

# 脐带血红细胞 MCV 和 MCH 筛查新生儿地中海贫血的可行性研究

李翔,尹爱华,江静波,杨杰,聂川,王俊平,梁志江,张小庄\*

(广州医科大学附属广东省妇儿医院,中国广东 广州 511400)

**摘要:**探讨脐带血 MCV(红细胞平均体积)和 MCH(红细胞平均血红蛋白含量)筛查新生儿地中海贫血的可行性,确定 MCV 和 MCH 最佳临界值。采集来自广东省 21 个不同地区 13 396 例新生儿脐带血样本。应用标准全自动血细胞分析仪对新生儿脐带血进行全血细胞分析,采用液相芯片技术对脐带血进行基因验证。应用统计学方法计算出灵敏度和特异度,使用 ROC 曲线(受试者特征工作曲线)确定 MCV、MCH 的最佳截断值。结果发现携带地中海贫血基因的脐带血中 MCV、MCH 值下降,它们可以作为新生儿地中海贫血的筛查指标。 $\alpha$ -地中海贫血、 $\beta$ -地中海贫血,以及  $\alpha\beta$ -复合型地中海贫血的截断值分别为 104 fl / 34 pg; 110 fl / 36 pg; 104 fl / 33pg。根据我们的结果,MCV 和 MCH 有较高的灵敏度和特异度。同时,应用 MCV、MCH 两项指标筛查不同类型的地贫患儿时,诊断符合率较高。此外,MCV、MCH 的 ROC 曲线下面积较大,特异度和灵敏度高,筛查效果好。可以得出的结论:广东省新生儿地中海贫血发病率高,MCV 和 MCH 应用于新生儿地中海贫血的早期诊断具有重要价值。

**关键词:**红细胞平均体积(MCV);红细胞平均血红蛋白含量(MCH);最近截断值;新生儿地中海贫血

中图分类号:R722.11

文献标识码:A

文章编号:1007-7847(2014)03-0241-05

## The Feasible Study of MCV, MCH in Screening Thalassemia from Neonatal Cord Blood Erythrocyte

LI Xiang, YIN Ai-hua, JIANG Jing-bo, YANG Jie, NIE Chuan, WANG Jun-ping,  
LIANG Zhi-jiang, ZHANG Xiao-zhuang\*

(Guangdong Woman and Children Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 511400, Guangdong, China)

**Abstract:** To evaluate the feasibility of MCV, MCH in screening neonatal thalassemia and to determine the optimal cutoff values. 13 396 neonatal samples from 21 different regions of Guangdong Province were collected. Standard automated hematological analyzer was used for the analysis of whole blood cell in cord blood. Thalassemia liquid chip was adopted for gene validation. The sensitivity and specificity were calculated by statistical methods, and the ROC curve was used to calculate the optimal cutoff value of MCV, MCH. Results showed: the values of MCV and MCH decreased in those who carry thalassemia genes, they can be used for index to screen neonatal thalassemia, the cutoff value for  $\alpha$ -thalassemia,  $\beta$ -thalassemia, and  $\alpha\beta$  thalassemia were 104 fl / 34 pg; 110 fl / 36 pg; 104 fl / 33 pg respectively. Based on our results, MCV and MCH had high sensitivity and specificity. Meanwhile, the diagnosis was also consistent when applied in different type of thalassemia patients. Furthermore, MCV and MCH had large area under the ROC curve analysis indicate their high specificity and sensitivity in the screening effect. It could be concluded that there is a high incidence of neonatal thalassemia in Guangdong Province. MCV and MCH have important value for early diagnosis of neonatal thalassemia.

收稿日期:2014-03-13;修回日期:2014-04-12

基金项目:广东省地贫防控项目经费资助(C2012010)

作者简介:李翔(1984-),男,湖南长沙人,硕士研究生,主要从事儿科学研究;\*通讯作者:张小庄(1955-),男,广东梅州人,广州医科大学附属广东省妇儿医院教授, E-mail: 157182261@qq.com.

**Key words:** mean corpuscular volume (MCV); mean corpuscular hemoglobin (MCH); recent cut-off values; neonatal thalassemia

(*Life Science Research*, 2014, 18(3): 241~245)

