

惠州地区 α -地中海贫血基因型与红细胞参数的相关性

何继宏, 马玲娣, 张芳娣, 王健, 何晓清
惠州市第三人民医院, 广东 惠州 516001

【摘要】目的:研究惠州地区 α -地中海贫血(α -地贫)患者基因型及其红细胞(RBC)参数变化,为临床 α -地贫基因型的预测提供初步证据。**方法:**将已确定的 α -地贫基因类型的90例患者随机分为3组,其中 α -地贫静止型患者30例、 α -地贫标准型患者28例、 α -地贫HbH型患者32例,同时选择30例健康人作为对照组,分别检测各组对应的RBC参数指标,包括红细胞(RBC)计数、血红蛋白(HGB)、平均红细胞容积(MCV)、平均红细胞血红蛋白量(MCH)、红细胞体积分布宽度(RDW)。**结果:**不同基因型的 α -地贫患者均表现出不同程度的红细胞低色素症状;与对照组相比,3种基因型的HGB、MCV、MCH均明显降低,且与贫血程度呈负相关,具有统计学意义($P<0.05$);同对照组相比,3种基因型的RDW明显升高,与贫血程度呈正相关,且有统计学意义($P<0.05$);随 α -地贫患者由静止型向HbH型变化,其相应的RBC参数指标也呈现明显差异($P<0.05$)。**结论:**RBC相关参数具备成为 α -地贫基因类型预测手段的潜力,值得进一步进行大样本和多中心研究。

【关键词】 α -地中海贫血;基因型;红细胞参数

【中图分类号】R556.5

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)05-0608-04

Correlation between alpha-thalassemia genotypes and red blood cell parameters in Huizhou area

HE Jihong, MA Lingdi, ZHANG Fangdi, WANG Jian, HE Xiaoping

The Third People's Hospital of Huizhou City, Huizhou 516001, China

Abstract: Objective To study the changes of genotypes and red blood cell (RBC) parameters in patients with alpha-thalassemia in Huizhou area, and to provide preliminary evidence for the prediction of clinical alpha-thalassemia genotype. **Methods** Ninety patients with confirmed alpha-thalassemia genotypes were randomly divided into 3 groups, including 30 of silent alpha-thalassemias carriers, 28 diagnosed with standard alpha-thalassemia and 32 alpha-thalassemia patients with HbH. Meanwhile, 30 healthy controls were selected as control group. The RBC parameters were detected in each group, including RBC counting, hemoglobin (HGB), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH) and RBC distribution width (RDW). **Results** Alpha-thalassemia patients with different genotypes showed various degrees of hypochromic microcytic anemia symptoms. The levels of HGB, MCV and MCH in alpha-thalassemia patients of 3 genotypes were significantly lower than those in the control group and were negatively correlated to the degree of anemia, with statistical significance ($P<0.05$). Compared with normal controls, the patients of 3 genotypes had significantly higher RDW values which were positively correlated to the degree of anemia, with statistical differences ($P<0.05$). Alpha-thalassemia patients also showed significant differences in the corresponding RBC parameters when changing from silent gene type to HbH type ($P<0.05$). **Conclusion** RBC-related parameters have the potential to be predictors of alpha-thalassemia gene types, worthy of further large sample and multicenter studies.

Keywords: alpha-thalassemia; genotype; red blood cell parameter

前言

地中海贫血症是一种由于调控珠蛋白的相关基因缺失导致的一种或多种血红蛋白(Hb)肽链的减少

或基本不能合成,使Hb组分发生改变的先天性遗传溶血性疾病。一般根据肽链合成障碍的不同划分地中海贫血症, α -地贫、 β -地贫是最常见的两种类型^[1]。 α -地贫是因为 α -珠蛋白基因突变而致 α -珠蛋白肽链完全缺失或不足所引起的常染色体不完全显性遗传血液病^[2]。目前,在全球范围内已经报道了超过50种不同种族人群的缺失型 α -地贫基因,而中国已获悉有7种 α -地贫基因^[3]。不同基因类型 α -地贫的临床症

