

关注血红蛋白 H 病的预防与治疗

王 丽, 曾丽红, 张新华

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:31871265)

作者单位: 530021 南宁, 中国人民解放军联勤保障部队第九二三医院儿科(王 丽), 输血科(曾丽红), 血液科(张新华)

作者简介: 王 丽(1977-), 女, 在读硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 儿童血液病诊断与治疗。E-mail: 281861369@qq. com

通讯作者: 张新华(1962-), 男, 大学本科, 学士学位, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 地中海贫血防控与治疗。E-mail: zhx303xy@163. com



张新华, 主任医师, 硕士研究生导师。带领团队从事地贫防治研究近 20 年, 推动了我国地贫人群预防和规范化治疗。2003 年首创“地贫之家”, 构建了符合国情的地贫治疗管理模式。2005 年承办南宁市政府为民办实事“农村育龄人群地贫筛查”项目, 构建了符合国情的农村地贫防控模式。2010 年作为《广西地贫防治计划》专家组成员配合政府有关部门制定了项目实施方案、构建了符合国情的地贫防控“广西模式”。主持和参与了 14 项地贫防控和治疗相关的国家和省部级基金资助课题, 发表学术论文 60 余篇。任《地中海贫血预防控制操作指南》副主编, 《血液病诊断及疗效标准》编者, 《重型 β 地中海贫血诊断治疗指南》、《中国铁

过载专家共识》、《儿童非输血依赖地中海贫血诊治和管理专家共识》审定专家。以第一研究者获军队医疗成果二等奖 1 项、三等奖 5 项, 以第二研究者获中国中西医结合科技奖一等奖、华夏医学奖二等奖和中华中医药学会奖二等奖各 1 项, 以第三研究者获广西科技进步一等奖和中国妇幼保健奖二等奖各 1 项, 以第七研究者获国家科技进步二等奖 1 项。

[摘要] 血红蛋白 H(HbH)病患者是我国地中海贫血(简称地贫)患者中人数最多的群体, 是地贫高发区遗传咨询工作中最难处理的类型, 也是临床医师制定输血治疗方案时难以应对的类型。HbH 病的临床表现差异很大, 随着年龄的增大, 多数患者会出现各种并发症, 生活质量差, 是否要做产前诊断和终止妊娠需做好知情告知, 而发挥植入前遗传学诊断(PGD)技术的作用有重要意义。随着年龄的增大, 患者出现各种并发症时常常需要相关的多学科联合诊治, 并指导患者每年进行 1~2 次的常规健康体检, 及时处理新出现的并发症。给患者制定的输血治疗方案既要关注当前的重点问题, 也要关注生长发育和生存质量等问题, 在制定输血治疗方案时应综合考虑患者自身因素、疾病因素和患者或家长的意愿。

[关键词] 地中海贫血; 血红蛋白 H 病; 产前诊断; 临床特征; 临床治疗

[中图分类号] R 556.6⁺1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)10-0964-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.10.03

Attaching importance to the prevention and treatment of hemoglobin H disease WANG Li, ZENG Li-hong, ZHANG Xin-hua. Department of Pediatrics, the 923rd Hospital of the Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Nanning 530021, China

[Abstract] Patients with hemoglobin H(HbH) disease are the largest group of thalassemia patients in China. HbH disease is the most difficult type to deal with in genetic counseling in high-incidence areas of thalassemia patients, and also the type that is difficult for clinicians to deal with when making blood transfusion treatment plans. The clinical manifestations of HbH disease varied widely among HbH disease patients. Most HbH disease patients have various complications and poor quality of life with the increase of age. Whether it is necessary to make prenatal diagnosis and termination of pregnancy, it is necessary to inform the patients well, and it is of great significance to play the role of preimplantation genetic diagnosis(PGD) technology. Various complications arising with the increase

of age often need related multidisciplinary joint diagnosis and treatment, and the patients should be instructed to take routine physical examination once or twice a year to deal with new complications in time. The blood transfusion treatment plan for the patients should be focused not only on the current key issues, but also on growth, development and quality of life. The patients' own factors, disease factors and the wishes of the patients or their parents should be taken into consideration when making the treatment plan of blood transfusion.

