

• 论 著 •

土家族苗族聚集地珠蛋白生成障碍性贫血的分子流行病学调查*

冉青清¹, 彭 智², 张羽锋^{1△}, 彭雪琴¹, 刘 倩¹, 王旭梅¹, 石民明³

(1. 重庆市秀山土家族苗族自治县人民医院检验科, 重庆 409900; 2. 重庆医科大学附属第二医院中华肝脏病杂志编辑部, 重庆 400010; 3. 重庆市秀山土家族苗族自治县人民医院儿科, 重庆 409900)

摘 要:目的 了解秀山土家族苗族聚集地珠蛋白生成障碍性贫血(下称地中海贫血)的患病现状、基因类型及构成比,完善地中海贫血的流行病学资料库,建立地中海贫血筛查预防体系,普及地中海贫血的医学知识,为指导本地区的优生优育提供科学依据。方法 将 2 289 例疑似地中海贫血标本[平均红细胞体积(MCV) < 82 fL 且平均红细胞血红蛋白含量(MCH) < 27 pg]进行地中海贫血基因检测。结果 发现 α-地中海贫血 313 例,检出率为 13.67%,主要基因型为 $-^{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 和 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$;β-地中海贫血 552 例,检出率为 24.12%,以 CD41-42、CD17 和 IVS-II-654 为主要突变类型,占有检出突变位点的 94.22%。结论 秀山土家族苗族聚集地地中海贫血的检出率和患病率均较高,且有其独特的地贫基因突变模式,亟待建立地中海贫血的防控计划。

关键词:地中海贫血; 流行病学调查; 患病现状; 基因型; 防控

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.01.012 **中图法分类号:**R556

文章编号:1673-4130(2020)01-0045-05 **文献标识码:**A

Molecular epidemiology thalassemia in the Tujia and Miao ethnic areas*

RAN Qingqing¹, PENG Zhi², ZHANG Yufeng^{1△}, PENG Xueqin¹,
LIU Qian¹, WANG Xumei¹, SHI Minming³

(1. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Xiushan Tujia and Miao Autonomous County, Chongqing 409900, China; 2. Editorial Department of Chinese Journal of Hepatology, Second Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 3. Department of Pediatrics, People's Hospital of Xiushan Tujia and Miao Autonomous County, Chongqing 409900, China)

Abstract: Objective To investigate the incidence and the gene mutation frequencies and patterns of thalassemia in Xiushan Tujia and Miao ethnic areas, to improve the epidemiological database of thalassemia, to establish a screening and prevention system for thalassemia, and to popularize the medical knowledge of thalassemia, so as to provide a scientific basis for the guidance of eugenic and healthy birth in this area. **Methods** A total of 2 289 suspected thalassemia specimens (MCV < 82 fL and MCH < 27 pg) were subjected to DNA sequencing analysis of thalassemia gene. **Results** 313 cases of α-thalassemia carriers were observed from the 2 289 samples, with the positive rate being 13.67%. The main genotypes were $-^{SEA}/\alpha\alpha$, $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ and $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$. 552 cases of β-thalassemia carriers were observed from the 2 289 samples, with the positive rate being 24.12%. The three most common mutations were as the following: CD41-42, CD17 and IVS-II-654, accounting for 94.22% in all detected mutation sites. **Conclusion** The prevalence and detection rate of thalassemia in Xiushan Tujia and Miao ethnic areas are relatively high, and there is a unique mutation pattern of thalassemia gene. Therefore, it is urgent to establish the prevention and control system of thalassemia.

