

Ali T Taher
Sujit S Sheth
Khaled M Musallam



Hematology



Fast Facts

地中海贫血综合征

Karger

HEALTHCARE



地中海贫血综合征

Ali T Taher 医学博士、哲学博士、皇家内科医师学会会员

医学、血液学和肿瘤学教授

Naef K. Basile, 癌症研究所主任

内科研究副主任

研究员和住院医师研究项目创始主任

医学院

贝鲁特美国大学医疗中心

黎巴嫩贝鲁特

Sujit S Sheth 医学博士

儿科血液学-肿瘤学部主任

威尔康奈尔医学院

美国纽约

Khaled M Musallam 医学博士、哲学博士

研究总监, Burjeel Holdings

Burjeel医疗城地中海贫血中心

阿联酋阿布扎比

独立声明

本书力求客观且实用。我们随时欢迎改进建议: fastfacts@karger.com

Fast Facts:地中海贫血综合征
首次出版 2023年

编撰© 2023 Ali T Taher, Sujit S Sheth, Khaled M Musallam
本版© 2023 S. Karger Publishers Ltd

S. Karger Publishers Ltd, Merchant House, 5 East St. Helen Street, Abingdon,
Oxford OX14 5EG, 英国

图书订单可通过电话、电邮或网站下单。
电话: +41 61 306 1440 电邮: orders@karger.com
网站: karger.com

Fast Facts是S. Karger Publishers Ltd的注册商标。

版权所有。未经出版商的明确许可, 本出版物的任何部分不得以任何形式或通过任何方式
(电子、机械、复印、录音等)复制、存储或传播。

Ali T Taher, Sujit S Sheth和Khaled M Musallam根据1988年《版权、设计与专利法》第77和
78条声明其作为本作品著作权的权利。

出版商和作者已尽最大努力确保本书的准确性, 但对任何错误或遗漏概不负责。

所有药物的使用请参考您所在国家批准的药品标签信息。

本书中使用的注册名称、商标等, 即使未特别标记, 也不应视为不受法律保护。

本书的CIP记录由英国图书馆提供。

ISBN 978-3-318-07149-8

Taher AT(Ali)
Fast Facts:地中海贫血综合征/
Ali T Taher, Sujit S Sheth, Khaled M Musallam

插图: Graeme Chambers, 英国贝尔法斯特。
排版: Amnet, 印度钦奈。
印刷: Xpedient Print, 英国。

由AgiOS资助完成。AgiOS对内容没有任何影响, 所有项目都经过了独立的编辑审查。

术语表和缩略语列表	5
简介	7
什么是地中海贫血综合征?	9
分子学理解与分类	15
病理生理与疾病表现	25
临床并发症及其管控	37
新疗法	49
有用资源	61
索引	63

术语表和缩略语列表

ASO: 反义寡核苷酸

ATP: 三磷酸腺苷

CRISPR-Cas: 与Cas9核酸酶相关的成簇规律间隔短回文重复序列;用于基因编辑的酶

FDA: 食品药品监督管理局

GDF11: 生长分化因子11;网织红细胞成熟和红细胞形成的调节因子

Hb: 血红蛋白

成人血红蛋白(HbA): 一种由两条 α -珠蛋白链和两条 β -珠蛋白链组成的血红蛋白异二聚体

成人血红蛋白(HbA)₂: 一种由两条 α -珠蛋白链和两条 δ -珠蛋白链组成的血红蛋白异二聚体

巴氏血红蛋白(Hb Barts): 一种由四条 γ -珠蛋白链组成的血红蛋白四聚体;在新生儿筛查中检测到巴氏血红蛋白提示 α -地中海贫血

HbCS: 恒春血红蛋白;由 α -珠蛋白基因中的终止密码子突变导致的血红蛋白形式,导致 α 链延长

E型血红蛋白(HbE): β 型血红蛋白的结构变异体

F型血红蛋白(HbF): 一种由两条 α -珠蛋白链和两条 γ -珠蛋白链组成的血红蛋白异二聚体;此种血红蛋白在胎儿期及出生后短期内占主导地位,随后减少

高尔血红蛋白1(Hb Gower 1): 一种在胚胎发育期间生成的血红蛋白形式,由两条 ζ 链和两条 ϵ 链组成

高尔血红蛋白2(Hb Gower 2): 一种在胚胎发育期间生成的血红蛋白形式,由两条 α 链和两条 ϵ 链组成

H型血红蛋白(HbH): 一种由 β -珠蛋白四聚体组成的血红蛋白形式

H型血红蛋白病: 一种 α -地中海贫血,由三个 α -珠蛋白基因的失活(突变或缺失)导致,产生过量的 β -珠蛋白链并形成H型血红蛋白。H型血红蛋白病有两种形式:缺失型H型血红蛋白病,其中三个 α -珠蛋白基因缺失;非缺失型,其中两个 α -珠蛋白基因缺失,一个基因受突变影响,如恒春突变

波特兰血红蛋白(Hb Portland): 一种在胚胎发育期间生成的血红蛋白形式,由两条 ζ 链和两条 γ 链组成

HPFH: 遗传性胎儿血红蛋白持续存在;一种良性状态,胎儿血红蛋白在出生后仍大量生成,而非下降

HSCT: 造血干细胞移植

IE: 无效红细胞生成

KLF1: 红系克鲁佩尔样因子;一种转录因子,通过激活人类 β -珠蛋白基因表达和**BCL11A**基因,调控从胎儿血红蛋白到出生后(“成人”)血红蛋白的转换。KLF1是 γ -珠蛋白基因的关键抑制因子

LIC: 肝铁浓度

MRI: 磁共振成像

mRNA: 信使核糖核酸

NTDT: 非输血依赖型地中海贫血,又称中间型地中海贫血

PK: 丙酮酸激酶

RBC: 红细胞

siRNA: 小干扰核糖核酸

TALENS: 转录激活因子样效应核酸酶

TDT: 输血依赖型地中海贫血, 又称重型地中海贫血

TGF- β : 转化生长因子 β

TMPRSS6: 跨膜丝氨酸蛋白酶6

ZFN: 锌指核酸酶; 用于基因编辑的酶

简介

地中海贫血综合征是一组异质性遗传性疾病，其共同的基础特征是血红蛋白(Hb)生成异常。此疾病范围广泛，最严重的输血依赖型对患者及医疗系统造成重大负担。非输血依赖型地中海贫血对患者的影响也可能是显著的。

地中海贫血的管控很复杂，需来自多学科医疗团队的专业知识支持。无论是终生还是偶尔输血，仍然是主要的治疗方法。由于对输血依赖型和非输血依赖型地中海贫血相关的铁过载问题有了更好的监测和管控，患者的生存率正在提高。

对地中海贫血综合征潜在病理生理的更好理解，让人们找到了新疗法的潜在靶点，并开发了旨在减少或取消输血需求、改善血红蛋白水平、预防或减少铁过载的新治疗策略。

*Fast Facts:《地中海贫血综合征》*简洁全面地介绍了地中海贫血综合征及其当前的治疗方法和相关并发症。它还让我们得以了解一些目前正在临床试验或最近获批的新疗法(见第5章)，这些疗法有可能改变地中海贫血患者的生活。我们希望读者能觉得这个资源既有趣又有用。



Hematology

1 什么是地中海贫血综合征？

HEALTHCARE

地中海贫血综合征属于遗传性血红蛋白(Hb)定量异常疾病,其疾病表现范围广泛,从轻症无症状携带者状态到重度输血依赖型均有涵盖。在最严重的情况下,地中海贫血综合征带来较高的疾病负担,伴有众多并发症,导致严重的发病情况并可能缩短寿命。

地中海贫血最早由Cooley和Lee于1925年描述,患者表现为严重贫血、脾肿大和骨病,最初命名为“库利贫血”,所描述的可能是 β -地中海贫血。¹“地中海贫血”是一个希腊术语,粗略翻译为“血液中的海洋”。这里提到的海指的是地中海,此术语的产生是因为这种贫血最早主要见于来自希腊和意大利沿海及附近岛屿的人们。现在,这个术语广泛指代一组异质性疾病,其共同特点是珠蛋白链生物合成紊乱。

在过去的一个世纪里,我们对地中海贫血综合征的遗传和病理生理的理解有了显著增长,现已意识到尽管这些疾病的根本病因非常相似,但其临床表现具有很大的异质性。综合征的类型取决于受影响的珠蛋白链,其中 α -和 β -地中海贫血最为常见; γ -、 δ -和其他类型的地中海贫血则较少见。

流行病学

地中海贫血是全球最常见的遗传性疾病之一。² 这种病遍布全球,几乎所有民族群体都有发生,但在地中海周围以及亚洲和非洲的热带和亚热带地区最为常见。所谓的“地中海贫血带”从地中海延伸至阿拉伯半岛、伊拉克、伊朗、印度次大陆和东南亚,一直到中国的太平洋沿岸(见图1.1)。³ 男女患病率相同。

准确的发生率和流行率数据目前还没有,但估计全球约有1.5%的人口携带单一 β -地中海贫血突变基因,约为8,000万至9,000万人,大部分生活在亚洲。⁴ 每年约有46,000人出生时其两个 β -珠蛋白基因均受地中海贫血基因突变影响,约一半人将依赖输血。⁵ 据估计,亚洲约20%的人口(主要是东南亚和中国)以及约5%的非洲人口携带 α -地中海贫血基因,全球约有100万人患有某种形式的 α -地中海贫血。过去100多年的大规模人口迁徙使得地中海贫血如今在全球范围内普遍存在,不过 β -地中海贫血在撒哈拉以南非洲大部分地区仍不算特别普遍。⁶⁻⁹

与镰形细胞贫血类似,地中海贫血最常见于疟疾流行的地区。地中海贫血基因在长期暴露于疟疾的群体中具有较高且固定的频率。人们认为,地中海贫血基因异质的个人在疟疾流行地区具有选择性生存优势,感染后症状更轻,且疟疾对其生育能力的影响较小。^{10,11}



图1.1 地中海贫血流行的地区。改编自Weatherall 1997。³



关键点 - 什么是地中海贫血综合征？

- 地中海贫血综合征是一组异质性的血红蛋白(Hb)遗传性疾病，其共同特点是珠蛋白链生物合成紊乱。
- 地中海贫血在亚洲最为常见，但过去100年的人口迁徙导致其在全球范围内发生。
- α -和 β -地中海贫血是最常见的地中海贫血综合征； γ -、 δ -和其他类型的地中海贫血则较为罕见。
- 在长期暴露于疟疾的群体中，地中海贫血基因频率较高且固定，地中海贫血的异质性个体在疟疾流行地区似乎具有选择性生存优势。

参考文献

1. Cooley TB, Lee P. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Trans Am Pediatr Soc* 1925;37:29.
2. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet* 2018;391:155–67.
3. Weatherall DJ. The thalassaemias. *BMJ* 1997;314:1675–8.
4. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:11.
5. Weatherall DJ. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev* 2012;26(suppl 1):S3–S6.
6. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86:480–7.
7. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a011692.
8. Sayani FA, Kwiatkowski JL. Increasing prevalence of thalassemia in America: implications for primary care. *Ann Med* 2015;47:592–604.
9. Weatherall DJ. The evolving spectrum of the epidemiology of thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32:165–75.
10. Williams TN, Wambua S, Uyoga S et al. Both heterozygous and homozygous alpha+ thalassemias protect against severe and fatal *Plasmodium falciparum* malaria on the coast of Kenya. *Blood* 2005;106:368–71.
11. Weatherall DJ. Genetic variation and susceptibility to infection: the red cell and malaria. *Br J Haematol* 2008;141:276–86.



