

黔西南地区  $\alpha$ -地中海贫血基因型筛查及与血液学指标的关系

吴世木, 钱耀先, 陈俊, 周成英, 张迪, 陈凤敏, 秦苑

**[摘要]** **目的:**探讨黔西南地区  $\alpha$ -地中海贫血( $\alpha$ -地贫)基因型及与血液学指标的关系。**方法:**选择黔西南地区 209 例成人  $\alpha$ -地贫基因携带者作为  $\alpha$ -地贫组,按照  $\alpha$ -珠蛋白基因型分为静止型 51 例、标准型 92 例和中间型 66 例;另选择同期医院体检的健康人群 50 名作为对照组,检测并比较各组受试对象红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、平均红细胞压积(MCV)、平均血红蛋白含量(MCH)、平均血红蛋白浓度(MCHC)、红细胞分布宽度(RCDW)、血红蛋白 A2(HbA2)、血红蛋白 F(HbF)等血液学指标。**结果:**209 例  $\alpha$ -地贫病人共检出缺失型(--或- $\alpha$ )182 例,占 87.1%,非缺失型( $\alpha$ T $\alpha$ )27 例,占 12.9%。 $\alpha$ -地贫组 RBC、RCDW 高于对照组,Hb、MCV、MCH、MCHC、HbA2 低于对照组( $P < 0.05$ )。静止型、标准型、中间型  $\alpha$ -地贫病人 Hb、MCV、MCH、MCHC、HbA2 呈降低趋势,RCDW 呈升高趋势,RBC 呈先降低后升高趋势( $P < 0.05$ );- $\alpha$ 3.7/ $\alpha$  $\alpha$  亚组 MCHC 高于- $\alpha$ 4.2/ $\alpha$  $\alpha$  亚组和  $\alpha$ T $\alpha$ / $\alpha$  $\alpha$  亚组,- $\alpha$ 4.2/ $\alpha$  $\alpha$  亚组 MCHC 又高于  $\alpha$ T $\alpha$ / $\alpha$  $\alpha$  亚组( $P < 0.05$ )。 $\alpha$ T $\alpha$ --SEA 亚组 MCV 高于- $\alpha$ 3.7/--SEA 亚组和- $\alpha$ 4.2/--SEA 亚组,MCHC 低于- $\alpha$ 3.7/--SEA 亚组和- $\alpha$ 4.2/--SEA 亚组( $P < 0.05$ )。**结论:**黔西南地区  $\alpha$ -地贫基因突变主要以--SEA/ $\alpha$  $\alpha$  型为主,血液学指标可以作为  $\alpha$ -地贫筛查的指标之一。

**[关键词]**  $\alpha$ -地中海贫血;基因型;筛查;血液学指标

[中图分类号] R 551.3

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.01.022

## Genotype screening of $\alpha$ -thalassemia and relationship with hematological indicators in southwestern area of Guizhou province

WU Shi-mu, QIAN Yao-xian, CHEN Jun, ZHOU Cheng-ying, ZHANG Di, CHEN Feng-min, QIN Yuan

(Department of Clinical Laboratory, Xingyi People's Hospital, Xingyi Guizhou 562400, China)