【收稿日期】2017-10-26

【作者简介】何继宏,主管检验师,主要从事地中海贫血基因筛查及诊断工作,E-mail: 3312315667@qq.com

状不尽相同。目前,检测 α -地贫基因型主要依靠DNA诊断技术,但该技术要求高且价钱昂贵,所以并没有得到普及应用。本研究以 α -地贫静止型、标准型、HbH型患者为研究对象,检测不同基因型患者RBC参数指标的变化,分析不同 α -地贫基因型与其相应参数间变化的相关性,从而为临床 α -地贫基因类型的预测提供初步依据。

1 对象与方法

1.1 对象

择取2015年3月~2017年3月就诊于惠州第三人民医院的 α -地中海贫血患者90例,其中男性50例,女性40例,将上述患者分为3组: α -地贫静止型患者30例,其中男性16例,女性14例,年龄21~48岁,平均年龄(34.5 \pm 3.8)岁; α -地贫标准型患者28例,其中男性17例,女性11例,年龄22~50岁,平均年龄(35.6 \pm 3.7)岁; α -地贫HbH型患者32例,其中男性17例,女性15例,年龄27~50岁,平均年龄(36.3 \pm 3.5)岁。另外,随机选择30名健康者作为对照组,其中男性20名,女性10名,年龄18~47岁,平均年龄(34.8 \pm 5.3)岁。

1.2 入选及排除标准

1.2.1 入选标准 所有 α -地贫患者均经DNA检验确诊为 α -地中海贫血;无其他疾病所致贫血患者;患者及家属对本研究知情并自愿签署同意书。

1.2.2 排除标准 不符合纳入标准;患有异常HGB贫血患者;患有缺铁性贫血患者;患有其他贫血症的患者。

1.3 仪器与方法

1.3.1 仪器 全自动血细胞分析仪(Beckman CX9)用于红细胞(RBC)计数、血红蛋白(HGB)、平均红细胞

容积(MCV)、平均红细胞血红蛋白量(MCH)、红细胞体积分布宽度(RDW)等红细胞参数指标的测定。

1.3.2 方法 空腹采集患者静脉血3 mL,采用Beckman CX9全自动血细胞分析仪测定红细胞相关参数指标。

1.4 观察指标及参考值范围

检测不同基因型患者RBC的参数指标变化,同时分析不同 α -地贫基因型与其相应参数间变化的相关性。

RBC:男性(4.0~5.5) $\times 10^{12}/L$,女性(3.5~5.0) $\times 10^{12}/L$;HGB:男性120~160 g/L,女性110~150 g/L;MCV:80~94 fL;MCH 27.0~34.0 pg;RDW:11%~15%。

1.5 统计学分析

数据采用SPSS 21.0软件进行处理,对两组变量进行相关性分析,结果以系数 r 表示。多组间比较采用方差分析,两两比较采用SNK法。数据用均数 \pm 标准差表示。

2 结果

2.1 不同基因型RBC相关参数结果比较

结果(表1和表2)显示:(1)不同基因型 α -地贫患者均表现出不同程度的小红细胞低色素症状;(2)与对照组相比,仅 α -地贫标准型男性组的RBC值升高且差异有统计学意义($P<0.05$),而在女性组中, α -地贫标准型、HbH型的RBC值均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);(3)与对照组相比,3种基因型患者的HGB、MCV、MCH值均明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);(4)与对照组相比,3种基因型患者的RDW值明显升高,且差异有统计学意义($P<0.05$);(5)随着 α -地贫患者由静止型向HbH型变化,其相应的RBC参数指标也有明显差异($P<0.05$)。

