

• 论 著 •

广东地区 Hb New York 患者血红蛋白电泳及血常规指标分析*

潘建华, 张玲[△], 李艳红, 何高旺, 蔡秀仪

(广州金域医学检验中心血液室, 广东广州 510330)

摘要:目的 通过分析血红蛋白纽约(Hb New York)患者血红蛋白的电泳与血常规指标,为临床筛查相关血红蛋白病提供参考依据。**方法** 回顾分析 2014 年 3 月至 2018 年 12 月广东地区送往广州金域医学检验中心筛查血红蛋白病的标本 768 266 例,采用红细胞参数、碱性(pH=8.6)琼脂糖凝胶血红蛋白电泳、红细胞渗透脆性试验(ROFT)及红细胞海恩氏小体孵育镜检,4 种方法进行综合分析,对筛查出的 Hb New York 标本同时采用 PRIMUS 高效液相色谱(HPLC)或毛细管电泳进行验证,并随机抽取部分 Hb New York 标本以 PCR-DNA 测序法进行基因突变测序鉴定。**结果** 共筛查出 966 例 Hb New York 标本,广东地区 Hb New York 检出率为 0.13%。其中,共检出 9.1%(88/966)Hb New York 杂合子复合珠蛋白生成障碍性贫血,其电泳浓度<40%,ROFT 结果<60%,平均红细胞体积(MCV)<80 fL;43.8%(423/966)Hb New York 电泳浓度<40%,ROFT 结果<60%,MCV<80 fL。Hb New York 杂合子复合 α 珠蛋白生成障碍性基因缺失或 β 珠蛋白生成障碍性贫血基因突变的检出率为 6.3%(61/966);47.1%(455/966)Hb New York 电泳浓度>40%,ROFT 结果>60%,MCV>80 fL,珠蛋白生成障碍性贫血基因检测结果未检出 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因缺失或 β 珠蛋白生成障碍性贫血基因突变,为单纯 Hb New York 杂合子。Hb New York 不同电泳浓度的患者部分血常规指标比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 不同电泳浓度的 Hb New York 血常规指标有所差异,广东地区人群 Hb New York 以单纯杂合子多见,其血常规指标多表现正常。复合珠蛋白生成障碍性贫血时,Hb New York 患者可表现为缺铁性贫血。

关键词:异常血红蛋白病; 电泳初筛; 血液学表型; 基因检测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.20.008

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2020)20-2465-05

文献标识码:A

Analysis of electrophoresis and blood routine indexes in 966 cases with Hb New York in Guangdong area*

PAN Jianhua, ZHANG Ling[△], LI Yanhong, HE Gaowang, CAI Xiuyi

(Blood Room, Guangzhou Kingmed Center for Clinical Laboratory,
Guangzhou, Guangdong 510330, China)

Abstract: Objective The electrophoretic and blood routine indexes of hemoglobin K (Hb New York) were studied to provide a reference for clinical screening of hemoglobin diseases. **Methods** From March 2014 to December 2018, a total of 768 266 samples from Guangdong were sent to Guangzhou Kingmed Center for Clinical Laboratory for screening hemoglobin disease by the electrophoresis of alkaline agarose gel hemoglobin. PRIMUS high performance liquid chromatography (wHPLC) or capillary electrophoresis were used to verify. At the same time, abnormal Hb New York gene mutation was sequenced and identified in some samples by PCR-DNA sequencing. **Results** A total of 966 cases of Hb New York were screened, and the detection rate of Hb New York in Guangdong was 0.13%. A total of 9.1% (88/966) Hb New York heterozygote complex thalassemia was detected, with electrophoresis concentration less than 40%, ROFT result was less than 60%, and MCV was less than 80 fL. Hb New York electrophoresis concentration was less than 40%, ROFT was more than 60%, and MCV was more than 80 fL. The rate of Hb New York heterozygote complex with deletion of α thalassemia gene or mutation of β thalassemia gene was 6.3% (61/966) and 47.1% (455/966) of Hb New York electrophoresis concentration was greater than 40%, ROFT results were higher than 60%, MCV was higher than 80 fL, poor gene test results did not detect the deletion of α thalassemia gene and mutation of β thalassemia gene, as a single Hb New York heterozygote. The comparison of hematological phenotypic results

