

• 论 著 •

# 贵州地区 57 例遗传性持续性胎儿血红蛋白增高症遗传因素分析\*

熊永红<sup>1,2</sup>, 李 頔<sup>1</sup>, 胡 莉<sup>1</sup>, 姜敏敏<sup>1</sup>, 黄盛文<sup>1△</sup>

1. 贵州省人民医院产前诊断中心, 贵州贵阳 550000; 2. 四川省广安市广安区人民医院检验科, 四川广安 638000

**摘要:**目的 探讨遗传性持续性胎儿血红蛋白增高症(HPFH)患者存在的珠蛋白基因突变类型及相关单核苷酸多态性(SNP)位点的基因型,分析 HPFH 中血红蛋白 F(HbF)水平升高的分子机制。方法 收集 HPFH 标本,提取全血基因组 DNA,采用 Gap-PCR 检测常见缺失型 HPFH;采用 PCR 扩增与 HbF 水平升高相关的 SNP 位点, Sanger 测序进行基因分型检测。结果 57 份 HPFH 标本中,缺失型 HPFH 复合 β 珠蛋白生成障碍性贫血 2 份(均为 SEA-HPFH/CD17);在非缺失型 HPFH 标本和对照标本中,rs4671393、rs3817621 位点基因型分布比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), rs7482144、rs4527238、rs28384513、rs9399137、rs2072597、rs117351327、rs10128556 等 SNP 位点基因型分布比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 SEA-HPFH/CD17、BCL11A 基因 rs4671393 和 KLF1 基因 rs3817621 位点多态性可能是导致 HPFH 发生的遗传因素之一。

**关键词:**遗传性持续性胎儿血红蛋白增高症; 血红蛋白 F; 基因多态性; 单核苷酸多态性

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2021.06.007 **中图法分类号:**R446.11+3

**文章编号:**1673-4130(2021)06-0666-05 **文献标志码:**A

## Analysis of genetic factors of 57 cases with hereditary persistence of fetal hemoglobin in Guizhou region\*

XIONG Yonghong<sup>1,2</sup>, LI Di<sup>1</sup>, HU Li<sup>1</sup>, JIANG Minmin<sup>1</sup>, HUANG Shengwen<sup>1△</sup>

1. Prenatal Diagnosis Center, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Guang'an District, Guang'an, Sichuan 638000, China

**Abstract: Objective** To explore the globin gene mutations and genotypes of involved single nucleotide polymorphisms (SNP) in patients with hereditary persistence of fetal hemoglobin (HPFH), and analyze the molecular mechanisms that lead to the increase of hemoglobin F (HbF) level in HPFH. **Methods** Blood samples of individuals with HPFH were collected. Genomic DNA was extracted from whole blood samples, then common deletional HPFH genotypes were detected by Gap-PCR. PCR was used to amplify the DNA segments containing SNPs which associated with high level of HbF, and genotype of each SNP was determined by Sanger sequencing. **Results** Among the 57 cases with HPFH, two cases were identified as deletional HPFH compound with β-thalassemia (SEA-HPFH/CD17). There were statistically significant differences in genotypes distribution of rs4671393 and rs3817621 between the cases with non-deletional HPFH and control individuals ( $P < 0.05$ ), but there were no significant differences in the genotypes distribution of rs7482144, rs4527238, rs28384513, rs9399137, rs2072597, rs117351327, and rs1012855 between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The gene polymorphisms of SEA-HPFH/CD17, BCL11A rs4671393 and KLF1 rs3817621 may be one of the genetic factors causing HPFH.