Key words: thalassemia; epidemiology; prevalence; genotype; prevention and control

珠蛋白生成障碍性贫血(下称地贫)是因一个或多个珠蛋白链合成率减低导致珠蛋白链合成不平衡, 血红蛋白生成缺陷,其他相对过多的珠蛋白亚单位损伤红细胞或前体红细胞引起的一组常染色体隐形遗

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会指导项目(2017ZBXM073)。

作者简介:冉青清,女,检验技师主要从事临床血液学检验与分子检测方面的研究。△ 通信作者, E-mail:32176271@qq.com。

本文引用格式:冉青清,彭智,张羽锋,等.土家族苗族聚集地珠蛋白生成障碍性贫血的分子流行病学调查[J].国际检验医学杂志,2020,41

传性疾病。其结果是珠蛋白链合成的不平衡,无效红细胞生成、溶血和不同程度的贫血。根据严重程度,将其分为轻型、中型和重型地贫。中、重型地贫患者除了表现为慢性进行性溶血性贫血,还可导致其对细菌的易感性增加、凝血功能缺陷,以及铁代谢异常造成患者顽固性心衰、身材矮小、青春期延迟、性腺功能减退及其他内分泌异常^[1],给社会和家庭均带来巨大的精神压力和经济负担^[2]。目前,骨髓移植是治愈本病的唯一办法,但因其治疗费用昂贵、配型成功率低、存在复发风险等,不能作为常规治疗方法。目前国内外对中、重型地贫患者的主要治疗方法为规范性的长期输血和祛铁治疗^[3]。迄今为止,国内外经验均表明,产前检查是防止重型地贫出生的有效方法。因此,了解秀山土家族苗族聚集地地贫基因携带率和基因型特征对预防本地区重型地贫患儿出生有重大意义。本研究以秀山地区的城乡居民为调查对象,首次阐述了秀山土家族苗族聚集地地贫的流行病学现状,对当地遗传咨询和优生指导有着重要的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月至 2018 年 12 月期间秀山土家族苗族自治县人民医院和秀山土家族苗族自治县妇幼保健院门诊、体检或住院患者 2 289 例,均为秀山土家族苗族自治县城乡户口,采血前 3 个月均无输血史,并记录患者年龄、民族、籍贯、地贫基因结果等信息。将研究对象分为婴幼儿组(0~16 岁)、孕产妇组(孕前、产前检查人群)及其他人群(除上述人群以外患者)。本研究经秀山县人民医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 血常规检测采用 Sysmex 800i 血细胞分析仪及其原装配套试剂,深圳迈瑞 BC-5600、BC-5800、CAL8000 血细胞分析仪及其原装配套试剂,各检测系统均每年校准一次,且各检测系统之间平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)的比对结果合格;地贫基因检测应用 He-ma9600 基因扩增仪及亚能(深圳)生物技术有限公司试剂。

1.3 研究方法

1.3.1 地贫筛查 使用乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝管采集静脉血 2 mL(≥6 岁)或 EDTA-K₂ 抗凝离心尖管采集末梢血 40~100 μL(0~6 岁儿童),用全自动血常规分析仪检测血常规作为地贫患者的初筛。血常规分析结果异常(小细胞低色素):MCV<82 fL,MCH<27 pg 患者为筛查阳性。对筛查阳性患者进行地贫基因检测。

1.3.2 基因分析 用 1:9 枸橼酸钠抗凝管采集外周静脉血 2.0 mL,使用 GAP-PCR 技术对 α-地贫常见 3 种缺失型突变基因--SEA、-α^{3,7}、-α^{4,2} 进行检测(不

包含 α-地贫点突变检测),采用 PCR-反向斑点杂交技术对 17 种 β-地贫基因(β0 包括 Int,CD41-42,CD31,CD14-15,CD17,CD71-72,IVS-I-I,CD43,CD27/28;β+ 包括 IVS-II-654,-28,-29,-30,-32,CAP,IVS-II-5,βE)进行检测。

