

广西柳州地区地中海贫血筛查及基因分型结果研究

黄志卓¹ 高云¹ 巢薇¹ 黄冠大¹

[摘要] 目的:了解广西柳州地区地中海贫血(地贫)的筛查情况及基因类型的分布,为遗传咨询及防治措施提供科学依据。方法:以 2016 年 1 月至 2020 年 12 月就诊并进行筛查和基因检测的 10 269 例样本作为分析对象,通过血红蛋白电泳、血液学指标进行筛查,采用 PCR 结合反向斑点杂交和琼脂糖凝胶电泳方法及 DNA 测序技术进行地贫的基因类型及其构成比的分析。结果: β 地贫筛查灵敏度明显高于 α 地贫的筛查灵敏度,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在 α 地贫基因携带者中,进行 Hb 电泳联合平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)筛查可明显提高筛查阳性率($P < 0.05$)。10 269 例就诊者中共检出 4483 例地贫基因携带者,阳性检出率 43.66%, α 地贫基因、 β 地贫基因和 α 复合 β 地贫基因的携带率分别为 26.97%、14.49% 和 2.20%。26 种 α 地贫基因类型中,以 $-^{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$ 和 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 为常见,其携带率分别为 12.90%、4.10%、2.50% 和 1.71%,检出 3 例罕见 α 地贫;静止型 α 地贫、轻型 α 地贫和 HbH 所占比例分别为 35.64%、50.96% 和 13.40%。32 种 β 地贫基因类型,以 β^{41-42}/β^N 和 β^{-17}/β^N 为主,携带率分别为 6.82% 和 4.52%,检出 2 种罕见型基因 IVS II -5 和 CD37。 α 复合 β 地贫基因型以 β^{41-42}/β^N 复合 $-^{SEA}/\alpha\alpha$ 和 β^{41-42}/β^N 复合 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 为主。结论:Hb 电泳联合 MCV、MCH 筛查可明显提高筛查阳性率。本地区地贫检出率较高,基因类型具有多样性, α 地贫以 $-^{SEA}/\alpha\alpha$ 为主, β 地贫以 β^{41-42}/β^N 为常见。本研究结果为制订地贫的筛查方案和开展优生工作提供参考数据。

[关键词] 地中海贫血;筛查;基因型;基因携带率

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.06.006

[中图分类号] R556 **[文献标志码]** A

Analysis of screening and genotypes of thalassemia in Liuzhou Area of Guangxi Province

HUANG Zhizhuo GAO Yun CHAO Wei HUNAG Guanda

(Department of Medical Laboratory, Liuzhou Worker's Hospital, Liuzhou, 545007, China)

Corresponding author: HUANG Zhizhuo, E-mail: sparrowh@163.com

Abstract Objective: To investigate the screening and genotype in Yulin area to provide scientific basis for genetic consultation and prevention measures. **Methods:** A total of 10 269 cases who underwent the thalassemia screening and gene detection in our hospital from January 2016 to December 2020 were selected. The hemoglobin electrophoresis and hematology detection index were used to screening the thalassemia, and the polymerase reaction(PCR) combined with agarose electrophoresis and reserve dot bolt hybridization was used to detect the types and constituent ratios of gene defects in thalassemia gene. **Results:** The sensitivity of screening β -thalassemia was significantly higher than α -thalassemia, and combined application of hemoglobin electrophoresis and MCV and MCH could obviously improve the screening positive rate in α -thalassemia. A total of 4483 cases were identified as thalassemia gene detection or mutation in 10 269 cases with a detecting rate of 43.66%, and the detecting rate of α -thalassemia, β -thalassemia and α -combining β -thalassemia were 26.97%, 14.49% and 2.20% respectively. 26 kinds of α -thalassemia gene mutations were detected, the common mutations were as follows: $-^{SEA}/\alpha\alpha$ (12.90%), $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ (4.10%), $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$ (2.50%) and $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ (1.71%), and including three rare gene mutations, the constituent ratio of Silent α -thalassemia, Minor α -thalassemia and HbH disease were 35.64%, 50.96% and 13.40% respectively. 32 kinds of β -thalassemia gene mutations were detected, the common mutations were as follows: β^{41-42}/β^N (6.82%) and β^{-17}/β^N (4.52%), and including two rare gene mutations: IVS II -5 and CD37. The main genotype of α -combining β -thalassemia were β^{41-42}/β^N combining $-^{SEA}/\alpha\alpha$ and β^{41-42}/β^N combining $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$. **Conclusion:** Combined application of hemoglobin electrophoresis and MCV and MCH can obviously improve the screening positive rate of thalassemia. The detection rate of thalassemia gene was high in Liuzhou population, and there was diversity in mutation spectrums of thalassemia. The most common genotypes were $-^{SEA}/\alpha\alpha$ in α -thalassemia and β^{41-42}/β^N in β -thalassemia. The results of this study can provide reference data for the scheme of screening, diagnosis and treatment of thalassemia and eugenics.

