

罗特西普治疗 α -地中海贫血急性加重患者 1 例并文献复习

周密 张琪 刘婉莹 明茜 商臻 肖毅

华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科,湖北武汉 430030

关键词 地中海贫血; α -地中海贫血; 罗特西普

中图分类号 R556.6⁺1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20260320

地中海贫血是由于合成血红蛋白的珠蛋白链基因缺陷、珠蛋白生成减少或缺如导致的一组先天性溶血性隐性遗传性疾病^[1]。患者的一个或多个 α 或 β 珠蛋白基因发生变异,从而破坏了 α 珠蛋白与 β 珠蛋白生成的正常比例。这种 α/β 链比例异常会导致未配对的链沉淀,进而导致骨髓中的红细胞前体无效生成以及血液循环中的红细胞溶血^[1]。根据受累的珠蛋白链亚基,可将地中海贫血分为 α -地中海贫血和 β -地中海贫血。根据贫血的严重程度和输血的需求,分为输血依赖型地贫(transfusion dependent thalassemia, TDT)和非输血依赖型地贫(non-transfusion dependent thalassemia, NTDT)。传统的治疗方式包括输血、脾切除手术、羟基脲和铁螯合疗法等,目前被广泛应用于临床治疗,并构成了地中海贫血治疗指南所推荐的主要方法^[2,3]。然而,这些方法的应用存在着多种障碍和限制,因此迫切需要探索新的治疗方法^[4]。相关研究证明,地中海贫血的发病与无效红细胞生成(ineffective erythropoiesis, IE)密切相关^[1]。本文介绍 1 例 α -地中海贫血急性加重合并淋巴结结核、乙型病毒性肝炎的中年女性患者,经促红细胞生成药物罗特西普治疗后头晕、乏力症状明显改善,血红蛋白达到接近正常水平,希望能为治疗常规促造血效果不佳的 α -地中海贫血提供参考。

患者女性,49 岁。因发现贫血数十年,加重伴头晕乏力 1 月余于 2023 年 6 月 14 日入住华中科技大学同济医学院附属同济医院。患者数十年前体检发现贫血,血红蛋白 100 ~ 110 g/L,不伴乏力、心慌、胸闷、头昏等不适,未予特殊处理。患者 2023 年 2 月因诊断淋巴结结核,口服异烟肼、利福平和乙胺丁醇三联疗法(异烟肼 300 mg qd,利福平 300 mg qd,乙胺丁醇 0.75 g qd)治疗,之后查血常规提示血红蛋白进行性下降,2023 年 5 月复查血常规提示血红蛋白 65 g/L,伴有头晕、乏力等不适。患者遂就诊于我院门诊,2023 年 6 月 12 日血常规:红细胞计数 $2.84 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 67.0 g/L,平均红细胞体积 78.2 fL,平均血红蛋白含量 23.6 pg,平均血红蛋白浓度 302 g/L,网织红细胞(%) 3.01%,网织红细胞 $0.086 \times 10^{12}/L$,铁代谢未见明显异常。入院体格检查:体温 36.5℃,脉搏 74 次/min,呼吸 20 次/min,血压 119/51 mmHg。贫血貌,消瘦面容,皮肤黏膜黄染,无皮下瘀斑,全身浅表淋

巴结无肿大。颈软,双肺听诊呼吸音清,未闻及干湿性罗音。心律齐,各瓣膜听诊无杂音。腹软,未及压痛、反跳痛,肝脾肋下未及。双下肢轻度水肿。余未见阳性体征。既往史:乙型病毒性肝炎病史,口服恩替卡韦 0.5 mg qd,其余无特殊。

