

Hb Lepore-Boston-Washington 型杂合缺失的诊断分析及文献复习

唐斌 王继成 秦丹卿 姚翠泽 梁杰 梁凯玲 陈柯艺 詹文丽 梁丽华
柴慧颖 郭浩* 杜丽*

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511400)

【摘要】 目的 报道国内罕见的 Hb Lepore-Boston-Washington 杂合缺失病例并探讨毛细管电泳法和高效液相色谱法对其筛查时需要注意的问题, 结合文献探讨该病的血液学特点和临床表型, 以为临床诊疗提供参考。**方法** 采集外周血进行血液学分析。采用全自动毛细管电泳系统检测血红蛋白组分。应用 PCR-流式荧光杂交法对常见的 α -珠蛋白基因 3 种缺失、3 种突变、 β -珠蛋白基因 17 种突变进行检测。应用 DNA 测序分析 HBB 突变类型。**结果** 该患者血液学表型为 HGB:136 g/L、RBC: 5.8×10^{12} /L、MCV:71.4 fL、MCH:23.4 pg。毛细管电泳结果显示: Hb A:84.7%; Hb A₂:2.3%; Hb F:2.9%; Hb D:10.1%。DNA 测序结果显示为 Hb Lepore-Boston-Washington 型杂合缺失。**结论** 该病例为 β 珠蛋白基因第二内含子基因序列与 δ 珠蛋白基因序列发生了融合, 不等交换重组位点发生在 δ -基因 87 位与 β -基因 IVS-II nt 8 之间。该类型突变在中国人群中属于罕见型, 确诊需要依赖基因诊断。在地中海贫血(地贫)高危人群中, 尤其是当其配偶疑似为 β -地贫携带者时, 要警惕此类地贫基因突变的筛查和检测, 避免重型 β -地贫患儿的出生。

【关键词】 Hb Lepore-Boston-Washington; δ 珠蛋白; β 珠蛋白; 基因重组; 罕见型

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** A

Diagnostic Analysis of Hb Lepore-Boston-Washington and Literature Review

Tang Bin, Wang Jicheng, Qin Danqing, Yao Cuize, Liang Jie, Liang Kailing, Cheng Keyi, Zhan Wenli, Liang Lihua, Chai Huiying, Guo Hao*, Du Li*

(Department of Medical Genetics Center, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 511400, Guangdong, China)

Corresponding author: Guo Hao, E-mail: 13631311268@163.com; Du Li, E-mail: lier28@163.com

【Abstract】 Objective In order to provide reference for clinic, this paper reports a rare heterozygote Hb Lepore-Boston-Washington (Hb LBW) in China and pay attention to detail (inspection of the capillary zone electrophoresis system and HPLC chromatogram in this case) and awareness of strengths and pitfalls of each screening technique. Hematological characteristics and clinical phenotype were discussed and compared with cases in previous literatures. **Methods** Peripheral blood was collected for hematological analysis. Three common deletion α -thalassaemia ($-\alpha^{3,7}$, $-\alpha^{4,2}$, $-\alpha^{SEA}$), three common non-deletion α -thalassaemia (Hb Constant Spring, Hb QuongSze and Hb Westmead) and 17 common mutations were analyzed by PCR-flow fluorescence hybridization, and DNA sequencing was used to analyzed β -globin gene. **Results** His haematology profile showed a Hb of level 136 g/L, RBC: 5.8×10^{12} /L, MCV: 71.4 fl

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2024.02.004

基金项目: 广州科技计划项目(202002030390)

* 通信作者: 郭浩, E-mail: 13631311268@163.com; 杜丽, E-mail: lier28@163.com

and MCH: 23.4 pg. On the capillary zone electrophoresis, the results of Hb typing showed that the contents of Hb A, Hb A₂, Hb F and Hb D were 84.7%, 2.3%, 2.9% and 10.1%, respectively. DNA analysis revealed the patient was a rare heterozygote Hb Lepore-Boston-Washington carrier. **Conclusion** This rare Hb LBW mutation in the Chinese population could explain variant Hb peak and raised Hb F level resulting from unequal crossover events occur between the homologous regions of the δ -codon 88 to β -IVS-II nt 8 that would form a fusion gene. An accurate diagnosis could be reached with the help of DNA analysis. In areas where thalassemia has a relatively high prevalence in southern Chinese population, extreme attention is necessary for couples who seek for preconception genetic consultation, especially when one partner has been identified to have β -thal trait.

