

根据国家卫生计生委、中央编办、国家发展改革委、教育部、
财政部、人力资源社会保障部、国家中医药管理局联合发布的
《关于建立住院医师规范化培训制度的指导意见》编写

国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

内科学

血液内科分册

Hematology

主编 | 黄晓军 吴德沛



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



根据国家卫生计生委、中央编办、国家发展改革委、教育部、
财政部、人力资源社会保障部、国家中医药管理局联合发布的
《关于建立住院医师规范化培训制度的指导意见》编写

国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

内科学 血液内科分册

1. 内科学 心血管内科分册
2. 内科学 呼吸与危重症医学科分册
3. 内科学 消化内科分册

4. 内科学 血液内科分册

5. 内科学 肾脏内科分册
6. 内科学 内分泌科分册
7. 内科学 风湿免疫科分册
8. 内科学 感染科分册
9. 儿科学
10. 急诊医学
11. 皮肤性病学
12. 精神病学
13. 神经病学
14. 全科医学
15. 康复医学
16. 外科学 普通外科分册

17. 外科学 神经外科分册
18. 外科学 胸心外科分册
19. 外科学 泌尿外科分册
20. 外科学 整形外科分册
21. 骨科学
22. 小儿外科学
23. 妇产科学
24. 眼科学
25. 耳鼻咽喉头颈外科学
26. 麻醉学
27. 临床病理学
28. 临床检验医学
29. 放射影像学
30. 超声医学
31. 核医学
32. 肿瘤放射治疗学

33. 医学遗传学
34. 预防医学
35. 口腔医学 口腔全科分册
36. 口腔医学 口腔内科分册
37. 口腔医学 口腔颌面外科分册
38. 口腔医学 口腔修复科分册
39. 口腔医学 口腔正畸科分册
40. 口腔医学 口腔病理科分册
41. 口腔医学 口腔颌面影像科分册
42. 重症医学
43. 循证医学
44. 医学科研方法
45. 医学伦理学实践
46. 医患沟通技能训练
47. 住院医师英语手册

策划编辑 海珊
责任编辑 海珊

封面设计 李蹊
版式设计 陈阮

本书附赠网络增值服务，激活方法：

1. 注册并登录人卫医学网教育频道 (edu.ipmph.com)
2. 点击进入“网络增值服务”，搜索找到本书
3. 点击“激活”并输入“激活码”



ISBN 978-7-117-21623-4



9 787117 216234 >

定价：50.00 元

国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

内科学

血液内科分册

Hematology

主 编 黄晓军 吴德沛

副 主 编 王健民 邵宗鸿 侯 明 卢振霞

编委名单 (按姓氏笔画排序)

- | | | | |
|-----|--------------|-----|---------------|
| 王书杰 | 北京协和医院 | 张 日 | 苏州大学附属第一医院 |
| 王健民 | 第二军医大学上海长海医院 | 张晓辉 | 北京大学人民医院 |
| 王景文 | 北京同仁医院 | 邵宗鸿 | 天津医科大学总医院 |
| 方美云 | 大连医科大学附属第一医院 | 金 洁 | 浙江大学附属第一医院 |
| 卢振霞 | 吉林大学中日联谊医院 | 周 晋 | 哈尔滨医科大学附属第一医院 |
| 任汉云 | 北京大学第一医院 | 胡 豫 | 武汉协和医院 |
| 刘 霆 | 四川大学华西医院 | 胡建达 | 福建医科大学附属协和医院 |
| 江 倩 | 北京大学人民医院 | 侯 明 | 山东大学齐鲁医院 |
| 李 娟 | 中山大学附属第一医院 | 高素君 | 吉林大学白求恩第一医院 |
| 李建勇 | 江苏省人民医院 | 黄晓军 | 北京大学人民医院 |
| 吴德沛 | 苏州大学附属第一医院 | 翟志敏 | 安徽医科大学第二附属医院 |

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

内科学、血液内科/黄晓军,吴德沛主编. —北京:
人民卫生出版社,2015

国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训
规划教材

ISBN 978-7-117-21623-4

I. ①内… II. ①黄…②吴… III. ①内科学-职业
培训-教材②血液病-诊疗-职业培训-教材 IV. ①R5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 252671 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

内科学 血液内科分册

主 编: 黄晓军 吴德沛

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/16 印张: 17

字 数: 468 千字

版 次: 2015 年 12 月第 1 版 2015 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-21623-4/R · 21624

定 价: 50.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

出版说明

为深入贯彻国家卫生计生委、中央编办、国家发展改革委、教育部、财政部、人力资源社会保障部、国家中医药管理局联合发布的《关于建立住院医师规范化培训制度的指导意见》文件精神,满足全国各地住院医师规范化培训的要求,在国家卫生和计划生育委员会科教司领导和支持下,全国高等医药教材建设研究会、全国住院医师规范化培养教材评审委员会组织编写了《住院医师规范化培训规划教材》,人民卫生出版社正式出版。

本套教材的编写原则是:①坚持“三个对接”:与5年制的院校教育对接,与执业医师考试对接,与专科医师的准入和培训对接;②强调“三个转化”:在院校教育强调“三基”的基础上,本阶段强调把基本理论转化为临床实践、基本知识转化为临床思维、基本技能转化为临床能力;③强化“三个临床”:早临床、多临床、反复临床;④提高“四种能力”:职业道德、专业能力、人际沟通与团队合作能力、教学与科研的能力;⑤培养“三种素质”:职业素质、人文素质、综合素质;⑥实现“三医目标”:医病、医身、医心。不仅要诊治单个疾病,而且要关注患者整体,更要关爱患者心理。

本套教材强调“规范化”和“普适性”,实现培训过程与内容的统一标准和规范化。其中临床流程、思维与诊治均按照各学科临床诊疗指南、临床路径、专家共识及编写专家组一致认可的诊疗规范进行编写。在编写过程中不断地征集带教老师和学员意见并不断完善,实现“从临床中来,到临床中去”。本套教材的编写模式不同于本科院校教材的传统模式,注重体现PBL和CBL的教学方法,符合毕业后教育特点,并为下一阶段专科医师培训打下坚实的基础。

本套教材共47种。根据新近印发的《住院医师规范化培训内容与标准(试行)》的文件要求,分为临床学科(42种)、医学人文(5种)两类。本套教材充分考虑各学科内亚专科的培训特点,能够满足不同地区、不同层次的培训要求。

本套教材是在全面实施以“5+3”为主体的临床医学人才培养体系,深化医学教育改革,培养和建设一支适应人民群众健康保障需要的临床医师队伍的背景下组织编写的,希望全国广大住院医师培训基地在使用过程中提供宝贵意见。



国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

教材目录

序号	教材名称	主编	副主编
1	内科学 心血管内科分册	张 澍 霍 勇	陈 红 高海青 何 奔 周玉杰
2	内科学 呼吸与危重症医学科分册	王 辰 高占成	康 健 王 虹 李海潮 代华平
3	内科学 消化内科分册	唐承薇 张澍田	陈旻湖 房静远 陈卫昌 王蔚虹
4	内科学 血液内科分册	黄晓军 吴德沛	王健民 邵宗鸿 侯 明 卢振霞
5	内科学 肾脏内科分册	梅长林 余学清	陈江华 陈 楠 付 平 倪兆慧
6	内科学 内分泌科分册	童南伟 邢小平	郭晓蕙 肖海鹏 余学锋 陈 兵
7	内科学 风湿免疫科分册	张奉春 栗占国	鲍春德 刘 毅 毕黎琦 杨念生
8	内科学 感染科分册	魏 来 李太生	范学工 张文宏 党双锁 赵龙凤
9	儿科学	申昆玲 黄国英	母得志 薛辛东 罗小平 黄松明
10	急诊医学	于学忠 黄子通	陆一鸣 陈玉国 陈旭岩 张连阳
11	皮肤性病学	张学军 涂 平	徐金华 高兴华 陆前进 晋红中
12	精神病学	唐宏宇 方贻儒	李占江 刘铁桥 胡 建 贾福军
13	神经病学	贾建平 陈生弟	黄一宁 洪 震 周 东 唐北沙
14	全科医学	于晓松 季国忠	霍洪军 赵 钢 李双庆 王 敏
15	康复医学	励建安 黄晓琳	燕铁斌 何成奇 岳寿伟 吴 毅
16	外科学 普通外科分册	刘玉村 朱正纲	王 杉 胡三元 刘青光 程南生
17	外科学 神经外科分册	李新钢 王任直	赵世光 游 潮 刘建民 康德智
18	外科学 胸心外科分册	胡盛寿 王 俊	孙立忠 高长青 庄 建 肖颖彬
19	外科学 泌尿外科分册	叶章群 周利群	黄翼然 张小东 吴 斌 黄 翔



序号	教材名称	主编	副主编
20	外科学 整形外科分册	祁佐良 李青峰	郭树忠 王晓军 郭 澍 江 华
21	骨科学	裴福兴 陈安民	翁习生 阎作勤 林建华 贺西京
22	小儿外科学	孙 宁 郑 珊	冯杰雄 刘文英 高 亚 董 蓓
23	妇产科学	杨慧霞 狄 文	王建六 赵 霞 薛凤霞 漆洪波
24	眼科学	黎晓新 王宁利	许 迅 刘奕志 刘 平 沈 晔
25	耳鼻咽喉头颈外科学	韩东一 肖水芳	许 庚 唐安洲 张 榕 潘新良
26	麻醉学	刘 进 于布为	王国林 李文志 赵国庆 任家顺
27	临床病理学	陈 杰 步 宏	王连唐 李 挺 吴 强 戚基萍
28	临床检验医学	王 前 王建中	府伟灵 李 莉 续 薇 欧启水
29	放射影像学	郭启勇 王振常	胡道予 龚启勇 滕皋军 刘士远
30	超声医学	姜玉新 张 运	王金锐 田家玮 唐 杰 李建初
31	核医学	黄 钢 李亚明	李 方 王全师 石洪成 王 铁
32	肿瘤放射治疗学	王绿化 朱广迎	郎锦义 郭小毛 马 骏 刘晓冬
33	医学遗传学	邬玲仟 张 学	赵彦艳 张咸宁 余细勇 刘睿智
34	预防医学	朱启星 傅 华	张正东 王 彤 宿 庄
35	口腔医学 口腔全科分册	周学东 白玉兴	宋宇锋 刘洪臣 章锦才 徐 欣
36	口腔医学 口腔内科分册	凌均策 陈 智	孙 正 牛玉梅 俞立英 潘亚萍
37	口腔医学 口腔颌面外科分册	俞光岩 王慧明	王佐林 周 诺 胡勤刚 董福生
38	口腔医学 口腔修复科分册	周延民 陈吉华	高 平 陈 江 余占海 麻健丰
39	口腔医学 口腔正畸科分册	王 林 沈 刚	周 洪 邓 锋 毛 靖 王建国
40	口腔医学 口腔病理科分册	钟 鸣 王 洁	李铁军 陈 宇 周 峻 肖 晶
41	口腔医学 口腔颌面影像科分册	王铁梅 余 强	郑广宁 傅开元 程 勇 曾东林
42	重症医学	于凯江 杜 斌	管向东 王祥瑞 马晓春 康 焰
43	循证医学	王吉耀 何 耀	徐佩茹 祁艳波 王聪霞 王小钦
44	医学科研方法	陈世耀 刘晓清	张宏家 吕 明 肖志波
45	医学伦理学实践	邹和建 陈晓阳	纪宗正 张 欣 杨 薇 王兆良
46	医患沟通技能训练	李惠君 郭 媛	王 颖 刘惠军 韩新生 曹素艳
47	住院医师英语手册	唐熠达 冉志华	蔡世荣 潘 慧 金泽宁 李 刚

全国住院医师规范化培养教材

评审委员会名单

总 顾 问 赵玉沛 沈晓明 王德炳 刘德培 吴孟超
刘允怡 陈灏珠 钟南山 杨宝峰

顾 问 (按姓氏笔画排序)

冯友梅 武汉大学
吕兆丰 首都医科大学
闫剑群 西安交通大学
步 宏 四川大学
张英泽 河北医科大学
张学军 安徽医科大学
汪建平 中山大学
郑树森 浙江大学医学院

赵 群 中国医科大学
柯 杨 北京大学
桂永浩 复旦大学
陶立坚 中南大学
黄 钢 上海交通大学医学院
雷 寒 重庆医科大学
腾皋军 东南大学医学院
瞿 佳 温州医科大学

主任委员 王 辰 陈贤义

副主任委员 (按姓氏笔画排序)

于晓松 中国医科大学第一附属医院
万学红 四川大学华西临床医学院 / 华西医院
王 虹 南京医科大学第一附属医院
刘继红 华中科技大学同济医学院附属同济医院
李 青 国家卫生和计划生育委员会医药卫生科技
发展研究中心
杜 贤 人民卫生出版社
邵 洁 上海交通大学医学院附属瑞金医院

陈 红 北京大学人民医院
陈旻湖 中山大学附属第一医院
林建华 福建医科大学附属第一医院
唐安洲 广西医科大学附属一院
郭启勇 中国医科大学附属盛京医院
高海青 山东大学齐鲁医院
阎作勤 复旦大学附属中山医院



委 员 (按姓氏笔画排序)

- | | | | |
|-----|-----------------|------|---------------------------|
| 于凯江 | 哈尔滨医科大学附属第二医院 | 陈 椿 | 福建医科大学附属协和医院 |
| 毛 颖 | 复旦大学附属华山医院 | 陈卫昌 | 苏州大学附属第一医院 |
| 王 前 | 南方医科大学南方医院 | 陈昕煜 | 国家卫生和计划生育委员会科技教育司 |
| 王以朋 | 北京协和医院 | 周玉杰 | 首都医科大学附属北京安贞医院 |
| 王共先 | 南昌大学第一附属医院 | 罗天友 | 重庆医科大学附属第一医院 |
| 占伊扬 | 江苏省人民医院 | 胡娅莉 | 南京大学医学院附属鼓楼医院 |
| 申昆玲 | 首都医科大学附属北京儿童医院 | 费广鹤 | 安徽医科大学第一附属医院 |
| 伍伟锋 | 广西医科大学第一附属医院 | 赵龙凤 | 山西医科大学第一临床医院 |
| 刘 彬 | 吉林大学第一医院 | 赵增仁 | 河北医科大学第一医院 |
| 刘建国 | 天津医科大学总医院 | 唐北沙 | 中南大学湘雅医院 |
| 刘青光 | 西安交通大学医学院第一附属医院 | 徐剑铖 | 第三军医大学第二附属医院
(新桥医院) |
| 朱晒红 | 中南大学湘雅三医院 | 贾建国 | 首都医科大学宣武医院 |
| 汤宝鹏 | 新疆医科大学第一附属医院 | 贾明艳 | 北京医学教育协会 |
| 许 迅 | 上海市第一人民医院 | 高 亚 | 西安交通大学医学院第二附属医院
(西北医院) |
| 吴一龙 | 广东省人民医院 | 高 炜 | 北京大学第三医院 |
| 张东华 | 哈尔滨医科大学附属第一医院 | 高长青 | 中国人民解放军总医院 |
| 张成普 | 中国医科大学附属盛京医院 | 诸葛启钊 | 温州医科大学附属第一医院 |
| 张学文 | 吉林大学中日联谊医院 | 龚启勇 | 四川大学华西临床医学院 / 华西医院 |
| 李占江 | 首都医科大学附属北京安定医院 | 董 蓓 | 青岛大学医学院附属医院 |
| 李海潮 | 北京大学第一医院 | 谢苗荣 | 首都医科大学附属北京友谊医院 |
| 沈 晔 | 浙江大学医学院附属第一医院 | | |
| 狄 文 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 | | |
| 邱海波 | 东南大学附属中大医院 | | |

