

# 香港型合并东南亚型缺失地中海贫血的筛查与鉴定

梁亮, 赵林, 田矛, 覃婷, 伍欣, 劳忠婵, 李友琼

基金项目: 广西卫健委科研项目(编号:Z20200076)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院医学遗传与产前诊断中心(梁亮,田矛,覃婷,伍欣,李友琼),检验科(赵林); 535400 广西,灵山县妇幼保健院检验科(劳忠婵)

作者简介: 梁亮(1976-),男,大学本科,医学学士,主治医师,研究方向:血红蛋白病的筛查与诊断。E-mail:liangliang1005@qq.com

通讯作者: 李友琼(1979-),男,医学硕士,副主任技师,研究方向:血红蛋白病的筛查与诊断、产前筛查与产前诊断。E-mail:liyou-qiong327@163.com



李友琼,医学硕士,临床检验副主任技师,主要研究方向为EB病毒与恶性肿瘤、遗传病的防治。目前主要从事血红蛋白病的筛查与诊断、产前筛查与产前诊断、分子生物学诊断的临床、科研和教学培训工作。2011年在南方医科大学进行地中海贫血专项进修学习。世界上首次发现血红蛋白突变基因6例,在美国国立生物技术信息中心(NCBI)GenBank获得2个基因新突变注册号和在国际血红蛋白数据库(HbVar)获得2个基因新突变注册号。*Hemoglobin*、*Hematology*、《中国临床新医学》等杂志审稿人。任广西医学会精准医学分会委员,广西优生优育协会优生技术与遗传咨询分会理事。获广西卫生适应技术推广三等奖1项,参加国家

自然科学基金项目2项和广西自然科学基金项目1项,主持广西卫健委科研项目2项。以第一作者或通讯作者发表论文36篇,其中SCI 12篇,中华核心6篇,曾获得中国医师协会检验医师分会成立10周年“检验与临床”优秀论文奖,参编专著1部。

**[摘要]** **目的** 探讨常规试剂盒检测香港型合并东南亚型缺失地中海贫血(简称地贫)的情况。**方法** 回顾性分析2012~2019年在该院进行地贫基因诊断的患者28 435例,选出电泳出现三条带(- $\alpha^{3.7}$ 、正常对照、--<sup>SEA</sup>)的标本8例。地贫筛查采用血细胞分析和血红蛋白电泳技术。采用跨越断裂点PCR(Gap-PCR)检测 $\alpha$ 缺失型地贫基因,反向斑点杂交检测 $\alpha$ 非缺失型地贫基因(使用两个生产厂家的试剂盒)。用两轮巢式PCR检测HK $\alpha\alpha$ 地贫基因。**结果** 常规地贫基因检测试剂盒(Gap-PCR)筛查出三条带的患者基因型均为HK $\alpha\alpha$ /--<sup>SEA</sup>,占地贫基因诊断的0.03%。HK $\alpha\alpha$ /--<sup>SEA</sup>的血液学表型主要体现在红细胞平均体积(MCV)和红细胞平均血红蛋白含量(MCH)下降,未见贫血,HbA<sub>2</sub>多数在参考范围内。**结论** 常规地贫基因检测试剂盒(Gap-PCR)可以筛查出HK $\alpha\alpha$ /--<sup>SEA</sup>,为遗传咨询和产前诊断提供指导依据。

**[关键词]** 地中海贫血; 香港型地贫基因(HK $\alpha\alpha$ ); 东南亚型缺失(--<sup>SEA</sup>)

**[中图分类号]** R 556.6<sup>+</sup>1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)10-0982-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.10.07

