

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.23.022

贵港地区男女珠蛋白生成障碍性贫血基因型特点与血液学表型分析

李 腾,李 燕,郭 静,江梅平,谭超莉,黄家亮[△]
贵港市妇幼保健院遗传实验室,广西贵港 537100

摘 要:目的 了解中国广西贵港地区成年男女人群珠蛋白生成障碍性贫血(原名地中海贫血,简称地贫)基因型分布及血液学表型情况。方法 采用 PCR-反向斑点杂交(PCR-RDB)和跨越断裂点的 PCR(Gap-PCR)结合琼脂糖凝胶电泳对 38 625 例疑似地贫的成年男女进行 α 、 β -地贫基因检测分析。结果 38 625 例疑似地贫的成年男女中,检出 26 364 例地贫缺失或突变,检出率达 68.25%,其中 α -地贫检出 16 993 例,占 43.99%, β -地贫检出 7 442 例,占 19.27%, $\alpha\beta$ -复合型地贫检出 1 929 例,占 4.99%。16 993 例 α -地贫患者中,男女前 4 位均以 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$ 为主,7 442 例 β -地贫患者中,男女前 4 位均以 β^{41-42M}/β^N 、 β^{17M}/β^N 、 β^{28M}/β^N 、 β^{654M}/β^N 为主;1 929 例 $\alpha\beta$ -复合型地贫患者中,男女前 4 位均以 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 合并 β^{41-42M}/β^N 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 合并 β^{41-42M}/β^N 、 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 合并 β^{17M}/β^N 、 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 合并 β^{28M}/β^N 为主。在男女各型地贫血红蛋白(Hb)、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)、血红蛋白 A2(HbA2)分析中, α 静止型、 α 轻型血液学表型差异有统计学意义($P<0.05$),其他类型差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 贵港地区成年男女地贫基因类型具有多样性,分布有区域性差异; α 静止型、 α 轻型男女间的血液学表型差异明显,建议制订不同的血液学表型筛查标准,以有效提高检出率。

关键词:珠蛋白生成障碍性贫血; 基因筛查; 基因型; 血液学表型; 贵港
中图法分类号:R446.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)23-3250-04

Genetic characteristics and hematological analysis of male
and female thalassemia in Guigang area

LI Teng,LI Yan,GUO Jing,JIANG Meiping,TAN Chaoli,HUANG Jialiang[△]
Genetic Laboratory,Guigang Maternal and Child Health Hospital,
Guigang,Guangxi 537100,China

Abstract: Objective To investigate the genotype distribution and hematological phenotype of thalassemia in adult men and women in Guigang, Guangxi, China. **Methods** PCR and reverse dot blot hybridization were used to analyze 38 625 adult males or females suspected of thalassemia with α -, β -thalassemia genes. **Results** Among 38 625 suspected cases of thalassemia, 26 364 cases of thalassemia deletion or mutation were detected, with a detection rate of 68.25%. Among them, 16 993 cases (43.99%) were detected for α -thalassemia, 7 442 cases (19.27%) were detected for β -thalassemia, and 1 929 cases (4.99%) were detected for $\alpha\beta$ -complex thalassemia. In 16 993 cases of α -thalassemia, the top four thalassemia genes of men and women were dominated by $--^{SEA}/\alpha\alpha$, $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$, $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ and $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$. In 7 442 cases of β -thalassemia, the top four genes of men and women were dominated by β^{41-42M}/β^N , β^{17M}/β^N , β^{28M}/β^N , β^{654M}/β^N . In 1 929 cases of $\alpha\beta$ -complex thalassemia, the top four thalassemia genes of men and women were dominated by $--^{SEA}/\alpha\alpha$ merge β^{41-42M}/β^N , $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ merge β^{41-42M}/β^N , $--^{SEA}/\alpha\alpha$ merge β^{17M}/β^N , $--^{SEA}/\alpha\alpha$ merge β^{28M}/β^N . In the analysis of hemoglobin (Hb), mean red blood cell volume (MCV), mean red blood cell hemoglobin content (MCH) and hemoglobin A2 (HbA2) of each type of thalassemia in males and females, there were statistically significant difference in α -quiescent and α -mild hematological phenotype ($P<0.05$), while there was no statistically significant difference in other types ($P>0.05$). **Conclusion** The genetic types of adult male and female thalassemia in Guigang area are diverse, and the distribution is different in different regions. There are significant differences in α -quiescent and α -mild hematological phenotypes between male and female. It is suggested to develop different screening standards for hematological phenotypes to effectively improve the detection rate.

