

- [14] 郑腾,陈枝华. 禽流感病毒致病性的分子生物学基础及研究近况[J]. 黑龙江畜牧兽医,2002,2(2):41-43.
- [15] Li Q,Zhou L,Zhou M,et al. Preliminary Report:Epidemiology of the Avian Influenza A (H7N9) Outbreak in China[J]. N Engl J Med,2013 Apr 24.[Epub ahead of print]
- [16] Lu S,Xi X,Zheng Y,et al. Analysis of the clinical characteristics

- and treatment of two patients with avian influenza virus (H7N9) [J]. Biosci Trends,2013,7(2):109-112.
- [17] Chang SY,Lin PH,Tsai JC,et al. The first case of H7N9 influenza in Taiwan[J]. Lancet,2013,381(9878):1621-1622.

(收稿日期:2013-04-23)

• 综 述 •

地中海贫血的临床表现与鉴别

张 莉 综述,徐酉华[△]审校

(重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤科,重庆 400014)

关键词:地中海贫血; 贫血,缺铁性; 珠蛋白类; 临床分型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.21.039

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)21-2875-01

地中海贫血是一组遗传性血液性疾病,它是由于一种或多种血红蛋白中珠蛋白链基因缺陷所造成的疾病^[1]。其临床表现是由于以下两方面引起的,首先,由于 α 或 β 珠蛋白链生成减少导致成人血红蛋白主要成分合成不足,同时导致小细胞低色素性贫血,即平均红细胞体积和平均红细胞血红蛋白量下降;其次,由于其中一种珠蛋白链合成减少,导致正常情况下与其组合的另一种珠蛋白链相对过量,而相对过剩的珠蛋白并未形成正常球蛋白的肽链,而是相互积聚形成不稳定的四聚体,并在红细胞中沉淀,使红细胞生成受损或产生溶血^[2]。

1 α 地中海贫血综合征

α 地中海贫血是由于负责合成 α 珠蛋白链的4个基因中,一个或多个存在缺失或缺陷,导致 α 珠蛋白链合成不充分或不能合成而引起的。当一个 α 珠蛋白基因发生缺失或缺陷时,发生静止型地中海贫血,患者无临床症状;当2个 α 珠蛋白基因存在缺陷时,可导致轻型 α 地中海贫血,表现为小细胞低色素性贫血,此时,血红蛋白电泳可以协助诊断,但仅在新生儿期有效,血红蛋白Barts为3%~10%。因为在出生时血红蛋白F占优势,而由于 α 珠蛋白链合成减少,导致不能与其组合的 β 珠蛋白链形成四聚体,产生血红蛋白Barts。婴儿出生后,血红蛋白主要成分由血红蛋白F转变为血红蛋白A,且 γ 珠蛋白链合成也减少,因此血红蛋白Barts不能再被检测到。这种类型的 α 地中海贫血不需要治疗。

当存在3个 α 珠蛋白基因缺陷时,可导致血红蛋白H病^[3]。在胎儿期,通过血红蛋白电泳检测到血红蛋白Barts,含量为15%~30%。出生后,当血红蛋白H占主要地位,过量 β 珠蛋白链积聚形成四聚体,即产生血红蛋白H,不稳定的血红蛋白H在循环中的红细胞内发生沉淀,导致溶血。此类患者具有小细胞低色素性贫血,肝、脾肿大,且多数患者由于骨髓腔扩张而致骨骼异常,胆石症及黄疸,患者通常不需要输血,但是少数需进行脾切除术。

当胎儿的4个 α 珠蛋白基因发生缺失或缺陷时,则发生胎儿水肿综合征。在受影响的胎儿体内,没有 α 珠蛋白链的合成,血红蛋白Barts成为主导。组织的含氧量显著下降,临床表现为胎儿严重贫血,肝、脾肿大和全身水肿,通常导致胎儿死产或出生后不久死亡,存活下来的婴儿终生需要输血治疗^[4]。

2 β 地中海贫血

负责 β 珠蛋白链合成的基因有2个,若发生突变或缺失,

则 β 珠蛋白链合成减少或不能合成,将导致 β 地中海贫血的发生。轻型 β 地中海贫血是由1个 β 珠蛋白基因缺陷引起的 β 珠蛋白链合成减少而产生,患者常有小细胞低色素性贫血表现,但仅为轻度贫血,患者在新生儿期的血红蛋白电泳结果是正常的;但出生1年后,由于 δ 和(或) γ 珠蛋白链合成增加,导致血红蛋白A₂和(或)血红蛋白F升高。轻型 β 地中海贫血不需要治疗。中间型 β 地中海贫血的发生涉及多种 β 珠蛋白基因突变,其临床表现比重型 β 地中海贫血轻。上述这3类 β 地中海贫血患者常有显著小细胞低色素性贫血,但不需要长期输血。