【Key words】 Hb Lepore- Boston-Washington; δ -globin; β -globin; Genetic recombination; Rare variants

Hb Lepore 是由于 β -珠蛋白基因和 δ -珠蛋白基因间序列重组形成的融合基因,是减数分裂过程中非同源染色体之间错位配对引起不等交换导致^[1]。Hb Lepore 杂合子临床表现与 β^+ 地中海贫血(地贫)杂合子相似。若基因型为 $\beta^{\text{Lepore}}/\beta^+$ 、 $\beta^{\text{Lepore}}/\beta^0$ 及 $\beta^{\text{Lepore}}/\beta^{\text{Lepore}}$ 时会导致中重度地中海贫血,可表现为严重的贫血、肝脾肿大、骨骼改变、特殊面容及黄疸等^[2-5]。

Hb Lepore 在全世界各种人群中都有报道,主要有三种分型: Hb Lepore-Hollandia ($\delta 22/\beta 50$)、Hb Lepore-Baltimore ($\delta 59/\beta 86$)及 Hb Lepore-Boston-Washington ($\delta 87/\beta 116$)^[6,7]。Hb Lepore-Boston-Washington 型杂合缺失(Hb LBW)(NG_000007.3:g.63632_71046del),其 β 珠蛋白基因第二内含子基因序列与 δ 珠蛋白基因序列发生了融合^[8]。Hb LBW 在全世界各种人群中都有报道,主要分布在地中海地区,但关于中国人群报道不为多见^[9-14],尚无具体的中国人群携带率。该类型突变在中国人群中属于罕见型,确诊需要依赖基因诊断。本研究通过对其诊断分析,提出实验室在对其筛查时需要注意的问题,在地中海贫血高发地区避免其漏诊,以期为更好地防控重型 β -地贫提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 患者男,29岁,连州人,既往体健,无贫血史、药物诱发的出血病史,因配合妻子完善产前检查就诊。未能对家系其他成员进行采样检测。本研究经过广东省妇幼保健院医学伦理委员会审批(202301340号)。

1.2 诊断方法 采用法国 sebia 公司全自动毛细管电泳系统检测血红蛋白组分。应用地中海贫血基因检测试剂盒(PCR-流式荧光杂交法)及 Luminex MagPix 多功能液相悬浮芯片系统对 α -珠蛋白基因 3 种缺失(—^{SEA}、—^{3.7}和—^{4.2}),3 种突变(WS、QS 和 CS), β -珠蛋白基因 17 种突变 [CD41-42 (-CTTT)、IVS-II-654 (C>T)、-28 (A>G)、CD17 (AAG>TAG)、CD71-72 (+A)、CD26 (GAG>AAG)、CD27/28 (+C)、-29 (A>G)、CD14-15 (+G)、CD43 (GAG>TAG)、IVS-I-1 (G>T)、IVS-I-5 (G>C)、起始密码子突变 Initiation codon (ATG>AGG)、-30 (T>C)、CD71-72 (+A)、-32 (C>A)、CAP+40-43 (-AAAC)。]进行检测^[15]。

1.3 DNA 测序分析 参考文献设计引物及反应条件进行基因测序^[16],PCR 产物经 1.2% 琼脂糖凝胶电泳鉴定后,送上海生工生物有限公司进行双向测序。

2 结果

2.1 血常规和血红蛋白电泳结果 HGB:136 g/L、RBC: $5.8 \times 10^{12}/L$ 、MCV:71.4 fl、MCH:23.4 pg。毛细管电泳可见 Hb A₂ 值降低,Hb F 值增高,且毛细管电泳在 Hb D 组位置可见一异常区带(图 1)。Hb A:84.7%;Hb F:2.9%;Hb A₂:2.3%(参考区间 2.5%~3.5%);Hb D:10.1%。

