

非输血依赖型地中海贫血诊断 与治疗中国专家共识(2018年版)

中华医学会血液学分会红细胞疾病学组

Consensus of experts on diagnosis and treatment of non-transfusion dependent thalassemia in China (2018 edition) *Red Blood Cell Diseases (Anemia) Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association*

Corresponding author: Zhang Liansheng, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China. Email: zhanglsh@lzu.edu.cn; Lai Yongrong, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China. Email: laiyongrong@263.net; Shao Zonghong, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China. Email: shaozonghong@sina.com

地中海贫血(地贫)是由于珠蛋白基因突变或者缺失导致的珠蛋白链合成减少或完全缺失所引起的遗传性慢性溶血性疾病。广泛流行于地中海盆地、中东、非洲热带和亚热带地区、亚洲次大陆和东南亚。我国广西、广东、海南、湖南、江西、云南等南方地区是地贫高发区。

依据临床表现,地贫分为重型地贫和非输血依赖型地贫(NTDT)。NTDT是指一组不需要输血或者仅在感染、手术、妊娠、生长发育迟缓等特殊情况下需要输血的地贫类型,包括不需要输血的地贫(α -地贫携带者、轻型 β -地贫、HbC/ β -地贫)、偶尔需要输血的地贫(缺失型HbH病、轻度异常血红蛋白E/ β -地贫)、需要间歇性输血的地贫(非缺失型HbH病、中间型 β -地贫、中度异常血红蛋白E/ β -地贫)。近十年来,对NTDT的分子和病理生理学机制的认识不断提高,但由于NTDT基因变异种类繁多,临床症状异质性较大,且随着病程的推移可出现严重并发症,因此临床管理难度大,我国至今没有诊治指

南。学组参考地贫国际联合会(Thalassemia International Federation, TIF)指南和近年文献并结合我国临床实践体会,就NTDT诊断及治疗进行讨论并形成此共识。

一、NTDT诊断

(一)临床表现

患者出生时无症状,多在2~3岁后发病,随着年龄增长逐渐加重,主要表现为轻至中度的慢性贫血,HGB大多在70~100 g/L,合并感染、妊娠或服氧化剂类药物时可因溶血导致贫血加重。大部分患者无典型的地贫外貌、生长发育正常或稍迟缓,可有肝脾肿大;部分患者存在继发性铁过载、高凝状态,易出现血栓、肺动脉高压等并发症;少部分患者可出现下肢溃疡、严重髓外造血致组织器官压迫等罕见并发症。大部分患者可长期存活。

(二)实验室检查

1. 血液学改变:呈小细胞低色素性贫血[红细胞平均体积(MCV)、红细胞平均血红蛋白含量(MCH)、红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)轻度或明显降低],网织红细胞计数正常或增高,白细胞计数多正常,血小板计数常增高,脾功能亢进时白细胞、血小板计数减少。

2. 骨髓象:呈增生性贫血骨髓象,红系增生显著,以中、晚幼红细胞为主,成熟红细胞改变与外周血相同。

3. 血红蛋白分析:HbH病患者可检测到HbH区带,HbH占5%~40%,HbA₂及HbF多正常,也可出现少量Hb Bart's(出生时Hb Bart's可达15%以上);对HbH病患者进行肽链分析可提示 ζ 链阳性。 β -地贫患者HbA减少而HbF、HbA₂增多,HbF占3.5%~50%,HbA₂多大于4%;异常血红蛋白E/ β -地贫患者除HbF、HbA₂增多外,可出现HbE。

4. 基因诊断:有条件的医院应进行基因诊断,可采用限制性内切酶片段长度多态性(RFLP)连锁分析、PCR-限制酶切法、PCR-ASO点杂交、反向点杂交(RDB)和DNA测序等方法检测地贫基因缺陷

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.09.001

通信作者:张连生,兰州大学第二医院 730030, Email: zhanglsh@lzu.edu.cn; 赖永榕,广西医科大学第一附属医院 530021, Email: laiyongrong@263.net; 邵宗鸿,天津医科大学总医院 300052, Email: shaozonghong@sina.com

