

# HbH 病与 HbH 病复合 $\beta$ -地中海贫血患者的基因类型及血液学特征

彭娟, 朱春江, 郑伟华, 宋晓丹, 王丹  
桂林医学院附属医院儿科, 广西 桂林 541001

**摘要:** **目的** 分析血红蛋白 H 病(HbH)复合  $\beta$ -地中海贫血患者及单纯 HbH 病患者基因类型及血液学特征。**方法** 选取本地区妇幼保健院和桂林医学院附属医院在 2014 年 12 月至 2016 年 12 月确诊为 HbH 的 187 例患者为研究对象。利用血细胞分析仪、高效液相色谱技术对红细胞参数、血红蛋白(Hb)给予检测;利用单管多重 PCR 体系扩增与琼脂糖凝胶电泳对缺失型  $\alpha$ -地中海贫血基因予以有效检测;利用反向点杂交技术对  $\alpha$ -地中海贫血突变基因位点及 17 种常见  $\beta$ -地中海贫血突变基因位点予以检测。**结果** 单纯缺失型 HbH 病患者与缺失型 HbH 复合  $\beta$ -地中海贫血患者的 Hb 及平均红细胞体积(MCV)差异显著( $P$ 均 $<0.05$ ),但平均红细胞血红蛋白含量(MCH)无显著差异( $P>0.05$ )。单纯非缺失型 HbH 病患者与非缺失型 HbH 复合  $\beta$ -地中海贫血患者的 Hb、MCV、MCH 差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。相较于单纯 HbH 病患者,HbH 并复合  $\beta$ -地中海贫血患者的 HbA2 明显较高( $P<0.05$ )。**结论** 当患者的 MCV 下降且没有 HbH 或 HbA2 正常,均需接受  $\alpha$ 、 $\beta$  珠蛋白基因分析。

**关键词:** 血红蛋白 H 病;  $\beta$ -地中海贫血; 血液学特征; 基因类型; 血红蛋白; 平均红细胞体积; 平均红细胞血红蛋白含量

**中图分类号:** R 536.7 R 446.11 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)09-1192-03

血红蛋白 H 病(HbH)是临床诊疗中比较常见的血液疾病类型,属于  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血中间型,缺失型  $\alpha$ -地贫基因或缺失型与非缺失型  $\alpha$ -地贫基因双重杂合是导致 HbH 病发病的重要基因<sup>[1]</sup>。它的分子机制遗传异质性较强,贫血轻重不同,行血红蛋白电泳分析将可以看到 HbH 异常区域。 $\beta$ -地中海贫血属于世界常见的单基因常染色体隐性遗传性血液病,该病多发于我国南方地区,具有严重的危害性<sup>[2]</sup>。对 HbH 病复合  $\beta$ -地中海贫血患者及单纯 HbH 病患者基因类型及血液学特征进行分析,有助于实验室检出该病,且能够为临床遗传咨询、产前干预、产前诊断予以切实的参考。本研究对 18 例 HbH 病复合  $\beta$ -地中海贫血患者及 169 例单纯 HbH 病患者的基因类型及血液学特征予以分析。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本地区妇幼保健院和本院在 2014 年 12 月至 2016 年 12 月进行婚前、产前检查、优生遗传咨询、辅助生殖术前检查及儿科门诊就诊的 187 例患者为研究对象,患者均确诊为 HbH 病。其

中男 99 例,女 88 例。18 例 HbH 病复合  $\beta$ -地中海贫血患者及 169 例单纯 HbH 病患者的平均红细胞体积(MCV)为 42.2~66.3 fl,平均红细胞血红蛋白含量(MCH)为 13.1~26.6 pg。

**1.2 方法** 采集 2~3 ml 外周静脉血,利用血细胞分析仪、高效液相色谱技术对红细胞参数、血红蛋白组予以有效检测;利用单管多重 PCR 体系扩增与琼脂糖凝胶电泳对缺失型  $\alpha$ -地中海贫血基因予以有效检测;利用反向点杂交技术对  $\alpha$ -地中海贫血突变基因位点及 17 种常见  $\beta$ -地中海贫血突变基因位点予以有效检测, $\alpha$ -地中海贫血突变基因位点检测 3 种突变型  $\alpha$ -地中海贫血[HbCS(CD142TAA $\rightarrow$ CAA)、HbQS(CD125CTG $\rightarrow$ CCG)、HbWS(CD122CAA $\rightarrow$ CAG)]。

