

重型 β 地中海贫血眼部变化的研究现状

魏永灿¹, 陈丹娜¹, 李雯文¹, 仝娅妮², 赵桂玲¹

引用: 魏永灿, 陈丹娜, 李雯文, 等. 重型 β 地中海贫血眼部变化的研究现状. 国际眼科杂志, 2024, 24(4): 601-606.

基金项目: 广东医科大学青年科研培育基金项目 (No. GDMUQ2022033)

作者单位: ¹(524023) 中国广东省湛江市, 广东医科大学附属第一医院眼科; ²(524000) 中国广东省湛江市, 广东医科大学附属第二医院眼科

作者简介: 魏永灿, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 视光学、白内障、眼底病。

通讯作者: 赵桂玲, 硕士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. zhaoguilin@qq.com

收稿日期: 2023-11-24 修回日期: 2024-02-23

摘要

重型 β 地中海贫血 (β -TM) 是一种由珠蛋白合成缺陷引起的遗传性疾病。该病需要长期输血和服用祛铁剂药物治疗, 可引起眼部组织的各种继发性变化。与正常同龄人相比, β -TM 患者的眼部表现为角膜曲率更为陡峭、前房更浅、晶状体厚度增加、眼轴更短和泪液分泌减少等改变; 同时, 营养缺乏和使用铁螯合剂药物治疗会增加罹患继发性白内障及视网膜变性的风险, 从而影响 β -TM 患者的生存质量。本文结合国内外相关文献, 对 β -TM 患者眼部相关变化进行探讨和综述, 旨在为临床实践提供有价值的见解。

关键词: 重型 β 地中海贫血; 眼部变化; 输血; 铁螯合剂; 氧化应激

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.4.20

Research status of ocular changes in beta-thalassemia major

Wei Yongcan¹, Chen Danna¹, Li Wenwen¹, Tong Yani², Zhao Guiling¹

Foundation item: Youth Research and Cultivation Fund Project of Guangdong Medical University (No. GDMUQ2022033)

¹Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, Guangdong Province, China; ²Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Zhao Guiling, Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, Guangdong Province, China. zhaoguilin@qq.com

Received: 2023-11-24 Accepted: 2024-02-23

Abstract

• Beta-thalassemia major (β -TM) is an inherited disease caused by a defect in the synthesis of globin. The disease requires long-term blood transfusion and iron chelator treatment, which can cause various secondary changes in the body and eye tissues. Compared with normal peers, β -TM patients will show changes in the eye such as steeper corneal curvature, shallower anterior chamber, increased lens thickness, shorter axial length, and reduced tear secretion. At the same time, nutritional deficiencies and the use of iron chelator drugs will increase the risk of complicated cataract and retinal degeneration, thus affecting the quality of life of β -TM patients. This article combines relevant domestic and foreign literatures to explore and review the changes in the eye of β -TM patients, with a view to providing valuable insights for clinical practice.

• **KEYWORDS:** beta-thalassemia major; ocular changes; transfusion; iron chelator; oxidative stress

Citation: Wei YC, Chen DN, Li WW, et al. Research status of ocular changes in beta-thalassemia major. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024, 24(4): 601-606.

0 引言

重型 β 地中海贫血 (beta-thalassemia major, β -TM) 是一种由于 β 珠蛋白基因缺陷导致的遗传性溶血性疾病, 我国南方及沿海地区广西、广东、贵州、海南和台湾等是 β -TM 的高发区, 患病率约为 2%。根据贫血程度, β -TM 分为轻型、中间型和重型。轻型和中间型通常容易被忽视或在体检中发现。重型常在婴儿期即发病, 且呈慢性进行性溶血表现, 若未经治疗, 患儿多在 5 岁之前因心力衰竭死亡。目前唯一治愈 β -TM 的方法是造血干细胞移植^[1], 然而, 由于费用高昂和医疗环境等因素制约, 我国临床上主要使用终身输血和铁螯合剂治疗以延续重型 β -TM 患者的生命。但临床研究发现, 长期持续性输血会导致 β -TM 患者出现继发性铁沉积, 使机体内环境失衡, 导致营养吸收障碍等问题, 红细胞也会发生过氧化损伤, 产生自由基, 损害心脏、肝脏、腺体、眼睛及骨骼等器官组织, 最终导致一系列继发性结构改变和组织病变。此外, 为了去除输血所致的继发性铁沉积, 临床上常使用铁螯合剂减少体内铁的聚集^[2-3]。然而, 部分铁螯合剂的使用使 β -TM 患者发生继发性白内障和视网膜变性的风险增加^[3]。随着规范输血和医疗技术的进步, β -TM 患者的寿命预期明显延长, 多数患者进入青年和中年阶段, 但会接连出现眼部病变。Baig 等^[4] 在一项对 203 例 11-17 岁长期输血的

β -TM患者的研究中指出,眼部并发症发生率为22.7%,具体来说,2.3%的患者出现屈光不正,5.9%出现色觉下降,1%有角膜混浊和视盘血管迂曲充血,而晶状体混浊发生率为4.9%,视网膜黄斑异常发生率为10.3%,男性患者比女性更容易发生眼部病变,男性患病率高达88%。为了提高 β -TM患者的生存质量,减轻家庭和社会的负担,临床诊疗过程中应关注患者的眼部并发症情况。本文就 β -TM患者的眼部变化情况进行综述,以期为广大眼科和血液内科医师提供更广阔的思路,以制定更科学、精确的临床治疗方案。