**Key words:** hereditary persistence of fetal hemoglobin; hemoglobin F; gene polymorphism; single nucleotide polymorphisms

由于各种遗传因素导致血红蛋白 F(HbF)在成人期持续性表达增加,被称为遗传性持续性胎儿血红蛋白增高症(HPFH)<sup>[1]</sup>。HPFH 一般无明显临床症状,血液学检查相对正常,或者仅表现为轻微的小细胞低色素贫血,但当 HPFH 复合 β 珠蛋白生成障碍性贫血(简称地贫)时,可导致轻、中间或者重型地贫<sup>[2]</sup>。

\* 基金项目:贵州省科技计划项目[黔科合平台人才(2016)5670号];贵州省卫生健康委员会科技项目(gzwlkj2017-1-067)。

作者简介:熊永红,女,技师,主要从事遗传病的分子诊断相关研究。△ 通信作者, E-mail: sw Huang@gzu.edu.cn。

本文引用格式:熊永红,李 頔,胡 莉,等. 贵州地区 57 例遗传性持续性胎儿血红蛋白增高症遗传因素分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(6): 666-670.

HPFH 根据基因缺陷的不同分为缺失型 HPFH 和非缺失型 HPFH(nd-HPFH)两大类,前者主要是  $\beta$  珠蛋白基因簇的大段缺失所致,该类型基因也是造成临床较常见的中间型地贫的主要病理缺陷之一<sup>[3]</sup>;nd-HPFH 主要是  $\gamma$  珠蛋白基因启动子区域或其他修饰基因点突变或小片段的缺失,影响了反式作用因子与启动子的结合,或珠蛋白基因表达调控异常而导致  $\gamma$  珠蛋白基因的持续表达。

人群中 HbF 水平具有数量遗传的特性,除珠蛋白基因的遗传缺陷导致 HPFH 外,通过全基因组关联分析(GWAS)发现了与 HbF 水平升高相关的多个基因的单核苷酸多态性(SNP)位点,包括 HBS1L-MYB 基因间区域、BCL11A、ANTXR1、KLF1 基因等<sup>[4-6]</sup>。本研究应用 PCR 扩增技术及 Sanger 测序技术,检测 HPFH 中珠蛋白基因遗传缺陷及与 HbF 水平相关的多个 SNP 位点的基因型,分析贵州地区 HPFH 相关的遗传因素。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2016 年 7 月至 2019 年 4 月于贵州省人民医院行血红蛋白电泳检测的患者,纳入标准为符合以下两条标准之一:(1)年龄  $\geq 2$  岁,血红蛋白  $A_2$ (Hb $A_2$ ) $< 3.5\%$ ,HbF $> 5\%$ ;(2)年龄  $\geq 2$  岁,Hb $A_2$  $\geq 3.5\%$ ,HbF $> 10\%$ 。排除标准:影响 HbF 水平的疾病,如地贫、血液系统肿瘤、范可尼贫血等。共收集 57 份 HPFH 患者的标本,其中男 18 例,女 39 例;年龄 3~62 岁。另选取同期贵州省人民医院体检健康者血样 50 份作为对照标本,血常规和血红蛋白电泳检测各指标均在正常范围内。对照组中男 21 例,女 29 例;年龄 18~70 岁。本研究临床标本获取已通过贵州省人民医院伦理委员会批准。

**1.2 仪器与试剂** 核酸提取仪(NP968,西安天隆科技有限公司);PCR 仪(Veriti 96 孔温度梯度 PCR 仪,美国 Applied Biosystem 公司);DNA 提取试剂盒(西安天隆科技有限公司);寡核苷酸引物(生工生物工程上海股份有限公司); $2 \times$  Taq PCR Master Mix(天根生化科技有限公司); $\alpha/\beta$  地贫基因检测试剂盒(深圳益生堂生物企业有限公司)。

## 1.3 方法

**1.3.1 DNA 提取及地贫基因检测** 乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝静脉血 2 mL,核酸提取仪磁珠法提取全血基因组 DNA,完善地贫基因检测,具体操作按  $\alpha$  地贫基因检测试剂盒(Gap-PCR 法)说明书和  $\beta$  地贫基因检测试剂盒(PCR 探针法)说明书进行。