Hematology

2 分子学理解与分类



HEALTHCARE

分子基础

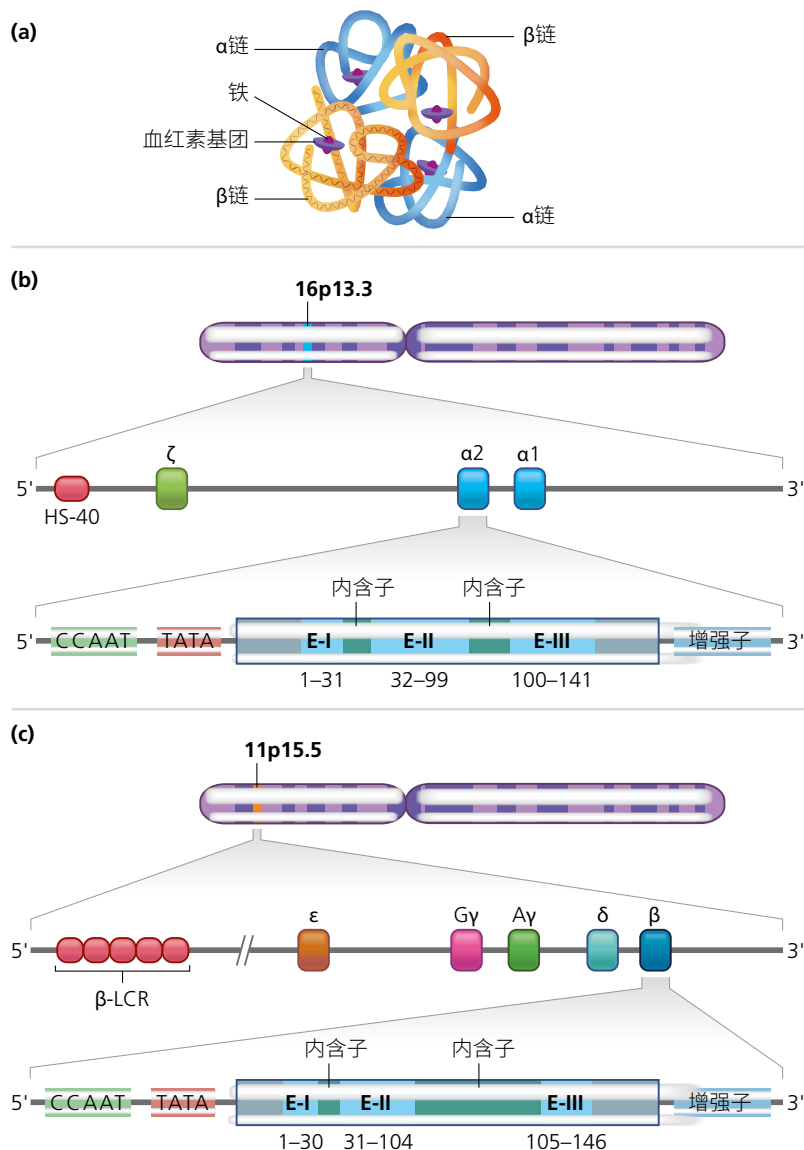
血红蛋白(Hb)分子是由四个珠蛋白(含血红素的球形蛋白)组成的异二聚体:两个珠蛋白是由位于16号染色体上的 α -珠蛋白基因簇的基因表达产生的,另外两个珠蛋白是由位于11号染色体上的 β -珠蛋白基因簇的基因表达产生的(见图2.1)。¹

α -珠蛋白基因簇由一个功能性 ζ (ζ)基因和两个 α 基因(α_2 和 α_1)组成(见图2.1b)。两个 α 基因的外显子相同,但它们在第二内含子上有所不同。 α_2 基因的信使核糖核酸表达量比 α_1 基因多1.5至3倍。 β -珠蛋白基因簇由一个功能性 ϵ 基因、一个 $^G\gamma$ 基因、一个 $^A\gamma$ 基因(在某些 γ -珠蛋白链的第136位由甘氨酸占据,而在其他的由丙氨酸占据;分别命名为 $^G\gamma$ 和 $^A\gamma$)、一个 δ 基因和一个 β 基因组成(见图2.1c)。

珠蛋白基因的表达受到复杂控制机制的调节,这些机制包括每个珠蛋白基因簇的上游控制序列与紧接其上游的局部基因启动子的相互作用。

所有正常成人的血红蛋白分子都具有一对 α -珠蛋白链。两条 α -珠蛋白链可以与两条 β -珠蛋白链($\alpha_2\beta_2$)结合形成成人血红蛋白,或与两条 δ -珠蛋白链($\alpha_2\delta_2$)结合形成成人血红蛋白₂,或与两条 γ -珠蛋白链($\alpha_2\gamma_2$)结合形成胎儿血红蛋白。在成年人中,大约97%的血红蛋白是成人血红蛋白,少于3.5%是成人血红蛋白₂,少于2%是胎儿血红蛋白。¹

图2.1 (a) 所有的血红蛋白分子由四条珠蛋白链组成:两条 α -珠蛋白链和两条其他珠蛋白链,具体取决于血红蛋白分子的类型。(b) 两条 α -珠蛋白链由位于16号染色体短臂(16p13.3)的 α -珠蛋白基因簇合成,包含三个编码蛋白的基因(α_1 、 α_2 和 ζ)。 α_1 和 α_2 基因高度同源,唯一的不同的是第二内含子的长度(α_1 为149个核苷酸, α_2 为142个核苷酸)。在 ζ 基因上游,HS-40是 α -珠蛋白位点的主要调控元件。(c) 另外两条珠蛋白链由位于11号染色体短臂(11p15.5)的 β -珠蛋白基因簇合成,包含五个编码蛋白的基因(ϵ 、 $^G\gamma$ 、 $^A\gamma$ 、 δ 和 β)。在 ϵ 基因上游, β -珠蛋白位点控制区(β -LCR)是 β -珠蛋白位点的主要调控元件。



发育方面

在不同的发育阶段会产生不同形式的血红蛋白(见图2.2)。^{2,3}在胚胎阶段会产生三种类型的血红蛋白:高尔血红蛋白1($\zeta_2\epsilon_2$)、高尔血红蛋白2($\alpha_2\epsilon_2$)和波特兰血红蛋白($\zeta_2\gamma_2$)。胎儿血红蛋白($\alpha_2\gamma_2$)在胎儿发育过程中占主导地位,因为珠蛋白基因的表达从 ζ 转变为 α ,从 ϵ 转变为 γ 。 γ -球蛋白在胎儿发育早期大量产生,但在怀孕约36周时开始下降。出生后

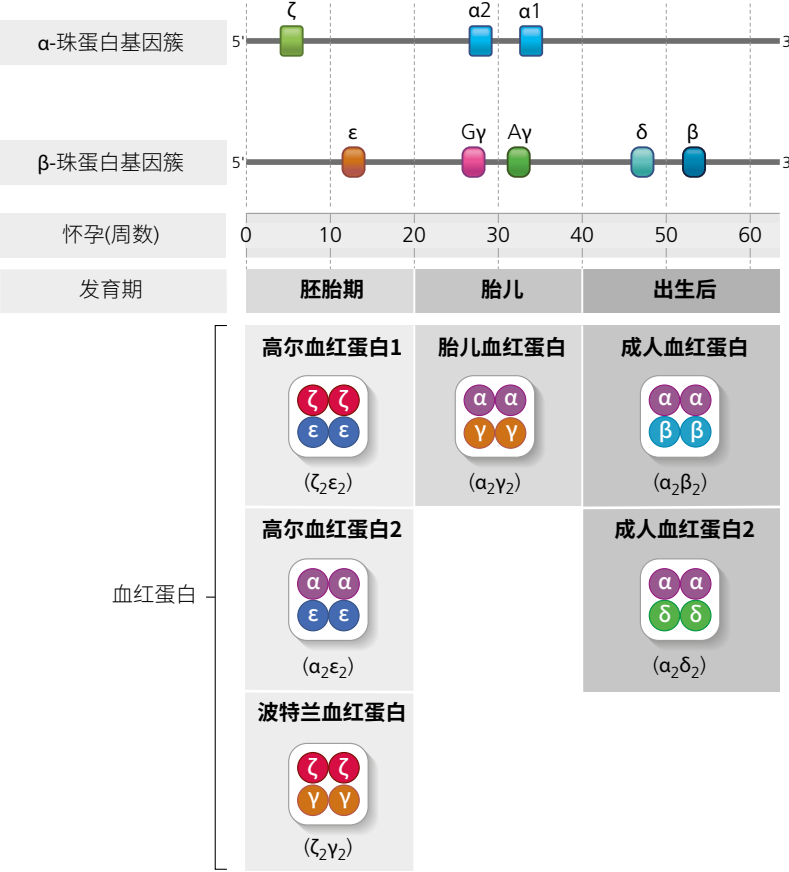


图2.2 从胚胎和胎儿发育到出生后血红蛋白类型的变化。
改编自Hofmann等。1995年和Nathan及Osaki, 1992年。^{2,3}

不久, γ 基因的表达转变为 β 和 δ 基因的表达, 形成成人血红蛋白 ($\alpha_2\beta_2$) 和成人血红蛋白 ($\alpha_2\delta_2$)。⁴

到足月时, β -珠蛋白和 γ -珠蛋白的生成量大致相等, 但血红蛋白的组成是 80-90% 胎儿血红蛋白和 10-20% 成人血红蛋白。到 1 岁时, γ -珠蛋白的生成量不到非 α -珠蛋白总生成量的 1%。从胎儿血红蛋白生成到出生后 (‘成人’) 形式的血红蛋白生成的转变, 由红细胞克鲁佩尔样因子 (KLF1) 调控, 这是一种激活人类 β -珠蛋白基因表达和 *BCL11A* 基因的转录因子。KLF1 是 γ -珠蛋白基因的关键抑制因子。⁴

基因型

在所有珠蛋白基因中, 已发现约 350 种地中海贫血相关突变。地中海贫血综合征是以常染色体隐性遗传方式遗传的, 男女患病几率相同。常见和一些较不常见的地中海贫血综合征的基因型总结在表 2.1 中, 并在下文详细讨论。⁵

α -地中海贫血通常是由四个 α 基因中的一个或多个缺失引起 (每条单倍体染色体上的 α -珠蛋白基因簇包含两个 α 基因)。⁶ 如果 16 号染色体上的两个 α 位点之一缺失, 则此地中海贫血标记为 α^- 。如果两个都缺失, 则用 -- 作为标记。两个 α 位点缺失的患者具有特征型 α -地中海贫血, 标记为 α^-/α^- (反式) 或 $\alpha\alpha/--$ (顺式), 具体取决于基因组上缺失的排列情况。

α -地中海贫血还可通过多种其他机制引发, 例如由突变的终止密码子引起的 α 链延长 (这产生了一种称为恒春血红蛋白 [HbCS] 的血红蛋白变体) 或错义突变或无义突变。

当四个 α 基因中的三个受到影响时, 会发生 H 型血红蛋白病。只有一个正常的 α 基因时, α -珠蛋白链的合成显著减少, 形成称为 H 型血红蛋白的 β -珠蛋白四聚体。遗传异常可以是缺失型 ($\alpha^-/--$) 或非缺失型 (例如, $\alpha\alpha^{CS}/--$)。

如果四个基因都缺失 ($--/--$), 则会导致重型 α -地中海贫血, 并引发胎儿水肿, 因为胎儿血红蛋白和成人血红蛋白都无法形成。

表2.1

常见和不太常见的地中海贫血综合征的基因型

地中海贫血综合征

缺失型 α -地中海贫血

- $\alpha\alpha/\alpha-$
- $\alpha-/ \alpha-$ 或 $\alpha\alpha/--$
- $\alpha/--$
- $--/--$

非缺失型 α 地中海贫血

- 例如 $\alpha\alpha^{CS}/--$

β -地中海贫血

- β^0/β^0
- β^0/β^+
- β^+/β^+
- 复合杂合子
 - E型血红蛋白/ β^0 或E型血红蛋白/ β^+
- β/β^+ 或 β/β^0

$\delta\beta$ -地中海贫血

- $(\delta\beta)^+$
- $(\delta\beta)^0$
- $(\Lambda\gamma\delta\beta)^0$

δ -地中海贫血

- δ^0
- δ^+

遗传性胎儿血红蛋白持续存在

缺失型

- $(\delta\beta)^0$ 或 $(\Lambda\gamma\delta\beta)^0$

非缺失型

- 与 β -珠蛋白基因相关
 - $(\zeta\gamma\beta^+)$ 或 $(\Lambda\gamma\beta^+)$
- 与 β -珠蛋白基因无关

β^0 , 无表达; β^+ , 部分表达; cs, 恒春型; E型血红蛋白, β -珠蛋白的结构变异体。
改编自Sheth和Thein, 2021年。⁵

β -地中海贫血。不同 β -地中海贫血突变的全球分布是多样的,突变可以根据族群和遗传背景追溯其起源。 β -地中海贫血基因突变主要有两种类型:⁷

- 导致 β -珠蛋白完全缺失的突变(β^0 -地中海贫血)
- 导致 β -珠蛋白部分缺失的突变(β^+ -地中海贫血)。

大体上, β -地中海贫血分为 β^0/β^0 或非 β^0/β^0 型。

β -地中海贫血的临床表现根据 β -珠蛋白的产生量有所不同,这会改变 α -珠蛋白与 β -珠蛋白的比例,从而影响红细胞生成的效率(见第3章)和成人血红蛋白的生成量。

常见类型的 β -地中海贫血的特点是成人血红蛋白₂的比例增加,而且胎儿血红蛋白占总血红蛋白的百分比通常也会增加。这在杂合子中也能观察到,且有助于诊断。具有地中海贫血和E型血红蛋白(β -珠蛋白的结构变异)突变的复合杂合子也表现出 β -地中海贫血的症状。

在 β -珠蛋白基因中已经发现了沉默突变,杂合子的血液学表现完全正常,且成人血红蛋白₂或胎儿血红蛋白没有增加。当这种沉默突变与另一种 β -地中海贫血突变一起遗传时,可能导致临床上严重的 β -地中海贫血综合征。显性 β -地中海贫血突变也有相关描述,不过这些突变较为罕见。⁸

$\delta\beta$ -地中海贫血是异质性的。在某些情况下,不产生 δ 或 β -珠蛋白;在其他情况下,非 α 链为融合型 $\delta\beta$ -珠蛋白,即 δ 链的N末端残基与 β 链的C末端残基融合。融合变异体称为勒波尔血红蛋白。 $\delta\beta$ -地中海贫血患者的胎儿血红蛋白水平升高,但成人血红蛋白₂水平不变。⁹

遗传性胎儿血红蛋白持续存在(HPFH)是一种遗传异质性疾病,有缺失型和非缺失型两种类型。其特点是胎儿血红蛋白在成年期持续存在。如同 $\delta\beta$ -地中海贫血,胎儿血红蛋白水平升高,但成人血红蛋白₂水平不变。

