

# β地中海贫血治疗新进展<sup>Δ</sup>

陆 华<sup>1\*</sup>,程道海<sup>1</sup>,吴克婕<sup>2</sup>(1.广西医科大学第一附属医院药学部,南宁 530021;2.桂林医学院药学院,广西桂林 541004)

中图分类号 R969.3;R973 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)22-2088-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.22.28

**摘要** 目的:总结近年来国内外在治疗β地中海贫血方面的最新进展。方法:通过查阅美国国立医学图书馆(MEDLINE)和国内几个专业学术期刊全文数据库从2005—2012年以来有关治疗β地中海贫血的文献,对临床领域新的治疗进展作一整理归纳。结果:国内外治疗β地中海贫血方法上有了新的发展:由单一输血去铁发展到与不同铁螯合剂联合应用;干细胞移植发展到人类白细胞抗原不全相合和异基因移植等;脾栓塞取代脾切除;基因导入干细胞治疗的技术有了新进展;中药辅助治疗β地中海贫血出现了新成果。结论:目前治疗β地中海贫血的主要方法依然为输血联合去铁治疗、造血干细胞移植及脾脏手术,近年来在基因治疗和中西医结合治疗方面取得了一定的发展。

**关键词** β地中海贫血;输血;铁螯合剂;造血干细胞移植;脾栓塞

地中海贫血(简称“地贫”)亦称海洋性贫血(Thalassemia),是人类最常见遗传性溶血性贫血。它是因某个或多个珠蛋白生成不平衡,导致无效红细胞生成、溶血及不同程度的小细胞低色性溶血,所以又称为珠蛋白生成障碍性贫血<sup>[1]</sup>。根据珠蛋白基因缺失或点突变的不同而致肽链合成障碍的不同,通常将地贫分为α、β、δβ、δ 4种类型,其中以α和β地贫较为常见。临床上按其表现的病情分为轻型、中间型及重型。轻型地贫无需特殊治疗,而重型β地贫应采取一种或数种方法予以治疗<sup>[2]</sup>,否则患者容易夭折<sup>[3]</sup>。本文通过查阅美国国立医学图书馆(MEDLINE)、中国生物医学文献数据库、维普中文科技期刊数据库、万方数据库和清华同方数据库中的医药卫生期刊全文数据库,了解从2005年至2012年国内外有关治疗β地贫的最新治疗进展,为临床研究提供参考。

## 1 改善贫血症状治疗

### 1.1 输血

周亚丽等<sup>[4]</sup>报道表明,重型β地贫不接受输血治疗的患儿的期望寿命仅5岁;仅接受不规则输血治疗的患者,其期望寿命为13~19岁,但生活质量极差;接受规则高量输血但不进行去铁治疗的患者期望寿命在20岁以上,且生活质量明显提高;接受规则高量输血和系统正规去铁治疗的患者可长期存活。

近年来,人们应用细胞采集术分离幼红细胞,用大剂量幼红细胞输注治疗地贫<sup>[5]</sup>,其优点在于幼红细胞寿命长,可延长输血间隔和减少输血次数,从而减轻体内的铁负荷。陈惠芹<sup>[6]</sup>的报道,先反复输浓缩红细胞,使患儿血红蛋白(Hb)水平达120~140 g/L;然后每隔3~4周当Hb≤80~90 g/L时输浓缩红细胞10~15 ml/kg,使Hb的水平维持在100 g/L以上。罗钢华<sup>[6]</sup>报道,采用中等量成分输血的为浓缩红细胞或洗涤红细胞,每月1~2次,使患者的Hb在80~100 g/L之间。周亚丽等<sup>[4]</sup>报道,对于合并心功能不全、骨髓扩张等并发症的患者,应给予超高量的输血治疗,即输血前Hb达到110~120 g/L。此

