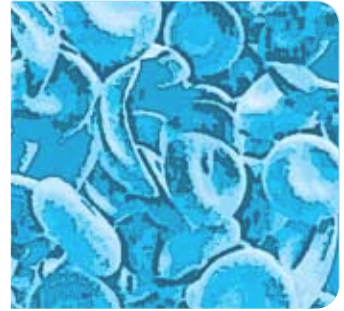




# 海洋性貧血

莊詩慧<sup>1</sup> 郭建宏<sup>2</sup> 沈俊佑<sup>3</sup>

## 前言

海洋性貧血(thalassemia)是人類常見的單一基因遺傳疾病，最主要分佈在熱帶及亞熱帶地區，如地中海附近、阿拉伯半島、印度、東南亞、中國西南及東南沿海、台灣等，據估計全世界人口有3%為海洋型貧血帶因者(carrier)。台灣約有5%為 $\alpha$ 海洋性貧血帶因者及1.1%為 $\beta$ 海洋性貧血帶因者。

海洋性貧血是一種自體隱性遺傳(autosomal recessive)的血液疾病，最主要是因為血紅素裡的胜肽鏈(peptide chain)合成有缺陷，使得紅血球裡血紅素的含量降低，形成小球性貧血(microcytic anemia)。海洋性貧血有許多類型，其中最重要的兩種是 $\alpha$ 海洋性貧血及 $\beta$ 海洋性貧血。門診及體檢常常會遇到這類的病人及受檢者，如果是未婚則應給予健康衛教，並建議在婚前或孕前做篩檢，以達到優生保健的目的。本文將對於海洋性貧血做一介紹，提供基層醫師作臨床診斷之參考。

1 童綜合醫院家庭醫學科住院醫師

2 童綜合醫院家庭醫學科主任

3 童綜合醫院血液腫瘤科主治醫師

關鍵詞：thalassemia, microcytic anemia, treatment, screening

## 血紅素

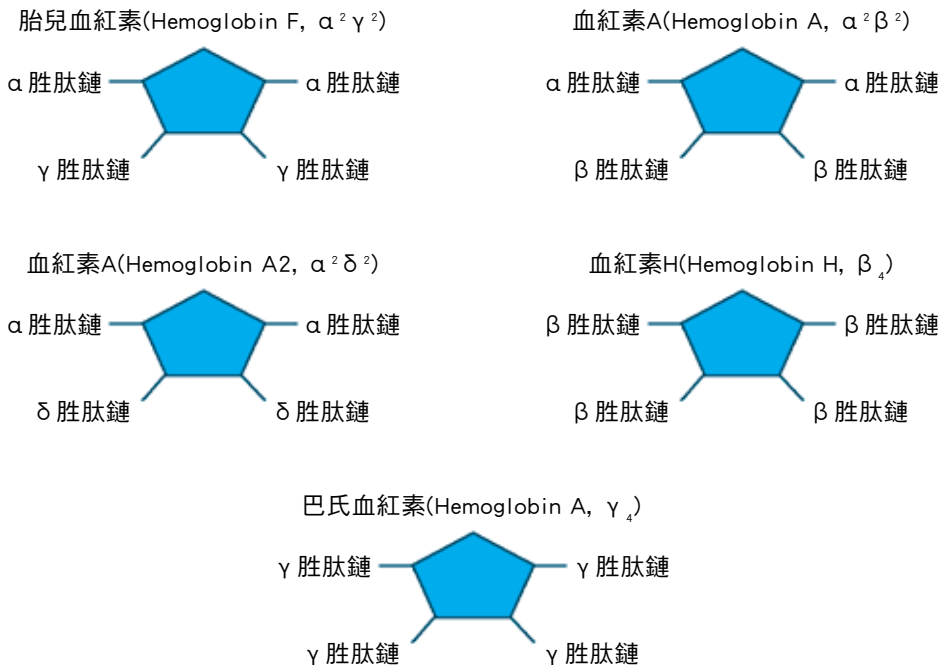
紅血球裡的血紅素是含鐵血基質(heme)及4條胜肽鏈所組成，不同的胜肽鏈決定血紅素的種類。4條胜肽鏈是由各兩條 $\alpha$ 及 $\beta$ 胜肽鏈所組成。 $\alpha$ 類的胜肽鏈包括 $\alpha$ 及 $\zeta$ ，基因位於人體第16號染色體的短臂，同一條染色體會有兩個 $\alpha$ 基因，因此每個細胞裡總共會有4個 $\alpha$ 基因。 $\beta$ 類胜肽鏈則包括 $\epsilon$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 、 $\beta$ ，基因位於人體第11號染色體的短臂，同一條染色體只有一個 $\beta$ 類蛋白鏈基因，每個細胞裡會有兩個 $\beta$ 基因。正常人類在胚胎時期就會有 $\zeta$ 基因及 $\epsilon$ 基因的表現，之後就由 $\alpha$ 及 $\gamma$ 基因逐漸取代。胎兒時期的主要血紅素Hb F( $\alpha 2 \gamma 2$ )大約佔80%，其中20%為Hb A( $\alpha 2 \beta 2$ )。在快出生開始至六個月大左右， $\gamma$ 基因逐漸被 $\beta$ 基因取代，致使體內的血紅素大部分為Hb A( $\alpha 2 \beta 2$ )，只有少量的Hb A2( $\alpha 2 \delta 2$ )及Hb F( $\alpha 2 \gamma 2$ )(見圖一)。上述任一基因的缺失就會出現不正常的血紅素，造成不同種類的海洋性貧血。