1.3.3 统计学处理 用 SPSS 软件对民族分布数据进行处理,采用 χ² 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。受检者携带 20 种地贫基因的任意一种则认为是地贫患者或地贫基因携带者。根据 α-地贫基因检测结果,静止型、标准型、中间型和重型 α-地贫基因型分别为携带 1 个、2 个、3 个和 4 个 α-地贫基因;根据 β-地贫基因检测结果和血液学结果,轻型 β-地贫基因型为 β⁺/β^N 或 β⁰/β^N;中间型 β-地贫基因型为 β⁺/β⁺ 或 β⁺/β⁰,且 MCV≥80 fL 和 MCH≥27 pg;重型 β-地贫基因型为 β⁰/β⁰ 或 β⁺/β⁰,且 MCV<80 fL 和/或 MCH<27 pg。

2 结果

2.1 贫血检测情况 2015 年 1 月至 2018 年 12 月期间秀山县人民医院和妇幼保健院共检测 568 281 例血常规标本,有 109 569 例标本表现为小细胞低色素性贫血,阳性率为 19.28%;其中秀山县人民医院和保健院的阳性率分别为 14.39%(58 185/404 250)和 31.33%(51 384/164 031)。

表 1 不同受检者对象地贫患病情况[n(%)]				
地贫类型	孕产妇 (n=1 482)	婴幼儿 (n=458)	其他 (n=349)	合计 (n=2 289)
α-地贫	199(13.43)	77(16.81)	24(6.88)	313(13.11)
静止型	60(4.05)	12(2.62)	6(1.72)	78(3.41)
标准型	134(9.04)	60(13.10)	18(5.16)	212(9.26)
中间型	5(0.34)	4(0.87)	0(0.00)	9(0.39)
重型	0(0.00)	1(0.22)	0(0.00)	1(0.04)
β-地贫	295(19.91)	168(36.68)	76(21.78)	539(23.55)
轻型	295(19.91)	166(36.24)	76(21.78)	537(23.46)
中间型	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
重型	0(0.00)	2(0.44)	0(0.00)	2(0.09)
α 合并 β 地贫	10(0.67)	2(0.44)	1(0.29)	13(0.57)
静止型 α/轻型 β	4(0.27)	1(0.22)	1(0.29)	6(0.26)
标准型 α/轻型 β	6(0.40)	1(0.22)	0(0.00)	7(0.31)
合计	504(34.01)	247(53.93)	101(28.94)	852(37.22)

2.2 地贫患病情况 将上述小细胞低色素性贫血标本中 2 289 例标本进行地贫基因检测,其中地贫阳性标本 852 例及可疑地贫 4 例,检出率为 37.22%(852/2 289)。其中孕产妇组地贫阳性患者 504 例,总患病率为 34.01%,中重型地贫患病率为 0.34%;婴幼儿组 247 例,患病率为 53.93%,中重型地贫患病率为 1.53%;其他组 101 例,患病率为 28.94%,无中重型

地贫患者。不同基因类型地贫构成为 β -地贫 63.26% (539/852)、 α -地贫 35.21% (313/852)、 α 合并 β -地贫 1.53% (13/852)。有 19 对夫妻双方地贫基因检测结果阳性,其胎儿羊水穿刺检查,3 例胎儿地贫基因检测阴性,15 例胎儿携带地贫基因,1 例胎儿为重型地贫并引产。根据基因检测结果,不同受检者对象不同临床类型和基因类型的患病率见表 1。

2.3 地贫基因分布情况 各组受检者 α 和 β -地贫基因型分布情况见表 2 和表 3。结果显示,秀山地区共检测出 5 种 α -地贫基因型,前 3 位分别为--^{SEA}/ $\alpha\alpha$ 、 $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 和 $\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$;共检测出 11 种 β -地贫基因型,前 3 位分别为 $\beta A/\beta 41-42$ 、 $\beta A/\beta 17$ 和 $\beta A/\beta 654$ 。

