

非输血依赖型地中海贫血输血策略探讨

李 静, 陈要朋, 尹晓林

基金项目: 广西自然科学基金项目(编号:2015GXNSFAA139164)

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输血科(李 静,陈要朋),血液科(尹晓林)
作者简介: 李 静(1983-),女,大学本科,学士学位,主管技师,研究方向:疑难输血。E-mail:113567264@qq.com
通讯作者: 尹晓林(1972-),男,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:地中海贫血的基础与临床研究。E-mail:yin-xl@163.com



尹晓林,医学博士,硕士研究生导师,中国人民解放军联勤保障部队第九二三医院血液科主任,主任医师。任广西医学会血液学分会副主任委员,第 10 届中华医学会血液学分会青年委员。主要从事地中海贫血的基础与临床研究,先后主持省部级面上课题 3 项,重点课题 1 项。首次完成了沙利度胺治疗地中海贫血的单臂和多中心临床试验,执笔撰写了《儿童非输血依赖型地中海贫血的诊治和管理专家共识》。作为第一作者或通讯作者发表 SCI 收录论文 20 余篇,是 *Platelet* 等杂志的审稿人。获解放军优秀科技人才津贴。主持成果《广西重症地中海贫血现状调查及其出生缺陷预防》获得 2014 年广西科技进步三等奖,成果《KIR-HLA 配型改善异基因造血干细胞移植预后》和《异基因造血干细胞微移植维持治疗老年恶性血液病》获得军队科技进步三等奖。

〔摘要〕 长期反复输血的非输血依赖型地中海贫血患者易产生同种抗体。该文对非输血依赖型地中海贫血的定义、诊断标准、输血指征、反复输血致同种免疫的预防及处理措施进行综述,总结非输血依赖型地中海贫血的特征及输血策略。

〔关键词〕 非输血依赖型地中海贫血; 诊断标准; 输血指征; 输血策略
〔中图分类号〕 R 457.1; R 556.6⁺1 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1674-3806(2020)10-0969-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.10.04

Study on transfusion strategy of non-transfusion-dependent thalassemia LI Jing, CHEN Yao-peng, YIN Xiao-lin. Department of Blood Transfusion, the 923rd Hospital of the Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Nanning 530021, China

〔Abstract〕 Non-transfusion-dependent thalassemia(NTDT) patients with long-term repeated blood transfusion are prone to produce alloantibodies. In this paper, the definition, diagnostic criteria and indications of transfusion of NTDT, and the prevention and treatment of alloimmunity caused by repeated blood transfusion are reviewed, and the characteristics and transfusion strategies of NTDT are summarized.

〔Key words〕 Non-transfusion-dependent thalassemia(NTDT); Diagnostic criteria; Transfusion indication; Transfusion strategy

地中海贫血(简称地贫)又称海洋性贫血或珠蛋白生成障碍性贫血,是由于一种或多种血红蛋白(hemoglobin, Hb)肽链缺如或合成减少,导致α簇肽链和β簇肽链失衡,致使血红蛋白组分含量发生改变,从而引起以慢性进行性溶血为主的一系列临床表现的遗传性血液病,因其基因型变异种类繁多,临

床表现也呈多样性。根据临床严重程度和是否需要定期输血将地贫分为输血依赖型地贫(transfusion-dependent thalassemia, TDT)和非输血依赖型地贫(non-transfusion-dependent thalassemia, NTDT),而后者发病率远高于前者。近年来国内外研究^[1-4]表明,未接受规范治疗的 NTDT 患者随着年龄增加出现血

栓形成、肺动脉高压、腿部溃疡、肝纤维化、铁过载等严重并发症的几率显著升高,其长期生活质量甚至低于规范治疗的重型 β -地贫 (β -thalassemia major, β -TM) 患者。