的类型和位点。

5. 家系调查:患者父母的外周血常规可呈小细胞低色素性贫血,血红蛋白电泳呈HbA₂、HbF含量升高或肽链分析示 ζ 链阳性;基因诊断证实父母双方或一方为地贫基因杂合子。

(三)除外重型地贫

临床上根据是否需要依赖定期输血才能维持生命来界定重型地贫和NTDT。重型地贫患者出生后3~6个月开始发病,不输血时HGB<60 g/L,需定期输血和应用铁螯合剂治疗来维持生命;而NTDT患者发病年龄较晚,可不依赖定期输血长期生存,但少数NTDT患者进入青少年期以后,HGB逐渐下降,出现肝脾肿大、心脏增大和地贫面容等表现,并需依赖定期输血,这时这些NTDT患者应重新诊断为重型地贫,进行定期输血和铁螯合剂治疗。

二、NTDT治疗

(一)输血

目前TIF推荐的NTDT患者输血指征^[1]:①HGB低于70 g/L;②脾脏进行性增大(HGB下降的水平与脾增大的速度平行);③生长发育迟缓:身材矮小、继发性性腺及骨龄发育异常;④运动耐量减低;⑤严重的骨骼改变和畸形;⑥妊娠;⑦感染;⑧其他并发症,如心衰、肺动脉高压、血栓栓塞性疾病、下肢溃疡、病理性骨折等。对于NTDT患者是否需要输血、何时需要规律输血,临床判断是比较困难的。虽说输血有助于改善患者贫血、溶血、无效红细胞生成及血栓、肺动脉高压等症状,但早期输血可导致铁过载加重。文献报道同时接受输血和祛铁治疗的患者比未治疗或者单纯输血治疗患者的并发症更少,生活质量更高^[2]。

为减少输血相关不良反应,推荐输注ABO和Rh(D)血型相同的滤白红细胞或者洗涤红细胞。常规进行肝炎病毒(HBV、HCV)和HIV的筛查。

(二)祛铁治疗

由于NTDT患者肠道铁吸收增加及输血等因素,可导致继发性铁过载。不同患者铁过载的临床症状和并发症不一,密切监测和准确评估铁过载状况,对指导祛铁治疗和评估预后有重要意义。目前评估铁过载状况的方法有:血清铁蛋白(SF)测定、肝活检测定肝铁浓度(LIC)及磁共振成像(MRI)测定LIC和心铁浓度(T2*)。推荐:①每3个月测量SF进行评估;② ≥ 6 岁患者可开始通过MRI评估LIC^[3](TIF建议为 ≥ 10 岁,缺失型HbH患者可推迟至 ≥ 15 岁),以后每1~2年评估1次;③对于重度铁

过载的成年患者应进行MRI检测心脏T2*评估心脏铁沉积状况。

NTDT患者祛铁治疗标准:当LIC ≥ 5 mg Fe/g干重或SF ≥ 800 μ g/L应给予进行祛铁治疗;若LIC<3 mg Fe/g干重或SF<300 μ g/L,应停止祛铁治疗^[2]。目前,临床上可供选择的铁螯合剂有:去铁胺、去铁酮和地拉罗司。

1. 去铁胺:半衰期短,为20~30 min,需长时间缓慢静脉或皮下注射给药。推荐剂量为20~60 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,维持8~12 h,应根据患者年龄、铁过载程度调整用量;儿童剂量为20~40 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,成人剂量可增至40~60 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,加服维生素C(200~300 mg/d)能加强祛铁治疗的效果。长期使用去铁胺的主要不良反应为局部皮肤反应、感染和过敏等,剂量过大可引起听力及视力障碍、生长发育迟缓、骨骼变形等,应严密观察。

2. 去铁酮:为口服铁螯合剂,对清除心脏铁有较好效果。半衰期为2~3 h,主要通过肾脏排泄,推荐用量为50~75 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,分3次口服,目前去铁酮在NTDT患者中的治疗资料有限。主要不良反应有胃肠道反应、白细胞减少或粒细胞缺乏、肝脏转氨酶增高、关节痛、骨关节畸形、锌缺乏等。大多不良反应为暂时性的,停药后症状消失。在使用去铁酮时应注意定期监测血常规与肝功能。

