

## 重型 $\beta$ -地中海贫血患者青春发育状况及影响因素

江转南<sup>1,2</sup>, 张丽娜<sup>1</sup>, 孟哲<sup>1</sup>, 欧辉<sup>1</sup>, 侯乐乐<sup>1</sup>, 刘祖霖<sup>1</sup>, 黄思琪<sup>1</sup>, 梁立阳<sup>1</sup>

(1. 中山大学孙逸仙纪念医院儿科, 广东 广州 510120; 2. 东莞市妇幼保健院儿童保健科, 广东 东莞 523000)

**摘要:**【目的】分析中山大学孙逸仙纪念医院的重型 $\beta$ -地中海贫血( $\beta$ -TM)患者青春发育特点及影响因素。【方法】通过对42例年龄 $\geq 10$ 岁 $\beta$ -TM患者进行随访资料回顾、问卷调查、体格检查及实验室检查等评估青春发育状态,分析影响 $\beta$ -TM患者青春发育的可能因素。【结果】24例(57.14%) $\beta$ -TM患者出现青春发育异常,女性以乳房不发育、原发性闭经及男性以睾丸不增大、阴茎短小为主要表现。其中 $\beta\beta\beta$ 基因型、脾切除后、维生素D缺乏或者伴有糖尿病的 $\beta$ -TM患者的青春发育异常发生率均显著增高,差异有统计学意义( $\chi^2 = 3.966, 5.196, 5.567, 4.714, P = 0.046, 0.023, 0.018, 0.030$ )。经Logistic回归分析得出心MRT2\*  $< 20$  ms是 $\beta$ -TM患者青春发育异常的独立危险因素。【结论】 $\beta$ -TM患者青春发育异常较常见,起始祛铁年龄大、严重心铁过载、 $\beta\beta\beta$ 基因型、脾切除后以及合并其他内分泌疾病的 $\beta$ -TM患者青春发育异常发生率更高,低促性腺激素性腺功能减退症可能是青春发育异常的主要发病机制。

**关键词:**重型 $\beta$ -地中海贫血;青春发育异常;铁过载

中图分类号:R725.8 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2020)06-0967-08

### Cross-sectional Survey and Influencing Factors for Pubertal Development in Patients with Beta Thalassemia Major

JIANG Zhuan-nan, ZHANG Li-na, MENG Zhe, OU Hui, HOU Le-le, LIU Zu-lin,  
HUANG Si-qi, LIANG Li-yang

(1. Department of Pediatrics, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China);

2. Department of Child Healthcare, Maternal and Child Health Hospital of Dongguan, Dongguan 523000, China

Correspondence to: LIANG Li-yang; E-mail: liangliy@mail.sysu.edu.cn

**Abstract:** 【Objective】 The purpose of this study was to investigate puberty development in  $\beta$ -TM patients and to analyze its clinical characteristics and influencing factors. 【Methods】 A total of 42  $\beta$ -TM patients aged  $\geq 10$  years old were evaluated for their stages of puberty development by reviewing follow-up data (using the REDCAP system, the thalassemia follow-up database), questionnaire, physical examination and laboratory tests. To investigate The correlations between multiple factors, such as age, beginning age of iron chelation, iron overload and so on, and abnormal puberty development in  $\beta$ -TM patients, were investigated. 【Results】 Twenty-four cases of  $\beta$ -TM patients were diagnosed as abnormal puberty development, including 11 girls and 13 boys. The common clinical manifestations of  $\beta$ -TM patients with abnormal puberty development were delayed puberty development and primary amenorrhea for girls and short penis and small testicles for boys. The prevalence rate of abnormal puberty development was significantly higher in  $\beta$ -TM patients who had older beginning age of iron chelation,  $\beta\beta\beta$  genotype, a history of splenectomy, vitamin D deficiency and diabetes ( $\chi^2 = 3.966, 5.196, 5.567, 4.714, P = 0.046, 0.023, 0.018, 0.030$ ). The result of logistic regression analysis indicated that cardiac MRT2\*  $< 20$  ms was an independent risk factor for abnormal puberty development in  $\beta$ -TM patients. 【Conclusions】 Abnormal puberty development in  $\beta$ -TM patients is very common. Influencing factors include beginning age of iron chelation,  $\beta\beta\beta$  genotype, vitamin D deficiency, diabetes and cardiac iron deposition. Moreover, hypogonadotropic

收稿日期:2020-06-06

基金项目:中山大学孙逸仙纪念医院逸仙培育项目(SYS-C-201703);金磊儿科内分泌中青年区医师成长科研基金(7670019024)

作者简介:江转南,硕士,医师,研究方向:儿童内分泌,E-mail:jiangzhuannan@163.com;梁立阳,通信作者,博士,主任医师,E-mail:

liangliy@mail.sysu.edu.cn

hypogonadism may be an important pathogenesis of abnormal puberty development in  $\beta$ -TM patients.

