

地中海贫血的实验室诊断策略：从传统筛查到整合性分子检测的 临床应用、挑战与优化路径

林英良^{1,3} 何伟雄^{1,3} 王春芳^{2,3} (通讯作者)

1.右江民族医学院 广西 百色 533000

2.右江民族医学院附属医院医学检验科 广西 百色 533000

3.百色市高发病临床分子诊断与研发重点实验室 广西 百色 533000

【摘要】：地中海贫血是全球范围内高发的遗传性溶血性贫血疾病，其基因变异的复杂性与临床表现的异质性给疾病防控、遗传咨询及临床干预带来了严峻挑战。本文系统综述了地中海贫血实验室诊断策略的发展历程与现状。传统筛查方法，如血常规联合血红蛋白电泳，虽操作简便、成本低廉，但存在显著的精准度局限，尤其在轻型及无症状携带者中漏诊率较高，难以满足日益增长的精准医疗需求。随着分子生物学技术的飞速发展，基因检测已成为确诊的金标准，能够实现病因学层面的精准确诊。然而，单一检测方法各有优劣，临床实践中正逐步向整合性诊断模式演进，即结合传统筛查的广度与分子检测的深度，构建分层、高效的诊断路径。本文重点探讨了整合性分子检测的临床应用价值、面临的挑战（如成本、技术复杂性、数据解读及伦理问题）以及未来发展方向，旨在为优化地中海贫血的实验室诊断体系提供参考。

【关键词】：地中海贫血；实验室诊断；分子检测；基因测序；临床应用

DOI:10.12417/2705-098X.26.08.002

1 引言

地中海贫血 (Thalassemia) 是一组由血红蛋白合成障碍引起的遗传性疾病，主要分为 α -和 β -地中海贫血两大类，其流行区域集中于地中海沿岸、中东、东南亚及中国南方地区^[1,2]。重型 β -地中海贫血患者出生时无显著症状，通常在3~6个月后出现进行性溶血性贫血，未接受规范治疗的病例，多数会在5~10岁期间因感染诱发心功能衰竭而死亡^[3]。规范输血联合去铁治疗虽能延长患者生存期，但高昂的治疗成本会给患者家庭带来沉重的经济与照护负担^[2,4]。

地中海贫血临床表现跨度较大，从无症状轻型携带到需依赖输血的重症状态不等^[5,6]。输血依赖性患者因长期输血易出现铁负荷过重，进而损伤心脏、肝脏及内分泌系统，这是影响患者生活质量与生存期的核心并发症^[6,7]。《 β 地中海贫血临床实践指南》明确指出，高发区的婚前筛查、孕前诊断及产前诊断，是降低重型病例出生率的关键措施^[3]。

实验室诊断是地中海贫血防控的关键环节，临床可通过血常规、血红蛋白成分分析开展筛查，通过地中海贫血基因检测完成确诊^[8]。目前临床广泛采用的血常规联合血红蛋白电泳筛查方案，虽兼具操作便捷与经济优势，但诊断效能存在明显局限。如一项针对傣族婚前人群地中海贫血携带者筛查的研究数据显示，传统血液筛查 α -地贫的假阴性率达23.4%。血红蛋白电泳对 α -地中海贫血携带者的漏诊率为79.8%，对 β -地中海贫血携带者的漏诊率为10.5%^[9]，这意味着现有筛查手段无法满足精准诊断的临床需求。随着分子生物学技术发展，基因检测已成为地中海贫血确诊的‘金标准’，既能精准识别突变类型，

也可用于携带者筛查与遗传咨询，为孕期管理提供科学依据^[10]。

本文系统梳理地中海贫血的实验室诊断策略，重点分析传统筛查与分子检测技术的联合应用路径，探讨整合性诊断策略的临床应用难点与挑战，为临床实验室优化诊断流程、提升筛查效能提供参考，助力地中海贫血的精准防控与规范化管理。

