

血液疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000582

101例重型 β -地中海贫血基因谱及其临床表现刘海燕¹, 宪莹¹, 苏庸春¹, 肖剑文¹, 温贤浩¹, 管贤敏¹, 邹琳², 游亚萍³, 张渝美³, 于洁¹

(重庆医科大学附属儿童医院 1. 血液肿瘤科; 2. 临床检验中心; 3. 临床分子中心; 重庆医科大学儿科研究所,

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,

重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地, 重庆 400014)

【摘要】目的:研究重型 β -地中海贫血(β -Thalassemia major, β -TM)基因突变类型分布情况,探讨基因突变类型与临床特征的相关性。**方法:**回顾性分析 2010 年至 2012 年重庆医科大学附属儿童医院住院治疗的 101 例重型 β -TM 患儿临床资料,采用方差分析或秩和检验比较不同基因型的临床特征差异。**结果:**本研究中患儿主要症状及体征包括贫血(101 例,100%)、黄疸(81 例,80.2%)、肝脾肿大(70 例,69.3%;89 例,88.1%)。外周血大多呈小细胞低色素贫血表现,血红蛋白电泳及基因检查发现其中 10 例患儿为 β -TM 复合 HbE 病,所有初诊 HbF 均明显增高,平均 64.39%;101 例 β -TM 患儿中 1 例合并缺铁性贫血;基因检测共发现 10 种 β 基因突变类型,前 5 位突变位点为 CD₄₁₋₄₂(64/202,31.68%)、CD₁₇(57/202,28.22%)、IVS-2-654(51/202,25.25%)、TATAbox-28(8/202,3.96%)和 TATAbox-29(4/202,1.98%)。发病例数较多的基因突变类型有 CD₁₇/CD₁₇(13/101,12.9%)、CD₄₁₋₄₂/CD₄₁₋₄₂(13/101,12.9%)、CD₁₇/IVS-2-654(11/101,10.9%)、CD₁₇/CD₄₁₋₄₂(14/101,13.9%)、CD₄₁₋₄₂/IVS-2-654(17/101,16.8%),组间的发病年龄、红细胞计数(erythrocyte count, RBC)、血红蛋白水平(hemoglobin, Hb)、胆红素水平、肝脾肿大程度及输血间隔时间无明显差异,CD₁₇/CD₁₇组的平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)低下程度较 CD₁₇/CD₄₁₋₄₂明显($P=0.007$)。101 例 β -TM 患儿中失访率达 44.6%,输血治疗率 75%,祛铁治疗率 26.8%。**结论:** β -TM 患儿的主要临床表现为贫血、黄疸、肝脾肿大; β -TM 复合 HbE 病可表现为重型; β -TM 可合并缺铁性贫血;本研究中 β -TM 基因突变以 CD₄₁₋₄₂、IVS-2-654、CD₁₇、TATAbox-28 和 TATAbox-29 为主; β^0/β^+ 与 β^0/β^0 表型比较临床表现及实验室检查发现仅 β^0/β^0 组的 MCV 较 β^0/β^+ 低;本研究中患者失访率高,治疗率偏低,故其管理十分重要。

【关键词】重型 β -地中海贫血;珠蛋白基因;临床表现**【中图分类号】**R725.5**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-12-02Analysis of genotypes and clinical manifestations of 101 patients with β -thalassemia majorLiu Haiyan¹, Xian Ying¹, Su Yongchun¹, Xiao Jianwen¹, Wen Xianhao¹,
Guan Xianmin¹, Zou Lin², You Yaping³, Zhang Yumei³, Yu Jie¹

(1. Department of Hematology and Oncology; 2. Center for Clinical Laboratory; 3. Center for Molecular Medicine; Pediatric Research Institute, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Key Laboratory of Pediatrics in Chongqing, Chongqing International Science and Technology Cooperation Center for Child Development and Disorders)