外,既往治疗不规范、已合并心功能不全者,应少量、缓慢、多次输血量来逐渐提高Hb,避免高量输血加重心脏负荷。

### 1.2 输血联合铁螯合剂去铁

目前临床上针对输血后患者铁负荷过重,使用的铁螯合剂主要有注射用去铁胺(Deferoxamine, DFO),口服的去铁酮片(Deferiprone, DFP)和地拉罗司片(Deferasirox, DFX)。其作用机制是:通过铁螯合剂与铁离子特异性结合,形成大分子复合物而从尿、粪便中排出,从而防止体内铁负荷过重和铁沉着于各器官,预防并发症,减轻铁负荷过重引起的脂质过氧化物反应和自由基生成,减轻贫血症状<sup>[7]</sup>。一般在输血后,需联合使用铁螯合剂去铁,用药期间应监测血清铁蛋白(SF)水平。去铁胺说明书中有说明,维生素C可作为螯合治疗的辅助治疗药物,也有综述报道<sup>[8]</sup>使用铁螯合剂时,加用口服维生素C可增加尿中铁的排泄量。但是维生素C能将储备部位的铁动员出来,所以重度铁负荷患者不宜大剂量使用维生素C,而且在停用去铁药物期间不应服用维生素C。

近年来人们对铁螯合剂的去铁效果及副作用日益关注,临床上建议铁螯合剂之间联合应用的报道也越来越多。陈渝春等<sup>[8]</sup>经临床研究证实,口服DFP每日3次[60 mg/(kg·d)]联合就寝前用便携式输液泵皮下给予DFO[50 mg/(kg·d)]、每周用药5 d,比单独使用DFO[50 mg/(kg·d)]、每周用药6 d的治疗效果好,且无明显的毒副作用。Mirbehbahani N等<sup>[9]</sup>将口服DFP每日3次[75 mg/(kg·d)]联合DFO[30~50 mg/(kg·d)]隔日皮下注射1次,与每周DFO[30~50 mg/(kg·d)]5~6 d皮下注射的效果进行比较,结果联合用药组的SF水平显著下降、副作用小,适合治疗重型β地贫。陈惠芹<sup>[6]</sup>总结DFO[40~50 mg/(kg·d)]每周皮下注射2次与口服DFP[75 mg/(kg·d)]联用,可促进铁的排泄,治疗6~12个月后,在降低心铁浓度、提高左室射血分数方面优于单用DFO[40~50 mg/(kg·d)]、每周皮下注射5次,提示临床上可主要用于严重铁过载及心功能不全者的治疗。陈光福等<sup>[10]</sup>通过比较试验,得出足疗程DFO+DFP联合去铁治疗[DFO 30~50 mg/(kg·d),每周用药≥5 d;DFP 75 mg/(kg·d),每周用药7 d]和单用足疗程DFX去铁治疗[DFX 20~30 mg/(kg·d),每周用药7 d]均能有效降低SF浓度,动员

Δ 基金项目:广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题(No. Z2011347)

\* 副主任药师。研究方向:临床合理用药。电话:0771-5356379。E-mail: hualude2002@yahoo.com.cn

肝脏组织中的铁,其效果优于不足疗程的DFO+DFP联合去铁治疗。Grady RW等<sup>[11]</sup>研究去铁螯合剂DFX的治疗效果,试验通过研究6例患者34 d的体内铁代谢情况,结果显示单用DFO [40 mg/(kg·d)]、皮下注射,6例患者全都表现为负铁平衡;单用DFX [30 mg/(kg·d)]口服的只有2例患者表现为负铁平衡;而每天服用DFX [30 mg/(kg·d)]加每周2~3 d的皮下注射DFO [40 mg/(kg·d)],有5例患者表现为负铁平衡。由此表明,DFX与DFO有协同作用,是一种有效的螯合治疗方法。

但上述铁螯合剂都有一定的局限性<sup>[12]</sup>:DFO在使用上不方便又在治疗效果上的限制,目前多使用微量注射泵给药,同时配合其他口服铁螯合剂的联合疗法,通过改善药物分布,以加速铁转移代谢的方式弥补单一用药的不足。DFP最大的缺陷在于自身较高的生物转化率,约85%的口服剂量在肝脏被UDP-葡萄糖醛酸转移酶代谢失活,致使体内半衰期仅2~3 h,需大剂量服用(日剂量达75 mg/kg)才能保持机体内铁水平处在安全范围;而大剂量服用也可能导致不良反应的发生,如胃肠反应、关节病、可逆性粒细胞缺乏症,因此美国FDA并未批准其上市。在2007年,美国FDA发布了对于DFX的安全警告,宣称长期使用DFX可能造成肾衰竭风险增加,这对患者无疑是一个沉重的打击。因此寻找口服吸收好、毒副作用更小的具有临床价值的新型铁螯合剂仍是医药工作者努力的方向。

