

影响沙利度胺治疗输血依赖型地中海贫血的疗效及安全性的因素

戴晓琳, 黄月艳*, 张晓旭, 丘明华, 倪艺齐, 陆莹, 文豪

右江民族医学院临床医学院, 广西 百色

收稿日期: 2023年9月30日; 录用日期: 2023年10月26日; 发布日期: 2023年11月2日

摘要

沙利度胺作为HbF诱导剂在治疗输血依赖型地中海贫血(TDT)上取得了临床疗效, 但其便秘、嗜睡、皮疹和周围神经病变不良反应受到关注。目前认为影响沙利度胺治疗TDT疗效的因素有HbF比率、基因多态性(SNP)、转录因子等。沙利度胺治疗前后Hb差值与治疗前HbF比率正相关, 多项研究认为基线HbF比率有望成为预测、评估疗效及指导预后的独立指标。同时沙利度胺治疗的安全性与其每日剂量及其使用总剂量相关, 每日剂量低于50 mg的情况下不良反应的发生率较低。

关键词

输血依赖型地中海贫血, 沙利度胺, HbF比率, 基因多态性, 安全性

Factors Influencing the Efficacy and Safety of Thalidomide in the Treatment of Transfusion-Dependent Thalassaemia

Xiaolin Dai, Yueyan Huang*, Xiaoxu Zhang, Minghua Qiu, Yiqi Ni, Ying Lu, Hao Wen

School of Clinical Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

Received: Sep. 30th, 2023; accepted: Oct. 26th, 2023; published: Nov. 2nd, 2023

Abstract

Thalidomide has achieved clinical efficacy as an HbF inducer in the treatment of transfusion-dependent thalassaemia (TDT), but concerns have been raised about its side effects of conti-

*通讯作者。

文章引用: 戴晓琳, 黄月艳, 张晓旭, 丘明华, 倪艺齐, 陆莹, 文豪. 影响沙利度胺治疗输血依赖型地中海贫血的疗效及安全性的因素[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17050-17056. DOI: 10.12677/acm.2023.13112388

pation, lethargy, rash and peripheral neuropathy. Factors currently thought to influence the efficacy of thalidomide in the treatment of TDT include the Hb/F ratio, gene polymorphisms (SNPs) and transcription factors. The difference in Hb between before and after thalidomide treatment is positively correlated with the pretreatment HbF ratio, and several studies have suggested that the baseline HbF ratio may become an independent indicator for predicting and evaluating treatment efficacy and guiding prognosis. Meanwhile, the safety of thalidomide treatment is related to the daily dose and the total dose used, with a lower incidence of adverse reactions at daily doses below 50 mg.

Keywords

Transfusion-Dependent Thalassemia, Thalidomide, HbF Ratio, Gene Polymorphism, Security

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

地中海贫血是一种珠蛋白链生成缺陷所导致的血红蛋白疾病,主要流行于我国南部以及印度等国家。目前将地中海贫血划分为两类:一类是输血依赖型(TDT),另一类为非输血依赖型(NTDT),这样做既可以对疾病进行更简便的管理,也可以更有针对性地进行治疗。TDT又包括多种类型的地中海贫血,如纯合子 β^0 -地中海贫血、重度HbE/ β 地中海贫血、重度非缺失性HbH病以及Hb Bart胎儿水肿幸存者[1]。谷氨酸衍生物沙利度胺具有抑制血管生成以及调节免疫功能的特性,它已经被证明对多种疾病如多发性骨髓瘤[2]、强直性脊柱炎[3]、类风湿关节炎[4]、难治性克罗恩病[5]、淋巴瘤[6]等都具有意想不到的临床益处。近年来,沙利度胺在治疗NTDT和TDT方面都取得了许多进展。沙利度胺治疗地中海贫血的药物机理包括激活ROS p38 MAPK信号通路、使组蛋白H4乙酰化,提高GATA-1和EKLF基因的表达等,以多种方式诱导 γ 珠蛋白基因表达,从而提高HbF的水平,改善HbA缺乏所引起的临床症状。沙利度胺对于TDT是一种相对安全且明显有效的治疗方法,其可降低输血依赖型地中海贫血患者的输血需求并改善Hb水平。但沙利度胺在治疗地中海贫血中,个体之间的反应程度有所差别。另外,也有许多研究者认为输血依赖性地中海贫血病人在进行沙利度胺的治疗过程中会有不同程度的不良情况发生,较典型的如嗜睡、便秘、瘙痒等[7],严重者可能出现周围神经病变[8],因此确定影响沙利度胺治疗输血依赖性地中海贫血的疗效与安全性的因素,预见沙利度胺治疗不同个体TDT是否有效,减少不良反应,确定沙利度胺治疗时间与最佳剂量,提高输血依赖性地中海贫血症的临床疗效,有重要意义。

