

## 基础研究

DOI:10.13406/j.cnki.cxyb.003263

# 重庆地区 28 287 例疑似地中海贫血儿童基因检测分析

王 明,张大勇,邹 琳

(重庆医科大学附属儿童医院临床分子医学检测中心、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

**【摘要】目的:**探讨重庆地区儿童地中海贫血基因检测阳性情况、基因型及分布特征。**方法:**对2011年1月至2022年12月重庆医科大学附属儿童医院就诊的28 287例经血液学筛查疑似地中海贫血儿童进行常见 $\alpha$ 和 $\beta$ 地中海贫血基因突变位点检测,分析检出率和地中海贫血携带者检出构成比的变化趋势及基因型分布情况。**结果:**在28 287例疑似地中海贫血儿童中,共检测出15 249例地中海贫血患者,阳性率为53.91%。 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\alpha\beta$ 地中海贫血阳性率分别为22.41%(6 340例)、30.43%(8 609例)和1.06%(301例),中重型地贫阳性率为2.47%(698例)。2011年至2022年间随年龄增加各组 $\alpha$ 地中海贫血携带者检出构成比的线性回归k值分别为-0.002、0.004、0.006、0.010、0.012,而 $\beta$ 地中海贫血分别为0.011、0.004、0.002、-0.001。共检出21种 $\alpha$ 地中海贫血基因型,其中 $\alpha$ 地中海贫血主要基因型为--SEA/ $\alpha\alpha$ ,占比69.58%。共检测出46种 $\beta$ 地中海贫血基因型,其中 $\beta$ 地中海贫血主要基因型为CD17/ $\beta$ N、CD41-42/ $\beta$ N及IVS-II-654/ $\beta$ N,占比分别为31.75%、27.92%、25.21%,一共为84.88%。**结论:**重庆地区儿童地中海贫血常见基因突变位点检测阳性率较高,中重型比例也较高。2011年至2022年间 $\alpha$ 地中海贫血携带者随年龄段增大检出率升高,而 $\beta$ 地中海贫血降低,表明部分 $\beta$ 地中海贫血患者基因诊断时间较晚。重庆地区儿童地中海贫血基因型集中在--SEA/ $\alpha\alpha$ 、CD17/ $\beta$ N、CD41-42/ $\beta$ N及IVS-II-654/ $\beta$ N,与重庆地区成人一致,与广东、广西等地贫高发区有差异。这些结果对于本地区地中海贫血的干预和预防具有重要意义。

**【关键词】**地中海贫血;基因型;重庆地区;儿童

**【中图分类号】**R725.5

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2023-03-07

## Genetic testing of children with suspected thalassemia in Chongqing area of China: an analysis of 28 287 cases

Wang Ming, Zhang Dayong, Zou Lin

(Department of Clinical Molecular Medicine of Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics)

**【Abstract】****Objective:** To investigate the positive rate of thalassemia genes, genotypes, and distribution characteristics in children in Chongqing area of China. **Methods:** Common  $\alpha$ - and  $\beta$ -thalassemia gene mutation sites were detected for 28 287 children with suspected thalassemia who underwent hematological screening at Children's Hospital of Chongqing Medical University from January 2011 to December 2022, and related analyses were performed to investigate the changing trends of detection rate and the composition ratio of thalassemia carriers, as well as genotype distribution. **Results:** Among the 28 287 children with suspected thalassemia, there were 15 249 children with thalassemia, with a positive rate of 53.91%. The positive rates of  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\alpha\beta$ -thalassemia were 22.41% (6 340 cases), 30.43% (8 609 cases), and 1.06% (301 cases), respectively, and the positive rate of moderate-to-severe thalassemia was 2.47% (698 cases). From 2011 to 2022, the linear regression k-values of the composition ratio of  $\alpha$ -thalassemia carriers in each age group were -0.002, 0.004, 0.006, 0.010, and 0.012, respectively, while those for  $\beta$ -thalassemia were 0.011, 0.004, 0.002, and -0.001, respectively. A total of 21  $\alpha$ -thalassemia genotypes were detected, among which --SEA/ $\alpha\alpha$  was the main genotype accounting

作者介绍:王 明,Email:cmc\_wm@163.com,  
研究方向:遗传代谢病。

通信作者:邹 琳,Email:zoulin74@126.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81870126、82070167、81900190)。

优先出版:<https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1046.r.20230710.1844.031.html>  
(2023-07-12)

for 69.58%. A total of 46  $\beta$ -thalassemia genotypes were detected, with the main genotypes of CD17/ $\beta$ N, CD41-42/ $\beta$ N, and IVS-II-654/ $\beta$ N, accounting for 31.75%, 27.92%, and 25.21%, respectively, and 84.88% in total. **Conclusion:** There is a relatively high positive rate of common thalassemia gene mutation sites in children in Chongqing area, as well as a relatively high proportion of children

with moderate-to-severe thalassemia. From 2011 to 2022, the detection rate of  $\alpha$ -thalassemia carriers increases with age, while that of  $\beta$ -thalassemia decreased with age, indicating that some  $\beta$ -thalassemia patients receive genetic diagnosis at an older age. In Chongqing area, the main thalassemia genotypes are  $--SEA/\alpha\alpha$ ,  $CD17/\beta N$ ,  $CD41-42/\beta N$ , and  $IVS-II-654/\beta N$  in children, which are consistent with those in adults, but are different from those in the areas with a high incidence rate of thalassemia, such as Guangdong and Guangxi provinces. These results have significant implications for the intervention and prevention of thalassemia in Chongqing area.

