

铁过载的诊治

郭丽银 王红祥

[关键词] 铁过载; 血清铁; 肝铁浓度

铁过载是铁代谢紊乱疾病, 过多铁质沉积在肝脏、胰腺、心脏、脾脏、脑、皮肤等组织, 引起广泛纤维化及脏器功能损害。铁过载分为特发性和继发性。特发性铁过载是先天性代谢障碍导致体内铁过度蓄积, 为常染色体隐性遗传病。继发性铁过载常为大量输血、长期口服铁剂、慢性酒癖并摄入含铁饮食或某些血液病等导致, 表现为肝硬化、心肌功能受损、肾小管损害、糖尿病、造血功能损害、关节炎、骨质疏松、肌肉萎缩和皮肤色素沉着等。本文主要阐述继发性铁过载的诊治。

一、铁过载的危害

临床上重度 β 地中海贫血 (BTM) 或恶性血液系统肿瘤如骨髓增生异常综合征 (MDS)、急性髓系白血病 (AML) 患者常需要通过输注红细胞等支持治疗改善生活质量, 反复多次输注红细胞最终出现输血依赖。然而, 输入红细胞的寿命较正常人体内的红细胞寿命短, 在单核-巨噬细胞系统的作用下, 红细胞破裂, 释放出大量的铁。当机体对铁稳态调控水平不足以清除多余的铁时, 就会出现输血相关性铁过载。铁过载可导致活性氧物质 (ROS) 的产生增加, 抑制骨髓造血。ROS 对骨髓造血功能有显著影响, FoxO、ATM、mTOR 和 AKT 等信号传导途径在 ROS 影响骨髓造血过程中发挥重要的作用^[1]。重型 BTM 患者因长期输血常导致铁过载, 其主要损害器官为心脏, 患者往往因心力衰竭而死亡。MDS 患者铁过载易引起组织损伤和感染, 向急性白血病转化风险增高, 并增加造血干细胞移植 (HSCT) 相关死亡率^[2-3]。铁过载还可导致 HSCT 100 天死亡率、急性移植抗宿主病的发生率、血流细菌、真菌感染的发病率明显提高, 总生存明显降低^[4-6]。

二、铁过载的评估方法

1. 血清铁蛋白 (SF) 检测: 是临床上最方便、最常

见检测铁过载的方法。因其操作简单、价格较低且具有无创性, 在临床上被广泛应用。一般情况下, SF 可反映机体全身铁的水平。但 SF 水平易受炎症、感染、肝功能障碍、氧化应激、维生素 C 缺乏等因素影响, 而恶性血液病患者常存在上述情况, 因此, 对此类患者, SF 并不能准确反映机体内铁水平。

2. 肝铁浓度 (LIC) 检测: 肝脏在铁代谢中具有关键作用, 不仅是主要蛋白质如转铁蛋白、铜蓝蛋白及铁调素的来源, 而且作为最重要的储铁器官, 当发生铁过载时最先受累^[7]。因此, LIC 更能反映机体内铁过载的情况。然而, LIC 测定需要进行肝脏穿刺活检, 属于有创操作, 由于恶性血液病患者血小板减少, 进行肝脏穿刺活检有出血的风险^[8], 因此, 该检测方法并不适用于恶性血液病血小板减少的患者。

3. MRI 测定心脏 T2* 和肝脏 R2 值: 可较好地反映心脏和肝脏的铁负荷, 与 LIC 有良好的相关性, 是一项很有应用前景的无创性检查, 但需要特殊软件的支持, 目前已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于测定肝脏铁浓度。

三、铁过载的诊断标准

国际上对铁过载的诊断标准尚未统一。欧美国家多采用 SF > 1 000 $\mu\text{g/L}$, 日本标准定为 SF $\geq 500 \mu\text{g/L}$ 。根据 2011 年《铁过载的诊断治疗中国专家共识》建议采用欧美标准, 在排除活动性炎症、肝病、肿瘤、溶血和酗酒等因素影响后, SF > 1 000 $\mu\text{g/L}$ 诊断为铁过载^[9]。

