

攀西地区地中海贫血类型分析

杨雨钊¹ 王梦莹^{2*}

1 川北医学院, 四川南充, 637100;

2 攀枝花市中心医院检验科, 四川攀枝花, 617067;

摘要: 目的:分析攀西地区地中海贫血基因类型及分布情况, 为该地区地中海贫血筛查、优生优育及防控提供科学依据。方法:以 2024 年 1-12 月在攀枝花市中心医院接受地中海贫血基因检测的受检者 1266 例为分析对象, 采用 PCR 导流杂交法进行地中海贫血基因检测。结果:1266 例受检者中共检出地贫基因携带者 211 例, 其中 105 例 α -地中海贫血受检者中共检出 6 种基因突变类型, 其中以--SEA/ $\alpha\alpha$ 基因突变类型检出率最高, 检出率为 60.95%, 其次为 $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha 4.2/\alpha\alpha$, 检出率分别为 30.49%、5.71%。105 例 β -地中海贫血受检者中共检出 7 种基因突变类型, 其中以 CD17 基因突变类型检出率最高, 检出率为 31.42%, 其次为 CD41-42、IVS-II-654、 βE , 检出率分别为 30.48%、15.24%、15.24%。1 例受检者同时合并 α 以及 β -地中海贫血基因突变为 $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ 合并 CD41-42。结论:攀西地区地中海贫血类型多样, α -地中海贫血中--SEA/ $\alpha\alpha$ 基因突变类型检出率最高, β -地中海贫血以 CD17、CD41-42 基因突变类型为主。

关键词: 地中海贫血; 基因型; 攀西地区

DOI: 10.69979/3029-2808.25.09.001

1 引言

1.1 研究背景

地中海贫血(Thalassemia)又称为海洋性贫血,是一种常见的遗传性血液病,主要由珠蛋白基因突变或缺失导致珠蛋白链合成异常,进而引发溶血性贫血^[1]。根据受累珠蛋白链的不同,地中海贫血可分为 α -地贫、 β -地贫、 δ -地贫和 γ -地贫四种类型,其中 α 和 β 型最为常见,每种类型又有不同的临床表现和严重程度。 α -地中海贫血主要因位于 16 号染色体的 α 珠蛋白基因簇(共 4 个拷贝)发生缺失或突变,导致 α 链合成减少。分为静止型、轻型、中间型和重型。病情由轻到重,静止型(1 个基因缺失)通常没有明显症状仅血常规显示轻度小细胞低色素性改变,轻型(2 个基因缺失)患者可能患有轻度贫血,中间型(3 个基因缺失)患者患有中度贫血症状,重型(4 个基因缺失)胎儿期死亡或出生后不久即出现严重的贫血症状^[2]。 β -地中海贫血位于 11 号染色体的 β 珠蛋白基因发生点突变(β^0 或 β^+ 型),导致 β 链合成障碍,分为轻型、中间型和重型。轻型可能无症状或轻度贫血,中间型需定期输血,重型患者出生后即出现严重贫血、肝脾肿大,需终身输血或造血干细胞移植^[3]。

当前临床治疗选择相对匮乏,主流干预措施依赖周

期性红细胞输注辅以铁过载管理以延缓病情恶化,是目前国际社会共同应对的医疗难题^[4]。地中海贫血发病率在我国的分布具有一定的地域性,主要分布于在广东、广西、福建、海南、四川、云南等南方地区^[5]。攀西地区位于中国西南部,由于其独特的地理位置和多样的民族构成,地中海贫血的发病率和基因突变类型可能存在与其他地区不同的特点。然而关于攀西地区地中海贫血不同类型的分析研究尚不充分。目前,国内外对地中海贫血的研究主要集中在基因诊断、基因治疗以及临床管理等方面。在基因诊断方面,PCR 技术、基因测序等方法被广泛应用。

1.2 研究意义

通过对攀西地区地中海贫血进行进行深入分析,为地中海贫血制定针对性预防和治疗提供科学依据,为区域性筛查政策制定提供科学依据,降低重型地贫患儿出生率。此外,研究成果也有助于丰富地中海贫血的区域研究资料,为全国范围内地中海贫血防控工作提供参考。

