

• 调查报告 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.03.024

## 重庆地区 2 850 例地中海贫血患者基因分析

伍莎莎<sup>1</sup>, 蒋 凡<sup>1</sup>, 项贵明<sup>2</sup>, 唱 凯<sup>3</sup>, 曾东风<sup>1△</sup>

(1. 陆军特色医学中心血液科, 重庆 400042; 2. 陆军军医大学新桥医院检验科, 重庆 431900;

3. 陆军特色医疗中心检验科, 重庆 400042)

**[摘要]** **目的** 分析重庆地区 2 850 例地中海贫血患者基因型的分布。**方法** 以 2014 年 1 月至 2017 年 9 月就诊于陆军特色医学中心和陆军军医大学新桥医院的 6 609 名疑似地中海贫血患者为研究对象, 采用缺口聚合酶链反应法和反向点杂交技术对该群体地中海贫血相关基因进行检测。分析检测结果为阳性的患者地中海贫血基因型分布及其在不同年龄阶段和不同性别中的分布差异。**结果** 共检测出 2 850 例(检出率 43.05%)地中海贫血患者(0~88 岁), 其中男 707 例(24.81%), 女 2 143 例(75.19%)。α 地中海贫血患者 1 245 例(43.68%), β 地中海贫血患者 1 562 例(54.81%)、α 地中海贫血合并 β 地中海贫血患者 43 例(1.51%)。本次 α 地中海贫血检出  $-\text{SEA}/\text{aa}$ 、 $-\text{a}^{3.7}/\text{aa}$ 、 $-\text{SEA}/\text{a}^{3.7}$ 、 $-\text{a}^{3.7}/-\text{a}^{4.2}$ 、 $-\text{SEA}/\text{a}^{4.2}$ 、 $-\text{a}^{4.2}/\text{aa}$ 、 $\text{aa}^{\text{QS}}/\text{aa}$ 、 $\text{aa}^{\text{CS}}/\text{aa}$ 、 $\text{aa}^{\text{WS}}/\text{aa}$ 、 $-\text{SEA}/\text{aa}^{\text{WS}}$ 、 $-\text{SEA}/\text{aa}^{\text{QS}}$ 、 $-\text{SEA}/\text{aa}^{\text{CS}}$  共计 12 种基因型, 以  $-\text{SEA}/\text{aa}$  基因型(790 例)和  $-\text{a}^{3.7}/\text{aa}$ (274 例)最多见, 构成比分别为 63.45%、22.01%。β 地中海贫血检出 CD17、CD41-42、Ivs-2-654、-28、CD71-72、βE、CD43、CD27-28、-29、CAP、IVS-1-1、CD14-15、CD17/Ivs-2-654、CD17/βE、CD17/43、Ivs-2-654/βE、-28/βE、CD41-42/17 共计 18 种基因型, 其中 CD17(475 例)、CD41-42(466 例)、Ivs-2-654(424 例)3 种基因型多见, 构成比分别为 30.41%、29.83%、27.14%。**结论** 重庆地区地中海贫血患者以  $-\text{SEA}/\text{aa}$ 、 $-\text{a}^{3.7}/\text{aa}$ 、CD17、CD41-42、Ivs-2-654 5 种基因型多见。

**[关键词]** α 地中海贫血; β 地中海贫血; 地中海贫血; 重庆地区; 基因突变

**[中图分类号]** R566

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2019)03-0456-04

### Gene analysis of 2 850 patients with thalassemia in Chongqing area

WU Shasha<sup>1</sup>, JIANG Fan<sup>1</sup>, XIANG Guiming<sup>2</sup>, CHANG Kai<sup>3</sup>, ZENG Dongfeng<sup>1△</sup>

(1. Department of Hematology, Featured Medical Center of PLA, Chongqing 400042, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Xinqiao Hospital, Army Military Medical University,