表1 男性组RBC相关参数结果比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of RBC-related parameters in males (Mean \pm SD)

| Group | RBC/ $\times 10^{12}/L$ | HGB/g $\cdot L^{-1}$ | MCV/fL | MCH/pg | RDW/% |
|----------------------------|-------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Control | 4.78 \pm 0.21 | 156.4 \pm 8.3 | 90.2 \pm 3.1 | 30.8 \pm 1.2 | 12.1 \pm 0.9 |
| Silent alpha-thalassemia | 4.73 \pm 0.56 | 134.5 \pm 9.3* Δ | 77.1 \pm 2.1* Δ | 26.1 \pm 0.7* Δ | 16.2 \pm 0.2* Δ |
| Standard alpha-thalassemia | 5.88 \pm 0.85* | 138.1 \pm 10.4* Δ | 68.8 \pm 2.6* Δ | 22.1 \pm 1.1* Δ | 17.0 \pm 0.4* Δ |
| Alpha-thalassemia HbH | 5.18 \pm 0.31 | 95.2 \pm 5.78* Δ | 61.2 \pm 2.2* Δ | 19.0 \pm 0.8* Δ | 25.0 \pm 1.7* Δ |
| F value | 14.05 | 42.81 | 382.83 | 4.31 | 123.63 |
| P value | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

RBC: Red blood cell; HGB: Hemoglobin; MCV: Mean corpuscular volume; MCH: Mean corpuscular hemoglobin; RDW: RBC distribution width; Compared with control group, * $P<0.05$; Compared with silent alpha-thalassemia, Δ * $P<0.05$; Compared with standard alpha-thalassemia, Δ * $P<0.05$; Compared with alpha-thalassemia HbH, Δ * $P<0.05$

表2 女性组RBC相关参数结果比较($\bar{x}\pm s$)
Tab.2 Comparison of RBC-related parameters in females (Mean±SD)

| Group | RBC/ $\times 10^{12}/L$ | HGB/ $g\cdot L^{-1}$ | MCV/fL | MCH/pg | RDW/% |
|----------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Control | 4.09±0.12 | 126.4±5.8 | 88.2±1.3 | 28.8±2.1 | 13.9±0.7 |
| Silent alpha-thalassemia | 4.36±0.65 [▲] | 117.5±11.3* [△] | 75.1±1.2** [△] | 26.8±1.0* ^{▲△} | 15.8±0.3* [△] |
| Standard alpha-thalassemia | 5.18±0.58* [#] | 101.1±9.3* [△] | 66.8±2.3* ^{#△} | 21.9±1.1* ^{#△} | 16.7±0.8* ^{#△} |
| Alpha-thalassemia HbH | 5.16±0.31* | 77.2±6.87* [▲] | 60.5±1.2* [▲] | 19.1±1.1* [▲] | 25.5±1.6* [▲] |
| F value | 13.45 | 45.72 | 392.75 | 282.13 | 133.36 |
| P value | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

Compared with control group, * $P<0.05$; Compared with silent alpha-thalassemia, [#] $P<0.05$; Compared with standard alpha-thalassemia, [▲] $P<0.05$; Compared with alpha-thalassemia HbH, [△] $P<0.05$

2.2 不同基因型RBC参数相关性分析

与对照组相比,HGB、MCV、MCH值明显降低,与贫血程度呈负相关($P<0.05$);而RDW值明显升高,与贫血程度呈正相关($P<0.05$);对于RBC计数,3种不同基因型的男性和女性患者均呈现出先升高后降低的趋势;对于HGB值,男性患者呈现先升高后降低的趋势,而女性患者呈现持续降低,与贫血程度呈负相关。综上多项指标可得:随着 α -地贫患者基因类型由静止型向HbH型变化,其对应的RBC相关参数的差异变化越明显,有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