**[Abstract]** **Objective:**To explore the genotype of  $\alpha$ -thalassemia and relationship with hematological indicators in Southwestern Area of Guizhou province. **Methods:**A total of 209 patients with  $\alpha$ -thalassemia in southwestern area of Guizhou province were set as the  $\alpha$ -thalassemia group, which included silent thalassemia in 51 cases, standard thalassemia in 92 cases and intermediate thalassemia in 66 cases accorded to the  $\alpha$ -Globin genotype. Fifty healthy people were set as the control group. The red blood cell (RBC) count, hemoglobin (Hb), mean cell volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH) mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), red cell distribution width (RCDW), hemoglobin A2 (HbA2) and hemoglobin F (HbF) between two groups were compared. **Results:**Among 209  $\alpha$ -thalassemia patients, the deletion type(--or- $\alpha$ ) in 182 cases(87.1%) and non-deletion type( $\alpha$ T $\alpha$ ) in 27 cases (12.9%) were identified. The levels of RBC and RCDW in  $\alpha$ -thalassemia group were higher than those in control group, the levels of Hb, MCV, MCH, MCHC and HbA2 in  $\alpha$ -thalassemia group were lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). Among  $\alpha$ -thalassemia patients, the levels of Hb, MCV, MCH, MCHC and HbA2 showed a decreasing trend, the level of RCDW showed a increasing trend, the level of RBC showed the decreasing trend at first, and then increasing trend, and the difference of which between each group was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The level of MCHC in - $\alpha$ 3.7/ $\alpha$  $\alpha$  subgroup was higher than that in - $\alpha$ 4.2/ $\alpha$  $\alpha$  subgroup and  $\alpha$ T $\alpha$ / $\alpha$  $\alpha$  subgroup, the level of MCHC in - $\alpha$ 4.2/ $\alpha$  $\alpha$  subgroup was higher than that in  $\alpha$ T $\alpha$ / $\alpha$  $\alpha$  subgroup, and the difference of which between each group was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The level of MCV in  $\alpha$ T $\alpha$ --SEA subgroup was higher than that in - $\alpha$ 3.7/--SEA subgroup and - $\alpha$ 4.2/--SEA subgroup, and the level of MCHC in  $\alpha$ T $\alpha$ --SEA subgroup was lower than that in - $\alpha$ 3.7/--SEA subgroup and - $\alpha$ 4.2/--SEA subgroup ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:**The --SEA/ $\alpha$  $\alpha$  type is the main genotype of  $\alpha$ -thalassemia in southwestern area, and the hematological indicators can be used as one of the indicator in screening  $\alpha$ -thalassemia.

**[Key words]**  $\alpha$ -thalassemia; genotype; screening; hematological indicator

$\alpha$ -地中海贫血( $\alpha$ -地贫)是常见的单基因遗传病,主要是由  $\alpha$ -珠蛋白基因异常,导致  $\alpha$ -珠蛋白链

缺失或合成相对不足而引起遗传性血液病<sup>[1]</sup>。流行病学调查<sup>[2]</sup>显示,广东、广西、贵州、海南等省份是  $\alpha$ -地贫的高发地区。 $\alpha$ -地贫基因携带者临床表现多样,从无症状到严重贫血或危及生命,如血红蛋白(Hb)H 病极易导致胎儿死亡<sup>[3]</sup>,Hb Bart's 胎儿水肿综合征则会引起严重贫血<sup>[4]</sup>,病人甚至需要终

[收稿日期] 2016-07-29 [修回日期] 2017-07-06

[基金项目] 黔西南州社会发展攻关项目(2014-20)

[作者单位] 贵州省兴义市人民医院 检验科,562400

[作者简介] 吴世木(1970-),男,主任技师。

生输血治疗。目前对  $\alpha$ -地贫尚无有效根治办法,但其遗传规律决定了  $\alpha$ -地贫难治却可防。周玉球等<sup>[5]</sup>对育龄夫妇婚前、孕前和产前进行遗传筛查,发现选择性终止受累胎儿是控制  $\alpha$ -地贫发病的有效途径。黔西南地区地处三省交界之地,存在多群体(布依族、苗族、汉族、瑶族、仡佬族、回族等)杂居现象,导致本地区  $\alpha$ -地贫具有独特的遗传特征。鉴于此,本研究对黔西南地区  $\alpha$ -地贫基因型进行调查,并分析与血液学指标的关系,旨在为黔西南地区  $\alpha$ -地贫基因型的鉴定及疾病进程的预测提供数据基础,现将研究成果作一报道。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年7月至2015年7月我院收治的209例黔西南地区成人  $\alpha$ -地贫基因携带者作为  $\alpha$ -地贫组,按照  $\alpha$ 珠蛋白基因型不同分为3组:(1)-/ $\alpha\alpha$  或  $\alpha\text{T}\alpha/\alpha\alpha$  型为静止型地贫组51例;(2)--SEA/ $\alpha\alpha$  型为标准型地贫组92例;(3)- $\alpha$ /--SEA 为中间型地贫组66例。静止型男22例,女29例,年龄21~54岁;标准型男35例,女57例,年龄25~47岁;中间型男28例,女38例,年龄23~62岁。纳入标准:(1)所有病人均符合  $\alpha$ -地中海贫血诊断标准<sup>[6]</sup>;(2)入组后采用单管多重聚合酶链反应检测缺失型  $\alpha$ -地贫突变,包括东南亚缺失型(--SEA)、右侧缺失型(- $\alpha$ 3.7)、左侧缺失型(- $\alpha$ 4.2);采用反向斑点杂交法检测非缺失型  $\alpha$ -地贫突变( $\alpha\text{T}\alpha$ ),包括 HbCS、HbWS、HbQS 突变;(3)研究方案告知病人,并签署知情同意书。排除标准:(1)缺铁性贫血、再生障碍性贫血者;(2) $\alpha$ -地贫双重纯合子和杂合子;(3) $\beta$ -地贫或  $\alpha$  复合  $\beta$ -地贫者;(4)珠蛋白生成障碍性贫血等异常血红蛋白病。另选择同期医院体检的健康人群50名作为对照组,男17名,33名,年龄18~57岁。 $\alpha$ -地贫组与对照组性别、年龄等一般资料均具有可比性。

