

• 论 著 •

两广交界地区中重型珠蛋白生成障碍性贫血 胎儿基因突变特征及妊娠结局分析

潘宏贵, 林庆芳, 梁萍, 廖芬英, 赵玉兰, 何晓玮
(贺州市妇幼保健院检验科, 广西贺州 542899)

摘要:目的 探讨产前诊断中重型珠蛋白生成障碍性贫血的类型及分布特征, 为珠蛋白生成障碍性贫血防控提供咨询依据。方法 对近年来在该院就诊的 1 274 例夫妇为同型珠蛋白生成障碍性贫血基因携带者的孕妇行羊膜腔穿刺术获取胎儿羊水细胞, 并进行珠蛋白生成障碍性贫血基因检测与细胞遗传学检查。结果 1 274 例珠蛋白生成障碍性贫血基因产前诊断结果中, 共检出 320 例中重型珠蛋白生成障碍性贫血, 占总检人数的 25.1%。 $--SEA/--SEA$ 、 $--SEA/-\alpha^{3.7}$ 、 $--SEA/-\alpha^{4.2}$ 、 $--SEA/\alpha^{CS}$ 为主要的中重型 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因类型, 而重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血基因类型多样, 其分布则以 $\beta^{CD41-42}/\beta^{CD41-42}$ 、 $\beta^{CD41-42}/\beta^{CD17}$ 、 $\beta^{CD41-42}/\beta^{IVS-II-654}$ 、 $\beta^{CD41-42}/\beta^{28}$ 、 β^{CD17}/β^{28} 、 $\beta^{CD41-42}/\beta^{CD71-72}$ 为主, 这 10 种基因类型占总检出中重型珠蛋白生成障碍性贫血的 84%, 该地区 α 合并 β 珠蛋白生成障碍性贫血携带者的比例为 18%。产前诊断胎儿为重型珠蛋白生成障碍性贫血的检出率为 7.60%。珠蛋白生成障碍性贫血产前诊断标本中检出 16 例染色体异常核型, 检出率为 1.26%。结论 利用珠蛋白生成障碍性贫血产前基因诊断可检出中重型珠蛋白生成障碍性贫血胎儿, 降低出生缺陷儿的发生率。同型珠蛋白生成障碍性贫血携带夫妇产前诊断时应建议同时行细胞染色体检查, 避免染色体患儿的出生。

关键词: 珠蛋白生成障碍性贫血; 基因诊断; 基因型

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.02.015

中图法分类号: R556; R714

文章编号: 1673-4130(2020)02-0189-04

文献标识码: A

Analysis of fetal gene mutation and pregnancy outcome in fetuses with moderate and severe thalassemia at the border of Guangdong and Guangxi area

PAN Honggui, LIN Qingfang, LIANG Ping, LIAO Fenyong, ZHAO Yulan, HE Xiaowei
(Department of Clinical Laboratory, Hezhou Maternal and Child Health Hospital, Hezhou, Guangxi 542899, China)

Abstract: Objective To explore the type and distribution of moderate and severe thalassemia in prenatal diagnosis, and to provide reference for prevention and control of thalassemia. **Methods** The amniocentesis was performed on 1 274 pregnant women who had been treated in our hospital in recent years. The amniocentesis was performed to obtain fetal amniotic fluid cells, and the gene and cytogenetic tests were carried out. **Results** Among 1 274 cases of thalassemia gene prenatal diagnosis results, a total of 320 patients with moderate and severe thalassemia were detected, accounting for 25.1% of the total. $--SEA/--SEA$, $--SEA/-\alpha^{3.7}$, $--SEA/-\alpha^{4.2}$, $--SEA/\alpha^{CS}$ were the main genotypes of medium and severe type of α -thalassemia, while the genotypes of severe type of β -thalassemia were diverse, and their distribution was mainly $\beta^{CD41-42}/\beta^{CD41-42}$, $\beta^{CD41-42}/\beta^{CD17}$, $\beta^{CD41-42}/\beta^{IVS-II-654}$, $\beta^{CD41-42}/\beta^{28}$, β^{CD17}/β^{28} , $\beta^{CD41-42}/\beta^{CD71-72}$. The percentage of these 10 genotypes of medium and severe type of thalassemias was 84%. The proportion of carriers of α complex β thalassemia in this area was 18%, and the detection rate of fetuses diagnosed as severe thalassemia before delivery was 7.6%. 16 cases of chromosome abnormal karyotypes were detected in the samples of prenatal diagnosis of thalassemia, the detection rate was 1.26%. **Conclusion** Prenatal genetic diagnosis of thalassemia can detect fetuses with moderate to severe thalassemia and effectively reduce the incidence of birth defects. In the prenatal diagnosis of homozygous thalassemia carriers, it is suggested that cell chromosome examination should be performed simultaneously to avoid the birth of children with chromosome disorders.

