

异常血红蛋白生化遗传的研究

曾 溢 滔

(上海市第一结核病院)

摘 要

正常人的血红蛋白有血红蛋白 A(Hb A), 血红蛋白 A₂(Hb A₂) 和血红蛋白 F(Hb F)。各血红蛋白由不同肽链构成, 各种肽链又严格地按一定的氨基酸排列顺序, 任何肽链发生变异而形成的新的血红蛋白就称为异常血红蛋白。

近年来在国内发现了两种血红蛋白 M(Hb M_{Shanghai-1}, Hb M_{Shanghai-2}) 和两种不稳定血红蛋白 (Hb_{Shanghai-1}, Hb_{Shanghai-2}), 其中 Hb_{Shanghai-2} 的先证者认为是不稳定血红蛋白基因和 β -地中海贫血基因的双杂合子。本文是对这四种异常血红蛋白生化分析和遗传研究的总结。另外, 报道了 α -地中海贫血症的两个家系, 发现患者血中除含有血红蛋白 Bart's 和血红蛋白 H 外, 还有微量的其他异常血红蛋白成分, 据此, 对 α -地中海贫血症的遗传提出一个新的假说。

自从 1949 年证明了镰形血球贫血病是由于一种称为血红蛋白 S 的异常血红蛋白所引起^[1], 至今, 世界各地相继发现的异常血红蛋白不下一百种^[2], 这些血红蛋白都是受基因控制的。由基因变异而产生的异常血红蛋白种类虽然很多, 但按其血红蛋白肽链结构的异常情况大致可以分为两种不同的类型。一类是由于血红蛋白的 α 链或其他肽链上的氨基酸发生了替换, 改变了肽链的氨基酸排列顺序, 目前发现的异常血红蛋白绝大多数属于这种类型; 另一类是肽链上的氨基酸排列并没有发生变化, 但血红蛋白缺乏了 α 链, 而是由两对 β 链 (β_4)^[3] 或两对 γ 链 (γ_4)^[4] 组成, 分别称为血红蛋白 H 和血红蛋白 Bart's, 这类异常血红蛋白在亚洲人中发现较多。

近年来我们在国内相继发现了上述两种类型的异常血红蛋白, 现把研究结果分别报告于下。

一、血 红 蛋 白 M

1. 病例报告

家系 I. 先天性紫绀至少已遗传四代 (图 1), 先证者及其弟、母、外祖母、曾外祖父出生时即出现紫绀症状, 患者的指 (趾) 甲、唇、口腔粘膜及皮肤均表现紫绀, 余无其他特殊的临床症状。

家系 II. 先天性紫绀至少已遗传五代 (图 2), 患者症状与家系 I 相似。

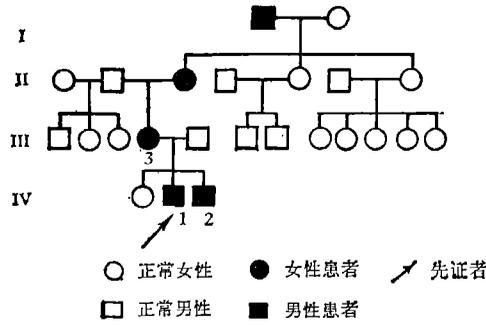


图 1 家系 I 分析

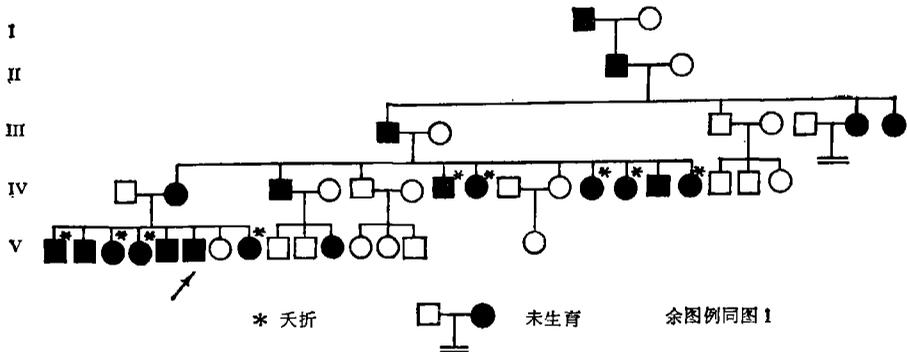


图 2 家系 II 分析

2. 血红蛋白分析

按修改的 Drabkin 法^[5]制备 10% 的全血溶血液,即为氧合血红蛋白 (Hb O₂) 溶液. 取此溶液 10 毫升加入 5% K₃Fe(CN)₆ 0.05 毫升,即转变为正铁血红蛋白 (met-Hb) 溶液. 制备得上述两种 Hb 溶液供作以下分析用.

血红蛋白电泳 对患者的 Hb O₂ 和 met-Hb 采用淀粉胶电泳、淀粉板电泳和琼脂电泳进行分析,结果发现患者的 Hb O₂ 在各种电泳中均分离不出异常成分;但患者的 met-Hb 在中性 (pH 7.0) 缓冲液的上述电泳及酸性 (pH 6.5) 缓冲液的琼脂电泳中,能分离出异常血红蛋白. 淀粉板电泳分离得家系 I 的异常 met-Hb 区带呈黄赭色,家系 II 的则呈橙棕色,两者均以较 met-Hb A 为慢的移动速度向阴极泳动(图 3). 用洗脱法测得两个家系先证者的异常血红蛋白含量分别为 24.9% 和 28.5%.

吸收光谱测定 测定患者的 Hb O₂ 和 met-Hb 的吸收光谱,发现患者 Hb O₂ 的谱型与正常血红蛋白 (Hb A) 相同;但 met-Hb 的谱型则与正常的迥异,即在 630 毫微米处并不出现 met-Hb A 所具有的吸收峰(图 4, 5). 进一步对分离得患者的异常 met-Hb 作吸收光谱测定,结果表明:家系 I 的异常 met-Hb 在 500 及 595 毫微米处,有两个吸收峰(图 4);而家系 II 的吸收峰则在 585 毫微米处(图 5),均比正常 met-Hb 的 630 毫微米的吸收峰明显左移.

