

血红蛋白病 PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文  
[https://www.100test.com/kao\\_ti2020/307/2021\\_2022\\_\\_E8\\_A1\\_80\\_E7\\_BA\\_A2\\_E8\\_9B\\_8B\\_E7\\_c22\\_307544.htm](https://www.100test.com/kao_ti2020/307/2021_2022__E8_A1_80_E7_BA_A2_E8_9B_8B_E7_c22_307544.htm) 名称血红蛋白病所属科室血液内科病理【分子遗传学】血红蛋白的分子遗传变化，大致可归纳为以下6类：（一）单个碱基替代 由于遗传密码中单个碱基替代，导致由该碱基决定的氨基酸发生相应的变化，形成\*\*\*链中单个氨基酸置换的异常血红蛋白，例如HbS、HbC等。目前发现的异常血红蛋白中，以本类型最多见，约占90%。（二）终止密码的突变 因终止密码（UAA、UAG）的变异，使珠蛋白\*\*\*链不在正常的位置终止，导致\*\*\*链延长或缩短，如Hb McKees Rock的beta.链提前结束，仅含144个氨基酸。又如Hb ConstantSpring alpha.链比正常beta.链第147位终止密码UAA前插入AC，使UAAbeta.链延长至第157位氨基酸，比正常beta.链第17-18位缺失赖、缬氨酸。另一条染色单体上却嵌入了相应密码子，合成插入部分氨基酸的\*\*\*链。又如Hb Grady alpha.链第117~119三个氨基酸（苯丙-苏-脯氨酸）。（五）融合基因 减数分裂时，不同珠蛋白基因之间发生不等交换，合成融合链的异常血红蛋白，如beta.链基因错误联合，产生不等交换，形成融合基因beta.（Hb Lepore）和delta.（Hb反Lepore）。（六）其它由于alpha.链合成减少或缺如，过剩的gamma.链形成四聚体，如gamma.4Hb Barts；或由于beta.mRNA缺乏或转录、转译缺陷，使beta.第93位半胱氨酸的硫氢基被氧化，产生硫化物，形成硫化血红蛋白，使珠蛋白链与血红素分离。游离珠蛋白链在37℃即不稳定，四聚体易解离为单体，在红细胞内聚集沉淀，形成包涵体，使细胞膜僵硬，通过微循环时往往导致

膜部分丧失，最终变为球形红细胞，在脾脏阻留而破坏。2 . 因分子外部氨基酸替代所产生的异常血红蛋白种类很多，一般均对分子构型、功能和稳定性没有明显影响。HbE是 $\alpha_1\beta_2$ -海洋性贫血患者，过剩的 $\alpha$ -海洋性贫血，过剩的 $\gamma$ -链形成HbH ( $\gamma_4$ )。HbH是一种不稳定血红蛋白，HbH包涵体结合在红细胞膜上，使膜对阳离子通透性发生改变，钾盐与水逐渐从红细胞内渗透至细胞外。缺钾红细胞寿命缩短，易在单核 / 吞噬细胞系统破坏，导致溶血。Hb Bart对氧亲和力增高，造成组织缺氧。【发病机制】异常血红蛋白病种类繁多，临床症状多样化，但归纳其结构变异所导致功能异常，大致可分为以下数类：1 . 因分子内部氨基酸替代所产生的异常血红蛋白，血红蛋白分子内部为非极性氨基酸，在血红蛋白分子中构成血红素与珠蛋白链的接触， $\alpha$ -链螺旋段间的接触及血红蛋白单体间的接触，如被不同理化性质的氨基酸替代，会影响分子的构型和稳定性。此类异常血红蛋白包括血红蛋白M (HbM)，不稳定血红蛋白 (UHb) 和氧亲和力改变的血红蛋白。(1) HbM： $\alpha$ -链中与血红素铁原子连接的组氨酸被酪氨酸所替代，最常见的是E7或F8的组氨酸为酪氨酸所替代，酪氨酸酚基上的氧与血红素的铁原子构成离子键，使铁原子呈稳定的高铁状态，影响血红蛋白的正常释氧功能，使组织供氧不足，出现紫绀及红细胞增多。高铁血红素并易与珠蛋白链分离，使血红蛋白分子结构不稳定而发生溶血。(2) UHb： $\alpha$ -链中与血红素紧密结合的氨基酸发生替代或缺失，影响 $\alpha$ -链的立体结构或减弱与血红素的结合力，形成UHb分子。水易进入血红蛋白袋内，使亚铁血红素氧化为高铁血红素； $\beta$ -链第26位谷氨

酸被赖氨酸替代。因谷、赖两种氨基酸理化性质相同，其替代位置虽在beta.1接触面上，但对血红蛋白分子的稳定性和功能影响不大。这类异常血红蛋白中少数可产生溶解度改变，如HbS和HbC均由于其分子外部外形或电荷改变，缺氧时溶解度降低；HbS聚合为螺旋状体，扭曲成镰刀形纤维；而HbC聚合为一种副结晶；两者均使细胞膜变硬，难以通过微循环，丧失部份红细胞膜，形成球形红细胞，在脾窦内阻留溶破。alpha.\*\*\*链形成多聚体，引起红细胞膜损害，致使大量幼红细胞无效生成。beta.及beta.4)或HbBart(alpha.海洋性贫血、alpha.海洋性贫血病人quot.遗传标记&quot.，通过RFLP连锁分析推测该家庭成员和胎儿是否携带遗传病基因，RFLP连锁分析适用于诊断任何一种单基因遗传病。

4. 寡核苷酸杂交是一种直接基因诊断技术，对于基因突变部位的碱基序列已查明的遗传病，均可以直接检测和鉴定其突变的基因。

5. 聚合酶链反应(PCR)DNA体外扩增，此种高效DNA分析技术可以直接通过PCR产物的电泳分析进行基因诊断，适用于诊断基因缺失或部分DNA缺失所致的遗传病。

6. 对非缺失型突变基因可结合限制酶切位点的改变，如与RFLP位点相连锁，则可用限制酶消化PCR扩增产物，直接电泳分析，不需应用基因探针进行分子杂交，大大简化实验操作，使基因诊断可在半天内完成。治疗目前尚无根治方法。对患者家系及本病高发地区，应做好血红蛋白病普查，遗传咨询和婚前检查。必要时进行产前诊断，做好优生工作，防止严重型血红蛋白病患儿的出生。对重型患者可给予超量输血，使用铁螯合剂，减少含铁血黄素沉着。脾功能亢进时可切除脾脏。至于对珠蛋白合成的调控，控制外源性珠蛋白

基因在宿主细胞内正确有效的表达，目前尚在实验研究阶段，未能用于临床，作为海洋性贫血的基因治疗方法。100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 [www.100test.com](http://www.100test.com)