2.2 珠蛋白基因诊断结果 α 及 β 珠蛋白常规检测范围未见异常。 β 链测序分析结果:患者为 Hb LBW 型杂合缺失(图 2)。

3 讨论

本研究采用毛细管电泳进行地中海贫血筛查,

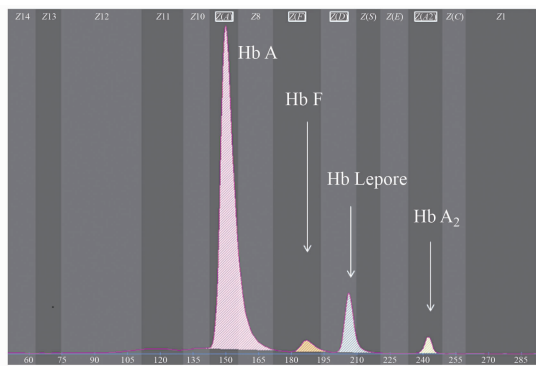


图 1 血红蛋白毛细管电泳图电泳图

注: Hb A 为血红蛋白 A; Hb F 为血红蛋白 F; Hb Lepore 为血红蛋白 Lepore; Hb A₂ 为血红蛋白 A₂。

该方法学能将 Hb Lepore (zone⁶)、Hb A₂、Hb E (zone⁴) 较好的分离, 不容易忽视 Hb Lepore 的存在^[17], 但需与 Hb D 组 (例如 Hb D-Punjab、Hb Korle-Bu、Hb Köln 等) 其他异常血红蛋白相鉴别。

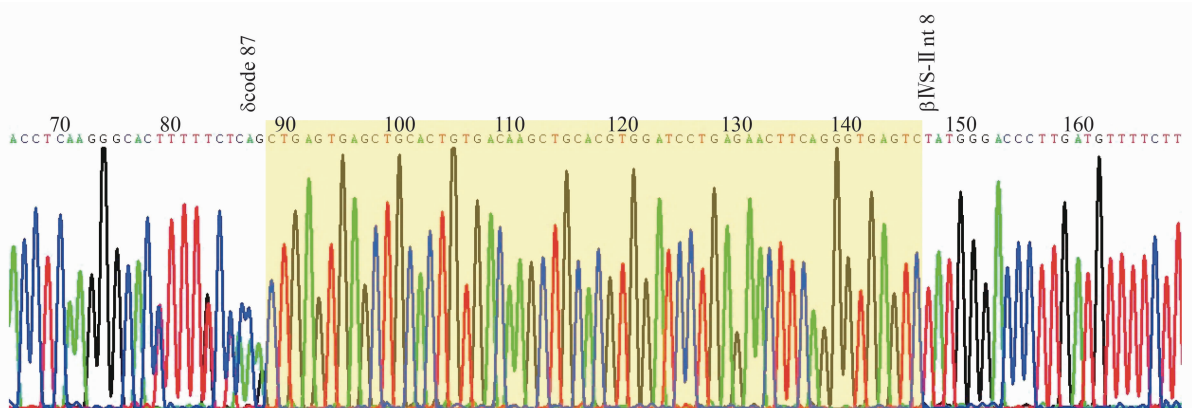


图 2 Hb Lepore- Boston-Washington 型杂合缺失的融合基因表达的珠蛋白肽链 N 端与 δ -珠蛋白链相同, C 端与 β -珠蛋白基因相同。不等交换重组位点发生在 δ -基因密码子 87 位与 β -基因 IVS-II nt 8 之间(黄色标识)

Hb LBW 型杂合缺失为 Hb Lepore 最常见的一种分型^[20]。该融合基因表达的珠蛋白肽链 N 端与 δ -珠蛋白链相同, 其 C 端与 β -珠蛋白基因相同^[21, 22]。由于 β -珠蛋白基因和 δ -珠蛋白基因间序列高度同源, 发生重组的区域有 58 bp 的序列完全相同, 很难定位其发生重组的确切位置。根据测序图谱分析, β -珠蛋白基因和 δ -珠蛋白基因所编码的肽链仅有 10 个氨基酸不同。这 10 个氨基酸分别位于第 9、第 12、第 22、第 50、第 86、第 87、第 116、第 117、第 125、第 126 位^[23]。仅能将 Hb LBW 型杂合缺失发生不等交换重组的位点界定在 δ -基因密码子 87 位与 β -基因 IVS-II nt 8 之间^[8] (图 2)。其缺失