## 2 造血干细胞移植

目前,造血干细胞移植是根治β地贫的唯一方法。所谓造血干细胞移植,是指经大剂量化学治疗和(或)放射治疗预处理后,将各种来源的正常造血干细胞通过静脉滴注移植到受者体内,使其重新进行正常的造血和免疫,以达到治疗目的的一种治疗方法<sup>[13]</sup>。移植前预处理方案和移植术后预防移植物抗宿主病(GVHD),成为造血干细胞移植成功的关键因素。

### 2.1 移植前预处理方案

在对重型β地贫患者进行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)、单倍体脐血或骨髓移植中,抗淋巴细胞免疫抑制剂抗胸腺细胞球蛋白(Antithymocyte globulin, ATG)、烷化剂(白消安、环磷酰胺、噻替哌)及抗代谢药(氟达拉滨、羟基脲)等不同药物之间的联合应用作为预处理方案,成为移植手术成功的关键<sup>[14-17]</sup>。Galambrun C等<sup>[14]</sup>总结了法国22年来干细胞移植的经验:移植人白细胞抗原(HLA)相合同胞捐赠的骨髓需要于术前用白消安、环磷酰胺进行骨髓性预处理,并且统计出使用ATG抗排斥反应使移植手术的失败率从35%降至10%;对于高危地贫患者,除使用化疗药物进行骨髓性预处理方案及使用ATG抑制免疫,防止GVHD外,在术前还应注意优化输血方案和铁螯合剂的配合治疗。方建培等<sup>[15]</sup>研究9例小儿重型β地贫异基因外周血造血allo-PBSCT治疗,受者的预处理以白消安(14~20 mg/kg)+环磷酰胺(160~200 mg/kg)+ATG(90 mg/kg)为基础,6例加用噻替哌(6 mg/kg),2例加用白消安和氟达拉滨,供者皮下注射粒细胞集落刺激因子(G-CSF)5 μg/(kg·d)×5 d,用CS 3000 Plus血细胞分离机采集外周血造血干细胞(PBSC),术后无病生存的患者有6例。孙新等<sup>[16]</sup>研究HLA 2个位点不全相合者采用高剂量输血+连续静脉滴注DFO [40 mg/(kg·d)×5 d]+羟基脲[30 mg/(kg·d)×33 d]+氟达拉滨[20 mg/(kg·d)×3 d]+白消安(16 mg/kg)+环磷酰胺(200 mg/kg)+ATG(90 mg/kg)的预处理方案使患者脱离地贫状态生存,血红蛋白始终维持在正常水平。吴学东等<sup>[17]</sup>用同胞骨髓+脐血混合移植方法治疗8例重型β地贫患儿,供者预处理前4 d开始

予以G-CSF 10 μg/(kg·d)×5 d,第5天抽取骨髓以及输注脐带血至患儿体内,结果有7例患儿存活。上述文献表明,动员后的同胞骨髓联合脐血混合移植治疗儿童重型β地贫是安全、可靠的,但移植后存在一定的并发症(包括GVHD),需高度重视。

### 2.2 预防移植术后GVHD及相关不良反应的发生

近几年国内也有关于造血干细胞移植术后预防GVHD的经验报道。如尹玉琴等<sup>[18]</sup>为地贫患者在实施allo-HSCT术后采用环孢素A、甲氨蝶呤、麦考酚酸酯三联预防GVHD及环孢素A联合甲强龙治疗GVHD,患者在移植前1 d静脉滴注环孢素A 3~5 mg/(kg·d),术后根据环孢素A的浓度及临床情况给予不同剂量药物,并待胃肠反应消失后改为口服2~6 mg/(kg·d),总结患者术后环孢素A的有效血药浓度范围为200~500 ng/mL。

