

益阳市人群地中海贫血分布及遗传学特征

黄金艺^a, 吴颢^a, 张艳红^a, 张永红^a, 戴铮^b, 段争芳^a

(益阳市妇幼保健院 a. 出生缺陷防控实验室, b. 生殖医学中心, 益阳 413000)

摘要 目的 分析益阳市地中海贫血基因检测阳性率及其变异类型分布特征, 为地中海贫血防治工作提供依据。方法 将益阳市2021年6月至2023年11月进行地中海贫血基因检测的30 042例样本作为研究对象, 使用二代测序(NGS)对样本进行基因测序并分析结果。结果 30 042例样本中共检出1 681例地中海贫血基因, 检出率为5.59%, 包括1 184例 α -地中海贫血基因、467例 β -地中海贫血基因、30例 α - β 地中海贫血基因。其中包括46种 α -地中海贫血基因型、34种 β -地中海贫血基因型以及16种 α - β 地中海贫血基因型。检出新 α -地中海贫血基因突变23种, 新 β -地中海贫血基因突变4种。结论 益阳市地中海贫血基因突变类型呈现多样性和复杂性, 因此, 应加强益阳市地中海贫血的防控力度。

关键词: 地中海贫血; 基因类型; 基因诊断; 二代测序

中图分类号: R556.6

文章标识码: A

文章编号: 1008-2409(2024)03-0168-07

Distribution and genetic characteristics of thalassemia in Yiyang population

HUANG Jinyi^a, WU Zhuan^a, ZHANG Yanhong^a, ZHANG Yonghong^a, DAI Zheng^b, DUAN Zhengfang^a

(a. Birth Defect Prevention and Control Laboratory, b. Reproductive Medicine Center,

Yiyang Maternal and Child Health Hospital, Yiyang 413000, China)

Abstract Objective To analyze the distribution characteristics of the positive rate and variant types of thalassemia gene detection in 30 042 human samples in Yiyang City, so as to provide a basis for the prevention and treatment of thalassemia. **Methods** 30 042 samples from June 2021 to November 2023 in Yiyang City who underwent thalassemia genetic testing were taken as the research objects, and the samples were sequencing by Next-generation sequencing (NGS) and the results were analyzed. **Results** 1 681 thalassemia genes were detected in 30 042 samples, with a detection rate of 5.59%, including 1 184 α -thalassemia genes, 467 β -thalassemia genes, and 30 α - β thalassemia genes. These include 46 α -

基金项目: 益阳市科技创新计划项目(2022-108)。

第一作者: 黄金艺, 本科, 主管技师, 研究方向为分子遗传; 吴颢, 硕士, 主管技师, 研究方向为疾病分子诊断。

通信作者: 段争芳, 358315142@qq.com。

thalassemia genotypes, 34 β -thalassemia genotypes, and 16 α - β thalassemia genotypes. At the same time, 23 new α -thalassemia gene mutations and 4 new β -thalassemia gene mutations were detected. **Conclusion** The types of thalassemia gene mutations in Yiyang City show strong diversity and complexity, so the application of NGS technology in disease screening and diagnosis should be expanded, and the prevention and control of thalassemia should be further strengthened.

Keywords: mediterranean anemia; gene type; gene diagnosis; nextgeneration sequencing

地中海贫血又称为海洋性贫血,突变基因位于11号和(或)16号染色体,是常见的常染色体单基因疾病^[1]。地中海贫血源于 α/β 基因突变引发 α/β -珠蛋白链比例失衡,致使机体生成的红细胞异常,引发慢性溶血性贫血。临床表型差异较大,从接近正常至需要终身输血支持等不同严重程度^[2]。输血和铁螯合等保守治疗已将重型地中海贫血的自然病史转变成一种预期寿命延长的慢性疾病,新型药物的使用可明显改善贫血症状,减轻输血负担^[3-4]。造血干细胞移植、基因治疗等方面的探索为地中海贫血的治疗提供了更广阔的前景^[5-6]。基因检测可为地中海贫血的预防、早期诊断和贫血性疾病的鉴别诊断与治疗提供可靠依据。本研究分析益阳市地中海贫血相关基因,以提高地中海贫血的防治与诊断水平。

1 资料和方法

1.1 一般资料

研究对象来自益阳市7个县(市)各级医院与医疗机构2021年6月至2023年11月递送至益阳市妇幼保健院地中海贫血筛查中心的30 042份血液标本,标本来源的人群年龄为18~43岁。本研究依托于益阳市健康民生项目,已通过益阳市妇幼保健院医学伦理委员会审查批准,且受检对象本人知情同意,并签署地中海贫血基因检测知情同意书。

