LINCHUANG ZHUYUAN YISHI CONGSHU NEIKEJUAN

临床住院医师丛书

总主编 黄从新

内科卷

血液内科

XUEYE NEIKE ZHUYUAN YISHI SHOUCE

住院医师手册

■主编 高清平

科学技术文献出版社

目 录

第一章 缺铁性贫血 …… (1)
第二章 巨幼细胞贫血 …… (10)
第三章 慢性病贫血 …… (18)
第四章 再生障碍性贫血 …… (23)
第五章 纯红细胞再生障碍性贫血 …… (35)
第六章 范可尼贫血 …… (42)
第七章 遗传性球形红细胞增多症 …… (49)
第八章 遗传性椭圆形红细胞增多症 …… (55)
第九章 遗传性口形细胞增多症 …… (60)
第十章 海洋性贫血 …… (63)
第十一章 血红蛋白病 …… (74)
第十二章 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症 …… (84)
第十三章 丙酮酸激酶缺乏症 …… (92)
第十四章 自身免疫性溶血性贫血 …… (97)
第十五章 冷凝集素综合症 …… (104)
第十六章 阵发性冷性血红蛋白尿 …… (108)
第十七章 阵发性睡眠性血红蛋白尿 …… (112)
第十八章 药物性相关性免疫性溶血性贫血 …… (122)
第十九章 行军性血红蛋白尿 …… (125)
第二十章 微血管病性溶血性贫血 …… (127)
第二十一章 血型不合输血 …… (131)
第二十二章 急性失血性贫血 …… (137)
第二十三章 卟啉病 …… (140)
第二十四章 血色病 …… (149)
第二十五章 白细胞减少症 …… (154)
第二十六章 类白血病反应 …… (161)

第二十七章 传染性单核细胞增多症 …… (166)
第二十八章 骨髓增生异常综合症 …… (172)
第二十九章 急性白血病 …… (186)
第三十章 慢性粒细胞性白血病 …… (225)
第三十一章 慢性淋巴细胞性白血病 …… (237)
第三十二章 淋巴瘤 …… (248)
第三十三章 Castleman 病 …… (262)
第三十四章 淀粉样变性 …… (267)
第三十五章 多发性骨髓瘤 …… (271)
第三十六章 华氏巨球蛋白血症 …… (283)
第三十七章 重链病 …… (288)
第三十八章 意义未明的单克隆免疫球蛋白血症 …… (292)
第三十九 POEMS 综合症 …… (295)
第四十章 朗格汉斯细胞组织细胞增生症 …… (300)
第四十一章 恶性组织细胞病 …… (307)
第四十二章 过敏性紫癜 …… (312)
第四十三章 遗传性出血性毛细血管扩张症 …… (317)
第四十四章 特发性血小板减少性紫癜 …… (321)
第四十五章 血栓性血小板减少性紫癜 …… (329)
第四十六章 血小板功能缺陷性疾病 …… (334)
第四十七章 血友病 …… (343)
第四十八章 弥散性血管内凝血 …… (349)
第四十九章 原发性血小板增多症 …… (357)
第五十章 骨髓纤维化 …… (362)
第五十一章 真性红细胞增多症 …… (367)
第五十二章 脾功能亢进 …… (376)
第五十三章 成分输血和输血反应 …… (385)
第五十四章 造血干细胞移植 …… (398)

第一章　缺铁性贫血

缺铁性贫血（Iron Deficiecy Anaemia）是当体内贮存铁缺乏时，血红蛋白合成减少引起的贫血。缺铁性贫血是贫血中最常见的类型，普遍存在于世界各地，发生于各个年龄组，尤以育龄妇女及儿童的发病率高。

【病因与发病机制】

（一）病因

1. 体内的铁丢失过多　一般失血 1ml 相当于丢失铁 0.5mg。多种原因引起的慢性失血是引起铁丢失的最主要原因。如钩虫病引起的慢性少量肠道出血、消化道溃疡反复多次出血、肠道息肉和痔疮引起的出血、肠道肿瘤少量长期出血、反复鼻出血以及各种原因引起的月经过多，都会使体内的铁丢失过多，引起铁的缺乏。

2. 铁的需要量增加而摄入量相对不足　如生长期发育期的儿童、妊娠和哺乳期妇女，尽管其食物中铁的含量并不低，甚至还要多，但由于人体对铁的需求增加，久而久之，体内贮存铁减少直至缺乏。

3. 铁的吸收不良　如慢性胃肠炎特别是十二指肠和小肠炎症，使肠蠕动加快，铁的吸收减少。还有胃大部切除及胃空肠吻合术后的病人，因胃酸不足，加上食物在空肠上段停留的时间短，使铁的吸收减少。

（二）发病机制

1. 血红素合成减少　铁在人体内的主要功能之一就是和原卟啉结合合成血红素，后者再和珠蛋白结合成血红蛋白。如铁缺乏则可引起血红素合成减少，发生小细胞低色素性贫血。

2. 组织含铁酶活性降低　细胞中许多代谢需要含铁的酶或辅

酶参加。如含铁酶通过可逆地改变铁的原子价而参与线粒体电子转移使细胞内物质氧化产生能量；核糖核酸还原酶参与核糖核酸的合成和细胞分裂；过氧化氢酶可加速过氧化氢的分解；过氧化物酶可催化过氧化氢、氧化胺和酚类物质；细胞色素 P450 参与肝脏的解毒功能；琥珀酸脱氢酶参与三羧酸循环中的丙酮酸的氧化脱羧反应；黄嘌呤氧化酶参与核酸代谢；单胺氧化酶参与儿茶酚胺、5-羟色胺和多巴胺的单胺类物质的氧化脱氨。缺铁时可使上述含铁酶的活性下降，导致对身体和智力发育、行为、皮肤黏膜、肌肉功能等带来不利影响。

【临床表现】

1. 贫血的表现 缺铁性贫血发展比较缓慢，皮肤苍白，是由于皮内毛细血管缺血所致，这是贫血最常见和最显著的客观体征。但影响皮肤颜色的因素，除血红蛋白量外，还和皮内毛细血管分布和舒缩情况、皮肤色素和皮下组织含水量多寡有关。因此，单凭皮肤颜色判断贫血程度，常有误差。一般以观察指甲、手掌皮肤皱纹处以及口唇黏膜和睑结膜等较为可靠。感头昏、疲乏无力、食欲不振、耳鸣、记忆力衰退、思想不集中等都是贫血早期和常见的症状，可能由于神经系统及肌肉缺氧所致等症状。严重时会有心慌、气急、活动受限，还可有低热和基础代谢率增高。

2. 组织含铁酶活性降低的表现

（1）黏膜的改变：口角炎、舌炎、舌乳头萎缩。黏膜组织变化有人认为与细胞内含铁的氧化、脱氢等有关，严重病例可并发吞咽困难，其组织变化为上皮细胞萎缩，过度角化及黏膜下炎症浸润，肌层也有退行性、萎缩性以及纤维化改变。

（2）皮肤和指甲的改变：皮肤干燥、毛发干枯无泽、指甲扁平甚至反甲。

（3）对身体和智力发育的影响：儿童生长发育迟缓，体重低于同龄儿童，与核酸合成代谢障碍有关。

（4）行为异常：表现为注意力不集中、兴奋、烦躁、易怒，甚至出现嗜异食癖如泥土、冰、浆糊、生米、粉笔及橄榄等。实验动物缺铁时，肝、脑组织中单胺氧代酶活力降低，可用以解释上述症状产生的原因。血清素与神经传导有关，增高时可引起注意力不集中。鼠实验发现缺铁时脑中醛氧化酶活力减低，而醛氧化酶作用与血清素降解有关。

（5）乏力：与肌红蛋白缺少、细胞内氧化磷酸化速率减慢有关。

3. 原发病的表现　即为引起体内的铁丢失过多和铁的吸收不良的原发病的表现。如月经过多、便血、黑便、腹泻等表现。

【入院检查】

1. 常规实验室检查

（1）血液分析：典型缺铁性贫血的血液分析结果为

1）贫血：成年男性血红蛋白浓度低于 120g/L，成年女性（非妊娠）低于 110g/L，孕妇低于 100g/L；10 天内的新生儿低于 145g/L,10 天至 3 个月内的婴儿低于 100g/L，3 个月至 6 岁儿童低于 110g/L，6 至 14 岁儿童与成年男性相同，低于 120g/L。

2）小细胞低色素：平均红细胞体积（MCV）< 80fl，平均红细胞血红蛋白含量（MCH）<26pg，平均红细胞血红蛋白浓度（MCHC）<310g/L。

3）红细胞分布宽度增加：红细胞分布宽度（RDW）>0.15。

4）白细胞：白细胞数正常或稍低。

5）血小板：血小板数正常或稍低。

（2）外周血细胞形态学：外周血成熟红细胞大小不等，中心淡染区扩大。

（3）网织红细胞：网织红细胞计数增高或正常。

2. 铁代谢实验室检查

（1）血清铁、总铁结合力和运铁蛋白饱和度：血清铁< 10.7μmol/L，总铁结合力>64.4μmol/L,运铁蛋白饱和度<0.15g。

（2）细胞游离原卟啉（FEP）：红细胞游离原卟啉>0.9μmol/L。

（3）清铁蛋白：血清铁蛋白<15μg/L。

（4）骨髓细胞学检查及铁染色：骨髓增生活跃或增生明显活跃，幼红细胞增生明显，以中晚幼红细胞为主，有核红细胞体积小，核染色质致密，胞浆少，染色偏碱。粒系细胞和巨核系细胞比例和形态均正常。骨髓涂片用亚铁氰化钾染色后，在骨髓小粒中不能见到含铁血黄素颗粒（外铁），铁粒幼细胞（含铁小粒的幼红细胞）又称内铁阴性或极少（<15%）。

（5）血清可溶性转铁蛋白受体（必要时）：>2.5mg/L（目前尚未建立统一的正常值）。

（6）红细胞铁蛋白（必要时）：目前尚未建立统一的正常值。

3. 病因学实验室和辅助检查

（1）大便潜血、虫卵。

（2）胃肠道钡餐或胃镜检查或肠镜（必要时）。

（3）妇科检查（月经过多的患者）：女性病人如果月经增多，需要做妇科检查。

4. 具有鉴别意义的实验室检查

（1）肝、肾功能。

（2）血红蛋白电泳。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

典型病例。结合病史，有小细胞低色素贫血、血清铁低、总铁结合力增高、骨髓可染内外铁阴性，可诊断为缺铁。缺铁性贫血的诊断标准如下：

1. 小细胞低色素性贫血：

（1）符合贫血的标准：即成年男性血红蛋白浓度低于120g/L，成年女性（非妊娠）低于110g/L，孕妇低于100g/L,10天内的新生儿<145g/L.10天至3个月内的婴儿低于100g/L，3个月至6

岁儿童低于 110 g/L，6 至 14 岁儿童与成年男性相同低于 120g/L；

（2）MCV<80fl，MCH<26pg，MCHC<310g/L。

2. 有明确的缺铁病因和缺铁性贫血的临床表现。

3. 血清铁<10.7μmol/L，总铁结合力>64.4μmol/L,运铁蛋白饱和度<0.15g。

4. 骨髓小粒中可染色铁消失，铁粒幼红细胞<0.15g。

5. 红细胞游离原卟啉>0.9μmol/L，或血液锌原卟啉>0.96μmol/L。

6. 血清铁蛋白<15μg/L。

7. 铁剂治疗有效。即每日口服铁剂后，5~10 天网织红细胞开始上升，7~12 天网织红细胞达到高峰，然后开始下降，2 周后血红蛋白上升。只有缺铁性贫血患者，才会出现这种情况。

符合第 1 条和第 2~7 条中任何两条以上即可诊断为缺铁性贫血。

（二）鉴别诊断

1. 海洋性贫血　海洋性贫血也有小细胞低色素性贫血，但患者自幼起病，有家族史，血涂片中可找到靶形细胞，骨髓可染铁和铁粒幼细胞增加，血清铁和铁蛋白增高，总铁结合力正常，血红蛋白电泳可见胎儿血红蛋白（HbF）或血红蛋白 A2（HbA2）增加。

2. 慢性病贫血　慢性病贫血可有小细胞低色素性贫血，但贫血的程度与原发病的轻重有关。贫血的临床表现常为原发疾病的症状所遮盖。如基础病变已有肺功能不全、高热、恶病质等表现，则贫血的发生可加重原有症状。实验室检查可见血红蛋白很少低于 80g/L，白细胞和血小板计数的变化，主要与原发疾病有关。网织红细胞绝对数正常或轻度增加。

外周血细胞形态学：成熟红细胞有中度大小不一，仅有轻度畸形，未多染性和嗜碱性点彩红细胞。骨髓象如无原发疾病的影响，骨髓涂片检查基本在正常范围，很少看到幼红细胞代偿性增生现象。经铁染色后，骨髓涂片细胞外铁增加但铁粒幼细胞显著

减少，为本症实验室检查特征，很少在其他贫血中见到。血清铁、总铁结合力、铁饱和度均低于正常，血清铁蛋白正常或增多。红细胞内游离原卟啉和粪卟啉都可增加。铁动力学试验提示红细胞生成 正常。血清铁和总铁结合力均减低，铁饱和度正常和轻度降低。血清铁蛋白高于正常。红细胞游离原卟啉增多。

3. 骨髓增生异常综合症 骨髓增生异常综合症的伴有环形铁粒幼细胞的难治性贫血（RAS）以贫血为主要症状，外周血网织红细胞减少。患者粒细胞和血小板正常，也可减少。红细胞和粒细胞有病态造血现象。外周血原始细胞<1%。骨髓增生正常或亢进，以红系为主并有病态造血现象，骨髓中可染铁阳性，粒系和巨核系（产生血小板）为正常，可见病态造血现象，原始细胞<5%。骨髓象中出现>15%的环形铁粒幼细胞，血清铁增高、总铁结合力降低与缺铁性贫血刚好相反。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

1. 缺铁性贫血绝大多数都能找到明确的病因，因此诊断缺铁性贫血时要寻找引起缺铁性贫血的病因，尽可能消除引起缺铁性贫血的病因。

2. 注意缺铁性贫血是否与其他疾病合并存在。

3. 如果外周血有晚幼红细胞出现，则不考虑缺铁性贫血。

（二）治疗原则

1. 对于能去除引起缺铁病因的疾病 恢复血红蛋白浓度，补充机体的贮存铁，去除引起缺铁的病因。

2. 对于不能去除引起缺铁病因的疾病 恢复血红蛋白浓度，补充机体的贮存铁,长期给予维持量。

【治疗措施】

1. 病因治疗

（1）对于由于摄入不足引起的缺铁性贫血：因偏食、饮食结构不科学而导致食物中含铁量不足引起的缺铁性贫血，则改正

饮食的习惯，改善饮食的结构，辅以补充额外铁剂、预防性治疗，多可取得良好效果。由于生长发育期（婴幼儿和青少年）、代谢旺盛阶段（孕妇和月经期妇女）会引起相对性铁缺乏而不能满足造血需要，则增加含铁食物（黑色食物和肉、肝和血类食物）的摄入，结合铁剂治疗，也可取得满意的效果。

（2）对于由于慢性失血引起的缺铁性贫血：纠正各种引起慢性失血（如胃肠道出血、钩虫、痔疮、胃肠道肿瘤、月经增多）的原因。

（3）对于由于吸收障碍引起的缺铁性贫血：如治疗慢性腹泻等，但对于胃大部切除术后所致，则不能去除。

（4）对于由于慢性溶血引起的缺铁性贫血：纠正慢性溶血。

2. 补充铁剂　铁剂治疗的目的在于恢复血红蛋白和补足贮存铁。

（1）口服铁剂

1）用法：硫酸亚铁 0.3g，每天 1~3 次；或琥珀酸亚铁 0.1~0.2g，每日 1~3 次；或力蜚能，0.15g，每日 2 次。

开始补铁时可采用“一二三”原则，即第一天晚饭后服用上述的铁剂 1 粒，观察有无胃肠道反应，如果有，则每天仅服用 1 粒；如果无胃肠道反应，则第二天早饭和晚饭后各服用铁剂 1 粒，如果有胃肠道反应，则每天仅服用 2 粒；如果无胃肠道反应，则第三天早饭、中饭和晚饭后各服用铁剂 1 粒，一直到血红蛋白恢复正常后，再维持 3 个月。

2）疗程：血象恢复正常后，血清铁蛋白>30~50μg/L 时再停药，如果不能检查血清铁蛋白，在病因消除后，再补充铁剂 3 个月；如病因不能消除，则要给予小剂量维持量的铁剂（0.3g，一日 1 次）。

3）注意事项：①服用铁剂前，应该严格检查大便隐血，因为服用铁剂后，大便为黑色；②服用铁剂治疗 3 周后，若网织红细胞或血红蛋白无明显增加，应检查诊断是否准确；是否严格按照医嘱用药、服用方法是否不正确；是否存在胃肠道吸收障碍

(病因未去除，尤其注意胃肠道的恶性肿瘤）或存在其他因素，如慢性感染性疾病等。

（2）注射铁剂

1）常用药物：右旋糖酐铁和山梨醇枸橼酸铁，两者均为每毫升含铁50mg。右旋糖酐铁可肌注及静脉滴注。

2）不良反应：除局部肌肉注射部份发生疼痛外，尚有发生全身反应可能。轻者面部潮红、头痛、头昏，重者肌肉酸痛、腹痛、腹泻、恶心、呕吐、寒战发热。有少数情况更会出现过敏性休克表现，患者感胸闷、气促、心慌，出现大汗淋漓、晕厥等情况。不良反应发生时间有时仅数分钟，有时亦可注射后数小时发生，尤以静脉用药方式发生率高且严重，故通常不采用静脉用药。山梨醇枸橼酸铁仅供肌肉注射，局部反应较少，但易发生严重全身反应。

3）适应证：口服铁剂不能耐受，有明显消化道反应者；存在严重消化道疾病，口服铁剂后症状加重者；有胃肠道吸收障碍者；严重缺铁或口服补铁不能满足机体需要者，长期慢性失血用口服铁剂不易控制者。

4）注射用铁补充总量：总需铁量（mg）=（正常血红蛋白浓度-患者血红蛋白浓度）×体重（kg）×0.33。即（150-X）×W×0.33。

5）用法：首剂以50mg开始，臀部深部肌肉注射，如无明显反应，以后可每日或隔日注射100mg，避免每次在同一部位注射。

3. 输血

（1）轻中度贫血的缺铁性贫血，一般不需要输血。

（2）重度贫血的缺铁性贫血，临床上伴有缺氧症状，需要紧急输血，一般第一次输入2U的红细胞悬液，以后的输血根据病情而定。

（3）中重度贫血的缺铁性贫血，伴发其他疾病需要立即手术或者妊娠待产的患者，也需要紧急输血，一般第一次输入2U

的红细胞悬液，以后的输血根据手术的情况而定，血红蛋白上升至 90g/L 左右即可。

【疗效评价】

1. 治愈　Hb 恢复正常，MCV>80fl 血清铁及铁蛋白，FEP 均恢复正常。贫血病因消除。

2. 有效　Hb 增高>20g/L，其他指标部分恢复。

3. 无效　四周治疗 Hb 较治疗前无改变或反下降。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：增加含铁量高的食物，如瘦肉类、血类、大豆和黑色蔬菜类。

（2）起居：如果有重度贫血，需要卧床休息；中度贫血，可下床做轻微的活动；轻度贫血，可从事轻微的体力活动。在下蹲后站立时动作慢，以免出现晕厥。

2. 注意事项

（1）在重度贫血阶段，需要每周复查 1 次血液分析，以观察血红蛋白的变化；轻中度贫血阶段可 2 周复查 1 次血液分析；血红蛋白恢复正常后，需要每一个月复查 1 次血液分析。

（2）如果病因不能祛除，则不论贫血轻重，都需要每周复查一次血液分析。

（3）如果病情有变化，则随时复查血液分析或者住院治疗。

3. 常规用药　继续补充铁剂治疗：硫酸亚铁 0.3g，每天 1~3 次；或琥珀酸亚铁 0.1~0.2g，每日 1~3 次；或力蜚能，0.15g，每日 2 次。血象恢复正常后，血清铁蛋白>30~50μg/L 时再停药，如果不能检查血清铁蛋白，在病因消除后，再补充铁剂 3 个月；如病因不能消除，则要给予小剂量维持量的铁剂（0.3g，一日 1 次）。

（高清平）

第二章 巨幼细胞贫血

巨幼细胞贫血（Megaloblastic Anaemia）是指人体内的遗传物质 DNA 合成障碍而发生的贫血。其特点是骨髓中大量形态和功能异常的巨幼红细胞和巨幼粒细胞，外周血液中可见卵圆形大红细胞和异常的中性粒细胞，而且红细胞、白细胞和血小板的数量减少。绝大多数巨幼细胞贫血是因为叶酸或维生素 B_{12} 缺乏所引起。

我们把这种由营养物质叶酸和维生素 B_{12} 缺乏所引起的贫血称为营养性巨幼细胞贫血。

【病因与发病机制】

（一）病因

1. 维生素 B_{12} 缺乏的巨幼细胞贫血 人体内所需要的维生素 B_{12} 来源于食物。动物性食物如肝、肾和肉类含有丰富的维生素 B_{12}，蛋类和乳制品亦含有较多的维生素 B_{12}，蔬菜中的含量极少。维生素 B_{12} 是一种水溶性维生素，食物中的维生素必须在胃内与胃黏膜分泌的内因子结合才能被肠道吸收。正常情况下，食物中约 60%~80%的维生素 B_{12} 被肠道吸收，但如缺乏内因子时，被吸收的维生素 B_{12} 则不到 2%。人体肠道内的细菌虽然能合成维生素 B_{12}，但因肠道缺乏内因子而极少能被吸收利用。维生素 B_{12} 在动物蛋白中含量丰富，而人体每天的需要量较少，约 2~5μg，故除非是素食者，一般不会有营养不良性维生素 B_{12} 缺乏。即维生素 B_{12} 缺乏完全由食物中含量太低而引起者极为罕见，除非身体需要量增加，食物中的含量又不能适应身体的需要而造成相对不足。维生素 B_{12} 缺乏几乎都是消化道的某种疾病影响其吸收功能而发生，这些疾病引起维生素 B_{12} 缺乏的内因子或肠道吸收障碍。此外，慢性胰腺病也能影响维生素 B_{12} 的吸收，某些药物也可以引

起维生素 B_{12} 的吸收障碍。引起维生素 B_{12} 缺乏的原因有：

（1）内因子缺乏：分为原发性和继发性两种。原发性内因子缺乏见于恶性贫血，与自身免疫产生内因子抗体有关。内因子抗体亦可见于某些甲状腺或肾上腺皮质功能减退的患者。继发性内因子缺乏可见于萎缩性胃炎、全胃或胃大部切除后。

（2）肠道疾病：各种小肠功能障碍和疾病均可导致维生素 B_{12} 的吸收障碍。如口炎性腹泻（肠黏膜细胞的绒毛萎缩）；肠手术后的盲袋形成和小肠憩室炎症（引流不畅而致细菌过度繁殖而夺取食物中的维生素 B_{12}）；某些寄生虫感染（绦虫寄生在小肠内与机体竞争维生素 B_{12}）；节段性肠炎、回肠切除和某些药物如对氨水杨酸、新霉素、秋水仙碱和乙醇等（小肠黏膜损伤而影响维生素 B_{12} 的吸收）。

（3）选择性维生素 B_{12} 吸收障碍：系一种罕见的、病因不明的、家族性儿童疾病。

（4）其他：转钴胺Ⅱ的先天性缺乏，可致维生素 B_{12} 的吸收转运障碍，其特点为患者呈严重的巨幼细胞贫血而血清维生素 B_{12} 水平正常。

2. 叶酸缺乏性巨幼细胞贫血　叶酸是维生素 B 族中的一种，参与细胞多种代谢，特别是在细胞遗传物质 DNA 的合成过程中有着重要的作用。叶酸广泛存在于各种食物中，以绿色蔬菜、瓜果、动物的肝肾和奶制品中含量最多。叶酸的性质不稳定，易被光和热分解破坏，因此，食物中的叶酸在烹调，特别是煮沸时易受破坏。人体不能自行合成叶酸，所需叶酸全部来自食物。人体肝和其他组织中的叶酸贮存量不多，食物中一旦供应缺乏，3~4 个月后即可发生营养性巨幼细胞性贫血。引起叶酸缺乏有以下一些主要原因：

（1）营养不良：长期素食，饮食单调，烹调及饮食习惯不良，慢性肝病与酗酒，婴幼儿喂养不当，以及年老体衰者，由于叶酸摄入不足均易患叶酸缺乏的营养性巨幼细胞性贫血。

（2）需要量增加：见于生长发育期婴幼儿、青少年及哺乳

期妇女。妊娠妇女因胎儿发育等因素致叶酸需要量增加，可达正常人的3~10倍。此外，任何引起造血或组织代谢亢进的疾病，如溶血性贫血、恶性肿瘤、真性红细胞增多症、白血病、甲状腺机能亢进、慢性感染等都可发生叶酸缺乏；慢性皮肤病，如牛皮癣、剥脱性皮炎等，因大量脱皮，每天丢失大量叶酸；血液透析可致叶酸丢失，均可使叶酸需要量增加，如补充不足易发生叶酸缺乏症。

（3）肠道吸收不良：如小肠吸收不良综合征、胃切除、小肠切除等。抗癫痫药，苯妥英钠可影响小肠吸收功能。抗结核药，如雷米封长期应用可影响叶酸吸收，少数病人中也可发生巨幼细胞性贫血。

（4）利用障碍：对抗叶酸的药物如氨甲蝶呤能阻碍叶酸被人体利用。酒精性肝硬化的叶酸缺乏，除摄入不足及肠功能紊乱影响吸收外，尚与叶酸在体内的代谢障碍有关。维生素C可促进叶酸代谢，使其稳定。所以有少数维生素C缺乏症患者可出现巨幼细胞性贫血。

（二）发病机制

叶酸和维生素B_{12}是细胞DNA合成过程中的重要辅酶。

1. 在叶酸和维生素B_{12}缺乏时，会造成DNA合成障碍，DNA合成速度减慢，细胞停止在S和G_2期，细胞核增大。合成的DNA多呈单链或解链状态，而RNA及蛋白质的合成受影响较小，细胞浆多而且成熟好，造成核浆发育不平衡，这种细胞多数在骨髓内破坏，即无效红细胞生成。

2. 在叶酸和维生素B_{12}缺乏时，脱氧尿苷一磷酸变成脱氧胸苷一磷酸的过程受阻，其程度超过脱氧尿苷三磷酸回到脱氧尿苷一磷酸的脱氧尿苷三磷酸焦磷酸酶的速度，大量的脱氧尿苷三磷酸堆积在细胞内，脱氧尿苷三磷酸代替脱氧胸苷三磷酸参入DNA。部分尿苷（U）被修复系统识别和清除，并以胸苷（T）替代，但由于脱氧尿苷三磷酸不断出现，复制出的DNA仍然有许多错误的尿苷（U）部分，造成DNA复制的起点多，新合成的小

片段不能连接成 DNA 子链，存在多处的单链，在重新螺旋化时易受机械性损伤和酶的破坏而发生断裂，表现为染色质疏松和有断裂，呈现典型的巨幼样变。

3. S-腺苷蛋氨酸和蛋氨酸由同型半胱氨酸接受 N5-甲基四氢叶酸的甲基而成，B_{12} 缺乏时，S-腺苷蛋氨酸生成减少，脊髓中的磷脂碱性蛋白的甲基化作用受到损害，从而引起神经系统损害。

除造血组织的细胞外，非造血组织的细胞如胃肠道黏膜细胞和神经细胞亦出现 DNA 合成障碍。

【临床表现】

1. 血液学的表现　贫血是常见症状，发病较为缓慢，病人表现为软弱无力、面色苍白、头昏、头晕、耳鸣、活动后心慌气短，皮肤及巩膜可有轻度黄疸。约 20%的患者可有白细胞减少和血小板减少,表现为容易感染和出血。少数病例可出现肝、脾肿大。

2. 非血液学的表现

（1）消化道表现：主要是舌炎，表现为舌苔光滑、舌乳头消失、舌质绛红疼痛，此外有食欲不振、上腹部不适感、腹泻或便秘。

（2）神经系统表现：常与贫血和消化道表现同时存在，表现为手足对称性麻木、感觉障碍、下肢步态不稳、行走困难，小儿及老年人常表现为精神异常、无欲、抑郁、嗜睡或精神错乱，有时可单独存在。神经系统表现可发生在贫血之前，因此，在临床上有些病人贫血、消化道表现和神经系统表现三者同时出现，有的病人可以只有贫血面无消化道表现或神经系统表现。在少数情况下，神经系统表现可成为突出的表现而同时没有或几乎没有贫血。神经系统表现主要见于维生素 B_{12} 缺乏。

【入院检查】

1. 常规实验室检查

（1）血液分析：呈大细胞性贫血，MCV>100fl,MCH>32pg,

MCHC 310~350g/L；白细胞和血小板数正常和减低。

（2）网织红细胞：正常或稍增加。

（3）外周血细胞形态学：可见红细胞体积大，厚度增加，染色深，中性粒细胞分叶过多。

（4）骨髓象：骨髓增生明显活跃，以红细胞系统增生为主，出现正常和巨幼细胞并存现象。可见各阶段巨幼红细胞，其特点为胞体大，胞浆丰富，核染色质细致而疏松，细胞核与细胞浆的比例增大，呈“幼核老浆”改变。可见双核和多核巨幼红细胞、成熟红细胞大小不均，可见巨大红细胞、豪-周小体、卡波环、点彩红细胞等。粒细胞亦可见巨幼样变和核分叶过多现象。巨核细胞胞体巨大、核呈分叶状。

（5）肝功能：可出现轻度的胆红素增高。

2. 叶酸和维生素 B_{12} 测定 血清叶酸<6.91nmol/L，红细胞叶酸<227nmol/L；血清维生素 B_{12}<74pmol/L。

3. 病因学检查

（1）全胃肠道钡餐或胃镜肠镜检查。

（2）胸片。

（3）肝胆脾和腹腔淋巴结 B 超检查。

4. 具有鉴别意义的实验室检查

（1）肝功能。

（2）骨髓的组织化学染色（糖原染色）。

【诊断与鉴别诊断】

（一）维生素 B_{12} 缺乏的巨幼细胞贫血诊断标准

1. 贫血的表现：消化道表现（食欲不振、恶心、腹胀、腹泻等,舌红、乳头萎缩）；神经系统表现（下肢对称性深部感觉消失等）。

2. 大细胞性贫血：MCV>100fl,MCH>32pg,MCHC 310~350g/L。

3. 中性粒细胞核分叶过多（分 5 叶者>0.05）。

4. 骨髓巨幼红细胞>0.10，粒细胞和巨核细胞亦伴巨幼样改

变。

5. 血清维生素 B_{12}<74pmol/L。

（二）叶酸缺乏性巨幼细胞贫血诊断标准

1. 贫血的表现和/或消化道表现。

2. 大细胞性贫血:MCV>100fl,MCH>32pg,MCHC310~350g/L。

3. 中性粒细胞核分叶过多（分 5 叶者大于 0.05）。

4. 骨髓巨幼红细胞>0.10，粒细胞和巨核细胞亦伴巨幼样改变。

5. 血清叶酸<3ng/ml；红细胞内叶酸<100ng/ml。

（三）鉴别诊断

1. 溶血性贫血　溶血性贫血也可出现大细胞性贫血和骨髓中发现巨幼红细胞，但溶血性贫血有黄疸、脾肿大，实验室检查可见血浆游离血红蛋白、总胆红素、间接胆红素明显增加，中性粒细胞无分叶过多、骨髓巨幼红细胞小于 0.10，粒细胞和巨核细胞亦无巨幼样改变。

2. 骨髓增生异常综合症　骨髓增生异常综合症的难治性贫血常可出现大细胞性贫血和骨髓中发现巨幼红细胞，但除此之外还有其他病态造血的表现，如外周血出现幼红细胞、粒细胞核分叶过少和胞浆内颗粒减少、巨大血小板，骨髓中出现环形铁粒幼细胞、小原始细胞、小巨核细胞等，血清叶酸和维生素 B_{12} 增多。叶酸和维生素 B_{12} 治疗无效。

3. 急性髓细胞性白血病 M_6 型（红白血病）　急性髓细胞性白血病 M_6 型即红白血病的骨髓中亦可发现巨幼红细胞，但起病急，贫血重，有出血、感染和肝脾肿大，骨髓幼红细胞糖原染色呈强阳性反应，叶酸和维生素 B_{12} 治疗无效。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

1. 确定是否为巨幼细胞性贫血　大细胞性贫血伴中性粒细胞分叶过多，骨髓巨幼红细胞大于 10%，可诊断巨幼细胞性贫血。

2. 明确是否缺乏叶酸和 $VitB_{12}$ 检查血清叶酸和 $VitB_{12}$。

3. 寻找病因 寻找引起巨幼细胞贫血的基础疾病。

（二）治疗原则

1. 积极治疗原发疾病，去除病因，改变不良饮食习惯。

2. 补充叶酸和（或）维生素 B_{12}，恢复血红蛋白浓度。恶性贫血或胃切除者长期服用。

【治疗措施】

1. 病因治疗 积极治疗原发疾病，去除病因，改变不良饮食习惯，增加富含叶酸 B_{12} 食物的摄入。婴幼儿要及时添加辅食，孕妇要多食新鲜蔬菜和动物蛋白。停用影响维生素 B_{12} 吸收的药物。对长期服用苯妥英钠和避孕药者给予预防性的叶酸治疗。

2. 补充叶酸 叶酸 5~10mg，每日 3 次，吸收不良者剂量宜加大。不能口服可肌肉注射叶酸每日 10~20mg，或甲酰四氢叶酸钙 3~6mg/天，每日 1 次，直到血红蛋白恢复正常，引起巨幼细胞性贫血的病因得到祛除。应用叶酸拮抗剂如大剂量甲氨蝶呤治疗急性淋巴细胞白血病时，在用药后 6 小时后开始给与甲酰四氢叶酸钙 $6mg/m^2$，6 小时 1 次，共 8 次。

3. 补充维生素 B_{12} 维生素 $B_{12}100\mu g/d$，肌肉注射连续 2 周，以后每周 2 次，直到血色素恢复正常后，每月 100μg 维持。有神经系统症状者维生素 B_{12} 剂量 $250\mu g/d$，且维持治疗，宜 2 周 1 次。治疗后 8~12 小时，骨髓内巨幼红细胞可转变为正常幼红细胞，48~72 小时可完全恢复正常；3~5 天见网织红细胞增多，5~10 天出现高峰，血红蛋白恢复正常需要 4 周左右。

4. 其他辅助治疗 合并缺铁者及时补充铁剂，同时补充氯化钾，重症患者在治疗初始阶段会有血钾下降，应及时补充。

维生素 B_{12} 缺乏的患者有神经系统症状，如单用叶酸治疗可加重这些症状，故维生素 B_{12} 缺乏者不宜单独使用大剂量叶酸作诊断性治疗。临床上叶酸和维生素 B_{12} 缺乏常常互相影响，同时

存在，如叶酸缺乏的患者有 1/3 伴维生素 B_{12} 缺乏，这时如单用叶酸治疗可改善贫血，但加重神经系统症状。因此，主张巨幼细胞性贫血如果不能肯定是由哪种物质缺乏引起时，应该联合应用叶酸和维生素 B_{12}。

【疗效判断】

1. 有效

（1）临床症状（贫血、消化道和神经系统症状）消失。

（2）血细胞数量恢复：血红蛋白恢复正常；白细胞大于 4×10^9/L；血小板大于在 100×10^9/L。

（3）血细胞形态恢复：外周血粒细胞核分叶过多及核肿胀等现象消失；骨髓粒细胞核肿胀、巨幼变及红系统巨幼变消失，巨核细胞形态正常。

2. 部分有效

（1）临床症状明显改善。

（2）血红蛋白上升 30g/L。

（3）外周血粒细胞核分叶过多及核肿胀等现象和骨髓中粒、红系统的巨幼变基本消失。

3. 无效　经充分治疗后，临床症状、血象及骨髓象无改变。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：多食用动物蛋白（补充维生素 B_{12}）、新鲜水果和绿叶蔬菜（补充叶酸）等。

（2）起居：如果有重度贫血，需要卧床休息；中度贫血，可下床做轻微的活动；轻度贫血，可从事轻微的体力活动。在下蹲后站立时动作慢，以免出现晕厥。

2. 注意事项

（1）停用影响维生素 B_{12} 吸收的药物。

（2）对于病因已经去除者，血红蛋白正常后就可停药，不需维持治疗。如果病因不能去除，则持续给药。

历代中医资料大全分享

你好，我是逢原，你现在看到的这本资料是我从网上收集整理的。

本人自学中医多年，耗时多年搜集珍藏了众多的中医资料，包括了目前已经出版的大多数中医书籍，以及丰富的视频教程，而这些中医资料，是博览群书，勤求古训之必备。

只需要在下面输入你的邮箱并确认就可以直接下载中医资料：

http://list.qq.com/cgi-bin/qf_invite?id=03157beabc6d50e0b64029a2715966596d94dcac7ed0cfd7

如果有你也喜欢中医，需要一些学习中医的资料；或者是学习中医的路上碰到了什么问题需要交流；或者碰到一些疾病的困扰，需要求助，可以通过以下方式联系我：

一、发邮件：fyzy999@qq.com

二、加我 **QQ/微信：2049346637**

三、关注微信公众平台——**逢原中医**，经常有中医文章更新。

四、关注我的**空间**：**http://user.qzone.qq.com/2049346637**

免责申明：所有资源均是网上搜集，本人收集整理这些中医资料，仅仅为了方便中医同道中人私下交流学习之用，不为营利，将不对任何资源负法律责任。所有资源请在下载后 24 小时内删除，任何涉及商业营利目的均不得使用，否则产生的一切后果将由您自己承担！如果您觉得满意，请购买正版资源。

私人微信号：2049346637

公众平台：逢原中医

（3）恶性贫血需要终身用药。

3. 常规用药

（1）叶酸 5~10mg，每日 3 次；不能口服可静脉注射甲酰四氢叶酸钙 3~6mg/d，每日 1 次，直到血红蛋白恢复正常。

（2）维生素 B_{12}100μg/d，肌肉注射连续 2 周，以后每周 2 次直到血红蛋白恢复正常后，每月 100μg 维持；有神经系统症状者维生素 B_{12} 剂量 250μg/d，且维持治疗，宜 2 周 1 次；无法去除病因者维持剂量为 100μg 肌肉注射，1 次/月。

（陈友华）

第三章 慢性病贫血

慢性病贫血（Anaemia of Chronic Disease）是指继发于感染、炎症、创伤和肿瘤的慢性病的贫血，不包括其他一些慢性疾病（如高血压病、糖尿病和肺气肿等）和一些慢性系统性疾病（如肝病、肾病和内分泌疾病）患者的贫血。

【病因与发病机制】

（一）病因

1. 慢性感染 结核病、慢性化脓性感染（如肺脓肿、亚急性细菌性心内膜炎、慢性盆腔炎、慢性骨髓炎、慢性泌尿系感染）、慢性深部真菌感染等。

2. 慢性非感染性炎症 结缔组织病（如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮和干燥综合症等）、炎性肠病（如溃疡性结肠炎和 Crohn 病等）。

3. 恶性肿瘤 恶性淋巴瘤和其他各种恶性肿瘤。

（二）发病机制

1. 单核-巨噬细胞系统和淋巴细胞系统的反应性激活 上述病因可引起单核-巨噬细胞系统和淋巴细胞系统的反应性激活，

继而引起以下病理过程的发生：

（1）铁和铁蛋白在单核-巨噬细胞系统过度阻留：以放射性同位素 59Fe 标记的红细胞和血红蛋白注入慢性感染、慢性非感染性炎症和恶性淋巴瘤的体内，发现肠道吸收的铁被局部的单核-巨噬细胞系统阻留；转铁蛋白通过和单核-巨噬细胞表面的特异性受体结合，也被阻留。因此使铁的利用发生障碍。

（2）红细胞系统的造血受抑：慢性感染、慢性非感染性炎症和恶性肿瘤可使单核-巨噬细胞系统和淋巴细胞系统的反应性激活，激活后的单核-巨噬细胞和淋巴细胞释放白细胞介素-1（IL-1）、肿瘤坏死因子（TNF）和干扰素（IFN），抑制造血。

（3）红细胞破坏增加：慢性病时单核-巨噬细胞系统的活性增强，对于一些平时不予识别的微小损伤的红细胞强行阻留在脾脏内，并使之破坏。

2. 红细胞生成素对贫血的反应性迟钝　研究表明慢性非感染性炎症的贫血患者的血清中的红细胞生成素水平升高，但骨髓红细胞的代偿并不增加，因此红细胞系统造血对红细胞生成素的反应降低。

3. 营养代谢紊乱　慢性病时常伴摄食减少，引起机体的营养、热量和造血原料的摄入不足，可发生贫血。

【临床表现】

根据不同的病因而可有不同的表现。可先有贫血后发现原发病，亦可在原发病的基础上发生贫血。贫血的程度与原发病的轻重有关。贫血的临床表现常为原发疾病的症状所遮盖。如基础病变已有肺功能不全、高热、恶病质等表现，则贫血的发生可加重原有症状。

【入院检查】

1. 血象

（1）贫血：呈正细胞正色素性或小细胞低色素性贫血。贫血一般并不严重，血红蛋白很少低于 80g/L，大多为正细胞正色

素型，但 1/4~1/2 患者可能为正细胞低色素型，尤其是类风湿性关节炎。

（2）白细胞和血小板计数的变化：主要与原发疾病有关。

（3）网织红细胞：网织红细胞绝对数正常或轻度增加。

（4）外周血细胞形态学：成熟红细胞有中度大小不一，仅有轻度畸形，未多染性和嗜碱性点彩红细胞。

2. 骨髓象 如无原发疾病的影响，骨髓涂片检查基本在正常范围，很少看到幼红细胞代偿性增生现象。经铁染色后，骨髓涂片细胞外铁增加但铁粒幼细胞显著减少，为本症实验室检查特征，很少在其他贫血中见到。血清铁、总铁结合力、铁饱和度均低于正常；血清铁蛋白正常或增多；红细胞内游离原卟啉和粪卟啉都可增加；铁动力学试验提示红细胞生成正常。51Cr 标记的正常 O 型红细胞在病人循环中的寿命缩短，提示红细胞过度破坏是由于红细胞外的因素所致。

3. 铁代谢指标

（1）血清铁和总铁结合力均减低，铁饱和度正常和轻度降低。

（2）血清铁蛋白高于正常。

（3）红细胞游离原卟啉增多。

4. 有鉴别意义的实验室检查

（1）血红蛋白电泳。

（2）生化试验。

【诊断标准与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 有慢性感染、炎症、肿瘤的表现和贫血的表现。

2. 多为正细胞正色素性贫血，30%~50%为小细胞低色素性贫血。

3. 红细胞形态正常或轻度中心淡染，网织红细胞正常。

4. 骨髓细胞铁染色示红系细胞内铁粒减少，而在巨噬细胞内

铁粒增多。

5. 红细胞游离原卟啉增多。

6. 血清铁和总铁结合力均低于正常，转铁蛋白饱和度正常和轻度降低。

7. 血清铁蛋白水平高于正常。

（二）鉴别诊断

1. 缺铁性贫血　有明确的缺铁病因。典型的小细胞低色素性贫血，血清铁<10.7μmol/L，总铁结合力>64.4μmol/L,运铁蛋白饱和度<0.15，骨髓小粒中可染色铁消失，铁粒幼红细胞<0.15，红细胞游离原卟啉>0.9μmol/L，或血液锌原卟啉>0.96μmol/L，血清铁蛋白<15μg/L。铁剂治疗有效可与慢性病贫血相鉴别。

2. 海洋性贫血　海洋性贫血有小细胞低色素性贫血，但患者自幼起病，有家族史，血涂片中可找到靶形细胞，骨髓可染铁和铁粒幼细胞增加，血清铁和铁蛋白增高，总铁结合力正常。血红蛋白电泳可见胎儿血红蛋白（HbF）或血红蛋白 A_2（HbA_2）增加可与慢性病贫血相鉴别。

3. 骨髓增生异常综合症　骨髓增生异常综合症的难治性贫血（RA）和伴有环形铁粒幼细胞的难治性贫血（RAS）以贫血为主要症状，外周血网织红细胞减少，患者粒细胞和血小板正常，也可减少。红细胞和粒细胞有病态造血现象，外周血原始细胞<1%。骨髓增生正常或亢进，以红系为主并有病态造血现象，骨髓中可染铁阳性，粒系和巨核系（产生血小板）为正常，可见病态造血现象，原始细胞<5%。骨髓象中出现>15%的环形铁粒幼细胞(RAS)，血清铁增高、总铁结合力降低，可与慢性病贫血相鉴别。

4. 稀释性贫血　恶性肿瘤后期可发生稀释性贫血。骨髓瘤及巨球蛋白血症引起的贫血也可能由选择性血浆容量增加而引起。但肿瘤性疾病的原发病的表现很明显。

5. 肾性贫血　贫血是慢性肾功能衰竭的最有特征性的临床表现，其程度大致与尿毒症轻重有关。有贫血的表现，半数患者血片中可发现锯齿形细胞，血清铁可正常或稍增加，铁的周转率正

常或稍有减少，但铁的利用低于正常，红细胞寿命期缩短，血尿素氮及肌酐明显增多，可以帮助确立尿毒症性贫血的诊断。

6. 骨髓癌肿转移或淋巴瘤浸润导致的贫血 恶性肿瘤转移至骨髓时除贫血外，血清铁多增高，周围血有幼粒—幼红细胞贫血，成熟红细胞有显著畸形。血清碱性磷酸酶测定及骨骼X线检查、骨髓检查可发现骨髓癌肿或淋巴瘤细胞。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

有明显原发病伴有贫血，实验室检查符合可诊断。

（二）治疗原则

以治疗原发病为主，同时进行对症支持治疗，减轻贫血症状。

【治疗措施】

1. 治疗原发病 慢性病贫血主要是针对原发病进行治疗，原发病治愈后，贫血可得到改善或恢复。由于贫血常不严重，一般不需要特殊治疗。

2. 输红细胞悬液 重度贫血时考虑输红细胞悬液。

3. 补充铁剂 如同时有缺铁性贫血可补充铁剂。

4. 红细胞生成素 对于中重度贫血给予红细胞生成素常可改善贫血，剂量为3000~6000U/次，皮下注射，每周3次。

【疗效评价】

1. 有效 贫血症状改善，血红蛋白上升30g/L以上。

2. 无效 贫血症状无改善，血红蛋白上升小于30g/L。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）不论有效或无效，如果有重度贫血，需要卧床休息；中度贫血，可下床做轻微的活动；轻度贫血，可从事轻微的体力活动。

（2）根据不同的原发病进行不同的照护。

2. 注意事项　原发病症状可能掩盖贫血症状，应注意复查血象以了解贫血严重程度。

3. 常规用药　根据不同的原发病给予不同的药物。

（敖绪斌）

第四章　再生障碍性贫血

再生障碍贫血（再障,Aplastic Anaemia）是由于各种原因引起造血干细胞数量和/或功能异常，以致全血细胞（红细胞、血小板、白细胞）减少而引起一种综合病征，临床表现为贫血、感染和出血。再障发病率约 0.74/10 万左右，以青壮年发病居多，年龄分布 4~72 岁，60%以上小于 30 岁，男性多于女性，男女之比约 2∶1。

【病因与发病机制】

（一）病因

再障分为先天性和后天获得性两种。先天性再障与遗传因素有关，最常见的是范可尼（Fanconi）贫血，它是一种常染色体隐性遗传病，常伴有先天畸形。大多数获得性再障原因未明，称之为原发性再障，另一部分可找到明确的病因，称之为继发性再障。继发性再障的病因有

1. 化学因素

（1）药物：能引起再障的药物较多，有些再障的发生与药物的用量有关，随着药物剂量的加大，造血功能受抑加重，停药后部分可逐渐恢复，此称药物依赖性；另有一部分再障的发生与药物的剂量无关，一经接触，即可引起，此称药物免疫性。

（2）化学物质：苯及其衍生物和再障的关系,已被证实。苯中毒致再障的机理，大多认为苯影响核酸的合成,对细胞增殖周期各期细胞均有影响，苯中毒早期以中性粒细胞减少为主，也可有

血小板减少，但最终结果为全血细胞减少及骨髓再生障碍。

2. 物理因素 主要是各种电离辐射，如X射线、放射性核素达到一定的剂量均可引起骨髓抑制，而长期受电离辐射影响比一次接触较大剂量引起再障的危险性更大。

3. 生物因素 主要是病毒感染，如肝炎病毒（乙肝、丙肝和甲肝病毒）、微小病毒、EB病毒和HIV病毒等。

4. 其他因素 自身免疫功能紊乱和妊娠（妊娠期再障）

（二）发病机制

1. 造血干细胞受损 血细胞来源于造血组织中的造血干细胞，后者具有自我增殖和向成熟阶段细胞分化的功能，一旦干细胞受损，血细胞来源减少，就会引起再障。

2. 造血微循环缺陷 造血组织的血液供应及基质细胞受到损害，也会导致骨髓造血功能下降，如射线除直接损伤干细胞外，也会损害造血组织的血液供应和基质细胞，引起再障。

3. 免疫功能异常 部分再障患者的T淋巴细胞的活性增强，对自身骨髓增殖有抑制作用，去除这些细胞及其产物可促进骨髓造血功能恢复。临床上应用免疫抑制剂治疗再障，部分患者造血功能恢复。

【临床表现】

再障的主要临床表现为贫血、感染、出血。不同的病因，除有共同的临床表现外，还有其特殊的临床表现。如苯中毒患者还有其他苯中毒表现；药物引起的再障，服药与起病的时间可自数天、数周至数月不等。临床上根据病情的轻重、起病的缓急将再障分为轻型（慢性）再障和重型（急性）再障两大类，其具体表现如下：

1. 重型（急性）再障 起病急，症状重，病情进展迅速，常以感染发热和出血为首起及主要表现。早期贫血不明显，但进行

性加重，高热、畏寒、出汗、口腔溃疡、皮肤感染、呼吸道感染多见，感染不易控制，重者可因败血症死亡；几乎每例都有出血倾向，出血部位广泛，轻者皮肤淤点、淤斑、牙龈渗血，重者有内脏出血，如消化道出血、血尿，眼底检查几乎都有出血；颅内出血一旦出现，预后极差。感染和出血常相互影响，互为因果，促使病情日益恶化，常规治疗方法效果不佳。此称为重型再障Ⅰ型。

2. 轻型（慢性）再障　起病和病情进展缓慢，常无确切的起病日期，贫血为首起的主要表现。常感倦怠无力、头昏、头晕，活动后心悸、气促、面色苍白；出血发生率不高，即使出现，也多为皮肤、牙龈出血，内脏出血可能性极小；感染轻，多以呼吸道感染为主，容易控制，发生率低。这种病例病程较长，患者可以生存多年，若治疗恰当，病情可好转甚至缓解。但有少数轻型(慢性）再障病例变成重型 (急性) 再障,此称为重型再障Ⅱ型。

【入院检查】

1. 常规实验室检查

（1）血液分析

1）多呈全血细胞减少，发病早期可有一系或二系细胞减少。

2）贫血为正细胞正色素性贫血.少数患者出现大细胞性贫血；中性粒细胞和血小板数目下降，重型分别低于 0.5×10^9/L、20×10^9/L。

（2）网织红细胞：百分比及绝对值减低。重型百分比及绝对值分别小于 0.5%和 15×10^9/L。

（3）外周血组织化学染色：成熟中性粒细胞碱性磷酸酶活力增高。

（4）骨髓细胞学：重型红髓减少，有核细胞明显减少，粒系细胞主要为成熟型，巨核细胞不易见到，骨髓中非造血细胞，如成熟的淋巴细胞、浆细胞、组织嗜碱细胞及网状细胞增高。轻型再障患者，由于红骨髓呈向心性萎缩，部分骨髓具有造血功

能，不同部位穿刺结果很不一致，典型患者穿刺见骨髓中油滴明显增多，骨髓小粒中非造血细胞明显增多，三系细胞减少，以幼红细胞及巨核细胞减少最为显著，淋巴细胞增多。在增生较好部位穿刺所见骨髓仅见幼红细胞代偿增生，晚幼红细胞较多，但巨核细胞始终减少，伴血小板生成减少。

（5）骨髓活检（病理学检查）：重型再障几乎全部为脂肪髓，轻型再障在脂肪髓中可见造血灶，但全血细胞都减少。

2. 特殊实验室检查

（1）造血干细胞培养：CFU-GM、CFU-E、CFE-Meg、BFU-E、CFU-Mix 的集落数都明显减少。

（2）骨髓核素扫描：可判断骨髓的整体造血功能。

3. 病因学检查

（1）肝功能。

（2）肝炎病毒：HAV、HBV、HCV、HEV。

（3）免疫功能。

4. 具有鉴别意义的检查

（1）Ham’s 试验和糖水试验。

（2）骨髓和外周血 CD_{55} 和 CD_{59} 检查。

（3）尿 Rous 试验。

（4）叶酸。

（5）$VitB_{12}$。

5. Fanconi 贫血的实验室检查

（1）细胞遗传学检查：可见染色体断裂及缺失、染色单体互换、核内再复制、环形染色体畸变等不稳定现象。淋巴细胞培养加入 DNA 交联剂如丝裂霉素和博来霉素等后，上述表现更为明显，可显示大量染色体断裂，染色体断裂明显高于正常人。

（2）胎儿血红蛋白增多和红细胞抗原持续存在。细胞中过氧化氢酶或过氧化物歧化酶 (SOD) 水平下降。约半数患儿出现氨基酸尿 (多为脯氨酸尿)。

（3）基因突变分析：可发现不同的基因突变。

【诊断标准与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 全血细胞减少，网织红细胞绝对值减低。

2. 一般无脾肿大。

3. 骨髓至少有一部位增生减低或重度减低（如增生活跃，须有巨核细胞明显减少），骨髓小粒中非造血细胞增多。

4. 能除外引起全血细胞减少的疾病，如骨髓增生异常综合征(MDS)、阵发性睡眠性血红蛋白尿（PNH）、急性造血功能停滞、骨髓纤维化及低增生性白血病等。

5. 一般的抗贫血药物治疗无效。

（二）分型诊断标准

1. 急性再障（重型再障Ⅰ型）的诊断标准

（1）起病急，贫血呈进行性加重，伴严重感染和出血。

（2）血象中血红蛋白浓度降低，网织红细胞<0.01，绝对值<15×10^9/L，白细胞明显减少，中性粒细胞<0.5×10^9/L 血小板<20×10^9/L。

（3）骨髓象呈多部位增生减低，造血细胞明显减少，非造血细胞明显增多。

（4）骨髓活检示骨髓小粒中非造血细胞和脂肪细胞增多。

2. 慢性（轻型）再障的诊断标准

（1）起病慢，贫血、感染和出血较轻。

（2）血象中血红蛋白浓度、网织红细胞、白细胞、中性粒细胞和血小板减少比急性再障减少的程度轻。

（3）骨髓象中至少一个部位增生不良，如增生良好，红系中常为晚幼红细胞比例增高，巨核细胞明显减少。

（4）骨髓活检中非造血细胞和脂肪细胞增加。

（5）重型再障Ⅱ型（或慢性再障急性变）：慢性再障病程中如病情恶化，临床表现、血象和骨髓与急性再障（重型再障Ⅰ型）相同则可诊断重型再障Ⅱ型（或慢性再障急性变）。

（三）鉴别诊断

1. 阵发性睡眠性血红蛋白尿（PHN） PNH 在血红蛋白尿不发作、全血细胞减少时较易误诊为再障。但 PNH 患者出血、感染较轻，网织红细胞计数正常甚至高于正常，骨髓红系增生，以中晚幼红细胞为主。尿含铁血黄素试验阳性、酸溶血试验及糖水溶血试验阳性、中性粒细胞碱性磷酸酶染色阳性率降低和 CD_{55} 和 CD_{59} 下降有助于鉴别。

2. 骨髓增生异常综合征（MDS） MDS 虽也可呈全血细胞减少、网织红细胞减少，但骨髓增生活跃，至少有两系列以上的细胞呈病态造血，如外周血出现幼红细胞、粒细胞核分叶过少和胞浆内颗粒减少、巨大血小板，骨髓中出现环形铁粒幼细胞、小原始细胞、小巨核细胞等不同于再障。

3. 低增生性白血病 低增生性白血病也可呈全血细胞减少，外周血见不到或仅见少量原始细胞，网织红细胞减少，肝、脾和淋巴结不肿大，骨髓增生减低，易误诊为再障。但低增生性白血病多见于老年人，外周血虽见不到或仅见少量原始细胞，但浓缩涂片有时可以找到较多的原始细胞；骨髓虽增生减低，但原始细胞明显增多，达到诊断急性白血病的标准可与再障鉴别。

4. 急性造血功能停滞 急性造血功能停滞可呈全血细胞减少，网织红细胞减少，肝、脾和淋巴结不肿大，骨髓象酷似急性再障。但急性造血功能停滞有明确的病因，病因去除后可自行缓解。经过一般性治疗，经过 1~2 个月后血象和骨髓象完全恢复正常。

5. 骨髓纤维化 骨髓纤维化可呈全血细胞减少、网织红细胞减少，但外周血可见幼稚粒细胞和幼稚红细胞，可见泪滴状红细胞出现，骨髓穿刺时干抽，骨髓活检可见典型的骨髓纤维化的表现，脾显著肿大（巨脾）可与再障鉴别。

6. 骨髓转移癌 骨髓转移癌可呈全血细胞减少、网织红细胞减少，但贫血呈进行性加重，外周血可见幼稚粒细胞和幼稚红细胞，骨髓穿刺时干抽，肝、脾和淋巴结肿大，骨髓可见转移癌细胞可与再障鉴别。

7. 恶性组织细胞病　恶性组织细胞病可呈全血细胞减少、网织红细胞减少，但常见高热，进行性衰竭，肝、脾和淋巴结肿大，骨髓可见异形和多核巨组织细胞可与再障鉴别。

8. 巨幼细胞性贫血　巨幼细胞性贫血可呈全血细胞减少，但网织红细胞计数正常甚至高于正常，骨髓红系增生，以中晚幼红细胞为主，巨幼红细胞常超过 10%，叶酸或维生素 B12 低于正常等不同于再障。

9. 系统性红斑狼疮　系统性红斑狼疮可呈全血细胞减少，但系统性红斑狼疮表现为颧部红斑，盘状红斑，光敏感，口腔溃疡，关节炎，浆膜炎，肾、神经系统、血液学和免疫学的异常，抗核抗体阳性可与再障鉴别。

10. 脾功能亢进　脾功能亢进可呈全血细胞减少，但脾肿大，增生性骨髓象和有引起脾肿大的原发病因与再障不同。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

先根据上述标准诊断再生障碍贫血，再进一步区分轻型、重型再生障碍贫血。

（二）治疗原则

1. 分型治疗　再障治疗前首先要确定是轻型还是重型再障。轻型再障一般用雄激素、中药和环胞霉素 A 治疗；重型再障则采用骨髓移植、抗淋巴细胞球蛋白、环孢霉素 A、大剂量的甲基泼尼松龙和细胞因子等方法治疗。

（1）轻型再障的治疗：雄激素；补肾健脾中药；环孢霉素 A（cyclosporin A，CSA）。

（2）重型再障的治疗：造血干细胞移植；抗胸腺细胞球蛋白（antithymocyte globin，ATG）及抗淋巴细胞球蛋白（antilymphocyte globin，ALG）；CSA；大剂量甲基泼尼松龙；造血生长因子。

2. 早期治疗　轻型再障治疗前病程越短疗效越好。

3. 联合治疗 如雄激素加环胞霉素 A 治疗轻型再障，疗效高于单用雄激素；抗淋巴细胞球蛋白/环胞霉素 A 加雄激素和造血生长因子治疗重型再障的有效率明显高于单用抗淋巴细胞球蛋白/环胞霉素 A 的疗效。

4. 维持治疗 维持治疗能降低再障的复发率，提高远期疗效。

5. 支持对症治疗。

【治疗措施】

1. 轻型再障的治疗

（1）雄激素：雄激素能促进某些造血生长因子的释放刺激造血、直接刺激造血干细胞和直接刺激红细胞系的造血。常用的雄激素制剂有丙酸睾丸酮、康力龙和安雄等。丙酸睾丸酮 50~100mg,肌肉注射，每日 1 次；或康力龙（stanozolol）2~4mg，口服，每日 3 次；或安雄 40mg，口服，每日 3 次。至少用 3 个月，有效者疗程应大于 6 个月。一般雄激素治疗后 1 个月网织红细胞升高，随后血红蛋白增加；2 个月后白细胞增加，但血小板难以恢复。慢性再障治疗的有效率约为 60%，5 年生存率为 25%~50%，联合治疗有效率可达 70%~80%。单用雄激素治疗重型再障的有效率小于 20%，与 ALG/ATG、环孢霉素 A、甲基泼尼松龙(MP) 等并用有协同作用。雄激素治疗血红蛋白达到正常后应继续用药 2 年，再逐渐减量。治疗过程中，若一种雄激素治疗无效，可改用另一种或两种雄激素治疗。常见的副作用有雄性化作用、肌肉注射后臀部肌肉肿块和肝脏毒性。

（2）中药：补肾治则治疗慢性再障的有效率为 50%左右，如与雄激素等并用，有效率可达 80%左右。补肾中药能促进造血干/祖细胞的生长；人参、巴戟、补骨脂、鹿茸可增加粒-巨噬系祖细胞（CFU-GM）的产率；黄芪加白术、苁蓉加菟丝子、仙灵脾加丹参可提高红系祖细胞（BFU-E 和 CFU-E）的产率。常用方剂有六味地黄丸、当归首乌汤等。常用的中成药有复方皂矾丸

等。

（3）环孢菌素 A：环孢菌素 A （CSA）是一种特异性很强的免疫抑制剂,阻断 sIL-2R 来防止细胞毒性 T 淋巴细胞（CTL）的活化，抑制活化的 CTL 分泌过量 IL-2 及 IFN-γ 等造血负调控因子；环孢菌素 A 调节 NK 细胞活性，间接提高 GM-CSF 的水平。每天 3~6mg/kg,口服 6 个月以上。治疗前检测患者血肌酐水平作为基数，疗程中应控制在基数的 1.5 倍以下。如条件允许或剂量较大，需定期检测环孢菌素 A 血药浓度，以保持在环孢菌素 A 血药浓度在 200~400μg/L。当血象上升,维持用药 1 个月,使血象保持稳定，然后逐渐减量到停药。

2. 重型再障的治疗

（1）造血干细胞移植：治疗重型再障成功率为 60%~70%，移植后长期生存率在反复输血病人为 45%，骨髓移植同时输入供体的细胞的病人为 70%，从未输血的病人为 80%，同卵孪生为 84.6%。年龄小、移植前输血次数少及移植早是提高成功率的主要因素。

（2）免疫抑制剂

1）抗胸腺细胞球蛋白和抗淋巴细胞球蛋白：抗胸腺细胞球蛋白（anti- thymocyte globulin，ATG）和抗淋巴细胞球蛋白（anti- lymphocyte globulin，ALG）是一种对免疫活性细胞及造血细胞具有多种作用的多克隆抗淋巴细胞血清，成为无匹配供体、不能进行骨髓移植的重型再障患者的首选药物，有效率为 40%~70%。采用短疗程抗胸腺细胞球蛋白和抗淋巴细胞球蛋白与其他免疫抑制剂的联合应用，ALG/ATG 的用量较前减少。目前采用马 ALG 每天 10~15mg/kg、兔 ATG 每天 3~5mg/kg，加入 250~500ml 生理盐水中静脉点滴，共用 5 天的治疗方案。ALG/ATG 治疗 SAA 的有效率为 50%左右，完全缓解率为 14%~30%，1 年生存率 60%左右。

2）CSA：CSA 每天 3~6mg/kg,口服 6 个月以上。国外有学者用小剂量 CSA，每天 1mg/kg。有下列指标之一者表明有较好治疗

反应：骨髓粒红之比大于0.6、环孢菌素A促进体外粒/巨噬系祖细胞的生长、HLADR2位点阳性、血清IL-2及sIL-2R增高、骨髓单个核细胞IFN-γ mRNA阳性和具有HLAII类基因单倍型。环孢菌素A与其他免疫抑制联合应用可产生协同效应，提高疗效，降低各种免疫抑制剂的剂量。副作用有肾毒性、消化道反应、多毛症、手颤、总胆红素血症及末梢感觉异常等。用药期间监测血药浓度及血浆肌酐浓度，血药浓度维持在200~400μg/L为宜。若血浆肌酐浓度上升超过基础水平的30%，则应减量。

3）肾上腺皮质激素：肾上腺皮质激素具有抑制免疫反应和暂时止血作用，对刺激骨髓增生则无肯定疗效。近年来开始应用大剂量6-甲基泼尼松龙，每天20~30 mg/kg，每治疗3天后减半，疗程为1个月，其有效率为38%。常规剂量的6-甲基泼尼松龙每天2mg/kg，疗程为1~2个月。一般多与ALG/ATG、环孢菌素A、Adr联用。糖皮质激素副作用有感染、类固醇溃疡、高血压、高血糖、体液潴留、低钾血症、精神异常、骨关节缺血性坏死等。

（3）造血生长因子：常与Adr、ALG/ATG、CSA等合用。

1）粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony stimulating factor, G-CSF）：每天从2ug/kg，静脉注射，逐渐增加剂量，最大用量每天达20μg/kg。结果每天用量7.5μg/kg，连续7天，中性粒细胞可迅速上升到1.0×10^9/L以上。但疗效不持久。

2）粒-巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony stimulating factor,GM-CSF）：重组人类的GM-CSF亦已用于再障等，每天16μg/kg。副作用与G-CSF者相似。

3）白细胞介素-1：白细胞介素-1对实验小鼠有防护放射线的功能。重组白细胞介素-1每天0.1μg/kg,静脉注射，连用5天。

4）白介素-3：为多能造血干细胞刺激因子。每天250~500μg/m2，皮下注射15天。

5）红细胞生成素：红细胞生成素4000~10000U/d，皮下注射，隔日1次，疗程应在3个月以上。常见副作用有发热、头

痛、肌肉痛、关节痛和高血压等，一般多能耐受。

（4）支持对症治疗

1）避免使用造血毒性药物：如骨髓毒性药物，以及可以引起出血倾向、白细胞减少的药物。

2）皮肤黏膜感染的防治：朵贝尔液等药物清洁口腔；搞好患者居所的环境卫生、日用品的卫生，重型再生障碍性贫血患者有条件者可入住无菌层流室。中性粒细胞小于 0.5×10^9/L 者应采取保护性隔离并做好与外界密切接触的皮肤和与外界相通管道（如眼、鼻、口、泌尿道、肠道等）的护理。接受免疫抑制治疗时还需服用肠道不吸收抗生素，进无菌饮食。再障在病程中易发生皮肤和各种与外界相同管道的感染，如咽炎、扁桃体炎、皮肤感染等，严重时可合并肺炎和败血症，感染往往加重出血和骨髓衰竭，甚至危及生命。如果发生感染，需及时作细菌培养（包括厌氧、需氧、真菌）和药敏试验，并给予足量的广谱和高效抗生素。

3）红细胞输注：血红蛋白低于 60g/L，有明显贫血症状者应输注红细胞。

4）血小板输注：血小板低于 20×10^9/L 时，出血较重，需输注血小板悬液，使血小板保持在 20×10^9/L 以上。长期输血的患者应注意防治继发性血色病。

【疗效评价】

1. 疗效标准

（1）基本治愈：贫血和出血症状消失。血红蛋白男性大于 120g/L，女性大于 110g/L；白细胞大于 4×10^9/L；血小板大于 100×10^9/L，随访 1 年以上未复发。

（2）缓解：贫血和出血症状消失，血红蛋白男性大于 120g/L，女性大于 110g/L；白细胞大于 3.5×10^9/L 左右，血小板也有一定程度增加。随访 3 个月病情稳定或继续进步。

（3）明显进步：贫血和出血症状明显好转，不输血，血红蛋白较治疗前升高 30g/L 以上，并能维持 3 个月。判定以上 3 项

疗效标准者，均应3个月内不输血。

（4）无效：经充分治疗后，症状、血象未达明显进步。

2. 疗效判断

（1）轻型再障的疗效：慢性再障治疗的有效率约为50%~80%，5年生存率为25%~50%。国内单用雄激素治疗慢性再障的有效率为50%~60%；中药补肾治则治疗慢性再障的有效率为50%左右；雄激素、中药、环孢菌素A或红细胞生成素（Epo）等联合应用，有效率可达70%~80%。

治疗前病程超过2年者，治疗有效率大约为55%~60%，小于2年者的治疗有效率为70~80%，小于半年者的治疗有效率高达90%。说明早期治疗对于提高疗效有重要的临床意义。

（2）重型再障的疗效：同种异基因移植治疗重型再碍，移植成功率为60%~70%；移植后长期生存率在反复输血病人为45%；骨髓移植同时输人供体的细胞的病人为70%，从未输血的病人为80%，同卵孪生为84.6%。年龄小、移植前输血次数少及移植早是提高成功率的主要因素。

1）ALG/ATG治疗重型再障的有效率为50%左右，完全缓解率为14%~30%，1年生存率60%左右。

2）环孢菌素A治疗重型再障的有效率为15%~75%。环孢菌素A可使对抗淋巴细胞球蛋白（antilymphocyte globin，ALG）治疗无效的难治的重型再障产生50%的反应率。国内有临床研究证明环孢菌素A联合雄性激素治疗慢性再障的疗效不仅高于单用雄性激素，且其有效者血液学恢复更为完全。

3）环孢菌素A和抗胸腺细胞球蛋白（antithymocyte globin，ATG）分别作为重型再障的初始治疗，3个月及12个月有效率以及生存率均无差异性。

4）大剂量6-甲基强的松龙20~30mg/(kg·d)，每治疗3天后减半，疗程为1个月。其有效率为38%。

5）细胞因子单用常无效，与Adr、ALG/ATG、环孢菌素A等合用，能降低重型再障的早期病死率；造血因子用于ALLO-

BMT后或与强化免疫抑制方案合用，可促进造血功能的恢复，提高治疗重型再障的有效率。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：应该进高热量、高维生素、高蛋白和容易消化的食物。有消化道出血者暂时禁食或给予流食。

（2）起居：避免处于人多的地方，以免感染。如果有重度贫血，需要卧床休息；中度贫血，可下床做轻微的活动；轻度贫血，可从事轻微的体力活动。如果有血小板减少者，皮肤和黏膜应避免搔抓、碰撞和挤压等，鼻腔避免用手挖，避免用牙签剔牙。

2. 注意事项

（1）再障治疗的疗程长，患者要有耐心，坚持服药。

（2）在病程中，患者的病情若发生，需随时复诊或住院治疗。

（3）在治疗的过程中，要定期复查血液分析、肝功能和骨髓，以评价治疗的效果和及时调整用药，防治药物不良反应。

3. 常规用药　康力龙（stanozolol）2~4mg，口服，每日3次；或安雄40mg，口服，每日3次。

（陈伦华）

第五章　纯红细胞再生障碍性贫血

纯红细胞再生障碍性贫血（Pure Red Cell Aplassia）是以骨髓单纯红细胞系统的衰竭为特征的一组贫血。纯红细胞再生障碍性贫血分为先天性和获得性两大类。其特点有慢性正细胞正色素性贫血，网织红细胞明显减少；骨髓粒细胞系和巨核细胞系正常，幼红细胞明显减少；外周血白细胞数和分类、血小板数正常，无

出血倾向，无髓外造血。

【病因与发病机制】

（一）病因

1. 自限性

（1）暂时性儿童期幼红细胞减少。

（2）溶血性疾病过程中的再生障碍性危象。

2. 婴儿性 非免疫性胎儿水肿（宫内微小病毒感染所致）。

3. 遗传性 先天性纯红细胞再生障碍性贫血。

4. 继发性

（1）胸腺瘤：约50%的纯红细胞再生障碍性贫血有胸腺瘤。

（2）肿瘤性疾病：如恶性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病、胆管癌、甲状腺癌、乳腺癌和支气管肺癌等。

（3）结缔组织疾病：如系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎等。

（4）感染性疾病：如传染性单核细胞增多症、腮腺炎、病毒性肝炎、支原体肺炎和B_{19}微小病毒感染等。

（5）妊娠。

（6）药物：如苯妥因钠、硫唑嘌呤、氯霉素、异烟肼和普鲁卡因酰胺等。

（二）发病机制

目前认为与T淋巴细胞的免疫调节功能紊乱有关。已发现病人血清中存在幼红细胞膜抗体、红细胞生成素反应性细胞抗体、血红素合成抑制物。T淋巴细胞有抑制红系祖细胞集落的生成。

【临床表现】

1. 贫血 感头昏、疲乏无力、食欲不振等症状，严重时会有心慌、气急、活动受限。

2. 胸腺瘤的表现 可能出现咳嗽、胸痛、声音嘶哑、呼吸困难、吞咽困难、颈部肿块和上腔静脉阻塞综合症。

3. 其他原发病的表现　不同的疾病有不同的表现。

【入院检查】

1. 血象

（1）血红蛋白降低，网织红细胞百分数和绝对值减少。

（2）白细胞和血小板数正常，白细胞分类正常，红细胞、白细胞和血小板的形态正常。

（3）MCV、MCH 和 MCHC 正常。

2. 骨髓象　骨髓红细胞系统增生明显减低，各阶段红细胞明显低于正常，幼稚红细胞比例少于 5%，粒细胞和巨核细胞系统的各阶段正常。

3. 病因学和辅助检查

（1）免疫学检查：血清蛋白电泳正常。部分病人可检出特异性抗体，如温抗体、冷凝集素、冷溶血素、嗜异性抗体、抗核抗体和抗人球蛋白试验阳性。

（2）影象学检查：胸部 X 线片和 CT 检查确定有无胸腺瘤。

（3）病因学检查：各种肝炎病毒，B_{19} 微小病毒和支原体的检查。

4. 具有鉴别意义的实验室检查

（1）Ham 试验、Coombs 试验。

（2）血清总铁结合力、铁蛋白。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 有贫血表现为主，无出血、无发热、无肝脾肿大。

2. 血红蛋白降低，网织红细胞百分数和绝对值减少，白细胞和血小板数正常，白细胞分类正常，红细胞、白细胞和血小板的形态正常。

3. 骨髓红细胞系统增生明显减低，各阶段红细胞明显低于正常，幼稚红细胞比例少于 5%，粒细胞和巨核细胞系统的各阶段正常。

（二）鉴别诊断

1. 海洋性贫血 患者自幼起病，有家族史，血涂片中可找到靶形细胞，骨髓可染铁和铁粒幼细胞增加，血清铁和铁蛋白增高，总铁结合力正常，血红蛋白电泳可见胎儿血红蛋白（HbF）或血红蛋白 A_2（HbA_2）增加可与纯红细胞再生障碍性贫血区别开来。

2. 慢性病贫血 慢性病贫血可有小细胞低色素性贫血，但贫血的程度与原发病的轻重有关。贫血的临床表现常为原发疾病的症状所遮盖，如基础病变已有肺功能不全、高热、恶病质等表现，则贫血的发生可加重原有症状。实验室检查可见贫血一般并不严重，血红蛋白很少低于 80g/L，白细胞和血小板计数的变化主要与原发疾病有关。网织红细胞绝对数正常或轻度增加。外周血细胞形态学：成熟红细胞有中度大小不一，仅有轻度畸形，未多染性和嗜碱性点彩红细胞。骨髓象如无原发疾病的影响，骨髓涂片检查基本在正常范围，很少看到幼红细胞代偿性增生现象。经铁染色后，骨髓涂片细胞外铁增加但铁粒幼细胞显著减少，为本症实验室检查特征，很少在其他贫血中见到。血清铁、总铁结合力、铁饱和度均低于正常，血清铁蛋白正常或增多。红细胞内游离原卟啉和粪卟啉都可增加。铁动力学试验提示红细胞生成正常。血清铁和总铁结合力均减低，铁饱和度正常和轻度降低，血清铁蛋白高于正常，红细胞游离原卟啉增多。

3. 骨髓增生异常综合症 骨髓增生异常综合症伴有环形铁粒幼细胞的难治性贫血（RAS）以贫血为主要症状，外周血网织红细胞减少。患者粒细胞和血小板正常，也可减少，红细胞和粒细胞有病态造血现象。外周血原始细胞<1%。骨髓增生正常或亢进，以红系为主并有病态造血现象，骨髓中可染铁阳性，粒系和巨核系（产生血小板）为正常，可见病态造血现象，原始细胞<5%。骨髓象中出现>15%的环形铁粒幼细胞，血清铁增高、总铁结合力降低与缺铁性贫血刚好相反。

4. 溶血性贫血 溶血性贫血有贫血、黄疸和脾肿大，实验室

检查可见血浆游离血红蛋白、总胆红素、间接胆红素增加，血红蛋白尿和尿胆原排泄增加，网织红细胞增多，骨髓幼红细胞增生与纯红细胞再生障碍性贫血区别不大。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

1. 注意有无原发病或诱因。

2. 停止应用可疑的药物。

3. 检查是否有 B_{19} 微小病毒感染。

（二）治疗原则

1. 尽量去除原发病及可能诱因。

2. 积极治疗并发症及对症治疗。

【治疗措施】

1. 停用可疑药物　凡临床上考虑为药物相关性 PRCA 者，应立即停用一切可疑药物。

2. 手术　凡伴有胸腺瘤的 PRCA 患者，应尽可能实施胸腺切除术，手术缓解率可达 25%~50%。已有报道因其他疾病而行胸腺切除术后发生 PRCA 的病例，故目前主张对于不合并胸腺瘤的 PRCA 患者，不宜（至少不推荐）胸腺切除术。脾切除术治疗本病一般无效。

3. 免疫抑制剂

（1）肾上腺皮质激素：基于多数获得性 PRCA 为一种自身免疫性疾患，目前临床上倾向于将肾上腺皮质激素作为 PRCA 的常用治疗药物，缓解率达 40%以上，少数患者可获得永久性缓解，但大多数患者可能复发而需维持治疗或更换方案。泼尼松起始剂量为 1mg/kg,根据疗效反应调整剂量。如果患者连续服用泼尼松 4~6 个月仍然无效，或者患者疗效反应依赖于大剂量泼尼松维持，均应考虑更换其他免疫抑制剂。在治疗过程中，应注意泼尼松的副作用。

（2）环孢毒素 A：环孢毒素 A（CsA）治疗 PRCA 有效性已

获公认，总有效率可达65%左右。尽管尚有争议，但已有学者建议将CsA列为治疗PRCA一线药物，其推荐剂量为8~12mg/kg，根据血药浓度调整剂量，以维持全血浓度在200~300ug/ml间为宜，疗程不应短于3个月。可能发生的主要毒副作用为肾功能损害及高血压。

（3）抗淋巴细胞球蛋白（ALG）/抗胸腺细胞球蛋白（ATG）：抗淋巴细胞球蛋白（ALG）/抗胸腺细胞球蛋白（ATG）治疗PRCA的剂量及疗程与其治疗重型再障（SAA）大致相同，总有效率接近50%，再次ALG或ATG治疗可进一步提高疗效（此时应更换ALG/ATG的来源）。ALG、ATG主要毒副反应有发热、血清病反应及血小板减少症等，合用泼尼松可减少毒副反应。

（4）免疫抑制剂的联合或序贯应用：有报道联合或序贯应用PRCA的三大“支柱”性免疫抑制剂（泼尼松、CsA及ALG/ATG）可进一步提高其疗效，其治疗非B_{19}微小病毒依赖性PRCA的有效率高达80%。

4. 细胞毒性药物 有报道部分泼尼松治疗无效的PRCA患者用环磷酰胺或甲氨蝶呤后仍然有效，一组37例泼尼松治疗无效者经环磷酰胺治疗后，缓解率达56%。环磷酰胺起始剂量为50~100mg/ d,日剂量每3~4周递增50mg，直至出现疗效反应或骨髓抑制。由于多数报道单用环磷酰胺疗效欠佳，目前主张环磷酰胺应与泼尼松合用。环磷酰胺长期毒副作用明显，包括骨髓抑制、治疗相关性白血病、不育及膀胱癌等，年轻PRCA患者不宜应用环磷酰胺，尤其不宜长期应用。

5. 大剂量丙种球蛋白 本疗法机制在于免疫调节效应，即通过其Fc受体来阻断网状内皮系统功能；其次，大剂量丙种球蛋白亦有抗感染效应，对于合并慢性B_{19}微小病毒感染PRCA患者，可试验性应用，部分患者有效。

6. 血浆置换术 本疗法主要目的在于去除患者血浆中的PRCA-IgG。有报道519例术后缓解，其中2例获长期缓解。由

于治疗本病时血浆置换量很大，因此目前主张仅对血浆中确有PRCA-IgG抗体，且一线药物治疗无效者试验性应用。

7. 重组人促红细胞生成素　有报道大剂量重组人促红细胞生成素治疗PRCA可产生一过性疗效，并可减少浓缩红细胞输注量。

【疗效评价】

（一）疗效标准

1. 基本治愈　症状消失，血红蛋白、白细胞、血小板和骨髓恢复正常，停止药物后随访一年以上不复发。

2. 缓解　症状消失，血红蛋白、白细胞、血小板和骨髓恢复正常，停止药物后随访3个月不复发。

3. 明显进步　症状好转，不输血，血红蛋白较治疗前增加30g/L以上、维持3个月不下降。

4. 无效　血红蛋白较治疗前增加小于30g/L。

（二）疗效判断

1. 肾上腺糖皮质激素治疗缓解率可达40%，少数患者可获永久性缓解。

2. 抗淋巴细胞球蛋白（ALG）/抗胸腺细胞球蛋白（ATG）治疗总有效率接近50%。

3. 环磷酰胺治疗缓解率达56%。

4. 免疫抑制剂的联合或序贯应用治疗非B_{19}微小病毒依赖性PRCA的有效率高达80%。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：同再生障碍性贫血。

（2）起居：如果有重度贫血，需要卧床休息；中度贫血，可下床做轻微的活动；轻度贫血，可从事轻微的体力活动。在下蹲后站立时动作慢，以免出现晕厥。

2. 注意事项

（1）贫血严重者应每周复查血象，观察血红蛋白变化。

（2）病情有变，应及时入院治疗。

3. 常规用药 泼尼松起始剂量为 1mg/kg，根据疗效反应调整剂量；环磷酰胺起始剂量为 50~100mg/ d,日剂量每 3~4 周递增 50mg，直至出现疗效反应或骨髓抑制；环孢毒素 A 推荐剂量为 8~12mg/kg，根据血药浓度调整剂量，以维持全血浓度在 200~300ug/ml 间为宜。疗程不应短于 3 个月。这些治疗都需根据医生的医嘱进行。

（王巧玲 杨年兰）

第六章 范可尼贫血

范可尼贫血 (Fanconi Anaemia) 是一种常染色体隐性遗传性疾病。临床以多发性先天性畸形和骨髓造血功能衰竭为特征。其发病率为十万分之二左右。

【病因与发病机制】

目前认为本病是由于 DNA 内切酶异常而妨碍了受损的 DNA 的自然修复过程，导致染色体畸变，最终引起多发性先天性畸形和骨髓造血功能衰竭。

【临床表现】

多样、无特异性。45%表现为多发性先天性畸形和骨髓造血功能衰竭两种表现，50%仅表现其中的一种，大约 5%无表现。家族中有相同的患者，10%~30%的父母为近亲结婚。

1. 造血功能衰竭 多在儿童发病。一般先出现血小板减少，而后发展为全血细胞减少。临床表现为出血、感染和贫血，无肝脾和淋巴结肿大，与再生障碍性贫血相似，而且可发展为白血病、骨髓增生异常综合症和其他恶性肿瘤。

2. 多发性先天性畸形

（1）皮肤异常：皮肤呈斑片状或全身色素沉着，呈棕色或古铜色。

（2）骨骼畸形：前臂和手的桡侧骨骼畸形为典型表现，如拇指缺如、多指、并指、第一掌骨发育不全、桡骨畸形。除此之外，还有尺骨和脚趾畸形。

（3）泌尿系统畸形：主要表现为肾畸形。

（4）心脏畸形：表现为先天性心脏病。

（5）智力低下。

（6）发育迟缓：身体矮小。

（7）眼、耳畸形。

【入院检查】

1. 贫血

（1）多呈大细胞性，也可先有血小板减少或白细胞降低，最后呈全血细胞减少。

（2）少数病例可仅一系或两系细胞减少。

（3）网织红细胞计数显著减低。

（4）粒细胞内可见中毒颗粒。

2. 抗碱血红蛋白增高

3. 骨髓象　早期可有红细胞系增生和巨幼变，随病情进展呈现骨髓增生不良，脂肪增多，淋巴细胞、浆细胞、组织嗜碱和组织细胞增多。

4. 骨髓造血祖细胞培养　CFU-E 和 CFU-C 数量均减。根据骨髓单个核细胞在体外生成 BFU-E 和 CFU-E 的多可分成 5 个等级：①无任何红系细胞生长，骨髓增生重度减低；②无 BFU-E 生长，骨髓增生重度减低；③BFU-E 减少，骨髓增生重度减低，但不需输血，雄激素治疗有效；④BFU-E 稍减少，轻度贫血和/或血小板减少和/或大红细胞增多；⑤BFU-E 和 CFU-E 正常或稍少，血象基本正常，不需治疗。

5. 细胞遗传学检查　可见染色体断裂、缺失，染色单体互

换、核内再复制、环形染色体畸变等不稳定现象，淋巴细胞培养加入 DNA 交联剂如丝裂霉素和博来霉素等后，上述表现更为明显，可显示大量染色体断裂,染色体断裂明显高于正常人。

6. 胎儿血红蛋白和红细胞抗原的检查 胎儿血红蛋白增多和红细胞抗原持续存在。细胞中过氧化氢酶或过氧化物歧化酶(SOD) 水平下降。约半数患儿出现氨基酸尿 (多为脯氨酸尿)。

7. 基因突变分析 可发现不同的基因突变。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断标准

如出现全血细胞减少、骨髓增生减低伴先天畸形，临床上可考虑本病。在淋巴细胞培养中，加入低剂量的 DNA 交联剂如丝裂霉素或二氧环丁烷后，染色体断裂明显高于正常人，是诊断的主要依据。

1. 家族中有相同的患者，10%~30%的父母为近亲结婚。

2. 造血功能衰竭 先出现血小板减少，而后发展为全血细胞减少。临床表现为出血、感染和贫血，无肝脾和淋巴结肿大，与再生障碍性贫血相似。

3. 多发性先天性畸形 如皮肤异常，骨骼畸形（拇指缺如、多指、并指、第一掌骨发育不全、桡骨畸形），泌尿系统畸形，心脏畸形，智力低下，身体矮小，眼、耳畸形。

4. 血象 可有血小板减少、贫血或全血细胞减少，网织红细胞明显减低。

5. 骨髓象 与再生障碍性贫血相同。为骨髓增生减低，脂肪增多，非造血细胞（淋巴细胞、浆细胞、组织嗜碱细胞和组织细胞）增多。

6. 骨髓造血祖细胞培养 红细胞系祖细胞（BFU-E、CFU-E）和粒细胞系祖细胞（CFU-GM）集落数减少。

7. 细胞遗传学检查 在淋巴细胞培养中，加入低剂量的 DNA 交联剂如丝裂霉素或二氧环丁烷后，染色体断裂明显高于正常

人。

8. 基因突变分析　可发现不同的基因突变。

（二）鉴别诊断

1. 家族性增生低下性贫血（Estren-Dameshek 病）　有全血细胞减少，色素沉着，染色体异常，与范可尼贫血有很多相似之处。但 Estren-Dameshek 病在出生时即有体重过低，无先天性畸形可与范可尼贫血相鉴别。

2. 先天性角化不良（Zinsser-Coleengman 综合症）　先天性角化不良是由于外胚层发育不良所致的疾病，为 X-性连隐性遗传。因伴色素沉着和全血细胞减少需与范可尼贫血鉴别。但先天性角化不良有鼻泪管闭塞、手足多汗症、指甲萎缩、黏膜白斑、皮肤网状色素沉着等可与范可尼贫血相鉴别。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

1. 多发性先天性畸形和骨髓造血功能衰竭为典型的临床表现，但是要注意无多发性先天性畸形的患者。

2. 家族中可有同样患者。

（二）治疗原则

1. 防止感染、出血及贫血等症状，刺激机体造血。

2. 矫正异常基因，使患者恢复造血。

【治疗措施】

1. 支持治疗　避免使用骨髓毒性药物以及可以引起出血倾向、白细胞减少的药物；注意皮肤黏膜感染的防治，例如用软牙刷刷牙、朵贝尔液等药物清洁口腔等；搞好患者居所的环境卫生、日用品的卫生。重型再生障碍性贫血患者，有条件者可入住无菌层流室。血红蛋白低于 60g/L，有明显贫血症状者应输注红细胞。中性粒细胞小于 0.5×10^9/L 者应采取保护性隔离并做好与外界密切接触的皮肤和与外界相通管道的护理。接受免疫抑制治疗时还需服用肠道不吸收抗生素，进无菌饮食。如果发生感染，需

及时作细菌培养 (包括厌氧、需氧、真菌) 和药敏试验，并给予足量的广谱和高效抗生素。血小板低于 20×10^9/L 时，出血往往较重，易发生颅内出血，危及生命，需输注血小板悬液，使血小板保持在 20×10^9/L 以上。

2. 雄激素

(1) 常用的雄激素制剂：常用的雄激素制剂有丙酸睾丸酮、葵酸诺龙、复康龙 (羟甲雄酮)、大力补 (去氢甲基睾丸素)、康力龙、环睾、庚酸睾丸酮、十一酸睾丸酮、安雄等。上述药物均具有雄性化作用和蛋白质同化作用。丙酸睾丸酮这两方面的作用之比是 1∶1，而其他制剂则蛋白质同化作用显著大于雄性化作用。复康龙、大力补、康力龙、安雄是口服同化激素，它们都是 17-α-烷基睾丸酮。环睾和庚酸睾丸酮及十一酸睾丸酮是长效睾丸酮酯类化合物，可减少肌肉注射次数，其中以丙酸睾丸酮、康力龙和安雄最为常用。用法：丙酸睾丸酮 50~100mg/d, 每日 1 次；康力龙 6~12mg/d, 分次口服；安雄 120~160mg/d, 口服。至少用 3 个月，有效者疗程应大于 6 个月。

(2) 雄激素治疗机理

1) 通过促进某些造血生长因子的释放刺激造血：实验证明，雄激素在体内转化成具有活性的代谢产物，通过刺激肾脏产生红细胞生成素；同时还发现雄烷能使不含刺激因子的培养基中的粒系集落产率显著增加，其刺激活性来自巨噬细胞释放的粒-巨噬细胞集落刺激因子。

2) 雄激素直接刺激造血干细胞：5β 双氢睾丸酮 (DHT) 具有直接刺激造血干细胞增殖、分化的作用，实验表明雄激素能促进脾细胞集落形成单位的分化，并直接作用于红细胞集落形成单位。

3) 雄激素直接刺激红细胞系的造血：应用雄激素 24 小时后可引起红细胞 Fe 掺入量增加，而雄激素致红细胞生成素升高则需要 48 小时，说明雄激素对红细胞系的造血具有直接刺激作用。雄激素治疗必须有一定数量的残存干细胞才能发挥作用。

（3）雄激素的疗效：雄激素治疗对红细胞系统的疗效较好。一般雄激素治疗后1个月网织红细胞升高，随后血红蛋白增加，2个月后白细胞增加，但血小板难以恢复。有效率约为50%。

（4）雄激素常见的副作用

1）雄性化作用：丙睾的雄性化作用比同化激素强。在用药1月左右可出现不同程度的痤疮，女性出现多毛、闭经、阴蒂肥大、声音粗低、乳房缩小，男性则性欲亢进，儿童则影响生长，且有一定程度的水钠潴留作用。

2）臀部肌肉肿块：多次注射后常发生肿块，甚至脓肿，因此宜多处轮换注射。

3）肝脏毒性：17-α-烷基类药物的肝脏毒性反应较丙睾多，多数病人用药后可致谷-丙转氨酶升高。但停药后一般均在短期内恢复，如以后再用部分病人可耐受治疗。严重肝脏毒性反应，如肝内胆汁淤积性黄疸、肝腺瘤及肝细胞癌则罕见，且停药后黄疸可消失。因此，从反应的角度考虑，原发肝病者选用丙酸睾丸酮，女性及儿童宜选用口服同化激素。

3. 细胞因子

（1）粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony stimulating factor, G-CSF）：G-CSF2μg/(kg·d)，静脉注射，逐渐增加剂量，最大用量达20μg/(kg·d)。一般用量7.5μg/(kg·d)，连续7天，中性粒细胞可迅速上升到1.0×10^9/L以上，不过疗效不持久。副作用不大，有出现发热、头痛等。

（2）粒-巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony stimulating factor,GM-CSF）：重组人GM-CSF剂量4~6μg/(kg·d)，静脉给药14天，有的达28天，治疗再障13例，粒细胞缺乏症2例。用药前中性粒细胞均<1.0×10^9/L，用后均明显上升，且血象中单核细胞及嗜酸粒细胞亦增多，有1例血红蛋白及血小板也升高。疗效与剂量有一定关系，但以16μug/(kg·d)为宜。副作用与G-CSF者相似。

4. 造血干细胞移植　骨髓及脐血中富含有造血干细胞。同种

异基因骨髓移植适用于范可尼贫血，HLA 相合的同胞兄妹供者的骨髓移植的生存率要比常规治疗要高。

5. 基因治疗 范可尼贫血患者的造血缺陷主要由于 DNA 损伤引起造血前体细胞成熟、分化障碍以及细胞生长障碍。范可尼贫血的前体细胞和干细胞的基因转导可以从遗传学上纠正造血细胞异常，恢复正常的造血。目前范可尼贫血 A 和范可尼贫血 C 患者的体外试验中均已获得成功。基因转导选择的是造血干细胞，常用的是外周血。造血生长因子可动员骨髓中的干细胞进入外周血。另外，范可尼贫血患者的骨髓微环境具有选择性的造血细胞(基因纠正的) 生长和扩增，这些都是范可尼贫血基因治疗的成功前提。由于范可尼贫血蛋白控制着基因组的不稳定性，范可尼贫血易出现细胞遗传学缺失和杂合性丢失；范可尼贫血基因治疗中担心的问题是转导正常范可尼贫血 C 基因后是否会导致白血病克隆的过度生长，但是基因治疗纠正了体内范可尼贫血表型，就可能直接改变范可尼贫血造血干细胞的白血病前期的状态。基因治疗后干细胞池的扩增可减少白血病克隆发生的危险。

【疗效评价】

同再生障碍性贫血

【出院医嘱】

1. 照护原则 同再生障碍性贫血。

2. 注意事项

(1) 需要每周复查血液分析，观察血红蛋白、白细胞及血小板的变化。

(2) 药物治疗多数有效，但停药后易复发。

3. 常规用药 康力龙每天 2~4mg，每天 3 次；或安雄每天 40mg，每天 3 次口服。至少用 3 个月，有效者疗程应大于 6 个月。

(杨年兰)

第七章　遗传性球形红细胞增多症

遗传性球形细胞增多症（Hereditary Spherocytosis,HS）是因为红细胞膜先天缺陷而导致的一种溶血性疾病。它的主要特点是病人血液中球形红细胞明显增多，而这种异常的红细胞很不稳定，不断被脾脏破坏。患者常有不同程度的黄疸及脾肿大。

多数病例是一种常染色体显性遗传类型，极少数病例属于常染色体隐性遗传类型,约有 10%~20%的病人无家族史。

【病因与发病机制】

本病的红细胞膜支架蛋白成份异常是导致红细胞球形变和溶血的原因。红细胞膜主要由双层脂质和其周围的蛋白质组成，这些蛋白质相互连接形成网状结构，称为膜支架。脂质通过膜支架的支持作用，维持着正常红细胞的形状、变形能力和完整性。遗传性球形细胞增多症时：

1. 膜支架出现缺陷，使红细胞失去正常的双面凹圆盘形的形态而变成球形，其特点是直径变小而厚度增加，红细胞表面积的缩小甚于体积，所以面积与体积之比减小。这种球形细胞因面积减少，其变形能力比正常细胞差，因而通过毛细血管时困难增加。当其在脾脏中通过时，很容易淤滞在脾脏的血窦中而被“扣留”，最终在脾内被“消灭”。

2. 球形红细胞膜缺陷使它对钠通透性增高，进人细胞内的钠不断增多。正常情况下红细胞依靠膜表面上的钠泵不断将缓慢弥散进入细胞内的钠泵到细胞外，从而维持细胞内钠浓度的稳定，这一过程需要三磷酸腺苷（ATP）供给能量。异常的球形红细胞为了将过量的钠泵出细胞，大量消耗细胞内的葡萄糖来供给ATP，而细胞内的葡萄糖是相对有限的，当葡萄糖被消耗匮乏后，ATP 的产生随之减少，钠泵缺乏能量而难以将过多的钠排出细胞。细胞内钠浓度增高后吸引水分子进人细胞，细胞逐渐肿胀形

成球形，当肿胀的红细胞经过脾脏时，更易被阻挡。在正常情况下，直径约 8μm 的红细胞可通过变形通过脾内仅 3μm 的狭窄通道，而遗传性球形细胞增多症的异常红细胞肿胀成球形，变形能力明显下降，往往淤滞于脾脏内。在这过程中，葡萄糖供应减少，ATP 缺乏，pH 值降低，红细胞内钠积聚，钙浓度增高，使细胞变得僵硬，从而遭到脾脏内巨噬细胞的破坏和吞噬。部分红细胞如能暂时通过脾脏进入全身循环，但以后再次进入脾脏时，受损更大，最终被破坏。

【临床表现】

1. 慢性溶血性贫血的表现 贫血、黄疸和脾肿大。但各病人症状轻重相差很大，多在成年后或中年时才因贫血加重而引起注意。

2. 胆结石和胆囊炎 病程越长，病人年龄越大，发生率越高。这是由于反复溶血引起红细胞破坏后血红蛋白在肝脏代谢加速，大量的代谢产物胆红素在胆道内形成结石。这种胆红素结石密度低，不易在 X 线检查时发现，但可在 B 超下检测出。胆结石易引起胆囊炎、胆道阻塞而加重黄疸。

