

本文引文格式:荆钰鑫, 董卓敏, 林国武, 等. 地中海贫血患者免疫功能受损机制的研究进展[J].  
右江民族医学院学报, 2025, 47(1): 165-168.

【医学综述】

## 地中海贫血患者免疫功能受损机制的研究进展

荆钰鑫<sup>1</sup>, 董卓敏<sup>1</sup>, 林国武<sup>1</sup>, 农顺强<sup>2,3</sup>, 梁丽梅<sup>4</sup>, 周伟杰<sup>2,3,4</sup>

1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;
2. 广西百色市人民医院, 右江民族医学院附属西南医院检验科, 广西 百色 533000;
3. 广西百色市精准分子检验医学重点实验室, 广西 百色 533000;
4. 右江民族医学院医学检验学院, 广西 百色 533000

**摘要:** 地中海贫血作为临床上常见的单基因常染色体隐性遗传病, 患者往往呈现出不同程度的贫血与溶血症状。随着病情的发展, 患者不仅面临着血液系统的异常, 还由于遗传性因素以及频繁输血等后天治疗带来的影响, 免疫功能逐渐受损, 患者更易并发严重感染, 使其死亡率大幅上升, 给临床的诊疗工作带来了极大挑战, 并且严重影响了患者的生活质量。然而, 当前针对地中海贫血患者免疫功能受损的相关研究相对匮乏, 具体机制尚未完全清晰。本文针对地中海贫血患者免疫功能受损机制的研究进展作一综述, 旨在推动基础研究、指导临床治疗、促进个性化医疗和加强预防措施, 最终提升患者的生活质量。

**关键词:** 地中海贫血; 免疫功能; 基因突变; 输血治疗

**中图分类号:** R556.61 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2025)01-0165-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-5817.2025.01.028

地中海贫血(简称地贫), 是全球患病人数众多的单基因常染色体隐性遗传病之一, 其致病机制是珠蛋白基因发生突变。这种突变在人类进化历程中曾是自然选择的结果, 是机体为抵抗疟原虫感染、降低疟疾严重程度而形成的适应性变化, 但会导致血红蛋白结构异常、红细胞形态改变及寿命缩短, 引发贫血和慢性溶血等症状。地贫患者主要分布于气候湿热、疟疾高发区域。如今, 虽然疟疾在我国已被消除, 但我国南方部分地区曾因湿热多雨且蚊虫较多的气候环境利于疟疾传播, 在这样的历史环境下, 地贫的发病情况较为突出。我国现有超3 000万地贫基因携带者, 其中以广西、广东人群携带率最高<sup>[1]</sup>。近二三十年, 各地借助筛查手段识别出地贫基因携带者以及重型地贫胎儿, 并相应地采取干预措施来防控地贫, 比如对确诊患有重型地贫胎儿的孕妇实施终止妊娠等医学干预, 在减少地贫患者数量上取得了一定成果。然而, 对于已出生患者的治疗依旧面临诸多难题。其中, 以患者免疫功能受损这一问题尤为突出, 免疫功能受损引发的严重感染并发症是地贫患者死亡的主要原因之一, 死亡率

高达12%<sup>[2]</sup>。因此, 本文将针对地贫患者易发生免疫功能受损这一现象, 从遗传基因突变以及后天治疗两个方面的相关研究进展进行综述。

### 1 基因突变导致原发免疫功能受损

与健康人相比, 地贫患者会出现中性粒细胞趋化性显著降低、吞噬能力明显减弱的现象, 且与治疗无明显相关性, 提示遗传性的珠蛋白基因缺陷可导致患者免疫功能受损<sup>[3]</sup>。

1.1 珠蛋白基因突变影响邻近免疫调节基因表达与功能 基因突变是导致地贫患者并发原发性免疫缺陷病的重要原因, 这种现象的发生可能与其突变基因的位置存在关联。例如, *STIM1*、*CD151*、*TC21/RRAS2*、*SIGIRR/TOLL/IL1R8*、*pp52/LSP1*、*TRIM21*、*TOLLIP* 和 *SLEN3* 等8个免疫调节基因在β-珠蛋白基因(11号染色体p端15.5位置)附近, 如果β-珠蛋白基因发生突变, 可影响这些邻近基因的表达, 导致地贫患者免疫功能低下易并发其他免疫性疾病<sup>[4]</sup>。研究表明, 珠蛋白突变基因可能是通过改变染色质结构、干扰调控元件或引发表观遗传修饰异常等方式, 影响邻近

