

重型 β 地中海贫血的诊断和治疗指南 (2017 年版)



扫一扫下载指南原文

中华医学会儿科学分会血液学组

《中华儿科杂志》编辑委员会

一、前言

β 地中海贫血(简称 β 地贫)是临床常见的遗传性溶血性贫血。据统计,世界范围内约 1.5% 的人口携带 β 地贫基因(8 000 万~9 000 万人),每年至少上万例重型 β 地贫患儿出生,已成为全球公共卫生问题^[1]。20 世纪 80 年代,我国 20 省、市、自治区 60 万人血红蛋白病调查结果发现 β 地贫的患病率约为 0.67%^[2]。广东、广西、福建、湖南、云南、贵州、四川和香港、澳门等均是 β 地贫的高发地区,平均患病率约为 2%。

我国 2010 年发布了“重型 β 地中海贫血的诊断和治疗指南”,对规范我国重型 β 地贫的诊治起到了很好的指导作用^[3-4]。在 2010 年版的基础上,以循证为依据,参考国际地中海贫血联盟以及国外有关重型 β 地贫的更新诊疗建议,并征求了有关专家的意见,形成了 2017 年版指南,旨在进一步规范我国重型 β 地贫的诊断和治疗。

二、证据水平及推荐等级

以“beta-thalassemia major”“diagnosis”“therapy or management”“guideline”“systemic review”“meta-analysis”“randomized clinical trials (RCT)”“ β 地中海贫血”“诊断”“治疗”等为关键词,检索截至 2017 年 11 月收录在 Embase、Medline、Pubmed、循证医学数据库(包括 CDSR、DARE、CCTR 及 ACP Journal Club)、OVID 平台数据库、Springer-Link、Elsevier ScienceDirect 电子期刊、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊网全文数据库(CNKI)、万方数据资源系统和中文科技期刊全文数据库(VIP)的相关文献,共检索到重型 β 地贫相关的指南 11 篇,系统评价 2 篇,Meta 分析 5 篇,随机对照试验(2007 年 1 月以后发表的)25 篇,回顾性研究(2007 年 1 月以后发表的)61 篇。

本指南参照 2001 年英国牛津循证医学的证据分级与推荐意见强度^[5],将证据水平分为 I、II、III、IV 和 V 共 5 个级别,推荐等级分为 A、B、C 和 D 共 4 个等级,见表 1。本治疗指南中以[证据水平/推荐等级]表示。

表 1 证据分级水平和推荐等级

研究设计状况	证据水平	推荐等级
同质 RCT 的系统评价或单个 RCT	I	A
同质队列研究的系统评价或单个队列研究(包括低质量 RCT,如随访率<80%)	II	B
同质病例对照研究的系统评价或单个病例对照	III	B
病例系列研究(包括低质量队列和病例对照研究)	IV	C
无明确证据的专家意见	V	D

注:RCT:随机对照试验

三、病因与基本概念

人类 β 珠蛋白基因簇定位于第 11 号染色体短臂 1 区 5 带 4 亚带(11p15.4)。 β 地贫是由于 β 珠蛋白基因缺陷所致,大部分是点突变,少部分为基因缺失。基因突变致 β 链的生成完全受抑制者称为 β^0 地贫等位基因,而基因突变致 β 链的生成部分受抑制者称为 β^+ 地贫^[6]。

染色体上的 2 个等位基因都有致病突变的个体称为纯合子;同源染色体上只有 1 个致病突变的个体称为杂合子;2 个等位基因的致病突变不同的个体称为复合杂合子。重型 β 地贫的基因型为纯合子或复合杂合子状态。若双亲均为 β 地贫杂合子,其子女获得重型 β 地贫的几率为 25%,杂合子几率为 50%,余 25% 为正常。

临床根据贫血的严重程度将 β 地贫分为轻型、中间型和重型。轻型者一般无症状或只有轻度贫血,因此易被忽略,多在家系调查时被筛查发现。中间型多于幼儿期出现中度贫血,但严重程度不及重型。重型者常于婴儿期发病,呈慢性进行性溶血性贫血,严重威胁患儿生存质量甚至生命。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.10.002

