

• 论 著 •

河源市新生儿 α -珠蛋白生成障碍性贫血筛查及基因型分析*

刘运华, 刘晓燕, 张 旻, 李登峰, 曾庆林
广东省河源市妇幼保健院医学遗传实验室, 广东河源 517000

摘要:目的 分析河源市新生儿 α -珠蛋白生成障碍性贫血筛查结果,探索该地区新生儿 α -珠蛋白生成障碍性贫血基因型分布特征。方法 采用毛细管电泳检测 160 370 例新生儿干血斑标本 Hb Bart's 水平;召回筛查阳性新生儿,检测珠蛋白生成障碍性贫血基因;随机同时检测 202 例标本的 Hb Bart's 水平与珠蛋白生成障碍性贫血基因。结果 筛查阳性标本 16 804 例,阳性率为 10.48%。召回 1 348 例新生儿行珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断,确诊 α -珠蛋白生成障碍性贫血 1 271 例,诊断符合率为 94.29%;1 271 例 α -珠蛋白生成障碍性贫血中,静止型、标准型、中间型及 α 合并 β -珠蛋白生成障碍性贫血的占比分别为 27.93%(355/1 271)、67.82%(862/1 271)、2.05%(26/1 271)、2.20%(28/1 271);202 例标本的 Hb Bart's 水平检测与珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断阳性符合率为 91.89%,阴性符合率为 99.39%,总符合率为 98.02%。结论 干血斑毛细管电泳筛查新生儿 α -珠蛋白生成障碍性贫血准确性高,可早期发现与诊断 α -珠蛋白生成障碍性贫血。

关键词:毛细管电泳; 新生儿; α -珠蛋白生成障碍性贫血; 血红蛋白 Bart's; 基因诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.01.018 **中图法分类号:**R556.5

文章编号:1673-4130(2021)01-0078-05 **文献标志码:**A

Screening and genotype analysis of neonatal α -thalassemia in Heyuan city*

LIU Yunhua, LIU Xiaoyan, ZHANG Min, LI Dengfeng, ZENG Qinglin

Department of Medical Genetic Laboratory, Heyuan Maternal and Child Health Care Hospital,
Heyuan, Guangdong 517000, China

Abstract: **Objective** To analyze the screening results of neonatal α -thalassemia in Heyuan city, and explore the distribution characteristics of genotypes of neonatal α -thalassemia in this region. **Methods** The levels of Hb Bart's in 160 370 cases of neonatal dry blood spot samples were detected by capillary electrophoresis; the thalassemia gene was detected in the recall and screening positive newborns; the Hb Bart's level and thalassemia gene in 202 samples were detected at random. **Results** A total of 16 804 positive samples were screened and the positive rate was 10.48%. A total of 1 348 newborns were recalled for gene diagnosis of thalassemia, and 1 271 cases of α -thalassemia were confirmed, the diagnostic coincidence rate was 94.29%; among 1 271 cases of α -thalassemia, the proportions of static, standard, intermediate and α combined with β -thalassemia were 27.93%(355/1 271) and 67.82%(862/1 271), 2.05%(26/1 271), 2.20%(28/1 271) respectively; the positive, negative and total coincidence rates of Hb Bart's and thalassemia gene diagnosis in 202 specimens were 91.89%, 99.39% and 98.02% respectively. **Conclusion** The accuracy of dry blood spot capillary electrophoresis in screening neonatal α -thalassemia is high, which can be used for early detection and diagnosis of α -thalassemia.

Key words: capillary electrophoresis; newborn; α -thalassemia; hemoglobin Bart's; gene diagnosis

珠蛋白生成障碍性贫血是由一种或多种珠蛋白肽链合成受阻或抑制,导致血红蛋白(Hb)组分异常,从而引起的溶血性贫血,是一种遗传性溶血性疾病^[1]。依肽链合成缺陷的差异,把珠蛋白生成障碍性贫血分为 α 、 β 、 γ 及 δ 4 种类型, α 与 β 是主要的 2 种类型。

不同国家发病率大约在 1%~10%,在地中海地区的某些国家发病率高达 10%^[2]。我国长江以南大部分地区,尤其是广东、广西及海南地区是 α -珠蛋白生成障碍性贫血的高发区^[3]。依临床症状的差异将 α -珠蛋白生成障碍性贫血划分为重、中、轻及静止 4 种

* 基金项目:广东省医学科研基金项目(A2017431)。
作者简介:刘运华,男,副主任技师,主要从事遗传代谢病筛查及产前筛查与诊断相关研究。
本文引用格式:刘运华,刘晓燕,张旻,等.河源市新生儿 α -珠蛋白生成障碍性贫血筛查及基因型分析[J].国际检验医学杂志,2021,42(1):78-82.

