

论著·临床研究

# 桂北地区166例HbH病患儿血液学参数和基因谱分析

朱春江<sup>1,2</sup> 丁晖<sup>2</sup> 郑海青<sup>2</sup> 彭娟<sup>1</sup> 欧维琳<sup>1</sup> 姚丽波<sup>2</sup>

(1. 桂林医学院附属医院儿科, 广西 桂林 541001; 2. 桂林医学院附属医院围产医学研究室, 广西 桂林 541001)

**[摘要]** 目的 研究桂北地区HbH病患儿的基因谱特点及不同基因型HbH病的血液学参数特点。方法 根据临床表现、血细胞学检测、血红蛋白电泳确诊HbH病患儿166例,均来自桂北地区。Multi-PCR和PCR-反向斑点杂交确定基因型,对于经常规基因检测不能确诊的基因突变,采用直接DNA测序法。结果 166例确诊为HbH病的患儿中,共检出8种基因型,其中--<sup>SEA</sup>/- $\alpha^{3.7}$  82例,--<sup>SEA</sup>/- $\alpha^{4.2}$  40例,--<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{CS}$   $\alpha$  38例,--<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{QS}$   $\alpha$  1例,--<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{WS}$   $\alpha$  1例,--<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{CD43/44(-C)}$   $\alpha$  1例,--<sup>SEA</sup>/- $\alpha^{3.7}$ 复合CD17(A→T)1例,--<sup>SEA</sup>/- $\alpha^{4.2}$ 复合CD41-42(-TTCT)1例,另有1例为--<sup>SEA</sup>与未知基因突变的双重杂合子。实际可分析血液学参数的HbH病患儿有134例,其中2例Hb在正常范围,36例轻度贫血,90例中度贫血,6例--<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{CS}$   $\alpha$ 因合并感染而呈重度贫血;69例--<sup>SEA</sup>/- $\alpha^{3.7}$ 患儿Hb为62~120 g/L,31例--<sup>SEA</sup>/- $\alpha^{4.2}$ 患儿Hb为69~127 g/L,34例--<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{CS}$   $\alpha$ 患儿Hb为34~110 g/L。非缺失型HbH病组(基因型--<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{CS}$   $\alpha$ )Hb低于缺失型HbH病组(基因型--<sup>SEA</sup>/- $\alpha^{3.7}$ 和--<sup>SEA</sup>/- $\alpha^{4.2}$ )( $P < 0.05$ ),MCV含量高于缺失型HbH病组( $P < 0.05$ )。结论 桂北地区HbH病患儿基因谱丰富,以缺失型HbH病为主,并有明显的遗传异质性;非缺失型HbH病患儿的贫血程度较缺失型HbH病组重,但MCV值较缺失型HbH病组高。

[中国当代儿科杂志,2012,14(4):267-270]

**[关键词]** HbH病;遗传异质性;基因型;儿童

**[中图分类号]** R556.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)04-0267-04

## Hematologic parameters and genotype analysis in 166 children with HbH disease in the North Guangxi region

ZHU Chun-Jiang, DING Hui, ZHENG Hai-Qing, PENG Juan, OU Wei-Lin, YAO Li-Bo. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541001, China (Email: zcjiang2003@qq.com)

