

# 四川攀枝花地区人群珠蛋白生成障碍性贫血 基因突变类型分析

吴雪梅, 何元虎, 张利军 (攀枝花市妇幼保健院检验科, 四川攀枝花 617000)

**摘要:**目的 了解四川攀枝花地区人群珠蛋白生成障碍性贫血基因突变类型及其分布特征, 为产前筛查和产前诊断提供参考依据, 降低出生缺陷。方法 选取2018年3月~2020年5月来医院就诊的2704例疑似珠蛋白生成障碍性贫血样本, 采用PCR结合导流杂交法进行基因确诊。结果 在2704例受检者中, 共检测出534例珠蛋白生成障碍性贫血患者(携带率为19.75%), 其中 $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者314例(58.80%),  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者206例(38.58%),  $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血患者14例(2.62%)。 $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血检出 $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$ ,  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ ,  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ ,  $^{-SEA}/\alpha\alpha$ ,  $^{-SEA}/-\alpha^{3.7}$ ,  $\alpha^{QS}/\alpha\alpha$ ,  $\alpha^{CS}/\alpha\alpha$ 和 $\alpha^{WS}/\alpha\alpha$ 共计8种基因型, 以 $^{-SEA}/\alpha\alpha$ 基因型(138例)和 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 基因型(136例)最多见, 分别占43.95%和43.31%。 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血检出CD17, -28, -29, CD41-42, CD43, IVS-II-654, CD71-72, CAP和 $\beta E$ 共计9种基因型, 其中 $\beta E$ (56例), CD17(54例)和CD41-42(48例)三种基因型多见, 分别占27.18%, 26.21%和23.30%。结论 四川攀枝花地区人群珠蛋白生成障碍性贫血依次以 $^{-SEA}/\alpha\alpha$ ,  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ ,  $\beta E$ , CD17和CD41-42在内的5种基因型更为多见, 构成比具有区域性特征。

**关键词:** 珠蛋白生成障碍性贫血; 基因突变; 攀枝花地区

中图分类号: R556.61; Q754 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2021)01-047-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.01.012

## Analysis on the Genotype of Thalassemia in Population of Panzhihua Area of Sichuan Province

WU Xue-mei, HE Yuan-hu, ZHANG Li-jun

(Department of Laboratory Medicine, Maternal and Children Health Hospital of Panzhihua,  
Sichuan Panzhihua 617000, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the type and distribution of thalassemia gene mutations in Panzhihua area, so as to provide evidence for prenatal screening, diagnosis and reduction of birth defects. **Methods** 2704 cases of suspected thalassemia were selected and confirmed by PCR combined with flow-through hybridization from March 2018 to May 2020. **Results** Among 2704 cases, 534 cases were diagnosed with thalassemia (carrying rate was 19.75%), including 314 cases (58.80%) of  $\alpha$ -thalassemia, 206 cases (38.58%) of  $\beta$ -thalassemia and 14 cases (2.62%) of  $\alpha$ -thalassemia combined with  $\beta$ -thalassemia. A total of 8 genotypes  $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$ ,  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ ,  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ ,  $^{-SEA}/\alpha\alpha$ ,  $^{-SEA}/-\alpha^{3.7}$ ,  $\alpha^{QS}/\alpha\alpha$ ,  $\alpha^{CS}/\alpha\alpha$  and  $\alpha^{WS}/\alpha\alpha$  were detected in this  $\alpha$ -thalassemia. The most common ones were  $^{-SEA}/\alpha\alpha$  genotypes (138 cases) and  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  genotypes (136 cases), which account for 43.95% and 43.31% respectively. A total of 9 genotypes CD17, -28, -29, CD41-42, CD43, IVS-II-654, CD71-72, CAP and  $\beta E$  were detected in  $\beta$ -thalassemia were detected out. Among them,  $\beta E$  (56 cases), CD17 (54 cases) and CD41-42 (48 cases) were common, which account for 27.18%, 26.21% and 23.30% respectively. **Conclusion** Thalassemia patients in Panzhihua are more common in the five genotypes  $^{-SEA}/\alpha\alpha$ ,  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ ,  $\beta E$ , CD17 and CD41-42, and composition ratio has regional characteristics.

