

• 调查报告 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.03.028

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211227.1629.004.html\(2021-12-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211227.1629.004.html(2021-12-28))

广西地区人群地中海贫血基因分型*

王 梁¹, 左杨瑾¹, 林 丽¹, 陈秋莉¹, 陈碧艳¹, 陈发钦², 何 升^{1△}

(1. 广西出生缺陷防治基础研究重点实验室/广西生殖健康与出生缺陷防治重点实验室, 南宁 530000; 2. 右江民族医学院, 广西百色 533000)

[摘要] **目的** 探讨广西地区人群地中海贫血基因分型及分布情况, 为地中海贫血防控措施提供依据。**方法** 收集广西壮族自治区妇幼保健院 2018 年 8 月至 2020 年 8 月 26 803 例疑似地中海贫血患者的样本为研究对象, 采用 Gap-PCR 和 PCR-RDB 进行检测。**结果** 26 803 例疑似地中海贫血患者共检测出地中海贫血基因携带者 12 682 例, 阳性率为 47.32%。其中 α 地中海贫血 8 636 例, β 地中海贫血 3 306 例, $\alpha\beta$ 复合地中海贫血 740 例。 α 地中海贫血以 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ (46.86%) 及 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ (18.56%) 为主, β 地中海贫血以 β^{41-42}/β^N (44.92%) 为主, 其次是 β^{17}/β^N (26.32%), α 复合 β 地中海贫血以 $--^{SEA}/\beta^{41-42}$ (17.30%) 及 $--^{SEA}/\beta^{17}$ (10.41%) 为主。**结论** 广西地中海贫血检出率较高, 携带者基因具有多样性和遗传异质性。

[关键词] 地中海贫血; 基因分型; 基因检测; 广西**[中图法分类号]** R556**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)03-0491-04

Genotyping of thalassemia in Guangxi Population*

WANG Liang¹, ZUO Yangjin¹, LIN Li¹, CHEN Qiuli¹, CHEN Biyan¹, CHEN Faqin², HE Sheng^{1△}

(1. Guangxi Key Laboratory of Basic Research on Birth Defect Prevention and Control /

Guangxi key Laboratory of Reproductive Health and Prevention and Treatment of Birth Defect,

Maternal and Child Health Care of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi

530000, China; 2. Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the genotypes and distribution of thalassemia in Guangxi, and to provide evidence for the prevention and control measures for thalassemia. **Methods** The samples of 26 803 suspected thalassemia patients in Maternal and Child Health Care of Guangxi Zhuang Autonomous Region from August 2018 to August 2020 were collected as research objects and detected by GAP-PCR and PCR-RDB methods. **Results** A total of 12,682 thalassemia gene carriers were detected in 26,803 suspected thalassemia patients, with a positive rate of 47.31%. Among them, there were 8,636 subjects of α -thalassemia, 3 306 subjects of β -thalassemia and 740 subjects with both α - and β -thalassemia. Among the α -thalassemia subjects, the $--^{SEA}/\alpha\alpha$ (46.86%) and the $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ (18.56%) were the most frequent genotypes. The $\beta^{CD41-42}/\beta^N$ (44.92%) was the most common genotype of all the β -thalassemia genotypes, followed by the β^{17}/β^N (26.32%). The $--^{SEA}/\alpha\alpha$ combined with $\beta^{CD41-42}/\beta^N$ (17.30%) and the $--^{SEA}/\alpha\alpha$ combined with β^{17}/β^N (10.41%) were the most genotypes among the subjects with both α - and β -thalassemia. **Conclusion** The detection rate of thalassemia in Guangxi is high, the carrier gene has both diversity and genetic heterogeneity.

