

# MCV、MCH 用于地中海贫血筛查的能效验证

唐腊梅<sup>1,2</sup>, 何敬<sup>3</sup>, 刘栋宾<sup>2</sup>, 胡敏<sup>1</sup>

1. 中南大学湘雅二医院, 湖南 长沙 410011; 2. 湖南省妇幼保健院, 湖南 长沙 410008;  
3. 湖南中医药大学第二附属医院, 湖南 长沙 410005

**摘要:** **目的** 分析地中海贫血不同基因型 MCV、MCH 值, 参照 2020 年地中海贫血妊娠期管理专家共识 (简称共识), 验证共识 MCV、MCH 截断值的筛查能效, 为临床诊疗及遗传咨询提供数据参考。 **方法** 选取 2016 年 10 月—2021 年 2 月在湖南省妇幼保健院进行婚检、孕检对象, 以全自动血细胞分析仪检测 MCV、MCH、Gap-PCR 检测三种常见缺失型  $\alpha$  地贫突变, RDB-PCR 检测三种常见  $\alpha$  地贫点突变和 17 种常见  $\beta$  地贫点突变, 收集地贫基因检测阳性样本数据 3 234 例进行统计分析。 **结果** 3 234 例地贫阳性样本中, 血常规 MCV、MCH 值随着地贫临床分型的加重逐渐降低, 静止型  $\alpha$  地贫及轻型地贫  $\alpha\text{CS}\alpha/\alpha\alpha$ 、CAPM/N 基因型 MCV、MCH 均值均高于共识截断值, 漏检率分别为 61.73%、79.37%、100.00%; 轻型  $\beta$  地贫  $\beta\text{EM}/\text{N}$  基因型 MCV、MCH 均值位于共识截断值附近, 漏检率 35.00%; 其他基因型 (除个别复合地贫) MCV、MCH 均值都低于共识截断值, 漏检率 0%~5% 左右。 **结论** 不同地贫基因型 MCV、MCH 值有相应的取值范围, 根据共识推荐的截断值 (MCV<82 fl 和 (或) MCH<27 pg) 筛查地贫携带者, 可能导致静止型地贫及轻型地贫  $\alpha\text{CS}\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\beta\text{EM}/\text{N}$ 、CAPM/N 基因型高漏检, 夫妻同步筛查 MCV、MCH 可以大幅提高只筛查孕妇的筛查能效。

**关键词:** 地中海贫血; 基因型; 平均红细胞体积; 平均红细胞血红蛋白含量; 漏检率

**中图分类号:** R556 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2022)09-1080-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2022.09.014

## Energy-efficiency validation of MCV and MCH for thalassemia screening

TANG La-mei<sup>1,2</sup>, HE Jing<sup>3</sup>, LIU Dong-bin<sup>2</sup>, HU Min<sup>1</sup>

