

# $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血综合征的 临床与实验观察\*

梁 荣 苏承武 梁 徐 龙桂芳 唐智宁 林伟雄 金 琪

(广西医学院附属医院儿科, 南宁, 530027)

本文对两例  $\alpha\beta$  复合型地中海贫血综合征的两个不相关家系成员进行了临床观察、血液学、血液生化和基因分析, 讨论了  $\alpha$ 、 $\beta$  地贫两种病理基因同时复合存在的临床表现与病理生理及其遗传关系。

关键词:  $\alpha\beta$  地贫综合征

地中海贫血(以下简称地贫)在我国南方的发生率较高, 尤其是广西地区  $\alpha$  地贫高达 14.95%,  $\beta$  地贫 3—5.18%<sup>[1]</sup>, 必然存在着  $\alpha$  地贫和  $\beta$  地贫复合形成的遗传状态。对此, 已往缺乏基因型与表现型的分析。现将我们诊治的  $\alpha\beta$  复合型地贫综合征的两个不相关家系成员的临床表现、血液学特点、血液生化、 $\alpha$  珠蛋白基因和遗传学分析结果报道如下。

## 材 料 与 方 法

### (一) 观察对象

家系 A 谢 $\times$ , 女, 3  $\frac{1}{2}$  岁, 广西汉族人, 生后约半岁见脸色逐渐苍白, 一岁多明显而来就诊, 但至今尚未接受过输血, 血红蛋白一直维持在 55 g/L 多。体检: 生长发育落后, 脸色苍白, 鼻梁低平, 眼距增宽呈“地贫外貌”, 心尖部听到 II 级收缩期杂音, 肝在肋下 1.5 cm, 脾在肋下 2 cm。其父母和两个哥哥平素均健好, 体检无异常发现。

家系 B 梁 $\times\times$ , 女, 31 岁, 广西汉族人, 平素身体尚好, 体检无特殊。其丈夫 31 岁, 广西汉族人, 平时体健, 体检无异常。女儿, 6 岁, 生后三个月脸色逐渐苍白, 一岁多贫血重而接受输血, 至今每月需输血一次。发育落后, 脸

色腊黄, 鼻梁低平, 眼距增宽, 方形颅, 典型“地贫外貌”, 心尖部可听到 III 级收缩期杂音, 肝在肋下 2.5 cm, 脾在肋下 7 cm。

### (二) 实验方法

1. 血红蛋白分析按全国血红蛋白病研究协作组推荐方法进行。

2. 检验  $\zeta$  珠蛋白肽链按文献 [2] 方法。

3. 基因分析按文献 [3] 方法, 提取 DNA, 印迹杂交得到限制性内切酶  $\alpha$ 、 $\zeta$  珠蛋白基因图谱。

## 结 果

### (一) 血液学及生化分析

两个家系的血液学、生化分析见表 1。

### (二) $\alpha$ 珠蛋白基因分析

从图 1 可见, 家系 A 的先证者 (AII<sub>3</sub>) 和其母亲 (AI<sub>2</sub>) 以及两个哥哥 (AII<sub>1</sub>, AII<sub>2</sub>) 均得到 *Bam* HI 14 kb 和 *Bgl* II 12.3, 7.4 kb  $\alpha$  基因片段, *Eco* RI 23, 17.5 kb  $\zeta$  基因片段; 其父亲 (AI<sub>1</sub>) 得到正常人样的 *Bam* HI 14 kb 和 *Bgl* II 12.3, 7.4 kb  $\alpha$  基因片段, *Eco* RI 23, 5

Liang Rong et al.: Investigation of  $\alpha\beta$  Thalassemia Syndromes

\* 为广西卫生厅青年科学研究基金课题。

本文于 1990 年 4 月 24 日收到。

表 1 两个家系家庭成员的血液学及生化分析结果

家系	对象	Hb g/L	RBC 10 <sup>12</sup> /L	网织红 %	RBC 形态异常	包 涵 体	血红蛋白分析			抗 硷	ζ 链 检 查	α 基因分析 (kb)			基 因 型
							A	F	A <sub>2</sub>			α 探针		ζ 探针	
												Bam HI	Bgl II	Eco RI	
A	II <sub>3</sub> 先证者	58	2.00	1.0	+++	+	0.96	93.71	5.33	68.71	+	14	12.3, 7.4	23,17,5	--/αα · β <sup>T</sup> /β <sup>T</sup>
	I <sub>1</sub> 父	94	3.56	1.0	+	—	94.04	0.98	4.98	0.93	—	14	12.3, 7.4	23,5	αα/αα · β <sup>T</sup> /β <sup>A</sup>
	I <sub>2</sub> 母	95	3.40	0.3	+	个别	93.51	1.60	4.89	1.52	+	14	12.3, 7.4	23,17,5	--/αα · β <sup>T</sup> /β <sup>A</sup>
	II <sub>1</sub> 大哥	94	3.38	0.4	+	个别	92.14	1.55	6.31	1.45	+	14	12.3, 7.4	23,17,5	--/αα · β <sup>T</sup> /β <sup>A</sup>
	II <sub>2</sub> 二哥	108	3.80	1.0	+	个别	92.04	1.71	6.25	1.67	+	14	12.3, 7.4	23,17,5	--/αα · β <sup>T</sup> /β <sup>A</sup>
B	I <sub>2</sub> 先证者	95	3.50	0.5	+	个别	91.30	1.90	6.80	1.81	+	14	12.3, 7.4	23,17,5	--/αα · β <sup>T</sup> /β <sup>A</sup>
	I <sub>1</sub> 丈夫	95	3.60	0.8	+	—	94.30	0.50	5.20	0.44	—	14,10	16, 12.3 7.4	23,19,5	α—/αα · β <sup>T</sup> /β <sup>A</sup>
	II <sub>1</sub> 女儿	35	1.20	2.0	+++	—	22.12	75.71	2.17	38.05	—	14,10	16, 12.3 7.4	23,19,5	α—/αα · β <sup>T</sup> /β <sup>T</sup>

