DOI:10.16016/j.1000-5404.202006021

重庆地区 108 140 例疑似贫血患者地中海贫血筛查及检出基因型分析

杨 媛[1],朱丽丹[2],张 颖[1],刘圣艳[3],陈永平[4],王 劲[5],张 勇[6],谢成敏[7],张 曦[2],李云龙[1] 401420 重庆,重庆市綦江区人民医院血液内科[1];400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院血液病医学中心,全军血液病中心,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室[2];400039 重庆,重庆金域医学研究所[3];404000 重庆,重庆市三峡中心医院血液风湿免疫科[4];400042 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)大坪医院血液内科[5];401120 重庆,重庆医科大学附属第三医院血液内科[6];401320 重庆,重庆市巴南区人民医院血液内科[7]

[**摘要**] **目的** 明确重庆地区地中海贫血分布特点及基因类型。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2019 年 11 月来自重庆 36 个区县送检的 108 140 例疑似贫血患者的样本,采用单管多重聚合酶链反应法及反向斑点膜条杂交法(RDB)同时检测 α-地中海贫血(α-地贫)常见 3 种基因型和 β-地中海贫血(β-地贫)常见 17 种点突变,对检测结果进行统计学分析。**结果** 共检出 9 988 例(9.24%)地中海贫血携带者,其中 α-地贫基因携带者 5 448 例,检出率为 5.04%(5 448/108 140),以--SEA/αα 基因缺失型最常见(占 α-地贫 45.71%);本次检测出 13 种 β-地贫基因突变类型,共有 β-地贫携带者 4 368 例,检出率为 4.04%(4 368/108 140),4 359 例(占 β-地贫 99.8%)为杂合子,以 CD41-42(-CTTT)、CD17(AAG>TAG)、IVS2-654(C>T)为主;发现 1 例纯合子(-28(A>G)/-28(A>G)),重庆尚未见报道;8 例(占 β-地贫 0.18%)为双重杂合突变,本研究中发现 CAP(A-C)/IVS2-654(C>T)和 CD17(AAG>TAG)/βE(GAG>AAG)2 种类型双重杂合突变国内未见报道;确诊 α-地贫复合 β-地贫携带者 172 例,检出率为 0.16%(172/108 140),以-α3.7/αα 复合 CD41-42(-CTTT)最为常见,α 和 β 复合型地中海贫血的发病率位于全国中间水平;共发现 4 种三重杂合突变型,其中-α4.2/αα,βE(GAG>AAG),IVS2-654(C>T)、-α3.7/αα,-α4.2/αα,-29(A-G)、-α3.7/αα,-α4.2/αα,CD17(AAG>TAG)3 种突变型国内未见报道。**结论** 重庆地区地中海贫血的基因突变构成比具有区域性特征,α-地贫和 β-地贫发病率较两广地区低,α 和 β 复合型地中海贫血发病率处于中间水平,5 种突变基因型为国内首次发现。

[**关键词**] 地中海贫血;基因型;重庆

[**中图法分类号**] R195.4; R363.25; R556.61 [**文献标志码**] A

Screening results and analysis on genotype of thalassemia in 108 140 anemia patients in Chongqing

YANG Yuan[1], ZHU Lidan[2], ZHANG Ying[1], LIU Shengyan[3], CHEN Yongping[4], WANG Jin[5], ZHANG Yong[6], XIE Chengmin[7], ZHANG Xi[2], LI Yunlong[1] [1]Department of Hematology, Qijiang People's Hospital, Chongqing, 401420; [2]State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Medical Center of Hematology, PLA Center for Hematology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037; [3]Chongqing Kingmed Clinical Trial Service Center, Chongqing, 400039; [4]Department of Hematology and Rheumatology, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing, 404000; [5]Department of Hematology, Daping Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400042; [6]Department of Hematology, the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 401120; [7]Department of Hematology, Banan People's Hospital, Chongqing, 401320, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the genotypes and distribution characteristics of thalassemia in Chongqing. **Methods** A total of 108 140 peripheral blood samples were harvested from 36 districts and

[**基金项目**] 重庆市卫生和计划生育委员会医学科研项目(2015MSXM179);重庆市綦江区科技计划项目(QJ2016181、QJ2018029)

