

[文章编号] 1007-0893(2024)07-0030-05

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.07.008

高通量测序技术在地中海贫血基因携带者产前筛查中的应用研究

黎文雅¹ 孙波^{2*} 赵卫华¹ 叶家秀¹ 周凯苏¹ 周娟芳¹

(1. 深圳市第二人民医院 深圳大学附属第一医院, 广东 深圳 518035; 2. 深圳市宝安区妇幼保健院 暨南大学医学院附属宝安妇幼保健院, 广东 深圳 518121)

[摘要] 目的: 探讨高通量测序技术(NGS)在产前筛查地中海贫血基因携带者的应用价值。方法: 随机选取2018年11月至2019年1月在深圳市第二人民医院产科门诊产检的1036例孕妇, 所有孕妇均进行血常规、血红蛋白电泳筛查, 对血常规、血红蛋白电泳筛查阳性的孕妇进一步行常规地中海贫血基因检测[裂隙聚合酶链反应(Gap-PCR)技术结合膜反向斑点杂交(RBD)技术], 同时对全部1036例孕妇进行NGS地中海贫血基因检测, 了解地中海贫血基因在深圳地区孕妇群体中的携带情况, 比较不同筛查模式下地中海贫血基因携带者的筛查效果及NGS的额外检出情况。结果: (1) 所入组的孕妇群体中, 地中海贫血基因总体携带率为8.98%, 其中 α 地中海贫血携带率为7.05%, β 地中海贫血携带率为1.54%, α 合并 β 地中海贫血携带率为0.39%。人群中共检出15种地中海贫血基因型别, 包括1例基因型为*Hb Phnom Penh* (*HBA1:c.354_355insATC*)的 α 地中海贫血和2例基因型为-50 (*G > A*)的 β 地中海贫血。(2) 不同血液学指标筛查地中海贫血的模式中, 血常规、血红蛋白电泳联合筛查的灵敏度最高, 但仍存在至少12.50%的漏诊率, 且同时产生大量假阳性。(3) 在本研究人群中, NGS与传统三级筛查结果完全一致, 并且相比常规地中海贫血基因检测可额外检出3例非常见型别和4例意义不明的罕见 β 珠蛋白基因点突变。结论: NGS一次性筛查在产前阶段可显著降低地中海贫血基因携带者的漏诊率, 并可额外检出罕见型别和未知基因变异。

[关键词] 地中海贫血; 基因筛查; 高通量测序; 孕妇

[中图分类号] R 556.6^{†1} **[文献标识码]** B

Application of Next Generation Sequencing to Screen the Thalassemia in Pregnant Women

LI Wenya¹, SUN Bo^{2*}, ZHAO Weihua¹, YE Jiaxiu¹, ZHOU Kaisu¹, ZHOU Juanfang¹

(1. Shenzhen Second People's Hospital, The First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Guangdong Shenzhen 518035;
2. Shenzhen Bao'an Maternal and Child Health Hospital, Bao'an Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Jinan University School of Medicine, Guangdong Shenzhen 518121)

[Abstract] **Objective** To explore the application value of using next-generation sequencing technology (NGS) to screen the thalassemia in pregnant women. **Methods** A total of 1036 pregnant women were randomly selected from the obstetrics clinic of Shenzhen Second People's Hospital from November 2018 to January 2019. All pregnant women underwent blood routine and hemoglobin electrophoresis screening. Pregnant women with positive blood routine and hemoglobin electrophoresis screening were further subjected to routine thalassemia gene detection [Gap polymerase chain reaction (GAP-PCR) technology combined with membrane reverse dot hybridization (RBD) technology], and NGS thalassemia gene detection was performed in all 1036 pregnant women. To investigate the carrying status of thalassemia gene in pregnant women in Shenzhen area, and compare the screening effect of thalassemia gene carriers and the additional detection of NGS under different screening modes. **Results** (1) The overall carrying rate of thalassemia gene was 8.98% in pregnant women, among which the carrying rate of α -thalassemia was 7.05%. β -thalassemia was 1.54%. and the carrying rate of α -thalassemia combined β -thalassemia was 0.39%. A total of 15 thalassemia genotypes were detected in the population, including 1 case of alpha thalassemia with *Hb Phnom Penh* (*HBA1:c.354_355insATC*) and 2 cases of beta thalassemia with -50 (*G > A*). (2) Among the modes of screening thalassemia with different hematological indicators,

