

地中海贫血妊娠期管理专家共识

中华医学会围产医学分会

中华医学会妇产科学分会产科学组

通信作者: 王子莲, 中山大学附属第一医院妇产科, 广州 510080, Email: wangzil@mail.sysu.edu.cn, 电话: 020-87755766; 钟梅, 南方医科大学南方医院妇产科, 广州 510000, Email: zhongmei@smu.edu.cn, 电话: 13602797106

【摘要】 地中海贫血(简称地贫)是指由珠蛋白基因缺陷(突变、缺失)导致的一种或多种珠蛋白肽链合成障碍引起的遗传性慢性溶血性贫血,是临床上最常见的单基因遗传病之一。地贫基因携带者妊娠期发生与贫血相关的产科并发症与并发症的风险增加;若夫妻双方均为同型地贫基因携带者,生育重型地贫患儿的风险增加。因此在参考国内外最新指南和文献的基础上制定本共识,旨在为规范育龄夫妇地贫基因携带者的筛查、遗传咨询、产前诊断和妊娠期管理提供指导。

【关键词】 地中海贫血;妊娠并发症;血液;疾病管理

DOI: 10.3760/cma.j.cn113903-20200401-00293

Experts consensus on thalassaemia during pregnancy

Society of Perinatal Medicine, Chinese Medical Association

Obstetric Subgroup, Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association

Corresponding authors: Wang Zilian, Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Email: wangzil@mail.sysu.edu.cn, Tel: 0086-20-87755766; Zhong Mei, Department of Obstetrics and Gynecology, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Email: zhongmei@smu.edu.cn, Tel: 0086-13602797106

【Abstract】 Thalassaemia refers to hereditary chronic hemolytic anemia caused by one or more globin peptide chain synthesis disorders due to globin gene defects (mutations, deletions), and is one of the most common single-gene diseases in clinical practice. Thalassaemia gene carriers have an increased risk of anemia-related obstetric complications during pregnancy; if the couples are both carriers of the same type of thalassaemia gene, the risk of having children with severe thalassaemia increases. In order to provide this population with much better prenatal screening, diagnosis, genetic counseling and management during pregnancy, this consensus is developed based on related guidelines and the latest clinical evidence.

【Key words】 Thalassaemia; Pregnancy complications, hematologic; Disease management

DOI:10.3760/cma.j.cn113903-20200401-00293

地中海贫血(thalassaemia, 简称地贫)是指由珠蛋白基因缺陷(突变、缺失)导致的一种或多种珠蛋白肽链合成障碍引起的遗传性溶血性贫血,是临床上最常见的单基因遗传病之一。全世界每年有超过5万名地贫患儿出生^[1]。地贫好发于地中海沿岸、非洲和东南亚地区,具有明显的种族特征和地域分布差异。调查数据显示,我国重型和中间型地贫患者约有30万人,地贫基因携带者高达3000万人,长江以南为高发区,尤以两广地区最为严重,广西

和广东地区地贫基因携带率分别高达20%和10%。近年来,随着人口迁徙和南北通婚日益增多,地贫基因携带者呈现向北蔓延趋势,地贫防控不再局限于南方地区^[2]。地贫基因携带者非孕期会呈现不同程度的贫血,妊娠不仅会加重贫血程度,还会导致与贫血相关的产科并发症与并发症的发生风险增加;若夫妻双方均为同型地贫基因携带者,生育重型地贫患儿的风险增加。开展育龄夫妇地贫基因的规范筛查并对携带者进行规范管理是控制重型地贫患儿

出生和改善母婴结局的重要措施。在参考国际地贫联合会和英国皇家妇产科医师学会 (Royal College of Obstetricians and Gynecologists, RCOG) 相关指南、中华医学会“非输血依赖型地贫诊断与治疗中国专家共识 (2018 年版)”及最新临床研究文献的基础上制定本共识,旨在为地贫的产前筛查、产前诊断及妊娠期管理提供指导^[3]。本指南采用的循证医学证据等级和推荐等级见表 1。

一、地贫概述

问题 1: 血红蛋白的基本结构和发育类型是如何变化的?

红细胞中的血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 是由 2 对珠蛋白链 (一对 α -类珠蛋白链和一对非 α -类珠蛋白链) 组成的四聚体。 α -珠蛋白基因簇定位于 16 号染色体, 包含 1 个胚胎期表达基因 (ζ)、2 个胎儿期和成人期表达基因 (α_2 和 α_1); β -珠蛋白基因簇定位于 11 号染色体, 包含 1 个胚胎期表达基因 (ε)、2 个胎儿期表达基因 ($G\gamma$ 和 $A\gamma$) 以及 2 个成人期表达基因 (β 和 δ)。珠蛋白链配对后形成 Hb, 在胚胎、胎儿和成人期依次出现以下主要类型的 Hb^[4]。见表 2。

问题 2: 常见地贫分类有哪些?

