

综述

β 地中海贫血高凝状态的发病机制及相关临床研究进展

吕荣钰¹ 综述 文飞球¹ 于洁² 审校

(1. 重庆医科大学附属深圳市儿童医院, 广东 深圳 518026;
2. 重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[摘要] 该文综述了 β 地中海贫血 (简称 β 地贫) 患者高凝状态的发病机制, 包括血小板活化、红细胞膜改变、血管内皮细胞粘附分子表达增加及铁过载等; 详述了 β 地贫患者高凝状态及血栓形成的临床依据、脾切除术对高凝状态的影响以及相关临床表现; 讨论了 β 地贫中间型患者血栓栓塞性事件的防治措施, 包括输血以提高血红蛋白水平, 避免或延迟脾切除术以及一些处在探索阶段的治疗方式。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(7): 774-778]

[关键词] β 地中海贫血; 高凝状态; 发病机制; 防治策略

Advances in pathogenesis and correlated clinical research of hypercoagulability in β thalassemia

LV Rong-Yu, WEN Fei-Qiu, YU Jie. Shenzhen Children's Hospital of Chongqing Medical University, Shenzhen, Guangdong 518026, China (Email: fwen62@126.com)

Abstract: This article summarizes the pathogenesis of hypercoagulability in β thalassemia patients, including platelet activation, alteration of red blood cell membranes, abnormal expression of adhesion molecules on vascular endothelial cells and iron overload. Clinical evidence, clinical manifestations of hypercoagulable state and thrombosis in β thalassemia and the effect of splenectomy on hypercoagulable state were reviewed. Strategies to prevent and treat the thromboembolic events in β -thalassemia intermedia are also discussed, including transfusion therapy to raise hemoglobin levels, avoidance or delay of splenectomy and a number of treatments in the exploration.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(7): 774-778]

Key words: Beta-thalassemia; Hypercoagulability; Pathogenesis; Preventive and therapeutic strategy

WHO 估计全球约 1.5% 人口为 β 地中海贫血 (简称 β 地贫) 携带者, 每年约 6 万余名婴儿受此疾病严重影响^[1]。 β 地贫是一组血红蛋白合成障碍的遗传性疾病, 按临床特点分三型。轻型临床表现不明显, 呈轻度贫血; 重型 (thalassemia major, TM) 有重度贫血, 需定期输血和铁螯合剂治疗; 中间型 (TI) 虽为轻中度贫血, 无需定期输血, 但可致高凝状态, 严重时引起肺动脉栓塞和血栓栓塞性事件 (TEE)。 β 地贫高凝状态是近年的研究热点, 特别是 TI 患者 TEE 高发。本文就 β 地贫患者高凝状态的发病机制、临床证据和

相关表现以及防治措施综述如下。

1 β 地贫高凝状态的发病机制

1.1 血小板活化、聚集和粘附性增加

血栓烷 A2 (thromboxane A2, TXA2) 为血小板花生四烯酸的代谢产物, 是很强的血小板 (platelet, PLT) 聚集激活剂, 其半衰期短, 迅速转化为血栓素 B2 (TXB2)。TM 和 TI 患者尿液中血小板源性 TXB2 增高 4~10 倍; 阿司匹林 (20 mg/d) 治疗后, TM 患者尿中血小板源性 TXB2 浓度显著降低, 肾

[收稿日期] 2014-01-20; **[接受日期]** 2014-03-16

[作者简介] 吕荣钰, 女, 硕士研究生。

源性TXB2无改变,提示PLT活化^[2]。通过荧光标记的单克隆抗体结合PLT,检测磁珠搅动前后PLT活化标志物P选择素的表达情况,也证实其处于活化状态^[3]。研究显示,患血栓症和脾切除术后患者PLT计数和粘附性显著增加;在标准化PLT计数和红细胞压积后,检测PLT聚集和粘附性仍然增加^[4]。

