

## ·公众健康信息学·

曾甜甜, 许生祥

(杭州迪安医学检验中心有限公司, 浙江 杭州 310012)

**摘要:**目的 分析浙江地区人群中地中海贫血分布情况与基因型类型,为本地区地贫的防治提供资料。方法 送检对象来自于浙江各区、县,为 2021 年 1 月-12 月进行地贫基因筛查的 3250 例样本,采用荧光 PCR 熔解曲线法,对常见的 6 种  $\alpha$  地中海贫血及 21 种  $\beta$  地中海贫血基因进行基因型检测。结果 3250 例患者中检出地中海贫血 1666 例,检出率为 51.26%。其中检出  $\alpha$  地中海贫血 757 例占比 23.29%,检出  $\beta$  地中海贫血 909 例占比 27.97%。 $\alpha$  地中海贫血以  $\alpha\alpha/--SEA$  型为主(69.62%), $\beta$  地中海贫血以 IVS-II-654(C>T)杂合突变最为常见(35.53%)。结论 浙江地区  $\beta$  地中海贫血发病率高于  $\alpha$  地中海贫血,尽管浙江并非我国地贫高发地区,但发病率和新生儿患病风险仍然不能忽视,做好育龄人群和新生儿的地贫筛查和基因诊断具有重要意义。

**关键词:**地中海贫血;基因型;浙江地区

中图分类号:R556.6

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2025.03.008

文章编号:1006-1959(2025)03-0046-04

## Screening Results and Genotype Analysis of Thalassemia in Zhejiang Area

ZENG Tiantian, XU Shengyang

(Hangzhou DIAN Medical Laboratory Co., Ltd., Hangzhou 310012, Zhejiang, China)

**Abstract: Objective** To analyze the distribution and genotype types of thalassemia in the population of Zhejiang area, and to provide information for the prevention and treatment of thalassemia in this region. **Methods** Samples were sent from all districts and counties of Zhejiang, which were 3250 samples that underwent thalassemia gene screening from January to December 2021, and genotypes of 6 common  $\alpha$ -thalassemia genes and 21  $\beta$ -thalassemia genes were detected by fluorescence PCR melting curve method. **Results** Thalassemia was detected in 1666 of 3250 patients, with a detection rate of 46.95%. Among them, 757 cases of  $\alpha$ -thalassemia were detected accounting for 23.29%, and 909 cases of  $\beta$ -thalassemia were detected accounting for 27.97%.  $\alpha$ -thalassemia was predominantly of the  $\alpha\alpha/--SEA$  type (69.62%), and  $\beta$ -thalassemia was most commonly characterized by the heterozygous mutation of IVS-II-654 (C>T) (35.53%). **Conclusion** The prevalence of  $\beta$ -thalassemia was higher than that of  $\alpha$ -thalassemia in Zhejiang area. Although Zhejiang is not a high prevalence area of thalassemia in China, the prevalence and risk of the disease in newborns should not be ignored, and it is important to do a good job of screening and genetic diagnosis of thalassemia in the population of childbearing age and in newborns.

**Key words:** Thalassemia; Genotype; Zhejiang area

地中海贫血(地贫)是由于人类珠蛋白基因遗传缺陷而导致的严重威胁人类健康的一种常染色体隐性遗传疾病,根据其发病机制,常见的地贫可分为  $\alpha$  地中海贫血和  $\beta$  地中海贫血<sup>[1]</sup>。该病在我国分布具有地域性,高发地区有广东、广西和福建等<sup>[2]</sup>。患者出现地贫症状主要是由于人类珠蛋白基因发生突变或缺失导致,根据患者症状的严重程度可分为:静止型、轻型、中间型和重型地贫,其中静止型和轻型地贫不需特殊治疗,而中间型和重型地贫目前尚无有效的针对性治疗方法,常见的治疗方式除输血外有异体造血干细胞移植、脾摘除和祛铁等<sup>[3-5]</sup>。目前,对地贫患者进行基因诊断是十分有效且精准的,这在

