

脾切除对珠蛋白生成障碍性贫血患儿血液及免疫系统的影响

杨静梅, 陈文艳

(中国人民解放军第三〇三医院检验科, 南宁 530021)

摘要:目的 评估脾切除术对重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿的血液及体液免疫系统的影响。方法 使用前后对照的方法, 回顾性研究 68 例重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿脾切除前后(术前、术后 3 个月、术后 3~12 个月)血液系统和免疫系统指标的变化, 包括白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、血小板、免疫球蛋白 IgG、IgM 和 IgA 及血清补体 C3、C4。结果 纳入研究 68 例患儿, 平均年龄(8.6 ± 3.1)岁, 其中 α -珠蛋白生成障碍性贫血 28 例和 β -珠蛋白生成障碍性贫血 35 例, 混合型 5 例。脾切除术后 3 个月、3~12 个月, 外周血白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白和血小板均较术前明显升高($P < 0.05$)。与 α -珠蛋白生成障碍性贫血患者同期比较, β -珠蛋白生成障碍性贫血患儿术前及术后的红细胞计数和血红蛋白较低($P < 0.05$), 血小板计数无明显差别。珠蛋白生成障碍性贫血患儿术后 IgA 和 IgM 的水平较脾切除前显著降低($P < 0.05$), 血清 IgG 无明显变化。血清 C3 和 C4 水平无明显变化。结论 脾切除可提高重型珠蛋白生成障碍性贫血血红蛋白水平, 改善患儿贫血症状, 但会引起其免疫功能下降。

关键词: 重型地中海贫血; 脾切除; 血红蛋白; 免疫球蛋白; 补体

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.18.011

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)18-2534-03

Effect of splenectomy on hematological and immune system for children with major thalassemia

YANG Jingmei, CHEN Wenyan

(Department of Laboratory, the 303th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Nanning, Guangxi, 530021, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the effect of splenectomy on hematological and immune system for children with major thalassemia. **Methods** This retrospective study was performed on 68 children with major thalassemia. The indexes of blood and immune system included white blood cell, red blood cell, hemoglobin, platelet, immunoglobulin IgG, IgM and IgA and serum complement C3, C4, which were recorded at pre-splenectomy, 3 months and 3-12 months post-splenectomy. **Results** The mean age of children in this study was 8.6 ± 3.1 years. There were 28 children with α -thalassemia, 35 with β -thalassemia and 5 with $\alpha\beta$ -thalassemia. The white blood cell, red blood cell and platelet count increased significantly both at 3 and 3-12 months post-splenectomy as compared with pre-splenectomy. The red blood cell and hemoglobin in children with β -thalassemia or $\alpha\beta$ -thalassemia were significantly lower than children with α -thalassemia both at pre and post-splenectomy. However, the platelet count were similar. The immunoglobulin IgA and IgM were significantly lower at post-splenectomy than pre-splenectomy. However, the IgG, C3 and C4 did not decrease significantly. **Conclusion** Splenectomy could increase the hemoglobin level and improve the anemia in children with major thalassemia. However, it might be harmful to the immune system.

Key words: major thalassemia; splenectomy; hemoglobin; immunoglobulin; complements

珠蛋白生成障碍性贫血为临床上常见的遗传性溶血性疾病和世界上最常见的单基因遗传病之一, 我国南方地区发病率较高, 其中广西珠蛋白生成障碍性贫血基因携带率为 12.22%~23.02%, 主要分为 α -珠蛋白生成障碍性贫血和 β -珠蛋白生成障碍性贫血两大类^[1-2]。由于编码血红蛋白的 α 基因和(或) β 基因缺陷, 使得 α 肽链和(或) β 肽链生成障碍, 导致红细胞破坏过多而形成遗传性溶血性疾病。红细胞破坏过多和无效髓外造血会导致脾功能亢进, 随着病程的发展, 需要输血的量和次数逐渐增多, 铁超载也日趋严重^[3]。为减轻巨脾压迫, 减少溶血血细胞破坏进而减少输血, 脾切除术是重型珠蛋白生成障碍性贫血的重要治疗手段。脾脏也是人体最大的免疫器官, 是免疫应答的主要发生场所和重要调节器官, 脾切除可能会引起免疫系统的变化。本研究旨在探索脾切除对重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿血液系统和免疫系统的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 5 月至 2014 年 5 月, 排除年龄 > 18

岁、病例及随访资料不全的患者, 共收集 68 例行脾切除的重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿的病例及随访资料。均在本院普通外科按照以下手术指征行全脾切除术^[4]: (1) 依赖输血量明显增多。如维持血红蛋白 $> 95 \sim 105$ 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, 而对于经过规范的去铁治疗而铁负荷仍增加的患儿可考虑脾切除。(2) 脾功能亢进者, 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) 患方知情且要求行脾切除。