[Key words] Thalassemia; Hemoglobin H (HbH) disease; Prenatal diagnosis; Clinical feature; Clinical therapy

血红蛋白 H (hemoglobin H, HbH) 病又称中间型 α -地中海贫血 (简称 α -地贫), 主要见于我国南方、东南亚、印度和中东等热带和亚热带地区^[1,2]。我国 HbH 病患者最多的广东、广西目前各约有 10 万例, 并且每年各约有 1 500 例 HbH 病患儿出生^[3,4]。HbH 病临床表现差异较大, 近年发布的多个地贫防控指南或共识均没有给出操作性强的, 有关 HbH 病遗传咨询、产前诊断和临床输血治疗的明确信息^[1,2,5~7]。HbH 病患者是我国地贫患者中人数最多的群体, 是地贫高发区遗传咨询工作中最难处理的类型, 也是临床医师制定输血治疗方案时难以应对的类型。

1 HbH 病的流行病学及发病机制

我国南方是地贫高发区, 其中 α -地贫占多数, 广西 α -地贫基因携带率高达 17.55%^[3], 广东 α -地贫基因携带率约为 8.5%^[4]。由于 α 珠蛋白链合成减少, 红细胞内正常的血红蛋白 A (hemoglobin A, HbA) 产生减少, 过量的 γ 或 β 珠蛋白链彼此结合形成四聚体, 在胎儿期为 Hb Bart's (γ 四聚体), 出生后为 HbH (β 四聚体)。HbH 相对不稳定, 在红细胞内易被氧化发生沉淀形成包涵体, 包涵体附着于红细胞膜上, 影响红细胞膜的功能, 变形能力下降, 导致红细胞寿命缩短, 无效造血。发热可以增强红细胞内 HbH 包涵体的形成, 可能是急性溶血危象和某些患者感染后血红蛋白含量 (hemoglobin, HGB) 急剧下降的原因^[1]。绝大多数的 HbH 病是由一条染色体上两个 α 基因缺失 (如 $-\text{SEA}/-,\text{--THAI}/-$), 复合另一条染色体上单个 α 基因的缺失 ($-\alpha/$) 或突变 ($\alpha^T\alpha/$) 所致, 分别称为缺失型 HbH 病和非缺失型 HbH 病^[1]。在我国, 缺失型 HbH 病常见的基因类型为 $-\text{SEA}/-\alpha^{3,7}$ 和 $-\text{SEA}/-\alpha^{4,2}$; 非缺失型 HbH 病的基因类型以 $-\text{SEA}/\alpha^{\text{CS}}\alpha$ 为主, 其次为 $-\text{SEA}/\alpha^{\text{WS}}\alpha$ 和 $-\text{SEA}/\alpha^{\text{QS}}\alpha$ 。极少数表现为 α 基因突变纯合子的非缺失型 HbH 病, 如 $\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha^{\text{CS}}\alpha, \alpha^{\text{QS}}\alpha/\alpha^{\text{QS}}\alpha$ 和 $\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha^{\text{QS}}\alpha$ 等^[8,9]。我国南方以缺失型 HbH 病多见, 广东、香港、台湾的非缺失型 HbH 病低于 30%^[10,11], 广西非缺失型 HbH 病约占 40%, 其中 $-\text{SEA}/\alpha^{\text{CS}}\alpha$ 约 75%, $-\text{SEA}/\alpha^{\text{WS}}\alpha$ 约 15%, $-\text{SEA}/\alpha^{\text{QS}}\alpha$ 约 10%^[12]。

