

# 广西来宾市育龄人群珠蛋白生成障碍性贫血基因检测结果分析

黄媛媛<sup>1</sup>, 叶丽花<sup>2</sup>, 黄俊<sup>2</sup>, 蒋爱琼<sup>2</sup>, 梁乔慧<sup>2</sup>, 沈雪莲<sup>2</sup>, 李友琼<sup>3</sup>

(1. 柳州市妇幼保健院医学遗传科, 广西柳州 545001; 2. 来宾市妇幼保健院检验科, 广西来宾 546100;

3. 广西壮族自治区人民医院医学遗传与产前诊断中心, 南宁 530021)

**摘要:** **目的** 探讨珠蛋白生成障碍性贫血基因在广西来宾市本地人群的携带率, 为来宾市珠蛋白生成障碍性贫血防控工作提供理论依据。 **方法** 采用血细胞检测和血红蛋白电泳联合测定对2020年1月~2021年12月在广西来宾市四县一市一区妇幼医院门诊就诊的88 152例样本进行珠蛋白生成障碍性贫血筛查, 采用多重裂口PCR (gap polymerase chain reaction, Gap-PCR) 和反向斑点杂交 (reverse dot blot, RBD) 等技术, 对初筛阳性者进行常见型和罕见型基因检测, 并对检测结果进行统计学分析。 **结果** ① 22 553例初筛呈阳性, 其中8 327例初筛阳性者接受基因诊断, 共检出4 944例珠蛋白生成障碍性贫血基因携带者, 推导出该地区育龄人群总携带率为15.19%, 其中 $\alpha$ -为3 200例 (64.73%),  $\beta$ -为1 424例 (28.80%),  $\alpha\beta$ 复合型为320例 (6.47%)。②  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因携带者中, 常见型为3 168例 (99.00%), 罕见型32例 (1.00%), 共检出13种突变基因和34种基因型, 基因型--<sup>SEA</sup>/ $\alpha\alpha$ 排在首位。③  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因携带者中, 常见型为1 411例 (99.09%), 罕见型13例 (0.91%), 共检出19种突变基因和25种基因型, 以CD41-42 (-CTTT) 最为常见。④  $\alpha\beta$ 复合型携带者中共检出53种不同基因型, 排在首位的是--<sup>SEA</sup>/ $\alpha\alpha\beta$ <sup>CD41-42M</sup>/ $\beta^N$ 。⑤瑶族与汉族携带率相当, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.300$ ,  $P=0.584$ ), 壮族与瑶族、壮族与汉族比较, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=23.66$ ,  $116.98$ , 均 $P<0.001$ )。⑥象州县携带率最高 (20.04%), 合山市携带率最低 (12.38%)。⑦女性携带率 (16.56%) 高于男性 (13.32%), 差异有统计学意义 ( $\chi^2=182.03$ ,  $P<0.001$ )。 **结论** 来宾地区珠蛋白生成障碍性贫血变异基因类型复杂, 该研究首次调查珠蛋白生成障碍性贫血基因在来宾地区人群中的携带率和基因突变谱, 为该地区遗传咨询和产前诊断提供了有价值的基线数据。

**关键词:** 珠蛋白生成障碍性贫血; 基因型; 基因携带率

中图分类号: R556.61; Q786 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 02-096-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.02.018

## Analysis of Gene Testing Results for Thalassemia in Childbearing-Age Population of Laibin City, Guangxi

HUANG Yuanyuan<sup>1</sup>, YE Lihua<sup>2</sup>, HUANG Jun<sup>2</sup>, JIANG Aiqiong<sup>2</sup>, LIANG Qiaohui<sup>2</sup>, SHEN Xuelian<sup>2</sup>, LI Youqiong<sup>3</sup>

(1. Department of Medical Genetics, Liuzhou Maternal and Children Healthcare Hospital, Guangxi Liuzhou 545001, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Laibin Maternal and Child Health Hospital, Guangxi Laibin 546100, China; 3. Center for Medical Genetics and Prenatal Diagnosis, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the carrier rate of thalassemia in Laibin city, Guangxi Province, and provide a theoretical basis for the prevention and control of thalassemia. **Methods** From January 2020 to December 2021, 88 152 patients were screened for thalassemia in the outpatient department of the Women's and Children's Hospital of 4 counties, 1 city and 1 district in Laibin by blood cell detection and hemoglobin electrophoresis. The common and rare genes in initially screened positive individuals were detected by gap polymerase chain reaction (Gap-PCR) and reverse dot blot (RBD), and the results were conducted by statistical analysis. **Results** ① There were 22 553 positive cases in the preliminary screening and 8 327 positive cases received the diagnosis of thalassemia gene. A total of 4 944 thalassemia carriers of thalassemia genes were detected, deducing that the total

