

四川 1 例 Hb J Bangkok 基因突变分析

胡帅¹, 蒋思思¹, 雷燕¹, 刘素兰¹, 蔡燕²

(川北医学院附属医院, 1. 检验科; 2. 产前诊断中心, 四川 南充 637000)

【关键词】 血红蛋白病; Hb J-Bangkok; 聚合酶链反应; 基因突变

【中图分类号】 R556 【文献标志码】 B

血红蛋白病是由于珠蛋白基因变异或缺陷引起血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 分子结构异常或合成速率降低所导致的遗传性血液病, 其中血红蛋白病 Hb J-Bangkok 发现于 1962 年, 首见于我国台湾^[1] 和泰国曼谷^[2], 随后在世界各地陆续有相关报道^[3-5]。本实验室发现 1 例异常血红蛋白病患者, 中度贫血, 为查找贫血原因进行相关检查, 血红蛋白电泳发现异常血红蛋白峰型, 测序结果提示 β 珠蛋白基因编码区第 170 位碱基由 G 突变为 A, 发生错义突变, 导致 β 珠蛋白第 56 号位氨基酸-甘氨酸 (密码子: GGC) 被氨基酸-天门冬氨酸 (密码子: GAC) 取代, 符合 Hb J Bangkok 突变类型 [$\beta 56 (D7) Gly \rightarrow Asp$; HBB:c.170G > A]。现报告如下。

1 临床资料

患者, 女, 32 岁, 因月经未来潮 (体内安装有节育器) 到当地医院进行相关检查。查体: 中度贫血貌, 全身浅表淋巴结无肿大, 腹平软, 肝脾肋下未触及。生化、大小便常规、凝血、阴道分泌物等检测无明显异常, 2018 年 7 月 21 日 B 超检查提示宫内早孕, 宫内节育器。血液学检查结果: 患者外周血 RBC $3.26 \times 10^{12}/L$, HGB 72 g/L, RDW 19.6, MCV 74.1 fl, MCH 22.3 pg, MCHC 30.1 g/L, 提示患者为小细胞低色素性贫血。微量元素检查 Fe 4.38 $\mu\text{mol}/L$ 提示患者体内缺铁。毛细管电泳法对外周血进行血红蛋白电泳可见在 HbA 区带后面 HbJ 区有 1 异常血红蛋白区带。Hb 各组分含量分别为: HbJ 区域 53.4% (图片显示为 Z12 zone), HbA 44.5%, HbA2 2.1% (图 1)。采用反向点杂交未发现常见地中海贫血基因, 包括 3 种 α 地中海贫血缺失突变、3 种 α 地中海贫血点突变和 17 种 β 地中海贫血点突变 (图 2)。检测稀有地贫基因发现 α 珠蛋

白基因 3 种缺失型: ($--^{THAI}/$)、($-\alpha^{21.9}/$)、($-\alpha^{27.6}/$), 均未见目的条带, 提示该患者无稀有地中海贫血基因突变位点 (图 3, 其中 1796 为该标本的检测标本号)。基因测序结果未见发现 α 珠蛋白基因测序 ($\alpha 1$ 基因、 $\alpha 2$ 基因) 异常突变, β -珠蛋白基因测序 (参考序列 U01317, 反应 I: 测序上游-100 至 IVS-II-81, 约 665 碱基对范围, 反应 II: IVS-II-627 至下游终止密码子后 Poly-A 约 470 碱基对范围)。结果可见 β 珠蛋白基因编码区第 170 位碱基由 G 突变为 A, 发生错义突变, 在 β 链基因测序中 β 链 56 号位 GGC (甘氨酸) 被 GAC (天门冬氨酸) 取代 (G57D), 符合 Hb J-Bangkok 突变 [$\beta 56 (D7) Gly \rightarrow Asp$; HBB:c.170G > A] (图 4)。

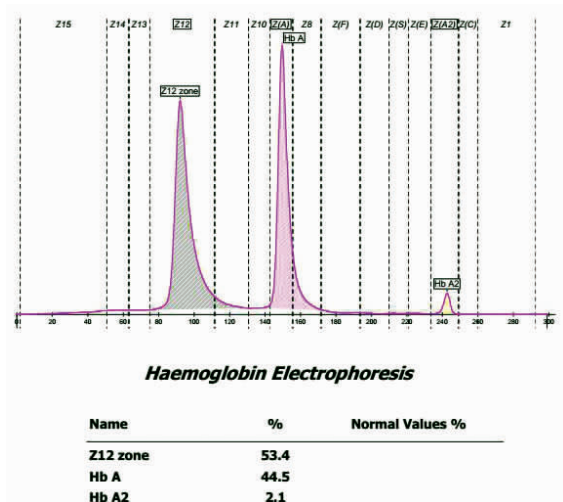


图 1 血红蛋白电泳结果 (可见异常血红蛋白峰 Z12 zone)

