



电子、语音版

·指南·共识·规范·

地中海贫血携带者筛查及防控专家共识

《地中海贫血携带者筛查及防控专家共识》制订组

摘要:地中海贫血是一种遗传性血液病,也是我国罕见病中最常见的类型。地中海贫血可以分为 α 型、 β 型、 $\delta\beta$ 型和 δ 型4种类型,其中以 β 型和 α 型地中海贫血较为常见。其遗传模式均为常染色体隐性遗传。通过开展地中海贫血携带者筛查及防控,能够有效降低该病的发生率。因此,制定了该专家共识。该共识重点关注了地中海贫血携带者筛查的筛查方法、筛查流程及防控等内容,旨在指导及规范临床医师和实验室人员的临床实践。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(5): 43-50]

关键词:地中海贫血;防控;携带者筛查;遗传咨询

中图分类号:R556.9

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.05.006

Expert consensus on carrier screening, prevention and control for thalassemia

Work Group of Expert Consensus on Carrier Screening, Prevention, and Control for Thalassemia

Corresponding author: XIAO Bo, Email: xiaobo_xy@126.com

Abstract: Thalassemia is a hereditary blood disease and is the most common type of rare disease in China. Thalassemia can be classified into α type, β type, delta- β type, and delta type, among which β - and α -thalassemia are more common, and all types of thalassemia have the pattern of autosomal recessive inheritance. Carrier screening, prevention, and control for thalassemia can effectively reduce the incidence rate of thalassemia, and therefore, this expert consensus is formulated with a focus on the methods and procedures for thalassemia carrier screening and related prevention and control strategies, in order to guide and standardize the clinical practice of clinicians and laboratory personnel.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(5): 43-50]

Keywords: thalassemia; prevention and control; carrier screening; genetic counseling

地中海贫血,又名珠蛋白生成障碍性贫血,是由于血红蛋白中的珠蛋白基因缺陷,导致有一种或几种珠蛋白肽链合成减少或不能合成,致使珠蛋白链的比例失衡,血红蛋白的组分改变,引起的一组遗传性溶血性贫血疾病。地中海贫血可以分为 α 型、 β 型、 $\delta\beta$ 型和 δ 型4种类型,其中以 α 型和 β 型地中海贫血较为常见。 α -地中海贫血为常染色体隐性遗传,因 α 珠蛋白肽链的生成受到部分或全面的抑制,致病基因为HBA1(OMIM*141800)和HBA2(OMIM*141850)。 β 地中海贫血为常染色体隐性遗传。因 β 珠蛋白肽链生成的缺陷或完全缺失,致病基因为HBB(OMIM*141900)^[1,2]。

地中海贫血发病率较高,是我国罕见病中最常见的

类型^[3]。通过开展地中海贫血携带者筛查及防控,能够有效降低该病的发生率。因此,“地中海贫血携带者筛查及防控专家共识”制定专家组在查阅文献、反复讨论的基础上形成了本共识。本共识重点关注地中海贫血携带者筛查的筛查方法、筛查流程及防控等内容,旨在指导及规范临床医师和实验室人员的临床实践。

1 流行病学

地中海贫血(重型)于2023年9月20日被国家卫生健康委联合药监局等6个部门发布的《第二批罕见病目录》收录。据研究统计,地中海贫血位列2017年最多的十大罕见病之首^[3]。

我国长江以南的地区为高发地区,以广西、广东、海

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC1005305)。

收稿日期:2024-03-12;修回日期:2024-09-07

通信作者:肖波(1962—),中南大学湘雅医院神经内科,博士,教授,博士生导师。Email: xiaobo_xy@126.com。

南最严重。广西地中海贫血基因携带率达24.5%;广东地中海贫血基因携带率为16.8%。此外,香港、台湾、福建、江西、云南、贵州、四川等临近两广的地区,也较为常见^[4]。两广和海南地区患病人群较多的原因与选择效应有关。研究发现,疟疾高发地区与地中海贫血高发地区相吻合。因为地中海贫血症患者异常红细胞具有对疟疾的较强防护机制,使他们在疟疾高发区更容易生存,这也导致相关基因有选择性地保留下来。

2 分型及临床表现

根据其临床表征,地中海贫血分为两大类,即非输血依赖型地中海贫血(non-transfusion-dependent thalassemia, NTDT)和输血依赖型地中海贫血(transfusion-dependent thalassemia, TDT)。NTDT亚型中,通常不需输血的分型有 α 地中海贫血携带者、轻型 β 地中海贫血、HbC/ β 地中海贫血;偶尔需要输血的分型有缺失型血红蛋白H病(hemoglobin H, HbH)病、轻度异常血红蛋白E/ β 地中海贫血;需要间歇性输血的分型有非缺失型HbH病、中间型 β 地中海贫血、中度异常血红蛋白E/ β 地中海贫血^[5]。TDT亚型包括重型 β 地中海贫血、少数中间型 β 地中海贫血、严重HbE/ β 地中海贫血^[6]。

