

(收稿日期:2012-05-11)

# $\alpha$ -地中海贫血的筛查进展

唐海深 综述 李东至\* 校审

(广州医学院附属广州市妇女儿童医疗中心 产前诊断中心,广东 广州 510623)

**【摘要】**  $\alpha$ -地中海贫血(简称 $\alpha$ -地贫)是人类最常见的单基因遗传病之一,严重危害人类健康。由于静止型和轻型 $\alpha$ -地贫可无临床症状,但按照孟德尔遗传规律,可能孕育重型地贫的胎儿。因此在 $\alpha$ -地贫高发区进行筛查尤为必要,有利遗传咨询、指导婚姻及优生优育。随着人们的不断总结、新技术的不断涌现及联合应用, $\alpha$ -地贫的筛查向敏感度和特异度更高的方向发展,本文主要总结 $\alpha$ -地贫的筛查进展。

**【关键词】**  $\alpha$ -地中海贫血;血红蛋白;基因

**【中图分类号】** R714.55 **【文献标识码】** A

地中海贫血(thalassemia,地贫)又称珠蛋白生成障碍性贫血,是由于珠蛋白合成不足所引起的遗传性溶血性贫血,是人类最常见的单基因遗传病,保守估计全世界有近2亿地贫基因携带者,此病具有临床上的严重性及世界范围内的高发病率,严重危害人类健康。根据缺如或合成减少的珠蛋白链的种类,地中海贫血分为 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 等几种亚类,其中 $\alpha$ -地中海贫血最常见, $\beta$ -地中海贫血次之。 $\alpha$ -地贫主要见于东南亚和地中海地区,在我国则主要集中在南方地区,以广西、广东、海南和香港最多见,携带率为5.4%~17.55%不等,其中广东省的 $\alpha$ -地贫基因携带率为8.53%<sup>[1]</sup>。 $\alpha$ -地贫临床表现与 $\alpha$ -珠蛋白链的合成减少的程度相关,静止型和轻型 $\alpha$ -地贫携带者自身可无临床症状,但按照孟德尔遗传规律,可能孕育重型地贫的胎儿,因此在 $\alpha$ -地贫高发区进行筛查尤为必要。随着人们的不断总结,新技术的不断涌现及联合应用, $\alpha$ -地贫的筛查向敏感度和特异度更高的方向发展,本文就 $\alpha$ -地中海贫血的血分子病理学基础、遗传学特点及其筛查方法做一综述。

## 1 $\alpha$ -地中海贫血的分子病理学基础

$\alpha$ -珠蛋白基因位于16号染色体上(16p13),每条染色体上有2个连锁的 $\alpha$ -珠蛋白基因( $\alpha_1$ 和 $\alpha_2$ ),共4个,正常人以 $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ 表示。 $\alpha$ -地中海贫血( $\alpha$ -

thalassemia, $\alpha$ -地贫)是由于 $\alpha$ -珠蛋白基因缺失或突变,使 $\alpha$ -珠蛋白链的合成受到部分或完全抑制而引起的遗传性溶血性贫血,是人类最常见且危害最大的单基因遗传病之一。 $\alpha$ -地贫根据单倍型染色体是否能合成 $\alpha$ -珠蛋白链分为 $\alpha$ -地贫-2( $\alpha^+$ -地贫)和 $\alpha$ -地贫-1( $\alpha^0$ -地贫),根据限制性内切酶图谱法是否能检出明显的基因缺失分缺失型 $\alpha$ -地贫和非缺失型 $\alpha$ -地贫。我国最常见的缺失型 $\alpha$ -地贫-1为 $-\text{SEA}$ ,缺失型 $\alpha$ -地贫-2为 $-\alpha^{3.7}$ 和 $-\alpha^{4.2}$ ,非缺失型 $\alpha$ -地贫以Hb CS与Hb QS最为多见。