1.2 红细胞膜损伤、粘附、聚集增加

正常状态下,血管中没有凝血所需的带负电荷磷脂界面。Mannu等^[5]和Cappellini等^[6]研究者于上世纪90年代先后证实TI患者红细胞膜损伤标志物(蛋白带3、膜结合性高铁血红蛋白、C3复合物补体片段等)升高。同时 β 地贫过量的 α 球蛋白链不稳定,氧化为高铁血红蛋白,降解并释放有毒性铁,催化活性氧(reactive oxygen species, ROS)形成,导致氧化应激以及成熟RBC和有核红细胞膜损伤^[7]。受损红细胞膜可能通过磷脂触发机制,使有促凝活性的负电荷磷脂-磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)暴露;正常情况下,PS被严格限制分布于细胞膜内;在细胞凋亡早期,细胞膜内层的PS外翻到细胞膜表面,外翻的PS可与血液中的FV和FVIII的C样结构域特异性结合,启动凝血过程^[8]。另外PS也可作为活化的粘附因子的结合位点,增强RBC的聚集作用^[9]。TM和TI患者RBC对内皮细胞的粘附性较正常RBC分别提高10和25倍^[10]。

1.3 其他促凝因素

β 地贫患者血液中循环的内皮细胞数量较非地贫组高,其表面可检测到内皮细胞活化和受损的分子标志物(ICAM-1、VCAM-1、ELAM-1等)^[11],这些分子能募集WBC和RBC,在血管炎症部位促进血栓形成。微粒(microparticles, MPs)主要由凋亡或活化的细胞外膜脱落而成,含组织因子和PS,启动并促进凝血酶和纤维蛋白形成^[9,12]。TI患者红细胞、白细胞和内皮源性MPs水平升高,脾切除组更显著^[13]。

内皮组织产生的一氧化氮具有舒张血管、抑制PLT活化和组织因子表达的作用。 β 地贫患者存在血管内溶血,该过程释放Hb并形成ROS,消耗一氧化氮,使血管收缩,促进血栓形成^[14]。

此外,与脾未切除的 β 地贫患者相比,脾切除者PLT计数升高,平均体积增大,也可导致高

凝状态的形成^[15]。

1.4 铁过载

无效红细胞造血和慢性贫血抑制铁调素分泌,增加肠道铁吸收及网状内皮组织铁的释放,导致肝脏铁过载,非转铁蛋白结合性铁(NTBI)等毒性铁释放入血,催化ROS形成^[16],造成氧化应激和红细胞膜损伤。然而,铁超载也可能加剧无效红细胞造血和受损红细胞继发性释放,形成恶性循环^[17]。

1.5 抗凝因子减少

研究证实地贫患者蛋白C和S水平显著降低,抗凝作用下降;部分TM患者抗凝血酶Ⅲ水平降低,但对 β 地贫凝血状态的意义有待进一步研究^[15,18]。

2 β 地贫高凝状态的临床证据及相关表现

2.1 凝血功能异常及血栓形成证据

Teli等^[18]研究证实大部分TI患者有凝血功能异常。意大利学者Borgna Pignatti等^[19]于1998年报道了683名TM和52名TI患者(共735名),TEE发生率分别为3.95%和9.61%。Taher等^[20]对地中海和伊朗地区8860名患者(TI 24.7%, TM 75.3%)进行的最大规模调查研究显示,TEE发生率为1.65%。其中TI患者血栓症发生率是TM患者的4.38倍,前者以静脉多见,后者以动脉多见,其中静脉病变占多数(57%)。地中海地区TM患者血栓症和缺血性脑中风发生率分别为0.9%和0.25%。Musallam等^[21]报道了30名 β 地贫患者磁共振检查结果,提示18人存在隐匿性脑梗死,均位于皮层下脑白质区;其中14名患者呈多发性,以额叶、顶叶为主。既往有血栓史的TI患者,中风的发生率为5%~9%,隐匿性脑血管缺血发生率高达60%^[22-23]。

2.2 脾切除术对 β 地贫高凝状态的影响

脾切除的TI患者出现TEE的平均时间为8年,提示这一群体的TEE不是急性术后并发症,而是一个迟发性、进行性、隐匿性过程^[24]。研究显示,脾切除术后TI患者TEE发生率比未脾切除患者显著升高^[20]。Taher等^[25]的研究分析也显示脾切除术是并发症风险增加的独立相关因素。

2.3 血栓与栓塞的临床表现

上述意大利的735名 β 地贫患者中,16例有

脑血管相关 TEE 表现,伴头痛、痫性发作、偏身轻瘫等症状^[19]。Taher 等^[20]研究证实,最常见的 TEE 为深静脉血栓(32%)、中风(18%)、门静脉血栓(16%)、肺栓塞(13%)和浅表性血栓性静脉炎(4.7%);TM 患者和 TI 患者血栓症复发率分别为 25% 和 36%。对 584 名 TI 患者并发症的临床调查发现,输血的 TI 患者较少发生 TEE、肺动脉高压和隐匿性脑梗塞;同时也可减少地贫患儿红系幼稚细胞和受损红细胞生成,对预防血栓症、肺动脉高压和腿部溃疡有效^[25]。