地贫防控中具有重要价值。对高风险人群做好产前地贫筛查可大幅度降低新生儿患地贫风险。本研究统计了 2021 年在杭州迪安医学检验中心送检的 3250 例患者地贫基因分型情况,旨在为浙江地区的地贫基因突变及缺失类型和防控措施提供参考资料。

### 1 对象和方法

**1.1 一般资料** 2021 年 1 月-12 月送检至杭州迪安医学检验中心进行地贫基因分型筛查的 3250 例样本,主要来自于浙江地区,此次进行地贫筛查的患者多数临床症状为贫血或血细胞异常。送检人群年龄在 0~95 岁,分为 3 个年龄组,婴儿组( $\leq 1$  岁)、儿童组(1~18 岁)和成年组( $\geq 18$  岁)。

**1.2 筛查方法** 地贫基因分型诊断:试剂采用厦门致善地中海贫血检测试剂盒及配套核酸提取试剂,依据说明书进行相应操作。①标本的采集与核酸提取:

作者简介:曾甜甜(1997.7-),女,江西瑞昌人,本科,检验技师,主要从事分子相关临床检验工作

抽取患者的外周血 2~3 ml,使用 EDTA 进行抗凝处理,按照说明书吸取 250  $\mu$ l 血液样本和 60  $\mu$ l DTT,核酸提取仪为 Lab-Aid 824s, 提取全基因组 DNA。

② $\alpha$  地贫检测:使用荧光 PCR 熔解曲线法检测缺失型和非缺失型  $\alpha$  地贫基因。全自动医用 PCR 分析系统(SLAN-96S)进行 PCR 反应。共检测三种常见的缺失型  $\alpha$ -地中海贫血杂合型缺失类型,分别为东南亚缺失型(--SEA/)、左侧缺失型( $-\alpha 4.2/$ )和右侧缺失型( $-\alpha 3.7/$ ),和三种非缺失型  $\alpha$ -地中海贫血相关基因突变,分别为 c.369C>G、c.377T>C 和 c.427T>C。

③ $\beta$  地贫检测:使用荧光 PCR 熔解曲线法检测  $\beta$  地贫基因。全自动医用 PCR 分析系统(SLAN-96S)进行 PCR 反应。共检测  $\beta$ -珠蛋白基因 21 个位点的 21 种突变(分别为:c.-140C>T、c.-123A>T、c.-78A>G、c.-79A>G、c.-80T>C、c.-81A>C、c.-82C>A、c.45\_46insG、c.48\_49insG、c.52A>T、c.79G>A、c.91A>G、c.92+1G>T、c.92+5G>C、c.84\_85insC、c.113G>A、c.216\_217insA、c.130G>T、c.124\_127delTTCT、c.315+5G>C、c.316-197C>T)。

1.3 统计学方法 采用 Excel2019 对原始数据资料进行统计整理,采用描述性方法分析此次筛查人群的地中海贫血基因突变类型。

2 结果

2.1 总体情况 3250 例患者中检测出地中海贫血 1666 例,检出率为 51.26%。其中  $\alpha$  地中海贫血 757 例,占比为 23.29%;共检出 16 种基因型,其中最常见基因型为  $\alpha\alpha/--SEA$ 、 $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$  和  $--SEA/-\alpha^{3.7}$ ,总构成为 88.51%。 $\beta$  地中海贫血 909 例,占比为 27.97%;共检出 19 种基因型,其中最常见突变类型为 IVS-II-654(C>T)杂合突变、CD41-42(-TTCT)杂合突变和 CD17(A>T)杂合突变,总构成为 87.9%,见表 1、表 2。

