doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.10.014

❖临床研究❖

沙利度胺对 β 地贫患者生长发育和脏器参数的影响

林滔[1],石青峰[2],庄燕妮[3],王利[4],罗琼[4],杨潍嘉[5]
(桂林市人民医院,1.肝胆外科;2.检验科;3.心血管内科;4.超声科;5.优生遗传科,广西 桂林 541002)

【摘要】**目的:** 探究沙利度胺对 β 地中海贫血患者身高增长和脏器参数的影响。**方法:** 52 例 β 地中海贫血患者予以沙利度胺治疗,同时进行为期 2 年的治疗随访,观察其治疗前后身高增长情况、第二性征发育、女性月经情况及肝脾超声和心脏超声、心脏 MRI T2* 和肝脏 MRI T2* 。**结果:** 52 例患者中完成 2 年观察期的有 48 例,其中输血依赖型(TDT)34 例,非输血依赖型(NTDT)14 例。48 例完成 2 年观察期的患者中,以其中 28 例 <18 岁的患者为观察对象,在身高方面,结果显示其在观察期内身高增长正常,与同龄人相当($P>0.05$)。治疗前后第二性征发育迟缓及女性月经状态比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前相比,患者治疗后肝脏、脾脏大小均未见明显改变($P>0.05$);患者治疗后左心射血分数(LVEF)和三尖瓣反流速度(TRV)均未见明显改变($P>0.05$);患者治疗后心脏 T2* 值和肝脏 T2* 值均增大($P<0.05$)。**结论:** β 地中海贫血患者采用沙利度胺治疗后,身高增长均正常,沙利度胺不影响第二性征发育,对女性月经可能无影响,肝脾肿大、LVEF 和三尖瓣反流无明显改变,但心脏、肝脏铁沉积有所改善。

【关键词】β 地中海贫血;沙利度胺;身高增长;肝脾肿大;三尖瓣反流
【中图分类号】R556.61 【文献标志码】A

Effects of thalidomide on height growth and organ parameters in patients with β-thalassemia

LIN Tao[1], SHI Qing-feng[2], ZHUANG Yan-ni[3], WANG Li[4], LUO Qiong[4], YANG Wei-jia[5]
(1. *Department of Hepatobiliary Surgery*; 2. *Department of Laboratory*; 3. *Department of Cardiovascular Medicine*; 4. *Dpartment of Ultrasound*; 5. *Department of Eugenics Genetics*, *Guilin People's Hospital*, *Guilin* 541002, *Guangxi*, *China*)

【**Abstract**】**Objective**: To explore the effects of thalidomide on height growth and organ parameters in patients with β-thalassemia. **Methods**: 52 patients with β-thalassemia were selected, all of whom were treated with thalidomide and followed up for 2 years to observe their height growth, secondary sexual delay and female menstrual status, liver and spleen ultrasound, cardiac ultrasound, cardiac MRI T2*, and liver MRI T2* before and after treatment. **Results**: Among 52 patients, 48 completed a 2-year observation period, including 34 cases of transfusion dependent (TDT) and 14 cases of non transfusion dependent (NTDT). Among the 48 patients who completed a 2-year observation period, in terms of height, 28 patients under the age of 18 were observed, and the results showed that their height growth during the observation period was normal, comparable to their peers ($P>0.05$). There was no significant difference in secondary sexual delay and female menstrual status before and after treatment ($P>0.05$). Compared with before treatment, there was no significant change in the size of the patient's liver and spleen after treatment ($P>0.05$). Compared with before treatment, there were no significant changes in left ventricular ejection fraction (LVEF) and tricuspid regurgitation velocity (TRV) in patients after treatment ($P>0.05$). Compared with before treatment, the T2* values of the heart and liver in patients increased after treatment ($P<0.05$). **Conclusion**: After treatment with thalidomide, patients with β-thalassemia showed normal height growth, and thalidomide did not affect the development of secondary sexual characteristics. It may not have an impact on female menstruation, and there is no significant change in hepatosplenomegaly, LVEF, and tricuspid regurgitation, but iron deposition in the heart and liver improved.

