

壮族地中海贫血患者多次红细胞输注无效的相关风险研究

胡秀娟¹, 何著刚², 陶志明³

(崇左市人民医院, 1. 血液内分泌内科; 2. 输血科; 3. 心血管内科, 广西 崇左 532200)

【摘要】目的: 探讨壮族地中海贫血患者多次红细胞输注无效的相关风险。**方法:** 选取接受多次红细胞输注治疗的 100 例壮族输血依赖性地中海贫血 (TDT) 患者作为研究对象。根据红细胞输注有效性将患者分为有效组 ($n = 73$) 和无效组 ($n = 27$), 对比两组患者一般资料及输血相关指标, 并分析红细胞输注无效的相关风险因素。**结果:** 无效组患者的年龄、输血年限、输血次数、输血前血清铁 (SI)、血清铁蛋白 (SF) 水平及群体反应性抗体 (PRA)、不规则抗体的阳性率均高于有效组, 初次输血年龄小于有效组 ($P < 0.05$)。Logistic 多元回归模型分析显示, 壮族地中海贫血患者多次红细胞输注无效与输血年限、输血次数、SF 水平、PRA 阳性、不规则抗体阳性具有相关性 ($P < 0.05$)。**结论:** 壮族 TDT 患者多次红细胞输注无效的风险与输血频次和时间、铁过载、血清抗体等有关, 在临床治疗中应优化输血管理方案并对铁过载、免疫排异反应进行有效干预, 以提高输血治疗效果。

【关键词】 壮族; 输血依赖型地中海贫血; 红细胞输注; 有效性; 风险

【中图分类号】 R457.1 **【文献标志码】** A

Related risks for ineffectiveness of multiple erythrocyte infusion for patients with thalassemia in Zhuang nationality

HU Xiu-juan¹, HE Zhu-gang², TAO Zhi-ming³

(1. Department of Blood Endocrinology; 2. Department of Blood Transfusion; 3. Department of Cardiovascular Medicine, the People's Hospital of Chongzuo, Chongzuo 532200, Guangxi, China)

【Abstract】Objective: To explore the related risks for ineffectiveness of multiple erythrocyte infusion for patients with thalassemia in Zhuang nationality. **Methods:** 100 patients with transfusion dependent thalassemia (TDT) in Zhuang nationality who received multiple erythrocyte infusion were selected as the study subjects. According to the effectiveness of erythrocyte infusion, the patients were divided into an effective group ($n = 73$) and an ineffective group ($n = 27$). The general information and transfusion related indicators were compared between the two groups, and the related risks for ineffectiveness of erythrocyte infusion was analysed. **Results:** The age, the transfusion duration, the transfusion frequency and the serum iron (SI), serum ferritin (SF) levels as well as positive rates of panel reactive antibody (PRA), irregular antibodies before transfusion of the patients in the ineffective group were all higher than those in the effective group. The initial transfusion age was younger than that in the effective group ($P < 0.05$). The analysis results of the Logistic multiple regression model showed that there was a correlation between the ineffective multiple erythrocyte infusion and the transfusion duration, the transfusion frequency, SF level, positive PRA, and positive irregular antibody for patients with thalassemia in Zhuang nationality ($P < 0.05$). **Conclusion:** The ineffectiveness of multiple erythrocyte infusion in patients with TDT in Zhuang nationality is related to blood transfusion frequency and duration, iron overload, serum antibody. In clinical treatment, we should optimize the blood transfusion management program and effectively intervene iron overload and immune rejection reaction to improve the therapeutic effects of blood transfusion of patients.

【Key words】 Zhuang nationality; Transfusion dependent thalassemia; Erythrocyte infusion; Effectiveness; Risk