**基金项目:** 广西自然科学基金项目(2023JJA141369); 百色市科学研究与技术开发计划项目(百科20211818); 右江民族医学院校级硕士研究生创新项目(YZCXJH2023003)

**第一作者:** 荆钰鑫, 在读硕士研究生, 研究方向: 遗传性血液病, E-mail: 921060660@qq.com

**通讯作者:** 周伟杰, 博士, 主任技师, 研究方向: 遗传性血液病, E-mail: zhouweijie1998@ymcn.edu.cn

免疫调节基因的表达和功能,进而导致先天性免疫异常<sup>[5]</sup>。其主要的两个机制是:①珠蛋白突变基因导致染色体局部结构改变,使邻近的免疫调节基因表达受抑制,或影响邻近免疫调节基因共用的增强子,使其对免疫调节基因的增强作用减弱或消失,相关免疫调节基因表达量降低,增加患者并发原发性免疫缺陷的风险<sup>[5]</sup>。②珠蛋白突变基因导致相关表观遗传修饰因子失调,如局部 DNA 发生甲基化模式改变,使邻近的免疫调节基因发生异常甲基化而被沉默,无法正常转录和翻译,引起原发性免疫缺陷<sup>[6]</sup>。

1.2 珠蛋白基因突变导致珠蛋白肽链合成失衡 地贫患者的珠蛋白基因突变后,首先引发  $\alpha$ -珠蛋白链和  $\beta$ -珠蛋白链合成失衡。一旦任一种珠蛋白链过量生成,便会在红细胞内部形成沉淀,进而对红细胞的正常结构造成破坏。红细胞结构受损后,其正常生理功能无法维持,导致红细胞寿命缩短,并且造血过程也变得无效<sup>[7]</sup>。与此同时,异常的红细胞会激活单核细胞,使得免疫系统持续处于被刺激的状态。免疫系统长时间受刺激,导致机体免疫细胞功能紊乱,例如吞噬作用被抑制,T 淋巴细胞亚群的分布和功能改变,免疫球蛋白分泌减少以及补体系统功能受损等<sup>[8]</sup>。这些免疫细胞功能的异常最终致使患者免疫系统进一步受损,整体免疫功能下降。另外,血红蛋白  $\beta$  链能够衍生出一类称之为“血衍吗啡肽”的内源性生物活性肽,其名称来源于“血红蛋白”和“吗啡”,具有类似阿片类物质(如吗啡)的某些生物活性,能调节体内免疫细胞的功能和活性,活化阿片类受体,参与机体抗炎过程<sup>[9]</sup>。由于珠蛋白突变基因改变了血红蛋白的结构和功能,血衍吗啡肽的表达受到干扰,其合成量减少,活性也受到抑制,直接导致患者对炎症的抑制能力降低,炎症反应更容易发生且难以控制,进一步加重了患者的病情并影响其健康状况<sup>[10]</sup>。

## 2 输血治疗导致继发免疫功能受损

输血依赖性地贫患者免疫功能受损,治疗过程中易并发严重的感染,增加了患者治疗的复杂性,是此类患者主要的死亡原因<sup>[11]</sup>。

2.1 患者易感性增高 输血存在乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒和人类免疫缺陷病毒等病毒传播的风险<sup>[12]</sup>。地贫患者发生感染与献血者中带菌者的流行程度、输血单位数和输血持续时间有关。因此,随着输血量 and 时间的推移,地贫患者免疫功能损害程度升高,更容易感染寄生虫、细菌、真菌等。例如,免疫功能损害程度升高可导致患者更易发生弓形虫的机会性感染,累及中枢神经系统发生脑炎直至患者死亡<sup>[13-14]</sup>;再者,免疫功能损害程度升高还可造成输血依赖性地贫患者增加金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等条件致病菌感染风险,且临床表

现复杂,感染部位多发、病情轻重不一<sup>[15]</sup>;另外,此类患者感染毛霉菌、白色念珠菌等真菌后,比健康人群更难治愈,常需要输注药效更强的抗真菌药物两性霉素症状才可好转,死亡率高达 70%<sup>[16-18]</sup>。

