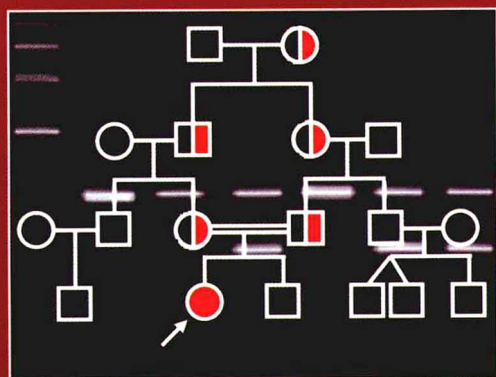


地中海贫血 预防控制操作指南

Guidelines for Thalassemia Prevention
and Control Programme

主 编 / 徐湘民

副主编 / 张新华 陈荔丽



人民军医出版社

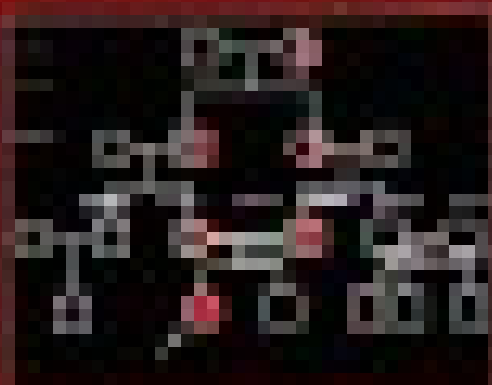
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

地中海贫血 预防控制操作指南

Guidelines for Thalassemia Prevention
and Control Programme

主 编：程 钢

副主编：李 琳、 周 琦



人民卫生出版社

http://www.pph.com.cn

地中海贫血 预防控制操作指南

Guidelines for Thalassemia Prevention
and Control Programme

主 编 徐湘民

副主编 张新华 陈荔丽

 人民军医出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

图书在版编目 (CIP) 数据

地中海贫血预防控制操作指南/徐湘民主编. --北京: 人民军医出版社, 2011.3
ISBN 978-7-5091-4642-2

I. ①地… II. ①徐… III. ①地中海贫血-预防(卫生)-指南②地中海贫血-控制-指南 IV. ①R556.601-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 027773 号

策划编辑: 杨磊石 文字编辑: 黄栩兵 责任审读: 杨磊石
出版人: 石 虹
出版发行: 人民军医出版社 经 销: 新华书店
通信地址: 北京市 100036 信箱 188 分箱 邮 编: 100036
质量反馈电话: (010) 51927290; (010) 51927283
邮购电话: (010) 51927252
策划编辑电话: (010) 51927292
网址: www.pmmp.com.cn

印刷: 潮河印业有限公司 装订: 恒兴印装有限公司
开本: 787 mm × 1092 mm 1/16
印张: 10.75 字数: 192 千字
版、印次: 2011 年 3 月第 1 版第 1 次印刷
印数: 00001 ~ 12000
定价: 35.00 元