### 1.2 方法

1.2.1 样本采集  $\alpha$ -地贫病人入组时采集肘静脉血5 mL,对照组体检当日上午空腹时抽取肘静脉血5 mL,分别置于甲、乙两支抗凝管中,甲管3 mL,乙管2 mL;其中甲管用于检测血液学指标,乙管用于检测  $\beta$ -地贫的基因型。

1.2.2 血液学指标检测 采用 Sysmex XN-9000 型全自动血液分析仪及配套试剂对血液学指标进行检测,检测指标包括红细胞计数(RBC)、Hb、平均红细

胞压积(MCV)、平均血红蛋白含量(MCH)、平均血红蛋白浓度(MCHC)、红细胞分布宽度(RCDW);采用北京金桑特 SH2040 型全自动蛋白电泳仪检测 HbA2、HbF。

1.2.3  $\alpha$ -地贫和  $\beta$ -地贫基因型检测 取2 mL 静脉血,置于抗凝管中,以苯酚-三氯甲烷抽提法提取血液样本基因组 DNA,提取试剂盒及杂交试剂盒购自潮州凯普生物有限公司;在对应的 PCR 反应管中分别加入处理好的样品 DNA, $\alpha$ -地贫在扩增试剂中加入样品 DNA 每人份 6  $\mu\text{L}$ ,阴性对照 6  $\mu\text{L}$ ; $\beta$ -地贫在扩增试剂中加入样品 DNA 每人份 3  $\mu\text{L}$ ,阴性对照 3  $\mu\text{L}$ ;PCR 扩增条件: $\alpha$ -地贫扩增条件,94  $^{\circ}\text{C}$  预变性 3 min,94  $^{\circ}\text{C}$  变性 30 s,55  $^{\circ}\text{C}$  退火 30 s,72  $^{\circ}\text{C}$  延伸 30 s,总计 40 个循环; $\beta$ -地贫扩增条件,95  $^{\circ}\text{C}$  预变性 15 min,98  $^{\circ}\text{C}$  变性 40 s,64  $^{\circ}\text{C}$  退火 70 s,72  $^{\circ}\text{C}$  延伸 150 s,总计 35 个循环。

PCR 产物杂交过程:PCR 产物( $\alpha$ -地贫和  $\beta$ -地贫)在 95  $^{\circ}\text{C}$  预性 5~10 min,然后水浴至少 2 min,在杂交仪已经准备的条件下,于 42  $^{\circ}\text{C}$  进行杂交试验,杂交结束后对杂交结果进行分析、鉴定。

1.3 统计学方法 采用  $t$  检验、方差分析和  $q$  检验。

## 2 结果

2.1  $\alpha$ -地贫基因型筛查结果 本研究共检出缺失型(--或- $\alpha$ )182例,占87.1%,非缺失型( $\alpha\text{T}\alpha$ )27例,占12.9%,各基因型构成比见表1。