**Screening and identifying the HK $\alpha\alpha$  in combination with Southeast Asia deletion thalassemia** LIANG Liang, ZHAO Lin, TIAN Mao, et al. Center for Medical Genetics and Prenatal Diagnosis, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the detection of the HK $\alpha\alpha$  in combination with Southeast Asia deletion thalassemia using routine thalassemia gene kits. **Methods** Twenty-eight thousand four hundred and thirty-five patients receiving thalassemia gene diagnosis in our hospital from 2012 to 2019 were retrospectively analyzed. Among the 28 435 patients, eight samples with three bands(- $\alpha^{3.7}$ , normal  $\alpha 2$  alleles and --<sup>SEA</sup>) appearing in the agarose electrophoresis were selected. Blood cell analysis and hemoglobin electrophoresis were used in screening thalassemia. Gap polymerase chain reaction(Gap-PCR) was used to detect deletions of  $\alpha$ -thalassemia genes, and PCR-reverse dot blot hybridization was used to detect non-deleted  $\alpha$ -thalassemia genes(using two manufacturers' kits). HK $\alpha\alpha$  was

identified by two-round nested PCR. **Results** The genotypes of the patients with three bands screened out by using routine thalassemia gene kit (Gap-PCR) were identified as  $\text{HK}\alpha\alpha/\text{--}^{\text{SEA}}$ , accounting for 0.03% of the thalassemia gene diagnosis. The hematological phenotype of  $\text{HK}\alpha\alpha/\text{--}^{\text{SEA}}$  was mainly reflected in the decrease of mean corpuscular volume (MCV) and mean corpuscular hemoglobin (MCH), and no anemia was found, and most of  $\text{HbA}_2$  was in the reference range. **Conclusion** The routine thalassemia gene testing kit (Gap-PCR) can effectively screen out  $\text{HK}\alpha\alpha/\text{--}^{\text{SEA}}$  genotype, providing guidance for genetic counseling and prenatal diagnosis.

[Key words] Thalassemia;  $\text{HK}\alpha\alpha$ ;  $\text{--}^{\text{SEA}}$

$\alpha$ -地中海贫血(简称 $\alpha$ -地贫)是一组遗传性溶血性疾病,发病机制主要是 $\alpha$ 珠蛋白基因缺失或点突变引起 $\alpha$ 珠蛋白肽链合成受到部分或者完全抑制所致<sup>[1]</sup>。香港型地贫基因( $\text{HK}\alpha\alpha$ )是一种比较罕见的 $\alpha$ -地贫重组基因,包含有一个 $\alpha 2$ 基因、一个由X1与X2形成的融合基因和一个由 $\alpha 2$ 与 $\alpha 1$ 形成的融合基因( $-\alpha^{3,7}$ )<sup>[2,3]</sup>。目前,我国食品药品监督管理局批准的商品化 $\alpha$ 缺失型地贫基因诊断试剂盒均不能检出香港型 $\alpha$ -地贫基因,只能检出中国南方人群常见的3种缺失型地贫,即东南亚型缺失( $\text{--}^{\text{SEA}}$ )、 $-\alpha^{3,7}$ 缺失、 $-\alpha^{4,2}$ 缺失<sup>[4,5]</sup>,个别试剂盒还增加了泰国型缺失( $\text{--}^{\text{THAI}}$ )。虽然无法检出 $\text{HK}\alpha\alpha$ 杂合子<sup>[6,7]</sup>,但是当合并了 $\text{--}^{\text{SEA}}$ 时,我们发现其扩增产物有典型的琼脂糖电泳特征,从而被检出。本研究使用目前市场上最为常用的两种商品化 $\alpha$ 缺失型地贫基因诊断试剂盒来检出 $\text{HK}\alpha\alpha/\text{--}^{\text{SEA}}$ ,并分析其血液学表型,为临床诊断和遗传咨询提供参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 标本采集** 回顾性分析2012~2019年在我院进行地贫基因诊断的患者共28435例,选取扩增产物琼脂糖凝胶电泳显示为三条带的8例标本。其中男4例,女4例;年龄24~39( $32.2 \pm 5.0$ )岁;静脉血7例,羊水1例。

**1.2 仪器与试剂** 主要仪器有C-1000型和T-100 PCR扩增仪、GelDoc<sup>TM</sup> XR<sup>+</sup>型凝胶成像仪、PowerPac Basic型水平电泳仪(美国BIO-RAD公司);HL-2000型分子杂交仪(美国UPV公司);全血基因组DNA抽提试剂盒、PCR及反向斑点杂交试剂盒分别采用深圳益生堂生物公司(简称益生堂)和深圳亚能生物公司(简称亚能);Capillarys 2型毛细管电泳仪及配套试剂(法国Sebia公司);XE-2100血细胞分析仪及配套试剂(日本Sysmex公司)。

