

· 论著 ·

娄底市育龄人群地中海贫血筛查与诊断结果分析*

何喜红* 赵海萍

娄底市妇幼保健院 (湖南 娄底 417000)

【摘要】目的 了解湖南娄底市育龄人群地中海贫血基因型分布情况。**方法** 通过血液学表型分析、PCR和导流杂交技术对娄底市育龄人群进行地中海贫血筛查和基因诊断。**结果** 2021年娄底市育龄人群地中海贫血电泳筛查数为7320例, 初筛阳性数为1633例, 其中进行地中海贫血基因诊断592人, 检出地贫基因携带136例, 其中 α 地贫基因携带73例(12.33%), β 地贫基因携带59例(9.97%), α 地贫基因合并 β 地贫基因携带4例(0.68%)。 α 地贫以 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ (41.1%)、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ (36.99%)、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ (13.71%)为主, β 地贫以IVS-II-654(C>T)(33.9%)、CD41-42(-TTCT)(32.2%)、CD17(AAG>TAG)(22.03%)为主。**结论** 娄底市地贫基因携带率及基因型分布与湖南省的分布特点基本相符, 为预防重型地贫患儿出生, 应加强地贫防控工作, 引导育龄人群进行地中海贫血筛查和基因诊断。

【关键词】地中海贫血; 育龄人群; 基因诊断

【中图分类号】R744

【文献标识码】A

【基金项目】深圳市工程研究中心(工程实验室)组建项目(F-2020-Z99-502615)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.08.037

Analysis of Thalassemia Screening and Gene Diagnosis Among People of Childbearing Age in Loudi City*

HE Xi-hong*, ZHAO Hai-ying.

Maternal and Child Health Care Hospital of Loudi, Loudi 417000, Hunan Province, China

Abstract: **Objective** To analyse the results of screening and genetic diagnosis of thalassemia in childbearing age people in Loudi City. **Methods** The blood samples with childbearing age populations in Loudi City were screened for thalassemia by phenotypic analysis with hematological screening, molecular analysis with PCR and flow-through hybridization technology. **Results** 7320 people of childbearing age were screened by hemoglobin electrophoresis from January to December 2021 in Loudi City, 1633 positive cases in primary screening. 136 cases were diagnosed as thalassemia among 592 cases, including 73 cases of α -thal(12.33%), 59 cases of β -thal(9.97%) and 4 cases of α -thal combined with β -thal(0.68%). The main types of α -thal were $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ (41.1%), $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ (36.99%), $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ (13.71%). The main types of β -thal were IVS-II-654(C>T)(33.9%), CD41-42(-TTCT)(32.2%), CD17(AAG>TAG)(22.03%). **Conclusion** The distribution of thalassemia genotype in Loudi City is consistent with other city in Hunan province, to prevent the birth with severe case of thalassemia, We should strengthen the prevention and control of thalassemia, To guide people of childbearing age to receive thalassemia screening and genetic diagnosis.

Keywords: Thalassemia; People of Reproductive; Genetic Diagnosis

地中海贫血(thalassemia, 以下简称“地贫”)是由于珠蛋白基因缺陷导致珠蛋白肽链合成障碍所致的遗传性溶血性疾病, 按珠蛋白基因缺陷的类型可分为 α 地贫和 β 地贫。地贫是全球分布最广、累及人群最多的一种单基因遗传病^[1], 也是危害严重、地区高发的出生缺陷疾病。地贫临床症状轻重不一, 大多表现为慢性进行性溶血性贫血^[2], 影响儿童生活质量, 也给家庭带来了负担。地贫难治可防, 故而婚前、孕前及产前地贫筛查是有效防控地贫的方法。自2013年起, 依妇幼公共卫生系统对娄底范围内的育龄人群进行地贫筛查、地贫基因诊断推广, 现就2021年娄底市五个县市区地中海贫血筛查及基因诊断数据进行总结并分析, 为其他地区建立地贫筛查诊断推广体系提供参考。

1 资料与方法

1.1 样本来源 标本源于2021年1月1日至12月31日娄底市五个县市区内各级助产机构递送至娄底市地中海贫血筛查中心检测的7320份育龄人群血液标本, 入组年龄为17~46岁。样本采集按照《娄底市产前诊断(筛查中心)地贫防控项目技术服务规范》要求, 由各县市助产机构对产妇知情同意并采集EDTA抗凝静脉血不少于2mL, 严格遵循样本采集储运操作流程, 递送至筛查中心。