本研究结果显示, 可见样本 Hb A₂ 值降低 (2.3%), Hb F 值增高 (2.9%), 且在 Hb D 组位置可见一异常区带 (10.1%), 进一步诊断确诊为 $\beta^{\text{Lepore}}/\beta^{\text{N}}$ (图 1)。当夫妇一方为 β 地贫携带者, 另一方其毛细管电泳实验检出 D 组异常血红蛋白带时, 应警惕其存在 Hb Lepore 的可能。然而, 高效液相色谱法筛查时, 其 Hb Lepore (3.34~3.42 min)、Hb A₂ (3.59~3.65 min)、Hb E 洗脱时间相似, 基因型为 $\beta^{\text{Lepore}}/\beta^{\text{E}}$ 时, 容易忽视 Hb Lepore 的存在^[17-19]。Italia 等^[17]报道了 3 个常规检测范围内最初诊断为 $\beta^{\text{E}}/\beta^{\text{E}}$ 的病例, 与地中海贫血筛查结果、临床症状不相符, 考虑存在 β 珠蛋白基因簇的缺失。经学者的进一步研究, 最终确诊其应为 $\beta^{\text{Lepore}}/\beta^{\text{E}}$ ^[17]。由于 Hb Lepore 属于非常规检测范围内的地贫基因型, 确诊需要依赖基因诊断。

片段涉及 δ -珠蛋白基因 3' 端一部分, β -珠蛋白基因 5' 端一部分及 δ -珠蛋白基因、 β -珠蛋白基因之间约 7.4 kb 的片段, 导致其融合基因表达的肽链较之正常 β -珠蛋白链的要少, 因此, Hb Lepore 杂合缺失的临床表现与 β -地贫杂合子相似。此外, 由于 δ -珠蛋白基因启动子缺乏大多数真核基因转录所必需的完整的“CCAAT”盒, 导致 δ -基因启动子的活性低于 β -基因启动子, 因此, δ -珠蛋白基因启动子驱动下转录的 Hb Lepore 融合基因的表达量也会受到影响^[24, 25]。

Guo 和 Ribeiro 等^[21, 26] 分别研究 46 例、12 例 Hb LBW 杂合子的表型, 其临床血液学特点与 $\beta^{\text{+}}$ 地

贫杂合子相似(表1)。本研究病例为 Hb LBW 杂合子,虽然 MCV、MCH 降低,但 HGB 为 136 g/L,患者并不贫血,与文献报道较为一致。 β^{LBW}/β^{LBW} 可表现为中间型或重型 β -地贫^[2, 27]。Quattrin 等^[28]报道了 9 例 Hb LBW 纯合子病例,2 例幼年夭折,其余患者表现为中间型,其中 1 例脾切除术后不再需要输血治疗。Ricchi 等^[20]报道 6 例已行脾切除术 Hb LBW 纯合子病例(30~36 岁),其首次接受输血治疗时间为 11 月~1 岁 6 个月。具备完整临床血液学信息 β^{LBW}/β^E (2 例)^[17] 和 $\beta^{LBW}/Hb C$ (2 例)^[29] 的病例报道较少,研究显示该类型患者 MCV、MCH 降低,HGB 水平保持在 10.2~13.2 g/dl 之间,其临床症状较轻。 $\beta^{LBW}/Hb S$ 可表现为中间型或重型 β -地贫,此外,即使同一家系成员其镰形细胞病严重程度亦可存在明显差异^[30, 31]。由于 HbF 具有抗镰形化的作用,其含量的多少可能是镰形细胞病引起

疼痛程度存在差异的原因^[32]。

β^{LBW}/β^+ 或 β^{LBW}/β^0 临床可表现为中重型 β -地贫,存在临床异质性。Ricchi 等^[20]对意大利南部地区的人群进行 Hb Lepore 临床表现及分子研究,结果显示, β^{LBW}/β^{87} (2 例 β^{LBW}/β^+)及 $\beta^{LBW}/\beta^{VS-1-6}$ (2 例 β^{LBW}/β^+)患者的临床表型倾向于轻度的中间型地贫,HGB 水平维持在 8.8~11 g/dl 之间,患者从未输过血,或者仅在感染、怀孕或外科手术时期输过血。而 β^{LBW}/β^{CD39} (11 例 β^{LBW}/β^0)和 $\beta^{LBW}/\beta^{VS-1-110}$ (6 例 β^{LBW}/β^+)在临床表现上分别更类似于重型地贫、依赖输血的中间型地贫。此外,由于 β^{LBW}/β^+ 、 β^{LBW}/β^0 的临床表现轻重不一,其临床表现具有高度异质性,当基因型不能解释其表型时,应考虑是否合并 α -地贫、 γ -珠蛋白表达代偿性增高、修饰因子突变等因素的可能^[33]。

