

综述

重型 β -地中海贫血患者铁过载及心功能评估方法的研究进展[▲]

刘晓丽 易容松 韩咏 雷先强 张晶

(广西柳州市妇幼保健院儿内科, 柳州市 545000, 电子邮箱: 312880826@qq.com)

【提要】 重型 β -地中海贫血患者往往依赖反复输血治疗以纠正严重贫血, 若长期输血却未行规范、充分的去铁治疗, 机体将不可避免出现铁过载。铁过载对心脏的损害尤为突出。本文主要对重型 β -地中海贫血患者的铁过载及心功能评估方法的研究进展进行综述。

【关键词】 重型 β -地中海贫血; 心脏铁过载; 血清铁蛋白; 磁共振成像; 左心室射血分数

【中图分类号】 R 556 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2019)16-2110-04

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2019.16.25

地中海贫血是一种基因遗传性溶血性贫血疾病。在我国, 发病人群众多集中在广西、广州、福建等省以及周边地区。其中重型 β -地中海贫血 (β -thalassemia major, β -TM) 患者往往依赖反复输血治疗以纠正严重贫血, 从而改善生活质量和提高存活率^[1]。但患者若长期输血却未行规范、充分的去铁治疗, 受铁吸收、铁代谢、输血间期、输血强度、骨髓对转铁蛋白结合铁 (non-transferrin-bound iron, NTBI) 的有效利用等多因素影响, 机体将不可避免出现铁过载。随着机体铁负荷逐渐加重, 可进一步出现铁沉积于组织脏器如心脏、肝脏、胰腺、脑垂体等。研究表明, 单纯输血而没有接受去铁治疗的重症地贫患儿, 平均在 10 岁左右死亡; 若输血的同时进行不规范的去铁治疗, 则其生存时间一般不超过 20 岁^[2-3]。

铁过载对心脏的损害尤为突出, 会引起心肌病、肺动脉高血压、心力衰竭、心律失常、心包炎等心脏并发症^[4]。心力衰竭、严重心律失常是心脏铁过载最严重的并发症, 也是导致 β -TM 患者死亡的最主要原因^[5-6], 一旦出现上述并发症, β -TM 患者总生存时间一般短于 1 年^[7]。有研究表明, 心脏铁过载导致死亡的地中海贫血患者约占 70%^[8]。如能及早积极干预, 铁沉积导致的早期心肌病尚可逆转^[9]。但心脏铁过载的早期可无任何症状, 即使伴有临床表现也多无特异性。若一旦进展至心功能不全, 则提示患者处于疾病晚期, 预后较差^[10]。因此, 临床诊治 β -TM 患者的同时, 必须强调对早期心脏铁过载的精准监测, 以便及早进行治疗以预防心脏铁过载的加剧。临床上, 早期筛查心脏铁过载首先需要对体内铁负荷、心脏铁过载进行定量精准评估及有效动态监测, 这对于

去铁治疗方案及时机的选择、治疗效果的评价均具有重要临床意义。本文主要对 β -TM 患者的铁过载及心功能评估方法的研究进展进行综述。

1 铁过载的检测

机体铁含量超负荷后, 多余的铁即开始沉积于不同脏器, 不同脏器铁的分布情况、沉积速率及浓度虽各不一样, 但多数并发铁过载的患者均具有不同程度心脏铁沉积异常。铁过载的检测一般分为直接法和间接法。对于前者, 脏器活检是最直接的评估方法; 后者则包括血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度 (transferrin saturation, TS)、NTBI 等指标。目前, 还可通过非侵入性检查 (如磁共振成像、生物磁效应磁化率测量法等) 评估机体甚至各个器官的铁负荷量。

1.1 血清学指标

1.1.1 血清铁蛋白: 血清铁蛋白是体内铁贮存的主要形式, 与机体的总含铁水平显著相关^[11], 同时因简便、低廉且可重复性好的优点, 目前其仍为应用最广泛的血清铁标志物。 β -TM 患者在长期依赖输血治疗后, 会因铁过载而导致血清铁蛋白水平升高, 且其水平与肝铁沉积水平呈正相关性^[12-15]。

