

· 综 述 ·

珠蛋白生成障碍性贫血的治疗进展*

于霞^{1,2}综述,朱静^{2△}审校

(1. 电子科技大学医学院附属妇女儿童医院/成都市妇女儿童中心医院检验科,四川成都 611731;

2. 重庆医科大学附属儿童医院儿科研究所/儿童发育与疾病研究教育部重点实验室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

摘要:珠蛋白生成障碍性贫血又称地中海贫血(简称地贫),是世界上最常见的单基因遗传疾病,在我国主要分布在长江以南区域,严重占用了当地的医疗资源。在地贫治疗方面,除了传统的输血治疗外,还有近年来发展的造血干细胞治疗、基因治疗、减少无效红细胞产生的治疗及中医治疗,各种治疗方法均有其优缺点,本文就其治疗方法中的最新研究进展综述如下。

关键词:珠蛋白生成障碍性贫血; 输血治疗; 造血干细胞移植; 基因治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.15.017 **中图法分类号:**R556.5

文章编号:1673-4130(2020)15-1868-04 **文献标识码:**A

Progress in the treatment of thalassemia*

YU Xia^{1,2}, ZHU Jing^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Women's and Children's Hospital Affiliated to School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 611731, China;

2. Pediatric Research Institute, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

Abstract: Thalassemia is the most common single gene genetic disease in the world, which mainly distributes in the south of the Yangtze River in China. It seriously occupies the local medical resources. In the treatment of this disease, there are not only traditional blood transfusion therapy, but also hematopoietic stem cell transplantation, gene level therapy, treatment to reduce the production of ineffective red blood cells and traditional Chinese medicine treatment which are developed in recent years. However, all kinds of treatment methods have their advantages and disadvantages, so this article summarizes the latest research progress in the treatment of thalassemia.

Key words: thalassemia; transfusion therapy; hematopoietic stem cell transplantation; gene therapy

珠蛋白生成障碍性贫血又称地中海贫血(简称地贫),由于珠蛋白基因的突变或缺失,血红蛋白中一种或几种珠蛋白肽链合成减少,甚至不能合成,导致血红蛋白链合成不平衡,大多数特点是慢性进行性溶血性贫血^[1]。根据合成受阻的珠蛋白肽链类型,可分为 α -、 β -、 γ -和 $\delta\beta$ -地贫等,以 α -和 β -地贫最为常见。地贫在全球范围内广泛流行^[2],尤其是在地中海和东南亚

区域,其地理分布与疟疾抵抗区域相关^[3]。在中国,截至目前,大约 30 万人患有中、重型地贫,超过 3 000 万人携带“地贫”基因,主要集中在长江以南的福建、江西、湖南、广东、广西、海南、重庆、四川、贵州、云南等省(市、自治区),尤其以广东、广西地区最为严重。广东有超过 10%的“地贫”基因携带者^[4],广西有超过 20%的“地贫”基因携带者^[5],严重威胁人们的健康素

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81670270);四川省卫生和计划生育委员会科研课题(17PJ521)。

△ 通信作者, E-mail: jingzhu@cqmu.edu.cn.

本文引用格式:于霞,朱静.珠蛋白生成障碍性贫血的治疗进展[J].国际检验医学杂志,2020,41(15):1868-1871.

质。根据《中国地中海贫血蓝皮书》(2015)显示,“地贫”患者给家庭造成严重的经济负担,挤占当地的医疗资源^[6]。2017年由中华医学会儿科学分会血液学组等专家一起发布了《重型β地中海贫血的诊断和治疗指南(2017年版)》,其对中国重度β-地贫的治疗起到了规范性的指导作用。近年来,随着科学技术的不断突破,地贫的治疗取得了很大进展,特别是造血干细胞移植(HSCT)、基因治疗等,让患者看到了治愈的希望。本文就地贫的治疗进展综述如下。

