

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.02.008

两种常见缺失型 β -珠蛋白生成障碍性贫血的基因型及血液学表型特征*鞠爱萍¹, 付晓彤², 刘艳霞¹, 林 铿¹, 李 娜³, 李熏翀¹

1. 广东省广州市花都区妇幼保健院检验科, 广东广州 510800; 2. 南昌大学玛丽女王学院临床医学院, 江西南昌 330031; 3. 广东省广州市花都区炭步卫生院护理部, 广东广州 510800

摘要:目的 探讨广州市花都区育龄人群中国型 $G\gamma^+(A\gamma\delta\beta)^0$ 珠蛋白生成障碍性贫血即地中海贫血(简称地贫)和东南亚型遗传性持续性胎儿血红蛋白增高症(SEA-HPFH)的基因型分布及血液学表型特征。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2021 年 7 月在广州市花都区妇幼保健院经地贫基因检测的 18 848 例受检者, 进行血常规及血红蛋白(Hb)电泳检测, 对疑为 β -地贫但常规地贫基因型未检出者, 采用跨越断裂点聚合酶链反应检测中国型 $G\gamma^+(A\gamma\delta\beta)^0$ 地贫和 SEA-HPFH 基因型, 并对其血液学参数进行统计分析。**结果** 在 18 848 例受检者中检测出中国型 $G\gamma^+(A\gamma\delta\beta)^0$ 地贫 7 例, 其中复合东南亚型 α -地贫杂合子($--^{SEA}/\alpha\alpha$) 1 例; 检出 SEA-HPFH 20 例, 其中复合 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 1 例, $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 复合 SEA-HPFH/ β -28 1 例。两种缺失型 β -地贫总检出率为 0.14%(27/18 848), 中国型 $G\gamma^+(A\gamma\delta\beta)^0$ 地贫和 SEA-HPFH 地贫携带者 HbF 水平明显升高, 中国型 $G\gamma^+(A\gamma\delta\beta)^0$ 地贫携带者 HbA2 水平正常或降低, SEA-HPFH 地贫携带者 HbA2 水平升高; 两种缺失型 β -地贫的杂合子血液学参数除 Hb 外, 平均红细胞体积、平均红细胞血红蛋白含量、HbA2、HbA、HbF 水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 通过对中国型 $G\gamma^+(A\gamma\delta\beta)^0$ 地贫和 SEA-HPFH 的基因型分布和血液学表型特征进行分析, 可为两种常见缺失型 β -地贫的鉴别诊断、遗传咨询提供参考。

关键词: 中国型 $G\gamma^+(A\gamma\delta\beta)^0$ 珠蛋白生成障碍性贫血; 东南亚型遗传性持续性胎儿血红蛋白增高症; 基因型; 血液学特征

中图分类号: R714.254; R556.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)02-0177-05

Genotype and hematology characteristics of two common deletion β -thalassemia*JU Aiping¹, FU Xiaotong², LIU Yanxia¹, LIN Keng¹, LI Na³, LI Xichong¹

1. Department of Clinical Laboratory, Maternity and Child Health Hospital of Huadu District, Guangzhou, Guangdong 510800, China; 2. Nanchang University Queen Mary School, Nanchang, Jiangxi 330031, China; 3. Nursing Department, The Tanbu Town Central Hospital of Huadu District, Guangzhou, Guangdong 510800, China