**[Key words]** thalassemia; genotype; Chongqing area; children

地中海贫血(简称地贫)是一种由珠蛋白基因缺陷导致血红蛋白 $\alpha$ 和 $\beta$ 珠蛋白的合成比例失衡、红细胞寿命缩短的溶血性贫血疾病。根据珠蛋白基因缺陷类型,地贫可分为 $\alpha$ 地贫、 $\beta$ 地贫和 $\alpha\beta$ 地贫<sup>[1]</sup>。 $\alpha$ 地贫分为2个亚组: $\alpha+(-\alpha/\alpha\alpha$ 或 $\alpha ND/\alpha\alpha)$ 地贫和 $\alpha 0(--/\alpha\alpha)$ 地贫,与 $\alpha$ 珠蛋白基因非功能性拷贝数关联<sup>[2]</sup>。 $\beta$ 地贫由 $\beta$ 珠蛋白基因突变导致,分为 $\beta 0$ 地贫和 $\beta+$ 地贫。进行地贫基因检测可以早期发现患者、预防地贫遗传传播、为与其他贫血性疾病鉴别诊断和个性化治疗提供依据。重庆市学龄前儿童 $\alpha$ 地贫的分子流行病学研究发现 $\alpha$ 地贫的基因携带率为5.20%<sup>[3]</sup>。重庆市汉族儿童地中海贫血的分子流行病学研究发现 $\beta$ 地贫的基因携带率为1.51%<sup>[4]</sup>。然而,目前尚无重庆地区儿童地贫基因检测结果、基因型分布的大规模数据分析。因此,本研究分析了最近十年近3万例重庆地区儿童地贫基因检测结果,旨在为地贫患者的治疗、遗传咨询及制定本地区地贫预防策略提供可靠依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

收集2011年1月至2022年12月重庆医科大学附属儿童医院门诊及住院经血液学筛查疑似地贫儿童病例资料及地贫基因检测结果。共收集了28 287例0~18岁儿童的地贫基因检测结果,其中男性17 780例(62.86%),女性10 507例(37.14%)。

### 1.2 研究方法

1.2.1 纳入标准 以平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)<80 fL和(或)平均红细胞血红蛋白含量(mean corpuscular hemoglobin, MCH)<27 pg, 血红蛋白A2(hemoglobin A2, HbA2)>3.3%和(或)血红蛋白F(hemoglobin F, HbF)>2%为地贫的初筛指标。临床医生结合临床及其他检测结果判断为疑似地贫,进一步进行地贫基因检测以进行确诊。

1.2.2 地贫基因检测 采集疑似地贫患儿外周血3 mL,

用血液基因组DNA提取试剂盒提取DNA。采用亚能生物技术(深圳)有限公司或厦门致善生物科技股份有限公司的地贫检测试剂盒进行常见的3种缺失型 $\alpha$ 地贫、3种非缺失型 $\alpha$ 地贫及17种或21种常见 $\beta$ 地贫基因检测。PCR仪为美国Life ABI Veriti 96孔梯度PCR仪或上海宏石医疗科技有限公司SLAN96P。

1.2.3 结果判读 根据 $\alpha$ 珠蛋白基因异常数目将其分为4种类型,即 $\alpha 0$ 纯合子为重型 $\alpha$ 地贫( $--/-$ ); $\alpha 0$ 和 $\alpha+$ 双重杂合子为中间型 $\alpha$ 地贫( $--/-\alpha$ 或 $--/\alpha ND\alpha$ ); $\alpha 0$ 杂合子和 $\alpha+$ 纯合子为轻型 $\alpha$ 地贫( $--/\alpha\alpha$ 或 $\alpha ND\alpha/\alpha ND\alpha$ ); $\alpha 0$ 和 $\alpha+$ 杂合子为静止性 $\alpha$ 地贫( $-\alpha/\alpha\alpha$ 或 $\alpha ND\alpha/\alpha\alpha$ )。根据 $\beta$ 珠蛋白基因突变类型将其分为2种类型,即 $\beta 0$ 纯合子( $\beta 0/\beta 0$ )、 $\beta+$ 纯合子或 $\beta+$ 和 $\beta 0$ 杂合子( $\beta+/+\beta 0$ 或 $\beta+/+\beta 0$ )为中重型 $\beta$ 地贫; $\beta+$ 和 $\beta 0$ 杂合子为轻型 $\beta$ 地贫( $\beta+/+\beta N$ 或 $\beta 0/\beta N$ )。 $\beta 0$ 包括 $CD41-42$ 、 $CD17$ 、 $CD27-28$ 、 $CD43$ 、 $CD14-15$ 、 $CD71-72$ 、 $IVS-1-1$ 和 $Int$ 等; $\beta+$ 包括 $IVS-II-654$ 、 $-28$ 、 $-29$ 、 $-30$ 、 $IVS-1-5$ 、 $CAPM$ 和 $\beta E$ 等; $\beta N$ 为未见 $\beta$ 珠蛋白基因突变。