**1.3 判断标准**<sup>[3]</sup> 轻度贫血:血红蛋白(Hb)90~109 g/L;中度贫血:Hb 60~89 g/L;重度贫血:Hb 30~59 g/L;极重度贫血:Hb $<30$  g/L。

**1.4 统计学分析** 采用 Microsoft Excel 建立数据库,用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,两两比较采用成组  $t$  检验;计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 18 例 HbH 病复合  $\beta$ -地中海贫血患者基因类型**

在 18 例 HbH 病复合 β-地中海贫血患者中,有 3 例-α3.7/--、β17/βN,有 1 例-α3.7/--、BIVS-I-1/βN,3 例-α4.2/--、β17/βN,2 例-α4.2/--、β41-42/βN,1 例-α4.2/--、β654/βN,4 例-sea/αCSα、β41-42/βN,1 例-sea/αCSα、BIVS-I-1/βN,1 例--sea/αQSα、β-28/βN,1 例-sea/αWSα、β-72/βN,1 例-sea/αWSα、βE/βN。见表 1。

2.2 血常规 18 例 HbH 病复合 β-地中海贫血患者中 Hb 正常 5 例(男 4 例,女 1 例),轻度贫血 4 例(男 2 例,女 2 例),中度贫血 9 例(男 4 例,女 5 例)。见表 2。单纯缺失型 HbH 病患者与缺失型 HbH 复合 β-地中海贫血患者的 Hb 及 MCV 差异显著 ( $P < 0.05$ ),但 MCH 无显著差异 ( $P > 0.05$ )。单纯非缺失型 HbH 病患者与非缺失型 HbH 复合 β-地中海贫血患者的 Hb、MCV、MCH 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。所以说,相较于单纯 HbH 患者, HbH 复合 β-地中海贫血患者的贫血程度相对较轻。

2.3 血红蛋白电泳分析 18 例 HbH 病复合 β-地中海贫血患者中,14 例血红蛋白 A2 (HbA2) 含量增高 3.9% ~ 18.0%,剩余患者的 HbA2 含量属于正常范围(2.3% ~ 3.5%),血红蛋白 F (HbF) 正常的有 13

例患者,HbF 上升的患者有 5 例。HbH 并复合 β-地中海贫血患者的 HbA2 为(4.6 ± 0.6)% 明显高于单纯 HbH 病患者的(1.55 ± 0.34)%,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表 1 HbH 病复合 β-地中海贫血患者基因类型

病例	性别	年龄	基因类型	
			α-地中海贫血基因	β-地中海贫血基因
1	男	29 岁	-α3.7/--	β17/βN
2	女	22 岁	-α3.7/--	β17/βN
3	女	22 岁	-α3.7/--	β17/βN
4	女	16 岁	-α3.7/--	BIVS-I-1/βN
5	男	11 月	-α4.2/--	β17/βN
6	女	19 岁	-α4.2/--	β17/βN
7	男	30 岁	-α4.2/--	β17/βN
8	男	45 岁	-α4.2/--	β41-42/βN
9	女	31 岁	-α4.2/--	β41-42/βN
10	男	2 岁	-α4.2/--	β654/βN
11	女	28 岁	-sea/αCSα	β41-42/βN
12	女	20 岁	-sea/αCSα	β41-42/βN
13	女	1 月	-sea/αCSα	β41-42/βN
14	男	28 岁	-sea/αCSα	β41-42/βN
15	男	7 月	-sea/αCSα	BIVS-I-1/βN
16	男	5 岁	--sea/αQSα	β-28/βN
17	男	26 岁	-sea/αWSα	β-72/βN
18	男	29 岁	-sea/αWSα	βE/βN