**基金项目:** 广西壮族自治区来宾市科技计划项目资助 (来科转 202417): 来宾市辖区各民族育龄人群地中海贫血基因谱的创立; (来科转 220831): 来宾地区血红蛋白A<sub>2</sub>筛查地中海贫血截断值的探讨。

**作者简介:** 黄媛媛 (1987-), 女, 本科, 主管技师, 研究方向: 临床基础检验、珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断, E-mail: 445179382@qq.com。

叶丽花 (1983-), 女, 本科, 副主任技师, 研究方向: 临床基础检验、珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断, E-mail: 181988895@qq.com。同为第一作者。

**通讯作者:** 李友琼 (1979-), 男, 医学硕士, 副主任技师, 研究方向: 血红蛋白病的筛查与诊断、产前筛查与产前诊断、临床分子生物学诊断, E-mail: liyouqiong327@163.com。

thalassemia carrier rate in the population of childbearing age in this region was 15.19%, including 3 200 cases of  $\alpha$ -thalassemia carriers (64.73%), 1 424 cases of  $\beta$ -thalassemia carriers (28.80%), and 320 cases of were carriers  $\alpha$ -thalassemia combined with  $\beta$ -thalassemia (6.47%). ② There were 3 168 cases of common thalassemia (99.00%) and 32 cases of rare thalassemia (1.00%) among  $\alpha$ -thalassemia gene carriers. A total of 13 mutant genes and 34 genotypes were detected, and genotype  $^{SEA}/\alpha\alpha$  was the comes first. ③ Among the  $\beta$ -thalassemia gene carriers, there were 1 411 cases of (99.09%) common thalassemia and 13 cases(0.91%) of rare thalassemia. A total of 19 mutant genes and 25 genotypes were detected, with CD41-42 (-CTTT) being the most common. ④ A total of 53 different genotypes were detected in the carriers of  $\alpha$ -thalassemia combined with  $\beta$ -thalassemia, and the top genotype was  $--^{SEA}/\alpha\alpha\beta^{CD41-42M}/\beta^N$ . ⑤ The carrier rates of Yao and Han nationality were comparable, and the differences were not significant ( $\chi^2=0.300$ ,  $P=0.584$ ). The differences in carrying rates between Zhuang and Yao ( $\chi^2=23.66$ ,  $P<0.001$ ), and between Zhuang and Han ( $\chi^2=116.98$ ,  $P<0.001$ ) were significant. ⑥ The carrier rate in Xiangzhou County was the highest (20.04%), while the carrier rate in Heshan City was the lowest (12.38%). ⑦ The carrier rate of females was higher than that of males, and the difference was significant ( $\chi^2=182.03$ ,  $P<0.001$ ). **Conclusion** The variants genotypes of thalassemia in Laibin were complex. This study was the first to investigate the carrier rate and gene mutation spectrum of thalassemia in Laibin Area, which provides valuable baseline data for genetic counseling and prenatal diagnosis.

**Keywords:** thalassaemia; genotype; gene carrier rate

珠蛋白生成障碍性贫血主要是由于血红蛋白的两条珠蛋白链  $\alpha$  (HBA) 或  $\beta$  (HBB) 之一表达降低引起的遗传性疾病, 在世界上分布较广, 主要发生在地中海、中东、印度次大陆和东南亚<sup>[1]</sup>。在中国, 这种遗传性血液疾病主要集中在长江以南地区, 特别是中国最南端的三省-广东、广西和海南<sup>[2]</sup>。目前, 由于对严重珠蛋白生成障碍性贫血患者缺乏经济有效的治疗手段, 因此产前筛查和产前诊断对预防中重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿的出生至关重要<sup>[3]</sup>。来宾市位于广西壮族自治区中部, 素有“桂中腹地”之称, 目前相关的研究资料仅限于来宾市兴宾区, 本研究首次对来宾市各县区人群进行珠蛋白生成障碍性贫血基因遗传学特点进行研究, 以期为本地区遗传咨询和产前诊断提供有价值的基线数据。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2020年1月~2021年12月在广西来宾市四县一市一区妇幼保健院门诊行婚检、孕前或产前检查的育龄人群88 152例, 其中男性44 076例, 年龄17~50岁; 女性44 076例, 年龄16~54岁。所有受试者均获得知情同意。

1.2 仪器和试剂 XN1000全自动血细胞分析仪及配套试剂(日本Sysmex), 全自动八通道高压毛细管电泳仪及配套试剂(法国Sebia Capillarys2 Felx Piercing), 824s核酸自动提取仪及其配套核酸提取试剂盒(福建厦门致善生物技术公司), Hema9600基因扩增仪(珠海黑马医学仪器有限公司), YN-H16型恒温杂交仪, 常见珠蛋白生成障碍性贫血基因检测试剂盒[亚能生物技术(深圳)有限公司], 罕见珠蛋白生成障碍性贫血所用试剂[亚能生物技术(深圳)有限公司自主研发的科研试剂], 三代珠蛋白生成障碍性贫血测序为贝瑞公司提供。

