

去铁治疗在地中海贫血中的应用研究进展

乃官业

右江民族医学院附属医院 广西百色 533000

【摘要】地中海贫血作为遗传性溶血性贫血，主要是指珠蛋白基因的缺陷使血红蛋白（Hb）内珠蛋白肽链出现一种或多种合成减少甚至无法合成的情况，从而造成 Hb 的构成部分发生变化，通常以常染色体隐性遗传的方式进行遗传。临床按病情严重程度进行分类，针对轻度患者无需接受特殊治疗，而严重患者应尽早选择合适的药物进行治疗，以此控制病情发展，同时降低患者死亡风险。研究指出，除了常规治疗之外，加用去铁治疗的意义重大。因此本文进行综述，分析去铁治疗运用于地中海贫血中效果。

【关键词】地中海贫血；去铁治疗；地拉罗司；去铁酮

【中图分类号】R973.3

【文献标识码】A

【文章编号】1002-3763 (2023) 02-156-02

地中海贫血主要是由珠蛋白肽链合成障碍引起，成为临床较常见的常染色体隐性遗传病，给患者身心健康及生活质量造成极大危害。临床依据病情发生机制，可将其划分成 α -地中海贫血、 β -地中海贫血两大类，另外按照贫血的严重程度还可将疾病划分成轻度、中间型、重度三大类，针对中间型与重度患者而言，通常需要终身接受输血治疗，可起到稳定病情的作用^[1-2]。但有研究发现^[3]，长时间反复输血以及肠道铁吸收增多可造成铁过载，从而提升肝脏、心脏、内分泌器官功能障碍以及病变的风险，严重者可造成死亡。针对此，临床应尽早选择去铁治疗，延缓铁过载出现，同时减少并发症，改善患者预后，还可避免重度患者因心功能衰竭而死亡^[4]。本文对此展开综述，分析去铁治疗运用于地中海贫血中的作用，旨在为患者预后提供保障。

1 输血治疗

目前临床针对重度 β -地中海贫血患者，可采取长时间规范输血疗法进行干预。临床经总结，将输血治疗的适应症概括为：根据临床表现、血液学检测（血红蛋白降低，呈小细胞低色素性贫血）或基因检测诊断重型 β -地中海贫血患者，血红蛋白下降至 90g/L 时。而输血的目的在于维持患者的血红蛋白处于 90-105g/L，促进其正常生长发育；允许正常的日常活动；避免骨髓及髓外造血，并将铁负荷尽可能控制在最低限度^[5-6]。但实际工作中发现，输血后可能出现过敏、发热、溶血、循环超负荷、细菌污染等不良反应，应受到临床重视，尽早发现，及时选择适宜的措施进行预防及控制。

2 去铁治疗

由于地中海贫血患者长时间接受输血疗法，可导致大量铁堆积于各脏器系统，使得机体中铁超负荷，成为患者致残与死亡的重要原因^[7]。由此可见，地中海贫血患者在接受长时间的高量输血治疗时，还应开展去铁治疗。一旦铁负荷过度，可选择铁螯合剂来促进机体中铁排出，从而减轻铁负荷，延缓继发性血色病出现，特别是损伤心肌引起的死亡^[8]。经分析发现，铁螯合剂能够与铁离子发生特异性结合，构成稳定的大分子铁胺复合物，跟随粪便及尿液排出，有效预防了铁沉积在各脏器系统，同时改善铁超负荷导致的脂质过氧化物反应，并防止自由基产生^[9]。

2.1 去铁胺

去铁胺作为临床应用范围最广的去铁剂，与铁的亲和力较

强，同时能够与游离铁发生结合反应，此外还可与铁蛋白以及含铁黄素结合的铁离子，构成铁胺络合物，达到清除堆积在肝脏中铁的作用。针对儿童，剂量以 20-40mg/kg 为主，每周持续使用 6-7d，每年服用 $\geq 225d$ ，期间可按血清铁蛋白水平调整剂量。若铁蛋白持续升高（3000 $\mu g/L$ ）或者合并严重心脏病或者骨髓移植前，持续 24h 皮下或静脉注射，3-7d 为一疗程。临床经研究发现^[10]，去铁胺治疗地中海贫血后，能够明显减低患者铁蛋白水平，同时减少肝脏内铁含量，内分泌系统与心脏相关的并发症少，安全性高。但随着去铁胺的推广使用，有报道显示^[11]，该药物经口服吸收较差，且在血浆内的半衰期较短，因此，临床建议通过静脉输注或者持续皮下注射的方式进行治疗，但容易降低患者配合治疗的依从性。除此之外，去铁胺治疗后皮疹、注射位置疼痛的不良反应较多，且大剂量使用后可引起长骨生长障碍、骨骼病变、视力异常、肝肾功能受损等严重不良反应，直接影响治疗结果^[12]。