基因型-表型相关性

总体来说,基因型的严重程度与各类地中海贫血综合征的临床表现之间存在一定(但不是完全)相关性。 α -地中海贫血和 β -地中海贫血的相关性总结见表2.2。

严重性遗传修饰因子

α -珠蛋白突变的共同遗传可能会减轻 β -地中海贫血的严重程度,反之亦然,这是通过使 α -珠蛋白与 β -珠蛋白的比例更加平衡来实现的。同样,胎儿血红蛋白的持续存在可能改善无效的红细胞生成(见第3章)并减少贫血,从而导致 β -地中海贫血的轻型表现。与吉尔伯特综合征或遗传性血色病等其他基因的突变同时存在时,可能分别通过加重肝脏疾病和铁过载而加重临床病情。¹⁰

表2.2

α -和 β -地中海贫血基因型与临床表现的相关性

基因型	表型	临床表现
α-珠蛋白基因异常		
$\alpha\alpha/\alpha-$	特征型 α -地中海贫血/沉默携带型	无症状
$\alpha-/ \alpha-$ (反式)或 $\alpha\alpha/--$ (顺式)	特征型 α -地中海贫血	轻度贫血
$\alpha/--$ 或 $\alpha\alpha^{CS} /--$	H型血红蛋白病或恒春H型血红蛋白	贫血,溶血
$--/--$	重型 α -地中海贫血	胎儿水肿
β-珠蛋白基因异常		
β/β^0 或 β/β^+	特征型 β -地中海贫血(轻型)	无症状
β^+/β^+ 或 β^0/β^+ E型血红蛋白/ β^0 或E型血红蛋白/ β^+	中间型 β -地中海贫血	轻度/中度贫血
β^0/β^0 或 β^0/β^+	重型 β -地中海贫血	重度贫血



关键点 - 分子学理解与分类

- α -珠蛋白基因簇位于16号染色体上, 包含一个功能性 ζ 基因和两个 α 基因(α_2 和 α_1)。
- β -珠蛋白基因簇位于11号染色体上, 包含一个功能性 ϵ 基因, 一个 $\zeta\gamma$ 基因, 一个 γ 基因, 一个 δ 基因和一个 β 基因。
- 正常成人的人类血红蛋白是由两条 α -珠蛋白链和两条由 β -珠蛋白基因簇表达的其他珠蛋白链组成的异二聚体。
- 成人体内主要的血红蛋白是成人血红蛋白($\alpha_2\beta_2$), 占血红蛋白总量的97%。
- 地中海贫血综合征是以常染色体隐性遗传方式遗传的。
- α -地中海贫血通常是由四个 α 基因中的一个或多个缺失引起的(每条单倍体染色体上有两个 α 基因)。
- β -地中海贫血突变导致 β -珠蛋白的生成减少(β^+ -地中海贫血)或没有 β -珠蛋白生成(β^0 -地中海贫血)。
- 疾病的临床表现会因突变的类型和数量有所不同。

参考文献

1. Higgs DR, Thein SL, Wood WG. The biology of the thalassaemias. In: Weatherall DJ, Clegg JB, eds. *The Thalassaemia Syndromes*. Blackwell Science, 2001:65–284.
2. Hofmann O, Mould R, Brittain T. Allosteric modulation of oxygen binding to the three human embryonic haemoglobins. *Biochem J* 1995;306(pt 2):367–70.
3. Nathan DG, Oski FA. *Hematology of Infancy and Childhood*, 4th edn. Elsevier, 1992:786.
4. Sankaran VG, Orkin SH. The switch from fetal to adult hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a011643.
5. Sheth S, Thein S. Thalassaemia: a disorder of globin synthesis. In: Kaushansky K, Prchal JT, Burns LJ et al., eds. *Williams Hematology*, 10th edn. McGraw-Hill, 2021.
6. Piel FB, Weatherall DJ. The alpha-thalassaemias. *N Engl J Med* 2014;371:1908–16.
7. Thein SL. The molecular basis of β -thalassaemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a011700.
8. Thein SL. Dominant beta thalassaemia: molecular basis and pathophysiology. *Br J Haematol* 1992;80:273–7.
9. Thein SL, Wood WG. The molecular basis of β thalassaemia, $\delta\beta$ thalassaemia, and hereditary persistence of fetal hemoglobin. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ, eds. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management*, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009:323–56.
10. Rund D, Fucharoen S. Genetic modifiers in hemoglobinopathies. *Curr Mol Med* 2008;8:600–8.



Hematology

3 病理生理与疾病表现



HEALTHCARE

正常红细胞生成

红细胞生成分为两个主要阶段：增殖阶段和分化成熟阶段(图3.1)。在增殖阶段，造血干细胞在促红细胞生成素的主要作用下，分化为爆式形成单位和集落形成单位，这些是专一分为红系的前体细胞，最终形成大量原红细胞。原红细胞随后经历一系列分化和成熟步骤，包括血红蛋白(Hb)的形成、细胞体积逐渐减小，以及最终核的排出，形成网织红细胞。网织红细胞进一步成熟后形成红细胞(RBC)，释放入血液循环。红细胞生成受转化生长因子- β (TGF- β)家族配体调控，主要是生长分化因子11(GDF 11)。

病理生理

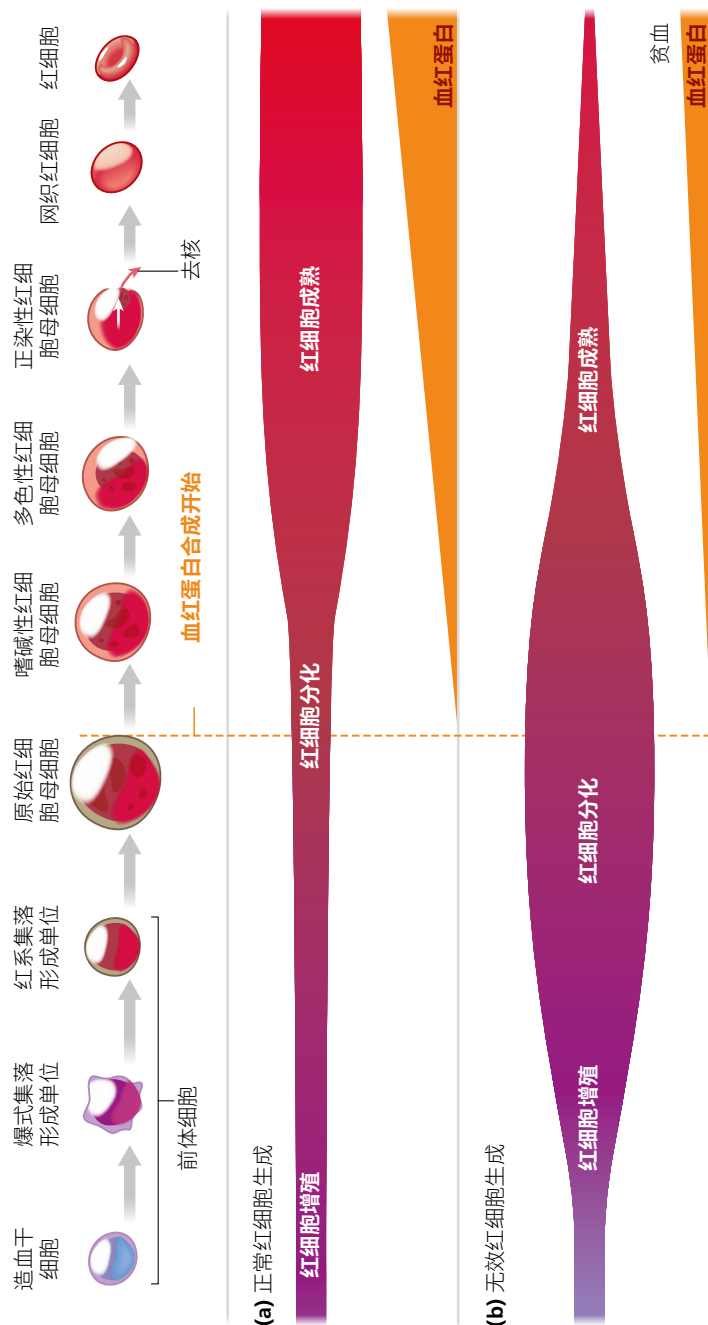
地中海贫血疾病的病理生理基础是 α -和 β -珠蛋白生成之间的失衡。¹⁻⁴在 α -地中海贫血中， β -珠蛋白过量；而在 β -地中海贫血中， α -珠蛋白过量。这些疾病间的差异主要源于 α -珠蛋白和 β -珠蛋白四聚体的不同效应。

无效红细胞生成是 β -地中海贫血的标志特征。^{5,6}在 β -地中海贫血患者体内，形成的 α -珠蛋白四聚体会在骨髓中正在发育的红系前体细胞内迅速沉淀。这会与铁共同形成半变体血红素，对前体细胞造成氧化损伤，从而导致过早凋亡(图3.2)。⁷因此，释放的红细胞数量减少，且释放的红细胞明显异常，在血液循环中的寿命缩短。

当红细胞生成无效时，所导致的贫血会促使肾脏释放更多的促红细胞生成素。促红细胞生成素刺激增殖阶段，但由于无法生成血红蛋白，前体细胞无法正常成熟，导致发育停滞在原红细胞阶段并随之凋亡(见图3.1b)。因此，骨髓呈现出红系细胞的增生、成熟停滞以及TGF- β 配体的积聚。



图3.1 (a)正常红细胞生成与(b)无效红细胞生成对比。



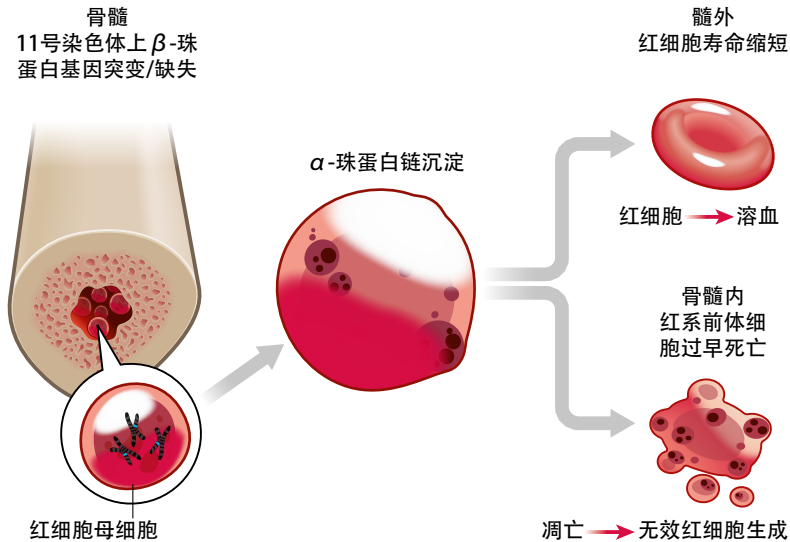


图3.2 β -地中海贫血的病理生理。

无效红细胞生成不仅导致骨髓扩张,还引发髓外造血,肝脏和脾脏中红系前体细胞增生。这会导致器官肿大,还会使从椎体突出的红系造血组织形成结节。

无效红细胞生成还会导致铁代谢失调。^{8,9} 促红细胞铁调素生成增加,反过来抑制了铁调素的生成。铁调素水平低下会导致胃肠道铁吸收增加,循环铁水平升高,铁沉积于器官,从而引起毒性和器官功能障碍。

相比之下,在 α -地中海贫血中(不包括所有四个 α -珠蛋白基因均缺失的重型 α -地中海贫血), β -珠蛋白的四聚体会形成H型血红蛋白。H型血红蛋白是可溶的,不会在前体细胞中沉淀,因此它存在于成熟并释放到循环中的红细胞中。在缺失型H型血红蛋白病中(三个 α -珠蛋白基因缺失),无效红细胞生成并不是一个显著特征。然而,在非缺失型H型血红蛋白病中(例如恒春H型血红蛋白,其中两个 α -珠蛋白基因缺失,一个发生恒春突变),形成了不稳定的 α -珠蛋白,这种蛋白在前体细胞中沉淀并引发凋亡,导致更显著的无效红细胞生成。^{10,11}

胎儿健康与新生儿筛查

胎儿健康。当所有四个 α -珠蛋白基因受影响时,发育中的胎儿会逐渐贫血,因为无法形成胎儿血红蛋白($\alpha_2\gamma_2$)。这会导致胎儿水肿,其特征是心力衰竭、全身性水肿和肝脾肿大,最终导致胎儿死亡,除非及时进行宫内输血。所有其他类型的 α -地中海贫血和 β -地中海贫血通常与相对无并发症的妊娠和活产相关,新生儿出生时伴有不同程度的贫血。

新生儿筛查。在具备条件的地方,新生儿筛查将识别出患有某些地中海贫血综合征的婴儿。¹¹ 健康的新生儿筛查通常会检测到80-90%的胎儿血红蛋白和10-20%的成人血红蛋白。检测到巴氏血红蛋白(Hb Barts)(一种 γ -珠蛋白四聚体(γ_4),其在体内的比例可能有所不同)提示 α -地中海贫血。随着功能性基因数量的减少,巴氏血红蛋白的水平会升高。患有 β^0/β^0 -地中海贫血的婴儿将完全缺乏成人血红蛋白,而患有 β^+ -地中海贫血的婴儿其成人血红蛋白会减少。¹²