2. 沙利度胺治疗TDT的有效性

近年来,沙利度胺在治疗输血依赖性地中海贫血(TDT)方面取得了许多的进展。Nag等人对二十一例E-Beta地中海贫血患者进行了回顾性研究,结果显示,沙利度胺治疗可以显著改善病情,其中71.4%的患者完全缓解,4.7%的患者部分缓解,中位反应时间为一个月[9]。Yassin [10]等人的研究中也类似的发现,14例输血依赖型患者中75.7%的患者出现持续反应,中位反应时间为1.7个月。多项研究表明沙利度胺对于TDT是一种相对安全且明显有效的治疗方法,其可降低输血依赖性地中海贫血患者的输血需求并提高Hb水平[7][8][11]-[16]。还有研究发现沙利度胺治疗地中海贫血时在一定程度上降低了铁蛋白[14]。在Yaocheng Chen的研究中,沙利度胺可成为地中海贫血患者因脾功能亢进引起的血小板减少症的

潜在治疗方法[17]。近3年来有学者提出沙利度胺在大多数输血依赖型地贫血的患儿中也有重大或中度的反应,且不良事件发生率低,沙利度胺在升高血红蛋白的同时降低铁蛋白,在不仅提升儿童的生存质量,不阻碍其生长发育,更可以降低干细胞移植前的危险度分级,提高干细胞移植成功率[15]。

3. 影响沙利度胺疗效的因素

3.1.1. HbF 比率对沙利度胺治疗 TDT 的影响

众所周知,沙利度胺作为 HbF 诱导剂,这可能机制是促进 GATA-1 和 EKLF 基因的表达[18],以及通过 ROS 增强的 γ 基因表达[19],进而提高 HbF 水平,从而减轻 TDT 贫血症状,减少输血要求。关于基线 HbF 比值与沙利度胺有效性的关系探讨首先出现在对非输血依赖型地中海贫血(NTDT)的研究。Ren 等人的研究表明治疗前 HbF 的比率是唯一与疗效相关的指标[20]。研究发现,沙利度胺对 NTDT 患者的疗效显著,其 Hb 提高的水平与患者的基线 HbF 水平成正相关[21]。基线 HbF 比值对沙利度胺治疗 TDT 疗效影响的研究目前有少量报道,一项研究称 TDT 与 NTDT 对沙利度胺的主要反应与治疗前的 HbF 比率($P = 0.003$)和脾脏状态($P = 0.025$)显著相关[7]。还有报道称沙利度胺治疗前后 Hb 差值与治疗前 HbF 比率正相关[22]。一项对儿童 TDT 的研究中发现,且 HbF 值 47.298 g/L 是治疗第三个月在预测第六个月治疗的主要响应者的最佳截止值,灵敏度为 67.5%,特异性为 93.3%,在该报道中还提到基线的 HbF 比率是中国南方人口对沙利度胺反应的独立风险因素[23]。HbF 比值是一项简单易测的指标,且与沙利度胺治疗 TDT 的疗效显著相关,有望成为预测及评价其疗效的重要独立因素。

3.1.2. 单核苷酸多态性(SNP)对沙利度胺治疗 TDT 的影响

成人的 HbF 水平是一种数量性状遗传。遗传学研究表明,HbF 水平与三个主要的数量性状位点(qtl)有关,它们在不同群体中的 HbF 水平变异率可达 20%~50%,这一发现为进一步研究 HbF 水平提供了重要线索。目前已知的单核苷酸多态性有 XmnI-HBG2、BCL11A 基因以及 HBS1L-MYB 基因间区,其中 BCL11A 基因位于 2p16 染色体,HBS1L-MYB 基因间区位于 6q23 染色体上,这些 SNP 对 HbF 的表达起到了重要的作用[24]。-158(C→T)核苷酸变化,又被称为 Xmn I 多态性,发生在 γ -球蛋白基因启动子中,可导致胎儿血红蛋白(HbF)升高[25]。近年来发现的 MYB 基因,参与 c-MYB 转录因子的编码,在对球蛋白基因的表达、细胞周期进程和红细胞生成中起着关键作用。c-MYB 通过直接激活关键的 γ -球蛋白抑制基因,抑制 HbF 表达,常见的对 MYB 调控产生负面影响的变异有 HMIP-2 中的 rs4895441 和 rs9399137 [26]。查明 SNP 在沙利度胺治疗 TDT 中的相关性,有助于预测输血依赖型地中海贫血对沙利度胺反应,从而指导早期治疗方案。

