

· 论 著 ·

## 1 201 例静止型 $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的 基因型及血液学表型分析\*

张志丹<sup>1</sup>, 褚焱<sup>2</sup>, 易薇<sup>3</sup>, 杨必清<sup>3</sup>, 番云华<sup>3</sup>, 黄铠<sup>1</sup>, 黄小琴<sup>1</sup>, 杨昭庆<sup>1△</sup>

1. 中国医学科学院/北京协和医学院医学生物学研究所遗传室, 云南昆明 650118; 2. 昆明医科大学第四附属医院普通外科, 云南昆明 650021; 3. 德宏州人民医院检验科, 云南德宏 678400

**摘要:**目的 分析 1 201 例静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的基因型及血液学表型特征。方法 采用 PCR-流式荧光杂交法确定云南省德宏地区静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血携带者的基因型, 采用血常规检测获取血液学表型, 统计分析各血液学指标。结果 1 201 例静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血携带者中检出  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 $\alpha\alpha^{CS}/\alpha\alpha$  及  $\alpha\alpha^{WS}/\alpha\alpha$  这 4 种基因型, 其中以缺失型  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  (83.51%) 和突变型  $\alpha\alpha^{CS}/\alpha\alpha$  (11.16%) 最为常见。血红蛋白 (Hb)、平均红细胞体积 (MCV)、平均红细胞血红蛋白量 (MCH) 对静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的诊断价值, 灵敏度和准确度较低。在育龄人群中, 非缺失型 ( $\alpha\alpha^{CS}/\alpha\alpha$ 、 $\alpha\alpha^{WS}/\alpha\alpha$ ) 的 Hb 水平低于缺失型 ( $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ ), 女性携带者 Hb 水平低于男性, 贫血比例高于男性, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 云南省德宏地区静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的基因型和血液学表型存在明显的异质性, 血常规指标 Hb、MCV、MCH 对筛查静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的漏检率较高, 建议有条件的地方加用基因检测指标。

**关键词:** 珠蛋白生成障碍性贫血; 静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血; 基因型; 表型

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.07.002 **中图法分类号:** R556.5

**文章编号:** 1673-4130(2021)07-0774-04 **文献标志码:** A

### Analysis on genotype and phenotype characterizations of 1 201 cases of silent $\alpha$ -thalassemia\*

ZHANG Zhidan<sup>1</sup>, CHU Yan<sup>2</sup>, YI Wei<sup>3</sup>, YANG Biqing<sup>3</sup>, PAN Yunhua<sup>3</sup>,  
HUANG Kai<sup>1</sup>, HUANG Xiaoqin<sup>1</sup>, YANG Zhaoqing<sup>1△</sup>

1. Department of Medical Genetic, Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences/Peking Union Medical College, Kunming, Yunnan 650118, China; 2. Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650021, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Dehong Prefecture People's Hospital, Dehong, Yunnan 678400, China

**Abstract: Objective** To analyze the genotype and hematological phenotype characteristics of 1 201 patients with static  $\alpha$ -thalassemia. **Methods** The PCR-flow fluorescence hybridization method was used to determine the genotypes of the carriers of static  $\alpha$ -thalassemia in Dehong area of Yunnan province. Routine blood tests were used to obtain the hematological phenotypes, and the hematological indicators were statistically analyzed. **Results** A total of 4 genotypes of  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ ,  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ ,  $\alpha\alpha^{CS}/\alpha\alpha$  and  $\alpha\alpha^{WS}/\alpha\alpha$  were detected in 1 201 patients with static  $\alpha$ -thalassemia. The most common genotypes were deletion  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  (83.51%) and mutation  $\alpha\alpha^{CS}/\alpha\alpha$  (11.16%). Hemoglobin (HB), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH) had low sensitivity and accuracy in the diagnosis of static  $\alpha$ -thalassemia. In the population of child-bearing age, the Hb level of non deletion type ( $\alpha\alpha^{CS}/\alpha\alpha$ ,  $\alpha\alpha^{WS}/\alpha\alpha$ ) was lower than that of deletion type ( $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ ,  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ ), the Hb level of female carriers was lower than that of men, and the proportion of anemia was higher than that of men, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** There is obvious heterogeneity in genotype and hematological phenotype of static  $\alpha$ -thalassemia in Dehong area of Yunnan province. Hb, MCV and MCH of blood routine have a high missed rate in screening static  $\alpha$ -thalassemia. It is suggested that genetic detection should be added where conditions permit.