**1.3.2 缺失型 HPFH 基因检测** 从国际生物基因数据库(NCBI 数据库)查找  $\beta$  珠蛋白基因序列,根据 Gap-PCR 跨越断裂点的技术原理,运用 Primer premier 5.0 软件分别在东南亚型 HPFH(SEA-HPFH)及中国型  $\gamma + (\Delta\gamma\delta\beta)^0$ -地贫缺失区域两侧翼及缺失区域内,设计扩增缺失截短片段与正常内对照片段的 Gap-

PCR 引物。SEA-HPFH:缺失上游引物 5'-ATTGTTGAGTTGCAGGATCG-3',正常内对照上游引物 5'-TGGTATCTGCAGCAGTTGCC-3',共同下游引物 5'-AGCCTCATGGTAGCAGAATC-3'。中国型  $\gamma + (\Delta\gamma\delta\beta)^0$ -地贫:缺失上游引物 5'-AGAAATTGCCTCATGTCTCT-3',正常内对照上游引物 5'-TGCAGGTAGTTGTTCCCCTTCA-3',共同下游引物 5'-GCTGGACACATATAAAATGCTGC-3'。引物由上海生物工程技术有限公司合成。

PCR 反应体系如下,PCR 混合液:12.5  $\mu$ L,引物各 1.0  $\mu$ L,DNA 模板 2.0  $\mu$ L,加水补充至 25.0  $\mu$ L。循环参数:94  $^{\circ}$ C 预变性 5 min,94  $^{\circ}$ C 变性 60 s,58/60  $^{\circ}$ C 退火 30 s,72  $^{\circ}$ C 延伸 2 min,共 45 个循环;72  $^{\circ}$ C 终末延伸 5 min。取 PCR 产物 5  $\mu$ L 进行琼脂糖凝胶电泳观察目的条带的大小和特异性。

**1.3.3 HbF 水平相关 SNP 位点多态性检测** 从 NCBI 数据库查找 XmnI-HBG2(rs7482144),ANTXR1(rs4527238),BCL11A(rs4671393),HBS1L-MYB(rs28384513,rs9399137),KLF1(rs3817621,rs2072597,rs117351327),HBG1-HBD(rs10128556)的基因序列,针对各 SNP 位点用 Primer premier 5.0 软件设计引物,送上海生工生物工程技术有限公司合成,引物扩增序列见表 1。PCR 反应体系如下,PCR 混合液:12.5  $\mu$ L,上下游引物各 1.0  $\mu$ L,DNA 模板 2.0  $\mu$ L,加水补充至 25.0  $\mu$ L。循环参数:95  $^{\circ}$ C 预变性 5 min,95  $^{\circ}$ C 变性 30 s,按退火温度退火 30 s,72  $^{\circ}$ C 延伸 45 s,共 45 个循环;72  $^{\circ}$ C 终末延伸 5 min。取 PCR 产物 5.0  $\mu$ L 进行琼脂糖凝胶电泳观察目的条带的大小和特异性,将 PCR 产物送上海生工生物工程技术有限公司 Sanger 测序。测序结果与 GeneBank 中的参考序列进行比对,对各 SNP 位点进行基因分型。

**1.4 统计学处理** 用 SPSS20.0 软件进行数据处理及统计分析,计数数据以频数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,并采用  $\chi^2$  检验判断各 SNP 位点基因型和等位基因频率分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 缺失型 HPFH 检测结果** 57 份标本中,检出 2 份 SEA-HPFH 杂合突变复合  $\beta$  地贫(SEA-HPFH/CD17)。未检出中国型  $\gamma + (\Delta\gamma\delta\beta)^0$ -地贫。电泳结果见图 1。其中 1 例患者表现为轻度贫血[Hb:108 g/L,平均红细胞体积(MCV):75 fL,平均红细胞血红蛋白量(MCH):22.7 pg],另 1 例为中度贫血(Hb:88 g/L,MCV:64.2 fL,MCH:20 pg)。

