

# 广州地区婚前孕前人群珠蛋白生成障碍性贫血基因检测结果分析

屈艳霞<sup>1</sup>, 李 坚<sup>1</sup>, 陈桂兰<sup>1</sup>, 江 帆<sup>1</sup>, 唐 盈<sup>1</sup>, 黄 霜<sup>2</sup>, 伍军平<sup>3</sup>, 唐林国<sup>1</sup>

(1. 广州市妇女儿童医疗中心, 广州 510623; 2. 广州市番禺区何贤纪念医院, 广州 511400;  
3. 广州市花都区妇幼保健院, 广州 510800)

**摘要:** 目的 了解广州地区婚前和孕前人群珠蛋白生成障碍性贫血的基因突变类型和构成比, 并对其防控效果进行探讨。方法 选取2018年参加广州市免费婚前和孕前优生健康检查项目中血细胞检测初筛阳性夫妇12 572对, 进行血红蛋白电泳及基因检测。随访高风险家庭至孕后, 并追踪其产前诊断结果。结果 ①经基因确诊珠蛋白生成障碍性贫血携带者10 209例, 其中 $\alpha$ -为7 026例,  $\beta$ -为2 805例,  $\alpha\beta$ 复合型为378例。② $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因以缺失型为主, 基因型以 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 为主, 占64.59%,  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因型以CD41-42/N为主, 占38.97%。③在 $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血携带者中共检出46种基因型, 以 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 和CD41-42/N双重杂合子最常见, 占19.84%。④478个高风险家庭中已孕197个, 最终确诊重型珠蛋白生成障碍性贫血胎儿42例, 均知情选择终止妊娠。结论 广州地区是珠蛋白生成障碍性贫血的高发区, 对婚前和孕前人群开展珠蛋白生成障碍性贫血筛查, 可更有效预防重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿出生。

**关键词:** 珠蛋白生成障碍性贫血; 婚前; 孕前; 人群筛查; 基因诊断

中图分类号: R556.61; Q786 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 03-015-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.03.004

## Analysis on the Results of Thalassemia Gene Detection in Pre-Marital and Pre-Pregnancy Population of Guangzhou

QU Yan-xia<sup>1</sup>, LI Jian<sup>1</sup>, CHEN Gui-lan<sup>1</sup>, JIANG Fan<sup>1</sup>, TANG Ying<sup>1</sup>, HUANG Shuang<sup>2</sup>, WU Jun-ping<sup>3</sup>, TANG Lin-guo<sup>1</sup>

(1. Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510623, China; 2. Guangzhou Panyu Hexian Memorial Hospital, Guangzhou 511400, China; 3. Guangzhou Huadu District Maternal and Child Health Hospital, Guangzhou 510800, China)

**Abstract: Objective** To investigate the distribution of the thalassemia genotype among pre-marital and pre-pregnancy population in Guangzhou, and explore prevention and control effect of thalassemia. **Methods** The couples who attended the free pre-marital and pre-pregnancy health examination of Guangzhou in 2018 were recruited. Cases with screening positive in thalassemia were both given hemoglobin electrophoresis analysis and gene test. The couples who had fetus with risk of severe thalassemia would be suggested to take prenatal diagnosis and be followed up. **Results** ① 10 209 cases were diagnosed as thalassemia carriers, including 7 026  $\alpha$ -thalassemia, 2 085  $\beta$ -thalassemia and 378  $\alpha\beta$ -thalassemia. ②  $--^{SEA}/\alpha\alpha$  was the most common genotype of  $\alpha$ -thalassemia (64.59%), and CD41-42/N was the main genotype of  $\beta$ -thalassemia (38.97%). ③ A total of 46 genotypes were detected in the carriers of  $\alpha\beta$ -thalassemia,  $--^{SEA}/\alpha\alpha$  combined with CD41-42/N is the main gene mutation type. ④ 478 couples who had fetus with risk of severe thalassemia were found, and 197 of them had been pregnant. 42 fetuses were diagnosed definitely as severe thalassemia, and all of them terminated pregnancy after prenatal diagnosis. **Conclusion** Guangzhou is a high incidence area of thalassemia. Screening and diagnosis of thalassemia in pre-marital and pre-pregnancy population can effectively control the birth of children with severe thalassemia.