1. The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China;

2. Hunan Provincial Maternal and Child Health Care Hospital, Changsha, Hunan 410008, China;

3. The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410005, China

Corresponding author: HU Min, E-mail: huminjk@csu.edu.cn

**Abstract:** **Objective** To analyze the MCV and MCH values of different genotypes of thalassemia. To verify the screening efficiency of the consensus MCV and MCH cut-off values with reference to the 2020 Expert Consensus on the Management of Thalassemia in Pregnancy (hereinafter referred to as the consensus), and to provide data references for clinical diagnosis, treatment and genetic counseling. **Methods** We selected the subjects who underwent pre-marriage examination and pregnancy examination in Hunan Provincial Maternal and Child Health Care Hospital from October 2016 to February 2021. MCV and MCH were detected by fully automated blood cell analyzer, three common deletion type  $\alpha$  thalassemia mutations by Gap-PCR, and three common  $\alpha$  thalassemia point mutations and 17 common  $\beta$  thalassemia point mutations by RDB-PCR. The data about 3,234 samples with positive genetic testing results were collected for statistical analysis. **Results** Among the 3,234 positive samples of thalassemia, MCV and MCH values gradually decreased with the aggravation of clinical typing of thalassemia. The average values of MCV and MCH of silent  $\alpha$ -thalassemia, mild thalassemia  $\alpha\text{CS}\alpha/\alpha\alpha$  and CAPM/N genotypes were all higher than the consensus cut-off values, and the missed diagnosis rates were 61.73%, 79.37% and 100%, respectively. The mean values of MCV and MCH of mild  $\beta$  thalassemia  $\beta\text{EM}/\text{N}$  genotype were near the consensus cut-off values, and the missed diagnosis rate was 35.0%. The mean values of MCV and MCH of the other genotypes (except for individual compound leukemia) were below the consensus cut-off values, and the missed diagnosis rates were about 0%~5%. **Conclusion** Different thalassemia genotypes have corresponding distribution ranges of MCV and MCH values. Screening of thalassemia carriers according to the consensus recommended cut-off values (MCV<82 fl and/or MCH < 27 pg) may lead to high missed diagnosis of silent thalassemia and the  $\alpha\text{CS}\alpha/\alpha\alpha$ ,  $\beta\text{EM}/\text{N}$ , and CAPM/N genotypes of mild thalassemia. Simultaneous screening of couples for MCV and MCH can substantially improve the

**作者简介:** 唐腊梅 (1983-), 女, 本科, 副主任技师, 主要从事临床检验工作。

**通信作者:** 胡敏, E-mail: huminjk@csu.edu.cn。

screening energy efficiency of screening-only pregnant women.

**Keywords:** thalassemia; genotype; mean corpuscular volume; mean corpuscular hemoglobin; missed diagnosis rate

地中海贫血(简称地贫),是一种常染色体隐性单基因遗传病。不同基因型的临床表型差异大,轻者可无任何临床症状,重症者可致死,除干细胞移植外暂无有效的根治方法<sup>[1]</sup>。目前防治地贫的措施仍以孕前或孕期检出同型地中海贫血携带者夫妇,避免中重型地贫儿的出生为主。

血常规平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(mean corpuscular hemoglobin, MCH)两参数是国内外推荐的一线地贫筛查指标,现行的筛查截断值参考标准有<sup>[2-4]</sup>:国际地中海贫血联合会(TIF)推荐标准 MCV<78 fl 和(或) MCH<27 pg、国家地中海贫血防控指南标准(简称指南标准) MCV<80 fl 和(或) MCH<27 pg 以及 2020《地中海贫血妊娠期管理专家共识》推荐标准(简称共识标准) MCV<82 fl 和(或) MCH<27 pg。湖南省地贫防控项目启动较晚,以上三种筛查标准在该省的适用性缺乏系统的大数据资料验证。本研究收集地贫基因诊断阳性的 3 234 例样本,深入分析各型地贫的 MCV、MCH 值,结合最新推行的 2020 共识标准,分析 MCV、MCH 作为地贫初筛指标的筛查能效,为湖南地区的地贫筛查工作提供数据参考。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 10 月—2021 年 2 月在湖南省妇幼保健院进行婚检、孕检,地贫基因检测为阳性,同时在医院信息系统有血常规检测结果可循的 3 234 例患者为研究对象。

### 1.2 试验方法

1.2.1 MCV、MCH 测定 抽取外周静脉血 2 ml, EDTA 抗凝。采用美国贝克曼库尔特公司 DXH800 全自动血液分析仪及其配套原装试剂检测血常规,获得 MCV、MCH 值。

1.2.2 地贫基因分析 抽取外周静脉血 2 ml, EDTA 抗凝。采用深圳亚能生物公司提供的基因诊断试剂盒及美国 ABI 公司 2720 基因扩增仪,按操作说明书进行基因提取、PCR 扩增,1%琼脂糖电泳检测三种常见缺失型  $\alpha$  地贫突变(-SEA, - $\alpha$ 3.7, - $\alpha$ 4.2),反向斑点杂交检测三种常见  $\alpha$  地贫点突变( $\alpha$ CS $\alpha$ ,  $\alpha$ QS $\alpha$ ,  $\alpha$ WS $\alpha$ )和 17 种常见  $\beta$  地贫点突变[-28、-29、-30、-32、5'UTR:+40-43(CAP)、Initiation condon、CD14-15、CD17、CD26( $\beta$ E)、CD27-28、IVS-I-1、IVS-I-5、