2 HbH 病的临床特征

HbH 病存在显著的异质性, 其临床过程可能受其他遗传因素、环境因素和感染的影响, 目前仍难以通过明确的指标来预测贫血程度。发病初期 HGB $< 80 \text{ g/L}$ 的患者如果不接受输血等治疗会在青少年时期逐渐出现不同程度的面部畸形 (地贫面容)、骨质疏松、肝脾肿大、心力衰竭和铁过载等并发症, 生长发育受到影响, 成年后生活质量较差, 难以参加重体力劳动。发病初期 $80 \text{ g/L} < \text{HGB} < 100 \text{ g/L}$ 的患者如果不接受输血等治疗, 大多数也会在青壮年时期或更晚些时期出现程度不同的骨质疏松、肝脾肿大和铁过载等, 但生长发育水平和生活质量总体上好于平时 HGB $< 80 \text{ g/L}$ 的患者^[5]。女性 HbH 病患者在妊娠期会出现不同程度的贫血加重, 这与血容量的扩大和溶血增多有关^[1]。非缺失型 α -地贫突变型有 HbCS、HbQS 和 HbWS 三类, 相应的 HbH 病分别称为 HbH-CS 病、HbH-QS 病和 HbH-WS 病。HbH-CS 病和 HbH-QS 病患者大多贫血较重^[13], 发生中重度贫血的比例分别为 85.4% 和 81.8%^[12], HGB 为 $(75 \pm 18) \text{ g/L}$ 和 $(75 \pm 8) \text{ g/L}$, 而 HbH-WS 病为 $(115 \pm 16) \text{ g/L}$, 但 HbH-CS 病和 HbH-QS 病患者常常因感染导致贫血加重就诊, 上述报道中患者的 HGB 不一定是基线水平^[14]。HbH-WS 患者没有贫血或仅有轻度贫血, 没有 HbH 区带, 其临床表现和血液学指标有别于 HbH-CS 病和 HbH-QS 病^[2,5,14]。有关非缺失型 HbH 病的临床论述往往仅指 HbH-CS 病和 HbH-QS 病。Lal 等^[13]的研究显示, 新生儿筛查及儿童体检早期诊断的 86 例 HbH 病中, 缺失型 HbH 病 1~3 个月组 HGB 均值为 85 g/L ($69 \sim 107 \text{ g/L}$), 4~6 个月组为 86 g/L ($69 \sim 107 \text{ g/L}$), 4~6 岁组为 94 g/L ($79 \sim 115 \text{ g/L}$), 而非缺失型 HbH 病分别为 70 g/L ($58 \sim 95 \text{ g/L}$)、 82 g/L ($70 \sim 99 \text{ g/L}$)、 72 g/L ($38 \sim 87 \text{ g/L}$)。虽然有些缺失型 HbH 病和非缺失型 HbH 病患者诊断时已依赖输血, 但总体上前者发病晚、贫血程度轻^[1,5]。中国香港^[10]、中国台湾^[11]和泰国^[15]报道缺失型和非缺失型 HbH 病患者中曾经输血治疗的比例分别为 42% 和 81%, 22.7% 和 58.3%, 18.1% 和 78.1%。HbH 病

患者的贫血程度随年龄增长而加重,并发病随年龄增长而增多,成人患者大多受累于各种并发症而生存状况不佳^[14,16]。由于慢性溶血及髓外造血增加,肝脾肿大在 HbH 病中很普遍,47% ~ 79% 的患者存在脾脏肿大,14% ~ 60% 存在肝脏肿大。观察 HbH 病患者红细胞寿命时发现,切脾前红细胞平均寿命仅为 40 ~ 45 d,切脾后红细胞平均寿命延长至正常人水平,患者贫血症状也相应得到改善^[17]。因此,脾切除术可改善 HbH 病患者的贫血症状,尤其是非缺失型 HbH 病,近 50% 的患者脾脏切除后 HGB 上升超过 30 g/L,83% 的患者脾脏切除后能够脱离输血,维持 HGB > 70 g/L^[18]。HbH-CS 病切脾后 HGB 水平得到明显改善,总胆红素及间接胆红素均低于未切脾患者,说明溶血现象有所缓解^[19]。有 70% ~ 75% 的成人 HbH 病患者存在血清铁蛋白 (serum ferritin, SF) 水平明显升高,表现为铁过载。Chen 等^[10] 研究显示,60 例 HbH 病患者进行肝脏 MRI 检查,其中 51 例 (85%) 存在铁过载。Au 等^[20] 对 37 例 SF 超过 1 000 $\mu\text{g/L}$ 的 HbH 病患者进行肝脏 MRI 检查,84% 出现铁过载,但仅 2 例出现心脏铁过载。这些研究结果强调了监测铁负荷对于 HbH 病成年患者的重要性。HbH 病患者妊娠属于高危妊娠,常见胎儿宫内发育迟缓、早产及低体重儿,但大多数妊娠结局良好^[1,21]。

3 产前诊断与遗传咨询

基因型为 $-\text{SEA}/\alpha^{\text{WS}}\alpha$ 的个体没有或仅有轻度贫血,不建议做产前诊断^[2,5]。 $\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha^{\text{CS}}\alpha$ 、 $\alpha^{\text{QS}}\alpha/\alpha^{\text{QS}}\alpha$ 和 $\alpha^{\text{CS}}\alpha/\alpha^{\text{QS}}\alpha$ 的个体也可能是 HbH 病,可能会有胎儿贫血和水肿,但几率极低^[8,9],是否需要做产前诊断由父母决定。缺失型 HbH 病的临床表现型变异度大,建议进行产前诊断后由父母决定胎儿的处置^[2,4]。基因型为 $-\text{SEA}/\alpha^{\text{CS}}\alpha$ 或 $-\text{SEA}/\alpha^{\text{QS}}\alpha$ 的非缺失型 HbH 病会出现高比例的中重度贫血个体,建议此类胎儿进行产前诊断,并在知情选择的情况下,对胎儿进行引产^[2,5]。广东、广西每年各约有 6 000 例孕妇是 HbH 病胎儿高危孕妇^[3,4],随着植入前遗传学诊断 (preimplantation genetic diagnosis, PGD) 技术的成熟和广泛应用,应发挥其降低 HbH 病胎儿出生率的作用。