¹ 柳州市工人医院医学检验科(广西柳州,545007)

通信作者:黄志卓,E-mail:sparrowh@163.com

Key words thalassemia; screening; genotype; gene carrying rate

地中海贫血(地贫)是由于珠蛋白基因突变或者缺失导致相应的 α 和(或) β 珠蛋白生成障碍,造成一些肽链缺乏,另一些肽链相对过多,出现肽链数量的不平衡,引起的一种单基因遗传性溶血性疾病。该病好发于广西、广东、海南、福建等南方省份,广西地贫基因携带率最高,接近25%^[1]。针对广西地贫发病率高的特点,近期当地政府下发了多项旨在进一步降低广西地贫出生缺陷发生率、重型地贫出生率,实现重型地贫胎儿零出生目标的文件及方案,为适合人群提供“五免服务”等免费检查措施。这些措施对于及早发现和诊断地贫基因类型及携带人群,并及时采取有效干预措施,在优生优育方面有重要意义。

地贫基因发生的频率及类型具有地域和种族差异的特点,为了解本地区人群中地贫基因携带情况及各基因类型的分布特点,本研究收集2016年1月至2020年12月于我院就诊并进行筛查,参与基因检测的10 269例样本,结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 标本来源

2016年1月至2020年12月在我院进行产前筛查或就诊人群,经血常规及Hb电泳筛查为阳性者[筛查阳性标准为:血常规平均红细胞体积(MCV) <82 fl和(或)平均红细胞血红蛋白含量(MCH) <27 pg;血红蛋白电泳血红蛋白A2(HbA2) $<2.5\%$ 或HbA2 $>3.5\%$ 或血红蛋白F(HbF) $>5\%$ 或出现异常血红蛋白条带]、其配偶、或已明确具有遗传可能的人群共10 269例,年龄最小为1 d,最大88岁。对以上样本进行地贫筛查和基因检测。

1.2 主要仪器和试剂

血常规检测分析采用Sysmex XS800i及其后续升级仪器的全自动血液分析仪,试剂为仪器厂家配套检测试剂;血红蛋白电泳检测分析采用Sebia capillarys 2 Sebia flex piercing全自动毛细管电泳分析仪及配套检测试剂;核酸提取采用深圳益生堂提供的外周血DNA提取试剂(柱提法);核酸扩增采用ABI Veriti 96-Well梯度PCR仪,杂交仪为韩国FINEPCR combi-H12,电泳仪为Bio-Rad PowerPac Basic。常规地贫基因检测试剂来自深圳益生堂生物企业有限公司(4种 α 缺失: $-\text{SEA}$ 、 $-\alpha^{3.7}$ 、 $-\alpha^{4.2}$ 、 $-\text{THAI}$)和深圳亚能生物技术有限公司(3种 α 突变: $\alpha^{\text{CS}}\alpha$ 、 α^{WS} 、 $\alpha^{\text{QS}}\alpha$ 和17种 β 突变:27/28M、41-42M、654M、-28M、71-72M、17M、 β EM、31M、43M、-32M、-29M、-30M、14-15M、CAP、IntM、Ivs I -5M、Ivs I -1M),对于筛查阳性且常规基因型检测阴性的疑似罕见地贫患者,样本送至深