[收稿日期] 2024-02-26

[基金项目] 深圳市卫生健康委学科建设能力提升项目 (SZXJ2017001)

[作者简介] 黎文雅, 女, 主治医师, 主要从事产科诊疗工作。

[*通信作者] 孙波 (E-mail: 13715251001@139.com)

the combined screening of routine blood and hemoglobin electrophoresis had the highest sensitivity, but there was still at least 12.50% missed diagnosis rate and a large number of false positives. (3) In this study population, NGS results were completely consistent with traditional tertiary screening, and compared with conventional thalassemia genetic testing, an additional 3 cases of unusual types and 4 cases of rare β -globin gene point mutations of unknown significance were detected. **Conclusion** One-time NGS screening significantly reduces the rate of missed diagnosis in thalassemia gene carriers during the prenatal period, and provides additional detection of rare types and unknown genetic variants.

[Keywords] Thalassemia; Genetic screening; Next-generation sequencing; Pregnant woman

地中海贫血是最常见的隐性单基因遗传病之一,分布广泛,在我国长江以南地区,特别是广西、广东、海南等地尤为高发。珠蛋白基因突变导致基因片段缺失或点突变等,进而引起血红蛋白合成减少或功能异常是其主要病因。携带各种地中海贫血基因型的群体在广东地区人群中的占比高达 11%^[1]。部分携带者(如 $\alpha\alpha$ - $\alpha^{3,7}$ 等)在临床上常常无症状,或症状轻微,但是当与其他地中海贫血基因携带者婚配时,有一定概率生育出输血依赖的中间型或重型地中海贫血患儿。中重型地中海贫血患儿,特别是重型患儿在出生后会面临发育不良、智力迟钝等问题,治疗费用昂贵需终身治疗,且无法根治,给社会及家庭带来较大经济负担^[2]。因此在产前阶段对地中海贫血携带者进行全面准确地筛查,掌握地中海贫血基因在本地孕妇群体中的流行情况,给予高风险夫妇生育指导和干预,是防控地中海贫血发生的根本措施。目前按照国际地中海贫血联合会推荐的血常规和血红蛋白电泳等筛查指标和地中海贫血筛查模式,仍存在一定的漏检情况,考虑到广东地区较高的地中海贫血携带率,漏检导致中重型患儿的风险仍不可忽视。因此,值得探寻更全面、高效的模式筛查孕期地中海贫血基因携带者,更好地防控出生缺陷。本研究随机选取深圳市第二人民医院 1036 例孕妇为研究对象,平行开展基于高通量测序技术(next-generation sequencing, NGS)和血常规、血红蛋白电泳等传统检测技术的地中海贫血基因携带者的筛查,比较不同筛查模式和技术对孕期地中海贫血基因携带者的筛查效果,评估 NGS 在产前地中海贫血筛查中的应用价值,探讨可能的地中海贫血防控新模式。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 11 月至 2019 年 1 月期间在深圳市第二人民医院门诊产检并自愿进行地中海贫血高通量测序筛查的孕妇共 1036 例作为研究对象,孕妇年龄 18~47 岁,平均 29.4 岁,汉族为主,占比 97.7% (1012/1036)。纳入标准:(1)未接受过异体输血、移植手术和干细胞治疗;(2)自述正常,无严重血液学疾病或其他可能显著影响血液学指标的疾

研究;(3)受检者缺失血常规、血红蛋白电泳结果或拒绝相关检查。本研究经深圳市第二人民医院伦理委员会批准(批件编号:20180705007)。

1.2 研究分组

1.2.1 单一血常规组 以单一血常规进行初筛,阳性者[红细胞平均体积(mean corpuscular volume, MCV) < 82 fL 或红细胞平均血红蛋白数量(mean corpuscular hemoglobin, MCH) < 27 pg]即为疑似地中海贫血基因携带者。

