

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.13.013

深圳地区儿童珠蛋白生成障碍性贫血基因型和表型研究

曹宪振¹, 李高驰¹, 裴元元¹, 郑银壁², 杜丽³, 魏凤香^{1△}

广东省深圳市龙岗区妇幼保健院:1. 中心实验室;2. 检验科, 广东深圳 518172;

3. 广东省妇幼保健院医学遗传中心, 广东广州 510010

摘要:目的 分析深圳地区珠蛋白生成障碍性贫血(简称地贫)患儿基因型分布特征及血液学表型和基因型的关系。方法 以2017年1—8月深圳市龙岗区妇幼保健院门诊、住院及体检的314例疑似地贫患儿作为研究对象,回顾性分析其基因突变类型和血液学表型。结果 314例可疑患儿共检出地贫233例(74.20%),其中 α -地贫138例(59.23%),以 $-^{SEA}/\alpha\alpha$ (73.91%)最常见; β -地贫87例(37.34%),以 β^{41-42}/β^N (37.93%)和 β^{654}/β^N (32.18%)最常见;复合型 $\alpha\beta$ -地贫8例(3.43%)。地贫患儿的平均红细胞体积(MCV)与平均红细胞血红蛋白含量(MCH)明显低于非地贫患儿,差异有统计学意义($P<0.05$)。静止型 α -地贫、标准型 α -地贫与中间型 α -地贫MCV、MCH组间两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$); β^+/β^N 型地贫MCV、MCH低于 β^0/β^N 型地贫,差异有统计学意义($P<0.05$);复合型 $\alpha\beta$ -地贫与其余各组MCV、MCH比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);血液学表型和基因型不符的18例地贫患儿中,MCV >80.00 fL且MCH ≤ 27.00 pg 5例,MCH >27.00 pg且MCV <80.00 fL 2例,MCV >80.00 fL且MCH >27.00 pg 11例,以 $-^{SEA}/\alpha\alpha$ 、 β^{41-42}/β^N 、 β^{654}/β^N 、 β^{17}/β^N 型地贫为主。结论 深圳地区儿童地贫发生率较高,贫血程度个体化差异较大,应结合血液学参数加大筛查力度,减少地贫患儿出生。

关键词:珠蛋白生成障碍性贫血; 儿童; 血液学表型; 基因分型

中图分类号:R446.9;R556

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)13-1837-04

Study on genotype and phenotype in children with thalassemia in Shenzhen

CAO Xianzhen¹, LI Gaochi¹, PEI Yuanyuan¹, ZHENG Yinbi², DU Li³, WEI Fengxiang^{1△}

1. Central Laboratory; 2. Department of Clinical Laboratory, Maternal and Child Health Hospital of Longgang District, Shenzhen, Guangdong 518172, China; 3. Medical Heredity Center, Guangdong Maternal and Child Health Hospital, Guangzhou, Guangdong 510010, China

Abstract: **Objective** To analyze the genotype distribution and the relationship between hematological phenotype and genotype in children with globin-producing disorder anemia in Shenzhen. **Methods** A total of 314 children suspected of thalassemia in outpatient, inpatient and physical examination of Longgang District Maternal and Child Health Hospital of Shenzhen from January to August 2017 were studied. The types of gene mutations and hematological phenotypes were analyzed retrospectively. **Results** A total of 233 (74.20%) cases of thalassemia were detected in 314 suspicious patients. Among them, 138 cases was with α -thalassemia (59.23%), of which $-^{SEA}/\alpha\alpha$ (73.91%) was the most common, and 87 cases with β -thalassemia (37.34%), of which the most common species were β^{41-42}/β^N (37.93%) and β^{654}/β^N (32.18%). The results showed that there were 8 cases of compound $\alpha\beta$ -thalassemia (3.43%). Mean red cell volume (MCV) and mean corpuscular hemoglobin (MCH) were significantly lower than that of children without thalassemia, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There were significant differences in MCV and MCH between the static type of α -thalassemia, the standard type of α -thalassemia and the intermediate type of α -thalassemia groups ($P<0.05$). MCV and MCH of β^+/β^N thalassemia were lower than those of β^0/β^N , and the differences were statistically significant ($P<0.05$). In addition, there were no statistically significant differences in MCV and MCH between compound $\alpha\beta$ -thalassemia and other groups ($P>0.05$). In 18 thalassemia children with inconsistent hematological phenotype and genotype, there were 5 cases with MCV >80.00 fL and MCH ≤ 27.00 pg, 2 cases with MCH >27.00 pg and MCV <80.00 fL, 11 cases with MCV >80.00 fL and MCH >27.00 pg, and mostly were $-^{SEA}/\alpha\alpha$, β^{41-42}/β^N , β^{654}/β^N , β^{17}/β^N thalassemia. **Conclusion** The prevalence of thalassemia in children in Shenzhen area is high, and the degree of anemia varies greatly among individuals. In order to reduce the birth rate of children with thalassemia, hematological parameters should be combined to strengthen screening.