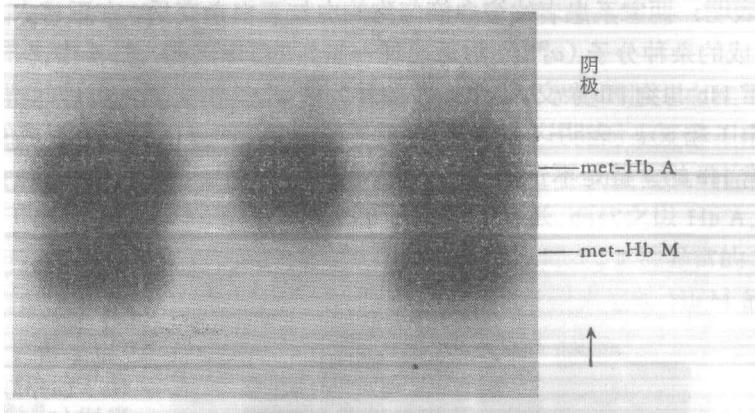


图 3 二家系的 met-Hb 淀粉板电泳图
(TEB 缓冲液, pH 7.0)

左: 家系 I 中: 对照 右: 家系 II

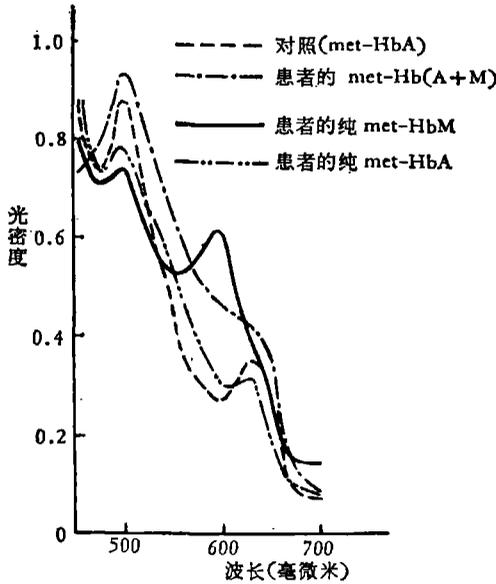


图 4 家系 I 的 met-Hb M 的吸收光谱
(磷酸盐缓冲液, pH 6.5)

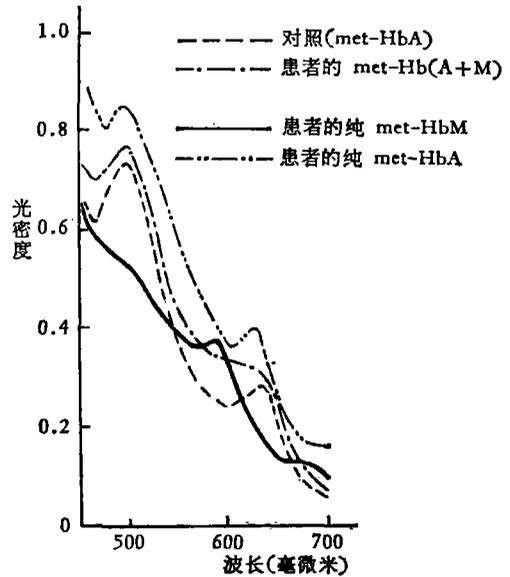


图 5 家系 II 的 met-Hb M 的吸收光谱
(磷酸盐缓冲液, pH 6.5)

与配合基反应速度的测定 配制 $1.5 \times 10^{-5} M$ 的患者 met-Hb 溶液, 与 1/80 体积的 0.5M NaF, $Na_2S_2O_4$, NaN_3 , NaCN 和 H_2O_2 反应, 测定反应前后的光密度变化, 结果家系 II 患者 met-Hb 均与上述配合基迅速反应; 家系 I 与 $Na_2S_2O_4$, NaN_3 , NaCN 及 H_2O_2 也能快速反应, 而与 NaF 反应后光密度读数没有改变. 但测定其反应产物的吸收光谱又发现与正常血红蛋白不同, 说明对 NaF 仍有反应.

血红蛋白的种间分子杂交 按修改的 Robinson 等法^[6,7] 使患者的全血溶血液及分离得的异常血红蛋白, 分别与狗的血红蛋白作种间分子杂交, 生成的杂种分子按 Robinson 等^[6] 表示于

图 6. 图 6 表明: 两家系患者的溶血液与狗的血红蛋白杂交后, 在正常人 Hb A 的 β 链与狗 Hb 的 α 链构成的杂种分子 ($\alpha_2^{\text{狗}}\beta_2^{\text{A}}$) 附近出现一条新的 Hb 区带 (图 6 中 2 和 4); 分离得两家系患者的异常 Hb 与狗 Hb 杂交, 结果正常杂种分子 $\alpha_2^{\text{狗}}\beta_2^{\text{A}}$ 消失了, 但仍保留上面那条新的 Hb 区带 (图 6 中 1 和 5). 表明这是患者 Hb 的异常 β 链与狗 Hb 的 α 链形成的杂种分子, 从而说明患者异常 Hb 的 β 链是不正常的.