1.2.2 单一血红蛋白电泳组 以单一血红蛋白电泳阳性进行初筛,阳性者[血红蛋白(hemoglobin, Hb) A < 94.5% 或 HbA2 < 2.5% 或 HbA2 > 3.5%]即为疑似地中海贫血基因携带者。

1.2.3 血常规、血红蛋白电泳联合筛查组 以血常规及血红蛋白电泳进行初筛,任何一项阳性者即为疑似地中海贫血基因携带者。

1.2.4 血常规、血红蛋白电泳序贯筛查组 以血常规进行初筛和血红蛋白电泳进行复筛,两者均阳性者即为疑似地中海贫血基因携带者。

1.3 技术方法

对参与研究的 1036 例孕妇均开展血常规、血红蛋白电泳和 NGS 三种方法的地中海贫血携带者检测,对血常规、血红蛋白电泳序贯筛查组阳性孕妇行常规地中海贫血基因检测。

1.3.1 血常规 以乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)抗凝管获取研究对象外周血 2~3 mL 在全自动血液分析仪(sysmex)进行血常规检测,通过计算得出 MCV、MCH。

1.3.2 血红蛋白电泳 以 EDTA 抗凝管获取血常规异常者外周血 2~3 mL 进行血红蛋白电泳定量分析,用毛细管电泳法,检测仪器为 Helena V8 及其配套试剂均为美国海伦娜公司产品。

1.3.3 常规地中海贫血基因检测 以 EDTA 抗凝管获取血红蛋白电泳异常者外周血 4~5 mL,利用裂隙聚合酶链反应(gap-polymerase chain reaction, Gap-PCR)技术结合膜反向斑点杂交(reverse dot blot, RBD)技术检测 α 地中海贫血基因($-\alpha^{SEA}$ 、 $-\alpha^{3,7}$ 、 $-\alpha^{4,2}$ 为缺失型, $HbCS$ 、 $HbQS$ 、 $HbWS$ 为非缺失型)及 β 地中海贫血基因

(71-72M、-28M、-29M、31M、-32M、CAP、654M、14-15M、17M、41-42M、43M、BeM、30M、27-28M、IVSI-1M、IVSI-5M、IntM)。采用仪器为 BIO-Rad C1000 Touch Thermal Cycler Thermal Cyclers, Gel Doc XR + 凝胶成像系统(美国 BIO-Rad 公司), NanoDrop 2000 核酸测定仪(美国 Thermo 公司)。α地中海贫血基因检测试剂盒(Gap-PCR 法)、非缺失型 α地中海贫血基因检测试剂盒(PCR 探针法)、β地中海贫血基因检测试剂盒(PCR 探针法)均为深圳益生堂生物企业有限公司产品。

1.3.4 NGS 检测地中海贫血基因 收集研究对象外周血 3~5 mL, 在 4 °C 的温度保存下送往深圳华大基因公司, 采用 MagPure Buffy Coat DNA Midi KF 试剂盒(Magen, 中国)从外周血中自动提取基因组脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)。采用凝胶电泳和纳米液滴分光光度计(Thermo Scientific, 美国)测定 DNA 样品的质量和数量, 针对 HBA1、HBA2、HBB 基因区段建立靶向测序文库, 使用 HiSeq 2000 或 4000 测序仪(Illumina, 美国)对 100 bp reads (PE100) 进行配对测序, 采用 Illumina 流水线软件程序(1.8 版)对原始图像数据进行处理, 最后进行生物学分析, 检测目标基因区段内的点突变、小型插入缺失(insertion/deletion, In/del)及拷贝数变异(copy number variation, CNV)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理, 计数资料用例数与百分比表示, 结果采用描述性分析。

