

地中海贫血的治疗进展及预防

王燕

(岑溪市人民医院检验科 广西 岑溪 543200)

地中海贫血是单基因遗传病,因为遗传基因缺失或者遗传基因突变,导致其引导合成的人血红蛋白肽链的组成成分发生变化,导致地中海贫血。地中海贫血最早出现在地中海沿海地区,因此命名为地中海贫血。地中海贫血遍布全球,特别是东南亚和地中海地区,在我国的云南、广东、广西和海南有较高的发病率和死亡率^[1]。这种疾病目前尚无有效的治疗方法,地中海贫血严重的患者只能通过输血来维持生命,近年来对地中海贫血的了解不断加深,在治疗地中海贫血方面也有一定的进步,逐渐出现了造血干细胞移植、中医治疗和基因治疗等方法。

1 治疗地中海贫血的方法

1.1 输血治疗

治疗地中海贫血最常用的方法就是输血治疗,地中海贫血患者的血红蛋白合成受阻,血液中的红细胞数量严重不足,导致代谢性骨髓红细胞增生,会出现骨骼变形,肝、脾增生等并发症^[2]。输血治疗可以维持患者体内血红蛋白的水平,降低并发症出现的可能性。输血治疗只适用于治疗中间型 α -地中海贫血和中重型 β -地中海贫血。但如果是重型 α -地中海贫血患儿,会在子宫内或者出生后几小时就死亡,没有办法进行输血治疗。重型 β -地中海贫血病人需要进行长期的、有规律的输血,平均每个月需要输血一次,保证患者的 HGB 能维持在 100~120g/L 之间^[3,4]。患者输血的多少要根据患者的生长发育和发病情况随时调整,中间型的地中海贫血患者不需要长期的、有规律的输血,只有当患者的 HGB 过低时,再采取贫血治疗^[5]。

输血治疗可以在一定程度上减轻患者的疼痛,但是没办法根治地中海贫血。长期的输血可能会导致患者感染乙型肝炎和艾滋病等疾病。患者长期输血,慢性溶血,肠道吸收的铁浓度增加,长期下去,患者体内的铁浓度增加,出现铁负荷过重的情况,损坏患者的心、肝、脾、肾等脏器,对患者的生活质量产生影响。

考虑到患者体内铁负荷过重的问题,目前采取输血配合使用铁螯合剂治疗地中海贫血,这是目前国际上已达成共识的治疗方式。铁螯合剂有:去铁胺(DFO)、地拉罗司(DFX)和去铁酮(DFP)等^[6],这些螯合剂会对患者的脏器造成伤害,但是联合使用可以有效去除患者体内过量的铁,其中地拉罗司(DFX)和去铁胺(DFO)联合使用的效果最好,可以最大程度的降低患者的不良反应,还能去除患者体内多余的铁^[7,8]。

采用输血治疗联合铁螯合剂治疗,可以提高患者的生活质量,减轻治疗过程中的痛苦,在一定程度上延长患者的寿命。

1.2 造血干细胞移植治疗

在治疗 β -地中海贫血时可以采用造血干细胞移植的方式进行治疗。目前,全球已经有 3000 多例 β -地中海患者通过造血干细胞移植的方式治疗,已经达到了长期治疗溶血性贫血的效果,在进行造血干细胞移植之前,要做好以下的准备:①分析患者的病情进展,对移植造血干细胞的手术进行风险评估。②做好患者移植造血干细胞之前的改善治疗,把握好移植的时机^[9]。③在移植造血干细胞之前要做好预处理,包括清除骨髓和免疫抑制^[10]。④手术后做好预防,预防移植植物抵抗宿主。美国、德国、意大利、日本、法国、英国、中国在移植造血干细胞方面有较深的研究,且技术已经成熟,在使用移植造血干细胞方面有比较丰富的经验。从法国的数据显示,从 1994 年开始,移植造血干细胞的技术不断成熟,第一次做造血干细胞移植的 β -地中海贫血患者有 86.8%都存活了 15 年以上,治愈成功率达到了 69.4%^[11]。