2.2 免疫细胞异常及比例失衡 频繁输血后慢性抗原刺激会导致免疫细胞异常,尤其是 T 细胞的异常,是地贫患者感染性疾病高发的主要原因之一<sup>[19]</sup>。免疫相关细胞的功能异常及数量失衡,可导致地贫患者细胞免疫功能下降,使患者更容易感染病原体,影响清除病毒感染和肿瘤细胞的能力,产生自身抗体并攻击正常的红细胞,进而使红细胞破坏增多,贫血症状加重。首先,地贫患者长期输血会出现铁过载和慢性炎症氧化应激,引起机体免疫细胞的表型和功能异常<sup>[20]</sup>。因为:①高水平的血清铁蛋白不仅可通过 NOX4-ROS-P38 MAPK 信号通路增加细胞内活性氧水平,还会沉积在骨髓,损伤其造血功能和微环境,进而发生中性粒细胞迁移减少或受损的现象,可能导致患者对各种病原体的易感性增加<sup>[21]</sup>;②长期输血还可发生外源蛋白对机体免疫系统的慢性刺激,促进自身免疫性溶血、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞改变以及诱导单核-巨噬细胞系统趋化和吞噬功能损坏,进而改变 Fas 配体分子的浓度及其体外免疫调节作用,同时诱导变异白细胞凋亡,降低患者的免疫力<sup>[8]</sup>。其次,输血依赖性地贫患者还会发生免疫细胞数量失衡。例如:①机体发生淋巴细胞分化抑制、细胞毒性 T 细胞数量增加、 $CD8^+$ / $CD4^+$  淋巴细胞比值改变等现象;②机体 B 细胞数量增加,导致 IgG、IgM 和 IgA 水平均高于正常水平<sup>[19,22-23]</sup>;③机体淋巴细胞过早衰老,导致功能发生改变、丧失增殖能力的 T 细胞数量增加<sup>[24]</sup>;④机体调节性 T 细胞和骨髓源性抑制细胞水平升高会进一步抑制患者的主动免疫<sup>[25]</sup>。这些免疫细胞数量的失衡,给输血依赖性地贫患者的免疫系统带来了严重的不良影响,进一步削弱了患者的免疫功能,增加了患者感染各种病原体的风险,对患者的健康和生命安全构成了重大威胁。

2.3 细胞因子表达水平异常 细胞因子是免疫细胞间的重要信号分子,以传递信号、调节细胞活动、影响细胞的生长和分化等多种方式参与调节免疫反应。细胞因子的异常表达会导致机体免疫系统紊乱,影响患者的免疫防御功能。细胞因子过度表达可引起免疫细胞过度激活,攻击体内正常细胞,导致相关组织损伤和功能障碍。细胞因子表达量降低可削弱机体对外界病原体的防御能力,即增加了患者感染的风险,也可能导致患者对某些药物的敏感性降低,影响药物疗效,增加并发症风险<sup>[26]</sup>。多项研究显示,地贫患者的活化淋巴细胞产生的白介素-2、干扰素  $\gamma$  和白介素-4 含量明显

降低,导致机体免疫系统紊乱<sup>[27]</sup>。同时,地贫患者的白介素-8、白介素-13、白介素-17 和转化生长因子  $\beta$  的浓度较高,其中 IL-17 和 TGF- $\beta$  的升高可以协同作用影响 T 细胞的分化方向,使其分化为具有免疫抑制功能的 T 细胞亚群,进而抑制其他免疫细胞的活性<sup>[28]</sup>。另外,地贫患者因慢性溶血和反复输血导致血红素代偿性增多,抑制白介素-21 的产生,从而阻止浆细胞产生抗体<sup>[29]</sup>。

### 3 脾切除导致免疫功能受损

脾脏作为人体最重要的免疫器官,可以通过吞噬作用完成机体的非特异性免疫功能,以及通过细胞免疫和体液免疫发挥特异性免疫功能,脾脏中的多种免疫细胞和免疫因子相互作用、制约,从而协调机体免疫系统的功能。随病情进展地贫患者可能会选择行脾切除手术,虽然可以在一定程度上减小对输血的需求,但也会导致地贫患者的免疫功能进一步下降<sup>[20]</sup>。脾切除术是影响地贫患者单核细胞吞噬功能和增加氧化破裂的一个关键因素,容易引发炎症反应,炎症状态下,血管内皮细胞会表达更多的黏附分子,促进白细胞和血小板黏附,增加患者发生血栓栓塞的风险<sup>[30-31]</sup>。