Key words: thalassemia; genetic screening; genotype; hematological phenotype; Guigang

作者简介:李腾,男,主管技师,主要从事分子诊断方面研究。 [△] 通信作者, E-mail:2655036964@qq.com。

珠蛋白生成障碍性贫血(原名地中海贫血,简称地贫)是人类珠蛋白基因遗传缺陷所致的慢性溶血性贫血,是由于珠蛋白基因的缺陷或点突变使血红蛋白(Hb)中的珠蛋白肽链有一种或多种合成减少或不能合成,导致红细胞寿命缩短的遗传性溶血性贫血^[1]。地贫是一组严重威胁人类健康的遗传性血液病,目前全世界尚缺乏有效的治疗方法,阻断患儿出生、减少遗传病患的数量成为当下最有效的预防措施。因此,研究地贫遗传特点和分布情况对开展有效的预防有重要作用。本研究收集广西贵港地区 38 625 例来本院行地贫基因检测的成年男女静脉全血标本,对贵港地区的常见地贫基因型分布情况和血液学特点进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2021 年 7 月贵港地区 38 625 例来本院做地贫基因检测的成年男女作为研究对象,其中男 18 684 例,女 19 941 例。

1.2 仪器与试剂 BC6800 血液分析仪及配套试剂;法国希比亚 Sebia 2 毛细管电泳仪;厦门至善 Lab-Aid 824 核酸提取仪及配套试剂;美国 ABI9700 PCR 扩增仪;深圳益生堂生物有限公司缺失型 α 试剂;亚能生物技术有限公司非缺失型 α、β 试剂。

1.3 方法

1.3.1 血液常规检测及 Hb 电泳 取 2 mL 乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝静脉全血进行血常规及 Hb 电泳以检测各项指标。

1.3.2 常见的地贫基因检测 取 200 μL EDTA-K₂ 抗凝静脉全血进行核酸提取,取提取后的 DNA 标本 4 μL 于缺失型和非缺失型试剂中,采用 ABI7900 扩增后,采用跨越断裂点的 PCR(Gap-PCR)结合琼脂糖凝胶电泳检测 4 种常见的缺失性基因($-^{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{THAI}$);采用单管多重 PCR-反向斑点杂交(PCR-RDB)检测 3 种 α-地贫点突变基因($\alpha^{CS}\alpha$ 、 $\alpha^{QS}\alpha$ 、 $\alpha^{WS}\alpha$)和我国常见的 17 种 β-地贫点突变基因(CD41-42、β^E、IVS-II-654、CD71-72、CD31、CD43、-32、CD27-28、-29、-30、CD14-15、IntM、IVS-I-5、Cap、IVS-I-1)检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据处理及分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 贵港地区 α、β-地贫基因分布情况 贵港地区男女均以 α-地贫基因为主,见表 1。在 α-地贫中,男女检出率最高的前 4 位基因型均是 $-^{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$,且均以 $-^{SEA}/\alpha\alpha$ 为主,见表 2。在 β-地贫中,男女检出率最高的前 4 位基因型均是 β^{41-42M}/β^N 、 β^{17M}/β^N 、 β^{28M}/β^N 、 β^{654M}/β^N ,且均以 β^{41-42M}/β^N 为主,见表 3。在 αβ-复合型地贫中,男女检出率最高的前 4

位基因型均是 $-^{SEA}/\alpha\alpha$ 合并 β^{41-42M}/β^N 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 合并 β^{41-42M}/β^N 、 $-^{SEA}/\alpha\alpha$ 合并 β^{17M}/β^N 、 $-^{SEA}/\alpha\alpha$ 合并 β^{28M}/β^N ,且均以 $-^{SEA}/\alpha\alpha$ 合并 β^{41-42M}/β^N 为主,见表 4。

表 1 α、β-地贫基因检出率

项目	α-地贫		β-地贫		αβ-复合型地贫	
	例数(n)	检出率(%)	例数(n)	检出率(%)	例数(n)	检出率(%)
男性	9 141	23.66	4 130	10.69	1 040	2.69
女性	7 852	20.33	3 312	8.58	889	2.30
合计	16 993	43.99	7 442	19.27	1 929	4.99

表 2 男女 α-地贫前 6 位基因型分布情况

基因型	男性			女性		
	例数 (n)	检出率 (%)	构成比 (%)	例数 (n)	检出率 (%)	构成比 (%)
$-^{SEA}/\alpha\alpha$	5 433	14.07	59.43	4 237	10.97	53.96
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	1 331	3.45	14.56	1 347	3.49	17.15
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	715	1.85	7.82	665	1.72	8.47
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$	700	1.81	7.65	660	1.71	8.40
$\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$	298	0.77	3.26	398	1.03	5.07
$\alpha^{QS}\alpha/\alpha\alpha$	215	0.56	2.35	170	0.44	2.16