1 输血治疗

输血治疗目前是最常用的中间型α-地贫和中、重度β-地贫的治疗方法,它可以有效缓解患者贫血症状,维持正常生活。随着输血治疗理念的不断更新,越来越多的地贫患者采用高量输血治疗,以维持其血红蛋白水平在100~120 g/L,加强抑制患者内源性红细胞生成,抑制髓外造血^[7]。但长时间输血必将引起体内铁浓度增加,引起铁负载过重及血色病发生,继而引起患者心脏、肝脏、脾脏等其他脏器的损伤和功能障碍导致死亡。因此,地贫患者在接受输血治疗的同时必须进行脱铁治疗,去铁胺、去铁酮和地拉罗司都具有很好的除铁效果,但各自的不良反应也很明显。临床观察发现,联合使用去铁药物可以明显减少铁负载^[8-9],虽然这种联合治疗方法可以延长地贫患儿生命,但治疗后患儿身材矮小、内分泌异常等并发症的发生率仍较高,患儿的生存质量并不能得到明显改善。新型降低铁超载的药物(如铁调素激动剂、红细胞铁蛋白吸收抑制剂和外源性转铁蛋白)也正在实验评估中^[10-11]。此外,长时间异体输血将导致不规则抗体出现,进而引起不同程度的输血反应^[12]。当前,无偿献血已步入平台期,供血量已不能满足临床医疗对于血液的需求,血液供应长期处于紧张状态^[13],重型地贫患者定期高量输血消耗了大量的社会资源。因此,研发地贫的其他治疗方法已经成为非常迫切的问题。

2 HSCT 治疗

随着干细胞研究的不断发展,HSCT治疗已经成为临床治愈重型β-地贫的唯一有效方法^[14]。在经过预处理治疗的受者体内移植具有正常珠蛋白基因功能的干细胞,使其在受者体内成功表达,从而纠正地贫患者体内异常血红蛋白的表达以治愈地贫。2018年,为了规范及促进我国HSCT在儿童地贫治疗领域的发展,广东省地贫防治协会专家发布了《造血干细胞移植治疗重型β-地中海贫血儿科专家共识》。HSCT的造血干细胞可源自脐带血、骨髓和外周造血干细胞,但由于后二者的来源有限,且随着各地对于脐带血保存的宣传和脐血库的建立,对于脐带血来源

的HSCT研究将成为研究热点^[15]。到目前为止,接受HSCT治疗的患者已经可以达到非常高的治愈率。在临床研究报道中,经过HSCT治疗的地贫患者存活率也已经达到70%以上^[16]。但重型地贫患者经过HSCT治疗后可能造成细胞免疫功能发生紊乱,T细胞亚群将出现明显改变,CD8⁺细胞活性提高及数量增高,CD4⁺细胞活性下降,二者比例失调,进而引起重型地贫的移植排斥反应^[17]。肝静脉闭塞病(HVOD)是HSCT治疗后的一种严重且危险的并发症,国外的文献报道显示,重型地贫是HVOD的高危因素^[18];覃春捷等^[19]的研究结果也提出,异基因移植、重型地贫患者、预处理使用马利兰的儿童患者是术后引起HVOD的独立危险因素,发生率高达17.9%。HSCT的治疗费用也非常昂贵,目前这种方法在临床上并未广泛使用。

3 基因层面的治疗

基因治疗是将外源正常基因导入靶细胞,已在靶细胞中成功表达,纠正或补偿缺陷基因引起的疾病,以达到治疗的目的^[20]。基因治疗技术对单基因突变导致的遗传性疾病有很好的治疗效果,因为β-地贫的发病机制主要是因为点突变而引起的,因此,目前在基因治疗方面有许多关于基因治疗β-地贫的研究。针对β珠蛋白基因的治疗,主要是采用诱导多能干细胞或采集患者的外周血和骨髓的造血干细胞(HSC)用病毒载体转染,将正常β珠蛋白基因导入患者的干细胞中,恢复β珠蛋白基因的表达,合成正常的HbA四聚体,避免发生溶血现象。虽然LIDONNICI等^[21]在多个综合性非临床研究预测慢病毒介导的基因治疗β-地贫的安全性试验中进行了体外和体内预测,为慢病毒介导的基因治疗β-地贫的临床应用提供了安全数据,但由于这种技术缺乏临床试验,安全状况仍然不确定。20世纪90年代初科学家们发现了CRISPR-Cas9技术,这是一种基因编辑技术,通过修剪、切断、替换或添加DNA序列来达到治疗多种疾病的目的。2016年,由四川大学卢铀教授领导的团队利用革命性的基因编辑技术CRISPR-Cas9进行了临床试验^[22]。CRISPR-Cas9技术为地贫的治疗带来了希望,目前主要的技术思路是对β-地贫患者诱导多能干细胞,通过CRISPR-Cas9技术纠正β珠蛋白基因,从而能够分化具有正常功能的红细胞,由此达到治愈的目的^[23],但此技术仍然面临诸多困难,尤其是脱靶效应引起的安全性问题。