表 2 HbH 病复合 β-地中海贫血患者血液学特征

病例	性别	年龄	Hb(g/L)	MCV(fl)	MCH(pg)	HbA2(%)	HbF(%)
1	男	29 岁	91	51.3	16.7	4.9	5.6
2	女	22 岁	97	45.9	16.2	3.5	0.0
3	女	22 岁	82	42.3	16.0	5.0	0.5
4	女	16 岁	103	57.8	16.4	5.0	0.5
5	男	11 月	83	52.6	13.6	4.8	4.2
6	女	19 岁	110	48.9	20.3	4.6	0.3
7	男	30 岁	121	61.3	15.6	4.7	0.7
8	男	45 岁	111	57.6	16.7	5.0	0.9
9	女	31 岁	84	52.3	14.1	4.9	1.9
10	男	29 岁	93	54.9	24.3	4.6	4.0
11	女	28 岁	75	45.3	15.4	3.1	0.9
12	女	20 岁	79	59.3	14.0	3.4	1.8
13	女	1 月	78	54.3	16.8	3.3	3.5
14	男	28 岁	79	44.8	15.0	4.1	1.8
15	男	7 月	71	53.9	13.1	3.5	6.3
16	男	5 岁	89	47.6	20.4	2.3	0.7
17	男	26 岁	111	45.0	26.5	5.0	1.1
18	男	29 岁	126	66.2	20.4	6.0	1.7

表 3 HbH 病复合 β-地中海贫血患者与单纯 HbH 病患者的血液学对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	缺失型 HbH 病				非缺失型 HbH 病			
	复合 β-地中海贫血(n=8)	单纯 HbH 病(n=91)	t 值	P 值	复合 β-地中海贫血(n=10)	单纯 HbH 病(n=78)	t 值	P 值
Hb(g/L)	98.2 ± 13.6	89.9 ± 10.8	2.04	<0.05	88.3 ± 18.6	77.0 ± 16.6	2.00	<0.05
MCV(fl)	51.3 ± 5.9	57.0 ± 7.9	1.99	<0.05	55.3 ± 8.9	65.8 ± 8.8	3.54	<0.01
MCH(pg)	16.3 ± 1.9	17.7 ± 2.7	1.43	>0.05	18.2 ± 4.9	22.3 ± 4.7	2.60	<0.05
HbA2(%)	4.6 ± 0.6	1.6 ± 0.3	24.59	<0.01	3.6 ± 1.4	0.9 ± 0.5	11.90	<0.01

### 3 讨论

HbH 病的分子遗传学机制存在异质性,它的分子缺陷的背景较为复杂,存在种族、地域差异<sup>[4-5]</sup>。发病原因是三个  $\alpha$ -珠蛋白基因突变造成  $\alpha$ -珠蛋白肽链合成降低,因而过量珠蛋白链发展为四聚体<sup>[6]</sup>。 $\beta$ -地中海贫血属于遗传性溶血性贫血,其分子基础因为在人类 11 号染色体的两个  $\beta$ -珠蛋白基因出现碱基置换、插入、缺失,从而造成  $\beta$ -珠蛋白合成下降或缺失<sup>[7]</sup>。

本研究发现,HbH 病复合  $\beta$ -地中海贫血患者中,存在小细胞低色素性贫血的患者占有大多数。虽然存在 2 例女性患者的 Hb 没有下降的状况,然而她们的 MCV、MCH 相较于正常人都下降的快,她们  $\alpha$ -地中海贫血的基因类型都是  $\text{-sea}/\alpha\text{WS}\alpha$ 。缺失型 HbH 并复合  $\beta$ -地中海贫血患者与单纯缺失型 HbH 病患者的 Hb 及 MCV 差异显著,但 MCH 无显著差异。单纯非缺失型 HbH 病患者与非缺失型 HbH 并复合  $\beta$ -地中海贫血患者的 Hb、MCV、MCH 都存在较大差异,因此,相较于单纯 HbH 病患者,HbH 病复合  $\beta$ -地中海贫血患者的贫血程度得到了缓解。有研究证明, $\alpha$ -地中海贫血复合  $\beta$ -地中海贫血患者的  $\alpha$ -链、 $\beta$ -链不平衡,对比单纯  $\beta$ -地中海贫血、单纯  $\alpha$ -地中海贫血,杂合因子得到缓解,所以它的贫血症状也就得到有效减缓<sup>[8-10]</sup>。