急性心功能不全是造血干细胞移植过程中的常见并发症,严重危及患儿生命。刘素丽等<sup>[19]</sup>报道在allo-HSCT后,除了静脉给予环孢素A及口服吗替麦考酚酯能预防GVHD外,还观察了在移植前5 d至移植后20 d静脉加用左卡尼汀1 g,每日2次能有效降低重型地贫患儿在allo-HSCT过程中的心功能不全事件的发生率。其机制可能是通过为心肌提供足够能量及减少有害物质生成从而降低心肌损害程度。

## 3 脾栓塞

脾脏是人体最大的免疫器官,通过脾切除对中间型β地贫的疗效较好,对重型β地贫效果较差,而且脾切除可致人体免疫功能减弱,容易导致感染。采用部分脾动脉栓塞技术(PSE)栓塞脾分支,可减弱脾组织对血细胞的破坏和保留脾脏的分泌功能<sup>[20]</sup>。所以随着PSE的发展,为避免脾切除后继发的疾病,PSE日益取代重型β地贫患者的脾切除治疗。具体操作有刘红林等<sup>[21]</sup>报道的对心、肝、肾功能和凝血功能正常者实施手术:术前输血或药物治疗使Hb>80 g/L,手术选用5F导管,局麻下以Seldinger's法穿刺右股动脉成功后,切开皮肤0.3 cm置入5F导管鞘,经静脉注入地塞米松2 mg,经导丝引入5F脾动脉导管,钩挂于腹腔干并“冒烟”证实后,用高压注射器造影显示脾脏增大,脾动脉主干明显增粗,分支血管增粗增多,经B超选择脾动脉下极分支血管,注入PVA栓塞颗粒加造影剂悬液完成。韦勇等<sup>[22]</sup>以7号手术丝线段作栓塞物,以庆大霉素与生理盐水混合液作灌注,进行丝线段栓塞脾治疗;治疗的38例患儿术后观察发现,所有用丝线段栓塞的患儿术后发热、上腹痛、恶心、呕吐等临床反应均较轻,术后观察2周后均可出院,未发现一例脾脓肿、一过性高血压及急性胰腺炎等并发症发生。

## 4 基因疗法

目前,临床上治疗β地贫的基因疗法有:一是将正常的β珠蛋白基因导入患者的造血干细胞,纠正β地贫的遗传缺陷;二是采用某些药物调节珠蛋白基因的表达,重建人α与β珠蛋白肽链之间的平衡<sup>[23]</sup>。临床上用于调节珠蛋白基因表达的药物有羟基脲、白消安、丁酸盐、阿糖胞苷、异烟肼,中药有益髓生血灵(由山茱萸、制何首乌、熟地黄等11味中药组成)及中药青黛提取物甲异靛等。

Raja JV等<sup>[24]</sup>总结,由于现有的基因转移载体的限制,许多转基因在初步尝试时便以失败告终。但近年来有学者针对特定的珠蛋白基因的突变片段,修正脱氧核糖核酸(DNA)序列或操纵DNA的易位和剪接来恢复珠蛋白链的合成,如使用慢病毒载体(Lentiviral vectors)、诱导性多功能干细胞(Induced

pluripotent stem cells, iPS)、基因打靶(Gene targeting)、拼接切换(Splice-switching)和终止密码子通读(Stop codon readthrough)等手段来修复有缺陷的基因。

田晶等<sup>[25]</sup>的试验通过2型重组腺相关病毒(rAAV2)载体介导外源性正常人β珠蛋白基因转入地贫胎儿造血细胞内,以替代病变的β珠蛋白基因,合成正常的β珠蛋白肽链,从而减少α肽链的相对过剩。结果表明,rAAV2介导基因修饰后的造血细胞在体内可长期稳定表达正常人β珠蛋白基因,而其分化产生的外周血人红系细胞内β珠蛋白肽链的合成增加。该成果还处于试验阶段,若能成功应用于临床,将进一步推进β地贫的治疗,给β地贫患者带来福音。