四、铁过载的治疗

1. 治疗原则

临床上一般通过静脉放血或药物治疗铁过载, 前者最适用于原发性铁过载患者, 也适用于重型地中海贫血和 HSCT 术后血常规恢复 (贫血未纠正时慎用该方法) 患者^[10]。一项涵盖美国、法国、爱尔兰、英国的网上调查结果显示, 16% 的铁过载患者认为若有其他选择, 则不接受放血疗法, 52% 的铁过载患者在放血治疗后出现不良反应。因此, 虽然放血疗法操作简单、价

格低廉,但由于宗教信仰、不良反应等因素常不易被患者接受。目前祛铁药物是临床上治疗铁过载的主要方式,祛铁治疗可以阻止过量铁诱导的细胞损伤及脏器功能受损,避免脏器损伤恶化或死亡。

2. 治疗时机

(1)BTM 患者铁过载的治疗时机:输血次数 $\geq 10 \sim 20$ 次或 SF $> 1\,000\ \mu\text{g/L}$ ^[11]。

(2)MDS 患者铁过载的治疗时机及患者选择:根据 2011 年《铁过载的诊断治疗中国专家共识》建议祛铁治疗时机:①红细胞输注依赖患者有铁过载相关脏器受损或 SF $> 1\,000\ \mu\text{g/L}$;②成人每月输注红细胞 $\geq 4\ \text{U}$,且维持这一水平超过 1 年;③SF $> 1\,000\ \mu\text{g/L}$ 且准备接受异基因 HSCT^[9]。由于 MDS 的诊断及治疗自 2011 年以来有了许多新的研究和认识,导致指南不断更新,因此关于 MDS 患者铁过载祛铁治疗的患者选择有不同认识,见表 1~3。

表 1 2011 年《铁过载的诊断治疗中国专家共识》

①成人红细胞输注依赖患者:每月输注红细胞 $\geq 4\ \text{U}$ 且持续 1 年以上的患者
②SF $> 1\,000\ \mu\text{g/L}$ 的患者
③低危组 MDS 患者[IPSS 评分低危或中危-1,IPSS-R 评分 ≤ 4.5 分,WHO 分型为单系发育异常(MDS-SLD)、环形铁粒幼红细胞增多(MDS-RS-SLD)、5q-综合征]出现输血依赖,预期生存时间 $> 1 \sim 2$ 年,或准备接受异基因 HSCT
④红细胞输注依赖且预后相对较差的 MDS 患者[IPSS 中危-2 和高危或 WHO 分型为难治性贫血伴有原始细胞过多(RAEB)-I 和 RAEB-II]且 SF $> 1\,000\ \mu\text{g/L}$ 并准备接受异基因 HSCT 或预期生存期 > 1 年

表 2 2018 年澳大利亚关于 MDS 患者铁过载的诊断治疗专家共识^[12]

①MDS 患者输血依赖且 SF $> 2\,000\ \mu\text{g/L}$
②MDS 输血依赖且每月输注红细胞 $> 2\ \text{U}$
③MDS 患者未出现输血依赖,SF $< 2\,000\ \mu\text{g/L}$,准备接受异基因 HSCT

表 3 2018 年加拿大关于 MDS 患者铁过载的诊治指南^[13]