Key words: thalassemia; children; hematological phenotype; genotyping

珠蛋白生成障碍性贫血(简称地贫)是由于 α 和 β 珠蛋白肽链合成不足,比例失去平衡,导致血红蛋白合成缺陷,从而引发的一种致死、致残的溶血性疾病^[1]。我国地贫高发地区为广东、广西、海南等,有文献报道显示,广东省 α -地贫和 β -地贫总携带率可高达 11.07%^[2]。为了解深圳地区儿童地贫血液学表型特征,本文对 314 例疑似地贫患儿进行回顾性分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2017 年 1—8 月在深圳市龙岗区妇幼保健院门诊、住院及体检的 314 例疑似地贫患儿作为研究对象,其中男 188 例,女 126 例,年龄 15 d 至 9 岁。受检儿童主要为平均红细胞体积(MCV)<80 fL 和/或平均红细胞血红蛋白含量(MCH)<27 pg,或者家族中有地贫患儿、携带者。所有研究对象均已排除缺铁性贫血。

1.2 仪器与试剂 血细胞分析仪(东亚 Sysmex)、Lab-Aid824 核酸提取仪(厦门致善)、C1000 梯度 PCR 仪(美国伯乐)、C300 凝胶成像分析系统(美国伯乐)、Labnet H1200A 杂交箱。 α -地贫和 β -地贫杂交试剂由益生堂生物技术(深圳)有限公司提供。

1.3 方法

1.3.1 红细胞参数分析 取静脉血 2 mL,加入乙二胺四乙酸二钾抗凝。采用东亚 Sysmex 血细胞分析仪记录 MCV、MCH 等红细胞参数。

1.3.2 地贫基因分析 采用 Lab-Aid824 核酸提取仪提取外周血核酸,基因诊断试剂盒诊断 α -地贫的 3 种缺失型突变(gap-PCR)、3 种点突变(PCR 结合寡核苷酸探针反向印迹杂交法)及 β -地贫的 17 种点突变(PCR 结合寡核苷酸探针反向印迹杂交法)。实验过程中标本采集,核酸提取,PCR 扩增、杂交,以及结果判读均严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析处理,计数资料以构成比表示,采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 地贫基因检测结果 314 例可疑患儿共检出地贫 233 例(74.20%),其中 α -地贫 138 例(59.23%),静止型($-\alpha/\alpha\alpha$ 或 $\alpha^T/\alpha\alpha$)中 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 15 例(10.87%), $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 3 例(2.17%), $\alpha^{WS}/\alpha\alpha$ 3 例(2.17%), $\alpha^{CS}/\alpha\alpha$ 1 例(0.73%), $\alpha^{QS}/\alpha\alpha$ 1 例(0.73%),标准型($-/\alpha\alpha$ 或 $-\alpha/-\alpha$)中 $-SEA/\alpha\alpha$ 102 例(73.91%), $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$ 1 例(0.73%),中间型($-/-\alpha$)中 $-SEA/-\alpha^{3.7}$ 7 例(5.07%), $-SEA/-\alpha^{4.2}$ 5 例(3.62%); β -地贫 87 例(37.34%),静止型(β^+/β^N 、 β^0/β^N) β^+/β^N 中 β^{654}/β^N 28 例(32.18%), β^{28}/β^N 6 例(6.90%), β^{CAP}/β^N 1 例

