中国人新生儿中胎儿血红蛋白的分型和定量

曾溢滔　　黄淑帧　　T.H.J. Huisman

（上海市儿童医院医学遗传研究室，上海）　（美国乔治亚医学院细胞及分子生物学系）

在所有的人类种族和群体中，都观察到人体胎儿血红蛋白（HbF）的γ链存在二种类型[1,2]．在出生时，$^{G}\gamma$ 链（136位是甘氨酸）和 $^{A}\gamma$ 链（136位是丙氨酸）的比率大约是7:3[1—3]，有人发现有些婴儿（主要是黑人）的比率较高，为8.5:1.5[4]．现已发现这二种非等位γ链基因的突变，并描述了近20种 $^{G}\gamma$ 或 $^{A}\gamma$ 链的变型[5]．有一种变型 HbF-Sardinia（或 $\alpha_2{}^{A}\gamma_2$75 异亮氨酸→苏氨酸）[6]，也称为 $^{A}\gamma^{T}$ 链，在不同的群体中有不同的频率[7—9]．本工作是测定在中国新生儿群体中 $^{A}\gamma^{T}$ 链的发生率，并估计在这些婴儿中，$^{G}\gamma$ 和 $^{A}\gamma$ 比率与其他人种的差异．

收集437例婴儿的脐带血标本，用 ACD 作为抗凝剂，从上海空运至奥古斯塔．有几批标本是由作者亲自携带的，其余标本运输时间也不超过7天．红细胞溶血液按通常的方法制备[10]，并用高压液相层析（HPLC）分析，详细的操作程序如前介绍[11—13]．用这种方法分析20—800 μg（即0.002—0.1 ml 的红细胞溶血液）的 HbF，能使 $^{A}\gamma^{T}$，$^{G}\gamma$ 和 $^{A}\gamma^{I}$ 链完全分离，并按此次序洗脱出来进行定量．

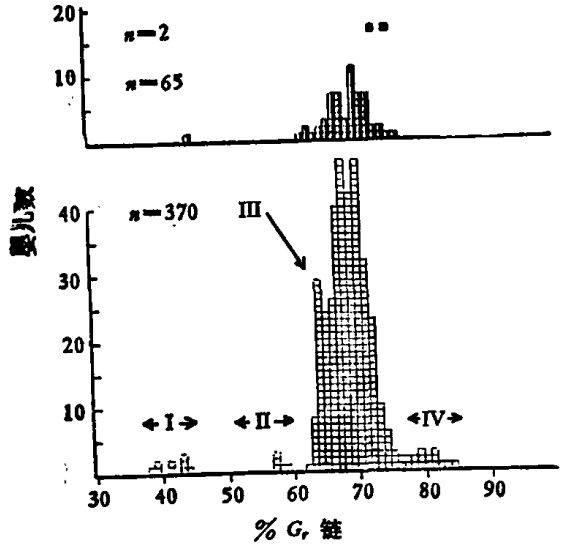

图1　437例中国婴儿的胎儿血红蛋白中 $^{G}\gamma$ 链的百分率

▨ $^{A}\gamma^{T}$ 杂合子；■ $^{A}\gamma^{T}$ 纯合子

（4组资料在本文中讨论）

图1概括了全部437例脐带血标本的资料．在64例 $^{A}\gamma^{T}$ 杂合子新生儿中，$^{A}\gamma^{T}$ 链的平均值为14.3±2.0%（SD），$^{A}\gamma^{I}$ 链的平均值是16.55±2.6（SD），证实了先前观察到的 $^{A}\gamma^{T}$ 链的百分率比 $^{A}\gamma^{I}$ 链百分率稍低的结果[14]．由于用 HPLC 测出有几例新生儿的 $^{G}\gamma$ 值比大多数婴儿的 $^{G}\gamma$ 值或高或低，因此我们应用 Schroede 等[1,10]的 γCB-3 肽分析方法重复测定其中某些标本，结果列于表1，从表1可见这二种方法获得的结果相当符合．

大约85%的婴儿是 $^{A}\gamma^{T}$ 阴性的（图1第3组）；65例婴儿是 $^{A}\gamma^{T}$ 杂合子，二例是 $^{A}\gamma^{T}$ 纯合子（和 $^{A}\gamma^{T}$ 链频率0.08相符合）．正常婴儿可用符号表示为 $^{G}\gamma\cdot{}^{A}\gamma^{I}/{}^{G}\gamma\cdot{}^{A}\gamma^{I}$，而 $^{A}\gamma^{T}$ 阳性的婴儿（除一名例外，见下文说明）可以分别表示为 $^{G}\gamma\cdot{}^{A}\gamma^{I}/{}^{G}\gamma\cdot{}^{A}\gamma^{T}$ 和 $^{G}\gamma\cdot{}^{A}\gamma^{T}/{}^{G}\gamma\cdot{}^{A}\gamma^{T}$．

13例婴儿（3%，图1第4组）$^{G}\gamma$ 值超过78%，认为是一种称为 $^{A}\gamma^{+}$-地中海贫血的调节缺陷杂合子[14]；可用符号表示为 $^{G}\gamma\cdot{}^{A}\gamma^{I}/{}^{G}\gamma\cdot[{}^{A}\gamma^{I}]$．最近在黑人新生儿中发现了1例可能是 $^{A}\gamma^{+}$-地中海贫血的纯合子[14]．