根据珠蛋白基因缺陷累及珠蛋白链的类型, 地贫可分为 α -、 β -、 γ -、 δ -、 $\delta\beta$ -等类别, 本共识仅讨论最常见的 α -和 β -地贫^[5]。

1. α -地贫: 1 条 16 号染色体上有 2 个 α -珠蛋白基因 (α_2 和 α_1 基因), 表型以 “ $\alpha\alpha$ ” 表述; 正常人有 4 个 α -珠蛋白基因, 以 “ $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ” 表述。当 α -珠蛋白基因出现一个或多个缺陷, 会导致 α -地贫。多数 α -地贫是由基因缺失引起的, 少数由基因突变 (包括单核苷酸替换或寡核苷酸缺失/插入) 引起。 α_2 和 α_1 基因的表达分别占整个 α -珠蛋白产量的 2/3 和 1/3, 因此 α_2 基因缺陷比 α_1 基因缺陷具有更严重的影响^[6]。 α -珠蛋白基因

缺陷的表型有 3 类^[5,7]: (1) α^+ -地贫: 缺失 1 个 α 基因 ($-\alpha$), 已报道的 α^+ 缺失有 10 余种, 以 $\alpha^{-3.7}$ 和 $\alpha^{-4.2}$ 最常见^[8]; (2) α^0 -地贫: 缺失 2 个 α 基因 ($--$), 已报道的 α^0 缺失超过 40 种^[8], 最常见的是 $--^{SEA}$ 和 $--^{THAI}$; (3) 非缺失型突变 ($\alpha^T\alpha$ 或 $\alpha\alpha^T$): 已发现至少 90 种非缺失突变, 其中发生在 α_1 基因的表示为 $\alpha\alpha^T$, 发生在 α_2 基因的表示为 $\alpha^T\alpha$ 。目前已知的非缺失型突变 (包括 $\alpha^{CS}\alpha$ 、 $\alpha^{QS}\alpha$ 和 $\alpha^{WS}\alpha$) 大多数发生在功能较强的 α_2 基因, 因此可导致与 α^0 -地贫类似的贫血特征^[9]。常见的 α -地贫的基因突变及表型见表 3。

2. β -地贫: 1 条 11 号染色体上有 1 个 β -珠蛋白基因, 正常人共有 2 个 β -珠蛋白基因。多数 β -地贫是由基因突变引起, 目前全世界已发现近 300 种基因突变, 以点突变、小的缺失或插入为主, 在中国南方人群中发现 52 种点突变, 突变类型有

表 2 人类不同发育时期 Hb 中珠蛋白链的组成

时期	珠蛋白链组成	Hb 类型
胚胎期	$\zeta_2\varepsilon_2$	Hb Gower I
	$\alpha_2\varepsilon_2$	Hb Gower II
	$\zeta_2\gamma_2$	Hb Portland
胎儿期 ^a	$\alpha_2\gamma_2$	HbF
出生后	$\alpha_2\beta_2$	HbA (96.5%~97.5%) ^b
	$\alpha_2\delta_2$	HbA ₂ (2.5%~3.5%) ^b
	$\alpha_2\gamma_2$	HbF (< 1.5%) ^b

注: ^a 妊娠 8 周至出生; ^b 括号内为正常成年人红细胞中该类型 Hb 的含量; Hb: 血红蛋白 (hemoglobin); HbF: 胎儿血红蛋白 (fetal hemoglobin); HbA: 成人血红蛋白 (adult hemoglobin)

表 3 常见的 α -地贫的基因突变及表型

突变类型	突变基因	表型	频率 (%)
缺失突变	$--^{SEA}$	α^0	45.91
缺失突变	$\alpha^{-3.7}$	α^+	30.19
缺失突变	$\alpha^{-4.2}$	α^+	9.77
错义突变	c.369C > G	Hb WS	6.02
RNA 剪接突变	c.427T > C	Hb CS	5.35
错义突变	c.377T > C	Hb QS	1.54
缺失突变	$--^{THAI}$	α^0	0.40

注: 地贫: 地中海贫血; Hb: 血红蛋白 (hemoglobin)

表 1 证据等级和推荐等级及其说明

证据等级	说明	推荐等级	说明
I a	来自随机对照的 meta 分析文献	A	有良好和一致的科学研究支持 (有随机对照研究支持, 如 I 级证据)
I b	至少来自 1 个随机对照研究	B	有限的或不一致的文献的支持 (缺乏随机性的研究, 如 II 或 III 级证据)
II a	至少来自 1 个设计严谨的非随机对照研究	C	主要根据专家共识 (如 IV 级证据)
II b	至少来自 1 个设计严谨的试验性研究		
III	至少来自 1 个设计良好的、非试验性描述研究, 如相关性分析研究、比较性分析研究或病例报告		
IV	来自专家委员会的报告或权威专家的经验		

种族和地域差异。 β -珠蛋白基因缺陷的表型可分为 2 类：(1) β^0 ： β -珠蛋白肽链缺失；(2) β^+ ： β -珠蛋白肽链合成减少。常见的 17 种 β -地贫的基因突变及表型见表 4。

问题 3： α -、 β -地贫的基因型和临床表现有哪些？

【推荐及共识】

3-1 地贫的基因型与临床表现具有一定相关性，不同基因型会呈现不同的临床表现。（推荐等级：C）

3-2 根据临床表现 α -地贫可分为静止型、轻型、中间型、重型； β -地贫可分为轻型、中间型、重型。（推荐等级：C）

α -和 β -珠蛋白基因非等量表达破坏了 α -

表 4 常见的 β -地贫的基因突变及表型

突变类型	突变基因	表型
RNA 翻译	CD14-15	β^0
	CD17	β^0
	CD27/28	β^0
	CD31	β^0
	CD41-42	β^0
	CD43	β^0
	CD71-72	β^0
	IntM	β^0
转录突变	-32	β^+
	-30	β^+
	-29	β^+
	-28	β^+
	CAP+1	β^+
RNA 加工	IVS-I-1	β^0
	IVS-II-654	β^+/ β^0
	IVS-I-5	β^+
	β^E	β^+