地中海贫血 (地贫) 是一种常见的遗传性红细胞病, 因主要发生在地中海沿岸和中东等地区而得名。地贫发病原因是血红蛋白合成障碍, 在不同种

族的人群中均有发生, 临床类型和表现十分多样^[1]。在我国, 广东、广西、海南、云南、贵州等南方地区是 β 地贫的高发区, 其中, 壮族地区以地贫的

高发率和病情更为严重、复杂而闻名^[2]。输血依赖性地贫(transfusion-dependent thalassemia, TDT)是最为严重的一种类型,患者需要长期接受输血治疗,在进行多次输血后,往往出现输血效果下降的现象^[3]。因此,研究 TDT 患者多次输血效果下降的原因和相关治疗策略,具有非常重要的临床意义。尽管已有许多研究^[4]对 TDT 患者的输血依赖性进行了探讨,但是对于多次输血有效性下降的具体原因仍存在争议。相关问题如血清抗体生成、铁的积聚、输血频次等仍需要深入研究^[5]。目前,缺乏研究针对壮族 TDT 患者的多次输血有效性问题的细致分析。因此,本研究针对壮族 TDT 患者多次输注红细胞无效的相关风险进行了回顾性研究,旨在提高壮族 TDT 患者的治疗效果、优化患者生活质量,为壮族 TDT 患者管理提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 7 月至 2023 年 2 月崇左市人民医院接受多次红细胞输注治疗的 100 例壮族 TDT 患者作为研究对象,对其红细胞输注有效性及影响因素进行回顾性分析。纳入标准:TDT 的诊断依据《中国输血依赖型 β 地中海贫血诊断与治疗指南》^[6],患者父母均为广西崇左市原著壮族民众,均具有红细胞输注治疗史,临床资料完整,均接受 ABO、Rh(D)同型滤白红细胞或洗涤红细胞输注,采用盐水介质和凝聚胺法交叉配血,输血前均行常规检查及血清抗体检测。排除标准:合并恶性肿瘤、内外科急危重症、重要器官功能不全或发育畸形、除 TDT 外其它血液系统疾病、免疫缺陷病或自身免疫疾病的患者。根据红细胞输注有效性将患者分为有效组($n=73$)和无效组($n=27$)。本研究获医院医学伦理委员会审批,患者均知情同意。

1.2 观察指标

1.2.1 红细胞输注有效性 于输注红细胞后 24 h 内复查血红蛋白(Hb)水平,当输注红细胞每个单位(200 mL 全血制备)后,Hb 水平提升超过 5 g/L 时,视为输注有效;未达到上述标准,排除失血、血液稀释及溶血性输血反应后,视为输注无效。

1.2.2 相关风险因素 通过查阅门诊记录对两组患者的年龄、性别构成、体质量指数(BMI)、初次输血年龄、输血年限、输血次数及输血前 Hb、血清铁(serum iron, SI)、血清铁蛋白(serum ferritin, SF)水平和血清群体反应性抗体(panel reactive antibody, PRA)、不规则抗体情况进行记录并比较。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理与分析。服从正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用[$n(\%)$]表示,组间比较用独立样本 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;将单因素分析差异有统计学意义的变量纳入多因素分析,多因素分析采用二分类非条件 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组地贫患者多次红细胞输注无效相关风险因素比较

无效组患者的年龄、输血年限、输血次数、输血前 SI、SF 水平及 PRA、不规则抗体的阳性率均高于有效组,初次输血年龄小于有效组,组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者红细胞输注无效相关风险因素比较
[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	有效组($n=73$)	无效组($n=27$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	5.32 \pm 2.17	10.09 \pm 4.38	-7.243	<0.001
性别			0.114	0.735
男	46(63.01)	18(66.67)		
女	27(36.99)	9(33.33)		
BMI(kg/m ²)	22.02 \pm 1.06	21.94 \pm 1.25	0.319	0.682
初次输血年龄(月)	13.16 \pm 5.19	9.67 \pm 4.62	3.071	<0.001
输血年限(月)	61.24 \pm 15.78	120.34 \pm 19.69	-15.520	<0.001
输血次数(次)	50.16 \pm 12.30	109.53 \pm 16.75	-19.348	<0.001
Hb(g/L)	81.36 \pm 18.31	79.84 \pm 22.06	0.348	0.655
SI(μ mol/L)	16.64 \pm 2.91	21.26 \pm 4.03	-6.321	<0.001
SF(μ g/L)	224.39 \pm 36.17	293.44 \pm 59.02	-7.060	<0.001
PRA			23.271	<0.001
阳性	16(21.92)	20(74.07)		
阴性	57(78.08)	7(25.93)		
不规则抗体			15.924	<0.001
阳性	1(1.37)	8(29.63)		
阴性	72(98.63)	19(70.37)		

2.2 壮族地贫患者多次红细胞输注无效的相关风险因素

将上述两组间有统计学差异的相关风险变量纳入 Logistic 回归模型进行分析。Logistic 多元回归分析的赋值:年龄、输血年限、输血次数、SI、SF、初次输血年龄均为连续变量;PRA、不规则抗体;1 = 阳性,0 = 阴性。结果显示,壮族地贫患者多次红细胞输注无效与输血年限、输血次数、SF 水平、PRA 阳性、不规则抗体阳性均具有相关性($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 壮族地贫患者多次红细胞输注有效性相关因素的 Logistic 回归分析