出生后的疾病表现

疾病严重程度谱。出生后,疾病表现的发生速度因疾病严重程度而异 - 即珠蛋白链生成量之间的失衡程度。在疾病谱的一端,特征型地中海贫血个体通常无症状,仅有轻度的小细胞性贫血,且不会出现无效红细胞生成(IE)的相关后果。这些人的预期寿命正常。在疾病谱的另一端,是患有重度贫血的个体,他们在生命早期就需要(对于重型 α -地中海贫血来说甚至在出生前)通过定期输血来维持生命。在这两个极端之间是中度严重的疾病,可能需要偶尔输血以应对严重贫血。¹³ 例如,H型血红蛋白病表现多样且为中间型表型,但很少依赖输血。总体来说,个体可大致分为非输血依赖型地中海贫血(NTDT,也称为中间型地中海贫血)或输血依赖型地中海贫血(TDT,也称为重型地中海贫血)(表3.1)。

临床特征。如果得不到最佳治疗，无效红细胞生成会导致骨髓增生和髓外造血，从而引起地中海贫血的诸多临床表现(图3.3)。骨髓扩张和皮质变薄会导致骨骼畸形和病理性骨折。¹⁴ 头骨的骨骼畸形包括随着板障间隙在骨缝的限制下扩张而出现的额部和顶骨隆起。由于鼻窦被活跃的红骨髓所取代而无法形成，上颌骨也可能会突出。¹⁵ 髓外造血伴肝脾肿大是疾病早期的一个显著特征，随着红系造血组织在脊柱旁或脊柱前形成结节，可导致潜在的神经系统并发症，如坐骨神经痛或神经根压迫及疼痛。¹⁶

铁吸收增加导致铁过载，而间歇性和定期输血都会加重这种情况。输血增加的铁量远远超过由肠道吸收增加所导致的铁过载。铁过载的并发症包括肝纤维化进展为肝硬化，并存在肝细胞癌风险，多种内分泌疾病以及心脏病，包括心肌收缩和电生理功能障碍。¹⁷ 铁过载引起的心力衰竭仍然是输血依赖型地中海贫血患者死亡的主要原因。铁过载还会增加感染的易感性，这在脾切除患者中尤为显著。¹⁸

地中海贫血还会导致血管病变，其复杂的病理生理机制包括血管内皮损伤，以及由异常红细胞和脾切除后血小板增多引起的高凝状态。¹⁹ 这可能会导致肺动脉高压、²⁰隐性脑梗死和静脉血栓栓塞等并发症。

表3.1

疾病严重程度谱

轻度	非输血依赖型	输血依赖型
非常轻微至接近正常的贫血	中度贫血	重度贫血
• 特征型α-地中海贫血/沉默携带型 • 特征型β-地中海贫血/轻型	• 中间型α-地中海贫血/H型血红蛋白 • 中间型β-地中海贫血 • 显性β-地中海贫血 • 恒春H型血红蛋白 • E型血红蛋白β-地中海贫血	• 重型α-地中海贫血/巴氏血红蛋白 • 重型β-地中海贫血 • 重型E型血红蛋白β-地中海贫血 • 重型恒春H型血红蛋白

自然病程

如上所述, 重型 α -地中海贫血导致的胎儿水肿, 若不通过输血维持, 将导致胎儿宫内死亡。出生后必须持续不断地进行输血。

如果没有输血支持, β^0/β^0 -型地中海贫血患者将在出生后的头两年内因重度贫血引发的心力衰竭而死亡。在定期输血的情况下, 只要过量铁得以螯合且未发生生长迟缓和青春期延迟等内分泌并发症, 生长发育可能相当正常。²¹ 非输血依赖型地中海贫血(NTDT)患者可能可以耐受中度贫血, 但如果出现因红系增生引起的生长或发育问题或骨骼畸形, 可能需要定期输血。²² 疾病范围并非静态, 随着并发症的发生, 非输血依赖型地中海贫血患者可能转为输血依赖型(图3.4)。^{23,24} 因此, 密切监测这些患者并在必要时开始定期输血非常重要。

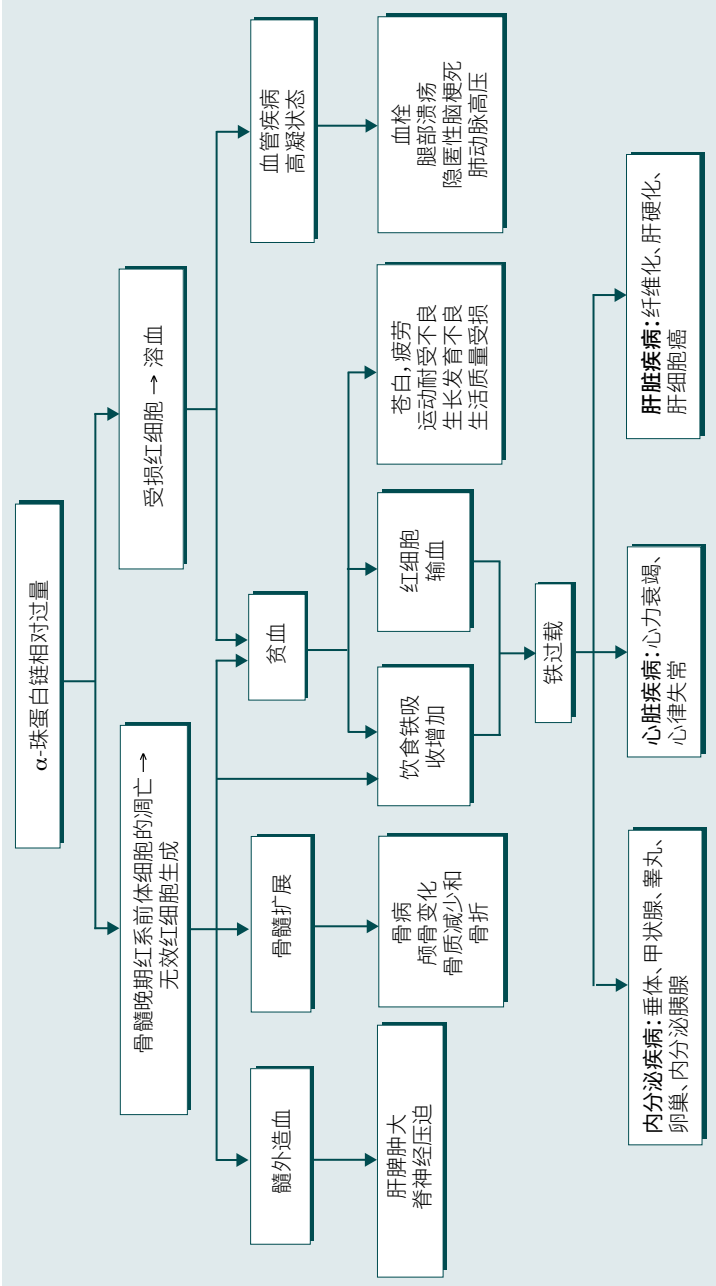


图3.3 导致 β -地中海贫血症状的病理级联反应。无效红细胞生成(IE)在 β -地中海贫血中通常比在 α -地中海贫血中更严重, 因此这里描述了 β -地中海贫血的病理生理。HTN, 高血压; QoL, 生活质量。

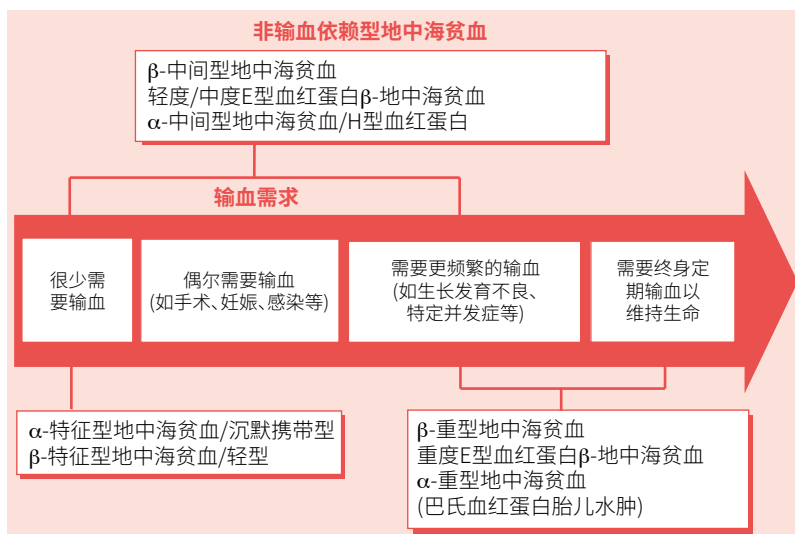


图3.4 地中海贫血疾病谱的进展, 展示不同类型的输血需求。引自 Musallam等人。2013年, 根据CC BY 4.0许可复制。²³



关键点 - 病理生理与疾病表现

- 地中海贫血综合征的病理生理基础是 α -和 β -珠蛋白生成之间的潜在失衡。
- β -地中海贫血的特征是无效红细胞生成，这会导致贫血、骨髓扩张、髓外造血以及铁代谢紊乱。
- 在 α -地中海贫血中，三个 α -珠蛋白基因缺失的个体(缺失型H型血红蛋白)的无效红细胞生成特征并不明显，而非缺失型H型血红蛋白病患者则较为显著。
- 地中海贫血患者大致可分为非输血依赖型地中海贫血和输血依赖型地中海贫血。
- 疾病严重程度差异很大，从无症状的轻度小细胞性贫血到需要终身定期输血的重度贫血不等。
- 疾病表现包括颅骨畸形、肝脾肿大、神经和肝脏并发症、多种内分泌疾病、血管病变、心脏病以及感染风险增加。
- 随着并发症进展，非输血依赖型地中海贫血患者可能需要定期输血并转为输血依赖型。

参考文献

1. Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ, eds. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management*, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009.
2. Weatherall DJ, Clegg JB, Na-Nakorn S, Wasi P. The pattern of disordered haemoglobin synthesis in homozygous and heterozygous beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 1969;16:251–67.
3. Nathan DG, Gunn RB. Thalassemia: the consequences of unbalanced hemoglobin synthesis. *Am J Med* 1966;41:815–30.
4. Sheth S, Thein S. Thalassemia: a disorder of globin synthesis. In: Kaushansky K, Prchal JT, Burns LJ et al., eds. *Williams Hematology*, 10th edn. McGraw-Hill, 2021.
5. Rivella S. Ineffective erythropoiesis and thalassemias. *Curr Opin Hematol* 2009;16:187–94.
6. Fessas P, Loukopoulos D, Kaltsoya A. Peptide analysis of the inclusions of erythroid cells in β -thalassemia. *Biochim Biophys Acta* 1966;124:430–2.
7. Nienhuis AW, Nathan DG. Pathophysiology and clinical manifestations of the β -thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a011726.
8. Pippard MJ, Callender ST, Warner GT, Weatherall DJ. Iron absorption and loading in beta-thalassaemia intermedia. *Lancet* 1979;2:819–21.
9. Kim A, Nemeth E. New insights into iron regulation and erythropoiesis. *Curr Opin Hematol* 2015;22:199–205.
10. Kattamis C, Tzotzos S, Kanavakis E et al. Correlation of clinical phenotype to genotype in haemoglobin H disease. *Lancet* 1988;1:442–4.
11. Styles L, Foote DH, Kleman KM et al. Hemoglobin H-Constant Spring disease: an under-recognized, severe form of alpha thalassemia. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1997;4:69–74.
12. Mensah C, Sheth S. Optimal strategies for carrier screening and prenatal diagnosis of α - and β -thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021;2021:607–13.
13. Olivieri NF, Weatherall DJ. Clinical aspects of β thalassemia and related disorders. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ, eds. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management*, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009:357–416.
14. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB et al.; Thalassemia Clinical Research Network. Bone disease in thalassemia: a frequent and still unresolved problem. *J Bone Miner Res* 2009;24:543–57.
15. Adamopoulos SG, Petrocheilou GM. Skeletal radiological findings in thalassemia major. *J Res Pract Musculoskelet Syst* 2020;4:76–85.

16. Subahi EA, Ata F, Choudry H et al. Extramedullary haematopoiesis in patients with transfusion dependent β -thalassemia (TDT): a systematic review. *Ann Med* 2022;54:764–74.
17. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ et al. Complications of β -thalassemia major in North America. *Blood* 2004; 104:34–39.
18. Saliba AN, Atoui A, Labban M et al. Thalassemia in the emergency department: special considerations for a rare disease. *Ann Hematol* 2020;99:1967–77.
19. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM et al. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2000;111:467–73.
20. Morris CR, Kuypers FA, Kato GJ et al. Hemolysis-associated pulmonary hypertension in thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 2005;1054:481–5.
21. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH et al. Survival in medically treated patients with homozygous β -thalassemia. *N Engl J Med* 1994;331:574–8.
22. Aessopos A, Kati M, Meletis J. Thalassemia intermedia today: should patients regularly receive transfusions? *Transfusion* 2007;47:792–800.
23. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013;98:833–44.
24. Mussalam KM, Vitrano A, Meloni A et al. Survival and causes of death in 2,033 patients with non-transfusion-dependent β -thalassemia. *Haematologica* 2021;106: 2489–92.