2.2 不同年龄组地贫检出情况 婴儿组样本有 379 例,检出地中海贫血 186 例占比 49.08%。儿童组样本有 518 例,检出地中海贫血 372 例占比 71.81%。成年组样本有 2353 例,检出地中海贫血 1108 例占比 47.09%。三个不同年龄组地中海贫血基因型检出率前 3 均为  $\alpha\alpha/--SEA$ 、IVS-II-654(C>T)杂合突变、CD41-42(-TTCT)杂合突变。其中婴儿组、儿童组和成年组检出  $\alpha+\beta$  复合地中海贫血分别为 5 例、14 例和 33 例,其中最常见基因型为 CD41-42(-TTCT)杂合突变复合  $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$  (9 例,构成比 17.3%)、CD17(A>T)杂合突变复合  $--SEA/\alpha\alpha$  (5 例,构成比

9.62%)和 CD17(A>T)杂合突变复合  $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$  (5 例,构成比 9.62%),并在儿童组检出了 1 例-28(A>G)杂合突变复合 QS 纯合突变复合  $\alpha\alpha/--SEA$  基因型见表 3~表 5。

表 1  $\alpha$  地中海贫血基因检测结果及构成比 (n, %)

基因型	n	构成比	临床分型
--SEA/ $-\alpha^{3.7}$	39	5.15	中间型
CS 杂合突变	21	2.77	静止型
QS 纯合突变	1	0.13	轻型
QS 杂合突变	10	1.32	静止型
--SEA/ $-\alpha^{4.2}$	11	1.45	中间型
WS 杂合突变	7	0.92	静止型
$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	6	0.79	轻型
$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{4.2}$	1	0.13	轻型
$-\alpha^{4.2}/-\alpha^{4.2}$	1	0.13	轻型
$\alpha\alpha/--SEA$	527	69.62	轻型
$\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	104	13.74	静止型
$\alpha\alpha/-\alpha^{4.2}$	20	2.64	静止型
CS 纯合突变 $\alpha\alpha/--SEA$	4	0.53	中间型
CS 纯合突变 $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	2	0.26	轻型
QS 纯合突变 $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	1	0.13	轻型
QS 纯合突变 $\alpha\alpha/--SEA$	2	0.26	中间型

表 2  $\beta$  地中海贫血基因检测结果及构成比 (n, %)

基因型	n	构成比
IVS-II-654(C>T)杂合突变	323	35.53
CD41-42(-TTCT)杂合突变	295	32.45
CD17(A>T)杂合突变	181	19.91
CD27-28(+C)杂合突变	36	3.96
-28(A>G)杂合突变	32	3.52
CD71-72(+A)杂合突变	10	1.10
CD26(G>A)杂合突变	10	1.10
CD43(G>T)杂合突变	6	0.66
CD14-15(+G)杂合突变	2	0.22
-29(A>G)杂合突变	2	0.22
CD14-15(+G)杂合突变	2	0.22
CD14-15(+G)和 CD26(G>A)双杂合突变	1	0.11
CD17(A>T)纯合突变	2	0.22
CD27-28(+C)纯合突变	1	0.11
CD30(A>G)杂合突变	1	0.11
CD41-42(-TTCT)纯合突变	1	0.11
IVS-II-5(G>C)杂合突变	1	0.11
IVS-II-654(C>T)和 CD17(A>T)双杂合突变	1	0.11
IVS-II-654(C>T)和 CD41-42(-TTCT)双杂合突变	2	0.22

表 3 婴儿组基因检测结果(基因型检出前 5)(n,%)

	基因型	n	构成比
$\alpha$ -地贫	$\alpha\alpha/--SEA$	63	33.87
	QS 杂合突变	1	0.54
	$\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	10	5.38
	CS 杂合突变	2	1.08
	$--SEA/-\alpha^{3.7}$	3	1.61
$\beta$ -地贫	CD41-42(-TTCT)杂合突变	32	17.20
	IVS-II -654(C>T)杂合突变	33	17.74
	CD17(A>T)杂合突变	20	10.75
	-28(A>G)杂合突变	4	2.15
	CD26(G>A)杂合突变	2	1.08
$\alpha+\beta$ 地贫	CD41-42(-TTCT)杂合突变 $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	1	0.54
	IVS-II -654(C>T)杂合突变 $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	1	0.54
	IVS-II -654(C>T)杂合突变 $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	1	0.54
	( $-\alpha/\alpha\alpha$ )		
	CD41-42(-TTCT)杂合突变 $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	1	0.54
	CD17(A>T)杂合突变 $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	1	0.54

