

345 例 $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血血液学和基因型结果分析*

屈艳霞¹, 袁玉枝¹, 杨 焯¹, 江 帆¹, 陈桂兰¹, 辜俊梅², 李志华³, 左连东¹ (1. 广州市人口和计划生育科学研究所 510410; 2. 广州市番禺区人口和计划生育技术服务站 518000; 3. 广州医科大学附属第三医院, 广州 510150)

【摘要】 目的 分析广州地区 $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血的临床特征、基因突变类型, 为临床遗传咨询提供依据。**方法** 进行血常规参数分析, 筛查异常者进行高效液相色谱分析 (HPLC) 检测, 应用跨越断裂点 PCR (Gap-PCR) 和 PCR 结合反向杂交 (PCR-RDB) 技术进行珠蛋白生成障碍性贫血基因分析。夫妇为同型珠蛋白生成障碍性贫血携带者进一步行胎儿珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断, 产后随访。**结果** $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血携带者的临床表现和 HPLC 结果, 与单纯 β -珠蛋白生成障碍性贫血杂合子携带者无差异; 51 个同型珠蛋白生成障碍性贫血家庭, 经产前基因诊断检出重型 β -珠蛋白生成障碍性贫血 4 例、重型 α -珠蛋白生成障碍性贫血 7 例, 均知情选择终止妊娠; 产后随访结果均与产前诊断结果相符。**结论** 广州地区人群 $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血携带率较高, β -珠蛋白生成障碍性贫血携带者同时进行 α 、 β 基因检测, 对准确地进行遗传咨询和产前诊断具有重要意义。

【关键词】 α 珠蛋白生成障碍性贫血; β 珠蛋白生成障碍性贫血; 基因诊断; 产前诊断

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 22. 003 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)22-3297-03

Analysis on hematology and genotypes results in 345 cases of $\alpha\beta$ compound thalassemia* QU Yan-xia¹, YUAN Yu-zhi¹, YANG Ye¹, JIANG Fan¹, CHEN Gui-lan¹, GU Jun-mei², LI Zhi-hua³, ZUO Lian-dong¹ (1. Guangzhou Municipal Institute of Population and Family Planning, Guangzhou, Guangdong 510410, China; 2. Panyu District Family Planning Service Station, Guangzhou, Guangdong 518000, China; 3. Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510150, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features and gene mutation types of $\alpha\beta$ compound thalassemia to provide the basis for the clinical genetic counseling. **Methods** The blood routine parameters were analyzed. The individuals with abnormal results were detected by HPLC and the gene analysis of thalassemia was performed by using the gap-polymerase chain reaction (gap-PCR) and PCR combined with the reverse dot blot (PCR-RDB) technology. Husband and wife were the carriers of homotype thalassemia and further performed the gene diagnosis of fetal thalassemia and postpartum follow up. **Results** The clinical features and the HPLC results in the carriers of $\alpha\beta$ compound thalassemia were similar to those of simple β -thalassemia heterozygous carriers. Among 51 families of homotype thalassemia, 4 cases of severe β -thalassemia and 7 cases of severe α -thalassemia were detected by prenatal gene diagnosis. All cases selected the pregnancy termination after informing; the postpartum follow-up results were consistent with the prenatal diagnosis results. **Conclusion** The carrying rate of $\alpha\beta$ compound thalassemia is higher among population in Guangzhou area. Simultaneously conducting the α and β gene detection in the β -thalassemia carriers has an important significance to accurately conduct the genetic counseling and prenatal diagnosis.

【Key words】 α -thalassemia; β -thalassemia; gene diagnosis; prenatal diagnosis

珠蛋白生成障碍性贫血是一类由于珠蛋白基因缺失或缺陷使珠蛋白链合成受到部分或完全抑制而引起的一组遗传性溶血性贫血, 高发于地中海地区、非洲、东南亚及我国西南、华南一带。据报道广东、广西、四川、贵州和台湾等地区人群中 α -珠蛋白生成障碍性贫血发生率高达 4.20%~17.55%, β -珠蛋白生成障碍性贫血为 1.10%~6.43%^[1]。在这些珠蛋白生成障碍性贫血高发区, $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血携带率亦较高, Li 等^[2]报道广东省人群中 $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血的携带率为 0.63%。为了解广州市 $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白