3. 腿部慢性溃疡 下肢踝部以上的腿部慢性溃疡，反复发作，长期不愈。脾切除后，这种溃疡常不治而愈。

4. 并发症 少见的并发症有多发性硬化症及家族性心肌病。

【入院检查】

1. 常规检查

（1）血红蛋白（Hb）：多轻至中度降低，溶血急性发作时血红蛋白下降明显，而慢性溶血时可以接近正常。

（2）红细胞平均体积（MCV）：正常或稍低，平均血红蛋白（MCH）正常，平均血红蛋白浓度（MCHC）在正常范围。

（3）血涂片中球形红细胞增多：为突出特点。这种细胞直径较正常红细胞直径小，外观圆形，染色深，中央浅染区消失。贫血严重时球形细胞多见，贫血轻时则可以少见。网织红细胞增

至5%~20%。血片中有时可见到晚幼红细胞。

（4）白细胞总数正常或轻度增高。

（5）血小板数多正常。

（6）溶血后出现黄疸时，血清总胆红素及间接胆红素增高。

（7）51铬标记红细胞寿命明显缩短，大量球形红细胞在脾内淤滞、破坏，脾脏的放射性增高。

（8）骨髓涂片显示红细系统增生明显，且以中、晚幼红细胞居多，可高达有核细胞的60%。但若发生再障危象时，红系细胞可显著减少，网织红细胞下降。

2. 辅助检查

（1）细胞渗透脆性试验：正常红细胞大多于0.46%的浓度下开始溶血，至0.32%浓度下完全溶血。而球形红细胞大多于0.52%以上浓度即已经开始溶血，在浓度达0.40%时已完全溶血。轻型遗传性球形细胞增多症患者有时渗透脆性试验结果正常，可通过温育渗透脆性试验提高检测率。先将红细胞在37℃无菌条件下温育24小时，使葡萄糖和ATP消耗加速，再用仪器检查其在一系列浓度氯化钠中的溶血率，可见球形红细胞与正常红细胞的差别加大，故该方法更敏感和精确。

（2）自溶血试验：对于鉴别自身免疫性溶血性贫血和先天性非球形细胞性贫血有重要意义。其方法是：红细胞置于患者本人的血浆或血清中，经37℃温育48小时，观察其溶血率。球形红细胞在该过程中溶血率可达10%~30%，甚至50%，而正常红细胞溶血一般<4%。如先在血浆或血清中加入葡萄糖或ATP再温育，溶血程度可减少至3%~4%。

（3）其他：近来报道了许多诊断遗传性球形细胞增多症的新方法，如酸化甘油溶解试验及高渗冷溶血试验。通过严格调节温度，渗透压和pH值等因素，这些试验比常规渗透脆性试验更加准确、灵敏。

3. 具有鉴别意义的实验室检查

（1）酶活性测定的过筛试验。

（2）血清胆红素测定。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 临床有贫血，且轻重不等，在再生障碍危象或溶血危象时加重，多为正细胞性贫血。黄疸轻重不等，脾脏轻至中度肿大,多同时有肝肿大，常有胆囊结石。半数以上病例有阳性家族史，多呈常染色体显性遗传。

2. 有溶血性贫血的实验室检查特点。

3. 外周血可见胞体小、染色深、中心淡染区消失的小球形细胞（>10%）。

4. 红细胞渗透脆性试验（OF）

（1）开始溶血 0.5%~0.75%，完全溶血 0.4%；

（2）开始溶血在 0.5%以下，但高于对照 0.08%以上；

（3）常温下开始溶血正常（0.42~0.46），经 24 小时温育后渗透脆性增加，开始溶血高于对照 0.08%以上。

5. 自溶试验（48 小时）：溶血大于 5%加入葡萄糖或 ATP 可使溶血减轻。

6. 酸化甘油溶血试验（AGLT50）：阳性（150 秒内）。

7. 红细胞膜蛋白 SDS-PAGE 分析：部分可见异常。

（二）分型

根据疾病临床表现的严重性而分为轻型、中型及重型。

1. 轻型遗传性球形细胞增多症 约占全部病例的 1/4，多见于儿童，无或只有轻度贫血，脾脏不大或轻度肿大，骨髓通过增加造血而弥补损失的红细胞。

2. 中型遗传性球形细胞增多症 约占 2/3，多成年后发生，因骨髓造血不能完全代偿而有轻、中度贫血，伴有间断的黄疸、脾脏肿大。可因胆红素增高形成胆红素结石阻塞胆管而引起阻塞性黄疸，使原有黄疸加重。

3. 重型遗传性球形细胞增多症 约占 1/12，主要发生于隐性

遗传患者，有严重贫血，可发生再障危象，常因感染、妊娠及其他应激因素诱发。患者这时表现为发热、呕吐、腹痛，红细胞、白细胞及血小板均显著降低。本类患者常依赖输血。自幼发病者可有生长迟缓、面部骨骼改变。

（三）鉴别诊断

1. 自身免疫性溶血性贫血　临床也表现脾大、贫血及黄疸，并可出现球形红细胞，渗透脆性试验结果异常，但 Coomb′ s 试验阳性，且自身溶血试验不能被葡萄糖和 ATP 纠正，使用糖皮质激素（如强的松）有效。

2. 遗传性非球形细胞溶血性贫血

Ⅰ型：即葡萄糖 6 磷酸脱氢酶缺乏症。该型患者平时无贫血，常因药物、食物或感染而诱发溶血。血片中红细胞形态改变不明显，可见变性血红蛋白沉淀于细胞膜内形成 Heinz 小体。自溶血试验可被葡萄糖纠正，但通过酶活性测定的过筛试验可以诊断。

Ⅱ型：也称作丙酮酸激酶缺乏症。该病的红细胞自溶血试验不能被葡萄糖纠正，但可被 ATP 纠正，丙酮酸激酶活性降低。

3. 其他伴有黄疸的疾患　如肝炎病毒引起的黄疸型肝炎、新生儿溶血性贫血，可通过特异性血清学检查鉴别。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

1. 典型病例具有贫血、黄疸、脾肿大、红细胞渗透脆性增加、球形红细胞大于 10%，诊断即可成立。家族调查可帮助确立诊断。

2. 红细胞孵育后再行红细胞渗透脆性试验有助于发现轻型病例。

（二）治疗原则

1. 对 6 岁以上，无手术禁忌，应尽早行脾切除治疗。

2. 积极进行对症支持治疗

【治疗措施】

1. 脾切除 是治疗遗传性球形细胞增多症的主要方法，有效率达90%以上。脾切除后，虽然红细胞膜的缺陷和球形细胞依然存在，但溶血停止，红细胞生存时间接近正常，黄疸及贫血消退，适用于有贫血或有明显溶血的遗传性球形细胞增多症IIS患者、遗传性球形细胞增多症因胆结石需行胆切除术患者。手术年龄以6~10岁手术为佳，年龄太小术后易合并严重感染，10岁以后胆结石的危险可能会迅速增高。术前准备宜用肺炎双球菌疫苗预防接种，手术中应注意副脾，如存在副脾，应切除副脾。术后常见的并发症是严重感染和继发性血小板增多症，因此术后应用抗生素预防感染。若血小板大于800×10⁹/L，应给抗血小板药物如阿司匹林和双嘧达莫等。脾切除前，应先作胆囊B超，了解胆囊中有无结石，脾切除时，再仔细探查胆囊。如果有胆囊结石，需行胆切除术。

脾切除后的疗效判断：

（1）临床缓解：溶血和贫血症状消失，血红蛋白达到正常范围，网织红细胞在3%以下，一年以上无复发。

（2）明显进步：溶血和贫血症状明显改善，血红蛋白在70g/L以上，网织红细胞在8%以下，不需要输血，病情稳定一年以上。

（3）无效：溶血和贫血症状无明显改善，血红蛋白在70g/L以下，网织红细胞在8%以上。

（4）复发：脾切除后一段时间重复出现术前的表现。

2. 叶酸 叶酸10mg，一天3次。可预防因红细胞代谢亢进而发生红细胞巨幼样改变和因叶酸缺乏而诱发的再障危象。

3. 危象处理 发生再障危象和溶血危象时，采用输血以补充红细胞，同时应用抗生素治疗感染。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：应该进高热量、高维生素、高蛋白和容易消化的食物。

（2）起居：如果有重度贫血，需要卧床休息；中度贫血，可下床做轻微的活动；轻度贫血，可从事轻微的体力活动。

2. 注意事项　输血疗效不持久，一般仅在术前、严重贫血和危象时应用。

3. 常规用药　叶酸 10mg，一天 3 次。

（王琼玉）

第八章　遗传性椭圆形红细胞增多症

遗传性椭圆形细胞增多症 (Hereditary Elliptocytosis) 是一种常染色体显性遗传性疾病，少部分为常染色体隐性遗传。主要表现为外周血中出现大量椭圆形、卵圆形或棒状红细胞，以椭圆形细胞为主，男女均可发病。携带该基因的病人并不都表现溶血现象，表现出症状者的发病率为 10%~20%。该基因与 Rh 血型基因位于同一条染色体上。正常人的外周血有时也可出现少许椭圆形细胞，但均少于 15%。遗传性椭圆形细胞增多症病人血液中这种细胞一般高达 50%~90%，通常高于 25%即有诊断意义，且其横径与纵径之比小于 0.78。

【病因与发病机制】

本病细胞膜支架蛋白存在着各种缺陷，涉及支架蛋白组成的不同、支架蛋白结构的不同以及支架蛋白连接异常等，从而导致红细胞膜变形性和稳定性减低。本病与遗传性球形细胞增多症相类似，形态异常的红细胞对 ATP 的消耗增加，易于在脾脏破坏。红细胞呈现椭圆形的原因可能由于膜骨架蛋白异常，经血流应力作用后椭圆形变的红细胞缺乏恢复双凹圆盘状的能力。

【临床表现】

本病患者的临床表现与球形细胞增多症很相似。在某些家族中既可见到典型的球形细胞增多症患者又可见到椭圆形细胞增多症患者。研究显示本病是一组不均一的、高度异质性的疾病，在临床表现、红细胞形态及分子病变等方面存在差异。

（一）根据临床溶血程度分型

1. Ⅰ型（隐匿型） 外周血中椭圆形红细胞增多，但临床无溶血症状，亦无贫血。

2. Ⅱ型（溶血代偿型） 患者红细胞寿命比正常缩短，结合珠蛋白低于正常，红细胞渗透脆性大多正常，网织红细胞轻度升高，有慢性溶血的表现，但骨髓红细胞代偿增生良好而不表现出贫血。大部分患者属于该种类型。

3. Ⅲ型（溶血性贫血型） 红细胞寿命明显缩短，网织红细胞可高达20%，由于红细胞生成失代偿而有轻度贫血，脾脏常肿大，黄疸间歇发生，一部分病人可见胆结石及下肢慢性溃疡发生；发生急性感染可诱发溶血、贫血加重及脾肿大。

（二）根据红细胞的形态分型

1. 普通型 最常见，为常染色体显性遗传，临床上表现轻重不一。纯合子型患者多有严重溶血性贫血，微小型椭圆形细胞明显增多，脾脏切除后有明显疗效。杂合子患者大多数只表现出红细胞形态上的改变，细胞可呈现椭圆形及棒状，患者为无症状的隐匿型，无溶血、贫血及脾肿大。只有大约10%的患者可表现溶血及贫血。少数轻型患者在感染或妊娠等因素刺激下诱发较重的溶血现象，脾脏可肿大，红细胞渗透脆性及自溶血试验可增高。临床表现明显的患者的实验室检查结果与遗传性球形细胞增多症类似。

2. 球形细胞型 外周血中不同比例的椭圆形细胞及略圆的椭圆形样的细胞，伴微小球形及微小椭圆形细胞，杂合子型患者的溶血症状较轻，红细胞渗透脆性增强。纯合子型患者常表现出严重的溶血及贫血，脾肿大，外周血中有较多的微小球形及异形红细胞，脾切除后症状改善明显。

3. 口形细胞型　该型患者具有种群特异性，世界上除美拉尼西亚（Melanesian）人群外其他地方少见，呈常染色体隐性遗传。患者外周血中有些椭圆形细胞呈匙状，在血片中折叠呈横形口状。临床上常无溶血或仅为轻度溶血。

【入院检查】

1. 血象

（1）贫血者血红蛋白多在90~100g/L。

（2）外周血片中可见25%~90%　的椭圆形或卵圆形红细胞，有时呈棒状、腊肠形。有些红细胞呈现异形或碎片状，并伴有小球形和小椭圆形红细胞。

（3）红细胞平均体积（MCV）、平均红细胞血红蛋白含量(MCH) 和平均红细胞血红蛋白浓度（MCHC）正常。

2. 骨髓象　呈代偿性增生表现，有核红细胞形态仍为圆形，从网织红细胞阶段开始逐渐出现形态异常。

3. 辅助检查

（1）红细胞渗透脆性试验

（2）自体溶血试验

（3）血清胆红素

4. 有鉴别意义的实验室检查

（1）血红蛋白分析

（2）血清铁蛋白

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 临床表现和分型诊断

（1）Ⅰ型（隐匿型）：无症状，无溶血及贫血表现。

（2）Ⅱ型（溶血代偿型）：有溶血表现，但无贫血，可有轻度黄疸和脾肿大。

（3）Ⅲ型（溶血性贫血型）：贫血，黄疸和脾肿大较显著，且在慢性溶血过程中可发生胆石症和再生障碍和溶血危象。

2. 诊断

（1）临床有或无贫血、黄疸和脾肿大。

（2）轻重不等的溶血性贫血血象和骨髓象，隐匿型可完全正常。

（3）典型表现为外周血涂片可见椭圆形红细胞，呈椭圆、棒状或卵圆形等多种形态，占红细胞的25%以上。椭圆形红细胞的轴率均小于0.78。可伴有少数异形红细胞或球形红细胞。

（4）少数兼有球形特征的椭圆形红细胞增多症，渗透脆性试验增高和自溶血试验。

（5）其他：能排除可伴有少数椭圆形红细胞的疾病，如珠蛋白生成障碍性贫血、缺铁性贫血、巨幼细胞性贫血、骨髓纤维化、骨髓增生异常综合症和丙酮酸激酶缺乏症。

（6）家族史：本病大多属常染色体显性遗传，多数患者有阳性家族史。

凡符合以上（2）~（6）中四项即可确诊。如无阳性家族史，椭圆形红细胞占50%以上者亦可诊断。

（二）鉴别诊断

1. 海洋性贫血 海洋性贫血的外周血中可出现少数椭圆红细胞胞。但该病自幼即有慢性贫血，有阳性家族史，有溶血的证据(如网织红细胞增高、黄疸、脾肿大和骨髓增生明显活跃等)。血红蛋白分析（HbF或/和HbA_2增加提示为β海洋性贫血；Hb Bart's和HbH阳性提示为α海洋性贫血）可与遗传性椭圆形红细胞增多症区别开来。

2. 缺铁性贫血 缺铁性贫血的外周血中可出现少数椭圆形红细胞，但该病有明确的缺铁病因。典型的小细胞低色素性贫血，血清铁<10.7μmol/L，总铁结合力>64.4μmol/L,运铁蛋白饱和度<0.15，骨髓小粒中可染色铁消失，铁粒幼红细胞<0.15，红细胞游离原卟啉>0.9μmol/L，或血液锌原卟啉>0.96μmol/L，血清铁蛋白<15μg/L，铁剂治疗有效。无黄疸和脾肿大较显著等溶血性贫血的表现可与遗传性椭圆形红细胞增多症相鉴别。

3. 巨幼细胞性贫血　巨幼细胞性贫血的外周血中可出现少数椭圆形红细胞和溶血的表现，但巨幼细胞性贫血除贫血外，还有消化道症状和/或神经系统症状，贫血为大细胞性贫血，中性粒细胞核分叶过多，骨髓中巨幼红细胞在10%以上可与遗传性椭圆形红细胞增多症相鉴别。

4. 骨髓纤维化　骨髓纤维化的外周血中可出现少数椭圆形红细胞和脾肿大，但骨髓纤维化外周血可出现幼稚粒细胞、幼稚红细胞和泪滴状红细胞，骨髓多次干抽或呈增生减低可与遗传性椭圆形红细胞增多症相鉴别。

5. 骨髓增生异常综合症　骨髓增生异常综合症的难治性贫血外周血中可出现少数椭圆形红细胞，但除此之外还有其他病态造血的表现，如外周血出现幼红细胞、粒细胞核分叶过少和胞浆内颗粒减少、巨大血小板。骨髓中出现环形铁粒幼细胞、小原始细胞、小巨核细胞等可与遗传性椭圆形红细胞增多症相鉴别。

6. 丙酮酸激酶缺乏症　丙酮酸激酶缺乏症的外周血中可出现黄疸、少数椭圆形红细胞和脾肿大，亦有阳性家族史。但丙酮酸激酶缺乏症自体溶血试验显示溶血明显增强，荧光斑点试验呈现缺陷，丙酮酸激酶活性降低可与遗传性椭圆形红细胞增多症区别开来。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

1. 典型病例具有贫血、黄疸、脾肿大、椭圆形红细胞增多，诊断即可成立。

2. 家族调查可帮助确立诊断。

（二）治疗原则

同遗传性球形细胞增多症。

【治疗措施】

脾切除。

【疗效评价】

同遗传性球形细胞增多症。

【出院医嘱】

同遗传性球形细胞增多症。

（胡文斌）

第九章　遗传性口形细胞增多症

遗传性口形细胞增多症（Hereditary Stomatocytosis）的特点为外周血中口形红细胞明显增多，也是一种常染色体显性遗传性疾病。

【病因与发病机制】

1. 本病的病因和发病机理为红细胞膜上蛋白质成份异常。研究表明，细胞膜上锚蛋白减少引起膜支架蛋白整体与双层膜脂质的相互联系异常，使细胞发生形态变化，膜分子的异常改变了膜的通透性。遗传性口形红细胞增多症红细胞对钠、钾通透扩散比正常红细胞高 20~25 倍，细胞内钠浓度过高吸引水分子大量进入细胞，使细胞呈“水肿型”，这时细胞渗透脆性增高，细胞大量消耗 ATP 来排出过多的钠。

2. 另一种情况与此相反，大量钾被转运到细胞外，细胞内阳离子总量减少，细胞脱水，红细胞呈现“干瘪形”，渗透脆性减低。

上面两种情况均使红细胞变形能力下降。

3. 近一步的研究显示，膜通透性改变还与膜脂质含量增多、膜磷脂成分比例失调（磷脂酰胆碱增多，磷脂酰乙醇胺减少）有关。膜的缺陷导致口形红细胞的形成和稳定性降低，在脾脏内破坏增多，引起溶血、贫血及脾肿大。

【临床表现】

本病患者临床表现轻重不一。多数无临床症状，仅有轻度贫

血，常在家系调查或实验室检查发现口形红细胞增多。部分患者症状明显，表现为黄疸、贫血及肝、脾肿大。

【入院检查】

1. 血象　血象显示正常或低色素性贫血，网织红细胞比例升高。

2. 细胞形态　细胞中央淡染或不着色区呈现狭窄的裂缝，裂缝中央部分较两端更为狭窄，类似微张的鱼口而得名。患者血液中该种细胞常超过5%，而正常人口形细胞小于4%。

3. 辅助检查

(1) 红细胞渗透脆性试验。

(2) 自体溶血试验。

4. 有鉴别意义的实验室检查

(1) 酸化甘油溶血试验。

(2) 红细胞膜蛋白SDS-PAGE分析。

(3) 血红蛋白分析。

(4) 抗核抗体。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断标准

1. 临床有贫血，且轻重不等，在再生障碍危象或溶血危象时加重，多为正细胞性贫血；黄疸轻重不等；脾脏轻至中度肿大，多同时有肝肿大，常有胆囊结石；半数以上病例有阳性家族史，多呈常染色体显性遗传。

2. 具有溶血性贫血的实验室检查特点。

3. 口形细胞大于5%。根据口形细胞内钠钾离子浓度总量的多少可将其分为三型：

(1) 水肿细胞型：红细胞渗透脆性升高，MCHC下降。

(2) 干瘪细胞型：红细胞渗透脆性降低，MCHC增高。

(3) 其他型：红细胞渗透脆性升高。

4. 除外其他疾病引起的口形细胞增多，如球形细胞增多症、

海洋性贫血、系统性红斑狼疮、感染性疾病及恶性肿瘤。

（二）鉴别诊断

1. 遗传性球形细胞增多症 遗传性球形细胞增多症的球形细胞增多的同时，可伴有口形细胞增多与遗传性口形细胞增多症类似，但遗传性球形细胞增多症外周血可见胞体小、染色深、中心淡染区消失的小球形细胞，且球形细胞大于10%可与遗传性口形细胞增多症相鉴别。

2. 海洋性贫血 海洋性贫血的外周血中可出现少数口形红细胞，有阳性家族史，有溶血的证据，如网织红细胞增高、黄疸、脾肿大和骨髓增生明显活跃等。但血红蛋白分析 Hb F 或/和 HbA2 增加提示为β海洋性贫血；Hb Bart′ s 和 HbH 阳性提示为α海洋性贫血。可与遗传性口形红细胞增多症区别开来。

3. 系统性红斑狼疮 系统性红斑狼疮可引起的口形细胞增多。但系统性红斑狼疮无阳性家族史，表现为颧部红斑、盘状红斑、光敏感、口腔溃疡、关节炎、浆膜炎，肾、神经系统、血液学和免疫学的异常。抗核抗体阳性可与遗传性口形红细胞增多症鉴别。

4. 感染性疾病及恶性肿瘤 感染性疾病及恶性肿瘤亦可引起的口形细胞增多。但感染性疾病及恶性肿瘤无阳性家族史，有慢性感染和肿瘤病史，常呈小细胞性贫血，血清铁减少，储存铁增多，而且，贫血程度阳性家族史与感染性疾病及恶性肿瘤的严重程度相关，可与遗传性口形红细胞增多症区别开来。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

临床表现、实验室检查可提示本病。需排除β球蛋白生成障碍性肝病、肝脏病、肌强直症及氯丙嗪、奎尼丁、长春新碱治疗后，或酒精中毒、铅中毒等引起的口形红细胞增多

（二）治疗原则

同遗传性球形细胞增多症。

【治疗措施】

脾切除。

【疗效评价】

同遗传性球形细胞增多症。

【出院医嘱】

同遗传性球形细胞增多症。

（曾　艳）

第十章　海洋性贫血

海洋性贫血（Thalassemia）也称为地中海贫血和珠蛋白生成障碍性贫血，是一类性质和表现均近似的疾病。我国主要发病区在西南、华南一带。

【病因与发病机制】

海洋性贫血是一组常染色体显性遗传性疾病，由于基因的缺陷引起珠蛋白肽链不能合成或合成减少。α链或β链完全不能合成者，称为α^0或β^0地中海贫血；能部分合成者称为α^+或者β^+地中海贫血。正常成人血红蛋白为HbA（$\alpha_2\beta_2$），约占95%；HbA2（$\alpha_2\delta_2$），约占3%；HbF（$\alpha_2\gamma_2$），约占2%。胎儿血红蛋白以HbF为主，约占60%~90%。因此α链或β链合成数量的异常，必将引起相应的血红蛋白组成异常。α海洋性贫血因α链合成减少，因此未与α链结合的γ链或β链常自行聚合。在胎儿及新生儿HbF（$\alpha_2\gamma_2$）合成减少，多余的γ链聚合成血红蛋白Hb Bart′ S（γ_4）；在婴儿及成人，HbA（$\alpha_2\beta_2$）合成减少，多余的β链聚合成血红蛋白HbH（β_4），Hb Bart′ s对氧亲和力增加，胎儿往往因缺氧而窒息。HbH的溶解度较正常HbA下降，可形成沉淀或细胞内包涵体附着于红细胞膜上，引起红细胞变形力下降、僵硬，在骨髓内及脾内被吞噬破坏，导致无效红细胞生成和溶血。β海洋性

贫血因β链合成减少，故α链相对过剩而聚合为二聚体、三聚体及四聚体。这种聚合物溶解度更低，导致红细胞在骨髓内的无效生成及脾内破坏显著增加。

【临床表现】

海洋性贫血因肽链缺失的类型和程度不同，其临床表现各不相同。

1. α海洋性贫血 有以下4种类型

（1）静止型α海洋性贫血：4个α基因仅缺失1个，亦称为α^+海洋性贫血特性。患者多无临床表现而难以发现，α链与β链数量之比为0.8∶1，正常为1∶1，仅在婴儿出生后检查血红蛋白可见轻度过量的γ链形成的Hb Bart′ s（γ_4），但含量少于2%，且数月后随着β链逐渐占优势而消失。儿童期及成人期并不出现β链相对过剩而导致的HbH（β_4）。终生不表现贫血，血红蛋白电泳正常，红细胞形态正常，但缺陷的基因可遗传给下一代。父或母为α海洋性贫血者。

（2）标准型α海洋性贫血：缺失2个α基因，亦称为α^0海洋性贫血特性。患者通常也无贫血等临床表现，患者刚出生时可检测到Hb Bart′ s，含量为5%~15%，以后逐渐消失。儿童期及成人期血红蛋白电泳检查无异常，α链与β链之比为0.7∶1，红细胞渗透脆性有轻度下降，靶形红细胞增多，少数红细胞内可见HbH（β_4）沉淀形成的包涵体，血红蛋白电泳正常。父或母为α海洋性贫血者。

（3）血红蛋白H病：缺失3个α基因，因α链减少较明显，新生儿Hb Bart′ s（γ_4）含量可达20%~40%，以后数月被HbH（β_4）代替，约占5%~30%，α链与β链之比为0.3~0.6∶1。患者临床表现相差很大，多数人为轻至中度贫血，可有肝脾肿大和黄疸，且许多患者在成年以后才发病。部分患者症状较重，感染、氧化剂及某些药物可诱发或加重临床症状。实验室检查可见红细胞渗透脆性明显降低，血红蛋白减少，呈现小细胞低色素性

贫血，红细胞中心浅染，形态不一，大小不均，有核红细胞明显增多，靶形红细胞增多，有溶血性贫血的表现，红细胞内见大量HbH包涵体，骨髓红细胞系统增生极度活跃。血红蛋白电泳可见HbH区带。父母均为α海洋性贫血者。

（4）血红蛋白Bart′s胎儿水肿综合征：由于4个α基因均缺失，无α肽链生成，在红细胞中心浅染，形态不一，大小不均，有核红细胞明显增多，靶形红细胞增多；胎儿期即因大量γ链聚合成Hb Bart′s（γ_4）使胎儿缺氧窒息，终至流产。因流产的胎儿全身水肿故而得名。胎儿发育差，全身水肿，皮肤苍白，轻度黄疸，肝脾肿大，体腔积液和器官畸形。实验室检查可见血红蛋白明显减少，红细胞中心浅染，形态不一，大小不均，有核红细胞明显增多，靶形红细胞增多，有溶血性贫血的表现。胎儿体内Hb Bart′s含量高达80%以上，HbA、HbA2和HbF均缺乏，出现少量的Hb portland或少量的HbH。父母均为标准型α海洋性贫血或血红蛋白H病。

2. β海洋性贫血　根据临床表现轻重分为三种类型：

（1）轻型β海洋性贫血：是β^+基因的杂合子状态，即位于11号染色体上的一对β肽链基因中有一个有缺陷，使其产生的β链减少。此型患者无临床症状或轻度贫血症状，肝脾无肿大或轻度肿大。实验室检查可见血红蛋白正常或轻度降低，红细胞渗透脆性减低，血涂片上可见少量靶形红细胞，HbA2增高大于3.5%，HbF正常或轻度增加，但不超过5%。父或母为β海洋性贫血的杂合子。

（2）中间型β海洋性贫血：一对β基因之一完全不产生肽链，即β0基因的杂合子状态。患者有轻至中度贫血，脾脏亦轻度肿大，可有轻度黄疸。实验室检查血红蛋白为60g/L以上，红细胞渗透脆性减低，HbA2轻度增高，HbF轻度增加达10%,外周血有少许靶形红细胞。

（3）重型β海洋性贫血：又称为Cooley贫血。严重患者为β^0基因纯合子，症状严重，常幼年死亡。症状稍红细胞渗透脆性

减低，轻者为 β^+基因纯合子，该类患者称为中间型海洋性贫血，部分病人可存活至成人。重型 β 海洋性贫血多数症状明显，约出生后数月即逐渐出现进行性加重的贫血、黄疸、肝脾肿大。由于骨髓内大量红细胞无效生成，同时有外周红细胞溶解破坏、骨髓代偿性增生导致骨髓腔扩大，红骨髓扩张，患儿颧骨高耸、鼻梁塌陷、眉间距增宽，形成“地中海贫血”面容。X 线颅骨片亦可发现呈现“头发样直立”的颅骨板障结构，颅骨皮质变薄。患儿发育迟缓，身材矮小，常无第二性征表现，易发生下肢溃疡、胆囊结石、皮肤色素沉着、感染及心脏疾患如心律失常、心衰等，多幼年夭折。实验室检查可见重度贫血（Hb 小于 60g/L），为小细胞低色素性贫血，血片中见靶形细胞（在 10%以上）、幼红细胞，网织红细胞增多。红细胞渗透脆性明显减低，血红蛋白电泳可见 HbF 在 30%以上，HbA 明显减少，在 β^0 纯合子中则完全缺乏。HbA2 含量在 1%~6%之间。骨髓红系增生明显或极度活跃，铁粒幼细胞增多。其父母均为轻型严 β 海洋性贫血。

【入院检查】

1. 血象及骨髓象

（1）呈小细胞低色素性贫血。

（2）可有靶形及异形红细胞。

（3）网织红细胞增高。

（4）骨髓红系增生活跃或极度活跃。

2. 辅助检查

（1）红细胞脆性试验。

（2）血红蛋白电泳。

（3）酸洗脱试验。

（4）抗碱血红蛋白试验。

（5）HbH 包涵体生成试验。

（6）X 线检查。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. β 珠蛋白生成障碍性贫血

（1）重型

1）可有贫血、黄疸、肝脾肿大。儿童患者发育不良、智力迟钝、骨路改变如额骨隆起、眼距增宽、鼻梁低平，X 线可见外板骨小梁条纹清晰呈直立的毛发样等。

2）Hb<60g/L，呈小细胞低血色素性贫血；红细胞形态不一、大小不均，有靶形红细胞（10%以上）；网织红细胞增多，骨髓中红细胞系统极度增生。血红蛋白电泳：HbF>30%。

3）家系调查可证明患者的父母均为轻型 β 珠蛋白生成障碍性贫血。凡符合上述临床表现、有重度溶血性贫血、HbF>30%，并能除外 HbF 增加的其他珠蛋白生成障碍性贫血者，可诊断重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血。为进一步确定诊断可作 α 和 β 珠蛋白链的合成比率测定和基因分析。

（2）轻型

1）临床表现：无症状或有轻度贫血症状，肝脾无肿大或轻度肝大。

2）实验室检查：血红蛋白稍降低或正常，末梢血中可有少量靶形红细胞，红细胞轻度大小不均。HbA2>3.5%，HbF 正常或轻度增加（不超过 5%）。

3）遗传学：父或母为珠蛋白生成障碍性贫血杂合子，患者为杂合子（β^+）。

4）除外其他珠蛋白生成障碍性贫血和缺铁性贫血。凡符合上述条件者可诊断本病。

（3）中间型

1）症状和体征：介于重型和轻型 β 珠蛋白生成障碍性贫血之间。

2）实验室检查：同重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血。

3）遗传学：父或母均为 β 珠蛋白生成障碍性贫血杂合子；或父或母均为 β 珠蛋白生成障碍性贫血杂合子，但其中一方 HbF

持续存在；或父母中一方为β珠蛋白生成障碍性贫血杂合子，而另一方为α珠蛋白生成障碍性贫血。

凡符合上述条件者可诊断本病。多种不同基因的异常引起的中间型珠蛋白生成障碍性贫血需依据基因分析和Hb结构分析的结果作出区分。

2. α珠蛋白生成障碍性贫血

（1）血红蛋白Bart胎儿水肿综合征

1）临床表现：胎儿在宫内死亡或早产或产后数小时内死亡。胎儿发育差，全身水肿，皮肤苍白、剥脱，轻度黄疸，肝脾肿大，体腔积液，可有器官畸形。孕妇可有妊娠高血压综合征和分娩Bart胎儿水肿综合征的胎儿史。

2）实验室检查：血红蛋白明显减少，红细胞中心浅染，形态不一，大小不均，有核红细胞显著增多，靶形红细胞增多。有明显的溶血性贫血表现。血红蛋白电泳：HbBart成分>80%，抗碱Hb增加,出现少量Ⅱb Portland或少量HbH。

3）遗传学：父母均为标准型α珠蛋白生成障碍性贫血或HbH病。

凡符合上述临床表现，Hb Bart>80%，并能除外其他原因所致的胎儿水肿和死胎者，可作出诊断。进一步确定诊断需做α、β珠蛋白肽链合成比率和基因分析。

（2）血红蛋白H病

1）临床表现：轻度至中度贫血，可有肝脾肿大和黄疸。

2）实验室检查：有溶血性贫血的实验室特征；红细胞形态基本同重型；珠蛋白生成障碍性贫血所见，红细胞内可见包涵体。骨髓中红细胞系统增生极度活跃。Hb电脉出现HbH区带。

3）遗传学：可发现父母均为α珠蛋白生成障碍性贫血。

凡符合上述临床表现，Hb电泳出现HbH区带，并可除外继发性HbH病和其他血红蛋白病，大体可作出诊断。进一步确定诊断可做α、β珠蛋白肽链合成比率及基因分析。

（3）标准型α珠蛋白生成障碍性贫血或特性（α珠蛋白生成

障碍性贫血1，轻型a珠蛋白生成障碍性贫血)

1）临床表现：可无贫血及任何症状。

2）实验室检查：出生时Hb Bart胎儿水肿综合征可占5%~15%，几个月后消失。红细胞有轻度形态改变，靶形细胞多见，血红蛋白电泳正常。

3）遗传学：父母任一方有a珠蛋白生成障碍性贫血。

若符合上述条件，并除外其他轻型珠蛋白生成障碍性贫血和缺铁性贫血后，大体可作出诊断。进一步确诊可做a珠蛋白肽链合成比率及基因分析。

（4）静止型a珠蛋白生成障碍性贫血或特性 (a珠蛋白生成障碍性贫血2)：出生时Hb Brat胎儿水肿综合征约为1%~2%，出生后3个月后消失，无贫血；血红蛋白电泳正常，红细胞形态正常。

符合上述条件，且能证明父母一方有a珠蛋白生成障碍性贫血，诊断基本成立。进一步确定诊断可作a珠蛋白链合成比率及基因分析。

3. 遗传性胎儿血红蛋白持续存在综合征　临床无症状，血象正常，红细胞内有高浓度的HbF持续存在至成年，血红蛋白电泳中杂合子者HbF>15%，纯合子者血红蛋白纯为HbF，酸洗脱试验示红细胞内均有HbF，HbF在细胞内的分布均匀；父或母为HbF持续存在综合征纯合子或杂合子。

凡符合上述条件，并能除外HbF增高的其他血红蛋白病和血液病，可作出诊断。

（二）鉴别诊断

1. 遗传性球形红细胞增多症　遗传性球形红细胞增多症亦可有慢性溶血的表现，但可见球形红细胞增多，渗透脆性试验增加，可与海洋性贫血相鉴别。

2. G6PD缺乏症　G6PD缺乏症与海洋性贫血在分布上互相重叠，但G6PD缺乏症多表现为急性自限性溶血，诱发因素多为服用氧化剂、进食蚕豆，实验室检查为G6PD活性降低，无血红蛋

白异常，可与海洋性贫血相鉴别。

3. 血红蛋白病 血红蛋白病亦出现慢性溶血性贫血，但血红蛋白电泳可发现其他异常的血红蛋白，可与海洋性贫血相鉴别。

4. 红细胞丙酮酸激酶缺乏症 丙酮酸激酶缺乏症为慢性溶血性贫血，亦可因感染的因素诱发。但实验室检查为丙酮酸激酶活性降低，而无血红蛋白异常。可与海洋性贫血相鉴别。

5. 缺铁性贫血 轻型海洋性贫血多表现为小细胞低色素性贫血，肝脾肿大不明显，易误诊为缺铁性贫血。海洋性贫血为溶血的表现和血红蛋白异常，而无缺铁（如血清铁减低、总铁结合力增高、血清铁蛋白降低、骨髓内外铁减少等）的改变。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

1. 符合典型临床表现并排除其他因素可诊断。

2. 进一步确定诊断可作 α 和 β 珠蛋白链的合成比率测定和基因分析。

（二）治疗原则

1. 无条件根治者，治疗在于改善临床症状，提到生存质量，延长生命，以支持治疗为主。

2. 对有 HLA 相合骨髓供者，难以接受输血治疗者，可行骨髓移植，成功者可根治本病。

【治疗措施】

对于轻型或中型 α、β–地中海贫血，无症状或轻型贫血者不需治疗。治疗主要针对重型患者。以前的治疗主要是支持疗法，现在的治疗具有特异性，如骨髓移植和基因治疗可治愈地中海贫血。

（一）特异性治疗

1. 造血干细胞移植 用于治疗地中海贫血的有异基因骨髓移植和脐血干细胞移植。异基因骨髓移植治疗重型 β–地中海贫血已有成功病例报道，成为治愈地中海贫血的有效手段。由于难以获

得 HLA 相合的供髓者，因此有些学者正进行脐血干细胞移植治疗重型 β-地中海贫血的探索。有作者报道 1 例脐带血干细胞移植治疗 2 岁半的女孩获得成功。因此含大量造血干细胞的脐带血将成为另一个干细胞来源。

2. 基因治疗

（1）直接基因治疗：直接基因治疗是利用载体将正常 β 珠蛋白肽链基因导入 β-地中海贫血患者的基因组，矫正缺陷基因，使之成为正常基因，恢复其正常调控，以表达合成珠蛋白肽链。基因治疗可能成为根治本病的方法。大量的体外研究已成功地将人类珠蛋白基因转入哺乳动物细胞和人类细胞，并得到高效表达，但是目前仍然限于体外研究。基因治疗的基本模式是：构建运载目的基因的逆转录病毒载体，前病毒的 DNA 整合到包装细胞基因组中，通过选择包装细胞得到有一次性感染能力的高滴度的病毒颗粒，病毒颗粒感染靶细胞，经逆转录后前病毒 DNA 整合到宿主基因组 DNA 中，目的基因在相应的靶细胞中得到表达。

（2）间接基因治疗

1）反义核酸技术：反义核酸是一段与错误剪切位点互补的多聚寡核苷酸，可封闭前 mRNA 上的错误剪切位点，从而加工出正常的 mRNA。将编码反义核苷酸的基因序列转入造血干细胞，并使其受到珠蛋白的调节元件及位点控制区 HS40 的控制，使珠蛋白基因的表达与反义核苷酸的表达相平行。

2）红细胞生成素基因导入：将猴红细胞生成素基因转入 β 海洋性贫血小鼠的造血干细胞，明显提高了 β 海洋性贫血小鼠的红细胞比积，β/γ 值接近正常。但转入红细胞生成素基因的表达水平难以控制，不是太高，就是太低，以及有可能造成致死性的红细胞增多症。

3）基因激活剂：γ 珠蛋白基因在成人后被关闭，若能重新激活 γ 珠蛋白基因，增加 HbF 的合成，就能在功能上代偿患者体内 β 珠蛋白不足的情况。5 - 氮胞核苷、羟基脲、丁酸盐都曾被用来治疗 β 海洋性贫血。而羟基脲作为一种低毒、有效的 α 珠蛋白基

因的激话剂，在动物试验中被证实确有增加 HbF 合成的功能，并在长期临床用于镰形细胞贫血的治疗中取得了较好的疗效。但其机制有待于进一步研究。

4）人工染色体：人工染色体的使用则避免了外源基因与宿主基因组的整合，这些都将是以后几年研究的热点。

5）造血干细胞的体外扩增：能长期增殖并保持其数量的造血干细胞的分离以及体外扩增，仍有待解决。

（二）对症治疗

对症治疗的目的是维持一定血红蛋白浓度，使患者能获得较好生存质量，同时防止铁负荷过重，降低血色病的危害。方法包括输红细胞、脾切除、铁螯合剂。

1. 输红细胞

（1）适应症

1）若血红蛋白小于 80g/L，需定期输红细胞。

2）若合并感染和妊娠时，可适量输红细胞。

3）严重贫血患儿需定期输红细胞。

（2）一般输血疗法：适用于暂时解除严重贫血的症状。

（3）高输血疗法：定期输入浓缩红细胞或洗涤红细胞、年轻红细胞或冷冻的红细胞，使血红蛋白维持在 100g/L 以上。此疗法能有效抑制红细胞无效生成。从 2 岁开始采用高输血疗法，可防止脸部变形，使患者生长发育接近正常，防止或延缓脾肿大，减少感染，改善心脏功能，抑制胃肠道铁的过度吸收。

2. 脾切除 适应于输血需要量日趋增多的严重贫血、巨脾伴脾功能亢进的年龄在 5 岁以上的患者。

3. 铁螯合剂 长期反复输血可导致含铁血黄素沉着症，在输血的同时应用铁螯合剂治疗，可以促进铁的排泄，防止发生铁超负荷。临床上常用的铁螯合剂是去铁胺 (Deferoxamine，Desferal，DFO)。DFO 的作用机制是通过与血中铁离子、铁蛋白及含铁血黄素中的铁离子结合，形成铁胺复合物，全部经尿及粪便中排出，从而减少铁质沉着于各器官。在 5 岁就开始祛铁治疗，或在反复

输血后，血清铁大于35.8μmol/L，血清铁蛋白大于500μmol/L时，即开始应用DFO。剂量为每天20~40mg/kg，皮下注射，也可以缓慢静脉滴注10小时以上或肌注，每周用3~6次。用药期间监测尿铁排出及血清铁蛋白。对于体内已发生铁超负荷才开始治疗者，血清铁蛋白大于3000μmol/L时，给予DFO每天80~100mg/kg静脉滴注，连用3天。DFO的副作用有局部注射处红肿和硬结、腹部不适和腹泻、皮肤搔痒等反应。

【疗效评价】

1. 明显效果　输血依赖型经过治疗，不输血，血红蛋白上升70g/L以上达一年以上。非输血依赖型经过治疗，不输血，血红蛋白上升20g/L以上达一年以上。

2. 微小效果　输血次数减少，血红蛋白有所上升。

3. 无效　输血次数不减少，血红蛋白不上升。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：应该进高热量、高维生素、高蛋白和容易消化的食物。

（2）起居：如果有重度贫血，需要卧床休息；中度贫血，可下床做轻微的活动；轻度贫血，可从事轻微的体力活动。

2. 注意事项　定期输血，使血红蛋白维持在100g/L以上。为减少白细胞或血小板配型不合而引起输血反应，可输洗涤红细胞。

3. 常规用药　血清铁大于35.8μmol/L、血清铁蛋白大于500μmol/L时，去铁胺剂量为每天20~40mg/kg，皮下注射，每周用3~6次。

（李双月）

第十一章 血红蛋白病

血红蛋白是红细胞内的重要成份，是红细胞为机体输送氧气并排出体内二氧化碳的载体。合成血红蛋白的基因缺失或缺陷则可导致各种血红蛋白异常。血红蛋白肽链的分子结构发生变异的血红蛋白称为异常血红蛋白。多数异常血红蛋白不引起疾病状态，仅有部分异常血红蛋白生理特性发生明显异常而导致疾病，这种情况称为血红蛋白病 (Hemoglobinopathy)。

【病因与发病机制】

1. 正常血红蛋白 血红蛋白是由 1 个珠蛋白分子和 4 个血红素分子组成，而每个珠蛋白分子含有 4 条与血红素相连的肽链，通常是两条 α 肽链和两条非 α 肽链。根据肽链具体组成情况，有以下几种类型血红蛋白：

（1）血红蛋白 A（HbA：HbA 占成人体内血红蛋白总量的 95%，由一对 α 链和一对 β 链组成，用结构式 $\alpha_2\beta_2$ 表示。α 链由 141 个氨基酸组成，β 链由 146 个氨基酸构成。在母体妊娠 2 月时，胎儿体内即开始合成 HbA，在新生儿体内约占血红蛋白总量的 10%~40%，随后迅速增长，出生后 6 个月时达到成人正常水平。

（2）血红蛋白 A_2（HbA_2：出生时 HbA_2 含量很少，一般出生后 6 个月时所占比例为 3%左右。HbA_2 由一对 α 链和一对 δ 链组成，用结构式表示为 $\alpha_2\delta_2$。α 链氨基酸组成与其他类型一致，δ 链由 146 个氨基酸组成，与 β 链相比较有 10 个氨基酸不同。HbA_2 增多至 4%~8%多数是轻型 β 海洋性贫血的特征性表现，少数情况下轻度增高可发生于巨幼细胞性贫血及不稳定性血红蛋白病、肝病、肿瘤等。HbA2 的减少的情况则见于重度缺铁性贫血、骨髓增生异常综合症中的伴环形铁粒幼细胞增多的难治性性贫血

(MDS-RAS) 及 α 海洋性贫血。

(3) 血红蛋白 F (HbF)：即胎儿血红蛋白，是胎儿血红蛋白的主要成份，妊娠 2 个半月时开始合成，自妊娠 4 个月至新生儿一直占绝对优势，出生时约占血红蛋白总量的 60%~90%，出生后迅速减少，约在出生后 6 个月时基本达到正常成人水平，通常小于 2%。HbF 由一对 α 链和一对 γ 链组成，γ 链含有 146 个氨基酸，与 β 链相比有 39 个氨基酸不同，其结构式简写为 $\alpha_2\gamma_2$。有两种类型 γ 链，一种的第 136 位氨基酸为丙氨酸，用表示为 $\alpha_2\gamma_2^A$；另一种的第 136 位氨基酸为甘氨酸，用表示为 $\alpha_2\gamma_2^G$。HbF 含量的增多见于一些血红蛋白病、海洋性贫血，有时见于再障、巨幼细胞性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿、MDS-RAS、肿瘤及白血病。

(4) 胚胎血红蛋白：即 Hb Gower Ⅰ ($\xi_2\varepsilon_2$)、Hb Gower Ⅱ ($\alpha_2\varepsilon_2$)、Hb Portland Ⅰ ($\xi_2\gamma_2$)。这三种血红蛋白在妊娠 3 周时开始产生，至 12 周时完全消失。在标准型 α 海洋性贫血患者，可检测到胚胎型 ζ 链，可作为确诊依据。

2. 异常血红蛋白　根据最近国际血红蛋白中心报告，已发现的异常血红蛋白有 670 种，我国国内及海外华人中发现的异常血红蛋白约有 100 种左右，分布在数十个民族中。

异常血红蛋白的产生是基因突变后导致肽链结构异常，以 α 链和 β 链发生异常最多见。大多数异常血红蛋白不引起临床表现，部分异常血红蛋白功能发生改变，则导致血红蛋白病。异常血红蛋白呈现常染色体显性遗传。若子女从父母遗传得到一个正常和一个异常基因，则称为杂合子；若通过遗传得到两个相同的异常基因，称为纯合子；若子女同时得到两个不相同的异常基因则称为双重杂合子。通常把纯合子状态称为“病”，患者多出现明显临床表现；把杂合子状态称为“特征”，患者临床表现轻或无。但少数情况下也有例外。

根据肽链结构发生异常的特点，可将异常血红蛋白分为以下类型：

（1）肽链中单个氨基酸替代，该类型是众多异常中最常见的。

（2）肽链中多个氨基酸替代，一般为2~3个氨基酸发生替代。

（3）肽链中氨基酸缺失，多数发生于β链，易产生不稳定血红蛋白，常导致溶血发生。

（4）肽链末端的延长，通常在正常肽链末端多出数十个氨基酸。

（5）肽链末端氨基酸顺序异常伴延长。

（6）肽链的融合，不同种类的两种肽链的一部分相连接，导致融合血红蛋白的产生。

【临床表现及入院检查】

1. 镰形细胞血红蛋白病 镰形细胞血红蛋白（HbS）β链N端第6位的谷氨酸被缬氨酸替代（用$\alpha_2\beta_2^{6\,谷\to缬}$表示），结构上的改变干扰了肽链之间的相互作用，氧分压降低时，HbS分子相互聚集形成螺旋状多聚体，使红细胞扭曲镰变，外观类似镰刀形，称为镰形细胞。该种细胞变形力差，僵硬，易在微血管内形成血栓和在脾内被破坏发生溶血性贫血。

（1）镰形细胞血红蛋白（HbS）纯合子状态称为镰形细胞贫血，杂合子状态称为镰形细胞特征。

（2）镰形细胞贫血发生于非洲及美洲的黑人，部分发生在地中海、中东、印度，而在我国各族人群中极少发生，个别病例涉及中外混血人种。

（3）患者有溶血性贫血临床表现，可发生多种危象（如溶血危象、梗塞危象、再障危象和巨幼红细胞危象）。非血液学的表现有骨髓腔增宽，股骨头或肱骨头坏死，肾功能异常，肝脾肿大、心脏扩大，肺梗塞、眼视网膜剥离、中枢神经系损伤、下肢皮肤溃疡等。

（4）实验室检查为正色素正细胞性贫血，外周血见大量镰

形细胞.血红蛋白溶解度明显降低，镰变试验阳性，血红蛋白电泳见主要为 HbS，而无 HbA，HbS 胶–溶试验阳性。家系调查其父母均有镰形细胞特征。除少数镰形细胞–β 海洋性贫血的双重杂合子状态外，诊断多无明显困难。

（5）本病无特效治疗，主要为输血、补充叶酸及防治感染和血管栓塞症状。长期反复输血，有引起血色病的危险。

（6）镰形细胞特征是 HbS 的杂合子状态，HbS 含量少于 50%，其余为 HbA、HbA_2 及 HbF 三种正常血红蛋白。

（7）镰形细胞—海洋性贫血为 HbS 和海洋性贫血的双重杂合子，极罕见，故临床意义不大。

2. 红血蛋白 C 病　血红蛋白 C（HbC）结构上的异常也发生于 β 链上第 6 位的谷氨酸被赖氨酸替代（用 $\alpha_2\beta_2^{6\ 谷\to赖}$表示）。氨基酸的改变使 HbC 溶解度下降。在纯合子状态时，HbC 在红细胞内发生聚集形成副结晶体，使红细胞僵硬易受损伤，而在脾内被破坏。

（1）脾脏常肿大，表现轻度贫血，称为血红蛋白 C 病。

（2）血红蛋白电泳检查可见 HbA 带消失，出现 HbC 带。HbC 的杂合子状态不导致贫血及溶血，称为血红蛋白 C 特征，外周血中可见靶形细胞，血红蛋白电泳 HbC 含量约占血红蛋白总量的 28%~44%。

（3）本病少见，患者多为黑人。

3. 血红蛋白 D 病　本病存在多种类型的结构异常，其中最常见的为 β 链中第 121 位谷氨酸被谷氨酰胺取代（用 $\alpha_2\beta_2^{121\ 谷\to谷氨}$表示）。

（1）纯合子状态导致血红蛋白 D 病，患者有轻度或中度贫血，外周血靶形细胞较多，血红蛋白电泳 HbA 消失，代之以 HbD。杂合子状态患者无临床症状，仅外周血中见少许靶形细胞，血红蛋白电泳可见 HbD 约占总血红蛋白的 35%~50%。

（2）血红蛋白 D 病主要分布于印度、巴基斯坦及伊朗，而我国则分布于内蒙古等北部省份。

4.血红蛋白 E 病　本病血红蛋白结构上的异常发生于 β 链上第 26 位谷氨酸被赖氨酸取代（用 $\alpha_2\beta_2^{26\text{谷}\to\text{赖}}$ 表示），该种血红蛋白按英文字母顺序命名为 HbE。

（1）本病主要分布于东南亚、印度、缅甸、斯里兰卡，在我国主要见于南方省份，如广东、广西、湖北、湖南等。

（2）血红蛋白 E（HbE）结构上的变化导致其对氧化剂不稳定，使红细胞损伤。纯合子患者临床上表现贫血，且为轻度小细胞性贫血，多无脾肿大，外周血有很多靶形细胞。杂合子 HbE 特征患者常无临床表现。

5. 不稳定血红蛋白病　不稳定血红蛋白病是由于珠蛋白的 α 链或 β 链中氨基酸发生替代或缺失，干扰了肽链之间、肽链与血红素之间的相互作用，使血红蛋白稳定性下降，在红细胞内发生变性、沉淀，形成变性珠蛋白小体（Heinz 小体）。这种变性珠蛋白小体附着在红细胞膜上，红细胞变形能力下降、僵硬，容易在脾脏内被破坏。

（1）患者表现不同程度的贫血、黄疸、脾肿大，尿色呈深褐色或黑尿。部分患者血中存在高铁血红蛋白而引起发绀。严重病例在婴儿时期即有上述表现，轻者可无症状。感染、氧化剂及药物，尤其是磺胺类药物、伯氨喹啉、水杨酸类药物可诱发或加重溶血，个别情况下引起溶血危象。

（2）本病患者均为杂合子，常染色体显性遗传，无种族倾向，部分患者亦无家族史，推测与基因突变有关。在我国发病率很低，仅为个别报道。实验室检查在患者切脾后或急性溶血时可见红细胞膜上附着的 Heinz 小体。对不稳定血红蛋白可作热不稳定试验和异丙醇沉淀试验进行筛选。多数不稳定血红蛋白的异常在于单个氨基酸的改变，一般电泳难以将其与 HbA 分开，采用聚丙烯酰胺凝胶电泳可以鉴别。

6. 氧亲和力异常的血红蛋白　该种血红蛋白结构上的异常导致与氧亲和力的改变。

（1）与氧亲和力增加：患者血红蛋白与氧亲和力增加数倍，

对组织释放氧出现困难，引起缺氧症状及反应性红细胞增多症。

（2）与氧亲和力下降：患者动脉血中氧浓度降低，出现发绀。

两种类型患者均不表现贫血、黄疸和脾肿大。进行氧亲和力测定可帮助诊断。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 有　①贫血、黄疸；②肝脾肿大；③发绀。

2. 实验室检查

（1）pH8.6，TEB 醋酸纤维膜电泳可见异常区带。

（2）血红蛋白含量减少，网织红细胞增高。

（3）红细胞大小不均，中心淡染区扩大，形态异常，有靶形红细胞。

3. 遗传

（1）纯合子：父母均为杂合体。

（2）杂合子：父母之一为杂合体。

4. 不同类型异常血红蛋白特性与功能检查（必需的诊断条件）

（1）镰形细胞血红蛋白病：镰变试验阳性，溶解度试验阳性；血红蛋白电泳主要为 HbS，而无 HbA，HbS 胶-溶试验阳性。

（2）红血蛋白 C 病：血红蛋白电泳检查可见 HbA 带消失，出现 HbC 带。

（3）血红蛋白 D 病：血红蛋白电泳 HbA 消失，代之以 HbD。

（4）血红蛋白 E 病：血红蛋白 E（HbE　）结构上的变化导致其对氧化剂不稳定。

（5）不稳定血红蛋白病：①热不稳定试验和异丙醇试验阳性；②有变性珠蛋白小体。

（6）氧亲和力异常的血红蛋白：与氧亲和力增加，氧解离

曲线左移；与氧亲和力下降，氧解离曲线右移。

（7）无临床表现型：仅有异常血红蛋白区带，无临床病症。

（8）潜隐性异常血红蛋白：聚丙烯酰胺凝胶电泳可见异常肽链，等电聚焦电泳可见异常区带，高效液相层析分离出异常血红蛋白。

5. 其他 有条件者可应用等电点聚焦电泳分析异常成分，做肽链分析及蛋白质化学结构分析。

6. 新发现的异常血红蛋白必须作蛋白质化学结构分析或基因分析。

具有上述临床表现中的一项或二项加实验室检查中的 3 项及遗传中的任何 1 项；血红蛋白检查类中第 1、2、3、4 任何一项加实验室检查中第 1 项，或血红蛋白检查中第 6 项任何 1 点加遗传中任何 1 项及临床表现中任何 1 项或/及实验室检查中第 2、3 项。符合上述两项条件之一者均可以诊断为异常血红蛋白。

（二）鉴别诊断

1. 海洋性贫血 海洋性贫血自幼起病，有家族史，血涂片中可找到靶形细胞，骨髓可染铁和铁粒幼细胞增加，血清铁和铁蛋白增高，总铁结合力正常，血红蛋白电泳可见胎儿血红蛋白（HbF）或血红蛋白 A_2（HbA_2）增加。

2. 慢性病性贫血 慢性病性贫血由慢性感染、炎症和恶性肿瘤使铁不被利用引起。贫血的程度与原发病的轻重有关。贫血的临床表现常为原发疾病的症状所遮盖，如基础病变已有肺功能不全、高热、恶病质等表现，则贫血的发生可加重原有症状。实验室检查可见贫血一般并不严重，血红蛋白很少低于 80g/L，白细胞和血小板计数的变化主要与原发疾病有关。网织红细胞绝对数正常或轻度增加。外周血细胞形态学：成熟红细胞有中度大小不一，仅有轻度畸形，未多染性和嗜碱性点彩红细胞。骨髓象如无原发疾病的影响，骨髓涂片检查基本在正常范围，很少看到幼红细胞代偿性增生现象。经铁染色后，骨髓涂片细胞外铁增加但铁粒幼细胞显著减少，为本症实验室检查特征，很少在其他贫血中

见到。血清铁、总铁结合力、铁饱和度均低于正常，血清铁蛋白正常或增多。红细胞内游离原卟啉和粪卟啉都可增加。铁动力学试验提示红细胞生成正常。血清铁和总铁结合力均减低，铁饱和度正常和轻度降低。血清铁蛋白高于正常。红细胞游离原卟啉增多。

3. 骨髓增生异常综合症　骨髓增生异常综合症的难治性贫血（RA）和伴有环形铁粒幼细胞的难治性贫血（RAS）以贫血为主要症状，外周血网织红细胞减少。患者粒细胞和血小板正常，也可减少，红细胞和粒细胞有病态造血现象。外周血原始细胞<1%。骨髓增生正常或亢进，以红系为主并有病态造血现象，骨髓中可染铁阳性，粒系和巨核系（产生血小板）为正常，可见病态造血现象，原始细胞<5%。骨髓象中出现>15%的环形铁粒幼细胞，血清铁增高，总铁结合力降低。

4. 缺铁性贫血　表现为小细胞性贫血，且有明确的缺铁病因和缺铁性贫血的临床表现，血清铁<10.7μmol/L，总铁结合力>64.4μmol/L,运铁蛋白饱和度<0.15，骨髓小粒中可染色铁消失，铁粒幼红细胞<0.15，红细胞游离原卟啉>0.9μmol/L，或血液锌原卟啉>0.96μmol/L，血清铁蛋白<15μg/L，铁剂治疗有效。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

1. 依据临床表现以及实验室检查，还有种族和家族史可以诊断。

2. 测定珠蛋白合成比率可进一步证实。

3. 以基因探针杂交技术进行基因诊断可准确检测出基因的异常。

（二）治疗原则

1. 对于不稳定血红蛋白病和血红蛋白 M 病应避免使用氧化药物和防止感染。

2. 对于无症状或轻型贫血者不需治疗。对于氧亲和力改变的

血红蛋白病患者一般不需治疗。

3. 治疗主要针对重度贫血的患者。以前的治疗主要是支持疗法，现在的治疗具有特异性，如基因治疗可治愈血红蛋白病。

【治疗措施】

1. 特异性治疗

基因治疗：基因治疗是利用载体将正常珠蛋白肽链基因导入血红蛋白病患者的基因组，矫正缺陷基因，使之成为正常基因，恢复其正常调控，以表达合成珠蛋白肽链。基因治疗可能成为根治本病的方法。目前，大量的体外研究已成功地将人类珠蛋白基因转入哺乳动物细胞和人类细胞，并得到高效表达。

2. 对症治疗　对症治疗的目的是维持一定血红蛋白浓度，使患者能获得较好生存质量，同时防止铁负荷过重，降低血色病的危害。方法包括输红细胞、脾切除、铁螯合剂。

（1）输红细胞：血红蛋白小于 80g/L 需定期输红细胞；若合并感染和妊娠时，可适量输红细胞；严重贫血患者需定期输红细胞。

（2）脾切除：适应证是输血需要量日趋增多的严重贫血；巨脾伴脾功能亢进；年龄在 5 岁以上。切脾后要注意血小板增多所致的血栓形成和严重感染。

（3）铁螯合剂：长期反复输血可导致含铁血黄素沉着症。在输血的同时应用铁螯合剂治疗，可以促进铁的排泄，防止发生铁超负荷。临床上常用的铁螯合剂是去铁胺（Deferoxamine，Desferal，DFO）。反复输血后，如血清铁大于 35.8μmol/L，血清铁蛋白大于 500μmol/L 时，即开始应用 DFO。剂量为每天 20~40mg/kg，多采用皮下注射，每周用 3~6 次。用药期间监测尿铁排出及血清铁蛋白。对于体内已发生铁超负荷才开始治疗者，血清铁蛋白大于 3000μmol/L 时，给予每天 DFO 80~100mg/kg 静脉注射，连用 3~5 天。DFO 的副作用为局部注射处红肿和硬结，少数有腹部不适和腹泻、皮肤搔痒等反应。注射过快可有知觉异常、心动

过速、头痛等反应。

【疗效评价】

1. 完全缓解　临床症状消失，肝脾回缩 1.0~1.5cm，血红蛋白恢复正常。

2. 显效　临床症状消失，肝脾回缩 0.5~1.0cm，血红蛋白较治疗前增加 30g/L。

3. 有效　临床症状改善，肝脾回缩 0.5~1.0cm，血红蛋白较治疗前增加小于 30g/L。

4. 无效　治疗前后无变化。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：应该进高热量、高维生素、高蛋白和容易消化的食物。

（2）起居：如果有重度贫血，需要卧床休息；中度贫血，可下床做轻微的活动；轻度贫血，可从事轻微的体力活动。

2. 注意事项

（1）定期复查血象，维持一定血红蛋白浓度。

（2）若发生巨幼细胞性贫血应补充叶酸。

（3）注意防止感染，以免加重病情。

3. 常规用药

（1）如血清铁大于 35.8μmol/L，血清铁蛋白大于 500μmol/L 时，即开始应用 DFO。剂量为每天 20~40mg/kg，多采用皮下注射，每周用 3~6 次。用药期间监测尿铁排出及血清铁蛋白。

（2）对于体内已发生铁超负荷才开始治疗者，血清铁蛋白大于 3000μmol/L 时，给予每天 DFO 80~100mg/kg 静脉注射，连用 3~5 天。

（赵金涛）

第十二章 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（Glucose-6-phosphate Dehydrogenase, G6PD）缺乏所致的溶血性贫血是由于G6PD缺乏使红细胞在某些外界诱因（如服用氧化剂药物、蚕豆、感染等）作用下,发生的急性溶血性贫血，称G6PD缺乏症。呈性联不完全显性遗传，男性缺乏者为半合子，女性缺乏者多为杂合子，女性纯合子必须是父母均有该缺陷才表现。由于在X染色体上突变的基因具有不同的表现度,杂合子女性G6PD活性可能正常或减低。临床表现就轻重不一。

【病因与发病机制】

1. 正常中国人G6PD为B型，正常黑人尚有A型，两者之间的差别为G6PD A型系G6PD B型中一个天门冬酰胺被天门冬氨酸所取代。G6PD变异型达400多种,变异型酶活性降低的机制各不相同，可因结构变异、合成量减少或与底物和酶亲和力降低等。

2. G6PD酶活性降低后导致还原型辅酶Ⅱ（NADPH）生成减少，后者可引起氧化型谷胱甘肽（GSSG）还原成还原型谷胱甘肽(GSH）减少。GSH减少时

（1）红细胞在氧化剂作用下生成的过氧化氢（H_2O_2）使细胞膜遭受氧化损伤而溶血；H_2O_2如不能被清除，则使血红蛋白β链92位半胱氨酸中的巯基氧化成二硫键，导致血红蛋白变性，可变性珠蛋白小体（Heinz小体）。

（2）红细胞内高铁血红蛋白的还原能力减低，高铁血红蛋白聚集在细胞内也形成Heinz小体，因此，细胞通过脾脏时可被脾脏将Heinz小体连同部分细胞膜一同吞噬，细胞变成球形而在脾脏中被溶解。

3. 分类：根据酶活性缺乏的程度和临床表现，G6PD缺乏症

可分为四类：

（1）酶的活性缺乏最严重，可降至0，在无诱因的情况下经常发生慢性溶血性贫血。该类型的G6PD酶变异型达80余种以上。

（2）酶的活性在正常的10%以下，平时无溶血，但在有氧化剂、蚕豆和感染等情况下可出现严重的溶血性贫血。红细胞膜上呈现Heinz小体为本类型的特点。此型有30余种变异型。

（3）酶的活性在正常的60%以下,平时无溶血，在有氧化剂等诱因作用下,发生轻度溶血性贫血。引起此类型的变异型有40余种。

（4）酶活性在正常的60%~100%,即使在有氧化剂、蚕豆和感染的情况下,亦不发生溶血。该类型有20余种变异。

【临床表现】

因G6PD缺乏程度和溶血诱因不同，临床有五种类型：

1. 新生儿G6PD缺乏症　有G6PD缺乏的新生儿可发生溶血性贫血伴黄疸，症状可因注射维生素K或接触樟脑丸而加重,多发生于婴儿出生24小时后。需与新生儿同种免疫性溶血相鉴别。如处理不当可发生核黄疸，后果严重。

2. 蚕豆病　多见于儿童（3岁以上占70%），成人较少，男女比为7∶1。患者多为在进食新鲜蚕豆后数小时内突起发生溶血性贫血，至于是蚕豆中何种物质引起，尚无定论。从蚕豆中提取的蚕豆嘧啶、卡巴胺、多巴异脲脒等都不能在实验中证实与溶血有关。同一地区G6PD缺乏者仅部分人发病，而同一患者又不是每年食蚕豆均发病。发病时的严重程度与食蚕豆量不成比例，因此有人提出除了G6PD缺乏外可能还有另一种遗传因素参与。

3. 先天性非球形红细胞溶血性贫血　某些G6PD严重缺乏型患者，可在无任何诱因下发生慢性溶血性贫血，即先天性非球形红细胞溶血性贫血（CNSHA Ⅰ型）。先天性非球形红细胞溶血性贫血具有以下一些特征：

（1）温育后红细胞渗透性脆性正常；

（2）温育后自体溶血试验阳性，加入葡萄糖及 ATP 后溶血可部分被纠正；

（3）无异常血红蛋白血症，抗人球蛋白试验阴性；

（4）铁粒幼细胞较多见，尤在脾切除后；

（5）切脾效果不理想。

4. 药物性溶血性贫血 此类贫血有时被统称为伯氨喹啉型溶血性贫血。可引起此类溶血的药物有氨基喹啉类（如伯氨喹等）、磺砜类（如氨苯砜等）、硝基呋喃类（如呋喃妥因、呋喃唑酮等）、镇痛药类（如阿司匹林、乙酰苯胺等）、维生素 K、丙磺舒、对氨水杨酸、奎尼丁、氯霉毒等。由于这些药物或其代谢产物在体内产生氧化作用，如果 G6PD 缺乏，红细胞不能维持足量的还原型谷胱甘肽，使血红蛋白发生氧化及变性，沉积在细胞内形成 Heinz 小体。

溶血的程度与酶的缺陷程度及药物剂量有关。急性溶血可伴有发热、腰痛、黄疸、血红蛋白尿，大部分溶血具有自限性，即使继续用药,溶血也有缓解趋势，这是由于溶血后骨髓代偿增生，大量新生红细胞具有较强的 G6PD 活性之故。如果药物剂量不断增加可发生第二次溶血,反复和持续性用药可发生慢性溶血性贫血。

5. 感染诱发的溶血性贫血 多为婴幼儿，贫血一般较轻，病原体可为细菌或病毒，常见病为肺炎、肝炎、伤寒及流感等。常先发生感染，再发生溶血。

【入院检查】

1. 常规实验室检查

（1）血红蛋白浓度降低，确定有贫血。

（2）血浆游离血红蛋白明显增加。

（3）血浆结合珠蛋白降低。

（4）血红蛋白尿。

（5）含铁血黄素尿（尿 Rous 试验阳性）。

（6）总胆红素增加，间接胆红素增加。

（7）尿胆原增加。

（8）红细胞寿命缩短。

（9）骨髓红细胞系统代偿性增生。

（10）网织红细胞增多。

2. 辅助实验室检查

（1）变性珠蛋白小体生成试验：甲基紫染色可见红细胞内变性珠蛋白小体，适用于过筛试验。

（2）高铁血红蛋白还原试验：由于缺乏 G6PD 的红细胞不能产生足够的 NADPH，当加入还原剂美蓝时，高铁血红蛋白的还原少于正常值（75%以上），74%~31%为杂合子（中间缺乏值），<31%为纯合子和半合子（严重缺乏值）。本法简便，适用于过筛试验或群体普查，缺点是有假阳性。

（3）氰化物抗坏血酸盐试验：血红蛋白与抗坏血酸盐接触时能产生过氧化氢，后者将 G6PD 缺乏的血红蛋白氧化成高铁血红蛋白（产生棕色）。本法操作方法简便，灵敏度高，但也有假阳性。

（4）荧光斑点试验：NADPH 在长波紫外线照射能显示荧光，G6PD 缺乏的红细胞内 NADPH 少，所以荧光减弱，可依此推测 G6PD 活性。G6PD 活性正常者 10 分钟出现荧光；杂合子（中间缺乏值）10~30 分钟出现荧光；纯合子和半合子（严重缺乏值）30 分钟不出现荧光。本试验操作方便，采血少，特异性也高。

（5）硝基四氮唑蓝纸片法：由子 G6PD 缺乏，红细胞生成 NADPH 不足，不能还原某种在氧化和还原状态下显示不同颜色的染料，以此显示 G6PD 活性。G6PD 活性正常者滤纸片呈紫蓝色；杂合子（中间缺乏值）滤纸片呈淡紫蓝色；纯合子和半合子（严重缺乏值）滤纸片仍为红色。

（6）G6PD 活性测定：最为可靠，有诊断价值。但溶血高峰及恢复期，酶活性可以正常或接近正常，应离心去除衰老的细胞后

再进行 G6PD 活性测定。

（7）红细胞 Heinz 小体计数：在所采血中先加入乙酰苯肼，37℃温育后再作甲基紫活体染色，计数 Heinz 小体大于 5%有诊断意义。

以上各试验对半合子男性和纯合子女性的诊断最有价值，对杂合子女性稍差，部分患者不能查出。在急性溶血高峰期或恢复期,所得的试验结果也可以正常或接近正常，从而造成诊断困难，故在溶血发作 3~4 月后应再重复试验，此时网织细胞计数已降至正常，G6PD 缺乏更易表现出来。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 新生儿 G6PD 缺乏症

（1）婴儿出生一周内发生黄疸。足月生产新生儿的血清总胆红素在 205.2μmol/L 以上，未足月生产新生儿的血清总胆红素在 256.5μmol/L 以上，以间接胆红素增多为主。

（2）有贫血、网织红细胞增多和尿胆原增多等其他溶血的表现。

（3）实验室检查证实 G6PD 缺乏。

2. 蚕豆病

（1）半个月内有进食蚕豆史。

（2）有急性溶血的表现。

（3）实验室检查证实 G6PD 缺乏。

3. 先天性非球形红细胞溶血性贫血

（1）慢性溶血性贫血表现，具有黄疸、贫血和脾肿大三大特点。

（2）G6PD 活性严重缺乏。

（3）排除其他红细胞酶缺乏和/或异常血红蛋白病。

4. 药物性溶血性贫血

（1）两天内有服用可疑药物史。

（2）有急性溶血的表现。

（3）实验室检查证实 G6PD 缺乏。

5. 感染等诱发的溶血性贫血

（1）有急性溶血的表现。

（2）实验室检查证实 G6PD 缺乏。

（3）无上述类型存在。

（4）有某种特定的诱因存在，此诱因能在其他 G6PD 缺乏者引起溶血。

（二）鉴别诊断

1. 免疫性溶血性贫血　儿童免疫性溶血性贫血多起病急，但病程迁延反复。G6PD 缺乏症所致溶血有自限性，多在一周左右自然恢复。免疫性溶血性贫血的特异性实验室检查（Coomb′s 试验）阳性，G6PD 活性正常，可与 G6PD 缺乏症相鉴别。

2. 新生儿同种免疫性溶血性贫血　新生儿同种免疫性溶血性贫血的母婴有 ABO 或 R 血型不合，Coomb′s 试验阳性，母亲可检出有关抗体可与 G6PD 缺乏症相鉴别。

3. 遗传性球形红细胞增多症　遗传性球形细胞增多症临床表现可见正细胞性贫血、黄疸轻重不等、脾脏轻至中度肿大,多同时有肝肿大，常有胆囊结石。半数以上病例有阳性家族史，多呈常染色体显性遗传，具有溶血性贫血的实验室检查特点。

（1）红细胞渗透脆性试验（OF）：

1）开始溶血 0.5%~0.75%，完全溶血 0.4%。

2）开始溶血在 0.5%以下，但高于对照 0.08%以上。

3）常温下开始溶血正常（0.42~0.46），经 24 小时温育后渗透脆性增加，开始溶血高于对照 0.08%以上。

（2）自溶试验（48 小时）：溶血大于 5%加入葡萄糖或 ATP 可使溶血减轻。

（3）酸化甘油溶血试验（AGLT50）：阳性（150 秒内）。

（4）红细胞膜蛋白 SDS-PAGE 分析：部分可见异常，外周血可见胞体小、染色深、中心淡染区消失的小球形细胞，且球形

细胞大于10%可与G6PD缺乏症相鉴别。

4. 红细胞丙酮酸激酶缺乏症 丙酮酸激酶缺乏症为慢性溶血性贫血，亦可因感染的因素诱发。但实验室检查为丙酮酸激酶活性降低，而G6PD活性正常。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

1. 有明显诱因或出生一周内出现症状。

2. 实验室检查证实G6PD缺乏。

（二）治疗原则

1. 去除或避免诱因。

2. 目前尚无特殊治疗方法，以对症治疗为主。

3. 对症治疗是激素，给碱、补液、利尿和防高钾。

【治疗措施】

症状轻微者无需特殊治疗，若出现下列情况则应积极治疗。

1. 急性溶血

（1）去除或避免诱因：有感染者抗感染，停服可疑药物及蚕豆。

（2）输血：是抢救重度贫血的主要方法。有血红蛋白尿的患者输血的适应证是血红蛋白在70~90g/L，如果血红蛋白小于70g/L，无论是否有血红蛋白尿，都应立即输血。

（3）肾上腺糖皮质激素：肾上腺糖皮质激素治疗G6PD缺乏有一定疗效，宜争取早期、大量、短程使用。

（4）维持水、电解质酸碱平衡：溶血时常伴有酸中毒及高钾血症，应及时纠正。需输注足量液体，保持正常尿量，维护肾功能，即给碱、补液、利尿和防高钾。

2. 新生儿黄疸 如黄疸在出生后24小时内发生，胆红素每天增加量大于80μmol/L，足月婴儿胆红素大于200μmol/L或早产儿大于250μmol/L时需积极治疗。治疗方法如下：

（1）光疗：光疗能促进胆红素分解，产生一种不能进入脑

组织的水溶性无毒衍生物“光氧化胆红素”，并从尿和胆汁排出体外。第1天持续24小时，若血胆红素小于140μmol/L即可停止照射，照射时注意补液。

（2）换血：出生婴儿血胆红素大于250μmol/L时，应进行换血。

（3）苯巴比妥：对降血胆红素疗效较好。每天5mg/kg，分3次口服，连用5天。

3. G6PD缺乏伴慢性球形细胞溶血　轻度贫血每天给予叶酸5mg，预防巨幼细胞性危象发生。避免感染、药物、蚕豆等诱发急性溶血。对于严重贫血或溶血危象采用下列方法。

（1）去除诱因：避免感染、药物、蚕豆等诱发急性溶血。

（2）输血：同急性溶血治疗。

（3）脾切除：有巨脾和证实有脾功能亢进时进行。

4. 药物诱发溶血性贫血　患者必须避免服用能诱发溶血性贫血的药物，如抗疟药（伯氨喹啉、扑疟喹啉、五烷喹、阿的平、奎宁等）、解热止痛药（安替匹林、非那西丁、阿司匹林、乙酰苯胺等）、呋喃类（硝基呋喃妥因、呋喃唑酮）、磺胺类（磺胺异恶唑、磺胺甲氧嘧、氨苯磺胺、磺乙酰胺、水杨酰偶氮磺胺嘧啶）、砜类（二氨二苯砜）、其他（氯霉素、二巯基丙醇、异烟肼、对氨基水杨酸、奎尼丁、丙磺舒、维生素K、美蓝、甲苯胺蓝、苯肼、萘、三硝基甲苯等）。医生在使用易致溶血的氧化剂药物之前，尤其在G6PD缺乏发病率高的地区，应仔细询问患者本人及其家族中有无溶血性贫血的病史。

（1）如果服药后溶血已经发生，应立即停用有关药物，并避免应用一切可以诱发溶血发作的药物。如果溶血和贫血不严重，因其溶血有自限性，一般起病7天后溶血能自行停止。

（2）如果G6PD酶活性很低，溶血无自限性，贫血严重，应予输血。要注意严格选择没有G6PD缺乏的供血者，特别在G6PD缺乏的高发地区，否则输血后可引起更严重的溶血。

（3）如有血红蛋白尿或少尿，应多饮水或适当补充液体，

保持血压正常，同时可加用碱性药物使尿呈碱性反应。要注意电解质，特别是钾的平衡。维生素 E 有抗氧化剂的作用，有助于对溶血的制止。多数病人能安全渡过急性溶血阶段，血象逐渐恢复正常。

5. 蚕豆病　蚕豆病的溶血迅速大量，贫血也很严重，必须及时输血或输入浓集红细胞。多数病人经输血 1~2 次后病情即见好转。要注意水和电解质的平衡，应多饮水或静脉输注液体以防止急性肾功能衰竭和钾中毒。血压低者可加输低分子右旋糖酐，以改善血液循环。患者和原已知有 G6PD 缺乏者应避免进食蚕豆、蚕豆制品和接触蚕豆花粉。

6. 感染诱发溶血性贫血　积极抗感染，只有在感染控制后，溶血才会治愈。

【疗效评价】

此种溶血多为自限性，因此无疗效评价标准。

【出院医嘱】

1. 照护原则　避免再次接触感染、药物、蚕豆等诱发急性溶血的因素。

2. 注意事项　此种溶血多为自限性，症状轻微者无需特殊治疗。

（夏云金）

第十三章　丙酮酸激酶缺乏症

成熟红细胞不含糖原，又缺乏完整的有氧氧化酶系统，靠从血中摄取葡萄糖进行无氧糖酵解生成三磷酸腺苷（ATP）供给能量并产生还原型辅酶Ⅰ（NADH）和 2,3-二磷酸甘油。ATP 能维持红细胞膜内外离子差异及红细胞膜中磷脂的代谢，使红细胞膜处于稳定状态，还原型辅酶Ⅰ可还原正常生成的高铁血红蛋白，

防止细胞内血红蛋白的发生变性，而2,3-二磷酸甘油又有调节血红蛋白运输氧的功能，故红细胞中的无氧糖酵解在维持红细胞正常的生理活动中起着相当关键的作用。丙酮酸激酶是糖酵解中的关键酶，该酶缺乏可导致红细胞膜血红蛋白等方面的功能障碍而引起溶血性贫血。

【病因与发病机制】

（一）病因

1. 丙酮酸激酶缺乏症为常染色体隐性遗传。

2. 继发性：常见原因有白血病、红白血病、再生障碍性贫血、难治性贫血及化疗后等；继发性较遗传性更常见。

（二）发病机制

丙酮酸激酶在无氧糖酵解途径中使磷酸烯醇式丙酮酸转变为丙酮酸，同时使ADP转为ATP，该酶缺乏或者活性降低可使ATP生成减少，红细胞内钾离子丢失，细胞膜不能维持正常的柔韧性，红细胞在脾脏内过多地破坏。此外，丙酮酸激酶缺乏尚可导致2,3-二磷酸甘油、三磷酸甘油增多及还原性辅酶Ⅰ（NADH）减少，使红细胞对氧亲和力减低及红细胞清除氧化物能力下降，从而加重贫血与缺氧。

【临床表现】

1. 主要表现为慢性溶血性贫血，各例轻重程度差异较大。重者可发生严重新生儿高胆红素症，轻者溶血可完全代偿而无贫血，因各种变异型不同，溶血程度与酶缺乏程度无关。

2. 大多于幼年或儿童期发病。具有贫血、黄疸和脾肿大三大特征。少数婴儿或新生儿时期即发病，有些在中年以后才出现溶血性贫血。

3. 患者可有发育障碍、骨骼改变及胆囊结石，偶有再障危象，也有报告转化为急性白血病者。

【入院检查】

1. 血象

（1）血红蛋白多在 60g/L 以上。

（2）外周血片可见锯齿形或异形红细胞。

2. 辅助检查

（1）红细胞渗透脆性可正常。

（2）血清总胆红素增高，以间接胆红素为主。

（3）自体溶血试验阳性，可用 ATP 所纠正，但葡萄糖不能纠正。

（4）红细胞丙酮酸激酶活性降低（在正常人的 30%以下，或小于 1.2IU/dl，正常人为 7.7 IU/dl）。

（5）荧光斑点试验呈中度或重度缺乏。丙酮酸激酶活性正常时荧光在 20 分钟内消失；丙酮酸激酶活性中度缺乏时荧光在 25~60 分钟消失；丙酮酸激酶活性重度缺乏时荧光在 60 分钟不消失。

3. 有鉴别意义的实验室检查

（1）红细胞膜蛋白 SDS-PACE 分析。

（2）酸化甘油溶血试验。

（3）G6PD 活性试验。

（4）血红蛋白电泳。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 红细胞丙酮酸激酶缺乏所致溶血性贫血

（1）婴儿出生一周内发生黄疸，足月生产新生儿的血清总胆红素在 205.2μmol/L 以上，未足月生产新生儿的血清总胆红素在 256.5μmol/L 以上，以间接胆红素增多为主。

（2）有贫血、网织红细胞增多和尿胆原增多等其他溶血的表现。

（3）实验室检查证实丙酮酸激酶缺乏。

2. 红细胞丙酮酸激酶缺乏所致先天性非球形红细胞溶血性贫血

（1）具有慢性溶血性贫血的黄疸、贫血和脾肿大三大特点。

（2）丙酮酸激酶活性缺乏。

（3）排除其他红细胞酶缺乏和/或异常血红蛋白病。

（4）排除继发性性丙酮酸激酶缺乏症。

（二）鉴别诊断

1. 免疫性溶血性贫血　儿童免疫性溶血性贫血多起病急，但病程迁延反复。丙酮酸激酶缺乏症所致溶血有自限性，多在一周左右自然恢复。免疫性溶血性贫血的特异性实验室检查（Coomb′s试验）阳性，丙酮酸激酶活性正常，可与丙酮酸激酶缺乏症相鉴别。

2. 新生儿同种免疫性溶血性贫血　新生儿同种免疫性溶血性贫血的母婴有ABO或R血型不合，Coomb′s试验阳性，母亲可检出有关抗体可与丙酮酸激酶缺乏症相鉴别。

3. 遗传性球形红细胞增多症　遗传性球形红细胞增多症亦可有慢性溶血的表现，但遗传性球形细胞增多症临床表现可见正细胞性贫血、黄疸轻重不等、脾脏轻至中度肿大,多同时有肝肿大，常有胆囊结石；半数以上病例有阳性家族史，多呈常染色体显性遗传。

红细胞渗透脆性试验（OF）：

（1）开始溶血0.5%~0.75%，完全溶血0.4%。

（2）开始溶血在0.5%以下，但高于对照0.08%以上。

（3）常温下开始溶血正常（0.42~0.46），经24小时温育后渗透脆性增加，开始溶血高于对照0.08%以上；自溶试验（48小时）：溶血大于5%加入葡萄糖或ATP可使溶血减轻；酸化甘油溶血试验（AGLT50）：阳性（150秒内）；红细胞膜蛋白SDS-PAGE分析：部分可见异常，外周血可见胞体小、染色深、中心淡染区消失的小球形细胞，且球形细胞大于10%可与丙酮酸激酶缺乏症相鉴别。

4. G6PD缺乏症　G6PD缺乏症多表现为急性自限性溶血，诱发因素多为服用氧化剂、进食蚕豆，但实验室检查为G6PD活性

降低，而丙酮酸激酶活性正常可与丙酮酸激酶缺乏症相鉴别。

5. 血红蛋白病 血红蛋白病自幼即出现慢性溶血性贫血，血红蛋白电泳可发现异常的血红蛋白，而丙酮酸激酶活性正常可与丙酮酸激酶缺乏症相鉴别。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

有原发病因，并符合实验室检查，临床表现的诊断成立。

（二）治疗原则

目前对本病无特异性的治疗方法，一般只作对症治疗。

【治疗措施】

1. 输血 贫血严重应予输血。并发感染时也常需输血。如果贫血较轻，则不必输。随着年龄的增长，输血需要和次数常可减少。

2. 脾切除 贫血较明显、需要经常输血者，可考虑脾切除手术，尤其有胆结石的病人，可同时作胆囊手术。脾切除后，网织红细胞比手术前明显增多，但贫血大多能有所减轻，因此可以减少输血的需要和次数。脾切除后贫血并不完全消失，故手术治疗的疗效不如遗传性球形细胞增多症好。

3. 叶酸 对长期有贫血患者，每日口服叶酸 5mg，以防叶酸缺乏。

【疗效评价】

尚无疗效评价标准。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：应该进高热量、高维生素、高蛋白和容易消化的食物。

（2）起居：如果有重度贫血，需要卧床休息；中度贫血，可下床做轻微的活动；轻度贫血，可从事轻微的体力活动。

2. 注意事项 定期复查血液分析，观察血红蛋白。除严重贫

血外一般不需输血。

（刘歧焕）

第十四章　自身免疫性溶血性贫血

自身免疫性溶血性贫血（Autoimmune Hemolytic Anaemia, AIHA）是由于免疫功能调节紊乱，产生自身抗体吸附红细胞表面，导致红细胞破坏增速而引起的一种溶血性贫血。AIHA 不是单纯一种疾病，而是包括多种不同原因、不同免疫特点、多种疾病的总称。抗人球蛋白试验大多阳性，产生的自身抗体多数是 IgG，少数为 IgM 和 IgA，发生的溶血可以是血管内的也可以是血管外的。多见于女性。

【病因与发病机制】

（一）病因

1. 原发性　病因不明。

2. 继发性

（1）造血系统肿瘤：如慢性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、骨髓瘤等。

（2）结缔组织病：如系统性红斑狼疮、类风湿性关节类等。

（3）感染性疾病：尤其是儿童病毒感染。

（4）免疫性疾病：如低丙种球蛋白血症、免疫缺陷综合征等。

（5）胃肠疾病：如溃疡性结肠炎。

（6）良性肿瘤：如卵巢皮样囊肿。

（二）发病机制

1. 红细胞膜抗原性改变　病毒、药物和其他致病因子作用于红细胞膜，改变膜的抗原性，触动免疫监视，激发抗体形成器官产生相应的自身红细胞抗体。

2. 交叉抗原的形成　对病毒或肺炎支原体感染所产生的抗体

有交叉反应性，同时与红细胞抗原相作用。

3. 自身抗原的形成 由于淋巴组织的感染、恶性病变、遗传基因改变、胸腺疾病等因素的影响，抗体形成器官对自身红细胞失去识别能力，从而产生了异常的自身抗体,针对自身抗原发生反应。

【临床表现】

1. 溶血性贫血的表现 呈多样化，轻重不一。

（1）贫血：多数起病缓慢，表现为头昏、乏力、心悸、气短等；少数起病急骤，发病前有感染、创伤、手术、妊娠等诱因。

（2）黄疸：表现为皮肤和巩膜黄染。

（3）脾肿大：呈现轻度或中度脾肿大。

（4）肝肿大：表现为轻度肝肿大。

2. 原发病的表现 根据原发病的不同而有不同的表现。

【入院检查】

1. 血象

（1）贫血程度轻重不一。

（2）典型的表现为正细胞正色素性贫血。

（3）周围血片可见大量球形细胞,类似小细胞性贫血。1/3 患者血片中可见数量不等的幼红细胞。

（4）白细胞和血小板多数正常,约 10%~20%患者在病程中合并有血小板减少，称为 Evans 综合征。

（5）网织红细胞多增高,极个别可高达 50%。急性再障危象者可有网织红细胞下降，为抗体作用于幼红细胞所致，如网织红细胞下降，预后不佳。

2. 骨髓象 骨髓增生明显活跃，以红细胞系统增生为主，粒红比例倒置，少数呈巨幼样变。

3. 辅助检查

（1）溶血的检查。

（2）抗人球蛋白试验。

4. 有鉴别意义的实验室检查

（1）中性粒细胞碱性磷酸酶染色。

（2）红细胞渗透脆性。

（3）血红蛋白分析。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 临床有贫血、黄疸、脾肿大；实验室检查发现总胆红素增加，间接胆红素增加，血浆结合珠蛋白降低，出现血红蛋白尿、含铁血黄素尿（尿 Rous 试验阳性）、尿胆原增加，直接抗人球蛋白试验阳性。

2. 近来无输血或服用特殊药物者可诊断为温抗体型自身免疫性溶血性贫血。如肾上腺皮质激素或脾切除术有效，能除外其他溶血性贫血（如遗传性球形红细胞增多症等），可诊断为抗人球蛋白试验阴性的温抗体型自身免疫性溶血性贫血。

（二）鉴别诊断

1. 阵发性睡眠性血红蛋白尿（PHN）　PNH 可表现为贫血、黄疸、脾肿大；实验室检查发现总胆红素增加，间接胆红素增加，血浆结合珠蛋白降低，出现血红蛋白尿、含铁血黄素尿（尿 Rous 试验阳性）、尿胆原增加；网织红细胞计数正常甚至高于正常，骨髓红系增生，以中晚幼红细胞为主。但 PNH 多见于男性，酸溶血试验及糖水溶血试验阳性，中性粒细胞碱性磷酸酶染色阳性率降低、CD_{55} 和 CD_{59} 减少而抗人球蛋白试验阴性有助于与温抗体型自身免疫性溶血性贫血的鉴别。

2. 遗传性球形红细胞增多症　遗传性球形红细胞增多症常自幼发病，有家族史。球形红细胞明显增多，红细胞渗透脆性增加，红细胞自溶试验增强并被葡萄糖纠正，而抗人球蛋白试验阴性有助于与温抗体型自身免疫性溶血性贫血的鉴别。

3. 海洋性贫血　海洋性贫血的外周血中可出现溶血的证据

(如网织红细胞增高、黄疸、脾肿大和骨髓增生明显活跃等)。但该病自幼即有慢性贫血，有阳性家族史。血红蛋白分析（HbF 或/和 HbA_2 增加提示为 β 海洋性贫血；Hb Bart′ s 和 HbH 阳性提示为 α 海洋性贫血）可与温抗体型自身免疫性溶血性贫血的鉴别。

4. 缺铁性贫血 缺铁性贫血有明确的缺铁病因，典型的小细胞低色素性贫血，血清铁<10.7μmol/L，总铁结合力>64.4μmol/L，运铁蛋白饱和度<0.15，骨髓小粒中可染色铁消失，铁粒幼红细胞<0.15，红细胞游离原卟啉>0.9μmol/L，或血液锌原卟啉>0.96μmol/L，血清铁蛋白<15μg/L，铁剂治疗有效。实验室检查无黄疸和脾肿大较显著等溶血性贫血的表现可与温抗体型自身免疫性溶血性贫血的鉴别。

5. 巨幼细胞性贫血 巨幼细胞性贫血可出现溶血的表现，但巨幼细胞性贫血除贫血外，还有消化道症状和/或神经系统症状。贫血为大细胞性贫血，中性粒细胞核分叶过多，骨髓中巨幼红细胞在 10%以上可与温抗体型自身免疫性溶血性贫血的鉴别。

6. 骨髓纤维化 骨髓纤维化的外周血中可出现脾肿大，但骨髓纤维化外周血可出现幼稚粒细胞、幼稚红细胞和泪滴状红细胞，骨髓多次干抽或呈增生减低可与温抗体型自身免疫性溶血性贫血相鉴别。

7. 骨髓增生异常综合症 骨髓增生异常综合症的难治性贫血可出现溶血的表现，但除此之外还有其他病态造血的表现，如外周血出现幼红细胞、粒细胞核分叶过少和胞浆内颗粒减少、巨大血小板，骨髓中出现环形铁粒幼细胞、小原始细胞、小巨核细胞等可与温抗体型自身免疫性溶血性贫血相鉴别。

8. 丙酮酸激酶缺乏症 丙酮酸激酶缺乏症的可出现黄疸和脾肿大，亦有阳性家族史。但丙酮酸激酶缺乏症自体溶血试验显示溶血明显增强，荧光斑点试验呈现缺陷，丙酮酸激酶活性降低可与温抗体型自身免疫性溶血性贫血区别开来。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

1. 近来无输血或服用特殊药物，若直接抗人球蛋白试验阳性，结合临床表现和实验室检查可确诊。

2. 若直接抗人球蛋白试验阴性，但临床表现符合，治疗有效，排除其他贫血性疾病可确诊。

（二）治疗原则

1. 继发性患者，积极治疗原发病。

2. 原发性患者和继发性患者积极治疗原发病的同时首选肾上腺糖皮质激素治疗。

【治疗措施】

1. **病因治疗**　积极寻找病因，如有原发病的患者，积极治疗原发病。停用一切与溶血有关的药物。继发于造血系统肿瘤的患者，化疗同时加用泼尼松；继发于畸胎瘤等可以手术切除者，手术后可治愈。对肝炎相关性溶血者，要积极护肝治疗。病因去除后可使部分自身免疫性溶血性贫血缓解。

2. 支持疗法

（1）输血：输血的适应证有溶血危象，重度贫血危及生命者。因 AIHA 的自身抗体对输入的红细胞可能有致敏作用，输血后即发生溶血反应。最好是输注洗涤的同型红细胞。在紧急情况下，若血型鉴定不清，可暂时输“O”型 Rh—红细胞。对 Evan's 综合症者，血小板小于 20×10^9/L，有出血症状者应输注同型血小板。

（2）抗生素治疗：有感染者，用抗生素治疗，因感染会加重溶血。

（3）叶酸：对于相对性叶酸不足导致的巨幼细胞贫血，给予叶酸有较好的治疗作用。

3. **肾上腺糖皮质激素**　是治疗温抗体型 AIHA 的首选药物。作用机理为能抑制淋巴细胞，产生自身红细胞的抗体；降低抗体与红细胞膜的亲和力；抑制巨噬细胞清除被附抗体红细胞的作

用。原则上开始剂量要充足，减量不宜太快，维持时间要长。治疗剂量每天 1~1.5mg/kg。一周后网织红细胞下降，血红蛋白每周可增加 20~30g/L；当血红蛋白升至 100g/L 以上后，可以逐渐将激素减量。治疗维持时间及减量过程均以血红蛋白变化为依据。减量初期，每两周减 10mg，当减至 30mg 时，宜每 2 周减 5mg，减至 15mg 时，每 2 周减 2.5mg，直到 10mg，维持 3~6 个月后，每 2 周减 2.5mg，直到减完。减量中若病情反复，应恢复最后一次减量前水平。减量过快、维持用药时间过短或不适当停药，均可致溶血发作及贫血加重。但若长期需较大维持剂量者，诸如高血压、水钠潴留、低血钾、血糖升高、骨质疏松、感染、应激性溃疡等副作用均不同程度出现，则应考虑脾切除或应用免疫抑制剂。

肾上腺皮质激素治疗 AIHA 完全缓解率约 65%~87%，停药后能维持缓解者约 40%~55%，15%~20%对激素完全无反应。如治疗 3 周无效或每日至少 15mg 泼尼松才能维持缓解者应考虑其他疗法。

4. 脾切除 脾脏是产生抗体的重要器官，也是抗体致敏红细胞的主要破坏场所，故脾切除能迅速减少红细胞抗体的生成，减少红细胞的破坏。适应证为：

（1）原发性温抗体型 AIHA，年龄 4 岁以上，激素治疗无效或有依赖者.

（2）激素维持量大或有激素应用禁忌者.