Abstract: Objective To investigate genotype distribution and hematology phenotype characteristics of Chinese $G\gamma^+(A\gamma\delta\beta)^0$ -thalassemia and Southeast Asia hereditary persistence of fetal hemoglobin (SEA-HPFH) in the people of reproductive age in Huadu. **Methods** Peripheral blood samples were collected from 18 848 people of reproductive age who participated in free thalassemia testing from January 2018 to July 2021, Maternity and Child Health Hospital of Huadu District. Whole blood cell routine analysis and hemoglobin (Hb) electrophoresis were performed. Those with suspected but undetected common β -thalassemia were tested for the Chinese $G\gamma^+(A\gamma\delta\beta)^0$ -thalassemia deletion gene and SEA-HPFH by Gap-PCR, and statistical analysis was performed to their hematological parameters. **Results** Seven cases of Chinese $G\gamma^+(A\gamma\delta\beta)^0$ -thalassemia were detected out of 18 848 subjects, including 1 case of Chinese $G\gamma^+(A\gamma\delta\beta)^0$ with $--^{SEA}/\alpha\alpha$. A total of 20 cases of SEA-HPFH was detected, including 1 case of SEA-HPFH combined with $--^{SEA}/\alpha\alpha$, 1 case was $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$, SEA-HPFH/ β -28. The total detection rate of two deletion type of β -thalassemia was 0.14% (27/18 848). Both Chinese $G\gamma^+(A\gamma\delta\beta)^0$ -thalassemia and SEA-HPFH showed microcytic hypochromic anaemia with elevated levels of HbF. The levels of HbA2 were normal or reduced in Chinese $G\gamma^+(A\gamma\delta\beta)^0$ -thalassemia and elevated in SEA-

* 基金项目: 广东省医学科研基金立项项目(B2022066); 广州市花都区医疗卫生一般科研专项项目(21-HDWS-108)。

作者简介: 鞠爱萍, 女, 副主任技师, 主要从事分子生物学、诊断学方面的研究。

HPFH. Except Hb between Chinese $G\gamma^+(\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ carriers and SEA-HPFH carriers, there were statistically significant differences in MCV, MCH, HbA2 and HbF ($P < 0.05$). **Conclusion** The genotype distribution and hematology phenotype characteristics of Chinese $G\gamma^+(\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ -thalassemia and SEA-HPFH can provide the guidance for differential diagnosis, genetic consultation of the two deletion β -thalassemia.

Key words: Chinese $G\gamma^+(\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ -thalassemia; Southeast Asia hereditary persistence of fetal hemoglobin; genotype; hematology characteristics

珠蛋白生成障碍性贫血即地中海贫血(简称“地贫”)是一种常染色体单基因遗传病,主要是由于 α 和 β -珠蛋白链不平衡所致,以 α -地贫和 β -地贫最常见,其中重型 β -地贫为致死、致残性疾病,但目前还没有完全治愈的方法^[1]。 β -地贫主要(95%)是由 β -珠蛋白基因点突变引起,少部分(5%)是由 β -珠蛋白基因缺失引起,我国目前已报道了 5 种缺失型 β -地贫,均为大片段缺失,包括中国型 Chinese、广州型 Gantonese、云南型 Yunnanese、东南亚型 S. E. Asian、台湾型 Taiwanese^[2];在我国南方地区缺失型 β -地贫主要以中国型 Chinese、东南亚型 S. E. Asian 多见,均为致病性突变,并且以血红蛋白(Hb)F 水平明显升高为特点^[2]。花都区位于广州北部地区,属于地贫高发区,常见的 α -地贫和 β -地贫基因型分布和血液学表型特征已经有系统的报道^[3-4],但是对花都区育龄人群中国型 $G\gamma^+(\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫和东南亚型遗传性持续性胎儿血红蛋白增高症(SEA-HPFH)两种缺失型 β -地贫的报道资料较少。本研究通过对广州市花都区育龄人群中国型 $G\gamma^+(\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫和 SEA-HPFH 进行回顾性总结和分析,以了解花都区育龄人群中国型 $G\gamma^+(\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫和 SEA-HPFH 的基因型分布、血液学表型特征和人群携带等情况,为这两种缺失型 β -地贫的鉴别诊断、遗传咨询及地贫预防和控制提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2021 年 7 月在广州市花都区妇幼保健院参与地贫基因检测的 18 848 例受检者中诊断为中国型 $G\gamma^+(\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫和 SEA-HPFH 共 27 例地贫携带者作为研究对象,包括中国型 $G\gamma^+(\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫 7 例,SEA-HPFH 20 例;均为广州市花都区户籍;年龄 21~39 岁;男 11 例,女 16 例。纳入标准:平均红细胞体积(MCV) < 82 fL 和/或平均红细胞血红蛋白含量(MCH) < 27 pg、HbF \geq 5%、HbA2 水平正常或升高者,经过基因检测为中国型 $G\gamma^+(\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫和 SEA-HPFH。排除标准:妊娠、范可尼贫血、骨髓恶性肿瘤、非缺失型 HPFH 及其他染色体上基因突变导致的 HbF 水平增高者。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书,本研究经

