

沙利度胺治疗重型 β -地中海贫血 2 例报道

南方医科大学深圳医院 郝丹 孙志强* 卓伟彬 陈雪茹, 深圳 518000

关键词 沙利度胺; 重型 β -地中海贫血

中图分类号 R556.6+1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200316

β -地中海贫血是由于 β 珠蛋白基因突变或缺失导致 β 珠蛋白肽链合成不足而引起的遗传性溶血性贫血, 临床上按贫血严重程度分为轻型、中间型及重型^[1]。目前重型 β -地中海贫血的治疗, 一部分患者通过长期输注红细胞及规律的祛铁治疗以维持生命, 若输血充足, 10 岁左右开始出现铁超负荷症状, 即便在高收入国家, 仅有 50% ~ 65% 的患者生存时间可超过 35 年^[2]。另一部分患者进行异基因造血干细胞移植术得以治愈。积极寻找一种有效的治疗手段延长患者输血间隔甚至脱离输血成为临床亟待解决的问题。本文报道 2 例重型 β -地中海贫血患者, 服用单药沙利度胺后由输血依赖转为摆脱输血的案例, 探讨该药在重型 β -地中海贫血患者中的治疗作用。

病例资料

病例 1, 女, 28 岁, 1992 年 9 月生, 1 岁半时确诊为 654-21-28 双重杂合子重型 β -地中海贫血, 长期接受输血及去铁胺联合去铁酮片规律祛铁治疗, 每 2 ~ 3 周需输血 1 次, 每次 3U 左右, 血红蛋白可维持在 90 ~ 105 g/L 之间, 2001 年行“脾切除术”, 2008 年确诊为 I 型糖尿病, 接受胰岛素治疗, 平素应用甘精胰岛素控制空腹血糖, 门冬胰岛素控制餐后血糖, 依据血糖水平调整胰岛素用量, 血糖控制良好。但多年来反复出现多部位感染, 以呼吸道感染居多, 2016 年 8 月因“高热伴左上腹胀痛”就诊, 完善检查后提示左膈下脓肿形成, 2016 年 8 月 20 日在全麻下行“左膈下脓肿清除 + 腹腔引流术”, 术后给予置管持续引流, 但仍因反复发热, 脓液和血液培养发现“肺炎克雷伯菌”感染而先后 6 次入院, 给予抗感染、补液等对症治疗后好转出院。否认其他慢性病史及传染病史。2017 年 11 月 13 日至南方医科大学深圳医院检查血红蛋白 F (HbF) 26.47%, 建议口服沙利度胺片以改善贫血, 2017 年 11 月 16 日开始

口服沙利度胺片, 从每晚 50 mg 起始, 服药 2 周后临床观察耐受良好, 增加剂量至每晚 100 mg, 每月复查血常规, 末次输血时间为 2017 年 11 月 20 日, 之后未再输血。2017 年 12 月 25 日测血清铁蛋白 4181 ng/mL, 服药后红细胞计数及红细胞比积升高, 血红蛋白浓度逐渐升高, 波动在 97 ~ 114 g/L 之间, 见图 1; HbF 亦较前增加, 见图 2; 保持规律祛铁, 血清铁蛋白浓度逐渐下降, 见图 3。因患者为脾切除术后状态, 服药期间发现血小板升高, 波动在 (494 ~ 764) $\times 10^9/L$, 予阿司匹林肠溶片 100 mg/d 预防血栓形成, 鼓励其进行日常活动, 避免长期久坐或卧床等。随访至今未见血栓形成、便秘、手足麻木等明显不良反应。服用沙利度胺后, 患者脱离输血, 未再因严重感染住院诊疗。

