



## 学习内容

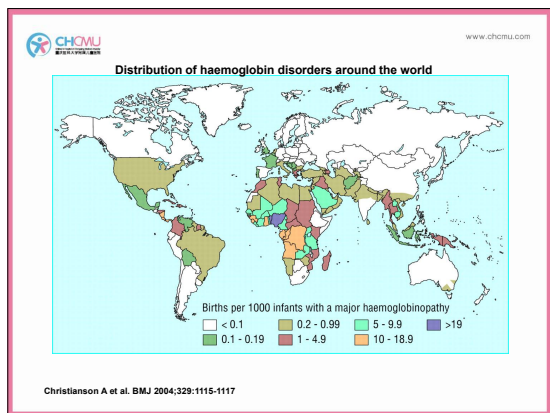
1. 了解地中海贫血的发病特点。
2. 熟悉 $\beta$ 和 $\alpha$ 地中海贫血的遗传学特性及分型。
3. 熟悉 $\beta$ 和 $\alpha$ 地中海贫血的病理生理。
4. 掌握 Cooley 贫血和HbH 病的临床表现和实验室检查特点。
5. 掌握 $\beta$ 和 $\alpha$ 地中海贫血的诊断依据。
6. 熟悉地中海贫血治疗原则。
7. 熟悉 $\beta$ 和 $\alpha$ 地中海贫血的预防措施。

## 概述

- 地贫定义或概念
  - 是一组遗传性溶血性贫血。
  - 其共同特点是由于珠蛋白基因的缺陷使血红蛋白中的珠蛋白肽链有一种或几种合成减少或不能合成，导致血红蛋白的组成成分改变。
  - 本组疾病的临床症状轻重不一，大多表现为慢性进行性溶血性贫血。

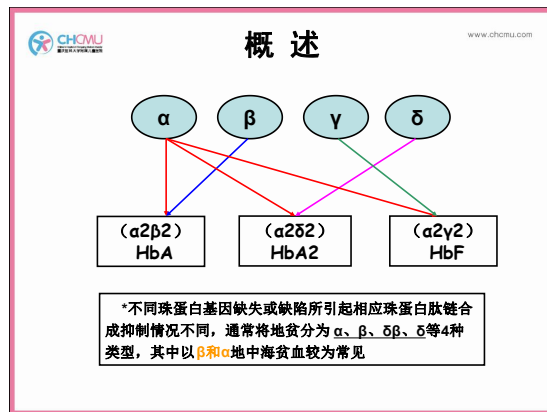
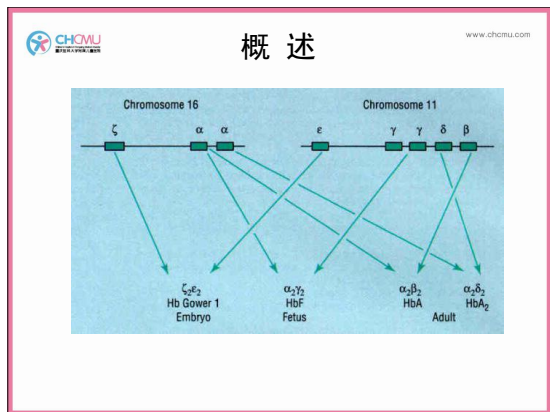
## 概述

- 地中海贫血分布
  - 地中海沿岸
  - 东南亚
  - 非洲
  - 中国
    - 广东/广西/云南
    - / 海南/贵州/四川/重庆/香港



## 概述

- 血红蛋白组成
  - HbA —  $\alpha_2\beta_2$
  - HbA2 —  $\alpha_2\delta_2$
  - HbF —  $\alpha_2\gamma_2$



CHOMU 重庆医科大学附属儿童医院

## 概述

www.chomu.com

地中海贫血 (thalassemia)	$\beta$ -thalassemia $\alpha$ -thalassemia $\delta\beta$ -thalassemia HPFH (Hereditary persistence of fetal hemoglobin)
异常血红蛋白病 (abnormal hemoglobin diseases)	HbS sickle cell disease HbE $\beta$ -thalassemia HbCs $\alpha$ -thalassemia

CHOMU 重庆医科大学附属儿童医院

## 概述

www.chomu.com

• 发病率

地区	调查人数	携带率 (%)	
		$\alpha$ -地贫	$\beta$ -地贫
香港	1800	5	3.4
广东	13397	8.53	2.54
广西	5789	17.55	6.43
贵州	3500		5.4
重庆	1754	5.20	1.99