2 传统实验室筛查方法及其局限性

2.1 血常规及红细胞指标分析

血常规检查 (CBC) 是地中海贫血初筛的一线手段，血红蛋白 (Hb)、红细胞平均体积 (MCV)、平均血红蛋白含量 (MCH) 为该筛查的核心指标^[11]。临床地中海贫血患者多呈小细胞性贫血表现， $MCV < 80 fL$ 、 $MCH < 27 pg$ ^[2]，血红蛋白水平随病情严重程度逐级降低。不同亚型地中海贫血的红细胞相关指标存在明确异质性， β -地中海贫血患者常伴 HbA2 水平升高 ($> 3.5%$)， α -地中海贫血患者的 HbA2 水平多维持正常，指标特征与具体基因突变类型直接关联^[11,12]。

血常规用于地中海贫血初筛存在固有局限。合并缺铁性贫血 (IDA) 的地贫携带者，其 MCV、MCH 水平可与单纯 IDA 患者的指标重叠，给鉴别诊断造成困扰^[13,14]。红细胞分布宽度 (RDW) 在不同类型贫血患者中也可出现相似波动，影响诊断准确性^[11,15]。因此，血常规仅可作为地中海贫血初筛工具，需联合血红蛋白电泳、铁代谢检测及分子检测明确诊断，提升诊断精准度。

2.2 血红蛋白电泳与高效液相色谱 (HPLC)

血红蛋白电泳和高效液相色谱 (HPLC) 是地中海贫血分型诊断的重要技术。血红蛋白电泳依托不同血红蛋白的电荷差

异实现分离^[16]，HPLC 则通过液相色谱技术完成血红蛋白的定性与定量分析，二者均可识别各类血红蛋白变异，在地中海贫血分型诊断中不可或缺^[16,17]。

在β-地中海贫血的诊断实践中，这两项检测手段能呈现特征性结果。β-地贫患者多表现为 HbA2 水平升高，HbF 水平可维持正常或升高，不同变异型对应特异的电泳图谱，重型β-地贫患者的 HbF 水平相对更高，轻型携带者的 HbF 水平则多处于正常范围，借助 HPLC 的峰型识别能够辅助明确该类亚型的诊断^[17,18]。

这两项检测手段存在一定的检测局限，HPLC 检测中部分血红蛋白变异体可引发异常峰，干扰结果判读，对于 HbH、HbBart's 相关病例，由于血红蛋白亚型存在共析特性，电泳与 HPLC 的检测结果可能出现偏差，这类情况需要联合其他检测手段进行协同分析^[18]。

从临床诊断的整体视角来看，血红蛋白电泳与 HPLC 是地贫分型诊断的关键环节，但在罕见变异体检测和复合型地贫的诊断中仍存在检测盲区，需要结合其他实验室指标与分子生物学检测结果开展综合分析。

2.3 铁代谢相关检测

铁代谢相关检测是地中海贫血诊断与鉴别诊断的重要辅助手段，核心指标涵盖血清铁、血清铁蛋白、总铁结合力(TIBC)及铁调素等。这类检测的临床应用价值主要体现在两个方向，分别是鉴别地中海贫血与铁缺乏性贫血(IDA)，以及评估长期输血患者的铁负荷状态^[11]。

在临床鉴别诊断中，单纯 IDA 患者常表现为血清铁降低、铁蛋白降低、TIBC 升高。未接受输血的地中海贫血患者在非铁过载状态下，血清铁、血清铁蛋白等铁代谢指标多维持在正常参考范围内，长期输血患者则因铁过载表现为血清铁升高、铁蛋白显著升高、TIBC 降低^[11,14]。合并铁缺乏的地中海贫血携带者，尤其是儿童和育龄女性群体，其血清铁和铁蛋白可能降至正常范围甚至偏低，容易被误诊为单纯 IDA^[11,19]。Lin 等(2024)的研究还证实，地中海贫血患者的无效造血会抑制肝脏铁调素表达，导致肠道铁吸收增加，即使未接受输血也可能出现亚临床铁过载，进一步加重贫血症状，这一机制也为这类检测的临床解读提供了理论依据^[20]。