表 3 男女 β-地贫前 6 位基因型分布情况

基因型	男性			女性		
	例数 (n)	检出率 (%)	构成比 (%)	例数 (n)	检出率 (%)	构成比 (%)
β^{41-42M}/β^N	2 064	5.34	49.97	1 668	4.32	50.36
β^{17M}/β^N	828	2.14	20.05	689	1.78	20.80
β^{28M}/β^N	547	1.42	13.24	425	1.10	12.83
β^{654M}/β^N	286	0.74	6.92	195	0.50	5.89
β^{71-72M}/β^N	194	0.50	4.70	147	0.38	4.44
β^{EM}/β^N	99	0.26	2.40	93	0.24	2.81

表 4 男女 αβ-复合型地贫前四位基因型分布情况

基因型	男性			女性		
	例数 (n)	检出率 (%)	构成比 (%)	例数 (n)	检出率 (%)	构成比 (%)
$-^{SEA}/\alpha\alpha$ 合并 β^{41-42M}/β^N	210	0.54	20.19	159	0.41	17.88
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 合并 β^{41-42M}/β^N	97	0.25	9.33	97	0.25	10.91
$-^{SEA}/\alpha\alpha$ 合并 β^{17M}/β^N	72	0.19	6.92	78	0.20	8.77
$-^{SEA}/\alpha\alpha$ 合并 β^{28M}/β^N	61	0.16	5.86	48	0.12	5.40

2.2 α、β-地贫男女 Hb、MCV、MCH、HbA2 对比分析 在 α-地贫中,静止型和轻型男女的 Hb、MCV、MCH 差异有统计学意义($P < 0.05$),静止型男女 HbA2 差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5、6。中间型和重型只有男女 Hb 的差异有统计学意义($P <$

0.05),见表 7、8。在 β -地贫中, $\beta 0$ 杂合和 $\beta +$ 杂合只有 Hb 男女血液学表型的差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 9、10。

表 5 α 静止型男女性血常规及电泳结果($\bar{x} \pm s$)					
性别	<i>n</i>	Hb(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)	HbA2(%)
男	3 259	146.80±12.12	81.02±5.35	26.47±1.78	2.44±0.53
女	3 240	116.10±22.2	79.51±14.25	25.91±2.85	2.44±0.53
<i>t</i>		47.5	6.7	4.2	2.3
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.677

表 6 α 轻型男女性血常规及电泳结果($\bar{x} \pm s$)					
性别	<i>n</i>	Hb(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)	HbA2(%)
男	5 635	136.74±11.36	68.92±4.83	21.93±1.92	2.34±0.32
女	4 421	108.59±12.13	67.58±5.37	21.68±2.58	2.36±0.25
<i>t</i>		72.2	8.3	3.2	-1.1
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.455

表 7 α 中间型男女性血常规及电泳					
性别	<i>n</i>	Hb(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)	HbA2(%)
男	285	114.07±14.59	61.44±6.36	18.78±2.08	1.42±0.63
女	222	88.01±14.60	61.63±6.62	18.91±2.20	1.48±0.64
<i>t</i>		14.4	-1.3	-1.0	2.9
<i>P</i>		<0.001	0.735	0.494	0.386

表 8 $--^{SEA}/\alpha^{CS}\alpha$ 重型男女性血常规及电泳结果($\bar{x} \pm s$)					
性别	<i>n</i>	Hb(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)	HbA2(%)
男	39	98.16±15.10	73.28±10.46	20.47±1.70	0.97±0.55
女	50	77.45±11.09	74.01±7.34	20.24±1.69	1.03±0.57
<i>t</i>		4.6	-0.8	-0.1	-1.0
<i>P</i>		<0.001	0.703	0.531	0.930

表 9 $\beta 0$ 杂合男女血常规及电泳结果($\bar{x} \pm s$)					
性别	<i>n</i>	Hb(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)	HbA2(%)
男	2 752	128.09±10.76	63.47±4.61	20.40±2.88	5.29±0.56
女	2 030	100.19±12.14	63.59±5.32	20.50±1.90	5.23±0.55
<i>t</i>		34.2	-3.5	-2.6	4.1
<i>P</i>		<0.001	0.437	0.149	0.001

表 10 $\beta +$ 杂合男女血常规及电泳结果($\bar{x} \pm s$)					
性别	<i>n</i>	Hb(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)	HbA2(%)
男	708	139.04±11.46	71.63±5.48	23.37±3.33	5.72±3.07
女	575	109.98±13.18	72.15±27.41	23.15±2.09	5.65±4.34
<i>t</i>		31.8	-1.0	0.1	0.5
<i>P</i>		<0.001	0.767	0.625	0.158