①MDS 患者输血依赖且 SF $> 1\,000\ \text{ng/ml}$,空腹转铁蛋白饱和度 $> 50\%$,或已经出现铁过载相关脏器损害,除外隐性失血
②MDS 输血依赖且预测输注红细胞数量 $\geq 20\ \text{U}$
③低危组 MDS 患者[IPSS 评分低危或中危-1,IPSS-R 评分 ≤ 4.5 分,WHO 分型为单系发育异常(MDS-SLD)、环形铁粒幼细胞增多伴单系发育异常(MDS-RS-SLD)、5q-综合征]出现输血依赖,预期生存时间 $> 1 \sim 2$ 年,或准备接受异基因 HSCT
④高危组 MDS 患者[IPSS 评分高危(中危-2 或高危)或 IPSS-R 评分 > 4.5 分]输血依赖,SF $> 1\,000\ \mu\text{g/L}$,预期生存时间 $> 1 \sim 2$ 年,准备接受异基因 HSCT

3. 铁螯合治疗:铁螯合剂能选择性地结合多余的铁并促进铁排泄,降低患者铁负荷。目前在临床使用的铁螯合剂主要包括去铁胺、去铁酮和地拉罗司。通过有效祛铁治疗,可以降低体内铁负荷,减轻铁过载的危害,明显改善疾病预后。

(1)去铁胺:为应用最早的祛铁剂,进入临床实践已有 40 余年,是三价铁离子螯合剂,能与三价铁离子

结合成铁胺复合物。其药物代谢半衰期为 20~30 min,代谢后主要通过尿液排出。适用于所有铁过载患者。去铁胺最常见的不良反应是输注部位的硬结、红斑,长期使用偶可致白内障和儿童长骨发育障碍,剂量过大可引起视力和听觉减退。建议注意检查儿童生长发育及骨发育,定期检测视力及听力。且该药实际应用较复杂,导致患者依从性差,常不能坚持,影响治疗效果。

(2)去铁酮:于 20 世纪 80 年代应用于临床试验,是第一种口服铁螯合剂,为二齿状突起的铁螯合剂,其分子量小,口服给药后于上消化道快速吸收,药物代谢半衰期为 3~4 h。空腹服药 24 h 可达血药峰浓度,经葡萄糖醛酸化代谢失活,最终主要经尿液排出。该药物能明显减轻心脏铁负荷,改善心室功能,尤其是左心室,在清除心脏过量铁方面的效果优于去铁胺。适用于治疗不耐受或不愿意接受现有螯合剂(去铁胺)治疗的铁负荷过多、6 岁以上的地中海贫血患者。其不良反应包括白细胞减少和粒细胞缺乏,另外,大关节痛、胃肠道不适、一过性转氨酶升高也是最常见不良反应,严重的不良反应是粒细胞减少($< 1.5 \times 10^9/\text{L}$)和粒细胞缺乏($< 0.5 \times 10^9/\text{L}$)。建议每周检测 1 次血常规,若出现粒细胞减少应暂停使用,若出现粒细胞缺乏则建议禁用。

(3)地拉罗司:是新型的口服三价铁螯合剂。该药的半衰期长达 8~16 h,达峰时间为 1.5~4.0 h,3 d 后血药浓度达稳定状态,代谢后主要经粪便排出。每日只需口服 1 次,能明显降低肝脏和心脏铁负荷,剂量依赖降低 SF 水平,具有良好的安全性和耐受性。适用于 2 岁以上 BTM 患儿的慢性铁过载及其他输血依赖性疾病所致的铁过载患者。不良反应包括胃肠道反应、皮疹及 ALT 升高,偶有听觉减退。地拉罗司还可引起肌酐升高,开始治疗后应每月监测血肌酐,肌酐清除率 $< 40\ \text{ml/min}$ 的患者禁用该药。

4. 铁螯合剂治疗的方案与疗程

(1)地中海贫血铁过载的治疗:去铁胺儿童标准剂量为 20~40 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (青春期前剂量不应超过 40 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,防止对骨骼生长的影响)。成人剂量为 25~60 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每周连续应用 5~7 d。由于维生素 C 与铁螯合剂联合应用可增强去铁胺从尿液中排铁的作用,可睡前空腹口服维生素 C,剂量 2~3 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。如治疗期间进展至严重铁过载(LIC $> 15\ \text{mg/g}$ 或心脏 MRI T2*值 $< 10\ \text{ms}$)或出现明显铁相关性心肌病(左心室射血分数 $< 55\%$ 、心律失常或心力衰竭)的患者,推荐去铁胺 50 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每周至少 5 d,持续 24 h 静脉输注单用或联合去铁酮 75 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 每天口服强化治疗。对去铁胺依从