### 1.3 统计学处理

采用Excel 2019进行数据分析。以线性回归分析 $k$ 值作为携带者检出构成比的变化趋势指标, $k>0$ 为上升趋势, $k<0$ 为下降趋势。

## 2 结 果

### 2.1 地贫基因检测阳性情况

28 287例疑似地贫患儿中共检测出地贫阳性15 249例,阳性率为53.91%。 $\alpha$ 地贫阳性率为22.41%(6 340例),其中重型、中间型、轻型和静止型 $\alpha$ 地贫分别占比0.00%(1例)、1.28%(362例)、16.41%(4 641例)、4.72%(1 336例),构成比分别为0.02%、5.71%、73.20%、21.07%(图1)。 $\beta$ 地贫阳性率为30.43%(8 609例),其中,中重型 $\beta$ 地贫阳性率为1.18%(335例),轻型 $\beta$ 地贫阳性率为29.25%(8 274例),构成比分别为3.89%和96.11%。 $\alpha\beta$ 地贫阳性率为1.06%(301例),其中,中重型 $\beta$ 合并 $\alpha$ 地贫阳性率为0.08%(22例),轻型 $\beta$ 合并 $\alpha$ 地贫阳性率为0.99%(279例);中重型 $\beta$ 合并 $\alpha$ 地贫和轻型 $\beta$ 合并 $\alpha$ 地贫的构成比分别为7.31%和92.69%。

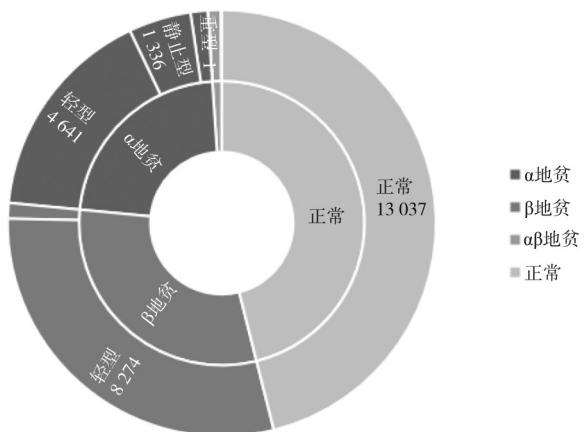


图1 重庆地区疑似地贫儿童基因检测阳性情况

## 2.2 不同年龄段地贫携带者检出构成比

根据地贫对不同发育阶段的影响,将病例分为0~28 d、28 d~2岁、2~6岁、6~12岁、12~18岁5组,分析2011年至2022年间不同组地贫携带者检出情况。结果发现2011年至2022年间 $\alpha$ 地贫(图2A)、 $\beta$ 地贫(图2B)携带者检出构成比逐年增加。各组 $\alpha$ 地贫携带者检出构成比的线性回归k值分别为-0.002、0.004、0.006、0.010、0.012,依次增加;各组 $\beta$ 地贫携带者检出构成比的线性回归k值分别为0.011、0.004、0.002、-0.001,依次减低。各组 $\alpha$ 地贫和 $\beta$ 地贫携带者检出构成比的线性回归方程见表1。

表1 各组携带者检出构成比线性回归方程

分组	$\alpha$ 地贫	$\beta$ 地贫
0~28 d组	$y=-0.002x+3.924$	$y=1$
28 d~2岁组	$y=0.004x-6.734$	$y=0.011x-20.202$
2~6岁组	$y=0.006x-11.632$	$y=0.004x-6.558$
6~12岁组	$y=0.010x-19.043$	$y=0.002x-2.783$
12~18岁组	$y=0.012x-23.404$	$y=-0.001x+3.289$

## 2.3 $\alpha$ 地贫基因突变类型

在6 340例 $\alpha$ 地贫和301例 $\alpha\beta$ 地贫中共检测到6种 $\alpha$ 地

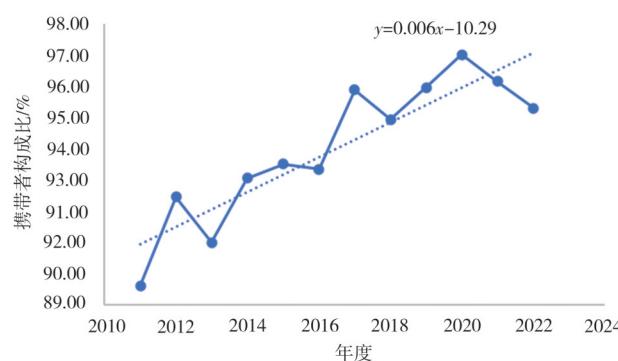
贫基因突变类型和23种基因型,其构成比和表型见表2。 $\alpha$ 地贫主要基因型为 $-SEA/\alpha\alpha$ 和 $-\alpha3.7/\alpha\alpha$ ,占比分别为69.58%、16.46%,共为86.04%。缺失型 $\alpha$ 地贫占94.31%(6 263例),非缺失型 $\alpha$ 地贫占4.28%(284例),缺失型 $\alpha$ 地贫合并非缺失型 $\alpha$ 地贫占1.42%(94例)。