1 β -TM与眼部变化

1.1 β -TM与眼眶

眼眶大小与眼球大小显著相关,排除其他混杂因素,眼球大小是眼眶生长的一个独立影响因素^[5]。Wilson等^[6]通过动物实验证明,眼球体积越大,其眼眶越大。眼轴长的眼眶骨组织及相关细胞的再吸收和重塑性更好,这意味着骨生长活跃,相比之下正常眼轴的活跃度次之,眼轴短小则最差。1-2岁时眼眶和眼球发育最快,也是最关键时期,此时眼眶高度已基本达到成人水平^[5,7]。研究显示, β -TM患儿在1岁后便可观察到显著的颅面部结构异常,表现为头颅变大、额部隆起、颧高、鼻梁塌陷,双眼间距增宽等 β -TM特殊面容^[1]。究其原因,考虑不规范输血会加重贫血症状。此时,骨髓增生活跃,造血程度是正常人的30-40倍。骨髓增生不仅会侵蚀骨质,还会导致骨生长成形进度中断。此外,铁沉积的出现会降低血钙含量,影响骨代谢。尽管经过规范输血和有效螯合剂治疗可以维持 β -TM患者的血红蛋白水平并缓解铁沉积,但患者体内仍然会出现各种肌肉、骨骼等组织异常,如身材矮小和骺板过早闭合等^[8-9]。此外,既往研究分析颅面部结构的胚胎起源发现,神经嵴细胞对上颌、颧骨、下颌骨、额骨和成牙本质细胞等颅面部结构,以及巩膜、虹膜、睫状体、角膜和角膜内皮等眼组织的形成具有促进作用^[10]。眼睛的生长取决于相邻的眼眶骨成形^[11],这是一个联动而非局部的发育过程。随着眼部的生长和发育, β -TM患者典型的颅面部改变和骨骼畸形可能导致眼眶骨异常形成,进而导致眼部各项生物参数异常。

1.2 β -TM与眼轴和屈光状态

多项研究显示, β -TM患儿的眼轴较正常儿童短^[10-13]。Aksoy等^[12]测量43例2-18岁的 β -TM患者的眼轴均值为22.53 mm,较健康儿童(均值23.57 mm)短约1 mm,这与El-Haddad^[13]和Elkitkat等^[14]研究结果相似。关于 β -TM患者眼轴短的影响因素,Naz Şimdivar等^[15]研究发现, β -TM患者血清铁蛋白水平无论是低于或高于1 000 ng/mL(正常血清铁蛋白水平1 500-2 500 ng/mL),眼轴长度并无显著差异,表明铁沉积并不是影响眼轴发育的直接因素。 β -TM患者眼轴发育迟缓可能与生长激素(GH)的分泌和眼的屈光状态相关。青春期GH分泌增多导致发育加快,而眼轴的增长亦与GH有关,动物实验表明,注射GH的小鼠眼轴增长加快^[16]。而对近百例 β -TM儿童和青年患者的GH刺激释放试验结果显示, β -TM儿童的GH释放减少,且峰值延长,分别有45.26%和54.74%的患者的GH和GH分泌功能均未明显增加,分析可能是由于下丘脑-垂体-生长激

素轴受到铁沉积影响导致分泌GH的功能下降^[17-18],从而影响 β -TM儿童的眼轴发育。临床研究发现,因生长激素缺乏症(GHD)导致的胰岛素样生长因子-1(IGF-1)分泌功能下降的儿童,其眼轴长度和身高均低于正常儿童,补充GH或IGF-1能够使GHD儿童眼轴长度与身高部分地回归^[16,19]。

预想中短小的眼轴意味着更高的远视率。然而,Heydarian等^[11]分析了54例 β -TM患者的屈光不正情况发现,近视、远视和正视分别占16.7%、19.4%和63.9%,与对照组(近视占26.9%,远视占25%,正视占48.1%)相比, β -TM患者的正视率明显较高,然而,在屈光状态方面,两组之间的差异并无统计学意义,该研究还发现纳入的 β -TM患者配戴框架眼镜可以完全矫正视力。另有研究发现, β -TM患者角膜曲率更陡,晶状体更厚,角膜散光呈逆规散光趋势^[10-11,14]。上述研究表明, β -TM患者可能具有独特的屈光特性,以抵消眼轴过短带来的远视风险,并试图保持眼睛处于正视状态,这可能是一种动态匹配的补偿机制,而不是一种病理改变。随着年龄增长,眼轴增加的同时,晶状体的屈光力会相应减少,两者间保持微妙的平衡,既促进眼正视化的同时,又防止屈光向近视漂移^[20]。然而,有学者发现, β -TM患者在达到正视化后可能会因过度的调节力而产生近视漂移^[14]。这可能是由于晶状体更厚,屈光力过大打破了平衡状态,更容易发生近视。王阳等^[20]分析600名健康儿童的屈光不正情况,结果显示3-6岁儿童眼球发育变化快,而7-12岁时,男生近视率远高于女生。

因此,对于 β -TM儿童,早期的眼球正视可能会增加其患上继发性近视的风险。此外,陡峭的角膜曲率可能也会导致角膜散光,特别是男性患儿。临床诊疗中不能忽视3-6岁和7-12岁这两个阶段的近视防控要求,因此进行常规的散瞳检查尤为必要。对于接受注射GH治疗以增长身高的 β -TM儿童,眼轴的增长可能会加速近视的发生发展。