Chongqing 431900, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Featured

Medical Center of PLA, Chongqing 400042, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the distribution of genotypes among 2 850 thalassemia patients in Chongqing area. **Methods** A total of 6 609 suspected thalassemia patients from Chongqing area enrolled in Army Featured Medical Center and Xinqiao Hospital of Army Military Medical University were selected as the study subjects. The Gap-PCR and RDB were used to detect the thalassemia related genes in this population. The thalassemia genotype distribution in patients with positive test results was analyzed and their distribution at different ages and genders were analyzed. **Results** A total of 2 850 patients (0—88 years old) with thalassemia were detected (detection rate 43.05%), including 707 male cases (24.81%) and 2 143 female cases (75.19%). There were 1 245 patients (43.68%) with α-thalassemia, 1 562 patients (54.81%) with β-thalassemia, and 43 patients (1.51%) with β-thalassemia complicating β-thalassemia. A total of 12 genotypes  $-\text{SEA}/\text{aa}$ 、 $-\text{a}^{3.7}/\text{aa}$ 、 $-\text{SEA}/\text{a}^{3.7}$ 、 $-\text{a}^{3.7}/-\text{a}^{4.2}$ 、 $-\text{SEA}/\text{a}^{4.2}$ 、 $-\text{a}^{4.2}/\text{aa}$ 、 $\text{aa}^{\text{QS}}/\text{aa}$ 、 $\text{aa}^{\text{CS}}/\text{aa}$ 、 $\text{aa}^{\text{WS}}/\text{aa}$ 、 $-\text{SEA}/\text{aa}^{\text{WS}}$ 、 $-\text{SEA}/\text{aa}^{\text{QS}}$ 、 $-\text{SEA}/\text{aa}^{\text{CS}}$  were detected in this α-thalassemia. The most common ones were  $-\text{SEA}/\text{aa}$  genotype (790 cases) and  $-\text{a}^{3.7}/\text{aa}$  (274 cases), and the constituent ratios were 63.45%, 22.01%. A total of 18 genotypes of CD17, CD41-42, Ivs-2-654, -28, CD71-72, βE, CD43, CD27-28, -29, CAP, IVS-1-1, CD14-15, CD17/A in β-thalassemia were detected out. Among them CD17 (475 cases), CD41-42 (466 cases) and Ivs-2-654 (424 cases) were common, and the constituent ratios were 30.41%, 29.83% and 27.14%, respectively. **Conclusion** Thalassemia patients in Chongqing

area are more common in the five genotypes  $-^{SEA}/aa,-a^{3.7}/aa,CD17,CD41-42,Ivs-2-654$ .

[Key words] alpha-thalassemia; beta-thalassemia; thalassemia; Chongqing area; gene mutation

地中海贫血是一类因珠蛋白基因突变或缺失而导致珠蛋白合成障碍的单基因遗传性疾病,按突变类型不同分为 $\alpha$ 地中海贫血和 $\beta$ 地中海贫血。地中海贫血是影响力最大、患病率最高的遗传病之一,其基因突变类型具有明显的人种特征和地域差异。该病高发于热带、亚热带地区,多见于东南亚、中东、非洲和地中海地区人群。我国地中海贫血高发于广东省、广西壮族自治区、贵州省和云南省地区<sup>[1]</sup>,重庆地区地中海贫血发病率近年来也有所上升。地中海贫血患者由于 $\alpha$ -或 $\beta$ -珠蛋白链合成明显减少或缺失而引起的血红蛋白紊乱,其结果是慢性溶血性贫血,无效的红细胞生成和骨髓过度刺激<sup>[2]</sup>。目前对于地中海贫血并没有有效的治疗方法,因此预防是阻断地中海贫血的首要方法,本研究对重庆地区患者的基因型进行研究,通过对患病人群基因型的分析,明确不同基因型构成比,这对制定重庆地区地中海贫血的防控措施有一定价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2014年1月至2017年9月于陆军特色医疗中心和陆军军医大学新桥医院就诊的疑似地中海贫血的患者为研究对象,去除未行地中海贫血基因检测的部分患者,共计6 609例,年龄0~88岁。将研究对象按年龄0~16,>16~49岁,>49~88岁分为儿童组、成人组和老年组,收集其基本信息和基因检测结果。本研究经陆军军医大学特色医疗中心和陆军军医大学新桥医院伦理委员会批准。

1.2 方法 缺失型 $\alpha$ 地中海贫血基因检测采用缺口

聚合酶链反应法<sup>[3]</sup>,试剂盒购自深圳亚能生物技术有限公司;点突变型 $\alpha$ 地中海贫血<sup>[3]</sup>和 $\beta$ 地中海贫血<sup>[4]</sup>基因检测采用反向点杂交技术,试剂盒购自深圳益生堂生物有限公司。本研究均使用上述方法对地中海贫血基因进行检测。