广州市花都区妇幼保健院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 选用 Sysmex XN-550 全自动血液分析仪(日本 Sysmex 公司),Capillary2 全自动毛细管电泳仪(法国 Sebia 公司),HB-2012A 医用核酸分子杂交仪(广东凯普生物科技股份有限公司)等设备。 α -地贫和 β -地贫基因检测试剂盒[聚合酶链反应(PCR)+导流杂交法](广州凯普医药科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 血液学参数检测 采用乙二胺四乙酸抗凝管采集研究对象静脉血 2 mL,采用 Sysmex XN-550 全自动血液分析仪和 Capillary2 全自动毛细管电泳仪,在确定仪器运行状态良好,批次实验室内质控在控后,分别对样本进行血常规和 Hb 电泳检测,主要血液学参数有 Hb(正常参考值范围男:120~180 g/L,女:110~170 g/L)、MCV(正常参考值范围:82~100 fL)、MCH(正常参考值范围:27~34 pg),对于 MCV < 82 fL 和/或 MCH < 27 pg 的样本,Hb 电泳分析主要检测 HbA(正常参考值范围:94.5%~97.5%)、HbA2(正常参考值范围:2.5%~3.5%)、HbF(正常参考值范围:0.0%~2.5%)。

1.3.2 常规地贫基因型检测 采用广东潮州凯普公司生产的地贫基因试剂,严格按照说明书进行操作,实验批次阴性质控和阳性质控在控,采用跨越断裂点(Gap)-PCR+导流杂交法检测中国人 3 种缺失型 α -地贫($-\text{SEA}$ 、 $-\alpha^{3.7}$ 、 $-\alpha^{4.2}$)、3 种突变型 α -地贫(CS、QS、WS)和 17 个位点的 19 种突变型 β -地贫。

1.3.3 中国型 $G\gamma^+(\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫和 SEA-HPFH 检测 对于 MCV < 82 fL 和/或 MCH < 27 pg、HbF \geq 5%的样本,而常规 17 种 β -地贫检测为阴性者,提示此样本可能存在缺失型 β -地贫基因型或尚未发现的新发突变型,采用 Gap-PCR 在中国型 $G\gamma^+(\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫和 SEA-HPFH 缺失范围的上、下游分别设计引物,进行扩增反应,扩增参数为:95 °C 预变性 9 min;95 °C 30 s,55 °C 30 s,共 35 个循环,72 °C 60 s,72 °C 延伸 7 min,扩增完成后采用琼脂糖凝胶电泳进行中国型 $G\gamma^+(\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫和 SEA-HPFH 检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数

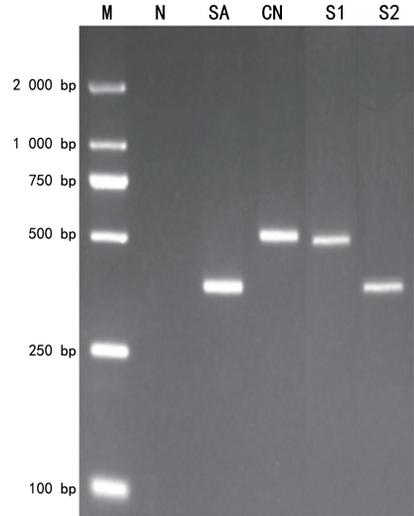
据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 中国型 $G\gamma^+ (\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫和 SEA-HPFH 基因型检测结果 对于 $MCV < 82$ fL 和/或 $MCH < 27$ pg、 $HbF \geq 5\%$,而常规 17 种 β -地贫检测为阴性的样本进行中国型 $G\gamma^+ (\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫和 SEA-HPFH 检测,采用 Gap-PCR 进行 DNA 扩增,扩增产物进行 3% 琼脂糖凝胶电泳,得到中国型 $G\gamma^+ (\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫 500 bp 扩增片段和 SEA-HPFH 350 bp 扩增片段,检测结果见图 1。