【Abstract】Objective: To study the distribution status, clinical manifestation of different gene types with β -thalassemia major. **Methods:** The clinical data of 101 β -thalassemia major patients admitted to Children's Hospital of Chongqing Medical University from January 2010 to December 2012 were retrospectively reviewed. The clinical manifestations, treatment and prognosis were identified in different gene types through analysis. **Results:** The main clinical symptoms and physical signs include anemia (101, 100%), jaundice (81, 80.2%), hepatomegaly (70, 69.3%) and splenomegaly (89, 88.1%). The peripheral hematogram of the patients exhibited as microcytic-hypochromic anemia. Ten in 101 cases discovered abnormal slow stripes in hemoglobin electrophoresis, and they proved out to be β thalassemia composed HbE by gene examination. Eighty-two patients detected HbF and all case's HbF rose up before blood transfusion.

作者介绍: 刘海燕, Email: liuhaiyancdc@aliyun.com,

研究方向: 儿童血液疾病研究。

通信作者: 于洁, Email: 1808106657@qq.com。**基金项目:** 重庆市卫生局医学科学技术研究重点资助项目(编号: 2010-1-42)。**优先出版:** <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150403.0905.003.html>
(2015-04-03)Only one patient had iron-deficiency anemia. There were 10 gene types from 101 cases, the main genetic mutations were CD₄₁₋₄₂(64/202, 31.68%), CD₁₇(57/202, 28.22%), IVS-2-654(51/202, 25.25%), TATAbox-28(8/202, 3.96%) and TATAbox-29(4/202, 1.98%). The main genotypes were CD₁₇/CD₁₇(13/101, 12.9%), CD₄₁₋₄₂/CD₄₁₋₄₂(13/101, 12.9%), CD₁₇/IVS-2-654(11/101, 10.9%), CD₁₇/CD₄₁₋₄₂(14/101, 13.9%), CD₄₁₋₄₂/IVS-2-654(17/101, 16.8%),

and there was no difference in the age of onset, erythrocyte count, hemoglobin, swelling of livers and spleens, blood transfusion interval between groups. The mean corpuscular volume (MCV) of genotype CD₁₇/IVS-2-654 was bigger than that of CD₁₇/CD₁₇ ($P=0.007$). Loss of visit rate of the 101 cases was 44.6%, the rate of blood transfusion treatment was 75%, otherwise the rate of iron chelation was 26.8%. **Conclusions:** The main clinical manifestations of β -thalassemia major are anemia, jaundice, hepatomegaly and splenomegaly. β -thalassemia composed HbE may display as thalassemia major. β -Thalassemia major may complicate with iron-deficiency anemia. The main genetic mutations are CD₄₁₋₄₂, CD₁₇, IVS-2-654, TATAbox-28 and TATAbox-29. The MCV was bigger in β^0/β^+ genotypes than β^0/β^0 genotypes. Loss of follow up is high and treatment rate is low in this study, so management is very important for these patients.

【Key words】 β -thalassemia major; genotype; clinical manifestation

地中海贫血是一类珠蛋白合成障碍致异常血红蛋白的遗传性溶血性贫血疾病。根据珠蛋白基因突变部位和类型不同,珠蛋白合成受抑程度各异。重型 β -地中海贫血 (β -Thalassemia major, β -TM) 是一类致死性疾病,为 β^0 或 β^+ 的纯合子或双重杂合子状态, β 链生成完全或几乎完全受到抑制,呈慢性进行性溶血性贫血。 β -TM 患儿起病早,病情重,如不治疗多于 10 岁前死亡。据统计世界人口的 1.5% 携带地贫基因,每年至少有 20 万纯合子或双重杂合子基因型的 β -地贫患儿出生^[1]。该病呈全球性分布,多见于地中海地区,随着遗传咨询和产前诊断的广泛普及,其发病率明显下降,由于我国产前诊断及遗传咨询的落后,我国仍是该病高发国家。1986 年我国地中海贫血流行病学研究显示 β -TM 发病率为 0.67%^[2],而南方地区发病率更高,其中以两广、海南、云贵川等省市为主,广东省城镇人口 β -TM 携带率为 3.97%^[3],广西则高达 6.43%^[4],而本课题组前期研究显示重庆市 β -TM 基因携带率为 1.48%。近三年,重庆医科大学附属儿童医院新诊 β -TM 患儿 101 例,本文就其临床特点和基因型进行分析总结,以更广泛指导临床,加强对 β -TM 的认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象