主编简介



黄晓军

北京大学血液病研究所所长、教授、博士生导师,国家杰出青年基金获得者,教育部长江特聘教授,北京大学医学部血液病学系主任,造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室主任,北大清华生命中心临床PI。现兼任 Asia Pacific Hematology Consortium (亚太血液联盟) 主席, ACTO 候任主席;第九届中华医学会血液学分会主任委员;第三届中国医师协会血液科医师分会副会长;中国病理生理学会实验血液学专业委员会副主任委员兼秘书长。从事教学工作22年,负责承担国家自然科学基金、国家“863”“985”基金、北京大学211基金等10余项基金。国内外发表论文近300余篇,综述25篇,专著20部。

被评为教育部“新世纪人才”,获中华医学科技奖二等奖、北京市科技进步一等奖、中华医学科技一等奖、国家技术发明二等奖、教育部“高等学校科学研究优秀成果奖”一等奖;被评为卫生部有突出贡献中青年专家、科技北京百名领军人才;2013年获欧洲骨髓移植学会颁发的“欧洲骨髓移植圣安东尼成就奖”、第四届国际恶性血液病大会授予的“全球血液肿瘤学术研究杰出贡献奖”。



吴德沛

苏州大学附属第一医院血液科主任、国家重点学科江苏省血液研究所副所长、苏州大学临床医学研究院副院长、苏州大学造血干细胞移植研究所所长;享受国务院特殊津贴,任第九届中华医学会血液学分会副主任委员兼实验诊断学组组长,第二、三届中国医师协会血液科医师分会副会长,全国医师定期考核血液科专业编辑委员会副主任委员,第五、六届江苏省医学会血液学会主任委员及江苏省医师协会血液科医师分会主任委员。

从事临床医疗、教学和科研工作32年,现为主任医师、教授、博士生导师。先后主持国家“十一五”科技支撑计划项目、国家自然科学基金项目及省级重大科研项目多项,获国家科学技术进步奖二等奖和教育部科技进步奖二等奖,牵头编制国内骨髓增生异常综合征的诊断与治疗专家共识,主编出版了《现代血液病诊断与治疗》《血液病诊断图谱》《临床造血干细胞移植》《白血病诊疗临床实践》等4部专著,并连续15年参编国家卫生和计划生育委员会统编医学教材,包括《内科学》(五年制)第6、7和8版,《内科学》(七、八年制)第2版。

副主编简介



王健民

第二军医大学上海长海医院血液内科主任,中国人民解放军血液病研究所所长,教授,博士生导师。兼任中国人民解放军血液病专业委员会主任委员、上海市医学会理事兼血液学分会前任主任委员、中华医学会血液学分会常委、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会副主任委员、中国生物医学工程学会干细胞工程技术分会副主任委员、中国临床肿瘤协作中心(CSCO)常委、中国病理生理学会实验血液学分会常委、中国医师协会血液科医师分会常委。《中华血液学杂志》《解放军医学杂志》副主编、《中国内科年鉴》血液学专业主编及《中国实验血液学杂志》等数家学术期刊编委。曾先后荣获军队医疗成果一、二等奖,军队科技进步二等奖,上海市科技进步一等奖、上海市医学科技一、二等奖,军队院校育才奖金奖、银奖。在国内外学术期刊发表论文300余篇,主编、副主编专著3部,参编专著10余部。



邵宗鸿

天津医科大学总医院内科教研室主任、血液科主任,教授,博士生导师。任中华医学会血液学分会副主任委员;中国医师协会血液科医师分会副会长;中国免疫学会血液免疫学分会候任主任委员、临床流式细胞术学组主任委员;天津市医学会血液学会、血液免疫学和输血学学会主任委员;中国抗癌协会 CSCO 常委;中国输血协会理事;中华医学会医疗事故技术鉴定专家;中华医学科技奖评审委员会委员;中国医药生物技术协会医药生物技术临床应用专业委员会委员;老年学学会老年肿瘤专业委员会执行委员会委员;国家卫生和计划生育委员会临床路径技术审核专家委员会专家;天津市医疗技术临床应用能力审核专家。美国血液学会海外会员;《中华血液学杂志》副总编,《中华内科杂志》等10项杂志副主编、编委,《Blood》杂志海外审稿人。主持国家、省市、部级等各级课题多项,获科研奖励10项,发表学术论文300余篇,主/参编血液学著作及教材24部。



侯明

山东大学齐鲁医院肿瘤中心主任,血液科主任,山东大学关键岗位教授,博士生导师。任中华医学会血液学分会常委,中国病理生理学会实验血液学分会常委,中国医师协会血液科医师分会常委,山东省医学会血液学分会主委,山东省抗癌协会血液肿瘤分会主委。

从事临床及教学工作20余年来,培养博士及硕士40余名,发表50余篇SCI论文,被他人引用500余次,其中单篇被引用最高达71次。获得2008、2010年教育部自然科学奖一等奖、2012年教育部自然科学奖二等奖,2009、2013年中华医学科技奖三等奖。



卢振霞

吉林大学中日联谊医院肿瘤血液科主任,硕士生导师,教授。中华医学会吉林省血液学分会副主任委员;中华医学会长春市血液学分会副主任委员;中国实验诊断学杂志编委。从事恶性肿瘤和血液病的临床、教学及科研工作30多年,培养研究生30余人。在核心期刊发表论文100余篇,参编论著10余部,主持国家自然科学基金项目1项,参加国家自然科学基金和863科研项目共3项、承担吉林省及长春市科委基金项目5项,获吉林省自然科学进步奖二等奖2项。

前 言

国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材《内科学 血液内科分册》的编写原则与思路的制订来源于国家卫生和计划生育委员会组织国内专家制定的《住院医师规范化培训内容与标准(试行)》总则与细则中的“内科培训细则”。

本书作为教材,反映了当今国内外先进学术思想和学术水平,力争体现出“全面性”“实践性”“规范性”“科学性”“先进性”“启发性”的特点。本书将紧扣“住院医师规范化培训”的要求,以病案为“引子”,引导正确的临床思维,着重分析血液科常见病的诊断、鉴别诊断和治疗。坚持“基本”和“规范”,强调临床实用性和可读性,使得住院医师在面对患者时,知道该干什么、怎么干以及如何提高,力争在繁忙的一线工作之余能通过自学和实践相结合,掌握血液内科专业理论和临床技能,具备独立正确诊治血液科常见病的能力,并为未来的血液科专科医师临床科研方法的建立提供素材和范例。

黄晓军 吴德沛

2015.11

目 录

第一章 贫血	1
第一节 概述	1
第二节 巨幼细胞性贫血	9
第三节 溶血性贫血	15
第四节 再生障碍性贫血	20
第五节 慢性病贫血	26
第二章 白细胞减少症	32
第三章 骨髓增生异常综合征	39
第四章 白血病	50
第一节 急性髓细胞性白血病	50
第二节 急性早幼粒细胞白血病	66
第三节 急性淋巴细胞白血病	72
第四节 慢性髓性白血病	85
第五节 慢性淋巴细胞白血病	92
第五章 恶性淋巴瘤	100
第一节 霍奇金淋巴瘤	100
第二节 非霍奇金淋巴瘤	108
第六章 浆细胞病	136
多发性骨髓瘤	136
第七章 骨髓增殖性肿瘤	148
第一节 真性红细胞增多症	148
第二节 原发性血小板增多症	154
第三节 原发性骨髓纤维化	158
第四节 嗜酸性粒细胞增多症	165
第八章 出血性疾病	172
第一节 概述	172
第二节 原发免疫性血小板减少症	178
第三节 过敏性紫癜	184
第四节 血栓性血小板减少性紫癜	188
第五节 血友病及其他先天性凝血因子缺乏症	193
第六节 弥散性血管内凝血	199
第九章 血栓性疾病	207
易栓症	207
第十章 造血干细胞移植	215
第一节 造血干细胞移植的适应证、禁忌证	215
第二节 造血干细胞移植供者的选择	219



第三节 造血干细胞移植的预处理方案	223
第四节 造血干细胞移植的并发症诊疗	229
第十一章 输血及输血不良反应	236
第十二章 临床技能	247
第一节 骨髓穿刺术和活检术	247
第二节 腰椎穿刺术和鞘内注射	249
中英文名词对照索引	252
附录 1 血液病常用英文缩写	253
附录 2 血液病常用英文缩写	254
附录 3 血液病常用英文缩写	255
附录 4 血液病常用英文缩写	256
附录 5 血液病常用英文缩写	257
附录 6 血液病常用英文缩写	258
附录 7 血液病常用英文缩写	259
附录 8 血液病常用英文缩写	260
附录 9 血液病常用英文缩写	261
附录 10 血液病常用英文缩写	262
附录 11 血液病常用英文缩写	263
附录 12 血液病常用英文缩写	264
附录 13 血液病常用英文缩写	265
附录 14 血液病常用英文缩写	266
附录 15 血液病常用英文缩写	267
附录 16 血液病常用英文缩写	268
附录 17 血液病常用英文缩写	269
附录 18 血液病常用英文缩写	270
附录 19 血液病常用英文缩写	271
附录 20 血液病常用英文缩写	272
附录 21 血液病常用英文缩写	273
附录 22 血液病常用英文缩写	274
附录 23 血液病常用英文缩写	275
附录 24 血液病常用英文缩写	276
附录 25 血液病常用英文缩写	277
附录 26 血液病常用英文缩写	278
附录 27 血液病常用英文缩写	279
附录 28 血液病常用英文缩写	280
附录 29 血液病常用英文缩写	281
附录 30 血液病常用英文缩写	282
附录 31 血液病常用英文缩写	283
附录 32 血液病常用英文缩写	284
附录 33 血液病常用英文缩写	285
附录 34 血液病常用英文缩写	286
附录 35 血液病常用英文缩写	287
附录 36 血液病常用英文缩写	288
附录 37 血液病常用英文缩写	289
附录 38 血液病常用英文缩写	290
附录 39 血液病常用英文缩写	291
附录 40 血液病常用英文缩写	292
附录 41 血液病常用英文缩写	293
附录 42 血液病常用英文缩写	294
附录 43 血液病常用英文缩写	295
附录 44 血液病常用英文缩写	296
附录 45 血液病常用英文缩写	297
附录 46 血液病常用英文缩写	298
附录 47 血液病常用英文缩写	299
附录 48 血液病常用英文缩写	300
附录 49 血液病常用英文缩写	301
附录 50 血液病常用英文缩写	302
附录 51 血液病常用英文缩写	303
附录 52 血液病常用英文缩写	304
附录 53 血液病常用英文缩写	305
附录 54 血液病常用英文缩写	306
附录 55 血液病常用英文缩写	307
附录 56 血液病常用英文缩写	308
附录 57 血液病常用英文缩写	309
附录 58 血液病常用英文缩写	310
附录 59 血液病常用英文缩写	311
附录 60 血液病常用英文缩写	312
附录 61 血液病常用英文缩写	313
附录 62 血液病常用英文缩写	314
附录 63 血液病常用英文缩写	315
附录 64 血液病常用英文缩写	316
附录 65 血液病常用英文缩写	317
附录 66 血液病常用英文缩写	318
附录 67 血液病常用英文缩写	319
附录 68 血液病常用英文缩写	320
附录 69 血液病常用英文缩写	321
附录 70 血液病常用英文缩写	322
附录 71 血液病常用英文缩写	323
附录 72 血液病常用英文缩写	324
附录 73 血液病常用英文缩写	325
附录 74 血液病常用英文缩写	326
附录 75 血液病常用英文缩写	327
附录 76 血液病常用英文缩写	328
附录 77 血液病常用英文缩写	329
附录 78 血液病常用英文缩写	330
附录 79 血液病常用英文缩写	331
附录 80 血液病常用英文缩写	332
附录 81 血液病常用英文缩写	333
附录 82 血液病常用英文缩写	334
附录 83 血液病常用英文缩写	335
附录 84 血液病常用英文缩写	336
附录 85 血液病常用英文缩写	337
附录 86 血液病常用英文缩写	338
附录 87 血液病常用英文缩写	339
附录 88 血液病常用英文缩写	340
附录 89 血液病常用英文缩写	341
附录 90 血液病常用英文缩写	342
附录 91 血液病常用英文缩写	343
附录 92 血液病常用英文缩写	344
附录 93 血液病常用英文缩写	345
附录 94 血液病常用英文缩写	346
附录 95 血液病常用英文缩写	347
附录 96 血液病常用英文缩写	348
附录 97 血液病常用英文缩写	349
附录 98 血液病常用英文缩写	350
附录 99 血液病常用英文缩写	351
附录 100 血液病常用英文缩写	352

第一章 贫 血

第一节 概 述

贫血是指人体外周血红细胞容量减少,低于正常范围下限,不能运输足够的氧至组织而产生的临床综合征。由于红细胞容量测定较复杂,临床上常以血红蛋白(Hb)浓度来代替。我国学者认为在我国海平面地区,成年男性 $Hb < 120g/L$,成年女性(非妊娠) $Hb < 110g/L$,孕妇 $Hb < 100g/L$ 就可诊断为贫血。国外一般采用1972年WHO制订的诊断标准,在海平面地区, Hb 低于下述水平诊断为贫血:6个月到小于6岁儿童 $110g/L$,6~14岁儿童 $120g/L$,成年男性 $130g/L$,成年女性 $120g/L$,孕妇 $110g/L$ 。

【分类】

基于不同的临床特点,贫血有不同的分类。如:按贫血进展速度分急、慢性贫血;按红细胞形态分大细胞性贫血、正常细胞性贫血和小细胞低色素性贫血;按血红蛋白浓度分轻度、中度、重度和极重度贫血;按骨髓红系增生情况分增生不良性贫血(如再生障碍性贫血)和增生性贫血等;按发病机制或(和)病因分类分为:红细胞生成减少、红细胞破坏过多和失血性贫血。诸种分类虽对辅助诊断和指导治疗有一定意义,但依据发病机制或(和)病因的分类更能反映贫血的病理本质。

【临床表现】

贫血所致的病理生理学改变是血液携氧能力下降,导致各器官和组织低氧或缺氧状态。贫血临床表现如下:

1. 皮肤黏膜苍白。
2. 神经系统 乏力、头痛、眩晕、萎靡、晕厥、失眠、多梦、耳鸣、眼花、记忆力减退、注意力不集中等。
3. 呼吸循环系统 呼吸、心率加快,活动后心悸、气短;重度贫血时,即使平静状态也可能有气短甚至端坐呼吸;长期贫血,心脏超负荷工作且供血不足,会导致贫血性心脏病。
4. 消化系统 消化不良、腹部胀满、食欲减低、大便规律和性状的改变等。
5. 泌尿生殖系统 少尿、多尿、低比重尿,性功能减退,育龄期女性可出现月经周期紊乱。
6. 内分泌免疫系统 长期贫血会影响甲状腺、性腺、肾上腺、胰腺的功能,会改变红细胞生成素和胃肠激素的分泌。机体免疫功能低下,易患各类病原微生物感染。

首次门诊记录

患者女性,56岁,因“面色苍白、乏力3年,伴反酸、嗝气、纳差加重半年”就诊。3年前出现面色苍白、全身乏力、易困倦,伴反酸、嗝气、食欲缺乏、纳差,稍进食即腹胀不适。曾多次服用中药治疗,无效。半年来上述症状明显加重,伴腹痛、头晕、耳鸣,稍活动即心悸、气促,无血便和柏油样大便、无尿色异常。在当地医院查血常规示贫血(具体不详),予硫酸亚铁治疗3周,未见明显疗效。发病来体重减轻5kg。

【问题1】据上述病史,疑诊该患者何病?

