

· 研究论著 ·

一个常染色体显性 β -地中海贫血家系的分子遗传学研究

黄霜 甘钊杏 蒋玮莹 陈素琴

【摘要】 目的 鉴定一个常染色体显性 β -地中海贫血(β -地贫)家系的致病性突变。**方法** 调查一个常染色体显性 β -地贫家系的血液学及临床资料,提取外周血 DNA 并进行分子遗传学分析。并在 PubMed 数据库、人类血红蛋白变异和地中海贫血数据库(HbVar 数据库)、人类基因突变数据库(HGMD 数据库)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台和维普中文科技期刊数据库检索携带血红蛋白 Dippie 突变患者的资料进行分析。**结果** 该家系共 4 例患者,所有患者 HBB 基因的第 127 密码子均发生 c. 383 A > G[β 127(H5) Gln > Arg])杂合性突变,该变异即血红蛋白 Dippie 突变,导致患者出现典型的类中间型 β -地贫表型。 β -珠蛋白基因单倍型分析显示, c. 383G 突变与单倍型 2 [+ - - - - +]连锁。4 例患者血红蛋白 F 表达水平相关的主要 SNPs 位点基因型均为 HBG2 rs7482144 G/G(XmmI: -)、HBS1L-MYB rs9399137 T/T 和 BCL11A rs766432 A/A。4 例患者均无 KLF1 基因的功能性变异。检索文献后共收集到 3 例携带血红蛋白 Dieppe 杂合性突变患者的资料,其中仅 1 例法国籍患者具有较详细的血液学表型资料,其症状亦为类中间型地贫症状。**结论** 该常染色体显性 β -地贫家系的致病性突变为 c. 383 A > G[β 127(H5) Gln > Arg])杂合性突变。此变异导致该家系患者出现典型的类中间型 β -地贫表型。

【关键词】 β -地中海贫血; 常染色体显性; 血红蛋白 Dippie; 中国人

Molecular genetic analysis of a Chinese pedigree with dominantly inherited β -thalassaemia Huang Shuang, Gan Zhaoxing, Jiang Weiyang, Chen Suqin. Department of Laboratory, Panyu Hexian Memorial Hospital, Guangzhou 510530, China

Corresponding author, Chen Suqin, E-mail: chensq@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective To identify the pathogenic mutation in a Chinese pedigree with dominantly inherited β -thalassemia (β -thalassemia). **Methods** The hematological and clinical data of a Chinese pedigree with β -thalassemia were investigated. DNA was extracted from the peripheral blood for molecular genetic analysis. Clinical data of patients carrying hemoglobin Dippie (Hb Dippie) mutation were retrieved from PubMed, HbVar, HGMD, SinoMed, CNKI, Wanfang data and Chongqing Vip databases. **Results** Nucleotide sequencing of HBB gene revealed the heterozygosity for codon 127 (c. 383A > G [β 127 (H5) Gln > Arg]) in all four patients within this family. This mutation, namely Hb Dippie, resulted in the phenotype of typical β -thalassemia intermedia. The β -globin haplotype demonstrated that c. 383G mutation was linked to the haplotype 2[+ - - - - +]. For four patients, the genotypes of HbF-associated SNPs mainly consisted of rs7482144 G/G (XmmI: -) in HBG2, rs9399137 T/T in HBS1L-MYB, rs766432 A/A in BCL11A. No functional mutation of KLF1 gene was observed. After literature retrieval, clinical data of three patients with Hb Dippie mutation were collected. Among them, relatively complete hematological and phenotypic data were obtained in only one French patient, who was diagnosed with β -thalassemia intermedia. **Conclusions** The pathogenic mutation of the dominantly inherited β -thalassemia is c. 383 A > G [β 127 (H5) Gln > Arg] heterogeneous mutation, which leads to typical phenotype of β -thalassemia intermedia in this family.