地中海贫血,又称“海洋性贫血”和“珠蛋白合成障碍性贫血”,简称地贫,是一种隐性基因遗传病,可导致遗传性溶血性贫血,是全球分布最广、累积人群最多的一种单基因病<sup>[1]</sup>。目前诊断地中海贫血的金标准是基因检测,但由于基因检测方法繁琐、设备要求高、费用昂贵,基层单位无法有效开展基因诊断工作。目前国内外已有很多报道显示红细胞指标对于成人筛查地中海贫血具有很高价值并且技术也非常成熟<sup>[2-4]</sup>,如翁晓邓等指出MCH比MCV更稳定,应采用MCH法筛查 $\alpha$ 地贫<sup>[5]</sup>。丁高等综合分析MCH、MCV和RDW变化可以作为地中海贫血高发区计划生育服务站筛查地贫的初筛手段,此方法简便、经济、实用<sup>[6]</sup>。胡雪华等认为产前脐带血MCV、MCH的参考范围明显高于新生儿及成人,有必要建立参考范围;产前脐带血MCV、MCH检测可为 $\alpha$ 地贫临床诊断提供依据,MCH筛查 $\alpha$ 地贫优于MCV<sup>[7]</sup>。田鸾英等的研究表明MCV和红细胞脆性均可作为新生儿地贫诊断的有效指标,且MCV的诊断价值优于红细胞脆性<sup>[8]</sup>。本研究历时8个月在广东省21个地市采集新生儿脐带血13 396份,用标准化全自动血细胞分析仪对新生儿脐带血进行分析。利用受试者工作特征曲线(简称ROC曲线),确定MCV、MCH的最合适截断值,从而探讨并验证脐带血MCV、MCH定量筛查新生儿地贫的应用价值。

## 1 研究对象

广东省妇幼保健院2012年5月1日至12月31日选取全省21个地市的三甲及二甲医院,采集新生儿脐带血共13 396例为研究对象。在进行地中海贫血产前诊断前,遵循“知情同意和知情选择”的原则,与重型地中海贫血高风险孕妇或其家属签署《地中海贫血产前诊断知情同意书》,以使其明确技术可能存在的风险和结果的不确定性。

## 2 材料与方法

### 2.1 仪器与试剂

标准全自动血细胞分析仪(SIEMENS,德国);离心机(Eppendorf,德国);全血基因组DNA提取(厦门致善公司Lab-Aid 820自动核酸提取仪);

DNA测定仪(Nanodrop ND-2000c);超微量分光光度计(Nanodrop,美国);PCR仪(ABI 2720,美国);液相芯片检测仪(美国Luminex 200液相悬浮芯片系统);全自动血细胞分析仪配套试剂(SIEMENS,德国);全血基因组DNA提取试剂盒(厦门致善公司);Luminex200液相悬浮芯片系统配套试剂(美国Luminex公司);地中海贫血基因检测试剂盒(广州医科大学附属广东省妇幼保健院研发)。

### 2.2 样本采集

新生儿娩出后断脐时,用真空采血针采取新生儿脐带血2 mL放入含有ACD抗凝剂的抗凝管中,将试管颠倒混匀5~8次,以使其充分抗凝,并在试管上做好标识,在2 h内送检,若不能在2 h内送检,需放2~8℃冰箱保存,保存时间不超过3 d。

### 2.3 检测方法

全血细胞分析全部采用标准血细胞分析仪,按仪器说明进行操作。新生儿脐血均提取DNA,使用厦门致善生物公司生产的磁珠法基因组DNA提取试剂盒和自动化仪器(Lab-Aid 820)。地中海贫血基因使用广东省妇幼保健院实验室研发的地贫血液相芯片检测。该地贫血液相芯片技术已被证实具有很高灵敏度及特异度,且已获得中华人民共和国专利许可证(Pub.No:WO/2012/136070)。

### 2.4 地中海贫血分型

WHO1982年将地中海贫血定义为 $\alpha$ 类和 $\beta$ 类珠蛋白肽链比例失衡所导致的血红蛋白病,临床表现为小细胞性、低色素性、溶血性和遗传性贫血,并且根据受累的珠蛋白肽链的类型分为 $\alpha$ 地贫、 $\beta$ 地贫、 $\gamma$ 地贫、 $\delta$ 地贫和 $\delta\beta$ 地贫等<sup>[9]</sup>。其中以 $\alpha$ 和 $\beta$ 地贫最为常见,危害也最大。 $\alpha$ 地贫可以分为缺失型和非缺失型两大基因类型,缺失型 $\alpha$ 地贫:其分子基础主要是 $\alpha$ 珠蛋白基因大片段缺失;非缺失型 $\alpha$ 地贫:没有 $\alpha$ 基因的缺失,主要是由点突变所致。根据基因的缺失或突变情况及临床表现严重程度,可将 $\alpha$ 地贫分为静止型、轻型、中间型和重型(HbBart's胎儿水肿综合征)4种类型。 $\beta$ 地贫的分类与 $\alpha$ 地贫相似,主要也分为非缺失型突变和缺失型突变。根据基因的缺失或突变情况以及临床表现把 $\beta$ 地贫分为4种类型:静止型、轻型、中间型和重型。另外 $\alpha$ 地贫复合 $\beta$ 地贫,两者