表 1 Hb Lepore-Boston-Washington 病例的血液学特征和临床表型

例数性别	年龄(岁)	Hb(g/dl)	RBC($10^{12}/L$)	MCV(fl)	MCH(pg)	HBA基因型	HBB基因型	表型	参考文献
1 男	29	13.6	5.8	71.4	23.4	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	β^{LBW}/β^N	β^+ 地贫杂合子	本文
46 -	-	13.1	5.87	77.2	24	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	β^{LBW}/β^N	β^+ 地贫杂合子	[21]
12 -	-	13.8(13.0-14.8)	N/A	81.2(73.1-92.1)	24(21.7-26.4)	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	β^{LBW}/β^N	β^+ 地贫杂合子	[26]
1 女	10	6.85	3.12	63.5	21.9	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	β^{LBW}/β^{LBW}	有输血史	[27]
1 男	35	10.3	5.39	60.7	19.1	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	β^{LBW}/β^E	轻度贫血,无需输血	[17]
1 男	34	10.2	5.26	65	19.4	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	β^{LBW}/β^E	N/A	[17]
1 女	60	12.1	N/A	68	25.2	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$\beta^{LBW}/Hb C$	轻度贫血	[29]
1 男	57	13.2	N/A	64	22.8	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$\beta^{LBW}/Hb C$	轻度贫血	[29]
11 -	0.8-76	7.3-12.5	N/A	68-83	N/A	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$\beta^{LBW}/Hb S$	镰形细胞病并发症、中间型地贫、重型地贫	[31]
1 男	2	6.5	3.07	69.4	21.2	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$\beta^{LBW}/\beta^{VS-II-654}$	长期需要输血治疗	[14]
1 男	4	11.5	4.29	79.3	26.8	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$\beta^{LBW}/\beta^{VS-I-5(G>C)}$	6 个月起开始输血	[17]
1 男	57	6.1	N/A	66.6	21.6	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	β^{LBW}/Hb Peterborough*	脾肿大、慢性小细胞性贫血、药物诱发严重溶血	[34]
1 女	18	11.2	5.25	66	21	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$\beta^{LBW}/\delta\beta$ -地贫 Δ	轻度贫血	[30]

注: β^{LBW} : $\beta^{Lepore-Boston-Washington}$;地贫:地中海贫血;N/A:未提供。*:Hb Peterborough 为不稳定异常血红蛋白; Δ : $\delta\beta$ -地贫未提供具体的基因型。

Hb Lepore 在中国人群中的携带率,目前尚未见太多的研究数据。Jiang^[13]等分析 125611 对夫妇群体,对其中 Hb F 水平 $\geq 5\%$ 的 654 例个体,探讨广州人群中 $\delta\beta$ -地中海贫血和遗传性持续性胎儿血红蛋白增高症(hereditary persistence of fetal hemoglobin, HPFH)的携带率。研究结果显示, $\delta\beta$ -地贫及 HPFH 在该人群中夫妇的携带率为 0.12%,检出的基因型有中国型 $G\gamma^+(\Lambda\gamma\delta\beta)^0$ 、SEA-HPFH、台湾型 β 地贫、Hb LBW 型杂合缺失(1 例)等。值

得注意的是,该团队的研究目的是探讨人群中 $\delta\beta$ -地贫和 HPFH 的携带率,而不是 Hb Lepore(融合基因)的携带率。此外,纳入 Jiang^[13]等所做的研究对象为 Hb F 水平 $\geq 5\%$ 的群体,不排除 Hb F $< 5\%$ 的其它研究个体有检出 Hb Lepore 的可能。文献显示更多的 Hb Lepore 病例报道其 Hb F 水平仅表现为轻度的升高^[14, 17-20],包括本研究发现的病例,其 Hb F 为 2.9%。因此,也可以初步判定 Hb Lepore 在中国人群中是有一定携带率的,尤其是当其配偶