当遗传了2个存在缺陷的 β 珠蛋白肽链时,会产生重型地中海贫血(Cooley贫血)^[3],这时,体内不能合成 β 珠蛋白链,血红蛋白A的生成受阻。受影响的婴儿出生时常无症状,只能在新生儿期进行血红蛋白电泳检测,出现血红蛋白F可作出诊断。在生后的6~12个月,血红蛋白的主要成分从血红蛋白F转变为血红蛋白A的过程中,重型 β 地中海贫血的症状会进一步加重。患者有显著的小细胞低色素性贫血。过量 α 珠蛋白链发生沉淀,导致机体无效红细胞和溶血性贫血,患者可能会表现出烦躁不安,生长不良,黄疸,肝、脾肿大及高输出性心力衰竭。机体为了代偿严重贫血,大量的骨髓腔发生膨胀,导致患儿五官特征发生改变,出现上颌增生和前额突出的表现。重型 β 地中海贫血的治疗包括长期输血,服用铁螯合剂或造血干细胞移植^[4]。

通过在新生儿期筛查血红蛋白Barts,可以协助诊断 α 地中海贫血;而在儿童早期通过血红蛋白电泳检测血红蛋白A₂,若血红蛋白A₂升高如上所述,则可诊断为 β 地中海贫血^[5]。

3 地中海贫血的分布

地中海贫血这一术语来自于希腊,在世界上疟疾流行的区域最常见。因为杂合子个体可以在一定程度上防止疟疾,这种保护还可见于镰状细胞特征的个体。虽然地中海贫血可以影响不同的种族群体,但它最常发生于地中海周围国家、亚洲和非洲地区。已确定地中海贫血患者缺陷的珠蛋白基因分别位于11号和16号染色体上,目前至少有200种不同的突变,但绝大多数患者的症状是由其中的15种突变所致。通过遗传咨询和产前诊断可预防重型地中海贫血的发生。目前的研究正在探索治疗重型地中海贫血的新方法,刺激 γ 珠蛋白链表达并替代减少 β 珠蛋白肽链是目前的研究方向。(下转第2933页)

3 讨 论

真菌是一类有细胞壁和真核结构,能进行有性或无性繁殖的细胞型微生物,以寄生或腐生方式存在于自然界中,而假丝酵母菌属是深部真菌的一类,据美国研究人员报道,从内、外科和监护室的住院患者中分离的病原体,假丝酵母菌属位居第 4 位^[2]。有资料显示,假丝酵母菌属,尤其是白色假丝酵母菌,在侵袭性真菌感染中占有极其重要的地位^[3-5]。长期反复使用抗菌药使机体抵抗力和免疫力下降,真菌易侵入机体繁殖,引发真菌感染,而抗真菌药的不规范治疗及滥用导致感染类型的改变和真菌耐药性的增强^[6]。因此,对临床分离获得的假丝酵母菌属进行耐药性检测是必要的。

本研究分离的假丝酵母菌属中,以白色假丝酵母菌为主,与文献报道相似^[7-10],感染部位以下呼吸道(痰液)为主。由于在正常人的呼吸道中,存在少量白色假丝酵母菌,这会使呼吸道标本的白色假丝酵母菌检出率大于实际感染率。笔者认为,来自呼吸道的标本,应连续进行真菌培养 3 次,均为阳性才可作出诊断,微生物检验人员应结合患者的基础疾病进行分析;而对来自无菌部位的标本,如脑脊液、尿液等,一旦检出假丝酵母菌,则具有临床诊断价值。

白色假丝酵母菌是临床常见的致病性假丝酵母菌,有关资料显示其感染的发生率逐年下降,而克柔假丝酵母菌、热带假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌感染的发生率及耐药性逐年上升。本研究提示假丝酵母菌对两性霉素 B 的敏感性高,其原因可能在于两性霉素 B 毒性大,临床应用较少;而对 5-氟胞嘧啶、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑,热带假丝酵母菌的耐药性较高,白色假丝酵母菌、克柔假丝酵母菌保持着良好抗菌活性;克柔假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌对氟康唑是天然耐药,常常出现体外检测结果为敏感,而体内治疗往往失败的现象,因此,出具报告时,应报告为耐药,避免此类药物的应用,可选用两性霉素 B、伊曲康唑等^[11]。本研究中,伊曲康唑和伏立康唑的敏感性相对较高,不良反应较两性霉素 B 小,不存在对一些假丝酵母菌的天然耐药,可作为临床治疗真菌感染的首选药物。

目前真菌感染的增多与患者免疫功能低下、抗菌药的滥用

及不重视病原学检测等有很大关系^[12]。微生物检验人员不但要鉴定准确,更应与临床医务人员沟通,鉴别定居菌与致病菌及其临床价值,指导临床合理用药,达到正确治疗、有效预防与控制耐药性进一步发展,确保医疗安全的目的。

参考文献

[1] 吴绍熙,郭宁如,廖万清. 1986 年、1996 年、2006 年我国念珠菌属变迁[J]. 中国感染与化疗杂志,2009,9(6):462-465.

