

中国“丝绸之路”地区血红蛋白病的遗传流行病学特点

余伍忠¹，李厚钧¹，李 力¹，张宇红¹，仇东辉¹
周常文¹，华 亮¹，刘 丽¹，颉元文²，杨有利³

(1. 兰州军区乌鲁木齐总医院临床医学研究所, 乌鲁木齐 830000;
2. 解放军第二十九医院, 天水 741020; 3. 解放军第十医院, 武威 733000)

摘要：对“丝绸之路”沿线陕、甘、新等省区的 22 万余人进行了血红蛋白病调查，应用蛋白质一级结构分析技术，从 271 例异常血红蛋白先证者中，发现变异数 24 种，以 HbD Punjab、HbG TaiPei、HbG Coushatta 频率较高，呈梯度分布，其中 HbJ Tashikuergan 和 Hb Tianshui 为世界新种异常血红蛋白。采用基因鉴定技术，于 85 例地中海贫血携带者中，确定基因突变类型 12 种，以 CD₁₇ (A T) 频率最高，其中 [- 28 (A G), CD₁₇ (A T) / N] 双重突变杂合子，为同一染色体上的双重基因突变，极为罕见，CD₈ (- AA)、CD₈ / 9 (+ G) 为在中国人中首次发现。根据“丝绸之路”地区异常血红蛋白和地中海贫血的类型特点、地理及民族分布规律，本文认为 我国西北部民族主要由中亚高加索人，黄河流域汉族人和蒙古高原的古代游牧民族组成。 地贫 CD₁₇ 突变基因可能起源于甘肃的陇原大地，随华人迁徙传入东南亚各地。 该地遗传背景复杂，突变基因具有高度的异质性，存在显著的遗传流行病学特点。

关键词：血红蛋白病；异常血红蛋白；地中海贫血；丝绸之路

中图法分类号：Q987 **文献标识码：**A **文章编号：**1000-3193 (2001) 01-0069-07

我国古“丝绸之路”东起长安（今西安），途经陕西、甘肃、新疆、伊朗等地，西抵地中海沿岸，成为连接中国和亚欧各地文化、贸易的通道，为促进东西方经济发展和人类进步起到了巨大的推动作用。在“丝绸之路”长达两千多年的形成和发展过程中，曾有许多不同肤色的人种在这一地区居住、生活，对这里的血缘融合和基因交流产生了广泛的影响。为了解该地区的遗传背景，加强对疾病的监控和预防，提高各族人民的身体素质和健康水平，我们以异常血红蛋白和地中海贫血基因作为遗传标记，对“丝绸之路”地区的遗传流行病学和人类学特点进行了初步地探讨，现报告如下。

1 材料和方法

1.1 研究对象

调查异常血红蛋白 215 785 人，包括汉、回、维吾尔、哈萨克、蒙古、藏等 25 个民族，分布于“丝绸之路”沿线 77 个县（市）中的城镇、农村和牧区。男女比例大体相等，

收稿日期：1999-09-14；定稿日期：2000-04-24

基金项目：国家自然科学基金（840430）；解放军总后卫生部科研基金（2H8802008）

作者简介：余伍忠（1962-），男，湖北省荆门市人，兰州军区乌鲁木齐总医院临床医学研究所主管技师，主要从事 Hb 病遗传学调查，结构分析，地中海贫血的基因分析研究等。

年龄在 1—85 岁之间。调查地中海贫血 12 239 人，分属汉、回、维吾尔、哈萨克、布依等 5 个民族，其中男 7 157 人，女 5 082 人，年龄范围 1—65 岁。

1.2 方法

异常血红蛋白调查参照全国血红蛋白病研究协作组的统一方法进行；蛋白质一级结构使用指纹分析技术完成^[1]。地中海贫血筛查按 WHO 两步方案实施^[2]；先证者基因鉴定使用聚合酶链反应结合等位基因特异的寡核苷酸探针杂交 (PCR/ ASO) 技术操作^[3]。

