

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.05.013

广州珠蛋白基因缺失患者基因分析与实验室筛查指标在珠蛋白生成障碍性贫血诊断中的应用评价

张战锋¹, 刘媛瑞²

(1. 广州中医药大学第一附属医院检验科, 广东广州 510405; 2. 南方医科大学南方医院检验科, 广东广州 510515)

摘要:目的 探讨目前广州白云区部分人群中 α 、 β 珠蛋白生成障碍性贫血患者基因突变类型、基因携带率及其特征, 探讨多项实验室指标检测对筛查珠蛋白生成障碍性贫血的临床应用价值。方法 回顾性分析 2014 年 4 月至 2017 年 5 月广州中医药大学第一附属医院门诊和住院部 2 278 例申请珠蛋白生成障碍性贫血基因检查患者数据, 分析总体珠蛋白生成障碍性贫血发病率、常见基因类型及比例。对珠蛋白生成障碍性贫血基因检测阳性患者的其他实验室指标[血红蛋白 A2(HbA2)、红细胞平均容积(MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)、血清铁(SI)、转铁蛋白饱和度(TS)]进行统计分析, 比较不同实验室指标单独或联合检测在珠蛋白生成障碍性贫血筛查中的临床应用价值。结果 (1) 2 278 例患者中筛选出珠蛋白生成障碍性贫血患者 1 075 例, 阳性率 47.19%。其中 α 珠蛋白生成障碍性贫血患者 636 例, 基因携带率为 27.92%; β 珠蛋白生成障碍性贫血患者 410 例, 基因携带率为 18.00%; α 合并 β 珠蛋白生成障碍性贫血患者 29 例, 基因携带率为 1.27%。(2) MCV 诊断珠蛋白生成障碍性贫血的灵敏度、特异度分别为 67.55%、88.56%; MCH 诊断珠蛋白生成障碍性贫血的灵敏度、特异度分别为 61.85%、91.40%; HbA2 诊断 α 珠蛋白生成障碍性贫血的灵敏度、特异度分别为 37.59%、86.69%, 诊断 β 珠蛋白生成障碍性贫血的灵敏度、特异度分别为 82.66%、99.89%; (3) MCV+MCH+HbA2 与 MCV+MCH+HbA2+SI+TS 联合检测 α 珠蛋白生成障碍性贫血的曲线下面积分别为 0.82、0.89 ($P<0.01$), 联合诊断 β 珠蛋白生成障碍性贫血的曲线下面积分别为 0.94、0.99 ($P<0.01$)。结论 α 珠蛋白生成障碍性贫血与 β 珠蛋白生成障碍性贫血合并的基因携带率总体较高, 仍需加大对该地区特定人群的珠蛋白生成障碍性贫血基因筛查力度和对珠蛋白生成障碍性贫血知识的宣传。血常规中 MCV 等指标的单独应用对于珠蛋白生成障碍性贫血患者的筛查具有较高的灵敏度, 但是特异度较低, 多项指标联合检测具有较高的灵敏度和特异度。

关键词: 珠蛋白生成障碍性贫血; 血红蛋白 A2; 红细胞平均容积

中图法分类号: R556.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)05-0621-05

Application evaluation of genetic analysis and laboratory screening indicators among patients with globin gene deletion in diagnosis of thalassemia

ZHANG Zhanfeng¹, LIU Yuanrui²

(1. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Southern Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510505, China)

Abstract: **Objective** To explore the types of gene mutations, gene carrying rates and characteristics in the patients with α and β thalassemia among some populations of Baiyun District, Guangzhou at present, and to explore the clinical application value of various laboratory indicators in screening thalassemia patients. **Methods** The data of 2 278 patients applying for thalassemia gene examination in the outpatient and inpatient departments of the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine from April 2014 to May 2017 were retrospectively analyzed. The overall incidence rate of thalassemia, types and proportions of common genes were analyzed. The statistical analysis was performed on other laboratory indicators [hemoglobin A2 (HbA2), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), serum iron (SI), transferrin saturation (TS)] in the patients with positive thalassemia gene detection, and the clinical application values of different laboratory indicators in thalassemia screening were compared between the single indicator detection and multiple indicators combined detection. **Results** (1) Among 2 278 patients, 1 075 cases of thalassemia were screened out with the positive rate of 47.19%; 636 cases were α thalassemia with the gene carrying rate of 27.92%; 410 cases were β thalassemia with the gene carrying rate of 18.00%; 29 cases were