【Key words】 β -thalassemia; Autosomal dominance; Hemoglobin Dippie; Chinese

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2018.09.005

基金项目: 国家自然科学基金(81200402)

作者单位: 510530 广州, 广州市番禺区何贤纪念医院检验科(黄霜, 甘钊杏); 510080 广州, 中山大学中山医学院医学遗传学教研室(蒋玮莹, 陈素琴)

通讯作者, 陈素琴, E-mail: chensq@mail.sysu.edu.cn

β -地中海贫血(β -地贫, MIM 613985)是由于 β -珠蛋白基因突变导致 β -珠蛋白肽链合成量减少或完全不合成而引起的慢性溶血性贫血, 是我国南方常见的危害人民健康的单基因遗传病之一^[1]。 β -地贫通常被认为是一种常染色体隐性遗传性疾病, 因为患者只有同时获得 2 个突变等位基因(突变的纯合子或双重杂合子)而造成 β -珠蛋白肽链合成量严重减少时才会出现明显的临床症状。显性遗传性 β -地贫(dominantly inherited β -thalassaemia)是其中罕见的一种类型, 通常是由于 β -珠蛋白结构变异导致不稳定的异常血红蛋白沉积在细胞内引起的^[2]。该病也曾被称为“包涵体性 β -地贫”(inclusion body β -thalassaemia), 其表型多为严重程度不等的类中间型 β -地贫^[3]。自 1973 年该病的首个家系(爱尔兰)被报道以来, 全世界已发现超过 40 种突变可引起显性遗传性 β -地贫^[4]。中国国内包括台湾地区, 迄今为止仅有几篇关于中国人显性遗传性 β -地贫的报道^[5-7]。在本研究中, 笔者对一个常染色体显性 β -地贫家系进行了相关基因突变的分析, 并复习了相关文献, 现将结果报告如下。

对象与方法

一、1 例表现为“贫血”的常染色体显性 β -地贫患者及其家系成员临床资料的收集

广州市番禺区何贤纪念医院于 2012 年 4 月诊治 1 例表现为“贫血”的常染色体显性 β -地贫女性患者, 收集并分析该例患者(先证者)及其家系成员的病史、体格检查、实验室及辅助检查、治疗等资料。

二、基因型及各项血液学参数的检测

为了进一步明确病因, 该例患者及其家系成员于 2017 年在中山大学中山医学院遗传教研室接受遗传学分析及相关检测。检测内容包括患者及其家系成员的基因型及各项血液学参数, 包括 α 、 β -珠蛋白基因、 β -珠蛋白基因单倍型、血红蛋白 F 表达水平相关的主要 SNPs 的基因型和 KLF1 基因序列、血红蛋白组分、红细胞参数。本研究经患者及其家系成员知情同意, 并经中山大学医学伦理委员会批准。

1. 基因组 DNA 的提取

取患者及其家系成员的外周血 2 ml, 按常规酚、氯仿、异戊醇抽提法进行基因组 DNA 的提取。

2. 血红蛋白水平及红细胞参数

采用全自动血液分析仪(XE-2100, Sysmex, Kobe, 日本)检测患者及家庭成员的血红蛋白水平

及红细胞参数。

3. 血红蛋白组分分析

采用 Helena SPIFE 3000 (Helena Laboratory, Beaumont, TX, 美国)检测患者及其家系成员的血红蛋白组分, 包括血红蛋白 A($\alpha_2\beta_2$)、血红蛋白 A2($\alpha_2\delta_2$)、血红蛋白 F($\alpha_2\gamma_2$) 和异常血红蛋白。

4. α 、 β -珠蛋白基因型分析

中国人常见的 α -地贫及 β -地贫的基因检测按文献 [8-9] 进行。缺失型 α -地贫的检测采用多重 PCR 方法; 3 种非缺失型 α -地贫和 17 种点突变型 β -地贫的检测采用 PCR 结合反向斑点杂交技术(RDB 法)。 α -地贫三体型($\alpha\alpha\alpha^{\text{anti3.7}}$ 和 $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti4.2}}$)的检测按文献 [10] 进行。

5. β -珠蛋白单倍型分析

β -珠蛋白单倍型分析采用基于 PCR 的限制片段长度多态性(PCR-RFLP)技术和家系连锁分析方法。选择的 7 个经典 RFLP 位点分别为: Hinc II -5'ε、Hind III -^Gγ、Hind III -^Aγ、Hinc II -ψβ、Hinc II -3'ψβ、Ava II -β 和 Bam HI-3'β, 引物序列参考文献 [11]。