2 材料与方法

2.1 样本收集

本研究选取 2024 年 1-12 月在攀枝花市中心医院接受地中海贫血基因检测的 1266 为受检者为分析对象,

受检者主要来自攀枝花市（占比 80.6%）、凉山州（占比 15.7%）和云南（占比 3.7%）三个地区。

2.2 试剂

α -地中海贫血基因检测试剂盒、 β -地中海贫血基因检测试剂盒均为广州凯普医药科技有限公司产品。

2.3 仪器

全自动核酸提取仪为广州瑞能医学科技有限公司；基因扩增仪为苏州东胜兴业科学仪器有限公司产品；全自动核酸分子杂交仪为广东凯普生物科技股份有限公司。

2.4 地中海贫血基因检测方法

（1）DNA 分离提取：通过广州瑞能医学科技有限公司的全血 DNA 提取试剂盒及其全自动核酸提取仪为工具完成 DNA 提取操作。

（2）PCR 扩增、杂交和显色：由广州凯普医药科技有限公司提供的地中海贫血检测试剂盒和全自动核酸分子杂交仪完成。

2.5 统计学方法

基因检测结果采用构成比例及实际样本量进行统计学描述。运用 SPSS 25.0 完成数据处理：连续型变量采用均值±标准差量化，组别差异通过 F 检验与 Pearson 卡方验证，以 P 值<0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

1266 例样本中，检出地中海贫血基因突变患者 211 例，其中 105 例 α -地中海贫血受检者中共检出 6 种基因突变类型，分别为--SEA/ $\alpha\alpha$ （60.95%）、 $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ （30.48%）、 $-\alpha 4.2/\alpha\alpha$ （5.71%）、 $-\alpha 3.7/--SEA$ （0.95%）、 $-\alpha 3.7/-\alpha 3.7$ （0.95%）、 $-\alpha 3.7/-\alpha 3.7$ （0.95%）。--SEA/ $\alpha\alpha$ 基因突变率明显高于其他基因突变类型，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见表 1。105 例 β -地中海贫血受检者中共检出 7 种基因突变类型，分别为 CD17（31.42%）、CD41-42（30.48%）、IVS-II-654（15.24%）、 βE （15.24%）、CD27-28（2.86%）、CD71-72（2.86%）、CD43（1.90%）。CD17 和 CD41-42 基因突变率明显高于其他基因突变类型，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表 2。1 例受检者同时合并 α 以及 β -地中海贫血基因突变为： $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ 合并 CD41-42。

表 1 α -地中海贫血基因突变类型分析

突变类型	阳性例数（例）	构成比（%）
--SEA/ $\alpha\alpha$ （轻型）	64	60.95
$-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ （静止型）	32	30.49
$-\alpha 4.2/\alpha\alpha$ （静止型）	6	5.71
$-\alpha 3.7/--SEA$ （中间型）	1	0.95
$-\alpha 3.7/-\alpha 3.7$ （轻型）	1	0.95
--SEA/--SEA（重型）	1	0.95
合计	105	100.00

表 2 β -地中海贫血基因突变类型分析

突变类型	阳性例数（例）	构成比（%）
CD17	33	31.42
CD41-42	32	30.48
IVS-II-654	16	15.24
βE	16	15.24
CD27-28	3	2.86
CD71-72	3	2.86
CD43	2	1.90
合计	105	100.00

4 讨论

4.1 流行病学

地贫最早发现于地中海沿岸国家（如意大利、希腊、土耳其等）及中东地区，因此得名。东南亚国家（如泰国、马来西亚）及我国南方地区（广东、广西、福建、四川、贵州等）也是高发区^[6]。长江以南省份（如广东、广西、云南、贵州、四川）发病率显著高于北方，其中广西 α 地贫发病率达 15.35%， β 地贫为 6.64%，广东 α 地贫发病率达 8.53%， β 地贫为 2.54%^[5]。北方省市报道较少，但随着人口流动，长三角、北京等地也出现散发病例。在我国南方以东南亚型缺失（--SEA）最常见，其次为 $-\alpha 3.7$ 和 $-\alpha 4.2$ 缺失^[5]。