通信作者:方建培,510120 广州,中山大学孙逸仙纪念医院儿科,Email:jpfang2005@163.com

四、重型 β 地贫的临床表现

患儿出生时无症状,3~12月龄开始发病,呈慢性进行性贫血,面色苍白,肝脾逐渐肿大,体格发育逐渐落后,常有轻度黄疸。长期重度贫血使骨髓代偿性增生导致骨骼变大、髓腔增宽:1岁后颅骨改变明显,表现为头颅变大、额部隆起、颧高、鼻梁塌陷,两眼距增宽,为地贫特殊面容。症状体征随年龄增长而日益明显。

患儿因长期贫血致免疫功能低下,常并发支气管炎或肺炎。当合并含铁血黄素沉着症时,因过多的铁沉着于心肌和肝、胰腺、脑垂体等其他器官,而引起该器官功能受损的相应症状,包括合并凝血功能障碍、糖代谢异常、生长发育迟缓、骨质疏松等;其中最严重的是心力衰竭,它是贫血和铁沉着造成心肌损害的结果,是导致患儿死亡的主要原因之一。此外,频繁输血有并发输血相关病毒感染的风险。

重型 β 地贫患儿长期依赖输血以纠正严重贫血,本病如不治疗,患儿多于5岁前死亡。自20世纪90年代开始,经推广规律的输血和祛铁治疗,本病的临床症状和体征可不典型,且患儿预期寿命也明显延长。

五、重型 β 地贫的诊断

1. 临床表现:典型的临床特征。

2. 血液学改变:(1)外周血血红蛋白(Hb)<60 g/L,呈小细胞低色素性贫血,红细胞平均容积(MCV)<80 fl、红细胞平均血红蛋白(MCH)<28 pg、红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)<320 g/L。红细胞形态不一,大小不等,中央淡染区扩大,出现靶形红细胞和红细胞碎片,网织红细胞增高。部分患儿由于骨髓造血代偿可致血小板增高。脾功能亢进时,白细胞和血小板减少。(2)骨髓象呈红细胞系统增生明显活跃,以中、晚幼红细胞占多数,成熟红细胞改变与外周血相同。(3)红细胞渗透脆性明显降低。

3. 血红蛋白电泳:首诊时血红蛋白电泳显示胎儿血红蛋白(HbF)显著增高,一般达30%~90%,是诊断重型 β 地贫的重要依据。部分患儿血红蛋白A₂(HbA₂)含量升高。HbF不增高应排除近期输血的影响,可在输血后3个月左右复查^[7]。

4. 区域及家系调查:区域调查显示患儿来自地贫高发区域。患儿父母亲外周血常规呈小细胞低色素性贫血,血红蛋白电泳示HbA₂含量升高(3.5%~6.0%),HbF多正常;基因检测证实为 β 地贫

基因携带者。

5. 基因诊断:可采用等位基因特异性寡核苷酸探针点杂交(PCR-ASO)、反向点杂交(RDB)和DNA测序等方法检测 β 地贫基因缺陷的类型。

目前世界范围内已发现200多种 β 珠蛋白基因突变类型,中国人群中已发现50多种,因此 β 地贫的遗传缺陷具有高度异质性,但其中有6种热点突变^[8]:c.126_129delCTTT、c.315+654C>T、c.52A>T、-28A>G、c.217dupA和c.79G>A,约占突变类型的90%。

6. 诊断依据:根据临床表现、小细胞低色素性贫血、HbF含量增高及家系调查此4点可作出重型 β 地贫的临床诊断。有条件者均应进行基因诊断,基因型为纯合子或复合杂合子为确诊本病的指标。

六、鉴别诊断

1. 缺铁性贫血:外周血常规示小细胞低色素性贫血,但缺铁性贫血多有缺铁病因,无溶血证据,有红细胞游离原卟啉(FEP)升高、血清铁降低、铁剂治疗有良好反应等特点^[9]。