类型。中重度 α -珠蛋白生成障碍性贫血婴儿的出生给家庭和社会带来了沉重的负担。由于此类疾病无有效的治疗方法,产前筛查与诊断是有效阻止此类重型疾病胎儿出生的有效手段^[4],故开展 α -珠蛋白生成障碍性贫血普遍筛查对预防出生缺陷有较好的临床价值。检测新生儿期 Hb Bart's 水平可作为 α -珠蛋白生成障碍性贫血筛查和临床早期诊断的敏感指标^[5-6]。2015 年 3 月起,河源市新生儿疾病筛查中心开始筛查新生儿珠蛋白生成障碍性贫血。为分析河源市新生儿 α -珠蛋白生成障碍性贫血筛查结果与 Hb Bart's 筛查 α -珠蛋白生成障碍性贫血的临床价值,探索本地区新生儿 α -珠蛋白生成障碍性贫血基因型分布特征,本研究对 2015 年 3 月至 2019 年 10 月的新生儿 α -珠蛋白生成障碍性贫血的筛查结果与基因型分布特征进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 筛查标本为 2015 年 3 月至 2019 年 10 月来自河源市五县二区的新生儿足跟血干血斑,共 160 370 例,其中男 84 983 例,女 74 293 例,性别未知 1 094 例。202 例随机对照标本为来自全市五县二区的新生儿足跟血干血斑,新生儿中男 119 例,女 83 例;筛查与基因诊断均分两批次与常规标本一起进行试验。在知情同意条件下,严格遵循采血流程,于分娩后 72~168 h 采集新生儿足跟血 3~4 滴,将黄豆般大小的血滴在不接触皮肤情况下慢慢渗过滤纸片;标本要求直径 ≥ 8 mm,避免在紫外线或太阳照射的条件下晾干 3~4 h 后,密封保存于 4℃ 冰箱。标本用快递寄送至本中心,收到标本后 5 个工作日内采用全自动毛细管电泳仪进行筛查,及时召回初筛阳性个体检测珠蛋白生成障碍性贫血基因。

1.2 仪器与试剂 全自动毛细管电泳仪 CapillaryS2 与进口配套 Hb 电泳试剂盒(含溶血素、冲洗液、缓冲液等)均购自法国 Sebia 公司;DNA 自动提取仪 Lab-Aid 824 及配套试剂盒购自厦门致善公司;PCR 扩增仪与电泳仪购自美国 Bio-Rad 公司;分子杂交仪 ZWY-200D 购自上海智城公司;珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断试剂盒与耗材购自深圳亚能公司。

1.3 方法

1.3.1 Hb 电泳 每例标本打下 1 个直径为 3.5 mm 干血斑放入样品杯,用移液器加纯净水 50 μ L 每杯,封好样品杯并移进湿盒,于 4℃ 冰箱浸泡 2 h 以上或过夜,充分洗脱干血斑中红细胞,以待上机电泳。运用全自动毛细管电泳仪进行检测,操作步骤如下:读取样品架条形码、溶血素稀释标本、清洗样品针、清洗毛细管、标本注入毛细管、电泳、分析各 Hb 成分的浓度,含正常 HbF、HbA 和 Hb 变异体(S、C、E、D 与 Hb Bart's),HbA2 带和部分 Hb Bart's 带由人工判读。

