

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.19.002

基于钩状效应报警设置的乳胶增强免疫比浊法检测血清淀粉样蛋白 A 的性能验证^{*}

张 婷,徐邦牢[△]

广东省广州市第一人民医院/华南理工大学附属第二医院检验科,广东广州 510180

摘 要:目的 采用乳胶增强免疫比浊法在贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪上对血清淀粉样蛋白 A(SAA)进行测定,以验证其性能是否满足厂家声明和临床需求。**方法** 依据行业标准,对项目的功能灵敏度、精密度、正确度、分析测量范围、临床可报告范围和生物参考区间进行验证评价。收集分析测量范围最大值附近标本,通过观察反应曲线找出最大吸光度(OD)值,将此 OD 值设为超线性报警参数并验证正确度。**结果** 该方法检测功能灵敏度为 1.00 mg/L。高、低浓度质控品的批内不精密度分别为 1.17%、1.27%,日间不精密度分别为 3.38%、2.72%。正确度偏倚分别为-3.69%、4.38%。验证后分析测量范围为 3.99~286.37 mg/L,临床可报告范围为 1.00~9 163.84 mg/L,生物参考区间为 0~10 mg/L。将最大反应 OD 值设置为 1.87 可以成功识别超过分析测量范围的标本。**结论** 血清 SAA 测定试剂盒在 AU5800 生化分析仪上设置的性能满足厂家声明,并可达到预期用途要求。对标本反应区间 OD 值设置有助于识别钩状效应,为临床提供准确结果。

关键词:乳胶增强免疫比浊法; 血清淀粉样蛋白 A; 性能验证; 钩状效应

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)19-2756-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Performance verification of latex enhanced immunoturbidimetry for serum amyloid A based on HOOK effect alarm setting^{*}

ZHANG Ting, XU Banglao[△]

Department of Clinical Laboratory, Guangzhou First People's Hospital/the Second Affiliated Hospital of South China University of Technology, Guangzhou, Guangdong 510180, China

Abstract: **Objective** To determine serum amyloid A by latex immunoturbidimetry in Beckman AU5800 automatic biochemical analyzer, so as to verify whether their performance meets the manufacturer's declaration and clinical requirements. **Methods** According to the industry standards, functional sensitivity, precision, analytical measurement range, clinical reportable range and biological reference range of this project were validated and evaluated. Samples near the maximum value of linear range were collected and the maximum OD value was found by observing the response curve. The OD value was set as a superlinear alarm parameter and the correctness was verified. **Results** The functional sensitivity was 1.00 mg/L. The intra-batch and inter-day precision of high-level and low level quality control products was 1.17% and 1.27% respectively, and the inter-batch precision was 3.38% and 2.72% respectively. Correctness bias was -3.69% and 4.38% respectively. After verification, the analytical measurement range was 3.99-286.37 mg/L, the clinical report range was 1.00-9 163.84 mg/L, and the biological reference range was 0-10 mg/L. All of the parameters above met the requirements of the manufacturer's instructions. Superlinear specimens could be successfully identified by setting the maximum response OD as 1.87. **Conclusion** The performance of the serum SAA kit set on the AU5800 biochemical analyzer meets the manufacturer's statement and the expected use requirements. The setting of OD value in the response interval of specimens is helpful to identify the HOOK effect and provide accurate results for clinical practice.

Key words: latex enhanced immunoturbidimetry; serum amyloid A; performance verification; HOOK effect