1.2 样本采集与运输

依照《益阳市妇幼保健院地中海贫血基因检测送检单》中的要求进行样本采集与运输,并严格遵循样本采集储运操作流程。按照无菌操作,使用EDTA试管采集静脉血2 mL,确保样本无明显溶血或凝血现象。样本运输温度均保持在2~8℃,运输至实验室的时间控制在8 d内。样本于4~8℃保存不得超

过7 d,在-20℃保存不得超过3个月,避免样本在保存、检测过程中反复冻融。

1.3 试剂与仪器

α 和 β 地中海贫血基因检测试剂盒为测序反应通用试剂盒(联合探针锚定聚合测序法),超纯水、Qubit™ ssDNA Assay Kit,PCR反应板,GenMag核酸分离试剂盒(磁珠法),MGISEQ-2000芯片,基因测序仪MGISEQ-200均购于MGI公司;分析纯无水乙醇购于湖南汇虹试剂有限公司;NanoDrop-8000分光光度计,Qubit™ ssDNA Assay Kit以及PCR仪(MiniA MP Thermal Cycler)购于美国Thermo Scientific公司。

1.4 样本基因组DNA的提取

使用核酸分离试剂盒从全血中提取样本DNA,提取时使用无核酸酶水作为空白对照,与样本进行同步提取。完成DNA提取后,使用分光光度计测定各样本DNA浓度,确保各样本A260/A280比值在1.8~2.0,DNA浓度>20 ng/mL。

1.5 构建基因文库

使用 α 和 β 地中海贫血基因检测试剂盒(联合探针锚定聚合测序法)进行PCR扩增,然后向PCR产物中加入磁珠以纯化DNA,随后采用超声打断DNA。根据试剂盒说明书配制末端修复反应混合液,每孔12.5 μ L,按照说明书设置PCR反应程序,进行末端修复PCR反应,反应完成后,使用75%乙醇进行纯化。向末端修复纯化产物中加入“A”反应混合液,每孔18 μ L,37℃孵育30 min,然后用磁珠和75%乙醇对产物进行纯化。根据试剂盒说明书配制接头连接反应混合液,每孔加“A”纯化产物12 μ L和连接反应混合液,充分混匀后离心,于16℃孵育12~16 h。实验完成后,使用磁珠和75%乙醇对筛选的DNA片段进行纯化,构建各样本基因文库。所有实验操作均在冰盒上进行。

1.6 测序

使用 Qubit 荧光定量仪对各样本文库进行定量,浓度 ≥ 3.5 ng/ μ L 为合格,否则需重新建库。文库经处理后,采用基因测序仪 MGISEQ-200 测序,然后应用 MGI 公司的地中海贫血基因检测软件对测序结果进行分析。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计软件分析数据,计数资料以样本量 n 、样本量占比(%)表示。

2 结果

2.1 地中海贫血基因

益阳市 30 042 例样本中共检出地贫基因 1 681 例,其中, α -地中海贫血基因 1 184 例, β -地中海贫血基因 467 例, α - β 地中海贫血基因 30 例。地中海贫血基因的总检出率为 5.59%,益阳市地中海贫血基因情况如表 1 所示。

表 1 益阳市地中海贫血基因情况

组别	n /例	不同类型 检出率/%	不同类型 占比/%
α -地中海贫血基因	1 184	3.94	70.43
β -地中海贫血基因	467	1.55	27.78
α - β 地中海贫血基因	30	0.10	1.78
合计	1 681	5.59	99.99

2.2 α -地中海贫血基因

共检出 α -地中海贫血基因类型 46 种,检出较高的 7 种基因型为 $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$ 、 $\alpha\alpha/--^{SEA}$ 、 $\alpha\alpha/-\alpha^{4.2}$ 、 $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$ 、HK $\alpha\alpha$ (香港型)和 $\alpha^{QS}\alpha/\alpha\alpha$,占比为 94.26%。查出 23 种新 α -地中海贫血基因突变型,共 38 例,在 α -地中海贫血基因中的占比为 3.21%,其中,HBA1:c.125C>T(Thr>Ile)杂合、HBA2:c.95+10C>T(intron)杂合为主要的 α -地中海贫血新突变基因类型。