圳益生堂或深圳亚能进行进一步的检测。结果的判断和解读严格按照检测系统软件及试剂说明书进行。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22软件分析 α 、 β 地贫基因突变类型、组合类型和频率分布,基因检测结果以例数表示,各基因携带率及构成比以%表示,比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 表型筛查结果情况

对于筛查结果的分析,为减少年龄及其他可能存在的疾病因素的影响,特别选取年龄为18~45岁青壮年地贫基因携带人群进行统计分析,结果见表1。

血红蛋白电泳中HbA2结果在2.5%~3.5%为正常(年龄 ≥ 2 岁),低于2.5%疑似 α 地贫,高于3.5%则考虑可能存在 β 地贫;血常规中MCV <82 fl和(或)MCH <27 pg为筛查阳性(年龄 ≥ 14 岁)。

在1970例 α 地贫基因携带者中,两者联合筛查阳性1824例(92.59%)。不同临床分型的 α 地贫,筛查的诊断灵敏度不同,临床表型越重,筛查灵敏度越高。筛查阴性的携带者主要是静止型 α 地贫,联合筛查灵敏度仅为80.74%。在1004例 β 地贫基因携带者中,两者联合筛查未见阴性者。Hb电泳筛查阴性的 β 地贫主要出现在纯合子或双重杂合子患者上。总体而言, β 地贫筛查灵敏度明显高于 α 地贫,差异有统计学意义($P<0.05$)。在 α 地贫基因携带者中,两者联合筛查可明显提高阳性检出率($P<0.05$)。

表1 不同筛查方法的敏感性 例(%)

基因型	HbA2	MCV& MCH	
		MCV& MCH	&HbA2
静止型 α 地贫 (753例)	380(50.46)	469(62.28)	608(80.74)
轻型 α 地贫(1018例)	765(75.15)	1012(99.41)	1017(99.90)
血红蛋白H病 (199例)	189(94.97)	198(99.50)	199(100.00)
α 地贫(1970例)	1334(67.72)	1679(85.23)	1824(92.59)
β 地贫(1004例)	979(97.51)	993(98.90)	1004(100.00)

2.2 地贫基因的检出情况

在10 269例就诊者中共检出4483例(43.66%)地贫基因携带者,其中男1957例(43.65%),女2526例(56.35%)。基因类型分布见表2。

表 2 4483 例地贫的分布

基因	例数	检出率/%	占比/%
α 地贫基因	2769	26.97	61.77
β 地贫基因	1488	14.49	33.19
α 复合 β 地贫基因	226	2.20	5.04
合计	4483	43.66	100.00

2.3 α 地贫基因的基因型及其分布

在 2769 例 α 地贫基因样本中, 检出^{-SEA}、^{-α^{3.7}}、^{-α^{4.2}}、^{--THAI}、^{α^{CS}α}、^{α^{WS}}、^{α^{QS}α} 和 ^{HKαα} 等 8 种基因及其组成的 26 种基因类型。其中静止型 α 地贫 987 例 (35.64%), 基因型以^{-α^{3.7}/αα}、^{α^{CS}α/αα} 和^{-α^{4.2}/αα} 为常见; 轻型 α 地贫 1411 例 (50.96%), 基因型主要是^{--SEA/αα}; 中间型 α 地贫 (HbH 病) 371 例 (13.40%), 基因型以^{--SEA/α^{CS}α}、^{--SEA/-α^{3.7}} 为常见。另外, 通过测序还发现 1 例 α2 珠蛋白基因 ^{IVSII-55(T>G)} 的杂合突变和 1 例 α2 珠蛋白基因 ^{IVSI-11 ~ IVSI-34 (del CTCCCCTGCTC-CGACCCGGGCTCC)} 杂合性缺失。各基因型分布见表 3。