表2  $\alpha$ 地贫临床表型、基因型及其构成比

表型	基因型	例数	构成比/%
轻型	$-SEA/\alpha\alpha$	4 621	69.58
静止性	$-\alpha3.7/\alpha\alpha$	1 093	16.46
中间型	$-SEA/-\alpha3.7$	239	3.60
静止性	$-\alpha4.2/\alpha\alpha$	193	2.91
静止性	$\alpha CS\alpha/\alpha\alpha$	115	1.73
静止性	$\alpha QS\alpha/\alpha\alpha$	99	1.49
静止性	$\alpha WS\alpha/\alpha\alpha$	66	0.99
中间型	$-SEA/-\alpha4.2$	55	0.83
中间型	$-SEA/\alpha CS\alpha$	54	0.81
轻型	$-\alpha3.7/-\alpha3.7$	45	0.68
中间型	$-SEA/\alpha QS\alpha$	18	0.27
轻型	$-\alpha4.2/-\alpha3.7$	10	0.15
轻型	$\alpha CS\alpha/-\alpha3.7$	10	0.15
轻型	$-\alpha4.2/-\alpha4.2$	6	0.09
轻型	$\alpha QS\alpha/-\alpha3.7$	3	0.05
轻型	$\alpha QS\alpha/-\alpha4.2$	3	0.05
中间型	$-SEA/\alpha WS\alpha$	3	0.05
轻型	$\alpha CS\alpha/-\alpha4.2$	2	0.03
轻型	$\alpha CS\alpha/\alpha CS\alpha$	2	0.03
重型	$-SEA/-SEA$	1	0.02
轻型	$\alpha CS\alpha/\alpha QS\alpha$	1	0.02
轻型	$\alpha WS\alpha/-\alpha4.2$	1	0.02
轻型	$\alpha WS\alpha/\alpha WS\alpha$	1	0.02
合计		6 641	100

## 2.4 $\beta$ 地贫基因突变类型

在8 609例 $\beta$ 地贫和301例 $\alpha\beta$ 地贫中,共检测到14种常见地贫基因突变类型和51种基因型,其构成比和临床表

A.  $\alpha$ 地贫携带者检出构成比

注:虚线为携带者构成比随年度变化的趋势线

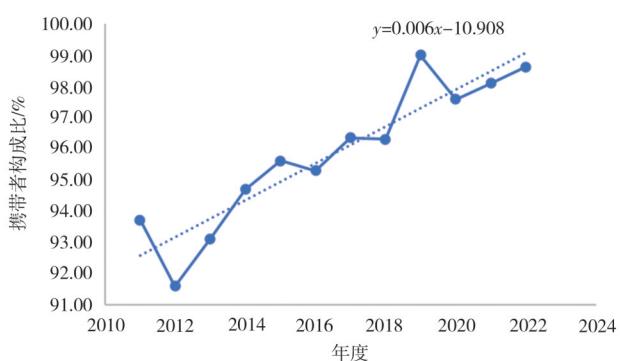
B.  $\beta$ 地贫携带者检出构成比

图2 2011年至2022年不同年龄段地贫携带者检出构成比

型见表3。其中,β地贫主要基因型为CD17/βN、CD41-42/βN、IVS-II-654/βN,占比分别为31.75%、27.92%、25.21%,共占比84.88%。

表3 β地贫临床表型、基因型及其构成比

表型	基因型	例数	构成比/%
轻型	CD17/βN	2 829	31.75
轻型	CD41-42/βN	2 488	27.92
轻型	IVS-II-654/βN	2 246	25.21
轻型	-28/βN	228	2.56
轻型	CD71-72/βN	186	2.09
轻型	CD43/βN	180	2.02
轻型	CD27-28/βN	146	1.64
轻型	βE/βN	130	1.46
中重型	CD17/CD41-42	66	0.74
轻型	-29/βN	63	0.71
中重型	CD17/IVS-II-654	36	0.40
中重型	CD41-42/IVS-II-654	35	0.39
中重型	CD17/CD17	34	0.38
中重型	CD41-42/CD41-42	29	0.33
中重型	CD17/βE	28	0.31
轻型	IVS-I-1/βN	24	0.27
轻型	CD14-15/βN	17	0.19
中重型	IVS-II-654/IVS-II-654	16	0.18
中重型	IVS-II-654/-28	14	0.16
中重型	CD41-42/-28	12	0.13
中重型	CD41-42/βE	12	0.13
中重型	IVS-II-654/βE	11	0.12
轻型	CAPM/βN	10	0.11
中重型	CD17/-28	8	0.09
中重型	CD27-28/IVS-II-654	8	0.09
中重型	CD41-42/CD27-28	8	0.09
中重型	CD17/CD27-28	4	0.04
中重型	CD17/CD71-72	4	0.04

续表3

表型	基因型	例数	构成比/%
中重型	CD41-42/CD43	4	0.04
轻型	-31/βN	3	0.03
中重型	CD17/-29	3	0.03
中重型	IVS-II-654/-29	3	0.03
中重型	-28/-28	2	0.02
中重型	CD17/CD43	2	0.02
中重型	CD41-42/-29	2	0.02
中重型	CD71-72/-28	2	0.02
中重型	CD71-72/IVS-I-1	2	0.02
中重型	CD71-72/IVS-II-654	2	0.02
轻型	-90/βN	1	0.01
中重型	-28/-29	1	0.01
中重型	CD14-15/IVS-II-654	1	0.01
中重型	CD17/CAPM	1	0.01
中重型	CD17/CD14-15	1	0.01
中重型	CD17/IVS-I-1	1	0.01
轻型	CD30/βN	1	0.01
轻型	CD37/βN	1	0.01
中重型	CD41-42/CAPM	1	0.01
中重型	CD43/-28	1	0.01
中重型	CD43/IVS-II-654	1	0.01
中重型	CD71-72/CD71-72	1	0.01
中重型	CD71-72/βE	1	0.01
合计		8 910	100

## 2.5 αβ地贫基因突变类型

在301例αβ地贫中,共检测到59种αβ地贫基因型,其表型及构成比见表4。其中,-α3.7/αα合并CD17/βN、-α3.7/αα合并CD41-42/βN和-α3.7/αα合并IVS-II-654/βN 3种基因型占比分别为19.27%、14.29%、11.63%。轻型β地贫复合α地贫(轻型复合型)占92.69%(279例),中重型β地贫复合α地贫(重型复合型)占7.31%(22例)。