**Key words:**  $\beta$ -thalassemia major; abnormal puberty development; iron overload

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2020, 41(6):967-974]

重型 $\beta$ -地中海贫血( $\beta$ -thalassemia major,  $\beta$ -TM)患者随着年龄的增长会发生各种内分泌并发症,如身材矮小、糖代谢异常及青春发育异常等,严重影响其远期生存质量<sup>[1-4]</sup>。其中,青春发育异常是 $\beta$ -TM最常见的内分泌并发症<sup>[5]</sup>,然而我国在这方面的研究甚少。本文通过对中山大学孙逸仙纪念医院长期随访的年龄 $\geq 10$ 岁的 $\beta$ -TM患者进行青春发育状况的调查研究,总结 $\beta$ -TM患者青春发育异常的临床特点,分析影响因素并探讨其可能的发病机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

选取2018年1月至2019年4月在我院地中海贫血专科确诊并长期随访的,年龄 $\geq 10$ 岁且自愿接受本研究的 $\beta$ -TM患者作为研究对象。排除标准包括:①非输血依赖性地中海贫血;②合并其他性发育异常性疾病;③已接受造血干细胞移植治疗者;④染色体核型异常者;⑤曾经接受或正在接受性激素替代治疗者。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有受试患者监护人均知情同意并签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

通过查阅REDCAP系统的随访记录(即地贫随访数据库)、问卷调查(问卷内容包括:一般人口学资料、青春发育史、家族性青春发育异常史、地贫确诊及治疗情况等)、体格检查(身高、体质量及第二性征Tanner分期<sup>[6]</sup>)和实验室检测获取研究数据。

**1.2.1 实验室检测指标** 所有患者在输血后2周检测。有月经来潮的女性,在月经周期第3~5天抽血。禁食12 h后在次日上午8:00~9:00采集空腹静脉血样送检。检测指标包括:黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)、催乳素(PRL)、维生素D3、血清铁蛋白(SF)、糖化血红蛋白(HbA1c)、果糖胺(GSP)、糖化白蛋白(G-AL)、胰岛素(INS)、葡萄糖(GLU)。

**1.2.2 青春发育异常的诊断标准** 青春发育延迟:

女性年龄 $\geq 13$ 岁无乳房发育或男性年龄 $\geq 14$ 岁睾丸体积 $< 4 \text{ mL}$ <sup>[7]</sup>。青春发育停滞:女孩青春期的最初体征和月经初潮年龄之间 $> 4$ 年,或男孩生殖器开始发育至完全发育成熟的时间 $> 4$ 年<sup>[7]</sup>。小阴茎:指具有正常的内部和外部男性生殖器的情况下,阴茎伸展长度低于相同年龄或同性发育状态人群平均值2.5个标准差以上者<sup>[8]</sup>。原发性闭经:已达16岁尚无月经来潮,不论其第二性征发育是否正常者<sup>[9]</sup>。

**1.2.3 铁过载诊断标准** 常用的铁过载指标分别为血清铁蛋白、肝MRT2\*和心MRT2\*,按诊断标准科<sup>[10-11]</sup>可分为轻度、中度和重度。血清铁蛋白铁过载: $1\ 000 \text{ ng/mL} < \text{SF} < 2\ 000 \text{ ng/mL}$ 为轻度, $2\ 000 \text{ ng/mL} \leq \text{SF} \leq 4\ 000 \text{ ng/mL}$ 为中度, $\text{SF} > 4\ 000 \text{ ng/mL}$ 为重度<sup>[10]</sup>。肝铁过载:肝脏MRT2\* $< 6.3 \text{ ms}$ 即为肝铁过载, $2.7 \text{ ms} < \text{肝MRT2}^* < 6.3 \text{ ms}$ 为轻度, $1.4 \text{ ms} < \text{肝MRT2}^* < 2.7 \text{ ms}$ 为中度,肝MRT2\* $< 1.4 \text{ ms}$ 为重度<sup>[11]</sup>。心铁过载:心脏MRT2\* $< 20 \text{ ms}$ 即为心铁过载, $14 \text{ ms} < \text{心MRT2}^* < 20 \text{ ms}$ 为轻度, $10 \text{ ms} < \text{心MRT2}^* < 14 \text{ ms}$ 为中度,心MRT2\* $< 10 \text{ ms}$ 为重度<sup>[11]</sup>。