[Key words] thalassemia; genotyping; genetic testing; Guangxi

地中海贫血是一种常染色体隐性遗传病, 是由于珠蛋白合成抑制形成的慢性溶血性贫血^[1], 也是全球分布最广, 累计人数最多的一种遗传病, 在中国好发

于广东、广西、海南等沿海地区^[2-5], 其中广西地区携带率高达 25%, 是最高的一个地区^[6], 因此, 研究广西地区地中海贫血基因的构成比及分布情况, 对其防控

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81760615); 中央引导地方财政专项资金项目(桂科 ZY1949016); 广西医疗卫生适宜技术开放与推广项目(S201613, S2021071); 广西医学高层次骨干人才“139”计划(G202003023)。

作者简介: 王梁(1991—), 技师, 本科, 主要从事地中海贫血基因诊断的研究。△ 通信作者, E-mail: heshengbiol@163.com。

和治疗有着重要的意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取广西壮族自治区妇幼保健院 2018 年 8 月至 2020 年 8 月 26 803 例样本,年龄 0~81 岁,其中男 13 039 例,女 13 764 例,均来自广西各市县。

1.2 方法

1.2.1 常规筛查

所有样本采用 BC-6900 血细胞分析仪和法国 SEBIA 公司 Sebia Capillarys 2Flex Piercing 血红蛋白电泳进行分析,血常规 MCV<82 fL 或 MCH<27 pg,血红蛋白电泳 Hb A2<2.5 或 Hb A2>3.5 或 Hb F>4,或者出现异常条带的患者为疑似地中海贫血患者,共 26 803 例进一步进行基因检测。

1.2.2 DNA 提取

采用厦门至善 DNA 提取试剂盒,严格按照说明书操作。

1.2.3 基因检测

采用深圳亚能生物技术有限公司生产的地中海贫血诊断试剂盒,用 Gap-PCR 方法检测 α 珠蛋白基因常见的 4 种缺失:--^{SEA} (东南亚缺失型)、- $\alpha^{3.7}$ (右缺失型)、- $\alpha^{4.2}$ (左缺失型)、--^{THAI} (泰国缺失型)。PCR-KDB 检测 β 珠蛋白基因常见 17 种突变位点和 α 珠蛋白基因 3 种位点突变:- α^{CS} 点突变、- α^{QS} 点突变和- α^{WS} 点突变。

1.3 统计学处理

本研究数据资料采用 SPSS22.0 统计学软件包进行统计学处理。对各类地中海贫血基因异常检出率等计数资料,采用百分比(%)表示。

2 结 果

在 26 803 例疑似地中海贫血的样本中,共检测出 12 682 例地中海贫血基因携带者 12 682 例,阳性率为 47.32%。其中 α 地中海贫血基因 8 636 例,检出率为 32.22%。 β 地中海贫血基因 3 306 例,检出率为 12.33%。 $\alpha\beta$ 复合地中海贫血基因 740 例,检出率为 2.76%。在检出的 8 636 例 α 地中海贫血基因中,包括 24 种基因型,其中检出率最高为--^{SEA} (46.86%),其次为- $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ (18.56%)、 $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$ (9.25%) 和- $\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ (8.28%),见表 1。在检出的 3 306 例 β 地中海贫血基因中,包括 28 种基因型,检出率较高的基因型为 $\beta^{41/42}/\beta^N$ (44.92%)、 β^{17}/β^N (26.32%) 和 $\beta^{IVS-II-654}/\beta^N$ (7.77%),见表 2。在检出的 740 例 $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血中,包含 81 种基因型,其中以--^{SEA} 复合 β^{41-42}/β^N (17.30%)、--^{SEA} 复合 β^{17}/β^N (10.41%) 及- $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 复合 β^{41-42}/β^N (10.00%) 最为常见,见表 3。

表 1 α 地中海贫血基因描述、例数及构成比 (n=8 636)