注：地贫：地中海贫血

和 β -珠蛋白链的平衡，血红蛋白亚基不平衡的程度与疾病的严重程度成正比。临床上，地贫可表现出从无症状到致死性的广泛表型谱系^[10]。

α -地贫的临床表现程度随着 α -珠蛋白基因缺陷数量增加而加重，临床上由轻到重可分为静止型、轻型、中间型和重型^[10-11]。见表 5。

β -地贫的临床表现程度主要取决于基因型，由轻到重可分为轻型、中间型和重型^[10-11]。见表 6。

二、地贫的筛查和诊断

问题 4：妊娠期如何筛查和诊断地贫？

【推荐及共识】

4-1 地贫的筛查应该在妊娠前或在妊娠早期进行。（推荐等级：C）

4-2 地贫筛查项目包括血常规和血红蛋白成分分析，初步判断是否为地贫基因携带者以及携带的类型。（推荐等级：C）

4-3 地贫的诊断、分型需要通过基因检测确定。（推荐等级：C）

筛查时机：地贫的筛查应该在妊娠前或在妊娠早期进行。特别是夫妻一方或双方来自具有较高携带风险的种族或地区，应在婚前或计划妊娠前进行地贫和血红蛋白病的筛查。详细的地贫筛查和诊断流程见附录 1。

筛查方法：地贫表现为小细胞低色素性贫血，携带者的筛查可先行血常规、血红蛋白电泳或血红蛋白高效液相色谱检查^[12]。血常规是筛查地贫最简单和基础的检查，Hb 正常或不同程度下降、MCV < 82 fl、MCH < 27 pg 提示地贫筛查阳性，需要进一步排查^[13]。 α -地贫的血红蛋白成分分析多为 HbA₂ <

表 5 α -地贫常见的基因型和临床表现

类型	基因型	临床表现	实验室检查
静止型	$-\alpha/\alpha$ α^{ws}/α	胎儿期无临床表现，生后多无贫血表现	Hb、MCV、MCH、HbA ₂ 一般正常
轻型	$-\alpha/\alpha$ $-\alpha/-\alpha$ α^{cs}/α α^{qs}/α	胎儿期无临床表现；生后多无症状，少数有轻微贫血症状	Hb 轻度降低、MCV < 82 fl、MCH < 27 pg、HbA ₂ < 2.5%
HbH 病 (中间型)	$-\alpha/\alpha$ $-\alpha/\alpha^{cs}$ α^{cs}/α^{cs} α^{qs}/α^{qs} α^{cs}/α^{cs}	胎儿期多无临床表现。生后渐出现以下临床表现：平均发病年龄 4~14 岁；贫血严重程度差异很大，发病时间越早，病情越严重；除少数严重病例外，一般不依赖输血治疗可维持生长发育需要的基础 Hb 水平，常有脾大，生长发育基本正常	Hb 轻中度降低、MCV < 82 fl、MCH < 27 pg、HbA ₂ < 2.5%
Hb Bart's (重型)	$-\alpha/-\alpha$	胎儿期即可出现重度贫血、严重水肿、肝脾肿大、发育迟缓、胎盘水肿增厚，基本不能存活至出生；母亲并发镜像综合征、妊娠期高血压疾病等	胎儿 Hb 含量重度降低、MCV < 82 fl、MCH < 27 pg、Hb Bart's (γ_4) 为主、HbH (β_4)、功能性 Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$)

注：本表未纳入发生于 α_1 基因的突变（即 $\alpha\alpha^T$ ）；HbH：血红蛋白 H (hemoglobin H)；Hb：血红蛋白 (hemoglobin)；MCV：平均红细胞体积 (mean corpuscular volume)；MCH：平均红细胞血红蛋白含量 (mean corpuscular hemoglobin)；HbA：成人血红蛋白 (adult hemoglobin)；地贫：地中海贫血

表 6 β -地贫的常见基因型及临床表现

类型	基因型	临床表现	实验室检查
轻型	β^0/β 或 β^+/ β	胎儿期无临床表现, 生后无贫血	MCV < 82 fl 和 / 或 MCH < 27 pg, HbA ₂ > 3.5% 症状或轻度贫血
中间型	β -地贫突变纯合子或双重杂合子 β^+/ β^+ 纯合子或 β^0/β^+ 双重杂合子 β^0/β^0 合并 α -地贫 β^0/β^0 合并 HbF 升高 β -地贫突变杂合子 显性 β 突变的杂合子 β 突变杂合子合并 α 基因三联体或四联体 β -地贫突变合并异常血红蛋白 (HbE) β -地贫突变合并 HPFH 或 $\delta \beta$ -地贫 次要的 β -地贫表型修饰因素 (AHSP、GATA1 基因等)	胎儿期无临床表现; 生后多在儿童期始出现不同程度贫血, 部分患儿靠定期输血来维持生命, 可存活至成年	MCV < 82 fl 和 / 或 MCH < 27 pg, HbA ₂ > 3.5%, HbF 升高 (可达 40% 以上)
重型	β^0/β^0 、 β^0/β^+ 或 β^+/ β^+	胎儿期无临床表现; 出生 6 个月后贫血进行性加重, 每月需要输血和祛铁治疗, 若不积极治疗一般存活不到成年	MCV < 82 fl 和 / 或 MCH < 27 pg, HbA ₂ > 3.5%, HbF 升高 (可达 40%)

注: β -地贫合并 α -地贫时, 患者同时存在 α -地贫和 β -地贫基因缺陷, 反而降低了 α 和 β 珠蛋白链的不平衡程度, 临床表现可以较轻; HbF: 胎儿血红蛋白 (fetal hemoglobin); HbE: 血红蛋白 E (hemoglobin E); HPFH: 遗传性持续性胎儿血红蛋白增高症 (hereditary persistence of fetal hemoglobin); MCV: 平均红细胞体积 (mean corpuscular volume); MCH: 平均红细胞血红蛋白含量 (mean corpuscular hemoglobin); HbA: 成人血红蛋白 (adult hemoglobin); 地贫: 地中海贫血

2.5%, β -地贫则 HbA₂ > 3.5%。结合血常规和 HbA₂ 的含量可初步判断是否为地贫携带者以及携带的类型。

诊断方法: 如夫妻双方或一方为可疑地贫基因携带者, 应进一步行基因检测以明确诊断和分型。为避免漏诊, 建议有条件者同时行 α -地贫和 β -地贫基因检测 (尤其是 HbA₂ 升高者); 仅为 MCV < 82 fl 和 / 或 MCH < 27 pg, 也应进行地贫基因检测, 并同时检测血清铁蛋白, 排除缺铁性贫血。

问题 5: 如何对地贫患者进行遗传咨询?