2 结 果

2.1 异常血红蛋白

2.1.1 异常血红蛋白的发生率及民族分布

从 215785 人中检出异常血红蛋白携带者 695 例，平均发生率为 0.322%，其中新疆 0.406% (575/141489)、甘肃 0.180% (106/58842)、陕西 0.091% (14/15454)，表现沿“丝绸之路”由西向东逐渐递减，其差异有显著意义 ($P < 0.01$)。在已检出携带者的 11 个民族中，以塔吉克、柯尔克孜族发生率最高 (1.217%)；维吾尔、哈萨克族次之 (0.527%—0.671%)；汉、回、藏、裕固、保安、撒拉族较低 (0.122%—0.278%)；锡伯和蒙古族最低 (0.015%—0.029%)。分析 271 例异常血红蛋白一级结构，确定变异数 24 种 (属 链变异者 13 种， 链变异者 11 种)，其中汉族携带 16 种，维吾尔族携带 7 种，哈萨克族携带 6 种，它们合占变异数总数的 87.3%；其它民族携带较少，变异数单一。在确定的 24 种变异数中，属国际首次发现的有两种，即 Hb J Tashikuergan 和 Hb Tianshui；属国内首次发现的有 4 种，即 Hbs、Hb Bunbury、Hb Setif、Hb Philadepia。而 Hb Shenyang、Hb Guangzhou - Hangzhou 均为国内第二例报道^[4]，见表 1。

2.1.2 异常血红蛋白的地理分布

24 种异常血红蛋白遍及“丝绸之路”各地，不同地区的变异数量和类型差异较大，如新疆 18 种变异数中 HbD Punjab 占 89 例 (60.9%)，HbG Coushatta 占 24 例 (15.4%)，分布在全疆范围内，而 HbG TaiPei、Hb New York、HbJ Bangkok 则主要集中于北疆城乡。甘肃检出的 17 种中，以 HbG TaiPei (29 例)、HbG Coushatta (24 例) 占多数，呈散在分布；HbE (16 例) 和 HbD Punjab (8 例) 各地也有检出。陕西检出了 9 种，多为 HbG TaiPei。

研究发现，HbD Punjab 的频率沿“丝绸之路”由西向东逐渐降低，而 HbG TaiPei 的频率则由西向东逐渐升高，但 HbG Coushatta 的频率表现为以新疆和甘肃较高，陕西明显降低 (图 1)。

2.2 地中海贫血

2.2.1 地中海贫血的类型及民族分布

前期调查资料显示“丝绸之路”地区地贫平均发生率为 1.62%^[5]，明显高于全国的平均水平 (0.67%)^[6]，表现沿“丝绸之路”方向由西向东逐渐递减的分布趋势，与异常血红蛋白调查结果相一致。鉴定 85 例地贫样品，检出基因杂合子 9 种、双重杂合子和纯合子 3 种，其中以 CD₁₇ 最常见，共检出 24 例，均为汉族，检出率为 28.8%；IVS- -654 16 例 (18.8%)、-28 位 14 例 (16.4%)、CDs41/42 13 例 (15.3%)，检出率相近；其次为 CD₈ 4 例、CDs8/9 3 例、IVS-F5 2 例、CD₂₆ 2 例和 CDs27/28 1 例。前 4 种基因杂合子