[**通信作者**] 李云龙,E-mail:962415597@qq.com

counties in Chongqing during January 2018 and November 2019. Single-tube multiplex polymerase chain reaction (PCR) and reverse spot-strip hybridization (RDB) were employed to detect 3 common α-thalassemia genotypes and 17 common β-thalassemia point mutations. The results were analyzed statistically. **Results** A total of 9 988 (9.24%) thalassemia carriers were identified, and among them, 5 448 were carriers of α-thalassemia gene mutation, with a detection rate of 5.04% (5 448/108 140), with --SEA/αα deletion genotype most common (accounting for 45.71% of α-thalassemia). Detection of 13 genotypes of β-thalassemia detected 4 368 patients with β-thalassemia gene mutations, with a detection rate of 4.04% (4 368/108 140), and 4 359 patients of them (99.8%) were heterozygous, mainly CD41-42 (-CTTT), CD17 (AAG>TAG) and IVS2-654(C>T). One homozygous case [-28(A>G)/-28(A>G)] was firstly reported in Chongqing, and the left 8 cases (0.18%) were double heterozygous. Two types of double heterozygous mutations, CAP (A-C)/IVS2-654 (C>T) and CD17 (AAG>TAG)/βE (GAG>AAG) were not reported in China. For the 172 patients who were confirmed as composite α- and β-thalassemia carriers, the detection rate was 0.16%, and the most common genotype was -α3.7/αα with CD41-42(-CTTT). The incidence of composite α- and β-thalassemia in this study was at the middle level in China. There were totally 4 triple heterozygous mutants among the composite thalassemia, and triple heterozygous mutations of (-α4.2/αα, βE(GAG>AAG),IVS2-654(C>T), -α3.7/αα,-α4.2/αα,-29(A-G) and -α3.7/αα,-α4.2/αα,CD17(AAG>TAG)) were not reported yet in our country. **Conclusion** Regional characteristics is found in the gene mutation composition ratio of thalassemia in Chongqing region. The incidences of α-thalassaemia and β-thalassaemia are lower than those of Guangdong and Guangxi regions, and the incidence of composite α- and β-thalassemia is in the middle level of our country. Five mutant genotypes are identified for the first time in China.

[**Key words**] thalassemia; genotype; Chongqing

Supported by the Project of Medical Scientific Research of Chongqing Health and Family Planning Commission (2015MSXM179) and the Project of Science and Technology Plan of Qijiang District, Chongqing (QJ2016181, QJ2018029). Corresponding author: LI Yunlong, E-mail: 962415597@qq.com

据调查,全球约有 2.7 亿人群携带地中海贫血(以下简称地贫)基因,目前全世界尚无治疗地贫的有效方法[1]。据有关报道,我国南方地区尤其是广东、广西、海南地区发病率较高,其中 α-地中海贫血(α-地贫)发生率高达 8%~15%;β-地中海贫血(β-地贫)发生率为 2%~11%[2-3]。重庆也是地贫的高发区,但目前仅有少数小样本的报道,缺乏大样本数据的分析。本研究联合重庆多家单位共收集 108 140 例样本进行地贫的基因型分析。通过数据整理分析,得到了重庆地区地贫基因型的初步概貌和分布特点。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2018 年 1 月至 2019 年 11 月重庆市 36 个区县医院送检重庆金域医学的外周血标本。

标本先进行血细胞分析,以红细胞平均体积(mean corpuscular volume,MCV)<80 fl 和/或红细胞平均血红蛋白(mean corpuscular hemoglobin,MCH)<27 pg 和/或红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)<300 g/L 者为筛查阳性,纳入作为送检对象。本研究 2015 年 3 月通过重庆市綦江区人民医院伦理委员会审核批准,纳入病例均获得患者知情同意。

1.2 实验室方法

1.2.1 细胞分析 采用希森美康 Sysmex XN-1000 血液分析仪检测 MCV、MCH、MCHC。

1.2.2 基因型分析 缺失型 α-地贫基因检测采用单管多重聚合酶链反应法(gap single polymerase chain reaction,GSPCR);β 地贫的基因检测采用 PCR-反向点杂交技术(reverse dot blot hybridization,RDB),两者基因检测试剂盒均由深圳亚能生物技术有限公司提供。