【推荐及共识】

5-1 夫妻双方均为已知的同型地贫基因携带者, 应在妊娠前或妊娠早期转诊至有产前诊断资质的医院进行遗传咨询。(推荐等级: C)

地贫患者遗传咨询的主要目的是评估子代患重型地贫的风险, 避免重型地贫 (Hb Bart's 水肿胎和重型 β -地贫) 患儿的出生。

遗传咨询的内容包括评估子代患地贫的概率, 并给出相应建议。例如夫妻双方均为 α^0 的杂合子 ($--/\alpha\alpha$), 则子代为 α^0 的杂合子 ($--/\alpha\alpha$)、Hb Bart's 水肿胎 ($--/--$) 和正常 ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$) 的概率分别为 1/2、1/4、1/4; 夫妻双方均为 β -地贫杂合子 (如 β^0/β), 则子代为 β^0/β 杂合子、 β^0/β^0 纯合子和正常 (β/β) 的概率分别为 1/2、1/4、1/4。因此, 当夫妻双方为同型地贫基因携带者时, 子代患重型地贫的风险增加。此部分人群建议在妊娠前行胚胎植入前遗传学诊断

(preimplantation genetic diagnosis, PGD) 或在自然妊娠后尽早行产前诊断。

中间型地贫可根据基因型和既往先证者病情推测子代的预后, 如为临床表现较轻的中间型地贫, 应做好充分知情告知; 如临床表现为中、重度贫血的中间型地贫, 在征求夫妻双方意愿的基础上可考虑行产前诊断^[10,14]。

问题 6: 对地贫高风险胎儿应进行哪些产前筛查和产前诊断?

【推荐及共识】

6-1 应对夫妻双方均为同型地贫基因携带者的子代进行重型地贫风险的筛查。(推荐等级: C)

6-2 胎儿颈项透明层厚度、胎儿心胸比、胎盘厚度可作为 Hb Bart's 水肿胎的筛查指标, 无创产前检测可用于识别 Hb Bart's 水肿胎。(推荐等级: C)

6-3 产前诊断是确诊胎儿有无地贫及其分型的金标准。(推荐等级: C)

如夫妻双方均为同型地贫基因携带者, 妊娠后应尽早给予遗传咨询, 评估风险, 并提供产前诊断的建议。重型 α -地贫的胎儿于妊娠中晚期在宫内可出现全身水肿、肝脾肿大等, 因此超声软指标在筛查 Hb Bart's 水肿胎方面有一定的临床价值。研究发现, 妊娠早、中期超声测量胎儿颈项透明层厚度、胎儿心胸比、胎盘厚度和大脑中动脉峰值流速可以早期预测 Hb Bart's 水肿胎^[15-17]。新近研究表明, 无创产前检测可用于识别 Hb Bart's 水肿胎^[18], 该研究收集了母体血浆中的胎儿游离 DNA, 采用基于

杂交捕获的富集技术和半导体测序平台检测致病基因,通过贝叶斯算法进行胎儿基因分型,从而识别 Hb Bart's 水肿胎;结果显示此方法检测 Hb Bart's 水肿胎的灵敏度为 100%,特异度为 99.31%。无创产前检测联合妊娠早、中期超声软指标有望减少有创操作以及相关母体并发症的发生,为后续的产前诊断策略提供依据。

产前诊断仍是确诊胎儿地贫及其分型的金标准。目前可通过绒毛活检取样术、羊膜腔穿刺术、脐带血穿刺术等有创操作获取胎儿标本,进行产前基因诊断。

三、地贫患者的孕前和孕期管理

问题 7: 如何对地贫患者进行孕前保健?

【推荐及共识】

7-1 中间型或重型地贫患者在计划妊娠前应筛查有无终末器官损伤并处理并发症。建议筛查糖尿病、甲状腺疾病,完善超声心动图、心电图及肝胆胰脾超声检查。(推荐等级: C)

7-2 中间型或重型地贫患者铁负荷情况可通过血清铁蛋白、MRI 肝脏铁浓度和心脏铁浓度测定进行评估。(推荐等级: C)

轻型地贫患者临床上多无贫血症状或症状轻微,非孕期一般不需特殊处理。中间型、重型地贫患者因胰岛素抵抗、遗传因素和自身免疫及铁诱导的胰岛细胞功能不全^[19],可能会合并糖代谢异常。由于糖化血红蛋白可被输血稀释而降低,因此建议将血清果糖胺作为中间型或重型地贫患者监测血糖的首选。合并糖尿病者孕前需将血糖控制在良好范围。此外,中间型、重型地贫患者如孕前已知甲状腺功能减退,应进行相应治疗^[20]。

中间型、重型地贫患者在计划妊娠前应进行超声心动图和心电图检查,了解心脏结构与功能及有无与铁相关的心肌病和心律失常。同时进行超声检查评估肝脏、胆囊以及脾脏情况,排查有无肝硬化和胆石症。血清铁蛋白、MRI 肝脏铁浓度和心脏铁浓度测定可评估该类患者铁负荷情况,如果肝脏铁浓度超过目标范围,则孕前需要祛铁治疗减轻肝脏铁负荷,否则心脏铁负荷、妊娠期输血铁负荷和铁过载相关并发症的风险将会增加。

问题 8: 地贫患者孕前和孕期可选择哪些药物?