版权所有 侵权必究
购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换

前 言

地中海贫血是一组严重威胁人类健康的致死、致残的遗传性血液病，最早由美国儿科医师 Thomas B. Cooley 于 1925 年在描述 β -地中海贫血时首次报道，故被称为 Cooley 贫血。由于早期报道的病例几乎都是来自于地中海地区的移民，该病遂被命名为地中海贫血 (Thalassemia，简称地贫)，后来发现地中海贫血并非一种而是一组疾病。直到 20 世纪 40—50 年代，该组疾病的遗传方式才被初步阐述，20 世纪 50—60 年代阐明该组疾病属珠蛋白链合成减少的遗传性血红蛋白病，并定义了 α - 和 β -地中海贫血的概念。这一期间以及 20 世纪 70 年代以后，许多研究证实，地中海贫血在地中海沿岸国家以外的热带和亚热带地区，如东南亚地区、中东、印度次大陆和中国南方均为高发地区。现已阐明，包括地中海贫血在内的血红蛋白病分布在世界上疟疾高发的热带和亚热带地区，由于连续不断的大量移民，该病在美洲大陆和澳洲等一些地区也成为广受关注的疾病。为证实早期 (1949) 英国学者 Haldane 提出的地中海贫血在地中海地区高发可能具有抵抗疟疾的选择优势——“疟疾假说”，几十年来学者们在流行病学、群体遗传学和细胞生物学方面已经作出了比较明确的问答。过去 40 年中，英国牛津大学分子医学研究所等世界著名血红蛋白病研究团队始终引领着该领域的基础研究，20 世纪 70 年代后期分子遗传学的兴起，使 α - 和 β -地中海贫血成为世界上最早被阐明分子基础的人类单基因病之一；70 年代末对 α - 和 β -珠蛋白基因簇的结构鉴定和染色体定位的研究成果，奠定了血红蛋白病的基石。其中，美国华裔科学家简悦威 (Y.W. Kan) 首先采用 DNA 杂交技术对缺失型 α -地中海贫血进行产前诊断，开创了人类遗传性疾病分子诊断的新纪元。这一具有里程碑意义的创举，大大推动了分子诊断在人类遗传病领域广泛的临床应用。经过近 30 年的人类遗传病基础研究和科技发展，目前可进行分子诊断的人类遗传病已超过 1 000 种。近 30 年来，通过深入研究世界上地中海贫血高发地区各种族的疾病突变谱，并不断发展简单快速的分子诊断技术，使采用产前基因诊断技术选择性阻止重型地中海贫血胎儿出生，已成为分子医学领域最具代

表性的应用成果之一。从 20 世纪 70 年代末至今，以降低当地人群重症患儿出生率为目标的大规模人群筛查和产前诊断计划，已在地中海地区、一些欧美国家进行了成功的实践，取得了显著的社会效益。

我国对地中海贫血的研究于 20 世纪 70 年代后期起步，代表性工作是 80 年代中期完成的全国 20 个省市(自治区)的 90 万人的大规模血红蛋白病调查。通过此项研究，基本上阐明了中国南方是地中海贫血高发区的事实，为随后的进一步研究和临床推广奠定了基础。此后，曾溢滔、吴冠芸和张基增等一直追踪国际前沿，将分子生物学与临床医学相结合，开展地中海贫血的分子病理学基础和产前诊断技术应用研究，阐明了中国人地中海贫血的突变谱，并于 1985 年首先成功地对已生育过重型地中海贫血患儿的高风险家庭进行了产前基因诊断。随后，于 20 世纪 80 年代末又开展了对 β -地中海贫血的产前诊断。 α -和 β -地中海贫血产前基因诊断是我国医学领域最早采用现代遗传学技术的应用成果之一。根据我国自然科学名词审定委员会建议，我国将地中海贫血称为“珠蛋白生成障碍性贫血”，并于 1987 年 11 月制定了本病各型的诊断标准。由于“珠蛋白生成障碍性贫血”这一名词在国际学术交流上不易被接受，故目前这一名词只在中文专业期刊上使用，并与“地中海贫血”并行存在。本书作为培训教材，将采用已被国内外广泛认同的“地中海贫血”这一名词。自 20 世纪 90 年代以来，我国在地中海贫血领域的研究主要是对我国南方高发区人群进行分子流行病学研究、少见基因突变的鉴定和分子诊断新技术的研发。其中，广西和广东这两个地中海贫血发病率最高的省级行政区的地中海贫血疾病基因频率、详细的基因突变谱和人群分布的基础资料已被阐明。广西医科大学梁徐、龙桂芳领导的团队和解放军第三〇三医院黄有文、张新华领导的团队，在广西地区 α -和 β -地中海贫血病例的临床研究和产前诊断应用方面也开展了一些工作。我国已基本具备了自主研发的、可满足人群筛查和产前诊断需要的、与国际同步发展的先进的分子诊断技术。在上述研究背景下，国内学者从 1993 年开始在国内率先开展了基于医院水平的前瞻性地中海贫血预防模式研究，并推广到多家医院；于 1998 年开始在广东省珠海市探索了实施社区水平的大规模人群预防计划的试点工作，并取得了一些成功的经验。此外，由于经济发展水平和技术资源先进，我国台湾省和香港特别行政区已先于内地，在 20 世纪 80 年代开始即开展了大规模的地中海贫血人群预防计划，并取得了显著的控制效果。2005 年起，广西南宁市也在农村地区实施了地中海贫血的群体预防计划，并已取得了初步成效。