1.3 β -TM与泪液

国外多项研究对共计149例 β -TM患者的干眼症状进行分析,结果显示,分别有13.3%^[3]、33%^[12]和46.15%^[21]的患者泪液破裂时间(BUT)小于10 s。Gartaganis等^[21]研究发现,52例年龄16-22岁的 β -TM患者中,56.73%的患者Schirmer试验结果小于10 mm/5 min,且与年龄呈正相关,该研究通过结膜细胞学检测发现,41%的患者结膜样本中可观察到角化细胞,64%的患者杯状细胞数量减少,分析BUT较短可能是杯状细胞数目减少和黏蛋白生成过少导致的。为了更准确地测量泪液质量和成分,Fagehi等^[22]首次应用酚红棉丝和泪液羊齿结晶试验对40例中年 β -TM患者的泪液进行分析,发现纳入患者的泪液含水量均减少,蕨类结晶形成受阻,即黏蛋白缺乏,且患者均存在明显的干眼症状。上述研究提示 β -TM可能是导致干眼的危险因素之一。另有学者发现, β -TM儿童[年龄2-17(平均9.31±3.89)岁]相比于对照组[年龄4-11(平均8.05±2.19)岁],Schirmer试验结果降低且存在显著性差异,尽管该研究中 β -TM儿童平均年龄较小、使用螯合剂的时长较短、输血频数更少,

机体内铁沉积更低,但泪液分泌仍然减少^[12]。

泪腺是一种外分泌腺,主要通过分泌泪液维持眼表微环境的稳态。在泪腺组织的发育和重塑过程中,BMP7 蛋白发挥调节作用。Dean 等^[23]发现,BMP7 是影响泪腺分枝塑形的关键细胞因子,BMP7 缺乏的小鼠泪腺变小,分枝数量减少。泪液中由结膜杯状细胞分泌的黏蛋白在提高泪膜稳定性和眼表面湿润性方面发挥着重要作用^[24],缺乏锌、铜、锰和维生素 A、C、E 会导致结膜杯状细胞受损,并显著减少角膜上的微绒毛结构。如果 β -TM 患者的泪腺发育异常,泪膜不稳定,则易诱发干眼。 β -TM 患者泪腺损伤的具体机制目前尚不明确,可能存在多种发病方式。有研究推测可能是因为 β -TM 患者在幼儿时期,铁沉积较高,导致 BMP7 减少,从而抑制 BMP-SMAD 信号通路,以改善体内贫血的情况^[25]。BMP7 的持续缺乏会导致泪腺组织发育、增殖修复及泪液分泌功能等发生异常。此外,随着年龄的增长和输血次数的增加, β -TM 患者体内铁沉积增加,进而对泪腺细胞造成毒性作用。研究发现,铁黄素主要在泪腺结缔组织大量沉积^[26]。由于泪腺是典型的管内外分泌腺,铁沉积可能会破坏其外分泌功能,从而干扰泪膜形成^[3]。Schirmer 试验结果可反映泪腺损伤情况。此外,长期输血也会导致 β -TM 患者体内各种维生素及微量元素保持较低水平,其中轻度的视黄醇(维生素 A)缺乏可导致结膜角质化。既往研究表明,对于 6 岁以上的正常儿童和成人,血清视黄醇 <0.20 mg/L 可被视为边缘缺乏状态^[27]。Sherief 等^[28]研究纳入 108 例 β -TM 患儿[年龄 2-17(平均 9.85 ± 4.3)岁]进行分析发现,血清视黄醇含量均值约为 0.17 mg/L,较健康对照组显著降低。此外,多项研究发现, β -TM 患者体内维生素 A、C、E 水平与血清铁蛋白浓度呈负相关,严重的铁过载会导致过度的氧化应激,使上述维生素消耗增加,从而减少结膜杯状细胞数量,破坏泪膜的稳定性^[29-30]。

β -TM 患者的眼表变化呈现低龄化趋势,随着年龄的增长,干眼症状也会加重。因此定期评估 6 岁及以上 β -TM 患者的泪液质量对于预防干眼并发症并提高患者视觉质量尤为重要。同时,辅以维生素可能有助于改善患者的眼表功能并提供潜在的预防方向。

1.4 β -TM 与角膜 角膜和颅面骨均来自神经嵴细胞, β -TM 患者不仅出现了典型的颅面骨增生和肥大性改变,角膜也产生了类似的变化。多项研究发现,与正常人相比, β -TM 患者的角膜曲率更为陡峭^[3,10,13]。角膜共聚焦显微镜观察发现,随着年龄的增长,人角膜厚度变薄,角膜细胞和内皮细胞密度降低^[31]。然而,Seyyar 等^[10]研究对 55 例 β -TM 儿童进行横断面研究发现,与同龄正常对照组相比, β -TM 儿童的中央角膜厚度(CCT)显著减小(537 ± 34 μm vs 554 ± 34 μm , $P<0.05$),角膜内皮细胞数量显著增加(3138 ± 285 cell/ mm^2 vs 2996 ± 209 cell/ mm^2 , $P<0.05$)。但也有研究发现, β -TM 患者的 CCT 与正常健康对照组相比无显著差异(510.64 ± 16.57 μm vs 511.86 ± 8.75 μm , $P>0.05$)^[13],分析可能是由于 β -TM 患者的角膜曲率更陡,角膜在垂直和水平方向上的区域差异可能导致其厚度变化^[31]。Guha 等^[32]研究表明, β -TM 患者的角膜