思路1:患者中老年,女性,病史3年,以“面色苍白、乏力”为主要症状就诊,临床表现提示



为贫血,既往实验室检查亦证实贫血。贫血是患者到医院就诊最为常见的原因之一,亦是许多疾病的共同表现。患者同时伴随反酸、嗝气、纳差等消化系统症状。该患者同时出现两系统症状,应注意鉴别是同一疾病引起,还是同时患有两种疾病。该患者贫血症状为主,首先重点考虑贫血,贫血是一种临床最常见的综合征,而不是一种独立的疾病。因此需进一步追踪引发贫血的疾病,查明贫血原因。

思路2: 该患者可疑血液系统和消化系统疾患,应首先检查血常规、网织红细胞及便常规(包括便潜血)。

注意事项: 对贫血患者,一定要检查网织红细胞。网织红细胞(reticulocyte, Ret)是骨髓幼稚红细胞到成熟红细胞过渡阶段,间接反映骨髓红系增生(或对贫血的代偿)情况,因对贫血的诊断有重要意义。

初步门诊实验室检查结果

血常规: WBC $4.82 \times 10^9/L$, RBC $2.9 \times 10^{12}/L$, Hb 52g/L, PLT $336 \times 10^9/L$, Hct 26%, DC: N 69%, L 24%, M 6%, E 1%, MCV 60fl, MCH 254pg, MCHC 264g/L, Ret 1.2%。

便常规: 黄褐色、软便, 潜血(++).

【问题2】 初步的检查结果有何临床意义?

思路1:

1. 患者血常规及 Ret

(1) 该患者 RBC、Hb 及 Hct 均低于正常值范围下限,故确认为贫血。对于一个贫血患者,首先对贫血进行简单分类,评价贫血程度等。该患者 MCV、MCH 及 MCHC 均显著低于正常值范围下限, Hb 和 RBC 系数($62:3.2 < 30:1$)比减低,均提示为小细胞低色素性贫血。患者 Hb 52g/L,为重度贫血,体征和贫血症状与贫血程度相吻合,提示贫血发生时间长、进展较慢。网织红细胞比例大致正常,可初步排除 Ret 减少的骨髓红系衰竭性疾病,如纯红细胞再生障碍性贫血、急性再生障碍性贫血等;引发 Ret 升高的骨髓红系代偿性增生性贫血,如自身免疫性溶血性贫血、急性失血等。

(2) 小细胞低色素性贫血合并血小板升高,首先考虑慢性失血所致的贫血,血小板可能代偿性升高。

(3) 依据发病机制或(和)病因的贫血分类,更能反映贫血的病理本质,以利于查明贫血的性质和原因。是血液系统疾病,还是其他疾病的继发贫血?需进一步查骨髓等。

2. 便常规 患者大便黄褐色,无大便带血,无黑便及柏油样便,但潜血试验(++)提示为隐性失血。

知识点

贫血诊断标准的注意事项

婴儿、儿童及妊娠妇女的血红蛋白浓度较成人低,久居高原地区居民的血红蛋白正常值较海平面居民为高。同时在妊娠、低蛋白血症、充血性心力衰竭、脾大及巨球蛋白血症时,血浆容量增加,此时即使红细胞容量是正常的,但因血液被稀释,血红蛋白浓度降低,容易被误诊为贫血(常见于妊娠期后3个月、少尿性肾衰竭及充血性心力衰竭所致的体内水过多和部分低蛋白血症、充血性脾大等);在脱水或失血等循环血容量减少时,由于血液浓缩,血红蛋白浓度增高,即使红细胞容量减少,有贫血也不容易表现出来,容易漏诊。因此,在判定有无贫血时,应考虑上述影响因素。



知识点

贫血临床表现和贫血的严重程度不一定完全吻合

贫血的临床表现与5个因素有关:贫血的病因(包括引起贫血的相关疾病),贫血导致血液携氧能力下降的程度,贫血时血容量下降的程度,发生贫血的速度和血液、循环、呼吸等系统对贫血的代偿和耐受能力。贫血如发生缓慢,机体能逐渐适应,则症状较贫血程度轻,病人自觉症状不十分典型,反之,若贫血进展急剧,虽然贫血程度不甚重,但患者症状可以很重,甚至发生循环衰竭。

思路2: 该患者为重度小细胞低色素性贫血伴血小板升高,合并消化道隐性失血。

小细胞低色素性贫血临床最常见于:缺铁性贫血,慢性病贫血,铁粒幼细胞贫血,珠蛋白生成障碍性贫血(地中海贫血),铅中毒等。

结合上述病史,首先考虑缺铁性贫血,病因为消化道慢性失血,需进一步查铁代谢相关指标证实。但该患者曾补铁治疗疗效不佳,其他小细胞低色素性贫血亦不排除,需详细询问病史、家族史、体格检查及查EPO水平、肝肾功能、骨髓穿刺等检查。(图1-1-1)

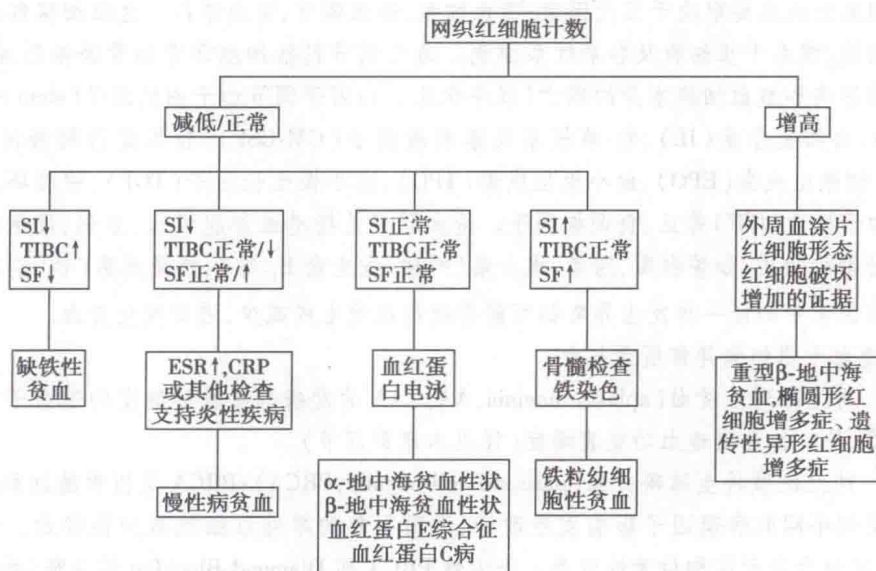


图 1-1-1 小细胞低色素性贫血病因诊断

该患者中老年,消瘦,体重下降明显,有消化道隐性失血,既要考虑消化道溃疡等,亦不排除消化道肿瘤。肿瘤既可导致缺铁性贫血,也可导致慢性病贫血(ACD),ACD亦表现为小细胞低色素性贫血。请消化科会诊,进行鉴别诊断。

知识点

贫血的分类标准

贫血的严重程度划分标准

血红蛋白浓度	<30g/L	30 ~ 59g/L	60 ~ 90g/L	>90g/L
贫血严重程度	极重度	重度	中度	轻度



贫血的细胞学分类

类型	MCV(fl)	MCHC(%)	常见疾病
大细胞性贫血	>100	32~35	巨幼细胞贫血、伴网织红细胞大量增生的溶血性贫血、骨髓增生异常综合征、肝疾病
正常细胞性贫血	80~100	32~35	再生障碍性贫血、纯红细胞再生障碍性贫血、溶血性贫血、骨髓病性贫血、急性失血性贫血
小细胞低色素性贫血	<80	<32	缺铁性贫血 铁粒幼细胞性贫血 珠蛋白生成障碍性贫血

注:MCV,红细胞平均体积;MCHC,红细胞平均血红蛋白浓度

知识点

依据贫血发病机制或(和)病因的分类

(一) 红细胞生成减少性贫血

红细胞生成主要取决于三大因素:造血细胞、造血调节、造血原料。造血细胞包括多能造血干细胞、髓系干祖细胞及各期红系细胞。造血调节包括细胞调节如骨髓基质细胞、淋巴细胞的影响和造血细胞本身的凋亡(程序化死亡);因子调节如干细胞因子(stem cell factor, SCF)、白细胞介素(IL)、粒-单核系集落刺激因子(GM-CSF)、粒系集落刺激因子(G-CSF)、红细胞生成素(EPO)、血小板生成素(TPO)、血小板生长因子(TGF)、肿瘤坏死因子(TNF)和干扰素(IFN)等正、负调控因子。造血原料是指造血细胞增殖、分化、代谢以及细胞构建必需的物质,如蛋白质、脂类、维生素(叶酸、维生素B₁₂等)、微量元素(铁、铜、锌等)等。这些因素中的任一种发生异常都可能导致红细胞生成减少,进而发生贫血。

1. 造血干祖细胞异常所致贫血

(1) 再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA):AA的发病与原发和继发的造血干祖细胞缺陷有关,是一种骨髓造血功能衰竭症(详见本章第四节)。

(2) 纯红细胞再生障碍性贫血(pure red cell anemia, PRCA):PRCA是指骨髓红系造血干祖细胞受到不同的病理因子影响发生改变,进而引起的单纯红细胞减少性贫血。依据病因,该病可分为先天性和后天性两类。先天性PRCA即Diamond-Blackfan综合征,系遗传所致;后天性PRCA包括原发、继发两亚类。20世纪70年代以来,有学者发现部分原发性PRCA患者血清中有自身EPO或幼红细胞抗体。继发性PRCA主要有药物相关型、感染相关型(细菌和病毒,如微小病毒B19、肝炎病毒等)、自身免疫病相关型、淋巴细胞增殖性疾病相关型(如胸腺瘤、淋巴瘤、浆细胞病和淋巴细胞白血病等)、部分髓系恶性克隆性疾病相关型(如白血病前期)以及急性再生障碍危象等。根据疾病进程和患者年龄,可将PRCA分为急性型、慢性幼儿型(先天性)和慢性成人型。

(3) 先天性红细胞生成异常性贫血(congenital dyserythropoietic anemia, CDA):CDA是一类遗传性红系干祖细胞良性克隆异常所致的、以红系无效造血和形态异常为特征的难治性贫血。根据遗传方式,该病可分为常染色体隐性遗传型和显性遗传型。

(4) 造血系统恶性克隆性疾病:包括骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)及各类造血系统肿瘤性疾病。这些疾病是因为多能造血干细胞或髓系干祖细胞发生了质的异常,高增生、低分化,甚至造血调节也受到影响,从而使正常成熟红细胞减少而发生贫血。



2. 造血调节异常所致贫血

(1) 骨髓基质细胞受损所致贫血:骨髓坏死、骨髓纤维化、骨髓硬化症、大理石病、各种髓外肿瘤性疾病的骨髓转移以及各种感染或非感染性骨髓炎,均可因损伤骨髓基质细胞及造血微环境(也可损伤造血细胞)而影响血细胞生成,导致贫血。

(2) 淋巴细胞功能亢进所致贫血:T细胞功能亢进可通过细胞毒性T细胞直接杀伤(穿孔素)或(和)T细胞因子介导造血细胞凋亡而使造血功能衰竭(AA)。B细胞功能亢进可产生抗骨髓细胞自身抗体,进而破坏或抑制造血细胞导致造血功能衰竭(免疫相关性全血细胞减少)。

(3) 造血调节因子水平异常所致贫血:肾功能不全、垂体或甲状腺功能低下和肝病等均可因产生EPO不足而产生贫血。肿瘤性疾病或某些病毒感染会诱导机体产生较多的TNF、IFN、炎症因子等造血负调控因子,故也会抑制造血,导致贫血。近年发现 hepcidin 是调节饮食中铁吸收和巨噬细胞中铁释放的主要激素,贫血和低氧时其分泌减少,促进红细胞对铁の利用,然而,感染和炎症因子诱导 hepcidin 分泌,使血浆中游离铁浓度减低,导致铁利用障碍。慢性病贫血(anemia of chronic disease, ACD)即属此类。

(4) 造血细胞凋亡亢进所致贫血:有学者提出阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)有“双重发病机制”:一为PNH异常造血克隆扩增,二为T细胞介导的正常造血细胞凋亡。AA患者造血功能衰竭主要是造血细胞凋亡所致。

3. 造血原料不足或利用障碍所致贫血

(1) 叶酸或维生素B₁₂缺乏或利用障碍所致贫血:由于各种生理或病理因素导致机体叶酸或维生素B₁₂绝对或相对缺乏或利用障碍所引起的巨幼细胞贫血,是临床上常见的贫血之一(详见本章第二节)。

(2) 缺铁和铁利用障碍性贫血:这是临床上最常见的贫血。缺铁和铁利用障碍影响血红素合成,故有学者称该类贫血为血红素合成异常性贫血。该类贫血的红细胞体积变小,中央淡染区扩大,属于小细胞低色素性贫血(详见本章第二节)。

(二) 红细胞破坏过多性贫血

即溶血性贫血(hemolytic anemia, HA)(详见本章第三节)。

(三) 失血性贫血

失血性贫血根据失血速度分急性和慢性,根据失血量分轻、中、重度,根据失血的病因分出凝血性疾病(如特发性血小板减少性紫癜、血友病和严重肝病等)和非出凝血性疾病(如外伤、肿瘤、结核、支气管扩张、消化性溃疡、肝病、痔疮、泌尿生殖系统疾病等)。慢性失血性贫血往往合并缺铁性贫血。

【问题3】为明确诊断,该患者还需进行哪些检查?