$\alpha + \beta$ thalassemia with the positive rate of 1.27%. (2) The sensitivity and specificity of MCV in diagnosing thalassemia were 67.55%, 88.56%; which of MCH were 61.85% and 91.40% respectively; which of HbA2 in diagnosing α thalassemia were 37.59% and 86.69%, which in diagnosing β thalassemia were 82.66% and 99.89% respectively. (3) AUC of MCV+MCH+HbA2 and MCV+MCH+HbA2+SI+TS for diagnosing α and β thalassemia were 0.82, 0.89 ($P < 0.01$) and 0.94, 0.99 ($P < 0.01$). **Conclusion** The gene carrying rate of α thalassemia combined with β thalassemia is generally higher, and it is still necessary to strengthen the thalassemia gene screening in the particular populations and thalassemia knowledge publicity. The separate application of MCV and other indicators in blood routine has high sensitivity in the thalassemia patients screening, but low specificity. The combined detection of multiple indicators has high sensitivity and high specificity.

Key words: thalassemia; hemoglobin A2; mean corpuscular volume

珠蛋白生成障碍性贫血是临床常见的遗传性溶血性贫血。在我国广东省、广西壮族自治区、贵州省和云南省等南方地区,珠蛋白生成障碍性贫血是影响最大、发病率最高的遗传病之一,其基因突变类型具有明显的种族特征和地域差异^[1]。及时了解本地人群珠蛋白生成障碍性贫血基因携带率及类型对于有效控制该病患者比例具有重要意义。

笔者对 2014 年 4 月至 2017 年 5 月广州中医药大学第一附属医院门诊和住院部 2 278 例申请珠蛋白生成障碍性贫血基因检查的患者数据进行统计,分析总体珠蛋白生成障碍性贫血基因携带率,常见珠蛋白生成障碍性贫血基因类型及比例;并且对基因检测阳性患者的血红蛋白 A2 (HbA2)、红细胞平均容积 (MCV)、平均红细胞血红蛋白含量 (MCH)、血清铁 (SI)、转铁蛋白饱和度 (TS) 等常用实验室指标进行回顾性分析,研究不同指标单独或联合检测在珠蛋白生成障碍性贫血筛查中的诊断效能。本研究一方面能够为本地区珠蛋白生成障碍性贫血患者数量的控制提供数据支持,另一方面能够为实验室常用指标在珠蛋白生成障碍性贫血筛查中的应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 4 月至 2017 年 5 月广州中医药大学第一附属医院门诊和住院部 2 278 例申请珠蛋白生成障碍性贫血基因检查患者。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与保存 采用乙二胺四乙酸二钾 (EDTA-K₂) 抗凝真空采血管 (深圳美瑞公司) 采集外周静脉血 2 mL, 轻柔颠倒混匀 5~8 次, 用于 MCV、MCH、血红蛋白及珠蛋白基因项目检测。采用真空干燥采血管 (深圳美瑞公司) 抽静脉血 3~5 mL, 待血液凝固后 3 000 r/min 离心 5 min, 取血清用于 SI 等项目检测。

1.2.2 红细胞参数 全血标本充分混匀, 采用 Mindray CS8000 血液分析仪 (中国迈瑞公司) 及配套试剂检测 MCV 和 MCH。检测前仪器做常规质控, 确保质控在控后进行检测。质控液为原装配套。设定成人 MCV、MCH 正常参考值范围分别为 80~95 fL 和 27~31 pg, 珠蛋白生成障碍性贫血表型阳性为

MCV < 79 fL、MCH < 27 pg^[2]。

1.2.3 血红蛋白电泳 采用 SEBIA 电泳仪 (法国 Sebia 公司) 及配套试剂进行血红蛋白电泳, 质控液为原装配套。本研究中以 HbA2 < 2.4% 为 α 珠蛋白生成障碍性贫血阳性截断值; HbA2 > 3.2% 为 β 珠蛋白生成障碍性贫血阳性截断值。