CD31、CD41-42、CD43、CD71-72、IVS-II-654]。结果分析参照试剂盒使用说明书。

1.3 判断标准 以 MCV<82 fl 和/或 MCH<27 pg 为血常规筛查阳性标准, MCV>82 fl 并 MCH>27 pg 为筛查阴性标准。地贫基因检测为阳性而血常规初筛阴性判断为血常规初筛实验漏检。

1.4 质量控制 DXH800 全自动血球仪每半年由厂家校准及验证一次,每日用原厂质控品检测高、中、低三个浓度水平质控品,确保结果在控。按规定参加湖南省临检中心及国家卫生健康委临床检验中心室间质量评价,成绩合格。基因检测每批次设置阴性、阳性、空白对照,参加国家卫生健康委临床检验中心室间质量评价,成绩合格。

1.5 统计学分析 所有数据用 Excell 录入整理, SPSS 26.0 软件进行分析。符合正态分布的计量资料用均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,复合地贫各分型样本量少,用均值( $\bar{x}$ )表示。其他不符合正态分布的数组用中位数 $\pm$ 四分位数( $M\pm Q$ )表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 总体分布情况 本次调查的有效样本共 3 234 例,男性 466 例,女性 2 768 例,男女比例约为 1:5.94。其中  $\alpha$ -地贫 1 838 (56.83%) 例,包括静止型  $\alpha$ -地贫 763 (23.59%) 例,轻型  $\alpha$ -地贫 1 053 (32.56%) 例,中间型  $\alpha$ -地贫 22 (0.68%) 例;  $\beta$ -地贫共 1 326 (41%) 例,包括轻型  $\beta$ -地贫 1 325 (40.97%) 例、中间型  $\beta$ -地贫 1 (0.03%) 例;  $\alpha/\beta$  复合地贫共 70 (2.16%) 例。

2.2  $\alpha$  地贫分析 1 838 例  $\alpha$  地贫样本中,有 6 种突变类型、17 种不同基因型。MCV、MCH 值由高到低依次为静止型  $\alpha$  地贫>轻型  $\alpha$  型地贫>中间型  $\alpha$  地贫,差异有统计学意义(均  $P<0.01$ )。静止型  $\alpha$  地贫 MCV、MCH 均值高于共识标准截断值,漏检率 61.73%;轻型  $\alpha$  地贫 MCV、MCH 均值低于共识标准截断值,漏检率 5.60%;中间型  $\alpha$  地贫 MCV、MCH 均值低于共识标准截断值,漏检率为 0.00%;共漏检 530 例,漏检率 28.84%。轻型地贫组  $\alpha$ CS $\alpha$ / $\alpha\alpha$  型 MCV、MCH 明显高于轻型  $\alpha$  地贫组其他基因型(均  $P<0.01$ ),与静止型地贫各型间比较无差异(均  $P>0.05$ ),其均值高于共识标准截断值,漏检率高达 79.37%,见表 1、表 2。

表 1 α 地贫不同临床分型的 MCV、MCH 及漏检率分析

临床分型	例数	构成比 (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	漏检	漏检率 (%)
静止型	763	41.51	84.52±5.57	27.57±2.24	471	61.73
轻型	1 053	57.29	70.96±6.62 <sup>a</sup>	22.41±2.36 <sup>a</sup>	59	5.60
中间型	22	1.20	63.82±8.70 <sup>ab</sup>	18.59±1.97 <sup>ab</sup>	0	0.00
合计	1 838	100.00	76.50±14.80	24.50±5.80	530	28.84

