

• 综 述 •

去铁治疗在地中海贫血中的应用研究进展*

陆祝选 综述, 庞 栋 审校
(广西壮族自治区南宁中心血站 530003)

关键词:地中海贫血; 珠蛋白生成障碍性贫血; 铁过载; 去铁治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.11.029

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)11-1523-02

珠蛋白生成障碍性贫血(又称地中海贫血,简称地贫)是一组因珠蛋白肽链合成障碍导致的遗传性溶血性贫血,也是常见的常染色体隐性遗传病^[1]。根据发病机制,可将地贫分为 α -地贫和 β -地贫,根据贫血严重程度,则可分为轻型、中间型和重型。重型和中间型地贫患者终身需要输血治疗,有可能因长期反复输血和肠道铁吸收增加导致铁过载,诱发心脏、肝脏、内分泌器官等脏器病变和功能障碍,严重时可导致患者死亡。若不给予去铁治疗,大部分重型 β -地贫患者在20岁前因继发性心功能衰竭死亡^[2]。去铁治疗可减缓铁过载的发生,降低并发症患病率,改善患者预后。本文对地贫患者去铁治疗相关研究进展作一综述。

1 输血治疗

长期规范的输血治疗是重型地贫基本治疗方法,根据患者输血治疗后血红蛋白的维持程度,可将输血治疗分为中量、高量、超高量输血治疗^[3]。高量输血治疗是地贫的推荐治疗方法,可纠正低氧血症和抑制髓外造血,避免慢性缺氧导致的心功能不全、骨骼畸形、肝脾肿大、脾功能亢进等并发症^[4-5]。重要的是,高量输血治疗有助于提高移植治疗成功率,因此是地贫的主要治疗方法。

2 去铁治疗

地贫患者长期接受输血治疗,大量铁沉积在各脏器系统,体内铁超负荷,是患者致残和致死的主要原因。因此,长期高量输血治疗患者必须同时接受去铁治疗。对于铁负荷过重,主要采用铁螯合剂加速体内铁的排出,减轻体内铁的负荷。铁螯合作用机制是与铁离子特异性结合,形成稳定的大分子铁胺复合物,并通过尿液和粪便排出体外,从而避免铁沉积于各脏器系统,并减少铁超负荷引起的脂质过氧化物反应和自由基生成。

2.1 去铁胺(DFO) DFO是使用最广和效果较好的一种去铁剂,与铁的亲和力较强,可结合游离铁,以及与铁蛋白和含铁黄素结合的铁离子,形成铁胺络合物,从而有效清除沉积于肝脏内的铁。研究显示,DFO治疗可显著降低铁蛋白水平和肝脏中铁的含量,预防心脏和内分泌系统并发症^[6-8]。DFO口服吸收较差,并且DFO在血浆中的半衰期较短,因此只能采用持续皮下注射或静脉输注治疗,易导致患者治疗依从性差^[9]。此外,DFO治疗也存在诱发皮疹、注射部位疼痛等不良反应,大剂量治疗还可导致视力异常、长骨生长障碍、肝肾功能损伤及骨骼病变等不良反应。

2.2 去铁酮(DFP) DFP是二配基口服铁螯合剂,能去除细胞内和网状内皮系统内的铁、铁蛋白,含铁血黄素形式存储的铁,以及与转铁蛋白结合的铁。DFP可通过细胞膜,因此可有效去除沉积于心肌细胞中的铁,减轻心脏铁负荷,避免心脏相关事件的发生。临床研究表明,去铁酮治疗重型 β -地贫疗效显著,优于DFO^[10]。但DFP应用于临床的时间较短,长期疗效

和安全性尚存争议,需进一步观察研究^[11]。口服DFP可有效控制血清铁蛋白水平升高,但应注意有可能造成的不良反应^[12]。DFP治疗的主要不良反应包括胃肠道反应、丙氨酸氨基转移酶水平增高、粒细胞缺乏症、关节痛等。多数不良反应为暂时性的,停药后即可消失,但粒细胞缺乏症属于严重不良反应,因此治疗期间需定期进行外周血常规检测。

