

地中海贫血与动脉粥样硬化的风险

钟 优, 汪 芳

基金项目: 国家科技重大专项课题(编号:2017ZX09304026)

作者单位: 100730 北京,北京医院 国家老年医学中心心血管内科

作者简介: 钟 优(1973-),女,医学博士,副主任医师,研究方向:常见心血管疾病的诊治、超声心动图新技术的临床应用、心力衰竭和心血管疾病的人群调查等。E-mail:yoyou08ii@163.com

通讯作者: 汪 芳(1965-),女,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:心血管疾病的精准诊疗、心血管疾病新药治疗疗效及安全性评价、超声心动图新技术的临床应用等。E-mail:wangfang0134@bjhmoh.com



钟 优,毕业于华西医科大学临床医学系七年制,博士毕业于北京大学医学部,研究方向为常见心血管疾病的诊治,超声心动图新技术的临床应用,心力衰竭、心血管疾病的人群调查等。在各种成人超声心动图检查,尤其在高龄老人的相关检查(如冠心病、瓣膜病、心肌病、心脏再同步化治疗、心力衰竭等)等方面积累了丰富的临床经验。曾赴瑞典哥德堡大学东方医院参加心血管危险因素人群调查的研究。迄今在国内外刊物发表学术文章20余篇。参与多部中文著作的编写和英文著作翻译。

[摘要] 地中海贫血是我国南方及东南亚地区非常重要的遗传性血红蛋白病类型。有关地中海贫血与动脉粥样硬化性疾病及其心血管疾病风险的研究结论不尽相同,携带轻型地中海贫血基因是心血管疾病风险及动脉粥样硬化的促进因素还是保护因素众说纷纭,该文就这些研究内容作一综述。

[关键词] 地中海贫血; 动脉粥样硬化; 心血管疾病风险

[中图分类号] R 556.6⁺1; R 543.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)05-0484-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.05.04

Thalassemia and risk of atherosclerosis ZHONG You, WANG Fang. Department of Cardiology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China

[Abstract] Thalassemia is a very important type of hereditary hemoglobinopathy in southern China and South-east Asia. There are different conclusions about thalassemia and atherosclerotic diseases and their cardiovascular risks. There are controversial opinions about whether light thalassemia gene carrier is a contributor or a protective factor for cardiovascular risk and atherosclerosis. This paper summarizes these research views.

[Key words] Thalassemia; Atherosclerosis; Cardiovascular risk

地中海贫血是由于血红蛋白的珠蛋白肽链合成障碍或速率降低,血红蛋白含量减少所引起的一组遗传性溶血性贫血。地中海贫血又名海洋性贫血、珠蛋白生成障碍性贫血,因早年发现的病例多属地中海沿岸民族的缘故,虽然有学者根据发病原理命名为珠蛋白生成障碍性贫血,但是一般仍习惯称为地中海贫血。轻症及中间型患者及携带者生存至成年及老年期的研究资料非常缺乏,他们在成年后或者老年期的疾病谱是否与正常人相同,有关地中海贫血与动脉粥样硬化性疾病及其心血管疾病风险的

研究多数是小样本病例对照研究,结论不尽相同,携带轻型地中海贫血基因是心血管疾病风险及动脉粥样硬化的促进因素还是保护因素众说纷纭,本文就这些研究内容作一综述。

1 流行病学

地中海贫血是我国南方及东南亚地区非常重要的遗传性血红蛋白病类型。本病广泛分布于世界许多地区,人群发病率由于地域不同而明显不同。在我国广东、广西、四川较多见,长江以南各省、区有散发病例,北方则少见。在我国某些地区发病率估计