CHOMU 重庆医科大学附属儿童医院

## 概述

www.chomu.com

- 地贫的危害和预后
  - 重型地中海贫血是严重致死、致残性遗传性血液病
  - 重型  $\alpha$  地贫: 胎儿水肿综合征
    - 早产死胎或出生前后死亡
    - 可导致严重产科并发症
    - 无理想治疗方法
  - 重型  $\beta$  地贫
    - 常在出生后1年内发病
    - 多于幼年时因严重贫血而夭折
    - 输血和去铁治疗可维持, 代价昂贵



**α 地中海贫血**

- 分子遗传学和分类
  - Deletion (80% in Chongqing)
    - L-deletion 4.2kb
    - R-deletion 3.7kb
  - Non-deletion (50% reported)
    - α<sup>CS</sup>: mRNA不稳定
    - α Quong Sze: α珠蛋白肽链不稳定
    - α AATAAA - AATAAG, mRNA ↓

**α 地中海贫血**

- 分子遗传学和分类

**L-deletion 4.2kb** — α<sup>L</sup>

**R-deletion 3.7kb** — α<sup>R</sup>

**α 地中海贫血**

- 分子遗传学和分类
- α珠蛋白基因缺失类型

静止型 轻型 中间型 重型

αα/αα   αα/α-   α-/α-   --/--

**α 地中海贫血**

- 遗传方式

		MOTHER	
		αα	α-
FATHER	αα	αα/αα 25% chance usual hgb	αα/α- 25% chance silent carrier
	--	αα/-- 25% chance thal trait	α-/-- 25% chance hgbH disease

**α 地中海贫血**

- 发病机理
- α-地贫 血管外溶血
  - HbBarts (γ<sub>4</sub>) — 缺氧 胎儿水肿
  - HbH (β<sub>4</sub>) — 缺氧 / 包涵体 / RBC寿命缩短

(α<sub>2</sub>β<sub>2</sub>) HbA   (α<sub>2</sub>β<sub>2</sub>) HbA<sub>2</sub>   (α<sub>2</sub>γ<sub>2</sub>) HbF

**α 地中海贫血**

- 基因型和临床表现

αα/α-	heterozygous α-thal-2	clinically silent near normal MCV/MCH, diagnosis by DNA
α-/α-	homozygous α-thal-2	Asymptomatic Mild anemia with elevated RBC MCV ≈ 70fl, MCH ≈ 22pg Normal HbA <sub>2</sub> and HbF
αα/--	heterozygous α-thal-1	Diagnosis by globin synthetic or by DNA analysis
α-/--	Hb H 血红蛋白病 α贫血中间型	Jaundice, hepatosplenomegaly, gallstones Mild to moderate hemolytic anemia Hb 7-10g/dl, microcytosis / hypochromia Target cells/ anisocytosis, poikilocy Presence of HbH
--/--	Hydrops fetalis 胎儿水肿综合征	Death in utero or soon after birth Presence of Hb Bart's

• HbH病 临床表现和实验室检查

- 此型临床表现差异较大，出现贫血的时间和贫血轻重不一。
- 大多在婴儿期以后逐渐出现贫血、疲乏无力、肝脾大、轻度黄疸；年龄较大患者可出现类似重型 $\beta$ 地贫的特殊面容。
- 合并呼吸道感染或服用氧化性药物、抗疟药物等可诱发急性溶血而加重贫血，甚至发生溶血危象。
- 实验室检查
  - 外周血象和骨髓象的改变类似重型 $\beta$ 地贫；红细胞渗透脆性减低；包涵体生成试验阳性；
  - HbA<sub>2</sub>及HbF含量正常，出生时血液中含有约0.25 Hb Bart，s及少量HbH；随年龄增长，HbH逐渐取代Hb Bart，s，其含量约为0.024~0.44。

• HbH病 诊断

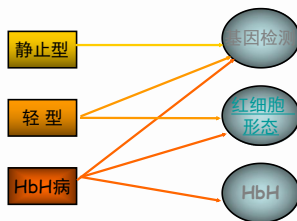
- 贫血表现伴脾脏肿大
- 小细胞低色素贫血
- 血红蛋白电泳发现血红蛋白H 其含量约为0.024~0.44
- $\alpha$ 地贫基因检测