【**Key words**】β-thalassemia; Thalidomide; Growth in stature; Hepatosplenomegaly; Tricuspid regurgitation

β 地中海贫血为 β 珠蛋白基因缺陷引起的遗传性溶血性贫血,世界上每年新生儿中约有 6 000 例为地中海贫血,而在我国南部地区,β 地中海贫血发生率相对偏高[1-2]。该病主要发生机制为肽链失衡所致溶血及无效造血,患者可见髓外造血、肝脾肿大、铁过载等并发症。目前临床主要采用输血、切脾、铁螯合剂、γ 珠蛋白基因诱导剂等措施来治疗 β 地中海贫血,其中 γ 珠蛋白基因诱导剂是通过诱导

基金项目: 广西壮族自治区桂林市科学研究与技术开发计划项目(20210227-10-6)
作者简介: 林滔(1990-),男,硕士,主治医师。E-mail:wsbgnnm@163.com
通讯作者: 杨潍嘉。E-mail:1043863389@qq.com

γ珠蛋白基因开放来提升胎儿血红蛋白(HbF)表达,从而代偿成人血红蛋白(HbA)发挥作用,起到治疗β地中海贫血的效果[3-4]。体外研究显示,沙利度胺是一种γ珠蛋白基因诱导剂,能够明显增强红系祖细胞中GATA结合蛋白1(GATA-1)和红细胞Krüppel样因子(EKLF)的表达,继而诱导γ珠蛋白基因表达HbF[5]。以往有研究[6-8]报道了沙利度胺对β地中海贫血的治疗效果,但多是临床疗效指标的观察,少见对患者身高增长和肝脏、心脏等脏器超声指标观察。本研究拟探讨沙利度胺对β地中海贫血患者身高增长和脏器参数的影响。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取2019年8月至2023年8月从纳入到随访完的52例β地中海贫血患者作为研究对象,均随访2年,根据《重型β地中海贫血的诊断和治疗指南》[9]和《儿童非输血依赖型地中海贫血的诊治管理专家共识》[10]两个标准,将β地中海贫血分为输血依赖型(TDT)和非输血依赖型(NTDT)。纳入标准:(1)患者临床和基因诊断为β地中海贫血纯合子或者复合杂合子;(2)年龄12~55岁,男女不限;(3)ECOG体力评分0~2分;(4)被告知沙利度胺的副作用和可能的益处,对研究完全知情,试验前签署书面知情同意书。排除标准:(1)处于妊娠和哺乳期及不愿进行避孕干预的育龄患者;(2)合并心、肺、肝、肾功能异常以及脑血管病变者;(3)对本研究药物成份过敏者;(4)入组前1个月参与过其他药物临床试验者;(5)有精神疾病或癫痫者;(6)有动静脉血栓形成病史者;(7)经评估不适合参与本次研究者。沙利度胺方案经桂林市人民医院医学伦理委员会批准。52例患者中,男性30例,女性22例;最大年龄41岁,最小年龄12岁,中位年龄16岁,其中:12~14岁11例(21.15%),14~18岁20例(38.46%),18岁以上21例(40.38%)。52例患者中TDT38例,NTDT14例,20例进行了脾脏切除。

1.2　方法

1.2.1　*沙利度胺剂量*　自定义沙利度胺剂量分级:大剂量:>50 mg/d;中等剂量50 mg/d;小剂量:<50 mg/d。体重≤25 kg或年龄≤14岁,药物剂量37.5 mg/d;体重>25 kg或年龄>14岁,药物剂量50 mg/d。所有观察组病例,服用6个月内无反应,若主动要求可以停用沙利度胺,恢复原有治疗;若无要求,则继续服用直至临床医师认为有不适宜继续服用的情形。服用中有不良反应,视情况减量,每次较当前服用剂量减少12.5 mg/d。

1.2.2　*脾切除者治疗*　血小板>500×10^9/L,预防性服用阿司匹林50~100 mg/d,每3个月动态观察出凝血时间情况;血小板<500×10^9/L,停用阿司匹林。

1.2.3　*输血治疗*　用药期间,患者Hb<90 g/L,可以输血治疗,观察记录输血前后指标检测值。

1.3　观察指标

(1)身高增长情况:包括身高和月经。身高以中国0~18岁儿童青少年身高体重标准单位数值表[11]作为参照,于入组前、用药2年各记录一次患者身高。

(2)超声检查:包括肝脾超声和心脏超声,肝脾腹部超声用日立ALOKA ARIETTA 850超声诊断仪,心脏超声用飞利浦EPIQ 7C超声诊断仪,检查肝脾大小、左心射血分数(LVEF)和三尖瓣反流速度(TRV)。肝脏大小评估:以肝脏右半斜径判定肝脏大小,测量标准斜面:以肝右静脉汇入下腔静脉的右肋缘下肝脏斜切面为标准测量切面。脾脏大小评估:脾脏测量脾脏内上缘到外下缘最大距离,即脾脏最大斜径,正常≤12 cm,最大斜径>12 cm判定为脾脏增大。LVEF正常>60%。分别于入组前、用药2年各记录上述参数值。

