

· 临床研究 ·

## 重型β-地中海贫血患儿生长发育异常及其与铁超负荷的关系

黄永兰, 刘莎, 夏婷, 郝文革, 梁薇, 孙新

(广州市妇婴医院儿科, 广东 广州 510180)

**[摘要]** 目的 探讨重型β-地中海贫血患儿生长发育状态及其与铁超负荷的关系。方法 于2007年7~8月对50例长期在该院儿科定期输血的重型β-地中海贫血患儿进行身高、体重和性发育评价,并与1995年中国0~18岁儿童体重、身高百分位数参考值比较,同时检测输血前血常规、肝功能和血清铁蛋白水平。结果 24例(48%)重型β-地中海贫血患儿表现身材矮小,其中15例同时伴体重低下。≥10岁者21例,仅7例出现自发性青春发育,Tanner II~III期;≥14岁者8例,其中4例尚无性征发育。身高低于第10百分位者( $n=31$ )与身高高于第10百分位者( $n=19$ )分组比较,前者血清铁蛋白水平显著增高( $8\ 239.2 \pm 5\ 865.5$  vs  $5\ 028.1 \pm 3\ 885.7$  mg/L,  $P < 0.05$ ),输血前Hb水平显著降低( $68.2 \pm 12.3$  vs  $79.7 \pm 14.5$  g/L,  $P < 0.05$ ),肝脏显著增大( $P < 0.05$ )。而体重低于第10百分位者( $n=20$ )与体重高于第10百分位者( $n=30$ )分组比较,前者仅血清铁蛋白水平差异具有显著意义( $9\ 165.5 \pm 6\ 042.5$  vs  $5\ 567.3 \pm 4\ 447.3$  mg/L,  $P < 0.05$ )。结论 接受中等量输血和不正规除铁治疗的重型β-地中海贫血患儿常伴有身材矮小、体重低下和性发育迟缓,其生长发育异常与体内铁严重超负荷有关。

[中国当代儿科杂志,2008,10(5):603-606]

**[关键词]** 重型β-地中海贫血;铁超负荷;生长发育异常;儿童

**[中图分类号]** R556.6<sup>+1</sup> **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2008)05-0603-04

### Relationship between growth disorders and iron overload in children with beta-thalassemia major

HUANG Yong-Lan, LIU Sha, XIA Ting, HAO Wen-Ge, LIANG Wei, SUN Xin. Department of Pediatrics, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510180, China (Email: huangylan@tom.com)

**Abstract: Objective** To study the status of growth and development and the relationship between growth disorders and iron overload in children with beta-thalassemia major. **Methods** Fifty children with beta-thalassemia major and who received blood transfusion therapy regularly (age: 9 months-17 years) were enrolled. They were subjected to a thorough history taking, clinical examinations, and laboratory examinations, including complete blood count, alanine transferase (ALT) and serum ferritin. The physical growth parameters, such as height and weight, were compared with the reference values of Chinese children. **Results** Twenty-four patients (48%) were of short stature with height under the 3th percentile. Among them, 15 cases presented with their height and weight both under the 3th percentile. Spontaneous sex development was seen in 7 cases out of 21 over 10-year-old patients. No sex development was found in 4 out of 8 patients who were over 14 years old. The patients with a height under the 10th percentile ( $n=31$ ) had higher serum ferritin levels ( $8\ 239.2 \pm 5\ 865.5$  mg/L vs  $5\ 028.1 \pm 3\ 885.7$  mg/L;  $P < 0.05$ ) and lower hemoglobin levels ( $68.2 \pm 12.3$  g/L vs  $79.7 \pm 14.5$  g/L;  $P < 0.05$ ) as well as hepatomegaly when compared with those patients with a height over the 10th percentile ( $n=19$ ). Serum ferritin levels in 20 patients with a weight under the 10th percentile were significantly higher than those in 30 patients with a height over the 10th percentile ( $9\ 165.5 \pm 6\ 042.5$  mg/L vs  $5\ 567.3 \pm 4\ 447.3$  mg/L;  $P < 0.05$ ). **Conclusions** Short stature, low weight and sex development delay are common in children with beta-thalassemia major. This may be related to iron overload. **[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (5):603-606]**

**Key words:** Beta-thalassemia major; Iron overload; Growth disorder; Child

随着经济的发展,生活水平的提高,成分输血和除铁药物的广泛应用,近20年来重型β-地中海贫血患儿的预后显著改善,少数患儿经过造血干细胞

移植脱离输血状态。随着重型β-地中海贫血患者生存期的延长,越来越多的患者进入青春发育期和成年期,身材矮小、性发育迟缓、糖尿病和骨质疏松

[收稿日期]2008-02-19;[修回日期]2008-03-21

[作者简介]黄永兰,女,博士,主任医师。主攻方向:小儿血液病及造血干细胞移植。

症等内分泌代谢系统并发症越来越受到重视。规范管理和治疗是减少并发症、提高生活质量的重要措施。目前,国内有关重型β-地中海贫血患儿生长发育和性发育资料较少见,本文总结了50例在我院定期输血的重型β-地中海贫血患儿的临床资料,评价患儿生长发育状态及其与铁超负荷的关系。