3 β 地贫 TI 患者高凝状态的防治措施

由于 β 地贫患者高凝状态的形成原因复杂,病理生理过程至今尚不十分清楚,目前没有相应的防治指南供参考。普及地贫相关知识,推广地贫婚前筛查和产前诊断技术对 β 地贫患者高凝状态的防治很重要。

3.1 重视高危因素

高危因素包括:年龄 ≥ 20 岁,有脾切除史,有 TEE 家族史和既往有 TEE 发生,不输血或少输血的患者。另外,女性、Hb <90 g/L 患者更易患 TEE^[20]。检查项目包括血常规、肝脏铁浓度(活检或 MRI 检查)、血清铁蛋白、非转铁蛋白结合性铁、血栓形成标志物和血管彩超等。必要时行头颅、心脏 T2*MRI 检测,了解铁过载和并发症情况^[23,26]。

3.2 针对 TI 相关防治措施

(1) 输血治疗:临床上对 TM 患者的输血指征没有异议。而对 TI 患者而言,目前尚未形成共识,由于早期输血可减少 TI 患者 TEE、门脉高压症和隐匿性脑梗死的发生,有专家认为条件许可可考虑输血^[25]。对于 4 岁以上的 TI 患者,当 Hb <90 g/L 时,建议输血治疗,目标为 Hb >90 g/L,同时监测肝脏铁浓度和血清铁蛋白^[16]。

(2) 铁螯合剂治疗:由于非依赖输血的 TI 患者有铁过载危险^[26],加上推荐早期输血,因此需要铁螯合剂治疗。当肝脏铁浓度 >7 mg Fe/g dw,铁蛋白 >500 μ g/L 或 / 和输血总量 >10 U 时开始口服铁螯合剂^[16]。TI 患者可能只需要间断服用铁螯合剂,但需密切评估肝脏铁浓度^[27]。

(3) 抗凝治疗:仅有的很少量的研究证实, TI 患者服用抗血小板药可预防 TEE,降低 TEE

复发率^[20,26]。成年患者每日阿司匹林剂量可用 100 mg/d^[13],但开始抗凝治疗的 PLT 计数界值(>500 或 $>800\sim 1000 \times 10^9/L$)仍存在争议^[28]。即使是较年轻的 β 地贫患者,手术后也需短期应用肝素抗凝治疗^[29]。

(4) 胎儿血红蛋白(fetal hemoglobin, HbF)诱导剂: HbF 诱导剂包括 5-氮杂胞苷、地西他滨、羟基脲(hydroxyurea, HU)以及短链脂肪酸等,通过增加 γ 球蛋白链,改善 α 链/非 α 链不平衡状态,对部分 β 地贫患者有效。研究最多的是 HU,推荐 HU 逐步递增至最大可耐受剂量进行治疗^[30]。一项关于 TM 患者的临床分析, HU 的起始剂量为每日 10 mg/kg,每 4 周增加 1 mg/kg,直到每日 20 mg/kg 或出现骨髓毒性;41% 患者服用后完全不需要输血(Hb 持续 >70 g/L),39% 患者输血量较服用前减少 50% 以上;但需注意血细胞减少及腹泻情况,停药后一般可逆转^[31]。BCL11A 基因敲出的动物模型显示,其 HbF 表达再活化,血液中 HbF 水平提高^[32]。

(5) 重组人促红细胞生成素(rHuEPO):促红细胞生成素(EPO)对中度贫血的 TI 患者有效,尤其 EPO 水平低者,这可能是通过改善红细胞造血,增加储存铁的移动所致^[33]。应用 rHuEPO 和 HU 联合治疗的 40 名 TI 患者中,85% 的患者生存质量改善, Hb 和 HbF 水平比单用 HU 有显著增加,输血依赖程度降低。其中脾切除和初始 HbF $>40\%$ 的患者对联合治疗的反应最佳^[34]。

(6) 重新评估脾切除术的必要性:如前所述,脾切除术是 β 地贫患者血栓症的危险因素,因此,必须评估 TI 患者脾切除术的有效性和安全性,确保有效控制高凝状态和预防 TEE^[26]。