* 基金项目:广东省广州市海珠区科技计划项目(2012ZD02)。

作者简介:潘建华,男,主管技师,主要从事血液学检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: zhangling_75@126.com。

本文引用格式:潘建华,张玲,李艳红,等.广东地区 Hb New York 患者血红蛋白电泳及血常规指标分析[J].国际检验医学杂志,2020,41(20):2465-2468.

of Hb New York at different concentrations was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The hematological phenotypes of Hb New York are different with different electrophoretic concentrations, and Hb New York is common with heterozygote in the population of Guangdong, showing normal hematological characteristics. Hb New York patients' hematological characteristics may present with iron deficient anemia when complex with thalassemia.

Key words: abnormal hemoglobin syndrome; electrophoresis screening; hematological phenotype; gene detection

血红蛋白病可分为两大类,一类是异常血红蛋白病,表现为血红蛋白珠蛋白肽链结构异常,如血红蛋白纽约(Hb New York)、HbE、HbG、HbQ、HbS等,据世界卫生组织的报告,全世界大约有 1.5 亿人携带异常血红蛋白病的基因^[1],该病是最为常见的一种单基因遗传病^[2]。Hb New York 是中国人人群中一种常见的变异血红蛋白,属于 β 链变异,在第 113 位的 β 珠蛋白链上的氨基酸结构发生改变,谷氨酸取代缬氨酸。这种替换导致了 $\alpha 1$ 和 $\beta 1$ 接触面除亚铁血红素组以外的区域面发生微妙变化,即致两者血红蛋白的电泳流动性和稳定性发生微小变化^[3-6]。常见于复合珠蛋白生存障碍性贫血,严重者导致中度或重度贫血。另一类为珠蛋白生存障碍性贫血,是珠蛋白基因内部或其旁侧序列的突变,是珠蛋白肽链比例失衡所致的溶血性贫血^[7]。相关分子生物学研究表明,无论是异常血红蛋白病,还是珠蛋白障碍性贫血,其分子基础相同,都是由于珠蛋白基因的突变所致^[8]。近年来,血红蛋白病在我国发病率逐年升高,给社会与家庭带来了巨大的压力。目前,使用平均红细胞体积(MCV)^[9]和红细胞渗透脆性试验(ROFT)^[10-11]结果低于参考值进行血红蛋白病患者的初筛是较为常用的方法。因此,本文利用 Hb New York 血液学表型数据分析和寻找筛查 Hb New York 的快速方法,为疑似血红蛋白病患者诊断和治疗提供可靠的数据,同时也为预防珠蛋白生成障碍性贫血患儿的出生提供依据。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 3 月至 2018 年 12 月在广州金域医学检验中心筛查血红蛋白病的体检、婚检、孕检的 768 266 例标本为病例组,其中男 239 630 例,女 528 636 例;年龄 6~61 岁,中位年龄 28 岁。选择 100 例在广州金域体检中心体检的健康者为对照组,男 50 例,女 50 例;中位年龄 30 岁;排除贫血或其他相关疾病。

1.2 方法

1.2.1 血常规分析 收集 EDTA-K₂ 抗凝血 2.0 mL,采用贝克曼 COULTER LH750 全自动血细胞分析仪作血常规分析^[12]。ROFT 采用广州米基公司生产的一管法,参考范围:ROFT 结果 $< 60\%$, $MCV > 80$ fL,红细胞(RBC)为 $(3.5 \sim 5.5) \times 10^{12}/L$,平均红细胞血红蛋白量(MCH)为 27~34 pg。血红蛋白 A2(HbA2)参考范围为 1.2%~3.5%。