## 2 $\alpha$ -地中海贫血的遗传学特点

$\alpha$ -地贫在临床上分为4种类型:静止型、标准型、Hb H病和Hb Bart's胎儿水肿综合征,其分子机制分别为有1、2、3、4个 $\alpha$ -基因缺陷(缺失或突变)。静止型和标准型者可无临床症状或仅轻微的血液学改变;Hb H病有轻至中度贫血,肝脾肿大,黄疸等;Hb Bart's水肿胎常于妊娠晚期(23~38周)死亡或早产后数小时死亡。另外,一些非缺失型HbH病和非缺失型 $\alpha$ -地贫纯合子患儿贫血严重,甚至需要输血治疗。若夫妻双方均为 $-\text{SEA}$ 基因携带者,则胎儿有四分之一机会Hb Bart's水肿胎;若夫妇一方为 $-\text{SEA}$ 基因携带者,另一方为非缺失型 $\alpha$ -地贫携带者,则有四分之一机会出生非缺失型HbH患儿。因此在 $\alpha$ -地贫高危地区筛查 $-\text{SEA}$ 基因和非缺失型 $\alpha$ -地贫基因携带者尤为必要,是识别高危

\* 通讯作者:李东至, E-mail: dongzhi3@yahoo.com.cn

人群、预防重型地贫患儿出生的重要手段。

### 3 筛查方法

地贫的检验方法很多,目前,国内外用聚合酶链反应(PCR)检测 $\alpha$ -地贫基因的方法进行地贫的诊断是目前诊断地贫的金标准。但由于其方法复杂、设备技术要求高及费用昂贵等原因,不能作为常规、大规模的检查手段。大多数地贫基因携带者都不会知道自己带有这种遗传基因,因此只有通过通过对新生儿、婚前检查、婚检及产检人群进行地贫筛查,才能防止重型地贫儿的出生。

3.1 血液学常规检测 地中海贫血的重要特征之一是红细胞低色素性贫血,通过涂片、瑞氏染色可观察红细胞形态,由于贫血轻重不一,红细胞大小不均,可出现异型、嗜碱性点彩红细胞、靶形红细胞、网织红细胞比率增高,贫血越重,异形性越明显。地中海贫血最重要的血液学指标为红细胞平均体积(MCV),红细胞平均血红蛋白量(MCH),血红蛋白(Hb),此外还有红细胞计数及红细胞压积。正常成人的MCV、MCH的正常值分别为为82~95fl、27~31pg。一般来说以 $MCV \leq 82$  fl,  $MCH \leq 27.0$  pg作为地中海贫血的可疑指标。有研究显示:以 $MCV \leq 80$  fl为界,筛查 $\alpha$ -地贫-1(主要为 $-^{SEA}/\alpha\alpha$ )的敏感性为92.9%,特异性为83.9%<sup>[2]</sup>。以 $MCH < 26.5$  pg为界,筛查 $\alpha$ -地贫-1的敏感性为95.2%,特异性为82.3%<sup>[3]</sup>。邹汉良等<sup>[4]</sup>的研究显示:以红细胞计数/平均红细胞体积比值5.9作为筛查指标其灵敏度为95.1%,特异度为92.0%。值得注意的是,在机体缺乏铁、锌、铜、维生素B<sub>6</sub>以及铅中毒等情况下,也可出现外周血红细胞MCV和MCH降低,应注意鉴别,临床常有对这类患者以铁剂治疗,但往往达不到预期的疗效。

3.2 红细胞渗透脆性试验 其原理是地中海贫血携带者的红细胞膜表面粗糙、凹陷、折叠和浆膜扩展,膜与内容物之比增大,对渗透溶解的抗性增加,在0.32%(或0.36%)NaCl中溶解度降低(脆性降低),一管法是地中海贫血群体筛查的一种简便方法。Supatra S等<sup>[5]</sup>的研究显示,利用红细胞脆性试验筛查 $\alpha$ -地贫-1的敏感性和特异性分别为95.0%

和86%。红细胞渗透脆性试验是地中海贫血群体筛查的一种简便方法,Hb Bart's 胎儿水肿综合征和HbH病患者明显降低,标准型 $\alpha$ -地贫也可降低,但是静止型 $\alpha$ -地贫一般正常。

