

珠蛋白生成障碍性贫血与血液高凝状态*

付春云, 陈少科, 张 强, 何 升, 韦 媛, 陈秋莉, 唐燕青 综述, 郑陈光[△] 审校(广西壮族自治区妇幼保健院遗传代谢中心实验室, 南宁 530003)

【关键词】 珠蛋白生成障碍性贫血; 并发症; 血液; 高凝状态

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.18.055 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)18-2618-02

珠蛋白生成障碍性贫血(又称地中海贫血,简称地贫)是一类由于珠蛋白合成障碍导致一种或几种珠蛋白数量不足或完全缺乏导致的遗传性溶血性疾病。根据患者临床症状的严重程度,可分为静止型、轻型、中间型及重型地贫。随着医疗水平的提高,地贫患者的平均寿命明显提升,但相关并发症的也不断出现。地贫患者的病理学特征包括贫血、黄疸、骨质改变及髓外造血所致肝脾肿大等,主要并发症包括骨质疏松症、免疫功能低下(尤其是脾切除的患者)、内分泌功能障碍、心力衰竭所致慢性贫血、铁负荷过重、肺动脉高血压和血栓栓塞(TE)。其中,TE既可发生在静脉中,也可发生于动脉中。发生于静脉时,可导致深部静脉血栓、门静脉血栓及肺栓塞等,发生于动脉时,可导致缺血性脑卒中、烟雾综合征等。

1 发病率

地贫患者 TE 发病率在国内尚无明确数据报道。Taher 等^[1]对 8 个国家共计 8 860 例(30±13)岁中间型和重型地贫患者进行了分析,结果发现 TE 总发病率为 1.65%,其中发生于静脉的 TE 占 57%,发生于动脉的 TE 占 40%,二者皆有者占 3%;中间型地贫患者 TE 发病率较重型地贫患者提高 4.35 倍。Haghpanah 等^[2]对 11 791 例中间型和重型地贫患者颅内 TE(包括缺血性脑卒中、短暂性脑缺血发作及无症状性脑梗死)发病率进行了研究,结果发现约有 1.13% 的患者发生上述颅内 TE 事件。

2 发病机制

导致地贫患者血液呈高凝状态的因素很多,如患者同时存在数种高危因素,则 TE 发病风险极高。TE 发病机制主要有以下几个方面。

2.1 血小板异常 早在 1993 年, Eldor 等^[3]对地贫患者的血小板激活状态进行了研究,结果发现患者外周血中血小板聚集明显增加,血小板破坏增加,平均寿命缩短。生理情况下,血小板寿命约为(248±51)h,而 β 地贫患者体内血小板寿命明显缩短,约为(107±36)h^[4]。血栓素 A₂(TXA₂)作为已发现的最强的缩血管物质和最强的血小板聚集剂之一,其代谢产物的水平在地贫患者尿液中明显增加。Eldor 等^[5]还发现,β 地贫患者尿液中 2,3-Dinor 血栓烷 B₂(2,3-dinor-TXB₂)、11 去氢血栓烷 B₂(11-DH-TXB₂)及 6 酮前列腺素 F_{1α}(6KetoPGF_{1α})水平明显升高,约为健康者的 4~10 倍。另有学者发现地贫患者血小板活化标志物 CD62P 和 CD63 表达水平明显增高^[6-7]。以上研究结果表明地贫患者体内存在着慢性血小板激活,血小板功能异常。

2.2 抗凝功能障碍 在各个年龄段的重型地贫患者体内,凝血抑制蛋白 C 和凝血抑制蛋白 S 水平均明显降低,而抗凝血

酶Ⅲ(AT-Ⅲ)水平也降低或处于正常范围内。然而,有 50% 的 β 重型地贫患者凝血酶Ⅲ水平高于正常范围。此外,抗凝血因子肝素辅助因子Ⅱ(HCⅡ)在地贫患者体内也低于正常水平,HCⅡ水平的降低与血栓形成密切相关。在脾切除的中间型地贫患者体内,凝血酶形成标志物凝血酶原 F₁、F₂ 片段及纤维蛋白肽 A 水平明显增高,纤维蛋白溶解产物及血浆 D-二聚体水平升高。