(3)MRI T2*检查:包括心脏MRI T2*和肝脏MRI T2*,检查仪器为德国西门子1.5T超导磁共振Magnetom Aera,心脏T2*、肝脏T2*分别采用门控单次屏气8回波序列、屏气20回波序列检测,心脏T2*值和肝脏T2*值均通过CV142软件量化分析。肝铁沉积分度:肝脏MRI T2*>6.3 ms为正常,2.7~6.3 ms为轻度肝铁沉积,1.4~<2.7 ms为中度肝铁沉积,<1.4 ms为重度肝铁沉积;心铁沉积分度:心脏MRI T2*>20 ms为正常,14~20 ms为轻度肝铁沉积,10~<14 ms为中度肝铁沉积,<10 ms为重度肝铁沉积。于入组前、用药2年各记录一次心肝MRIT2*值。

1.4　统计学分析

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计学分析。计量资料符合正态分布采用($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验,治疗前后各指标采用配对样本t检验;计数资料采用[n(%)]表示,组间比较行χ^2检验或Fisher精确检验;等级资料比较采用秩和检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　治疗完成情况

52例患者最终完成2年观察期的有48例,其中TDT34例,NTDT14例;男性29例,女性19例;≥

18 岁 20 例,<18 岁 28 例。4 例 TDT 因故退出,退出原因:2 例服药 2 个月内出现严重皮疹临床判定可中止观察,1 例自觉月经紊乱服药 5 个月自行中止观察,1 例转做造血干细胞移植服药 3 个月临床准许中止观察。

2.2 沙利度胺对身高、第二性征和月经的影响

2.2.1 *沙利度胺治疗对身高增长的影响* 由于成年后个体身高变化极小,因此以 28 例 <18 岁(男 15 例,女 13 例)的患者为观察对象,结果显示在观察期内,有 19 例患者身高维持在原标准,9 例患者身高增长且增长趋势(9.13 ± 1.87)cm 与 90 例同龄人(10.04 ± 2.06)cm 相当(t = 1.273, P > 0.05)。见表 1 及表 2。

表 1 28 例患者观察期内身高变化

患儿序号	治疗前身高	治疗后身高	变化情况
1	~ -3S ~ -2S	~ -2S ~ -1S	增长
2	~ -2S ~ -1S	~ -2S ~ -1S	不变
3	< -3S	~ -3S ~ -2S	增长
4	~ -3S ~ -2S	~ -3S ~ -2S	不变
5	< -3S	< -3S	不变
6	~ -2S ~ -1S	~ -2S ~ -1S	不变
7	~ -3S ~ -2S	~ -2S ~ -1S	增长
8	~ -1S ~ M	~ -1S ~ M	不变
9	< -3S	~ -3S ~ -2S	增长
10	M ~ +1S	M ~ +1S	不变
11	< -3S	< -3S	不变
12	~ -2S ~ -1S	~ -2S ~ -1S	不变
13	< -3S	< -3S	不变
14	~ -1S ~ M	M ~ +1S	增长
15	< -3S	< -3S	不变
16	~ -3S ~ -2S	~ -2S ~ -1S	增长
17	~ -2S ~ -1S	~ -2S ~ -1S	不变
18	< -3S	~ -3S ~ -2S	增长
19	M ~ +1S	M ~ +1S	不变
20	~ -3S ~ -2S	~ -3S ~ -2S	不变
21	~ -3S ~ -2S	~ -3S ~ -2S	不变
22	< -3S	< -3S	不变
23	< -3S	< -3S	不变
24	~ -2S ~ -1S	~ -2S ~ -1S	不变
25	~ -3S ~ -2S	~ -2S ~ -1S	增长
26	< -3S	< -3S	不变
27	~ -1S ~ M	M ~ +1S	增长
28	~ -3S ~ -2S	~ -3S ~ -2S	不变

表 2 治疗前后身高分布(例)