(7) 铁调素和相关衍生物研究:铁调素可抑制饮食中铁的吸收和巨噬细胞铁的释放。Minihepcidins 为铁调素激动剂,能预防铁调素-1 基因敲出大鼠肝脏铁超载,但尚未用于临床^[35]。

(8) 转铁蛋白治疗研究:应用转铁蛋白的地贫大鼠模型显示,未成熟红系祖细胞凋亡增加,成熟 RBC 凋亡减少, Hb 浓度增加,血液中不稳定性铁水平趋于正常,提示外源性转铁蛋白可将实质细胞中的铁转移至 Hb,改变非血红素铁分布,目前仍处于动物实验阶段^[36]。

4 结语

综上所述, β 地贫患者高凝状态的形成是多因素的, 在这些因素的共同作用下导致血栓栓塞的出现。TI 患者 TEE 较 TM 患者多发的原因, 可能是前者没有或较少输血治疗以及或者接受脾切除手术, 促进高凝状态形成。虽然目前没有相应的诊疗指南, 但需引起临床医师的重视, 采取个性化的治疗方式, 进行早期预防与治疗, 并收集相关的临床资料, 为后续的研究提供有力证据。

[参 考 文 献]

- [1] Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators[J]. Bull World Health Organ, 2008, 86(6): 480-487.
- [2] Eldor A, Lellouche F, Goldfarb A, et al. In vivo platelet activation in β -thalassemia major reflected by increased platelet-thromboxane urinary metabolites[J]. Blood, 1991, 77(8): 749-753.
- [3] Del Principe D, Menichelli A, Di Giulio S, et al. PADGEM/GMP-140 expression on platelet membranes from homozygous beta thalassaemic patients[J]. Br J Haematol, 1993, 84(1): 111-117.
- [4] Goldschmidt N, Spectre G, Brill A, et al. Increased platelet adhesion under flow conditions is induced by both thalassaemic platelets and red blood cells[J]. Thromb Haemost, 2008, 100(5): 864-870.
- [5] Mannu F, Arese P, Cappellini MD, et al. Role of hemichrome binding to erythrocyte membrane in the generation of band-3 alterations in beta-thalassemia intermedia erythrocytes[J]. Blood, 1995, 86(5): 2014-2020.
- [6] Cappellini MD, Tavazzi D, Duca L, et al. Metabolic indicators of oxidative stress correlate with haemichrome attachment to membrane, band 3 aggregation and erythrophagocytosis in beta-thalassaemia intermedia[J]. Br J Haematol, 1999, 104(3): 504-512.
- [7] Rivella S. The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusion-dependent thalassemia[J]. Blood Rev, 2012(Suppl 1): S12-S15.
- [8] Tan X, Shi J, Fu Y, et al. Role of erythrocytes and platelets in the hypercoagulable status in polycythemia vera through phosphatidylserine exposure and microparticle generation[J]. Thromb Haemost, 2013, 109(6): 1025-1032.
- [9] Zwaal RF, Schroit AJ. Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells[J]. Blood, 1997, 89(4): 1121-1132.
- [10] Hovav T, Goldfarb A, Artmann G, et al. Enhanced adherence of beta-thalassaemic erythrocytes to endothelial cells[J]. Br J Haematol, 1999, 106(1): 178-181.
- [11] Butthep P, Rummavas S, Wisedpanichkij R, et al. Increased circulating activated endothelial cells, vascular endothelial growth factor, and tumor necrosis factor in thalassemia[J]. Am J Hematol, 2002, 70(2): 100-106.
- [12] Aleman MM, Gardiner C, Harrison P, et al. Differential contributions of monocyte- and platelet-derived microparticles towards thrombin generation and fibrin formation and stability[J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(11): 2251-2261.
- [13] Habib A, Kunzelmann C, Shamseddeen W, et al. Elevated levels of circulating procoagulant microparticles in patients with β -thalassemia intermedia[J]. Haematologica, 2008, 93(6): 941-942.
- [14] Morris CR, Vichinsky EP. Pulmonary hypertension in thalassemia[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1202: 205-213.
- [15] Elgammal M, Mourad Z, Sadek N, et al. Plasma levels of soluble endothelial protein C-receptor in patients with β -thalassemia[J]. Alex J Med, 2012, 48: 283-288.
- [16] Taher A, Hershko C, Cappellini MD. Iron overload in thalassaemia intermedia: reassessment of iron chelation strategies[J]. Br J Haematol, 2009, 147(5): 634-640.
- [17] Gardenghi S, Grady RW, Rivella S. Anemia, ineffective erythropoiesis, and hepcidin: interacting factors in abnormal iron metabolism leading to iron overload in beta-thalassemia[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2010, 24(6): 1089-1107.