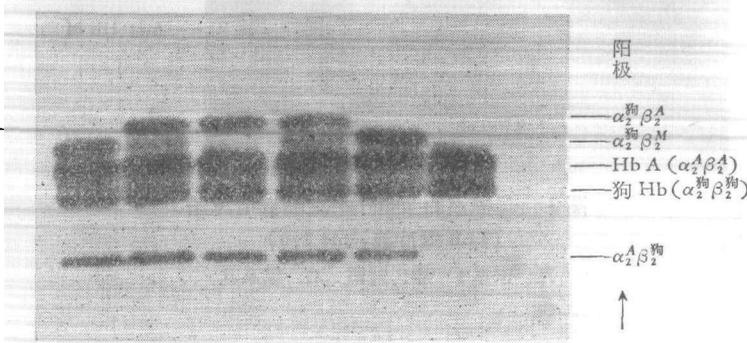


图 6 Hb M 和狗 Hb 杂交产物的淀粉胶电泳图

(TEB 缓冲液, pH 7.4)

左起: 1. 狗 Hb 和提纯的 Hb M_{Shanghai-1} 杂交, 2. 和 Hb M_{Shanghai-1} 病人溶血液杂交, 3. 和正常成人溶血液杂交, 4. 和 Hb M_{Shanghai-2} 病人溶血液杂交, 5. 和提纯的 Hb M_{Shanghai-2} 杂交, 6. Hb M, Hb A 和狗 Hb 混合, 未经杂交

3. 讨论

血红蛋白 M 病是异常血红蛋白引起的遗传性紫绀症^[8]. 根据本文患者呈遗传性先天性紫绀症状, 并从患者 met-Hb 中分离出异常的 Hb 成分, 以及这些异常 Hb 具有特异的吸收光谱等特性, 因而认为患者的异常 Hb 是血红蛋白 M, 这两个家系患的是 Hb M 病. 由于两个家系患者均连代出现且不拘性别, 表示出常染色体的显性遗传.

血红蛋白分子由两对 (4 条) 肽链构成, 每条肽链各与一个血红素相连. 血红素的铁原子在一侧靠配位键联结于 α 链 N 端第 87 位置或 β 链 N 端第 92 位置的组氨酸上; 在另一侧又通过配合基 O_2 或 H_2O 与 α 链第 58 位置或者 β 链第 63 位置的组氨酸相联结. 如果在联结血红素铁原子的这些组氨酸上, 或者在血红素铁原子附近的氨基酸上发生氨基酸替换. 而且替换后的氨基酸与高价铁原子 (Fe^{+++}) 结合成一种稳定的内部络合物时, 就阻碍了红细胞内高铁血红蛋白还原酶的作用, 因此不能将 Fe^{+++} 还原为 Fe^{++} , 而使血红蛋白呈稳定的高铁状态存在, 这样的异常血红蛋白称为 Hb M. 由于 Hb M 的高铁状态, 改变了与配合基的反应特性, 其铁原子不能和分子氧结合, 不能执行血红蛋白正常的生理功能, 导致临床上的紫绀症状^[9]. 但因患者的 Hb M 含量一般均在 30% 以内, 尚不致伤害正常的生理活动, 故本文患者的日常活动及体力劳动均属正常.

血红蛋白种间分子杂交结果表明, 两个家系患者的 Hb M 均属 β 链异常, 至于 β 链上发生了那个氨基酸的替换, 尚需进一步作肽链的氨基酸结构分析. 但根据资料 [5] 表列的世界上已知的 Hb M 变种的比较分析, 发现本文患者 Hb M 的特性与资料的记载不尽相同; 而且由于两个家系 Hb M 的吸收光谱及与配合基反应的特性迥异, 似乎可能属于两种新型的血红蛋白 M.

因此按国际惯例暂分别命名为：Hb M_{Shanghai-1} (或 Hb M_{Sh-1}) 和 Hb M_{Shanghai-2} (或 Hb M_{Sh-2})，并用公式表示为： $\alpha_2^1\beta_2^{M_{Sh-1}}$ 和 $\alpha_2^1\beta_2^{M_{Sh-2}}$ 。

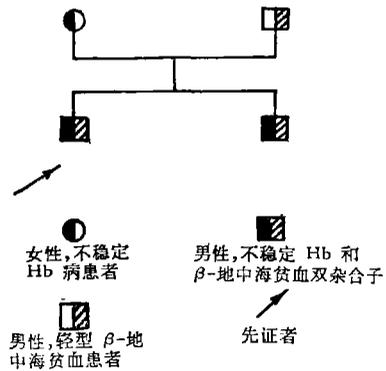
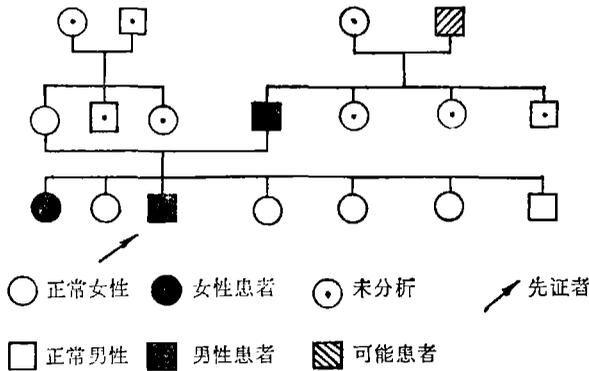
由于新生儿血液中的血红蛋白主要为 Hb F($\alpha_2\gamma_2$)——不含 β 链的胎儿血红蛋白。因此目前有一种流行的观点：认为只有当 Hb M 属 α 链异常的才会在出生时表现紫绀症状^[10]。本文患者出生时即出现紫绀，但其 Hb M 却是 β 链异常。我们知道，在初生婴儿的血红蛋白中，便含有 20—30% 以上的 Hb A($\alpha_2\beta_2$)；出生后，Hb F 含量迅速降低，而代之以 Hb A。因此 Hb M 患者在出生时其血液内便存在相当量的具有 β 链的血红蛋白，那么， β 链异常的 Hb M 患者就有可能于出生时表现出紫绀症状。这说明按出生时是否出现紫绀来推断 Hb M 的肽链异常是不可靠的。

二、不稳定血红蛋白

1. 病例报告

家系 I. 疾病可能已遗传三代(图 7)。先证者：男，22 岁，自 6 岁起即有浓茶样尿，劳累时加重。体检发现巩膜轻度黄染，脾大，尿胆元和尿胆素均阳性，未发现 Heinz 小体，似黄疸型肝炎症状，但按肝炎治疗无效。