（3）实验室证实自身抗体为 Ig G 者，或同位素标记大量红细胞在脾破坏者；

（4）免疫抑制治疗无效或有明显毒副作用者。

脾切除有效率为 60%，术后复发病例再用激素，仍可有效。

5. 免疫抑制剂 适应证为：

（1）对激素治疗无效或必须依据大剂量泼尼松维持者。

（2）脾切除术有禁忌，切脾无效者。其作用机制同泼尼松。常用药物剂量：环磷酰胺为每天 1.5~2.0mg/kg；硫唑嘌呤为每天

2.0~2.5mg/kg；6 巯基嘌呤每天 1.5~2.0mg/kg；长春新碱为每周静滴 1~2mg，用 4~6 周。上述免疫抑制剂可与小剂量强的松合用，一般 10 天后发生疗效，有效率为 45%~53%。有效时需维持剂量治疗 2~3 个月，逐渐停药。试验 4 周无效者可改用其他制剂。治疗期间注意观察血象，注意骨髓抑制及严重感染。

6. 静脉注射大剂量丙种球蛋白　作用机制与封闭巨噬细胞表面 Fc 受体。对部分自身免疫性溶血性贫血有效。

7. 血浆置换　用于自身免疫性溶血性贫血患者的急性溶血或治疗无效的危重病人。

8. 难治性自身免疫性溶血性贫血的治疗　难治性病例是指对肾上腺皮质激素、脾切除术及免疫抑制剂治疗无效者，占所有病例 15%~20%。可以用下列治疗措施。

（1）环胞菌素 A：为一种新型免疫抑制剂，能抑制 T 细胞介导的同种和自身免疫反应。剂量为每天口服 4~6mg/kg，缓解后减量。临床提示环胞菌素 A 治疗顽固性的 Evans 综合征是一种有效的措施。

（2）大剂量免疫球蛋白应用：大剂量静脉输注丙种球蛋白治疗继发性自身免疫性溶血性贫血和 Evans 综合征，疗效迅速可靠，尤其适用于急需控制溶血的患者，如淋巴瘤患者因溶血影响化疗及激素治疗禁忌或无效者。丙种球蛋白剂量为每天 0.4g/kg，连用 5 天。大剂量免疫球蛋白控制溶血可能的机制为非特异性地抑制自身抗体的合成，封闭单核巨噬细胞系统 Fc 受体，中和抗红细胞抗体。

（3）血浆置换：疗效迅速，但维持时间短。可用于需要快速清除自身抗体、自身补体、免疫复合物和胆红素，以缓解症状的目的。

（4）联合治疗方案：有作者对脾切除术后高复发率的 Evans 综合征患者采用静脉输注丙种球蛋白、类固醇激素、长春花碱、雄激素和必要时加用环胞菌素 A 联合治疗，显示有一定疗效。

【疗效评价】

1. 缓解 临床症状消失，细胞数、血红蛋白量及网织红细胞百分率均在正常范围。直接或间接抗人球蛋白试验均转为阴性。

2. 部分缓解 临床症状基本消失，血红蛋白量在 80g/L 以上，网织红细胞数在 5%以下，血清中胆红素测定不超过 34μmol/L，抗人球蛋白试验阴性或仍为阳性，但效价较治疗前明显降低。

3. 无效 治疗后仍有不同程度的贫血或溶血症状，实验室检查未能达到部分缓解者。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：应该进高热量、高维生素、高蛋白和容易消化的食物。

（2）起居：如果有重度贫血，需要卧床休息；中度贫血，可下床做轻微的活动；轻度贫血，可从事轻微的体力活动。

2. 注意事项 对于输血应慎重，严重贫血时考虑输洗涤红细胞。

3. 常规用药 在医师的指导下口服泼尼松。

（高清平）

第十五章 冷凝集素综合症

冷凝集素综合症 (Cold Agglutinin Syndrome, CAS) 是由于自身冷反应性红细胞凝集素在较低的温度下作用于自身的红细胞，在身体内发生凝集导致以溶血性贫血和微循环栓塞为特征的一组疾病。

【病因与发病机制】

1. 大多数冷凝集素综合症是继发性的。如果找不到明显的发病原因或同时伴发的疾病，则为原发性的。

2. 冷抗体大多为多克隆冷凝集素，见于支原体肺炎、传染性单核细胞增多症、巨细胞病毒感染、腮腺炎、结缔组织疾病等；少数为单克隆冷凝集素，见于慢性淋巴细胞性白血病、恶性淋巴瘤、巨球蛋白血症、其他肿瘤和支原体肺炎等。

3. 冷凝集素综合症的抗体有三种，能与红细胞膜上的三种正常的抗原“I”、“i”、或“SPl 发生反应，I 抗原几乎存在于所有成人红细胞膜上。最常见的是抗 I 抗体（IgM），是完全性抗体，无论在体内还是在体外，抗 I 抗体在低温下均能与红细胞发生凝集反应，其作用在 4℃时最强，在 37℃时无作用。在低温下与红细胞结合的 IgM 可将补体结合在红细胞上，这种红细胞通过血液循环回到身体温度较高的地方，从红细胞上脱下，但补体仍固定在红细胞表面。这些补体的活力停止在 C_3 阶段，表面附有的红细胞大多数被肝脏中的单核-巨噬细胞吞噬破坏，导致溶血。

【临床表现】

1. 冷环境下的末端发绀　因末端皮肤血液温度低，冷凝集素凝集的红细胞导致毛细血管功能障碍，引起皮肤颜色的改变，皮肤可呈白色、蓝色或紫色，常见的部位为耳廓、鼻尖、手指等，但温度升高即消失。

2. 溶血性贫血　表现为贫血、黄疸和肝脾肿大，严重者可发生急性血管内溶血的表现，如腰痛、头痛、四肢酸痛、呕吐、寒战、高热、黄疸、面色苍白和血红蛋白尿。严重者有周围循环衰竭、急性肾功能衰竭等。

【入院检查】

1. 血红蛋白降低，呈轻中度贫血，网织红细胞明显增多。

2. 血片可见有核红细胞。抽血时注意保暖，否则红细胞计数和血涂片难以制作。

3. 溶血的检查。

4. 冷凝集素试验。

5. 直接抗人球蛋白试。

【诊断与鉴别诊准】

（一）诊断标准

1. 冷环境下的末端发绀 在寒的环境中皮肤发绀，常见的部位为耳廓、鼻尖、手指等，但温度升高即消失。以中老年多见。

2. 溶血性贫血表现 表现为贫血、黄疸和肝脾肿大，严重者可发生急性血管内溶血的表现，如腰痛、头痛、四肢酸痛、呕吐、寒战、高热、黄疸、面色苍白和血红蛋白尿。严重者有周围循环衰竭、急性肾功能衰竭等。

3. 血象 血红蛋白降低，呈轻中度贫血，网织红细胞明显增多，血片可见有核红细胞。

4. 溶血的检查 血浆游离血红蛋白明显增加；血浆结合珠蛋白降低；血红蛋白尿；含铁血黄素尿（尿 Rous 试验阳性）；总胆红素增加，间接胆红素增加；尿胆原增加；骨髓红细胞系统代偿性增生；网织红细胞增多。

5. 冷凝集素试验 冷凝集素试验阳性，4℃时效价为 1∶1000~1∶1000000。30℃时在白蛋白或生理盐水内效价仍很高（大于 40）者有诊断意义。

6. 直接抗人球蛋白试验 直接抗人球蛋白试验阳性，几乎都是 C3。

（二）鉴别诊断

1. 温抗体型自身免疫性溶血性贫血 有溶血性贫血的表现和抗人球蛋白试验阳性需与冷凝集素综合症鉴别，但温抗体型自身免疫性溶血性贫血溶血不受寒冷因素影响，无耳廓、鼻尖、手指等末端发绀的表现，冷凝集素试验阴性。

2. 阵发性冷性血红蛋白尿 在受寒的情况下出现溶血的表现和抗人球蛋白试验阳性需与冷凝集素综合症鉴别，但阵发性冷性血红蛋白尿冷热溶血试验阳性，而冷凝集素试验阴性。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

结合临床表现和实验室检查可以确诊。

（二）治疗原则

1. 发现病因后，积极治疗原发病。若继发于病毒感染，则有自限性。

2. 急性冷凝集素综合征患者病程短，可自愈，不一定用药物治疗，以保暖和支持治疗为治疗的重要措施。慢性冷凝集素综合征患者激素和脾切除效果差，免疫抑制剂有一定的疗效。

【治疗措施】

1. 支持治疗　对于急性冷凝集素综合征患者，以保暖及支持治疗为主，可自愈。

2. 病因治疗　继发于淋巴系统增殖性疾病者应积极治疗原发病；继发于病毒感染者病程可为自限性。

3. 激素　对慢性患者，使用激素效果不如温抗体型 AIHA。

4. 脾切除　对慢性患者，使用脾切除效果不如温抗体型 AIHA。

5. 免疫抑制剂　每天口服环磷酰胺 100mg，或羟基瘤可宁(Chlorambacil) 2~8mg，不少于 3 个月。应用数周后可以改善症状，血红蛋白上升。但需注意骨髓抑制的发生。

6. γ-干扰素治疗　有文献报道用 γ-干扰素治疗少数病例而获得较好效果，值得重视。

7. 血浆置换　血浆置换可用于急性溶血患者，能有效清除自身抗体。多与免疫抑制剂合用，以延长疗效。

【疗效评价】

1. 痊愈　继发于支原体肺炎、传染性单核细胞增多症者，原发病治愈后，CSA 亦治愈，此时症状消失，无贫血，抗人球蛋白试验直接反应 C_3 型阴性，冷凝集素效价正常。

2. 完全缓解　原发病及继发病目前不能治愈者，原发病缓解，CSA 亦缓解，症状消失，无贫血，抗人球蛋白试验直接阴性，冷凝集素效价正常。

3. 显效　症状基本消失，血红蛋白未恢复正常，但治疗后上升至少 20g/L，冷凝集素仍高于正常，但较治疗前下降 50%以上。

4. 进步　有所好转，但达不到显效指标。

5. 无效　临床表现及实验室检查无好转或加重。

【出院医嘱】

1. 照护原则　注意保暖。

2. 注意事项

（1）注意不要在寒冷的环境中工作、休息和学习。

（2）服用免疫抑制剂期间，每 3~7 天检查血液分析，防止骨髓抑制的发生。

（3）急性期需住院治疗。

3. 常规用药　在医师的指导下每天口服环磷酰胺 100mg，不少于 3 个月。

（陈友华）

第十六章　阵发性冷性血红蛋白尿

阵发性冷性血红蛋白尿（Paroxysmal Cold Hemoglobinuria, PCH）是患者暴露于寒冷的环境后出现血红蛋白尿为特征的溶血性疾病。1904 年由 Donath 和 Landsteiner 首先提出并阐明其发病机理。

【病因与发病机制】

以前阵发性冷性血红蛋白尿多与梅毒有关，近年来多与病毒感染有关，见于麻疹、腮腺炎、水痘、传染性单核细胞增多症等。阵发性冷性血红蛋白尿体内的 D-L 抗体是怎样形成的尚不清楚。D-L 抗体是一种 IgG，能与 P 血型抗原发生特异性反应。在低温（15℃以下）时 D-L 抗体与红细胞膜上的 PP 血型抗原相结合，并激活补体，但不发生溶血，当温度升高到 37℃时，结合到

红细胞膜上的补体的活性增强，并依次被激活，导致明显的血管内溶血。

【临床表现】

典型的急性发作是患者暴露于寒冷的环境后出现血红蛋白尿和其他血管内溶血的表现，如腰痛、头痛、四肢酸痛、呕吐、寒战、高热、黄疸、面色苍白和血红蛋白尿。严重者有周围循环衰竭、急性肾功能衰竭等。血红蛋白尿仅在发作后短期内出现，多持续几小时，偶尔几天。可见皮肤苍白、黄疸、肝脾肿大、荨麻疹、肢端发绀等。

【入院检查】

1. 血象

（1）发作时血红蛋白迅速下降。

（2）网织红细胞增高。

（3）外周血红细胞大小不均，可见小球形红细胞、红细胞碎片、嗜碱性红细胞和幼红细胞。

2. 辅助检查

（1）血红蛋白尿和含铁血黄素尿

（2）直接抗人球蛋白试验

（3）冷热溶血试验

3. 有鉴别意义的实验室检查

（1）酸溶血试验及糖水溶血试验

（2）冷热溶血试验

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 受寒后急性发作的血红蛋白尿。

2. 血管内溶血的表现　发作时血红蛋白迅速下降，网织红细胞增高，外周血红细胞大小不均，可见小球形红细胞、红细胞碎片、嗜碱性红细胞和幼红细胞，急性发作时尿隐血试验阳性，慢性反复发作者尿 Rous 试验阳性。

3. 直接抗人球蛋白试验（C_3 和 IgG）阳性。

4. 冷热溶血试验（Donath-Landsteiner 试验）阳性。

（二）鉴别诊断

1. 温抗体型自身免疫性溶血性贫血 临床表现为贫血、黄疸、脾肿大；实验室检查发现总胆红素增加、间接胆红素增加、血浆结合珠蛋白降低，出现血红蛋白尿、含铁血黄素尿（尿 Rous 试验阳性）、尿胆原增加；直接抗人球蛋白试验阳性需与阵发性冷性血红蛋白尿鉴别，但温抗体型自身免疫性溶血性贫血的溶血的发作不是在受寒后，而且冷热溶血试验（Donath-Landsteiner 试验）阴性可与阵发性冷性血红蛋白尿鉴别开来。

2. 阵发性睡眠性血红蛋白尿（PHN） PNH 可表现为贫血、黄疸、脾肿大；实验室检查发现总胆红素增加、间接胆红素增加、血浆结合珠蛋白降低，出现血红蛋白尿、含铁血黄素尿（尿 Rous 试验阳性）、尿胆原增加；网织红细胞计数正常甚至高于正常，骨髓红系增生，以中晚幼红细胞为主。但 PNH 酸溶血试验及糖水溶血试验阳性，CD_{55} 和 CD_{59} 表达降低，溶血的发作不是在受寒后，而且冷热溶血试验（Donath-Landsteiner 试验）阴性可与阵发性冷性血红蛋白尿鉴别开来。

3. 冷凝集素综合症 冷环境下引起皮肤发绀和溶血，血红蛋白降低，网织红细胞明显增多，血片可见有核红细胞，血浆游离血红蛋白明显增加；血浆结合珠蛋白降低；血红蛋白尿；含铁血黄素尿（尿 Rous 试验阳性）；总胆红素增加，间接胆红素增加；尿胆原增加；骨髓红细胞系统代偿性增生；网织红细胞增多，直接抗人球蛋白试验阳性需与阵发性冷性血红蛋白尿鉴别。但冷凝集素综合症的冷凝集素试验阳性。而冷热溶血试验（Donath-Landsteiner 试验）阴性可与阵发性冷性血红蛋白尿鉴别开来。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

受寒后出现血红蛋白尿和其他血管内溶血的表现，直接抗人

球蛋白试验（C_3 和 IgG）和冷热溶血试验（Donath-Landsteiner 试验）阳性可以确诊。

（二）治疗原则

本病无特殊有效的治疗方法，以治疗原发病、保暖及支持治疗为主。

【治疗措施】

1. 支持治疗　对于 PCH 患者，以保暖及支持疗法为主。继发于病毒感染者病程可为自限性，一般不需要特殊治疗，但低效价的冷溶血抗体可持续一段时间。由梅毒引起者，经抗梅毒治疗后，多数可治愈。

2. 激素　对慢性患者，使用激素效果不如温抗体型 AIHA。

3. 脾切除　对慢性患者，使用脾切除效果不如温抗体型 AIHA。

4. 免疫抑制剂　每天口服环磷酰胺 100mg 达 3 个月以上。应用数周后可以改善症状，血红蛋白上升。但需注意骨髓抑制的发生。

5. 血浆置换　血浆置换可用于急性溶血患者，能有效清除自身抗体，多与免疫抑制剂合用，以延长疗效。

【疗效评价】

1. 痊愈　继发于急性病毒感染、梅毒者于原发病治愈后，PCH 可治愈。此时无临床表现，无贫血，抗人球蛋白试验及冷热溶血试验均阴性。

2. 完全缓解　原发性及伴发病尚不能治愈而能缓解，原发病缓解，PCH 亦缓解。无临床表现，无贫血，冷热溶血试验阴性。

3. 显效　临床表现基本消失，血红蛋白较治疗前上升至少 20g/L，冷热溶血试验阴性或弱阳性。

4. 进步　症状有所减轻，血红蛋白较治疗前上升不足 20g/L，冷热溶血试验阳性。

5. 无效　症状及实验室检查无好转或恶化。

【出院医嘱】

同冷凝集素综合征。

（敖绪斌）

第十七章 阵发性睡眠性血红蛋白尿

阵发性睡眠性血红蛋白尿（Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria，PNH）是由于造血干细胞磷酸酰肌醇糖苷A（PIG-A）基因突变所致的疾病。表现为红细胞膜获得性内在缺陷引起的慢性溶血性贫血。该病的红细胞对激活后的补体特别敏感，红细胞易被补体破坏引起血管内溶血，大量血红蛋白释放到血液中，并从尿中排出,临床表现为与睡眠有关的反复发作的间歇性血红蛋白尿。

【病因与发病机制】

1. 红细胞膜异常 研究显示红细胞变形性下降，膜脂质缺乏，这两种改变与溶血程度成正比。红细胞膜上的膜蛋白减少甚至缺乏。如补体C_3转换酶衰变加速因子（DAF或称CD_{55}），碱性磷酸酶、乙酰胆碱酯酶（AChE）均有不同程度异常。已知DAF有降解补体C_3转化酶的作用，PNH患者红细胞膜上缺乏DAF，导致C_3转化酶活性及稳定性增强，进而激活了大量C_3对细胞膜进行攻击，使膜穿孔后发生溶血。研究表明红细胞膜表面AChE活性减低，且减低程度与溶血严重程度有关。

2. 红细胞对补体敏感性增加 根据患者红细胞对补体溶血的敏感性可将其分为三种类型：

（1）对补体敏感性接近于正常的红细胞，即低度敏感（Ⅰ型）。

（2）对补体敏感性是正常红细胞的6~7倍，即中度敏感（Ⅱ型）。

（3）对补体敏感性是正常红细胞的20~30倍，即高度敏感（Ⅲ型）。

患者的临床表现与其体内这三种类型细胞之间所占的比例有关。如果血液中主要是Ⅰ型红细胞时，则不发生血红蛋白尿。当主要为Ⅱ型细胞时，患者仅有偶然发作的血红蛋白尿。当以Ⅲ型细胞为主时，患者可频繁出现血红蛋白尿。

3. 造血干细胞的异常　发生突变的造血干细胞分化为多系列的终末细胞，不仅红细胞存在缺陷，患者的粒细胞、血小板均有缺陷。少数PNH患者在病程中转化为白血病，其白血病细胞和PNH异常细胞一样均缺乏补体转化酶衰变加速因子（DAF或称CD55）及碱性磷酸酶。这一切都表明这些PNH患者体内的异常细胞群起源于一个共同的骨髓造血干细胞异常克隆。

4. 磷酸酰肌醇糖苷A（PIG-A）基因突变　该基因是人类糖化肌醇磷脂（GPI）生物合成基因，定位于性染色体Xp22.1。GPI的功能是将某些蛋白固定在细胞膜上。其中有两种蛋白，即DAF/CD_{55}以及反应性溶血抑制物（MIRL或称CD_{59}，MIRL/CD_{59}）依赖GPI固定在细胞膜上。这两种蛋白能保护红细胞免受补体攻击。DAF/CD_{55}缺乏能使细胞膜表面补体活化增快，引起细胞溶解。MIRL/CD_{59}是一种补体调控蛋白，能抑制补体复合物的形成。将提纯的MIRL/CD_{59}产物补充到PNHⅢ型细胞中能纠正其溶血。因此PIG-A基因突变引起GPI缺乏，继而导致DAF/CD_{55}和MIRL/CD_{59}缺乏是引起PNH患者红细胞溶血的根本原因。

现代分子生物学技术研究表明PNH患者的PIG-A基因存在着多种突变形式,如插入、移位、点突变、缺失等。这些突变是经过遗传性突变和额外的体细胞突变共同作用后产生典型的PNH临床表现，也就是说从患者父、母即开始的突变与患者体内的突变累积起来共同作用的结果。分析表明所有PNH患者外周血红细胞均有不同程度的DAF/CD_{55}和MIRL/CD_{59}缺乏,而Ⅲ型PNH红细胞完全缺乏,Ⅱ型PNH红细胞部分缺乏。值得注意的是部分再障病人可转变为PNH，通过基因测定发现由再障演变成的PNH

与典型 PNH 一样存在着相似的 PIG-A 基因突变，也说明 PNH 是一种源于 PIG-A 基因异常造血干细胞的克隆性疾病。

【临床表现】

1. 血红蛋白尿 起病缓慢，病程迁延。发病高峰在 20~40 岁，男性较女性发病率高，与 PIG-A 基因定位于 X 染色体有关。因患者体内 PNH 细胞类型组成比例不同，血红蛋白尿表现轻重不一。贫血轻重不一。

血红蛋白尿的特点是尿色如浓茶色、洗肉水样以至酱油样，可出现在病程中的不同时期，初次发作即表现血红蛋白尿者占 25%左右。发作时可伴有乏力、头昏、腰背部疼痛。有的患者（约占 25%）在其病程中可始终无肉眼可见的血红蛋白尿而仅有贫血表现。无论有无典型的血红蛋白尿发作，所有患者均始终存在慢性血管内溶血、尿隐血试验阳性或尿含铁血黄素试验阳性。血红蛋白尿多发生于睡眠时，患者清晨或夜间醒后排出小便时易出现。如果患者晚上清醒而白天睡眠，则白天睡眠后也同样引起血红蛋白尿发作。睡眠后诱发血红蛋白尿的机制可能是因为睡眠时呼吸变缓慢，酸性代谢产物在体内积累增多，血液 pH 值下降使 PNH 患者红细胞对补体敏感性增加。

此外，精神紧张、感染、输血、手术、酗酒、劳累及某些药物如维生素 C、铁剂、阿斯匹林、磺胺等药物均可诱发或加重溶血，使 PNH 患者发作变得频繁而缺乏规律性。

2. 贫血或全血细胞减少 急性溶血或慢性溶血阵发性加重时，患者出现腰背酸痛、关节痛、恶心、呕吐及腹痛等。尿如酱油样，血红蛋白可进行性下降，患者表现为重度贫血。若白细胞、血小板减少，表现为全血细胞减少，可发生出血和感染，骨髓类似再生障碍，甚至少数患者以骨髓再生障碍为首发症状，在以后的病程中逐渐演变为 PNH，称为“再障—PNH 综合征”。

目前发现 PNH 与再障的相互演变有以下两种类型：

（1）发病时为典型 PNH，以后演变为再障；

（2）以再障起病，逐渐出现 PNH 的表现。另外，有些 PNH 在以后可转化为白血病、骨髓纤维化等。

3. 静脉血栓形成　长期反复发作的患者可并发静脉血栓。下肢静脉血栓形成可出现下肢疼痛，深部压痛及皮肤水肿。肝静脉及肠系膜静脉血栓形成时则引起腹痛、恶心、腹水或肝脏肿大。少数情况下患者突然表现出头痛、躯体运动、感觉及神经反射异常，常提示有脑血栓的形成。

【入院检查】

1. 血象

（1）不同程度的贫血。

（2）网织红细胞增多，白细胞总数常减少，且以中性粒细胞减少为主。

（3）中性粒细胞碱性磷酸酶活性减低，血小板亦常减少。

（4）血红蛋白尿不发作型患者多有外周血三系减少。

（5）溶血发作时，血浆内游离血红蛋白增高，间接胆红素增高，结合珠蛋白减少。

2. 骨髓细胞学检查　三系增生活跃及明显活跃，红细胞系代偿性增生，巨核细胞不少，细胞形态一般都正常。部分患者骨髓增生减低，类似再生障碍性贫血，红系增生减低，巨核细胞减少。发生叶酸缺乏时，可出现红系巨幼样变，粒系核浆发育不平衡等形态异常。铁染色显示骨髓细胞内铁、外铁减少。

3. 辅助检查

（1）酸溶血试验（Ham 试验）：又称作“酸化血清溶血试验”。将患者红细胞置于酸化的 ABO 同型正常的血清中，使补体激活，而发生溶血。本试验特异性较高，可作为确诊试验，但敏感性较差，有假阴性出现。

（2）糖水试验（也称为蔗糖溶血试验）：在低离子浓度的溶液中，补体被激活，从而使红细胞对补体溶血敏感性增加。本试验敏感性较高，但特异性较差，在巨幼细胞性贫血与自身免疫性

贫血可能出现假阳性，可用于初筛试验。

（3）蛇毒因子溶血试验：蛇毒因子可激活补体而使对补体敏感的红细胞溶解，较 Ham 试验灵敏，较糖水试验特异性高，是 PNH 特异性的诊断试验。

（4）热溶血试验：红细胞在自身血清中（含有补体）于 37℃下孵育 6~24 小时，由于葡萄糖被代谢分解后产生酸性物质，使血清酸化而激活补体；若红细胞对补体敏感则易在酸性环境中发生溶血。本试验特异性不强，其他溶血性贫血也可产生阳性结果，但可作为初步筛选试验。

（5）尿含铁血黄素试验（Rous 试验）：红细胞在血管内溶血后，释放出游离血红蛋白，当流经肾脏时滤出，随后在肾小管中被部分重吸收，在上皮细胞内代谢分解为含铁血黄素，当肾小管上皮细胞脱落后随尿液排出，称为含铁血黄素尿。该试验阳性表明有慢性血管内溶血，但并非 PNH 的特异性检查。

（6）微量补体溶血敏感试验：用于测定患者体内红细胞对补体敏感的类型，将其分群。最常见的为 PNH I 型细胞加上 PNH III 型细胞的患者，约占 75%。

（7）单克隆抗体检测：用荧光标记的抗 DAF/CD_{55} 及抗 MIRL/CD_{59} 的单克隆抗体检测 PNH 患者外周血细胞，发现 PNH 患者均存在不同程度的 CD_{55} 和 CD_{59} 的缺乏。该方法比补体溶血敏感试验更精确，且不受输血的影响，结果更敏感、可靠。

4. 有鉴别意义的实验室检查

（1）血清铁和铁蛋白检测。

（2）抗人球蛋白试验。

（3）血红蛋白分析。

（4）荧光斑点试验。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 有贫血、黄疸和与睡眠有关的血红蛋白尿发作。

2. 酸化血清溶血试验（Ham 试验）、糖水试验、蛇毒因子溶血试验、尿潜血（或尿含铁血黄素）等试验中符合下列任何一种情况，即可诊断。

（1）2 次以上阳性，或 1 次阳性但操作正规，有阴性对照，结果可靠，即时重复仍阳性者。

（2）有溶血的其他直接或间接证据，或有肯定的血红蛋白尿出现。

（3）能除外其他溶血，特别是遗传性球形红细胞增多症、自身免疫性溶血贫血、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏症所引起的溶血、阵发性冷性血红蛋白尿等。

（二）鉴别诊断

1. 再生障碍性贫血　阵发性睡眠性血红蛋白尿与再生障碍性贫血都常有全血细胞减少，特别是阵发性睡眠性血红蛋白尿病人网织红细胞不增高、骨髓增生减低时两者容易混淆。再生障碍性贫血无黄疸，常有出血倾向，无脾脏肿大，白细胞分类中以淋巴增多为主，碱性磷酸酶正常，骨髓增生不良，粒红比降低，酸溶血试验、糖水溶血试验和尿 Rous 试验都阴性

2. 缺铁性贫血　由于阵发性睡眠性血红蛋白尿病人在无发作性血红蛋白尿，每日仍从尿中排铁的量增多，超过 3mg，有血红蛋白尿者超过 10mg，可出现典型的小细胞低色素性贫血。但缺铁性贫血病人网织红细胞不高，结合珠蛋白不低，血清铁和铁蛋白降低，无溶血的表现以及 PNH 的特殊检查阴性即可将两者区别开来。

3. 遗传性球形红细胞增多症　遗传性球形红细胞增多症常自幼发病，有家族史，球形红细胞明显增多，红细胞渗透脆性增加，红细胞自溶试验增强并被葡萄糖纠正，而抗人球蛋白试验阴性，PNH 的特殊检查阴性即可将两者区别开来。

4. 海洋性贫血　海洋性贫血自幼即有慢性贫血，有阳性家族史，有溶血的证据（如网织红细胞增高、黄疸、脾肿大和骨髓增生明显活跃等），血红蛋白分析（HbF 或/和 HbA_2 增加提示为 β

海洋性贫血；Hb Bart´ s 和 HbH 阳性提示为 α 海洋性贫血）可将两者区别开来。

5. 巨幼细胞性贫血 由于阵发性睡眠性血红蛋白尿病人的外周血可出现全血细胞减少，骨髓中可有类巨幼样变，可与巨幼细胞性贫血混淆。巨幼细胞性贫血的外周血中可出现少数椭圆形红细胞和溶血的表现，但巨幼细胞性贫血除贫血外，还有消化道症状和/或神经系统症状，贫血为大细胞性贫血，中性粒细胞核分叶过多，骨髓中巨幼红细胞在 10%以上。巨幼细胞性贫血对叶酸或维生素 B12 的治疗反应好，PNH 的特殊检查阴性即可将两者区别开来。

6. 骨髓纤维化 骨髓纤维化可出现巨脾，外周血可出现幼稚粒细胞、幼稚红细胞和泪滴状红细胞，骨髓多次干抽或呈增生减低，PNH 的特殊检查阴性即可将两者区别开来。

7. 骨髓增生异常综合症 可有贫血或全血细胞减少，但以病态造血为突出特点，而 PNH 的特殊检查阴性即可将两者区别开来。骨髓增生异常综合症的难治性贫血外周血中可出现少数椭圆形红细胞，但除此之外还有其他病态造血的表现，如外周血出现幼红细胞、粒细胞核分叶过少和胞浆内颗粒减少、巨大血小板，骨髓中出现环形铁粒幼细胞、小原始细胞、小巨核细胞等，PNH 的特殊检查阴性即可将两者区别开来。

8. 丙酮酸激酶缺乏症 丙酮酸激酶缺乏症的外周血中可出现黄疸、少数椭圆形红细胞和脾肿大，亦有阳性家族史。但丙酮酸激酶缺乏症自体溶血试验显示溶血明显增强，荧光斑点试验呈现缺陷，丙酮酸激酶活性降低,PNH 的特殊检查阴性即可将两者区别开来。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

1. 临床表现和实验室检查都符合 PNH。

2. PNH 与再障可相互转化或兼而有之，要注意正确判断。

（二）治疗原则

1. 以对症支持治疗为主。

2. 对于重症 PNH 反复治疗无效或严重贫血伴骨髓增生不良患者，有条件者可行造血干细胞移植，以求彻底根除疾病。

【治疗措施】

1. 溶血的治疗

（1）肾上腺糖皮质激素：肾上腺糖皮质激素作用机制可能是抑制补体旁路激活途径的补体激活，或保护红细胞免受膜攻击复合物的破坏。每天用氢化可的松 100~200mg 或地塞米松 10~15mg 静滴 1 周，多数患者的血红蛋白尿可在 3 天内得到控制，1 周内尿潜血转阴，有效后逐渐减量至 10mg，维持 3 个月后再减量直至停用。半数以上患者有效。

（2）低分子右旋糖酐：低分子右旋糖酐 500~1000ml 静脉滴注，一天一次。能快速控制血红蛋白尿。但有出血倾向和过敏反应史者慎用。其机理可能是在红细胞表面形成保护膜，以避免补体对红细胞的破坏。

（3）碳酸氢钠：急性溶血发作时，可口服或静脉滴注 5%碳酸氢钠以增加血浆的 pH 值，减轻症状，防止血红蛋白在肾小管中的沉积。

（4）支持疗法：严重贫血患者要给氧、补液、利尿，保证每日有足够尿量，防止急性肾功能衰竭。

（5）积极寻找诱因：感染易加重溶血，故需积极加强抗感染。有细菌感染应积极使用抗生素。禁服酸性食物及诱发溶血的药物。

2. 贫血的治疗

（1）输洗涤红细胞：适应于重度贫血或心脏已扩大者。为减少输血后溶血反应，需输注洗涤红细胞。输血可纠正严重贫血，抑制红细胞生成，间接减少对补体敏感的红细胞产生。

（2）造血干细胞移植：适应于重症 PNH 反复治疗无效或严

重贫血伴骨髓增生不良的病例，采用异基因造血干细胞移植。国外有报道 PNH 伴骨髓增生不良患者进行异体基因造血干细胞移植，取得成功，观察 5 年以上无复发。

（3）雄激素：能刺激骨髓红系增生。可用丙酸睾丸素、康力龙、安雄和达那唑。连续 3 个月以上，若用 3 个月后无效可停用。注意定期检查肝功能。

（4）抗氧化药物：保护细胞膜，维生素 E 每天 0.6g。

（5）补充造血元素：缺铁剂者采用小剂量铁剂治疗，但要注意铁剂加重溶血，故在补充铁剂之前要先用肾上腺糖皮质激素。叶酸相对不足者常规补充叶酸。

3. 其他治疗方法 对于糖皮质激素、雄激素治疗效果欠佳的反复发作的难治性患者或 PNH-AA 综合征可试用下列治疗措施。

（1）环胞霉素 A：有作者用环胞菌素 A 治疗 PNH-AA 综合征结果显示有一定的疗效。但对典型 PNH 患者疗效不显者。

（2）环胞霉素 A 和粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 联合应用：有作者报道 4 例有严重全血细胞减少的 PNH 患者，使用 G-CSF 联合环胞霉素 A 治疗，获得显著改善。

（3）大剂量甲基强的松龙：大剂量甲基强的松龙治疗部分 PNH 可取得显著效果。

（4）红细胞生成素：有作者用重组人促红细胞生成素治疗，血象改善。其机理是选择性作用于红系祖细胞促进造血。

（5）抗胸腺细胞球蛋白：用于 PNH 伴全血细胞明显减少者。

4. 并发症的防治

（1）深静脉血栓：强的松及抗凝或溶栓治疗。

（2）胆石症：手术会诱发溶血，要做好充分的术前术后处理，纠正贫血，避免脱水和有损肝脏或能激活补体的麻醉剂。

（3）感染：PNH 患者中性粒细胞数目减少，功能缺陷，又对补体敏感，机体抵抗力低下，常发生呼吸道和泌尿道感染，应注意早期防治。

【疗效评价】

1. 疗效标准

（1）近期临床痊愈：1年无血红蛋白发作，不需输血，血象恢复正常。

（2）近期临床缓解：1年无血红蛋白发作，不需输血，血红蛋白恢复正常。

（3）近期明显进步：按观察期前后病情分级，凡血红蛋白尿发作频繁、贫血严重程度、骨髓增生状况中任何一项进步两级者为明显进步。

（4）近期进步：病情分级中任何一项进步一级者或其他客观指标检查有进步者。

（5）无效：病情无变化或恶化。

观察病情超过5年者可去掉近期两字。

2. 疗效判断　PNH是一种难治性疾病，多数病人长期有中至重度贫血，但对日常生活无影响，少数可自然缓解。中数生存期在10~15年。主要死亡原因感染、出血和血栓形成。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：应该进高热量、高维生素、高蛋白和容易消化的食物。

（2）起居：如果有重度贫血，需要卧床休息；中度贫血可下床做轻微的活动；轻度贫血，可从事轻微的体力活动。

（3）避免引发溶血的诱因：如感冒、某些药物等。

2. 注意事项　密切注意血红蛋白尿的出现，定期复血液分析。血红蛋白尿发作要及时住院治疗。

3. 常规用药　对于骨髓增生减低的PNH患者，可按再生障碍性贫血的治疗。

（高清平）

第十八章 药物性相关性免疫性溶血性贫血

药物作为半抗原在体内与蛋白质结合刺激机体产生免疫性反应，引起的溶血性贫血叫药物性相关性免疫性溶血性贫血(Immune-mediated Blood Cell Dyscrasias Related to Drugs)。

【病因与发病机制】

（一）病因

能引起药物性相关性免疫性溶血性贫血的药物有青霉素类、磺胺类、头孢菌素类、链霉素、对氨水杨酸钠、异烟肼、利福平、奎尼丁、奎宁、非那西丁、氨基比林、保泰松、甲基多巴等。

（二）发病机制

1. 免疫复合物型 药物作为半抗原与血清蛋白质结合形成抗原，刺激抗体（IgM）生成，重复应用药物，导致药物-抗体复合物形成,非特异性吸附在红细胞上激活补体，称为免疫复合型。奎宁、非那西丁、对氨水杨酸等可引起此型反应。该型起病较急，病程持续几天，可有血管内溶血。

2. 青霉素引起的溶血性贫血（半抗原细胞型） 青霉素或其代谢物与红细胞膜紧密结合不易被洗脱，一般由超大剂量治疗引起，约每天 1200~1500 万单位，并持续一段时期。过去有用药史，也可在用长期用药过程中发生，药物作用似半抗原与红细胞膜及血清内蛋白质形成全抗原，所产生的抗体与吸附在红细胞膜上的药物发生反应，导致红细胞破坏，所以称为药物吸附型或半抗原细胞型溶血。一般溶血发生较快,主要表现为血管外溶血，病程可持续 1~2 周，直接 Coombˊs 试验强阳性，停药后可渐转阴，少数有球形细胞或嗜酸性粒细胞增多，除青霉素外，氨苄青霉素、甲氧苯青霉素及头孢噻啶所产生的抗体也可与红细胞膜发生交叉反应，但效价低。

3. 药物所致的自身免疫性溶血性贫血　常见的药物为甲基多巴，血清中抗体可与正常红细胞相作用但与药物存在与否无关。病程持续数周，表现为血管外溶血,有人发现，在高加索人种中，经甲基多巴治疗的患者发生无症状的抗人球蛋白的试验阳性者，几乎达 15%，一般在用药 3~6 个月后发生。停止用药后抗人球蛋白试验逐渐转为阴性。Coomb′ s 试验的发生与总剂量无关，但如超过 2.25g 时，则更易发生，目前 Coomb′ s 试验阳性的发生机理不明。

【临床表现】

1. 免疫复合物性　呈急性起病，表现为急性血管内溶血，如血红蛋白血症和血红蛋白尿症。停药后数日缓解。

2. 半抗原细胞性　呈亚急性发病，在接受大剂量青霉素治疗后一段时间，血红蛋白突然下降，网织红细胞增多，间接胆红素增多。停药后 1~2 周缓解。

3. 自身免疫性　呈慢性起病，有长期服药史，主要表现为贫血。停药后数周或数月缓解。

【入院检查】

1. 血象　血红蛋白减少，网织红细胞增多，可见球形红细胞和嗜多色性红细胞。

2. 辅助检查

（1）直接 Coombs 试验阳性。

（2）生化检查。

（3）自身抗体检查。

3. 具有鉴别意义的实验室检查

（1）G6PD 活性实验。

（2）间接 Coombs 试验阳性。

【诊断标准与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 发病前有用药史，停药后溶血缓解。

2. 有溶血性贫血的表现。

3. 直接 Coombs 试验阳性。

4. 间接 Coombs 试验阳性或相关药物孵育后阳性。

（二）鉴别诊断

药物引起的 G6PD 缺乏者的溶血性贫血：为遗传性疾病，有家族史，服用氧化性药物诱发。服药 2 天内发作，有急性溶血的表现。实验室检查证实 G6PD 缺乏。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

有用药史，并结合临床表现及实验室检查，药物治疗有效，可确诊。

（二）治疗原则

1.停止使用可疑药物。

2.轻度溶血不需特殊处理，病情严重者需立即抢救。

【治疗措施】

1. 对症处理 在使用易致溶血的氧化剂药物之前，尤其在葡萄糖 6 磷酸脱氢酶 (G6PD) 缺乏发病率高的地区，应仔细询问患者本人及其家族中有无溶血性贫血的病史。如果服药后溶血已经发生，应立即停用有关药物，避免应用一切可以诱发溶血发作的药物。如果溶血和贫血不严重，因其溶血有自限性，一般起病 7-10 天后，溶血能自行停止。

2. 输血 贫血严重，应予输血。

3. 补充液体 如有血红蛋白尿或少尿，应鼓励多饮水，或适当补充液体，保持血压正常。

4. 碱性药物 碱性药物可使尿呈碱性反应，可减少血红蛋白在肾小管近曲小管壁上的沉积。

5. 维持电解质的平衡 注意电解质，特别是钾的平衡。

6. 维生素 E 维生素 E 有抗氧化剂的作用，有助于对溶血的制止。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：应该进高热量、高维生素、高蛋白和容易消化的食物。

（2）起居：如果有重度贫血，需要卧床休息；中度贫血，可下床做轻微的活动；轻度贫血，可从事轻微的体力活动。

2. 注意事项　不要再使用可引起溶血的该类药物。

（陈友华）

第十九章　行军性血红蛋白尿

行军性血红蛋白尿是一种以剧烈运动后发生血红蛋白尿为特征的疾病。

【病因与发病机制】

由于剧烈运动使易发者受力过重，造成足底部位的浅表毛细血管内红细胞的机械性破坏，发生以血红蛋白尿为主要表现的血管内溶血。

【临床表现】

1. 血红蛋白尿　在剧烈运动后立即发生血红蛋白尿，持续数小时和数天，诱发因素为各种剧烈运动，如长跑、急行军、武术等。

2. 其他表现　伴血红蛋白尿的一过性黄疸、恶心、腰背痛、腹痛和足底灼热感。

【入院检查】

1. 血象　反复溶血者可有贫血和网织红细胞增高。

2. 辅助检查

（1）红细胞渗透脆性试验。

（2）机械脆性试验正常。

（3）血管内溶血。

3. 有鉴别意义的实验室检查

（1）尿液分析。

（2）直接抗人球蛋白试验。

（3）冷热溶血试验。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 剧烈运动后立即发生血红蛋白尿，持续数小时和数天，停止剧烈运动后血红蛋白尿消失。

2. 改变运动姿势、减轻运动强度等能预防血红蛋白尿发作。

3. 血管内溶血的表现。

4. 能排除其他血管内溶血的疾病。

（二）鉴别诊断

1. 阵发性肌红蛋白尿 运动后尿色深、肌痛、肌无力等，血浆结合珠蛋白正常，尿液经分光光度计和电泳分析可发现肌红蛋白可与行军性血红蛋白尿区别开来。

2. 阵发性睡眠性血红蛋白尿（PHN） PNH 可表现为贫血、黄疸、脾肿大；实验室检查发现总胆红素增加，间接胆红素增加，血浆结合珠蛋白降低，出现血红蛋白尿、含铁血黄素尿（尿 Rous 试验阳性）、尿胆原增加；网织红细胞计数正常甚至高于正常，骨髓红系增生，以中晚幼红细胞为主。但 PNH 酸溶血试验及糖水溶血试验阳性可与行军性血红蛋白尿鉴别开来。

3. 冷凝集素综合症 冷环境下引起皮肤发绀和溶血，血红蛋白降低，网织红细胞明显增多，血片可见有核红细胞，血浆游离血红蛋白明显增加，血浆结合珠蛋白降低；血红蛋白尿，含铁血黄素尿（尿 Rous 试验阳性）；总胆红素增加，间接胆红素增加；尿胆原增加；骨髓红细胞系统代偿性增生；网织红细胞增多，直接抗人球蛋白试验阳性，凝集素试验阳性可与行军性血红蛋白尿鉴别开来。

4. 阵发性冷性血红蛋白尿　受寒后急性发作的血红蛋白尿。血管内溶血的表现：发作时血红蛋白迅速下降，网织红细胞增高，外周血红细胞大小不均，可见小球形红细胞、红细胞碎片、嗜碱性红细胞和幼红细胞，急性发作时尿隐血试验阳性，慢性反复发作者尿 Rous 试验阳性，直接抗人球蛋白试验（C_3 和 IgG）阳性，冷热溶血试验（Donath-Landsteiner 试验）阳性可与行军性血红蛋白尿鉴别开来。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

临床表现及实验室检查，同时排出其他血管内溶血疾病可诊断。

（二）治疗原则

症状轻以预防为主。

【治疗措施】

因为血红蛋白尿发作时间短且无贫血，一般不需治疗，如在鞋内垫海绵垫，改变走路的姿势，可能防止血红蛋白尿发作。

【出院医嘱】

1. 在鞋内垫海绵垫，改变走路的姿势。
2. 避免剧烈运动。

（敖绪斌）

第二十章　微血管病性溶血性贫血

微血管病性溶血性贫血（Microangiopathic Hemolytic Anaemia, MHA）是由于微血管内膜发生部分血栓形成或微血管变狭窄，或者微血管内凝血或纤维蛋白沉着，当红细胞在循环血液中通过狭窄的微血管或微血管内纤维蛋白网时，在血液压力下而发生破碎所导致的机械性溶血性贫血。

【病因与发病机制】

（一）病因

1. 微血管的病变或异常

（1）血栓性血小板减少性紫癜。

（2）溶血性尿毒综合症。

（3）妊娠高血压综合症。

（4）恶性高血压。

（5）血管瘤。如巨大海绵状血管瘤、肝血管瘤。

（6）免疫性疾病。如结缔组织疾病、移植排斥反应、急性肾小球肾炎等。

2. 微血管内凝血

（1）弥散性血管内凝血。

（2）各种转移性肿瘤。

（二）发病机制

微血管病性溶血性贫血是由于上述的原因造成微血内膜管内膜损伤，内膜发生部分血栓形成或微血管变狭窄；或者微血管内凝血或纤维蛋白沉着，当红细胞在循环血液中通过狭窄的微血管或微血管内纤维蛋白网时，在血液压力下而发生破碎可导致机械性溶血性贫血。

【临床表现】

1. 原发病的表现 不同的病因有不同的表现。

2. 溶血的表现 如严重的腰痛、头痛、四肢酸痛、呕吐、寒战、高热、黄疸、面色苍白和血红蛋白尿。严重者有周围循环衰竭、急性肾功能衰竭等。

3. 其他表现 如弥散性血管内凝血有皮肤和黏膜出血的表现。

【入院检查】

1. 血象

（1）血红蛋白浓度下降。

（2）网织红细胞增多，白细胞增多，血小板减少。

（3）血涂片上可见碎裂红细胞（盔形、裂殖、三角形、锯齿形）、小球形红细胞、红细胞碎片、幼红细胞和幼粒细胞等。

2. 骨髓象　骨髓增生活跃或明显活跃，以红细胞系增生为主。转移性肿瘤可见转移性肿瘤细胞。

3. 溶血的检查

（1）血浆游离血红蛋白增高。

（2）总胆红素和间接胆红素增高。

（3）血清结合珠蛋白降低。

（4）血红蛋白尿和/或含铁血黄素尿。

4. 病因学检查　根据不同的病因而定。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 发热、黄疸、面色苍白和血红蛋白尿、皮肤和黏膜出血。

2. 血象可见血红蛋白浓度下降，网织红细胞增多，血小板明显减少，血涂片上可见较多（3%以上）的碎裂红细胞（盔形、裂殖、三角形、锯齿形），外周血出现幼红细胞和幼粒细胞。

3. 骨髓象可见骨髓增生活跃或明显活跃，以红细胞系增生为主。转移性肿瘤的骨髓可见转移性肿瘤细胞。

4. 血浆游离血红蛋白增高。

5. 总胆红素和间接胆红素增高。

6. 血清结合珠蛋白降低。

7. 血红蛋白尿。

8. 慢性溶血者有含铁血黄素尿。

患者具有第 1、2 条加上第 3~9 中任何两条即可诊断微血管病性溶血性贫血。

（二）鉴别诊断

1. 阵发性睡眠性血红蛋白尿（PHN）　PNH 患者可有血红蛋白尿，出血，网织红细胞计数增高，骨髓红系增生，以中晚幼红

细胞为主，尿含铁血黄素试验阳性需与微血管病性溶血性贫血鉴别。但 PHN 酸溶血试验及糖水溶血试验阳性，外周血无碎裂红细胞可与微血管病性溶血性贫血鉴别开来。

2. 骨髓增生异常综合征（MDS） MDS 虽然外周血出现幼红细胞和幼粒细胞，但 MDS 有病态造血的表现。

（1）红系病态造血：骨髓中红系过多（>60%）或过少（<5%），出现环形铁粒幼细胞、多核红细胞、核碎裂、核凹陷，以至核分叶、胞浆染色不均匀、多嗜性红细胞及点彩红细胞等。血象中成熟红细胞形态异常，出现有核红细胞等。

（2）粒系病态造血：骨髓中颗粒减少或无或过大，成熟细胞浆仍嗜碱，细胞核分叶过少或过多。血象类似骨髓粒细胞的异常。

（3）巨核细胞病态造血：有的病例巨核细胞减少，出现小巨核细胞，大单核巨核细胞，多核巨细胞；胞浆中颗粒加大或形状异常。小巨核细胞及巨大血小板偶出现于血中。核分叶过少和胞浆内颗粒减少、巨大血小板，小巨核细胞等不同于微血管病性溶血性贫血。

3. 骨髓纤维化 骨髓纤维化外周血可见幼稚粒细胞和幼稚红细胞。但骨髓穿刺时干抽，脾显著肿大（巨脾）可与微血管病性溶血性贫血鉴别。

4. 骨髓转移癌 骨髓转移癌外周血可见幼稚粒细胞和幼稚红细胞，但呈全血细胞减少，网织红细胞减少，贫血呈进行性加重，骨髓穿刺时干抽，肝、脾和淋巴结肿大，骨髓可见转移癌细胞可与转移性肿瘤所致的微血管病性溶血性贫血鉴别。

5. 其他溶血性贫血 有血红蛋白浓度，血浆游离血红蛋白明显增加，血浆结合珠蛋白降低，血红蛋白尿，含铁血黄素尿（尿 Rous 试验阳性）；总胆红素增加，间接胆红素增加；尿胆原增加；骨髓红细胞系统代偿性增生，网织红细胞增多。但血片上没有碎裂红细胞可与微血管病性溶血性贫血鉴别开来。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

有原发病，临床表现及实验室检查可确诊。

（二）治疗原则

以治疗原发病为主，同时进行对症支持治疗。

【治疗措施】

主要是针对原发病进行治疗。如果原发病是可以治愈的，溶血将随原发病的治愈而痊愈。

【出院医嘱】

1. 注意休息和营养，防止感染。

2. 针对原发病进行治疗和随访。

（陈伦华）

第二十一章　血型不合输血

血型最初是指存在于红细胞上不同的特异性同种抗原而言，后来发现除红细胞外白细胞、血小板等病有类似红细胞血型的同种抗原，但目前习惯上仍将红细胞上的同种抗原称血型。ABO 血型系统是最早发现的血型系统，对输血极为重要。

血型不合的急性溶血占输血的 0.1%，但死亡率高达 70%以上。在反复受血患者发生率相对较高。供者或受者的红细胞都可因大量破坏而引起溶血反应。

【病因与发病机制】

（一）病因

1. 因工作制度不严和粗枝大叶造成，如标本搞错、姓名写错、报告发错和血瓶拿错。

2. 配血技术存在问题，如标准血清效价太低、未检出亚型、冷凝集素存在、标本污染和受检血浆中有异常球蛋白。

3. 含有大量抗 A 和 B 的 O 型血输给 A、B 或 AB 型的受血者。

4. 大量输血时，供血者间的血型不合。

5. Rh 阴性的受血者多次接受 Rh 阳性的红细胞或多次妊娠 Rh 阳性的胎儿。

6. 一些少见的血型不合。

（二）发病机制

1. ABO 血型系统的血型抗原是一种糖脂类，主要有 H、A 和 B 三种，其抗原决定簇的前身物质是含 4 个糖基的寡糖链。这个寡糖链末端的 D-半乳糖上接上 1 个岩藻糖即为 H 抗原。H 抗原末端的 D-半乳糖再接上 1 个 N-2 酰基半乳糖,即为 A 抗原而 H 抗原末端的 D-半乳糖上再接 1 个 D-半乳糖就成为 B 抗原，因此 O 型者红细胞膜上 H 抗原最多，A 型者红细胞膜上表达 A 抗原为主，而 B 型者红细胞膜上表达 B 抗原为主,AB 型者红细胞膜上表达 A、B 两种抗原。不管是 A 型还是 B 型，其红细胞仍具有一定数量的 H 抗原未转变为 A 或 B 抗原。

2. 在正常的情况下，B 型血血清中含有抗 A 凝集素，A 型血血清中含有抗 B 凝集素，而 AB 型则不含有抗 A 和抗 B 的凝集素。这二种凝集素属 IgM,和相应抗原结合后,易激活补体使红细胞在血管内迅速破坏。故 AB 型红细胞仅能输给 AB 型受体,A 型红细胞能输给 A 或 AB 型受体，B 型红细胞可输给 B 或 AB 型受体，O 型红细胞理论上可输给 O、A、B、AB 受体。O 型血中约有 30%血浆中含有免疫性抗 A 及抗 B 抗体，也可因血型不合而发生溶血反应。另外，尚有 A 亚型不合引起的溶血反应。

3. 用抗 A_1 血清可将 A 型红细胞分为 A_1 型和 A_2 型。A_1 型红细胞膜上表达 A_1 及 A 抗原，而 A_2 型表达 A 抗原，将 A_2 型血输给 A_1 型病人，一般无反应，但 A_2 型受血者因以往输过 A_1 型血或怀孕而产生免疫性抗 A_1 抗体，再输 A_1 型血时便可发生溶血反应。此外 1%~2%A_2 型及 25%A_2B 型的血清中含有天然的抗 A_1 抗体，因而使即使首次输血也可发生溶血反应。

4. Rh 系统不合,如 Rh 阴性者首次接受 Rh 阳性血后可产生 Rh 抗体,如果重复输入 Rh 阳性血则可产生溶血反应，抗 Rh 凝集素作用较弱，多属 IgG，致敏红细胞在脾内被吞噬，所以溶血反应常在输血后 1~2 小时才发生但几天后由于抗体效价增高，亦可发生血管内溶血，同时血管外溶血加重。

【临床表现】

1. 典型的输血血型不合引起的急性溶血分为三期：溶血性休克期、休克后溶血表现期和急性肾功能衰竭期。

（1）溶血性休克期：在输血早期即出现寒战、高热、腰痛、胸闷、呼吸急促、大汗淋漓、心率增快以及血压下降、烦躁不安等休克症状称为溶血性休克期。在全身麻醉状态下，上述症状可被遮盖。手术时可见创面持续渗血，无其他原因可解释的脉率加快、血压下降等。

（2）休克后溶血表现期：休克期后即出现血红蛋白尿及黄疸也称休克后期。

（3）急性肾功能衰竭期：出现急性肾功能衰竭和弥散性血管内凝血（DIC）。急性肾功能衰竭是由于低血压肾血流量不足造成坏死性肾小管炎症和血红蛋白在肾小管中的沉积所致，患者有少尿或无尿。DIC 是由于大量溶血，红细胞基质（红细胞素）具有凝血活酶的作用，能促进凝血酶的形成所致。

2. 轻者仅有发热、一过性血红蛋白尿或轻度黄疸；有时仅观察到输血效果不佳，输血后贫血反趋严重。

ABO 血型不合者输入 10~15ml 血即可产生症状，输入量在 200ml 以下抢救及时一般可免于死亡。Rh 血型不合者可于输后 1~2 小时，10 多小时甚至 6~7 天才出现溶血表现。

【入院检查】

1. 血管内溶血表现。

2. 重复血型鉴定。

3. Coomb′ s 试验。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 临床表现

（1）典型溶血反应在输血早期即出现寒战、高热、腰痛、胸闷、呼吸急促、大汗淋漓、心率增快以及血压下降，烦躁不安。在全身麻醉状态下，上述症状可被遮盖。手术时可见创面持续渗血，无其他原因可解释的脉率加快、血压下降等。随后出现血红蛋白尿、黄疸、急性肾功能衰竭和弥散性血管内凝血。

（2）轻者有发热、一过性血红蛋白尿或轻度黄疸；有时仅观察到输血效果不佳，输血后贫血反趋严重。

2. 实验室检查

（1）血浆游离血红蛋白增高：溶血反应发生后 1 分钟，血浆游离血红蛋白量即达高峰，1~2 小时后逐渐下降，24~48 小时内消失。

（2）血红蛋白尿：常见于输血后第一次尿液，可持续数小时或数天。

（3）尿隐血或尿 Rous 试验阳性。

（4）总胆红素增高，间接胆红素增高：输血后第一天达高峰，数天后逐渐下降。

（5）Coomb′ s 试验：阳性结果显示红细胞被不完全抗体所致敏，是溶血反应的间接证据。

（6）血浆色泽的改变：一旦疑有溶血反应，应立即停止输血并立即抽取患者静脉血 5ml，离心后观察血浆色泽，若由微黄转变为红色，显示有大量的游离血红蛋白，系溶血反应的证据。

（7）重复血型鉴定：作 ABO 和 Rh 血型检查，并在不同温度条件下（低温：4~10℃；室温：20~25℃；体温：36~37℃）作配血试验。

（二）鉴别诊断

1. 输血引起的发热反应　发热反应常发生在输血后 15~20 分

钟或数小时（迟发反应）。开始为寒战，随后发热，伴头痛、出汗、恶心、呕吐、皮肤发红、心跳和呼吸加快，但无黄疸和血红蛋白尿，可与输血血型不合引起的急性溶血相鉴别。

2. 输血引起的过敏反应　输血时或输血后发生荨麻疹、皮肤瘙痒、血管神经性水肿和支气管哮喘等，而无黄疸和血红蛋白尿，可与输血血型不合引起的急性溶血相鉴别。

3. 输污染血引起的输血反应　输入细菌的内毒素后可致血管扩张，引起皮肤干燥、温暖、微红等“红休克”表现，而无黄疸和血红蛋白尿，可与输血血型不合引起的急性溶血相鉴别。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

怀疑溶血，立即采血离心后观察血清为淡红色即为溶血，进行相关的实验室检查可确诊。

（二）治疗原则

立即停止输血，然后进行抗休克、保护肾功能和防止 DIC。

【治疗措施】

1. 停止输血　发现或怀疑溶血反应，应立即停止输血。

2. 立即复查　立即采集患者血液标本，连同所输的剩余血送输血科（血库）、检验科进行复查。

3. 保留静脉输液通路。

4. 密切观察　严密观察血压、尿色、尿量和出血倾向等。

5. 预防感染。

6. 补充血容量　立即输注低分子右旋糖酐、新鲜同型血浆等补充血容量。每日补液应在 3000ml 以上，注意液体出入量平衡。如发生急性肾功能衰竭应限制液体输入量。

7. 注意水电解质平衡。

8. 纠正贫血　贫血严重者，应输洗涤同型或 O 型红细胞。

9. 换血疗法　严重溶血反应应尽早施行换（同型）血疗法。换入同型血可移除血液中部分异型红细胞免疫复合物及游离血红

蛋白，减轻溶血反应过程；换入同型新鲜血液，血浆中结合珠蛋白可与游离血红蛋白结合而降低游离血红蛋白量、补充血容量、维持肾血流量、改善缺氧、提供凝血物质，恢复凝血机制。换血量一般为误输异型血量的 10 倍。

10. 利尿 静注速尿 20~40mg，或静脉滴注 20%甘露醇 200ml，有冲洗肾小管作用，防止游离血红蛋白和肾小管脱落上皮细胞在肾小管沉积堵塞。

11. 碱性药物 保持尿为微碱性，以防止游离血红蛋白和红细胞基质在肾小管沉积。

12. 预防 DIC 发生 除应用低分子右旋糖酐外，可静滴潘生丁 400~600mg。也有人主张尽早用小剂量肝素，先静滴 4000U，以后维持 1500 U/h，维持 6~24 小时。

13. 肾上腺糖皮质激素 肾上腺糖皮质激素能减轻输血反应、防止过敏性休克，可防止和减轻因致敏或回忆反应而再次加重溶血。静脉滴注地塞米松 10~30mg。

14. 其他 为了预防急性肾功能衰竭还可用扩张肾血管药物；如有过敏性休克或急性肾功能衰竭，则按急性肾功能衰竭常规处理，或抗休克治疗。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：应该进高热量、高维生素、高蛋白和容易消化的食物。

（2）起居：如果有重度贫血，需要卧床休息；中度贫血，可下床做轻微的活动；轻度贫血，可从事轻微的体力活动。

2. 注意事项 如为 Rh 血输注错误，应延长住院观察时间。如患者为妊娠妇女，应注意胎儿情况，以防发生胎儿的溶血。

3. 常规用药 叶酸 10mg，口服，一日 3 次。

（高清平）

第二十二章　急性失血性贫血

急性失血性贫血是在短时间内大量血液流到血管外引起的贫血。

【病因与发病机制】

（一）病因

1. 各种外伤、骨折及心、血管等大手术时的出血。

2. 内脏破裂时的出血，尤指肝、脾等脏器破裂时出血。

3. 消化道大出血，如食道、胃底静脉破裂，胃、十二指肠溃疡出血。

4. 各种妇产科大出血，如宫外孕、前置胎盘、产后大出血及子宫破裂。

5. 大咯血，如肺结核、支气管扩张等。

6. 血友病。

7. 动脉瘤破裂。

（二）发病机制

急性失血直接引起体内循环血量减少，动脉压降低。由于化学感受器的刺激作用，产生了加压反射，使得机体的血液重新分配，以确保心脏与大脑的血液供应。在急性失血早期，由于血细胞和血浆同时损失，这时只有血容量的减少而没有红细胞压积和血红蛋白的变化。失血后几天，由于血液重新分布，同时由于机体的代偿作用，组织液进入血管使血液稀释，红细胞压积和血红蛋白才逐步下降，才表现为贫血。

【临床表现】

失血后的代偿作用需要一定的时间，所以临床表现决定于失血的量和速度。

1. 血管迷走神经性反射　如果失血量在 500ml 以下，很少引

起症状，一般也不会引起贫血。但有少数患者由于精神紧张、内心恐惧，可出现血管迷走神经反射反应，表现为软弱、出汗、恶心、血压降，随后出现头晕，甚至短暂的昏厥。

2. 直立性低血压 如失血量达1000ml（约占总血量的20%），休息时可无症状，直立时出现低血压，稍微活动则会出现头昏、心慌等症状。

3. 组织灌流不良 当出血量增加至1500~2000ml，患者会出现口渴、恶心、气促、头晕，甚至短暂意识丧失、面色苍白、手足冰冷、尿量减少、头痛、血压下降，甚至直至出现休克症状。

4. 严重休克 大量而迅速出血，由于循环血容量突然降低，代偿功能不可能充分发挥作用，很快出现严重休克而导致死亡。原有慢性疾病、营养不良或贫血的病人，即使少量失血，也会导致休克和死亡。

【入院检查】

1. 血象 在急性失血后不久，由于血细胞和血浆损失的比例大致相等，仅有血容量的急剧减少而无红细胞压积和血红蛋白的变化，出血后几天，由于血液重新分布，组织液进入血管使血液稀释，红细胞压积和血红蛋白量才逐渐下降。因此在失血后的最初1~2天红细胞计数和血红蛋白可以正常。贫血出现后约6~12小时血中网织红细胞开始增多，在出血后6~10天达到高峰，其增高程度与出血量有关，但一般不超过15%。

出血后1小时，血小板数开始升高；出血后白细胞迅速增多，血片中可见幼稚粒细胞，待出血停止后3~4天白细胞数才恢复正常。

2. 骨髓象 在出血的第二天即可见骨髓的红细胞系统增生明显活跃。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 原因不明的突然贫血 原因不明的突然贫血，必须首先怀

疑消化道、女性生殖道或胸腔、腹腔内出血的可能性。

2. 突然发生周围循环衰竭。

3. 有内或外出血的临床表现　如各种外伤、骨折及心、血管等大手术时的出血；内脏破裂时的出血，尤指肝、脾等脏器破裂时出血；消化道大出血；各种妇产科大出血；大咯血，如肺结核、支气管扩张等；血友病；动脉瘤破裂等。

（二）鉴别诊断

急性溶血：表现为严重的腰痛、头痛、四肢酸痛、呕吐、寒战、高热、黄疸、面色苍白和血红蛋白尿。严重者有周围循环衰竭、急性肾功能衰竭等，结合病史和有关溶血的实验室检查结果可以鉴别。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

原因不明的突然贫血、突然发生周围循环衰竭和/或有内或外出血的临床表现即可诊断。

（二）治疗原则

尽量止血，同时输入一定的血和液体补充血容量。

【治疗措施】

1. 止血　必须针对出血的基本原因立即止血，常为各种外伤、骨折及心、血管等大手术时的出血；内脏破裂时的出血；消化道大出血；妇产科大出血；大咯血等出血。

2. 补充血容量

（1）尽快输入晶体 (电解质) 溶液，可选用生理盐水、林格液、右旋糖酐等液体。

（2）补充胶体如白蛋白、血浆、新鲜全血，以恢复血容量与有效血循环。最好保持血红蛋白不低于 90g/L。必须注意，在紧急情况下完全依赖新鲜全血是不明智的，因为需血量大，输血前配型和交叉配血会延误抢救治疗。同时大量输血有可能出现过敏反应。因此在紧急情况下，输入晶体溶液会更好一些。当失血

量小于总血量10%时，生命体征稳定者，可不输血。

3. 病因治疗 如消化性溃疡合并大出血，应按活动性溃疡积极治疗，如有外科情况，应及时手术治疗。

4. 急性出血停止 及早给予高蛋白质、富有维生素的饮食。如原来身体健康，并不缺乏铁贮量者，经上述方法治疗后，血红蛋白在出血停止后6周左右常可恢复正常。有慢性出血史或原来铁贮量已较低甚至已耗尽的患者，在出血停止后1月开始给予口服铁剂，以促进红细胞的生成和补足铁贮量。如果出现持续的白细胞和网织红细胞增高，必须排除继续潜在出血的可能性。

【疗效评价】

原发病以治愈，临床症状消失，血象恢复正常为痊愈。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：应该进高热量、高维生素、高蛋白和容易消化的食物。

（2）起居：如果有重度贫血，需要卧床休息；中度贫血，可下床做轻微的活动；轻度贫血，可从事轻微的体力活动。

2. 注意事项 定期检查血清铁蛋白和血液分析，如果有血清铁蛋白减低或贫血，要注意补充铁。

3. 常规用药 根据不同的原因给药。

（陈友华）

第二十三章 卟啉病

卟啉病（Porphyria）是血红素合成过程中酶的缺陷引起中间产物的过度生成、蓄积和排泄为特征的一组代谢性疾病。

【病因与发病机制】

（一）病因

为遗传性疾病。

（二）发病机制

如图 1。

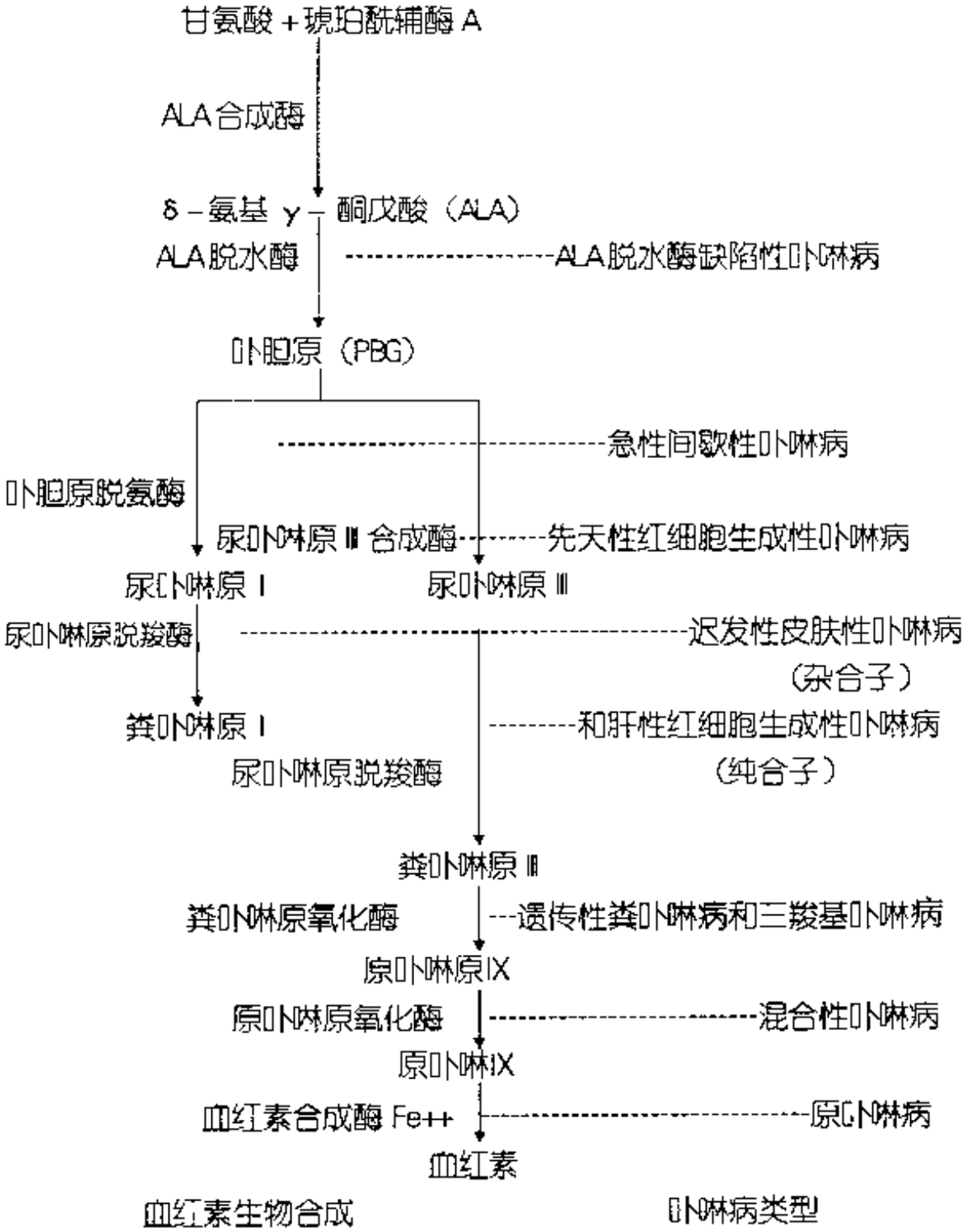


图 1　血红素生物合成和卟啉病类型

（三）分类

1. 按病因分类

（1）遗传性：①常染色体隐性遗传；②常染色体显性遗传。

（2）获得性。

2. 按卟啉代谢紊乱部位分类

（1）红细胞生成性血卟啉病。

（2）肝性血卟啉病。

3. 按临床分类

（1）皮肤性卟啉病：迟发性皮肤性卟啉病、肝性红细胞生成性卟啉病、先天性红细胞生成性卟啉病、原卟啉病、三羧基卟啉病。

（2）神经性卟啉病：急性间歇性卟啉病、δ-氨基γ-酮戊酸（ALA）脱水酶缺陷性卟啉病。

（3）皮肤神经卟啉病：混合性卟啉病、遗传性粪卟啉病。

【临床表现】

1. 迟发性皮肤性卟啉病

（1）皮肤光过敏：皮肤暴露部位出现发红、水疱、糜烂、溃疡等，最后结痂和疤痕形成，伴多毛和皮肤色素沉着。

（2）尿液呈明显红色。

2. 肝性红细胞生成性卟啉病

（1）皮肤光过敏：皮肤暴露部位出现发红、水疱、糜烂、溃疡等，最后结痂和疤痕形成，伴多毛和皮肤色素沉着。

（2）尿液呈明显红色。

3. 先天性红细胞生成性卟啉病

（1）出生后不久或幼年时即出现尿色发红。

（2）皮肤光过敏：幼年时开始，皮肤暴露部位出现发红、水疱、糜烂、溃疡等，最后结痂和疤痕形成，伴多毛和皮肤色素沉着。

（3）常有肝脾肿大，可出现轻度黄疸。

4. 原卟啉病 自幼开始出现皮肤对日光过敏。

5. 急性间歇性卟啉病

（1）腹部剧痛：腹部剧痛部位不定为突出症状，不伴腹膜刺激征，可伴恶心、呕吐、腹胀和便秘，X线检查可见小肠充气或液面。

（2）周围神经受累和精神症状。

（3）发作时尿呈咖啡色或在体外曝光后尿呈紫红色。

6. ALA脱水酶缺陷性卟啉病　临床表现和急性间歇性卟啉病相似。

7. 混合性卟啉病

（1）急性发作性腹痛和神经系统表现。

（2）皮肤对光和机械损伤过敏。

8. 遗传性粪卟啉病　临床表现类似急性间歇性卟啉病和迟发性皮肤性卟啉病，约80%的病人出现腹痛，约1/3的病人有皮肤症状。

9. 三羧基卟啉病

（1）出生后即出现光过敏。

（2）有明显的黄疸、贫血和肝脾肿大。

【入院检查】

1. 迟发性皮肤性卟啉病

（1）尿中尿卟啉大量增加；粪中粪卟啉明显增多。

（2）遗传性患者红细胞内及肝内尿卟啉原脱羧酶活性降至正常人的50%左右，获得性者肝内该酶活性降低，但红细胞内该酶活性正常。

2. 肝性红细胞生成性卟啉病

（1）尿中尿卟啉增加；粪便粪卟啉、异粪卟啉排出量增多。

（2）红细胞内原卟啉增多，尿卟啉原脱羧酶活性显著降低。

3. 先天性红细胞生成性卟啉病

（1）溶血性贫血。

（2）尿中含有大量尿卟啉Ⅰ及类卟啉Ⅰ，尿色淡红至深红；

粪中含有大量粪卟啉Ⅰ。

（3）血液中的红细胞、网织红细胞和骨髓中幼红细胞的细胞核都含有较多的尿卟啉Ⅰ，紫外线照射时发出红色荧光。

4. 原卟啉病

（1）红细胞内游离原卟啉高度增加，这是诊断的主要依据。血浆中游离原卟啉增高；尿中原卟啉阴性；粪中原卟啉正常或增多。

（2）荧光显微镜检查：骨髓有核红细胞的胞浆经紫外线照射发出红色荧光，这是诊断本病简便和可靠的方法。

5. 急性间歇性卟啉病

（1）发作时尿呈咖啡色或在体外曝光后尿呈紫红色。

（2）尿卟胆原试验阳性为主要的实验诊断依据。

6. ALA 脱水酶缺陷性卟啉病

（1）尿中 δ-氨基 γ-酮戊酸显著增多，卟胆原、尿卟啉和粪卟啉增加。

（2）红细胞内原卟啉轻度增多。

（3）粪中粪卟啉正常。

7. 混合性卟啉病

（1）粪和尿中原卟啉大量增加。

（2）粪中粪卟啉增多。

8. 遗传性粪卟啉病

（1）粪和尿中粪卟啉Ⅲ大量排泄。

（2）粪中原卟啉正常或仅轻度增加。

9. 三羧基卟啉病

（1）溶血性贫血。

（2）粪中卟啉显著增多，以三羧基卟啉为主，占总量的60%以上。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 迟发性皮肤性卟啉病

（1）遗传性为常染色体显性遗传；获得性继发于酒精性肝病、病毒性肝炎、系统性红斑狼疮、溶血性贫血、骨髓增生异常综合症中的难治性贫血、药物（苯巴比妥、苯妥英钠、避孕药、雌激素、白消安）所致和六氯苯中毒。

（2）皮肤光过敏：皮肤暴露部位出现发红、水疱、糜烂、溃疡等，最后结痂和疤痕形成，伴多毛和皮肤色素沉着。

（3）尿液呈明显红色，尿中尿卟啉大量增加；粪中粪卟啉明显增多。

（4）遗传性患者红细胞内及肝内尿卟啉原脱羧酶活性降至正常人的50%左右，获得性者肝内该酶活性降低，但红细胞内该酶活性正常。

2. 肝性红细胞生成性卟啉病

（1）常染色体隐性遗传，由于尿卟啉原脱羧酶严重缺陷所引起，实际上是迟发性皮肤型卟啉病的纯合子。

（2）多在幼儿时期发病，临床表现和迟发性皮肤型卟啉病相似，但病情更为严重。

（3）尿中尿卟啉增加；粪便粪卟啉、异粪卟啉排出量增多。

（4）红细胞内原卟啉增多，尿卟啉原脱羧酶活性显著降低。

3. 先天性红细胞生成性卟啉病

（1）常染色体隐性遗传，由于尿卟啉原Ⅲ合成酶缺陷所引起。

（2）出生后不久或幼年时即出现尿色发红。

（3）皮肤光过敏：幼年时开始，皮肤暴露部位出现发红、水疱、糜烂、溃疡等，最后结痂和疤痕形成，伴多毛和皮肤色素沉着。

（4）常有肝脾肿大，可出现轻度溶血性贫血。

（5）尿中含有大量尿卟啉Ⅰ及类卟啉Ⅰ，尿色淡红至深红；粪中含有大量粪卟啉Ⅰ。

（6）血液中的红细胞、网织红细胞和骨髓中幼红细胞的细

胞核都含有较多的尿卟啉Ⅰ，紫外线照射时发出红色荧光。

4. 原卟啉病

（1）常染色体显性遗传，由于体内亚铁螯合酶（又称血红素合成酶）缺陷所引起。

（2）自幼开始出现皮肤对日光过敏。

（3）红细胞内游离原卟啉高度增加，这是诊断的主要依据。血浆中游离原卟啉增高；尿中原卟啉阴性；粪中原卟啉正常或增多。

（4）荧光显微镜检查：骨髓有核红细胞的胞浆经紫外线照射发出红色荧光，这是诊断本病简便和可靠的方法。

（5）除外红细胞内游离原卟啉增高的其他疾病，如铅中毒、缺铁性贫血等，后两者血浆中无游离原卟啉。

5. 急性间歇性卟啉病

（1）常染色体显性遗传，由于卟胆原脱氨酶缺陷所引起。

（2）腹部剧痛：腹部剧痛部位不定为突出症状，不伴腹膜刺激征，可伴恶心、呕吐、腹胀和便秘，X线检查可见小肠充气或液面。

（3）周围神经受累和精神症状。

（4）发作时尿呈咖啡色或在体外曝光后尿呈紫红色。

（5）尿卟胆原试验阳性为主要的实验诊断依据。

（6）除外可引起症状性卟胆原尿的其他疾病，如肝硬化、溶血性贫血以及服用巴比妥、磺胺药等。

6. ALA脱水酶缺陷性卟啉病

（1）常染色体隐性遗传，由于δ-氨基γ-酮戊酸脱水酶缺陷所引起。

（2）临床表现和急性间歇性卟啉病相似。

（3）尿中δ-氨基γ-酮戊酸显著增多，卟胆原、尿卟啉和粪卟啉增加；红细胞内原卟啉轻度增多；粪中粪卟啉正常。

7. 混合性卟啉病

（1）常染色体显性遗传，由于原卟啉原氧化酶缺陷所引起。

(2) 急性发作性腹痛和神经系统表现。

(3) 皮肤对光和机械损伤过敏。

(4) 粪和尿中原卟啉大量增加，粪中粪卟啉增多。

8. 遗传性粪卟啉病

(1) 为肝性卟啉病，常染色体显性遗传，由于粪卟啉原氧化酶缺乏所引起。

(2) 临床表现类似急性间歇性卟啉病和迟发性皮肤性卟啉病，约 80%的病人出现腹痛，约 1/3 的病人有皮肤症状。

(3) 粪和尿中粪卟啉Ⅲ大量排泄，粪中原卟啉正常或仅轻度增加。

9. 三羧基卟啉病

(1) 常染色体隐性遗传，由于粪卟啉原氧化酶缺陷所引起，是遗传性粪卟啉病的一种变型，纯合子发病。

(2) 出生后即出现光过敏。

(3) 有明显的黄疸、溶血性贫血和肝脾肿大。

(4) 粪中卟啉显著增多，以三羧基卟啉为主，占总量的 60%以上。

(二) 鉴别诊断

1. 溶血性贫血　因尿中卟啉、卟啉前体物质和尿胆原增多使尿色深，在急性溶血时可有腹痛需与急性间歇性卟啉病相鉴别。但溶血性贫血血红蛋白浓度降低，血浆游离血红蛋白明显增加，血浆结合珠蛋白降低，血红蛋白尿、含铁血黄素尿（尿 Rous 试验阳性）；总胆红素增加，间接胆红素增加；骨髓红细胞系统代偿性增生，网织红细胞增多；可与急性间歇性卟啉病区别开来。

2. 失代偿性肝硬化　因尿中卟啉和卟啉前体物质使尿色深，需与急性间歇性卟啉病相鉴别。失代偿性肝硬化有肝功能减退的表现（如消瘦、乏力、皮肤干枯、肝病面容、食欲不振、食后饱涨、肝掌、蜘蛛痣等）和门脉高压的表现（如脾肿大、腹水，食道和胃底、腹壁、痔静脉扩张）；实验室检查可见肝功能较全面的损害，可与急性间歇性卟啉病区别开来。

3. 急腹症　腹痛的部位与病变处的脏器有关，有少数急腹症要注意与急性间歇性卟啉病相鉴别。做尿卟胆原试验阳性可将急腹症与急性间歇性卟啉病区别开来。

【诊疗原则】

1. 诊断该组疾病的依据是遗传方式、临床表现和生化特征，而临床表现是诊断该组疾病的主要前提，生化检查（红细胞内、尿和/或粪的卟啉和/或卟啉前体物质的定性和定量检测）的异常是诊断的主要依据；

2. 因为有些非卟啉病（如肝硬化和溶血性贫血等）也可出现生化检查（红细胞内、尿和/或粪的卟啉和/或卟啉前体物质的定性和定量检测）的异常，所以不能仅凭生化检查的异常来诊断卟啉病。

3. 治疗主要采用对症治疗和预防复发。

【治疗措施】

1. 皮肤性卟啉病

（1）皮肤损害：①避免阳光照射和创伤；②每日口服核黄素 20~40mg；③3%二羟丙酮外敷。

（2）严重和长期的溶血性贫血行脾切除。

（3）消胆胺 4g，每日 3 次，餐前服用。

（4）维生素 E10mg，口服，每天 3 次。

2. 神经性卟啉病

（1）避免诱因。

（2）高糖摄入对防治发作有效。急性发作时可用 10%葡萄糖注射液，每小时 100ml，24 小时持续静脉滴注。

（3）减轻腹痛和缓解神经精神症状。氯丙嗪 12.5~25mg，口服，每天 3 次。

【疗效评价】

1. 完全缓解

（1）急性发作期出现的临床症状和体征缓解和消失。

（2）并发症治愈。

（3）急性发作期增多的卟啉和/或卟啉前体物质缓解和恢复正常。

2. 部分缓解

（1）急性发作期出现的临床症状和体征好转。

（2）并发症治愈或好转。

（3）急性发作期增多的卟啉和/或卟啉前体物质好转。

3. 未缓解

（1）急性发作期出现的临床症状和体征无好转。

（2）并发症无好转。

（3）急性发作期增多的卟啉和/或卟啉前体物质无好转。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：减少含卟啉高的食物，如瘦肉类、血类等。

（2）起居：对于皮肤型要避免阳光直接照射在皮肤上。

2. 常规用药　Vit B_2 10mg，口服，每日3次；Vit E 10mg，口服，每日3次。

（王巧玲　王琼玉）

第二十四章　血色病

血色病（Hemosiderosis）是由于体内铁负荷过重，使多种器官和组织中有广泛的铁沉积而发生纤维化和功能受损。血色病分原发性和继发性两大类。主要特点为皮肤色素沉着、性功能减退、肝功能异常、心功能不全、糖尿病、铁代谢异常；脏器活检有含铁血黄素沉积和纤维组织增生。原发性血色病是由于遗传性缺陷，小肠黏膜细胞对铁吸收的调节功能发生异常，使铁吸收增加，单核-巨噬细胞的铁容量逐渐饱和，久而久之过多的铁进入身体的各个器官和组织。继发性血色病常见红细胞性血色病（铁

粒幼细胞性贫血和重型β海洋性贫血)、输血性血色病和食人性血色病，进入机体内过多的铁以含铁血黄素的形式沉积在多种器官和组织而发生纤维化和功能受损，发生皮肤色素沉着、性功能减退、肝功能异常、心功能不全、糖尿病。

【病因与发病机制】

(一) 病因

1. 原发性血色病　由于遗传性缺陷，小肠黏膜细胞对铁吸收的调节功能发生异常，使铁吸收增加，单核-巨噬细胞的铁容量逐渐饱和，久而久之过多的铁进入身体的各个器官和组织。

2. 继发性血色病

(1) 红细胞性血色病：主要见于铁粒幼细胞性贫血和重型β海洋性贫血。由于红细胞生成障碍而发生贫血，因此肠道对铁的吸收明显增加，过多的铁进入身体的各个器官和组织。

(2) 输血性血色病：由于长期大量的输血，进入体内的铁被单核-巨噬细胞吞噬，如单核-巨噬细胞的铁容量饱和，则过多的铁进入身体的各个器官和组织。

(3) 食人性血色病：由于长期大量的服用铁剂和或食物中的铁含量较多，当铁量每日超过0.1g时，小肠黏膜细胞则失去对铁吸收的调节，铁吸收增加，如单核-巨噬细胞的铁容量饱和，则过多的铁进入身体的各个器官和组织。

(二) 发病机制

进入机体内过多的铁以含铁血黄素的形式沉积在多种器官和组织而发生纤维化和功能受损，发生皮肤色素沉着、性功能减退、肝功能异常、心功能不全、糖尿病。

【临床表现】

1. 原发性血色病

(1) 多数40岁以后发病。

(2) 色素沉着：全身性皮肤色素沉着，呈古铜色或灰色；部分伴口腔黏膜色素沉着。

（3）性功能减退：性欲减退，阴毛、腋毛稀少，男性睾丸萎缩。

（4）肝肿大和功能异常：肝轻度肿大和功能异常，可出现黄疸，部分可出现脾肿大。

（5）心脏形态、功能和电生理的异常：心脏扩大，心功能不全，心率失常，心电图呈现低电压、ST-T降低。

（6）关节炎：四肢大小关节疼痛和肿胀，X线显示关节周围软组织肿胀、关节腔狭窄、关节面不规则、骨密度降低和软骨、韧带和关节周围有钙沉积。

（7）糖尿病：糖耐量降低，血糖增高，尿糖阳性等。

（8）遗传特性：可有阳性家族史，或家族中有铁负荷过多的成员。

2. 继发性血色病

（1）有色素沉着。

（2）性功能减退。

（3）肝肿大和功能异常。

（4）心脏形态、功能和电生理的异常。

（5）关节炎。

（6）糖尿病。

3. 继发性疾病表现　如骨髓增生异常综合症的伴有环形铁粒幼细胞增多的难治性贫血（MDS-RAS）、重型β海洋性贫血，或长期大量输血、大量服用铁剂和或食物中的铁含量较多。

【入院检查】

1. 血象　无特异性改变。

2. 骨髓象　早期无特异性改变，后期有细胞外铁增多的表现。

3. 血清铁　明显升高，常大于32μmol/L，总铁结合力正常，运铁蛋白饱和度明显升高，常超过62%。

4. 血清铁蛋白　明显升高，常大于500μg/L。

5. 去铁胺试验（铁负荷检查） 给去铁胺肌肉注射后，正常人 24 小时尿中铁的排除量小于 2mg，血色病病人 24 小时尿中铁的排除量大于 2mg。

6. 尿含铁血黄素 阳性。

7. 皮肤活检 含铁血黄素和黑色素增多。

8. 肝组织活检 含铁血黄素沉积和纤维组织增生。

【诊断及鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 全身性皮肤色素沉着，呈古铜色或灰色。

2. 性功能减退或丧失，阴毛、腋毛稀少，男性睾丸萎缩。

3. 肝脾轻度肿大，肝功能异常，可出现黄疸。

4. 心脏扩大，心功能不全，心率失常，心电图呈现低电压、ST-T 降低。

5. 四肢大小关节疼痛和肿胀，X 线显示关节周围软组织肿胀、关节腔狭窄、关节面不规则，骨密度降低和软骨、韧带和关节周围有钙沉积。

6. 糖耐量降低、血糖增高、尿糖阳性等。

7. 血清铁明显升高，常大于 32μmol/L；总铁结合力正常，运铁蛋白饱和度明显升高，常超过 62%。

8. 血清铁蛋白明显升高，常大于 500μg/L。

9. 去铁胺排铁试验 24 小时尿中铁的排除量大于 2mg。

10. 脏器活组织检查显示含铁血黄素沉积和纤维组织增生。临床常取皮肤和肝组织活检。

符合以下 1~6 中的两项、7~9 中的两项和 10 项即可诊断。

（二）鉴别诊断

1. 肝硬化伴继发性铁沉积 血清铁和铁蛋白增高不及血色病严重，肝活检显示以纤维组织增生为主，纤维组织增生的程度与铁沉积的程度不相符。

2. 迟发性皮肤卟啉病 因伴发肝病和糖尿病，需与血色病鉴

别。迟发性皮肤卟啉病的皮肤损害的表现除色素沉着外，还有皮肤增厚、粗糙、多毛和光敏感，尿中尿卟啉明显增加，新鲜肝组织在紫外灯下呈现荧光，铁沉着不明显。

【诊疗原则】

1. 原发性者应进行家族中铁代谢和 HLA 检测，以早期发现病人和进行防治，减少铁摄入。

2. 继发性者应针对原发病治疗，尽量减少输血次数。

3. 该病进展缓慢，治疗起效非常缓慢，治疗至少 3 个月以上才能评价疗效。

【治疗措施】

1. 间歇静脉放血　开始每周放血 1~2 次，每次 400ml，放血次数参考铁代谢指标。

2. 药物治疗　适于贫血和严重低蛋白血症不宜放血者。去铁胺每天 10mg/kg，肌肉注射。

3. 对症治疗　治疗糖尿病、心力衰竭和性功能低下。

【疗效评价】

1. 缓解　临床表现明显改善，铁代谢异常的实验室检查结果基本正常。

2. 进步　临床表现有所改善，铁代谢异常的实验室检查至少有一项下降 50%以上。

3. 无效　未达到进步标准者。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：减少铁摄入。

（2）起居：轻者可做轻微活动，重者卧床休息。

2. 注意事项

（1）该病进展缓慢，治疗起效非常缓慢，治疗至少 3 个月以上才能评价疗效。

（2）尽量减少输血。

（3）必要时应住院治疗。

（杨年兰）

第二十五章　白细胞减少症

外周血白细胞数持续低于 4×10^9/L 时称白细胞减少症(Leukopenia)。当外周血中性粒细胞低于 1.5×10^9/L 时称粒细胞减少症。如外周血中性粒细胞在 1.0×10^9~1.49×10^9/L 以上时称轻度粒细胞减少，一般不发生感染；外周血中性粒细胞在 0.5×10^9~0.99×10^9/L 时称中度粒细胞减少，可发生感染；外周血中性粒细胞低于 0.5×10^9/L 时称粒细胞缺乏（或称重度粒细胞减少），容易发生感染。

粒细胞系统造血可分为五个池：干/祖细胞池、骨髓分裂池、骨髓储备池、循环池和边缘池。外周血的白细胞数中的粒细胞主要为循环池的细胞。因此外周血的白细胞数的高低取决于粒细胞系统造血的五个池的功能正常、骨髓中的粒细胞向外周血的释放速度、血液中白细胞破坏的速度、循环池和边缘池粒细胞的比例和白细胞进入组织的数量和速度。

1. 干/祖细胞池　包括造血干细胞、多向祖细胞、粒-巨噬细胞系祖细胞和粒细胞系祖细胞，它们具有强大的自我复制和向成熟细胞分化的能力。

2. 骨髓分裂池　包括骨髓中的原始粒细胞、早幼粒细胞和中幼粒细胞，它们具有向成熟细胞分化的能力。

3. 骨髓储备池　包括骨髓中的晚幼粒细胞、杆状核粒细胞和分叶核粒细胞，它们不再分裂，有待释放于外周血中。

4. 循环池　包括杆状核粒细胞和分叶核粒细胞，它们随血液循环流向身体的各器官和组织。

5. 边缘池　包括杆状核粒细胞和分叶核粒细胞，它们附着在血管壁上。

【病因与发病机制】

根据病因和发病机理分为四类：

1. 粒细胞生成减少

（1）化疗和化学毒物，如苯及其衍生物抑制粒细胞系统的造血。

（2）药物，如解热镇痛药、抗甲状腺药等抑制粒细胞系统的造血。

（3）病毒，如肝炎病毒感染抑制粒细胞系统的造血。

（4）粒细胞无效造血，如巨幼细胞性贫血和骨髓增生异常综合症等。

（5）恶性肿瘤骨髓转移。

2. 粒细胞破坏过多

（1）免疫性：药物性免疫性粒细胞减少、新生儿同种免疫性粒细胞减少、自身免疫性粒细胞减少。

（2）非免疫性：恶性组织细胞病、脾功能亢进、某些病毒和细菌感染。

3. 粒细胞分布异常　见于异种蛋白反应和某些感染。

4. 粒细胞释放障碍　见于惰性白细胞综合症。

【临床表现】

1. 白细胞减少　少数病人无症状，仅在血液检查时才被发现。起病缓，多数病人有头昏、头晕、乏力、乏、失眠、多梦等症状，少数有反复感染，如上呼吸道感染、口腔炎、中耳炎、泌尿道感染、胆道感染和皮肤疖痈。若继发于感染或其他疾病，则其临床表现取决于原发疾病。

2. 粒细胞缺乏（重度粒细胞减少）　绝大多数系药物，如解热镇痛药、抗甲状腺药等或化学品引起的，也可见于一次大剂量放射线照射后。起病急骤，服药者常于服药后约一周突然畏寒、高热、出汗、头痛、全身及关节酸痛。皮肤和外界相通的腔道常发生感染，如咽峡、扁桃体、软腭、唇、舌、鼻腔、直肠、肛门

及阴道等处的感染和坏死性溃疡。感染部位局部充血、疼痛和压痛较常见，有些病人感染时缺乏相应的体征。感染容易蔓延，引起深部感染或败血症。

【入院检查】

1. 白细胞减少

（1）血象：白细胞数小于 4×10^9/L，粒细胞有不同程度的减少，淋巴细胞相对增多，粒细胞核左移或核分叶过多，胞浆中可见中毒颗粒和空泡；血红蛋白和血小板根据不同的病因而有所不同。

（2）骨髓象

1）粒细胞生成减少：骨髓粒细胞系统受抑。

2）粒细胞破坏过多：骨髓粒细胞系统增生活跃，但有成熟障碍。

3）粒细胞分布异常：骨髓粒细胞系统增生活跃，各阶段比例正常。

4）粒细胞释放障碍：骨髓粒细胞系统增生活跃，各阶段比例正常。

（3）肾上腺素试验 如阳性为粒细胞分布异常（即假性白细胞减少）。

（4）血清溶菌酶：如增高为粒细胞破坏过多。

（5）中性粒细胞浆抗体：如增高为粒细胞免疫性破坏过多。

2. 粒细胞缺乏（重度粒细胞减少）

（1）血象：白细胞数小于 2×10^9/L，中性粒细胞绝对值小于 0.5×10^9/L，淋巴细胞或单核细胞相对增多，粒细胞胞浆中可见中毒颗粒和空泡；血红蛋白和血小板一般正常。

（2）骨髓象

1）粒细胞缺乏期：骨髓粒细胞系统受抑，仅见少数原始和早幼粒细胞，中幼粒细胞以下的细胞常缺乏，免疫性粒细胞破坏过多的骨髓粒细胞系统增生可活跃，但有成熟障碍。

2）粒细胞缺乏的恢复期：骨髓中早幼粒细胞可明显增多，呈现类白血病反应的骨髓象，以后骨髓逐渐恢复正常。

（3）骨髓储备能力：强的松龙试验。口服强的松龙 40mg，正常反应者在服后 6 小时达高峰，粒细胞应大于 2×10^9/L。

（4）破坏粒细胞因素的测定

1）溶菌酶活力测定：血清溶菌酶活力增加提示中性粒细胞过多地破坏。

2）中性粒细胞浆抗体：中性粒细胞浆抗体阳性提示中性粒细胞免疫性破坏。

（5）粒细胞生存期：用 32P 或 51Cr 测定粒细胞生存期。

（6）病因学检测：肝炎病毒检测、找红斑狼疮细胞、测定抗核抗体和抗双链 DNA 抗体等。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 白细胞减少症　外周血白细胞数持续低于 4×10^9/L。

2. 粒细胞减少症　外周血中性粒细胞低于 1.5×10^9/L。

1）轻度粒细胞减少：外周血中性粒细胞在 1.0×10^9~1.49×10^9/L 以上。

2）中度粒细胞减少：外周血中性粒细胞在 0.5×10^9~0.99×10^9/L。

3）粒细胞缺乏（或称重度粒细胞减少）：外周血中性粒细胞低于 0.5×10^9/L。

（二）鉴别诊断

1. 重型再生障碍性贫血　有粒细胞缺乏，但伴严重的感染和出血，实验室检查可见严重的贫血和血小板减少，骨髓可见三系均增生减低。

2. 急性非淋巴细胞性白血病（M_3）　外周血常有粒细胞缺乏和发热，骨髓早幼粒细胞增多容易与粒细胞缺乏的恢复期混淆，但急性非淋巴细胞性白血病（M_3）常伴明显的出血，血象为全血

细胞减少，骨髓可见红细胞系和巨核细胞系严重受抑可与粒细胞缺乏的恢复期区别开来。

3. 传染性单核细胞增多症 可有发热、咽峡炎、淋巴结肿大和白细胞减少，临床上表现肝脾肿大。实验室检查中，淋巴细胞比例增高，异形淋巴细胞在10%以上；嗜异性凝集试验阳性时（≥1：56），抗EB病毒壳抗原（VCA）-IgM抗体在病程早期（或急性期），抗VCA）-IgM抗体阳性、滴度≥1：10，在临床发病时达高峰，持续4~8周后消失。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

1. 实验室检查符合可确诊。

2. 尽可能查明白细胞减少的原因。

3. 确定细胞减少是暂时还是持续性的，有无周期性。

（二）治疗原则

1. 去除病因或针对病因治疗 及时停止接触有害的化学物质，停用可疑药物；由感染引起的积极治疗感染,继发于其他疾病的积极治疗原发病。

2. 针对白细胞减少的治疗 对原因不明，白细胞减少不显著，且白细胞数长期稳定，骨髓检查基本正常，无感染的患者，以追踪观察为主。否则应给予治疗。

【治疗措施】

1. 白细胞减少症的治疗

（1）促进白细胞生长

1）促进白细胞生长的药物：常用的药物有：利血生20 mg/次，口服，每日3次；碳酸锂0.25~0.5g/次，口服，每日3次；鲨肝醇25~50mg，口服，每日3次；肌苷片0.2g，口服，每日3次；维生素B420mg/次，口服，每日3次。中成药：强力生白片（2~3片/次，每日3次口服）、升白口服液等。其他的药物还有：维生素B_6、B_{12}、叶酸等。

2）促进白细胞生长的细胞因子：粒细胞集落刺激因子（G-CSF）和粒-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）。G-CSF 75~300ug/d, GM-CSF 75~300ug/d, 皮下或肌肉注射，每天 1 次，直到白细胞恢复正常。

（2）减少白细胞破坏的药物：对怀疑是免疫因素所致的白细胞减少症，而一般升高白细胞药物无效时，可考虑每天用泼尼松 30mg，分 3 次口服。如糖皮质激素无效时，可加用其他免疫抑制剂，如每周用长春新碱（VCR）1mg，静脉滴注，或每天用硫唑嘌呤 150mg，分 3 次口服，或每天用环磷酰胺 150mg，分 3 次口服。但要注意长期应用糖皮质激素和其他免疫抑制剂会使机体抵抗力下降，有加重感染的可能，如应用 4 周无效，应即停用。

（3）感染的预防和治疗：对白细胞减少明显的患者要消毒隔离，减少与感染源的接触等。保持口腔卫生，用 1%的甲硝唑溶液、朵贝尔液等漱口；保持肛周卫生，大便后清洗，如果已有肛裂，立即用高锰酸钾溶液坐浴，每次 20min, 每日 2 次。对已经感染的病人立即查血、尿、痰及其他分泌物培养，了解病原菌及其对药物的敏感性，并给予经验性抗生素治疗。一般对白细胞减少的病人，革兰氏阴性菌感染多见，因此给予头孢类抗生素+氨基糖甙类抗生素；如果怀疑革兰氏阳性菌感染，特别是金黄色葡球菌感染，应给予万古霉素治疗，血培养结果出来后再调整抗菌素。对怀疑真菌感染者，加用大扶康、大蒜素等抗真菌药物。