Hematology

4 临床并发症及其管控



HEALTHCARE

一般原则

鉴于疾病表现的异质性(见图3.3),地中海贫血的管控可能较为复杂,需要超越儿科和成人血液学专家的专业知识,要求在治疗中心采用多学科管控方法。治疗决策在很大程度上依赖于专家意见,因为支持管控各个方面的随机临床试验数据仍然有限。除了下面讨论的常规治疗选项外,所有患者还应接受适当的维生素和其他补充剂以支持造血,并应考虑提供心理社会支持。

从儿科医疗团队和机构向成人医疗团队和机构的照护过渡,应始终经过精心安排并系统实施。过去几十年中,地中海贫血患者的生存率大大提高,这意味着成人甚至老年患者现在也应被认为面临影响普通人群的常见疾病的风险,如癌症和心血管疾病。¹⁻³

无效红细胞生成与慢性贫血

地中海贫血患者的慢性贫血是无效红细胞生成的标志,可能导致由于溶血和高凝状态、原发性铁过载(参见第45-47页)或贫血和组织缺氧本身引起的多种并发症。贫血与青少年和年轻成人的生长和发育迟缓、疲劳和运动耐受性差、心理健康问题以及慢性器官衰竭有关。⁴⁻⁶骨髓扩张导致骨骼改变、疼痛和畸形,髓外造血导致肝脾肿大或假瘤,也是严重无效红细胞生成和贫血患者的特征。^{4,6}

慢性贫血的溶血成分可能导致 α -地中海贫血患者发生急性危象,并导致高凝状态和继发性静脉及动脉血栓、肺动脉高压和脑血管事件,包括无症状脑梗塞,尤其是在脾切除患者和年长的成人中。⁷⁻⁹

脾切除术。尽管脾切除术在地中海贫血治疗中曾用于提高血红蛋白水平,但它与较高的血管疾病和感染发生率相关,现在应仅在脾功能亢进或症状性脾肿大的情况下考虑使用脾切除术。^{1,2,8,9}

输血

在非输血依赖型地中海贫血患者中,贫血的严重程度(每下降1 g/dL 血红蛋白水平)与发病率和死亡率的风险相关,尤其是血红蛋白水平低于10 g/dL的患者。^{10,11}直到最近,输血仍是解决非输血依赖型地中海贫血患者贫血问题的唯一选择。它们通常在急性应激/出血的情况下偶尔使用,或更频繁地使用,但用于特定时间段,以促进儿童时期的生长发育或管控成人时期的某些并发症(见表4.1)。^{2,9,12}

表4.1

非输血依赖型地中海贫血中输血的常见用途²

偶尔

- 妊娠
- 手术
- 感染

经常

- 血红蛋白水平下降并伴有脾脏明显肿大
- 生长障碍
- 在学校表现不佳
- 运动耐力下降
- 与骨龄不符的第二性征发育障碍
- 骨骼变化的迹象
- 频繁的溶血危象(H型血红蛋白病)
- 生活质量差
- 预防或管控:
 - 血栓性或脑血管疾病
 - 伴有或不伴有继发性心力衰竭的肺动脉高压
 - 髓外造血假瘤

对于从未输过血的患者、年长患者、脾切除后的患者和孕妇,应考虑同种免疫的风险。最近的证据表明,接受频繁输血治疗的非输血依赖型地中海贫血患者比未接受输血治疗的患者具有更高的生存率。¹³然而,由于存在继发性铁过载的风险,不建议为此类患者提供终身定期输血治疗。可以考虑为非输血依赖型地中海贫血患者提供旨在改善贫血的新疗法(见第5章)。^{6,14}

在输血依赖型地中海贫血患者中。由于输血治疗能改善贫血和无效红细胞生成(见图4.1),非输血依赖型地中海贫血患者出现的大多数并发症,在输血依赖型地中海贫血患者中发病率较低。¹²对于输血依赖型地中海贫血患者,在对红细胞制品进行适当的配型测试、制备和储存后,需进行终身定期输血,以使输血前血红蛋白水平达到9-10.5 g/dL的目标值(心脏病患者为11-12 g/dL)。¹输血本身也会带来副作用,包括继发性感染、同种免疫,最重要的是继发性铁过载。输血依赖型地中海贫血患者的输血量与医疗资源利用之间存在相关性。¹⁵

Luspatercept,一种新型红细胞成熟剂,现已获得批准用于治疗成人输血依赖型地中海贫血(美国/欧盟)和非输血依赖型地中海贫血(欧盟)患者的贫血。更多有关信息,请参见第5章。

Hydroxyurea.小规模临床试验的数据表明, β -地中海贫血患者在接受Hydroxyurea治疗后,贫血和输血需求有所改善,但受益的幅度通常较小,且不持久,或仅限于携带特定基因多态性的患者。¹⁶

造血干细胞移植(HSCT)与12岁以下患有输血依赖型地中海贫血的儿童,在配对同胞供体的情况下,具有较高的无病生存率。对于老年患者,特别是那些存在铁过载的患者,如果他们的风险状况良好,也可以考虑进行造血干细胞移植。无血缘关系人提供的血液,脐带血或半匹配移植在专业医疗中心也变得越来越容易获得。¹⁷

铁过载

在过去几十年中,铁过载在非输血依赖型地中海贫血和输血依赖型地中海贫血患者中引起了极大关注,因为它对患者在整个病程中的发病情况有着不良影响。血清铁蛋白是最广泛使用的铁指标,连续测量可以在没有炎症的情况下准确反映铁过载状态。通过使用磁共振成像(R2和T2*)技术可以间接测量肝脏和心脏中的铁水平,这些技术已通过活检测量进行验证,以反映肝铁浓度(LIC)和心肌铁浓度。¹⁸⁻²⁰

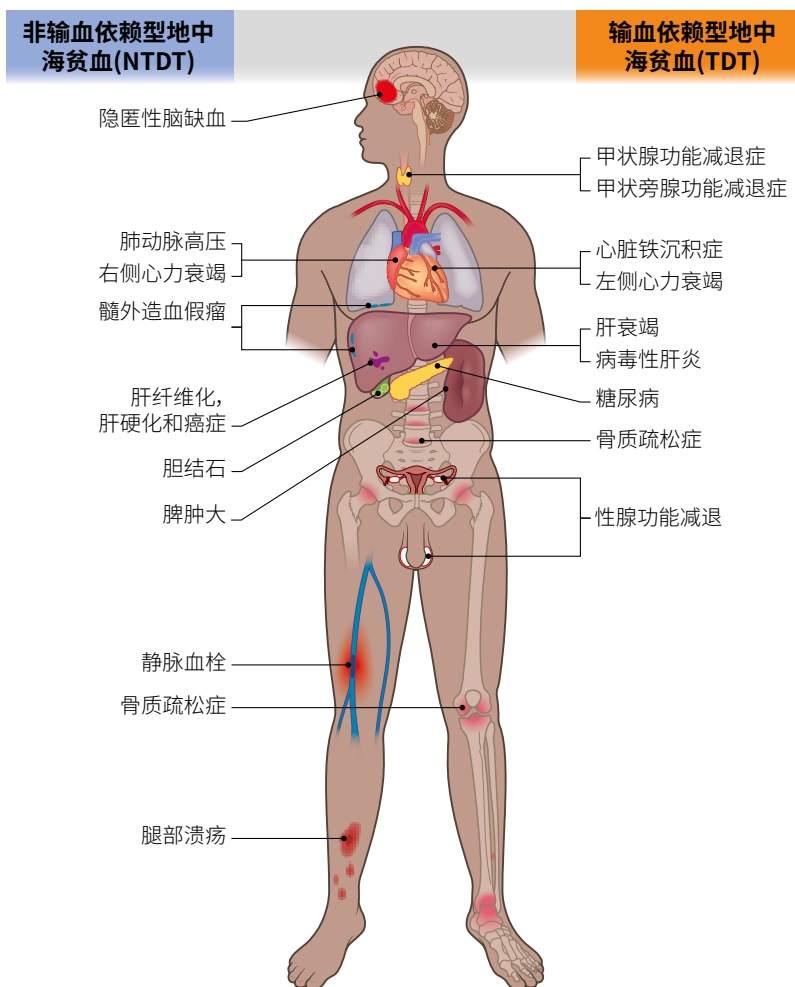


图4.1 非输血依赖型地中海贫血和输血依赖型地中海贫血患者临床并发症的比较。来自Musallam等。2013, 基于CC BY 4.0许可复制。¹²

非输血依赖型地中海贫血中的铁螯合治疗。即使在没有输血治疗的情况下,非输血依赖型地中海贫血患者的无效红血球生成也会导致累积性(原发性)铁过载,表现为铁调素表达减少,肠道铁吸收增加以及铁从网状内皮系统释放。²¹铁优先存储于肝脏其次再是心脏,非输血依赖型地中海贫血患者的血清铁蛋白水平通常低于输血依赖型地中海贫血患者,尽管两者的肝铁浓度(LIC)相同。长期肝铁浓度大于5 mg/g且血清铁蛋白水平超过800 ng/mL已证明会增加非输血依赖型地中海贫血患者的肝脏疾病、恶性肿瘤、内分泌和骨骼疾病以及对血管造成影响。^{2,6,22,23}

建议非输血依赖型地中海贫血患者每3个月通过血清铁蛋白评估监测铁过载,或从10岁起(H型血红蛋白病患者为15岁)每1-2年通过肝脏磁共振成像进行监测。当血清铁蛋白水平达到800 ng/mL或以上,或肝铁浓度超过5 mg/g时,应开始铁螯合治疗,目标是将血清铁蛋白水平降低至300 ng/mL以下,肝铁浓度降低至3 mg/g以下。²Deferasirox(有分散片和薄膜衣片两种剂型)是唯一被特别批准用于非输血依赖型地中海贫血铁过载治疗的铁螯合剂。²⁴接受铁螯合治疗的非输血依赖型地中海贫血患者肝脏疾病相关死亡率低于未接受治疗的患者。¹³

输血依赖型地中海贫血中的铁螯合治疗。在输血依赖型地中海贫血患者中,继发性铁过载通过非转铁蛋白结合铁表现出来,这可能会损害心脏、肝脏和内分泌腺等重要器官。血清铁蛋白水平超过1000 ng/mL,肝铁浓度值超过3 mg/g至7 mg/g,心脏T2*值低于20 ms通常被认为具有临床意义。血清铁蛋白水平超过2500 ng/mL,肝铁浓度值超过15 mg/g,心脏T2*值低于10 ms与心脏病风险增加和早期死亡率升高相关。^{1,6}

尽管在能够获得新型铁螯合剂和磁共振成像进行器官特定铁定量的地区死亡率有所下降,但仍然可以看到铁水平升高以及由肝脏铁过载引起的长期发病和死亡情况。²⁵

在输血依赖型地中海贫血中, 建议在接受10个单位浓缩红细胞后, 或血清铁蛋白超过1000 ng/mL时开始铁螯合治疗。应根据现有铁水平的严重程度, 定期使用现有的铁指标(血清铁蛋白、肝脏和心脏磁共振成像)对患者进行铁过载监测。^{1,6} 有三种铁螯合剂可用于管控输血依赖型地中海贫血患者的铁过载。

- 皮下注射Deferoxamine, 30-60 mg/kg/天, 每次输注8-12小时, 每周5-7天。常见的不良事件包括眼部和听觉症状、骨生长迟缓、局部反应和过敏。
- 口服Deferiprone, 75-100 mg/kg/天, 每天三次。常见的不良事件包括胃肠症状、关节痛、粒细胞缺乏症和中性粒细胞减少症。
- 口服Deferasirox, 分散片20-40 mg/kg/天, 每天一次, 或薄膜衣片14-28 mg/kg/天。常见的不良事件包括胃肠症状、肌酐增加和肝酶升高。

所有三种螯合剂都有足够的数据表明其在减少全身、肝脏和(高剂量下)心脏铁过载方面的有效性。严重心脏铁过载或心力衰竭的患者可能需要联合使用Deferoxamine和Deferiprone治疗, 或静脉注射Deferoxamine。口服铁螯合剂的依从性优于皮下注射Deferoxamine, 但依从性问题仍然存在, 尤其是在青少年和年轻成人中。^{1,4,6}

特定并发症的管控

地中海贫血的治疗不仅仅是管控无效红细胞生成、贫血和铁过载问题。及时和定期监测常见并发症对于确保在器官损伤变得不可逆转之前, 尽早采取预防措施或进行管控至关重要(表4.2)。监测手段和频率可以根据年龄和可用资源进行改变, 并且可以根据患者特定的风险因素进行个体化调整。

表4.2

地中海贫血并发症的监测与管控⁴

并发症	评估	管控
心脏功能障碍和心律失常	· 超声心动图(常规) · 心电图(常规)	· 按标准护理
肺动脉高压	· 三尖瓣反流速度(常规) · 右心导管检查(高风险)	· 按标准护理 · Sildenafil · Bosentan
脑血管事件	· 磁共振成像和磁共振血管造影(高风险)	· 按标准护理 · 抗血小板预防治疗
静脉血栓	· 标准影像学检查(如有提示性体征和症状)	· 抗凝治疗 · 药物和手术预防
腿部溃疡	· 体格检查(常规)	· 局部措施 · Pentoxifylline · Hydroxycarbamide · 高氧治疗
病毒性肝炎	· 病毒血清学(输血患者常规) · 病毒核糖核酸-聚合酶链式反应(如血清学阳性)	· 乙型肝炎疫苗接种 · 抗病毒治疗
肝纤维化、肝硬化和肝癌	· 肝功能检查 · 超声检查(高风险) · α-胎蛋白(高风险) · 瞬时弹性成像(研究性)	· 按标准护理