NTDT患者通常在2~3岁的时候开始出现各种症状,并逐渐恶化。其主要症状包括轻度至中度的慢性贫血,血红蛋白水平70~100 g/L。感染、怀孕或是服用某些氧化剂类药物,可能会使贫血病情加剧。可见肝脾大、继发性铁过载、高凝状态、血栓症、肺动脉高压等并发症。少数患者可能会有下肢溃疡、严重髓外造血致组织器官压迫等罕见并发症。大多数患者可获得长期生存^[5]。

TDT以重型 β 地中海贫血(Cooley贫血)为代表,在患者出生后3~6个月内开始出现症状,并进行性加重。初期症状主要集中在消化系统,如喂奶难度大、经常腹泻和体重增长慢等,也可能出现精神异常。随后疾病会逐渐侵蚀血液系统,呈现贫血的体征,如面色苍白、肝脾大,其中脾大尤为突出,导致患儿腹部逐渐增大。随着年龄的增长,贫血的症状会变得更加严重,1岁以后的体征最为显著,出现典型的“地中海贫血外貌”,表现为生长发育滞后、个头矮小、骨骼畸形、头骨偏大,额部、顶脑、枕部、颧骨明显隆起,鼻梁塌陷,巩膜黄染,肌肉力量减退,上颌和牙齿突出等。脾大可继发脾功能亢进,进而引起血细胞减少,因此容易继发感染、发热、鼻出血等。

此外,地中海贫血患者还常出现由于反复输血导致过量铁沉积诱发的临床表现。大量的铁质聚集在心肌、肝脏、胰脏和脑垂体,引起相应器官功能受损并出现相应症状,例如心力衰竭、凝血功能异常、糖代谢异常及骨质疏松等,而心力衰竭则被确认为地中海贫血患者的死亡的主要原因之一^[6]。

3 诊断

3.1 NTDT的诊断依据

①典型临床表现。可有家族史。②外周血象呈小细胞低色素性贫血。③采用毛细管电泳法对血红蛋白进行辨别以便提升对HbH病的诊断效率。④进行地中海贫血基因相关检测。此外,NTDT还需要和缺铁性贫血、铁粒幼细胞性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿及先天性红细胞生成异常性贫血相鉴别。

3.2 TDT诊断依据

(1)典型临床表现。(2)血液学检测:①外周血中血红蛋白<70 g/L,呈小细胞低色素性贫血,红细胞平均体积(mean corpuscular volume, MCV)<80 fL,红细胞平均血红蛋白(mean corpuscular hemoglobin, MCH)<28 pg,红细胞平均血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)<320 g/L。红细胞形态、大小不一,中央淡染区扩大。可见靶形红细胞和红细胞碎片,另外,嗜碱性点彩红细胞、多嗜性红细胞、有核红细胞的数量明显增加,网织红细胞的比率增高。可见血小板增高,脾功能亢进时白细胞和血小板减少。②骨髓检查结果显示红细胞增生活跃,以中晚幼红细胞占多数。③红细胞脆性降低。(3)如果患者还未开始接受治疗(如输血),胎儿血红蛋白显著增高,增幅达30%~90%,这对于判定TDT至关重要。部分患者的血红蛋白A2水平会有所增加。没有出现胎儿血红蛋白含量增加的情况,则应注意排除近期输血对患者的影响,并在输血之后再行复查。(4)家系和区域调查。(5)进行地中海贫血基因检测。(6)排除其他疾病的可能,如铁缺乏性贫血、巨幼细胞性贫血、新生儿黄疸、红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、遗传性球形红细胞增多症、再生障碍性贫血、幼年型粒-单核细胞白血病等^[6]。

3.3 诊断流程

地中海贫血的诊断流程见图1。

4 防控

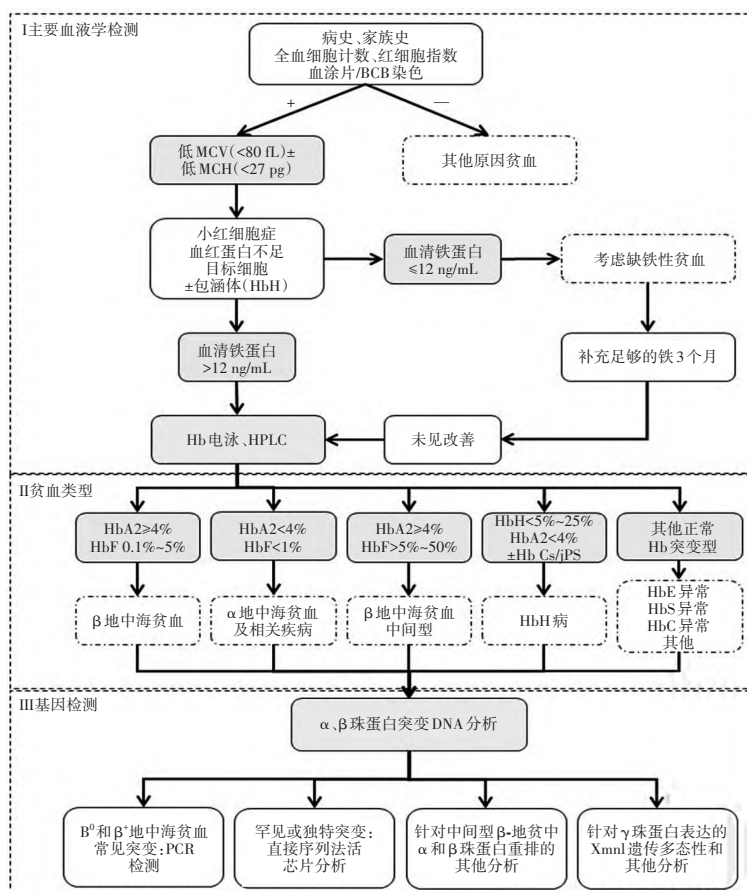
4.1 携带者筛查^[8]