1 NTDT 的定义

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。TDT 主要为 β -TM, 患者血红蛋白含量 (hemoglobin, HGB) 持续 $< 70\text{ g/L}$, 需要长期规律的输血; 而 NTDT 相对较轻, 患者不需要依赖终身输血来维持生命, 仅在特殊情况下或者感染、生长发育迟缓、妊娠等特定临床状况下, 需要偶尔或间断输注红细胞。NTDT 主要包括中间型 β -地贫 (β -thalassemia intermedia, β -TI)、血红蛋白 H (hemoglobin H, HbH) 病、HbE/ β 地贫 (hemoglobin E/ β thalassemia) 三种^[5]。根据临床与血液学特征, 可将 β -TM 与 β -TI 进行划分。 β -TM 一般起病年龄 < 2 岁, HGB $< 70\text{ g/L}$, 肝脾严重肿大, 血红蛋白 F (hemoglobin fetal, HbF) $> 50\%$, 血红蛋白 A₂ (hemoglobin A₂, HbA₂) $< 4\%$ 。 β -TI 一般起病年龄 ≥ 2 岁, HGB 保持在 $70 \sim 90\text{ g/L}$ 之间, 肝脾中度至严重肿大, 其症状较 β -TM 轻, HbF 在 $10\% \sim 50\%$ 之间, HbA₂ $\geq 4\%$ ^[6,7]。而对 HbE/ β 地贫, 一般按 β -地贫复合 HbE 积分分度进行划分, 其积分系统见表 1。积分 < 4 分者为轻度, $4 \sim 7$ 分者为中度, > 7 分者为重度, 轻度和中度患者属于 NTDT, 重度属于 TDT。

表 1 β -地贫复合 HbE 积分系统^[8]

积 分	0 分	0.5 分	1 分	2 分
稳态 HGB (g/dl)	> 7		$6 \sim 7$	< 6
发病年龄 (岁)	> 10	$2 \sim 10$	< 2	
首次输血年龄 (岁)	> 10		$4 \sim 10$	< 4
输血频率	很少		偶尔	规律
脾脏大小 (cm)	< 4		$4 \sim 10$	> 10 或已切脾
生长发育延迟	-	+/-	+	

2 NTDT 的临床表现与诊断

因为 NTDT 分子基础的复杂性和遗传异质性, 其临床症状和体征个体差异性很大。患者在婴儿期早期可出现轻度贫血, 但多数在婴儿后期出现 HGB 水平逐渐降至 $70 \sim 90\text{ g/L}$ 之间的中重度贫血, 而少数患者出现贫血可能在成年期后, 出现轻度或中度脾肿大, 伴随轻度黄疸, 骨骼改变一般较轻。其临床表现常在轻型、重型地贫之间, 随着年龄的增长, 部分患者可能发展为输血依赖^[8]。NTDT 的主要临床类型及临床表现如下: (1) β -TI: 其基因型主要包括 β^+ 纯合子、 β^+/β^0 杂合子, 或 2 个 β^0 基因同时加上

可减轻其严重程度度的修饰基因, 或 1 个 β^0 基因同时加上可加重其严重程度度的修饰基因。临床特点为发病晚, 呈轻中度贫血, 临床严重程度介于轻型与重型之间, 但多为 NTDT。(2) HbH 病: 有 3 个 α 基因功能缺陷, 临床特点常为轻中度贫血, 有 HbH 包涵体或 HbH 带出现, 临床表现可介于 NTDT 和 TDT 之间。(3) HbE/ β 地贫: 遗传了 β^+ 或 β^0 基因, 也遗传了 HbE 基因, 临床表现与重型或中间型 β -地贫相似, 常介于 NTDT 和 TDT 之间, 一般 HbE 占 $45\% \sim 60\%$, HbF 占 $35\% \sim 50\%$ ^[9,10]。NTDT 常见的并发症为血栓形成、内分泌异常、骨骼发育异常、急性溶血及溶血危象、肝脏病变、胆结石、肺动脉高压、腿部溃疡、髓外造血等。诊断 NTDT 应结合患者的临床表现及家系调查, 其外周血象中平均红细胞体积 (mean corpuscular volume, MCV) $< 80\text{ fl}$ 和 (或) 平均红细胞血红蛋白含量 (mean corpuscular hemoglobin, MCH) $< 27\text{ pg}$, 还应检测包括我国常见的 17 种 β -地贫突变基因型、7 种包括缺失型 ($--^{SEA}$ 、 $--^{THAI}$ 、 $-\alpha^{3.7}$ 、 $-\alpha^{4.2}$) 和非缺失型 ($\alpha^{CS}\alpha$ 、 $\alpha^{QS}\alpha$ 、 $\alpha^{WS}\alpha$) 在内的 α -地贫基因型。除此之外, 还需与铁粒细胞性贫血、缺铁性贫血、先天性红细胞生成异常性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿等相鉴别^[10]。