4 HbH 病的临床治疗

近年来国际地贫协会 (Thalassemia International Federal, TIF) 根据临床表现和输血需求将地贫分为非输血依赖型地贫 (non-transfusion-dependent thalassemia, NTDT) 和输血依赖型地贫 (transfusion-dependent thalassemia, TDT) 两类,并制定了相应的管理指南^[1,22]。由于一直没有得到重视, HbH 病患者的生存状况甚至

比不上规范高量输血的重型 β -地贫 (β -thalassemia major, β -TM)^[1,21,23] 患者。部分 HbH 病患者属于 TDT, 需规范高量输血和铁螯合剂治疗, 这些患者中部分是发病时即为 TDT, 部分是后来出现并发症或贫血加重转为 TDT^[1,6,7]。

4.1 早期诊断与保健 早期诊断有助于实施适当的预防性保健措施, 使患者减少受感染、氧化性药物等环境因素的影响, 及时治疗感染和潜在的溶血危象, 减少不必要的输血治疗。婴幼儿期早期诊断, 教育家长提高对疾病的认识, 针对性做好预防保健 (如每年接种流感疫苗和及时治疗感染) 可以减少严重贫血的发生, 从而改善患者的长期生存质量^[13]。

4.2 输血治疗 输血首选滤除白细胞的红细胞悬液。有研究^[1,21] 观察不同输血方案对 NTDT 患儿生长发育的影响, 结果显示 10 岁内规范输血的患儿生长发育正常, 而不输血或偶尔输血的患儿生长发育迟缓, 可见输血配合铁螯合剂有助于 NTDT 患儿的生长发育。当 NTDT 患者出现溶血危象时需及时输血将 HGB 恢复到 80 ~ 90 g/L^[1,6]。当 NTDT 患者伴随着脾脏明显增大、HGB 不断下降 (有脾切除指征的可考虑手术)、生长发育迟缓、腿部溃疡、血栓事件、肺动脉高压、无症状脑梗死、髓外瘤、骨骼畸形和频繁溶血危象时应考虑更频繁的输血^[1,6,7]。HbH 病患者一旦诊断为 TDT 则需启动规范高量输血治疗。TDT 的定义为需要定期输血才能存活, 如果没有足够的血液支持, 患者会出现严重并发症和缩短寿命^[1]。稳定情况下 HGB < 70 g/L 或 HGB $\geq$ 70 g/L, 但有面部变化、生长发育迟缓、骨折和重要部位髓外瘤中任何一种情形都属于 TDT, 需规范输血治疗^[1,2,6,7,21]。输血给地贫患者带来的益处是很明显的, 但输血也会带来铁过载等诸多问题, 关于符合 TDT 的 HbH 病患者是否都要终身规范高量输血, 70 g/L $\leq$ HGB < 90 g/L 的 HbH 病患者可否按 TDT 规范输血来解决这类问题, 需要结合患者实际情况确定, 更频繁的输血可能会更容易接受^[21]。HbH 病孕妇需及时启动规范高量输血治疗, 维持 HGB > 100 g/L, 有时需在整个孕期间使用抗凝治疗^[1,21]。围产期定期随访是极其重要的, 需要血液科医师、心血管科医师及产科医师联合管理, 应密切关注产妇心功能、血常规及胎儿发育情况。

4.3 铁螯合剂治疗 非缺失型 HbH 病患者常常较缺失型 HbH 病患者早出现铁过载, 前者 10 岁起就要监测 SF, 而后者可推迟到 15 岁开始, 有输血的患者需在输血 10 ~ 20 次后监测 SF^[1,6]。HbH 病患者

