

广东梅州地区地中海贫血基因突变类型分析

黄烁丹 邹婕 庄宇嫦 熊蓉 张小燕 郑炎 邱美兰

【摘要】 目的 探讨广东梅州地区人群中 α 、 β 地中海贫血患者基因突变类型、基因携带率及其特征。**方法** 收集由梅州市六县一市一区转诊或转送到梅州市妇幼保健院的血液标本，标本来源者均为广东省梅州市户籍人口。对血液学筛查为阳性表型指标的样本进行 α 和 β 地中海贫血基因检测。**结果** 血液学筛查阳性 29 852 例，确定为地中海贫血 18 770 例。共检出 α 地中海贫血基因突变 6 种，基因频率最高的是^{-SEA}，占 75.224%；共检出 14 种 β 地中海贫血基因突变，以 IVS-II-654 (C-T) 发生频率最高，占 38.069%，CD41/42 (-TTCT) 次之，占 33.626%。**结论** 广东梅州地区的 α 地中海贫血基因突变以^{-SEA}为主， β 地中海贫血以 IVS-II-654 (C-T) 发生频率最高，制订地贫防控策略时应结合地区基因型分布特点，以降低重型地贫患儿的出生率。

【关键词】 地中海贫血；基因检测；基因突变；导流杂交；防控体系

Analysis of gene mutation type of thalassemia in Meizhou, Guangdong Province Huang Shuodan, Zou Jie, Zhuang Yuchang, Xiong Rong, Zhang Xiaoyan, Zheng Yan, Qiu Meilan. Maternal and child health hospital in Meizhou, Meizhou 514012, China

Corresponding author, Huang Shuodan, E-mail: jinmi@yeah.net

【Abstract】 Objective To investigate the type of gene mutation, rate of carrying thalassemia gene and relevant characteristics of patients diagnosed with α - and β -thalassemia in Meizhou, Guangdong Province. **Methods** Blood samples were obtained from Meizhou registered residents admitted or transferred to Maternal and Child Health Care Center of Meizhou. The samples with positive phenotype screened by hematological detection were prepared for gene detection of α - and β -thalassemia. **Results** A total of 29 852 cases yielded positive phenotype screened by hematological test and 18 770 were identified with thalassemia by gene detection. Six types of α -thalassemia gene mutation were identified with the highest gene frequency of 75.224% for^{-SEA}. Fourteen types of β -thalassemia gene mutation were detected with the highest gene frequency of 38.069% for IVS-II-654 (C-T), followed by 33.626% for CD41/42 (-TTCT). **Conclusions** In Meizhou, Guangdong Province, ^{-SEA} is the dominant type of α -thalassemia gene mutation, and IVS-II-654 (C-T) for β -thalassemia gene mutation. Prevention and control strategies should be established according to the distribution characteristics of gene mutation type, aiming to decrease the birth rate of infants with thalassemia major.

【Key words】 Thalassemia; Gene detection; Gene mutation; Flow-through hybridization platform; Prevention and control system

地中海贫血（地贫），是由于珠蛋白基因突变造成其蛋白缺陷或合成不足而引起的一种遗传性溶血性疾病^[1]。其发病机制为血红蛋白形成单位珠蛋白链分子结构发生缺陷，使其不能形成正常的四聚体（ $\alpha\alpha\beta\beta$ ），而绝大多数珠蛋白缺陷是由基因缺陷导致的。地贫的发病在遗传上遵循孟德尔遗传法则，可以根据父母双方致病基因携带的情况推测出后代患病的几率和发病的严重程度。因此，针对

婚龄、育龄人群的筛查是防控地贫尤其是重症地贫发生的重要手段，而对新生儿进行地贫筛查，可及时、有效地发现地贫患儿，及早进行治疗和干预，减少重症地贫患儿给家庭、社会带来的负担。本研究基于梅州地方政府支持的地贫筛查工程建立的三级防控体系，从初筛-基因检测-遗传咨询等环节建立一套完整的地贫筛查、监控、确诊和管理体系，收集并整理数年来的筛查数据，总结梅州地区，特

别是客家人群地贫基因型分布、携带率等基础资料，为进一步提高防控工作水平提供参考。

对象与方法

一、研究对象

收集 2006 年 1 月至 2014 年 12 月由梅州市六县一市一区转诊或转送到梅州市妇幼保健院的血液标本，标本来源者均为梅州户籍人口，年龄从出生后 12 d ~ 58 岁，男女比例约 3:2。