变量	β 值	SE 值	OR 值	Wald 值	P 值	95% CI
年龄	0.316	0.314	1.236	2.697	0.216	0.621 ~ 1.851
输血年限	1.364	0.236	1.735	13.145	<0.001	1.272 ~ 2.198
输血次数	1.335	0.228	1.694	12.644	<0.001	1.247 ~ 2.141
SI	0.261	0.302	1.116	1.648	0.413	0.524 ~ 1.708
SF	1.964	0.409	2.224	20.115	<0.001	1.422 ~ 3.026
PRA	2.024	0.538	2.819	25.312	<0.001	1.765 ~ 3.873
不规则抗体	2.436	0.515	3.064	29.384	<0.001	2.055 ~ 4.073
初次输血年龄	-0.046	0.348	0.819	0.671	0.702	0.137 ~ 1.501

3 讨论

尽管血液疾病诊疗经验和输血管理技术在近年来取得了长足的进展,但针对 TDT 的临床治疗仍然是一项具有挑战性的临床课题。在 20 世纪 80 年代以前,TDT 曾被认为是致死性疾病,随着针对 TDT 的预防及管理水平显著提高,患者的预后和生存质量均得到了改善^[7]。但是,由于 TDT 需要反复输血,导致了患者机体内铁的大量积聚,患者不仅需要长期接受去铁胺、去铁酮等螯合治疗^[8],而且还有可能出现无效输血从而使病情加重。

本研究对壮族 TDT 患者的临床特征和实验室指标进行了回顾性分析,从而探讨了铁积聚情况、输血情况、排斥反应等对多次输注红细胞有效性的影响。结果表明,输血年限、输血次数、血清 SF 水平、血清 PRA 以及不规则抗体等指标与壮族 TDT 患者多次输注红细胞有效性密切相关。这些结果不仅对 TDT 患者的治疗具有指导意义,同时也揭示了针对不同种族和地域的 TDT 患者治疗方案中需要特别注意的问题。以输血年限为例,研究结果提示,输血年限越长,多次输血的效果就越低。研究^[9]发现,随着年限的增加,患者会有更多的不良反应,需要治疗的次数和费用也会增加。在这个问题上,应在治疗计划中加强输血质量管理、精确评估输血需求,尽量延迟输血治疗应用并减少输血次数,避免长期和多次输血对患者产生的影响。TDT 患者机体较高的血清 SF 水平也是一项值得注意的临床问题,由于患者在输血过程中所接受的红细胞数量较多,故可能面临铁过载的风险。机体内较高的铁蓄积水平,已被证实是对多次输血后红细胞输注的有效性产生负面影响的危险因素之一^[10]。在 TDT 患者机体中,输血后血清铁浓度过高会影响红细胞提供氧气的质量^[11],且中重度的肝脏铁过载可对外周血干细胞动员效果产生不良影响,导致外周血白细胞计数和单个核细胞计数降低^[12],使其继发性感染风险升高;患者的铁代谢指标与其心功能指标、肾功能指标

的异常密切相关,铁代谢可对心功能、肾功能产生不良影响从而导致不良预后的发生^[13],故应在输血过程中精确监测铁及 SF 等铁代谢指标,并在必要时适当降低铁水平。

血清 PRA 水平是评估输血反应风险的重要指标,该指标与多次输血后患者体内发生的免疫反应有关,其阳性表达意味着患者体内已经产生了一定程度的免疫反应^[14],故应密切监测患者的 PRA 水平,并采取积极措施防止免疫排异反应对输血效果产生不良影响。不规则抗体是近年来地贫输血领域研究的热点问题之一,在反复输血的 TDT 患者机体中可检出多种自身抗体和不规则抗体,其中,不规则抗体以 Rh 血型抗体为主,这与 Rh 因子的基因型、地贫基因突变位点可能具有相关性^[15-16]。本研究提示,不规则抗体对 TDT 患者输血效果可产生不良影响,这与相关研究^[17]结果一致。虽然该结果的样本较小,但其结果证实了不规则抗体阳性与 TDT 患者的输血后表现具有相关性。有学者^[18]主张对于不规则抗体筛查阳性的 TDT 患者,在输血前要进行不规则抗体检测并选择相应抗原阴性的供者红细胞进行输注,从而确保其输血的安全性和有效性。但不规则抗体的表达在不同疾病或不同人群中差异较大,对于特定种族需要进行准确评估和针对性检测,不规则抗体阳性对 TDT 患者多次红细胞输注的影响仍需进一步验证。