另一种基因层面的治疗是诱导γ珠蛋白基因的表达。重型β-地贫患儿合并有遗传性持续胎儿血红蛋白增多症(HPFH)时,由于γ珠蛋白基因的过表达,游离α珠蛋白肽链被有效减少,使其仅出现轻微

的贫血症状^[24]。因此,诱导 γ 珠蛋白基因的表达也是缓解 β -地贫患者贫血症状的方法。YE 等^[25] 使用 CRISPR-Cas9 技术在 HSC 和祖细胞中删除 13 kb 的 β 珠蛋白位点,发现缺失 β 珠蛋白位点的一部分会导致红细胞的 γ 珠蛋白基因在转录水平上表达升高,模仿出了自然情况下发生的 HPFH。反式作用因子 B 细胞淋巴瘤 11A 蛋白(BCL11A)、Krüppel 样因子 1 等通过结合 β -珠蛋白启动子和位点控制区来完成 γ -珠蛋白到 β -珠蛋白基因的转换^[26]。有研究证实,BCL11A 基因的缺失可以促进 γ -珠蛋白基因 mRNA 水平增加^[27]。因此,通过对影响血红蛋白转换的相关转录因子进行干涉,可以增加 HbF 的表达。此外,在表观遗传学方面,通过羟基脲(HU)、DNA 甲基转移酶抑制剂、组蛋白脱乙酰基酶抑制剂等干扰 γ -珠蛋白基因的甲基化、乙酰化,可以促进 γ -珠蛋白的表达^[28],但因其不良反应、部分患者治疗效果不明显等缺点限制了在临床上的常规使用^[29-30]。

4 减少无效红细胞生成

地贫的发病机制中无效红细胞生成是导致溶血的主要原因。Janus 激酶 2(JAK2)在促红细胞生成素受体信号通路中是一种重要的激酶,通过 JAK2/STAT5 途径在红细胞生成过程中起核心作用,因此,有学者认为服用 JAK2 抑制剂可能会减少无效红细胞生成,甚至缓解地贫患者的脾肿大^[30]。美国食品药品监督管理局(FDA)批准的鲁索替尼已用于治疗对 HU 具有耐药性或不耐受性的真性红细胞增多症成人患者,并且可治疗成人骨髓纤维化疾病相关脾肿大或症状^[31]。在定期接受输血治疗的地贫患者中观察到输血前血红蛋白有明显增高,输血次数减少,脾肿大体积减小。

生长分化因子 11(GDF11)属于转化生长因子 β 超家族中的一员。 β -地贫患者的成熟红细胞中 GDF11 处于过表达状态,在小鼠模型试验中已经显示,降低 GDF11 水平可以通过 Fas-FasL 途径诱导细胞凋亡,减少氧自由基和 α -珠蛋白聚集物,促进正常红细胞生成。治疗药物 Luspatercept(ACE-536)和 Sotatercept 可以通过与 GDF11 结合,随后激活 SMAD 信号通路,改善红细胞的成熟和产生^[32-33]。2019 年 11 月,FDA 已批准 ACE-536 用于治疗需要定期输注红细胞的 β -地贫成人患者。