Mensah等^[9]提出以下人群应该进行携带者筛查。

个体(基于地域和病史):亚洲、非洲或有地中海贫血家族史的成人和儿童,例如有贫血家族史、有终身贫血家族史、有小细胞贫血家族史、对补铁无反应,或有小细胞贫血无铁缺乏症。

准父母(产前筛查):被确定为地中海贫血携带者的准父母应该进行产前基因检测,尤其在一方已经确认是地中海贫血患者的情况下,另一方应该重点进行筛查,双方都是地中海贫血携带者的夫妇可以提供体外受精和植入前遗传学诊断。

新生儿:在新生儿筛查中检测 γ 4血红蛋白(γ 珠蛋白四聚体)有助于 α 地中海贫血特征或HbH病的早期诊断,



BCB=煌焦油兰;MCV=红细胞平均体积;MCH=红细胞平均血红蛋白;Hb=血红蛋白;HbA2=血红蛋白A2;HbF=胎儿血红蛋白;HbH=血红蛋白H病;HPLC=高效液相色谱分析法。

图1 地中海贫血的诊断流程图^[6-7]

但这需要血红蛋白定量,而不能普遍进行。

婴儿:筛查婴儿血红蛋白/红细胞压积对于确定诊断,排除不必要的铁补充,并开始监测和综合护理以优化结果和最小化发病率非常重要。

4.2 筛查技术方法

4.2.1 实验室检查 从血红蛋白电泳图像深度学习辅助地中海贫血的自动化评估。最简单的方法是全血计数,然后用高效液相色谱对每个显示为小细胞症和红细胞血红蛋白含量降低的受试者进行血红蛋白A2(hemoglobin A2, HbA2)定量。同时进行血清铁蛋白检测(以排除缺铁性贫血)。MCH和MCV对4种基因型地中海贫血均有较高的诊断价值。红细胞分布宽度变异系数和HbA2诊断^{-SEA/-α^{3.7}}价值最高,其次是^{-SEA/αα},诊断^{-α^{3.7}/αα}和^{-α^{4.2}/αα}价值较低^[10]。HbA2是筛查中间型α地中海贫血、β地中海贫血、αβ复合型地中海贫血效率较高的指标。有研究表明,联合检测HbA2和HbF可有效地检出β地中海贫血基因携带者^[11]。有研究结合最新的人工智能技术,从血红蛋白电泳图像深度学习开发出辅助地中海

贫血的自动化评估的新方法^[12]。

4.2.2 影像检查 MRI克服了血清铁蛋白测量和肝脏活检的缺点,成为肝脏(通过R2或T2* MRI)和心脏(通过心脏T2* MRI)铁定量的非侵入性替代方法^[13]。

4.2.3 基因检测 地中海贫血的基因检测技术主要分为缺失型和非缺失型检测两大类,分别对应α-地中海贫血和β-地中海贫血的不同突变类型。缺失型突变的检测方法包括跨越断裂点聚合酶链反应(gap polymerase chain reaction, GAP-PCR)及多重连接探针扩增(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)等^[14-15]。非缺失型点突变常用的检测方法有反向点杂交(reverse dot blot hybridization, RDB)、基于实时PCR的熔解曲线分析法(PCR melting curve analysis, PMCA)和Sanger测序^[7, 16]。此外,二代测序技术^[17](next-generation sequencing, NGS)及单分子实时测序技术^[18](single molecule real-time, SMRT)具备同时检测已知及未知缺失和点突变的优势,但因成本高昂,尚未广泛应用于临床常规检测中。不同方法的检测范围各有不同,见表1。