（4）脾切除：适用于脾功能亢进的患者。

2. 粒细胞缺乏症的治疗　粒细胞缺乏症是内科的危重病，须积极抢救。

（1）隔离和消毒：有条件者置入空气净化的层流室内或单独的隔离病房中，加强皮肤、口腔、肛门和会阴的护理，每天用嗽口水嗽口，高锰酸钾粉化水坐浴，以保持口腔、皮肤、肛门的清洁。如住在单独的隔离病房中每天应对病房进行灭菌消毒。

（2）支持疗法：丙种球蛋白，每天 0.4g/kg，连用 5 天。每天给予足够的能量和水分，维持身体的水电解质和酸碱平衡。

（3）抗感染治疗：应选择广谱而强有力的抗生素，用抗生素之前应做血、尿或其他分泌物的培养和药敏试验。在未能明确病原体之前可给予经验性治疗，如感染病灶在口腔、上呼吸道者，可选用以针对革兰阳性菌为主的广谱抗生素；感染病灶在泌尿道、肠道者，可选用以针对革兰阴性菌为主的抗生素；待病原体培养结果和药敏试验结果出来后再调整抗生素种类。如病人入院时已有深部的感染，如肺炎、肾盂肾炎、阑尾炎或败血症，应立即使用美平或泰能 0.5g，一日 3 次，或 1.0g，一日 2 次。抗生素的量和疗程要足，并注意防治二重感染，如真菌、厌氧菌等。在应用有效的抗生素后感染仍不能控制时应使用抗真菌的药物。

（4）粒-巨噬细胞集落刺激因子或粒细胞集落刺激因子：粒-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）或粒细胞集落刺激因子（G-CSF）的用量为 300μg，皮下注射，一天 1 次。GM-CSF 作用于 Go 期细胞，促进造血干细胞进入增殖周期，G-CSF 特异性诱导粒细胞系祖细胞进一步增殖和分化，并促进骨髓中贮存的粒细胞释放。在绝大多数情况下，GM-CSF 或 G-CSF 均能有效地提高白细胞数，有人主张 GM-CSF 与 G-CSF 合用，将更有效地提高白细胞数。白细胞介素-3 与 GM-CSF 或 G-CSF 合用具有协同作用，白细胞介素-3 的剂量为每天 200μg，皮下注射，连用 10 天。

【疗效评价】

1. 评价疗效时，应注意病因消除后白细胞有无自然恢复的可能。白细胞自然恢复需要的时间，如果怀疑某病因时，应该进行动物实验和体外骨髓粒细胞集落形成单位（CFU-G）和粒-巨噬细胞集落形成单位（CFU-GM）的培养。

2. 化疗或放疗后白细胞和中性粒细胞减少的疗效评价：

（1）显效：同一患者用相同的化疗方案，在第 1、3 疗程合用受检药物，第 2、4 疗程不用受检药物（即自身对照）；或同类型患者中，年龄和白细胞数相近者作为对照组。比较化疗后比化疗前粒细胞减少的平均值、最低数的平均值、粒细胞小于 0.5×

10^9/L 和 1.0×10^9/L 持续天数平均值。与对照相比有非常显著性统计学意义。

(2) 有效：与对照相比有统计学意义。

(3) 无效：与对照相比无统计学意义。

【出院医嘱】

1. 照护原则

(1) 饮食:应该进高热量、高维生素、高蛋白和容易消化的食物。

(2) 起居:如果有重度粒细胞减少者，需要卧床休息，还要进行保护性隔离；中度粒细胞减少者，需要卧床休息，并限制活动范围，减少亲属的探视；轻度粒细胞减少者，避免到人多的公共场所。

2. 注意事项

(1) 对于原因不明的白细胞减少症，应长期追踪观察。

(2) 每周复查血液分析，了解白细胞的变化。

3. 常规用药

(1) 利血生：20 mg/次，每日 3 次，口服；碳酸锂：0.25~0.5g/次，每日 3 次口服；鲨肝醇：25~50 mg，每日 3 次，口服；肌苷片：0.2g，每日 3 次，口服；维生素 B4：20mg/次，每日 3 次。

(2) 中成药：强力生白片 (2~3 片/次，每日 3 次口服)。

(3) G-CSF 75~300ug/d, GM-CSF 75~300ug/d, 皮下或肌肉注射，每天 1 次。根据白细胞的变化调整用药。

(王琼玉)

第二十六章　类白血病反应

类白血病反应 (Leukemoid Reactions) 是指由感染、肿瘤、中毒、烧伤、溶血和出血等因素引起的外周血白细胞数明显增高

和出现幼稚细胞的综合症。常见的病因有各种感染、各种恶性肿瘤、各种药物和毒物中毒、严重烧伤、严重溶血和大量出血等。感染和有些肿瘤可产生粒细胞集落刺激因子（G-CSF）和粒-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF），导致粒细胞生成增加，释放增快。肿瘤自分泌粒细胞集落刺激因子（G-CSF）和粒-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF），导致粒细胞生成增加，释放增快。病毒感染后，病毒可整合到淋巴细胞的 DNA 中，使淋巴细胞增殖。这些都可使外周血白细胞数明显增高和出现幼稚细胞。

【病因与发病机制】

（一）病因

1. 各种感染。引起类白血病反应的有细菌、病毒、螺旋体和原虫感染。

2. 各种恶性肿瘤。如乳腺癌、前列腺癌、甲状腺癌、肾癌和支气管癌等。

3. 各种药物和毒物中毒。如一氧化碳中毒、芥子气中毒、有机磷中毒、汞中毒和尿毒症等。

4. 严重烧伤。

5. 严重溶血。

6. 大量出血。

（二）发病机理

1. 感染和有些肿瘤可产生粒细胞集落刺激因子（G-CSF）和粒-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF），导致粒细胞生成增加，释放增快。

2. 肿瘤自分泌粒细胞集落刺激因子（G-CSF）和粒-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF），导致粒细胞生成增加，释放增快。

3. 病毒感染后，病毒可整合到淋巴细胞的 DNA 中，使淋巴细胞增殖。

【临床表现及入院检查】

因原发病的不同而不同。

1. 细胞型类白血病反应　白细胞数可达 30×10⁹/L 以上，或外周血涂片上出现幼稚粒细胞，成熟的中性粒细胞胞浆中可见中毒颗粒和空泡，中性粒细胞碱性磷酸酶染色阳性，积分明显增高；骨髓可见粒细胞增生，核左移和中毒颗粒，但无细胞畸形、无染色体的异常。如感染、恶性肿瘤、中毒、出血、溶血、外伤和过敏性休克等。

2. 嗜酸性粒细胞型类白血病反应　血象中嗜酸性粒细胞明显增加，以嗜酸性干状和分叶核细胞为主，骨髓中原始细胞不增多，嗜酸性粒细胞无形态异常、亦无染色体的异常。如寄生虫感染。

3. 淋巴细胞型类白血病反应　白细胞数轻度或明显增多，分类中成熟淋巴细胞在 40%以上，可见幼稚淋巴细胞。如肺结核、传染性单核细胞增多症、传染性单核细胞增多综合症和传染性淋巴细胞增多症。

4. 单核细胞型类白血病反应　白细胞数可达 30×10⁹/L 以上，单核细胞大于 30%，并可见幼稚单核细胞。如肺结核、亚急性感染性心内膜炎和肠阿米巴病等。

5. 红细胞型类白血病反应　外周血中有幼稚红细胞和幼稚粒细胞，骨髓红细胞系统和粒细胞系统增生，但无细胞畸形。如地中海贫血和原发性肝癌等。

6. 浆细胞型类白血病反应　外周血和骨髓中浆细胞明显增多，并可见幼稚浆细胞，但无细胞畸形。如肺结核。

7. 白细胞不增多型类白血病反应　外周血可见幼稚血细胞，但白细胞数不增多，亦无细胞畸形。如肺结核、恶性肿瘤、败血症等。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断要点

1. 有明显的病因。

2. 异常的实验室检查

（1）粒细胞型类白血病反应：白细胞数可达 30×10⁹/L 以上，或外周血涂片上出现幼稚粒细胞，成熟的中性粒细胞胞浆中可见中毒颗粒和空泡，中性粒细胞碱性磷酸酶染色阳性，积分明显增高；骨髓可见粒细胞增生，核左移和中毒颗粒，但无细胞畸形、无染色体的异常。

（2）嗜酸性粒细胞型类白血病反应：血象中嗜酸性粒细胞明显增加，以嗜酸性干状和分叶核细胞为主，骨髓中原始细胞不增多，嗜酸性粒细胞无形态异常、亦无染色体的异常。

（3）淋巴细胞型类白血病反应：白细胞数轻度或明显增多，分类中成熟淋巴细胞在 40%以上，可见幼稚淋巴细胞。

（4）单核细胞型类白血病反应：白细胞数可达 30×10⁹/L 以上，单核细胞大于 30%，并可见幼稚单核细胞。

（5）红细胞型类白血病反应：外周血中有幼稚红细胞和幼稚粒细胞，骨髓红细胞系统和粒细胞系统增生，但无细胞畸形。

（6）浆细胞型类白血病反应：外周血和骨髓中浆细胞明显增多，并可见幼稚浆细胞，但无细胞畸形。

（7）白细胞不增多型类白血病反应：外周血可见幼稚血细胞，但白细胞数不增多，亦无细胞畸形。

3. 原发病去除后，血象亦随之恢复。

（二）鉴别诊断

1. 慢性粒细胞性白血病 外周血白细胞大于 100×10⁹/L 以上，分类呈骨髓样的血象（即血象可见原始、早幼、中幼、晚幼和干状核粒细胞，类似骨髓的改变），血小板增高，脾明显肿大，中性粒细胞碱性磷酸酶染色积分减低或阴性，Ph 染色体阳性。

2. 急性白血病 有贫血、发热、出血，肝、脾和淋巴结肿大，胸骨压痛和骨关节疼痛，牙龈增生和皮肤损害，眼球突出、脑膜白血病和睾丸肿大。实验室检查可见白细胞大多增多，部分白细胞数正常和减少，可有不同程度的贫血，多为正细胞正色素性贫血，血小板减少，骨髓象有核细胞明显增多，主要是原始和/或幼稚细胞，占非红系细胞的 30%以上。可见裂孔现象和形态异

常。

【诊疗原则】

类白血病反应常有明确的病因，当原发病经治疗去除后，血象常迅速恢复正常。治疗原则是：

1. 积极寻找原发病因。通过详细病史询问，仔细体格检查，针对性实验室检查和可以利用的特殊检查，及早发现病因。

2. 积极治疗已有的病因。密切观察病情变化和血象变化，当原发病治愈后，血象常迅速恢复。

3. 对骨髓中出现较多的原始和幼稚细胞的类白血病反应，在未确诊之前，不要急于按白血病给以化疗，而应观察其临床变化，复查血象和骨髓象，并结合组织化学染色和细胞遗传学检查综合分析。

4. 类白血病反应中有些是由恶性肿瘤引起，对恶性肿肿瘤引起的类白血病反应也应积极治疗，可使病情减轻或缓解。

【治疗措施】

1. 病因治疗　针对不同的病因给予不同的治疗。

（1）感染：抗感染治疗。针对不同的病原采用不同的抗生素。

（2）恶性肿瘤：抗肿瘤治疗。

（3）中毒：解毒和排毒治疗。

（4）出血：止血治疗。

（5）溶血：根据不同的溶血采用不同的方法。

（6）外伤：处理外伤。

（7）过敏：抗过敏治疗。

2. 对症治疗

【疗效评价】

类白血病反应（除恶性肿瘤外）疗效一般较好，去除病因或治疗原发病后类白血病反应消失，血象恢复正常。

【出院医嘱】

参见相关章节。

（胡文斌）

第二十七章 传染性单核细胞增多症

传染性单核细胞增多症（Infectious Molonucleosis）是一种由EB病毒引起的良性自限性淋巴组织增生性疾病。多发生于青少年，秋冬季节多见。临床表现为发热、咽峡炎、淋巴结肿大和脾肿大，外周血中可见异形淋巴细胞。EB病毒为致病的病原体，EB病毒进入机体后，与存在EB病毒受体的B淋巴细胞膜结合后迅速扩散，EB病毒刺激B淋巴细胞转化为淋巴母细胞，并产生嗜异性凝集抗体和抗EB病毒抗体，转化的B淋巴细胞刺激CD_8^+的T淋巴细胞活化和增殖，活化和增殖的CD_8^+的T淋巴细胞表达Fas-L，转化的B淋巴细胞表达Fas，T淋巴细胞的Fas-L与B淋巴细胞表达Fas结合而出现凋亡，淋巴系统增殖呈现自限性的变化。同时抗EB病毒抗体清除EB病毒抗原。

【病因与发病机制】

（一）病因

EB病毒为致病的病原体，EB病毒宿主为成熟的B淋巴细胞及口咽部的上皮细胞，近年来在子宫颈上皮细胞中也发现了EB病毒。

（二）发病机制

1. 病毒血症 B淋巴细胞膜上有EB病毒受体，感染后迅速扩散。

2. B淋巴细胞转化 EB病毒与B淋巴细胞的膜受体结合后，刺激B淋巴细胞转化为淋巴母细胞，并产生嗜异性凝集抗体和抗EB病毒抗体。

3. B淋巴细胞凋亡 转化的B淋巴细胞刺激CD_8^+T淋巴细胞活化和增殖，活化和增殖的CD_8^+T淋巴细胞表达Fas-L，转化的B

淋巴细胞表达 Fas，T 淋巴细胞的 Fas-L 与 B 淋巴细胞表达 Fas 结合而出现凋亡，淋巴系统增殖呈现自限性的变化。

【临床表现】

1. 前驱表现　有头痛、乏力、畏寒、发热、眼睑浮肿、食欲不振和关节肌肉疼痛等。

2. 典型表现　发热、咽炎和淋巴结肿大三联症

3. 肝脾肿大　脾肿大见于 50%的患者，大多数在肋下 2~3cm，少数有压痛，发病 2~3 周时脾肿大最为明显。肝肿大见于 10%~15%的患者，多属轻度；肝区叩击痛常为本病的一个特征。

4. 皮疹　皮疹见于 10%~20%的患者，常呈斑丘疹。在嗜异性凝集试验阴性病例较为多见，系病毒血症所致。如合并血小板减少，可有淤点、淤斑和鼻衄。

5. 黄疸　黄疸见于约 6%的患者，常为轻度，系肝脏损害较重的征象。

6. 其他少见症状　有肺炎和局限性肺炎、神经系统症状、脾破裂、血小板减少症、溶血性贫血 (抗人球蛋白试验阳性)、呼吸道阻塞或呼吸中枢麻痹、心包炎或心肌炎。个别病例有视神经炎、鼻咽部出血、胸腔积液、肾病、肾炎、腹水、睾丸炎等。

近年报道的少见临床类型可能与病毒感染及机体特殊反应性有关，表现有：①淋巴细胞减少型；②粒细胞缺乏型；③血小板功能缺陷伴血小板减少性紫癜；④合并溶血性—尿毒症综合征；⑤合并播散性血管内凝血；⑥合并糖尿病。

【入院检查】

1. 血象　白细胞可增多、正常或减少，淋巴细胞比例增高，淋巴细胞和单核细胞增至 50%以上，异形淋巴细胞在 10%以上。异常淋巴细胞比正常淋巴细胞为大，核偏位可呈分叶状、凹陷状或马蹄形，染色质致密，可出现核仁；胞浆嗜碱性，含有空泡，常呈泡沫。即使在轻型病例亦可见到异常淋巴细胞。

Downey 把这种异常淋巴细胞分为三型：第Ⅰ型：胞浆深蓝，

出现空泡；第Ⅱ型：细胞体积较大，染色较淡；第Ⅲ型：为幼稚型，染色质较细，可见核仁。异常淋巴细胞在咽拭涂片和脑脊液涂片中亦可发现。异常淋巴细胞尚见于其他病毒感染，如流行性出血热、流感、病毒性肝炎、风疹等，以及对氨水杨酸钠、苯妥英钠等药物过敏。所以在判断异常淋巴细胞的意义时必须结合临床表现和血清学反应，进行综合考虑。

2. 血清嗜异性抗体 方法为嗜异性凝集试验，阳性时≥1：56（Davidsohn 法），血清嗜异性抗体可被牛红细胞吸附而不被豚鼠肾吸附。病人血清经豚鼠肾吸附后嗜异性凝集试验≥1：32。（正常人血清的嗜异性抗体-Forssman 抗体不被牛红细胞吸附而被豚鼠肾吸附。）

3. EB 病毒检查

（1）EB 病毒抗原检查。

（2）急性期咽峡漱液中可发现 EB 病毒抗原。

（3）异形淋巴细胞内可发现 EB 病毒抗原。

4. 抗 EB 病毒抗体检查

（1）抗病毒壳抗原（VCA）-IgM 抗体：90%以上的病人在病程早期（或急性期），抗 VCA）-IgM 抗体阳性，滴度≥1：10，在临床发病时达高峰，持续 4~8 周后消失。

（2）抗 VCA-IgG 抗体：在临床发病时达高峰，滴度≥1：80，在疾病恢复期后继续存在，持续终生。

（3）抗早熟抗原（EA）抗体：抗弥散型（D）在临床发病后 4 周达高峰，持续 3~6 个月后消失。抗 EA-限制型（R）在该病少见。

（4）抗 EB 核抗原（EBNA）抗体：100%的病人在发病后 3~4 周达高峰，持续终生。

（5）EB 病毒中和抗体：100%的病人在发病后 6~7 周达高峰，持续终生。

5. 肝功能检查 部分病人肝功能异常。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 发热。

2. 咽峡炎。

3. 淋巴结肿大。

4. 肝脾肿大。

5. 血象　白细胞可增多、正常或减少，淋巴细胞比例增高，异形淋巴细胞在10%以上。

6. 血清嗜异性抗体　方法为嗜异性凝集试验，阳性时≥1：56（Davidsohn法），血清嗜异性抗体可被牛红细胞吸附而不被豚鼠肾吸附。病人血清经豚鼠肾吸附后嗜异性凝集试验≥1：28（正常人血清的嗜异性抗体–Forssman抗体不被牛红细胞吸附而被豚鼠肾吸附）。

7. 抗EB病毒抗体检查　抗病毒壳抗原（VCA）–IgM抗体在病程早期（或急性期），抗VCA–IgM抗体阳性，滴度≥1：10，在临床发病时达高峰，持续4~8周后消失。

8. 除外其他引起异形淋巴细胞增多的疾病。

具备第1~4中的三条、第5~7中的两条和第8即可诊断。

（二）鉴别诊断

1. 传染性单核细胞增多综合症　由其他病毒（如巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、风疹病毒、腺病毒和肝炎病毒等）和某些药物引起，外周血中可见异形淋巴细胞，但嗜异性凝集试验为阴性。

2. 血清病　由注射含有异种血清的血清制品引起，外周血中可见异形淋巴细胞，嗜异性凝集试验为阳性，但不被牛红细胞吸附而被豚鼠肾吸附，病人血清经豚鼠肾吸附后嗜异性凝集试验小于1：28。

3. 急性渗出性扁桃体炎　可有发热、咽痛和颌下淋巴结肿大，但颈部淋巴结不肿大，扁桃体肿大而且有渗出，白细胞增在

高，以中性粒细胞增高为主，胞浆中可见中毒颗粒，嗜异性凝集试验为阴性。

4. 疱疹性咽炎 疱疹性咽炎多见于学龄前儿童，起病急，高热，在悬雍垂、舌腭弓、扁桃体和咽后壁处出现小疱疹，破溃后形成溃疡（可自愈），颌下淋巴结肿大，白细胞正常和减低，以淋巴细胞增高为主。

5. 急性单纯性淋巴结炎 急性单纯性淋巴结炎时，肿大的淋巴结为疼痛性，有严格的局限性，可发现原发的感染灶。如枕部和耳后的淋巴结炎由头皮感染引起；腹股沟的淋巴结炎有腿、足和外生殖器的感染引起；颌下的淋巴结炎提示口和咽部的感染。

6. 慢性非特异性淋巴结炎 慢性非特异性淋巴结炎时，肿大的淋巴结质硬而无压痛，淋巴结穿刺和活检为慢性非特异性淋巴结炎。

7. 淋巴结结核 淋巴结结核以颈淋巴结结核最常见。常表现颌下、颈前三角和锁骨上淋巴结肿大，其特点为淋巴结互相粘连和与周围组织粘连，病理检查可见上皮样细胞。

8. 传染性淋巴细胞增多症 常发生在 14 岁以下的儿童，先有上呼吸道病毒感染的症状和消化道病毒感染的症状，继而出现全身淋巴结肿大，质软，无压痛，白细胞数增加，淋巴细胞增多，均为成熟的小淋巴细胞。

9. 嗜酸性肉芽肿 有全身淋巴结肿大，质中等硬度，无压痛，常伴皮肤瘙痒、色素沉着、淋巴结中肉芽组织增生、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润。

10. 系统性红斑狼疮 淋巴结轻度肿大，但还有颧部红斑、盘状红斑、光敏感、口腔溃疡、关节炎、浆膜炎、肾脏病变、神经系统异常、血细胞减少、抗核抗体和抗双链 DNA 抗体阳性等。

11. 巨球蛋白血症 巨球蛋白血症有肝、脾淋巴结肿大，但主要见于老年病人。临床表现有贫血和出血、中枢和周围神经系统表现、视力障碍、雷诺现象；实验室检查可见全血细胞减少，骨髓、肝、脾和淋巴结中有浆细胞浸润，血清中 IgM>10g/L，血

液黏度增高可与传染性单核细胞增多症鉴别开来。

12. **重链病**　γ和δ重链病有发热，贫血，肝、脾和淋巴结肿大；α重链病有慢性腹泻和进行性消瘦等；μ重链病有溶骨性骨质破坏和肾功能不全。实验室检查：γ重链病可见全血细胞减少，外周血和骨髓嗜酸性粒细胞增多，血清和尿蛋白免疫电泳仅见γ重链；α重链病外周血和骨髓有异常的淋巴细胞和浆细胞，血、尿和空肠液的蛋白电泳仅见α重链；μ重链病血清蛋白免疫电泳仅见μ重链；δ重链病血清蛋白免疫电泳仅见δ重链可与传染性单核细胞增多症鉴别开来。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

有典型的三联症表现。嗜异性凝集试验阳性，抗病毒壳抗原（VCA）-IgM抗体阳性，排除引起异形淋巴细胞增多的疾病即可诊断。

（二）治疗原则

该病是病毒感染性疾病，有自限性。致命的是严重的并发症，因此，该病的治疗主要是处理并发症。

【治疗措施】

1. **对症治疗**　发热、头痛的病人可用物理降温及阿司匹林等解热镇痛药物减轻症状。

2. **肾上腺皮质激素**　可减轻症状和缩短病程，一般剂量：强的松40~60mg/d，共5~7天。对危重病人，例如高热、扁桃体周围水肿、溶血性贫血、血小板减少并出血以及进行性神经系统并发症者应加大剂量和延长治疗时间。

3. **严重并发症的处理**

（1）呼吸衰竭的处理：保持呼吸道通畅、及时使用呼吸机和呼吸兴奋剂。

（2）脾破裂的治疗：输血和手术治疗。

【疗效评价】

如无严重的并发症，治疗效果较好。病程一般有自限性，常

3周以内。一次患病后可获得持久免疫力。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：给予高蛋白、高热量和容易消化的食物。

（2）起居：对肝功能明显受损而伴黄疸者应卧床休息，直到血中胆红素降至25umol/L。对脾脏肿大明显的病人应避免剧烈活动。

2. 注意事项 如果在3周疾病未恢复，则可能为重症或有其他疾病。如果肾上腺皮质激素应用时间较长，则减量要慢。

3. 常规用药 门诊一般无特殊用药。

（曾 艳）

第二十八章 骨髓增生异常综合症

骨髓增生异常综合症（Myelodysplastic Syndrome,MDS）是一组以红细胞、粒细胞、血小板及其前体细胞质和量的异常为特征的造血干细胞疾病，临床表现贫血、粒细胞减少和（或）血小板减少、骨髓出现病态造血，部分病人最后发展成为急性白血病。西方国家大多数患者年龄在50岁以上，儿童少见，平均发病年龄在60岁左右；国内资料显示其发病年龄可从34个月至74岁，其中21~40岁者占50%，表明其在国内的发病年龄明显较早，以青壮年为主。此外，国内外报告均以男性患者居多。

【病因与发病机制】

（一）病因

1. 原发性 找不到病因。

2. 继发性 可能与细胞毒性物（如烷化剂）、放射性核素及化学毒物（如苯）密切接触或长期生活、工作于有致病物环境中有关。

（二）发病机制

MDS的发病机制还未明确。上述病因使干细胞受损，由此形成异常克隆细胞生化功能异常，不能分化成熟，导致血细胞无效生成，而出现全血细胞减少及细胞形态异常。此外，MDS的骨髓微环境改变，如骨髓纤维化网硬蛋白增多、水肿血管周围纤维化与炎症反应及幼稚前体粒细胞异位等。上述因素可能导致幼稚细胞成熟障碍和细胞在骨髓内死亡。

【临床表现】

1. 贫血　为主要和首发症状，起病缓慢。

2. 感染　少数患者可因粒细胞减少所致发热与感染，发热以不规则热多见，也可出现高热，少数发热患者无明确的感染灶存在。

3. 出血　因血小板减少所致。以出血为主要表现的少见，出血症状多较轻，表现为齿龈出血、鼻血、皮肤黏膜出血点等。

4. 淋巴结肿大　约25%的患者有浅表淋巴结肿大。

5. 肝脾肿大　少数人可发现肝脾肿大。

6. 骨和关节表现　少数患者可出现胸骨压痛。有些患者可有骨和关节疼痛。

【入院检查】

1. 血象　约半数患者表现为全血细胞减少，也有表现为二个细胞系减少，或仅有单一细胞系的减少。可见多系病态造血。

（1）红细胞病态造血：成熟红细胞大小不一，巨大红细胞，椭圆形红细胞、点彩红细胞或有核红细胞。

（2）粒细胞病态造血：中性粒细胞胞浆颗粒减少或异常粗大，核呈夹鼻眼镜样畸形,核巨形伴分叶过多或核浆发育不平衡。

（3）血小板病态造血：巨形或异形血小板和（或）颗粒异常。

（4）单核细胞比例增多。

（5）血涂片中可见少量幼稚细胞。

2. 骨髓象　80%~90%的患者骨髓增生活跃或明显活跃，10%~20%的患者骨髓增生低下。约半数以上的患者红细胞系增生活跃或明显活跃，粒细胞与红细胞比例减少或倒置。粒细胞系统往往增生明显活跃，少数可增生活跃或甚至减低。常有核左移与成熟停滞现象。原始粒细胞比例正常或增多，但低于30%。粒细胞出现形态异常，单核细胞的数量往往增多。

（1）红细胞病态造血：类巨幼样、多核或畸形核红细胞、环形铁粒幼细胞增多，有核红细胞PAS染色阳性。

（2）粒细胞病态造血：原始和幼稚粒（或单核）细胞胞增多，胞浆颗粒减少或异常粗大，核浆发育不平衡。

（3）巨核细胞病态造血：呈多样化，可见不产生血小板的小巨核细胞，单核或双核巨核细胞增多。可见淋巴样小巨核细胞，巨形或异形血小板和（或）颗粒异常。

3. 骨髓病理学　多数病人的骨髓造血组织增生明显活跃,少数增生活跃,个别增生减低,主要特征是ALIP现象。骨髓造血组织原始红细胞和巨核细胞增多，以小巨核细胞为主，血窦内可见有核红细胞和幼稚粒细胞，

4. 造血祖细胞培养

（1）多能干细胞（CFU-Mix）：多数病人CFU-Mix不生长，与CFU-Mix数目减少、增殖分化异常和生长受到抑制有关。

（2）粒-巨噬祖细胞（CFU-GM）：可见3种情况：集落数和集簇数都明显减少；集落数明显减少，集簇数减少；集落数减少，集簇数增加。

（3）红系祖细胞（BFU-E和CFU-E）：BFU-E生长减少或不生长；多数病人CFU-E生长减少，少数正常，极少数增加或不生长，个别不加红细胞生成素也生长。

5. 细胞遗传学　常见的染色体异常有-5、5q-、-7、7q-、+8、20q-和多种染色体异常。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断条件

1. 骨髓至少两系呈病态造血。

2. 外周血一系、两系或全血细胞减少，可见有核红细胞或巨大红细胞或其他病态造血现象。

3. 除外其他伴有病态造血的疾病，如红白血病、M2b 型急性非淋巴细胞白血病、骨髓纤维化、慢性粒细胞白血病、巨幼细胞贫血等。

（二）诊断分型

1. FAB 诊断及分型（1982 年）

2. 国内诊断标准 (1986 年)

（1）骨髓中至少有 2 系病态造血表现。

（2）外周血至少有 1 系、2 系或全血细胞减少，偶见白细胞增多，可见有核红或大红细胞及其他病态造血表现（表 1）。

（3）除外其他引起病态造血的疾病，如红白血病、骨纤、慢粒、ITP、巨幼贫、再障。

表 1　按骨髓及外周血象原始细胞数分型

分　型	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMML
血原始细胞%	<1	<1	<5	<5	<5
髓原始细胞%	<5	<5	5~20	20~30	5~20
环形铁粒幼细胞占骨髓比例		>15%			
Auer 小体				Auer 小体	
血单核细胞					>1×10⁹/L
病态造血	外周血 1~3 系，骨髓至少 2 系病态造血				

诊断 MDS 后再按骨髓及外周血原+早幼粒的百分比分为 RA、RARS、RAEB、RAEB-T。

3. WHO 分型 (2000 年)

（1）RA：红细胞系统增生异常的特征。

（2）RARS：红细胞增生异常的特征和骨髓环形铁粒幼细胞增多。

（3）RAEB

1）RAEB-I：骨髓原始细胞占5%~10%。

2）RAEB-II：骨髓原始细胞占11%~20%。

（4）RCMD：伴多系增生异常的难治性血细胞减少（refractory cytopenia with multilineage dysplasia）2或3系增生异常，骨髓原始细胞小于5%（RCMD），和/或环形铁粒幼细胞增多（RCMD with RS）。

（5）5q-综合征：难治性贫血伴5号染色体长臂中间缺失综合征（[del (5q) syndrome]），红细胞系统增生异常，血小板增多和分叶减少的微巨核细胞增多。

（6）MDS-U：不能分型的MDS（表2）。

表2 MDS分型（WHO，2000）

分型	外周血			骨髓			其他
	细胞减少	原始细胞	Auer	病态造血	原始细胞	RS	
RA	贫血	<1%	无	红系	<5%	无	
RARS	贫血	<1%	无	红系	<5%	≥15%	
RCMD	2~3系↓	<1%	无	2~3异常占10%	<5%	无	
RCMD-RS	2~3系↓	<1%	无	2~3异常占10%	<5%	≥15%	
RAEB-1	2~3系↓	<5%	无	1~3系↓	5%~10%	无	
RAEB-2	2~3系↓	5%~19%	有或无	1~3系↓	11%~20%	无	
5q-	1系↓	<5%	无	巨核↑，核分叶↓	<5%	无	5q
MDS-U	2~3系↓	<1%	无	1系	<5%	无	

4. WHO和FAB分型的比较

（1）WHO分型系统对MDS重新分型

1）保留FAB分型系统中的RA、RARS和RAEB，但是对RA和RARS赋予了新的定义。RA和RSRS仅指红细胞系统增生异常。

2）去掉FAB分型系统中的RAEB-T和CMML。RAEB-T的原始细胞大于20%，因此归于AML。某些有特殊细胞遗传学异常t（8:21）（q22；q22）和t（15；17）（q22；q11-12），原始细胞虽然小于20%也诊断AML。CMML归入兼有骨髓增生异常和

骨髓增殖综合征（MDS/MPS）的类型中。

（2）WHO 分型系统增加 MDS 新亚型

1）5q- 综合征：大约占 MDS 的 0.5%，可以单独存在或伴有其他染色体畸变，由于 5 号染色体长臂中间缺失，导致 GM-CSF 和 IL-3 等基因功能的缺失。女性的发病率是男性的 2 倍，外周血细胞学显示红细胞体积增大，骨髓显示三系造血异常、原始细胞小于 5%。临床上依赖输血。约有 10%转变成白血病。预后较其他 MDS 好。

2）伴多系增生异常的难治性血细胞减少。

3）不能分型

4）WHO 和 FAB 分型的比较（见表 3）

表 3　WHO 和 FAB 分型的比较

WHO	FAB
RA (unilineage)	RA
5q- syndrome	
RCMD	
Unclassified	
RARS (unilineage)	RARS
RCMD (with RS)	
Unclassified	
RAEB-I	RAEB
RAEB-II	
AML	RAEB-T
MDS/MPD	CMML
Unclassified	

5. 应用时注意

（1）多点、多次骨髓穿刺。

（2）分型需多次取平均值。

（3）不能凭一次骨髓和血象诊断，但一次异常重要，一次无异常不重要。

（4）血片原粒比例对分型意义比骨髓低。

（5）Aure 小体意义低。

（6）FAB 病态造血不单指细胞形态，也包括细胞比例。

（7）分型之间不是一条线，而是一个延续的过度阶段，同时是可逆的。

6. 几种特殊表现的 MDS 诊断

（1）低增生 MDS：是病程中的一个阶段而非一种特殊类型，诊断标准如下：

1）初诊时外周血 2 系以上细胞数减少，可见幼粒或幼红细胞。

2）骨髓 2 个以上部位穿刺显示增生低下，至少 2 系血细胞呈现病态造血或/和原粒>5%；

3）骨髓活检可见造血细胞减少。

4）本型与再障的鉴别：MDS 骨髓活检可见小巨核细胞、ALIP 现象，多有巨大和椭圆形红细胞增多，大小不均、明显异形，可检出有核红细胞。免疫酶标染色：CD_{34}^{+}细胞百分率较高。

（2）以单系血细胞减少为早期表现的 MDS 共同特点：

1）无明显原因血细胞分类出现杆核、粒细胞内中毒颗粒，有核红，异淋、单核比例高。

2）大红细胞增多，MCV 增高。

3）骨髓增生可活跃、低下，两者交替，活检造血细胞比例不定，涂片各细胞比例可增多或减少，但无明显病态造血，中晚幼比例增高。

4）偶见不典型病态造血，如偶见小巨核细胞，原粒、早幼粒稍高或正常。

（3）伴有骨髓增生性疾病表现的 MDS（MDS-MPD 综合征）：MDS 是三系病态及无效造血，并伴不稳定和丧失分化功能的干细胞，骨髓增生异常活跃、外周血细胞减少。MPD 是骨髓增生异常活跃，外周血一系或多系细胞增多。临床上某些病例血及骨髓出现两者重叠而将其归属于 MDS-MPD。MDS-MPD 表现为：

1）贫血伴白细胞增多，血中有幼粒或/和血小板增多。

2）常脾大。

3）个别有病态造血。

4）染色体、造血祖细胞培养类似 MDS。

5）可伴铁粒幼细胞增多及不同程度骨纤。

6）除外慢粒、慢粒单白血病。

（4）伴纤维增生的 MDS（MDS-MF）

1）全血细胞减少。

2）轻度肝脾大。

3）骨髓增生明显活跃伴纤维组织明显增生，三系细胞病态发育，异形巨核细胞增生伴核分叶过低的小巨核细胞增多。

（5）伴有免疫异常的 MDS

1）有不同程度、种类的自身抗体。

2）网织红细胞增多。

3）糖皮质激素治疗有效。

4）与风湿病的血液异常加以区别，MDS 有染色体异常。

（6）其他：伴髓外原粒细胞瘤的 MDS、孤立性巨幼红细胞增多症、孤立性血小板增多症伴血管炎的 MDS 等至今仍无法归入 FAB 范畴。

（三）诊断注意事项

1. 与急性白血病的分界　按照 WHO2000 分型，当骨髓中原始细胞>20%时即为急性髓细胞白血病。

2. 原始细胞　包括Ⅰ型中原始粒细胞和不易分类的细胞（胞浆无颗粒、核染色质疏松、核仁明显，核浆比为 0.8 以上）和Ⅱ型（胞浆有少量嗜天青颗粒，核染色质疏松，核仁明显，核浆比为 0.7~0.8）。

3. 红系病态造血　骨髓中红系过多（>60%）或过少（<5%），出现环形铁粒幼细胞、多核红细胞、核碎裂、核凹陷以至核分叶、胞浆染色不均匀、多嗜性红细胞及点彩红细胞等。血象中成熟红细胞形态异常，出现有核红细胞等。

4. 粒系病态造血 骨髓中颗粒减少或无或过大，成熟细胞浆仍嗜碱，细胞核分叶过少或过多。血象类似骨髓粒细胞的异常。

5. 巨核细胞病态造血 有的病例巨核细胞减少，出现小巨核细胞、大单核巨核细胞、多核巨细胞；胞浆中颗粒加大或形状异常。小巨核细胞及巨大血小板偶出现于血中。

6. 铁粒幼细胞的定义 含铁粒 6 个以上，围绕核周 1/2 以上的细胞为铁粒幼细胞。

（四）鉴别诊断

1. 阵发性睡眠性血红蛋白尿 不发作型的阵发性睡眠性血红蛋白尿可出现全血细胞减少，外周血中可出现有核红细胞等，故需与骨髓增生异常综合症相鉴别。但阵发性睡眠性血红蛋白尿骨髓红细胞系统代偿性增生；网织红细胞增多；酸化血清溶血试验(Ham 试验)、糖水试验、蛇毒因子溶血试验、尿潜血 (或尿含铁血黄素) 等试验阳性可与骨髓增生异常综合症相鉴别。

2. 巨幼细胞性贫血 巨幼细胞性贫血可出现全血细胞减少和骨髓中有巨幼红细胞。但巨幼细胞性贫血还伴有消化道表现，如食欲不振、恶心、腹胀、腹泻等,舌红、乳头萎缩和神经系统表现如下肢对称性深部感觉消失等。

实验室检查可见：

(1) 大细胞性贫血。 MCV>100fl、MCH>32pg、MCHC 310~350g/L。

(2) 中性粒细胞核分叶过多 (分 5 叶者大于 0.05)。

(3) 骨髓巨幼红细胞大于 0.10，粒细胞和巨核细胞亦伴巨幼样改变。

(4) 血清维生素 B_{12}<74pmol/L 或血清叶酸<3ng/ml。

(5) 叶酸或维生素 B_{12} 治疗有效。

3. 再生障碍性贫血 再生障碍性贫血有全血细胞减少，网织红细胞绝对值减低，一般的抗贫血药物治疗无效。但再生障碍性贫血的骨髓至少有一部位增生减低或重度减低，如果增生活跃，巨核细胞必定明显减少，骨髓小粒中非造血细胞增多，无病态造

血，外周血不会出现幼稚细胞可与骨髓增生异常综合症相鉴别。

4. 急性非淋巴细胞性白血病（M_6）　急性非淋巴细胞性白血病（M_6）的骨髓中红系过多，出现环形铁粒幼细胞、多核红细胞、核碎裂、核凹陷以至核分叶、胞浆染色不均匀、多嗜性红细胞及点彩红细胞等。血象中成熟红细胞形态异常，出现有核红细胞等，故需与骨髓增生异常综合症相鉴别。但急性非淋巴细胞性白血病（M_6）的非红系细胞中原始细胞超过30%可与骨髓增生异常综合症相鉴别。

5. 急性非淋巴细胞性白血病（M_2b）　急性非淋巴细胞性白血病（M_2b）的血象和骨髓中颗粒减少或无或过大，成熟细胞浆仍嗜碱，细胞核分叶过少或过多。但急性非淋巴细胞性白血病（M_2b）的异常的中性中幼粒细胞超过30%可与骨髓增生异常综合症相鉴别。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

按照WHO2000分型原则，当骨髓中原始细胞≤20%，1~3系有明显的病态造血，能够排除其他疾病时即可诊断。

（二）治疗原则

1. RA、RAS、RCMD和5q-综合征　以支持治疗为主，即当贫血或出血严重时给予输注红细胞和血小板，辅以刺激造血的药物，例如维生素B_6、细胞因子等药物治疗。

2. RAEB（和RAEB-t）　如果病人<50岁，以常规化疗和异基因造血干细胞移植最合适。如果病人>50岁，以小剂量化疗、诱导分化治疗最合适。

【治疗措施】

（一）药物治疗

1. 传统治疗

（1）刺激造血的药物

1）大剂量维生素B_6：适用于RA和RAS的患者。维生素B_6

每天 100mg，静脉滴注，一天 1 次。

2）雄激素类药物：康力龙（stanozotal）2~4mg/次，每日 3 次口服，连用 3 月~1 年。

3）达那唑（danazol）：达那唑 600~800mg/d, 分次口服，连用 2~4 个月。

4）糖皮质激素：泼尼松 40~60mg/d, 口服，如果 4~6 周后血象好转，可减量或停药。

（2）诱导分化治疗

1）维生素 D_3：罗钙全（1,25（OH）$2D_3$）1.5~3 ug/d, 分次口服，最大剂量可达 15ug/d,连用 2~6 个月。大剂量使用易并发高钙血症，因此用药中应监测血钙浓度。

2）维甲酸：有两种维甲酸衍生物用于治疗 MDS。13-顺式维甲酸（13-cis-retinoid acid, 13-cisRA）2.5~4mg/(kg·d)，口服，连续用 3~6 个月；ATRA 30~60mg/d，口服，连续用 3~6 个月，有效后维持 3~6 个月。

3）联合用诱导分化剂：Ferrero 等对 53 例 MDS 的患者用 13-cis-RA (20~40mg/d) + 1,25 (OH) 2D3 (1~1.5μg/d) 治疗；如果是骨髓原始细胞≥5%的高危患者则还加用 6-TG 30mg/(m^2.d-1) 治疗，有效率 60%。

（3）细胞因子

1）红细胞生成素：红细胞生成素（Epoetin, EPO）是一种刺激红系祖细胞分化成熟的糖蛋白，分子量约为 34kD，其基因位于染色体 7q 11~12，由 5 个外显于和 4 个内含子构成。正常人的 EPO 主要由肾脏产生，缺氧和贫血可刺激 EPO 产生。EPO 主要用于肾性贫血，近来用于 MDS 的患者，发现对治疗前 EPO 浓度正常的患者疗效好，而对治疗前 EPO 浓度高的患者疗效差。用法：EPO 50~150 U/kg, 每周 3 次，用 8 周，如果有效则再用 8 周或更长时间。

2）粒细胞刺激因子和粒-巨噬细胞刺激因子：粒细胞刺激因子和粒-巨噬细胞刺激因子（G-CSF/GM-CSF）可以增加患者的白

细胞，但对于 RAEB 患者有刺激白血病细胞生长的可能，因此只能与化疗药物联合应用。

3）其他细胞因子：例如白细胞介素-3（Interleukin-3,IL-3）、白细胞介素-6（IL-6）、血小板生成素（Thrombopoeitin,TPO）等。

（4）化疗：适用于 RAEB（和 RAEB-t）。

1）小剂量阿糖胞苷：小剂量阿糖胞苷是治疗 RAEB 和 RAEB-t 较有效的方法。用法：阿糖胞苷 10~20 mg/m^2，每日 1~2 次，用药时间与间歇时间依据病情而定，一般 14~21 天为一疗程，间歇 1~2 周。

2）小剂量三尖杉酯碱：三尖杉酯碱 1mg，静脉滴注，每日 1 次，用药时间与间歇时间依据病情而定，一般 10~14 天为一疗程，间歇 1~2 周。

3）小剂量阿克拉霉素：阿克拉霉素 10~20mg，每日 1 次静脉滴注，7~10 天为一疗程。

近年研究发现以上三种化疗药物小剂量使用可诱导白血病细胞分化，这可能是它们能治疗 MDS 的机制。

4）常规剂量联合化疗：有学者用三尖杉酯碱和阿糖胞苷（即 HA 方案）、柔红霉素和阿糖胞苷（即 DA 方案）治疗 RAEB（和 RAEB-t），部分患者可完全缓解，但继发感染死亡率高。给予积极的环境保护和抗感染治疗，可减少死亡。如果化疗缓解后行骨髓移植治疗，可望长期存活。

2. 新的干预治疗

（1）氨磷汀（amifostine）：是磷酸化巯基胺，是广谱的细胞保护剂，它有氧自由基清除作用，稳定 DNA，减少细胞凋亡；它还刺激骨髓造血祖细胞的生长。用法为：300mg/m^2，每周 3 次，与促红素合用，连用 4 周，然后停药观察两周。治疗有效者再接受 6 周同样的治疗，而治疗无反应者在第 2 个疗程时再加用 G-CSF。目前治疗的患者对该药都能很好地耐受，无明显毒副作用。但也需要临床大宗病例的应用后进一步观察疗效和毒副作用。

（2）沙利度胺：沙利度胺（Thalidomide）原称反应停，化

学名为酞咪胍啶酮，能抑制 TNF-α 的产生，同时有抗血管生成作用。初始剂量 100mg/d，口服，如无不良反应，每周增加 100mg，最大剂量不超过 800mg/d，用药时间平均 3 个月，最长用药时间为 465 天。在可评价的患者中有效率为 31% (16/51)。沙利度胺单用能有效改善某些 MDS 患者的细胞减少，特别是那些 RA 和 RAS 患者，未见有细胞遗传学缓解或完全缓解，但尚需要临床进一步验证其疗效。

(3) 三氧化二砷：三氧化二砷 (Trisenox) 能下调 bcl-2，改变线粒体膜的通透性，改变 caspase 蛋白的活性，降解有丝分裂纺锤体的微管。用法为 0.25mg/kg，静脉滴注，每天 1 次，每周用 5 天，用 2 周，停 2 周。即为一个疗程。

(4) 5-氮胞苷：5-氮胞苷 (5-azacytidine) 减低 DNA 的甲基化，引起静息的基因表达。用法为 75mg/m2，皮下注射，每天 1 次，连用 7 天，休息 21 天，即为一疗程。

(5) 拓扑替康：拓扑替康 (topotecan) 能稳定拓扑异构酶 I-DNA 复合物，而抑制细胞生长和触发凋亡。用法为 2mg/m2，静脉 24 小时输注，连用 5 天，休息 30 天，即为一疗程。

(6) 法尼基转移酶抑制剂：法尼基转移酶抑制剂 (FTIs) 目前仍然在临床试验阶段。

(二) 异基因造血干细胞移植

对年轻、化疗缓解后有相合供体者疗效好，甚至有可能治愈。

【疗效评价】

(一) 疗效标准

1. 基本缓解 贫血、出血症状消失；外周血血红蛋白达到 100g/L，白细胞达到 4×10^9~10×10^9/L，分类无幼稚细胞；骨髓中原+早幼细胞<5%，维持至少半年。

2. 部分缓解 贫血出血症状消失，三系细胞有一定的恢复，血中原+早幼细胞<5%，骨髓中原+早幼细胞较前减少 50%，维持

至少 3 个月。

3. 进步　贫血出血症状好转，不输血而血红蛋白较治疗前 1 个月内的常见值增加 30g/L，原+早幼细胞数减少。

4. 无效　经充分治疗不能达到上述标准者。

（二）疗效判断

1. 转归　MDS 患者有三种转归：

（1）部分转化为白血病。

（2）多数在未转变为白血病之前死于感染或出血。

（3）极少数经过一段较长时间后，血液学和临床恢复正常。

2. 生存期　RA、RAS 中位生存期为 50 个月左右，甚至 10~20 年病情仍稳定；急性白血病转化率约为 12%，RAEB、RAEB-T 中位生存期较短，约 11 个月，最终多数转化为急性白血病。CMML 的中位生存期约 5 个月，急性白血病转化率为 60%。MDS 转变的急性白血病大多为急性髓细胞白血病，转化为急性白血病后，大多在 6 个月内死亡。

3.国际预后评分系统 (IPSS)　见表 4。

表 4　MDS 的 IPSS

	积分值				
预后因素	0	0.5	1.0	1.5	2.0
骨髓原始细胞(%)	<5	5~10	–	11~20	21~30
染色体核型	Good	Intermediat	Poor		
细胞减少	0~1 系	2~3 系			

注：1. Good：正常，-Y，5q-，20q-；

2. Poor：复合异常 (3 种核型异常) 或 7 号染色体异常；

3. Intermediate：其他异常。

4. 细胞减少：Hb<100g/L；中性粒细胞<1.5×10⁹/L；PLT<100×10⁹/L。

4. 预后判断（表 5）

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：应该给予高蛋白、高热量和容易消化的食物。

（2）起居：轻症患者可下床做轻微的活动；重症患者卧床休息。

2. 常规用药 患者不应在门诊治疗，需住院治疗。

表 5 MDS 的预后判断

		中位生存		25%的白血病转化	
危险分度	**综合积分**	**时间（年）**	**率（%）**	**时间（年）**	**率（%）**
低危	0	5.7	33	9.4	31
中危-1	0.5~1.0	3.5	38	3.3	39
中危-2	1.5~2.0	1.2	22	1.1	22
高危	>2.5	0.4	7	0.2	8

（高清平）

第二十九章 急性白血病

急性白血病（Acute Leukemia）是一种起源于造血干细胞的克隆性肿瘤性疾病。白血病细胞具有增殖能力但失去了分化成熟的能力，因此白血病细胞在骨髓内积聚，抑制正常的造血而发生贫血、出血和感染；白血病细胞还可浸润体内其他器官和组织，引起肝脾肿大、淋巴结肿大、胸骨压痛以及破坏三大屏障（血脑、血眼和血生殖）而浸润到中枢神经系统、眼和睾丸/卵巢等。急性白血病起病较急，自然病程小于 6 个月，骨髓中原始细胞大于 20%。

【病因与发病机制】

（一）病因

1. 病毒 成人 T 淋巴细胞病毒-1 可引起成人 T 细胞白血病。

2. 放射线 接触大剂量放射线的人群，白血病的发病率明显高于普通人群。

3. 化学因素 如苯及衍生物、烷化剂和乙双吗啉等可引起白

血病。

4. 遗传因素　如 Fanconi 贫血、Down 综合症、Bloom 综合症等白血病的发病率较高。

（二）发病机制

与癌基因的激活、抑癌基因的失活、微环境中的生长因子与受体之间反应的改变、机体的免疫监视能力的改变等有关。

【临床表现】

1. 白血病在骨髓中大量增殖，正常造血受抑引起的表现

（1）贫血：为首发表现，并逐渐加重。主要是由于白血病在骨髓中大量增殖，红系造血受抑引起。

（2）发热：低热为白血病本身引起，而中高度发热为继发感染所致。主要是由于白血病在骨髓中大量增殖，粒系造血受抑引起。

（3）出血：可发生在全身各个部位，以皮肤淤点、淤斑，鼻衄，牙龈出血，月经增多多见。严重者可致颅内出血。血小板减少是出血的最主要的原因。

2. 白血病浸润器官和组织引起的表现

（1）肝、脾和淋巴结肿大：以急性淋巴细胞性白血病多见，常为轻至中度肿大。

（2）胸骨压痛和骨关节疼痛。

（3）牙龈增生和皮肤损害。

（4）三大屏障破坏：即血眼屏障、血脑屏障和血睾/卵巢屏障被破坏而引起眼球突出、脑膜白血病和睾丸或卵巢肿大。

【入院检查】

1. 血象

（1）白细胞：大多数增多，如增多达到 100×10^9/L 以上时称高白细胞性白血病；部分白细胞数正常和减少，称白细胞不增多性白血病。白细胞分类中可见原始和早幼细胞，如增多超过 30%，为典型的白血病；如白细胞分类仅见少数的原始和早幼细

胞，称亚白血性白血病；如白细胞分类没有原始和早幼细胞，称非白血性白血病。

（2）血红蛋白：可有不同程度的贫血，多为正细胞正色素性贫血。

（3）血小板：约半数病人初诊时有血小板减少。

2. 骨髓象

（1）有核细胞明显增多：绝大多数骨髓增生明显活跃，10%病人骨髓增生减低（称低增生性白血病）。有核细胞明显增多，主要是原始和/或幼稚细胞，占非红系细胞的30%以上。

（2）裂孔现象：见于急性髓细胞白血病。细胞主要为原始细胞和少量成熟粒细胞，无中幼和晚幼粒细胞。

（3）形态异常：原始细胞的胞体大，核浆比例增加，核有切迹、凹陷和分叶，染色质粗糙、排列紊乱等。急性髓细胞白血病的早幼粒细胞浆中较常见到Auer小体。

3. 细胞化学染色

（1）过氧化物酶（POX）和苏丹黑脂质（SB）：急性淋巴细胞性白血病为阴性，急性髓细胞白血病中的原始单核细胞和分化差的原始粒细胞为阴性至弱阳性，分化好的原始粒细胞为弱阳性至强阳性。

（2）糖原染色（PAS）：急性淋巴细胞性白血病和红白血病为阳性，呈块或颗粒状；急性髓细胞白血病中的原始单核细胞和原始粒细胞为阴性至弱阳性，呈弥散性淡红色。

（3）非特异性脂酶（NSE）：急性淋巴细胞性白血病和急性髓细胞白血病中的原始粒细胞为阴性；急性髓细胞白血病中的原始单核细胞为阳性，可被氟化钠抑制。

（4）氯醋酸奈酚脂酶（NCE）：急性淋巴细胞性白血病和急性髓细胞白血病中的原始单核细胞为阴性；急性髓细胞白血病中的原始粒细胞为阳性。

4. 免疫学检查 急性B淋巴细胞性白血病CD_{19}、HLA-DR和TdT阳性，急性T淋巴细胞性白血病CD_7和TdT阳性，急性髓细

抗髓过氧化物酶阳性，红细胞系的抗血清糖蛋白阳性，巨核细胞的 $CD_{41}a$、$CD_{41}b$、CD_{61}、$CD_{42}b$、$CD_{42}c$ 阳性。

5. 细胞遗传学检查　急性淋巴细胞性白血病中的染色体改变：早前 B 型急性淋巴细胞性白血病为 t (4；11) (q21；q23) 和 t (9；22) (q34；q11)；前 B 型急性淋巴细胞性白血病为 t (1；19) (q21-23；p13)；B 型急性淋巴细胞性白血病为 t (8；14) (q24；q 32)；T 型淋巴细胞性白血病为 t (11；14) (p13；q11)、t (1；14) (p 32；q11)、t (10；14) (q24；q11)、t (8；14) (q24；q11)。急性髓细胞白血病中的染色体改变：M_1 或 M_2 为 t (9；22) (q34；q11)；M_2 为 t (8；21) (q22；q22)；M_3 为 t (15；17) (q22；q22)；M_2 或 M_4 为 t (6；9) (p23；q34)；M_5 为 t (9；11) (p21；q23)；M_4Eo 为 inv (16) 和 t (16；16) (p13；q22)；M_6 的 5 号和 7 号染色体部分和全部丢失。

6. 分子遗传学检查　急性淋巴细胞性白血病：早前 B 型急性淋巴细胞性白血病为 HRX/ALL1；前 B 型急性淋巴细胞性白血病为 BCR/ABL；B 型急性淋巴细胞性白血病为 MYC/Ig；T 型淋巴细胞性白血病为 RHOM/TTG2、TAL/TCR、HOX11/TCR、MYC/TCR。急性髓细胞白血病：M_1、M_2 或 M_4 为 DEK/CAN；M_2 为 AML1/ETO；M_3 为 PML/RARα；M_4Eo 为 CBFB/MYH Ⅱ。

7. 血液生化检查　血清尿酸浓度增高，尿中尿酸排泄量增加。

【诊断与鉴别诊断】

一、分类

(一) WHO (2000) 分类

1. 急性髓细胞性白血病 (AML)

(1) 有重复出现的染色体易位的 AMLs

1) AML 伴 t (8；21) (q22；q22)，AML1 (CBF-α) /ETO。

2) 急性早幼粒细胞白血病 (APL) [t (15；17) (q22；q11-12) 及变异型，PMI/RARα]。

3) AML 伴骨髓中异常嗜酸性粒细胞 [inv (16) (p13q22)

胞白血病粒细胞和单核细胞系的 CD_{13}、CD_{33}、CD_{15}、CD_{14}、CD_{34} 和或 t（16；16）（p13；q11），CBFβ/MYH11]。

4）AML 伴 11q23（MLL）异常。

（2）AML 伴多个细胞系病态造血

1）既往有 MDS 病史。

2）既往无 MDS 病史。

（3）治疗相关的 AML

1）烷化剂相关的。

2）鬼臼霉素相关的。

3）其他类型

（4）AML 无法归类的

1）AML 微分化型（M_0）。

2）AML 无成熟型（M_1）。

3）AML 伴成熟型（M_2）。

4）急性粒-单核细胞性白血病（M_4）。

5）急性单核细胞性白血病（M_5）。

6）急性红白血病（M_6）。

7）急性巨核细胞性白血病（M_7）。

8）急性嗜碱性粒细胞性白血病。

9）急性全髓增生伴骨髓纤维化。

2. 急性淋巴细胞性白血病（ALL）

（1）前 B 细胞急性淋巴细胞性白血病（细胞遗传学亚型）

1）t（9；22）（q34；q11）BCR/ABL。

2）11q23MLL 重组。

3）t（1；19）（q23；p13）E2A/PBX1。

4）t（12；21）（p12；q22）ETV/CBFα。

（2）前 T 细胞急性淋巴细胞性白血病

（3）Burkitt's 细胞白血病

（二）FAB 分类

1. 急性髓细胞性白血病（AML）

（1）M_0 急性髓细胞性白血病，微分化型：占 AML 的 3%。组织化学染色阴性，末端脱氧核苷酸转移酶半数阳性，淋巴细胞相关抗原阴性，髓系相关抗原的 CD_{33} 阳性，抗髓过氧化酶（MPO）抗体和电镜 MPO 均为阳性。

（2）M_1 急性髓细胞性白血病，无成熟型：骨髓原始粒细胞（以骨髓非幼红细胞计算）≥90%，髓过氧化酶（MPO）染色 3% 以上的阳性。

（3）M_2 急性髓细胞性白血病，伴成熟型：骨髓原始粒细胞（以骨髓非幼红细胞计算）<89%。

M_2t (8：21)：骨髓中原始粒细胞增多（但小于 30%），异常的中幼粒细胞明显增多，占 30%以上，该类细胞形态明显异常，核浆发育不平衡，靠核凹陷处的胞浆呈桔黄色，胞核有 1~2 个大核仁。

（4）M_3 急性早幼粒细胞性白血病：

1）M_{3a} 嗜苯胺蓝颗粒粗大，密集甚至融合。

2）M_3b 嗜苯胺蓝颗粒密集而细小。

（5）M_4 急性粒-单核细胞性白血病：骨髓原始粒或单核细胞（以骨髓非幼红细胞计算）在 30%以上，各阶段粒细胞在 30%~79%，各阶段单核细胞在 20%以上。

M_4Eo：有 M_4 的各特点外，嗜酸性粒细胞（以骨髓非幼红细胞计算）≥5%。

（6）M_5 急性单核细胞性白血病：

1）M_{5a} 急性单核细胞性白血病，无成熟型：骨髓原始单核细胞（以骨髓非幼红细胞计算）≥80%。

2）M_5b 急性单核细胞性白血病，伴成熟型：骨髓原始单核细胞（以骨髓非幼红细胞计算）<80%，其他细胞为幼稚和成熟单核细胞等。

（7）M_6 红白血病：

1）M_{6a} 红白血病，伴粒-单增多型：骨髓幼红细胞≥50%，非红系细胞中原始细胞≥30%。

2）M_6b 红白血病，纯红细胞恶变型：骨髓原始红细胞和早幼红细胞>90%。

（8）M_7 急性巨核细胞性白血病：骨髓原始巨核细胞≥30%。

2. 急性淋巴细胞性白血病（ALL）

（1）急性淋巴母细胞性白血病（L_1/L_2）：

1）前 B 细胞 ALL。

2）前 T 细胞 ALL。

（2）急性淋巴母细胞性白血病，B 细胞：（L_3，Burkitt 淋巴瘤）。

（3）淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病：

1）前 B 细胞 ALL。

2）前 T 细胞 ALL。

3. 急性白血病，双相表型（HAL） 即同时表现髓细胞系和淋巴细胞系的特征。

（三）MIC-M 分类

1. 形态学（Morphology）分类 按 WHO 和 FAB 的形态学诊断标准分类，将白血病分为急性和慢性两大类。急性又分为急性淋巴细胞白血病（ALL），再分为 L_1、L_2 和 L_3 三个亚型；急性非淋巴细胞白血病（ANLL），再分为 M_1、M_2（M_2a，M_2b）、M_3（M_3a，M_3b）、M_4（M_4a，M_4b，M_4c，M_4Eo）、M_5（M_5a，M_5b）、M_6 和 M_7 共七型。慢性白血病又分为慢性粒细胞白血病（CML）、慢性淋巴细胞白血病（CLL）和慢性单核细胞白血病（CMol）等。结合临床，形态学分型可对 90%以上的白血病作出诊断，是目前应用最多和最广的诊断方法，也是今后诊断白血病不可缺少的基本方法之一。

2. 免疫学（Immunology）分类 用单克隆抗体对急性白血病细胞进行检测，可区分 AML、ALL 和 HAL；确定白血病亚型；明确急性白血病细胞的分化阶段和克隆性质。免疫表型发展迅速，特别是大量单克隆抗体的不断问世，对白血病类型的诊断和治疗有重要的意义。自 1989 年国际第四次细胞标志物命名和特

异性学术会议上，已定义的 CD 达 89 种（CD_{1}~CDw_{78}）以上。

3. 细胞遗传学（Cytogenetics）分类　利用染色体分析技术对白血病进行分型。细胞染色体分析已成为研究和诊断白血病的重要方法之一。在急性非淋巴细胞白血病中，发现细胞基因异常的可能性似乎可达 100%；急性淋巴细胞白血病染色体结构异常为非随机变化，多呈现染色体易位或倒位。

4. 分子遗传学（Molecular genetics）分类　利用基因分析技术对白血病进行分型。分子生物学分型是研究白血病本质的重要方法。目前已阐明的例如 ph^1 阳性的白血病是由于 9 号和 22 号染色体之间交互易位即 t（9；22）而形成，染色体易位的后果是使 22 号染色体上的 BCR 基因和 9 号染色体上的 C-ABL 基因发生融合，形成 BCR-ABL 融合基因，此有特异性。又如，M2b 亚型的非随机染色体异常是 t（8；21），它是 21 号染色体上的 AML-1 基因与 8 号染色体上的 ETO 基因的交互易位，形成 AML1-ETO 融合基因等。

二、诊断

（一）形态学诊断标准

（1）急性髓细胞性白血病（AML）

1）M_0 急性髓细胞性白血病，微分化型：占 AML 的 3%。组织化学染色阴性，末端脱氧核苷酸转移酶半数阳性，淋巴细胞相关抗原阴性，髓系相关抗原的 CD_{33} 阳性，抗髓过氧化酶（MPO）抗体和电镜 MPO 均为阳性。

2）M_1 急性髓细胞性白血病，无成熟型：骨髓原始粒细胞（以骨髓非幼红细胞计算）≥90%，髓过氧化酶（MPO）染色 3% 以上的阳性。

3）M_2 急性髓细胞性白血病，伴成熟型：骨髓原始粒细胞（以骨髓非幼红细胞计算）<89%。

M_2t（8：21）：骨髓中原始粒细胞增多（但小于 30%），异常的中幼粒细胞明显增多，占 30%以上，该类细胞形态明显异常，

核浆发育不平衡，靠核凹陷处的胞浆呈桔黄色，胞核有1-2个大核仁。

4）M_3急性早幼粒细胞性白血病。

M_{3a}嗜苯胺蓝颗粒粗大，密集甚至融合。

M_{3b}嗜苯胺蓝颗粒密集而细小。

5）M_4急性粒-单核细胞性白血病：骨髓原始粒或单核细胞（以骨髓非幼红细胞计算）在30%以上，各阶段粒细胞在30%~79%，各阶段单核细胞在20%以上。

M_4Eo：有M_4的各特点外，嗜酸性粒细胞（以骨髓非幼红细胞计算）≥5%。

6）M_5急性单核细胞性白血病：

M_{5a}急性单核细胞性白血病，无成熟型：骨髓原始单核细胞（以骨髓非幼红细胞计算）≥80%。

M_{5b}急性单核细胞性白血病，伴成熟型：骨髓原始单核细胞（以骨髓非幼红细胞计算）<80%，其他细胞为幼稚和成熟单核细胞等。

7）M_6红白血病：

M_{6a}红白血病，伴粒-单增多型：骨髓幼红细胞≥50%，非红系细胞中原始细胞≥30%。

M_{6b}红白血病，纯红细胞恶变型：骨髓原始红细胞和早幼红细胞>90%。

8）M_7急性巨核细胞性白血病：骨髓原始巨核细胞≥30%。

9）急性嗜碱性粒细胞白血病：外周血嗜碱性粒细胞≥20%，骨髓可见许多嗜碱性粒细胞，原始粒细胞>5%。

10）急性骨髓纤维化。

11）先天愚型患者中的急性白血病和短暂的骨髓增殖性疾病。

12）细胞减少的急性白血病。

13）粒细胞肉瘤。

（2）急性淋巴细胞性白血病（ALL）

L_1：以小原始和幼稚淋巴细胞为主（大于75%），大原始和幼稚淋巴细胞小于25%。

L_2：小原始和幼稚淋巴细胞占75%~25%，大原始和幼稚淋巴细胞为25%~75%。

L_3：以大原始和幼稚淋巴细胞为主（大于75%），小原始和幼稚淋巴细胞小于25%。

（3）急性混合细胞性白血病：即同时表现髓细胞系和淋巴细胞系的特征。

1）双表型：白血病细胞大小一致，一个细胞同时有髓细胞系和淋巴细胞系的标志。

2）双克隆型：白血病细胞大小不一致，一部分细胞有髓细胞系的标志，另一部分有淋巴细胞系的标志。这两部分白血病细胞来自不同的干细胞。

3）单克隆双系列型：与双克隆型类似，但这两系列白血病细胞来自同一干细胞。

诊断急性混合细胞性白血病以积分（表6）来判断，即髓细胞系积2分，淋巴细胞系积1分以上。

表6　急性混合细胞性白血病诊断积分系统

积分	B淋巴细胞系	T淋巴细胞系	髓细胞系
2	$CD_{79}a$, CyIgM/CyCD22	CyCD3, mCD3, TcRα/β, TcRγ/δ	MPO
1	D_{19}, CD_{10}, CD_{20}	CD_5, CD_7, CD_8, CD_1	CD_{13}, CD_{33}, CD_{W6}
0.5	TdT, CD_{24}	TdT, CD_{24}	CD_{14}, CD_{15}, CD_{22}

（4）低增生性急性白血病：两次以上不同部位的骨髓细胞学检查均为增生减低，有核细胞减少，但原始细胞在30%以上。

（5）成人T淋巴细胞白血病

1）T细胞抗原阳性：急性T淋巴细胞白血病的表面抗原阳性，即CD_2、CD_3、CD_4阳性。

2）花细胞：外周血淋巴细胞大小不等，细胞核呈多行性改变，如扭曲、凹陷深、分叶、多叶、呈棒球状、手套状或折叠呈花瓣状，故称花细胞。

3）HTLV-1 阳性：即抗人类 T 淋巴细胞白血病 1 型阳性。

（6）浆细胞白血病

1）外周血白细胞分类中浆细胞大于 20%，或浆细胞≥2.0×10^9/L。

2）骨髓中浆细胞明显增生，原始和幼稚浆细胞明显增多，伴形态异常。

3）根据临床上有无多发性骨髓瘤病史，分为原发性或继发性。

（7）肥大细胞白血病

1）组织胺释放过多的表现：如皮肤潮红、荨麻疹、皮肤瘙痒等，发作性支气管哮喘、休克等，为出血、肝素释放过多所致；尿中组织胺增高。

2）肥大细胞增多：外周血有肥大细胞；骨髓肥大细胞明显增多，占有核细胞的 50%以上。

（8）嗜酸性粒细胞白血病

1）嗜酸性粒细胞增多：外周血嗜酸性粒细胞明显增多，可见幼稚嗜酸性粒细胞；骨髓嗜酸性粒细胞增多，形态异常，有各阶段的幼稚嗜酸性粒细胞，原始粒细胞大于 5%。

2）能除外其他原因引起的嗜酸性粒细胞增多。

（9）嗜碱性粒细胞白血病

1）嗜碱性粒细胞增多：外周血嗜碱性粒细胞明显增多，可见幼稚嗜碱性粒细胞；骨髓嗜碱性粒细胞增多，形态异常，有各阶段的幼稚嗜碱性粒细胞，胞浆中有粗大的嗜碱颗粒，原始粒细胞大于 5%。

2）能除外其他原因引起的嗜碱性粒细胞增多。

（10）中枢神经系统白血病

1）脑脊液的改变：脑脊液压力增高：大于 60 滴/分、0.02kPa 或 200mmH_2O；脑脊液中白细胞数大于 0.01×10^9/L；脑脊液中找到白血病细胞（自然沉降法和浓集法）；脑脊液中蛋白大于 450mg/L。

2）排除其他原因引起的上述改变。

（11）多毛细胞白血病

1）贫血或全血细胞减少，骨髓“干抽”。

2）毛细胞特征：

◎形态学：显微镜下毛细胞大小不一，直径 10~15。胞浆量多，呈天蓝色，周边不规则，呈锯齿状或有伪足突起，有时呈细长毛发状。核呈椭圆，可见凹陷，偶见核仁。相差镜下可见毛细胞有细长的毛发状胞浆突起。透射电镜下在胞浆内可见核糖体-板层复合物。

◎细胞化学染色：糖原染色阳性，酸性磷酸酶染色阳性，不被酒石酸抑制；α 醋酸奈酯酶阳性，不被氟化钠抑制。

◎免疫学：SIg、CD_{19}、CD_{20}、CD_{21}、CD_{22}、CD_{11c}、CD_{25} 和 CD_{103} 阳性，CD5 和 CD_{10} 阴性。

（12）幼淋细胞白血病

1）外周血白细胞增高，在 100×10^9/L，幼稚淋巴细胞占 55% 以上，骨髓幼稚淋巴细胞占 50%以上。幼稚淋巴细胞体积大，胞浆嗜碱，核罔，核仁大而清晰，多为单个，核染色质致密。

2）细胞化学染色：糖原染色阳性，酸性磷酸酶染色阳性，不被酒石酸抑制。过氧化物酶、苏丹黑脂质、α 醋酸奈酯酶阳性、氯醋酸奈酚脂酶（NCE）均为阴性。

3）免疫学：75%为 B 细胞型（Sig 和 CD_{19} 阳性），25%为 T 细胞型（CD_2 和 CD_5 阳性）。

（13）大颗粒淋巴细胞白血病

1）外周血白细胞增高，大颗粒淋巴细胞占 50%以上，骨髓大颗粒淋巴细胞呈间质性浸润，分散成团。大颗粒淋巴细胞体积大，胞浆浅蓝，含有几个粗细不等的嗜天青颗粒，核圆，核仁不易见到，核染色质呈块状。

2）细胞化学染色：糖原染色阳性，酸性磷酸酶染色强阳性，α 醋酸奈酯酶弱阳性或阴性。

3）免疫学：可分为 T 细胞型（CD_3、CD_8、CD_{16} 阳性）和 NK

细胞型（CD_{16} 和 CD_{56} 阳性）。

（二）急性髓细胞白血病的 MICM 诊断

（1）M_1 型

1）形态学：骨髓中原粒细胞大于或等于 90%（非红系细胞，NEC）。细胞形态较单一，胞核/胞质比例高，染色质细致，部分原粒细胞胞质中可含有少量嗜天青颗粒，可见 Auer 小体。早幼粒及其以下各阶段细胞很少。细胞化学染色：过氧物酶（POX）染色在白血病原粒细胞分化差者必须大于 3%，高碘酸—席夫（PAS）反应原粒细胞为阴性；特异性酯酶（NCE）为粒细胞特异性酯酶，在分化良好的原粒细胞可出现红色阳性反应，可与原单核细胞及原淋巴细胞进行鉴别；非特异性酯酶（NSE）染色在急粒中可呈弱阳性反应，并不被氟化钠所抑制；中性粒细胞碱性磷酸酶（NAP）积分明显降低，合并感染时可略有增高。

2）免疫学：抗粒系单克隆抗体是 CD_{34}、CD_{33}、CD_{13}、CD_{11}、CD_{15} 及 HLA-DR，其中 CD_{33} 及 CD_{13} 是髓系发育全过程均存在。在 M_1 型往往表现为 HLA-DR、CD_{34}、CD_{33} 及 CD_{13} 阳性，而 CD_{11}、CD_{15} 阴性。CD_{33} 阳性患者疗效好，缓解率（CR 率）高，而 CD_{13} 阳性、CD_{33} 阴性的急粒 CR 率低，生存期短，CD_{15} 阳性又有利于长期生存。

3）细胞遗传学：少数可发现染色体 t（6；9）（p23；q34）这种易位，其他的染色体异常还有 5q-/-5，7q-/-7，-17，t（6；9）（p23；q34），del（3p），t（3），+21，+8，inv（3）等。

4）分子生物学：染色体 t（6；9）（p23；q34）易位，主要累及 6p23 上一个名为 DEK 的基因和 q34 上一个 CAN 基因相互融合产生 DEK/CAN 嵌合基因。

（2）M_2 型

1）形态学：按我国修订标准分为 M_2a 和 M_2b 两种亚型。M_2a 型：骨髓中原粒细胞大于 30%至小于 90%（NEC），白血病细胞大小不一、形态多变，Auer 小体易见。早幼粒细胞及以下阶段细胞大于 10%，单核细胞小于 20%。一部分病例可伴嗜碱粒细胞增

多；M_2b 型：骨髓中原粒细胞和早幼粒细胞比例略高，但以形态异常的中性中幼粒细胞增生为主（大于 30%），该类细胞胞核/胞质发育明显不平衡，细胞核常有凹陷，染色质细微、疏松，核仁明显，胞质量丰富，可见 Auer 小体。其中分化差的细胞胞质嗜碱，核凹陷处有透亮区。可见少量嗜中性颗粒。分化良好者含有较多细小而弥散分布的粉红色嗜中性颗粒。细胞化学染色：POX 染色在白血病原粒细胞分化差者可呈阴性反应，在分化较好的细胞内阳性颗粒粗大，常为局限性分布，有助于小型原粒细胞与原淋巴细胞区别。M2b 型的异常中幼粒 POX 染色则呈阳性或强阳性反应；PAS 反应大多数原粒细胞为阴性，少数呈弥散性淡红色阳性；NCE 为粒细胞特异性酯酶在分化良好的原粒细胞可出现红色阳性反应，可与原单核细胞及原淋巴细胞进行鉴别；NSE 染色在急粒中可呈弱阳性反应，并不被氟化钠所抑制；NAP 积分明显降低，合并感染时可略有增高。

2）免疫学：当前应用的抗粒系单克隆抗体是 CD_{34}、CD_{33}、CD_{13}、CD_{11}、CD_{15} 及 HLA-DR，其中 CD_{33} 及 CD_{13} 是髓系发育全过程均存在。在 M_1 型往往表现为 HLA-DR、CD_{34}、CD_{33}、CD_{13} 和 CD_{19} 阳性，而 CD_{11}、CD_{15} 阴性。文献报道，CD_{33} 阳性患者疗效好，缓解率（CR 率）高，而 CD_{13} 阳性，CD_{33} 阴性的急粒 CR 率低、生存期短，CD_{15} 阳性又有利于长期生存。

3）细胞遗传学：90%的 M_2b 型白血病细胞可发现特异的染色体易位 t（8；21）（q22；q22）这种白血病细胞有一定的分化能力，对化疗反应较好。少数染色体有 t（6；9）（p23；q34）易位，其他的染色体异常还有 5q-/-5，7q-/-7，-17，t（6；9）（p23；q34），del（3p），t（3），+21，+8，inv（3）等。

4）分子生物学：t（8；21）（q22；q22）这种染色体易位累及 21 号染色体的急性粒细胞白血病基因 1（AML1）和 8 号染色体的 ETO（eight twenty-one）基因，染色体交互易位形成 AML1-ETO 融合基因，它可能参与 M2b 白血病的发病，应用 RT-PCR 方法可检测出 CR 期 t（8；21）残留白血病细胞，是一种对 M2b 型

白血病诊断和监测的快速、灵敏、特异的手段。t（6；9）（p23；q34）这种易位主要累及6p23上一个名为DEK的基因，和q34上一个CAN基因相互融合产生DEK/CAN嵌合基因，有这种异常的患者一般预后较差，

（3）M_3型：急性早幼粒细胞白血病（APL）是一种特殊类型的白血病，发病率占ANLl的10%以上。

1）形态学：骨髓中以颗粒增多的异常早幼粒细胞增生为主，占30%~90%（NEC），原粒细胞比例无明显增加。早幼粒细胞特点为细胞大小不一，胞核常不规则，染色质粗细不等，核仁常被嗜天青颗粒所覆盖而不清。胞质量丰富，含有大量密集紫红色嗜天青颗粒，并可见蓝色无颗粒之外浆呈伪足状突出。Auer小体易见，有时可呈“柴捆状”称为“柴捆细胞”（faggot cell）。

根据胞质中颗粒粗细不同可分为两型。①M_3a：粗颗粒型，胞质中颗粒粗大深染、密集融合，往往遮盖在胞核上；②M_3b：细颗粒型，胞质中充满细小嗜天青颗粒，有时为灰尘样，甚至在光学显微镜下不易看见，核染色质细致，核型不规则或呈肾形，可有扭曲、凹陷、分叶状，形态上易与单核细胞白血病相混淆。

细胞化学染色：POX染色均呈强阳性或阳性反应，其中M_3a型POX阳性积分又高于M_3b型；NCE染色的阳性反应较M_2a型强；非特异性酯酶染色（NSE）为阳性，但不被氯化钠抑制，NAP积分明显降低。

2）免疫学：M_3型的免疫学特点是粒细胞系抗体除HLA-DR及CD_{34}表达极差外，CD_{33}、CD_{13}均为阳性，CD_{11}、CD_{15}也可有阳性表达。

3）细胞遗传学：APL独特的染色体易位t（15；17）（q22；ql2~21）和近年来发现的染色体易位t（11；17）。

4）分子生物学：累及的PML-RARa融合基因是最特异的标志，根据PML-RARa融合基因转录本不同长度产生长型（L型）和短型（S型）两种，其中M_3a型以L型为主，M_3b型以S型为多见，证实细胞形态学与分子生物学的特点有密切关系。具有t

(15；17) 及 PML-RARa 融合基因的 APL 用全反式维甲酸 (ATRA) 治疗有特殊的高缓解率。有少数 APL 患者虽然染色体检查正常未发现 t (15；17)，但存在特异的 PML-RARa 融合基因，提示融合基因检测更敏感、更具有特异性。有 10%的 APL 缺乏这种 t (15；17) 及 PML—RARa 融合基因，对 ATRA 治疗亦无反应，近年来发现的染色体易位 t (11；17) 及形成的 PLEF-RARa 融合基因就是一种新的核型异常、新的异质性基因，为 APL 的发病及疗效的探索提供了重要线索。

(4) M_4 型：M4 型是骨髓中同时具有粒细胞系统和单核细胞系统两类白血病细胞：急性粒-单核细胞白血病 (AMMOL)。

1) 形态学：根据粒、单核两系增生程度的不同可分为四种亚型。M_4a 型：骨髓中以原粒细胞及早幼粒细胞增生为主，原幼单和单核细胞大于 20% (NEC)；M_4b 型：骨髓中以原幼单核细胞增生为主，原粒细胞和早幼粒细胞大于 20% (NEC)；M_4c 型：原始细胞既具有粒系又具有单核系特征者大于或等于 30% (NEC)；M_4Eo，除上述特点外，嗜酸粒细胞占 5%~30%，胞质中嗜酸颗粒粗大而圆着色较深。细胞化学染色：部分原始细胞的 POX、NCE 等染色具有粒系的特点，另一部分则为单核系的表现。NSE 染色反应阳性，其中单核系白血病细胞被氟化钠抑制，而粒系则不被抑制。酯酶双染色可同时出现两种不同颜色的阳性，各显示粒系及单核系的白血病细胞。

2) 免疫学：因同时具有粒、单核两系白血病细胞，因此髓系抗体包括 HLA-DR、CD_{34}、CD_{33}、CD_{13}、CD_{11}、CD_{15}、CD_{14} 均可有阳性表达。

3) 细胞遗传学：M_4Eo 患者常伴染色体倒位，inv (16) (p13；q22)，另有约 7%的 M_4 患者可发现染色体易位 t (8；21) (q22；q22)，少数患者有染色体易位 t (6；9) (p23；q34)。M_4 的染色体异常还表现为 5q-/-5，7q-/-7，+8，t (9；22) 及+4 等。

4) 分子生物学：M_4Eo 患者 16 号染色体长臂的 CBFB 基因和短臂的 MYH Ⅱ 基因产生融合，形成 CBFB-MYH Ⅱ 融合基因及

MYH Ⅱ-CBFB 融合基因，前者易促使白血病的发病，伴 inv (16) 的 M_4Eo 患者治疗后 CR 率较高。另有约 7%的 M_4 患者可发现 AML1-ETO 融合基因。少数患者形成 DEK-CAN 融合基因。近来发现某些 M_4 的原始细胞中有人类原癌基因 C-fgr mRNA 的低度表达，是否与 M_4 中染色体易位 t (1；11) 有关尚待证实。

(5) M_5 型：M_5 型为急性单核细胞白血病 (AMol) 。

1) 形态学：根据骨髓中单核细胞分化程度不同又可分为两种亚型。M_5a 型 (未分化型)，骨髓中原单核细胞显著增生，大于或等于 80% (NEC)，幼单核细胞较少。白血病细胞单一，该类细胞类圆形或不规则形，胞核可有凹陷、折叠，染色质疏松，呈细网状，核仁明显，胞质呈蓝灰色，可有伪足突出，部分细胞胞质中可见细长的 Auer 小体；M_5b 型 (部分分化型)，骨髓中可见分化不一单核系的白血病细胞，原单核细胞小于 80% (NEC)，幼单核细胞较 M_5a 明显增多，可大于 20%。白血病细胞大小不一，形态不规则，可形如拖尾状；胞核有折叠，呈笔架形、马蹄形、肾形、S 形等，染色质网状或条索状，胞质量丰富呈蓝灰色，可有粗细不一紫红色颗粒，常有明显伪足。细胞化学染色：POX 染色呈细小而弥散弱阳性颗粒，在胞质边缘及伪足处明显，原单核细胞可呈阴性反应；PAS 反应为阴性或细小颗粒的阳性；NSE 阳性反应，可被氟化钠抑制；NAP 积分减低，也可正常或增高。

2) 免疫学：主要有 HLA—DR、CD_{33}、CD_{13} 表达，而 CD_{14} 是单核细胞系特异性表面标记，故 CD_{14} 阳性有助于 M_5、M_4 与其他类型白血病的鉴别。

3) 细胞遗传学：少数 M_5 患者染色体有 t (9；11)，+8 异常。

(6) M_6 型：M_6 型为红白血病。

1) 形态学：骨髓中红细胞系显著增生，幼红细胞往往大于 50%，且伴有形态异常，表现为巨幼样变、多核、巨形核、母子核、核碎裂等。同时有白细胞系的异常增生，原粒细胞 (原、幼单核细胞) 大于 30% (NEC)，如外周血中原粒细胞 (原、幼单核细胞) 大于 5%时，骨髓中原粒细胞 (原、幼单核细胞) 大于 20%

(NEC)。细胞化学染色：幼红细胞 PAS 呈阳性或强阳性反应，多为红色粗大颗粒或块状，但成熟中性粒细胞内 PAS 积分明显低于正常，而淋巴细胞 PAS 反应增强。原粒细胞（原幼单核细胞）的细胞化学染色与急粒及急单相似。

2）免疫学：M_6 型主要为血型糖蛋白 A（H、C）及膜收缩蛋白的表达。

3）细胞遗传学：可有染色体核型异常，表现为 5q-/-5，7q-/-7，-3，dup（1），+8 等。

（7）M_7 型：M_7 型为急性巨核细胞白血病。

1）形态学：根据骨髓中巨核细胞分化程度又分为两种亚型。未分化型：骨髓中原巨核细胞大于 30%，此类细胞大小不一，小细胞染色质致密，胞质量少，大细胞核圆形，可见 1~3 个核仁，胞质有突起。分化型：骨髓及外周血中以单圆核和多圆核等病态巨核细胞为主。细胞化学染色：血小板过氧化酶 (PPO) 阳性而髓过氧化酶（MPO）阴性对诊断最具特异性的细胞化学染色，PAS 呈块状阳性，NAP 积分减低。

2）免疫学：用抗血小板 GP-Ⅱb/Ⅲa（CD_41a）呈阳性反应，PPO 反应阳性。

3）细胞遗传学：部分患者染色体检查可发现 inv（3）或 del (3)，+8，+21 等异常。

2. 急性淋巴细胞白血病的 MICM 诊断

（1）形态学：骨髓中以原始及幼淋巴细胞增生为主，占 30%~90%，粒、红、巨三系细胞明显减少，蓝细胞（涂抹细胞）易见。根据白血病细胞不同的形态特点，又可分为 L1~L3 三种亚型。细胞化学染色：POX 染色呈阴性反应，PAS 反应表现为红色阳性粗颗粒或块状环绕在胞核的周围，少数 ALL 白血病细胞 PAS 呈阴性反应。

（2）免疫学：按免疫学分型可将 ALl 分成非 T 细胞 ALL (non T-ALL) 和 T 细胞 ALL ((T-ALL) 两大类表型。当前认为非 T 细胞 ALL 除极少数可能起源于淋巴系干细胞或性质不明者外，

绝大多数均属 B 细胞型。Nadler 依据各种 B 细胞标志的不同表达，将 non T-ALL 分为四种亚型：

Ⅰ型的表型特征为 $HLA^{-}DR^{+}$，CD_{19}^{-}，CD_{10}^{-}，CD_{20}^{-}，$CyIgM^{-}$，$SmIg^{-}$；

Ⅱ型的表型特征为 $HLA^{-}DR^{+}$，CD_{19}^{+}，CD_{10}^{-}，CD_{20}^{-}，$CyIgM^{-}$，$SmIg^{-}$；

Ⅲ型的表型特征为 $HLA^{-}DR^{+}$，CD_{19}^{+}，CD_{10}^{+}，CD_{20}^{-}，$CyIgM^{-}$，$SmIg^{-}$；

Ⅳ型的表型特征为 $HLA^{-}DR^{+}$，CD_{19}^{+}，CD_{10}^{+}，CD_{20}^{+}，$CyIgM^{-}$，$SmIg^{-}$；

Ⅴ型的表型特征为 $HLA^{-}DR^{+}$，CD_{19}^{+}，CD_{10}^{+}，CD_{20}^{+}，$CyIgM^{+}$，$SmIg^{+}$；

Ⅵ型的表型特征为 $HLA^{-}DR^{+}$，CD_{19}^{+}，CD_{10}^{-}，CD_{20}^{+}，$CyIgM^{-}$，$SmIg^{+}$。

在 non T-ALL 各种细胞表型中 CD_{19} 的反应谱广，是鉴别 B 系 ALL的敏感而特异标志。诊断 T 淋巴细胞的标志常用 CD_2，CD_3，CD_5，CD_4，CD_8，CD_7。近年来研究发现，T-ALL 的表面标记与正常胸腺各阶段细胞表面标记并不完全相同，T-ALL 的表面标记可不表达相应分化阶段细胞应有的抗原，亦可出现该阶段没有的抗原。因此，T-ALL 的分型目前正在进一步研究之中。

（3）细胞遗传学和分子生物学：ALL 染色体异常大多数与免疫表型有关，早期前 B-ALL 常伴染色体易位 t (4；11)，t (9；22)；C-ALL 的染色体异常多为 6q-，近单倍体，t/del (12p)，t (9；22)；前 B-ALL 有 t (1；19)，t (9；22)；B-ALL 染色体易位多为 t (8；14)，t (2；8)，t (8;22) 以及 6q-等异常。早期前 T-ALL 有 t/del (9p) 异常；T-ALL 的染色体易位有 t (11；14) 以及 6q-。染色体易位还与 ALl 发病机制有密切关系，分子生物学研究染色体结构异常往往导致基因受累。例如 t (9；22) (q34；q11) 引起 BCR—ABL 融合基因；t (1；19) (q23；p13) 产生 E2A-PBXl 融合基因；t (4；11) (q21；q23) 导致 HRX—AF4 融

合基因，t (8；14) (q24；q11) 产生 IgH-MYC 融合基因等。

三、鉴别诊断

1. 恶性淋巴瘤　可有淋巴结肿大和侵犯骨髓。但恶性淋巴瘤的淋巴结肿大明显，侵犯骨髓后在骨髓中可见到淋巴瘤细胞。

2. 骨髓增生异常综合征（MDS）　MDS 外周血可出现原始幼稚细胞和全血细胞减少，网织红细胞减少，骨髓增生活跃，细胞呈病态造血，但 MDS 骨髓中的原始细胞不超过 30%与白血病不同。

3. 巨幼细胞性贫血　巨幼细胞性贫血可出现全血细胞减少和骨髓中有巨幼红细胞可与红白血病混淆。但巨幼细胞性贫血实验室检查可见：

（1）大细胞性贫血 MCV>100fl，MCH>32pg，MCHC 310~350g/L。

（2）中性粒细胞核分叶过多 (分 5 叶者大于 0.05)。

（3）骨髓巨幼红细胞大于 0.10.粒细胞和巨核细胞亦伴巨幼样改变。

（4）血清维生素 B_{12}<74pmol/L 或血清叶酸<3ng/ml。

（5）叶酸或维生素 B_{12} 治疗有效可与红白血病区别开来。

4. 再生障碍性贫血　再生障碍性贫血有全血细胞减少，网织红细胞绝对值减低可与低增生性白血病混淆。但再生障碍性贫血的骨髓至少有一部位增生减低或重度减低，如果增生活跃，巨核细胞必定明显减少，骨髓小粒中非造血细胞增多，无病态造血，外周血不会出现幼稚细胞可与低增生性白血病相鉴别。

5. 粒细胞缺乏症　粒细胞缺乏症的恢复期骨髓中早幼粒细胞可明显增多可与急性早幼粒细胞白血病混淆，但粒细胞缺乏症多有明确的病因，在粒细胞缺乏期，骨髓粒细胞系统受抑，仅见少数原始和早幼粒细胞，中幼粒细胞以下的细胞常缺乏，免疫性粒细胞破坏过多的骨髓粒细胞系统增生可活跃，但有成熟障碍，红细胞和巨核细胞系正常可与急性早幼粒细胞白血病区别开来。

6. 传染性单核细胞增多症 有发热、咽炎、皮疹、肝脾肿大和淋巴结肿大，与白血病的临床表现相似，但传染性单核细胞增多症血象中异型淋巴细胞超过 10%，嗜异性凝集试验阳性（大于 1∶56），抗 EB 病毒抗体阳性可与白血病区别开来。

7. 类白血病反应 有原发病的临床表现，血象中的白细胞增多，粒细胞胞浆可见中毒颗粒，骨髓中原始细胞正常，中性粒细胞碱性磷酸酶染色阳性率增高，积分增高。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

根据 WHO2000 分类，如果原始细胞大于 20%即可诊断为急性白血病。

（二）治疗原则

1. 分阶段联合化疗 强烈诱导，巩固强化，酌情维持，遵循个体化原则。

（1）诱导缓解化疗（简称诱导化疗）：除急性早幼粒细胞白血病（M3）用全反式维甲酸或三氧化二砷进行早期的分化诱导治疗外，所有 ALL、ANLL 均适合联合化疗。目的是迅速、大量减少体内白血病细胞负荷，恢复正常造血，使之达到 CR。

1）尽可能按体表面积给药：因为体表面积的计算与患者的体重及身高两个参数有关。比所谓的常规剂量更符合患者的个体需要，更准确地体现施治者较大剂量或较小剂量给药的决策意图。

2）争取 2 个疗程内达到 CR。

3）达到骨髓抑制：即白血病细胞消失，骨髓增生低下或极度低下，非造血细胞（浆细胞、组织细胞和成骨细胞）多见，酷似再生障碍性贫血。争取在产生耐药（继发耐药）之前更多杀灭白血病细胞，为缓解后治疗，争取长期完全缓解和长期生存，达到治愈。

（2）缓解后治疗：缓解后治疗目的是消灭残存白血病细胞，

阻止耐药的发生，预防复发，延长生存期。

1）巩固强化治疗：是指 CR 后采用与诱导方案相同的药物及强度继续治疗 4~6 个疗程，以巩固疗效。

2）维持治疗：指巩固、早期强化治疗后，以常规的化疗方案，交替和长期治疗，称为维持治疗。具体的时间安排是第一年为每一个月治疗 1 次，共 12 次；第二年每 2~3 个月 1 次，共 4~6 次；第三年 4~6 个月 1 次，共 2~3 次。化疗完成后如果不复发不再治疗。

2. 诱导分化治疗　常用的诱导分化剂有小剂量 Ara-C、小剂量高三尖杉酯碱、维甲酸类、1，25-双羟维生素 D_3。

3. 个体化治疗　个体化治疗应根据白血病细胞体外药敏试验，血药浓度和药代动力学检测来指导化疗，目前难于实施。临床上根据病人年龄、病情、体质条件、外周血白细胞数、骨髓增生程度、感染和出血并发症、保护条件等进行个体化治疗，根据化疗后血象、骨髓象来调整疗程和化疗强度。下列几种情况尤要注意个体化。

（1）低增生性急性白血病。

（2）老年急性白血病。

（3）有严重感染、出血或体质条件差者，临床情况差的晚期病例，对强化疗耐受性差，多倾向保守治疗。

4. 中枢神经系统白血病（CNSL）防治

5. 难治和复发急性白血病的治疗

（1）难治和复发急性白血病的治疗选择

1）用与一线治疗无交叉抗药的药物组成的新方案。

2）使用常规药物，但加大剂量，如大、中剂量的 Ara-C、MTX。

3）选用各种新药（即第二线药物）。

（2）抗药逆转剂的应用：难治及复发急性白血病治疗失败重要原因是耐药，主要是多药耐药。因此，在选择适当化疗方案同时，使用耐药逆转剂，以提高完全缓解率。

【治疗措施】

（一）基础治疗

1. 急性淋巴细胞白血病（ALL）的治疗

（1）诱导缓解

1）VP 方案：

长春新碱 (VCR)：1~2mg，静脉注射，每周 1 次；

泼尼松 (Prednisone，Pre)：每天 40~60mg。

2 周后无效改用其他方案。VP 方案为治疗 ALL 的基本方案，成人 ALL 单用此方案，完全缓解率低，一般应加柔红霉素 (Daunorubincin，DNR) 和左旋门冬酰胺酶 (L-Asparaginase，L-ASP)。

2）VDP 方案：VP 方案 DNR 每天 30~50mg/m² 静脉注射，第 1~3 天，间歇 10~14 天重复。

3）VDLP 方案（28 或 42 天疗程）：

VCR：1~2mg，静脉注射，第 1、8、15、21 天；

Pre：40~60mg，口服 14 天，第 15 天减量 10mg，第 21 天再减量 10mg，至第 28 天停用；

DNR：30~50mg/m²，静脉注射，第 1~3 天，第 15~17 天；

L-ASP：6000 U/m²，每天 1 次，静脉滴注，第 17~28 天。

Pre 40~60mg，口服；第 29~42 天，L-ASP 6000 U/m²，每天 1 次，静脉滴注。第 29~35 天，在 VDP 方案中，DNR 可用阿霉素 (Adriamycin，Adr) 或表阿霉素 (Epirubicin，EPR) 代替。剂量相同，疗效相似。无论何种方案，两个疗程无效，即应更换治疗方案。

（2）巩固治疗：原则是联合用药，剂量较大，交替使用，药物包括：甲氨蝶呤 (Methotrexate，MTX)、Ara-C、环磷酰胺 (Cyclophosphamide，CPA，CTX)、足叶乙甙 (Etoposide，VP-16)、威猛 (Teniposide，VM-26)、VCR 和 Pre。以不同的组合、剂量及给药方式，巩固治疗在完全缓解后 2~3 周进行，每 3~4 周为一疗

程，长达 3~6 个月。

1）VDLP 方案（14 天疗程）：

VCR：1~2mg，静脉注射，第 1、8 天；

Pre：40~60mg，口服 14 天；

DNR：30~50mg/m²，静脉注射，第 1~3 天；

L-ASP：12000 U/m²，隔天 1 次，静脉滴注，共 6 次。

2）EA 方案（14 天疗程）：VP16 或 Vm26 100~200mg 第 1~3 天，和 Ara-C 200~300mg，静脉注射，第 1~7 天。

3）大剂量 MTX 方案：MTX 1~1.5g/m²，静脉滴注，停药后 12 小时给予四氢叶酸钙 6mg/m²，肌肉注射每 6 小时 1 次，共 8 次。

以上 3 种方案循环使用共 6 个疗程，每疗程间隔 2~3 周。

（3）维持治疗：强化巩固后的患者除非做异基因造血干细胞移植，必须维持治疗 3~5 年。用巩固治疗的 3 个方案，逐渐延长间歇期。

化疗间歇期用 MTX 20mg/m²，口服，每周 1 次。和 6-巯嘌呤 (Mercaptopurine，6MP) 60mg/m²，口服，每天 1 次。在巩固强化阶段应积极进行脑膜白血病的防治：MTX 10mg、地塞米松 5mg 和/或 Ara-C 30mg/m² 鞘内注射；头颅照射；大剂量 MTX 或 Ara-C 静脉滴注。

（4）难治及复发 ALL 的治疗

治疗方案的组成：

1）长春新碱、激素和蒽环类抗肿瘤药物。

2）以 L-ASP 为基础组成的化疗方案。

3）以 Ara-c 为基础组成的化疗方案。

4）其他药物组成的联合方案。

2. 急性非淋巴细胞白血病的治疗

（1）诱导缓解

1）DA 方案：DNR45mg/m²，静脉注射，第 1~3 天；Ara-C 100mg/m²，静脉注射，第 1~7 天。

2）HA 方案：高三尖杉酯碱 (HHT) 2~4mg，静脉滴注，第 1~7 天；Ara-C 100mg/m²，静脉滴注，12 小时 1 次，第 1~7 天。

3）MA 方案：米托恩醌 10mg/m²，静脉注射，第 1~3 天；Ara-C 100mg/m²，静脉滴注，第 1~7 天。

4）DAE 方案：DNR45mg/ m²，静脉注射，第 1~3 天；Ara-C 100mg/m²，静脉注射，第 1~7 天；Vp-16 50~75mg/m²，静脉滴注，第 1~7 天。