1.2 方法

1.2.1 血细胞分析 依托婚前检查、孕前优生健康检查等项目动员孕前或早孕期夫妇完成血常规检查。采集EDTA抗凝静脉血2 mL使用任意厂家的全自动或半自动血细胞计数仪进行血液分析。下列情况之一者, 血常规初筛结果为阳性: (1)MCV<80 fl; (2)MCH<27 pg; (3)MCV<80 fl和MCH<27 pg。

1.2.2 血红蛋白分析 夫妻两人中一人或者两人的血细胞分析结果

有异常, 两方均需进行血红蛋白分析。实验使用全自动毛细管电泳分析仪(Capillarys2, Sebia, 法国)进行血红蛋白分析, 检测血红蛋白 A_2 (Hb A₂)与血红蛋白(Hb F)。下列情况之一者, 血红蛋白分析结果为阳性: (1)HbA₂<2.5%; (2)HbA₂>3.5%; (3)HbF>2%; (4)出现异常血红蛋白条带。

1.2.3 基因分析 夫妻中有一人或者两人的血红蛋白分析结果为阳性, 双方都应进行地中海贫血基因检测。实验使用广州凯普医药科技有限公司试剂, 结合PCR和导流杂交技术检测 α 地贫基因 $-\text{SEA}$ 、 $-\alpha^{3.7}$ 、 $-\alpha^{4.2}$ 三种缺失型及 $\alpha^{\text{CS}}\alpha$ 、 $\alpha^{\text{QS}}\alpha$ 和 $\alpha^{\text{WS}}\alpha$ 三种非缺失基因突变, 检测 β 地贫基因CD41-42(-CTT)、IVS-II-654(C>T)、-28(A>G)、CD71-72(+A)、CD17(A>T)、CD31(-C)、CD27-28(+C)、IVS-I-1(G>T,G>A)、CD43(G>T)、-32(C>A)、-29(A>G)、-30(T>C)、CD14-15(+G)、Cap+40-43(-AAC)、Cap+1(A>C)、Int(T>G)、IVS-I-5(G>C)、 β E(G>A)共19种突变类型(17个突变位点)。

下列情况之一者, 需进行 α 地贫基因检测: (1)夫妻一方或双方HbA₂<2.5%, 夫妻双方均需行 α 地贫基因检测; (2)夫妻一方或双方HbA₂>3.5%, 夫妻双方除选择 β 地贫基因检测外, 还需增加 α 地贫基因检测; (3)夫妻一方已诊断为缺失型 α^0 地贫携带者, 另一方需行 α 地贫基因检测。

下列情况之一者, 需进行 β 地贫基因检测: (1)夫妻一方或双方HbA₂>3.5%或HbF>2%, 夫妻双方均需进行 β 地贫基因检测; (2)夫妻一方已诊断为 β 地贫携带者, 另一方也进行 β 地贫基因诊断。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0 统计学软件对各组数据进行计量与统计, 所占总体比例使用百分率表示。

【第一作者】何喜红, 女, 副主任检验师, 主要研究方向: 新生儿疾病筛查。Email: 1371320638@qq.com

【通讯作者】何喜红

2 结 果

2021年娄底市有产妇30505人, 血常规初筛阳性5866人, 筛查阳性率为19.2%; 有7320例育龄人群进行了地贫电泳筛查, 其中有1633例阳性, 地贫筛查阳性率为22.3%; 随访地贫初筛阳性有592例进行地贫基因检测, 地贫基因诊断率为36.25%, 检测出地贫基因携带136例; 其中α地贫基因携带73例, β地贫基因携带59例, α地贫合并β地贫基因携带4例, 见表1。

统计分析地贫基因检测结果592例, 其中地贫基因携带136例, 计算总携带率为5.12%, 按比例估算携带率, 得出α地贫基因

携带率为2.75%, β地贫基因携带率为2.22%, α地贫合并β地贫基因携带4例, 携带率为0.15%, 见表2。

统计分析7320例育龄人群中检测出的地贫基因携带的136例, 其中α地贫基因携带有73例, 频数前三的类型占α地贫基因携带数的91.79%, 类型为-SEA/αα、-α^{3.7}/αα、-α^{4.2}/αα, 比例分别为41.1%、36.99%、13.71%; β地贫基因携带有59例, 频数前三的类型占β地贫基因携带数的88.13%, 类型为IVS-II-654(C>T)、CD41-42(-TTCT)、CD17(AAG>TAG), 比例分别为33.9%、