表1 常用的地中海贫血基因检测方法和检测范围比较

检测方法	α 地中海贫血检测范围	β 地中海贫血检测范围
GAP-PCR	已知缺失型变异,如 α - $\alpha^{3.7}$ 、 α - $\alpha^{4.2}$ 、 α -SEA、 α -THAI等	已知缺失型变异,如东南亚型遗传性胎儿血红蛋白持续症、中国型 $\delta\beta$ -地中海贫血缺失等
MLPA	探针覆盖区域内的已知或未知缺失/重复变异	已知或未知HBB基因的大片段缺失和其他相关调控区域的拷贝数异常
RDB	已知点突变,如 α ^{CS} 、 α ^{QS} 及 α ^{WS} 等	已知点突变,如IVS-I-110、CD41/42、CD17及-28等
PMCA	已知点突变,如 α ^{CS} 、 α ^{QS} 及 α ^{WS} 等	已知点突变,如IVS-I-110、CD41/42、IVS-I-1、CD17等
Sanger测序	扩增区域内点突变、小片段插入/缺失及部分复杂的基因变异	扩增区域内点突变、小片段插入/缺失及部分复杂的基因变异
NGS	测序范围内点突变、小片段插入/缺失、大片段缺失/重复及基因重排	测序范围内点突变、小片段插入/缺失、大片段缺失/重复及基因重排
SMRT	全基因范围的突变、大片段缺失和重复、基因组完整性分析	全基因范围的突变、大片段缺失和重复、基因组完整性分析

注:GAP-PCR=跨越断裂点聚合酶链反应;MLPA=多重连接探针扩增;RDB=反向点杂交;PMCA=基于实时PCR的熔解曲线分析法;NGS=二代测序技术;SMRT=单分子实时测序技术。

GAP-PCR的原理是通过设计特异性引物,在缺失区域的两侧靶点进行扩增,在突变(缺失)基因中,由于缺失部分的存在,上下游引物彼此靠近,从而能够扩增出一个特定长度的PCR产物。通过对扩增产物的分析,GAP-PCR可以区分野生型、突变杂合型以及突变纯合型基因型。GAP-PCR主要用于检测已知的大片段缺失,尤其是地中海贫血中的 α 地中海贫血,如 α - $\alpha^{3.7}$ 、 α - $\alpha^{4.2}$ 、 α -SEA、 α -THAI等缺失型突变。此外,GAP-PCR也被用于检测 β 地中海贫血中的大片段缺失,如东南亚型遗传性胎儿血红蛋白持续和中国型 $\delta\beta$ 地中海贫血缺失。GAP-PCR不需要复杂的设备和试剂,操作相对简单,成本较低,结果明确且易于解读,适合大规模筛查。但该技术只能检测已知的缺失类型,无法检测新发现或不常见的缺失突变,并且当扩增的片段过长或扩增条件不理想时,PCR反应可能无法有效进行,导致假阴性结果。

MLPA的原理是设计一对特异性探针,每个探针都与待测DNA的相邻靶序列结合。这些探针与靶序列杂交后,通过连接酶连接为一个完整的DNA分子。该连接产物在一个通用的引物下进行PCR扩增,并通过毛细管电泳分离扩增产物,得到不同长度的PCR片段。然后,通过软件分析各个片段的信号强度,从而确定不同基因位点的拷贝数变化。MLPA在检测地中海贫血中的应用广泛,尤其是针对 α 地中海贫血和 β 地中海贫血的大片段基因缺失和重复。例如,对于 α 地中海贫血,其可以检测出 α 珠蛋白基因簇的常见大片段缺失(如 α -SEA、 α -MED、 α -THAI等)和多重拷贝的存在。对于 β 地中海贫血,MLPA可以检测HBB基因的大片段缺失和其他相关调控区域的拷贝数异常。此外,MLPA不仅能够检测已知的大片段缺失和重复突变,还可以识别一些较为复杂的基因结构变异,如基因重排或较小的拷贝数变异,这使得其在复杂的基因组结构变异检测中非常有用。MLPA能够在一次实验中同时检测多个基因位点的拷贝数,具有较高的检测效率,还能够同时检测已知和未知的缺失突变,不依赖特定的突变类型,适合用于各种类型的基因缺失、重复和其他拷贝数

变化的检测。虽然MLPA在检测大片段缺失和重复方面表现出色,但对小的点突变或插入/缺失突变检测无效。因此,MLPA通常与其他技术(如Sanger测序或NGS)联合使用,以全面检测地中海贫血中的不同突变类型。

RDB的原理是将一系列已知的特异性寡核苷酸探针固定在膜上,每个探针对应不同的基因突变位点。然后,将提取自患者样本的基因序列经过PCR扩增并标记。扩增后的基因片段与膜上的探针进行杂交,特定序列与膜上互补的探针结合。通过化学显色反应,可以显现出杂交信号的位置,从而确定是否存在突变及突变的类型。RDB技术主要用于检测已知的点突变,尤其适用于地中海贫血中涉及的常见 α 和 β 珠蛋白基因突变。如 α 地中海贫血中 α ^{CS}、 α ^{QS}及 α ^{WS}等, β 地中海贫血中IVS-I-110、CD41/42、CD17及-28等。RDB实验流程较为简单,易于操作,能够在一次实验中同时检测多个已知突变位点,适合临床实验室常规应用。但RDB依赖于已知的突变序列设计探针,限制了其只能检测那些事先定义的点突变,无法识别新的或未知的突变。因此,当患者携带的是罕见或不常见的突变时,RDB可能会漏检。

