

重型 β -地中海贫血的诊断与治疗进展

陈文强 刘丽玲 王春英 江川

广西善医堂健康管理有限公司

DOI:10.12238/bmtr.v4i4.5428

[摘要] β -地中海贫血是常染色体隐性遗传性贫血,分为重型、中间型和轻型 β -地中海贫血,其中重型 β -地中海贫血对健康的危害最大。重型 β -地中海贫血的婴儿出生后6-24个月内出现贫血,影响生长发育,伴有骨骼畸形、脾肿大等表现。 β -地中海贫血的诊断主要是根据临床表现,血液学检查、血红蛋白分析及基因诊断(反向斑点杂交,荧光溶解曲线及基因测序)等。输血和去铁剂治疗是重型 β -地中海贫血的主要治疗方法,在有适应症情况下可以使用脾切除术,骨髓移植是目前根治 β -地中海贫血的唯一选择,其他治疗方法则有基因治疗、诱导胎儿血红蛋白合成以及调节红细胞生成等。

[关键词] β -地中海贫血; 诊断; 治疗

中图分类号: P726 文献标识码: A

Advances in the Diagnosis and Treatment of β -Thalassemia Major

Wenqiang Chen Liling Liu Chunying Wang Chuan Jiang

Guangxi Shanyitang Health Management Co., Ltd

[Abstract] β -thalassemia is an autosomal recessive anemia, divided into major, intermediate, and minor β -thalassemia, major β -thalassemia is the most harmful to health. Babies with β -thalassemia major develop anemia within 6-24 months after birth, which affects growth and development, and is accompanied by skeletal deformities and splenomegaly. The diagnosis of β -thalassemia is mainly based on clinical manifestations, hematological examination, hemoglobin analysis and genetic diagnosis (reverse dot blot, fluorescence melting curve and gene sequencing). Blood transfusion and iron chelator therapy are the mainstays of treatment for beta-thalassemia major, and splenectomy can be used when indicated. Bone marrow transplantation is currently the only option to cure β -thalassemia, and other treatments include gene therapy, induction of fetal hemoglobin synthesis, and regulation of erythropoiesis.

[Key words] β -thalassemia; diagnosis; treatment

前言

β -地中海贫血是常染色体隐性遗传性贫血,其特征是红细胞内 β -珠蛋白链合成减少或缺失, α -珠蛋白链相对性增加,珠蛋白链比例失衡导致的溶血性贫血。根据 β -地中海贫血的临床表现及基因型,可将 β -地中海贫血分为重型 β -地中海贫血 (thalassemia major), 中间型 β -地中海贫血 (thalassemia intermediate), 轻型 β -地中海贫血 (thalassemia trait)。 β -地中海贫血在全世界非常普遍,据报道全世界有8000万至9000万人是携带者,每年有接近7万名儿童出生时患有不同的 β -地中海贫血综合征^{[1], [2]}。东南亚、中东、地中海国家以及北非和中非是 β -地中海贫血高发地区,由于目前人口从高患病率地区大规模迁移,包括美国、加拿大、澳大利亚、南美洲和北欧等国家也会有 β -地中海贫血病例^[3]。重型 β -地中海贫血对健康的危害最大,目前主要采用输血和铁螯合剂的联合治疗,同时积极

防治心脏等重要器官的并发症,这些综合的治疗措施可使重型 β -地中海贫血患者存活到成年以后。

1 重型 β -地中海贫血的临床表现

患有重型 β -地中海贫血的婴儿通常在出生后6至24个月之间出现贫血症状,贫血影响婴儿生长发育,出现喂养困难、腹泻、易激惹、反复发热以及脾肿大,需要定期输注红细胞。未经治疗或输血不良的患儿出现生长迟缓、苍白、黄疸、皮肤棕色色素沉着、肌肉组织不良、肝脾肿大、腿部溃疡以及骨骼变化等症状,其中骨骼变化包括典型的面部骨骼改变、腿部长骨畸形和骨质疏松症。如果进行规律输血,将最低血红蛋白浓度维持在9.0至10.5g/dl,则可以抑制无效的红细胞生成,在10至12年内维持基本正常的生长和发育。长时间输血的患者可出现与铁超负荷相关的并发症,儿童的铁超负荷并发症包括生长迟缓和没有性成熟,在成人中则有肝纤维化和肝硬化、内分泌腺受累(糖尿病