入院检查:2023 年 6 月 14 日血常规+网织红细胞计数:白细胞计数 $3.62 \times 10^9/L$,淋巴细胞 $0.83 \times 10^9/L$,红细胞计数 $2.82 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 67.0 g/L,红细胞压积 22.2%,平均红细胞体积 78.7 fL,平均血红蛋白含量 23.8 pg,平均血红蛋白浓度 302 g/L,网织红细胞 $0.089 \times 10^{12}/L$;血生化:尿素 7.60 mmol/L,尿酸 346.0 $\mu\text{mol}/L$,乳酸脱氢酶 98 U/L;甘油三酯 2.85 mmol/L;血红蛋白电泳:血红蛋白 A 2 1.8%,血红蛋白 F 1.3%;结核感染 T 细胞检测:有反应性;促红细胞生成素 198.42 mIU/mL;超敏 C 反应蛋白 2.4 mg/L;乙型肝炎病毒 DNA 定量: 5.67×10^3 IU/mL。风湿免疫全套、叶酸+维生素 B₁₂水平、直接抗人球蛋白、游离血红蛋白、结合珠蛋白、异丙醇试验、G6PD 活性、红细胞渗透脆性试验均在正常范围内。骨髓细胞学:红系增生骨髓象;骨髓活检:骨髓增生明显活跃(80%),红系增生明显。2023 年 6 月 15 日地中海贫血基因检测结果为:缺失型 α 地中海贫血基因检测,检出 $\alpha\alpha/--SEA$ 杂合突变。患者诊断为 α -地中海贫血(中度贫血)、乙型病毒性肝炎、淋巴结结核。

患者入院后调整抗结核方案,停用利福平口服,改为吡嗪酰胺 0.75 g qd 口服,异烟肼 300 mg qd 口服,乙胺丁醇 0.75 g qd 口服,以及补充造血原料(叶酸片 10 mg tid 口服,甲钴胺片 0.5 mg tid 口服)治疗。患者遂门诊随访,血红蛋白维持 100 ~ 110 g/L 左右。由于患者抗结核治疗不充分,于 2023 年 8 月加用利福平 300 mg qd 口服,患者每月随访血红蛋白又开始进行性下降,2023 年 11 月复查血红蛋白为 80 g/L,2023 年 12 月复查血红蛋白为 47 g/L,嘱患者停用抗结核药物,在门诊予以输血治疗后,血红蛋白维持效果不佳。患者于 2024 年 1 月再次入院,入院时血常规:白细胞计数 $3.62 \times 10^9/L$,血红蛋白 54 g/L,血小板计数 $187 \times 10^9/L$,游离血红蛋白、结合珠蛋白、乳酸脱氢酶无明显异常,予以甲泼尼龙 80mg 静脉滴注 d1 ~ 5,60 mg 静脉滴注 d6 ~ 8,以及补充造血原料(治疗同前)治疗,后复查血红蛋白升至 75 g/L,予以办

基金项目:国家自然科学基金(81873444;82070213;82370196)

通信作者:肖毅, E-mail: yixiao@tjh.tjmu.edu.cn, 湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

理出院门诊随访,甲泼尼龙改为 24mg qd 口服,并每周减量 4 mg。2024 年 1 月 23 日复查血红蛋白为 93 g/L。2024 年 2~3 月复查血红蛋白为 70~75 g/L,患者在甲泼尼龙逐渐减量后乏力的症状进一步加重,后患者于 2024 年 3 月 26 日起,每 3 周予以罗特西普 50 mg 皮下注射 1 次。在使用罗特西普期间,考虑到患者为激素治疗效果不佳,并有导致结核复发风险,遂停用甲泼尼龙。患者在罗特西普治疗后血红蛋白逐步上升,末次随访截至 2024 年 5 月,患者血红蛋白维持至 107 g/L,定期监测铁蛋白水平,稳定在 400~500 ng/mL,并在罗特西普治疗期间未出现任何不良反应。由于患者淋巴结核病情控制稳定,暂未加用抗结核治疗的药物。回顾患者整个治疗过程,患者停用抗结核药物后,仍无法改善贫血的进展,随后使用激素治疗,有一定疗效,但存在激素依赖的情况,考虑激素有可能导致结核复发风险,无法长期使用,遂停用激素。后加用罗特西普单药治疗,血红蛋白可稳定在较为理想的水平,因此罗特西普为改善患者血红蛋白的主要因素,见图 1。