1.2.3 诊断标准 MCV<80 fl 和或 MCH<27 pg 和或 MCHC<300 g/L;基因检测:α-地贫:以 PCR 法检出缺失基因型为标准。β-地贫:RDB 法在 17 种常见突变点检出一种及以上突变类型为标准。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据整理和分析,组间比较采用卡方检验,$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

共收集和送检 108 140 例样本,其中男性 7 565 例,

女性 100 575 例。根据世界卫生组织最新年龄划分标准,分为以下 4 组,未成年组(17 岁及以下)5 132 例,青年组(18~44 岁)101 775 例,中年组(45~59 岁)879 例,老年组(60 岁及以上)354 例。共检出 9 988 例地贫携带者,检出率为 9.24%。

2.1 重庆地区 α-地贫基因检测结果

α-地贫携带者 5 448 例,在样本中的检出率为 5.04%(5 448/108 140),男性 711 例,女性 4 737 例,男女比例为 1∶6.7,其检出率差异具有统计学意义(χ^2=323.298,P<0.001)。未成年组中检出 792 例(阳性率 14.53%),青年组检出 4 540 例(阳性率 83.33%),中年组检出 85 例(阳性率 1.56%),老年组检出 31 例(阳性率 0.58%),除中年组和老年组检出率相比差异无统计学意义(χ^2=0.247,P=0.619)外,其余两两比较差异均具有统计学意义(P<0.05)。各年龄组在 α-地贫中男女检出率比较差异均具有统计学意义(P<0.05,表 1)。男性构成比各年龄组呈递减趋势,而女性青年组构成比较未成年组明显升高。3 种缺失基因型,共检出以下 8 种类型,具体如下:-α3.7/αα、--SEA/αα、-α4.2/αα、-α3.7/-α3.7、-α4.2/-α4.2、--SEA/-α3.7、-α3.7/-α4.2、--SEA/-α4.2。其中以 --SEA/αα 携带率最高,占总体 α-地贫的 45.71%,具体构成比见表 2。

表 1 α-地贫各年龄组男女检出率[例(%)]

组别	n	男性	女性	χ^2 值	P 值
未成年组	792	406(57.10)	386(8.15)	1 192.475	<0.001
青年组	4 540	271(38.12)	4 269(90.12)	1 203.812	<0.001
中年组	85	21(2.95)	64(1.35)	10.337	0.001
老年组	31	13(1.83)	18(0.38)	22.923	<0.001
合计	5 448	711(100.00)	4 737(100.00)		

括号内百分数为构成比

表 2 α-地贫基因类型及构成比

基因型	例数	构成比(%)
--SEA/αα	2 492	45.74
-α3.7/αα	2 385	43.78
-α4.2/αα	460	8.44
--SEA/-α3.7	60	1.10
-α3.7/-α3.7	20	0.37
--SEA/-α4.2	19	0.35
-α4.2/-α4.2	4	0.07
-α3.7/-α4.2	8	0.15

2.2 重庆地区 β-地贫基因检测结果

检出 β-地贫携带者 4 368 例,在样本中的检出率为 4.04%(4 368/108 140),其中男性 878 例,女性 3 490 例,男女比例约为 1∶4,男性与女性检出率比较差异具有统计学意义(χ^2=1 201.567,P<0.001)。未成年组 1 170 例,青年组 3 029 例,中年组 111 例,老年组 58 例,与 α-地贫相同,除中年组和老年组检出率相比差异无统计学意义(χ^2=3.01,P=0.083)外,其余两两比较差异均具有统计学意义(P<0.05)。4 359 例为杂合子,共检出 13 种基因突变类型,其构成比在前三的基因型为:CD41-42(-CTTT)/N(30.31%)、CD17(AAG>TAG)/N(30.29%)、IVS2-654(C>T)/N(24.13%)。β-地贫基因构成比具体类型见表 3。

女性青年组检出率较未成年组明显升高,而男性青年组检出率较未成年组明显降低,差异具有统计学意义(P<0.05,表 4)。

本研究检出 1 例-28(A>G)/-28(A>G)纯合子基因突变型,此前重庆地区未见该类型报道,该患者为重度贫血,伴有肝脾肿大,存在输血依赖。共发现 8 例 β-地贫双重杂合子突变基因型,具体见表 5。其中 CAP(A-C)/IVS2-654(C>T)和 CD17(AAG>TAG)/βE(GAG>AAG)国内目前未见报道。