Yang 等人的研究中分别分析了 NTDT 和 TDT 患者发现后发现,具有 XmnI T 等位基因的患者的基线 HbF 显著升高,而基线 HbF 又与 Hb 呈正比,在治疗后也证实了 Hb 的浓度也得到显著增加,这些结果表明,在一定程度上来说,可以通过 XmnI-HBG 次要等位基因的存在来预测不同个体对沙利度胺的反应[27]。然而,一项 Meta 分析结果显示沙利度胺在 TDT 患者的疗效与 XmnI 多态性或 CD41-42 (-TCTT) 突变没有显示任何统计学意义[8],这可能与不同种族之间的基因差别有关。Chen 等人在其研究中发现使用沙利度胺治疗的 TDT 患者中 Hb 浓度的显著增加、红细胞输血的减少,这与 HBS1L-MYB (rs9399137 C/T, C/C; rs4895441 A/G, G/G)基因型有关[13],在这项研究中还表明非 β^0/β^0 基因型 TDT 也与 Hb 浓度增加和红细胞输血的减少相关,但这一结果在别的研究中没有得到相似的结论。基因多态性在地中海贫血的发病机制上有重要的地位,研究基因多态性与沙利度胺治疗 TDT 的相关关系可以进一步深化其治病机理,并且可以预测、评估其疗效,但是基因多态性有种族之间的差异,且目前关于其与沙利度胺疗效的相关性研究较少,关于 XmnI-HBG2、HBS1L-MYB 基因多态性能否成为沙利度胺治疗 TDT 的疗效预测因素仍然需要更多、范围更广的研究加以佐证。

3.1.3. HbF 调控因子对沙利度胺治疗 TDT 的影响

目前关于 HbF 调控因子有 BCL11A、MYB、HBSIL、KLF1 和 miRNAs [28]。最近的一项研究发现, MicroRNAs (miRNAs) 不仅影响转录后基因的表达, 还可以作为分子调控因子, 参与 HbF 的调节。沙利度胺可能通过抑制 miR-223-3p 的表达, 提高 γ 珠蛋白的表达, 从而改善贫血症状, 而且 miR-223-3p 的表达水平与 Hb、HCT 的水平存在明显的负相关性[29]。研究证实了沙利度胺调控 γ 珠蛋白表达的过程中有许多转录因子的参与, 目前已知的有 BCL11A、KLF1、GATA1 等, 同时沙利度胺可以通过降低 SOX6 与 TAL1 水平、调节血红蛋白的转录等方式来减缓红系细胞的分化, 增加未成熟红细胞的增殖, 从而有效诱导血红蛋白的生成[18] [30] [31]。但是 Eugene Khandros 等人在其研究中称没有发现 HbF 的激活不会因为 HbF 调节因子的表达差异而有所改变[32], 这可能是由于目前关于沙利度胺在转录和翻译上的研究较少, 还需大量研究来验证 HbF 调控因子对沙利度胺治疗 TDT 的影响。

