

# RH 因子和 HBS1L-MYB 基因多态性与重型 $\beta$ 地中海贫血患儿输血效果的关系探讨

王琳, 崔莹莹

十堰市妇幼保健院, 湖北 十堰 442000

**摘要:** **目的** 探讨恒河猴(rhesus macacus, RH)因子和贫血致病基因 HBS1L-MYB 与重型  $\beta$  地中海贫血( $\beta$ -thalassemia major,  $\beta$ -TM) 患儿输血效果的关系。 **方法** 回顾性分析 128 例重型  $\beta$ -TM 患儿临床资料, 分别采用聚合酶链反应-序列特异性引物(PCR-SSP)法和 PCR-限制性片段长度多态性(RFLP)检测患儿 RH 因子和贫血致病基因 HBS1L-MYBrs4895441、rs35959442 位点多态性。根据输血是否有效将患者分为有效组和无效组, 对比 2 组 RH 因子基因型分布及等位基因频率, 贫血致病基因 HBS1L-MYBrs4895441、rs35959442 位点基因型分布及等位基因频率。 **结果** 本组患者输血有效率为 34.38%。有效组与无效组 RH 因子基因型分布比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。有效组与无效组比较, RH 因子 e 等位基因频率较低[(60.82%) vs. (77.42%)], E 等位基因频率较高[(39.18%) vs. (22.58%)], 差异有统计学意义 [ $\chi^2 = 5.676, P = 0.017, OR$  值(95%CI)为 2.208(1.140~4.279)], RH 因子 C 等位基因频率[(64.43%) vs. (72.58%)], c 等位基因频率[(35.57%) vs. (27.42%)]比较差异无统计学意义 [ $\chi^2 = 1.398, P = 0.237, OR$  值(95%CI)为 0.684(0.364~1.286)]; 有效组与无效组比较, HBS1L-MYB 基因 rs4895441 位点 AA[(67.01%) vs. (32.26%)]基因型构成比较高, GA

**基金项目:**湖北省科技计划项目(201609)

**作者简介:**王琳(1980-), 女, 本科, 副主任技师, 主要从事临床检验工作。

**通信作者:**崔莹莹, E-mail: yaoaiyingv@163.com。

影响。结果发现, 低剂量的铅暴露也能够抑制 SKOV3 细胞系第 2 代球细胞成球率和集落形成率。

铅作为一种重金属在对细胞发挥毒性细胞的同时, 对于肿瘤细胞系的 SKOV3 细胞系第 2 代球细胞成球率和集落形成率也有一定的抑制作用。Notch 信号通路在肿瘤的形成和发生过程中发挥关键作用。研究指出, Notch 信号通路参与着卵巢癌的发生<sup>[4]</sup>。为了揭示铅暴露抑制卵巢癌干细胞的分子机制, 运用 Western blot 检测了铅暴露后 Notch 信号通路相关分子 Notch1 和 Hes1 的改变。结果发现与对照组相比, 铅暴露组 Notch 信号通路的活化状态受到了抑制, 提示低剂量的铅暴露能够抑制 SKOV3 细胞系第 2 代球细胞 Notch 信号通路。研究表明, 在正常的卵巢癌细胞中 Notch 信号通路处于活化状态, Notch 信号通路可能参与了 SKOV3 细胞的成球过程。本实验结果表明, 铅暴露能够有效的抑制 SKOV3 细胞中 Notch 信号通路, 从而影响细胞成球率的发生。为了进一步验证 Notch 信号通路在铅暴露后 SKOV3 细胞系第 2 代球细胞中的改变作用, 运用 Notch 信号通路的抑制剂 MK-0752 预处理第 2 代球细胞, 观察其成球率与集落形成率的改变。结果发现, 当抑制 Notch 信号通路后, 铅暴露对第 2 代球细胞成球率和集落形成率的抑制作用进一步增强, 提示 Notch 信号通路的改变在铅暴露抑制第 2