出生缺陷,是我国这个人口大国在人口数量基本得到控制以后所面临的另一个人口健康的重大挑战。处于经济高速增长和工业化建设初期的中国是出生缺陷高发国家之一,每年出生缺陷的新生儿约占全世界的20%。就单基因病而言,地中海贫血是全世界许多国家都关注的重要出生缺陷,估计全球约有3.45亿人是地中海贫血基因的携带者。由于地中海贫血基因携带者婚配可使下一代有1/4的机会患有中、重型地中海贫血,故可严重影响高发区的人口质量。在我国,该病主要在长江以南大部分省区,特别是广西、广东和海南等省区流行。由于这些地区人群的地中海贫血基因携带率高和人口基数大,地中海贫血将成为这些地区的公共卫生问题,因此预防地中海贫血、减少出生缺陷是这些地区提高人口质量的战略需求。广西是地中海贫血发生率最高的省级行政区,当地人群中每4~5人就有1人是地中海贫血基因携带者,每55个家庭就有1个家庭有重型地中海贫血新生儿出生的风险,每出生200~250个胎儿就有1个重型地中海贫血(包括Hb H病)胎儿。由此可见,在广西人群中实施地中海贫血预防控制计划是何等重要。目前,对此类遗传病尚无有效的治疗方法,但通过产前诊断可避免重症地中海贫血患儿的出生,这是目前国际上公认的首选预防措施。

我国政府从“十五”计划开始,逐步加大了包括出生缺陷在内的人口健康研究的科技投入,推动了临床医学和预防医学的结合,有效地减少了出生缺陷的新生儿。2010年3月11日,为加强广西地中海贫血的预防控制工作,在国家卫生部部长陈竺的主持下,卫生部与广西壮族自治区政府在北京签署了在广西实施卫生惠民工程5年协议,把实施地中海贫血防治工程作为广西地区医疗卫生事业的重要任务。随后,卫生部科技司启动了卫生行业科研专项经费支持,广西壮族自治区政府也迅速投入了大量建设经费,使广西卫生惠民工程进入实施阶段。通过实施大规模的人群筛查和产前诊断计划,以控制重大遗传性疾病发生的医疗方案,在我国卫生行业尚处于起步阶段。但是,我们相信,依靠科技推动力和经济发展基础,借鉴国内外成功经验、科技成果、技术手段和管理经验,我们完全有可能在预防和控制地中海贫血、减少出生缺陷新生儿方面取得骄人的成绩。由于实施该计划需要大量的熟悉地中海贫血及其相关知识的专科医师、遗传咨询师及其他相关专业人员,而这正是目前制约我们大规模开展这项重大人口素质优化工程的“瓶颈”所在。为此,当务之急是脚踏实地广泛开展这类急需人才的培训。这本培训教材就是在此背景下应运而生的。

本书围绕地中海贫血的大规模人群预防和控制计划这一主题，深入浅出地阐述相关基础理论和临床实验室操作技能的知识，并特别强调知识的实用性，以及制订、实施预防和控制地中海贫血计划的指南作用，同时特别重视案例的教学效果。全书分四章阐述了地中海贫血的遗传学基础、临床特征和处置、实验室诊断和人群预防。为满足读者进一步学习的需求，我们在每章的最后部分精心选编了相关参考文献目录和国际著名网站，还列举了可供查询的一些重要信息的参考资料，如迄今最全面的中国人 α - 和 β - 地中海贫血突变类型，适合我国国情的中国人 α - 和 β - 地中海贫血基因检测技术的详细操作流程等。

本书是由广东和广西两省（区）工作在科研、教学和临床一线的、有实践经验的同行参与撰写的初、中级人员培训手册，它将为本地区从事地中海贫血临床和预防医学实践的同行，特别是工作在基层的妇幼保健科、儿科、血液科、妇产科、计划生育和医院管理的同行们，提供地中海贫血预防和控制的基本知识，为在广西地区即将实施的大规模人群筛查和产前诊断，培训骨干人才提供教材，也可满足短期理论教学和中期实验室培训的需要，并也可作为国内其他地中海贫血流行地区的同行们学习的参考读物。