4.2 α -地中海贫血基因型分析

结果提示在本次研究中，攀西地区地中海贫血患者以缺失型 α -地中海贫血为主，其中以--SEA 位点缺失最为常见，共检出 64 例（60.95%，64/105）； $-\alpha 3.7$ 位点缺失次常见，共检出 32 例（30.48%，32/105）； $-\alpha 4.2$ 位点缺失相对较少，共检出 6 例（5.71%，6/105）。此外还检出 $-\alpha 3.7/--SEA$ 、 $--SEA/--SEA$ 、 $-\alpha 3.7/-\alpha 3.7$ 各一例（0.95%，1/105）。与杜利君等人对四川南充地区 1056 例地中海贫血初筛阳性样本的基因诊断结果分析的结果一致以--SEA/ $\alpha\alpha$ （72.6%）、 $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ （17.9%）为主，占 α -地贫的 90.5%^[7]。

与沈璇等人对遵义地区地贫基因突变类型分析结果一致以 α -地中海--SEA/ $\alpha\alpha$ 最为常见（236 例，45.91%），其后依次为 $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ （196 例，38.13%）、 $-\alpha 4.2/\alpha\alpha$ （36 例，7.00%）^[8]。与贺钰磊等人对四

川地区 α -地贫基因检测结果分析主要基因突变类型一致其中东南亚型缺失型 ($-SEA/\alpha\alpha$) 占 78.8%, 右缺失型 ($-\alpha 3.7/\alpha\alpha$) 占 5.98%, 左缺失型 ($-\alpha 4.2/\alpha\alpha$) 占 2.72%^[9]。与林琪茵等人对广州地区育龄人群地中海贫血基因分型的研究结果一致, 检出率较高的基因型分别为 $-SEA/\alpha\alpha$ (46.06%)、 $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ (27.58%)、 $-\alpha 4.2/\alpha\alpha$ (11.17%)^[10]。与黄志桌等人对广西柳州地区地贫筛查及基因分型结果研究有一定差别, α 地贫基因类型中, 以 $-SEA/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ 、 $\alpha CS\alpha/\alpha\alpha$ 和 $-\alpha 4.2/\alpha\alpha$ 为常见, 其携带率分别为 12.90%、4.10%、2.50% 和 1.71%^[11]。与揭秋玲等人对海南地区地中海贫血筛检者的基因结果分析有一定差别, 最常见的为 $\alpha 3.7/\alpha\alpha$, 占检出 α -地贫 29.45%。差异可能与地区不同、样本量、样本来源有关^[12]。

4.3 β -地中海贫血基因型分析

在 β -地中海贫血患者中, CD17 (31.43%, 33/105)、CD41-42 (30.48%, 32/105) 这两种类型最为常见。IVS-II-654 (15.24%, 16/105); βE (15.24%, 16/105) 这两种类型次常见。另外还检出 CD27-28 (2.86%, 3/105)、CD71-72 (2.86%, 3/105)、CD43 (1.90%, 2/105)。与舒华娥等人对重庆市开州区地贫基因表达分析结果的主要基因突变类型一致最常见依次为 CD17 (A→T) (31.58%), CD41-42 (-CTTT) (28.94%), VS-Int-654 (C→T) (18.42%)^[10]。与周春欢等人对贵阳地区 9334 例样本的地贫基因筛查的分析结果一致, 以 $\beta CD17/\beta N$ (39.35%) 最为常见, 其次为 $\beta CD41-42/\beta N$ (31.29%)、 $\beta IVS-II-654/\beta N$ (12.90%)。与杜利君等人对四川南充地区地贫初筛阳性样本的基因诊断结果有一定差别, 最常见的 3 种突变类型为: CD17 (50.3%)、CD41-42 (31.1%) 及 I VS-II654 (14.3%)^[7]。与李东明等人对广西地区地贫基因突变类型的研究有一定差别, β 地中海贫血基因类型以 $\beta 41-42/\beta N$ 、 $\beta -28/\beta N$ 、 $\beta -17/\beta N$ 和 $\beta 654/\beta N$ 常见, 检出率分别为 9.41%、3.05%、2.86% 和 2.18%^[14]。与华仙丽等对广东地区的研究发现有一定差别, β -地中海贫血基因突变类型, CD41-42/N (90 例, 37.04%)、I VS-2-654/N (68 例, 27.98%)、CD17/N (35 例, 14.40%)、 $-28/N$ (30 例, 12.35%) 共占 91.77% (223/243)^[15]。差异可能与地域、民族构成、海拔、样本量有关。