病例 2, 男, 27 岁, 1993 年 9 月出生, 7 个月时开始面色苍白, 9 个月时贫血加重, 血红蛋白 54 g/L。随后检测 β -地中海贫血基因纯合子 654-2/654-2, 诊断: 重型地中海贫血。自 1994 年 6 月开始接受输血治疗, 1995 年 2 月开始去铁胺治疗, 初始 20 d 左右输血 1 次, 每次 2U, 血红蛋白可维持在 90 g/L 以上。随年龄、体重的增长, 输血周期逐渐缩短为每 2 周 1 次, 每次输血量增加至 4 U, 甚至达 6 U, 1999 年 5 月 4 日行脐带血造血干细胞移植治疗, 未植活。2013 年后, 应用去铁胺联合恩瑞格祛铁治疗。自 2018 年以来, 规律每 2 周 1 次输血, 血红蛋白水平仍难以维持在 90 g/L 以上, 最低至 75 g/L。否认其他慢性病及传染病史。2018 年 7 月 28 日, 首次就诊于南方医科大学深圳医院门诊, 测 HbF 1.63%, 当日开始服用沙利度胺片, 以每晚 75 mg 起始, 定期监测血常规变化, 末次输血时间为 2018 年 8 月, 直至 2019 年 12 月血红蛋白浓度波动在 78 ~ 110 g/L 之间, 红细胞计数及比积随血红蛋白波动。在 2019 年 4 ~ 8 月, 自行减少沙利度胺剂量至每晚 50 mg, 甚至未规律每日服用, 血红蛋白浓度有较大波动, 见图 4。2018 年 10 月测血清铁蛋白 1360 ng/mL, 2019 年 6 月血清铁蛋白降至 716.3 ng/mL, 近半年来, 未再服用祛铁

* 通信作者: 孙志强, E-mail: zhqsun69@163.com

药物。2019 年 10 月 31 日复查血清铁蛋白 672.5 ng/mL, HbF 94.76%, 服药期间予阿司匹林肠溶片预防血栓形成。随访至今, 血小板计数最高 $363 \times 10^9/L$ (2019 年 12 月 7 日), 仅初始时有倦怠, 耐受后偶有便秘发生, 余未见不良反应。

讨 论

对于重型地中海贫血的患者来说, 减少溶血的发生有助于从根本上改善贫血, 甚至使其摆脱输血。正常成人血红蛋白均含有一对 α 链, α 链与非 α 链 (β 链、 δ 链或 γ 链) 结合, 共同组成血红蛋白分子, 不同的肽链结合, 形成的血红蛋白分子也各不相同, 如 HbA ($\alpha_2\beta_2$), HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) 以及 HbF ($\alpha_2\gamma_2$) 等, 正常成人 HbA 约占 97% ~ 98%, HbA2 占 2% ~ 3% 以及微量 HbF^[3]。早在 1976 年, 曾有专家推测出, 对于重型地中海贫血患者, 增加 HbF 可以取得临床获益, 改善了 β 链与非 β 链的不平衡性, 减少了溶

血的发生^[4]。随后陆续有研究发现, 多种药物可作为 HbF 诱导剂, 如羟基脲、组蛋白去乙酰化酶抑制剂如短链脂肪酸、DNA 去甲基化抑制剂如地西他滨等, 但是这些药物对于重型地中海贫血疗效有限, 存在用药过程中的不良反应、监管困难及长期用药安全性等问题^[5]。早些年, 免疫调节剂被证实可以促进 γ 球蛋白基因再活化, 为提升血红蛋白水平提供了理论依据^[6]。在临床应用方面, Masera 等^[7]报道了 1 例重型地中海贫血女性患者, 合并症多, 输血效果差, 无骨髓移植条件, 经羟基脲治疗, 仍无法获得稳定的血红蛋白浓度, 经沙利度胺治疗后, 血红蛋白获得迅速提升, 且耐受性良好。Chen 等^[8]分析 9 例重型及中间型地中海贫血患者, 经沙利度胺治疗后, 在增加血红蛋白水平方面效果显著, 且无严重副反应。Ren 等^[9]分析沙利度胺在 14 例中间型地中海贫血患者中的治疗作用, 认为其安全可靠, 疗效显著。Shah 等^[10]回顾性分析单中心 25 例中间型及重