**Keywords:** thalassemia; pre-marital; pre-pregnancy; mass screening; gene diagnosis

珠蛋白生成障碍性贫血是由于珠蛋白基因缺陷, 造成肽链结构异常或合成受到抑制, 而引起的一种遗传性溶血性贫血, 主要包括 $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血和 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血两大

类。我国长江以南各省为珠蛋白生成障碍性贫血的高发区, 其中广西、广东和海南等地的人群携带率最高<sup>[1]</sup>。目前, 该病尚无理想的根治方法<sup>[2]</sup>, 避免重症珠蛋白生成障碍性贫血患儿的出生是最

基金项目: 广州市医药卫生科技项目(20161A011119); 广东省科技计划项目(2017A030223003, 2017ZC0388); 韶关市卫生计生科研计划项目(Y18024)。

作者简介: 屈艳霞(1982-), 女, 硕士研究生, 主管技师, 研究方向: 出生缺陷防控, E-mail:quyanxia2008@163.com。

为有效的防控措施。本研究对广州市婚前和孕前人群的珠蛋白生成障碍性贫血基因检测结果、高风险人群管理及防控效果进行分析如下。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 2018年1~12月参加广州市免费婚前和孕前优生健康检查项目的对象,发现双方或者单方珠蛋白生成障碍性贫血初筛阳性后,进行血红蛋白电泳和珠蛋白生成障碍性贫血基因检测。以单方或双方筛查阳性的夫妇(12 572对)作为研究对象,筛查阳性判断标准:平均红细胞体积(MCV) < 82fl和/或平均红细胞血红蛋白量(MCH) < 27pg。

1.2 仪器与试剂 ①血红蛋白电泳:高效液相色谱仪(BIO-R AD variant II,美国),试剂为配套试剂;②基因分析:PCR扩增仪,低温高速离心机,分子杂交仪,电泳仪,基因诊断试剂盒由深圳益生堂生物技术有限公司和凯普生物技术有限公司提供。

### 1.3 方法

1.3.1 初筛:由各区婚前和孕前项目定点机构采取受检者外周血2~4ml,EDTA抗凝,按照《广州市免费婚前和孕前优生健康检查项目实施细则的通知》要求应用全自动血常规分析仪进行血液学检测。当单方或者双方珠蛋白生成障碍性贫血初筛阳性时,将该夫妇双方血样统一转送至广州市指定的基因检测医疗机构进行血红蛋白电泳和基因检测。

1.3.2 血红蛋白分析:采用高效液相色谱分析(HPLC)技术进行血红蛋白分析,主要检测血红蛋白A2(HbA2)和胎儿血红蛋白(HbF),以HbA2 ≥ 3.5%作为β-珠蛋白生成障碍性贫血基因检测的截断值。

1.3.3 基因诊断:采用跨越断裂点PCR(Gap-PCR)技术检测4种常见缺失型α-珠蛋白生成障碍性贫血基因突变类型(--SEA, -α<sup>3.7</sup>, -α<sup>4.2</sup>和--THAI),采用PCR结合反向杂交(PCR-RDB)技术检测3种常见非缺失型α-珠蛋白生成障碍性贫血基因突变类型(α<sup>CS</sup>, α<sup>QS</sup>和α<sup>WS</sup>)以及β-珠蛋白生成障碍性贫血基因17种常见突变类型(CD41-42,IVS-II-654, -28, CD71-72, CD17, CD26, IVS-I-1, IVS-I-5, CD43, CD31, CD27/28, -32, -29, CD30, CD14-15, CAP和Int)。

1.3.4 遗传咨询和高风险对象管理:各区婚前和孕前项目定点机构对所有受检者进行优生遗传咨询和指导,结合病史和珠蛋白生成障碍性贫血基因检测结果判定高风险夫妇。街道工作人员定期随访高风险夫妇的怀孕情况,督促其孕后及时接受产前诊断,并追踪产前诊断结果。

