

重型 β 地中海贫血患者生长发育分析

王 丽, 黄连春, 耿志丽, 廖桂萍, 覃理红, 谭 嫦, 吴 慧, 卢立标, 尹晓林, 张新华

【摘要】 目的 分析重型 β 地中海贫血 (thalassemia major, TM) 患者生长发育状况及其影响因素。**方法** 对 365 例 TM 患者测量其身高、体质量并计算其 Z 值, 同时检测输血前血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、血清铁蛋白 (serum ferritin, SF)、甲状腺功能、促性腺激素及性激素浓度, 进行相关分析。**结果** 365 例 TM 患者中, 37.5% 发育迟缓, 7.4% 低体质量。发育迟缓发生率随年龄增加而增加, 高量输血及低铁负荷患者发育相对较好。38 例患者检测甲状腺功能, 其中 6 例患者存在甲状腺功能减退; 27 例检测性激素水平, 15 例患者存在性发育障碍。**结论** TM 患者常伴有生长发育迟缓, 主要与治疗不规范有关。TM 患者应监测身高、体质量及激素水平。

【关键词】 重型 β 地中海贫血; 输血; 去铁; 生长发育

【中图分类号】 R 556

【文献标识码】 A

doi:10.3969/j.issn.1009-2595.2013.06.011

Survey on Growth and Development of Patients with Thalassemia Major

WANG Li, HUANG Lian-chun, GENG Zhi-li, LIAO Gui-ping, QIN Li-hong, TAN Chang, WU Hui, LU Li-biao, YIN Xiao-lin, ZHANG Xin-hua. Department of Hematology in Pediatrics, No. 303 Hospital of the People's Liberation Army, Nanning Guangxi 530021, China

Corresponding author: LU Li-biao, E-mail: ouhzyali@sina.com

【Abstract】 Objective To analyze the status of growth and development of patients with thalassemia major (TM). **Methods** The height and weight of 365 TM patients were measured and the Z value were calculated. The laboratory examination, including hemoglobin (Hb) before transfusion, serum ferritin (SF), the function of thyroid, the gonadotropins and the sexhormone were performed. **Results** In 365 TM patients, 37.5% had growth retardation and 7.4% had low weight. The occurrence of growth retardation was increased with the increase of age. Patients with hypertransfusion and low iron-load had better growth. In 38 patients undergoing the thyroid function test, 6 cases had hypothyrosis. In 27 patients undergoing sex hormone test, 15 cases had sex development disorders. **Conclusion** The TM patients are commonly complicated with growth and development delay and sexual retardation, which is related with non-standardized therapy. The height, weight and endocrine secretion of TM patients should be monitored.

【Key words】 Thalassemia major; Transfusions; Iron-chelation therapy; Growth and development

地中海贫血 (thalassemia, 地贫) 是我国南方最常见的遗传性疾病, 广西地区人群 β 地贫基因携带率高达 6.78% ~ 7.97%, β 地贫患儿出生率高, 危害极大^[1-3], 其中重型 β 地中海贫血 (thalassemia major, TM) 是临床最严重的类型。既往由于经济条件有限, 多数患者未能接受规律输血治疗, 在 5 岁前死亡^[4-5]。2003 年作者医院在大陆地区率先建立地贫治疗中心, 逐步开展 TM 的规范化治疗, TM 患者生存有明显的改善^[6]。随着生存期的延长, 并发症日趋引起重视, 如生长发育落后、性发育迟缓等。为了解 TM 患者的生长发育状况, 分析存在问题, 作者对所在医院登记注册

的定期输血的 TM 患者进行了相关调查, 以为 TM 的综合治疗提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2012-01/2012-06 月间, 在作者医院“地贫之家”登记的 TM 患者 365 例, 诊断标准参考文献^[7]。其中男 231 例, 女 134 例。所有患者均由患者家长签署知情同意书。

1.2 身高、体质量测量及 Z 值计算

患者的身高、体质量由经培训的儿科护士进行测量。生长发育状况采用世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 2006 年推荐的 Z 评分方法评价, 评价指标有: 年龄别身高 Z 评分 (height age Z value, HAZ), 年龄别体质量 Z 评分 (weight age Z value,

【基金项目】 广西自然科学基金项目 (2012GXNSFAA053156)

【作者单位】 530021 广西南宁, 解放军 303 医院血液儿科 (王 丽、黄连春、耿志丽、廖桂萍、覃理红、谭 嫦、吴 慧、卢立标、尹晓林、张新华)

【通讯作者】 卢立标, E-mail: ouhzyali@sina.com

WAZ)。Z 值计算公式:Z 评分=(测量数值-参考值中位数)/参考值标准差。WAZ 低于参考体质量中位数减 2 个标准差($WAZ < -2$)为体质量不足。HAZ 低于参考身高中位数减 2 个标准差($HAZ < -2$)为生长迟缓。