表 3 β-地贫各年龄组基因类型及构成情况[例(%)]

基因型	-28(A>G)/N	-29(A-G)/N	CAP(A-C)/N	CD14-15(+G)/N	CD17(AAG>TAG)/N	CD27-28(+C)/N	CD41-42(-CTTT)/N
未成年组	13(1.12)	3(0.26)	2(0.17)	3(0.26)	386(33.19)	19(1.63)	407(35.00)
青年组	143(4.76)	33(1.10)	40(1.31)	7(0.23)	888(29.33)	44(1.45)	866(28.60)
中年组	4(3.60)	0(0.00)	1(0.90)	1(0.90)	30(27.03)	1(0.90)	35(31.54)
老年组	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(3.45)	19(32.76)	2(3.45)	16(27.59)
合计	160(3.69)	36(0.83)	43(0.97)	13(0.31)	1 323(30.34)	66(1.51)	1 324(30.37)

基因型	CD43(G-T)/N	CD71-72(+A)/N	IVS-1-1(G-T)/N	Int(ATG>AGG)/N	IVS2-654(C>T)/N	βE(GAG>AAG)/N	合计
未成年组	27(2.32)	21(1.80)	1(0.09)	0(0.00)	271(23.3)	10(0.86)	1 163(100.00)
青年组	66(2.18)	62(2.04)	6(0.20)	1(0.03)	733(24.21)	138(4.56)	3 027(100.00)
中年组	4(3.60)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	32(28.83)	3(2.70)	111(100.00)
老年组	1(1.72)	0(0.00)	1(1.72)	0(0.00)	17(29.31)	0(0.00)	58(100.00)
合计	98(2.25)	83(1.90)	8(0.18)	1(0.02)	1 053(24.16)	151(3.47)	4 359(100.00)

表 4 β-地贫各年龄组男女检出率[例(%)]

组别	n	男性	女性	χ^2 值	P 值
未成年组	1 170	597(68.00)	573(16.42)	951.595	<0.001
青年组	3 029	247(28.13)	2 782(79.71)	878.027	<0.001
中年组	111	19(2.16)	92(2.64)	0.631	0.427
老年组	58	15(1.71)	43(1.23)	1.215	0.270
合计	4 368	878(100.00)	3 490(100.00)		

括号内百分数为构成比

表 5 β-地贫双重杂合基因突变类型

基因型	例数	构成比(%)
-28(A>G)/-29(A-G)	1	0.02
CD27-28(+C)/IVS2-654(C>T)	1	0.02
CAP(A-C)/IVS2-654(C>T)	1	0.02
CD41-42(-CTTT)/CAP(A-C)	1	0.02
CD41-42(-CTTT)/-28(A>G)	1	0.02
CD41-42(-CTTT)/CD17(AAG>TAG)	1	0.02
CD41-42(-CTTT)/βE(GAG>AAG)	1	0.02
CD17(AAG>TAG)/βE(GAG>AAG)	1	0.02

本研究中未检测到 IVS-I-5(G-C)、CD31(-C)、-30(T-C)、-32(C-A) 4 种基因型。这 4 种基因型在其他地区也鲜有报道。

2.3 重庆地区 α-地贫复合 β-地贫基因检测结果

α-地贫复合 β-地贫携带者共检测出 172 例,在样本中的检出率 0.16%(172/108 140),其中男性 25 例,女性 144 例,检出率差异有统计学意义(χ^2 = 18.798,P<0.001)。按年龄分组,未成年组 33 例,青年组 135 例,中年组 3 例,老年组 1 例,其中仅未成年组与青年组的检出率比较差异具有统计学意义(χ^2 = 79.661,P<0.001)。α-地贫复合 β-地贫基因型中以-α3.7/αα 缺失型合并 CD41-42(-CTTT)突变型最为常见,其中有 4 种类型的三重复合基因型,其构成比具体类型见表 6。