## 1.3 方法

1.3.1 标本采集: 穿刺肘前静脉抽取3份2ml外周静脉血, 置于乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K<sub>2</sub>)抗凝管中, 分别用于血细胞检测、血红蛋白(Hb)组分分析和珠蛋白生成障碍性贫血基因分析。

1.3.2 筛查方法: 采用全自动血细胞分析仪测定红细胞各项参数; 采用毛细管电泳仪进行Hb组分分析。具体操作严格按照操作说明进行。筛查阳性判断标准为: ①血细胞检测显示低平均红细胞体积(MCV)<82fl或平均红细胞血红蛋白含量(MCH)<27pg; ②血红蛋白电泳显示血红蛋白A<sub>2</sub>(HbA<sub>2</sub>)<2.4%或HbA<sub>2</sub>>3.4%或血红蛋白F(HbF)≥5.0%或出现血红蛋白异常条带。以上任意一项异常判断为筛查阳性, 对筛查阳性者召回进行基因检测。

### 1.3.3 珠蛋白生成障碍性贫血基因检测

1.3.3.1 核酸提取: 采用核酸自动提取仪及其配套的核酸提取试剂盒按照说明书从外周血白细胞中提取基因组DNA。

1.3.3.2 常见珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断: 对召回的筛查阳性病例, 利用多重裂口聚合酶链反应(gap polymerase chain reaction, Gap-PCR)技术鉴定3种常见的缺失型 $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血( $--^{SEA}$ ,  $-\alpha^{3.7}$ 和 $-\alpha^{4.2}$ ); 利用基于等位基因特异性寡核苷酸探针杂交法基本原理的反向斑点杂交(reverse dot blot, RDB)法检测3种常见的 $\alpha$ -珠蛋白基因点突变(HbQS, HbCS和HbWS)及17种常见的 $\beta$ -珠蛋白基因点突变[codon41/42(-TTCT), IVS-II-654(C>T), -28(A>G), codon71/72(+A), codon17(A>T), codon26(G>A), codon31(-C), codon43(G>T), -32(C>A), codon27/28(+C), -29(A>G), -30(T>C), codon14/15(+G), CAP+40 to +43

(-AAAC), initiation codon(T>G), IVS-I-5 (G>T), IVS-I-1 (G>T)]。

1.3.3.3 罕见珠蛋白生成障碍性贫血基因检测: 利用 Gap-PCR 技术和 Sanger 测序分别鉴定罕见缺失型珠蛋白生成障碍性贫血和突变型珠蛋白生成障碍性贫血, 对于 Sanger 测序结果提示有突变但仍存在疑问的标本采用贝瑞的三代珠蛋白生成障碍性贫血技术检测。疑为  $\alpha$ - 罕见珠蛋白生成障碍性贫血标准: ①排除缺铁性贫血后常见  $\alpha$  珠蛋白生成障碍性贫血基因检测阴性但 HbA2<2.4% 且 MCV<82fl 或 MCH<27pg; ②基因型为轻型但血红蛋白电泳出现 HbH 带; ③ PCR-RBD 和 Gap-PCR 检测结果不一致; ④ Gap-PCR 检测常见缺失型  $\alpha$ - 珠蛋白生成障碍性贫血时, 扩增产物电泳出现异常条带的可疑标本。疑为  $\beta$ - 罕见珠蛋白生成障碍性贫血标准: 常见  $\beta$ - 珠蛋白生成障碍性贫血基因检测阴性但 HbF  $\geq$  5.0% 或 HbA2 > 3.4% 或表型为中重型  $\beta$ - 珠蛋白生成障碍性贫血, 但常规方法只检出一个基因突变。

1.4 统计学分析 数据采用 Excel 软件处理。采用卡方检验对不同性别、民族和地区之间的珠蛋白生成障碍性贫血基因总携带率进行比较,  $P<0.05$  为差异有统计学意义, 两两比较采用卡方检验分割法。

## 2 结果

2.1 珠蛋白生成障碍性贫血基因检出整体情况进行珠蛋白生成障碍性贫血筛查的 88 152 病例中, 22 553 例初筛呈阳性, 人群筛查阳性率为 25.58% (22 553 / 88 152)。其中 8 327 例筛查阳性者接受基因诊断, 共检出 4 944 例基因携带者, 总检出率为 59.37% (4 944/8 327), 根据公式<sup>[4]</sup>推导出本地区总携带率为 15.19%[(22 553 / 88 152)  $\times$  (4 944/8 327)]。在 4 944 例珠蛋白生成障碍性贫血携带者中,  $\alpha$ - 为 3 200 例, 占 64.73%;  $\beta$ - 为 1 424 例, 占 28.80%; 另检出  $\alpha\beta$  复合型 320 例, 占 6.47%。