6. 血红蛋白 F 表达水平相关的主要 SNPs 的基因型和 KLF1 基因序列分析

血红蛋白 F 表达水平相关的主要 SNPs 包括 HBG2 的 rs7482144 (Xmml I)、HBS1L-MYB 的 rs9399137 和 BCL11A 的 rs766432 位点, 采用 PCR 扩增后直接测序的方法。KLF1 基因的外显子、内含子、5'-UTR 及 3'-UTR 的分析也采用 PCR 扩增后直接测序的方法^[12]。

三、文献检索

以“dominantly inherited beta-thalassemia”“HBB Unstable Hemoglobin”“Hb Dippie”“HBB c.383A>G”和“beta-thalassemia codon 127”为检索词, 在 PubMed 数据库进行检索; 以“Entries involving the beta gene”为检索词, 在人类血红蛋白变异和地中海贫血数据库(HbVar 数据库, A database of Human Hemoglobin Variants and Thalassemias)进行检索; 以“HBB”为检索词, 在人类基因突变数据库(HGMD 数据库 2018.1 版本, The Human Gene Mutation Database)进行检索; 以“显性地中海贫血”“血红蛋白 Dippie”在中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务系统和维普中文科技期刊数据库进行检索, 分析检索到的携带血红蛋白 Dippie 突变的患者的资料。上述数据库检索的截止

时间为 2018 年 3 月 20 日。

结 果

一、1 例表现为“贫血”的常染色体显性 β-地贫患者及其家系成员的病例资料

1. 病史、实验室及辅助检查结果

患者女，29 岁，汉族，因“妊娠 23 周，贫血加重 1 周”于 2012 年 4 月 19 日入广州市番禺区何贤纪念医院治疗。患者长期有轻度贫血，于 23 岁第 1 次妊娠中期时贫血加重，但未接受输血，妊娠 38 周时行“剖宫产术”产下一 2.4 kg 的健康女婴。体格检查：体型偏瘦，发育正常，营养中等。皮肤苍白，未见皮疹及出血点。结膜苍白，巩膜轻度黄染，口唇苍白。心率 104 次/分，心律整齐，未闻及早搏音，心音有力，主动脉听诊区可闻及收缩期Ⅲ级吹风样杂音；脾位于左肋下 9 cm，质地硬，边缘钝；肝右肋下、剑突下未触及。入院前 1 日门诊外周血检查显示：血红蛋白 54 g/L，红细胞 $2.3 \times 10^{12}/L$ ，平均血红蛋白含量 (MCH) 23.2 pg，平均红细胞体积 (MCV) 79.0 fL，红细胞分布宽度 (RDW) 24.4%，网织红细胞百分比 (RET %) 8.2%，网织红细胞绝对值 (RET #) $176.3 \times 10^9/L$ 。血红蛋白组分分析显示：血红蛋白 A 92.7 %、血红蛋白 A2 3.9 %，血红蛋白 F 3.3%；电泳未见异常血红蛋白条带；红细胞渗透脆性降低；促红细胞生成素高于 200 mIU/ml；血清铁测定 49.5 μmol/L，总铁结合力 83.8 μmol/L，血清铁饱和度 59.0%；总胆红素、直接胆红素和间接胆红素分别为 57.1、16.8 和 40.3 μmol/L；维生素 B12 <150 pg/ml；叶酸 2.9 ng/ml；促红细胞生成素 >200 mIU/ml；葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 水平正常。外周血涂片提示：成熟红细胞大小不一，可见球形、椭圆形、泪滴型、嗜多色、嗜碱点彩和碎裂形红细胞。骨髓细胞检查提示：骨髓增生明显活跃，粒细胞与红细胞比值为 1:7.1；红系增生显著，占 88 %，以中晚幼红细胞增生为主。

2. 治 疗

患者入院后给予补充甲钴胺、叶酸，并输洗涤红细胞 4.00 U，次日复查血红蛋白 82 g/L；4 月 26 日复查血红蛋白 76 g/L，再次输洗涤红细胞 4.00 U。血红蛋白电泳结果考虑 β-地贫，但用于检测中国人常见 α、β-地贫的检测方法未发现该例患者的任何异常。入院诊断：①贫血查因；②孕 23 周；③脾肿大查因。1 周以后，患者自觉无头