先证者的祖父已亡，据称有类似症状；祖母、父母及姊弟妹 9 人均健在，经检查其中父亲及大姊有类似症状。



家系 II. 疾病的遗传表示于图 8。先证者：男，7 岁，生后 4 月发现贫血症状，血红蛋白含量 6 克%，肝脾大，浓茶样尿。一周岁时作脾脏切除，术后症状未见好转，骨髓增生活跃，尿胆元和尿胆素均阳性。随着身体的生长面貌改变：鼻峰凹陷、前额凸出，呈重型地中海贫血症状，目前每月输血一次。

其父 38 岁，临床上无贫血症状，体检正常。其母 37 岁，有贫血史，1966 年妊娠期间贫血复发，出现浓茶样尿，尿胆元阳性。体检：肝脾大，巩膜黄染。其弟生后一月即出现与先证者类似的状况，后因贫血死亡。

家系 II 各成员的临床化验结果见表 1。

表 1 家系 II 临床化验结果

关 系	Hb (克%)	PCV (%)	网织红细胞 (%)	靶形红细胞 (%)	Heinz 小体	HbF (%)	HbA ₂ (%)
父	13.0	42	0.8	0.8	未见	0.98	4.1
母	9.0	32	2.1	未见	未见	1.11	2.3
先证者	4.0	15	5.4	17.0	未见	16.50	1.6

2. 血红蛋白分析

血红蛋白电泳 采用酸性、中性、碱性等各种缓冲液作血红蛋白电泳。家系 I 患者溶血液在 pH 7.4 缓冲液的淀粉胶电泳、淀粉板电泳、琼脂电泳和纸电泳中，能分离出一种异常血红蛋白，其泳动速度在 Hb A 和 Hb A₂ 之间，含量为 8-10% (图 9)；其他 pH 值缓冲液电泳均分离不出异常血红蛋白。

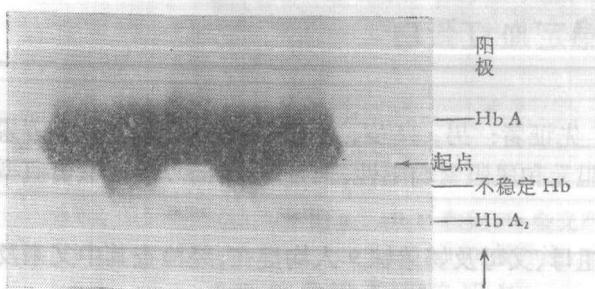


图 9 家系 I 不稳定血红蛋白淀粉胶电泳图 (TEB 缓冲液, pH 7.4)

家系 II 各成员的溶血液在不同 pH 值缓冲液的各种电泳中，均分离不出异常的血红蛋白成分。

热不稳定试验 按修改的 Bachmann 和 Marti 法^[11,12]。家系 I 患者的 Hb 溶液在 70°C 下温育 20 分钟，其血红蛋白的沉淀量约为正常人的 4 倍 (图 10)。家系 II 的 Hb 溶液在 60°C 下温育 30 分钟，结果先证者及其母亲的血红蛋白沉淀速度明显增加，且先证者尤甚，但其父亲则正常 (图 11)。

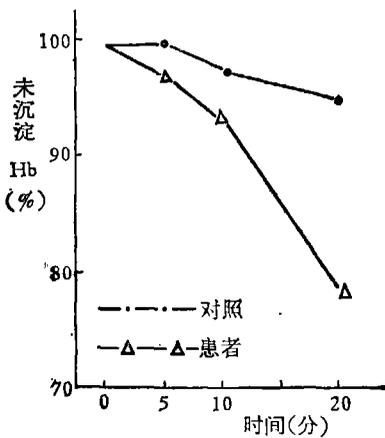


图 10 家系 I Hb 的热不稳定试验

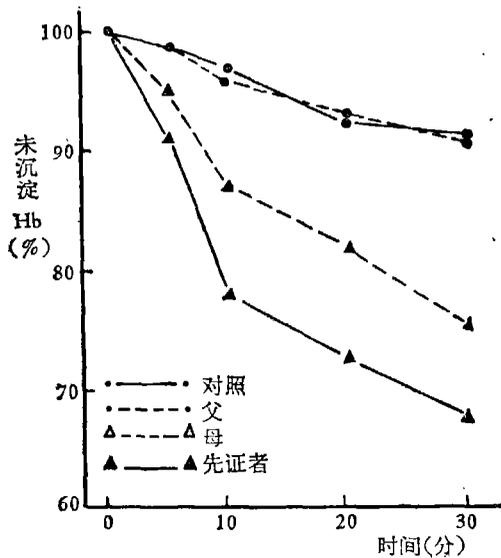


图 11 家系 II Hb 的热不稳定试验

此外,家系 I 患者和家系 II 先证者及其母亲的溶血液置冰箱中贮藏后产生少量褐色沉淀,表示存在容易自动发生不稳定沉淀的异常血红蛋白。

吸收光谱测定 电泳分离得家系 I 患者的异常血红蛋白,发现异常的 Hb O₂ 与正常的 Hb O₂ 的谱型有明显差异,即除了在 540 及 576 毫微米处出现正常的吸收峰外,还在 480—510 及 580—680 毫微米的波长范围内表现异常,在 620 毫微米处出现一个隆起的吸收波(图 12),但其 met-Hb 和 CN met-Hb 的吸收光谱则正常。

取家系 II 及正常人的热沉淀 Hb 以碱性缓冲液溶解,并转变为 met-Hb,测定其吸收光谱,结果表明先证者及其母的谱型与正常不同,即在 530 毫微米处没有正常的吸收峰,但先证者及