### 1.3 统计方法

采用SPSS 25.0软件进行统计分析。服从正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差描述,非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距描述,计数资料采用频率描述。两组计量资料的比较若服从正态分布采用两独立样本 $t$ 检验,配对设计的计量资料采用配对 $t$ 检验,若不服从正态分布采用秩和检验。两组计数资料的比较采用卡方检验或Fisher精确法。相关分析中,服从正态分布的两变量采用Pearson相关分析法,不服从正态分布者采用Spearman秩相关分析。多个自变量与因变量之间的关系用Logistic回归分析。所有统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 $\beta$ -TM患者的临床概况

**2.1.1 基本情况** 共42例 $\beta$ -TM患者入选本次研

究, 年龄范围 10.9 ~ 30.3 岁, 中位数 16.4 岁, 男性 24 例, 女性 18 例, 其中 11 例已行脾切除术。36 例  $\beta$ -TM 患者提供了基因报告, 其中 28 例为  $\beta\beta\beta\beta$  基因型, 占 77.14%, 8 例为非  $\beta\beta\beta\beta$  基因型, 占 22.86%。起始输血年龄 0.2 ~ 6.0 岁, 中位数为 0.6 岁。输血频率以 15 ~ 21 d/次最常见, 占 59.52% (25 例), 其次是 22 ~ 28 d/次, 占 23.81% (10 例), 8 ~ 14 d/次和 > 28 d/次分别占 11.90% (5 例) 和 4.26% (2 例)。输血前 Hb 水平长期维持在 90 g/L 以上者仅 4 例, 维持在 80 ~ 90 g/L 者最常见, 共 22 例, 占 52.33% (表 1)。42 例患者均长期祛铁治疗, 起始祛铁年龄均数为 (7.4 ± 3.9) 岁, 范围在 1.8 ~ 15.0 岁。

**2.1.2 铁过载情况** 42 例  $\beta$ -TM 患者 SF 范围在 286.70 ~ 8 354.00 ng/mL。其中, 轻度铁过载 6 例 (14.29%), 中度铁过载 13 例 (30.95%), 重度铁过载 18 例 (42.86%)。30 例  $\beta$ -TM 患者进行了肝脏和心脏 MR T2\* 检测。心 MRT2\* 范围在 4.00 ~ 51.15 ms, 其中轻度 1 例 (3.33%), 中度 3 例 (10.00%), 重度 8 例 (26.67%)。肝 MRT2\* 值范围在 0.99 ~ 22.14 ms, 其中轻度 6 例 (20.00%), 中度 13 例 (43.33%), 重度 7 例 (23.33%)。

## 2.2 $\beta$ -TM 患者青春发育状况

**2.2.1  $\beta$ -TM 患者正常青春发育情况** 42 例  $\beta$ -TM 患者中有正常青春发育进程者 18 例, 占 42.86%, 其中男性 11 例, 女性 7 例。7 例女性  $\beta$ -TM 患者的年龄范围在 11.9 ~ 22.9 岁, 其乳房开始发育年龄在 10.0 ~ 13.0 岁, 乳房发育进程正常。其中, 5 例年龄 > 14.0 岁的患者均有月经来潮, 初潮年龄为 12.0 ~ 16.0 岁, 月经周期尚规律。另外, 11 例男性  $\beta$ -TM 患者的年龄范围在 11.1 ~ 19.7 岁, 外生殖器开始发育年龄在 10.0 ~ 13.0 岁, 睾丸体积  $\geq 15$  mL 者 3 例, 已有变声者 2 例, 但遗精、阴茎勃起情况均未提供。

**2.2.2  $\beta$ -TM 患者青春发育异常情况** 42 例  $\beta$ -TM 患者中有 24 例 (57.14%) 出现青春发育异常, 其中男性 13 例, 女性 11 例。13 例男性年龄范围 10.9 ~ 26.1 岁, 所有患者阴茎均短小, 年龄 > 14.0 岁睾丸体积仍 < 4 mL 7 例, 青春发育停滞 2 例。11 例女性年龄范围 14.3 ~ 30.3 岁, 年龄在 14.0 ~ 16.0 岁乳房未发育 2 例, 年龄在 16.0 岁以上乳房未发育同时伴有原发性闭经 4 例, 有乳房发育但有原发性闭经 4 例, 青春发育停滞 1 例。

**2.2.3 青春发育正常组与青春发育异常组性激素水平的比较** 男性青春发育异常组的睾酮 (testo-

表 1  $\beta$ -TM 患者的输血情况

Table 1 Blood transfusion records of  $\beta$ -TM patients

[n (%), M(P<sub>25</sub>~P<sub>75</sub>),  $\bar{x} \pm s$ ]