晕、乏力等不适，强烈要求出院，按自动出院办理。在妊娠第 39 周，患者于外院接受“剖宫产术”产下一 2.7 kg 健康男婴。

3. 再次入院及治疗过程

2013 年 3 月 26 日患者因“贫血加重 3 d”再次入广州市番禺区何贤纪念医院治疗。入院 3 d 前患者自觉头晕，伴阵发性头痛，无胸闷、气促，无发热、畏寒，于我院门诊查血常规示血红蛋白 83.0 g/L；肝功能示总胆红素、直接胆红素和间接胆红素分别为 82.0、7.9 和 74.0 μmol/L；腹部 CT 示脾大。遂以“脾功能亢进、中度贫血”再收入院。入院后完善相关检查，无手术禁忌证，于 3 月 27 日行“部分脾动脉栓塞术”，术后患者恢复良好，病情稳定，准予出院，定期复查。

二、先证者家系成员的病例资料

先证者的哥哥、母亲和外祖母也有贫血和脾肿大，但从未接受输血和手术；其外祖母，汉族，在 75 岁时由于交通事故去世；其儿子，轻度贫血，但肝脾未触及肿大；其女儿，无贫血及肝脾肿大。家系图谱见图 1。家系分析表明，该病的遗传方式可能为常染色体显性遗传。

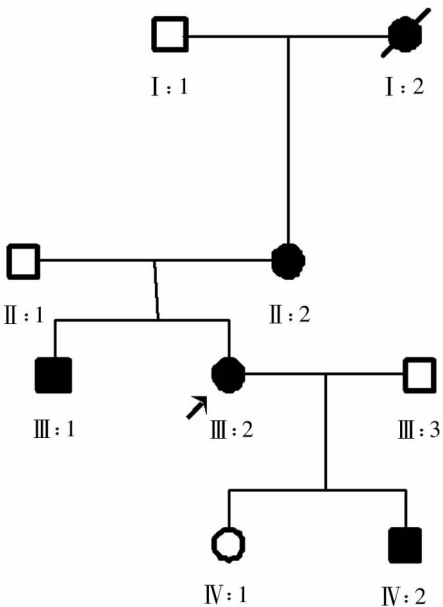


图 1 一个常染色体显性遗传性 β-地贫家系图谱

三、血液学表型资料

表 1 总结了该家系 4 例患者及 1 例正常对照的血液学数据。3 例成年患者均符合类中间型 β-地贫症状，包括中度贫血、黄疸、脾肿大和血红蛋白 A2 水平升高；IV: 2，先证者 5 岁的儿子也出现轻度贫血和血红蛋白 A2 水平升高；IV: 1，先证者 11 岁的女儿各项血液学表型正常。

表1 常染色体显性遗传性β-地贫先证者及其家系成员的血液学资料					
项 目	Ⅱ：2	Ⅲ：1	Ⅲ：2	Ⅳ：1	Ⅳ：2
性别	女	男	女	女	男
年龄（岁）	60	37	35	11	5
血红蛋白（g/L）	70	89	67	125	91
平均红细胞体积（fl）	76.0	67.1	75.0	83.0	70.6
平均血红蛋白含量（pg）	18.0	20.8	23.3	28.0	22.7
红细胞（×10 ¹² /L）	3.1	3.0	2.8	4.5	4.0
血红蛋白A2（α2δ2,%）	4.4	4.4	4.8	2.5	5.2
血红蛋白F（α2γ2,%）	0.6	0.7	2.0	0.8	2.0

四、分子遗传学分析

用于检测中国人常见α、β-地贫的检测方法未发现该家系患者的任何异常，也无发现患者存在ααα^{anti3.7}和ααα^{anti4.2}。DNA序列测定显示，所有患者HBB基因第127密码子均发生杂合性突变（c.383A>G[beta127（H5）Gln>Arg]），见图2。先证者表型正常的女儿Ⅳ：1，该位点为正常的c.383A纯合子。突变所在的β-珠蛋白单倍型显示，其与单倍型2[+ - - - - +]连锁。该单倍型常见于中国南方地区的β-珠蛋白基因突变等位基因和正常等位基因中，这表明c.383A>G突变无明确的起源^[13-14]。所有患者血红蛋白F表达水平相关的主要SNPs位点基因型均为HBG2 rs7482144 G/G（XmmlI：-）、HBS1L-MYB rs9399137 T/T和BCL11A rs766432 A/A，这些基因型已被证明与中国人β-地贫杂合子的最低F细胞中位数或最低血红蛋白F水平相关^[15-17]。在血红蛋白F和血红蛋白A2表达中发挥重要作用的KLF1基因未在患者中发现功能性变异^[12-18]。