在临床实践中，这类检测的结果需结合红细胞指标、血红蛋白分型及临床病史综合解读，包括输血史、饮食铁摄入情况等内容，不仅是鉴别 IDA 与地贫的关键依据，也是制定个性化治疗方案的重要参考，比如去铁治疗的实施与调整。

3 分子检测技术的发展及应用

3.1 基因突变检测技术概述

基因突变检测技术是现代医学中用于识别和分析遗传变异的重要工具^[21]，尤其在对地中海贫血等遗传性疾病的诊断中

具有重要作用。目前临床常用的基因检测技术包括聚合酶链反应(PCR)、反向点杂交(RDB)、扩增阻滞突变系统-聚合酶链反应(ARMS-PCR)和桑格测序(Sanger Sequencing)等。

PCR 技术凭借高灵敏度与特异性，在基因突变检测中应用广泛，可快速扩增α-珠蛋白基因(HBA1/HBA2)和β-珠蛋白基因(HBB)的目标片段，实现对目标基因的高效检测^[22]。反向点杂交(RDB)借助固定于膜上的特异性探针结合扩增产物，能同时检测多种常见突变，是地贫高发区携带者筛查的常用技术^[2,4]。ARMS-PCR 通过设计特异性引物实现单核苷酸变异(SNV)的精准检测，操作简便且成本较低，适合基层实验室开展针对性突变检测^[22]。桑格测序作为基因突变检测的‘金标准’，可直接读取 DNA 序列，提供精确的突变位点信息，在复杂突变鉴定领域具有无可替代的优势。

3.2 高通量测序技术(NGS)在地中海贫血诊断中的应用

高通量测序(NGS)技术为遗传病的研究与诊断开辟了全新路径，该技术通过并行测序与数据分析，可快速获取大量基因组信息，在时间与成本层面均具备显著优势。在地中海贫血诊断中，NGS 不仅能同时检测多个相关基因，还可识别复杂基因型、罕见突变及新型地中海贫血基因突变类型。

NGS 在地中海贫血诊断中的应用，核心价值体现在罕见突变与新型基因突变类型的挖掘上，通过对多个地中海贫血相关基因开展大规模测序，可全面分析患者基因组，识别出--THAI、--SEA/αCD30(-GAG)α等传统技术难以确诊的病例^[23]，为疾病遗传咨询与个性化治疗提供关键依据。Nuinoon 等(2022)通过 NGS 分析还发现，β0-thalassemia/Hb E 患者的预后与 HBB 基因启动子区变异密切相关，这一发现为疾病预后评估提供了可靠的分子标志物^[6]。

然而，NGS 的临床推广仍存在诸多现实阻碍，技术层面上，样本制备的复杂性(如 DNA 质量控制、文库构建)与数据解读的生物信息学门槛(需借助专业软件分析海量数据)，限制了其在基层实验室的普及应用^[24]；经济层面上，尽管 NGS 成本持续降低，但相较于传统检测方法，其初期投入仍处于较高水平，如何降低技术门槛、提升检测的经济性与可及性，是 NGS 在地中海贫血诊断应用中亟待解决的问题。

3.3 数字 PCR 及其他新兴分子技术

数字 PCR(dPCR)是近年兴起的分子检测技术，兼具高灵敏度与准确定量能力，尤其适用于低频突变检测与产前诊断场景。该技术通过将样本分割为大量微小反应单元，在每个单元中独立完成 PCR 反应，可实现对稀有突变的精准检测^[25]，在地中海贫血早期筛查与复杂突变确认中展现出独特优势。

CRISPR 基因编辑技术的出现，也为基因突变的检测与治疗提供了全新方向，该技术凭借高特异性与灵活性，可实现特定基因突变的定位与修复^[26]，为地中海贫血等遗传性疾病的治