二、方 法

1. 血液学筛查

成年人：血常规检测结果红细胞平均体积 (MCV) < 80 fl 和 (或) 红细胞平均血红蛋白含量 (MCH) < 27 pg 和 (或) 血红蛋白电泳有异常 (血红蛋白 A2 > 3.5% 或血红蛋白 A2 < 2.5%，或出现血红蛋白 C，或出现血红蛋白 E) 则判断为地贫筛查阳性。新生儿采用毛细管血红蛋白电泳法筛查：出现血红蛋白 Bart's 区带判断为 α 地贫筛查阳性，血红蛋白 A < 9.5% 判断为 β 地贫筛查阳性。血常规检查采用日本希森美康 XS-500i 五分类全自动血液分析仪。血红蛋白电泳采用法国 Sebia 公司 Capillarys 2neonat fast 全自动毛细管电泳分析仪。成年人和新生儿中，只要有 1 项初筛指标呈阳性，即进行 3 项地贫基因检测。

2. 地贫基因检测

样本采集：新生儿采集足跟血于血斑采集卡中，成年人采集静脉抗凝血于抗凝管中。

采用血液基因组 DNA 提取试剂盒提取 DNA，获得的 DNA 用 α 和 β 地贫基因检测试剂盒 (PCR + 膜杂交法) 进行地贫基因检测，试剂盒检测范围包括 3 种缺失型 α 地贫 ($-\text{SEA}$ 、 $-\alpha^{3.7}$ 和 $-\alpha^{4.2}$) 和 3 种突变型 (CS、QS、WS) 及 β -地贫 16 种突变型 [IVS-II-654 (C-T)、-28 (A-G)、-29 (A-G)、CD14/15 (+ G)、CD17 (A-T)、CD27/28 (+ C)、CD26 (G-A)、CD41/42 (-TTCT)、CD43 (G-T)、CD71/72 (+ A)、IVS-I-1 (G-T, G-A)、IVS-I-5 (G-C)、Cap(-AAAC)、Int(T-G)、CD31(-C)]。试剂盒由潮州凯普生物化学有限公司提供，检测仪器为凯普医用核酸分子快速杂交仪。

结 果

1. 血液筛查结果

出现 1 项阳性指标的标本共计 29 852 例，均进行地贫基因芯片检测，该芯片利用多重 PCR 和导流杂交技术对 22 种 α 和 β 地贫基因突变进行检测，检测范围覆盖了中国人人群中 95% 以上的地贫基因缺陷，见图 1。