代球细胞成球率和集落形成率中发挥了关键作用。

本研究从铅暴露抑制第 2 代球细胞成球率和集落形成率的表象出发, 进一步揭示了 Notch 信号通路在其中发挥的关键作用, 阐明了其中的机制, 为卵巢癌的临床治疗提供了线索和理论依据。

## 参考文献

- [1] Imyanitov EN. Neoadjuvant therapy for ovarian cancer[J]. Chin Clin Oncol, 2018, 7(6):54.
- [2] Lockley M, Stoneham SJ, Olson TA. Ovarian cancer in adolescents and young adults[J]. Pediatr Blood Cancer, 2019, 66(3):e27512.
- [3] Nosrati A, Soleymani E, Davoodi L. Ovarian cancer or hydatidosis? A case report[J]. Iran J Parasitol, 2018, 13(3):500-504.
- [4] Luo X, Xu L, Liu L, et al. Notch inhibition enhances graft-versus-leukemia while reducing graft-versus-host disease[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 2999(18):30581-30588.
- [5] Najafi M, Farhood B, Mortezaee K. Cancer stem cells (CSCs) in cancer progression and therapy[J]. J Cell Physiol, 2018, 234(6):8381-8395.
- [6] Huang Y, Ng TK, Chen CB, et al. Notch signaling activation enhances human adipose-derived stem cell retinal differentiation[J]. Stem Cells Int, 2018, 13(7):9201374.
- [7] Salem M, Souissi R, Souissi F, et al. Phosphoric acid purification sludge: potential in heavy metals and rare earth elements[J]. Waste Manag, 2019, 83(34):46-56.
- [8] Baig MA, Ahmad J, Bagheri R, et al. Proteomic and ecophysiological responses of soybean (Glycine max L.) root nodules to Pb and Hg stress[J]. BMC Plant Biol, 2018, 18(1):283.
- [9] Liu B, Zhang R, Xia X. Toxicity responses of bacterial community as a biological indicator after repeated exposure to lead (Pb) in the presence of decabromodiphenyl ether (BDE209)[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2018, 25(36):36278-36286.
- [10] Yoo BW, Kim B, Joshi P. Effect of dietary patterns on the blood/urine concentration of the selected toxic metals (Cd, Hg, Pb) in Korean children[J]. Food Sci Biotechnol, 2018, 27(4):1227-1237.

收稿日期:2019-03-25

[ (31.96%) vs. (54.84%) ]、GG[ (1.03%) vs. (12.90%) ]基因型构成比较低[ ( $\chi^2 = 11.694, 5.247, 5.942, P = 0.001, 0.022, 0.015$ ), *OR* 值(95% *CI*) 分别为 3.565 (1.463~8.685) 和 26.00 (2.632~256.803) ];有效组与无效组比较,HBS1L-MYB 基因 rs4895441 位点 G 等位基因频率较低[ (17.01%) vs. (40.32%) ],A 等位基因频率较高[ (82.99%) vs. (59.68%) ],差异有统计学意义[ ( $\chi^2 = 14.572, P = 0.000$ ), *OR* 值(95% *CI*) 为 0.303 (0.161~0.570) ]。有效组与无效组比较,HBS1L-MYB 基因 rs35959442 位点 CC[ (65.98%) vs. (41.94%) ]基因型构成比较高,CG[ (31.96%) vs. (51.61%) ]基因型构成比较低[ $\chi^2 = 5.666, 3.905, P = 0.017, 0.048$ , *OR* 值(95% *CI*) 为 2.541 (1.088~5.935) ],GG[ (2.06%) vs. (6.45%) ]基因型构成比较差异无统计学意义[ $\chi^2 = 1.495, P = 0.221$ , *OR* 值(95% *CI*) 为 4.923 (0.635~38.190) ];有效组与无效组比较,HBS1L-MYB 基因 rs35959442 位点 G[ (18.04%) vs. (32.26%) ]等位基因频率较低,C[ (81.96%) vs. (67.74%) ]等位基因频率较高[ $\chi^2 = 5.630, P = 0.018$ , *OR* 值(95% *CI*) 为 0.462 (0.242~0.882) ]。结论 重型  $\beta$ -TM 输血有效性可能与 RH 因子 E、e 等位基因频率和贫血 HBS1L-MYB 致病基因 rs4895441、rs35959442 位点多态性有关。