表1 271例异常血红蛋白在各民族中的分布

The distribution of nationality at abnormal hemoglobins of 271 cases

血红蛋白 名称	结 构	例 数											构成比 (%)	
		汉	维吾 尔	哈萨 克	回	柯尔 克孜	塔吉 克	藏	裕 固	保 安	壮	锡 伯	蒙	
-链变异体		17	2	4	1	0	3	0	1	0	0	0	0	28 10.33
F Philadelphia	16(A14)Lys Glu		1										1	0.37
Tashikuergan	19(AB1)Ala Gln						3						3	1.11
Shenyang	26(B7)Ala Glu								1				1	0.37
G Chinese	30(B11)Glu Gln	2											2	0.74
Queens	34(B15)Leu Arg	7			1								8	2.95
G Waimanalo	64(E13)Asp Asn	1											1	0.37
Guangzhou Hangzhou	64(E13)Asp Gly	2											2	0.74
Ube-2	68(E17)Asn Asp	1											1	0.37
Chapel Hill	74(EF3)Asp Gly	1		1									2	0.74
Lille	74(EF3)Asp Ala	1											1	0.37
Q Thailand	74(EF3)Asp His	2											2	0.74
Setif	94(G1)Asp Tyr		1										1	0.37
O Indonesia	116(GH4)Glu Lys			3									3	1.11
-链变异体		106	94	18	12	7	0	2	0	1	1	1	243	89.67
S	6(A3)Glu Val		3										3	1.11
G Coushatta	22(B4)Glu Ala	28	12	3	5	1							49	18.08
G TaiPei	22(B4)Glu Gly	38	1	1						1			41	15.13
E	26(B8)Glu Lys	13			7			1			1		22	8.12
Tianshui	39(C5)Gln Arg	1											1	0.37
J-Bangkok	56(D7)Gly Asp	7											7	2.58
J-Lome	59(E3)Lys Asn	5											5	1.85
J-Honolulu	59(E3)Lys Thr			1									1	0.37
Bunbruy	94(FG1)Asp Asn		3										3	1.11
New York	113(G15)Val Glu	6											6	2.21
D-Punjab *	121(GH4)Glu Gln	8	75	13		6		1			1	1	105	38.75
合 计		123	96	22	13	7	3	2	1	1	1	1	271	100.00

世界新种异常血红蛋白

不稳定血红蛋白

* = D-Los Angeles

的检出率占总检出率的 78.7%，是丝绸之路地区主要的地贫突变型。双重杂合子和纯合子 -28. CD₁₇/N 4 例、CD₁₇/IVS⁻⁶⁵⁴ 1 例和 IVS-F5 1 例，检出较少。民族分布以汉族为主，共 62 例，占 72.9%；维吾尔族 12 例（14.1%）、哈萨克族 6 例（7.1%）、回族 4 例（4.7%）、布依族 1 例（1.2%）也有一定比例（表 2）。

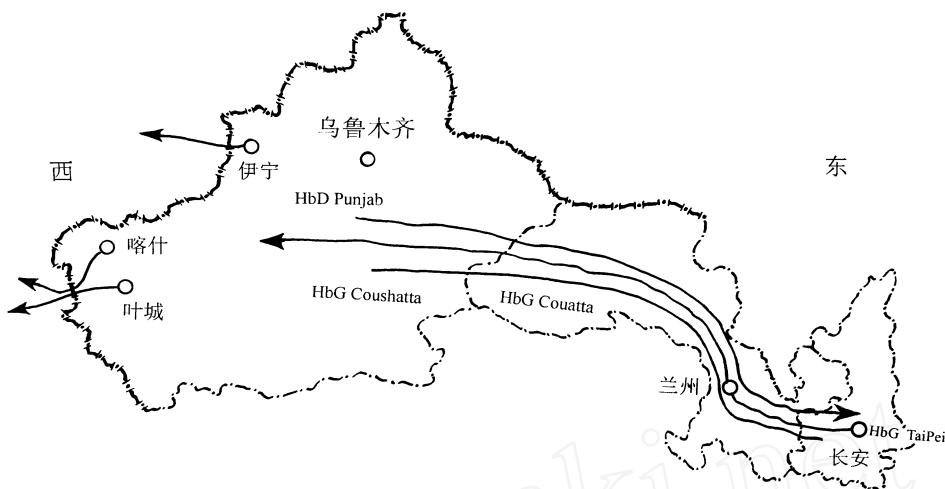


图 1 “丝绸之路”地区血红蛋白病的分布特点示意图

The Distribution of hemoglobinopathy in Silk Road Region

表 2 丝绸之路地区 地中海贫血基因类型及民族分布

Distribution of the Nationalities and Gene Types of -Thal in the Silk Road Region