铁沉积的组织分布特点与重型地贫不同, SF 常常低估机体铁过载, 因此, HbH 病患者 $SF \geq 800 \text{ ng/L}$ 就要启动除铁治疗, 治疗的目标是 $SF \leq 300 \text{ ng/L}$ [24]。铁螯合剂有注射用的去铁胺和两种口服药去铁酮、地拉罗司。去铁胺是已广泛使用 40 多年的铁螯合剂, 因半衰期短需持续皮下或静脉注射 8 h 以上, 依从性欠佳, 用法是 $50 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$; 去铁酮需注意粒细胞减少和关节疼痛不良反应, 用法是 $75 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 分三次服; 地拉罗司用法是 $10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 温开水溶解后早上空腹一次服用 [1,6]。

4.4 脾切除治疗 HbH 病患者脾脏明显增大后贫血加重, 这时才会考虑手术切除, 部分患者存在脾脏增大, 但 HGB 稳定, 没有输血增加情况, 则暂不需要手术治疗。HbH 病患者红细胞破坏的主要场所是脾脏, 脾切除后红细胞破坏减少, 寿命延长, 贫血改善 [21,25]。采用腹腔镜进行脾切除术已成金标准, 具有出血量少、创伤小、住院时间短等优点 [1,5]。脾切除术适应证: 贫血加重导致生长发育迟缓; 输血治疗已不能改善贫血; 铁过载难以通过去铁治疗进行控制; 脾亢导致白细胞 (white blood cell, WBC) 和血小板 (platelet, PLT) 减少并输血量增大; 脾大伴有左上腹疼痛或胀满不适等症状, 脾大肋下平脐或脾长径 $> 20 \text{ cm}$; < 5 岁患者避免采用脾切除术 [1,6,7]。脾切除后无效造血有所加强会加速铁过载的进程 [1,21], 脾切除后静脉血栓、肺动脉高压和无症状性脑梗死等高凝并发症和严重感染败血症的风险不容忽视 [1,16,23], TIF 指南推荐患者在脾切除前 2 周注射链球菌和流感嗜血杆菌等疫苗, 术后预防性抗凝治疗和预防性抗生素治疗 [1]。国内腹部外科医师普遍没有实施预防感染和血栓事件的措施, 建议儿科和血液科医师特别关注此问题, 嘱切脾患者发生感染发热时要及时就诊, 并告知接诊医师已切脾; 定期查血常规, 当 $PLT > 500 \times 10^9/\text{L}$ 要加用阿司匹林肠溶片或双嘧达莫片预防血栓事件, 患者有不适感时要注意排查血栓事件 [7,21]。

4.5 其他治疗 中药益髓生血颗粒对 HbH 病有一定的疗效, 可提高 HGB 水平, 改善贫血 [5,6], 但临床使用中还有些问题需进一步完善解决。随着技术水平的提高, 异基因造血干细胞移植已成为治疗重型地贫的重要手段, 也可以作为属于 TDT 的 HbH 病患者的一种治疗选择 [26]。

5 结语

HbH 病的临床表现差异很大, 随着年龄的增大多数患者会出现各种并发症, 生活质量差, 是否要做

产前诊断和终止妊娠需做好知情告知, 而发挥 PGD 技术的作用有重要意义 [27]。随着患者年龄的增大 (特别是到了成年时期), 患者出现各种并发症时常需要儿科、血液科、心血管科、内分泌科、消化科、产科、骨科、腹部外科和输血科等多学科联合进行综合诊断和治疗 [1,6,7]。HbH 病患者应该定期随访, 每年进行 1~2 次的常规健康体检。给患者制定的输血治疗方案既要关注当前的重点问题, 也要关注生长发育和生存质量等问题, 在制定输血治疗方案时应综合考虑以下几方面因素: (1) 患者自身因素, 如年龄、生长环境、缺氧耐受能力; (2) 疾病因素, 如贫血程度、基因型、并发症类型和严重程度等; (3) 患者或家长的意愿, 如对生长发育和生存质量的追求、经济条件等。