1.3 统计学处理 采用SPSS22.00软件完成,计数资料用百分比表示,组间采用秩和检验,检验水准 $\alpha=0.01$ ,以 $P<0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1  $\alpha$ 、 $\beta$ 地中海贫血基因型调查 共检测出2 850例(43.12%)地中海贫血患者,其中男707例(24.81%),女2 143例(75.19%);儿童组547例(19.19%),成人组1 994例(69.96%),老年组309例(10.84%)。 $\alpha$ 地中海贫血患者1 245例(43.68%), $\beta$ 地中海贫血患者1 562例(54.81%), $\alpha$ 地中海贫血合并 $\beta$ 地中海贫血患者43例(1.51%)。 $\alpha$ 地中海贫血检出 $-^{SEA}/aa,-a^{3.7}/aa,-^{SEA}/a^{3.7},-a^{3.7}/-a^{4.2},-^{SEA}/a^{4.2},-a^{4.2}/aa,aa^{QS}/aa,aa^{CS}/aa,aa^{WS}/aa,-^{SEA}/aa^{WS},-^{SEA}/aa^{QS},-^{SEA}/aa^{CS}$ 共计12种基因型,以 $-^{SEA}/aa$ 基因型(790例)为主,其次为 $-a^{3.7}/aa$ (274例),构成比分别为63.45%、22.01%,将 $-^{SEA}/aa$ 基因型和 $-a^{3.7}/aa$ 基因型患者分入儿童组、成人组、老年组,3组患者数量比较差异有统计学意义( $\chi^2=12.214,P=0.002$ )。各组 $\alpha$ 地中海贫血基因型构成比见表1。突变类型以缺失(94.46%)为主,点突变74例(5.94%),复合两种基因突变的患者78例(6.26%)。

表1 重庆地区 $\alpha$ 地中海贫血患者基因型及其构成比[n(%)]

基因型	$-^{SEA}/aa$	$-a^{3.7}/aa$	$-^{SEA}/a^{3.7}$	$-a^{3.7}/-a^{4.2}$	$-^{SEA}/a^{4.2}$	$-a^{4.2}/aa$
儿童组	160(12.85)	35(2.81)	7(0.56)	3(0.24)	0(0)	2(0.16)
成人组	564(45.3)	225(18.07)	21(1.69)	22(1.77)	1(0.08)	31(2.49)
老年组	66(5.3)	14(1.12)	15(1.2)	0(0)	4(0.32)	1(0.08)
合计	790(63.45)	274(22.01)	43(3.45)	25(2.01)	5(0.40)	34(2.73)

续表1 重庆地区 $\alpha$ 地中海贫血患者基因型及其构成比[n(%)]

基因型	$aa^{QS}/aa$	$aa^{CS}/aa$	$aa^{WS}/aa$	$-^{SEA}/aa^{WS}$	$-^{SEA}/aa^{QS}$	$-^{SEA}/aa^{CS}$	合计
儿童组	4(0.32)	3(0.24)	2(0.16)	2(0.16)	0(0)	1(0.08)	219(17.59)
成人组	28(2.25)	20(1.61)	9(0.72)	0(0)	1(0.08)	1(0.08)	923(74.14)
老年组	1(0.08)	2(0.16)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	103(8.27)
合计	33(2.65)	25(2.01)	11(0.88)	2(0.16)	1(0.08)	2(0.16)	1 245(100.00)

表 2 重庆地区 β 地中海贫血患者基因型及其构成比[n( % )]

基因型	CD17	CD41-42	Ivs-2-654	-28	CD71-72	βE	CD43	CD27-28	-29
儿童组	93(5.95)	112(7.17)	82(5.25)	6(0.38)	6(0.38)	4(0.26)	4(0.26)	2(0.13)	2(0.13)
成人组	321(20.55)	297(19.01)	285(18.25)	32(2.05)	20(1.28)	23(1.47)	23(1.47)	19(1.22)	9(0.58)
老年组	61(3.91)	57(3.65)	57(3.65)	7(0.45)	7(0.45)	3(0.19)	3(0.19)	6(0.38)	0(0)
合计	475(30.41)	466(29.83)	424(27.14)	45(2.88)	33(2.11)	30(1.92)	30(1.92)	27(1.73)	11(0.7)