**Keywords:** thalassemia; gene mutation; Panzhihua area

珠蛋白生成障碍性贫血是一组遗传性溶血性疾病, 是珠蛋白基因突变而导致一条或多条珠蛋白肽链的合成障碍或结构异常, 形成异常的血红蛋白结构引起。根据合成障碍的肽链不同, 将其主要分为 $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血和 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血, 两者均属于常染色体隐性遗传。本病广泛分布于世界许多地区, 东南亚为高发区之一。我

国广东、广西、海南、四川多见<sup>[1-4]</sup>。为更好地了解攀枝花地区珠蛋白生成障碍性贫血基因的遗传学特点, 以提供遗传咨询, 降低出生缺陷, 本研究对2018年3月~2020年5月的受检样本进行了基因分析, 现报告如下。

### 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2018年3月~2020年5

月来我院受检的2704例疑似珠蛋白生成障碍性贫血患者作为研究对象,年龄1~60岁,其中男性455例,女性2249例,所有患者均签订知情同意书。

1.2 仪器与试剂 仪器为杭州博日科技有限公司的TC-96/G/H(b)C基因扩增仪和广东凯普生物科技股份有限公司的HB-2012A医用核酸分子杂交仪。试剂为潮州凯普生物化学有限公司的血液基因组DNA提取试剂盒(离心柱型)和 $\alpha$ -、 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因检测试剂盒。

1.3 方法 取2ml EDTA抗凝全血,通过破裂细胞膜、核膜以释放DNA,采用生物素标记的引物同时对 $\alpha$ 珠蛋白基因缺失、基因突变区域和 $\beta$ 珠蛋白基因突变区域进行特异性扩增,将扩增产物与标记不同缺失和突变类型珠蛋白生成障碍性贫血探针的尼龙膜在导流杂交仪上进行导流杂交,然后通过化学显色对结果进行判读。本检测可检测常见的3种缺失型 $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血( $^{-SEA}$ ,  $^{-\alpha^{3.7}}$ 和 $^{-\alpha^{4.2}}$ )、3种突变型 $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血(CS, QS, WS)及17个位点的19种突变型 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血(CD41-42, CD43, IVS-II -654, CD17, CD14-15, -28, -29, CD71-72,  $\beta$ E, IVS-I -1, CD27-28, IVS-I -5, CAP, Int, CD31, -30, -32)<sup>[5-6]</sup>,以上检测位点约占中国人群珠蛋白生成障碍性贫血基因突变的98%。DNA提取、PCR反应及导流杂交严格按照说明书进行操作及结果判读<sup>[5]</sup>。

1.4 统计学分析 采用Excel 2003进行数据录入,样本中阳性检出例数( $n$ )采用直接计数法,携带率和构成比采用百分比(%)表示<sup>[7]</sup>。采用SPSS软件对数据进行统计学分析,采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义<sup>[8]</sup>。

## 2 结果

2.1 基本情况 在2704例受检样本中,确诊患者534例,总携带率为19.75%。其中 $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者314例,携带率为11.61%(314/2704),占比58.80%(314/534); $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者206例,携带率为7.62%(206/2704),占比38.58%(206/534),两组比较差异有统计学意义( $\chi^2$

$= 24.82, P < 0.001$ )。 $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血患者14例,携带率为0.52%(14/2704),占比2.62%(14/534)。

2.2  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因类型分析 见表1。在314例 $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血中,共检出8种基因型,最常见的是 $^{-SEA}/\alpha\alpha$ 基因型(138例,43.95%) and  $^{-\alpha^{3.7}}/\alpha\alpha$ 基因型(136例,43.31%)。

表1  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因类型及携带率和构成比( $n=314$ )

基因型	$n$	携带率(%)	构成比(%)
$^{-SEA}/\alpha\alpha$	138	5.10	43.95
$^{-\alpha^{3.7}}/\alpha\alpha$	136	5.03	43.31
$^{-\alpha^{4.2}}/\alpha\alpha$	17	0.63	5.41
$\alpha^{CS}/\alpha\alpha$	7	0.26	2.23
$\alpha^{QS}/\alpha\alpha$	6	0.22	1.91
$^{-SEA}/\alpha^{3.7}$	4	0.15	1.27
$\alpha^{QS}/\alpha\alpha$	3	0.11	0.96
$^{-\alpha^{3.7}}/\alpha^{3.7}$	3	0.11	0.96