## 2 结果

2.1 珠蛋白生成障碍性贫血基因检测整体情况

25 144例受检者中,经基因检测确诊珠蛋白生成障碍性贫血携带者10 209例,其中α-为7 026例,β-为2 805例,αβ复合型为378例。

2.1 α-珠蛋白生成障碍性贫血基因结果 见表1。7 026例α-珠蛋白生成障碍性贫血携带者中,共检出25种基因型,其中缺失型突变6 514例(92.71%),非缺失型突变490例(6.97%),缺失型杂合非缺失型22例(0.31%)。缺失型突变以--SEA/αα基因型最为常见,非缺失型突变以-α<sup>QS</sup>α/αα基因型最为常见。在本研究中,检出泰国缺失型携带者(--THAI/αα)26例,--THAI和-α<sup>3.7</sup>双重杂合子2例,--THAI和α<sup>QS</sup>α双重杂合子1例。另外发现7例香港型(HKαα)双重杂合子携带者,其中-α<sup>4.2</sup>/HKαα4例,--SEA/HKαα3例。

表1 α-珠蛋白生成障碍性贫血基因类型及构成比

突变类型	基因型	n	构成比(%)
缺失型	--SEA/αα	4 538	64.59
	-α <sup>3.7</sup> /αα	1 258	17.90
	-α <sup>4.2</sup> /αα	551	7.84
	--SEA/-α <sup>3.7</sup>	56	0.80
	--SEA/-α <sup>4.2</sup>	37	0.53
	--THAI/αα	26	0.37
	-α <sup>3.7</sup> /-α <sup>4.2</sup>	18	0.26
	-α <sup>3.7</sup> /-α <sup>3.7</sup>	16	0.23
	-α <sup>4.2</sup> /-α <sup>4.2</sup>	5	0.07
	-α <sup>4.2</sup> /HKαα	4	0.06
	--SEA/HKαα	3	0.04
	--THAI/-α <sup>3.7</sup>	2	0.03
	非缺失型	α <sup>QS</sup> α/αα	216
α <sup>WS</sup> α/αα		138	1.96
α <sup>CS</sup> α/αα		135	1.92
缺失型杂合	α <sup>CS</sup> α/α <sup>WS</sup> α	1	0.01
非缺失型	-α <sup>4.2</sup> /α <sup>CS</sup>	5	0.07
	-α <sup>3.7</sup> /α <sup>QS</sup> α	4	0.06
	-α <sup>4.2</sup> /α <sup>QS</sup> α	4	0.06
	--SEA/α <sup>CS</sup> α	2	0.03
	--SEA/α <sup>QS</sup> α	2	0.03
	-α <sup>3.7</sup> /α <sup>CS</sup> α	2	0.03
	--SEA/α <sup>WS</sup> α	1	0.01
--THAI/α <sup>QS</sup> α	1	0.01	
-α <sup>3.7</sup> /α <sup>WS</sup> α	1	0.01	

2.2 β-珠蛋白生成障碍性贫血基因结果 见表2。2 805例β-珠蛋白生成障碍性贫血携带者中,共检出16种基因型,位于前5位的依次为CD41-42/N(38.97%),IVS-II-654/N(26.31%),-28/N

(16.58%), -29/N (9.34%) 和 CD17/N (2.57%), 以上5种基因型共占93.76%。

表2 β-珠蛋白生成障碍性贫血基因类型及构成比

基因型	n	构成比 (%)
CD41-42/N	1093	38.97
IVS-II-654/N	738	26.31
-28/N	465	16.58
-29/N	262	9.34
CD17/N	72	2.57
CD 43/N	46	1.64
71-72/N	29	1.03
14-15/N	28	1.00
27-28/N	24	0.86
β E/N	24	0.86
-28/CAP	10	0.36
41-42/CAP	8	0.29
654/BE	3	0.11
Int/N	1	0.04
IVS-1-5/N	1	0.04
IVS1-1/N	1	0.04