临床表型

蛋白表达

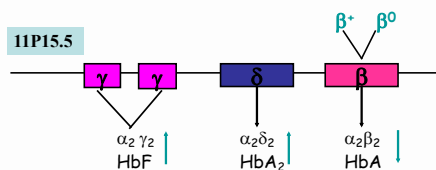
基因

• 诊断 DIAGNOSIS

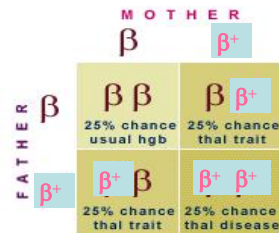


$\beta$  地中海贫血

• 遗传学 GENETICS



• 遗传方式



**β地中海贫血**

- 分类
  - 重型
    - $\beta^0/\beta^0$ ,  $\beta^0/\beta^+$ ,  $\beta^+/ \beta^+$
  - 中间型
    - $\beta^+/ \beta^+$ ,  $\beta^0/\beta^+$ , 其它
  - 轻型
    - $\beta/\beta^0$ ,  $\beta/\beta^+$

**β地中海贫血**

- 致病机理或病理生理
  - β-地贫
    - HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ )
    - α沉积, 骨髓无效造血+血管外溶血
  - α-地贫 血管外溶血
    - HbBarts ( $\gamma_4$ ) 缺氧 胎儿水肿
    - HbH ( $\beta_4$ ) 缺氧 / 包涵体 / RBC寿命缩短

**β地中海贫血**

**β地中海贫血**

Genotype	Clinical Type	Clinical Features
$\beta\beta^+$ $\beta\beta^0$	β-Thalassemia trait	Asymptomatic Mild anemia (9-11g/dl) MCV(50-70fl) / MCH(20-22pg) Elevated HbA2
$\beta^+\beta^+$ $\beta^+\beta^0$	β-Thalassemia intermedia	Jaundice, hepatosplenomegaly, gallstones, skeletal Mild to severe anemia Microcytosis/ Hypochromia Target cells, basophilic stippling, nucleated RBC Elevated HbF/HbA2
$\beta^+\beta^+$ $\beta^0\beta^0$	β-Thalassemia major	Jaundice, hepatosplenomegaly, gallstones, skeletal Failure to thrive Elevated HbF Transfusion requirement early in life

**β地中海贫血**

- 地贫临床表现（重型）
  - 又称Cooley贫血。患儿出生时无症状，至3月~12个月开始发病，发病越早病情越重。
  - 呈慢性进行性贫血，面色苍白，发育不良，常有轻度黄疸。
  - 肝脾逐渐肿大，以脾脏肿大明显；症状随年龄增长而日益明显。
  - 骨髓代偿性增生导致骨骼变大、髓腔增宽，先发生于掌骨，以后为长骨和肋骨；1岁后颅骨改变明显，表现为头颅变大、额部隆起、颧高、鼻梁塌陷，两眼距增宽，形成地中海贫血特殊面容。
  - 患儿常并发支气管炎或肺炎。
  - 当并发含铁血黄素沉着症时，因过多的铁沉着于心肌和其它脏器如肝、胰腺、脑垂体等而引起相应脏器损害的症状，其中最严重的是心力衰竭，它是贫血和铁沉着造成心肌损害的结果，是导致患儿死亡的重要原因。
  - 本病如不治疗，多于5岁前死亡。

**β地中海贫血**

- 地贫临床表现
  - 中间型
    - 多于幼童期出现症状，其临床表现介于轻型和重型之间，中度贫血，脾脏轻或中度大，黄疸可有可无，骨骼改变较轻。
  - 轻型
    - 患者无症状或轻度贫血，脾不大或轻度大。病程经过良好，能存活至老年。本病易被忽略，多在重型患者家族调查时被发现。

### β地中海贫血

#### · 实验室检查

##### — 血象

- 外周血象呈小细胞低色素性贫血，红细胞大小不等，中央浅染区扩大；出现异形、靶形、碎片红细胞，以及有核红细胞、点彩红细胞、嗜多染性红细胞、豪-周氏小体等；网织红细胞正常或增高。