按中华医学会儿科学分会血液血组关于 β -TM 的诊断标准^[5-6],收集 2010 年 1 月 1 日至 2012 年 12 月 31 日于重庆医科大学附属儿童医院住院诊治的 101 例 β -TM 患儿临床资料。

1.2 诊断标准

临床表现:患儿出生时无症状,3~12 月开始发病,呈慢性进行性溶血性贫血,以面色苍白、肝脾肿大为主要表现,常伴有轻度黄疸,可伴头颅变大、额部突出、颧骨高、眼距增宽、鼻梁塌陷等特殊面容。

血液学检查:①外周血象:不同程度的小细胞低色素贫血, Hb 多 <60 g/L, 外周血红细胞形态不一,大小不等,中央淡染区扩大,Reti 升高或正常;②骨髓细胞学检查:溶血性贫血,

红系增生明显活跃,以中、晚幼红细胞为主;③红细胞渗透脆性明显下降;④外周血血红蛋白电泳(输血治疗前):HbF 明显升高,一般达 30%~90%。区域及家系调查有助于诊断,我国南方地区是高发区,有家族史者发病率更高。

基因诊断:基因检查是地中海贫血诊断的金标准, β -TM 的基因型为 β^0 或 β^+ 的纯合子或双重杂合子状态。

1.3 实验方法

1.3.1 血液学表型分析 采用日本 SYSMEX XE800i 全自动血细胞分析仪对样本血红蛋白水平(hemoglobin, Hb)、红细胞计数(erythrocyte count, RBC)、平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(mean corpuscular hemoglobin, MCH)、红细胞平均血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)等红参数进行检测。采用碱变性试验检测 HbF, 醋酸纤维素薄膜电泳法检测 HbA₂。

1.3.2 β 珠蛋白基因型分析 提取外周静脉血白细胞中基因组 DNA (血液基因组 DNA 提取试剂盒, 天根生化科技有限公司); PCR 反向点杂交 (PCR-reverse dot blot, PCR-RDB) 技术检测 β -基因常见的 17 个位点 (41-42、43、IVS-2-654、-28、-32、-30、-29、71-72、17、14-15、 β E、31、27/28、IV S-1-1、IVS-1-5、CAP、Int) 的已知点突变 (基因诊断试剂盒, 深圳亚能生物技术有限公司)。

1.4 统计学方法

采用回顾性分析方法研究 101 例 β -TM 患者的临床、实验室特征、诊疗过程及预后情况。根据基因突变类型分组比较其临床特点、实验室检查及诊治过程的相关性。所有数据应用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析。计量资料描述以“中位数”或“均值”表示,计数资料以百分比(%)表示,若方差齐性,选择单因素方差分析;方差不齐,则采取秩和检验。组间两两比较,在方差具有齐次性时采用单因素 Bonferroni 校正;方差不齐时组间资料比较无差异,未进行两两比较。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

101 例 β -TM 患儿中男性 62 例,女性 39 例,男女比例 1.59:1;患儿起病年龄最小 2 月 8 天,最大 6 岁 4 月,中位年龄 8 月。

2.2 重要症状及体征

101 例患儿中贫血 101 例(100%),黄疸 81 例(80.2%),肝脏肿大 70 例(69.3%),脾脏肿大 89 例(88.1%),特殊面容 25 例(24.8%)。