注:与静止 α 地贫组比较,a 为  $P<0.01$ ;与轻型 α 地贫组比较,b 为  $P<0.01$ 。

表 2 α 地贫不同基因型 MCV、MCH 及漏检率分析

临床分型	基因型	例数	构成比 (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	漏检	漏检率 (%)	
静止 α	-α3.7 / αα	598	32.54	84.58±5.40	27.57±2.00	371	62.04	
	-α4.2 / αα	129	7.02	84.54±5.73	27.60±2.60	77	59.69	
	αWSα/αα	36	1.96	83.5±6.70	27.35±2.60	23	63.89	
轻型 α	--SEA / αα	940	51.14	69.73±5.40	21.95±2.10	9	0.96	
	αCSα/αα	63	3.43	85.68±6.60 <sup>ab</sup>	28.01±1.80 <sup>ab</sup>	50	79.37	
	αQSα/αα	26	1.41	77.08±2.50	24.68±1.08	0	0.00	
	-α3.7 / -α3.7 *	14	0.76	71.55±3.95	22.58±1.64	0	0.00	
	-α3.7 / αWSα *	3	0.16	78.17±4.48	25.03±1.55	0	0.00	
	-α4.2 / αWSα *	2	0.11	80.30±1.56	25.75±0.07	0	0.00	
	αQSα/αWSα *	1	0.05	77.20	24.90	0	0.00	
	-α3.7 / αQSα *	1	0.05	82.10	24.70	0	0.00	
	-α4.2 / -α4.2 *	1	0.05	73.20	22.70	0	0.00	
	-α3.7 / -α4.2 *	1	0.05	77.10	23.40	0	0.00	
	-α4.2 / αQSα *	1	0.05	68.60	21.40	0	0.00	
	HbH 病	-α3.7/ --SEA	16	0.87	62.34±8.01	18.34±1.67	0	0.00
		-α4.2/ --SEA	5	0.27	65.44±9.16	18.70±2.59	0	0.00
--SEA/αQSα		1	0.05	79.40	22.00	0	0.00	
合计		1 838	100.00	76.50±14.80	24.50±5.80	530	28.84	

注: \* 表示轻型地贫中样本例数少、基因型多样、血液学表型相近的后面 8 种 α+ / α+地贫统计时归为一组;与静止 α 地贫各基因型相比,a 为  $P>0.05$ ;与轻型 α 地贫各基因型相比,b 为  $P<0.01$ 。

2.3 β 地贫分析 1 326 例 β 地贫样本中,检测出 12 种突变类型、13 种不同基因型。除 1 例中间型 β 地贫外,其他都为轻型 β 地贫。轻型 β 地贫组内各基因型间 MCV、MCH 比较差异有统计学意义(均  $P<0.01$ ),由高到低依次为 CAPM/N 型>βEM/N 型>-28M/N、-29M/N 型>其他基因型。CAPM/N 基因型 MCV、MCH 均值高于新标准截断值,漏检率 100.00%;βEM/N 型地贫 MCV、MCH 均值位于新标准截断值附近,漏检率 35.00%。1 例基因型为 17M/CAPM 中间型地贫样本 MCV、MCH 与轻型地贫 17M/N 组比较无差