(1.15%), β^0/β^N 中 β^{41-42}/β^N 33 例(37.93%), β^{17}/β^N 14 例(16.09%), β^{71-72}/β^N 3 例(3.45%), β^{14-15}/β^N 1 例(1.15%), β^{27-28}/β^N 1 例(1.15%);复合型 $\alpha\beta$ -地贫 8 例(3.43%),其中 $\beta^{71-72}/\beta^N + -\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 2 例(25.00%), $\beta^{654}/\beta^N + -SEA/\alpha\alpha$ 1 例(12.50%), $\beta^{654}/\beta^N + -\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 1 例(12.50%), $\beta^{41-42}/\beta^N + -\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 1 例(12.50%), $\beta^{41-42}/\beta^N + -SEA/\alpha\alpha$ 1 例(12.50%), $\beta^{41-42}/\beta^N + \alpha^{WS}/\alpha\alpha$ 1 例(12.50%), $\beta^{17}/\beta^N + \alpha^{CS}/\alpha\alpha$ 1 例(12.50%)。

2.2 地贫患儿与非地贫患儿血液学参数结果比较 见表 1。地贫患儿 MCV 和 MCH 明显低于非地贫患儿,组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 地贫患儿与非地贫患儿血液参数结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	MCV(fL)	MCH (pg)
地贫	62.48±9.22	19.90±3.21
非地贫	68.70±15.63	22.47±4.24
P	0.000	0.000

2.3 地贫各基因型血液学参数结果比较 见表 2。静止型 α -地贫、标准型 α -地贫与中间型 α -地贫 MCV、MCH 组间两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$); β^+/β^N 型地贫 MCV、MCH 低于 β^0/β^N 型地贫,差异有统计学意义($P < 0.05$);复合型 $\alpha\beta$ -地贫与其余各组 MCV、MCH 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 地贫各基因型血液学参数结果比较($\bar{x} \pm s$)

地贫类型	n	MCV(fL)	MCH(pg)
静止型 α -地贫	23	70.32±9.16	22.22±3.69
标准型 α -地贫	103	62.98±8.43	19.99±2.98
中间型 α -地贫	12	52.22±8.01	16.19±2.33
β^+/β^N 型地贫	35	62.47±7.68	19.92±2.16
β^0/β^N 型地贫	52	67.79±10.88	21.64±4.21
复合型 $\alpha\beta$ -地贫	8	63.84±10.89	20.57±3.84

2.4 血液学表型和基因型不符的 18 例地贫患儿 MCV、MCH 检测结果 见表 3。血液学表型和基因型不等的 18 例地贫患儿中男 11 例,女 7 例,年龄 15 d 至 5 岁。MCV>80.00 fL 且 MCH≤27.00 pg 5 例, MCH>27.00 pg 且 MCV<80.00 fL 2 例,MCV>80.00 fL 且 MCH>27.00 pg 11 例,以 $-SEA/\alpha\alpha$ 、 β^{41-42}/β^N 、 β^{654}/β^N 、 β^{17}/β^N 型地贫为主。

表 3 血液学表型和基因型不符的 18 例地贫患儿 MCH、MCH 结果

病例	性别	年龄	α 缺失	β 突变	MCV(fL)	MCH(pg)
1	女	9 个月	$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	—	80.70	27.00
2	男	5 岁	$-SEA/\alpha\alpha$	—	84.80	28.90
3	女	1 岁	$-SEA/\alpha\alpha$	—	81.30	25.40