由于不同种族和地域的 TDT 患者具有一定的特殊情况,治疗方案需要进行合理的定制。例如,在亚洲地区,导致 TDT 高发的基因突变类型并非全部相同,这也导致不同地区 TDT 患者的血液学特性可能有所不同^[19-20]。在实际治疗中,需要对于不同地区 TDT 患者特性进行准确的分析和评估,并针对性地定制治疗方案。本研究结果从侧面提示,提高 TDT 患者的临床管理水平对改善患者预后具有重要意义。通过针对不同危险因素进行精细化控制和及时干预,可以有效地降低 TDT 患者多次输注红细胞无效的风险,提高红细胞输注有效性,减少患者的不适和并发症,从而改善患者的生活质量。

参考文献

- [1] Ali S, Mumtaz S, Shakir HA, et al. Current status of beta-thalassemia and its treatment strategies[J]. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 2021, 9(12): e1788.
- [2] 黄媛媛, 黄俊, 叶丽花, 等. 广西来宾地区人群地中海贫血罕见基因型检出情况分析[J]. *公共卫生与预防医学*, 2023, 34(1): 131-135.
- [3] Kwiatkowski JL. Clinical challenges with iron chelation in beta thalassemia[J]. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2023, 37(2): 379-391.

- [4] Soteriades S, Angastiniotis M, Farmakis D, *et al*. The need for translational epidemiology in beta thalassemia syndromes; a thalassemia international federation perspective [J]. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2023, 37(2):261-272.
- [5] Eleftheriou A, Antoniou E, Darbà J, *et al*. Estimating the cost of thalassemia care across the world: a thalassemia international federation model [J]. *Hemoglobin*, 2022, 46(6):308-311.
- [6] 中华医学会血液学分会红细胞疾病贫血学组, 付蓉, 李莉娟, 等. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南(2022年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2022, 8(11):881-888.
- [7] Shah FT, Sayani F, Trompeter S, *et al*. Challenges of blood transfusions in β -thalassemia [J]. *Blood Reviews*, 2019, 37:100588.
- [8] Lal A, Wong TE, Andrews J, *et al*. Transfusion practices and complications in thalassemia [J]. *Transfusion*, 2018, 58(12):2826-2835.
- [9] Betts M, Flight PA, Paramore LC, *et al*. Systematic literature review of the burden of disease and treatment for transfusion-dependent β -thalassemia [J]. *Clinical Therapeutics*, 2020, 42(2):322-337. e2.
- [10] Motta I, Bou-Fakhredin R, Taher AT, *et al*. Beta thalassemia; new therapeutic options beyond transfusion and iron chelation [J]. *Drugs*, 2020, 80(11):1053-1063.
- [11] Huang Y, Lei Y, Liu R, *et al*. Imbalance of erythropoiesis and iron metabolism in patients with thalassemia [J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2019, 16(2):302-310.
- [12] Bindanda Mvuama Van Timothee, 杜晶, 任玉琼, 等. 铁过载对重型地中海贫血儿童患者外周血造血干细胞动员效果的影响 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2022, 27(6):372-378.
- [13] 范凤珍, 陈倩, 朱银梅, 等. 输血依赖型 β 地中海贫血小儿铁代谢与心肾功能的关系分析 [J]. *安徽医药*, 2021, 25(7):1379-1382.
- [14] Jeffrey JH, Denny MR, Cheung AY, *et al*. Use of panel-reactive antibody testing in the planning and management of ocular surface stem cell transplantation [J]. *Cornea*, 2021, 40(8):963-966.
- [15] Molina-Aguilar R, Gómez-Ruiz S, Vela-Ojeda J, *et al*. Pathophysiology of alloimmunization [J]. *Transfusion Medicine and Hemotherapy: Offizielles Organ Der Deutschen Gesellschaft Fur Transfusionsmedizin Und Immunhamatologie*, 2020, 47(2):152-159.
- [16] 胡帅, 蒋思思, 雷燕, 等. 四川 1 例 Hb J Bangkok 基因突变分析 [J]. *川北医学院学报*, 2020, 35(6):1092-1093, 1096.
- [17] Wang S, Wang J, Mo X, *et al*. Analysis of anti-M antibody status and blood transfusion strategy in Hunan, China [J]. *Annals of Translational Medicine*, 2022, 10(21):1166.
- [18] 杨丽艳, 凤婧, 沈瑶, 等. 多重不规则抗体致 β 地中海贫血孕妇红细胞输注无效并文献复习 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2022, 45(2):153-157.
- [19] Liang HF, Liang WM, Xie WG, *et al*. The gene spectrum of thalassemia in Yangjiang of western Guangdong Province [J]. *Frontiers in Genetics*, 2023, 14:1126099.
- [20] Alkilani S, Sevimglu T. In silico analysis of substitution mutations in the β -globin gene in Turkish population of β -thalassemia [J]. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 2023, 41(23):14028-14035.

(收稿日期:2023-11-05)

修回日期:2023-12-21