3. 地拉罗司:为新型口服铁螯合剂,血浆半衰期为8~16 h。每日1次口服,TIF推荐起始剂量为10 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹;治疗6个月后LIC>7 mg Fe/g干重或SF维持1 500~2 000 μ g/L并较基线水平下降<15%,地拉罗司剂量应调整为20 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹;对于输血较频繁的NTDT患者,地拉罗司的用法参照重型 β -地贫^[2]。地拉罗司的主要不良反应有恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道反应,皮疹,少数患者可出现血清肌酐及肝转氨酶增高。绝大多数不良反应能耐受,地拉罗司减量或停药后症状可消失。治疗过程中应监测患者SF及肝肾功能。

4. 两种铁螯合剂的联合应用:对于重度铁过载且祛铁剂单药疗效不佳的重型 β -地贫可联用两种祛铁剂治疗,但对于NTDT患者目前缺乏明确的联合用药经验,有待进一步研究。

(三)脾切除术

脾切除术对NTDT患者的治疗作用明确,但不良反应多,需严格掌握适应证。脾切除指征:①脾肿大和脾功能亢进;②患者输血需求量增加;③生长发育迟缓。在大多数患者中,脾切除术可以改善

逐渐加重的贫血状况,在短期内使 HGB 升高 10~20 g/L,疗效较重型地贫显著^[4]。但脾切除可以出现静脉血栓、肺动脉高压、心衰、铁过载相关内分泌疾病、下肢溃疡等并发症。5 岁以内患儿机体免疫功能发育未完善,切脾可影响患儿的免疫功能,因此,宜在 5 岁后行脾切除术^[2]。切脾后应注意预防感染,措施有:在切脾前接种肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、C 群脑膜炎球菌疫苗,术后预防性使用抗生素,如青霉素、阿莫西林、红霉素等^[5]。脾切除可引起血小板明显增高,易导致血栓栓塞、肝脏含铁血黄素沉积加重并肝脏明显增大等,应加强祛铁治疗。当 $PLT \geq 500 \times 10^9/L$ 时应给予阿司匹林、双嘧达莫等抗凝药物,必要时给予羟基脲降血小板治疗。

(四) 药物治疗

对于中间型 β -地贫、HbE/ β -地贫患者临床上可通过药物刺激或重新激活 γ -珠蛋白基因表达,增加 HbF 合成,改善 α 与非 α -珠蛋白链失衡,减轻贫血。临床应用最多的是羟基脲,起始剂量为 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每 8 周按 $3 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的剂量调整,常用剂量为 $20 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,治疗过程中可辅助补充叶酸、维生素 B₁₂ 等造血原料。羟基脲治疗有效的患者在用药 3~6 个月后 HGB 可提升 10 g/L 以上;疗效欠佳的患者应停用羟基脲^[2]。羟基脲使用过程中应监测血常规及肝肾功能,前 3 个月内每 2 周复查 1 次,随后每月复查 1 次,注意有无胃肠道反应、白细胞减少、粒细胞缺乏等不良反应。孕妇、肝肾功能不全者不宜使用羟基脲。

(五) 并发症的治疗

NTDT 患者最常见并发症有骨质疏松症、髓外造血灶、性腺功能减退和胆石症,其次是血栓形成、肺动脉高压、肝功能异常、下肢溃疡、甲状腺功能低下、心脏疾病和糖尿病等。

1. 髓外造血灶:髓外造血灶多见于肝脏、胸腺、淋巴结和椎管旁,还见于肾脏、肾上腺、胸膜和腹膜后组织等。椎管髓外造血灶可引起脊髓压迫症状。输血可减少髓外造血灶的形成,羟基脲、放疗、放射疗法和椎板切除术可以缓解脊髓压迫症状。由于髓外造血灶是弥漫性的,手术摘除后很可能再发,手术治疗不一定是理想的治疗方案。治疗方案应该是个体化的,应根据患者的临床症状特点、严重程度决定整体治疗方案。