α -地贫是迄今为止最常见的单基因遗传病之一,大部分的 α -地贫是由于缺少或损失 α 基因所致,少部分则由基因突变造成。相关基因主要位于第16号染色体上,每条染色体各有2个 α 基因。根据 α 基因缺失或突变的数目将 α -地贫分为以下几类:(1) α -地贫重型,即4个 α 基因全部缺失或缺陷,完全无 α 链生成,该类患者在婴儿时期不能合成所需的血红蛋白,导致 $\gamma 4$ (Hb Bart's)大量合成。Hb Bart's有极高的氧亲合力,极易使组织缺氧而造成婴儿水肿综合征;(2) α -地贫中间型或HbH型,有较高的氧亲合力,此种类型血红蛋白不稳定,易引起红细胞膜僵硬、脆裂,从而形成中度或重度贫血;(3) α -地贫标准型,该种贫血有2个 α 基因缺失,另2个 α 基因正常,故病理生理改变轻微,一般不表现出临床症状;(4) α -地贫静止型,该种贫血仅有1个 α 基因缺失或缺陷,一般不表现出临床症状^[4-5]。 α -地贫静止型、标准型虽然没有明显症状,但携带该基因型患者生育的血红蛋白H病后代的概率仍高达25%,会给家庭和社会带来极大的负担。 α -地贫已成为我国严重的公共健康问题之一^[6-8],所以如何找到更为简便的 α -地贫及基因型筛

选方法具有重大意义。

RBC计数能直接反映红细胞的数量,能有效提示红细胞相关疾病。 α -地贫多半属于继发性红细胞增多^[9-10]。本研究中发现, α -地贫静止型、标准型和HbH型患者中,每个类型均出现RBC计数增多,其中 α -地贫标准型组与对照组相比,差异有统计学意义($P<0.05$);而与静止型的差异则无统计学意义($P>0.05$)。在 α -地贫HbH型患者中,与对照组比较,男性患者的差异无统计学意义,而女性患者的差异则有统计学意义,其原因有可能是女性生理上本就容易患贫血^[11],其红细胞出现明显的代偿性增多。HGB可以反映红细胞中的血红蛋白量,而Hb的主要作用就是与氧气结合、运输氧气。由于地贫患者蛋白合成减少或没有合成,所以,其结合氧气的能力降低。与对照组相比, α -地贫静止型、标准型和HbH型患者的HGB值均降低($P<0.05$),并且该种趋势与贫血程度呈负相关。 α -地贫属于小细胞低色素性贫血的一种^[12],其细胞不但体积偏小且浓度偏低,所以当 α -地贫患者由静止型向HbH型变化时,MCV值和MCH值依次降低,且与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。RDW能够反映红细胞的体积特异性^[13]。随着 α -地贫患者由静止型向HbH型的转变,其 α 珠蛋白基因的合成逐渐减少^[14],即红细胞的体积特异性越来越显著,所以RDW值越来越大。虽然DNA诊断是 α -地贫疾病诊断的金标准^[15],但该方法昂贵且费时,迄今为止,仍无法广泛应用于临床,而RBC相关参数检测法实验方法简便廉,本研究提示RBC相关参数指标有可能作为 α -地贫基因类型预测的一种手段,值得进一步验证并在临床应用。