疗开辟了新路径。目前 CRISPR 技术的临床应用仍处于探索阶段，但其潜在的诊断与治疗前景值得期待。

这类新兴技术的应用，既提升了基因突变检测的准确性与效率，也为个性化医疗的发展筑牢了基础。不过这些技术的推广仍存在不少阻碍，比如 dPCR 设备成本较高，限制了其在基层医疗机构的普及；CRISPR 技术的脱靶效应、长期安全性及伦理问题仍需进一步验证。未来随着技术标准化推进与成本控制优化，这类新兴技术有望成为地中海贫血‘诊断-治疗’一体化体系的重要组成部分。

4 整合性诊断策略及临床应用挑战

4.1 传统筛查与分子检测的整合流程设计

构建传统筛查与分子检测的整合性诊断流程，是平衡诊断效能与成本效益的关键，其核心逻辑为“阶梯式筛查、精准化确诊”。结合中国南方高发区的实践经验，可采用三级递进的整合流程，首先是一级普筛，针对高发区婚前、孕前、产前人群开展血常规检测，以 $MCV < 80\text{fL}$ 和/或 $MCH < 27\text{pg}$ 作为阳性阈值，一级筛查阳性者进入二级分型阶段，进一步行血红蛋白电泳或 HPLC 检测，明确血红蛋白亚型比例，包括 HbA₂、HbF 及异常血红蛋白条带情况，二级筛查提示地贫或结果不确定者，进入三级确诊阶段，根据电泳结果选择针对性分子检测，常见突变者可采用 ARMS-PCR 或反向点杂交（RDB），罕见变异或复杂表型者则选择 NGS 或 dPCR^[3,27]。

此外，整合策略的实施还需兼顾不同地区与人群的个性化需求，地中海贫血的流行病学特征在不同地理区域和人群中存在显著差异，诊断流程需随之进行个性化调整。比如中国广东省 α -地贫以--SEA 缺失为主，分子检测可优先覆盖该突变；泰国、柬埔寨等 HbE 高发区，电泳检测需重点识别 HbE 条带，同时联合 HBB 基因检测^[4,6]。结合地方医疗资源与人群特征制定适配的筛查策略，能提升筛查的覆盖面与检测精度，为地贫防控提供高效可行的方案。

4.2 临床应用中的技术和伦理挑战

在分子检测普及的过程中，技术标准化、质量控制和数据解读等技术挑战日益凸显。目前，尽管分子检测技术的发展为地中海贫血的早期诊断提供了新的可能，但仍面临诸多障碍。例如，实验室之间的检测标准不一致，导致结果的可比性和互操作性差。此外，数据解读的主观性和复杂性，也可能影响临床决策的准确性^[28]。因此，建立统一的检测标准和质量控制程序，确保检测结果的可靠性和一致性，是推动分子检测临床应用的关键。

从伦理层面而言，基因检测涉及的隐私保护、知情同意与遗传咨询等问题同样需要重视，开展分子检测时必须充分尊重患者的隐私权与知情权，尤其是在携带者筛查与潜在遗传风险

评估环节，需提供透明的咨询与科普教育。同时经济成本与医疗资源分配也会影响诊断策略的推广，高成本的分子检测并非适用于所有患者，资源有限地区如何保障患者平等获取先进诊断服务，是当前亟待解决的伦理相关问题。

4.3 未来发展趋势与创新方向

未来，基于人工智能和大数据的诊断辅助系统在地中海贫血的诊断中将扮演重要角色。利用机器学习算法分析患者的基因组数据，可以更高效地识别致病突变，提高筛查的准确性和效率。此外，人工智能还可以通过整合多组学数据（如转录组、蛋白质组）与基因检测结果，为疾病的理解和诊断精度提供新的视角^[29]。这一创新方向将推动个性化医疗的发展，使医生能够为患者制定更加精准的诊疗方案。

跨学科合作与国际标准制定，对推动地中海贫血诊断技术进步具有重要意义，联合遗传学、分子生物学及公共卫生等领域专家开展合作，可汇聚各方知识与技术，共同应对复杂诊断挑战。同时国际间的标准化工作有助于缩小地区间诊断差异，提升全球疾病管理水平。从临床发展趋势来看，整合性诊断策略的未来推进，需要技术创新、跨学科合作与国际标准的协同支撑，以实现更高效、精准的疾病诊断与管理。