**2.2 Sanger 测序结果** 检出 55 份 nd-HPFH 标本和 50 份对照标本各 SNP 位点基因型及等位基因频率分布见表 2。根据 Hardy-Weinberg 平衡原理,对照组各 SNP 位点基因型频率分布的观察值和期望值比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),表明入选人群各

SNP 位点的基因型和等位基因频率分布符合 Hardy-Weinberg 平衡。

BCL11A 基因 rs4671393 和 KLF1 基因 rs3817621 位点基因型与等位基因频率分布在 nd-HPFH 标本与对

照标本之间比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其余 SNP 位点基因型分布在 nd-HPFH 标本和对对照标本之间比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 1 各 SNP 位点引物序列、扩增片段长度及退火温度

基因	SNP 位点	引物序列 (5'→3')	片段长度 (bp)	退火温度 (°C)
XmnI-HBG2	rs7482144	F-GCACTGAAACTGTTGCTTTATAGGA	676	60
		R-CAATAAGCTCCTAGTCCAGACGCC		
ANTXR1	rs4527238	F-AGATGGCAGGGGTAAATGTG	206	56
		R-CACAAAGCCCAGAGGTGAAT		
BCL11A	rs4671393	F-TTAAGTGTGGTGTTCGGAGTCTT	290	52
		R-TTCCTGTTACCTCTGAT		
HBS1L-MYB	rs28384513	F-CTCTTACTGAGCGCATAGCTTTCT	260	53
		R-AATGCCTCAGGGTCACTGTCC		
KLF1	rs3817621	F-CTTAAAAGCGGTATTGTATGGA	285	56
		R-AGTTTAAAACCTGGCAAGAT		
KLF1	rs2072597	F-TACCCAGCACCTGGACCCTC	224	68
		R-GAGGCTGTGATAGCCCCTTCG		
		F-CCAGTGTCCACCGAACCTC		
KLF1	rs17351327	R-ATCCTCCGAACCCAAAAGCC	348	63
		F-CCAGTGTCCACCGAACCTC		
		R-ATCCTCCGAACCCAAAAGCC		
HBG1-HBD	rs10128556	F-AGCCTGTATCTGTAGGGTAA	402	55
		R-TGTATGTGATGACTGGGGACT		

注: F 为上游引物, R 为下游引物。

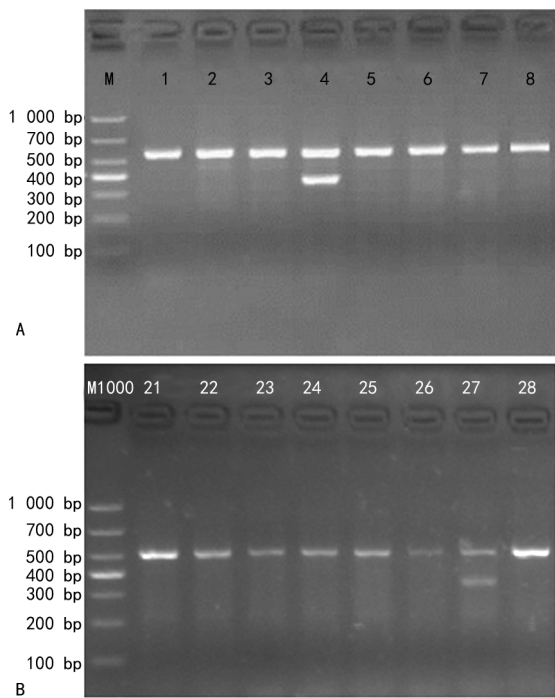
表 2 各 SNP 位点基因型和等位基因频率比较 [ $n(\%)$ ]