和常见的甲状旁腺、甲状腺、垂体功能不全和较少见的肾上腺功能不全),以及伴有扩张性心脏病和心律失常等心脏疾病^[4]。其他并发症包括脾功能亢进、慢性肝炎(由输血引起乙型肝炎和/或丙型肝炎的病毒感染)、HIV感染、静脉血栓等。大部分的重型 β -地中海贫血患者在35岁之前死亡^[5],随着新的螯合剂使用、加强输血安全措施,以及MRI等非侵入性方法测量器官铁等诊治措施的应用,重型 β -地中海贫血患者的预后已显著改善^[6]。在死亡原因中,心脏并发症导致的死亡率下降尤为明显,此前据报道,心脏并发症占重型 β -地中海贫血患者死亡原因的71%^{[5], [6]},最近的研究表明,大多数输血依赖性 β -地中海贫血患者的心脏铁正常,与此同时死于肝脏疾病的患者人数升高,超过了死于心脏病的人数^[7]。在脾切除术患者中,感染仍然是死亡的主要原因。

2 重型 β -地中海贫血的临床诊断

对于患有严重小细胞低色素性贫血、轻度黄疸和肝脾肿大的婴儿或2岁以下儿童,应怀疑重型 β -地中海贫血。重型 β -地中海贫血的血液学检查特征是小细胞低色素性贫血^[8],血红蛋白水平降低($<7\text{g/dl}$),平均红细胞体积(MCV) $>50<70\text{fl}$,平均红细胞Hb(MCH) $>12<20\text{pg}$ ^[9-13]。外周血涂片有红细胞形态学改变,伴有小红细胞增多、低色素、异形细胞增多症,同时有核红细胞,成红细胞的数量与贫血程度呈正相关,尤其在脾切除术后有明显增加。Hb分析方法有醋酸纤维素电泳和高效液相色谱(HPLC)等,用以确定血液中的Hb的数量和类型。其他还有使用拉曼光谱等方法对 β -地中海贫血的红细胞进行分析^[14]。 β 0-地中海贫血纯合子没有 β -珠蛋白链,Hb F占总Hb的92-95%。在 β 0和 β +-地中海贫血双重杂合子中,Hb F为70-90%,Hb A为10-30%。在新生儿期,因为Hb A的减少量与正常婴儿的范围重叠,难以通过Hb电泳和HPLC明确诊断 β -地中海贫血,需要进行基因分析才能确诊。 β -地中海贫血基因检测包括反向斑点杂交、荧光溶解曲线、taq-man探针、基因测序以及基因芯片等方法^[15]。

3 重型 β -地中海贫血的治疗

3.1 输血

输血是重型 β -地中海贫血治疗的主要方法,目标是纠正贫血、抑制无效红细胞生成和抑制胃肠道铁吸收。开始输血之前,应明确诊断 β -地中海贫血基因型,考虑 β -地中海贫血的分子缺损、贫血的严重程度、无效红细胞生成的程度以及生长迟缓或骨骼改变等因素^[16]。在第一次输血之前,有必要进行红细胞抗原分型,以及血清免疫球蛋白测定,最好能使用洗涤红细胞进行输血。重型 β -地中海贫血的推荐治疗包括每2至5周输血一次,以将输血前Hb水平维持在 $9.0-10.5\text{g/dl}$ 以上,该方案可以保证正常生长和体力活动,最大限度地减少输血铁积累,并抑制大多数患者的骨髓扩张^[17]。