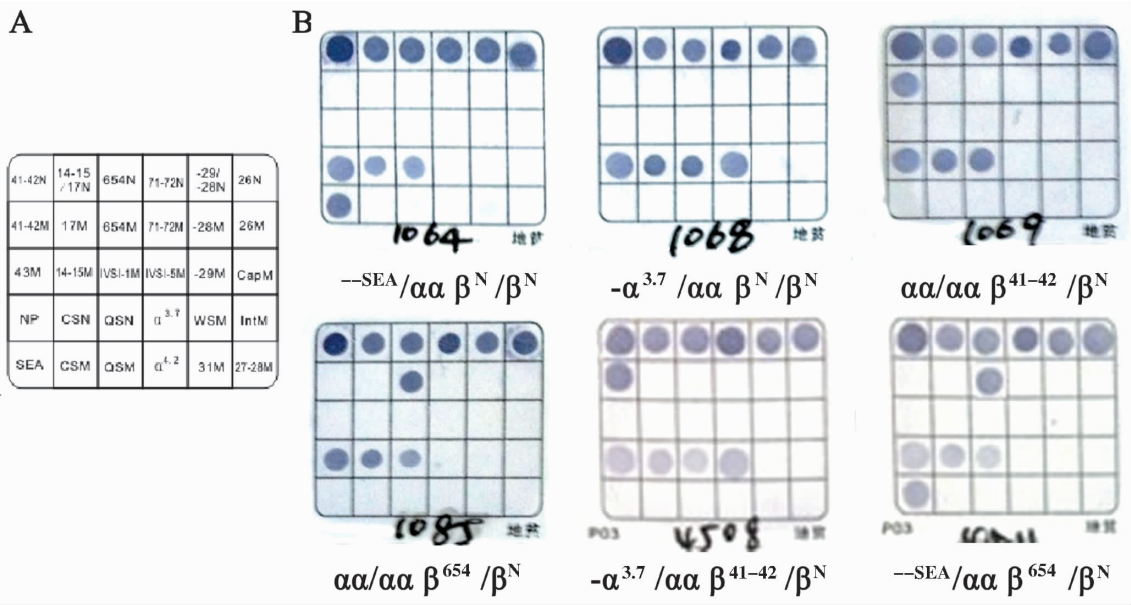


图 1 α -和 β -地贫基因检测结果

A: 基因芯片探针位置 (N 为正常对照, M 为突变, NP 为缺失型 α 地贫正常对照); B: 部分阳性样本基因芯片图

二、基因分布

经检测确定为地贫基因突变体 18 770 例，占总检测数 62.877%。其中 α 地贫 13 289 例 (占

70.799%)，主要的基因类型依次为 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 、 β^N/β^N 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 β^N/β^N 和 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 β^N/β^N ； β 地贫 4 777 例 (占 25.450%)，主要的基因类型依次为

$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{654}/β^N ， $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{41-42}/β^N 和 $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{-28}/β^N ； α/β 地贫 704 例（占 3.751%），主要的基因类型依次为 $^{-SEA}/\alpha\alpha$ 、 β^{654}/β^N ， $^{-SEA}/\alpha\alpha$ 、 β^{41-42}/β^N 和 $^{-SEA}/\alpha\alpha$ 、 β^{-28}/β^N ，见表 1。在上述的 18 770 例确定地贫基因型阳性样本中，共检出 6 种 α 地

贫基因突变，以 $^{-SEA}$ 发生频率最高，占 75.224%；共检出 14 种 β 地贫基因突变，以 IVS-II-654（C-T）发生频率最高，占 38.069%，CD41/42（-TTCT）次之，占 33.626%。见表 2、3。

