

β-地中海贫血的临床实践指南

中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组
执笔:商璇 吴学东 张新华 冯晓勤 徐湘民

【摘要】 β-地中海贫血(β-地贫)为常染色体隐性遗传病,也是分子基础被最早阐明的单基因遗传病之一。该病主要分布于包括我国南方地区在内的热带和亚热带地区。重型 β-地贫患儿出生时无明显症状,但发病后常因严重贫血且缺乏有效的治疗于幼儿期死亡。本病可通过产前诊断阻止受累患儿的出生。严重贫血的患者可借助终生规范输血和除铁治疗长期生存,造血干细胞移植可以治愈该病,基因治疗也展现出良好的应用前景。本文基于中国人群的表型和遗传突变数据,聚焦于对 β-地贫的临床诊断和遗传咨询进行阐述,并概述了该病临床治疗和人群预防的要点,旨在为临床医师及实验室人员提供指导实践的规范性文件,提高 β-地贫的临床诊治水平。

【关键词】 β-地中海贫血; 中间型 β-地中海贫血; 重型 β-地中海贫血; 实践指南

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.004

Clinical practice guidelines for β-thalassemia Writing Group for Practice Guidelines for Diagnosis and Treatment of Genetic Diseases, Medical Genetics Branch of Chinese Medical Association, Shang Xuan, Wu Xuedong, Zhang Xinhua, Feng Xiaoqin, Xu Xiangmin

【Abstract】 β-thalassemia is an autosomal recessive genetic disease as well as one of the single gene disorders whose molecular basis was first clarified. The disease is mainly distributed in tropical and subtropical areas including southern China. Children with β-thalassemia major have no obvious symptoms at birth, but will usually die in early childhood due to severe anemia and lack of effective treatment. This disease can be prevented by prenatal diagnosis. Patients with severe anemia can survive for a long time with life-long standardized blood transfusion and iron removal therapy. Hematopoietic stem cell transplantation may cure the disease, and gene therapy also showed a promising prospect. Based on the phenotypic and genetic data of Chinese population, this article focuses on the clinical diagnosis and genetic consultation of β-thalassemia, and summarizes the key points of clinical treatment and population prevention of β-thalassemia in order to provide clinicians and laboratory personnel with a practical guidance for the clinical management of β-thalassemia.

【Key words】 β-thalassemia; β-thalassemia intermediate; β-thalassemia major; Practice guideline

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.004

1 简介

1.1 遗传方式 血红蛋白(hemoglobin, Hb)是红细胞内运输氧气的载体,其正常结构为 1 对 α 类珠蛋白链和 1 对 β 类珠蛋白链所组成的四聚体。β-地中海贫血(β-地贫, β-thalassemia) (OMIM # 613985)是指由于 β 珠蛋白肽链合成减少或完全阙如,导致 Hb 合成不足而引发的遗传性溶血性贫血^[1-2]。重型 β-地贫最早由美国儿科医生 Cooley 于 1925 年报道,因此又称 Cooley 贫血。该病呈常染色体隐性遗传,致病基因为 HBB(OMIM * 141900),男女患病几率大致相同。

1.2 临床表现 与 α-地贫类似,β-地贫个体的临床表现型以及对于输血的依赖性可分为以下几类^[3-5]:(1)携

带者。通常无临床症状和体征,血液学检查可见小细胞低色素红细胞改变和轻微贫血(成年男性 Hb 水平可正常);(2)患者。按其病情和对输血的依赖性又分为中间型 β-地贫(thalassemia intermedia, TI)和重型 β-地贫(thalassemia major, TM)。β-地贫个体在出生时及新生儿期一般表现正常。重型 β-地贫患儿多在出生后 3~6 个月发病,中间型 β-地贫患儿通常在 2 岁之后起病,表现为中至重度的溶血性贫血。在缺乏有效治疗的情况下,可引起一系列的并发症,包括肝脾肿大(以脾脏为甚)、特殊面容(上颌前突,颧骨隆起、眼距增宽、鼻梁塌陷)、骨质疏松、关节病变、发育滞后、身材矮小、贫血性心脏病等。若未接受输血治疗,多数将于 5~10 岁因感染诱发心功能衰竭而死亡。此外,若输血

未配合除铁治疗或除铁治疗不规范,则可能导致铁沉积在心、肝和多种内分泌器官,导致这些脏器的损伤以及相应的并发症。

1.3 流行病学 β -地贫的高发区主要包括地中海地区、北非、撒哈拉沙漠、中东、印度次大陆以及包括我国南方地区在内的东南亚,人群突变携带率为 2%~30%^[2]。值得注意的是,地中海地区和东南亚地区同时也是 α -地贫的高发区,上述区域存在一定比例的 α -和 β -地贫双重携带者^[3,6-7]。流行病学调查显示,我国 β -地贫携带率最高的三个省份为广西(6.66%)、海南(5.11%)和贵州(4.63%)^[6],广东、云南、香港、湖南、江西等地亦较高。与 α -地贫相似, β -地贫突变的分布具有明显的地域以及群体特异性。迄今为止,全球已发现超过 300 种 β -地贫突变,但 90% 以上的病例是由其中 40 余种突变所致^[2]。例如,在海南省,*HBB*: c. 124_127delTTCT 突变即占当地全部 β -地贫突变的近 70%^[6]。

2 发病机制

2.1 致病基因 β -珠蛋白基因簇定位于 11 号染色体,包含 5 个功能基因,即在胚胎期表达的 ϵ (*HBE1*)、在胎儿期表达的 γ (*HBG2*) 和 δ (*HBD*)、以及在成人期表达的 β (*HBB*) 和 δ (*HBD*),这些基因的表达具有发育阶段特异性,排列顺序为 5'- ϵ - γ - δ - β -3'^[3]。在 ϵ 基因的上游存在 1 个基因座调控区 (locus control region, LCR),其中包含 5 个 Dnase 1 的高敏位点 (hypersensitive site, HS1~HS5)。在 *HBB* 基因下游 20 kb 处,也存在 1 个高敏位点。这些位点能够结合一系列的红系特异性转录因子如 GATA1、GATA2、NF-E2 和 KLF1 等,从而调节整个基因簇的表达^[2]。