1.2 方法 记录患者血红细胞计数、白细胞计数、血红蛋白和血清抗体 IgG、IgA、IgM、补体 C3 和 C4, 并在脾切除手术后随访时进行测定, 为减少单次测量的偏差, 取术前、术后 3 个月内及术后 3~12 个月多次检测的平均值。本研究使用配对 t 检

验,对比脾切除前后患儿血液系统及免疫系统指标的变化。

2 结 果

2.1 基本资料 共纳入 38 例男性患儿和 30 例女性患儿,年龄 5~16 岁,平均(8.6±3.1)岁,珠蛋白生成障碍性贫血由基因或免疫电泳诊断,其中 α-珠蛋白生成障碍性贫血 28 例,β-珠蛋白生成障碍性贫血 35 例,混合型 5 例。

2.2 血液系统指标的比较 脾切除后 3 个月及 3~12 个月,外周血白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、血小板均较术前明显升高,见表 1。为了解脾切除对不同分型珠蛋白生成障碍性贫血患儿血液系统的影响,将所有 68 例患儿根据诊断分为 2 个亚组,α-珠蛋白生成障碍性贫血 28 例和 β-珠蛋白生成障碍性贫血+混合型珠蛋白生成障碍性贫血 40 例。与 α-珠蛋白生成障碍性贫血同期比较,β-珠蛋白生成障碍性贫血患儿术前及

术后的红细胞计数、血红蛋白较低,血小板计数无明显差别,见表 2。

表 1 术前和术后不同阶段珠蛋白生成障碍性贫血患儿血液系统指标的比较(±s)

指标	术前	术后 3 个月	术后 3~12 个月
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	7.45±3.92	15.72±5.09 ^a	21.46±13.67 ^{ab}
红细胞计数(×10 ¹² /L)	3.06±0.83	3.64±0.61 ^a	3.59±1.06 ^a
血红蛋白(g/L)	69.24±13.18	83.42±7.83 ^a	79.95±16.72 ^{ab}
血小板(×10 ⁹ /L)	232.10±140.77	774.09±282.36 ^a	762.62±306.21 ^a

注:与术前指标比较,^a*P*<0.05;与术后 3 个月指标比较,^b*P*<0.05。

表 2 不同分型珠蛋白生成障碍性贫血患儿术后血液系统指标的比较(±s)

指标	α 术前	α(术后 3 个月)	α(术后 3~12 个月)	(β+混合) 术前	(β+混合) (术后 3 个月)	(β+混合) (术后 3~12 个月)
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	8.50±5.02	13.06±0.34 ^a	13.28±4.42 ^a	6.71±2.77	17.58±5.30 ^{ab}	27.19±15.02 ^{ab}
红细胞计数(×10 ¹² /L)	3.71±0.74	4.24±0.40 ^a	4.64±0.82 ^a	2.61±0.52 ^b	3.23±0.32 ^{ab}	2.85±0.34 ^{ab}
血红蛋白(g/L)	74.26±12.88	85.55±8.30 ^a	92.33±14.27 ^a	65.72±12.36 ^b	81.93±7.22 ^a	71.28±12.32 ^{ab}
血小板(×10 ⁹ /L)	313.27±168.14	773.13±269.80 ^a	796.68±333.78 ^a	175.28±80.20 ^b	774.75±294.22 ^a	738.78±287.30 ^a

注:与术前指标比较,^a*P*<0.05;与 α-珠蛋白生成障碍性贫血患儿同时期指标比较,^b*P*<0.05。α 表示 α-珠蛋白生成障碍性贫血;β 表示 β-珠蛋白生成障碍性贫血;混合表示混合型珠蛋白生成障碍性贫血。

2.3 免疫指标的比较 脾切除后 3 个月、3~12 个月,血清 IgA、IgM 与术前水平相比明显下降(*P*<0.05),见表 3,但 IgG 在术后不同阶段相比无明显差异。补体 C3、C4 手术前后无明显差异。

表 3 术前和术后不同阶段免疫系统指标的比较(±s)

指标	术前	术后 3 个月	术后 3~12 个月
IgG(mg/L)	1 381.45±319.23	1 368.46±312.37	1 379.28±331.29
IgM(mg/L)	199.36±92.15	173.28±76.56 ^a	175.98±81.19 ^a
IgA(mg/L)	279.17±98.66	243.13±99.21 ^a	247.78±103.58 ^a
C3(g/L)	1.07±0.23	1.00±0.21	1.04±0.21
C4(g/L)	0.13±0.06	0.13±0.06	0.14±0.08