Blood transfusion records	n = 42
Age on start of regular transfusion/years	0.6(0.3 ~ 1.1)
Transfusion frequency/days	
8 ~ 14	5(11.90)
15 ~ 21	25(59.52)
22 ~ 28	10(23.81)
> 28	2(4.76)
Transfusion volume/U	3.07 ± 0.74
Pre-transfusion Hb/(g/dL)	
50 ~ 60	1(2.38)
60 ~ 70	1(2.38)
70 ~ 80	14(33.33)
80 ~ 90	22(52.38)
> 90	4(9.52)

sterone, T) 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义。其黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 和卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 水平亦呈降低趋势, 但无统计学差异。女性青春发育异常组的 LH 和 FSH 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义, 提示青春发育异常组呈现低促性腺激素性腺功能减退状态。由于雌二醇 (estradiol, E2) 测量具有不稳定性, 本研究未对两组的 E2 水平进行比较 (表 2、3)。

## 2.3 $\beta$ -TM 患者青春发育的影响因素

**2.3.1 人口学特征及治疗情况** 对  $\beta$ -TM 患者青春发育的影响与对照组相比, 青春发育异常组的年龄相对大, 身高相对矮, 体质量相对低, 但差异未见统计学意义。两组起始输血年龄、输血周期、输血前血红蛋白水平及体质指数 (body mass index, BMI) 亦无统计学差异。但青春发育异常组起始祛铁年龄更晚, 差异有统计学意义 ( $t = -2.354$ ,  $P = 0.024$ )。脾切除组的青春发育异常患病率较对照组显著升高, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 5.196$ ,  $P = 0.023$ ; 表 4)。

**2.3.2 铁过载** 对  $\beta$ -TM 患者青春发育的影响青春发育异常组心 T2\* 为 (16.84 ± 12.69) ms, 显著低于青春发育正常组 (31.13 ± 11.73) ms, 两组差

表2 两组男性 $\beta$ -TM患者性激素水平的比较Table 2 Comparison of sex hormone levels between two groups of male  $\beta$ -TM patients [ $M(P_{25}\sim P_{75}), \bar{x} \pm s$ ]

	Abnormal puberty development group ( $n = 13$ )	Normal puberty development group ( $n = 11$ )	Z/t	P
PRL/(ng/mL)	10.50 $\pm$ 5.69	9.64 $\pm$ 6.41	-0.342	0.736
T/(nmol/L)	0.76(0.22 ~ 2.43)	17.17(10.52 ~ 23.19)	-3.571	0.000
FSH/(mU/mL)	2.09(1.20 ~ 5.58)	4.46(2.08 ~ 5.21)	-1.354	0.190
LH/(mU/mL)	1.26(0.48 ~ 2.71)	2.23(1.22 ~ 5.50)	-1.539	0.134

PRL: prolactin; T: testosterone; FSH: follicle-stimulating hormone; LH: luteinizing hormone

表3 两组女性 $\beta$ -TM患者性激素水平的比较Table 3 Comparison of sex hormone levels between two groups of female  $\beta$ -TM patients [ $M(P_{25}\sim P_{75}), \bar{x} \pm s$ ]

	Abnormal puberty development group ( $n = 11$ )	Normal puberty development group ( $n = 7$ )	Z/t	P
PRL/(ng/mL)	10.47 $\pm$ 6.29	10.89 $\pm$ 6.08	0.141	0.890
T/(nmol/L)	0.30 $\pm$ 0.19	0.43 $\pm$ 0.20	1.362	0.192
FSH/(mU/mL)	1.13(0.40 ~ 1.38)	3.62(3.30 ~ 4.40)	-3.050	0.001
LH/(mU/mL)	0.20(0.05 ~ 0.56)	2.57(2.23 ~ 4.15)	-2.868	0.003

PRL: prolactin; T: testosterone; FSH: follicle-stimulating hormone; LH: luteinizing hormone

表4 青春发育正常组与青春发育异常组人口学特征及治疗情况的比较

Table 4 Comparison of demographic characteristics and treatment between normal puberty development group and abnormal puberty development group [ $n(\%), M(P_{25}\sim P_{75}), \bar{x} \pm s$ ]