基因型 Gene Types	CD ₁₇ / N (A T)	IVS-654/ N (C T)	TATABOX (A G)	CDs41 (TTCT)	CD ₈ / N (+AA)	CDs8-9/ N (+ G)	IVS F 5/ N (G C)	CDs ₂₆ / N (G A)	CDs27-28/ N (+ C)	-28 · CD ₁₇ / N	CD ₁₇ / IVS-654 IVS F 5/ IVS F 5	合计 (%) Total (%)
民族(地区) Nationalities(Region)												
汉族 Han												
陕西宝鸡(Shaanxi)	3											3
甘肃 (Gansu)	20		3	2						2		27
新疆 (Xinjiang)	1	11	5	9			1	2	1	1	1	32
维吾尔族 Uygur												
新疆 (Xinjiang)		1		2	4	3	1				1	12
哈萨克族 Kazak												
新疆 (Xinjiang)			6									6
回族 Hui												
新疆 (Xinjiang)			4									4
布依族 Buyi												
新疆 (Xinjiang)										1		1
合计 (%)	24	16	14	13	4	3	2	2	1	4	1	85
Total (%)	(28.2)	(18.8)	(16.4)	(15.3)	(4.7)	(3.5)	(2.4)	(2.4)	(1.2)	(4.7)	(1.2)	(1.2)

2.2.2 地贫的地理分布

在检出的 12 种 地贫中，以 CD₁₇ 最多，主要集中在甘肃各地（天水 3 例，武威 13 例，张掖 3 例，酒泉 1 例），平均发生率为 0.420 %；陕西宝鸡地区检出 3 例，其发生率为 0.230 %，而新疆仅检出 1 例，发生率 0.033 %。-28 位、CDs41/42 大多分布于新疆，甘肃也有部分存在。[-28 (A G) . CD₁₇ (A T) / N] 自新疆和甘肃各检出 2 例。而

IVS - - 654、CDs8/9、IV S - I - 5、CD₂₆、CDs27/28、CD₁₇/IVS - - 654 和 IVS - I - 5/IVS - I - 5 则仅从新疆地区检出。上述 地贫除中国人常见的类型外, [- 28 (A G) . CD₁₇ (A T) /N] 双重突变杂合子, 是同一条染色体内 珠蛋白基因上的双重点突变, 文献未见报道^[7]。CD₈ 和 CDs8/9 为在中国人中首次发现^[8-9]。CDs27/28 在我国大陆也甚为罕见^[10]。

3 讨 论

从 1980 年以来, 我们对“丝绸之路”地区的异常血红蛋白和地中海贫血进行了长达 10 多年广泛而深入的研究, 获得了许多有价值的资料。如 HbD Punjab、HbG Coushatta、HbG TaiPei 不仅代表着丝绸之路地区异常血红蛋白的主体, 而且是该地区人类学发展的见证和标志。英国学者 Lehmann 根据历史的原因曾提出 HbD Punjab 起源于蒙古族, 秦文斌等也对这一问题进行了讨论。从已有文献看, HbD Punjab 的发生率在世界范围内以印度西北部的旁遮普为最高, 达 1.41%, 巴基斯坦西北部 (0.775%), 伊朗 (0.633%) 等地的发生频率也很高。与上述地区相邻的我国新疆地区, 这种异常血红蛋白的发生率为, 柯尔克孜族 1.043%, 维吾尔和哈萨克族分别为 0.388% 和 0.385%, 其结果显著高于我国内蒙 (0.126%)。由此向东, 我国甘肃、陕西的汉族人中也有携带者, 表现由西向东呈明显降低趋势, 而在我国长江以南, 乃至我国以东的日本均未发现这种血红蛋白变异数。显然 HbD Punjab 基因频率的高处是在印度与巴基斯坦西北部至伊朗一带的中亚地区, 是高加索人种的基因突变, 与 11 世纪后大批穆斯林东迁该地密切相关, 与李厚钧等论述的 HbD Punjab 不是起源于蒙古人, 而是起源于中亚地区的结论相一致^[11]。

HbG TaiPei 首先在我国台北市汉人中发现, 以后各省都有大量报道, 主要集中于长江以北, 其汉族携带者占 68%, 仅个别见于回、水、保安、维吾尔和哈萨克族, 国外其他民族也极为少见。本文的 41 例 HbG TaiPei 中, 汉族占 38 例 (92.6%), 以陕西的比率 (57.14%) 最高, 占该省异常血红蛋白总数的 1/3, 所以, 这种在我国广泛分布的异常血红蛋白, 应该源于黄河流域的汉族人。