^{*} 基金项目:国家自然科学基金青年项目(81702879)。

作者简介:张婷,女,主管技师,主要从事临床检验研究。 [△] 通信作者, E-mail: banglaoxu@163.com。

血清淀粉样蛋白 A(SAA)属于急性时相蛋白,主要在肝脏中由被激活的巨噬细胞和成纤维细胞合成。SAA 是反映感染性疾病的早期敏感性指标,在炎症反应、感染性疾病期间,它在血液中的水平能在数小时内急剧升高至最初的 1 000 倍,SAA 检测有助于感染性疾病的早期诊断和预后评估^[1]。SAA 与 C 反应蛋白(CRP)联合检测可用于早期识别细菌感染和病毒感染,当 SAA 和 CRP 同时升高,提示可能是细菌感染;如果 SAA 升高而 CRP 不升高或轻微升高,则提示可能是病毒感染^[2-3]。钩状效应又称 HOOK 效应,是指由于抗原抗体比例不合适而导致假低值,甚至假阴性的现象,其中抗体过量称为前带效应,抗原过量称为后带效应。由于 SAA 可以短期内急剧升高,抗原过剩导致钩状效应,高浓度标本误测为低值,可能会误导临床诊断和治疗,因此,识别钩状效应非常重要^[4]。以往临床实验室都采用时间分辨免疫荧光层析法对 SAA 进行检测,最近几年基于乳胶增强免疫比浊法检测 SAA 的方法得以推广,本研究将参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)相关标准和中华人民共和国卫生行业标准 WS/T 420-2013、WS/T 492-2016 的要求,对该试剂盒的检测性能进行验证,同时对出现超线性的标本进行报警设置并进行验证,以为临床实验室开展相关检测提供依据。

1 材料与方法

1.1 标本来源 于 2019 年 1—3 月在本院收集 320 份标本,均为检验后过剩标本,其中 300 份来自患者,20 份来自健康体检者。标本均为清晨使用分离胶管采集的空腹静脉血 3.5 mL,经离心(3 000 × g, 10 min)后分离血清保存于 -20 ℃,5 d 内上机检测,检测前将标本恢复至室温。在检测结束之前,所有标本的信息都是匿名的。

1.2 仪器与试剂 美国贝克曼库尔特 AU5800 全自动化学分析仪。广州市微米生物科技有限公司提供的血清 SAA 测定试剂盒(乳胶增强免疫比浊法,批号为 20181102)。商品化校准品系列:L1~L6,浓度分别为 0、18.125、36.250、72.500、145.000、290.000 mg/L,批号为 20181102。质控品系列:L1~L2,浓度分别为 12.40~18.60、73.20~109.80 mg/L,批号为 20181102。工作标准品系列:L1~L2,浓度分别为 300、150 mg/L,批号分别为 20190301、20190302。

1.3 方法 所有性能评估主要参照 CLSI、中华人民共和国卫生行业标准-临床实验室对商品定量试剂盒分析性能的验证(WS/T 420-2013)、临床检验定量测定项目精密度与正确度性能验证(WS/T 492-2016)相关标准的要求^[5-6]。其中功能灵敏度参考原美国临床和实验室标准化委员会(NCCLS)EP17-A^[7],精密度参考 NCCLS EP5-A2^[8],正确度参考 WS/T 420-

2013^[6],分析测量范围和可报告范围参考 CLSI EP6-A^[9],参考区间参考 CLSI SC28-A3^[10]。

1.3.1 功能灵敏度 利用接近分析测量范围下限的浓度为 8.0 mg/L 标本作对倍稀释,在生化分析上连续重复测定 10 次。低值测定结果变异系数(CV)等于或最接近于 20%时的标本浓度为可定量报告的最低浓度。

1.3.2 精密度验证 批内不精密度:按厂商操作规程要求做好校准,按常规要求进行室内质控,只能使用在控的数据作为认证试验的原始资料,选择低值和高值两个浓度质控品各 1 支,在一个批次内分别连续进行 20 次检测,计算检测结果的均值($\bar{x}$)、标准差(s)和 CV,批内不精密度应 $\leq 10\%$ 。日间不精密度:选择低值和高值两个浓度质控品各 1 支,每天检测 4 次,连续检测 5 d,计算检测结果的 $\bar{x}$ 、 s 和 CV,日间不精密度应 $\leq 15\%$ 。

1.3.3 正确度验证 选用厂商提供的 2 个浓度的工作标准品,每个浓度的标准物质标本每天重复测定 2 次,连续测定 5 d,记录检测结果,计算全部检测结果的均值,并计算偏倚。偏倚应 $\leq 10\%$ 。