本文1981年11月14日收到．

* 美国乔治亚医学院细胞及分子生物学系论文编号*0676．

10 例新生儿(2.3%,图 1 第 1 组)$^{G}\gamma$ 值在 38% 到 45% 之间(平均 42%). 所有这些婴儿身体均健康. 对其中 3 名婴儿在他们三周月时采集血标本重复进行测定,结果证实他们的 $^{G}\gamma$ 链含量的确较低(表 1). 因此这 10 例婴儿有 $^{G}\gamma$ 链缺陷,就象作者 (Huisman) 最近在 2 名(有亲缘关系的)黑人新生儿中所观察到的情况相同[14]. 我们并不假定这是一种 $^{G}\gamma$-地中海贫血,因为这会影响婴儿的临床和血液学状况. 这种 $^{G}\gamma$ 链缺陷可能是由于不等交换,因而形成了三个 $^{A}\gamma$ 基因和一个 $^{G}\gamma$ 基因(而不是每种 2 个)的结果. 这种情况(表示为 $^{G}\gamma\cdot{}^{A}\gamma^{I}/{}^{A}\gamma^{I}\cdot{}^{A}\gamma^{I}$) 可以解释在这些婴儿出生时 $^{G}\gamma:{}^{A}\gamma=2:3$ 的较低数值 (而不是正常的 7:3). 对这种假说有力的支持是在这 10 例新生儿中发现有 1 例婴儿同时携带了一个 $^{A}\gamma^{T}$ 基因,这个婴儿的 $^{A}\gamma^{I}$ 链含量是 40%, 比正常的 $^{A}\gamma^{T}$ 链含量(15%)高 2 倍,表明他的基因型是 $^{G}\gamma\cdot{}^{A}\gamma^{T}/{}^{A}\gamma^{I}\cdot{}^{A}\gamma^{I}$ (基因排列也可以是 $^{G}\gamma\cdot{}^{A}\gamma^{I}/{}^{A}\gamma^{T}\cdot{}^{A}\gamma^{I}$, 但这种可能性也许比较少).

表 1 在 $^{G}\gamma$ 含量低的 5 例婴儿和 4 例正常婴儿的 HbF 中 $^{G}\gamma$ 链的百分率(用二种方法测定)

婴儿数	HPLC[12]	γCB-3[13]
2	43	40
2*	40.5	—
53	40.5	36
53*	42	38
56	43	36
56*	39	—
105	38.5	40
194	42.5	41
49	69	76
70	67	75
13	81	84
66	79	79

* 在婴儿三周月时测定.

6 例婴儿 (1.4%, 图 1 第 2 组) $^{G}\gamma$ 链含量为 53—59%. 这个数值和在 1 例黑人婴儿中所见到的相仿,那例黑人婴儿有中度贫血, 并采用维生素 E 治疗[14]. 有趣的是,那例婴儿的 $^{G}\gamma$ 数值竟由低转为正常. 也许维生素缺乏或其他因素的缺乏和观察到的 $^{G}\gamma$ 链含量较低的现象有关. 这表明在婴儿出生以后,环境因素可以使 $^{G}\gamma$-$^{A}\gamma$ 数值从高(7:3)变低(4:6).

致谢: 作者感谢顾兰琴, H. Lam, A. Reynolds, H. Rocha, B.B. Webber和 J. B. Wilson 的技术协助. 这项研究由美国公共卫生处科学研究基金 HLB-05168 资助.

参 考 文 献

[1] Schroeder, W. A., Huisman, T. H J. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **60**(1968), 537—544.
[2] Schroeder, W. A., Shelton, J. R. et al., *Nature*, 1972, 240—273.
[3] Huisman, T. H. J., Harris, H. et al., *Molec. Cell. Biochem.*, **17**(1977), 45—55.
[4] Huisman, T. H. J., Schroeder, W. A. et al., *Nature*, **265**(1977), 63.
[5] International Hemoglobin Information Center, *Hemoglobin*, **5**(1981), 280.
[6] Griffoni, V., Kamuzora, H. et al., *Acta Haematol.*, **53**(1975), 347—355.
[7] Ricco, G., Mazza, U. et al., *Hum. Genet.*, **32**(1976), 305—313.
[8] Huisman, T. H. J., Schroeder, W. A. et al., *Pediatr. Res.*, **11**(1977), 1102—1105.
[9] Schroeder, W. A., Huisman, T. H. J. et al., *J. Clin. Invest*, **63**(1979), 268—275.
[10] Huisman, T. H. J. & Jonxis, J. H. P., *The Himoglobinopathies, Techniques of Identification.*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1977.
[11] Huisman, T. H. J. & Wilson, J. B., *Am. J. Hematol.*, **9**(1980), 225—235.
[12] Huisman, T. H. J., Webber, B. et al., *Advances in Hemoglobin Analysis* (Eds. Hanash, S. M. & Brewer, G. J.), Alan R. Liss, New York, 1981, 23—38.
[13] Huisman, T. H. J., Altay, C. A. et al., *Blood*, **57**(1981), 75—82.
[14] Huisman. T. H. J. & Altay, C., *Blood* (in press).
[15] Schroeder, W. A, Huisman, T. H. J. et al.,*Pediatr. Res.*, **5**(1971), 493—499.
[16] Huisman, T. H. J., Schroeder, W. A. et al., *Pediatr. Res.*, **9**(1975), 1—6.