表 1 广东梅州地区地贫检测结果（n = 18 770）							
检出类型	检出突变类型	例数	百分比（%）	检出类型	检出突变类型	例数	百分比（%）
α 地贫	$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 β^N/β^N	10 625	8.657	α/β 地贫	$^{-SEA}/\alpha\alpha$ 、 β^{14-15}/β^N	2	0.011
	$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 β^N/β^N	713	3.799		$^{-SEA}/\alpha\alpha$ 、 β^{17}/β^N	36	0.192
	$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^N/β^N	237	1.263		$^{-SEA}/\alpha\alpha$ 、 β^{26}/β^N	5	0.027
	$\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^N/β^N	85	0.453		$^{-SEA}/\alpha\alpha$ 、 β^{27-28}/β^N	18	0.096
	$\alpha^{QS}\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^N/β^N	64	0.341		$^{-SEA}/\alpha\alpha$ 、 β^{-28}/β^N	52	0.277
	$^{-SEA}/\alpha\alpha$ 、 β^N/β^N	10 076	53.681		$^{-SEA}/\alpha\alpha$ 、 β^{654}/β^N	171	0.911
	$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$ 、 β^N/β^N	52	0.277		$^{-SEA}/\alpha\alpha$ 、 β^{-29}/β^N	1	0.005
	$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{4.2}$ 、 β^N/β^N	43	0.229		$^{-SEA}/\alpha\alpha$ 、 β^{41-42}/β^N	153	0.815
	$-\alpha^{4.2}/-\alpha^{4.2}$ 、 β^N/β^N	12	0.064		$^{-SEA}/\alpha\alpha$ 、 β^{71-72}/β^N	6	0.032
	$-\alpha^{3.7}/\alpha^{CS}\alpha$ 、 β^N/β^N	6	0.032		$^{-SEA}/\alpha\alpha$ 、 β^{Cap}/β^N	3	0.016
	$\alpha^{WS}\alpha/\alpha^{WS}\alpha$ 、 β^N/β^N	1	0.005		$^{-SEA}/\alpha\alpha$ 、 β^{43}/β^N	1	0.005
	$-\alpha^{3.7}/\alpha^{WS}\alpha$ 、 β^N/β^N	2	0.011		$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{4.2}$ 、 β^{41-42}/β^N	2	0.011
	$-\alpha^{4.2}/\alpha^{CS}\alpha$ 、 β^N/β^N	4	0.021		$-\alpha^{4.2}/-\alpha^{4.2}$ 、 β^{17}/β^N	1	0.005
	$-\alpha^{4.2}/\alpha^{WS}\alpha$ 、 β^N/β^N	4	0.021		$-\alpha^{3.7}/\alpha^{CS}\alpha$ 、 β^{41-42}/β^N	1	0.005
	$^{-SEA}/-\alpha^{3.7}$ 、 β^N/β^N	232	1.236		$-\alpha^{3.7}/\alpha^{QS}\alpha$ 、 β^{654}/β^N	1	0.005
	$^{-SEA}/-\alpha^{4.2}$ 、 β^N/β^N	96	0.511		$^{-SEA}/\alpha\alpha$ 、 β^{41-42}/β^{17}	1	0.005
	$^{-SEA}/\alpha^{CS}\alpha$ 、 β^N/β^N	15	0.08		$^{-SEA}/\alpha\alpha$ 、 β^{41-42}/β^{26}	1	0.005
	$^{-SEA}/\alpha^{QS}\alpha$ 、 β^N/β^N	3	0.016		$^{-SEA}/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{41-42}/\beta^{-28}$	2	0.011
	$^{-SEA}/\alpha^{WS}\alpha$ 、 β^N/β^N	19	0.101		$^{-SEA}/\alpha\alpha$ 、 β^{654}/β^{654}	1	0.005
β 地贫	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{41-42}/β^N	1 565	8.338		$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 β^{17}/β^N	17	0.091
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{654}/β^N	1 810	9.643		$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 β^{26}/β^N	11	0.059
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{17}/β^N	429	2.286		$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 β^{27-28}/β^N	3	0.016
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{-28}/β^N	499	2.658		$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 β^{-28}/β^N	7	0.037
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{26}/β^N	142	0.757		$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 β^{41-42}/β^N	43	0.229
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{27-28}/β^N	130	0.693		$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 β^{654}/β^N	58	0.309
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{43}/β^N	19	0.101		$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 β^{17}/β^N	4	0.021
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{71-72}/β^N	40	0.213		$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 β^{26}/β^N	6	0.032
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{IVS-I-1}/\beta^N$	5	0.027		$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 β^{-28}/β^N	5	0.027
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{Int}/β^N	5	0.027		$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 β^{41-42}/β^N	16	0.085
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{Cap}/β^N	9	0.048		$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 β^{654}/β^N	15	0.08
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{14-15}/β^N	12	0.064		$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 β^{Cap}/β^N	1	0.005
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{-29}/β^N	18	0.096		$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{IVS-I-1}/\beta^N$	1	0.005
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{IVS-I-5}/\beta^N$	3	0.016		$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 β^{14-15}/β^N	1	0.005
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{-28}/β^{-28}	5	0.027		$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{654}/β^N	5	0.027
					$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{41-42}/β^N	6	0.032

续表

检出类型	检出突变类型	例数	百分比 (%)	检出类型	检出突变类型	例数	百分比 (%)
β 地贫	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{41-42}/\beta^{41-42}$	12	0.064	α/β 地贫	$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{17}/β^N	3	0.016
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{654}/β^{654}	12	0.064		$\alpha^{QS}\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{654}/β^N	1	0.005
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{-28}/\beta^{14-15}$	1	0.005		$\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{654}/β^N	6	0.032
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{654}/\beta^{14-15}$	1	0.005		$\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{-28}/β^N	2	0.011
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{-28}/β^{17}	6	0.032		$\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{41-42}/β^N	11	0.059
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{-28}/β^{Cap}	2	0.011		$\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{27-28}/β^N	1	0.005
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{26}/β^{Cap}	1	0.005		$\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{71-72}/β^N	1	0.005
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{41-42}/β^{17}	4	0.021		$\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{17}/β^N	2	0.011
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{41-42}/β^{26}	2	0.011		$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{71-72}/\beta^{71-72}$	1	0.005
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{41-42}/\beta^{27-28}$	2	0.011		$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{41-42}/\beta^{41-42}$	1	0.005
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{41-42}/\beta^{-28}$	10	0.053		$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{-28}/\beta^{41-42}$	1	0.005
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{41-42}/β^{43}	1	0.005		$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 β^{654}/β^{654}	1	0.005
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{41-42}/\beta^{654}$	16	0.085		$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 β^{654}/β^{26}	1	0.005
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{41-42}/\beta^{Cap}$	5	0.027		$-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$ 、 β^{41-42}/β^N	5	0.027
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{654}/β^{17}	2	0.011		$-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$ 、 β^{-28}/β^N	3	0.016
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{654}/β^{26}	2	0.011		$-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$ 、 β^{17}/β^N	1	0.005
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{654}/β^{-28}	5	0.027		$-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$ 、 β^{654}/β^N	1	0.005
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 β^{654}/β^{-29}	1	0.005		$-\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$ 、 β^{Cap}/β^N	1	0.005
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\beta^{654}/\beta^{71-72}$	1	0.005		$-\text{SEA}/-\alpha^{4.2}$ 、 β^{41-42}/β^N	4	0.021
		总计	18 770	100			