由于编写时间仓促、经验不足、水平所限，疏漏、错误之处难免，敬请读者赐教，使它不断完善和提高。

徐湘民

2010 年 11 月

目 录

第 1 章 地中海贫血的遗传学基础	1
第一节 遗传与疾病	1
一、单基因病是人类遗传病的重要类型	1
二、地中海贫血是一种人类单基因疾病	2
三、地中海贫血是常染色体隐性遗传病	3
四、地中海贫血是可预防的严重遗传性血液病	5
第二节 血红蛋白与贫血	7
一、血红蛋白由四聚体组成	7
二、人体有三种不同发育阶段的血红蛋白	9
三、地中海贫血是血红蛋白病的重要类型之一	11
第三节 基因突变与地中海贫血	13
一、基因突变影响珠蛋白链的合成	13
二、 α -地中海贫血主要是由基因缺失所引起	16
三、 β -地中海贫血主要是由基因点突变所引起	20
第四节 地中海贫血的人群分布	25
一、疟疾流行区域与地中海贫血的分布相吻合	25
二、地中海贫血基因突变具有种族差异	27

第2章 地中海贫血的临床特征和处置	35
第一节 α -和 β -地中海贫血的临床分类和临床特征	35
一、地中海贫血由珠蛋白链不平衡所导致	35
二、地中海贫血的临床特征由基因型所决定	39
第二节 α -和 β -地中海贫血的发病机制	45
一、重型 α -地中海贫血是 Hb Bart's 使胎儿严重缺氧所致	45
二、溶血和无效造血是 β -地中海贫血的主要的病理生理学机制	46
第三节 重型 β -地中海贫血的处置和预后	48
一、地中海贫血缺乏理想的治疗手段	48
二、地中海贫血是预后不良的遗传性血液病	52
第3章 地中海贫血的实验室诊断	55
第一节 实验室诊断的一般原则	55
一、血液学表型分析是一线筛查指标	55
二、基于 DNA 分析的基因分型是确诊指标	60
第二节 血液学表型分析	63
一、FBC 和血红蛋白分析是实验室诊断的基本技术	63
二、 ζ 链可用于 α -地中海贫血基因携带者的快速检测	72
三、地中海贫血筛查还需其他辅助的血液学检测指标	75
第三节 基因型诊断	78
一、人体细胞 DNA 是基因诊断的材料	78
二、 α -地中海贫血诊断以基因缺失分析为主	83
三、 β -地中海贫血诊断以基因点突变分析为主	106
第四节 实验室诊断质量控制	118
一、人员素质、实验室建设和科学管理是质量控制的基础	118
二、室内质量控制和室间质量评价是保证检测质量的基础	120

第4章 地中海贫血的人群预防	127
第一节 健康教育	127
一、公共卫生教育是地中海贫血预防的基石	127
二、专业教育是地中海贫血预防的保障	128
第二节 人群筛查	129
一、筛查目的是为了发现有生育风险的育龄夫妇	129
二、杂合子筛查是大人预防的主要技术策略	130
第三节 产前诊断	132
一、产前诊断是实现疾病预防目标的最后屏障	132
二、DNA 诊断是目前产前诊断的主要技术手段	133
三、超声诊断可用于胎儿水肿综合征的产前诊断	138
四、植入前遗传学诊断可选择无地中海贫血的健康胚胎	143
第四节 遗传咨询	145
一、遗传咨询是一种专业性医疗服务	145
二、遗传咨询是产前诊断的重要环节	147

地中海贫血的遗传学基础

第一节 遗传与疾病

一、单基因病是人类遗传病的重要类型

(一) 人类遗传病

遗传病是遗传物质改变所引发的疾病，其基本特征是遗传物质发生改变，疾病从父母传至子女。此外，遗传病的发病在不同程度上受到环境因素的影响：如血红蛋白病，其发病几乎完全由遗传因素决定，而原发性高血压病，受环境因素的影响较大。根据遗传物质改变的不同，遗传病可分为以下几类。

1. 单基因病 致病原因仅涉及一对等位基因。
2. 多基因病 致病原因涉及多对基因，并受到环境因素影响。
3. 染色体病 致病原因为染色体数目或结构的改变。
4. 线粒体遗传病 由线粒体突变导致的遗传病，是伴随母亲线粒体遗传给后代的，属于母系遗传。