2.2 花都区育龄人群中国型 $G\gamma^+ (\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫和 SEA-HPFH 基因型分布及其血液学参数检测结果比较 在 18 848 例受检者中检出中国型 $G\gamma^+ (\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫和 SEA-HPFH 共 27 例,总检出率为 0.14% (27/18 848),中国型 $G\gamma^+ (\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫检出率为 0.04% (7/18 848),其中复合^{-SEA}/ $\alpha\alpha$ 1 例;SEA-HPFH 检出率为 0.11% (20/18 848),其中复合^{-SEA}/ $\alpha\alpha$ 1 例, $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 复合 SEA-HPFH / β -28 1 例。中国型 $G\gamma^+ (\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫 7 例,构成比为 25.93% (7/27);SEA-HPFH 20 例,构成比为 74.07% (20/27)。中国型 $G\gamma^+ (\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫和 SEA-HPFH 均呈现小细胞低色素性贫血,HbF 水平明显升高,两种常见缺失型 β -地贫的基因型分布情况与血液学表型特征分析结果见表 1。

2.3 花都区育龄人群单纯中国型 $G\gamma^+ (\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫和 SEA-HPFH 血液学参数检测结果比较 对 6 例单纯中国型 $G\gamma^+ (\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫杂合子(1 例中国型 $G\gamma^+ (\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫复合^{-SEA}/ $\alpha\alpha$ 不纳入其中)和 18 例单纯 SEA-HPFH 杂合子(1 例复合^{-SEA}/ $\alpha\alpha$ 、1 例 $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 复合 SEA-HPFH/ β -28 不纳入其中)血液学参数进行统计分析,结果显示,两种缺失型 β -地贫的杂合子血液学参数除 Hb 外,MCV、MCH、HbA2、HbA、HbF 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。



注:M 为 Marker;N 为阴性对照;SA 为 SEA-HPFH 阳性对照;CN 为中国型 $G\gamma^+ (\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫阳性对照;S1 为中国型 $G\gamma^+ (\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫阳性样本;S2 为 SEA-HPFH 阳性样本。

图 1 中国型 $G\gamma^+ (\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫、SEA-HPFH 基因型检测电泳图

表 1 花都区育龄人群两种缺失型 β -地贫的基因型分布情况与血液学参数检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

β 基因型	α 基因型	性别	<i>n</i>	Hb (g/L)	MCV (fL)	MCH (pg)	HbA (%)	HbA2 (%)	HbF (%)
$G\gamma^+ (\Lambda\gamma\delta\beta)^0/\beta^N$	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	男	2	147.00±19.80	71.85±2.05	23.05±0.21	80.60±0.28	2.55±0.21	16.85±0.50
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	女	4	120.75±7.54	68.60±3.65	21.58±1.50	84.78±1.51	2.20±0.00	13.03±1.51
$G\gamma^+ (\Lambda\gamma\delta\beta)^0/\beta^N$	复合 ^{-SEA} / $\alpha\alpha$	女	1	135.00	70.80	22.90	91.30	2.60	6.10
SEA-HPFH/ β^N	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	男	9	144.22±7.24	74.11±2.31	24.50±1.03	75.83±3.81	4.34±0.62	19.82±4.29
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	女	9	122.33±11.23	76.94±2.84	25.94±0.80	71.74±4.13	3.66±0.41	24.60±4.50
SEA-HPFH/ β^N	复合 ^{-SEA} / $\alpha\alpha$	女	1	110.00	75.70	25.20	70.70	2.70	26.00
SEA-HPFH/ β -28	$\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$	女	1	99.00	73.70	23.70	18.80	3.80	77.40

表 2 花都区育龄人群单纯中国型 $G\gamma^+ (\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 地贫和 SEA-HPFH 血液学参数检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

β 基因型	<i>n</i>	Hb(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)	HbA(%)	HbA2(%)	HbF(%)
$G\gamma^+ (\Lambda\gamma\delta\beta)^0/\beta^N$	6	129.50±17.21	69.68±3.41	22.07±1.39	83.38±2.46	2.32±0.20	14.30±2.31
SEA-HPFH/ β^N	18	132.44±15.71	75.53±2.90	25.22±1.17	73.79±4.39	4.00±0.62	22.21±4.92
<i>P</i>		0.701	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001