表 5 成年组基因检测结果(基因型检出前 5)(n,%)

	基因型	n	构成比
$\alpha$ -地贫	$\alpha\alpha/--SEA$	336	30.32
	$--SEA/-\alpha^{3.7}$	30	2.71
	CS 杂合突变	18	1.62
	$\alpha\alpha/-\alpha^{42}$	15	1.35
	$\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	55	4.96
$\beta$ -地贫	CD41-42(-TTCT)杂合突变	166	14.98
	CD17(A>T)杂合突变	115	10.38
	CD27-28(+C)杂合突变	29	2.62
	-28(A>G)杂合突变	16	1.44
	IVS-II -654(C>T)杂合突变	201	18.14
$\alpha+\beta$ 地贫	CD41-42(-TTCT)杂合突变 $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	8	0.72
	CD41-42(-TTCT)杂合突变 $--SEA/-\alpha^{42}$	2	0.18
	CD17(A>T)杂合突变 $\alpha\alpha/--SEA$	3	0.27
	CD41-42(-TTCT)杂合突变 $\alpha\alpha/--SEA$	2	0.18
	CD17(A>T)杂合突变 $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	4	0.36

### 3 讨论

地中海贫血作为一种常见的高发病率的单基因遗传疾病,在我国南方地区广泛存在<sup>[6]</sup>。目前地贫治疗尚无十分有效的手段,中间型地贫患者的生活质量较差,临床症状通常表现为轻、中度贫血,而重度地贫新生儿往往在出生的一段时间内因贫血、发育不良死亡,对患者家庭带来经济和心理双重负担<sup>[7,8]</sup>。

有研究表明<sup>[9]</sup>,对输血依赖型地贫患者采用输血和祛铁的治疗方法比单独输血或未治疗的患者后期表现更好。临床数据表明造血干细胞移植仍然是

表 4 儿童组基因检测结果(基因型检出前 5)(n,%)

	基因型	n	构成比
$\alpha$ -地贫	$\alpha\alpha/--SEA$	120	32.26
	$\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	15	4.03
	$--SEA/-\alpha^{3.7}$	3	0.81
	$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	3	0.81
	WS 杂合突变	2	0.54
$\beta$ -地贫	-28(A>G)杂合突变	8	2.15
	CD27-28(+C)杂合突变	5	1.34
	CD41-42(-TTCT)杂合突变	80	21.51
	IVS-II -654(C>T)杂合突变	83	22.31
	CD17(A>T)杂合突变	31	8.33
$\alpha+\beta$ 地贫	CD41-42(-TTCT)杂合突变 $--SEA/\alpha\alpha$	1	0.27
	CD1(A>T)杂合突变 $--SEA/\alpha\alpha$	2	0.54
	IVS-II -654(C>T)杂合突变 $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	2	0.54
	-28(A>G)杂合突变 $\alpha\alpha/--SEA$	1	0.27
	-28(A>G)杂合突变 QS 纯合突变 $\alpha\alpha/--SEA$	1	0.27

目前治疗输血依赖型地贫的唯一可行性方法,然而移植干细胞的来源及白细胞抗原的不同大大限制了其临床应用,如何解决潜在的免疫排斥反应及寻找新的药理治疗靶点是重中之重<sup>[10,11]</sup>。基因治疗方式是治疗地贫单基因遗传疾病的新手段,已有多种药物基于不同的机制和作用靶点对地贫疾病发挥了一定的治疗效果,如使用基因编辑技术将包含 HBB 基因的整个调控机制的载体输入到患者体内,使用寡核苷酸类似物改变特定 RNA 的表达、降解和剪切等。随着对地贫疾病的病理新认知、生物分子技术的发展和基因编辑手段的不断进步,对地贫患者更精准和个性化治疗将逐步实现<sup>[12,13]</sup>。

