

## 个案报道

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003252

## 罕见异常 Hb Dagestan 家系的临床特征分析

葛艳芬<sup>1</sup>, 赵 越<sup>1</sup>, 苏活莹<sup>2</sup>

(1. 南方医科大学附属广东省人民医院/广东省医学科学院检验科, 广州 510080;

2. 东莞市第八人民医院/东莞市儿童医院病理科, 东莞 523321)

## Clinical characteristics of rare abnormal Hb Dagestan

Ge Yanfen<sup>1</sup>, Zhao Yue<sup>1</sup>, Su Huoying<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Guangdong Provincial People's Hospital / Guangdong Academy of Medical Sciences, Southern Medical University; 2. Department of Pathology, Dongguan Eighth People's Hospital / Dongguan Children's Hospital)

【中图分类号】R446.1

【文献标志码】B

【收稿日期】2022-08-27

异常血红蛋白病是由于常染色体显性遗传缺陷致珠蛋白肽链结构异常或合成障碍,使1种或1种以上结构异常的血红蛋白部分或完全替代正常血红蛋白而引起的一组疾病。我国异常血红蛋白的携带率为0.337%。有报道显示,深圳地区和粤北地区基因携带率分别为0.405%<sup>[1]</sup>和0.590%<sup>[2]</sup>。最新的人类血红蛋白变异体数据库(<http://globin.bx.psu.edu/hbvar/menu.html>)显示,全球已发现1420种血红蛋白变异,其中 $\alpha$ 2-珠蛋白变异体有463种, $\beta$ -珠蛋白变异体有950种,地中海贫血537种。血红蛋白变异体主要是 $\alpha$ 链和 $\beta$ 链变异体,还有一些是合并地中海贫血的变异体。多数异常血红蛋白不伴生理功能改变,仅有少数出现明显病态表现<sup>[3]</sup>。

本研究对1例血红蛋白电泳结果异常的先证者血样进行检测,发现中国人中未见报道的异常血红蛋白突变型 $\alpha$ 60(E9) Lys → Glu(异常 Hb Dagestan),现对该病例及其家系进行血液学分析和分子诊断,并探讨其临床特征。

## 1 临床资料

先证者,男性,53岁,祖籍江西,因反复活动后胸闷、气促伴乏力、纳差5年诊断为风湿性心脏病、风湿性二尖瓣狭窄闭锁不全等疾病入院。体查无贫血貌,无肝脾肿大。检测糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, Hb A1C)时发现有一异常峰,Hb A1C结果显示为0,随后进行血红蛋白(hemoglobin, Hb)电泳时发现一条快速异常Hb,电泳位置在Hb I区带所在处。家系成员包括妻子、儿子和女儿。一家四口全部受检样品均行血常规检测、变性珠蛋白(heinz bodies examination, Heinz)小体实验、Hb电泳检测、Hb A1C检测、 $\alpha$ 和 $\beta$ 地中海贫血基因检测及DNA测序。

作者介绍:葛艳芬,Email:geyanfen@gdph.org.cn,

研究方向:血液病检测。

基金项目:广东省医学科学技术研究资助项目(编号:A2016168)。

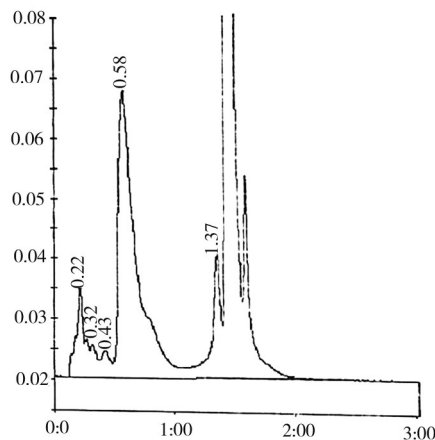
优先出版:<https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1046.R.20230710.0942.008.html>

(2023-07-10)

## 2 检查结果

血常规检测:家系成员的Hb值在128~161 g/L之间,平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)在97.0~98.2 fL之间,均为正细胞正色素,无贫血表型,见表1。

Hb A1C检测:先证者、儿子和女儿3例血标本均洗脱出一个异常区带,含量在21.3%~22.2%,Hb A1C结果显示为0,先证者血标本后用亲和层析法检测结果为5.9%。妻子血标本无洗脱出异常区带,Hb A1C值为5.8%,见图1。



Peak table-ID: 7504

Peak	R.time	Height	Area	Area %
A1a	0.22	15212	75029	3.3
A1b	0.32	5362	18231	0.8
F	0.43	4220	23176	1.0
LA1c/CHb-1	0.58	47412	488021	21.3
P3	1.37	20175	109642	4.8
A0	1.45	447799	1582149	68.9
Total Area: 2296248				