导致 β -地贫的遗传变异主要为 *HBB* 基因的点突变或小片段缺失,少数为大片段缺失^[2,8-10]。 γ -珠蛋白基因保留完整的大片段缺失可在不同程度上导致 γ -珠蛋白基因的表达升高,携带这类缺失的个体胎儿血红蛋白 (fetal hemoglobin, Hb F) 水平升高,称为“遗传性持续性胎儿血红蛋白症 (hereditary persistence of fetal hemoglobin, HPFH)”或 $\delta\beta$ -地贫,二者表型均较轻^[10]。根据其遗传效应,点突变和小片段缺失可大致分为 3 类^[9]:(1) β^0 -突变。无 β -珠蛋白肽链产生;(2) β^+ -突变。 β -珠蛋白肽链的合成速度下降;(3) β^{++} -突变(又称沉默型 β -地贫突变)。 β -珠蛋白肽链合成速度略低于正常水平。根据突变对 β -珠蛋白基因功能的影响,又可将其分为影响转录的突变、影响 RNA 加工的突变和影响 RNA 翻译的突变 3 类。缺失型突变主要是指缺失 >25 bp 的突变,可造成 *HBB* 基因的部分或

完全缺失。这类变异在 β -地贫突变中所占的比例极低。此外,还有一类特殊的突变,称为显性 β -地贫突变 (β^D)。 β -地贫呈常染色体隐性遗传,杂合子通常无症状,而显性 β -地贫突变可产生极不稳定的 β -珠蛋白肽链,在合成后迅速降解,甚至会影响正常 β -珠蛋白肽链的功能,以至于杂合子也可能发生中间型地贫^[9-10]。目前在中国人群中已发现 129 种 β -珠蛋白基因点突变(含异常血红蛋白)和 16 种 β -地贫缺失突变(见附表 1,数据源自 Human Variome Project China; <http://www.genomed.zju.edu.cn/LOVD3/genes>),并按 HGVs 规则进行命名^[11-12]。其中 8 种突变(*HBB*: c. 124_127delTTCT、*HBB*: c. 52A>T *HBB*: c. 316-197C>T、*HBB*: c. -78A>G、*HBB*: c. 216_217insA、*HBB*: c. 79G>A、*HBB*: c. 92+1G>T、*HBB*: c. -79A>G)约占中国人 β -地贫突变总体的 95% 以上^[6]。

2.2 基因型与表型的对应关系 绝大部分 β -地贫患者表型的严重程度取决于其 β -珠蛋白基因型。正常个体的 β -珠蛋白基因型为 β^N/β^N 。 β -地贫个体的表型从轻到重可分为:(1) 静止型 β -地贫。基因型为 β^{++}/β^N ,红细胞参数为正常或临界,通常仅能通过分子诊断识别;(2) 轻型 β -地贫。又称 β -地贫特征 (β -thalassemia trait, TT),基因型为 β^0/β^N 或 β^+/ β^N ,表现为小细胞低色素和 Hb A₂ 值升高。以上两种个体均无临床症状且无需治疗;(3) 中间型 β -地贫。基因型为 β^+/ β^+ 或 β^+/ β^0 ,表型变异较大,患者存在轻到中度的贫血,无需终生依赖输血,但在特殊情况或特定的临床状况下(感染、手术或妊娠等)需要偶尔或间断输注红细胞,又称非输血依赖型地贫 (non-transfusion-dependent thalassemia, NTDT);(4) 重型 β -地贫。基因型为 β^+/ β^0 或 β^0/β^0 ,受累个体有严重的贫血(Hb 持续 < 70 g/L),终生需定期输血配合规范的除铁治疗才能存活,又称输血依赖型地贫^[1] (transfusion-dependent thalassemia, TDT)^[1,9-10]。值得注意的是,中间型 β -地贫的分子基础较为复杂^[9,13]。显性 β -地贫突变的杂合子 (β^D/β^N)、合并 α -地贫突变的 β -地贫突变纯合或复合杂合子 (β^+/ β^0 或 β^0/β^0)、以及合并 α -珠蛋白三联体的 β -地贫突变杂合子 (β^0/β^N 或 β^+/ β^N) 均可能表现为中间型 β -地贫^[9]。有研究显示,除 β -珠蛋白基因型外,还存在其他影响 β -地贫表型的遗传学因素,详见“修饰因素”。

2.3 病理生理学机制 α -/ β -珠蛋白肽链合成的不平衡是 β -地贫致病的核心机制^[3-4]。由于 α -/ β -珠蛋白肽链比例失衡,过多的 β -珠蛋白在红细胞前体中积聚并沉淀,形成 Heinz 包涵体 (Heinz body),沉积在细胞膜

上,引发血色素分解和游离 Fe^{3+} 释放,后者可催化活性氧反应并降低还原型谷胱甘肽,导致膜蛋白氧化,造成膜损伤;加上包涵体沉积所引发的自体免疫清除机制,促使成熟红细胞形成脆性增加和可塑性降低的“地贫样红细胞”。这类细胞易于在微循环中破裂而发生溶血。此外,尽管造血旺盛,重型 β -地贫患者 80% 的红系祖细胞均在骨髓中死亡,导致无效造血。后者反过来又会促进骨髓造血的代偿性增加,造成骨髓腔扩大,导致骨骼畸形,形成地贫面容、骨质疏松,严重者可发生病理性骨折;引起脾脏增大,脾脏红细胞破坏增加,加重贫血。无效造血还可能造成机体铁过载^[3]。过量的铁沉积于肝脏、心脏、胰腺、甲状腺、性腺等部位,导致肝功能不全、心功能不全、糖尿病、生长发育迟缓、第二性征推迟等。

2.4 修饰因素 已发现的 β -地贫表型修饰因素可分为两类^[2,9-10]:(1)加重 β -地贫表型的修饰因素。如 β -地贫杂合子合并 α -珠蛋白基因三联体或四联体,可加剧 α/β -珠蛋白肽链比例的失衡,使个体由临床无症状(β -地贫携带者)加重为中间型地贫表型,或使中间型或重型 β -地贫患者的临床表型更严重;(2)减轻 β -地贫表型的修饰因素。如复合 α -地贫突变或升高体内 Hb F 水平的因素。合并 α -地贫的突变可使 β -地贫患者的 α/β -珠蛋白肽链比例趋于平衡,从而减轻贫血表型。若 β^0/β^0 基因型个体复合有 α -地贫缺失突变,其表型将由重型减轻为中间型。调控 Hb F 水平的因素包括位于 β -珠蛋白基因簇上的 *HBG* 序列的变异、可影响 γ -基因表达的调节红系发育的转录因子编码基因的变异或其反式作用元件的变异、以及其他的染色质相关因子等^[14-15]。前者是与一组位于 11 号染色体上可上调 β -珠蛋白基因表达的天然变异,如中国人常见的位于 β -珠蛋白基因启动子区的 *HBG1*: +25G>A 变异。由于破坏了 *HBG* 与甲基化基因 *LYAR* 的结合,使 *HBG* 启动子区的甲基化水平下降,从而激活 β -珠蛋白表达^[15]。后者属于不与 β -基因座连锁的其他基因座位(数量性状位点)的变异。这些基因在正常情况下将抑制 β -珠蛋白基因的表达,发生变异后其抑制功能被减弱,从而重新激活其表达。经临床队列或家系分析验证,可减轻 β -地贫临床表型的上调 γ -珠蛋白的关键基因主要包括 *HBG2*、*HBG1*、*BCL11A*、*KLF1* 和 *MYB*^[2,16-18]。