2.3 实验室检查

2.3.1 血常规 共有可分析的 82 例 β -TM 患儿初诊血常规,其中中度贫血 34.2%(28 例),重度贫血 58.5%(58 例),极重度贫血 7.3%(6 例);其中 67.1%(55 例)患儿的 MCV 低于 80 fL,MCV 均值为 (76.81 ± 6.87) fL;平均 MCH (23.06 ± 2.32) pg,平均 MCHC (299.85 ± 22.77) g/L。

2.3.2 血红蛋白电泳 82 例患者行血红蛋白电泳检查,其中 10 例发现异常慢速带,经基因检查证实为 β E 位点突变。

2.3.3 HbF 定量检查 82 例患者输血前 HbF 定量检查都明显升高,平均为 $(64.39 \pm 20.57)\%$,HbA₂ 平均 $(4.55 \pm 8.84)\%$ 。

2.3.4 血清铁(serum iron,SI)生化检查 82 例患儿初诊时行铁生化检查,SI 平均 (38.10 ± 15.77) μ mol/L,总铁蛋白结合力(total iron binding capacity,TIBC)平均 (60.62 ± 13.37) μ mol/L,转铁蛋白饱和度(transferritin saturation,TS)平均 $(60.15 \pm 20.10)\%$,其中仅 1 例患儿 TS<15%,达到缺铁性贫血诊断标准。

2.3.5 地中海贫血基因检查 101 例 β -TM 行基因检测,共呈现 10 种 β 基因突变类型,由这 10 种基因型构成 21 种基因组合,包括 3 种 β^0/β^0 纯合子(27 例,26.7%)、4 种 β^0/β^+ 双重杂合子(17 例,16.8%)、7 种 β^0/β^+ 双重杂合子(36 例,35.6%)及 3 种 β^0/β E(5 例,5.0%)、1 种 β^+/ β^+ 纯合子(7 例,6.9%)、2 种 β^+/ β^+ 双重杂合子(4 例,4.0%)、1 种 β^+/ β E(5 例,5.0%)。见表 1。

表 1 101 例 β -TM 患儿基因型Tab.1 Genotypes of 101 patients with β -TM

类别	基因型	构成比(例数)
β^0/β^0 纯合子	CD ₁₇ /CD ₁₇	12.9%(13)
	CD ₂₇₋₂₈ /CD ₂₇₋₂₈	1.0%(1)
	CD ₄₁₋₄₂ /CD ₄₁₋₄₂	12.9%(13)
β^0/β^+ 双重杂合子	CD ₁₇ /CD ₄₁₋₄₂	13.9%(14)
	CD ₁₄₋₁₅ /CD ₄₁₋₄₂	1.0%(1)
	CD ₁₇ /CD ₇₁₋₇₂	1.0%(1)
	CD ₂₇₋₂₈ /CD ₄₁₋₄₂	1.0%(1)
	CD ₁₇ /CD ₂₈	1.0%(1)
β^0/β E 双重杂合子	CD ₁₇ /CD ₂₉	1.0%(1)
	CD ₂₈ /CD ₄₁₋₄₂	3.0%(3)
	CD ₂₈ /CD ₄₃	2.0%(2)
	CD ₂₉ /CD ₄₁₋₄₂	1.0%(1)
	CD ₁₇ /IVS-2-654	10.9%(11)
	CD ₄₁₋₄₂ /IVS-2-654	16.8%(17)
	CD ₁₇ /E	3.0%(3)
β^+/ β^+ 纯合子	CD ₄₁₋₄₂ /E	1.0%(1)
	CD ₇₁₋₇₂ /E	1.0%(1)
	IVS-2-654/IVS-2-654	6.9%(7)
β^+/ β^+ 双重杂合子	CD ₂₉ /IVS-2-654	2.0%(2)
	CD ₂₈ /IVS-2-654	2.0%(2)
β^+/ β E 双重杂合子	IVS-2-654/E	5.0%(5)
总计	21	101