1.3.2 基因检测 及时召回筛查阳性新生儿(检出

Hb Bart's 带)重新采血,检测珠蛋白生成障碍性贫血基因;(—^{SEA}、— $\alpha^{4.2}$ 、— $\alpha^{3.7}$)等缺失突变与 α T(CS、QS、WS)3 种点突变及 17 种 β -珠蛋白生成障碍性贫血基因[CD41-42(—TTCT)、CD43(G>T)、IVS-II-654(C>T)、-29(A>G)、-28(A>G)、CD 71-72(+A)、CD17(A>T)、CD26(G>A)、-30(T>C)、-32(C>A)、CAP(—AAAC)、Int(T>G)、CD14-15(+G)、CD27/28(+C)、CD31(—C)、IVS-I-1(G>T)、IVS-I-5(G>C)],分别运用跨越断裂点聚合酶链反应与反向斑点杂交法检测。

1.3.3 质量控制 室内质量控制:(1)Hb 电泳,每批次试验均有第三方质控物,与普通标本一样的操作流程。(2)基因检测,每批次试验均进行空白对照、阴性对照、阳性对照(包括主要的缺失或突变类型);Hb 电泳与基因检测的分析前、中、后均严格按照标准操作流程进行。室间质评:珠蛋白生成障碍性贫血基因检测参加广东省临床检验中心与国家临床检验中心的室间质评,均满分通过。

1.3.4 结果判读标准 α -珠蛋白生成障碍性贫血初筛阳性判读标准:如果电泳结果读到 Hb Bart's 带,就可判读为 α -珠蛋白生成障碍性贫血初筛阳性。基因诊断判读标准:根据试剂厂家提供的判读标准。

1.4 统计学处理 整理研究个体的初筛数据、基因诊断结果及资料信息,汇总并构建 Excel 数据库,使用 SPSS22.0 统计软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单变量方差分析;使用最小二乘法、Bonferroni 多重检验矫正。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 筛查与基因检测结果 筛查 160 370 例标本,检出 Hb Bart's 带标本 16 804 例,筛查阳性率为 10.48%。召回本院分娩的 1 348 例 α -珠蛋白生成障碍性贫血初筛阳性新生儿,确诊 α -珠蛋白生成障碍性贫血患儿 1 271 例,诊断符合率为 94.29%。共检出基因型别 27 种,静止型 5 种,标准型 5 种,中间型 5 种, α 合并 β -珠蛋白生成障碍性贫血 12 种。1 271 例 α -珠蛋白生成障碍性贫血新生儿中,静止型占 27.93%(355/1 271),基因型以 — $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 与 — $\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 为主;标准型占 67.82%(862/1 271),基因型以 —^{SEA}/ $\alpha\alpha$ 为主;中间型占 2.05%(26/1 271),基因型以 —^{SEA} / — $\alpha^{3.7}$ 为主; α 合并 β 珠蛋白生成障碍性贫血占 2.20%(28/1 271),基因型以 (—^{SEA}/ $\alpha\alpha$)/($\beta^{CD41-42}/\beta^N$)和 (—^{SEA}/ $\alpha\alpha$)/($\beta^{IVS-II-654}/\beta^N$)为主。见表 1。

2.2 Hb Bart's 水平与临床表型的关系 α -珠蛋白生成障碍性贫血静止型 355 例,Hb Bart's 水平为 0.34 ± 0.11 ,标准型 862 例,Hb Bart's 水平为 2.08 ± 0.78 ,中间型 26 例,Hb Bart's 水平为 10.60 ± 3.37 ,Hb Bart's 水平随临床表型的加重而逐步增高,3 种临