生成障碍性贫血携带者的发生率、基因突变类型, 并探讨预防重型珠蛋白生成障碍性贫血的有效手段及意义, 总结广州市 4 个区 2007 年 9 月至 2014 年 9 月 345 例 $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血携带者的基因诊断及产前基因诊断结果, 进行分析如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 广州市黄埔区、番禺区、增城区、天河区通过广州市免费出生缺陷干预工程^[3]共筛查 64 200 例, 其中 $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血携带者 345 例, 男性 170 例, 年龄

* 基金项目: 国家科技支撑计划资助项目 (2006BAI05A02, 2012BAI09B01); 广东省计生委基金资助项目 (2012208, 20132031); 广东省科技厅科技基础条件建设资助项目 (2010B060100014)。

作者简介: 屈艳霞, 女, 助理研究员, 硕士, 研究方向是遗传与优生。

23~39 岁、平均(28.35±3.62)岁;女性 175 例,年龄 21~37 岁、平均(26.22±3.40)岁。345 例 αβ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血携带者根据基因检测结果又分为 β 复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血 1 组、β 复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血 2 组和 β 复合血红蛋白 H 病(HbH 病)组。同时选取 200 例(男女各 100 例)血液学表型正常、且经基因检测 α 及 β 珠蛋白生成障碍性贫血均未发现异常者为对照组,200 例(男女各 100 例)经基因检测确诊仅携带 β 珠蛋白生成障碍性贫血基因突变者作为 β 珠蛋白生成障碍性贫血杂合子组。所有受试者在 2007 年 9 月至 2013 年 2 月完成筛查和产前诊断,2014 年完成随访。所有受试者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 血常规初筛 取外周血 2~4 mL,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,应用五分类全自动血常规分析仪进行血液学检测,检测血红蛋白(Hb)、红细胞平均体积(MCV)、红细胞平均血红蛋白量(MCH)等。MCV≤82 fL 和(或)MCH≤26 pg 为筛查异常,将进行高效液相色谱分析(HPLC)检测。

1.2.2 HPLC 分析 应用血红蛋白自动分析仪(Variant II, BIO-RAD 公司,USA)定量分析血红蛋白 F(HbF)、血红蛋白 A2(HbA2)等。所有珠蛋白生成障碍性贫血初筛阳性的标本均检测 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因;HbA2≥3.5% 和(或)HbF≥2.3% 时,检测 β 珠蛋白生成障碍性贫血基因。

1.2.3 基因型鉴定 采用 Gap-PCR 技术检测 3 种缺失型 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因突变类型(—^{SEA}, —^{α^{3.7}}, —^{α^{4.2}}),采用 PCR-RDB 技术检测非缺失型 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因 3 种常见突变类型(α^{CS}, α^{QS} 和 α^{WS})和 17 种 β 珠蛋白生成障碍性贫血常见突变类型(CD41-42、CD71-72、CD17、-28、CD26、IVS-II-654、IVS-I-1、IVS-I-5、CD43、CD31、CD27/28、-32、-29、CD30、CD14-15、CAP 和 Int)。所有珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断试剂盒购买于深圳益生堂生物技术有限公司。

1.2.4 产前基因诊断 对于夫妇为同型珠蛋白生成障碍性贫血基因携带者的孕妇,在其知情同意下统一转诊至广州医科大学附属第三医院。孕妇于术前进行遗传咨询,签署产前诊断相关手术知情同意书。在 B 超引导下,经孕妇腹壁行羊膜腔穿刺抽取羊水 10 mL(孕 18~24 周)进行胎儿珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断。

1.2.5 随访 根据胎儿珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断结果,对所有受检者进行优生咨询和指导。随访所有受检者的妊娠结局,并于产后 3~12 个月对新生儿进行跟踪随访。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS 16.0 软件进行处理,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *F* 检验或 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

345 例受检者经检测,其中 β 复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血 1 组 209 例,β 复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血 2 组 130 例,β 复合 HbH 病组 6 例。