4.4 α 合并 β -地中海贫血基因型分析

此外, 本研究中发现一例 α 合并 β -地中海贫血 $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ 合并 CD41-42。根据区小冰等人对 $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血基因诊断及临床表现的研究, 上述 $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ 合并 CD41-42 为轻型 β 地贫复合 α 地贫, 其血液学检查有轻度贫血和红细胞指数有改变, 但其临床无明显症状^[16]。根据李莉艳等人对 69 例 $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血的血液学和基因型研究, 上述 $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ 合并 CD41-42 为轻型 $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血, 其有轻度贫血, 与单纯 α 地中海贫血或 β 地中海贫血携带者差别不大, 此类患者 HbA2 的比例相对增高, 类似于轻型 β 地中海贫血^[17]。

5 结论

攀西地区地中海贫血患者 α -地中海贫血和 β -地中海贫血发生率一致, 其中 α -地中海贫血以 $-SEA/\alpha\alpha$ 为主, β -地中海贫血以 CD17 (31.43%, 33/105)、CD41-42 (30.48%, 32/105) 这两种类型最为常见, 分布具有区域性特点。通过对攀西地区地贫类型分析, 为攀西地区完善地中海贫血防控策略提供重要依据并及时采取干预措施, 提高患者生存质量降低出生缺陷。

参考文献

- [1] Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;32(2): 193-211. doi:10.1016/j.hoc.2017.11.006
- [2] Harteveld CL, Higgs DR. Alpha-thalassaemia. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:13. Published 2010 May 28. doi:10.1186/1750-1172-5-13
- [3] Origa R. B-Thalassemia. Genet Med. 2017;19(6):609-619. doi:10.1038/gim.2016.173
- [4] 杜传书. 地中海贫血研究的现状与未来[J]. 中华医学遗传学杂志, 1996, (05): 257.
- [5] 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(01): 276-280.
- [6] 杨喆, 林芬, 黄斌, 等. 全球不同地区 α 地中海贫血基因型及分布特征[J]. 汕头大学医学院学报, 2020, 33(01): 60-64. DOI: 10.13401/j.cnki.jsumc.2020.01.018.
- [7] 杜利君, 邢晏, 蒋兴亮, 等. 四川南充地区 1056 例地中海贫血初筛阳性样本的基因诊断结果分析[J]. 川北

医学院学报, 2018, 33(04): 574-577.

[8] 沈璇, 莫俊, 任峻青, 等. 遵义地区 5101 例地中海贫血筛查情况及基因突变类型分析[J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(04): 739-743. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411. 2024. 04. 041.

[9] 贺钰磊, 徐鸣, 谢雅梅, 等. 四川地区 α 地中海贫血基因检测结果及分布特征分析[J]. 四川医学, 2017, 38(11): 1304-1306. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2017. 11. 021.

[10] 林琪茵, 孔舒, 王鼎, 等. 广州地区育龄人群地中海贫血基因分型及筛查漏检误诊的原因分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(17): 3247-3252. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023. 17. 009.

[11] 黄志卓, 高云, 巢薇, 等. 广西柳州地区地中海贫血筛查及基因分型结果研究[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(06): 414-418. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806. 2022. 06. 006.

[12] 揭秋玲, 李崎, 孙文页, 等. 海南地区地中海贫血筛查者的基因结果分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(08): 1092-1095.

[13] 舒华娥, 刘小琴. 重庆市开州区地中海贫血基因表达分析[J]. 社区医学杂志, 2019, 17(08): 444-446.

[14] 李东明, 李继慧, 陈德敏, 等. 中国广西玉林地区育龄人群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(06): 2011-2016. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137. 2020. 06. 035.

[15] 华仙丽, 李敬河, 梁爱芬, 等. 东莞地区 831 例地中海贫血基因检测结果分析[J]. 实验与检验医学, 2018, 36(02): 171-173.

[16] 区小冰, 黄钰君, 张力, 等. 小儿 $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血基因诊断及临床表现[J]. 临床血液学杂志(输血与检验版), 2007, (08): 147-149.

[17] 李莉艳, 李强, 宋兰林, 等. 69 例 $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血的血液学和基因型研究[J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(05): 378-382.

通讯作者: 王梦莹 (1993 年 11 月) 女, 汉族, 籍贯: 四川乐山, 学历: 硕士, 单位: 攀枝花市中心医院, 研究方向: 免疫及分子检测