续

表4.2续

并发症	评估	管控
内分泌疾病	· 生长迟缓(常规) · 性发育(常规) · 内分泌功能检查(常规) · 骨密度(常规)	· 按标准护理
骨病	· 骨密度(常规)	· 按标准护理 · 双膦酸盐
妊娠	· 高危妊娠处理	· 重新审视铁螯合治疗 · 抗凝预防 · 维持血红蛋白水平和心脏功能
髓外造血假瘤	· 体格检查和影像学检查以排除压迫(如有提示性体征和症状)	· 超量输血 · 放射治疗 · 手术
溶血危象(H型血红蛋白病)	· 感染筛查 · 电解质检查	· 适当补液 · 血液电解质纠正 · 控制体温 · 抗生素/抗病毒药物

MRA, 磁共振血管造影; PCR, 聚合酶链式反应。



关键点 - 临床并发症及其管控

- 无效红细胞生成和慢性贫血导致地中海贫血患者出现多种临床并发症，需要进行管控。
- 血红蛋白水平低于10 g/dL与非输血依赖型地中海贫血患者的发病率和死亡率增加相关。直到最近(参见第5章)，仍没有获批的治疗方法来应对这些患者的贫血。
- 铁过载是地中海贫血中的常见问题，甚至在非输血依赖型地中海贫血患者中也常见，可以通过血清铁蛋白水平或磁共振成像评估肝脏和心脏的铁水平来进行监测。
- 血清铁蛋白水平高于800 ng/mL和慢性肝铁浓度值大于5 mg/g与10岁以上非输血依赖型地中海贫血患者的发病率增加相关，建议使用Deferasirox进行铁螯合治疗。
- 输血依赖型地中海贫血中的输血性铁过载可能导致发病率和死亡率增加，应密切监测并及时治疗。
- 所有可用的铁螯合剂在输血依赖型地中海贫血患者中都已证明具有去除铁的疗效和安全性，尽管其从不同器官去除铁的速率不同；因此，治疗选择和剂量可能需要个体化，确保遵守治疗方案仍然是关键。
- 及时和定期监测常见的并发症至关重要，以便在器官损害不可逆之前采取预防措施或进行管控。

参考文献

1. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A. 2021 *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT)*, 4th edn (version 2.0). Thalassaemia International Federation, 2021.
2. Taher A, Musallam K, Cappellini MD. *Guidelines for the Management of Non-Transfusion-Dependent β -Thalassaemia*, 3rd edn. Thalassaemia International Federation, 2023.
3. Taher AT, Cappellini MD. How I manage medical complications of β -thalassaemia in adults. *Blood* 2018;132:1781–91.
4. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet* 2018;391:155–67.
5. Mihailescu AM, Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Less ‘reds’ more ‘blues’: hemoglobin level and depression in non-transfusion-dependent thalassaemia. *Ann Hematol* 2020;99:903–4.
6. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β -thalassemias. *N Engl J Med* 2021;384:727–43.
7. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassaemia. *Blood* 2002;99:36–43.
8. Musallam KM, Taher AT, Karimi M, Rachmilewitz EA. Cerebral infarction in β -thalassaemia intermedia: breaking the silence. *Thromb Res* 2012;130:695–702.
9. Taher AT, Musallam KM, Karimi M et al. Overview on practices in thalassaemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010;115:1886–92.
10. Musallam KM, Vitrano A, Meloni A et al. Risk of mortality from anemia and iron overload in nontransfusion-dependent β -thalassaemia. *Am J Hematol* 2022;97:E78–E80.
11. Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, Taher AT. Morbidity-free survival and hemoglobin level in non-transfusion-dependent β -thalassaemia: a 10-year cohort study. *Ann Hematol* 2022;101:203–4.
12. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013;98:833–44.
13. Musallam KM, Vitrano A, Meloni A et al. Survival and causes of death in 2,033 patients with non-transfusion-dependent β -thalassaemia. *Haematologica* 2021;106:2489–92.
14. Musallam KM, Bou-Fakhredin R, Cappellini MD, Taher AT. 2021 update on clinical trials in β -thalassaemia. *Am J Hematol* 2021;96:1518–31.

15. Tang CH, Furnback W, Wang BCM et al. Relationship between transfusion burden, healthcare resource utilization, and complications in patients with β -thalassemia in Taiwan: a real-world analysis. *Transfusion* 2021;61:2906–17.
16. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, Sankaran VG. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with β -thalassemia. *Blood* 2013;121:2199–212; quiz 2372.
17. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014;99:811–20.
18. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005;105:855–61.
19. Carpenter JP, He T, Kirk P et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation* 2011;123:1519–28.
20. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005;106:1460–5.
21. Rivella S. Iron metabolism under conditions of ineffective erythropoiesis in β -thalassemia. *Blood* 2019;133:51–8.
22. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC et al. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with beta thalassemia intermedia. *Haematologica* 2011;96:1605–12.
23. Musallam KM, Cappellini MD, Daar S et al. Serum ferritin level and morbidity risk in transfusion-independent patients with β -thalassemia intermedia: the ORIENT study. *Haematologica* 2014;99:e218–21.
24. Taher AT, Porter JB, Viprakasit V et al. Deferasirox effectively reduces iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) patients: 1-year extension results from the THALASSA study. *Ann Hematol* 2013;92:1485–93.
25. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol* 2020; 105:692–703.



Hematology

5 新疗法



HEALTHCARE

未满足的需求和发展策略

未满足的需求。输血依赖型地中海贫血和非输血依赖型地中海贫血患者存在多种未满足的需求。在输血依赖型地中海贫血中,终身依赖定期输血治疗带来了公共卫生负担,并增加了医疗资源的使用。¹在许多资源有限的地区,由于无法获得足够的输血,患者无法达到目标血红蛋白水平,从而遭受慢性贫血带来的不良后果。²尽管有三种铁螯合剂和用于检测靶器官铁含量的现代磁共振成像技术,但由于资源有限、使用不当或对铁螯合治疗的依从性差,许多患者的铁水平较高,导致重要器官发生病变。²⁻⁴

在非输血依赖型地中海贫血中,铁螯合治疗面临类似的挑战,但关键问题在于缺乏获批的针对这些患者的特异性疗法。⁵尽管可以进行输血治疗,但这会加剧铁过载,并增加铁螯合治疗的需求,并非对所有患者都是适用的可行解决方式。⁶

临床目标。为了更好地理解地中海贫血的病理生理,并确定治疗靶点,人们已经开展了大量的研究。新的策略主要集中在通过基因操作技术(以治愈为目的)改善 α -/ β -珠蛋白链失衡,或增加胎儿血红蛋白的生成,针对无效红细胞生成和红细胞病变,或针对铁代谢失调(如图5.1所示)。⁷无论采用何种方法,临床目标都是减少输血需求或完全取消输血,从而减少铁的摄入,并最终减少铁过载和铁螯合剂的需求。对于非输血依赖型地中海贫血患者,临床目标是提高血红蛋白水平,预防由肠道铁吸收引起的原发性铁过载,从而减少或消除铁螯合治疗的需求。从长远来看,这些益处可能会减少与疾病相关的发病率和死亡率。⁷本章讨论了在撰写本文时近期已获批准或处于临床开发后期的新疗法。

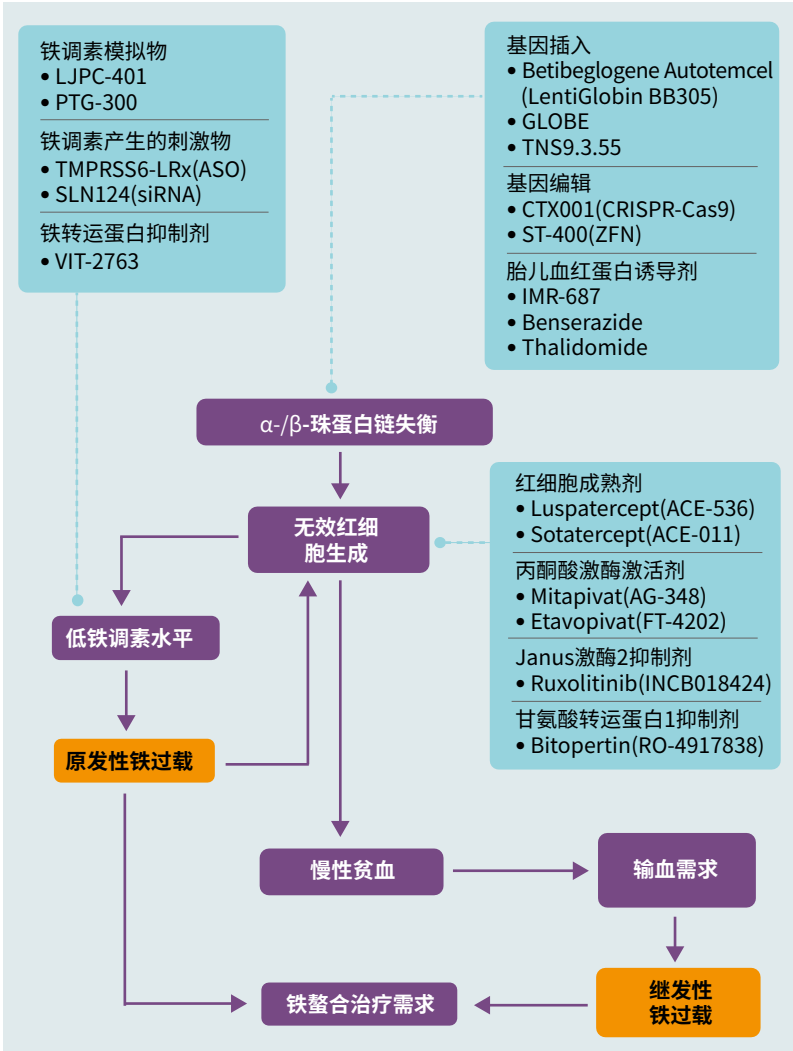


图5.1 地中海贫血中的新疗法及其靶点。ASO, 反义寡核苷酸; CRISPR-Cas9, 规律成簇间隔短回文重复序列与Cas9核酸酶; GLYT1, 甘氨酸转运蛋白1; JAK2, Janus激酶2; PK, 丙酮酸激酶; siRNA, 小干扰核糖核酸; TMPRSS, 跨膜丝氨酸蛋白酶; ZFN, 锌指核酸酶。

基因治疗(插入)

基因治疗现已可用于 β -地中海贫血患者,以替换有缺陷的 β -珠蛋白基因。从患者体内采集造血干细胞和前体细胞,并使用慢病毒载体进行外源 β -珠蛋白基因插入。然后,在经过预处理和清髓后,这些细胞通过自体造血干细胞移植重新输回患者体内。此程序需要专业的资源和技术,以确保高效的植入和基因转移/表达,并尽量减少插入突变的风险。

在大型临床试验项目中开发的主要载体是LentiGlobin BB305,携带有经修饰过的 β -珠蛋白基因(T87Q氨基酸替代, HbAT87Q),可以生成成人血红蛋白。来自两项I/II期研究(HGB-204 [NCT01745120]和HGB-205 [NCT02151526])⁸的结果显示,在22名年龄在12岁或以上的输血依赖型地中海贫血患者中,13名非 β^0/β^0 基因型患者中的12名实现了输血依赖解除,而 β^0/β^0 基因型患者则主要表现为输血减少。安全性与自体造血干细胞移植相符。

III期临床试验采用比I/II期试验更精细的转导过程,并纳入了年龄更小的儿童患者。来自HGB-207研究(Northstar-2, NCT02906202)的数据证实,在大多数(20/22)非 β^0/β^0 型输血依赖型地中海贫血患者中实现了输血依赖解除。⁹ β^0/β^0 型患者的最终数据尚待HGB-212研究(Northstar-3, NCT03207009)得出。

基因治疗产品Betibeglogene Autotemcel已于2022年8月获得美国FDA批准,适用于符合条件的输血依赖型地中海贫血成人和儿童患者(非 β^0/β^0 型),及符合移植标准但没有匹配的同胞供体的患者。批准是基于上述两项III期研究,结果显示41名可评估患者中有89%的人在至少12个月内实现了输血依赖解除。2021年,当在镰状细胞病的LentiGlobin研究中发现恶性转化病例时,这些试验暂停;然而,最终认为这些转化与基因治疗无关。所有纳入核心试验的患者都参与了一项为期13年的长期随访研究(LTF-303, NCT02633943),初步结果显示出持续的疗效和安全性。由于商业原因, Betibeglogene Autotemcel在欧盟的上市许可已撤回。

其他基因插入方法和载体也正在临床试验中进行评估(例如, GLOBE和TNS9.3.55)。^{10,11}

基因编辑

出生后有效合成 γ -珠蛋白链,可以通过持续产生胎儿血红蛋白来改善 β -地中海贫血中的 α -/ β -珠蛋白链失衡和贫血。这可以从遗传性胎儿血红蛋白持续存在的地中海贫血患者通常病情较轻的观察中得到证明。¹²最近,针对胎儿血红蛋白水平常见变异的全基因组关联研究发现,含有多个锌指结构的转录调节因子*BCL11A*是胎儿至成人(出生后)血红蛋白转换和胎儿血红蛋白沉默的关键调节因子。¹³

几种基因编辑策略通过使用多种酶来抑制*BCL11A*的表达,包括与Cas9核酸酶连接的规律成簇间隔短回文重复序列(CRISPR-Cas9)、转录激活因子样效应核酸酶(TALENS)和锌指核酸酶(ZFN)。¹⁴⁻¹⁶ 患者的造血干细胞和前体细胞被动员、采集,并在体外利用针对*BCL11A*红系特异增强子区域的引导核糖核酸进行编辑。在骨髓清除性预处理后,此产物通过自体造血干细胞移植回输给患者。

