

- tein kinase C, and K(ATP) channels[J]. Bull Exp Biol Med, 2010, 149(5): 591-593.
- [23] Giamarellos-Bourboulis EJ, van de Veerdonk FL, Mouktaroudi M, et al. Inhibition of caspase-1 activation in gram-negative sepsis and experimental endotoxemia[J]. Crit Care, 2011, 15(1): R27.
- [24] Hotchkiss RS, Chang KC, Grayson MH, et al. Adoptive transfer of apoptotic splenocytes worsens survival, whereas adoptive transfer of necrotic splenocytes improves survival in sepsis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(11): 6742-6729.
- [25] Messaris E, Memos N, Chatzigianni E, et al. Apoptotic death of renal tubular cells in experimental sepsis[J]. Surg Infect, 2008, 9(3): 377-388.
- [26] Buerke U, Carter JM, Schlitt A, et al. Apoptosis contributes to septic cardiomyopathy and is improved by simvastatin therapy[J]. Shock, 2008, 29(4): 497-503.
- [27] Chen LW, Chang WJ, Chen PH, et al. TLR ligand decreases mesenteric ischemia and reperfusion injury-induced gut damage through TNF-alpha signaling [J]. Shock, 2008, 30(5): 563-570.
- [28] Gambim MH, do Carmo Ade O, Marti L, et al. Platelet-derived exosomes induce endothelial cell apoptosis through peroxynitrite generation: experimental evidence for a novel mechanism of septic vascular dysfunction[J]. Crit Care, 2007, 11(5): R107.
- [29] 冯文明, 朱鸣, 鲍鹰, 等.  $\delta$  阿片受体激动剂对脓毒症大鼠肝细胞凋亡及肝组织 bcl-2 和 caspase-3 表达的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2009, 16(7): 550-554.
- [30] 余欢明, 冯文明, 王耀.  $\delta$  阿片受体激动剂对脓毒症大鼠肺组织细胞凋亡及肺组织 bcl-2、caspase-3 表达的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2010, 16(5): 561-564.
- [31] 朱鸣, 冯文明, 鲍鹰, 等.  $\delta$  阿片受体激动剂对脓毒症大鼠心肌的保护作用[J]. 浙江医学, 2009, 31(10): 1363-1365.
- [32] Bhat RS, Bhaskaran M, Mongia A, et al. Morphine-induced macrophage apoptosis: oxidative stress and strategies for modulation[J]. Leukoc Biol, 2004, 75(6): 1131-1138.
- [33] Wang J, Barke RA, Charboneau R, et al. Morphine impairs host innate immune response and increases susceptibility to Streptococcus pneumoniae lung infection [J]. J Immunol, 2005, 174(1): 426-434.

(收稿日期: 2010-08-09 修回日期: 2011-05-31)

· 综 述 ·

## 地中海贫血的神经病学损伤

刘 虎 综述, 李 梅 审校

(重庆医科大学附属儿童医院神经内科 400014)

**关键词:** 地中海贫血; 神经病学; 诊断

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.32.045

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)32-3320-02

地中海贫血(以下简称地贫)是一种在 20 世纪 20 年代发现的常见于儿童的遗传溶血性疾病, 在地中海沿岸、东南亚及中国长江以南地区多见。根据不同的珠蛋白基因的缺失或缺陷所致的珠蛋白合成受抑制情况, 将地贫分为  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta\beta$  类型。其中  $\beta$  型地贫根据患者基因类型及临床表现, 又可分为重型、中间型及轻型, 其临床表现为肝大、脾大、发育差、黄疸等进行性溶血性贫血表现, 通常的治疗方式是定期输血以改善生命质量, 但输血治疗又可带来继发的损害。当长期输血并发含铁黄素沉着症时, 可因铁沉积引起心脏、胰腺、肝脏等脏器损害。