(二) 人类单基因病

人类单基因病是目前发病原因了解得最为透彻的一类遗传病，其疾病性状受一对等位基因的突变状态控制。简而言之，就是这类疾病通常由单个基因突变引起，故称为单基因病。依据致病基因的性质又可分为显性和隐性：“显性”是指单个等位基因发生突变，即处于杂合子状态，就可导致疾病发生并显示出疾病的特征表型；而“隐性”是指一对等位基因同时发生突变，即处于纯合子状态，才可显示疾病的特征表型。单基因病的遗传方式符合孟德尔定律，又被称为孟德尔遗传病。此外，

根据致病基因位于常染色体还是性染色体，结合显性和隐性的分类，单基因病又可分为以下几类：常染色体显性遗传病、常染色体隐性遗传病、X 连锁显性遗传病、X 连锁隐性遗传病和 Y 连锁遗传病。

二、地中海贫血是一种人类单基因疾病

(一) 地中海贫血的致病基因定位

地中海贫血于 1925 年由 Cooley 和 Lee 首先描述，最早发现于地中海地区的人群，故称为地中海贫血，又被称为海洋性贫血或珠蛋白生成障碍性贫血，其致病基因为人类珠蛋白基因。20 世纪 70 年代末， α -珠蛋白和 β -珠蛋白基因先后被定位，随后发现人类珠蛋白基因以基因簇的形式存在， α -珠蛋白基因簇定位于 16 号染色体 16p13.3 位点， β -珠蛋白基因簇定位于 11 号染色体 11p15.3 位点。

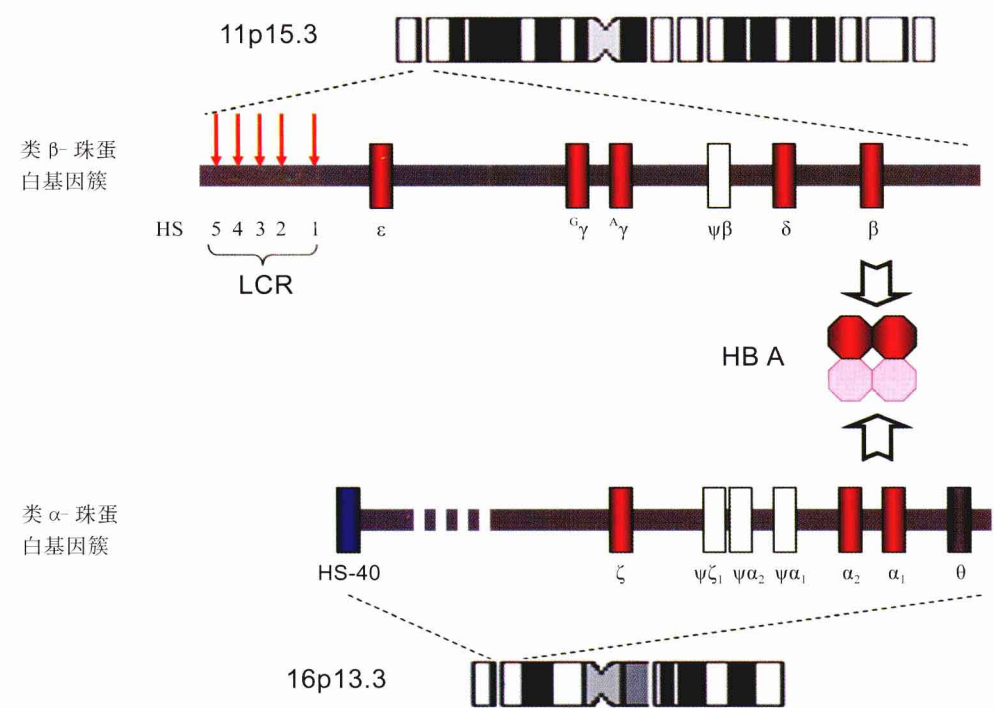


图 1-1 人体 β -和 α -珠蛋白基因簇的染色体定位和基因结构

人类 β -珠蛋白基因簇位于 11p15.3， α -珠蛋白基因簇位于 16p13.3。LCR 是 ϵ -珠蛋白基因上游 6 ~ 23 kb 区域内红系特异性 DNase I 高敏位点 (HS)，对基因簇上的所有基因的表达均有影响；HS-40 是 α -珠蛋白基因簇上游 40 kb 处的红系特异性 DNase I 高敏位点，其功能与 LCR 相似