**Abstract: Objective** To study the characteristics of genotype spectrum and hematologic parameters in children with HbH disease in the North Guangxi region. **Methods** HbH disease was identified by clinical manifestations, routine blood tests and hemoglobin electrophoresis in 166 children who came from the North Guangxi region. Genotypes were determined by Multi-PCR combined with PCR reverse dot blot. DNA sequencing was used when the genotype could not be identified by regular methods. **Results** Of the 166 children with HbH disease, 8 genotypes were identified: --<sup>SEA</sup>/- $\alpha^{3.7}$  (82 cases), --<sup>SEA</sup>/- $\alpha^{4.2}$  (40 cases), --<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{CS}$   $\alpha$  (38 cases), --<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{QS}$   $\alpha$  (1 case), --<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{WS}$   $\alpha$  (1 case), --<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{CD43/44(-C)}$   $\alpha$  (1 case), --<sup>SEA</sup>/- $\alpha^{3.7}$  plus CD17 (A→T) (1 case) and --<sup>SEA</sup>/- $\alpha^{4.2}$  plus CD41-42(-TTCT) (1 case). One case was confirmed as the heterozygote of --<sup>SEA</sup> and an unknown mutation. In the 134 cases with complete medical data, 2 had normal hemoglobin levels, 36 manifested mild anemia, 90 manifested moderate anemia, and 6 (genotype: --<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{CS}$   $\alpha$ ) showed severe anemia because of the coexistence of infection. Children with the genotype of --<sup>SEA</sup>/- $\alpha^{3.7}$  (69 cases), --<sup>SEA</sup>/- $\alpha^{4.2}$  (31 cases) and --<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{CS}$   $\alpha$  (34 cases) had hemoglobin levels of 62-120, 69-127 and 34-110 g/L, respectively. The hemoglobin level in the --<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{CS}$   $\alpha$  group was significantly lower than in the deletional HbH disease group (genotypes: --<sup>SEA</sup>/- $\alpha^{3.7}$  and --<sup>SEA</sup>/- $\alpha^{4.2}$ ) ( $P < 0.05$ ). In contrast, MCV levels in the --<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{CS}$   $\alpha$  group were significantly higher than in the deletional HbH disease group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The genotype spectrum of HbH disease is diverse in the North Guangxi region. Deletional genotype is prevalent. The disease is heterogeneous. The children with --<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{CS}$   $\alpha$  HbH disease have severer anemia and higher MCV levels than those with deletional HbH disease.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(4):267-270]

**Key words:** HbH disease; Heterogeneity; Genotype; Child

[收稿日期]2011-11-02; [修回日期]2011-12-15  
[作者简介]朱春江,女,硕士,副主任医师。

地中海贫血是以慢性进行性溶血为特点的一组疾病,其中 $\alpha$ 地中海贫血根据临床表现的严重程度可分为静止型、轻型、中间型和重型。中间型 $\alpha$ 地中海贫血即 HbH 病,临床表现因基因型不同而异<sup>[1]</sup>。桂林地处广西的北部,地中海贫血的发生率和基因突变谱均与广西其他地区不完全相同<sup>[2]</sup>,现将 2005 ~ 2011 年间在桂北地区收集的 166 例 HbH 病患儿的临床资料进行总结,为地中海贫血的诊断、产前诊断和遗传咨询提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

2005 年 5 月至 2011 年 10 月在桂林医学院附属医院儿科门诊或病房确诊的 HbH 病患者共 166 例,其中男 73 例,女 93 例。进行了 HbH 病遗传异质性分析的有 134 例,其中 3 个月 ~ 8 例,7 个月 ~ 57 例,7 ~ 14 岁 69 例;男 63 例,女 71 例;民族有汉族、瑶族、壮族、回族、侗族、布衣族。以上患儿籍贯为桂林市、桂林市所属的 12 个县及贺州地区。

### 1.2 研究方法

1.2.1 外周血细胞学检查 采用全自动血细胞分析仪(日本 SYSMES, SE2100 型)检测红细胞数(RBC)、红细胞压积(HCT)、血红蛋白(Hb)、红细胞平均体积(MCV)、红细胞平均血红蛋白(MCH)、红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)等项目。

1.2.2 血红蛋白分析 采用全自动电泳仪(法国 SEBIA 公司)进行血红蛋白电泳,并定量测定 HbH、HbBart's、HbF、HbA<sub>2</sub> 等。

1.2.3  $\alpha$ 地中海贫血基因型检测 采用 Multi-PCR 法,同时检测 3 种中国人常见的缺失型 $\alpha$ 地中海贫血为--<sup>SEA</sup>、- $\alpha^{3.7}$ 、- $\alpha^{4.2}$ (由深圳亚能生物技术有限公司提供试剂盒);采用 PCR-反向斑点杂交法同时检测 3 种中国人常见的非缺失型 $\alpha$ 地中海贫血为 $\alpha^{CS}$ 、 $\alpha^{QS}$ 、 $\alpha^{WS}$ (由深圳亚能生物技术有限公司提供试剂盒),严格按试剂盒说明书进行操作<sup>[3]</sup>。对于经以上两种方法都不能确定而临床资料提示为 HbH 病的采用直接 DNA 测序法<sup>[4]</sup>。