表4 αβ地贫表型、基因型及其构成比

α地贫基因型	α地贫表型	β地贫基因型	β地贫表型	例数	构成比/%
-α3.7/αα	静止性	CD17/βN	轻型	58	19.27
-α3.7/αα	静止性	CD41-42/βN	轻型	43	14.29
-α3.7/αα	静止性	IVS-II-654/βN	轻型	35	11.63
--SEA/αα	轻型	IVS-II-654/βN	轻型	18	5.98
--SEA/αα	轻型	CD17/βN	轻型	15	4.98
--SEA/αα	轻型	CD41-42/βN	轻型	14	4.65
-α4.2/αα	静止性	CD17/βN	轻型	9	2.99
αCSα/αα	静止性	CD17/βN	轻型	8	2.66
αWSα/αα	静止性	CD17/βN	轻型	7	2.33
αWSα/αα	静止性	CD41-42/βN	轻型	7	2.33
-α4.2/αα	静止性	CD41-42/βN	轻型	7	2.33
-α4.2/αα	静止性	IVS-II-654/βN	轻型	7	2.33
αCSα/αα	静止性	IVS-II-654/βN	轻型	5	1.66

续表4

$\alpha$ 地贫基因型	$\alpha$ 地贫表型	$\beta$ 地贫基因型	$\beta$ 地贫表型	例数	构成比/%
- $\alpha$ 3.7/ $\alpha\alpha$	静止性	CD43/ $\beta$ N	轻型	5	1.66
$\alpha$ WS $\alpha$ / $\alpha\alpha$	静止性	IVS-II-654/ $\beta$ N	轻型	4	1.33
--SEA/ $\alpha\alpha$	轻型	CD27-28/ $\beta$ N	轻型	3	1.00
--SEA/ $\alpha\alpha$	轻型	$\beta$ E/ $\beta$ N	轻型	3	1.00
- $\alpha$ 3.7/ $\alpha\alpha$	静止性	CD41-42/CD41-42	中重型	3	1.00
$\alpha$ CS $\alpha$ / $\alpha\alpha$	静止性	CD41-42/ $\beta$ N	轻型	2	0.66
--SEA/ $\alpha\alpha$	轻型	CAPM/ $\beta$ N	轻型	2	0.66
--SEA/ $\alpha\alpha$	轻型	IVS-I-1/ $\beta$ N	轻型	2	0.66
- $\alpha$ 3.7/ $\alpha\alpha$	静止性	CD17/CD41-42	中重型	2	0.66
- $\alpha$ 3.7/ $\alpha\alpha$	静止性	CD17/IVS-II-654	中重型	2	0.66
- $\alpha$ 3.7/ $\alpha\alpha$	静止性	CD27-28/ $\beta$ N	轻型	2	0.66
- $\alpha$ 3.7/ $\alpha\alpha$	静止性	CD41-42/CD27-28	中重型	2	0.66
- $\alpha$ 3.7/ $\alpha\alpha$	静止性	$\beta$ E/ $\beta$ N	轻型	2	0.66
- $\alpha$ 4.2/ $\alpha\alpha$	静止性	CD71-72/ $\beta$ N	轻型	2	0.66
--SEA/- $\alpha$ 3.7	中间型	CD17/ $\beta$ N	轻型	1	0.33
--SEA/- $\alpha$ 3.7	中间型	CD41-42/ $\beta$ N	轻型	1	0.33
--SEA/- $\alpha$ 3.7	中间型	IVS-II-654/ $\beta$ N	轻型	1	0.33
--SEA/- $\alpha$ 4.2	中间型	CD17/ $\beta$ N	轻型	1	0.33
- $\alpha$ 3.7/- $\alpha$ 3.7	轻型	$\beta$ E/ $\beta$ N	轻型	1	0.33
--SEA/ $\alpha$ CS $\alpha$	中间型	IVS-II-654/ $\beta$ N	轻型	1	0.33
$\alpha$ CS $\alpha$ / $\alpha\alpha$	静止性	CD17/CD41-42	中重型	1	0.33
$\alpha$ CS $\alpha$ / $\alpha\alpha$	静止性	CD41-42/-28	中重型	1	0.33
--SEA/ $\alpha$ QS $\alpha$	中间型	CD17/ $\beta$ N	轻型	1	0.33
--SEA/ $\alpha$ QS $\alpha$	中间型	IVS-II-654/ $\beta$ N	轻型	1	0.33
$\alpha$ QS $\alpha$ / $\alpha\alpha$	静止性	CD17/ $\beta$ N	轻型	1	0.33
$\alpha$ QS $\alpha$ / $\alpha\alpha$	静止性	CD41-42/ $\beta$ N	轻型	1	0.33
$\alpha$ QS $\alpha$ / $\alpha\alpha$	静止性	CD41-42/CD41-42	中重型	1	0.33
$\alpha$ WS $\alpha$ / $\alpha\alpha$	静止性	CD27-28/ $\beta$ N	轻型	1	0.33
--SEA/ $\alpha\alpha$	轻型	-29/ $\beta$ N	轻型	1	0.33
--SEA/ $\alpha\alpha$	轻型	CD17/CD41-42	中重型	1	0.33
--SEA/ $\alpha\alpha$	轻型	CD17/IVS-II-654	中重型	1	0.33
--SEA/ $\alpha\alpha$	轻型	CD43/ $\beta$ N	轻型	1	0.33
--SEA/ $\alpha\alpha$	轻型	CD71-72/ $\beta$ N	轻型	1	0.33
--SEA/ $\alpha\alpha$	轻型	CD71-72/-28	中重型	1	0.33
- $\alpha$ 3.7/ $\alpha\alpha$	静止性	-28/ $\beta$ N	轻型	1	0.33
- $\alpha$ 3.7/ $\alpha\alpha$	静止性	CAPM/ $\beta$ N	轻型	1	0.33
- $\alpha$ 3.7/ $\alpha\alpha$	静止性	CD17/CD17	中重型	1	0.33
- $\alpha$ 3.7/ $\alpha\alpha$	静止性	CD41-42/-28	中重型	1	0.33
- $\alpha$ 3.7/ $\alpha\alpha$	静止性	CD41-42/ $\beta$ E	中重型	1	0.33
- $\alpha$ 3.7/ $\alpha\alpha$	静止性	IVS-II-654/-28	中重型	1	0.33
- $\alpha$ 3.7/ $\alpha\alpha$	静止性	IVS-II-654/IVS-II-654	中重型	1	0.33
- $\alpha$ 4.2/ $\alpha\alpha$	静止性	-31/ $\beta$ N	轻型	1	0.33
- $\alpha$ 4.2/ $\alpha\alpha$	静止性	CD17/CD41-42	中重型	1	0.33
- $\alpha$ 4.2/ $\alpha\alpha$	静止性	CD43/ $\beta$ N	轻型	1	0.33
- $\alpha$ 4.2/ $\alpha\alpha$	静止性	IVS-II-654/ $\beta$ E	中重型	1	0.33
- $\alpha$ 4.2/ $\alpha\alpha$	静止性	$\beta$ E/ $\beta$ N	轻型	1	0.33
合计				301	100