**1.3 地贫筛查实验** 按照毛细管电泳仪SOP文件进行操作,用血红蛋白 $\text{A}_2$ (hemoglobin  $\text{A}_2$ ,  $\text{HbA}_2$ )质控样品保证仪器运行良好。样本预先进行3000 r/min离心5 min,弃上层血浆备用。以电泳所得血红蛋白(hemoglobin, Hb)所有条带的峰值为100%,各条带

峰值所占比例表示含量。血细胞分析仪室内质控通过后,上机检测,主要观察指标为血红蛋白含量(hemoglobin, HGB)、红细胞平均体积(mean corpuscular volume, MCV)、红细胞平均血红蛋白含量(mean corpuscular hemoglobin, MCH)。观察指标参考范围:HGB(男性120~160 g/L,女性110~150 g/L),MCV 80~100 fL, MCH 27~34 pg,  $\text{HbA}_2$  2.4%~3.4%,血红蛋白F(hemoglobin F,  $\text{HbF}$ ) 0%~5%,血红蛋白A(hemoglobin A,  $\text{HbA}$ ) 94.5%~97.6%。

**1.4  $\alpha$ -地贫基因诊断** 采用跨越断裂点PCR(Gap-PCR)检测 $\alpha$ 缺失型地贫基因,反向斑点杂交检测 $\alpha$ 非缺失型地贫基因。益生堂的试剂盒检测中国南方人群最常见突变包含4种 $\alpha$ 缺失型突变( $\text{--}^{\text{SEA}}$ 、 $\text{--}^{\text{THAI}}$ 、 $-\alpha^{3,7}$ 、 $-\alpha^{4,2}$ )和3种 $\alpha$ 非缺失型突变(Hb Constant Spring简称HbCS, Hb Westmead简称HbWS, Hb Quong Sze简称HbQS)。亚能的试剂盒检测3种 $\alpha$ 缺失型突变( $\text{--}^{\text{SEA}}$ 、 $-\alpha^{3,7}$ 、 $-\alpha^{4,2}$ )和3种 $\alpha$ 非缺失型突变(HbCS、HbWS、HbQS)。按照各自厂家的试剂盒说明书提取的全血基因组DNA、设置扩增条件和准备扩增体系。判断 $\alpha$ 缺失型地贫基因类型:将扩增产物1.5  $\mu\text{L}$ 上样到10 g/L的琼脂糖凝胶中进行电泳,根据试剂说明书的判断标准,综合是否扩增出片段及片段长度进行判定。判断 $\alpha$ 非缺失型突变基因类型:将扩增产物进行斑点杂交,洗膜,显色,然后根据缺失型的结果进行综合判断。

**1.5  $\text{HK}\alpha\alpha$ 基因检测** 根据参考文献设计鉴定 $\text{HK}\alpha\alpha$ 基因的引物,然后进行巢氏PCR扩增<sup>[8,9]</sup>。第1轮扩增引物和第2轮扩增引物见表1。第1轮扩增体系:1 mol/L GC-Melt, 1  $\times$  Advantage-GC 2 polymerase Mix, dNTP 200  $\mu\text{mol/L}$ , L-anti4.2 F引物0.2  $\mu\text{mol/L}$ , L- $\alpha^{3,7}$  R引物0.2  $\mu\text{mol/L}$ , DNA模板200 ng,总体积为50  $\mu\text{L}$ 。第1轮扩增条件为95 $^\circ\text{C}$  1 min, 35个循环(94 $^\circ\text{C}$  30 s, 68 $^\circ\text{C}$  6 min), 68 $^\circ\text{C}$  3 min。取2  $\mu\text{L}$ 产物用1.2%琼脂糖凝胶电泳检测,  $\text{HK}\alpha\alpha$ 样本DNA扩增片段长度为4.5 kb。将第1轮4.5 kb扩增片段回收,采用普通琼脂糖凝胶DNA回收试剂盒(天根生化科技有限公司)纯化后当作模板。第2轮扩增