2.3 地拉罗司(DFX) DFX是一种新型口服铁螯合剂,具有良好的安全性及耐受性,每天只需服用1次,患者治疗依从性好,可显著改善患者生活质量,因此具有良好的应用前景,DFX治疗有助于预防铁沉积和排出已沉积于肝脏、心脏的铁。有研究显示,中间型 β -地贫患者经DFX治疗后,血清铁蛋白水平和肝脏组织铁浓度明显降低,并且肝功能有所改善^[13]。DFX可清除外周血中的游离铁,网状内皮细胞和实质器官细胞中的铁,在防止心肌细胞摄入过量的铁的同时,直接去除心肌细胞中多余的铁^[14]。DFX在外周血中的半衰期较长,可使血浆中的游离铁持续减少,同时直接清除体内以毒性形式存在的铁。DFX主要不良反应包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道反应,皮疹,少数患者可出现肌酐及丙氨酸氨基转移酶水平增高。大部分患者都能耐受不良反应,减量或停药后可恢复正常。

2.4 铁螯合剂联合应用 上述3种去铁剂疗效肯定,但各种不良反应日益受到关注。去铁剂治疗所致不良反应呈剂量依赖性,联合用药可减少单种药物的用量,从而减少不良反应。研究证实,对于心脏铁过载,DFP的疗效优于DFO、DFX联合治疗,并能有效改善心功能,但对于肝铁过载,联合治疗的疗效更佳^[15]。因此,对于严重和多器官铁过载,有必要采用不同种类去铁剂联合治疗,快速降低铁负荷,防止多器官损伤。上述3种去铁剂中,DFP分子质量最小,较易进入心肌细胞,与铁结合后,可将铁传递给质量更大并能与铁更稳定结合的DFO,进而将铁排出体外,该作用被称为穿梭接力效应。DFO与DFP联合治疗对心脏和肝脏铁过载的疗效显著增强,优于二者单独治疗,是重型 β -地贫新的治疗方式之一^[16]。Grady等^[17]对地贫患者的治疗研究结果显示,单用DFO皮下注射治疗[40 mg/(kg·d)]34 d后,100%的患者表现为负铁平衡;单用DFX口服治疗[30 mg/(kg·d)],仅33.3%的患者表现为负铁平衡;每天口服DFX[30 mg/(kg·d)]联合每周2~3 d皮下注射DFO[40 mg/(kg·d)],83.3%的患者表现为负铁平衡,说明DFX与DFO具有协同作用。另有研究表明,DFX-DFO序贯疗法可有效改善 β -地贫铁过载患者的肝功能,疗效优于DFO和DFX单独治疗,同时也减轻了单一药物治疗造成的不良反应^[18]。

综上所述,长期规律的输血治疗是地贫的常规治疗方法,但由其导致的铁超载也是影响患者生存率的主要因素。去铁治疗可减轻患者体内的铁负荷,与高量输血治疗联合应用可提高患者生存率和改善患者生存质量。然而,去铁剂治疗有一定

* 基金项目:广西壮族自治区卫生厅科研项目(Z2012667)。

的局限性^[19]。虽然不同种类去铁剂联合应用可有效降低血清铁蛋白水平,减少心脏、肝脏等脏器的铁沉积,改善脏器功能,但除了增加患者经济负担外,治疗方式更为繁琐,影响了患者的治疗依从性。因此,有必要研发治疗方式简便、不良反应少的新型去铁剂。

参考文献

[1] 麦凤鸣,颜双鲤.地中海贫血筛查指标的分析评价[J].中华全科医学,2013,11(3):350.
 [2] Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine[J]. Haematologica, 2004, 89(10):1187-1193.
 [3] 季阳.保障我国输血安全的策略和措施[J].中国输血杂志,2007,20(5):359-360.
 [4] 黄建荣.如何提高成分输血的质量[J].哈尔滨医药,2013,20(4):302-303.
 [5] 伍曼仪.铁代谢的调控[J].中国小儿血液,2005,10(1):43-46.
 [6] 徐群清.轻型地中海贫血儿童血清中微量元素含量分析[J].微量元素与健康研究,2003,20(5):19-21.
 [7] 杨颖.β-地中海贫血的铁超载及去铁治疗[J].儿科科学杂志,2011,34(3):58.
 [8] Verfssimo MP, Loggetto SR, Fabron Junior A, et al. Brazilian thalassemia association protocol for iron chelation therapy in patients under regular transfusion[J]. Rev Bras Hematol Hemoter, 2013, 35(6):428-434.
 [9] Elalfy MS, Abdin IA, Elsafy UR, et al. Cardiac events and cardiac T2 in Egyptian children and young adults with β-thalassemia major taking deferoxamine [J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2010, 3(4):174-178.
 [10] 张进峰,黄海波.去铁酮治疗高量输血的重型β地中海贫