时间	< -3S	~ -3S ~ -2S	~ -2S ~ -1S	~ -1S ~ -M	M ~ +1S
治疗前	10	8	5	3	2
治疗后	7	7	9	1	4

2.2.2 *沙利度胺治疗对月经的影响* 48 例完成 2 年观察期的患者中的 19 例女性患者里面,≥18 岁的 6 例,其中 1 例入组前经专科诊断原发性闭经(原因不明),另 1 例入组前继发性闭经 2 年,考虑铁过载导致,其余 4 例用药前后月经正常,无月经紊乱和稀发情况;<18 岁的 13 例女性患者中,入组前已经有月经 7 例,观察期结束,无月经紊乱和稀发情况;另外 6 例入组前无初潮来临,其中 1 例(13 岁)观察期 12 月时点初潮来临,另外 5 例至观察期结束仍无月经来临,分别为 1 例 13 岁,3 例 14 岁,1 例 15 岁,>15 岁女性仍无月经来临评价为性发育迟缓。不同年龄段女性患者治疗前后月经状态比较差异无统计学意义(P > 0.05)。见表 3。

表 3 19 例女性治疗前后月经情况(例)

年龄组	治疗前月经		治疗后月经		Fisher 精确检验	P 值
	正常	闭经/无月经	正常	闭经/无月经		
≥18 岁(n = 6)	4	2	4	2	0.375	0.540
<18 岁(n = 13)	7	6	8	5	0.000	1.000
Fisher 精确检验	0.001		0.088			
P 值	0.979		0.767			

2.2.3 *沙利度胺治疗对第二性征发育的影响* 以 28 例 <18 岁的患者(男 15 例,女 13 例)进行观察统计,治疗前,无自发性青春期发育 Tanner Ⅰ 期 3 例,均为男性,其中 12 岁 2 例,14 岁 1 例,>14 岁男性尚未达到 TannerⅡ期即青春期前生殖器发育评价为性发育迟缓。有 3 例 >17 岁男性 TannerⅡ-Ⅲ期评价为性发育迟缓,入组前 28 例患者中共 4 例男性评价为性发育迟缓(14.3%),无女性评价为性发育迟缓。治疗后,TannerⅠ期 0 例,原 4 例男性性发育迟缓患者,14 岁的从 TannerⅠ期进展到 TannerⅢ期;原 17 岁的 3 例,1 例从 TannerⅡ期进展到 TannerⅣ期,1 例从 TannerⅢ期进展到 TannerⅣ期,1 例从 TannerⅢ期进展到 TannerⅤ期;28 例中无 1 例性发育停滞。见表 4。观察期结束,28 例中只有 1 例 >15 岁女性评价为性发育迟缓(3.6%)。治疗前后第二性征发育迟缓比较差异无统计学意义(P > 0.05)。见表 5。

2.3 沙利度胺对肝脾大小的影响

排除进行了脾切除的 20 例患者,与治疗前相比,其他患者治疗后脾脏未见明显改变(P > 0.05)。见表 6。

表 4 28 例患者治疗前后第二性征发育情况(例)

Tanner 分期	治疗前人数	治疗后人数
Ⅰ	3	0
Ⅱ	13	2
Ⅲ	9	8
Ⅳ	3	12
Ⅴ	0	6
合计	28	28

表 5　28 例患者治疗前后第二性征发育迟缓情况

时间	发育迟缓人数	无发育迟缓人数
治疗前	4	24
治疗后	1	27
χ^2 值	0.802	
P 值	0.370	

表 6　沙利度胺对肝脾大小的影响($\bar{x} \pm s, n=28$, cm)

时间	肝脏最大斜径	脾脏最大斜径
治疗前	14.7 ± 2.8	14.8 ± 2.7
治疗后	14.5 ± 2.7	14.7 ± 2.5
t 值	0.178	0.188
P 值	0.859	0.851

2.4　沙利度胺对心脏参数的影响

与治疗前相比,患者治疗后 LVEF 和 TRV 均未见明显改变($P>0.05$)。见表 7。

表 7　沙利度胺对心脏参数的影响($\bar{x} \pm s, n=48$)

时间	LVEF(%)	TRV(cm/s)
治疗前	67.3 ± 5.8	237.9 ± 18.8
治疗后	67.2 ± 5.6	230.9 ± 17.4
t 值	0.086	1.893
P 值	0.932	0.061

2.5　沙利度胺对心脏 MRIT2* 和肝脏 MRIT2* 影响

与治疗前相比,患者治疗后心脏 T2* 值和肝脏 T2* 值均增大($P<0.05$)。见表 8。

表 8　沙利度胺对心脏 MRIT2* 和肝脏 MRIT2* 影响($\bar{x} \pm s, n=48$, ms)