同时存在的情况也十分常见<sup>[10]</sup>。

### 2.5 统计学方法

用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,采用系统 U 检验和 ROC 曲线分析

## 3 结果

### 3.1 正常新生儿与地贫基因携带新生儿脐带血红细胞指标的比较

研究对象为任一方为广东户籍的父母的新生儿脐带血 13 396 例,其中  $\alpha$  地贫基因携带者 1 571 例(占 11.73%), $\beta$  地贫基因携带者 500 例(占 3.73%), $\alpha\beta$  复合型地贫基因携带者 76 例(占 0.57%)。观察并记录全部研究对象的红细胞指标,其中无地贫基因携带的新生儿 RBC 的为

3.67~4.81 $\times 10^{12}/L$ ,Hb 为 127.32~171.38 L,MCV 为 99.27~115.45 fl,MCH 为 32.87~37.67 pg,MCHC 为 294.59~364.83 L。 $\alpha$  地贫基因携带的新生儿为 1 571 例,RBC 为 4.06~5.38 $\times 10^{12}/L$ ,Hb 为 120.25~157.83 L,MCV 为 84.36~103.96 fl,MCH 为 26.42~32.96 pg,MCHC 为 293.30~339.10 L。 $\beta$  地贫基因携带的新生儿为 500 例,RBC 的为 3.72~4.96 $\times 10^{12}/L$ ,Hb 为 129.44~168.02 L,MCV 为 96.59~112.93 fl,MCH 为 32.06~36.62 pg,MCHC 为 307.87~349.49 L。 $\alpha\beta$  地贫基因携带的新生儿为 76 例,RBC 的为 4.19~5.75 $\times 10^{12}/L$ ,Hb 为 124.06~163.78 L,MCV 为 83.80~103.54 fl,MCH 为 26.17~32.15 pg,MCHC 为 297.03~326.81 L。正常新生儿与地贫新生儿红细胞指标分布结果见表 1 所示。

表 1 地中海贫血新生儿与正常对照组红细胞参数比较

Table 1 Thalassaemia neonatal and normal distribution

( $\bar{x}\pm s$ )

Group	Cases	RBC/( $10^{12}/L$ )	Hb/( $g\cdot L^{-1}$ )	RBC/Hb	MCV/fl	MCH/pg	MCHC/L
Normal	11 249.00	4.24 $\pm$ 0.57	149.35 $\pm$ 22.03	28.50	107.36 $\pm$ 8.09	35.27 $\pm$ 2.40	329.71 $\pm$ 35.12
$\alpha$ -thalassaemia	1 571.00	4.72 $\pm$ 0.66	139.04 $\pm$ 18.79	34.00	94.16 $\pm$ 9.80	29.69 $\pm$ 3.27	316.20 $\pm$ 22.90
$\beta$ -thalassaemia	500.00	4.34 $\pm$ 0.62	148.73 $\pm$ 19.29	29.20	104.76 $\pm$ 8.17	34.34 $\pm$ 2.28	328.68 $\pm$ 20.81
$\alpha\beta$ -thalassaemia	76.00	4.97 $\pm$ 0.78	143.92 $\pm$ 19.86	34.50	93.67 $\pm$ 9.87	29.16 $\pm$ 2.99	311.92 $\pm$ 14.89

注:RBC:红细胞计数;Hb:血红蛋白含量;MCV:红细胞平均体积;MCH:红细胞平均血红蛋白含量;MCHC:红细胞平均血红蛋白浓度。

Notes:RBC: red blood cell;Hb: hemoglobin;MCV: mean corpuscular volume;MCH: mean corpuscular hemoglobin;MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration.

由表 1 可知,地贫基因携带的新生儿的红细胞指数表现为 MCH 和 MCV 降低,因此在 RBC、Hb、MCV、MCH、MCHC 5 项指标中,我们选取 MCV 和 MCH 作为新生儿地贫的首选筛查指标进行分析。

### 3.2 MCV 和 MCH 筛查结果

利用 MCV 和 MCH 筛查新生儿  $\alpha$  地贫的灵敏度分别为 84.8%和 90.3%,特异度为 68.9%和 74.6%,截断值是 104 fl 和 34 pg;筛查新生儿  $\beta$  地贫的灵敏度分别为 80.4%和 81.6%,特异度为 31.2%和 34.6%,截断值是 110 fl 和 36 pg。筛查新生儿  $\alpha\beta$  复合型地贫的灵敏度分别为 81.6%和 90.8%,特异度为 68.9%和 87.8%,截断值是 104 fl 和 33 pg。筛查结果见表 2、表 3,MCV、MCH 法筛查地中海贫血结果组间具有明显差异, $P<0.05$ 。

### 3.3 利用 ROC 曲线分析红细胞指标的诊断价值

利用 ROC 曲线,分析红细胞指标 RBC、Hb、MCV、MCH、MCHC 的诊断价值,以新生儿脐带血基因诊断为金标准,将检出带有地贫基因的新生儿与未检出地贫基因携带的 11249 例正常新生儿