1.2.4 SI 与 TS 测定 SI 应用罗氏 Combas701 全自动生化免疫分析仪, 试剂来源罗氏 SI 试剂盒, 试验方法是亚铁嗉比色法。TS 应用美国 Abbott ARCHITECT i2000 全自动免疫分析仪, 试剂来源 ARCHITECT 铁蛋白试剂盒 (7k59), 500 T/盒或 100 T/盒, 试验方法是免疫发光法。SI 参考区间: 7.8~32.2 μ mol/L; TS 参考区间: 20%~55%。

1.2.5 基因检测 α 和 β 珠蛋白生成障碍性贫血基因采用深圳亚能生物技术有限公司试剂盒检测。 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因分析采用跨越断裂点聚合酶链反应 (gap-PCR), 再通过琼脂糖电泳, 根据电泳片段大小判断检测样品的基因型; 主要检测 3 种常见缺失: -SEA、- α 4.2/ α 和 - α 3.7/ α 。 β 珠蛋白生成障碍性贫血基因分析采用 PCR 结合反向斑点杂交法, 检测 17 个常见突变位点: CD41-42 (-TTCT)、CD43 (G-T)、IVS-II-654 (C-T)、-28 (A-G)、-29 (A-G)、-30 (T-C)、-32 (C-A)、CD71-72 (+A)、 β E (GAG-AAG)、CD17 (A-T)、CD31 (-C)、CD14-15 (+G)、CD27-28 (+C)、IVS-I-1 (G-A, G-T)、IVS-I-5 (G-C) 和 CAP (A-C、AAAC)、Initiation codon (ATG-AGG)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行统计分析, 两样本组间比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。利用 MedCalV17.11 软件绘制 ROC 曲线。

2 结果

2.1 珠蛋白生成障碍性贫血基因结果分析 在 2 278 例患者中检出珠蛋白生成障碍性贫血 1 075 例, 阳性率 47.19%。其中 α 珠蛋白生成障碍性贫血 636 例, 基因携带率为 27.92%, 其中以 $\alpha\alpha$ /SEA 杂合性缺失为主, 占 α 珠蛋白生成障碍性贫血患者的 78.46%; β 珠蛋白生成障碍性贫血 410 例, 基因携带率为 18.00%, 其中以 D41-42 (-TTCT) 为主, 占 β 珠蛋白生

成障碍性贫血患者的 43.66%，其次是 IVS-Ⅱ-654(C-T)，占 β 珠蛋白生成障碍性贫血患者的 25.61%； α 合并 β 珠蛋白生成障碍性贫血 29 例，基因携带率为 1.27%。见表 1~3。

表 1 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因缺失型别分布表		
类型	<i>n</i>	占 α 珠蛋白生成障碍性贫血的比例(%)
$\alpha\alpha$ /-4.2	36	5.66
4.2/SEA	6	0.94
稀有型 1964	1	0.16
3.7/4.2	1	0.16
4.2/4.2	1	0.16
$\alpha\alpha$ / α 3.7	65	10.22
可为 HK $\alpha\alpha$ / $\alpha\alpha$ 或 HK $\alpha\alpha$ /- α 3.7 或 an-ti4.2/- α 3.7 等稀有基因型	1	0.16
α 3.7/--SEA	24	3.77
3.7/3.7	2	0.31
$\alpha\alpha$ /--SEA	499	78.46

表 2 β 珠蛋白生成障碍性贫血基因缺失型别分布		
类型	<i>n</i>	占 β 珠蛋白生成障碍性贫血的比例(%)
β E(GAG-AAG)	6	1.46
-28(A-G)	40	9.76
IVS-Ⅱ-654(C-T)	105	25.61
IVS-Ⅰ-1(G-A/T)	2	0.49
D41-42(-TTCT)	179	43.66
CD71-72(+A)	8	1.95
CD43(G-T)	2	0.49
CD27/28(+C)	7	1.71
CD17(A-T)	58	14.15
CD14-15(+G)	2	0.49
D41-43	1	0.24