5）HAE 方案：高三尖杉酯碱 (HHT) 2~4mg，静脉滴注，第 1~7 天；Ara-C 100mg/m²，静脉注射，12 小时 1 次，第 1~7 天；Vp-16 50~75mg/m²，静脉滴注，第 1~7 天。

6）DAH 方案：DNR 45mg/m²，静脉注射，第 1~3 天；Ara-C 100mg/m²，静脉注射，12 小时 1 次，第 1~7 天；高三尖杉酯碱 (HHT) 2~4mg，静脉滴注，第 1~7 天。

（2）诱导分化治疗

1）全反式维甲酸：全反式维甲酸每天 30~60mg/m²，分 3 次口服，直至完全缓解 (CR)，约需 30~60 天。在使用全反式维甲酸过程中，要警惕全反式维甲酸引起的副作用 (如维甲酸综合征、高白细胞综合征、高组胺综合征、高颅压综合征、维甲酸胚胎病、血栓栓塞综合征、可逆性骨髓纤维化、精神障碍综合征、高钙血症、皮肤损害、血小板增多等)，一旦明确，即减量或停用全反式维甲酸，并给予地塞米松每天 10~20mg，静脉滴注，连续 3 天。同时正式化疗。

2）小剂量 Ara-C：Ara-C 每天 10mg/m²，皮下、肌肉或静脉注射，每 12 小时 1 次，连用 15~21 天。小剂量 Ara-c 还适用于老年 ANLL 和由骨髓增生异常综合征转化为急性白血病者。

3）小剂量高三尖杉酯碱 (HHT)：HHT 每天 lmg，静脉滴注，连用 15~21 天。

4）三氧化二砷 (As_2O_3)：临床治疗早幼粒细胞白血病 (APL) 其疗效为初治者 CR 率为 73.3%，有效率 90.0%；复发及难治患者，CR 率 52.3%，有效率 64.2%。As_2O_3 注射液 10ml 加入 5%葡

葡糖 500ml，静脉滴注，每天 1 次，连续 28 天。间歇 1~2 周，再重复 1 疗程。As_2O_3 作用机理是促进早幼粒细胞凋亡。该药为难治性和复发性早幼粒白血病患者提供了一条取得 CR 的途径。

①APL 患者取得 CR 后巩固治疗最理想的方案是强烈化疗（第 1 个月用 HA、DA 或 DAE/HAE 等方案中任何一个）和中等强度化疗（第 2 个月用 6-MP 和 MTX）、维甲酸（第 3 个月）交替应用。

②复发 APL 的治疗：HA、DA、HAE/DAE 方案中任何一种与维甲酸并用，化疗结束，维甲酸继续应用；HA、DA、HAE/DAE 方案中任何一种方案，化疗结束后三氧化二砷一疗程。未 CR 者间歇 1~2 周。重复一疗程三氧化二砷。

（3）维持治疗

1）中大剂量 Ara-c 方案：Ara-c2~3g/m^2，静脉滴注，每 12 小时一次，第 1~6 天。

2）诱导方案交替进行。

3. 难治或复发 ANLL 的治疗

（1）复发和难治白血病概念

1）复发：骨髓中原粒和早幼粒（原单和幼单，或原淋和幼淋）大于 5%，小于 20%，经有效抗白血病治疗一个疗程仍未达到完全缓解者；骨髓中原粒和早幼粒（原单和幼单，或原淋和幼淋）大于 20%；髓外白血病细胞浸润（髓外复发）。

2）难治：经标准方案全量治疗两个疗程无效的初治患者；第一次完全缓解后 6 个月以内复发者（早期复发）；第一次 CR 后 6 个月以上复发经标化治疗无效者（晚期复发）；两次或多次复发者。

难治性复发性白血病诊断是回顾性的。目前经多因素分析可前瞻性辨别难治白血病，以便早期适当治疗提高完全缓解率，有以下之一者可初步考虑为难治白血病：高龄；白细胞大于 50×10^9/L，尤其大于 100×10^9/L；骨髓中白血病细胞大于 90%，有髓外浸润者；FAB 白血病分型为 M_4、M_5、M_7、L_3，免疫表型 CD_{13}、CD_{14}、

CD_{19}、CD_{33} 高表达者；有异常核型和基因改变者；多药耐药基因 MDR-1、MRP、LRP、GST 阳性者；耐药和抗凋亡基因 bcl-2 高表达者；抑癌基因 Rb (视网膜母细胞瘤) 表达低或阴性者；抑制癌基因 p53 突变者。

(2) 治疗方案

1) AM 方案：Ara-c 1g/m^2，静脉滴注，12 小时 1 次，第 1~16 天；米托恩醌 6~12mg/m^2，静脉注射，第 3~5 天。

2) AE 方案：阿克拉霉素 60mg/m^2，静脉滴注，半小时滴完，每天 1 次，第 1~5；Vp-16 80~160mg/m^2，静脉注射，第 1~5 天。

3) AME 方案：Ara-c 100mg/m^2，静脉滴注，每天 1 次，第 1~7 天；米托恩醌 6mg/m^2，静脉注射，每天 1 次，第 1~5 天；Vp-16 100mg/m^2，每天 1 次，静脉滴注，第 1~5 天。

4) IA 方案：去甲氧柔红霉素 (IDA) 10mg/m^2，静脉注射，每天 1 次，第 1~3 天；Ara-c 200mg/m^2，静脉注射，每天 1 次，第 1~7 天。

5) MECA 方案：米托恩醌 6mg/m^2，静脉注射，第 1~6 天；Vp-16 80mg/m^2，静脉滴注，第 1~6 天；Ara-c 1g/m^2，静脉滴注，第 1~6 天。每天用法：第 1 小时内静脉滴注 Vp-16，第 2~7 小时内静脉滴注 Ara-c，第 10 小时静脉注射米托恩醌。一疗程 CR 者再用同剂量同方案治疗 4 天作为巩固治疗。所有患者均有骨髓抑制，并发感染发生率 59%。

(3) 逆转耐药的方法：

1) 环孢霉素 A (CSA)：一般化疗前静脉注射 4~6mg/kg，第二天与化疗同步使用，8~10mg/kg，连用 3 天。

2) 导博定：40~80mg，口服，一日 3 次，于化疗前一天开始服用，直到化疗结束。

4. 老年急性白血病的治疗

(1) 对老年急性白血病患者的治疗应该采用个体化原则，即联合化疗方案不能太强烈，支持疗法要加强，环境隔离要严格和护理要加强，以获得较长时间生存。

（2）老年 ANLL 的治疗：老年 ANLL 患者究竟选择何种治疗方案，目前尚无统一意见。如果一般情况好，无严重并发症者可采用标准剂量的 DA、HA 或 IA 化疗方案。一般状况较差，有心、肺、肾、脑等重要器官的合并症，或由 MDS 转化而来的 ANLL，造成诱导缓解治疗的早期死亡率高，可选择减量的治疗或小剂量的化疗方法，此种治疗只能延缓病情发展不能改善长期生存率。

1）DA 方案 。

2）MA 方案：米托恩醌 5mg/m²，静脉注射，第 1~3 天；Ara-c 100mg/m²，静脉注射，每 12 小时 1 次，第 1~5 天。

3）IA 方案：去甲氧柔红霉素 (IDA) 8mg/m²，快速静脉滴注，第 1~3 天；阿糖胞苷 (Ara-C) 100mg，静脉注射，每 12 小时 1 次，第 1~5 天。

对全身情况良好，无重要脏器合并症的老年患者，可采用 DA 方案、MA 方案 或 IA 方案。和成年人一样，老年 ANLL 患者也要经过骨髓抑制才能达到完全缓解。

4）小剂量 Ara-c 方案：Ara-c20mg，静脉滴注，第 1~21 天。

5）小剂量 DA 方案：DNR20~30mg，静脉注射，第 1~2 天；Ara-c50mg，静脉注射，每 12 小时 1 次，第 1~5 天。

6）小剂量 HA 方案：HHT1mg，静脉滴注，第 1~7 天，Ara-c 50mg，静脉注射，每 12 小时 1 次，第 1~7 天。

7）VP-16：50mg/d 口服，1~14 天或 1~21 天。适用于一般状况差或有主要脏器合并症者，其 CR 率相应增高，早期死亡率明显下降。

8）IAE 方案：去甲氧柔红霉素 (IDA) 8mg/m²，快速静脉滴注，第 1、3、5 天；阿糖胞苷 (Ara-C) 50mg，静脉注射，每 12 小时 1 次，第 1~7 天；足叶乙甙 (Vp-16) 40mg，静脉滴注，第 1~5 天。未达完全缓解者以同样方案重复第 2 疗程。CR 率 67%。

（3）老年 ALL 的治疗：年龄大是一个很不良的预后因素，因此，老年人 ALL 的治疗十分困难，一方面白血病细胞对化疗反应敏感性差，需要强烈的化疗；另一方面患者全身情况较差，绝

大多数不能耐受成人的标准化疗方案，而且化疗期间并发症多，约40%左右的老年患者死于诱导期化疗相关的毒性反应。因此应注意诱导化疗方案不宜过强，通常由三种药物组成为宜，一般以成人量的1/2~2/3为宜；注意个体化治疗，即以不同病人的全身情况、重要器官的功能状况及对化疗药物的耐受和反应性的差异，灵活调整治疗方案，使患者尽可能接受最大耐受量的化疗；重视有效的支持疗法和对并发症的防治。

老年ALL预后较ANLL差，化疗不宜过强，可选用下列方案：VP方案、VMP方案、VDLP方案、VAD方案、VMLD方案等。

（4）巩固治疗：老年急性白血病一旦达到CR后，可用原诱导缓解的方案定期强化、巩固6个疗程，再维持治疗3~5年。

5. 高白细胞性急性白血病的治疗

（1）白细胞单采：有一部分急性白血病患者，血白细胞大于100×10^9/L，因此血黏度增加，血液淤滞，出现头昏、头胀痛、肢端麻木、视力障碍，甚至出现ARDS或意识障碍。除常规补充液体、碱化尿液、口服别嘌呤醇等措施外，若血小板计数大于50×10^9/L，应行白细胞单采术，迅速降低白细胞，减轻白血病细胞负荷。一般行一次单采术，处理循环血7000ml，可减少一半的外周血白细胞。如果血小板计数小于50×10^9/L，则在白细胞单采术结束时输一份血小板，以防出血。单采术后再给予化疗，可减少因白血病细胞大量破坏而致一系列并发症。

（2）药物治疗：羟基脲1.0，口服，一日3次或环磷酰胺400~600mg/m^2，静脉注射，一日1次，连用3~5天，直到白细胞降至50×10^9/L以下或血小板降至50×10^9/L以下为至。间歇24小时。

（二）支持治疗

支持治疗在急性白血病的治疗中起着十分重要的作用，没有有效的支持治疗，要达到完全缓解和长期存活是不可能的。支持治疗的具体措施如下。

1. 感染的防治

（1）无菌环境

1）空气净化：在隔离房间、简易空气层流床或层流室，定期紫外线或喷洒消毒液消毒，使空气中的微生物最大程度的减少，其中以层流室效果最好。

2）防止医源性及交叉感染：严禁食不洁净的食物，病人的用具坚持每天用消毒液擦洗（包括厕所、便盆、尿壶等）。尽量减少陪伴及医务人员无必要的接触，接触时应戴口罩、帽子，穿隔离衣，消毒液洗手。

（2）病人防护

1）保持皮肤清洁，特别是高热、多汗病者。

2）0.1%利福平眼液点眼，每天3次。

3）用1∶2000洗必泰液等经常漱口。

4）用1∶5000高锰酸钾液或1∶2000洗必泰液坐浴。

2. 细菌感染的防治　抗生素应早期、足量、联合、静脉用药。在感染初期或临床上部分病人不能获得阳性细菌学结果时，依据临床经验选择用药。原则上选择广谱且相互间具有肯定协同作用的药物。

（1）氨基糖甙类：庆大霉素（Gentamycin）16万U、丁胺卡那霉素（Amikacin）0.4g或乙基西梭霉素（Netromycin，Netilmicin）0.4g，静脉滴注，每天1次。应用最广、价廉，疗效好者为丁胺卡那霉素。乙基西梭霉素疗效好，毒副作用小，唯价较丁胺卡那霉素贵。

（2）β-内酰胺类：羧苄青霉素6~12g、氧哌嗪青霉素6~12g、哌拉西林（Piperacillin）4~16g，静脉滴注，每天1次。泰宁（Tienan，Imipenem）是一种新型β-内酰胺类抗生素，其抗菌谱广，0.5~1.0g/次，静脉滴注，每天2~3次。与氨基糖甙联合对某些细菌有协同作用，与某些β-内酰胺类抗生素（如氧哌嗪青霉素、头孢噻甲羧肟）合用有拮抗作用。

（3）第三代头孢菌素：头孢噻肟（Cefotaxime）、头孢噻肟三

嗪 (Ceftriaxone，Rocephin，菌必治)、头孢噻羧肟 (Ceftazidime，复达欣) 2~4g，头孢唑啉 (Cefazolin) 3~6g，头孢噻肟钠/舒巴坦钠 (Newcefotaxin) 1.5~3.0g，静脉滴注。第三代头孢菌素对 G-杆菌具有较强的抗菌作用，对金黄色葡萄球菌及肺炎双球菌作用差。

（4）喹诺酮类：氟嗪酸 (Ofloxacin) 200mg、环丙氟哌酸 (Ciproloxacin) 200mg，静脉滴注，每天 2~3 次。

（5）抗生素的组合原则：应选择广谱抗生素且相互间具有肯定协同作用，常有的组合方案有：

1）对粒细胞缺乏合并严重感染 (尤其是 G-菌或绿脓杆菌) 病情严重，可首选第三代头孢霉素和丁胺卡那霉素治疗。β-内酰胺抗生素和氨基糖甙类抗生素联合应用不仅疗效高，而且很少产生耐药菌株，且二者具有互补作用。不足之处是对肠球菌以外的 G+球菌的作用较弱。

2）对有肾功能不全或不能耐受氨基糖甙类抗生素以及有潜在肾毒性药物的粒细胞缺乏者伴有发热感染，两种 β-内酰胺抗生素联合；第三代头孢菌素联合羧基青霉素应用，疗效颇佳。如头孢噻羧肟、氧哌嗪青霉素或羧苄青霉素。万古霉素加氨基糖甙类和 β-内酰胺抗生素对 G+球菌感染 (尤其是放置静脉导管的病人常并发败血症)，联合用药比单用万古霉素治疗时，感染消散的快，病程短，治疗率高。

3）氨曲南 (君刻单) 加头抱他啶：君刻单主要针对 G-需氧菌引起的各种感染，和头抱他啶合用抗菌谱广，效果好。红霉素对军团菌和支原体感染有良效，当临床怀疑军团菌和支原体感染时选用。当获取病原菌药敏的实验室结果即应按相应敏感的药物选择组合。

4）霉菌感染的治疗当具有下列高危因素存在时，如重度骨髓抑制、中性粒细胞计数小于 0.1×10^9/L 的持续时间应较长。体内有多部位念珠菌寄生，呼吸道有曲霉菌聚寄生，有曲霉菌性指甲炎，有二次以上血清念珠菌甘露蛋白抗原检测阳性，既往有深部霉菌感染的病史，应给予经验性抗霉菌治疗。当明确霉菌感染时

服用大扶康或氟康唑 200mg 静脉滴注，每天 2 次；二性霉素 B1mg，静脉滴注开始至 0.2~0.4mg/kg；5-氟胞嘧啶 0.5g，口服，一天 3 次。

3. 血制品输注　在骨髓抑制期输血作为替代性的支持治疗是必不可少的。输血尽可能新鲜，血红蛋白尽可能维持在 70g/L 以上；当血小板计数小于 20×10^9/L 时，即应输注浓缩血小板悬液。若输注血小板后 24 小时血小板上升不到 20×10^9/L，为血小板输注效果欠佳的量度。

4. 造血因子的应用　在化疗期间常不可避免地发生骨髓造血功能抑制，除输血和血小板外，有效地应用造血因子，可明显缩短骨髓抑制的持续时间而减少并发症的发生。每天皮下注射粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 300μg 或/和粒-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 300μg。造血生长因子能有效地促进粒细胞恢复，对淋巴细胞白血病患者化疗前或化疗后、粒细胞缺乏者应用得到普遍认可。

5. 注意营养　进食营养丰富、易消化、富含维生素的食物；注意碳水化合物、脂肪、蛋白质的搭配。若进食少者，要静脉补充，并注意水电解质平衡。为防止化疗反应 (恶心、呕吐) 于化疗前应用止吐剂：康泉 3mg、枢复宁 8mg 静脉注射，可减少患者痛苦，避免因进食不足导致营养失调。

6. 重要器官功能的保护　由于白血病细胞的浸润，以及大多数化疗药物对心、肝、肾的毒性反应，一些抗生素的肾毒性反应，特别是治疗前已有重要器官功能损害者，选择化疗方案时，应尽可能选用对相应器官功能无损害或损害少的药物，并给予预防性药物或保护措施。

（三）造血干细胞移植

将造血干细胞输入受者体内以重建造血和免疫系统来治疗疾病的方法，称为造血干细胞移植。1957 年 Thomas 等首先采用骨髓中的干细胞进行移植 (骨髓移植) 治疗血液疾病。几十年来，骨髓移植一直是造血干细胞移植的主要方式，近年来，人们发现

细胞因子能将骨髓中的干细胞动员至外周血，利用血细胞分离机同样能获得足够量的造血干细胞进行移植 (外周血干细胞移植)。自 1988 年 Gluckmen 首次采用脐血移植治疗 Fanconi 贫血获得成功以来，脐血移植近年来倍受重视。

1. 造血干细胞来源

(1) 同基因移植：1%以下的病人可找到同基因供者。由于同基因供者与受者遗传基因完全一致，不存在免疫屏障，因此移植的安全性高和移植后生活质量高。任何时候，只要有同基因供者来源和适应症，同基因移植应作为首选方式。同基因供者有同胞或家庭成员。

(2) 异基因移植：异基因移植的最佳供者是 HLA 基因型相合的同胞。HLA 基因可通过三个 HLA-A、B 和 DR 抗原的检测得以确定。HLA 半相合型供者 (父母、同胞、子女) 移植的 GVHD 发生率和排斥率等极高，移植相关死亡率高，不能常规作为供者。如没有 HLA 基因型相合的同胞，可选择 HLA 相合的非血缘关系志愿供者。脐血造血干细胞主要用于儿童。

2. 移植前准备

(1) 受者应具备的条件：年龄小于 50 岁；全身状态好；无心、肺、肝、肾和脑等重要脏器损害者；无严重或未控制的感染；无严重药物过敏；无严重精神障碍史。

(2) 核实诊断，拟定造血干细胞移植计划。

(3) 了解输血史。

(4) 进行心、肺、肝、肾和脑等重要脏器功能检查及评估。

(5) 控制感染，清除感染灶。

(6) 进行骨髓穿刺及活检，检查是否存在髓外白血病 (如脑脊液，睾丸)。

(7) 检查肝炎病毒、巨细胞病毒和 EB 病毒等。

(8) 进行组织配型：供受者 (患者与家庭成员或干细胞登记库的自愿者) 的 HLA 血清学检测，混合淋巴细胞培养及分子生物学配型。

（9）进行供受者的特异标记检测，作为以后判断是否植活指标（如 ABO 血型、细胞遗传学标记、分子生物学检查等）。

（10）进行供者干细胞采集术术前准备，如进行骨髓移植还需要从术前 1 周开始至术前 1 天采集自体血 600~800ml 备用。

3. 造血干细胞移植的预处理　造血干细胞移植前接受的超大剂量化疗，有时再加大剂量放疗，这种治疗称预处理。预处理目的是清除体内残存的恶性细胞或骨髓中的异常细胞群；抑制或摧毁体内免疫系统，使输入的造血干细胞不易排斥；为干细胞的植入腾出“空间”。

预处理方案有二类。全身放疗（total body irradiation，TBI）加化疗和非 TBI（单纯化疗）方案。下面的预处理方案称经典方案。

（1）TBI 加化疗方案：为环磷酰胺（CY）每天 1.8g/m² 或 60mg/kg，静脉滴注，连用 2 天，移植前第 4、3 天；TBI600~1400cGy，移植前第 1 天。

（2）非 TBI 方案：为白消安（BU）1mg/kg，口服，6 小时 1 次，连用 4 天，移植前第 9、8、7 和 6 天；环磷酰胺（CY）每天 50mg/kg，静脉滴注，连用 4 天，移植前第 5、4、3 和 2 天。

4. 造血干细胞的采集和处理

（1）造血干细胞的采集

1）骨髓的采集：先配制好抗凝剂 [1640 液或生理盐水 1000ml 加入肝素 62500U（500mg)]，用抗凝剂冲洗骨骨髓穿刺针。在手术室干硬膜外麻醉下，选择左右前后髂棘，采用多点多部位穿刺，每次穿刺抽吸 5~10ml 抗凝骨髓血，过滤。国外多采用 Thomas 技术，用不锈钢网 2 次过滤，网孔分别为 62 和 88 目，国内多采用针头过滤的简单方法，即用 16 和 9 号针头各过滤 1 次，然后收集骨髓细胞液于输血袋中。采集骨髓有核细胞数最低值为 2×10^8~4×10^8/kg，一般为 3×10^8/kg，如供受者间 ABO 血型不合，则骨髓有核细胞数还应增加。并发症主要有术后短期局部疼痛，少数有一过性低热。骨髓采集完后，血应在 6 小时内输完，

每袋最后约 10ml 应丢弃，以防脂肪颗粒输入体内。

2）ABO 血型不合的骨髓血处理：如将受者与供者血进行交叉配血时，主试验 (即受者血清加供者红细胞悬液) 有凝集反应，如受者为 A 型，供者为 B 型，或受者为 B 型，供者为 A 型。通常称为主血型不合。处理方法有沉降法，即在采集的骨髓血中加入 6%羟乙基淀粉沉淀红细胞，骨髓血和羟乙基淀粉的体积比为 4∶1，混匀后静置半小时，取其上层富含干细胞的血浆回输给受者；血细胞分离机法，即用血细胞分离机分离法去除供者骨髓血中的红细胞。

（2）外周血干细胞的采集及处理：正常情况下，外周血含造血干细胞比例较低，因此，为采集到足够量的造血干细胞，需应用细胞因子将骨髓中的造血干/祖细胞动员到外周血中。常用的细胞因子为 rhG-CSF，每天剂量为 3~10μg/kg，应用细胞因子第五天，外周血造血干/祖细胞水平达到高峰。因此在应用细胞因子第 4~7 天内用细胞分离机进行采集，其他细胞因子如 GM-CSF、IL-3 及干细胞因子也可单独或与 G-CSF 联合应用动员干细胞。采集量一般以有核细胞计数，为骨髓采集量的 2~3 倍，即 6×10^8~8×10^8/kg。外周血干细胞采集合并症较少，可见采集后暂时性白细胞减低，血小板减低，一般一周内可恢复正常。当血小板低于 50×10^9 时，不宜进行采集。由于分离出的产物中红细胞含量一般较低，ABO 血型不合的病人常无须进行特殊处理。外周血干细胞采集一般需要 3~4 次才能达到重建造血所需要的量，而且从采集到回输要经过预处理阶段，因此每次所采集的细胞须先经低温保存。在预处理完后回输。

5. 移植并发症及其防治

（1）移植物抗宿主病：移植物抗宿主病 (Graft-versus-host disease，GVHD) 是骨髓移植的主要并发症和死亡原因，可分为急性和慢性 GVHD。

1）急性 GVHD 常发生在骨髓移植的 100 天以内，在 HLA 相合的骨髓移植，GVHD 发病率为 10%~50%。主要损伤的靶位器

官是皮肤、肝脏和消化道，皮肤损害主要表现为红斑或斑丘疹，严重可出现水疱、表皮剥脱等。消化道症状表现为食欲不振、恶心、呕吐、腹泻、腹痛，严重时出现肠梗阻症状或便血。肝脏表现主要是肝功能检查异常。

2）急性 GVHD 的预防：环胞霉素 A（CSA）和甲氨蝶呤（MTX）联合应用为目前常用的预防方法。CSA 在移植前一日开始，每天 2.5mg/kg，静脉滴注，12 小时 1 次，直到病人能口服时，改用每天 6mg/kg 用药，共用 6 个月。MTX15mg/m^2，移植后第 1、3、6、11 天应用。如单用 MTX 预防，15mg/m^2，移植后第 1、3、6、11 天应用，在 11 天后用 10mg/m^2，每周 1 次，共 100 天。

3）急性 GVHD 治疗：一旦出现急性 GVHD 应尽早采用大剂量甲基强的松龙静脉滴注治疗，每天 2~5mg/kg 或 500mg/m^2，用 10 天；CSA 每天 2.5mg/kg，静脉滴注，12 小时 1 次，如能口服，改用每天 6mg/kg 用药，用时要检测 CSA 的血浓度；抗胸腺细胞球蛋白（ATG）10~15mg/kg，隔天 1 次，用 7~14 天。

4）慢性 GVHD 治疗：一般于 100 天后发病，多由急性 GVHD 发展而来，因此预防慢性 GVHD 主要减少急性 GVHD 的发生和降低急性 GVHD 的程度。较轻的局限性 GVHD 可密切观察不需立即治疗外，一般应尽早进行治疗，免疫抑制药物的用量和用药时间要充足。常用的方案有单独使用强的松，强的松和 CSA 联合交替应用；骑悉 (MMF) 对部分难治性病例有效。

（2）感染：由于预处理所致的全血减少，放化疗所引起的胃肠与呼吸道上皮损害，中心静脉插管等相关操作所致皮肤、黏膜损害，免疫抑制剂如 CSA 和强的松的应用等，感染很容易发生，死亡率很高，因此积极防治感染具有重要的临床意义。

1）感染常见的病原是：细菌（常见 G-菌有绿脓杆菌、肺炎克雷白杆菌和大肠杆菌；常见 G$^+$菌为溶血性链球菌、表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌。近年来 G$^+$导致的感染呈上升趋势）、真菌（曲菌感染）、病毒（人类巨细胞病毒、单纯疮疹病毒、水痘、带

状疱疹病毒、腺病毒等)、其他（结核杆菌、卡氏肺囊虫、支原体、衣原体)。

2）预防与治疗

①无菌环境。

②预防：预处理时选用较普通的抗菌药物，对曾患有结核患者，考虑再次应用抗痨药物。预处理后及骨髓造血功能恢复前，此时可应用作用较强的抗菌药物，静脉用药，行胃肠道除菌(SMZ Co.)、病毒感染预防（无环鸟苷)、霉菌感染预防（氟康唑和大蒜提取物)。

③治疗：广谱抗生素（抗细菌、病毒和真菌)；加速骨髓造血功能的恢复。

④CMV 间质性肺炎的预防和治疗：严格筛选 CMV 血清学阴性血或血制品；CMV 高效免疫球蛋白的应用；大蒜素的应用：抗 CMV 药物的应用，如大剂量无环鸟苷。

（3）肝静脉阻塞综合征：肝静脉阻塞综合征（HVOD）常发生在移植后 1 个月内，以肝内小静脉纤维性闭塞为主要病理改变。临床表现是不明原因的体重增加，随后出现胆红素和转氨酶升高，再出现典型的 HVOD 临床征象，如腹水、黄疸、上腹触痛或肝大。诊断标准为：黄疸、上腹疼痛伴肝脏肿大、腹水或不明原因的体重增加。符合上述中任何两条且除外其他原因所致的肝功能异常可以诊断 HVOD。预防方法有小剂量肝素和前列腺 E_1 等。

治疗方法有支持治疗（轻度 HVOD 不需治疗，中至重度 HVOD 支持治疗的目的是减少细胞外水潴留，手术治疗包括肝移植、门腔静脉吻合分流术及 Leveen 分流术。治疗 HVOD 者，尽管手术很成功，但无长期生存报告。药物治疗有 PGEl、重组组织型纤溶酶激活物（常用剂量每天 10~50mg，连用 2~4 天，常于 48 小时见效)。

（4）血栓性微血管病：发病可能与 CSA、病毒感染、GVHD 有关。表现与血栓性血小板减少性紫癜或溶血性尿毒症综合征相

似，诊断根据血小板减低、微血管内溶血性贫血。对 BMT—TM 尚无特殊治疗方法，血浆置换对血栓性微血管病疗效差。

（5）出血性膀胱炎：可在异基因移植后早期 (30 天以内) 或晚期 (30 天以后) 出现，早期多由药物或其代谢产物损害膀胱黏膜所致。晚期多与 GVHD 或病毒感染有关。临床表现轻者仅为镜下血尿，而重者可为肉眼血尿，出现胱刺激症状，并可有血块从尿中排出，严重时阻塞尿道出现排尿困难、尿潴留，甚至出现肾盂积水和尿素氮升高等。预防最为关键。在抑制预处理前后给予大量的静脉补液、利尿剂进行强迫性利尿，应用碳酸氢钠碱化尿液。汞乙磺酸钠 (mesna) 对于预防和治疗都是有效的。如由病毒所致则应抗病毒治疗；如由 GVHD 所致，则治疗 GVHD。

（6）复发：在造血干细胞移植后，复发源于体内残留白血病细胞，过继性免疫治疗用于复发后造血干细胞移植病例的治疗，单独输注供者白细胞诱导 GVL 或同时结合干扰素 IFN 治疗，部分病例可再次获细胞甚至分子生物学缓解而长期生存。细胞因子如 IL-2、IFN 等联合应用疗效优于单—细胞因子的应用，多种因子、多种免疫活性细胞的应用可能降低造血十细胞移植后复发率，提高造血干细胞移植的总疗效。

（7）移植失败：移植失败移植失败主要有两方面原因，供者的干细胞未在受者体内生长（病人没有输入足够的干细胞、清除供髓的 T 细胞时对造血干细胞造成不同程度的损伤和受者骨髓造血环境不良，如骨髓纤维化等）、宿主的免疫系统排斥（如去 T 细胞的骨髓增加了排斥反应的风险）。预防针对以上原因进行。

【疗效评价】

（一）缓解标准

1. 完全缓解

（1）临床上无白血病的体征。

（2）外周血粒细胞大于 1.0×10^9，血小板大于 100×10^9。

（3）骨髓增生程度正常，原始细胞形态和比例在正常范围，

其他细胞比例正常。

2. 部分缓解 骨髓原始细胞为 5%~20%；或临床、外周血中有一项未达到完全缓解者。

（二）复发

1. 骨髓中原粒和早幼粒 (原单和幼单，或原淋和幼淋) 大于 5%，小于 20%，经有效抗白血病治疗一个疗程仍未达到完全缓解者。

2. 骨髓中原粒和早幼粒 (原单和幼单，或原淋和幼淋) 大于 20%。

3. 髓外白血病细胞浸润 (髓外复发)。

（三）临床治愈

1. 停止化疗 5 年仍然处于完全缓解；或无病生存 10 年以上者。

2. 急性白血病的自然病程（即未经过治疗平均生存期）为 3 个月，经过积极治疗有 30%或更多患者可达到长期生存。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：应该进高热量、高维生素、高蛋白和容易消化的食物。

（2）起居

1）如果有重度粒细胞减少者，需要卧床休息，还要进行保护性隔离；中度粒细胞减少者，需要卧床休息，并限制活动范围，减少亲属的探视；轻度粒细胞减少者，避免到人多的公共场所。

2）如果有血小板减少者，皮肤和黏膜应避免搔抓、碰撞和挤压等，鼻腔避免用手挖，避免用牙签剔牙。

2. 注意事项

（1）白血病的治疗要注意住院化疗的时间。急性髓细胞白血病诱导缓解阶段是化疗 7 天，休息 14 天，大约 1~3 个疗程

（次）。巩固强化阶段化疗 7 天，休息 14~21 天，共 4~6 个疗程（次）。维持治疗阶段第一年是化疗 7 天，休息 21 天（即一个月化疗 1 次），共 12 个疗程（次）；第二年是化疗 7 天，休息 2~3 个月，共 4~6 个疗程（次）；第三年是化疗 7 天，休息 4~6 个月，共 2~3 个疗程（次）。如在治疗过程中复发，则按复发的白血病进行治疗。如诱导、巩固和维持治疗过程所有的化疗结束后仍未复发，则停止治疗，每年复查骨髓，连续观察 5 年。

（2）诱导、巩固和维持治疗的化疗期间 2~3 天要检查血液分析，化疗间歇期要每周检查血液分析和外周血细胞形态，密切观察病情的变化。每次化疗前，化疗结束后 10~14 天要复查骨髓，以了解病情变化和化疗效果。

（3）如果病情有变化，则随时复查血液分析和骨髓或者住院治疗。保护静脉。

3. 常规用药　门诊无常规用药，必须住院化疗。

（高清平）

第三十章　慢性粒细胞性白血病

慢性粒细胞性白血病（Chronic Myelocytic Leukemia，CML）是一种起源于多能干细胞的肿瘤性骨髓增殖性疾病。骨髓增殖性疾病是造血干细胞异常增殖所引起的一组疾病的统称，表现为外周血一系和多系血细胞增多，肝脾肿大，骨髓成熟的细胞增多，无病态造血。骨髓增殖性疾病有一些共同特点：病变发生在多能干细胞；每一种疾病以骨髓某系细胞异常增殖为主，伴其他系列细胞受累的表现；各病之间可互相转化；可发生髓外化生。

慢性粒细胞性白血病（Chronic Myelocytic Leukemia，CML）的临床特点为外周血粒细胞明显增多，分类呈骨髓样的血象（即血象主要为中性中幼、晚幼和杆状核粒细胞，原始和早幼粒细胞小于 10%，嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞增多，可有少量的红细

胞，类似骨髓的改变），血小板增高，脾明显肿大，中性粒细胞碱性磷酸酶染色积分减低或阴性，Ph 染色体阳性。90%以上的 CML 患者有 Ph 染色体 [t (9；22) (q34；q11)]。无论 Ph 染色体是否为阳性，CML 有 bcr/abl 基因重排。

【病因与发病机制】

1. 辐射损伤增加 CML 发病，低剂量重复接触的风险更大。但大多数 CML 患者病因不明。化学毒物、病毒未能肯定是本病的致病因素。

2. Ph 染色体是 CML 患者骨髓细胞有特征性的标记染色体。90%以上的 CML 患者有 Ph 染色体 [t (9；22) (q34；q11)]，形成 bcr/abl 融合基因。由 BCR 基因第 3 外显子和 ABL 基因第 2 外显子融合形成 BCR3/ABL2 (b3a2) 表达异常酪氨酸激酶活性的蛋白质 P210，可能是触发了 CML 细胞增殖失控所在。有关融合基因在 CML 发生发展中所起的作用还待深入研究。6-磷酸葡萄糖脱氢酶 (G6PO) 同工酶的研究支持 CML 发生于接近功能干细胞水平 (即多细胞系单克隆增殖)。这可能是为什么有些 CML 患者在诊断血像和骨髓象除粒系病变，还存在血小板异常增多的基础。

【临床表现】

不同的病期有不同的表现

1. 慢性期

(1) 起病情况：起病缓慢，症状轻，逐渐出现疲乏、消瘦、食欲减退、出汗等一般虚弱症状。由子代谢率增高，早期可出现类似甲状腺功能亢进的表现，如怕热、食欲增多、体重减轻等。贫血、发热多在后期出现。

(2) 脾肿大：约 95%的病例有脾肿大。有左上腹不适与闷胀感。肿大的脾脏可发生脾梗死、脾周围炎，但很少发生脾破裂。脾梗死时可有剧烈腹痛，并可放射至左肩；脾区局部可听到摩擦音。

(3) 肝肿大：约 45%的病例有肝肿大。

（4）全身浅表淋巴结肿大。

（5）胸骨压痛：较常见，多在胸骨体部，但压痛区范围较小，这是慢粒重要的体征；其疼痛程度与白血病细胞的浸润成正比。

（6）其他：部分病例有骨骼隐痛，眼底变化较常见，皮肤浸润或中枢神经系统白血病则多为晚期表现。晚期还常有血小板过少，并可因此出现紫癜、鼻出血、呕血、阴道出血等。女性患者可发生闭经，男性患者罕见有阴茎异常勃起。慢粒可并发结核病（且结核病可不典型）亦可并发溃疡病、淋巴瘤等。

2. 加速期

（1）发热，抗生素治疗无效。

（2）骨骼疼痛。

（3）脾进行性肿大。

（4）贫血进行性加重。

（5）出血。

3. 急变期

（1）高热持续不退，贫血和出血重。

（2）骨骼和关节疼痛。

（3）髓外白血病浸润的表现。

【入院检查】

1. 慢性期

（1）血象：外周血白细胞增多，主要为中性中幼、晚幼和杆状核粒细胞，原始和早幼粒细胞小于10%，嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞增多，可有少量的红细胞。

（2）骨髓象：增生明显活跃和极度活跃，以粒细胞系统增生为主，主要为中性中幼、晚幼和杆状核粒细胞，原始和早幼粒细胞小于10%，嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞增多。

（3）组织化学染色：中性粒细胞碱性磷酸酶积分明显降低。

（4）遗传学检查：有Ph染色体和bcr/abl融合基因重排。

（5）造血祖细胞培养：CFU-GM 集落和集簇明显增加。

2. 加速期

（1）血象：外周血嗜碱性粒细胞大于 20%，原始和早幼粒细胞大于 10%，血小板进行性减低和增高。

（2）骨髓象：原始和早幼粒细胞大于 10%，胶原纤维增生。

（3）遗传学检查：有 Ph 染色体和其他的染色体异常 [如 i(17) 和+8]。

（4）造血祖细胞培养：CFU-GM 集落减少，集簇增多。

3. 急变期

（1）血象：原始和早幼粒细胞大于 30%，原始细胞大于 20%。

（2）骨髓象：原始粒细胞大于 20%。

（3）遗传学检查：有 Ph 染色体和其他的染色体异常 [如 i(17) 和+8]。

（4）造血祖细胞培养：CFU-GM 集落呈小簇生长或不生长。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 慢性期

（1）一般情况：低热、头昏、乏力、消瘦、食欲减退、出汗等。

（2）血象：外周血白细胞增多，主要为中性中幼、晚幼和杆状核粒细胞，原始和早幼粒细胞小于 10%，嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞增多，可有少量的红细胞。

（3）骨髓象：增生明显活跃和极度活跃，以粒细胞系统增生为主，主要为中性中幼、晚幼和杆状核粒细胞，原始和早幼粒细胞小于 10%，嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞增多。

（4）组织化学染色：中性粒细胞碱性磷酸酶积分明显降低。

（5）遗传学检查：有 Ph 染色体和 bcr/abl 融合基因重排。

（6）造血祖细胞培养：CFU-GM 集落和集簇明显增加。

2. 加速期

（1）不明原因的发热、贫血、出血、骨骼疼痛等。

（2）脾进行性肿大。

（3）非药物性的血小板进行性的降低和增高。

（4）外周血嗜碱性粒细胞大于 20%。

（5）血象和骨髓象中原始和早幼粒细胞大于 10%。

（6）骨髓中胶原纤维明显增生。

（7）有 Ph 染色体以外的其他染色体异常 [如 i (17) 和+8]。

（8）造血祖细胞培养可见 CFU-GM 集落减少，集簇增多。

（9）对原有效的治疗药物无效。

3. 急变期

（1）高热、贫血、出血、骨骼疼痛、脾明显肿大。

（2）外周血和骨髓中原始细胞或原始加幼稚淋巴细胞，原始加幼稚单核细胞大于 20%。

（3）外周血原始粒细胞大于 20%。

（4）骨髓中原始粒细胞大于 20%。

（5）有髓外原始细胞浸润。

（6）造血祖细胞培养：CFU-GM 集落呈小簇生长或不生长。

（二）鉴别诊断

1. 真性红细胞增多症　临床表现有皮肤和黏膜发绀、脾肿大、高血压等；实验室检查可见血红蛋白浓度：≥180/L（男性）或≥170/L（女性）；红细胞数：≥6.5×10^{12}/L（男性）或≥6.0×10^{12}/L（女性）；红细胞容量：≥39ml/kg（男性）或≥27ml/kg（女性）；红细胞压积：≥0.54L/L（男性）或≥0.50 L/L（女性）；白细胞数：多次>11.0×10^{9}/L（无发热或感染）；血小板数：多次>300×10^{9}/L 外周血中性粒胞碱性磷酸酶染色活性增加，积分>100；骨髓增生明显活跃，粒细胞、红细胞和巨核细胞系统都增生。

2. 粒细胞型类白血病反应　白细胞数可达 30×10^{9}/L 以上，或外周血涂片上出现幼稚粒细胞。成熟的中性粒细胞胞浆中可见中毒颗粒和空泡，中性粒细胞碱性磷酸酶染色阳性，积分明显增

高；骨髓可见粒细胞增生，核左移和中毒颗粒，但无细胞畸形，无染色体的异常。如感染、恶性肿瘤、中毒、出血、溶血、外伤和过敏性休克等。

3. 骨髓纤维化　有低热、乏力、心悸、盗汗、骨痛、巨脾、肝肿大等表现。实验室检查可见血红蛋白浓度减少，呈正细胞正色素性贫血，外周血有少量幼红细胞，成熟红细胞形态和大小不一，常发现泪滴形或椭圆形细胞；网织红细胞增高；白细胞数增多或正常，一般在 50×10^9/L 以下，以成熟粒细胞为主，可见中幼和晚幼粒细胞和少量原始和早幼粒细胞。中性粒细胞碱性磷酸酶活性增高；血小板早期增多，晚期减少，可见巨核细胞碎片和巨大血小板，血小板功能异常；骨髓多部位穿刺显示“干抽”，在疾病早期，骨髓增生活跃，以粒细胞系和巨核细胞系增生为主；后期骨髓增生减低；骨髓组织病理学：早期骨髓示细胞增生，有大量巨核细胞和大量纤维组织增生；晚期见广泛的纤维组织增生，骨质和骨小梁明显增多，骨髓造血细胞明显减少。X 线检查：可见 30%~50%的病人有骨质硬化征象（或称“毛玻璃”征象），骨质密度增高，骨小梁明显增多和变粗，其间有不规则的透亮区，骨干骨内膜可见不规则的增厚。常发生在脊椎、肋骨、盆骨和长骨的近端。

【诊疗原则】

慢性粒细胞白血病根据外周血粒细胞明显增多，分类呈骨髓样的血象，血小板增高，脾明显肿大，中性粒细胞碱性磷酸酶染色积分减低或阴性，Ph 染色体阳性，bcr/abl 基因重排可诊断。

如果有 HLA 相关的亲缘性供体，在诊断慢性期一年内做造血干细胞移植，如果无供体，则采用传统的化疗。

【治疗措施】

（一）慢性期的治疗

1. 化疗

（1）单药化疗

1）羟基脲：羟基脲是一种周期特异性抑制 DNA 合成药物，其作用是抑制核苷酸还原酶，影响 DNA 的合成。初始剂量 1~2g，口服，一天 3 次。当白细胞数降到治疗前的一半时减半，即 0.5~1.0g，一天 3 次；当白细胞数降到接近正常时，给予维持量，即每天 0.5~lg。该药起效快，能很快使白细胞下降，用药 3 天开始见效，停药后白细胞的回升也较快，是目前临床上治疗慢粒的首选药物。由于本药血液缓解时间较短，需长期用药维持治疗，单用羟基脲不能达到细胞遗传学缓解。

2）阿糖胞苷：阿糖胞苷是一种周期特异性抗代谢类药物，作用于 S 期，选择性抑制 DNA 合成。剂量为每天 15~20mg/m^2，静脉滴注，每月用 10 天。目前，临床上多采用小剂量阿糖胞苷与干扰素联合使用，可获得较好的临床血液学、细胞遗传学的缓解率。

3）白消安：白消安是一种烷化剂，此药对幼粒细胞有选择性抑制作用，对淋巴细胞无作用。初始剂量 2~4mg，口服，每天 3 次；当白细胞下降至 50×10^9/L 左右时，可减为 2mg，每天 2~3 次；当白细胞进一步下降到 15×10^9/L 时，减为 2mg，每天 1~2 次或暂时停药观察；当白细胞小于 5.0×10^9/L 时需停药，停药后药效仍可持续 14 天。该药的作用缓慢，在体内代谢产物排出体外速度也很慢，停药后药物的作用能维持 4 周左右。一般用药后 2 周左右白细胞开始下降，在 3~4 周逐渐明显，初次缓解后一般不作维持治疗。对停药后容易复发的病人，可每日或隔日口服 2mg 进行维持治疗。在用药的过程中，如果血小板减少，低于 100×10^9/L 时，也要减量或停药。

4）其他药物：二溴甘露醇、6-巯嘌呤、环磷酰胺、靛玉红和异靛甲等，这些药物虽都能使慢粒达到一定程度的临床血液学缓解，但疗效不及羟基脲，不作首选。

（2）联合化疗：选择两种或两种以上化疗药物的联合化疗，以达到消灭 Ph 阳性细胞克隆的目的。常用的联合化疗方案是 HA 方案。其他常用的治疗急性白血病的联合化疗方案也可用于慢粒

慢性期的治疗。联合化疗可使患者较快达到临床血液学缓解，但不能减少进入加速期的发生率，因此未作广泛使用。

2. α 干扰素 干扰素是一种细胞因子，具有抗病毒、抑制细胞增殖和免疫调节等多种作用。按生化结构和抗原性的不同分为 α、β 和 γ 三种干扰素。α 干扰素比 γ 干扰素强，α 干扰素初始剂量为 300 万 U，皮下或肌肉注射，隔日 1 次，以后可逐渐增加到每天 500 万~900 万 U。多数病人在 3 个月内出现疗效，对早期的慢粒慢性期效果较好，临床血液学缓解率达 77%，完全细胞遗传学缓解率为 25%。因此 IFN-α 能明显延长 CML 生存期。干扰素用于慢粒的治疗可以单独使用，或联合其他化疗药物，也可用在异基因造血干细胞移植后复发的病人。临床上干扰素常与羟基脲和小剂量阿糖胞苷联合使用时，起效快，临床血液学缓解率和细胞遗传学缓解率高。干扰素常见的副作用是发热、畏寒、头痛等流感样症状，可用解热镇痛药对症处理。其他可见肝肾功能损害，停药后可恢复正常。

目前尚不知 IFN-α 该用多久最佳，一般推荐持续应用至细胞遗传学反应率下降时才停药，或对完全细胞遗传学缓解率者再持续应用 2~3 年。

但是 α 干扰素治疗后达到细胞遗传学缓解的患者是否意味着 CML 的治愈？通过 RT-PCR 检测 BCR/ABL 基因转录的结果表明：用 α 干扰素治疗的患者绝大多数 BCR/ABL 基因的 RT-PCR 结果仍然为阳性。近来通过 FISH 方法检测 α 干扰素治疗后达到细胞遗传学缓解患者，仍然有相当数量的血液和骨髓细胞含有 BCR/ABL 基因。由于用 α 干扰素治疗 CML 后，绝大多数达到细胞遗传学缓解的患者最终都会复发，因此 α 干扰素的治疗后长期生存率并不高。

3. 甲磺酸伊马替尼 CML 特征性的 Ph 染色体，形成了 BCR/ABL 融合基因，产生的 Bcr/Abl 融合蛋白的酪氨酸激酶活性异常增高，从而导致 CML 的发生和发展。甲磺酸伊马替尼是一种低分子量的 2-苯胺嘧啶衍生物，它通过竞争 ATP 结合位点选择性

抑制 BCR/ABL 蛋白的激酶活性，有效地抑制 BCR/ABL 激酶底物中酪氨酸残基的磷酸化，使该酶失活，进而阻止了一系列的信号传导。甲磺酸伊马替尼也抑制干细胞因子受体和血小板衍生生长因子受体的酪氨酸激酶活性。但不影响其他激酶活性。

（1）甲磺酸伊马替尼常规剂量为 300~400mg，口服，每日 1 次；大剂量为 400mg，口服，每日 2 次。常规剂量和大剂量的血液学缓解率分别为 98%和 97%，完全细胞遗传学缓解率分别为 52%和 74%，BCR/ABL 转阴率分别为 7%和 19%。大剂量对骨髓抑制的作用更强。

（2）甲磺酸伊马替尼可与小剂量阿糖胞苷联合使用，完全血液学缓解率为 100%，完全细胞遗传学缓解率为 85%。因此甲磺酸伊马替尼与小剂量阿糖胞苷联合使用可增加完全细胞遗传学缓解率。

（3）甲磺酸伊马替尼的常见副作用有骨髓抑制、恶心、呕吐、浮肿、肌肉和关节疼痛、腹泻和皮疹等。

4. 造血干细胞移植

（1）异基因造血干细胞移植：异基因造血干细胞移植是至今最有希望治愈慢粒的方法，但也是高风险的治疗方法。对患者治愈可能性的评估，则要根据下列四项因素：年龄、供受体间的组织相容性、病程长短、供受体间的性别是否相同。凡年龄小于 45 岁、有条件者应首选异基因造血干细胞移植。

1）慢粒慢性期经过异基因造血干细胞移植后的 5 年生存率为 60%~90%，无病生存率为 50%~80%，复发率为 20%~30%。复发后仍为慢性期者可用干扰素治疗或再用同一供体作第 2 次异基因造血干细胞移植。

2）对异基因造血干细胞移植后要进行监测，RT-PCR 检测 BCR/ABL 基因比细胞遗传学检测 Ph+染色体更方便、更敏感。70%的 CML 慢性期在接受异基因造血干细胞移植后一年内 BCR/ABL 基因呈阴性。如 BCR/ABL 基因呈阳性或从阴性转为阳性的异基因造血干细胞移植后的患者，绝大多数会出现遗传学的复

发，最终出现血液学复发。

3）异基因造血干细胞移植后复发患者，要采用供体淋巴细胞输注。异基因造血干细胞移植后复发的患者经联合应用 IFN-α 和输注原始供体的淋巴细胞可诱导再缓解。因此对于 BCR/ABL 阳性和骨髓中 Ph+细胞比例高的患者应进行供体淋巴细胞输注。

（2）自体造血干细胞移植：自体造血干细胞移植主要是自体造血干细胞移植亦可获得较好疗效。有文献报道，自体造血干细胞移植可使 90%的晚期慢粒再获缓解，部分病人可获 Ph 阴性造血，但时间短。影响自体造血干细胞移植疗效的主要原因是移植物中微量残留 Ph 阳性克隆的复燃。为提高自体造血干细胞移植后能获得持久 Ph 阴性造血，可以进行体外净化，或者通过大剂量阿糖胞苷、柔红霉素、足叶乙甙等化疗进行“体内净化”后，从骨髓和血液中收集 Ph 阴性细胞，然后进行自体造血干细胞移植，有待于进一步探索。

5. 基因治疗 基因治疗研究处于实验阶段。BCR/ABL 融合基因及其表达产物 P210 在慢粒发病中起关键作用，利用反义 BCR/ABL 寡核苷酸选择性地抑制慢粒克隆的作用，从分子水平来抑制 BCR/ABLmBNA 及其产物 P21 的表达是今后治疗慢粒的一种有广泛前景的方法。用反义基因体外净化微量残留 Ph 阳性克隆细胞，进行自体造血干细胞移植，可能会使慢粒患者获得治愈的机会。

6. 其他

（1）白细胞单采：在慢性期白细胞计数超过 200×10^9/L 加速和急变期超过和达到 100×10^9/L 和/或血小板超过 1000×10^9 时，可行白细胞和/或血小板单采清除术，能迅速降低血液中的白细胞数和/或血小板数，减少因细胞数过高引起的头晕、耳鸣、视力模糊等症状。

（2）脾切除：慢粒患者常伴有脾肿大，除非合并脾功能亢进或巨脾引起压迫症状而药物治疗效果欠佳，一般不主张行脾切除术，脾切除不能延长生存期及减少急变率。

（3）合并阴茎异常勃起：可用白细胞清除术、联合化疗和

用甲氨蝶呤 10mg 加地塞米松 5mg 作鞘内注射，隔日 1 次。

（二）加速期和急变期的治疗

1. 甲磺酸伊马替尼　剂量 400mg，无效可加大到 800mg。

2. 联合化疗　按急性白血病的联合方案治疗。

3. 造血干细胞移植　在加速期行造血干细胞移植仍有少数患者可长期无病生存，急变期对治疗反应最差。

加速期和急变期的治疗中急淋变比急粒变预后稍好，急淋变按急性淋巴细胞白血病治疗后有 30%~40%的患者可获缓解。大多数急性变的慢粒患者对化疗药物不敏感，即使缓解其持续时间也很短，预后差。

【疗效评价】

（一）临床疗效（血液学缓解的疗效判断）标准

分完全缓解、部分缓解和未缓解三级。

1. 完全缓解标准

（1）临床：无贫血出血感染及白血病细胞浸润表现。

（2）血象：血红蛋白>100g/L，白细胞总数<10.0×10^9/L，分类无幼稚细胞，血小板 100×10^9~400×10^9/L。

（3）骨髓象：正常。

2. 部分缓解标准　临床、血象及骨髓象 3 项中有 1 或 2 项未达到完全缓解标准。

3. 未缓解标准　临床、血象及骨髓象 3 项均未达到完全缓解标准及无效者。

（二）细胞遗传学缓解判断标准

细胞遗传学缓解的判断是根据治疗后采用染色体技术检查 Ph。

（三）细胞所占的比例来判断。

1. 完全细胞遗传学缓解　Ph（+）细胞消失。

2. 部分细胞遗传学缓解　Ph（+）细胞 1%~34%。

3. 微小细胞遗传学反应　Ph（+）细胞为 35%~90%。

4. 无细胞遗传学反应　Ph（+）细胞大于 90%。

（四）分子学效应判断标准

目前要谨慎应用 PCR 阴性或完全分子学缓解，这样可使人们错误的认为白血病细胞已经检测不到。由于 PCR 的敏感性受技术的影响仍然较大，目前国外把 BCR-ABL/BCR 值较治疗前下降 4.5log 定为最大的分子学效应；下降 3log 或以上为主要分子学效应。

（五）疗效

经化疗后中数生存期约 39~47 个月，5 年生存率 25%~50%。姑息性白消安或羟基脲治疗是不会取得治愈的。干扰素、激烈化疗或同种造血干细胞移植治疗，可使病人生存时间延长。巨脾肝肿大血小板计数增多骨髓及全血中原始细胞和碱性细胞增多高龄，都属预后不良因素。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：慢性期饮食无特殊要求，但对于加速期和急变期的患者应该给予高蛋白、高热量和容易消化的食物。

（2）起居：慢性期可从事轻微的体力活动。加速期和急变期要卧床休息。

2. 注意事项

（1）慢性期的病情比较稳定，治疗期间需要每周复查一次血液分析和外周血细胞形态学，以观察病情的变化和调整用药的量；如果白细胞和血小板波动很大，则需要 2~3 天复查一次血液分析。

（2）如果亲属中有与患者的 HLA 相合者，且经济条件容许，在 1 年内进行造血干细胞移植。

（3）加速期和急变期需要住院治疗。

3. 常规用药　慢性期患者的常规用药（选一种药物）：

（1）羟基脲：治疗量每次 0.5~1.0g，每天 3 次；维持量每次 0.5g，每天 1~2 次。

（2）甲磺酸伊马替尼：每天 400mg。

（高清平）

第三十一章　慢性淋巴细胞性白血病

慢性淋巴细胞性白血病（Chronic Lymphocytic Leukemia，CLL）是一种免疫不成熟和功能不全的小淋巴细胞克隆性增生，逐步积累并浸润骨髓、血液、淋巴结和其他器官，最终导致造血功能衰竭的恶性疾病。

【病因与发病机制】

CLL的病因不清。离子射线、细菌和病毒感染以及慢性抗原刺激与CLL无关。亦未找到任何化学物品对CLL有致病作用。但目前越来越多的资料表明，CLL的发病是多步骤过程，与CLL细胞遗传学和基因调控异常、细胞因子等多方面作用有关。

【临床表现】

1. 起病情况　起病缓慢，自觉症状不明显，有些病人因疲乏和低热而就诊，不少病人因健康体检或因患其他疾病查外周血才被发现。

2. 全身表现　有头昏、乏力、消瘦、食欲减退、出汗等表现。

3. 淋巴结和肝脾肿大　淋巴结肿大部位常见颈、腋和腹股沟处，为蚕豆大小，表面光滑，质中等硬度，无压痛，无粘连，如为深部淋巴结肿大可产生压迫症状。脾肿大多为轻中度。肝肿大一般比脾肿大的程度小，为中等硬度。

4.其他　10%的病人可并发自身免疫性溶血性贫血，50%可见皮肤的改变，其中非特异性的改变有瘙痒、湿疹和丘疹等，特异性的改变有结节和红皮病。

5. 器官浸润的表现　肺浸润的表现为咳嗽和胸腔积液。胃肠道浸润的表现为厌食、上腹饱涨、腹痛和腹泻等。骨骼浸润的表现为骨痛和溶骨性损害。泌尿道浸润的表现为蛋白尿和血尿等。

【入院检查】

1. 血象 白细胞增多，大于 10×10^9/L；淋巴细胞增多，≥50%，绝对值≥5×10^9/L，以成熟的淋巴细胞为主，可见幼稚淋巴细胞。

2. 骨髓象 增生活跃或明显活跃，淋巴细胞≥40%，以成熟的淋巴细胞为主。原淋巴细胞及幼淋巴细胞少见，一般小于 5%。粒细胞系及红细胞系增生减低，后期巨核细胞系也减低。

3. 细胞化学染色 淋巴细胞 PAS 呈颗粒状阳性反应；ACP 可为阴性反应，也可呈阳性反应，但此酶能被 L-酒石酸抑制；AKP 积分往往增高。

4. 免疫学检查 B-CLL：小鼠玫瑰花结试验阳性，sIg 弱阳性，呈 κ 或 λ 单克隆轻链型，CD_5、CD_{19}、CD_{20} 阳性，CD_{10}、CD_{22} 阴性。T-CLL：绵羊玫瑰花结试验阳性，CD_2、CD_3、CD_8（或 CD_4）阳性，CD_5 阴性。

5. 病理学检查 赘生性淋巴细胞为弥漫性或结节性浸润或两者混合型。CLL 的淋巴细胞多属 B 细胞性，偶可有纤维增生。

6. 超微结构检查 白血病性淋巴细胞与正常淋巴细胞大致相似。部分细胞胞核常有凹陷，核膜上可见较多核孔，常见 1~2 个核仁，核边缘有核泡，胞质的核糖体丰富，粗面内质网往往较少。线粒体较大并呈圆形或椭圆形。高尔基体较少，一般无颗粒。

7. 细胞遗传学和分子生物学 CLL 中可发现染色体易位，t(14；19) 第 14 号染色体上的断裂点位于免疫球蛋白重链基因的类型转换区上。

8. 流式细胞仪检查

(1) 联合表达 CD_5 和 CD_{19}，低表达 CD_{20} 和 $CD_{79}b$。

(2) 敏感检查 CLL 的微小残留病。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断标准

1. 国内诊断标准

（1）全身症状：有头昏、乏力、消瘦、食欲减退、出汗等表现。

（2）体征：有淋巴结和肝脾肿大。

（3）血象：白细胞增多大于 10×10^9/L，淋巴细胞增多，≥50%，绝对值≥5×10^9/L，以成熟的淋巴细胞为主，可见幼稚淋巴细胞。

（4）骨髓象：增生活跃或明显活跃，淋巴细胞≥40%，以成熟的淋巴细胞为主。

（5）免疫学检查：B-CLL：小鼠玫瑰花结试验阳性，sIg 弱阳性，呈 κ 或 λ 单克隆轻链型，CD_5、CD_{19}、CD_{20}、阳性，CD_{10}、CD_{22} 阴性。T-CLL：绵羊玫瑰花结试验阳性，CD_2、CD_3、CD_8（或 CD_4）阳性，CD_5 阴性。

2. 国际 CLL 工作组诊断标准

（1）外周血淋巴细胞持续超过 10×10^9/L，大多数细胞为形态学成熟的淋巴细胞。

（2）骨髓淋巴细胞超过 30%。

（3）外周血淋巴细胞证实为单克隆 B 细胞。

满足第 1 条加 2 或 3 中任何一条就能诊断 CLL；如果外周血淋巴细胞低于 10×10^9/L 则必须同时满足第 2 和第 3 条。

3. 国立癌症中心工作组（NCI）诊断标准

（1）外周血中淋巴细胞计数超过 5×10^9/L，不典型细胞少于 55%。细胞应表达 B 细胞特异分化抗原（CD_{19}、CD_{20} 和 CD_{24}），CD_5 必须阳性。

（2）骨髓超过 30%的有核细胞淋巴细胞。

（二）分期和分型

1. 分期标准

（1）Binnet 临床分期标准

1）A 期：白细胞增多大于 10×10^9/L，淋巴细胞增多，≥50%，绝对值≥5×10^9/L，无贫血和血小板减少；骨髓增生活跃或

明显活跃，淋巴细胞≥40%；淋巴结（颈、腋和腹股沟）、肝和脾这五个区域中有一或二个区域肿大。

2）B 期：白细胞增多大于 10×10^9/L，淋巴细胞增多，≥50%，绝对值≥5×10^9/L，无贫血和血小板减少；骨髓增生活跃或明显活跃，淋巴细胞≥40%；淋巴结（颈、腋和腹股沟）、肝和脾这五个区域中有三个或以上区域肿大。

3）C 期：白细胞增多大于 10×10^9/L，淋巴细胞增多，≥50%，绝对值≥5×10^9/L，有贫血和血小板减少；骨髓增生活跃或明显活跃，淋巴细胞≥40%；无论有无淋巴结、肝和脾肿大。

（2）Rai 临床分期标准

1）0 期：淋巴细胞绝对值增多>15×10^9/L。

2）Ⅰ期：淋巴细胞绝对值增多>15×10^9/L，伴淋巴结肿大。

3）Ⅱ期：淋巴细胞绝对值增多>15×10^9/L，伴肝和/或脾肿大。

4）Ⅲ期：淋巴细胞绝对值增多>15×10^9/L，伴贫血（Hb<110g/L）。

5）Ⅳ期：淋巴细胞绝对值增多>15×10^9/L，伴血小板减少（PLT<100×10^9/L）。

2. 分型标准

（1）按细胞类型分型

1）B 细胞型：B-CLL 患者的血液和骨髓有 CD_5^+的 B 淋巴细胞侵犯，表现为淋巴结肿大和/或肝脾肿大。有相当一部分患者没有任何异常体征，易出现低丙种球蛋白血症、自身免疫性溶血或自身免疫性血小板减少。恶性细胞的典型免疫表型为 CD_5^+、表面免疫球蛋白弱阳性（Sig+）、CD_{23}^+、$CD_{79}b^-$以及 FMC7-。12 染色体三体及 13q 缺失是常见的染色体异常。bcl-2 蛋白常过度表达。

2）T 细胞型：T-CLL 具有侵袭性临床病程，其特征是高淋巴细胞计数，显著的肝脾肿大，贫血，血小板减少和平均生存期不到 1 年。大部分伴 14 号染色体异常。

（2）按骨髓活检分型

1）结节型：淋巴细胞在骨髓内呈散在的结节状的分布。

2）间质型：表现为纤维增生。

3）混合型：淋巴细胞在骨髓内呈结节状和弥漫性混合分布。

4）弥漫型：淋巴细胞在骨髓内呈弥漫的分布。

（3）按临床进展分型

1）稳定型：无症状。一般情况良好。

2）活动型：发热，体重减轻，肝脾淋巴结明显肿大，进行性贫血和/或血小板减少，白细胞和淋巴细胞进行性增加。

（三）鉴别诊断

1. 急性单纯性淋巴结炎　急性单纯性淋巴结炎时，肿大的淋巴结为疼痛性，有严格的局限性，可发现原发的感染灶。如枕部和耳后的淋巴结炎由头皮感染引起，腹股沟的淋巴结炎由腿、足和外生殖器的感染引起，颌下的淋巴结炎提示口和咽部的感染。

2. 慢性非特异性淋巴结炎　慢性非特异性淋巴结炎时，肿大的淋巴结质硬而无压痛，淋巴结穿刺和活检为慢性非特异性淋巴结炎。

3. 淋巴结结核　淋巴结结核以颈淋巴结结核最常见。常表现颌下、颈前三角和锁骨上淋巴结肿大，其特点为淋巴结互相粘连和与周围组织粘连，病理检查可见上皮样细胞。

4. 染性淋巴细胞增多症　常发生在 14 岁以下的儿童，先有上呼吸道病毒感染的症状和消化道病毒感染的症状，继而出现全身淋巴结肿大，质软，无压痛，白细胞数增加，淋巴细胞增多，均为成熟的小淋巴细胞。

5. 嗜酸性肉芽肿　有全身淋巴结肿大，质中等硬度，无压痛，常伴皮肤瘙痒，色素沉着，淋巴结中肉芽组织增生、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润。

6. 系统性红斑狼疮　淋巴结轻度肿大，但还有颧部红斑、盘状红斑、光敏感、口腔溃疡、关节炎、浆膜炎、肾脏病变、神经系统异常、血细胞减少、抗核抗体和抗双链 DNA 抗体阳性等。

7. 巨球蛋白血症　巨球蛋白血症有肝、脾淋巴结肿大，但主要见于老年病人，临床表现有贫血和出血，中枢和周围神经系统

表现，视力障碍，雷诺现象；实验室检查可见全血细胞减少，骨髓、肝、脾和淋巴结中有浆细胞浸润，血清中 IgM>10g/L，血液黏度增高。

8. 骨髓转移癌 骨髓转移癌可见肝、脾和淋巴结肿大，全血细胞减少，网织红细胞减少，贫血呈进行性加重，外周血可见幼稚粒细胞和幼稚红细胞，但骨髓穿刺时干抽，骨髓可见转移癌细胞。

9. 毛细胞白血病 临床表现有脾肿大、消瘦、乏力、出血和感染，免疫学检查 SIg、CD_{19}、CD_{20}、CD_{21}、CD_{22}、$CD_{11}c$、CD_{25} 和 CD_{103} 阳性，CD_5 和 CD_{10} 阴性。但实验室检查有贫血或全血细胞减少，骨髓“干抽”，显微镜下毛细胞大小不一，直径 10~15，胞浆量多，呈天蓝色，周边不规则，呈锯齿状或有伪足突起，有时呈细长毛发状，核呈椭圆，可见凹陷，偶见核仁，相差镜下可见毛细胞有细长的毛发状胞浆突起，透射电镜下在胞浆内可见核糖体-板层复合物，细胞化学染色可见糖原染色阳性，酸性磷酸酶染色阳性，不被酒石酸抑制；α 醋酸奈酯酶阳性，不被氟化钠抑制。免疫学：SIg、CD_{19}、CD_{20}、CD_{21}、CD_{22}、$CD_{11}c$、CD_{25} 和 CD_{103} 阳性，CD_5 和 CD_{10} 阴性。

10. 幼淋细胞白血病 有脾肿大而无淋巴结肿大；外周血白细胞增高，在 100×10^9/L，幼稚淋巴细胞占 55%以上，骨髓幼稚淋巴细胞占 50%以上。幼稚淋巴细胞体积大，胞浆嗜碱，核圆，核仁大而清晰，多为单个，核染色质致密。细胞化学染色可见糖原染色阳性，酸性磷酸酶染色阳性，不被酒石酸抑制。过氧化物酶、苏丹黑脂质、α 醋酸奈酯酶阳性、氯醋酸奈酚脂酶（NCE）均为阴性。免疫学：75%为 B 细胞型（Sig 和 CD_{19} 阳性），25%为 T细胞型（CD_2 和 CD_5 阳性）。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

1. 有 40%的患者无临床症状，仅仅在体格检查时发现。

2. 诊断的最低标准是外周血淋巴细胞持续超过 10×10^9/L，大多数细胞为形态学成熟的淋巴细胞，骨髓淋巴细胞超过 30%。

3. 如果外周血淋巴细胞低于 10×10^9/L，则必须有骨髓淋巴细胞超过 30%，外周血淋巴细胞证实为单克隆 B 细胞。

（二）治疗原则

1. 开始治疗时应该选用最有效的诱导缓解方案，如果能够使微小残留病转阴，则不需要进一步治疗。

2. 如果微小残留病持续阳性，而且逐渐增加，则应用单克隆抗体强化和巩固治疗。

3. 异基因造血干细胞移植是治愈 CLL 的可能方法，可使 CLL 患者平均 5 年无病生存率达到 40%，对年龄小于 45 岁、临床 B 或 C 期的病人有条件者应尽量考虑。

【治疗措施】

慢性淋巴细胞性白血病好发于中老年人，多进展缓慢，目前尚无治愈的办法。因此主张保守治疗，即根据疾病的分期选择治疗方案。

（一）治疗指征

对 B 和 C 期的患者或者出现下列情况时需要积极治疗。出现 CLL 进展的表现（如发热、盗汗、进行性消瘦等）；骨髓浸润（如白细胞和/或血小板减少）；免疫性并发症（如自身免疫性溶血性贫血和免疫性血小板减少）；进行性淋巴结肿大和/或脾肿大伴压迫症状；外周血淋巴细胞明显增高或进行性增高；反复感染；淋巴细胞倍增时间小于 12 个月；骨髓淋巴细胞比例超过 80%或活检有弥漫性淋巴细胞浸润；多种核型异常；出现 M 蛋白。

（二）治疗方法

1. 化疗

（1）苯丁酸氮芥：苯丁酸氮芥（chlorambucil, CLB）属烷化剂类抗肿瘤药物，迄今为止是治疗慢性淋巴细胞性白血病的首选药物。连续给药方式：每天 0.1~0.2mg/kg，口服，2~3 周出现疗

效，8 周达到高峰；当外周血淋巴细胞下降一半时，剂量减半，直到淋巴细胞计数到 10×10^9/L 给予维持剂量。间断给药方式：每天 0.4~0.8mg/kg，口服，连用 4 天，4 周重复 1 次。常见的副作用有骨髓抑制、胃肠道反应、皮疹等，少见的有肝、肾功能损害等。苯丁酸氮芥的有效率约 45%~80%，但很少能达完全缓解，且苯丁酸氮芥治疗只是减轻症状，不能有效的延长病人的生存期。

苯丁酸氮芥可单独使用，也可和泼尼松连用。在慢性淋巴细胞性白血病合并免疫性并发症时可加用强的松（每天 0.8mg/kg）。

（2）环磷酰胺：环磷酰胺用于对苯丁酸氮芥不敏感的病人，尤其是病情较重、幼淋巴细胞增多或血小板减少者。常用剂量是每天 1~2mg/kg，口服，或 20mg/kg，静脉注射，每二周 1 次。疗效与苯丁酸氮芥相似。

（3）嘌呤类似物

1）氟达拉滨（FDR）：氟达拉滨是氟化嘌呤类似物，其作用机制是氟达拉滨在血浆中快速脱去磷酸，经载体介导进入细胞，通过脱氧胞苷激酶磷酸化的物质可通过抑制核糖核酸还原酶和 DNA 多聚酶，抑制 DNA 的合成。因为淋巴组织中脱氧腺苷激酶活性很高，氟达拉滨对淋巴系统肿瘤的作用明显。氟达拉滨的用法为：每天 25~30mg/m^2，静脉注射，连用 5 天，间隔 23 天，一般用 6 个疗程。由于完全缓解率高（初治为 37%，难治者 15%），氟达拉滨很可能成为治疗 CLL 的一线药物。它的主要副作用是骨髓抑制和感染，少数有恶心、呕吐、口炎、腹泻及轻度的末梢神经病变。氟达拉滨与环磷酰胺（FC）合用和与环磷酰胺、米托恩醌（FCM）合用比单用氟达拉滨的效果好。

2）2-氯脱氧腺苷（2-CDA）：是嘌呤类似物，有强大的抗淋巴细胞增殖作用，用于对常规化疗耐药或难治的慢淋。用法：每天 0.05~0.2mg/kg，静脉滴注，连用 7 天，间隔 4 周，一般用 4 个疗程，待淋巴细胞恢复正常后停止用药。若开始治疗时血小板小于 60×10^9/L，每天 0.05mg/kg；若血小板大于 60×10^9/L，每天

0.1mg/kg。根据疗效而调整剂量。化疗同时口服别嘌呤醇预防高尿酸血症。副作用有轻度骨髓抑制和可引起血小板减少。

3）2-脱氧可福霉素（DCF）：是嘌呤类似物，是从一种霉菌的培养液中分离出的一种抗生素，有抑制腺苷酸脱氨酶的作用，用于难治的慢淋。用法为：4mg/m²，静脉注射，每周或每2周1次。主要副作用为肝、肾功能损害及神经毒性，可引起呕吐、结膜炎、皮疹、乏力、骨髓抑制和持久的T淋巴细胞缺乏。

2. 联合化疗方案

（1）COP方案：

环磷酰胺（CTX）：每天300mg/m²，静脉注射，第1~5天；

长春新碱（VCR）：2mg，静脉注射，第1天；

泼尼松：40mg/m²，第1~5天。

先每月1次，用6个疗程，然后每三月1次，用6个疗程。

（2）CAP方案：

CTX：每天300mg/m²，静脉注射，第1~5天；

阿霉素（Adriamycin）：每天25mg/m²，静脉注射，第1天；

泼尼松：每天40mg，第1~5天。

（3）CHOP方案：

CTX：每天300mg/m²，静脉注射，第1~5天；

Adriamycin：25mg/m²，静脉注射，第1天；

VCR：2mg，静脉注射，第1天；

Prednisone：每天40mg；第1~5天。

（4）M_2方案：

卡氮芥：20mg/m²，静脉注射，第1天；

CTX：400mg/m²，静脉注射，第1天；

苯丁酸氮芥（马法兰）：每天4mg/m²，口服，第1~7天（或每天10mg/m²，口服，第1~4天）；

泼尼松：每天40mg，口服，第1~7天，然后每天20mg，口服，第8~14天；

VCR：2mg，静脉注射，第21天。

一般 35 天 1 次，共 6 疗程，对治疗有效的患者再巩固治疗。

（5）免疫治疗

1）白细胞介素-2 (IL-2) 和干扰素：IL-2 可使肿瘤负荷减少，和化疗连用；干扰素能使化疗诱导的缓解期延长，用于缓解后治疗。

2）单克隆抗体 (McAb)：对 CLL 特别是难治性 ClL 可能有效，且可与化疗药联合应用。

3）异基因造血干细胞移植：异基因造血干细胞移植是治愈 CLL 的可能方法，可使 CLL 患者平均 5 年无病生存率达到 40%，对年龄小于 45 岁、临床 B 或 C 期的病人有条件者应尽量考虑。

（6）放射治疗：巨脾和脾肿大伴脾功能亢进表现的患者可选择脾区照射治疗，局部淋巴结肿大伴明显症状者可局部照射。

（7）脾切除：脾功能亢进、免疫性并发症（如自身免疫性溶血性贫血和免疫性血小板减少）可进行脾切除。

（8）变异的治疗：CLL 变异后治疗效果差，幼淋变可用 CHOP 方案治疗。

（9）并发症的治疗

1）感染：CLL 患者易并发感染，除常规的抗感染治疗外，静脉注射丙种球蛋白可以防治感染。

2）贫血和出血：除治疗原发病外，可加用止血药物和适当输血。

3）免疫并发症的治疗：在治疗原发病的基础上加用糖皮质激素。

【疗效评价】

（一）疗效标准

1. 完全缓解　临床症状消失，受累淋巴结和肝、脾回缩至正常。外周血 WBC≤10×10^9/L，淋巴细胞绝对值<4×10^9，血红蛋白和血小板正常。骨髓中淋巴细胞<40%。

2. 部分缓解　症状减轻，累及淋巴结和肝、脾的区域数和或

肿大体积比治疗前减少 50%以上，且无新的累及区域出现。外周血 WBC 淋巴细胞绝对值和骨髓中淋巴细胞比例降至治疗前的 50%以上。血红蛋白和血小板正常或较治疗前增加 50%以上。

3. 无效　临床及实验室检查未达到上述“部分缓解”标准或反而恶化。

（二）疗效

治疗开始后，CLL 病人中位数生存时间是 4~5 年。早期病例存活期明显延长，中位数 7~8 年。死亡原因主要是骨髓衰竭导致严重贫血、出血或感染。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：BinnetAB 期和 Rai0-Ⅱ期饮食无特殊要求，但对于 BinnetC 期和 RaiⅢ-Ⅳ的患者应该给予高蛋白、高热量和容易消化的食物。

（2）起居：BinnetA B 期和 Rai0-Ⅱ期可从事轻微的体力活动；BinnetC 期和 RaiⅢ-Ⅳ的患者应卧床休息，避免处于人多的地方，以免感染。如果有重度贫血，需要卧床休息；中度贫血，可下床做轻微的活动；轻度贫血，可从事轻微的体力活动。如果有血小板减少者，皮肤和黏膜应避免搔抓、碰撞和挤压等，鼻腔避免用手挖，避免用牙签剔牙。

2. 注意事项

（1）治疗期间，需要每 3~7 天复查 1 次血液分析，以观察病情的变化。如白细胞波动较大，则隔天复查一次血液分析。

（2）BinnetC 期和 RaiⅢ-Ⅳ的患者应住院治疗。

（3）CLL 多为老年人，可能并发其他系统的疾病，应注意其他疾病的防治。

3. 常规用药切　干扰素 300 万单位，皮下注射，每周 3 次。

（陈友华）

第三十二章 淋巴瘤

淋巴瘤（Lymphoma）是一组起源于淋巴结或其他淋巴组织的恶性肿瘤，根据病理检查可分为霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤两大类。临床特点为无痛性淋巴结肿大，伴发热、贫血、肝脾肿大和恶液质。淋巴瘤在我国的发病率尚无确定资料，约为2.2/10万，男性约为1.39/10万，女性约为0.84/10万，居国内恶性肿瘤死亡率的第11~13位。本病可发生在任何年龄，发病高峰年龄在20~40岁之间。

【病因与发病机制】

本病的病因及发病机制均尚未明确，病毒病因学说目前最受重视，其他因素，如免疫因素、遗传因素、环境因素、某些慢性炎症或疾病等均可能与淋巴瘤的发病有关。

一般认为，霍奇金病主要来源于B细胞，非霍奇金淋巴瘤大多数来源于B细胞，少部分来源于T细胞，极少数亚型来源未明。

【临床表现】

由于病变部位和范围不同，临床表现也不一致。原发部位在淋巴结者多表现为无痛性颈和锁骨上淋巴结肿大，此外，腋下淋巴结和深部淋巴结可肿大及其相应的器官受压迫的表现；在结外的淋巴组织者多见于非霍奇金淋巴瘤，发生部位在扁桃体、鼻咽部、胃肠道、脾、骨骼和皮肤等。可伴有发热、消瘦、盗汗和皮肤瘙痒等。

【入院检查】

1. 血象　呈轻至中度贫血，少数网织红细胞增多、抗人球蛋白试验阳性。白细胞数正常。血小板数不定。

2. 血沉　增快。

3. 骨髓象　如病变侵犯骨髓可发现淋巴瘤细胞。

4. 淋巴结活检

（1）霍奇金病的淋巴结活检

1）淋巴细胞为主型：正常淋巴结结构破坏，淋巴细胞呈结节性浸润，主要为中小淋巴细胞。R-S 细胞极少见。

2）结节硬化型：交织的胶原纤维索将浸润细胞分隔成结节。R-S 细胞多见，呈腔隙型。

3）混合细胞型：纤维化伴局限坏死，浸润细胞呈多形性，R-S 细胞大量可见。

4）淋巴细胞耗竭型：组织细胞浸润，弥漫性纤维化和坏死，R-S 细胞较多。

（2）非霍奇金淋巴瘤的淋巴结活检：淋巴结正常结构消失，为恶性增生的淋巴细胞取代，淋巴结包膜被侵犯。

【诊断与鉴别诊断】

一、霍奇金病的诊断标准

1. 无痛性淋巴结肿大和相应的器官受压迫的表现，可伴有发热、消瘦、盗汗和皮肤瘙痒等，随着病情的进展而侵犯结外组织并引起相应的表现。

2. 中性粒细胞增多和嗜酸性粒细胞增多，血沉增快，粒细胞碱性磷酸酶活性增高，骨髓受侵犯则可发现 R-S 细胞，少数可并发溶血性贫血。

3. 淋巴结活检显示 R-S 细胞为巨大双核或多核细胞，直径 25~30μm，核仁巨大且明显。

二、非霍奇金淋巴瘤的诊断标准

1. 无痛性淋巴结肿大和相应的器官受压迫的表现，结外组织如韦氏咽环、胃肠道、骨、骨髓、皮肤、唾液腺、甲状腺、神经系统和睾丸等常受侵犯，可伴有发热、消瘦、盗汗和皮肤瘙痒等表现。

2. 全血细胞减少（骨髓受累时），脑脊液异常（中枢神经系

统受累)。血乳酸脱氢酶增高显示预后不良。

3. 淋巴结活检显示淋巴结正常结构消失，为恶性增生的淋巴细胞取代，恶性增生的淋巴细胞形态呈异形性，无 R-S 细胞，淋巴结包膜被侵犯。

三、恶性淋巴瘤的临床分期诊断

1. Ⅰ期 病变累及单个淋巴结区域（Ⅰ期），或单个结外器官（ⅠE 期）。

2. Ⅱ期 病变累及横隔同侧两个或以上淋巴结区域（Ⅱ期），或局限累及结外器官及横隔同侧一个以上淋巴结区域（ⅡE 期）。

3. Ⅲ期 病变累及横隔上下两侧淋巴结区域（Ⅲ期），或同时伴有局限累及结外器官（ⅢE 期），或伴脾受累（ⅢS 期）。

4. Ⅳ期 一个或多个结外器官广泛性或播散性受累，伴或不伴淋巴结肿大。受累的器官可用下列符号表示：H^+（肝受累），L^+（肺受累），M^+（骨髓受累），D^+（皮肤受累），P^+（胸膜受累），O^+（骨受累）。

各期按有无全身症状（诊断前 6 个月内无其他原因的体重减轻 10%以上、经常发热 38℃以上、盗汗）分为 A 组（无症状）和 B组（有症状）。

四、恶性淋巴瘤的分类诊断（WHO，2000）

（一）B 细胞肿瘤

1. 前 B 细胞肿瘤

前 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤（前 B 细胞急性淋巴细胞白血病）

亚型：t (9；22) (q34；q11) BCR/ABL

11q23 MLL 重组

t (1；19) (q23；p13) E2A/PBX1

t (12；21) (p12；q22) ETV/CBFα

2. 成熟（外周血）B 细胞肿瘤

（1）B 细胞慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤。

变异型：伴单克隆丙种球蛋白血症/浆细胞样分化。

（2）B 细胞幼淋巴细胞白血病。

（3）淋巴浆细胞样淋巴瘤。

（4）脾边缘区 B 细胞淋巴瘤（有或无绒毛样淋巴细胞）。

（5）毛细胞白血病。

（6）浆细胞骨髓瘤/浆细胞瘤。

亚型：浆细胞骨髓瘤（无痛性、冒烟性、骨硬化性和不分泌性）。

浆细胞瘤（骨孤立性和髓外）。

（7）结外黏膜相关淋巴组织（MALT）边缘区 B 细胞淋巴瘤。

（8）结边缘区 B 细胞淋巴瘤（有或无单核样 B 细胞）。

（9）滤泡样淋巴瘤。

（10）套细胞淋巴瘤。

1）漫大 B 细胞淋巴瘤。

2）隔大 B 细胞淋巴瘤。

3）发渗出性淋巴瘤。

4）urkitt 淋巴瘤/Burkitt 细胞白血病。

（二）T 和 NK 细胞肿瘤

1. 前 T 细胞肿瘤　前 T 淋巴母细胞淋巴瘤/白血病（前 T 细胞急性淋巴细胞白血病）。

2. 成熟（外周血）T 细胞肿瘤

（1）T 细胞幼淋巴细胞白血病。

亚型：小细胞型；脑细胞型。

（2）T 细胞颗粒性淋巴细胞白血病。

（3）侵袭性 NK 细胞白血病。

（4）成人 T 细胞淋巴瘤/白血病（人 T 细胞淋巴瘤/白血病病毒 1 阳性）。

亚型：急性型；淋巴瘤样；慢性型；冒烟型；Hodgkin 样。

（5）结外 NK/T 细胞淋巴瘤，鼻型。

（6）肠病型T细胞淋巴瘤。

（7）肝脾T细胞淋巴瘤。

（8）皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤。

（9）蕈样真菌病/ Sezary综合征。

亚型：变形性骨炎样网状细胞增多症；蕈样真菌病-相关性滤泡样粘蛋白沉积症；肉芽肿性松弛性皮肤病。

（10）间变性大细胞淋巴瘤，T/ null细胞，原发皮肤型。

1）外周T细胞淋巴瘤，无其他特征。

亚型：淋巴上皮样淋巴瘤；T区淋巴瘤。

2）血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤。

3）间变性大细胞淋巴瘤，T/ null细胞。

亚型：原发系统型；淋巴组织细胞型；小细胞型。

（三）Hodgkin淋巴瘤（Hodgkin病）

1. 结性淋巴细胞为主型

2. 经典型Hodgkin淋巴瘤

（1）结节硬化型Hodgkin淋巴瘤（1和2级）。

（2）淋巴细胞富含型经典Hodgkin淋巴瘤。

（3）混合细胞型Hodgkin淋巴瘤。

（4）淋巴细胞消减型Hodgkin淋巴瘤。

五、鉴别诊断

1. 传染性单核细胞增多症 有淋巴结和肝脾肿大，但外周血中可见10%以上的异形淋巴细胞，嗜异性凝集试验为阳性。

2. 急性渗出性扁桃体炎 可有发热、咽痛和颌下淋巴结肿大，但颈部淋巴结不肿大，扁桃体肿大而且有渗出，白细胞增高，以中性粒细胞增高为主，胞浆中可见中毒颗粒，淋巴结活检为淋巴结炎。

3. 疱疹性咽炎 疱疹性咽炎多见于学龄前儿童，起病急，高热，在悬雍垂、舌腭弓、扁桃体和咽后壁处出现小疱疹，破溃后形成溃疡（可自愈），颌下淋巴结肿大，白细胞正常和减低，以

淋巴细胞增高为主。

4. 急性单纯性淋巴结炎　急性单纯性淋巴结炎时，肿大的淋巴结为疼痛性，有严格的局限性，可发现原发的感染灶。如枕部和耳后的淋巴结炎由头皮感染引起，腹股沟的淋巴结炎有腿、足和外生殖器的感染引起，颌下的淋巴结炎提示口和咽部的感染。

5. 慢性非特异性淋巴结炎　慢性非特异性淋巴结炎时，肿大的淋巴结质硬而无压痛，淋巴结穿刺和活检为慢性非特异性淋巴结炎。

6. 淋巴结结核　淋巴结结核以颈淋巴结结核最常见。常表现颌下、颈前三角和锁骨上淋巴结肿大，其特点为淋巴结互相粘连和与周围组织粘连，病理检查可见上皮样细胞。

7. 传染性淋巴细胞增多症　常发生在 14 岁以下的儿童，先有上呼吸道病毒感染的症状和消化道病毒感染的症状，继而出现全身淋巴结肿大，质软，无压痛，白细胞数增加，淋巴细胞增多，均为成熟的小淋巴细胞。

8. 嗜酸性肉芽肿　有全身淋巴结肿大，质中等硬度，无压痛，常伴皮肤瘙痒，色素沉着，淋巴结中肉芽组织增生、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润。

9. 系统性红斑狼疮　淋巴结轻度肿大，但还有颧部红斑、盘状红斑、光敏感、口腔溃疡、关节炎、浆膜炎、肾脏病变、神经系统异常、血细胞减少、抗核抗体和抗双链 DNA 抗体阳性等。

10. 巨球蛋白血症　巨球蛋白血症有肝、脾淋巴结肿大，但主要见于老年病人，临床表现有贫血和出血，中枢和周围神经系统表现，视力障碍，雷诺现象。实验室检查可见全血细胞减少，骨髓、肝、脾和淋巴结中有浆细胞浸润，血清中 IgM>10g/L，血液黏度增高可与淋巴瘤鉴别开来。

11. 重链病　γ 和 δ 重链病有发热，贫血，肝、脾和淋巴结肿大；α 重链病有慢性腹泻和进行性消瘦等；μ 重链病有溶骨性骨质破坏和肾功能不全。实验室检查：γ 重链病可见全血细胞减少，外周血和骨髓嗜酸性粒细胞增多，血清和尿蛋白免疫电泳仅见 γ

重链；α重链病外周血和骨髓有异常的淋巴细胞和浆细胞，血、尿和空肠液的蛋白电泳仅见α重链；μ重链病血清蛋白免疫电泳仅见μ重链；δ重链病血清蛋白免疫电泳仅δ重链。

12. 骨髓转移癌　骨髓转移癌可见肝、脾和淋巴结肿大，全血细胞减少，网织红细胞减少，贫血呈进行性加重，外周血可见幼稚粒细胞和幼稚红细胞，骨髓穿刺时干抽，骨髓可见转移癌细胞。

13. 恶性组织细胞病　恶性组织细胞病可见肝、脾和淋巴结肿大，全血细胞减少，网织红细胞减少，常见高热、进行性衰竭，骨髓可见异形和多核巨组织细胞。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

淋巴瘤的诊断、分类和分型诊断依赖组织病理学的检查。对于进行性和无痛性淋巴结肿大要考虑淋巴瘤的可能，要行淋巴结的活检进行淋巴结的病理学检查；如果仅有皮肤损害，要行皮肤活检进行皮肤病理学检查；如果有全血细胞减少、血清碱性磷酸酶增高或骨骼病变，要行骨髓活检进行骨髓病理学检查；如果是发热待查患者，临床高度怀疑淋巴瘤B超或CT发现腹腔淋巴结肿大，但无浅表淋巴结或组织损害可供活检的情况下，为明确诊断、分类和分型，需要进行剖腹探查，同时切除脾脏进行病理学检查。

为了做好临床分期和分组，要详细记录病史，确定有无全身症状的存在，全面体检（注意浅表淋巴结、肝脾肿大、腹部肿块和男性的睾丸情况），结合B超、CT、MRI等检查确定淋巴瘤的分布情况。

（二）治疗原则

1. 霍奇金病治疗原则

（1）ⅠA、ⅡA期主要进行放疗，ⅠB、ⅡB、Ⅲ、Ⅳ期以化疗为主，辅以局部放疗。

（2）小儿处于生长发育期，易受放射线影响，故放疗剂量宜较低，放射野宜较小，或多采用化疗。

（3）放射治疗方式视临床分期而定。ⅠA、ⅡA无纵隔大肿块者选用次全淋巴结照射，即斗篷野（下颌骨下方、颈部、锁骨上、锁骨下、腋下、纵隔和肺门淋巴结）+“Y”野（脾、脾门和腹主动脉旁淋巴结）或“Y”野+盆腔野（下腹部、髂骨、腹股沟、股部的淋巴结）。ⅠB、ⅡB无纵隔大肿块者以及部分Ⅲ期采用全淋巴结照射（斗篷野+锄形野+盆腔野）。Ⅳ期有大病灶的患者，可酌加局部放射治疗。

2. 非霍奇金淋巴瘤（NHL）

（1）放疗适用于低度恶性的Ⅰ期及Ⅱ期、中度或高度恶性的Ⅰ期源于胃肠道的NHL经手术切除后。Ⅰ期者照射野可采用累及野（仅包括临床上有肿瘤的部位），Ⅱ期作全淋巴结照射。

（2）中度和高度恶性的Ⅰ期、Ⅱ期和所有Ⅲ与Ⅳ期以化疗为主。辅助性放疗适用于局部病变较大需加放疗以巩固疗效，或肿大淋巴结引起压迫症状等。中度及高度恶性的Ⅱ期NHL经2-3个疗程化疗后，需进行根治性放疗。

【治疗措施】

（一）放射治疗

照射方法常用^{60}Co治疗机或直线加速器。

1. 霍奇金病（HD）　临床分期为ⅠA、ⅡA，部分ⅢA、ⅠB、ⅡB期的患者可先进行放射治疗。局限性病变者（ⅠA和ⅡA）采用扩野照射，如病变在膈上采用斗篷野照射（范围包括下颌下、颈部、锁骨上下、腋窝、纵隔和肺门淋巴结）；如病变在膈下采用倒“Y”野照射（范围包括腹主动脉旁，髂总淋巴结、下腹部淋巴结、髂外淋巴结、腹股沟淋巴结和脾）。对ⅠB和ⅡB期采用全淋巴结照射。ⅢA期对原发肿瘤部位予以局部照射，再用联合化疗。照射剂量为36~40Gy，3~4周为一疗程；局部照射剂量为10~25Gy。斗篷野照射近期并发症有口干、咽炎、疲劳、体重减

轻；少数在1年后发生脊髓炎；远期并发症包括放射性肺炎、继发性肺纤维化、心包积液；盆腔照射急性不良反应为暂时性腹泻、尿频。慢性不良反应包括长期骨髓抑制和不育。

2. 非霍奇金淋巴瘤（NHL） NHL适合于单纯根治性放疗者远少于HD。NHL放疗的适应于低度恶性的Ⅰ期及Ⅱ期、中度或高度恶性的Ⅰ期源于胃肠道的NHL经手术切除后。Ⅰ期者照射野可采用累及野（仅包括临床上有肿瘤的部位），Ⅱ期作全淋巴结照射。剂量根据组织学类型确定，低度恶性原发性根治量每4~5周45Gy，中、高度恶性每5~6周用50~55Gy。真正Ⅰ期的NHL长期无病生存率为60%~68%。辅助性放疗常用于Ⅲ与Ⅳ期以化疗为主的NHL者，如局部病变较大需加放疗以巩固疗效，或肿大淋巴结引起压迫症状等。中度及高度恶性的Ⅱ期NHL经2~3个疗程化疗后，需进行根治性放疗。

（二）化学治疗

1. 霍奇金病（HD）的化疗 适应于需紧急解除压迫症状者，如气管受压致呼吸困难、脊髓压迫、上腔静脉阻塞及心包积液等；不能单用放射治疗的患者；作为局部淋巴瘤放射治疗的辅助疗法，以破坏照射范围以外的肿瘤隐匿病灶，或作为放疗后复发的补救疗法；作为联合治疗的组成部分。常用化疗方案有。

（1）MOPP方案

氮芥（M）：6mg/m²，静脉注射，第1和8天；

长春新碱（O）：1~2mg，静脉注射，第1、8天；

甲基苄肼（P）：每天100mg/m²，口服，第1~14天；

泼尼松（P）：每天40mg，口服，第1~14天。

每4周重复1次。如果M改为环磷酰胺（CTX）即为COPP方案，则每3周重复1次。环磷酰胺600mg/m²，静脉注射，第1和8天。治疗6个疗程，然后巩固和维持治疗。

（2）ABVD方案

阿霉素（A）：25mg/m²，静脉注射，第1和15天；

博莱霉素（B）：10mg/m²，静脉注射，第1和15天；

长春花碱（V）：6mg/m²，静脉注射，第1和15天；

达卡巴肼，氮烯咪胺（D）：375mg/m²，静脉注射，第1和15天。

每4周重复一疗程，至少6个疗程。

（3）MOPP/ABVD交替方案

（4）其他方案有DAV、NOVP、EBVP、VBM、NIP、EVA、CEBEP、CAVB和BEACOPP等。

2. 非霍奇金淋巴瘤（NHL）的化疗　化疗的进展与NHL治疗的疗效的提高密切相关，在治疗中和高度恶性NHL的化疗方案有一、二、三代的进展，随着剂量强度的提高和新药的应用，完全缓解率从第一代的45%~50%提高到第三代的80%以上，长期生存率从第一代的30%~35%，提高到第三代的60%~65%。常用的化疗方案有：

（1）第一代方案

1）CHOP方案：

环磷酰胺：750mg/m²，静脉注射，第1天；

阿霉素：50mg/m²，静脉注射，第1天；

长春新碱：1.4mg/m²，静脉注射，第1天；

泼尼松：100mg，口服，第1~5天。

每21天重复1次。

2）BACOP方案：CHOP加博来霉素10mg，静脉注射，第1天。

此外还有COP方案等。

（2）第二代方案

1）COP-BLAM方案：

环磷酰胺：400mg/m²，静脉注射，第1天；

阿霉素：40mg/m²，静脉注射，第1天；

长春新碱：1.4mg/m²，静脉注射，第1天；

泼尼松：40mg，口服，第1~10天；

甲基苄肼：100mg/m²，口服，第1~10天；

博来霉素：15mg/m²，静脉注射，第14天。

2）ProMACE-MOPP方案：

甲氨蝶呤：0.5~1.0g/m²，静脉滴注，第15天（24小时后应用四氢叶酸15mg，静脉注射，6小时1次，共6次）；

阿霉素：25mg/m²，第1、第8天静注；

环磷酰胺：650mg/m²，静脉注射，第1天；

足叶乙甙：120mg/m²，静脉滴注，第1天；

泼尼松：60mg，口服，第1~14天。28天为一疗程，直到肿瘤缩小后用MOPP方案，疗程与ProMACE相同。

其他还有M-BACOD和m-BACOD方案。

（3）第三代方案

MACOP-B方案：

甲氨蝶呤：0.4g/m²，静脉滴注，第8天（24小时后应用四氢叶酸15mg，静脉注射，6小时1次，共6次）；

环磷酰胺：350mg/m²，静脉注射，第1、15天；

阿霉素：50mg/m²，静脉注射，第1、15天；

长春新碱：1.4mg/m²，静脉注射，第8、22天；

泼尼松：75mg，口服，第1~28天；

博来霉素：10mg/m²，静脉注射，第22天。

每4周一疗程。

其他还有ProMACE-CytaBOM等方案。

（4）第四代方案：含有氟达拉滨的方案

1）FMD方案：

氟达拉滨：25mg/m²,静脉注射，第1~3天；

米妥蒽醌：10mg/m²，静脉注射，第1天；

地塞米松：20mg，口服，第1~5天。

每4周一疗程。不超过6个疗程。

2）FC方案：

氟达拉滨：30mg/m²,静脉注射，第1~3天；

环磷酰胺：250mg/m²，静脉注射，第1~3天。

每 4 周一疗程。不超过 6 个疗程。

3）FM 方案：

氟达拉滨：25mg/m²,静脉注射，第 1~3 天；

米妥蒽醌：10mg/m²，静脉注射，第 1 天。

每 4 周一疗程。不超过 6 个疗程。

4）FMC 方案：

氟达拉滨：25mg/m²,静脉注射，第 1~3 天；

米妥蒽醌：8mg/m²，静脉注射，第 1 天；

环磷酰胺：600mg/m²，静脉注射，第 1 天。

每 4 周一疗程。不超过 6 个疗程。

（5）复发的 NHL 的治疗方案

ESHAP 方案：

足叶乙甙（VP-16）：40mg/m²,静脉滴注，第 1~4 天；

甲泼尼松：40mg/m²,静脉滴注，第 1~4 天；

顺铂：25mg/m²,静脉滴注，第 1~4 天；

阿糖胞苷：2g/m²,静脉滴注，第 5 天。

每 3 周一疗程。

（三）手术治疗

仅用于活组织检查；合并脾功能亢进者为提高血象，为以后的放/化疗创造有利条件可考虑脾切除术。

（四）造血干细胞移植

异基因造血干细胞移植虽可降低复发率，但移植相关死亡率较高，因此总的无病生存率与自体造血干细胞移植无差别。近年来倾向对化疗敏感的淋巴瘤病人在缓解期首选自体造血干细胞移植，而异基因造血干细胞移植用于复发或难治的病人和某些具有高危倾向的淋巴瘤。