对照计算出灵敏度和特异度,以灵敏度为纵坐标代表真阳性率,1-特异度为横坐标为假阳性率,作图绘制 ROC 曲线,分别计算 5 个红细胞指标 ROC 曲线下面积。结果见图 1(A、B、C)。

表 2 MCV、MCH 筛查地贫的结果

Table 2 MCV,MCH in screening thalassaemia result

Project	Cases	MCV		MCH	
		Positive	Negative	Positive	Negative
Normal	11 249	3 501	7 748	2 903	8 391
$\alpha$ -thalassaemia	1 571	1 332	239	1 418	153
Normal	11 249	7 781	3 513	7 401	3 893
$\beta$ -thalassaemia	500	402	98	408	92
Normal	11 249	3 501	7 748	1 371	9 878
$\alpha\beta$ -thalassaemia	76	62	14	69	7

表 3 MCV、MCH 筛查地贫的灵敏度、特异度等结果

Table 3 MCV,MCH in screening thalassaemia sensitivity, specificity result

Thalassaemia types	Indicate	Sen/(%)	Spe/(%)	Cut-off values
$\alpha$ -thalassaemia	MCV	84.8	68.9	104 fl
	MCH	90.3	74.6	34 pg
$\beta$ -thalassaemia	MCV	80.4	31.2	110 fl
	MCH	81.6	34.6	36 pg
$\alpha\beta$ -thalassaemia	MCV	81.6	68.9	104 fl
	MCH	90.8	87.8	33 pg

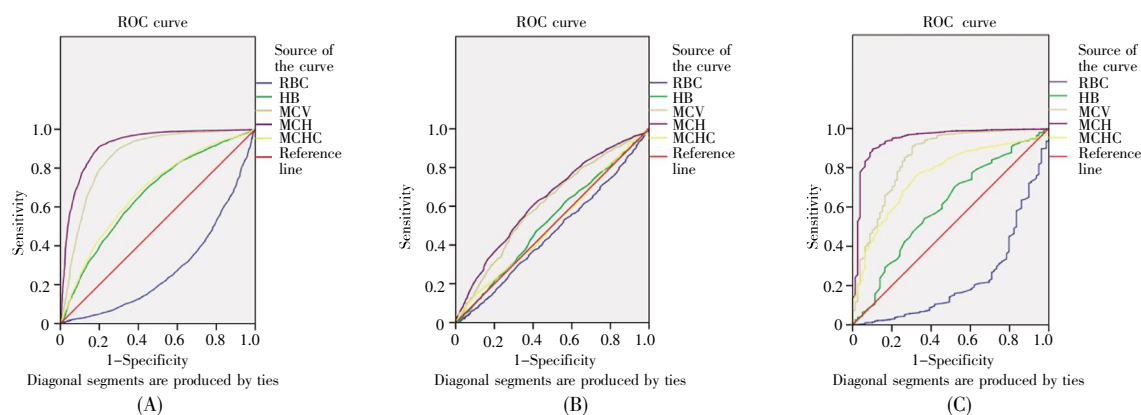


图1 红细胞指标筛查新生儿地贫的 ROC 曲线图

(A) 红细胞指标筛查新生儿 $\alpha$ 地贫的 ROC 曲线图; (B) 红细胞指标筛查新生儿 $\beta$ 地贫的 ROC 曲线图; (C) 红细胞指标筛查新生儿 $\alpha\beta$ 地贫的 ROC 曲线图

RBC:红细胞计数;HB:血红蛋白;MCV:平均红细胞体积;MCH:平均红细胞血红蛋白量;MCHC:平均红细胞血红蛋白浓度  
诊断 $\alpha$ -地中海贫血、 $\beta$ -地中海贫血以及 $\alpha\beta$ -复合型地中海贫血 ROC 曲线。

#### Fig.1 Neonatal screening for thalassemia erythrocyte parameters of ROC curves

(A) Neonatal screening for  $\alpha$  thalassemia erythrocyte parameters of ROC curves; (B) Neonatal screening for  $\beta$  thalassemia erythrocyte parameters of ROC curves; (C) Neonatal screening for  $\alpha\beta$  thalassemia erythrocyte parameters of ROC curves

RBC: Red blood cell; HB: hemoglobin; MCV: mean corpuscular volume; MCH: mean corpuscular hemoglobin; MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration.