## $\alpha$ 海洋性貧血之分類及臨床表現

$\alpha$ 海洋性貧血是 $\alpha$ 胜肽鏈的製造機



圖一 血紅素之種類



資料來源：參考資料3

能低下或完全喪失，而  $\beta$  胜肽鏈是不受影響的。正常人類會有4個  $\alpha$  基因， $\alpha$  海洋性貧血的基因缺失為大段基因缺損，依照不同數目基因缺失會有不同的嚴重程度及表現，可分為下面幾大類：

- (1) 單一基因缺損：隱性者(silent)，臨床上沒有症狀且血液學檢查也無異樣，只能靠分子生物學檢查出來。
- (2) 兩個基因缺損：帶因者(trait/minor)，通常臨床上不會有症狀但血液學會有輕微異常，如輕微貧血、MCV(mean corpuscular volume)及MCH(mean corpuscular hemoglobin)偏低等。
- (3) 三個基因缺損：稱為血紅素H症(hemoglobin H disease)，因為只剩下

一個有功能的  $\alpha$  基因，使  $\beta$  胜肽鏈增多，結合成Hb H( $\beta_4$ )取代了正常的Hb A( $\alpha_2\beta_2$ )。臨床上會有中度至重度的小球性貧血、溶血、脾腫大，其表現有個別差異，有些不需要輸血，有些需不定時輸血，部分個案甚至需作脾臟切除術。

- (4) 4個基因缺損：重度  $\alpha$  地中海型貧血， $\alpha$  基因完全喪失功能而造成過多的  $\gamma$  胜肽鏈結合成Hb Bart's ( $\gamma_4$ ，即巴氏血紅素)。因為在子宮內就會出現嚴重的溶血及貧血，長期缺氧加上心臟衰竭，導致非免疫性胎兒水腫(nonimmune hydrops fetalis)，所以通常在胎兒或新生兒時期就會死亡。



### β 海洋性貧血之分類及臨床表現

β 海洋性貧血是 β 勝肽鏈的製造機能低下或完全喪失，而 α 勝肽鏈是不受影響的。正常人體內會有兩個 β 基因，造成基因的缺損不像 α 海洋性貧血大段基因缺損，主要是點突變，所以相當複雜，目前已知 β 海洋性貧血的基因突變約超過兩百多種。

- (1) 單基因缺損：即帶因者，臨床上不會有症狀但通常會有輕微小球性貧血。
- (2) 兩個基因缺損：重型 β 海洋性貧血，也稱為 Cooley anemia，跟重型 α 海洋性貧血不同的是在胎兒時期不會有症狀，那是因為胎兒時期的血紅素是以 Hb F 為主，所以會順利出生存活。出生後 Hb A ( $\alpha 2\beta 2$ ) 漸漸取代胎兒血紅素時，就會表現出重度的貧血，且大部分需要終生輸血。此外，有部分兩個基因缺損的人所表現出來的症狀比重型 β 海洋性貧血還來得輕，則稱為中間型 β 海洋性貧血 ( $\beta$  thalassemia intermediate)，通常不需要終生輸血，這有可能是其中一個 β 基因突變仍保留部分的功能。