1.2.2 血红蛋白电泳分析 收集 EDTA-K₂ 抗凝血

2.0 mL,采用美国 Helena 公司全自动快速电泳系统(spife-3000),在碱性(pH=8.6)条件下电泳,由于各种血红蛋白具有不同的等电点,可分离出各种血红蛋白区带,进行定性或定量检测各种血红蛋白区带。同时用美国 PRIMUS 公司 CLC385™ System-高效液相色谱(HPLC)或法国 Sebia Capillarys 毛细管电泳仪进行验证。

1.2.3 Thal 基因检测 GAP-PCR 检测 3 种常见的缺失型 α -Thal 基因($-SEA$ 、 $-a3.7$ 与 $-a4.2$),试剂由亚能公司提供,采用 PCR 结合反向点杂交法检测 β -珠蛋白基因 17 个位点的 18 种突变,试剂由深圳益生堂生物公司提供。

1.2.4 珠蛋白生成障碍性贫血判断标准 根据《血液病诊断及疗效标准》^[13]电泳法结果诊断 α 珠蛋白生成障碍性贫血时 HbA2 临界值为 $\leq 2.6\%$,镜检 Heinz 小体阳性;诊断 β 珠蛋白生成障碍性贫血时 HbA2 临界值为 $\geq 3.8\%$,以基因检测为“金标准”。

1.2.5 异常血红蛋白判断标准 当在电泳图谱中出现非“A”非“S”位置时,用毛细管电泳或 HPLC 法验证是快速或慢速带具体组别。Hb New York 以基因蛋白测序为“金标准”。

1.2.6 β -珠蛋白基因序列扩增与测序 采用 Primer premier 5.0 软件设计扩增与测序,采用英俊公司的引物,基因扩增采用宝生物公司 PrimeSTAR HS DNA Polymerase 酶反应体系,扩增产物使用加拿大 Fermentas 公司的试剂进行纯化,基因测序采用美国 ABI 公司的试剂与遗传分析仪进行分析。 β -珠蛋白基因测序结果:杂合突变发生在 β 链上,基因突变型为 1161C>T 多态性,1371T>AT Hb New York(HBB:C.341T>C)突变杂合子,所使用的引物序列以 beta-323F^a 为正向(F)上游扩增引物,其引物序列(5'-3')为 ATGCTTACCAAGCTGTGATTCCA; beta+30R^b 为反向(R)下游扩增引物,其引物序列(5'-3')为 TGGACTTAGGGAACAAAGGAACCTT;引物 beta 507F,序列(5'-3')TGGCTCACCTGGACAACC,与引物 beta+30R^b,序列(5'-3')TG-GACTTAGGGAACAAAGGAACCTT 配对;引物 beta 1091F,序列(5'-3')TGTATCATGCCTCTTTGCA,与引物 beta+30R^b,序列(5'-3')TGGACTTAGGGAACAAAGGAACCTT 配对;引物 beta-323F^a,序列(5'-3')ATGCTTACCAAGCTGTGATTCCA,与引物 beta 540R,序列 CATTTCGTCTGTTTCCCAT 配对;引物 beta-323F^a,序列(5'-3')

ATGCTTACCAAGCTGTGATTCCA, 与引物 beta 1088R, 序列 GCAAAGAGGCATGATACATT 配对 (注: a 同时为上游扩增引物, b 同时为下游扩增引物)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 进行统计学分析。计数资料以百分数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Hb New York 检出情况 768 266 例标本共检出 966 例 Hb New York, Hb New York 检出率为 0.13%。Hb New York 杂合子复合珠蛋白生成障碍性贫血检出率为 9.1%(88/966), 其电泳浓度 $<40\%$, ROFT 结果 $<60\%$, MCV <80 fL。43.8%(423/966) 的 Hb New York 电泳浓度 $<40\%$, ROFT 结果 $>60\%$, MCV >80 fL。Hb New York 杂合子复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因缺失或 β 珠蛋白生成障碍性贫血基因突变的检出率为 6.3%(61/966)。47.1%(455/966) Hb New York 电泳浓度 $>40\%$, ROFT 结果 $>60\%$, MCV >80 fL, 基因检测结果显示, 未检出 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因缺失或 β 珠蛋白生成障碍性贫血基因突变, 为单纯 Hb New York 杂合子。