2.3  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因类型分析 见表2。在206例 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血中,共检出9种基因型,最常见的是 $\beta$ E(56例,27.18%),其次为CD17(54例,26.21%),CD41-42(48例,23.30%)。

表2  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因类型及携带率和构成比( $n=206$ )

基因型	$n$	携带率(%)	构成比(%)
$\beta$ E	56	2.07	27.18
CD17	54	2.00	26.21
CD41-42	48	1.77	23.30
IVS-II -654	29	1.07	14.08
-28	7	0.26	3.40
CD43	4	0.15	1.94
CD71-72	4	0.15	1.94
CAP	3	0.11	1.46
-29	1	0.04	0.49

2.4  $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血基因类型及其比例 见表3。14例 $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血中,共有9种基因型组合。

表3  $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血基因类型及构成比

基因型	CD41-42	CD17	IVS-II -654	$\beta$ E	CD43	-28	合计
$^{-\alpha^{3.7}}/\alpha\alpha$	3	2	2	1	1	1	10
$^{-SEA}/\alpha\alpha$	0	1	0	2	0	0	3
$\alpha^{CS}/\alpha\alpha$	0	0	0	1	0	0	1
合计	3	3	2	4	1	1	14

### 3 讨论

珠蛋白生成障碍性贫血是最常见、危害最严重的遗传性疾病<sup>[9]</sup>。根据临床表现可分为轻型、中间型和重型。珠蛋白生成障碍性贫血轻型患者可无明显临床症状<sup>[10]</sup>；中间型珠蛋白生成障碍性贫血患儿需终身输血，长大基本丧失劳动力；重型 $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血会引起胎儿水肿症，胎儿无法存活；重型 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血会出现严重贫血，如果不治疗，多于5岁前死亡。珠蛋白生成障碍性贫血不仅会给患者自身的身心健康带来严重危害，也会给社会及患者家庭带来沉重的精神负担和经济负担。

据现有流行病学调查资料显示，中国南方地区人群中 $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因携带率为1%~18%， $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因携带率为1%~8%。由本研究结果显示，攀枝花地区人群中 $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因和 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因的携带率（分别为11.61%和7.62%）均较高，且远远高于四川省的平均水平（ $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因携带率为1.7%， $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因携带率为3.0%，合计4.7%）。因此本地区应高度重视珠蛋白生成障碍性贫血的防治干预。

研究显示，攀枝花地区人群珠蛋白生成障碍性贫血以 $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血为主，基因型以 $^{-SEA}/\alpha\alpha$ （43.95%）比例最高，其次为 $^{-\alpha^{3.7}}/\alpha\alpha$ （43.31%）和 $^{-\alpha^{4.2}}/\alpha\alpha$ （5.41%），与重庆<sup>[6]</sup>、广西<sup>[11]</sup>、广东<sup>[12]</sup>、云南<sup>[13]</sup>等地研究结果一致<sup>[6]</sup>。 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因型中，排名前三依次为 $\beta E$ （27.18%），CD17（26.21%）和CD41-42（23.30%），最常见为 $\beta E$ ，与重庆<sup>[6]</sup>、广西<sup>[11]</sup>、广东<sup>[12]</sup>、云南<sup>[13]</sup>的报道不一致（重庆<sup>[6]</sup>CD17最常见，广西<sup>[11]</sup>、广东<sup>[12]</sup>CD41-42最常见，云南<sup>[13]</sup>CD26最常见）。 $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血时有发生，组合类型较多，但这种复合型携带者自身没有严重的临床表现<sup>[14]</sup>。由此可见，珠蛋白生成障碍性贫血的发生具有明显的地域差异性，应重点关注本地区的基因类型分布及其特点。