注:与术前指标比较,^a*P*<0.05。

3 讨 论

由于基层医生和患儿家庭对该类疾病认识较为局限,我国重型珠蛋白生成障碍性贫血治疗极不规范,超过 50% 的患者输血前血红蛋白不能达到 90 g/L,应用去铁剂的患者不足 1/3,因此造成病情过早地加重,导致脾肿大、脾功能亢进和铁超载^[5]。脾切除术后,红细胞破坏减少,可以减少对输血的依赖并减轻整体铁超载的状况,同时也会带来新的不良反应,因此对于脾切除术的适应证要严格把握,为此,本研究采用了国内相关指南推荐^[4]。国外也有最新的相关指南:(1)需要输血量增多(为维持 75% 正常血红蛋白水平,需要每年输血量 200~220 mL/kg 以上,无法用去铁剂控制铁超载)。(2)脾功能亢进(血常规三系减少)。(3)症状性脾肿大(左上腹痛,早饱或有脾破裂危险的巨脾)。

脾切除 3 个月后,患儿的红细胞和血红蛋白水平均较术前明显增高,其疗效可以维持至 12 个月,这说明脾切除能够改善

贫血症状,且脾切除对 α-珠蛋白生成障碍性贫血疗效稍好于 β-珠蛋白生成障碍性贫血,这可能与脾切除前 α-珠蛋白生成障碍性贫血患儿整体贫血状况较 β-珠蛋白生成障碍性贫血状况要好有关,且在临床实践中其需要脾切除的比例也要明显低于 β-珠蛋白生成障碍性贫血。珠蛋白生成障碍性贫血患儿患病之初往往不需要输血或偶尔输血即可维持一定的血红蛋白水平,随着患者年龄的增长及不规范的治疗,过多红细胞的破坏和髓外造血会导致脾脏肿大,造成贫血症状的加重,对于输血的依赖性越来越高,肿大的脾脏还可导致中性粒细胞和血小板的降低^[6]。脾切除能够改善因脾肿大所导致的血红蛋白减少,其在短期内能够使血红蛋白平均升高 10~20 g/L,能够减少大多数患者的输血量 and 次数^[7-10]。有报道,脾切除后,患者的年输血量与之前相比明显减少,该结果可以维持至术后 5 年^[9]。Al-Salem 等^[11]也报道,脾切除后患者的平均年输血量要比之前降低 150 mL/kg。本文并没有统计脾切除前后的年输血量的变化,原因是在患者就诊过程中,因为血源及经济因素,无法满足严重珠蛋白生成障碍性贫血患者的定期输血要求,患者可能是在治疗过程中在不同的医院进行输血治疗或者不能及时地接受输血治疗,这就造成了该方面数据的不全甚至缺失。

脾切除对于珠蛋白生成障碍性贫血患者的免疫功能具有一定的损害作用,在本研究中主要表现为 IgA 和 IgM 的减少,而 IgG 和补体 C3、C4 则没有明显变化,这与 Darzi 等^[12]的研究一致。脾脏在免疫球蛋白的释放中起重要作用,特别是 IgM,其是蛋白裂解素的主要来源。但是也和其他一些研究结果不够一致^[10,13]。这可能与患者的年龄、性别、输血时间的长短和量的多少及人群的基因特点有关。脾脏对于清除体内的感染源具有重要的作用,珠蛋白生成障碍性贫血患者高铁负荷的内环境也会导致噬铁细菌的增殖^[14]。这些都会增加患感染

性疾病的可能。最严重的情况是脾切除后凶险性感染,最易发生在 4 岁以下的儿童。因此,本研究仅仅将 5 岁以上儿童作为脾切除术的对象,同时为了减少感染的发生,还可以在脾切除前至少 2 周以及以后的 3~5 年内进行相关疫苗的注射,包括肺炎链球菌、B 型流感嗜血杆菌和脑膜炎奈瑟菌,以及每年注射流感病毒疫苗。