## 4 讨论

由本研究调查结果可知,广东地区 13 396 例新生儿中检出地贫 2 147 例,地贫总携带率为 16.0%。如此高的检出率表明地贫筛查对当地人口的优生优育计划十分必要。早期准确的新生儿筛查试验能有效降低新生儿发病率和死亡率<sup>[1]</sup>。意大利、塞浦路斯等欧洲地贫高发国家,按照地贫筛查与产前诊断的结果等制定了地贫预防计划,并在广大人群中有效实施,成功降低了地贫患儿的出生率<sup>[12]</sup>。地中海贫血是一种隐性基因遗传病,临床上绝大多数地中海贫血基因携带者是无症状的,但他们常表现出一些异常改变的血液学表型特征,如小细胞低色素症、MCV 和 MCH 含量发生变化,这是我们有效筛查地中海贫血基因携带者的指标<sup>[13,14]</sup>。血液学表型分析主要包括红细胞指标(如 RBC 计数、MCV 和 MCH 等)的测定和血红蛋白分析(包括异常血红蛋白检测、Hb A 和 Hb F 定量测定),MCV 和 MCH 对于诊断地中海贫血是有帮助的<sup>[5]</sup>,必要时辅以铁代谢状态的分析。本研究通过分析 MCV 和 MCH 的 ROC 曲线的最佳截断值来筛查新生儿地中海贫血,结果表明以此两项作为地贫的初步筛查指标是简单可行的,在没有条件开展血红蛋白电泳及基因检测的基层医疗机构中容易开展,同时受检人群经济压力小,可大规模推广。

地中海贫血症具有鲜明的地域与人群差异,

有文献指出地中海周边国家、非洲与东南亚地区高发地贫,且地贫基因的新生儿红细胞指数 MCV、MCH 和 MCHC 均比正常新生儿低<sup>[6]</sup>。该结果虽不能确定这些红细胞指标是地中海贫血筛查的特异性指标,但可为其初步筛查提供参考。本研究结果指出红细胞指标中,地贫各组与正常组比较以 MCV 和 MCH 值最有临床意义, $\alpha$ 地贫、 $\beta$ 地贫和 $\alpha\beta$ 复合型地贫的 MCV 和 MCH 值均低于正常组数据;携带有地贫基因的新生儿红细胞指数结果为 MCV、MCH 偏低。该结果论证了 MCV、MCH 是地中海贫血筛查中具有参考意义的红细胞指数。另外,值得注意的是,虽然地贫 Hb 水平在正常范围内,但 RBC 与 Hb 的比值明显大于正常新生儿的比值。这与陈和平<sup>[17]</sup>、尹卫东<sup>[18]</sup>的调查数据基本相符,而与黄邵良<sup>[9]</sup>的数据有差异。造成这种差异的原因是否为父母异地跨省通婚,仍有待研究。

平均红细胞体积(MCV)增多见于大细胞性贫血,减少见于小细胞性低色素性贫血。林庆芳等<sup>[20]</sup>取无 Bart's 的正常脐带血 30 份和含 Bart's 的脐带血 53 份,ROC 曲线结果显示,MCV 的 ROC 曲线下面积为 0.875 5 时,以曲线转弯点 98.3 fl 为最佳诊断截断值,灵敏度和特异度分别为 83.02% 和 96.67%,其中对标准型 $\alpha$ 地中海贫血诊断灵敏度高达 96.55%。当 MCV 曲线最佳截断值为 104 fl 时,灵敏度和特异度为 84.8% 和 68.9%,本研究结果与林庆芳等的数值基本相符。平均红细胞血红蛋白

蛋白量(MCH),指每个红细胞内所含血红蛋白的平均量。本研究结果 MCH 最佳截断值为 34 pg,当 MCH<34 pg 时,其诊断灵敏度和特异度分别为 90.3%和 74.6%。这与翁晓邓等<sup>[9]</sup>用 MCH 筛查  $\alpha$  地中海贫血的结论是一致的。本研究中  $\beta$  地贫 MCV、MCH 的特异度偏低,这可能是由于人类 II 号染色体中含有两个  $\beta$  珠蛋白基因,其遗传方式符合孟德尔遗传规律但其病理具有高度的异质性<sup>[10]</sup>。大量研究证实, $\beta$  地贫基因突变类型及频率分布具有明显的种族特征及地域差异<sup>[21]</sup>。 $\beta$  地贫的分子遗传学机制有高度的异质性,广东地区  $\beta$  地贫的分子遗传机制与中国其他地区相比有差别<sup>[22]</sup>。通过对福建省 11 234 例新生儿脐带血地中海贫血基因分析,表明  $\beta$ -地中海贫血基因突变在不同地区是复杂的,表现出明显的异质性<sup>[23]</sup>。

有研究指出地中海贫血筛查中,最具参考意义的指标为 MCV 与 MCH<sup>[24]</sup>,除少数静止型外,地中海贫血均表现为 MCV 和 MCH 降低的小细胞低色素症表型,排除缺铁性贫血后,则按地中海贫血诊断基本流程进行下一步分析与诊断。本研究中结果也显示应用 MCV、MCH 作为地中海贫血筛查指标时,针对不同分型的各类地贫,诊断符合率较高,但脐带血常规作为简便易行的筛查方法仍存在例如部分静止型地中海贫血漏检等不足,出现此结果的原因可能是与某些静止型的地贫患儿不表现为小细胞低色素的血液学表型有关,这为进一步进行血红蛋白电泳及基因筛查提供了依据。