\* 基金项目: 国家重点研发计划项目 (2016YFC1201704); 云南省科技计划项目 (2016FA048); 云南省高层次卫生健康技术人才项目 (L-2018003)。

作者简介: 张志丹, 女, 技师, 主要从事疾病基因诊断相关研究。△ 通信作者, E-mail: zyang@imbcams.com.cn。

本文引用格式: 张志丹, 褚焱, 易薇, 等. 1 201 例静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的基因型及血液学表型分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(7): 774-777.

**Key words:** thalassemia; static  $\alpha$ -thalassemia; genotype; phenotype

$\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血是最常见的以小细胞低色素性贫血为主要临床症状的单基因遗传病,由  $\alpha$ -珠蛋白基因的缺失或突变导致。根据  $\alpha$ -珠蛋白基因缺失或突变的数量可将  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血分为静止型、标准型、中间型及重型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血<sup>[1]</sup>。研究表明静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血是由 1 个  $\alpha$  基因突变或缺失引起,基因型为  $-\alpha/\alpha\alpha$  或  $\alpha^T\alpha/\alpha\alpha$ ,一般临床症状较轻或无症状,在临床诊断时常被忽略,但其能在一定程度上导致  $\alpha$ -珠蛋白链功能缺陷,合并  $-\text{SEA}$  或  $\alpha$  链异常血红蛋白(Hb)可导致中度贫血<sup>[2-3]</sup>。云南省属珠蛋白生成障碍性贫血高发地区, $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血平均携带率为 5.88%<sup>[4]</sup>,静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血在靠近云南中甸边境的德宏地区发生率、携带率最高<sup>[5-6]</sup>。若静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血携带者与静止型或标准型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血患者婚配则可能导致标准型或 Hb H  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血患儿的出生,为社会及家庭带来严重负担。尤其在珠蛋白生成障碍性贫血高发地区,静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血携带者之间婚配的概率较高,其后代为珠蛋白生成障碍性贫血患者的风险显著增加。因此,在珠蛋白生成障碍性贫血高发地区进行珠蛋白生成障碍性贫血筛查工作对于优生优育有重要的指导意义。采用血常规检测能有效地筛查出  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血、中间型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血等,但其在静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血初筛中的临床价值有待探讨。目前对静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的相关报道及研究较少<sup>[7-10]</sup>,对于静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的基因型构成、表型特征及所产生的影响尚不明确,分析静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因型和血液学表型特征可为珠蛋白生成障碍性贫血的临床诊治和遗传咨询提供重要的参考依据。

本研究对云南省德宏地区 1 201 例静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血携带者的血液学表型特征及基因型进行分析,探讨了以 Hb、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白量(MCH)筛查静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的灵敏度、特异度和准确度,以及静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血育龄人群性别与血液学表型的关系,初步揭示了其基因型分布特征和影响表型差异性的相关因素,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取云南省德宏地区 2014—2019 年 1 201 例经基因型检测为静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血携带者作为试验组,其中男 284 例、女 917 例,年龄 0~82 岁。1 201 例携带者中 18~45 岁的育龄人群共 970 例,其中男 170 例、女 800 例。另外选取 1 200 例无珠蛋白生成障碍性贫血人群作为对照组,其中男 300 例、女 900 例,年龄 0~89 岁。所有研究对象均已排除  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血及缺铁性贫血,

所有研究对象均已知情同意并签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 血液学表型分析** 采用 XT-1800i 全自动血细胞分析仪(购自日本希森美康株式会社)进行血液学常规参数分析,包括 Hb、MCV、MCH。

**1.2.2 常见珠蛋白基因检测** 采用珠蛋白生成障碍性贫血( $\alpha/\beta$ )基因检测试剂盒(PCR-流式荧光杂交法,购自广州达安基因公司)和 Mag pix 液态悬浮芯片系统(购自美国 Luminex 公司)检测  $\alpha$ -珠蛋白基因常见的 3 种缺失型突变( $-\text{SEA}$ 、 $-\alpha^{3.7}$ 、 $-\alpha^{4.2}$ )和 3 种点突变( $\alpha^{\text{CS}}$ 、 $\alpha^{\text{WS}}$ 、 $\alpha^{\text{QS}}$ ),以及 17 种常见的  $\beta$ -珠蛋白基因突变。

**1.2.3 静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血筛查** 血液学指标判断静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的标准:男 Hb<120 g/L,女 Hb<110 g/L;MCV<80 fL;MCH<27 pg。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 23.0 软件进行数据处理分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血携带者基因型分析结果** 在 1 201 例静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血携带者中,检测出  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 $\alpha\alpha^{\text{CS}}/\alpha\alpha$ 、 $\alpha\alpha^{\text{WS}}/\alpha\alpha$  这 4 种基因型,未检出  $\alpha\alpha^{\text{QS}}/\alpha\alpha$ 。上述携带者中以  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  最常见(83.51%),其次为  $\alpha\alpha^{\text{CS}}/\alpha\alpha$ (11.16%), $\alpha\alpha^{\text{WS}}/\alpha\alpha$  及  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  较少见。见表 1。