2.1 血液学指标 345 例受检者的血常规结果显示,此类患者多表现为小细胞、低 Hb,MCV 降低,MCH 降低。Hb 结果显示,此类患者临床表现较轻,贫血表现从轻度到正常不等,因此一般不会引起严重的临床后果。345 例受检者的血常规初筛结果见表 1。对照组、β 复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血 1 组、β 复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血 2 组、β 复合 HbH 病组和 β 珠蛋白生成障碍性贫血杂合子组之间 Hb、MCV、MCH 差异均有统计学意义(*P* < 0.05);β 复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血 1

组、β 复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血 2 组、β 复合血红蛋白 H 病(HbH 病)组和 β 珠蛋白生成障碍性贫血杂合子组之间比较,MCV、MCH 水平差异均有统计学意义(*P* < 0.05),Hb 水平差异无统计学意义(*P* > 0.05);β 复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血 1 组、β 复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血 2 组、β 复合 HbH 病组分别与 β 珠蛋白生成障碍性贫血杂合子组进行比较,Hb 水平差异无统计学意义(*P* > 0.05),MCV、MCH 水平差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 1 345 例受检者的血液学指标结果分析($\bar{x} \pm s$)				
分组	<i>n</i>	Hb(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)
对照组	200	152.61±8.80	89.68±3.40	30.15±1.65
β 复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血 1 组	209	119.03±18.29	71.75±4.35	22.66±1.43
β 复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血 2 组	130	119.94±18.24	68.74±5.09	21.82±1.82
β 复合 HbH 病组	6	102.20±18.23	54.84±8.34	16.64±0.70
β 珠蛋白生成障碍性贫血杂合子组	200	117.30±19.44	65.59±7.49	20.50±1.87

2.2 HPLC 结果 345 例受检者中,除 6 例复合 HbH 患者血红蛋白电泳结果出现 1.4% 血红蛋白 CS(HbCS),1.6% 血红蛋白 Bart's(Hb Bart's)外,其余 339 例均表现为 HbA2 升高,胎儿 HbF 正常或轻微升高(1.7%~4.2%)。345 例受检者的 HPLC 结果分析见表 2。对照组、β 复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血 1 组、β 复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血 2 组、β 复合 HbH 病组和 β 珠蛋白生成障碍性贫血杂合子组之间 HbA2、HbF 水平差异均有统计学意义(*P* < 0.05);β 复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血 1 组、β 复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血 2 组、β 复合 HbH 病组和 β 珠蛋白生成障碍性贫血杂合子组之间比较 HbA2、HbF 水平差异均无统计学意义(*P* > 0.05),αβ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血与单纯 β 珠蛋白生成障碍性贫血杂合子的血红蛋白电泳结果差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

表 2 345 例受检者的 HPLC 结果分析($\bar{x} \pm s, \%$)			
分组	<i>n</i>	HbA2 洗脱峰水平	HbF 洗脱峰水平
对照组	200	3.02±0.20	0.51±0.28
β 复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血 1 组	209	5.41±0.56	1.16±0.93
β 复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血 2 组	130	5.59±0.45	1.61±1.31
β 复合 HbH 病组	6	5.52±0.45	0.53±0.19
β 珠蛋白生成障碍性贫血杂合子组	200	5.59±0.48	1.87±1.29

2.3 基因检测结果 345 例受检者中,共检出 11 种 β 突变基因类型,分别为 CD41-42、IVS-II-654、-28、CD17、βE、CD71-72、-29、IVS-I-1、CD27-28、CD43 和 CD14-15 突变。其中 CD41-42(-CTTT)移码突变频率最高,占 47.54%(164/345)。共检出 8 种 α 突变,基因型分别为 —^{SEA}/αα、—^{α^{3.7}}/αα、—^{α^{4.2}}/αα、—^{SEA}/—^{α^{3.7}}、—^{SEA}/—^{α^{4.2}}、—^{α^{3.7}}/—^{α^{4.2}}、αα^{QS}/αα 和 αα^{WS}/αα,其