床表型 Hb Bart's 水平比较,差异有统计学意义($F=2\ 145,P<0.05$)。

表 1 筛查与基因检测结果

临床表型/基因型	n	占比(%)	初筛 Hb Bart's 水平区间(%)			
			0~<1	1~<5	5~<10	≥10
静止型(n=355)						
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	214	15.88	213	1	0	0
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	86	6.38	85	1	0	0
$\alpha^{\text{WS}}\alpha/\alpha\alpha$	5	0.37	5	0	0	0
$\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha\alpha$	37	2.74	28	9	0	0
$\alpha^{\text{QS}}\alpha/\alpha\alpha$	13	0.96	12	1	0	0
标准型(n=862)						
$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	1	0.07	0	1	0	0
$-\alpha^{3.7}/\alpha^{\text{WS}}\alpha$	1	0.07	1	0	0	0
$-\alpha^{4.2}/-\alpha^{3.7}$	4	0.30	0	4	0	0
$-\alpha^{4.2}/-\alpha^{4.2}$	1	0.07	0	1	0	0
$---\text{SEA}/\alpha\alpha$	855	63.43	50	804	0	1
中间型(n=26)						
$---\text{SEA}/-\alpha^{3.7}$	13	0.96	0	1	1	11
$---\text{SEA}/-\alpha^{4.2}$	5	0.37	0	0	2	3
$---\text{SEA}/\alpha^{\text{WS}}\alpha$	5	0.37	0	1	4	0
$---\text{SEA}/\alpha^{\text{CS}}\alpha$	2	0.15	0	0	0	2
$---\text{SEA}/\alpha^{\text{QS}}\alpha$	1	0.07	0	0	1	0
重型(n=0)						
$---\text{SEA}/---\text{SEA}$	0	0.00	0	0	0	0
α 合并 β 珠蛋白生成障碍性贫血(n=28)						
$(-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha)/(\beta^{\text{CD17}}/\beta^{\text{N}})$	1	0.07	1	0	0	0
$(-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha)/(\beta^{\text{CD41-42}}/\beta^{\text{N}})$	1	0.07	1	0	0	0
$(\alpha^{\text{WS}}\alpha/\alpha\alpha)/(\beta^{\text{CD41-42}}/\beta^{\text{N}})$	1	0.07	0	1	0	0
$(\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha\alpha)/(\beta^{\text{CD41-42}}/\beta^{\text{N}})$	1	0.07	1	0	0	0
$(\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha\alpha)/(\beta^{\text{IVS-II-654}}/\beta^{\text{N}})$	1	0.07	1	0	0	0
$(---\text{SEA}/\alpha\alpha)/(\beta^{\text{CD14-15}}/\beta^{\text{N}})$	1	0.07	0	1	0	0
$(---\text{SEA}/\alpha\alpha)/(\beta^{\text{CD-28}}/\beta^{\text{N}})$	2	0.15	1	1	0	0
$(---\text{SEA}/\alpha\alpha)/(\beta^{\text{CD41-42}}/\beta^{\text{N}})$	9	0.67	2	7	0	0
$(---\text{SEA}/\alpha\alpha)/(\beta^{\text{IVS-II-654}}/\beta^{\text{N}})$	8	0.59	1	7	0	0
$(---\text{SEA}/\alpha\alpha)/(\beta^{\text{IVS-II-654}}/\beta^{\text{cnp}})$	1	0.07	0	1	0	0
$(---\text{SEA}/\alpha\alpha)/(\beta^{\text{CD17}}/\beta^{\text{N}})$	1	0.07	0	1	0	0
$(---\text{SEA}/\alpha\alpha)/(\beta^{\text{CD26}}/\beta^{\text{N}})$	1	0.07	0	1	0	0
未检出常见 α -珠蛋白生成障碍性贫血(n=77)	77	5.71	63	14	0	0

2.3 202 例新生儿足跟血四格表分析结果 随机同时检测 202 例标本的 Hb Bart's 水平、3 种缺失突变和 3 种非缺失突变的 α -珠蛋白生成障碍性贫血基因。阳性符合率为 91.89%,95% 置信区间为 78.70%~97.21%; 阴性符合率为 99.39%,95% 置信区间为 96.65%~99.89%; 总符合率为 98.02%,95% 置信区间为 95.02%~99.23%。另外,未检出 Hb Bart's 带 167 例(确诊 2 例 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、1 例 $\alpha^{\text{WS}}\alpha/\alpha\alpha$ 珠蛋白生成障碍性贫血)。见表 2。

表 2 202 例新生儿足跟血四格表分析结果(n)

α -珠蛋白生成障碍性贫血初筛	n	α -珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断结果	
		阳性	阴性
表型阳性	35	34	1
表型阴性	167	3	164
合计	202	37	165

3 讨 论

缺失型 α -珠蛋白生成障碍性贫血以 $---\text{SEA}/\alpha\alpha$ 、

$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 和 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 3 种基因型较为普遍。常见非缺失型突变 α -珠蛋白生成障碍性贫血有 HbCS、HbQS 与 HbWS, 是发生在 $\alpha 2$ -珠蛋白基因或其调节序列上的点突变, 影响 mRNA 的加工、翻译及翻译后肽链稳定性等过程^[7-9]。珠蛋白生成障碍性贫血是目前世界上发病率最高的单基因遗传病, 据世界卫生组织统计, 全世界约有 18 亿人携带珠蛋白生成障碍性贫血基因, 每年约有 20 万以上各类重症珠蛋白生成障碍性贫血新生儿出生^[10]。