关键词：恒河猴因子;贫血致病基因;基因多态性;重型  $\beta$  地中海贫血;输血效果

中图分类号:R556.6 文献标识码:B 文章编号:1006-3110(2019)12-1521-04 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2019.12.033

$\beta$ -地中海贫血( $\beta$ -thalassemia major,  $\beta$ -TM)地中海贫血是临床常见遗传基因缺陷病,全球范围内发病率约 1.5%,每年新出生重型  $\beta$ -TM 患儿约 20 万,给家庭和社会造成巨大负担<sup>[1]</sup>。目前临床上重型  $\beta$ -TM 的主要治疗手段为终生定期、规律输血,可达到高量输血的目的,但仍有部分患者输血效果不佳<sup>[2]</sup>。恒河猴(rhesus macacus, RH)因子可产生不规则抗体,进而引起迟发型抗体输血反应,影响输血效果<sup>[3]</sup>。另有研究发现,贫血致病基因 HBS1L-MYB 多个位点具有单核苷酸多态性,但其确切基因多态性位点与重型  $\beta$ -TM 的输血效果的关系仍需进一步探讨<sup>[4]</sup>。鉴于此,本研究特对本院既往收治的 128 例重型  $\beta$ -TM 患儿的临床资料进行回顾性分析,重点探讨 RH 因子和贫血 HBS1L-MYB 基因多态性与输血效果的关系,以期对重型  $\beta$ -TM 患儿输血效果的提高提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 资料来源 回顾性分析十堰市妇幼保健院收治的 128 例重型  $\beta$ -TM 患儿的临床资料,其中男 68 例、女 60 例,年龄 2~15 岁,平均(6.11±1.10)岁,均定期输血治疗,应用“高量”输血方案。纳入标准:①符合重型  $\beta$ -TM 诊断标准<sup>[5]</sup>,实验室检查确诊;②输血前进行 ABO 血型系统及 RH(D)定型,同型输血;③患儿家属签署知情同意书;排除标准:①合并其他异常血红蛋白病,恶性血液病或其他系统性疾病,如血红蛋白 E 病,再生障碍性贫血和慢性粒细胞白血病等;②排除 RHD 阴性者;③纳入患儿均无血缘关系。本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 输血效果判定 采用“高量”输血方案,每月输血一次,输血前维持血红蛋白(hemoglobin, Hb) > 95 g/L、输血后为 120~140 g/L 者为输血有效<sup>[6]</sup>,纳入有效组,反之纳入无效组。

1.2.2 DNA 提取 取患儿抗凝血 0.5 ml,加入细胞裂解液后混匀,离心后取下层沉淀,与酚/氯仿混合液混匀,离心取上层液体,然后加入等体积氯仿涡旋混匀,离心取上层液体,加入无水乙醇,离心弃上清液,重复操作一次,室温风干后,-20℃保存备用。