根据以上统计数据,我们认为 MCV、MCH 可以建立最佳截断值的参考范围,以作为新生儿地贫的初步筛查试验,及早发现地中海贫血患儿,减少地中海贫血基因携带者互相婚配出生重症地贫患儿的机会。抽取脐带血是一种既对新生儿无创伤又简便、易行、快速的方法。用脐带血 MCV 和 MCH 作为新生儿地贫初筛的指标,可以在广大基层单位推广,有着非常重要的临床价值。

## 参考文献 (References)

- [1] MARIO N, BAUDIN B, AUSSEL C, *et al.* Capillary isoelectric focusing and high-performance cation-exchange chromatography compared for qualitative and quantitative analysis of hemoglobin variants[J]. *Clinical Chemistry*, 1997, 43(11): 2137-2142.
- [2] FUCHAROEN S, WEATHERALL D J. Hemoglobin E disorders[J]. *Disorders of Hemoglobin*, 2009, 5(3): 417-433.
- [3] SIRDAB M, TARAZI I, ALNAJJAR E, *et al.* Evaluation of the diagnostic reliability of different RBC indices and formulas in the differentiation of the  $\beta$  thalassaemia minor from iron deficiency in Palestinian population[J]. *International Journal of Laboratory Hematology*, 2008, 30(4): 324-330.
- [4] EASTMAN J W, WONG R, LIAO C L, *et al.* Automated HPLC screening of newborns for sickle cell anemia and other hemoglobinopathies[J]. *Clinical Chemistry*, 1996, 42(5): 704-710.
- [5] 翁晓邓,郭浩,徐欣,等.MCH 与 MCV 在新生儿脐带血  $\alpha$ -地中海贫血辅助筛查价值的比较[J]. *中国优生与遗传杂志*(WENG Xiao-deng, GUO Hao, XU Xin, *et al.* Comparison of MCH and MCV in umbilical cord blood of newborns with  $\alpha$ -thalassaemia assisted screening value[J]. *Chinese Journal of Birth Health & Heredity*), 2010, 18(12): 95-101.
- [6] 丁高依,郑雁坚,王治伟,等.MCV、MCH 和 RDW 对孕前筛查地中海贫血的意义[J]. *白求恩医学院学报* (DING Gao-nong, ZHENG Yan-jian, WANG Zhi-wei, *et al.* The value of MCV, MCH and RDW in screening for thalassaemia in pre-pregnancy checkup[J]. *Journal of Bethune Military Medical College*), 2011, 9(3): 163-176.
- [7] 胡雪华,李东明.胎血 MCV、MCH 检测在  $\alpha$  地中海贫血诊断中的价值[J]. *中国优生与遗传杂志*(HU Xue-hua, LI Dong-ming. The fetal blood MCV, MCH detection in diagnosis of anemia China value[J]. *Chinese Journal of Birth Health & Heredity*), 2011, 19(12): 84-85.
- [8] 田鸾英,高武红,谢雨芳,等.应用血液学指标诊断新生儿地中海贫血[J]. *中国当代儿科杂志*(TIAN Luan-ying, GAO Wu-hong, XIE Yu-fang, *et al.* Hematologic parameters for the diagnosis of thalassaemia[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2005, 7(1): 63-64, 67.
- [9] 杜传书.地中海贫血研究的现在与未来[J]. *中华医学遗传杂志* (DU Chuan-shu. The present and the future of thalassaemia research[J]. *Chinese Journal of Medical Genetics*), 1996, 13 (5): 257-258.
- [10] 文婕.地中海贫血基因诊断和产前诊断的研究[J]. *中国妇幼保健*(WEN Jie. Gene diagnosis and prenatal diagnosis of thalassaemia[J]. *Maternal and Child Health Care of China*), 2010, 25 (28): 4086-4088.
- [11] CHANDRAKASAM S, KAMAT D. An overview of hemoglobinopathies and the interpretation of newborn screening results[J]. *Pediatric Annals*, 2013, 42(12): 502-508.
- [12] HOPPE C C. Newborn screening for non-sickling hemoglobinopathies[J]. *ASH Education Program Book*, 2009, 9(1): 19-25.
- [13] REDDY P L, BOWIE L J. Sequence-based diagnosis of hemoglobinopathies in the clinical laboratory[J]. *Clinics in Laboratory Medicine*, 1997, 17(1): 85-96.
- [14] SANCHAISURIYA K, FUCHAROEN G, SAEUNG N, *et al.* Molecular characterization of hemoglobin C in Thailand[J]. *American Journal of Hematology*, 2001, 67(3): 189-193.
- [15] UAPRASERT N, STTAPIBOON R, AMORNSIRIWAT S, *et al.* Diagnostic utility of isoelectric focusing and high performance liquid chromatography in neonatal cord blood screening for thalassaemia and non-sickling hemoglobinopathies[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2014, 427(1): 23-26.
- [16] LOUAHABI A, PHILIPPE M, LALI S, *et al.* Evaluation of a new Sebia kit for analysis of hemoglobin fractions and variants on the Capillars<sup>®</sup> system[J]. *Clinical Chemical Laboratory Medicine*, 2006, 44(3): 340-345.
- [17] 陈和平,陈冬,周沫,等.脐血常规血液检查和血红蛋白 A 定量在诊断新生儿地中海贫血的实验研究和应用[J]. *中国实验诊断学* (CHEN He-ping, CHEN Dong, ZHOU Mo, *et al.* Routine hematological examination with neonatal cord blood and hemoglobin A quantitation[J]. *China Laboratory Diagnosis*, 2004, 8(4): 366-368.
- [18] 尹卫东,刘克芹,刘晨,等.新生儿脐血细胞检测分析[J]. *临床检验杂志* (YIN Wei-dong, LIU Ke-qin, LIU Chen, *et al.* Test and analysis of umbilical blood cells in the newborn[J]. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Science*), 2000, 20 (4): 241.
- [19] 黄绍良. *小儿血液病临床手册*[M]. 北京:人民卫生出版社 (HUANG Shao-liang. *Pediatric Hematology Clinical Handbook*[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2000. 95-97