Key words: thalassemia; gene diagnosis; genotype

作者简介: 潘宏贵, 男, 主管技师, 主要从事遗传学研究。

本文引用格式: 潘宏贵, 林庆芳, 梁萍, 等. 两广交界地区中重型珠蛋白生成障碍性贫血胎儿基因突变特征及妊娠结局分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(2): 189-192.

珠蛋白生成障碍性贫血临床主要分为轻型(珠蛋白生成障碍性贫血携带者)、中间型、重型 3 种类型,其遵循常染色体隐性遗传方式,且其基因突变具有明显的地域性,导致不同地区人群的中重型珠蛋白生成障碍性贫血基因突变类型及频率存在明显差异。本研究就近年来地处两广交界的贺州地区 1 274 例产前珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断结果进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院就诊夫妇为同型珠蛋白生成障碍性贫血携带者的孕妇,就诊时间为 2014 年 7 月至 2017 年 12 月,共纳入 1 274 例孕妇为研究对象。其中,夫妇为同型 α 珠蛋白生成障碍性贫血患者 811 例,同型 β 珠蛋白生成障碍性贫血患者 227 例,夫妇一方或双方为 α 复合 β 珠蛋白生成障碍性贫血患者 236 例。孕妇孕周 17~26 周,年龄 16~41 岁,于术前充分知情同意后夫妇双方签署知情同意书。

1.2 标本采集 超声引导下经腹行羊膜腔穿刺术抽取羊水 30 mL,置于 3 管无菌离心管中,其中 1 管不培养直接进行基因检测,另 2 管进行细胞培养,取培养后的细胞进行第 2 次检测,其余部分则进行羊水细胞染色体检测。

1.3 主要试剂 采用厦门致善公司提供的 L-820 核酸提取仪提取 DNA,诊断试剂盒为深圳益生堂公司生产的 α 、 β 珠蛋白生成障碍性贫血基因检测试剂盒。

1.4 培养前珠蛋白生成障碍性贫血基因检测 采用跨越断裂点 PCR(Gap-PCR)方法结合琼脂糖凝胶电泳进行常见缺失类型($--_{SEA}$ 、 $-\alpha^{3.7}$ 、 $-\alpha^{4.2}$ 、 $--_{THAI}$)的检测。采用反向斑点杂交法检测 3 种常见的 α 点突变类型(包括 α^{CS} 、 α^{QS} 及 α^{WS})及 17 种中国人常见的 β 珠蛋白基因突变类型。

1.5 培养后羊水细胞检测 经倒置显微镜观察见 4 个布满低倍镜视野的细胞集落,且集落可见数量较多的圆形细胞时,采用塑料吸管刮取细胞,收集并提取 DNA,按照上述检测方法进行检测。

1.6 细胞染色体检查 羊水细胞经 0.1 mL 秋水仙碱(20 μ g/mL)处理 3 h 后,采用胰酶消化法收集细胞并进行制片、常规 G 显带分析,每个标本计数 25 个细胞,分析 5 个核型,异常核型则加倍计数。

1.7 回访 对产前诊断为中间型或重型珠蛋白生成障碍性贫血的孕妇于终止妊娠或分娩后进行电话回访并记录。

1.8 统计学处理 采用 Excel 收集并整理数据,计数资料以例数或率表示。

2 结果

2.1 珠蛋白生成障碍性贫血产前诊断结果 1 274 例夫妇为同型珠蛋白生成障碍性贫血携带者的孕妇

中,共检出重型珠蛋白生成障碍性贫血 171 例(13.4%),中间型珠蛋白生成障碍性贫血 149 例(11.7%),中重型珠蛋白生成障碍性贫血胎儿占总检出数的 25.1%,见表 1。

表 1 1 274 例珠蛋白生成障碍性贫血基因产前诊断结果[n(%)]

基因类型	n	中间型	重型
α 珠蛋白生成障碍性贫血	811	110(8.6)	98(7.7)
β 珠蛋白生成障碍性贫血	227	6(0.5)	55(4.3)
一方为 α 复合 β 珠蛋白生成障碍性贫血	236	33(2.6)	18(1.4)
合计	1 274	149(11.7)	171(13.4)