本研究纳入的患者中，男性455例，女性2249例，男性患者远少于女性患者，考虑到本院为妇幼保健医院，受检者多为孕妇，于产检时发现，而大多数育龄夫妇不太了解孕前检查珠蛋白生成障碍性贫血基因的重要性。珠蛋白生成障碍性贫血男女患病几率相同，与性别无关，且呈常染色体隐性遗传，当夫妇双方任何一方有一个杂合子就有生育患病儿的可能。若夫妇双方均为同一类型（ $\alpha$ -或 $\beta$ -）珠蛋白生成障碍性贫血基因携带者时，其后

代有四分之一的机会罹患重症珠蛋白生成障碍性贫血。因此，本研究认为对男性的珠蛋白生成障碍性贫血基因检测与对女性的珠蛋白生成障碍性贫血基因检测同等重要，应提倡婚前、孕期或产前夫妇双方检查。

目前珠蛋白生成障碍性贫血尚无有效根治办法<sup>[15]</sup>，中重型预后不佳，且本地区经济相对落后，珠蛋白生成障碍性贫血的发生率较高，基因类型分布具有较大的异质性。因此，获取更多本地区有关珠蛋白生成障碍性贫血基因突变的遗传信息，广泛有效地开展遗传咨询与产前诊断，为最有效的预防手段，此次研究对于攀枝花地区避免下一代患儿的出生，提高人口素质，降低出生缺陷具有重要的意义。

### 参考文献：

- [1] 杨阳, 张杰. 中国南方地区地中海贫血研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(1): 276-280.  
YANG Yang, ZHANG Jie. Research progress on thalassemia in southern China-review[J]. Journal of Experimental Hematology, 2017, 25(1): 276-280.
- [2] ZHENG Chenguang, LIU Ming, DU Juan, 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.
- [3] LIN M, WANG Q, ZHENG L, et al. Prevalence and molecular characterization of abnormal hemoglobin in eastern Guangdong of southern China[J]. Clinical Genetics, 2012, 81(2): 165-171.
- [4] LAI Ketong, HUANG Guifeng, SU Li, et al. The prevalence of thalassemia in mainland China: evidence from epidemiological surveys[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 920.
- [5] 龙丽, 杨彪, 侯小良, 等. 贵州黔东南地区育龄人群中地中海贫血患者基因类型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(1): 19-20, 36.  
LONG Li, YANG Biao, HOU Xiaoliang, et al. Genotype of thalassemia in people of reproductive age in Qiandongnan [J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2020, 28(1): 19-20, 36.
- [6] 伍莎莎, 蒋凡, 项贵明, 等. 重庆地区2 850例地中海贫血患者基因分析[J]. 重庆医学, 2019, 48(3): 456-459, 465.  
WU Shasha, JIANG Fan, XIANG Guiming, et al. Gene analysis of 2 850 patients with thalassemia in Chongqing area[J]. Chongqing Medicine, 2019, 48(3): 456-459, 465.
- [7] 黄晓红, 辛星. 7282例地中海贫血筛查基因结果分析[J]. 中国当代医药, 2019, 26(34): 107-110.  
HUANG Xiaohong, XIN Xing. Analysis of screening genes in 7 282 cases of thalassemia[J]. China Modern Medicine, 2019, 26(34): 107-110.
- [8] 田敏, 李丽, 毛万成, 等. 贵州省铜仁地区珠蛋白生成障碍性贫血患者基因分析及分布特征[J]. 现代