**2.2 静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的 Hb、MCV、MCH 检测结果** 血常规指标筛查静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的特异度较高(93.17%),但灵敏度(13.07%)和准确度(53.10%)较低,漏诊率较高。见表 2。

表 1 1 201 例静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的基因型及构成比

基因型	<i>n</i>	构成比(%)
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	1 003	83.51
$\alpha\alpha^{\text{CS}}/\alpha\alpha$	134	11.16
$\alpha\alpha^{\text{WS}}/\alpha\alpha$	34	2.83
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	30	2.50
总数	1 201	100.00

表 2 静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的 Hb、MCV、MCH 检测结果 [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	阳性	阴性
试验组	1 201	157(13.07)	1 044(86.93)
对照组	1 200	82(6.83)	1 118(93.17)

**2.3 育龄人群静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血携带**

者基因型分布及血液学表型特征分析 在 970 例育龄人群中,根据基因的突变类型可将静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血分为缺失型和非缺失型,其中缺失型以  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  为主,非缺失型以  $\alpha\alpha^{CS}/\alpha\alpha$  为主。非缺失型与缺失型血液学表型特征比较,Hb 水平降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),MCV、MCH 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。育龄人群贫血的总体比例为 12.88%,其中男性贫血比例为 0.82%,女性贫血比例为 12.06%。将缺失型与非缺失型育龄人群血液学指标在不同性别组中进行比较,在缺失型组与非缺失型组中,女性 Hb 水平均低于男性,贫血比例均高于男性,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3、4。

表 3 育龄人群静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血携带者基因型分布及血液学表型特征分析( $\bar{x} \pm s$ )

基因型	n	Hb(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)
缺失型	840	129.39 ± 17.42 <sup>a</sup>	81.89 ± 5.37	26.76 ± 1.91
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	815	128.66 ± 18.91	81.86 ± 5.60	26.73 ± 2.02
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	25	124.44 ± 21.74	81.58 ± 6.45	26.58 ± 2.69
非缺失型	130	124.66 ± 22.68	82.63 ± 6.50	26.99 ± 2.55
$\alpha\alpha^{CS}/\alpha\alpha$	104	123.13 ± 23.14	82.14 ± 5.96	26.81 ± 2.29
$\alpha\alpha^{WS}/\alpha\alpha$	26	128.46 ± 19.51	84.63 ± 7.32	27.90 ± 2.96

注:与同指标非缺失型比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 育龄人群携带者缺失型与非缺失型不同性别的血液学表型特征分析

基因型	性别	n	贫血(n)	贫血比例(%)	Hb( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	MCV( $\bar{x} \pm s$ , fL)	MCH( $\bar{x} \pm s$ , pg)
缺失型	男	152	7	0.72 <sup>a</sup>	150.49 ± 20.90 <sup>a</sup>	82.64 ± 5.89	27.18 ± 2.07
	女	688	95	9.79	123.91 ± 14.55	81.72 ± 5.57	26.63 ± 1.99
非缺失型	男	18	1	0.10 <sup>b</sup>	150.50 ± 14.55 <sup>b</sup>	82.87 ± 6.91	27.59 ± 2.32
	女	112	22	2.27	120.24 ± 21.10	82.46 ± 6.55	26.83 ± 2.63

注:与缺失型女性比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与非缺失型女性比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨 论