但血清铁蛋白也是一种炎症指标, 因此若出现感染、溶血、肝病、肿瘤、维生素 C 缺乏等情况, 也会引起血清铁蛋白异常。同时, 还有学者提出, 受个体差异、长期输血和去铁治疗的影响, 血清铁蛋白与大多器官铁沉积相关性较差^[16], 用于预测脏器铁负荷的准确性不高^[17-18]。因此, 在应用血清铁蛋白来间接评价机体铁贮存状况时, 一定要了解患者的一般状况。在排除非铁贮存方面的影响后, 血清铁蛋白基线

[▲]基金项目: 广西医药卫生科研课题 (Z20170500)

作者简介: 刘晓丽 (1989 ~), 女, 硕士, 住院医师, 研究方向: 儿童心血管疾病的诊治。

通信作者: 易容松 (1972 ~), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 儿童心血管疾病的诊治, 电子邮箱: yirongsongtg@163.com。

值超过 1 000 $\mu\text{g/L}$ 即可诊断为铁过载^[16], 此时其对心脏病、肝硬化等并发症具有预测意义^[19]。如血清铁蛋白可促进游离自由基的形成, 进一步损害动脉壁细胞及心肌; 研究发现当血清铁蛋白浓度超负荷时, 心脏并发症发病率会上升 3 倍以上。Puliyel 等^[20] 通过长达 9 年的随访研究发现, 定期 (3 ~ 6 周) 动态监测血清铁蛋白水平并计算均值, 可减少干扰因素影响, 从而提高评价脏器铁过载的准确度。因此, 在条件有限的情况下, 血清铁蛋白的变化趋势仍是诊断铁过载和监测去铁治疗疗效的首选标准。

1.1.2 TS 及 NTBI: TS 及 NTBI 对评估肝以外的铁沉积和毒性也至关重要^[20]。一旦 TS 超过 75% ~ 85%, NTBI 则会进入循环, 最易造成心脏和胰腺的铁过载急性加剧^[21]。对于非输血或有潜在输血依赖但未进行过铁螯合治疗的患者, TS 还可以用来确定何时进行去铁治疗。因此, 两者也是检测铁过载的血清学指标。虽然 TS 被广泛运用, 但不适于正在接受铁螯合治疗者^[22], 须停用铁螯合剂 1 d 以上再检测。

1.2 脏器组织活检 肝脏是体内血清铁蛋白合成、贮存和代谢的首要 and 主要脏器, 其含铁蛋白量约占体内贮存铁的 1/3, 并且对血液中的铁蛋白有清除作用, 与机体铁代谢关系最为密切, 是铁过载较早且最易累及的器官之一。肝脏活检可直接定量评估肝脏铁浓度, 既往其一度作为评价机体铁负荷状况的金标准^[18]。研究表明, 肝脏铁浓度评估体内各脏器铁沉积状态的准确性及敏感性均优于血清铁蛋白^[12]。有学者指出, 心脏并发症的出现与血清铁蛋白或肝脏铁浓度明显增高密切相关, 当血清铁蛋白 $> 2\ 500\ \mu\text{g/L}$ 或肝脏铁浓度 $> 15\ \text{mg/g}$ 时即应高度怀疑心脏铁过载发生的可能^[23]。由于缺少有效的检测手段, 既往曾以肝铁含量检测值作为间接预测心脏铁过载的一种方法; 但该法具有穿刺创伤、出血、胆瘘等风险, 以及存在取样误差导致准确性欠佳的局限, 使其在临床上应用受严格限制。

心内膜活检是检测心铁含量的直接方法, 但其风险较肝组织活检更大。心肌铁沉积主要分布于外膜下心肌, 以左室心肌为主, 由于早期心脏铁沉积呈斑片状分布, 加之采样易失误, 常常难以获取有效的标本, 致使定量活检的结果可靠性不高^[24]。

1.3 磁共振成像 随着磁共振成像技术不断进步, 其已逐渐发展成为脏器铁过载诊断不可替代的无创性检测方法^[25], 主要指标包括 R_2/T_2 技术、 R_2^*/T_2^* 技术及磁敏感加权成像 (susceptibility weighted imaging, SWI) 等。其中, T_2^* 值是通过磁共振成像测得信号衰减率 R_2 或 R_2^* 值再经计算而来^[26]。受组织细胞内