101 例 β -TM 患儿中有 202 突变等位基因,前 5 位突变位点依次为 CD₄₁₋₄₂、IVS-2-654、CD₁₇、TATAbox-28 和 TATAbox-29,这 5 种突变类型占 91.1%,其中 CD₄₁₋₄₂ 位点突变占 31.68%,CD₁₇ 位点突变占 28.22%,IVS-2-654 位点突变占 25.25%。 β^0 表型占 63.85%, β^+ 表型占 31.29%, β E 占 4.95%。不同基因突变位点具体构成比见表 2。

表 2 101 例 β -TM 患儿基因突变位点构成比Tab.2 The constituent ratio of gene mutation site of 101 patients with β -TM

表型	基因突变位点	等位基因数	构成比(%)
β^0	CD ₄₁₋₄₂	64	31.68
	CD ₁₇	57	28.22
	CD ₂₇₋₂₈	3	1.49
	CD ₇₁₋₇₂	2	0.98
	CD ₁₄₋₁₅	1	0.50
β^+	CD ₄₃	2	0.98
	IVS-2-654	51	25.25
	CD ₂₈	8	3.96
β E	CD ₂₉	4	1.98
	β E	10	4.95
总计		202	100

注: β -TM 均为 β 地贫等位基因双重突变,101 例患儿共有 202 个突变等位基因。

2.4 不同基因突变类型的临床特征比较

由表 1 可知 101 例患儿中突变类型较多的是 CD₁₇/CD₁₇ (13 例)、CD₄₁₋₄₂/CD₄₁₋₄₂ (13 例)、CD₁₇/IVS-2-654 (11 例)、CD₁₇/CD₄₁₋₄₂ (14 例)、CD₄₁₋₄₂/IVS-2-654 (17 例)。将突变频率前 5 位的不同基因类型临床特征进行比较发现:其组间发病年龄、RBC 值、Hb、胆红素水平、肝脏肿大程度及输血间隔时间均无统计学差异($P>0.05$)。CD₁₇/IVS-2-654 组的 MCV 较 CD₁₇/CD₁₇ 组大,差异有统计学意义($P=0.007$)。CD₁₇/IVS-2-654 组的 MCV 较 CD₁₇/CD₁₇ 组大,差异有统计学意义($P=0.001$),而与 CD₄₁₋₄₂/IVS-2-654 比较无明显差异($P=0.105$)。CD₁₇/CD₁₇ 的脾脏肿大程度较 CD₁₇/IVS-2-654 明显($P=0.003$)。见表 3。

2.5 治疗及预后

101 例患者确诊后失访 45 例,失访率 44.6%;死亡 7 例(12.5%),存活 49 例。存活病人中 4 例行造血干细胞移植,3 例成功,1 例失败;42 例(75%)患儿接受规律输血治疗;15 例(26.8%)在输血治疗后接受祛铁治疗,其中 4 例使用去铁胺(deferoxamine,DFO),6 例口服去铁酮(deferiprone,DFP),3 例口服去铁斯若(deferasirox,DFX),2 例使用 DFO+DFP 联合祛铁。1 例治疗后血清铁蛋白(serum ferritin,SF)水平不降反升,2 例未规律监测 SF 水平,另 12 例患儿治疗后 SF 呈下降趋势,6 月后 SF 平均下降水平为 (664.2 ± 1036.6) μ g/L,12 月后 SF 平均下降水平为 (891.4 ± 1309.2) μ g/L。

表 3 101 例 β -TM 基因突变类型与相关临床资料分析 ($\bar{x} \pm s$)Tab.3 Comparison of clinical manifestation among patients with different genotypes ($\bar{x} \pm s$)