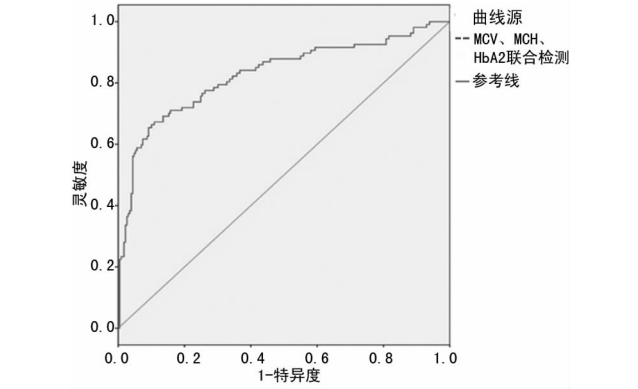
表 3 α 合并 β 珠蛋白生成障碍性贫血基因缺失型别分布表		
类型	<i>n</i>	占 α 合并 β 珠蛋白生成障碍性贫血的比例(%)
$\alpha\alpha$ /-4.2,17M	1	3.45
$\alpha\alpha$ /--SEA,-28(A-G)	3	10.34
$\alpha\alpha$ /- α 3.7,-28(A-G)	1	3.45
$\alpha\alpha$ /- α 4.2,-28(A-G)	2	6.90
$\alpha\alpha$ /- α 3.7,CAP+1(A-C)	2	6.90
$\alpha\alpha$ /-4.2,CD41-42(-TTCT)	1	3.45
$\alpha\alpha$ /--SEA,CD41-42(-TTCT)	3	10.34
$\alpha\alpha$ /- α 3.7,CD41-42(-TTCT)	7	24.14
$\alpha\alpha$ /- α 4.2,CD41-42(-TTCT)	2	6.90
$\alpha\alpha$ /- α 3.7,CD71-72(+A)	1	3.45
$\alpha\alpha$ /--SEA,IVS-Ⅱ-654(C-T)	3	10.34
$\alpha\alpha$ /- α 3.7,IVS-Ⅱ-654(C-T)	2	6.90
$\alpha\alpha$ /- α 3.7,-28(A-G)	1	3.45

2.2 MCV、MCH、HbA2 等实验室指标单独检测在珠蛋白生成障碍性贫血中诊断效能分析 以 $MCV<79$ fL 为截断值，筛查珠蛋白生成障碍性贫血中的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比和阴性似然比分别为 67.55%、88.56%、91.89%、58.71%、5.90、0.33。以 $MCH<27$ pg 为截断值，筛查珠蛋白生成障碍性贫血的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比和阴性似然分别为 61.85%、91.40%、95.20%、47.75%、7.19、0.40。HbA2 在 α 珠蛋白生成障碍性贫血和 β 珠蛋白生成障碍性贫血的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比和阴性似然分别为 37.59%、86.69%、80.00%、49.52%、2.82、0.72；82.66%、99.89%、99.56%、94.98%、736.47、0.17。见表 4~7。

表 4 MCV<79 fL 在珠蛋白生成障碍性贫血中的诊断效能(<i>n</i>)			
组别	MCV<79 fL	MCV≥79 fL	总数
珠蛋白生成障碍性贫血组	612	54	666
非珠蛋白生成障碍性贫血组	294	418	712
共计	906	472	1 378

表 5 MCH<27 pg 在珠蛋白生成障碍性贫血中的诊断效能(<i>n</i>)			
组别	MCV<27 pg	MCV≥27 pg	总数
珠蛋白生成障碍性贫血组	634	32	666
非珠蛋白生成障碍性贫血组	372	340	712
共计	1 025	372	1 397

表 6 HbA2 在 α 珠蛋白生成障碍性贫血的诊断效能(<i>n</i>)			
组别	HbA2<2.4%	HbA2≥2.4%	总数
α 珠蛋白生成障碍性贫血	256	64	320
非 α 珠蛋白生成障碍性贫血组	425	417	842
共计	681	481	1 162



注：灵敏度为 82.8%；特异度为 68.4%；曲线下面积为 0.82

图 1 MCV+MCH+HbA2 联合检测在 α 珠蛋白生成障碍性贫血中诊断中的 ROC 曲线

2.3 MCV+MCH+HbA2 与 MCV+MCH+HbA2+SI+TS 对珠蛋白生成障碍性贫血诊断的 ROC 曲

线 MCV+MCH+HbA2 和 MCV+MCH+HbA2+SI+TS 联合检测在 α 珠蛋白生成障碍性贫血诊断中的 ROC 曲线下面积分别为 0.82 和 0.89 ($P<0.01$), 见图 1、2。MCV+MCH+HbA2 和 MCV+MCH+HbA2+SI+TS 联合检测在 β 珠蛋白生成障碍性贫血诊断中的 ROC 曲线下面积分别为 0.94 和 0.99 ($P<0.01$)。5 种指标联合与 3 种指标联合相比, 在 β 珠蛋白生成障碍性贫血中检测的灵敏度与特异度都显著升高。见图 3、4。