3.1.4. 其他因素对沙利度胺治疗 TDT 的影响

很多药物作为胎儿血红蛋白诱导剂以治疗 β -地中海贫血, 这类药物除了沙利度胺还有羟基脲、抑制组蛋白脱乙酰酶(HDAC)、雷帕霉素等, 羟基脲(HU)通过 HbF 诱导和减少炎症和高凝性来增加血红蛋白[33], 已经广泛应用于 TDT 的治疗。目前许多研究表明羟基脲与沙利度胺的联合治疗在治疗 TDT 取得良好的反应[34] [35] [36]。还有报告显示, 将沙利度胺和丁酸钠结合使用, 可以大大提升诱导生产更多的红细胞前体的效率, 而且其效果优于仅仅使用沙利度胺的情况[37]。众多研究表明沙利度胺联合使用其他 HbF 诱导剂可能会最大限度地提高对 HbF 的影响, 但是缺少对照组。大规模随机试验应在三个组中平行进行: 单独使用其他 HbF 诱导剂、HbF 诱导剂和沙利度胺以及单独使用沙利度胺以进一步评估沙利度胺与其它药物组合的疗效。此外, 在一项关于延伸护理与疗效的相关性研究中表明, 延伸护理干预后对使用沙利度胺治疗 TDT 的依从性及疗效高于对照组[38]。地中海贫血在我国南部是一种常见病, 在广西地区尤为多见, 而广西地区为少数民族聚居地, 以壮族、瑶族为主, 通过对珠蛋白突变频率的分析, 汉族、壮族和瑶族之间的突变率存在显著的差异[39], 未来, 还应该进一步探讨不同民族对沙利度胺治疗 TDT 的效果。

4. 影响沙利度胺的安全性因素

治疗 TDT 时, 沙利度胺可能会引发一系列不良反应, 包括嗜睡、便秘、头痛、皮疹、胃肠道症状、中性粒细胞减少症、焦虑不安、水肿、面部浮肿、心悸和呕吐以及女性月经失调等[7] [10] [14] [15] [40] [41] [42]。也有报道称在使用沙利度胺治疗 TDT 过程中出现中风[43]、多个腹部肿块的形式出现的髓外造血。众所周知, 沙利度胺的一个严重不良反应是引起周围神经系统的损害。Susanna B. Park 等人的报道中称沙利度胺引起周围神经病变与背根神经节(DRG)损伤有关, DRG 它受血神经屏障的保护较小, 更容易受到神经毒性损伤, 其次沙利度胺通过抗血管生成作用减少周围神经血液供应, 导致轴突变性[44]。通过对影响沙利度胺治疗输血依赖性地中海贫血的安全性的因素的探讨, 可以帮助临床规避沙利度胺带来的不良反应, 从而更大化提升其药物疗效。

多项研究表明使用沙利度胺剂量越大、持续时间越长不良事件的发生率越高, 严重程度越重。Susanna B. Park, PhD 等人发现沙利度胺的维持治疗超过 1 年会导致 75% 的患者出现周围神经病变, 总剂量大于 20 g 易发生周围神经毒性, 较低的单日剂量(100 mg/天至 400 mg/天)产生的神经病变明显减少, 90% 的患者在停止沙利度胺治疗后 3 至 4 个月内, 神经病变症状通常会改善。对接受沙利度胺治疗超过 2 年患者的研究表明, 神经病变的可逆性有限且缓慢。当服用沙利度胺治疗后能检查腓肠神经感觉动作电位的下降的中位累积剂量为 21.4 g [22]。周围神经病变一直是沙利度胺不良事件的重要关注点, 一些学者的研究显示当服用该药物的累积剂量大于 15~20 g 时, 该不良事件发生率较高[7] [22]。已有大量文献探究何

种剂量能减少周围神经病变的发生率,有研究者称每日剂量小于 50 mg 时,周围神经病变的发生率较低[7][41],每日剂量大于 50 mg 时,沙利度胺所致的神经病变发生率与病变的严重程度显著增加,而当每日剂量小于 25 mg 时未见神经病变的发生[25]。经过对比,我们发现在使用沙利度胺前后,白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、血小板、凝血四项、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酸激酶同工酶和尿酸水平没有显著的变化[22]。在对沙利度胺引起的周围神经病变的治疗上,Marta Banach 等人建议鼓励患者尽早报告任何神经性疼痛、感官感知改变的任何迹象,还应鼓励患者定期锻炼,避免可能增加神经损伤的因素,如过度饮酒、吸烟或久坐,并使用非对抗性抗神经补充剂,如钙或镁[45]。徐革等人发现沙利度胺与硼替佐米联合接受沙利度胺的患者具有神经保护作用[46]。根据已有的研究结果,度洛西汀被证明是目前用于治疗周围神经系统疾病的最佳选择。利多卡因、抗抑郁药、营养补充和非药物治疗对周围神经病变的治疗均有一定的作用,但均缺乏高水平证据的支持。心理因素如压力、焦虑等也有加剧 CIPN 的症状的风险,因此,临床在治疗 CIPN 的同时应该对患者进行一定的心理疏导[47]。在对多发性骨髓瘤(MM)里的研究中发现,在治疗 MM 过程中,低剂量沙利度胺与黄连解毒汤这种组合用药方式不仅疗效显著,还能在一定程度上减少周围神经病变的发生[48],还原型谷胱甘肽对预防沙利度胺治疗 MM 引起的周围神经病变具有一定的效果[49],但目前未见这两种药物在沙利度胺治疗地中海贫血引起的周围神经病变的相关研究。