为 2% ~ 10%, 婚检人群筛查提示为 5% ~ 17%, 儿童中携带者可高达 24%^[1~5], 但是整个人群的发病率资料十分缺乏。有关地中海贫血的研究多数集中在婚检人群、产检人群、儿童及重型患者的治疗等方面, 有关轻症及中间型患者及携带者成年及老年期的研究资料非常缺乏。查阅文献有关重型地中海贫血及非输血依赖型患者在成年后不同年龄段的患病资料非常少, 考虑原因一方面可能是重型地中海贫血的患者尽管给予输血、脾切除、去铁等治疗后仍旧仅有少数患者寿命能超过 30 岁。欧洲的资料显示, 重型地中海贫血患者的平均年龄从 1965 年的 5 岁提升至 1995 年的 27 岁, 而在 2010 年的一系列报告病例中, 60% 的患者为 30 岁以上^[6]。意大利地中海贫血注册研究中患者人群的平均年龄为 (30.21 ± 11.04) 岁^[7], 其中年龄 > 40 岁的占 18.6%, 尽管在意大利实施预防策略已经多年, 确定了新生儿受影响的显著减少, 小儿仍旧是 β -地中海贫血人口的主要组成部分, 约占 13.8%; 登记记录中的最老的 β -地中海贫血症患者年龄为 65 岁, 这与台湾的研究类似^[8]。说明轻症及携带者在高年龄组的资料亦十分缺乏。另一方面的原因是一些轻型和中间型的患者在成人后由于贫血背景下的各种疾病风险包括动脉粥样硬化性疾病风险增高, 预期寿命仍相对较低, 更加细致的临床流行病学资料有待进一步的研究。

2 地中海贫血与心血管疾病的风险

由于地中海贫血患者临床表现不一, 一般认为轻者可终生无症状, 重者胎死宫内或早年夭亡, 中间型则介于二者之间。心血管疾病被认为是地中海贫血致命的主要原因之一。但是本疾病是遗传缺陷所致, 现发现的 β 珠蛋白基因突变类型有 200 余种, 由于分子机制比较复杂, 以致现在还不可能对每个个体进行全面详细的基因检查。目前仍缺乏有效药物治疗, 临床主要采用支持疗法。异基因造血干细胞移植是目前根治本病的唯一方法。一般认为, α -地中海贫血及 β 杂合子地中海贫血不需治疗, 当有并发症加重贫血时, 可予输血并控制并发症。若有脾功能亢进, 可考虑脾切除手术治疗。这些患者预后较好, 多可生存至老年。而对于地中海贫血患者的心血管疾病风险的研究并未能得出统一的结论。

3 贫血与动脉粥样硬化及心血管疾病死亡的风险

国际上根据临床严重程度和是否需要定期输血将地中海贫血分为输血依赖型地中海贫血 (transfusion-dependent thalassemia, TDT) 和非输血依赖型地中海贫血 (non-transfusion-dependent thalassemia, NTDT),

后者发病率远高于前者。近年来国内外研究显示, 未接受规范治疗的 NTDT 患者随着年龄增加出现严重并发症 (如血栓形成、肺动脉高压、腿部溃疡、肝纤维化、铁过载等) 的概率显著升高, 其长期生活质量甚至低于规范治疗的重型 β 地中海贫血患者^[9]。2013 年国际地中海贫血联合会 (Thalassaemia International Federation, TIF) 发布了 NTDT 管理指南, 为 NTDT 提供了诊断、治疗和管理方面的指导^[10]。我国也于 2018 年发布了《儿童非输血依赖型地中海贫血的诊治和管理专家共识》^[11]。间接说明贫血的严重程度并非是单纯的预后因素, 可能受病因、治疗、综合管理、合并症等多重因素的影响。由于地中海贫血基因携带者的表型多样化, 其临床表现可为溶血性贫血的众多表现, 贫血的程度从无明显贫血至轻度至重度需依靠输血维持, 接受治疗后情况也很复杂。有研究认为地中海贫血患者的心血管并发症是其重要的死亡原因^[12]。一方面, 长期贫血造成的全身性的缺血会加重动脉粥样硬化性心脑血管疾病的症状, 贫血引起的细胞因子和免疫激活可能也会加快心脑血管疾病的进程; 另一方面, 慢性贫血的治疗可能影响其并发症的发生并加快这一进程。