### 鑑別診斷

除了重型海洋性貧血有明顯的臨床症狀外，帶因者沒有症狀而通常會出現輕微小球性貧血，造成小球性貧血的原因還有缺鐵性貧血、慢性疾病(如慢性感染、慢性發炎、腫瘤等)、含鐵血球芽細

胞貧血、鉛中毒等，因此要進一步做鑑別診斷。要仔細的詢問病史包括症狀、出血現象、飲食及飲酒狀況、女性月經史、藥物史、家族史、職業史等。理學檢查特別注意病人的營養狀況，是否發燒、血壓及脈搏、皮下出血、黃疸、淋巴結腫大、舌炎、肝臟或脾臟腫大、神經狀況、指甲狀況等。

缺鐵性貧血在早期 MCV 有可能還是正常，但 Hct (hemocrit) 低於 30% 時，會出現低血色素性、小球性貧血之變化 (MCV 通常稍低)，血鐵及血清儲鐵蛋白 (ferritin) 下降，TIBC (total iron-binding capacity) 增加。

海洋性貧血帶因者，其 MCV 及 MCH 有顯著偏低，RBC 值升高，Hb 及 Hct 值可能稍微偏低。α 及 β 海洋性貧血一般可用 Hb A<sub>2</sub> 做區分，α 海洋性貧血帶因者的 Hb A<sub>2</sub> 在正常範圍，而 β 海洋性貧血則 Hb A<sub>2</sub> 高於 3.5%。利用 MCV/紅血球百萬數，可大致區別缺鐵性貧血及海洋性貧血。若指數小於 13，表示可能是海洋性貧血，大於 13 則比較可能是缺鐵性貧血。此外，單純的海洋性貧血其鐵質相關檢查應是正常。

慢性病貧血和發炎性疾病有關（如類風濕性關節炎、嚴重感染、上皮癌），通常為正常血球性貧血，如果是長期慢性病有可能會變成小球性貧血。血鐵及 TIBC 會下降，血清鐵蛋白增加。

含鐵血球芽細胞貧血 (sideroblastic anemia) 是因紫質 (porphyrin) 代謝途徑出現缺損，原因包括：遺傳性疾病、藥物及毒物（如鉛、isoniazid、酒精等）。此類



貧血可以是小球性貧血、正常血球性貧血或大球性貧血，通常血鐵及血清鐵蛋白會增加，而TIBC為正常。有時候需骨髓切片來診斷含鐵血球芽細胞貧血。

### 併發症

中間型 $\alpha$ 海洋性貧血(HbH disease)會出現嚴重貧血或溶血，可能偶爾需要輸血。有極少數病例為嚴重型的HbH disease造成胎兒水腫，在新生兒初期就無法存活。Hb bart's則是會造成非免疫性胎兒水腫，通常無法順利出生。

中間型及重型 $\beta$ 海洋性貧血一般能順利出生存活，而重型 $\beta$ 海洋性貧血多數需要終生輸血加上排鐵劑才能維持生命，中間型 $\beta$ 海洋性貧血則通常不需要長期輸血。

長期貧血及溶血的狀況下，會出現生長遲滯、蒼白、黃疸、肌肉缺乏、肝脾腫大，過度造血造成髓外造血囊腫，骨頭結構因為骨髓擴大增生而使骨髓腔變大、骨皮質變薄、骨質疏鬆及結構異常變化例如顴骨高聳、鼻骨塌陷、暴牙、頭顱X光檢查呈現hair-on-end（骨髓過度增生造成板骨間隙變寬而顱骨外板變薄，被破壞後剩餘的板骨小樑會變厚，並與頭顱呈垂直方向而成）。

海洋性貧血的病患因慢性貧血促使紅血球生成作用不斷增加，於是身體的訊息會傳至腸道，導致腸道的鐵質吸收增加；在加上經常性輸血而使得鐵質過多造成次發性鐵質沉著症。過多的鐵質會沉積

在身體各種器官內的細胞造成傷害，其中以心臟、肝臟、胰臟、腦下垂體及關節較多，進一步影響上述器官的功能而產生不同的疾病，例如心衰竭、肝硬化、糖尿病等。此外，也容易因為輸血或注射排鐵劑引起感染。