2.3 αβ复合型珠蛋白生成障碍性贫血基因结果 见表3。378例αβ复合型珠蛋白生成障碍性贫血携带者中,共检出46种基因型,其中--<sup>SEA</sup>/αα与β-珠蛋白生成障碍性贫血基因杂合179例(47.35%),CD41-42/N与α-珠蛋白生成障碍性贫血基因杂合144例(38.10%)。基因型以--<sup>SEA</sup>/αα与CD41-42/N的双重杂合子最为常见,占19.84%(75/378)。

2.4 随访结果 通过珠蛋白生成障碍性贫血筛查和基因诊断,确诊为高风险夫妇共478对。截止到2019年12月31日,已孕197例,其中2例自然流产,189例知情同意进行了产前诊断,3例血红蛋白H(HbH)病高风险家庭(均为一方为标准型,另一方为静止型)遗传咨询后知情拒绝进行产前诊断。

189例产前胎儿珠蛋白生成障碍性贫血基因结果,其中正常基因型48例,珠蛋白生成障碍性贫血携带者99例和重症珠蛋白生成障碍性贫血胎儿42例。确诊胎儿为重症珠蛋白生成障碍性贫血的家庭均知情选择终止妊娠,对终止妊娠的胎儿进行基因诊断核实,均与产前诊断结果一致。

表3 αβ复合型珠蛋白生成障碍性贫血基因类型及构成比

基因型	CD41-42/N	IVS-II-654/N	-28/N	CD17/N	β E/N	CD71-72/N	CD27-28/N	IVS1-1/N	-29/N	43/N	CD 14-15/N	合计
-- <sup>SEA</sup> /αα	75	47	26	12	6	5	4	3	1	0	0	179
-α <sup>3.7</sup> /αα	26	27	15	13	1	4	1	0	1	1	0	89
-α <sup>4.2</sup> /αα	16	7	8	3	0	0	0	0	0	0	0	34
α <sup>WS</sup> α/αα	17	12	3	5	2	2	0	1	0	0	1	43
α <sup>CS</sup> α/αα	5	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	10
α <sup>OS</sup> α/αα	1	3	4	3	0	0	0	0	0	0	0	11
-- <sup>SEA</sup> /-α <sup>3.7</sup>	2	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	6
-α <sup>3.7</sup> /-α <sup>4.2</sup>	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
-- <sup>SEA</sup> /-α <sup>4.2</sup>	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
-α <sup>3.7</sup> /-α <sup>3.7</sup>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
-α <sup>4.2</sup> /α <sup>CS</sup> α	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
合计	144	101	58	39	9	13	6	4	2	1	1	378

### 3 讨论

珠蛋白生成障碍性贫血是全球分布最广且受累人数最多的遗传性疾病,据世界卫生组织估计,全世界约有4.5%的人口携带该病基因,每年出生的各类重症珠蛋白生成障碍性贫血患儿至少有20万<sup>[3]</sup>。珠蛋白生成障碍性贫血的携带率和基因突变类型都存在着明显的地区差异,广东省的人群携带率约为16.82%<sup>[4]</sup>,夫妻双方若为同型携带者,有25%的可能生育重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿。珠蛋白生成障碍性贫血难治但可防,避免重型患儿的出生是目前防控工作的重点。

在25144受检者中,通过基因检测确诊为珠蛋

白生成障碍性贫血携带者10209例,其中α-为7026例,β-为2805例,αβ复合型为378例。α-珠蛋白生成障碍性贫血以缺失型突变及其复合为主,占93.03%(6536/7026),缺失型中以--<sup>SEA</sup>/αα为主(占64.59%),其次为-α<sup>3.7</sup>/αα(占17.90%),该结果与既往文献报道<sup>[3,5-7]</sup>一致,说明缺失型突变类型在各地无明显的异质性。α-珠蛋白生成障碍性贫血非缺失型以α<sup>OS</sup>α/αα最为常见,占44.08%(216/490),而α<sup>WS</sup>α/αα和α<sup>CS</sup>α/αα占比相当,分别占28.16%(138/490)和27.55%(135/490),另外检出1例α<sup>CS</sup>α/α<sup>WS</sup>α。本研究中的α-珠蛋白生成障碍性贫血非缺失