内皮细胞数量增加,可能是因为 β -TM 患者体内铁平衡的存在,使得活性氧物质在细胞信号传导中保持稳态,当角膜内皮细胞的氧化应激水平增加时,通过改善抗氧化途径可以增加角膜内皮细胞的活力,对 β -TM 患儿的角膜内皮细胞的生长发育起到保护作用。 β -TM 患者体内存在铁沉积,这无疑使得铁平衡向有害方向倾斜,但使用铁螯合剂可以有效纠正铁平衡的倾斜,并且防止有害的氧化反应发生,保护角膜内皮细胞。但目前为止,仅有一项研究^[10]报道了 β -TM 患者的角膜内皮细胞数量,无法得到更多的数据对比。

1.5 β -TM 与前房 既往研究报道, β -TM 患者的前房偏浅,晶状体较厚^[10-11,13]。较厚的晶状体和偏浅的前房意味着眼压增加的风险,El-Haddad^[13]和 Jafari 等^[3]发现,与健康对照组相比, β -TM 患者的眼压略高,且具有显著的统计学差异(15.21 ± 1.12 mmHg vs 12.07 ± 1.33 mmHg, 11.40 ± 2.174 mmHg vs 10.93 ± 2.24 mmHg,均 $P<0.05$),但两组眼压均在正常范围内。El-Haddad^[13]通过眼前段光学相干断层扫描观察 β -TM 患者前房角发现颞侧较鼻侧明显变窄,该处虹膜突结构更长更厚,且这种前房角变窄与身高呈正相关。Athanasiadis 等^[33]研究报道了 1 例 20 岁 β -TM 患者出现双眼视力下降和急剧的晶状体膨胀及前房变浅,考虑是否罹患营养不良性疾病,如烟酸缺乏症和痤疮等,该患者晶状体厚度增加了 2.46 mm,前房深度减少了 0.35 mm,但双眼眼压均在正常范围内。尽管目前尚缺乏关于 β -TM 患者眼压变化的报道,但仍需要注意前房变化对 β -TM 患者视力的潜在威胁。前房深度的变化可能是反映 β -TM 患者眼部病情突变的最直观的预警信号,这可能为 β -TM 患者病情变化提供了新的观测指标。

1.6 β -TM 与晶状体 β -TM 患者的晶状体混浊可呈现多种分型,包括后囊下混浊、皮质性混浊、后囊膜条纹样和皮质周边点状混浊,患病率为 6.3%-40%,这些混浊点均不在视轴上^[12,34-35]。Taneja 等^[35]对 45 例 β -TM 患儿随访 1 a 发现,晶状体混浊最早可在 6-10 岁被观测到。有学者发现晶状体透明度与螯合剂之间存在联系, β -TM 患者白内障的形成可能是使用铁螯合剂的结果^[3,35-36]。在三种最常用的铁螯合剂去铁胺(DFO)、去铁酮(DFP)和地拉罗司(DFX)中,有研究报道显示使用 DFO 治疗的患者晶状体混浊的发生率和程度显著增加^[35]。然而,Jafari 等^[3]发现联合使用 DFO 和 DFP 的 β -TM 患者白内障发病率为 13.7%,明显高于单独使用 DFO 或 DFX 的 β -TM 患者。Mehdizadeh 等^[36]研究显示,1 例 22 岁和 1 例 27 岁的 β -TM 患者在接受 DFP 治疗后先后出现了后囊下型白内障,并在晶状体后囊处观测到红褐色和彩虹色颗粒样等后囊下沉积物(图 1),然而对超声乳化吸除术联合人工晶状体植入术中取得的晶状体皮质进行组织病理检查,未发现任何铁络合物存在(如去铁酮复合物)。有报道称,部分服用更大剂量的 DFP 患者并未观察到晶状体混浊,而未接受铁螯合剂治疗的 β -TM 患者中也可观察到白内障的形成,因此认为铁螯合剂本身可能并不是 β -TM 患者白内障形成的原因^[35,37]。

输血所致的铁沉积和体内营养不良可能是 β -TM 患

者并发白内障的主要因素。铁输出紊乱可导致晶状体细胞内铁过载,从视网膜途经至晶状体上皮-纤维层界面引发氧化反应^[38]。动物过量活性氧实验显示晶状体外核区域出现细胞损害和纤维细胞膜结构破坏,类似渗透性白内障效应,晶状体赤道部囊膜下可见皮质层内明显肿胀的纤维细胞,导致晶状体混浊^[39]。研究表明,BMP7及相关蛋白可维持晶状体上皮表型和减少上皮-间质转化的标志物,减轻混浊程度^[40]。然而, β -TM患者体内BMP7过度消耗,可能会降低这种作用,这也说明了 β -TM患者晶状体更厚和混浊发生部位的原因。