铁蛋白和含铁血黄素顺磁性的作用, 自旋回波序列横向弛豫时间 T_2 值和梯度回波序列上的 T_2^* 值缩短, 相应的弛豫率 (R_2 或 R_2^* 值) 增加。 T_2^* 值一般随组织铁含量增加而衰减加速, 即铁沉积程度越重 T_2^* 值越低, 因此可反映脏器不同程度的铁沉积情况。 R_2^*/T_2^* 值所需扫描时间短、处理相对简洁, 因而快速梯度回波序列已成为心脏铁过载的标准测定方法。对于心脏而言, T_2^* 值比 R_2^* 值更加敏感, 故心脏 T_2^* 值可作为客观评估心脏铁过载的指标, 且它对轻度铁过载的敏感性和准确性也相对更高, 即在相对低的心脏铁浓度时亦能准确用于心脏铁过载评估^[27-28]。该指标一般使用 1.5T 磁共振成像扫描进行测定较为合适^[29]。

有研究报告, 心脏铁沉积虽较肝脏滞后, 但心脏耐受性较差。心血管磁共振 (cardiovascular magnetic resonance, CMR) 是一种能提供心脏最全面评估的无创成像技术, 可以显示心肌特征, 从而避免了心肌活检的采样误差和有创风险, 在间接定量检测心肌铁离子浓度的同时还能预测心脏损害的严重程度, 因此在临床上较其他检测手段更有优势。 T_2 加权 CMR 的广泛使用可以尽早检查出心脏铁超负荷, 以防止心脏衰竭, 保证患者的生活质量, 从而挽救更多的生命。若心脏 T_2^* 值下降, 心力衰竭等并发症的发生风险则升高^[30], 且一旦发生较其他脏器并发症进展更快^[31]。目前依据心脏 T_2^* 值大小进行划分, 心脏铁过载可分为轻度 (T_2^* 为 $> 12 \sim 20\ \text{ms}$)、中度 (T_2^* 为 $8 \sim 12\ \text{ms}$) 和重度 (T_2^* 为 $< 8\ \text{ms}$)^[32]。此外, 有学者指出, T_2^* 值与左心室射血分数等指标密切相关, 因此利用 CMR 评估还可较早反映心脏并发症的发生率及预后。例如, Kirk 等^[17] 发现, 心脏 T_2^* 技术可识别 $\beta\text{-TM}$ 患者重度铁过载后出现心力衰竭、心律失常的风险, 并且可靠性明显优于血清铁蛋白和肝脏铁浓度。

1.4 其他 组织活检等有创检测在临床应用上往往有诸多限制, 故对无创检测方法的研究成为热点。电磁超导量子干扰仪、双能 CT 等无创检测技术亦具有一定的潜力。电磁超导量子干扰仪通过测定脏器磁化率来评估铁过载程度, 虽然其可定量测定肝脏、脾脏铁含量且具有较高准确度, 但该仪器非常昂贵, 目前仅欧美国家数个研究院拥有, 而且需要专业人员进行数据采集及设备维护, 鲜用于临床。目前, 常规 CT 难以定量评估铁过载, 且具有电离辐射及易受脂肪组织影响, 因此临床应用也受到限制。双能 CT 的三物质分离算法可用于肝脏软组织、铁及脂肪的分离, 不过相关研究多以肝脏铁含量测定为基础, 如 Fischer 等^[33] 的离体研究证明, 应用三物质分离算法可以获

得铁叠加值的影像,该影像消除了正常肝组织以及肝脏内脂肪对铁含量测定的影响,可以特异性反映肝脏铁含量,实现肝铁含量的准确测量。此外,腹部超声和计算机断层成像在一定情况下可检测脏器铁超负荷,但无法定量,只在铁沉积处于极高密度时可以显像^[34],目前尚未应用于临床。