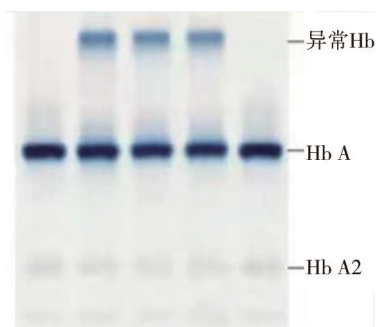
Concentration:	
%—	0.0

图1 先证者的Hb A1C检测结果

表 1 家系成员的常规血液学检查、血红蛋白电泳及基因诊断结果

家系	年龄/岁	红细胞计数/ $(\times 10^{12}/L)$	Hb/(g/L)	MCV/fL	平均红细胞血红蛋白含量/pg	RDW-CV	异常Hb/%	Hb(A+F)/%	HbA2/%	HPLC异常峰/%	$\alpha$ 基因型	$\beta$ 基因型	DNA测序
先证者	53	4.83	161	97.1	33.3	0.13	21.57	76.92	1.51	21.3	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$\beta^N/\beta^N$	$\alpha 60(E9) \text{ Lys} \rightarrow \text{Glu}$
妻子	53	3.98	130	97.0	32.7	0.12	0.00	96.88	3.11	0.0	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$\beta^N/\beta^N$	Normal
儿子	26	4.87	155	98.2	31.8	0.13	25.29	72.28	2.43	22.2	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$\beta^N/\beta^N$	$\alpha 60(E9) \text{ Lys} \rightarrow \text{Glu}$
女儿	27	3.97	128	97.2	32.2	0.12	24.76	72.94	2.30	21.7	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$\beta^N/\beta^N$	$\alpha 60(E9) \text{ Lys} \rightarrow \text{Glu}$

Hb电泳检测:先证者、儿子和女儿的血蛋白电泳均发现快速异常血红蛋白区带,含量为21.57%~25.29%,见表1。电泳位置在Hb I 所在处。妻子血红蛋白电泳未发现异常血红蛋白,见图2。

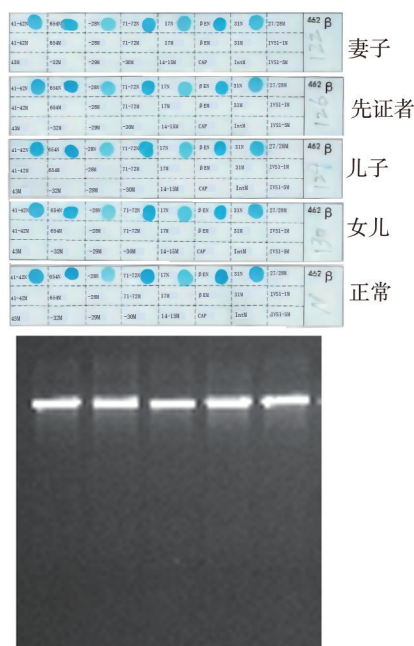


妻子 先证者 儿子 女儿 正常成人

图2 家系成员的Hb电泳图谱

Heinz小体检测:家系成员所有受检者Heinz小体结果均为阴性。

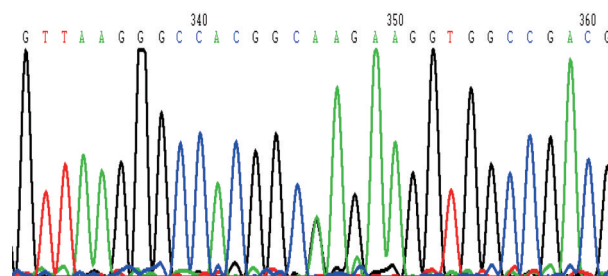
地贫基因检测:采用GAP-PCR法和RDB法检测 $\alpha$ 、 $\beta$ 地贫基因,家系成员结果均未检出,见图3。



妻子 先证者 儿子 女儿 正常

图3 家系成员的 $\alpha$ 、 $\beta$ 地贫基因图谱

DNA测序:3例 $\alpha$ 基因DNA测序为Hb A2:c.181A>G; $\alpha 60(E9) \text{ Lys} \rightarrow \text{Glu}$ ,均为异常Hb Dagestan杂合子;妻子未发现异常,见图4。

图4 Hb Dagestan测序峰图,突变位点Hb A2基因c.181A>G;  
 $\alpha 60(E9): \text{AAG} > \text{GAG}$ ,即赖氨酸(Lys)变为谷氨酸(Glu)