疑似为 β -地贫携带者时,要警惕此类地贫基因突变的筛查和检测,避免重型 β -地贫患儿的出生。

参 考 文 献

- [1] BURSED B, ZAMARIOLLI M, BELLUCCO FT, et al. Mechanisms of structural chromosomal rearrangement formation[J]. *Mol Cytogenet*, 2022, 15(1):23.
- [2] AZIZ MA, KHAN WA, DAS SA, et al. Homozygous Hemoglobin Lepore: A Rare Condition Seen in a Bangladeshi Family[J]. *Mymensingh Med J*, 2021, 30(4):1172-1176.
- [3] BHUSAL A, BHANDARI S, SETH T, et al. Homozygous Lepore Syndrome: A case report[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2022, 80:104168.
- [4] MUN A, KUMAR R, TIWARI S, et al. First Observation of Compound Heterozygosity for Hb S/Hb Lepore-Hollandia in India[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2022, 38(1): 187-190.
- [5] TALARICO V, MURACA L, ARCURI PP, et al. Extramedullary hematopoiesis in the facial sinus in a patient homozygous for Hemoglobin Lepore: the first case in literature[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(1): 161-164.
- [6] FERRARA M, MATARESE SM, FRANCESE M, et al. Hematological and molecular analysis of beta-thalassemia and Hb Lepore in Campania, Italy[J]. *Hemoglobin*, 2001, 25(1):29-34.
- [7] MCKEOWN SM, CARMICHAEL H, MARKOWITZ RB, et al. Rare occurrence of Hb Lepore-Baltimore in African Americans; molecular characteristics and variations of Hb Lepores[J]. *Ann Hematol*, 2009, 88(6):545-548.
- [8] GIAMBONA A, LETO F, CASSARA F, et al. Early prenatal diagnosis of Hb Lepore Boston-Washington and β -thalassemia on fetal celomatic DNA[J]. *Int J Lab Hematol*, 2022, 44(4):796-802.
- [9] 朱定尔, 胡惠廉, 彭兴华, 等. 在我国人中发现的二例疑似血红蛋白-Lepore 综合征家系(初步报道)[J]. *湖南医学院学报*, 1980, 1:33-34.
- [10] 余文红, 夏文权, 陈仙度, 等. 血红蛋白 Lepore 病-附 1 例报告及文献复习[J]. *中国实验诊断学*, 2003, 7(1): 57-60.
- [11] 陈仙度, 李听珍. 血红蛋白 Lepore 病 1 例(附文献复习)[J]. *疑难病杂志*, 2003, 2(3): 149-151.
- [12] CAI WJ, LI J, XIE XM, et al. Screening for common β -globin gene cluster deletions in Chinese individuals with increased hemoglobin F[J]. *Int J Lab Hematol*, 2015, 37(6):752-757.
- [13] JIANG F, ZUO L, LI D, et al. Molecular epidemiology and hematologic characterization of $\delta\beta$ -thalassemia and hereditary persistence of fetal hemoglobin in 125,661 families of greater Guangzhou area, the metropolis of southern China[J]. *BMC Med Genet*, 2020, 21(1):43.
- [14] 白慧丽, 程伟, 崔瑾, 等. Hb Lepore-BW 伴发 IVS-II-654 杂合变异的诊断及产前筛查的临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(2): 529-533.
- [15] YIN A, LI B, LUO M, et al. The prevalence and molecular spectrum of α - and β -globin gene mutations in 14,332 families of Guangdong Province, China[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89855.
- [16] 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: 115-118.
- [17] ITALIA K, SHETH J, SAWANT P, et al. Prenatal diagnosis of HbE-Lepore and Hb Lepore- β -thalassemia: the importance of accurate genotyping of the couple at risk[J]. *Prenat Diagn*, 2012, 32(7):703-707.
- [18] CHAIBUNRUANG A, SRIUORAKUN H, FUCHAROEN S, et al. Interactions of hemoglobin Lepore (deltabeta hybrid hemoglobin) with various hemoglobinopathies: A molecular and hematological characteristics and differential diagnosis [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2010, 44(3):140-145.
- [19] SHAJI RV, EDISON ES, KRISHANMOORTHY R, et al. Hb Lepore in the Indian population[J]. *Hemoglobin*, 2003, 27(1):7-14.
- [20] RICCHI P, AMMIRABILE M, SPASIANO A, et al. Molecular and clinical analysis of haemoglobin Lepore in Campania, a region of Southern Italy [J]. *Hematology*, 2017, 22(7):437-443.
- [21] GUO L, KAUSAR A, OLD JM, et al. Characterization of Hb Lepore variants in the UK population[J]. *Hemoglobin*, 2015, 39(1):58-61.
- [22] JIANG F, TANG XW, LI J, et al. Hb Lepore-Hong Kong: First Report of a Novel δ/β -Globin Gene Fusion in a Chinese Family[J]. *Hemoglobin*, 2021, 45(4):220-224.
- [23] SREEDHARANUNNI S, CHHABRA S, HIRA JK, et al. β -Thalassemia Intermedia Caused by Compound Heterozygosity for Hb Lepore-Hollandia and β -Thalassemia is Rare in the Indian Population [J]. *Hemoglobin*, 2015, 39(5):362-365.
- [24] ALAUDDIN H, MOHAMAD NASIR S, AHADON M, et al. Hb lepore/ β 0-thalassaemia with α +-thalassaemia interactions, a potential diagnostic pitfall [J]. *Malays J Pathol*, 2015, 37(3):287-292.