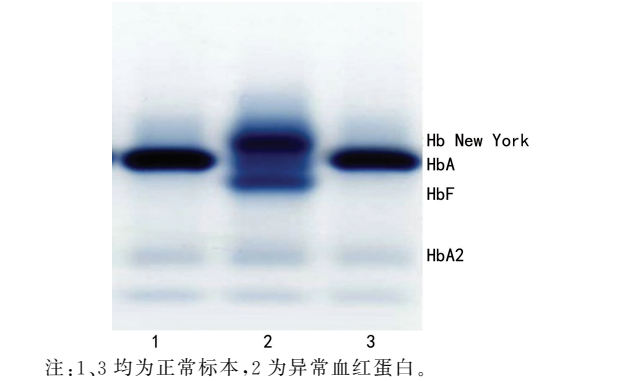
2.2 血红蛋白电泳结果 以 MCV >80 fL、Hb New York 电泳浓度 $>40\%$ 为 A 组, MCV <80 fL、Hb New York 电泳浓度 $<40\%$ 为 B 组, MCV >80 fL、Hb New York 电泳浓度 $<40\%$ 为 C 组。3 组 HbA2、Hb New York 电泳浓度差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 1。Hb New York 采用毛细管电泳法进行验证的结果显示, 电泳结果未见异常。其碱性电泳结果见图 1。

2.3 ROFT 结果 A 组 ROFT 结果(92.85% $\pm$ 9.08%)与对照组(93.91% $\pm$ 11.35%)比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); B 组 ROFT 结果(45.0% $\pm$

17.21%)与对照组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); C 组 ROFT 结果(81.56% $\pm$ 13.86%)与对照组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。A 组与 B 组比较, 两组 ROFT 结果差异有统计学意义($P<0.05$); A 组与 C 组比较, 两组 ROFT 结果差异有统计学意义($P<0.05$); B 组与 C 组比较, 两组 ROFT 结果差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 血红蛋白电泳结果(% , $\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	HbA2	Hb New York
A 组	455	2.74 $\pm$ 0.25	43.96 $\pm$ 2.18
B 组	88	2.59 $\pm$ 0.46	35.00 $\pm$ 2.72
C 组	423	2.67 $\pm$ 0.29	36.12 $\pm$ 3.73
对照组	100	2.68 $\pm$ 0.19	41.69 $\pm$ 2.59

2.4 A、B、C 组与对照组 RBC、血红蛋白、MCV、MCH 的比较 4 组间 RBC、血红蛋白水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。B 组 MCV、MCH 明显低于其他 3 组, 差异有统计学意义($P<0.05$); A、C 组和对照组间 MCV、MCH 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 见表 2。



注: 1、3 均为正常标本, 2 为异常血红蛋白。

图 1 Hb New York 碱性电泳图

表 2 A、B、C 组与对照组 RBC、血红蛋白、MCV、MCH 的比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	RBC($\times 10^{12}$ /L)	血红蛋白(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)
A 组	455	4.10 $\pm$ 0.57	121.37 $\pm$ 15.14	93.35 $\pm$ 3.29*	29.68 $\pm$ 1.74*
B 组	88	5.23 $\pm$ 0.83	110.62 $\pm$ 16.72	68.89 $\pm$ 4.57	21.31 $\pm$ 2.01
C 组	423	4.25 $\pm$ 0.79	115.07 $\pm$ 16.43	84.99 $\pm$ 11.63*	34.97 $\pm$ 12.92*
对照组	100	4.53 $\pm$ 0.23	116.56 $\pm$ 14.89	85.23 $\pm$ 13.11*	26.92 $\pm$ 5.23*