2.1.1  $\alpha$ - 珠蛋白生成障碍性贫血基因检测结果: 见表 1。检出常见  $\alpha$ - 珠蛋白生成障碍性贫血 3 168 例 (99.0%), 共 6 种突变 25 种基因型, 其中单纯杂合突变 2 947 例 (92.09%), 纯合突变 24 例 (0.75%), 复合杂合突变 197 例 (6.16%)。缺失突变以 --<sup>SEA</sup>/ $\alpha\alpha$  基因型 (44.78%) 最为常见, 其次为 - $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha$  (18.41%) 和 - $\alpha^{4.2}$ / $\alpha\alpha$  (8.53%)。非缺失突变以  $\alpha^{CS}$ / $\alpha\alpha$  (14.97%) 最为常见, 其次为  $\alpha^{WS}$ / $\alpha\alpha$  (3.53%) 和  $\alpha^{QS}$ / $\alpha\alpha$  (1.88%)。检出罕见  $\alpha$ - 珠蛋白生成障碍性贫血 32 例 (1.0%), 最常见的两种基因型是 --<sup>THAI</sup>/ $\alpha\alpha$  (0.44%) 和 HK  $\alpha\alpha$  /  $\alpha\alpha$  (0.25%), 检出的 - $\alpha^{3.7(\text{TypeIII})}$ / $\alpha\alpha$  和 344bp del

较为少见, 在文献中罕有报道。

2.1.2  $\beta$ - 珠蛋白生成障碍性贫血基因检测结果: 见表 2。检出 1 411 例常见  $\beta$ - 珠蛋白生成障碍性贫血 (99.09%), 共 12 种突变类型 18 种基因型, 1 404 例 (98.60%) 为杂合子, 最常见的基因型为  $\beta^{CD41-42M}$ / $\beta^N$ , 占  $\beta$ - 珠蛋白生成障碍性贫血基因型的 47.33%, 排在第 5 位的基因型占比为 93.89%。

13 例 (0.91%) 罕见型中, 检测到缺失型突变 5 例及点突变 8 例, 其中  $\beta^{CD104(-A)}$ / $\beta^N$  为世界首报病例。

2.1.3 复合型珠蛋白生成障碍性贫血基因检测结果: 在 320 例同时患有  $\alpha$ - 和  $\beta$ - 珠蛋白生成障碍性贫血的病例中, 共检测到 53 种基因型, --<sup>SEA</sup>/ $\alpha\alpha\beta^{CD41-42M}$ / $\beta^N$  出现频率最高 (15.31%)。

2.2 不同珠蛋白生成障碍性贫血分类与红细胞及其参数特点 见表 3。统计学分析显示静止型  $\alpha$ - 的红细胞及其参数除 MCH 轻微下降外, 其余均在正常范围; 轻型  $\alpha$ -, 轻型  $\beta$ - 和  $\alpha\beta$  复合型表现出典型的红细胞小细胞低色素; 中间型  $\alpha$ - 则表现为小细胞低色素贫血; 中重型  $\beta$ - 则表现为小细胞低色素重度贫血。不同的珠蛋白生成障碍性贫血与相关报道的表型相符。

2.3 民族分布特点 见表 4。统计学分析显示不同民族珠蛋白生成障碍性贫血基因携带率差异有统计学意义 ( $\chi^2=126.305$ ,  $P<0.001$ )。瑶族与汉族检出率相当, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.300$ ,  $P=0.584$ ), 壮族与瑶族、壮族与汉族比较, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=23.66$ ,  $116.98$ , 均  $P<0.001$ )。本研究在其它少数民族人群 (包括苗族、傣族、侗族、毛南族、仫佬族、土家族等) 中仅检测到 17 例珠蛋白生成障碍性贫血, 因此未对此人群进行基因携带率的统计学比较。

2.4 区域分布特点 见表 5。统计学分析显示来宾市 6 个地区育龄人群珠蛋白生成障碍性贫血携带率差异有统计学意义 ( $\chi^2=130.24$ ,  $P<0.001$ ), 象州县检出率最高 (20.04%), 合山市携带率最低 (12.38%)。

2.5 性别分布特点 见表 6。统计学分析显示女性携带率高于男性, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=182.03$ ,  $P<0.001$ )。

## 3 讨论

珠蛋白生成障碍性贫血又称海洋性贫血, 是一种最常见的常染色体隐性遗传疾病, 可导致严重贫血, 患者可能需要终生输血和去铁治疗, 给社会和家庭带来沉重的经济负担<sup>[2]</sup>。本研究对来宾地区 88 152 例育龄人群进行了珠蛋白生成障碍性贫血筛查, 约占全市人口的 7.35% (来宾地区大约有 120 万人口), 在一定程度上反映了本地区珠蛋白生成障碍性贫血基因的分布和表型特征。筛查结果显示: 初筛阳性 8 327 例, 基因阳性 4 944 例。 $\alpha$ -,