性不好或不耐受者,如尚未达到严重铁过载,建议换用地拉罗司或去铁酮。地拉罗司也可用于 2 岁以上患儿,研究显示其对儿童生长发育无影响。地拉罗司的推荐起始剂量为 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,如患者铁负荷量高,则其剂量为 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;如患者铁负荷量低,则其剂量为 $10 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。每隔 3~6 个月根据 SF 趋势和安全性指标进行剂量调整。去铁酮仅适用于 6 岁以上儿童,标准剂量为 $75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分 3 次口服,每日最大剂最不超过 100 mg/kg 。若单药疗效欠佳可考虑联合用药,但联合用药方案有待进一步验证。研究表明联合应用去铁胺每周 2 次,每次 40 mg/kg + 去铁酮标准剂量 $75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每周 7 d,或去铁胺每周 5 次,每次 40 mg/kg + 去铁酮标准剂量 $75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每周 7 d,能有效控制 SF 水平。

(2) MDS 患者铁过载的药物治疗选择:目前在中国批准用于 MDS 铁过载治疗的药物仅有去铁胺和地拉罗司。临床上,目前尚无高质量的循证学研究指导 MDS 铁过载患者祛铁治疗。加拿大卫生部鉴于去铁酮的血液系统不良反应(中性粒细胞减少或缺乏),不推荐其用于 MDS 铁过载患者^[14]。在过去 10 年中,许多研究显示地拉罗司在 MDS 铁过载患者中的治疗安全有效^[15-22]。地拉罗司不仅可以降低铁蛋白水平,还能改善造血^[16-23],不良反应较小且患者耐受性较好。2018 年澳大利亚关于 MDS 患者铁过载的诊断治疗专家共识推荐将地拉罗司列为 MDS 铁过载患者祛铁治疗的一线选择^[12]。

5. 随访与监测

(1) BTM 铁过载患者:祛铁治疗后每 3~6 个月监测 SF,当 $\text{SF} < 1\,000 \mu\text{g/L}$ 时可暂停使用铁螯合剂。

(2) MDS 铁过载患者:祛铁治疗后建议每 1~2 个月监测 SF、转铁蛋白饱和度、血常规、肝酶、炎症指标。若患者合并活动性肝病、严重的慢性炎症,影像学检查如肝脏 MRI 等可替代 SF 评估铁过载的治疗效果。

综上所述,铁过载可引起广泛脏器功能损害,严重影响患者的生活质量甚至导致死亡。临床上无论是遗传性的地中海贫血还是获得性的 MDS,输血依赖的患者均有较高的发病率和病死率,且与铁过载的程度密切相关。目前,尽管对于铁过载的诊治发表了一些临床指南,但由于临床医生认识不足和祛铁药物尤其是地拉罗司价格昂贵等原因,祛铁治疗在临床中的启动及规范化使用仍有待进一步认识及提高。

参 考 文 献

- [1] 谢芳,赵明峰. 活性氧物质对骨髓造血功能的影响[J]. 中华血液学杂志,2011,32(2):139-141.
- [2] 王增胜,李燕,秦铁军,等. 骨髓增生异常综合征 131 例患者细胞遗