如图 1-1 所示, α -珠蛋白基因簇上含有 1 个胚胎期表达基因 (ζ), 两个胎儿期和成人期表达基因 ($\alpha 2$ 和 $\alpha 1$), 两个假基因 ($\Psi\zeta$ 和 $\Psi\alpha 1$) 和两个疑似珠蛋白基因 ($\Psi\alpha 2$ 和 θ)。基因在基因簇上的排列顺序为 5'- ζ - $\Psi\zeta$ - $\Psi\alpha 2$ - $\Psi\alpha 1$ - $\alpha 2$ - $\alpha 1$ - θ -3'。在 ζ -基因上游 40 kb 处, 存在 1 个影响 α -珠蛋白表达的重要调控位点 HS-40。 β -珠蛋白基因簇上含有 1 个胚胎期表达基因 (ϵ), 两个胎儿期表达基因 ($^G\gamma$ 和 $^A\gamma$), 两个成人期表达基因 (β 和 δ), 1 个假基因 ($\Psi\beta$)。基因在基因簇上的排列顺序为 5'- ϵ - $^G\gamma$ - $^A\gamma$ - $\Psi\beta$ - δ - β -3'。在 ϵ -基因上游, 存在座位调控区 (locus control region, LCR), 该调控位点的存在对类 β -珠蛋白基因簇上所有基因的表达都至关重要。

(二) 引起地中海贫血的遗传缺陷

地中海贫血是最早在分子水平上阐述其病理学机制的人类遗传病之一, 为研究人员在分子水平上了解其他遗传病创立了良好的开端。在 20 世纪 60 年代, 研究人员就发现地中海贫血的生化缺陷为 α -和 β -珠蛋白链的比例不平衡(正常的 $\alpha:\beta$ 为 1), 导致血红蛋白合成缺陷, 红细胞易破裂从而引发溶血性贫血。随着研究深入, 发现引发地中海贫血的遗传缺陷被确定为珠蛋白基因发生突变, 导致相应珠蛋白肽链合成不足。

α -地中海贫血的分子基础是 $\alpha 2$ 和 $\alpha 1$ 基因缺失或发生点突变, 使 α -珠蛋白产量下降, 胎儿体内过多的 γ -珠蛋白形成 Hb Bart's (γ_4), 或成人体内过多的 β -珠蛋白形成 Hb H (β_4), 导致无效造血和红细胞被破坏。引发 α -地中海贫血的突变主要是类 α -珠蛋白基因簇的大片段缺失, 此外, 还有少量 α -地中海贫血是由于 $\alpha 2$ 或 $\alpha 1$ 基因的点突变导致。 β -地中海贫血的分子基础是 β -基因发生突变, 使 β -珠蛋白合成减少, 多余的 α -珠蛋白沉积在红细胞膜上, 造成红细胞损坏。与 α -地中海贫血相反, β -地中海贫血主要由于 β -基因点突变(或少数几个碱基的缺失或插入)所致。另外, 类 β -珠蛋白基因簇的大片段缺失会导致 $\delta\beta$ -地中海贫血或遗传性持续性胎儿血红蛋白增高症 (Hereditary persistence of fetal hemoglobin, HPFH)。

三、地中海贫血是常染色体隐性遗传病

(一) 常染色体隐性遗传病的概念

常染色体隐性遗传是指位于常染色体上的一对隐性等位基因表达遗传性状的遗传方式, 而常染色体隐性遗传病则是指按此规律遗传的疾病。假设正常基因为 A, 致病基因为 a, 患者的基因型为突变基因的纯合子 (aa), 携带者的基因型为杂合子 (Aa), 携带者的表型是正常的, 一般为无症状个体, 但可携带致病基因 a 向后代传递。