3.3 血红蛋白分析 血红蛋白(Hb)是人体最主要的蛋白质,承担红细胞运输O<sub>2</sub>和CO<sub>2</sub>的功能。人在不同发育时期血红蛋白组成不同,胚胎期主要血红蛋白为:Hb Gower 1( $\zeta_2\epsilon_2$ )、Hb Gower 2( $\alpha_2\epsilon_2$ )、Hb Portland( $\zeta_2\gamma_2$ );胎儿期及新生儿期主要为HbF( $\alpha_2\gamma_2$ ),还有少量HbA( $\alpha_2\beta_2$ )和微量HbA<sub>2</sub>( $\alpha_2\delta_2$ );成人期血红蛋白组成为:HbA( $\alpha_2\beta_2$ ):96.5%~97.5%,HbA<sub>2</sub>( $\alpha_2\delta_2$ ):2.5%~3.5%,HbF( $\alpha_2\gamma_2$ ):0~1.0%。 $\alpha$ -地贫是由于 $\alpha$ -基因缺陷使 $\alpha$ -链合成减少,因此新生儿 $\alpha$ -地贫会由于 $\alpha$ -链减少而导致 $\gamma$ 链相对增多,形成Hb Bart's( $\gamma_4$ )。由于各种血红蛋白均带电荷,且等电点在7以下,因此在碱性缓冲液中均带负电荷,由于不同的血红蛋白等电点不同,故在电场的作用下因向阳极运动的速度不一而分离。被称为“电泳之父”的瑞典学者Tiselius在1937年创建了电泳技术,随后Hb电泳技术因支持物的不同经历了滤纸电泳、醋酸纤维素薄膜电泳、凝胶电泳、高效液相色谱法及毛细管电泳等。利用HbA<sub>2</sub>筛查 $\alpha$ -地贫的敏感性和特异性均不高,且与基因诊断的结果可能不符<sup>[6]</sup>。有文献报道,HPLC检测 $\beta$ 地贫与经基因确诊的符合率可达97.6%,而 $\alpha$ 地贫的符合率为62.6%<sup>[7]</sup>。因此血红蛋白分析单独检测成人 $\alpha$ -地贫的特异性和敏感性均不高,血红蛋白电泳技术检测 $\alpha$ -地贫适用于新生儿期,成人则应联合应用其它筛查方法。1958年Ager等已发现脐血中存在Hb Bart's,此后此成分与 $\alpha$ -珠蛋白基因缺陷间有何关系引起了国内外许多学者的关注。分离定量Hb Bart's的技术有醋酸纤维素膜电泳、等电聚焦(IEF)、高效液相色谱法(HPLC)、毛细管电泳(CE)等。其中毛细管电泳分辨率高、定量准确、所需样品少,具有快速、高效、敏感、自动化优点,可检测异常血红蛋白、分离定量血红蛋白各组分<sup>[8]</sup>。与HPLC相比,全自动毛细管电泳技术分离、定量HbH和Hb Bart's更加简单、准确<sup>[9]</sup>。

随着毛细管电泳技术的应用越来越广泛,分离定量 Hb Bart's 迈向了准确、高效、自动化的方向。Munkongdee T 等<sup>[8]</sup>对 587 例泰国新生儿脐血进行毛细管电泳电泳 Hb Bart's 定量筛查  $\alpha$ -地贫,研究显示:缺失 1、2、3 个  $\alpha$ -基因的  $\alpha$ -地贫携带者,其脐血 Hb Bart's 含量分别为  $(0.5 \pm 0.2)\%$ 、 $(4.6 \pm 0.5)\%$ 、20.1; 该研究还显示,正常人与  $\alpha^+$ -地贫携带者之间的 Hb Bart's 含量相互重叠,不能区分。以 Hb Bart's 含量 0.2% 为界,区分正常人与  $\alpha^+$ -地贫携带者的效率最高。何晓玲等<sup>[10]</sup>,亦用毛细管电泳电泳技术定量 Hb Bart's 的方法筛查中山市新生儿的  $\alpha$ -地贫,研究结果中 Hb Bart's 的含量与基因缺陷个数的关系与 Munkongdee T 的研究相符,但 Hb Bart's 水平不宜作为诊断静止型  $\alpha$ -地贫的筛查指标。可见,全自动毛细管电泳技术分辨率高、定量准确、所需样品少,具有快速、高效、敏感、自动化优点;但是,血红蛋白电泳技术检测  $\alpha$ -地贫适用于新生儿期,检测成人  $\alpha$ -地贫的特异性和敏感性均不高。