型构成顺位,与刘沁<sup>[7]</sup>等报道的顺位为 $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$ , $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 和 $\alpha^{QS}\alpha/\alpha\alpha$ 有所不同,说明非缺失突变类型存在一定的地域差异。

在本研究中,共检出--<sup>THAI</sup>29例(--<sup>THAI</sup>/ $\alpha\alpha$ 26例,--<sup>THAI</sup>/ $-\alpha^{3.7}$ 2例和--<sup>THAI</sup>/ $\alpha^{QS}\alpha$ 1例)和HK $\alpha\alpha$ 7例(- $\alpha^{4.2}$ /HK $\alpha\alpha$ 4例和--<sup>SEA</sup>/HK $\alpha\alpha$ 3例)。根据以往报道,--<sup>THAI</sup>携带者血液学表现类似于--<sup>SEA</sup>/ $\alpha\alpha$ ,在珠蛋白生成障碍性贫血高发区存在一定比例的--<sup>THAI</sup>携带者<sup>[8]</sup>。HK $\alpha\alpha$ 是由- $\alpha^{3.7}$ 和 $\alpha\alpha\alpha^{ami4.2}$ 不平等交换重排结合而成的一种 $\alpha$ -珠蛋白基因簇<sup>[9]</sup>,--<sup>SEA</sup>/HK $\alpha\alpha$ 血液学主要表现为小细胞低色素,亦与--<sup>SEA</sup>/ $\alpha\alpha$ 表型类似,比HbH病症轻些<sup>[10]</sup>。因此,当珠蛋白生成障碍性贫血筛查阳性而常见基因检测未检出异常时,应重视包括--<sup>THAI</sup>和HK $\alpha\alpha$ 等在内的罕见型基因检测,为临床提供精准的遗传咨询和产前诊断策略,从而避免中重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿的出生。

$\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血以点突变为,我国最常见的5种突变类型为D41-42, IVS-II-654, -28, CD17和CD71-72,约占所有突变类型的90%<sup>[11]</sup>。本研究中,共检出16种 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血基因型,位于基因突变类型前5位的依次是:CD41-42(38.97%), IVS-II-654(26.31%), -28(16.58%), -28(9.34%)和CD17(2.57%),以上5种突变共占93.76%。广州地区的 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血突变类型以CD41-42为主,这与其他地区存在较大差异,例如湖南<sup>[7]</sup>以IVS-II-654为主、贵州<sup>[12]</sup>以CD17为主,云南<sup>[13]</sup>以CD26为主等,这表明 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血具有明显的遗传异质性,在不同地区和不同种族人群中突变的构成存在一定差异性。

本研究中,共检出 $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血携带者378例,这种双重杂合子携带者自身没有严重的临床表现,甚至比单纯 $\alpha$ -或单纯 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血携带者都要轻一些<sup>[14]</sup>。这是由于 $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血携带者同时存在 $\alpha$ 和 $\beta$ 珠蛋白基因缺陷,导致 $\alpha$ 链和 $\beta$ 链合成均减少, $\alpha/\beta$ 链比例失衡状态随之减轻,故其贫血程度也会减轻。从血红蛋白分析结果来看, $\alpha\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血携带者的HbA2一般会增高,表现出 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血杂合子的特点,而 $\alpha$ -珠蛋白生成障碍性贫血的特征被掩盖<sup>[15-16]</sup>。需要注意的是,此类携带者与 $\alpha$ -或 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血携带者婚配,均有生育重型患儿的可能,因此,在临床检测中,应该对 $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血携带者同时进行 $\alpha$ 基因检测,以免造成漏诊和误诊。