续表 2 重庆地区 β 地中海贫血患者基因型及其构成比[n( % )]

基因型	CAP	IVS-1-1	CD14-15	CD17/ Ivs-2-654	CD17/βE	CD17/43	Ivs-2-654/ βE	-28/βE	CD41-42/17	合计
儿童组	0(0)	0(0)	0(0)	4(0.26)	1(0.06)	2(0.13)	1(0.06)	0(0)	1(0.06)	320(20.49)
成人组	3(0.19)	3(0.19)	2(0.13)	0(0)	2(0.13)	0(0)	1(0.06)	1(0.06)	0(0)	1 041(66.65)
老年组	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	201(12.87)
合计	3(0.19)	3(0.19)	2(0.13)	4(0.26)	3(0.19)	2(0.13)	2(0.13)	1(0.06)	1(0.06)	1 562(100.00)

β 地中海贫血检出 CD17、CD41-42、Ivs-2-654、-28、CD71-72、βE、CD43、CD27-28、-29、CAP、IVS-1-1、CD14-15、CD17/Ivs-2-654、CD17/βE、CD17/43、Ivs-2-654/βE、-28/βE、CD41-42/17 共计 18 种基因型，以 CD17(475 例)、CD41-42(466 例)、Ivs-2-654(424 例)3 种基因型为主，将 CD17、CD41-42、Ivs-2-654 3 类基因型患者分入儿童组、成人组、老年组，3 组患者数量无明显差异( $\chi^2=3.938, P=0.415$ )。突变类型以杂合型为主，纯合突变共 8 例，复合两种基因突变的患者 13 例。各组 β 地中海贫血基因型构成比见表 2。

2.2 α 地中海贫血复合 β 地中海贫血基因型调查 2 850 例地中海贫血患者中，α 地中海贫血复合 β-地中海贫血患者发现 43 例(1.51%)。α<sup>3.7</sup>βCD41-42、α<sup>3.7</sup>βCD17、α<sup>3.7</sup>βIVS-II-654、--SEA/aaβCD17 4 种复合基因型为主，检出--SEA/αQSβCD17 3 基因复合 1 例，见表 3。

表 3 α 地中海贫血复合 β 地中海贫血基因型及其构成比

复合基因型	n	构成比( % )
α <sup>3.7</sup> βCD41-42	8	0.28
α <sup>3.7</sup> βCD17	7	0.25
α <sup>3.7</sup> βIVS-II-654	7	0.25
--SEA/aaβCD17	7	0.25
--SEA/aaβCD41-42	4	0.14
--SEA/aaβCD27-28	1	0.04
aa <sup>WS</sup> βCD41-42	1	0.04
α <sup>3.7</sup> βE	1	0.04
α <sup>3.7</sup> βCD43	1	0.04
α <sup>4.2</sup> βCD17	1	0.04
α <sup>4.2</sup> βIVS-II-654	1	0.04

续表 3 α 地中海贫血复合 β 地中海贫血基因型及其构成比

复合基因型	n	构成比( % )
--SEA/αQSβCD17	1	0.04
--SEA/aaβIVS-II-654	1	0.04
aa <sup>QS</sup> βIVS-II-654	1	0.04
α <sup>3.7</sup> βCD71-72	1	0.04
合计	43	1.51

2.3 地中海贫血患者年龄与性别分析 将总体按性别分为两组，利用连续变量分析两组年龄和地中海贫血基因型的关系，发现男性和女性数量水平均在 3 岁前有 1 个高峰，女性 25~29 岁聚集，有 723 例。小于 3 岁的地中海贫血患者共计 269 例：其中女 119 例，男 150 例；α 地中海贫血 107 例，东南亚型地中海贫血 75 例，α<sup>3.7</sup>/aa 型地中海贫血 21 例；β 地中海贫血 159 例，CD17 型地中海贫血 45 例，CD41-42 型地中海贫血 62 例，IVS-II-654 型地中海贫血 39 例；α 复合 β 地中海贫血 3 例(--SEA/aaβCD41-42、--SEA/aaβCD17、--SEA/aaβIVS-II-654)。25~29 岁患者有 802 例，其中男 79 例，女 723 例，女患者中 α 地中海贫血 348 例，东南亚型地中海贫血 213 例，α<sup>3.7</sup>/aa 型地中海贫血 68 例；β 地中海贫血 362 例，CD37 型地中海贫血 111 例，IVS-II-654 型地中海贫血 98 例，CD41-42 型地中海贫血 96 例；α 复合 β 地中海贫血 13 例(α<sup>3.7</sup>βCD17 5 例，--SEA/aaβCD17 3 例，α<sup>3.7</sup>βIVS-II-654 3 例，α<sup>3.7</sup>βCD41-42 1 例，α<sup>4.2</sup>βCD17 1 例)。