### 治療

一般海洋性貧血帶因者不需要治療或是長期追蹤。除非有合併缺鐵性貧血，不然帶因者因鐵質正常甚至鐵質吸收較佳，若再補充鐵質不但無法改善貧血狀況甚至可能有害。至於中間型 $\alpha$ 型海洋性貧血及中間型 $\beta$ 型海洋性貧血大部分只需要偶爾輸血，依照病患貧血的嚴重度而定。因此比較重要的是重型 $\beta$ 型海洋性貧血的治療，分述如下：

### 輸血

重型 $\beta$ 型海洋性貧血通常需要終生輸血才能維持生命，決定開始輸血的狀況除了嚴重貧血(血紅素  $<7\text{g/dL}$ )以外，還要考量病人是否有生長發展遲滯、骨骼結構的變化、骨髓擴大增生、脾腫大等。輸血目的是要矯正貧血、抑制髓外造血，以維持正常成長及生活品質。通常在2~3歲前開始輸血，可因小朋友免疫耐受性的關係，避免產生紅血球異體免疫而不易找到適合的血。但是有些研究也發現部分長期輸血的病患，即使很早就開始輸血仍然產生異體免疫。輸血頻率大部分為每2~4星期一次，而血紅素最好是穩定地維持在



9~10g/dL之間。長時間輸血可能會造成鐵質沉著相關的併發症、感染、溶血反應及非溶血反應(表一)。

### 排鐵劑治療

因為長期輸血與腸道的鐵質吸收增加而造成鐵質過度負擔，透過皮膚與腸胃道只能排除一部分的鐵質，並無法有效的排鐵，繼而造成甲狀腺功能低下、副甲狀腺功能低下、性腺功能不足、慢性肝病、肝硬化、肝癌、糖尿病、皮膚色素沉澱與心肌病變等，其中以心臟衰竭與心律不整最為致命。一般來說，體內含鐵量越高對器官的危害也就越大，也跟鐵質堆積的速度及方式有關。過去的研究發現，海洋性貧血患者若血清儲鐵蛋白濃度持續超過2,500 ng/mL，則會明顯增加器官危害以

及死亡的危險性，因此建議須及早治療。依據國際海洋性貧血聯盟(Thalassaemia International Federation, TIF)建議，當輸血量超過10~20單位的紅血球(即國內的20~40單位的紅血球)或血清儲鐵蛋白濃度超過1,000 ng/mL，則要開始使用排鐵劑。

排鐵劑是透過與鐵形成複合物之後再由尿液或糞便移除體外而達到排鐵效果。目前可供臨床使用的排鐵劑有三種，包括deferoxamine(DFO, Desferal, 除鐵能)，deferasirox(DFX, Exjade, 易解鐵)及deferiprone(DFP, Kelfer, 康鐵寧)。前者為皮下或靜脈注射，而後兩者為口服劑型。DFO最常見的副作用是在注射處有局部反應，如紅腫、痛、疹子、癢等，長期高劑量治療時，有可能會出現聽覺、視

表一 長時間輸血之相關併發症

1.鐵質沉著
2.感染 病毒(人類免疫缺乏病毒、B型及C型肝炎病毒、人類T淋巴細胞病毒I型、西尼羅病毒等) 細菌 寄生蟲 庫賈氏症 新興病原體
3.溶血性反應 急性溶血反應 遲發性溶血反應 自體免疫性溶血性貧血(產生紅血球自體免疫的狀況較少，真正發生原因不完全清楚，有可能與病患本身免疫狀況有關或長期輸血改變病患免疫的情況而造成)
4.非溶血性反應 過敏性及休克反應 非溶血性發燒反應 輸血相關的急性肺損傷 輸血相關的移植體反宿主反應 循環負荷過重 輸血後紫斑症