体系为  $MgCl_2$  1.5 mmol/L,  $1 \times Q$  液, dNTP 200  $\mu$ mol/L, anti4.2 F/3.7F 引物 0.4  $\mu$ mol/L, anti4.2 R/3.7R 引物 0.4  $\mu$ mol/L, 热启动 Taq 酶 2 U, 第 1 轮 PCR 产物 1  $\mu$ l, 总体积为 50  $\mu$ l。第 2 轮扩增条件为 96  $^{\circ}C$  15 min, 30 个循环(98  $^{\circ}C$  45 s, 60  $^{\circ}C$  90 s, 72  $^{\circ}C$  135 s), 72  $^{\circ}C$  5 min。取 2  $\mu$ l 产物用 1.2% 琼脂糖凝胶电泳检测, anti4.2 扩增片段长度为 1.7 kb, 3.7 引物扩增片段长度为 2.0 kb。

表 1 巢式 PCR 检测 HK $\alpha\alpha$ /--<sup>SEA</sup> 地贫基因的引物序列

引物名称	序列(5'-3')	扩增长度 (bp)
巢式引物(第 1 轮扩增)		
L-anti4.2 F	CCTTGCACGGCCCTTCCTGGTC	
L- $\alpha^{3.7}$ R	CCTCAAAGCACTCTAGGGTCCAGCG	4500
第 2 轮扩增		
Anti 4.2 F	CCTTGCACGGCCCTTCCTG	
Anti 4.2 R	GAAGTGGCTGAAAGGGATGCAG	1700
3.7 F	CCCCTCGCCAAGTCCACCC	
3.7 R	AAAGCACTCTAGGGTCCAGCG	2000

## 2 结果

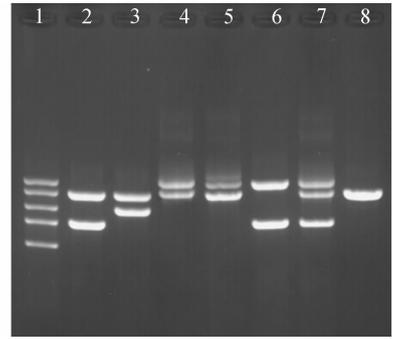
**2.1 HK $\alpha\alpha$ /--<sup>SEA</sup> 的血液学表型结果** 7 例静脉血样本中, 红细胞参数的 MCV 和 MCH 值均显示降低, 血红蛋白电泳分析显示只有 2 例(病例 6、7) HbA<sub>2</sub> 是降低的, 其他指标几乎都在参考范围内。1 例羊水标本无法检测红细胞参数和进行血红蛋白电泳分析。见表 2。

表 2 8 例 HK $\alpha\alpha$ /--<sup>SEA</sup> 标本的筛查检测结果

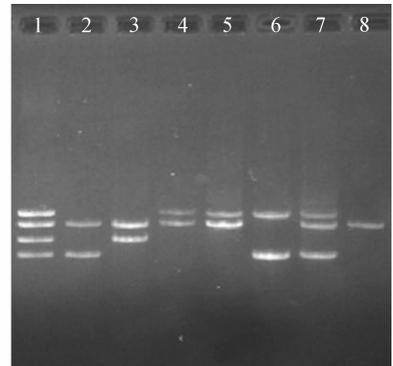
序号	性别	年龄	HGB (g/L)	MCV (fL)	MCH (pg)	HbA (%)	HbF (%)	HbA <sub>2</sub> (%)
1	女	27	125	66.8	21.2	97.4	0.0	2.6
2	男	31	135	63.0	19.5	97.4	0.0	2.6
3	男	39	141	58.9	19.7	96.2	1.2	2.6
4	女	24	108	63.2	18.5	96.9	0.6	2.5
5	男	32	127	65.0	20.6	97.4	0.2	2.4
6	男	33	138	67.8	20.8	97.7	0.0	2.3
7	女	37	114	69.7	22.0	97.8	0.0	2.2
8	女	35	-	-	-	-	-	-