- (1) 应详细询问现病史和既往史、家族史、营养史、月经生育史及危险因素暴露史等。
- (2) 全面体格检查。
- (3) 血涂片。
- (4) 凝血功能。
- (5) 骨髓涂片+铁染色。
- (6) EPO水平。
- (7) 血三项+铁四项。
- (8) 肝肾功能。
- (9) 尿常规。
- (10) 消化科会诊,胃镜检查+活检+肿瘤标志物。



入院后进一步检查

1. 病史 无呕血、血便及柏油样便,无痔疮史;无咯血;无泌尿系统的血尿及酱油样小便等尿色异常改变。既往体健,无高血压病、糖尿病、类风湿关节炎等慢性病史;无毒品、放射线接触史;无烟酒嗜好;无月经量增多史,已停经7年;育一子,身体健康;祖籍天津,生长于原籍,家族中无类似本病病史及遗传病史。

2. 体格检查 营养略差,形体偏瘦,毛发干枯,指甲扁平,无光泽,皮肤干燥、苍白,浅表淋巴结无肿大,无巩膜黄染,舌苔薄、淡白,胸骨无压痛,心率92次/分,律齐,腹软无压痛,无包块,肝脾肋缘下未触及,四肢关节无畸形,无活动障碍,双下肢无水肿。

3. 实验室检查

(1) 血涂片:成熟红细胞大小不一,以小细胞为主,染色浅淡,中心淡染区扩大(图1-1-2)。

(2) 尿常规:无异常,尿潜血(-)。

(3) 凝血功能:FIB 4.6mg/L, D-dimer 580μg/ml,余(-)。

(4) 肝肾功能:均正常。

(5) 血三项:叶酸12.75ng/ml(5.31~24),维生素B₁₂ 427.00pgm/ml(211~911pgm/ml),铁蛋白(SF) 4.60ng/ml(10~291ng/ml);铁四项:血清铁(ST)2.1μmol/L(5.4~28.6μmol/L),总铁结合力(TIBC)102.9μmol/L(40.8~76.6μmol/L),不饱和铁结合力(SF)100.8μmol/L(19.7~66.2μmol/L)。

(6) EPO 255.00mIU/ml(3.4~31mIU/ml)。

(7) 骨髓及骨髓铁染色:增生明显活跃,红系比例27.5%,以中晚幼红为主,细胞体积减小,核染色质致密,胞浆少,边缘不整齐,核浆发育不平衡,呈核老浆幼。成熟红大小不一,以小细胞为主(图1-1-3)。铁染色:细胞外铁(-),铁幼粒细胞10%,未见环形铁粒幼细胞。

(8) 请消化科会诊,完善相关检查:HP(+),胃镜提示:黏膜粗糙不平,红白相间,胃窦部可见0.6cm×0.6cm溃疡;组织病理活检:中到重度萎缩性胃炎,中度肠化生,轻度不典型增生。肿瘤标志物:甲胎蛋白3.25ng/ml(0~20ng/ml),铁蛋白1.34ng/ml(4.6~204ng/ml),癌胚抗原0.94ng/ml(0~5ng/ml),糖链抗原19-9 10.33U/ml(0~37U/ml),糖链抗原2427.1U/ml(0~20U/ml),糖链抗原15313.10U/ml(0~30U/ml),人附睾上皮分泌蛋白4(HE4)54.47PM(<150PM)。诊断:消化道出血;胃溃疡;慢性萎缩性胃炎。

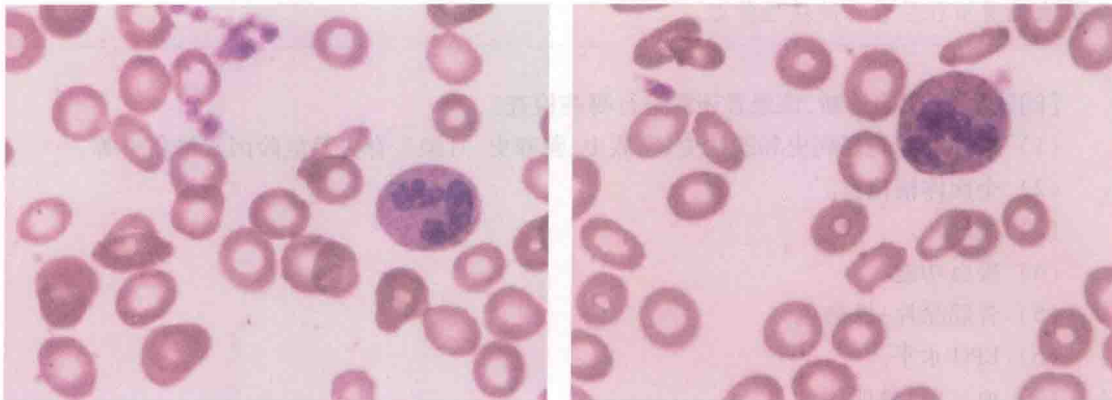


图1-1-2 外周血涂片

成熟红细胞大小不一,以小细胞为主,染色浅淡,中心淡染区扩大

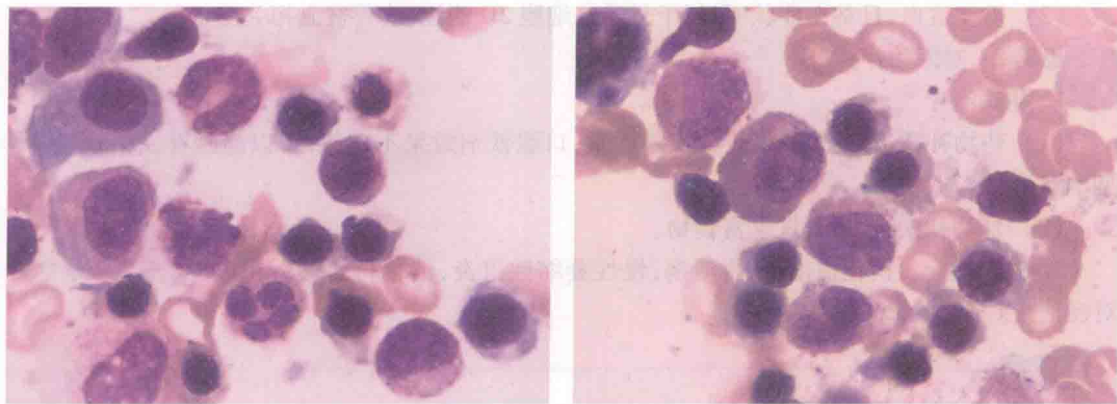


图 1-1-3 骨髓涂片

细胞体积减小,核染色质致密,胞浆少,边缘不整齐,核浆发育不平衡,呈核老浆幼。成熟红大小不一,以小细胞为主

知识点

贫血的实验室检查分为血常规、骨髓和贫血发病机制检查

1. 血常规检查 血常规检查可以确定有无贫血,贫血是否伴白细胞或血小板数量的变化。红细胞参数(MCV、MCH及MCHC)反映红细胞大小和血红蛋白改变,为贫血的病理机制诊断提供相关线索。血红蛋白测定为贫血严重程度的判定提供依据。网织红细胞计数间接反映骨髓红系增生(或对贫血的代偿)情况。外周血涂片可观察红细胞、白细胞、血小板数量或形态改变,有否疟原虫和异常细胞等。

2. 骨髓检查 包括骨髓细胞涂片和骨髓活检。涂片分类反映骨髓细胞的增生程度、细胞成分、比例和形态变化。活检反映骨髓造血组织的结构、增生程度、细胞成分和形态变化。骨髓检查提示贫血时注意造血功能高低及造血组织是否出现肿瘤性改变,是否有坏死、纤维化或大理石变,是否有髓外肿瘤细胞浸润等。凭骨髓检查评价患者造血功能时,必须注意骨髓取样的局限性,一个部位骨髓增生减低或血常规结果矛盾时,应做多部位骨髓检查。

3. 贫血的发病机制检查 包括缺铁性贫血的铁代谢及引起缺铁的原发病检查;巨幼细胞性贫血的血清叶酸和维生素 B_{12} 水平测定及导致此类造血原料缺乏的原发病检查;失血性贫血的原发病检查;溶血性贫血的红细胞膜、酶、珠蛋白、血红素、自身抗体、同种抗体或PNH克隆等检查;骨髓造血衰竭性贫血的造血细胞质的异常(如染色体、抗原表达、细胞周期、功能、基因等)、T细胞调控(T细胞亚群及其分泌的因子)、B细胞调控(骨髓细胞自身抗体)检查,以及造血系统肿瘤性疾病和其他系统继发性贫血的原发病检查。

【问题4】该患者的诊断是什么?

思路:该患者家族史及血涂片可排除珠蛋白生成障碍性贫血(地中海贫血);无毒物及射线接触史、及体格检查可排除铅中毒;铁代谢、骨髓涂片及铁染色结果排除慢性病贫血、铁粒幼细胞贫血;肝肾功能、EPO水平及尿常规等可排除肾性贫血。依据缺铁性贫血诊断标准(详见本章第二节),诊断为缺铁性贫血。

根据上述诊断标准,该患者综合诊断为:①缺铁性贫血;②消化道出血;③胃溃疡;④慢性萎缩性胃炎。

【问题5】该患者如何治疗?

思路1:对症治疗—重度贫血的紧急处理

(1) 绝对卧床休息,避免活动,坐立或起床时,动作缓慢,避免晕厥。



(2) 重度贫血,且贫血症状明显,予悬浮红细胞 2U 输注,改善贫血相关症状。

思路 2: 对因治疗

1. 补铁治疗

(1) 药物补铁治疗:该患者胃部疾病严重,口服铁剂效果不理想,予以静脉补铁治疗。(详见本章第二节)

(2) 食物补铁:食用含铁丰富食物。

2. 去因治疗 消化道出血,胃溃疡,慢性萎缩性胃炎,消化科会诊后予以“胃三联”等专科对症治疗。

知识点

贫血患者的输血原则

1. 贫血患者主要是红细胞数的减少,即使有的患者白细胞或(及)血小板数减少,都应该输浓缩红细胞,而不是输全血。

2. 临床上输红细胞治疗贫血是为了消除或减轻症状,而不是为了纠正血红蛋白和红细胞数,使其达到正常值,特别是对慢性贫血患者给予输血时,一定要考虑改善症状与输血而造成的不良反应及输血而造成的不良反应及输血传播性疾病发生率的关系。

3. 输浓缩红细胞治疗贫血只是一种对症治疗,应该寻找贫血的原因,予以根本治疗。

4. 单纯用 Hb、红细胞数来确定是否需要输注红细胞是不合理的。更重要的是是否有临床适应证,以血红蛋白、红细胞数下降速率和生理代偿功能来决定。

输注适应证:原则上血红蛋白 $>90\text{g/L}$ 时不予以输血;血红蛋白 $<60\text{g/L}$ 时应考虑输血;血红蛋白在 $60\sim 90\text{g/L}$ 之间时,应根据患者的贫血程度、心肺代偿功能、有无代谢率增高以及年龄等因素决定。

知识点

贫血的治疗

贫血性疾病的治疗分“对症”和“对因”两类。

(一) 对症治疗

目的是减轻重度血细胞减少对患者的致命影响,为对因治疗发挥作用赢得时间。具体内容:重度贫血患者、老年人或合并心肺功能不全的贫血患者应输红细胞,纠正贫血,改善体内缺氧状态;急性大量失血患者应及时输血或红细胞及血浆,迅速恢复血容量并纠正贫血;对贫血合并出血者,应根据出血机制的不同采取不同的止血治疗(如重度血小板减少应输血小板);对贫血合并感染者,应酌情予抗感染治疗;对贫血合并其他脏器功能不全者,应根据脏器的不同及功能不全的程度而施予不同的支持治疗;先天性溶血性贫血多次输血并发血色病者应予去铁治疗。

(二) 对因治疗

实乃针对贫血发病机制的治疗。如缺铁性贫血补铁及治疗导致缺铁的原发病;巨幼细胞贫血补充叶酸或维生素 B_{12} ;自身免疫性溶血性贫血采用糖皮质激素;遗传性球形细胞增多症脾切除;造血干细胞异常性贫血采用干细胞移植;AA 采用抗淋巴(胸腺)细胞球蛋白、环孢素及造血正调控因子(如雄激素、G-CSF、GM-CSF 或 EPO 等);ACD 及肾性贫血采用 EPO;肿瘤性贫血采用化疗或放疗;免疫相关性贫血采用免疫抑制剂;各类继发性贫血治疗原发病等。



知识

贫血的疗效标准

抗贫血治疗有效标准:一般认为至少血红蛋白上升 15g/L 才能有效,上升 20g/L 以上比较可靠。贫血纠正标准:Hb 恢复正常,停用抗贫血治疗后能保持 Hb 正常水平至少要在 3 个月以上。[需注意,Hb 值的个体变异,Hb 值一天之内早晚可有差异,但一般相差不超过 10g/L 。女性月经前血浆量增加,Hb 量(g/L)会降低,每天相差可达 $8\sim 32\text{g/L}$ (平均 17.5g/L)。]

(邵宗鸿)

第二节 巨幼细胞性贫血

巨幼细胞性贫血(megaloblastic anemia, MA)多为叶酸(folic acid)和(或)维生素 B_{12} (vitamin B_{12} , VitB_{12})缺乏,造血细胞 DNA 合成障碍而导致的骨髓和外周血细胞“巨幼样变(megaloblastic change)”的一种大细胞性贫血。

叶酸和 VitB_{12} 均为 DNA 合成过程中的重要辅酶,缺乏时由于 DNA 合成障碍,细胞核发育滞后于细胞质,呈现为细胞生长与分裂失衡,细胞体积增大。造血系统红、粒、巨三系均可受累,骨髓形态学特征为三系各阶段细胞出现“巨幼变”。同时,未发育成熟的红细胞在骨髓内破坏,形成原位溶血。叶酸和 VitB_{12} 缺乏还可影响胃肠道等更新较快的细胞,表现出消化系统症状。

VitB_{12} 缺乏使同型半胱氨酸转化为蛋氨酸酶系生化反应受阻,体内蓄积的同型半胱氨酸抑制神经纤维髓磷脂蛋白甲基化,影响神经系统功能。 VitB_{12} 缺乏还使甲基丙二酰辅酶 A 不能转化为丁二酰辅酶 A,而转化为甲基丙二酸,后者合成异常脂肪酸,掺入到神经鞘磷脂,导致神经传导异常。同型半胱氨酸向蛋氨酸转化需要甲基四氢叶酸提供甲基,叶酸缺乏时,也可引起同型半胱氨酸蓄积。

学习
笔记

首次门诊记录

患者女性,60岁,于3年前无明显诱因出现头晕乏力,因不影响生活未诊治。近6个月上述症状加伴舌痛及手足麻木。食欲减退,偶有上腹部胀痛、恶心未吐。二便如常,体重下降约3kg。1周前就诊于当地医院行血常规 $\text{RBC } 2.06 \times 10^{12}/\text{L}$, $\text{Hb } 82\text{g/L}$, $\text{MCV } 118.6\text{fl}$, $\text{WBC } 3.0 \times 10^9/\text{L}$, $\text{PLT } 78 \times 10^9/\text{L}$ 。既往体健,近10年素食。无毒物、放射线接触史,无烟酒嗜好,无家族病史,否认肝病史,无特殊药物应用史。

【问题1】上述病史,该患者怀疑的诊断有哪些?