3 疾病诊断

3.1 临床表型诊断 β -地贫的临床诊断主要关注以下两个方面^[3,5,19]:(1)血液学表型。检测方法主要为全血细胞计数和 Hb 定量分析。全血细胞计数可显示

小细胞低色素改变[平均红细胞容积(mean corpuscular volume, MCV) <80 fl 和/或平均红细胞血红蛋白含量(mean corpuscular hemoglobin, MCH) <27 pg]。静止型和轻型个体的 Hb 组成显示 Hb A₂ 上升,部分中间型或重型患者的 Hb 组成可显示 Hb F 明显升高。杂合子将表现为红细胞脆性降低,外周血涂片观察可见异形红细胞增多。重症 β -地贫个体的骨髓象呈现明显的溶血性贫血,红细胞增生活跃,中、晚幼红细胞增多;(2)临床体征。中间型患者多从幼儿期出现症状,表现为轻或中度脾脏肿大,可有黄疸、不同程度的骨骼改变,需不定期输血来维持生命^[13]。重症 β -地贫患儿通常在出生后 3~6 个月开始出现症状,重度贫血(<70 g/L)者,需规律输血来维持生命,并存在黄疸、肝脾肿大、发育不良,并具有典型的地贫特殊面容。当并发含铁血黄素沉着时,因过多的铁沉着而引起心脏、肝、胰腺、脑垂体等脏器的损害^[3]。目前临床上主要根据发病年龄是否大于 2 岁、Hb 可维持在 70~100 g/L、不需要规律输血等作为区分中间型和重症 β -地贫的主要指标。在鉴别诊断时,应注意区分 α -地贫和缺铁性贫血。前者可以通过 Hb 组成分析,通常表现为 Hb A₂ 降低;后者可通过测量血清铁或血清铁蛋白水平,缺铁性贫血者通常表现为这些指标的下降。

3.2 分子诊断技术 β -地贫以 *HBB* 基因的点突变为,大片段缺失为辅。检测点突变可使用的技术包括反向点杂交(reverse dot blot hybridization, RDB)、基于实时 PCR 的荧光标记探针熔解曲线分析法(PCR melting curve analysis, PMCA)以及 Sanger 测序^[19]。目前我国临床一线最普遍采用的是可同时检测 17 种 β -地贫突变的 RDB 试剂盒^[3]。PMCA 分析可同时检测 24 种突变^[20],但该方法要求实验室配置荧光定量 PCR 仪,成本较高。此外,上述两种技术都只能用于检测已知突变,而 Sanger 测序法则能够检测目标区域的所有点突变。

检测缺失型突变主要使用的技术包括跨越断裂点 PCR(GAP-PCR)、多重探针连接扩增(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)以及微阵列比较基因组杂交(array comparative genomic hybridization, array-CGH)。GAP-PCR 是目前检测 β -地贫缺失突变的常规方法,其局限性为仅能检测已知的突变,目前多用于检测我国较为常见的中国型 $\text{G}\gamma^+$ ($\text{A}\gamma\delta\beta$)⁰ 缺失和东南亚型 HPHH 缺失^[3]。MLPA 可同时检测已知和未知缺失突变,但需配备毛细管电泳仪,且成本较高,目前仅在有条件的实验室开展。Array-CGH 的原理是用两种不同的荧光标记待测样本和对照 DNA 的扩增产物,将二者等量混合后,与微

阵列上的靶序列进行杂交,获取荧光信号后进行数字化定量,再用专门的软件进行分析,精确检测目标区域的拷贝数变化。该方法成本较高,多用于科研,不适合在临床一线应用。

我国人群的 β -地贫突变谱是由占绝大多数的常见突变和少量的罕见突变组成。因此,目前临床的策略是先采用一线技术检测高发的已知突变。若无法确诊,再采用二线技术检测罕见或未知突变。其流程为:对于点突变,一线技术为用 RDB 法或 PMCA 法检测常见的 17 种突变,二线技术为 Sanger 测序。对于缺失,一线技术为用 GAP-PCR 法检测中国型 $G\gamma^+$ ($A\gamma\delta\beta$)⁰ 缺失和东南亚型 HPFH 缺失,二线技术为 MLPA 或 array-CGH 法。此外,下一代测序 (next-generation sequencing, NGS) 技术亦被尝试用于 β -地贫的分子诊断。NGS 可一次性检测点突变和缺失突变,并同时检测几种主要修饰基因的变异,但其试剂成本较高,需要专用设备,目前尚未成为临床常规^[6]。在我国临床实验室现有的管理规范下,在有条件的实验室,针对我国罕见的 β -地贫致病突变开展自建项目,是完善 β -地贫实验室诊断的必要手段。Sanger 测序、MLPA、array-CGH 及 NGS 技术等的应用均属于临床实验室自建项目的范畴。

3.3 产前诊断 常规的产前诊断是针对有生育患儿风险的夫妇。应采集胎儿的样本,采用上述分子诊断技术进行 β -地贫的基因型分析。若诊断为患病胎儿,在当事人做出知情选择后,可实施选择性流产。胎儿样本通常来源于介入性取材,包括在超声引导下的经腹绒毛活检术、羊膜腔穿刺术和脐血穿刺术。在进行产前诊断时,除常规质控要求外,还应注意以下 3 个方面:(1)排除母体细胞的污染。可采用基于短串联重复 (short tandem repeat, STR) 多态性的连锁分析技术;(2)常规进行家系分析。对胎儿及双亲的样本进行同时检测;(3)妥善保管样本备份及相关资料,并做好追踪回访。