1.3.4 分析测量范围验证 选用低值和高值患者标本(其浓度应在分析测量范围上限 20%的范围内)各 1 份。将高值与低值标本分别按低值、0.75 低值+0.25 高值、0.5 低值+0.5 高值、0.25 低值+0.75 高值、高值比例配制混合,形成系列评价标本,标本从低到高重复测定 3 次,计算均值。将实测值(Y)与理论值(X)进行多项式回归分析,拟合为一次方程: $Y=a+b_1X$,二次方程: $Y=a+b_1X+b_2X^2$,三次方程: $Y=a+b_1X+b_2X^2+b_3X^3$ 。 b_2 、 b_3 与 0(t 检验)比较,如差异无统计学意义($P>0.05$),则认为存在线性关系;否则为非线性关系,需进行非线性度的评价。

1.3.5 可报告范围验证 取已知浓度接近线性范围上限的标本 1 份,使用生理盐水分别进行 2、4、8、16、32 倍稀释,使稀释后的标本预期值尽量覆盖该项目的分析测量范围。原始标本和每个稀释后标本重复检测 2 次,分别计算其均值。检测结果和实测均值比较,计算偏倚。偏倚(%)=(实测均值-预期值)/实测均值 $\times 100\%$ 。可接受标准为偏倚在 1/3 室间质评允许总误差(TEa)之内,即 $\pm 10\%$ 。分析测量范围上限乘以最大稀释度即为可报告范围上限,功能灵敏度为可报告范围下限。

1.3.6 参考区间验证 选择健康体检者新鲜血清标本 20 份进行验证。20 份参考标本中应不超过 2 份(或 10%的结果)的观测值在本项目的参考区间(≤ 10 mg/L)之外。

1.3.7 超线性报警设置 收集 SAA 浓度在 300~350 mg/L 的标本 50 份进行多次测量,通过观察反应曲线找出最大吸光度(OD)值,将具体测试参数的最

大 OD 值设置为该值,当检测标本的反应 OD 值超过设置的最大 OD 值时仪器将出现报警符号“D”。

1.3.8 超线性报警设置验证 收集均匀覆盖检测范围的不同浓度标本 300 份,分别进行原倍和 10 倍稀释上机检测,观察每份标本反应曲线,以此验证超线性报警设置正确度。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件和 Graph-Pad Prism 5.0 统计软件进行统计分析和图形绘制。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 功能灵敏度检测结果 使用低值标本作梯度稀释,每个浓度连续进行 10 次检测,结果显示该试剂盒的功能灵敏度为 1.00 mg/L,见表 1。

表 1 SAA 功能灵敏度结果			
标本浓度	$\bar{x}$ (mg/L)	s	CV(%)
浓度 1	7.97	0.21	2.7
浓度 2	2.80	0.22	7.9
浓度 3	1.00	0.18	17.8
浓度 4	0.25	0.17	68.7

2.2 精密度检测结果 检测两种不同浓度质控品的精密度,结果显示高、低浓度质控品的批内不精密度分别为 1.17%、1.27%,日间不精密度分别为 3.38%、2.72%。批内不精密度均 $\leq 10\%$,日间不精密度均 $\leq 15\%$,符合厂家声明,可接受。见表 2、3。

表 2 SAA 批内不精密度结果					
浓度	最小值 (mg/L)	最大值 (mg/L)	$\bar{x}$ (mg/L)	s	批内不精密度 (%)
低值	14.05	14.68	14.4	0.17	1.17
高值	80.24	84.13	82.2	1.04	1.27

表 3 SAA 日间不精密度结果					
浓度	最小值 (mg/L)	最大值 (mg/L)	$\bar{x}$ (mg/L)	s	日间不精密度 (%)
低值	16.48	18.51	17.37	0.59	3.38
高值	87.84	96.03	91.37	2.48	2.72

2.3 正确度检测结果 连续 5 d 检测了厂家工作标准品,结果显示,低值偏倚为 -3.69%,高值偏倚为 4.38%,均小于 10%,符合厂家声明,验证通过。见表 4。

2.4 分析测量范围 用理论浓度(X 轴)和仪器实际检测浓度(Y 轴)进行了多项回归分析,拟合为一次方程 $Y=2.388\ 6X+2.856\ 7$,二次方程 $Y=-0.218\ 8X^2+3.919\ 8X+0.815$,三次方程 $Y=-0.662\ X^3+0.476\ 4X^2+1.821\ 2X+2.483\ 3$ 。 b_2 和 b_3 的 t 检验结果表明,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。达到线性要求,故经验证后分析测量范围为 3.99~286.37 mg/L。