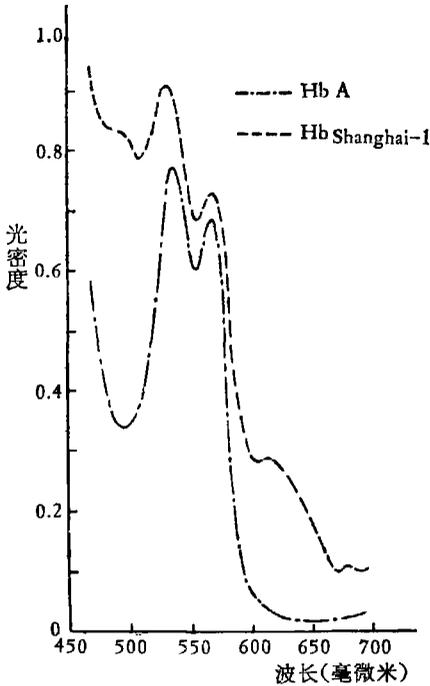


图 12 家系 I 的 Hb O₂ 的吸收光谱图

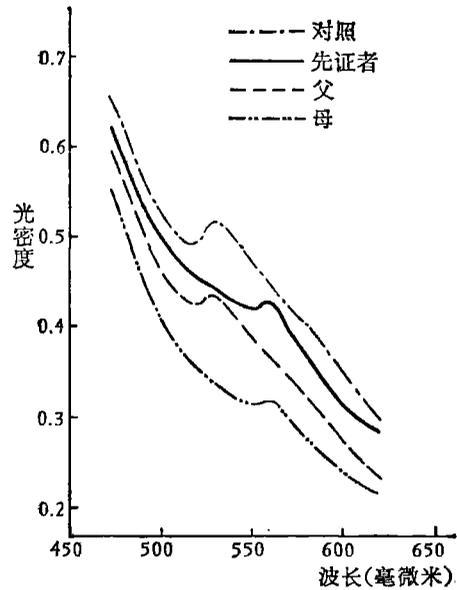


图 13 家系 II 热沉淀 Hb 的吸收光谱图

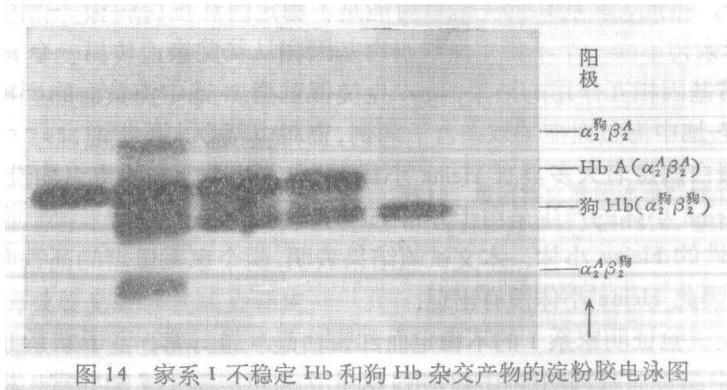


图 14 家系 I 不稳定 Hb 和狗 Hb 杂交产物的淀粉胶电泳图

(TEB 缓冲液, pH 8.6)

左起: 1. Hb A 和不稳定 Hb 混合, 未经杂交, 2. 狗 Hb 和正常成人溶血液杂交, 3. 和不稳定 Hb 杂交, 4. Hb A 和狗 Hb 混合, 未经杂交, 5. 狗 Hb

其母在 560 毫微米处却有一个异常的吸收峰(图 13)。

高铁血红蛋白形成速度测定 患者及正常人的新鲜溶血液置 37°C 水浴箱中温育,每隔一定时间测定其 met-Hb 含量。结果二个家系的患者均与正常人一致。

血红蛋白的种间分子杂交 分离得家系 I 患者的异常血红蛋白与狗的血红蛋白作种间分子杂交,杂交产物的电泳结果见图 14。从图 14 看出,杂交后只生成杂种分子 $\alpha_2^d\beta_2^h$ 而没有杂种分子 $\alpha_2^h\beta_2^d$ 。表明此种异常血红蛋白的 α 链与正常 α 链是不同的。至于杂交后为什么看不到杂种分子 $\alpha_2^h\beta_2^d$, 资料[7]已证明是因为该杂种分子在溶液中发生了不稳定沉淀。

3. 讨论

1960 年 Scott 等^[13]发现一种致家族性 Heinz 小体贫血症的异常血红蛋白。由于这类血红蛋白容易自动解离沉淀,容易氧化为高铁血红蛋白,具有异常吸收光谱,或者对热不稳定等特性,称为不稳定血红蛋白^[14]。不稳定血红蛋白病的患者临床上具有脸色苍白或黄疸,脾大,骨髓增生等贫血症状,并常伴有浓茶样尿等特征。

根据家系 I 患者及家系 II 的先证者及其母亲的异常血红蛋白具有对热不稳定性,特异吸收光谱和容易自动沉淀等特性,并具有不稳定血红蛋白患者的典型临床症状。可以认为患者的异常血红蛋白是不稳定血红蛋白,两个家系患的是不稳定 Hb 病。由于两家系患者均连代出现且不拘性别,表示为常染色体的显性遗传。

对于此病的病因, Huehns^[15]的解释是由于血红蛋白肽链上正常的氨基酸,被不同大小或不同类型的氨基酸替换了,而使 Hb 分子构型改变,失去正常的稳定性,导致上述溶血性贫血症状。但不稳定血红蛋白只是近几年来才较多地发现的一种异常血红蛋白,这是因为不稳定血红蛋白需要一定 pH 值缓冲液电泳才能分离,有些甚至电泳无法分离^[16];而且由于此病的贫血症状往往较轻,容易忽略。

本文家系 I 患者及家系 II 先证者的母亲症状较轻,呈轻度溶血性贫血;但家系 II 的先证者却表现为严重溶血性贫血,临床症状与重型 β -地中海贫血患者(β -地中海贫血基因纯合子)或交互型地中海贫血患者(地中海贫血基因与另一异常血红蛋白基因的双杂合子)相似。已知其母为不稳定血红蛋白病患者,进一步对其父亲作血液学检查。从表 1 看出,其 Hb A₂ 明显升高, Hb F 呈正常低值,并有靶形红细胞存在,与轻型 β -地中海贫血患者(β -地中海贫血基因杂合子)症状^[17]相符。据此,家系 II 的先证者可能是不稳定血红蛋白病和 β -地中海贫血症的双杂合子,即从其母亲传下来一个不稳定血红蛋白基因和从其父亲遗传另一个 β -地中海贫血基因。由于两个异常基因相互作用的结果,而产生类似重型 β -地中海贫血的严重贫血症状。不稳定血红蛋白和 β -地中海贫血症的双杂合子病例,资料中至今未见报道。