$\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血是全世界最常见、危害最大的遗传病之一,在东南亚及地中海沿岸等地流行,中国南方地区如云南、广西、广东、福建等地发病率较高<sup>[4]</sup>,全世界约有 20% 的人群携带  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因,在这些携带者中静止型所占比例最高<sup>[11]</sup>。云南省德宏地区位于中国西南边境,是多个跨境少数民族的聚居地,此前对该地区傣族、景颇族、德昂族、阿昌族等少数民族中部分人群的调查结果显示, $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血检出率为 2.80% ~ 31.87%,其中以  $-\alpha^{3.7}$  静止型居多,在  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血中占比为 24.05% ~ 75.00%<sup>[12-13]</sup>。 $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的基因型分布因地理环境及人群的不同而存在差异<sup>[14]</sup>,本研究统计分析了云南省德宏地区 1 201 例静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血携带者的基因分布情况,共检出: $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 $\alpha\alpha^{CS}/\alpha\alpha$ 、 $\alpha\alpha^{WS}/\alpha\alpha$  这 4 种基因型,以  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  最为常见,其次为  $\alpha\alpha^{CS}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  和  $\alpha\alpha^{WS}/\alpha\alpha$  较为少见,并未检出  $\alpha\alpha^{QS}/\alpha\alpha$ 。与其他相关研究报道的静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因型分布一致<sup>[5,15]</sup>,也有报道检出  $\alpha\alpha^{QS}/\alpha\alpha$ <sup>[16]</sup>,但整体来说  $\alpha\alpha^{QS}/\alpha\alpha$  检出率在云南省珠蛋白生成障碍性贫血携带者中较低。广西地区静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血主要以  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 $\alpha\alpha^{CS}/\alpha\alpha$ 、 $\alpha\alpha^{WS}/\alpha\alpha$ 、 $\alpha\alpha^{QS}/\alpha\alpha$  这 5 种基因型为主,与本研究不符<sup>[17]</sup>。YAO 等<sup>[18]</sup>研究表明,海南黎族人群  $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  检出率高于  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 。上述研究表明静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血在我国不同地区中的基因突变谱存在差异,具有明显的人群和地域异质性。

除基因检测外,以往研究对静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成

障碍性贫血的筛查标准存在不同的看法。有研究表明可采用 MCV、亨氏小体试验、Hb 电泳联合筛查静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血,较之单项检测提高了漏检率,但仍有 40% 以上的携带者会被漏检<sup>[19]</sup>。也有研究表明联合 Hb、MCV、MCH 指标对静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血进行筛查可降低漏检率<sup>[7]</sup>。为评价 Hb、MCV、MCH 对云南省德宏地区静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的筛查价值,本研究统计分析了 Hb、MCV、MCH 对该地区 1 201 例静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血携带者进行筛查的结果。通过计算上述指标检测的灵敏度、特异度及准确度,可以看到其灵敏度(13.07%)和准确度(53.10%)较低,特异度(93.17%)较高,说明利用 Hb、MCV、MCH 指标筛查静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的效果不理想。这与陈奕微等<sup>[7]</sup>对 240 例静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血携带者的研究结果存在差异,可能与本研究采用的基因筛查策略有关。提示笔者在临床诊断及遗传咨询中不宜采用 Hb、MCV、MCH 指标作为静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的筛查标准。

既往研究表明  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的表型具有明显的临床异质性,这与  $\alpha$  基因的突变类型有关,其中静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的主要基因型  $\alpha\alpha^{CS}/\alpha\alpha$  对表型的影响最大<sup>[10]</sup>。HbCS 突变杂合子( $\alpha\alpha^{CS}/\alpha\alpha^{CS}$ )可产生 Hb H 病的临床症状,含有 HbCS 的 Hb H 病也会导致重度贫血<sup>[20]</sup>。为探讨静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血在育龄人群中的表型差异,本研究总结和分析了云南省德宏地区育龄人群静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血携带者的基因型分布和血液学表型特征,结果表明非缺失型较缺失型 Hb 水平降低,在缺失型中基因型以  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  居多,在非缺失型

中基因型以  $\alpha^{\text{CS}}/\alpha$  居多,说明本研究中非缺失型与缺失型 Hb 水平的差异可能源于二者常见基因型所致。这是由于 HbCS 的 mRNA 链被延长,合成了高度不稳定的异常 Hb,氧化的 HbCS 增加了细胞膜及细胞骨架的硬度,会影响细胞的水合作用,从而加重溶血,所以 HbCS 可导致更严重的血液学表型<sup>[1]</sup>。

静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血携带者因在临床上无明显症状,仅在产前筛查或常规血液学分析后会被偶然发现。携带者通常不会有严重的贫血及其他与贫血相关的并发症,这是因为大多数单一  $\alpha$ -珠蛋白基因缺失或突变的携带者由于红细胞数量的代偿性增加,致使 Hb 处于正常水平<sup>[1]</sup>。而本研究中静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血育龄人群携带者存在贫血,比例为 12.88%,可能是由于失血、营养不良、感染、Hb 结构异常或其他原因导致的 Hb 水平降低进而导致贫血。女性与男性相比贫血比例较高且 Hb 水平较低,这可能与女性特殊的生理周期、饮食习惯及孕期代谢等因素有关<sup>[21]</sup>。本研究在静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血携带者中发现,女性的贫血比例明显高于男性,表明静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血可能会对育龄女性产生更严重的危害,进一步提示静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的血液学表型异质性除了与基因型相关,也受性别的影响。有研究表明静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血虽不会对人体健康造成严重危害,但携带者被感染或随意服用药物均会导致溶血,致使临床表现加重<sup>[22]</sup>。对育龄期女性来说,孕期贫血有可能增加早产、低体质量儿的出生的概率,甚至增加死胎的风险,提示应重视静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的危害,在进行珠蛋白生成障碍性贫血高发地区的遗传咨询时,重视对孕龄女性的筛查。在进行珠蛋白生成障碍性贫血初筛时,血常规检测对静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血有较高的漏检率,因此推广基因检测作为联用或必要的筛查方法是更为有效的筛查策略,从而提高对静止型  $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的检出率,为育龄人群提供更多的临床指导和遗传咨询,进而减少珠蛋白生成障碍性贫血的危害和重症新生儿的出生。