2. 红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏所致先天性非球形细胞性溶血性贫血(CNSHA):溶血严重者与重型 β 地贫临床表现相似。但前者感染及服用氧化性药物可加重贫血,红细胞Heinz小体阳性,HbF含量正常。

3. 遗传性球形红细胞增多症:外周血涂片示红细胞呈小球形,红细胞渗透脆性及孵育渗透脆性增加可鉴别。

4. 慢性自身免疫性贫血:由于机体出现抗自身红细胞膜的免疫抗体,使红细胞破坏所致溶血,Coombs 试验阳性可鉴别。

5. 幼年型粒单核细胞白血病:患儿有脾肿大表现,且血红蛋白电泳示HbF升高,但外周血和骨髓可出现幼稚白血病细胞,伴有染色体异常和相关基因突变可鉴别。

七、重型 β 地贫的治疗

规范性终身输血和祛铁治疗是治疗重型 β 地贫的主要方法,造血干细胞移植是目前临床根治此病的唯一途径,而脾切除术或部分脾动脉栓塞术为姑息的治疗手段。

(一)输血疗法

输血的目的在于维持患儿血红蛋白浓度接近正常水平,保障机体携氧能力,抑制患儿自身骨髓中缺陷红细胞的产生。

1. 输血计划:研究表明维持Hb>90 g/L才能基

本保证患儿生长发育和日常活动,抑制骨髓及髓外造血,并将铁负荷控制在最低限度^[10] [I/A]。已经确诊为重型 β 地贫患儿,推荐:(1)Hb < 90 g/L 时启动输血计划。(2)每 2~5 周输血 1 次,每次输红细胞 0.5~1.0 单位/10 kg (国内将 200 ml 全血中提取的红细胞定义为 1 单位)。输血时间因输血的反应和心功能状态有所不同,宜 4 h 内输完,但可依据实际情况适当延长。(3)输血后 Hb 维持在 90~140 g/L。(4)重度贫血患儿,每次输注红细胞量宜少,速度宜慢,可少量多次 [V/D]。

2. 血液制品的选择^[11-12] [II/B]: (1)选择 ABO 及 Rh (D) 血型相同的红细胞制品,有条件时还可选择与抗原 C、E 及 Kell 相匹配的红细胞制品。(2)推荐使用去白细胞悬浮红细胞。(3)对有严重过敏反应者应选择洗涤红细胞。(4)避免应用血缘相关亲属的血液。

(二)祛铁治疗

1. 铁负荷评估:血清铁蛋白检测是反映机体铁负荷状况最简单实用的方法。血清铁蛋白升高提示铁负荷增加,但需排除感染、肝功能损害及代谢缺陷。而血清铁蛋白降低提示铁负荷减少,同时也需排除患儿维生素 C 缺乏。建议每 3~6 个月动态检测 1 次^[13] [V/D]。

肝穿刺活检后通过原子吸收光谱学测定肝铁浓度 (liver iron concentration, LIC) 是评价机体铁负荷状况的金标准,该检测方法的敏感性及特异性均高,同时还可进行肝组织病理学分析,但为创伤性检查。造血干细胞移植前、年龄大于 6 岁且不规则应用祛铁治疗的重型 β 地贫患儿建议进行 LIC 检测 [V/D]。

近年,核磁共振成像 T2* (MRI T2*) 已广泛应用于评估地贫患儿体内铁负荷。肝脏 MRI T2* 可反映肝脏铁负荷情况,并与 LIC 检测有相关性。心脏 MRI T2* < 10 ms 提示患儿心脏有严重铁过载,建议每 6 个月复查 1 次;心脏 MRI T2* 值位于 10~20 ms,提示患儿心脏有轻度铁过载,建议每年复查 1 次;心脏 MRI T2* > 20 ms 提示患儿心脏暂无明显铁过载,可每 2 年复查 1 次^[14] [II/B]。