表 2 各组受检者不同 α -地贫基因型患病情况[n(%)]				
地贫类型	孕产妇 (n=1 482)	婴幼儿 (n=458)	其他 (n=349)	合计 (n=2 289)
-- ^{3.7} / $\alpha\alpha$	48(3.240)	12(2.620)	7(2.010)	67(2.930)
-- ^{4.2} / $\alpha\alpha$	16(1.080)	1(0.218)	0(0.000)	17(0.740)
-- ^{SEA} / $\alpha\alpha$	139(9.380)	61(13.319)	18(5.160)	218(9.520)
-- ^{SEA} / $\alpha^{3.7}$	5(0.340)	4(0.873)	0(0.000)	9(0.390)
-- ^{3.7} / α -- ^{4.2} / α	1(0.070)	0(0.00)	0(0.000)	1(0.040)
-- ^{SEA} / α -- ^{SEA}	0(0.000)	1(0.218)	0(0.000)	1(0.040)
合计	209(14.100)	79(17.250)	25(7.160)	313(13.670)

不同受检者 α 和 β -地贫等位基因频次构成情况见表 4 和表 5。 α -地贫等位基因--^{SEA}、 $\alpha^{3.7}$ 和 $\alpha^{4.2}$ 的基因频次构成比分别为 70.46%、23.69% 和 5.85%;共检出 9 种 β -地贫等位基因,其基因频次构成情况分别为 $\beta 41-42$ 占 48.19%、 $\beta-17$ 占 34.12%、 $\beta-654$ 占

11.91%、 $\beta-28$ 占 2.89%、 $\beta 71-72$ 占 0.90%、 βE 占 0.90%、 $\beta-43$ 占 0.54%、 βCAP 占 0.36%、 $\beta-29$ 占 0.18%。

表 3 各组受检者不同 β -地贫基因型患病情况[n(%)]				
基因型别	孕产妇 (n=1 482)	婴幼儿 (n=458)	其他 (n=349)	合计 (n=2 289)
$\beta A/\beta 41-42$	137(9.24)	89(19.43)	40(11.46)	266(11.62)
$\beta A/\beta 17$	108(7.29)	56(12.23)	22(6.30)	186(8.13)
$\beta A/\beta 71-72$	2(0.13)	2(0.44)	1(0.29)	5(0.22)
$\beta A/\beta 43$	2(0.13)	1(0.22)	0(0.00)	3(0.13)
$\beta A/\beta 654$	38(2.56)	18(3.93)	10(2.87)	66(2.88)
$\beta A/\beta-28$	10(0.67)	2(0.44)	4(1.15)	16(0.70)
$\beta A/\beta-29$	1(0.07)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.04)
$\beta A/\beta CAP$	2(0.13)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.09)
$\beta A/\beta E$	5(0.34)	0(0.00)	0(0.00)	5(0.22)
$\beta 41-42/\beta 41-42$	0(0.00)	1(0.22)	0(0.00)	1(0.04)
$\beta 17/\beta 17$	0(0.00)	1(0.22)	0(0.00)	1(0.04)
合计	305(20.58)	170(37.12)	77(22.06)	552(24.12)

2.4 民族分布情况 本次地贫基因检测人群包含汉族、土家族、苗族、侗族、瑶族、回族、布依族、壮族及白族 11 个民族,其地贫基因检测阳性率分别为 35.46% (259/730)、35.29% (374/1 060)、43.91% (206/469)、31.89% (5/16)、76.54% (4/5)、66.67% (2/3)、100% (1/1)、0.00% (0/2)、100.00% (1/1)、0.00% (0/1)、0.00% (0/1)。汉族与少数民族人群地贫的阳性率分别为 35.46% 和 38.05%,对其进行对比分析, $\chi^2=1.392,P=0.238$,差异无统计学意义。在地贫阳性患者中,土家族的构成比最高,为 43.90%,其次是汉族 (30.40%) 和苗族 (24.18%)。

表 4 不同受检者 α -地贫等位基因频次构成情况								
α -地贫等位基因	孕产妇		婴幼儿		其他		合计	
	频次	构成(%)	频次	构成(%)	频次	构成(%)	频次	构成(%)
-- ^{SEA}	144	66.67	67	79.76	18	72.00	229	70.46
$\alpha^{3.7}$	54	25.00	16	19.05	7	28.00	77	23.69
$\alpha^{4.2}$	18	8.33	1	1.19	0	0.00	19	5.85
合计	216	100.00	84	100.00	25	100.00	325	100.00