本研究发现 4 种类型的三重杂合突变复合型 ,分别为-α4.2/αα,βE(GAG>AAG),IVS2-654(C>T)、-α3.7/αα,-28(A>G),IVS2-654(C>T)、-α3.7/αα,-α4.2/αα,-29(A-G)、-α3.7/αα,-α4.2/αα,CD17(AAG>TAG),除-α3.7/αα,-28(A>G),IVS2-654(C>T)类型曾在重庆地区报道 1 例,其余 3 种类型笔者搜索相关文献尚未见报道。

表 6 α-地贫复合 β-地贫基因类型及构成比

基因型	例数	构成比(%)
-α3.7/αα,CD41-42(-CTTT)	30	17.4
-α3.7/αα,IVS2-654(C>T)	24	13.8
-α3.7/αα,CD17(AAG>TAG)	23	13.4
--SEA/αα,CD41-42(-CTTT)	18	10.5
--SEA/αα,CD17(AAG>TAG)	14	8.1
--SEA/αα,IVS2-654(C>T)	10	5.8
-α3.7/αα,βE(GAG>AAG)	9	5.2
-α4.2/αα,CD41-42(-CTTT)	7	4.0
--SEA/αα,βE(GAG>AAG)	6	3.5
-α3.7/αα,-28(A>G)	5	2.9
-α3.7/αα,CD27-28(+C)	3	1.7
-α3.7/αα,CD43(G-T)	3	1.7
--SEA/αα,CAP(A-C)	2	1.2
-α4.2/αα,CD17(AAG>TAG)	2	1.2
-α4.2/αα,βE(GAG>AAG),IVS2-654(C>T)	2	1.2
-α4.2/αα,βE(GAG>AAG)	1	0.6
--SEA/αα,-28(A>G)	1	0.6
--SEA/αα,CD43(G-T)	1	0.6
-α4.2/αα,CD43(G-T)	1	0.6
--SEA/αα,CD71-72(+A)	1	0.6
--SEA/αα,CD27-28(+C)	1	0.6
-α3.7/αα,CD71-72(+A)	1	0.6
-α4.2/αα,CD71-72(+A)	1	0.6
-α4.2/αα,IVS2-654(C>T)	1	0.6
-α3.7/αα,-29(A-G)	1	0.6
--SEA/αα,CD14-15(+G)	1	0.6
-α3.7/αα,-28,IVS2-654(C>T)	1	0.6
-α3.7/αα,-α4.2/αα,-29(A-G)	1	0.6
-α3.7/αα,-α4.2/αα,CD17(AAG>TAG)	1	0.6

3 讨论

地中海贫血又名海洋性贫血或珠蛋白生成障碍性贫血,以地中海地区、非洲、中东、印度和东南亚地区最为常见,其发病率为 5%~30%[4-6]。我国地贫基因携带者超过 3 000 万人,主要集中在长江沿岸及以南地区,以广东、广西、海南为重[2,7-8],随着人口的地域迁移,四川、重庆等地发病率也逐渐提高。地中海贫血主要分为 α-地贫和 β-地贫两大类。陈江明等[8]报道了广西地区地中海贫血基因携带率达 21.9%,α-地贫和 β-地贫分别为 12.9% 和 8.16%。YIN 等[9]对广东省 14 332 家庭进行地贫基因筛查,α-地贫基因携带率为 13.31%,β-地贫基因携带率为 4.53%。李猛等[3]对海

南省三亚地区 1 060 例地贫疑诊患者进行筛查,其α-地贫和β-地贫的检出率分别为31.13%和15.28%。

本研究对10万余例重庆人群贫血样本进行地中海贫血基因检测,共检出5 448例α-地贫基因携带者,4 368例β-地贫基因突变携带者,172例确诊为β-地贫合并α-地贫携带者。这与国内报道的α-地贫发病率高于β-地贫一致[10]。本研究中女性地贫的发病率高于男性,原因暂不明确,有待进一步研究或需要更大样本量的支持。5 448例确诊为α-地贫基因携带者中,以基因型构成比排序,以东南亚缺失型--SEA/αα(45.71%)最常见,除与于洁等[11]报道的儿童α-地贫基因型构成比顺序不一致外(以-α3.7/αα最常见),与已报道的重庆地区的其他研究结果一致[12-13],与湖南、云南、福建、广东、广西、四川6省的报道相同[14-19],同时与武汉、贵阳等地区常见基因类型相同[20-21]。男性构成比各年龄组呈递减趋势,而女性青年组构成比较未成年组明显升高。检索相关文献未发现关于按年龄组区分男女检出率的报道,本结果值得进一步研究。