表1 各县市区育龄人群地贫筛查、诊断统计结果

县区	产妇人数/例	血常规筛查人数/例	血常规筛查率/%	电泳筛查人数/例	电泳阳性人数/例	电泳阳性率/%	基因诊断人数/例	基因诊断率/%	基因诊断携带数/例
娄星区	4155	1887	45.42	1337	313	23.41	306	97.76	84
新化县	10539	2419	22.95	3677	713	19.39	160	22.44	22
双峰县	6053	1084	17.91	1084	285	26.29	21	7.37	8
涟源市	7776	228	2.93	228	57	25.00	4	7.02	0
冷水江市	1982	248	12.51	994	265	26.66	101	38.11	22
合计	30505	5866	19.23	7320	1633	22.31	592	36.25	136

表2 娄底市育龄人群地贫基因携带率

地贫筛查阳性数/例	地贫筛查阳性率/%	基因诊断阳性数/例	基因诊断阳性率/%	地贫携带率/%	α地贫基因携带率/%	β地贫基因携带率/%	β地贫复合α地贫携带率/%
1633	22.31	136	22.97	5.12	2.75	2.22	0.15

注: 地贫基因携带率=22.31%×22.97%=5.12%。

表3 23种常见的α和β地贫基因型汇总表

地贫类型	基因类型 例	数/例	占比/%
α地贫基因携带者	-SEA/αα	30	41.10
	-α ^{3.7} /αα	27	36.99
	-α ^{4.2} /αα	10	13.70
	α ^{0.5} α/αα	3	4.11
	-α ^{3.7} /-SEA	2	2.74
	-α ^{4.2} /-SEA	1	1.37
β地贫基因携带者	IVS-II-654(C>T)	20	33.90
	CD41-42(-TTCT)	19	32.20
	CD17(AAG>TAG)	13	22.03
	CD27-28(+C)	4	6.78
	CD71-72(+A)	3	5.08
β地贫基因复合α地贫基因携带者	-α ^{3.7} /αα IVS-II-654(C>T)	1	25.00
	α ^{WS} α/αα IVS-II-654(C>T)	1	25.00
	-α ^{3.7} /αα βEM(G>A)	1	25.00
	-SEA/αα CD17(A>T)	1	25.00
合计		136	

32.2%、22.03%, 见表3。

3 讨 论

地中海贫血是我国南方最常见的一类单基因常染色体隐性遗传病^[1], 湖南省是地中海贫血的高发区之一, 对地贫高发区的育龄人群进行孕前检查与产前筛查, 对地中海贫血高风险夫妇进行产前诊断, 是防止中间型、重型地中海贫血患儿出生最有效的防控措施^[3]。由表1可见涟源市地贫基因诊断率为7.02%、双峰县地贫基因诊断率为7.37%、新化县地贫基因诊断率为22.44%, 娄底市育龄人群地贫基因诊断率仅为36.25%, 基因诊断率低。导致娄底市育龄人群的地贫基因诊断率低的因素有以下几点: 一是部分医院地贫管理不到位, 未对初筛阳性个案进行进一步的追踪随访, 动员其及时进行地贫基因检测; 二是地贫防控宣传力度不足, 地贫筛查与诊断实施的范围不够广, 医务人员未主动通过各种方式向育龄人群提供地贫防控相关知识的健康教育服务, 导致其地贫防控知识知晓率低, 夫妇自觉接受地贫基因检测的意识不强; 三是乡镇医院医生未接受过地贫相关业务培训, 部分乡镇医院医生对于地贫电泳的报告结果无法做出详细的解读, 使地贫筛查阳性人群未及时进行地贫基因检测。四是部分医院地贫管理不规范, 存在外送第三方检验机构检测的情况, 未及时上报数据, 使得娄底市地贫防控数据不完整。五是基于孕产妇MCV/MCH和Hb A2的串联筛查模式^[4]使得静止型地贫或者α地贫复合β地贫产妇可能因为血常规正常而造成漏筛^[5]。