## 5 中西医结合治疗

中医中药是中华民族瑰宝,中医理论指导和中药应用在现今许多疾病的治疗中起着重要作用。卢焯明等<sup>[26]</sup>的研究结果显示,经口服黄芪颗粒及复方中药颗粒(黄芪、党参、龟板水提取物)12周的治疗,中间型地贫患儿的Hb水平能明显提升,重型地贫患儿的12周Hb水平及Hb提升值也有类似结果,但逊于中间型,提示黄芪及其复方中药颗粒治疗小儿β地贫具有一定疗效。但对于这些初显成效的中药颗粒的最佳疗程、最佳用量、最佳效益-经济比及长期安全性等均需要进一步的研究探讨。

还有研究<sup>[27]</sup>表明,中西医结合治疗β地贫能明显改善临床症状:羟基脲联合滋补肝肾方(熟地黄、山药等)治疗的60例β地贫患者中,19例痊愈,20例有显著疗效,21例治疗有效。朱凌等<sup>[28]</sup>采用治疗前、后自身对照方法进行研究,分别观察患者治疗前、服药益髓生血颗粒及红细胞生成素(EPO)1个月、2个月和3个月的Hb、红细胞(Rbc)、网织红细胞(Ret)、胎儿血红蛋白(HbF)等血液学参数变化,结果有40例患者治疗后Hb、Rbc、Ret、HbF明显升高,表明在服用益髓生血颗粒的基础上加上EPO静脉或皮下注射每周2次,治疗β地贫的疗效明显。

## 6 小结

目前,高量输血联合铁螯合剂治疗仍然是β地贫的主要治疗手段,但目前的铁螯合剂有一定的局限性;为保留脾脏抵抗外界感染的功能,部分脾栓塞逐渐取代脾切除手术,这一技术的应用提高了脾脏手术患者的生活质量;造血干细胞移植是根治该病的方法,移植前清髓预处理方案和移植术后预防GVHD成为造血干细胞移植成功的关键因素;基因治疗在近几年有较大进展,但仍有许多研究处在实验阶段;近年来中医理论指导临床治疗和一些中药、中成药治疗地贫有一定成效,提示我们除研究化学合成等药物对地贫的疗效外,还可以研究中草药提取物对地贫的疗效。

## 参考文献

[1] 浦权.实用血液病学[M].2版.北京:科学出版社,2009:233.  
[2] Ernest B, Marshall AL, Barry SC, et al.威廉姆斯血液学[M].宋善俊,陈燕,译.6版.北京:人民卫生出版社,2004:578.  
[3] 周亚丽,张新华.重型β地中海贫血的输血治疗[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2012,17(2):53.  
[4] 罗绍凯,洪文德,李娟.临床血液病学[M].北京:科学出版社,2004:296.  
[5] 陈惠芹.重型β珠蛋白生成障碍性贫血治疗进展[J].实用儿科临床杂志,2010,25(15):1124.  
[6] 罗钢华.去铁胺与成分输血治疗重型β地中海贫血16例