2 结果

2.1 深圳地区孕妇群体中的地中海贫血基因携带情况

在 1036 例入组孕妇中, NGS 共检出 93 例地中海贫血基因携带者, 总体携带率为 8.98% (93/1036), 其中 α地中海贫血 73 例(含 2 例 α地中海贫血合并其他异常血红蛋白), 携带率为 7.05% (73/1036); β地中海贫血 16 例, 携带率为 1.54% (16/1036); α复合 β地中海贫血 4 例, 携带率为 0.39% (4/1036)。检出的地中海贫血基因型别为 15 种, 其中 α地中海贫血有 8 种, 包括 4 种缺失型和 4 种非缺失型, αα-α^{3.7} 为最高发的 α地中海贫血型别, 携带者中占比 25.81% (24/93), 非缺失型中检出 1 例基因型为 Hb Phnom Penh (HBA1:c.354_355insATC) 的罕见 α地中海贫血; β地中海贫血型别有 7 种, 均为 HBB 基因相关的寡核苷酸突变, IVS-II-654 (C > T) 为最高发的 β地中海贫血型别, 携带者中占比 6.45% (6/93)。另外, 这 1036 例孕妇中共有 61 例同时完成了地中海贫血的传统三级筛查(血常规、血红蛋白电泳序贯筛查阳性后检测常规地中海贫血基因型), 共检出 41 例地中海

贫血基因携带者, 阳性结果与 NGS 一致, 漏检 52 例。详细数据见表 1。

表 1 深圳孕妇群体地中海贫血基因携带情况

基因型	携带者数 / 例	阳性人群中占比 / %	总体人群频率 / %	传统三级筛查检出数量 / 例
缺失型 α地中海贫血	59	63.44	5.69	23
αα-α ^{3.7}	24	25.81	2.32	4
αα-α ^{4.2}	11	11.83	1.06	2
αα-SEA	23	24.73	2.22	16
αα-THAI	1	1.08	0.10	1
非缺失型 α地中海贫血	12	12.90	1.16	5
Hb Phnom Penh	1	1.08	0.10	0
Hb WS	3	3.23	0.29	1
Hb CS	6	6.45	0.58	3
Hb QS	2	2.15	0.19	1
突变型 β地中海贫血	16	17.20	1.54	11
-50(G > A)	2	2.15	0.19	0
IVS-II-654(C > T)	6	6.45	0.58	5
CD17(A > T)	3	3.23	0.29	3
CD 41/42(-TTCT)	3	3.23	0.29	2
-28(A > G)	1	1.08	0.10	1
5'UTR + 43to + 40(-AAAC)	1	1.08	0.10	0
α地中海贫血合并 β地中海贫血	4	4.30	0.39	2
αα-α ^{4.2} 合并 CD71/72(+A)	1	1.08	0.10	1
αα-α ^{3.7} 合并 HbE 杂合	1	1.08	0.10	1
αα-α ^{3.7} 合并 CD41/42(-TTCT)	1	1.08	0.10	0
Hb WS 合并 -28(A > G)	1	1.08	0.10	0
缺失型 α地中海贫血合并其他异常血红蛋白	2	2.15	0.19	0
αα-α ^{4.2} 合并 Hb Q-Thailand	1	1.08	0.10	0
αα-α ^{4.2} 合并 Hb Owari	1	1.08	0.10	0
合计	93	100.00	8.98	41

注: Hb - 血红蛋白。

2.2 不同血液学指标筛查模式对深圳孕期地中海贫血携带者的检测效能

经典地中海贫血筛查策略中, 一般先以血液学指标异常筛选疑似地中海贫血基因携带者, 而后通过基因检测(gap-PCR 及 PCR-RDB, Sanger 测序)进行确认。本研究中, 以 NGS 检出的 89 例 α或 β地中海贫血基因携带者为准(未计入 4 例 α复合 β地中海贫血), 不同血液学指标筛查模式对于 α地中海贫血基因携带者的检出效果均有限, 灵敏度最高者(血常规、血红蛋白电泳联合筛查组)也只有 71.23%, 且造成了最多的假阳性, 灵敏度最低者(血常规、血红蛋白电泳序贯筛查组)仅能检出 38.36% 的 α地中海贫血基因携带者。血常规指标对 α地中海贫血基因携带者的提示效果更佳(见表 2)。在 β地中海贫血基因携带者的筛查中, 不同血液学筛查模式的检测性能整体好于 α地中海贫血筛查, 血红蛋白电泳结果对 β地中海贫血基因携带者的提示效果更佳, 但仍有至少 12.50% 的漏诊率。