近年来, 随着国外的一些研究发现, 在血红蛋白缺陷的血液病如镰状细胞贫血(sickle cell anemia, SCA)患者中, 能观察到继发神经系统损伤。上世纪 80 年代在了一项对 SCA 患儿进行的头颅磁共振成像(MRI)及神经、心理检测发现, 7% 的 SCA 患儿发生过脑卒中, 16% 的 SCA 患儿 MRI 发现有静息性脑梗死(即没有临床症状与体征的脑梗死)的证据, 并且那些有静息性脑梗死的患儿与 MRI 表现正常的该疾病患儿相比, 在数学能力、词汇技巧、运算速度、精细运动协调等认知能力方面均有明显差异<sup>[1]</sup>。在镰状细胞贫血儿童中, 发现静息性脑梗死与儿童脑卒中危险相关<sup>[2]</sup>。尽管儿童缺血性脑卒中中并不常见<sup>[3]</sup>, 但缺氧的镰状红细胞及伴随的血液高凝状态被认为是血管闭塞导致卒中的危险因素。

### 1 临床表现及辅助检查

美国的一项对 21 名儿童及青少年镰状  $\beta$  地中海贫血患者进行了 MRI 及血管造影, 头颅多普勒超声(TCD)、诱发电位及 WISCIII 儿童智力检查等神经心理检测后发现, 8 例(38%) 在大脑多部位发现 T<sub>2</sub> 加权高密度影, 即静息性脑梗死, 与那些没有发现脑梗死的患者作统计学比较, 在性别、卒中史、平均年龄、红细胞比容、胎儿血红蛋白、血红蛋白水平方面的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。3 人发现有颅内大血管狭窄或闭塞(分别是大脑中动脉、颈动脉床突上段), 52.94% 受患者中发现 TCD 异常, 主要表现在单侧或双侧大脑中动脉平均血流速度小于 50 cm/s, 或者速度比小于 0.5, 或者双侧血流速度不对称程度大于 15%, 智力评价及诱发电位均只有 1 例异常。该研究认为没有临床脑卒中症状的儿童及青少年 S $\beta$  地贫患者中, 确实存在无症状脑梗死<sup>[4]</sup>。

在南亚的一项对照研究中, 对 67 名  $\beta$  地贫及血红蛋白 E 病(HbE)青少年及成年患者进行了梯度回波 T<sub>2</sub> 加权成像(GRE-T<sub>2</sub>)MRI, 轴位 FLAIR 图像及 3DTOF MRA 检查发现, 24% 患者大脑存在异常, 大部分都是深部大脑白质的无症状性腔隙性脑梗死, 除 1 人外, 大多数脑梗死病灶的最大直径小于 10 mm, 皮层和皮层下梗死也有观察到, 还包括颅内血管的狭窄及不规则, 进一步的统计分析显示, 性别、年龄与之相关, 男

性有更高的 SCI 发病率,并且随着年龄增加而增加。该研究还与非地贫患者进行了对比,发现年龄较大的非地贫患者 SCI 的发病率与本研究的较年幼组地贫患者 SCI 发病率相似,因此,该作者提出  $\beta$  地贫患者存在更大的 SCI 的风险<sup>[2]</sup>。

美国的另一项对 30 名脾切除的中间型地贫成人做 MRI 检查后发现,18 人(60%)存在一处或更多的脑白质病变(White matter lesions, WML),在 MRI 上表现为高信号,7 人(37%)有轻度脑萎缩表现,进一步的对比统计分析表明,年长、无输血史与 WML 高发病率及损害多样性具有相关性。尽管少许资料显示健康青年人中, MRI 发现脑萎缩及脑白质病变的比例是 0%~11%,但作者认为与本研究 60% 发病率相比,可以认为是疾病病理性的结果而不是正常变异。统计学显示平均血红蛋白水平在致病方面并不存在显著差异,故由慢性贫血所致可能性不大<sup>[5]</sup>。伊朗、以色列的一项类似研究也相同发现,30 例中间型地贫成人患者中,6 人发现脑白质区多发局灶性高信号影,2 例有微小脑梗死的表现<sup>[6]</sup>。

国外的另一项对 32 例重型  $\beta$  地贫患者的对照研究进行了听觉诱发电位(BAEP)、视觉诱发电位(VEP)及体感诱发电位(SEP)、神经传导速度及韦氏儿童智力测试等检测,结果显示部分患者诱发电位存在异常,但概率相比偏低,18.75% 患者有 NCV 异常。智力测试有 36.23% 的患者存在反常的智力商数(IQ),该作者认为异常 IQ 可能并不与疾病本身有关,可能与经常性住院不能学习、疾病及治疗所带来的身体及社会的限制、过分保护的家庭态度有关。最后作者提出,在重型  $\beta$  地贫患者中,存在亚临床的中枢及周围神经通路的受累,因此,对于临床医生来说,定期的神经、生理及智力筛查是必要的,建议 6 岁后的患儿应尽早智力测验,以便尽早发现任何可能的智力障碍<sup>[7]</sup>。若发现明确有明显神经认知损害,可根据美国残疾人教育法(IDEA)分类进行特殊教育<sup>[1]</sup>。