基因名称及 SNP 位点	基因型/等位基因	nd-HPFH 标本	对照标本	$\chi^2$	$P$
XmnI-HBG2 rs7482144	CC	35(63.7)	38(76.0)	1.889	0.169 <sup>a</sup>
	CT	18(32.7)	12(24.0)		
	TT	2(3.6)	0(0.0)		
ANTXR1 rs4527238	C	88(80.0)	88(88.0)	0.533	0.465
	T	22(20.0)	12(12.0)		
	CT	27(49.1)	28(56.0)		
BCL11A rs4671393	CC	9(16.4)	4(8.0)	1.734	0.42
	CT	27(49.1)	18(36.0)		
	C	45(40.9)	36(36.0)		
HBS1L-MYB rs28384513	T	65(59.1)	64(64.0)	0.533	0.465
	AA	3(5.5)	16(32.0)		
	AG	22(40.0)	25(50.0)		
KLF1 rs117351327	GG	30(54.5)	9(18.0)	7.231	0.027
	A	28(25.5)	57(57.0)		
	G	82(74.5)	43(43.0)		
HBG1-HBD rs10128556	AA	22(40.0)	24(48.0)	2.048	0.359
	AC	31(56.4)	22(44.0)		
	CC	2(3.6)	4(8.0)		
HBS1L-MYB rs9399137	A	75(68.2)	70(70.0)	0.081	0.776
	C	35(31.8)	30(30.0)		
	TT	19(34.5)	24(48.0)		
KLF1 rs2072597	CT	23(41.9)	15(30.0)	2.199	0.333
	CC	13(23.6)	11(22.0)		
	T	61(55.5)	63(63.0)		

续表 2 各 SNP 位点基因型和等位基因频率比较 [ $n(\%)$ ]

基因名称及 SNP 位点	基因型/等位基因	nd-HPFH 标本	对照标本	$\chi^2$	$P$
KLF1 rs3817621	C	49(44.5)	37(37.0)	6.193	0.045
	GG	8(14.5)	16(32.0)		
	CG	25(45.5)	23(46.0)		
KLF1 rs2072597	CC	22(40.0)	11(22.0)	6.633	0.010
	G	41(37.3)	55(55.0)		
	C	69(62.7)	45(45.0)		
KLF1 rs117351327	AA	5(9.1)	11(22.0)	3.652	0.161
	AG	28(50.9)	24(48.0)		
	GG	22(40.0)	15(30.0)		
HBG1-HBD rs10128556	A	38(34.5)	46(46.0)	2.864	0.091
	G	72(65.5)	54(54.0)		
	GG	47(85.5)	47(94.0)		
KLF1 rs117351327	AG	8(14.5)	3(6.0)	1.927	0.165
	AA	0(0.0)	0(0.0)		
	G	102(92.7)	97(97.0)		
HBG1-HBD rs10128556	A	8(7.3)	3(3.0)	2.444	0.118 <sup>c</sup>
	CC	34(61.8)	38(76.0)		
	CT	18(32.7)	12(24.0)		
KLF1 rs2072597	TT	3(5.5)	0(0.0)	3.331	0.068
	C	86(78.6)	88(88.0)		
	T	24(21.4)	12(12.0)		

注: <sup>a</sup> 为 TT 基因型 0 例, 将 CT 与 TT 合并后所得  $P$  值; <sup>b</sup> 为 AA 基因型 0 例, 将 AG 与 AA 合并后所得  $P$  值; <sup>c</sup> 为 TT 基因型 0 例, 将 CT 与 TT 合并后所得  $P$  值。



注:图 A、B 为 SEA-HPFH 电泳图, M 为 DL1000 DNA Marker; 1~3、5~8、21~26、28 为正常标本, 4、27 为阳性标本, 565 bp 为正常对照条带, 376 bp 为缺失截断片段。

图 1 SEA-HPFH PCR 产物电泳图

### 3 讨论

HPFH 是一种具有高度遗传异质性的血红蛋白病, 以成人期 HbF 持续性高水平为主要临床特征, HPFH 遗传缺陷主要为  $\beta$  珠蛋白基因簇的大片段缺失及  $\gamma$  珠蛋白基因启动子区点突变。近年来, 研究发现其他染色体上多个修饰基因的 SNP 位点与 HbF 水平相关, 这些数量性状位点异常也可导致 HPFH 的发生<sup>[5,7-8]</sup>。