广东省的珠蛋白生成障碍性贫血携带率仅次于广西壮族自治区, 主要类型是 α -珠蛋白生成障碍性贫血、 β -珠蛋白生成障碍性贫血^[3]。因此, 普遍开展人群 α -珠蛋白生成障碍性贫血筛查对广东省出生缺陷防控项目有重大战略意义。目前, 能最终诊断 α -珠蛋白生成障碍性贫血的试验依据是分子水平的基因检测, 但其成本及技术要求相对较高, 致使其不能成为 α -珠蛋白生成障碍性贫血普遍筛查的常规方法。临床上用于 α -珠蛋白生成障碍性贫血筛查的常规技术有血常规检查联合红细胞脆性试验、Hb 电泳法、高效液相色谱法。因血常规检查联合红细胞脆性试验筛查 α -珠蛋白生成障碍性贫血有较高的漏检率, 所以不可单独运用。同时, 技术要求高、干扰因素较多及成本高的高效液相色谱法也不能开展普遍筛查。故当前国内运用于 α -珠蛋白生成障碍性贫血筛查最常见的方法是 Hb 电泳。Hb 电泳主要有琼脂糖 Hb 电泳和毛细管 Hb 电泳, 因为毛细管 Hb 电泳方法更有优势^[5], 大部分新生儿筛查中心实验室采用毛细管电泳技术筛查 α -珠蛋白生成障碍性贫血。

α -珠蛋白生成障碍性贫血的产生机制是 α -珠蛋白基因缺失或点突变造成 α -珠蛋白链合成减少, 导致非 α 链相对过剩而形成四聚体; 新生儿期 γ 链形成四聚体, Hb 电泳结果即表现为 Hb Bart's 带^[11]。在新生儿期, 利用脐血 Hb 电泳、Bart's 定量测定技术筛查 α -珠蛋白生成障碍性贫血, 其结果与基因检测结果诊断符合率为 91.8%; 儿童及成人期, 利用静脉血 Hb 电泳、HbA2 定量技术筛查 α -珠蛋白生成障碍性贫血, 诊断符合率为 75.1%^[5]。目前, 运用毛细管 Hb 电泳技术筛查新生儿 α -珠蛋白生成障碍性贫血的报道中, 大部分是采集脐血作为标本进行电泳。与脐血比较, 新生儿出生后 3~7 d 采集足根血干血斑筛查 α -珠蛋白生成障碍性贫血更有优势, 因为干血斑标本方便各合作单位的寄送, 又可永久储存, 更有利于该技术的管理与全面推广。

本研究中, 筛查与基因诊断符合率为 94.29%, 稍高于叶立新等^[5]、黄金芬等^[10]、陈小兰等^[12]报道的诊断符合率, 表明运用全自动毛细管电泳技术筛查新生儿 α -珠蛋白生成障碍性贫血可满足临床需求。随机

同时检测 Hb Bart's 水平与珠蛋白生成障碍性贫血基因的 202 例的对照标本中, 筛查与珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断符合率为 91.89%, 低于上述的 94.29%, 可能是随机对照标本部分筛查阳性新生儿属于稀有型珠蛋白生成障碍性贫血, 不在所用试剂的检测范围内, 也可能是 Hb Bart's 水平与基因检测符合率有差异的原因; 也不排除操作误差引起。未检出 Hb Bart's 带的标本 167 例(确诊 2 例 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、1 例 $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 珠蛋白生成障碍性贫血), 结果表明该技术无法检出少部分静止型 α -珠蛋白生成障碍性贫血, 与 WU 等^[13]提出的 Hb Bart's 带不能作为新生儿 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 型珠蛋白生成障碍性贫血的筛选方法观点相符; 但与 ALAUDDIN 等^[14]报道的利用毛细管电泳系统分析 Hb Bart's 方法可以筛选新生儿非缺失型 α -珠蛋白生成障碍性贫血稍有差异。