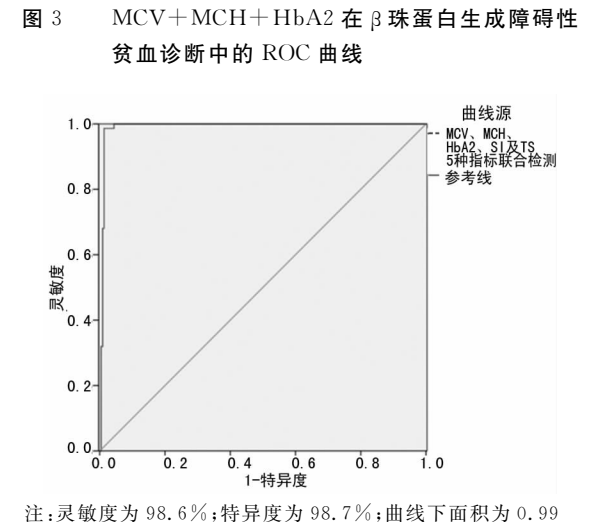
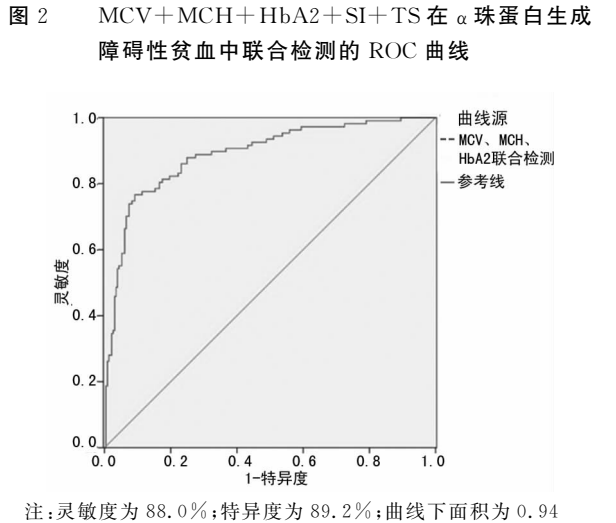
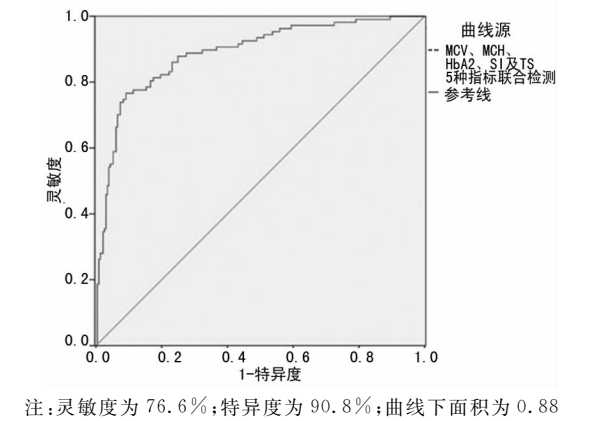


表 7 HbA2 在 β 珠蛋白生成障碍性贫血的诊断效能 (n)			
组别	HbA2>3.2%	HbA2≤3.2%	总数
β 珠蛋白生成障碍性贫血	224	1	225
非 β 珠蛋白生成障碍性贫血组	47	890	937
共计	271	891	1 162

3 讨 论

珠蛋白生成障碍性贫血是由于珠蛋白基因的缺陷,引起血红蛋白的组分比例失衡、红细胞破坏,临床表现为症状轻重不等的慢性进行性溶血性贫血。目前,临床上尚无药物可以根治。骨髓干细胞移植是根治珠蛋白生成障碍性贫血的唯一方法,但价格昂贵且配型稀缺^[3]。因此,在人群中开展珠蛋白生成障碍性贫血筛查与基因诊断,了解珠蛋白生成障碍性贫血的发生及分布,对可疑人群尤其是育龄夫妇进行筛查诊断,必要时进行产前诊断以防止重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿的出生是预防珠蛋白生成障碍性贫血最为行之有效的方法。