注: 与 B 组比较, * $P<0.05$ 。

表 3 Hb New York 杂合子复合珠蛋白生成障碍性贫血基因检测结果[n(%)]			
组别	<i>n</i>	Hb New York 复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因缺失	Hb New York 复合 β 珠蛋白生成障碍性贫血基因突变
A 组	455	—	—
B 组	88	12(13.64)	76(86.36)
C 组	423	22(5.20)	39(9.22)
对照组	100	—	—

注: —表示未检出。

2.5 Hb New York 不同浓度复合珠蛋白生成障碍性

贫血基因类型的检出情况 结果显示, A 组为单纯 Hb New York 杂合子, 未检出 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因缺失或 β 珠蛋白生成障碍性贫血基因突变; B 组 Hb New York 杂合子复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因缺失 12 例, 复合 β 珠蛋白生成障碍性贫血基因突变 76 例; C 组 Hb New York 杂合子复合 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因缺失 22 例, 复合 β 珠蛋白生成障碍性贫血基因突变 39 例。见表 3。

3 讨 论

本研究结果显示, 广东地区 Hb New York 检出

率为 0.13%，与温应方等^[14]报道的结果差异较大，与李友琼等^[15]结果相近，可能与标本来源不同有关。Hb New York 在电泳图谱上属于 K 组，突变发生于 $\alpha 1$ 和 $\beta 1$ 接触面，属于轻度不稳定蛋白，大多数 Hb New York 基因携带者无明显临床症状。关于 Hb New York 的起源，较多研究者认为起源于客家人^[16-18]。本研究是建立在血液学表型和基因型分析结果一致的情况下进行的，可以进一步地了解广东地区 Hb New York 起源。结果显示，经碱性血红蛋白电泳筛查出的异常 Hb New York 共 966 例，经测序证实与血红蛋白电泳完全符合，且均为 Hb New York (HBB: C. 314T>C) 突变杂合子，其中 817 例为单纯 Hb New York 突变杂合子，患者血液学检测指标基本无变化，只有在电泳时在 HbA 上方出现 Hb New York。本研究中的 B 组患者即 Hb New York 杂合子复合珠蛋白生成障碍性贫血患者，均有不同程度的贫血症状表现，MCV、MCH、ROFT 明显降低，同时还可可见 Hb New York 的浓度也降低，但 RBC、血红蛋白及 HbA2 结果均在参考范围内，无明显血液学表现。

Hb New York 患者血常规指标 (RBC、血红蛋白、MCV、MCH) 正常或偏低，外周血涂片显示中度小红细胞症，临床易被诊断为缺铁性贫血。当琼脂糖碱性 (pH=8.6) 电泳图在紧邻 HbA 上方出现非“A”位置异常血红蛋白时，有必要用另外一种酸性电泳方法 (pH=6.5) 或 HPLC、毛细管电泳去验证排除该变异为 Hb New York 的可能性。若存在，则 Hb New York 从 HbA 分离向阳极移动，而 HPLC 不能很好地将其分开，因为在 HPLC 中，Hb New York 和 HbA 的保留时间几乎一致。因此，筛查 Hb New York 或排除 Hb New York 复合珠蛋白生成障碍性贫血时，可通过 Hb New York 在碱性和酸性琼脂凝胶电泳中的相对移动速度初步验证发现的异常 Hb New York，试验条件充足时可以用蛋白测序的方法确证。但杂合子的 Hb New York 患者通常情况无临床症状，不会致病，因此，若排除珠蛋白生成障碍性贫血的夫妻双方，可以不用再做下一步的测序，减轻了患者经济负担。反之，需要排除 Hb New York 复合珠蛋白生成障碍性贫血的可能性，避免夫妻同型生育重型珠蛋白生成障碍性贫血儿的风险，可为临床提供可靠的诊断依据。