2. 祛铁治疗的时机:输血次数 ≥ 10 次、血清铁蛋白 > 1 000 $\mu\text{g/L}$ 或 LIC > 7 mg/g 干重 [I/A]。祛铁治疗后每 3~6 个月监测血清铁蛋白或 LIC,当血清铁蛋白 < 1 000 $\mu\text{g/L}$ 或 LIC < 7 mg/g 干重可暂停使用铁螯合剂^[15] [V/D]。

3. 祛铁药物及其选择:目前临床上应用的铁螯

合剂主要包括去铁胺 (deferaxamine, DFO)、去铁酮 (deferiprone, DFP, L1) 和地拉罗司 (deferasirox, DFX, ICL670)。

(1)DFO: DFO 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。

用药方法^[16-17]: ①将 DFO 配成 10% 的浓度 (5 ml 注射用水溶解 500 mg DFO),推荐采用输液泵持续皮下注射,睡前开始至次日晨止,每次输注时间 8~12 h [I/A]。②患儿标准剂量为 20~40 mg/(kg·d) [青春前期剂量不应超过 40 mg/(kg·d),防止对骨骼生长产生影响],每周连续应用 5~7 d [I/A]。③维生素 C 与螯合剂联合应用可增强 DFO 从尿中排铁的作用,睡前空腹口服维生素 C,剂量 2~3 mg/(kg·d) [II/B]。④如血清铁蛋白持续升高或合并严重心脏疾病或骨髓移植前,可持续 24 h 静脉滴注 DFO,剂量为 50~60 mg/(kg·d) [II/B]。

治疗指数 (毒性指数) = 平均每日 DFO 剂量 (mg/kg) / 血清铁蛋白 ($\mu\text{g/L}$)。应保持治疗指数 < 0.025,以减少 DFO 的不良反应 [I/A]。建议每年使用 DFO 至少 225 d [II/B]。

注意事项及不良反应: ①用药前后应监测血清铁蛋白、尿铁。祛铁治疗有效时尿液常呈橙红色。②皮下注射部位首选腹部,每天应更换腹部注射部位,以助药物吸收。③维生素 C 可动员铁及氧化代谢并间接影响心肌细胞,在重度铁过载时不宜使用大剂量维生素 C;停用 DFO 期间也应停止服用维生素 C [II/B]。④DFO 偶见过敏反应,长期使用偶可致白内障和长骨发育障碍,剂量过大可引起视力和听觉减退。建议检查生长发育及骨发育,定期检测视力及听力 [V/D]。

(2)DFP: DFP 是一种二齿状突起的口服铁螯合剂。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。

研究表明 DFP 对心脏铁过载有较强的治疗作用^[18] [I/A]。

用药方法: ①标准剂量为 75 mg/(kg·d),分 3 次口服,每日最大剂量不超过 100 mg/kg [I/A]。②适用于 6 岁以上的患儿 (中国药品说明书)。

注意事项及不良反应^[19]: ①目前维生素 C 在 DFP 治疗中的联合作用尚未明确,不推荐联合应用。②DFP 常见的不良反应是关节痛 (主要是大关节)、一过性的丙氨酸转氨酶升高,还有胃肠道反应

和锌缺乏。③严重的不良反应为粒细胞减少症($<1.5 \times 10^9/L$)和粒细胞缺乏症($<0.5 \times 10^9/L$),建议定期监测外周血常规。若出现粒细胞减少症应暂停使用;若出现粒细胞缺乏症,待粒细胞恢复正常后可再次使用,但需严密观察,同时注意排除感染,如再次出现粒细胞缺乏症,则从此禁用[V/D]。

(3)DFX:DFX 为一种新型的三价铁螯合剂,口服吸收率高,药物代谢半衰期 8~16 h,24 h 达血药峰值,3 d 后浓度达稳定状态,代谢后主要经粪便排出。

用药方法:①DFX 常用剂量为 20~40 mg/(kg·d)。

②适用于 2 岁以上的患儿,1 次/d,餐前口服。

注意事项及不良反应^[20]:①DFX 可引起胃肠道反应、皮疹,还有丙氨酸转氨酶升高,偶有听觉减退。②DFX 还可引起肌酐升高,建议定期检查肾功能,肾功能不全时应慎用[V/D]。