3 讨 论

通过地贫基因携带率分析,本研究发现贵港地区

α -地贫的检出率(43.99%)远大于 β -地贫检出率(19.27%),与广西^[2]、广东^[3]地区 α -地贫阳性率大于 β -地贫阳性率一致,而与何建维等^[4]报道的重庆地区 β -地贫阳性率大于 α -地贫阳性率不一致。

从 α -地贫基因类型分析,广西贵港地区男女 α -地贫基因类型主要为 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$,检出率分别为 25.14%、6.94%、3.57% 占据 α -地贫的前 3 位,且以 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 为主。这与重庆^[5]、贵阳^[6]、福建^[7]地区的 α -地贫基因构成相同,同时与广东^[8]、广西^[2]地区同样一致,但与莫亚虹等^[9]报道海南地区育龄夫妇常见的 α -地贫基因为 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 的结果不一致。这表明 α -地贫基因存在地域性差异,但整体差异性不大。

从 β -地贫基因类型分析,贵港地区男女 β -地贫基因类型居前 6 位的分别为 CD41-42(-TCTT)、CD17(A→T)、IVS-II-654(C→T)、-28(A→G)、CD71-72(+A)、 β^E ,检出率分别为 9.66%、3.92%、2.52%、1.24%、0.88%、0.50%,这与国内报道中国人最主要的 6 种 β -地贫基因 CD41-42(-TCTT)、IVS-II-654(C→T)、CD17(A→T)、-28(A→G)、CD71-72(+A)、CD26(G→A)不完全一致,但均以 CD41-42(-TCTT)为主。与重庆^[5]、贵阳^[6]地区的 β -地贫基因突变类型以 CD17(A→T)为主,CD41-42(-TCTT)次之,姚莉琴等^[10]报道的云南地区婚检人群常见的 β -地贫基因型为 β^E 、CD17(A→T)、CD41-42(-TCTT)为主不同。与广东^[11]、广西^[12] β -地贫基因突变类型一致,均以 CD41-42(-TCTT)为主,CD17(A→T)次之,这表明 β -地贫基因存在地域性差异,但在广西、广东地区差别不大。男性检出率大于女性,一定程度上是因女性易受生育期^[13]、月经期^[14]等导致血常规异常的影响,从而使筛查上出现假阳性较多。

本研究通过比较分析 α 静止型、 α 轻型、 α 中间型、 α 重型、 $\beta 0$ 杂合、 $\beta +$ 杂合的男女 Hb、MCV、MCH、HbA2,发现除了 α 静止型、 α 轻型血液学表型 Hb、MCV、MCH 均存在较大差异外,其他几项差异基本均表现在 Hb 上,考虑主要与不同类型的地贫发生溶血时,Hb 的分解产物刺激造血系统存在差异有关^[15-16]。

综上所述,贵港地区成年男女性人群 α -地贫均以 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 为主, β -地贫均以 β^{41-42M}/β^N 为主, $\alpha\beta$ 复合型均以 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 合并 β^{41-42M}/β^N 为主,基因类型具有多样性,类型分布具有区域性差异,且男性检出率高于女性。 α 静止型、 α 轻型男女间的血液学表型差异有统计学意义($P < 0.05$),而 α 中间型、 α 重型、 $\beta 0$ 杂合、 $\beta +$ 杂合的血液学表型差异无统计学意义($P > 0.05$)。因此,针对贵港地区男女地贫基因检测制订不同的血液学表型筛查标准,能有效地提高检出率,减少资源浪费。
(下转第 3257 页)

参考文献

[1] HAN R, LI K, LI L, et al. Expression of microRNA-214 and galectin-3 in peripheral blood of patients with chronic heart failure and its clinical significance[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(2): 1322-1328.

[2] SUN Z L, CHEN M H, GUO Y N, et al. LncRNA XIST is elevated in patients with chronic heart failure and has a regulatory role in cardiomyocyte function[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2021, 35(2): 677-682.

[3] DENG H, OUYANG W, ZHANG L, et al. LncRNA GASL1 is downregulated in chronic heart failure and regulates cardiomyocyte apoptosis[J]. Cell Mol Biol Lett, 2019, 24: 41.

[4] LI G, DU P, QIANG X, et al. Retracted: low-expressed GAS5 injure myocardial cells and progression of chronic heart failure via regulation of miR-223-3P[J]. Exp Mol Pathol, 2020, 117: 104529.