2.3 红细胞膜缺陷 地贫患者红细胞膜上磷脂酰乙醇胺和磷脂酰丝氨酸等阴离子磷脂表达水平明显增高,且暴露于血浆中,进而促进了凝血酶的形成^[8]。通过使用膜联蛋白结合上述磷脂,可阻断红细胞的促凝作用^[9]。此外,相对于脾切除的健康者,脾切除的地贫患者的红细胞能明显促进血小板活化、增强凝血酶原向凝血酶转化。

2.4 氧化损伤 地贫患者体内血浆铁和氯化血红素水平升高,不稳定铁可促进活性氧的形成,而红细胞膜内外长期受到不稳定铁的氧化作用,导致其膜蛋白损伤不断加重^[10]。与健康者相比,地贫患者体内的血小板所处环境中的活性氧水平偏高,而谷胱甘肽水平降低,可导致血小板激活及血栓形成。使用 N-乙酰半胱氨酸、维生素 C 和维生素 E 等抗氧化剂治疗,可减轻血细胞的氧化损伤。

2.5 内皮细胞及红细胞激活 地贫患者体内内皮细胞黏附蛋白、细胞间黏附分子-1、血管性血友病因子及血管细胞黏附分子-1 水平均有所升高,表明内皮损伤或活化可能是地贫患者的另一病理特征^[11]。Hovav 等^[12]发现,来源于中间型及重型 β 地贫患者的红细胞,对培养的内皮细胞的黏附能力明显增强。此外,β 地贫患者外周血中活化的内皮细胞还能表达黏附分子和组织因子,进而募集白细胞和红细胞在血管炎症部位聚集,促进血栓的形成^[13]。

3 治疗与预防

3.1 TE 的治疗 TE 急性发作时,应使用抗凝剂治疗,而且抗凝剂的选择应根据 TE 发生的具体位置。对于发生于动脉的 TE,可选择阿司匹林,对于发生于静脉的 TE,则应选择肝素或者华法林。对于合并烟雾综合征、缺血性脑卒中的地贫患者,可使用外科手术进行血管重建治疗^[14]。

3.2 TE 预防

3.2.1 定期红细胞输注 定期输注红细胞可减少抑制异常红细胞的形成,降低异常红细胞所占比例。通过输注红细胞使血红蛋白水平维持在 90 g/L 以上,可降低地贫患者肺动脉压,降低无症状缺血性脑梗死和 TE 发病风险^[14-16]。此外,定期输注红细胞还可以降低脾切除的 β 地贫、血红蛋白 E 患者肺动脉压及凝血标志物水平。

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81260093);广西自然科学基金资助项目(zcg2575)。

[△] 通讯作者, E-mail: zhengchengguang2020@sina.com。

3.2.2 抗凝剂和抗血小板药物治疗 阿司匹林不仅能够抑制血小板的聚集,防止血栓的形成,而且还具有提高重型地贫患者动脉血氧分压的作用。因此,阿司匹林常用于血小板水平超过 $1\,000 \times 10^9/L$ 的脾切除地贫患者 TE 的预防^[17]。华法林则常用于合并房颤、扩张型心肌病等心脏疾病的地贫患者^[18]。此外,对于存在颅内 TE 的患者,无论临床症状如何,均应接受阿司匹林或华法林治疗。

3.2.3 干细胞移植 干细胞移植是目前惟一能够彻底治愈重型地贫的方法。自 1982 年干细胞移植治疗在地贫患者中的成功应用以来,该治疗方法的临床应用日益广泛^[19]。据统计,采用来源于直系亲属的干细胞进行移植治疗,可使地贫患者的完全治愈率达到 73%~94%,采用来源于非直系亲属供血者的干细胞,则完全治愈率可达 70%~73%。无论是否进行脾切除的重型地贫患者进行干细胞移植治疗后,外周血抗凝及凝血标志物,如 D-二聚体、蛋白 C、蛋白 S 以及凝血酶原 F1、F2 片段水平等均可恢复至正常范围,说明干细胞移植可有效矫正地贫患者体内的血液高凝状态^[20]。

4 小 结

血液高凝状态作为中间型和重型地贫的并发症已被人们所认知。中间型地贫患者 TE 发病率高于重型地贫患者,其原因可能是相对于重型地贫患者,中间型地贫患者红细胞输注量及频率均明显减少。TE 发病机制包括红细胞膜结构异常、血小板激活、内皮细胞活化、抗凝血功能障碍等。抗凝剂、抗血小板药物、定期红细胞输注常用于地贫患者 TE 的预防与治疗。对于合并烟雾综合征、缺血性脑卒中的地贫患者,可使用外科手术进行血管重建治疗。干细胞移植作为目前惟一能治愈地贫及有效预防并发症的方法,在国外的应用比较成熟,在国内则尚未广泛推行。