$\beta$ -和  $\alpha\beta$  复合型珠蛋白生成障碍性贫血基因携带率分别为 9.83%, 4.38% 和 0.98%, 总携带率为 15.19%, 略高于本实验室之前报道来宾市兴宾区的 14.16%<sup>[5]</sup>, 与我国南方其他地区相比略有差异<sup>[6-8]</sup>, 说明基因突变类型及排位占比随地域和种族不同而呈现差异。本次检出的珠蛋白生成障碍性贫血患者中, 一半以上为壮族, 壮族携带率高于瑶族和汉族, 差异有统计学意义。瑶族与汉族检出率相当, 差异无统计学意义。位于来宾市西部地区的象州县、金秀县、武宣县检出率要高于东部地区的忻城县、兴宾区、合山市。本地区性别分布特点是女性携带率高于男性, 原因暂不明确, 有待进一步研究阐明。

表 1 来宾市 6 个地理区域 $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因突变类型及构成比 ( $n=3\ 200$ )							
基因型	兴宾区	武宣县	象州县	忻城县	金秀县	合山市	构成比 (%)
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	349	66	31	69	22	52	18.41
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	133	46	30	34	7	23	8.53
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$	263	74	42	67	7	26	14.97
$\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$	70	11	12	10	4	6	3.53
$\alpha^{QS}\alpha/\alpha\alpha$	25	16	9	4	1	5	1.88
$--^{SEA}/\alpha\alpha$	721	257	131	181	64	79	44.78
$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	7	3	1	1	1	0	0.41
$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{4.2}$	5	1	1	3	0	1	0.34
$-\alpha^{3.7}/\alpha^{CS}\alpha$	4	5	3	2	1	2	0.53
$-\alpha^{3.7}/\alpha^{QS}\alpha$	0	0	2	0	0	0	0.06
$-\alpha^{3.7}/\alpha^{WS}\alpha$	0	4	1	2	0	1	0.25
$-\alpha^{4.2}/-\alpha^{4.2}$	4	0	0	0	0	0	0.13
$-\alpha^{4.2}/\alpha^{CS}\alpha$	7	0	2	1	0	1	0.34
$-\alpha^{4.2}/\alpha^{QS}\alpha$	0	0	0	1	0	0	0.03
$-\alpha^{4.2}/\alpha^{WS}\alpha$	2	1	1	1	0	0	0.16
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$	1	1	0	3	0	1	0.19
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{QS}\alpha$	0	1	0	0	0	0	0.03
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{WS}\alpha$	4	2	0	3	0	0	0.28
$\alpha^{WS}\alpha/\alpha^{QS}\alpha$	0	0	0	0	0	1	0.03
$\alpha^{WS}\alpha/\alpha^{WS}\alpha$	0	0	0	0	1	0	0.03
$--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$	26	3	5	15	1	8	1.81
$--^{SEA}/-\alpha^{4.2}$	10	7	0	3	0	0	0.63
$--^{SEA}/\alpha^{CS}\alpha$	13	7	4	3	1	1	0.91
$--^{SEA}/\alpha^{QS}\alpha$	3	0	1	0	1	0	0.16
$--^{SEA}/\alpha^{WS}\alpha$	8	5	3	0	2	1	0.59
$--^{THAI}/-\alpha^{4.2}$	1	0	0	0	0	0	0.03
$--^{THAI}/\alpha\alpha$	10	0	2	0	0	1	0.41
$--^{SEA}/^{HK}\alpha\alpha$	0	1	0	0	0	0	0.03
$^{HK}\alpha\alpha/\alpha\alpha$	3	1	0	1	2	0	0.22
$Fusion/-\alpha^{3.7}$	0	0	1	0	0	0	0.03
$\alpha^{IntCD(ATG>GTG)}/\alpha\alpha$	0	0	0	0	1	0	0.03
$\alpha^{IVS-II-55}/\alpha\alpha$	2	1	1	1	0	1	0.19
$-\alpha^{3.7(TypeIII)}/\alpha\alpha$	1	0	0	0	0	0	0.03
$\alpha^{344bp\ del}/\alpha\alpha$	1	0	0	0	0	0	0.03
合计	1 673	513	283	405	116	210	100



表 2 来宾市 6 个地理区域 β - 珠蛋白生成障碍性贫血基因突变类型及构成比 ( n=1 424 )