不稳定血红蛋白病患者大多具有 Heinz 小体,但本文两个家系的患者均没有。Dacie 等^[18]认为,此类患者 Heinz 小体的产生是由于异常 Hb 的内在不稳定性,导致高铁血红蛋白的迅速形成,而产生不溶性的 Heinz 小体。本文试验结果表明,两个家系患者的高铁血红蛋白形成速度并不增加,也许因此 Heinz 小体没有出现。

血红蛋白杂交试验证明家系 I 的不稳定血红蛋白是 α 链异常。鉴于家系 II 的不稳定血红蛋白基因与 β -地中海贫血基因明显相互作用,因此认为可能属于 β 链异常。根据资料[12]的分析,家系 I 的不稳定血红蛋白与资料报道不完全相同,而家系 II 的不稳定血红蛋白因电泳不能分离,没有生成 Heinz 小体,及其吸收光谱的特性等,又与资料记载殊异,故认为可能是两种

新类型，暂分别命名为 Hb_{Shanghai-1} (或 Hb_{Sh-1}) 和 Hb_{Shanghai-2} (或 Hb_{Sh-2})，并用公式表示为： $\alpha_2^{\text{Sh-1}}\beta_2^{\text{A}}$ 和 $\alpha_2^{\text{Sh-2}}\beta_2^{\text{A}}$ 。

三、血红蛋白 H 和 Bart's

1. 病例报告

例 1：女，1 岁，生后数月出现贫血症状，血红蛋白含量 3 克 %，红细胞 120 万/立方毫米，红细胞大小不等，有靶形红细胞，红细胞渗透性脆性降低，血红蛋白 F 含量增加，骨髓增生活跃，脾脏肿大。其他各项检查结果详见表 2。

例 2：男，7 岁，头大呈方形，鼻峰凹陷，脾大，实验室检查：血红蛋白含量 4.5 克 %，红细胞 196 万/立方毫米，红细胞大小不均，异形，低色素，呈小细胞低血色素贫血，血红蛋白 F 含量增加，红细胞渗透性脆性程度降低，其他各项检查结果列于表 2 中。

2. 血红蛋白分析

血红蛋白电泳 淀粉胶电泳 (TEB 缓冲液，pH 8.6) 分析，发现患者除具有正常的血红蛋白外，还有两种含量较多，向阳极泳动比 Hb A 快的快速 Hb I 和快速 Hb II，及两种迁移较慢的慢速 Hb I 和慢速 Hb II。慢速 Hb I 电泳位置在 Hb A 和 Hb A₂ 之间，慢速 Hb II 则位于非血红蛋白成分 UC 的附近 (图 15)。慢速 Hb 含量微少且不稳定，在冰箱贮藏数天后即完全消失 (图 16)。

淀粉板电泳、琼脂电泳和纸电泳均能分离出快速 Hb I 和快速 Hb II。在 pH 6.5 缓冲液的纸电泳中，快速 Hb I 移向阳极，但快速 Hb II 则向阴极泳动。

血红蛋白溶解度测定 按 Itano 法^[19]进行血红蛋白的溶解度测定，发现患者的还原血液在 2.24M 磷酸缓冲液中即有部分沉淀析出，而正常对照此时则几无沉淀发生，证明患者存在溶解度较低的异常血红蛋白。

血红蛋白的吸收光谱和抗碱力测定 分离患者的快速 Hb II 并作紫外吸收光谱

分析，结果发现患者的此种异常血红蛋白的吸收光谱和血红蛋白 A 不同，而和资料报道的 Hb Bart's 的吸收光谱^[20]相似 (图 17)。碱变性试验证明其抗碱力较高：按 Singer 法^[21]碱变性作用一分钟后，仍有 10% 以上的血红蛋白尚未破坏。

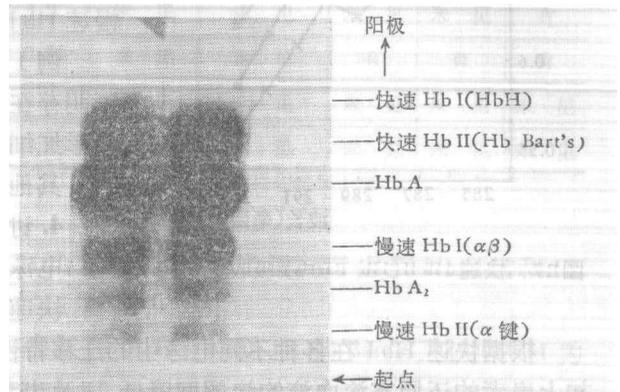


图 15 患者的新鲜溶血液淀粉胶电泳图 (TEB 缓冲液，pH 8.6，联苯胺染色) 左：例 1，右：例 2。

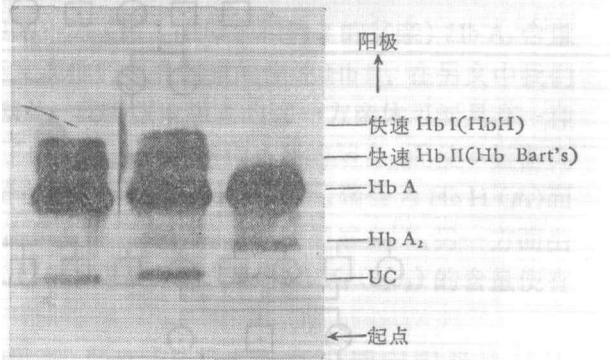


图 16 患者溶血液经冰箱贮藏后的淀粉胶电泳图 (TEB 缓冲液，pH 8.6，氨基黑 10 B 染色) 左：例 1，中：例 2，右：对照 (UC 为非血红蛋白成分，用氨基黑 10 B 染色能显现，但用联苯胺染色时不能见到)