中--SEA/αα 最常见,占 60.29%(208/345),6 例为 HbH 病患者(包括 4 例--SEA/-α^{3.7}和 2 例--SEA/-α^{4.2})外,其余均为 α-珠蛋白生成障碍性贫血杂合子。345 例受检者中,5 对夫妇同为 αβ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血携带者,32 例配偶为 α-珠蛋白生成障碍性贫血携带者,14 例配偶为 β-珠蛋白生成障碍性贫血携带者。345 例受检者的基因检测结果见表 3。

2.4 产前诊断及随访结果 5 个同为 αβ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血携带者的家庭,46 对夫妇一方为 αβ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血,其配偶为 α-珠蛋白生成障碍性贫血或 β-珠蛋白生成障碍性贫血携带者的家庭,均知情同意进行了胎儿珠蛋

白生成障碍性贫血产前基因诊断,其中 15 例胎儿完全正常,25 例为轻型珠蛋白生成障碍性贫血(其中轻型 α-珠蛋白生成障碍性贫血 14 例、轻型 β-珠蛋白生成障碍性贫血 8 例、轻型 αβ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血 3 例),11 例为重型珠蛋白生成障碍性贫血(重型 β-珠蛋白生成障碍性贫血 4 例、重型 α-珠蛋白生成障碍性贫血 7 例)。对所有受检者进行了遗传咨询,11 例检出重型珠蛋白生成障碍性贫血胎儿的孕妇,在知情同意下选择了终止妊娠,其余 40 例均选择了继续妊娠。对所有受检者进行妊娠结局的随访,并于产后 3、12 个月对新生儿进行跟踪随访,结果均与产前基因诊断结果相符。

表 3 345 例 αβ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血基因检测结果(n)

基因型	--SEA/αα	-α ^{3.7} /αα	-α ^{4.2} /αα	--SEA/-α ^{3.7}	--SEA/-α ^{4.2}	-α ^{3.7} /-α ^{4.2}	αα ^{QS} /αα	αα ^{WS} /αα	合计
CD41-42/N	92	53	12	3	1	1	0	2	164
IVS-II-654/N	52	19	10	1	0	0	0	0	82
-28/N	27	14	6	0	1	0	2	0	50
CD17/N	13	3	4	0	0	0	1	0	21
βE/N	12	0	1	0	0	0	0	0	13
CD71-72/N	6	0	0	0	0	0	0	0	6
-29/N	3	0	0	0	0	0	0	0	3
IVS-I-1/N	1	0	1	0	0	0	0	0	1
CD27-28/N	0	2	0	0	0	0	0	0	2
CD43/N	1	0	0	0	0	0	0	0	1
CD14-15/N	1	0	0	0	0	0	0	0	1
合计	208	91	34	4	2	1	3	2	345

3 讨 论

珠蛋白生成障碍性贫血主要分为两种类型,分别是 α-珠蛋白生成障碍性贫血和 β-珠蛋白生成障碍性贫血,相同类型珠蛋白生成障碍性贫血杂合子间的婚配,生育重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿的概率为 1/4。不同类型珠蛋白生成障碍性贫血(α 与 β)杂合子婚配,没有生育重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿的风险,但有生育 αβ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血双重杂合子的可能。这种双重杂合子本身没有严重的临床表型,但无论与 α 或 β 杂合子婚配,均有可能生育重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿。因此,提高 αβ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血检出率,对指导珠蛋白生成障碍性贫血遗传咨询和准确进行产前诊断都具有重要意义。

从表型来看,所有 αβ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血均表现出 β-珠蛋白生成障碍性贫血杂合子的特点,即 MCV 和 MCH 低于健康人,HbA2 增高,而 α-珠蛋白生成障碍性贫血的特征被掩盖,与既往研究报道一致^[4-5]。345 例 αβ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血与 200 例单纯 β-珠蛋白生成障碍性贫血的血液学指标(MCV、MCH)和 HPLC 结果(HbA2、HbF)进行比较,差异均无统计学意义(P>0.05),说明血液学指标和电泳结果对 αβ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血的准确检出作用都不大。故临床上 αβ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血容易被漏检,且多误诊为 β 珠蛋白生成障碍性贫血,而 αβ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血者与 α-珠蛋白生成障碍性贫血或 β-珠蛋白生成障碍性贫血杂合子个体婚配,均有可能生育出中、重型珠蛋白生成障碍性贫血儿。