基因型	兴宾区	武宣县	象州县	忻城县	金秀县	合山市	构成比 ( % )
$\beta^{CD41-42M}/\beta^N$	344	102	63	88	36	41	47.33
$\beta^{CD17M}/\beta^N$	219	70	54	57	15	33	31.46
$\beta^{-28M}/\beta^N$	45	32	9	4	4	5	6.95
$\beta^{IVS-II-654M}/\beta^N$	44	22	7	8	2	1	5.90
$\beta^{CD71-72M}/\beta^N$	15	9	4	3	1	0	2.25
$\beta^{IVS-I-1M}/\beta^N$	14	11	1	1	0	0	1.90
$\beta^{EM}/\beta^N$	14	1	2	1	2	3	1.62
$\beta^{CD43M}/\beta^N$	3	1	2	1	1	0	0.56
$\beta^{-29M}/\beta^N$	2	2	1	0	0	1	0.42
$\beta^{CD14-15M}/\beta^N$	0	0	1	0	0	0	0.07
$\beta^{CD27/28M}/\beta^N$	1	0	0	0	0	0	0.07
$\beta^{IVS-I-5M}/\beta^N$	1	0	0	0	0	0	0.07
$\beta^{CD41-42M}/\beta^{CD17M}$	1	0	0	0	0	1	0.14
$\beta^{-28M}/\beta^{EM}$	1	0	0	0	0	0	0.07
$\beta^{CD17MZ}/\beta^{IVS-I-1M}$	0	0	1	0	0	0	0.07
$\beta^{CD17M}/\beta^{IVS-II-654M}$	1	0	0	0	0	0	0.07
$\beta^{CD41-42M}/\beta^{-28M}$	0	1	0	0	0	0	0.07
$\beta^{CD41-42M}/\beta^{IVS-II-654M}$	0	0	1	0	0	0	0.07
$G\gamma^+(A\gamma\delta\beta)^0/\beta^N$	0	1	1	1	0	0	0.21
Taiwanese/ $\beta^N$	1	0	0	0	0	0	0.07
SEA-HPFH/ $\beta^N$	0	0	1	0	0	0	0.07
$\beta^{IVS-11-5M}/\beta^N$	2	0	0	1	0	2	0.35
$\beta^{CD104(-A)}/\beta^N$	0	0	1	0	0	0	0.07
$\beta^{-90M}/\beta^N$	0	0	0	1	0	0	0.07
$\beta^{IVS-II-806M}/\beta^N$	0	0	0	0	1	0	0.07
合计	708	252	149	166	62	87	100

表 3 不同类型珠蛋白生成障碍性贫血红细胞及其参数特点 (  $\bar{x} \pm s$  )

分类	基因型	n	RBC( $\times 10^{12}/L$ )	Hb(g/L)	MCV(fl)	MCH(pg)
静止型 α - 珠蛋白生成障碍性贫血	- α / α α	878	4.99 ± 0.64	133.17 ± 17.90	82.35 ± 5.35	26.59 ± 1.94
	α <sup>T</sup> α / α α	652	5.03 ± 0.69	132.85 ± 18.35	82.17 ± 5.2	26.47 ± 1.99
轻型 α - 珠蛋白生成障碍性贫血	--/α α or - α / - α	1 475	5.85 ± 1.18	126.86 ± 17.61	69.40 ± 5.29	21.84 ± 2.11
	α <sup>T</sup> α / α <sup>T</sup> α or - α / α <sup>T</sup> α	62	5.17 ± 1.66	125.67 ± 18.72	79.43 ± 6.03	24.35 ± 1.76
中间型 α - 珠蛋白生成障碍性贫血	--/- α	80	5.47 ± 4.62	99.29 ± 29.18	60.59 ± 6.41	18.11 ± 3.1
	--/α <sup>T</sup> α	53	5.22 ± 2.06	106.03 ± 21.82	69.47 ± 6	20.34 ± 2.98
轻型 β - 珠蛋白生成障碍性贫血	β <sup>T</sup> / β <sup>N</sup>	1 417	5.84 ± 0.81	119.75 ± 16.57	65.24 ± 5.28	20.87 ± 1.88
中重型 β - 珠蛋白生成障碍性贫血	β <sup>T</sup> / β <sup>T</sup>	7	2.27 ± 0.64	57.75 ± 13.57	81.5 ± 4.03	25.67 ± 1.09
α β 复合型珠蛋白生成障碍性贫血	-	320	5.74 ± 1.44	126.86 ± 16.51	69.6 ± 11.16	22.05 ± 3.72

表4 不同民族珠蛋白生成障碍性贫血基因携带率

民族	筛查总人数	筛查阳性数	基因检测数	基因阳性数	携带率 (%)
壮族	63 478	16 238	6 139	3 875	16.15
汉族	20 583	5 265	1 851	950	13.13
瑶族	2 697	693	203	102	12.86
其他民族	1 394	357	134	17	3.25
合计	88 152	22 553	8 327	4 944	15.19

表5 不同地区珠蛋白生成障碍性贫血基因携带率

地区	筛查总人数	筛查阳性数	基因检测数	基因阳性数	携带率 (%)
兴宾区	39 400	10 431	4 633	2 552	14.09
武宣县	14 413	3 471	1 198	823	17.58
象州县	10 475	2 501	586	459	20.04
忻城县	13 560	3 528	1 006	604	15.36
合山市	4 767	1 393	653	316	12.38
金秀县	5 537	1 229	251	190	19.37
合计	88 152	22 553	8 327	4 944	15.19