注: 8 号标本为羊水

**2.2 HK $\alpha\alpha$ /--<sup>SEA</sup> 的凝胶电泳特征** 益生堂地贫基因分析试剂盒检测显示, 琼脂糖凝胶电泳出三条带, 分别在 2.0 kb、1.7 kb、1.2 kb, 与  $\alpha^{3.7}$ 、正常对照、--<sup>SEA</sup> 电泳位置相一致, 见图 1。亚能地贫基因分析试剂盒检测显示, 琼脂糖凝胶电泳出三条带, 分别在 2.0 kb、1.8 kb、1.3 kb, 与  $\alpha^{3.7}$ 、正常对照、--<sup>SEA</sup> 电泳位置相一致, 见图 2。与其他常见的基因型相比, 电泳结果有着显著的特征, 三条带的基因型符合理论上的 HK $\alpha\alpha$ /--<sup>SEA</sup> 的结果判断。

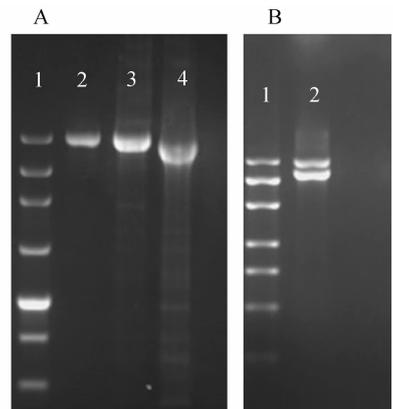


从左到右依次为 1. Marker; 2. --<sup>SEA</sup>/ $\alpha\alpha$ ; 3. - $\alpha^{4.2}$ / $\alpha\alpha$ ; 4. - $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha$ ; 5. HK $\alpha\alpha$ / $\alpha\alpha$ ; 6. --<sup>SEA</sup>/ $-\alpha^{3.7}$ ; 7. HK $\alpha\alpha$ /--<sup>SEA</sup>; 8.  $\alpha\alpha$ / $\alpha\alpha$  (正常对照)  
图 1 益生堂  $\alpha$  缺失型地贫基因试剂盒琼脂糖电泳结果图



从左到右依次为 1. Marker; 2. --<sup>SEA</sup>/ $\alpha\alpha$ ; 3. - $\alpha^{4.2}$ / $\alpha\alpha$ ; 4. - $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha$ ; 5. HK $\alpha\alpha$ / $\alpha\alpha$ ; 6. --<sup>SEA</sup>/ $-\alpha^{3.7}$ ; 7. HK $\alpha\alpha$ /--<sup>SEA</sup>; 8.  $\alpha\alpha$ / $\alpha\alpha$  (正常对照)  
图 2 亚能  $\alpha$  缺失型地贫基因试剂盒琼脂糖电泳结果图

**2.3 HK $\alpha\alpha$  基因的鉴定** 随机取任意一样本进行 HK $\alpha\alpha$  基因的验证。第 1 次巢式 PCR, 可以扩增出 4.5 kb 的片段, 见图 3A。将扩增产物进行回收纯化后, 作为第 2 轮 PCR 的模板。第 2 轮 PCR, 可以扩增出预计的 1.7 kb 和 2.0 kb 的片段, 见图 3B。巢式 PCR 结果符合预期的结果判断, 即样本基因型为 HK $\alpha\alpha$ /--<sup>SEA</sup>。



左边 A 为第 1 轮扩增: 1. Marker; 2. HK $\alpha\alpha$ /--<sup>SEA</sup> 样本; 3. 阳性对照; 4. 阴性对照。右边 B 为第 2 轮扩增: 1. Marker; 2. HK $\alpha\alpha$ /--<sup>SEA</sup> 样本  
图 3 巢式 PCR 检测 HK $\alpha\alpha$  地贫基因电泳结果图

