



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

山东地区新生儿地中海贫血筛查及基因检测结果分析

刘瑞, 朱娜, 雒猛, 赵丹, 楚中华

引用本文:

刘瑞, 朱娜, 雒猛, 等. 山东地区新生儿地中海贫血筛查及基因检测结果分析[J]. 中国临床医学, 2020, 27(6): 1043–1045.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201075>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

母婴Rh血型不合新生儿围产期溶血相关指标分析及防治

The analyse of hemolysis-related indicators of newborn and control maternal-fetal Rh blood group incompatibility in the perinatal period and effective prevention

中国临床医学. 2017, 24(4): 630–634 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20161020>

股骨转子间骨折患者围手术期输血的影响因素分析

Analysis of influencing factors of blood transfusion in patients with intertrochanteric fracture during perioperative period

中国临床医学. 2020, 27(5): 822–826 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20191634>

蔗糖铁对二次开胸手术围术期贫血患者的疗效分析

Effect of iron sucrose on perioperative anemia patients undergoing secondary thoracotomy

中国临床医学. 2019, 26(2): 277–280 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181365>

2型糖尿病伴非酒精性脂肪性肝病患者血常规指标与肝脏脂肪含量的相关性

Correlation between blood routine indexes and liver fat content in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with non-alcoholic fatty liver disease

中国临床医学. 2019, 26(5): 692–696 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190756>

乙型肝炎病毒感染母亲的新生儿免疫预防后远期保护效果

Long-term protection effects of newborn's immunoprophylaxis in hepatitis B virus-infected mothers

中国临床医学. 2020, 27(4): 645–648 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20191545>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201075

山东地区新生儿地中海贫血筛查及基因检测结果分析

刘 瑞^{1*}, 朱 娜¹, 雒 猛¹, 赵 丹¹, 楚中华²

1. 山东省脐带血造血干细胞库, 济南 250102

2. 山东大学齐鲁医院血液科, 济南 250102

[摘要] 目的: 探讨山东地区新生儿地中海贫血筛查的阳性率和基因突变类型。方法: 选取 2016 年 7 月至 2017 年 12 月山东省脐带血造血干细胞库异体库新生儿脐血 16 098 例。应用 Helena 血红蛋白电泳仪对所有脐带血进行血红蛋白电泳测定, 对测定结果为地中海贫血阳性病例实施基因检测分析。结果: 在 16 098 例脐带血样本中, 共检出血红蛋白异常病例 105 例, 筛查阳性率为 0.65%。基因检测结果为 α -地中海贫血者 50 例, 筛查符合率为 81.97%; β -地中海贫血为 5 例, 筛查符合率为 25%; 检出异常血红蛋白 20 例, 筛查符合率为 83.33%, 其中 Hb D 15 例, Hb G 2 例, Hb J、Hb E 和 Hb H 各 1 例。 α -地中海贫血基因构成中 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 和 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 3 种类型占比最多, 分别为 0.10%、0.16% 和 0.03%, 此外 $-\text{Thai}/\alpha\alpha$ 、 $\alpha\text{CS}\alpha/\alpha\text{CS}\alpha$ 和 $\alpha\text{QS}\alpha/\alpha\text{QS}\alpha$ 各检出 1 例; β -地中海贫血共检出 5 例, 均为 $\beta^{\text{CT26}}/\beta^{\text{N}}$ 。结论: 相比南方地区, 山东地区地中海贫血发生率偏低, 地中海贫血类型具有一定的地区特点。