湖南籍人群地贫流行病学调查^[6]数据显示, 湖南省地贫基因携带率约为4.13%, 其中α地中海贫血基因携带率为2.15%, β地中海贫血基因携带率2.03%, α地贫复合β地贫基因携带率为

0.12%; 通过统计, 2021年娄底市辖区内育龄人群地贫基因检测592例, 其中地贫基因携带136例, 粗略计算总携带率为5.12%, 按比例估算出α地贫基因携带率为2.75%, β地贫基因携带率为2.22%, α地贫复合β地贫基因携带率为0.15%; 与湖南省流调数据基本相符, 与关于湖南省地贫的研究结果基本相符。

2021年全年对592例疑似地贫样本进行地贫基因检测, 共检测出α地贫基因突变携带者73例、β地贫基因突变携带者59例、α地贫基因复合β地贫基因4例, 见表3。73例α地贫基因携带者中频数前三的类型为-SEA/αα、-α^{3.7}/αα、-α^{4.2}/αα, 比例分别为41.1%、36.99%、13.71%, 与已报道的湖南地区最常见地贫基因突变类型的分析结果一致^[7]; 59例β地贫基因携带者中频数前三的类型为IVS-II-654(C>T)、CD41-42(-TTCT)、CD17(AAG>TAG), 比例分别为33.9%、32.2%、22.03%, 与胡兰萍^[8]报道的长沙地区人群β地贫基因型构成、李彩云^[9]报道的郴州地区人群β地贫基因型构成、黄京希^[10]报道的湘潭地区的人群β地贫基因型构成基本一致。

通过对2021年娄底市育龄人群地中海贫血防控措施分析, 根据娄底市地贫防控督导要求, 助产服务机构常规开展地中海贫血筛查工作, 所有孕妇血红蛋白电泳检测率达40%以上, 地中海贫血初筛阳性者接受基因诊断率达80%以上。娄底市孕妇血红蛋白电泳检测率仅22.31%, 基因诊断率仅36.25%。故需加强地贫防控督导, 确保地贫防控工作顺利开展; 需加强地贫宣传教育, 通过新媒体科普地贫知识; 发挥孕妇健康服务机构优势, 通过孕妇学校等平台, 开展健康教育, 提升新婚、计划怀孕和孕早期夫妻的地贫知识知晓率, 加强风险防范意识; 引导育龄人群孕前主动接受地贫筛查, 注重男方的地贫筛查, 特别是地贫筛查阳性孕妇的丈夫, 要建立婚检、孕检双阳夫妇的追踪管理^[11], 尽早发现重型地贫并及时干预, 可有效预防重型地贫患儿出生。

参 考 文 献

- [1] 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): 5.
- [2] 王俊利. 桂滇黔交界区少数民族人群地中海贫血分子流行病学研究概况[J]. 右江医学, 2012, 40(1): 3.
- [3] 吕福通, 谢丹尼, 陈一君, 等. 广西区计划生育服务网络开展地中海贫血干预经验[J]. 中国计划生育学杂志, 2009(4): 2.
- [4] 李兵, 尹爱华, 聂明勇, 等. 三种α-地中海贫血产前筛查方案效果比较[J]. 中华围产医学杂志, 2015(7): 6.
- [5] 顾华妍, 张海燕, 任钧, 等. 重庆市渝中区备孕夫妇地中海贫血不同筛查方案效果的分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(2): 5.
- [6] 吴维青, 金晴, 蔡筠, 等. 湖南籍人群α、β地中海贫血流行病学调查及突变类型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(11): 2.
- [7] 刘沁, 贾政军, 席惠, 等. 湖南地区5018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): 5.
- [8] 胡兰萍, 贺骏, 石亮程, 等. 383例β-地中海贫血基因诊断结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016(2): 2.
- [9] 李彩云, 侯利, 张昊晴, 等. 湖南郴州地区α、β地中海贫血发生率调查及突变类型分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015(12): 1779-1780.
- [10] 黄京希, 王淑媛, 谢纳. 湘潭地区655例育龄人群地中海贫血基因诊断分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016(8): 2.
- [11] 何敏肖. 婚检中发现地中海贫血双阳夫妇的追踪干预效果分析[J]. 医药前沿, 2013, 000(30): 113-114.

(收稿日期: 2023-05-25) (校对编辑: 谢诗婷)