5. 小结

沙利度胺作为 HbF 诱导剂在治疗 TDT 上表现出很好的临床疗效,且不良反应较少,服用沙利度胺后未见血液学毒性、肝损伤、肾损伤、心肌损伤,凝血指标亦未见异常。对沙利度胺治疗 TDT 疗效的影响因素主要是 HbF 比率,基线 HbF 比率有望成为预测、评估疗效及指导预后的独立指标。基因多态性、转录因子及联合用药等其他因素对沙利度胺治疗 TDT 疗效的影响还需更多更广泛的研究。沙利度胺的不良反应发生率和严重程度与治疗剂量和持续时间密切相关,当每日剂量低于 50 mg 的情况下,不良反应的发生率较低。

参考文献

- [1] Viprakasit, V. and Ekwattanakit, S. (2018) Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **32**, 193-211. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.11.006>
- [2] Yamamoto, J., Ito, T., Yamaguchi, Y., et al. (2022) Discovery of CRBN as a Target of Thalidomide: A Breakthrough for Progress in the Development of Protein Degraders. *Chemical Society Reviews*, **51**, 6234-6250. <https://doi.org/10.1039/D2CS00116K>
- [3] 贾宏声, 李现林, 蔡磊, 等. 不同药物治疗强直性脊柱炎的网状 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(33): 5404-5412.
- [4] 陈冠亚, 谢晔. 沙利度胺治疗类风湿关节炎的效果观察及对血清 Cys-C VEGF 水平的影响[J]. 河北医学, 2020, 26(5): 717-721.
- [5] 曹立军, 贺学强, 戴璞, 等. 沙利度胺联合糖皮质激素治疗难治性克罗恩病初探[J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27(2): 196-200.
- [6] 潘晓兰, 张燕, 骆竹媚. 沙利度胺联合利妥昔单抗治疗对淋巴瘤患者生存质量的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(1): 22-25.
- [7] Yang, K., Wu, Y., Zhou, Y., et al. (2020) Thalidomide for Patients with β -Thalassemia: A Multicenter Experience. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, **12**, e2020021. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2020.021>
- [8] Lu, Y., Wei, Z., Yang, G., et al. (2022) Investigating the Efficacy and Safety of Thalidomide for Treating Patients with β -Thalassemia: A Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 814302. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.814302>
- [9] Nag, A., Radhakrishnan, V.S., Kumar, J., et al. (2020) Thalidomide in Patients with Transfusion-Dependent E-Beta