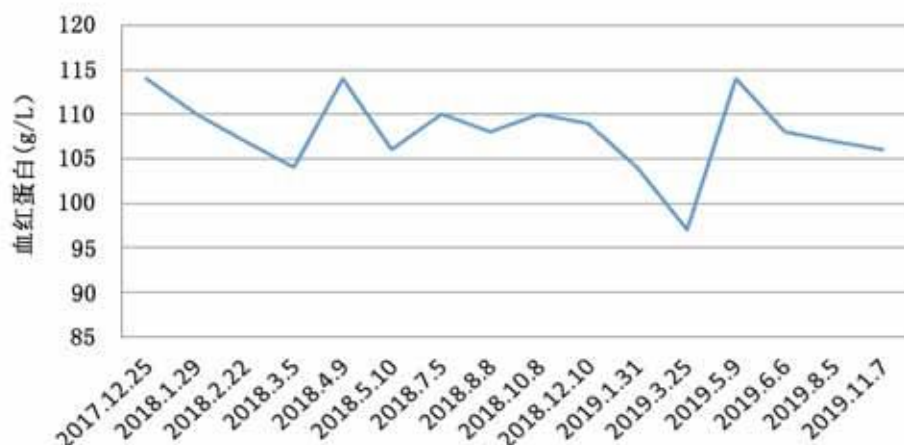


图1 沙利度胺治疗后血红蛋白浓度变化

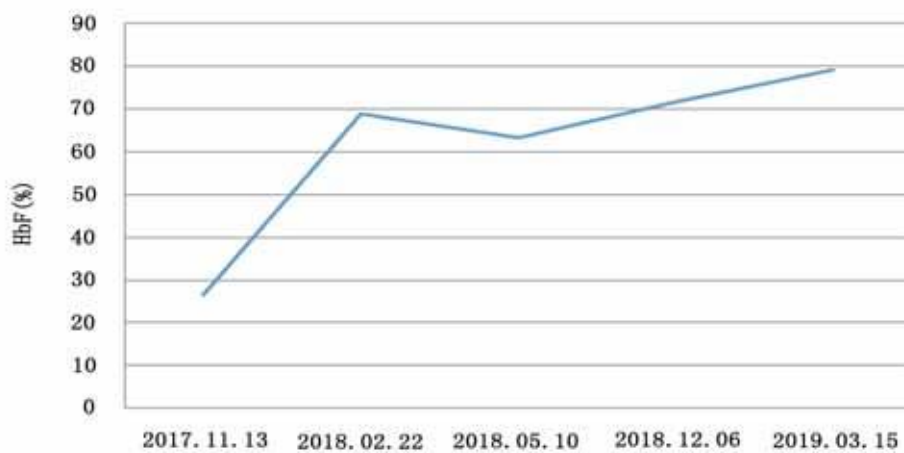


图2 沙利度胺治疗后 HbF 浓度变化

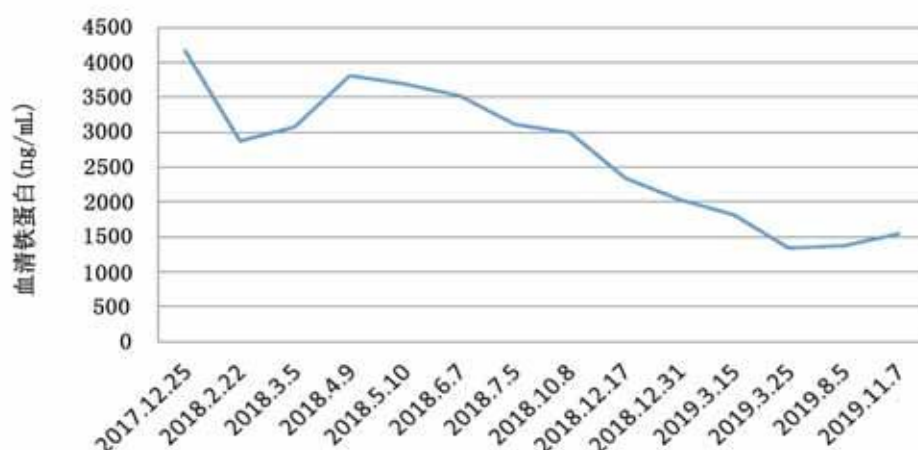


图3 沙利度胺治疗后(脱离输血)血清铁蛋白浓度变化

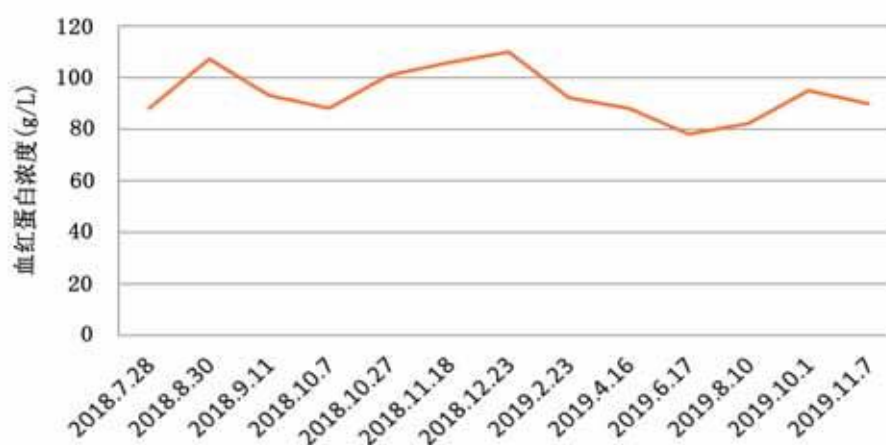


图4 沙利度胺治疗后血红蛋白浓度变化

型地中海贫血患者,使用沙利度胺联合羟基脲治疗的安全性及有效性,71.4%的患者脱离输血,最常见不良反应为血小板减少。但在重型地中海贫血患者的亚组分析中,总反应率不如中间型地中海贫血患者。在目前的临床研究中,一部分研究是沙利度胺应用于中间型地中海贫血患者,一部分是沙利度胺联合其他药物共同治疗中间型及重型地中海贫血患者,而沙利度胺单药治疗重型地中海贫血患者的报道甚少。沙利度胺作为一种免疫调节药物,具有抗血管生成的特性,既往的研究已证实其可以诱导 γ 球蛋白基因的表达和促进红系前体细胞增殖。Aer-bajinai 等^[11]证实沙利度胺通过增加活性氧介导的P38MAPK 信号通路和组蛋白 H4 乙酰化作用诱导 γ 球蛋白基因的表达。Jalali 等^[12]证实沙利度胺可有效增加 GATA-1 和 EKLF 基因的表达,而这 2 种红细胞分化过程中重要的转录因子可以诱导球蛋白基因的表达。 γ 球蛋白基因的表达增加意味着可以生

成更多的 HbF。同时也有研究证实对于中间型地中海贫血患者切脾与否并不影响沙利度胺的疗效^[13]。本文报道的 2 例均为重型地中海贫血患者,病例 1 既往接受脾切除,病例 2 移植后植入失败且未行脾切除,长期依赖输血。经沙利度胺治疗后,均脱离输血,随访时间均超过 1 年,血红蛋白浓度可维持正常生活及工作,病例 1 患者发现血小板计数升高,病例 2 患者未发现血小板计数明显升高,但该患者自行减量或中断服药后,血红蛋白浓度出现较明显波动,最低至 78g/L,继续原剂量规律服用才复升,同时因患者工作需要,拒绝增加剂量。