2.5 可报告范围 经验证,最大稀释倍数为 32 倍,见表 6,故临床可报告范围为 1.00~9 163.84 mg/L。

表 4 SAA 正确度结果		
时间	低值	高值
第 1 天(mg/L)		
第 1 次	142.85	310.47
第 2 次	145.02	306.83
第 2 天(mg/L)		
第 1 次	146.13	305.12
第 2 次	148.25	300.80
第 3 天(mg/L)		
第 1 次	148.35	311.14
第 2 次	153.84	315.00
第 4 天(mg/L)		
第 1 次	144.68	304.26
第 2 次	144.05	294.58
第 5 天(mg/L)		
第 1 次	145.61	294.20
第 2 次	144.32	301.32
$\bar{x}$ (mg/L)	146.31	304.38
靶值(mg/L)	150.00	300.00
偏倚(%)	-3.69	4.38

表 5 回归分析结果									
多项式方程	方程因子	方程因子值	系数 SE	t	自由度	回归标准误	最适方程	95%可信度	结论
一次方程($Y=b_1X+b_0$)	b_0	-69.88	17.34	-4.03	16	18.623	是	2.119 91	—
	b_1	59.16	4.45	13.29					
二次方程($Y=b_2X^2+b_1X+b_0$)	b_0	-35.89	30.85	-1.16	15	17.243	否	2.131 45	b_2 差异无统计学意义 b_3 差异无统计学意义
	b_1	33.67	20.18	1.67					
	b_2	3.64	2.82	1.29					
三次方程($Y=b_3X^3+b_2X^2+b_1X+b_0$)	b_0	24.04	58.45	0.41	14	16.210	否	2.144 79	b_2 差异无统计学意义 b_3 差异无统计学意义
	b_1	-41.72	66.59	-0.63					
	b_2	28.61	21.31	1.34					
	b_3	-2.38	2.01	-1.18					

注:—为无数据

2.6 生物参考区间 试剂厂商提供的参考区间为≤10 mg/L。通过对 20 例健康体检者血清测定,结果均在界限内,表明该参考区间可以接受。

表 6 SAA 可报告范围验证结果

稀释倍 数(倍)	理论值 (mg/L)	检测值 1 (mg/L)	检测值 2 (mg/L)	均值 (mg/L)	偏倚 (%)	判断
1	296.1	295.58	296.68	296.13	0.00	可接受
2	148.1	152.38	150.58	151.43	2.20	可接受
4	74.0	75.65	77.13	76.39	3.13	可接受
8	37.0	37.59	38.27	37.93	2.45	可接受
16	18.5	19.11	19.39	19.25	3.90	可接受
32	9.3	8.94	8.84	8.89	-4.61	可接受

2.7 超线性报警设置 收集 SAA 浓度在 300~350 mg/L 的标本 50 份进行多次测量,通过观察反应曲线找出反应的最大 OD 值为 1.87,在此 OD 值时试剂与标本完全反应。在具体测试参数的最大 OD 值设置为此值,当检测标本的反应 OD 值超过设置的最大 OD 值时仪器将出现报警符号“D”。

2.8 超线性报警设置验证 300 份均匀覆盖线性标本经原倍和 10 倍稀释上机检测后,对比 SAA 标本稀释前后的结果,发现设置的报警可以 100%识别超线性标本,达到预期效果。

3 讨 论

感染性疾病是目前临床上最为常见的疾病类型。感染性疾病的病原体种类繁多、感染途径多样、症状和体征存在个体差异导致感染性疾病诊断复杂化。如果不能及时明确诊断、针对性治疗,可能会延误病情,导致细菌耐药,甚至患者死亡。因此,感染性疾病的早期诊断和鉴别诊断是治疗感染性疾病的关键^[11]。