## 1 研究对象和方法

### 1.1 研究对象

重型β-地中海贫血患儿50例,其中女23例,男27例,年龄9个月至17岁,平均 $9.0 \pm 4.0$ 岁,根据临床表现、血常规、血红蛋白电泳及β-地中海贫血基因确诊,并定期(约每月一次)在我院儿科血液专科输血治疗。2007年7~8月先后对所有患儿进行全面体格检查、同时检测本次输血前血常规、肝功能和血清铁蛋白水平,并询问除铁药物的使用情况。所有患儿乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒血清学检测阴性。

### 1.2 方法

1.2.1 生长发育指标 身高测量3岁以下儿童采用身长测量板,3岁以上儿童采用身高测量计测量。身高和体重参考标准采用1995年中国0~18岁儿童体重、身高百分位数参考值。身材矮小指身高低于同年龄、同性别正常儿童身高第3百分位数,体重低下指体重低于同年龄、同性别正常儿童体重第3百分位数。性征发育评价采用Tanner分期。

1.2.2 实验室指标 患儿于输血前常规取静脉血5 mL,用于检测血常规、肝功能和血清铁蛋白。血清铁蛋白在中山大学第二附属医院儿科血液室检测,ELISA检测试剂盒为Biocheck公司产品,操作按说明书进行。

1.2.3 治疗现状调查 医生询问患儿父母,了解输血量、输血间隔时间、近一年来除铁药物包括去铁胺和去铁酮的使用时间、剂量,以及影响规则治疗的原因,如经济状况、患儿依从性、父母对地中海贫血治疗原则和规则治疗重要性的知情程度。

1.2.4 统计学处理 采用SPSS 11.5 for Windows统计软件,两组均数的比较采用t检验, $P < 0.05$ 具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 体格发育状态

50例患儿中,24例表现为身材矮小,其中15例

同时伴有体重低下,仅10例患儿的身高和体重均大于正常儿童参考值第25百分位数(表1)。

表1 重型β-地中海贫血患儿身高、体重与正常儿童体重、身高百分位数参考值比较 (例)

分组	低于第3百分位数	第3~10百分位数	第25~75百分位数
身高	24	16	10
体重	19	13	18
身高和体重	15	7	10

### 2.2 性发育状态

50例患儿中,年龄 $\geq 10$ 岁者21例,其中有自发性青春发育者7例(女5例,男2例),Tanner分期II~III期。2例患儿于11~12岁出现自发性青春发育,其身高和体重位于同龄同性别第3百分位数;而5例于13~15岁出现青春发育者,除1例身高基本正常外,其余4例均表现身材矮小。年龄 $\geq 14$ 岁者8例,其中4例尚无青春发育(男2例,女2例)。在 $\geq 10$ 岁的21例患儿中,伴有自发性青春发育者血清铁蛋白为 $8\ 812.3 \pm 4\ 410.2$  mg/L,无自发青春发育者为 $10\ 385.7 \pm 5\ 398.4$  mg/L,两组比较差异无显著意义( $P > 0.05$ )。

### 2.3 髓外造血

输血前血红蛋白(Hb) $72.6 \pm 14.1$  g/L,白细胞 $10.0 \pm 5.7 \times 10^9/L$ ,血小板 $295.3 \pm 174.3 \times 10^9/L$ 。所有患儿伴不同程度的肝脾大,2例患儿( $> 13$ 岁)肿大的肝脏和脾脏达盆腔,质地硬,4例已行脾脏切除术。50例患儿中,32例血清谷丙转氨酶(ALT)增高,40~246 U/L。

### 2.4 铁负荷及除铁治疗

所有患儿血清铁蛋白水平增高, $< 1\ 000$  μg/L 2例, $1\ 000$  μg/L~5例(均 $< 3.5$ 岁), $2\ 000$  μg/L~13例, $5\ 000$  μg/L~18例, $> 10\ 000$  μg/L 12例(均 $> 9$ 岁)。50例患儿中,除5例年龄 $< 3$ 岁外,12例因经济困难仅每月输血时静脉滴注1~2次去铁胺,每次0.5~1.0 g;13例每月皮下注射去铁胺8~19次;每月皮下注射去铁胺20次以上者仅6例。另14例患儿以口服去铁酮为主,时间达4个月至3年,其中正规使用者仅3例,剂量不足者6例,与去铁胺交替每周使用达5 d者5例。未坚持正规除铁治疗的原因主要为经济问题,仅3例患儿治疗依从性较差,所有患儿家长均知道除铁治疗的重要性。