	Abnormal puberty development group ( $n=24$ )	Normal puberty development group ( $n=18$ )	Z/t/ $\chi^2$	P
Age/years	17.0(14.5~21.3)	15.2(13.4~17.1)	-1.830	0.067
Gender			0.203	0.653
Male	13(54.17)	11(45.83)		
Female	11(61.11)	7(38.89)		
Height/cm	148.25 $\pm$ 13.28	151.46 $\pm$ 10.29	0.849	0.401
Weight/kg	41.57 $\pm$ 11.77	42.69 $\pm$ 7.22	0.357	0.723
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	18.54 $\pm$ 2.67	18.51 $\pm$ 2.15	-0.044	0.965
Age on start of regular transfusion/years	0.5(0.2~0.8)	0.9(0.3~4.2)	-1.624	0.104
Transfusion frequency/days	18(18~23.25)	18(18~25)	-0.087	0.931
Pre-transfusion Hb/(g/dL)	85(75~85)	85(75~85)	-1.601	0.109
Age on start of regular chelation /years	8.6 $\pm$ 4.2	5.9 $\pm$ 2.9	-2.354	0.024
Splenectomy			5.196	0.023
Yes	10(90.91)	1(9.09)		
No	14(45.16)	17(54.84)		

异有统计学意义( $t = 3.119, P = 0.004$ )。根据是否存在心铁含量异常分为心脏  $T2^* < 20$  ms 组及心  $T2^* \geq 20$  ms 组,心  $T2^* < 20$  ms 组的青春发育异常患病率显著高于对照组( $\chi^2 = 9.344, P = 0.002$ ),提示心铁含量异常是 $\beta$ -TM患者青春发育异常的重

要影响因素。两组肝  $T2^*$ 和SF水平的差异无统计学意义( $P = 0.119, 0.075$ )。

2.3.3 其他内分泌并发症 与 $\beta$ -TM患者青春发育状态的关系合并糖尿病的 $\beta$ -TM患者青春发育异常的患病率显著高于无糖尿病的 $\beta$ -TM患

者,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.714, P = 0.030$ )。与对照组相比,青春发育异常组的糖化血红蛋白、糖化白蛋白和果糖胺均显著升高,差异有统计学意义( $t = -2.270, -3.580, -2.121, P = 0.031, 0.002, 0.042$ )。另外,维生素D缺乏的β-TM患者青春发育异常患病率比对照组显著升高,有统计学意义( $\chi^2 = 5.567, P = 0.018$ )。

**2.3.4 基因型对β-TM患者青春发育的影响** 36例患者按基因型分为β0β0基因组和非β0β0基因组,β0β0基因组青春发育异常患病率显著升高,差异有统计学意义( $\chi^2 = 3.966, P = 0.046$ )。另外,比较β0β0基因组和非β0β0基因组的治疗情况及

铁过载指标可知,相对非β0β0基因组而言,β0β0基因组起始输血年龄更早,输血周期更短,心脏铁沉积更严重,且差异均有统计学意义( $P = 0.002, 0.007, 0.025$ ;表5、6)。

**2.3.5 铁过载指标与β-TM患者性激素水平的相关性分析** 将各项铁过载指标与各项性激素进行相关性分析,发现SF与FSH、LH及PRL呈负相关,心MRT2\*和肝脏MRT2\*与FSH、LH呈正相关,表明体内铁沉积越严重,FSH、LH水平越低,提示铁过载可能通过损伤垂体导致LH和FSH合成或分泌减少,从而影响正常青春发育(表7)。

表5 β0β0基因组与非β0β0基因组的青春发育异常患病率情况的比较

Table 5 Comparison of the prevalence of abnormal puberty development between β0β0 group and non-β0β0 group [n(%)]

	Abnormal puberty development group (n = 20)	Normal puberty development group (n = 16)	$\chi^2$	P
β0β0 group	18 (64.29)	10 (35.71)	3.966	0.046
non-β0β0 group	2 (25.00)	6 (75.00)		

表6 β0β0基因组与非β0β0基因组的治疗情况和铁过载情况的比较

Table 6 Comparison of treatment and iron overload status between β0β0 group and non-β0β0 group [M(P<sub>25</sub>~P<sub>75</sub>),  $\bar{x} \pm s$ ]

	β0β0 group (n = 28)	non-β0β0 group (n = 8)	Z/t	P
Age on start of regular transfusion/years	0.5 (0.3 ~ 1.0)	2.5 (1.3 ~ 3.8)	-3.040	0.002
Transfusion frequency/days	18.00 (18.00 ~ 18.00)	25.00 (18.00 ~ 27.25)	-2.679	0.007
Age on start of regular chelation/years	7.0 ± 3.9	7.4 ± 4.4	0.237	0.814
SF/(ng/mL)	4216.50 ± 2414.54	3260.25 ± 2522.88	-0.979	0.335
Cardiac T2*/ms	21.63 ± 14.11 (n = 20)	34.10 ± 9.26 (n = 6)	2.533	0.025
Liver T2*/ms	1.99 (1.36 ~ 4.11) (n = 20)	1.76 (1.30 ~ 4.10) (n = 6)	-0.548	0.584