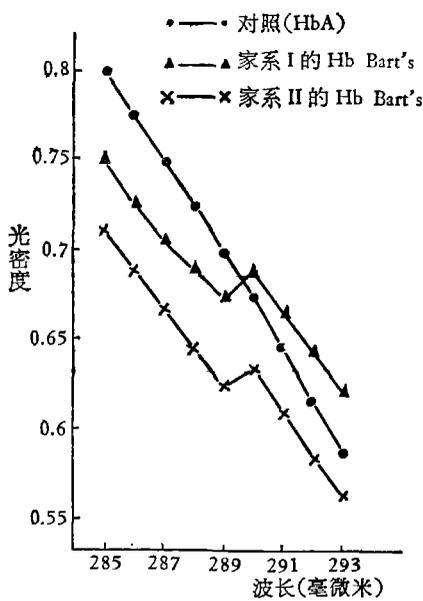


图 17 快速 Hb II (Hb Bart's) 吸收光谱图

3. 家系调查

两例患者的家系图表示于图 18。对患者及其亲属进行临床检验和血红蛋白的生化分析, 结果列于表 2 中。

家系调查表明, 两例患者的双亲均无亲婚史, 在其亲属中未见到类似的患者。但对例 1 的父亲和例 2 的母亲的新鲜溶血液作淀粉胶电泳分析, 发现他们除具有正常血红蛋白和慢速 Hb I, II 外, 还有一种向阳极泳动比快速 Hb I 更快的高速血红蛋白。高速血红蛋白和慢速 Hb I, II 含量微小且不稳定, 几天后即完全消失。

例 1 的母亲和例 2 的父亲的新鲜血样经电泳分析证明存在微量的慢速 Hb II。血片检查并看到有少数靶形红细胞及 Hb H 包涵体。

其他成员的检查结果均在正常范围内。

4. 讨论

电泳分析证明患者具有两种主要的异常血红蛋白: 快速 Hb I 和快速 Hb II。

根据快速 Hb I 在各种不同电泳中的迁移特性, 特别是在 pH 6.5 的纸电泳中仍移向阳极, 加上患者的还原态溶血液的溶解度降低, 以及患者的红细胞出现 Hb H 包涵体 (表 2) 等特征, 可以认为这种异常血红蛋白是 Hb H。

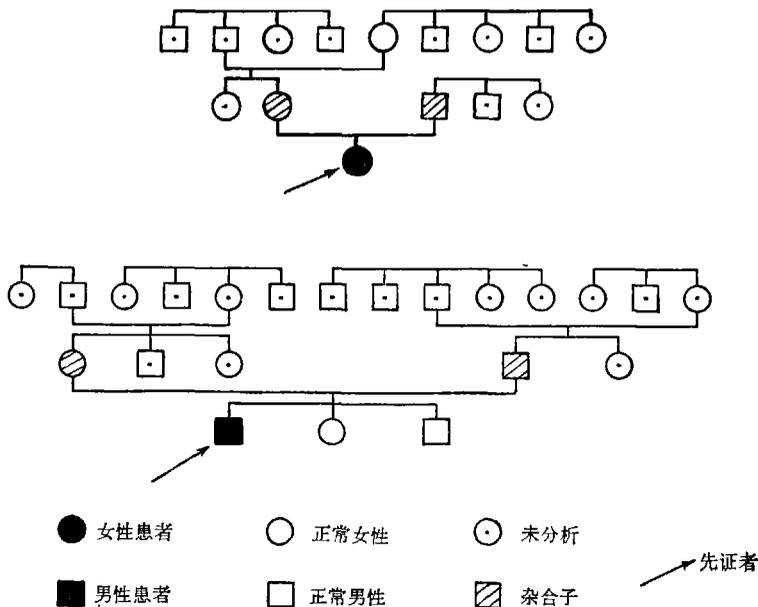


图 18 Hb Bart's (Hb H) 病患者家系分析

上图: 家系 I, 下图: 家系 II

表 2 两例 α -地中海贫血症家系的调查分析结果

家系	关系	红细胞渗透性脆性试验	靶形红细胞	Hb H 包涵体	抗碱血红蛋白 (%)	Hb A ₂ (%)	快速 Hb I (Hb H) (%)	快速 Hb II (Hb Bart's) (%)	高速血红蛋白 (β 链)	慢速 Hb I ($\alpha\beta$)	慢速 Hb II (α 链)
I	例 1	0.24—0.38	++	大量	5.0	1.9	4.9	12.0	未见	有	有
	父	0.26—0.42	-	未见	0.52	0.50	未见	未见	有	有	有
	母	0.38—0.46	+	少量	1.8	5.9	未见	未见	未见	未见	有
	外祖母	0.30—0.42	-	未见	1.2	2.6	未见	未见	未见	未见	未见
II	例 2	0.26—0.40	++	大量	4.5	0.68	9.5	14.9	未见	有	有
	父	0.36—0.46	+	少量	1.6	4.9	未见	未见	未见	未见	有
	母	0.26—0.40	-	未见	0.61	0.51	未见	未见	有	有	有
	妹	0.28—0.46	-	未见	1.4	2.1	未见	未见	未见	未见	未见
	弟	0.28—0.40	-	未见	1.1	2.4	未见	未见	未见	未见	未见

由于快速 Hb II 的抗碱力增高和具有 Hb Bart's 的特异吸收光谱, 考虑到 Hb H 常和 Hb Bart's 可能同时发生, 可以认为快速 Hb II 是血红蛋白 Bart's。

鉴于两例患者血液中均存在血红蛋白 H 和血红蛋白 Bart's, 而且 Hb Bart's 又比 Hb H 为多, 因此认为这两例患者均为 Hb Bart's (Hb H) 病。

关于此病的遗传和病因, 目前有着许多种不同的假说^[22,23], 一般认为, 此病是由于患者具有 α -地中海贫血基因而使血红蛋白 α 链的合成缺乏, 结果多余的 β 链和 γ 链就聚合成为 Hb H (β_4) 和 Hb Bart's (γ_4)。因此, 也有称此病为 α -地中海贫血症^[17]。