（二）常染色体隐性遗传病的遗传规律

1. 遗传特点 根据孟德尔的等位基因分离和自由组合定律，常染色体隐性遗传病的传递通常表现以下特点。

（1）患者在系谱中呈散发或隔代出现。

（2）患者的父母都是无疾病症状的致病基因携带者，患者同胞患病的概率为 $1/4$ ，患者同胞为携带者的概率为 $1/2$ 。

（3）疾病发生无性别差异，男女患病概率相等。

2. 近亲结婚与高隐性遗传概率 值得注意的是，近亲结婚可显著提高子女患常染色体隐性遗传病的概率。由于普通人群中个体携带隐性遗传病的致病基因的情况并不罕见，甚至是常见现象（如地中海贫血基因携带者），故需了解其群体遗传规律。即使如此，普通人群在随机婚配（非近亲婚配）时，夫妇双方无血缘关系，携带相同隐性致病基因的概率一般不会很高，即使一方携带某种致病的隐性等位基因，生育后代时也会被另一方传下的正常显性等位基因所掩盖，因而不易生出隐性致病基因的纯合体（患者）。而在近亲婚配时，夫妇双方具有共同祖先，两人携带相同的隐性致病基因的可能性较大，子代中容易出现致病基因为纯合体的患者。综合考虑每个人可能同时携带不止一种致病基因这一情况，近亲婚配的父母生育的后代患上常隐遗传病的概率将显著高于非近亲结婚的父母。因此，避免近亲婚配可以减低常染色体隐性遗传病患者的出生率。

3. 突变基因纯合子与发病的关系 地中海贫血是典型的常染色体隐性遗传病（图 1-2），单个珠蛋白等位基因的突变不会导致个体出现临床症状，只有突变基因的纯合子才会发病。最常见的地中海贫血患者家系如图 1-2 所示：父母双方均为地中海贫血基因携带者，生育的孩子有 $1/4$ 的概率成为地中海贫血患者，有 $1/2$ 的概率成为与父亲或母亲相同的地中海贫血基因携带者，有 $1/4$ 的概率成为基因型正常个体，而且子女的患病概率相等，不受性别的影响。

（三）基因携带者与遗传病发生的关系

由于地中海贫血只在纯合子（aa）时才发病，基因携带者（Aa）中具有的正常珠蛋白基因可以掩盖突变珠蛋白基因带来的缺陷，故基因携带者通常为正常表型，无生理或智力异常，也不需要药物治疗。大部分地中海贫血基因携带者并不知道自己是携带者，易被忽略，常规体检很难确定基因携带者的存在，除非进行专门的实验室检查或群体筛查方可发现。可是，携带者自身虽不发病，却可将突变基因 a 传递给下一代。若夫妻双方有一方是地中海贫血基因携带者，另一方正常，则他们的子女有 50% 的概率成为基因携带者。若夫妻双方同为地中海贫血基因携带者，则有 25% 的概率生出重型地中海贫血患儿。由此可见，基因携带者是致病基因的保存者