2. 血栓形成:NTDT 患者易并发血栓形成的高危因素^[2]:①中间型 β -地贫;②切脾;③妊娠;④ $PLT \geq 500 \times 10^9/L$;⑤外周血有核红细胞 $\geq 300 \times 10^6/L$;

⑥从未输血或偶尔输血;⑦继发性铁过载;⑧有肺动脉高压病史或存在血栓形成的其他高危因素;⑨有血栓家族史。对于高危人群应按照防治血栓的国际指南进行积极预防,已发生血栓的患者也应按照相关指南积极治疗防止二次栓塞形成。对于脾切除术后 $PLT \geq 500 \times 10^9/L$ 的患者应给予阿司匹林、双嘧达莫等预防血栓形成。

3. 肺动脉高压:NTDT 患者肺动脉高压的发病机制至今未十分明确,可能与慢性贫血、低氧、铁过载、血管收缩、血液高凝状态、局部血栓形成、血栓素和内皮素增加有关^[5]。目前肺动脉高压的治疗仍存在争议,早期输血和祛铁治疗可以纠正血液高凝状态而减少肺动脉高压的发生,羟基脲可以减少脾切除术后血小板增多症而减少肺动脉高压的发生。目前有效治疗方法有利尿剂、抗凝剂、输氧、地高辛治疗心律失常或心室扩张等。

4. 内分泌和骨骼疾病:慢性溶血、继发性铁过载可引起脾脏、肾脏及垂体等脏器损害,导致内分泌及骨骼疾病。常见内分泌和骨骼并发症有青春期延迟、性腺功能减退、糖尿病、甲状腺功能减退、骨骼畸形、骨质疏松等。早期诊断和治疗内分泌及骨骼并发症对预防后期的并发症,确保正常发育及成功生育有非常重要的作用。TIF 建议 ≥ 10 岁的 NTAT 患者应进行生长发育、性腺机能、甲状腺功能、甲状旁腺功能、肾上腺功能、糖尿病等相关指标评估^[2]。

NTDT 患者的骨密度普遍减低,轻微损伤即可导致骨折,如骨折经常发生,则提示需要输血治疗。NTDT 患者因 25-羟基维生素 D 缺乏可引起骨和关节疼痛,为了提高骨钙的水平,可以预防性补充维生素 D 和钙,注意严密监测患者的尿钙排泄情况。

5. 下肢溃疡:下肢溃疡可能与红细胞的流变学异常、静脉血液瘀滞、HbF 增高有关。下肢溃疡通常疼痛剧烈,较难愈合,容易复发,即使输血也只能暂时缓解症状。治疗的措施包括:加压包扎、皮瓣移植术、输血、羟基脲、粒细胞集落刺激因子、血小板生长因子、氧疗等。白天抬高腿部超过心脏水平 1~2 h,夜间加高床尾促进血液回流,有助于缓解症状。

6. 胆道结石:NTDT 患者由于无效红细胞生成和慢性溶血作用,较重型地贫患者更容易发生胆道结石。脾切除术时应常规检查胆囊情况,如果有胆石症可以在进行脾切除术的同时行胆囊切除术。

预防的措施包括积极祛铁治疗,定期B超检查肝胆情况、甲胎蛋白水平检测等。

7. 妊娠期间并发症:NTDT患者的生育功能大多正常,但发生流产、早产、胎儿宫内生长迟缓、血栓栓塞风险较高。由于妊娠会加重患者贫血,为了避免由于缺氧引起胎儿宫内生长迟缓、胎儿宫内死亡及早产,建议妊娠期间应维持HGB > 100 g/L,必要时可予输血治疗^[6]。对于既往有习惯性流产病史或存在血栓形成高危因素的NTDT患者,在妊娠期间应考虑使用低分子肝素钠行预防性治疗;已行脾切除术的患者应给予阿司匹林抗凝治疗^[2]。NTDT患者孕前应行心脏彩超、心电图、铁代谢、内分泌及病毒学等检查;妊娠过程中应监测心脏、肝脏及甲状腺功能。脾脏肿大妨碍受孕子宫增大,并可能会伴有脾功能亢进,因此妊娠期间或者分娩后可考虑切脾治疗。