3 NTDT 的输血指征

β -TI 患者无效造血较 HbH 病和 HbE/ β 地贫患者更为严重, 并发症也更多。多数主张输血指征应适度放宽, 主要基于以下两个方面: (1) 实验室评估显示 HGB 水平 $< 7\text{ g/dl}$ 。(2) 根据患者的临床症状: 如生长发育迟缓、进行性骨骼畸形、头痛、疲劳、充血性心力衰竭、病理性骨折、髓外造血等。而儿童期输血应该有更高标准, HGB 水平应维持在 $10 \sim 11\text{ g/dl}$, 以避免不可逆的骨骼变形, 在进入成年期后可降低标准^[3,11~14]。然而, HGB 水平并不是决定输血的唯一标准。一些 NTDT 患者如 HbE/ β 和 HbH, 能够耐受较低的 HGB 而不出现生长发育延迟^[15,16]。Premawardhena 等^[17]报道的 84 例 HbE/ β 患者, 在停止规律输血后, 未见不良反应, 表明他们可能接受了不恰当的过度的输血治疗。有研究表明, HbE/ β 地贫患者其红细胞的 Hb 氧饱和度 50% 时的氧分压 (P_{50}) 高于正常人群, 而 β -地贫患者则低于正常人群。即 HbE/ β 地贫患者能够在较高氧分压时解离氧, 释放更多的氧到组织, 从而对低 HGB 耐受性更好。这一变化可能与 2,3-二磷酸甘油酸 (2,3-bisphosphoglycerate, 2,3-BPG) 增高有关。而 HbF 的氧离曲线其 P_{50} 是下降的, 即对氧有更高的亲和力^[16]。实际上 HbE/ β 地贫患者

其轻型和重型的 HGB 水平差别不是很大,约为 1.8 ~ 2.6 g/dl^[17],这也是不能单一以 HGB 水平做为判断输血依据的理由。因此,国际地中海贫血协会(Thalassemia International Federal, TIF)制定的指南推荐不单纯以 HGB 水平作为输血依据,而是需要参考生长发育及并发症等情况。

4 NTDT 的个体化输血

尽管 NTDT 在早期不需要输血,但在一些如感染、生长发育迟缓、妊娠等特定情况下,适当的输血治疗能让 NTDT 患者获益。有研究表明,不同输血方案对 HbE/ β 地贫患儿生长发育有不同的影响,10 岁内适当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^[18],说明恰当的输血治疗有助于 NTDT 患儿生长发育。NTDT 儿童患者 HGB 水平长时间维持在 70 g/L 左右时,可考虑频繁输血(频繁输血方法参照 TDT),以促进青少年期生长发育,避免不可逆的骨骼变形,待进入成人期后再调整输血方案^[1]。输注红细胞悬液总量:10 ~ 15 ml/(kg · 次)[或 1 单位/(10 kg · 次)];输注速度为 5 ~ 10 ml/(kg · h),输注时间 > 3 h;必要时输注红细胞后给予小剂量利尿剂减轻心脏负荷^[10]。和需要高量输血的重型地贫不同,NTDT 的输血更需要个体化调整输血量及输血间隔。

5 NTDT 反复输血致同种免疫发生的预防措施及输血策略

长期反复输血会导致一系列红细胞免疫问题,影响临床的配血和输血,甚至危及生命。地贫患者的同种免疫发生率(16% ~ 40%)明显高于普通人群(1% ~ 4%)^[19~21],但不同人种之间产生同种抗体的概率不尽相同。对比阿尔巴尼亚(11.8%)^[22]、阿曼(9.3%)^[23]、印度(5.64%)^[24]、埃及(19.5%)^[25]、高加索人群(4% ~ 37%)^[26],我国地贫患者的同种异体抗体发生率约为 7.4% ~ 23%^[27,28]。同样是华裔为主的 β -TM 人群,在美国输血的患者其同种抗体发生率为 22%,而在香港则仅为 7.4%^[27]。这反映了不同种族其血型系统的抗原分布频率的差异,因而产生的抗体也有所不同。东印度地区报道的地贫患者检测到同种异体抗体抗-c 是最多的^[29]。阿曼的地贫患者以抗-E(24%)和抗-K(24%)抗体最为多见^[29]。印度的地贫患者产生的同种抗体主要为 Rh 血型抗体(52.17%)和 Kell 血型抗体(35%)^[24]。而中国的地贫患者主要以 Rh 血型抗体为主(55.1%),抗-K 在白种人多见而中国人群少见,相反,抗-Mia/Mur 在中国人群更为常见(30.85%)^[28]。Mia 在中国和南