- [18] Teli A, Economou M, Rudolf J, et al. Subclinical central nervous system involvement and thrombophilic status in young thalassemia intermedia patients of Greek origin[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2012, 23(3): 195-202.
- [19] Borgna Pignatti C, Carnelli V, Caruso V, et al. Thromboembolic events in beta thalassemia major: an Italian multicenter study[J]. Acta Haematol, 1998, 99(2): 76-79.
- [20] Taher A, Isma'eel H, Mehio G, et al. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran[J]. Thromb Haemost, 2006, 96(4): 488-491.
- [21] Musallam KM, Beydoun A, Hourani R, et al. Brain magnetic resonance angiography in splenectomized adults with beta-thalassemia intermedia[J]. Eur J Haematol, 2011, 87(6): 539-546.
- [22] Musallam KM, Taher AT, Karimi M, et al. Cerebral infarction in beta-thalassemia intermedia: Breaking the silence[J]. Thromb Res, 2012, 130(5): 695-670.
- [23] Taher AT, Musallam KM, Nasreddine W, et al. Asymptomatic brain magnetic resonance imaging abnormalities in splenectomized adults with thalassemia intermedia[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(1): 54-59.
- [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] Taher AT, Musallam KM, Karimi M, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study[J]. Blood, 2010, 115(10): 1886-1892.
- [26] Akhlaghpour S, Ghahari A, Morteza A, et al. Quantitative T2 Magnetic Resonance Imaging for Evaluation of Iron Deposition in the Brain of β -Thalassemia Patients[J]. Clin Neuroradiol, 2012, 22(3): 211-217.
- [27] 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.
- [28] Karimi M, Bagheri H, Rastgu F, et al. Magnetic resonance imaging to determine the incidence of brain ischaemia in patients with beta-thalassaemia intermedia[J]. Thromb Haemost, 2010, 103: 989-993.
- [29] Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, et al. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia[J]. Br J Haematol, 2000, 111(2): 467-473.
- [30] Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, et al. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with β -thalassemia[J]. Blood, 2013, 121(12): 2199-2212.
- [31] Ansari SH, Shamsi TS, Ashraf M, et al. Efficacy of Hydroxyurea in Providing Transfusion Independence in β -Thalassemia[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2011, 33(5): 339-343.
- [32] Sankaran VG, Xu J, Ragoczy T, et al. Developmental and species-divergent globin switching are driven by BCL11A[J]. Nature, 2009, 460(7259): 1093-1097.
- [33] Singer ST, Vichinsky EP, Sweeters N, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anaemia in alpha- or beta-thalassaemia intermedia syndromes[J]. Br J Haematol, 2011, 154(2): 281-284.
- [34] Elalfy MS, Adly AA, Ismail EA, et al. Therapeutic superiority and safety of combined hydroxyurea with recombinant human erythropoietin overhydroxyurea in young β -thalassemia intermedia patients[J]. Eur J Haematol, 2013, 91(6): 522-533.
- [35] Preza GC, Ruchala P, Pinon R, et al. Minihepcidins are rationally designed small peptides that mimic hepcidin activity in mice and may be useful for the treatment of iron overload[J]. J Clin Invest, 2011, 121(12): 4880-4888.
- [36] Li H, Rybicki AC, Suzuka SM, et al. Transferrin therapy ameliorates disease in beta-thalassemic mice[J]. Nat Med, 2010, 16(2): 177-182.
- (本文编辑: 邓芳明)

· 消息 ·

《新生儿肺脏疾病超声诊断学》出版

由刘敬、曹海英、程秀永编写的《新生儿肺脏疾病超声诊断学》于2013年10月由河南科学技术出版社正式出版,该书用大量图片介绍了新生儿肺脏超声的基本原理、检查方法及新生儿常见肺脏疾病的超声影像学特点,不但适合超声科、新生儿科及围产医学专业医生阅读,也适合其他希望开展肺脏超声的专业人员阅读。读者可通过当当网、京东商城、亚马逊购买本书,也可直接联系我社购买,联系电话 0371-65788639。

河南科学技术出版社
2014年4月