2.2 夫妇为同型 α 珠蛋白生成障碍性贫血携带的胎儿诊断中重型珠蛋白生成障碍性贫血诊断结果 811 例夫妇为同型 α 珠蛋白生成障碍性贫血携带的胎儿诊断中,检出中重型 α 珠蛋白生成障碍性贫血 208 例,占 25.6%(208/811),其中 $--_{SEA}/--_{SEA}$ 、 $--_{SEA}/-\alpha^{3.7}$ 、 $--_{SEA}/-\alpha^{4.2}$ 、 $--_{SEA}/\alpha^{CS}$ 分别检出 97、55、20、15 例,此 4 种基因型占中重型胎儿的 89.9%(187/208),见表 2。

表 2 中重型 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因与引产结果

基因型	n	引产数(n)
$--_{SEA}/--_{SEA}$	97	97
$--_{SEA}/--_{THAI}$	1	1
$--_{SEA}/-\alpha^{3.7}$	55	5
$--_{SEA}/-\alpha^{4.2}$	20	3
$--_{SEA}/\alpha^{CS}$	15	12
$--_{SEA}/\alpha^{QS}$	6	2
$--_{SEA}/\alpha^{WS}$	13	0
$--_{THAI}/-\alpha^{3.7}$	1	0
合计	208	120

2.3 夫妇为同型 β 珠蛋白生成障碍性贫血携带的胎儿中重型珠蛋白生成障碍性贫血诊断结果 227 例同型 β 珠蛋白生成障碍性贫血携带的胎儿诊断中,检出 $\beta 0$ 突变纯合子($\beta 0/\beta 0$)22 例,双重杂合子($\beta 0/\beta^+$)33 例, β^+ 突变纯合子(β^+/β^+)6 例,中重型 β 占 26.9%(61/227),中重型珠蛋白生成障碍性贫血基因类型多样,其中 $\beta^{CD41-42}/\beta^{CD41-42}$ 9 例, $\beta^{CD41-42}/\beta^{IVS-II-654}$ 9 例, $\beta^{CD41-42}/\beta^{CD17}$ 8 例, $\beta^{CD41-42}/\beta^{28}$ 6 例, β^{CD17}/β^{28} 6 例, $\beta^{CD41-42}/\beta^{CD71-72}$ 3 例,这 6 种基因型占重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血胎儿的 74.5%(41/55)。

2.4 夫妇一方为 α 合并 β 珠蛋白生成障碍性贫血携带的胎儿诊断结果 检出巴氏水肿胎 9 例,中间型 α 珠蛋白生成障碍性贫血 13 例,中间型 α 珠蛋白生成障碍性贫血合并 β 珠蛋白生成障碍性贫血杂合子 15 例,重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血 9 例,中间型 β 珠