1.3 血常规、生化和激素检测

所有患者均于输血前空腹抽静脉血。血红蛋白(hemoglobin, Hb)浓度由血细胞自动分析仪(Cell-Dyh3700, 购于美国雅培公司)检测。血清铁蛋白(serum ferritin, SF)、超敏促甲状腺素(serum thyroid-stimulating hormone, s-TSH)、游离三碘甲状腺素(free three iodine thyroxine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、促黄体生成素(luteotropic hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、雌二醇(estradiol, E2)、睾酮(testosterone, T)、孕酮(progesterone, P)采用化学发光法,试剂盒购自美国雅培公司。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行分析处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用方差分析,率的比较采用 χ^2 检验,相关分析采用 Pearson 分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 TM 患者的生长发育

365 例 TM 患者 HAZ 为(-1.68 ± 1.37),WAZ 值为(-0.76 ± 0.86)。137 例(37.5%)患者 HAZ 低于-2,提示发育迟缓,27 例(7.4%)患者 WHZ 低于-2,提示低体质量,25 例(6.8%)患者 HAZ 及 WHZ 均低于-2。

2.2 TM 患者生长发育的影响因素

如图 1 所示,随着年龄增加,生长迟缓逐渐加重,相关分析表明,HAZ 与年龄呈负相关($r = -0.425$, $P < 0.001$)。10 岁以上患者 64 例,其中 42 例(65.6%)发育迟缓,该组患者 SF 高达(4039 ± 3009)ng/ml,高于 10 岁以下组(2272 ± 1806)ng/ml,差异有统计学意义, $P < 0.001$ 。

输血前 Hb 水平、SF 水平均影响 TM 患者的生长发育。输血前 Hb 越低、SF 越高,发育迟缓越明显(见图 1)。相关分析表明,HAZ 血清铁蛋白呈负相关($r = 0.260$, $P < 0.001$),与输血前 Hb 呈正相关($r = 0.247$, $P < 0.001$)。

365 例患者中,男性和女性患者的年龄(6.3 ± 3.8 vs. 6.3 ± 3.9 , $P = 0.985$),SF(2574 ± 2156 vs. $2606 \pm$

2199 , $P = 0.892$),输血前 Hb 水平(72.6 ± 19.6 vs. 74.4 ± 19.7 , $P = 0.397$)无统计学差异。女性的 HAZ 值(-1.37 ± 1.29)、生长迟缓发生率(28.4%)均优于男性(-1.86 ± 1.39 , 42.9%),差异有统计学意义。但 WAZ 值、低体质量发生率无统计学差异。

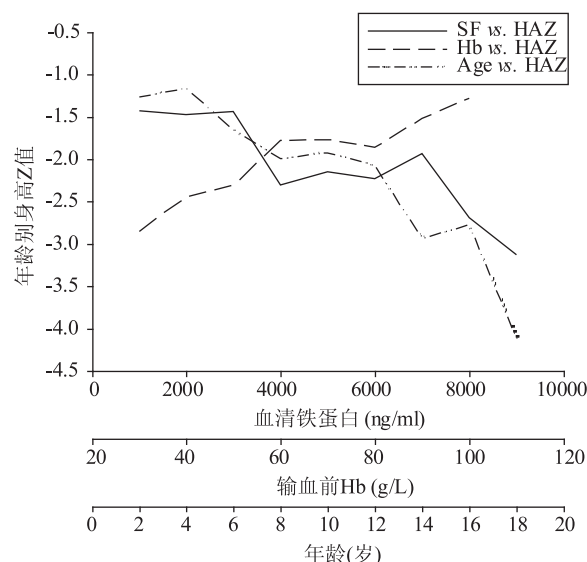


图 1 不同因素对 TM 患者生长发育的影响

Figure 1 Effect of different factors on the growth and development of TM patients

2.3 TM 患者的甲状腺功能

38 例 12 岁以上患者检测 S-TSH、FT3、FT4,其中 1 例 S-TSH、FT4 降低,FT3 正常,提示中枢性甲状腺功能减退;3 例 S-TSH 升高,FT3 正常,FT4 降低,提示原发性甲状腺功能减退。甲状腺功能减退除发育迟缓外无其他临床表现。4 例甲状腺功能减退(甲减)患者 SF 为(6869 ± 5126)ng/ml,与 36 例甲状腺功能正常患者(4261 ± 3149)ng/ml 相比无明显差异, $P = 0.121$ 。

2.4 TM 患者的性激素水平

17 例 12 岁以上男性患者检测 FSH、LH 和 T,其中 11 例(64.7%)FSH、LH 和 T 均低于正常值;10 例 12 岁以上女性患者检测 FSH、LH、E2 和 P,其中 5 例(50%)FSH、LH、E2 和 P 均低于正常值,提示性发育不良。27 例 12 岁以上患者中,16 例(59.3%)性激素水低于正常。12 岁以上女性患者 15 例,仅 4 例月经来潮,月经初潮年龄分别为 12 岁、14 岁、15 岁和 16 岁。其中 1 例 17 岁女性患者 15 岁时月经来潮 2 次后继发性闭经。

3 讨论

随着经济条件改善以及 TM 规范化治疗方案的

制定和实施^[8-9],越来越多的患者能接受规范的输血及去铁治疗,患者生存率明显增加。2010 年 Yin 等^[4]调查的作者所在地区 231 例 TM 患者中,54% 已经生存超过 5 岁,16% 超过 10 岁。随着生存期延长及进入青春期的患者逐渐增加,患者的生存状态及生活质量日益受到关注,而生长发育迟缓及性发育障碍是 TM 常见的并发症。