本研究提示, 依据 Hb Bart's 水平可初步判断 α -珠蛋白生成障碍性贫血分型, 确诊 1 271 例 α -珠蛋白生成障碍性贫血中, 有 402 例 Hb Bart's 水平在 0%~<1%, 静止型 343 例(85.32%); 844 例 Hb Bart's 水平在 1%~<5%, 标准型 810 例(95.97%); 25 例 Hb Bart's 水平 >5%, 中间型(HbH 病) 24 例(96.00%)。因没有筛查出重型 α -珠蛋白生成障碍性贫血个体, 无法讨论重型 α -珠蛋白生成障碍性贫血 Hb Bart's 的水平。

本研究检出的基因型别 27 种, 排在前三名基因型依次是 $-\alpha^{SEA}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 与 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$, 此基因分布特点与相关研究的地区报道的 α -珠蛋白生成障碍性贫血主要基因型别是一致的^[15-18], 与本地区作者胡莉莉等^[19]、刘平等^[20]报道的 α -珠蛋白生成障碍性贫血主要基因型别相同。

综上所述, 运用干血斑毛细管电泳技术筛查新生儿 α -珠蛋白生成障碍性贫血有较高的诊断符合率, 可在早期发现 α -珠蛋白生成障碍性贫血。本研究阐明了河源地区 α -珠蛋白生成障碍性贫血基因分布特征, 以此制订珠蛋白生成障碍性贫血防控策略, 做好相关遗传咨询与宣传工作, 可指导广大适婚人群进行合理婚育, 提高新生儿出生质量。

参考文献

- [1] SIRACHAINAN N, CHUANSUMRIT A, KADEGAS-EM P, et al. Normal hemostatic parameters in children and young adults with alpha-thalassemia diseases [J]. Thromb Res, 2016, 146: 35-42.
- [2] ABUAMER S, SHOME D K, JARADAT A, et al. Frequencies and phenotypic consequences of association of α - and β -thalassemia alleles with sickle-cell disease in Bahrain [J]. Int J Lab Hemat, 2017, 39(1): 76-83.
- [3] 王玉丰, 田秀娟, 周玉海, 等. 三亚地区新生儿 α -地中海贫

- 血分子流行病学调查[J]. 中国试验诊断学, 2018, 22(5): 780-783.
- [4] 万志丹, 陈敬林, 黄湘, 等. 滤纸干血片毛细管电泳技术在新生儿 α -珠蛋白生成障碍性贫血筛查中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(6): 731-735.
- [5] 叶立新, 袁晃堆, 甘文彬, 等. 干血斑毛细管电泳技术在新生儿 α -地中海贫血筛查中的应用[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(8): 1205-1207.
- [6] 黄烁丹, 占伟, 邹婕, 等. 滤纸干血斑 DNA 自动化提取及其在地中海贫血基因诊断中的应用[J]. 新医学, 2015, 46(8): 524-527.
- [7] HIGGS D R. The molecular basis of α -thalassemia[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013, 3(1): 311-342.
- [8] HUANG S W, XU Y, LIU X M, et al. The prevalence and spectrum of alpha-thalassemia in Guizhou province of South China[J]. Hemoglobin, 2015, 39(4): 260-263.
- [9] 杨金玲, 陈大字, 黄丽华, 等. 毛细管电泳技术在新生儿静止型 α -地中海贫血筛查中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(1): 81-83.
- [10] 黄金芬, 毛锦芳, 郭静. 新生儿脐血 HbBart's 定量分析在 α -地中海贫血筛查中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(5): 93-94.
- [11] 杨必清, 高玉红, 甸自金, 等. 昆明等三地区新生儿血红蛋白电泳结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(22): 3172-3174.
- [12] 陈小兰, 刘海平, 余丰, 等. 佛山市新生儿地中海贫血筛查及基因型分析[J]. 中国生育健康杂志, 2018, 29(1): 74-81.
- [13] WU M Y, XIE X M, LI J, et al. Neonatal screening for alpha-thalassemia by cord hemoglobin Barts: how effective is it[J]. Int J Lab Hematol, 2015, 37(5): 649-653.
- [14] ALAUDDIN H, LANGA M, MOHD-YUSOFF M, et al. Detection of alpha-thalassaemia in neonates on cord blood and dried blood spot samples by capillary electrophoresis[J]. Malays J Pathol, 2017, 39(1): 17-23.
- [15] 黄烁丹, 邹婕, 庄宇嫦, 等. 广东梅州地区地中海贫血基因突变类型分析[J]. 新医学, 2016, 47(4): 261-265.
- [16] 林芬, 杨立业, 邢少宜, 等. 广东潮汕地区地中海贫血基因突变谱分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2017, 9(4): 252-256.
- [17] 谢煜楠, 杨发达, 黄广强, 等. 佛山市南海区地中海贫血基因类型分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2017, 9(4): 257-260.
- [18] 冯建江. 江门地区地中海贫血基因缺失情况及点突变分布研究[J]. 泰山医学院学报, 2016, 37(2): 141-143.
- [19] 胡莉莉, 余连芝. 河源地区小儿地中海贫血的筛查及基因分析[J]. 临床医学工程, 2015, 22(4): 520-522.
- [20] 刘平, 刘天明. 河源地区地中海贫血筛查及基因分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(7): 38-40.