表2 携带血红蛋白Dieppe杂合性突变的病例的统计表					
序 号	第一作者	患者性别	籍贯	症状	血液学表型
1	Zhang ^[7]	未知	中国云南省	未知	未知
2	Girodon ^[19]	女	法国	类中间型地贫症状	血红蛋白75 g/L，血红蛋白A2 2.5%， 血红蛋白F 18.0%
3	Haghi ^[20]	未知	伊朗	未知	未知

讨 论

血红蛋白Dieppe突变由Girodon等^[19]于1992年首次报道，该例患者为31岁法国女性，其表现为类中间型地贫症状，如慢性贫血（血红蛋白75 g/L），偶尔需要输血，脾肿大和中度血色素沉着

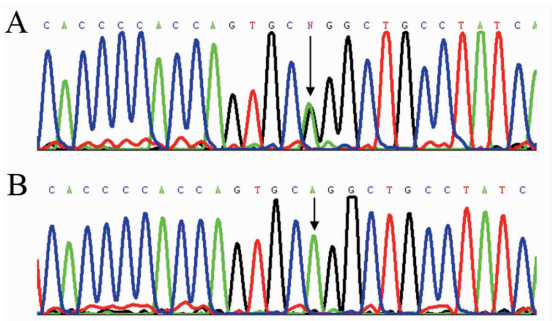


图2 常染色体显性遗传性β-地贫患者及正常人HBB基因第3外显子的部分测序结果对照
A：患者HBB基因c.383A>G杂合性突变；B：正常人HBB基因c.383A序列；箭头提示突变所在位点

五、携带血红蛋白Dieppe突变患者的相关文献分析

检索文献后共收集到3篇文献报道了3例携带血红蛋白Dieppe杂合性突变的患者，其中仅1例法国籍患者具有较详细的表型资料，见表2。

症，其血红蛋白A2含量正常（2.5%），但血红蛋白F含量高达18.0%。由于在血红蛋白电泳中未发现异常血红蛋白带及异丙醇实验阴性，故该变异血红蛋白被认为高度不稳定。在本研究中，4例成年患者均出现类中间型地贫症状，这与法国患者的表型一致。但我们的患者血红蛋白A2水平较高

(4.4%~5.5%)而血红蛋白 F 含量很低(<3.3%),这种与上述法国患者的差异原因不明,可能与不同的遗传背景有关。在本研究的患者中,血红蛋白 F 表达水平相关的主要 SNPs 位点均表现为与最低的 F 细胞中位数或血红蛋白 F 水平相关的基因型;在血红蛋白 F 和血红蛋白 A2 表达中发挥重要作用的 KLF1 基因,未在患者中发现功能性变异。这些基因型很可能可以解释我们患者的低血红蛋白 F 水平。

β127Gln 位于 β-珠蛋白肽链的 α-螺旋的 H 段,与 α-珠蛋白肽链的 Arg B12、Ser B16 和 Val G14 残基相互作用。血红蛋白 Dieppe 变异在 β127 位点引入 1 个带正电荷的亲水残基 Arg,替代原来的极性中性残基 Gln。该位点 Arg 到 Gln 的替换会造成 αβ 二聚体不稳定。变异的 α2β2 四聚体可以形成,但是带有胍基团的高度阳性的 Arg β127 H5 残基会强烈破坏 α1β1 的接触,导致蛋白过早水解。因此,蛋白合成之后,所有不稳定的血红蛋白迅速沉淀在骨髓红细胞前体的膜上,导致生成无效红细胞,这种病理生理机制引起显性类中间型地贫症状^[19]。