异( $P>0.05$ ),见表 3。

表 3 β 地贫不同基因型 MCV、MCH 及漏检率分析

临床分型	基因型	例数	构成比 (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	漏检	漏检率 (%)
轻型 β	CAPM/N	8	0.68	91.26±7.91 <sup>a</sup>	31.06±2.99 <sup>a</sup>	8	100.00
	βEM/N	40	3.01	81.43±3.65 <sup>abc</sup>	27.11±1.34 <sup>abc</sup>	14	35.00
	-28M/N	79	5.95	74.43±5.15 <sup>abd</sup>	23.96±2.50 <sup>abd</sup>	4	5.06
	-29M/N	28	2.11	73.98±3.50 <sup>ab</sup>	23.70±1.23 <sup>ab</sup>	0	0.00
	654M/N *	527	39.71	67.63±6.80	21.49±2.30	13	2.47
	41-42M/N *	350	26.38	68.13±6.40	21.63±2.30	12	3.43
	17M/N *	188	14.17	66.97±5.70	21.37±20.00	6	3.19
	71-72M/N *	40	3.01	68.01±7.10	21.71±1.80	1	2.50
	43M/N *	32	2.41	68.2±10.80	21.30±2.90	1	3.13
	27-28M/N *	23	1.73	69.3±4.60	21.95±2.10	1	4.35
中间型 β	14-15M/N *	8	0.60	69.56±3.70	21.86±1.32	0	0.00
	IVS 1-1M/N	2	0.15	69.6±6.65	21.20±1.84	0	0.00
	17M/CAPM	1	0.08	66.90 <sup>e</sup>	22.20 <sup>e</sup>	0	0.00
	总计	1 326	100.00	68.85±8.18	21.95±2.93	60	4.52

注:与 \* 标各基因型比较,a 为  $P<0.01$ ;与 CAPM/N 型比较,b 为  $P<0.01$ ;与-28M/N、-29M/N 型比较,c 为  $P<0.01$ ;与-29M/N 型比较,d 为  $P>0.05$ ;与 17M/N 组比较,e 为  $P>0.05$ 。

2.4 α、β 复合地贫分析 检出复合地贫 70 例,占所有地贫样本的 2.16%。检测到 30 种不同基因型。除 1 例 -α3.7 / αα 复合 CAPM/N、2 例-α3.7 / αα 复合-28M/N、1 例-α4.2 / αα 复合 βEM/N 以外,其他 66 例复合地贫 MCV、MCH 检测(均)值都低于新标准截断值,漏检率 5.71%,见表 4。

表 4 70 例 α+β 复合地贫基因型、MCV、MCH 及漏检率分析

基因型	例数	构成比 (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	漏检	漏检率 (%)
-α3.7 / αα, CAPM/N	2	2.86	84.25	28.45	1	50.00
αWSα/αα, CAPM/N	1	1.43	81.30	27.10		
-α3.7 / αα, CD41-42M/N	12	17.14	65.97	20.95		
-α3.7 / αα, CD17M/N	7	10.00	65.74	22.41		
-α3.7 / αα, IVS- II -654M/N	7	10.00	68.77	22.04		
-α3.7 / αα, -28M/N	2	2.86	85.45	27.95	2	100.00
-α3.7 / αα, CD71-72M/N	2	2.86	63.55	20.60		
-α4.2 / αα, IVS- II -654M/N	2	2.86	63.95	20.10		
-α3.7 / αα, CD14-15M/N	1	1.43	71.00	22.70		
-α3.7 / αα, -29M/N	1	1.43	78.70	25.90		
-α4.2 / αα, CD17M/N	1	1.43	70.90	22.70		
-α4.2 / αα, -28M/N	1	1.43	75.10	24.70		
-α4.2 / αα, CD71-72M/N	1	1.43	67.70	20.80		
-α4.2 / αα, βEM/N	1	1.43	86.50	28.80	1	100.00

续表 4

基因型	例数	构成比 (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	漏检	漏检率 (%)
αWSα/αα, CD17M/N	1	1.43	70.10	21.70		
αWSα/αα, -28M/N	1	1.43	72.00	23.80		
αWSα/αα, CD41-42M/N	1	1.43	67.80	20.90		
αWSα/αα, IVS-II-654M/N	1	1.43	72.40	21.10		
--SEA/αα, CAPM/N	1	1.43	69.10	21.50		
--SEA/αα, IVS-II-654M/N	9	12.86	71.47	22.52		
--SEA/αα, CD41-42M/N	3	4.29	72.37	23.10		
--SEA/αα, CD27-28M/N	2	2.86	62.35	19.70		
--SEA/αα, -29M/N	2	2.86	74.50	23.75		
αCSα/αα, CD41-42M/N	2	2.86	70.95	22.70		
--SEA/αα, CD17M/N	1	1.43	69.80	21.80		
--SEA/αα, CD43M/N	1	1.43	73.80	23.00		
--SEA/αα, βEM/N	1	1.43	72.10	22.10		
-α3.7/-α3.7, CD41-42M/N	1	1.43	75.10	24.80		
-α3.7/-α3.7, IVS-II-654M/N	1	1.43	71.10	23.20		
αCSα/αα, -28M/N	1	1.43	79.70	26.20		
合计	70	100.00			4	5.71