PMCA是一种基于PCR扩增和双链DNA解链温度的分子检测技术,广泛应用于检测基因的点突变。其原理是通过荧光染料(如SYBR Green)与PCR扩增产物中的双链DNA结合,当PCR反应结束后,系统逐步升温,双链DNA逐渐解链为单链。荧光染料在DNA解链时脱离,导致荧光信号迅速下降。不同的DNA序列具有不同的熔解温度(T_m 值),因为突变会改变DNA的碱基配对和热稳定性,从而导致不同的熔解曲线。通过检测熔解温度的差异,可以区分野生型、杂合型和突变型样本。PMCA技术适用于检测已知的点突变,特别是那些能够影响DNA双链熔解温度的突变。PMCA可以检测 β 地中海贫血中常见的HBB基因点突变,如IVS-I-110、CD41/42、IVS-I-1、CD17等。对于 α 地中海贫血,PMCA也能用于检测 α 珠蛋白基因的非缺失型突变,如 α 地中海贫血中 α ^{CS}、 α ^{QS}及 α ^{WS}等。PMCA能区分微小的熔解温度差异,具备较高的

检测灵敏度,尤其在区分杂合型和突变型样本时表现出色。PMCA的设计依赖于对特定突变位点的了解。PMCA仅能检测已知的点突变,无法检测未知的或新出现的突变。此外,对于存在多重突变的样本,熔解曲线的复杂性增加,以致难以准确区分各个突变。因此,当多个突变同时存在时,PMCA的解释可能变得困难。

Sanger测序的基本原理是基于DNA聚合酶复制模板DNA,但使用了特殊的二脱氧核苷三磷酸作为链终止因子。然后,这些片段通过毛细管电泳进行分离,根据荧光标记检测终止位置,并依次读取DNA的碱基序列。最终,通过对所有片段的末端碱基进行分析,便可得到目标DNA片段的完整序列。Sanger测序技术能够直接读取基因的全部碱基序列,因此非常适合用于检测包括 α 和 β 地中海贫血在内的各类点突变、小片段插入/缺失,以及部分复杂的基因变异。Sanger测序能够逐碱基读取DNA序列,具有极高的准确性,这使得其成为验证其他检测方法结果的金标准。但对于大片段的缺失或重复突变,Sanger测序的灵敏度较低,无法有效检测。相比其他高通量检测技术,Sanger测序成本较高,且流程复杂,需要较长的时间完成。因此,不适合大规模筛查和高通量的突变检测。

NGS是一种高通量DNA测序技术,该技术利用目标区域探针捕获技术进行靶向富集,通过文库构建、测序及生物信息学分析,检测基因中的点突变。同时,采用多重PCR技术扩增基因的全长序列,结合生物信息学分析,准确检测基因缺失和结构变异。NGS能够检测 α 地中海贫血和 β 地中海贫血的多种突变类型,包括点突变、大片段缺失/重复、插入/缺失突变、复杂突变和罕见突变。NGS能够一次性分析大量基因和序列区域,在地中海贫血的分子诊断中可以同时检测多个基因,极大提高了检测效率。NGS允许同时对多基因进行并行分析,这对于检测地中海贫血中复杂的珠蛋白基因家族突变非常有利,能够全面解析多个相关基因及调控区。虽然NGS的单次测

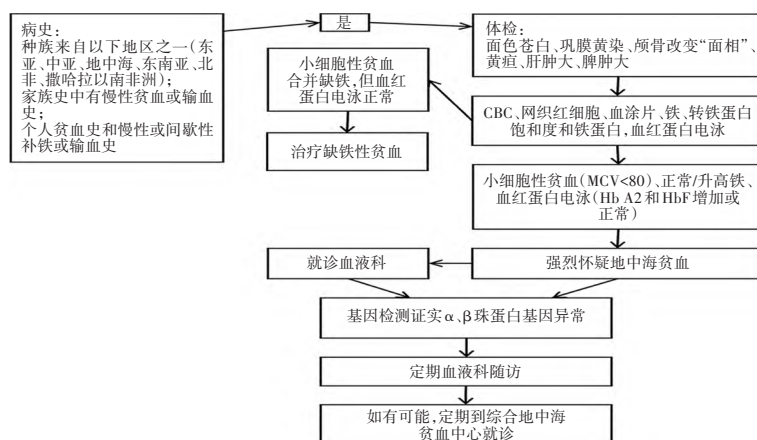
序成本随着技术进步逐渐降低,但其设备、试剂及数据分析的费用仍较高,同时NGS产生大量数据,分析过程复杂,要求专业的生物信息学工具和技术人员进行解读,尤其是对低频突变或复杂基因重排的解释难度较大。

SMRT能够在无需扩增的情况下直接测序单个DNA分子,提供长读长和高精度的序列信息。SMRT除了能检测全基因范围的突变、大片段缺失和重复,还能够提供基因组完整性分析,同时因其长读长和无扩增偏倚的特点,非常适合检测涉及复杂基因结构和重复序列的遗传疾病,如 α 珠蛋白基因簇复杂结构变异, $\text{HK}\alpha\alpha$ 、 $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti3.7}}$ 及多个变异的顺反式关系等。SMRT以其长读长、无扩增偏倚和高精度的特点,特别适合用于检测地中海贫血中复杂的基因结构变异和大片段缺失等问题,能够弥补传统测序技术在复杂结构和重复序列检测中的不足。然而,较高的成本和复杂的数据处理限制了其在大规模临床筛查中的广泛应用。