检出的 49 例 HbG Coushatta 主要分布于甘肃至新疆一带, 在维吾尔、哈萨克、柯尔克孜族中的频率 (0.066%—0.174%) 仅次于 HbD Punjab, 在汉族中的频率 (0.050%) 仅次于 HbG TaiPei。这种变异数最初见于北美印第安人的 Coushatta 部落, 后来相继从朝鲜、日本、台湾等地检出, 并被推测可能起源于中国东北部的古老民族。据历史记载, 维吾尔、哈萨克族的祖先是古代回纥、乌孙和匈奴人, 原先游牧于蒙古高原至兴安岭一带, 后大部分迁徙至甘肃、新疆以西, 也曾多次大举南下, 和汉族有着广泛的交往, 与现今 HbG Coushatta 基因流动相一致, 证实这种变异数是我国北方古代游牧民族的遗传标志^[12]。

根据“丝绸之路”异常血红蛋白的分布状况, 分析我国西北部的民族主要由 3 部分人融合发展而来, 即以 HbG TaiPei 为主的黄河流域汉族人, 以 HbG Coushatta 为主的蒙古高原游牧民族及以 HbD Punjab 为主的中亚高加索人组成。

本文 12 种 地贫基因突变型, 以 CD₁₇ 占首位, 主要存在于甘肃的汉族人中, 东邻甘肃的陕西宝鸡地区也有发现, 但其发生率明显低于甘肃地区, 在新疆仅从门诊汉族患者

中检出，其它民族尚未发现。据载，甘肃是中华民族和古代文化的重要发祥地之一，完成统一祖国大业的秦国人，也出自陇西。到西汉以后，逐渐形成、发展起来的“丝绸之路”通道更进一步加深了陇原居民与中原人民的密切交往和血缘融合。今甘肃居主要地位的地贫 CD₁₇，虽在东南亚各地和我国其他地区的基因频率均处于次要位置，但这种突变在世界范围内则主要存在于华人中，并随“丝绸之路”地区；中国大陆；中国台湾、新加坡、马来西亚；泰国南部等地的频率，呈逐次递减趋势^[13]。根据“丝绸之路”地区地贫发生率明显高于全国平均水平的事实和 CD₁₇的遗传分布特点，以及我国汉族的历史渊源和东南亚各地的华人血统，本文推测地贫 CD₁₇的基因可能首先突变于我国甘肃陇原大地，随华人的迁徙传入东南亚各地。但这种突变尚未发现向西漂移而影响其它少数民族。

基因流动是由于人群的迁移形成的，历史上各个民族由于种种原因造成的迁移、混杂，以及因交通不便而造成的群体隔离，都可能形成一个民族所独有的和多个民族共有的遗传标记，形成一个区域所特有的遗传基础。从“丝绸之路”所发现的异常血红蛋白和地中海贫血类型及民族分布特点来看，该地区的遗传基因十分复杂，除存在着非洲人多见的 HbS、Hb Lome；阿拉伯、印度和欧洲人常见的 HbE、Hb Bunbury、Hb Lille、HbI PhiladePhia 及地贫 CD₈、CDs8/9 外，还存在着世界新种异常血红蛋白，即 Hb Tashi Kuergan 和 Hb TianShui。而且该地区的突变基因具有高度的异质性，如发现的 - 28. CD₁₇/N 双重突变杂合子，为两种突变同时发生于一条染色体上的珠蛋白基因内，极为罕见。