【推荐及共识】

8-1 中间型或重型地贫患者应在计划妊娠前 3 个月停用铁螯合剂地拉罗司和去铁酮。去铁胺可

在妊娠 20 周后使用。(推荐等级: C)

8-2 建议所有类型的地贫患者在计划妊娠前 3 个月开始补充叶酸 5 mg/d。(推荐等级: A)

8-3 地贫合并缺铁性贫血者,建议同时补充铁剂。(推荐等级: C)

中间型或重型地贫患者在孕前行祛铁治疗可以降低体内铁负荷并减少终末器官损伤。常用的铁螯合剂有去铁胺、地拉罗司和去铁酮,地拉罗司和去铁酮建议在计划妊娠前 3 个月停用。去铁胺的半衰期短,在诱导排卵治疗期间使用是安全的,但由于缺乏足够数据证实其在妊娠早期使用的安全性,建议在妊娠 20 周后低剂量使用^[21]。

许多研究证实,从孕前 3 个月起每日补充 0.4~0.8 mg 叶酸可预防神经管缺陷,有高危因素者每日补充量可增至 5 mg^[22-24]。地贫患者对叶酸的需求更高,建议所有患有地贫的女性均需要在计划妊娠前 3 个月开始每日补充 5 mg 叶酸以预防神经管缺陷^[3,25-26]。

轻型地贫通常不需要治疗,然而与造血有关的微量元素,如维生素 B₁₂、叶酸或铁缺乏,可能会使患者合并缺铁或其他营养不良性贫血。通过检查铁蛋白水平确诊为缺铁性贫血者,及时补充铁剂,防止发生与缺铁性贫血相关的母儿合并症。

问题 9: 如何对地贫患者进行孕期管理?

【推荐及共识】

9-1 轻型地贫孕妇遵从孕期保健指南定期复查血常规。(推荐等级: C)

9-2 重型地贫患者孕期要评估糖代谢、甲状腺和心脏功能。(推荐等级: C)

9-3 中间型和重型地贫患者孕期并发严重贫血时可予输血治疗。(推荐等级: C)

9-4 中间型和重型地贫患者孕期要做好深静脉血栓的风险评估和预防。(推荐等级: C)

轻型地贫患者多无临床症状,妊娠后可按照孕期保健指南定期复查血常规,补充相关微量元素。重型地贫患者的肠道铁吸收增加,且输血等因素导致铁超负荷,因此母体心肌病以及胎儿生长受限的风险增加。由于孕期暂停或减少祛铁治疗,重型地贫孕妇可能会出现新的内分泌疾病,如糖尿病、甲状腺功能减退和甲状旁腺功能减退症^[27-28]。因此,患有地贫合并糖尿病的孕妇有条件者可每月评估血清果糖胺浓度,所有重型地贫孕妇都应在妊娠 28 周行心脏功能的评估,并适时复查。甲状腺功能减退

症患者妊娠期间应给予相应治疗并监测甲状腺功能。

重型地贫患者孕期 Hb 多低于 60 g/L, 需要少量多次输血治疗, 以使 Hb > 80 g/L。中间型地贫患者孕期 Hb 多在 60~80 g/L, 应结合贫血程度和患者症状综合考虑是否需输血治疗, 治疗目标与重型地贫相同。

脾切除术后的中间型或重型地贫患者因体内存在异常的红细胞碎片, 血液处于高凝状态, 当合并血小板计数升高时, 静脉血栓发生风险增加, 要加强健康宣教和鼓励采用物理预防措施。若血小板计数超过 $600 \times 10^9/L$ 可同时给予低分子量肝素或低剂量阿司匹林预防血栓形成^[29]。

问题 10: 如何对地贫患者进行产时和产后管理?

【推荐及共识】

10-1 地贫不是剖宫产的指征。(推荐等级: C)

10-2 地贫患者的分娩时机依据贫血程度和产科指征决定。(推荐等级: C)

10-3 积极处理第三产程以预防产后出血。(推荐等级: A)

10-4 新生儿出生时予常规护理, 不须即刻监测血常规。(推荐等级: C)

10-5 产后常规检测 Hb 水平, 加强贫血管理。(推荐等级: C)

地贫患者可阴道试产, 单纯地贫不是剖宫产指征。

关于分娩时机, 2014 年 RCOG 指南建议根据地贫患者的产科情况决定终止妊娠时机^[3,25]。没有产科合并症/并发症的轻型地贫孕妇可期待至自然临产, 若孕周 ≥ 41 周可考虑催引产; 有产科合并症/并发症的轻型地贫孕妇依据相应的高危因素来决定分娩时机。中间型和重型地贫孕妇因伴有中至重度的贫血, 应根据贫血程度和有无其他产科高危因素综合判断终止妊娠的时机。

临产后, 除了常规产程管理外, 还需尽早交叉配血, 同时了解 Hb 水平, 中、重度贫血者应考虑输血治疗; 产时应予持续电子胎心监护。中间型和重型地贫孕妇往往会伴有不同程度的肝脾肿大, 因此在胎儿娩出过程中严禁腹部加压, 避免造成肝脾破裂^[30]。贫血孕妇对失血的耐受性降低, 因此胎儿娩出后, 应积极处理第三产程, 以预防产后出血^[31]。处理措施包括控制性脐带牵拉、预防性使用宫缩剂等; 阴道出血多时, 如胎盘仍未剥离, 应尽早手剥