3.2 去铁治疗

输血性含铁血黄素沉着症是反复输血不可避免的后果,并发症包括心力衰竭、肝硬化、生长迟缓和多种内分泌异常等,

这些并发症可以使用铁螯合剂来治疗。目前有三种铁螯合剂,去铁氧胺是一种大分子铁螯合剂,口服吸收率低且半衰期短(约20分钟),因此需要通过便携式注射泵缓慢皮下输注,每周5-7天,持续8-12小时,繁琐的给药方法降低患者的依从性。去铁酮是第一个口服铁螯合剂,去铁酮治疗的主要副作用是关节病、胃肠道症状,最重要的是中性粒细胞减少和粒细胞缺乏症,需要密切监测^[18]。去铁酮对肝脏铁浓度的影响因治疗个体而异。研究的结果表明,与去铁胺相比,去铁酮更具心脏保护作用,能更大程度地降低心肌铁沉积,发生心脏病的可能性更小^[19]。地拉罗司是作为一种每日一次的口服去铁剂,具有明确的安全性且对成人和儿童有效,尤其在改善心肌和维持正常左心室射血分数方面的效果更好。联合使用去铁胺和去铁酮对严重铁超负荷的患者有良好效果。临床研究均表明,去铁酮和去铁胺联合使用可改善心脏和内分泌功能,降低肝铁和血清铁蛋白浓度,降低心脏死亡率,提高生存率,且毒性是可控的^[20]。对于不能使用去铁酮的重度输血性心肌铁沉着症患者,可考虑联合使用去铁胺和地拉罗司。在一项前瞻性试验中,近三分之一患者接受这种组合治疗后表现出心脏超负荷的减少以及肝铁浓度的快速降低^[21]。另有研究表明,在降低肝铁和血清铁蛋白酶方面,联合使用去铁酮和地拉罗司洛司治疗与联合使用去铁酮和去铁胺治疗的效果一样,并且在提高心肌铁、患者满意度和生活质量方面更具有优势^[21-22]。

3.3 脾切除术

脾切除术并非常用的治疗方法,仅在少数情况下应考虑脾切除术。重型 β -地中海贫血脾切除术的主要适应症包括:输血量增加(每年需血量 $>200-220\text{ml/kg/年}$)、脾功能亢进伴血细胞减少和有脾破裂风险的脾肿大等。脾切除后会出现静脉血栓、肺动脉高压以及脾切除术后爆发感染^[23-24]。其中暴发性脓毒症是导致重型 β -地中海贫血死亡的最主要原因,因此应尽量避免对幼儿进行脾切除术^[23]。

3.4 骨髓移植

骨髓移植(BMT)是目前治愈重型 β -地中海贫血唯一选择,骨髓移植的结局与移植前的临床状况有关,特别是肝肿大、肝纤维化的程度和铁积累的程度^[25]。在没有以上危险因素的儿童患者,移植后的无病生存率超过90%;成人患者由于疾病的晚期并发症严重,发生移植排斥反应的可能性更大等因素的影响,治愈率约为65%^[26]。来自非亲属供体如果按照严格的HLA相容性标准进行选择,并且受体的铁超负荷不严重,则移植结果和HLA同源兄弟姐妹相当^[27]。脐带血移植的移植物抗宿主反应较低,如果能收获和输注足够数量的脐带血干细胞,则成功治愈的可能性很大^[28]。从终生输血、去铁剂和并发症治疗等角度来考虑,移植是具有良好综合效益治疗方法^[29]。

3.5 基因治疗

重型 β -地中海贫血的基因治疗是通过合适的载体转移正常基因,或通过同源重组珠蛋白基因来纠正造血干细胞中分子缺陷^[30]。包括:干扰BCL11A途径或通过CRISPR/CAS9技术破坏

BCL11A红蛋白增强子、锌指或转录激活子来诱导 γ -珠蛋白的产生,或使用基因组编辑来修复造血干细胞中有缺陷的血红蛋白基因等方法^[31]。

3.6其他治疗方法

目前正在研究的治疗方法还有诱导胎儿Hb合成,通过改善 α -珠蛋白链和非 α -珠蛋白链之间的不平衡来降低 β -地中海贫血的严重程度。诱导药物包括5-氮杂胞苷,地西他滨和丁酸盐衍生物等,这些药物通过不同机制诱导Hb F^[32]。另外有研究表明,中断无效红细胞生成和铁超负荷之间的恶性循环,有助于 β -地中海贫血的治疗,其机理是通过调节转铁蛋白、铁调素等途径防止铁过载,将铁从实质细胞重新分配到巨噬细胞中储存,可在一定程度上控制 β -地中海贫血^[31-33]。其他还有对红细胞生成调节的研究,如TGF- β 样分子或JAK2抑制剂。Activins是TGF- β 家族信号传导的成员,是人类造血的关键调节因子,可调节各种细胞反应,如增殖、分化、迁移和凋亡,在 β -地中海贫血小鼠中,它改善血液学参数以及红系增生^[34]。JAK2则在无效红细胞生成中起重要作用,抑制JAK2活性的药物可以减轻无效的红细胞生成和逆转脾肿大。临床前研究表明,JAK2抑制剂可以显著减小脾脏大小并调节无效的红细胞生成^[35],这些研究可能改变 β -地中海贫血的治疗。