本文的分析结果 (表 2) 说明, 患者双亲中的一方 (例 1 的母亲和例 2 的父亲) Hb A₂ 含量较高, 并且存在少量 Hb H 包涵体; 电泳分析还发现他们具有微量的慢速 Hb II。在另文中我们还分析了这种慢速 Hb 是血红蛋白的 α 链。据此, 我们假设患者的这一方亲体可能具有一种异常的 α 链基因, 在这种基因的作用下, 降低了血红蛋白的 α 链和 β 链的结合, 而使 α 链游离出来。那末, β 链便相应成为多余, 多余的 β 链在异常 α 链基因的作用下, 聚合为 Hb H (β_4) 而生成 Hb H 包涵体。这样, 一方面由于 α -地中海贫血患者合成的 β 链明显减少^[24], 另一方面由于部分 β 链形成了 Hb H 包涵体, 而使其 Hb A ($\alpha_2\beta_2$) 含量降低, 因此 Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$) 的含量便有可能相对升高了。

患者双亲的另一方 (例 1 的父亲和例 2 的母亲) 经电泳分析发现有少量向阳极泳动比 Hb H 更快的高速血红蛋白和两种慢速血红蛋白 (慢速 Hb I 和 II)。根据我们另文的分析认为, 高速血红蛋白和慢速 Hb I 分别是血红蛋白的 β 链和 $\alpha\beta$ 二聚体, 就是说在他们的血中同时存在游离的 α , β 链和 $\alpha\beta$ 。据此, 我们假设患者的这一方亲体可能具有另一种异常的 α 链基因, 它降低了血红蛋白肽链的正常结合能力, 而使血红蛋白的 α 链, β 链和 $\alpha\beta$ 游离出来。由于在他们的血液中可以看到血红蛋白的游离肽链, 但并没有 Hb H, Hb Bart's 或 Hb H 包涵体。这提示我们: Hb H 或 Hb Bart's 的产生可能还需要一种促进肽链多聚化基因的作用。

综合上述分析, 我们进一步假设本文患者是同时具有两种不同的异常 α 链基因 (α -地中海

贫血基因)的双杂合子。其中一种 α -地中海贫血基因减少了血红蛋白 α 链与其他肽链的结合,结果使血红蛋白的肽链多余而游离出来;而另一种 α -地中海贫血基因除降低血红蛋白 α 链和 β 等链的结合外,并促进多余的肽链自己聚合起来。可能正是由于这两种 α -地中海贫血基因的相互作用,而使患者血液中产生了大量的 Hb H 和 Hb Bart's 等异常血红蛋白。

在此病患者及其双亲中均存在游离的 α 链,同时在其亲体的一方又发现游离的 β 链和 $\alpha\beta$, 这个现象至今未见文献报道。这可能是由于游离的肽链含量微少,而且极不稳定,必须及时采用灵敏的电泳技术才能发现,而这对于 α -地中海贫血杂合子的检出和鉴别诊断是十分必要的。由于患者及其双亲都具有游离的血红蛋白肽链,这说明 α -地中海贫血基因引起的血红蛋白合成障碍,除了可能因为血红蛋白 α 链的合成速度受到抑制外^[22],还可能是由于降低了 α 链和其他肽链的结合能力,而使血红蛋白的生成速度受到影响。

本文的家系分析表明,两种 α -地中海贫血基因的传递均不拘性别,表示为常染色体遗传。但由于可以利用的家系资料的限制,我们尚无法测定这两种异常 α 链基因的等位性;但根据 Hb H 病有连代遗传的现象^[25],我们推测两种 α -地中海贫血基因可能是非等位基因。

参 考 资 料

- [1] Pauling, L. et al., *Science*, **110** (1949), 543.
- [2] Lehmann, H. & Carrell, R. W., *Brit. med. Bull.*, **25** (1969), 14.
- [3] Jones, R. T. et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, **81** (1959), 3161.
- [4] Hunt, J. A. & Lehmann, H., *Nature*, **184** (1959), 872.
- [5] 吴文彦,曾溢滔,宋杰,刘祖洞,黄淑帆,谈涌布, *中华内科杂志*, **13** (1965), 623.
- [6] Robinson, E. A. & Itano, H. A., *Nature*, **188** (1960), 798.
- [7] 曾溢滔, *科学通报*, 1974, 5, 238.
- [8] Singer, K., *Amer. J. Med.*, **18** (1955), 633.
- [9] Itano, H. A. et al., In *Biochemistry of Human Genetics*, ed. Walstenholme, G. E. W. and O'Connor, C. M. 1959, London, Churchill, p. 96.
- [10] Bird, G. W. G., *Brit. med. J.*, **1** (1972), 363.
- [11] Bachmann, F. & Marti, H. R., *Blood*, **20** (1962), 272.
- [12] 曾溢滔, *科学通报* 1974, 8, 380.
- [13] Scott, J. L. et al., *Blood*, **16** (1960), 1239.
- [14] Huehns, E. R. & Shooter, E. M., *J. Med. Genet.*, **2** (1965), 48.
- [15] Huehns, E. R., *Ann. Rev. Med.*, **21** (1970), 157.
- [16] Bevetta, A. et al., *Nature*, **217** (1968), 1016.
- [17] Weatherall, D. J., *Brit. med. Bull.*, **25** (1969), 24.
- [18] Dacie, J. V. et al., *Brit. J. Haemat.*, **10** (1964), 388.
- [19] Itano, H. A., *Arch. Biochem. Biophys.*, **47** (1953), 148.
- [20] Ager, J. A. M. & Lehmann, H., *Brit. med. J.*, **1** (1958), 929.
- [21] Singer, K. et al., *Blood*, **6** (1951), 413.
- [22] Ingram, V. M. & Stretton, A. O. W., *Nature*, **184** (1959), 1903.
- [23] Wasi, P. et al., *Ann. Hum. Genet.*, **35** (1972), 467.
- [24] Pootrakul, S. et al., *Ann. Hum. Genet.*, **30** (1967), 293.
- [25] Weatherall, D. J., *The Thalassaemia Syndromes*, 1965, Blackwell, Oxford, p. 192.