5 中医治疗

中医理论中地贫的核心病理机制是“先天禀赋不足,肾虚髓损,精血化生无源”,据此,吴志奎等^[34] 在治疗方案中提出了肾藏精生髓、髓生血的理论,研制了益髓生血颗粒用来治疗地贫,并且在广西高发地区治疗 β -地贫的临床试验中发现,其诱导作用可影响红系

反式作用因子,抑制转录过程中重要基因 BCL11A、SOX6、MYB 蛋白表达水平,从而诱导胎儿血红蛋白生成^[35];也可通过影响 DNA 的甲基化水平,在动物试验中,补肾生血药物能明显使 DNA 甲基化酶活力和甲基化水平升高^[36]。

综上所述,对于地贫的治疗无论是传统的输血治疗,还是发展中的 HSCT 治疗、基因治疗及中医治疗,均有其优缺点。因此,需要进一步研究地贫病理表现中还未发现的致病机制,从而规避现有治疗的缺点,甚至发现新的治疗方法。

参考文献

- [1] HERBERT L M, JAMES C. Alpha and beta thalassemia [J]. Am Fam Physician, 2009, 80(4): 339-344.
- [2] WEATHERALL D J. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden [J]. Blood, 2010, 115(22): 4331-4336.
- [3] MCGANN P T, WILLIAMS A M, ELLIS G, et al. Prevalence of inherited blood disorders and associations with malaria and anemia in Malawian children [J]. Blood Adv, 2018, 2(21): 3035-3044.
- [4] LIN M, WEN Y F, WU J R, et al. Hemoglobinopathy: molecular epidemiological characteristics and health effects on Hakka people in the Meizhou region, southern China [J]. PLoS One, 2013, 8(2): e55024.
- [5] HE S, LI J, LI D M, et al. Molecular characterization of alpha- and beta-thalassemia in the Yulin region of southern China [J]. Gene, 2018, 655(1): 61-64.
- [6] 中华思源工程扶贫基金会, 北京天使妈妈慈善基金会, 北京师范大学中国公益研究院. 中国地中海贫血蓝皮书 [M]. 北京: 中国社会科学出版社, 2016: 10-11.
- [7] 黄建荣. 如何提高成分输血的质量 [J]. 哈尔滨医药, 2013, 33(4): 302-303.
- [8] OIKONOMIDOU P R, CASU C, RIVELLA S. New strategies to target iron metabolism for the treatment of beta thalassemia [J]. Ann N Y Acad Sci, 2016, 1368(1): 162-168.
- [9] 陆祝选. 去铁治疗在地中海贫血中的应用研究进展 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(11): 1523-1524.
- [10] KAUTZ L, JUNG G, DU X, et al. Erythroferrone contributes to hepcidin suppression and iron overload in a mouse model of beta-thalassemia [J]. Blood, 2015, 126(17): 2031-2037.
- [11] VYORAL D, PETRAK J. Therapeutic potential of hepcidin; the master regulator of iron metabolism [J]. Pharmacological Res, 2017, 115(1): 242-254.
- [12] 王明泉, 高晶晶, 谢仁伟, 等. 长期输血重型 β 地中海贫血患儿不规则抗体产生及其与 RH 因子和贫血基因突变位点的相关性分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(6): 1756-1760.