2 位患者均给予阿司匹林肠溶片预防血栓形成,至今未见严重不良反应,疗效可靠。沙利度胺是一种性价比较高的治疗用药,在使用过程中,沙利度胺的不良反应需重视,如头晕、血栓形成、倦怠、便秘等,应及时给予对症处理,育龄期地中海贫血女性患者若有生育要求,应避

(下转第 251 页)

调节功能受损导致心肌缺血^[6]。目前尚无明确指南指导 MINOCA 患者的治疗,关键在于明确病因,对因治疗。

Tretjak 等^[7]发现严重的 DKA 可致心肌坏死,导致短暂的室壁运动异常。Moller 等^[8]发现 DKA 可以在无任何动脉粥样硬化基础上造成心肌损伤。研究表明 DKA 早期合并高钾血症时,心电图出现类似 ST 段抬高心肌梗死的“假性梗死模式”,但是无心肌损伤证据^[9~11];DKA 早期血钾正常时,心电图也可出现 ST 段抬高的现象^[12]。因此,临床工作中,DKA 患者诊断 MINOCA 时一定要慎重,避免漏诊、误诊。

参考文献

- Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries[J]. Eur Heart J, 2017, 38(3):143-153.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) [J]. Glob Heart, 2018, 13(4):305-338.
- 谭梦琴,尹春娥,王福军. 2018 年全球心肌梗死统一定义更新解读[J]. 实用心电图杂志, 2018, 27(6):381-385.
- Que CX, Yu YJ, Chen H, et al. Research Progress and Forensic Application on the Pathogenesis of Coronary Artery Spasm[J]. Fa Yi Xue

Za Zhi, 2018, 34(1):60-66.