3 讨 论

地中海贫血是最早被阐明分子基础的单基因遗传病之一,因珠蛋白基因缺陷使一种或几种珠蛋白肽链合成减少或缺如,血红蛋白中的 α 链/非 α 链比例失衡,导致血红蛋白合成减少,同时相对过剩的血红蛋白亚基异常聚合致红细胞膜稳定性减低、慢性溶血,双因素下引起贫血可能。该病好发于地中海沿岸、非洲和东南亚地区。我国长江以南地区地贫相对高发,以广东、广西、海南三省尤为突出。以往的数据报道中国南方 α、β 地贫携带率分别为 2%~18%、1%~7%<sup>[5]</sup>,随着检测水平的提高和地贫筛查的普及,报道的携带率逐渐攀升<sup>[6-8]</sup>,一项基于二代测序的流行病学调查显示海南省 α、β 地贫携带率高达 45.04%、5.11%。湖南省作为 10 个地贫高发省份之一,2015 年纳入了国家卫生计生委地贫防控试点,各项工作仍在探索阶段。

本研究回顾分析 3 234 例地贫基因检测阳性样本的 MCV、MCH 值发现:不同基因型 MCV、MCH 值有一定的分布规律,随着地贫表型的加重,MCV、MCH 值逐渐降低。各基因型 MCV、MCH 均值变化趋势跟贵州、广东、广西三省的研究结果一致,检测值稍有差别<sup>[3,5,9]</sup>。与基于广东 21 个地市的大人群研究结果比较:本研究各基因型 MCV、MCH 值低于广东省男性地中海贫血各基因组,高于女性地中海贫血各基因组。与广西的研究数据比较:本研究 β-地贫各基因型 MCV、MCH 值较之稍有增高,其中 MCV 较之高 1~

3 fl、MCH 较之高 1~2 pg;本研究 α-地贫组 αCSα/αα (63 例)基因型 MCV、MCH 值分别为(85.68±6.60) fl、(28.01±1.80) pg。与广西(26 例)的检测值(78.88±2.46) fl、(25.61±1.41) pg 间比较:同一基因型 MCV、MCH 值在本研究为正常值,而广西为具有小细胞低色素特性的异常值;除外 αCSα/αα 基因型,本研究 α-地贫组其他基因型检测结果与广西基本一致。不同地域的人群差异、部分基因型样本量太少带来的抽样误差,以及血常规检测仪品牌、型号不同等带来的系统偏差可能是造成这些差异的主要原因。

参照 2020 地中海贫血妊娠期管理专家共识推荐的筛查截断值,本研究发现,轻型地贫 CAPM/N、αCSα/αα 型及所有静止型 α 地贫 MCV、MCH 均值都高于共识截断值,漏检率高达 60% 以上。轻型地贫 βEM/N 型 MCV、MCH 均值与共识截断值接近,漏检率达 35%。