TM 生长发育迟缓的原因是多方面的,包括贫血导致组织缺血缺氧,铁沉积于内分泌腺体引起各种内分泌激素分泌不足等^[10]。根据国际地中海贫血协会(thalassaemia international federation, TIF)指南, TM 患者应接受规则高量输血以维持生长发育的需要。由于广西经济条件差以及用血紧张等影响,本组病例中仅有 87 例输血前 Hb 达到 90 g/L 以上,一半左右的患者血清铁蛋白超过 2000 ng/ml,多数患者未达到治疗目标,生长发育落后,HAZ 和 WAZ 低于正常,发育迟缓率为 37.5%,低体质量率 7.4%。本组病例中女性的发育状况明显好于男性,这与其他地区的调查结果一致^[11],其原因可能是女性所需血量低于男性,给予同样的输血方案时女性更容易达到高量输血的目标。

随着年龄的增加,患者生长迟缓逐渐明显,且伴有内分泌失调。本组病例 10 岁以上 TM 患儿发育迟缓率高达 66.1%,性发育落后,多数女性患者月经初潮推迟。2006 年 Moayeri 等^[11]对 158 例 10~20 岁 TM 患者调查发现,发育迟缓及性发育不良发生率分别为 62% 和 69%,血清铁蛋白超过 2000 ng/ml 者更易出现身材矮小和青春期发育障碍。因长期输血导致体内铁日益增加,虽然进行了去铁治疗,但多数患者去铁药用量不足,未达铁平衡,时间越长,体内铁沉积越多,青春期生长速度低于同龄人,生长发育迟缓日益明显。

TM 患者下丘脑-垂体-性腺轴及下丘脑-垂体-甲状腺轴功能易受铁超载影响^[12],非转铁蛋白结合的游离铁堆积于垂体、下丘脑、甲状腺等,可造成其内分泌功能障碍或紊乱,引起激素水平下降。本组病例中有 38 例 12 岁以上患者检测甲状腺功能,1 例合并中枢性甲减,3 例合并原发性甲减,提示甲状腺对铁离子造成的损伤更敏感,但与血清铁蛋白浓度无关。Mari-

otti 等^[13]研究报道,铁超载引起的甲减多为铁离子沉积于甲状腺,直接抑制激素分泌,而非自身免疫性甲减,此时的甲状腺体积缩小,腺体有低回声表现。

由于不规范治疗及相关并发症的出现, TM 患者不能健康的生长发育,影响其生存质量。因此, TM 患者应监测身高、体质量及相关激素水平,根据生长速度调整输血和去铁等治疗方案,早期发现内分泌功能异常,及时给予替代治疗。

参 考 文 献

- [1] 张新华,周艳洁,罗瑞贵,等. 南宁育龄人群 β 地中海贫血筛查及血红蛋白 A₂ 截断值的确定[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(1): 53-55
- [2] 尹晓林,曾丽红,周艳洁,等. 广西南宁农村育龄地中海贫血高危孕妇产前诊断分析[J]. 华南国防医学杂志, 2012, 26(2): 156-158
- [3] 尹晓林,林万华,方素萍,等. 重型 β 地中海贫血患者 BCL11A 表达水平及其与临床表现的相关性分析[J]. 华南国防医学杂志, 2012, 26(3): 219-222
- [4] Yin XL, Wu ZK, He YY, *et al.* Treatment and complications of thalassemia major in Guangxi, Southern China[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 57(7): 1174-1178
- [5] Pan HF, Long GF, Li Q, *et al.* Current status of thalassemia in minority populations in Guangxi, China[J]. *Clin Genet*, 2007, 71(5): 419-426
- [6] 张新华,黄有文. 红细胞疾病[M]//张之南,沈 悌. 血液病诊断及疗效标准. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 29-34
- [7] 中华医学会儿科学分会血液学组. 重型 β 地中海贫血的诊断和治疗指南[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(3): 186-189
- [8] 尹晓林,张新华,吴志奎. 羟基脲治疗 β 地中海贫血进展[J]. 华南国防医学杂志, 2012, 26(1): 94-96
- [9] 尹晓林,张新华. 地中海贫血时 Hcpidin 对铁代谢的影响[J]. 华南国防医学杂志, 2009, 23(4): 77-79
- [10] 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
- [11] Moayeri H, Oloomi Z. Prevalence of growth and puberty failure with respect to growth hormone and gonadotropins secretion in beta-thalassemia major[J]. *Arch Iran Med*, 2006, 9(4): 329-334
- [12] Abdelrazik N, Ghanem H. Failure of puberty in Egyptian beta thalassemic patients: experience in north east region-Dakahlia province[J]. *Hematology*, 2007, 12(5): 449-456
- [13] Mariotti S, Pigliaru F, Cocco MC, *et al.* β -thalassemia and thyroid failure: is there a role for thyroid autoimmunity[J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2011, 8(Suppl 2): 307-309

(2013-03-15 收稿)