18 例 HbH 病复合  $\beta$ -地中海贫血患者中,HbA2 含量上升的约占到了 70%,有 30% 左右的患者均正常。有 27.8% 的患者 HbF 上升,剩下的都处于正常范围,相较于单纯 HbH 病患者,HbH 病复合  $\beta$ -地中海贫血患者的 HbA2 明显较高,且大多患者的 HbA2 含量都在正常范围以上。由于 HbH 病复合  $\beta$ -地中海贫血患者的 HbH 明显下降,所以在 Hb 电泳分析的时候查出 HbH 存在一定的困难性<sup>[11]</sup>。所以,当只依托 HbA2、HbH 的时候,是无法判定患者有没有患地中海贫血。

对于 HbH 病复合  $\beta$ -地中海贫血的判定仅依托高效相色谱分析仪对 Hb 电泳的分析不够确切<sup>[12-15]</sup>。所以在对地中海贫血基因类型进行判定的时候,要同时依据血液学参数分析,还可以通过地中海贫血基因检测对其进行进一步明晰,尤其当夫妻双方婚检或孕前检查的过程中,如果其中一方被确定

为地中海贫血,剩下一方的血常规为小细胞低色素贫血但血红蛋白电泳属于正常范围的时候,需要予以地中海贫血基因检测,从而避免因双方具有同型的地中海贫血而造成重型地中海贫血患者出现。

### 参考文献

- [1] 玉晋武,韦媛,林彩娟,等. HbH 病复合  $\beta$ -地中海贫血患者血液学与基因型分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(31): 5424-5426.
- [2] 李强,李莉艳,莫秋华,等. 由 HbH 病和重型  $\beta$  地中海贫血引起的一个罕见中间型地中海贫血病例及其产前诊断应用[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(1): 16-19.
- [3] 阙婷,李旺,李东明,等. 孕早期胎儿地中海贫血基因型与血液学表型和产前诊断适应证的遗传研究[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(6): 435-439.
- [4] 张新华,周英杰,李平萍,等. 广西南宁市农村育龄人群地中海贫血筛查及基因型和血液学参数分析[J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27(9): 769-772.
- [5] 赵芳,何小洪,程静,等. 广州地区 1571 例胎儿地中海贫血产前基因型与血液学特征分析[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(21): 3562-3565.
- [6] 熊符,娄季武,魏小凤,等. 广西地区 79 例  $\beta$ -地中海贫血复合  $\alpha$ -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.
- [7] 吴洁,林丽,覃西. 78 例海南  $\alpha$ -地中海贫血患者基因型及血液学表型分析[J]. 海南医学院学报, 2012, 18(11): 1658-1661.
- [8] 莫丽荣. 146 例  $\beta$  地中海贫血患者血液分析[J]. 内科, 2014, 9(6): 706-707.
- [9] 石青峰,杨峻,廖丽芬.  $\alpha\beta$  复合型地中海贫血的血液学和基因型特征[J]. 广西医学, 2012, 34(12): 1670-1671.
- [10] 张玲,胡朝晖,曾征宇,等.  $\beta$ -地中海贫血复合  $\alpha$ -地中海贫血同时合并葡萄糖 6 磷酸脱氢酶缺陷症 242 例血液学分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2010, 4(4): 386-389.
- [11] 高清丽,张学,陈萍,等.  $\alpha 2$  珠蛋白基因起始密码子突变导致  $\alpha$ -地中海贫血的研究[J]. 广西医科大学学报, 2016, 33(2): 266-269.
- [12] 陈素琴,蒋玮莹,陈路明,等. 中国南方地区血红蛋白 H 病的基因型与表型的相关性研究[J]. 新医学, 2015, 46(5): 294-298.
- [13] 颜绵生,淦鑫,刘敏,等. 广州地区 23 例 Hb Westmead 异常血红蛋白复合  $\beta$ -地中海贫血患者的血液学和基因型分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2016, 33(5): 598-601.
- [14] 刘绮婷,何秋贤.  $\alpha\beta$  复合型地中海贫血的血液学和基因型相关分析[J]. 中国医药指南, 2015, 13(27): 85-86.
- [15] 吴蓓颖,江岑,王也飞,等. 血常规、血清铁及血红蛋白电泳联合检测在地中海贫血非高发地区的筛查意义[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10): 908-911.

收稿日期:2017-04-11 修回日期:2017-05-04 编辑:周永彬