2.2 去铁酮

去铁酮属于二配基口服铁螯合剂，能够清除网状内皮系统、细胞中的铁、铁蛋白、与转铁蛋白结合的铁、含铁血黄素形式存储的铁等。临床使用的标准剂量为 75mg/kg/d，分 3 次口服，每日最大剂量不得超出 100mg/kg。另外，去铁酮还可经过细胞膜，有效清除堆积在患者心肌细胞内的铁，从而降低心脏铁负荷，防止心脏相关的不良事件出现。但去铁酮在临床的应用时间较短，部分学者对其长期疗效以及安全性存在较大争议，还需临床作进一步的探究。经口服去铁酮后，虽然能够防止患者血清铁蛋白水平升高，但服药后的不良反应较多，需引起临床重视。其中常见的不良反应有粒细胞缺乏症、胃肠道反应、关节痛、丙氨酸氨基转移酶水平升高等，多为暂时性，停药后即可消失，但粒细胞缺乏症较严重，应在患者治疗期间密切关注其外周血常规的变化。陈津晶等学者的试验中选择重型 β -地中海贫血铁过载患者进行观察^[13]，予以去铁胺+去铁酮治疗，结果发现联合治疗能够降低机体铁负荷，较单一用药相比，降低血清铁蛋白水平、铁过载效果更好。

2.3 地拉罗司

地拉罗司作为新型铁螯合剂，安全性及耐受性较好，患者仅需每日服用一次，从而导致其服药依从性较好，同时还可改善患者生活质量，被广泛运用于临床。临床常用的剂量为

20mg/kg/d; 若患儿铁负荷量较高, 可调整剂量 30mg/kg/d; 若铁负荷低, 剂量可制定为 10-15mg/kg/d; 1 次/d, 餐前口服, 尤其适用于 2 岁以上的儿童。据相关资料显示^[14], 地拉罗司治疗地中海贫血时, 可避免铁沉积与排出已沉积于肝脏、心脏的铁。临床试验中^[15], 针对中间型 β -地中海贫血患者采取地拉罗司进行治疗, 随访中发现其血清铁蛋白、肝脏组织铁浓度显著降低, 同时促进患者肝功能改善。经分析, 地拉罗司服用后, 可促进外周血中的游离铁排出, 还可清除网状内皮细胞以及实质器官细胞内的铁, 避免心肌细胞摄入过多铁, 同时排出心肌细胞内多余的铁。加上地拉罗司在外周血内的半衰期较长, 可促进血浆内游离铁不断降低, 还可去除患者机体中以毒性形式存在的铁。但使用后患者可出现皮疹、胃肠道反应(腹泻、恶心呕吐、腹痛等)、丙氨酸氨基转移酶水平异常等不良反应, 多数患者可耐受, 一旦发现需立即减量或者停药后即可恢复。陈国华等学者选择重型 β -地中海贫血所致铁过载患儿进入试验^[16], 分别开展地拉罗司、去铁胺治疗, 结果中看到地拉罗司组疾病控制率高出去铁胺组, 不良反应发生率低于去铁胺组, 且用药前后血清铁、铁蛋白、脑钠肽、肌钙蛋白 I、尿铁蛋白水平优于去铁胺组, 证实了地拉罗司控制病情的效果更好, 同时改善相关指标, 减轻铁过载对肝脏以及心脏的负荷, 用药安全性高。

2.4 联合用药

去铁胺、去铁酮、地拉罗司的疗效已被临床试验证实, 但其使用后的不良反应受到临床关注, 经分析发现, 去铁剂治疗后的不良反应呈现剂量依赖性, 若能够联合使用可有效降低单一药物的使用剂量, 以此降低不良反应的发生率。曾有报道指出^[17], 针对心脏铁过载患者, 去铁酮的效果较去铁胺+地拉罗司更好, 同时能够显著改善患者心功能; 但对于肝铁过载患者, 联合用药的疗效更好。由此可见, 若患者病情严重且多器官铁过载, 可选择不同的去铁剂进行联合治疗, 能够迅速减低铁负荷, 避免多器官受损。其中去铁酮的分子质量较小, 极易通过心肌细胞, 并与铁发生结合反应, 促使铁传递至质量更大且能够与铁更加稳定结合的去铁胺, 从而促进铁排出, 该过程被临床称作穿梭接力效应。

