

③皮下注射部位首选腹部,每天应更换腹部注射部位,以助药物吸收。④维生素 C 可动员铁及氧化代谢并间接影响心肌细胞,在重度铁负荷时不宜使用大剂量维生素 C;在停用去铁胺期间也应停止服用维生素 C^[24] [Ⅱ/B]。⑤去铁胺偶见过敏反应,长期使用偶可致白内障和长骨发育障碍,剂量过大可引起视力和听觉减退。建议注意检查生长发育及骨发育,定期检测视力及听力[V/D]。

(2)去铁酮:去铁酮是一种二齿状突起的口服铁螯合剂。口服给药后于上消化道快速吸收,药物代谢半衰期为 3~4 h。空腹服药 24 h 可达血药峰浓度,经葡萄糖醛酸化代谢失活,最终主要经尿液排出。

有报道对心脏铁沉积有较强治疗作用^[27] [Ⅰ/A]。

用药方法:①标准剂量为 75 mg/(kg·d),分 3 次口服,每日最大剂量不超过 100 mg/kg^[28] [Ⅰ/A]。②适用于 6 岁以上的儿童(中国药品说明书)。

注意事项及副作用:①目前维生素 C 在去铁酮治疗中的联合作用尚未明确,不推荐联合应用。②去铁酮常见的副作用是关节痛(主要是大关节)、一过性的谷丙转氨酶升高,还有胃肠道反应和锌缺乏。③严重的副作用是粒细胞减少症($< 1.5 \times 10^9/L$)和粒细胞缺乏症($< 0.5 \times 10^9/L$),建议定期检测外周血常规。若出现粒细胞减少症应暂停使用,若出现粒细胞缺乏症则从此禁用[V/D]。

(3)地拉罗司:地拉罗司为一种新型的三价铁螯合剂,口服吸收率高,药物代谢半衰期 8~16 h,24 h 达血药峰值,3 d 后浓度达稳定状态,代谢后主要经粪便排出。

用药方法:①接受 10~20 次输血治疗后,地拉罗司的常用剂量为 20 mg/(kg·d);如患儿铁负荷量高,则其剂量为 30 mg/(kg·d);如患儿铁负荷量低,则其剂量为 10~15 mg/(kg·d)^[29-31] [Ⅰ/A]。国外一项前瞻性对照研究,比较 296 例重型地贫患儿服用地拉罗司与 290 例应用去铁胺治疗,发现口服地拉罗司剂量 20 mg/(kg·d)能维持血清铁蛋白在 2000 $\mu g/L$;如口服地拉罗司剂量 30 mg/(kg·d),血清铁蛋白每年平均下降 1249 $\mu g/L$ ^[29] [Ⅰ/A]。应用 LIC 分析铁负荷状态,发现口服地拉罗司 20 mg/(kg·d)能有效达到体内铁平衡,而剂量为 30 mg/(kg·d)可达到降低机体内铁蓄积的目的,剂量为 10 mg/(kg·d)则不足以降低机体内铁蓄积并出现铁蓄积缓慢增加状态^[30-31] [Ⅰ/A]。②适用于 2 岁以上的儿童,每日一次,餐前口服。

注意事项及副作用:①可引起胃肠道反应、皮疹;以及谷丙转氨酶升高,偶有听觉减退。②还可引起血肌酐升高,建议定期检查肾功能,肾功能不全时慎用[V/D]。

(4)联合用药:单独应用去铁胺或去铁酮的去铁疗效不佳时,可两种药物联合应用。研究表明联合应用去铁胺(1 周两次,每次 40 mg/kg)与去铁酮[标准剂量 75 mg/(kg·d)]能有效控制血清铁蛋白水平^[32] [Ⅱ/B]。最近有一项随机对照研究分析 65 例地贫,发现联合应用去铁胺(1 周 5 d)及去铁酮(1 周 7 d)比单纯应用去铁胺[剂量为 40 mg/(kg·d),1 周 5 次],能更有效降低血清铁蛋白水平^[33] [Ⅱ/B]。

(三)造血干细胞移植

造血干细胞移植(HSCT)是目前临床治愈重型 β 地贫的惟一方法。血缘相关供者的 HSCT 尤其是骨髓移植已经历经 30 年的考验,其临床疗效肯定;非血缘相关供者的 HSCT 实际临床应用时间尚短,属探索性的治疗。根据干细胞来源分为骨髓移植(BMT)、外周血干细胞移植(PBSCT)和脐血移植(UCBT)。

移植前对患儿进行危险因素评分:①肝肿大:“0”分为肋下 < 2 cm;“1”分为肝肿大 > 2 cm;②肝纤维化:“0”分为无纤维化;“1”分为纤维化。③铁螯合剂应用史:“0”分为规则使用,“1”分为不规则使用^[34]。由此把患儿分为 3 度:I 度:0 分,II 度:1~2 分,III 度:3 分。I 度者移植治愈率高且合并症少。在我国重型 β 地贫患者中绝大多数属于 II 度及以上,少有 I 度。年龄大小与病程长短、铁负荷、器官损伤程度是一致的,故本病年龄越小,移植效果也越好,有条件患儿应尽早(2~6 岁)接受 HSCT [Ⅰ/A]。

选择移植供体的原则是根据 HLA 配型进行选择^[35-37]:选择顺序是 HLA 全相合同胞→HLA 全相合同胞→HLA 不全相合同胞或非同胞,尤以血缘相关 HLA 全相合同胞 BMT 和 PBSC 植入率高,而 UCB 则应保证一定阈值的有核细胞数(NC)和 CD34⁺ 细胞数 [Ⅱ/B]。

(四)脾切除

脾切除指征:(1)依赖输血量明显增多,如维持 Hb $> 90 \sim 105$ g/L,每年红细胞输注量 > 200 ml/kg 者;此外还需评估铁负荷,对有效去铁治疗的患儿,尽管输血量增加,脾切除也暂不考虑,而对于经过规则的去铁治疗而铁负荷仍增加的患儿可考虑脾切除^[38-39] [Ⅱ/B]。(2)脾功能亢进者,患儿出现红细胞破坏增加,持续的白细胞减少或血小板减少,临床上出现反复感染或出血。(3)脾脏增大并有伴随症状者,如患儿出现明显左上腹疼痛或易饱感,巨脾引起压迫及脾破裂等可能。(4)年龄至少在 5 岁或以上,5 岁以下进行脾切除会增加严重败血症发生的风险。

全脾切除的外科手术有开腹的方法和腹腔镜的方法两种。脾栓塞技术是比全脾切除及部分脾切除损害性更小的手术,其临床疗效仍有待进一步研究^[40] [V/D]。致死性脾切除后感染(overwhelming postsplenectomy infection, OPSI)是手术的严重并发症,需加强抗感染治疗。

七、预防

开展人群普查和遗传咨询、作好婚前指导对预防本病有重要意义。采用基因分析法进行产前诊断,对明确为重型 β 地贫的胎儿应及时中止妊娠,是目前预防本病行之有效的方法^[41]。

志谢 感谢北京诺华制药有限公司在本指南制定过程中给予的资助

(方建培 许吕宏 执笔)

参与本指南审定的专家(以姓氏笔画为序):方建培

卢新天 刘文君 孙立荣 许吕宏 李文益 李志光 何志旭 吴敏媛 张新华 汤永民 汤静燕 竺晓凡 金润明 杨跃煌 胡群 贾苍松 高怡瑾 高举 梁佐 柴忆欢 唐锁勤 曹励之 谢晓恬 蒋慧 詹思延 鞠秀丽