除了血红蛋白 Dieppe,已有另外 5 种位于 127 位密码子的突变被发现,包括 3 种错义突变血红蛋白 Complutense (Gln Glu)、血红蛋白 Brest (Gln Lys)和血红蛋白 Houston (Gln Pro),1 种无义突变 β127 (Gln Stop)和血红蛋白 Gunma 突变(即 3-bp 缺失导致密码子 127/128 位 Gln-Ala 被脯氨酸替代)^[21-24]。这些突变的临床表型差别很大,血红蛋白 Complutense、血红蛋白 Brest 和血红蛋白 Gunma 只引起轻微的 β-地贫症状,而其它突变则引起显性类中间型地贫症状。有趣的是,β127 无义突变可引起临床表型异质性。即使在同一家庭中,有些患者有相当严重的类中间型地贫表型,出现症状 2 年后就必须行脾切除术,而具有相同的 α、β-珠蛋白基因型的其他个体却无明显的临床症状^[22]。在我们的研究中,先证者Ⅲ:2 也比同一家庭中其他携带相同血红蛋白 Dieppe 成员的症状更严重,是他们中唯一行脾动脉栓塞术的个体。目前,对于不同突变或相同突变导致的表型异质性的机制还不是完全明了,其影响因素可能包括:突变珠蛋白的稳定性、αβ-珠蛋白二聚体形成的减少程度、个体间处理沉淀的珠蛋白肽链的蛋白水解酶活性的差异,以及不同的遗传背景等^[19]。

本研究提示,对于一些具有类中间型地贫症状、但常规检测 α、β-地贫的方法却没有发现任何

异常的患者,应考虑患者可能携带少见或罕见的珠蛋白基因突变;若家系分析符合常染色体显性遗传方式,应考虑显性遗传性 β-地贫的可能。β-珠蛋白基因的序列测定有助于发现这些少见或罕见的突变,从而有利于患者的个性化医疗和遗传咨询。

参 考 文 献

- [1] Thein SL. The molecular basis of β-thalassemia. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013, 3 (5): a011700.
- [2] Luo HY, Chui DH. Diverse hematological phenotypes of β-thalassemia carriers. Ann N Y Acad Sci, 2016, 1368 (1): 49-55.
- [3] Fei YJ, Stoming TA, Kutlar A, Huisman TH, Stamatoyannopoulos G. One form of inclusion body beta-thalassemia is due to a GAA-TAA mutation at codon 121 of the beta chain. Blood, 1989, 73 (4): 1075-1077.
- [4] Weatherall DJ, Clegg JB, Knox-Macaulay HH, Bunch C, Hopkins CR, Temperley IJ. A genetically determined disorder with features both of thalassaemia and congenital dyserythropoietic anaemia. Br J Haematol, 1973, 24 (6): 681-702.
- [5] Yi P, Yu F, Huang S, Zhong C, Li Q, Yang Y, Zhang W, Xia C, Xu X. Identification of a novel frameshift mutation at codon 53 (-T) in the beta-globin gene causing dominantly inherited beta-thalassemia in a Chinese Miao family. Blood Cells Mol Dis, 2008, 41 (1): 56-59.
- [6] Huang SW, Liu XM, Li GF, Su L, Wu X, Wang RL. Spectrum of β-thalassemia mutations in Guizhou Province, PR China, including first observation of codon 121 (GAA>TAA) in Chinese population. Clin Biochem, 2013, 46 (18): 1865-1868.
- [7] Zhang J, He J, Zeng XH, Ge SJ, Huang Y, Su J, Ding XM, Yang JQ, Cao YJ, Chen H, Zhang YH, Zhu BS. Genetic heterogeneity of the β-globin gene in various geographic populations of Yunnan in southwestern China. PLoS One, 2015, 10 (4): e0122956.
- [8] Fang J, Chen L, Zeng R, Tian Q, Jiang W, Li H, Chen Z, Du C, Chen S. The Hb H disease genotypes in Southern China. Hemoglobin, 2014, 38 (1): 76-78.
- [9] 陈素琴,蒋玮莹,陈路明,田秋红,曾瑞萍.中国南方地区血红蛋白 H 病的基因型与表型的相关性研究.新医学, 2015, 46 (5): 294-298.
- [10] Wang W, Ma ES, Chan AY, Prior J, Erber WN, Chan LC, Chui DH, Chong SS. Single-tube multiplex-PCR screen for anti-3.7 and anti-4.2 alpha-globin gene triplications. Clin Chem, 2003, 49 (10): 1679-1682.
- [11] Lee YJ, Park SS, Kim JY, Cho HI. RFLP haplotypes of beta-globin gene complex of beta-thalassemic chromosomes in Koreans. J Korean Med Sci, 2002, 17 (4): 475-478.
- [12] Liu D, Zhang X, Yu L, Cai R, Ma X, Zheng C, Zhou Y, Liu Q, Wei X, Lin L, Yan T, Huang J, Mohandas N, An X, Xu X. KLF1 mutations are relatively more common in a thalassemia endemic region and ameliorate the severity of β-thalassemia.