5 总结与展望

搭建以传统筛查为基础、分子检测为核心、整合流程为支撑的技术体系，是实现地中海贫血精准诊断的核心路径。血常规、血红蛋白电泳、铁代谢检测这类传统检测手段，凭借经济便捷的优势，仍是高发区大规模筛查的核心手段，却在轻型携带者、罕见突变及合并症患者的诊断中存在固有局限。PCR、NGS、dPCR 等分子检测技术的迭代发展，可实现基因突变的精准识别，显著提升诊断的灵敏度与特异性，为临床确诊、遗传咨询及产前诊断提供科学依据。整合性诊断策略采用阶梯式筛查衔接针对性确诊的模式，既平衡了诊断效能与成本效益，又适配了不同地区的医疗资源水平，是地贫精准防控的关键路径。

然而，整合策略的推广仍存在多重现实阻碍，技术上分子检测标准化程度不足、设备成本较高，制约了其在基层的普及；伦理上基因隐私保护、遗传咨询规范化等问题仍需完善；经济上部分低收入人群的检测可及性仍有待提升。

随着基因组学、人工智能、工程学等多学科深度融合发展，地中海贫血诊断将逐步向个性化、智能化、一体化方向发展。未来的诊断策略将不再局限于疾病确诊，还将整合预后评估、治疗指导等相关功能，实现诊断-治疗-管理的全流程覆盖。通过研究者、临床医生与政策制定者的协同努力，精准高效的诊断体系将显著降低重型地贫的出生率，改善患者预后，为全球地贫防控提供中国方案与国际经验。

参考文献:

- [1] Mahmood Ghafoor, Muhammad Farooq Sabar, Furqan Sabir. Prevention programmes and prenatal diagnosis for beta thalassemia in Pakistan: A narrative review[J]. Journal of the Pakistan Medical Association, 2020, 71(1(B)): 1-17.
- [2] Li W, Ye Y. Application of third-generation sequencing technology in the genetic testing of thalassemia[J]. Molecular Cytogenetics, 2024, 17(1): 32.
- [3] Writing Group For Practice Guidelines For Diagnosis And Treatment Of Genetic Diseases Medical Genetics Branch Of Chinese Medical Association, Shang X, Wu X, 等. [Clinical practice guidelines for beta-thalassemia][J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi= Zhonghua Yixue Yichuanxue Zazhi= Chinese Journal of Medical Genetics, 2020, 37(3): 243-251.
- [4] Yamsri S, Prommetta S, Srivorakun H, et al. α 0-thalassemia in affected fetuses with hemoglobin E- β -thalassemia disease in a high-risk population in Thailand[J]. American Journal of Translational Research, 2022, 14(2): 1315-1323.
- [5] Shamoony R P, Charkaneh A, Di Pierro E, et al. Hb SKMC and an unprecedented $\gamma\delta\beta$ -thalassemia: first report from Iraq[J]. Hematology, 2024, 29(1): 2399356.
- [6] Nuinoon M, Rattanaporn P, Benjcharonwong T, et al. Genetic predictions of life expectancy in southern Thai patients with β 0-thalassemia /Hb E[J]. Biomedical Reports, 2022, 16(6): 52.
- [7] Cario H. [Diagnostics and treatment of alpha-and beta-thalassemsias][J]. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2022, 147(19): 1250-1261.
- [8] 黄林环, 王子莲. 地中海贫血的筛查[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(02): 87-90.
- [9] He J, Song W, Yang J, Lu S, Yuan Y, Guo J, Zhang J, Ye K, Yang F, Long F, Peng Z, Yu H, Cheng L, Zhu B. Next-generation sequencing improves thalassemia carrier screening among premarital adults in a high prevalence population: the Dai nationality, China. Genet Med. 2017 Sep; 19(9): 1022-1031.
- [10] 朱凤琳, 赖允丽, 黄秀宁, 等. 广西地区孕妇地中海贫血基因检测及产前诊断结果研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2025, 33(09): 2028-2036.
- [11] 黄水梅. 探讨血液生化检验指标及铁代谢指标对缺铁性贫血和地中海贫血的鉴别诊断价值[J]. 中国医药指南, 2024, 22(06): 72-74.
- [12] Santos D, Barreto M, Kislaya I, et al. Prevalence Rate of Thalassemia Carriers among Individuals with Microcytosis or Hypochromia in Portugal[J]. Acta Médica Portuguesa, 2023, 36(7-8): 467-474.
- [13] Ali S, Mumtaz S, Shakir H A, et al. Current status of beta-thalassemia and its treatment strategies. Mol Genet Genomic Med[J]. Molecular Genetics & Genomic Medicine, 2021, 9(12): e1788.
- [14] Nanta N, Natesirinilkul R, Kittisakmontri K, et al. Screening for Iron Deficiency Anemia in Infants in a Thalassemia-endemic Region[J]. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2021, 43(1): e11-e14.
- [15] Saboor M. Discrimination of Iron Deficiency, Alpha and Beta Thalassemia on the Basis of Red Cell Distribution Width and Reticulocyte Indices[J]. Clinical Laboratory, 2021, 67(06/2021).
- [16] 秦立, 阳文辉, 苏航就. 血红蛋白电泳在新生儿地中海贫血筛查中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(04): 493+508.
- [17] 赵素素, 黄芳, 秦雪. 地贫患者血红蛋白 A 与高效液相色谱法检测 HbA1c 的相关性研究[J]. 中国实用医药, 2025, 20(04): 70-73.
- [18] 陈永秀, 周云珍, 陈锦宏, 等. 两种电泳方法血红蛋白分析一致性的比较[J]. 检验医学, 2013, 28(03): 229-232.
- [19] 胡琴, 黄娟. 地中海贫血合并铁缺乏研究进展[J]. 武汉大学学报(医学版), 2023, 44(09): 1154-1158.
- [20] Lin S, Zheng Y, Chen M, et al. The interactions between ineffective erythropoiesis and ferroptosis in β -thalassemia[J]. Frontiers in Physiology, 2024, 15: 1346173.
- [21] Sundaresan S, Lavanya S K, Manickam M. Emerging Molecular Technology in Cancer Testing[J]. EJIFCC, 2024, 35(3): 142-153.
- [22] 刘华, 宋洁, 曾海娟, 等. 单碱基突变检测方法及应用的研究进展[J]. 生物技术通报, 2025, 41(06): 61-70.
- [23] 王洁, 林嘉音, 邱少汕, 等. 高通量测序技术在潮汕地区地中海贫血筛查中的应用[J]. 中国妇幼保健, 2025, 40(21): 4041-4046.
- [24] 王玉静, 陆梓涔, 陈俊煜, 等. 高通量测序技术的发展及其在临床检测中的应用[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2021, 60(05): 811-820.
- [25] 刘译利, 高晶. 数字聚合酶链反应在病原微生物检测中的应用进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(21): 2684-2688.

- [26] Wei J,Li Y.CRISPR-based gene editing technology and its application in microbial engineering[J].Engineering Microbiology, 2023,3(4):100101.
- [27] Sharma U,Upadhyay L S B.Advanced Bio-sensing Technologies for Sickle Cell Disease Diagnosis[J].Cell Biochemistry and Biophysics,2024,83(2):1347-1357.
- [28] De Paolis E,Concolino P,Onori M E,et al.Tumor BRCA testing in ovarian cancer and EQA scheme:our experience of a critical evaluation[J].Molecular Biology Reports,2021,48(12):8203-8209.
- [29] 游民黎,曹超羽,府伟灵,等.人工智能在检验医学医疗决策系统中的应用[J].国际检验医学杂志,2025,46(01):1-6.