亚国家人群中为 15%,Mur 在中国大陆和台湾人群中分别为 6% 和 7%^[30]。为减少同种异体免疫的风险,输血医学国际协作组(International Collaboration for Transfusion Medicine, ICTM)制定的指南推荐对长期输血的患者,除进行常规 ABO 和 Rh(D)配型外,还需增加 Rh 系统其他抗原和 Kell 系统的配型,并采用滤除白细胞的红细胞输注,可有效降低同种异体免疫的发生^[19,31]。我国人群的血型抗原谱不同于白种人群,建议增加 Mia/Mur 系统的配型而可以减少 Kell 系统的配型^[32]。对已经出现同种异体抗体的患者,ICTM 推荐输血时在 ABO 和 Rh(D)配型基础上加做 CcEe、K、Fya、Fyb、Jka、Jkb、MNSs 系统的配型^[33]。对于临床迫切需要输血,但找不到相应血型抗原阴性的献血员,难以获得满意配型者,可以考虑输注最低程度的不相合红细胞,在输注前可以给予大剂量人免疫球蛋白封闭,尽量减少免疫反应,使达到满意效果^[34]。如果无法避免产生抗体,就意味着患者体内可能已经存在能够识别相应抗原的记忆 T 细胞和 B 细胞。在没有外来抗原刺激的情况下,抗体效价可能会逐渐降低,甚至消失。然而当再次接受抗原刺激,记忆细胞会迅速产生抗体,导致抗体激活,出现强烈的输血反应。因此对产生过有临床意义抗体的患者,建议建立患者档案数据库,即使再次输血时抗体消失,也应继续选择抗原阴性的红细胞输注。

6 结语

NTDT 存在基因型复杂性和遗传异质性,应结合临床表现及地贫基因检测对患者进行早期诊断,并进行规范化监测和管理,同时根据患者的输血指征实施个体化输血。反复输血的 NTDT 容易产生同种抗体,故应扩大红细胞配型范围,根据我国国情尽可能选择至少包括 ABO、Rh 和 Mia/Mur 系统在内的配型,以减少 NTDT 患者同种异体免疫的发生,探索更适合我国地贫人群的配型策略。

参考文献

- 1 Taher AT, Vichinsky E, Musallam K, et al. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassemia[M]. Nicosia, Cyprus: Thalassemia International Federation, 2013:12-50.
- 2 Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, et al. Non-transfusion-dependent thalassemias[J]. Haematologica, 2013, 98(6):833-844.
- 3 Asadov C, Alimirzoeva Z, Mammadova T, et al. β -thalassaemia intermedia: a comprehensive overview and novel approaches[J]. Int J Hematol, 2018, 108(1):5-21.
- 4 钟 优,汪 芳. 地中海贫血与动脉粥样硬化的风险[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(5):484-487.