参考文献

- [1] Taher A, Ismael H, Mehio G, et al. Prevalence of thromboembolic events among 8 860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran [J]. *Thromb Haemost*, 2006, 96(3): 488-491.
- [2] Haghpanah S, Karimi M. Cerebral thrombosis in patients with beta-thalassemia: a systematic review [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2012, 23(2): 212-217.
- [3] Eldor A, Maclouf J, Lellouche F, et al. A chronic hypercoagulable state and life-long platelet activation in beta thalassemia major [J]. *Southeast Asian Trop Med Public Health*, 1993, 24(Suppl 1): 92-95.
- [4] Eldor A, Krausz Y, Atlan H, et al. Platelet survival in patients with beta-thalassemia [J]. *Am J Hematol*, 1989, 32(1): 94-99.
- [5] Eldor A, Lellouche F, Goldfarb A, et al. In vivo platelet activation in beta-thalassemia major reflected by increased platelet thromboxane urinary metabolites [J]. *Blood*, 1991, 77(13): 1749-1753.
- [6] Del Principe D, Menichelli A, Di Giulio S, et al. PAD-GEM/GMP-140 expression on platelet membranes from homozygous beta thalassaemic patients [J]. *Br J Haematol*, 1993, 84(1): 111-117.
- [7] Ruf A, Pick M, Deutsch V, et al. In-vivo platelet activation

correlates with red cell anionic phospholipid exposure in patients with beta-thalassaemia major [J]. *Br J Haematol*, 1997, 98(1): 51-56.

- [8] Atichartakarn V, Angchaisuksiri P, Aryurachai K, et al. Relationship between hypercoagulable state and erythrocyte phosphatidylserine exposure in splenectomized haemoglobin E/beta-thalassaemic patients [J]. *Br J Haematol*, 2002, 118(6): 893-898.
- [9] Helley D, Eldor A, Girot R, et al. Comparison of the procoagulant activity of the red blood cells from patients with homozygous sickle cell disease and beta thalassemia [J]. *Thromb Haemost*, 1996, 76(2): 322-327.
- [10] Tavazzi D, Duca L, Graziadei G, et al. Membranebound iron contributes to oxidative damage of beta-thalassaemia intermedia erythrocytes [J]. *Br J Haematol*, 2001, 112(1): 48-50.
- [11] Butthep P, Bunyaratvej A, Funahara Y, et al. Possible evidence of endothelial cell activation and disturbance in thalassemia: an in vitro study [J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1997, 28(Suppl 3): 141-148.
- [12] Hovav T, Goldfarb A, Artmann G, et al. Enhanced adherence of beta-thalassaemic erythrocytes to endothelial cells [J]. *Br J Haematol*, 1999, 106(2): 178-181.
- [13] Butthep P, Rummavas S, Wisedpanichkij R, et al. Increased circulating activated endothelial cells, vascular endothelial growth factor, and tumor necrosis factor in thalassemia [J]. *Am J Hematol*, 2002, 70(1): 100-106.
- [14] Sirachainan N. Thalassemia and the hypercoagulable state [J]. *Thromb Res*, 2013, 132(6): 637-641.
- [15] Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of beta thalassaemia intermedia [J]. *Br J Haematol*, 2011, 152(4): 512-523.
- [16] Musallam KM, Taher AT. Thrombosis in thalassemia: why are we so concerned [J]. *Hemoglobin*, 2011, 35(4): 503-510.
- [17] Rivella S, Rachmilewitz E. Future alternative therapies for beta-thalassemia [J]. *Expert Rev Hematol*, 2009, 2(4): 685.
- [18] Vassilopoulou S, Anagnostou E, Paraskevas G, et al. Etiology and treatment of ischaemic stroke in patients with beta-thalassemia major [J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(13): 1426-1428.
- [19] Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, et al. Marrow transplantation for thalassaemia [J]. *Lancet*, 1982, 2(2): 227-229.
- [20] Sirachainan N, Thongsad J, Pakakasama S, et al. Normalized coagulation markers and anticoagulation proteins in children with severe beta-thalassemia disease after stem cell transplantation [J]. *Thromb Res*, 2012, 129(6): 765-770.