烟雾病也在地贫患者中有报道<sup>[8-9]</sup>,通过 MRI 及动脉造影,发现了地贫患者中颅内动脉狭窄或闭塞,导致大量新生的细小、不规则的分支血管,状如烟雾,机制尚不明确,推测可能与血管内皮损伤有关。在其他红细胞膜结构异常的贫血病中,如球形红细胞症、范科尼综合征等,也有烟雾病的报道,提示可能是由各种因素联合作用,这些因素包括红细胞膜变形性的改变、慢性高凝状态、内皮细胞与红细胞、血小板之间黏附性增加等。

某些已表现出临床症状的病例也有报道,如 Karimi 等<sup>[10]</sup>也报道了 7 例  $\beta$  地贫脑血管意外(Cerebrovascular accident)的病例,其中 4 例儿童均表现为局灶性脑梗死。意大利南部地区的一项研究调查了 300 名重型  $\beta$  地贫患儿,发现 9 人经历过出血性卒中<sup>[11]</sup>。在其他方面, Sawaya<sup>[12]</sup>在对 30 名地贫患者进行了外周神经电生理测试后发现,地贫患者存在感觉轴突多发神经病(sensory axonal polyneuropathy),并且随着年龄增加,表现越明显。中间型患者较重型患者更加突出,可能与后者接受的治疗有关,经常输血及足够的铁螯合治疗有助于更好的神经功能,或推迟神经损伤。

## 2 发病机制

关于地贫患者出现如上述的神经系统异常表现的原因,目前尚不明确,有学者认为脑梗死、脑白质病变及脑萎缩的本质可能是缺血性损害<sup>[2,5]</sup>,推测可能的发病机制是地贫患者溶血性贫血产生的铁依赖性的膜蛋白氧化,导致红细胞“衰老”抗原的形成,进一步形成僵硬、畸形红细胞并发生聚集,导致了不成熟红细胞的释放。而输血能相对减少循环中损害的红细胞,这

也可解释未输血患者 WML 的更高的发病率<sup>[5]</sup>。而地贫患者红细胞能产生一种带负电的磷脂,能增加凝血酶产生<sup>[5]</sup>,由此带来的高凝状态可能与发病有关。

也有学者认为地贫神经系统并发症可能与慢性缺氧、骨髓增生(bone marrow expansion)、铁超载、去铁敏的神经毒性作用有关<sup>[3]</sup>。地贫患者中,慢性缺氧导致代偿性髓外造血作用,髓外造血中心的形成是缓慢且最初是无症状的,它能抑制周围组织,患者最终会出现相关神经受累症状,如 Ittipunkul<sup>[13]</sup>曾报道过 1 例 13 岁 HbE/ $\beta$  地贫女童因双侧筛窦和蝶窦髓外造血增生压迫视神经而引起的视觉障碍,外科手术、输血及小剂量的放疗能缓解压迫症状<sup>[14]</sup>。长期神经缺氧可能会导致轴突的运动感觉改变。近年来随着 MRI 的应用,在皮层、豆状核、尾状核等处发现铁的存在,但铁超载的临床意义仍属推测性。

输血患者常用铁螯合剂-去铁胺(DFO)以减少组织铁贮存,避免铁沉积在脏器引起器官的损害,关于这种螯合治疗是否与神经损害关联,目前尚无定论,但在临床及实验室观察到,长期大剂量甚至标准剂量临床应用后,患者出现了视觉或听觉神经通路的异常(如高频听力损害、耳鸣、视野缺损、色觉损失等)或者诱发电位的异常<sup>[15]</sup>,这些异常通常在停药或减少剂量后可逆转。关于 DFO 的耳毒性,一项长期听觉评估显示 20.2% 的患者存在高频感音神经性听力损失,在治疗暂停或剂量减量后,能得到改善或抑制其恶化。另外, DFO 神经毒性可能与患者自身易感性有关,很难预见及预防。尽管有学者认为这些异常并不能完全归因于 DFO 螯合治疗<sup>[15]</sup>,但仍建议若患者无症状或者有轻度的电生理改变,可在连续监测下将药物减量,若出现症状,在暂缓用药后小剂量再次用药<sup>[3]</sup>。