表 5 不同受检者 β -地贫等位基因频次构成情况								
β -地贫等位基因	孕产妇		婴幼儿		其他		合计	
	频次	构成(%)	频次	构成(%)	频次	构成(%)	频次	构成(%)
$\beta 41-42$	137	44.92	91	52.91	39	50.65	267	48.19
$\beta 17$	108	35.41	58	33.72	23	29.87	189	34.12
$\beta 654$	38	12.46	18	10.47	10	12.99	66	11.91
$\beta 28$	10	3.28	2	1.16	4	5.19	16	2.89
$\beta 71-72$	2	0.66	2	1.16	1	1.30	5	0.90

续表 5 不同受检者 β-地贫等位基因频次构成情况

β-地贫等位基因	孕产妇		婴幼儿		其他		合计	
	频次	构成(%)	频次	构成(%)	频次	构成(%)	频次	构成(%)
βE	5	1.64	0	0.00	0	0.00	5	0.90
βCD43	2	0.66	1	0.58	0	0.00	3	0.54
βCAP	2	0.66	0	0.00	0	0.00	2	0.36
β-29	1	0.33	0	0.00	0	0.00	1	0.18
合计	305	100.00	172	100.00	77	100.00	554	100.00

3 讨 论

地贫是人类最常见的单基因疾病之一,主要有 α 和 β-地贫,分别累及珠蛋白 α 和 β 链基因,少见类型地贫是由其他珠蛋白基因异常所致。由于早期发现的地贫患者都出生于地中海沿岸国家,因此,将其命名为“thalassemia”(地中海贫血)。后来研究发现,除了地中海人群,还广泛分布于中东、印度、整个南亚、东南亚及非洲等地^[4],且具有明显的地域差异和种族特征。我国长江以南各省如广西、广东、云南、贵州、重庆等地属于地贫高发地区^[5]。20 世纪 80 年代我国血红蛋白病研究协作组调查数据显示,贵州 β-地贫基因检出率为 2.21%,居全国第一位,其次是四川地区,检出率为 2.18%;四川地区在 α-地贫基因的检出率中位居全国第四,检出率为 1.92%。有报道指出,地贫的分布与民族有关,苗、侗、黎、壮、布依族等少数民族的地贫检出率相对较高^[6-7]。秀山处长江以南,紧邻贵州、湖南,当地居民有土家族、苗族、汉族、黎族、瑶族、壮族、布依族等共 18 个民族,少数民族人口占 52.00%以上。因此,有必要对秀山土家族苗族聚集地开展地贫分子流行病学调查。

本研究对 2 289 例小细胞低色素性贫血患者进行地贫基因检测,共发现 852 例地贫患者及 4 例可疑地贫,检出率为 37.22%。α 和 β-地贫基因的检出率分别为 13.67%和 24.12%,β-地贫的检出率明显高于 α-地贫,与近邻城市怀化、贵州及重庆^[8-10]已有调查结果一致,而与广东、南宁^[11-12]等地报道结果相反。据表 2~3 数据显示,共检出 5 种 α-地贫基因型,前 3 位基因型依次为-^{SEA}/αα(69.65%)、-α^{3.7}/αα(21.41%)和-α^{4.2}/αα(5.43%),与韩媛媛、钟莹等^[7,10]调查结果一致;检出 9 种 β-地贫基因突变类型,以 βCD41-42(48.91%)、βCD17(34.12%)和 βIVS-II-654(11.91%)为主,而与国内相关报道均存在一定差异^[8-12]。β-地贫在分子水平具有高度异质性,目前,国内外已发现 200 多种 β-地贫基因突变类型,而且每一个区域都有其特异的突变模式,通常包含 2~3 个主要突变和一些少见突变^[2]。因此,秀山地区有其独特的 β-地贫基因突变模式,且以 βCD41-42、βCD17 和 βIVS-II-654 常见。