表 3 2769 例 α 地贫基因的分布

基因型	例数	携带率/%	占比/%
^{-α^{3.7}/αα}	421	4.10	15.20
^{α^{CS}α/αα}	257	2.50	9.28
^{-α^{4.2}/αα}	176	1.71	6.36
^{α^{WS}α/αα}	95	0.93	3.43
^{α^{QS}α/αα}	37	0.36	1.34
^{HKαα/αα}	1	0.01	0.04
^{--SEA/αα}	1325	12.90	47.85
^{-α^{3.7}/α^{CS}α}	15	0.15	0.54
^{α^{CS}α/α^{CS}α}	14	0.14	0.51
^{-α^{3.7}/-α^{3.7}}	11	0.11	0.40
^{-α^{3.7}/-α^{4.2}}	8	0.08	0.29
^{-α^{3.7}/α^{WS}α}	8	0.08	0.29
^{-α^{4.2}/α^{CS}α}	6	0.06	0.22
^{-α^{4.2}/α^{WS}α}	6	0.06	0.22
^{α^{CS}α/α^{WS}α}	6	0.06	0.22
^{-α^{4.2}/-α^{4.2}}	5	0.05	0.18
^{α^{CS}α/α^{QS}α}	3	0.03	0.11
^{--THAI/αα}	2	0.02	0.07
^{-α^{4.2}/α^{QS}α}	1	0.01	0.04
^{-α^{3.7}/α^{QS}α}	1	0.01	0.04
^{--SEA/α^{CS}α}	154	1.50	5.56
^{--SEA/-α^{3.7}}	139	1.35	5.02
^{--SEA/-α^{4.2}}	59	0.57	2.13
^{--SEA/α^{QS}α}	11	0.11	0.40
^{--SEA/α^{WS}α}	7	0.07	0.25
^{--THAI/α^{CS}α}	1	0.01	0.04

2.4 β 地贫基因的基因型及其分布

1488 例 β 地贫基因中, 检出 ^{CD41-42}、⁻²⁸、^{CD17}、^{IVS II-654}、^{CD71-72}、^{βE}、^{IVS I-1}、^{IVS II-5}、⁻²⁹、^{CD27-28}、^{CD43}、^{CD30}、^{CD37} 和 ^{β^E} 共 14 种基因突变组成的 32 种基因类型。其中检出 1422 例杂合子 (95.56%), 以 ^{β⁴¹⁻⁴²/β^N} 和 ^{β⁻¹⁷/β^N} 为常见, 其次是 ^{β⁶⁵⁴/β^N}、^{β⁻²⁸/β^N}、^{β⁷¹⁻⁷²/β^N} 和 ^{β^E/β^N}; 检出 21 例纯合子 (1.41%), 分别是 ^{β⁴¹⁻⁴²/β⁴¹⁻⁴²} 11 例、^{β⁻¹⁷/β⁻¹⁷} 7 例、^{β⁻²⁸/β⁻²⁸} 2 例、^{β^{IVS II-5}/β^{IVS II-5}} 1 例; 另外检出双重杂合子 45 例 (3.02%)。各基因型分布见表 4。

表 4 148 例 β 地贫基因的分布

基因型	例数	携带率/%	占比/%
^{β⁴¹⁻⁴²/β^N}	700	6.82	47.04
^{β⁻¹⁷/β^N}	464	4.52	31.18
^{β⁶⁵⁴/β^N}	83	0.81	5.58
^{β⁻²⁸/β^N}	68	0.66	4.57
^{β⁷¹⁻⁷²/β^N}	46	0.45	3.09
^{β^E/β^N}	26	0.25	1.75
^{β^{IVS I-1}/β^N}	17	0.17	1.14
^{β⁴³/β^N}	11	0.11	0.74
^{β²⁷⁻²⁸/β^N}	3	0.03	0.20
^{β²⁹/β^N}	2	0.02	0.13
^{β³⁰/β^N}	1	0.01	0.07
^{β³⁷/β^N}	1	0.01	0.07
^{β⁴¹⁻⁴²/β⁴¹⁻⁴²}	11	0.11	0.74
^{β⁻¹⁷/β⁻¹⁷}	7	0.07	0.47
^{β⁻²⁸/β⁻²⁸}	2	0.02	0.13
^{β^{IVS II-5}/β^{IVS II-5}}	1	0.01	0.07
^{β⁴¹⁻⁴²/β⁻¹⁷}	14	0.14	0.94
^{β⁴¹⁻⁴²/β⁻²⁸}	6	0.06	0.40
^{β⁴¹⁻⁴²/β⁶⁵⁴}	4	0.04	0.27
^{β⁴¹⁻⁴²/β^E}	4	0.04	0.27
^{β⁷¹⁻⁷²/β⁶⁵⁴}	3	0.03	0.20
^{β⁴¹⁻⁴²/β⁷¹⁻⁷²}	2	0.02	0.13
^{β⁻¹⁷/β⁶⁵⁴}	2	0.02	0.13
^{β⁻²⁸/β⁶⁵⁴}	2	0.02	0.13
^{β⁻¹⁷/β⁻²⁸}	1	0.01	0.07
^{β⁻¹⁷/β⁴³}	1	0.01	0.07
^{β⁻¹⁷/β^{IVS I-1}}	1	0.01	0.07
^{β⁻¹⁷/β^{IVS II-5}}	1	0.01	0.07
^{β⁴¹⁻⁴²/β²⁹}	1	0.01	0.07
^{β⁴¹⁻⁴²/β^{IVS I-1}}	1	0.01	0.07
^{β⁴¹⁻⁴²/β^{IVS II-5}}	1	0.01	0.07
^{β^E/β⁴³}	1	0.01	0.07