血患儿临床观察[J].北方药学,2016,13(9):196.
 [11] 叶龙英,胡彩汀.不同的红细胞制品输注治疗儿童重型地中海贫血的不良反应[J].实用临床医学,2015,16(7):698-700.
 [12] 陆华,程道海,雷小光,等.去铁酮片治疗广西重型β地中海贫血患儿的临床指标观察[J].中国药房,2014,25(6):537-538.
 [13] Trad O, Hamdan MA, Jamil A, et al. Reversal of iron-induced dilated cardiomyopathy during therapy with deferasirox in β-thalassemia [J]. Pediatr Blood Cancer, 2009, 52(3):426-428.
 [14] Choudhry VP, Naithani R. Current status of iron overload and chelation with deferasirox [J]. Indian J Pediatr, 2007, 74(8):759-764.
 [15] Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, et al. Cardiovascular function and treatment in β-thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association [J]. Circulation, 2013, 128(3):281-308.
 [16] 许燕,夏苏建,张思恒,等.铁螯合剂治疗重型β地中海贫血疗效的 Meta 分析 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 31(21):1875-1880.
 [17] Grady RW, Galanello R, Randolph RE. Toward optimizing the use of deferasirox: potential benefits of combined use with deferoxamine [J]. Haematologica, 2013, 98(1):129-133.
 [18] 何丽红,孔慕贤,李猛,等.地拉罗司-去铁胺序贯疗法治疗重型β地中海贫血铁过载的研究 [J]. 华夏医学, 2015, 21(6):45-48.
 [19] 黄铭辉,王云龙,李永曙.铁螯合剂在地中海贫血治疗中的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(16):1900.

(收稿日期:2017-01-13 修回日期:2017-03-20)

• 综 述 •

快速生长分枝杆菌研究进展

李胜蓝 综述,张 波[△]审校

(第三军医大学第一附属医院检验科,重庆 400000)

关键词:快速生长分枝杆菌; 表层结构; 生长因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.11.030

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)11-1524-03

与体外培养时间超过 7 d 仍无法形成成熟菌落的缓慢生长分枝杆菌(SGM)不同,快速生长分枝杆菌(RGM)在 25~45℃条件下,不超过 7 d 即可在琼脂培养基上形成成熟的生长菌落。RGM 在土壤、灰尘和水中广泛分布,是自然环境中常见的一类致病力较弱的条件致病细菌。RGM 细菌不仅生长速度较 SGM 快,其菌体表层结构、生长相关因子及致病性等方面也与 SGM 有所不同。本文就 RGM 相关研究进展作一综述。

1 RGM 分类和生物学性状

RGM 属于放线菌门、放线菌纲、放线菌目、分枝杆菌科、分枝杆菌属、非结核分枝杆菌。根据热休克蛋白(hsp)65 基因、rpoB 基因及小的亚单位核糖体(16~23S rRNA)等碱基序列特征,可将 RGM 分为耻垢分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌和偶发分枝杆菌等菌种^[1-3]。

RGM 为分枝或不规则杆菌,大小为(0.3~0.6)μm×(0.7~4.0)μm,革兰染色不易着色,抗酸染色为红色。除 M.

hassiacum 等少数 RGM 的适宜生长温度超过 50℃,大多数 RGM 在 25~45℃条件下生长。RGM 生长适宜的培养基包括含 15 g/mL 四环素的 LB(LBT)培养基、Middle brook 7H9 培养基等,一般不超过 7 d 即可在固体培养基上见到明显的成熟菌落,其中耻垢分枝杆菌的亚种古地分枝杆菌 X7Bs 培养不到 24 h 即可观察到明显菌落^[4-5]。RGM 菌落形态包括粗糙型、光滑型,以及介于二者之间的光滑型,大都产黄色色素,少部分菌种不产色或暗产色。RGM 对含氯消毒剂有抵抗力,其中脓肿分枝杆菌和偶发分枝杆菌抵抗力较强,80 mg/L 有效氯的 TC-101 溶液作用 10 min 方可杀灭。

2 RGM 表层结构特点

分枝杆菌表层结构通常由三部分组成:质膜主要由肽聚糖和阿拉伯半乳糖共价吸附的大分子构成的细胞壁骨架,以及多糖和蛋白质组成的外层。RGM 和 SGM 在表层成分和功能等方面有所异同,可能影响细菌生长速度和致病性。