### 4 总结与展望

总而言之,地贫患者由于基因突变、长期输血治疗以及脾切除等多种因素,使机体发生免疫缺陷,容易并发严重感染,是患者治疗难度增加、死亡率升高的主要原因。值得注意的是,新型治疗方式如基因替代疗法和基因编辑疗法给患者带来了新的希望,但也同样存在引发患者发生免疫功能受损的风险<sup>[32]</sup>。因此,深入了解地贫患者发生免疫缺陷的机制,对于未来实现精准治疗具有重大意义。针对地贫患者免疫功能损伤,可从一般支持治疗、基因突变、输血治疗和脾切除相关方面采取预防措施。一般支持治疗包括营养支持和预防感染;针对基因突变要密切监测免疫指标并探索基因调控干预;输血治疗方面需优化方案、管理铁过载并进行免疫调节;脾切除则要严格掌握适应证,术后做好免疫监测与支持,通过这些措施有助于降低患者免疫功能损伤风险,提升其健康水平和生活质量。

#### 参考文献:

[1] 北京天使妈妈慈善基金会,北京师范大学中国公益研究院. 中国地中海贫血蓝皮书中国地中海贫血防治状况调查报告(2020)[M]. 北京: 中国社会出版社, 2021.

[2] FARMAKIS D, GIAKOUMIS A, POLYMERPOULOS E, et al. Pathogenetic aspects of immune deficiency associated with beta-thalassemia[J]. *Med Sci Monit*, 2003, 9(1): RA19-RA22.

[3] THIENGTAVOR C, SIRIWORADETKUN S, PAIBOON SUKWONG K, et al. Increased ferritin levels in non-trans-

fusion-dependent  $\beta^0$ -thalassaemia/HbE are associated with reduced CXCR2 expression and neutrophil migration[J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(1): 187-198.

- [4] ALTINOZ M A, GEDIKOGLU G, DENIZ G.  $\beta$ -Thalassemia trait association with autoimmune diseases:  $\beta$ -globin locus proximity to the immunity genes or role of hemophins? [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2012, 34(2): 181-190.
- [5] MIANO-BURKHARDT A, ALVAREZ JEREZ P, DAIDA K, et al. The role of structural variants in the genetic architecture of Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9): 4801.
- [6] DAHIYA R, NAQVI A A T, MOHAMMAD T, et al. Investigating the structural features of chromodomain proteins in the human genome and predictive impacts of their mutations in cancers[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 131: 1101-1116.
- [7] 左伋, 张学. 医学遗传学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2024.
- [8] GLUBA-BRZÓZKA A, FRANCZYK B, RYSZ-GÓRZYŃSKA M, et al. Pathomechanisms of immunological Disturbances in  $\beta$ -thalassemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9677.
- [9] 张志勉, 蒲华清, 王秉翔. 红细胞分泌与镇痛作用的研究进展[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2014, 52(5): 1-4, 9.
- [10] LEECHAROENKIAT K, LITHANATUDOM P, SORN JAI W, et al. Iron dysregulation in beta-thalassemia[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2016, 9(11): 1035-1043.
- [11] 杨高辉, 赖永榕. 地中海贫血铁代谢特点及器官铁沉积的检测[J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33(12): 974-977.
- [12] AL-OUQAILI MTS, MAJEED Y H, AL-ANI S K. SEN virus genotype H distribution in  $\beta$ -thalassemic patients and in healthy donors in Iraq: Molecular and physiological study [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2020, 14(6): e0007880.
- [13] MANDAL T K, SARKAR S, HALDAR P, et al. Prevalence of HIV, hepatitis B and hepatitis C infections among patients with thalassemia attending a tertiary care (rural) hospital[J]. *J Family Med Prim Care*, 2024, 13(5): 1780-1786.
- [14] ABD EI-LATIF N F, SALEM A I, SADEK N A, et al. Serological and molecular detection of *Toxoplasma gondii* in  $\beta$ -thalassemia patients[J]. *J Parasit Dis*, 2023, 47(4): 778-786.
- [15] TSAI T A, TSAI C K, YANG Y H, et al. Higher hospitalization rate for lower airway infection in transfusion-naïve thalassemia children[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 574014.
- [16] CRISCUOLO M, MARCHESI F, CANDONI A, et al. Fungaemia in haematological malignancies: SEIFEM-