产前诊断是避免重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿出生的最后一道防线。在本研究中,189例高风险孕妇已知情进行了产前诊断,最终共检出42例重型珠蛋白生成障碍性贫血胎儿,均已终止妊娠。以婚前和孕前人群为珠蛋白生成障碍性贫血的筛查对象,可以更早的锁定高风险家庭并进行重点管理,督促其产后尽早进行产前诊断,如果确诊为重型胎儿可以及时选择终止妊娠,以最大限度地降低对孕妇的身心创伤,有助于促进母婴健康。

广州地区是珠蛋白生成障碍性贫血的高发区,而且基因突变类型多样。以婚前和孕前检查人群为筛查对象,高风险家庭统一管理的防控模式,进一步将珠蛋白生成障碍性贫血防控关口前移,可有效避免重型患儿的出生,对降低本地区出生缺陷发生率和提高人口素质具有重要意义。

#### 参考文献:

- [1] 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,2011:28.  
XU Xiangmin. Guidelines for thalassemia prevention and control programme[M]. Beijing: People's Military Medical Publishing House, 2011:28.
- [2] 黄映红,林涛,陈卓瑶.儿童重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患者外周血淋巴细胞亚群和免疫球蛋白水平状态的研究[J].现代检验医学杂志,2019,34(2):23-26.  
HUANG Yinghong, LIN Tao, CHEN Zhuoyao. Clinical signification of peripheral blood lymphocyte subsets and serum immunoglobulin determination in children with  $\beta$ -thalassemia major[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(2):23-26.
- [3] 江帆,唐盈,陈桂兰,等.广州地区孕前人群地中海贫血基因型分布状况及干预模式探讨[J].中国优生与遗传杂志,2016,24(8):7-10.  
JIANG Fan, TANG Ying, CHEN Guilian, et al. Investigation on genotype of thalassemia genes and exploration on thalassemia intervention model in pre-pregnancy population of Guangzhou[J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2016, 24(8):7-10.
- [4] 李兵.广东省地中海贫血流行及防控现状评价[D].广州:南方医科大学,2015:8.  
LI Bing. The evaluation on epidemiology and prevention status of thalassemia in Guangdong province[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2015:8.
- [5] 陈望,刘爱胜,文艳,等.未婚青年人群珠蛋白生成障碍性贫血基因缺陷携带率现状调查研究[J].现代检验医学杂志,2016,31(3):121-123,126.  
CHEN Wang, LIU Aisheng, WEN Yan, et al. Investigation and study on the present situation of genetic defect carrying rate in unmarried young men with thalassaemia[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(3):121-123,126.