1.2.4 血清铁蛋白测定 采用电发光法进行血清铁蛋白测定<sup>[5]</sup>。试剂:血清铁蛋白电发光法试剂盒(罗氏公司,瑞士),仪器:全自动电化学发光免疫测定分析仪(罗氏公司,Modular E170,瑞士),严格按试剂盒说明书进行操作。

### 1.3 诊断标准

根据家族史、血红蛋白分析、基因分析结果确

诊<sup>[6]</sup>,不同年龄段患儿贫血的诊断和程度标准见表 1<sup>[7]</sup>,同时排除因铁缺乏对血细胞参数造成的影响。

表 1 贫血的诊断和程度分级 (依据 Hb 水平, g/L)

年龄分组	正常	轻度	中度	重度
3 个月 ~	>100	91 ~ 100	61 ~ 90	31 ~ 60
7 个月 ~	>110	91 ~ 110	61 ~ 90	31 ~ 60
7 ~ 14 岁	>120	91 ~ 120	61 ~ 90	31 ~ 60

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学处理,计量资料用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 Student-Newman-Keuls (SNK) 检验(方差齐时)或成组秩和检验(方差不齐时), $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HbH 病患者基因型和基因突变谱结果

确诊的 166 例 HbH 病患者中,共检出 8 种基因型,--<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{3.7}$  82 例(49.4%), --<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{4.2}$  40 例(24.1%), --<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{CS}$  38 例(22.9%), --<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{QS}$  1 例(0.6%), --<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{WS}$  1 例(0.6%), --<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{CD43/44(-C)}$  1 例(0.6%), --<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{3.7}$  复合 CD17 (A→T) 1 例(0.6%), --<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{4.2}$  复合 CD41-42 (-TTCT) 1 例(0.6%),另有 1 例综合临床资料、血细胞学检查和血红蛋白电泳结果,诊断为 HbH 病,但经以上检查和常规 DNA 测序,只检出--<sup>SEA</sup>缺失,诊断为--<sup>SEA</sup>与未知基因突变的双重杂合子。共检出 7 种基因突变,其等位基因数为:--<sup>SEA</sup> 166 条(50.0%),- $\alpha^{3.7}$  83 条(25.0%),- $\alpha^{4.2}$  41 条(12.3%), $\alpha^{CS}$  38 条(11.4%), $\alpha^{QS}$  1 条(0.3%), $\alpha^{WS}$  1 条(0.3%), $\alpha^{CD43/44(-C)}$  1 条(0.3%);未知基因突变 1 条(0.3%)。

### 2.2 HbH 病患者贫血程度

去除 32 例资料不全的,实际可分析血液学参数和血红蛋白电泳的 HbH 病患者有 134 例,其中 Hb 正常 2 例,轻度贫血 36 例,中度贫血 90 例,重度贫血 6 例。这些患儿的血清铁蛋白 26.27 ~ 408.65 g/L,均在正常范围内。

69 例 --<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{3.7}$  患儿 Hb 为 62 ~ 120 g/L,其中 Hb 正常 1 例(1.5%),轻度贫血 21 例(30.4%),中度贫血 47 例(68.1%);31 例 --<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{4.2}$  患儿 Hb 为 69 ~ 127 g/L,其中 Hb 正常 1 例(3.2%),轻度贫血 9 例(29.0%),中度贫血 21 例(67.7%);34 例 --<sup>SEA</sup>/ $\alpha^{CS}$  患儿 Hb 为 34 ~ 110 g/L,其中轻度贫

血6例(17.7%),中度贫血22例(64.7%),重度贫血6例(17.7%),6例重度贫血患儿当时均合并感

染,有2例合并肺炎者Hb分别下降至34 g/L和35 g/L。具体结果见表2~3。

表2 HbH病患者基因型与贫血的分布情况 (例)