临床表现	基因型结果描述	n	构成比 (%)
静止型	- $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	1 603	18.56
	$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$	799	9.25
	- $\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	715	8.28
	$\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$	441	5.11
	$\alpha^{QS}\alpha/\alpha\alpha$	99	1.15
	-- ^{SEA}	4 047	46.86
轻型	$\alpha\alpha/--^{THAI}$	68	0.79
	- $\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	38	0.44
	- $\alpha^{3.7}/-\alpha^{4.2}$	33	0.38
	- $\alpha^{3.7}/\alpha^{WS}\alpha$	31	0.36
	- $\alpha^{3.7}/\alpha^{CS}\alpha$	28	0.32
	- $\alpha^{4.2}/\alpha^{WS}\alpha$	16	0.19
	- $\alpha^{4.2}/\alpha^{CS}\alpha$	15	0.17
	α^{CS}/α^{WS}	13	0.15
	- $\alpha^{4.2}/-\alpha^{4.2}$	9	0.10
	α^{CS}/α^{CS}	7	0.08
	α^{WS}/α^{WS}	6	0.07
	α^{QS}/α^{WS}	5	0.06
	- $\alpha^{3.7}/\alpha^{QS}\alpha$	4	0.05
	- $\alpha^{3.7}/--^{SEA}$	168	1.95
	- $\alpha^{4.2}/--^{SEA}$	85	0.98
HbH	-- ^{SEA} / $\alpha^{WS}\alpha$	63	0.73
	-- ^{SEA} / $\alpha^{CS}\alpha$	61	0.71
	-- ^{SEA} / $\alpha^{QS}\alpha$	9	0.10

表 2 β 地中海贫血基因描述、例数及构成比 (n=3 306)

	基因型结果描述	n	构成比 (%)
杂合子	β^{41-42}/β^N	1 485	44.92
	β^{17}/β^N	870	26.32
	$\beta^{IVS-II-654}/\beta^N$	257	7.77
	β^{28}/β^N	225	6.81
	β^E/β^N	182	5.51
	β^{71-72}/β^N	129	3.90
	$\beta^{IVS-I-1}/\beta^N$	61	1.85
	β^{43}/β^N	36	1.09
	β^{29}/β^N	22	0.67
	$\beta^{27/28}/\beta^N$	8	0.24
	β^{14-15}/β^N	5	0.15
	β^{28}/β^N	2	0.06
	β^{CD34}/β^N	1	0.03
	β^{Int}/β^N	1	0.03
	$\beta^{IVS-I-5}/\beta^N$	1	0.03
纯合子	$\beta^{41-42}/\beta^{41-42}$	3	0.09

续表 2 β 地中海贫血基因描述、例数及构成比 (n=3 306)

	基因型结果描述	n	构成比 (%)
双重杂合子	β ^{IVS-I-1} /β ^{IVS-I-1}	3	0.09
	β ⁴¹⁻⁴² /β ^E	3	0.09
	β ¹⁷ /β ²⁸	2	0.06
	β ⁴¹⁻⁴² /β ^{IVS-II-654}	2	0.06
	β ²⁸ /β ⁷¹⁻⁷²	1	0.03
	β ²⁸ /β ^E	1	0.03
	β ⁴¹⁻⁴² /β ¹⁷	1	0.03
	β ⁴¹⁻⁴² /β ²⁸	1	0.03
	β ⁷¹⁻⁷² /β ^E	1	0.03
	β ^{IVS-II-654} /β ²⁸	1	0.03
	β ^{IVS-II-654} /β ^E	1	0.03
	β ^{IVS-I-1} /β ^{HbE}	1	0.03

表 3 α 复合 β 地中海贫血基因描述、例数
及构成比 (n=740)