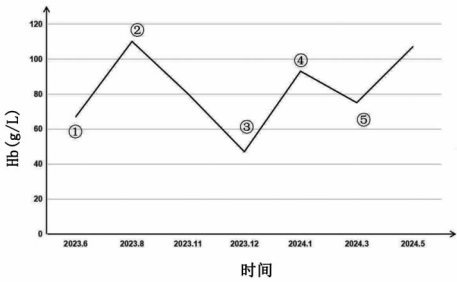


图 1 患者治疗方案调整过程及血红蛋白水平变化(①吡嗪酰胺 + 异烟肼 + 乙胺丁醇, 叶酸 + 甲钴胺;②利福平 + 吡嗪酰胺 + 异烟肼 + 乙胺丁醇, 叶酸 + 甲钴胺;③输血支持, 叶酸 + 甲钴胺;④甲泼尼龙 80 mg qd, 后逐渐减量, 叶酸 + 甲钴胺;⑤停用激素, 罗特西普 50 mg, 每 3 周 1 次, 叶酸 + 甲钴胺)

讨论 尽管造血干细胞移植和基因治疗可以根治地中海贫血^[2],但前者只适用于少部分患者,后者仍在探索中,临床使用并不广泛。传统常规的治疗方法存在着多种限制和障碍。药物治疗方面,如羟基脲、沙利度胺、地西他滨等这些药物通过非特异性地开放 γ 珠蛋白基因,改善 α/β 珠蛋白的失衡,但由于其靶向性不够强,有效性和安全性有限,不适合长期使用^[5-7]。此外,血制品相对紧张时期输血困难,长期输血治疗带来的铁过载会引起全身多个脏器损伤;脾切除手术存在高凝血风险和感染风险等;羟基脲存在骨髓抑制和全身副作用等;终身螯合铁治疗会导致严重的并发症等^[4]。因此,针对地中海贫血的治疗,亟需进一步探索便于临床应用、低毒高效的治疗方法。

在抗结核药物中,利福平、异烟肼引起的溶血性贫血甚至急性溶血伴肾衰竭均有报道病例,且利福平引起的血红蛋白下降及溶血更为常见^[8-10]。本例患者考虑是由于口服抗结核药导致的地中海贫血溶血急性加重。该例患者在本质上是溶血性贫血,在予以补充造血原料、糖皮质激素、输血治疗后,患者头晕、乏力等贫血症状未得到持续有效改善,疗效

欠佳,尤其在激素逐渐减量的过程中患者乏力的症状进一步加重。考虑到长期予以激素维持可能会产生糖皮质激素带来的一系列副作用,后考虑予以罗特西普皮下注射。在 3 个周期的罗特西普治疗后,患者血红蛋白稳步上升,并能稳定维持在 100 g/L 以上,改善了患者头晕、乏力的贫血症状,并减少了输血带来的铁过载加重。

罗特西普由人免疫球蛋白 G1 的 Fc 结构域与活化素受体 IIB 的细胞外结构域融合而成,目前在临床正逐渐应用于以无效的红细胞生成为特征的相关贫血性疾病,包括 β -地中海贫血、骨髓增生异常综合征和原发性骨髓纤维化^[11-13]。罗特西普可作用于红细胞成熟的晚期阶段,通过与调控红细胞成熟的转化生长因子- β 超家族配体结合,降低异常增强的 Smad2/3 信号通路的转导,从而恢复晚期红细胞成熟,使机体能够产生更多正常红细胞,同时不需要依赖红细胞生成素的水平^[14]。在 β -地中海贫血患者中,罗特西普已完成的 III 期临床研究结果提示^[11]:对于输血依赖患者,可降低其输血负担,治疗第 13~24 周,21.4% 的罗特西普组患者输血负担较基线下降 $\geq 33\%$ 且至少减少 2 单位红细胞,约为安慰剂组的 5 倍。中位治疗 64 周时,任意 24 周内达到同样降幅的患者比例升至 41.1%,为安慰剂组的 15 倍。长期随访显示,77% 的患者在任意 12 周内输血负担减少 $\geq 33\%$,52% 的患者在任意 24 周内减少 $\geq 50\%$;获得 $\geq 33\%$ 降幅的患者,中位持续时间为 586 d(约 1.6 年)。对于非输血依赖患者,在基线血红蛋白 < 10 g/dL 且 8 周内输血 < 4 单位的非输血依赖患者中,罗特西普可维持血红蛋白较基线持续升高。罗特西普目前已在国内 β -地中海贫血的患者中获批适应证,既往也有应用罗特西普成功治疗 T 大颗粒淋巴细胞白血病难治性贫血的病例报道^[15]。从该例患者临床疗效来看,罗特西普对 α -地中海贫血在内的红细胞生成的无效患者有较好的疗效和潜力。