本研究共发现13种β-地贫突变基因,超过了重庆地区其他β-地贫基因报道的种数,现我国已经发现超过60种β-地贫基因突变类型[2]。本研究重庆地区的β-地贫突变基因前3种依次为:CD41-42(-CTTT)、CD17(AAG>TAG)、IVS2-654(C>T),而重庆其他报道前3种顺序为CD17(AAG>TAG)、CD41-42(-CTTT)、IVS2-654(C>T)[12-13];本研究与广西的β-地贫基因突变类型一致[18],而与国内一些地区的β-地贫基因突变类型均不完全相同。国内有的地区以CD17(AAG>TAG)最常见,有的以IVS-II-654(C>T)最常见,而云南β-地贫基因突变类型以CD26最多[14-17,19-20]。在国外,有报道显示β-地贫基因突变类型以-88(C-T)、-29(A-G)、IVS-II-849(A>G)较为常见[22]。这表明β-地贫受地域影响其基因突变构成谱呈多样性,不同地区、不同种族β-地贫的基因分布特点不尽相同。本研究中β-地贫基因突变以杂合子为主,因此本地区的β-地贫主要为轻型,通常无贫血症状或少数为轻度贫血。本次研究中检测出纯合子-28(A>G)/-28(A>G)1例,占β-地贫的0.02%,重庆尚未有此类型纯合子的报道,但广西、福建地区有此类型报道[16,23]。8例双重杂合子占β-地贫的0.18%,其发病率明显低于两广、福建地区,其中CAP(A-C)/IVS2-654(C>T)和CD17(AAG>TAG)/βE(GAG>AAG)这两种类型笔者检索相关文献尚未发现在国内有报道,其余6种类型重庆和国内均有报道[12-19,23]。本研究发现IVS-1-1(G-T)基因型8例、int(ATG>AGG)基因型1例,是重庆地区比较少见的基因型,在国内也较少见,但IVS-1-1(G-T)基因型在埃及人中常见[24]。有意思的是,-28(A>G)、CD71-72(+A)仅在未成年组和青年组发现,由于杂合子多为轻型β-地贫,一般不影响正常生活,由此我们猜想,是否存在这2种类型的β-地贫随着年龄增长逐渐转为重型地贫或容易合并其他并发症的可能,但目前尚无类似情况报道,还需要持续追踪研究。

本研究共检测出172例α和β复合型地中海贫血携带者,检出率为0.16%,其检出率高于福建地区(0.09%),但低于广东(5.8%)、广西(3.42%)、湖南(0.7%)、海南(4.4%)、云南(2.3%)等地区[3,14-19]。其中最常见的基因型为-α3.7/αα,CD41-42(-CTTT),其构成比为17.4%。这与重庆地区其他报道,与福建和海南地区相同;而广东和广西地区最常见复合类型为--SEA/ααβCD41-42(-CTTT),云南最常见复合类型为-α3.7/ααβCD26(G-A),湖南最常见复合类型为--SEA/ααβIVS2-654(C>T),均与重庆不同;这可能与β-地贫具有地域性特征有关[3,13-19]。本研究还发现5例三重杂合子(占复合地贫的2.9%),共4种类型,这几种类型在国内鲜有报道。5例三重杂合的复合地贫表现为中重度贫血,伴有生长发育延迟、脾脏肿大、眼距增宽、前额突出等临床特征,2例患者存在输血依赖。结合其构成比,故考虑重庆地区α和β复合型地贫以轻型或中间型为主,与国内报道一致[3,14-19]。

本研究相较于以往针对重庆地区地中海贫血的相关研究,样本量更大,覆盖率更广,相关统计数据能更真实地反映重庆地区人群的地中海贫血基因分布特点。本研究验证了α-地贫常见类型与国内地区相同,发现了β-地中海贫血和复合型地中海贫血的特殊基因型,为临床早期观察和治疗提供依据,为后续的研究奠定基础。

参考文献:

[1] DE SANCTIS V, KATTAMIS C, CANATAN D, *et al*. β-thalassemia distribution in the old world: an ancient disease seen from a historical standpoint[J]. Mediterr J Hematol

Infect Dis, 2017, 9(1): e2017018. DOI:10.4084/MJHID.2017.018.