以上研究结果均说明，“丝绸之路”地区的遗传基因不仅具有独立、保守的特性，而且还存在着相互交叉、相互融合的特征，具有鲜明的遗传流行病学特点。

参考文献：

- [1] 梁植权，陈松森，贾佩臣等. 我国人异常血红蛋白的研究：一例血红蛋白 E 复合地中海贫血的血红蛋白一级结构分析 [J]. 中国医学科学院学报, 1980, 2 (1): 9—11.
- [2] Silvestroni E, Bianco I. A highly cost effective method of mass screening for thalassemia [J]. Br Med J, 1983, 286 (6370): 1007—1009.
- [3] Stomping TA, Dlaz—Chico JC, Yang KG et al. Newer Developments in the identification of -thalassemia [J]. Hemoglobin, 1988, 12 (5—6): 565—576.
- [4] Li HJ, Zhao XN, Qin F et al. Abnormal hemoglobins in the Silk Road region of China [J]. Hum Genet, 1990, 86 (1): 231—235.
- [5] Qin F, Li HJ, Li L et al. Thalassemia in the Silk Road region of China [J]. Hemoglobin, 1988, 12 (5—6): 629—635.
- [6] 全国血红蛋白病研究协作组. 20 省、市、自治区 60 万人血红蛋白病调查 [J]. 中华医学杂志, 1983, 63 (6): 382—385.
- [7] 余伍忠，李厚钧，仇东辉等. 地中海贫血 [- 28 (A G). CD₁₇ (A T) / N] 双重突变杂合子的基因鉴定及家系分析 [J]. 中华血液学杂志, 1998, 19 (10): 535—537.
- [8] Li HJ, Yu WZ, Zhou CW et al. The -thalassemia Frameshift at Codon8 (- AA) Observed in Four Chinese of the Uygur Nationality [J]. Hemoglobin, 1993, 17 (6): 537—541.
- [9] 余伍忠，李厚钧，周常文等. 在新疆维吾尔族中首次发现地中海贫血 CDs 8/9 (+ G) 基因突变 [J]. 中华医学遗传学杂志, 1996, 13 (1): 22—24.

- [10] 李厚钧, 徐湘民, 周常文等. 应用反向点杂交检出新疆六种 地中海贫血突变型 [J]. 中华血液学杂志, 1995, 16 (8): 423—424.
- [11] 李厚钧, 刘德祥, 李力等. HbD Punjab 85 例在新疆的分布及起源问题的讨论 [J]. 遗传学报, 1987, 14 (3): 225—229.
- [12] 李厚钧, 李力, 余伍忠. 我国西北地区 49 例 HbG Coushatta 的分布——东北亚古代游牧民族的遗传标志 [J]. 人类学学报, 1996, 15 (3): 225—229.
- [13] 张宇红, 余伍忠, 李厚钧等. 丝绸之路沿线陕甘新地区 地中海贫血 CD₁₇ (A T) 的分布特点 [J]. 中华血液学杂志, 1998, 19 (10): 531—534.

CHARACTERISTIC ON GENETIC EPIDEMIOLOGY OF CHINESE SILK ROAD REGION

YU Wu-zhong¹, LI Hou-jun¹, LILi¹, ZHANG Yu-hong¹, CHOU Dong-hui¹, ZHOU Chang-wen¹, HUA Liang¹, LIU Li¹, XIE Yuan-wen², YANG You-li³

(1. Laboratory of Medical Genetics, Urumqi General Hospital of Lanzhou Command, PLA, Urumqi 830000; 2. 29th Hospital of PLA, Tianshui 741020; 3. 10th Hospital of PLA, Wuwei 733000)

Abstract: The authors have investigated 220 000 hemoglobinopathy cases in The Silk Road along with Shanxi, Gansu, Xinjiang and other provinces. 271 abnormal hemoglobin carriers was analysed with the protein's first structure analysis technology and 24 kinds of abnormal hemoglobin was discovered, among which HbD Punjab, HbG TaiPei and HbG Coushatta's frequencies were higher, had gradient distribution and HbJ Tashikuergan and Hb Tianshui were the new hemoglobin in the world. 12 kinds of -thalassemia mutations from 85 cases -thalassemia carries was identified with gene type assayed, in which CD₁₇ (A T) frequency was the highest and [-28(A G). CD₁₇(A T)/N] dual mutational heterozygotes was the rare gene mutation in the same chromosome, and CD₈ (-AA) was firstly discovered in the Chinese, too. According to the typical characteristics, geography and national distributive regular rule of abnormal hemoglobin and thalassemia in the silk road region we consider that the nations in the northwest of our country are mainly composed of the Caucasus in middle Asia, the Han in Huanghe River valley and the ancient nomadic tribe in Mongolian Highland, that CD₁₇ mutational gene of -thalassemia which was handed down from generation to the southeast Asia along with Chinese migration was originated from the Longxi in Gansu province of China and that the genetic background is so complicated in the region. The mutational gene is of the high heterogeneity and present at the obvious characteristics of genetic epidemiology.

Key words: Genetic Epidemiology; Hemoglobinopathy; Abnormal Hemoglobin; Thalassemia; Silk Road