### 2.5 生长发育与血清铁蛋白、输血前Hb和肝功能的关系

重型地中海贫血患儿中,身高低于正常儿童第

10百分位者与身高高于第10百分位者分组比较,前者血清铁蛋白水平显著增高( $P < 0.05$ ),输血前Hb水平显著降低( $P < 0.05$ ),肝脏显著增大( $P < 0.01$ ),

而ALT虽增高,但差异无统计学意义。体重低于第10百分位者与体重高于第10百分位者分组比较,仅血清铁蛋白水平显著增高( $P < 0.05$ ), (表2)。

表2 重型β-地中海贫血患儿生长状态与血清铁蛋白、输血前Hb和肝功能的关系

( $\bar{x} \pm s$ )

分组	例数	血清铁蛋白(mg/L)	输血前Hb(g/L)	肝脏肿大(cm)	ALT(U/L)	
身高	< P10	31	8239.2 ± 5865.5 <sup>a</sup>	68.2 ± 12.3 <sup>a</sup>	5.1 ± 2.4 <sup>b</sup>	82.3 ± 58.6
	≥ P10	19	5028.1 ± 3885.7	79.7 ± 14.5	3.3 ± 1.2	49.9 ± 40.5
体重	< P10	20	9165.5 ± 6042.5 <sup>a</sup>	73.0 ± 12.1	4.8 ± 2.1	78.8 ± 53.3
	≥ P10	30	5567.3 ± 4447.3	72.4 ± 15.5	4.1 ± 2.2	63.4 ± 55.7

P10表示正常儿童身高或体重第10百分位数参考值。a:与≥P10组比较 $P < 0.05$ ; b:  $P < 0.01$ 。

### 3 讨论

重型β-地中海贫血是β<sup>0</sup>或β<sup>+</sup>地中海贫血的纯合子或β<sup>0</sup>或β<sup>+</sup>地中海贫血双重杂合子,临床上呈慢性溶血性贫血,典型的地中海贫血外貌,肝脾大,如不治疗,多于5岁前死亡。定期输注红细胞悬液可改善贫血,延长生命,但常因严重的铁超负荷,铁储存于心、肝、脾、骨髓和内分泌系统,造成心肌损害、肝功能损害、糖尿病和其他内分泌功能障碍。目前重型β-地中海贫血的标准治疗方法为早期给予高剂量输注红细胞,每2~5周输血一次,维持Hb在90~105g/L以上,规律足量使用除铁药物,每3个月监测血清铁蛋白一次,调节除铁药物剂量,使血清铁蛋白接近或低于1000μg/L。如果有HLA全相合造血干细胞移植供者,宜尽早进行造血干细胞移植根治疾病,脱离输血状态。本文资料显示,几乎所有患儿均未达到标准治疗和治疗目标。目前输血仍属于中等剂量输血,输血前Hb多数在60~80g/L,均伴有不同程度的骨骼改变和骨髓外造血现象,除铁治疗不规范,铁超负荷严重。血清铁蛋白>2000μg/L者达44例,最高达21000μg/L。治疗不规范的主要原因是家庭经济负担沉重,不能承受长期的输血费用和除铁药物费用。本组患儿中,约1/4的患儿因经济困难仅接受中等剂量输血治疗,几乎不用除铁药物。

近20年来,随着经济条件的改善和治疗方法的不断完善,重型β-地中海贫血患儿的预后显著改善,更多的患者将进入青春期和成年期,与生活质量密切相关的远期并发症如身材矮小、性发育异常、糖尿病、骨质疏松症<sup>[1]</sup>等内分泌系统并发症愈来愈受到家长和社会的关注。2004年国际地中海贫血联盟多中心研究资料显示,16岁以上的重型β-地中海贫血患者中,31.1%的男性和30.5%的女性患者表

现为身材矮小,40.5%的患者无性发育,其他常见内分泌并发症包括生长激素缺乏症(男7.9%、女8.8%),甲状旁腺功能减低症(6.9%),糖耐量受损(6.5%),胰岛素依赖性糖尿病(3.2%)和原发性甲状腺功能减低(3.2%)<sup>[2]</sup>。伊朗对158例10~20岁重型β-地中海贫血患者生长和性发育调查发现,身材矮小和性发育不良分别占62%和69%<sup>[3]</sup>。本组资料显示,近半数(24/50)患儿身高低于同龄、同性别正常儿童身高第3百分位数,即身材矮小,年龄大于10岁的21例患儿中仅7例出现自发性青春期发育,且性征出现延迟、发育不完全。8例患儿年龄超过14岁,其中4例尚无性发育。1例13岁女孩出现胰岛素依赖性糖尿病。以上结果说明,目前,我国重型地中海贫血患儿存在较明显的生长发育和内分泌功能异常,应引起医护人员和家长的高度重视,每年监测身高、体重、性发育水平,定期检测空腹血糖,早期发现生长迟缓、性发育迟缓和糖尿病,及时干预和治疗。