表6 不同性别间珠蛋白生成障碍性贫血基因携带率

类别	筛查总人数	筛查阳性数	基因检测数	基因阳性数	携带率 (%)
男	44 076	9 204	4 275	2 728	13.32
女	44 076	13 349	4 052	2 216	16.56
合计	88 152	22 553	8 327	4 944	15.19

本研究数据显示,来宾地区  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血中排名前三位的基因型依次是  $--^{SEA}/\alpha\alpha$ ,  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  和  $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$ , 而最常见的 5 种  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血为  $\beta^{CD41-42M}/\beta^N$ ,  $\beta^{CD17}/\beta^N$ ,  $\beta^{-28M}/\beta^N$ ,  $\beta^{IVS-II-654M}/\beta^N$ ,  $\beta^{CD71-72M}/\beta^N$ 。本研究检测到 320 例  $\alpha\beta$  复合型珠蛋白生成障碍性贫血,所占构成为 6.47%,共有 53 种不同基因型,最常见的 2 种基因型为  $--^{SEA}/\alpha\alpha\beta^{CD41-42M}/\beta^N$  (15.31%),  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha\beta^{CD41-42M}/\beta^N$  (11.88%), 与广西玉林地区报道一致<sup>[9]</sup>。 $\alpha\beta$  复合型珠蛋白生成障碍性贫血常仅表现为  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血临床症状,但其所携带的  $\alpha$ -和  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因却都能传递给后代,使后代比一般人群更有可能发展为重型珠蛋白生成障碍性贫血,而且长期隐性要多得多,因此当发现  $\beta$ -基因发生突变时,应同时进行  $\alpha$ -基因检测,以避免漏诊<sup>[10]</sup>。

本研究共检出 32 例罕见及少见珠蛋白生成障碍性贫血,分别为:14 例  $--THAI$ , 8 例  $HK\alpha\alpha$ , 6 例  $IVS-II-55(T>G)$ , 1 例起始密码子突变, 1 例融合基因, 1 例 3.7 缺失的第三亚型, 1 例 344bp 缺失,其中通过贝瑞的三代测序技术检出 1 例  $-\alpha^{3.7(Type III)}$  和 1 例 344bpdel。 $-\alpha^{3.7}$  缺失的长度实际上是 3.8kb,而不是之前通过 Southern 杂交定

义的跨度约 3.7kb 的缺失,根据缺失断裂点的不同,  $-\alpha^{3.7}$  可分为 3 个亚型,分别为  $-\alpha^{3.7 I}$ ,  $-\alpha^{3.7 II}$  和  $-\alpha^{3.7 III}$ <sup>[11]</sup>,常规试剂盒的引物设计在  $-\alpha^{3.7 III}$  断裂点位置内,导致  $-\alpha^{3.7 III}$  病例漏检。344bp del 缺失区域位于  $\alpha^2$  上游 (NG\_000006.1: g.33005\_33348del), SUN 等<sup>[12]</sup>为了评估 344bp 缺失后的功能变化,采用定量 RT-PCR 检测  $\alpha$ -mRNA 浓度,结果表明该缺失杂合子的 mRNA 水平在正常范围内。本研究还检测到 3 种  $\beta$ -珠蛋白缺失型突变 [ $G\gamma^+(A\gamma\delta\beta)^0$ , Taiwanese, SEA-HPFH] 及其他 4 种点突变 (IVS-11-5, CD104, -90, IVS-II-806)。其中 CD104 (-A) 为世界首发病例<sup>[13]</sup>,该突变导致第 104 位氨基酸密码子移码,原有终止密码子丢失,从而引起  $\beta^0$  珠蛋白生成障碍性贫血的发生和贫血的表型。 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血以单碱基突变为主,小部分为缺失型,当缺失型复合突变型时临床表型类似于中重型  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血<sup>[14]</sup>,目前国内常规的检测试剂盒不包括缺失型  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血。当发现患者常见型基因检测为阴性,血液学表型为阳性,同时  $HbF \geq 5\%$  时,应考虑缺失型  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血的可能,需进一步应用 MLPA, Gap-PCR 明确其突变类型,以避免漏诊或误诊,更好地帮助临床医生提供更准确的遗传咨询。可见随着分

子检测技术的进步和发展,本地区珠蛋白基因变异谱不断得到更新。综上所述,在进行珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断时,必须将血液学表型、基因型与临床表现综合分析,一旦出现不一致,应进一步采用其它分子诊断技术进行罕见型珠蛋白生成障碍性贫血基因检测,同时分析家族遗传史等查找原因,以避免漏诊,从而引起罕见型携带者与常见型携带者婚配生育出中间型/重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿的风险。

本研究结果表明来宾市珠蛋白生成障碍性贫血基因的高携带率和复杂的基因型,并统计分析了来宾市不同地区、不同民族和不同性别间珠蛋白生成障碍性贫血基因的分布特点,归总了不同珠蛋白生成障碍性贫血分类红细胞及其参数特点,从临床方面对本地区珠蛋白生成障碍性贫血资料进行了补充和完善,为本市婚育和遗传指导及广西政府实施珠蛋白生成障碍性贫血防控策略提供参考数据,对来宾市优生优育的实现具有重要意义。此外,将基因型与表型不相符的标本进一步检测,共检出7种罕见 $\alpha$ 基因突变类型、7种罕见 $\beta$ 基因突变类型和1例新发突变,丰富了广西地区人群珠蛋白生成障碍性贫血基因突变谱。