SF: serum ferritin

表7 铁过载指标与性激素的相关关系

Table 7 Correlation between iron overload index and sex hormones

		PRL	T	FSH	LH
SF	r	-0.322	-0.158	-0.419	-0.402
	P	0.040	0.323	0.006	0.009
Liver MRT2*	r	0.136	0.329	0.457	0.553
	P	0.482	0.081	0.013	0.002
Cardiac MRT2*	r	0.209	0.113	0.435	0.481
	P	0.277	0.559	0.018	0.008

SF: serum ferritin

2.3.6  $\beta$ -TM 患者青春发育的多因素 Logistic 回归分析 以是否发生青春发育异常为应变量,以年龄、起始祛铁年龄、SF、心脏 T2\* (作为分类变量: 0 表示心脏 MRT2\*  $\geq 20$  ms, 1 表示心脏 MRT2\*  $< 20$  ms)、基因型、脾切除史等与  $\beta$ -TM 患者青春发育异常密切相关的 6 个因素为自变量,进行 Logistic 回归分析。最后,仅心脏 MRT2\* 纳入方程,得  $\text{Logit } P = -0.875 + 2.955 \times X_{\text{心脏T2*}}$ ,且心脏 MRT2\*  $< 20$  ms 是独立危险因素(表 8)。

### 3 讨论

#### 3.1 $\beta$ -TM 患者青春发育异常的特点

青春发育异常是  $\beta$ -TM 患者最常见的内分泌并发症之一,既往国内外文献报道的发生率在 38%~63%<sup>[12-14]</sup>。目前国内缺乏针对  $\beta$ -TM 患者青春发育异常情况的大样本青春期至成年期的研究报道。本研究中 42 例  $\beta$ -TM 患者年龄均  $> 10$  岁,涵盖了青春期及成年期  $\beta$ -TM 患者的青春发育状况,其青春发育异常率为 57.14%,本研究还发现女性乳房不发育及原发性闭经、男性睾丸不增大及阴茎短小是  $\beta$ -TM 患者青春发育异常的主要临床特点。

#### 3.2 $\beta$ -TM 患者青春发育异常的影响因素

3.2.1 祛铁治疗年龄及脾切除 一项研究发现 10 岁前启动祛铁治疗的  $\beta$ -TM 患者青春发育异常明显低于对照组<sup>[15]</sup>。但也有研究认为两者不存在相关性<sup>[16]</sup>。本研究中青春发育异常组的起始祛铁年龄显著晚于对照组,提示尽早启动祛铁治疗对  $\beta$ -TM 患者青春发育具有保护作用。另外,脾切除术后的  $\beta$ -TM 患者体内过量的非转铁蛋白结合铁清除障碍,导致肝、心、垂体等铁沉积加重<sup>[17-18]</sup>,更易出现内分泌并发症。本研究亦发现脾切除后患者青春发育异常患病率升高。因此,脾切除术后的  $\beta$ -TM 患者应该更注重铁过载指标的监测,加强祛铁

治疗,避免影响青春发育。

3.2.2 铁过载 SF 是  $\beta$ -TM 患者青春发育异常的重要影响因素之一<sup>[7,13,19-20]</sup>。在本研究中,青春发育异常组 SF 水平明显高于青春发育正常组,但由于受样本量及近期除铁治疗对 SF 的影响等因素干扰,差异未达到统计学意义标准。 $\beta$ -TM 患者内分泌并发症的发生与脏器铁沉积,特别是心肌铁沉积密切相关<sup>[21-22]</sup>。由于铁负荷动力学的差异,心肌发生铁过载的时间晚于垂体及肝,心铁沉积更能反映出全身铁过载的严重程度及持续时间<sup>[23]</sup>。本研究者所在团队之前研究发现心 T2\* 是  $\beta$ -TM 患者发生糖代谢异常的独立危险因素<sup>[5]</sup>。本次研究亦发现心 T2\* 也是  $\beta$ -TM 青春发育异常的独立危险因素。

3.2.3 其他内分泌并发症 在本研究中,合并糖尿病的  $\beta$ -TM 患者青春发育异常的患病率明显高于无糖尿病的  $\beta$ -TM 患者,且青春发育异常组的  $\beta$ -TM 患者长期处于高糖状态下。在高血糖状态下,肿瘤坏死因子、白介素-1、C-反应蛋白等炎症因子明显升高且抑制下丘脑促性腺激素释放激素及垂体 LH 的分泌<sup>[24-25]</sup>。另外,维生素 D 缺乏与性腺功能减退有一定相关性<sup>[26-27]</sup>。维生素 D3 受体及其代谢酶广泛分布于生殖系统内。维生素 D 缺乏的  $\beta$ -TM 患者青春发育异常的发生率明显升高。