## 3 预后及治疗

在 SCA 患者中,静息性脑梗死可导致进一步神经疾病发病率和新的进行性脑损伤(如卒中)。目前并没有对静息性脑梗死行之有效的治疗方法,但随着研究深入,相信会有完善的治疗方法和措施。在地贫患者中,神经系统损伤早期不容易发现头痛、惊厥、瘫痪、智力障碍等症状或体征,只能通过神经电生理(如诱发电位)或影像学(如磁共振)检查明确<sup>[3]</sup>,故在疾病的早期应积极行 MRI 及神经心理监测。

综上所述,现今人们已认识到地贫患者会出现神经系统损伤,但还迫切需要明确其发病机制及影响因素,以便在疾病的早期及时作出干预,阻断其进展,避免卒中等终身严重威胁生命质量的疾病,提高患者的平均寿命及生存质量。国外的学者们提出应进行更大规模、更多样本量的研究,目前使用 MRI、TCD、智力测试等神经心理及生理检查监测是必要的,这些手段能使患者获得一个更好的生活质量<sup>[3,6,16]</sup>。

## 参考文献:

- [1] Armstrong FD. Thalassemia and learning; neurocognitive functioning in children[J]. Ann NY Acad Sci, 2005, 1054: 283-289.
- [2] Metarugcheep P, Chanyawattiwongs S, Srisubut K, et al. Clinical silent cerebral infarct (SCI) in patients with thalassemia diseases assessed by MRI[J]. J Med Assoc Thai, 2008, 91(6): 889-894.
- [3] Zafeiriou DI, Economou M, Athanasiou-Metaxa M. Neurological complications in beta-thalassemia[J]. Brain Dev, 2006, 28(8): 477-481.

程中得到心理的慰藉和满足,减少他们在失去亲人后的痛苦。

**3.3 开展临终教育,引导家属走出死亡的心理误区** 帮助家属理解生命质量的真正意义,循序渐进开展死亡教育,理解生与死是不可抗拒的自然规律。消除家属对死亡的恐惧,使家属有一定的思想准备,克服亲人死亡所带来的痛苦,引导家属走出死亡心理误区,勇敢地面对现实。

#### 4 对护理人员素质的要求

**4.1 心理素质方面** 蒋光清<sup>[7]</sup>在临终关怀护理中护士心理状态调查中阐述,虽然多数护理人员能正确对待患者的临终状态和死亡,但有 25.2%的护理人员表示出不愿意接受临终护理工作。因此,临终关怀的护理人员要有爱心、同情心、耐心、细心及严谨和灵活的应对能力。

**4.2 职业道德方面** 护理人员应有人道主义和强烈的责任感,树立正确的生死观,有无私奉献的精神,并要做到语言亲切,仪表端庄。

**4.3 专业素质方面** 护理人员要有精湛的基础护理及抢救技术;具备心理护理技巧;要有丰富的专业理论和临终关怀知识。美国的家庭临终护理中,护理人员不但能根据患者的需要制定家访的计划,协调、保证其他人员为临终患者提供相关的服务活动,而且还有一定范围内的处方权。赵梅和高标<sup>[8]</sup>在调查中指出医护本科生不但缺乏临终关怀和相关内容的知识,而且对临终关怀的重要性也认识不足。从事临终关怀服务的护理人员知识结构中人文和社会科学的知识明显不足。因此,培养护理人员的临终关怀知识、技能,更好地为临终患者提供服务。

#### 5 小 结

(上接第 3321 页)