除上述有造成流产风险的常规侵入性方法外,还可采用分析孕妇外周血内胎儿游离 DNA 进行非侵入性产前诊断 (non-invasive prenatal diagnosis, NIPD)。NIPD 技术应用于单基因遗传病的产前检测已有许多范例^[21],其策略主要包括:(1)排除性检测父源性突变位点或父源性 SNP 位点;(2)同时检测父源性和母源性突变位点。第一种仅适用于夫妻双方携带不同的突变基因型或连锁 SNP 位点的高风险夫妇,而第二种则是目前基于 SNP 或单体型的相对定量诊断策略,可确定母体外周血中双亲单体型的相对含量,从而判断胎儿的基因型。研究者已开发出了基于第二种策略的 β -

地贫 NIPD 技术^[22],预期未来可实现临床常规应用。

4 临床遗传咨询

4.1 β -地贫携带者 如前所述, β -地贫携带者 (β^{++}/β^N 、 β^0/β^N 或 β^+/ β^N) 为非患病个体,无临床症状且终生稳定,对个体发育无影响,因此无需任何针对性治疗。此类基因型的胎儿亦无需进行产前诊断。

4.2 重型 β -地贫的预防 β -地贫属于常染色体隐性遗传病。若父母双方均为 β -地贫突变携带者,则该夫妇每胎均有 1/4 的几率生育中间型患儿 (父母婚配型为 $\beta^+/\beta^N \times \beta^+/\beta^N$ 、 $\beta^+/\beta^N \times \beta^0/\beta^N$) 或重型 β -地贫患儿 (父母婚配型为 $\beta^+/\beta^N \times \beta^0/\beta^N$ 或 $\beta^0/\beta^N \times \beta^0/\beta^N$)。重型 β -地贫患儿需终生依赖输血维持生命。在我国,重型 β -地贫患者若缺乏有效治疗,多在 5 岁之前死亡,给家庭带来沉重的经济和心理负担。因此,建议为曾生育过这类患儿的孕妇 (婚配型为 $\beta^+/\beta^N \times \beta^0/\beta^N$ 或 $\beta^0/\beta^N \times \beta^0/\beta^N$) 提供产前诊断,并在确诊后与夫妇双方沟通,在知情同意的前提下选择性终止妊娠^[23]。在 β -地贫突变携带率较高的地区,应在当地实施大规模的人群筛查。对双方均为 β -地贫突变携带者的高风险夫妇或拟婚青年,应为其提供遗传咨询和产前诊断。由于中间型 β -地贫的表型变异较大,对具有生育中间型 β -地贫胎儿风险的家庭,是否进行产前诊断,须在知情同意的原则下尊重夫妇双方的选择。

目前我国的大人群筛查主要是在高发区的婚检和产检早期进行。筛查的目标为:用快速、准确和廉价的方法发现疑似杂合子,再行分子诊断确定其基因型^[23]。目前的主流是基于表型的筛查技术。MCV 及 MCH 降低、Hb A₂ 升高是 β -地贫的阳性指标^[24]。同时,成人 Hb F 升高者也需引起注意,因其可能为 β -珠蛋白基因簇缺失的携带者。但这类筛查策略易于遗漏表型为阴性的携带者,对全部个体进行基因筛查则可以弥补这一缺陷。撰写者已在 10 111 对夫妇中探索了采用 NGS 技术作为分子筛查平台的可行性,发现与传统筛查相比,NGS 可将高风险夫妇的检出率提高 23.2%^[6]。

4.3 重型 β -地贫患者的治疗 目前针对重型 β -地贫的治疗方法有以下 3 种:(1)规范性输血和除铁治疗 (需终生维持);(2)造血干细胞移植 (可治愈疾病但依赖配型和患者的身体状况,在我国应用有限);(3)基因治疗 (已取得重要进展,但成为临床常规尚需时日)。

输血治疗的目的在于使患者的 Hb 浓度接近于正常水平。研究表明,维持 Hb > 90~105 g/L 才能基本保证正常的生长发育,容许正常的日常活动,抑制骨髓及髓外造血,并将铁负荷控制在最低限度,减少心脏并

发症,避免出现地贫面容^[25]。推荐的方案为:(1)在 Hb<90 g/L 时启动输血计划;(2)每 2~5 周输血 1 次,每次输红细胞 0.5~1 单位/10 kg,时间为 2~4 小时;(3)通过输血将 Hb 维持在 90~140 g/L;(4)重度贫血患者每次输注的红细胞量宜少,速度宜慢,可少量、多次^[26]。铁过载是影响重型 β -地贫患者生存质量的重要因素。当输血 ≥ 10 次、血清铁蛋白 $> 1000 \mu\text{g/L}$ 或肝铁浓度 $> 7 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{dw})$ 时,应启动除铁治疗,并每月监测血清铁蛋白,每年检测肝铁浓度。当血清铁蛋白 $< 1000 \mu\text{g/L}$ 或肝铁浓度 $< 7 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{dw})$ 时,可暂停使用铁螯合剂。目前临床使用的铁螯合剂主要包括去铁胺、去铁酮和地拉罗司等。

造血干细胞移植是目前治愈重型 β -地贫的主要方法。根据干细胞的来源,又可分为骨髓移植、外周血干细胞移植和脐血干细胞移植,其要点如下^[27]:(1)移植前患者风险评估:国际上通常采用佩萨罗标准。移植前患者的 3 种风险因素评分为肝肿大、肝纤维化以及铁螯合剂应用史。对于 2~3 岁以上的重型 β -地贫患者,年龄越小,移植效果就越好。有条件的患者应尽早(2~7 岁)接受移植;(2)供体选择:以人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)配型选择供体;选择顺序为 HLA 全相合同胞供者 $>$ 非血缘相关的 HLA 全相合供者 $>$ 半相合供者;(3)移植预处理方案:经典的清髓方案为白消安及环磷酰胺。为减少排斥率,在预处理方案中可酌情加用抗胸腺球蛋白和氟达拉滨(Fludarabine)。

基因治疗是基于基因修正的自体造血干细胞移植。临床前和临床研究均已证明采用病毒载体进行基因治疗的可行性和有效性^[28],但仍有许多因素限制其进入常规临床应用,如价格昂贵、有效的干细胞数量和质量、基因转导效率、基因表达水平和载体不良反应等。

5 在线资源

国际地中海贫血联合会官网:
<https://thalassaemia.org.cy>
地中海贫血突变数据库:
<http://globin.cse.psu.edu/hbvar/menu.html>
<http://www.ithanet.eu>
<http://www.genomed.zju.edu.cn/LOVD3/genes>
血红蛋白病在线辅助诊断与风险评估系统(diagnosis and at-risk assessment system for hemoglobinopathies,DASH):
<http://www.smuhemoglobinopathy.com>

参与本指南撰写的专家名单:商璇、徐湘民(南方医科大学基础医学院医学遗传学教研室);冯晓勤、吴学东(南方医科大学南方医院儿科);张新华(中国人民解放军第九二三医院血液科)

参与本指南审读的专家名单:黄尚志(北京协和医学院、世界卫生组织遗传病社区控制合作中心);任兆瑞(上海市儿童医院上海医学遗传研究所)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia[J]. Lancet, 2018, 391(10116): 155-167. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31822-6.