資料來源：參考資料7



覺功能障礙，感染以及影響骨骼生長。因此需追蹤血清儲鐵蛋白濃度以評估排鐵狀況，每年接受聽力、視力以及生長評估檢查。由於需要皮下或靜脈注射的不方便性，造成許多病人無法配合使用，進而減低其排鐵效果。因此為了使用上的方便性，近年來許多專家嘗試以有效及低毒性之口服排鐵劑來取代除鐵能。口服排鐵劑的進展使得病患有更多更方便的選擇，以增加治療的意願。但是口服排鐵劑的發展時間較DFO晚，所以長期副作用有待進一步的追蹤與評估。目前仍是以DFO為首選，若無法配合或效果不彰時，則改換為DFP或DFX使用，或合併DFP與DFO使用。使用這些排鐵劑時，應密切追蹤血清儲鐵蛋白濃度與其副作用，調整用藥，以期達到最佳治療成果。另一種治療方式為放血，可用於遺傳性鐵質沉著症的病患，但次發性鐵質沉著症之貧血病患，不能用放血的方法來治療。

### 心臟功能監測

此類病患有及早常規使用排鐵劑，且在追蹤過程中，血清儲鐵蛋白小於2,500 ng/mL，出現心臟併發症，如心臟衰竭或心律不整就比較少見。當發現心室射出率小於45%或是下降超過10%，則要積極使用排鐵劑治療。

### 脾臟切除

在長期貧血的情況下，由於脾臟骨髓外造血形成而造成脾臟功能亢進，進而出現髓外造血囊腫，使脾臟腫大。這都會

讓病人的白血球減少或血小板低下、脾臟腫脹相關的症狀等，造成輸血量明顯增加(>50%輸血量/年)時，則要考慮脾臟切除。併發症包括肺炎、靜脈栓塞、膿瘍、出血等。而脾臟切除術後的病患，由於免疫功能減少，易感染的機會是正常人六倍以上，其中尤以莢膜細菌如肺炎雙球菌為主，因此手術前的疫苗注射預防十分重要。

### 骨質疏鬆

骨質流失或骨質疏鬆在重型 $\beta$ 海洋性貧血的病患很常見，儘管有規律輸血及使用排鐵劑。雖然目前沒有一種方法可以有證據證實避免骨質流失，但還是建議這些病患避免抽菸，鼓勵中等強度以上的運動、矯正性腺功能不足、在青少年期開始檢查骨密度、攝取足夠且適量的鈣、鋅及維他命D。有些研究證實使用雙磷雙鹽(alendronate, pamidronate及zoledronate)可以改善骨密度，但可能需要更多研究來評估這些藥物對此一族群是否可以有效降低骨折風險。

### 骨髓移植

骨髓造血幹細胞移植是目前唯一的根治方法，影響移植預後的危險因子包括肝腫大、門靜脈纖維化及移植前無常規使用排鐵劑，病患若無以上風險因子，其存活率可超過90%，因此建議及早移植以達到最好的療效。患者若有吻合的親屬捐髓者時，即可進行，此類捐髓者絕大多數來自兄弟姐妹間，以目前一般家庭結構及人種組織型分布而言，大約只有25%的病患



可以尋得親屬間組織型完全吻合的捐髓者。過去非親屬間的移植排斥率極高不易成功，近年發展了多種組織抗原型分子鑑定法及配對技術改良、移植前後排斥藥物的使用、致病機轉的日漸了解，非親屬骨髓移植日漸普遍。

### 心理社會支持

重型 $\beta$ 型海洋性貧血不但是慢性疾病，且會明顯影響病患、病患家屬及後代。這些病患在成長過程的每個階段除了健康醫療需求外，都會遇到心理、社會、情緒不同的需求，因此應該給予病患足夠的衛教及支持，讓病患可以了解疾病及其相關併發症、了解治療方法及相關併發症、促進個人對慢性病的調適、加強自我照顧方式等，藉此提升病患生活品質。適當給予病患及其家人情緒心理支持對整個治療過程也是很重要的。

### 其他

曾經有研究報導病患會因過度造血導致葉酸缺乏，因此證實有葉酸缺乏的病患建議每天可以補充1毫克葉酸。抗氧化劑的使用，如維他命C或維他命E仍然有爭議性，因為無法證實可以改變病患的貧血及存活率。