本次地贫基因检测包括 3 种 α-地贫缺失型及 17 种 β-地贫基因突变位点,因此数据显示的 4 例可疑地贫患者,可能为其他地贫基因缺失型或突变类型。

据报道,全球每年约有 23 000 例重型 β-地贫患儿出生^[11],广东省重型 α-地贫和重型 β-地贫的患病率分别为 0.04%和 0.01%^[12]。而本调查数据显示,秀山地区重型 α-地贫和 β-地贫的患病率分别为 0.04%和 0.09%,中间型 α-地贫的患病率为 0.39%,与广东省调查结果相近。此外,于 2015 年之前确诊并在 2015—2018 年期间长期输血治疗中重型地贫患者 9 例,其中重型 β-地贫患者 3 例,中间型 β-地贫 2 例,β-地贫患儿合并再生障碍性贫血和合并巨幼细胞性贫血各 1 例,α 复合 β-中间地贫 2 例。而在遗传咨询中又发现 4 例重型地贫患儿,且均于 1 岁左右死亡,其中有 2 例患儿来自上述输血治疗的中重型地贫家庭。以上数据表明,秀山地区中重型地贫的出生率和患病率均较高,且以 β 基因缺陷引起的中重型地贫为主,而当地居民和医务人员对其危害性及预防措施的认识均较差。

通过对参与此次调查人群的民族分布情况统计,汉族与少数民族人群地贫的阳性率分别为 35.46%和 38.05%,差异无统计学意义。在土家族、苗族、汉族这 3 个主要检测人群中,苗族的阳性率最高,为 43.91%,而汉族和土家族阳性率相似;与之前文献报道^[9-10]结果有差异,可能与改革开放后人口汉化较多、及抽样方法、经济原因或患者对地贫认识不足引起就诊人群发生偏移有关。

临床上,引起小细胞低色素性贫血的主要原因有缺铁性贫血和地贫等,前者的主要治疗措施为补铁,而单纯性地贫患者体内往往存在不同程度的铁沉积不能补铁^[12]。若对地贫认识不足,将其误诊为缺铁性贫血进行补铁治疗,将会使患者体内铁沉积加重,甚至铁中毒。秀山作为偏远贫困地区,医疗条件落后,目前医务人员和当地居民对地贫认识缺乏,而小细胞低色素性贫血的阳性率高达 19.28%,应引起当地医务人员的高度重视,提高地贫与缺铁性贫血的鉴别诊断意识,亟待解决针对当地居民和医务人员地贫的遗

传学宣传与教育计划问题,建立当地地贫防止网络和监测系统,防止中重型地贫患儿的出生,避免不必要的漏诊、误诊及错误治疗而引起的经济负担和身体伤害,提高当地人口素质。

4 结 论

秀山土家族苗族聚集地地贫的检出率和患病率均较高,有其独特的基因突变模式,前 5 位基因型依次为 $\beta A/\beta 41-42$ 、 $-\alpha^{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $\beta A/\beta 17$ 、 $\beta A/\beta 654$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$;而汉族与少数民族人群地贫的阳性率相似。本研究对秀山土家族苗族聚集地地贫的遗传咨询及生育计划具有重要参考价值。

参考文献

[1] 骆云晨,赖永榕.地中海贫血患者并发代谢内分泌疾病的研究进展[J].中华内科杂志,2019,58(2):154-157.
[2] 韦桂源.地中患儿家长心理健康调查[J].广西医学,2012,8(34):1066-1067.
[3] 王燕燕,李晓辉,徐西华.地中海贫血诊治进展与我国现状[J].中国实用儿科杂志,2013,28(6):473-476.
[4] WEATHERALL D J, CLEGG J B. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem[J]. Bull World Health Organ, 2001, 79(8): 704-712.