[2] Thein SL. Molecular basis of β thalassemia and potential therapeutic targets[J]. Blood Cells Mol Dis, 2018, 70: 54-65. DOI: 10.1016/j.bcmd.2017.06.001.

[3] 徐湘民. 地中海贫血预防控制操作指南[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011.

Xu XM. Guidelines for thalassemia prevention and control programme[M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2011.

[4] Origa R. β -thalassaemia[J]. Genet Med, 2017, 19(6): 609-619. DOI: 10.1038/gim.2016.173.

[5] Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical classification, screening and diagnosis for thalassemia[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2018, 32(2): 193-211. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.11.006.

[6] Shang X, Peng Z, Ye Y, et al. Rapid targeted next-generation sequencing platform for molecular screening and clinical genotyping in subjects with hemoglobinopathies [J]. Ebimed, 2017, 23: 150-159. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.08.015.

[7] Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2(9): a011692-a011692. DOI: 10.1101/cshperspect.a011692.

[8] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

[9] Shang X, Xu X. Update in the genetics of thalassemia: What clinicians need to know [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 39: 3-15. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2016.10.012.

[10] Mettananda S, Higgs DR. Molecular basis and genetic modifiers of thalassemia[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2018, 32(2): 177-191. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.11.003.

[11] Zhang L, Zhang Q, Tang Y, et al. LOVD-DASH: A comprehensive LOVD database coupled with diagnosis and an at-risk assessment system for hemoglobinopathies[J]. Hum Mutat, 2019, 40(12): 2221-2229. DOI: 10.1002/humu.23863.

[12] den Dunnen JT, Dagleish R, Maglott DR, et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants; 2016 update[J]. Hum Mutat, 2016, 37(6): 564-569. DOI: 10.1002/humu.22981.

[13] Karimi M, Cohan N, Sanctis VD, et al. Guidelines for diagnosis and management of beta-thalassemia intermediate [J]. Eur Paediatr Haematol Oncol, 2014, 31(7): 583-596. DOI: 10.3109/08880018.2014.937884.

[14] Thein SL. Genetic association studies in β -hemoglobinopathies [J]. Hematology Am Soc Hematol Education Program, 2013, 2013: 354-361. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.354.

[15] Chen D, Zuo Y, Zhang X, et al. A genetic variant ameliorates β -thalassemia severity by epigenetic-mediated elevation of human fetal hemoglobin expression[J]. Am J Hum Genet, 2017, 101(1): 130-138. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.05.012.

[16] Liu D, Zhang X, Yu L, et al. *KLF1* mutations are relatively more common in a thalassemia endemic region and ameliorate the severity of β -thalassemia[J]. Blood, 2014, 124(5): 803-811. DOI: 10.1182/blood-2014-03-561779.

[17] Masuda T, Wang X, Maeda M, et al. Transcription factors *LRF* and *BCL11A* independently repress expression of fetal hemoglobin[J]. Science, 2016, 351(6270): 285-289. DOI: 10.1126/science.aad3312.

[18] Perkins A, Xu X, Higgs D, et al. Krüppeling erythropoiesis: An unexpected broad spectrum of human red blood cell disorders due to *KLF1* variants[J]. Blood, 2016, 127(15): 1856-1862. DOI: 10.1182/blood-2016-01-694331.

[19] Brancaleoni V, Di Pierro E, Motta I, et al. Laboratory diagnosis of thalassemia[J]. Int J Lab Hematol, 2016, 38(Suppl 1): 32-40. DOI: 10.1111/ijlh.12527.

[20] Xiong F, Huang Q, Chen X, et al. A melting curve analysis-based PCR assay for one-step genotyping of β -thalassemia mutations[J]. J Mol Diagn, 2011, 13(4): 427-435. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2011.03.005.

[21] Hui WW, Jiang P, Tong YK, et al. Universal haplotype-based noninvasive prenatal testing for single gene diseases[J]. Clin Chem, 2017, 63(2): 513-524. DOI: 10.1373/clinchem.2016.268375.

[22] Yang X, Zhou Q, Zhou W, et al. A cell-free DNA barcode-enabled single-molecule test for noninvasive prenatal diagnosis of monogenic disorders; application to β -thalassemia[J]. Adv Sci, 2019, 6(11): 1802332. DOI: 10.1002/adv.201802332.

[23] Liao C, Mo QH, Li J, et al. Carrier screening for alpha- and beta-thalassemia in pregnancy: the results of an 11-year prospective program in Guangzhou Maternal and Neonatal hospital[J]. Prenat Diagn, 2005, 25(2): 163-171. DOI: 10.1002/pd.1079.

[24] Traeger-Synodinos J, Harteveld CL, Old JM, et al. EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies[J]. Eur J Hum Genet, 2015, 23(4): 426-437. DOI: 10.1038/ejhg.2015.39.

[25] Madgwick KV, Yardumian A. A home blood transfusion programme for beta-thalassaemia patients[J]. Transfus Med, 1999, 9(2): 135-138. DOI: 10.1046/j.1365-3148.1999.00190.x.

[26] 王晓东, 李长钢. 地中海贫血治疗及综合管理[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(12): 965-970. DOI: 10.19538/j.ek2018120609.

Wang XD, Li CG. Treatment and comprehensive management of thalassemia[J]. Chin J Pract Pediatr, 2018, 33(12): 965-970. DOI: 10.19538/j.ek2018120609.

[27] 王丽, 王三斌, 方建培, 等. 造血干细胞移植治疗重型 β 地中海贫血儿科专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(12): 935-939. DOI: 10.19538/j.ek2018120602.

Wang L, Wang SB, Fang JP, et al. Consensus of pediatric experts on the treatment of severe β thalassemia with hematopoietic stem cell transplantation[J]. Chin J Pract Pediatr, 2018, 33(12): 935-939. DOI: 10.19538/j.ek2018120602.