[2] 杨阳,张杰.中国南方地区地中海贫血研究进展[J].中国实验血液学杂志, 2017, 25(1):276-280. DOI:10.7534/j.issn.1009-2137.2017.01.050.
YANG Y, ZHANG J. Research progress on thalassemia in Southern China: review[J]. J Exp Hematol, 2017, 25(1): 276-280. DOI:10.7534/j.issn.1009-2137.2017.01.050.

[3] 李猛,项松鹤,丁一,等. 中国海南省三亚地区地中海贫血基因类型分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(4): 1146-1150. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2018.04.033.
LI M, XIANG S H, DING Y, *et al*. Genotype analysis of patients with thalassemia in Sanya area of Hainan Province in China[J]. J Exp Hematol, 2018, 26(4): 1146-1150. DOI:10.7534/j.issn.1009-2137.2018.04.033.

[4] MUNCIE H L JR, CAMPBELL J. Alpha and beta thalassemia [J]. Am Fam Physician, 2009, 80(4):339-344.

[5] CAO A, KAN Y W. The prevention of thalassemia[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013, 3(2): a011775. DOI:10.1101/cshperspect.a011775.

[6] MUNKONGDEE T, TANAKULMAS J, BUTTHEP P, *et al*. Molecular epidemiology of hemoglobinopathies in Cambodia [J]. Hemoglobin, 2016, 40(3): 163-167. DOI:10.3109/03630269.2016.1158723.

[7] ZHENG X B, LIN M, YANG H, *et al*. Molecular epidemiological characterization and health burden of thalassemias in the Chaoshan region, People's republic of China[J]. Hemoglobin, 2016, 40(2): 138-142. DOI:10.3109/03630269.2015.1137933.

[8] 陈江明, 蔡宁, 李金燕, 等. β型地中海贫血发病概况及治疗研究进展[J]. 健康之友, 2019(22): 173-174.
CHEN J M, CAI N, LI J Y, *et al*. The general situation of β thalassemia and its treatment [J]. Heal Friend, 2019(22): 173-174.

[9] YIN A H, LI B, LUO M Y, *et al*. The prevalence and molecular spectrum of α- and β-globin gene mutations in 14, 332 families of Guangdong Province, China[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e89855. DOI: 10.1371/journal.pone.0089855.

[10] 徐湘民.中国人α和β-地中海贫血的分子基础及产前诊断[C]//全国胎儿医学与产前诊断学术研讨会论文集. 2007:69-71. DOI: http://d.wanfangdata.com.cn/conference/6561497.
XU X M. Molecular basis and prenatal diagnosis of alpha and beta thalassemia in Chinese[C]//Proceedings of the National Symposium on fetal medicine and prenatal diagnosis. 2007: 69-71. DOI: http://d.wanfangdata.com.cn/conference/6561497.

[11] 于洁,宪莹,姚秀云,等. 重庆市学龄前儿童α-地中海贫血的分子流行病学研究[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(5): 419-423. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.05.009.
YU J, XIAN Y, YAO X Y, *et al*. Prevalence and molecular analysis of α-thalassemia in preschool children in Chongqing City[J]. Chin J Hematol, 2014, 35(5): 419-423. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.05.009.

[12] 杜伟, 欧阳小峰, 甘承文, 等. 重庆地区8 024例地中海贫血筛查结果及地贫基因型分析[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 39(5): 694-697. DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000273.
DU W, OUYANG X F, GAN C W, *et al*. Screening results and genetic diagnosis of thalassemia in 8 024 cases in Chongqing region[J]. J Chongqing Med Univ, 2014, 39(5): 694-697. DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000273.

[13] 舒华娥, 刘小琴. 重庆市开州区地中海贫血基因表达分析[J]. 社区医学杂志, 2019, 17(8): 444-446.
SHU H E, LIU X Q. Gene detection report of thalassemia in Kaizhou District of Chongqing[J]. J Community Med, 2019, 17(8): 444-446.