临床观察[J].中国实用内科杂志,2006,26(2):156.  
[7] 杨颖.β地中海贫血的铁超载及去铁治疗[J].儿科药学杂志,2011,17(3):58.  
[8] 陈渝春,李兵.去铁酮和去铁胺联合治疗重症地中海贫血的安全性和有效性评估[J].微量元素与健康研究,2005,22(2):13.  
[9] Mirbehbahani N, Jahazi A, Rahim Abad HH. The effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on serum ferritin level of beta-thalassemic patients [J]. *Hematology*, 2012, 17(3):183.  
[10] 陈光福,陈娟娟,高红英,等.51例重型β珠蛋白生成障碍性贫血患儿长期输血去铁治疗与铁过载的关系研究[J].中国实用儿科杂志,2012,27(2):120.  
[11] Grady RW, Galanello R, Randolph RE. Toward optimizing the use of deferasirox: potential benefits of combined use with deferoxamine [J]. *Haematologica*, 2013, 98(1):129.  
[12] 黄铭辉,王云龙,李永曙.铁螯合剂在地中海贫血治疗中的研究进展[J].中国新药杂志,2012,21(16):1900.  
[13] 李金梅,周晋.简明血液病学[M].北京:人民卫生出版社,2010:541.  
[14] Galambun C, Pondarré C, Bertrand Y. French multicenter 22 year-experience of stem cell transplantation for beta-thalassemia major: lessons and future directions [J]. *Biol Blood And Marrow Transplant*, 2013, 19(1):62.  
[15] 方建培,黄绍良,徐宏贵,等.异基因外周血造血干细胞移植治疗重型β地中海贫血[J].临床儿科杂志,2006,24(2):121.  
[16] 孙新,刘莎,郝文革,等.脐血移植治疗重型β地中海贫血的临床研究[J].中华儿科杂志,2005,43(3):178.  
[17] 吴学东,刘华颖,冯晓勤,等.动员后的同胞骨髓联合脐血混合移植治疗儿童重型β地中海贫血8例[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13(27):5221.  
[18] 尹玉琴,李莹,徐贵丽.骨髓移植受者环孢素A血药浓度监测结果分析[J].中国药房,2009,20(11):833.  
[19] 刘素丽,李春富,邹纬,等.左卡尼汀在地中海贫血患儿骨髓移植治疗过程中的作用[J].山东医药,2010,50(11):31.  
[20] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].北京:人民卫生出版社,2002:1763.  
[21] 刘红林,张渝华.部分脾动脉栓塞治疗地中海贫血22例临床分析[J].中国社区医师,2011,13(13):119.  
[22] 韦勇,陈忠明,邓丹琼.手术丝线栓塞脾动脉治疗婴幼儿地中海贫血[J].海南医学院学报,2007,13(3):289.  
[23] 肖毅.药物基因调控治疗β地中海贫血[J].内科,2006,1(1):62.  
[24] Raja JV, Rachchh MA, Gokani RH. Recent advances in gene therapy for thalassemia[J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2012, 4(3):194.  
[25] 田晶,王峰,薛金凤,等.2型重组腺相关病毒介导的β地中海贫血基因治疗实验[J].上海交通大学学报,2011,31(1):9.  
[26] 卢焯明,钱新华,陈致雯,等.黄芪及其复方中药治疗小儿

# 促排卵药临床应用管理模式的研究进展

王健<sup>1\*</sup>, 赵君利<sup>2</sup>(1.宁夏回族自治区人民医院, 银川 750002; 2.宁夏医科大学总医院, 银川 750004)

中图分类号 R984;R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)22-2091-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.22.29

**摘要** 目的:探讨促排卵药的临床应用管理模式,促进临床合理用药。方法:通过综述促排卵药的临床应用现状和国家治理临床不合理用药的文献,提出促排卵药的临床应用管理模式。结果:目前促排卵药的临床应用受医疗技术和药品市场供应等因素的影响存在诸多不规范现象。国家对抗菌药物等药品临床合理使用采取的一系列措施已初见成效,为规范促排卵药的临床应用管理提供了经验。结论:通过组织专家制订不孕症治疗的临床路径、制订促排卵药的临床应用技术规范、建立促排卵药合理用药监测网和处方点评制度、规范我国促排卵基本药物目录的遴选程序,从技术和制度上避免促排卵药滥用,对控制促排卵药临床应用中发生的并发症、促进临床合理应用具有重要意义。

**关键词** 辅助生殖技术;促排卵药;合理用药;管理模式

促进药物的合理使用和保障患者的用药安全,是国家卫生行政主管部门特别关注的民生问题,也是广大医疗机构与医药专业人员的基本责任。在辅助生殖技术(ART)治疗不孕不育领域,国产促排卵基本药市场供应匮乏导致过度依赖价格高昂的替代药品,进一步增加了患者的医疗费用;各种注射剂型药物的使用也增加了潜在的医疗风险;促排卵药的不规范使用也给患者、家庭和社会带来了一系列问题。为此,卫生部开展了ART领域的专项整顿治理行动,以加强规范管理,严厉打击违法及违反ART应用规范和医学伦理道德的行为。

随着医疗卫生体制改革的深化,旧有的药品临床应用管理体系失去了原有的社会管理和道德基础,亟需探索建立和完善适应“新医改”管理体制的药品管理模式。本文旨在通过综述促排卵药的临床应用现状和国家近年来针对临床不合理用药采取的一系列综合治理措施,探讨ART相关药物的规范化管理模式。