据调查,广东省 α 和 β 珠蛋白生成障碍性贫血的发病率分别为 8.3% 和 2.4%^[4]。珠蛋白生成障碍性贫血分为 α 型、 β 型、 $\delta\beta$ 型和 δ 型 4 型。我国南方是珠蛋白生成障碍性贫血高发区,特别是广西、广东、海南、云南等地区的 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因携带率在 0.25%~15.00%, β 珠蛋白生成障碍性贫血基因携带率在 0.02%~4.80%^[5]。本研究中 2 278 例患者中检出 α 珠蛋白生成障碍性贫血 636 例,基因携带率为 27.92%,其中以 $\alpha\alpha$ /SEA 杂合性缺失为主,占 α 珠蛋白生成障碍性贫血患者的 78.46%; β 珠蛋白生成障碍性贫血 410 例,基因携带率为 18.00%,其中以 D41-42(-TTCT)为主,占 β 珠蛋白生成障碍性贫血患者的 43.66%。本研究中 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因携带率显著高于关于广东省的报道(8.53%); β 珠蛋白生成障碍性贫血基因携带率高于关于广东省的报道(2.54%)^[6]。主要是由于在广州中医药大学第一附属医院中,大部分做珠蛋白生成障碍性贫血基因检测及相关检测项目的患者是有目的性地排除珠蛋白生成障碍性贫血,因此本试验中的基因携带率并不代表本区域人群珠蛋白生成障碍性贫血基因携带率。但是 α 合并 β 型珠蛋白生成障碍性贫血的患病人数占总检测者的 1.27%,说明仍需继续加强对珠蛋白生成障碍性贫血基因携带率的监控和相关知识宣传。

便捷、经济、有效的检测手段是诊断疾病的重要途径。目前对珠蛋白生成障碍性贫血的实验室检查主要有常规血液分析^[7]、SI 检测、血红蛋白电泳^[8]和珠蛋白生成障碍性贫血基因检测等^[9]。珠蛋白生成障碍性贫血基因检测是确定珠蛋白生成障碍性贫血的金标准,但是该项技术由于对试验场地及人员技术的要求较高,在一些基层医院并未得到开展,在一定程度上限制了该技术的应用。而正是在基层地区,由

于珠蛋白生成障碍性贫血知识的宣传力度不够等因素导致其珠蛋白生成障碍性贫血基因携带率较高,是需要重点筛查和关注的地区。其他实验室指标,如常规血液分析中 MCV、MCH 以及 SI 等不仅易于开展,并且经济快捷,适用于各基层医疗单位,是目前珠蛋白生成障碍性贫血筛查的常用指标。

在本研究中,分析了 MCV 或 MCH 在诊断珠蛋白生成障碍性贫血中的检验效能,结果显示其灵敏度均可达到 60.00% 以上,并且特异度较高,分别为 88.56% 和 91.40%。本研究结果与以前结果相比灵敏度和特异度均较高,分析原因可能是因为引起小细胞低色素性贫血的主要有缺铁性贫血和珠蛋白生成障碍性贫血,而随着生活水平的提高,缺铁性贫血越来越少,相对来说,MCV 和 MCH 对珠蛋白生成障碍性贫血的诊断效能会有所提高,而对缺铁性贫血和珠蛋白生成障碍性贫血的鉴别诊断可通过测定 SI 和 TS 进行初步鉴别。血红蛋白电泳是发现异常血红蛋白最常见的方法^[10]。 α 珠蛋白生成障碍性贫血是由于 α 链的合成减少或缺失,一般表现为 HbA2($\alpha_2\delta_2$) 降低, β 珠蛋白生成障碍性贫血由于 β 链的合成减少,HbA($\alpha_2\beta_2$) 降低进而引起 HbA2 升高,所以可以根据 HbA2 的检测值对珠蛋白生成障碍性贫血进行筛查,并初步进行分型。本研究结果显示,HbA2 对 β 珠蛋白生成障碍性贫血的诊断灵敏度和特异度分别高达 82.66% 和 99.89%,而对 α 珠蛋白生成障碍性贫血的诊断灵敏度和特异度分别为 37.59% 和 86.69%,相对较低。在 α 珠蛋白生成障碍性贫血组的 HbA2 结果中,有很大一部分 HbA2 测试值略高于正常值下限,因此在实际临床应用中,尤其是针对珠蛋白生成障碍性贫血高发地区可根据需要适当改变 HbA2 的参考范围以提高该检测指标在 α 珠蛋白生成障碍性贫血中的诊断效能。