- 5 Saliba AN, Taher AT. Morbidities in non-transfusion-dependent thalassemia[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1368(1): 82–94.
- 6 Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Thalassaemia intermedia; an update [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2009, 1(1): e2009004.
- 7 Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, et al. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with β thalassemia intermedia[J]. *Haematologica*, 2011, 96(11): 1605–1612.
- 8 Sripichai O, Makarasara W, Munkongdee T, et al. A scoring system for the classification of beta-thalassemia/Hb E disease severity[J]. *Am J Hematol*, 2008, 83(6): 482–484.
- 9 Sleiman J, Tarhini A, Bou-Fakhredin R, et al. Non-transfusion-dependent thalassemia; an update on complications and management [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): pii: E182.
- 10 方建培, 尹晓林, 兰和魁, 等. 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.
- 11 Camaschella C, Cappellini MD. Thalassemia intermedia[J]. *Haematologica*, 1995, 80(1): 58–68.
- 12 Karimi M, Darzi H, Yavarian M. Hematologic and clinical responses of thalassemia intermedia patients to hydroxyurea during 6 years of therapy in Iran[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2005, 27(7): 380–385.
- 13 Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, et al. Optimal management of β thalassaemia intermedia[J]. *Br J Haematol*, 2011, 152(5): 512–523.
- 14 Elalfy MS, Adly AA, Ismail EA, et al. Therapeutic superiority and safety of combined hydroxyurea with recombinant human erythropoietin over hydroxyurea in young β -thalassemia intermedia patients[J]. *Eur J Haematol*, 2013, 91(6): 522–533.
- 15 O'Donnell A, Premawardhena A, Arambepola M, et al. Age-related changes in adaptation to severe anemia in childhood in developing countries[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(22): 9440–9444.
- 16 Allen A, Fisher C, Premawardhena A, et al. Adaptation to anemia in hemoglobin E- β thalassemia[J]. *Blood*, 2010, 116(24): 5368–5370.
- 17 Premawardhena A, Fisher CA, Olivieri NF, et al. Haemoglobin E beta thalassaemia in Sri Lanka[J]. *Lancet*, 2005, 366(9495): 1467–1470.
- 18 Viprakasit V, Tanphaichitr VS, Mahasandana C, et al. Linear growth in homozygous beta-thalassemia and beta-thalassemia/hemoglobin E patients under different treatment regimens[J]. *J Med Assoc Thai*, 2001, 84(7): 929–941.
- 19 Singer ST, Wu V, Mignacca R, et al. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent[J]. *Blood*, 2000, 96(10): 3369–3373.
- 20 Thompson AA, Cunningham MJ, Singer ST, et al. Red cell alloimmunization in a diverse population of transfused patients with thalassaemia[J]. *Br J Haematol*, 2011, 153(1): 121–128.
- 21 Vichinsky E, Neumayr L, Trimble S, et al. Transfusion complications in thalassemia patients; a report from the Centers for Disease Control and Prevention (CME) [J]. *Transfusion*, 2014, 54(4): 972–981.
- 22 Seferi I, Xhetani M, Face M, et al. Frequency and specificity of red cell antibodies in thalassemia patients in Albania[J]. *Int J Lab Hematol*, 2015, 37(4): 569–574.
- 23 Al-Riyami AZ, Al-Muqbali A, Al-Sudiri S, et al. Risks of red blood cell alloimmunization in transfusion-dependent β -thalassemia in Oman: a 25-year experience of a university tertiary care reference center and a literature review[J]. *Transfusion*, 2018, 58(4): 871–878.
- 24 Dhawan HK, Kumawat V, Marwaha N, et al. Alloimmunization and autoimmunization in transfusion dependent thalassemia major patients: study on 319 patients [J]. *Asian J Transfus Sci*, 2014, 8(2): 84–88.
- 25 el-Danasoury AS, Eissa DG, Abdo RM, et al. Red blood cell alloimmunization in transfusion-dependent Egyptian patients with thalassemia in a limited donor exposure program[J]. *Transfusion*, 2012, 52(1): 43–47.
- 26 Matteocci A, Pierelli L. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease and in thalassaemia; current status, future perspectives and potential role of molecular typing [J]. *Vox Sang*, 2014, 106(3): 197–208.
- 27 Ho HK, Ha SY, Lam CK, et al. Alloimmunization in Hong Kong southern Chinese transfusion-dependent thalassemia patients [J]. *Blood*, 2001, 97(12): 3999–4000.
- 28 Cheng CK, Lee CK, Lin CK. Clinically significant red blood cell antibodies in chronically transfused patients: a survey of Chinese thalassemia major patients and literature review [J]. *Transfusion*, 2012, 52(10): 2220–2224.
- 29 Datta SS, Mukherjee S, Talukder B, et al. Frequency of red cell alloimmunization and autoimmunization in thalassemia patients; a report from Eastern India[J]. *Adv Hematol*, 2015, 2015: 610931.
- 30 Reid ME LC. The blood group antigen facts book [M]. San Diego (CA), 2004.
- 31 Campbell-Lee SA, Gvozdzian K, Choi KM, et al. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease; assessment of transfusion protocols during two time periods[J]. *Transfusion*, 2018, 58(7): 1588–1596.
- 32 李静, 莫柱宁, 黎海澜. 抗-cE 合并抗-Mur 致血型鉴定及交叉配血困难的特征分析[J]. *中国临床新医学*, 2019, 12(3): 278–281.
- 33 Compernelle V, Chou ST, Tanee IS, et al. Red blood cell specifications for patients with hemoglobinopathies: a systematic review and guideline[J]. *Transfusion*, 2018, 58(6): 1555–1566.
- 34 Win N, Needs M, Thornton N, et al. Transfusions of least-incompatible blood with intravenous immunoglobulin plus steroids cover in two patients with rare antibody[J]. *Transfusion*, 2018, 58(7): 1626–1630.

[收稿日期 2020-03-05][本文编辑 吕文娟 余军]

本文引用格式

李静, 陈要朋, 尹晓林. 非输血依赖型地中海贫血输血策略探讨[J]. *中国临床新医学*, 2020, 13(10): 969–972.