(4)联合用药:对于重度铁过载(血清铁蛋白 $>2\,500\,\mu\text{g/L}$ 或 LIC $>15\,\text{mg/g}$ 干重)或造血干细胞移植前患儿,如单独应用铁螯合剂而祛铁疗效不佳,可予 2 种铁螯合剂联合应用。联合策略包括应用 DFO 和 DFP,DFP 和 DFX,以及 DFO 和 DFX^[21-22]。重型 β 地贫合并急性心力衰竭患儿建议联合高剂量连续静脉滴注 DFO 和口服 DFP 治疗^[23][II/B]。

(三)造血干细胞移植

造血干细胞移植是目前重型 β 地贫临床治愈的唯一方法。根据干细胞来源分为骨髓移植(BMT)、外周血干细胞移植(PBSCT)和脐带血移植(UCBT)。

1. 移植前患儿危险度评估^[24]:移植前患儿 3 个危险因素评分:①肝肿大:“0 分”为肝肿大 $\leq$ 肋下 2 cm;“1 分”为肝肿大 $>$ 肋下 2 cm。②肝纤维化:“0 分”为无纤维化;“1 分”为纤维化。③铁螯合剂应用史:“0 分”为规则使用,“1 分”为不规则使用。患儿由此分为 3 度:I 度:0 分,II 度:1~2 分,III 度:3 分。I 度者移植治愈率高且合并症少。年龄越小,移植效果也越好,有条件患儿应尽早(2~7 岁)接受造血干细胞移植[I/A]。

2. 移植供体选择^[25]:(1)以人类白细胞抗原(HLA)配型选择供体:选择顺序是 HLA 全相合同胞供者 $\rightarrow$ 非血缘 HLA 全相合供者 $\rightarrow$ 半相合供者。HLA 全相合同胞 BMT 和 PBSCT 植入率高,而 UCBT 则应保证一定阈值的有核细胞数(NC)数和 CD34⁺细胞数[II/B]。(2)以 NC 数与 CD34⁺细胞数选择移植:保证移植成功的细胞数“阈值”,BMT 时要求

NC 为 $(2\sim4)\times 10^8/\text{kg}$,CD34⁺细胞为 $(2\sim4)\times 10^6/\text{kg}$;PBSCT 时 NC $\geq 4\times 10^8/\text{kg}$,CD34⁺细胞 $\geq 4\times 10^6/\text{kg}$;UCBT 时 NC $\geq 3.7\times 10^7/\text{kg}$,CD34⁺细胞 $\geq 2.3\times 10^5/\text{kg}$,方才有利于植入[V/D]。

3. 移植预处理方案^[26-27]:经典清髓方案为白消安(Bu)及环磷酰胺(CY)。为减少排斥反应,预处理方案中可酌情加用抗胸腺细胞球蛋白和氟达拉滨[III/B]。

4. 移植抗宿主病(GVHD)的预防方案^[28]:常用方案为环孢素 A(CsA)联合短程甲氨蝶呤(MTX),但 UCBT 时 GVHD 的预防方案建议不使用 MTX。霉酚酸酯(MMF)、糖皮质激素及抗胸腺细胞球蛋白等也可用于预防 GVHD,尤其是在非血缘供体或单倍型供体移植时[III/B]。

5. 移植后嵌合状态:移植后监测供者植入百分比对预测移植排斥或移植失败有重要的临床意义。移植后嵌合状态分 3 个水平:嵌合程度 1(受者细胞百分比 $<10\%$),嵌合程度 2(受者细胞百分比占 $10\%\sim 25\%$),嵌合程度 3(受者细胞百分比 $>25\%$)。建议造血干细胞植入后 3 个月内每周监测嵌合状态,以后可以每 1~3 个月进行监测,直到移植后 2 年^[29][II/B]。