(收稿日期: 2020-05-16 修回日期: 2020-08-26)

(上接第 77 页)

- [3] 王玮尉, 王妃凤, 许庆文, 等. 沉默信息调节因子 2 及核糖体蛋白 15a 在胃癌组织的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(10): 1847-1849.
- [4] 尚鹏超, 谢慧波, 徐继业, 等. 血清胃泌素释放肽前体 31~98 片段和神经元特异性烯醇化酶联合检测在小细胞肺癌诊断中的临床价值[J]. 实验与检验医学, 2018, 36(1): 39-41.
- [5] XU G, CAI J, WANG L, et al. MicroRNA-30e-5p suppresses non-small cell lung cancer tumorigenesis by regulating USP22-mediated Sirt1/JAK/STAT3 signaling[J]. Exp Cell Res, 2018, 362(2): 268-278.
- [6] 徐小峰, 戴宏宇, 乔建兵, 等. 血清白蛋白对接受全身化疗的老年晚期非小细胞肺癌患者预后的预测价值[J]. 中华生物医学工程杂志, 2019, 25(3): 346-350.
- [7] 王卿, 李崇鑫, 何永梅, 等. 重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 广州医科大学学报, 2019, 47(2): 65-67.
- [8] LIANG Y, SONG X J, LI Y M, et al. A novel long non-coding RNA-PRLB acts as a tumor promoter through regulating miR-4766-5p/SIRT1 axis in breast cancer[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(5): 563.
- [9] 何艳新, 庞志刚, 申东方, 等. 赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1 在肝细胞型肝癌组织的表达及对细胞增殖及侵袭力的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(3): 533-536.
- [10] SCHNEKENBURGER M, MATHIEU V, LEFRANC F, et al. The fungal metabolite eurochevalierine, a sesquiterpene alkaloid, displays Anti-Cancer properties through selective sirtuin 1/2 inhibition[J]. Molecules, 2018, 23(2): 333-340.
- [11] LIU H, CHENG X H. MiR-29b reverses oxaliplatin-resistance in colorectal cancer by targeting SIRT1[J]. Oncotarget, 2018, 9(15): 12304-12315.
- [12] 徐从娥, 朱栋元, 彭宝相. 胃泌素释放肽前体 Pro-GRP 的研究现状及进展[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2018, 40(2): 96-98.
- [13] 饶悬, 关灵, 周长林, 等. 胃泌素释放肽受体参与肿瘤进程及靶向治疗研究进展[J]. 药物生物技术, 2019, 26(3): 265-268.
- [14] SUN J T, LI G F, LIU Y W, et al. Targeting histone deacetylase SIRT1 selectively eradicates EGFR TKI-resistant cancer stem cells via regulation of mitochondrial oxidative phosphorylation in lung adenocarcinoma[J]. Neoplasia, 2020, 22(1): 33-46.
- [15] KIM Y S, GUPTA V P, JONES V M, et al. Context-dependent activation of SIRT3 is necessary for anchorage-independent survival and metastasis of ovarian cancer cells[J]. Oncogene, 2020, 39(8): 1619-1633.

(收稿日期: 2020-05-22 修回日期: 2020-09-03)