【参考文献】

[1] 王莉,徐酉华.重庆地区 α -地中海贫血基因型研究[J].重庆医科大

- 学报, 2009, 34(8): 1051-1053.
- WANG L, XU Y H. Gene type study of alpha-thalassaemia in Chongqing[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2009, 34(8): 1051-1053.
- [2] 沈小明, 王卫平. 儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 361-364.
- SHEN X M, WANG W P. Pediatrics[M]. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 361-364.
- [3] VIPRAKASIT V, TANPHAICHITR V S, PUNG-AMRITT P, et al. Clinical phenotypes and molecular characterization of HbH-Pakse disease[J]. Haematologica, 2006, 87(14): 117-125.
- [4] 张永良, 汪伟山, 周玉球, 等. α -地中海贫血基因型和红细胞参数关系的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(5): 418-422.
- ZHANG Y L, WANG W S, ZHOU Y Q, et al. Study on correlation between erythrocyte indices and genotype in cases with alpha-thalassemia[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2012, 35(5): 418-422.
- [5] SINGER S T. Variable clinical phenotypes of alpha-thalassemia syndromes[J]. Sci Word J, 2009(7): 615-625.
- [6] 晁艳, 冯琴, 余伍忠, 等. 常见类型地中海贫血患者全血细胞计数参数特点[J]. 中国生育健康杂志, 2013, 24(6): 26-28.
- CHAO Y, FENG Q, YU W Z, et al. Common types of thalassaemia patients with complete blood count parameter characteristics [J]. Chinese Journal of Reproductive Health, 2013, 24(6): 26-28.
- [7] XIONG F, SUN M, ZHANG X, et al. Molecular epidemiological survey of haemoglobinopathies in the Guangxi Zhuang Autonomous Region of Southern China[J]. Clin Genet, 2010, 78(2): 139-148.
- [8] 熊符, 姜季武, 魏小凤, 等. 广西地区79例 α -地中海贫血复合 β -地中海贫血患者血液学特征分析[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(10): 856-860.
- XIONG F, LOU J W, WEI X F, et al. Analysis of hematological characteristics on the 79 co-inheritance of α -thalassemia and β -thalassemia carriers in Guangxi[J]. Chinese Journal of Hematology, 2012, 33(10): 856-860.
- [9] 张虹. α -地中海贫血基因型与红细胞参数相关性探讨[J]. 航空航天医学杂志, 2015, 26(2): 133-136.
- ZHANG H. Discuss the change of RBC index in the genotypes of alpha-thalassemia[J]. Journal of Aerospace Medicine, 2015, 26(2): 133-136.
- [10] 吴敏. 平均红细胞体积在 α -地中海贫血中的价值探讨[J]. 实验与检验医学杂志, 2015, 33(6): 769-771.
- WU M. The value of mean red blood cell volume in α -thalassemia[J]. Journal of Experimental and Laboratory Medicine, 2015, 33(6): 769-771.
- [11] 邓捷, 王莉, 潘阳, 等. 应用平均红细胞体积测定法及红细胞脆性一管定量法筛查地中海贫血[J]. 中华妇产科杂志, 2000, 35(10): 610.
- DENG J, WANG L, PAN Y, et al. Application of average red blood cell volumetric assay and erythrocyte brittleness quantitative screening for thalassemia [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2000, 35(10): 610.
- [12] 何雅军, 杨小华, 马福广, 等. 红细胞平均体积和脆性及血红蛋白电泳联合检测在地中海贫血诊断中的价值[J]. 中华医学检验杂志, 2005, 28(3): 244-246.
- HE Y J, YANG X H, MA F G, et al. The value of the combined tests of mean corpuscular volume, red cell osmotic fragility test and hemoglobin electrophoresis for diagnosis of thalassemia [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2005, 28(3): 244-246.
- [13] 蔡稔, 梁昕, 潘莉珍, 等. 血液学指标在育龄人群地贫筛查中的诊断价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2003, 11(1): 129-132.
- CAI Y, LIANG Y, PAN L Z, et al. The diagnostic value of the blood indexes in the people for screening thalassemia in the child-bearing age [J]. Chinese Journal of Birth Health and Heredity, 2003, 11(1): 129-132.
- [14] 王晓忠, 曾学辉, 占葆娥, 等. MCV与RBC脆性及血红蛋白电泳在产前筛查地中海贫血的价值[J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(6): 761-763.
- WANG X Z, ZENG X H, ZHAN B E, et al. The value of mean corpuscular volume, red cell osmotic fragility test and hemoglobin electrophoresis for prenatal screening of thalassemia [J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2009, 13(6): 761-763.
- [15] 魏权. RBC相关参数在筛查孕妇地中海贫血中的应用评估[J]. 实验与检验医学, 2016, 34(5): 632-635.
- WEI Q. Application of RBC related parameters in the screening of pregnant women with thalassemia [J]. Experimental and Laboratory Medicine, 2016, 34(5): 632-635.

(编辑:黄开颜)