表 2 不同血液学指标筛查模式对地中海贫血携带者的检测效能

组别	地中海贫血基因携带类别	真阳性数 / 例	假阳性数 / 例	真阴性数 / 例	假阴性数 / 例	灵敏度 / %	特异度 / %	漏诊率 / %	阳性预测值 / %
单一血常规筛查组	α	46	72	887	27	63.01	92.49	36.99	38.98
	β	12	106	910	4	75.00	89.57	25.00	10.17
单一血红蛋白电泳筛查组	α	34	92	867	39	46.58	90.41	53.42	26.98
	β	13	113	903	3	81.25	88.89	18.75	10.32
血常规、血红蛋白电泳联合筛查组	α	52	133	826	21	71.23	86.13	28.77	28.11
	β	14	171	845	2	87.50	83.17	12.50	7.57
血常规、血红蛋白电泳序贯筛查组	α	28	31	928	45	38.36	96.77	61.64	47.46
	β	11	48	968	5	68.75	95.28	31.25	18.64

注：未计入 α 合并 β 携带者。

2.3 NGS 在孕期地中海贫血基因携带者筛查中的额外检出

与地中海贫血传统三级筛查相比，在对全部个体的 NGS 筛查中，还额外检出了 7 例不在常规地中海贫血基因检测范围内的罕见地中海贫血型别和潜在地中海贫血型别，其中 2 例存在血液学表型（血红蛋白 HbA2 比例异常升高），详细结果见表 3。罕见地中海贫血型别共 3 例，包括 1 例 α 地中海贫血的 *Hb Phnom Penh* 和 2 例 β 地中海贫血的 $-50 (G > A) \beta^+$ ，其中 1 例 $-50 (G > A) \beta^+$

携带者存在血液学表型（HbA2 > 3.5 %）。潜在地中海贫血型别为检出时世界上首次发现与报道的地中海贫血相关基因上的突变，可能与地中海贫血相关，但其致病性还需进一步的研究确认，故暂未计入表 1 携带者统计结果中。4 例首次报道的潜在地中海贫血基因变异均为 *HBB* 基因中的点突变，2 例存在于 3' 非翻译区（3'UTR），2 例为编码区内的错义突变，其中 1 例 *HBB:c.193G > A (Gly > Ser)* 的错义突变存在血液学表型。

表 3 NGS 地中海贫血筛查中的额外检出结果

受检者编号	基因型	HGB/g · L ⁻¹	MCV/fL	MCH/pg	HbA2/%	HbA/%	HbF/%
277	<i>HBB:c.* + 129T > A</i> 杂合	114.00	93.00	30.60	3.39	96.61	0.00
276	$-50(G > A)\beta^+$ 杂合	125.00	91.20	30.60	3.62	96.38	0.00
831	<i>Hb Phnom Penh</i> 杂合	110.80	90.80	30.70	2.63	97.37	0.00
881	<i>HBB:c.* + 129T > A</i> 杂合	124.00	87.60	30.60	2.71	95.23	2.06
772	<i>HBB:c.193G > A(Gly > Ser)</i> 杂合	101.00	87.10	28.90	3.88	96.12	0.00
624	<i>HBB:c.188C > T(Ala > Val)</i> 杂合	134.60	86.90	30.30	2.73	97.26	0.00
686	$-50 (G > A)\beta^+$ 杂合	114.40	84.40	29.30	3.22	96.78	0.00

注：NGS 一高通量测序技术；HGB 一血红蛋白总浓度；MCV 一平均红细胞体积；MCH 一平均红细胞血红蛋白含量；HbA2 一血红蛋白 A2 占比；HbA 一血红蛋白 A 占比；HbF 一血红蛋白 F 占比。