2 心功能评估

铁过载可造成严重的心脏损害,常出现心律失常、肺动脉高压甚至心力衰竭,这也是多数地中海贫血患儿的主要死因^[35-36]。因此,定期评估患儿心功能十分重要。目前临床上可通过心电图、血清学检测、超声心动图、心率变异性、CT/磁共振成像技术、放射性核素成像、心音信号分析等多种相关技术手段综合评估。与心功能相关的血清学指标有脑钠肽、心房钠尿肽、心肌酶活性、肌钙蛋白等,其中脑钠肽是心功能不全最敏感的血清学指标之一。超声心动图具有无创、无放射性、便捷、稳定性佳等优势,一直是辅助评判心功能的首选,它可检测左心室射血分数、心室舒张功能等指标来评估心脏功能。研究表明,静息状态下出现心室射血分数明显下降,则患儿12岁后因心脏并发症死亡的风险将大大增加^[37],同时生存率亦随之下降^[38]。心脏铁过载患者症状和心电图及超声心动图异常多为迟发,即使未检测到心室射血分数下降也不能除外心脏铁过载风险的出现。因而,也有学者探讨了左心室收缩末期内径和左室缩短率是否可作为预测心肌铁超负荷患者心功能的可靠指标。此外,利用磁共振检查心脏射血能力、心肌功能及冠脉血流情况等评估心功能的技术也已经相对成熟^[39],而且还可以同时评价心肌铁负荷和心功能,这是其他检查无法取代的。

3 总结与展望

血清铁蛋白评估铁过载具有简便、实用、可操作性好的优势,有利于广大基层医院开展铁过载评估工作,但心脏铁清除速度较慢,在去铁治疗时短期监测存在局限性。鉴于磁共振成像已经成为铁定量检测的可靠手段,有条件者应尽可能采用磁共振成像 T2* 技术对心脏铁过载进行定量检测,避免使用血清铁蛋白或肝铁含量预测心铁过载和心功能变化,以增加准确性和减少并发症。

此外,脏器铁沉积的改善是一个缓慢的过程,可受输血治疗等多因素影响,通常每年定期行磁共振成像检查1次比较适宜^[40]。需要指出的是,磁共振成像评估方法需要具备专业软件及专业技术人员支持,

目前国内仅有极少数城市三甲医院开展。故笔者认为,应在高发地区积极开展磁共振成像检查,以充分发挥其优势,有益地补充现有铁过载检测指标的不足,更能促进铁过载评估临床工作的开展。相信随着技术的完善,磁共振成像能使越来越多不同脏器的铁过载得到有效检测。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 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.
- [2] 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.
- [3] Harrod JF, Knight AR, McIntyre JS. Epoxidation process: US3654317DA[P/OL]. 1972-04-04[2019-01-20]. <http://www.freepatentsonline.com/3654317.pdf>.
- [4] Hershko C. Pathogenesis and management of iron toxicity in thalassemia[J]. Haematologica,1975,60(2):241-248.
- [5] Telfer PT, Prestcott E, Holden S, et al. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major[J]. Br J Haematol,2000,110(4):971-977.
- [6] Mavrogeni SI, Markussis V, Kaklamanis L, et al. A comparison of magnetic resonance imaging and cardiac biopsy in the evaluation of heart iron overload in patients with beta-thalassemia major[J]. Eur J Haematol,2005,75(3):241-247.
- [7] Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, et al. Cardiac involvement in hemochromatosis [J]. Cardiol Rev, 2014, 22(2):56-68.
- [8] Charafeddine K, Isma'eel H, Charafeddine M, et al. Survival and complications of beta-thalassaemia in Lebanon: a decade's experience of centralized care [J]. Acta Haematol, 2008,120(2):112-116.
- [9] Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. Combined chelation therapy in thalassemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction [J]. J Cardiovasc Magn Reson,2008,10:12.
- [10] Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, et al. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder [J]. J Am Coll Cardiol,2010,56(13):1001-1012.
- [11] Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sentürk H. From fatty liver to fibrosis: a tale of "second hit" [J]. World J Gastroenterol,2013,19(8):1158-1165.
- [12] Taher A, El Rassi F, Isma'eel H, et al. Correlation of liver iron concentration determined by R2 magnetic resonance imaging with serum ferritin in patients with thalassemia intermedia[J]. Haematologica,2008,93(10):1584-1586.