- Thalassemia Refractory to Hydroxyurea: A Single-Center Experience. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, **36**, 399-402. <https://doi.org/10.1007/s12288-020-01263-2>
- [10] Yassin, A.K. (2020) Promising Response to Thalidomide in Symptomatic β -Thalassemia. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, **36**, 337-341. <https://doi.org/10.1007/s12288-019-01231-5>
 - [11] Chen, J., Zhu, W., Cai, N., et al. (2017) Thalidomide Induces Haematologic Responses in Patients with β -Thalassaemia. *European Journal of Haematology*, **99**, 437-441. <https://doi.org/10.1111/ejh.12955>
 - [12] Javed, R., Radhakrishnan, V., Basu, S., et al. (2020) Challenges in Transfusion and the Role of Thalidomide in E- β -Thalassemia—A Case Report. *Clinical Case Reports*, **8**, 2208-2210. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3141>
 - [13] Chen, J.-M., Zhu, W.-J., Liu, J., et al. (2021) Safety and Efficacy of Thalidomide in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia: A Randomized Clinical Trial. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 405. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00811-0>
 - [14] Begum, M., Hasan, M., Moslem, M., Nahar Fatema Begum, N., et al. (2020) Outcome of Treatment with Thalidomide in Transfusion Dependent Thalassemia Patients: A Prospective Study in a Thalassemia Center, Dhaka, Bangladesh. *American Journal of Pediatrics*, **6**, 168-171. <https://doi.org/10.11648/j.ajp.20200603.11>
 - [15] Chandra, J., Parakh, N., Sidharth, et al. (2021) Efficacy and Safety of Thalidomide in Patients with Transfusion-Dependent Thalassemia. *Indian Pediatrics*, **58**, 611-616. <https://doi.org/10.1007/s13312-021-2254-y>
 - [16] Li, Y., Ren, Q., Zhou, Y., et al. (2018) Thalidomide Has a Significant Effect in Patients with Thalassemia Intermedia. *Hematology*, **23**, 50-54. <https://doi.org/10.1080/10245332.2017.1354427>
 - [17] Chen, Y., Cai, N., Lai, Y., et al. (2020) Thalidomide for the Treatment of Thrombocytopenia and Hypersplenism in Patients with Cirrhosis or Thalassemia. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article No. 1137. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01137>
 - [18] Far, M.A.J., Fard, A.D., Hajizamani, S., et al. (2016) Thalidomide Is More Efficient than Sodium Butyrate in Enhancing GATA-1 and EKLF Gene Expression in Erythroid Progenitors Derived from HSCs with β -Globin Gene Mutation. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, **10**, 37-41.
 - [19] Aerbajinai, W., Zhu, J., Gao, Z., et al. (2007) Thalidomide Induces γ -Globin Gene Expression through Increased Reactive Oxygen Species-Mediated p38 MAPK Signaling and Histone H4 Acetylation in Adult Erythropoiesis. *Blood*, **110**, 2864-2871. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-01-065201>
 - [20] Ren, Q., Zhou, Y.-L., Wang, L., et al. (2018) Clinical Trial on the Effects of Thalidomide on Hemoglobin Synthesis in Patients with Moderate Thalassemia Intermedia. *Annals of Hematology*, **97**, 1933-1939. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3395-5>
 - [21] 杨焜, 尹晓林, 刘晓冬, 等. 沙利度胺治疗非输血依赖型 β 地中海贫血患者血液学反应的预测因素[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(5): 1519-1526.
 - [22] 李丽. 沙利度胺治疗重型 β 地中海贫血的疗效及安全性[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2020.
 - [23] Li, X.-Y., Hu, S.-T., Liu, Y., et al. (2021) Efficacy of Thalidomide Treatment in Children with Transfusion Dependent β -Thalassemia: A Retrospective Clinical Study. <https://doi.org/10.22541/au.161418357.76442615/v1>
 - [24] Thein, S.L., Menzel, S., Lathrop, M., et al. (2009) Control of Fetal Hemoglobin: New Insights Emerging from Genomics and Clinical Implications. *Human Molecular Genetics*, **18**, R216-R223. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp401>
 - [25] Haj Khelil, A., Morinière, M., Laradi, S., et al. (2011) Xmn I Polymorphism Associated with Concomitant Activation of γ and α Globin Gene Transcription on a β 0-Thalassemia Chromosome. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **46**, 133-138. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2010.11.002>
 - [26] Weatherall, D.J. (2001) Phenotype-Genotype Relationships in Monogenic Disease: Lessons from the Thalassemias. *Nature Reviews Genetics*, **2**, 245-255. <https://doi.org/10.1038/35066048>
 - [27] Yang, K., Wu, Y., Ma, Y., et al. (2020) The Association of HBG2, BCL11A, and HBS1L-MYB Polymorphisms to Thalidomide Response in Chinese β -Thalassemia Patients. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **84**, Article ID: 102442. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2020.102442>
 - [28] Sankaran, V.G. (2011) Targeted Therapeutic Strategies for Fetal Hemoglobin Induction. *Hematology*, **2011**, 459-465. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.459>
 - [29] 朱卫健, 何颖, 黄慕芳, 等. 沙利度胺治疗 β -地中海贫血外周血 miR-223-3p 水平变化及临床价值[J]. 临床荟萃, 2022, 37(6): 515-518.
 - [30] 黄婉雪, 杨阳, 汪晓辉, 等. 沙利度胺对重型 β 地中海贫血患者红系细胞 γ 珠蛋白基因表达及分化的作用研究[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(1): 9-15.
 - [31] Abbasi, J. (2021) Promising Strategies for Sick Cell Disease and β -Thalassemia. *JAMA*, **325**, 121. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26232>