[5] CHEN C, ZONG M, LU Y, et al. Differentially expressed lnc-NOS2P3-miR-939-5p axis in chronic heart failure inhibits myocardial and endothelial cells apoptosis via iNOS/TNF α pathway[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(19): 11381-11396.

[6] ZHU W S, TANG C M, XIAO Z, et al. Targeting EZH1 and EZH2 contributes to the suppression of fibrosis-associated genes by miR-214-3p in cardiac myofibroblasts[J]. Oncotarget, 2016, 7(48): 78331-78342.

(上接第 3252 页)

参考文献

[1] PAN H F, LONG G F, LI Q, et al. Current status of thalassemia in minority populations in Guangxi, China [J]. Clin Genet, 2007, 71(5): 419-426.

[2] 刘富华, 贾艺聪, 陈洁晶, 等. 广西地区 13 589 例地中海贫血筛查结果及基因突变类型分析[J]. 临床血液学杂志, 2015, 28(6): 966-969.

[3] 周文峰, 金朝红, 梁琳珂. 深圳市宝安区地中海贫血基因检测结果分析[J]. 中国实用医药, 2021, 16(15): 167-169.

[4] 何建维, 黄恒柳, 张燕, 等. 重庆地区地中海贫血基因突变类型分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(18): 2488-2489.

[5] 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.

[6] 马星卫, 许吟, 戴薇, 等. 贵阳地区 1 143 例孕妇地中海贫血筛查及基因检测结果分析[J]. 重庆医学, 2013, 42(17): 1990-1991.

[7] 徐两蒲, 黄海龙, 何德钦, 等. 福建地区孕妇 α 地中海贫血基因突变类型及产前诊断[J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(11): 860-863.

[8] 李磊, 罗桂香, 李恋湘, 等. 珠海地区地中海贫血基因检测

[7] TAN J, LIU S, JIANG Q, et al. LncRNA-MIAT increased in patients with coronary atherosclerotic heart disease[J]. Cardiol Res Pract, 2019, 2019: 6280194.

[8] YAO L, ZHOU B, YOU L, et al. LncRNA MIAT/miR-133a-3p axis regulates atrial fibrillation and atrial fibrillation-induced myocardial fibrosis[J]. Cardiol Res Pract, 2020, 47(4): 2605-2617.

[9] LI N, BAI Y, ZHOU G, et al. miR-214 attenuates aortic valve calcification by regulating osteogenic differentiation of valvular interstitial cells[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 22: 971-980.

[10] HE S, YANG F, YANG M, et al. miR-214-3p-Sufu-GLI1 is a novel regulatory axis controlling inflammatory smooth muscle cell differentiation from stem cells and neointimal hyperplasia[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 465.

[11] LI T, TU P, BI J, et al. LncRNA Miat knockdown alleviates endothelial cell injury through regulation of miR-214-3p/Caspase-1 signalling during atherogenesis [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2021, 48(9): 1231-1238.

[12] QI Y, WU H, MAI C, et al. LncRNA-MIAT-mediated miR-214-3p silencing is responsible for IL-17 production and cardiac fibrosis in diabetic cardiomyopathy[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 243.

(收稿日期: 2021-09-04 修回日期: 2022-09-15)

结果分析[J]. 海南医学, 2021, 32(1): 88-90.

[9] 莫亚虹, 吴秀继. 海南地区 13 440 对育龄夫妇地中海贫血基因检测结果分析[J]. 中国热带医学, 2017, 17(12): 1206-1209.

[10] 姚莉琴, 邹团标, 刘锦桃, 等. 云南省 22 287 对婚检人群中地中海贫血基因型分布状况及干预模式探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(11): 31-34.

[11] 褚玉新, 王晓春, 胡朝晖. 广东省 β -地中海贫血基因突变类型研究[J]. 中华地方病学杂志, 2010, 29(2): 162-166.

[12] 李东明, 李继慧, 陈德敏, 等. 中国广西玉林地区育龄人群中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.

[13] 丁如. 生育期女性 254 名血常规检测结果分析及临床意义[J]. 实用医技杂志, 2013, 20(7): 757.

[14] 陈宛丽, 关红梅, 王舒, 等. 南阳市成年妇女缺铁性贫血的影响因素及预防策略研究[J]. 实用预防医学, 2018, 25(3): 364-366.

[15] 林向斌, 岑居荣, 李治亲, 等. 海南农村 347 对有中间型或重型地中海贫血遗传风险夫妇的相关情况调查分析[J]. 海南医学, 2014, 25(22): 3397-3401.

[16] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 11 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 2146-2159.

(收稿日期: 2022-03-15 修回日期: 2022-09-15)