地贫筛查的目的是筛查出所有可能孕育中重型地贫儿的高风险夫妇,避免中重型地贫儿出生。β 地贫分子基础复杂、遗传异质性大,夫妻双方同时携带 β 突变基因即被定义为高风险夫妇。本研究检测中 8 例 CAPM/N 样本 MCV、MCH 均值分别为(91.26±7.91) fl、(31.06±2.99) pg,且每一例样本 MCV、MCH 值均在正常范围内。1 例 CAPM 合并 17M 地贫与 188 例 17M 单突 β 地贫的 MCV、MCH 均值比较无区别。与已报道的几篇小样本研究<sup>[10-13]</sup>结果相互验证:UTR:+40-43 突变只是一个没有遗传效应的多态性位点。因此,本研究也认为血常规对 CAPM/N 型突变个体的漏检不会导致不良结局,可视为无风险。但有大样本研究表明,βEM/N 基因型个体与除外 βE 突变的其他 β-地贫基因突变个体婚配,所育 HbE/β 基因型胎儿有 50% 的可能呈重型 β 地贫,需依赖输血生存,35% 概率为中间型地贫,偶尔需要输血,远期生活质量不高<sup>[14-16]</sup>。共识截断值对 βEM/N 型漏检率高,但对除外 CAP、βE 突变的其他常见 β 突变基因型的检出率可达 97%(见表 3),若夫妻同时行血常规筛查,配偶为除外 CAP、βE 突变的其他常见 β 突变基因型个体的 βE 突变孕妇有望因配偶 MCV、MCH 筛查阳性而被共同检出,从而避免此类中间型地贫儿在父母没有预知的情况下出生。

静止型 α 地贫携带者之间婚配没有风险,但静止型 α 地贫与 α0 突变(--SEA/αα)携带个体婚配有孕育 HbH 病胎儿(中间型地贫)的风险<sup>[5,17]</sup>。轻型地贫 αCSα/αα 型个体与携带--SEA、αQSα、αCSα 突变的个体婚配都可能孕育中间型地贫儿,而且--SEA/



$\alpha\text{CS}\alpha$  目前被认为是 HbH 病各基因型里最严重的一种<sup>[17-20]</sup>。国外的少量病例报道提示<sup>[21-22]</sup>, 夫妻同为轻型地贫  $\alpha\text{CS}\alpha/\alpha\alpha$  的个体, 孕育的  $\alpha\text{CS}\alpha$  突变纯合子胎儿在宫内可出现严重贫血和胎儿水肿。共识截断值对静止型  $\alpha$  地贫及轻型地贫  $\alpha\text{CS}\alpha/\alpha\alpha$  型漏检率高, 但对  $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $\alpha\text{QS}\alpha$  型个体初筛检出率达 99% 以上 (见表 2)。同理, 若夫妻同时行血常规筛查, 配偶为  $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $\alpha\text{QS}\alpha$  携带者的静止型  $\alpha$  地贫及  $\alpha\text{CS}\alpha/\alpha\alpha$  型初筛易漏检孕妇有望因配偶筛查阳性而被共同检出, 大幅提高初筛实验的效能。

夫妻同步筛查 MCV、MCH 也是 2020 地中海贫血妊娠期管理专家共识推荐的筛查策略<sup>[4]</sup>, 但实际工作中普遍存在的现象是产前筛查男性参与度低<sup>[23]</sup>, 这严重影响了 MCV、MCH 初筛实验的筛查能效。地贫属于常染色体疾病, 男女患病率理应没有差别。本研究收集到的男女地贫阳性样本比例为 1 : 5.94, 男女比例相差悬殊, 男性样本的低比重就是该地区地贫筛查男性参与度不高的佐证。开展地贫宣教, 把地贫相关知识引入中学生、大学生课堂、把地中海贫血筛查纳入免费婚检被认为是有效的<sup>[2-3, 23]</sup>。

综上所述, 不同基因型 MCV、MCH 值有一定的分布规律。2020 地中海贫血妊娠期管理专家共识推荐的 MCV、MCH 筛查截断值对静止型地贫及轻型地贫 CAP、 $\beta\text{E}$ 、 $\alpha\text{CS}\alpha$  突变杂合子筛查不敏感, 夫妻同步筛查血常规可以大幅提高只筛查孕妇的筛查效能。