参考文献

- 1 Taher AT, Vichinsky E, Musallam K, et al. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassemia (NTDT) [M]. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation, 2013: 1-24, 35-46, 79-83, 98-101.
- 2 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组. α -地中海贫血的临床实践指南 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(3): 235-242.
- 3 Xiong F, Sun M, Zhang X, et al. Molecular epidemiological survey of haemoglobinopathies in the Guangxi Zhuang Autonomous Region of southern China [J]. Clin Genet, 2010, 78(2): 139-148.
- 4 Xu XM, Zhou YQ, Luo GX, et al. The prevalence and spectrum of alpha and beta thalassemia in Guangdong Province: implications for the future health burden and population screening [J]. J Clin Pathol, 2004, 57(5): 517-522.
- 5 徐湘民, 张新华, 陈荔丽. 地中海贫血预防控制操作指南 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 16-55, 149-151.
- 6 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.
- 7 中华医学会血液学分会红细胞疾病学组. 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) [J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(9): 705-708.
- 8 Liao C, Li J, Li DZ. Fetal anemia and hydrops associated with homozygosity for hemoglobin Quong Sze [J]. Prenat Diagn, 2008, 28(9): 862-864.
- 9 Komvilaisak P, Komvilaisak R, Jetsrisuparb A, et al. Fetal anemia causing hydrops fetalis from an alpha-globin variant; homozygous hemoglobin Constant Spring [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2018, 40(5): 405-408.
- 10 Chen FE, Ooi C, Ha SY, et al. Genetic and clinical features of hemoglobin H disease in Chinese patients [J]. N Engl J Med, 2000, 343(8): 544-550.
- 11 Chao YH, Wu KH, Wu HP, et al. Clinical features and molecular a-

- analysis of Hb H disease in Taiwan [J]. Biomed Res Int, 2014, 28 (1): 1 - 5.
 - 12 何 升, 张 强, 陈碧艳, 等. 广西地区 595 例 HbH 病患儿基因型与临床检验特点分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17 (9): 908 - 911.
 - 13 Lal A, Goldrich ML, Haines DA, et al. Heterogeneity of hemoglobin H disease in childhood [J]. N Engl J Med, 2011, 364 (8): 710 - 718.
 - 14 Yin XL, Zhang XH, Zhou TH, et al. Hemoglobin H disease in Guangxi Province, Southern China: clinical review of 357 patients [J]. Acta Haematol, 2010, 124 (2): 86 - 91.
 - 15 Laosombat V, Viprakasit V, Chotsampancharoen T, et al. Clinical features and molecular analysis in Thai patients with HbH disease [J]. Ann Hematol, 2009, 88 (12): 1185 - 1192.
 - 16 Vichinsky E. Advances in the treatment of alpha-thalassemia [J]. Blood Rev, 2012, 26 Suppl 1: S31 - S34.
 - 17 Rigas DA, Koler RD. Decreased erythrocyte survival in hemoglobin H disease as a result of the abnormal properties of hemoglobin H: the benefit of splenectomy [J]. Blood, 1961, 18: 1 - 17.
 - 18 Yang XY, Qu Q, Yang TY, et al. Treatment of the thalassemia syndrome with splenectomy [J]. Hemoglobin, 1988, 12 (5 - 6): 601 - 608.
 - 19 Yin XL, Zhang XH, Wu ZK, et al. Pulmonary hypertension risk in patients with hemoglobin h disease: low incidence and absence of correlation with splenectomy [J]. Acta Haematol, 2013, 130 (3): 153 - 159.
 - 20 Au WY, Lam WW, Chu WW, et al. Organ-specific hemosiderosis and functional correlation in Chinese patients with thalassemia intermedia and hemoglobin H disease [J]. Ann Hematol, 2009, 88 (10): 947 - 950.
 - 21 王 丽, 张雅清, 张新华. 血红蛋白 H 病的治疗 [J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33 (12): 989 - 992.
 - 22 Cappellini MD, Cohen A, Porter J, et al. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT) 3rd ed. [M]. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation, 2014: 28 - 236.
 - 23 Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, et al. Non-transfusion-dependent thalassemias [J]. Haematologica, 2013, 98 (6): 833 - 844.
 - 24 Taher AT, Viprakasit V, Musallam KM, et al. Treating iron overload in patients with non-transfusion-dependent thalassemia [J]. Am J Hematol, 2013, 88 (5): 409 - 415.
 - 25 Sheeran C, Weekes K, Shaw J, et al. Complications of HbH disease in adulthood [J]. Br J Haematol, 2014, 167 (1): 136 - 139.
 - 26 Surapolchai P, Sirachainan N, So CC, et al. Curative stem cell transplantation for severe Hb H disease manifesting from early infancy: phenotypic and genotypic analyses [J]. Hemoglobin, 2016, 40 (1): 70 - 73.
 - 27 王世凯, 黄 莉, 何 冰. 多重置换扩增在地中海贫血植入前遗传学诊断中的应用 [J]. 中国临床新医学, 2015, 8 (10): 1004 - 1007.
- [收稿日期 2020 - 07 - 08] [本文编辑 吕文娟 余 军]

本文引用格式

王 丽, 曾丽红, 张新华. 关注血红蛋白 H 病的预防与治疗 [J]. 中国临床新医学, 2020, 13 (10): 964 - 968.