续表 3 血液学表型和基因型不符的 18 例
地贫患儿 MCH、MCH 结果

病例	性别	年龄	α 缺失	β 突变	MCV(fL)	MCH(pg)
4	男	11 个月	—SEA/αα	—	82.00	27.70
5	男	9 个月	—SEA/αα	—	81.80	27.30
6	男	15 d	—SEA/αα	—	86.50	27.80
7	女	4 岁	—SEA/αα	—	89.90	27.90
8	男	5 岁	—SEA/αα	—	82.50	27.70
9	女	4 岁	—SEA/αα	—	78.50	27.40
10	女	1 岁	—	β ⁶⁵⁴ /β ^N	80.30	26.40
11	男	3 岁	—	β ⁶⁵⁴ /β ^N	82.00	26.10
12	男	4 岁	—	β ⁴¹⁻⁴² /β ^N	87.90	27.90
13	男	1 岁	—	β ⁴¹⁻⁴² /β ^N	82.10	28.90
14	女	6 个月	—	β ⁴¹⁻⁴² /β ^N	81.70	26.50
15	男	11 个月	—	β ⁴¹⁻⁴² /β ^N	78.10	27.10
16	男	3 岁	—	β ¹⁷ /β ^N	80.50	27.40
17	男	3 岁	—	β ¹⁷ /β ^N	82.80	28.40
18	女	22 d	-α ^{3,7} /αα	β ⁴¹⁻⁴² /β ^N	87.20	28.70

注：—表示无数据

3 讨 论

地贫主要分为 α-地贫和 β-地贫两种,其中 α-地贫的分子基础主要是由于 α-珠蛋白基因簇的大片段缺失和少量 α₁、α₂ 基因的点突变所致;β-地贫主要是由于 β 基因发生突变^[3]。全球血红蛋白病人群负荷严重,每年出生的重症地贫患儿高达 60 万^[4]。充分认识不同血液学表型对地贫基因型的意义,可有效降低深圳地区地贫患儿出生。

有文献报道显示,佛山地区 β-地贫患儿检出率为 28.1%^[5];广州地区 β-地贫患儿检出率为 20.77%^[6];本研究中地贫患儿总检出率为 74.20%,其中 β-地贫检出率为 37.34%,远远高于其他地区的地贫检出率。由此表明,深圳地区儿童地贫发生率较高,地域差异性也较明显。在本研究中 α-地贫最常见为—SEA/αα 突变,β-地贫最常见为 β⁴¹⁻⁴²/β^N 和 β⁶⁵⁴/β^N 突变,这也是深圳地区常见的几种突变类型^[7]。

根据临床表现的严重程度,α-地贫可分为静止型(-α/αα 或 α^T/αα)、标准型(--/αα 或 -α/-α)、中间型(--/-α)和重型(-/-)4 种。其中静止型 α-地贫临床上一般没有症状,血液学检查无明显异常,仅通过血液学参数筛查比较容易出现漏诊;标准型 α-地贫临床上表现为轻度贫血,血液学检查为典型的小细胞低色素症;中间型 α-地贫临床上表现为轻度或中度溶血性贫血,个体化差异较大;重型 α-地贫临床上表现为严重贫血,一般在孕 23~40 周时胎死宫内,为重度地贫患儿。由于重型 α-地贫在产前诊断中已做了引产处理,固不在本研究范围内。本研究结果显示,静止型 α-地贫、标准型 α-地贫与中间型 α-地贫 MCV、MCH 组间两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。随着 α