- 传学特征及其形态学分析[J]. 中华内科杂志,2012,51(6):476-477.
- [3] Pullarkat V. Objectives of iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes; more than meets the eye[J]. Blood, 2009, 114(26):5251-5255.
- [4] Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation[J]. Blood, 2007, 109(10):4586-4588.
- [5] Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeyer B, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2008, 42(12):799-805.
- [6] Maradei SC, Maiolino A, de Azevedo AM, et al. Serum ferritin as risk factor for sinusoidal obstruction syndrome of the liver in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation[J]. Blood, 2009, 114(6):1270-1275.
- [7] Meynard D, Babitt JL, Lin HY. The liver: conductor of systemic iron balance[J]. Blood, 2014, 123(2):168-176.
- [8] Oshrine B, Lehmann LE, Duncan CN. Safety and utility of liver biopsy after pediatric hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2011, 33(3):e92-e97.
- [9] 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.
- [10] 谢芳,赵明峰,朱海波,等. 氧化应激对铁过载造血干祖细胞造血功能的影响[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(46):3284-3288.
- [11] Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, et al. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders[J]. Haematologica, 2008, 93(5):741-752.
- [12] Valent P, Stauder R, Theurl I, et al. Diagnosis, management and response criteria of iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS): updated recommendations of the Austrian MDS platform[J]. Expert Rev Hematol, 2018, 11(2):109-116.
- [13] Leitch HA, Buckstein R, Zhu N, et al. Iron overload in myelodysplastic syndromes: Evidence based guidelines from the Canadian consortium on MDS[J]. Leuk Res, 2018, 74:21-41.
- [14] Cermak J, Jonasova A, Vondrakova J, et al. Efficacy and safety of administration of oral iron chelator deferiprone in patients with early myelodysplastic syndrome[J]. Hemoglobin, 2011, 35(3):217-227.
- [15] Gattermann N, Finelli C, Porta MD, et al. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study[J]. Leuk Res, 2010, 34(9):1143-1150.
- [16] Leitch HA, Chan C, Leger CS, et al. Improved survival with iron chelation therapy for red blood cell transfusion dependent lower IPSS risk MDS may be more significant in patients with a non-RARS diagnosis[J]. Leuk Res, 2012, 36(11):1380-1386.
- [17] Delforge M, Selleslag D, Beguin Y, et al. Adequate iron chelation therapy for at least six months improves survival in transfusion-dependent patients with lower risk myelodysplastic syndromes[J]. Leuk Res, 2014, 38(5):557-563.
- [18] Leitch HA, Parmar A, Wells RA, et al. Overall survival in lower IPSS risk MDS by receipt of iron chelation therapy, adjusting for patient-related factors and measuring from time of first red blood cell transfusion dependence: an MDS-CAN analysis[J]. Br J Haematol, 2017, 179(1):83-97.
- [19] Nolte F, Höchsmann B, Giagounidis A, et al. Results from a 1-year, open-label, single arm, multi-center trial evaluating the efficacy and safety of oral Deferasirox in patients diagnosed with low and int-1 risk myelodysplastic syndrome (MDS) and transfusion-dependent iron overload[J]. Ann Hematol, 2013, 92(2):191-198.
- [20] Angelucci E, Santini V, Di Tucci AA, et al. Deferasirox for transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes: safety, efficacy, and beyond (GIMEMA MDS0306 Trial) [J]. Eur J Haematol, 2014, 92(6):527-536.
- [21] Remacha ÁF, Arrizabalaga B, Villegas A, et al. Evolution of iron overload in patients with low-risk myelodysplastic syndrome: iron chelation therapy and organ complications[J]. Ann Hematol, 2015, 94(5):779-787.
- [22] Musto P, Maurillo L, Simeon V, et al. Iron-chelating therapy with deferiasirox in transfusion-dependent, higher risk myelodysplastic syndromes: a retrospective, multicentre study[J]. Br J Haematol, 2017, 177(5):741-750.
- [23] Neukirchen J, Fox F, Kündgen A, et al. Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy—a matched pair analysis of 188 patients from the Düsseldorf MDS registry[J]. Leuk Res, 2012, 36(8):1067-1070.

(收稿日期:2019-06-29)

(本文编辑:周三凤)