临床资料	CD ₁₇ /CD ₁₇	CD ₄₁₋₄₂ /CD ₄₁₋₄₂	CD ₁₇ /CD ₄₁₋₄₂	CD ₁₇ /IVS-2-654	CD ₄₁₋₄₂ /IVS-2-654	F 值	P 值
例数(n)	13	13	14	11	17		
发病年龄(月)	11.85 ± 10.10	14.00 ± 13.80	9.86 ± 7.54	9.27 ± 7.27	8.06 ± 4.24	1.299 ^a	0.861
输血间期(d)	35.00 ± 12.25	35.00 ± 11.65	34.38 ± 12.37	—	28.33 ± 4.08	0.553	0.651
肝大(cm)	3.62 ± 1.77	3.00 ± 1.67	2.57 ± 1.34	2.23 ± 0.85	2.79 ± 1.79	1.373	0.253
脾大(cm)	5.81 ± 5.12	2.81 ± 2.35	2.86 ± 2.32	1.64 ± 1.34	2.97 ± 2.60	9.320 ^a	0.054
RBC($\times 10^{12}$ 个/L)	2.29 ± 0.52	2.45 ± 0.73	2.21 ± 0.41	2.22 ± 0.74	2.25 ± 0.58	0.336	0.853
Hb(g/L)	54.00 ± 13.61	60.92 ± 18.80	51.64 ± 9.29	55.45 ± 18.77	56.59 ± 16.11	0.657	0.624
MCV(fl)	73.03 ± 5.32	80.06 ± 7.27	77.79 ± 3.84	83.49 ± 6.47	79.96 ± 4.80	3.581	0.011
MCH(pg)	22.94 ± 2.69	24.35 ± 1.57	23.44 ± 1.56	24.86 ± 1.78	25.05 ± 2.36	7.210 ^a	0.125
MCHC(g/L)	306.45 ± 33.33	279.55 ± 86.58	301.21 ± 16.84	302.09 ± 20.26	313.65 ± 29.27	2.507 ^a	0.643
HbF(%)	63.10 ± 19.66	51.62 ± 26.74	73.32 ± 15.20	67.35 ± 25.03	68.44 ± 22.37	1.849	0.131
HbA2(%)	3.38 ± 5.65	1.26 ± 0.69	1.35 ± 0.36	3.24 ± 6.00	2.47 ± 4.97	0.686	0.604
TB(umol/L)	41.39 ± 38.03	34.44 ± 16.17	32.71 ± 8.62	27.22 ± 15.49	34.47 ± 14.96	3.095 ^a	0.542

注:a 为秩和检验的卡方值

3 讨论

β -TM 是一类常染色体隐性遗传疾病^[7],主要分布于地中海地区及中东,印度等地,我国南方亦是其高发区^[2]。本研究 β -TM 的主要表现有贫血、黄疸、肝脾肿大、地贫面容等,不能坚持规律输血的患儿地贫面容日渐明显。 β -TM 是小细胞低色素贫血的典型代表,本研究所有患儿均有中重度或极重度贫血表现,血常规提示 RBC 及 Hb 均明显下降。绝大多数患儿的 MCV、MCH、MCHC 低于正常,呈小细胞低色素贫血表现,但仍有少数患儿 MCV 低下不明显,可能与 β -TM 患儿贫血较重,导致红细胞生成素(erythropoietin, EPO)反馈性的升高,促使骨髓中未成熟红细胞进入外周血所致,同时也可能与存在溶血以及检测仪器差异、个体差异有关,需进一步大样本研究证实。所有初诊时行 HbF 定量检查的患儿 HbF 均明显升高,符合其诊断标准。本研究 10 例患儿血红蛋白电泳发现异常慢速带,由基因证实为 HbE 位点突变,这类患儿需依赖输血治疗,说明 β -地贫复合 HbE 病亦可表现为重型。由于该病为慢性进行性溶血性疾病,大多数患儿合并铁过载,但仍有部分患儿出现 SI 低于正常,结合 TIBC、TS 结果,1 例达到缺铁性贫血标准,说明 β -TM 也可合并缺铁性贫血。

β -地贫可根据 β -珠蛋白合成情况分为 2 类:

β -珠蛋白合成完全受抑制者称为 β^0 -地贫和 β -珠蛋白合成减少或合成不稳定 β -珠蛋白者称为 β^+ 地贫。CD₁₇、CD₄₃ 因密码子中单个碱基替代造成无意义密码子突变;CD₄₁₋₄₂、CD₂₇₋₂₈、CD₁₄₋₁₅、CD₇₁₋₇₂ 因珠蛋白基因中发生 1~2 个碱基的缺失或插入,致使后面得碱基序列依次移位,改变了正常阅读框架,造成 β -珠蛋白肽链合成提前终止;以上突变类型均导致 β -珠蛋白肽链不能合成,引起 β^0 表型^[8];IVS-2-654 位点突变是影响 mRNA 前体的正常剪接,生成不稳定的 β -珠蛋白,而位于 TATAbox 的-28、-29 单个碱基替代突变使基因转录水平降低,mRNA 生成减少,导致 β 肽链合成不足,但尚能合成一定量正常的 mRNA,对珠蛋白合成的影响相对小,导致 β^+ 表型地贫^[9]。HbE 是由于 β -珠蛋白基因 26 位点的谷氨酸被赖氨酸取代,影响了 mRNA 前体剪接加工的效率,降低了 β -珠蛋白基因的表达^[10],当 HbE 与 β -地贫组合形成双重杂合体时,称为 β -地贫复合 HbE 病。 β -TM 的基因型可为 β^0/β^0 纯合子、 β^0/β^+ 双重杂合子、 β^0/β^+ 双重杂合子和部分 β^+/ β^+ 双重杂合子状态。 β -地贫复合 HbE 临床表现差异较大,可表现为中间型或重型,本研究纳入的患者贫血重,依赖输血和祛铁治疗,均为重型。本文 101 例 β -TM 患儿的基因型符合上述 β -TM 基因型别,均为 β^0/β^0 纯合子、 β^0/β^+ 双重杂合子、 β^0/β^+ 双重杂合子、 β^+/ β^+ 纯合子、 β^+/ β^+ 双重杂合子及 β^0/β^E 、 β^+/ β^E 。

β 地中海贫血的临床表现具有异质性, β -TM 的

分子基础主要是点突变。 β -珠蛋白基因位于 11 号常染色体上,当其中某个碱基发生替代、缺失或嵌入时,转录受阻,不能生成正常的 β 珠蛋白链 mRNA,从而导致 β -珠蛋白合成障碍^[1]。研究证实目前世界范围内已发现 200 余种 β 地贫突变,其中中国人占 34 种^[12],且中国人常见的突变类型有 CD_{41-42} 、 $IVS-2-654$ 、 CD_{17} 、 $TATAbbox-28$ 和 $TATAbbox-29$ ^[13],且这些突变类型占中国人 β 地贫基因突变总数的 80% 以上^[14-16]。本文 101 例患儿中检出 10 种 β 基因突变类型,由这 10 种基因型构成 22 种基因组合,按基因位点突变发生频率由高至低分别是 CD_{41-42} 、 CD_{17} 、 $IVS-2-654$ 、 $TATAbbox-28$ 和 $TATAbbox-29$,这 5 种突变类型占 91.1%,其中 CD_{41-42} 位点突变占 31.68%, CD_{17} 位点突变占 28.22%, $IVS-2-654$ 位点突变占 25.25%,其突变类型发生频率与文献报道南方地区发病率接近^[17-20],与本课题组前期重庆地区 β -地贫流行病学调查相符。

CD_{17}/CD_{17} 、 CD_{41-42}/CD_{41-42} 、 $CD_{17}/IVS-2-654$ 、 CD_{17}/CD_{41-42} 、 $CD_{41-42}/IVS-2-654$ 这 5 类不同基因突变类型是 β^0/β^0 纯合子、 β^0/β^0 双重杂合子及 β^0/β^+ 双重杂合子的代表,分析发现其发病年龄、RBC 值、Hb、胆红素水平、肝脾肿大程度及输血间隔时间无明显差异。但 $CD_{17}/IVS-2-654$ 的 MCV 较 CD_{17}/CD_{17} 大,这符合 β^0 表型较 β^+ 表型的临床表现及实验室特征相对较重的结论,与其基因型基本相符,但本研究所纳入病例数有限,需进一步研究证实。