2.5 α 地贫基因复合 β 地贫基因的检出情况

226 例复合型地贫中, 共检出 51 种组合基因型, 以 ^{β⁴¹⁻⁴²/β^N} 复合^{-SEA/αα} (41 例)、^{β⁴¹⁻⁴²/β^N} 复

合 $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ (27例)、 β^{-17}/β^N 复合 $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ (21例)、 β^{-17}/β^N 复合 $^{-SEA}/\alpha\alpha$ (20例)和 β^{41-42}/β^N 复合 $\alpha^{CS}/\alpha\alpha$ (12例)等5种基因组合型为主,这5种基因组合型占51种基因组合型的53.54%。检出12例 β 地贫的纯合子或双重杂合子合并 α 地贫,17例HbH合并 β 地贫。

3 讨论

地贫是一种由珠蛋白基因突变或者缺失导致相应的 α 和(或) β 珠蛋白生成障碍进而引起的慢性溶血性贫血,是一种单基因遗传性疾病。该病有明显的地域性分布特点,在我国南方省份携带率较高,广西平均有1/4人口携带地贫基因,每230个妊娠就有一个重型地贫患儿,每55个家庭就有一个重型地贫患儿出生风险。地贫难治,重型 β 地贫和HbH患者需要定期输血及去铁治疗,这给患者家庭和社会带来沉重的经济和精神负担。但地贫可防,在高风险地区的育龄人群中进行常规普查及产前筛查、遗传咨询和产前诊断是控制和逐步减少该病在人群中携带的有效方法。

孕产前的地贫筛查是防控地贫出生缺陷的经济有效措施。目前常用的筛查手段有血常规(MCV、MCH等指标)及血红蛋白电泳检测(HbA₂、HbF、异常Hb等指标),不同的筛查策略其诊断效能不同。本研究选取年龄为18~45岁青壮年地贫基因携带人群进行统计分析,结果显示,对于 α 地贫基因携带者,HbA₂、MCV和(或)MCH及两者联合筛查的灵敏度分别为66.72%、85.23%和92.59%,但不同临床分型的 α 地贫基因携带者,其灵敏度有明显差异,静止型灵敏度最低; β 地贫基因携带者三者筛查灵敏度分别为97.51%、98.90%和100%,筛查灵敏度显著高于 α 地贫基因携带者。有研究显示^[2],Hb电泳、MCV和(或)MCH及两者联合筛查的灵敏度分别为85.5%、87.3%和96.4%,筛查灵敏度与本研究有一定的差异,这可能与该研究未将 α 地贫和 β 地贫分开分析有关。尽管如此,研究结果均提示,联合筛查可提高筛查阳性率,单独一种方法的筛查可导致较高的漏检率,尤其是对于静止型和轻型 α 地贫。此外,缺铁性贫血时MCV和(或)MCH降低,也表现为小细胞低色素性贫血;杨晓梅^[3]研究显示,缺铁程度可影响HbA₂的表达,亦可表现为HbA₂的降低,因此筛查结果应注意与缺铁性贫血的鉴别。