4 地中海贫血铁负荷与动脉粥样硬化及心血管疾病的风险

地中海贫血患者的体内铁负荷情况表现多样, 一些重型患者虽然反复输血, 但是有效的去铁治疗可能使其体内铁负荷维持在相对正常范围内; 中间型地中海贫血患者普遍存在铁过载现象, 铁过载的发生率为 40.1%, 轻中度铁过载、重度铁过载的发生率分别为 26.4%、13.7%^[13]; 轻症的患者可能不需输血治疗, 但由于红细胞寿命降低、脾功能亢进的发生也有可能出现体内铁负荷过多的情况; 甚至有些患者合并缺铁性贫血出现体内铁蛋白降低的情况^[14]。既往有关体内铁负荷与冠心病的研究结论不一。一些研究认为铁缺乏可能是绝经期前女性冠心病保护因素的原因之一。对于体内铁负荷与心血管疾病的关系可以理解成铁负荷轻度降低可能是对动脉粥样硬化进程有保护作用的, 铁负荷增高可能影响心肌细胞的代谢, 或者通过沉降影响心肌病的发生, 而对动脉粥样硬化的影响晚于对心力衰竭的促进作用。进一步的研究仅证实血色病引起心力衰竭是死亡的主要原因, 而铁负荷与冠心病的关系仍旧不清晰。重型的纯合子 (β^0) 地中海贫血患儿即使有输血及治疗条件, 患者大都在 15 ~ 25 岁死亡。这些患者的年龄远未达到通常意义上的冠心病高发

年龄,那么,轻症患者如果能不受影响活到老年,他们发生冠心病的可能性未能确定较其他人增高还是降低。

5 胆固醇水平不高的动脉粥样硬化

病例对照研究证实在重型 β -地中海贫血的儿童可较早出现颈动脉内中膜增厚、冠状动脉钙化等间接的动脉粥样硬化的证据,进一步的研究结果发现重型 β -地中海贫血的儿童中存在高甘油三酯血症、氧化应激因子和炎症因子升高等促进动脉粥样硬化的生化改变。基于台湾医保数据的回顾性研究认为 NTDT 患者发生冠心病的风险约增加 1.5 倍^[8]。研究发现,在常见的动脉粥样硬化的危险因素中, β -地中海贫血的患者往往没有高胆固醇血症,甚至在某些患者中胆固醇水平低于正常对照组。有研究显示,家族性高胆固醇血症的患者中如果合并 β -地中海贫血甚至有轻度的保护作用^[15],携带 β^0 地中海贫血特征的家族性高胆固醇血症杂合子的血浆低密度脂蛋白胆固醇均比未携带者低 25%。这可能是由于地中海贫血携带者其骨髓对低密度脂蛋白胆固醇的摄取增加,为红系祖细胞的增殖提供胆固醇;地中海贫血患者炎症细胞因子的增加,减少了肝脏分泌,促进了低密度脂蛋白的分解代谢。鉴于其降低低密度脂蛋白胆固醇的作用, β -地中海贫血基因携带者可能保护家族性高胆固醇血症杂合子免受早期冠状动脉粥样硬化的影响。但是在年龄更大的人群,比如行冠状动脉造影的人群中(平均年龄 56 岁)筛查地中海贫血携带者的病例对照的研究并未证实其对冠心病的保护作用^[16]。可以推测, β -地中海贫血患者的动脉粥样硬化的机制与传统认为的低密度脂蛋白胆固醇被吞噬细胞吞噬而形成的机制不同。地中海贫血这一特殊人群中出现的非生理的低胆固醇血症的现象为我们提供了一个全新的视角研究动脉粥样硬化性疾病与低密度脂蛋白胆固醇代谢的关系。

6 地中海贫血与糖尿病的风险

HEIRS(Hemochromatosis and Iron Overload Screening)研究表明,血清铁蛋白水平与糖尿病显著相关,即使血清铁蛋白水平低于与铁超载相关的血清铁蛋白水平^[17]。Chern 等^[18]亦认为血清铁蛋白是糖耐量异常的危险因素之一。多数研究认为铁负荷增加与糖尿病风险密切相关。一项来自意大利 25 个研究中心的调查显示^[19],1 861 例重型 β -地中海贫血中,4.9% 的患者出现胰岛素依赖性糖尿病;国内的病例对照研究提示,重型 β -地中海贫血患者(平均年龄 18.1 岁)糖尿病的发病率为 4%,空腹血糖受

损率为 16%,重型 β -地中海贫血患者糖尿病的发病率随年龄逐渐升高,10 ~ 15 岁患儿发病率最高,在这个阶段空腹血糖受损患病率为 20.9%,糖尿病患病率为 23.1%^[20];NTDT 患者的糖代谢紊乱表现为低血糖、糖耐量异常、糖尿病。中间型地中海贫血患者普遍存在铁过载现象,且铁过载程度越严重,发生糖耐量异常或糖尿病的风险增加。铁过载对机体造成胰岛素抵抗及胰岛素的分泌功能下降,胰岛 β 细胞早时相胰岛素分泌可能是糖尿病的主要发病机制。同时,多中心回顾性队列研究发现与非糖尿病组比较,地中海贫血合并糖尿病的患者发生心力衰竭、心动过速性心律失常和心肌纤维化的风险增高,提示糖尿病明显增加了重型地中海贫血患者心血管病的风险^[21]。