3.4 联合筛查 许多研究表明,联合检测可以大大提高地贫筛查的特异度,但比单项检测的灵敏度降低。MCV( $<80$  fL)、红细胞脆性试验(溶血百分率小于 60%)、Hb 电泳分析(HbA<sub>2</sub> $<2.5\%$ )等 3 种方法单项检测对  $\alpha$ -地贫诊断的灵敏度分别为 91.0%、81.9% 和 69.8%, MCV、红细胞脆性和 Hb 电泳 3 项联合检测的特异度达 100.0%<sup>[11]</sup>。此外,联合检测与单项检测相比,对轻型地贫具有较好的筛查作用。

#### 4 常见非缺失型 $\alpha$ -地贫的筛查

由于 Hb Bart's 水肿胎的致死性,临床上出生后最严重的  $\alpha$ -地中海贫血类型是 Hb H 病。Hb H 病有两种常见类型:缺失型 Hb H 病和非缺失型 Hb H 病,缺失型 Hb H 病较多见,但非缺失型 Hb H 病,尤其是那些产生极不稳定的  $\alpha$ -珠蛋白变异体的非缺失型 Hb H 病临床表现更为严重:患者贫血症状更严重、易出现肝脾肿大、需要输血的次数增加<sup>[12]</sup>。在  $\alpha^0$ -地贫携带率高的地区( $\alpha^0$ -地贫(-SEA)携带率在亚洲不同地区为 3%~14% 不等,其中泰国北部为 4.6%、香港 4.1%、广东省 4.1%<sup>[1]</sup>,当夫

妻一方为  $-/\alpha\alpha$  时,就应排除另一方为非缺失型  $\alpha^+$ -地贫携带者。此外,还有非缺失型纯合子( $\alpha^{CS}\alpha$  纯合子与  $\alpha^{QS}\alpha$  纯合子)引起水肿胎的报道<sup>[13]</sup>。目前,已报道近 70 种非缺失型  $\alpha$ -地贫,非缺失型基因改变从 mRNA 转录、剪接到蛋白质的翻译和修饰不同阶段影响珠蛋白连的延伸或剪接,从而影响珠蛋白基因的表达。因此,非缺失型  $\alpha^+$ -地贫携带者的筛查对指导优生和预防重型 Hb H 患儿及重型非缺失型纯合子患儿的出生具有重要临床意义。我国常见的非缺失型  $\alpha$ -地贫为 Hb CS 与 Hb QS。