地贫主要分为 α 地贫和 β 地贫,不同基因的人群携带率有地区差异性。本研究对于我院就诊的10269例符合地贫基因诊断的患者进行常规及罕见基因检测,检出4483例地贫基因携带者,就地贫基因检出率和各基因型检出率而言,低于周冰焱等^[4]报道的广东检出率(80.00%、52.81%、

23.19%和4.00%)以及李东明等^[5]报道的玉林地区的检出率(70.05%、45.86%、19.45%和4.74%),但高于向晓华等^[6]报道的桂林地区的检出率(20.98%、12.66%、7.93%和0.39%),亦高于国内部分地区的检出率^[7-9],这可能与研究人群或地区差异有关。总体上,与国内 α 地贫基因携带率高于 β 地贫基因的携带率是一致的,但龙丽等^[10]、朱晓西^[11]、邹团标等^[12]及王莉等^[13]报道的贵州、云南及湖北地区 β 地贫基因的携带率高于 α 地贫基因,这可能和该省份多民族人群聚居有关。

α 地贫是由 α 珠蛋白基因缺陷所致,包括 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 基因,有缺失型和非缺失型2种,中国人群以缺失型为主。本次研究结果显示,检出8种 α 地贫基因及其组成的26种基因类型,临床分型以轻型和静止型 α 地贫为主,两者分别占 α 地贫的50.96%和35.64%,基因型以 $^{-SEA}/\alpha\alpha$ 、 $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $\alpha^{CS}/\alpha\alpha$ 和 $\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 为常见,其人群携带率分别为12.90%、4.10%、2.50%和1.71%,除 $^{-SEA}/\alpha\alpha$ 和 $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 两者占比与国内多数报道一致外,本次研究结果中, $\alpha^{CS}/\alpha\alpha$ 检出率高于 $\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 检出率,则与其他报道相反^[4-8]。此外,中间型 α 地贫(HbH)的检出率占所检出 α 地贫的13.40%,说明目前我市该病仍有较高的发生率。另外,通过测序发现1例 $\alpha 2$ 珠蛋白基因IVSII-55(T>G)的杂合突变,该患者的临床表型与李育敏等^[14]报道的相似;1例 $\alpha 2$ 珠蛋白基因IVSI-11~IVSI-34(delCTCCCCTGCTC-CGACCCGGGCTCC)杂合性缺失,该基因型国内外未见相关报道,待后续进一步进行家系和表型研究。

β 地贫是由 β 珠蛋白基因发生核苷酸的缺失、插入或置换所引起。通过对本次研究结果的分析,发现14种基因突变组成的32种基因类型,包括2种罕见型基因IVSII-5和CD37,基因的突变类型较为复杂,但以杂合突变为常见,占95.56%。基因型以 β^{41-42}/β^N 和 β^{-17}/β^N 为主,其次是 β^{654}/β^N 、 β^{28}/β^N 、 β^{71-72}/β 和 β^E ,虽然各基因的检出率在国内各地区报道中有一定的差异性,但多数均以 β^{41-42}/β^N 最为常见,在本研究中,该基因在人群携带率为6.82%,占所检出 β 地贫基因的47.04%,与国内多数地区报道一致^[5-10,13];但部分地区如云南^[12]则以 β^E 为主,贵州^[11]以 β^{-17}/β^N 为主,福建^[15]以 β^{654}/β^N 为主。

本研究还检出了226例复合型地贫组成的51种组合基因型,检出率为2.20%,占所检出地贫基因的5.04%。基因型以 β^{41-42}/β^N 复合 $^{-SEA}/\alpha\alpha$ 和 β^{41-42}/β^N 复合 $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 为主,各基因组合型的发生率与 α 和 β 基因在人群中的携带率一致,与文献报道相吻合^[6]。复合型地贫在 α 和 β 基因均发生突变或缺失,这在一定程度上使得血红蛋白肽链中的