3 讨论

地中海贫血是一种造血系统遗传疾病，因编码红细胞血红蛋白的基因产生缺失或错配，引起血红蛋白合成紊乱，导致贫血的发生。地中海贫血的严重程度

取决于基因中涉及的突变程度及其相互作用。血红蛋白分子具有通常被称为  $\alpha$  和  $\beta$  的亚单位,两个亚单位都需要适当地结合肺部的氧气,并将其输送到身体其他部位的组织。16 号染色体上的基因负责编码  $\alpha$  亚基,而 11 号染色体上的基因控制  $\beta$  亚基的编码,缺少特定的亚基决定了地中海贫血的类型(例如缺少  $\alpha$  亚基则导致  $\alpha$  地中海贫血)。根据基因和突变的类型,疾病发生、发展可能有不同程度的变化<sup>[5]</sup>。目前国内外针对地中海贫血的有效根治方法尚未问世,患上重型地中海贫血的孩子必须长期输血但仍难以活到成年,而异基因造血干细胞移植虽然有概率使该病完全缓解,但因严重的并发症和治疗相关病死率而影响了其广泛应用。目前,针对该病的防治手段更多地集中于优生优育的选择上,为了降低重型地中海贫血患儿的出生率,有必要开展对地中海贫血高发地区的地中海贫血患者的流行病学调查,分析其基因型组成,明确不同基因型对病情严重程度的影响。

本研究发现,确诊人群中  $\alpha$  地中海贫血共计 12 种基因型,以 $-\text{SEA}/\text{aa}$ 、 $-\alpha^{3.7}/\text{aa}$ 两种基因型多见,其中 $-\text{SEA}/\text{aa}$ 基因型 790 例,占  $\alpha$  地中海贫血患者的 63.45%,该结果与福建、广东、广西、海南、江苏、贵州、四川、云南报道的  $\alpha$  地中海贫血基因常见基因型一致<sup>[6]</sup>。该群体中 $-\alpha^{4.2}/\text{aa}$ 占 2.73%,在海南等地的地中海贫血基因流行病学调查结果显示, $-\alpha^{4.2}/\text{aa}$ 型和 $-\alpha^{3.7}/\text{aa}$ 型突变发生概率接近相等<sup>[7]</sup>。结果显示其中 $-\alpha^{3.7}/\text{aa}$ 基因型以成人组为主,儿童组和老年组较 $-\text{SEA}/\text{aa}$ 基因型占比更少,分析 $-\alpha^{3.7}/\text{aa}$ 基因型与 $-\text{SEA}/\text{aa}$ 基因型群体年龄构成,均在 0 岁和 27 岁有一个高峰,和总体分布水平一致。非缺失型  $\alpha$  地中海贫血本次检测出 74 例,包括  $\text{aa}^{\text{QS}}/\text{aa}$ 、 $\text{aa}^{\text{CS}}/\text{aa}$ 、 $\text{aa}^{\text{WS}}/\text{aa}$  这 3 种基因型,占比 5.54%,与国内多数文献报道一致。本研究此次共检测出 18 种  $\beta$ -地中海贫血基因型,以 CD17、CD41-42、Ivs-2-654 这 3 种基因型为主,与文献报道的华人地中海贫血基因型分布基本一致<sup>[8]</sup>。CAP、IVS-1-1、CD14-15 这 3 种基因亚型共有 8 例,在西南地区人群中较为罕见,这与之前的文献<sup>[6-8]</sup>报道结果一致。