8. 心脏并发症:NTDT患者长期贫血导致心脏负荷增加,心脏铁过载造成心肌细胞和心脏组织的缺血坏死或纤维化,可出现心脏并发症。大部分患者会出现呼吸困难、容易疲劳、心悸、胸痛、运动耐量减低等临床症状,甚至阵发性呼吸困难、端坐呼吸等心衰表现。早期输血和祛铁治疗有助于预防心脏并发症,定期心电图、超声心动图、多普勒、MRI检查心脏功能及心脏铁过载情况对预防心脏并发症有重要作用。因长期贫血致心脏并发症患者应给予积极输血改善贫血;对于出现心脏铁过载患者,应予以强化祛铁治疗;血管紧张素转化酶抑制剂能提高无症状或者症状患者心脏舒缩功能;其他的治疗药物还包括利尿剂、地高辛、抗心律失常药物等。

三、结语

本专家共识综合我国临床实践体会并参照TIF指南而形成,但对于NTDT我国目前仍缺乏前瞻性研究以评估其输血、祛铁及其他治疗的经验,仍需不断研究,不断提高我国的NTDT诊治水平。

(执笔:赖永榕、李莉娟、刘容容)

参与共识讨论的专家(按照姓氏笔画排序):王化泉(天津医科大学总医院);牛挺(四川大学华西医院);王顺清(广州市第一人民

医院);方美云(大连医科大学附属第一医院);刘欣(安徽省立医院);刘容容(广西医科大学第一附属医院);刘辉(卫生部北京医院);付蓉(天津医科大学总医院);江明(新疆医科大学第一附属医院);任金海(河北医科大学第二附属医院);李乃农(福建医科大学协和医院);何广胜(江苏省人民医院);张凤奎(中国医学科学院血液病医院);李文倩(青海省人民医院);佟红艳(浙江大学附属第一医院);陈彤(上海复旦大学附属华山医院);张连生(兰州大学第二医院);张苏江(上海交通大学医学院附属瑞金医院);陈苗(中国医学科学院北京协和医院);杜欣(广东省人民医院);杨波(山西医科大学第二医院);吴昊(四川大学华西医院);李丽娟(天津医科大学总医院);李莉娟(兰州大学第二医院);宋强(山东大学齐鲁医院);李静(西安交通大学第一附属医院);李燕(新疆维吾尔自治区人民医院);李德鹏(徐州医科大学附属医院);孟凡凯(华中科技大学同济医学院附属同济医院);郑以州(中国医学科学院血液病医院);林圣云(浙江省中医院);林丽娥(海南省人民医院);郑波(宁夏医科大学总医院);金洁(浙江大学附属第一医院);苗瞄(苏州大学第一附属医院);林赠华(南通大学附属医院);洪梅(华中科技大学同济医学院附属协和医院);姜中兴(郑州大学附属第一医院);施均(中国医学科学院血液病医院);赵明峰(天津市第一中心医院);高晓宁(解放军总医院);贾劲松(北京大学人民医院);常春康(上海市第六人民医院);曾云(昆明医科大学第一附属医院);董宝侠(空军军医大学西京医院);赖永榕(广西医科大学第一附属医院);韩冰(中国医学科学院北京协和医院);戴敏(南方医科大学南方医院)

参考文献

- [1] Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, et al. Optimal management of β thalassaemia intermedia[J]. Br J Haematol, 2011, 152(5):512-523. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08486.x.
- [2] Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassemia(NTDT). Thalassemia international federation.
- [3] Liu RR, Huang YM, Lai YR, et al. Iron overload status in patients with non-transfusion dependent thalassemia in China[J]. Blood, 2016,128(22):1287.
- [4] Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia[J]. Br J Haematol, 2007, 138(3):291-304. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06654.x.
- [5] Taher AT, Musallam KM, Inati A. The hypercoagulable state in thalassemia intermedia[J]. Hemoglobin, 2009, 33 Suppl 1:S160-169. DOI: 10.3109/03630260903351619.
- [6] Levy A, Fraser D, Katz M, et al. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005, 122(2):182-186.

(收稿日期:2018-07-09)

(本文编辑:刘爽)