儿童小细胞低色素性贫血发病率高达10.6%,说明了该区儿童小细胞低色素性贫血发病率有较高的水平,应引起当地政府和卫生行政部门注意和重视,其中以4~7岁儿童最为明显(4.43%),这可能与这个年龄段的儿童在饮食方面比较偏食有关。

小细胞低色素性贫血会导致患儿不同程度贫血,从而影响儿童生长发育。本研究结果显示,大鹏新区小细胞低色素性贫血患儿以轻度贫血为主,占74.06%,重度贫血均见于4岁以上儿童,未见极重度贫血患儿,这可能与小细胞低色素性贫血的发生和逐步进展过程有关。因此,要加强早发现、早干预和及时治疗,阻止病情的进一步发展。

IDA是小儿的常见病,也是小细胞低色素性贫血最常见的病因^[5],而本研究结果显示,深圳大鹏新区小细胞低色素性贫血患儿中珠蛋白生成障碍性贫血基因总检出率达64.9%,虽低于有关文献^[6,7]报道海南地区的73.4%和76.75%,而小细胞低色素性贫血患儿中ID检出率为58.2%(139/239),略高于夏威夷等^[2]报道的54.21%,明显高于文献^[8~9]报道的31.7%~43.66%,并且本研究中检出 α -复合 β -珠蛋白生成障碍性贫血28例,检出率为11.7%,远高于国内其他省份,另外单纯性小细胞低色素症患儿中珠蛋白生成障碍性贫血基因总检出率为65.6%和总携带率为75.0%。由此可见,珠蛋白生成障碍性贫血是引起该区儿童小细胞低色素性贫血最主要的原因。

珠蛋白生成障碍性贫血患儿体内铁负荷情况会严重影响其生存质量,铁负荷过重会导致肺含铁血黄素沉着症、血色病及心功能异常,而铁不足又会加重IDA的症状。若将珠蛋白生成障碍性贫血误诊为IDA,一方面降低了珠蛋白生成障碍性贫血的检出率,另一方面,若补充铁剂,还会加重铁对机体的损害,同时也带来不必要的经济负担。若将IDA误诊为珠蛋白生成障碍性贫血,无相应的铁补充,长期的铁缺乏会对患者的认知行为和发育造成不可逆的损害。本研究结果显示,本区珠蛋白生成障碍性贫血并发ID患儿有较高的发病率,

占34.8% (54/155), 略低于夏威夷等^[2]报道的37.61%, 但明显高于李哲等^[9]报导的24.53%。因此, 对于确诊珠蛋白生成障碍性贫血患儿, 应该进一步检查铁代谢指标, 必要时做骨髓铁染色以排除IDA, 而在珠蛋白生成障碍性贫血高发区, 对诊断为IDA的患儿, 要进一步检查珠蛋白生成障碍性贫血, 以确定是否并发珠蛋白生成障碍性贫血。

通过分析深圳大鹏新区儿童小细胞低色素性贫血基因突变类型与频率发现, α -珠蛋白生成障碍性贫血基因缺陷类型主要为—SEA/ $\alpha\alpha$, — $\alpha 3.7/\alpha\alpha$ 及— $\alpha 4.2/\alpha\alpha$, 占93.8%; β -珠蛋白生成障碍性贫血基因缺陷类型主要为CD41/42, CD17, IVS-II-654及-28, 占84.2%, 与有关文献报道^[10~12]相一致, 但基因缺陷率及常见类型与相关文献报道均不一致, 这可能与不同地区和民族的珠蛋白生成障碍性贫血基因遗传背景有关。因此, 建议不同地区要对儿童小细胞低色素性贫血人群进行贫血基因普查, 了解当地的基因缺陷率及类型, 对预防和干预性治疗提供依据。

综上所述, 深圳大鹏新区儿童小细胞低色素性贫血有较高的发病率, 珠蛋白生成障碍性贫血是引起该区儿童小细胞低色素性贫血最主要的原因, 其次为ID。由于珠蛋白生成障碍性贫血和ID的病因、治疗和愈后以及遗传与否完全不同, 因此, 我们所得出的研究结论对于临床优生优育工作和指导临床用药等均具有重要的优生学意义和临床实用价值。

参考文献:

- [1] 胡亚美, 江载芳. 实用儿科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 14-16.
Hu YM, Jiang ZF. Practical pediatrics[M]. 7th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002: 14-16.
- [2] 夏威夷, 覃西. 海南地区儿童小细胞低色素性贫血的病因分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(24): 4156-4158.
Xia WY, Qin X. Hainan the cause of children's small cell and low pigment anemia in the area of analysis [J]. Journal of Maternal and Child Health Care in China, 2015, 30(24): 4156-4158.
- [3] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京: 科学出版社, 2008: 10-12.
Zhang ZN. Blood disease diagnosis and curative effect of standard[M]. Beijing: Science Press, 2008: 10-12.
- [4] Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, et al. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to 19 years [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2006, 160(11): 1108-1113.
- [5] Shafira T, Angulo-Barroso R, Calatronia A, et al. Effects of iron deficiency in infancy on patterns of motor development over time [J]. Hum Mov Sci, 2006, 25(6): 821-838.
- [6] 张碧涛. 108例小细胞低色素性贫血的临床分析[J]. 吉林医学, 2011, 32(19): 3983-3984.
Zhang BT. Clinical analysis of 108 cases of cellule low pigment anemia [J]. Jilin Medicine Journal, 2011, 32(19): 3983-3984.
- [7] 陈运春, 王海波, 吴智明, 等. 海南1 620例地中海贫血基因突变检测分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(2): 18-19.
Chen YC, Wang HB, Wu ZM, et al. Hainan 1 620 cases thalassemia gene mutation detection analysis [J]. Chinese Journal of Healthy Birth and Heredity, 2014, 22(2): 18-19.
- [8] 王洁, 郭秀凤, 陈柳英, 等. 海南省黎、汉族城乡婴幼儿缺铁性贫血的流行病学调查[J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(10): 1397-1399.
Wang J, Guo XF, Chen LY, et al. hainan li and han epidemiological investigation of urban and rural infant iron deficiency anemia [J]. China's Maternal and Child Health Care, 2009, 24(10): 1397-1399.
- [9] 李哲, 周玉球, 肖奇志. 珠海市金湾区户籍小细胞低色素性贫血儿童和孕妇的病因分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(4): 41-42, 89.
Li Zh, Zhou YQ, Xiao QZ. Zhuhai jinwan district of census register of cellule low pigment anemia children and pregnant women cause analysis [J]. Chinese Journal of Healthy Birth and Heredity, 2007, 15(4): 41-42, 89.
- [10] 李佩芳, 庞文正. 珠海地区635例地中海贫血基因检测结果分析[J]. 中国实用医药, 2015, 10(25): 17-19.
Li PF, Pang WZ. Analysis of gene detection results of 635 thalassemia cases in zhuhai area [J]. China Prac Med, 2015, 10(25): 17-19.
- [11] 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.
Chu YX, Wang XC, Hu CH. Analysis of β -thalassemia mutations in guangdong province [J]. Chinese Journal of Endemiology, 2010, 29(2): 162-166.
- [12] 田文芳, 唐喜军, 易素芬. 广东省珠海地区 α -和 β -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, et al. Guangdong zhuhai region of alpha and beta thalassaemia gene mutation type research [J]. Laboratory Medicine and Clinical, 2011, 8(12): 1487-1488.

收稿日期: 2016-03-22

修回日期: 2016-07-25