3 讨论

地中海贫血是全球最常见的常染色体单基因隐性遗传病之一。其分子病理学基础主要是由于珠蛋白基因缺陷（基因突变或缺失）使血红蛋白合成减少或缺失，引起 α 和 β 珠蛋白比例失衡，进而导致血红蛋白不稳定、红细胞破坏，表现为临床症状轻重不等的慢性进行性溶血性贫血。一般人群携带 4 个 α - 珠蛋白基因和 2 个 β - 珠蛋白基因。由一个等位基因缺失或功能障碍引起的 α 地中海贫血基因携带者也被称为“沉默携带者”，血液学特征通常无明显异常，即为“静止型地中海贫血”。当 2 个等位基因（反式或顺式）发生缺失或功能障碍时，临床上常表现为无症状携带者，大部分血液学指标存在 MCV 和 MCH 偏低，即为“标准型地中海贫血”。3 个 α - 珠蛋白等位基因失活，即为“血红蛋白 H 病”，临床表现差异度大，从轻度贫血到输血依赖均有发生。缺乏 4 个 α 基因则是致命的。 β 地中海贫血携带者，是由 1 个

等位基因缺失或功能障碍引起的，具有轻微的临床症状。缺乏 2 个 β - 珠蛋白等位基因，即重型 β 地中海贫血，通常表现为需要终生输血的严重贫血，重型地中海贫血患儿出生后 4 ~ 6 个月会出现渐进性加重的溶血性贫血，是广东省围生儿死亡的主要原因之一^[3]。因此，在世界上 α 或 β 地中海贫血流行的地区进行有效地婚前、产前筛查，在患儿出生前就进行防控是非常重要的。

据现有流行病学调查资料，广东、广西、海南地区人群中 α 地中海贫血携带率高达 4 % ~ 15 %， β 地中海贫血携带率约为 1 % ~ 6 %，其中广东、广西两省地中海贫血总携带率分别可达 11 % 和 24 %，甚至更高^[1-4]。本研究结果显示，深圳地区人群地中海贫血携带率为 8.98 %，其中 α 地中海贫血携带率为 7.05 %， β 地中海贫血携带率为 1.54 %，略低于广东省平均水平，主要是 α 地中海贫血中的“ $\alpha\alpha$ -^{SEA}”型携带率较低，这可能是由于深圳地区改革开放以来外来人口持续增多，本地人口比例显著

小于省内其他地市，导致群体的遗传频谱发生改变。不过从本研究的结果数据来看，深圳仍然属于地中海贫血高发区域，而且以隐匿性的静止型 ($\alpha\alpha^{-3.7}$ 、 $\alpha\alpha^{-4.2}$ 及非缺失型 α 地中海贫血) 及标准型 ($\alpha\alpha^{-SEA}$ 及 $\alpha\alpha^{-THAI}$) 的 α 地中海贫血携带为主，二者在本研究检出的总地中海贫血携带者中分别占比 50.54% 和 25.81%，特别是静止型的 α 地中海贫血携带者在本研究筛查的阳性孕妇中占比 50% 以上，此类地中海贫血携带者几乎无临床表型，血液学指标也大都正常范围内，使用传统的三级筛查模式极易漏检，如本研究中三级筛查对静止型 α 地中海贫血的检出率仅有 23.40%。鉴于三级筛查易漏诊各类表型轻微的地中海贫血型别，国内后来也有采取血常规联合血红蛋白电泳进行筛查，两者任一异常者进一步行地中海贫血基因检测的联合筛查模式，在本研究中，联合筛查阳性后行常规地中海贫血基因检测的检出率相比其他筛查模式为最高，但也仅有 74.16%，并且造成了最多的假阳性，阳性预测值仅为 35.68%，可能会给孕期夫妇带来额外的心理负担。静止型地中海贫血携带者虽然正常生活一般不受影响但当与其他地中海贫血携带者婚配时，如标准型 α 地中海贫血携带者或血红蛋白 H 病患者，则仍有一定概率会生育出地中海贫血表型明显甚至输血依赖的患儿，因此也值得在地中海贫血高发地区做好婚前、产前的携带者筛查。