[关键词] 脐带血; 地中海贫血; 血红蛋白检测; 基因检测**[中图分类号]** R 556 **[文献标志码]** A

Screening and genetic diagnosis of infant thalassemia in Shandong province

LIU Rui^{1*}, ZHU Na¹, LUO Meng¹, ZHAO Dan¹, CHU Zhong-hua²

1. Shandong Cord Blood Bank, Jinan 250102, Shandong, China

2. Department of Hematology, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250102, Shandong, China

[Abstract] **Objective:** To explore on the result of thalassemia screening and genetic diagnosis for infants from Shandong region. **Methods:** Between July 2016 and December 2017, 16 098 cases of neonatal cord blood from the allogeneic bank were selected as subjects. Helena hemoglobin electrophoresis was used to determine hemoglobin in all cord blood. Genetic analysis was performed for cases with positive results for thalassemia. **Results:** Among the 16 098 cord blood samples, a total of 105 cases with abnormal hemoglobin were detected, with a positive screening rate of 0.65%. Genetic test results showed that 50 cases were diagnosed as α -thalassemia, 5 cases were diagnosed as β -thalassemia. The coincidence rates of α -thalassemia and β -thalassemia were 81.97% and 25%, respectively. In the genetic makeup of α -thalassemia, $-\text{SEA}/\alpha\alpha$, $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$, and $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ accounted for the most, 0.10%, 0.16%, and 0.03%, respectively. In addition, $-\text{Thai}/\alpha\alpha$, $\alpha\text{CS}\alpha/\alpha\text{CS}\alpha$, $\alpha\text{QS}\alpha/\alpha\text{QS}\alpha$ were detected in one case each. Five cases of β -thalassemia were detected, all of which were $\beta^{\text{CT26}}/\beta^{\text{N}}$. **Conclusions:** Compared with the southern region, the incidence of thalassemia in Shandong is lower, and the types of thalassemia have certain regional characteristics.

[Key Words] cord blood; thalassemia; hemoglobin electrophoresis; genetic testing

地中海贫血是一种遗传性、慢性、溶血性贫血, 因最早在地中海沿岸国家发现而得名^[1]。它是由遗传的基因缺陷致使血红蛋白(Hb)中 1 种或 1 种以上珠蛋白链合成缺失或不足所导致的病理状态^[2]。该病在我国常见于南方省份, 主要集中在广东、广西、云南、海南等, 是一种对人体健康危害较大的遗传病^[3]。随着经济的发展与交通工具的变革, 流动

人口的社会融合也越来越普遍, 导致北方这种疾病的发生率也逐步提高。但目前对北方地区地中海贫血流行病学相关的大样本数据研究报道较少, 本研究通过对 16 098 例脐带血样本进行地中海贫血检测, 旨在为地中海贫血检测研究提供一定的数据支持, 同时也可填补北方地区在这一方面的空白。

脐带血(umbilical cord blood, UCB)是胎儿分

[收稿日期] 2020-05-12**[接受日期]** 2020-07-24**[作者简介]** 刘 瑞, 硕士, 中级工程师。

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0531-88898156, E-mail: 38318921@qq.com

娩后残留在胎盘和脐静脉中的血液,通常是废弃的^[4]。随着脐带血中的大量造血干细胞被发现,且有研究^[5]证实自体造血干细胞移植可有效治疗恶性血液病,因此近几年临床对脐带血的使用越来越普遍。另一研究^[6]表明,脐带血血红蛋白电泳在筛查新生儿地中海贫血中也起到了非常重要的作用,可作为新生儿地中海贫血及异常血红蛋白病有效的筛查方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 7 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日山东省脐带血造血干细胞库 16 098 例异体库新生儿脐带血样本,均来自足月产儿。

1.2 仪器与试剂 SPIFE-3000 血红蛋白电泳仪(Helena,美国);PCR 扩增仪(ABI,美国);血红蛋白电泳试剂盒(Helena,美国);AFSA2 质控品(Helena,美国);生理盐水(威高,中国);四氯化碳(富宇,中国)。

1.3 血红蛋白电泳检测 取 100 μL 脐带血,经生理盐水洗涤 3 次后,加入血红蛋白电泳试剂盒中的红细胞裂解液 100 μL ,振荡 30 s,再加入 300 μL 四氯化碳振荡 1 min 后,离心 5 min,制成血红蛋白悬液。然后将悬液在 SPIFE-3000 血红蛋白电泳仪上