思路1:全血细胞减少是非特异性实验室指标,可为血液系统疾病或其他系统疾病血液学表现。

再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、低增生性白血病、急性造血停滞、巨幼细胞性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿、范可尼贫血等血液病均可出现全血细胞减少。结缔组织病、慢性肝肾疾病、甲状腺功能减退、恶性肿瘤骨髓转移等非血液系统疾病也可伴有全血细胞减少。因此要结合病史、症状、体征,考虑可能的疾病。

思路2:问诊时应注意询问常见全血细胞减少疾病的相关病因及临床表现。

如是否有长期素食、饮食不佳或酗酒,有无胃部手术或胃肠及肝脏、胰腺病史。是否有化学物质、放射线暴露史及药物应用史。伴不伴有发热、皮肤黏膜出血、茶色或酱油色尿。有无脱发、关节疼痛等。



【问题2】为明确诊断,需进行哪些检查?

思路1:体格检查时应注意全血细胞减少相关体征。

查体:中度贫血貌,全身皮肤无出血点,浅表淋巴结无肿大。巩膜轻度黄染,舌乳头萎缩,舌面光滑,呈牛肉舌。胸骨无压痛。心率86次/分,肝脾肋下未触及。双侧巴宾斯基征阴性。

思路2:辅助检查。应进行外周血涂片、骨髓象分析,明确外周及骨髓造血细胞形态特征;网织红细胞计数,了解骨髓造血功能及代偿情况;行生化常规及尿常规检查,注意有无溶血相关胆红素、乳酸脱氢酶、尿胆原升高;测定叶酸及 VitB₁₂ 血清水平;胃镜检查排除胃部疾病。

检查回报

1. 血常规+血涂片 RBC $2.5 \times 10^{12}/L$, WBC $2.0 \times 10^9/L$, PLT $70 \times 10^9/L$, Hb 75g/L, MCV 110fl, 中性粒细胞% 62.2%, 淋巴细胞% 29%, 单核细胞 6.7%, 嗜酸性粒细胞% 1.4%, 嗜碱性粒细胞% 0.7%。外周血涂片:红细胞体积增大,中性粒细胞分叶过多,5叶者达7%(图1-2-1)。

2. 网织红细胞百分数 0.45% (0.5% ~ 1.5%)。

3. 生化常规 ALT 26IU/L (0 ~ 40.0), AST 31IU/L (0 ~ 40.0), TP 65g/L (62.0 ~ 83.0), ALB 35g/L (32.0 ~ 55.0), ALP 52IU/L (30.0 ~ 120.0), GGT 33IU/L (8.0 ~ 57.0), TBIL 29.5 μ mol/L (5.0 ~ 21.0), DBIL 9.9 μ mol/L (0 ~ 3.4), IBIL 19.6 μ mol/L (3.4 ~ 13.5), LDH 400IU/L (80.0 ~ 248.0), CREA 62 μ mol/L (48.0 ~ 100.0), BUN 5.8mmol/L (2.8 ~ 7.6), GLU 5.68mmol/L (3.90 ~ 6.10)。

4. 尿常规 WBC 24/ μ l (0 ~ 25.0), RBC 8.10/ μ l (0 ~ 25.0), CAST 2.61 (0 ~ 10.0), BACT 180/ μ l (0 ~ 200), KET (-), pH 5.5 (5.5 ~ 8.5), GLU (-), PRO (-), URO (-), BIL (+)。

5. 血清叶酸及 VitB₁₂ 血清叶酸 20nmol/L (正常值>12.2nmol/L), 血清 VitB₁₂ 65pmol/L (正常值>156pmol/L)。

6. 骨髓形态学检查 增生明显活跃, G=45%、E=48.5%、G/E=0.93 (粒:红比值倒置)。可见巨晚幼粒细胞、粗大杆状核粒细胞及多分叶粒细胞。红系增生活跃, 可见各阶段巨幼红细胞, 其胞体较大、核染色质粗松。巨核细胞可见多分叶现象。

7. 胃镜检查 食管:食管黏膜光滑柔软, 血管纹理清晰, 扩张度好, 齿状线清晰。贲门:黏膜光滑, 未见异常。胃底:未见异常。胃体:黏膜光滑, 柔软, 色泽呈橘红色, 有少量黏液附着, 蠕动可。胃角:弧度存在, 黏膜光滑柔软, 蠕动可。胃窦:黏膜光滑, 色泽呈橘红色, 可见少量黏液附着, 蠕动尚可。幽门:呈圆形, 开闭自如, 黏膜光滑柔软。十二指肠:球部及降部未见异常。结论:未见明显异常。

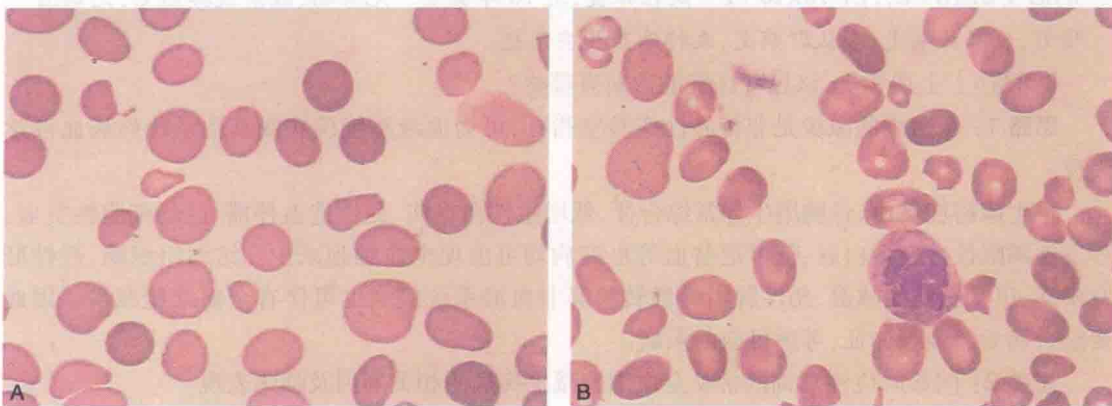


图1-2-1 巨幼细胞性贫血外周血细胞涂片
红细胞体积增大,中性粒细胞分叶过多



思路3：结果分析。

该患者为老年女性,缓慢起病,以头晕、乏力为主要临床表现。近期加重并出现舌痛和手足麻木。血常规全血细胞减少、红细胞平均体积增大,网织红细胞略低。外周血图片红细胞体积增大,粒细胞多分叶,5叶者7%。查体:贫血,轻度黄疸,舌乳头萎缩。结合患者长期素食,诊断首先考虑巨幼细胞性贫血。轻度黄疸可为叶酸和(或)VitB₁₂缺乏所致的原位溶血表现。但对于老年患者,外周血三系减少,平均红细胞体积增大应注意有无骨髓增生异常综合症可能。贫血、黄疸还应注意溶血性疾病。

知识点

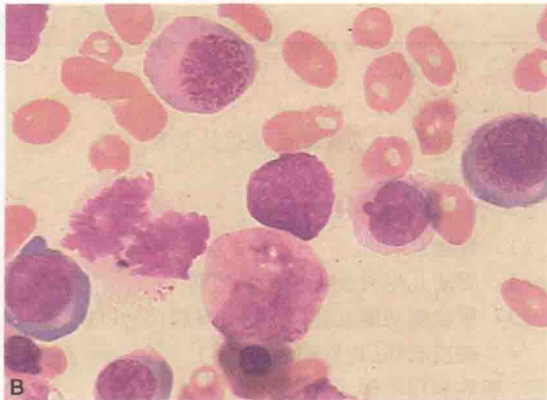
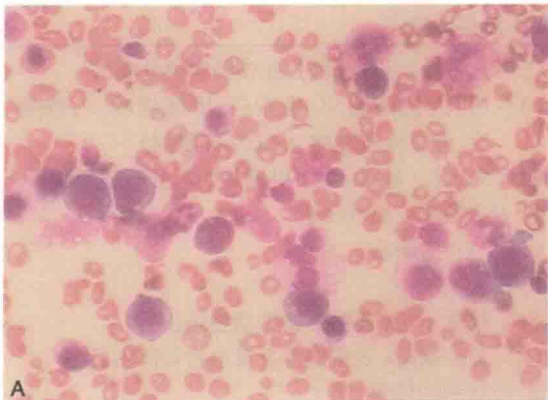
大细胞性贫血的鉴别诊断

1. 巨幼细胞性贫血 多为叶酸和(或)VitB₁₂缺乏所致血细胞DNA合成障碍而引起血细胞核浆发育分离,表现为外周血和骨髓血细胞形态学异常的一种大细胞性贫血。可伴有叶酸和(或)VitB₁₂缺乏所致的血液系统外的消化系统和神经系统临床表现。
2. 骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS) MDS以贫血为主要表现,外周血常三系减少及红细胞体积增大的恶性血液病。该病为起源于造血干/祖细胞的一组高度异质性克隆性疾病。病态造血为其主要形态学特征,表现为一系或多系血细胞形态异常,骨髓病态造血和无效造血。骨髓和(或)外周血可伴有原始细胞增多。40%~60%者有细胞遗传学异常。具有高度向急性白血病转化风险。血清叶酸和VitB₁₂水平正常。
3. 溶血性贫血 贫血、黄疸是溶血性贫血的主要临床表现。其中自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)可因反复溶血导致叶酸缺乏而表现为大细胞性贫血。但该病为免疫介导的获得性疾病,机体产生针对自身红细胞的抗体,引起红细胞破坏。90%以上直接抗人球蛋白试验阳性,网织红细胞多明显增高。

第二次门诊记录

相关检查回报:血液生化 LDH 400U/L(80~248U/L),IBIL 19.6μmol/L(3.4~13.5μmol/L);尿胆原(+);血清叶酸 20nmol/L(正常值>12.2nmol/L),血清 VitB₁₂ 65pmol/L(正常值>156pmol/L)。胃镜检查未见明显异常。

骨髓检查骨髓象:骨髓象:增生明显活跃(图1-2-2A),G=45%、E=48.5%、G/E=0.93(粒:红比值倒置)。可见巨晚幼粒细胞(图1-2-2B)、粗大杆状核粒细胞及多分叶粒细胞。红系增生活跃,可见各阶段巨幼红细胞(图1-2-2C),其胞体较大、核染色质粗松。巨核细胞可见多分叶现象(图1-2-2D)。



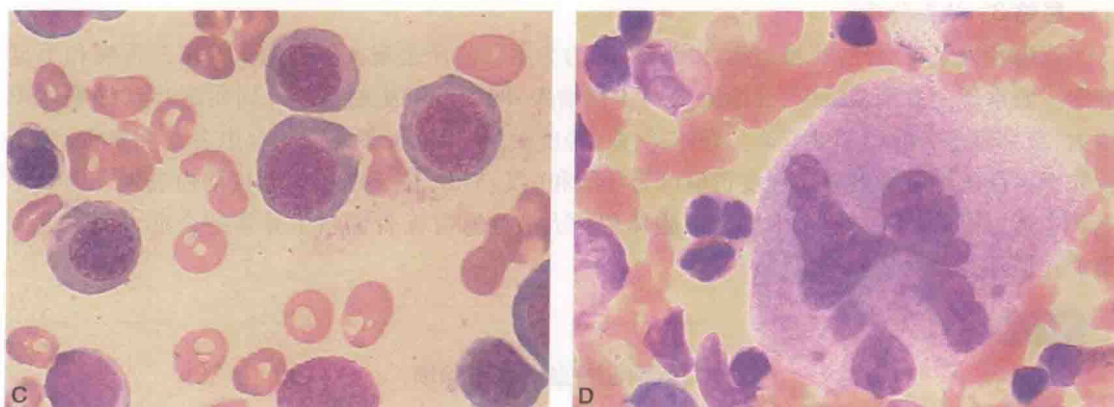


图 1-2-2 巨幼贫患者骨髓象

【问题3】该患者诊断是什么？

思路1：根据患者长期素食史，贫血、舌痛、手足麻木表现；血常规三系减少，平均红细胞体积减低，血涂片可见大红细胞，粒系多分叶，血LDH升高，VitB₁₂水平下降，骨髓增生活跃，三系巨幼改变，可明确诊断为VitB₁₂缺乏所致的巨幼细胞性贫血。

思路2：VitB₁₂缺乏原因。结合患者有长期素食史，行胃镜检查未见明显异常，无明显吸收障碍性疾病，VitB₁₂缺乏原因考虑为摄入不足所致。

知识点

巨幼细胞性贫血诊断标准

1. 临床表现 ①贫血症状；②消化系统症状；③神经系统症状。
2. 实验室检查
 - (1) 大细胞性贫血，MCV>100fl，红细胞呈大卵圆形。
 - (2) 白细胞和血小板亦常减少。中性粒细胞核分叶过多（5叶者>5%或6叶者>1%），网织红细胞可减低、正常或轻度增高。
 - (3) 骨髓呈典型的巨幼红细胞生成，巨幼红细胞>10%，粒细胞系统及巨核细胞系统有巨形变。
 - (4) 生化检查：①血清VitB₁₂测定（放射免疫法）<74~103pmol/L（<100~140ng/ml）；②血清叶酸测定（放射免疫法）<6.91nmol/L（<3ng/ml）。