（五）免疫调节治疗

1. 干扰素　干扰素（IFN）是生物因子中第一个用于恶性肿瘤的治疗。按细胞来源和抗原性质，IFN 可分为 α、β 及 γ 三类。现已有 IFN 重组产品 IFN-α2a、IFN-α2b 及天然 IFN-α 应用于临

床。对于非侵袭性淋巴瘤，是有效的单个药物，对皮肤型T细胞淋巴瘤有效率可达90%。已有人用于HD获完全缓解的报告。剂量一般为13×10^6~$3\times10^6U/m^2$，皮下注射，或每周3次，连续数月。副作用有畏冷、发热、头痛、肌肉痛、血细胞减少，少数病人可出现心、肝、肾毒性。

2. 单克隆抗体 淋巴瘤是人类用单抗治疗的第一个肿瘤。其作用机理可能是：

（1）活化人体免疫性溶瘤作用。

（2）加强或干扰某种重要的生理受体功能。

（3）作为生物应答调节剂，导致体内产生抗体或免疫反应，以抗肿瘤。

（4）引导抗肿瘤物质。

目前已用于临床的药物是抗-CD20单克隆抗体（Rituximab, Rituxan），Rituxan是一种嵌合型抗体，由人免疫球蛋白IgG的k链和鼠的可变区组成，主要适应证：CD_{20}阳性的低恶性B淋巴细胞淋巴瘤。

用法：$375/m^2$,每周1次，4次为一疗程，对复发或难治性CD_{20}阳性的B细胞淋巴瘤的有效率约50%。

（六）支持治疗

如果有贫血或血小板减少，可酌情输注浓缩红细胞、血小板悬液，当粒细胞缺乏时可使用G-CSF或GM-CSF。化疗期间注意保护肝、肾、心功能。

【疗效评价】

（一）疗效标准

1. 完全缓解 (CR) 可见的肿瘤完全消失超过1个月。

2. 部分缓解 (PR) 病灶的最大直径及其最大垂直直径乘积减少50%以上，其他病灶无增大，持续超过1个月。

3. 稳定 (NC) 病灶两径乘积缩小不足50%或增大不超过25%，持续超过1个月。

4. 进展 (PD)　病灶两径乘积增大 25%以上，或出现新的病灶。

（二）疗效判断

1. HD 是目前唯一可能治愈的恶性肿瘤之一。由于放疗及化疗的进展，目前 80%的 HD 病人有可能被治愈，首次治疗争取完全缓解是获得长期生存的重要条件。淋巴细胞为主型预后最好，5 年生存率为 94.3%,淋巴细胞消减型最差，5 年生存率仅为 27.4%。Ⅰ和Ⅱ期 5 年生存率在 90%以上，Ⅳ期为 31.9%。

2. 出现下列情况之一提示预后不良：多个结外侵犯、巨大肺门或及纵膈淋巴结肿大、有 B 症状、充分化疗+放疗未获得 CR 或 CR 后 12 个月内复发、初次治疗不充分、年龄>60 岁男性、淋巴细胞消减型、Ⅳ期患者、Hb<105g/L、血清白蛋白<40g/L、WBC≥15×10^9/L、淋巴细胞<0.6×10^9 或占白细胞分类<8%、乳酸脱氢酶明显增高、微球蛋白明显增高、可溶性白介素 2 受体升高、血清铁蛋白明显升高。

3. 对于 NHL 而言，弥漫型淋巴细胞分化好，6 年生存率为 61%；弥漫型淋巴细胞分化差，6 年生存率为 42%；淋巴母细胞型淋巴瘤 4 年生存率仅为 30%。儿童和>60 岁者预后差，Ⅰ、Ⅱ期预后较Ⅲ、Ⅳ期好，局限性预后较弥漫性好，肿瘤直径>10cm 预后差，中枢神经系统受侵犯者预后差，骨髓受累尤其是出现淋巴瘤白血病细胞者预后极差，纵隔受累和睾丸受累者预后差，但如果能得到及时、正确、有效的治疗预后较好对大剂量化疗敏感且能耐受者预后较好。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：应该进高热量、高维生素、高蛋白和容易消化的食物。

（2）起居

1）如果有重度粒细胞减少者，需要卧床休息，还要进行保

护性隔离；中度粒细胞减少者，需要卧床休息，并限制活动范围，减少亲属的探视；轻度粒细胞减少者，避免到人多的公共场所。

2）如果有血小板减少者，皮肤和黏膜应避免搔抓、碰撞和挤压等，鼻腔避免用手挖，避免用牙签剔牙。

2. 注意事项

（1）化疗期间需要每 2~3 天复查 1 次血液分析和外周血细胞形态学，以观察病情的变化；如果白细胞和血小板波动很大，则需要隔天复查一次血液分析。

（2）如果且经济条件容许，可进行造血干细胞移植。

3. 常规用药 门诊一般无特殊用药。

（王琼玉）

第三十三章 Castleman 病

Castleman 病又称血管滤泡性淋巴结增生症（Angiofollicular Lymphoid Hyperplasia），是一种以局部或全身淋巴结增生为表现，病理改变为淋巴滤泡增生、生发中心内血管增生、管壁透明样变、滤泡间区浆细胞增多的疾病。该病的在免疫组化切片上可见外套层小淋巴细胞中出现 CD_5^+B 细胞，可见是 CD_5^+B 细胞亚群（产生自身抗体的细胞）增生性病变；该病在无任何分裂因子的淋巴细胞培养的上清液中可出现高水平的 B 细胞增生因子，可使 CD_5^+B 细胞大量增生并转化成浆细胞，在该病淋巴结生发中心的淋巴细胞可产生大量白细胞介素 6（IL-6），也可使 CD_5^+B 细胞大量增生并转化成浆细胞。说明 Castleman 病的发病机理与 IL-6 的异常调节有关。AIDS 病人可发生该病，可能与免疫缺陷有关。

【病因与发病机制】

（一）病因

病因不清，可能与炎症和感染有关。发病机制与免疫缺陷有

关，T淋巴细胞与B淋巴细胞相互反应异常，B细胞产生大量IL-6，浆细胞增生。

（二）病理分型

1. 透明血管型 淋巴结组织病理学显示：

（1）很多散在分布的增大的淋巴滤泡样结构，小血管穿入其中。

（2）血管内皮细胞明显肿胀，管壁增厚，晚期呈玻璃样变。

（3）淋巴滤泡周围有多层环形排列的淋巴细胞，形成“洋葱皮样”结构。

（4）淋巴滤泡间有小血管、淋巴细胞、浆细胞和免疫母细胞增生。

（5）淋巴窦消失或呈纤维化。

2. 浆细胞型

（1）淋巴滤泡样结构增生，小血管穿入其中。

（2）淋巴滤泡间有小血管增生，各阶段浆细胞大量增生。

（3）淋巴滤泡周围有环形排列的淋巴细胞，形成薄层“洋葱皮样”结构。

3. 混合型 有上述两型的共同特点，累及多个淋巴结和淋巴结外的器官。淋巴结外的器官病理组织学显示：

（1）脾脏：淋巴滤泡样结构增生，浆细胞增生，动脉周围鞘内淋巴细胞减少，网状纤维增多，边缘区浆细胞积聚，红髓内浆细胞局灶性浸润。

（2）骨髓：浆细胞局灶性浸润。

（3）肺：肺泡壁增厚，浆细胞、纤维母细胞和免疫母细胞弥散浸润。

【临床表现】

1. 局灶型

（1）无痛性淋巴结肿大：以纵隔淋巴结肿大最常见，可单个或多个聚集，部分可融合。其他部位如颈、腋和腹部的淋巴结

也可发生。

（2）压迫所致表现：淋巴结肿大常为3~7cm，可压迫其他脏器，引起相应的表现。如压迫呼吸道可引起咳嗽和喘气；压迫输尿管可引起肾盂积水等。

（3）少数有全身表现，如发热、乏力、贫血、消瘦等。

2. 多中心型

（1）多部位淋巴结肿大，以浅表淋巴结肿大为主。

（2）肝脾肿大。

（3）明显的全身表现，发热、盗汗、乏力、贫血、消瘦、食欲下降、恶心、呕吐等。

（4）多系统受累的表现，如肾病综合症、甲状腺功能减退、皮肤病变、周围神经炎、重症肌无力、干燥综合症、淀粉样变性、免疫性血细胞减少和血栓性血小板减少性紫癜等多系统受累的表现。

【入院检查】

以多中心型常见。

1. **血象** 可出现贫血、白细胞减少和/或血小板减少。

2. **骨髓象** 部分可见浆细胞增多。

3. **血沉** 增快。

4. **生化检查** 白蛋白降低，γ球蛋白增高，IgG、IgM和IgA增高，尿蛋白阳性，肝功能受损。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 局灶型

（1）单个纵隔、腹腔和浅表淋巴结缓慢肿大，淋巴结直径常为3~7cm。

（2）淋巴结组织病理学为透明血管型：很多散在分布的增大的淋巴滤泡样结构厚，晚期呈玻璃样变；淋巴滤泡周围有多层环形排列的淋巴细胞，形成“洋葱皮样”结构；淋巴滤泡间有小

血管、淋巴细胞、浆细胞和免疫母细胞增生；淋巴窦消失或呈纤维化。

2. 多中心型

（1）多部位淋巴结肿大，肝脾肿大，明显的全身表现，多系统受累的表现。

（2）贫血、白细胞减少和/或血小板减少，白蛋白降低，γ球蛋白增高，IgG、IgM 和 IgA 增高，尿蛋白阳性。

（3）淋巴结组织病理学为浆细胞型或混合型。

1）浆细胞型：淋巴滤泡样结构增生，小血管穿入其中；淋巴滤泡间有小血管增生，各阶段浆细胞大量增生；淋巴滤泡周围有环形排列的淋巴细胞，形成薄层“洋葱皮样”结构。

2）混合型：有透明血管型和浆细胞型两型的共同特点，累及多个淋巴结和淋巴结外的器官。

（二）鉴别诊断

1. 恶性淋巴瘤　有无痛性淋巴结肿大，也可有全身表现，但淋巴结组织病理学检查可见淋巴瘤细胞，而无淋巴滤泡样结构增生、小血管穿入其中的表现；无淋巴滤泡间有小血管增生、各阶段浆细胞大量增生的表现；亦无淋巴滤泡周围有环形排列的淋巴细胞形成薄层“洋葱皮样”结构的表现。

2. 血管免疫母细胞淋巴结病　有无痛性淋巴结肿大，也可有全身表现，但淋巴结组织病理学检查可见淋巴结结构破坏而无淋巴滤泡，出现下列三联征：

（1）免疫母细胞大量增生，伴淋巴细胞、浆细胞嗜酸性粒细胞和组织细胞增生。

（2）树枝状小血管明显增生伴血管内皮细胞肿胀。

（3）间质中嗜酸性物质沉积与 Castleman 病明显不同。

3. 窦性组织细胞增生巨大淋巴结病　有无痛性淋巴结肿大，也可有全身表现，但淋巴结组织病理学检查可见淋巴结窦内充满吞噬性组织细胞，其组织化学染色特点是 S-100 蛋白、酸性磷酸酶和非特异性酯酶阳性，免疫组织化学特点是表达泛巨噬细胞抗

原、吞噬功能相关抗原和单核细胞抗原。

【诊疗原则】

1. 该病诊断需要根据淋巴结的病理学来进行。

2. 为了做好分型，要详细记录病史，确定有无全身症状的存在，全面体检，结合 B 超、CT、MRI 等检查确定。

3. 局限性肿块或淋巴结肿大有压迫症状者行手术切除，手术不能完全切除的残余肿块和不能进行手术者行小剂量放射治疗，疾病不断发展又对其他治疗方案无效的患者采用联合化疗。

【治疗措施】

1. 手术治疗 局限性肿块或淋巴结肿大有压迫症状者，可进行手术切除。

2. 放射治疗 如果手术不能完全切除的残余肿块和不能进行手术者，可进行小剂量放射治疗。

3. 肾上腺皮质激素 病变播散性的患者，激素治疗可以使一些患者达到持续缓解，如果患者在数周或数月内复发，可以重新用激素。

4. 化学治疗 疾病不断发展又对其他治疗方案无效的患者可采用联合化疗。COP 方案：长春新碱 2mg，静脉注射，第 1 天；泼尼松每天 40mg，口服，第 1~5 天；环磷酰胺 600~800mg，静脉注射，第 1 天。疗程视病情而定。

5. 自体造血干细胞移植 年轻的症状持续存在的患者，应考虑自体造血干细胞移植。

【疗效评价】

1. 完全缓解 病变完全消失，临床症状和体征消退，持续 1 个月以上。

2. 部分缓解 病变缩小 50%以上，临床症状和体征明显好转，持续 1 个月以上。

3. 未缓解 未达到部分缓解者。

【出院医嘱】

1. 照护原则　同淋巴瘤。

2. 注意事项　化疗期间需要每 2~3 天复查一次血液分析和外周血细胞形态学，以观察病情的变化；如果白细胞和血小板波动很大，则需要隔天复查一次血液分析。

3. 常规用药　门诊一般无特殊用药。

（胡文斌）

第三十四章　淀粉样变性

淀粉样变性是一种淀粉样变性物（蛋白质）沉积在器官组织，引起器官组织的肿大和/或功能异常，出现相关的临床表现的疾病。无原因的淀粉样变性称原发性淀粉样变性；继发性者常见于浆细胞病（多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症、重链病等）、自身免疫性疾病（类风湿关节炎、炎性肠病）和感染性疾病（肺结核、支气管扩张、慢性骨髓炎）。发病机理尚不完全清楚。用原发性淀粉样变性病人的尿中的轻链注射给小鼠，可见心、肝、肺、脾和肾等器官有淀粉样变性物（蛋白质）沉积。

【病因与发病机制】

（一）病因

1. 原发性　无原因的淀粉样变性。

2. 继发性

（1）浆细胞病：多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症、重链病等。

（2）自身免疫性疾病：类风湿关节炎、炎性肠病。

（3）感染性疾病：肺结核、支气管扩张、慢性骨髓炎。

（二）发病机制

不明。可能与“淀粉样物质”沉积在组织器官，引起概组织器官结构、功能改变而产生相应的临床表现。

【临床表现】

1. 原发性淀粉样变性 根据受累器官组织的不同，临床有不同的表现。常见受累器官组织及表现：

（1）心：心脏肥大、心率紊乱和难治性心力衰竭。

（2）肾：肾病综合症和肾功能衰竭。

（3）胃肠道：胃张力低和腹泻等。

（4）舌：舌肥大、疼痛和言语不清。

（5）皮肤：可见丘疹、结节和紫癜。

（6）骨骼肌：可见骨骼肌肥大。

（7）肝脾肿大。

2. 继发性淀粉样变性 主要受累器官组织为肝、脾、肾和肾上腺，但心脏和骨骼肌受累少见。

【入院检查】

1. 血象 血红蛋白一般正常，如有多发性骨髓瘤、胃肠道出血和肾功能衰竭时可有贫血。

2. 血小板 大约10%的病人有血小板数减少。

3. 尿液分析 多数原发性者有蛋白尿。

4. 血液生化 原发性者可有低蛋白血症。

5. 肾脏受累时血胆固醇和甘油三脂增多。

6. 活体组织病理检查 疑有本病时行齿龈、皮肤、肌肉等组织活检，组织切片用刚果红染色证实为淀粉样变性。

7. 病因学检查 骨髓检查、抗核抗体、抗双链DNA抗体、超声波和CT检查以寻找病因。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 淀粉样变性的诊断 有原因不明的器官（舌、心、肝、脾、肾）肿大和/或功能不全者，作活体组织（齿龈、直肠、腹壁脂肪和其他受累器官组织）病理检查，组织切片用刚果红染色证实为淀粉样变性即可诊断。

2. 亚型的诊断

（1）轻链蛋白（amyloid light-chain protein，AL）型：如原发性淀粉样变性、多发性骨髓瘤和巨球蛋白血症等。

（2）重链蛋白（amyloid heavy-chain protein，AH）型：如重链病。

（3）淀粉样蛋白A（amyloid protein A，AA）型：如自身免疫性疾病（类风湿关节炎、炎性肠病）和感染性疾病（肺结核、支气管扩张、慢性骨髓炎）。

（4）ATTR（amyloid transthyretin，ATTR）型：如家族性淀粉样变性。

（5）A_4蛋白（A_4 protein）型：如唐氏综合症。

（6）β_2微球蛋白（amyloidβ_2-microglobulin，A β_2-MG）型：如长期血液透析。

（7）淀粉样多肽（amyloid islet amyloid polypeptide，AIAPP）型：如胰腺和甲状腺的淀粉样变性。

（8）房性尿钠排泄多肽（amyloid atrial natriuretic peptide，AANP）型。

（二）鉴别诊断

1. 高血压　高血压可引起心脏肥大，但还有血压增高、头昏、头晕、眼花、耳鸣等，无其他器官组织（舌、肝、脾、肾）肿大和/或功能不全表现。

2. 慢性肝炎　慢性肝炎可引起肝肿大和肝功能受损，但无其他器官组织（舌、心、脾、肾）肿大和/或功能不全的表现。

3. 舌炎　舌炎可引起舌疼痛，但舌不肿大，亦无言语不清和无其他器官组织（心、肝、脾、肾）肿大和/或功能不全的表现。

4. 肠炎　肠炎可引起腹泻，但无其他器官组织（舌、心、肝、脾、肾）肿大和/或功能不全的表现。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

1. 该病症状多种多样，容易被忽略。活检是生前确诊的手

段，因此，怀疑本病时，应进行活检，以及早确诊。

2. 骨髓瘤等疾病可继发淀粉样变性。久治不愈的炎症性疾病，也必须考虑到患本病的可能性。

3. 疑有本病时避免以下检查

（1）刚果红试验：有休克病例的报道。另外，对此试验的评价也不高。

（2）肝脏活检：有出血的危险。

（3）有大量 Bence-Jones 蛋白尿时，静脉肾盂造影有诱发无尿的危险。

（二）治疗原则

发生淀粉样变性后治疗效果很差，应注意早期诊断和早期治疗。

【治疗措施】

1. 治疗原发病　治疗多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症、重链病、类风湿关节炎、炎性肠病、肺结核、支气管扩张和慢性骨髓炎。

2. 对症治疗　抗感染，改善各脏器功能。

【疗效评价】

1. 如果患者一般状况好转一级以上，器官肿大程度缩小 50%以上，器官功能进步 50%以上，生存期延长为有效标准。

2. 淀粉样变性患者的中位数生存期为 13.2 个月，5 年生存率为 7%，10 年生存率为 1%。生存期因临床综合征不一有很大差别。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：应该进高热量、高维生素、高蛋白和容易消化的食物。

（2）起居：轻者可以轻微活动，重者卧床休息。

2. 注意事项　由于该病主要表现器官肿大和功能不全，因此

尽量要早发现和治疗原发病。

3. 常规用药　门诊一般无特殊用药。

（李双月）

第三十五章　多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤（Multiple Myeloma）是浆细胞异常增生的一种恶性肿瘤。该病的骨髓和其他组织有异常浆细胞（或称骨髓瘤细胞）的增殖，引起骨质的破坏，并产生大量的单克隆免疫球蛋白(M蛋白)。临床表现为骨痛、病理性骨折、贫血、高钙血症、肾功能损害、感染、出血等。发病年龄大多在50~60岁之间，发病率为1/10万。

【病因与发病机制】

（一）病因

病因不明，可能与下列因素有关：

1. 病毒　EB病毒感染的人B淋巴细胞在植入点突变激活的H-RAS基因后，可转变为恶性浆细胞，有人认为人类疱疹病毒8(HHV-8）参与了该病的发生。

2. 放射线　接触大剂量放射线的人群，多发性骨髓瘤的发病率明显增高。

3. 化学因素　如苯及衍生物等可使引起多发性骨髓瘤增多。

（二）发病机理

1. 细胞因子的作用　现已知许多细胞因子与B淋巴细胞的生长和分化有关，白细胞介素-4（IL-4）能刺激休止期（G0期）的B淋巴细胞进入DNA合成期（S期），IL-5能促进B淋巴细胞增殖，IL-6（B淋巴细胞生长因子）能使B淋巴细胞分化成熟为分泌免疫球蛋白的浆细胞。许多研究表明活动期的多发性骨髓瘤患者血清IL-6含量高于稳定期，并与多发性骨髓瘤的严重性相关，在多发性骨髓瘤细胞的培养体系中加入抗IL-6抗体，多发性骨

髓瘤细胞的增生几乎完全被抑制。骨髓的单核细胞、基质细胞、内皮细胞、T淋巴细胞等均可分泌IL-6，而刺激瘤细胞的生长。

2. 癌基因的激活 癌基因（c-myc和H-ras）可被病毒感染、放射线、化学因素和染色体易位等多种机制激活。被激活的癌基因的蛋白产物可使一株浆细胞无限制的增殖和分化成熟障碍而发病。

【临床表现】

1. 骨髓瘤的浸润和破坏引起的临床表现

（1）骨骼浸润和破坏

1）骨骼疼痛：骨骼疼痛常常是早期的和主要的症状，为诊断的重要线索。其中以腰骶痛最常见，其次是胸痛及肢体和其他部位痛。早期疼痛较轻，可为游走性或间歇性，从而被误为风湿痛；后期痛较剧烈，活动、负重或咳嗽时加重，休息或治疗后减轻。骨骼疼痛的机理为骨髓瘤细胞在骨髓腔内无限增生，侵犯骨骼和骨膜，影响骨皮质血液供应，引起弥漫性骨质疏松或局限性骨质破坏。

2）骨骼变形：骨髓瘤细胞浸润骨骼时可局部隆起成肿块，发生在肋骨、胸骨、锁骨、脊椎、肩胛骨、骨盆及颅骨等，呈多发，亦可单发。肿瘤大小不等，可自豌豆至核桃大小，扪之质硬有弹性，无或有轻压痛。可出现骨骼畸形，主要在胸骨及脊椎。胸、肋、锁骨连接外发生串珠样结节对本病有诊断意义。

3）病理性骨折：骨髓瘤细胞浸润骨骼可破坏骨质，易引起病理性骨折，多发生于肋骨、锁骨、胸骨及胸椎，往往多处骨折同时存在。肋骨骨折多在第5肋以下，可引起胸腔积液及胸部剧痛。

（2）骨髓浸润和破坏：由于骨髓瘤细胞在骨髓中不断的增生，引起正常的骨髓造血受抑，发生贫血和血小板减少。临床以贫血最常见，多为中度，后期严重；血小板减少多见，可伴出血症状；白细胞常在正常范围内，偶见增多达60×10^9/L，甚至100×

10^9/L 以上或呈类白血病反应。

（3）髓外浸润

1）器官浸润：受侵犯器官组织中依次为脾、肝、淋巴结、肾脏、肾上腺、甲状腺、胸腺、胸膜、胰腺、卵巢、子宫、睾丸、心脏、心包膜、胃肠道、皮肤、脑膜等。呼吸道和口腔中发现单个软组织骨髓瘤的机会较其他部位为多。

2）神经系统异常：可首发或后期出现。多见胸、腰椎脊髓受压所发生的截瘫。骨髓瘤从硬膜外生长，由于硬膜较坚韧，肿瘤组织难侵入，但当骨髓瘤生长到一定阶段即从硬膜外向内压迫脊髓，表现髓外肿瘤的特征。邻近的椎体滑脱、骨片塌陷也是造成骨髓压迫的另一原因。多数病例在截瘫前可出现相应的神经根性灼痛。骨髓瘤延伸至颅窝内或从硬膜侵入脑膜及脑时，引起精神症状、颅内压增高以及各种局灶性体征。颅神经损害较少见，是颅骨肿瘤直接压迫所造成，受累部位常为颅底、颅盖、眼眶、副鼻窦或鼻腔等。颅神经以第Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ及Ⅴ最易受累，症状有复视、失明、瞳孔不等大及吞咽困难等。周围神经受损的表现以进行性、对称性四肢远端感觉运动障碍为主，严重病例躯干及呼吸肌亦可受累。

2. M 蛋白引起的临床表现

（1）感染：感染的病原菌有：

1）细菌。如肺炎球菌肺炎、化脓性脑膜炎、大肠杆菌泌尿道感染及败血症为多见。近年以革兰阴性杆菌感染为主。

2）病毒感染也有所增多，如带状疱疹等。感染常是本病致死的主要原因。M 蛋白的大量产生，正常免疫球蛋白形成减少和γ球蛋白分解代谢增加，是易感染的主要原因。此外，与中性粒细胞减少也有关系。

（2）高黏综合征：与血清中大量 M 蛋白和蛋白本身黏滞度变化有关。血液黏度增高可影响血液循环和组织毛细血管的灌注，引起组织缺血和缺氧，以脑、眼、肾、肢端最为明显。症状有头昏、头晕、眼花、耳鸣，并可突然发生意识障碍。手指麻

木，下肢有不易愈合的溃疡。有的出现冠状动脉供血不足的表现。眼底检查可见动脉缺血、静脉淤血和伴有出血。

（3）出血倾向：由于血小板生成减少或M蛋白导致血小板功能障碍而引起。血小板表面吸收M蛋白后可导致血小板聚集及血小板第3因子释放异常。此外，M蛋白与纤维蛋白单体结合，可能影响纤维蛋白多聚化和凝血酶时间，也有M蛋白可直接抑制Ⅷ因子活性。在淀粉样变性时可见X因子缺乏。骨髓瘤弥漫性出血也可能为高黏综合征的一种表现。

（4）肾功能损害：约40%~70%的多发性骨髓瘤患者有肾脏病变表现，可为首发症状或在病程中发生。

1）蛋白尿：其中单纯性蛋白尿者40%，镜检除管型及上皮细胞外，很少有红细胞。电泳分析尿蛋白主要为低分子蛋白、轻链二聚体及单体。大量蛋白尿很少见，常有本周蛋白存在的可能性。个别可伴有肾病综合征。

2）肾功能衰竭：常引起死亡。尿中有本周蛋白者发生肾功能衰竭较无本周蛋白者多2倍。尿中的轻链被近曲小管再吸收后，沉积在肾小管上皮细胞浆内使肾小管细胞发生肿胀和肾小管变性。管型阻塞可使肾小管扩张。

（5）淀粉样变性：可发生舌、心、肝、脾、肾肿大和/或功能不全，作活体组织（齿龈、直肠、腹壁脂肪和其他受累器官组织）病理检查、组织切片用刚果红染色可证实。

【入院检查】

1. 血液 贫血为正细胞正色素性。晚期为全血细胞减少。血涂片上可见红细胞呈缗钱状排列和幼红-幼粒细胞。

2. 尿液分析 90%以上有蛋白尿，本周蛋白阳性。

3. 血沉 明显增快。

4. 骨髓 异常浆细胞（骨髓瘤细胞）增生，占骨髓有核细胞的15%以上，细胞大小形态不一，成堆出现，细胞浆呈灰蓝色胞浆内可有少数嗜苯胺蓝颗粒，偶见嗜酸性球状包含体（Russel小

体）和大小不等的空泡（mott 细胞），可见双核或多核，核内有1~4个核仁，核旁的淡染区消失，核染色质稍疏松，有时凝集成块，但不呈车轮状排列。

5. 血液生化

（1）单克隆免疫球蛋白（M 蛋白）检测：电泳示球蛋白区域有一染色浓而密集、窄底高峰的单克隆免疫球蛋白，即 M 蛋白。免疫电泳可确定 M 蛋白的种类和含量，如 IgG (52%)、IgA (21%)、IgD (10%)、IgM (3%)、IgE (2%)，单独出现轻链者占11%，不分泌者占 1%。

（2）血钙：增高，晚期因肾功能减退，血磷也增高。

（3）肾功能：血清尿素氮和肌酐增高。

（4）血清 β_2 微球蛋白：大于 3mg/L。

（5）乳酸脱氢酶：300IU/L 显示疾病进展。

6. X 线检查

（1）骨质疏松：多发性骨髓瘤早期可出现，多发生在脊椎、肋骨和骨盆。

（2）溶骨性损害：典型为圆形穿凿样，多发生在颅骨、脊椎、骨盆、股骨等。

（3）病理性骨折：多发生在脊椎、肋骨和胸骨。

（4）骨质硬化。

（5）少数无骨骼的表现。

7. 分子生物学　骨髓瘤细胞有特异性单克隆免疫球蛋白基因重排，用多聚酶链反应（PCR）技术可检测到单克隆免疫球蛋白基因重排。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

国内诊断标准

1. 骨髓中的浆细胞大于 15%，可见异常的浆细胞（骨髓瘤细胞）或组织活检为浆细胞瘤。

2. 血清中出现大量的单克隆免疫球蛋白（M 蛋白）：IgG 大于 35g/L；IgA 大于 20g/L；IgM 大于 15g/L；IgD 大于 2g/L；IgE 大于 2g/L；或尿中单克隆免疫球蛋白轻链（本-周蛋白）大于 1g/24 小时。

3. 无其他原因的多部位溶骨性损害或广泛性骨质疏松。

如具有 1、2 和 3，或 1 和 3 项即可诊断；如仅具有 1 和 2 项需除外反应性的浆细胞增多症和意义未明的单克隆免疫球蛋白血症。

（二）临床分期和分型

1. 临床分期　见表 7。

表 7　多发性骨髓瘤临床分期

临床分期	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ
血红蛋白	>100g/L	100~85g/L	<85g/L
血钙	<2.25mmol/L	2.25~2.98mmol/L	>2.98mmol/L
溶骨性损害	正常或孤立	两个或多部位	多部位
M蛋白（g/L）	IgG<50；IgA<30	IgG50-70；IgA30-50	IgG>70；IgA>50
尿本周蛋白	<4g/24h	4~12g/24h	>12g/24h

2. 分型　根据肾功能将每期分为 A 和 B 两个亚型。

A 型：肾功能正常，即尿素氮<10.7mmol/L，肌酐<176.8μmol/L。

B 型：肾功能损害，即尿素氮≥10.7mmol/L，肌酐≥176.8μmol/L。

（三）鉴别诊断

1. 意义未明的单克隆免疫球蛋白血症　有 M 蛋白增多需与多发性骨髓瘤相鉴别。意义未明的单克隆免疫球蛋白血症血清中 M 蛋白增高但保持 3 年不变，IgG<30g/L，IgA<15g/L，IgM<15g/L；尿中本-周蛋白（轻链）<1.0g/24h。没有与单克隆免疫球蛋白（M 蛋白）相关的表现，如无骨髓瘤的浸润和破坏引起的临床表现（骨痛和病理性骨折、串珠样结节、髓外组织的浸润、全血细胞减少）和单克隆免疫球蛋白引起的临床表现（感染、出血、高黏

综合症、高钙血症、肾功能损害)。实验室检查无贫血，骨髓浆细胞小于10%，而且形态正常，血清白蛋白、免疫球蛋白、肾功能、钙和磷、碱性磷酸酶均正常。可与多发性骨髓瘤相区别。

2. 骨转移癌　有溶骨性损害，但同时有成骨形成而形成混合性骨结构破坏，放射线同位素扫描显示散在性的放射性浓集区，骨组织和骨髓检查可资鉴别。

3. 巨球蛋白血症　骨髓中浆增多和血清M蛋白增多，临床表现有贫血和出血、中枢和周围神经系统表现、视力障碍、雷诺现象和肝、脾淋巴结肿大。实验室检查可见全血细胞减少，骨髓、肝、脾和淋巴结中有浆细胞浸润需与多发性骨髓瘤相鉴别。巨球蛋白血症主要见于老年病人，血清中IgM>10g/L，骨髓中有淋巴细胞样的浆细胞浸润，无骨质破坏可与多发性骨髓瘤鉴别开来。

4. 重链病　骨髓中浆增多和血清M蛋白增多需与多发性骨髓瘤相鉴别。重链病的临床表现各不相同：γ和δ重链病有发热、贫血，肝、脾和淋巴结肿大；α重链病有慢性腹泻和进行性消瘦等；μ重链病有溶骨性骨质破坏和肾功能不全。实验室检查：γ重链病可见全血细胞减少，外周血和骨髓嗜酸性粒细胞增多，血清和尿蛋白免疫电泳仅见γ重链；α重链病外周血和骨髓有异常的淋巴细胞和浆细胞，血、尿和空肠液的蛋白电泳仅见α重链；μ重链病血清蛋白免疫电泳仅见μ重链；δ重链病血清蛋白免疫电泳仅见δ重链可与多发性骨髓瘤鉴别开来。

5. 恶性淋巴瘤　少数有M蛋白增多，但浓度低，而且淋巴结活检有不同类型的淋巴瘤细胞浸润。正常的淋巴结结构破坏可与多发性骨髓瘤鉴别开来。

【诊疗原则】

(一) 诊断原则

1. 多发性骨髓瘤的诊断

(1) 骨髓浆细胞大于15%。

(2) 大量M蛋白。

（3）溶骨损害。

诊断 IgM 要具备此 3 项。具备（1）、（3）者为不分泌型；如仅有（1）、（2）者要排除其他浆细胞增多和 M 蛋白增高的疾病。

2. 由于多发性骨髓瘤的骨髓浸润是不均的，因此在少数患者需要多部位骨髓穿刺和/或骨髓活检才能确诊。

（二）治疗原则

现代化疗虽然显著延长了本病患者的生存期，但并未治愈本病，如果有条件可以进行造血干细胞移植。

【治疗措施】

多发性骨髓瘤的治疗方法有化学治疗、支持治疗、干扰素、肾上腺皮质激素、红细胞生成素、造血干细胞移植、放射治疗等。

1. 化学治疗　多发性骨髓瘤的化疗也分为诱导缓解和维持巩固两个阶段。

（1）MP 方案：对初治疗病例，采用苯丙氨酸氮芥（melphalan）合并泼尼松方案（MP 方案）或采用多种化疗药物联合方案治疗。MP 方案的缓解率为 50%~60%，由于 MP 方案的副作用在较低，因此 MP 方案为治疗老年病人的首选标准治疗方案。

MP 方案的组成：

苯丙氨酸氮芥（马法兰）：10mg/m^2，口服；

泼尼松：2mg/kg，口服，连用 4 天。

每周为一疗程。

（2）M_2（MBCVP）方案：M_2 方案的的缓解率高于 MP 方案，但对于生存期无影响。

M_2 方案方案的组成：

苯丙氨酸氮芥（马法兰）：10mg/m^2，口服，连用 4 天（或 4mg/m^2，口服，连用 7 天）；

卡莫司汀：20mg/m^2，静脉注射，第 1 天；

环磷酰胺：400mg/m²，静脉注射，第 1 天；
长春新碱：1~2mg，静脉注射，第 21 天；
泼尼松：40mg,口服，第 1~7 天，20mg 口服，第 8~14 天。
21 天为一疗程，间歇 14 天。

（3）VMCP 方案

VMCP 方案的组成：
长春新碱（V）：2mg，静脉注射，第 1 天；
苯丙氨酸氮芥（M）：6mg/m²，口服，第 1~4 天；
环磷酰胺（C）：400mg/m²，口服，第 1~4 天；
泼尼松（P）：60mg/m²，口服，第 1~7 天。
每三周重复 1 次。

（4）VBAP 方案

VBAP 方案的组成：
长春新碱（V）：2mg，静脉注射，第 1 天；
卡莫司汀（B）（BCNU）：30mg/m²，静脉注射，第 1 天；
阿霉素（A）：30mg/m²，静脉注射，第 1 天；
泼尼松（P）：60mg/m²，口服，第 1~7 天。
每三周重复 1 次。

（5）PCBA 方案

PCBA 方案的组成：
环磷酰胺（C）：600mg/m²，静脉注射，第 1 天；
卡莫司汀（B）（BCNU）：30mg/m²，静脉注射，第 1 天；
阿霉素（A）：30mg/m²，静脉注射，第 1 天；
泼尼松（P）：60mg/m²，口服，第 1~7 天。
每四周重复 1 次。

（6）ABCM 方案

ABCM 方案的组成：
阿霉素（A）：30mg/m²，静脉注射，第 1 天；
卡莫司汀（B）：30mg/m²，静脉注射，第 1 天；
环磷酰胺（C）：100mg/m²，口服，第 21~24 天；

苯丙氨酸氮芥（M）：6mg/m²，口服，第21~24天。

每六周重复1次。

（7）难治性骨髓瘤的治疗：初治或复发的病例接受上述化疗2个疗程以上不能达到有效标准者（血清M蛋白或尿本-周蛋白减少50%），称为难治性骨髓瘤。对难治疗病例用CHOP方案（参见淋巴瘤的化疗）。难治性骨髓瘤的其他治疗方案还有：

1）VAD方案：

长春新碱：0.4mg/d，静脉注射，第1~4天；

阿霉素：10mg/m²，静脉注射，第1~4天；

地塞米松：40mg，第1~4天、第9~12天口服。

每28天重复1次。

2）中剂量环磷酰胺：1.0/m²，静脉滴注，每三周重复1次。

3）中剂量马法兰与甲基泼尼松龙：马法兰25mg/m²，口服，第1天；甲基泼尼松龙60mg/m²，静脉注射，第1~7天，每4~6周重复1次。

4）大剂量马法兰：100mg/m²，静脉注射，或合并大剂量甲基泼尼松龙（1g/m²，静脉注射，第1~5天），以降低治疗相关死亡率。

2. 支持治疗 包括鼓励患者进行适度活动、应用止痛剂。脊椎有病变者应睡加软垫的木板硬床，发生病理性骨折时，则应限制活动并配备矫正性支架加以保护。保护肾功能是重要支持治疗之一，应适当补液，保证尿量1500~2500ml/d。及时处理高钙血症、高尿酸血症、高黏滞血症。贫血、出血严重时，给予输血。及早防治感染。

（1）缓解骨痛：骨骼疼痛是多发性骨髓最早期的症状之一，可用止痛药物治疗，如局部有肿块或疼痛明显者，局部可用放射线治疗1200~1500Rad或用争光霉素15ug/kg，静注4小时，连用4天，疗效较好，能抑制破骨细胞活性及特异性地抗骨质溶解。

（2）治疗高钙：高钙血症是常见的并发症，可以大量饮水降低血钙、凝溶蛋白和尿酸的浓度、减轻肾脏的损害。对有凝溶

蛋白者，每天尿量应保持在2000ml以上，如果液体已足可用速尿利尿。泼尼松能抑制破骨细胞被激活的作用，故泼尼松60~100mg/d，对高血钙有一定疗效。近年来应用双膦酸类药物例如帕米膦酸二钠治疗骨痛，30mg/次，大于4小时静脉滴注，连用3天，对高血钙及骨质疏松取得了较好的疗效。

(3) 降低尿酸：血尿酸增高，可用别嘌呤醇，200~400mg/d，口服。

(4) 血浆置换：高黏滞血症是由于异常球蛋白浓度的增加而引起的血液黏度上升，达到一定程度则影响血液循环。对于此类并发症应采用血浆置换法治疗。

(5) 抗感染：感染可选用抗菌素、丙种球蛋白，尤其是对轻链型多发性骨髓瘤及低球蛋白血症的病人有帮助。合并病毒感染者，可试用抗病毒药物。

(6) 防治肾功能损害：肾功能损害为本病的主要临床表现，常见蛋白尿、管型尿及肾功能障碍，严重者可有尿毒症。此类并发症药物治疗效果差，多用人工肾、腹膜透析或血液透析，应尽量避免使用能影响肾脏的抗生素，如庆大霉素、卡那霉素、先锋霉素及多黏菌素等。

(7) 红细胞生成素：对于发生贫血的病人，红细胞生成素能刺激骨髓红细胞系祖细胞，改善贫血。可用红细胞生成素3000~10000U，皮下注射，每周2~3次，用药中需注意检测血压。

对周围血中浆细胞超过20%，绝对值超过2×10^9/L，称之为浆细胞白血病。近年来认为IgE及IgD型多发性骨髓易并发本病。对本症，各种治疗的疗效均差，有人报道用烷化剂、泼尼松治疗对个别病人有效，可使瘤细胞消失、凝溶蛋白消失。

3. 干扰素　干扰素具有抗肿瘤作用。用法是3×10^6~5×10^6IU，皮下或肌肉注射，每周3次，应用4周以上。一般选在化疗间歇期进行。干扰素可延长化疗有效反应期，促进患者免疫功能恢复，从而延长缓解期和生存期。因此，对取得完全缓解的病例，应选用干扰素维持治疗。

4. 造血干细胞移植 现代化疗虽然显著延长了本病患者的生存期，但并未治愈本病，故近来试图用造血干细胞移植根治本病。应用较多的是同种异基因造血干细胞移植。对无合适供造血干细胞者或年龄过大而不宜进行异基因造血干细胞移植者，可考虑进行自体造血干细胞移植。

5. 放射治疗 病变局部放射治疗作为对症治疗，可有效减轻病变部位骨痛。近年来对难治性病例采用半身或周身放疗，部分患者取得一定疗效。

6. 其他 包括三氧化二砷和沙利度胺（反应停）。

【疗效评价】

（一）疗效标准

1. 完全缓解 血和尿中 M 蛋白消失，临床症状消失，有关实验室指标正常。

2. 部分缓解 血和尿中 M 蛋白减少 50%以上，浆细胞肿瘤缩小 50%以上，骨骼病变改善，有关实验室指标达到以下改变（骨髓中浆细胞降低到 5%以下、血红蛋白上升 20g/L、血钙降到正常、血尿素氮降到正常）。

3. 进步 血和尿中 M 蛋白减少 20%~50%以上，浆细胞肿瘤缩小 20%~50%以上，骨骼病变改善，有关实验室指标达到以下改变（骨髓中浆细胞降低到 5%以下、血红蛋白上升 20g/L、血钙降到正常、血尿素氮降到正常）。

4. 无效 未达到进步者。

（二）疗效判断

经过 MP 方案化疗，有 5%的患者达到完全缓解。但缓解期小于 1 年半，生存期大约 3 年。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：应该进高热量、高维生素、高蛋白和容易消化的食物。

（2）起居：避免到人多的地方，减少感染的机会。由于该病容易发生自发性骨折，在没有缓解之前应少活动，睡觉翻身时动作应该轻和缓慢。

2. 注意事项

（1）MM 的治疗分诱导缓解治疗阶段、巩固治疗阶段、维持治疗阶段。完全缓解治疗后，继续用原来的方案 4~6 个疗程巩固治疗；仍然处于缓解者用干扰素维持治疗，如无条件作维持治疗的患者，停药观察。

（2）治疗期间每 2~3 天检查血液分析、每周检查肾功能、血钙和免疫球蛋白，每次化疗前后检查骨髓，密切观察病情的变化。

（3）如果病情有变化，随时住院治疗。

3. 常规用药　无常规用药。

（赵金涛）

第三十六章　华氏巨球蛋白血症

华氏巨球蛋白血症（Waldenstrom′ s Macroglobuliinemia）是浆细胞恶性增生性疾病，多发于老年人，男多于女。血中出现单克隆 IgM 球蛋白，使血液黏度和血浆容量增加，引起贫血、出血、多发性神经炎、视力障碍和雷诺现象；同时由于浆细胞恶性增生浸润可引起肝脾肿大、淋巴结肿大等。

【病因与发病机制】

参见多发性骨髓瘤

【临床表现】

1. 异常细胞增生和浸润引起的临床表现

（1）造血器官的损害：由于肿瘤病灶主要在红骨髓中，故贫血很常见，可为首发病状。贫血多为中度，后期严重；血小板

减少多见，可伴出血症状；白细胞常在正常范围内。

（2）髓外浸润：受侵犯器官组织中以脾、肝、淋巴结最常见，后期侵犯肾、肾上腺、甲状腺、胸腺、胸膜、胰腺、卵巢、子宫、睾丸、心脏、心包膜、胃肠道、皮肤、脑膜等。呼吸道和口腔中发现单个软组织骨髓瘤的机会较其他部位为多。

（3）神经系统病变：后期出现周围神经受损的表现，有多发性神经炎、蛛网膜下腔出血和弥散性脑病综合症。

2. M 蛋白引起的临床表现

（1）感染：本病可发生感染，近年以革兰阴性杆菌感染为主。病毒感染也有所增多，如带状疱疹等。

（2）高黏综合征：血液黏滞度增高与血清中大量巨球蛋白增多和蛋白本身黏滞度变化有关。血液黏滞度增高后影响血液循环和毛细管内的灌注，引起组织淤血和缺氧，以脑、眼、肾、肢端最为明显。症状有头昏、头晕、眼花、耳鸣，并可突然发生意识障碍。手指麻木，下肢有不易愈合的溃疡。有的出现冠状动脉供血不足的表现。眼底检查可见动脉缺血、静脉淤血和伴有出血。

（3）出血倾向：血小板生成减少或巨球蛋白导致血小板功能障碍而引起。血小板表面吸收巨球蛋白后可导致血小板聚集及血小板第 3 因子释放异常。

（4）淀粉样变性：可发生舌、心、肝、脾、肾肿大和/或功能不全，作活体组织（齿龈、直肠、腹壁脂肪和其他受累器官组织）病理检查，组织切片用刚果红染色可证实。

【入院检查】

1. 血象 常有贫血，红细胞呈缗钱状排列，白细胞和血小板正常或减少，淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和单核细胞增多，可见不成熟的浆细胞。

2. 血沉 增快。

3. 骨髓象 骨髓增生明显活跃，以多种形态异常的淋巴细胞

增生为主，常见的异常的淋巴细胞有三种：

（1）小淋巴样细胞：细胞直径 6~10，核偏位，圆形或椭圆形，染色质呈块状，细胞浆量少，呈蓝色。

（2）淋巴样浆细胞：细胞直径 8~15，核偏位，形态不规则，染色质呈龟背状，副染色质清晰，可见核仁痕迹，细胞浆呈蓝色。

（3）退化样淋巴细胞：细胞直径 10~12，核居中，染色质呈紧密块状，细胞浆呈灰蓝色，染色不均，呈泡沫状，成堆出现时胞浆边缘不清，似退化变性。

4. 血清蛋白电泳　可见球蛋白增高，γ 区（多体）或 β 区（单体）出现 M 带。

5. 免疫球蛋白检测　可见 IgM 明显增多，常大于 10g/L，而 IgG和 IgA 低于正常。

6. 血液相对黏度测定　明显增高，常大于 4。

7. 出凝血检测　血小板黏附、聚集和释放功能减低，出血时间延长，凝血酶原消耗不良，凝血活酶生成时间延长，凝血酶时间延长。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 老年人有不明原因的贫血和出血。

2. 中枢和/或周围神经系统表现，如一过性脑缺血、脑血栓形成和多发性神经炎等。

3. 视力障碍。

4. 雷诺现象。

5. 肝脾淋巴结肿大。

6. 血清单克隆 IgM 大于 10g/L。

7. 可有贫血，白细胞和血小板减少，少数可见少数（5%以下）不成熟的浆细胞。

8. 骨髓、肝、脾和淋巴结中有淋巴样浆细胞浸润。

9. 血液相对黏度增高，大于 4。

（二）鉴别诊断

1. 多发性骨髓瘤 骨髓中浆细胞增多和血清 M 蛋白增多。但多发性骨髓瘤骨髓中浆细胞增多超过 15%，并且可见异常的浆细胞或组织活检为浆细胞瘤；血清中出现大量的 M 蛋白，IgG>35g/L，IgA>20g/L，IgM>15g/L，IgD>2g/L，IgE>2g/L 或尿中本-周蛋白（轻链）>1.0g/24h。少数为双克隆（IgG+IgA 或 IgG+IgM）或三克隆（IgG+IgA+IgM）；无其他原因的溶骨性病变或广泛性骨质疏松。

2. 重链病 骨髓中浆增多和血清 M 蛋白增多。但重链病的临床表现各不相同：γ 和 δ 重链病有发热、贫血，肝、脾和淋巴结肿大；α 重链病有慢性腹泻和进行性消瘦等；μ 重链病有溶骨性骨质破坏和肾功能不全。实验室检查：γ 重链病可见全血细胞减少，外周血和骨髓嗜酸性粒细胞增多，血清和尿蛋白免疫电泳仅见 γ 重链；α 重链病外周血和骨髓有异常的淋巴细胞和浆细胞，血、尿和空肠液的蛋白电泳仅见 α 重链；μ 重链病血清蛋白免疫电泳仅见 μ 重链；δ 重链病血清蛋白免疫电泳仅见 δ 重链。

3. 意义未明的单克隆免疫球蛋白血症 有 M 蛋白增多。但意义未明的单克隆免疫球蛋白血症血清中 M 蛋白增高但保持 3 年不变，IgG<30g/L，IgA<15g/L，IgM<15g/L；尿中本-周蛋白（轻链）<1.0g/24h。骨髓浆细胞小于 10%，而且形态正常、血清白蛋白正常、免疫球蛋白正常。

4. 慢性淋巴细胞白血病 少数有 M 蛋白增多，但浓度低，外周血白细胞增高，淋巴细胞 60%，绝对值≥15×10⁹/L，骨髓中淋巴细胞≥40%，以小淋巴细胞为主。

5. 恶性淋巴瘤 少数有 M 蛋白增多，但浓度低，而且淋巴结活检有不同类型的淋巴瘤细胞浸润，正常的淋巴结结构破坏。

【诊疗原则】

1. 发病年龄大，血清中单克隆 IgM 大于 10g/L 和骨髓中淋巴

细胞样浆细胞浸润是诊断该病的必要依据。

2. 治疗主要为化疗、血浆置换和干扰素等。

【治疗措施】

1. 化疗

（1）苯丁酸氮芥 (瘤可宁)：采用连续小剂量的口服疗法。初始剂量 2mg，口服，一天 3 次，根据血细胞数和治疗反应调整，如血细胞下降时减量或停药。

（2）环磷酰胺：环磷酰胺 50，口服，一天 1~3 次，也要根据血细胞数和治疗反应调整，如血细胞下降时减量或停药。

（3）氟达拉滨：氟达拉滨的用法为：每天 25~30mg/m^2，静脉注射，连用 5 天，间隔 23 天，一般用 6 个疗程。它的主要副作用是骨髓抑制和感染，少数有恶心、呕吐、口炎、腹泻及轻度的末梢神经病变。

（4）2-氯脱氧腺苷 (2-CDA)：2-氯脱氧腺苷用法为：每天 0.05~0.2mg/kg，静脉滴注，连用 7 天，间隔 4 周，一般用 4 个疗程。根据疗效而调整剂量。化疗同时口服别嘌呤醇预防高尿酸血症。副作用有轻度骨髓抑制和可引起血小板减少。

（5）2-脱氧可福霉素 (DCF)：2-脱氧可福霉素是从一种霉菌的培养液中分离出的一种抗生素，有抑制腺苷酸脱氨酶的作用。用法为：4mg/m^2，静脉注射，每周或每 2 周 1 次。主要副作用为肝、肾功能损害及神经毒性，可引起呕吐、结膜炎、皮疹、乏力、骨髓抑制和持久的 T 淋巴细胞缺乏。

（6）M_2 方案

2. 血浆置换术　如存在高黏滞血症时，可采用血浆置换术，短期内可控制症状。每次清除血浆 1.5~2L。

3.干扰素　采用 α-干扰素 300 万 U，皮下注射，隔日 1 次。

4. 纠正贫血　贫血严重时输红细胞悬液；也可用红细胞生存素治疗。

【疗效评价】

1. 完全缓解 血清中 M 蛋白消失，临床症状和体征消失，有关实验室指标（骨髓和血液黏度正常）。

2. 部分缓解 血清中 IgM 减少 50%以上，淋巴结缩小 50%以上，血液黏度降低 50%。

3. 进步 血清中 IgM 减少 20%~50%以上，淋巴结缩小 20%~50%以上，血液黏度降低 20%~50%。

4. 无效 未达到进步者。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：应该进高热量、高维生素、高蛋白和容易消化的食物。有消化道出血者暂时禁食或给予流食。

（2）起居：避免处于人多的地方，以免感染。如果有重度贫血，需要卧床休息；中度贫血，可下床做轻微的活动；轻度贫血，可从事轻微的体力活动。如果有血小板减少者，皮肤和黏膜应避免搔抓、碰撞和挤压等，鼻腔避免用手挖，避免用牙签剔牙。

2. 注意事项 治疗过程中每 2~3 天检查血液分析、每周检查免疫球蛋白等，密切观察病情的变化。如果病情有变化，随时住院治疗。

3. 常规用药 无常规用药。

（夏云金）

第三十七章 重链病

重链病（Heavy Chain Disease）是产生免疫球蛋白的 B 淋巴细胞和浆细胞的恶性增生性的疾病。根据重链结构的不同，可分为五种类型：γ（IgG）、α（IgA）、μ（IgM）、δ（IgD）、ε（IgE），但仅发现了前四种类型。病因尚不清楚，可能与环境因素、感染因素和自身抗原的改变有关。由于产生免疫球蛋白的 B 淋巴细胞

和浆细胞的突变，引起免疫球蛋白基因突变、转录和翻译的异常，导致免疫球蛋白重链区（VH）和稳定区（CH1）的部分和全部缺失，有缺失的重链不能与轻链合成免疫球蛋白，因此在血清、尿和肠液中出现免疫球蛋白重链片段，免疫球蛋白重链片段也可沉积在不同的组织形成淀粉样变。

【病因与发病机制】

参见多发性骨髓瘤。

【临床表现】

1. γ 重链病　发病年龄 40 岁以上，起病缓慢，常有贫血、反复感染、淋巴结和肝脾肿大，常伴有免疫性疾病，如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合症、重症肌无力和自身免疫性溶血性贫血等。

2. α 重链病　发病年龄 20~30 岁，常有慢性腹泻、消瘦、脱水等。但无肝脾肿大、淋巴结肿大，亦无骨质破坏。

3. μ 重链病　发病年龄 40 岁以上，起病缓慢，常有贫血、反复感染、腹腔淋巴结和肝脾肿大、溶骨性的损害。

4. δ 重链病　溶骨性的损害和肾功能不全。

【入院检查】

1. γ 重链病　γ 重链病可见贫血、白细胞减少或全血细胞减少，外周血和骨髓嗜酸性粒细胞、浆细胞和淋巴细胞样浆细胞增多，血清和尿蛋白免疫电泳仅见在 β 和 γ 区间可见 γ 重链片段，血清与抗 γ 重链抗体起反应。

2. α 重链病　α 重链病外周血和骨髓有异常的淋巴细胞和浆细胞增多，血、尿和空肠液的蛋白电泳仅见在 β 和 γ 区间可见 α 重链片段，血清与抗 α 重链抗体起反应。

3. μ 重链病　μ 重链病骨髓有异常的淋巴细胞和浆细胞，血清蛋白免疫电泳仅见 μ 重链，血清与抗 μ 重链抗体起反应。

4. δ 重链病　血清蛋白电泳仅见 δ 重链，无轻链，血清与抗 δ 重链抗体起反应。

【诊断与鉴别标准】

（一）诊断标准

1. γ重链病 发病年龄40岁以上，起病缓慢，常有贫血、反复感染、淋巴结和肝脾肿大，常伴有免疫性疾病，可见贫血、白细胞减少或全血细胞减少，外周血和骨髓嗜酸性粒细胞、浆细胞和淋巴细胞样浆细胞增多，血清和尿蛋白免疫电泳仅见在β和γ区间可见γ重链片段，血清与抗γ重链抗体起反应。

2. α重链病 发病年龄20~30岁，常有慢性腹泻、消瘦、脱水等，但无肝脾肿大、淋巴结肿大，亦无骨质破坏。外周血和骨髓有异常的淋巴细胞和浆细胞增多，血、尿和空肠液的蛋白电泳仅见在β和γ区间可见α重链片段，血清与抗α重链抗体起反应。

3. μ重链病 发病年龄40岁以上，起病缓慢，常有贫血、反复感染、腹腔淋巴结和肝脾肿大、溶骨性的损害。骨髓有异常的淋巴细胞和浆细胞，血清蛋白免疫电泳仅见μ重链，血清与抗μ重链抗体起反应。

4. δ重链病 溶骨性的损害和肾功能不全。血清蛋白电泳仅见δ重链，无轻链，血清与抗δ重链抗体起反应。

本病缺乏特异性的临床表现，如有贫血、反复感染、淋巴结和肝脾肿大，常伴有免疫性疾病；有慢性腹泻、消瘦、脱水等；溶骨性的损害和肾功能不全等要注意该病的发生，确诊有赖于血清蛋白免疫电泳和单价抗重链血清的检查。

（二）鉴别诊断

1. 巨球蛋白血症 巨球蛋白血症有肝、脾淋巴结肿大，但主要见于老年病人，临床表现有贫血和出血、中枢和周围神经系统表现、视力障碍、雷诺现象。实验室检查可见全血细胞减少，骨髓、肝、脾和淋巴结中有浆细胞浸润，血清中IgM>10g/L，血液黏度增高。

2. 多发性骨髓瘤 骨髓中浆细胞增多和血清M蛋白增多。但

多发性骨髓瘤骨髓中浆细胞增多超过15%，并且可见异常的浆细胞或组织活检为浆细胞瘤；血清中出现大量的M蛋白，IgG>35g/L，IgA>20g/L，IgM>15g/L，IgD>2g/L，IgE>2g/L或尿中本-周蛋白（轻链）>1.0g/24h。少数为双克隆（IgG+IgA或IgG+IgM）或三克隆（IgG+IgA+IgM）；无其他原因的溶骨性病变或广泛性骨质疏松。

3. 意义未明的单克隆免疫球蛋白血症　有M蛋白增多。但意义未明的单克隆免疫球蛋白血症血清中M蛋白增高但保持3年不变，IgG<30g/L，IgA<15g/L，IgM<15g/L；尿中本-周蛋白（轻链）<1.0g/24h。骨髓浆细胞小于10%，而且形态正常，血清白蛋白、免疫球蛋白正常。

4. 慢性淋巴细胞白血病　少数有M蛋白增多，但浓度低，外周血白细胞增高，淋巴细胞60%，绝对值≥15×10^9/L，骨髓中淋巴细胞≥40%，以小淋巴细胞为主。

5. 恶性淋巴瘤　少数有M蛋白增多，但浓度低，而且淋巴结活检有不同类型的淋巴瘤细胞浸润，正常的淋巴结结构破坏。

【诊疗原则】

1. 本病少见，而且没有特异性临床表现，确诊有赖于免疫球蛋白电泳。免疫球蛋白电泳应该采用单价的抗重链血清，否则可能漏诊。

2. 治疗根据不同的类型采用不同的治疗方案。

【治疗措施】

1. 化疗

（1）γ重链病：采用恶性淋巴瘤的治疗方案。

（2）α重链病：采用多发性骨髓瘤的治疗方案。

（3）μ重链病：采用慢性淋巴细胞白血病的治疗方案。

（4）δ重链病：采用CP（环磷酰胺和泼尼松）方案治疗。

2. 放射治疗　如化疗效果不好，可加用脾区放射治疗。

3. 对症治疗　防治感染和出血、纠正贫血。

【疗效评价】

1. 完全缓解　血清中 M 蛋白消失，临床症状和体征消失，有关实验室指标（骨髓和血液黏度正常）。

2. 部分缓解　血清中 IgM 减少 50%以上，淋巴结缩小 50%以上，血液黏度降低 50%。

3. 进步　血清中 IgM 减少 20%~50%以上，淋巴结缩小 20%~50%以上，血液黏度降低 20%~50%。

4. 无效　未达到进步者。

【出院医嘱】

参照巨球蛋白血症。

（刘歧焕）

第三十八章　意义未明的单克隆免疫球蛋白血症

意义未明的单克隆免疫球蛋白血症 (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance，MGUS) 是指无恶性浆细胞病（多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症、重链病和原发性系统性淀粉样变）或淋巴增殖性疾病（急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病和恶性淋巴瘤），血液中出现单克隆免疫球蛋白的疾病。

【病因与发病机制】

（一）病因

1. 原发性　原因不明的单克隆免疫球蛋白血症。

2. 继发性单克隆免疫球蛋白血症

（1）慢性感染：肺结核、慢性骨髓炎、慢性肾盂肾炎、CMV感染和 HIV 感染等。

（2）自身免疫性疾病：系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、多发性肌炎、结节性多动脉炎、硬皮病等。

（3）免疫缺陷综合症。

（4）良性造血系统疾病：血管性血友病、纯红细胞再生障碍性贫血、POEMS综合症、卟啉病、戈谢病等。

（5）恶性肿瘤：结肠癌、胆管癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、黑色素瘤等。

（6）神经系统疾病：周围神经炎、运动神经原病等。

（7）皮肤病：盘状红斑、苔癣、坏疽性脓皮病等。

（8）器官移植：肝和肾移植。

（9）消化系统疾病：肝炎和原发性胆汁性肝硬化等。

（二）发病机制

研究表明MGUS时CD_8^+的T淋巴细胞增加，提示T淋巴细胞在MGUS的产生和发展中可能起一定的作用。

【临床表现】

没有与单克隆免疫球蛋白（M蛋白）相关的表现。

【入院检查】

1. 血象　正常。

2. 骨髓象　浆细胞增多，但小于10%，而且形态正常。

3. M蛋白增多　血清中M蛋白增高，IgG<30g/L，IgA<15g/L，IgM<15g/L；尿中本-周蛋白（轻链）<1.0g/24h。少数为双克隆（IgG+IgA或IgG+IgM）或三克隆（IgG+IgA+IgM）。

4. 血液生化　血清白蛋白、正常免疫球蛋白正常、肾功能、钙和磷、碱性磷均正常。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 血象　无贫血。

2. 骨髓象　浆细胞增多，但小于10%，而且形态正常。

3. M蛋白增多　血清中M蛋白增高但保持3年不变，IgG<30g/L，IgA<15g/L，IgM<15g/L；尿中本-周蛋白（轻链）<1.0g/24h。少数为双克隆（IgG+IgA或IgG+IgM）或三克隆（IgG+IgA+

IgM)。

4. 血液生化 血清白蛋白、正常免疫球蛋白、肾功能、钙和磷、碱性磷酸酶均正常。

5. 其他 能排除恶性浆细胞病（多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症、重链病和原发性系统性淀粉样变性）和淋巴增殖性疾病（急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病和恶性淋巴瘤）。

6. 继发性者 有相关疾病的临床表现。

（二）鉴别诊断

1. 多发性骨髓瘤 骨髓中浆细胞增多和血清 M 蛋白增多需与 MGUS 相鉴别。多发性骨髓瘤骨髓中浆细胞增多超过 15%，并且可见异常的浆细胞或组织活检为浆细胞瘤；血清中出现大量的 M 蛋白，IgG>35g/L，IgA>20g/L，IgM>15g/L，IgD>2g/L，IgE>2g/L 或尿中本-周蛋白（轻链）>1.0g/24h。少数为双克隆（IgG+IgA 或 IgG+IgM）或三克隆（IgG+IgA+IgM）；无其他原因的溶骨性病变或广泛性骨质疏松可与 MGUS 鉴别开来。

2. 巨球蛋白血症 骨髓中浆增多和血清 M 蛋白增多需与 MGUS 相鉴别。巨球蛋白血症主要见于老年病人，临床表现有贫血和出血、中枢和周围神经系统表现、视力障碍、雷诺现象和肝、脾淋巴结肿大。实验室检查可见全血细胞减少，骨髓、肝、脾和淋巴结中有浆细胞浸润，血清中 IgM>10g/L，血液黏度增高可与 MGUS 鉴别开来。

3. 重链病 骨髓中浆增多和血清 M 蛋白增多需与 MGUS 相鉴别。重链病的临床表现各不相同：γ 和 δ 重链病有发热，贫血，肝、脾和淋巴结肿大；α 重链病有慢性腹泻和进行性消瘦等；μ 重链病有溶骨性骨质破坏和肾功能不全。实验室检查：γ 重链病可见全血细胞减少，外周血和骨髓嗜酸性粒细胞增多，血清和尿蛋白免疫电泳仅见 γ 重链；α 重链病外周血和骨髓有异常的淋巴细胞和浆细胞，血、尿和空肠液的蛋白电泳仅见 α 重链；μ 重链病血清蛋白免疫电泳仅见 μ 重链；δ 重链病血清蛋白免疫电泳仅见 δ 重链可与 MGUS 鉴别开来。

4. 原发性系统性淀粉样变性　原发性系统性淀粉样变性病人血和尿中可出现单克隆免疫球蛋白轻链，但常发生器官（如舌、心、肝、脾和肾等）肿大和功能不全。活体组织病理检查证实为淀粉样变性可与 MGUS 鉴别开来。

5. 急性和慢性淋巴细胞白血病　少数有 M 蛋白增多，但浓度低，而且骨髓中可见许多淋巴细胞可与 MGUS 鉴别开来。

6. 恶性淋巴瘤　少数有 M 蛋白增多，但浓度低，而且淋巴结活检有不同类型的淋巴瘤细胞浸润，正常的淋巴结结构破坏可与 MGUS 鉴别开来。

【诊疗原则】

1. 该病有 5%~20%患者在数年后发展成为多发性骨髓瘤或其他恶性肿瘤，因此，如果诊断该病要排除浆细胞病和淋巴增疾病。同时要定期观察随访至少 5 年。

2. 无特殊治疗。

【治疗措施】

定期观察随访，如发展为多发性骨髓瘤时，按多发性骨髓瘤治疗。

【出院医嘱】

无特殊医嘱。

（高清平）

第三十九章　POEMS 综合症

POEMS 综合症是一组累及多系统的综合症，包括多发性周围神经病（Polyneuropathy）、脏器肿大（Organomegaly）、内分泌病（Endocrinopathy）、M 蛋白（M-protein）和皮肤病变（Skin change）。Scheinker 1938 年首先描述了 1 例 39 岁胸骨孤立性骨髓瘤伴多发性神经病变、胸部皮肤增厚和色素沉着的男性尸体解剖病例；

1956年 Crow 报道了 2 例类似的病例；1968 年 Fukase 报道了 1 例；1984 年 Nakanishi 等报道了 102 例，并将其命名为 Crow-Fukase 综合症。1980 年 Bardwick 等又将 Crow- Fukase 综合症的五个特征性的表现，即多发性周围神经病 (Polyneuropathy)、脏器肿大 (Organomegaly)、内分泌病 (Endocrinopathy)、M 蛋白 (M-protein) 和皮肤病变 (Skin change) 的第一个英文字母拼写在一起，称 POEMS 综合症。

【病因与发病机制】

（一）病因

POEMS 综合症多见于浆细胞病，如多发性骨髓瘤、孤立性骨髓瘤、髓外浆细胞瘤、巨球蛋白血症、意义未明单克隆免疫球蛋白血症和多中心 Castleman 病等。

（二）发病机制

有关 POEMS 综合症的发病机制不太清楚，可能与下列因素有关：

1. 细胞因子的作用 患者的血液、胸水、腹水、肾小球、血管内皮细胞中的 IL-6 升高，经治疗后下降，IL-6 能诱导 B 淋巴细胞的终末分化外，还能刺激浆细胞的增殖，因此 IL-6 与 POEMS 的发病机理有关。最近有作者通过测定外周血中的 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 增高，而转变生长因子 β_1 ($TGF\beta_1$) 不足以对抗这些细胞因子的有害作用。外周血中的 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 增高，可激活单核-巨噬细胞系统参与多系统的损害。用原位杂交的方法测定淋巴结标本中的 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 的 mRNA，发现在淋巴结中巨噬细胞的 IL-1β 反义探针显示强阳性。在皮肤活检标本的真皮中，有许多细胞表达 TNF-αmRNA。

2. 血管内皮生长因子 血管内皮生长因子可使微血管的渗透性增加，使血-神经屏障受损，引起多发性周围神经病。血管的渗透性增加，还可引起血管的血栓性损害，发生心血管的并发症。

3. M 蛋白的作用　浆细胞增生产生的异常球蛋白（M 蛋白）沉积在各个器官和组织，可导致多系统的损害，如周围神经系统、内分泌腺、造血系统、骨骼、单核巨噬细胞系统和免疫系统等的损害。临床上进行放化疗或对孤立性浆细胞瘤进行切除，可使病情明显改善，血中 M 蛋白转为阴性。

4. 病毒感染

（1）EB 病毒感染：有作者在病人的腹部淋巴结活检中发现 EB 病毒，因此认为 EB 病毒与 POEMS 的发病机理有关。

（2）人类疱疹病毒 8 感染：Belec 等从部分（7/13）病人的淋巴组织中检查出人类疱疹病毒 8（HHV-8）的 DNA 片段，而且淋巴结的检出率高于骨髓和脾组织。部分病人的血液中有抗 HHV-8 病毒抗体。

【临床表现】

1. 多发性周围神经病　进行性和对称性的麻木、针刺样疼痛，呈手套或袜套样分布，伴四肢无力和严重者腱反射消失。可有视乳头水肿、麻痹性肠梗阻和便秘，脑脊液正常。

2. 脏器肿大　主要为肝脾和淋巴结肿大，淋巴结活检为反应性增生，肝活检和功能正常。

3. 内分泌病　主要为功能减退。如性腺功能减退（女性为月经减少或闭经、溢乳，男性为乳房发育和阳痿）、胰腺功能减退(糖尿病)、甲状腺功能减退和肾上腺功能减退等。

4. M 蛋白　多为 IgG，IgA 次之，IgM 少见，轻链多为 λ 型，少见 κ 型。

5. 皮肤病变　皮肤增厚、色素沉着、四肢多毛，活检可见局灶性血管周围炎和淋巴细胞浸润等。

6. 全身水肿　可见四肢水肿、面部浮肿、腹水和胸腔积液等。

【入院检查】

1. 血象　贫血或红细胞增多，白细胞增多。

2. 骨髓象 不伴骨髓瘤的 POEMS 综合症的浆细胞小于 10%。

3. 单克隆免疫球蛋白（M 蛋白） IgGλ 型占 54%，IgAλ 型占 41%，IgAκ 型占 4%，IgGκ 型占 1%，尿本周蛋白可阳性。

4. 血沉 增快。

5. 内分泌检查 T_3 和 T_4 降低，17 羟和 17 酮类固醇降低。

6. 脑脊液检查 压力增高、蛋白增高，细胞数正常，可见 M 蛋白。

7. X 线检查 可见骨损害表现，如硬化性骨病变、溶骨性骨病变和硬化-溶骨性骨病变。常见脊椎、肋骨、骨盆、颅骨和股骨等。

8. 组织活检

（1）神经活检：神经纤维数量明显减少，轴索变性和节段性脱髓鞘病变。

（2）肌肉活检：肌纤维变性和萎缩。

（3）淋巴结活检：散在分布的增大的淋巴滤泡样结构，小血管穿入其中；血管内皮细胞明显肿胀，管壁增厚，晚期呈玻璃样变；淋巴滤泡周围有多层环形排列的淋巴细胞，形成“洋葱皮样”结构；淋巴滤泡间有小血管、淋巴细胞、浆细胞和免疫母细胞增生；淋巴窦消失或呈纤维化。少数无变化。

（4）皮肤活检：皮肤轻度角化，基底细胞可见色素沉着，局部血管周围炎，以淋巴细胞浸润为主。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. P 多发性周围神经病。

2. O 脏器肿大（肝脾肿大多见）。

3. E 内分泌病（男性阳痿、女性闭经和糖尿病等）。

4. M M 蛋白和/或浆细胞瘤。

5. S 皮肤病变（多毛和色素沉着等）。

有 PM 和其他三项中的任何一项，即可诊断为 POEMS 综合

症。

（二）鉴别诊断

1. 系统性红斑狼疮　具有浆细胞增多和多系统的损害，但系统性红斑狼疮表现为颧部红斑、盘状红斑、光敏感、口腔溃疡、关节炎、浆膜炎，肾、神经系统、血液学和免疫学的异常，抗核抗体阳性，骨髓不超过 10%，无 M 蛋白血症。

2. 恶性淋巴瘤　少数有 M 蛋白增多，但浓度低，而且淋巴结活检有不同类型的淋巴瘤细胞浸润，正常的淋巴结结构破坏可与 POEMS 综合症鉴别开来。

3. Addison 病　可有乏力、皮肤色素加深、性功能减退、17 羟和 17 酮类固醇降低，但无单克隆免疫球蛋白（M 蛋白）（如 IgGλ 型、IgAλ 型、IgAκ 型、IgGκ 型），尿本周蛋白阴性，T_3 和 T_4 不降低，ACTH 兴奋试验表明肾上腺皮质储备功能低下。

4. 血色病　全身性皮肤色素沉着，性功能减退或丧失，阴毛、腋毛稀少，男性睾丸萎缩，肝脾轻度肿大，但还可见心脏扩大、心功能不全、心率失常、心电图呈现低电压、ST-T 降低，四肢大小关节疼痛和肿胀。X 线显示关节周围软组织肿胀、关节腔狭窄、关节面不规则，骨密度降低和软骨、韧带和关节周围有钙沉积，糖耐量降低、血糖增高、尿糖阳性等。实验室检查可见血清铁明显升高，常大于 32μμmol/L；总铁结合力正常，运铁蛋白饱和度明显升高，常超过 62%；血清铁蛋白明显升高，常大于 500μg/L。去铁胺排铁试验显示 24 小时尿中铁的排除量大于 2mg，脏器活组织检查显示含铁血黄素沉积和纤维组织增生。

5. 格林-巴利（Guillain-Barre）综合症　四肢麻木、无力，感觉减退和消失，腱反射减弱等，但发病前常有上呼吸道感染的症状，脑脊液出现蛋白-细胞分离现象，即蛋白增高而细胞数正常或稍增高，无 OEMS 的表现。

【诊疗原则】

1. 有多发性周围神经病（P）、M 蛋白和/或浆细胞瘤（M）和

其他三项中的一项以上，可诊断为 POEMS 综合症。

2. 治疗有对症治疗和病因治疗。

【治疗措施】

1. 对症治疗

（1）全反式维甲酸：可下调 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 的释放，降低 M 蛋白的水平。30mg，口服，一日 3 次。

（2）化疗：对多发性骨髓瘤和巨球蛋白血症引起的 POEMS 综合症，可采用强的松、瘤可宁和环磷酰胺等治疗，以减少 M 蛋白的水平。

（3）三苯氧胺：如果用化疗药物治疗无效者可改用该药物治疗，可使症状改善。10mg，口服，一日 3 次。

（4）血浆置换：可清除血浆中的 M 蛋白，达到治疗的目的。

（5）放射治疗：对孤立性髓外浆细胞瘤可进行放射治疗。

（6）手术切除：对局限性髓外浆细胞瘤可进行手术切除。

2. 病因学治疗　针对不同的病因治疗。

【疗效评价】

1. 完全缓解　P、O、E、M、S 五项症状完全消失。

2. 部分缓解　P、O、E、M、S 五项症状中至少一项以上明显好转。

3. 无效　P、O、E、M、S 五项症状无好转。

【出院医嘱】

参见淋巴瘤。

（高清平）

第四十章　朗格汉斯细胞组织细胞增生症

朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (Langerhans Cell Histocytosis, LCH) 是以单核-巨噬细胞系统中的朗格汉斯细胞增殖为特点的一

组疾病。由 Paul Langerhans 在 1968 年首先报道，1953 年，Lichtenstein 等发现“莱特勒-西韦综合症 (Letterer-Siwe syndrome, LS)”、“韩-薛-柯综合症 (Hand-Schuller-Christian syndrome, HSC)”、“骨嗜酸性粒细胞肉芽肿 (eosinophilic granuloma of bone, EGB)”，实际上是与组织细胞增生有关的同一疾病谱中的不同类型，因此统称为组织细胞增多症 X。1973 年 Nezelof 等提出这些增生的组织细胞是朗格汉斯细胞，建议用朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (Langerhans cell histocytosis,LCH) 代替组织细胞增多症 X。1986 年国际组织细胞学会正式提出用 LCH 代替组织细胞增多症 X，并对其诊断和分型作了进一步的规定。

【病因与发病机制】

病因与发病机制仍不十分清楚。目前认为病毒感染、免疫系统异常、细胞黏附分子的异常表达、遗传因素等在 LCH 的发病机理中起重要作用。

1. 病毒感染　由于病毒感染和 LCH 都多见于儿童，因此有些作者认为 LCH 可能是某些病毒感染引起的异常免疫所致。

2. 免疫系统异常　现已发现 LCH 的病变部位有许多细胞因子，如粒-巨噬细胞集落刺激因子、白细胞介素-3、肿瘤坏死因子-α 和转化生长因子-β。外周血淋巴细胞亚群的研究表明，LCH 的 Th/Ts 比值增加。

3. 细胞黏附分子　异常表达。

4. 免疫表型的异常　LCH 的 CD_{68}、溶酶体、CD_2、CD_3、CD_4、碱性磷酸酶和花生凝集素抗原的表达。

5. 异常增殖标记物的出现　如 Ki-67、PCNA、Ki-S1 和染色体的非整倍体，这些研究表明 LCH 很可能是一种克隆性的疾病。

【临床表现】

1. 发热　热型不规则，可呈周期性或持续性发热。

2. 皮肤受损　皮疹成批出现，一般为 2~3mm 的小丘疹，起初为淡红色，随后呈出血性或脂溢性，此后结痂，最后形成白

斑。多见于躯干、腋窝、头皮和发际等。

3. 骨受损 常见部位为颅骨、脊椎骨、骨盆骨和四肢管状骨等。颅骨受损可触及到骨凹陷；下颌骨受损可引起齿龈肿胀、发炎、牙齿松动和脱落；乳突受损可引起外耳道炎；眼眶受损可引起突眼；蝶鞍受损可引起多饮和多尿；脊椎受损可引起神经系统受压迫的表现。

4. 呼吸道受损 表现为咳嗽、呼吸困难、发绀、胸腔积液和肺部罗音等。

5. 骨髓造血系统受损 表现为贫血、发热和出血。

6. 淋巴结、肝和脾肿大。

7. 内分泌系统受损 常见的是多饮和多尿。

8. 胃肠道受损 常见的表现为腹泻。

【入院检查】

1. 血象 贫血较常见，为正细胞正色素性贫血。白细胞和血小板正常或降低。

2. 免疫学检查 T 抑制细胞和 T 辅助细胞减少，淋巴细胞转化功能降低，T 淋巴细胞缺乏组织胺受体，S-100 蛋白阳性。

3. 组织病理学检查 皮疹、淋巴结或病灶局部穿刺物或刮出物病理学检查可见分化较好的组织细胞增生，此外还可见到泡沫样细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞和多核巨细胞。慢性病例可见大量含有脂肪的组织细胞和嗜酸性粒细胞，形成嗜酸性肉芽肿，中心可见出血和坏死。电镜下可见 Langerhans 细胞，体积较大，外形不规则，单个核，直径为 13μm，细胞浆中可见分散的细胞器（称 Langerhans 颗粒或 Birbeck 颗粒），颗粒长 190~360nm，宽 33nm，末端呈泡沫样扩张，形态象网球拍，细胞核不规则，呈扭曲状，核仁明显为 1~3 个。

4. X 线检查

（1）胸部 X 线检查：可见网点状阴影和/或囊状气肿。

（2）骨骼 X 线检查：可见单个或多个部位的溶骨性的骨质

损害。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

根据临床表现、实验室检查和X线检查可初步诊断。确诊则根据超微结构检查和免疫组织化学检查中的两项以上者。

1. 临床表现

（1）发热。

（2）皮疹。

（3）骨受损。

（4）呼吸道受损：表现为咳嗽、呼吸困难、发绀、胸腔积液和肺部罗音等。

（5）骨髓造血系统受损：表现为贫血、发热和出血。

（6）淋巴结、肝和脾肿大。

（7）内分泌系统受损：常见的是多饮和多尿。

（8）胃肠道受损：常见的表现为腹泻。

2. 血象　贫血较常见，为正细胞正色素性贫血。白细胞和血小板正常或降低。

3. 免疫学检查　T抑制细胞和T辅助细胞减少，淋巴细胞转化功能降低，T淋巴细胞缺乏组织胺受体，S-100蛋白阳性。

4. 组织病理学检查　皮疹、淋巴结或病灶局部穿刺物或刮出物病理学检查可见分化较好的组织细胞增生，此外还可见到泡沫样细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞和多核巨细胞。慢性病例可见大量含有脂肪的组织细胞和嗜酸性粒细胞，形成嗜酸性肉芽肿，中心可见出血和坏死。

5. X线检查

（1）胸部X线检查：可见网点状阴影和/或囊状气肿。

（2）骨骼X线检查：可见单个或多个部位的溶骨性的骨质损害。

6. 超微结构检查　电镜下可见Langerhans细胞，体积较大，

外形不规则，单个核，直径为 13μm，细胞浆中可见分散的细胞器（称 Langerhans 颗粒或 Birbeck 颗粒），颗粒长 190~360nm，宽 33nm，末端呈泡沫样扩张，形态象网球拍，细胞核不规则，呈扭曲状，核仁明显为 1~3 个。

7. 免疫组织化学检查

（1）CD1a：阳性。

（2）S-100 蛋白：阳性。

（3）ATP 酶：阳性。

（4）α-D-甘露糖酶：阳性。

（5）花生凝集素受体：阳性。

（二）分型诊断

1. Ⅰ型 骨骼或软组织的单个部位损害，器官功能正常。

2. Ⅱ型 骨骼或软组织多个部位损害，器官功能正常者。此型可合并眼、耳或脊柱病变，或仅为皮肤的多部位损害或有全身发热、体重减轻、生长缓慢等。

3. Ⅲ型 有器官功能异常者，包括肝、肺功能异常或血细胞减低者（除外脾功能亢进引起的血细胞减低）。

（三）分级诊断

1. 首先根据以下三方面指标进行计分：

（1）年龄：<2 岁为 1 分，>2 岁为 0 分。

（2）受累器官：≥4 个为 1 分，<4 个为 0 分。

（3）功能损害：有者为 1 分，无者为 6 分。

上述受累器官主要指皮肤、骨骼、肺、淋巴结、肝脾、神经、内分泌、口腔和骨髓。功能受损指肝、肺和骨髓功能。

2. 根据累积分数进行分级

（1）0 分：Ⅰ级

（2）1 分：Ⅱ级

（3）2 分：Ⅲ级

（4）3 分：Ⅳ级

（四）鉴别诊断

1. 急性单纯性淋巴结炎　急性单纯性淋巴结炎时，肿大的淋巴结为疼痛性，有严格的局限性，可发现原发的感染灶。如枕部和耳后的淋巴结炎由头皮感染引起，腹股沟的淋巴结炎有腿、足和外生殖器的感染引起，颌下的淋巴结炎提示口和咽部的感染。

2. 慢性非特异性淋巴结炎　慢性非特异性淋巴结炎时，肿大的淋巴结质硬而无压痛，淋巴结穿刺和活检为慢性非特异性淋巴结炎。

3. 淋巴结结核　淋巴结结核以颈淋巴结结核最常见。常表现颌下、颈前三角和锁骨上淋巴结肿大，其特点为淋巴结互相粘连和与周围组织粘连，病理检查可见上皮样细胞。

4. 传染性淋巴细胞增多症　常发生在 14 岁以下的儿童，先有上呼吸道病毒感染的症状和消化道病毒感染的症状，继而出现全身淋巴结肿大，质软，无压痛，白细胞数增加，淋巴细胞增多，均为成熟的小淋巴细胞。

5. 嗜酸性肉芽肿　有全身淋巴结肿大，质中等硬度，无压痛，常伴皮肤瘙痒，色素沉着，淋巴结中肉芽组织增生、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润。

6. 系统性红斑狼疮　淋巴结轻度肿大，但还有颧部红斑、盘状红斑、光敏感、口腔溃疡、关节炎、浆膜炎、肾脏病变、神经系统异常、血细胞减少、抗核抗体和抗双链 DNA 抗体阳性等。

7. 巨球蛋白血症　巨球蛋白血症有肝、脾淋巴结肿大，但主要见于老年病人，临床表现有贫血和出血、中枢和周围神经系统表现、视力障碍、雷诺现象。实验室检查可见全血细胞减少，骨髓、肝、脾和淋巴结中有浆细胞浸润，血清中 IgM>10g/L，血液黏度增高。

8. 重链病　γ 和 δ 重链病有发热、贫血，肝、脾和淋巴结肿大；α 重链病有慢性腹泻和进行性消瘦等；μ 重链病有溶骨性骨质破坏和肾功能不全。实验室检查：γ 重链病可见全血细胞减少，外周血和骨髓嗜酸性粒细胞增多，血清和尿蛋白免疫电泳仅见 γ 重链；α 重链病外周血和骨髓有异常的淋巴细胞和浆细胞，血、

尿和空肠液的蛋白电泳仅见α重链；μ重链病血清蛋白免疫电泳仅见μ重链；δ重链病血清蛋白免疫电泳仅见δ重链。

9. 反应性组织细胞增生症 骨髓象有数量不等的组织细胞，但形态正常，无多核巨组织细胞，淋巴结结构正常，而且有原发病（如感染等）的存在，针对病因的治疗有很好的效果。

10. 骨髓转移癌 骨髓转移癌可见肝、脾和淋巴结肿大，全血细胞减少，网织红细胞减少，贫血呈进行性加重，外周血可见幼稚粒细胞和幼稚红细胞，但骨髓穿刺时干抽，骨髓可见转移癌细胞。

11. 骨髓增生异常综合征（MDS） MDS虽也可呈全血细胞减少，网织红细胞减少，但骨髓增生活跃，至少有两系列以上的细胞呈病态造血，如外周血出现幼红细胞、粒细胞核分叶过少和胞浆内颗粒减少、巨大血小板，骨髓中出现环形铁粒幼细胞、小原始细胞、小巨核细胞等。

12. 低增生性白血病 低增生性白血病也可呈全血细胞减少、网织红细胞减少、骨髓增生减低，易误诊为再障。但低增生性白血病的骨髓中原始细胞明显增多可与朗格汉斯细胞组织细胞增生症相鉴别。

13. 骨髓纤维化 骨髓纤维化可呈全血细胞减少，网织红细胞减少，但外周血可见幼稚粒细胞和幼稚红细胞，骨髓穿刺时干抽，脾显著肿大（巨脾）可与朗格汉斯细胞组织细胞增生症鉴别开来。

【诊疗原则】

诊断可分为初步诊断（根据临床、实验室、X线和普通病理学得出）；诊断[在初步诊断的基础上，加上两种或以上的免疫组织化学（2~5项）阳性]、确诊（根据临床、实验室、X线加超微结构检查和CD1a阳性）。

治疗采用分级和分型而分治的方法。

【治疗措施】

1. 化疗

（1）VP 方案：适用于轻症病人，VP 方案用 6 个疗程后可改用 6-巯嘌呤或甲氨蝶呤维持治疗。

（2）VCP 方案：适用于重症患儿。

2. 放射治疗　适用于孤立性骨病变、皮肤广泛性溃烂病变、早期尿崩症、手术后复发。如病程在半年之内，可采用颅脑照射 2000Gy/次，共 3~5 次。可与化疗连用效果更好。

3. 手术治疗　适合于局灶性者，可进行手术治疗。对发病年龄幼小者，术后宜用化疗半年，并加强随访。

4. 支持疗法　积极防治感染是降低病死率的有效措施。

【疗效评价】

1. 痊愈　临床症状消失，脏器功能、X 线检查、体检及实验室检查均正常。

2. 好转　症状减轻，脏器功能正常或进步；胸与骨 X 线改变尚未恢复正常，但较治疗前好转。

3. 无变化　病情无进展，也未恶化。

4. 恶化　脏器浸润扩展，骨损坏部位增多。

5. 后遗症　病情好转，脏器功能基本恢复，免疫检查正常，但有尿崩症、生长停滞、肺纤维化、肝硬变、智力低下等后遗症。

【出院医嘱】

同多发性骨髓瘤。

（陈友华）

第四十一章　恶性组织细胞病

恶性组织细胞病（Malignant Histiocytosis）是单核-巨噬细胞系统异常增生的恶性疾病，主要累及骨髓、肝、脾、淋巴结和其

他组织。临床表现为高热、进行性衰竭、肝脾和淋巴结肿大和全血细胞减少。本病成年多见，病情进展迅速，预后极差。

【病因与发病机制】

病因与发病机制未明。

【临床表现】

由于病理改变的多样性，临床表现亦错综复杂。发热为最初常见的表现，多数表现为高热，少数为低或中度发热，而且抗生素治疗无效。

1. 恶性组织细胞在骨髓中增殖、正常造血受抑引起的表现

（1）发热：发热为最初常见的表现，多数表现为高热，少数为低或中度发热，而且抗生素治疗无效。主要是由于在骨髓中恶性组织细胞增殖，吞噬粒细胞或抑制粒系造血引起。

（2）贫血：呈进行性加重。主要是由于恶性组织细胞在骨髓中增殖，吞噬红细胞或抑制红系造血引起。

（3）出血：晚期有明显的出血，可发生在全身各个部位，以皮肤淤点、淤斑，鼻衄，牙龈出血，月经增多多见。严重者可致颅内出血。主要是由于恶性组织细胞在骨髓中增殖，吞噬血细胞或抑制巨核细胞系统造血引起血小板减少是出血的最主要的原因。

2. 恶性组织细胞浸润器官和组织引起的表现

（1）肝、脾和淋巴结肿大：常为轻至中度肿大。

（2）黄疸：主要与肝损害有关，少数由于肝门淋巴结压迫胆总管所致。

（3）肺部：咳嗽、咯血和胸腔积液。

（4）消化道：腹痛、腹泻、便血、肠梗阻和穿孔、腹水。

（5）皮肤：多见于四肢，受累部位出现斑块、结节、丘疹、溃疡、肿块和剥脱性红皮病，可出现两种皮肤损害。

（6）神经系统：肢体麻木、失眠和截瘫等。

（7）心脏：心肌受损、心率失常和心包积液。

【入院检查】

1. 血象　贫血、白细胞减少和/或血小板减少，晚期都有全血细胞减少，血涂片中可见少量异常组织细胞和/或单核细胞，亦可见幼红-幼粒细胞，中性粒细胞碱性磷酸酶染色和积分减低。血乳酸脱氢酶增高。

2. 骨髓象　增生程度与异常组织细胞浸润的程度相关。一般为增生活跃，如果增生减低，表明病情严重。大多数患者骨髓有数量不等的多种形态的异常组织细胞、多核巨组织细胞、吞噬型组织细胞、单核样组织细胞、淋巴样组织细胞和浆细胞样组织细胞。

（1）异常组织细胞：胞体较大（直径 20~50μm），外形不规则，有伪足样突起，胞浆丰富，呈蓝色或深蓝色，可有空泡，核呈圆形、椭圆或不规则，偶有双核，核染色质致密呈网状，核仁大而清晰，1~3 个不等，还可见早幼粒细胞样异常组织细胞。

（2）多核巨组织细胞：胞体大（直径 50μm 以上），外形不规则，胞浆呈蓝色或灰蓝色，含有 3~10 叶核，核仁或显或隐。

（3）吞噬型组织细胞：胞体大，外形不规则，单核或双核，核呈椭圆形，偏位，核染色质疏松，核仁隐约可见，胞浆丰富，含有被吞噬的红细胞、血小板、中性粒细胞、幼红细胞和细胞碎片。

（4）此外，还有一些单核样组织细胞、淋巴样组织细胞和浆细胞样组织细胞，其意义不清楚，不作为诊断依据。

3. 组织病理学检查　受累组织的病理切片上可见多种形态的异常组织细胞和吞噬型组织细胞，以异常组织细胞为主，成片状或灶性，松散分布，组织结构被破坏。

4. 组织化学染色检查　异常组织细胞的组织化学染色显示乙酰 α 萘酚酯酶、α 抗胰蛋白酶和 α 糜蛋白酶阳性。免疫组织化学显示异常组织细胞的标志 CD_{68} (Kpl) 和 $BerMAC_3$ 阳性。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 血象 示全血细胞减少，血涂片中可见少量异常组织细胞和/或单核细胞，中性粒细胞碱性磷酸酶染色和积分减低。血乳酸脱氢酶增高。

2. 骨髓象 有数量不等的多种形态的异常组织细胞、多核巨组织细胞、吞噬型组织细胞、单核样组织细胞、淋巴样组织细胞和浆细胞样组织细胞。

3. 组织病理检查 受累组织的病理切片上可见多种形态的异常组织细胞和吞噬型组织细胞，以异常组织细胞为主，成片状或灶性，松散分布，组织结构被破坏。

4. 组织化学染色检查 异常组织细胞的组织化学染色显示乙酰α萘酚酯酶、α抗胰蛋白酶和α糜蛋白酶阳性。免疫组织化学显示异常组织细胞的标志 CD_{68} (Kpl) 和 $BerMAC_3$ 阳性。

5. 排除反应性组织细胞增生症。

（二）鉴别诊断

1. 反应性组织细胞增生症 骨髓象有数量不等的组织细胞，但形态正常，无多核巨组织细胞，淋巴结结构正常，而且有原发病（如感染等）的存在，针对病因的治疗有很好的效果。

2. 巨球蛋白血症 巨球蛋白血症临床表现有贫血和出血，肝、脾淋巴结肿大，中枢和周围神经系统表现，视力障碍，雷诺现象。实验室检查可见全血细胞减少。但主要见于老年病人，骨髓、肝、脾和淋巴结中有浆细胞浸润，血清中 IgM>10g/L，血液黏度增高。

3. 骨髓转移癌 骨髓转移癌可见肝、脾和淋巴结肿大，全血细胞减少，网织红细胞减少，贫血呈进行性加重，外周血可见幼稚粒细胞和幼稚红细胞，但骨髓穿刺时干抽，骨髓可见转移癌细胞。

4. 骨髓增生异常综合征（MDS） MDS 虽也可呈全血细胞减少，网织红细胞减少，但骨髓增生活跃，至少有两系列以上的细胞呈病态造血，如外周血出现幼红细胞、粒细胞核分叶过少和胞

浆内颗粒减少、巨大血小板，骨髓中出现环形铁粒幼细胞、小原始细胞、小巨核细胞等。

5. 低增生性白血病　低增生性白血病也可呈全血细胞减少，网织红细胞减少，骨髓增生减低，易误诊为再障。但低增生性白血病的骨髓中原始细胞明显增多可与恶性组织细胞病相鉴别。

6. 骨髓纤维化　骨髓纤维化可呈全血细胞减少，网织红细胞减少，但外周血可见幼稚粒细胞和幼稚红细胞，骨髓穿刺时干抽，脾显著肿大（巨脾）可与恶性组织细胞病鉴别开来。

【诊疗原则】

1. 由于骨髓组织细胞分布不均匀，因此该病的诊断有时要多部位（髂骨和胸骨）的穿刺才能诊断。

2. 尚无有效的治疗方法，主要采用支持疗法或对症治疗，化疗可使少数患者病情缓解。

【治疗措施】

1. 化疗　一般采用治疗恶性淋巴瘤的化疗方案。

（1）COPP 方案

COPP 方案：

环磷酰胺：600mg/m^2，静脉注射，第 1 和 8 天；

长春新碱：1~2mg，静脉注射，第 1、8 天；

甲基苄肼：每天 100mg/m^2，口服，第 1~14 天；

泼尼松：每天 40mg，口服，第 1~14 天。

每 3 周重复 1 次，治疗 6 个疗程，然后巩固和维持治疗。有效率为 63%，大多数复发较快。对儿童恶组疗效较差。

（2）CHOP 方案

CHOP 方案：

环磷酰胺：750mg/m^2，静脉注射，第 1 天；

阿霉素：50mg/m^2，静脉注射，第 1 天；

长春新碱：1.4mg/m^2，静脉注射，第 1 天；

泼尼松：100mg，口服，第 1~5 天。

每 21 天重复 1 次。此方案应用较多

2. 支持治疗 发病时及治疗后常伴有严重的全血细胞减少，病人可表现明显的贫血、出血、感染和脏器功能损害，因而有力的支持治疗是化疗的保证。严重出血者，采用止血治疗和输浓缩血小板悬液；贫血严重者，可采用红细胞生成素和输红细胞悬液；对粒细胞缺乏者宜保护性隔离，积极预防感染。注意霉菌、厌氧菌及其他条件致病菌感染，如合并感染者要积极使用广谱高效的抗生素。注意保护脏器功能。近年来由于 G-CSF、GM-CSF 等造血因子的使用，使化疗后骨髓抑制时间缩短，抗生素使用减少，为大剂量化疗创造了条件。

3. 造血干细胞移植 有作者采用 HLA 相合的异基因骨髓移植治疗 1 例，无病生存达 19 个月以上。临床上正在进一步探索。

【疗效评价】

1. 完全缓解 临床症状消失，体征恢复正常，实验室检查恢复正常。

2. 部分缓解 临床症状消失，肿大的组织器官缩小 50%，实验室检查接近正常。

3. 无效 临床症状、体征和实验室检查无明显好转。

【出院医嘱】

1. 该病病情凶险，预后不良，患者需坚持住院治疗。

2. 极少数患者能缓解，出院医嘱参考急性白血病。

（赵绪斌）

第四十二章 过敏性紫癜

过敏性紫癜 (Allergic Purpura) 是一种常见的血管变态反应性出血性疾病。是由于机体对某些致敏的物质发生变态反应，引起广泛的毛细血管和小动脉无菌性炎症反应，使毛细血管和小动脉

通透性增加，出现皮肤、胃肠道、关节和肾脏等的渗出性出血和水肿。

【病因与发病机制】

（一）病因

1. 食物　如鱼、虾、蟹、蛋和牛奶等。

2. 药物　抗生素类（如青霉素、链霉素等）、磺胺类、解热镇痛类药物等。

3. 感染　细菌（如溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎球菌和结核杆菌）、病毒（如风疹、水痘、麻疹和流感病毒等）和肠道寄生虫等。

4. 其他　如寒冷、花粉、昆虫咬伤和预防接种等。

（二）发病机理

上述的各种病因引起的抗原-抗体复合物沉积在毛细血管和小动脉的管壁上，并激活补体，吸引大量的中性粒细胞、巨噬细胞和嗜酸性粒细胞等，释放出多种致炎物质，如组织胺、白三烯、前列腺素、血栓素、血小板第三因子和乙酰胆碱等，使毛细血管和小动脉通透性增加，出现皮肤、胃肠道、关节和肾脏等的渗出性出血和水肿。