1.2.3 RH 因子和 HBS1L-MYB 基因多态性分析 采用聚合酶链反应-序列特异性引物(polymerase chain reaction sequence-specific primer, PCR-SSP)法检测,应用 Ee、Cc 基因分型试剂盒说明书步骤要求操作。PCR-限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)检测贫血 HBS1L-MYB 基因 rs4895441、rs35959442 位点多态性,按照 PCR 扩增试剂盒(TaKaRa 公司)说明书操作,扩增目的片段,设定反应条件:95℃预变性 4 min;95℃变性 43 s,57℃退火 35 s,72℃延伸 40 s,重复 40 个循环,然后 72℃延伸 60 s。产物 4℃保存备用。设定 RELP 反应体系:PCR 产物 5.0  $\mu$ l, Buffer 缓冲液 1.0  $\mu$ l,限制性内切酶 Hind III 0.5  $\mu$ l, ddH<sub>2</sub>O 8.5  $\mu$ l, 37℃水浴酶切,产物凝胶电泳,根据出现的荧光带条数判断各个基因型,取 PCR 产物送上海生工测序验证酶切结果。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	引物序列
E/e	上游引物 5'-CCTAGTCATGCTACGTATCGT-3'
	下游引物 5'-AGCTAGCTGTAGCTGTATCGA-3'
C/c	上游引物 5'-AGCTAGCTAGCTGTAGTCGC-3'
	下游引物 5'-GTAGCTAGCTAGCTCGATGC-3'
rs4895441	上游引物 5'-GCTTAGCTGCGTAGCTACGTC-3'
	下游引物 5'-GCTAGCTAGCTGTACTGACTA-3'
rs35959442	上游引物 5'-CACGTATCGTCGTAGCGATGC-3'
	下游引物 5'-ACATGCTAGTCTAGTACGCA-3'
$\beta$ -actin	上游引物 5'-GCTAGCTGTACGTGATGCTC-3'
	下游引物 5'-GTAGCTGATCGTATGCTTAGA-3'

1.3 观察指标 RH 因子基因型分布比较;RH 因子

等位基因频率比较;贫血 HBS1L-MYB 基因 rs4895441 位点基因型和等位基因频率分布比较;贫血 HBS1L-MYB 基因 rs35959442 位点基因型和等位基因频率分布比较。

1.4 统计学分析 采用 SHEsis 软件进行哈迪-温伯格平衡定律(Hardy-Weinberg 遗传平衡定律)检验, $P>0.05$  符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡规律。其余数据采用 SPSS 24.0 统计工具分析处理,计数资料均用例数(%)描述并采用 $\chi^2$  检验,检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结 果

表 2 RH 因子基因型分布比较(n,%)

组别	例数	基因型							
		CE/CE	Ce/Ce	CE/Ce	CE/cE	CE/ce	Ce/ce	cE/cE	cE/ce
有效组	97	9(9.28)	36(37.11)	4(4.12)	5(5.15)	10(10.31)	12(12.37)	14(14.43)	6(6.19)
无效组	31	0(0.00)	18(58.06)	0(0.00)	0(0.00)	8(25.81)	1(3.23)	2(6.45)	2(6.45)

2.3 RH 因子等位基因频率比较 有效组与无效组比较,RH 因子 e 等位基因频率较低,E 等位基因频率较高,差异有统计学意义[ ( $P<0.05$ ),OR 值(95%CI)为 2.208(1.140~4.279)],而 RH 因子 C、c 等位基因频率比较差异无统计学意义[ ( $P>0.05$ ),OR 值(95%CI)为 0.684(0.364~1.286)],见表 3。

表 3 RH 因子等位基因频率比较(n,%)

组别	例数	等位基因			
		C	c	E	e
有效组	194	125(64.43)	69(35.57)	76(39.18)	118(60.82)
无效组	62	45(72.58)	17(27.42)	14(22.58)	48(77.42)
$\chi^2$ 值		1.398		5.676	
P 值		0.237		0.017	
OR 值(95%CI)		0.684(0.364~1.286)		2.208(1.140~4.279)	

2.4 贫血 HBS1L-MYB 基因 rs4895441 位点基因型和等位基因频率分布比较 有效组与无效组比较,贫血 HBS1L-MYB 基因 rs4895441 位点 AA 基因型构成比较高,GA、GG 基因型构成比较低[ $P<0.05$ ,OR 值(95%CI)分别为 3.565(1.463~8.685)和 26.00(2.632~256.803)];有效组与无效组比较,贫血 HBS1L-MYB 基因 rs4895441 位点 G 等位基因频率较低,A 等位基因频率较高[ $P<0.05$ ,其 OR 值(95%CI)为 0.303(0.161~0.570)],见表 4。