7 地中海贫血高凝状态与肺动脉高压的风险

地中海贫血患者常见的并发症还有血液高凝状态^[11],其发生机制可能与长期的血小板活化、红细胞膜改变和血管内皮因子的异常表达有关。可见到深静脉血栓、门静脉血栓、肺栓塞、脑栓塞等血栓并发症,发生率为 9.6% ~ 29.0%,其危险因素包括脾切除术、年龄 > 35 岁、血清铁 $\geq 1\ 000\ \mu\text{g/L}$ 、血红蛋白 < 90 g/L^[22,23]。肺动脉高压可能主要源于缺氧,这是血管收缩的最强的刺激因素。NTDT 患者中肺动脉高压的患病率约为 4.8%,为 TDT 的 5 倍,风险随着机体铁过载、年龄增加及脾切除而升高,成为影响 NTDT 患者生存的主要原因之一^[22~24]。早期输血和去铁治疗、纠正血液高凝状态可能可以减少肺动脉高压的发生。

8 免疫异常与感染的风险

感染是心血管疾病患者死亡的促进因素。除了与多次输血相关的血源性感染外,一些研究者发现地中海贫血患者因免疫缺陷而易感染致死亡。感染风险的增加在地中海贫血携带者中究竟是促进动脉粥样硬化的早期发生,还是使轻症患者或携带者生存期缩短从而不能被检出动脉粥样硬化的发生,这两种可能性都有,可惜的是目前的资料并不能回答这一问题。免疫缺陷的原因并不清楚,猜测可能与反复输血造成体内异体抗原持续刺激从而打破自体抗原的识别所致;输血还可引起经输血传播的病毒,如巨细胞病毒、EB 病毒、丙肝病毒及人类免疫缺陷病毒等具有免疫抑制功能病毒的感染;多次输血还可能引起自身免疫溶血。另一方面,体内外研究已证明铁在调节 T 细胞表面抗原的表达,影响不同 T 细胞亚群的增殖,影响免疫细胞功能方面有重要的作用,

因此患者的去铁治疗就显得尤为重要。Oztürk 等^[25]通过对重症患者的病例对照研究发现,IL-6、IL-8 等细胞因子水平升高是由于骨髓造血功能的增强,骨髓基质细胞分泌 IL-6 和 IL-8 等细胞因子进入外周血,铁超负荷,输血导致外来异体抗原刺激,患儿溶血炎症反应和(或)感染刺激血液中单核巨噬细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞和血管内皮细胞分泌 IL-6 和 IL-8 等细胞因子致使血中含量增高。这些细胞因子的提高有助于纠正 β -地中海贫血中性粒细胞和巨噬细胞在趋化作用和吞噬作用方面存在的缺陷。免疫缺陷可能是地中海贫血患者易感染致患者死亡的原因,但是对于地中海贫血的轻症患者,是否为影响其寿命的因素还有待进一步研究。

9 思考与展望

过去的一些研究提示低血红蛋白的地中海贫血对动脉粥样硬化性疾病的保护作用是由于低的红细胞压积和脂蛋白水平。可能的机制有危险因素减少,特别是胆固醇、低密度脂蛋白的水平降低和红细胞压积、血红蛋白降低,但是地中海贫血与动脉粥样硬化性疾病的关系仍不清楚。有研究认为 β -地中海贫血是一种可能增加冠心病和斑块形成风险的因素,通过铁超载、糖耐量受损、甘油三酯增加、氧化应激激活、凝血功能增强等机制,地中海贫血可能是动脉粥样硬化的促进因素。目前,仍有许多问题等待我们去研究,比如轻症地中海贫血是否影响患者寿命,不同类型地中海贫血患者的动脉粥样硬化风险是否一致,这一特殊人群中出现的低胆固醇血症的模式是否是我们研究冠心病动脉粥样硬化的契机等。