### 篩檢及遺傳諮詢

若胎兒有重型 $\alpha$ 海洋性貧血，常會在出生後不久即死亡或胎死腹中，同時也會導致嚴重的合併症，如高血壓、子癇前

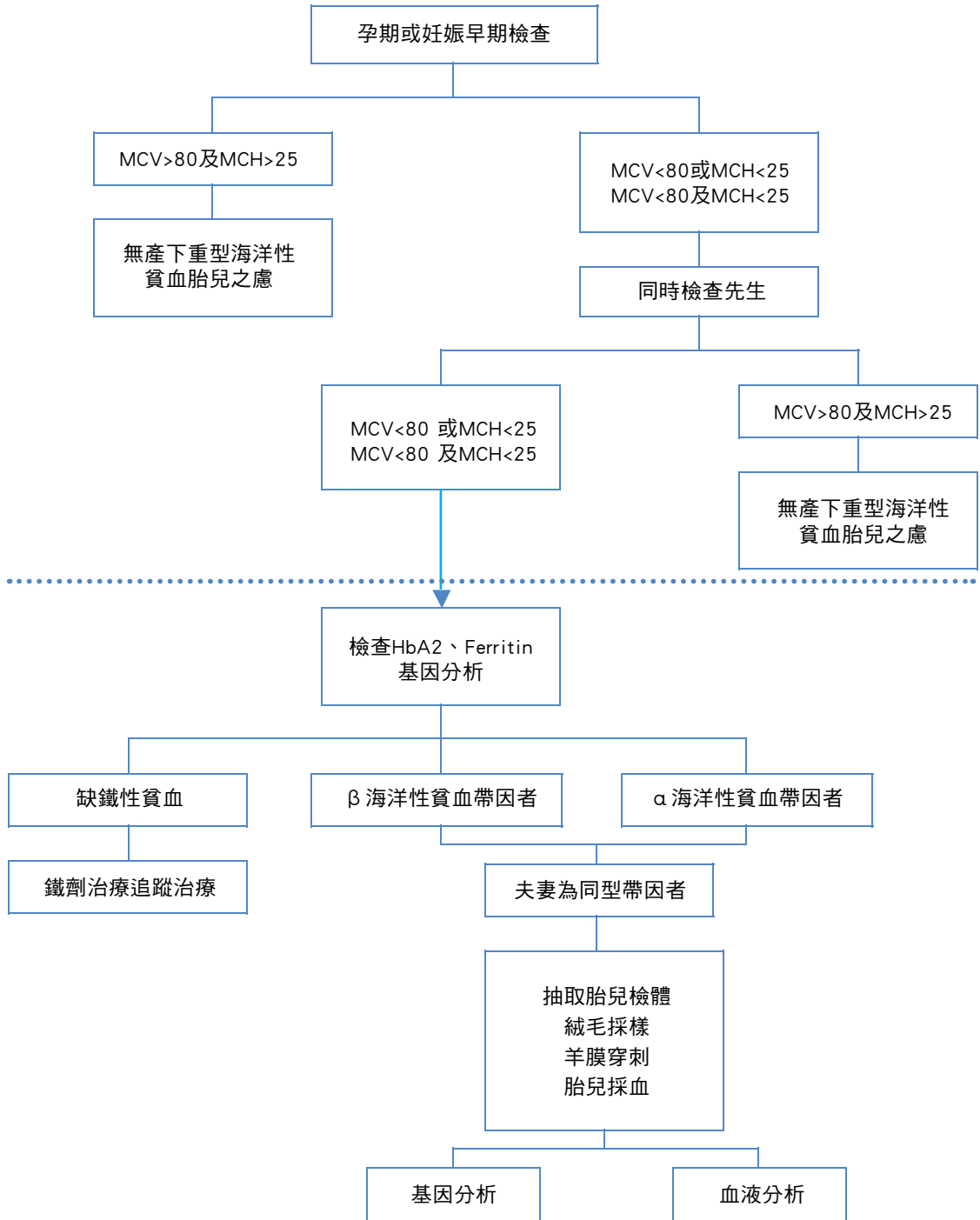
症、產前或產後出血等。如果在產前檢查沒有事先發現作適當處理，可能會危及孕婦或胎兒之生命及健康。如果胎兒是重型 $\beta$ 海洋性貧血患者，則超音波檢查並不會表現出不正常，但是出生數個月以後會逐漸出現嚴重貧血，後續需要終生輸血維持生命，而造成家庭衝擊及社會負擔。若能在產前預知胎兒情形，再與醫師討論後續適當的處置方式，可保障孕婦健康、減少個人心理及經濟負擔、節省國家醫療資源，再加上篩檢方法經濟、方便又準確，因此孕婦接受海洋性貧血帶因者的篩檢，十分重要。