[28] Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassemia[J]. N Engl J Med, 2018, 378(16): 1479-1493. DOI: 10.1056/NEJMoa1705342.

(收稿日期: 2019-01-28)
(本文编辑 李岭)

• 读者 • 作者 • 编者 •

关于医学论文中实验动物描述的要求

根据国家科学技术部 1988 年颁布的《实验动物管理条例》和卫生部 1998 年颁布的《医学实验动物管理实施细则》,本刊对论文中有关实验动物的描述,要求写清楚以下事项:(1)品种、品系及亚系的确切名称;(2)遗传背景或其来源;(3)微生物检测状况;(4)性别、年龄、体重;(5)质量等级及合格证书编号;(6)饲养环境和实验环境;(7)健康状况;(8)对动物实验的处理方式。

医学实验动物分为四级:一级为普通级;二级为清洁级;三级为无特定病原体级;四级为无菌级(包括悉生动物)。卫生部课程及研究毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。

附表 1 中国人群的 β -珠蛋白基因变异总结

编号	HGVs 命名	常用名	碱基改变	类型	对功能影响
1	HBB; c. -249C>T	-199(C>T)	-199(C>T)	β^+	影响转录
2	HBB; c. -140C>T	-90(C>T)	-90(C>T)	β^+	影响转录
3	HBB; c. -138C>T	-88(C>T)	-88(C>T)	β^+	影响转录
4	HBB; c. -138C>G	-88(C>G)	-88(C>G)	β^+	影响转录
5	HBB; c. -136C>A	-86(C>A)	-86(C>A)	β^+	影响转录
6	HBB; c. -136C>G	-86(C>G)	-86(C>G)	β^+	影响转录
7	HBB; c. -123A>T	-73(A>T)	-73(A>T)	β^+	影响转录
8	HBB; c. -100G>A	-50(G>A)	-50(G>A)	β^+	影响转录
9	HBB; c. -82C>A	-32(C>A)	-32(C>A)	β^+	影响转录
10	HBB; c. -81A>C	-31(A>C)	-31(A>C)	β^+	影响转录
11	HBB; c. -80T>C	-30(T>C)	-30(T>C)	β^0 or β^+	影响转录
12	HBB; c. -79A>C	-29(A>C)	-29(A>C)	β^+	影响转录
13	HBB; c. -79A>G	-29(A>G)	-29(A>G)	β^+	影响转录
14	HBB; c. -78A>C	-28(A>C)	-28(A>C)	β^+	影响转录
15	HBB; c. -78A>G	-28(A>G)	-28(A>G)	β^+	影响转录
16	HBB; c. -77A>G	-27(A>G)	-27(A>G)	β^+	影响转录
17	HBB; c. -75G>T	-25(G>T)	-25(G>T)	β^+	影响转录
18	HBB; c. -50A>C	CAP +1(A>C)	Cap +1(A>C)	β^+	影响转录
19	HBB; c. -43C>T	Cap +8(C>T)	Cap +8(C>T)	β^+	影响转录
20	HBB; c. -29G>A	5'UTR +22(G>A)	+22(G>A)	β^+	影响转录
21	HBB; c. -23A>G	Cap +26(A>G)	Cap +26(A>G)	β^+	影响转录
22	HBB; c. -12C>T	Cap +39 C>T	Cap +39(C>T)	β^+	影响转录
23	HBB; c. -11_-8delAAAC	Cap +43/+40(-AAAC)	Cap +43/+40(-AAAC)	β^+	影响转录
24	HBB; c. 2T>C	Initiation codon ATG>ACG	Initiation codon ATG>ACG	β^0	影响翻译
25	HBB; c. 2T>G	Initiation codon ATG>AGG	Initiation codon ATG>AGG	β^0	影响翻译
26	HBB; c. 3G>A	Initiation codon ATG>ATA	Initiation codon ATG>ATA	β^0	影响翻译
27	HBB; c. 4G>T	Hb Niigata	beta 1(NA1) Val>Leu	Hb Niigata	影响翻译
28	HBB; c. 17_18delCT	Codon 5(-CT)	Codon 5(-CT)	β^0	影响翻译
29	HBB; c. 19G>A	Hb C	Codon 6(G>A)	Hb C	影响翻译
30	HBB; c. 20A>T	Hb S	CD 6(A>T)	Hb S	影响翻译
31	HBB; c. 22G>A	Hb G - Siriraj	CD 7(G>A)	Hb G - Siriraj	影响翻译
32	HBB; c. 23A>G	Hb G - San Jose	CD 7(A>G)	Hb G - San Jose	影响翻译
33	HBB; c. 23delA	CD7(-A)	CD7(-A)	β^0	影响翻译
34	HBB; c. 25_26delAA	Codon 8(-AA)	Codon 8(-AA)	β^0	影响翻译
35	HBB; c. 27_28insG	Codons 8/9(+G)	Codons 8/9(+G)	β^0	影响翻译
36	HBB; c. 34G>A	Hb Hamilton	beta 11(A8) Val>Ile	Hb Hamilton	影响翻译
37	HBB; c. 41C>T	(New abnormal Hb) *	CD 13(C>T)	abnormal Hb	影响翻译
38	HBB; c. 41delC	CD13/14(-C)	CD13/14(-C)	β^+	影响翻译
39	HBB; c. 43delC	Codon 14(-C)	Codon 14(-C)	β^0	影响翻译
40	HBB; c. 45_46insG	Codons 14/15(+G)	Codons 14/15(+G)	β^0	影响翻译
41	HBB; c. 48_49insG	Codon 15(+G)	Codons 15/16(+G)	β^0	影响翻译
42	HBB; c. 50G>A	Hb J - Baltimore	CD 16(G>A)	Hb J - Baltimore	影响翻译
43	HBB; c. 52A>T	Codon 17(A>T)	Codon 17(A>T)	β^0	影响翻译
44	HBB; c. 59A>G	Hb Malay	Codon 19(A>G)	Hb Malay	影响 RNA 加工
45	HBB; c. 68A>C	Hb G-Coushatta	CD 22(A>C)	Hb G - Coushatta	影响翻译
46	HBB; c. 68A>G	Hb G-Taipei	CD 22(A>G)	Hb G - Taipei	影响翻译
47	HBB; c. 71T>G	Hb Miyashiro	CD 23 T>G	Hb Miyashiro	影响翻译
48	HBB; c. 79G>A	Hb E	Codon 26(G>A)	Hb E	影响 RNA 加工
49	HBB; c. 79G>T	CD26(G>T)	CD26(G>T)	β^0	影响翻译
50	HBB; c. 84_85insC	Codons 27/28(+C)	Codons 27/28(+C)	β^0	影响翻译
51	HBB; c. 91A>G	IVS- I (-2) or codon 30(A>G)	IVS- I (-2) or codon 30(A>G)	β^0	影响 RNA 加工
52	HBB; c. 92+1G>A	IVS- I -1(G>A)	IVS- I -1(G>A)	β^0	影响 RNA 加工
53	HBB; c. 92+1G>T	IVS- I -1(G>T)	IVS- I -1(G>T)	β^0	影响 RNA 加工
54	HBB; c. 92+2T>C	IVS- I -2(T>C)	IVS- I -2(T>C)	β^0	影响 RNA 加工
55	HBB; c. 92+5G>C	IVS- I -5(G>C)	IVS- I -5(G>T)	β^+	影响 RNA 加工