胎盘; 尽快缝合软产道伤口; 及时输血。

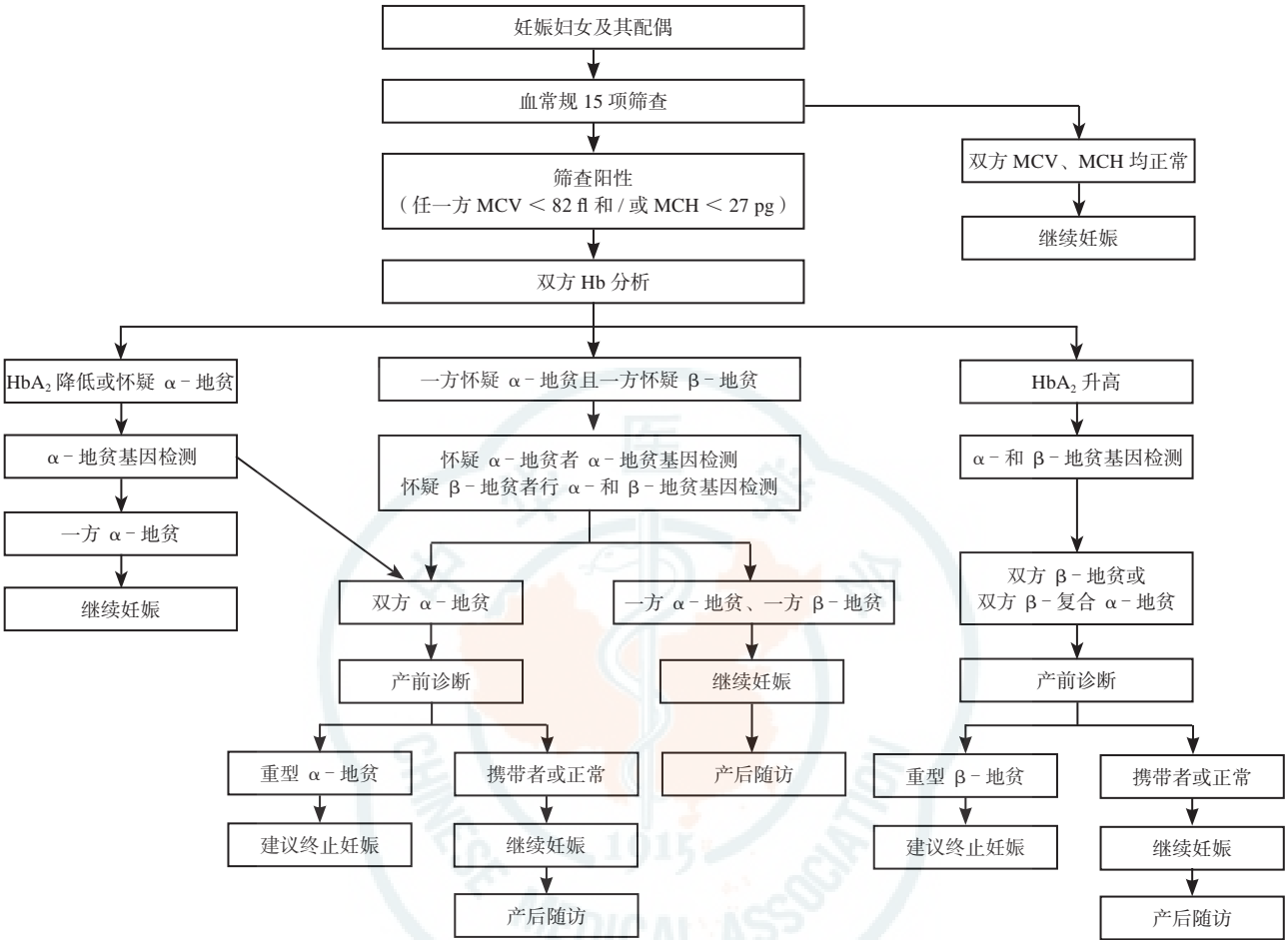
地贫患者的新生儿出生时按常规护理即可, 不须即刻留取血标本检测血常规。因为除了重型 α -地贫即 Hb Bart's 水肿胎在宫内呈现重度贫血的表现外, 其余类型的地贫患儿在宫内均不会有贫血的表现。出生后 HbF 逐渐被 HbA ($\alpha_2\beta_2$) 替代, 不同地贫基因携带者的患儿依据其基因型才会逐渐呈现出不同程度的慢性溶血性贫血, 即使是临床表型最严重的重度 β -地贫儿, 也是在出生 6 个月后才开始呈现出贫血的症状。因此仅建议对于夫妻双方均怀疑或明确为 β -地贫基因携带者且孕期未行产前诊断者, 可在新生儿出生时留取血样进行血常规和相关基因检测, 以尽早明确诊断。

中间型、重型地贫患者发生深静脉血栓的风险增加^[32], 产后应进行血栓风险评估, 必要时采取相应预防措施。产后常规复查 Hb 水平, 加强贫血管理。鼓励母乳喂养, 停止母乳喂养后可考虑恢复祛铁治疗。

执笔专家: 王子莲 (中山大学附属第一医院), 钟梅 (南方医科大学南方医院), 漆洪波 (重庆医科大学附属第一医院), 刘兴会 (四川大学华西第二医院), 杨慧霞 (北京大学第一医院)