缺失型 HPFH 的分子机制主要涉及  $\beta$  珠蛋白基因簇上的  $\delta$ 、 $\beta$  及  $A\gamma$  珠蛋白基因的缺失, 在我国以中国型  $G\gamma + (\Delta\gamma\delta\beta)^0$ -地贫和 SEA-HPFH 最为常见<sup>[9-11]</sup>。本研究共检测到 2 例缺失型 HPFH, 基因型均为 SEA-HPFH 复合  $\beta$  地贫 CD17 杂合突变。这 2 例患者 HbF 水平高达 96.5%。有文献报道, 在 SEA-HPFH 复合  $\beta$  地贫 CD41-42 杂合突变时, 其 HbF 水平同样高达 96.5%, 但临床仅表现为轻度贫血<sup>[12]</sup>。HPFH 和  $\beta$  地贫的双重杂合子与单纯 HPFH 相比, 具有较低的 Hb 水平及 MCV、MCHC, 本研究结果与文献报道一致<sup>[13]</sup>。HPFH 基因携带者与  $\beta$  地贫基因携带者婚配后, 存在生育 HPFH 和  $\beta$  地贫复合杂合子的子女的风险, 子女临床可表现为重型或者中间型地贫。因此, 诊断为  $\beta$  地贫的患者, 如表型与基因型不符合, 需要进一步检测是否同时为中国型  $G\gamma + (\Delta\gamma\delta\beta)^0$ -地贫或 SEA-HPFH 等缺失型 HPFH。

nd-HPFH 主要形成机制是  $\gamma$  珠蛋白基因启动子区的点突变或小片段缺失, 影响转录调节因子与启动子区的结合, 从而增强  $\gamma$  珠蛋白基因的表达, 使 HbF

水平升高<sup>[14]</sup>。本研究扩增  $G\gamma$  珠蛋白基因启动子区全长后直接测序, 检出  $G\gamma$ -158(C→T) 具有 SNP, 即 XmnI-HBG2 (rs7482144) 的突变频率为 20%。文献报道不同人群中 rs7482144 的基因突变频率为 10%~30%<sup>[15]</sup>。TEPAKHAN 等<sup>[16]</sup> 的研究显示 XmnI-HBG2(rs7482144) 的突变频率为 11.7%, 低于本研究对象人群中该位点的突变频率。 $G\gamma$ -158(C→T) 基因多态性与 HbF 水平相关, 在携带  $G\gamma$ -158 位点 T 等位基因的重、中度地贫及镰刀细胞贫血患者中 HbF 水平明显升高<sup>[17-18]</sup>。目前, 关于在 HPFH 患者中  $G\gamma$ -158(C→T) 多态性与高水平 HbF 的相关性研究鲜见报道。本研究中,  $G\gamma$ -158(C→T) 基因型在 nd-HPFH 标本和对照标本中的分布差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 考虑该位点的基因型只有在某些特殊的病理状态及红细胞造血压下才能提高  $\gamma$  珠蛋白基因的表达<sup>[19-20]</sup>。 $G\gamma$ -158 位点的等位基因 T 并不一定都表现为高水平 HbF, 而高水平 HbF 也不一定都存在  $G\gamma$ -158 位点的 T 碱基的变异。因此, 仅  $G\gamma$ -158(C→T) 突变尚不足以使 HbF 水平明显升高, 从而导致 HPFH, 推测可能该位点与其他基因中的 SNP 共同作用于  $\gamma$  珠蛋白基因, 从而使 HbF 水平升高。