目前,临床上确诊感染性疾病的依据是病原学诊断,但是由于需要等待病原菌培养、分离和鉴定结果,周期往往超过 48 h,难以做到早期诊断、采取针对性的治疗措施。近年来,一些血清学炎症标志物既能在感染早期异常升高,又与疾病的严重程度及转归密切相关,已在感染性疾病诊疗过程中得到临床认可和广泛应用。CRP 和降钙素原(PCT)联合检测可应用于细菌感染的辅助诊断,并指导临床治疗,血清 1,3-β-D-葡聚糖抗原检测(G 试验)和血清半乳甘露聚糖抗原检测(GM 试验)可用于真菌感染的辅助诊断^[12-15]。近年来,SAA 已逐渐应用于病毒感染的辅助诊断中,但是尚未得到临床广泛认可^[14-15]。因此,提供准确的 SAA 检测结果将有助于科研工作者观察其在感染性疾病的诊断和治疗中的价值,有助于日后大规模推广应用。

在本研究中,参考了 CLSI 文件和卫生行业标准

WS/T 420-2013 和 WS/T 492-2016 的要求对乳胶增强免疫比浊法检测血清 SAA 进行了性能验证^[5-10]。指南中要求实验室应采用偏倚评估、回收试验、与参考方法比对等方式进行正确度的验证。在本研究中采用了偏倚评估,使用厂家提供的工作校准品每天重复测定 2 次,连续测定 5 d,低值偏倚为-3.69%,高值偏倚为 4.38%,表明该检测系统准确性高。进一步根据 EP5-A2 对项目的精密度进行了验证,结果显示高浓度、低浓度质控品的批内不精密度分别为 1.17%、1.27%,日间不精密度分别为 3.38%、2.72%,批内不精密度小于 1/4 TEa,日间不精密度小于 1/3 TEa,表明该检测系统重复性好,结果稳定。本研究也根据指南通过多项式回归分析对分析测量范围进行了验证,b₂ 和 b₃ 的 t 检验结果表明,差异无统计学意义(P>0.05),故分析测量范围为 3.99~286.37 mg/L。目前,行业内普遍认为项目的可报告范围的下限为功能灵敏度,上限是经稀释后能达到检测要求的最高浓度。本实验中可报告范围稀释倍数 2~32 倍偏倚均小于 1/3 TEa(10%),故可报告范围可拓展到 1.00~9 163.84 mg/L,本研究收集了近 1 个月临床高值标本进行稀释,发现该范围可以覆盖临床需求。还验证了厂家提供的生物参考区间,结果显示 20 份健康体检者标本结果均在此范围内,表明该生物参考区间在本实验室适用。

目前,市场上 SAA 测定试剂盒的线性最大值一般在 100~300 mg/L,而《血清淀粉样蛋白 A 在感染性疾病中临床应用的专家共识》表明,在重症病毒感染患者的 SAA 可达到≥500 mg/L^[2],而根据本研究的结果,最高可达到 3 000 mg/L。在此类患者的血清中,过剩的抗原使反应信号弱化,从而使反应信号-剂量曲线呈钩状现象,导致高浓度标本误测为低浓度,影响临床的诊断与治疗。以往全自动生化分析仪检测项目往往只设置动态范围,对于超过线性范围的标本报警,但是由于未设置反应 OD 区间,如果标本发生了钩状效应,检测结果将落在线性范围内导致无报警,若检测工作人员不查看反应曲线将极易造成误报,每份标本均要求工作人员查看曲线,也会造成工作量增加^[4]。用手工或仪器对标本进行前稀释虽然可以解决抗原过量引起的钩状效应问题,但是这种方法有时会导致抗原浓度过低而造成抗体的绝对过剩,影响低值标本测定结果的准确性^[16-18]。在本研究中,通过在全自动生化仪的项目参数中设置最大反应 OD 值,标本实际反应 OD 值只要超过线性最大值的 OD 值就需要对标本进行稀释,可以有效地识别钩状效应标本并报警,此方法也可应用于全自动生化分析仪中的其他免疫比浊法试剂。

总体验证研究结果表明,血清 SAA 测定试剂盒在 AU5800 生化分析仪上设置的性能满足厂家声明,并可达到预期用途要求。对标本反应区间 OD 值设置有助于识别钩状效应,为临床提供准确结果。

参考文献

[1] SACK G J. Serum amyloid A-a review[J]. Mol Med, 2018,24(1):46.

[2] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 血清淀粉样蛋白 A 在感染性疾病中临床应用的专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2019,42(3):186-192.