(下转第 250 页)

(续附表 1)

编号	HGVs 命名	常用名	碱基改变	类型	对功能影响
56	HBB; c. 92+6T>C	IVS- I -6(T>C)	IVS- I -6(T>C)	β^+	影响 RNA 加工
57	HBB; c. 93-21G>A	IVS- I -110(G>A)	IVS- I -110(G>A)	β^+	影响 RNA 加工
58	HBB; c. 93-15T>G	IVS- I -116(T>G)	IVS- I -116(T>G)	β^0	影响 RNA 加工
59	HBB; c. 93-3T>G	IVS- I -128(T>G)	IVS- I -128(T>G)	β^+	影响 RNA 加工
60	HBB; c. 93-2A>G	IVS- I -129(A>G)	IVS- I -129(A>G)	β^0	影响 RNA 加工
61	HBB; c. 93-1G>C	IVS- I -130(G>C)	IVS- I -130(G>C)	β^0	影响 RNA 加工
62	HBB; c. 94delC	Codon 31(-C)	Codon 31(-C)	β^0	影响翻译
63	HBB; c. 107A>G	Codon 35(A>G)	Codon 35(A>G)	β^+	影响翻译
64	HBB; c. 108C>G	Codon 35(C>G)	Coden 35(C>G)	β^0	影响翻译
65	HBB; c. 109delC	Codon 36(-C)	Codon 36(-C)	β^0	影响翻译
66	HBB; c. 110delC	Codon 36(-C)	Codon 36(-C)	β^0	影响翻译
67	HBB; c. 113G>A	CD37(G>A)	CD37(G>A)	β^0	影响翻译
68	HBB; c. 114G> C	Hb Kent	beta 37(C3) Trp>Cys	Hb Kent	影响翻译
69	HBB; c. 115delA	Codon 38(-A)	Codon 38(-A)	β^0	影响翻译
70	HBB; c. 118C>T	CD39(C>T)	CD39(C>T)	β^0	影响翻译
71	HBB; c. 123_124insT	Codons 40/41(+T)	Codons 40/41(+T)	β^0	影响翻译
72	HBB; c. 126delC	Codon41(-C)	Codon 41(-C)	β^0	影响翻译
73	HBB; c. 126_129delCTTT	Codons 41/42(-TTCT)	Codons 41/42(-TTCT)	β^0	影响翻译
74	HBB; c. 126_130delCTTTG, insA	Codons 42/44(-CTTTG, +A)	Codons 42/44(-CTTTG, +A)	β^0	影响翻译
75	HBB; c. 128T>C	CD42(T>C)	CD42(T>C)	Hb Hammersmith	影响翻译
76	HBB; c. 130G>T	Codon 43(G>T)	Codon 43(G>T)	β^0	影响翻译
77	HBB; c. 130G> A	Hb Hornchurch	$\beta 43$ Glu→Lys	Hb Hornchurch	影响翻译
78	HBB; c. 135delC	Codon 44(-C)	Codon 44(-C)	β^0	影响翻译
79	HBB; c. 165delT	Codon 54(-T)	Codon 54(-T)	β^0	影响翻译
80	HBB; c. 165_177delTATG GGCAACCCT	Codons 62/64(-TATGGG CAACCCT)	Codons 62/64(-TATGGG CAACCCT)	β^0	影响翻译
81	HBB; c. 167T>A	Hb Matera	codon 55 ATG>AAG	Hb Matera	影响翻译
82	HBB; c. 170G>A	Hb J-Bangkok	CD 56(G>A)	Hb J - Bangkok	影响翻译
83	HBB; c. 189_195delTCATGGC	Codons 63/69(-TCATGGC)	Codons 63/69(-TCATGGC)	β^0	影响翻译
84	HBB; c. 216_217insA	Codons 71/72(+A)	Codons 71/72(+A)	β^0	影响翻译
85	HBB; c. 216_217insT	Codons 71/72(+T)	Codons 71/72(+T)	β^0	影响翻译
86	HBB; c. 219T> A	Hb Headington	$\beta 72$ AGT>AGA(Ser>Arg)	Hb Headington	影响翻译
87	HBB; c. 220G> T	Hb Vancouver	$\beta 73$ GAT>GAT(Asp>Tyr)	Hb Vancouver	影响翻译
88	HBB; c. 265C>G	Hb Oofuna	CD 88 CTG>GTG	Hb Oofuna	影响翻译
89	HBB; c. 268-281delAGTGA GCTGCACTG	CD89-93(-AGTGAG CTGCACTG)	CD89-93(- AGTGAG CTGCACTG)	β^0	影响翻译
90	HBB; c. 272A> C	Hb Shenzhen	$\beta 90$ (F6) Glu→Ala	Hb Shenzhen	影响翻译
91	HBB; c. 287_288insA	Codon 95(+A)	Codon 95(+A)	β^0	影响翻译
92	HBB; c. 304G>C	Hb Rush	Codon 101(G>C)	Hb Rush	影响翻译
93	HBB; c. 315+1G>A	IVS- II -1(G>A)	IVS- II -1(G>A)	β^0	影响 RNA 加工
94	HBB; c. 315+2delT	IVS- II -2(-T)	IVS- II -2(-T)	β^0	影响 RNA 加工
95	HBB; c. 315+5G>C	IVS- II -5(G>C)	IVS- II -5(G>C)	β^+	影响 RNA 加工
96	HBB; c. 315 + 63 T>C	IVS- II -63(T>C)	IVS- II -63(T>C)	β^0 or β^+	影响 RNA 加工
97	HBB; c. 315+203_315+205 delinsCC	IVS- II -203-205(TCT>CC)	IVS- II -203-205(TCT>CC)	β^+	影响 RNA 加工
98	HBB; c. 316-248 G>T	IVS II -603(G>T)	IVS II -603(G>T)	β^0 or β^+	影响 RNA 加工
99	HBB; c. 316-238C>T	IVS II -613(C>T)	IVS II -613 C>T	β^+	影响 RNA 加工
100	HBB; c. 316-197C>T	IVS- II -654(C>T)	IVS- II -654(C>T)	β^+	影响 RNA 加工
101	HBB; c. 316-146T> G	IVS- II -705(T>G)	IVS- II -705(T>G)	β^+	影响 RNA 加工
102	HBB; c. 316-116 C> A	IVS II -735(C>A)	IVS II -735(C>A)	β^0 or β^+	影响 RNA 加工
103	HBB; c. 316-90A>G	IVS II -761(A>G)	IVS- II -761(A>G)	β^0 or β^+	影响 RNA 加工
104	HBB; c. 316-3C>T	IVS- II -848(C>T)	IVS- II -848(C>T)	β^+	影响 RNA 加工
105	HBB; c. 316-1G>T	IVS- II -850(G>T)	IVS- II -850(G>T)	β^0	影响 RNA 加工
106	HBB; c. 319C>G	Hb L' Aquila	Codon 106(C>G)	Hb L' Aquila	影响翻译
107	HBB; c. 320T>C	Hb Southampton	$\beta 106$ (G8) Leu→Pro	Hb Southampton	影响翻译