GWAS 发现了与 HbF 水平升高相关的多个 SNP 位点, 包括 ANTXR1 (rs4527238), BCL11A (rs4671393), HBS1L-MYB(rs28384513、rs9399137), KLF1(rs3817621、rs2072597、rs117351327) 和 HBG1-HBD (rs10128556)。本研究中 BCL11A 基因 rs4671393 位点和 KLF1 基因 rs3817621 位点基因型在 nd-HPFH 标本和对照标本中的分布差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 提示其在 HPFH 的发生中具有重要作用。BCL11A 基因能够编码特异性造血转录因子, 抑制  $\gamma$  珠蛋白表达, 沉默 BCL11A 基因可增强  $\gamma$  珠蛋白基因表达。有关于 BCL11A 基因的实验研究表明, BCL11A 基因作为转录抑制因子, 对 HbF 水平起直接负调控的作用<sup>[21]</sup>。rs3817621 位于 KLF1 基因启动子区, KLF1 是红细胞生成发育过程中关键的细胞因子, 对 HbF 水平的调节具有双重作用: 一方面 KLF1 基因编码产物可直接与  $\gamma$  珠蛋白基因启动子结合, 直接激活  $\gamma$  珠蛋白链的表达; 另一方面 KLF1 作为红系特异性转录因子可与 BCL11A 基因启动子区结合, 促进 BCL11A 基因表达, 从而抑制  $\gamma$  珠蛋白基因表达<sup>[22]</sup>。ANTXR1(rs4527238), HBS1L-MYB(rs28384513、rs9399137), KLF1(rs2072597、rs117351327) 和 HBG1-HBD (rs10128556) 位点基因型与等位基因频率在 nd-HPFH 标本和对照标本中的分布差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 推测这些基因的单个 SNP 位点对 HbF 水平的影响较小, 不排除在部分 HPFH 中 HbF 水平升高是多个 SNP 位点共同作用的结果。