#### 参考文献:

- [1] GOONASEKERA H W, PATHTHINIGE C S, DISSANAYAKA V H W. Population screening for hemoglobinopathies[J]. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 2018, 19: 355-380.
- [2] 李友琼,黎君君. 广西地中海贫血珠蛋白生成障碍性贫血防治工作成就与展望[J]. *中国临床新医学*, 2021, 14(8): 735-739.  
LI Youqiong, LI Junjun. Achievements and prospects of prevention and treatment of thalassemia in Guangxi[J]. *Chinese Journal of New Clinical Medicine*, 2021, 14(8): 735-739.
- [3] 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.
- [4] 林芬,林春萍,翁妙珊,等. 潮州地区人群血红蛋白病基因型分布调查[J]. *分子诊断与治疗杂志*. 2012, 4(2): 107-110.  
LIN Fen, LIN Chunping, WANG Miaoshan, et al. Clinical and molecular characters of hemoglobinopathy in Chaozhou population[J]. *Journal of Molecular Diagnostics and Therapy*, 2012, 4(2): 107-110.
- [5] 叶丽花,潘慧娟,胡君燕,等. 920例地中海贫血基因突变类型分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(2): 545-548.  
YE Lihua, PAN Huijuan, HU Junyan, et al. Analysis of gene mutation types in 920 cases of thalassemia[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2019, 27(2): 545-548.
- [6] HE Sheng, QIN Qian, YI Shang, et al. Prevalence and genetic analysis of  $\alpha$ - and  $\beta$ -thalassemia in Baise region, a multi-ethnic region in southern China[J]. *Gene*, 2017, 619: 71-75.
- [7] 杨嫄,朱丽丹,张颖. 重庆地区108 140例疑似贫血患者地中海贫血珠蛋白生成障碍性贫血筛查及检出基因型分析[J]. *第三军医大学学报*, 2020, 42(17): 1750-1756.  
YANG Yuan, ZHU Lidan, ZHANG Ying, et al. Screening results and analysis on genotype of thalassemia in 108 140 anemia patients in Chongqing[J]. *Journal of Third Military Medical University*, 2020, 42(17): 1750-1756.
- [8] 吴雪梅,何元虎,张利军. 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[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(1): 47-50.  
WU Xuemei, HE Yuanhu, ZHANG Lijun. Analysis on the genotype of thalassemia in population of Panzhihua Area of Sichuan Province[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(1): 47-50.
- [9] 李东明,李继慧,陈德敏,等. 中国广西玉林地区育龄人群中地中海贫血基因突变类型的分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(6): 2011-2016.  
LI Dongming, LI Jihui, CHEN Demin, et al. Analysis of gene mutation types of thalassemia in Yulin childbearing-age population of Guangxi China[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2020, 28(6): 2011-2016.
- [10] 何建萍,吕梦欣,秦茂华,等. 应用高通量测序技术对昆明地区人群珠蛋白生成障碍性贫血基因的筛查研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(5): 6-8, 49.  
HE Jianping, LÜ Mengxin, QIN Maohua, et al. Study on screening of thalassemia genes by next-generation sequencing in Kunming Area[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(5): 6-8, 49.
- [11] CHAROENWIJITRUL T, SINGHA K, FUCHAROEN G, et al. Molecular characteristics of  $\alpha^+$ -thalassemia (3.7kb deletion) in Southeast Asia: molecular subtypes, haplotypic heterogeneity, multiple founder effects and laboratory diagnostics[J]. *Clinical Biochem*, 2019, 71: 31-37.
- [12] SUN Mana, LOU Jiwu, ZHANG Ying et al. Polymorphisms of  $\alpha$ -Globin genes compromise polymerase chain reaction-based  $\alpha$ -thalassemia genotyping in three Chinese families[J]. *Hemoglobin*, 2019, 43(2): 101-106.
- [13] QIU Yuling, HUANG Yuanyuan, CHEN Ping, et al. Compound heterozygosity for a novel mutation codon 104(-A) (HBB: c:313 del A) and codons 41/42(-CTTT) (HBB: C.126-129 del CTTT) leading to  $\beta$ -thalassemia major in a Chinese family[J]. *Hemoglobin*, 2020, 44(6): 402-405.
- [14] MORADI K, AZNAB M, TAHMASEBI S, et al. Distribution of HBB gene mutations in the Kurdish population of Ilam Province, West Iran[J]. *Hemoglobin*, 2020, 44(4): 244-248.

收稿日期: 2022-09-15

修回日期: 2023-11-02