3 讨 论

中国型 $G\gamma^+(\Delta\gamma\delta\beta)^0$ 地贫最初由 MANN 等^[5]于 20 世纪 70 年代报道,是一种基因缺失突变导致的 $\delta\beta$ -地贫,其缺失范围包括 β -珠蛋白基因簇 $\Delta\gamma$ 、 $\Psi\beta$ 、 δ 和 β -基因及 3'-HS-1 区域,缺失长度为 78.9 kb^[2]。SEA-HPFH 是一种中国人群常见的、以高水平 HbF 为表型的 β -地贫基因缺失突变,其缺失范围为 β -珠蛋白基因簇 β -基因和 3'-HS-1 区域,缺失长度为 27.0 kb^[2]。 β -珠蛋白基因簇定位于 11 号染色体 11p15.3 位点,类 β -珠蛋白基因簇的大片段缺失会导致 $\delta\beta$ -地贫或 HPFH。正常情况下, γ -珠蛋白在孕 5 周时在肝脏开始表达,在出生前后关闭,HbF 水平迅速下降,HbF ($\alpha_2\gamma_2$) 在 2 岁时不超过 1%^[2]。目前对于 β -缺失导致 HbF 水平升高的分子机制还不完全清晰,有文献报道可能是 β 基因簇上参与基因表达调控的元件出现异常,从而影响 γ 基因的开关转换,使 γ 基因替代 β 基因功能,导致患儿 HbF 高水平一直持续至成年,在一定程度上缓解了 α 与 β 肽链的不平衡,从而减轻了临床症状^[6]。

本研究结果显示,花都区育龄人群 18 848 例样本中检出中国型 $G\gamma^+(\Delta\gamma\delta\beta)^0$ 地贫和 SEA-HPFH 共 27 例,其中中国型 $G\gamma^+(\Delta\gamma\delta\beta)^0$ 地贫 7 例,构成比为 25.93%,SEA-HPFH 20 例,构成比为 74.07%。总检出率为 0.14%,中国型 $G\gamma^+(\Delta\gamma\delta\beta)^0$ 地贫检出率为 0.04%,SEA-HPFH 检出率为 0.11%,高于深圳地区人群的 0.026%和 0.025%^[7],这可能与花都区以本地人群为主,而深圳地区外来人群较多,流动人口群体占比较大有关。花都区中国型 $G\gamma^+(\Delta\gamma\delta\beta)^0$ 地贫检出率(0.04%)远远低于惠州地区的 0.14%^[8],同时也低于广西的 0.07%^[9],花都区 SEA-HPFH 检出率为 0.11%,稍低于惠州地区的 0.16%^[10],可能与惠州以本地区客家人居多有关,充分说明这两种缺失型 β -地贫具有明显的地域和人群异质性。花都区中国型 $G\gamma^+(\Delta\gamma\delta\beta)^0$ 地贫杂合子 MCV、MCH 水平明显降低,为典型的小细胞低色素性贫血,HbA2 水平降低或正常,HbF 水平明显升高;SEA-HPFH 轻度或无贫血表现,MCV、MCH 水平仅轻度降低,HbA2 水平升高,HbF 水平则明显升高,HbF 升高比中国型 $G\gamma^+(\Delta\gamma\delta\beta)^0$ 地贫更加明显,可见中国型 $G\gamma^+(\Delta\gamma\delta\beta)^0$ 地贫比 SEA-HPFH 临床表型更重一些,二者除 Hb 外,血液学参数 MCV、MCH、HbA2、HbA、HbF 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),与相关文献报道结果一致^[11-13]。中国型 $G\gamma^+(\Delta\gamma\delta\beta)^0$ 地贫和 SEA-HPFH 虽然某些血液学指标有差异,但是仅依靠临床