贫血程度	-- <sup>SEA</sup> /-α <sup>3.7</sup>				-- <sup>SEA</sup> /-α <sup>4.2</sup>				-- <sup>SEA</sup> /α <sup>CS</sup> α			
	3个月~7个月	7~14岁	合计		3个月~7个月	7~14岁	合计		3个月~7个月	7~14岁	合计	
正常	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
轻度贫血	1	6	14	21	0	3	6	9	1	3	2	6
中度贫血	4	21	22	47	0	13	8	21	2	8	12	22
重度贫血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	6
合计	5	27	37	69	0	16	15	31	3	14	17	34

2.3 缺失型和非缺失型HbH病血液学参数的比较  
--<sup>SEA</sup>/α<sup>CS</sup>α组Hb较其他两组低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );--<sup>SEA</sup>/α<sup>CS</sup>α组MCV水平较其他两组高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );--<sup>SEA</sup>/α<sup>CS</sup>α组

MCH水平较--<sup>SEA</sup>/-α<sup>4.2</sup>组高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );3组间HbH水平差异无统计意义。见表3。

表3 HbH病患者各基因型血液学参数 ( $\bar{x} \pm s$ )

基因型	例数	血常规			血红蛋白电泳
		Hb(g/L)	MCV(fl)	MCH(pg)	HbH(%)
-- <sup>SEA</sup> /-α <sup>3.7</sup>	69	87 ± 12	64 ± 9	18.3 ± 3.2	4.1 ± 2.2
-- <sup>SEA</sup> /-α <sup>4.2</sup>	31	87 ± 11	60 ± 8	17.3 ± 1.4	3.8 ± 1.8
-- <sup>SEA</sup> /α <sup>CS</sup> α	34	75 ± 17 <sup>a,b</sup>	72 ± 7 <sup>a,b</sup>	19.0 ± 1.9 <sup>b</sup>	5.6 ± 2.5
F值		17.351	22.029	11.127	3.022
P值		<0.001	<0.001	0.004	0.052

a:与--<sup>SEA</sup>/-α<sup>3.7</sup>组比较, $P < 0.05$ ;b:与--<sup>SEA</sup>/-α<sup>4.2</sup>组比较, $P < 0.05$

### 3 讨论

合成α类珠蛋白肽链的基因位于16号染色体长臂末端的13.3,功能基因自染色体末端→着丝粒方向按-ζ-ψζ-ψα2-ψα1-α2-α1-依次排列,即正常人有4个α珠蛋白基因<sup>[8]</sup>。α地中海贫血的表型与基因型密切相关,具有明显的累积效应,即缺失1个α珠蛋白基因,往往没有明显的临床表现,称为静止型;缺失2个α珠蛋白基因,临床可出现轻度贫血和较为明显的小细胞低色素改变,称为轻型;缺失3个α珠蛋白基因,α珠蛋白肽链的合成水平下降至正常的70%以下时,在胎儿期过多的肽链形成四聚体,即HbBart's,在出生后过多的肽链形成四聚体,即HbH,故称为HbH病,临床表现为轻中度的贫血,不同程度的外貌改变、脾肿大、生长发育落后等,又称中间型。HbH病可并发感染、胆石症、叶酸缺乏等,氧化类药物和感染可诱发溶血危象,老年患者可合并铁过载<sup>[7]</sup>;缺失4个α珠蛋白基因,胎儿常于孕23~38周死亡或出生后不久死亡,胎儿高度水肿、贫血、肝脾肿大、胎盘水肿,即HbBart's胎儿水肿综合征。