而糖化血红蛋白 (HbA1c) 的测定会受到变异血红蛋白的干扰，使 HbA 水平下降，从而导致 HbA1c 的结果受到干扰，且变异血红蛋白也会被糖化，因此，如果患者检测出异常血红蛋白时，需把正常的 HbA1c 与变异血红蛋白糖化的部分相加才为 HbA1c 结果^[19]。另有文献报道，血小板计数也会因为异常血红蛋白受到干扰^[20]。因此，在血红蛋白病高发的地区，建议采用 ROFT、红细胞参数检测、碱性血红蛋白电泳进行联合初筛，同时对筛查出的异常血红蛋白进行验证以示区别。本文对部分 Hb New York 基因测序进行确诊 Hb New York 基因突变杂合子，符合率达

100%。可见，血红蛋白电泳联合 ROFT 及血常规检测可作为筛查 Hb New York 的一种较好且快速、简便的方法。

4 结 论

不同电泳浓度的 Hb New York 血常规指标有所差异，广东地区人群 Hb New York 以单纯杂合子多见，其血常规指标多表现正常。复合珠蛋白生成障碍性贫血时，Hb New York 患者可表现为缺铁性贫血。

参考文献

- [1] 张俊武, 龙桂芳. 血红蛋白与血红蛋白病[M]. 南宁: 广西科学技术出版社, 2003.
- [2] WEATHERALL D J, CLEGG J B. Inherited haemoglobin disorders: all increasing global health problem[J]. Bull World Health Organ, 2001, 79(8): 704-712.
- [3] UAPRASERT N, ROJNUKARIN P, SETTAPIBOON R, et al. Clinical and hematological characteristics of uncommon beta-globin variants in Thailand[J]. Int J Hematol, 2009, 89(5): 568-571.
- [4] UAPRASERT N, SETTAPIBOON R, AMORNSIRIWAT S, et al. The first validated criteria for effective screening and a new simplified method for α -globin gene sequencing for diagnosis of uncommon α -globin mutations[J]. Int J Hematol, 2017, 105(6): 819-827.
- [5] HENDERSON S J, TIMBS A T, MCCARTHY J, et al. Ten Years of Routine α - and β -Globin Gene Sequencing in UK Hemoglobinopathy Referrals Reveals 60 Novel Mutations[J]. Hemoglobin, 2016, 40(2): 75-84.
- [6] JOUTOVSKY A, HADZI-NESIC J, NARDI M. HPLC retention time as a diagnostic tool for hemoglobin variants and hemoglobinopathies: a study of 60 000 samples in a clinical diagnostic laboratory[J]. Clin Chem, 2004, 50(10): 1736-1747.
- [7] PATSALI P, MUSSOLINO C, LADAS P, et al. The Scope for Thalassemia Gene Therapy by Disruption of Aberrant Regulatory Elements[J]. J Clin Med, 2019, 8(11): 1959-1962.
- [8] 张倩倩, 张立, 唐耀华, 等. 中国人血红蛋白病突变数据集和临床辅助决策管理系统[J]. 遗传, 2019, 41(8): 746-753.
- [9] KENNETH W D, BOEHN C, JEMES R, et al. Practical guide to the diagnosis of thalassemia[J]. Am J Med Genet, 1996, 62: 29-37.
- [10] SILVESTRONI E, BIANCO I. A highly cost effective method of mass screening for thalassemia[J]. Br Med J, 1983, 286: 1007-1009.
- [11] 周玉球. α -地中海贫血的表型筛查和基因诊断[J]. 中国优生优育, 2001, 12(3): 143-145.
- [12] 谭齐贤. 临床血液学和血液检验[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003.
- [13] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京: 科学出版社, 1998: 49-58.
- [14] 温应方, 林敏, 刘桂荣, 等. 广东梅州地区的异常血红蛋白的分子流行病学调查[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(12): 1496-1499.