表1  $\alpha$ -地贫基因型及构成比

基因型	<i>n</i>	表型	构成比/%
- $\alpha$ 3.7/ $\alpha\alpha$	29	静止型	13.9
- $\alpha$ 4.2/ $\alpha\alpha$	10	静止型	4.8
$\alpha\text{T}\alpha/\alpha\alpha$	12	静止型	5.7
--SEA/ $\alpha\alpha$	92	标准型	44.0
- $\alpha$ 3.7/--SEA	38	中间型	18.2
- $\alpha$ 4.2/--SEA	13	中间型	6.2
$\alpha\text{T}\alpha/--SEA$	15	中间型	7.2
合计	209		100.0

2.2  $\alpha$ -地贫组与对照组血液学指标比较  $\alpha$ -地贫组与对照组除 HbF 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), $\alpha$ -地贫组 RBC、RCDW 高于对照组,Hb、MCV、MCH、MCHC、HbA2 低于对照组( $P < 0.01$ )(见表2)。

表 2  $\alpha$ -地贫组与对照组血液学指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	<i>n</i>	RBC/( $\times 10^{12}/L$ )	Hb/(g/L)	MCV/fL	MCH/pg	MCHC/(g/L)	RCDW/%	HbA2/%	HbF/%
$\alpha$ -地贫组	209	5.57 $\pm$ 0.43	109.5 $\pm$ 9.5	76.7 $\pm$ 4.8	24.8 $\pm$ 0.9	319.5 $\pm$ 15.4	17.6 $\pm$ 1.8	2.29 $\pm$ 0.11	0.82 $\pm$ 0.07
对照组	50	4.73 $\pm$ 0.37	128.3 $\pm$ 11.9	85.8 $\pm$ 5.2	29.4 $\pm$ 1.4	339.4 $\pm$ 17.5	12.8 $\pm$ 0.7	2.54 $\pm$ 0.13	0.81 $\pm$ 0.05
<i>t</i>	—	12.73	11.94	11.85	28.80	7.99	18.50	13.92	0.95
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05

### 2.3 不同基因型 $\alpha$ -地贫病人血液学指标比较 静止型、标准型、中间型 $\alpha$ -地贫病人 Hb、MCV、MCH、

MCHC、HbA2 呈降低趋势, RCDW 呈升高趋势, RBC 呈先降低后升高趋势( $P < 0.05$ )(见表 3)。

表 3 不同基因型  $\alpha$ -地贫病人血液学指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	<i>n</i>	RBC/( $\times 10^{12}/L$ )	Hb/(g/L)	MCV/fL	MCH/pg	MCHC/(g/L)	RCDW/%	HbA2/%	HbF/%
静止型	51	5.41 $\pm$ 0.38	121.7 $\pm$ 10.1	82.9 $\pm$ 5.6	28.3 $\pm$ 1.3	328.4 $\pm$ 16.4	13.7 $\pm$ 0.6	2.46 $\pm$ 0.13	0.84 $\pm$ 0.09
标准型	92	5.22 $\pm$ 0.52 *	110.8 $\pm$ 9.3 *	77.7 $\pm$ 4.5 *	24.5 $\pm$ 0.7 *	319.2 $\pm$ 13.2 *	17.4 $\pm$ 1.3 *	2.29 $\pm$ 0.11 *	0.82 $\pm$ 0.07
中间型	66	5.91 $\pm$ 0.41 * $\Delta$	98.3 $\pm$ 8.7 * $\Delta$	70.5 $\pm$ 4.8 * $\Delta$	22.3 $\pm$ 1.5 * $\Delta$	312.8 $\pm$ 11.9 * $\Delta$	20.9 $\pm$ 0.8 * $\Delta$	2.15 $\pm$ 0.10 * $\Delta$	0.81 $\pm$ 0.09
<i>F</i>	—	44.98	92.26	96.31	390.80	18.75	723.1	109.70	1.973
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05
<i>MS</i> 组内	—	0.208	86.850	23.830	1.337	186.900	1.036	0.013	0.007

*q* 检验:与静止型比较 \* $P < 0.05$ ;与标准型比较  $\Delta P < 0.05$

### 2.4 静止型不同亚组血液学指标比较 静止型不同亚组 RBC、Hb、MCV、MCH、RCDW、HbA2、HbF 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ 亚组

MCHC 高于  $-\alpha 4.2/\alpha\alpha$  亚组和  $\alpha T\alpha/\alpha\alpha$  亚组,  $-\alpha 4.2/\alpha\alpha$  亚组 MCHC 又高于  $\alpha T\alpha/\alpha\alpha$  亚组( $P < 0.05$ )(见表 4)。