[3] 杨红玲,郑磊,周才,等. 胶体金渗滤法检测血清淀粉样蛋白 A 方法评价及其在儿童感染性疾病诊断中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2014,37(11):836-841.

[4] 滕晓梅. 免疫比浊法用于全自动生化分析仪中产生钩状效应的防范[J]. 国际检验医学杂志, 2015,36(12):1649-1650.

[5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会临床检验中心,北京航天总医院,中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会北京医院. 临床实验室对商品定量试剂盒分析性能的验证:WS/T 420-2013[S]. 北京:中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会, 2013.

[6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会临床检验中心,北京航天总医院,中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会北京医院. 临床检验定量测定项目精密度与正确度性能验证:WS/T 492-2016[S]. 北京:中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会, 2016.

[7] Clinical Laboratory and Standards Institute. Protocols determination of limits of detection and limits of quantitation;EP17-A[S]. Wayne,PA,USA:CLSI,2003.

[8] Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices;EP5-

A2[S]. Wayne,PA,USA:CLSI,2004.

[9] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures;EP6-A[S]. Wayne,PA,USA:NCCLS,2003.

[10] Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory;SC28-A3[S]. Wayne,PA,USA:CLSI,2008.

[11] 王萍,余明杰,潘军峰,等. CRP 与 PCT 测定对新生儿细菌感染的诊断价值及指导合理使用抗菌药物的意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2018,28(2):261-264.

[12] 中国医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 全科医学临床与教育, 2015,13(4):365-367.

[13] 申旺,叶丽燕,杨文丽,等. 血浆(1,3)- β -D-葡聚糖在侵袭性真菌感染临床诊治中的应用评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2018,28(9):1288-1291.

[14] 杨德平. SAA、CRP、WBC 指标联合检测对儿童早期病毒感染性疾病的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2016,37(4):546-548.

[15] 李林峡,吴亦栋,周杰林,等. 血清淀粉样蛋白 A 在不同类型手足口病急性期中的应用[J]. 中国现代医生, 2017,55(32):43-45.

[16] 肖子衿,李永杰,王伶. OLYMPUS 生化分析仪检测尿 mALB 时后带现象预警参数设置的研究[J]. 实验与检验医学, 2018,36(6):836-839.

[17] 杨杰,李茂城,尹小毛,等. 27 项特定蛋白项目检测结果分析及钩状效应的防范方法[J]. 检验医学与临床, 2019,16(1):8-12.

[18] 杨杰,李玲,张瀚允,等. 5 种免疫透射比浊法试剂盒检测特定蛋白钩状效应的性能评估[J]. 国际检验医学杂志, 2019,40(2):140-143.

(收稿日期:2019-02-12 修回日期:2019-05-10)

(上接第 2755 页)

[4] 邓涛,谢明水,刘方方,等. 血常规检测在珠蛋白生成障碍性贫血和缺铁性贫血患者中的临床价值[J]. 中国实验诊断学, 2018,22(4):665-666.

[5] 肖奇志,周玉球,张永良,等. 单管多重 PCR 结合 RDB 技术在 α -珠蛋白生成障碍性贫血产前诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2012,33(3):271-273.

[6] 徐湘民,张新华,陈荔丽,等. 地中海贫血预防控制操作指南[M]. 北京:人民军医出版社, 2011:60.

[7] 杨宇航. 基于高通量测序技术的贵州省地中海贫血分子流行病学特征分析[D]. 遵义:遵义医学院, 2018.

[8] WANG Y,LIU C,ZHANG L,et al. Identification of a novel 44.6-kb deletion causing $\alpha 0$ -thalassemia in southern China[J]. Int J Lab Hematol, 2017,39(4):e94-e97.

[9] 黄海龙,林娜,徐两蒲,等. 产前诊断泰国缺失型 α -地中海贫血引起的胎儿巴氏水肿[J]. 中华妇产科杂志, 2010,45(7):532-533.

[10] YANG Y,LI D Z. Early onset of fetal hydrops associated with the α -thalassemia——(THAI) deletion [J]. Hemoglobin, 2014,38(6):431-434.

(收稿日期:2019-01-12 修回日期:2019-04-24)