表 2 α -地中海贫血基因突变类型

基因类型	n /例	α -地中海贫血中的占比/%	检出率/%
$\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$	565	47.72	1.88
$\alpha\alpha/--^{SEA}$	304	25.68	1.01
$\alpha\alpha/-\alpha^{4.2}$	132	11.15	0.44
$\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$	39	3.29	0.13
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$	30	2.53	0.10
HK $\alpha\alpha$ (香港型)	26	2.20	0.09
$\alpha^{QS}\alpha/\alpha\alpha$	20	1.69	0.07
HBA1:c.125C>T(Thr>Ile)杂合(新的突变型)	8	0.68	0.03
HBA2:c.95+10C>T(intron)杂合(新的突变型)	6	0.51	0.02
$-\alpha^{3.7}/--^{SEA}$	4	0.34	0.01
$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	4	0.34	0.01
$\alpha^{GH}\alpha/\alpha\alpha$	4	0.34	0.01
$\alpha^{CD108}\alpha/\alpha\alpha$	3	0.25	0.01
$\alpha^{PP}\alpha/\alpha\alpha$	3	0.25	0.01
HBA1:c.177C>A(His>Gln)杂合(新的突变型)	3	0.25	0.01
$-\alpha^{4.2}/--^{SEA}$	2	0.17	0.01
HBA1:c.356C>A(Thr>Asn)杂合(新的突变型)	2	0.17	0.01
Alpha2 Codon 30 delGAG	1	0.08	0.00

续表

基因类型	n/例	α -地中海贫血中的占比/%	检出率/%
Cap+29(G>C)	1	0.08	0.00
Dapu	1	0.08	0.00
HK $\alpha\alpha$ /-- ^{SEA}	1	0.08	0.00
Initiation codon(ATG>GTG)	1	0.08	0.00
Zurich-Albisrieden	1	0.08	0.00
- $\alpha^{2.4}$ /-- ^{SEA}	1	0.08	0.00
- $\alpha^{3.7}$ /- $\alpha^{4.2}$	1	0.08	0.00
$\alpha^{CD61}\alpha/\alpha\alpha$	1	0.08	0.00
$\alpha^{WS}\alpha$ /- $\alpha^{3.7}$	1	0.08	0.00
HBA1:c.301-3C>T(intron)杂合与HBA2:c.*+69delC杂合(新的突变型)	1	0.08	0.00
HBA2:c.368A>G(His>Arg)杂合+存在 α 珠蛋白三联体 $\alpha\alpha\alpha^{ami4.2}$ (新的突变型)	1	0.08	0.00
HBA1:c.112C>T(Pro>Ser)杂合(新的突变型)	1	0.08	0.00
HBA1:c.119delC杂合(新的突变型)	1	0.08	0.00
HBA1:c.-14_-13delAG杂合(新的突变型)	1	0.08	0.00
HBA1:c.326C>T(Thr>Ile)杂合(新的突变型)	1	0.08	0.00
HBA1:c.370G>A(Ala>Thr)杂合(新的突变型)	1	0.08	0.00
HBA1:c.95+5G>C(intron)杂合(新的突变型)	1	0.08	0.00
HBA1:c.96-10C>T(intron)杂合(新的突变型)	1	0.08	0.00
HBA2:c.237C>A(Asn>Lys)杂合(新的突变型)	1	0.08	0.00
HBA2:c.280G>C(Val>Leu)杂合(新的突变型)	1	0.08	0.00
HBA2:c.300+6C>G(intron)杂合(新的突变型)	1	0.08	0.00
HBA2:c.300+6C>T(intron)杂合(新的突变型)	1	0.08	0.00
HBA2:c.301-35delG杂合(新的突变型)	1	0.08	0.00
HBA2:c.301-38delT杂合(新的突变型)	1	0.08	0.00
HBA2:c.304C>G(Leu>Val)杂合(新的突变型)	1	0.08	0.00
HBA2:c.332C>G(Ala>Gly)杂合(新的突变型)	1	0.08	0.00
HBA2:c.365T>C(Val>Ala)杂合(新的突变型)	1	0.08	0.00
HBA2:c.95+9C>T(intron)杂合(新的突变型)	1	0.08	0.00
合计	1 184	100	3.94

2.3 β -地中海贫血基因

共检出 β -地中海贫血基因类型34种,检出较高的7种基因型为 β IVS-II-654/ β N、 β CD41/42/ β N、 β CD17/ β N、 β 3' UTR + 129/ β N、 β CD27/28/ β N、

β CD71/72/ β N和 β -28/ β N,占比为84.37%。查出4种新的 β -地中海贫血基因型,共5例,占比为1.1%, β -地中海贫血基因突变类型如表3所示。