脾切除术的主要不良反应还包括血栓形成增多、加重肺动脉高压和铁超载。血栓形成在脾切除后增多,由于在变形的红细胞表面的阴离子磷脂具有促凝血效果,脾切除后,对于该类细胞的破坏大大减少,易引发凝血酶的激活,血小板的数量也明显增加,这都会导致血栓形成^[9,15]。因此,在脾切除后的患者应该每年定期检查其凝血酶生成标志物,如凝血酶 ATⅢ(TAT)复合物、凝血酶原片段(F1,2)、纤维蛋白肽 A(FPA)和 D-二聚体等,以及应用阿司匹林等进行抗凝治疗,以减少血栓栓塞的发生^[16]。脾切除还可加重珠蛋白生成障碍性贫血肺动脉高压,主要是由于血小板的增高和聚集,导致内皮细胞损害、血管收缩^[17]。脾切除后,总体铁超载是减少的,但是仍高于正常水平^[18-19]。如果不能及时、有效应用去铁剂,超载的铁将沉积在肝脏、心脏和其他器官,Aydinok 等^[20]的研究表明脾切除的患者中,心脏铁超载率为 48%,明显高于未行脾切除患者的 28%。因此,脾切除术后仍应当坚持应用去铁剂进行减轻铁超载的治疗,去铁剂包括皮下注射去铁胺、口服去铁酮和地拉罗司,口服制剂更易被人接受且具有良好的依从性。大样本研究表明,地拉罗司能够大大降低肝脏铁水平和血清转铁蛋白水平,同时其不良反应也较小^[21-22]。

脾切除能够明显改善重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿的贫血症状。同时,可以引起免疫系统损害和其他不良反应,因此,在应用脾切除时要严格把握手术指征,脾切除后,需要进行系统的治疗和随访,以达到理想的疗效。

参考文献

- [1] 吕静,江钰霞,何才通.地中海贫血筛查指标的分析[J]. 广西医学,2009,31(8):1107-1109.
- [2] 邓俊耀,龙安翼,李慧.桂林市城镇育龄人群地中海贫血现况调查[J]. 中华流行病学杂志,2009,30(2):156-158.
- [3] 沈崇灵. 法理学[M]. 北京:高等教育出版社,1994:51-52.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia[J]. *Br J Haematol*, 2007, 138(3):291-304.
- [7] Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, et al. Optimal management of β thalassaemia intermedia [J]. *Br J Haematol*, 2011, 152(5):512-523.
- [8] Chui DH, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder [J]. *Blood*, 2003, 101

(3):791-800.

- [9] Merchant RH, Shah AR, Ahmad J, et al. Post splenectomy outcome in β -Thalassemia [J]. *Indian J Pediatr*, 2015, 82(12):1097-1100.
- [10] 王慧珍,唐咸明.脾切除术对地中海贫血儿童体液和细胞免疫功能的影响[J]. 广西医学,2009,31(6):784-786.
- [11] Al-Salem AH, Nasserulla Z. Splenectomy for children with thalassemia [J]. *Int Surg*, 2003, 87(4):269-273.
- [12] Darzi AA, Kamali S, Khakzad M. Influence of splenectomy on immunoglobulins and complement components in major thalassemia [J]. *Caspian J Intern Med*, 2015, 6(1):30-33.
- [13] Amin A, Jalali S, Amin R, et al. Evaluation of the serum levels of immunoglobulin and complement factors in β thalassemia major patients in Southern Iran [J]. *Iran J Immunol*, 2005, 2(4):220-225.
- [14] Zarina AL, Norazlin KN, Hamidah A, et al. Spectrum of infections in splenectomised thalassaemia patients [J]. *Med J Malaysia*, 2010, 65(4):283-285.
- [15] Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and disease complications in thalassemia major [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1998, 850:227-231.
- [16] Fucharoen S, Viprakasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009, 1(1):26-34.
- [17] Morris CR, Vichinsky EP. Pulmonary hypertension in thalassemia [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1202:205-213.
- [18] 金伶,龙兴江,袁大华,等.重度 β -地中海贫血患儿脾脏切除术前后铁负荷的变化 [J]. 临床儿科杂志,2014,32(4):343-345.
- [19] Casale M, Cinque P, Ricchi P, et al. Effect of splenectomy on Iron balance in patients with β -thalassemia major: a long-term follow-up [J]. *Eur J Haematol*, 2013, 91(1):69-73.
- [20] Aydinok Y, Bayraktaroglu S, Yildiz D, et al. Myocardial Iron loading in patients with thalassemia major in Turkey and the potential role of splenectomy in myocardial siderosis [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 33(5):374-378.
- [21] Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral Iron chelator, in patients with beta-thalassemia [J]. *Blood*, 2006, 107(9):3455-3462.
- [22] Karimi M, Arandi N, Haghpanah S, et al. Efficacy of deferasirox (exjade) in modulation of Iron overload in patients with β -Thalassemia intermedia [J]. *Hemoglobin*, 2015, 39(5):327-329.

(收稿日期:2016-03-03 修回日期:2016-05-11)