细胞、N4R、NLR、N8R 对 COVID-19 患者临床分型的诊断价值,结果显示 N4R、NLR 以及淋巴细胞水平均有较好的检验效能,说明以上指标可辅助诊断 COVID-19 轻型患者和重型患者。

4 结 论

COVID-19 患者的外周血淋巴细胞数量降低,且重症患者淋巴细胞水平显著低于轻症患者;外周血免疫细胞的检测水平可用于 COVID-19 患者临床分型的辅助诊断。

参考文献

[1] 张伟,潘纯,宋青.危重症新型冠状病毒肺炎呼吸治疗过程中应关注的问题[J].解放军医学杂志,2020,45(3):236-240.

[2] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组.新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J].中华流行病学杂志,2020,41(2):145-151.

[3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会,国家中医药管理局.关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知(国卫办医函〔2020〕145号)[EB/OL].(2020-02-18)[2020-03-05].http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/19/content_5480948.htm.

[4] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223):497-506.

[5] WANG D, HU B, HU C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020, 323(11):1061-1069.

[6] LI T, QIU Z, ZHANG L, et al. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome[J]. J Infect Dis, 2004, 189(4):648-651.

[7] WONG R S, WU A, TO K F, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syn-

drome: retrospective analysis[J]. BMJ, 2003, 326(7403):1358-1362.

[8] CHU H, ZHOU J, WONG B H, et al. Productive replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus in monocyte-derived dendritic cells modulates innate immune response[J]. Virology, 2014, 454:197-205.

[9] CHU H, ZHOU J, WONG B H, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Efficiently Infects Human Primary T Lymphocytes and Activates the Extrinsic and Intrinsic Apoptosis Pathways[J]. J Infect Dis, 2016, 213(6):904-914.

[10] ZHAO J, ZHAO J, LEGGE K, et al. Age-related increases in PGD(2) expression impair respiratory DC migration, resulting in diminished T cell responses upon respiratory virus infection in mice[J]. J Clin Invest, 2011, 121(12):4921-4930.

[11] ZHOU J, CHU H, LI C, et al. Active replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis[J]. J Infect Dis, 2014, 209(9):1331-1342.

[12] KONG S L, CHUI P, LIM B, et al. Elucidating the molecular physiopathology of acute respiratory distress syndrome in severe acute respiratory syndrome patients[J]. Virus Res, 2009, 145(2):260-269.

[13] LIU J, LIU Y, XIANG P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 coronavirus disease in the early Stage[J]. J Transl Med, 2020, 18(1):206.

[14] LIU J, LI S, LIU J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients[J]. EBio-Medicine, 2020, 55:102763.

(收稿日期:2020-03-20 修回日期:2020-06-16)

(上接第 2468 页)

[15] 李友琼,黄慧嫔,阳文辉,等.广西地区血红蛋白 New York (Hb New York)的血液学和分子特征[J].中华血液学杂志,2013,34(8):696-699.

[16] 杜若甫.中国人群体遗传学[M].北京:科学出版社,2004.

[17] 林敏.中国广东省东部地区的血红蛋白病的分子流行病学调查[D].广州:南方医科大学,2013.

[18] WONG S C, TESANOVIC M, POON M C. Detection of 2 abnormal-hemoglobins, hb manitoba and hb g-coushatta, during analysis for glycohemoglobin (a1c) by high-

performance liquid-chromatography[J]. Clin Chem, 1991, 37(8):1456-1459.

[19] LEE S T, KIM M S, CHOI D Y, et al. Incidence of variant hemoglobin (Hb) and increased fetal Hb concentrations and their effect on HbA(1c) measurement in a Korean population[J]. Clin Chem, 2006, 52(7):1445-1446.

[20] 梁军,赵和秀.异常血红蛋白病致血小板假性增高 1 例[J].检验医学与临床,2009,6(1):61.

(收稿日期:2020-01-02 修回日期:2020-04-15)