表 3 β -地中海贫血基因突变类型

基因类型	n/例	β -地中海贫血中的占比/%	检出率/%
$\beta^{IVS-II-654}/\beta^N$	152	32.55	0.51
$\beta^{CD41/42}/\beta^N$	99	21.20	0.33
β^{CD17}/β^N	68	14.56	0.23
$\beta^{CD71/72}/\beta^N$	19	4.07	0.06
$\beta^{CD27/28}/\beta^N$	19	4.07	0.06
$\beta^{3'UTR+129}/\beta^N$	19	4.07	0.06
β^{-28}/β^N	18	3.85	0.06
β^{-29}/β^N	10	2.14	0.03
β^{CD43}/β^N	9	1.93	0.03
$\beta^{IVS-II-643}/\beta^N$	6	1.28	0.02
$\beta^{Hb E}/\beta^N$	6	1.28	0.02
$\beta^{3'UTR+116}/\beta^N$	6	1.28	0.02
$\beta^{IVS-II-63}/\beta^N$	4	0.86	0.01
β^{PolyA}/β^N	3	0.64	0.01
$\beta^{IVS-II-15}/\beta^N$	3	0.64	0.01
$\beta^{CD14/15}/\beta^N$	3	0.64	0.01
中国型 $\beta^{G\gamma+(A\gamma8\beta)^0}/\beta^N$	2	0.43	0.01
β^{TTS+22}/β^N	2	0.43	0.01
β^{-31}/β^N	2	0.43	0.01
β^{-101}/β^N	2	0.43	0.01
HBB;c.92+47_92+48insG 杂合(新的突变型)	2	0.43	0.01
$\beta^{SEA-HPFH}/\beta^N$	1	0.21	0.00
$\beta^{IVS-II-752}/\beta^N$	1	0.21	0.00
$\beta^{IVS-I-108}/\beta^N$	1	0.21	0.00
β^{-88}/β^N	1	0.21	0.00
β^{-87}/β^N	1	0.21	0.00
β^{-72}/β^N	1	0.21	0.00
β^{-63}/β^N	1	0.21	0.00
β^{-56}/β^N	1	0.21	0.00
β^{-42}/β^N	1	0.21	0.00
SEA-HPFH 复合 IVS-II-654 (C>T)	1	0.21	0.00
HBB;c.92+10A>C (intron) 杂合(新的突变型)	1	0.21	0.00

续表

基因类型	n/例	β -地中海贫血中的占比/%	检出率/%
HBB;c.224G>C (Gly>Ala) 杂合(新的突变型)	1	0.21	0.00
HBB;c.139delG 杂合(新的突变型)	1	0.21	0.00
合计	467	100	1.55

2.4 α - β 地中海贫血基因

共检出 α - β -地中海贫血基因类型 16 种, 检出较高的基因型 3 种, 分别为 $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$ 、 β^{-28}/β^N 、 $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$ 、 $\beta^{CD41/42}\beta^N$ 、 $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$ 、 $\beta^{IVS-II-654}/\beta^N$, 占比为 39.99%。

表 4 α - β -地中海贫血基因突变类型

基因类型	n/例	α - β -地中海贫血中的占比/%	检出率/%
$\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$, β^{-28}/β^N	4	13.33	0.013
$\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$, $\beta^{CD41/42}/\beta^N$	4	13.33	0.013
$\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$, $\beta^{IVS-II-654}/\beta^N$	4	13.33	0.013
$\alpha^{WS}/\alpha\alpha$, $\beta^{IVS-II-654}/\beta^N$	3	10.00	0.010
$\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$, $\beta^{Hb E}/\beta^N$	3	10.00	0.010
$\alpha\alpha/-\alpha^{4.2}$, $\beta^{IVS-II-654}/\beta^N$	2	6.67	0.007
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$, $\beta^{CD71/72}/\beta^N$	1	3.33	0.003
$\alpha^{QS}\alpha/\alpha\alpha$, $\beta^{CD41/42}/\beta^N$	1	3.33	0.003
$\alpha\alpha/--^{SEA}$, $\beta^{IVS-II-63}/\beta^N$	1	3.33	0.003
$\alpha\alpha/--^{SEA}$, $\beta^{CD41/42}/\beta^N$	1	3.33	0.003
$\alpha\alpha/--^{SEA}$, $\beta^{IVS-II-654}/\beta^N$	1	3.33	0.003
$\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$, β^{CD17}/β^N	1	3.33	0.003
$\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$, $\beta^{CD71/72}/\beta^N$	1	3.33	0.003
$\alpha\alpha/-\alpha^{4.2}$, $\beta^{CD41/42}/\beta^N$	1	3.33	0.003
$\alpha\alpha/-\alpha^{4.2}$, $\beta^{CD71/72}/\beta^N$	1	3.33	0.003
$\alpha\alpha/-\alpha^{4.2}$, $\beta^{IVS-II-752}/\beta^N$	1	3.33	0.003
合计	30	100	0.100