维生素B3(烟酸)的缺乏会导致 β -TM患者白内障病情迅速恶化,晶状体膨胀加剧,混浊程度加重,前房变浅,使用电子显微镜可观察到晶状体纤维的结构损伤是氧化应激引起的(图2^[33])。分析是由于维生素B3在谷胱甘肽(GSH)的合成中发挥重要作用,GSH是晶状体中最重要的抗氧化剂, β -TM患者由于铁沉积而承受更高的氧化应激,GSH水平的耗竭及合成减少使晶状体更容易受到氧化损伤^[2,33]。多项研究表明,维生素B3和维生素B12的膳食摄入量与核性或皮质性白内障的发病风险呈负相关^[40-41]。 β -TM患者体内维生素B12和GSH处于低水平状态^[2,42],故维生素B3、B12和GSH的缺乏可能是病情加速发展的诱因。营养缺乏在地中海贫血患者中很常见,Goldberg等^[29]发现对于铁过载的患者,适量口服补充维生素是有益的,但目前学术界对于 β -TM儿童或成人是否需要常规补充维生素尚缺乏统一共识。

综上,抗氧化剂和均衡饮食对晶状体代谢稳定性具有重要作用。同时,维生素的应用可能有效缓解 β -TM患者晶状体混浊的进展,为该疾病治疗提供了新的方向。

1.7 β -TM与视网膜

1.7.1 贫血及长期输血所致的视网膜病变 β -TM患者视网膜病变可分为两大类,即非弹性假黄色瘤(Non-PXE)样视网膜异常和弹性假黄色瘤(PXE)样视网膜异常^[43]。

β -TM患者的年龄和贫血的持续时间会对视网膜的发育产生影响,进而导致Non-PXE的特征改变,即视网膜静脉迂曲扩张(RVT)。Incorvaia等^[44]对36例平均年龄约17岁的 β -TM患者进行回顾性研究发现,与健康对照组相比, β -TM患者视网膜静脉明显迂曲、充血,与年龄呈正

相关,但与血浆铁蛋白水平和每日铁螯合剂注射剂量无明显相关性。贫血发生过程中,循环红细胞量减少,导致视网膜血管内皮细胞功能障碍,最终引起视网膜静脉扩张和迂曲,但需要注意的是,当血红蛋白保持在11.0 g/dL水平时,除了RVT增加外,视网膜不会显示出贫血性病变的迹象。视网膜迂曲程度较高与深静脉血栓形成高发病率显著相关,并且RVT的程度与心血管疾病存在共同的遗传结构^[45],因此定量评估RVT可能成为监测 β -TM患者心血管变化和视网膜缺氧状态的一个衡量工具。除RVT外,重复输血导致的铁沉积还可能致 β -TM患者视网膜出现其他Non-PXE样病变,如视网膜色素上皮(RPE)变性、RPE斑点、橘皮样变、视网膜出血、视网膜水肿、假性乳头炎和黄斑瘢痕等^[33,43]。研究表明,视网膜内铁的主要沉积区域是RPE层,而铁稳态失调是视网膜变性和视神经节细胞损伤的危险因素之一^[46-47]。铁离子作为羟基自由基的强效生成剂,可造成视网膜和RPE层发生强烈的氧化应激反应,致使视网膜萎缩变性,严重威胁视力^[48]。

PXE是一种由ABCC6基因突变引起的进行性遗传病,其病理特征是弹性纤维的进行性钙化和断裂。PXE样视网膜异常作为 β -TM患者眼部的常见并发症之一,通常伴随着暗适应障碍。眼部的特征性改变为视盘边沿呈放射状的灰白色血管样条纹。这种病变的发病机制是由于位于RPE层下方的Bruch膜弹性纤维断裂所致。Barteselli等^[49]对255例 β -TM患者进行横断面观察,结果显示,52%的患者眼底呈现PXE样眼底改变。Martin等^[50]通过动物实验证明,地中海贫血模型小鼠ABCC6蛋白水平降低25%,但在 β -TM患者中未发现ABCC6基因突变。因此, β -TM患者可能会出现类似的ABCC6表达下降,这可能是其眼底频繁出现PXE样视网膜异常表现的原因。Hess等^[51]发现PXE患者在暗环境中视网膜敏感度显著降低,推测可能是由于视杆细胞光感受器发生变性或功能障碍引起的,这种情况在Bruch膜的病理性改变中表现出来。一项前瞻性病例对照研究发现,PXE患者Bruch膜的改变可能成为限制维生素A在视网膜内扩散的屏障,补充大剂量(每日口服15 000 IU)的维生素A进行治疗,部分患者可以逆转暗适应障碍^[52]。目前对于