αβ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血携带者比单纯 β-珠蛋白生成障碍性贫血杂合子携带者的临床表现轻,本研究中 β 复合

α 珠蛋白生成障碍性贫血 1 组、β 复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血 2 组、β 复合 HbH 病组分别与 β-珠蛋白生成障碍性贫血杂合子组进行比较,MCV、MCH 均值之间差异均有统计意义(P<0.05)。这是由于 αβ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血者同时存在 α 及 β 珠蛋白基因缺陷,导致其 α 及 β 珠蛋白链的合成均相应减少,从而使 β/α 链比例失衡状态较单纯 α 珠蛋白生成障碍性贫血或单纯 β 珠蛋白生成障碍性贫血轻,以至不出现大量多余的 β 链,故其贫血程度也会有所减轻^[6]。

从基因型来看,β-珠蛋白生成障碍性贫血发生的分子基础主要是由于 β 珠蛋白基因发生了突变,使 β 珠蛋白合成减少。β-珠蛋白生成障碍性贫血在我国南方以 CD41-42、IVS-II-654、-28、CD17、βE 和 CD71-72 最为常见。在本研究中上述 5 种突变类型大约占 β-珠蛋白生成障碍性贫血的 97.38%,与以往的文献报道相符^[7-8];α-珠蛋白生成障碍性贫血的分子基础则是 α2 和 α1 珠蛋白基因缺失或者发生点突变,在我国主要是东南亚缺失型 α-珠蛋白生成障碍性贫血 1(--SEA),α-珠蛋白生成障碍性贫血 2 则多为右侧缺失型(-α^{3.7})及左侧缺失型(-α^{4.2})。345 例受检者中,以--SEA/αα 最常见,占 60.29%(208/345),与其他研究报道一致^[9]。

345 例受检者中,夫妇均为 αβ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血携带者 5 对,配偶为 α-珠蛋白生成障碍性贫血或 β-珠蛋白生成障碍性贫血携带者 46 例。这 51 例孕妇均知情同意进行了胎儿珠蛋白生成障碍性贫血产前基因诊断,根据胎儿珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断结果,对所有受检者进行了遗传咨询。11 例检出为重型珠蛋白生成障碍性贫血胎儿的孕妇均知情选择了终止妊娠,有效地避免了这些重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿的出生。对所有受检者进行妊娠结(下转第 3303 页)

霉素类、单酰胺类及头孢菌素类等抗菌药物敏感性降低的提示,达到帮助医生有效选择抗菌药物的目的。从无菌标本分离出肺炎克雷伯菌情况:尿液 52 株,ESBL 阳性 28 株(53.85%);血液 46 株,ESBL 阳性 18 株(39.13%);脓液 24 株,ESBL 阳性 6 株(25.00%);伤口分泌物 15 株,ESBL 阳性 6 株(40.00%);胆汁 12 株,ESBL 阳性 5 株(41.67%);各标本来源的菌株产酶菌株的构成比存在较大差异,从而在抗菌药物的耐药性上存在一定的差异。总体来讲,所有菌株均对厄他培南、亚胺培南、头孢他啶和头孢替坦的敏感率较高,均超过 90%。有报道替加环素用于治疗多药耐药肺炎克雷伯菌感染疗效显著^[6],本试验未对替加环素的抗菌药物敏感性进行常规检测,实验室对替加环素不同检测方法结果进行的比对分析结果显示,未检出对替加环素耐药肺炎克雷伯菌株。

呼吸道的主要标本类型为痰液,呼吸道定植大量细菌,对痰液标本进行革兰染色镜检有助于协助判断定植菌和感染菌。但即使是合格痰液标本(白细胞数低于 25 个/低倍视野,上皮细胞低于 10 个/低倍视野)分离的细菌也可能为定植菌,只是合格痰液标本分离细菌为感染菌的可能更大。所以在对临床发布耐药菌通报时,至少应当把痰液标本单独列出来进行耐药性统计。本文对尿液和血液分离的肺炎克雷伯菌的耐药率与痰液标本分离的肺炎克雷伯菌的耐药率进行了比较分析,差异无统计学意义,但痰液标本定植菌的存在,在一定程度上使得耐药率统计数据出现偏差。总之,为更好地指导临床抗菌药物的使用,对抗菌药物的耐药性定期进行分标本类型的耐药率通报是非常有必要的。

参考文献

- [1] 汪丽,王峰,吕婉飞,等.临床分离肺炎克雷伯菌对青霉烯类药物的耐药性研究[J].中国消毒学杂志,2014,31(5):256-258.
- [2] 赵书平,李厚景,张开刚.医院感染肺炎克雷伯菌分布及

耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(13):3135-3137.