另外，在常规临床筛查中，有时也会发现个体虽有地中海贫血血液学表型，而常规基因检测却呈阴性的情况。目前全球已报道过的地中海贫血基因型别超过 500 种^[5]，但临床常用的检测方法只能检测常见的 23 个型别（包括 α 地中海贫血 6 个和 β 地中海贫血 17 个），已不能满足全面准确的筛查要求。有研究显示地中海贫血血液学初筛指标阳性，常规基因检测阴性群体仍有 7% 左右的珠蛋白异常基因检出率，有必要再行进一步基因检测^[6]。本研究中，NGS 就检出了 7 例不在常规地中海贫血基因检测范围内的罕见型别或新发变异，并且其中 2 例具有血液学表型。因此无论是血液学指标正常还是血液学指标异常但常规地中海贫血基因检测阴性的个体，都仍有可能是地中海贫血基因携带者。NGS 技术可一次性对几十万到几百万的 DNA 分子片段进行序列测定，大大缩短了检测的时间同时提供了更丰富的遗传数据。NGS 应用于地中海贫血筛查的研究中，国内多以普通成人或新生儿为研究对象^[7-8]，而对孕妇或产前研究很少，本研究通过对深圳市第二人民医院常规产检孕妇血样进行多种方法的平行检测研究，发现与传统地中海贫血筛查方式相比，NGS 技术既可对传统地中海贫血筛查模式检出的携带者数目及基因型别完全复现，还可检出部分

无法解释的血液学异常和静止型地中海贫血，有效降低了产前地中海贫血筛查的漏诊率，为减少中重型地中海贫血患儿的出生提供了充分保障，也为地中海贫血产前防控筛查提供了一种有潜力的新模式，即对孕妇群体开展一次性 NGS 筛查。

随着 NGS 技术的不断发展，成本连续大幅下降，并且规模效益显著，笔者认为对于地中海贫血高发同时经济较发达或有条件的地区，在人群中开展一次性 NGS 普筛的可行性越来越高，与传统的多级地中海贫血基因筛查相比，一次性 NGS 筛查可以有效避免血常规和血红蛋白电泳技术在初筛或复筛过程中导致的漏检，并可额外检出不在常规地中海贫血基因检测范围中的罕见地中海贫血；与此同时还可以减少召回的发生，缩短筛查周期，提升筛查开展的效率和依从性，提高当地政府或公共卫生机构对阳性人群的管理能力，是实现孕期地中海贫血基因筛查较为理想的一种技术和模式。但值得注意的是，地中海贫血基因突变情况复杂，与表型的对应关系也存在多变性，对应 NGS 所检出的罕见突变需谨慎解读可能产生的临床结果，特别是在孕期检测中，因为这有可能关系到胎儿的取舍。

[参考文献]

- [1] LI B, ZHANG X Z, YIN A H, et al. High prevalence of thalassemia in migrant populations in Guangdong Province, China [J]. BMC Public Health, 2014, 14 (1): 1-8.
- [2] LAI K, HUANG G, SU L, et al. The prevalence of thalassemia in mainland China: evidence from epidemiological surveys [J]. Scientific reports, 2017, 7 (1): 920.
- [3] WANG M, ZHANG X, ZHAO Y, et al. Prevalence and genetic analysis of thalassemia in childbearing age population of Hainan, The Free Trade Island in Southern China [J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2022, 36 (3): e24260.
- [4] HU F, ZHOU D H, GALE R P, et al. Thalassaemia in China [J]. Blood Reviews, 2023, 60: 101074.
- [5] GIARDINE B M, JOLY P, PISSARD S, et al. Clinically relevant updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations [J]. Nucleic acids research, 2021, 49 (D1): D1192-D1196.
- [6] 吕荣钰, 飞球, 陈小文, 等. 常规基因检测阴性的地中海贫血疑似病例再行进一步基因检测仍有 7% 的阳性发现 [J]. 2014, 9 (4): 274-277.
- [7] 陈扬, 张淑芳, 王婵. 高通量测序技术在地中海贫血防控中的应用的效果评价 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37 (6): 645-649.
- [8] 郝虎, 周伟, 石聪聪, 等. 基因筛查技术在新生儿常见遗传病筛查中的应用 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35 (22): 1712-1717.