4.2.4 评分系统 目前还缺乏一种能够根据死亡风险区分 β 地中海贫血患者的预后评分系统。有研究分析了来自3145名 β 地中海贫血患者的数据,并通过回顾性队列设计对死亡结果进行了跟踪。收集了一个先验的预后变量列表。利用开发数据集(2516例)的多变量Cox回归模型的 β 系数构建地中海贫血国际预后评分系统(Thalassemia International Prognostic Scoring System, TIPSS)的公式^[19]。

TIPSS评分公式为 $\exp(1.4 \times \text{心脏病} + 0.9 \times \text{肝病} + 0.9 \times \text{糖尿病} + 0.9 \times \text{败血症} + 0.6 \times \text{谷丙转氨酶} \geq 42 \text{ IU/L} + 0.6 \times \text{血红蛋白} \leq 9 \text{ g/dL} + 0.4 \times \text{血清铁蛋白} \geq 1850 \text{ ng/mL})$ 。TIPSS评分的最大分化阈值为: <2.0 分表示低风险, $2.0 \sim <5.0$ 分表示中风险, ≥ 5.0 分表示高风险。在验证数据集中, TIPSS评分是死亡结局的良好预测因子(AUC:0.722, 95%CI:0.641~0.804), 3种风险类别患者的生存差异显著($P < 0.001$)^[19]。

4.2.5 筛查策略 筛查策略见图2。



CBC=全血细胞计数;MCV=红细胞平均体积;HbA2=血红蛋白A2;HbF=胎儿血红蛋白

图2 筛查策略^[9]

4.3 三级防控^[20]

4.3.1 初级防控 初级防控的目标是减少出生缺陷的发生,可做遗传咨询、孕前保健,并在备孕期间进行婚前检查。遗传方面可进行单基因遗传病夫妻携带者筛查,规避隐匿性疾病的遗传风险。主要通过以下几种方式进行。

遗传咨询:对于已知携带地中海贫血基因的夫妇,提供遗传咨询,帮助他们了解疾病的影响、遗传风险及可能的预防措施。

携带者筛查:在地中海贫血高发地区,采用新型技术,例如LRS^[21-22]、MMCA^[23]、ddPCR^[24]等,进行携带者筛查,尤其是当婚姻双方来自不同地区的时候,有助于识别生育风险。其中LRS显示出可扩展、准确和经济有效的基因分型方法的特点。随着检测范围的扩大,LRS可能最终会成为一种大规模地中海贫血携带者筛查的综合方法^[25]。

4.3.2 二级防控 二级防控的目标是早发现早干预,减少缺陷重型地中海贫血患儿的出生。可在孕期进行介入性产前诊断,孕妇外周血的产前诊断,无创产前DNA检测,孕期携带者筛查等。主要通过以下几种方式进行。

产前诊断:对于已知携带者夫妇,在孕期进行产前诊断,采用胎儿基因诊断、超声检查,以及携带者筛查所涉及的新型技术进行检测,以确定胎儿是否患有地中海贫血。研究发现,羊水多肽质谱模型能够准确区分正常对照与地中海贫血患者^[26]。

产前干预:对于产前诊断为重型地中海贫血患儿的孕妇,提供终止妊娠的选项,以降低重型患儿的出生率。这有助于减轻家庭和社会负担。

4.3.3 三级防控 三级防控的目标是避免或减轻致残。在胎儿分娩后,对宝宝进行新生儿筛查。根据夫妻二人情况进行适当的咨询及遗传咨询,采取不同防御方案,达到生育健康宝宝的目的,减轻地中海贫血患者及其家庭的经济和心理负担,提高生活质量。主要通过以下几个方面实施。

早期筛查、诊断和并发症评估:对于在筛查或常规检查中发现的疑似地中海贫血患儿,及时进行基因诊断,以便早期干预和治疗。最常见的并发症为骨质减少和(或)骨质疏松症(69.8%)、胆结石(67.6%)和维生素D水平异常(67.6%)^[27]。在评估中,铁超载的情况得到了广泛重视,其评估率达93.1%,其次是肝功能检查,评估率为82.3%。然而,对于其他并发症的评估则显得不够充分,仅有25%的患者在检查中涵盖了多种并发症的评估^[27]。

个体化治疗和护理:对于诊断为地中海贫血的患者,加强地中海贫血患者的长期管理和随访,制定个性化的治疗方案和生活指导,同时关注患儿的心理健康和家庭支持,提高患者的生活质量和预后。有研究显示,根据最