表 2 广东梅州地区 α 地贫基因频率分布情况

基因类型	染色体数 ^a	基因频率 (%)
--SEA	10 909	75.224
$-\alpha^{3.7}$	2 169	14.957
$-\alpha^{4.2}$	943	6.502
$\alpha^{CS}\alpha$	277	1.910
$\alpha^{WS}\alpha$	135	0.931
$\alpha^{QS}\alpha$	69	0.476
总计	14 502	100

注：^a 染色体数指检测中发现的携带致病突变的染色体数目，杂合型突变染色体数目为 1、纯合型为 2

讨 论

我国南方是地贫高发区，特别是广西、广东、海南、云南等地区的 α 地贫基因携带率在 0.25% ~ 15.00%，β 地贫基因携带率在 0.02% ~ 4.80%^[2]。地贫分为 α 型、β 型、δβ 型和 δ 型 4 种，以 β 和 α 地贫较为常见^[3-4]。其中，α 地贫是

表 3 广东梅州地区 β 地贫基因频率分布情况

基因类型	染色体数 ^a	基因频率 (%)
IVS-II-654 (C-T)	2 125	38.069
CD41/42 (-TTCT)	1 877	33.626
-28 (A-G)	605	10.838
CD17 (A-T)	506	9.065
βE (G-A)	171	3.063
CD27/28 (+C)	154	2.759
CD71/72 (+A)	50	0.896
Cap (-AAAC)	22	0.394
CD43 (G-T)	21	0.376
-29 (A-G)	20	0.358
CD14/15 (+G)	17	0.305
IVS-I-1 (G-T, G-A)	6	0.107
Int (T-G)	5	0.090
IVS-I-5 (G-C)	3	0.054
总计	5 582	100

注：^a 染色体数指检测中发现的携带致病突变的染色体数目，杂合型突变染色体数目为 1、纯合型为 2

由于 α 珠蛋白基因突变引起的, 多数为缺失突变, 也有部分点突变; β 地贫是由 β 珠蛋白基因突变引起, 其发病机制较为复杂, 目前已知的基因突变超过 100 种, 多数为点突变, 也有部分缺失突变^[3,5]。

血红蛋白 Bart's 胎儿水肿综合征是由于 4 个 α 基因全部缺失导致 α 蛋白链不能合成所致, 而我国血红蛋白 Bart's 水肿胎儿主要是^{-SEA}纯合所致^[6]。本研究在 18 770 例确定基因型的阳性样本中,^{-SEA}缺失占 α 地贫基因突变的 75.224%, 因此, 重型 α 地贫 (血红蛋白 Bart's 胎儿水肿综合征) 是梅州地区新生儿出生缺陷的重要防控目标。

我国南方地区的 β 地贫基因突变以 CD41/42 (-TTCT) 发生频率最高^[7]。然而, 本研究的数据显示梅州地区 β 地贫基因突变发生率最高的为 IVS-II-654 (C-T), 占 38.069%, CD41/42 (-TTCT) 次之, 占 33.626%, 这与之之前 Lin 等^[8]报道一致, 与江西赣州、福建和台湾等客家人群聚居地区情况一致^[9-11]。这说明地贫基因突变类型与人群分布密切相关。