时间	心脏 T2* 值	肝脏 T2* 值
治疗前	24.76 ± 7.49	3.00 ± 1.04
治疗后	35.95 ± 8.63	6.19 ± 1.85
t 值	6.784	10.414
P 值	<0.001	<0.001

3　讨论

β 地中海贫血类型中的 TDT 需要输血维持生命,长期输血带来铁过载,NTDT 可不依赖输血生存,但由于无效红细胞生成等也会带来铁过载,不能规范输血的患者和铁过载患者有肝脾肿大等髓外造血症状、身材矮小等身高增长落后、心脏肝脏功能受损等多个并发症[12]。此外,加之血源紧张,输血较难满足患者需求。报道[13]指出,我国南方 β 地中海贫血高发区约有一半的患者无法每次按照规范进行足量输血。通过诱导 γ 珠蛋白基因开放来提升 HbF 表达,能够代偿 HbA 发挥功能,继而改善 β 地中海贫血症状。因此,通过药物诱导 γ 珠蛋白基因表达来提升 HbF 水平,目前,沙利度胺已成为临床 β 地中海贫血非输血性治疗的研究热点。

沙利度胺是一种谷氨酸衍生物,具有免疫抑制效应,常用于血液肿瘤的治疗[14]。此外,沙利度胺也可以作为 HbF 诱导剂来增强 GATA-1 和 EKLF 的表达,促进 γ 珠蛋白基因表达 HbF。早在 2008 年,国外报道[15]了 1 例女性 β 地中海贫血患者采用沙利度胺治疗情况,显示患者用药后血红蛋白(Hb)水平维持在相对理想范围内,无需进行输血治疗。之后也有沙利度胺治疗 β 地中海贫血的对照研究报道[16-17],治疗结果均显示采用沙利度胺治疗后,患者 Hb 水平多处于 90 g/L 以上。本研究扩大了病例样本量,前期研究也显示了沙利度胺对 β 地中海贫血具有一定的治疗效果。由于中重型 β 地贫患者部分生长发育落后,加之过去研究缺乏对 β 地中海贫血患者使用沙利度胺治疗时的生长发育和脏器变化观察,本研究重点分析沙利度胺对 β 地中海贫血患者身高增长、第二性征、月经进行观察以及肝、脾、心脏等参数观察。以 28 例 <18 岁的患者为观察对象,观察期内有 19 例患者身高维持在原标准,9 例患者身高增长且增长趋势与同龄人相当,即沙利度胺对未成年患者身高增长无影响。本研究中 28 例 <18 岁患者入组前性发育迟缓 4 例(14.3%),观察期结束性发育迟缓 1 例(3.6%),无青春期发育停滞,提示沙利度胺不影响第二性征发育。Origa 等[18]在重型地贫症患者中进行了 58 次妊娠研究,自发妊娠 25 例,月经稀发患者 6 例,继发性闭经患者 1 例。Singer 等[19]进行了重型地贫女性患者生育潜力研究,其中 17 例(65%)经历过原发性或继发性闭经。而无论是原发性还是继发性闭经都要引起足够重视,关乎患者将来生育情况。本研究 2 年观察期结束,11 例来月经者用药前后未观察到月经紊乱、月经稀发发生,另有 1 例入组前 12 岁用药 1 年即 13 岁初潮来临。仅 1 例 >15 岁仍未来月经,考虑铁过载严重导致。综合可见,本次女性患者月经发展基本正常,沙利度胺治疗并未对女性月经产生明显不良影响。

大部分 β 地中海贫血存在肝脾肿大和三尖瓣反流,本研究采用超声观察患者沙利度胺治疗前后肝脾大小变化及三尖瓣反流情况,结果显示,与治疗前相比,患者肝脾大小均未见明显改善($P>0.05$),与以往报道[20-21]相符;患者治疗后 LVEF 和 TRV 均未见明显改变($P>0.05$),表明沙利度胺不能使

患者肝脾肿大回缩和三尖瓣反流逆转,但或许可以控制肝脾肿大和三尖瓣反流发展。本研究还采用心脏 MRIT2* 和肝脏 MRIT2* 评估治疗前后患者脏器铁沉积情况,显示与治疗前相比,治疗后患者的心脏 T2* 值和肝脏 T2* 值均增大($P<0.05$),即经过 2 年沙利度胺治疗,患者脏器中铁沉积减少。

综上,对 β 地中海贫血患者予以 2 年观察期的沙利度胺治疗,患者身高增长、第二性征发育不受影响,对月经可能无影响。虽对肝脾肿大、LVEF、三尖瓣反流等参数无明显改善,但肝脏、心脏铁沉积有所改善。

参考文献

[1] Abd El-Khalik SR, Sharaby RM, Nasif E, *et al*. Netrin-1 and clusterin: innovative potential diagnostic biomarkers for early renal damage in β-thalassemia major children[J]. IUBMB Life, 2021, 73(5): 800 – 810.