(续附表 1)

编号	HGVs 命名	常用名	碱基改变	类型	对功能影响
108	HBB; c. 325A>C	Hb Shizuoka	CD 108(A>C)	Hb Shizuoka	影响翻译
109	HBB; c. 328G>A	Hb San Diego	CD 109 GTG>ATG	Hb San Diego	影响翻译
110	HBB; c. 335_346del TCTGTGCTGG	Codons 111/115(-TCTG TGCTGG)	Codons 111/115(-TCTGT GCTGG)	β ⁰	影响翻译
111	HBB; c. 339T>A	Codon 112(T>A)	Codon 112(T>A)	β ⁰	影响翻译
112	HBB; c. 341T>A	Hb New York	CD 113 GTG>GAG [Val> Glu]	Hb New York	影响翻译
113	HBB; c. 352C>T	Hb Tsukumi	beta 117(G19) His>Tyr	Hb Tsukumi	影响翻译
114	HBB; c. 362A>T	Hb Jianghua	beta120(GH3) Lys>Ile	Hb jianghua	影响翻译
115	HBB; c. 364G>T	Codon 121(G>T)	Codon 121(G>T)	β ⁰	影响翻译
116	HBB; c. 364G>C	Hb D - Los Angeles	CD 121(G>C)	Hb D - Los Angeles	影响翻译
117	HBB; c. 380T>G	Hb Dhonburi	beta126(H4) Val>Gly	Hb Dhonburi	影响翻译
118	HBB; c. 383A>G	Codon 127(A>G)	Codon 127(A>G)	β ⁰	影响翻译
119	HBB; c. 408delT	Hb Urumqi	CD 135(-T)	Hb Urumqi	影响翻译
120	HBB; c. 410G>A	Hb Hope	CD 136 GGT>GAT	Hb Hope	影响翻译
121	HBB; c. 416_417insT	CD138(+T)	CD138(+T)	β ⁰	影响翻译
122	HBB; c. 417_418insT	CD138/139(+T)	CD138/139(+T)	β ⁰	影响翻译
123	HBB; c. 434A> G	Hb Heze	β144(HCl) Lys→Arg	Hb Heze	影响翻译
124	HBB; c. +32A>C	Term CD +32(A>C)	Term CD +32(A>C)	β ⁺	影响 RNA 加工
125	HBB; c. +108A>C	Poly A(A>C); AATAAA> CATAAA beta+	Poly A(A>C); AATAAA> CATAAA beta+	β ⁺	影响 RNA 加工
126	HBB; c. +108A>G	Poly A(A>G); AATAAA> GATAAA beta+	Poly A(A>G); AATAAA> GATAAA beta+	β ⁺	影响 RNA 加工
127	HBB; c. +110T>C	Poly A(T>C); AATAAA> AACAAA beta+	Poly A(T>C); AATAAA> AACAAA beta+	β ⁺	影响 RNA 加工
128	HBB; c. +111A>G	Poly A(A>G) AATAAA> AATGAA beta+	Poly A(A>G); AATAAA> AATGAA beta+	β ⁺	影响 RNA 加工
129	HBB; c. +112A>G	Poly A(A>G) AATAAA> AATAGA beta+	Poly A(A>G); AATAAA> AATAGA beta+	β ⁺	影响 RNA 加工
130	NC_000011.9:g. 5134113_5252589del	Filipino del		大片段缺失	
131	NC_000011.9:g. 5135464_5254173del	β118kb del		大片段缺失	
132	NC_000011.9:g. 5179272_5271683del	(^Δ γδβ)0-thalassemia		大片段缺失	
133	NC_000011.9:g. 5191148_5270051del	Chinese ^G γ(^Δ γδβ)0-Thal		大片段缺失	
134	NC_000011.9:g. 5204076_5271203del	Yunnanese(67, 128 kb β ⁰)		大片段缺失	
135	NC_000011.9:g. 5240000~5246696_5271087del	Cantonese		大片段缺失	
136	NC_000011.9:g. 5246909_5268823del	β21, 9kb del		大片段缺失	
137	NC_000011.9:g. 5247493_5248849del	Taiwanese(1, 357 kb β ⁰)		大片段缺失	
138	NC_000011.9:g. 5247824_5255222del	β7, 3k del		大片段缺失	
139	NC_000011.9:g. 5193974_5273251del	HPFH-6		大片段缺失	
140	NC_000011.9:g. 5222878_5250288del	(SEA)-HPFH(27, 411 kb β ⁰)		大片段缺失	
141	NC_000011.10:g. 5201647-5229059del	Vietnamese HPFH		大片段缺失	
142	NC_000011.10; g. 5224302-5227791del	3, 5 kb deletion		大片段缺失	
143	NC_000011.9:g. 5247800_5255214del	delta87(F3)-beta116(G18)		大片段缺失	
144	NC_000011.9; g. 5031238_5254163del	β223 kb Chinese deletion		大片段缺失	
145	NC_000011.9; g. 5057966_5291566del	Chinese I(εγδβ)0		大片段缺失	