白生成障碍性贫血 5 例, 重型珠蛋白生成障碍性贫血占复合珠蛋白生成障碍性贫血的 7.6% (18/236), 见表 3。

表 3 夫妇一方为 α 复合 β 珠蛋白生成障碍性贫血携带的胎儿诊断结果

基因型	n	引产数(n)
$-\text{SEA} / -\text{SEA}, \beta^N / \beta^N$	4	4
$-\text{SEA} / -\text{SEA}, \beta^{\text{CD41-42}} / \beta^N$	2	2
$-\text{SEA} / -\text{SEA}, \beta^{\text{CD17}} / \beta^N$	1	1
$-\text{SEA} / -\text{SEA}, \beta^{\text{CD71-72}} / \beta^N$	1	1
$-\text{SEA} / -\text{SEA}, \beta^{28} / \beta^N$	1	1
$\beta^{\text{CD41-42}} / \beta^{\text{CD41-42}}, \alpha\alpha / \alpha\alpha$	2	2
$\beta^{\text{CD41-42}} / \beta^{\text{CD71-72}}, \alpha\alpha / \alpha\alpha$	1	1
$\beta^{\text{CD41-42}} / \beta^{\text{CD17}}, \alpha\alpha / \alpha\alpha$	1	1
$\beta^{\text{CD41-42}} / \beta^{28}, \alpha\alpha / \alpha\alpha$	2	2
$\beta^{\text{CD17}} \beta^{28}, \alpha\alpha / \alpha\alpha$	2	1
$\beta^{\text{CD41-42}} / \beta^{29}, \alpha\alpha / \alpha\alpha$	1	1
$\beta^{\text{CD41-42}} / \beta^{\text{CD41-42}}, -\text{SEA} / \alpha\alpha$	2	2
$\beta^{\text{CD41-42}} / \beta^{\text{CD17}}, -\alpha^{3.7} / \alpha\alpha$	1	1
$\beta^{\text{CD41-42}} / \beta^{\text{IVS-II-654}}, -\text{SEA} / \alpha\alpha$	1	1
$-\text{SEA} / -\alpha^{4.2}, \beta^N / \beta^N$	5	1
$-\text{SEA} / -\alpha^{3.7}, \beta^N / \beta^N$	4	1
$-\text{SEA} / \alpha^{\text{CS}} \alpha, \beta^N / \beta^N$	1	1
$-\text{SEA} / \alpha^{\text{QS}} \alpha, \beta^N / \beta^N$	1	1
$-\text{SEA} / \alpha^{\text{WS}} \alpha, \beta^N / \beta^N$	2	0
$-\text{SEA} / -\alpha^{3.7}, \beta^{\text{CD41-42}} / \beta^N$	6	2
$-\text{SEA} / -\alpha^{3.7}, \beta^{\text{IVS-II-654}} / \beta^N$	1	0
$-\text{SEA} / -\alpha^{4.2}, \beta^{\text{IVS-II-654}} / \beta^N$	1	1
$-\text{SEA} / -\alpha^{4.2}, \beta^{\text{CD41-42}} / \beta^N$	2	0
$-\text{SEA} / -\alpha^{4.2}, \beta^{28} / \beta^N$	1	0
$-\text{SEA} / \alpha^{\text{CS}} \alpha, \beta^{28} / \beta^N$	3	1
$-\text{SEA} / \alpha^{\text{WS}} \alpha, \beta^{\text{CD41-42}} / \beta^N$	1	0
$-\alpha^{4.2} / \alpha\alpha, \beta^{\text{CD71-72}} / \beta^{\text{CD17}}$	1	1

2.5 珠蛋白生成障碍性贫血胎儿异常核型检出情况

1 274 例珠蛋白生成障碍性贫血产前诊断结果中, 共检出 16 例染色体核型, 包含染色体数目异常 5 例, 平衡易位 11 例, 异常核型检出率为 1.26%。

2.6 妊娠结局随访

在检出的 171 例重型珠蛋白生成障碍性贫血中, 有 169 例进行引产, 引产率为 98.8%, 有 2 例重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血选择继续妊娠并已出生; 中间型珠蛋白生成障碍性贫血有 33 例终止妊娠, 其中包含有 3 例中间型 α 合并 β 杂合子, $-\text{SEA} / \alpha^{\text{CS}} \alpha$ 及 $-\text{SEA} / \alpha^{\text{QS}} \alpha$ 则有 7 例选择继续妊娠。

3 讨论

重型珠蛋白生成障碍性贫血是目前广西最主要

的出生缺陷病, 其发病原因通常是 2 条染色体上的珠蛋白基因均发生突变, 相应珠蛋白肽链合成减少或丧失, 导致 α /非 α 链比例严重失衡而引起的一种遗传性溶血性疾病。为降低此类患儿出生率, 目前只能对夫妇均为同型珠蛋白生成障碍性贫血携带者的孕妇进行产前诊断, 以此阻止患儿出生。