- [13] 黄晓莉,高波. 2010—2014 年北京红十字血液中心临床供血情况调查[J]. 北京医学, 2015, 37(11): 1117-1118.
- [14] FIBACH E, RACHMILEWITZ E A. Pathophysiology and treatment of patients with beta-thalassemia—an update[J]. Res, 2017, 20(6): 2156-2159.
- [15] 章毅,熊荣华,陈亮. 脐带血造血干细胞移植治疗重型 β -地中海贫血研究进展[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(11): 1691-1693.
- [16] ANSAR S H, PARVEEN S, SIDDIQUI S, et al. Managing thalassemia in the developing world: an evidence-based approach for prevention, transfusion independency, and curative treatment with hematopoietic stem cell transplantation[J]. Blood Adv, 2018, 2(Suppl 1): 42-45.
- [17] LAWSON S E, ROBERTS I A, AMROLIA P, et al. Bone marrow transplantation for beta-thalassaemia major: the UK experience in two paediatric centres[J]. Br J Haematol, 2003, 120(2): 289-295.
- [18] YAKUSHIJIN K, ATSUTA Y, DOKI N, et al. Sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcomes [J]. Bone Marrow Transp, 2016, 51(3): 403-409.
- [19] 覃春捷,刘练金,章忠明,等. 造血干细胞移植后肝静脉闭塞病的临床分析[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(7): 483-486.
- [20] BARNETT R. Thalassaemia[J]. Lancet, 2019, 394(10204): 1135-1139.
- [21] LIDONNICI M R, PALEARI Y, TIBONI F, et al. Multiple integrated non-clinical studies predict the safety of lentivirus-mediated gene therapy for beta-thalassemia[J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2018, 13(11): 9-28.
- [22] LU Y, XUE J, DENG T, et al. Safety and feasibility of CRISPR-edited T cells in patients with refracting non-small-cell lung cancer [J]. Nat Med, 2020, 26(5): 732-740.
- [23] DEVER D P, BAK R O, REINISCH A, et al. CRISPR/Cas9 β -globin gene targeting in human haematopoietic stem cells[J]. Nature, 2016, 539(7629): 384-389.
- [24] 朱恒莹,陈萍. 非缺失型遗传性持续性胎儿血红蛋白综合征复合 β 地中海贫血的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(19): 3268-3270.
- [25] YE L, WANG J, TAN Y, et al. Genome editing using CRISPR-Cas9 to create the HPFH genotype in HSPCs: an approach for treating sickle cell disease and beta-thalassemia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(38): 10661-10665.
- [26] ZHOU D, LIU K, SUN C W, et al. KLF1 regulates BCL11A expression and gamma-to beta-globin gene switching[J]. Nat Genet, 2010, 42(9): 742-744.
- [27] PERKINS A, XU X, HIGGS D R, et al. Kruppeling erythropoiesis: an unexpected broad spectrum of human red blood cell disorders due to KLF1 variants[J]. Blood, 2016, 127(15): 1856-1862.
- [28] SHAHRABI S, KHOSRAVI A, SHAHJAHANI M, et al. Genetics and epigenetics of myelodysplastic syndromes and response to drug therapy: new insights[J]. Oncol Rev, 2016, 10(2): 311-316.
- [29] ALGIRAIGRI A H, KASSAM A. Hydroxyurea for hemoglobin E/beta-thalassemia: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Hematol, 2017, 106(6): 748-756.
- [30] ZHU X, HU T, HO M H, et al. Hydroxyurea differentially modulates activator and repressors of γ -globin gene in erythroblasts of responsive and non-responsive patients with sickle cell disease in correlation with Index of hydroxyurea responsiveness[J]. Haematologica, 2017, 102(12): 1995-2004.
- [31] TAHER A T, KARAKAS Z, CASSINERIO E, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in regularly transfused patients with thalassemia: results from a phase 2a study [J]. Blood, 2018, 131(2): 263-265.
- [32] PIGA A, PERROTTA S, GAMBERINI M R, et al. Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with beta-thalassemia[J]. Blood, 2019, 133(12): 1279-1289.
- [33] CAPPELLINI M D, PORTER J, ORIGA R, et al. Sotatercept, a novel transforming growth factor β ligand trap, improves anemia in β -thalassemia: a phase II, open-label, dose-finding study[J]. Haematologic, 2019, 104(3): 477-484.
- [34] 吴志奎,张新华,方素萍,等. 基于“肾生髓、髓生血”理论治疗地中海贫血[J]. 世界中医药, 2014, 9(6): 717-721.
- [35] 张春红,卢焯明,杜广亮. 补气益精生血法治疗 β 地中海贫血的疗效及对红系反式作用因子的影响[J]. 江西中医药, 2018, 49(3): 30-33.
- [36] 程艳玲,吴志奎. 中医药治疗 β -地中海贫血的表观遗传学研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(1): 62-64.

(收稿日期:2019-10-13 修回日期:2020-02-28)