3 讨论

地中海贫血是临床上常见的单基因隐性遗传病,常表现为小细胞低色素性贫血^[7-8]。据统计,全球有1%~5%为地中海贫血基因携带者,发病率和基因型呈现出较为明显的地域性和人群差异性^[9]。地中海贫血多发于地中海、中东等地区,但随着人口迁徙,地中海贫血已成为一个全球性的公共卫生问题^[10]。

我国新生儿出生缺陷的总体发病率约为5.6%,每年新增先天性缺陷患儿为80万~100万例^[11]。地中海贫血是目前发病率较高、危害性极大的单基因遗传疾病之一,是出生缺陷防控的重点。针对地中海贫血,主要采取三级预防策略:一级预防是通过孕前优生检查,尽早发现夫妻双方地中海贫血基因携带状况,针对性制订孕育计划,预防地中海贫血的发生;二级预防是实施产前筛查与产前诊断,如果夫妻双方均为同类型地中海贫血基因携带者,必须明确胎儿地中海贫血基因类型,必要时采取医学干预措施,从而避免重型地中海贫血的患儿出生;三级预防是开展新生儿疾病筛查,促进地中海贫血的早诊断、早治疗^[12]。

近年来,分子诊断技术成为疾病基因筛查及诊断的可靠技术。针对地中海贫血人群的筛查与诊断,二代测序(next generation sequencing, NGS)技术为国内外较先进的方法,可检测高达99%以上的地中海贫血基因突变类型,包含了常规方法检测不到的罕见突变和地中海贫血新发的突变型,可大幅降低漏检风险^[13]。美国医学遗传学会已将NGS技术列入了临床应用指南,扩大了NGS技术的临床应用^[13]。

本研究中,首次应用NGS技术对益阳市30 042例样本进行了地中海贫血基因的检测,共检出阳性病例1 642例,检出率达5.59%。湖南省各市地中海贫血阳性检出率为4.53%~14.57%^[14-15]。本研究结果与其基本相符,其中, α -地中海贫血阳性检出率3.94%,高于 β -地中海贫血阳性检出率1.55%, α - β 地中海贫血这一类型检出率为0.10%。本研究检出 α -地中海贫血1 184例,占比为70.43%,以 $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$ 、 $\alpha\alpha/--^{SEA}$ 、 $\alpha\alpha/-\alpha^{4.2}$ 和 $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 等为其主要的基因

类型,这与湖南各地级市报告的 α -地中海贫血主要基因类型基本一致。而 $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$ (47.72%)占比最高,这与文献报告的娄底市^[16]、湘西土家族苗族自治州^[17]以及长沙市^[18]的类型不一致,以 $\alpha\alpha/--^{SEA}$ 为 α -地中海贫血的主要类型,说明益阳市 α -地中海贫血基因类型有其特点。本研究检出 β -地中海贫血462例,基因类型为30种,而现已报告^[14-15]的湖南省其他地区 β -地中海贫血基因突变类型为25种,说明益阳市 β -地中海贫血基因类型更多。30例 α - β 地中海贫血病例以 $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$ 、 β^{-28}/β^N 、 $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$ 、 $\beta^{CD41/42}/\beta^N$ 以及 $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$ 、 $\beta^{IVS-II-654}/\beta^N$ 为主要类型,这与湖南省其他地区 α - β 地中海贫血基因类型基本相符合^[14-15]。此外,本次研究发现23种新的 α -地中海贫血基因型,4种 β -地中海贫血基因型。与娄底市^[16]、湘西土家族苗族自治州^[17]以及长沙市^[18]的地中海贫血基因型相比较,益阳市地中海贫血基因型更多更复杂,新的地中海贫血基因突变多。

地中海贫血的发病呈现明显的遗传异质性,且目前尚无有效的根治方法,只能通过体外输血、造血干细胞移植等手段来维持患者生命,这无疑给患者家庭带来极大的精神压力和经济负担^[19-20]。因此,地中海贫血三级预防策略有重要意义,在一定程度上可有效预防地中海贫血患儿的出生^[21-22]。