- 97-106.
- [9] DE L T. Shekterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres[J]. *Genes & Development*, 2005, 19(18): 2100-2110.
- [10] BIANCHI A, STANSEL R M, FAIRALL L, *et al.* TRF1 binds a bipartite telomeric site with extreme spatial flexibility[J]. *The EMBO Journal*, 1999, 18(20): 5735-5744.
- [11] BILAUD T, BRUN C, ANCELIN K, *et al.* Telomeric localization of TRF2, a novel human telobox protein[J]. *Nature Genetics*, 1997, 17(2): 236-239.
- [12] BROCCOLI D, CHONG L, OELMANN S, *et al.* Comparison of the human and mouse genes encoding the telomeric protein, TRF1: chromosomal localization, expression and conserved protein domains[J]. *Human Molecular Genetics*, 1997, 6(1): 69-76.
- [13] CHONG L, VAN S B, BROCCOLI D, *et al.* A human telomeric protein[J]. *Science*, 1995, 270(5242): 1663-1667.
- [14] PALM W, DE L T. How shelterin protects mammalian telomeres [J]. *Annual review of Genetics*, 2008, 42(10): 301-334.
- [15] GU P, MIN J N, WANG Y, *et al.* CTC1 deletion results in defective telomere replication, leading to catastrophic telomere loss and stem cell exhaustion[J]. *The EMBO Journal*, 2012, 31(10): 2309-2321.
- [16] MORRISOA A A, VINEYR R L, LADOMERY M R. The post-transcriptional roles of WTL, a multifunctional zinc-finger protein[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2008, 1785(1): 55-62.
- [17] SMOGORZEWSKA A, STEENSSEL V B, BIANCHI A, *et al.* Control of human telomere length by TRF1 and TRF2 [J]. *Molecular and Cell Biology*, 2000, 20(5): 1659-1668.
- [18] CHERIF H, TARRY J L, OZANNE S E, *et al.* Ageing and telomeres: a study into organ- and gender-specific telomere shortening[J]. *Nucleic Acids Research*, 2003, 31(5): 1576-1583.
- [19] 杨霞, 周颖, 卫莹, 等. 端粒、端粒酶及干细胞[J]. *中国妇女保健*(YANG Xia, ZHOU Ying, WEI Ying, *et al.* Telomere and telomerase and stem cells[J]. *Maternal and Child Health Care of China*), 2011, 26(33): 5264-5266.
- [20] MURAKAMIS, NAGANO H, OKUBO K, *et al.* Angiosarcoma of the breast: report of a case and its finding of MR1[J]. *Breast Cancer*, 2001, 8(3): 254-258.
- [21] 曾思聪, 周葑, 卢光琇. 人类早期胚胎发育端粒维持初步研究[J]. *激光生物学报*(CUI Si-cong, ZHOU Di, LU Guang-xiu. Telomere maintenance in human early embryogenesis study[J]. *Acta Laser Biology Sinica*), 2011, 20(2): 203-206.
- [22] 胡梦瑶, 隋宜伦, 谢飞舟, 等. 端粒-端粒酶系统与氧化还原微环境[J]. *生物物理学报*(HU Meng-yao, SUI Yi-lun, XIE Fei-zhou, *et al.* Telomere-telomerase system and cellular redox microenvironment [J]. *Acta Biophysica Sinica*), 2012, 28(5): 411-421.
- [23] KIMURA M, LYNN F, CHERKAS, *et al.* Offspring's leukocyte telomere length, paternal age and telomere elongation in sperm[J]. *PLoS Genetics*, 2008, 4(2): e37.
- [24] UKIMORI S, KAWABATA N, SHIMADA H, *et al.* A double mutant between fission yeast telomerase and RecQ helicase is sensitive to thiabendazole and anti-microtubule drug[J]. *Bioscience Biotechnology Biochemistry*, 2012, 76(2): 264-269.
- [25] HARUTAKE Y, YASUKE T, FUYUKI I. Tel1<sup>ATM</sup> and Red3<sup>ATM</sup> phosphorylate the telomere protein Ccap1 to recruit telomerase and elongate telomeres in fission yeast[J]. *Genes & Development*, 2012, 26(3): 241-246.
- [26] ZHANG Y, CHEN L Y, HAN X, *et al.* Phosphorylation of TPP1 regulates cell cycle-dependent telomerase recruitment[J]. *Proceeding of the national academy of sciences of the United States of America*, 2013, 110(14): 5457-5462.
- [27] MILLER A S, BALAKRISHNAN L, BUNCHEER N A, *et al.* Telomere proteins POT1, TRF1 and TRF2 augment long-patch base excision repair *in vitro*[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(5): 998-1007.
- [28] 崔清华, 唐家骏, 黄有国. 铅和硒对端粒长度端粒酶及端粒结合蛋白的影响[J]. *生物化学与生物物理学报*(CUI Qing-hua, TANG Jia-jun, HUANG You-guo. Effects of lead and selenium on telomere binding protein Rap1p, telomerase and telomeric DNA in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*), 2002, 34(12): 240-244.
- [29] KHEIROLLAHI M, MEHRAZIN M, KAMALIAN N, *et al.* Telomerase activity in human brain tumors: astrocytoma and meningioma[J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2013, 33(4): 569-574.
- [30] HSU C P, KO J L, SHAI S E, *et al.* Modulation of telomere shelterin by TRF1 and TRF2 interacts with telomerase to maintain the telomere length in non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2007, 58(3): 310-316.
- [31] KIYOZUKA Y, YANAMOTO D, YANG J, *et al.* Correlation of chemosensitivity to anticancer drugs and telomere length, telomerase RNA expression in human ovarian cancer cells[J]. *Anticancer Research*, 2000, 20(1A): 203-212.
- [32] SHAY J W, GZADAR A F. Telomerase in the early detection of cancer[J]. *Journal of Clinical Pathology*, 1997, 50(2): 106-109.
- [33] ZHANG Y, CAIL L, WEI R X, *et al.* Different expression of alternative lengthening of telomere (ALT)-associated proteins/mRNAs in osteosarcoma cell lines[J]. *Oncology Letter*, 2011, 2(6): 1327-1332.