表 4 静止型不同亚组血液学指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	<i>n</i>	RBC/( $\times 10^{12}/L$ )	Hb/(g/L)	MCV/fL	MCH/pg	MCHC/(g/L)	RCDW/%	HbA2/%	HbF/%
$-\alpha 3.7/\alpha\alpha$	29	5.38 $\pm$ 0.39	119.4 $\pm$ 10.3	82.4 $\pm$ 5.4	28.7 $\pm$ 1.5	345.9 $\pm$ 15.8	13.5 $\pm$ 1.1	2.44 $\pm$ 0.09	0.83 $\pm$ 0.08
$-\alpha 4.2/\alpha\alpha$	10	5.48 $\pm$ 0.41	124.1 $\pm$ 10.5	83.1 $\pm$ 5.1	28.1 $\pm$ 1.2	321.7 $\pm$ 15.2 *	13.8 $\pm$ 0.9	2.49 $\pm$ 0.13	0.85 $\pm$ 0.07
$\alpha T\alpha/\alpha\alpha$	12	5.42 $\pm$ 0.35	125.3 $\pm$ 10.2	83.9 $\pm$ 4.8	27.7 $\pm$ 1.2	291.7 $\pm$ 14.8 * $\Delta$	14.1 $\pm$ 1.2	2.48 $\pm$ 0.11	0.86 $\pm$ 0.10
<i>F</i>	—	0.25	1.72	0.36	2.42	53.30	1.34	1.19	0.26
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05
<i>MS</i> 组内	—	0.148	106.400	27.170	1.913	239.100	1.188	0.011	0.148

*q* 检验:与  $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$  亚组比较 \* $P < 0.05$ ;与  $-\alpha 4.2/\alpha\alpha$  亚组比较  $\Delta P < 0.05$

### 2.5 中间型不同亚组血液学指标比较 中间型不同亚组 RBC、Hb、MCH、RCDW、HbA2、HbF 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), $\alpha T\alpha/--SEA$ 亚组 MCV

高于  $-\alpha 3.7/--SEA$  亚组和  $-\alpha 4.2/--SEA$  亚组, MCHC 低于  $-\alpha 3.7/--SEA$  亚组和  $-\alpha 4.2/--SEA$  亚组( $P < 0.05$ )(见表 5)。

表 5 中间型不同亚组血液学指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	<i>n</i>	RBC/( $\times 10^{12}/L$ )	Hb/(g/L)	MCV/fL	MCH/pg	MCHC/(g/L)	RCDW/%	HbA2/%	HbF/%
$-\alpha 3.7/--SEA$	38	5.21 $\pm$ 0.42	97.9 $\pm$ 9.3	68.9 $\pm$ 6.2 *	22.7 $\pm$ 1.3	328.9 $\pm$ 15.4 *	20.6 $\pm$ 1.4	2.13 $\pm$ 0.07	0.80 $\pm$ 0.09
$-\alpha 4.2/--SEA$	13	5.30 $\pm$ 0.37	98.6 $\pm$ 9.5	69.1 $\pm$ 5.8 *	23.1 $\pm$ 1.6	332.8 $\pm$ 15.1 *	21.3 $\pm$ 1.8	2.18 $\pm$ 0.10	0.84 $\pm$ 0.14
$\alpha T\alpha/--SEA$	15	5.18 $\pm$ 0.38	99.1 $\pm$ 10.3	75.8 $\pm$ 6.5	22.9 $\pm$ 1.1	254.7 $\pm$ 14.8	21.2 $\pm$ 1.3	2.17 $\pm$ 0.08	0.81 $\pm$ 0.11
<i>F</i>	—	0.34	0.09	7.09	0.47	141.90	1.59	2.65	0.69
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05
<i>MS</i> 组内	—	0.162	91.56	38.370	1.749	231.400	2.144	0.006	0.011