## 参考文献

- [1] FARASHI S, HARTEVELD C L. Molecular basis of  $\alpha$ -thalassaemia[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2018, 70(1): 43-53.
- [2] BARRETT A N, SAMINATHAN R, CHOOLOANI M. Thalassaemia screening and confirmation of carriers in parents[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017, 39(1): 27-40.
- [3] 黄诚,唐宁,陆碧玉,等.柳州地区异常血红蛋白 Hb Q-Thailand 合并地中海贫血筛查情况[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2017, 25(11): 26-27.
- [4] LAI K, HUANG G, SU L, et al. The prevalence of thalassaemia in mainland China: evidence from epidemiological surveys[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 920.
- [5] 徐咏梅,王敏,杨明华,等.云南省德宏州不同民族孕龄人群中地中海贫血的基因检测结果分析[J]. *热带医学杂志*, 2019, 19(9): 1070-1073.
- [6] 张瀚文,杨雯,贺静,等.云南省地中海贫血的血液学初筛与分析[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(11): 2344-2348.
- [7] 陈奕微,迟绍琴,许育君.血常规筛查对静止型  $\alpha$ -地中海贫血的诊断价值[J]. *包头医学院学报*, 2018, 34(7): 35-37.
- [8] 周艳洁,刘颢,黄水芬,等.静止型  $\alpha$  地中海贫血基因携带者的血液学参数分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(21): 2816-2818.
- [9] 裴元元,冉健,李高驰,等.不同年龄组静止型  $\alpha$ -地中海贫血的血液学参数分析[J/CD]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2018, 10(1): 23-25.
- [10] 周艳洁,刘颢,黄水芬,等.静止型  $\alpha$  地中海贫血基因携带者的血液学参数分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(21): 2816-2818.
- [11] LI C K. New trend in the epidemiology of thalassaemia[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017, 39(1): 16-26.
- [12] 葛世军,禹崇飞,禹祖祥,等.芒市地区德昂族地中海贫血基因筛查[J]. *社区医学杂志*, 2011, 9(24): 49-50.
- [13] 黄铠,易薇,杨必清,等.傣族、水族和仡佬族人群的  $\alpha$  地中海贫血基因突变分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2014, 22(5): 18-21.
- [14] GUNAY A, CHINGIZ A, TAHIRA M, et al. Molecular and geographical heterogeneity of hemoglobinopathy mutations in Azerbaijanian populations[J]. *Ann Hum Genet*, 2020, 84(3): 249-258.
- [15] 贺静,曾小红,徐咏梅,等.中国云南汉族和傣族育龄人群的地中海贫血基因分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(1): 150-156.
- [16] 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*, 2017, 25(11): 31-34.
- [17] 石明芳,杨兰,余夏,等.6 545 例  $\alpha$ -地中海贫血基因检测结果分析[J]. *检验医学*, 2019, 34(1): 8-10.
- [18] YAO H, CHEN X, LIN L, et al. The spectrum of  $\alpha$ - and  $\beta$ -thalassaemia mutations of the Li people in Hainan Province of China[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2014, 53(1/2): 16-20.
- [19] 刘发河,柯霞,周楚婵,等.评价三种方法联合检测对静止型  $\alpha$ -地中海贫血诊断价值[J]. *中国医药科学*, 2017, 7(13): 97-100.
- [20] PARIDAR M, AZIZI E, KEIKHAEI B, et al. Iranian patients with hemoglobin H disease: genotype-phenotype correlation[J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(5): 5041-5048.
- [21] 周玉芹.连云港地区女性贫血的发生率及导致其发生贫血的原因[J]. *当代医药论丛*, 2018, 16(17): 174-175.
- [22] HAMALI H A, SABOOR M. Undiagnosed hemoglobinopathies: a potential threat to the premarital screening program[J]. *Pak J Med Sci*, 2019, 35(6): 1611-1615.