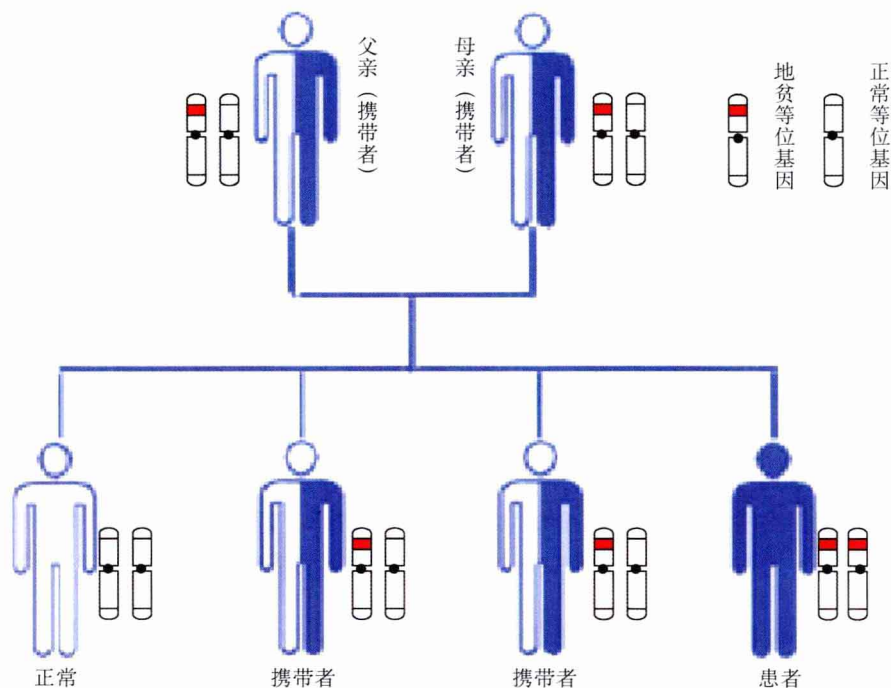


图 1-2 地中海贫血的遗传规律

地中海贫血是常染色体隐性遗传病，如果双亲均携带有同型地中海贫血突变基因，其子女有 1/4 的概率为地中海贫血患者。近亲结婚的后代患病概率明显高于非近亲结婚

和传递者，在某种常染色体隐性遗传病的高发地区，为了降低该遗传病患者的出生率，大规模的基因携带者筛查是必要的预防措施。

四、地中海贫血是可预防的严重遗传性血液病

遗传性疾病种类繁多，具有先天性、终身性和家族遗传性的特点。目前大部分遗传性疾病尚无理想的治疗方法，患者需终身忍受疾病痛苦或幼年夭折。大多数人类遗传病没有理想的治疗方法，且通常需付出高昂的代价。又由于遗传性疾病通常是通过基因携带者的生殖行为而发生的，故一般措施不能阻断其向后代传递的途径。为降低遗传病患者的数量，只能采取阻止患儿出生的预防措施。

(一) 大规模人口筛查

不是所有的遗传病都可以通过阻止受累患儿出生的方法加以预防。

1. 符合大规模筛查遗传病的特征 只有少数遗传性疾病适于开展大规模的预防工作，这类遗传病需具备如下特征。

- (1) 致死或致残性疾病。
- (2) 疾病发病率高，且患者和非患病者在人群中的分布情况明确。
- (3) 致病基因已经定位，且已阐明致病基因的突变谱。
- (4) 已开发出针对该病的实用的产前分子诊断技术等方法。
- (5) 有配套的遗传信息和医疗服务作为支持，如遗传咨询、跟踪随访等。

2. 产前诊断可以阻止重症患儿出生 地中海贫血是具有上述特征的遗传病之一，而且重症地中海贫血患儿的出生是世界公认的公共卫生问题。通过产前诊断，阻止重症患儿出生是目前首选的预防措施。

3. 国外经验 地中海贫血的人群预防已在一些西方国家取得成功的经验，如意大利、希腊和塞浦路斯这些已开展全国地中海贫血预防计划的国家，显著减少了重型地中海贫血患儿的出生率，甚至达到了“零出生”的预防效果。

地中海贫血也是 WHO 优先推荐在发展中国家实施预防的遗传性疾病。鉴于地中海贫血基因在我国南方部分省份人群中的高携带率，通过技术干预降低重症地中海贫血患儿出生率是我国南方地中海贫血高发区的重要战略。

(二) 遗传筛查和产前诊断的对象

1. 遗传筛查 是指在人群中对某种特定致病基因进行检测，以确定携带此基因的个体。其适用对象是遗传病高发区的全体人群，其目的是发现致病基因携带者以期预防遗传病的再发生。通过对地中海贫血的遗传筛查，我们可以找出地中海贫血发生高风险家庭，作为产前诊断重点服务的对象。

2. 产前诊断对象 所谓地中海贫血高风险家庭是指可能出生重症地中海贫血患儿的育龄夫妇，这类家庭包括以下几类。

- (1) 曾生育过重型或中间型 α - 或 β - 地中海贫血患儿的夫妇。
- (2) 夫妇双方均为 α - 地中海贫血携带者或均为 β - 地中海贫血携带者。
- (3) 夫妇一方为 α - 地中海贫血基因携带者或 β - 地中海贫血基因携带者，配偶为 β - 地中海贫血复合 α - 地中海贫血基因携带者。

(商 璇 徐湘民)