对地贫高危患者和疑似人群进行基因诊断已得到广泛认可,目前多采用 PCR 的方法进行诊断<sup>[14]</sup>。本次研究使用了荧光 PCR 熔解曲线法对 3250 例患者进行地贫筛查分析,其中  $\alpha$  地贫筛查包括三种缺失型和三种非缺失型。结果在 3250 例患者中检出地中海贫血 1666 例,检出率为 51.26%,其中检出  $\alpha$  地中海贫血 757 例占比 23.29%。检出的  $\alpha$  地贫类型主要以标准型东南亚缺失  $\alpha\alpha/--SEA$  型为主,其次为静止型  $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$ ,表明本地区的  $\alpha$  地贫基因型主要为东南亚缺失型,这与国内同类研究相符合<sup>[15]</sup>。

$\beta$  地贫的分子机制为位于第 11 号染色体的  $\beta$  珠蛋白基因发生点突变或缺失,若双亲均为  $\beta$  地贫杂合子,其后代患输血依赖型  $\beta$  地贫的概率高达 25%<sup>[16]</sup>。本次检测了  $\beta$  地贫的 21 种突变,检出  $\beta$  地中海贫血

909 例(27.97%),以 IVS- II -654 (C>T)杂合突变为主(35.53%),其次为 CD41-42 (-TTCT)杂合突变(32.45%),与广州市的同类研究结果一致<sup>[17]</sup>。多数地贫 PCR 检测试剂盒能满足临床工作需求,但罕见地贫基因突变类型可能需要采用特异性引物 PCR,甚至一代或二代测序等来确定突变位点的详细序列信息<sup>[18,19]</sup>。

本次筛查人群中  $\beta$  地贫的患病率高于  $\alpha$  地贫,且  $\alpha+\beta$  复合型地贫的发生率也有一定的比例,这提示在进行地贫筛查时,同时进行  $\alpha$ 、 $\beta$  地贫基因检测是十分必要的,能够有效避免漏诊。同时,不同年龄组的地贫结果表明儿童组地贫检出率最高,婴儿组检出率次之,由于一部分静止型地贫患者在血液学检查上与正常人无差异,往往忽视了地贫筛查的重要性,从而造成了下一代患地贫的风险,这提示我们仍要加强对地贫相关知识的宣传,做好对育龄夫妇人群地贫基因筛查及孕妇产前诊断,减少下一代患中重度地贫的风险,提高我国人口素质。

目前,进行大规模人群地贫筛查和产前诊断大幅度降低了新生儿的出现,这在地贫高发区域尤为重要。地贫基因诊断具有较高的灵敏度和特异性,但要求具有较高的技术水平和成本高的缺点,血常规和血红蛋白电泳等诊断方法联合使用进行筛查是否可行还值得进一步研究<sup>[20]</sup>。新一代的测序技术能检测出更多型别的地贫突变类型,弥补了目前检测试剂盒的局限性,国内外  $\beta$  地贫半相合骨髓移植和  $\beta$  地贫自体干细胞基因治疗技术已有实验证明能够取得显著疗效,这为地贫患者带来了新的希望。

综上所述,浙江地区  $\beta$  地中海贫血发病率高于  $\alpha$  地中海贫血,尽管浙江并非我国地贫高发地区,但发病率和新生儿患病风险仍然不能忽视,做好育龄人群和新生儿的地贫筛查和基因诊断具有重要意义。