本研究资料显示中重型珠蛋白生成障碍性贫血检出率为 25.1%, 与广西百色地区报道的 26.05% 的发生率接近^[1], 略低于于南宁地区报道的 29%^[2], 这与本地区适龄婚育人群中同型珠蛋白生成障碍性贫血携带者夫妇占比高及复合型珠蛋白生成障碍性贫血携带率较高的原因有关^[3], 表明本地区同样为中重型珠蛋白生成障碍性贫血胎儿高发区。从本研究可知, 在本地区 $-\text{SEA} / -\text{SEA}$ 、 $-\text{SEA} / -\alpha^{3.7}$ 、 $-\text{SEA} / -\alpha^{4.2}$ 、 $-\text{SEA} / \alpha^{\text{CS}} \alpha$ 这 4 种基因型为主要的中重型 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因类型, 占同型 α 珠蛋白生成障碍性贫血组的 90.0% 左右。另外, 227 例同型 β 珠蛋白生成障碍性贫血携带的孕妇中, 重型珠蛋白生成障碍性贫血检出 63 例, 其中 $\beta^{\text{CD41-42}} / \beta^{\text{CD41-42}}$ 、 $\beta^{\text{CD41-42}} / \beta^{\text{CD17}}$ 、 $\beta^{\text{CD41-42}} / \beta^{\text{IVS-II-654}}$ 、 $\beta^{\text{CD41-42}} / \beta^{28}$ 、 $\beta^{\text{CD17}} / \beta^{28}$ 、 $\beta^{\text{CD41-42}} / \beta^{\text{CD71-72}}$ 为常见的重型 β 基因类型, 由此可知, 对本地区同型珠蛋白生成障碍性贫血携带者夫妇的进行遗传咨询时, 应格外重视含有上述高发的中重型基因型夫妇, 对此类夫妇的产前诊断是非常有必要的, 因为将近 90.0% 的中重型珠蛋白生成障碍性贫血胎儿可由此检出 (273/324)。本研究同时检出 1 例基因型为 $-\text{SEA} / -\text{THAI}$ 的胎儿, 家属经咨询后决定终止妊娠。泰国缺失型 ($-\text{THAI} / \alpha\alpha$) 为缺失了 33.5 Kb 的片段, 包含 ζ 、 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 基因, 属于 α 珠蛋白基因簇的大片段缺失, 在国内, 泰国缺失型在两广均有散在发现^[4-5], 其杂合子通常表现为东南亚缺失型的血液学特征^[6]。当泰国缺失型与东南亚缺失型复合存在时, 胎儿可表现为巴氏水肿的特征^[7]。值得注意的是, 本研究资料中, 夫妇一方为 α 复合 β 珠蛋白生成障碍性贫血携带的同型珠蛋白生成障碍性贫血比例为 18.5%, 这远高于福建地区报道的 2%^[8], 同时也高于临近桂林地区报道的 11%^[9]。在本研究检出的中重型珠蛋白生成障碍性贫血中, 重型珠蛋白生成障碍性贫血仅占 35% (18/51), 低于同型 β 珠蛋白生成障碍性贫血组 90% (55/61) 的比例及 α 组的 47% (98/208), 提示对于此类夫妇的咨询策略应与同型 α 珠蛋白生成障碍性贫血及同型 β 珠蛋白生成障碍性贫血应有所区别, 当一方为 α 复合 β 珠蛋白生成障碍性贫血时, 重型珠蛋白生成障碍性贫血胎儿发生率比单纯携带同型 α 或 β 珠蛋白生成障碍性贫血的夫妇要低, 这是由于配子数量增多为 8 种导致同源染色体配对时重型珠蛋白生成障碍性贫血发生率仅为 1/8 的原因所致。

在检出的 171 例重型珠蛋白生成障碍性贫血胎儿中,有 169 例选择了终止妊娠,引产率达 98.8%,另外 2 例重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血经遗传咨询后夫妇双方选择继续妊娠。由于重型 α 珠蛋白生成障碍性贫血与重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血发生机制不同,前者通常在妊娠中晚期引起水肿胎而引产,而后者则由于 β 珠蛋白基因在 γ 珠蛋白基因关闭后才开始表达并逐渐增强,且于出生后 12 个月达到高峰,这导致重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血患儿在胎儿发育阶段并不表现出发病特征,且一般于 3~6 个月时开始出现症状并随着 β 基因突变受到表达抑制而逐渐加重,进而需终身输血治疗维持生命。回访显示 2 例未引产的患儿中有 1 例(另 1 例家属因拒绝回访要求而失访)于出生 6、8 个月时显示有贫血症状且逐渐加重,间接验证了诊断结果。另外,对于非缺失型的中间型 α 珠蛋白生成障碍性贫血,本研究资料显示,1/3 的夫妇对此类基因型胎儿选择继续妊娠,据文献报道, $--^{SEA}/\alpha^{QS}\alpha$ 、 $--^{SEA}/\alpha^{CS}\alpha$ 的表型通常较缺失型重,能够引起胎儿水肿综合征^[10-11],这提示工作中应关注此类选择继续妊娠的孕妇,有必要结合超声等手段于孕检时持续观察,避免孕中晚期水肿胎的出现而引发产科并发症。对于中间型 α 珠蛋白生成障碍性贫血合并 β 珠蛋白生成障碍性贫血杂合子的胎儿,有 20% 的夫妇选择终止妊娠,而有国外学者研究指出其表型多表现为中等程度的贫血,并不需要进行输血治疗^[12],这给临床咨询提供了新的解释以避免不必要的终止妊娠。