巨幼细胞性贫血病因：叶酸、VitB₁₂摄入、吸收、代谢任一环节出现问题均可导致巨幼细胞性贫血（表1-2-1）。

表 1-2-1 巨幼细胞性贫血的病因

(一) 叶酸缺乏 1. 摄入减少 (1) 膳食不足(蔬菜缺乏或过分烹煮) (2) 酗酒 2. 需要量增加 (1) 妊娠及哺乳 (2) 婴幼儿生长及青少年发育期 (3) 甲状腺功能亢进，溶血性疾病，恶性肿瘤及某些皮肤病(皮肤癌、牛皮癣) 3. 吸收利用障碍 (1) 空肠手术	(2) 热带性口炎性腹泻、麦胶病及乳糜泻 (3) 药物(抗癫痫药、磺胺药、甲氨蝶呤、乙胺嘧啶、柳氮磺胺吡啶，质子泵抑制剂) (4) 先天性(缺乏5,10-甲酰基四氢叶酸还原酶) 4. 丢失增多 血液透析 (二) VitB₁₂缺乏 1. 摄入减少 (1) 膳食不足(食物中缺少动物蛋白) (2) 胃酸缺乏(萎缩性胃炎及全胃切除术后) 2. 吸收利用障碍 (1) 胃部手术(全胃或部分胃切除)
---	---



续表

(2) 内因子缺乏 恶性贫血(存在内因子抗体) 胃黏膜损伤(腐蚀性或萎缩性)	(8) 先天性(TC II 缺乏)
(3) 慢性胰腺疾病	(三) 药物抑制 DNA 合成
(4) 寄生虫竞争 小肠细菌过度生长(肠憩室或手术后的盲袢) 鱼绦虫感染	1. 嘌呤合成 甲氨蝶呤, 6-巯基嘌呤, 6-鸟嘌呤, 硫唑嘌呤
(5) 回肠疾病 炎症(Crohn 症) 手术切除 肿瘤, 硬皮病, 肠结核, 淀粉样变性	2. 嘧啶合成 甲氨蝶呤, 6-氮杂鸟苷
(6) 热带性口炎性腹泻、麦胶肠病及乳糜泻	3. 胸腺嘧啶合成 甲氨蝶呤, 5-氟尿嘧啶
(7) 长期应用 H ₂ 受体拮抗剂、二甲双胍	4. DNA 合成 羟基脲, 阿糖胞苷
	5. 其他 氧化亚氮

知识点

VitB₁₂及叶酸代谢

VitB₁₂又名钴胺,属水溶性B族维生素,在自然界中仅由某些微生物合成,人类主要从肉类食物中获得,肝肾、肉蛋类、牛奶和海洋生物中含量丰富。成人每天VitB₁₂需要量为2~5μg,妊娠、生长发育时需要量增加。人体内储存4~5mg的VitB₁₂,可供3~5年之用。由于体内VitB₁₂的肝肠循环的存在,即便严格素食者也需10~15年或更长时间方可出现VitB₁₂缺乏。

叶酸亦称蝶酰谷氨酸,亦为水溶性B族维生素,广泛存在于植物中,绿叶蔬菜中含量尤为丰富,过度烹煮可使其破坏。动物肝脏也含有较丰富的叶酸。人体不能合成叶酸,必须依靠食物供给。正常人每天需要叶酸200~400μg(孕妇和哺乳者400~600μg)。体内叶酸储存总量为5~20mg,可约供人体4个月所用。

【问题4】巨幼细胞性贫血诊断后,如何鉴别叶酸和(或)VitB₁₂缺乏?

思路1:明确是否存在叶酸和(或)VitB₁₂缺乏。血清VitB₁₂和叶酸水平检测是临床诊断该病的常规辅助检查,因影响因素诸多,结果波动较大。测定叶酸和VitB₁₂的代谢产物为目前更可靠的方法(表1-2-2)。

表 1-2-2 叶酸及 VitB₁₂代谢产物的检测

甲基丙二酸(MMA) (正常,70~270nM)	总同型半胱氨酸 (正常,5~14μM)	
增高	增高	VitB ₁₂ 缺乏 可能伴有叶酸缺乏
正常	增高	叶酸缺乏
正常	正常	排除 VitB ₁₂ 及叶酸缺乏

思路2:明确叶酸及 VitB₁₂缺乏的原因。

食物加工不当及偏食所致的摄入量减少是叶酸主要缺乏原因,腹泻、肠炎及某些抗叶酸代谢药物应用可引起叶酸吸收不良,通过追问相关病史,多能明确叶酸缺乏原因。VitB₁₂缺乏除素食者的摄入不足因素外,多见于恶性贫血、部分胃切除术、空肠及胰腺疾病引起的吸收障碍。



1. 胃镜 明确有无慢性萎缩性胃炎或其他胃部疾病。
2. Schilling 试验 为核素标记检测的 VitB₁₂ 吸收实验,以测定标记的 VitB₁₂ 吸收情况,明确 VitB₁₂ 缺乏为内因子缺乏或胃肠吸收不良所致,因涉及核素体内应用,目前临床开展较少。
3. 壁细胞抗体、内因子抗体检测 用以排除恶性贫血。

【问题5】巨幼细胞性贫血如何治疗?

巨幼细胞性贫血为良性血液系统疾病,补充叶酸和(或) VitB₁₂ 是该病基本治疗,对摄入不足者应调理饮食结构。对吸收障碍者在外源补充叶酸和(或) VitB₁₂ 同时应治疗相应基础疾病。

思路1: 治疗方案制订与疗效评定。

补充 VitB₁₂ 100μg, 每天1次, 肌内或皮下注射(第1周), 100μg, 每周1次(第2周后), 至血象完全恢复。

维持治疗中, 严格素食者每天口服 VitB₁₂ 5~10μg(常见的非处方复合维生素制剂单剂中 VitB₁₂ 含量即可达到日需要量), 内因子缺乏等吸收障碍者, 需终生维持治疗, VitB₁₂ 100μg 肌内注射, 每月1次。

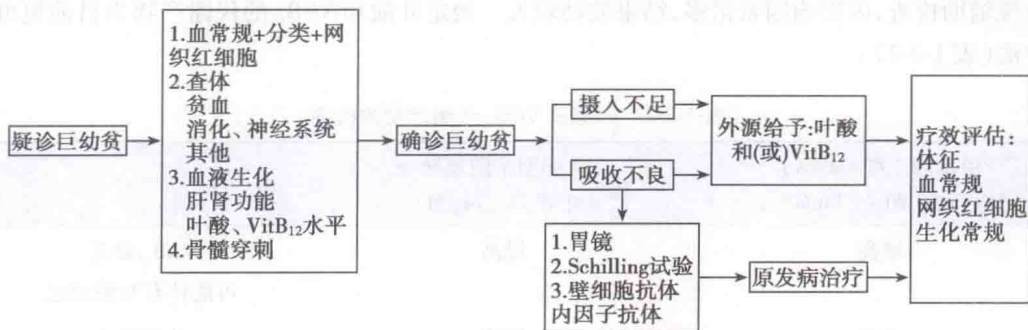
巨幼贫给予 VitB₁₂ 及叶酸治疗后, 48 小时内症状即可改善, 骨髓红细胞形态可在 24~48 小时内恢复正常, 网织红细胞 2~3 天即可上升, 5~8 天达高峰, 第1周结束时红细胞计数、血红蛋白和血细胞比容的升高, 中性粒细胞和血小板计数也相应升高, 约2个月时血常规恢复正常(如果铁贮存足够时)。

思路2: 临床不能确定巨幼细胞性贫血为叶酸和(或) VitB₁₂ 缺乏所致时, 如单用叶酸对同时伴有 VitB₁₂ 缺乏者可加重其神经系统症状, 此时应两者同时补充, 常规补充叶酸剂量: 5mg/次, 每天3次, 至血液学完全恢复, 有神经系统表现者, VitB₁₂ 可增加用量。

后续门诊追踪

患者明确诊断后即开始 VitB₁₂ 治疗。2 天后舌痛减轻, 1 周后舌痛消失, 手足麻木、头晕、乏力症状减轻, 血常规示 RBC $2.29 \times 10^{12}/L$, WBC $6.1 \times 10^9/L$, PLT $134 \times 10^9/L$, Hb 89g/L, MCV 112.1fl。2 个月后主诉症状消失, 复查血常规未见异常。嘱其改变素食习惯或终生 VitB₁₂ 维持治疗。

【巨幼细胞性贫血诊治流程】



(卢振霞)

参考文献

1. Ronald Hoffman, Edward J Benz, Leslie E Silberstein, et al. Hematology: Basic Principles and Practice. 6th ed. NY: Elsevier Inc., 2013.
2. 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准. 第3版. 北京: 科学出版社, 2007: 12-16.



3. 张之南,郝玉书,赵永强,等. 血液病学. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2011:319-328.
4. Smulders YM, Blom HJ. The homocysteine controversy. J Inherit Metab Dis, 2011, 34: 93.

第三节 溶血性贫血

红细胞破坏多于生成导致的贫血称为溶血性贫血。

成人骨髓代偿能力可达正常造血的5~8倍,仅有红细胞破坏无贫血称为溶血性疾病。

溶血性贫血有多种分类诊断。基于病情,分为轻、中、重型乃至溶血危象;基于病程,分为急、慢性溶血;基于红细胞形态,分为球形、非球形红细胞溶血;基于溶血部位,分为血管内、血管外溶血;基于病因,分为先天(遗传)性、后天(获得)性溶血;基于病理机制,分为红细胞自身(膜、酶、球蛋白等)异常、红细胞外在(抗体、生物毒素、药物、化学中毒、渗透压改变、机械性损伤等)异常性溶血。不同分类诊断强调了溶血性贫血的不同特点,且彼此有一定的相关性,对临床治“本”治疗起决定作用的还是病因和病理机制诊断。

临床病例

患者女性,32岁,主因“面色苍白、乏力、活动后心慌气短3个月,加重2周”就诊入院。3个月前,患者无明显诱因出现面色苍白,全身乏力,易疲劳,活动后心慌、气短,伴食欲缺乏。无发热,无柏油样便、血尿及酱油样小便。就诊社区医院,查血常规:WBC $6.48 \times 10^9/L$, RBC $2.6 \times 10^{12}/L$, Hb 86g/L, PLT $196 \times 10^9/L$, MCV 84fl, MCHC 346g/L。以“营养性贫血”予以口服右旋糖酐铁、叶酸及维生素B₁₂治疗2个月余,效果不佳。2周前上述症状进行性加重,起床时突发晕厥1次,伴耳鸣、注意力不集中。今入院查血常规:WBC $10.38 \times 10^9/L$, RBC $1.6 \times 10^{12}/L$, Hb 49g/L, PLT $168 \times 10^9/L$, DC: N 69%, L 24%, M 6%, E 1%, MCV 94fl, MCHC 332g/L, Ret 26.4%。发病来,睡眠差,常失眠,食欲缺乏,小便深黄,大便正常,体重无减轻。既往体健,无痔疮。无毒物、放射线接触史,月经规律,育一子,体健,家族史无特殊。查体:重度贫血貌,浅表淋巴结无肿大,巩膜轻度黄染,舌苔厚腻,胸骨无压痛,心率98次/分,心律齐,肝脾肋缘下未触及,双下肢无水肿。

【问题1】该患者可疑的诊断是什么?

思路1: 患者症状、体征首先提示有贫血,多次血常规结果亦证实贫血。

思路2: 贫血分类。贫血程度:重度贫血;贫血的细胞学分类:正细胞正色素性贫血。

思路3: 是否合并其他细胞异常。WBC计数略高,但分类正常;血小板计数正常。

思路4: 贫血原因。患者年轻,女性,病史3个月,无消瘦等其他不适症状。根据病史,无显著失血史(血尿、柏油样大便、无痔疮、无月经量增多)。无营养不良病史(无偏食及节食史,补充造血原料治疗无效)。贫血伴Ret比例显著升高,且伴尿色深黄,巩膜轻度黄染,提示溶血性贫血可能性较大。

【问题2】为明确诊断,需进行哪些检查?

思路1: 有无隐性失血。便潜血(OB试验)(-);尿常规+镜检:RBC 0个/HP,尿胆原(++),尿胆红素(+).

思路2: 外周血涂片确认有无其他血细胞及红细胞形态异常。粒细胞计数、比例、形态大致正常;外周血成熟红细胞大小均一,形态正常,未见有核红细胞。

思路3: 确定是否为增生性贫血。外周血网织红细胞比例显著升高;髂骨骨髓象:粒、红、巨三系增生,红系比例显著升高,占48%,以中幼红细胞为主,形态未见异常。

思路4: 确定是否溶血性贫血。

1. 同位素法测定红细胞寿命 T_{50} 15天。



2. 红细胞破坏产物 血管外溶血:肝功能:ALT 28U/L, AST 34U/L, TBIL 36.8 μ mol/L, DBIL 8.2 μ mol/L;尿常规:胆红素(+), 潜血(++), 尿胆原(++);便常规:粪胆原(++). 血管内溶血:血涂片无红细胞碎片;血浆游离血红蛋白 38mg/L, 结合珠蛋白 0.6g/L;血钾 5.0 μ mol/L; LDH 1020U/L. LDH 同工酶:LDH₃ 540U/L, LDH₄ 366U/L. 尿 Rous 试验(-).

3. 腹部 B 超 轻度肝大, 胆囊多发结晶。

4. 血四项检测 叶酸 20ng/ml, 维生素 B₁₂ 668pg/ml, 铁蛋白 288ng/ml, 血清铁 26 μ mol/L。

思路 5: 综合上述症状、体征及相关实验室检查结果, 血管外溶血性贫血诊断确立。

思路 6: 确定是先天还是后天溶血性贫血。患者为年轻, 女性, 发育正常, 轻度肝大, 无输血史; 祖籍北方, 无家族遗传史; 红细胞形态正常; 无明确药物或食品诱发贫血或加重。先天性溶血性贫血可能性不大。

思路 7: 确定溶血机制。

1. 红细胞膜异常检测 红细胞渗透脆性实验: 正常开始溶血 0.44, 完全溶血 0.32; 患者开始溶血 0.48, 完全溶血 0.36。酸化甘油试验 AGLT50 140.00 秒。

2. 珠蛋白检测 血红蛋白电泳, 未见异常区带; 血红蛋白醋酸纤维膜电泳, 未见 H 带; 抗碱血红蛋白测定 HbF 0.021。血红蛋白 A₂ 测定 HbA₂ 0.025。

3. 外周血(粒细胞、红细胞) CD55⁻、CD59⁻ 细胞均 <2% (FCM); Flare 试验: 红细胞 III 型 0.20%, II 型 0.49%, I 型 99.34%, 粒细胞-红细胞 PNH 克隆 4.29%; Ham 实验阴性; 蛇毒溶血试验阴性; 红细胞补体敏感试验阴性; 未检测到 PIG-A 基因。

4. 外周血 Coombs 试验 直接 Coombs 试验阳性, 抗 IgG(+++).