- [25] NIETO JM, GONZALEZ FA, ALONSO JM, et al. Hb Palencia: a novel $\delta\beta\delta$ -type two-way fusion variant with β -globin-like expression levels[J]. J Clin Pathol, 2019, 72(1): 46-51.
- [26] RIBEIRO ML, CUNHA E, GONCALVES P, et al. Hb Lepore-Baltimore (delta 68Leu-beta 84Thr) and Hb Lepore-Washington-Boston (delta 87Gln-beta IVS-II-8) in central Portugal and Spanish Alta Extremadura [J]. Hum Genet, 1997, 99(5):669-673.
- [27] PIRASTRU M, MANCA L, TROVA S, et al. Biochemical and Molecular Analysis of the Hb Lepore Boston Washington in a Syrian Homozygous Child[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017:1261972.
- [28] QUATTRIN N, LUZZATTO L, QUATTRIN S JR. New clinical and biochemical findings from 235 patients with hemoglobin Lepore[J]. Ann N Y Acad Sci, 1980, 344:364-374.
- [29] AHM EJ, AHM VN, AATONS GH, et al. Hemoglobin Lepore Washington in two Jamaican families: interaction with beta chain variants[J]. Blood, 1972, 40(2):246-256.
- [30] MIRABILE E, TESTA R, CONSALVO C, et al. Association of Hb S/Hb lepore and delta beta-thalassemia/Hb lepore in Sicilian patients: review of the presence of Hb lepore in Sicily[J]. Eur J Haematol, 1995, 55(2):126-130.
- [31] SEWARD DP, WARE RE, KINNEY TR. Hemoglobin sickle-Lepore: report of two siblings and review of the literature[J]. Am J Hematol, 1993, 44(3):192-195.
- [32] PECKER LH, LANZKRON S. Sickle Cell Disease[J]. Ann Intern Med, 2021, 174(1):ITC1-ITC16.
- [33] CHE YAACOB NS, ISLAM MA, ALSALEH H, et al. Alpha-hemoglobin-stabilizing protein (AHSP): a modulatory factor in β -thalassemia[J]. Int J Hematol, 2020,111(3):352-359.
- [34] AGBUDUWE C, RUGLESS M, ASBA N, et al. Severe Drug-Induced Hemolysis in a Patient with Compound Heterozygosity for Hb Peterborough (HBB: c. 334G>T) and Hb Lepore-Boston-Washington (NG_000007.3: g. 63632_71046del)[J]. Hemoglobin, 2019,43(1):56-59.

(收稿日期:2024-01-26)

编辑:熊诗诣

· 视频导读 ·

中国如何做高质量多中心研究

杨慧霞

(北京大学第一医院,北京 100034)



作者首先回顾了国内早期开展多中心大样本研究,尤其是国内早期18个中心进行的妊娠期糖尿病研究,为如何进行多中心研究积累了很多经验,相关成果发了高分文章,也在WHO、FIGO制定国际标准时得到采用。作者以HAPO队列为例指出可以借鉴国外多中心合作的经验,参与多中心研究的各中心设立专门的负责人,除主要目标外,也设立各自的研究小目标,持续随访研究,从各个角度分析总结队列的研究成果。

然后杨教授举例了近年来我国多中心的研究,如探讨健康孕妇中孕期羊膜腔内是否无菌、妊娠合并COVID-19对母胎的影响、胎盘植入性疾病保子宫治疗等研究,这些研究产出了高质量的数据,为国际指南的撰写提供更完善的证据。笔者所在单位目前正在开展母体内分泌代谢与子代生命健康的60个国际多中心项目。最后,展望了国内胎儿医学中心能够在胎儿疾病诊断及最佳处理方案等诸方面,努力进行多中心、多学科会诊与研究,提供高质量证据。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2024.02.012