4 结束语

重型 β -地中海贫血是由 β 珠蛋白链的缺失或减少导致的严重贫血,伴有众多并发症多,对健康危害巨大。患者需要依赖长期的输血治疗和去铁剂治疗来维持生命,骨髓移植仍然是地中海贫血患者目前获得根治的唯一治疗方法,将来随着基因治疗等医疗技术的发展,地中海贫血有可能有更多的治疗方法。目前基因诊断技术、产前诊断技术不断发展,我们可以通过婚前筛查,产前诊断,遗传咨询等方式进行干预,减少重型 β -地中海贫血患儿的出生,从而实现减轻病患家庭负担,提高人口素质的目标。

【参考文献】

[1]Modell B. Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organ.2008;86:480-487.

[2]仇小强,陈萍,张凝,等.广西三城市7岁以下儿童 β 地中海贫血发生率及其基因突变类型的研究[J].中华流行病学杂志,2009,30(10):1021-1024.

[3]Weatherall D. J. Williams T. N. Allen S. J. O' Donnell A. The population genetics and dynamics of the thalassemias. Hematol Oncol Clin North Am.2010;24:1021-1031.

[4]Galanello R. Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis.2010;5:11.

[5]Modell B.Khan M. Darlison M. Survival in beta-thalassemia major in the UK: data from the UK Thalassemia Register.Lancet.2000;355:2051-2052.

[6]Modell B. Khan M. Darlison M. Westwood M. A. Ingram D.

Pennell D. J. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson.2008;10:42.

[7]Greek Haemoglobinopathies Study Group. A national registry of haemoglobinopathies in Greece: deduced demographics, trends in mortality and affected births. Ann Hematol.2012;91:1451-1458.

[8]Galanello R. Melis M.A. Ruggeri R.Beta 0 thalassemia trait in Sardinia. Hemoglobin.1979;3:33-46.

[9]Values of mean cell volume and mean spheroid cell volume can differentiate hereditary spherocytosis and thalassemia L Liao, ZF Deng, YL Qiu, P Chen, WQ Chen, FQ Lin. Hematology 19 (7),393-396.20.2014.

[10]Mean reticulocyte volume: a specific parameter to screen for hereditary spherocytosisY Xu, W Yang, L Liao, Z Deng, Y Qiu, W Chen, F Lin. European Journal of Haematology 96 (2),170-174.16.2016.

[11]Comparison and evaluation of three screening tests of hereditary spherocytosis in Chinese patients. Y Tao, Z Deng, L Liao, Y Qiu, W Chen, F Lin. Annals of Hematology 94 (5),747-751 16 2015.

[12]Evaluation of a flow-cytometric osmotic fragility test for hereditary spherocytosis in Chinese patients. YF Tao, ZF Deng, L Liao, YL Qiu, XL Deng, WQ Chen, FQ Lin. Acta Haematologica 135(2),88-93 13 2016.

[13]Blood cell parameters for screening and diagnosis of hereditary spherocytosis. L Liao, Y Xu, H Wei, Y Qiu, W Chen, J Huang, Y Tao, X Deng, Z Deng. Journal of clinical laboratory analysis 33(4),e22844 11 2019.

[14]Raman characterizations of red blood cells with β -thalassemia using laser tweezers Raman spectroscopy. W Jia, P Chen, W Chen, Y Li.Medicine 97(39)2018.

[15]陈文强,陈萍,庞丽红,等.应用Taqman-MGB探针法检测地中海贫血Hb Westmead突变[J].重庆医学,2012,41(32):3408-3409,3411.

[16]Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V (eds). Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia (TDT), 3rd edn. 2014 TIF Publication No.20. Thalassemia International Federation: Nicosia, Cyprus.