5. 间接 Coombs 试验阴性; 冷凝集素试验及冷热溶血试验均阴性。

6. FCM 检测骨髓单个核细胞(CD34⁺、CD15⁺、GlycoA⁺)膜自身抗体 IgG、IgM 均(-)。

7. 自身红细胞抗体血型抗原特异性鉴定: O 型, D 阳性。(注: 如果贫血程度较轻, 无输血计划可暂不行此项检查)

思路 8: 结合病史、症状、体征及实验室结果, 该患者确诊为: 自身免疫性溶血性贫血(auto-immune hemolytic anemia, AIHA)(IgG 型)。

知识点

溶血性贫血的诊断思路

溶血性贫血的诊断过程即析因过程, 包括了解患者病史、临床表现及实验室特征, 进而归纳、分析, 得出溶血“成因”(即诊断), 必要时还可通过试验性治疗证实之。在此过程中, “分析”应有“序”, 即“思路”。这对保证诊断的正确性至关重要。

1. 确定是否贫血 绝大多数就诊的溶血患者患贫血。重型贫血, 举目了然; 轻、中型贫血也会出现“贫血综合征”。凭借问病史、查体多可判定患者是否患贫血。可靠的血常规检查不仅有助于精确判定贫血, 且有助于了解红细胞有无形态异常、其他血细胞有无异常。

2. 确定贫血是否合并其他细胞异常及红细胞形态异常 溶血性贫血多表现为单纯贫血, 但在溶血发作期, 可有白细胞数偏高、外周血出现幼稚粒细胞、有核红细胞及单核细胞数稍高。PNH、Evans 综合征, 以自身抗体介导的骨髓造血细胞破坏增加(原位溶血)为特征的免疫相关性全血细胞减少症(immune related pancytopenia, IRP), 溶血性尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)/血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)及某些肿瘤性疾病, 自身免疫性疾病或严重感染继发的溶血可有两系或三系血细胞减少。PNH 可因血红蛋白尿失铁而表现“小细胞低色素”。某些巨幼细胞性贫血患



者可合并轻度溶血表现,故在贫血同时有红细胞体大、中性粒细胞多分叶现象。先天性红细胞膜异常可表现为球形、椭圆形、棘形红细胞增多。珠蛋白异常可表现为镰状、口形红细胞增多,也可呈小细胞性贫血。原、继发温抗体型自身免疫性溶血性贫血可出现“假性”球形红细胞。

3. 确定是否为增生性贫血 无论血象呈单纯贫血抑或两系、三系血细胞异常甚或无贫血,溶血患者的红细胞系统多呈反应性(代偿性)增生,即具有增生性贫血的特点:网织红细胞百分比增高(绝对值受红细胞总数的影响,不一定增高);外周血可出现数量不等的有核红细胞;骨髓涂片及活检示红细胞系统明显增生(以中幼红细胞为主),极个别患者甚至会因为骨髓代偿、红髓扩张出现骨痛。但需注意的是,溶血危象患者出现“再障”样骨髓象,部分不发作PNH及IRP患者的髂骨骨髓可低增生。对这类增生“反常”的溶血性疾病患者应坚持“多部位骨穿”,有时胸骨与髂骨骨髓会“截然不同”;即使在增生减低部位的骨髓,红系百分数往往不低,甚至可能会增高。

4. 确定是否为溶血性贫血 一旦确定增生性贫血后,应进一步检查有否溶血,并尽可能排除非溶血性增生性贫血:主要包括造血原料缺乏(叶酸/维生素B₁₂缺乏、缺铁等)及失血引起的贫血。常见的溶血表现有:①红细胞寿命缩短(同位素法测定);②红细胞破坏产物(红细胞碎片、血钾、血浆游离血红蛋白、间接胆红素、尿“二胆”或尿含铁血黄素等)增多及其引起的异常表现(黄疸、深色尿、高血钾等);③消化红细胞破坏产物的单核/巨噬细胞系统代偿增生(脾大、肝大)。即使是无贫血的溶血患者也会有这三方面的溶血表现。找到正面支持溶血的证据后,还应通过问病史、体格检查,甚至必要的化验(红细胞体积、营养素测定),并排除其他增生性贫血(特别是巨幼细胞贫血),做到确诊溶血。

5. 确定先天还是后天溶血性贫血 确定溶血后,即可行对症治疗,如:清除体内过多的红细胞破坏产物(碱化利尿/利胆、血浆置换)改善内环境、纠正贫血(输红细胞)、促进造血(补充造血原料)等。与此同时,应尽快追查溶血原因:是先天遗传所致?还是后天获得?先天性溶血一般有如下特点:中/重型多见于婴/幼儿,轻型可见于成人;多有体格发育异常、肝脾大、多次输血者可见面色病体特征;我国患者多见华南/西南地区;多有家族遗传史;可有红细胞形态异常;有特异实验室检查结果;某些氧化性药物或食品可诱发溶血发作或加重;无特殊有效治疗方法,部分患者切脾后能缓解病情。无上述特点者应考虑后天溶血之可能。当然,后天溶血性贫血也有某些可佐证诊断的特点,如:继发性溶血往往有可查及的病因(与父母血型相关的新生儿溶血、输血相关性溶血、行军性血红蛋白尿、瓣膜术后溶血、烧伤或输错液引起血浆渗透压改变继发的溶血、生物或化学中毒引起的溶血、严重感染继发的溶血、肿瘤性疾病继发的溶血、TTP继发的溶血等)。后天原发性溶血相对多见于成人,无地区聚集性及遗传史,体格发育正常,多有相应实验室检查结果,用肾上腺皮质激素治疗反应较好。

6. 确定溶血机制 分出先天或后天溶血性贫血后,应进一步通过实验室检查确定溶血机制。这也是溶血性贫血诊断的最重要步骤。先天性溶血性贫血的特异实验室检查大体包括:①红细胞膜异常检测:红细胞形态及渗透脆性(盐水法、酸化甘油法、蔗糖高渗冷溶法)、红细胞膜蛋白(电泳)、膜蛋白编码或调控基因(PCR/测序/基因芯片);②红细胞酶异常检测:酶活性(底物法)、酶蛋白(免疫法)、酶编码或调控基因(PCR/测序/基因芯片);③珠蛋白检测:异常珠蛋白功能(红细胞形态)、性质(珠蛋白小体、乙丙醇试验)、含量(HbA₂和HbF定量、血红蛋白电泳)及编码或调控基因(PCR/测序/基因芯片)。根据这些检查结果,给先天性溶血以不同的诊断命名:先天性球形/椭圆形/棘型红细胞增多症(膜异常)、先天性G-6PD、PK、P5N……缺乏症(酶异常)、 α 或 β 地中海贫血(球蛋白 α 、 β 肽链量的异常:比例失衡)和各种异常血红蛋白病(珠蛋白肽链质的异常:氨基酸缺失、错位、置换或肽链三/四维构型异常)。



后天性溶血性贫血的实验室检查主要分两大类:其一是针对继发性溶血的诱因和原发病而进行的检查,从某种意义上讲,这类检查因“因”、“病”不同而异,不属于溶血的特殊检查。其二是针对后天原发性溶血的机制进行的检查,这类检查又可分为确定溶血部位的检查、血细胞自身抗体检查和血细胞是否对补体“超敏”的检查。如果溶血性贫血患者血浆间接胆红素及尿“二胆”明显增高,游离血红蛋白不增高,结合珠蛋白不降低,则提示为血管外溶血。

反之,若游离血红蛋白增高,结合珠蛋白降低,尿潜血或含铁血黄素试验阳性,则提示为血管内溶血。后天原发性血管外溶血,应进一步检查血细胞温型自身抗体(传统 Coombs 试验、单克隆抗体 Coombs 分型试验、骨髓单个核细胞 Coombs 试验、自身血小板抗体),以确定 IgG/IgM/IgA/混合温抗体型自身免疫性溶血性贫血、温抗体型 IRP 抑或温抗体型 Evans 综合征。后天原发性血管内溶血,应进一步检查是 PNH(Ham 试验、蛇毒溶血试验、红细胞补体敏感试验、血细胞 CD59/CD55 及 PIG-A 基因检测)抑或冷抗体型自身免疫性溶血性贫血(冷凝集素试验、D-L 抗体检测)。

7. 治疗性诊断及动态随访 某些后天原发性自身免疫性溶血性贫血单凭现有检测手段不足以测及自身抗体,在充分排除其他溶血性贫血的可能性后可试用肾上腺皮质激素治疗,若明显见效,可诊断 Coombs 试验阴性的自身免疫性溶血性贫血。对各种后天“原发性”溶血,应动态随访,有时会发现这些溶血的真正病因。若竭尽所有,仍不能对某种溶血性贫血确诊,切勿勉强定诊!溶血性贫血的新类型就孕育自这些“不能定诊”。

知识点

AIHA 是一类由自身抗体破坏成熟红细胞导致的贫血性疾病。依据自身红细胞抗体的特性分为温抗体型、冷抗体型和温冷双抗体型。绝大多数 AIHA 患者(约 80%)为 IgG 温抗体型。根据病因分为原发性和继发性,半数以上 AIHA 患者为继发性,即使首次诊断为原发性 AIHA 也应该密切随访,部分淋巴增殖性疾病和风湿病可以“原发性”AIHA 首发。

【问题3】查找病因。

思路:既往有无结缔组织病(系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等);免疫缺陷病疾病(溃疡性结肠炎、重症肌无力、自身免疫性甲状腺炎、自身免疫性肝病等);感染性疾病(各类病毒感染,如传染性单核细胞增多症、病毒性疱疹等),造血系统肿瘤(如淋巴系统增殖性疾病、巨球蛋白血症和组织细胞增生症等)。

【问题4】如何治疗?

思路1:初次接诊患者,未明确诊断时,以对症支持治疗为主。

1. 改善贫血症状 输注血型完全相合的悬浮红细胞。但对于此患者,考虑为溶血患者,注意严格交叉配血,输注配血完全相合的悬浮红细胞,输血前给予足量抗过敏处理,输血时一定要缓慢,注意有无溶血反应。

2. 应用肾上腺皮质激素控制溶血 按泼尼松片计算,每天总量为 $0.5 \sim 1\text{mg/kg}$ 体重。

3. 碱化 碳酸氢钠(口服或静脉输注)。

思路2:明确诊断后:

1. 急性溶血处理

(1) 首选肾上腺皮质激素:按泼尼松计算, $1 \sim 1.5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。

(2) 肾上腺皮质激素无效或有禁忌证时,可选择以下治疗方案:大剂量丙种球蛋白冲击, $0.4\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 5$ 天;抗人 CD20 单克隆抗体-利妥昔单抗(美罗华), $375\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{周})$,连续 4 周。治疗过程注意过敏反应、并加强预防感染处理;环磷酰胺针, $1000\text{mg}/10$ 天,连续 3 次。其



他,如 CD52 单克隆抗体等。

2. 维持治疗

(1) 肾上腺皮质激素:控制急性溶血,待红细胞/血红蛋白计数正常后,逐渐减量,一般在 4~6 周内减至初始剂量的一半,以后逐渐减至最适维持剂量治疗至少 3~6 个月。仅 15% 左右患者可脱离肾上腺皮质激素治疗获得持久缓解;40%~50% 患者依赖于小剂量泼尼松(5~20mg/d)维持疗效;15%~20% 患者依赖于大剂量肾上腺皮质激素;15%~20% 患者肾上腺皮质激素治疗根本无效。肾上腺皮质激素治疗期间,注意其副作用防治,如改善骨代谢(补钙等),抑酸护胃,预防水、电解质紊乱,检测血糖变化及预防各类感染等。

(2) 其他免疫抑制剂:非细胞毒免疫抑制剂:环孢素(CsA) 3~5mg/(kg·d),定期检测 CsA 浓度;麦考酚吗乙酯(MMF,骁悉),起始 500mg/d,之后 1000mg/d;注意肝肾功能损害。细胞毒免疫抑制剂:硫唑嘌呤,2~2.5mg/(kg·d),环磷酰胺 1.5~2mg/(kg·d),注意骨髓抑制毒性。

(3) 脾切除:内科治疗无效,有应用肾上腺皮质激素禁忌证、且脾脏溶血指数(放射性核素标记自体红细胞体内破坏部位检查)较高者,应可考虑脾切除治疗。但综合考虑患者最终获益和风险比较,且随着其他新型免疫抑制剂及治疗方案应用,脾切除适应证越来越严格。

3. 对症支持治疗 改善贫血症状。原则上尽可能避免输血;当出现溶血危象、暴发型 AIHA 或危及生命的极重度贫血时,可考虑输注红细胞,根据自身红细胞抗体血型抗原特异性鉴定结果严格交叉配血,注意事项同上。

碱化利尿处理:保持尿 pH 在 6.5 以上;利胆。

4. 病因治疗 控制原发病是彻底治愈 AIHA 关键。如淋巴系统增殖性疾病化疗,结缔组织病免疫抑制治疗,肿瘤性疾病的放化疗,各种感染灶的清除等。

知识点

AIHA 输血原则:配型“严格化”,输血“成分化”

温抗体型 AIHA 患者自身抗体滴度较高时,抗体覆盖红细胞,增加血型鉴别的难度,此时特别强调 ABO 血型的反向定型:即用患者的血清与已知血型的标准红细胞做凝集试验,进而判别患者血清中含有抗 A 抑或抗 B,并据之“反向”判定患者的 ABO 血型;待免疫抑制治疗奏效(自身抗体低度降低)后,再做 ABO 血型的正向定型。有时冷抗体型 AIHA 患者的血浆中含大量游离血红蛋白,可能影响正、反向血型鉴定,故需用等渗液充分洗涤待测红细胞做血型正定试验,待溶血控制后血清中的游离血红蛋白明显降低时做血型反定试验。严格的血细胞配型是 AIHA 安全输血的必要前提。

(邵宗鸿)

参考文献

1. 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准. 第 3 版. 北京:科学出版社,2007:68-71.
2. 邵宗鸿. 溶血性贫血诊断思路. 诊断学理论与实践,2002,1(2):74-75.
3. 张之南,郝玉书,赵永强,等. 血液病学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,2011:423-434.
4. Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E, et al. Williams Hematology. 8th ed. McGraw-Hill Professional, 2010: 632-658.