表 4 rs4895441 位点基因型分布和等位基因频率比较(n,%)

组别	基因型			等位基因	
	AA	GA	GG	G	A
有效组	65(67.01)	31(31.96)	1(1.03)	33(17.01)	161(82.99)
无效组	10(32.26)	17(54.84)	4(12.90)	25(40.32)	37(59.68)
$\chi^2$ /校正 $\chi^2$ 值		8.331	14.430		14.572
P 值		0.004	0.003		0.000
OR 值(95%CI)	1	3.565(1.463~8.685)	26.00(2.632~256.803)	1	0.303(0.161~0.570)

2.5 贫血 HBS1L-MYB 基因 rs35959442 位点基因型和等位基因频率分布比较 有效组与无效组比较,贫血 HBS1L-MYB 基因 rs35959442 位点 CC 基因型构成

2.1 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验 病例组 RH 因子和贫血 HBS1L-MYB 基因 rs4895441、rs35959442 位点基因型频率的实际值与理论值间比较,经 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡规律,表明本研究纳入研究对象群体代表性良好。

2.2 RH 因子基因型分布比较 有效组与无效组 RH 因子基因型分布比较差异有统计学意义( $\chi^2=4.325$ , $P=0.038$ )。与有效组比较,无效组 RH 因子 CE/CE、Ce/ce、cE/cE 基因型构成比较低,而 Ce/Ce、CE/ce 基因型构成比较高,见表 2。

比较高,CG 基因型构成比较低[ $P<0.05$ ,OR 值(95%CI)为 2.541(1.088~5.935)],GG 基因型构成比差异无统计学意义[ $P>0.05$ ,OR 值(95%CI)为 4.923(0.635~38.190)];有效组与无效组比较,贫血 HBS1L-MYB 基因 rs4895441 位点 G 等位基因频率较低,C 等位基因频率较高[ $P<0.05$ ,其 OR 值(95%CI)为 0.462(0.242~0.882)],见表 5。

表 5 rs35959442 位点基因型和等位基因频率分布比较(n,%)

组别	基因型			等位基因	
	CC	CG	GG	G	C
有效组	64(65.98)	31(31.96)	2(2.06)	35(18.04)	159(81.96)
无效组	13(41.94)	16(51.61)	2(6.45)	20(32.26)	42(67.74)
$\chi^2$ /校正 $\chi^2$ 值		4.796	2.761		5.630
P 值		0.029	0.154		0.018
OR 值(95%CI)	1	2.541(1.088~5.935)	4.923(0.635~38.190)	1	0.462(0.242~0.882)

3 讨 论

重型  $\beta$  地中海贫血是出生缺陷中常见疾病,引起重型  $\beta$  地中海贫血的原因较多,遗传基因缺陷是导致其发病的直接原因,与母孕期有毒物质接触、叶酸摄入不足、高热等多种因素有关<sup>[7-8]</sup>。近年来,随着分子生物学及遗传学不断发展,研究者对重型  $\beta$ -TM 的发病机制有更深入的认识,其发病机制与多基因遗传突变关系密切。既往研究已经证实<sup>[9-10]</sup>,RH 因子和贫血基因区域内存在基因多态性位点,RH 因子与输血反应有关,而贫血致病基因与红细胞生成有关。因此,探讨 RH 因子和贫血致病基因多态性对输血效果的提高有重要意义。

本研究发现,有效组与无效组比较,RH 因子 Ce/Ce、CE/ce 构成比较低( $P<0.05$ ),RH 因子 e 等位基因频率较低,E 等位基因频率较高( $P<0.05$ ),而 RH 因子 C、c 等位基因频率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),