佳实践标准,为地中海贫血患者制定个体化治疗计划、提供特定护理,并结合当地临床指南的制定及有针对性的护士教育,是改善患者护理的有效策略^[28]。

社会支持:建立地中海贫血患者支持网络,提供心理支持和社交互动平台,减轻患者及其家庭的心理负担。为患者及其家庭提供医疗、康复、教育和心理支持,帮助他们更好地应对疾病带来的负担。

加强宣传教育:强调患者教育的重要性,提高患者自我管理意识和能力,减少并发症的发生。通过多种渠道和形式普及地中海贫血知识,提高公众对地中海贫血的认知和理解,营造关注和支持地中海贫血防控的社会氛围。

促进跨学科合作:整合医疗资源,提高地中海贫血诊疗水平。例如血液科、儿科、妇产科、遗传咨询师等应共同参与地中海贫血的防控工作。

鼓励科研创新,开发新型治疗方案:针对地中海贫血开展基础和临床研究,为防控工作提供科学依据和技术支持。造血干细胞移植仍然是有效的治疗选择。该治疗方法的应用一直在增加,与过去30年相比,目前世界范围内,90%以上的患者在造血干细胞移植后能够存活,无病生存率约为80%^[29]。基因治疗也愈发成熟,尤其TDT患者可以从基因治疗方法中受益,但在进行基因治疗前,应先进行评估,以明确患者是否能从中获益^[30]。

国际合作与交流:积极参与国际地中海贫血防控工作,分享经验和成果,引进先进技术和理念,推动全球地中海贫血防控事业的发展。

政策倡导和社会参与:提高政府和社会各界对地中海贫血防控工作的重视和支持,加强相关政策的制定和实施,促进社会资源的合理配置和利用。在我国卫生管理部门协助下,广西于2010年启动了《广西地中海贫血防治计划》,2018年启动了《重度地中海贫血胎儿零生育计划实施方案》。这些中央与地方政府主导的政策为地中海贫血的预防 and 控制的深入开展提供了基础^[4]。

建立完善的地中海贫血数据库和信息共享平台:收集和分析地中海贫血相关数据,为科研、临床和管理提供有力支撑。促进信息交流和知识共享,推动地中海贫血防控工作的进步。

关注特殊人群:关注儿童、青少年、老年人等特殊人群的地中海贫血情况,制定针对性的防控策略和措施,提高整体防控效果。

5 小结

本文总结了地中海贫血流行病学、分型和临床表现,诊断、治疗、防控等最新进展,尤其是三级防控方面给出了具体建议和意见。然而,随着科技的发展和研究的深入,地中海贫血防控工作仍需不断更新和完善。未来,我们期望通过不断优化防控策略和技术手段,提高地中海

贫血的防控效果,促进信息交流和知识共享,推动地中海贫血防控工作的进步。

利益冲突声明:专家组所有成员均声明不存在利益冲突

执笔人:蒋海山(南方医科大学南方医院)、彭莹(湖南省妇幼保健院)

专家组成员(按专家姓名汉语拼音排序):