(上接第 44 页)

内镜诊断与治疗协,中华医学会消化病学分会消化道肿瘤协作组,中华医学会消化内镜学分会肠道学组,等.中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识意见(2014 年 11 月·重庆)[J].中华内科杂志,2015,54(4):375-389.
[10] 郑树,张苏展,黄彦钦.结直肠癌研究 30 年回顾和现状[J].实用肿瘤杂志,2016,31(1):2-5.
[11] 冯雅靖,王宁,方利文,等.1990 年与 2013 年中国人群结直肠癌疾病负担分析[J].中华流行病学杂志,2016,37(6):768-772.
[12] SIEGEL R L, MILLER K D, FEDEWA S A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(3): 177-193.
[13] STOJKOVIC L M, STANKOVIC S, STOJKOVIC M, et al. Can preoperative CEA and CA19-9 serum concentrations suggest metastatic disease in colorectal cancer patients[J]. Hell J Nucl Med, 2017, 20(1): 41-45.
[14] CHIARAVALLOTI A, FIORENTINI A, PALOMBO E, et al. Evaluation of recurrent disease in the re-staging of colorectal cancer by 18F-FDG PET/CT: Use of CEA and CA 19-9 in patient selection[J]. Oncol Lett, 2016, 12(5): 4209-4213.
[15] 张鑫东,葛晓蕾,刘省存,等.血清 CA199 和 CEA 对结直

[5] 文飞球,刘四喜.启动重型 β 地中海贫血防控的攻坚战[J].中华儿科杂志,2018,56(10):721-723.
[6] 冯宗辉,张弦,黄乙忆,等.怀化地区 1 688 例地中海贫血基因分型调查分析[J].中国优生与遗传杂志,2018,26(6):33-35.
[7] 韩媛媛,戴薇.13 738 例孕妇的地中海贫血筛查及基因检测结果分析[J].中华医学遗传学杂志,2017,34(4):588-591.
[8] 伍莎莎,蒋凡,项贵明,等.重庆地区 2 850 例地中海贫血患者基因分析[J].重庆医学,2019,48(3):456-459.
[9] 李兵.广东省地中海贫血流行及防控现状评价[D].广州:南方医科大学,2015.
[10] 钟莹.地中海贫血产前筛查及产前基因诊断结果分析[J].临床检验杂志(电子版),2019,8(2):130-131.
[11] 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.
[12] SALIBA A, TAHER A. Iron overload intransfusion-dependent thalassemia[J]. Hematology, 2015, 20(5): 311-312.

(收稿日期:2019-06-16 修回日期:2019-09-24)

肠癌转移和预后预测的价值[J].中华疾病控制杂志,2018,22(1):57-61.
[16] 田晓琳,杨臻,王建英,等.微小 RNA 与肿瘤的关系[J].癌症进展,2016,14(1):22-25.
[17] 赵轲,张永建,刘奇,等.miR-107 与非小细胞肺癌的临床病理特征及预后的关联[J].中国医科大学学报,2018,47(10):75-80.
[18] 罗振国,邓勇泉,陈向锋,等.血清 miRNA-107 检测在前列腺癌诊断与预后判断中的价值[J].中国男科学杂志,2018,32(2):52-54.
[19] MOLINA-PINELO S, CARNERO A, RIVERA F, et al. MiR-107 and miR-99a-3p predict chemotherapy response in patients with advanced colorectal cancer[J]. BMC Cancer, 2014, 14(1): 656.
[20] FEN L, SHAOJUN L, FEIYAN A, et al. miR-107 promotes proliferation and inhibits apoptosis of colon cancer cells by targeting prostate apoptosis response-4 (Par4)[J]. Oncol Res, 2017, 25(6): 967-974.
[21] 王智宇,杨锦建,朱朝晖,等.微小 RNA-107 靶向调控 Let-7、Dicer 促进膀胱癌细胞侵袭转移[J].中华实验外科杂志,2015,32(3):563-565.

(收稿日期:2019-06-08 修回日期:2019-09-16)