广东省梅州市是客家人群聚居地, 地贫发生率约 13.4%, 发生率高于广东省全省平均水平^[12]。重型 α 地贫 (血红蛋白 Bart's 胎儿水肿综合征) 在梅州市出生缺陷类型中占比例最高; 重型 β 地贫发生率为 3.8/10 000; 目前梅州市存活的重型 β 地贫患者约有 100 多例, 长期在梅州治疗的有 50 多例。地贫的高发已经严重影响了出生人口素质, 中重度地贫患儿的出生给家庭和社会带来了沉重的负担。本研究通过大量的临床数据阐明了梅州地区的地贫基因类型和频率, 结合本地区基因型分布特点, 制订符合当地的地贫防控策略和技术流程, 有助于预防重型地贫患儿出生。

由于目前尚无有效的治疗方法, 应对地贫的主要手段是预防。因此做好人群中地贫特别是重症地贫致病成因的宣传教育、人群筛查、基因和产前诊断的, 是预防重型地贫患儿出生以及控制地贫的有效手段。相比于传统的血常规等检测技术, 基因检测不仅可以更准确地确定受试者“是/否”患有地贫, 还能精确地对绝大部分致病基因携带者的突变位点进行诊断, 预测其及后代罹患地贫的几率和严重程度, 更好地指导遗传咨询和随访工作。

参 考 文 献

- [1] 黄烁丹, 占伟, 邹婕, 庄宇婧, 熊蓉, 朱莎莎, 张华能, 梁国彦. 滤纸干血斑 DNA 自动化提取及其在地中海贫血基因诊断中的应用. 新医学, 2015, 46 (8): 524-527.
- [2] Lin M, Zhu JJ, Wang Q, Xie LX, Lu M, Wang JL, Wang CF, Zhong TY, Zheng L, Pan MC, Wu JR, Wen YF, Liu GR, Zhan XF, Lin F, Yang LY. Development and evaluation of a reverse dot blot assay for the simultaneous detection of common alpha and betathalassemia in Chinese. Blood Cells Mol Dis, 2012, 48 (2): 86-90.
- [3] Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis, 2010, 5: 11.
- [4] Harteveld CL, Higgs DR. Alpha-thalassaemia. Orphanet J Rare Dis, 2010, 5: 13.
- [5] Kazazian HH Jr, Boehm CD. Molecular basis and prenatal diagnosis of beta-thalassemia. Blood, 1988, 72 (4): 1107-1116.
- [6] 肖维威, 徐湘民, 徐铃. 中国人缺失型 α -地中海贫血的分子基础及产前基因诊断. 第一军医大学学报, 1998, 18 (1): 68-71.
- [7] 陈善昌, 汤伟光, 胡静云, 陈栋, 彭小媚. 疑为地中海贫血人群 3 000 例 β -地中海贫血复查及基因突变类型分析. 广西医学, 2015, 37 (6): 807-809.
- [8] Lin M, Wen YF, Wu JR, Wang Q, Zheng L, Liu GR, Huang Y, Yang H, Lin F, Zhan XF, Lin CP, Yang HT, Weng QQ, Huang FT, Wang Y, Yao MQ, Chen HZ, Wu DH, Zeng JB, Zeng RX, Yang H, Li GC, Lu M, Zhu JJ, Xie LX, Wang JL, Yang LY. Hemoglobinopathy: molecular epidemiological characteristics and health effects on Hakka people in the Meizhouregion, southern China. PLoS One, 2013, 8 (2): e55024.
- [9] Lin M, Zhong TY, Chen YG, Wang JZ, Wu JR, Lin F, Tong X, Yang HT, Hu XM, Hu R, Zhan XF, Yang H, Luo ZY, Li WY, Yang LY. Molecular epidemiological characterization and health burden of thalassemia in Jiangxi Province, P. R. China. PLoS One, 2014, 9 (7): e101505.
- [10] 徐两蒲, 黄海龙, 王燕, 郑琳, 王林铄, 许金榜, 黄欣欣, 林元. 福建省籍各地市人群地中海贫血的分子流行病学研究. 中华医学遗传学杂志, 2013, 30 (4): 403-406.
- [11] Liu SC, Peng CT, Lin TH, Wang SJ, Shih MC, Tien N, Chang CC, Lu JJ, Lin CY. Molecular lesion frequency of hemoglobin gene disorders in Taiwan. Hemoglobin, 2011, 35 (3): 228-236.
- [12] 吴艳丽. 梅州地区育龄人群地中海贫血基因的检测与分析. 国际检验医学杂志, 2015, 36 (4): 442-443.

(收稿日期: 2015-11-15)

(本文编辑: 林燕薇)