基因型结果描述	n	构成比 (%)
-- ^{SEA} 、β ⁴¹⁻⁴² /β ^N	128	17.30
αα/-- ^{SEA} 、β ¹⁷ /β ^N	77	10.41
-α ^{3.7} /αα、β ⁴¹⁻⁴² /β ^N	74	10.00
-α ^{3.7} /αα、β ¹⁷ /β ^N	53	7.16
α ^{WS} 、β ⁴¹⁻⁴² /β ^N	38	5.14
α ^{CS} 、β ⁴¹⁻⁴² /β ^N	37	5.00
α ^{CS} 、β ¹⁷ /β ^N	26	3.51
α ^{WS} 、β ¹⁷ /β ^N	25	3.38
-α ^{4.2} /αα、β ¹⁷ /β ^N	24	3.24
-α ^{4.2} /αα、β ⁴¹⁻⁴² /β ^N	21	2.84
αα/-- ^{SEA} 、β ²⁸ /β ^N	20	2.70
αα/-- ^{SEA} 、β ^{IVS-II-654} /β ^N	14	1.89
-α ^{3.7} /αα、β ²⁸ /β ^N	13	1.76
αα/-- ^{SEA} 、β ^E /β ^N	13	1.76
αα/-- ^{SEA} 、β ⁷¹⁻⁷² /β ^N	11	1.49
-α ^{3.7} /-- ^{SEA} 、β ⁴¹⁻⁴² /β ^N	9	1.22
-α ^{3.7} /αα、β ⁷¹⁻⁷² /β ^N	9	1.22
-α ^{3.7} /αα、β ^{IVS-II-654} /β ^N	8	1.08
-α ^{3.7} /-- ^{SEA} 、β ¹⁷ /β ^N	7	0.95
α ^{CS} 、β ^{IVS-II-654} /β ^N	7	0.95
α ^{WS} 、β ⁷¹⁻⁷² /β ^N	7	0.95
α ^{WS} 、β ^{IVS-II-654} /β ^N	7	0.95
-α ^{3.7} /αα、β ^E /β ^N	6	0.81
-α ^{4.2} /αα、β ²⁸ /β ^N	6	0.81
-α ^{4.2} /αα、β ⁷¹⁻⁷² /β ^N	6	0.81
α ^{CS} 、β ²⁸ /β ^N	6	0.81
-α ^{3.7} /αα、β ⁴³ /β ^N	5	0.68

续表 3 α 复合 β 地中海贫血基因描述、例数
及构成比 (n=740)

基因型结果描述	n	构成比 (%)
αα/-- ^{SEA} 、β ^{IVS-I-1} /β ^N	5	0.68
α ^{WS} α/αα、β ^E /β ^N	5	0.68
-α ^{4.2} /αα、β ^E /β ^N	4	0.54
α ^{QS} α/αα、β ⁴¹⁻⁴² /β ^N	4	0.54
α ^{WS} α/αα、β ²⁸ /β ^N	4	0.54
αα/-- ^{SEA} 、β ²⁹ /β ^N	3	0.41
α ^{CS} α/αα、β ^E /β ^N	3	0.41
其他	55	7.43

3 讨 论

地中海贫血可分为 α、β、γ、δ、β 地中海贫血等类型。临床表现可分为静止型、轻型、中间型、重型^[7]。其中静止型和轻型为携带者,对患者的生活无影响。中间型则需要输血治疗或不需要输血治疗。重型地中海贫血,如 α 地中海贫血胎儿出生后严重缺氧而死亡,甚至胎儿死于腹中,β 地中海贫血出生时无临床症状,通常 3~6 个月开始发病且需要长期输血,如不输血,患儿通常在 5 岁前死亡^[8],对家庭的精神和经济产生巨大的负担。因此降低重型地中海贫血的出生率是防控的重点。本研究通过对广西壮族自治区妇幼保健院样本采用血细胞五分类和血红蛋白电泳分析指标筛查出地中海贫血可疑人群 26 803 例,然后进一步采用 Gap-PCR 和 PCR-RDB 技术诊断 α、β 地中海贫血基因,从而了解本地区地中海贫血基因构成比。

据既往研究显示,广西 α 和 β 地中海贫血基因携带率分别为 14.95%、6.78%^[9]。在本研究的 26 803 例样本中,地中海贫血基因携带率为 47.32%,其中 α 地中海贫血基因为 32.22%,β 地中海贫血为 12.33%,αβ 复合为 2.76%。本研究针对已筛查可疑阳性的患者作为研究对象,所以检出率高于以往报道的广西地中海贫血的基因携带率。在已确诊的 8 636 例 α 地中海贫血基因携带者,按基因构成比排序,--^{SEA} (46.86%),-α^{3.7}/αα (18.56%),α^{CS}α/αα (9.25%) 和 -α^{4.2}/αα (8.28%) 最为常见,与已报道的广西其他地区结果一致^[10-12],与湖南、福建、广东地区报道略有区别^[4,13-14]。在已确诊的 3 306 例 β 地中海贫血基因携带者中以 β^{41/42}/β^N (44.92%) 最为常见,其后依次为 β¹⁷/β^N (26.32%) 和 β^{IVS-II-654}/β^N (7.77%)。这与桂林和南宁地区^[12,15]一致。与湖南、广东、云南地区略有不同^[4,14,16]。此外,本研究还检出 740 例 α 复合 β 地中海贫血携带者,其中以--^{SEA} 复合 β⁴¹⁻⁴²/β^N (17.30%)