[14] 刘沁, 贾政军, 席惠, 等. 湖南地区5 018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. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2019.06.037.
LIU Q, JIA Z J, XI H, *et al*. Analysis on the genotype of 5018 cases of thalassemia in Hunan area[J]. J Exp Hematol, 2019, 27(6): 1938-1942. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2019.06.037.

[15] 贺静,曾小红,徐咏梅,等.中国云南汉族和傣族育龄人群的地中海贫血基因分析[J].中国实验血液学杂志,2016, 24(1):150-156.
HE J, ZENG X H, XU Y M, *et al*. Gene analysis of thalassemia in Han and Dai ethnic childbearing-aged population of Chinese Yunnan Province[J]. J Exp Hematol, 2016, 24(1): 150-156.

[16] HUANG H L, XU L P, CHEN M H, *et al*. Molecular characterization of thalassemia and hemoglobinopathy in Southeastern China[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 3493. DOI:10.

1038/s41598-019-40089-5.

[17] 牛倩,黄珣钡,安云飞,等.中国四川地区汉族及藏族人群地中海贫血基因分型调查[J].四川大学学报(医学版),2016,47(6):941-944.
NIU Q, HUANG X B, AN Y F, *et al*. Genotype of thalassemia in Han Chinese and tibetans in Sichuan Province, China.[J]. J Sichuan Univ (Med Sci Edi), 2016, 47(6): 941-944.

[18] 刘富华, 贾艺聪, 陈洁晶, 等. 广西地区 13 589 例地中海贫血筛查结果及基因突变类型分析[J]. 临床血液学杂志, 2015, 28(6): 966-969. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2015.11.012.
LIU F H, JIA Y C, CHEN J J, *et al*. Screening and gene mutation type of 13 589 cases with thalassemia in Guangxi region[J]. J Clin Hematol, 2015, 28(6): 966-969. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2015.11.012.

[19] 陈海雷, 沈妙娜, 黄燕, 等. 广东地区地中海贫血基因筛查结果分析[J]. 国际医药卫生导报, 2019, 25(5): 724-726. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2019.05.016.
CHEN H L, SHEN M N, HUANG Y, *et al*. Genetic screening results of thalassemia in Guangdong[J]. Int Med Heal Guid News, 2019, 25(5): 724-726. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2019.05.016.

[20] 童芳芳, 孙慧, 方小桂. 武汉地中海贫血流行病学调查及基因突变类型与频率分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(8): 759-760. DOI:10.13507/j.issn.1674-3474.2015.08.011.
TONG F F, SUN H, FANG X G. Epidemiological survey and analysis of mutation type and gene frequency of thalassemia in Wuhan[J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2015, 29(8): 759-760. DOI:10.13507/j.issn.1674-3474.2015.08.011.

[21] 林靖. 贵阳市 α-地中海贫血分子流行病学研究[D]. 贵阳: 贵阳医学院, 2014.
LIN J. Molecular epidemiology of α -thalassemia in Guiyang[D]. Guiyang:Guiyang Medical College, 2014.

[22] SERJEANT G R, SERJEANT B E, MASON K P, *et al*. β-thalassemia mutations in Jamaica: geographic variation in small communities[J]. Hemoglobin, 2018, 42(5/6): 294-296. DOI:10.1080/03630269.2018.1540354.

[23] 李东明, 李继慧, 何升. 广西玉林地区 3 540 例 14 岁以下儿童地中海贫血基因突变类型分析[J]. 现代预防医学, 2018, 45(14): 2542-2546, 2550.
LI D M, LI J H, HE S. Gene mutation types of thalassemia in 3540 children under 14 years old in Yulin, Guangxi[J]. Mod Prev Med, 2018, 45(14): 2542-2546, 2550.

[24] HASSAN T, ZAKARIA M, FATHY M, *et al*. Association between genotype and disease complications in Egyptian patients with beta thalassemia: a cross-sectional study[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 17730. DOI:10.1038/s41598-018-36175-9.

(**收稿**:2020-06-02;**修回**:2020-06-30)

(编辑 汪勤俭)