## 参考文献

- [1] 广东省地中海贫血防治协会, 《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 造血干细胞移植治疗重型  $\beta$  地中海贫血儿科专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(12): 929-934.
- [2] Old J, Angastiniotis M, Galanello R, et al. Prevention of thalassaemias and other haemoglobin disorders: Vol1 2nd ed[M]. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation, 2013: 24-30, 58.
- [3] 张小庄. 地中海贫血的预防控制[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 54-87.
- [4] 中华医学会围产医学分会, 中华医学会妇产科学分会产科学组. 地中海贫血妊娠期管理专家共识[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(9): 577-584.
- [5] 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: 8-62.
- [6] Shang X, Peng Z, Ye Y, et al. Rapid targeted next - generation sequencing platform for molecular screening and clinical genotyping in subjects with hemoglobinopathies [J]. EBioMedicine, 2017, 23: 150-159.
- [7] 中华医学会医学遗传分会遗传病临床实践指南撰写组.  $\alpha$ -地中

- 海贫血的临床实践指南[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(3): 235-251.
- [8] 中华医学会医学遗传分会遗传病临床实践指南撰写组.  $\beta$ -地中海贫血的临床实践指南[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 27(3): 243-251.
- [9] 刘洋, 李艳菊. 不同基因型地中海贫血孕妇妊娠早期部分血常规指标分析[J]. 贵州医科大学学报, 2018, 43(11): 1301-130.
- [10] Francès V, Morlé F, Godet J. Functional analysis of the 4 bp deletion identified in the 5' untranslated region of one of the  $\beta$ -globin genes from a Chinese  $\beta$ -thalassaemic heterozygote [J]. Br J Haematol, 1993, 84(1): 163-165.
- [11] Li DZ, Liao C, Li J, et al. The 4-bp deletion (-AAAC) in the 5' untranslated region of the beta-globin gene: a simple polymorphism [J]. Ann Hematol, 2009, 88(7): 709-710.
- [12] 吴维青, 蔡筠, 金晴, 等.  $\beta$  珠蛋白基因非翻译区 + (43-40) (-AAAC) 4bp 缺失遗传学效应探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2009, 29(9): 22-23, 30.
- [13] 王继成, 郭浩.  $\beta$  珠蛋白基因 CAP 位点下游 +43\_+40 (-AAAC) 突变的临床特征分析 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(12): 1612-1615.
- [14] Fucharoen S, Ketvichit P, Pootrakul P, et al. Clinical manifestation of beta - thalassemia / hemoglobin E diSEase [J]. Pediatr Hematol Oncol, 2000, 22(6): 552-557.
- [15] Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators [J]. Bull World Health Organ, 2008, 86(6): 480-487.
- [16] Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden [J]. Blood, 2010, 115(22): 4331-4336.
- [17] 王丽, 张新华. 关注血红蛋白 H 病的预防与治疗 [J]. 中国临床新医学, 2020, 13(10): 964-968.
- [18] Yin XL, Zhang XH, Zhou TH, et al. Hemoglobin H disease in Guangxi Province, Southern China: clinical review of 357 patients [J]. Acta Haematol, 2010, 124(2): 86-91.
- [19] Vichinsky E. Advances in the treatment of alpha-thalassemia [J]. Blood Rev, 2012, 26 (Suppl 1): S31-34.
- [20] Singer ST, Kim HY, Olivieri NF, et al. Hemoglobin H - constant spring in North America: an alpha thalassemia with frequent complications [J]. Am J Hematol, 2009, 84(11): 759-761.
- [21] Charoenkwan P, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P, et al. Anemia and hydrops in a fetus with homozygous hemoglobin constant spring [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2006, 28: 827-830.
- [22] Komvilaisak P, Komvilaisak R, Jetsrisuparb A, et al. Fetal anemia causing hydrops fetalis from an alpha - globin variant: homozygous hemoglobin Constant Spring [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2018, 40(5): 405-408.
- [23] 北京天使妈妈慈善基金会, 中华思源工程扶贫基金会, 北京师范大学中国公益研究院. 中国地中海贫血蓝皮书 [M]. 北京: 中国社会科学出版社, 2016: 2-51.

收稿日期: 2021-09-18