- Haffar T, Bérubé-Simard F, Boussette N. Impaired fatty acid oxidation as a cause for lipotoxicity in cardiomyocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 468(1~2):73-78.
- Nahser PJ Jr, Brown RE, Oskarsson H, et al. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus[J]. Circulation, 1995, 91(3):635-640.
- Tretjak M, Verovnik F, Vujkovic B, et al. Severe diabetic ketoacidosis associated with acute myocardial necrosis[J]. Diabetes Care, 2003, 26(10):2959-2960.
- Moller N, Foss AC, Gravholt CH, et al. Myocardial injury with biomarker elevation in diabetic ketoacidosis[J]. J Diabetes Complications, 2005, 19(6):361-363.
- Ruiz-Morales J, Canha C, Al-Saffar F, et al. Anterior myocardial pseudoinfarction in a patient with diabetic ketoacidosis[J]. J Geriatr Cardiol, 2018, 15(3):238-240.
- Moulik PK, Nethaji C, Khaleeli AA, et al. Misleading electrocardiographic results in patient with hyperkalaemia and diabetic ketoacidosis[J]. BMJ, 2002, 325(7376):1346-1347.
- Sharma E, Dahal S, Sharma P, et al. A Case of Pseudoinfarction Pattern in Diabetic Ketoacidosis: A Diagnostic and Therapeutic Dilemma [J]. Cardiol Res, 2018, 9(4):250-252.
- Aksakal E, Duman H, Ulus T, et al. Acute inferior pseudoinfarction pattern in a patient with normokalemia and diabetic ketoacidosis[J]. Am J Emerg Med, 2009, 27(2):251. e3-e5.

(2019-07-17 收稿 2020-03-03 修回)

(上接第 241 页)

免使用。以最小剂量达到最佳疗效是我们的研究目标,随着临床病例数的积累及不断丰富的药物使用经验积累,相信越来越多的重型地中海贫血患者可从中获益。

参考文献

- Origas R. β -Thalassemia [J]. Genet Med, 2017, 11(6):609-617.
- de Dreuzy E, Bhukhai K, Leboulch P, et al. Current and future alternative therapies for beta-thalassemia major[J]. Biomed J, 2016, 39(1):24-38.
- Cappellini MD, Cohen A, Porter J, et al. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). [Internet]. 3rd edition. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation. 2014.
- Wood WG, Weatherall DJ, Clegg JB. Interaction of heterocellular hereditary persistence of foetal haemoglobin with beta thalassaemia and sickle cell anaemia[J]. Nature, 1976, 264(5583):247-249.
- Fard AD, Hosseini SA, Shahjehani M, et al. Evaluation of Novel Fetal Hemoglobin Inducer Drugs in Treatment of β -Hemoglobinopathy Disorders[J]. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2013, 7(3):47-54.
- Moutouh-de Parseval LA, Verhelle D, Glezer E, et al. Pomalidomide and lenalidomide regulate erythropoiesis and fetal hemoglobin production in human CD34+ cells[J]. J Clin Invest, 2008, 118(1):248-258.
- Masera N, Tavecchia L, Capra M, et al. Optimal response to thalido-

midomide in patient with thalassaemia major resistant to conventional therapy [J]. Blood Transfus, 2010, 8(1):63-65.

- Chen J, Zhu W, Cai N, et al. Thalidomide Induces Haematologic Responses in Patients with β -Thalassaemia[J]. Eur J Haematol, 2017, 99(5):437-441.
- Ren Q, Zhou YL, Wang L, et al. Clinical trial on the effects of thalidomide on hemoglobin synthesis in patients with moderate thalassemia intermedia[J]. Ann Hematol, 2018, 97(10):1933-1939.
- Shah S, Sheth R, Shah K, et al. Safety and effectiveness of thalidomide and hydroxyurea combination in β -thalassaemia intermedia and major: a retrospective pilot study[J]. Br J Haematol, 2020, 188(3):e18-e21.
- Aerbaajinai W, Zhu J, Gao Z, et al. Thalidomide induces γ -globin gene expression through increased reactive oxygen species-mediated p38 MAPK signaling and histone H4 acetylation in adult erythropoiesis [J]. Blood, 2007, 110(8):2864-2871.
- Jalali FMA, Dehghani FA, Hajizamani S, et al. Thalidomide is more efficient than sodium butyrate in enhancing GATA-1 and EKLF gene expression in erythroid progenitors derived from HSCs with β -globin gene mutation[J]. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2016, 10(1):37-41.
- El-Beshlawy A, El-Ghamrawy M, EL-Ela MA, et al. Response to hydroxycarbamide in pediatric β -thalassaemia intermedia: 8 years' follow-up in Egypt[J]. Ann Hematol, 2014, 93(12):2045-2050.

(2020-02-18 收稿 2020-03-27 修回)