(四)脾切除

脾切除术为治疗重型 β 地贫患儿的姑息手段,脾切除的指征为^[30]:(1)依赖输血量明显增多,如维持 Hb 90~105 g/L,每年红细胞输注量 $>200\,\text{ml/kg}$ 者,且经规则祛铁治疗而铁负荷仍增加[II/B]。(2)脾功能亢进者,患儿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。符合以上指征之一可行脾切除术,建议行脾切除术时患儿年龄 ≥ 5 岁,5 岁以下进行脾切除会增加严重败血症发生的风险。

全脾切除的外科手术有开腹和腹腔镜两种方法。脾切除后暴发性感染是手术的严重并发症,需加强抗感染治疗。建议术前 2 周完成免疫接种,包括肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、脑膜炎奈瑟菌等疫苗,术后每年接种流感病毒疫苗^[30][II/B]。血栓形成也是脾切除后的常见并发症,建议定期监测凝血功能及血常规,处于高凝状态或血小板明显增高的患儿可予抗凝剂治疗^[31][II/B]。部分脾动脉栓塞术是比全脾切除及部分脾切除创伤性更小的手术,但其临床疗效仍有待进一步研究。

八、重型 β 地贫的预防

开展人群普查和遗传咨询、做好婚前指导,对预防本病有重要意义。在我国地贫高发地区推广专项婚前检查,血常规检查示 MCV、MCH、MCHC 降低的夫妇建议进一步做血红蛋白电泳或地贫基因检测。如夫妇双方均为 β 地贫基因携带者,可于妊娠第 8~12 周吸取绒毛,或妊娠第 16~20 周抽取羊水分离脱落细胞,或妊娠第 20 周后抽取脐带血,通过基因诊断方法检测胎儿 β 地贫缺陷基因。在妊娠早期对重型 β 地贫胎儿做出诊断并及时由夫妇选择终止妊娠,以避免重型 β 地贫患儿出生,是目前预防本病行之有效的办法。

(方建培 许吕宏 执笔)

参与本指南审定的专家(以单位首字拼音为序):北京大学第一医院(赵卫红);广西医科大学第一附属医院(赖永榕、廖宁);华中科技大学同济医学院附属同济医院(胡群);江西省儿童医院(梁昌达);解放军第三〇三医院(张新华);解放军总医院(唐锁勤);昆明市儿童医院(田新);南方医科大学南方医院(吴学东);山东大学齐鲁医院(鞠秀丽);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(陈静);上海交通大学医学院附属新华医院(袁晓军);上海市儿童医院(邵静波);深圳市儿童医院(文飞球);首都医科大学附属北京儿童医院(王天有);四川大学华西第二医院(郭霞);苏州大学附属儿童医院(胡绍燕);浙江大学医学院附属儿童医院(徐晓军);郑州大学第一附属医院(刘玉峰);中南大学湘雅二医院(万伍卿);中山大学孙逸仙纪念医院(方建培、许吕宏)

参 考 文 献

- [1] Colah R, Gorakshakar A, Nadkarni A. Global burden, distribution and prevention of β -thalassemias and hemoglobin E disorders[J]. Expert Rev Hematol, 2010, 3(1): 103-117. DOI: 10.1586/ehm.09.74.
- [2] 全国血红蛋白病研究协作组. 20 省、市、自治区 60 万人血红蛋白病调查[J]. 中华医学杂志, 1983, 63(6): 382-385.
- [3] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2010.03.007.
- [4] 方建培, 许吕宏. 规范儿童重型 β 地中海贫血的诊治[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(3): 166-169. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2010.03.002.
- [5] 陈耀龙, 李幼平, 杜亮, 等. 医学研究中证据分级和推荐强度的演进[J]. 中国循证医学杂志, 2008, 8(2): 127-133. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2008.02.012.
- [6] Debaun MR, Vichinsky E. Hemoglobinopathies//Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al. Nelson textbook of pediatrics[M]. 18th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2007, 462: 2025-2038.
- [7] Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia[J]. N Engl J Med, 2005, 353(11): 1135-1146. DOI: 10.1056/NEJMr050436.
- [8] Zhang J, Zhu BS, He J, et al. The spectrum of α - and β -thalassemia mutations in Yunnan province of southwestern China[J]. Hemoglobin, 2012, 36(5): 464-473. DOI: 10.3109/03630269.2012.717327.
- [9] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会血液

学组, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组. 儿童缺铁和缺铁性贫血防治建议[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(7): 502-504. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1310.2008.07.006.