HbH病患者的基因型是由当地的α地中海贫血的基因突变类型和基因频率决定的,所以在α地中海贫血高发的区域,都有其特有的HbH基因型谱。如意大利的Sardinia,最常见的HbH病基因型是--<sup>MED</sup>/-α<sup>3.7</sup>和--<sup>MED</sup>/α<sup>Ncol</sup>α,最近还报道了2例不典型的HbH病,基因型为α<sup>Ncol</sup>α/-α<sup>3.7</sup>和α<sup>Ncol</sup>α/α<sup>Ncol</sup>α,α<sup>Ncol</sup>是α2珠蛋白基因起始密码子ATG→ACG,相当于α<sup>0</sup>改变<sup>[9]</sup>。泰国HbH病基因型最常见的是--<sup>SEA</sup>/-α<sup>3.7</sup>,占到了缺失型HbH病的90%以上,非缺失型HbH病几乎都是--<sup>SEA</sup>/α<sup>CS</sup>α,此外是α<sup>CS</sup>α与--<sup>THAI</sup>、-α<sup>4.2</sup>的组合<sup>[10]</sup>。Durmaz等<sup>[11]</sup>报道一个土耳其HbH病患者,是位于α1珠蛋白基因的非缺失型HbAdana和20.5 kb缺失的双重杂合子,需要依赖输血,是迄今报道的最严重的HbH病患者。余新圆等<sup>[12]</sup>报道的200名HbH病患者,缺失型HbH病(--<sup>SEA</sup>/-α<sup>3.7</sup>、--<sup>SEA</sup>/-α<sup>4.2</sup>)占了52%,非缺失型HbH病(--<sup>SEA</sup>/α<sup>CS</sup>α为主)占了48%,此外还检出了--<sup>THAI</sup>、α<sup>QS</sup>、α<sup>WS</sup>、α<sup>CD30</sup>。而同样是来自广西的357名HbH病患者,Yin等<sup>[13]</sup>的报道显示53%的HbH病基因型为--<sup>SEA</sup>/α<sup>CS</sup>α。本研究的166名来自桂北地区的HbH

病患者,以缺失型 HbH 病为主,  $--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$  和  $--^{SEA}/-\alpha^{4.2}$  占了 73.5%,非缺失型 HbH 病以  $--^{SEA}/\alpha^{CS}\alpha$  常见,占 22.9%, $--^{SEA}/\alpha^{QS}\alpha$ 、 $--^{SEA}/\alpha^{WS}\alpha$  均只检出 1 例,较为少见。此外,有 2 例中度贫血患儿,血红蛋白电泳出现 HbH 带,肝脾轻度肿大,提示为 HbH 病,基因检测只检出  $--^{SEA}$  缺失,1 例直接 DNA 测序后发现其  $\alpha 2$  珠蛋白基因 CD43/44(-C),为自发突变<sup>[3]</sup>,另有 1 例经测序仍未确定其基因突变,需进一步鉴定。与广西南部地区报道的 HbH 病相比<sup>[12-13]</sup>,桂北地区 HbH 病有其独特的的基因型谱,并且不断发现有新的基因突变,地域性较为明显。

HbH 病的表型具有明显的遗传异质性,即使是同一基因型,临床贫血的程度也轻重不等。本研究中基因型为  $--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$  和  $--^{SEA}/-\alpha^{4.2}$  的缺失型 HbH 病患者,主要表现为中度-轻度贫血,均无重度贫血。基因型为  $--^{SEA}/\alpha^{CS}\alpha$  的非缺失型 HbH 病患者,虽然仍然以中度-轻度贫血为主,但所占的比例较缺失型 HbH 病患者减少,并出现了和轻度贫血比例相同(17.7%)的重度贫血患儿,这些重度贫血患儿虽然不依赖输血维持生命,但平常呈中度贫血,在感染等诱因下贫血加重,甚至出现溶血危象,如 2 例  $--^{SEA}/\alpha^{CS}\alpha$  患儿,平常 Hb 维持在 70~80 g/L,本次合并肺炎 Hb 分别下降至 34 g/L 和 35 g/L。

HbH 病的表型与其基因型密切相关,缺失型 HbH 病总体而言较非缺失型 HbH 病的临床表现轻,血液学参数改变小。周玉球等<sup>[1]</sup>统计了 43 例 HbH 病,认为  $--^{SEA}/\alpha^T\alpha$  型 HbH 病患者有更严重的临床和血液学表现, $--^{SEA}/-\alpha^{4.2}$  次之,其次为  $--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$ 。本研究结果显示  $--^{SEA}/\alpha^{CS}\alpha$  的 Hb 较  $--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$  和  $--^{SEA}/-\alpha^{4.2}$  均低,说明其表型较重。虽然 Hb 较  $--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$ 、 $--^{SEA}/-\alpha^{4.2}$  的低,但  $--^{SEA}/\alpha^{CS}\alpha$  患儿的 MCV 较  $--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$ 、 $--^{SEA}/-\alpha^{4.2}$  高,差异有统计学意义,这与含有 HbCS 的红细胞过度水肿有关<sup>[14]</sup>。