- [6] 余小燕,朱晓洁,许芳仪,等.广东省惠州地区620例地中海贫血基因检测分析[J].中国优生与遗传杂志,2019,24(8):910-911,920.  
YU Xiaoyan, ZHU Xiaojie, XU Fangyi, et al. Analysis of 620 thalassemia gene detection in Huizhou, Guangdong province[J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2019, 24(8):910-911,920.
- [7] 刘沁,贾政军,席惠,等.湖南地区5018例地中海贫血基因突变类型的分析[J].中国实验血液学杂志,2019,27(6):1938-1942.  
LIU Qin, JIA Zhengjun, XI Hui, et al. Analysis on the genotype of 5018 cases of thalassemia in Hunan area [J]. Journal of Experimental Hematology, 2019, 27(6):1938-1942.
- [8] 林娜,黄海龙,王燕,等.泰国缺失型 $\alpha$ 地中海贫血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,2016,26(4):1116-1120.  
LIN Na, HUANG Hailong, WANG Yan, et al. Gene diagnosis and analysis of clinical hematological phenotype of Thailand deleted  $\alpha$ -thalassemia 1 [J]. Journal of Experimental Hematology, 2016, 26(4):1116-1120.
- [9] SHANG X, LI Q, CAI R, et al. Molecular characterization and clinical presentation of HK  $\alpha$   $\alpha$  and anti-HK  $\alpha$   $\alpha$  alleles in southern Chinese subjects[J]. Clin Genet, 2013, 83(5):472-476.
- [10] 钟良英,汪芳,陈培松,等. HK  $\alpha$   $\alpha$  合并东南亚型缺失地中海贫血的基因型与血液学分析[J].中华医学杂志,2018,98(2):117-121.  
ZHONG Liangying, WANG Fang, CHEN Peisong, et al. Analysis of genotype and hematological phenotype of 14 patients with coinheritance HK  $\alpha$   $\alpha$  and South-East deletion thalassemia [J]. National Medical Journal of China, 2018, 98(2):117-121.
- [11] HE Jing, SONG Wenhui, YANG Jinlong, et al. Next-generation sequencing improves thalassemia carrier screening among premarital adults in a high prevalence population: the Dai nationality, China[J]. Genet Med, 2017, 19(9):1022-1031.
- [12] 田敏,李丽,毛万成,等.贵州省铜仁地区珠蛋白生成障碍性贫血患者基因分析及分布特征[J].现代检验医学杂志,2019,34(3):51-54.  
TIAN Min, LI Li, MAO Wancheng, et al. Genetic analysis and distribution characteristics of globin-producing anemia patients in Tongren area, Guizhou province [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(3):51-54.
- [13] 张杰,贺静,曾小红,等.云南省人群地中海贫血遗传多样性的研究[J].昆明医科大学学报,2017,25(11):31-34.  
ZHANG Jie, HE Jing, ZENG Xiaohong, et al. Genetic heterogeneity of thalassemia in Yunnan Province [J]. Journal of Kunming Medical University, 2016, 37(1):28-34.
- [14] 刘宁毅. $\alpha$   $\beta$  复合型珠蛋白生成障碍性贫血的发生率及基因检测[J].检验医学与临床,2013,10(7):812-813.  
LIU Ningyi. Incidence and genetic test of  $\alpha$   $\beta$ -thalassemia [J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2013, 10(7):812-813.
- [15] 屈艳霞,袁玉枝,杨焯,等.345例 $\alpha$   $\beta$ 复合型珠蛋白生成障碍性贫血血液学和基因型结果分析[J].检验医学与临床,2015,12(22):3297-3299,13303.  
QU Yanxia, YUAN Yuzhi, YANG Ye, et al. Analysis on hematology and genotypes results in 345 cases of  $\alpha$   $\beta$  compound thalassemia [J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2015, 12(22):3297-3299, 13303.
- [16] 刘凤芝,钟华,麦富巨. $\alpha$   $\beta$  复合型地中海贫血患者的血液学与基因型研究[J].临床血液学杂志,2019,32(4):290-293.  
LIU Fengzhi, ZHONG Hua, MAI Fujun. Hematology and genotypes study of patients with  $\alpha$   $\beta$  complex thalassemia [J]. Journal of Clinical Hematology (China), 2019, 32(4):290-293.

收稿日期: 2020-03-06

修回日期: 2020-03-10

(上接10页)

- [11] EL-ETREBY N M, GHAZY A A, RASHAD R, et al. Prohibitin: targeting peptide coupled to ovarian cancer, luteinization and TGF- $\beta$  pathways [J]. Journal of Ovarian Research, 2017, 10(1): 28.
- [12] KOUSHYAR S, ECONOMIDES G, ZAAT S, et al. The prohibitin-repressive interaction with E2F1 is rapidly inhibited by androgen signalling in prostate cancer cells [J]. Oncogenesis, 2017, 6(5): e333.
- [13] CHOWDHURY I, THOMPSON W E, WELCH C, et al. Prohibitin (PHB) inhibits apoptosis in rat granulosa cells (GCs) through the extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) and the Bcl family of proteins [J]. Apoptosis, 2013, 18(12): 1513-1525.
- [14] CHOWDHURY I, THOMPSON W E, THOMAS K, et al. Prohibitins role in cellular survival through Ras-Raf-MEK-ERK pathway [J]. J Cell Physiol, 2014, 229(8): 998-1004.

收稿日期: 2019-11-26

修回日期: 2020-01-02