参考文献

- 1 林葆玲. 7463 例婚检者地中海贫血的筛查[J]. 中国优生与遗传杂志, 2002, 10(S1): 86.
- 2 蔡 稔, 李莉艳, 梁 昕, 等. 柳州市城镇人群 α 和 β 地中海贫血的发生率调查和基因型鉴定[J]. 中华流行病学杂志, 2002, 23(4): 281-285.
- 3 杜 伟, 欧阳小峰, 甘承文, 等. 重庆地区 8024 例地中海贫血筛查结果及地贫基因型分析[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 39(5): 694-697.
- 4 李 坚, 廖 灿, 钟惠珠, 等. 大人群地中海贫血产前筛查及产前诊断结果[J]. 热带医学杂志, 2005, 5(6): 783-785, 794.
- 5 孙曼娜. 中国南方广西壮族自治区血红蛋白病的分子流行病学调查[D]. 广州: 南方医科大学, 2010.
- 6 Borgna-Pignatti C. The life of patients with thalassemia major[J]. Haematologica, 2010, 95(3): 345-348.
- 7 Conte R, Ruggieri L, Gambino A, et al. The Italian multiregional thalassemia registry: Centers characteristics, services, and patients' population[J]. Hematology, 2016, 21(7): 415-424.

- 8 Chen YG, Lin CL, Ho CL, et al. Risk of coronary artery disease in transfusion-naïve thalassemia populations: A nationwide population-based retrospective cohort study[J]. Eur J Intern Med, 2015, 26(4): 250-254.
- 9 Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, et al. Non-transfusion-dependent thalassemias[J]. Haematologica, 2013, 98(6): 833-844.
- 10 Taher A, Vichinsky E, Musallam K, et al. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassemia (NTDT) [R]. Nicosia, Cyprus: Thalassemia International Federation, 2013.
- 11 广东省地中海贫血防治协会, 《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 儿童非输血依赖型地中海贫血的诊治和管理专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(12): 929-934.
- 12 Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, et al. Survival and causes of death in thalassemia major[J]. Lancet, 1989, 2(8653): 27-30.
- 13 覃丽燕. 中间型地中海贫血患者糖代谢情况调查及果糖胺在其血糖监测中的价值研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2017.
- 14 Qureshi TZ, Anwar M, Ahmed S, et al. Serum ferritin levels in carriers of beta-thalassemia trait[J]. Acta Haematol, 1995, 94(1): 7-9.
- 15 Calandra S, Bertolini S, Pes GM, et al. Beta-thalassemia is a modifying factor of the clinical expression of familial hypercholesterolemia [J]. Semin Vasc Med, 2004, 4(3): 271-278.
- 16 Hashemi M, Shirzadi E, Talaei Z, et al. Effect of heterozygous beta-thalassemia trait on coronary atherosclerosis via coronary artery disease risk factors: a preliminary study[J]. Cardiovasc J Afr, 2007, 18(3): 165-168.
- 17 Acton RT, Barton JC, Passmore LV, et al. Relationships of serum ferritin, transferrin saturation, and HFE mutations and self-reported diabetes in the Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) study[J]. Diabetes Care, 2006, 29(9): 2084-2089.
- 18 Chern JP, Lin KH, Lu MY, et al. Abnormal glucose tolerance in transfusion-dependent beta-thalassemic patients[J]. Diabetes Care, 2001, 24(5): 850-854.
- 19 De Sanctis V, Soliman A, Yassin M. Iron overload and glucose metabolism in subjects with β -thalassaemia major: an overview[J]. Curr Diabetes Rev, 2013, 9(4): 332-341.
- 20 刘素华. 重型 β -地中海贫血患者糖尿病患病率调查及机制研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2012.
- 21 Pepe A, Meloni A, Rossi G, et al. Cardiac complications and diabetes in thalassemia major: a large historical multicentre study[J]. Br J Haematol, 2013, 163(4): 520-527.
- 22 Vichinsky E. Non-transfusion-dependent thalassemia and thalassemia intermedia: epidemiology, complications, and management [J]. Curr Med Res Opin, 2016, 32(1): 191-204.
- 23 Saliba AN, Taher AT. Morbidities in non-transfusion-dependent thalassemia[J]. Ann N Y Acad Sci, 2016, 1368(1): 82-94.
- 24 Taher AT, Musallam KM, Karimi M, et al. Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(10): 2152-2158.
- 25 Oztürk O, Yaylim I, Aydin M, et al. Increased plasma levels of interleukin-6 and interleukin-8 in beta-thalassemia major [J]. Haematologia (Budap), 2001, 31(3): 237-244.