本研究结果表明,桂北地区 HbH 病患者基因型丰富,以缺失型 HbH 病为主,有其独特的基因谱,并有明显的遗传异质性;临床表现轻重不等,以中-轻度贫血为主,占了 75.9%, $--^{SEA}/\alpha^{CS}\alpha$  的贫血程度较  $--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$  和  $--^{SEA}/-\alpha^{4.2}$  重,但 MCV 值较  $--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$  和  $--^{SEA}/-\alpha^{4.2}$  高。在当地进行  $\alpha$  地中海贫血的诊断、产前诊断时应注意这些特点,以提供科学正确的遗传

咨询。

志谢:广西医科大学公共卫生学院苏晶老师为本文部分数据提供统计学分析,在此表示感谢。

### [参 考 文 献]

- [1] 周玉球,肖奇志,黄丽娟,肖鹤飞,李文典,朱兰芳,等. HbH 病患者临床表现与基因型相关性研究[J]. 中华儿科杂志,2004,42(9):693-696.
- [2] 朱春江,丁晖,劳一平,彭德珍,秦辛玲,李政,等. 桂林市小细胞低色素红细胞症人群病因分析[J]. 实用儿科临床杂志,2009,24(15):1148-1150.
- [3] 朱春江,石青峰,丁晖,郑海青,郑明慈,欧维琳. 自制珠蛋白生成障碍性贫血基因诊断阳性质控品用于室内质控的研究[J]. 实用儿科临床杂志,2010,25(21):1659-1661.
- [4] Zhu C, Yu W, Xie J, Chen L, Ding H, Shang X, et al. Hemoglobin H disease due to a de novo mutation at the  $\alpha 2$ -globin gene and an inherited common 2-thalassemia deletion found in a Chinese boy [J]. Blood Cells Mol Dis, 2010, 45(3): 223-226.
- [5] 朱春江,欧维琳,丁晖,赵芹,秦辛玲,李雄,等. 不同铁状态对血红蛋白 A2 的影响[J]. 实用儿科临床杂志,2010,25(15):1148-1149.
- [6] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 3 版. 北京:科学技术出版社,2007:29-33.
- [7] 沈晓明,王卫平. 儿科学[M]. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:349-353.
- [8] 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,2011:13-25.
- [9] Laosombat V, Viprakasit V, Chotsampancharoen T, Wongchan-chailert M, Khodchawan S, Chinchang W, et al. Clinical features and molecular analysis in Thai patients with HbH disease[J]. Ann Hematol, 2009, 88(12):1185-1192.
- [10] Paglietti ME, Sollaino MC, Loi D, Sarra F, Zaccheddu E, Gallanello R. Two atypical forms of HbH disease in Sardinia [J]. Haematologica, 2011, 96(11):1733-1734.
- [11] Durmaz AA, Akin H, Ekmekci AY, Onay H, Durmaz B, Cogulu O, et al. A severe alpha thalassemia case compound heterozygous for Hb Adana in alpha 1 gene and 20.5 kb double gene deletion [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2009, 31(8): 592-594.
- [12] 余新圆,陈萍,陈文强,李树全,林伟雄,谢湘芝,等. 广西地区 200 例儿童  $\alpha$  地中海贫血血红蛋白 H 病基因突变的研究[J]. 广西医科大学学报,2011,28(3):365-367.
- [13] Yin XL, Zhang XH, Zhou TH, Zhang TL, Luo RG, Wang L, et al. Hemoglobin H disease in Guangxi province, Southern China: clinical review of 357 patients [J]. Acta Haematol, 2010, 124(2): 86-91.
- [14] Hartevelde CL, Higgs DR. Alpha-thalassemia [J]. Orphanet J Rare Dis, 2010, 5: 13.

(本文编辑:王庆红)