- [10] Cappellini MD, Cohen A, Porter J, et al. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT) [M]. 3rd edition. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation, 2014.
- [11] Goss C, Giardina P, Degtyarova D, et al. Red blood cell transfusions for thalassemia: results of a survey assessing current practice and proposal of evidence-based guidelines[J]. Transfusion, 2014, 54(7): 1773-1781. DOI: 10.1111/trf.12571.
- [12] Rebulli P. Blood transfusion in beta thalassaemia major[J]. Transfus Med, 1995, 5(4): 247-258.
- [13] Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major [J]. N Engl J Med, 2000, 343(5): 327-331. DOI: 10.1056/NEJM200008033430503.
- [14] Yardumian A, Telfer P, Darbyshire P. Standards for the clinical care of children and adults with thalassaemia in the UK [M]. 2nd edition. London: United Kingdom Thalassaemia Society, 2008.
- [15] Vichinsky E, Levine L, Bhatia S, et al. Standards of care guidelines for thalassemia [M]. Oakland: Children's Hospital and Research Center Oakland, 2009.
- [16] 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. DOI: 10.3324/haematol.12413.
- [17] Yarali N, Fişgin T, Duru F, et al. Subcutaneous bolus injection of deferoxamine is an alternative method to subcutaneous continuous infusion[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2006, 28(1): 11-16.
- [18] Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance[J]. Circulation, 2007, 115(14): 1876-1884. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.648790.
- [19] Belmont A, Kwiatkowski JL. Deferiprone for the treatment of transfusional iron overload in thalassemia[J]. Expert Rev Hematol, 2017, 10(6): 493-503. DOI: 10.1080/17474086.2017.1318052.
- [20] Ho PJ, Tay L, Lindeman R, et al. Australian guidelines for the assessment of iron overload and iron chelation in transfusion-dependent thalassaemia major, sickle cell disease and other congenital anaemias[J]. Intern Med J, 2011, 41(7): 516-524. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2011.02527.x.
- [21] Kwiatkowski JL. Current recommendations for chelation for transfusion-dependent thalassemia[J]. Ann N Y Acad Sci, 2016, 1368(1): 107-114. DOI: 10.1111/nyas.13088.
- [22] Arandi N, Haghpanah S, Safaei S, et al. Combination therapy - deferiprone and deferoxamine - in thalassemia major patients in emerging countries with limited resources[J]. Transfus Med, 2015, 25(1): 8-12. DOI: 10.1111/tme.12188.
- [23] Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, et al. Cardiovascular function and treatment in β -thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2013, 128(3): 281-308. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829b2be6.
- [24] Angelucci E, Pilo F, Coates TD. Transplantation in thalassemia: revisiting the Pesaro risk factors 25 years later[J].