在该样本中,复合两种以上不同地中海贫血基因的有 134 例,复合  $\alpha$ 、 $\beta$  地中海贫血患者共 43 例,其中有 1 例 3 基因复合地中海贫血,其基因型为 $-\text{SEA}/\alpha^{\text{QS}}\beta^{\text{CD17}}$ 。本研究检出  $\alpha^{3.7}\beta^{\text{IVS-II-654}}$  患者 7 例,  $\alpha^{3.7}\beta^{\text{CD41-42}}$  患者 8 例,  $\alpha^{3.7}\beta^{\text{CD17}}$  患者 7 例,  $-\text{SEA}/\alpha\beta^{\text{CD17}}$  患者 7 例,  $-\text{SEA}$ 、CD17、 $\alpha^{3.7}$ 、CD41-42、IVS-II-654 都是本文报道的重庆地区地中海贫血的常见基因。分析该结果,本研究认为在发病率高的地区两个

地中海贫血患者结婚的情况并不罕见,而地中海贫血患者本身可能并不具备相关的医学常识。尽管复合  $\alpha$ 、 $\beta$  地中海贫血患者在临床表现上不一定比单纯  $\alpha$  地中海贫血或  $\beta$  地中海贫血严重<sup>[9-11]</sup>,但遗传给下一代的概率更高。

在本研究纳入的 25~29 岁区间的患者中,地中海贫血基因筛查结果显示女性患者(723 例)远多于男性(79 例)。鉴于地中海贫血男女发病率无差异,本研究分析该年龄段女性患者多数为孕妇,医院产检时发现贫血遂进行了地中海贫血基因检查,而育龄期夫妇对孕前筛查地中海贫血基因了解甚少。地中海贫血是一种不完全显性遗传或隐性遗传,父母双方只要有 1 个杂合子就有可能生育患病新生儿<sup>[12]</sup>,母亲孕检仅可避免重型地中海贫血患儿的出生。故此,本研究认为在预防地中海贫血患儿出生方面对男性(父亲)的地中海贫血基因检测也非常有必要,应该多宣传和提倡孕前夫妇双方对地中海贫血基因进行筛查。

重庆市地处我国经济相对落后的西南地区,其中多个辖区是地中海贫血高发区,本研究收集了自 2014 年 1 月至 2017 年 9 月共计 6 609 名疑似地中海贫血患者,检出 2 850 例地中海贫血患者或地中海贫血基因携带者,检出率为 43.1%。患者多数对地中海贫血缺乏基本了解,容易导致下一代再患地中海贫血,因此向广大人民群众传播地中海贫血相关的知识显得非常重要,尤其是在经济落后地区,这一任务就更加紧迫。事实上,如果科学地进行基因检测,地中海贫血患者的后代完全可以拥有正常的基因型。开展地中海贫血的知识宣传和地中海贫血基因的孕前筛查对促进优生优育、提高人口素质、减轻国家和家庭的负担有重要的意义。

### 参考文献

[1] 杨阳,张杰.中国南方地区地中海贫血研究进展[J].中国实验血液学杂志,2017,25(1):276-280.

[2] MARTIN A, THOMPSON A A. Thalassemias[J]. Pediatr Clin North Am,2013,60(6):1383-1391.

[3] WICHIAN P, YAMSRI S, SANCHAISURIYA K, et al. Whole Blood PCR for Rapid Screening of alpha (0)-Thalassemia[J]. Ann Clin Lab Sci,2018,48(2):231-235.

[4] LIN M, ZHU J J, WANG Q, et al. Development and evaluation of a reverse dot blot assay for the simultaneous detection of common alpha and beta thalassemia in Chinese [J]. Blood Cells Mol Dis,2012,48(2):86-90.

[5] MAHDIEH N, RABBANI B. Beta thalassemia in 31 734 cases with HBB gene mutations: pathogenic and structural analysis of the common mutations; Iran (下转第 465 页)

Res,1993,37(2):147-153.

[15] 张作记.行为医学量表手册[M].北京:中华医学电子音像出版社,2005:490.

[16] REIS M,NAHMIASH D. Validation of the caregiver a-buse screen(CASE)[J]. Can J Aging,1995,14(2):45-60.

[17] 冯瑞新,刘雪琴.照顾者虐待老年人评估量表(中文版)的信度和效度测评[J].解放军护理杂志,2010,27(17):1290-1292.

[18] 张平,向卫娥.国内外养老机构护理人员的现状研究[J].中国老年学杂志,2015,35(19):5662-5665.

[19] 蒋芬,李春艳,王庆妍,等.老年痴呆患者照顾者照顾负担与社会支持及相关性研究[J].护理学报,2013,19(4):5-8.