本研究从 ROC 曲线图对 MCV+MCH+HbA2 和 MCV+MCH+HbA2+SI+TS 2 种筛查方案进行比较,观察这几种常用检测项目联合检测对珠蛋白生成障碍性贫血的诊断效能。结果显示,5 种指标的联合应用在 α 珠蛋白生成障碍性贫血诊断中的曲线下面积较 3 种指标的联合检测高,分别为 0.89 和 0.82($P<0.01$),尤其是特异度指标从 68.4% 提高到 90.8%,说明 SI 和 TS 的联合检测对 α 珠蛋白生成障碍性贫血的诊断具有较好作用。5 种指标联合应用对 β 珠蛋白生成障碍性贫血的检出效能接近完美(曲线下面积为 0.99),故当在 $MCV<79$ fL、 $MCH<27$ pg、 $HbA_2>3.2\%$ 、 $SI>10.6$ μ mol/L 和 $TS>20.0\%$ 同时满足时应高度怀疑 β 珠蛋白生成障碍性贫血。若常规珠蛋白生成障碍性贫血基因检测阴性,应积极查找病因,可做罕见型的珠蛋白生成障碍性贫血基因测

定以防止漏诊。有相关研究建议,在珠蛋白生成障碍性贫血高发地区当夫妇中有一方 MCV、MCH 和 HbA2 中有任何一项低于检测下限就应进行基因检测,当一方确诊为珠蛋白生成障碍性贫血携带者时,另一方也应行基因检测^[11]。若夫妻双方携带同型珠蛋白生成障碍性贫血基因,则应对胎儿进行产前诊断,从而预防重大出生缺陷胎儿的出生。

综上所述,基因检测作为确诊珠蛋白生成障碍性贫血的金标准,在做珠蛋白生成障碍性贫血筛查或诊断时,对于可开展该项目的单位,应在做常规项目的同时做基因检测。对暂时无基因检测的单位,应对相关项目采用联合检测、联合分析的方法以提高珠蛋白生成障碍性贫血诊断的准确性。对于有生育需求的夫妇若一方高度怀疑珠蛋白生成障碍性贫血基因携带者,应尽可能夫妻双方同时行基因检测以防重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿出生的严重后果。

参考文献

[1] 王燕燕,李晓辉,徐西华.地中海贫血诊治进展与我国现状[J].中国实用儿科杂志,2013,28(6):473-476.

[2] 张之南,沈悝.血液病的诊断与疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2007.

[3] 周艳洁,谢丹尼.地中海贫血防治进展[J].中国计划生育学杂志,2015,23(10):709-713.

[4] 李长钢.地中海贫血临床诊治中存在的问题[J].临床儿科杂志,2009,27(8):714-717.

[5] 黄钰君,伍绍国,区小冰,等.儿童地中海贫血的发生率及发病基因分析[J].中国优生与遗传杂志,2007,15(6):28-31.

[6] LIN M,ZHU J J,WANG Q,et al. Development and evaluation of a reverse dot blot assay for the simultaneous detection of common alpha and beta thalassemia in Chinese [J]. Blood Cells Mol Dis,2012,48(2):86-90.

[7] 梁洪焕.血常规红细胞参数检验在地中海贫血和缺铁性贫血鉴别诊断中的应用价值[J].实用检验医师杂志,2015,7(4):241-242.

[8] 郭浩,杜丽,唐斌,等.脐血血红蛋白电泳在新生儿地中海贫血筛查中的应用[J].实用医学杂志,2014,30(12):1953-1955.

[9] 杜伟,欧阳小峰,甘承文,等.重庆地区 8 024 例地中海贫血筛查结果及地贫基因型分析[J].重庆医科大学学报,2014,39(5):694-697.

[10] 陆小婵,卢冬,罗斌,等.联合检测对地中海贫血实验诊断的应用价值[J].检验医学,2007,22(1):60-63.

[11] 郑琳,黄海龙,范向群,等.血细胞和血红蛋白分析在地中海贫血中的应用价值[J].中国妇幼保健,2016,31(3):547-549.

(收稿日期:2018-08-11 修回日期:2018-11-19)