本研究中同时进行了羊水细胞遗传学检查,异常核型检出率达 1.26%,与既往报道的 1.35% 的异常核型发生率相当^[13],而邓国生等^[14]报道的珠蛋白生成障碍性贫血孕妇异常核型检出率高达 6%。值得注意的是,16 例染色体异常的胎儿中,有 7 例胎儿珠蛋白生成障碍性贫血基因型为正常或携带者,其中包括 3 例染色体数目异常胎儿,2 例新发的平衡易位携带者,说明当进行珠蛋白生成障碍性贫血产前诊断时,同时进行细胞遗传学检查,一定程度上可避免异常染色体患儿的漏诊。对此,建议在进行珠蛋白生成障碍性贫血产前诊断前充分告知孕妇及家属胎儿存在染色体病的可能性,尽可能同时进行细胞遗传学检查。

4 结 论

综上所述,通过珠蛋白生成障碍性贫血产前诊断可对重型 α 珠蛋白生成障碍性贫血及中重型珠蛋白生成障碍性贫血胎儿实施出生医学干预,有必要在珠蛋白生成障碍性贫血产前诊断时同时行细胞染色体检查,可大大降低本地区出生缺陷儿的发生率。同时,应加强 α 合并 β 珠蛋白生成障碍性贫血携带者的筛查及诊断,并做好复合型中间型珠蛋白生成障碍性

贫血的遗传咨询以避免过度终止妊娠。

参考文献

- [1] 罗宏成,王春芳,向阳,等.广西百色市胎儿羊水珠蛋白生成障碍性贫血基因检测分析[J].暨南大学学报(自然科学与医学版),2015,36(6):520-524.
- [2] 何升,郑陈光,张强,等.孕中期羊水产前诊断珠蛋白生成障碍性贫血 2 275 例分析[J].中国妇幼保健,2015,30(14):2245-2247.
- [3] 潘宏贵,林庆芳,莫文娟,等.贺州地区 1 067 对育龄夫妇珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断回顾性研究[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(72):34-35.
- [4] 许涓涓,杜娟,唐斌,等.泰国缺失型 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断和误诊分析[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2012,6(16):4921-4922.
- [5] 林娜,黄海龙,王燕,等.泰国缺失型 α 珠蛋白生成障碍性贫血 1 的基因诊断和临床血液学表型分析[J].中国实验血液学杂志,2016,24(4):1116-1120.
- [6] 杜丽,王继成,秦丹卿,等.泰国缺失型 α 珠蛋白生成障碍性贫血的家系分析及产前诊断[J/CD].中国产前诊断杂志(电子版),2015,7(4):31-34.
- [7] 陈碧艳.3 例罕见珠蛋白生成障碍性贫血家系分子诊断和产前诊断[J].海南医学院学报,2013,19(4):452-456.
- [8] 林娜,黄海龙,王燕,等.福建地区 269 对同型珠蛋白生成障碍性贫血基因携带者夫妇产前基因诊断结果分析[J].中国计划生育学杂志,2016,24(6):395-398.
- [9] 王光丽,郑海清,曾丹,等.桂林地区产前珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断 175 例分析[J].中国优生与遗传杂志,2018,26(6):28-30.
- [10] LI D Z, LIAO C, LI J, et al. Hemoglobin H hydrops fetalis syndrome resulting from the association of the $--^{SEA}$ deletion and the alphaQuong Szealpha mutation in a Chinese woman[J]. Eur J Haematol, 2005, 75(3): 259-261.
- [11] HE S, ZHENG C G, MENG D H, et al. Hb H hydrops fetalis syndrome caused by association of the $--^{SEA}$ deletion and Hb constant spring mutation in a Chinese family. [J]. Hemoglobin, 2015, 39(3): 216-219.
- [12] KANAVAKIS E, TRAEGER-SYNODINOS J, LAFION-IATIS S, et al. A rare example that coinheritation 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.
- [13] 覃婷,田矛,莫伟英,等.1 075 例产前诊断胎儿染色体核型分析[J].中国妇幼保健,2010,25(32):4750-4752.
- [14] 邓国生,张炬光,何芳.266 例珠蛋白生成障碍性贫血孕妇羊水胎儿染色体核型分析[J].临床检验杂志,2013,31(7):555.