(上接第 245 页)

- [20] 林庆芳, 邱威. 应用 ROC 曲线评价脐血平均红细胞体积对  $\alpha$  地中海贫血的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志* (LIN Qing-fang, QIU Wei. Application of ROC curve in the evaluation of umbilical cord blood mean corpuscular volume of alpha thalassemia[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*), 2010, 31(9): 1006-1007.
- [21] 陈素琴, 李洪义, 陈争, 等. 中国人  $\alpha$  珠蛋白基因- $\alpha 3.7$  缺失亚型的研究[J]. *遗传* (CHEN Su-qin, LI Hong-yi, CHEN Zheng *et al.* Detection and analysis of the sub-types of  $-\alpha 3.7$  in Chinese[J]. *Hereditas*), 2003, 25(6): 649-651.
- [22] 张力, 区小冰, 余一平. 广东地区中间型  $\beta$  地中海贫血的基因分析[J]. *中国当代儿科杂志* (ZHANG Li, OU Xiao-bin, YU Yi-ping. Intermediate  $\beta$  thalassemia gene analysis of Guangdong[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2007, 9(4): 358-360.
- [23] HUANG H, XU L, LIN N, *et al.* Molecular spectrum of  $\beta$ -Thalassemia in Fujian province, Southeastern China[J]. *Hemoglobin*, 2013, 37(4): 343-350.
- [24] 李莉艳, 李强, 宋兰林, 等. MCV、MCH 和血红蛋白 A2 检测在地中海贫血筛查中的价值[J]. *中华妇产科杂志* (LI Li-yan, LI Qiang, SONG Lan-lin, *et al.* MCV, MCH and hemoglobin A2 detection value in screening of thalassemia[J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2012, 47(2): 96-100.