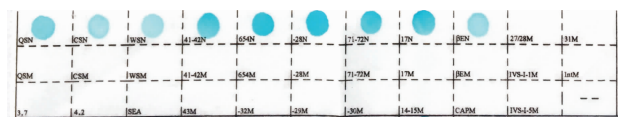
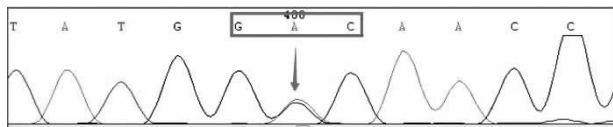


图 2 反向点杂交结果



图 3 Gap-PCR 结果 (未见稀有地贫条带)

图 4 血红蛋白 β 链基因测序结果

2 讨论

血红蛋白病是由于构成血红蛋白的珠蛋白肽链发生单个或几个氨基酸的替换、插入或重复而导致异常血红蛋白链产生,或因为某种珠蛋白合成被抑制而导致血红蛋白合成量减少而引起的贫血,分别被称为异常血红蛋白病和地中海贫血。异常血红蛋白病是遗传上缺陷导致珠蛋白链分子结构异常的一类血红蛋白异常的疾病,表现在一级结构上可以是 α 、 β 、 γ 和 δ 珠蛋白的任何一种结构的异常,其中 β 链的异常血红蛋白变异体有8种,占77.0%,以Hb E (32.1%)、Hb New-York (25%)和Hb J-Bangkok (11.9%)为主,发生率分别为0.130%、0.101%和0.048%^[6-8]。

Hb J-Bangkok 在我国分布十分广泛,南方多于北方,Huang等^[9]从福建地区189414待检样本中共检出35例Hb J-Bangkok患者。单纯Hb J-Bangkok杂合子的血液学表型均正常,Hb J-Bangkok合并 α 杂合子表现为轻型地贫,Hb J-Bangkok合并 $\alpha^{4.2}$ 杂合子表现为静止型地贫,表明Hb J-Bangkok合并 α 地贫的表型与单纯 α 地贫类似,不会加重 α 地贫个体的临床表型。Hb J-Guanta-namo和Hb J-Kaohsiun在中国人人群中较少见。迄今为止,文献^[10-11]报道的Hb J-Bangkok多属杂合子,一般少有血液学的异常,也缺乏异常血红蛋白病有关的临床症状。

此例Hb J-Bangkok为四川地区首次报道。本例中患者血常规提示为小细胞低色素性贫血,可能原因为缺铁性贫血或地中海贫血,于2018年9月行

地中海贫血相关检测,血红蛋白电泳结果检测到异常血红蛋白峰,常规地中海贫血基因及稀有地中海贫血基因检测均为阴性,测序结果显示 β 珠蛋白基因编码区第170位碱基由G突变为A,发生错义突变,在 β 链基因测序中 β 链56号位GGC(甘氨酸)被GAC(天门冬氨酸)取代(G57D),提示为Hb J-Bangkok突变[$\beta 56(D7) Gly \rightarrow Asp$; HBB: c. 170G > A]。卢义钦等^[12]分析由于碱性氨基酸(甘氨酸)被酸性氨基酸(天门冬氨酸)取代,后者携带的负电荷增加,泳动速度减慢,故进行血红蛋白电泳时可出现一异常蛋白峰,但该突变不会导致血红蛋白 β 链结构发生异常,故患者不会因为该突变引起贫血。本病例突变位点与文献报道一致,行地中海贫血相关检测时亦发现血红蛋白电泳出现峰比例为53.4%异常峰形图,位于HbA峰之后,符合Hb J-Bangkok异常血红蛋白病电泳表现。文献报道^[11]Hb J-Bangkok异常血红蛋白病仅改变蛋白质的物理性状,而不会改变血红蛋白的功能,胡听听等^[13]分析9例Hb J-Bangkok患者的临床信息,发现无论是单纯的杂合子还是单纯的纯合子其血液学改变不明显,提示本例患者的贫血与Hb J-Bangkok无关。而且该患者微量元素提示有缺铁现象,提示患者为缺铁性贫血的可能较大,必要时做铁蛋白检测或补充铁剂进行治疗性诊断。

出生缺陷防控是降低出生缺陷发生率的有效措施,其中根据血液学改变进行地中海贫血和血红蛋白病筛查是目前常用的方法,但对于静止性和部分标准型地中海贫血可能因为缺乏典型的血液学改变而漏诊,导致不能及时进行产前诊断。徐湘明^[14]通过二代测序技术对中国南方五省进行血红蛋白病筛查,发现广东、广西、云南、贵州和海南等5省平均地中海贫血基因突变携带率为23.93%,其中异常血红蛋白变异0.33%,而Hb J-Bangkok是较常见的一种异常血红蛋白病。众所周知,湖广填四川迁入了大量的广东或广西人,该异常血红蛋白病也极有可能随之迁入,目前尚无对四川地区Hb J-Bangkok血红蛋白病的详细报道,故通过地中海贫血基因筛查和测序技术,拓宽了本地区血红蛋白基因变异的谱系,也为异常血红蛋白病的诊断提供了参考方法。

参考文献

- [1] Blackwell RQ, Liu CS. The identical structural anomalies of hemoglobins JMeinung and JKorat[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1966, 24(5): 732 - 738.

(下转第 1096 页)