3.2.4 基因型  $\beta$ -TM 患者的内分泌并发症与基因型存在显著相关性<sup>[28-29]</sup>。有研究发现  $\beta\beta\beta\beta$  基因型患者起始输血和祛铁治疗年龄更小,输血周期更短,祛铁药物使用率更高,且铁过载更严重<sup>[29]</sup>,肝炎、生长迟缓等并发症的发生率也升高。本研究中  $\beta\beta\beta\beta$  基因型患者起始输血年龄早,输血周期短,心铁沉积更严重,青春发育异常率亦明显高于非  $\beta\beta\beta\beta$  基因型。因此,临床工作中对  $\beta\beta\beta\beta$  基因型患者应更加重视规范治疗及青春发育监测。

表 8  $\beta$ -TM 患者青春发育异常的多因素 Logistic 回归方程

Table 8 Multi-factor Logistic regression analysis of  $\beta$ -TM patients with abnormal puberty development

	<i>B</i>	<i>S<sub>e</sub></i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i>	OR	95% CI
Constant	-0.875	0.532	2.705	0.100		
Cardiac MRT2*	2.955	1.187	6.200	0.013	19.200	(1.876, 196.539)

3.2.5  $\beta$ -TM 患者青春发育异常的可能机制 垂体前叶铁沉积可导致腺垂体脱颗粒化, LH、FSH 合成或分泌减少, 引起低促性腺激素性腺功能减退症, 是 $\beta$ -TM 患者青春发育异常的重要机制<sup>[23]</sup>。由于垂体 MR T2\* 的技术尚未广泛开展, 有关垂体 MR T2\* 研究数据较少。有学者认为垂体铁沉积先于心脏铁沉积, 如 Noetzli<sup>[23]</sup> 等曾报道垂体 R2\* 与心 R2\* 呈曲线关系 ( $r = 0.49$ ), 当心 R2\* > 50 Hz 时提示垂体已经出现严重铁沉积。因此, 心肌铁沉积程度可作为垂体铁沉积程度替代指标。本研究中发现 SF 与 PRL、FSH 及 LH 呈负相关, 心 MRT2\* 和肝 MRT2\* 均与 FSH、LH 呈正相关,

提示铁过载可能损伤垂体, 从而导致 PRL、LH 和 FSH 的合成或分泌减少, 支持铁过载易导致 $\beta$ -TM 患者发生低促性腺激素性腺功能减退症这一观点。

总之,  $\beta$ -TM 患者青春发育异常发生率高, 以女性原发性闭经或男性小阴茎、小睾丸较常见。其中  $\beta\beta\beta\beta$  基因型、脾切除后、维生素 D 缺乏或者伴有糖尿病的 $\beta$ -TM 患者更容易发生青春发育异常, 心肌铁沉积是 $\beta$ -TM 患者青春发育异常的独立危险因素。初步推测铁过载导致 $\beta$ -TM 患者发生低促性腺激素性腺功能减退症可能是其青春发育异常的主要发病机制, 有待进一步探究。

#### 参考文献:

- [1] De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, et al. An ICET- A survey on occult and emerging endocrine complications in patients with beta-thalassemia major: conclusions and recommendations [J]. Acta Biomed, 2019, 89(4): 481-489.
- [2] Soliman AT, Yassin MA, De Sanctis V. Final adult height and endocrine complications in young adults with beta-thalassemia major (TM) who received oral iron chelation (OIC) in comparison with those who did not use OIC [J]. Acta Biomed, 2018, 89(2-S): 27-32.
- [3] Dhoub NG, Ben KM, Ouederni M, et al. Growth and endocrine function in Tunisian thalassemia major patients [J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2018, 10(1): e2018031.
- [4] Tan KA, Lum SH, Yahya A, et al. Prevalence of growth and endocrine disorders in Malaysian children with transfusion-dependent thalassaemia [J]. Singapore Med J, 2018, 20(5): 1-15.
- [5] 梁立阳, 劳文芹, 孟哲, 等. 重型 $\beta$ -地中海贫血患儿血糖代谢异常状况及其与铁过载的关系 [J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(6): 419-422.  
Liang LY, Lao WQ, Meng Z, et al. Analysis of the influence of iron overload on glucose metabolism in thalassemia major patients [J]. Chin J Pediatr, 2017, 55(6): 419-422.
- [6] 王卫平, 孙崑, 常立文, 等. 儿科学第九版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.  
Wang WP, Sun K, Chang LW, et al. Pediatrics [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.
- [7] Srisukh S, Ongphiphadhanakul B, Bunnag P. Hypogonadism in thalassemia major patients [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 5: 42-45.
- [8] 付超, 李旭. 正常男性阴茎生长发育调查 [J]. 中华小儿外科杂志, 2010, 31(6): 432-434.  
Fu C, Li X. Normal penile growth amongst Chinese [J]. Chin J Pediatr Surg, 2010, 31(6): 432-434
- [9] 田秦杰. 闭经诊断与治疗指南 (试行) [J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(9): 712-716.  
Tian QJ. Guidelines for the diagnosis and treatment of amenorrhea (trial implementation) [J]. Chin J Obstet Gynecol, 2011, 46(9): 712-716.
- [10] Ladis V, Chouliaras G, Berdousi H, et al. Longitudinal study of survival and causes of death in patients with thalassemia major in Greece [J]. Ann N Y Acad Sci, 2005, 1054: 445-450.
- [11] Bas M, Gumruk F, Gonc N, et al. Biochemical markers of glucose metabolism may be used to estimate the degree and progression of iron overload in the liver and pancreas of patients with beta-thalassemia major [J]. Ann Hematol, 2015, 94(7): 1099-1104.
- [12] De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF) [J]. Pediatr Endocrinol Rev, 2004, 2 (Suppl 2): 249-255.
- [13] De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Review and recommendations on management of adult female thalassemia patients with hypogonadism based on literature review and experience of ICET-