- 2015 survey[J]. *Eur J Clin Invest*, 2019, 49(5): e13083.
- [17] SEPASKHAH M, MOEZZI I, DAVARPANAH M A, et al. Primary cutaneous mucormycosis in a  $\beta$ -thalassemia patient[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2018, 34(4): 776-777.
- [18] NURAINI P, WAHLUYO S, PRADOPO S, et al. Effects of iron accumulation on dental caries, gingivitis, and *Candida albicans* infection in children with beta thalassemia major: a narrative review [J]. *Acta Med Philipp*, 2023. DOI: <https://doi.org/10.47895/amp.vio.3994>.
- [19] NAMAZI BAYEGI S, ALI HAMIDIEH A, BEHFAR M, et al. Unbalanced T-cell subsets in pediatric patients with beta-thalassemia[J]. *Hum Immunol*, 2023, 84(3): 224-234.
- [20] EL HASBANI G, MUSALLAM K M, UTHMAN I, et al. Thalassemia and autoimmune diseases: absence of evidence or evidence of absence? [J]. *Blood Rev*, 2022, 52: 100874.
- [21] 谢燕妮, 刘容容, 赖永榕. 铁过载在  $\beta$ -地中海贫血无效造血中的机制研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2023, 52(6): 186-189, 53.
- [22] SHOKRGOZAR N, KARIMI M, GOLMOGHADDAM H, et al. Expression of the immune checkpoint receptors CTLA-4, LAG-3, and TIM-3 in  $\beta$ -thalassemia major patients: correlation with alloantibody production and regulatory T cells (Tregs) phenotype [J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(10): 2463-2469.
- [23] 孔义华, 王显河, 师海瑞, 等. 学龄前珠蛋白生成障碍性贫血基因携带者外周血淋巴细胞亚群比例分析[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(17): 2493-2495.
- [24] GHATREH-SAMANI M, ESMAEILI N, SOLEIMANI M, et al. Oxidative stress and age-related changes in T cells: is thalassemia a model of accelerated immune system aging? [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2016, 41(1): 116-124.
- [25] ZAHARAN A M, EL-BADAWY O, BADAWY E R, et al. Could the crosstalk between myeloid-derived-suppressor cells and regulatory t cells have a role in  $\beta$ -thalassemia? [J]. *J Hematol*, 2023, 12(4): 161-169.
- [26] YAN Y, GUO T, ZHU C. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on serum proinflammatory cytokines in the treatment of ankylosing spondylitis [J]. *Biochem Cell Biol*, 2018, 96(4): 450-456.
- [27] 金晓红, 陈蕊, 王淑霞, 等. 云南地区反复输血的地中海贫血儿童细胞免疫和体液免疫状态的研究[J]. *中国输血杂志*, 2023, 36(9): 782-786.
- [28] ZHANG L, BAO L J, HONG Z D, et al. Dysregulated serum cytokine production in pediatric patients with  $\beta$ -thalassemia major [J]. *Hemoglobin*, 2022, 46(4): 191-196.
- [29] TAMBUNAN B A, UGRASENA IDG, ARYATI A. Impact of hemin on interleukin-21 levels and plasma cells in transfusion-dependent thalassemia with positive and negative allo-autoantibody [J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16: 47-56.
- [30] KALAMARA T V, DODOS K, VLACHAKI E. Splenectomy is significantly associated with thrombosis but not with pulmonary hypertension in patients with transfusion-dependent thalassemia: a meta-analysis of observational studies [J]. *Front Med*, 2023, 10: 1259785.
- [31] AKCA T, OZDEMIR G N, AYCICEK A, et al. Long-term results of splenectomy in transfusion-dependent thalassemia [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2023, 45(3): 143-148.
- [32] CARREÑO A, GUERRERO-YAGÜE R, CASAL E, et al. Tuning plasmid DNA amounts for cost-effective transfections of mammalian cells: when less is more [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2024, 108(1): 98.

收稿日期: 2024-09-29; 修回日期: 2024-11-15

(本文编辑 覃黎黎)