*q* 检验:与  $\alpha T\alpha/--SEA$  亚组比较 \* $P < 0.05$

### 3 讨论

地贫是一组遗传性溶血性贫血,临床调查<sup>[7-8]</sup>显示,若夫妇双方都是地贫基因的携带者,他们的子女就会有25%的可能是重型地贫,50%的可能是轻型地贫,另有25%属于正常。目前对于地贫尚无根本有效的治疗方法,只有通过遗传筛查和产前诊断才能有效杜绝重症地贫患儿的出生。据统计<sup>[9]</sup>,贵州省人群地贫基因携带率约9.3%,平均11个中有1个携带地贫基因,其中 $\alpha$ -地贫的携带率为4.2%, $\beta$ -地贫的携带率为5.1%。贵州黔西南地区地理位置特殊,位于滇黔桂三省结合部,该地区分布有布依、苗、汉、瑶、仡佬、回等35个民族,本地区遗传特征呈现复杂性、多样性。分析黔西南地区 $\alpha$ -地贫的基因型与血液指标的关系,对掌握本地区 $\alpha$ -地贫遗传特征、预测疾病进展具有重要意义。

不同 $\alpha$ -地贫临床表现多样,从无症状到中重度贫血,给病人的生存质量造成严重影响。 $\alpha$ -地贫受累的基因簇定位于人类第16号染色体臂上,该位点的基因发生突变会降低 $\alpha$ -珠蛋白基因水平,导致 $\alpha$ -珠蛋白链合成受阻<sup>[10-11]</sup>。调查<sup>[12]</sup>显示,目前全世界共发现65种基因缺失,其中右侧缺失( $-\alpha 3.7$ )发生率最高。我国以 $--SEA/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha 4.2/\alpha\alpha$ 缺失型最为常见<sup>[13]</sup>。本研究显示,黔西南地区筛选的最常见基因型分别为 $--SEA/\alpha\alpha$ 占44.0%, $-\alpha 3.7/--SEA$ 占18.2%, $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ 占13.9%,其中 $-\alpha 3.7/--SEA$ 较 $-\alpha 4.2/\alpha\alpha$ 更为常见,这可能是本地区 $\alpha$ -地贫典型的遗传特征之一。贺静等<sup>[14]</sup>也报道称云南地区地中海贫血病人中,以 $-\alpha 3.7/--SEA$ 突变发生率显著高于 $-\alpha 4.2/\alpha\alpha$ 。由于黔西南地区与云南搭界,这两地可能存在部分相似的遗传特征,这一研究结果尚待大样本研究证实。

基因筛查是 $\alpha$ -地贫诊断的金标准,然而基因分析方法操作繁琐、技术要求高、费用昂贵,目前依然难以在基层普及。血液学指标检测无疑是大规模初筛的有效手段。SRISUPUNDIT等<sup>[15]</sup>报道称 $\alpha$ -珠蛋白基因受损数量越多,血细胞会发生明显改变,临床症状也越明显,因此血液学指标能够为 $\alpha$ -地贫诊断、病情评价提供依据。本研究显示, $\alpha$ -地贫组RBC、RCDW高于对照组,Hb、MCV、MCH、MCHC、HbA2低于对照组。KARNPEAN等<sup>[16]</sup>报道称Hb降低、RBC升高是 $\alpha$ -地贫区别于缺铁性贫血的主要血液学特征。张永良等<sup>[17]</sup>报道称 $\alpha$ -珠蛋白减少会反馈性地诱导原始红细胞内 $Ca^{2+}$ 、cAMP水平升高,红

细胞外ERK1/2激酶被激活,导致细胞内促红细胞生成素升高,红细胞数量也明显增多。 $\alpha$ -地贫红细胞的主要特征是低色素、小细胞,本研究MCV、MCH显著降低,符合 $\alpha$ -地贫红细胞的特征。RCDW是反映红细胞体积异质性的主要指标,本研究 $\alpha$ -地贫组RCDW显著升高,说明 $\alpha$ -地贫红细胞存在明显异质性,这可能与 $\alpha$ -珠蛋白受损有关。进一步分析显示,静止型、标准型、中间型RBC呈先降低后升高趋势。董孝平等<sup>[18]</sup>报道称 $\alpha$ -地贫RBC与 $\alpha$ -珠蛋白基因缺失数量呈正相关,即 $\alpha$ -珠蛋白缺失数量越多,RBC越高。但是本研究却发现 $\alpha$ -珠蛋白基因缺失数量最多的标准型RBC数量最少,这可能是标准型 $\alpha$ -地贫病人Hb减少,导致骨髓造血无效或RBC寿命显著缩短有关。