### 3 讨 论

地贫临床症状轻重不一,大多表现为无症状或慢性进行性溶血性贫血,重型 $\alpha$ 地贫难存活,重型 $\beta$ 地贫潜在致死。主要治疗为规范输血和去铁,脾切除术为姑息手段,有条件者可选造血干细胞移植<sup>[5]</sup>。经国内外实践验证,高发区进行婚前筛查、产前诊断和新生儿筛查是预防重型地贫患儿出生、确保轻型患儿正常发育和提升中重型患儿生活质量的最佳方案<sup>[6-8]</sup>。地贫多发于地中海、中东、印度次大陆、东南亚和华南等地区,随着人口的迁徙,地贫已成为全球性的公共卫生问题<sup>[9]</sup>。目前全球已发现 813 种 $\alpha$ 地贫及 934 种 $\beta$ 地贫基因突变类型<sup>[10]</sup>。我国已发现 20 余种 $\alpha$ 珠蛋白基因突变,常见为 $--SEA$ 、 $-\alpha 4.2$  和  $-\alpha 3.7$ ;非缺失型有 Hb CS、Hb QS 和 Hb WS, 占 90% 以上。已发现 60 余种 $\beta$ 珠蛋白基因突变,常见为 CD41-42、CD17、IVS-II-654 等,占 90% 以上<sup>[11]</sup>。一项对 1981 年至 2015 年间的 16 项研究文献荟萃分析发现,中国大陆 $\alpha$ 地贫、 $\beta$ 地贫、 $\alpha\beta$ 地贫的总体患病率分别为 7.88%、2.21%、0.48%<sup>[12]</sup>。2009 年 2 月至 2010 年 2 月重庆地区 1 406 例儿童地贫基因突变类型分析显示重庆地区儿童地贫基因热点突变为 $--SEA/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ 、CD17、CD41-42、IVS-II-654<sup>[13]</sup>。

本研究对近 3 万例重庆地区疑似地贫基因检测数据进行分析,结果显示地贫基因检测阳性率为 53.91%,其中 $\alpha$ 地贫、 $\beta$ 地贫、 $\alpha\beta$ 地贫检测阳性率分别为 22.41%、30.43% 和 1.06%。这与广西地区 $\alpha$ 地贫、 $\beta$ 地贫及 $\alpha\beta$ 地贫检出率分别为 47.77%、23.75% 和 4.80% 有较大差异<sup>[14]</sup>。重庆地区儿童 $\beta$ 地贫阳性率较高,而广西地区儿童 $\alpha$ 地贫阳性率较高。2011 年至 2022 年地贫携带者的检出构成比分析结果显示,随着年龄段增加, $\alpha$ 地贫携带者的检出构成比上升,表明有症状的中间型和重型 $\alpha$ 地贫更多的在早期进行基因诊断。而 $\beta$ 地贫携带者的检出构成比随年龄段增加下降,表明本地区部分重型 $\beta$ 地贫基因诊断较晚。重庆地区儿童 $\alpha$ 地贫主要基因型为 $--SEA/\alpha\alpha$ (69.58%) 和  $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ (16.46%),广西为 $--SEA/\alpha\alpha$ (52.20%) 和  $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ (13.24%)<sup>[14]</sup>,广东佛山为 $--SEA/\alpha\alpha$ (73.2%) 和  $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ (12.5%)<sup>[15]</sup>,湖北武汉为 $--SEA/\alpha\alpha$ (54.12%) 和  $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ (32.29%)<sup>[16]</sup>。重庆地区儿童 $\alpha$ 地贫主要基因型与重庆地区成人<sup>[17]</sup>和中国地贫高发地区一致。重庆儿童 $\beta$ 地贫主要基因型为 CD17/ $\beta$ N(31.23%)、CD41-42/ $\beta$ N(28.29%) 和 IVS-II-654/ $\beta$ N(25.14%)。广西儿童为 CD41-42/