表型和血液学参数要将其区分开,仍有一定的难度,还需要依赖基因诊断才能明确具体的基因型别。

本研究检测到 1 例中国型 $G\gamma^+(\Delta\gamma\delta\beta)^0$ 地贫复合-- $^{SEA}/\alpha\alpha$ 样本,MCV、MCH 水平均降低,Hb 和 HbA2 水平正常,HbF 水平较单纯中国型 $G\gamma^+(\Delta\gamma\delta\beta)^0$ 地贫有所降低,为 6.10%,所以其临床表型较单纯中国型 $G\gamma^+(\Delta\gamma\delta\beta)^0$ 地贫更轻,原因与 α 、 β 珠蛋白基因同时缺失,使 α 、 β 链合成趋于相对平衡有关。另检出 1 例 SEA-HPFH 复合-- $^{SEA}/\alpha\alpha$ 基因型,临床表型与单纯 SEA-HPFH 相近,HbA2 水平下降至正常范围,HbF 水平则高达 26.00%。有报道称 SEA-HPFH 合并-- $^{SEA}/\alpha\alpha$,其 HbA2 水平仍明显升高,而 HbF 水平与单纯 SEA-HPFH 的 HbF 水平差异不大^[7]。此外检出 1 例 $\alpha^{WS}/\alpha\alpha$ 复合 SEA-HPFH/ β -28,其 MCV、MCH、Hb 水平均明显降低,HbA2 水平稍升高,为 3.80%,而其 HbF 水平明显升高,为 77.40%,有文献报道 SEA-HPFH 复合 CD41-42、CD71-72 时 HbF 水平则明显升高,达 90.00%以上,仅有轻度贫血症状^[12]。另有文献报道 SEA-HPFH 合并不同类型的 β -地贫基因型时,临床表型可为轻型、中间型、重型地贫^[14]。本研究中未检出中国型 $G\gamma^+(\Delta\gamma\delta\beta)^0$ 地贫合并常规 β -地贫基因型,但有报道称中国型 $G\gamma^+(\Delta\gamma\delta\beta)^0$ 地贫合并 CD17 时为重型贫血症状^[12]。当中国型 $G\gamma^+(\Delta\gamma\delta\beta)^0$ 地贫、SEA-HPFH 复合其他类型地贫时,其血液学参数相应会有所改变,具体血液学参数和临床表型情况要以复合的基因类型和地区人群来决定,这与相关报道一致^[7,11-12]。而单纯中国型 $G\gamma^+(\Delta\gamma\delta\beta)^0$ 地贫和 SEA-HPFH 与复合其他基因类型的样本间差异是否存在统计学意义,还需要今后进一步扩大样本量来验证。

由于目前常规地贫检测范围不包括中国型 $G\gamma^+(\Delta\gamma\delta\beta)^0$ 地贫和 SEA-HPFH 基因型,作为实验室人员,在常规地贫检测为阴性但血液学参数 MCV、MCH 水平降低,尤其是 HbF $\geq 5\%$ 时,要考虑到样本可能存在缺失型 β -地贫的情况,必须采用相应的技术进行精准检测;对于育龄夫妇一方为常规 β -地贫,另外一方为中国型 $G\gamma^+(\Delta\gamma\delta\beta)^0$ 地贫或 SEA-HPFH 时,有生育中、重型地贫患儿的可能^[15],对于此类人群仍有进行遗传咨询和产前诊断的必要,以防漏诊。

参考文献

- [1] 于霞. 珠蛋白生成障碍性贫血的治疗进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(15): 1868-1871.
- [2] 徐湘民. 地中海贫血预防控制操作指南[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 2-7.