- [4] Zafeiriou DI, Prengler M, Gombakis, et al. Central nervous system abnormalities in asymptomatic young patients with S $\beta$ -thalassemia[J]. *Ann Neurol*, 2004, 55(6): 835-839.
- [5] Taher AT, Musallam KM, Nasreddine W, et al. Asymptomatic brain magnetic resonance imaging abnormalities in splenectomized adults with thalassemia intermedia[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(1): 54-59.
- [6] Karimi M, Bagheri H, Rastgu F, et al. Magnetic resonance imaging to determine the incidence of brain ischaemia in patients with beta-thalassaemia intermedia[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(5): 989-993.
- [7] Economou M, Zafeiriou DI, Kontopoulos E, et al. Neurophysiologic and intellectual evaluation of beta-thalassemia patients[J]. *Brain Dev*, 2006, 28(1): 14-18.
- [8] Marden FA, Putman CM, Grant JM, et al. Moyamoya disease associated with hemoglobin Fairfax and beta-thalassemia[J]. *Pediatr Neurol*, 2008, 38(2): 130-132.
- [9] Gksel BK, Ozdogu H, Yildirim T, et al. Beta-thalassemia intermedia associated with moyamoya syndrome[J]. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(7): 919-920.
- [10] Karimi M, Khanlari M, Rachmilewitz EA. Cerebrovascular accident in beta-thalassemia major (beta-TM) and beta-thalassemia intermedia (beta-TI)[J]. *Am J Hematol*,

晚期肿瘤患者的临终工作关怀是社会发展的需要,它提供了满足患者临终前所需的各种服务。护理人员在临终护理中承担着重要的角色,需要护理人员掌握相应的知识及技能,不断完善自己,更好地为临终患者及家属进行护理。

#### 参考文献:

- [1] 卫生部新闻办公室. 第三次全国死因调查主要情况[J]. *中国肿瘤*, 2008(5): 344-345.
- [2] 曹仲茹, 杨坤. 晚期肺癌患者的临终关怀护理[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2008, 22(3): 280-281.
- [3] 胡德兰. 美国医院护理工作见闻[J]. *中国实用护理杂志*, 2007, 3(3): 77.
- [4] 滑霏, 徐燕. 中美临终关怀计划相关政策的比较研究[J]. *解放军护理杂志*, 2008, 25(4): 28.
- [5] 王华, 杨惠兰. 晚期癌症患者家属心理感受及需求的调查分析[J]. *护理研究*, 2006, 20(1): 214-215.
- [6] 张孟喜, 李艳群, 付桂芳, 等. 临终患者家属应激水平与其焦虑抑郁的相关性研究[J]. *护士进修杂志*, 2005, 20(4): 308.
- [7] 蒋光清. 临终关怀护理中护士心理状态调查[J]. *中国健康教育*, 2006, 22(1): 77.
- [8] 赵梅, 高标. 医护本科学生对待死亡及临终关怀态度的调查[J]. *安徽医科大学学报*, 2003, 38(3): 237-239.

(收稿日期: 2010-11-16 修回日期: 2011-06-12)

2008, 83(1): 77-79.

- [11] Incorpora G, Di Gregorio F, Romeo MA, et al. Focal neurological deficits in children with beta-thalassemia major[J]. *Neuropediatrics*, 1999, 30(1): 45-48.
- [12] Sawaya RA, Zahed L, Taher A. Peripheral neuropathy in thalassaemic[J]. *Ann Saudi Med*, 2006, 26(5): 358-363.
- [13] Ittipunkul N, Martin T, Siriwanasan R, et al. Extra-medullary hematopoiesis causing bilateral optic atrophy in beta thalassemia/Hb E disease[J]. *J Med Assoc Thai*, 2007, 90(4): 809-812.
- [14] Aarabi B, Haghshenas M, Rakeii V, et al. Visual failure caused by suprasellar extramedullary hematopoiesis in beta thalassemia: case report[J]. *Neurosurgery*, 1998, 42(4): 922-925.
- [15] Zafeiriou DI, Kousi AA, Tsantali CT, et al. Neurophysiologic evaluation of long-term desferrioxamine therapy in beta-thalassemia patients[J]. *Pediatr Neurol*, 1998, 18(5): 420-424.
- [16] Manfrè L, Giarratano E, Maggio A, et al. MR imaging of the brain: findings in asymptomatic patients with thalassemia intermedia and sickle cell-thalassemia disease[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1999, 173(6): 1477-1480.

(收稿日期: 2011-03-09 修回日期: 2011-05-12)