4.1 Hb CS 筛查 Hb Constant Spring(CS)是我国最常见的非缺失型  $\alpha$ -地贫基因类型,广东省的发病率为 0.3%<sup>[14]</sup>。Hb CS 的产生是由于  $\alpha_2$  基因第三外显子 CD142(TAA>CAA)[Term $\rightarrow$ Gln]的终止密码子突变,使合成的  $\alpha$ -珠蛋白链异常延长,具有 172 个氨基酸残基,其 mRNA 极不稳定,导致  $\alpha_2$ -珠蛋白链合成减少。 $\alpha^{CS}$ -珠蛋白与  $\alpha$  血红蛋白稳定蛋白( $\alpha$  hemoglobin-stabilizing protein, AHSP)受损结合形成 Hb CS,在  $\alpha^{CS}\alpha$  杂合子中 Hb CS 约占整个血红蛋白的 1%~2%。目前研究显示可通过毛细管血红蛋白电泳技术和高效液相色谱法筛查 Hb CS,但毛细管电泳技术更为优越。Can Liao 等<sup>[14,15]</sup>的研究显示:毛细管电泳对 Hb CS 定量可低至 0.1%;99% 的  $\alpha^{CS}\alpha$  杂合子 Hb CS 含量为 0.1%~1.0%,均值为  $0.6 \pm 0.1\%$ ,而 Hb H-CS 的 Hb CS 水平高达 2.2%;并且毛细管电泳技术筛查 Hb CS 的敏感性为 100%,而高效液相色谱法筛查 Hb CS 的敏感性只有 76%。S. Pornprasert 等<sup>[24]</sup>的研究也证实毛细管泳技术是筛查 Hb CS 一种非常可靠的手段,Hb CS% 的水平在  $\alpha^{CS}\alpha$  纯合子与 Hb H-CS 间没有明显区别( $2.8 \pm 1.3$ ),但均明显高于  $\alpha^{CS}\alpha$  杂合子( $0.4 \pm 0.2$ )。还有为比较毛细管泳技术和高效液相色谱法筛查 Hb CS 的研究显示,用两种不同的方法测量比较,毛细管泳技术测得 Hb CS 的水平更高: $\alpha^{CS}\alpha$  杂合子的 Hb CS (%) 分别为  $0.4 \pm 0.2$  ( $0.1 \sim 0.8$ ) 和  $0.1 \pm 0.3$  ( $0.0 \sim 1.2$ ), Hb H-CS 的 Hb CS (%) 分别为  $1.7 \pm 1.7$  ( $0.2 \sim 4.6$ ) 和  $0.6 \pm 1.0$  ( $0.0 \sim 3.7$ ),  $\alpha^{CS}\alpha$  纯合子的 Hb CS (%) 分别为  $3.0 \pm 1.0$  ( $2.0 \sim 5.0$ ) 和  $1.0 \pm 0.7$  ( $0.0 \sim 2.7$ )<sup>[16]</sup>。

4.2 Hb QS 及其他非缺失型  $\alpha$ -地贫的筛查 Hb Quong Sze(QS)是由于  $\alpha_2$  基因第三外显子 CD125 (CTG>CCG)[Leu→Pro]的点突变,其发病率在我国非缺失型  $\alpha$ -地贫中,仅次于 Hb CS。与 Hb CS 相比,Hb QS 极不稳定,高效液相色谱法和毛细管血红蛋白电泳技术均不能筛查 Hb QS。近年来兴起的一种遗传学分析方法——高分辨率熔解曲线(high-resolution melting, HRM)技术,能有效地筛查非缺失型  $\alpha$ -地贫,引起了越来越多的学者关注。由于核酸分子的物理性质不同,不同核酸分子的片段长短、GC 含量及分布等是不同的,因此任何双链 DNA 分子在加热变性时都会有自己熔解曲线的形状和位置,HRM 技术的基本原理就是借助饱和荧光染料监测核酸分子的熔解情况,根据熔解曲线的不同来对样品来进行区分,可对扩增片段未知突变进行扫描,也能对已知、特定突变位点进行基因分型。