- Am J Hematol, 2017,92(5):411-413. DOI: 10.1002/ajh.24674.
- [25] Locatelli F, Merli P, Strocchio L. Transplantation for thalassemia major: alternative donors[J]. Curr Opin Hematol, 2016,23(6):515-523. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000280.
- [26] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(I)——适应证、预处理方案及供者选择(2014 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(8): 775-780. DOI: 10.3760 / cma. j. issn. 0253-2727. 2014.08.029.
- [27] Gaziev J, Isgrò A, Sodani P, et al. Optimal outcomes in young class 3 patients with thalassemia undergoing HLA-identical sibling bone marrow transplantation[J]. Transplantation, 2016, 100(4):925-932. DOI: 10.1097/TP.0000000000000928.
- [28] Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel[J]. Haematologica, 2014,99(5):811-820. DOI: 10.3324/haematol. 2013.099747.
- [29] Issaragrisil S, Kunacheewa C. Matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia[J]. Curr Opin Hematol, 2016, 23(6): 508-514. DOI: 10.1097 / MOH.0000000000000286.
- [30] Musallam KM, Angastiniotis M, Eleftheriou A, et al. Cross-talk between available guidelines for the management of patients with beta-thalassemia major[J]. Acta Haematol, 2013, 130(2):64-73. DOI: 10.1159/000345734.
- [31] Cappellini MD, Grespi E, Cassinerio E, et al. Coagulation and splenectomy: an overview[J]. Ann N Y Acad Sci, 2005,1054: 317-324. DOI: 10.1196/annals.1345.039.
- (收稿日期:2018-01-17)
(本文编辑:孙艺倩)

·作者须知·

关于一稿两投和重复发表问题的处理原则

一稿两投(一稿多投)是指同样的文稿或实质性内容相同的文稿投寄给两个或两个以上的媒体。重复发表是指同样的文稿或实质性内容相同的文稿在两个或两个以上的媒体发表,无论是印刷版媒体还是电子媒体。

中华医学会系列期刊作为我国重要的医学信息源期刊,原则上不接受一稿两投或重复发表的论文,读者在这些期刊上所阅读的论文基本上都是原始的、首发的,除非声明是按作者和编辑的意图重新发表的。这一立场符合中国和国际版权法、道德规范及资源使用的成本效益原则。但这一政策并不妨碍下列论文向中华医学会系列期刊投稿:(1)已经被其他刊物退稿的论文;(2)发表初步报告后再发表完整的论文,如已在其他刊物或专业学术会议的论文汇编上发表过摘要;(3)在专业学术会议上宣读,但并未在其他刊物或会议汇编上全文发表或准备全文发表。因此,作者在向中华医学会系列期刊投稿时,必须就以前是否投寄过或发表过同样或类似的文稿向编辑部作充分的说明,以免造成一稿两投或重复发表。如果文稿中部分内容已经发表,作者应在新的文稿中明确指出有关内容并列明相应

的参考文献,同时将以前发表的文稿寄给编辑部,以便编辑部决定如何处理新的文稿。

如果出现一稿两投现象,且作者在投稿时没有作这方面的说明,编辑部将立即退稿;如果编辑部在发表前没有了解一稿两投的情况而造成重复发表,编辑部将在本刊发表有关该文稿系重复发表的声明。对于一稿两投或重复发表的情况,编辑部将向作者所在单位和该领域的其他科技期刊进行通报,同时,中华医学会系列期刊2年内将拒绝接受该论文第一作者所撰写的其他文稿。作者向中华医学会系列期刊投稿并收到编辑部回执后3个月未接到退稿,则表明该稿件仍在处理中,如果作者欲投寄其他刊物,应事先与编辑部联系并征得编辑部的同意。作者向大众媒体、政府机构或生产厂商初步报告已被中华医学会系列期刊录用但尚未发表的论文的科学内容,是违反中华医学会系列期刊政策的,除非该论文报道的内容涉及治疗方面的重大突破或对大众健康的严重危害,如药物、疫苗、其他生物制品、医疗器械等的严重不良反应。在上述情况下提前透露文稿的内容,不影响该论文的发表,但应事先与编辑部讨论并征得同意。

关于关键词的标引

本刊要求对论著类文章需标引2~5个关键词。请使用中国医学科学院医学信息研究所的《中文医学主题词表》(CmeSH)所列的词,或登录万方医学网:<http://med.wanfang-data.com.cn/Mesh/Mesh.aspx> 查找。如果查不到相应的关键

词,处理办法有:(1)可选用直接相关的几个主题词进行组配。(2)可根据树状结构表选用最直接的上位主题词。(3)必要时,可采用习用的自由词并排列于最后。每组英文关键词第一个字母大写,各组词汇之间用“;”相隔。