重型β-地中海贫血患儿生长迟缓的原因可能是多方面的,如长期严重贫血导致组织缺氧,长期输血治疗可导致铁沉积在心、肝等重要脏器,引起心功能和肝功能异常,铁沉积在垂体可引起生长激素缺乏和性发育迟缓,过度除铁治疗亦可引起生长障碍。本组资料显示,身高低于对照儿童第10百分位的地中海贫血患儿,其血清铁蛋白水平较身高基本正常者显著增高,输血前血红蛋白显著低下,肝脏明显增大。体重降低与体重正常儿童比较,仅血清铁蛋白水平差异具有显著意义,提示重型地中海贫血患儿生长发育异常除与长期贫血和脏器功能异常有关外,还与体内铁超负荷有显著关系。文献报道<sup>[4]</sup>,重型地中海贫血患者终身高与血清转氨酶和铁蛋白水平密切相关,血生化指标异常程度越大,身高损失越大。垂体对氧自由基非常敏感,即使轻度的铁沉积即可干扰垂体前叶的功能<sup>[5]</sup>。Christoforidis等<sup>[6]</sup>

采用MRI检测技术评价13~17岁重型地中海贫血患者垂体前叶铁沉积状况,发现患者垂体有明显的铁沉积信号,其异常程度与年龄、血清铁蛋白及性发育异常有关。

总之,重型 $\beta$ -地中海贫血患儿常伴有生长迟缓和性发育落后,在正规输血治疗的同时,应规范使用除铁药物,监测血清铁蛋白水平,防止铁超负荷,并定期监测生长速度、性发育水平和空腹血糖等,早期发现内分泌功能异常,早期治疗。

### [参 考 文 献]

[1] Dunder U, Kupesiz U, Ozdem S, Gilgil E, Tuncer T, Yesilipek A. Bone metabolism and mineral density in patients with beta-thalassemia major[J]. Saudi Med J, 2007, 28(9):1425-1429.  
[2] De Sanctis V, Eleftherion A, Malaventura C. Prevalence of endo-

crine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF)[J]. Pediatr Endocrinol Rev, 2004(Suppl 2):249-255.  
[3] Moayeri H, Oloomi Z. Prevalence of growth and puberty failure with respect to growth hormone and gonadotropins secretion in beta-thalassemia major[J]. Arch Iran Med, 2006, 9(4):329-334.  
[4] De Simone M, Verrotti A, Iughetti L, Palumbo M, Di Bartolomeo P, Olioso P, et al. Final height of thalassaemic patients who underwent bone marrow transplantation during childhood[J]. Bone Marrow Transplant, 2001, 28(2):201-205.  
[5] De Sanctis V. Growth and puberty and its management in thalassaemia[J]. Hor Res, 2002, 58(Suppl 1):72-79.  
[6] Christoforidis A, Haritandi A, Perifanis V, Tsatra I, Athanassiou-Metaxa M, Dimitriadis AS. MRI for the determination of pituitary iron overload in children and young adults with beta-thalassaemia major[J]. Eur J Radiol, 2007, 62(1):138-142.

(本文编辑:吉耕中)

· 消息 ·

## 书 讯

由南昌大学一附院吴星恒、杨明、陈晓教授主编,人民卫生出版社出版的《儿科学试题库(含软件)》现已发行。该题库有各类试题 8067 题,解剖图、大体图 291 幅,是一个多层面、立体式融教学、实践、考试为一体的多功能软件。该题库软件分为学生版与教师版,学生版既有纸质材料,又配有光盘,主要用于学生自测、自考、自学。教师版包括建题库、备题库、抽题库三大部分,可让教师轻松建题、备题、抽题。该题库应用范围广,可适用于各医学院校学生和各层次儿科学医务人员使用。此题库为南昌大学高国兰、龚洪翰、魏云峰教授任总主编的《临床医学试题库系列丛书(含软件)》之一,该丛书的出版得到已故著名医学教育家、资深院士裘法祖教授的充分肯定和高度评价,并亲自为丛书作序。请在南昌大学一附院网站查询相关信息(网址:www.jyyfy.com)。

《儿科学试题库(含软件)》学生版定价 37 元,教师版定价 480 元,免费邮寄,多购从优。联系人:王琳娜;地址:南昌市永外正街 17 号,南昌大学第一附属医院;邮编:330006;联系电话:13879196968,0791-8693825 或 8692582。