两种基因编辑产品正在I/II期临床试验中评估其在减少输血依赖型地中海贫血患者输血需求方面的效果。CTX001(CRISPR-Cas9)在CLIMB THAL-111研究(NCT03655678)中对45名年龄在12岁及以上的输血依赖型地中海贫血患者进行评估,而ST-400(ZFN)在THALES研究(NCT03432364)中对6名输血依赖型地中海贫血成年患者进行评估。中期结果令人鼓舞。¹⁷⁻¹⁹

Luspatercept

Luspatercept(ACE-536)是一种首创的红细胞成熟剂,通过中和特定的TGF- β 超家族配体,抑制异常的Smad2/3信号通路,并促进晚期红细胞生成。²⁰ II期数据显示,Luspatercept可减少输血依赖型地中海贫血患者的输血需求,并改善非输血依赖型地中海贫血²¹患者的血红蛋白水平,这鼓励了其在 β -地中海贫血两种适应症上的进一步开发(见下文随机临床试验数据),从而获得了针对输血依赖型地中海贫血和非输血依赖型地中海贫血成年患者治疗的批准。

BELIEVE(NCT02604433)是一项随机、双盲、安慰剂对照的III期试验, 纳入了336名输血依赖型地中海贫血成年患者, 以2:1的比例随机分组, 除了包括最佳支持性治疗(输血和铁螯合治疗)外, 患者每3周接受一次Luspatercept(1.0 mg/kg, 最高滴定至1.25 mg/kg)或安慰剂治疗, 持续至少48周。试验达到了主要终点指标, 数据显示, 接受Luspatercept治疗的患者在第13-24周期间, 与安慰剂组相比, 相当大比例的患者实现了输血负担较基线减少33%或更多(21.4%对比4.5%)。在其他固定时段以及12周或24周滚动时段中, 输血负担较基线减少33%或更多、50%或更多的次要终点指标也支持Luspatercept治疗优于安慰剂。所有评估的患者亚组均观察到应答。使用Luspatercept的患者比安慰剂组更常见的不良事件包括短暂性骨痛、关节痛、头晕、高血压和高尿酸血症。²²

基于这些研究结果, Luspatercept目前已在美国(2019年)和欧洲(2020年)获批用于需要定期红细胞输血的 β -地中海贫血成年患者的贫血治疗。BELIEVE的长期随访数据还显示, 接受Luspatercept治疗的患者中, 有更高比例的患者血清铁蛋白水平降低, 铁螯合剂总体使用呈减少趋势。²³ 一项针对儿科患者的II期试验正在进行中(NCT04143724)。

BEYOND(NCT03342404)是一项II期、双盲、随机(2:1)、安慰剂对照的多中心研究, 旨在评估Luspatercept在145名血红蛋白水平为10 g/dL或更低的非输血依赖型地中海贫血成年患者中的疗效和安全性。试验达到了其主要终点, Luspatercept治疗组中有74名(77.1%)患者实现了第13-24周期间在无输血情况下血红蛋白平均较基线至少增加1.0 g/dL, 而安慰剂组无患者达标。²⁴ 关键次要终点是患者报告的疲倦/虚弱(NTDT-PRO T/W)评分变化, 此评分专为非输血依赖型地中海贫血患者设计并验证。NTDT-PRO T/W评分的改善不显著, 但Luspatercept相较于安慰剂显示出一定优势, 并与血红蛋白水平的改善相关。²⁴

根据这些数据, 欧洲委员会于2023年3月批准Luspatercept用于治疗非输血依赖型地中海贫血成年患者的贫血。它还被纳入2023年地中海贫血国际联合会管控指南中的潜在治疗方案。²⁵

Mitapivat

Mitapivat(AG-348)是一种同类首创的口服小分子红细胞特异性丙酮酸激酶(PK-R)变构激活剂。Mitapivat已在丙酮酸激酶缺乏症患者的临床试验中显示出疗效和安全性,并在美国和欧洲获批用于治疗患有此症的成年患者。²⁶⁻²⁸

地中海贫血患者红细胞中的三磷酸腺苷(ATP)供应不足,无法维持细胞膜功能及清除珠蛋白沉淀物。在地中海贫血小鼠模型中, Mitapivat增加了ATP水平,降低了无效红细胞生成的标志物,改善了贫血、红细胞存活率以及铁过载指标。一项II期开放标签多中心研究(NCT03692052)评估了20名非输血依赖型地中海贫血成年患者中血红蛋白水平不高于10 g/dL的Mitapivat治疗效果。总计16名患者(80%) - 其中15名 β -地中海贫血患者中有11名, 5名 α -地中海贫血患者全部达到了主要终点指标,即治疗第4至12周期间至少一次评估中血红蛋白增加1.0 g/dL或更多,并在红细胞生成和溶血标志物方面显示出有利的变化。在25%以上患者中出现的最常见非严重不良事件是早期失眠、头晕和头痛。²⁹一项为期10年的长期延展研究正在进行中。血红蛋白水平、溶血和无效红细胞生成的改善在中位持续时间70.9周内得以维持,且无治疗相关的严重不良事件。³⁰

ENERGIZE-T(NCT04770779)和ENERGIZE(NCT04770753)是III期双盲、随机、安慰剂对照、多中心试验,评估Mitapivat(100 mg口服,每日两次)在输血依赖型地中海贫血和非输血依赖型地中海贫血(α -及 β -地中海贫血)成年患者中的疗效和安全性。ENERGIZE-T计划在48周内招募240名输血依赖型地中海贫血患者,并进行为期5年的开放标签延展研究。主要终点指标是输血减少,定义为:相比基线,在直到第48周的任何连续12周内输注的红细胞单位减少50%或更多,且输注的红细胞至少减少2个单位。ENERGIZE计划在24周内招募171名非输血依赖型地中海贫血患者,并进行为期5年的开放标签延展研究。主要终点指标是血红蛋白反应,定义为:相比基线,从第12周到第24周期间平均血红蛋白浓度增加1.0 g/dL或更多。此外,还将评估患者自报的结果以及溶血和铁指标的变化。³¹

靶向调节铁调素失调的药物

已经明确,地中海贫血患者的无效红细胞生成通过减少铁调素的产生导致铁过载。另外,还明确了一个双向关系,即铁调素表达和水平的改善可以缓解无效红细胞生成,尽管确切机制尚不清楚。³² 由于最初使用铁调素模拟物(小铁调素)治疗输血依赖型地中海贫血和非输血依赖型地中海贫血患者的临床试验结果不理想,⁷研究重心已转向铁调素生成的内源性刺激。这可以通过下调跨膜丝氨酸蛋白酶6(TMPRSS6)来实现,从而提高铁调素水平。^{33,34} 靶向TMPRSS6的反义寡核苷酸(ASO)和小干扰核糖核酸(siRNA)已有效用于刺激铁调素的生成,减轻铁负荷,并改善地中海贫血小鼠模型中的无效红细胞生成和红细胞存活率。^{35,36}

这两种方法现已进入地中海贫血患者的临床试验阶段。TMPRSS6-LRx(皮下注射反义寡核苷酸)改善血红蛋白水平(至少增加1.0 g/dL)的疗效正在一项随机II期试验(NCT04059406)中评估,研究对象为36名非输血依赖型地中海贫血成年患者,血红蛋白水平为10 g/dL或以下。SLN124(siRNA)正在一项I期试验(NCT04718844)中评估,研究对象为112名非输血依赖型地中海贫血(α -和 β -地中海贫血)及骨髓增生异常综合征的成年患者。

针对铁调节通路其他成员(如铁转运蛋白)的方法也正在评估。口服抑制剂VIT-2763在地中海贫血小鼠模型中显示出限制铁可用性和改善贫血的潜力。³⁷ 在I期试验中证实其安全性后,³⁸启动了VITHAL(NCT04364269)研究,这是一项随机、双盲、安慰剂对照的II期试验,旨在评估VIT-2763在改善血红蛋白水平和铁指标方面的疗效,研究对象为36名年龄在12岁及以上的非输血依赖型地中海贫血患者。



关键点 - 新疗法

- 地中海贫血的新疗法主要集中在改善 α -/ β -珠蛋白链的失衡或靶向无效红细胞生成或铁失调。
- 基因插入(通过病毒载体)和基因编辑(通过酶切工具)现已成为替换缺陷 β -珠蛋白基因或重新激活 γ -珠蛋白基因表达以产生胎儿血红蛋白并改善 β -地中海贫血中 α -/ β -珠蛋白链失衡的可选方案。这些治疗程序涉及自体造血干细胞移植和骨髓清除。
- Luspatercept(皮下注射), 一种红细胞成熟剂, 现已成为输血依赖型地中海贫血(美国/欧盟)和非输血依赖型地中海贫血(欧盟)患者的获批治疗选择, 其随机试验数据表明分别在减少输血需求和提高血红蛋白水平方面具有疗效。
- Mitapivat(口服), 一种红细胞特异性丙酮酸激酶的变构激活剂, 已初步显示出改善非输血依赖型地中海贫血患者血红蛋白水平的能力, 并正在针对输血依赖型和非输血依赖型地中海贫血 α -和 β -地中海贫血患者进行III期试验评估。
- 多种靶向调节铁调素失调通路的药物正处于早期开发阶段, 这些药物旨在限制铁吸收并改善无效红细胞生成和贫血。

参考文献

1. Tang CH, Furnback W, Wang BCM et al. Relationship between transfusion burden, healthcare resource utilization, and complications in patients with β -thalassemia in Taiwan: a real-world analysis. *Transfusion* 2021;61:2906–17.
2. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol* 2020;105:692–703.
3. Betts M, Flight PA, Paramore LC et al. Systematic literature review of the burden of disease and treatment for transfusion-dependent β -thalassemia. *Clin Ther* 2020;42:322–37.

4. Aydinok Y, Porter JB, Piga A et al. Prevalence and distribution of iron overload in patients with transfusion-dependent anemias differs across geographic regions: results from the CORDELIA study. *Eur J Haematol* 2015;95:244–53.
5. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD et al. Untreated anemia in nontransfusion-dependent β -thalassemia: time to sound the alarm. *Hemasphere* 2022;6:e806.
6. Musallam KM, Rivella S, Taher AT. Management of non-transfusion-dependent β -thalassemia (NTDT): the next 5 years. *Am J Hematol* 2021;96:E57–9.
7. Musallam KM, Bou-Fakhredin R, Cappellini MD, Taher AT. 2021 update on clinical trials in β -thalassemia. *Am J Hematol* 2021;96:1518–31.
8. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *N Engl J Med* 2018;378:1479–93.
9. Locatelli F, Thompson AA, Kwiatkowski JL et al. Betibeglogene autotemcel gene therapy for non- β^0/β^0 genotype β -thalassemia. *N Engl J Med* 2022;386:415–27.
10. Marktel S, Scaramuzza S, Cicalese MP et al. Intrabone hematopoietic stem cell gene therapy for adult and pediatric patients affected by transfusion-dependent β -thalassemia. *Nat Med* 2019;25:234–41.
11. Boulad F, Maggio A, Wang X et al. Lentiviral globin gene therapy with reduced-intensity conditioning in adults with β -thalassemia: a phase 1 trial. *Nat Med* 2022;28:63–70.
12. Musallam KM, Sankaran VG, Cappellini MD et al. Fetal hemoglobin levels and morbidity in untransfused patients with β -thalassemia intermedia. *Blood* 2012;119:364–7.
13. Sankaran VG, Menne TF, Xu J et al. Human fetal hemoglobin expression is regulated by the developmental stage-specific repressor BCL11A. *Science* 2008;322:1839–42.
14. Psatha N, Reik A, Phelps S et al. Disruption of the BCL11A erythroid enhancer reactivates fetal hemoglobin in erythroid cells of patients with β -thalassemia major. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2018;10:313–26.
15. Antoniani C, Meneghini V, Lattanzi A et al. Induction of fetal hemoglobin synthesis by CRISPR/Cas9-mediated editing of the human β -globin locus. *Blood* 2018;131:1960–73.
16. Bjurstrom CF, Mojadidi M, Phillips J et al. Reactivating fetal hemoglobin expression in human adult erythroblasts through BCL11A knockdown using targeted endonucleases. *Mol Ther Nucleic Acids* 2016;5:e351.
17. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *N Engl J Med* 2021;384:252–60.