kb  $\zeta$  基因片段。家系 B, 先证者 (BI<sub>2</sub>) 得到 *Bam* HI 14 kb 和 *Bgl* II 12.3, 7.4 kb  $\alpha$  基因片段, *Eco* RI 23, 17, 5 kb  $\zeta$  基因片段; 其丈夫 (BI<sub>1</sub>) 和女儿 (BII<sub>1</sub>) 得到 *Bam* HI 14, 10 kb 和 *Bgl* II 16, 12.3, 7.4 kb  $\alpha$  基因片段, *Eco* RI 23, 19, 5 kb 的  $\zeta$  基因片段。他们的基因型与遗传关系见图 2, 其双亲均把  $\alpha$  和  $\beta$  地贫基因传给了子代。

### (三) 家系调查

通过  $\alpha$  珠蛋白基因分析, 两个家系  $\alpha$  地贫基因是清楚的 (图 1、表 1)。而  $\beta$  地贫基因的携带者, 临床上被检者可见 Hb A<sub>2</sub> 增高, 认为是  $\beta$  地贫杂合子, 若 Hb F 增高, 显现溶血性贫血, 而且父母亲均属于  $\beta$  地贫杂合子时可诊断为  $\beta$  地贫纯合子。依此, 两个家系中, 可检出四种  $\alpha\beta$  复合型地贫的基因型 (图 2), 即 (1) --/ $\alpha\alpha \cdot \beta^T/\beta^A$  (家系 AI<sub>2</sub>、II<sub>1</sub>、II<sub>2</sub> 和家系 BI<sub>2</sub>), (2)  $\alpha$ --/ $\alpha\alpha \cdot \beta^T/\beta^A$  (BI<sub>1</sub>), (3) --/ $\alpha\alpha \cdot \beta^T/\beta^T$  (AII<sub>3</sub>) 和 (4)  $\alpha$ --/ $\alpha\alpha \cdot \beta^T/\beta^T$  (BII<sub>1</sub>)。前二种称  $\alpha\beta$  地贫双重杂合子, 后二种称  $\beta$  地贫纯合子复合  $\alpha$  地贫的三重杂合子。

## 讨 论

临床观察所见,  $\alpha\beta$  地贫双重杂合子的表型不明显 (1、2), 而  $\beta$  地贫纯合子复合  $\alpha$  地贫的三重杂合子可看到溶血性贫血的临床表现, 与常见的重型地贫 ( $\beta$  地贫纯合子) 的临床表现相似, 且多见病情较轻, 表现为中间型地贫 (intermediate thalassaemia), 只有基因分析才可明确诊断。 $\alpha$  或  $\beta$  地贫的基因缺失或缺陷分别导致血红蛋白的  $\alpha$  或  $\beta$  珠蛋白链 (简称  $\alpha$  或  $\beta$  链) 合成减少或消失, 影响  $\alpha:\beta$  链比例, 因而可出现不同程度病变<sup>[4]</sup>, 正常血红蛋白 A 的  $\alpha:\beta$  链合成的比例是平衡相等的 ( $\alpha:\beta = 1$ ), 若患重型  $\beta$  地贫  $\beta$  链合成严重减少或消失,  $\alpha:\beta$  链出现不平衡 ( $\alpha:\beta > 1$ ), 形成合成正常的  $\alpha$  链无相应的  $\beta$  链结合构成  $\alpha_2\beta_2$  (HbA), 因而游离的  $\alpha$  链自聚形成  $\alpha_4$  四聚体,  $\alpha_4$  在红细胞先体内变性形成  $\alpha_4$  包涵体, 既影响红细胞的分化成熟, 又可使红细胞膜受损而破坏, 造成无效的红细胞生成和严重的溶血性贫血。本组家系 A 的先证者 (--/ $\alpha\alpha \cdot \beta^T/\beta^T$ ) 是  $\beta$  地贫纯合