- [5] 张楠,陆莹. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与急性冠脉综合征相关性的研究进展[J]. 中国急救医学, 2021, 41(3): 265-269.
- [6] DE LUCA G, VERDOIA M. Comments on impact of neutrophils to lymphocytes ratio on major clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes; a systematic review and meta-analysis of the literature[J]. Int J Cardiol, 2018, 266:38-39.
- [7] 李乔,郭宏华. 血中性粒细胞/淋巴细胞比率与相关肝脏疾病预后关系的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(4):780-784.
- [8] DAI W, YE L, LIU A, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(39):e8179.
- [9] 徐姝,张彦红,刘子菲. 中性粒细胞与淋巴细胞比值联合 GRACE 评分对急性冠状动脉综合征患者近期不良心血管事件的预测价值[J]. 中国心血管病研究, 2020, 18(1): 73-77.
- [10] MASARONE M, ROSATO V, DALLIO M, et al. Role of oxidative stress in pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 9547613.
- [11] 艾比班木·艾则孜,马依彤. 甘油三酯葡萄糖指数与心血管疾病及代谢综合征相关性的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2022, 21(4):317-320.
- [12] CHANG Y, RYU S, SUNG K C, et al. Alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease and associations with coronary artery calcification: evidence from the kangbuk samsung health study[J]. Gut, 2019, 68(9):1667-1675.
- [13] 郭宝珍. 非酒精性脂肪性肝病肝脏炎症与中性粒细胞淋巴细胞比值的相关性研究[D]. 大连:大连医科大学, 2021.
- [14] 严晨丽,王晶晶,王军. 非酒精性脂肪性肝病合并冠心病患者冠脉病变程度及其危险因素分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 9(21):737-740.
- [15] 雷佩茹,李迎杰,李静. 非酒精性脂肪性肝病合并 2 型糖尿病患者同型半胱氨酸水平和中性粒细胞与淋巴细胞比值的临床意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(10):2352-2356.
- [16] ABDALLAH L R, DE MATOS R C, SOUZA Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its links with inflammation and atherosclerosis[J]. Curr Atheroscler Rep, 2020, 22(1):7.

(收稿日期:2022-04-01 修回日期:2022-10-11)

(上接第 180 页)

- [3] 鞠爱萍,林铿,孟祥荣,等. 广州市花都区育龄人群 Beta-地中海贫血基因型分布[J/CD]. 中华诊断学电子杂志, 2019, 7(3):188-192.
- [4] 鞠爱萍,林铿,许碧秋,等. 广州市花都区育龄人群地中海贫血基因检测结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(12):22-25.
- [5] MANN J R, MACNEISH A S, BANNISTER D, et al. Delta-beta-thalassaemia in a Chinese family[J]. Br J Haematol, 1972, 23(4):393-402.
- [6] 曾小红. 遗传性持续性胎儿血红蛋白增高症(HPFH)的分子机制[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2012, 4(2):26-32.
- [7] 李育敏,蔡钦泉,覃俊龙,等. 3 种 β 缺失型地中海贫血基因型与表型分析[J]. 检验医学, 2021, 36(6):642-645.
- [8] 陈剑虹,钟泽艳,官志扬,等. 33 例中国型 $\text{G}\gamma(\text{A}\gamma\delta\beta)0$ 地中海贫血病例的临床分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2017, 9(6):396-400.
- [9] 韦媛,林丽,陈碧艳,等. 广西地区中国型 $\text{G}\gamma(\text{A}\gamma\delta\beta)0$ -地中海贫血的发病情况及表型特征[J]. 山东医药, 2016, 56(37):58-60.
- [10] 钟泽艳,陈剑虹,官志扬,等. 惠州地区 β 缺失型地贫的基因诊断及临床特征分析[J]. 广东医学, 2019, 40(3):379-382.
- [11] 王继成,姚翠泽,黄演林,等. 中国人 3 种最常见缺失型 β 地中海贫血的鉴别诊断[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(4):1247-1250.
- [12] 杜丽,王继成,秦丹卿,等. 中国型 $\text{G}\gamma(\text{A}\gamma\delta\beta)0$ 地中海贫血及东南亚型 HPFH 的临床表型研究及遗传咨询[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(4):305-308.
- [13] 欧阳慧,胡新年,黄奕雅,等. 41 例罕见 β 地中海贫血基因突变分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(6):824-827.
- [14] HA L T T, HUONG L T T, LONG H L, et al. Prenatal diagnosis of a case with SEA-HPFH deletion thalassemia with whole HBB gene deletion[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2018, 57(3):435-441.
- [15] 熊永红,李岷,胡莉,等. 贵州地区 57 例遗传性持续性胎儿血红蛋白增高症遗传因素分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(6):666-670.

(收稿日期:2022-04-10 修回日期:2022-10-08)