因高盛行率的幾個地中海國家發表實施海洋型貧血篩檢計畫的成效後，台灣行政院衛生署於1993年開始有海洋性貧血篩檢計畫，以防制重型海洋性貧血胎兒出生。因此海洋性貧血帶因者的篩檢應該在婚前及孕前檢查中實施，最低限度也應該在早期妊娠做檢查。

首先是要辨認出高危險孕婦及其配偶，如個案爸爸及媽媽有貧血的病史、有貧血家族史、個案來自高盛行率國家等，建議要做檢查，如果篩檢發現個案的MCV低於80或MCH低於25，則配偶同時也要接受一樣的檢查。如果兩人的檢查都異常的話，則要進一步至確認單位做檢驗分析是否為同型海洋性貧血帶因者。一旦確認中心鑑定夫妻兩個人都是同型帶因者的話，胎兒有25%機率為重型，25%機率為正常，50%機率為帶因者。遺傳諮詢內容應包括說明海洋性貧血的自然病史、遺傳模式、會影響胎兒的機率、海洋性貧血的



圖二 海洋性貧血之篩檢流程



資料來源：參考資料4



治療、產前檢查項目及不同的檢查結果其後續的處置。此外胎兒需在產前進一步檢查做診斷，可以在懷孕早期採羊膜穿刺、絨毛採樣或抽取胎兒檢體做基因分析，另外也可以在妊娠17週之後，抽取胎兒臍帶血做血液分析。篩檢作業流程可見圖二。

近幾年來由於外來移民人口不斷增加，加上來自中國、泰國、越南、印尼等不同國家的外籍配偶，改變了不同區域的海洋性貧血的分子流行病學，讓其基因型變得更複雜。雖然目前大多數孕婦在健保制度下都有接受產前檢查但對於外籍配偶家庭或是一開始沒納入健保制度者，其產前檢查的可得性是有限的。因此，更需要注意移民人口所帶來的改變，以改善篩檢計畫，以達到防止重症胎兒的出生而增加這些家庭的負擔。

### 結語

台灣是海洋性貧血的盛行地區，而預防海洋性貧血最有效的方法就是婚前健康篩檢及產前檢查。因此，為了預防生下重型海洋型貧血下一代，教育民眾篩檢及認識海洋性貧血是很重要的，希望在基層及婦產科醫護人員的共同努力下，能夠達成重型海洋性貧血零出生率的目標。

### 參考資料

1. Benz EJ Jr, Schrier SL, Landaw SA: Clinical manifestations and diagnosis of the thalassemias. UpToDate 2011. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-the-thalassemias>
2. Mueller BU, Wilkins-Haug L, Mahoney DH, Barss VA: Prenatal testing for the hemoglobinopathies and thalassemias. UpToDate 2011. [http://www.uptodate.com/contents/prenatal-testing-for-the-hemoglobinopathies-and-thalassemias?source=search\\_result&search=thalassemia&selectedTitle=6~150](http://www.uptodate.com/contents/prenatal-testing-for-the-hemoglobinopathies-and-thalassemias?source=search_result&search=thalassemia&selectedTitle=6~150)
3. Muncie HL, Campell JS: Alpha and Beta Thalassemia. Am Fam Physician. 2009; 80:339-44.
4. Su YN: Genetic diagnosis of thalassemia. Formosa J Med 2002; 6:3.
5. Chern JP, Lin KH, Lu MY et.al: Beta Thalassemia Major Births After National Screening Program in Taiwan. Pediatr Blood Cancer 2008; 50:58-61.
6. Hartevelde CL, Higgs DR: Alpha thalassaemia. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010; 5:13.
7. Galanello R, Origa R: Beta thalassemia. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010; 5:11.
8. Wang LY, Liang DC, Liu HC et.al: Alloimmunization among patients with transfusion-dependent thalassemia in Taiwan. Transfusion Medicine 2006; 16:200-3.
9. Singer ST, Wu V, Mignacca R, Kuypers FA, Morel P, Vichinsky EP: Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. Blood 2000; 96: 3369-73.
10. Angelucci E, Negrin RS, Landaw SA: Efficacy of hematopoietic cell transplantation in beta thalassemia major. Uptodate 2012. <http://www.uptodate.com/contents/efficacy-of-hematopoietic-cell-transplantation-in-beta-thalassemia-major>