本研究分别对静止型不同亚组、中间型不同亚组血液指标进行比较,结果显示 $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ 亚组MCHC高于 $-\alpha 4.2/\alpha\alpha$ 亚组和 $\alpha T\alpha/\alpha\alpha$ 亚组, $\alpha T\alpha/--SEA$ 亚组MCV高于 $-\alpha 3.7/--SEA$ 亚组和 $-\alpha 4.2/--SEA$ 亚组,MCHC低于 $-\alpha 3.7/--SEA$ 亚组和 $-\alpha 4.2/--SEA$ 亚组。说明非缺失型( $\alpha T\alpha$ )对MCV、MCHC影响更大。SRIIAM等<sup>[19]</sup>证实 $\alpha cs$ 基因能够下调 $\alpha 2$ -珠蛋白基因表达水平,导致Hb含量降低。司徒文慈等<sup>[20]</sup>也报道称 $\alpha cs$ 链极易被氧化而不稳定,当其与红细胞膜及骨架结合后,会导致红细胞变脆、顺应性降低和容易破裂等不良后果。这可能也是 $\alpha T\alpha$ 型地贫临床症状较 $-\alpha 3.7$ 、 $-\alpha 4.2$ 型更严重的原因。目前国际上通用的地贫筛查标准为 $MCV < 78$  fL、 $MCH < 27$  pg<sup>[21]</sup>,然而在本研究可以发现静止型MCV为 $(82.9 \pm 5.6)$  fL,MCH为 $(28.3 \pm 1.3)$  pg;按照国际标准,多数静止型 $\alpha$ -地贫病人将会被漏诊。徐两蒲等<sup>[22]</sup>报道称静止型与中间型携带者婚配所生育的胎儿有25%概率存在血红蛋白H风险,这亦提示此国际标准可能不完全适用于黔西南地区遗传特征。

综上所述,黔西南地区 $\alpha$ -地贫基因突变以 $--SEA/\alpha\alpha$ 型为主,血液学指标可以作为 $\alpha$ -地贫联合筛查的指标之一。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] ALIZADEH S, BAVARSAD MS, DORGALALEH A, et al. Frequency of  $\beta$ -thalassemia or  $\beta$ -hemoglobinopathy carriers simultaneously affected with  $\alpha$ -thalassemia in Iran[J]. Clin Lab, 2014, 60(6):941.
- [2] 袁晖,吴维青,吴晓霞,等.深圳地区育龄人群地中海贫血基因型分布调查[J].中山大学学报(医学科学版),2012,33(4):553.