Shih HC 等<sup>[17]</sup>应用 HRM 结合 nested PCR,先分别扩增  $\alpha_2$ -和  $\alpha_1$ -珠蛋白基因,再分别设计引物扩增 3 个外显子用于 HRM 分析,成功检测异常血红蛋白,包括 Hb QS 和 Hb CS,此方法过程较为复杂。Liu YN 等<sup>[18]</sup>单独针对 HRM 技术快速有效的筛查 Hb QS 做了一项研究,结果为 HRM 技术成功将  $\alpha^{QS}\alpha$  基因携带者全部检出,曲线集成 3 簇:正常对照( $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ )集成一簇,Hb QS 杂合子( $\alpha^{QS}\alpha/\alpha\alpha$ )集成一簇,Hb H-QS( $\alpha^{QS}\alpha/-^{SEA}$ )和 Hb QS- $\alpha^{4.2}$ ( $\alpha^{QS}\alpha/-\alpha^{4.2}$ )集成一簇,HRM 检测 Hb QS 的敏感性和特异性均为 100%。此方法简便、快速,且避免了只扩增  $\alpha_2$ -珠蛋白基因而导致 Hb H-QS 和 Hb QS 纯合突变可能会因为熔解温度与野生型相差不大而难以区分的假阴性。随后,Liu YN 等<sup>[19]</sup>又在 HRM 技术筛查 Hb QS 的基础上增宽了范围,用 HRM 技术分别筛查  $\alpha$ -珠蛋白基因的 3 个外显子,结果为 HRM 技术成功将非缺失型  $\alpha$ -地贫携带者与异常血红蛋白全部检出,敏感性和特异性亦均为 100%。HRM 技术具有操作简便、快速、高通量、低成本、闭管操作等优点,但是,HRM 技术对 PCR 反应、熔解仪器、荧光染料要求较高,突变扫描也不能精确区分扩增片段中不同杂合突变所致的曲线差异。

## 5 意义

$\alpha$ -地贫筛查是确诊与控制  $\alpha$ -地贫的基石,通过筛查可以有效地控制重型地贫儿的出生,同时节省医疗资源。此外,临床上的基因诊断一般是联合应用 gap-PCR 技术和反向点杂交技术分别检测 3 种常见的缺失型  $\alpha$ -地贫基因型( $-^{SEA}$ 、 $-\alpha^{3.7}$ 、 $-\alpha^{4.2}$ )和 3 种常见非缺失  $\alpha$ -地贫基因型( $\alpha^{CS}\alpha$ 、 $\alpha^{QS}\alpha$ 、 $\alpha^{WS}\alpha$ ),这两种方法只能检测出 98%左右的  $\alpha$ -地贫,还可能漏诊罕见的  $\alpha$ -珠蛋白基因簇的大片段缺失或罕见的点突变,而携带大片段缺失( $\alpha^0$ -地贫)的患者一般会有临床表现,且筛查为阳性。因此在日常临床工作中, $\alpha$ -地贫的诊断应按照血液学常规检测—血红蛋白电泳分析—基因分型的顺序,不能跳过筛查直接基因诊断,以免漏诊。

## 参考文献

- [1] X M Xu, Y Q Zhou, G X Luo, et al. The prevalence and spectrum of  $\alpha$  and  $\beta$  thalassaemia in Guangdong Province: implications for the future health burden and population screening[J]. J Clin Pathol, 2004, 57: 517-522.
- [2] Supatra S, Jatuchai M, Theera T, et al. Sensitivity and specificity of mean corpuscular volume testing for screening for  $\alpha$ -thalassaemia-1 and  $\beta$ -thalassaemia traits[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2005, 31(3): 198-201.
- [3] Savitree P, Supatra S, Kasemsri S, et al. Sensitivity and specificity of mean corpuscular hemoglobin (MCH): for screening  $\alpha$ -thalassaemia-1 and  $\beta$ -thalassaemia traits[J]. J Med Assoc Thal, 2009, 92(6): 739-743.
- [4] 邹汉良,梁汉彰,赵毅,等. 红细胞计数与平均红细胞体积比值在地中海贫血筛查诊断的价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2009, 23(5): 465-466.
- [5] Sirichotiyakul S, Wanapirak C, Srisupundit K, et al. A comparison of the accuracy of the corpuscular fragility and mean corpuscular volume tests for the alpha-thalassaemia 1 and beta-thalassaemia traits[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2009, 107(1): 26-29.
- [6] 张新华,李平萍,罗瑞贵,等. 高效液相色谱法定量分析 HbA2 在珠蛋白生成障碍性贫血筛查中的应用[J]. 临床检验杂志, 2007, 25(3): 172.
- [7] 吴洁,覃西. HPLC 与 Zeta 链蛋白检测在地中海贫血筛查中的临床应用价值[J]. 医学综述, 2009, 15(1): 139-141.