$\beta$ N(45.81%)、CD17/ $\beta$ N(24.30%) 和 IVS-II-654/ $\beta$ N(7.49%)<sup>[14]</sup>, 广东广州儿童为 CD41-42/ $\beta$ N(38.83%) 和 $\beta$ IVS-II-654/ $\beta$ N(27.24%)<sup>[18]</sup>。重庆地区儿童 $\beta$ 地贫主要基因型分布与广东、广西有区别,可能与重庆成人 CD17/ $\beta$ N(32.31%)、CD41-42/ $\beta$ N(29.40%)、IVS-II-654/ $\beta$ N(26.49%)<sup>[19]</sup> 及育龄人群 CD17/ $\beta$ N(31.67%)、CD41-42/ $\beta$ N(26.87%)、IVS-II-654/ $\beta$ N(24.21%)<sup>[20]</sup> 与广东 CD41-42/ $\beta$ N(40.34%)、IVS-II-654/ $\beta$ N(26.42%)、CD17/ $\beta$ N(8.52%)<sup>[21]</sup>、广西 CD17/ $\beta$ N(40.99%)、CD41-42/ $\beta$ N(35.37%)<sup>[22]</sup> 成人 $\beta$ 地贫主要基因型分布不同有关。而国外有数据显示其 $\beta$ 地贫主要基因型为 $-88$ 、 $-29$ 、IVS-II-849<sup>[23]</sup>, 表明地贫基因分布与地区和种族相关。

301 例 $\alpha\beta$ 地贫中轻型 $\beta$ 地贫复合 $\alpha$ 地贫(轻型复合型)占 92.69%(279 例),中重型 $\beta$ 地贫复合 $\alpha$ 地贫(重型复合型)占 7.31%(22 例)。301 例 $\alpha\beta$ 地贫基因型数据分析显示 $\alpha$ 地贫基因型 $-\alpha 3.7/\alpha\alpha$ 易与地贫基因型 CD17/ $\beta$ N、CD41-42/ $\beta$ N 和 IVS-II-654/ $\beta$ N 复合,与广西地区 $--SEA/\alpha\alpha$ 易与 $\beta$ 地贫复合不一致<sup>[14]</sup>。轻型复合型地贫患者表现为轻型 $\beta$ 地贫,与单纯的轻型 $\beta$ 地贫或 $\alpha$ 地贫携带者差别不大。重型复合型地贫患者的贫血症状差异较大,表现为中间型 $\beta$ 地贫,从轻度贫血到重度贫血都有<sup>[24]</sup>。临床发现疑似地贫时,需同时进行 $\alpha$ 地贫和 $\beta$ 地贫基因检测,以免漏诊。

重庆地区儿童地贫基因检测阳性率高、突变类型多,这将增加重庆地区地贫防控难度。地贫携带者无症状将或症状较轻不易察觉,可能因未进行基因诊断和产前干预而遗传给后代。干血斑血红蛋白电泳<sup>[4]</sup>及高效液相-高分辨质谱<sup>[25]</sup>筛查方法日益成熟。及时准确的地贫筛查和基因诊断有助于个体化治疗、提高疗效、降低并发症,为携带者提供婚前咨询,降低遗传风险。

本文首次报道了大规模重庆地区儿童常见的地贫基因突变位点检测结果,但本文未报道罕见地贫基因突变位点,这是本文的不足之处。因此,进一步的研究将更加关注这一问题,以更加完善的方式获取地贫基因突变位点检测结果,以便为重庆地区地贫患者的治疗、遗传咨询及制定本地区地贫预防策略提供更为可靠的依据。

### 参 考 文 献

- [1] 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.
- Xu XM. Guidelines for Thalassemia prevention and control programme