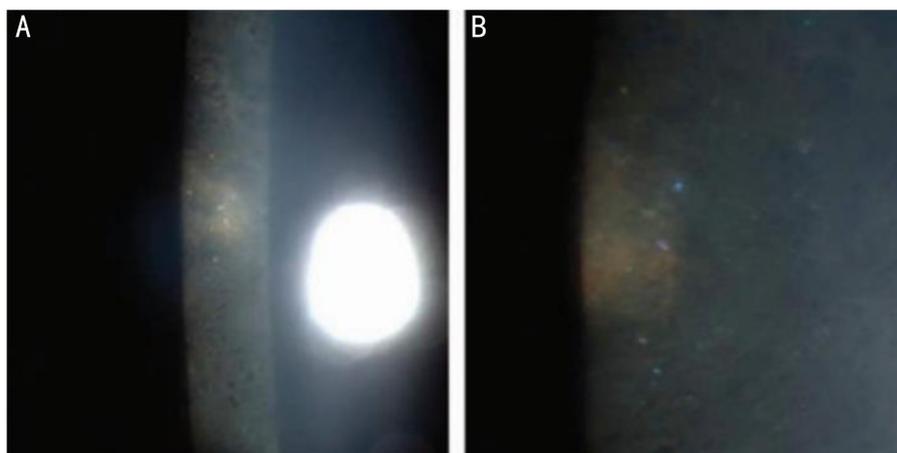


图1 口服去铁酮治疗18 mo后并发后囊下型白内障,可见晶状体红褐色和彩虹色颗粒样后囊下沉积物。

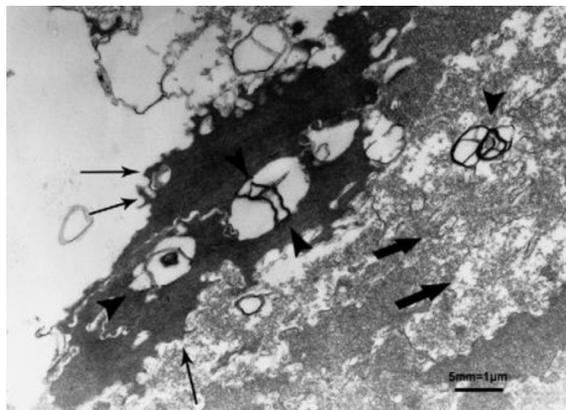


图2 电子显微镜下可见晶状体纤维细胞呈纤条型,细胞膜周边存在不规则突起,与相邻细胞相互嵌合(黑色小箭头),细胞质被颗粒样物质占据(黑色大箭头),细胞器未被观察到,多处区域细胞质损毁,呈高度着染的膜状结构(三角箭头)。

β -TM 并发 PXE 样改变的机制了解甚少,但对于 PXE 的一些治疗或许可以为 β -TM 患者视网膜病变提供新的诊疗思路。

1.7.2 铁螯合剂所致的视网膜病变 使用铁螯合剂可以降低铁的沉积及相关并发症的发生,但可能会增加 RPE 变性的风险。铁的积累与视网膜和肾脏肾素-血管紧张素系统(RAS)的上调有关,RAS 的多个基因成分是 Wnt/ β -catenin 信号传导的靶标。应用铁螯合剂或抗氧化剂可逆转 RPE 细胞中铁介导的 Wnt/ β -catenin 信号传导上调,抑制 β -catenin 信号通路可以阻止 RPE 细胞纤维化的形成^[47,53]。然而,Jafari 等^[3]对接受不同螯合药物治疗的 β -TM 患者视网膜异常进行比较发现,服用 DFP 的患儿中 RPE 变性的发生率更高。同样,Taher 等^[54]报道接受 DFP 治疗的患者 RPE 变性的发病率是接受 DFO 治疗的患者的 4 倍。在血清铁蛋白 $\geq 2\ 500\ \text{ng/mL}$ 的 β -TM 患者中,AttaAlla 等^[55]发现仅服用 DFP 治疗超过 6 mo 的患者中心凹处深层毛细血管丛(DCP)灌注水平显著降低。El-Shazly 等^[56]评估 60 例 β -TM 患者分别使用 DFO 和 DFX 的情况,发现 DFO 对 CCT 的影响比 DFX 更显著。脉络膜层血管网主要向视网膜外层提供氧气和营养。因此,对于出现黄斑区病变的 β -TM 患者,DCP 的灌注成像可作为早期反映黄斑区是否缺血的敏感指标来监测铁螯合剂对视网膜的影响。患者在使用螯合剂治疗时也需谨慎配伍用药,应避免单独使用 DFO 和 DFP 或二者联合用药,以降低 RPE 变性的风险。

2 小结与展望

综上所述,长期输血的 β -TM 患者可出现各种眼部变化,如角膜曲率增加、前房变浅、晶状体厚度增加、眼轴更短和泪液分泌减少等。此外,营养缺乏和使用铁螯合剂药物治疗可能导致白内障和视网膜变性等并发症发生。我国是地中海贫血高发率国家之一,地中海贫血患者众多,尤其是 β -TM 患者寿命延长,就医需求将更加巨大。因此,对于存活至 6 岁的 β -TM 患儿应进行第一次眼科检查,以预防眼部并发症的发生和发展。

此外,目前仍需积极面对一些问题,如比较骨髓移植

前后眼部生物参数,评估 GH 分泌功能恢复后是否加速眼轴增长,或选择仅使用某种固定铁螯合剂治疗的地中海贫血患者,并通过比较以了解不同螯合剂引起的眼部并发症情况。这需要在 β -TM 患者中进行大样本量的前瞻性研究,以最大限度地预防本病的眼部并发症,并为 β -TM 患者提供及时的眼部诊治和帮助。