### β地中海贫血

#### · 实验室检查

##### — 骨髓象

- 红细胞系统增生明显活跃，以中、晚幼红细胞占多数，成熟红细胞改变与外周血相同。

##### — 红细胞渗透脆性

- 重型和中间型患者明显减低；轻型患者正常或减低。

##### — X线检查

- 颅骨X线片可见颅骨内外板变薄，板障增宽，在骨皮质间出现垂直短发样骨刺。

### β地中海贫血

#### · 实验室检查

##### — 血红蛋白电泳或抗碱试验

- 重型和中间型HbF含量明显增高，尤其是重型升高明显，大多>0.40，轻型HbF多正常；
- HbA2含量升高是轻型患者的重要特点，而在重型和中间型正常或增高。该项检查是诊断β地贫的重要依据。

##### — 珠蛋白肽链分析 β/α比值下降，重型患者<0.1，中间型<0.5

##### — β珠蛋白基因分析

- 利用分子生物学方法检测珠蛋白基因，可以明确其突变位点或缺失，明确其为纯合子还是杂合子，是确诊手段之一。

### β地中海贫血

#### 中国人β-珠蛋白基因突变种类

突变种类	表型	突变种类	表型		
β17 (A-T)	无义突变	0	β14-15 (+G)	移码突变	0
HbHE26 (G-A)	RNA加工突变	+	β71-72 (+T)	移码突变	0
28 (A-G)	TATA盒突变	+	-30 (T-G)	TATA盒突变	+
β 41-42 (TGTT)	移码突变	0	β27-28(+G)	移码突变	0
IVSII-654(C-T)	RNA加工突变	0	ATG-AGG	起始密码突变	+
β71-72 (+A)	移码突变	0	+40-43(-AAAC)	RNA加工突变	+
IVS-1-1 (G-T)	剪接点突变	0	-32 (C-A)	TATA盒突变	+
IVS-1-5 (G-C)	RNA加工突变	+	β31 (-C)	移码突变	0
-29 (A-G)	TATA盒突变	+	IVS-II-5(G-C)	剪接点突变	+
β43 (G-T)	无义突变	0	βE		

### β地中海贫血

#### · 诊断

##### — 临床表现

- 贫血
- 有或无黄疸
- 地贫容貌
- 肝脾肿大

##### — 家族史

##### — 血常规：小细胞低色素

##### — 血红蛋白F和血红蛋白电泳

##### — 地贫基因检测

##### · 鉴别诊断

##### — 缺铁性贫血

##### — 溶血性贫血

- 遗传性球形红细胞增多症
- 自身免疫性溶血性贫血

## 治疗和预防

## • 治疗原则

- 轻型无需特殊治疗。
- 中间型可能需要间断输血治疗
- 重型需要规范输血和祛铁治疗
- 重型有条件行造血干细胞移植

## • 一般治疗

- 注意休息和营养
- 积极预防感染
- 适当补充叶酸和维生素E

## • 输血治疗

- For  $\beta$ 地贫重型
  - 纠正缺氧
  - 减少肠道铁吸收
  - 抑制脾脏大
  - 维持生长发育
- 浓缩RBC提升Hb至12g/L-14g/L
- Q3-4week维持Hb90g/L+

## • 去铁治疗 iron chelation

- 去铁胺 (Deferoxamine, DFO)
  - 指针: 2-3yr / SF>1000ug/dl / 10-20ci transfusion
  - 剂量用法
    - 25-50mg/kg.d, with NS, pump, H x 8-12hr x 5-6d/w
    - 同时C 2-3mg/kg.d
  - 副作用: eye/ hearing/ bone
- 口服去铁剂
  - 去铁酮 (Deferiprone, L1)
  - 地拉罗司 (Deferasirox)

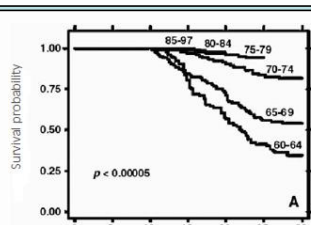


Figure 3: Increasing probability of survival (% alive at ages shown) with desferrioxamine therapy for thalassaemia, mainly as a result of decreased cardiac iron toxicity, in patient cohorts born between 1960-64 and 1995-97 (Borgna-Pignatti, 2004)

## • 脾脏切除术

- 目的: 改善贫血症状、减少输血、缓解局部压迫
- 适应症
  - 重型 $\beta$ 地贫 (多无效)
  - 中间型 $\beta$ 地贫 (部分有效)
  - 血红蛋白H病 (部分有效)
- 指针
  - 输血量增加
  - 脾脏亢进
  - 压迫症状
  - > 5yr