提示重型  $\beta$ -TM 输血有效性与 RH 因子基因多态性关系密切。重型  $\beta$ -TM 治疗指南建议,输血前维持 Hb > 95 g/L,输血后为 120~140 g/L 者为输血有效,本研究显示 75.78% 患儿能达到高量输血目的,提示仍有 24.22% 患儿输血效果不佳。RH 基因是位于 1 q 短臂上长度为 58 575 bp 的片段,该片段中存在 C/c、E/e 多态性位点,本研究中输血有效组 RH 基因 E 频率为 39.18% 高于输血无效组患儿 E 基因频率,而 e 基因频率比较相反,推测 RH 基因多态性与输血效果关系密切,其内在机制可能是由于 E 抗原产生的抗体较弱,而在交叉配血中影响较小,或者是由于交叉配血的方法对抗 E 的敏感性较弱而造成检出率低。目前国内未对重型  $\beta$ -TM 患儿进行 RH 同型输注,长期输血治疗后体内异型异体血累积,红细胞易发生同种免疫反应,影响输血效果<sup>[11]</sup>。常规血清学无法对长期输血治疗的重型  $\beta$ -TM 患儿进行 RH 因子基因型鉴定,故本研究采用 PCR-SSP 法对其进行 RH 因子 (C/c、E/e) 基因型分析,准确可靠<sup>[12-13]</sup>。本研究显示输血无效患儿以 Ce/Ce 及 CE/ce 为主,可能与该基因型患儿长期输血后,易生成不规则抗体有关。提示临床中应注重针对基因型为 Ce/Ce 及 CE/ce 的重型  $\beta$ -TM 患儿进行同型输血,改善输血效果。此外,本研究中有效组与无效组比较,贫血致病基因 HBS1L-MYBs4895441 位点 AA 基因型构成比较高,GA、GG 基因型构成比较低 ( $P < 0.05$ ),A 等位基因频率较高 ( $P < 0.05$ );有效组与无效组比较,贫血 HBS1L-MYB 基因 rs35959442 位点 CC 基因型构成比较高,CG 基因型构成比较低 ( $P < 0.05$ ),C 等位基因频率较高 ( $P < 0.05$ ),提示重型  $\beta$ -TM 输血有效性与贫血 HBS1L-MYB 基因 rs4895441、rs35959442 位点多态性关系紧密。贫血致病基因 HBS1L-MYB 是位于 6q23 位置上,大小为 1.5 Mb 的片段,在红细胞生成过程中起重要作用,目前已证实该区域有多个基因多态性位点<sup>[14]</sup>。rs4895441、rs35959442 位点分别 G→A、G→C 突变后,输血有效性升高,且有效组 G 等位基因频率分别为 17.01%、18.04%,均低于无效组,由此可推断此二突变位点有利于 Hb 水平的升高,进而利于维持输血的有效性<sup>[15]</sup>。贫血致病基因 HBS1L-MYB 多态性与输血效果关系密切,间接提示 HBS1L-MYB 基因可作为 Hb 表达的潜在调控基因,rs4895441、rs35959442 位点突变可能通过调控转录过程进而影响 HBS1L-MYB mRNA 表达,从而调控 Hb 水平<sup>[16]</sup>,干预输血效果。因此,临床中可通过研究重型  $\beta$ -TM 患儿 HBS1L-MYB 基因遗传特性,从而对输血效果进行预测,进一步为疾病严重程度的评估提供参考。此外,

HBS1L-MYB 基因多态性的发现可为重型  $\beta$ -TM 的治疗提供理想药物靶点,但该基因对重型  $\beta$ -TM 输血效果的潜在调控机制尚未阐明,在进一步研究中应深入探讨。

综上所述,重型  $\beta$ -TM 输血有效性可能与 RH 因子和贫血致病基因 HBS1L-MYBs4895441、rs35959442 位点多态性有关,提示临床中应加强重型  $\beta$ -TM 患者 RH 基因型和贫血致病基因 HBS1L-MYB 突变位点检测,有利于提高输血有效性,提高患儿的生存质量。本研究不足之处在于所纳入的重型  $\beta$ -TM 患儿仅为本院收治,在今后研究中应扩大样本选取范围,以对本文结论进行进一步验证。此外,引起重型  $\beta$ -TM 的原因复杂,可能与母亲营养状态、基因间相互影响等多种复杂因素的影响,需进行综合性探讨,提高临床输血有效性。