样电泳,同时电泳的还有 AFSA2 质控品。操作步骤严格按照仪器使用说明书操作,电泳完成后将琼脂糖凝胶片进行染色、脱色、烘干及数据分析等^[7]。

1.4 基因分型测定 对电泳得到的有地中海贫血异常的脐带血样,提取 DNA 后进行基因检测。采用荧光 PCR 熔解曲线法检测 α 和 β -地中海贫血,所用试剂盒为成都博奥独立医学实验室提供;对异常血红蛋白样本采用 DNA 测序法检测。

1.5 判断标准 健康婴儿血红蛋白电泳结果显示:无异常 Hb 区带;Hb A 组分占比约为 30%、Hb F 组分占比约为 70%;Hb A2 组分占比为 0.1%~1%。 α -地中海贫血:有异常 Hb Bart 区带^[8]、Hb CS 区带; β -地中海贫血:Hb A 低于 12%且 Hb F 高于 88%。异常血红蛋白:检出异常 Hb 区带^[9]。

2 结果

2.1 血红蛋白电泳检测结果分析 结果(图 1)显示:在 16 098 例脐带血样本中,共检出血蛋白异常样本 105 例,筛查阳性率为 0.65%;其中疑似 α -地中海贫血 61 例,疑似 β -地中海贫血 20 例,疑似异常血红蛋白 24 例。



图 1 各种血红蛋白电泳条带

1. F 增高 β -地中海贫血; 2. α -地中海贫血; A A2 C-S; 3. 正常新生儿 A F; 4. 胎儿水肿综合征 Bart's Portland; 5. α -地中海贫血 Bart's A; 6. α -地中海贫血 Bart's A F; 7. 异常 Hb D 杂合子 F D; 8. 异常 Hb G 杂合子 A G A2; 9. 轻型 β -地中海贫血 A A2⁺; 10. 轻型 β -地中海贫血合并异常 Hb E A A2 + E⁺; 11. 重型 β -地中海贫血异常 Hb E; 12. 异常 Hb K 杂合子 K A A2; 13. 异常 Hb J 杂合子 J A A2; 14. Hb H 病 H A A2⁻; 15. 正常成人 A A2

2.2 血红蛋白电泳结合基因诊断结果分析 对 105 例血红蛋白电泳阳性的样本进一步进行基因检测,结果(表 1)显示, α -地中海贫血为 50 例,筛查符合率为 81.97%。所检出的类型均为我国常见 α -地中海贫血突变,其中常见缺失突变 48 例,占比最高的是 3.7 基因缺失($-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$),为 0.16%,其次东南亚缺失

型($-\text{SEA}/\alpha\alpha$),占 0.10%;常见点突变 2 例,分别是 $\alpha\text{CS}\alpha/\alpha\text{CS}\alpha$ 和 $\alpha\text{QS}\alpha/\alpha\text{QS}\alpha$ 各 1 例; β -地中海贫血为 5 例,筛查符合率为 25%,基因型均为 $\beta^{\text{CD26}}/\beta^{\text{N}}$ 。检出异常血红蛋白 20 例,筛查符合率为 83.33%,其中 Hb D 15 例, Hb G 2 例, Hb J、Hb E 和 Hb H 各 1 例。

表1 105例血红蛋白电泳阳性样本的基因检测结果

基因型	例数 n(%)
α-地中海贫血	
-α ^{3.7} /αα	26(0.160)
-SEA/αα	16(0.100)
-α ^{4.2} /αα	5(0.030)
-Thai/αα	1(0.006)
αCSα/αCSα	1(0.006)
αQSα/αQSα	1(0.006)
β-地中海贫血	
β ^{CD26} /β ^N	5(0.030)

2.3 电泳异常样本父母户籍所在地分析 在105例阳性婴儿样本中,父母双方均为山东籍92例,父母有一方为省外户籍13例,无父母均为省外户籍样本。在13例省外样本中,其中南方户籍人数仅为3例,分别是四川、云南和福建各1例,其他均为北方地区人口,主要分布于东北三省及内蒙古、河南等地。