- 检验医学杂志, 2019, 34(3): 51-54.
- TIAN Min, LI Li, MAO Wancheng, et al. Genetic analysis and distribution characteristics of globin-producing anemia patients in Tongren area, Guizhou province[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(3): 51-54.
- [9] 张莉, 黄伟忠, 唐景云, 等. 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[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(4): 71-73.
- ZHANG Li, HUANG Weizhong, TANG Jingyun, et al. Epidemiological and gene mutation type and frequency analysis of thalassaemia in Shenzhen[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(4): 71-73.
- [10] 黄远真, 陆海燕. 血常规红细胞参数在诊断、筛查地中海贫血中的意义[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(10): 1515-1516.
- HUANG Yuanzhen, LU Haiyan. Significance of red blood cell parameters in diagnosis and screening of thalassemia[J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2017, 30(10): 1515-1516.
- [11] 梁亮, 陈治中, 谭春燕, 等. 广西地区各民族地中海贫血基因类型分析[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(9): 696-699.
- LIANG Liang, CHEN Zhizhong, TAN Chunyan, et al. Analysis of genotypes of thalassemia in all ethnic groups in Guangxi[J]. Journal of Clinical Hematology, 2018, 31(9): 696-699.
- [12] 陈敬林, 万志丹, 黄湘, 等. 中山市大规模人群中地中海贫血基因型调查[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(14): 2419-2421, 2432.
- CHEN Jinglin, WAN Zhidan, HUANG Xiang, et al. Investigation of thalassemia genotypes in large-scale populations in Zhongshan[J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2015, 25(14): 2419-2421, 2432.
- [13] 张伟, 刘云春. 云南省人群地中海贫血基因突变特点的研究进展[J]. 生命科学仪器, 2017, 15(6): 19-23, 30.
- ZHANG Wei, LIU Yunchun. Research progress of gene mutation of thalassemia in Yunnan province[J]. Life Science Instruments, 2017, 15(6): 19-23, 30.
- [14] 屈艳霞, 李坚, 陈桂兰, 等. 广州地区婚前孕人群珠蛋白生成障碍性贫血基因检测结果分析[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(3): 15-19.
- QU Yanxia, LI Jian, CHEN Guilin, et al. Analysis on the results of thalassemia gene detection in pre-marital and pre-pregnancy population of Guangzhou[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(3): 15-19.
- [15] 黄映红, 林涛, 陈卓瑶. 儿童重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患者外周血淋巴细胞亚群和免疫球蛋白水平状态的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(2): 23-26.
- HUANG Yinghong, LIN Tao, CHEN Zhuoyao. Clinical signification of peripheral blood lymphocyte subsets and serum immunoglobulin determination in children with  $\beta$  thalassemia major[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(2): 23-26.

收稿日期: 2020-08-19

修回日期: 2020-09-25

## (上接第32页)

- WANG Chen, LI Zhi, Tan Lin. Effects of PPAR  $\gamma$  agonists on inflammation and vascular remodeling in COPD rats[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2020, 27(4): 670-673.
- [9] 王莹, 陈亚红. 慢性阻塞性肺疾病合并重度肺动脉高压的诊断与治疗[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(10): 1452-1455.
- WANG Ying, CHEN Yahong. Diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease with severe pulmonary arterial hypertension[J]. Journal of Chinese Physician, 2019, 21(10): 1452-1455.
- [10] 张高娇, 王芯芯, 周佳, 等. 小窝蛋白 Cav-1 介导人参皂苷 Rb1 对小鼠脑缺血再灌注损伤的脑保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(3): 265-270.
- ZHANG Gaojiao, WANG Xinxin, ZHOU Jia, et al. Ginsenoside Rb1 protects brain through Cav-1 for mice with cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2020, 25(3): 265-270.
- [11] HUANG Jing, FRID M, GEWITZ M H, et al. Hypoxia-induced pulmonary hypertension and chronic lung disease: caveolin-1 dysfunction an important underlying feature[J]. Pulmonary Circulation, 2019, 9(1): 20458940.
- [12] 侯万举, 曹洁, 王娟. 血清窖蛋白-1 在慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压患者中的表达及意义[J]. 天津医药, 2019, 47(2): 155-158.
- HOU Wanju, CAO Jie, WANG Juan. The expression and significance of serum caveolin-1 in patients with pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary diseases[J]. Tianjin Medical Journal, 2019, 47(2): 155-158.
- [13] 肖溢, 李伟. 胸腺五肽联合常规药物治疗对老年慢性阻塞性肺疾病患者血清白细胞介素-17A、CXCL12 水平及 TRPC1 表达的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2017, 14(5): 180-183.
- XIAO Yi, LI Wei. The effect of thymopoietin5 combined with conventional therapy on serum levels of IL-17A and CXCL12 and TRPC1 expression in old patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Practical Journal of Clinical Medicine, 2017, 14(5): 180-183.
- [14] BHAGWANI A R, HULTMAN S, FARKAS D, et al. Endothelial cells are a source of Nestin expression in Pulmonary Arterial Hypertension[J]. PLoS One, 2019, 14(3): e0213890.

收稿日期: 2020-10-23 修回日期: 2020-10-29