在地中海贫血的治疗中,除罗特西普外,还有几类针对地中海贫血的药物正在研究中,治疗红细胞生成无效的新药物主要包括活化素受体 II 陷阱配体^[16]、Janus 激酶 2 抑制剂^[17]、丙酮酸激酶激活剂 (Mitapivat)^[18] 和甘氨酸转运蛋白 1 抑制剂^[19]等;纠正血红蛋白链不平衡的新技术主要有异基因自体造血干细胞移植,通过基因添加方法,慢病毒载体已被用于将 β -珠蛋白基因引入自体造血系统干细胞^[20];以及正在研究的基因编辑技术 (CRISPR-Cas9 和锌指核酸酶)^[21]等;降低铁过载方面的措施则与抑制转铁蛋白和铁调素等的活性相关,如去铁转铁蛋白,铁蛋白抑制剂 (VIT-2763)、类铁调素的物质 (PTG-300) 和早期发育的红铁蛋白抗体^[22,23]。这些药物的临床试验正在进行中,这可能会结束地中海贫血依赖单纯输血的治疗手段,为地中海贫血的治疗和管理提供新的思路 and 选择,同时也期待更多治疗地中海贫血的新药能够给患者带来福音。

综上所述,该 α -地中海贫血急性加重的中年女性患者经罗特西普治疗后,头晕、乏力等不适症状明显改善,血红蛋白 (下转第 307 页)

cells-1 signaling: Protective and pathogenic roles on streptococcal toxic-shock-like syndrome caused by streptococcus suis[J]. Front Immunol,2018,9:577.

16 Choi SM,Cho BH,Choi KH,et al. Meningitis caused by streptococcus suis: case report and review of the literature[J]. J Clin Neurol,2012,8(1):79-82.

17 Zalas-Więcek P,Michalska A,Grąbczewska E, et al. Human meningitis caused by Streptococcus suis[J]. J Med Microbiol,2013,62(Pt 3):483-485.

18 Lun ZR,Wang QP,Chen XG,et al. Streptococcus suis: an emerging zoonotic pathogen[J]. Lancet Infect Dis,2007,7(3):201-209.

19 Chhatwal GS,McMillan DJ. Uncovering the mysteries of invasive streptococcal diseases[J]. Trends Mol Med,2005,11(4):152-155.

20 Xu Z,Chen B,Zhang Q,et al. Streptococcus suis 2 transcriptional regulator tsst1 stimulates cytokine production and bacteremia to promote streptococcal toxic shock-like syndrome[J]. Front Microbiol,2018,9:1309.

21 van Dissel JT, Kullberg BJ, van der Meer JW. Toxic shock-like syndrome caused by streptococci[J]. Ned Tijdschr Geneesk,1999,143(28):1452-1455.

22 Zhang S,Chang W,Xie J,et al. The efficacy safety and optimal regimen of corticosteroids in sepsis: A bayesian network meta-analysis[J]. Crit Care Explor,2020,2(4):e0094.

23 Chatzopoulou M,Voulgaridou I,Papalas D,et al. Third case of streptococcus suis infection in greece[J]. Case Rep Infect Dis,2015,2015:505834.

24 Kim HS, Lee MH, Kim YS, et al. A case of life-threatening streptococcus suis infection presented as septic shock and multiple abscesses[J]. Infect Chemother,2018,50(3):274-279.

25 Haas B,Grenier D. Understanding the virulence of streptococcus suis: A veterinary medical and economic challenge[J]. Med Mal Infect,2018,48(3):159-166.

(2024-11-19 收稿 2026-02-26 修回)

(上接第 303 页)

接近正常水平,希望本例报道为医师在诊治 α-地中海贫血进行性加重或急性加重时提供依据及新的临床思路,也为地中海贫血研究方向提供有益的探索。

参 考 文 献

1 Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β-Thalassemias[J]. New Engl J Med,2021,384(8):727-743.

2 Farmakis D,Porter J,Taher A,et al. 2021 thalassaemia international federation guidelines for the management of transfusion-dependent thalassemia[J]. Hemasphere,2022,6(8):e732.