基因的减少,地贫的贫血程度逐渐增加,其中中间型 α-地贫 MCV 和 MCH 最低,仅有(52.22±8.01)fL 和(16.19±2.33)pg。由于 β 珠蛋白链合成的不同可分为 β⁺ 和 β⁰ 两种链,能部分合成 β 链者称为 β⁺,完全不能合成 β 链者称为 β⁰。根据临床表现的严重程度,β-地贫可分为静止型(β⁺/β^N、β⁰/β^N)、中间型(β⁺/β⁺、β⁺/β⁰)和重型(β⁺/β⁰、β⁰/β⁰)3 种。其中静止型 β-地贫临床上表现为轻度贫血或无明显症状,个体化差异较大,一般表现为血红蛋白电泳 A2 水平升高;中间型 β-地贫临床上表现为介于静止型和重型之间的中度贫血,不同中间型 β-地贫个体间存在很大变异范围;重型 β-地贫临床上表现为重度贫血,一般发病年龄越早病情越严重,如不加以治疗,患儿多于 5 岁前死亡。本研究中主要检出的为静止型 β-地贫,未检出中间型 β-地贫及重型 β-地贫,可能与标本收集时间稍短,标本数量不够有关。结果显示,β⁺/β^N 型地贫 MCV、MCH 低于 β⁰/β^N 型地贫,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示 β⁺/β^N 型地贫贫血程度比 β⁰/β^N 型地贫程度更低,这与一般成人 β-地贫规律不相符。本研究中检出复合型 αβ-地贫 8 例,复合型 αβ-地贫与其余各组 MCV、MCH 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究结果显示,复合型 αβ-地贫 MCV 为(63.84±10.89)fL,MCH 为(20.57±3.84)pg,与静止型 β-地贫贫血程度相当。有文献报道,复合型 αβ-地贫血液学表型与单纯的 β-地贫血液学表型类似^[8],一般表现为 MCV 和 MCH 水平降低、血红蛋白电泳 A2 水平升高。因此,在诊治 β-地贫基因型时,要检测相应 α-地贫基因型,以免出现漏诊。本研究还检出 18 例血液学表型和基因型不符的地贫患儿,结果显示,MCV>80.00 fL 且 MCH≤27.00 pg 5 例,MCH>27.00 pg 且 MCV<80.00 fL 2 例,MCV>80.00 fL 且 MCH>27.00 pg11 例,以—SEA/αα、β⁴¹⁻⁴²/β^N、β⁶⁵⁴/β^N、β¹⁷/β^N 型地贫居多。一般认为,MCV<80.00 fL 和/或 MCH<27.00 pg,但却没有检出地贫基因型的婴幼儿,大多与缺铁性贫血有关,且漏筛的基因型中大多为静止型地贫。本研究中漏检的 α-地贫基因型主要为 α-地贫标准型,与文献^[9]报道略有不同。静止型 α-地贫和静止型 β-地贫部分人群血液学特征不明显,存在一定漏诊情况。本研究结果显示,有 43.78%(102/233)的标准型-α 地贫被检出,提示上述地贫患儿可能存在其他罕见类型的地贫。由于实验平台限制,以上标本未进行测序及进一步了解,结果验证还有待研究。另有研究还发现 1 例复合型 αβ-地贫,这可能是由于 α 基因的减少,导致 αβ 链失衡状态减轻^[10],从而引起血液学表型改变不明显。因此,若仅依据常规 MCV 和 MCH 进行地贫预防控制筛查,还是会出现部分地贫患儿基因型漏诊。

综上所述,深圳地区儿童地贫的发生率较高,基因型分布复杂,地贫的预防控制与(下转第 1843 页)

附并激活补体,产生血管活性物质,引起过敏反应^[15]。张楠^[10]研究发现,输血史和妊娠史均会增加输血不良反应发生的风险,女性患者经历了妊娠,比男性更容易发生输血不良反应。

输血不良反应主要发生在 18~60 岁患者中,<18 岁及>60 岁患者输血不良反应发生率较低,可能是因为<18 岁患者未接触过多的致敏物质,体内尚未形成过多的抗体物质;而老年人由于自身免疫力下降,抗原抗体反应能力相对减弱,故不容易发生输血不良反应^[16]。

综上所述,输血存在一定的风险,与 ABO 血型无关,而与患者性别、年龄、输血史及输注成分差异均有关。临床医务人员要加强学习,尽早发现,及时干预,对于女性患者、有输血史者或年龄在 18~60 岁的患者,输血过程中更要严密观察病情变化。输注血小板输血不良反应发生率较高,应严格把握适应证。另一方面,可以采取相关预防措施减少输血不良反应发生,例如反复输血的患者,输注红细胞时可以选用去白红细胞、洗涤红细胞替代悬浮红细胞,输注血小板时可选用滤白器去除白细胞,同时应尽快输注完成,减少室温放置时间,减少输血不良反应发生,确保临床输血安全有效。

参考文献

[1] 陈小伍,于新发,田兆嵩. 输血治疗学[M]. 北京:中国科学出版社,2012:721-722.

[2] 武杨屏,戚少兰,王有芬,等. 61 例输血不良反应病例的回顾性分析[J]. 临床输血与检验,2014,16(2):166-167.