α 链和 β 链趋于平衡,临床表型较轻,在治疗上可区别于 HbH 病或重型 β 地贫^[16]。此外,复合型地贫患者表现为 HbA2 升高的 β 地贫表型为主, α 地贫的表现往往在筛查中不能得到体现^[17],易发生 α 地贫的漏诊,这可能导致生育 HbH 患儿的风险增大,因此有必要对疑似 β 地贫患者同时进行 α 和 β 地贫基因的检测。

本研究涉及的人群年龄跨度大,收集的样本数量较大,收集时间跨度较长,所研究结果对于地贫的筛查、基因诊断及预防重型地贫患儿的出生具有一定的指导意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Lai K, Huang G, Su L, et al. The prevalence of thalassemia in mainland China: evidence from epidemiological surveys[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 920.

[2] 孙艳虹, 郑丹, 陆雯韻. 血红蛋白毛细管电泳和血液学指标在地贫筛查中的诊断价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(7): 1081-1087.

[3] 杨晓梅. 地中海贫血合并缺铁性贫血患者 HbA2、SF 表达水平及相关性[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(8): 563-565.

[4] 周冰焱, 赵文忠, 李铭臻, 等. 广东地区 16336 例地中海贫血初筛阳性样本基因型分析[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(32): 73-77.

[5] 李东明, 李继慧, 陈德敏, 等. 中国广西玉林地区育龄人群地中海贫血基因突变类型的分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(6): 2011-2016.

[6] 向晓华, 冷俊, 王迪, 等. 桂林市临桂地区地中海贫血基因缺陷类型分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(3): 860-864.

[7] 梁亮, 陈治中, 谭春燕, 等. 广西地区各民族地中海贫血基因类型分析[J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(9):

696-699.

[8] 杨阳, 张杰. 中国南方地区地中海贫血研究进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(1): 276-280.

[9] 揭秋玲, 李崎, 孙文页, 等. 海南地区地中海贫血筛查者的基因结果分析[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(8): 1092-1095.

[10] 龙丽, 杨彪, 侯小良, 等. 贵州黔东南地区育龄人群地中海贫血基因类型分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28(1): 19-20, 36.

[11] 朱晓西. 贵州地区 2000 例地中海贫血基因诊断结果分析与研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(12): 39-40, 52.

[12] 邹团标, 姚莉琴, 李智, 等. 中国云南省 23 个民族育龄人群地中海贫血基因检测与分析[J]. *中国公共卫生*, 2019, 35(11): 1504-1509.

[13] 王莉, 刘爱国, 张柳清, 等. 湖北地区儿童地中海贫血基因型分析[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(11): 850-852.

[14] 李育敏, 陈亚琼, 张水兰, 等. $\alpha 2$ 珠蛋白基因突变 IVS-II-55(T→G) 的临床表型分析[J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(2): 105-108, 120.

[15] 林雨虹, 林伟, 王晓贤. 中国福建地区 1474 例地中海贫血基因检测结果分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(3): 899-903.

[16] Kanavakis E, Traeger-Synodinos J, Lafiontatis S, et al. A rare example that coinheritance of a severe form of beta-thalassemia and alpha-thalassemia interact in a "synergistic" manner to balance the phenotype of classic thalassaemic syndromes[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2004, 32(2): 319-324.

[17] 王晶晶, 朱文彪, 黄霜, 等. 广州市 1381 例育龄人群地中海贫血基因谱分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2015, 23(2): 5-7.

(收稿日期: 2021-08-30)

(上接第 413 页)

[13] 冯剑美, 王金秀, 王瑛. 腹部按摩对早产儿黄疸及生长发育的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(14): 196-197.

[14] Zhu XJ, Wei JK, Zhang CM. Evaluation of endothelial microparticles as a prognostic marker in hemolytic disease of the newborn in China[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(11): 5732-5739.

[15] 杨旭, 杨讯, 许词, 等. 内皮微颗粒对新生儿 ABO 溶血病预后价值的研究[J]. *实验与检验医学*, 2021, 39(2): 305-308.

[16] 雷慧芬, 樊凤艳, 肖军, 等. 国内医疗机构胎儿新生儿溶血病免疫血液学检测情况分析[J]. *临床输血与检验*, 2021, 23(1): 33-38.

(收稿日期: 2021-11-09)