本研究发现贵州地区存在缺失型 HPFH, 并且 BCL11A 基因 rs4671393 和 KLF1 基因 rs3817621 位



点多态性可能是导致 nd-HPFH 发生的遗传因素之一。

## 参考文献

- [1] HARIHARAN P, SAWANT M, GORIVALE M, et al. Synergistic effect of two  $\beta$  globin gene cluster mutations leading to the hereditary persistence of fetal hemoglobin (HPFH) phenotype[J]. Mol Bio Rep, 2017, 44(5): 413-417.
- [2] HA L T T, HUONG L T T, LONG H L, et al. Prenatal diagnosis of a case with SEA-HPFH deletion thalassemia with whole HBB gene deletion[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2018, 57(3): 435-441.
- [3] PANDEY H, RANJAN R, SINGH K, et al. Contrasting co-inheritance of alpha and beta mutations in delta beta thalassemia and hereditary persistence of fetal hemoglobin; a study from India[J]. Hematology, 2018, 23(9): 692-696.
- [4] MIKOBI T, MINGA, T, LUKUSA P, et al. Protective BCL11A and HBS1L-MYB polymorphisms in a cohort of 102 Congolese patients suffering from sickle cell anemia [J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(1): e22207.
- [5] XIANG J, WU D C, CHEN Y, et al. In vitro culture of stress erythroid progenitors identifies distinct progenitor populations and analogous human progenitors[J]. Blood, 2015, 125(11): 1803-1812.
- [6] WIENERT, BEEKE, MARTYN, et al. KLF1 drives the expression of fetal hemoglobin in British HPFH [J]. Blood, 2017, 130(6): 803-807.
- [7] AL-ALI ZHARA A, FALLATAH RANA K, ALJAFER ESRA A, et al. ANTXR1 intronic variants are associated with fetal hemoglobin in the arab-indian haplotype of sickle cell disease[J]. Acta haematologica, 2018, 140(1): 55-59.
- [8] QADAH T, NOORWALI A, ALZHRANI F, et al. Detection of BCL11A and HBS1L-MYB genotypes in sickle cell anemia[J]. Indian J Hematol Blood Transf, 2020, 36(4): 705-710.
- [9] DU L, WANG J, QIN D, et al. Hematologic characterization and genetic counseling of Chinese  $^G\gamma + (^A\gamma\delta\beta)^0$ -thalassemia and SEA-HPFH[J]. J Pract Obstet Gynecol, 2018, 34(4): 71-74.
- [10] DIVOKA M, PARTSCHOVA M, KUCEROVA J, et al. Molecular characterization of  $\beta$ -thalassemia in the Czech and Slovak populations; Mediterranean, Asian and unique mutations[J]. Hemoglobin, 2016, 3(3): 156-162.
- [11] YUANJUN W, QIANYU Y, MING Z, et al. Genetic research and clinical analysis of deletional Chinese  $^G\gamma + (^A\gamma\delta\beta)^0$ -thalassemia and Southeast Asian HPFH in South China. [J]. Ann Hematol, 2020, 99(15): 2747-2753.
- [12] 逢婷, 郭仲辉, 黄俊杰, 等. 东南亚型 HPFH 的突变检测及临床特征分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(12): 24-26.
- [13] PANDEY S, PANDEY S, RANJAN R, et al. Phenotypic heterogeneity of asian Indian inversion deletions  $^G\gamma + (^A\gamma\delta\beta)^0$  breakpoint A and breakpoint B[J]. Indian J Clin Biochem, 2013, 28(1): 98-101.
- [14] RANJBARAN R, ZARIF M N, SHARIFZADEH S, et al. Prevention of transcriptional  $\gamma$ -globin gene silencing by inducing the hereditary persistence of fetal hemoglobin point mutation using chimeraplast-mediated gene targeting[J]. Cell J, 2018, 20(3): 318-325.
- [15] LANTIP R, MUHAMMAD B, WAHYU S, et al. Modifying effect of XmnI, BCL11A, and HBS1L-MYB on clinical appearances: a study on  $\beta$ -thalassemia and hemoglobin E/ $\beta$ -thalassemia patients in Indonesia[J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2016, 9(2): 55-63.
- [16] TEPAKHAN W, KANJANAOPAS S, SREWARADACHPISAL K. Association between genetic polymorphisms and Hb F levels in heterozygous  $\beta$ -thalassemia 3.5 kb deletions[J]. Hemoglobin, 2020, 44(5): 338-343.
- [17] MOEZ P, MOFTAH R, MAHMOUD H A. A study on the genotype frequency of -158  $^G\gamma$  (C→T) Xmn1 polymorphism in a sickle cell trait cohort from Siwa Oasis, Egypt[J]. J Genet, 2018, 97(2): 505-511.
- [18] NICKARIA S, HAGHPANAH S, RAMZI M, et al. Relationship of the interaction between two quantitative trait loci with  $\gamma$ -globin expression in  $\beta$ -thalassemia intermedia patients[J]. Hemoglobin, 2018, 42(2): 108-112.
- [19] CARDOSO G L, DINIZ I G, SILVAAN, et al. DNA polymorphisms at BCL11A, HBS1L-MYB and Xmn1-HBG2 site loci associated with fetal hemoglobin levels in sickle cell anemia patients from Northern Brazil[J]. Blood Cells Mol Dis, 2014, 53(4): 176-179.
- [20] PANDEY H, RANJAN R, SINGH K, et al. Clinical variability and molecular characterization of Hbs/ $^G\gamma$  ( $^A\gamma\delta\beta$ ) $^0$ -thal and Hbs/HPFH in Indian sickle cell disease patients; AIIMS experience [J]. Hematology (Amsterdam, Netherlands), 2019, 24(1): 349-352.
- [21] XU J, PENG C, SANKARAN V G, et al. Correction of sickle cell disease in adult mice by interference with fetal hemoglobin silencing[J]. Science, 2011, 334(6058): 993-998.
- [22] SIATECKA M, BIEKER J J. The multifunctional role of EKLF/KLF1 during erythropoiesis[J]. Blood, 2011, 118(8): 2044-2054.

(收稿日期: 2020-08-16 修回日期: 2020-12-22)