[17]Cazzola M. Borgna-Pignatti C. Locatelli F. Ponchio L. Beguin Y. De Stefano P. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. Transfusion. 1997; 37:135-140.

[18]Galanello R. Campus S. Deferiprone chelation therapy for thalassemia major. Acta Haematol. 2009; 122: 155-164.

- [19]Borgna-Pignatti C. Cappellini M.D. De Stefano P. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood*.2006;107:3733-3737.
- [20]Farmaki K. Tzoumari I. Pappa C. Oral chelators in transfusion-dependent thalassemia major patients may prevent or reverse iron overload complications. *Blood Cells Mol Dis*.2011;47:33-40.
- [21]HYPERION Investigators Effects of deferasirox-deferoxamine on myocardial and liver iron in patients with severe transfusional iron overload. *Blood*.2015;125:3868-3877.
- [22]Elalfy M.S. Adly A.M. Wali Y. Tony S. Samir A. Elhenawy Y.I. Efficacy and safety of a novel combination of two oral chelators deferasirox/deferiprone over deferoxamine/deferiprone in severely iron overloaded young beta thalassemia major patients. *Eur J Haematol*.2015;95:411-420.
- [23]Taher A.T. Musallam K.M. Karimi M. Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. *J Thromb Haemost*.2010;8:2152-2158.
- [24]Olivieri N.F. Muraca G.M. O'Donnell A. Premawardhena A. Fisher C. Weatherall D.J. Studies in haemoglobin E beta-thalassaemia *Br J Haematol*.2008;141:388-397.
- [25]Lucarelli G. Galimberti M. Polchi P. Marrow transplantation in patients with thalassemia responsive to iron chelation therapy. *N Engl J Med*.1993;329: 840-844
- [26]Isgrò A. Gaziev J. Sodani P. Lucarelli G. Progress in hematopoietic stem cell transplantation as allogeneic cellular gene therapy in thalassemia. *Ann NY Acad Sci*.2010;1202:149-154.
- [27]Gaziev J. Marziali M. Isgrò A. Bone marrow transplantation for thalassemia from alternative related donors: improved outcomes with a new approach. *Blood*. 2013;122:2751-2756.
- [28]Eurocord and European Blood and Marrow Transplantation (EBMT) group. Outcome of patients with hemoglobinopathies given either cord blood or bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling. *Blood*.2013;122:1072-1078.
- [29]Baronciani D. Angelucci E. Potschger U. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. *Bone Marrow Transplant*.2016;51:536-541.
- [30]Negre O. Eggimann A.V. Beuzard Y. Gene therapy of the β -hemoglobinopathies by lentiviral transfer of the β (ACT87Q)-globin gene. *Hum Gene Ther*. 2016;27:148-165.
- [31]Cottle R.N. Lee C.M. Bao G. Treating hemoglobinopathies using gene-correction approaches: promises and challenges. *Hum Genet*. 2016;135:993-1010.
- [32]Musallam K.M. Taher A.T. Cappellini M.D. Sankaran V.G. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with β -thalassemia. *Blood*. 2013;121:2199-212; quiz 2372.
- [33]陈文强,陈萍,朱恒莹.应用铁过载小鼠模型筛选铁代谢相关miRNA的研究[J].卫生研究,2018,47(4):673-675.
- [34]Suragani R.N. Cawley S.M. Li R. Modified activin receptor IIB ligand trap mitigates ineffective erythropoiesis and disease complications in murine β -thalassemia. *Blood*. 2014;123:3864-3872.
- [35]Breda L. Rivella S. Modulators of erythropoiesis: emerging therapies for hemoglobinopathies and disorders of red cell production. *Hematol Oncol Clin North Am*.2014;28:375-386.

作者简介:

- 陈文强(1974--),男,汉族,广西玉林市人,博士,助理研究员,研究方向:地中海贫血。
- 刘丽玲(1990--),女,汉族,广西玉林市人,本科,主治医师,研究方向:血液病。
- 王春英(1993--),女,汉族,广西柳州市人,本科,主治医师,研究方向:儿科学,遗传性血液病。
- 江川(1998--),男,汉族,广西桂林市人,本科,住院医师,研究方向:儿科血液病。