参与本共识制定与讨论的专家 (按姓氏拼音排序): 陈叙 (天津市中心妇产科医院)、陈敦金 (广州医科大学附属第三医院)、程蔚蔚 (上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院)、崔世红 (郑州大学第三附属医院)、丁依玲 (中南大学湘雅第二医院)、段涛 (同济大学附属上海第一妇婴保健院)、范玲 (北京新世纪妇儿医院)、樊尚荣 (北京大学深圳医院)、冯玲 (华中科技大学附属同济医院)、高劲松 (中国医学科学院北京协和医院)、古航 (海军军医大学长海医院)、贺晶 (浙江大学医学院附属妇产科医院)、胡娅莉 (南京大学医学院附属鼓楼医院)、黄引平 (温州医科大学附属第一医院)、李力 (第三军医大学大坪医院)、李笑天 (复旦大学附属妇产科医院)、李雪兰 (西安交通大学第一附属医院)、梁梅英 (北京大学人民医院)、林建华 (上海交通大学医学院附属仁济医院)、蔺莉 (北京大学国际医院)、刘淮 (江西省妇幼保健院)、刘喆 (北京大学第一医院)、刘彩霞 (中国医科大学附属盛京医院)、刘俊涛 (中国医学科学院北京协和医院)、刘兴会 (四川大学华西第二医院)、马玉燕 (山东大学齐鲁医院)、漆洪波 (重庆医科大学附属第一医院)、时春艳 (北京大学第一医院)、孙瑜 (北京大学第一医院)、孙敬霞 (哈尔滨医科大学附属第一医院)、孙丽洲 (江苏省人民医院)、孙路明 (同济大学附属上海第一妇婴保健院)、王谢桐 (山东大学附属省立医院、山东省妇产医院)、王子莲 (中山大学附属第一医院)、王志坚 (南方医科大学南方医院)、肖梅 (湖北省妇幼保健院)、辛虹 (河北医科大学第二医院)、徐先明 (上海市第一人民医院)、颜建英 (福建省妇幼保健院)、杨慧霞 (北京大学第一医院)、张卫社 (中南大学湘雅医院)、赵先兰 (郑州大学第一附属医院)、赵扬玉 (北京大学第三医院)、钟梅 (南方医科大学南方医院)、邹丽 (华中科技大学同济医学院附属协和医院)

附录 1 地中海贫血筛查与产前诊断流程



注：MCV：平均红细胞体积（mean corpuscular volume）；MCH：平均红细胞血红蛋白含量（mean corpuscular hemoglobin）；Hb：血红蛋白（hemoglobin）；HbA：成人血红蛋白（adult hemoglobin）

附录 2 推荐总结

推荐等级	推荐内容	推荐等级	推荐内容
A	8-2 建议所有类型的地贫患者在计划妊娠前 3 个月开始补充叶酸 5 mg/d。	C	7-1 中间型或重型地贫患者在计划妊娠前应筛查有无终末器官损伤并处理并发症。建议筛查糖尿病、甲状腺疾病，完善超声心动图、心电图及肝胆脾超声检查。
	10-3 积极处理第三产程以预防产后出血。		7-2 中间型或重型地贫患者铁负荷情况可通过血清铁蛋白、MRI 肝脏铁浓度和心脏铁浓度测定进行评估。
C	3-1 地贫的基因型与临床表现具有一定相关性，不同基因型会呈现不同的临床表现。		8-1 中间型或重型地贫患者应在计划妊娠前 3 个月停用铁螯合剂地拉罗司和去铁酮。去铁胺可在妊娠 20 周后使用。
	3-2 根据临床表现 α-地贫可分为静止型、轻型、中间型、重型；β-地贫可分为轻型、中间型、重型。		8-3 地贫合并缺铁性贫血者，建议同时补充铁剂。
	4-1 地贫的筛查应该在妊娠前或在妊娠早期进行。		9-1 轻型地贫孕妇遵从孕期保健指南定期复查血常规。
	4-2 地贫筛查项目包括血常规和血红蛋白成分分析，初步判断是否为地贫基因携带者以及携带的类型。		9-2 重型地贫患者孕期要评估糖代谢、甲状腺和心脏功能。
	4-3 地贫的诊断、分型需要通过基因检测确定。		9-3 中间型和重型地贫患者孕期并发严重贫血时可予输血治疗。
	5-1 夫妻双方均为已知的同型地贫基因携带者，应在妊娠前或妊娠早期转诊至有产前诊断资质的医院进行遗传咨询。		9-4 中间型和重型地贫患者孕期要做好深静脉血栓的风险评估和预防。
	6-1 应对夫妻双方均为同型地贫基因携带者的子代进行重型地贫风险的筛查。		10-1 地贫不是剖宫产的指征。
	6-2 胎儿颈项透明层厚度、胎儿心胸比、胎盘厚度可作为 Hb Bart's 水肿胎的筛查指标，无创产前检测可用于识别 Hb Bart's 水肿胎。		10-2 地贫患者的分娩时机依据贫血程度和产科指征决定。
	6-3 产前诊断是确诊胎儿有无地贫及其分型的金标准。		10-4 新生儿出生时予常规护理，不须即刻监测血常规。
			10-5 产后常规检测血红蛋白水平，加强贫血管理。