18. Locatelli F, Ailincă-Luchian S, Bobruff Y et al. CTX001 for transfusion-dependent β -thalassemia: safety and efficacy results from the ongoing CLIMB THAL-111 study of autologous CRISPR-cas9-modified CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells [abstract]. *Hemasphere* 2021;5:335–6.
19. Smith AR, Schiller GJ, Vercellotti GM et al. Preliminary results of a Phase 1/2 clinical study of zinc finger nuclease-mediated editing of BCL11A in autologous hematopoietic stem cells for transfusion-dependent β -thalassemia [abstract]. *Blood* 2019;134:3455.
20. Martinez PA, Li R, Ramanathan HN et al. Smad2/3-pathway ligand trap luspatercept enhances erythroid differentiation in murine β -thalassaemia by increasing GATA-1 availability. *J Cell Mol Med* 2020;24:6162–77.
21. Piga A, Perrotta S, Gamberini MR et al. Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with β -thalassemia. *Blood* 2019;133:1279–89.
22. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT et al. A Phase 3 trial of luspatercept in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *N Engl J Med* 2020;382:1219–31.
23. Hermine O, Cappellini MD, Taher AT et al. Longitudinal effect of luspatercept treatment on iron overload and iron chelation therapy (ICT) in adult patients (pts) with β -thalassemia in the BELIEVE trial [abstract]. *Blood* 2020;136:47–8.
24. Taher AT, Cappellini MD, Kattamis A et al. Luspatercept for the treatment of non-transfusion-dependent β -thalassaemia (BEYOND): a phase 2, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet Hematol* 2022;9:e733–44.
25. Taher A, Musallam K, Cappellini MD. *Guidelines for the Management of Non-Transfusion-Dependent β -Thalassaemia*, 3rd edn. Thalassaemia International Federation, 2023.
26. Grace RF, Rose C, Layton DM et al. Safety and efficacy of mitapivat in pyruvate kinase deficiency. *N Engl J Med* 2019;381:933–44.
27. Glenthøj A, van Beers EJ, Al-Samkari H et al. Mitapivat in adult patients with pyruvate kinase deficiency receiving regular transfusions (ACTIVATE-T): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2022;9:e724–32.
28. Al-Samkari H, Galactéros F, Glenthøj A et al. Mitapivat versus placebo for pyruvate kinase deficiency. *N Engl J Med* 2022;386:1432–42.
29. Kuo KHM, Layton DM, Lal A et al. Safety and efficacy of mitapivat,

- an oral pyruvate kinase activator, in adults with non-transfusion dependent α -thalassaemia or β -thalassaemia: an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet* 2022;400:493–501.
30. Kuo KHM, Layton DM, Lal A et al. P1522: Long-term efficacy and safety of the oral pyruvate kinase activator mitapivat in adults with non-transfusion-dependent alpha- or beta-thalassemia. *Hemasphere* 2022;6(Suppl):1403–4.
31. Kuo KH, Layton DM, Al-Samkari H et al. ENERGIZE and ENERGIZE-T: two phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of mitapivat in adults with non-transfusion dependent or transfusion-dependent α - or β -thalassemia [abstract]. *Hemasphere* 2021;5:848–9.
32. Rivella S. Iron metabolism under conditions of ineffective erythropoiesis in β -thalassemia. *Blood* 2019;133:51–8.
33. Nai A, Pagani A, Mandelli G et al. Deletion of TMPRSS6 attenuates the phenotype in a mouse model of β -thalassemia. *Blood* 2012;119:5021–9.
34. Nai A, Rubio A, Campanella A et al. Limiting hepatic Bmp-Smad signaling by matriptase-2 is required for erythropoietin-mediated hepcidin suppression in mice. *Blood* 2016;127:2327–36.
35. Guo S, Casu C, Gardenghi S et al. Reducing TMPRSS6 ameliorates hemochromatosis and β -thalassemia in mice. *J Clin Invest* 2013;123:1531–41.
36. Schmidt PJ, Toudjarska I, Sendamarai AK et al. An RNAi therapeutic targeting Tmprss6 decreases iron overload in Hfe(–/–) mice and ameliorates anemia and iron overload in murine β -thalassemia intermedia. *Blood* 2013;121:1200–8.
37. Nyffenegger N, Flace A, Doucerain C et al. The oral ferroportin inhibitor VIT-2763 improves erythropoiesis without interfering with iron chelation therapy in a mouse model of β -thalassemia. *Int J Mol Sci* 2021;22:873.
38. Richard F, van Lier JJ, Roubert B et al. Oral ferroportin inhibitor VIT-2763: first-in-human, phase 1 study in healthy volunteers. *Am J Hematol* 2020;95:68–77.

有用资源

American Society of Hematology
Hematology.org

Cooley's Anemia Foundation (USA)
thalassemia.org

European Hematology Association
ehaweb.org

National Organization for Rare
Disorders (NORD)
rarediseases.org

Thalassemia International Federation
(TIF)
thalassaemia.org.cy

Thalassaemia & Sickle Cell Society of
NSW (Australia)
thalnsw.org.au

United Kingdom Thalassemia Society
(UKTS)
ukts.org

FastTest

你已经读完这本书.....现在通过作者提出的关键问题来自我测试一下

- 访问karger.com/fastfacts进行本书的FastTest快速测试(免费)
- 预计时间:**10分钟**
- 为了更好地记住所学的关键内容, 尝试在阅读前后进行FastTest快速测试

索引

- α -地中海贫血
 - H型血红蛋白 28
 - α/β -珠蛋白失衡 26
 - 发病率 10
 - 基因型致病 19-20
 - 流行病学 10-12
- α -珠蛋白基因簇 16-18, 21-22
- β -地中海贫血
 - α/β -珠蛋白失衡 26
 - 基因型致病 20-21
 - 基因治疗(插入) 52-53
 - 基因突变 10-11
 - 无效红细胞生成 26-29
 - 流行病学 10-12
 - 病理生理 26, 31
- β -珠蛋白位点控制区(β -LCR) 16-17
- β -珠蛋白基因簇 16-18, 21-22
- γ -地中海贫血 10, 12
- γ -珠蛋白链 16-17
- $\delta\beta$ -地中海贫血 20, 21
- δ -地中海贫血 10, 12
- δ -珠蛋白链 16-17
- ϵ 基因 16
- ζ 蛋白编码基因 16-17
- 严重性遗传修饰因子 22
- 中间型地中海贫血 参见 非输血依赖型地中海贫血(NTDT)
- 临床出生后疾病 29-30
- 临床基因型-表型相关性 21
- 临床并发症 37, 46
- 临床试验 52-53, 55-56, 57
- 促红细胞生成素释放 26
- 信使核糖核酸 $\alpha 1/\alpha 2$ 表达 16
- 克鲁佩尔样因子(KLF1) 19
- 全球发病率 10-11
- 全球发病率/流行率 10-12
- 全球流行率 10-11
- 关键点
 - 临床并发症 46
 - 分子基础/分类 23
 - 地中海贫血综合征 12
 - 新疗法 51, 57
 - 病理生理与疾病表现 34
- 内分泌疾病 45
- 出生后疾病表现 29-34
- 出生后血红蛋白类型 18-19
- 分子基础/分类 15-22
- 严重性遗传修饰因子 22
- 关键点 23
- 发育方面 18-19
- 基因型 19-21
- 基因型-表型相关性 21
- 珠蛋白链 16-18
- 勒波尔血红蛋白 21
- 发育方面 18-19
- 吉尔伯特综合征 22
- 地中海贫血带 10
- 地中海贫血杂合基因优势, 疟疾 10-11
- 地中海贫血的并发症 43-46
- 地中海贫血综合征的定义 7
- 基因型 19-21
- 基因型-表型相关性 21
- 基因治疗(插入) 52-53, 57
- 基因编辑 53
- 多学科护理 38
- 妊娠 18-19, 28, 39, 45
- 巴氏血红蛋白 29
- 巴氏血红蛋白(Hb Barts) 29
- 常染色体隐性遗传 19, 23
- 并发症 38-46
 - 关键点 46
 - 无效红细胞生成/慢性贫血 38-40
 - 特定并发症的管控 43-45
 - 铁过载 30, 38, 40-42, 46
- 库利贫血 10
- 心脏功能障碍 41, 44
- 急性发作 38
- 性腺功能减退 41
- 恒春突变 5, 19, 20, 28, 30
- 恒春血红蛋白(HbCS)突变 5, 28
- 插入基因治疗 52-53, 57
- 新生儿筛查 29
- 新生儿/胎儿筛查 29
- 新疗法 49-57
 - BELIEVE(NCT02604433) 54
 - BEYOND(NCT03342404) 54
 - ENERGIZE-T/ENERGIZE 55
 - Luspatercept 51, 53-55, 57
 - Mitapivat(AG-348) 51, 55, 57
 - 临床目标 50-51
 - 临床试验 52-57
 - 关键点 57
 - 基因治疗(插入) 51, 52-54, 57
 - 基因编辑 51, 52, 53
 - 未满足的需求 50
 - 铁调素失调 56-57
 - 靶点 50
- 新疗法的临床目标 50-51
- 无效红细胞生成(IE)
 - β -地中海贫血病理 31-32
 - 出生后表现 29-30
 - 后果 26
 - 在 β -地中海贫血中 26-29
 - 慢性贫血 38-40
 - 胎儿血红蛋白持续存在 21-22
- 有用资源 61
- 术语 5-6, 10
- 术语表 5-6

- 沉默突变 21
- 波特兰血红蛋白 18
- 流行病学 10-11
- 溶血危象 38, 45
- 珠蛋白基因表达 16-17, 18
- 珠蛋白链生物合成 10, 12, 16-17
- 生长分化因子11 26
- 生长分化因子11(GDF 11) 26
- 甲状腺功能减退症/甲状旁腺功能减退症 41
- 疟疾 10-11
- 疾病严重程度 21, 29
- 疾病表现 29-34 参见 并发症
 - 异质性 33, 38
- 病毒性肝炎 44
- 病理生理 26-35
 - β -地中海贫血 32
 - 关键点 34
 - 无效红细胞生成 22, 26-29, 30, 32, 38-40
- 磁共振成像(MRI) 40-41
- 突变
 - α 基因缺失 19
 - β -地中海贫血 21
 - β -珠蛋白基因 10-11
 - 恒春血红蛋白突变 19
 - 沉默突变 21
 - 缺失 20
- 第11号染色体 16-17
- 第16号染色体 16-17
- 糖尿病 41
- 红细胞 26-29
- 红细胞生成 26-29
- 缩略语列表 5-6
- 肝脏病理 41, 44
- 肝铁浓度(LIC) 40
- 肺动脉高压 31, 38, 39, 41, 44
- 肾脏 26
- 胆结石 41
- 胎儿健康/筛查 28
- 胎儿发育 18-19
- 胎儿水肿 29, 31
- 胚胎发育 18-19
- 脑血管事件 38, 41, 44
- 脾切除术 31, 38
- 脾肿大 38, 41
- 腿部溃疡 41, 44
- 自然病程 31-33
- 血清铁蛋白/铁指数 40, 40-42, 43, 46
- 血管病变 31, 34
- 血红蛋白(Hb)
 - 分子方面 15-22
 - 勒波尔血红蛋白 21
 - 发育方面 18-19
 - 巴氏血红蛋白 29
 - 异二聚体组成 16-17
 - 波特兰血红蛋白 18
 - 遗传性胎儿血红蛋白持续存在 21
 - 高尔血红蛋白1/2 18
- 贫血 29-34, 38-40
- 资源, 有用 61
- 跨膜丝氨酸蛋白酶 6(TMPS6) 56
- 转化生长因子- β (TGF- β) 26, 53
- 转录激活因子样效应核酸酶 51, 53
- 转铁蛋白 42
- 输血 39-40, 50
- 输血依赖型地中海贫血 (TDT) 29 参见 输血依赖型地中海贫血(TDT)
 - 临床并发症 41
 - 未满足的需求 50
 - 胎儿/出生后 31, 32-33
 - 输血指征 40
 - 铁螯合治疗 42-43
- 造血干细胞移植(HSCT) 40, 52
- 造血系统肿瘤 45 参见 红细胞生成
- 遗传性胎儿血红蛋白持续存在(HPFH) 20, 21-22
- 遗传性血色病 22
- 重型地中海贫血 参见 输血
- 依赖型地中海贫血 (TDT)
- 铁代谢
 - 吸收增加/过载 30, 40-43, 46, 51
 - 无效红细胞生成结果 28
 - 铁螯合治疗 42-43
 - 铁调素生成 28-29, 56-57
- 铁调素 28, 56-57
- 铁转运蛋白 56
- 锌指核酸酶(ZFNs) 51, 53
- 镰状细胞贫血 10, 52
- 静脉血栓 41, 44
- 非输血依赖型地中海贫血 (NTDT) 29 参见 非输血依赖型地中海贫血 (NTDT)
 - 临床并发症 41, 46
 - 出生后 33-34
 - 未满足的需求 50
 - 输血指征 39-40
 - 铁螯合治疗 42
- 骨质疏松症 41
- 骨骼畸形 30-31, 34, 45
- 骨髓 26, 30, 34
- 髓外红细胞寿命缩短 26
- 髓外造血假瘤 39, 45
- 高尔血红蛋白 18
- Ay基因 16-17
- BCL11A基因 19, 53
- BELIEVE(NCT02604433) 54
- Betibeglogene Autotemcel 51, 52
- BEYOND(NCT03342404) 54
- CRISPR-Cas9 51, 53
- Deferasirox 42, 43, 46
- Deferiprone 43
- Deferoxamine 43
- ENERGIZE(NCT04770753) 55
- ENERGIZE-T(NCT04770779) 55
- Gy基因 16-17

HPFH(遗传性胎儿血红蛋白
持续存在) 20, 21-22
HSCT(造血干细胞移植)
40, 52
Hydroxyurea 40
H型血红蛋白病 19, 28-29
LentiGlobin BB305 52
Luspatercept(ACE-536)
51, 53-54, 57
Mitapivat(AG-348) 51,
55, 57
TMPRSS6(跨膜丝氨酸蛋白
酶6) 56
VIT-2763口服抑制剂 56



Fast Facts

地中海贫血综合征

9

什么是地中海贫血综合征?

15

分子学理解与分类

25

病理生理与疾病表现

37

临床并发症及其管控

49

新疗法

由Agios资助完成。Agios对内容没有任何影响，
所有项目都经过了独立的编辑审查。