#### 参考文献:

- [1]周晓萍,刘腾,庞雪利,等.地中海贫血基因检测结果及血液学表型分析[J].中国实验血液学杂志,2022,30(5):1527-1531.
- [2]刘富华,贾艺聪,陈洁晶,等.广西地区 13589 例地中海贫血筛查结果及基因突变类型分析[J].临床血液学杂志,2015,28(11):966-969.
- [3]陈年坤,李仲均,黄莺莺,等.轻型  $\beta$  地中海贫血合并缺铁性贫血与单纯缺铁性贫血孕妇补铁治疗前后铁代谢参数变化的特点[J].实用医学杂志,2022,38(3):340-343.
- [4]王丽,王三斌,方建培,等.造血干细胞移植治疗重型  $\beta$  地中海贫血儿科专家共识[J].中国实用儿科杂志,2018,33(12):935-939.
- [5]潘玥,葛会生,陈红.妊娠合并轻型地中海贫血补铁治疗的临床探讨[J].中国计划生育和妇产科,2019,11(6):56-59.
- [6]乔静怡,明坚,袁家琪,等.我国  $\beta$  地中海贫血疾病负担及卫生

服务利用现状[J].中国公共卫生,2023,39(10):1354-1358.

[7]李东明,李继慧,何升.广西玉林地区 3540 例 14 岁以下儿童地中海贫血基因突变类型分析[J].现代预防医学,2018,45(14):2542-2546,2550.

[8]Antonis K, Luca GF, Yesim A, et al. Changing Patterns in the Epidemiology of  $\beta$ -Thalassemia[J]. European Journal of Haematology, 2020, 105(6):692-703.

[9]中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组,刘容容,李莉娟等.中国输血依赖型  $\beta$  地中海贫血诊断与治疗指南(2022 年版)[J].中华血液学杂志,2022,43(11):889-896.

[10]Li Q, Luo J, Zhang Z, et al. G-CSF-Mobilized Blood and Bone Marrow Grafts as the Source of Stem Cells for HLA-Identical Sibling Transplantation in Patients with Thalassemia Major[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(10):2040-2044.

[11]Wang X, Zhang X, Yu U, et al. Co-Transplantation of Haploidentical Stem Cells and a Dose of Unrelated Cord Blood in Pediatric Patients with Thalassemia Major[J]. Cell Transplant, 2021, 30:963689721994808.

[12]Lai ZS, Yeh TK, Chou YC, et al. Potent and orally active purine-based fetal hemoglobin inducers for treating  $\beta$ -thalassemia and sickle cell disease[J]. Eur J Med Chem, 2021, 209:112938.

[13]Soni S. Gene therapies for transfusion dependent  $\beta$ -thalassemia: Current status and critical criteria for success[J]. Am J Hematol, 2020, 95:1099-1112.

[14]温锦才,温凯纯,余坤兰,等.92550 例普宁地区地中海贫血筛查结果分析[J].海南医学,2024,35(1):105-108.

[15]刘爱胜,陈荣贵,文艳.深圳宝安区地区孕妇地中海贫血和 G-6PD 缺乏现状调查研究分析[J].临床和实验医学杂志,2011,10(18):1432-1433.

[16]Barbara B. 2021 Guidelines For The Management of Transfusion Dependent Thalassemia (TDT)[J]. British Journal of Haematology, 2023, 200(4):532-532.

[17]王晶晶,朱文彪,黄霜,等.广州市 1381 例育龄人群地中海贫血基因谱分析[J].中国优生与遗传杂志,2015,23(2):5-7.

[18]Yang X, Zhou Q, Zhou W, et al. A Cell-free DNA Barcode-Enabled Single-Molecule Test for Noninvasive Prenatal Diagnosis of Monogenic Disorders: Application to beta-Thalassemia[J]. Adv Sci(Weinh), 2019, 6(11):1802332.

[19]Yang J, Peng C, Qi Y, et al. Noninvasive prenatal detection of hemoglobin Bart hydrops fetalis via maternal plasma dispensed with parental haplotyping using the semiconductor sequencing platform[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2020, 222(2):185.e1-185.e17.

[20]顾华妍,张海燕,任钧,等.不同地中海贫血筛查方案用于孕前检查人群的初步探索[J].实用妇产科杂志,2018,34(11):851-854.

收稿日期:2023-12-19;修回日期:2024-01-30

编辑/肖婷婷