参考文献

- [1] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组. β -地中海贫血的临床实践指南. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(3): 243-251.
- [2] Morales NP, Rodrat S, Pirokrapak P, et al. Iron chelation therapy with deferiprone improves oxidative status and red blood cell quality and reduces redox-active iron in β -thalassemia/hemoglobin E patients. Biomed Pharmacother, 2022, 145:112381.
- [3] Jafari R, Heydarian S, Karami H, et al. Ocular abnormalities in multi-transfused beta-thalassemia patients. Indian J Ophthalmol, 2015, 63(9):710-715.
- [4] Baig R, Zahid N, Kausar F, et al. Burden of ocular abnormalities in patients with beta thalassaemia: a cross-sectional study. BMJ Open Ophthalmol, 2023, 8(1):e001293.
- [5] Ye F, Ji Y, Chen Y, et al. Orbital growth is associated with eyeball size: a study using CT-based three-dimensional techniques. Curr Eye Res, 2022, 47(2):317-324.
- [6] Wilson KT, Sivak JG, Callender MG. Induced refractive anomalies affect chick orbital bone structure. Exp Eye Res, 1997, 64(5):675-682.
- [7] 李海军, 翁敏洁, 姚雪纯, 等. 人眼形态变异研究概述. 中华整形外科杂志, 2023, 39(2):208-214.
- [8] Moustafa SR, Al-Hakeim HK, Alhillawi ZH, et al. In transfusion-dependent thalassemia children, increased iron overload is associated with lower serum alpha-klotho, which is strongly associated with lower total and ionized calcium concentrations. Curr Mol Med, 2023, 23(5): 442-452.
- [9] Hajimoradi M, Haseli S, Abadi A, et al. Musculoskeletal imaging manifestations of beta-thalassemia. Skeletal Radiol, 2021, 50(9): 1749-1762.
- [10] Seyyar SA, Tiskaoğlu NS, Gürbostan G, et al. Increased endothelial cell density in childhood patients with thalassemia major. Eye Contact Lens, 2021, 47(12):660-663.
- [11] Heydarian S, Jafari R, Karami H. Refractive errors and ocular biometry components in thalassemia major patients. Int Ophthalmol, 2016, 36(2):267-271.
- [12] Aksoy A, Aslankurt M, Aslan L, et al. Ocular findings in children with thalassemia major in Eastern Mediterranean. Int J Ophthalmol, 2014, 7(1):118-121.
- [13] El-Haddad NS. Anterior chamber angle, intraocular pressure, and globe biometric parameters in the children with β -thalassemia major. J Curr Glaucoma Pract, 2020, 14(1):30-36.
- [14] Elkhatkat RS, El-Shazly AA, Ebeid WM, et al. Relation of anthropometric measurements to ocular biometric changes and refractive error in children with thalassemia. Eur J Ophthalmol, 2018, 28(2): 139-143.
- [15] Naz Şimdivar GH, Kurumoğlu Incekalan T, Tuncel DA. Ocular biometry, anterior chamber morphometry, and their relationship with serum ferritin levels in children with beta thalassemia major. Ther Adv Ophthalmol, 2023, 15:25158414231165824.
- [16] 程天宇, 何鲜桂, 汪玲. 青少年屈光发育与青春期生长发育的研究进展. 上海预防医学, 2019, 31(5):338-343.
- [17] Faiq AB, Hamabor SO, Hama Salih MA. Assessment of liver,

thyroid gland and growth hormone functions in beta thalassemia major. *Eijs*, 2022,2022:1413-1422.

[18] Ziari K, Rahmani O. Evaluation of the level of growth hormone secretion in patients with thalassemia major. *Int J Ayurvedic Med*, 2019, 10(3):257-260.

[19] Faro ACN, Pereira-Gurgel VM, Salvatori R, et al. Ocular findings in adult subjects with an inactivating mutation in GH releasing hormone receptor gene. *Growth Horm IGF Res*, 2017,34:8-12.

[20] 王阳, 赵汝莲, 皮练鸿. 3~12岁儿童眼轴长度、晶状体屈光力与屈光不正的关系. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2020,22(3):191-197.

[21] Gartaganis SP, Georgakopoulos CD, Exarchou A, et al. Alterations in conjunctival cytology and tear film dysfunction in patients with beta-thalassemia. *Cornea*, 2003,22(7):591-597.

[22] Fagehi R, Abbadi IM, Abusharha A, et al. Evaluation of the significance of tear ferning patterns in beta-thalassemia patients. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2022,239(6):804-811.

[23] Dean C, Ito M, Makarenkova HP, et al. Bmp7 regulates branching morphogenesis of the lacrimal gland by promoting mesenchymal proliferation and condensation. *Development*, 2004, 131(17):4155-4165.

[24] 彭佳欣, 李秋玉, 邵毅. 黏蛋白与眼表疾病相关性进展. *国际眼科杂志*, 2021,21(4):632-635.

[25] Arezes J, Foy N, McHugh K, et al. Erythroferrone inhibits the induction of hepcidin by BMP6. *Blood*, 2018,132(14):1473-1477.

[26] Repanti M, Gartaganis SP, Nikolakopoulou NM, et al. Study of the eye and lacrimal glands in experimental iron overload in rats *in vivo*. *Anat Sci Int*, 2008,83(1):11-16.

[27] 中国营养学会健康管理分会. 维生素A营养状况评价及改善专家共识. *中华健康管理学杂志*, 2023,17(3):180-187.

[28] Sherief LM, Abd El-Salam SM, Kamal NM, et al. Nutritional biomarkers in children and adolescents with Beta-thalassemia-major: an Egyptian center experience. *Biomed Res Int*, 2014,2014:261761.

[29] Goldberg EK, Neogi S, Lal A, et al. Nutritional deficiencies are common in patients with transfusion-dependent thalassemia and associated with iron overload. *J Food Nutr Res*, 2018,6(10):674-681.

[30] Goldberg EK, Lal A, Fung EB. Nutrition in thalassemia: a systematic review of deficiency, relations to morbidity, and supplementation recommendations. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2022, 44(1):1-11.