## 1 ART相关药物临床应用现状

### 1.1 常用促排卵药及促排卵治疗的并发症

1.1.1 常用促排卵药。ART常用的促排卵药包括克罗米芬(CC)、来曲唑、促性腺激素(Gn)、促性腺激素释放激素(GnRH)激动药(GnRHa)、GnRH抑制剂(GnRH-ant)及绒毛膜促性腺激素(HCG)等。口服促排卵药包括CC(国产、进口类型)、来曲唑。其中ART最广泛应用的Gn类促排卵药中,促卵泡素类药有尿源性、尿源高纯及基因重组的多种制剂,这些制剂中基因重组制剂为进口药,尿源高纯制剂国产、进口制剂均有,尿源性制剂则主要为国产药,促黄体生成素类药仅有基因重组的进口制剂。

在ART中,不同患者的卵巢功能等条件不同,为达到有效的促排卵效果常需根据患者的情况制订不同的促排卵方案。如长方案(长效长方案、短效长方案)、短方案、超短方案、拮抗药方案、微刺激方案、自然周期等。而国产、进口药在满足这些促排卵方案和选择范围的差异也导致了临床促排卵药使用

种类和数量的多样化及差异。进口药品种丰富,且针对临床促排卵的各环节均有相对应的进口药供应,而国产药则品种较少甚至匮乏。

另外,在ART中还常使用阿司匹林改善子宫的血液循环,或用二甲双胍调节肥胖患者的脂肪和糖代谢状况,或用生长激素、西地那非改善内膜状态等。

1.1.2 促排卵治疗的并发症。促排卵药的使用大大提高了不孕不育的治愈率,为众多不孕患者带来了福音。但由于药物对患者正常生理的干预,ART的成功率取决于多环节,具有一定的不可控性;加之部分临床用药管理方面存在的问题,也造成了一些非预期的负面作用。有文献<sup>[1]</sup>综述了应用促排卵药的并发症包括增加多胎妊娠及相关母婴危险、增加卵巢过度刺激综合征(OHSS)的发生率、某些肿瘤与诱发排卵有关、对子代的影响及其他风险等。

经湖南省妇幼保健院统计,该院2006年双胞胎的发生率高达10%~11%。多胞胎的增长率远远超过了自然发生率和正常ART带来的多胎率<sup>[2]</sup>。多胎妊娠和分娩增加了母婴并发症流产、早产、胎儿宫内发育迟缓、妊娠高血压综合征、宫缩乏力、手术产及产后出血的发生率和危险性<sup>[3]</sup>;胎死宫内、低体质量儿、新生儿窒息的发生比例也明显升高,其围生儿死亡率是单胎分娩的4~10倍。

Gn或CC+Gn促排卵过程中,过多卵泡发育时注射HCG后有发生严重危及患者生命的OHSS的可能,即使联合应用GnRHa或GnRH拮抗药降调节也不能避免,表现为腹胀、腹痛、腹水、胸水、休克、血栓栓塞、肝肾等多脏器功能衰竭等。OHSS的发生率约为20%,目前尚无特效的治疗方法,重在预防<sup>[4]</sup>。

超促排卵(COH)与卵巢肿瘤、乳腺癌、生殖道肿瘤和激素依赖性肿瘤发生可能有一定的关系。对接受COH的治疗者,特别是对有肿瘤发病高危因素、长期应用促排卵药者、多次供卵者、有持续卵巢增大或COH后出现卵巢囊肿及有癌症家族史者,更应进行追踪观察、加强监测。诱导排卵后受精卵分裂

β地中海贫血的前瞻性临床研究[J].中国当代儿科杂志,2012,14(5):344.

[27] 邱信葵.羟基脲合滋补肝肾方治疗β地中海贫血临床观察

\*主任药师,硕士研究生导师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0951-5920165。E-mail:austinwang091@163.com

[J].中外医疗,2010(18):14.

[28] 朱凌,张新华,郑柳明,等.骨髓生血颗粒加红细胞生成素治疗β地中海贫血42例分析[J].慢性病学杂志,2010,12(7):688.

(收稿日期:2012-11-12 修回日期:2013-02-22)