- [13] Taher AT, Porter J, Viprakasit V, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Blood*, 2012, 120(5):970-977.
- [14] Lal A, Goldrich ML, Haines DA, et al. Heterogeneity of hemoglobin H disease in childhood [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(8):710-718.
- [15] Pakbaz Z, Fischer R, Fung E, et al. Serum ferritin underestimates liver iron concentration in transfusion independent thalassemia patients as compared to regularly transfused thalassemia and sickle cell patients [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 49(3):329-332.
- [16] Kwiatkowski JL, Cohen AR, Garro J, et al. Transfusional iron overload in children with sickle cell anemia on chronic transfusion therapy for secondary stroke prevention [J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(2):221-223.
- [17] Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major [J]. *Circulation*, 2009, 120(20):1961-1968.
- [18] 中华医学会血液学分会/中国医师协会血液科医师分会. 铁过载诊断与治疗的中国专家共识 [J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(8):572-574.
- [19] Barton JC, Barton JC, Acton RT, et al. Increased risk of death from iron overload among 422 treated probands with HFE hemochromatosis and serum levels of ferritin greater than 1 000 $\mu\text{g/L}$ at diagnosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(4):412-416.
- [20] Puliyl M, Sposto R, Berdoukas VA, et al. Ferritin trends do not predict changes in total body iron in patients with transfusional iron overload [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(4):391-394.
- [21] Piga A, Longo F, Duca L, et al. High nontransferrin bound iron levels and heart disease in thalassemia major [J]. *Am J Hematol*, 2009, 84(1):29-33.
- [22] Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. Diagnosis and management of hemochromatosis; 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. *Hepatology*, 2011, 54(1):328-343.
- [23] Wood JC. Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases [J]. *Blood Rev*, 2008, 22(Suppl 2):S14-S21.
- [24] Murphy CJ, Oudit GY. Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *J Card Fail*, 2010, 16(11):888-900.
- [25] Wood JC. Use of magnetic resonance imaging to monitor iron overload [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2014, 28(4):747-764, vii.
- [26] Westwood MA, Firmin DN, Gildo M, et al. Intercentre reproducibility of magnetic resonance T2* measurements of myocardial iron in thalassaemia [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2005, 21(5):531-538.
- [27] Chandarana H, Lim RP, Jensen JH, et al. Hepatic iron deposition in patients with liver disease: preliminary experience with breath-hold multiecho T2* -weighted sequence [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(5):1261-1267.
- [28] Ghugre NR, Coates TD, Nelson MD, et al. Mechanisms of tissue-iron relaxivity: nuclear magnetic resonance studies of human liver biopsy specimens [J]. *Magn Reson Med*, 2005, 54(5):1185-1193.
- [29] Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, et al. Cardiovascular function and treatment in β -thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2013, 128(3):281-308.
- [30] St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance [J]. *Blood*, 2005, 105(2):855-861.
- [31] Danjou F, Origa R, Anni F, et al. Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major patients according to chelation treatment [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2013, 51(3):142-145.
- [32] Cario H, Janka-Schaub G, Janssen G, et al. Recent developments in iron chelation therapy [J]. *Klin Padiatr*, 2007, 219(3):158-165.
- [33] Fischer MA, Reiner CS, Raptis D, et al. Quantification of liver iron content with CT-added value of dual-energy [J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(8):1727-1732.
- [34] Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia [J]. *Blood*, 1997, 89(3):739-761.
- [35] Aessopos A, Kati M, Farmakis D. Heart disease in thalassemia intermedia: a review of the underlying pathophysiology [J]. *Haematologica*, 2007, 92(5):658-665.
- [36] 陈秋如, 郑虹, 王威, 等. 输血和去铁治疗依从性对重型 β -地中海贫血患者心脏功能的影响分析 [J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(9):1302-1304.
- [37] Hahalis G, Kourakli A, Gerasimidou I, et al. Cardiac mortality in beta-thalassemia major: resting but not dobutamine stress echocardiography predicts mortality among initially cardiac disease-free patients in a prospective 12-year study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(12):1178-1181.
- [38] Bayraktaroglu S, Aydinok Y, Yildiz D, et al. The relationship between the myocardial T2* value and left ventricular volumetric and functional parameters in thalassemia major patients [J]. *Diagn Interv Radiol*, 2011, 17(4):346-351.
- [39] 陈秀玉, 赵世华. 心血管磁共振临床应用及进展 [J]. *磁共振成像*, 2015, 6(2):86-90.
- [40] Pepe A, Meloni A, Rossi G, et al. Cardiac and hepatic iron and ejection fraction in thalassemia major: multicentre prospective comparison of combined deferiprone and deferoxamine therapy against deferiprone or deferoxamine monotherapy [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2013, 15:1.

(收稿日期:2019-04-20 修回日期:2019-07-14)