3 小结

综上所述, 长时间规律的输血疗法成为地中海贫血治疗中的常见方式, 但由此引起的铁超载问题日益突出, 直接降低患者生存率。针对此, 临床应重视去铁治疗, 例如去铁胺、去铁酮、地拉罗司等, 以此降低机体中铁负荷, 提升患者的生存率, 同时促进生活质量改善。但随着去铁治疗的推广使用, 临床发现其治疗存在一定局限性, 必要时可联合多种去铁剂进行干预, 以此大幅度的降低血清铁蛋白水平, 避免肝脏、心脏等重要脏器中铁沉积, 同时改善机体脏器功能, 值得推广。

参考文献

[1] 王君萍, 张梅, 汪国玉, 等. 地拉罗司治疗地中海贫血铁过载的快速卫生技术评估[J]. 中国药房, 2022, 33(1):90-95.

[2] 许金云, 王勇, 冯雪连, 等. 地拉罗司对比去铁胺治疗重型地中海贫血患者铁过载的 Meta 分析[J]. 医药导报, 2020, 39(3):400-404.

[3] 李静, 周天红, 唐辛辛, 等. 广西重型 β 地中海贫血患者贫血和铁超载现状调查[J]. 中国输血杂志, 2019, 32(2):183-185.

[4] MARKTEL, SARAH, SCARAMUZZA, SAMANTHA, CICALESE, MARIA PIA, et al. Intrabone hematopoietic stem cell gene therapy for adult and pediatric patients affected by transfusion-dependent beta-thalassemia[J]. Nature medicine, 2019, 25(2):234-241.

[5] 陈津晶, 易海振, 赖永榕, 等. 去铁胺、去铁酮治疗重型 β 地中海贫血铁过载患者的临床研究[J]. 国际输血及血液学杂志, 2020, 43(2):148-154.

[6] 肖生平, 刘玉玲, 李小琳, 等. 去铁酮联合去铁胺治疗重症地中海贫血患儿疗效观察[J]. 海南医学, 2019, 30(7):862-864.

[7] 胡玲, 董秀娟, 付杏, 等. 去铁酮联合去铁胺治疗重型地中海贫血患儿的疗效及对血糖代谢和铁代谢的影响[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(18):3581-3584.

[8] FAZAL, YUMNA, ZOHAIB, MUHAMMAD, HASHIM, ZEHRA, et al. Antioxidant Activity and Oxidative Stress Status in Maternal Serum of beta-thalassemic Mothers Carrying beta-thalassemic Major and Normal Fetuses[J]. Fetal and pediatric pathology, 2021, 40(6):563-570.

[9] 黄跃海, 黄晓红. 去铁酮与去铁胺对早期重型地中海贫血患儿血清铁蛋白水平及心功能的影响分析[J]. 中国实用医药, 2020, 15(11):5-7.

[10] 罗玉婷, 陈捷, 梁达开, 等. 去铁酮联合去铁胺治疗重症地中海贫血患儿的临床效果[J]. 中国当代医药, 2020, 27(7):142-144.

[11] 梁菠, 尹晓林. 重症地中海贫血患者合并血流感染的临床资料分析[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(2):10-11, 16.

[12] CHANDRA, JAGDISH, PARAKH, NUPUR, SIDHARTH, et al. Efficacy and Safety of Thalidomide in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia[J]. Indian pediatrics, 2021, 58(7):611-616.

[13] 陈津晶, 易海振, 赖永榕, 等. 去铁胺、去铁酮治疗重型 β 地中海贫血铁过载患者的临床研究[J]. 国际输血及血液学杂志, 2020, 43(2):148-154.

[14] 刘元军. 对进行输血治疗的地中海贫血患者使用去铁酮联合去铁胺治疗铁过载的效果[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(5):149-150.

[15] 黄静文, 程子亮, 杨绮华, 等. MRI-T2* 技术定量分析 β -重型地中海贫血心脏、肝脏、胰腺铁沉积及其与糖代谢的相关性[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(4):557-561.

[16] 刘金宝, 陈书远, 孙立宁, 等. 去铁酮联合去铁胺治疗重型地中海贫血患儿血糖代谢及铁代谢的影响[J]. 北方药学, 2021, 18(3):34-35.

[17] 陈国华, 陈秋如, 曾国志, 等. 地拉罗司分散片治疗重型 β -地中海贫血铁过载患儿的效果分析[J]. 中国医学创新, 2019, 16(23):72-75.