本研究首次应用NGS技术对益阳市地中海贫血基因的分布特征进行分析,发现27种地中海贫血新的基因型,这将为制订本地区地中海贫血的预防策略以及遗传咨询服务提供更为完整可靠的数据。

4 结论

采用NGS技术开展地中海贫血的筛查与诊断,将有助于降低地中海贫血患儿的出生率,亦将有助于地中海贫血患者的早诊断和治疗。推广NGS技术在遗传性疾病中的应用,将对出生缺陷的防控有重要意义。

参考文献

- [1] KATTAMIS A, KWIATKOWSKI J L, AYDINOK Y. Thalassaemia [J]. *Lancet*, 2022, 399(10343): 2310-2324.
- [2] SHAH F T, SAYANI F, TROMPETER S, et al. Challenges

- of blood transfusions in beta-thalassemia[J]. *Blood Rev*, 2019,37: 100588.
- [3] MOTTA I, BOU-FAKHREDIN R, TAHER A T, et al. Beta thalassemia: new therapeutic options beyond transfusion and iron chelation[J]. *Drugs*, 2020,80(11):1053-1063.
- [4] RACHMILEWITZ E A, GIARDINA P J. How I treat thalassemia[J]. *Blood*, 2011,118(13):3479-3488.
- [5] LI L L, YI H Y, LIU Z, et al. Genetic correction of concurrent α - and β -thalassemia patient-derived pluripotent stem cells by the CRISPR-Cas9 technology[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022,13(1):102.
- [6] JAING T H, CHANG T Y, CHEN S H, et al. Molecular genetics of β -thalassemia: a narrative review[J]. *Medicine*, 2021,100(45):e27522.
- [7] LEUNG T Y, LAO T T. Thalassaemia in pregnancy[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2012,26(1):37-51.
- [8] GALANELLO R, ORIGA R. Beta-thalassemia[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2010,5: 11.
- [9] ALI S, MUMTAZ S, SHAKIR H A, et al. Current status of beta-thalassemia and its treatment strategies[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2021,9(12):e1788.
- [10] KATTAMIS A, FORNI G L, AYDINOK Y, et al. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia[J]. *Eur J Haematol*, 2020,105(6):692-703.
- [11] 冷雪,肖文艳,郑娟,等.1990—2019年中国先天性出生缺陷疾病负担分析[J].*中国循证医学杂志*,2023,23(4):386-390.
- [12] 张婷婷,徐湘民.地中海贫血预防和诊疗技术进展[J].*广东医学*,2023,44(10):1189-1193.
- [13] 姜烈君,陆晓旭,黄华艺.下一代测序技术的临床应用规范化问题:参考美国医学遗传学与基因组学会行业标准[J].*分子诊断与治疗杂志*,2016,8(4):217-221.
- [14] XI H, LIU Q, XIE D H, et al. Epidemiological survey of hemoglobinopathies based on next-generation sequencing platform in Hunan Province, China[J]. *Biomed Environ Sci*, 2023,36(2):127-134.
- [15] 吴颖,谢艳,李思,等.湖南地区地中海贫血基因检出情况分析[J].*实用预防医学*,2021,28(11):1363-1365.
- [16] 何喜红,赵海滢.娄底市育龄人群地中海贫血筛查与诊断结果分析[J].*罕见疾病杂志*,2023,30(8):93-94.
- [17] 余晖,杨清香,刘春,等.湘西土家族苗族自治州22940例孕妇地中海贫血筛查结果分析[J].*中国实验血液学杂志*,2022,30(1):206-210.
- [18] 彭灿,贺骏,周世豪,等.长沙地区21618例地中海贫血基因检测分析[J].*中国产前诊断杂志(电子版)*,2022,14(3):21-26.
- [19] WANG W D, HU F, ZHOU D H, et al. Thalassaemia in China[J]. *Blood Rev*, 2023,60: 101074.
- [20] 兰和魁,罗学群.地中海贫血患儿和家长的心理及管理[J].*中国实用儿科杂志*,2018,33(12):984-988.
- [21] 李莉艳,王志坚.妊娠期地中海贫血的管理与遗传咨询[J].*中国实用妇科与产科杂志*,2022,38(12):1159-1163.
- [22] 王晓东,李长钢.地中海贫血治疗及综合管理[J].*中国实用儿科杂志*,2018,33(12):965-970.

[收稿日期:2024-03-08]

[责任编辑:涂剑,向秋 英文编辑:李佳睿,王彦翔]