### 3 讨论

**3.1** 珠蛋白肽链  $\alpha$  基因有 X、Y、Z 共 3 个同源盒, 被非同源的 I、II、III 区域间隔。其中两个 Z 同源盒间距为 3.7 kb, 当发生 Z 同源盒重组时, 一条染色体缺失了 3.7 kb (即  $-\alpha^{3.7}$ ), 另一条染色体则形成  $\alpha$  三联体 ( $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti}3.7}$ ); 而两个 X 同源盒间距为 4.2 kb, 当发生重组时, 一条染色体缺失 4.2 kb (即  $-\alpha^{4.2}$ ), 另一条也形成  $\alpha$  三联体 ( $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti}4.2}$ )<sup>[1]</sup>。  $-\alpha^{3.7}$  和  $-\alpha^{4.2}$  在中国南方人群较为常见, 但是  $\alpha$  三联体较罕见。HK $\alpha\alpha$  便是由  $\alpha$  三联体 ( $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti}4.2}$ ) 和  $-\alpha^{3.7}$  不等价交换形成的一种  $\alpha$ -珠蛋白基因簇。由于常规试剂盒没有设计针对 HK $\alpha\alpha$  的引物, 因此无法检测 HK $\alpha\alpha$  杂合子。检出基因型为  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  时, 其真实结果可能为  $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、HK $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$  或 HK $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 。但是当 HK $\alpha\alpha$  合并有  $--^{\text{SEA}}$  时, 采用 Gap-PCR 方法学的常规试剂盒有着显著的琼脂糖凝胶电泳特征 (三条电泳条带) 而被筛查出来。因此, 使用常规地贫基因试剂盒 (特指采用 Gap-PCR 方法学的试剂盒) 虽然不能检出 HK $\alpha\alpha$  杂合子, 但是可以检出 HK $\alpha\alpha/--^{\text{SEA}}$ 。

**3.2** 常规地贫基因试剂盒是采用单管多重 PCR 的方法, 虽然同时存在几对扩增引物, 但是杂合子或双重缺失时扩增出的条带也只有两条, 纯合子只有一条带。只有当存在融合基因时, 其扩增条带就会增加一条带。与  $--^{\text{SEA}}$  相比, HK $\alpha\alpha/--^{\text{SEA}}$  电泳多出一条带, 这是因为 HK $\alpha\alpha/--^{\text{SEA}}$  含有  $\alpha 2$  与  $\alpha 1$  形成的融合基因 ( $-\alpha^{3.7}$ )。而与  $--^{\text{SEA}}/-\alpha^{3.7}$  比较, 能扩增出对照条带 (1.8 kb), 是因为 HK $\alpha\alpha/--^{\text{SEA}}$  含有  $\alpha 2$  基因。有意思的是 HK $\alpha\alpha$  电泳图位置与  $-\alpha^{3.7}$  是一致的, 由于目前试剂盒还无法鉴定出 HK $\alpha\alpha$  地贫基因, 这就提示了以往我们检出的  $-\alpha^{3.7}$  杂合子很可能有一部分是 HK $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 。荣卡彬等<sup>[8]</sup>的研究显示, 在广东地区 139 例  $-\alpha^{3.7}$  杂合子中检出 6 例 HK $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ , 占比 4.31%。张敏等<sup>[10]</sup>的研究显示, 在福建地区 507 例  $-\alpha^{3.7}$  杂合子中检出 25 例 HK $\alpha\alpha/\alpha\alpha$  (4.93%)、5 例 HK $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$  (0.99%)、5 例 HK $\alpha\alpha$  合并  $\beta$ -地贫 (0.99%)。由于广西地贫的携带率是全国最高的, 因此 HK $\alpha\alpha/\alpha\alpha$  的检出率高于上述两个地区, 达到 0.07%<sup>[11]</sup>。本研究中的 8 例疑似 HK $\alpha\alpha/--^{\text{SEA}}$  标本, 经过巢式 PCR 的验证, 最后均符合基因型诊断结果, 检出率为 0.03%。