最为常见,与广西以往报道相同^[12,15],与湖南、云南不同^[13,16]。所以广西地中海贫血分布与地域有关系。

值得注意的是,本研究依然检出了 386 例 HbH 病及 21 例 β 的纯合子及双重杂合子,临床表现可有轻度到重度的贫血。 $\alpha\beta$ 复合检出率也处于较高水平, $\alpha\beta$ 复合地中海贫血不同于单纯的 α 和 β 地中海贫血,其与正常人婚配有高概率遗传给下一代。在临床工作中,由于 $\alpha\beta$ 复合地中海贫血的机制较为复杂,且 β 地中海贫血的临床表型会覆盖 α 地中海贫血,因此在血液学分析中筛查出 β 地中海贫血的同时也要考虑是否进行 α 地中海贫血检测,这样可以有效防止复合型的地中海贫血漏诊。

目前针对地中海贫血的治疗方法非常有限,高风险地区针对育龄夫妇进行地中海贫血知识的宣传及产前筛查和诊断,或者建立地中海贫血管理平台对高危人群进行跟踪随访对地中海贫血的防控有着重要的意义。相较于以往广西地中海贫血的研究,本研究通过大量的数据分析其基因型构成比,更能反映出广西地区人群地中海贫血的遗传背景,为本地区的遗传咨询、产前诊断及早期的观察和治疗提供有力的科学依据。

参考文献

[1] 唐健,吕梦欣,何建萍,等. 昆明地区 5 284 例孕妇地中海贫血基因检测分析[J]. 昆明医科大学学报,2020,41(7):80-84.

[2] 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.

[3] XIONG F,SUN M,ZHANG X,et al. Molecular epidemiological survey of haemoglobinopathies in the Guangxi Zhuang Autonomous Region of southern China[J]. Clin Genet,2010,78(2):139-148.

[4] 刘沁,贾政军,席惠,等. 湖南地区 5 018 例地中海贫血基因突变类型的分析[J]. 中国实验血液学杂志,2019,27(6):1938-1942.

[5] ZHENG X,LIN M,YANG H,et al. Molecular

epidemiological characterization and health burden of thalassemias in the chaoshan region, People's republic of China[J]. Hemoglobin,2016,40(2):138-142.

[6] 陈江明,蔡宁,李金燕,等. β 型地中海贫血发病概况及治疗研究进展[J]. 健康之友,2019,30(22):173-174.

[7] 徐湘民. 地中海贫血预防控制操作指南[M]. 北京:人民军医出版社,2011:36-39.

[8] 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.

[9] 边旭明. 实用产前诊断学[M]. 北京:人民军医出版社,2008:419.

[10] 龙驹. 广西南部地区人群 α 地中海贫血基因携带情况及热点突变检测范围探讨[J]. 广西医学,2020,42(4):457-460.

[11] 李东明,李继慧,何升. 广西玉林地区 3 540 例 14 岁以下儿童地中海贫血基因突变类型分析[J]. 现代预防医学,2018,45(14):2542-2546,2550.

[12] 侯姝芳,朱俊芳,陈燕,等. 8 757 例地中海贫血基因诊断结果分析与研究[J/CD]. 中国产前诊断杂志:电子版,2018,10(1):26-29.

[13] 徐两蒲,黄海龙,王燕,等. 福建省籍各地市人群地中海贫血的分子流行病学研究[J]. 中华医学遗传学杂志,2013,30(4):403-406.

[14] 刘玲,蒋玮莹,许世艳,等. 广东地区地中海贫血致病基因的基因型及 β 珠蛋白基因多态性研究[J]. 中华血液学杂志,2013,34(7):595-599.

[15] 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,2013,18(6):259-263.

[16] 朱宝生,贺静,张杰,等. 云南省地中海贫血基因携带者及患者 α 和 β 珠蛋白基因突变谱与产前基因诊断[J]. 中华妇产科杂志,2012,47(2):85-89.

(收稿日期:2021-04-18 修回日期:2021-10-22)