3 Tager AT, Musallam KM, Cappellini MD. Guidelines for the management of non-transfusion-dependent β-thalassaemia [M]. Nicosia: Thalassaemia International Federation,2023.

4 Ekwattanakit S, Hantaweepant C, Khuapinant A, et al. An urgent need for improving thalassemia care due to the wide gap in current real-life practice and clinical practice guidelines[J]. Sci Rep,2021,11(1):13283.

5 Algirairi AH,Wright NAM,Paolucci EO,et al. Hydroxyurea for non-transfusion-dependent β-thalassemia: A systematic review and meta-analysis[J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther,2017,10(3):116-125.

6 郝丹,孙志强,卓伟彬,等. 沙利度胺治疗重型 β-地中海贫血 2 例报道[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(3):239-241.

7 黄连春,黄琴,聂伟业. 超低剂量地西他滨联合羟基脲治疗中间型 β 地中海贫血的临床效果[J]. 广西医学,2017,39(8):1235-1237.

8 郭欢,张蕾. 利福平致溶血性贫血合并急性肾损伤 1 例[J]. 临床输血与检验,2018,20(1):13-15.

9 肖冰水. 异烟肼致溶血性贫血及肝功能损害 1 例[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2016,30(5):441.

10 Jansi Prema KS,Kurien AA. Rifampicin-induced hemolysis and hemoglobin cast nephropathy-clinicopathological study of twenty-six patients[J]. Kidney Int Rep,2023,8(8):1692-1693.

11 Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, et al. A phase 3 trial of luspatercept in patients with transfusion-dependent β-thalassemia[J]. New Engl J Med,2020,382(13):1219-1231.

12 Ceglia I, Dueck AC, Masiello F, et al. Preclinical rationale for TGF-β inhibition as a therapeutic target for the treatment of myelofibrosis

[J]. Expe Hematol,2016,44(12):1138-1155.

13 Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes[J]. New Engl J Med,2020,382(2):140-151.

14 Kubasch AS, Fenaux P, Platzbecker U. Development of luspatercept to treat ineffective erythropoiesis[J]. Blood Adv,2021,5(5):1565-1575.

15 葛仁英,熊婷,刘盼. 罗特西普治疗 T 大颗粒淋巴细胞白血病难治性贫血 1 例并文献复习[J]. 内科急危重症杂志,2025,31(2):179-181.

16 Verma A,Suragani RN,Aluri S,et al. Biological basis for efficacy of activin receptor ligand traps in myelodysplastic syndromes [J]. J Clin Invest,2020,130(2):582-589.

17 Taher AT,Karakas Z,Cassiniero E, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in regularly transfused patients with thalassemia: results from a phase 2 study[J]. Blood,2018,131(2):263-265.

18 Kuo KHM,Layton DM,Lal A, et al. Safety and efficacy of mitapivat an oral pyruvate kinase activator in adults with non-transfusion dependent α-thalassaemia or β-thalassaemia: an open-label, multicentre, phase 2 study [J]. Lancet (London, England), 2022, 400(10351):493-501.

19 Matte A,Federti E,Winter M,et al. Bitopertin a selective oral GLYT1 inhibitor improves anemia in a mouse model of β-thalassemia[J]. JCI insight,2019,4(22):e130111.

20 Soni S. Gene therapies for transfusion dependent β-thalassemia: current status and critical criteria for success[J]. Am J Hematol,2020,95(9):1099-1112.

21 Canver MC,Orkin SH. Customizing the genome as therapy for the β-hemoglobinopathies[J]. Blood,2016,127(21):2536-2545.

22 Richard F, Van Lier JJ, Roubert B, et al. Oral ferroportin inhibitor VIT-2763: First-in-human phase 1 study in healthy volunteers[J]. Am J Hematol,2020,95(1):68-77.

23 Schmidt PJ,Toudjarska I,Sendamarai AK,et al. An RNAi therapeutic targeting Tmprss6 decreases iron overload in Hfe(-/-) mice and ameliorates anemia and iron overload in murine β-thalassemia intermedia[J]. Blood,2013,121(7):1200-1208.

(2024-07-15 收稿 2025-11-25 修回)