- [3] 刘婧娴,俞静,刘瑛.产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的耐药基因及流行病学研究进展[J].中国感染与化疗杂志,2015,15(1):91-96.
- [4] 叶相如,胡必杰,周春妹,等.耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染与定植患者预后相关因素分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(11):2489-2491.
- [5] CLSI. M100-S24. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-second informational supplement[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2014.
- [6] van Duin D, Cober ED, Richter SS, et al. Tigecycline therapy for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) bacteriuria leads to tigecycline resistance[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(12):1117-1120.
- [7] Brust K, Evans A, Plemmons R. Tigecycline in treatment of multidrug-resistant Gram-negative bacillus urinary tract infections; a systematic review[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(10):2606-2610.
- [8] 邹自英,杨继勇,朱冰,等.大肠埃希菌耐药性分析及生物被膜形成能力研究[J].中华医院感染学杂志,2012,22(18):3934-3937.
- [9] 梁海军,崔艳慧,杨道坤.产 ESBLs 大肠埃希菌耐药性分析及 *qnr*, *gyrA*, *parC* 基因变异的检测[J].中华医院感染学杂志,2011,21(6):1068-1071.
- [10] 姜如金,朱健铭,翁幸璧,等.多药耐药肺炎克雷伯菌毒力基因研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(7):1441-1443.

(收稿日期:2015-03-25 修回日期:2015-06-26)

(上接第 3299 页)

局的随访,并于产后 3、12 个月对新生儿进行跟踪随访,结果均与产前基因诊断结果相符。

广州市人群 $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血的发生率较高,且缺乏特异性的血液学指标,只能通过基因分析确诊。因此,在临床工作中一定要加强对 $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血的重视,尤其是对于配偶已确诊为 α -珠蛋白生成障碍性贫血的情况下,应对 β -珠蛋白生成障碍性贫血携带者同时进行 α -珠蛋白生成障碍性贫血的基因检测,以便进行准确的遗传咨询和产前诊断,这对于避免中、重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿的出生具有重要的意义。

参考文献

- [1] 徐湘民.地中海贫血预防控制操作指南[M].北京:人民军医出版社,2011:28-29.
- [2] Li B, Zhang XZ, Yin AH, et al. High prevalence of thalassemia in migrant population in Guangdong province, China[J]. BMC Public Health, 2014, 14:905-908.
- [3] 吴伟雄,冯善伟,江帆,等.广州市出生缺陷干预工程工作方案[S].广州:广州市人口和计划生育科学研究所,

2013.

- [4] 李莉艳,李强,宋兰林,等.69 例 $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血的血液学和基因型研究[J].实用妇产科杂志,2011,27(5):378-381.
- [5] 石青峰,杨峻,廖丽芬. $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血的血液学和基因型特征[J].广西医学,2012,34(12):1670-1671.
- [6] 刘宁毅.复合型珠蛋白生成障碍性贫血的发生率及基因检测[J].检验医学与临床,2013,10(7):812-813.
- [7] 李东明,韦媛玉,晋武,等.13 610 例孕妇地中海贫血筛查与产前诊断分析[J].中国妇幼保健,2014,29(15):2367-2369.
- [8] 韩俊英,曾瑞萍,胡彬,等.广东地区 β 地中海贫血复合缺失型地中海贫血双重杂合子检出率[J].中华血液学杂志,2001,22(10):514-516.
- [9] 王晶晶,朱文彪,黄霜,等.广州市 1 381 例育龄人群地中海贫血基因谱分析[J].中国优生与遗传,2015,23(2):5-7.

(收稿日期:2015-06-12 修回日期:2015-09-14)