由此可见,造血干细胞移植是根治 β -地中海贫血的重要方式,有长期发展的必要。现在,造血干细胞移植手术的技术还不够成熟,

移植的难度较大。患者需要面对术前骨髓预处理不完善,术后宿主排斥移植物的情况,这些情况会威胁到患者的生命。想要避免自身免疫的问题,可以将自身的干细胞通过基因工程,将其修正为正常的造血干细胞,再将正常的造血干细胞移植回来,但这种方案只是假设阶段,距离临床应用还有一定的距离。移植造血干细胞后,患者是否能存活下来,存活下来后的生活质量好坏仍然是困扰医疗人员的一个难题。而且移植时间也需要掌握好,如果错过了 2~6 岁的最佳移植期,那长期存活率会受到影响^[12]。

虽然移植造血干细胞可以从根本上治疗 β -地中海贫血,但是由于移植造血干细胞的技术尚未成熟,手术中的风险和昂贵的手术费用,还是让许多患者和患者家属望而却步。

1.3 基因治疗

分子生物技术已经日渐成熟,基因治疗渐渐成为治疗地中海贫血的方法之一,基因治疗具有特异性强的特点,在治疗过程中患者不会有痛苦的感受,而且没有毒副作用^[13]。地中海贫血是因为 α 珠蛋白基因或者 β 珠蛋白基因出现基因突变,导致由 α 珠蛋白基因或者 β 珠蛋白基因指导合成的肽链不足引起的一种血红蛋白病,所以基因治疗主要针对 α 珠蛋白基因和 β 珠蛋白基因^[14]。

1.3.1 针对 α 珠蛋白基因的基因治疗

α 珠蛋白基因基因突变会引起 α -地中海贫血,修复 α 珠蛋白基因具有一定的难度,目前对于修复 α 珠蛋白基因的报道比较少见。有一些医学学者通过诱导 α 珠蛋白基因,采用反义核苷酸技术和小 RNA 干扰技术,控制 α 珠蛋白基因的表达,从而减少 α 链的合成,可以达到治疗 β -地中海贫血的目的^[15]。在体外纠正 β -地中海患者肽链不平衡的问题,减少红细胞内沉淀的 α 链,减少红细胞的凋亡。

1.3.2 针对 β 珠蛋白基因的基因治疗

β 珠蛋白基因基因突变会引起 β -地中海贫血,和 α -地中海贫血比较,采用基因治疗的方式比较容易,目前已经有学者成功的用基因治疗的方式治疗 β -地中海患者并取得了一定的疗效。首先从患者的骨髓内采集造血干细胞,在体外使用慢病毒基因载体转染,把正常人的基因导入患者的造血干细胞中,对患者进行化疗,将已经转染后的自体造血干细胞重新移植回患者体内,促使 β 珠蛋白基因在患者体内重新建立并表达,提高 HbA 的合成,帮助患者摆脱长期输血^[16]。目前,已经有报道证明诱导多功能干细胞技术可以治疗 β -地中海贫血,而且诱导多功能干细胞技术可以代替移植造血干细胞技术治疗 β -地中海贫血。

1.3.3 针对 γ 珠蛋白基因的基因治疗

在胎儿时期会存在大量的 HbF 血红蛋白,这个时期 HbF 的特殊存在以及临床经验分析发现合并有遗传性持续胎儿血红蛋白增多症的重型 β -地中海贫血患儿,因为 γ 珠蛋白基因过度表达,导致患儿从出生到成人阶段会合成大量的 HbF,这种情况会出现轻微的贫血症状,通过这一现象,很多学者受到启示,可以通过诱导 γ 珠蛋白基因合成 HbF,从而减轻 β -地中海贫血的症状^[17]。通过研究发现,胎儿时期的 γ 珠蛋白基因是去甲基化的,成人的 γ 珠蛋白基因是甲基化的,可以采用抑制 γ 珠蛋白基因的甲基,促使其不断的表达,从而合成大量的 HbF,最终达到治疗 β -地中海贫血的目的。目前主要采用药物来诱导 γ 珠蛋白基因,因此基本不用于治疗^[18]。现在已知的最好的 DNA 甲基转移酶抑制剂就是地西他滨,地西他滨可以阻断 DNA 甲基化,激活基因转录。但是还需要进一步研究用药的多少、给药途径和未来的不良症状。还有一种方式可以诱导 γ 珠蛋白基因的表达,直接在 γ 珠蛋白基因启动子上操作,或者其他可能的正性作用调