- [32] Khandros, E., Huang, P., Peslak, S.A., *et al.* (2020) Understanding Heterogeneity of Fetal Hemoglobin Induction through Comparative Analysis of F and A Erythroblasts. *Blood*, **135**, 1957-1968. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005058>
- [33] Shah, S., Sheth, R., Shah, K., *et al.* (2020) Safety and Effectiveness of Thalidomide and Hydroxyurea Combination in β -Thalassaemia Intermedia and Major: A Retrospective Pilot Study. *British Journal of Haematology*, **188**, e18-e21. <https://doi.org/10.1111/bjh.16272>
- [34] Naithani, R., Jeyaraman, P. and Mahapatra, M. (2020) Alternative Strategies in Thalassemia: Focus on Thalidomide. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, **36**, 227-228. <https://doi.org/10.1007/s12288-020-01285-w>
- [35] Bhurani, D., Kapoor, J., Yadav, N., *et al.* (2021) Experience with Combination of Hydroxyurea and Low-Dose Thalidomide in Transfusion-Dependent Beta Thalassemia Patients. *Annals of Hematology*, **100**, 1417-1427. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04501-3>
- [36] Ansari, S.H., Ansari, I., Wasim, M., *et al.* (2022) Evaluation of the Combination Therapy of Hydroxyurea and Thalidomide in β -Thalassemia. *Blood Advances*, **6**, 6162-6168. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007031>
- [37] Fard, A.D., Hosseini, S.A., Shahjahani, M., *et al.* (2013) Evaluation of Novel Fetal Hemoglobin Inducer Drugs in Treatment of β -Hemoglobinopathy Disorders. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, **7**, 47-54.
- [38] 黄敏婕. 延伸护理提高中重型 β -地中海贫血患者治疗依从性的效果[J]. 智慧健康, 2020, 6(16): 193-194.
- [39] Xiong, F., Sun, M., Zhang, X., *et al.* (2010) Molecular Epidemiological Survey of Haemoglobinopathies in the Guangxi Zhuang Autonomous Region of Southern China. *Clinical Genetics*, **78**, 139-148. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01430.x>
- [40] Che, J., Luo, T., Huang, L., *et al.* (2022) Magnetic Resonance Imaging Quantification of the Liver Iron Burden and Volume Changes Following Treatment with Thalidomide in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 810668. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.810668>
- [41] Khera, S. (2021) Safety: A Primary Concern in Thalidomide Use in Thalassemia. *Indian Pediatrics*, **58**, 1100-1100. <https://doi.org/10.1007/s13312-021-2385-1>
- [42] Jain, M., Chakrabarti, P., Dolai, T.K., *et al.* (2021) Comparison of Efficacy and Safety of Thalidomide vs Hydroxyurea in Patients with Hb E- β Thalassemia—A Pilot Study from a Tertiary Care Centre of India. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **88**, Article ID: 102544. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2021.102544>
- [43] Gunaseelan, S. and Prakash, A. (2017) Thalidomide-Induced Stroke in a Child with Thalassemia Major. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **39**, e519-e520. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000860>
- [44] Park, S.B., Goldstein, D., Krishnan, A.V., *et al.* (2013) Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity: A Critical Analysis: CIPN: A Critical Analysis. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **63**, 419-437. <https://doi.org/10.3322/caac.21204>
- [45] Banach, M., Juranek, J.K. and Zygulska, A.L. (2017) Chemotherapy-Induced Neuropathies—A Growing Problem for Patients and Health Care Providers. *Brain and Behavior*, **7**, e00558. <https://doi.org/10.1002/brb3.558>
- [46] Zajączkowska, R., Kocot-Kępska, M., Leppert, W., *et al.* (2019) Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 1451. <https://doi.org/10.3390/ijms20061451>
- [47] 徐革, 连娜琪, 于洋, 等. 化疗药所致周围神经病变发生机制和治疗的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(18): 3601-3605+3611.
- [48] 谢卫红, 安娜. 黄连解毒汤对多发性骨髓瘤患者外周血 Th1/Th2 平衡及周围神经病变的影响[J]. 中医学报, 2020, 35(1): 194-198.
- [49] 韩秀华, 赵兰, 张飞飞, 等. 还原型谷胱甘肽预防沙利度胺治疗相关周围神经病变的临床研究[J]. 白血病·淋巴瘤, 2018, 27(6): 340-343.