3 讨论

地中海贫血是一种危害人类生命健康的遗传疾病,也是影响我国国民健康的几大遗传病之一,因其在南方的发病率较高,所以大多数的地中海贫血研究及文献都来源于我国南方地区,对北方地中海贫血的状况却鲜有报道。关于地中海贫血的检测方法,从最开始的血常规检测到现在血红蛋白电泳联合地中海贫血基因检测,为地中海贫血的筛查与诊断提供了可靠依据,而后者也是目前各实验室主流的地中海贫血检测方法^[10]。

本研究采用血红蛋白电泳法结合基因检测对山东地区新生儿脐带血进行地中海贫血检测,结果与南方地区相比,具有一定的差异性。首先,相比于南方地区地中海贫血的高检出率(10%~40%)^[11],山东地区地中海贫血检测率较低,约为0.65%,这说明北方地区的发生率远远低于南方地区;其次,在基因类型上也存在差异性:我国常见的α-地中海贫血类型主要是-SEA/αα、-α^{3.7}/αα和-α^{4.2}/αα这3种,南方地区中-SEA/αα一般占比最高,而在本研究中最高为-α^{3.7}/αα,共计26例,另检出泰国型基因缺失1例(-Thai/αα)。β-地中海贫血类型中,南方地区常见的类型主要是β^{IVS-II-654}/β^N、β^{CD17}/β^N、β^{CD41-42}/β^N,但山东地区只检测到β^{CD26}/β^N,这可能是

因为此基因型为山东地区主要的β-地中海贫血类型,另一原因可能为选取的检测样本主要出现异常条带而疑似为β-地中海贫血的样本,血红蛋白含量异常的样本选取较少。

在对某一地区的地中海贫血携带及发病情况进行调查时,还需考虑人群成分的多样性对调查结果的影响^[12]。在户籍所在地数据统计中,仅有3例样本父母为南方户籍,占总样本的0.02%,其他样本均为北方样本。因此,本研究中所选取样本可以代表山东地区及北方地区地中海贫血基因型类型。

综上所述,相比于南方地区,山东地区地中海贫血发生率偏低。地中海贫血类型具有一定的地区特点。

参考文献

[1] TAHER A T, WEATHERALL D J, CAPPELLINI M D. Thalassaemia[J]. Lancet, 2018,391(10116):155-167.

[2] MOEEN S, FAROOQ N, IRSHAD R, et al. Red cell alloimmunization in multitransfused thalassaemia major patients[J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2018, 30(1): 81-84.

[3] ZHANG J, HE J, ZENG X H, et al. Genetic heterogeneity of the β-globin gene in various geographic populations of Yunnan in southwestern China[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0122956.

[4] 唐晓鹏,王文龙,张旻,等.脐血有核细胞输注治疗慢性肝衰竭的初步临床观察[J].中国输血杂志,2008,21(6):420-423.

[5] 孙志强,王季石,卢英豪,等.自体造血干细胞移植治疗恶性血液病[J].中国临床医学,2010,17(3):389-391.

[6] 郭浩,杜丽,唐斌,等.脐血血红蛋白电泳在新生儿地中海贫血筛查中的应用[J].实用医学杂志,2014,30(12):1953-1955.

[7] 黄道连,杨祥泽,王珑.新生儿脐血HbBart's含量调查分析[J].江西医学检验,1991(1):27.

[8] 胡亚美,江载芳,褚福棠.实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2002:258.

[9] 肖贞.血红蛋白电泳在婴儿地中海贫血筛查中的应用价值和临床研究[J].中国实验诊断学,2017,21(6):964-967.

[10] 周远青,梁瑞莲,谢健敏,等.ROC曲线评价毛细管区带电泳用于α-地中海贫血筛查的临床价值[J].国际医药卫生导报,2013,19(7):907-910.

[11] 桑宝华.儿童地中海贫血的研究概况[J].当代医学,2018,24(23):184-186.

[12] 韩媛媛,戴薇,刘兴梅,等.13738例孕妇的地中海贫血筛查及基因检测结果分析[J].中华医学遗传学杂志,2017,34(4):588-591.

[本文编辑] 王迪,贾泽军