- [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2011.
- [2] Piel FB, Weatherall DJ. The  $\alpha$ -thalassemias[J]. N Engl J Med, 2014, 371(20):1908–1916.
- [3] 于洁, 宪莹, 姚秀云, 等. 重庆市学龄前儿童 $\alpha$ 地中海贫血的分子流行病学研究[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(5):419–423.
- Yu J, Xian Y, Yao XY, et al. Prevalence and molecular analysis of  $\alpha$ -thalassemia in preschool children in Chongqing city[J]. Chin J Hematol, 2014, 35(5):419–423.
- [4] 姚秀云, 张渝美, 秦蓁子, 等. 重庆市汉族儿童 $\beta$ -地中海贫血的分子流行病学研究[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(7):518–522.
- Yao XY, Zhang YM, Qin ZZ, et al. Prevalence and molecular analysis of  $\beta$ -thalassemia in children of Han ethnicity in Chongqing city[J]. Chin J Pediatr, 2013, 51(7):518–522.
- [5] 重型 $\beta$ 地中海贫血的诊断和治疗指南(2017年版)[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(10):724–729.
- Guidelines for diagnosis and treatment of  $\beta$ -thalassemia major (2017)[J]. Chin J Pediatr, 2018, 56(10):724–729.
- [6] 廖燕霞, 黄砾丹. 新生儿地中海贫血筛查与早期干预效果分析[J]. 黑龙江医学, 2016, 40(4):380–381.
- Liao YX, Huang SD. Analysis of neonatal thalassemia screening and early intervention effect[J]. Heilongjiang Med J, 2016, 40(4):380–381.
- [7] 王燕燕, 李晓辉, 徐西华. 地中海贫血诊治进展与我国现状[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(6):473–476.
- Wang YY, Li XH, Xu XH. Progress in diagnosis and treatment of thalassemia and current situation in China[J]. Chin J Pract Pediatr, 2013, 28(6):473–476.
- [8] Li CK. New trend in the epidemiology of thalassaemia[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 39:16–26.
- [9] Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators[J]. Bull World Health Organ, 2008, 86(6):480–487.
- [10] Giardine B, Borg J, Viennas E, et al. Updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations[J]. Nucleic Acids Res, 2014, 42(D1):D1063–D1069.
- [11] 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.
- Yang Y, Zhang J. Research progress on thalassemia in southern China—a review[J]. J Exp Hematol, 2017, 25(1):276–280.
- [12] Lai KT, Huang GF, Su L, et al. The prevalence of thalassemia in mainland China: evidence from epidemiological surveys[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):920.
- [13] 王兴斌, 黄轶, 熊娟, 等. 重庆地区 1 406 例儿童地中海贫血基因突变类型分析[C]//中华医学会第十五次全国儿科学术大会论文汇编(上册). 成都, 2010:296–297.
- Wang XB, Huang Y, Xiong J, et al. Analysis of 1 406 cases of thalassemia gene mutation types in children in Chongqing[C]//Compilation of papers from the 15th National Pediatric Academic Congress of the Chinese Medical Association (previous volume). Chengdu, 2010:296–297.
- [14] 李东明, 何升. 30 417 例儿童地中海贫血基因类型分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(8):841–847.
- Li DM, He S. Genotypes of thalassemia in children: an analysis of 30 417 cases[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2021, 23(8):841–847.
- [15] 林业辉, 范联, 张章, 等. 471 例儿童 $\alpha$ 地中海贫血缺失型基因谱分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(4):264–266.
- Lin YH, Fan L, Zhang Z, et al. Spectrum of gene deletion in 471 children with  $\alpha$ -thalassemia[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(4):264–266.
- [16] 蔡文倩, 胡晓江, 熊乾, 等. 中国武汉地区新生儿 $\alpha$ -地中海贫血基因型分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(1):219–222.
- Cai WQ, Hu XJ, Xiong Q, et al. Prevalence and genotype analysis of newborn  $\alpha$ -thalassemia in Wuhan area of China[J]. J Exp Hematol, 2018, 26(1):219–222.
- [17] 杨嬢, 朱丽丹, 张颖, 等. 重庆地区 108 140 例疑似贫血患者地中海贫血筛查及检出基因型分析[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(17):1750–1756.
- Yang Y, Zhu LD, Zhang Y, et al. Screening results and analysis on genotype of thalassemia in 108 140 anemia patients in Chongqing[J]. J Third Mil Med Univ, 2020, 42(17):1750–1756.
- [18] 李婉玲, 唐盈, 曾华松, 等. 广州地区 6 172 例 $\beta$ -地中海贫血疑似儿童基因分析[J]. 广东医学, 2018, 39(14):2190–2192.
- Li WL, Tang Y, Zeng HS, et al. Genetic analysis of 6 172 suspected children with  $\beta$ -thalassemia in Guangzhou[J]. Guangdong Med J, 2018, 39(14):2190–2192.
- [19] 杜伟, 欧阳小峰, 甘承文, 等. 重庆地区 8 024 例地中海贫血筛查结果及地贫基因型分析[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 39(5):694–697.
- Du W, Ouyang XF, Gan CW, et al. Screening results and genetic diagnosis of thalassemia in 8 024 cases in Chongqing region[J]. J Chongqing Med Univ, 2014, 39(5):694–697.
- [20] 李思闻, 李秋红, 易四维, 等. 重庆地区育龄人群地中海贫血不同基因型血液学特征的分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(1):211–216.
- Li SY, Li QH, Yi SW, et al. Hematological characteristics of different genotypes of thalassemia among reproductive population in Chongqing [J]. J Exp Hematol, 2022, 30(1):211–216.
- [21] 容永忠, 赖兆新, 李斌, 等. 广州海珠区地中海贫血基因诊断结果分析与研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(1):23–24.
- Rong YZ, Lai ZX, Li B, et al. Analysis of thalassemia screening and gene diagnosis in the populations at reproductive age[J]. Chin J Birth Health Hered, 2012, 20(1):23–24.
- [22] He S, Qin Q, Yi S, et al. Prevalence and genetic analysis of  $\alpha$ - and  $\beta$ -thalassemia in Baise region, a multi-ethnic region in Southern China[J]. Gene, 2017, 619:71–75.
- [23] 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(5):378–382.
- Li LY, Li Q, Song LL, et al. The study of phenotypes and genotypes of 69 cases of  $\alpha\beta$  compound thalassemia[J]. J Pract Obstet Gynecol, 2011, 27(5):378–382.
- [24] Serjeant GR, Serjeant BE, Mason KP, et al.  $\beta$ -thalassemia mutations in Jamaica: geographic variation in small communities[J]. Hemoglobin, 2018, 42(5/6):294–296.
- [25] Li ZW, Chen DL, Shu Y, et al. A reliable and high throughput HPLC-HRMS method for the rapid screening of  $\beta$ -thalassemia and hemoglobinopathy in dried blood spots[J]. Clin Chem Lab Med, 2023, 61(6):1075–1083.

(责任编辑:周一青)