【临床表现】

发病前 1~3 周常有低热、咽痛等上呼吸道感染的表现，大多数以皮肤紫癜为初发症状，少数以腹痛、关节疼痛、血尿等为首发表现。

1. 皮肤型紫癜　以下肢和臀部分批出现对称分布、大小不等的斑丘疹样紫癜为主，可伴荨麻疹、水肿或多型性红斑，严重者可融合成大血泡，中心呈出血性坏死。少数可伴眼睑、口唇、手和足部等的局限性血管性水肿。

2. 腹型（Henoch）紫癜　表现为腹痛、恶心、呕吐、便血等。腹痛等部位以脐周和下腹部为主，有压痛，但无反跳痛。

3. 关节型（Schonlein）紫癜　表现为踝、膝、髋、腕和肘关

节的疼痛和肿胀，数日内消退。

4. 紫癜性肾炎 表现为血尿和蛋白尿，有时可有管型尿和浮肿，大多数在皮肤紫癜发生后一周内出现，数周内恢复，但容易复发，部分可迁延不愈。

5. 混合性紫癜 除皮肤紫癜外，腹型、关节型和紫癜性肾炎中有两种以上合并存在即为混合性紫癜。

6. 其他少见型紫癜 如中枢神经系统（剧烈头痛、抽搐、瘫痪和昏迷）和呼吸系统的表现（咯血和哮喘）。

【入院检查】

1. 血象 细菌感染引起者中性粒细胞可增高，寄生虫感染者嗜酸性粒细胞可增高，血小板数、血小板功能正常。

2. 尿常规 紫癜性肾炎等尿中可见红细胞、蛋白和管型。

3. 大便常规 腹型（Henoch）紫癜大便隐血阳性。

4. 束臂试验 阳性，其他的凝血功能正常。

5. 组织病理学检查 受累部位皮肤真皮层的小血管周围有中性粒细胞聚集，血管壁有灶性纤维样坏死，上皮细胞增生和红细胞渗出到血管外。

6. 免疫病理学检查 受累部位血管真皮层有 IgG 和 C_3 沉着。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 发病前 1~3 周常有低热、咽痛等上呼吸道感染的表现。

2. 以下肢和臀部分批出现对称分布、大小不等和高出皮肤的斑丘疹样紫癜，可伴荨麻疹、水肿或多型性红斑。

3. 病程中可出现出血性肠炎、关节痛和紫癜性肾炎的表现。

4. 束臂试验阳性，血小板数、血小板功能正常和其他的凝血功能正常。

5. 病理学检查可见受累部位皮肤真皮层的小血管周围有中性粒细胞聚集，血管壁有灶性纤维样坏死，上皮细胞增生和红细胞渗出到血管外。受累部位血管真皮层有 IgG 和 C_3 沉着。

6. 能除外其他类型的紫癜。

（二）鉴别诊断

1. 急性特发性血小板减少性紫癜　发病见于冬春季，发病前常有上呼吸道感染，皮肤黏膜出血较严重。皮肤紫癜常见于四肢，以下肢为主，但不高出皮肤。实验室检查可见血小板明显减少，骨髓巨核细胞增多，幼稚巨核细胞比例增多，产血小板的巨核细胞减少，血小板相关抗体（PAIgG 和 PAC_3）增多，血小板寿命缩短

2. 血管性紫癜　可出现皮肤黏膜的出血，束臂试验阳性，但皮肤紫癜不高出皮肤，常无诱因，可自行消退。

3. 血管性血友病　可有皮肤黏膜的出血，如皮肤紫癜，月经增多，少数有关节腔、肌肉和内脏的出血。但可有家族史，出血时间延长，阿司匹林耐量试验阳性，血小板黏附率降低，活化的部分凝血活酶时间（APTT）延长，因子Ⅷ凝血活性（FⅧ：C）降低，vW 因子抗原（vWF：Ag）减低可与过敏性紫癜区别开来。

4. 腹型紫癜与急腹症　腹型紫癜的腹痛虽然剧烈，但腹痛的部位常不固定，无压痛和反跳痛，白细胞数不高，可与急性阑尾炎和胃肠穿孔等急腹症相鉴别。

5. 关节型紫癜与风湿热　关节型紫癜以固定的关节疼痛为主，无发热、心脏炎、皮下结节、环形红斑，ASO 和白细胞数多不增高。

【诊疗原则】

1. 以下肢和臀部分批出现对称分布、大小不等和高出皮肤的斑丘疹样紫癜为主要诊断依据。加上胃肠道出血或病理学显示小血管周围炎即可。

2. 主要是消除病因和抗过敏治疗。

【治疗措施】

1. 病因治疗　首要的是消除致病因素，如控制感染、避免服用可疑致敏的药物和食物、避免接触过敏原，如果怀疑肠道寄生

虫，给予驱虫治疗。

2. 抗过敏治疗

（1）肾上腺糖皮质激素：激素具有抗过敏及减低毛细血管道透性作用，有很好的控制症状作用，能控制关节疼痛、减轻胃肠道症状、促进皮肤紫癜和血管神经性水肿的消退。采用泼尼松每天 30mg，口服。重症可加大泼尼松的剂量或用地塞米松 10mg 静脉滴注。用量根据症状改善情况调整，逐渐减量至停药。

（2）抗组胺药物：扑尔敏 4mg，口服，一日 3 次；非那根 25mg，口服，一日 3 次；特非拉定 26 mg，口服，一日 2 次。

（3）稳定细胞膜的药物：10%葡萄糖酸钙 10ml 加入葡萄糖液中静脉缓慢注射，每日 1 次。

3. 免疫抑制药物 对肾型患者或症状较重，病情迁延及对激素不敏感者，可选用免疫抑制剂。常用药物：环磷酰胺 50mg，口服，一日 2 次；或环磷酰胺 200mg，静脉注射，每周 2 次，连用 4 周；硫唑嘌呤 50m，一日 3 次。免疫抑制剂疗程为 1 月。一般主张免疫抑制剂与肾上腺皮质激素合用。

4. 手术治疗 小儿出现肠套叠时在综合治疗基础上可考虑手术治疗。

5. 输血 有大量出血者，可适当输血。

【疗效评价】

1. 痊愈 治疗后症状、体征和实验室检查恢复正常一年以上。

2. 显效 治疗后症状、体征和实验室检查恢复正常未观察到一年者。

3. 有效 治疗后症状、体征和实验室检查明显好转者。

4. 无效 治疗后症状、体征和实验室检查无明显好转者。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：如果对鱼、虾、蟹、蛋或牛奶敏感，要避免食

用。

（2）起居：避免接触过敏原，如果对花粉过敏，则在花粉时期戴口罩。

2. 注意事项

（1）该病容易复发，容易损害肾脏，因此用药要足量，如应用肾上腺糖皮质激素者，减量要慢。

（2）疗效观察要在一年以上。

3. 常规用药

（1）扑尔敏：4mg，口服，一日 3 次；或非那根 25mg，口服，一日 3 次；或特非拉定 26mg，口服，一日 2 次。

（2）泼尼松：30mg，口服，一日 1 次，逐渐减量。

（陈伦华）

第四十三章　遗传性出血性毛细血管扩张症

遗传性出血性毛细血管扩张症（hereditary hemorrhagic telangiectasis），或称 Ogler—Weber—Rendu 病，是遗传性血管结构异常所引起的出血性疾病。主要特征为小动脉、小静脉和毛细血管有局限性的扩张和扭曲，外观有明显的血管扩张。由于局部血管脆性的改变，因而易于发生出血现象。

【病因与发病机制】

本病为常染色体显性遗传，男女均可得病，唯女性患者的出血征象稍轻。它为终身性疾病，纯合子者的死亡率甚高。本病的基本病变是血管缺乏弹性纤维，受累的血管壁往往仅只一层内皮细胞，以致管壁薄而脆弱，易扩张成不同形状，且收缩不良。非病变部位的血管弹性纤维仍然正常。典型的病变多在嘴唇、口腔黏膜、舌、鼻、面部、耳壳、手掌、甲床、食管和胃黏膜等处；其他，如肺、泌尿道、女性生殖器官和肛门等处较少见。在肺部及其他部位还可出现动静脉瘘。

【临床表现】

1. 反复出血 同一部位反复出血或轻微受伤后出血不止，以鼻出血最常见，其他如口腔、胃肠道和肺部反复自发性出血者也不少见。出血量不一，每次可有数十毫升至千余毫升。如果出血频繁，持续时间过久，易致慢性失血性贫血，因而出现贫血症状，如头昏、眼花、心慌、乏力等。

2. 毛细血管扩张 皮肤和黏膜上可找到鲜红色或紫红色小血管扩张，大小不一，一般有 1~3mm，外观呈针尖状、斑点状、蜘蛛状或小血管瘤状；通常以散在性为多见，也有数个扩张的血管聚合成斑片状。检查时紧压病灶部位可使其消退，用玻片轻压时可见到扩张的小动脉搏动。

【入院检查】

1. 出凝血检查

(1) 血小板计数和凝血时间正常。

(2) 少数病例的出血时间延长。

(3) 血小板黏附率减低。

(4) 血小板对 ADP 的聚集不良。

(5) 血块回缩不佳。

(6) 部分病例伴有因子Ⅷ缺乏、凝血酶原时间延长、凝血活酶生成不佳、纤维蛋白原含量轻度减少等；优球蛋白溶解时间轻度缩短和 3P 试验偶见阳性。

2. 毛细血管镜检 可见皮肤、黏膜多处鲜红或暗红色毛细血管扩张灶，直径为 1~3mm，扁平呈成簇的细点状、结节状或血管瘤样，边界清晰，重压退色，表面无角化。表皮内或黏膜下有扭曲扩张的小血管团或小血管袢。毛细血管扩张灶的分布为离心性的，多见于脸、唇、舌、耳、鼻黏膜、手脚掌。

3. 其他检查 内脏如肺、肝、脾、脑、肾及视网膜等处经血管造影、X 线摄片、断层摄影或 B 型超声波等方法发现成簇毛细血管扩张或多处微小血管瘤病变。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断要点

1. 面部、口腔、鼻或手部有毛细血管扩张。

2. 反复出现鼻衄或胃肠道出血未能找到其他原因。

3. 有阳性家族病史。其中以毛细血管扩张和小血管瘤为诊断的有力佐证。如果出血不严重，毛细血管的扩张程度亦不明显时，诊断较困难。

（二）鉴别诊断

1. 蜘蛛痣　为小动脉及其分支扩大引起。痣的中心隆起，四周有似蜘蛛足状向外伸出的血管，压之可退色。一般分布于面、颈、胸和前臂的皮肤，未见于黏膜。多发生于肝病和妊娠期的妇女。

2. 角化性血管瘤 (红痣)　瘤体高出于皮肤表面，大小不一，局部表皮角化过度，边缘清楚，颜色鲜红，压之不退色，且有缓慢长大趋势。仅见于皮肤，以年长者较多见。

3. 小静脉扩张　多呈条状分布，常见于大腿及面部，不分布于全身或黏膜。

4. 消化道出血　如溃疡病、食管静脉曲张和胃肠恶性肿瘤等鉴别。有消化道的表现，作内窥镜检查，观察黏膜毛细血管有无典型扩张可与之鉴别。

【诊疗原则】

1. 如果有阳性家族病史，毛细血管扩张和小血管瘤为诊断意义的体征。

2. 治疗以药物止血为主，如果药物止血无效则需要手术止血。

【治疗措施】

1. 止血

（1）局部止血

1）皮肤外伤出血者：皮肤外伤出血不止用局部压迫或包扎

压迫止血，若加用止血药（如凝血酶、云南白药及纤维蛋白原海绵），效果更好。

2）鼻腔出血：鼻腔出血用纱布条堵塞。反复鼻腔出血可用气囊压迫、电灼术或化学烧灼法止血。必要时可采用冷冻疗法或鼻中隔整形术。用10%的6-氨基已酸进行鼻腔喷雾对鼻腔出血有较好的止血效果。

3）口腔黏膜出血：可用电灼术或化学烧灼法止血。必要时也可采用冷冻疗法止血。

4）牙龈出血：可用碘仿棉球压迫止血。

5）消化道出血：对消化道出血可采用口服纤维蛋白原-凝血酶制剂止血，即先以纤维蛋白原500mg溶于50ml冷生理盐水中，口服10分钟后，再口服凝血酶溶液20ml，有较好的止血作用。

（2）止血药物

1）垂体后叶素：垂体后叶素10U加入25%葡萄糖液20ml，缓慢静脉注射；或垂体后叶素10~20U加入5%葡萄糖液250ml中静脉滴注，一日1次。垂体后叶素使血管收缩，尤其对肺血管具有强大收缩作用，减少肺内血流量，降低肺静脉压，同时也可降低门静脉压力，因此对肺部、胃肠道及其他部位的出血有较强的止血作用。对大咯血、消化道出血、手术后大出血、严重鼻出血有较好的止血效果。

2）止血敏：止血敏3g加入5%葡萄糖液250ml中静脉滴注，一日1次。

3）其他止血药物：有VitK、EACA、PAMBA等也可应用。

4）炔诺酮：女性患者在月经周期第5日开始给予炔诺酮，每天2.5mg，分次口服，连服21日，有一定的止血效果。

2. 手术疗法 内科治疗不能控制的消化道出血，可进行手术治疗，还能明确出血部位。对较大的肺动静脉瘘，在充分做好止血准备的同时，可慎重考虑作肺组织切除术。

【疗效评价】

该病为终生疾病，无疗效评价。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：如果为消化道的毛细血管扩张，饮食以软为宜。

（2）起居：避免外伤和剧烈活动。

2. 注意事项　如皮肤出血，可压迫止血。如果深部出血，应立即到医院治疗。

3. 常规用药　无常规用药。

（王琼玉）

第四十四章　特发性血小板减少性紫癜

特发性血小板减少性紫癜（Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, ITP）又称原发性或免疫性血小板减少性紫癜，是一种自身免疫性疾病，多见于儿童和青年，女性发病率高。

【病因与发病机制】

1. 急性 ITP　儿童多见，多发生在病毒感染恢复期，因此认为由病毒抗原引起，可能是：

（1）病毒感染后，与相应的抗体形成免疫复合物，免疫复合物与血小板膜上的 Fc 受体结合，使血小板破坏增加。

（2）病毒抗原与血小板结合后改变了血小板的结构，使血小板的抗原性发生了改变，导致自身抗体的形成，使血小板破坏增加。

（3）病毒抗原与血小板膜抗原有相同的部分，抗病毒抗体与病毒发生免疫反应的同时与血小板发生免疫反应，使血小板破坏增加。

2. 慢性 ITP　成人多见，发病机理与自身免疫有关。

（1）体液免疫异常：ITP 病人的血小板自身抗体（血小板相

关免疫球蛋白）增高，近年来发现ITP病人的血小板相关免疫球蛋白（PAIg）如PAIgG、PAIgA、PAIgM、PAC_3均有增高，但以PAIgG增高的发生率最高。同时由于巨核细胞与血小板有相同的抗原性，因此PAIgG、PAIgA、PAIgM、PAC_3可结合到血小板上，破坏血小板的同时，也可结合到巨核细胞上，抑制成熟，使血小板生成减少。

（2）细胞免疫异常：近年来发现ITP病人的的抑制性T淋巴细胞的数量和功能减低，而CD_4^+和CD_8^+双标记T淋巴细胞增多。目前有作者发现凋亡蛋白（Fas/Fas-L）在ITP患者体内的异常表达可通过以下机制使血小板减少，介导ITP发病。

1）T淋巴细胞Fas表达下调：T淋巴细胞Fas表达下调使免疫活性细胞凋亡受抑，致使细胞及体液免疫功能紊乱，产生大量抗血小板抗体；

2）T淋巴细胞Fas-L表达上调：T淋巴细胞Fas-L表达上调，可通过CTL的效应杀伤Fas^+血小板。

【临床表现】

1. 急性型

（1）起病：常见于冬春季，发病前1~3周有上呼吸道感染史，如寒战和发热。病程多数有自限性，一般为4~6周，痊愈后很少复发。有10%~15%的急性型病人变为慢性。

（2）出血：常较严重，有皮肤黏膜和内脏的出血。皮肤的出血常见于四肢，以下肢为主；黏膜出血多见于鼻腔和口腔；严重者可见内脏的出血，如消化道、泌尿道、生殖道、视网膜和颅内的出血。

2. 慢性型

（1）起病：多见于成年女性，起病缓慢隐袭。病程多达半年以上，常反复发作，每次发作持续数周或数月甚至数年，很少自然缓解，仅10%~15%的病人达到长期缓解。

（2）出血：相对较轻，有长期反复的皮肤黏膜出血和女性

的月经增多。皮肤的出血常见于下肢为主；黏膜出血多见于鼻腔和齿龈；内脏的出血少见。

（3）其他：可有贫血，少数病人脾脏轻度肿大。

【入院检查】

1. 血象　血小板数减少，急性型常低于 20×10^9/L，慢性型常在 30×10^9~80×10^9/L。形态上可见体积增大、颗粒减少和染色过深等，少数病人可见血红蛋白降低。

2. 毛细血管脆性试验常为阳性。

3. 出血时间延长　血块回缩不良和凝血酶原消耗不良。但凝血时间正常。

4. 血小板相关免疫球蛋白（PAIg）的检测　PAIgG、PAIgA、PAIgM、PAC_3 均有增高，但以 PAIgG 增高的发生率最高。

5. 血小板功能检测　血小板第 3 因子活动度降低，血小板黏附和聚集功能降低。

6. 血小板寿命检测　寿命缩短。

7. 骨髓　巨核细胞多数病人增多，并伴有成熟障碍。急性型者幼稚巨核细胞比例增多，慢性型者颗粒型巨核细胞比例增多，游离血小板少见。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 多次检查血小板数减少。

2. 脾脏不肿大或轻度肿大。

3. 骨髓检查巨核细胞增多或正常，伴有成熟障碍。

4. 以下 5 条中应具备 1 条。

（1）强的松治疗有效。

（2）切脾治疗有效。

（3）PAIgG 增多。

（4）PAC_3 增多。

（5）血小板寿命寿命缩短。

5. 排除继发性血小板减少症。

6. 重症 ITP 诊断标准：三个以上部位出血，血小板小于 20×10^9/L。

（二）鉴别诊断

1. 弥散性血管内凝血（DIC） 有多发性出血倾向，血小板数低于 100×10^9/L 或进行性下降，但 DIC 有引起该病的原发病，不易用原发病解释的微循环障碍和多发性微血管栓塞的症状和体征。实验室检查除血小板减少外，血浆纤维蛋白原小于 1.5g/L 或进行性下降或大于 4g/L（肝病小于 1.0g/L，白血病和其他肿瘤小于 1.8g/L）。3P 试验阳性、血浆 FDP 大于 20mg/L（肝病大于 60mg/L）、或 D-二聚体大于 1mg/L，凝血酶原时间缩短或延长 3 秒以上，或呈动态性变化（肝病延长 5 秒以上）；纤维蛋白溶解酶活性降低，抗凝血酶Ⅲ含量和活性降低，血浆因子Ⅷ：C 活性低于 50%。

2. 再生障碍性贫血 有出血倾向，血小板数低于 100×10^9/L 或进行性下降，但再生障碍性贫血还有全血细胞减少，网织红细胞绝对值减低，骨髓至少有一部位增生减低或重度减低（如增生活跃，须有巨核细胞明显减少），骨髓小粒中非造血细胞增多，一般的抗贫血药物治疗无效。

3. 阵发性睡眠性血红蛋白尿（PHN） PNH 可有出血和血小板减少，但主要以贫血为主，网织红细胞计数正常甚至高于正常，骨髓红系增生，以中晚幼红细胞为主，尿含铁血黄素试验阳性，酸溶血试验及糖水溶血试验阳性，中性粒细胞碱性磷酸酶染色阳性率降低有助于鉴别。

4. 骨髓增生异常综合征（MDS） MDS 可有出血和血小板减少，但以贫血为主，网织红细胞减少，骨髓增生活跃，至少有两系列以上的细胞呈病态造血，如外周血出现幼红细胞、粒细胞核分叶过少和胞浆内颗粒减少、巨大血小板，骨髓中出现环形铁粒幼细胞、小原始细胞、小巨核细胞等不同于再障。

5. Evans 综合症 是特发性血小板减少性紫癜与自身免疫性

溶血性贫血共存，血小板减少和血管外溶血的表现，但无神经系统和肾脏功能异常的表现，尿含铁血黄素检查阴性，血中无破碎红细胞。Coomb′s阳性系统性红斑狼疮：系统性红斑狼疮可呈全血细胞减少，但系统性红斑狼疮表现为颧部红斑、盘状红斑、光敏感、口腔溃疡、关节炎、浆膜炎，肾、神经系统、血液学和免疫学的异常，抗核抗体阳性可与再障鉴别。

6. 血栓性血小板减少性紫癜（TTP）　有血小板减少所致的出血倾向，骨髓中巨核细胞数正常和增多，但多有成熟障碍。但TTP还有微血管性溶血性贫血（皮肤苍白和黄疸）、神经和精神异常（可出现头痛、性格改变、神志异常，语言、感觉和运动障碍，抽搐、木僵等阳性的病理反射。这些异常具有一过性、反复性、多样性和多变性的特征）、肾脏损害（蛋白尿、管型尿和肾功能损害等）和发热。实验室检查可见血红蛋白浓度降低，网织红细胞增高，可见较多的破碎红细胞（大于2%）和畸形红细胞，白细胞数可增高。尿蛋白阳性，可见管型。尿含铁血黄素检查阳性。血清间接胆红素增高，血中游离血红蛋白增高，结合珠蛋白减少，血尿素氮和肌酐增高。皮肤、齿龈、骨髓、淋巴结、肌肉、肾、脾和肺等处的组织病理学检查可见小动脉和毛细血管中有均一性透明样血小板血栓，PAS染色阳性。血管内皮细胞增生，内皮下有透明样物质沉积、小动脉周围纤维化。栓塞局部可有坏死，但无炎性细胞浸润。

7. 系统性红斑狼疮　系统性红斑狼疮可有血小板减少和骨髓中巨核细胞数正常和增多，但多有成熟障碍。但系统性红斑狼疮还表现为颧部红斑、盘状红斑、光敏感、口腔溃疡、关节炎、浆膜炎，肾、神经系统、血液学和免疫学的异常，抗核抗体阳性可与之鉴别。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

1. 诊断ITP必须排除继发性血小板减少的疾病。

2. ITP 常可能伴随其他自身免疫性疾病的存在。

3. 诊断时还要确定是否为重症 ITP。

（二）治疗原则

根据病情的急缓采用紧急治疗和常规治疗，重症 ITP 和血小板小于 20×10^9/L 时伴多部位出血者要作紧急处理。方法包括输血小板、大剂量静脉注射肾上腺糖皮质激素、大剂量静脉注射丙种球蛋白、血浆置换和脾切除；经过急救处理后，出血控制，血小板数增加，病情稳定，可转入常规治疗，方法有肾上腺糖皮质激素、脾切除、免疫抑制剂等。

【治疗措施】

（一）紧急治疗

患者有严重的黏膜出血或颅内出血，或疑有颅内出血，血小板计数明显减低（$<10\times10^9$/L）时应该住院并紧急治疗，力争迅速控制出血，减少血小板破坏，提高血小板数，降低死亡率。常用方法如下。

1. 输血小板 如患者有严重的黏膜出血（鼻腔出血、月经过多、消化道或泌尿道出血）、有颅内出血（头痛、恶心、呕吐等颅内压增高症状，视物模糊、意识障碍、昏迷等现象）或疑有颅内出血都应紧急输注血小板。根据临床观察，输血小板 1×10^{11}/m^2 使患者血小板数增高约 8×10^9~10×10^9/L。用血细胞分离机一次从单一献血者可采集约 4×10^{11} 的血小板，因此可使患者血小板数增高约 15×10^9~20×10^9/L，血小板应在 6 小时内输完，以达到最佳止血效果。所输入的血小板有效作用时间持续 1~3 天。

2. 静脉输注大剂量丙种球蛋白 剂量为每天 0.4g/kg，连续用 5 天。

3. 血浆置换 血浆置换对除去患者血循环中的血小板抗体有暂时效果，但由于血浆置换需要特殊设备，价格昂贵，换血浆可能感染病毒性肝炎，抗凝剂引起继发性出血，仅在无法控制出血或采用各种治疗无效时才考虑使用。

4. 甲基泼尼松龙　甲基泼尼松龙 1g/d×3d，在 30 分钟内静脉注射，静脉注射甲基泼尼松龙的唯一指征是在出血威胁生命时作为紧急处理的方法，随后应改为泼尼松口服。

5. 脾切除　如上述治疗方法无效，出血持续存在并威胁生命时，应当紧急切脾。

（二）常规治疗

1. 泼尼松　为首先治疗方法。治疗过程分为四个阶段。

（1）诱导阶段：确诊后即给予泼尼松 1~2mg/(kg·d) 口服，病情较重者也可采用等效量的地塞米松或甲基泼尼龙静脉滴注，好转后改口服。患者经过治疗后一般在 2 周内血小板开始上升，4~6 周内完全缓解（血小板>100×10⁹/L）。

（2）减量阶段：如血小板数正常，每周减 10mg 直到 30mg/d，再每二周减 5mg 直到 15mg/d，再每二周减 2.5mg 直到 10mg/d。

（3）维持阶段：10mg/d 维持 3~6 个月。

（4）再减量阶段：如血小板数正常，每二周减 2.5mg 直到减完。

（5）泼尼松治疗的近期有效率为 80%左右，复发率较高，因此要密切观察血小板。

2. 脾切除　脾切除适应于泼尼松治疗 3~6 个月无效，维持量需 15mg/d 以上；减量或停药后复发；有禁忌者。

3. 免疫抑制剂　免疫抑制剂在肾上腺糖皮质激素和脾切除无效时采用的一种方法。常用的药物有长春生物碱（包括长春新碱和长春花碱）、环磷酰胺、硫唑嘌呤和秋水仙碱。

（1）长春生物碱：长春生物碱包括长春新碱（VCR）或长春花碱（VLB），长春生物碱治疗后完全持久的缓解率约 5%~10%。剂量：VCR 0.02mg/kg（或 1~2mg/d）或 VLB 0.1mg/kg（或 5~10mg/d）.每周静脉给药 1 次，共 4~6 次。

（2）环磷酰胺：经环磷酰胺治疗后约 15%~25%能获完全缓解，切脾后和近期发病者效果要好些。每天 1~2mg/kg（或 100~

200mg) 分 3 次口服，2~10 周出现疗效，如能够获得完全缓解则可继续治疗 2~3 个月。静脉给药按 300~600mg/m^2，每 3 周给 1 次。

(3) 硫唑嘌呤：12%的 ITP 患者可获得完全缓解，约 50%患者的血小板数可达安全水平，疗效缓慢需长期治疗，剂量每天 1~4mg/kg，分 3 次口服。

4. 其他方法

(1) 环胞菌素 A：Kelsey 在 1985 年首次用环胞菌素 A 治疗 1 例重症难治性 ITP 患者取得缓解，但很快复发。由于观察例数太少，治疗效果难以肯定。剂量：每天 4~12mg/kg 口服。

(2) 抗人免疫球蛋白

1) 抗 Rh 球蛋白：从小剂量 (0.1mg) 的抗 Rh 球蛋白 (IgG Anti-Rho) 开始至大剂量 (4.5mg)，连用 5 天。疗效：24%缓解、36%部分缓解、40%无效。由于疗效短暂，故需用该药和其他药物维持治疗。抗 Rh 球蛋白治疗无免疫抑制作用，价格低廉。副作用有溶血和暂时性 Coombs 试验阳性。

2) 抗淋巴细胞球蛋白：抗淋巴细胞球蛋白 (Anti-Lymphocyte Globin) 10~15mg/kg，静脉注射，连用 4~8 天。部分可获得完全缓解不需维持治疗。

(3) 干扰素：用重组 α-干扰素治疗难治性 ITP，剂量：3×10^{6}U/次，每周 3 次，连用 4 周，血小板恢复正常后给予维持（每周 1 次）。

(4) 达那唑：治疗成人 ITP，有效率为 25%~65%，但疗效出现较慢。剂量：达那唑 0.2g，2~4 次/d，持续 2 个月以上。

(5) 氨肽素：成人用量 1g，每日 3 次，连用 2 个月，无效可停药，有效者继续服用。无明显副作用。

(6) 维生素 C：2g/d,口服 2~12 周，27%完全缓解，54%部分缓解，18%无效。少数患者停药后复发。本药无副作用，疗法安全方便价廉。

【疗效评价】

1. 治愈　临床症状、体征和实验室检查恢复正常达二年以上。

2. 显效　血小板恢复正常，持续 2 个月或以上。

3. 良效　血小板上升 50×10^9/L，但小于 100×10^9/L，持续 2 个月或以上。

4. 进步　血小板在 20×10^9~50×10^9/L（至少增加 1 倍），持续 2 个月或以上。

5. 无效　出血无好转，血小板无变化。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：给予软饮食。

（2）起居：如果血小板小于 20×10^9/L，需要卧床休息；其他情况可下床做轻微的活动。皮肤和黏膜应避免搔抓、碰撞和挤压等，鼻腔避免用手挖，避免用牙签剔牙。

2. 注意事项

（1）治疗期间要每周复查一次血液分析，以观察血小板的变化。

（2）如果病情有变化，则随时复查血液分析或者住院治疗。

3. 常规用药　在医师的指导下口服泼尼松。

（高清平）

第四十五章　血栓性血小板减少性紫癜

血栓性血小板减少性紫癜（Thrombotic Thrombocytopenic Purpura，TTP）是一种消耗性的血小板减少性疾病，女多于男，大多数年龄为 10~40 岁。

【病因与发病机制】

多数病因未明，称原发性TTP；继发性TTP者的原因为妊娠、大肠杆菌和痢疾杆菌毒血症、系统性红斑狼疮、某些药物如丝裂霉素、顺铂、环孢霉素A和喹啉等。发病与血管内皮的损伤和血管内血小板的聚集等因素有关。

【临床表现】

1. 血小板减少所致的出血倾向 皮肤和内脏的出血。

2. 微血管性溶血性贫血 皮肤苍白、黄疸、酱油色尿等。

3. 神经和精神异常 可出现头痛、性格改变、神志异常，语言、感觉和运动障碍，抽搐，木僵，阳性的病理反射。这些异常具有一过性、反复性、多样性和多变性的特征。

4. 肾脏损害 蛋白尿、管型尿和肾功能损害等。

5. 发热 多为低、中度发热。

仅有前三项同时存在称三联征，如五项同时存在称五联征。

【入院检查】

1. 血象 血小板数明显减少，血红蛋白浓度降低，网织红细胞增高，可见较多的破碎红细胞（大于2%）和畸形红细胞，白细胞数可增高。

2. 骨髓象 骨髓中巨核细胞数正常和增多，但多有成熟障碍。

3. 尿液分析 尿蛋白阳性，可见管型。尿含铁血黄素检查阳性。

4. 溶血性贫血的检查 血清间接胆红素增高；血中游离血红蛋白增高；结合珠蛋白减少。

5. 肾功能检查 血尿素氮和肌酐增高。

6. 组织病理学检查 皮肤、齿龈、骨髓、淋巴结、肌肉、肾、脾和肺等处的组织病理学检查可见小动脉和毛细血管中有均一性透明样血小板血栓，PAS染色阳性。血管内皮细胞增生，内皮下有透明样物质沉积，小动脉周围纤维化。栓塞局部可有坏死，但无炎性细胞浸润。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 有三联征和五联征。

2. 血象中血小板数明显减少，血红蛋白浓度降低，网织红细胞增高，可见较多的破碎红细胞（大于2%）和畸形红细胞，白细胞数可增高。

3. 骨髓中巨核细胞数正常和增多，但多有成熟障碍。

4. 尿液分析可见尿蛋白阳性，可见管型。

5. 血清间接胆红素增高；血中游离血红蛋白增高；结合珠蛋白减少。尿含铁血黄素检查阳性。

6. 血尿素氮和肌酐增高。

7. 组织病理学检查：皮肤、齿龈、骨髓、淋巴结、肌肉、肾、脾和肺等处的组织病理学检查可见小动脉和毛细血管中有均一性透明样血小板血栓，PAS染色阳性。血管内皮细胞增生，内皮下有透明样物质沉积，小动脉周围纤维化。栓塞局部可有坏死，但无炎性细胞浸润。

8. 除外其他原因引起的血小板减少。

（二）分型

1. 根据病程分型

（1）急性：起病快，治愈后至少6个月内不复发。

（2）慢性：病情反复迁延。

（3）复发性：治愈后6个月内复发。在1个月内复发称近期复发，在1个月后复发称远期复发。

2. 根据病因分型

（1）特发性：无特殊病因可寻，多数属此型。

（2）继发性：有特殊病因可寻。

（三）鉴别诊断

1. 弥散性血管内凝血（DIC）　DIC有血小板减少和溶血的表现，但DIC有原发病的表现，临床表现有多发性出血倾向、不

易用原发病解释的微循环障碍、多发性微血管栓塞的症状和体征。实验室检查有血小板数低于 100×10^9/L 或进行性下降（肝病和白血病患者可低于 50×10^9/L）、血浆纤维蛋白原小于 1.5g/L 或进行性下降或大于 4g/L（肝病小于 1.0g/L，白血病和其他肿瘤小于 1.8g/L）、3P 试验阳性、血浆 FDP 大于 20mg/L（肝病大于 60 mg/L）或 D-二聚体大于 1mg/L、凝血酶原时间缩短或延长 3 秒以上，或呈动态性变化（肝病延长 5 秒以上）、纤维蛋白溶解酶活性降低、抗凝血酶Ⅲ含量和活性降低、血浆因子Ⅷ：C 活性低于 50%。

2. 阵发性睡眠性血红蛋白尿（PHN） PNH 有血小板减少和血管内溶血（网织红细胞增高，血清间接胆红素增高；血中游离血红蛋白增高；结合珠蛋白减少。尿含铁血黄素检查阳性）的表现。但 PNH 患者出血、感染较轻，骨髓红系增生，以中晚幼红细胞为主，酸溶血试验及糖水溶血试验阳性，中性粒细胞碱性磷酸酶染色阳性率降低有助于鉴别。

3. Evans 综合症 是特发性血小板减少性紫癜与自身免疫性溶血性贫血共存，血小板减少和血管外溶血的表现，但无神经系统和肾脏功能异常的表现。尿含铁血黄素检查阴性，血中无破碎红细胞，Coomb′s 阳性。

4. 系统性红斑狼疮 系统性红斑狼疮可有血小板减少和血管外溶血的表现，但系统性红斑狼疮表现为颧部红斑、盘状红斑、光敏感、口腔溃疡、关节炎、浆膜炎，肾、神经系统、血液学和免疫学的异常，抗核抗体阳性可与之鉴别。

【诊疗原则】

1. 如果发现血小板减少和微血管病性溶血性贫血，又能排除其他疾病时，即可初步诊断为 TTP。如果在外周血发现畸形和破碎的红细胞达 2%时，是该病的佐证。

2. 治疗以血浆置换为首选。

【治疗措施】

1. 去除病因　对于继发性 TTP 要积极治疗原发病。继发性可见于妊娠、各种肿瘤、器官和组织移植、感染（大肠杆菌和痢疾杆菌感染）、结缔组织病（如系统性红斑狼疮）、免疫性疾病、药物、毒物（如丝裂霉素、顺铂、环孢霉素 A 和喹啉等）等，因此对原发病进行积极的治疗可助于 TTP 治疗和防止复发。

2. 血浆置换　治疗 TTP 的首选方法。每次置换 40~80ml/(kg·d)，每日 1 次，直到缓解（神经系统症状消失、血乳酸脱氢酶和血小板恢复正常）。危重病人可增加每次置换量（100~140ml/(kg·d)，其机理是通过血浆置换把巨大的 vWF 多聚体、血小板聚集蛋白 P_{37} 和 Calpain 等去除，而补充多聚体清除酶、前列环素 I_2 和组织纤溶酶原激活物。

3. 血小板聚集抑制剂　常用低分子右旋糖酐 500ml/d 或加潘生丁 400mg/d 静脉滴注；或前列环素每分钟 5~8ng/kg 静脉滴注。

4. 肾上腺糖皮质激素　静脉滴注地塞米松 20mg/d 或泼尼松 1~2mg/(kg·d) 口服。

5. 血液透析　伴肾功能不全时可加用血液透析。

6. 新鲜冰冻血浆输注　如果不能进行血浆置换，可采用此方法。一般为 30ml/(kg·d)，每日 1 次，直到缓解（神经系统症状消失、血乳酸脱氢酶和血小板恢复正常）。其机理是通过补充多聚体清除酶而达到治疗效果。但因引起血容量增高而增加心脏负担，有一定的危险。

【疗效评价】

治愈：各种临床症状消失、体征恢复正常和实验室检查恢复正常，持续 6 个月以上。

【出院医嘱】

1. 每月复查一次血液分析，至少观察 6 个月的血小板变化。

2. 如果病情有变化，则随时复查血液分析或者住院治疗。

（陈友华）

第四十六章 血小板功能缺陷性疾病

血小板功能缺陷性疾病是指血小板计数正常，而出血时间延长的一组疾病。近年来由于血小板亚微结构及血小板功能等方面的研究发展相当迅速，其中在血小板膜结构和功能的研究方面，已逐渐趋向血小板的膜外衣 (或称糖鞘，是血小板的黏附部位)、单位膜 (是血小板外周区中层，供给血液凝固的脂质激活剂)、膜下区和膜下区的微管、微丝等方面的生理功能和生化反应，因而发现血小板功能缺陷的情况日益增多。

【病因与发病机制】

临床上对于血小板功能缺陷性疾病的归类诊断，主要根据血小板功能的实验室检查，如血小板黏附功能、血小板聚集功能(第 1 聚集波)、血小板释放功能 (第 2 聚集波) 以及血小板的生物化学成分等异常情况，可将血小板功能缺陷性疾病分为遗传性和获得性两大类。

1. 遗传性血小板功能缺陷 血小板黏附功能缺陷（血管性血友病、巨型血小板病、胶原无效性血小板病)；血小板聚集功能缺陷（血小板无力症)；血小板释放功能缺陷（原发性血小板病、贮藏池疾病、轻型血小板病、血小板第 3 因子释放功能障碍)。血小板功能缺陷伴其他遗传性疾病 。

2. 获得性血小板功能缺陷。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断要点

1. 血管性血友病 (又称 Von Willebrand 病)

〖临床表现〗

(1) 发病年龄：从出生到 50 岁，多数在儿童时期发病，但出血症状随年龄的增长而逐渐减轻。

（2）出血部位和特点：新生儿表现为脐带出血不止；成人表现最常见的为皮肤和黏膜出血，如皮肤紫癜和淤斑、鼻衄、龈血和外伤后出血不止；女性常表现为月经过多和分娩大出血，少数表现为消化道和泌尿道出血。

〖实验室检查〗

（1）血小板数量和形态：正常。

（2）出血时间：延长。

（3）阿司匹林耐量试验：阳性。

（4）血小板黏附率：降低。

（5）活化的部分凝血活酶时间：延长或正常。

（6）因子Ⅷ凝血活性（FⅧ：C）：减低或正常。

（7）因子Ⅷ相关抗原（ⅧR：Ag）活性：减低或正常。

（8）排除其他血小板功能缺陷性疾病。

〖诊断标准〗

（1）大多有家族史，其中大多数属常染色体显性遗传（AD），少数为常染色体隐性遗传（AR）。

（2）出血：新生儿表现为脐带出血不止，成人表现最常见的为皮肤和黏膜出血，如皮肤紫癜和淤斑、鼻衄、龈血和外伤后出血不止，女性常表现为月经过多和分娩大出血，少数表现为消化道和泌尿道出血。

（3）实验室检查

2. 巨型血小板综合症　又称 Bernard-Soulier 综合征。本病是一种常染色体隐性遗传性血小板功能缺陷性疾病。男女均可得病，双亲都可以遗传，与近亲婚配也有关系。

〖临床表现〗

婴儿出生后数日内即可发病，如皮肤紫癜、瘀斑、鼻出血、皮下血肿，严重的可有内脏、关节出血以及手术和拔牙后出血过多等。但轻型患者的出血症状并不明显。本病的临床表现可以随着年龄的增长而逐渐减轻。

〖实验室检查〗

（1）血小板计数正常或减低。

（2）血涂片中血小板巨大，其大小有似淋巴细胞样，一般在4.3μm以上，大的可达15~20μm，巨型血小板可占80%，胞浆内的颗粒常聚集在血小板的中央，形成假核。

（3）血小板对胶原组织的黏附性和玻珠柱的黏附率减低，出血时间明显延长。

（4）血块回缩正常，凝血酶原消耗不良。

（5）血小板对ADP、肾上腺素、凝血酶和胶原的聚集反应正常，而对瑞斯托霉素和牛纤维蛋白原则不发生聚集。

〖诊断标准〗

（1）常染色体隐性遗传，男女均可患病。

（2）轻度至中度皮肤、黏膜出血，女性月经过多。

（3）肝脾不肿大。

（4）血小板减少伴巨大血小板。

（5）出血时间延长。

（6）血小板加瑞斯托霉素不聚集，加其他诱聚剂聚集基本正常。

（7）血小板玻珠滞留试验可减低。

（8）血块收缩正常。

（9）vWF正常。

（10）血小板膜缺乏糖蛋白Ib (Gplb)。

（11）排除继发性巨血小板症。

3. 血小板无力症 血小板无力症（Thrombasthemia）又称Glanzmann病。是一种常染色体隐性遗传性血小板功能缺陷性疾病。男女均可得病，双亲都可以遗传，与近亲婚配也有关系。

〖临床表现〗

患者往往在幼年期即有出血表现，如皮肤瘀斑、黏膜出血和鼻出血，特别是外伤后不易止血常为就医的主要原因。女性患者可有月经过多、子宫出血、产程中或产后出血等，偶有血尿和肠

道出血。而关节出血甚少见。出血严重的需要输血后才能止血，也有人报道出血致死的病例。

〖实验室检查〗

本病的实验室检查特点：

(1) 出血时间明显延长，血块回缩大多数不良，甚至延至24小时仍不回缩。

(2) 血小板计数和血小板形态正常。

(3) 血浆凝血因子 (部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、凝血酶凝固时间) 正常，部分病例可有凝血酶原消耗不良。

血小板对胶原的黏附性正常，而对玻珠柱的黏附率明显降低；血小板的聚集性和释放反应的改变较为显著，血小板对各种浓度的ADP及其他诱导剂，如肾上腺素、凝血酶和胶原等的诱发均不产生聚集反应，而对瑞斯托霉素和牛因子Ⅷ可出现聚集反应；而凝血酶和胶原可以使本病患者的血小板发生正常的ATP消耗，伪足形成和脱颗粒作用，同时也可以使ADP和血小板第4因子的释放反应正常以及前列腺素的合成正常等。但血小板第3因子有效性试验降低；外周血涂片的血小板往往分散，孤立分布。

〖诊断标准〗

(1) 常染色体隐性遗传。

(2) 自幼有出血症状，表现为中度或重度皮肤、黏膜出血，可有月经过多，外伤手术后出血不止。

(3) 血小板计数正常。血涂片上血小板散在分布，不聚集成堆。

(4) 出血时间延长。

(5) 血块收缩不良，也可正常。

(6) 血小板聚集试验：加ADP、肾上腺素、胶原、凝血酶、花生四烯酸均不引起聚集；少数加胶原、花生四烯酸、凝血酶有聚集反应。加瑞斯托霉素，聚集正常或减低。

(7) 血小板玻珠滞留试验减低。

(8) 血小板膜糖蛋白 (GP)：Ⅱb/Ⅲa (CD_{41}/CD_{61}) 减少或有质

的异常。

4. 血小板释放功能缺陷性疾病　血小板释放功能缺陷性疾病是指一组遗传性出血性疾病，其特点是血小板对 ADP 的第 1 聚集波正常、但第 2 聚集波消失或减弱，表明 ADP 的释放障碍。血小板内源性 ADP 释放障碍有两种类型：一是血小板内 ADP 含量不足；另一是 ADP 含量正常但释放异常。

〖临床表现〗

（1）遗传方式：部分呈常染色体显性遗传。

（2）中度出血症状，表现为鼻出血，月经、分娩后出血过多，拔牙、扁桃体切除及其他手术后过度出血。无关节出血。少数出血严重，有时可致死。

〖实验室检查〗

（1）血小板计数正常或轻度减少，形态正常。

（2）出血时间延长，也可正常。

（3）凝血因子检查正常。

（4）血小板聚集试验：加 ADP 或肾上腺素第 1 聚集波正常，但第 2 聚集波减弱或消失，加胶原聚集反应减弱，但在高浓度下聚集正常。

（5）血小板黏附试验可减低。

（6）血小板第 3 因子 (PF-3) 活力可减低。

（7）要排除继发性血小板分泌功能障碍。

〖分类〗

本组属遗传性疾病者可分为两大类，可明确缺陷的性质。

（1）贮存池缺乏症 (贮存池病)：根据所缺乏的颗粒可分为致密颗粒缺乏症 (δ 贮存病，δ-SPD)、α 颗粒缺乏症 (α 贮存池病，α-SPD)、α 及 δ 颗粒联合缺乏 (αδ-SPD)。

（2）血小板释放障碍：血小板内容物正常，但释放机制发生障碍，其中包括环氧酶缺乏症、血栓素 A2 合成酶缺乏症、血栓素 A2 反应障碍 (其发生机制又可以是缺乏血栓素 A2 的特异受体，细胞内钙运转和利用障碍)。检测血小板致密颗粒内容物 (核

苷酸腺嘌呤、5-羟色胺、ATP、ADP)、a 颗粒内容物 (纤维蛋白原、vWF、PF-4、血小板球蛋白、血小板源生长因子) 及电镜检查，有助于明确诊断。有的血小板颗粒缺乏症在常规血涂片中已显示其特点，如 a 颗粒缺乏症的血小板呈灰色 (故又名灰色血小板综合征)，对诊断有帮助。

〖诊断标准〗

(1) 遗传方式：部分呈常染色体显性遗传。

(2) 中度出血症状，表现为鼻出血，月经、分娩后出血过多，拔牙、扁桃体切除及其他手术后过度出血。无关节出血。少数出血严重，有时可致死。

(3) 血小板计数正常或轻度减少，形态正常。

(4) 出血时间延长，也可正常。

(5) 凝血因子检查正常。

(6) 血小板聚集试验：加 ADP 或肾上腺素第 1 聚集波正常，但第 2 聚集波减弱或消失，加胶原聚集反应减弱，但在高浓度下聚集正常。

(7) 血小板黏附试验可减低。

(8) 血小板第 3 因子 (PF-3) 活力可减低。

(9) 要排除继发性血小板分泌功能障碍。

5. 原发性血小板第 3 因子缺乏症

〖临床表现〗

皮肤淤点、淤斑，黏膜出血，月经过多或小手术后出血不止。

〖实验室检查〗

(1) 血小板计数、出血时间、血小板形态正常。

(2) 血小板玻珠滞留试验。

(3) 血小板对 ADP、肾上腺素、胶原、瑞斯托霉素聚集，血小板释放反应均正常。

(4) 凝血酶原消耗试验异常。

(5) 用白陶土检测 PF-3 活力 (有效性) 或凝血活酶生成试

验结果显示 PF-3 活力降低，加血小板溶解物可以纠正。

(6) 血小板膜上因子 Va 结合位点减少，导致因子 Xa 结合障碍。

(7) 排除其他血小板功能缺陷所致 PF-3 活力降低。

〖诊断标准〗

(1) 皮肤、黏膜出血，月经过多或小手术后出血不止。

(2) 血小板计数、出血时间、血小板形态正常。

(3) 血小板玻珠滞留试验，血小板对 ADP、肾上腺素、胶原、瑞斯托霉素聚集，血小板释放反应均正常。

(4) 凝血酶原消耗试验异常。

(5) 用白陶土检测 PF-3 活力 (有效性) 或凝血活酶生成试验结果显示 PF-3 活力降低，加血小板溶解物可以纠正。

(6) 血小板膜上因子 Va 结合位点减少，导致因子 Xa 结合障碍。

(7) 排除血小板无力症等其他血小板功能缺陷所致 PF-3 活力降低。

(二) 鉴别诊断

1. 血友病 男性患者，有或无家族史。有家族史者符合 X 染色体伴性隐性遗传，男性发病，女性传递。临床表现为关节腔、肌肉、皮肤黏膜和内脏出血，关节腔的反复出血可导致关节僵硬，肌肉萎缩，最后丧失功能而变成残废。深部组织的出血可引起血肿。轻微的创伤和手术后出血不止。还可表现为消化道、泌尿道、呼吸道和颅内的出血。实验室检查可见毛细血管脆性试验 (CFT) 阴性；出血时间 (BT) 正常；血小板计数 (PLT) 正常；凝血时间 (CT) 延长；凝血酶原时间 (PT) 正常；活化的部分凝血活酶时间 (APTT) 延长；APTT 纠正试验因子Ⅷ凝血活性减少。

2. 尿毒症 临床上经常表现有出血倾向。血小板第 3 因子活性降低和释放障碍，血小板黏附率减弱；血小板对胶原和肾上腺素诱导的聚集反应也有障碍。对 ADP 诱发的聚集反应减低，血小板往往在第 1 聚集波之后很快即发生散聚，而第 2 聚集波也有障

碍。

3. 肝脏疾病　肝脏病患者既有凝血因子 (如维生素 K 依赖性凝血因子) 的缺陷，又有血小板数减少和血小板功能缺陷，同时还有纤溶亢进等因素的异常。血小板第 3 因子有效性减低，血小板膜缺乏 GPIb，血小板黏附性降低和血小板聚集性异常。肝病时的血小板对凝血酶和 ADP 诱导的聚集反应也有障碍。纤溶亢进所产生的大量纤维蛋白降解产物碎片 X 和 Y 增多。

4. 真性红细胞增多症　血小板增加，外周血涂片的血小板直径往往增大而呈异形，也可见到巨核细胞的碎片。血小板功能缺陷，血小板第 3 因子有效性减低，血小板黏附率下降；血小板对肾上腺素诱导的聚集性明显降低，对 ADP 和胶原的聚集性也有降低。

5. 慢性粒细胞白血病　血小板计数增多，外周血片中有时可以找到巨核细胞的碎片。部分患者的血小板对某种诱导剂所诱导的聚集反应减弱，但对花生四烯酸的诱导可以发生聚集，因而可以排除环氧化物酶的缺陷。血小板黏附性和血小板第 3 因子有效性减低。约有半数患者发现血小板中致密体数量减少，ADP 和 6-羟色胺的含量也明显降低。

6. 原发性血小板增多症　本病的特点是不明原因的血小板增多，出血时间明显延长，并有出血倾向。患者常伴有血小板功能的缺陷，其中以血小板聚集功能的缺陷较为明显。血小板对肾上腺素诱导的聚集反应明显降低或完全无反应，对 ADP 诱导的聚集反应可有中度降低，对胶原诱导的聚集反应多数正常。血小板对玻珠柱的黏附率降低。血小板第 3 因子有效性降低或正常。

7. 骨髓纤维化　血小板计数不一，约有半数患者的血小板增多，当病情进展时则逐渐减少。外周血片中可见到巨大、形态畸形的血小板以及巨核细胞的碎片。血小板功能往往异常，如出血时间延长、血块回缩不良、血小板黏附性降低。血小板第 3 因子有效性减弱，

8. 急性白血病　各类型的急性白血病常见有血小板第 3 因子

有效性减低。血小板对胶原、ADP 和肾上腺素诱导的聚集反应显著降低，同时伴有 ADP 释放障碍。

9. 异常蛋白血症 其中包括巨球蛋白血症、高球蛋白血症、多发性骨髓瘤和淀粉样变性等。异常蛋白血症的共同特点是血浆中出现单克降免疫球蛋白，这些异常蛋白可以与凝血因子结合，灭活其凝血活性。异常蛋白可以增高血液黏稠度，也容易引起临床出血症状。异常蛋白可以影响血小板功能，如血小板对玻珠柱和皮肤伤口的黏附性均降低，出血时间明显延长，血小板聚集功能异常；部分患者的血小板第 3 因子有效性也有减低。

10. 内分泌代谢疾病 甲状腺功能减退者可有出血时间延长和血小板对玻珠柱黏附率降低。妊娠妇女和口服避孕药妇女，曾有 ADP 诱导的第 2 聚集波增高，胶原诱导的聚集反应增快和血小板第 3 因子有效性明显增加。此外，糖尿病患者的血小板，对 ADP、肾上腺素或花生四烯酸均可增高其聚集的敏感性。

【治疗措施】

1. 止血治疗

（1）输血小板：输注血小板是止血的最有效的方法。适应于血小板数少于 20×10^9/L 或血小板数虽不减少，但出血症状严重者；围手术期控制出血；伴有分娩后出血者。

输血小板一人份，可将血小板提高 20×10^9/L。急性出血或出血较重者每 3 天输 1 次，直至出血停止或伤口愈合。对输注血小板效果不佳者，是否由反复血小板输注后产生特异性同种抗体所致。如果确有同种免疫性抗体存在，可给激素治疗，以达到治疗效果。如果加类固醇激素治疗效果仍然不好者，应选用 HLA 相合的供血小板者，若无条件可先进行血浆置换术，每次换出血浆量 1 升，输入等量血型相同新鲜冰冻血浆，每日或隔日 1 次，经 3 次后，再行血小板输注。

（2）类固醇皮质激素可降低毛细血管通透性，减轻出血症状。泼尼松 40~60mg，口服，一日 1 次；或地塞米松 10mg，静脉

滴注，一日 1 次。

（3）纤溶抑制剂：6 氨基己酸 4~6g，加入生理盐水中静脉滴注。

（4）局部止血

2. 脾切除　脾切除对伴有血小板减少，反复中度以上出血，应用大量血小板浓缩物输注效果不佳者；或证实有同种免疫抗体；或经检测血小板寿命缩短者。经过充分术前准备（如补充血小板浓缩物、新鲜冰冻血浆、冷沉淀等）可考虑脾切除术，使出血症状改善。

3. 异基因造血干细胞移植　本组疾病属遗传性疾病，根治的办法不多。有报道行异基因骨髓移植治愈血小板无力症病例。

【疗效评价】

目前尚无疗效评价标准。

【出院医嘱】

1. 给予软饮食。

2. 皮肤和黏膜应避免搔抓、碰撞和挤压等，鼻腔避免用手挖，避免用牙签剔牙。

3. 如果病情有变化，则随时住院治疗。

（敖绪斌）

第四十七章　血友病

血友病是一组遗传性凝血因子缺乏和功能障碍所致的出血性疾病，可分为血友病甲（因子Ⅷ凝血活性或 FⅧ:C 缺乏）和血友病乙（因子Ⅸ缺乏）两型。临床上以血友病甲最常见，占 80%，血友病乙占 20%。

【病因与发病机制】

血友病甲和血友病乙为 X 染色体伴性隐性遗传，男性发病，

女性传递。血友病的遗传规律如图 2：

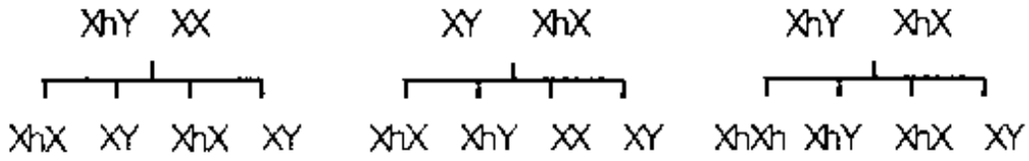


图 2 血友病的遗传规律

注：h 为突变的基因；XhY 男性患者；XhXh 女性患者；XX、XY 健康者；XhX 携带者

由于血友病甲缺乏因子Ⅷ凝血活性，血友病缺乏因子Ⅸ，使凝血过程第一阶段的凝血活酶生成障碍，导致出血。

【临床表现】

出血是血友病的主要特点，表现为关节腔、肌肉、皮肤黏膜和内脏出血，其中血友病甲重，血友病乙较轻。

1. 关节腔出血 是血友病的主要特征之一，多见膝关节腔出血（或婴儿期为踝关节腔），其他依次为髋、肘、腕和肩关节腔的出血，反复出血可导致关节僵硬，最后导致永久性的关节破坏、骨质疏松、关节活动受限、畸形，肌肉萎缩，最后丧失功能而变成残废。

2. 肌肉和深部组织出血 肌肉和深部组织的出血可引起血肿，巨大的血肿可压迫周围的神经和组织，出现相应的压迫症状。如压迫神经可引起疼痛和麻痹症状，压迫血管可引起坏疽。

3. 皮肤黏膜出血 大多数由于轻微的创伤和手术后出血不止。

4. 内脏出血 可表现为消化道、泌尿道、呼吸道和颅内的出血。

【入院检查】

1. 初筛试验

（1）毛细血管脆性试验 (CFT)：阴性。

（2）出血时间 (BT)：正常。

（3）血小板计数 (PLT)：正常。

（4）凝血时间 (CT)：延长。

（5）凝血酶原时间（PT）：正常。

2. 确诊试验

（1）因子Ⅷ凝血活性减少。

（2）活化的部分凝血活酶时间（APTT）：延长。

（3）APTT 纠正试验（见表 8）：

表 8　活化的部分凝血活酶时间（APTT）纠正试验

	血友病甲	血友病乙	因子XI缺乏
患者血浆	延长	延长	延长
患者血浆加正常吸附血浆	纠正	延长	纠正
患者血浆加正常血清	延长	纠正	纠正

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 男性患者，有或无家族史。有家族史者符合 X 染色体伴性隐性遗传，男性发病，女性传递。

2. 子关节腔、肌肉、皮肤黏膜和内脏出血，关节腔的反复出血可导致关节僵硬、肌肉萎缩，最后丧失功能而变成残废。深部组织的出血可引起血肿。轻微的创伤和手术后出血不止。还可表现为消化道、泌尿道、呼吸道和颅内的出血。

3. 毛细血管脆性试验（CFT）：阴性。

4. 出血时间（BT）：正常。

5. 血小板计数（PLT）：正常。

6. 凝血时间（CT）：延长。

7. 凝血酶原时间（PT）：正常。

8. 活化的部分凝血活酶时间（APTT）：延长。

9. 因子Ⅷ凝血活性减少。

（二）分型标准

1. 重型　因子Ⅷ凝血活性小于 1%，表现为关节腔、肌肉、皮肤黏膜和内脏出血。

2. 中型　因子Ⅷ凝血活性为 2%~5%，可有关节腔、肌肉出血，但较轻。

3. 轻型 因子Ⅷ凝血活性为6%~25%，少见关节腔、肌肉出血。

4. 亚临床型 因子Ⅷ凝血活性为26%~45%，仅在严重创伤或手术后出血。

（三）鉴别诊断

1. 因子Ⅺ缺乏症 为常染色体不完全隐性遗传，男女均可患病，父母均可传递，临床出血轻。实验室检查有凝血活酶生成不良，正常吸附血浆和正常血清均能纠正，血浆因子Ⅺ活性减低。

2. 血管性假血友病 大多有家族史，其中大多数属常染色体显性遗传（AD），少数为常染色体隐性遗传（AR）。新生儿表现为脐带出血不止，成人表现最常见的为皮肤和黏膜出血，如皮肤紫癜和淤斑、鼻衄、龈血和外伤后出血不止，女性常表现为月经过多和分娩大出血，少数表现为消化道和泌尿道出血。实验室检查可见血小板数量和形态正常，出血时间延长，阿司匹林耐量试验阳性。血小板黏附率降低，活化的部分凝血活酶时间延长或正常，因子Ⅷ凝血活性（FⅧ：C）减低或正常，因子Ⅷ相关抗原（ⅧR：Ag）活性减低或正常，vWF:Ag的交叉免疫电泳可出现异常的免疫沉淀图形，瑞斯托霉素诱导的血小板聚集反应（RIPA）。

【诊疗原则】

1. 诊断要注意轻型和亚临床型的诊断。

2. 治疗主要采用替代疗法。

【治疗措施】

1. 对症处理 血友病的常见症状为出血，包括关节血肿、肌肉出血、血尿、外科手术后的出血不止等。因此首先应避免外伤、剧烈活动等出血诱发因素。一旦有活动性出血，应积极开展止血治疗，如明胶海绵、凝血酶等局部止血，及其止动。

2. 替代疗法 目前仍为血友病的主要治疗方法，并尽可能早期治疗。替代疗法的基本原理即从外界补充患者体内缺乏的凝血因子，以纠正其凝血障碍。关于替代疗法的剂量，要根据出血部

位、出血程度、出血持续时间、体内因子活性以及有无并发症等而确定（见表9）。1个单位的因子Ⅷ或Ⅸ相当1ml的正常人新鲜血浆所含的浓度。一般每输注1单位的血浆因子可提高2%的的因子活性，因子Ⅷ的输注为每天2次。因子Ⅸ的输注为每天1次。

表9 替代疗法与因子活性出血程度的关系

分型	因子活性	出血程度	补充的活性	因子终活性	治疗时间
重	小于1%	颅内出血	大于49%	大于50%	5~7天
		自幼关节和深部出血	大于39%	大于40%	3天
中	1~4.9%	经伤后关节和深部出血	大于39%	大于40%	3天
轻	5~24.9%	运动后关节和深部出血	大于34%	大于40%	3天
		一般手术后伤口出血	大于45%	大于50%	7~10天
亚临床	大于25%	大手术后伤口严重出血	大于35%	大于60%	10天

血友病乙的治疗与血友病甲相似，虽然因子Ⅸ在体外较为稳定，但在体内可迅速向组织弥散，故血浆半衰期较短，因此临床上需大量输注新鲜或新鲜冰冻血浆（40~60U/kg），使因子Ⅸ活性到25%以上，达到止血和替代的效果。对于有外伤手术和深部出血时，应使用因子Ⅸ浓缩制剂，使血浆因子Ⅸ浓度或活性提高到40%以上，达到有效的止血和替代治疗。

3. 关节积血、肌肉血肿、血尿的处理

（1）关节积血为血友病最常见临床表现，常反复发作，应及时治疗，防止关节畸形。急性者可采取替代治疗；出血量大，疼痛剧烈者可给予皮质激素治疗；慢性关节病除积极治疗原发病外，还应防止关节变形。

（2）新发生的肌肉血肿以替代疗法为主。因子制剂30u/kg，1天1次或2次，连续3天。

（3）血尿者也应及时采取替代疗法，同时要尽量将肾脏血液排出体外，可鼓励患者多饮水，并用利尿剂。不宜用抗纤溶药

物。

4. 其他治疗

（1）肾上腺皮质激素：可降低血管脆性、通透性，减轻出血所致的炎症反应，加速血肿吸收、抑制纤溶等。输血浆时同时给予。

（2）抗纤溶剂：保护已形成的少量凝血块不被溶解，加速止血。

（3）1-去氨基-8-右旋-精氨酸加压素：仅对部分轻、中型有效。

（4）心理治疗：做好患者及其周围亲友的工作，消除患者的紧张、恐惧等心理负担。

5. 基因疗法 血友病属单基因遗传病，因子Ⅷ和因子 IX 的表达相对而言不需要十分精确的调控及高度特异的组织。只要患者的凝血因子恢复正常水平的 5%~10%，就会有明显的治疗效果，因此血友病被认为是基因治疗极好的研究对象。血友病基因治疗的方法分为体外途径和体内途径。前者是用携带有凝血因子基因的载体在体外转导靶细胞，然后将这种修饰过的细胞回输患者体内，使带有因子基因的细胞在体内表达，从而达到治疗目的。后者是将携带有目的基因的载体直接注射到血流或组织中去，基因修饰发生在体内。

近来血友病的基因治疗研究取得了很大进展，主要是采用逆转录病毒和腺病毒作为载体，在体细胞水平进行操作，已经成功地在许多细胞中表达了较高水平的凝血因子 VⅢ或 IX，并使动物模型的表型得以长期纠正（小鼠试验，治疗水平的人因子 VⅢ可保持 9 个月之久）。但同其他疾病的基因疗法--样，血友病的基因治疗也存在许多缺陷，有待进一步改进。

【疗效评价】

因为目前的治疗为替代疗法，无评价疗效的标准。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：以软食为主。

（2）起居：避免外伤和剧烈活动等出血诱发因素。

2. 注意事项　一旦有活动性出血，应立即住院治疗。

3. 常规用药　无常规用药。

（陈伦华）

第四十八章　弥散性血管内凝血

弥散性血管内凝血（Disseminated Intravascular Coagulation，DIC）是由许多疾病引起的一组严重的出血综合症，其特征是凝血功能亢进，在微血管内形成广泛的微血栓，导致消耗性的低凝和继发性的纤溶亢进等病理变化。临床以出血、栓塞、微循环障碍和溶血等为特点。

【病因与发病机制】

（一）病因

引起 DIC 的疾病很多，常见的有：

1. 感染性疾病

（1）细菌感染：如脑膜炎双球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、变形杆菌、肺炎球菌、金黄色葡萄球菌和溶血性链球菌等感染。

（2）病毒感染：如流行性出血热、重症肝炎、水痘和风疹等。

（3）原虫感染：如恶性疟疾。

2. 病理产科　胎盘早剥、羊水栓塞、死胎滞留、感染性流产、妊毒症等。

3. 肿瘤　如各种转移癌。

4. 内科疾病　如急性早幼粒细胞白血病、血栓性血小板减少性紫癜（TTP）、骨髓增殖性疾病、恶性高血压、巨大血管瘤、急性出血性坏死性胰腺炎、肺梗塞、溶血性尿毒综合症等。

5. 手术和创伤 挤压综合症、体外循环、血管外伤、大面积烧伤等。

（二）发病机理

病理产科、肿瘤、手术和创伤等可释放组织因子激活外源性凝血系统，感染性疾病可使血管内皮损伤激活内源性凝血系统，并使血小板黏附和聚集，使凝血功能亢进，在微血管内形成广泛的微血栓（高凝期），导致消耗性的低凝（低凝期）和继发性的纤溶亢进（纤溶亢进期）。

【临床表现】

DIC 的症状和体征具有高度可变性，且由于引起 DIC 的原发病较多，因而 DIC 的临床表现常为原发病的症状和体征所掩盖和重叠。临床上常见的症状有：

1. 出血 广泛自发的出血是 DIC 最突出的表现，如皮肤黏膜的淤点和淤斑、注射部位和手术伤口的渗血、分娩后或产后大出血（流出的血液不凝固）。但其出血的程度可有差异，如高凝期的出血表现不明显，而在低凝期和纤溶亢进期，常表现为广泛自发的多部位持续出血。

2. 微循环障碍 表现为休克和低血压。

3. 栓塞 广泛的内脏器官栓塞导致多器官功能衰竭。如肺栓塞出现胸痛、呼吸困难、发绀和咯血，肾栓塞出现腰痛和血尿，胃肠道栓塞出现腹痛、呕血和黑便，脑栓塞出现头痛、抽搐和昏迷等。

4. 微血管病性溶血 DIC 时微血管内有纤维网形成，红细胞通过时可发生机械性损伤和破裂而溶血，表现为尿色深和贫血。

【入院检查】

1. 血象 血红蛋白降低，血小板减少，白细胞多正常，外周血涂片中的破碎红细胞增多。

2. 尿液检查 尿红细胞增多，尿隐血试验阳性，尿含铁血黄素阳性。

3. 血小板活化产物检查　β血小板球蛋白（正常小于60000IU/L）、血小板第4因子（正常小于11000IU/L）、血栓素B_2（正常小于200ng/L）、颗粒膜蛋白140等增加。

4. 消耗性凝血障碍的检查　凝血酶原时间（正常11~13秒）和激活的部分凝血活酶时间（正常30~45秒）延长，纤维蛋白原（正常2~4g/L）降低。

5. 纤维蛋白溶解亢进的检查　纤维蛋白（原）降解产物（正常0~8mg/L）和D-二聚体（正常0~1mg/L）增多、3P试验和乙醇胶试验阳性、纤维蛋白溶解酶活性（正常6.8~12.8U）降低、纤维蛋白溶解酶-纤维蛋白溶解酶抑制物复合体（正常0~0.8mg/L）增加。

6. 抗凝血功能检查　凝血酶时间（正常16~18秒）延长、抗凝血酶Ⅲ含量（正常270~330mg/L）和活性（正常70%~130%）降低。

7. 凝血酶生成标志物检查　纤维蛋白肽A（正常小于?μg/L）增加、凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物（正常1.2~5.4μg/L）增加。

8. 凝血因子的检查　血浆因子Ⅷ：C活性低于50%。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 有引起DIC的原发病

2. 具有下列两项表现以上者

（1）发性出血倾向。

（2）不易用原发病解释的微循环障碍。

（3）多发性微血管栓塞的症状和体征。

3. 具有下列三项以上的异常实验室检查者

（1）血小板数低于100×10^9/L或进行性下降（肝病和白血病患者可低于50×10^9/L）。

（2）血浆纤维蛋白原小于1.5g/L或进行性下降或大于4g/L（肝病小于1.0g/L，白血病和其他肿瘤小于1.8g/L）。

（3）3P试验阳性、血浆FDP大于20mg/L（肝病大于60 mg/

L)、或 D-二聚体大于 1mg/L。

(4) 凝血酶原时间缩短或延长 3 秒以上，或呈动态性变化(肝病延长 5 秒以上)。

(5) 纤维蛋白溶解酶活性降低。

(6) 抗凝血酶Ⅲ含量和活性降低。

(7) 血浆因子Ⅷ：C 活性低于 50%。

(二) 鉴别诊断

1. 原发性纤维蛋白原溶解症 可有多发性出血倾向和不易用原发病解释的微循环障碍，血浆纤维蛋白原下降，凝血酶原时间延长，血浆因子Ⅷ：C 活性降低，FDP 增加，但血小板数正常，D-二聚体不增加，3P 试验阴性，肝素治疗无效。

2. 肝病引起的出血 有严重的肝病，血浆纤维蛋白原下降，凝血酶原时间延长，血浆因子Ⅷ：C 活性降低，但纤维蛋白溶解亢进的检查均为正常，如 3P 试验阴性、血浆 FDP 正常、D-二聚体不增加，肝素治疗无效，而维生素 K 治疗有效。

【治疗原则】

(一) 治疗原则

1. 积极、合理地消除或治疗 DIC 的诱发因素或基础疾病。

2. 积极的全身支持疗法，以纠正预防低血压、低氧血疗和酸中毒。

3. 抗凝疗法/补充疗法和抗纤溶疗法为主要的选择性治疗措施。

(二) 药物选择

1. 抗凝疗法 适用于急性、慢性 DIC 的早、中期或微血栓形成为主型。病人在开始支持治疗和基础疾病的治疗，仍持续出血或有血栓形成。

2. 补充疗法 适用于急性 DIC 中后期。患者有活动性出血，纤维蛋白原、血小板数或凝血因子水平都过低。此时可行补充疗法，其中冰冻血浆 (FFP) 为首选。

3. 抗纤溶治疗　适应于 DIC 的基础病因及诱发因素已去除或控制。患者仍发生严重致命的出血，前述治疗无效或效果差；有明显纤溶亢进的临床及实验室依据。

【治疗措施】

1. 消除引起 DIC 的病因和诱发因素　如控制感染，治疗病理产科及外伤，纠正缺氧、中毒，积极治疗恶性肿瘤等。一部分病人仅靠这种处理即可逆转 DIC 的病理损伤。有些治疗在消除诱发因素的同时，本身也可控制或预防 DIC，如并发于急性早幼粒细胞白血病的 DIC，全反式维甲酸既可诱导白血病细胞的分化，又可稳定患者的凝血与纤溶系统，防止并控制 DIC 的发生、发展。

2. 肝素治疗　肝素用于 DIC 的治疗目前仍存在一些争议，但大多数 DIC 患者都需要肝素抗凝治疗。目前比较一致的认识是：肝素仍然是当前 DIC 抗凝治疗的最重要药物。

（1）肝素治疗的适应证：各种急性或慢性 DIC 和血栓前状态。

1）血型不合的输血诱发的 DIC。

2）羊水栓塞。

3）急性白血病，如 APL 或其他一些肿瘤所诱发的 DIC。

4）感染性流产。

5）暴发性紫癜。

6）中暑。

7）存在高凝状态的疾病，如子痫、肾病、肺心病及糖尿病等。

（2）肝素的禁忌证

1）手术后或损伤创面未经良好止血者。

2）近期有大咯血之结核病或有大量出血之活动性溃疡病。

3）蛇毒所致的 DIC。

4）DIC 晚期。有多种凝血因子缺乏和纤溶亢进者。

（3）常规（普通）肝素治疗

1）急性 DIC 5~15U/(kg·h)，每 6 小时用量不超过 5000U，持续静脉滴注，连用 3~5 天。也可皮下注射。

2）普通肝素的副作用有出血、诱导血小板减少、骨质疏松等，因此使用后需严密监测。监测指标有：①凝血时间（CT）：肝素治疗者应使其延长至原有水平的 2~3 倍，但应控制在 30 分钟以内；②活化部分凝血激酶时间（Activated partial thromboplastin time，APTT）：肝素治疗使其延长 1.5~2 倍为最佳剂量；③安全剂量法：有人推荐在缺乏血液学监护的条件下，普通肝素用量 25U/h，既可发挥抗凝作用，又可避免出血副作用。此外，普通肝素对 ATⅢ有高度依赖性，而 DIC 患者 AT-Ⅲ血浆含量常减少，故而不能达到完全抗凝的目的。

（4）低分子量肝素治疗：低分子量肝素（low molecular weight heparin，LMWH）是通过酶或化学解聚而成的小分子量肝素（MW 为 3000~7000），同普通肝素相比，它具有如下优点：生物学可用性高（大于 90%），体内半减期长；出血、血小板减少及骨质疏松等副作用少。由于具有良好的剂量反应可预测性，因而无需繁琐的实验室监测。近来，LMWH 的临床应用越来越广泛。

1）低分子量肝素的作用机理：直接抑制因子 Xa、Ⅱa 和其他蛋白水解酶的功能，对 AT-Ⅲ依赖较少；促进酶-抑制物（如凝血酶-抗凝血酶）的形成；通过内皮细胞的介导，导致 t-PA 和前列环素样物质的释放而激活纤溶系统；延迟性抗血栓作用，时间常超过 24 小时；可作用于血管葡聚糖，加速膜结合物质的释放，从而改变血栓的状态。

2）用法：常用剂量为 75~150U/(kg·d)，静脉滴注，每日 1 次，连续 3~5 天。

3）监测：除患者合并有肾功能不全或肥胖症外，一般不需监测体内低分子量肝素的抗凝水平。低分子量肝素注射后，其抗血栓作用可持续 24 小时，在用药 6 小时内，常规实验室检查无改变。且这些实验室测定值与药物的有效性及出血副作用无良好相关关系。所以目前尚缺乏简便、特异和敏感的实验监测指标。

4）肝素疗效判断：目前无统一的疗效判断标准。有人提出：临床治疗 DIC 成功的观察指标，应将临床症状和实验室指标相结合起来。包括：①出血停止；②休克解除；③脏器功能改善或恢复正常；④PT 时间较治疗前缩短 5 秒以上；⑤纤维蛋白原浓度与血小板稳定而不继续下降；⑥其他凝血因子检测逐步恢复正常。

3. 其他抗凝及抗血小板药物　对肝素有禁忌证时可采用。

（1）复方丹参注射液：可单用或与肝素合用，疗效肯定，使用安全、方便。剂量：复方丹参 20~40ml 加入 250ml 葡萄糖液中静滴，每天 2~4 次，连用 3~5 天。

（2）低分子右旋糖酐：可拮抗血小板功能，有辅助治疗价值。500~1000ml/d。

（3）双嘧达莫 (潘生丁)：每次 200~500mg 加入 250ml 葡萄糖液和低分子右旋糖酐中静滴，每日 1 次。

4. 补充血小板及凝血因子　适用于明显的血小板或凝血因子减少，病因及抗凝治疗无效者。补充血小板及凝血因子前应该在使用抗凝治疗的前提下应用。主要制剂如下：

（1）新鲜冰冻血浆：用法为 10~15ml/kg。

（2）新鲜全血：每次 800~1500ml 或 20~30ml/kg，同时加肝素 5~10IU/ml。输注时注意心功能和容量负荷。

（3）血小板悬液：血小板小于 20×10^9/L，疑有颅内出血或伴有其他进行性出血。每天输注 4×10^{11}/人份血小板，输注后 30~60 分钟应测纤维蛋白原和血小板水平，以后每 6 小时测 1 次。

（4）冷沉淀：比血浆多含 10 倍的纤维蛋白原，用于严重的低纤维蛋白原水平 (<1g/L)。

（5）因子Ⅶ及凝血酶原复合物：偶在严重肝病合并 DIC 患者考虑应用。

5. 纤溶抑制剂　主要制剂包括：

（1）6-氨基已酸：2.0~6.0g/d，分次静滴或静注。休克者慎用。

（2）对氨基甲基苯甲酸：0.2~1.0g/d。分次静滴或静注。

使用纤溶抑制剂时应注意：

1）纤溶抑制可将出血性疾病转变成致命的血栓病，用时选择病人要谨慎。

2）对于进行性 DIC 患者，抑制纤溶不宜常规应用，因为病人可能需要活跃的纤溶系统去清除微循环血栓。

6. 溶栓治疗 适用于脏器功能不全表现突出，经前述疗法无效者；DIC 末期，凝血与纤溶过程已终止，而脏器功能恢复欠佳者；有明显血栓栓塞和实验检查证据者。主要药物有：

（1）尿激酶：首剂 4000IU/kg，静注，之后以 4000IU/h 持续滴注。近年来开发的单链尿激酶疗效较优。

（2）组织型纤溶酶原活化剂：常用 90~150 万 U，30~60 分钟内静注或 5000IU/kg 持续静注。

（3）乙酰化纤溶酶原链激酶复合物：半寿期长，特异性强，溶栓效果好。5 分钟内静注 30mg。

7. 其他疗法

（1）肾上腺皮质激素：对基础疾病需用其治疗者；感染-中毒休克并 DIC 已经抗感染治疗者。并发肾上腺皮质功能不全者可用，其他情况慎用。

（2）654-2：有助于改善微循环及纠正休克，DIC 早、中期可应用，每次 10~20mg，静注，每日 2~3 次。

【疗效评价】

（一）疗效标准

1. 痊愈

（1）基础疾病及诱因消除或控制；

（2）DIC 的症状和体征消失；

（3）实验室指标恢复正常。

2. 好转 上述 3 项指标中 1 项未达治愈标准，或有 2 项未能完全达到标准。

3. 无效 上述指标均不能达标或患者因 DIC 死亡。

（二）疗效

尽管有关 DIC 治疗措施不断更新和完善，但病死率仍较高。DIC治愈率 50%~80%，好转率 20%~30%，死亡率 20%~40%。

【出院医嘱】

DIC 多继发于其他疾病，出院根据不同的疾病做不同的安排。

（王琼玉）

第四十九章 原发性血小板增多症

原发性血小板增多症（Primary Thrombocythemia）是由于造血干细胞的克隆性异常，引起以巨核细胞系统异常增生为主的一种骨髓增殖性疾病。

【病因与发病机制】

目前其病因与发病机制尚不清楚。可能是：

1. 造血干细胞的肿瘤样增生。造血干细胞的克隆性异常，出现不依赖血小板生成素（TPO）的巨核细胞系统的肿瘤样增生。

2. 造血干细胞对血小板生成素的反应增强。

3. 血小板生成素水平明显增高。由于血液循环中的血小板量的增多，过多的血小板发生自发的聚集，可引起血栓形成。血栓形成的过程凝血因子消耗和血栓部位的组织坏死，使血管壁破坏，导致和加重出血。本病增多的血小板有质量异常（储存池中的 5-羟色胺和丙二醛等的含量减低），可发生出血。

【临床表现】

1. 起病 起病缓慢，表现多样。

2. 一般表现 头昏、乏力和疲劳等。

3. 出血 以鼻出血最常见，其次为胃肠道。皮肤和黏膜出血少见，有时因手术后出血不止而发现。

4. 血栓形成 四肢血栓形成最常见，表现为手足麻木、发

绀、肿胀、趾（指）溃疡和坏疽等，有时肝、脾、肠系膜、肾和门静脉发生血栓形成。

5. 肝脾肿大 多为轻中度肿大。

【入院检查】

1. 血象 血小板数明显增多，在 1000×10^9/L，血涂片可见血小板聚集成堆，大小不一，有巨形血小板，偶见巨核细胞碎片。血红蛋白浓度和白细胞数常增高，中性粒细胞碱性磷酸酶活性增高。

2. 骨髓象 骨髓各系列细胞明显增生，以巨核细胞增生为主，原始和幼稚巨核细胞增多，常成堆出现，体积增大，可见许多血小板堆积。

3. 出凝血检查 出血时间、凝血酶原时间和活化的部分凝血活酶时间延长，血小板黏附功能减低，血小板对 ADP、肾上腺素和胶原等诱导的聚集反应降低。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 国内诊断标准

（1）临床有出血、脾肿大和血栓形成的表现。

（2）血小板数明显增多，在 1000×10^9/L。

（3）血涂片可见血小板聚集成堆，有巨形血小板。

（4）白细胞数和中性粒细胞增高。

（5）骨髓各系列细胞明显增生，以巨核细胞增生为主。

（6）血小板对 ADP、肾上腺素和胶原等诱导的聚集反应降低。

2. 国外诊断标准

（1）血小板数大于 600×10^9/L。

（2）红细胞压积小于 0.4，或红细胞容量正常。

（3）骨髓铁染色阳性，或血清铁蛋白、红细胞平均血细胞容积正常。

（4）无 Ph1 染色体或 bcr/abl 基因重排。

（5）骨髓胶原纤维增生

A：无。

B：骨髓胶原纤维增生的面积小于 1/3 的活检面积，且无明显的脾肿大和外周血无幼红-幼粒细胞。

（6）无骨髓增生异常综合症的细胞遗传学和形态学证据。

（7）无引起反应性血小板增多的原因。

（二）鉴别诊断

1. 反应性血小板增多症　一般无出血和血栓的表现，无脾肿大，血小板功能正常，大多数在短期内能恢复正常，而且能寻找出血小板增多的原因（如炎症性疾病、溶血性贫血、急性出血、恶性肿瘤、脾切除术后、某些药物反应等）。

2. 真性红细胞增多症　临床有出血、血栓栓塞表现、肝脾肿大和伴有血小板增多，可见巨形和畸形血小板，骨髓增生明显活跃，粒细胞、红细胞和巨核细胞系统都增生。外周血中性粒细胞碱性磷酸酶染色活性增加容易与原发性血小板增多症混淆，但真性红细胞增多症临床有皮肤和黏膜发绀，神经精神症状、神经系统症状、消化性溃疡、高血压。实验室检查血红蛋白浓度：≥180/L（男性）或≥170/L（女性）；红细胞数：≥6.5×10^{12}/L（男性）或≥6.0×10^{12}/L（女性）；红细胞压积：≥0.54L/L（男性）或≥0.50 L/L（女性）；白细胞数：>12.0×10^{9}/L；血小板数：>400×10^{9}/L。血细胞形态可见红细胞大小不均，形态各异，可见嗜多色性和有核红细胞、中晚幼粒细胞，嗜碱性粒细胞增多，骨髓铁染色显示储存铁减少，血尿酸增加、γ 球蛋白增多、α2 球蛋白减少、组织胺增多，维生素 B_{12} 和维生素 B_{12} 结合力增加、血清铁降低，红细胞容量：≥36ml/kg（男性）或≥32ml/kg（女性）、血液黏度增高、动脉血氧饱和度正常（≥0.92）、红细胞生成素正常。

3. 慢性粒细胞性白血病　慢性期常伴脾肿大和血小板增多，但外周血白细胞增多，主要为中性中幼、晚幼和杆状核粒细胞，

原始和早幼粒细胞小于10%，嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞增多，可有少量的红细胞；骨髓增生明显活跃和极度活跃，以粒细胞系统增生为主，主要为中性中幼、晚幼和杆状核粒细胞，原始和早幼粒细胞小于10%，嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞增多；中性粒细胞碱性磷酸酶积分明显降低。遗传学检查有Ph染色体和bcr/abl融合基因重排；造血祖细胞培养CFU-GM集落和集簇明显增加；

4. 骨髓纤维化 临床有脾肿大、血小板增多，可见巨核细胞碎片和巨大血小板、血小板功能异常，中性粒细胞碱性磷酸酶活性增高，但脾为巨脾。实验室检查可见血红蛋白浓度减少，外周血有少量幼红细胞，常发现泪滴形或椭圆形细胞；网织红细胞增高；白细胞数增多或正常，可见中幼和晚幼粒细胞和少量原始和早幼粒细胞；骨髓多部位穿刺显示“干抽”。骨髓组织病理学：早期骨髓示细胞增生，有大量巨核细胞和大量纤维组织增生；晚期见广泛的纤维组织增生，骨质和骨小梁明显增多，骨髓造血细胞明显减少。X线检查：30%~50%的病人有骨质硬化征象（或称“毛玻璃”征象），骨质密度增高，骨小梁明显增多和变粗，其间有不规则的透亮区。骨干骨内膜可见不规则的增厚，常发生在脊椎、肋骨、盆骨和长骨的近端。

【诊疗原则】

1. PVSG对原发性血小板增多症的诊断标准为血小板大于600×10^9/L，认为达到1000×10^9/L再开始化疗，可能使某些病人在未治疗前就已经发生栓塞。由于血小板增高容易发生聚集，计数时易发生误差，应参考外周血涂片来估计血小板的数量。

2. 原发性血小板增多症治疗的基本原则与其他骨髓增殖性疾病相同，以减少血小板数量和防止出血、血栓、栓塞为主要目标。

【治疗措施】

1. **化疗** 羟基脲1~3g/d；马利兰4~8mg/d；环磷酰胺0.1~

0.2g/d；苯丙酸氮芥 4~8mg/d；三尖杉酯碱 1~2mg/d。肌肉注或静注。均有一定疗程，约需 2~6 周可获缓解，血小板升高时再用药。

2. 血小板单采术　血小板单采术可迅速减少血小板数量，改善症状，常用于急性胃肠道出血的老年患者，分娩前、手术前准备以及当化疗不能奏效时。

根据病情和需要决定血小板置换次数和间隔期，一般临床多与其他疗法合并应用。

3. 抗栓治疗　如有急性出血或可能发生血栓时，应立即静注氮芥或环磷酰胺，接着进行血小板分离术。

如已有血栓形成或栓塞，可用肝素凝治疗。阿司匹林、潘生丁等有抗血小板自发凝集作用，可以防止血栓形成，改善出血倾向。

4. 干扰素　α-IFN 有抑制细胞增殖作用，每日或隔日肌注 100 万~300 万 U，多在数周至数月后出现疗效。

【疗效评价】

1. 缓解　临床表现、血象和骨髓象恢复正常。

2. 明显进步　血小板减少 50%以上，持续 4 周。

3. 进步　血小板减少 20%以上，但不到 50%，持续 4 周。

4. 无效　血小板减少不到 20%。

【出院医嘱】

1. 在血小板波动不大时，可每周查血常规，以了解血小板的变化。

2. 如果血小板波动很大时，应该 2~3 天查血常规，以了解血小板的变化。

3. 要在医师指导下用药。

（胡文斌）

第五十章 骨髓纤维化

骨髓纤维化（Myelofibrosis）是骨髓弥漫性纤维组织增生并代替骨髓造血组织的一种疾病。根据有无原发病分为原发性和继发性；根据发病的急缓分为急性和慢性。目前将急性划为急性髓细胞白血病中的 M_7，即急性巨核细胞白血病。一般所说骨髓纤维化指慢性原发性骨髓纤维化。目前有关的病因和发病机理尚未完全明了。通过细胞遗传学的研究表明纤维母细胞并不来自骨髓造血干细胞，当骨髓造血功能紊乱时，胶原纤维与巨核细胞和血小板相接触，引起血小板衍化生长因子和转变生长因子 B 的释放，刺激胶原纤维的分裂和增殖，导致骨髓纤维化的发生。

【病因与发病机制】

1. 原发性骨髓纤维化病因不明，临床上占多数。继发性骨髓纤维化伴明确疾病，可继发于化学物品中毒、放射病、感染性疾病、恶性肿瘤转移等。

2. 原发性骨髓纤维化发病机制不明。但近来倾向于是一种不明原因的异常刺激引起多能干细胞异常增殖所致的反应性疾病。许多病人存在免疫的异常，应用免疫抑制剂能改善。

【临床表现】

1. 发病缓 多见于 40 岁以上，起病缓慢，开始多无症状或症状不典型，例如乏力、体重下降、食欲减退及左上腹疼痛等。

2. 代谢增高 低热、低热、乏力、心悸、盗汗和骨痛等。

3. 骨骼疼痛 少数有骨骼疼痛。少数病例可因高尿酸血症并发痛风及肾结石。

4. 巨脾 偶然发现脾肿大而确诊。巨脾是本病特征，质多坚硬，表面光滑，无触痛。

5. 肝肿大和肝硬化的表现 肝肿大约见于 1/2~3/4 病例。因

肝及门静脉血栓形成，可导致门脉高压症。

【入院检查】

1. 血象

（1）血红蛋白浓度减少，呈正细胞正色素性贫血，外周血有少量幼红细胞，成熟红细胞形态和大小不一，常发现泪滴形或椭圆形细胞。

（2）网织红细胞增高。

（3）白细胞数增多或正常，一般在 50×10^9/L 以下，以成熟粒细胞为主，可见中幼和晚幼粒细胞和少量原始和早幼粒细胞，中性粒细胞碱性磷酸酶活性增高。

（4）血小板早期增多，晚期减少，可见巨核细胞碎片和巨大血小板，血小板功能异常。

2. 骨髓细胞形态学　骨髓多部位穿刺显示“干抽”，在疾病早期，骨髓增生活跃，以粒细胞系和巨核细胞系增生为主；后期骨髓增生减低。

3. 骨髓组织病理学　早期骨髓示细胞增生，有大量巨核细胞和大量纤维组织增生；晚期见广泛的纤维组织增生，骨质和骨小梁明显增多，骨髓造血细胞明显减少。

4. X 线检查　30%~50%的病人有骨质硬化征象（或称“毛玻璃”征象）；骨质密度增高，骨小梁明显增多和变粗，其间有不规则的透亮区，骨干骨内膜可见不规则的增厚。常发生在脊椎、肋骨、盆骨和长骨的近端。

【诊断与鉴别诊断】

（一）国内诊断标准

1. 脾明显肿大。

2. 外周血可见幼稚粒细胞和（或）有核红细胞，有数量不等的泪滴形细胞，病程中可有红细胞、白细胞及血小板的增多或减少。

3. 骨髓穿刺多次“干抽”或呈“增生低下”。

4. 脾肝淋巴结病理活检示有造血灶。

5. 骨髓活检病理切片显示纤维组织明显增生。

以上第 5 项为必备条件，加其他任何 2 项，并能排除继发性和急性骨髓纤维化者，即可诊断为慢性原发性骨髓纤维化。

（二）国外诊断标准（PVSG 标准）

1. 脾肿大。

2. 外周血涂片有幼稚粒、红细胞。

3. 红细胞数正常，Ph 染色体阴性。

4. 取材良好的骨髓活检切片中，纤维组织占 1/3 以上。

5. 排除其他全身性疾病。

（三）鉴别诊断

1. 慢性粒细胞白血病 慢性粒细胞白血病慢性期可表现为乏力、低热、多汗、盗汗等，在初诊和病情进展中可出现明显的骨髓纤维化和巨脾；但多数病人胸骨下段压痛，白细胞数增多，一般在 50×10^9/L 以下，白细胞增多但以中幼、晚幼和杆状核粒细胞为主，嗜酸性和嗜碱性粒细胞增多；骨髓增生明显或极度活跃，中幼、晚幼和杆状核粒细胞明显增多，嗜酸性和嗜碱性粒细胞增多，染色体检查可见 Ph 染色体 [t（$9q^{34}$；$22q^{11}$）]，可检测到 BCR/ABL 融合基因。

2. 毛细胞白血病 有脾肿大、消瘦、乏力、出血和感染，全血细胞减少，骨髓“干抽”。但骨髓可见典型的毛细胞，其特征在显微镜下毛细胞大小不一，直径 10~15，胞浆量多，呈天蓝色，周边不规则，呈锯齿状或有伪足突起，有时呈细长毛发状，核呈椭圆，可见凹陷，偶见核仁。镜下可见毛细胞有细长的毛发状胞浆突起。透射电镜下在胞浆内可见核糖体-板层复合物。细胞化学染色显示糖原染色阳性，酸性磷酸酶染色阳性，不被酒石酸抑制；α 醋酸萘酯酶阳性，不被氟化钠抑制。免疫学显示 SIg、CD_{19}、CD_{20}、CD_{21}、CD_{22}、CD11c、CD_{25} 和 CD_{103} 阳性，CD_5 和 CD_{10} 阴性。

3. 恶性淋巴瘤 可引起继发性的骨髓纤维化。但多表现为无

痛性颈和锁骨上淋巴结肿大，此外腋下淋巴结和深部淋巴结可肿大，及其相应的器官受压迫的表现；在节外的淋巴组织者多见于非霍奇金淋巴瘤，发生部位在扁桃体、鼻咽部、胃肠道、脾、骨骼和皮肤等，可伴有发热、消瘦、盗汗和皮肤瘙痒等。实验室检查可见轻至中度贫血，少数网织红细胞增多，抗人球蛋白试验阳性。白细胞数正常；血小板数不定；血沉增快。如病变侵犯骨髓可发现淋巴瘤细胞，淋巴结活检可确诊。

4. 肥大细胞白血病　可引起继发性的骨髓纤维化，但有贫血、出血和感染，肝脾肿大、淋巴结肿大、胸骨压痛以及浸润到中枢神经系统、眼和睾丸等临床表现。还有组织胺释放过多的表现，如皮肤潮红、荨麻疹、皮肤瘙痒等，发作性支气管哮喘、休克等；为出血、肝素释放过多所致。尿中组织胺增高。外周血可见肥大细胞；骨髓肥大细胞明显增多，占有核细胞的50%以上。

5. 骨髓转移癌　骨髓转移癌可呈全血细胞减少，骨髓穿刺时干抽，肝、脾和淋巴结肿大，网织红细胞减少，外周血可见幼稚粒细胞和幼稚红细胞。但骨髓可见转移癌细胞可与骨髓纤维化鉴别。

【诊疗原则】

1. 诊断主要依赖骨髓病理学的诊断。

2. 原发性骨髓纤维化目前尚无特效治法。如患者无症状，血象基本正常时不需要治疗。对轻至中度的贫血，血小板和白细胞计数改变较轻，无症状的患者仅需对症治疗。患者常持续多年无明显恶化，但应定期检查。对有症状和（或）血象改变明显者可根据情况采用下列治疗措施。

【治疗措施】

1. 纠正贫血　严重贫血可输红细胞，要求血球压积保持在25%以上。雄激素可用于因骨髓衰竭引起贫血者，常用：康力龙6mg/d，分3次口服；或达那唑0.6~1.2g/d,常在用药3个月后才出现疗效。如合并自身免疫性溶血性贫血患者，可用较大剂量的泼

尼松，病情稳定后逐渐减量，并用小剂量维持一段时间。红细胞生成素，3000 U，皮下注射，隔天 1 次。

2. 化学治疗 适用于早期脾脏进行性肿大，特别是有脾脏压迫症状和脾栓塞引起疼痛者及白细胞和血小板明显增多者。可选用马利兰，剂量为 2~4mg/d，连续 3~4 周。亦可用羟基脲和三尖杉酯碱。

3. 脾切除 仅适用于骨髓尚有部分造血功能同时伴有下列情况者：严重溶血性贫血；血小板明显减少伴出血；门脉高压；巨脾有明显压迫症状或脾梗塞疼痛不止者。

4. 维生素 D_3 罗钙全（1,25-二羟维生素 D_3）是维生素 D_3 的活性代谢物，该药有抑制细胞增殖,并诱导髓细胞向单核及巨噬细胞分化。每日剂量：罗钙全，0.5~1.0μg 口服，定期测定血清钙。

5. 干扰素的应用 干扰素（Interteron，IFN）是一种天然的细胞因子，具有抗病毒、抑制细胞增殖、免疫调节和诱导分化的作用。按其生化结构及抗原活性可分为 α、β、γ 三大类。常用的产品有 IFN-α2b、IFN-α2a、IFN-α 等。

干扰素对骨髓纤维化的作用机制并不十分清楚。它可能通过抑制 PDGF（血小板衍生生长因子）活性抑制骨髓纤维化的形成。干扰素 α 和 γ 在体外具有协同作用，干扰素 r 在体内可使增加的 PDGF 和 TGF-B（转移生长因子 B）在血小板内水平恢复正常，可能具有特殊的治疗意义。干扰素尚未广泛用来治疗骨髓纤维化，α-干扰素对某些患者可能具有治疗价值，特别是对广泛纤维化发生前的增殖期患者，常用剂量为 300 万~600 万 U，每天或隔天或每周 2 次，持续 3~6 个月以上。

6. 异基因造血干细胞移植 可消除纤维组织的克隆增生，重建正常的造血功能，但移植相关死亡率高。

【疗效评价】

1. 好转 临床无症状，脾脏缩小 50%以上，血细胞在正常范围，无幼红幼粒细胞，骨髓增生活跃。

2. 进步　临床症状改善，脾脏缩小小于 50%，血细胞有一项在正常范围，幼红幼粒细胞减少 50%以上。

3. 无效　未达到进步者。

明确诊断后，中位数生存时间为 5 年。近 20%患者可转化为白血病。死亡原因多为严重贫血、心衰、出血及反复感染。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：食容易消化的食物。

（2）起居：如果有重度贫血，需要卧床休息；中度贫血，可下床做轻微的活动；轻度贫血，可从事轻微的体力活动。

2. 注意事项

（1）在重度贫血阶段，需要每周复查一次血液分析，以观察血红蛋白的变化；轻中度贫血阶段可 2 周复查一次血液分析；血红蛋白恢复正常后，需要每一个月复查 1 次血红蛋白。