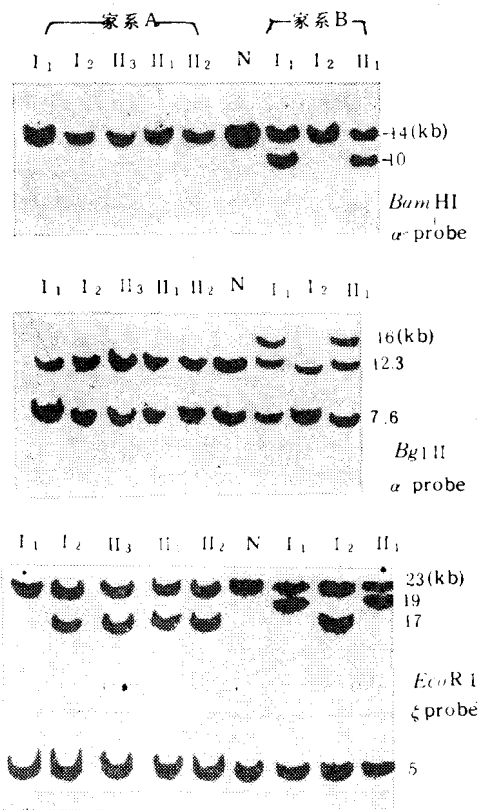


图1 两例  $\alpha\beta$  thal 家系成员  $\alpha \cdot \zeta$  珠蛋白基因图谱

家系 A: I<sub>1</sub> 父亲; I<sub>2</sub> 母亲; II<sub>1</sub> 大哥;  
II<sub>2</sub> 二哥; II<sub>3</sub> 先证者。  
家系 B: I<sub>1</sub> 丈夫; I<sub>2</sub> 先证者; II<sub>1</sub> 女儿;  
N 正常人。

子复合  $\alpha$  地贫 1 三重杂合子 (3)，由于缺失两个  $\alpha$  基因，出现  $\alpha$  链合成亦减少， $\alpha:\beta$  不平衡的改变得到改善，亦即形成  $\alpha_4$  包涵体较少，故临床表现为中等型地贫，不需要输血治疗。这种  $\alpha$  和  $\beta$  地贫基因互相影响  $\alpha:\beta$  改变在遗传病人看到的情况 Loukopoulos 称为“天然试验”现象<sup>[5]</sup>。家系 BII<sub>1</sub> 患者 ( $-\alpha/\alpha\alpha \cdot \beta^T/\beta^T$ ) 是  $\beta$  地贫纯合子复合  $\alpha$  地贫 2 三重杂合子 (4)，仅缺失一个  $\alpha$  基因，其  $\alpha$  链合成减少不明显，因而  $\alpha:\beta$  链不平衡的改善不显著，其贫血程度与常见重型  $\beta$  地贫纯合子相似，仍需要间歇输血治疗，这与文献所见相似<sup>[6]</sup>。至于  $\alpha\beta$  地贫的双

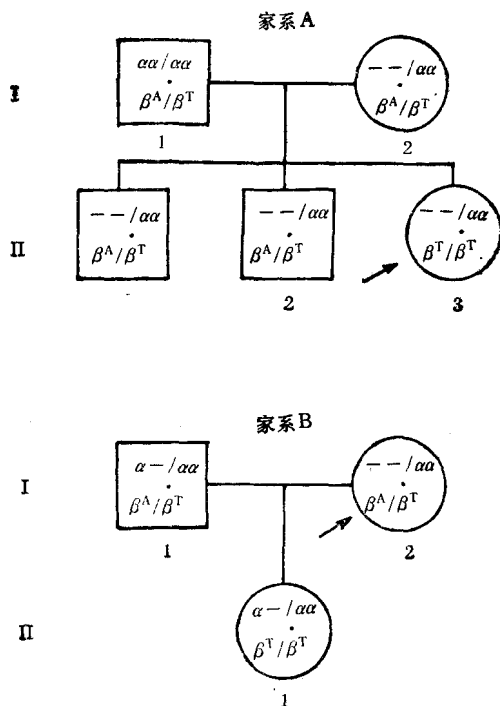


图2 两个  $\alpha + \beta$  - thal 家系遗传学分析

重杂合子，因影响  $\alpha:\beta$  链的比例极轻，故其表型不显著，临床上不易区别。另外，不同型的  $\beta$  地贫基因，亦可见不同严重的表现型，如  $\beta^0$  地贫的纯合子多见严重，而非洲某些  $\beta^+$  地贫纯合子则见很轻。由于  $\beta$  地贫基因的异质型 (heterogeneity) 类型多而复杂，本文未加分析，只着重观察本地区多见的  $\alpha\beta$  复合型地贫，进一步了解其基因型的特点，以助于判断患者的病程和愈后。

## 参 考 文 献

- [1] 梁 徐: 1981. 中华医学杂志, 61(12): 766.
- [2] 唐智宁等: 1988. 中华血液学杂志, 9(11): 687.
- [3] 吴冠芸等: 1983. 中国医学科学院学报, 5(5): 275.
- [4] 梁 徐: 1989. 实用儿科杂志, 4: 234.
- [5] Loukopoulos, D. et al.: 1978. *Brit. J. Haemat.*, 39:377.
- [6] Weatherall, D. J. & J. B. Clegg. 1981. *In The Thalassaemia Syndromes*, 3rd. edn. Blackwell, Scientific Oxford, pp. 645—682.