[20] 曾燕,周青霞,罗菊英,等.2015年咸宁市脑卒中患者主要照顾者疲劳状况及影响因素分析[J].实用预防医学,2017,24(2):172-176.

[21] 李辉,袁素娥,王月娇,等.翻身操作引起护士职业性腰背痛的研究进展[J].中华护理杂志,2016,51(9):1113-1118.

[22] 杜晓,吴艳凤,沈军.失智症患者照顾者照顾感受,应对方式及社会支持对疲劳的影响[J].中华行为医学与脑科学杂志,2013,22(7):611-613.

[23] 何秀斌,杨晔琴,徐远澄,等.温州市养老机构失智老人照顾者的负担现状及影响因素[J].护理与康复,2016,15(8):739-743.

[24] 韩祺,史学敏.深圳市养老护理员工作内容调查研究[J].护理研究,2016,30(12):1478-1480.

[25] 杨芷,姜喆,王文慧.居家临终癌症患者照顾者疲劳感及其影响因素研究[J].护理管理杂志,2015,15(3):171-173.

[26] 陈虹宇,宋宇,付宪秋,等.居家帕金森患者主要照顾者照顾负担与疲劳状况的相关性分析[J].中华现代护理杂志,2016,22(3):350-352.

[27] 朱正刚,林静,石溪溪,等.湖南省护理员养老护理知识状况及对培训内容重要性评价[J].护理学杂志,2016,31(23):65-67.

[28] ANETZBERGER G. An update on the nature and scope of elder abuse[J]. Generations,2012,36(3):12-20.

[29] YAN E,CHAN K L,TIWARI A. A systematic review of prevalence and risk factors for elder abuse in Asia[J]. Trauma Violence Abuse,2015,16(2):199-219.

[30] YAN E. Abuse of older persons with dementia by family caregivers: results of a 6-month prospective study in Hong Kong[J]. Int J Geriatr Psychiatry,2014,29(10):1018-1027.

[31] ABOLFATHI MOMTAZ Y,HAMID T A. Theories and measures of elder abuse[J]. Psychogeriatrics,2013,13(3):182-188.

[32] 杨萍萍,沈军.老年痴呆照顾者照顾负担与虐待倾向的相关性[J].中国老年学杂志,2015,35(24):7196-7198.

[33] 陶秀英,沈军.老年慢性病患者家庭照顾者虐待倾向及影响因素研究[J].重庆医学,2017,46(25):3565-3568.

(收稿日期:2018-06-22 修回日期:2018-09-12)

---

(上接第 459 页)

as the crossroads of the Middle East[J]. Blood reviews,2016,30(6):493-508.

[6] 陈敬林,万志丹,黄湘,等.中山市大规模人群地中海贫血基因型调查[J].中国卫生检验杂志,2015,25(14):2419-2421.

[7] 徐卫华,陈鑫苹,李晓娟,等.海南地区地中海贫血基因分型及频率的研究[J].中国热带医学,2013,13(7):804-806.

[8] HE X,SHENG M,XU M, et al. Rapid identification of common beta-thalassemia mutations in the Chinese population using duplex or triplex amplicon genotyping by high-resolution melting analysis[J]. Genet Test Mol Biomarkers,2010,14(6):851-856.

[9] VAN DER PADT A,BOUVA M,AUWERDA J J, et al. Adult onset of a thalassemia intermedia genotype in association with A -alpha-(3, 7) homozygosity. Hb G-acra {beta 73(E17) Asp -> Asn} in combination with beta- and alpha- thalassemia in the same family[J]. Hemoglobin,2005,29(4):269-276.

[10] COX S,KUJAK J,PRINCENTHAL R, et al. Skeletal and extraskelatal manifestations of mixed alpha and beta thalassemia[J]. Radiol Case Rep,2012,7(3):524.

[11] HE S,QIN Q,LIN L, et al. Complex interaction of Hb Q-Thailand with alpha(0)- and beta(0)-thalassemia in a Chinese family[J]. Hemoglobin,2017,41(1):68-72.

[12] FARASHI S,HARTEVELD C L. Molecular basis of  $\alpha$ -thalassemia[J]. Blood Cells Mol Dis,2018(70):43-53.

(收稿日期:2018-07-18 修回日期:2018-10-16)