（2）如果病情有变化，则随时复查血液分析或者住院治疗。

3. 常规用药　根据不同的病情采用不同的药物。

（曾艳）

第五十一章　真性红细胞增多症

真性红细胞增多症 (Polycythemia Vera,PV) 是由于造血干细胞的克隆性异常，引起以红细胞系异常增生为主的一种骨髓增殖性疾病。

【病因与发病机制】

目前其病因和发病机理尚不清楚。可能是：

1. 造血干细胞的肿瘤样增生：造血干细胞的克隆性异常，出现不依赖红细胞生成素的红细胞系的肿瘤样增生。

2. 造血干细胞对红细胞生成素的反应增强。

3. 异常的红细胞系的刺激因子增多。由于血液循环中的红细胞增多、血容量增加、血液黏度增加使毛细血管充盈、血流缓慢、非氧合血红蛋白增多，使末端皮肤发绀；血容量增加、血液黏度增加使心脏负荷增加；血流缓慢和血液黏度增加可发生血栓栓塞性疾病；血小板数增加和血小板功能缺陷可发生出血。

【临床表现】

1. 皮肤和黏膜发绀 面颊、唇、舌、耳、鼻尖、颈和指(趾)等部位的发绀。

2. 神经精神症状 神经系统症状有头痛、头晕、眼花、耳鸣、晕厥等；精神症状有健忘、抑郁和幻觉等。

3. 消化性溃疡。

4. 高血压 有高血压而脾不大者称 Gaisbock 综合症。

5. 出血表现 龈血、鼻衄、皮肤和黏膜出血等。

6. 血栓栓塞表现 如四肢、脑和冠状动脉，则产生瘫痪和心肌梗塞等。

7. 肝脾肿大 肝脾肿大较常见，发生肝硬变者称 Mosse 综合症。

【入院检查】

1. 血象

(1) 血细胞数

1) 红蛋白浓度：≥180/L（男性）或≥170/L（女性）。

2) 红细胞数：≥6.5×10^{12}/L（男性）或≥6.0×10^{12}/L（女性）。

3) 细胞压积：≥0.54L/L（男性）或≥0.50L/L（女性）。

4) 细胞数：>12.0×10^{9}/L。

5) 小板数：>400×10^{9}/L。

2. 细胞形态 细胞大小不均，形态各异，可见嗜多色性和有核红细胞，中晚幼粒细胞、嗜碱性粒细胞增多，可见巨形和畸形血小板。

3. 细胞形态学 骨髓增生明显活跃，粒细胞、红细胞和巨核

细胞系统都增生。

4. 骨髓病理学　骨髓增生明显活跃，粒细胞、红细胞和巨核细胞系统都增生。

5. 辅助检查

（1）组织化学染色：外周血中性粒细胞碱性磷酸酶染色活性增加，积分>100。骨髓铁染色显示储存铁减少。

（2）血液生化

1）尿酸：增加。

2）球蛋白：γ球蛋白增多，α_2球蛋白减少。

3）组织胺：增多。

4）维生素B_{12}和维生素B_{12}结合力增加：维生素B_{12}>666pmol/L，未饱和维生素B_{12}结合力>1628pmol/L。

5）血清铁：降低。

6）红细胞容量：≥36ml/kg（男性）或≥32ml/kg（女性）。

7）血液黏度：增高。

8）动脉血氧饱和度：正常（≥0.92）。

9）红细胞生成素：正常。

（3）染色体可有非整倍体或三倍体。

6. 有鉴别意义的实验室检查

（1）心电图。

（2）胸部X线。

（3）血红蛋白电泳。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 国内诊断标准

（1）皮肤和黏膜发绀：面颊、唇、舌、耳、鼻尖、颈和指（趾）等部位的发绀。

（2）脾肿大。

（3）高血压。

（4）血红蛋白浓度：≥180/L（男性）或≥170/L（女性）；红细胞数：≥6.5×10^{12}/L（男性）或≥6.0×10^{12}/L（女性）。

（5）红细胞容量：≥39ml/kg（男性）或≥27ml/kg（女性）。

（6）红细胞压积：≥0.54L/L（男性）或≥0.50 L/L（女性）。

（7）白细胞数：多次>11.0×10^{9}/L（无发热或感染）。

（8）血小板数：多次>300×10^{9}/L。

（9）外周血中性粒胞碱性磷酸酶染色活性增加，积分>100。

（10）骨髓象：骨髓增生明显活跃，粒细胞、红细胞和巨核细胞系统都增生。

（11）能除外继发性和相对性红细胞增多症。

具有（1）~（3）中的任何两项，加上（4）、（5）项，再加上能除外继发性和相对性红细胞增多症，即可诊断；或具有（1）、（2）两项，加上血红蛋白浓度多次≥200/L（男性）或≥190/L（女性）、具有第（6）~（10）中的任何四项，再加上能除外继发性和相对性红细胞增多症，方可诊断。

2. 国际真性红细胞增多症研究组（1986 年）

A 类：

（1）红细胞容量：≥36ml/kg（男性）或≥32ml/kg（女性）。

（2）动脉血氧饱和度正常（≥0.92）。

（3）脾肿大。

B 类：

（1）血小板数>400×10^{9}/L。

（2）白细胞数>12.0×10^{9}/L（无发热或感染）。

（3）外周血中性粒胞碱性磷酸酶染色活性增加，积分>100（无发热或感染）。

（4）维生素 B_{12} 增高>666pmol/L 或未饱和维生素 B_{12} 结合力增高>1628pmol/L。

符合 A 类三项；或 A 类（1）和（2）再加上 B 类中的任何两项，即可诊断。

（二）鉴别诊断

1. 高原性红细胞增多症　高原性红细胞增多症有发绀、高血压、红细胞增多症和红细胞容量增加，骨髓红细胞系统增生需与真性红细胞增多症相鉴别。高原性红细胞增多症常见于生活在海拔3000米以上的高原地区，临床表现有头痛、头晕、乏力、厌食、腹痛、腹涨和心脏扩大等。实验室检查中血白细胞和血小板数正常，骨髓白细胞和巨核细胞正常，心电图示右心室肥厚、心肌劳损和右束支传导阻滞可与真性红细胞增多症鉴别开来。

2. 心肺疾病引起的红细胞增多症　有发绀、红细胞增多症和红细胞容量增加，骨髓红细胞系统增生需与真性红细胞增多症相鉴别，但心肺疾病引起的红细胞增多症有慢性肺病和先天性心脏病的临床表现。实验室检查中血白细胞和血小板数正常，骨髓白细胞和巨核细胞正常，胸部X线可发现心脏和肺的异常可与真性红细胞增多症鉴别开来。

3. 氧亲和力增高的异常血红蛋白病　患者血红蛋白与氧亲和力增加数倍，对组织释放氧出现困难，引起缺氧症状及反应性红细胞增多症。常见的有Hb Rainer、Hb Bethesda、Hb Osler、Hb Creteil、Hb Heathrow、Hb Kempsy、Hb Hiroshima和Hb Rahere。主要引起红细胞增多症和红细胞容量增加，骨髓红细胞系统增生，因此需与真性红细胞增多症相鉴别。氧亲和力增高的异常血红蛋白病有眼结膜充血的临床表现，实验室检查中血白细胞和血小板数正常，骨髓白细胞和巨核细胞正常，血红蛋白电泳可与真性红细胞增多症鉴别开来。

4. 红细胞生成素分泌过多引起的红细胞增多症　这些疾病包括肾结核、肾囊肿、肾细胞癌和分泌红细胞生成素的肿瘤引起的红细胞增多，但动脉血氧饱和度减低或正常，血小板和白细胞数正常，外周血中性粒胞碱性磷酸酶染色活性正常，骨髓仅红细胞系统增生，血清铁和骨髓外铁正常，红细胞生成素增多。

5. 血液浓缩　可见于大量出汗、严重呕吐和腹泻等各种失水导致血浆量减少，可引起暂时性的红细胞增多症，但动脉血氧饱和度减低或正常，血小板和白细胞数正常，外周血中性粒胞碱性

磷酸酶染色活性正常，骨髓仅红细胞系统增生，血清铁和骨髓外铁正常。

6. Gaisbock 综合症（高血压红细胞增多综合症） 中年男性，体格肥胖者，临床表现有头痛、头晕、乏力、胸闷、高血压、眼结膜充血等。实验室检查可见血小板和白细胞数正常，外周血中性粒胞碱性磷酸酶染色活性正常，骨髓像正常，血清铁和维生素 B_{12} 正常。

【诊疗原则】

（一）诊断原则

1. 诊断该病的条件应严格按照诊断标准，如果血红蛋白持续在 200g/L 以上，有其他四项异常，有利于与继发性和相对性红细胞增多症鉴别。如果临床高度怀疑，但骨髓细胞形态学并不支持，应行骨髓病理学检查。

2. 根据临床表现和骨髓病理学检查，真性红细胞增多症分为三期：红细胞增生期（骨髓造血功能活跃，红细胞系统过度增生伴白细胞和血小板增多）；稳定期（骨髓纤维组织增生，骨髓造血功能相对活跃，能维持血细胞在正常范围）；骨髓衰竭期（骨髓纤维组织过度增生，骨髓造血组织减少，出现髓外造血）。

（二）治疗原则

对真性红细胞增多症治疗的目的是使血容量、红细胞和血小板接近正常，适当抑制骨髓造血，减少并发症发生，延缓病情，延长生存期。

【治疗措施】

1. 减少红细胞数目

（1）红细胞单采术

1）红细胞单采术的作用：红细胞单采术能迅速降低患者的红细胞数目、红细胞压积和血液黏度，改善症状，减少血栓形成的危险。对于白细胞计数偏低或血小板计数偏低难以化疗的患者，尤为适合。

2）红细胞单采术的计算公式：一般单采浓缩红细胞200ml，可使血红蛋白下降约10g/L。计算公式如下：需单采浓缩红细胞量（ml）=（单采前血红蛋白浓度-希望达到的血红蛋白浓度）×200。

3）停止红细胞单采的指征：红细胞数降至6×10^{12}/L，血红蛋白降至150g/L，红细胞压积降至50%以下。

4）红细胞单采术的优缺点：单采红细胞，丢失患者的血浆极少，血容量减少不多，很少引起血液动力学的迅速改变，危险性小，患者容易接受。但需用昂贵的血细胞分离机进行，费用高。单纯单采红细胞仅能减少红细胞，不能抑制骨髓增生、缓解血小板及白细胞增多和脾肿大。单采红细胞还可刺激骨髓造血，因此术后宜用骨髓抑制剂巩固疗效。某些真红患者化疗后，血小板下降不明显，也可用血细胞分离机单采其血小板。红细胞单采术中需输入与采出红细胞等量的生理盐水。隔天单采红细胞1次。

（2）静脉放血

1）静脉放血简便、有效和价廉，不需昂贵设备，在基层医院也可施行，是经典的治疗手段。一般每隔1~3天放血1次，每次200~400ml。老年患者及合并心血管病患者，放血间隔期应延长，每周2次，每次不超过300ml，放血后输血浆补充血容量。

2）停止放血指征与停止单采的指征相同。放血后可输注低分子右旋糖酐以减少血栓形成。每次放血500ml，约损失200mg的铁，多次放血者应适量补充铁剂。

3）静脉放血可迅速改善临床症状，减少血栓性和出血性并发症的发生，但在减少患者的红细胞容量的同时，也减少了患者包括白蛋白在内的血浆成份，可造成白蛋白的丢失，注意及时补充。静脉放血适合于基层医院及经济状况较差，不能接受红细胞单采术治疗的患者。

4）静脉放血治疗后必须用化疗药物治疗以维持疗效。如果静脉放血后血小板计数持续增高，症状不能控制，放血间隔期不

断缩短，则宜改用化疗等其他疗法。

2. 抑制骨髓增生

（1）化疗药物

1）羟基脲：羟基脲初服剂量每天 1.0~1.5g，分 2~3 次口服。根据血细胞数调节药量。羟基脲是核糖核苷还原酶抑制剂，抑制 DNA 合成，对真性红细胞增多症患者的骨髓增生有较强的抑制作用。羟基脲治疗能有效控制真性红细胞增多症的血液学异常，减少红细胞单采和静脉放血治疗次数。治疗有效率约为 70%。可在红细胞单采术或静脉放血后使用。此药作用持续时间短，应长期服用。常见副作用为消化道反应。青少年及育龄妇女应慎重使用，孕妇禁用。相对其他化疗药物，羟基脲副作用较小，可作为首选药物之一。化疗时可使患者血尿酸浓度增高，尿尿酸排泄增高，可用别嘌呤醇 0.1g/次，每天 3 次，同时多饮水，碱化尿液以保持尿路通畅。如关节有严重疼痛，可予秋水仙碱 1mg，每 2 小时 1 次至症状缓解，也可用肾上腺糖皮质激素如泼尼松 10mg，每日 3 次。

2）三尖杉酯碱：三尖杉酯碱 1~2mg 加入 5%的葡萄糖溶液中缓慢静注，每天 1 次，血红蛋白降至正常水平时停药。三尖杉酯碱使真核细胞内多聚糖体解聚，抑制蛋白合成，对红细胞系的 DNA 合成也有抑制作用，对部分造血干细胞有抑制作用。近期有效率达 70%~100%，副作用较少，是有效的治疗方法之一。

3）白消安：白消安 2~6mg/d，分 3 次口服。短期使用对控制白细胞和血小板增多比控制红细胞增多更有效。白消安对骨髓抑制作用明显，可使许多患者出现过度和持久的白细胞及血小板减少，可造成个别患者出现骨髓增生不良和肺纤维化。

4）环磷酰胺：环磷酰胺 100~150mg/d，分 2~3 次口服，维持剂量为其半量或更小剂量。副作用为骨髓抑制、脱发、消化道反应、口腔炎、出血性磅胱炎等。

5）美法仑：美法仑 4~6mg/d，1 次或分次口服。缓解后予小剂量维持。副作用不常见。

6）苯丁酸氮芥：苯丁酸氮芥 4~8mg/d，病情缓解后用半量维持或根据血象及骨髓象调节维持剂量。该药降低白细胞和血小板的作用不明显。但因易致白血病，现已少用。

（2）放射性核素磷（^{32}P）：放射性核素磷能溶于水，口服有效，静脉注射效果更好，治疗前先应用红细胞单采或静脉放血，使红细胞压积正常，然后静脉注射放射性核素磷 11.1×10^7~14.8×10^7Bq，3 个月后患者肝脾缩小，血象恢复正常，骨髓增生减轻。若 3 个月疗效不满意者可可给予第 2 疗程。静脉用药可避免口服吸收不规则的缺点。用药前后应给予低磷饮食 2~4 周，以利于药物吸收。进入体内的放射性核素磷主要在骨髓、肝和脾浓集，通过释放 β 射线，阻止骨髓造血细胞核分裂，抑制造血功能。有丝分裂期细胞比正常细胞摄取放射性核素磷更多。体内半衰期为 14.3 天，对组织的放射作用可持续数周。红细胞下降一般需要 1~3 个月，故 3 个月内不需要再注射放射性核素磷，以免出现累积效应。有效率约 80%，达到缓解所需时间平均为 2 个半月。如在用药 3 个月内红细胞重新增高，可用红细胞单采或静脉放血来减轻患者症状。此种治疗方法能维持缓解约 3 年。

3. 免疫治疗　干扰素初始剂量为 300 万 U，皮下注射，3 次/周，疗程 1 年以上。干扰素能抑制造血细胞增殖，同时抑制血小板衍生生长因子，减轻骨髓纤维组织增生，有效率约 80%左右。干扰素治疗能减少静脉放血次数，外周血红细胞、白细胞和血小板均下降，脾脏缩小，骨髓增生程度减轻。常见副作用为发热、疲乏、头痛和肌痛等，可用解热镇痛药物控制。部分患者长期使用后血中出现干扰素抗体，疗效降低，需中断治疗。干扰素治疗无致白血病危险，不诱发血小板增多，副作用轻，适用于年轻患者。

【疗效评价】

1. 缓解　症状和体征消失，实验室检查恢复正常。

2. 明显进步　症状消失，脾脏缩小 75%，血象正常。

3. 进步 症状明显好转，脾脏缩小 50%，血象降低 50%。

4. 无效 红细胞压积大于 50%达 12 周以上；或一年需放血 6 次以上；或并发症（如血栓或出血）出现、转变为白血病、死亡；或药物不良反应而停药。

【出院医嘱】

1. 照护原则

（1）饮食：放射性核素磷用药前后应给予低磷饮食 2~4 周。

（2）起居：红细胞增生期和稳定期无特殊要求；骨髓衰竭期要卧床休息。

2. 注意事项 用药期间要定期（3~7 天）检查血液分析，以免血细胞波动较大。还要检测血尿酸。

3. 常规用药 羟基脲初服剂量每次 1.0g，口服，每天 3 次，根据血象调整用量。维持量为 0.5g，每天 1~2 次，根据血象调整用量。

（李双月）

第五十二章 脾功能亢进

脾功能亢进（Hypersplenism）简称脾亢，是由多种原因引起的以脾肿大、一种或多种血细胞减少、骨髓相应的造血细胞增生、脾切除后血象接近或恢复正常的综合症。脾亢是一种临床诊断术语，而不是独立的临床病理疾病实体。

【病因与发病机制】

（一）病因

可分未原发性和继发性。原发性脾亢较少见，病因不明，可能与先天性或家族性疾病有关。继发性脾亢几乎包括了所有引起脾肿大的疾病，常见于下列情况：

1. 感染性脾肿大

（1）病毒感染：如病毒性肝炎、传染性单核细胞增多症等。

（2）细菌感染：如肺结核、伤寒和其他细菌感染。

（3）寄生虫感染：如疟疾、血吸虫病、黑热病等。

（4）螺旋体感染：如钩端螺旋体感染等。

2. 感染性脾肿大

（1）充血性脾肿大：如肝硬化、慢性右心衰竭、慢性缩窄性心包炎、门静脉血栓形成等。

（2）血液病性脾肿大：如白血病、多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症、重链病、恶性淋巴瘤、恶性组织细胞病、原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、骨髓纤维化、原发性血小板减少性紫癜、溶血性贫血等。

（3）结缔组织病性脾肿大：系统性红斑狼疮等。

（4）单核巨嗜细胞系统增生性脾肿大：高雪病、尼曼匹克病、韩薛柯病、勒雪病和嗜酸性肉牙肿等。

3. 其他　过量输血、血色病、脾囊肿、脾肿瘤、淀粉样变性等。

（二）发病机制

1. 脾肿大的机理

（1）脾脏中的淋巴细胞增生：各种感染和免疫反应都可刺激脾脏中的淋巴细胞增生，引起脾脏肿大。

（2）脾脏被其他的细胞浸润：如脾脏中转移的肿瘤、肉芽组织、髓外造血的造血细胞，都可使脾脏的体积增大。

（3）脾脏充血：如肝硬化、慢性右心衰竭、慢性缩窄性心包炎、门静脉血栓形成等造成静脉回流障碍而发生脾脏充血，引起脾脏肿大。

2. 脾功能亢进引起血细胞减少的机理

（1）红细胞和血小板在肿大的脾脏内被阻留，红细胞在脾索内缓慢行进，可被活跃的单核巨噬细胞破坏，导致贫血和血小板减少。

（2）脾肿大时，血管床明显增多，边缘池增加，可使附着

在血管壁的中性粒细胞增加，引起中性粒细胞减少。

【临床表现】

1. 原发病的表现 根据不同的原发病有不同的表现。

2. 贫血的表现 头昏、乏力、心慌和气急等。

3. 出血的表现 皮肤和黏膜的出血。

4. 脾肿大和脾梗塞。

【入院检查】

1. 血象 红细胞、白细胞和血小板可单一或同时减少。

2. 骨髓象 骨髓增生活跃或明显活跃，与外周血细胞减少的系列相一致。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 脾肿大：包括上下径的增长（肋骨下可及）和/或前后径的增宽（肋骨下不可及，但影象学检查如超声波、放射性同位素显象和电子计算机断层扫描可测到）。

2. 外周血细胞减少：红细胞、白细胞和血小板可单一或同时减少。

3. 骨髓增生活跃或明显活跃，部分可出现成熟障碍。

4. 脾切除后可使外周血象接近或恢复正常。

5. ^{51}铬标记血小板或红细胞注入体内，脾区体表^{51}铬测定大于肝区的2~3倍，提示血小板或红细胞在脾区内过度破坏或阻留。

（二）鉴别诊断

1. 病毒感染 外周血中经常出现异型淋巴细胞，尤其是在传染性单核细胞增多症时经常出现，此外也可见于病毒性肝炎与风疹。

2. 细菌性感染

（1）伤寒、副伤寒：临床上以发热、轻度脾肿大及白细胞减少与相对性淋巴细胞增多为特征。伤寒病人在恢复期内肿大的

脾脏不缩小，常提示有复发的可能性。

（2）败血症：脾肿大相当柔软，一般为轻度肿大。亚急性细菌性心内膜炎的脾肿大一般也为轻度，质较软，可伴有轻度压痛，如发生脾梗塞则疼痛剧烈。此病时脾肿大是与风湿热鉴别诊断的有力支持点之一。

（3）脾脓肿：是罕见的疾病，国内只有少数病例报告。此病常继发于脾静脉血栓形成、败血症和腹腔化脓性感染，但也有原发感染灶未明者。临床表现有败血症症状、白细胞增多与核左移，体检发现脾肿大，于脾的某一部位有明显压痛，有时触诊呈波动感。疼痛可向左肩放射，并于咳嗽时加剧。并发脾周围炎时，脾区可听到摩擦音或同时触及摩擦感。

3. 急性粟粒型结核　可有轻度脾肿大，临床上以发热、轻度脾肿大及白细胞减少与相对性淋巴细胞增多为特征。如病人心肺无明显异常体征，而有轻度发绀、呼吸迫促与脉搏细数，须考虑急性粟粒型结核的可能性。

4. 疟疾　经数次发作之后，大多能触及肿大的脾脏，质稍韧。在疟疾高发地区，遇见发热昏迷病人兼有脾肿大，必须考虑脑型疟疾的可能性。慢性疟疾的脾肿大可达极度，质也较硬。通常病程愈长，治疗愈不彻底，则脾肿大愈显著，终致大量纤维组织增生，质可坚硬。慢性疟疾时，往往不易在周围血液内找到疟原虫，肾上腺素激发试验也不易成功，骨髓穿刺检查或有助于诊断。

5. 慢性病毒性肝炎　有脾肿大者不少，一般为轻度，无明显压痛，硬度比急性期稍增。急性肝炎恢复期内仍有脾肿大，提示病程有演变为慢性的倾向。

6. 血吸虫病　急性血吸虫病人约60%伴有轻度脾肿大。提示此病的诊断线索是：流行病学史，急性发热兼有肝、脾肿大，血象白细胞增多，分类嗜酸粒细胞增多。慢性血吸虫病常伴有不同程度的脾肿大，当发展成肝硬化时脾脏可因充血而呈极度肿大、质硬。在我国南方，血吸虫病是引起脾肿大的常见原因之一，病

人通常有门脉高压症状与肝功能损害，也常有不同程度的脾功能亢进；晚期血吸虫病病例粪中多难找到虫卵，诊断主要根据有关流行病学史、过去血吸虫病史。上述临床表现与阳性血吸虫抗原皮内试验、直肠黏膜活检发现虫卵诊断更明确。

7. 黑热病 黑热病有严格的地区性，患者为偶见的散发病例，如不注意可能误诊或漏诊。凡在过去的流行区内，病人长期发热原因未明而兼有肝脾肿大、颈部和腹股沟淋巴结肿大、鼻衄、消瘦、白细胞减少等，须考虑有黑热病的可能性。发热是常见的症状，早期病例约 1/3 呈双峰热型，颇具诊断价值。黑热病的确诊须依靠以下的实验室检查：血清补体结合试验较早出现，阳性率可达 94.2%，对诊断有重要帮助。寻找黑热病原虫、骨髓穿刺发现黑热病原虫是最确实的诊断方法。在不同部位进行反复的骨髓穿刺，累积的阳性率颇高。

8. 肝硬化 门脉性肝硬化约 70%~80%伴有脾肿大，大多为轻度。脾肿大大致与肝肿大成反比，即肝愈缩小时脾肿大往往愈显著。坏死后性肝硬化的脾肿大也常见，一般为轻度。胆汁性肝硬化的脾肿大，大多为轻度或中等度。

9. 心瓣膜病 心瓣膜病并发慢性右心衰竭时，脾脏通常不仅不因静脉郁血而肿大，反而常因缺氧而致脾脏萎缩，但发展至心原性肝硬化时则多有脾肿大。

10. 传染性单核细胞增多症 传染性单核细胞增多症可引起脾肿大，但还有全身性淋巴结肿大，最明显者为颈部淋巴结。肿大的淋巴结有压痛，有时可达高度肿大。颌下淋巴结肿大则部分由于病毒感染，而部分则由于附加的扁桃体炎所致。急性全身性淋巴结肿大常为提示此病诊断的线索。发病早期常出现畏寒、出汗、厌食、不适、头痛、关节痛、肌肉痛等。发热、咽峡炎和对称性淋巴结肿大三联症是最常见的临床表现，此外腭部有淤点，肝肿大，肝功能损害。血象：白细胞可增多、正常或减少，淋巴细胞比例增高，异形淋巴细胞在 10%以上。嗜异性凝集试验，阳性时≥1∶56（Davidsohn 法），血清嗜异性抗体可被牛红细胞吸附

而不被豚鼠肾吸附。病人血清经豚鼠肾吸附后嗜异性凝集试验≥1∶32。EB病毒检查可出现阳性结果。

11. 系统性红斑狼疮　可出现脾肿大。但系统性红斑狼疮还可有颧部红斑(遍及额部的扁平或高出皮肤固定性红斑，常不累及鼻唇沟部位)、盘状红斑(隆起红斑上覆有角质性鳞屑和毛囊栓塞，旧病灶可有皮肤萎缩性瘢痕)、光敏感（日光照射引起皮肤过敏)、口腔溃疡（口腔或鼻咽部无痛性溃疡)、关节炎（非侵蚀性关节炎，累及2个或2个以上的周围关节，特征为关节的肿、痛或渗液)、浆膜炎（胸膜炎：胸痛、胸膜摩擦音或胸膜渗液；或心包炎：心电图异常，心包摩擦音或心包渗液)、肾脏病变（蛋白尿大于0.5g/dL，或>+++或细胞管型：可为红细胞、血红蛋白、颗粒管型或混合性管型)、神经系统异常（抽搐或精神病：非药物或代谢紊乱，如尿毒症、酮症酸中毒或电解质紊乱所致)、血液学异常（溶血性贫血伴网织红细胞增多；或白细胞减少<4×10^9/L，至少2次；或淋巴细胞减少<1.5×10^9/L，至少2次；血小板减少<100×10^9/L=、免疫学异常（狼疮细胞阳性，或抗双链DNA抗体阳性；或抗Sm抗体阳性；或梅毒血清试验假阳性)、抗核抗体(免疫荧光抗核抗体滴度异常或相当于该法的其他试验滴度异常，排除药物性狼疮)。

12. Castleman病　临床表现有多部位淋巴结肿大，肝脾肿大，明显的全身表现，多系统受累的表现。实验室检查可出现贫血、白细胞减少和/或血小板减少，白蛋白降低，γ球蛋白增高，IgG、IgM和IgA增高，尿蛋白阳性。淋巴结组织病理学可见淋巴滤泡样结构增生，小血管穿入其中；淋巴滤泡间有小血管增生，各阶段浆细胞大量增生；淋巴滤泡周围有环形排列的淋巴细胞，形成薄层“洋葱皮样”结构。

13. 恶性淋巴瘤　临床表现为无痛性淋巴结肿大、脾肿大和相应的器官受压迫的表现，可伴有发热、消瘦、盗汗和皮肤瘙痒等。实验室检查可有中性粒细胞增多和嗜酸性粒细胞增多，血沉增快，粒细胞碱性磷酸酶活性增高，骨髓受侵犯则可发现R-S细

胞或淋巴瘤细胞，少数可并发溶血性贫血；淋巴结活检显示淋巴结正常结构消失，为恶性增生的淋巴细胞取代，恶性增生的淋巴细胞形态呈异形性，或可见 R-S 细胞（巨大双核或多核细胞，直径 25~30μm，核仁巨大且明显），淋巴结包膜被侵犯。

14. 巨球蛋白血症 巨球蛋白血症有肝、脾淋巴结肿大，但主要见于老年病人，临床表现有贫血和出血，中枢和周围神经系统表现，视力障碍，雷诺现象。实验室检查可见全血细胞减少，骨髓、肝、脾和淋巴结中有浆细胞浸润，血清中 IgM>10g/L，血液黏度增高。

15. 骨髓转移癌 骨髓转移癌可见肝、脾和淋巴结肿大，全血细胞减少，网织红细胞减少，贫血呈进行性加重，外周血可见幼稚粒细胞和幼稚红细胞，但骨髓穿刺时干抽，骨髓可见转移癌细胞。

16. 重链病 γ 和 δ 重链病有发热、贫血，肝、脾和淋巴结肿大；α 重链病有慢性腹泻，和进行性消瘦等；μ 重链病有溶骨性骨质破坏和肾功能不全。实验室检查：γ 重链病可见全血细胞减少，外周血和骨髓嗜酸性粒细胞增多，血清和尿蛋白免疫电泳仅见 γ 重链；α 重链病外周血和骨髓有异常的淋巴细胞和浆细胞，血、尿和空肠液的蛋白电泳仅见 α 重链；μ 重链病血清蛋白免疫电泳仅见 μ 重链；δ 重链病血清蛋白免疫电泳仅见 δ 重链。

17. 恶性组织细胞病 发热为最初常见的表现，多数表现为高热，少数为低或中度发热，而且抗生素治疗无效。贫血：呈进行性加重。出血：晚期有明显的出血，可发生在全身各个部位，以皮肤淤点、淤斑，鼻衄，牙龈出血，月经增多多见。严重者可致颅内出血。恶性组织细胞浸润器官和组织引起肝、脾和淋巴结肿大，黄疸，肺部受累可出现咳嗽、咯血和胸腔积液，消化道受累可出现腹痛、便血和肠梗阻，皮肤受累可出现皮疹和皮肤肿块，神经系统受累可出现肢体麻木、截瘫等。血象可见贫血、白细胞减少和/或血小板减少，晚期都有全血细胞减少，血涂片中可见少量异常组织细胞和/或单核细胞，亦可见幼红-幼粒细胞，中

性粒细胞碱性磷酸酶染色和积分减低。血乳酸脱氢酶增高。骨髓中有数量不等的多种形态的异常组织细胞、多核巨组织细胞、吞噬型组织细胞、单核样组织细胞、淋巴样组织细胞和浆细胞样组织细胞。组织病理检查可见受累组织的病理切片上可见多种形态的异常组织细胞和吞噬型组织细胞，以异常组织细胞为主，成片状或灶性，松散分布，组织结构被破坏。异常组织细胞的组织化学染色显示乙酰α萘酚酯酶、α抗胰蛋白酶和α糜蛋白酶阳性。免疫组织化学显示异常组织细胞的标志 CD_{68} (Kpl) 和 $BerMAC_3$ 阳性。

18. 白血病　也可有脾肿大和淋巴结肿大。还有贫血、发热、出血，白血病浸润器官和组织引起的表现：如肝、脾肿大，胸骨压痛和骨关节疼痛，牙龈增生和皮肤损害。三大屏障破坏：即血眼屏障、血脑屏障和血睾屏障被破坏而引起眼球突出、脑膜白血病和睾丸肿大。血象可见白细胞多数增多，部分白细胞数正常和减少，有不同程度的贫血，多为正细胞正色素性贫血，血小板减少。骨髓象中有核细胞明显增多。绝大多数骨髓增生明显活跃，10%病人骨髓增生减低（称低增生性白血病）。有核细胞明显增多，主要是原始和/或幼稚细胞，占非红系细胞的30%以上。裂孔现象。形态异常：原始细胞的胞体大，核浆比例增加，核有切迹、凹陷和分叶，染色质粗糙、排列紊乱等。急性髓细胞白血病的早幼粒细胞浆中较常见到 Auer 小体。

19. 骨髓纤维化　有明显的脾肿大。外周血可见幼红-幼粒细胞。成熟红细胞呈多性和异形，常发现泪滴形细胞。外周血可见巨核细胞碎片和巨大血小板。骨髓网状纤维增多。

20. 溶血性贫血　有贫血、黄疸和脾肿大。贫血程度轻重不一。典型的表现为正细胞正色素性贫血。但周围血片可见大量球形细胞,类似小细胞性贫血。骨髓增生明显活跃，以红细胞系统增生为主，粒红比例倒置，少数呈巨幼样变。总胆红素增加，间接胆红素增加；严重溶血时可见血浆结合珠蛋白降低；急性溶血时可出现血红蛋白尿；含铁血黄素尿（尿 Rous 试验阳性）；尿胆原

增加；红细胞寿命缩短；抗人球蛋白试验阳性。

【诊疗原则】

脾脏肿大不一定都伴有脾功能亢进，脾脏肿大程度与外周血细胞减少的程度不完全成反比例，脾功能亢进发生全血细胞减少时，不同系列细胞减少程度不完全一致。此外还要注意隐性脾功能亢进在应急时可出现1~3系血细胞减少。

对原发性脾功能亢进患者可采用脾区放射治疗、脾切除术（指脾的完全切除）或脾部分栓塞术进行治疗。对继发性脾功能亢进患者，首先应该治疗原发疾病，随着原发疾病的有效治疗，有时能使脾脏缩小，脾功能亢进减轻，甚至消失。若经治疗后，脾功能亢进改善且原发疾病又允许，可在治疗原发疾病的同时，采用脾区放射治疗、脾部分栓塞术，脾次全切除或脾切除术进行治疗。

【治疗措施】

1. 脾切除术

（1）手术切除脾脏的适应证有：

1）脾肿大明显，造成明显压迫症状，且经内科保守治疗无效者。

2）严重贫血，尤其有溶血性贫血时。且经内科保守治疗无效者。

3）白细胞极度减少并有反复感染，经内科保守治疗无效者。

4）血小板明显减少伴出血。因脾切除后可发生血小板增多症，甚至有血栓形成，故血小板数量正常或仅轻度减少者，不宜切脾。

5）有门静脉血栓形成者。

6）原发性脾功能亢进。

（2）切脾前应进行充分准备，如严重贫血者给予红细胞输注，血小板明显减少伴出血者，给予血小板输注并应用肾上腺皮层激素治疗。粒细胞减少者应积极防治感染。

2. 针对原发病的治疗。

【疗效评价】

1. 治愈　血细胞接近或恢复正常。

2. 好转　血细胞有明显改善，但未接近正常。

3. 无效　血细胞无明显改善。

【出院医嘱】

参见引起脾肿大的各章节。

（杨年兰）

第五十三章　成分输血和输血反应

成分输血是指根据患者病情有选择性的输注血液中的某种成分。常用的成分输血包括红细胞输注、粒细胞输注、血小板输注、血浆（包括新鲜、新鲜冰冻和过期血浆）输注、血浆冷沉淀输注、凝血因子Ⅷ浓缩制品输注、因子Ⅸ浓缩制剂输注、凝血酶原复合物输注、纤维蛋白原制品输注及其他凝血因子输注等。

成分输血的优点有：

1. 有效成分浓度和纯度高：故疗效比全血好，并可使用较大剂量，不致引起心脏容量负荷过重。

2. 有效成分活性比全血高。

3. 副作用少：成分血由于最大限度消除了与治疗成分无关的其他成分，因而副作用（如全血输注产生的移植物抗宿主病、免疫抑制、钾、钠、氮超负荷等）很少，因此比全血更适用于肾、肝、心功能不全的患者。

4. 一血多用：一分血可以制成多种成分血，节约大量人力、物力及财力资源。

5. 稳定便于贮存。

一、血细胞的抗原

1. 红细胞表面抗原 红细胞表面抗原即血型，已知有数百种，根据红细胞表面抗原决定族的结构类型分别属于15种以上的不同的血型系统，其中最重要的是ABO系统与Rh系统。

（1）ABO系统：ABO系统分为A、B、AB与O型四种血型。其中O型红细胞不含A和B抗原，血浆中含抗A与抗B抗体；A型红细胞膜上有A型抗原，血浆中含抗B抗体；B型红细胞膜上有B型抗原，血浆中含抗A抗体。AB型红细胞膜上有A型、B型抗原，血浆中无抗体存在，可接受任何ABO血型系的红细胞。

（2）Rh系统：Rh系统有40余种抗原，常见的是5种抗原，即C、c、D；E、e。含D抗原者称之为Rh阳性，不含者即Rh阴性。西方人Rh阴性者占15%，我国汉族阴性者仅占0.3%。A、B、O是最具有免疫原性的红细胞抗原。

（3）其他

1）MNSs系统：可引起轻型的输血反应。有M、N、MN、S、s、Ss六种血型。

2）Kell系统：Kell抗原有K和k两种，都为显性遗传，因此有KK、Kk、kk和K-k 4种血型。

3）Duffy系统：Duffy系统常见的表型有Fy（a^+b^+）、Fy（a^+b^-）和Fy（a^-b^+）3种。

4）P系统：P系统常见的表型有P_1、P_2、P、Pk_1和Pk_2五种。

5）Kidd系统：Kidd系统表型有JK（a^+b^+）、JK（a^+b^-）、JK（a^-b^+）和JK（a^-b^-）。

6）Lutherun系统：Lutherun系统表型有Lu（a^+b^-）、Lu（a^-b^+）和Lu（a^+b^+）。

7）Diego系统：Diego系统表型有Di^a和Di^b。

8）Ii系统：Ii系统表型有I和i。

9）Lewis系统：Lewis系统表型有Le（a^-b^+）、Le（a^+b^-）、Le（a^-b^+）和Le（a^-b^-）。

10）Yt系统：Yt系统表型有Yt（a^+）、Yt（a^-）、Yt（b^+）和

Yt（b^-）。

11）Xg 系统：Xg 系统表型有 Xg（a^+）和 Xg（a^-）。

12）Auberger 系统。

13）Dombrock 系统。

14）Colton 系统。

15）Vel 系统。

2. 白细胞膜抗原

（1）人类白细胞抗原（hamahlcukocyteantigen，HLA），又称组织相容性抗原

1）HLA Ⅰ类抗原：HLA Ⅰ类抗原有 HLA-A、HLA-B 和 HLA-C 三种。

2）HLA Ⅱ类抗原：HLA Ⅱ类抗原有 HLA-D、HLA-DP、HLA-DQ 和 HLA-DR 四种。

（2）白细胞本身特有抗原。

（3）红细胞抗原。

3. 血小板膜抗原

（1）血小板特异性抗原。

（2）人类白细胞抗原：有 HLA-A、HLA-B，无 HLA-DR。

（3）红细胞抗原。

二、血液成分种类

1. 红细胞制剂

（1）浓缩红细胞：浓缩红细胞即去掉大部分血浆的血液，红细胞比积一般为 0.70 左右，残余血浆及抗凝剂约占血液 25%~35%。

（2）添加剂溶液保存的红细胞：全血尽量去除血浆后，在原保存液内加入适当的添加剂，4℃贮存的高浓度红细胞（比积>0.80）。

（3）去白细胞后的红细胞：去白细胞后的红细胞即去除白细胞后的红细胞。适用于同种免疫产生了白细胞或血小板抗体的

患者，可防止免疫性非溶血性发热反应。

（4）洗涤红细胞：洗涤红细胞即用生理盐水洗涤去白细胞后的红细胞，再去除血浆。适用于自身免疫性溶血性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿和先天性溶血性贫血等。

（5）照射红细胞：用 ^{60}Co 或 ^{137}Cs 进行照射过的红细胞，杀死血制品中的活淋巴细胞，防止输血后移植物抗宿主病。

2. 血小板制剂

（1）浓缩血小板

1）人工分离的血小板：由 200ml 新鲜全血离心制成（含血小板≥2.4×10^{10}）。

2）单采血小板：由细胞分离机单采 1 人的血小板制成（含血小板≥2.5×10^{11}）。

（2）洗涤血小板：适用于对血浆蛋白高度敏感的病人。

（3）少白细胞血小板：去除 99.9%白细胞后的血小板。适用于白细胞同种免疫者。

（4）同位素照射血小板：同位素照射杀死血小板血液中淋巴细胞，以防止输血后移植物抗宿主病。

（5）紫外线照射血小板：紫外线照射杀死 HLA-Ⅱ类呈递细胞或树状突细胞，以防止组织相容性白细胞抗原同种免疫引起的血小板无效。

（6）冰冻自身血小板：适用于同种免疫病人的自身血小板输注。

3. 粒细胞制剂 即血液中分离出来的白细胞部分。

4. 血浆制剂

（1）新鲜液体血浆：现制现用，4℃暂存，24 小时内输注。

（2）新鲜冰冻血浆：采用后 6 小时内制成，在-30℃或以下可存 1 年。现最常用。

（3）普通冰冻血浆：在全血保存期内任一天分离出，或新鲜冰冻血浆保存 1 年到期后继续冰冻保存的血浆。缺少因子Ⅷ和因子 V。

5. 凝血因子制品　主要用于先天性或获得性凝血因子缺乏或水平低下患者的替代治疗。主要包括以下几种：

（1）冷沉淀：临床使用较多。其主要成分为因子Ⅷ、von Willebrand 因子（vWF）等凝血因子。适用于血友病甲、血管性血友病等先天性凝血因子缺乏症和 DIC、抗凝血酶-Ⅲ缺乏症等患者。

（2）凝血因子Ⅷ浓缩制品：以大混合血浆制得的冷沉淀，经过纯化、分离而制成。纤维蛋白原和 vWF 含量很低。

（3）凝血酶原复合物浓缩制品：含有 4 种维生素 k 依赖性因子，即因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ，有的还含有蛋白 C。

（4）凝血因子Ⅸ浓缩制品：此产品除含因子 IX 外，不含或只含很少其他凝血因子，因此仅适用于血友病乙的治疗。

（5）纤维蛋白原制品：适用于先天性或获得性无纤维蛋白原和异常纤维蛋白原患者，以及纤维蛋白原溶解综合症患者。

三、成分输血的适应症

1. 手术和创伤输血

（1）全血：急性失血的失血量超过血容量的 30%和低血容量休克患者，抢救时可部分用全血。

（2）红细胞悬液：急性失血后血容量基本恢复的低血红蛋白血症，血红蛋白小于 60g/L 者可输红细胞悬液；围手术期年轻患者血红蛋白为 80g/L 者可输红细胞悬液；监护病房患者或有伴发病、高龄血红蛋白小于 90g/L 者可输红细胞悬液。

（3）血小板：血小板小于 50×10^9/L 有出血或术前作预防性输注。如术中出现不可控制的渗血，确定血小板功能低下者，输血小板不受血小板计数限制。

（4）新鲜冰冻血浆：用于凝血因子缺乏的患者：PT 或 APTT 大于正常 1.5 倍，创面弥散性渗血者；急性大出血输入大量库存全血或红细胞后（出血量相当于血容量的 60%）；病史或临床过程表明有先天性或获得性凝血功能障碍者。

（5）冷沉淀：用于各种原因的低纤维蛋白原症、严重创伤、感染、严重肝肾疾病大出血、尿毒症出血者。

2. 内科输血

（1）全血：可用于任何原因引起的血红蛋白下降小于 60g/L 或 HCT 小于 0.24、伴有缺氧症状者，无成分血供应时，或出现失血性休克 (如内脏出血) 时输注部分全血。

（2）红细胞悬液：用于各系统疾病引起的贫血者。急性贫血血红蛋白小于 80g/L 时输注；慢性贫血血红蛋白小于 60g/L 时输注。

（3）血小板：血小板≤20×10^9/L 或血小板功能低下且伴有活动性出血时输注。血小板小于 10×10^9/L 酌情作预防性输注，避免颅内出血发生。

（4）新鲜冰冻血浆：用于各种原因引起的凝血因子或抗凝血酶Ⅲ缺乏。

（5）洗涤红细胞：用于对血浆蛋白过敏、自身免疫性溶血性疾病和阵发性睡眠性血红蛋白尿症、高钾血症或缺乏 IgA 抗原但已有 IgA 抗体的患者。

（6）冷沉淀：适用于血友病甲、血管性血友病、严重肝病、弥散性血管内凝血和低纤溶血症等。

四、输血反应和处理

输血反应发生率为 2%~10%，临床应该充分重视。

（一）发热反应

【原因】

1. 内源性致热原所致 由于多次接受输血，受血者产生同种白细胞或血小板抗体，再次输血时同种白细胞或血小板抗体作于输入的白细胞或血小板，发生抗原抗体反应，使白细胞或血小板发生凝集，凝集的白细胞或血小板在单核巨噬细胞系统内破坏，释放内源性致热原，作用体温调节中枢导致发热。

2. 外源性致热原所致 由输血所用器具或制剂不洁含有致热

原，作用体温调节中枢导致发热。少数由于误输被细菌等污染的血制品所致。

【临床表现】

常在输血后 15~20 分钟，或输血后数小时发生。表现为寒战，发热，体温 38~41℃，伴头痛、出汗、恶心、呕吐，皮肤发红，心跳呼吸加快，持续 1~2 小时后体温开始下降，数小时后恢复正常。全身麻醉时发热反应常不显著。

【治疗措施】

1. 立即停止输血，更换管道，维持通道，保留剩余的血制品和输血管道。

2. 寒战期保暖，高热时给予物理降温。

3. 给予药物：

（1）解热药物：口服阿司匹林 0.3~0.6g。

（2）抗组胺药物：异丙嗪 25mg 肌肉注射。

（3）激素：地塞米松 5~10mg，静脉注射或滴注。

【预防】

1. 尽可能输注少白细胞的浓集红细胞；或者输洗涤红细胞。

2. 输血前半小时可给异丙嗪 25mg，口服或肌肉注射。

3. 输血开始慢速输入。

4. 阻绝致热原进入体内。

（二）过敏反应

【原因】

发生在过敏体质患者；IgA 缺陷患者和多次输血产生抗血清免疫球蛋白抗体的患者。由于受血者循环内有 IgA 抗体，与输入的 IgA 发生抗原抗体反应。IgA 抗体有两种：

1. 一种发生在曾经反复输血或多次妊娠的患者，IgA 抗体反应谱窄，仅与某些 IgA 的基团发生反应，引起较轻的临床表现，如皮肤潮红和皮疹。

2. 另一种发生在 IgA 缺陷的患者，IgA 抗体反应谱宽，与所

有的IgA基团发生反应，引起较重的临床表现，如血管神经性水肿、喉头痉挛、支气管哮喘甚至过敏性休克。

IgA抗体属于IgG，与相应的IgA结合后，激活补体，导致活性物质（如组织胺等）的释放，引起过敏反应。

【临床表现】

表现为皮肤瘙痒或荨麻疹。轻者皮肤潮红、广泛皮疹，重者血管神经性水肿、喉头水肿或痉挛、支气管哮喘甚至过敏性休克。IgA缺陷患者如果有IgA抗体，在输入4~8ml血液时，就可产生严重的过敏性休克。

【治疗措施】

1. 轻者治疗

（1）异丙嗪：25mg，口服或肌肉注射。

（2）肾上腺素（1∶1000）：0.5~1mg皮下注射。

（3）10%葡萄糖酸钙：10ml，静脉缓慢注射或滴注。

（4）激素：地塞米松5~10mg，静脉注射或滴注。

2. 重者　尤其对喉头水肿和过敏性休克应立即抢救。立即停止输血，更换管道，维持双通道，保留剩余的血制品和输血管道以备检查。

（1）肾上腺素（1∶1000）：0.5~1mg，皮下注射。

（2）异丙嗪：50~100mg，肌肉注射。

（3）10%葡萄糖酸钙：10ml，静脉滴注。

（4）琥珀酸氢化可的松：100mg，每1~2小时1次，直到症状控制；然后改为2~4小时1次，维持24小时后停药。

（5）如有休克，则大量补液和给予多巴胺。

（6）处理其他并发症。

【预防】

输血前半小时给异丙嗪25mg，口服；献血者采血前4小时应禁食，有过敏史者不宜献血；有IgA抗体的患者输洗涤红细胞。

三、溶血反应

【原因】

1. 免疫性溶血

（1）血型不合：ABO 血型不合；A（A_2）亚型不合；Rh 系统血型不合；或输入多位供者血，由于供血者之间血型不合等；其他少见血型不合。

（2）自身抗体破坏：如自身免疫性溶血性贫血患者体内的自身抗体可破坏输入的异体红细胞。

2. 免疫性溶血

（1）供血者红细胞遗传缺陷：如遗传性球形细胞增多症等。

（2）红细胞发生机械性损伤或破坏：血液保存期较长、输血时过度震荡、体外循环心瓣膜置换术后等。

（3）受血者红细胞缺陷：如阵发性睡眠性血红蛋白尿症，对输入的补体敏感而发生溶血。

【临床表现】

起病缓急与血型及输血量有关。A、B、O 血型不合，输入 10ml 即产生溶血症状，输入 200ml 以上可发生严重溶血反应，甚至死亡。Rh 血型不合反应多出现在输血后 1~2 小时发生溶血。轻型溶血出现发热、茶色尿或轻度黄疸，血红蛋白稍有下降。重者则出现寒战、发热、心悸、胸痛、腰背疼痛、呼吸困难、心率加快、血压下降、酱油色尿，甚至发生少尿、无尿、肾衰竭。并发 DIC 时预后不良。

【治疗措施】

立即停止输血，进行溶血检查；立即抢救，主要抗休克，保护肾功能脏及防治 DIC。

1. 停止输血　发现或怀疑溶血反应，应立即停止输血。

2. 立即复查　立即采集患者血液标本，连同所输的剩余血送输血科（血库）、检验科进行复查。

3. 保留静脉输液通路。

4. 密切观察　严密观察血压、尿色、尿量和出血倾向等。

5. 预防感染。

6. 补充血容量　立即输注低分子右旋糖酐、新鲜同型血浆等补充血容量。每日补液应在 3000ml 以上，注意液体出入量平衡。如发生急性肾功能衰竭应限制液体输入量。

7. 注意水电解质平衡。

8. 纠正贫血　贫血严重者，应输洗涤同型或 O 型红细胞。

9. 换血疗法　严重溶血反应，应尽早施行换（同型）血疗法：换入同型血可移除血液中部分异型红细胞免疫复合物及游离血红蛋白，减轻溶血反应过程；换入同型新鲜血液，血浆中结合珠蛋白可与游离血红蛋白结合而降低游离血红蛋白量、补充血容量、维持肾血流量、改善缺氧、提供凝血物质，恢复凝血机制。换血量一般为误输异型血量的 10 倍。

10. 利尿　静注速尿 20~40mg，或静脉滴注 20%甘露醇 200ml，防止游离血红蛋白和肾小管脱落上皮细胞在肾小管沉积堵塞。

11. 碱性药物　保持尿为微碱性，以防止游离血红蛋白和红细胞基质在肾小管沉积。

12. 预防 DIC 发生　除应用低分子右旋糖酐外，可静滴潘生丁 400~600mg。也有人主张尽早用小剂量肝素，先静滴 4000U，以后维持 1500U/h，维持 6~24 小时。

13. 肾上腺糖皮质激素　肾上腺糖皮质激素能减轻输血反应、防止过敏性休克，可防止和减轻因致敏或回忆反应而再次加重溶血。静脉滴注地塞米松 10~30mg。

14. 其他　为了预防急性肾功能衰竭还可用扩张肾血管药物；如有过敏性休克，或急性肾功能衰竭，则按急性肾功能衰竭常规处理，或抗休克治疗。

四、细菌污染血的输血反应

【原因】

在配制保存液、采血、贮血或输血全过程中任何一个环节未

执行严格的无菌操作，均可导致细菌污染血液。

【临床表现】

轻者以发热为主，重者于输入少量血后，立即发生寒战、高热、烦躁、呼吸困难、恶心、呕吐、大汗、发绀、休克等。

【治疗措施】

1. 立即停止输血。

2. 将剩余血离心沉淀涂片染色检查细菌，同时作细菌培养。

3. 以强有力的抗生素抗感染，菌种不明时宜选广谱抗生素。

4. 积极抗休克治疗。

【预防】

在配制保存液、采血、贮血或输血全过程中任何一个环节未执行严格的无菌操作，疑有细菌污染，不得使用。

五、输血后紫癜

【原因】

由于输入不相容的血小板或多次妊娠，产生抗原抗体反应，破坏同种或自身血小板，引起急性免疫性暂时性的血小板减少症。

【临床表现】

一般于输血后 5~10 天，突然发冷、寒战、高热、荨麻疹、全身皮肤瘀点、瘀斑、鼻腔和口腔出血、少数呕血、便血、尿血、女性有阴道出血和月经过多。输血后紫癜多为自限性疾病，多数病人 5~12 天后恢复。少数持续 1 个月以上者。

【实验室检查】

血小板计数明显减少；骨髓巨核细胞数正常或增多，血小板生成良好；PAIgG 增高；特异性抗血小板抗体（抗 PIA）阳性。

【治疗措施】

1. 血浆置换　除去特异性抗血小板抗体，血浆置换 24 小时后，血小板开始上升。

2. 大剂量糖皮质激素　琥珀酸甲泼尼松龙 1.0~2.0g，静脉滴

注，连用 3~5 天，然后减量。

3. 大剂量丙种球蛋白 丙种球蛋白 0.4g/kg，静脉滴注，连用 5 天。

六、输血相关性移植物抗宿主病(TA—GVHD)

【原因】

当受血者细胞免疫功能低下时，输入大量免疫活性淋巴细胞(主要为 T 淋巴细胞) 的血液成分时，受血者不能识别和/或没有能力排斥供血者的免疫活性淋巴细胞，供血者的免疫活性淋巴细胞在受血者体内得以生存。由于供、受者之间的免疫遗传学差异(HLA 不相容)，供血者的免疫活性淋巴细胞受到受体组织抗原的刺激而增殖分化，并把受体的某些组织当做异体组织来识别，进而发生复杂的免疫反应，使受者组织受到损害，产生一系列临床表现，发生 TA-GVHD。TA-GVHD 高危人群分为：

1. 已确认的高危人群 同种 (异体) 或自体造血干细胞移植受血者、先天性免疫缺陷综合征、供者与受者 HLA 单倍型相同的受血者和淋巴瘤。

2. 已在观察的高危人群 恶性血液病和实体瘤患者、器官移植受血者。

3. 少数免疫反应正常的受血者。

【临床表现】

该病多出现在输血后的 4~30 天，患者出现高热、皮肤潮红或红斑、恶心、呕吐、黄疸、腹痛、腹泻、全血细胞减少、肝功能异常或衰竭。死亡率高达 95%。

【治疗措施】

采用类固醇皮质激素和免疫抑制剂，如 MTX、ALG、CsA 等。

【预防】

尽量避免输用同种异体血；对异体血液成分经 γ 射线辐照；白细胞过滤器去除免疫活性淋巴细胞；紫外线照射改变细胞表面

结构和免疫功能。

七、传播疾病

1. 肝炎　输血可传播人乙型、丙型肝炎。因乙肝病毒在微小剂量下仍可能传播，所以发生率仍较高。

2. 获得性免疫缺陷综合征 (AIDS)　输血与血液制品，尤其是浓缩凝血因子的输注是传播此病的途径之一。须对供血者做HIV抗体的测定。

3. 巨细胞病毒感染　常发生在早产儿、新生儿、婴儿、外科手术患者、器官移植受者（如造血干细胞移植）、血液患者（如急性白血病、再障等）。静脉注射丙种球蛋白预防；预防性使用抗病毒药物；用白细胞过滤器去除血中白细胞而减少CMV感染机会。

4. 其他　还有疟疾、梅毒、弓形体病等。

八、大量输血（1500ml以上）后并发症

1. 心肺功能不全　输血容量过大、速度过快可增加心脏负荷而发生急性左心衰竭及肺水肿，尤其对于老年患者或原有心肺或肺部疾患、严重贫血、血浆蛋白过低或年迈体弱者，严重者可导致死亡。因输血要严格掌握适应证，控制输入速度及血量。对有心肺疾患及老年患者，输血量一次不宜超过300ml。严重贫血者应输红细胞悬液。一旦出现心负荷过重，应立即停止输血，取半卧位并吸氧，迅速静注西地兰和速尿（呋塞米）。

2. 电解质和酸碱平衡紊乱　大量输血后亦可引起作为抗凝剂的枸橼酸中毒所致的低钙血症，需静脉补钙治疗。大量输注库存血可致高钾血症，并因库存血中血小板和凝血因子含量减少以及大量枸橼酸钠进入人体，干扰正常凝血功能而致输血后出血倾向。

3. 出血倾向　由于低钙、稀释性的凝血因子缺乏和血小板减少，可导致出血。因此每输入800ml的血需要补充氯化钙（或葡萄糖酸钙）10ml，200ml新鲜血浆和一份血小板悬液。并监测电

解质、血小板、PT、APTT、TT 等。

九、铁负荷加重

如长期反复接受输血治疗，体内铁可明显增加，有发生血色病的可能。每单位红细胞约含铁 200mg，因此输注 50 单位红细胞后，可引起含铁血黄素沉着症。

防治见有关章节。

（高清平）

第五十四章 造血干细胞移植

造血干细胞移植是指在患者骨髓受到侵犯和增殖受到抑制时，将正常的或相对正常的造血干细胞输入到患者的体内，使患者的造血功能和免疫功能恢复正常的或相对正常的一种治疗方法。

人类造血组织中存在着一类兼有淋巴系细胞和髓系细胞分化能力的多能造血干细胞，称为多能造血干细胞或淋巴髓系干细胞。造血干细胞是未分化的造血前体细胞，不表达髓系和淋巴细胞系特异性表面抗原。在人类，造血干细胞主要存在于 CD_{34}^{+}的细胞群中。目前，随着对造血干细胞基本特性日益深入的研究，造血干细胞移植术愈来愈广泛地应用于血液系统恶性肿瘤、非恶性血液病及实体瘤等的治疗，并使正常造血功能得以重建和恢复。

一、造血干细胞的基本特征

1. 高度自我复制和更新能力 造血干细胞经过不对称有丝分裂后，两个子细胞中的一个基本上保持了原细胞的所有特征（自我复制和更新），这种自我复制和更新能力维持于正常机体的全部生命时间，以保持体内干细胞数量不变，而另一个子细胞则分化为各系造血细胞，不再有自我更新能力。这就是干细胞的高度自我更新能力。虽然，在多次不断的有丝分裂后，干细胞的自我

更新能力会有所减弱，但正常情况下，这种减弱有一定限度，且仅在应激情况下才表现出来，并不影响继续维持干细胞池的大小。所以，干细胞的高度自我更新能力使得体内干细胞池的数量和质量基本保持不变，机体能具有稳定持续的造血功能。

2. 多向分化功能　正常情况下，大部分干细胞处于静止期(GO/G1)，仅少数进入增殖周期。在多种造血生长因子的调控下，造血干细胞可向各系列细胞分化，进而增殖分化为淋巴系和髓系祖细胞，淋巴系祖细胞分化为T淋巴细胞和B淋巴细胞，髓系祖细胞则分化为红细胞系、粒-巨噬细胞系、嗜酸粒细胞系、嗜碱粒细胞系及巨核细胞系，并进一步成熟为红细胞、粒细胞、单核巨噬细胞、嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞和巨核细胞和血小板。另外，造血干细胞也可分化为某些非造血细胞，如破骨细胞、表皮生发层星状细胞等。

3. 长期造血功能重建　在长期骨髓培养体系中，长期培养起始细胞在体外培养中能启动长期造血。长期培养起始细胞相当于体内的造血干细胞，它表达干细胞标志，即CD34抗原。在长期培养中，长期培养起始细胞的增殖能力（集落数）为4（1~30）。其中20%为多能性，有分化能力，培养10天后生存率为100%，4周后为25%。

4. 造血干细胞的不均一性　造血干细胞不是纯一的细胞群体，而是由不同年龄等级的干细胞组成，从而保证了其造血功能的连续性、敏捷性。

5. 基因治疗的靶细胞　干细胞可分化为各系血细胞，并分布于几乎所有器官和组织，从而成为许多遗传性疾病基因治疗的良好靶细胞。

二、造血干细胞移植的分类

造血干细胞移植根据干细胞的来源不同，可分为骨髓移植、外周血干细胞移植和脐带血干细胞移植。

1. 骨髓移植　分为同基因骨髓移植(syn-BMT)和异基因骨

髓移植 (allo-BMT)，前者是指供者和受者基因完全相同，一般是同卵孪生子女之间的移植。allo-BMT 是指供者的骨髓移植到受者体内。自身骨髓移植 (ABMT) 是指自己的骨髓在特定的时间内取出，在体外保存或经适当“净化”再输回本人。

2. 外周血干细胞移植 (BSCT) 是通过药物、细胞因子动员后采集外周血干细胞输给患者，外周血干细胞可来源于自体，也可来源于同种异体。分别称为自体外周血干细胞移植 (ABSCT) 和异体外周血干细胞移植 (allo-PBSCT)。

3. 脐带血干细胞移植 (CBSCT) 指将脐带血中含有丰富的各系造血干/祖细胞、基质细胞、造血因子，输入到患者体内。

三、造血干细胞移植的适应症

(一) 异体骨髓移植

1. 恶性血液病 (allo-BMT)

(1) 急性白血病：由于在疾病的不同阶段进行 allo-BMT，其疗效差异很大。因此把握移植时机非常重要。急性非淋巴细胞白血病 (acute nonlymphoblastic leukemia， ANLL) 、成人急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia， ALL) 及儿童 ALL 高危型患者在第 1 次完全缓解 (first complete remission， CRl) 后 BMT，疗效最佳。ANLL M3 型和儿童 ALL 标危型，由于维甲酸等诱导分化治疗和 (或) 化疗疗效较好，一般主张在第 2 次完全缓解 (CR2) 后 BMT。

(2) 慢性粒细胞白血病：allo-BMT 是目前治愈慢性粒细胞白血病 (chronic myeloid leukemia， CML) 的唯一方法。对 45 岁以下的 CML 患者应尽早做 BMT，确诊后 1 年以内的慢性期病人做 BMT 效果较佳，第 2 次慢性期的患者 BMT 的疗效虽不及第 1 次慢性期者，但骨髓移植是其唯一希望。加速期或急变期的疗效差，成功率低。

(3) 骨髓增生异常综合征：目前尚无有效治疗骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome， MDS) 的方法，allo-BMT

可以使部分患者治愈。继发、年龄大、病程长、骨髓增生程度高、伴严重骨髓纤维化、有多种染色体异常者疗效差，成功率低。

(4) 多发性骨髓瘤：多发性骨髓瘤患者一般年龄大、HLA 匹配的供者少，移植相关死亡率高，因此移植例数少。

(5) 恶性组织细胞病：恶性组织细胞病药物治疗效果差，BMT 可提高疗效甚至长期缓解或治愈。

(6) 淋巴瘤：淋巴瘤患者多进行自体骨髓移植 (autologous BMT，ABMT)，对不适合做 ABMT 者，如瘤细胞已累及骨髓而又有 HlA 相匹配供者的病人。主张行异基因骨髓移植或外周血干细胞移植。

2. 非恶性疾病

(1) 再生障碍性贫血：allo-BMT 是重型再生障碍性贫血 (severe aplastic anemia，SAA) 主要治疗手段之一，其疗效与下列因素有关。

1) 年龄：年龄小于 20 岁的患者疗效最佳；

2) 输血：移植前的输血使排斥及 GVHD 的反应增高。因此重型再生障碍性贫血一经确诊应尽快做 allo-BMT。

(2) 急性放射病。

(3) 阵发性睡眠性血红蛋白尿：阵发性睡眠性血红蛋白尿 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria，PNH) 有成功的报道。

(4) 重型海洋性贫血：重型海洋性贫血移植效果较好。

(5) 重症联合免疫缺陷症：allo-BMT 是治疗重症联合免疫缺陷症的最好方法。

(二) 自体骨髓移植

1. 恶性血液病

(1) 急性白血病：无 HLA 配型相匹配供者的患者，移植的最佳时机同 allo-BMT。

(2) 慢性粒细胞白血病：因 ABMT 很难消除 Ph 染色体 (+) 克隆，复发率高，一般慢性期不主张做 ABMT。近年采用体外净

化后移植和在移植后采用干扰素治疗取得了较好的效果。如在加速期或急变期移植冻存的慢性期骨髓可恢复到慢性期。

（3）多发性骨髓瘤：多发性骨髓瘤（multiple myeloma，MM）的患者年龄偏高，故 ABMT 优于 allo-BMT。

（4）淋巴瘤：高危和复发的淋巴瘤适用于 ABMT。

2. 实体瘤 对化疗、放疗敏感，但常规剂量达不到治愈目的，需要提高放化疗剂量的某些肿瘤，ABMT 提供可能治愈的方法。与恶性血液病比较，实体瘤早期骨髓未受侵犯，肿瘤污染机会少，其疗效优于恶性血液病。

（1）乳腺癌：大多数有效的抗乳腺癌的化疗药物表现为剂量依赖性抗肿瘤效应，这些化疗药物或方案包括烷化剂和其他药物联合，随剂量提高其毒性反应亦随之增加，其最高剂 量的限制主要在于骨髓抑制，如果接受自体骨髓移植，这些药物的剂量可以比标准剂量增加 3 倍或以上，从而明显提高乳腺癌的疗效。成为目前实施自体骨髓移植最多的疾病之一。所有患者均应在移植后行常规的内分泌治疗。

（2）卵巢癌：应用自体造血干细胞移植治疗卵巢癌是一种可望延长其生存期的有效治疗方法。

（3）小细胞肺癌：在局限性小细胞肺癌中，造血干细胞移植作为巩固治疗手段效果较好，病人的缓解时间延长，少数病人获得长期存活。

（4）儿童实体瘤：如神经母细胞瘤、Ewing 肉瘤等特别适用，这些肿瘤对数种化疗药物和放疗高度敏感，但晚期预后不良。

（5）其他：对恶性黑色素瘤、脑肿瘤、头颈部肿瘤、硬化型胃癌和肉瘤等也有应用造血干细胞移植进行治疗的报道。

（三）外周血造血干细胞移植

1. 血液病

（1）恶性血液病

1）淋巴瘤：淋巴瘤是最早采用外周血造血干细胞移植的疾

病之一。大多数淋巴瘤经过联合化疗可以治愈，但是仍然有一些淋巴瘤复发或治疗无效。对复发或治疗无效的淋巴瘤应采用清髓性预处理加外周血造血干细胞移植。

2）多发性骨髓瘤：多发性骨髓瘤经过诱导治疗后行清髓性预处理加自体外周血造血干细胞移植能取得最大的治疗效果。

3）白血病：主要采用异基因外周血造血干细胞移植治疗急性白血病和慢性粒细胞白血病。

（2）良性血液病

再生障碍性贫血：采用异基因外周血造血干细胞移植治疗。

2. 实体瘤

（1）乳腺癌：一般用于晚期和高危的乳腺癌。

（2）卵巢癌：卵巢癌恶性程度高，早期易转移，手术效果差。对初治者用清髓性预处理加外周血造血干细胞移植，其效果比常规治疗效果好。

（3）其他：神经母细胞瘤、小细胞肺癌、脑癌、睾丸癌、恶性黑色素瘤等用外周血造血干细胞移植治疗，取得了一定的效果。

（四）脐血造血干细胞移植

1. 急性白血病。

2. 慢性粒细胞白血病。

3. 再生障碍性贫血。

4. Fanconi’贫血。

5. 海洋性贫血。

四、造血干细胞移植的临床准备

（一）病人选择

上述疾病，不管是恶性疾病，还是非恶性疾病，造血干细胞移植时病人应具备下列条件：

1. 年龄小于45岁。

2. 全身一般状态好。

3. 无心、肺、肝、肾等重要脏器损害者。

4. 无严重或未控制的感染。

5. 无严重药物过敏。

6. 无严重精神障碍史。

（二）供者选择

1. 异基因造血干细胞移植者采用。

2. HLA 相合。

3. 无心、肺、肝、肾等重要脏器损害者。

4. 无精神障碍史。

5. 无影响遗址的传染病。

（三）术前准备

1. 核实诊断，拟定造血干细胞移植的计划。

2. 了解药物过敏史，输血史。

3. 全面的体格检查。

4. 详细的实验室检查。

（1）常规检查：包括血液分析、尿液分析、大便常规、血糖、电解质、骨髓细胞形态学、脑脊液检查等。

（2）重要脏器功能检查：包括心、肺、肝、肾、免疫、甲状腺等的检查。

（3）移植相关检查：包括 ABO 血型、HLA 配型、混合淋巴细胞培养试验、交叉淋巴细胞毒试验。

（4）特异标记检查（植活指标）：ABO 血型、红细胞同功酶、细胞遗传学标记和分子生物学检查等。

（5）细菌学检查：包括口腔、咽腔、鼻腔、外耳道、皮肤、大便和尿的细菌学的检查。

（6）病毒的检查：包括各种肝炎病毒、巨细胞病毒和 EB 病毒等的检查。

5. 防治感染

（1）去除局部感染灶：包括治疗皮肤、牙齿和肛门的感染。

（2）体表的预防：皮肤的准备包括备皮和 1/2000 的洗必泰

溶液洗浴 40 分钟、头发和指甲的准备等。

（3）肠道的预防。

（4）无菌饮食。

6. 供者骨髓采集术术前准备，包括从术前 1 周开始至术前 1 天采集自体血 600~800ml 备用。

（四）预处理

目前预处理方案有两类：

1. 全身放疗 (total body irradiation，TBI) 加化疗。

2. 非 TBI (单纯化疗) 方案

（1）方案一：环磷酰胺每天 1.8g/m² 或每天 60mg/kg，连用 2 天（-3 天，-4 天）；TBI 600~1400cGy，-1 天。

（2）方案二

1）Bu4Cy4 方案：白消安 lmg/kg，q6h，连用 4 天，-9 天，-8 天，-7 天，-6 天；环磷酰胺每天 50mg/kg，连用 4 天，-5 天，-4 天，-3 天，-2 天。

2）Bu4Cy2 方案：白消安 lmg/kg，q6h，连用 4 天，-9 天，-8 天，-7 天，-6 天；环磷酰胺每天 60mg/kg，连用 2 天，-5 天，-4 天。

3）Bu4Cy2Vp1 方案：白消安 lmg/kg，q6h 和 q8h 交替，连用 4 天，-9 天，-8 天，-7 天，-6 天；环磷酰胺每天 60mg/kg，连用 2 天，-5 天，-4 天；Vp16 50mg/kg，-3 天。

上述预处理方案被称为经典方案，为许多骨髓移植中心沿用，以后发展的预处理方案也是以此为基础的。一般根据病种或病情选择包括 TBI 或非 TBI 两种预处理方案之一。

五、造血干细胞移植的全环境保护

造血干细胞移植前的预处理方案中的大剂量化疗和超致死量的全身放疗，常常使骨髓造血功能和免疫功能受到严重的抑制，白细胞降至“零”，此时极易引起致死性的严重感染。全环境保护措施的实施，能有效地防止感染。它将直接影响到造血干细胞

移植能否成功。造血干细胞移植患者的感染大多数来自医院环境中的致病菌，少数由体内的致病菌引起，让病人住在100级（the space in one square feet passing particles more than 0.5μm less than 100 in one minute）层流病房很有必要。层流病房是全环境保护治疗的基本设备，在造血干细胞移植中具有重要作用。

1. 层流病房内的消毒 患者进入层流病房前，对层流病房和周围环境要进行彻底的清洁消毒，分别用肥皂水、清水、洗必泰液、酒精按顺序擦洗天花板、房间四壁、桌椅床台和地板等。然后用福尔马林熏蒸封闭2天。消毒前后进行空气细菌培养以监测消毒效果，然后通风排气2天。患者入室后，要坚持室内清洁卫生，每天2次，用1/2000洗必泰依次擦洗天花板、房间四壁、桌椅床台和地板，每部位用一块毛巾。用0.8%过氧乙酸按30ml/m³计算或5%洗必泰10ml加75%酒精90ml喷雾，每天2次。紫外线消毒，每天3次，每次1小时。每周进行空气细菌监测培养1次。

2. 物品的消毒 患者入室后所用的物品，包括被褥、枕头、毛巾、卫生纸须经高压灭菌，书刊和收音机用甲醛气体消毒。脸盆、热水瓶、大小便容器需经消毒后使用。每天更换床单、衣裤、枕套1次，拖鞋用1%过氧乙酸浸泡30分钟，每天1次。

3. 物品的传递 物品需用双层包布包好高压消毒后送入层流病房。在进入层流病房后和进层流室前分别揭去一层包布，污物包好后递出。大便的处理是用消毒过的塑料薄膜袋垫在塑料便盆上，便后打结传出外面。

4. 患者的准备 患者进入层流病房前需剪指（趾）甲，剃光头发，清洁灌肠，淋浴后经1/2000洗必泰液浴30分钟，药浴后更换无菌衣、裤、鞋、帽、戴无菌口罩，进入层流病房。

5. 医护人员的准备 医护人员入室要剪指甲、淋浴，消毒水洗手泡手、漱口、更换无菌衣裤、鞋、帽、戴无菌口罩，穿无菌隔离衣。入层流室接触病人前，须再经洗必泰擦手，穿隔离衣、戴口罩、帽，穿袜套并带无菌手套后才能接触患者。如无必要，

不要进入层流室，每次进入层流室的人数最多不超过2人，患上呼吸道感染者不得进入层流室。

6. 患者感染的预防

（1）清除局部病灶：如龋齿、疖肿等的清除，可减少内源性感染的机会。

（2）肠道消毒：进行肠道消毒，预防内源性感染很有必要，移植前一周就口服不吸收的抗生素。

（3）无菌饮食：患者的饭菜、糕点、汤类等需经微波炉消毒后食用，口服药片须经紫外线照射后服用，水果用0.5%洗必泰液浸15分钟后削皮后进食。

（4）皮肤和与外界相通腔道的消毒：1/2000洗必泰擦浴、坐浴1次；0.02%洗必泰擦外耳道；1%洗必泰乳剂滴鼻；0.5%卡那霉素和1%利福平眼药水滴眼，每天3次。口腔护理每天3次。口腔溃疡用1%碘甘油；口腔溃疡疼痛影响进食，在食前0.25%地卡因含嗽。便后用1%洗必泰擦洗肛周或坐浴。女病人每天会阴冲洗。肌肉注射或静脉注射要用消毒3遍。

7. 患者出血的预防

（1）止血药物的应用。

（2）血小板的输注：血小板输注前要对血小板进行照射，总量2000rad（20Gy）。

8. 锁骨下静脉导管的护理　锁骨下静脉插入的导管是保证造血干细胞移植期间顺利进行治疗的一个重要通道，必须严格无菌操作，防止滑脱，导管局部换药每周2次，避免局部感染。封管用肝素250U/2ml。

9. 放疗室、运送的工具的准备　同层流病房的消毒处理。放疗前一天要搞好卫生。

六、造血干细胞的采集、分离、冻存和输注

（一）骨髓造血干细胞的采集、分离、冻存和输注

1. 抗凝剂的配制　1640液或生理盐水1000ml加入肝素

12500U/支×5 支，并用抗凝剂冲洗骨穿针或采髓针。在手术室于硬膜外麻醉下，选择左右前后髂棘，采用多点多部位穿刺，每次穿刺抽吸 5~10ml 抗凝骨髓血，用 16 和 9 号针头各过滤 1 次，然后收集骨髓细胞液于输血袋中。

2. 采集骨髓血量的估计 使造血重建的骨髓有核细胞最低值为 2×10^8~4×10^8/kg，一般为 3×10^8/kg，如供受者间 ABO 血型不合，则骨髓有核细胞数还应增加。

3. 血型不合的骨髓液处理 血型不合的骨髓液处理有两种情况

（1）如将受者与供者血进行交叉配血时，主试验（即受者血清加供者红细胞悬液）有凝集反应，如受者为 A 型，供者为 B 型。通常称为主血型不合。其处理方法：

1）沉降法：在采集的骨髓血中加入 6%羟乙基淀粉沉淀红细胞，二者的体积比为骨髓血与羟乙基淀粉之比为 4∶1，混匀后静置约半小时，取其上层富含干细胞的血浆回输给受者。

2）血细胞分离机法：用血细胞分离机去除供者骨髓血中的红细胞。

3）去除受者体内 ABO 系统的凝集素：通过血浆交换法降低受者体内的抗 A 或抗 B 凝集素。

（2）如将供者与受者血进行交叉配血时，副试验（即供者血清加受者红细胞悬液）有凝集反应，如受者为 A 型，供者为 O 型，通常称为次血型不合。其处理方法：一般供者骨髓血不必特殊处理，可直接输给受者。若供者凝集素滴度大于 1∶200，或凝集素滴度小于 1∶200，但输入骨髓血的量很大，可能引起受者溶血反应，最好是通过离心分离的方法去除供者骨髓血中的血浆，然后再将骨髓输给患者。

4. 骨髓血的回输 采集完后，骨髓血应在 6h 内输完，每袋最后约 10ml 应丢弃，以防脂肪颗粒输入体内。

（二）外周血造血干细胞的采集、分离、冻存和输注

1. 外周血造血干细胞的动员 外周血造血干细胞的动员的主

要方法有3种。

（1）细胞毒性药物：如环磷酰胺、阿糖胞苷、柔红霉素、米托蒽醌、足叶乙甙等这些药物可单独使用，也可联合使用，细胞毒性药物的选择，尽可能遵守原发病的治疗方案。总之，大剂量的动员效果好，如：环磷酰胺4~7g/m²；阿糖胞苷2~3g/m²；足叶乙甙2g/m²。目前一般不采用单纯化疗作动员剂。

（2）细胞因子：主要有粒细胞集落刺激因子、粒-巨噬细胞集落刺激因子、白细胞介素-3等，目前多为单独或联合使用。近年来，细胞因子主要动员健康供者的外周血干（祖）细胞。应用细胞因子的不良反应仅表现低中度发热，轻微骨痛，短期内消失。用法：粒细胞集落刺激因子每天5ug/kg，皮下注射或静脉滴注，连用6天；粒-巨噬细胞集落刺激因子每天5ug/kg，皮下注射或静脉滴注，连用6天。

（3）细胞毒性药物与细胞因子联合使用：这是目前对肿瘤患者最常用的动员方法，其优点在子能动员足够量的干细胞，又可杀灭体内的肿瘤细胞，且动员效率明显高于上述两种方法。由于细胞毒性药物与细胞因子联合使用的动员方法具有明显优势。

2. 采集　外周血造血干细胞动员后，持续时间很短，要抓住采集的最佳时机。由于动员前患者情况有很大的可变性及外周血单个核细胞恢复的不一致性，而且白细胞和单个核细胞不能完全代表CD_{34}^{+}细胞，所以采集前必须监测外周血干/祖细胞的质和量，掌握采集的最佳时机，采集到一定的干细胞，保证移植成功。

（1）检测：外周血造血干细胞移植时要对移植物中造血干/祖细胞的数量进行检测。单个核细胞、CD_{34}^{+}细胞、粒-巨噬细胞集落形成单位产率均为简易方法，且间接反映造血干/祖细胞含量可作为采集的有效指标。

1）单个核细胞：单个核细胞是简单易行的检测方法，一般认为单个核细胞的峰值与干/祖细胞的峰值一致。但个体差异较大，多数学者认为单个核细胞计数不是可靠指标。

2）CD_{34}^{+}细胞数：CD_{34}^{+}细胞与造血干/祖细胞有很好的相关性，

由于 CD_{34}^+细胞的检测快速、准确，已被各移植中心采用。

3）粒-巨噬细胞集落形成单位产率：粒-巨噬细胞集落形成单位产率亦是造血干/祖细胞的有效指标，但需培养一周有结果，对指导采集没有意义，只能作为回顾性分析指标。

（2）采集时机：一般认为由检测的外周血 CD_{34}^+细胞峰值决定。下列一些指标可作为外周血造血干细胞采集时机的参考

1）外周血造血干细胞动员结束后 2~3 周。

2）外周血白细胞升至 1×10^9~2×10^9/L 时。

3）单用粒细胞集落刺激因子动员，宜在白细胞升至 5×10^9~10×10^9/L。

4）血小板升到 50×10^9/L 以上时

5）外周血 CD_{34}^+细胞大于 1%时。

（3）采集外周血造血干细胞的估计：外周血造血干细胞的关键技术是如何将骨髓中的造血干细胞动员到外周血中，采集到足够数量的外周血造血干细胞，以便移植后造血迅速恢复。一般回输的外周血造血干细胞中粒-巨噬细胞集落形成单位数大于 2×10^5/kg，CD_{34}^+细胞数大于 2×10^6/kg 和单个核细胞数大于 7×10^8/kg。

3. 冻存 从外周血造血干细胞的采集到回输要经过移植前的预处理阶段，所以每次所采集的细胞必须先经低温保存，其保存方法有 4℃ (短期，3 天内) 保存、-80℃（中期，一年内）保存和-196℃（长期）保存 3 种。

（1）4℃ (短期，3 天内) 保存：用培养液和保养液稀释后保存。

（2）-80℃（中期，一年内）保存：用终浓度为 4%的白蛋白，5%的二甲亚砜和 6%的羟乙基淀粉冷冻保存。

（3）-196℃（长期，10 年内）保存：加入 10%的二甲亚砜，经程控降温仪逐渐降温后，冷冻保存在-196℃的液氮中。

4. 预处理 同骨髓的预处理。

5. 回输 当采集外周血造血干细胞混入较多的血小板和血浆时，会增加凝集的机会，可应用少量抗凝剂 (如肝素) 预防。由

于在冷冻与解冻过程中常导致一些细胞破坏以及防冻剂 (DMSO) 可引起一些不良反应。经对症处理可控制，很少发生严重并发症。

（三）脐血的造血干细胞的采集、分离、冻存和输注

1. 供者的条件　选择新生儿与其母均健康的脐血。产妇分娩时无发热；产妇无贫血；妊娠足月，非早产儿；产妇胎儿无遗传性疾病；无新生儿窒息、水肿、黄疸；羊水内无胎粪；胎盘剥离距分娩时间小于 12 小时。

2. 采血时间　新生儿娩出后立即开始采血，采血完毕时间不超过分娩后 5 分钟。

3. 采血方法　在距新生儿肚脐 5~7cm 处用两个血管钳夹住脐带，再在两钳间将脐带切断。待新生儿离开后采集。抗凝剂有肝素、ACD (枸橼酸、枸橼酸盐和葡萄糖) 和 CPD A (枸橼酸盐、磷酸盐葡萄糖和腺苷)。采集用带 16 号针头内有 CPD A 约 23ml 的采血袋，适合采集 170ml 以内的脐血。采集前用 2%碘酒和 75%乙醇溶液依次消毒脐带欲穿刺处，通过脐静脉穿刺收集脐血。一般每个胎盘可采集 42~240ml。

4. 分离　6%羟乙基淀粉按 1：5 体积比加入抗凝脐血混匀，然后在原收集袋离心，收集富含单个核细胞的上清液到 1 个血浆袋中，离心，移出上清液，最后把沉淀的单个核细胞加入 20ml 血浆混悬。取少许标本检测和计数。

5. 冻存　-80C 可保存 1 年，-196℃可保存 10 年。需要时可随时解冻。

6. 血样检测　取一份脐血样做细菌与霉菌培养和 HLA 型分析。另外取母血做必要的血清学检查，包括抗 HIV、CMV、HTLV—l、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒等。

7. HLA 型分析　用血清学和分子生物学等方法分析有核细胞的 HLA 抗原及其基因片段。

8. 档案的建立　供者资料（产妇姓名、年龄、床号、住院号、血型、化验检查，新生儿性别、体重、血型等，以备查访）；

采血情况（采血日期及时间、采血方式、采血量等）；血样监测情况；分离保存及活性；单个核细胞计数及 HLA 型分析；保存日期与编号等。

七、造血干细胞移植常见的并发症

（一）移植物抗宿主病

移植物抗宿主病（GVHD）是骨髓移植的主要并发症和重要死因。它的发病机制十分复杂，主要是 T 淋巴细胞攻击受者各器官所引起的。GVHD 按发生时间分为急性 GVHD（acute GVHD, aGVHD）和慢性 CVHD (chronic GVHD,cGVHD)。前者一般在移植后 100 天内发生，后者在 100 天以后产生。

1. aGVHD　供受者 HLA 一致性程度是影响 GVHD 发生、演变、转归和严重程度最关键的因素。一般说来，随着供受着双方 HLA 不一致的位点增多，aGVHD 发生比例增高、时间提前、程度加重。另外，它与一些 HLA 次要位点，供受者性别、受者年龄、免疫抑制剂的效果，是否多次输血以及宿主感染等因素有关。

（1）aGVHD 主要累及皮肤、肠道、肝脏及关节等。

（2）aGVHD 的预防：T 细胞去除的骨髓移植是目前最有效的预防 aGVHD 的手段。但它存在如下几个缺陷：

1）延缓免疫重建，降低植入成活率。

2）异体反应性 T 细胞的去除，可能降低移植物抗白血病 (graft-vs-leukemia ,GVL) 效应，从而增加复发的风险。

（3）aGVHD 治疗：

1）大剂量甲基泼尼松龙是最佳治疗方法，剂量为 1000mg/(m^2·d)，连用 3 天，每天分 2 次，如有效则按 2mg/(kg·d) 减量，直至维持量。如临床出现反跳现象，需立即恢复冲击量，直至有效或改用其他治疗用药。抗胸腺细胞球蛋白 (antithymocyte globulin, ATG) 15mg/kg,隔日 1 次×6 天联合环孢霉素 3~5mg/(kg·d) 可改善长期生存率；

2）抗 CD3 单抗：如对甲基泼尼松龙耐药者或改善患者对甲基泼尼松龙方案的敏感性。抗 CD_3 单抗可有 80%的反应性。对于皮肤 GVHD 可用补骨脂素，加紫外线照射治疗；

3）支持治疗；肠道休息、静脉高营养、控制疼痛、预防性抗生素应用等必要。

2. cGVDH　cGVHD 是一种全身性、多器官的免疫疾病，其根源在于受者的脏器和植入的供者免疫细胞发生免疫反应，其表现酷似正常人的系统性自身免疫性疾病。HLA 不合，aGVHD 的发生和患者年龄大被公认与 cGVHD 发生率增高有关。预防和治疗措施包括两大类：

（1）免疫抑制剂：如环孢霉素加短程甲氨蝶呤可降低 GVHD 的发生率。其他免疫抑制剂如甲基泼尼松龙等也可起预防作用。

（2）免疫治疗：主要是 T 细胞去除术，可使 cGVHD 发生率下降约 50%，但并不能改善长期生存。治疗：早期应用泼尼松 1mg/(kg·d)，隔日 1 次，可获较高疗效。应用环孢霉素可提高疗效，但感染机会增加。在血小板<100G/L 的高危组，泼尼松/环孢霉素（6mg/d，隔日 1 次，与泼尼松交替）不仅肾毒性小，且疗效满意。

（二）感染

感染的主要原因是移植后患者免疫重建延迟和免疫抑制剂的应用。骨髓移植后患者所处的状态不同，感染也有其阶段性特性。

1. 细菌感染及防治　移植早期，任何发热应立即考虑感染之可能，90%均由细菌引起。最常见为大肠杆菌、克雷伯杆菌及绿脓杆菌等革兰氏阴性菌。近来革兰氏阳性菌如表皮葡萄球菌、金葡菌等发生率明显上升。中期感染以病毒为主，细菌感染多为继发性。移植晚期感染机会明显减少。

（1）细菌感染的预防：所有接触患者的医护人员必须严格遵守消毒隔离制度，医院应为患者提供严格的保护环境。预防性

用药以 TMT-SMZCO 为首选。

（2）细菌感染的治疗：采用联合用药

1）氨基糖甙类+抗假单胞菌的 β 内酰胺类抗生素。

2）两种交叉性较小的 β 内酰胺类抗生素。

3）万古霉素+氨基糖甙类+抗假单胞菌的内酰胺类抗生素。

2. 真菌感染及防治 骨髓移植后早期、中期皆可出现。最常见者为念珠菌和曲菌感染。

预防除环境保护外，主要是药物两性霉素 B 或氟康唑预防念珠菌感染，而伊曲康唑对曲真菌有较强作用，治疗同预防用药。

3. 病毒感染及防治 和骨髓移植密切相关的病毒有单疱病毒、巨细胞病毒和带状疱疹病毒。它们分别在移植后早、中、晚期多见。国外 Epstein-Barr 病毒 (EB virus,EBV) 和国内乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒感染也很多见。

（1）巨细胞病毒感染：是骨髓移植后尤其是造血功能开始全面恢复时最常见的病毒感染。由于其易导致间质性肺炎，病情凶险，是移植后死亡的另一个重要原因。间质性肺炎一般发生在移植后头 3 个月内，主要因 CMV 感染引起，死亡率很高；间质性肺炎的主要临床表现有进行性呼吸困难、低氧血症。目前缺乏特效的治疗方法，主要在于预防。预防用药：ganciclovir5mg/kg 每天 2 次，用 2 周，然后改为每周 5 次，用 100~120 天。还有用免疫球蛋白、大蒜素等预防，大蒜素每天 1~2mg/kg。

1）治疗：目前多用更昔洛韦（7.5~15mg/kg·d）和静脉用免疫球蛋白。两者合用疗效最佳。

2）预防：巨细胞病毒感染相关间质性肺炎死亡率极高，所以预防间质性肺炎也很重要。主要有两种方法：对巨细胞病毒抗体移植前阴性者，避免采用阳性者作为供者和各种血制品；对巨细胞病毒抗体阳性者进行必要的药物预防，如无环鸟苷（500mg/m^2,98h,ivdrip）或更昔洛韦（5mg/kg Bid×7 天）。

（2）单纯疱疹病毒和水痘带状疱疹病毒感染：无环鸟苷对单纯疱疹病毒（herpes simplex virus，HSV）和水痘带状疱疹病毒

(varicella zoster virus，VZV) 感染均有很好疗效，也可用于感染的预防。

（三）消化道并发症

肝脏并发症占半数以上，且后果较严重。包括三大方面的并发症：肝静脉闭塞病、病毒性肝炎、药源性肝损害。

1. 肝静脉闭塞病　是一种以肝内小静脉纤维性闭塞为主要病理改变的疾病，为移植后早期死亡的主因之一。其发生与预处理方案密切相关，内皮细胞损害是始动因素。肝静脉闭塞病目前尚无有效预防和治疗手段，故以支持和对症处理为主。改进预处理方案，如：将用药由一次改为数日间断给药；在保持全身照射总量不变下，改成每次要-3GY 的高度分次照射，均可降低肝静脉闭塞病的发生。另外一些药物，如肝素、前列腺素 E_1 等也有降低肝静脉闭塞病的发生。治疗包括：限制钠盐摄入，改善微循环，使用抗凝剂和溶栓剂，使用利尿剂，甚至输红细胞、白蛋白和透析等。

2. 病毒性肝炎　主要有移植前感染和输血后感染。前者以乙型肝炎病毒感染为主，治疗以对症为主；后者以丙型肝炎病毒感染为主，可采用 α-干扰素（300 万 U，每周 3 次，肌注，以 6 月为一疗程）治疗。

3. 药源性肝损害　可由多种不同药物引起，如环孢霉素、米托恩醌等。

4. 其他　恶心呕吐，可加用止吐药；黏膜溃疡以对症为主，如止痛；肠炎、腮腺炎可使用皮质激素以减轻症状。

（四）泌尿系并发症

1. 出血性膀胱炎　出血性膀胱炎主要和环磷酰胺及其衍生物的使用有关，主要以预防为主。目前大多数中心已采用美斯钠 (mesna) 预防出血性膀胱炎的产生。Mesna 可与环磷酰胺 CTX 体内代谢产物在泌尿道内结合，形成对黏膜无毒的结合物。对已产生出血性膀胱炎的治疗十分困难，多予以利尿、止血解痉药物对症处理。

2. 溶血尿毒症综合症 (HUS) 溶血尿毒症综合症由于环孢霉素抑制肾血管内皮合成前列环素而致局部微血栓形成所致，与全身照射、aGVHD 和 HLA 不合的移植等也有关。治疗上在处理肾衰同时，改善微循环，补充血小板、凝血因子，必要时可行血浆置换术。

3. 急性肿瘤溶解综合征 (ATLS) 急性肿瘤溶解综合征由大剂量非周期特异性抗肿瘤药物造成肿瘤细胞大量破坏所致。治疗上应针对病因以大量水化、利尿，碱化尿液，必要时可透析。

4. 抗利尿激素分泌不当综合征 抗利尿激素分泌不当综合征多见于大剂量环磷酰胺与马法兰预处理者。治疗应限制补液量，予以利尿剂，并定期复查尿电解质和渗透压。

5. 药源性肾损害 如药物所致肾功能损害，常出现蛋白质、管型尿、血肌酐升高等。应监制肾功能，随时调整肾毒性药物用量。

（五）中枢神经系统并发症

骨髓移植后中枢神经系统并发症并不少见。据尸检证实，70%的骨髓移植后死亡病例有中枢神经系统病变。

1. 白质脑病 白质脑病是放化疗所致神经脱髓鞘的退行性病变。鞘内注射甲氨蝶呤、阿糖胞苷,尤其甲氨蝶呤可并发此症。治疗目前无特效方法，可试用肾上腺糖皮质激素。

2. 中枢神经系统感染 细菌感染已少见。隐球菌感染是一类机会致病真菌感染，氟康唑治疗有效。病毒感染多由疱疹病毒所致，以单纯疱疹病毒（herpes simplex virus， HSV）最常见，更昔洛韦有效。

3. 药物所致中枢神经系统异常 环孢霉素可直接引起中枢神经系统异常，阿糖胞苷、白消安等可诱发癫痫等。药物所致中枢神经系统表现多为可逆性，停药后一般可恢复。

4. 骨髓移植后中枢神经系统复发 所有急性淋巴细胞白血病患者、T 细胞淋巴瘤患者及 M4、M5 型急性非淋巴细胞白血病患者，和所有发病时白细胞 WBC 计数超过 50×10^9/L 者易发

生。

（六）移植失败

移植失败主要有两方面原因：

1. 供者的干细胞未在受者体内生长

（1）病人没有输入足够的干细胞。

（2）干细胞体外损害。如清除供髓的T细胞时，可对造血干细胞有不同程度的损伤，损伤严重者可导致移植失败。

（3）受者骨髓造血环境不良：如骨髓纤维化等。

2. 宿主的免疫系统排斥

（1）再障患者移植前免疫系统致敏，如移植前输血，特别是供者血、经产妇等。

（2）去T细胞的骨髓增加了排斥反应的风险。

（3）预防：针对以上原因预防。

（高清平　陈友华）

参考文献

1 陈灏珠.实用内科学.第5版.北京：人民卫生出版社. 1997

2 陈敏章.中华内科学.北京：人民卫生出版社.1999

3 唐锦治.血液病诊疗指南.北京：科学出版社，1999

4 罗绍凯，洪文德.血液和造血系统疾病.北京：科学技术文献出版社，2000

5 沈志祥，欧阳仁荣.血液肿瘤学.北京:人民卫生出版社,1999

6 杨崇礼.再生障碍性贫血.第2版.天津：天津科技翻译出版公司，2000

7 姚尔固，徐世荣，董作仁.新编白血病化疗学.天津：天津科学技术出版社，2000

8 张之南.血液病诊断及疗效标准.第2版.北京：科学出版社，1998

9 高清平，仲照东.免疫性血小板减少性紫癜的药物治疗.医药导报，1999，18，393~395

10 Alan CA. Promblems in Hodgkin′ s disease management. Blood, 1999;93: 761~769.

11 Alemany M,Levin J.The effects of arsenic trioxide (As2O3) on human

megakaryocytic leukemia cell lines with a comparison of its effects on other cell lineages.Leuk-Lymphoma.2000;38 (1) 153~163

12 Catalano L, et al. Prolonged response to cyclosporin-A in hypoplastic refractory anemia and correlation with in vitro studies. Hematologica. 2000, 85:133~136.

13 Huan SY, et al. arseni trioxide therapy for replases acute promyelocytic leukemia: an useful salvage therapy. Leuk. Lymphoma. 2000,38:283~793.

14 Hwang WL, Yang Y, Chen GR et al. Syngeneic peripheral blood stem cell transplantation with brief immunosuppression for severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplant, 2000 Feb; 25 (3) : 337~339.

15 Larroche C,Mouthon L,Casadevall N, et al.Successful treatment of thymoma-associated pure red cell aplasia with intravenous immunoglobulins. Eur J Haematol 2000 65 (1) :74~76.

16 Raiola AM, Van Lint MT, Lamparelli T,et al. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica 2000 Jan;85 (1) :59~62.

17 Sandler SG. The spleen and splenectomy in immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura.Semin Hematol. 2000 ;37 (1 Suppl 1) :10~12.

18 Thompson JA, et al. Effect of recombinant human erythropoitin combined with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome. GM/EPO MDS study Group. Blood. 2000, 95:1175~1179.

19 Tisdale JF, Dunn DE, Maciejewski J. Cyclophosphamide and other new agents for the treatment of evere aplastic anemia. Semin Hematol 2000 Jan;37 (1) :102~109.20 Viollier R, Tichelli A. Predictive factors for cure after immunosuppressive therapy of aplastic anemia.Acta Haematol 2000;103:55~62.

策划 刘若利 刘青

临床住院医师丛书(内科卷)

- 呼吸内科住院医师手册
- 消化内科住院医师手册
- 心血管内科住院医师手册
- 血液内科住院医师手册
- 内分泌科住院医师手册
- 肾内科住院医师手册

ISBN 7-5023-4828-X



历代中医资料大全分享

你好，我是逢原，你现在看到的这本资料是我从网上收集整理的。

本人自学中医多年，耗时多年搜集珍藏了众多的中医资料，包括了目前已经出版的大多数中医书籍，以及丰富的视频教程，而这些中医资料，是博览群书，勤求古训之必备。

只需要在下面输入你的邮箱并确认就可以直接下载中医资料：

http://list.qq.com/cgi-bin/qf_invite?id=03157beabc6d50e0b64029a2715966596d94dcac7ed0cfd7

如果有你也喜欢中医，需要一些学习中医的资料；或者是学习中医的路上碰到了什么问题需要交流；或者碰到一些疾病的困扰，需要求助，可以通过以下方式联系我：

一、发邮件：fyzy999@qq.com

二、加我 **QQ/微信：2049346637**

三、关注微信公众平台——**逢原中医**，经常有中医文章更新。

四、关注我的**空间**：**http://user.qzone.qq.com/2049346637**

免责申明：所有资源均是网上搜集，本人收集整理这些中医资料，仅仅为了方便中医同道中人私下交流学习之用，不为营利，将不对任何资源负法律责任。所有资源请在下载后 24 小时内删除，任何涉及商业营利目的均不得使用，否则产生的一切后果将由您自己承担！如果您觉得满意，请购买正版资源。

私人微信号：2049346637

公众平台：逢原中医