[3] 滕方,张燕,孙桂香,等. 我国三甲医院输血不良反应发生率的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志,2015,12(15):

282-289.

[4] 阳志勇,陈芝喜. 63 例输血不良反应的回顾性分析[J]. 中国现代医学杂志,2017,27(23):83-86.

[5] 袁杰. 基于输血不良反应的监测与建立血液预警系统的探讨[J]. 检验医学与临床,2015,12(15):2255-2257.

[6] 刘景汉,汪德清. 临床输血学[M]. 北京:中国科学出版社,2011:397-399.

[7] 黄世若. 32 例输血不良反应的调查分析[J]. 检验医学与临床,2012,9(19):2488-2489.

[8] 胡佳林,周浩锋. 214 例患者输血不良反应临床分析[J]. 重庆医学,2018,47(8):1068-1069.

[9] SAVAQE W J, TOBIAN A A, SAVAGE J H, et al. Scratching the surface of allergic transfusion reactions [J]. Transfusion, 2013, 53(6):1361-1371.

[10] 张楠. 临床输血不良反应回顾性分析及预防措施探讨[J]. 检验医学与临床,2013,10(11):1442-1443.

[11] SANDEEP S, HEMLAT A, VERMA A. Adverse events relate to blood transfusion[J]. Indian J Anaesth, 2014, 58(5):543-551.

[12] 杨珊,李聚林. 血小板输血相关不良反应及预防[J]. 检验医学与临床,2009,6(13):1105-1106.

[13] 赵晓明,杨冀,胡靓,等. 血小板输注的免疫学研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(8):1096-1098.

[14] 庞辉,王小影,李倩倩,等. 某医院 60 例输血不良反应的回顾性分析[J]. 临床输血与检验,2017,19(4):362-363.

[15] 张荣,任天红,李哲,等. 输血不良反应分析研究[J]. 河北医药,2015,37(17):2678-2680.

[16] 罗丹,李晓冰. 15 594 例受血者中输血不良反应相关因素及预防措施分析[J]. 临床输血与检验,2017,19(1):36-39.

(收稿日期:2019-01-08 修回日期:2019-04-18)

(上接第 1839 页)

筛查应结合血液学参数综合分析。MCV、MCH 可以检出大部分地贫,但仍有漏检的概率。因此,应加强地贫知识的宣传和普及,应对孕龄期妇女做好地贫筛查,减少地贫患儿出生率,提高人口素质。

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,2011:14-19.

[2] XU X M, ZHOU Y Q, LUO G X, et al. The prevalence and spectrum of alphanb beta thalassaemia in guangdong province; implications for the future health burden and population screening[J]. J Clin Pathol, 2004, 57(5):517-522.

[3] 张小庄,冯占春,叶宁,等. 地中海贫血的预防控制[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:10-25.

[4] HIGGS D R, ENGEL J D, STAMATOYANNOPOULOS G. Thalassaemia[J]. Lancet, 2012, 379(9813):373-383.

[5] 范联,林叶辉,潘志伟,等. 佛山地区儿童 β 地中海贫血基

因型分析[J]. 中华全科医学,2012,10(5):680-681.

[6] 李婉玲,唐盈,曾华松,等. 广州地区 6 172 例 β -地中海贫血疑似儿童基因分析[J]. 广东医学,2018,39(14):2190-2192.

[7] 袁晖,吴维青,吴晓霞,等. 深圳地区育龄人群地中海贫血基因型分布调查[J]. 中山大学学报(医学科学版),2012,33(4):553-557.

[8] 李东明,韦媛,玉晋武,等. 琼脂糖凝胶电泳筛查珠蛋白生成障碍性贫血 20 041 例分析[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2013,7(23):10700-10703.

[9] 周艳洁,龙桂芳,张新华,等. 广西南宁地区地中海贫血筛查结果分析[J]. 中华检验医学杂志,2008,31(9):1021-1022.

[10] 林金端,李介华,黄振勇,等. 地中海贫血初筛表型阴性的育龄人群基因检测结果分析[J]. 广东医学,2014,35(24):3836-3837.

(收稿日期:2019-01-04 修回日期:2019-04-14)