### • 基因治疗

- 正常gene导入造血干细胞纠正缺陷
- 调节珠蛋白 gene, 平衡肽链生成
  - 应用化学药物刺激增加 $\gamma$ 基因表达或减少 $\alpha$ 基因表达, 以改善 $\beta$ 地贫的症状。
  - 已用于临床的药物有羟基脲、5-氮杂胞苷(5-AZC)、阿糖胞苷、马利兰、异烟肼等

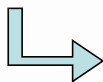
### • 异基因造血干细胞移植

- 是目前能根治重型 $\beta$ 地贫的方法
- 条件
  - 重型地贫依赖输血
  - 有HLA相合的造血干细胞供者
  - 有良好的输血和去铁治疗基础
- 移植种类
  - 相合同胞兄妹供者移植
  - 相合的无关供者移植

	DFS	Affect factors
CLASS I	93%	- DFO use - No liver fibrosis / hepatomegaly
CLASS II	80%	one or two of the above factors
CLASS III	51%	all of the factors

### • 预防和遗传咨询

- 先症者诊断
- 家庭成员筛查
- 群体筛查
- 孕前筛查(夫妻)



产前诊断  
胎儿羊水: late of pregnancy  
绒毛膜: 9-12week  
出现以下结果中止  
 $\beta^0/\beta^0$ ,  $\beta^+/\beta^0$ ,  $\beta^+/\beta^+$

### 案例学习 (YS)

www.chcmu.com

- 男, 5岁9月, 住院号580710, 地址: 贵州道真隆兴镇
- 面色苍黄4年, 咳嗽3天, 于2009.7.11 入院。
- 4年前发现患儿苍黄, 后因感冒当地医院检查发现贫血, 血红蛋白40g/L; 面色苍黄有加重趋势; 伴尿色稍深黄, 感冒时明显;
- 1年前发现腹部逐渐膨隆, 近半年明显; 容易出现乏力、累, 但一直能够走路, 玩耍;
- 3天前出现咳嗽; 1天前西南医院血常规显示: 血红蛋白32g/L, 后转我院进一步诊治。
- 病来精神食欲欠佳, 每年感冒2-3次, 近期无明显发热, 轻微咳嗽, 大便成形1-2次/天; 尿黄清, 无酱油和茶色尿。

### 案例学习 (YS)

www.chcmu.com

- 个人史/家族史: 妊娠期母亲体健; 无明显贫血史。  
G2P2; G1P1 16岁, 男, 有可疑贫血; 生后母乳喂养, 6月后逐渐普通饮食, 未上幼儿园, 语言发育反应同其他同龄儿童;
- 体格检查: T36.5, P100/分(90), R34/分。体重13kg, 血压80/45 mmHg。神清面色苍黄; 无皮疹和皮肤溃疡; 巩膜中-重度黄染。扁桃2度, 轻充血; 呼吸粗, 无干湿罗音; 心脏律齐, 心前区闻及4度收缩期杂音; 腹软, 肝肋下5cm, 剑突下2.5cm, 脾脏肋下14/14/0 cm。

### 案例学习 (YS)

www.chcmu.com

- 男, 5岁9月, 重度贫血
- RBC1.47X10<sup>12</sup>/L, Hb30g/L, MCV73, MCH20, MCHC27, WBC9.11X10<sup>9</sup>/L, N0.66, L0.30, PLT210X10<sup>9</sup>/L; 有核红细胞30%, 网织5.7%; 红细胞大小不均, 苍白区扩大, 可见异型红细胞;
- (父亲) RBC5.48X10<sup>12</sup>/L, Hb123g/L, MCV71, MCH22, MCHC15, WBC3.82X10<sup>9</sup>/L, N0.54, L0.42, PLT215X10<sup>9</sup>/L; 红细胞大小不均, 苍白区扩大, 个别靶型;
- SI 24.4umol/L (20-30); TIBC 45.6 umol/L (50-70); TS 53.5% (20-30); HbA2 35.9(3.5%); HbF 34.5% (2.5)



1.  $\beta$ 地贫和 $\alpha$ 地贫的遗传学特点？
2.  $\beta$ 地贫和 $\alpha$ 地贫的病理生理改变和相应的临床分型及表现？
3.  $\beta$ 地贫和 $\alpha$ 地贫的实验室检查特点？
4. 试述轻型地贫和缺铁性贫血的鉴别诊断要点。
5. 试述地中海贫血的遗传咨询措施和内容。
6. 重型 $\beta$ 地贫的治疗措施？。



FOR KIDS