[2] 李静,周天红,唐卒卒,等. 广西重型 β 地中海贫血患者贫血和铁超载现状调查[J]. 中国输血杂志,2019,32(2):183 – 185.

[3] 黄婉雪,杨阳,汪晓辉,等. 沙利度胺对重型 β 地中海贫血患者红系细胞 γ 珠蛋白基因表达及分化的作用研究[J]. 广西医科大学学报,2021,38(1):9 – 15.

[4] 杨焜,尹晓林,刘晓冬,等. 沙利度胺治疗非输血依赖型 β 地中海贫血患者血液学反应的预测因素[J]. 中国实验血液学杂志,2022,30(5):1519 – 1526.

[5] Yang K, Wu Y, Zhou Y, *et al*. Thalidomide for patients with β-thalassemia: a multicenter experience[J]. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases, 2020, 12(1): e2020021.

[6] Pinto VM, Romano N, Balocco M, *et al*. Reduction of extramedullary erythropoiesis and amelioration of anemia in a β-thalassemia patient treated with thalidomide[J]. American Journal of Hematology, 2024, 99(3): 463 – 464.

[7] Bhurani D, Kapoor J, Yadav N, *et al*. Experience with combination of hydroxyurea and low-dose thalidomide in transfusion-dependent beta thalassemia patients[J]. Annals of Hematology, 2021, 100(6): 1417 – 1427.

[8] 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 – 241,251.

[9] 广东省地中海贫血防治协会,《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 儿童非输血依赖型地中海贫血的诊治和管理专家共识[J]. 中国实用儿科杂志,2018,33(12):929 – 934.

[10] 韦海春,宁冈,梁玉君,等. 重型 β 地中海贫血患者随机输注 RhC、c、E、e 血型血液情况的初步研究[J]. 临床输血与检验,2020,22(6):621 – 624.

[11] 李辉,季成叶,宗心南,等. 中国 0 ~ 18 岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线[J]. 中华儿科杂志,2009,47(7):487 – 492.

[12] 桂永浩. 小儿内科学高级教程[M]. 北京:人民军医出版社,2014.

[13] Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, *et al*. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with β thalassemia intermedia[J]. Haematologica, 2011, 96(11): 1605 – 1612.

[14] 胡琴,黄娟. 地中海贫血合并铁缺乏研究进展[J]. 武汉大学学报(医学版),2023,44(9):1154 – 1158.

[15] 米瑞华,陈琳,周亚兰,等. 干扰素 α-1b、白介素-2 联合沙利度胺方案治疗急性髓系白血病免疫调节作用的协同机制研究[J]. 中国实验血液学杂志,2021,29(1):26 – 31.

[16] 张雅清,卢俊丽,叶宇华,等. 沙利度胺治疗 β 地中海贫血的临床研究进展[J]. 广东医学,2023,44(10):1211 – 1215.

[17] Li X, Hu S, Liu Y, *et al*. Efficacy of thalidomide treatment in children with transfusion dependent β-thalassemia: a retrospective clinical study[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 722502.

[18] Origa R, Piga A, Quarta G, *et al*. Pregnancy and beta-thalassemia: an Italian multicenter experience[J]. Haematologica, 2010, 95(3): 376 – 381.

[19] Singer ST, Sweeters N, Vega O, *et al*. Fertility potential in thalassemia major women: current findings and future diagnostic tools[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2010, 1202: 226 – 230.

[20] Aguilar-Lopez LB, Delgado-Lamas JL, Rubio-Jurado B, *et al*. Thalidomide therapy in a patient with thalassemia major[J]. Blood Cells, Molecules & Diseases, 2008, 41(1): 136 – 137.

[21] Chen JM, Zhu WJ, Liu J, *et al*. Safety and efficacy of thalidomide in patients with transfusion-dependent β-thalassemia: a randomized clinical trial[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2021, 6(1): 405.

(收稿日期:2024 – 03 – 19 修回日期:2024 – 05 – 06)