参 考 文 献

- [1] Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators[J]. Bull World Health Organ, 2008,86(6):480-487. DOI: 10.2471/blt.06.036673.
- [2] 北京天使妈妈慈善基金会, 中华思源工程扶贫基金会, 北京师范大学中国公益研究院. 中国地中海贫血蓝皮书: 中国地中海贫血防治状况调查报告 (2015)[M]. 北京: 中国社会科学出版社, 2016:1-11.
- [3] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thalassaemia in Pregnancy, Management of Beta (Green-top 66)[OL]. (2014-03-27)[2020-02-01]. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_66_thalassaemia.pdf.
- [4] Cappellini MD, Cohen A, Porter J, et al. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT) [M]. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation, 2014: 1-5.
- [5] Piel FB, Weatherall DJ. The α -thalassemias[J]. N Engl J Med, 2014,371(20):1908-1916. DOI: 10.1056/NEJMra1404415.
- [6] Samaneh F, Cornelis LH. Molecular basis of α -thalassaemia[J]. Blood Cells Mol Dis, 2018, 70: 43-53. DOI: 10.1016/j.bcmd.2017.09.004.
- [7] Higgs DR. The molecular basis of α -thalassaemia[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013,3(1):a011718. DOI: 10.1101/cshperspect.a011718.
- [8] Galanello R, Cao A. Gene test review. Alpha-thalassaemia[J]. Genet Med, 2011,13(2):83-88. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181fcb468.
- [9] Hartevelde CL, Higgs DR. Alpha-thalassaemia[J]. Orphanet J Rare Dis, 2010,5:13. DOI: 10.1186/1750-1172-5-13.
- [10] Shang X, Xu X. Update in the genetics of thalassemia: What clinicians need to know[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017,39:3-15. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.012.
- [11] Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, et al. Non-transfusion-dependent thalassemias[J]. Haematologica, 2013,98(6):833-844. DOI: 10.3324/haematol.2012.066845.
- [12] Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassaemia—a global public health problem[J]. Nat Med, 1996,2(8):847-849. DOI: 10.1038/nm0896-847.
- [13] Guidelines for investigation of the alpha and beta thalassaemia traits. The Thalassaemia Working Party of the BCSH General Haematology Task Force[J]. J Clin Pathol, 1994,47(4):289-295. DOI: 10.1136/jcp.47.4.289.
- [14] Taher A, Vichinsky E, Musallam K, et al. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT)[M]. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation, 2014:1-6.
- [15] Lam YH, Tang MH, Lee CP, et al. Nuchal translucency in fetuses affected by homozygous alpha-thalassaemia-1 at 12-13 weeks of gestation[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 1999,13(4):238-240. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1999.13040238.x.
- [16] Ghosh A, Tang MH, Lam YH, et al. Ultrasound measurement of placental thickness to detect pregnancies affected by homozygous alpha-thalassaemia-1[J]. Lancet, 1994, 344(8928):988-989. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)91644-6.
- [17] Leung KY, Cheong KB, Lee CP, et al. Ultrasonographic prediction of homozygous alpha0-thalassaemia using placental thickness, fetal cardiothoracic ratio and middle cerebral artery Doppler: alone or in combination?[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010,35(2):149-154. DOI: 10.1002/uog.7443.
- [18] Yang J, Peng CF, Qi Y, et al. Noninvasive prenatal detection of hemoglobin Bart hydrops fetalis via maternal plasma dispensed with parental haplotyping using the semiconductor sequencing platform[J]. Am J Obstet Gynecol, 2020,222(2):185.e1-185.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.07.044.
- [19] National Institute for Health and Care Excellence (UK). Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period (NICE Guideline, No. 3.)[OL]. (2015-08)[2020-02-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555331/>.
- [20] De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012,97(8):2543-2565. DOI: 10.1210/jc.2011-2803.
- [21] Singer ST, Vichinsky EP. Deferoxamine treatment during pregnancy: is it harmful?[J]. Am J Hematol, 1999,60(1):24-26. DOI: 10.1002/(sici)1096-8652(199901)60:1<24::aid-ajh5>3.0.co;2-c.
- [22] Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance[J]. BMJ, 2008, 336(7646):714-717. DOI: 10.1136/bmj.39505.641273.AD.
- [23] Committee On Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 187: Neural tube defects[J]. Obstet Gynecol, 2017,130(6):e279-e290. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002412.
- [24] 围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南工作组. 围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南 (2017)[J]. 中国生育健康杂志, 2017,28(5):401-410. DOI: 10.3969/j.issn.1671-878X.2017.05.001.
- [25] National Institute for Health and Clinical Excellence. Induction of labour. NICE clinical guideline 70[OL]. (2008-07-23)[2020-03-01]. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG70>.
- [26] Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group[J]. Lancet, 1991,338(8760):131-137.
- [27] Toumba M, Skordis N. Osteoporosis syndrome in thalassaemia major: an overview[J]. J Osteoporos, 2010,2010:537673. DOI: 10.4061/2010/537673.
- [28] Origa R, Piga A, Quarta G, et al. Pregnancy and beta-thalassaemia: an Italian multicenter experience[J]. Haematologica, 2010,95(3):376-381. DOI: 10.3324/haematol.2009.012393.
- [29] Cappellini MD, Poggiali E, Taher AT, et al. Hypercoagulability in β -thalassaemia: a status quo[J]. Expert Rev Hematol, 2012,5(5):505-511; quiz 512. DOI: 10.1586/ehm.12.42.
- [30] Singhal S, Roy KK, Kumar S, et al. Pregnancy with massive splenomegaly: A case series[J]. Natl Med J India, 2018, 31(3):146-148. DOI: 10.4103/0970-258X.255756.
- [31] Begley CM, Gyte GM, Devane J, et al. Active versus expectant management for women in the third stage of labour[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019,2:CD007412. DOI: 10.1002/14651858.CD007412.pub5.
- [32] 中华医学会血液学分会红细胞疾病学组. 非输血依赖型地中海贫血诊断与治疗中国专家共识 (2018 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(9):705-708. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.09.001.

(收稿日期: 2020-04-01)

(本文编辑: 刘菲)