毕方方(中山大学附属第五医院)、卜碧涛(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、曹秉振(解放军总医院)、柴文(中南大学湘雅医院江西医院)、常清贤(南方医科大学南方医院)、冯莉(中南大学湘雅医院)、韩雁冰(昆明医科大学第一附属医院)、洪楨(四川大学华西医院)、胡静(河北医科大学第三医院)、蒋海山(南方医科大学南方医院)、李静(中南大学湘雅医院)、李嫒(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、李蜀渝(中南大学湘雅医院)、梁德生(中南大学)、刘洁(四川省人民医院)、刘卫平(中南大学湘雅医院)、龙泓羽(中南大学湘雅医院)、龙莉莉(中南大学湘雅医院)、卢家红(复旦大学附属华山医院)、卢彦平(解放军总医院)、罗蓉(四川大学华西第二医院)、孟红梅(吉林大学第一医院)、庞佳伦(湖南省妇幼保健院)、彭莹(湖南省妇幼保健院)、商璇(南方医科大学)、王华(湖南省儿童医院)、王康(浙江大学医学院附属第一医院)、王天成(兰州大学第二医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、徐雁(中国医学科学院北京协和医院)、杨飞(解放军总医院)、姚晓黎(中山大学附属第一医院)、于生元(解放军总医院)、张鸿(中国医科大学附属盛京医院)、张杰文(河南省人民医院)、邹卉(济南市妇幼保健院)、邹漳钰(福建医科大学附属协和医院)。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组. α -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): 235-242.
- [2] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组. β -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): 243-251.
- [3] SHI XM, LIU H, ZHAN SY, et al. Rare diseases in China: analysis of 2014-2015 hospitalization summary reports for 281 rare diseases from 96 tertiary hospitals[J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1): 160.
- [4] WANG WD, HU F, ZHOU DH, et al. Thalassaemia in China[J]. Blood Rev, 2023, 60: 101074.
- [5] 中华医学会血液学分会红细胞疾病学组. 非输血依赖型地中海贫血诊断与治疗中国专家共识(2018年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(9): 705-708.
- [6] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中国输血
- 依赖型 β 地中海贫血诊断与治疗指南(2022年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(11): 889-896.
- [7] BRANCALEONI V, DI PIERRO E, MOTTA I, et al. Laboratory diagnosis of thalassemia[J]. Int J Lab Hematol, 2016, 38 Suppl 1: 32-40.
- [8] ADLY AA, ISMAIL EA. Management of children with β -thalassemia intermedia: overview, recent advances, and treatment challenges[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2018, 40(4): 253-268.
- [9] MENSAH C, SHETH S. Optimal strategies for carrier screening and prenatal diagnosis of α - and β -thalassemia[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2021, 2021(1): 607-613.
- [10] 潘美秀, 韦松晓, 林伟健, 等. 血液学指标在4种常见 α 地中海贫血中筛查价值[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(4): 283-286.
- [11] 庄倩梅, 王耿, 王元白, 等. 联合检测 *HbA2* 和 *HbF* 对于筛查育龄人群地中海贫血突变携带者的价值[J]. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(1): 16-20.
- [12] SALMAN KHAN M, ULLAH A, KHAN KN, et al. Deep learning assisted automated assessment of thalassaemia from haemoglobin electrophoresis images[J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(10): 2405.
- [13] VIPRAKASIT V, AJLAN A, AYDINOK Y, et al. MRI for the diagnosis of cardiac and liver iron overload in patients with transfusion - dependent thalassemia: an algorithm to guide clinical use when availability is limited[J]. Am J Hematol, 2018, 93(6): E135-E137.
- [14] VIPRAKASIT V, EKWATTANAKIT S. Clinical classification, screening and diagnosis for thalassemia[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2018, 32(2): 193-211.
- [15] ALIYEVA G, ASADOV C, MAMMADOVA T, et al. Thalassemia in the laboratory: pearls, pitfalls, and promises[J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 57(2): 165-174.
- [16] XIONG F, HUANG QY, CHEN XY, et al. A melting curve analysis: based PCR assay for one - step genotyping of β -thalassemia mutations a multicenter validation[J]. J Mol Diagn, 2011, 13(4): 427-435.
- [17] SHANG X, PENG ZY, YE YH, et al. Rapid targeted next-generation sequencing platform for molecular screening and clinical genotyping in subjects with hemoglobinopathies[J]. EBioMedicine, 2017, 23: 150-159.
- [18] LIANG QW, GU WQ, CHEN P, et al. A more universal approach to comprehensive analysis of thalassemia alleles (CATSA)[J]. J Mol Diagn, 2021, 23(9): 1195-1204.
- [19] VITRANO A, MUSALLAM KM, MELONI A, et al. Development of a thalassemia international prognostic scoring system (TIPSS) [J]. Blood Cells Mol Dis, 2023, 99: 102710.
- [20] 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. 地中海贫血妊娠管理专家共识[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(9): 577-584.
- [21] TOLEDO DM, LAFFERTY KA. Clinical perspective on use of

- long-read sequencing in prenatal diagnosis of thalassemia[J]. Clin Chem, 2023, 69(3): 211-212.
- [22] LIANG QW, HE J, LI Q, et al. Evaluating the clinical utility of a long-read sequencing-based approach in prenatal diagnosis of thalassemia[J]. Clin Chem, 2023, 69(3): 239-250.
- [23] TANG XW, JIANG F, LI J, et al. Application of real-time PCR-based multicolor melting curve with automatic analysis system in pregestational and prenatal thalassemia diagnoses[J]. Ann Hum Genet, 2023, 87(6): 316-325.
- [24] SUWANNAKHON N, HEMVUTHIPHAN J, PANGESON T, et al. Non-invasive prenatal screening & diagnosis of β -thalassaemia in an affected foetus[J]. Indian J Med Res, 2023, 157(5): 447-452.
- [25] XU LP, MAO AP, LIU H, et al. Long-Molecule sequencing: a new approach for identification of clinically significant DNA variants in α -thalassemia and β -thalassemia carriers[J]. J Mol Diagn, 2020, 22(8): 1087-1095.
- [26] 魏凤香,朱琦,陈晓杭,等. 地中海贫血胎儿羊水的多肽质谱初步分析[J]. 国际遗传学杂志, 2020, 43(3): 154-165.
- [27] EKWATTANAKIT S, HANTAWEEPANT C, KHUHAPINANT A, et al. An urgent need for improving thalassemia care due to the wide gap in current real-life practice and clinical practice guidelines[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 13283.
- [28] BONGAY L, KYNOCH K. Improving care for thalassemia patients in line with best practice standards at a tertiary referral cancer care center[J]. JBI Evid Implement, 2022, 20(2): 128-133.
- [29] ANGELUCCI E, MATTHES-MARTIN S, BARONCIANI D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel[J]. Haematologica, 2014, 99(5): 811-820.
- [30] BARONCIANI D, CASALE M, DE FRANCESCHI L, et al. Selecting β -thalassemia patients for gene therapy: a decision-making algorithm[J]. Hemasphere, 2021, 5(5): e555.

责任编辑:龚学民