本研究中患儿的失访率高,仅部分患儿坚持输血治疗,祛铁治疗的患儿更少,故该病的规范管理十分重要。由于我国遗传咨询、婚前及产前诊断相对落后,人们对于地中海贫血认识不足,目前仍不断有 β -TM 患儿出生,这些患儿大多依赖输血和规律祛铁治疗,生活质量明显低于正常儿童,因此预防工作显得十分重要。 β -TM 是一类常染色体隐性遗传病,积极开展社会宣教、人群筛查,做好遗传咨询、婚前及产前诊断等工作,对于减少甚至避免 β -TM 患儿的出生有重要意义。

参 考 文 献

[1] Vichinsky EP.Changing patterns of thalassemia worldwid[J].Annals

of the New York Academy of Sciences,2005(1054):18-24.

[2] 胡延宁.我国主要遗传病的发病率[J].遗传,1986,8(3):8-10.

[3] 余 相,林玉甜,陈江涛.广东惠州市城镇人群 α 、 β 地中海贫血流行病学调查及突变类型分析[J].当代医学,2013,19(17):160-161.

[4] Xiong F,Sun M,Zhang X,et al.Molecular epidemiological survey of haemoglobinopathies in the Guangxi Zhuang Autonomous Region of southern China[J].Clinical Genetics,2010(78):139-148.

[5] 中华医学会儿科学分会血液学组《中华儿科杂志》编辑委员会.重型 β 地中海贫血的诊断和治疗指南[J].中华儿科杂志,2010,48(3):186-189.

[6] 方建培,许吕宏.规范儿童重型 β 地中海贫血的诊治[J].中华儿科杂志,2010,3(48):166-169.

[7] Weatherall DJ,Clegg JB.The thalassemia syndromes[M].Blackwell Seienees,London Oxford,2001:1-3.

[8] 钱新华,徐湘民,程少杰,等.用反向点杂交法对广东地区 35 例重型 β 地中海贫血患儿及双亲的基因突变研究[J].中华医学遗传杂志,1996,13(5):262-265.

[9] Lin L,lin KS,Lin KH,et al.The spectrum of beta-thalassemia mutations in Taiwan;identification of a novel frameshift mutation[J].The American Journal of Human Genetics,1991,48(4):809-812.

[10] 曾溢滔.人类血红蛋白[M].北京科学出版社,2002:163-164.

[11] 苏承武,梁 荣,梁 徐,等.应用聚合酶链反应技术检测广西儿童 β -地中海贫血基因突变类型[J].中华儿科杂志,1995,33(1):41-43.

[12] 陆国辉,徐湘民.临床遗传咨询[M].北京大学医学出版社,2007:240-244.

[13] 宋 玫,谢永武,李 旭.448 例 β -地中海贫血的基因型和临床分析[J].中国小儿血液,2004,9(6):256-259.

[14] 张 力,区小兵,余一平.广东地区 β 地中海贫血的基因分析与临床观察[J].临床血液学杂志,2008,21(1):5-8.

[15] 朱 凌,罗瑞贵,周天红,等.广西地区 β 地中海贫血基因突变类型分析[J].华南国防医学杂志,2009,23(2):41-43.

[16] 邓国生,罗宇迪,张 宁.玉林地区地中海贫血基因缺失和点突变分布的探讨[J].中华全科医学,2011,9(1):122-123.

[17] 谢健敏,梁玉全,吴素琴.广东顺德地区 β -地中海贫血流行病学调查[J].中国热带医学,2008,8(10):1687-1688.

[18] 吴维青,金 晴,谢建生.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):43-44.

[19] 李熙鸿,王晓阳,汪凤兰,等.四川地区重型 β 地中海贫血患儿及双亲基因突变的研究[J].四川大学学报,2004,35(3):387-390.

[20] 王兴斌,黄 轶,熊 娟,等.重庆地区 1406 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,2010:241-242.

(责任编辑:唐宗顺)