[2] Yera H, Poulain D, Lefebvre A, et al. Polymicrobial candidaemia revealed by peripheral blood smear and chromogenic medium[J]. J Clin Pathol, 2004, 57(2):196-198.

[3] 张宇平,崔健. 1108 株深部真菌医院感染耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(8):1186-1187.

[4] 孙杨. 老年患者假丝酵母菌性肺炎的菌群分布及耐药性调查[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(1):195-196.

[5] 韩红燕,钱小毛. 假丝酵母菌属感染的临床分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(17):2705-2706.

[6] 刘永碧,马厚勋,曾凡荣,等. 深部念珠菌感染 280 例临床分析[J]. 中华医院感染学杂志,1998,8(1):33-34.

[7] 屈玲,府伟灵,徐永涛,等. 166 例真菌感染分离鉴定及药敏试验结果分析[J]. 中华医院感染学杂志,2004,14(1):110-112.

[8] 汪宏良,邹义春,罗卓跃,等. 243 株假丝酵母菌属 MIC 结果分析[J]. 中华医院感染学杂志,2007,17(9):1171-1173.

[9] 李娅娟,李恩泽,时萍,等. 院内侵袭性深部真菌感染 80 例临床与病原学分析[J]. 中华医院感染学杂志,2007,17(8):1028-1030.

[10] 黄娥,范文,段六生,等. 荆州市假丝酵母菌属医院感染的菌群分布及耐药性探讨[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(10):2221-2222.

[11] 刘一新. 基层医院管理现状调查和分析[J]. 中国感染控制杂志,2005,4(1):81-82.

[12] 陈丹霞,李明友,林茂锐,等. 2009 年 977 例真菌感染的鉴定及药敏分析[J]. 检验医学与临床,2010,7(17):1870-1872.

(收稿日期:2013-05-26)

(上接第 2875 页)

4 地中海贫血与缺铁性贫血的鉴别

轻型 α 地中海贫血、轻型 β 地中海贫血和缺铁性贫血是常见的小细胞性贫血的原因,须对三者进行鉴别以确保患者进行适当的治疗和遗传咨询。如果一个孩子血清铁蛋白降低,而 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)正常,则可能被诊断为缺铁性贫血。由于血清铁蛋白是一种急性期反应物,当机体处于炎症状态时也可以产生假阳性。因此,CRP 正常是必要的,它可确保血清铁蛋白水平是真实反映儿童的铁营养状况。网织红细胞血红蛋白含量(reticulocyte hemoglobin content,CHr)也可用于诊断缺铁性贫血。用于儿童的 CHr 标准值已经确定,CHr 降低是预测铁缺乏的一个有效指标^[6]。

当分析小细胞性贫血的不同病因时,考虑 α 或 β 地中海贫血可能同时合并缺铁性贫血,这对于一个医师来讲是非常重要的。在地中海贫血中,红细胞分布宽度和红细胞游离原卟啉常正常;而在缺铁性贫血中,红细胞分布宽度和红细胞游离原卟啉可长时间升高^[6]。区分这些可以避免合并地中海贫血的患

者进行不必要的铁治疗。

参考文献

[1] Kelly N. Thalassemia[J]. Pediatr Rev,2012,33(9):434-435.

[2] Forget BG. Preface. Thalassemia[J]. Hematol Oncol Clin North Am,2010,24(6):xiii-xv.

[3] Kan YW. The William Allan Memorial Award address: Thalassemia: molecular mechanism and detection[J]. Am J Hum Genet, 1986,38(1):4-12.

[4] Sankaran VG, Nathan DG. Thalassemia: an overview of 50 years of clinical research[J]. Hematol Oncol Clin North Am,2010,24(6):1005-1020.

[5] Lambotte C, Chantraine JM. Beta-thalassemia: systematic screening and treatment[J]. Rev Med Liege,1981,36(7):286-293.

[6] Girot R. Treatment of thalassemia and sickle cell anemia in children[J]. Ann Pediatr (Paris),1978,25(5/6):277-284.

(收稿日期:2013-05-28)