[31] Galvis V, Tello A, Niño CA, et al. Re: Ueno Y, et al. Corneal thickness profile and posterior corneal astigmatism in normal corneas. *Ophthalmology*, 2015,122(6):1072-1078. *Ophthalmology*, 2015, 122(11):e66.

[32] Guha S, Chaurasia S, Ramachandran C, et al. SLC4A11 depletion impairs NRF2 mediated antioxidant signaling and increases reactive oxygen species in human corneal endothelial cells during oxidative stress. *Sci Rep*, 2017,7(1):4074.

[33] Athanasiadis I, Konstantinidis A, Kyprianou I, et al. Rapidly progressing bilateral cataracts in a patient with beta thalassemia and pellagra. *J Cataract Refract Surg*, 2007,33(9):1659-1661.

[34] Jethani J, Marwah K, Nikul, et al. Ocular abnormalities in patients with beta thalassemia on transfusion and chelation therapy: our experience. *Indian J Ophthalmol*, 2010,58(5):451-452.

[35] Taneja R, Malik P, Sharma M, et al. Multiple transfused thalassemia major; ocular manifestations in a hospital-based population. *Indian J Ophthalmol*, 2010,58(2):125-130.

[36] Mehdizadeh M, Nowroozzadeh MH. Posterior subcapsular opacity in two patients with thalassaemia major following deferiprone consumption. *Clin Exp Optom*, 2009,92(4):392-394.

[37] Gartaganis S, Ismiridis K, Papageorgiou O, et al. Ocular abnormalities in patients with β thalassemia. *Am J Ophthalmol*, 1989, 108(6):699-703.

[38] García-Castiñeiras S. Iron, the retina and the lens; a focused review. *Exp Eye Res*, 2010,90(6):664-678.

[39] Marsili S, Salganik RI, Albright CD, et al. Cataract formation in a strain of rats selected for high oxidative stress. *Exp Eye Res*, 2004, 79(5):595-612.

[40] Shu DY, Lovicu FJ. Insights into bone morphogenetic protein-(BMP-) signaling in ocular lens biology and pathology. *Cells*, 2021,10(10):2604.

[41] Glaser TS, Doss LE, Shih G, et al. The association of dietary lutein plus zeaxanthin and B vitamins with cataracts in the Age-Related eye disease study: areds report no. 37. *Ophthalmology*, 2015,122(7):1471-1479.

[42] Terzi Ö. Clinical management and vitamin-mineral deficiencies in children with beta-thalassemia major: a study on 112 cases. *Med Sci Discov*, 2023,10(8):517-520.

[43] Bhoiwala DL, Dunaief JL. Retinal abnormalities in β -thalassemia major. *Surv Ophthalmol*, 2016,61(1):33-50.

[44] Incorvaia C, Parmeggiani F, Costagliola C, et al. Quantitative evaluation of the retinal venous tortuosity in chronic anaemic patients affected by beta-thalassaemia major. *Eye (Lond)*, 2003, 17(3):324-329.

[45] Tomasoni M, Beyeler MJ, Vela SO, et al. Genome-wide association studies of retinal vessel tortuosity identify numerous novel loci revealing genes and pathways associated with ocular and cardiometabolic diseases. *Ophthalmol Sci*, 2023,3(3):100288.

[46] Youale J, Bigot K, Kodati B, et al. Neuroprotective effects of transferrin in experimental glaucoma models. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21):12753.

[47] Mandala A, Armstrong A, Girresch B, et al. Fenofibrate prevents iron induced activation of canonical Wnt/ β -catenin and oxidative stress signaling in the retina. *NPJ Aging Mech Dis*, 2020,6:12.

[48] Feng SJ, Tang D, Wang YC, et al. The mechanism of ferroptosis and its related diseases. *Mol Biomed*, 2023,4(1):33.

[49] Barteselli G, Dell'Arti L, Finger RP, et al. The spectrum of ocular alterations in patients with β -thalassemia syndromes suggests a pathology similar to pseudoxanthoma elasticum. *Ophthalmology*, 2014, 121(3):709-718.

[50] Martin L, Douet V, VanWart CM, et al. A mouse model of β -thalassemia shows a liver-specific down-regulation of Abcc6 expression. *Am J Pathol*, 2011,178(2):774-783.

[51] Hess K, Gliem M, Charbel Issa P, et al. Mesopic and scotopic light sensitivity and its microstructural correlates in pseudoxanthoma elasticum. *JAMA Ophthalmol*, 2020,138(12):1272-1279.

[52] Hess K, Gliem M, Birtel J, et al. Impaired dark adaptation associated with a diseased bruch membrane in pseudoxanthoma elasticum. *Retina*, 2020,40(10):1988-1995.

[53] 崔海悦, 陆宏. RPE细胞发生上皮间充质转化机制及PVR的治疗研究进展. *国际眼科杂志*, 2021,21(12):2104-2108.

[54] Taher A, Bashshur Z, Shamseddeen WA, et al. Ocular findings among thalassemia patients. *Am J Ophthalmol*, 2006,142(4):704-705.

[55] AttaAllah HR, Mousa SO, Omar IAN. Macular microvascular changes in children with transfusion-dependent beta-thalassemia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021,259(11):3283-3293.

[56] El-Shazly AAEF, Elkitkat RS, Ebeid WM, et al. Correlation between subfoveal choroidal thickness and foveal thickness in thalassaemic patients. *Retina*, 2016,36(9):1767-1772.