- Blood, 2014, 124 (5): 803-811.
- [13] Chan V, Chan TK, Chebab FF, Todd D. Distribution of beta-thalassemia mutations in south China and their association with haplotypes. *Am J Hum Genet*, 1987, 41 (4): 678-685.
- [14] Shimizu K, Nagaoka E, Okada Y, Takeuchi Y, Harihara S, Omoto K, Imanishi T, Kim W, Shin DJ, Hao L, Jin F. Characteristics of the beta-globin gene cluster haplotypes of three Han Chinese populations at Beijing, Xi'an, and Kunming as compared with those of other Asian populations. *Biochem Genet*, 2008, 46 (9-10): 566-582.
- [15] Gibney GT, Panhuysen CI, So JC, Ma ES, Ha SY, Li CK, Lee AC, Li CK, Yuen HL, Lau YL, Johnson DM, Farrell JJ, Bisbee AB, Farrer LA, Steinberg MH, Chan LC, Chui DH. Variation and heritability of Hb F and F-cells among beta-thalassemia heterozygotes in Hong Kong. *Am J Hematol*, 2008, 83 (6): 458-464.
- [16] Sedgewick AE, Timofeev N, Sebastiani P, So JCC, Ma ESK, Chan LC, Fucharoen G, Fucharoen S, Barbosa CG, Vardarajan BN, Farrer LA, Baldwin CT, Steinberg MH, Chui DHK. BCL11A is a major HbF quantitative trait locus in three different populations with beta-hemoglobinopathies. *Blood Cells Mol Dis*, 2008, 41 (3): 255-258.
- [17] So CC, Song YQ, Tsang ST, Tang LF, Chan AY, Ma ES, Chan LC. The HBS1L-MYB intergenic region on chromosome 6q23 is a quantitative trait locus controlling fetal haemoglobin level in carriers of beta-thalassaemia. *J Med Genet*, 2008, 45 (11): 745-751.
- [18] Perkins A, Xu X, Higgs DR, Patrinos GP, Arnaud L, Bieker JJ, Philipsen S; KLF1 Consensus Workgroup. Krüppeling erythropoiesis; an unexpected broad spectrum of human RBC disorders due to KLF1 variants. *Blood*, 2016, 127 (15): 1856-1862.
- [19] Girodon E, Ghanem N, Vidaud M, Riou J, Martin J, Galactéros F, Goossens M. Rapid molecular characterization of mutations leading to unstable hemoglobin beta-chain variants. *Ann Hematol*, 1992, 65 (4): 188-192.
- [20] Haghi M, Khorshidi S, Hosseinpour Feizi MA, Pouladi N, Hosseinpour Feizi AA. Beta-Thalassemia mutations in the Iranian Kurdish population of Kurdistan and West Azerbaijan provinces. *Hemoglobin*, 2009, 33 (2): 109-114.
- [21] Baudin-Chich V, Wajeman H, Gombaud-Saintonge G, Arous N, Riou J, Brière J, Galacteros F. Hemoglobin Brest [beta 127 (H5) Gln-Lys] a new unstable human hemoglobin variant located at the alpha 1 beta 1 interface with specific electrophoretic behavior. *Hemoglobin*, 1988, 12 (2): 179-188.
- [22] Hall GW, Franklin IM, Sura T, Thein SL. A novel mutation (nonsense beta 127) in exon 3 of the beta globin gene produces a variable thalassaemic phenotype. *Br J Haematol*, 1991, 79 (2): 342-344.
- [23] Kazazian HH Jr, Dowling CE, Hurwitz RL, Coleman M, Stopeck A, Adams JG 3rd. Dominant thalassemia-like phenotypes associated with mutations in exon 3 of the beta-globin gene. *Blood*, 1992, 79 (11): 3014-3018.
- [24] Fucharoen S, Fucharoen G, Fukumaki Y, Nakayama Y, Hattori Y, Yamamoto K, Ohba Y. Three-base deletion in exon 3 of the beta-globin gene produced a novel variant (beta gunma) with a thalassemia-like phenotype. *Blood*, 1990, 76 (9): 1894-1896.

(收稿日期: 2018-04-10)

(本文编辑: 洪悦民)