**3.3** HK $\alpha\alpha/--^{\text{SEA}}$  由于含有功能性的  $\alpha 2$  基因, 因此其血液学表型与 SEA 杂合子相似, 为轻型  $\alpha$ -地贫的特征, 本文的研究结果与钟良英等<sup>[3]</sup>的研究结果相似。这就提示如果夫妻一方为 HK $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ , 另外一方是 SEA 杂合子时, 不需要进行产前诊断, 因为重型

$\alpha$ -地贫绝大部分是 SEA 纯合子<sup>[12]</sup>。但是当 HK $\alpha\alpha/\alpha\alpha$  误判为  $-\alpha^{3.7}$  杂合子, 另外一方是 SEA 杂合子时, 则需要知情告知, 由孕妇选择是否进行产前诊断, 这就增加孕妇家庭的焦虑心理, 同时也增加经济负担。需要注意的是, 由于 HK $\alpha\alpha/\alpha\alpha$  存在 4 个  $\alpha$  基因, 如果一方是  $\beta$ -地贫, 那么是有生育中间型/重型  $\beta$ -地贫患儿的风险。虽然 HK $\alpha\alpha/--^{\text{SEA}}$  可以用常规试剂盒筛查出来, 但是对于 HK $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ , 常规检测试剂盒检出依然困难, 无法与  $-\alpha^{3.7}$  杂合子区分。正由于这些因素, 导致了我们的临床工作无法避免漏诊和误诊。这就需要进一步的深入研究, 探讨出经济有效的 HK $\alpha\alpha/\alpha\alpha$  检测方法, 以避免 HK $\alpha\alpha/--^{\text{SEA}}$  的胎儿因为误诊而进行产前诊断, 增加流产的风险。在这方面, 我们已经进行了初步的研究, 并取得一定的进展。

#### 参考文献

- Farashi S, Hartevelde CL. Molecular basis of  $\alpha$ -thalassaemia [J]. Blood Cells Mol Dis, 2017, 70:43-53.
- Zhang M, Huang H, Chen M, et al. Frequencies and hematological manifestations of the HK $\alpha\alpha$  allele in southern Chinese population [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(8):3058-3062.
- 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.
- 李友琼, 陈治中, 赵林, 等. 一个  $\alpha$  地中海贫血基因新缺失突变家系 [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(8): 724-727.
- He S, Li JH, Li DM, et al. Molecular characterization of  $\alpha$ - and  $\beta$ -thalassaemia in the Yulin region of Southern China [J]. Gene, 2018, 655: 61-64.
- 黄海龙, 林娜, 李英, 等. 产前诊断罕见 HK $\alpha\alpha$  复合东南亚缺失型  $\alpha$ -地中海贫血一例 [J]. 中华围产医学杂志, 2014, 17(7): 488-490.
- 陈文璟, 温旺荣, 苏运钦, 等. 用巢式 PCR 检测防止香港型地中海贫血漏诊 [J]. 临床检验杂志, 2014, 32(9): 713-715.
- 荣卡彬, 陈志红, 李运雄, 等.  $-\alpha^{3.7}$  伴有 anti4.2 片段的  $\alpha$  地中海贫血基因型的研究 [J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(6): 420-422.
- 荣卡彬, 张绪超, 陈志红, 等.  $\alpha$  地中海贫血 HK $\alpha\alpha/--^{\text{SEA}}$  杂合型的产前诊断及家系分析 [J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(11): 1266-1269.
- 张敏, 黄海龙, 陈梅环, 等. 福建人群香港型地中海贫血的基因变异检测 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(4): 297-300.
- 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.
- 韦金花, 万里凯, 李友琼, 等. 巴氏水肿胎的血红蛋白电泳特点及基因分析 [J]. 中国临床新医学, 2016, 9(7): 578-581.

[收稿日期 2020-08-21][本文编辑 吕文娟 余军]

#### 本文引用格式

梁亮, 赵林, 田矛, 等. 香港型合并东南亚型缺失地中海贫血的筛查与鉴定 [J]. 中国临床新医学, 2020, 13(10): 982-985.