- A network specialists [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2017, 9(1): e2017001.
- [14] 潘聪, 赖文英. 70例重型 $\beta$ -地中海贫血儿童治疗及生长发育现状[J]. *中国妇幼健康研究*, 2018, 29(3): 386-389.
- Pan C, Lai WY. Current treatment, growth and body development of 70 children with  $\beta$ -thalassemia major [J]. *Chin J Woman & Child Health Res*, 2018, 29(3): 386-389.
- [15] Bronsiegel-Weintrob N, Olivieri NF, Tyler B, et al. Effect of age at the start of iron chelation therapy on gonadal function in beta-thalassemia major [J]. *N Engl J Med*, 1990, 323(11): 713-719.
- [16] Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine [J]. *Haematologica*, 2004, 89(10): 1187-1193.
- [17] Zhou YL, Zhang XH, Liu TN, et al. Splenectomy improves anaemia but does not reduce iron burden in patients with haemoglobin H constant spring disease [J]. *Blood Transfus*, 2014, 12(4): 471-478.
- [18] Porter JB, Cappellini MD, Kattamis A, et al. Iron overload across the spectrum of non-transfusion-dependent thalassaemias: role of erythropoiesis, splenectomy and transfusions [J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(2): 288-299.
- [19] De Sanctis V, Elsedfy H, Soliman AT, et al. Acquired hypogonadotropic hypogonadism (AHH) in thalassaemia major patients: an underdiagnosed Condition? [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2016, 8(1): e2016001.
- [20] Karamifar H, Shahriari M, Amirhakimi GH. Failure of puberty and linear growth in beta thalassemia major [J]. *Turk J Haematol*, 2005, 22(2): 65-69.
- [21] Albu A, Barbu CG, Antonie L, et al. Risk factors associated with hypogonadism in beta-thalassemia major patients: predictors for a frequent complication of a rare disease [J]. *Postgrad Med*, 2014, 126(5): 121-127.
- [22] Ang AL, Tzoulis P, Prescott E, et al. History of myocardial iron loading is a strong risk factor for diabetes mellitus and hypogonadism in adults with beta thalassemia major [J]. *Eur J Haematol*, 2014, 92(3): 229-236.
- [23] Noetzli LJ, Panigrahy A, Mittelman SD, et al. Pituitary iron and volume predict hypogonadism in transfusional iron overload [J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(2): 167-171.
- [24] Ayman AAH, Robert AA, Alshammari G, et al. Assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: a cross-sectional study from Saudi Arabia [J]. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*, 2017, 2017(10): 1220594047.
- [25] De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Diabetes and glucose metabolism in thalassemia major: an update [J]. *Expert Rev Hematol*, 2016, 9(4): 401-408.
- [26] Wang N, Han B, Li Q, et al. Vitamin D is associated with testosterone and hypogonadism in Chinese men: Results from a cross-sectional SPECT-China study [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2015, 13(3): 74-80.
- [27] Lerchbaum E, Pilz S, Trummer C, et al. Serum vitamin D levels and hypogonadism in men [J]. *Andrology*, 2014, 2(5): 748-754.
- [28] Hassan T, Zakaria M, Fathy M, et al. Association between genotype and disease complications in Egyptian patients with beta thalassemia: A Cross-sectional study [J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 1-9.
- [29] Skordis N, Michaelidou M, Savva SC, et al. The impact of genotype on endocrine complications in thalassaemia major [J]. *Eur J Haematol*, 2006, 77(2): 150-156.

(编辑 余菁)