### 3 讨论

Hb Dagestan 于1981年首先在国外发现。它是一种非常罕见在 $\alpha 60(E9)$ 处发生取代的链状变异,Spivak VA等<sup>[4]</sup>在达吉斯坦(苏联)对异常血红蛋白的调查中首次报道了1例俄罗斯起源的男性病例,随后在1987年由Lacombe等在1例法国糖尿病患者身上发现。本研究首次证实了中国人存在此种异常血红蛋白,由此提示该异常血红蛋白不具有种族性,但仍有待通过进一步扩大家系来印证此变异的遗传种族性。

Hb Dagestan是由 $\alpha 2$ -珠蛋白基因上的错义突变(Hb A2:c.181A>G或Hb A1)引起的异常血红蛋白,已知 $\alpha 60(E9)$ 密码子处的突变还会导致另外4种异常血红蛋白Hb Zambia、Hb Sicilia和Hb Cairo,其携带者均无临床症状,未见这些变异的不稳定性。推测是因为此密码子编码的氨基酸处于 $\alpha$ -珠蛋白链N端的疏水性区域,并未改变珠蛋白的空间结构和功能<sup>[5-6]</sup>。此家系先证者及其子女通过DNA测序均为Hb A2:c.181A>G; $\alpha 60(E9): \text{AAG} > \text{GAG}$ ,Hb Dagestan杂合子,血常规参数正常。与国外报道的 $\beta$ -珠蛋白基因、国内报道的 $\alpha 2$ -珠蛋白基因、 $\alpha 1$ -珠蛋白基因异常变异体相类似<sup>[7-10]</sup>,同样无临床症状或血液学影响。

先证者最初是在用高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)法检测Hb A1C时发现有一异常峰,Hb A1C结果显示为0,与空腹血糖4.73 mmol/L不符合,后用亲和层析法检测出Hb A1C结果为5.9%。其子女也有同样一个异常峰,干扰了Hb A1C的检测。当异常血红蛋白存在时,不同检测方法因其分辨能力不同,异常血红蛋白不

能完全分离而影响 Hb A1 或 Hb A0 的峰值下面积,导致 Hb A1C 结果假性升高或降低<sup>[11]</sup>。据文献报道,一些异常血红蛋白会干扰 Hb A1C 的测定<sup>[12]</sup>,如 Hb H、Hb J、Hb Q、Hb G 等,导致测量值减低,甚至无法测出。血红蛋白病患者 Hb A1C 的准确性取决于方法。据报道,免疫测定和酶法不受异常 Hb 的影响。此变异体与国外报道的异常 Hb J-Bangkok 的表现型类似<sup>[13]</sup>。因此,在应用 Hb A1C 评估糖尿病患者血糖控制状况时,当发现异常 Hb A1C 值和(或)色谱图时,应要求进行进一步的血红蛋白电泳和基因检测,排除因血红蛋白变异体存在而导致 Hb A1C 临床应用风险。

在 pH8.6 的碱性条件下,先证者及其子女血红蛋白电泳均出现与 Hb H、Hb I 类似的异常 Hb,初步怀疑其为 Hb H 病,但此家系 Heinz 小体实验均为阴性,RBC、Hb、MCV、MCH 均在正常范围内,而 Hb H 病 Heinz 小体实验阳性率一般大于 50%,且为小细胞低色素性贫血,因此可以直接排除 Hb H 病。Hb H 病是中间型的  $\alpha$  地贫,是存活的  $\alpha$  地贫个体中最严重的一种  $\alpha$  地贫。Hb H 病作为一种具有高度异质性的遗传性疾病,其分子缺陷的背景十分复杂且还具有明显的种族和地域差异。Hb H 病临床表型轻重不一,有的病情相对较轻,有的相当严重。一般表现为中度贫血、黄疸、肝脾肿大等,严重时可能需要输血治疗<sup>[14]</sup>。

大多数类型的异常血红蛋白并无明显临床症状,在突变筛查中易被忽略,且不在常规的地中海贫血基因检测范围内(该家系先证者及其子女地贫基因均未检出),仅在进行血红蛋白电泳分析时才能发现。该家系 Hb Dagestan 突变体就是因血红蛋白电泳分析显示异常峰,之后进行珠蛋白基因测序才确定为异常血红蛋白类型。因此,血红蛋白电泳可被认为是较适合用于检测和发现异常血红蛋白的一个比较简单有效的手段,具有可观性,条带清晰,容易筛查,尤其适合基层医院广泛应用。

综上所述,异常 Hb Dagestan 的发现丰富了中国人异常血红蛋白突变谱,同时加强了医务人员对该类型血红蛋白的认识,为指导血红蛋白病的诊断和临床遗传咨询提供参考。