- [3] VIPRAKASIT V, LIMWONGSE C, SUKPANICHNANT S, *et al.* Problems in determining thalassemia carrier status in a program for prevention and control of severe thalassemia syndromes; a lesson from Thailand [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51 (8): 1605.
- [4] TATU T, KIEWKARNKHA T, KHUNTARAK S, *et al.* Screening for co-existence of  $\alpha$ -thalassemia in  $\beta$ -thalassemia and in HbE heterozygotes via an enzyme-linked immunosorbent assay for Hb Bart's and embryonic  $\zeta$ -globin chain. [J]. *Int J Hematol*, 2012, 95 (4): 386.
- [5] 周玉球, 莫秋华, 卢金汉, 等. 基于社区水平的珠海市大人种群地中海贫血的遗传筛查和产前诊断[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2008, 25(3): 256.
- [6] 刘贵建, 孙士鹏. 地中海贫血的实验诊断: 项目和方法的选择及临床应用评价[J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(5): 385.
- [7] SAHLI CA, BIBI A, OUALI F, *et al.* Red cell indices: Differentiation between  $\beta$ -thalassemia trait and iron deficiency anemia and application to sickle cell disease and sickle cell thalassemia [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51 (11): 2115.
- [8] 周玉球, 商璇, 尹保民, 等. 1998 - 2010 年珠海市地中海贫血大规模人群的遗传筛查和产前诊断结果分析 [J]. *中华妇产科杂志*, 2012, 47(2): 90.
- [9] 刘兴梅, 苏莉, 李贵芳, 等. 贵州地区  $\beta$ -地中海贫血基因突变类型分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2014, 31(5): 561.
- [10] PATA S, KHUMMUANG S, PORNPRASERT S, *et al.* A simple and highly sensitive elisa for screening of the  $\alpha$ -thalassemia-1 southeast asian-type deletion [J]. *J Immunoassay Immunochem*, 2014, 35(2): 194.
- [11] LONG J, YE X, LAO K, *et al.* Detection of three common  $\alpha$ -thalassemia in non-deletion types and six common thalassemia in deletion types by QF-PCR [J]. *Clin Biochem*, 2013, 46 (18): 1860.
- [12] GIANNOPOULOU E, BARTSAKOULIA M, TAFRALI C, *et al.* A single nucleotide polymorphism in the HBBP1 gene in the human  $\beta$ -globin locus is associated with a mild  $\beta$ -thalassemia disease phenotype [J]. *Hemoglobin*, 2012, 36(5): 433.
- [13] 王文娟, 解珺丹, 王谦, 等. 中国江苏地区人群血红蛋白病基因型分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(6): 1742.
- [14] 贺静, 曾小红, 徐咏梅, 等. 中国云南汉族和傣族育龄人群的地中海贫血基因分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24 (1): 150.
- [15] SRISUPUNDIT K, WANAPIRAK C, SIRICHOTIYAKUL S, *et al.* Fetal red blood cell hematology at mid-pregnancy among fetuses at risk of homozygous  $\beta$ -thalassemia disease [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2013, 35(8): 628.
- [16] KARNPEAN R, FUCHAROEN G, FUCHAROEN S, *et al.* Fetal red blood cell parameters in thalassemia and hemoglobinopathies [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2013, 34(3): 166.
- [17] 张永良, 汪伟山, 周玉球, 等.  $\alpha$ -地中海贫血基因型和红细胞参数关系的研究 [J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(5): 418.
- [18] 董孝平, 魏炳华, 向明, 等. 血细胞分析对妊娠合并地中海贫血筛查的价值 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2011, 10(8): 617.
- [19] SRIIAM S, LEECHAROENKIAT A, LITHANATUDOM P, *et al.* Proteomic analysis of Hemoglobin H-Constant Spring (Hb H-CS) erythroblasts [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2012, 48(2): 77.
- [20] 司徒文慈, 阙贵珍, 胡映红, 等. MCV、RDW 和 RBC 脆性在产前筛查地中海贫血中的价值 [J]. *实用医学杂志*, 2011, 27 (16): 2976.
- [21] OLD JM. Screening and genetic diagnosis of haemoglobin disorders [J]. *Blood Rev*, 2003, 17(1): 43.
- [22] 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.

(本文编辑 刘璐)

## 《蚌埠医学院学报》征订启事

《蚌埠医学院学报》创刊于 1976 年 3 月, 由安徽省教育厅主管, 蚌埠医学院主办, 国内外公开发行的综合性医学学术期刊。主要刊登实验医学论文和应用医学论文。设有述评、基础医学、大学生科技园地、临床医学、检验医学、影像医学、药学、预防医学、祖国医学、精神卫生、护理学、技术与方法、综述、个案报道等栏目。

本学报现为月刊, 每月 15 日出版, 国际标准 A4 开本, 144 页, 铜版纸印刷。标准刊号: ISSN 1000-2200; CN 34-1067/R; CODEN: BYIXEM。邮发代号: 26-37, 每册定价 15.00 元, 全年 180.00 元。欢迎广大读者及时向当地邮局订阅, 也可直接向本刊编辑部订阅, 免收邮寄费。

邮购地址: 安徽省蚌埠市东海大道 2600 号 邮政编码: 233030 电话: (0552) 3175456

http://xuebao.bbmc.edu.cn E-mail: byxb@vip.163.com