#### 参考文献

- [1] Capanzana MV, L Mirasol MA, Smith G, et al. Thalassemia and other hemoglobinopathies among anemic individuals in Metro Manila, Philippines and their intake of iron supplements[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2018, 27(3):519-526.
- [2] 陆祝选,李彬,莫秋红,等.南宁市重症地中海贫血患儿输血情况调查及针对性供血策略的建立[J].中国输血杂志,2017,30(8):924-930.
- [3] 李岚,翁彬,孟庆宝.重型  $\beta$  地中海贫血患者突变基因及同种血型抗体频率调查[J].中国输血杂志,2016,29(3):284-287.
- [4] 陈媛,葛世军,易薇,等.云南德宏地区 HbE/ $\beta$ -地中海贫血患者 HBBP1、HBG2 和 HBS1L-MYB 多态性与 Hb F 水平的相关性研究[J].中国优生与遗传杂志,2018,26(1):21-25.
- [5] 中华医学会儿科学分会血液学组.重型  $\beta$  地中海贫血的诊断和治疗指南[J].中华儿科杂志,2010,48(3):186-189.
- [6] 方建培,许吕宏.规范儿童重型  $\beta$  地中海贫血的诊治[J].中华儿科杂志,2010,48(3):166-169.
- [7] Al-Khabori M, Daar S, Al-Busafi SA, et al. Noninvasive assessment and risk factors of liver fibrosis in patients with thalassemia major using shear wave elastography[J]. Hematology, 2019, 24(1):183-188.
- [8] 李璐琳,黄健云,商璇,等.重型  $\beta$  地中海贫血患儿出生的相关因素分析[J].重庆医学,2017,46(18):2538-2540.
- [9] 王明泉,高晶晶,谢仁伟,等.长期输血重型  $\beta$  地中海贫血患儿不规则抗体产生及其与 RH 因子和贫血基因突变位点的相关性分析[J].中国实验血液学杂志,2017,25(6):1756-1760.
- [10] Shao CP, Zhao CJ, Wu CL, et al. Rh-Matched transfusion through molecular typing for  $\beta$ -thalassemia patients is required and feasible in Chinese[J]. Transfus Med Hemother, 2018, 45(4):252-257.
- [11] 伍昌林,王小华,何建安,等.长期输血的重型  $\beta$  地中海贫血患儿 RH 因子与临床输血有效性研究[J].中国实验血液学杂志,2015,23(6):1657-1661.
- [12] 徐弘,孔玉洁,宋宁,等.筛选试剂红细胞的血型基因分型方法建立和应用[J].中国输血杂志,2017,30(10):1146-1149.
- [13] 廖扬勋,陈志忠,丁浩强,等.应用分子生物学测序技术对血小板抗原 HPA-3 进行基因分型[J].热带医学杂志,2017,17(12):1597-1600.
- [14] Morrison TA, Wilcox I, Luo HY, et al. A long noncoding RNA from the HBS1L-MYB intergenic region on chr6q23 regulates human fetal hemoglobin expression[J]. Blood Cells Mol Dis, 2018, 69(1):1-9.
- [15] 于春蓝,刘容容,赖永榕.广西重型  $\beta$  地中海贫血 HBS1L-MYB 基因多态性与胎儿血红蛋白的相关性研究[J].广西医学,2015,37(5):589-591.
- [16] Lai Y, Chen Y, Chen B, et al. Genetic variants at BCL11A and HBS1L-MYB loci influence Hb F levels in Chinese Zhuang  $\beta$ -thalassemia intermedia patients[J]. Hemoglobin, 2016, 40(6):405-410.

收稿日期:2019-02-22