- [8] Munkongdee T, Pichanun D, Butthep P, et al. Quantitative analysis of Hb Bart's in cord blood by capillary electrophoresis system[J]. Ann Hematol, 2011, 90(7):741-746.
- [9] Keren DF, Hedstrom D, Gulbranson R, et al. Comparison of Sebia Capillary capillary electrophoresis with the Primus high-pressure liquid chromatography in the evaluation of hemoglobinopathies[J]. Am J Clin Pathol, 2008, 130(5): 824-831.
- [10] 何晓玲,张翠梅,冯华俊. 中山市  $\alpha$ -地中海贫血的新生儿筛查[J]. 右江民族医学院学报, 2010, 32(4): 488-490.
- [11] 贾冰,林志芳,纪新梅,等. 常用筛查方法在地中海贫血诊断中的临床应用[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(13):1339-1340.
- [12] Chen FE, Ooi C, Ha SY, et al. Genetic and clinical features of Hemoglobin H disease in Chinese patients[J]. N Engl J Med, 2000, 343(8):544-550.
- [13] Liao C, Li J, Li DZ. Fetal anemia and hydrops associate with homozygosity for hemoglobin Quong Sze[J]. Prenat Diagn, 2008, 28:862-864.
- [14] Liao C, Zhou JY, Li DZ, et al. Screening for Hb Constant Spring in the Guangdong Province South China, using the Sebia capillary electrophoresis system [J]. Hemoglobin, 2011, 35(1):87-90.
- [15] Liao C, Zhou JY, Li DZ, et al. Detection of Hb Constant Spring by a capillary electrophoresis method [J]. Hemoglobin, 2010, 34(2):175-178.
- [16] Waneesorn J, Panyasai S, Kongthai K, et al. Comparison between electrophoresis and high performance liquid chromatography for detection and quantification of Hb Constant Spring [Hb CS;  $\alpha$ 142, Term $\rightarrow$ Gln (TAA>CAA in  $\alpha$ 2)] [J]. Hemoglobin, 2011, 35(4):338-345.
- [17] Shih HC, Er TK, Chang JG, et al. Development of a high-resolution melting method for the detection of hemoglobin alpha variants[J]. Clin Biochem, 2010, 43(7-8):671-676.
- [18] Liu YN, Li R, Li J, et al. Rapid identification of hemoglobin Quong Sze mutation using high-resolution melting analysis [J]. Int Jnl Lab Hem, 2011, 33: e5-e6.
- [19] Liu YN, Li R, Liao C, et al. Screening for mutations in the  $\alpha$ -globin genes leading to abnormal hemoglobin variants with high resolution melting analysis [J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(2):273-277.

编辑:范雪梅

(收稿日期:2012-05-04)

## 读者 · 作者 · 编者

### 本刊对照片及图像的要求

照(图)片每3张图单独占1页,集中附于文后,分别按其在正文中出现的先后次序连续编码。每张照(图)片均应有必要的图题及说明性文字置于图的下方,并在注释中标明图中使用的全部非公知公用的缩写;图中箭头标注应有文字说明。大体标本照片在图内应有尺度标记,病理照片要求注明特殊染色方法和高、中、低倍数。照片要求有良好的清晰度和对比度,并在背面标明图号、作者姓名及图的上下方向。说明文字应简短,不应超过50字,所有的图在文中相应部分应提及。电子图片采用jpg格式,分辨率不低于300像素/英寸,并应经过剪切后充分显示关键部分。

动态图像分别按其在正文中出现的先后次序连续编码,文中应标记为“动态图 $\times$ ”。视频资料要求图像清晰稳定,剪接顺畅,保持可能获得的最高清晰度模式,视频文件采用AVI格式,大小在5M以内。每个文件名均应与文中的名称相符,如“动态图 $\times$ ”。

中国产前诊断杂志(电子版)编辑部