## 参 考 文 献

- [1] 李育敏,张水兰,阚丽娟,等. 深圳地区异常血红蛋白病的分子特征与表型分析[J]. 临床检验杂志,2018,36(11):873-875.
- [2] 钟永红,张 浔,江 帆,等. 粤北地区育龄期夫妇异常血红蛋白病和  $\beta$  地中海贫血的筛查情况[J]. 中国计划生育和妇产科,2020,12(10):64-66,71.
- [3] 胡听听,郭 浩,秦丹卿,等. 异常血红蛋白 Hb J-Bangkok 的分子诊断及血液学特征分析[J]. 临床检验杂志,2020,38(3):171-174.
- [4] Hu TT, Guo H, Qin DQ, et al. Molecular diagnosis and hematological characteristics of abnormal hemoglobin J-Bangkok[J]. Chin J Clin Lab Sci, 2020, 38(3): 171-174.
- [5] Spivak VA, Molchanova TP, Ermakov NV, et al. A new hemoglobin variant: Hb Dagestan  $\alpha 60$ (E9)Lys leads to Glu[J]. Hemoglobin, 1981, 5(2): 133-138.
- [6] Wajcman H, Kalmès G, Groff P, et al. Hb Melusine[ $\alpha 114$ (GH2)Pro $\rightarrow$ Ser]: a new neutral hemoglobin variant[J]. Hemoglobin, 1993, 17(5): 397-405.
- [7] Hardison RC, Chui DHK, Giardine B, et al. HbVar: a relational database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations at the globin gene server[J]. Hum Mutat, 2002, 19(3): 225-233.
- [8] Hoyer JD, Kaur P, Kozak EA, et al. Five variants of the beta-globin gene without clinical or hematological effects: Hb Maryland[ $\beta 47$ (CD6)Asp $\rightarrow$ His], Hb Kent[ $\beta 37$ (C3)Trp $\rightarrow$ Cys], Hb Visayan[ $\beta 136$ (H14)Gly $\rightarrow$ Cys], Hb Cutlerville[ $\beta 138$ (H16)Ala $\rightarrow$ Val] and Hb Hornchurch[ $\beta 43$ (CD2)Glu $\rightarrow$ Lys][J]. Hemoglobin, 2008, 32(5): 471-477.
- [9] 潘慧娟,吴爱金,杨兴龙. 1 例异常血红蛋白合并东南亚缺失型地中海贫血的报道[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(8): 1144-1146.
- [10] Pan HJ, Wu AJ, Yang XL. Retort of a case of abnormal hemoglobin with Southeast Asian deficient thalassemia[J]. Chin J Birth Health Hered, 2021, 29(8): 1144-1146.
- [11] 陈晴晴,冼嘉嘉,王燕超,等. 血红蛋白 Ube-2 复合 CD37 杂合子异常血红蛋白的分子诊断及其家系分析[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(4): 522-526.
- [12] Chen QQ, Xian JJ, Wang YC, et al. Molecular diagnosis and pedigree analysis of abnormal hemoglobin in hemoglobin Ube-2 complex CD37 heterozygote[J]. J Pract Med, 2022, 38(4): 522-526.
- [13] 姚翠泽,张 蕊,秦丹卿,等. 异常血红蛋白 Hb Phnom Penh[ $\alpha 117$ (GH5)Phe-Ile- $\alpha 118$ (H1)Thr( $\alpha 1$ )]家系的分子诊断与临床特征分析[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2020, 12(4): 65-68.
- [14] Yao CZ, Zhang R, Qin DQ, et al. Molecular diagnosis and clinical characteristics of a rare hemoglobin variant Hb Phnom Penh[ $\alpha 117$ (GH5)Phe-Ile- $\alpha 118$ (H1)Thr( $\alpha 1$ )] [J]. Chin J Prenat Diagn Electron Version, 2020, 12(4): 65-68.
- [15] 李 勤,曾素根,凌莉琴,等. 2 例异常血红蛋白患者 Hb A1c 测定的分析[J]. 检验医学, 2019, 34(8): 772-774.
- [16] Li Q, Zeng SG, Ling LQ, et al. Analysis of Hb A1c determination in 2 patients with abnormal hemoglobin[J]. Lab Med, 2019, 34(8): 772-774.
- [17] Gao W, Jin YW, Wang MJ, et al. Case report: abnormally low glycosylated hemoglobin A1c caused by clinically silent rare  $\beta$ -thalassemia in a Tujia Chinese woman[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 878680.
- [18] Wen DM, Xu SN, Wang WJ, et al. Evaluation of the interference of hemoglobin variant J-bangkok on glycated hemoglobin (HbA1c) measurement by five different methods[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2017, 125(10): 655-660.
- [19] Traivaree C, Boonyawat B, Monsereenusorn C, et al. Clinical and molecular genetic features of Hb H and AE Bart's diseases in central Thai children[J]. Appl Clin Genet, 2018, 11: 23-30.

(责任编辑:周一青)