第四节 再生障碍性贫血

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)简称再障,是一种可能由不同病因和机制引起的骨髓造血功能衰竭症。主要表现为骨髓造血功能低下、全血细胞减少和贫血、出血、感染综合征,免疫抑制治疗有效。根据患者的病情、血象、骨髓象及预后,通常将该病分为重型(SAA)和非重型(NSAA),也有学者进一步将非重型分为中间型和轻型,还有学者从重型中分出极重型(VSAA)。从病因上AA可分为先天性(遗传性)和后天性(获得性)。获得性AA根据是否有明确诱因分为继发性 and 原发性。

AA发病原因不明确,可能与病毒感染、接触化学因素及长期接触X射线、镭及放射性核素等有关。传统学说认为,在一定遗传背景下,AA作为一组后天暴露于某些致病因子后获得的异质性“综合征”,可能通过三种机制发病:原发和继发性造血干祖细胞(“种子”)缺陷、造血微环境(“土壤”)及免疫(“虫子”)异常。近年来,多数学者认为AA的主要发病机制是免疫异常;造血微环境与造血干祖细胞量的改变是异常免疫损伤所致;造血干祖细胞异常性“AA”实乃部分与AA相似的低增生性PNH、MDS、范可尼贫血(Fanconi anemia, FA)。AA已由过去以临床和形态学特征为主要诊断依据的“综合征”纯化到今天以细胞、免疫、遗传、分子特征为依据的病理机制明晰的独立疾病体系。诊断AA既要有形态学上的骨髓衰竭证据,又要有T细胞免疫功能亢进的证据。

临床病例

患者男性,22岁,学生,主因“发热4天,面色苍白、皮肤出血点2天”入院,患者4天前无明显诱因出现发热,体温最高 39.2°C ,伴咽痛、轻度咳嗽,全身乏力,畏寒,无咳痰,无头痛、恶心、呕吐。自服“散利痛”及“精制银翘”后,体温可降至正常,维持不足一天。2天出现面色苍白,伴头晕乏力,皮肤散在出血点,以双下肢为重。在当地医院查血常规:WBC $0.89 \times 10^9/\text{L}$, RBC $1.9 \times 10^{12}/\text{L}$, Hb 74g/L, PLT $11 \times 10^9/\text{L}$, DC N 24%, L 72%, M 4%。予血小板1个治疗量输注及静脉头孢拉定抗感染治疗1次后入院,查血常规:WBC $0.75 \times 10^9/\text{L}$, RBC $1.7 \times 10^{12}/\text{L}$, Hb 64g/L, PLT $5 \times 10^9/\text{L}$, DC N 16%, L 81%, M 3%, Ret 0.08%, MCV 92fl, MCHC 346g/L。发病来,精神及睡眠可,饮食正常,两便无异常。既往体健,无毒物、放射线接触史,无兄弟姐妹,家族史无特殊。查体:T 38.3°C , P 89次/分, R 21次/分, BP 120/70mmHg, 重度贫血貌,全身皮肤散在出血点及瘀斑,浅表淋巴结无肿大,巩膜无黄染,颊黏膜有出血点,咽腔充血,胸骨无压痛,双肺呼吸音粗糙,心率89次/分,心律齐,肝脾肋缘下未触及,双下肢无水肿。

【问题1】患者可疑的诊断是什么?

思路1:

- (1) 病史特点:患者年轻男性、起病急,进展快、病情重。
- (2) 症状和体征:以感染及出血为首发症状,快速出现贫血。体征:重度贫血貌,全身皮肤黏膜出血点及瘀斑,咽腔充血,双肺呼吸音粗糙。无浅表淋巴结肿大,无肝脾大,胸骨无压痛。
- (3) 实验室检查:重度全血细胞减少,Ret比例明显减低,淋巴细胞比例显著升高,未见幼稚细胞。

思路2:结合病史、症状和体征及实验室结果,初步诊断重度全血细胞减少待查,首先考虑重型再生障碍性贫血,但不完全排除其他全血细胞减少性疾病。



知识点

全血细胞减少鉴别诊断

克隆性疾病(如低增生的 MDS/白血病、PNH、大颗粒淋巴细胞白血病、骨髓纤维化、毛细胞白血病、恶性组织细胞病、非造血系统肿瘤浸润等)、先天性骨髓造血功能低下(如 FA、先天性纯红再障、舒曼综合征等)、自身抗体介导的免疫相关性血细胞减少症、急性造血功能停滞、营养缺乏(巨幼细胞性贫血)、脾功能亢进等。

1. PNH 典型患者有血红蛋白尿发作,酸溶血试验(Ham)、尿含铁血黄素试验(Rous)、蛇毒溶血试验(CoF)和红细胞补体敏感试验(RBC-mCLST)等阳性,易鉴别。不典型者无血红蛋白尿发作,全血细胞减少,骨髓可增生减低,易误诊为 AA,PNH 患者骨髓或外周血可发现 CD55⁺、CD59⁺的各系血细胞(PNH 克隆)。FCM 仅能测及骨髓 10% 以上的 PNH 克隆,FCM 检测气单胞菌溶素前体变异体(Flaer)对发现微小 PNH 克隆更敏感、特异,且不受输血和溶血的影响。

2. MDS MDS 的难治性贫血(RA)有全血细胞减少,网织红细胞有时不高甚至降低,骨髓也可低增生,这些易与 AA 混淆。但 RA 有病态造血现象,早期髓系细胞相关抗原(CD34)表达增多可有染色体核型异常等。

3. 自身抗体介导的全血细胞减少 包括 Evans 综合征和免疫相关性全血细胞减少。前者可测及外周成熟血细胞的自身抗体,后者可测及骨髓未成熟血细胞的自身抗体。这两类患者可有全血细胞减少并骨髓增生减低,但外周血网织红细胞或中性粒细胞比例往往不低甚或偏高,骨髓红系细胞比例不低且易见“红系造血岛”,Th1:Th2 降低(Th2 细胞比例增高)、CD5⁺B 细胞比例增高,血清 IL-4 和 IL-10 水平增高,对糖皮质激素、大剂量静脉滴注丙种球蛋白、CD20 单克隆抗体或环磷酰胺的治疗反应较好。

4. 急性白血病(acute leukemia, AL) 特别是白细胞减少和低增生性 AL,早期肝、脾、淋巴结不肿大,外周两系或三系血细胞减少,易与 AA 混淆。仔细观察血象及多部位骨髓,可发现原始粒、单或原(幼)淋巴细胞明显增多。部分急性早幼粒细胞白血病可全血细胞减少,但骨髓细胞形态学检查、染色体易位 t(15;17)和 PML-RAR α 基因存在可帮助鉴别。

5. 恶性组织细胞病 常有非感染性高热,进行性衰竭,肝、脾、淋巴结肿大,黄疸、出血较重,全血细胞减少。多部位骨髓检查可找到异常组织细胞。

6. 急性造血功能停滞(acute arrest of hemopoiesis, AAH) AAH 是一种良性、获得性、自限性造血功能衰竭症。多数患者有一定诱因(感染、药物、化学中毒、接触射线、疫苗接种等):发病时表现为急剧、重度全血细胞减少伴骨髓衰竭(骨髓片尾可见大红细胞或大粒细胞):去除诱因并予充足支持治疗后血象和骨髓在 6 周内完全恢复正常且不复发。

7. FA FA 是一种先天性干祖细胞质异常性疾病,该病多见于儿童,有阳性家族史,常有器官和组织的发育异常,如骨骼畸形、脏器发育不全或缺失、色素沉着等。双花扁豆凝集素(DBA)或丝裂霉素试验阳性,可检出范可尼基因。

【问题 2】为明确诊断,需进行哪些检查?

思路 1:

(1) 动态监测血常规及 Ret(%): WBC $0.37 \times 10^9/L$, RBC $1.57 \times 10^{12}/L$, Hb 50g/L, PLT $1 \times 10^9/L$, DC N 10%, L 89%, M 1%, Ret 0.02%, Ret 绝对值 $3.14 \times 10^8/L$, MCV 90fl, MCHC 338g/L。

(2) 凝血功能(-)。

(3) 多部位骨髓穿刺及骨髓活检

1) 髂骨:增生重度减低,未见骨髓小粒,淋巴细胞比例 79%,形态未见异常,未见巨核细胞



(图 1-4-1A)。

2) 胸骨:增生重度减低,淋巴细胞比例 88%,形态未见异常,未见巨核细胞,骨髓小粒空虚,以非造血细胞(淋巴细胞、网状细胞、肥大细胞等)为主,小粒造血面积<20%(图 1-4-1B)。

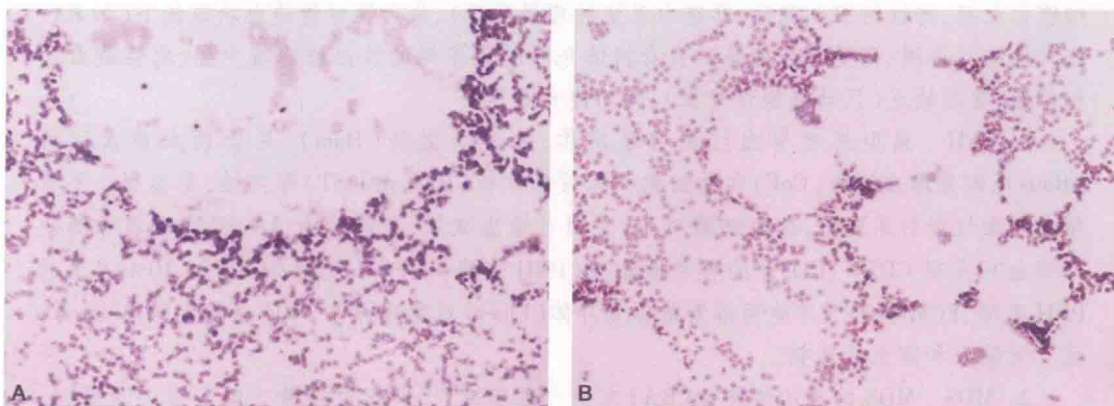


图 1-4-1

A. 髂骨骨髓象;B. 胸骨骨髓象

增生重度减低,淋巴细胞为主,形态未见异常,未见巨核细胞,骨髓小粒空虚,以非造血细胞(淋巴细胞、网状细胞、肥大细胞等)为主,小粒造血面积<20%

3) 骨髓活检:增生重度减低,造血细胞极少,脂肪组织和非造血细胞增多,网硬蛋白不增加,未见异常细胞。

4) 组织化学染色:骨髓中性粒细胞碱性磷酸酶:阳性率 98%,阳性指数 168。有核红细胞:未见有核红细胞。细胞外铁:+++。

5) 小巨核酶标:未见巨核细胞。

6) 染色体脆性检测:正常。

7) 细胞遗传学(G 显带法):46 XY。

(4) 骨髓细胞培养:CFU-E 18, BFU-E 2, CFU-GM 0, CFU-MIX 0。

(5) FCM 检测骨髓单个核细胞(CD34⁺、CD15⁺及 GlycoA⁺细胞)膜自身抗体:抗人 IgG/IgM 均为阴性。

(6) 外周血(粒细胞、红细胞)CD55⁻、CD59⁻细胞均<1%(FCM);Flare 试验:红细胞Ⅲ型 0.30%,Ⅱ型 0.51%,Ⅰ型 99.22%,粒细胞-红细胞 PNH 克隆 3.10%。

(7) 血四项:叶酸 20ng/ml,维生素 B₁₂ 668pg/ml,铁蛋白 288ng/ml,血清铁 26μmol/L。

(8) 甲状腺功能检查五项:T₃、T₄正常,游离 T₃ 2.82mU/L,游离 T₄ 14.97mU/L,促甲状腺激素 0.24mU/L。

(9) 肝肾功能:LDH 256U/L,余均正常。

(10) 病毒检测:HIV 抗体阴性;HBsAb(+),HBeAg(-),抗-HBc IgG/IgM(-),抗 HAV(-),抗 HEV IgM/IgG(-);巨细胞病毒 IgM/IgG(-),细小病毒 B₁₉ IgM/IgG(-)。

(11) 免疫及风湿抗体:免疫球蛋白定量:IgG、IgA、IgM、IgE 正常,C4 及 C3 均正常,C 反应蛋白 52.2mg/L,循环免疫复合物正常,抗核抗体(-),抗双链 DNA(-),抗 Sm、抗 SSA 抗体(-),抗 SSB 抗体(-),抗细胞核 RNP 抗体(-),可提取性核抗原抗 Scl-70 抗体(-),ENA 抗 Jo-1(-),组蛋白抗体(-),类风湿因子<20,抗链球菌溶血素 O 25U/ml,κ 21.3g/L,λ 12g/L。

(12) 腹部 B 超:肝胆胰脾肾无明显异常。

(13) 胸部 CT:双肺纹理增多。

(14) 细胞免疫功能:外周血 T 细胞亚群:CD₃⁺ 82.6%,CD₃⁺CD₄⁺ 37.6%,CD₃⁺CD₈⁺



63.1%, $CD_3^+CD_4^+/CD_3^+CD_8^+ = 0.596$; 外周血 DC 亚群: $CD_{11c}^+ 0.09%$, $CD_{123}^+ 0.07%$, $CD_{11c}^+/CD_{123}^+ = 1.286$ 。

思路 2: 年轻男性, 突发重度全血细胞减少, 并进行性加重, 既往体检, 无异常家族史, 无病毒、放射线接触史, 发育正常。外周血 Ret 比例减低, 绝对值显著减少, 白细胞分类淋巴细胞比例显著升高, 未见幼稚细胞。多部位骨髓均示增生重度减低, 形态未见明显异常, 未见巨核细胞, 小粒空虚, 以非造血细胞为主。造血面积显著减少。干祖细胞培养正常。无 PNH 克隆, 无明显病态造血及染色体异常, 未见小巨核, 组织化学染色正常。骨髓活检无骨髓纤维化, 无淋巴结及肝脾大, 无造血原料缺乏, 无甲状腺功能异常, 免疫及风湿相关抗体及补体无异常。该患者外周血提示 T 亚群细胞比例严重倒置, $CD_3^+CD_8^+$ 细胞增多。DC 亚群以 CD_{11c}^+ 亚群为主, 提示细胞毒 T 淋巴细胞功能亢进。

思路 3: 患者诊断为极重型再生障碍性贫血。

知识点

1. AA 诊断标准

(1) 血常规检查: 全血细胞减少, 网织红细胞比例 $<1\%$, 淋巴细胞比例增高。至少符合以下三项中两项: $Hb < 100g/L$; $BPC < 50 \times 10^9/L$; 中性粒细胞绝对值 (ANC) $< 1.5 \times 10^9/L$ 。

(2) 骨髓穿刺: 多部位 (不同平面) 骨髓增生减低或重度减低; 小粒空虚, 非造血细胞 (淋巴细胞、网状细胞、浆细胞、肥大细胞等) 比例增高; 巨核细胞明显减少或缺如; 红系、粒系细胞均明显减少。

(3) 骨髓活检 (髂骨): 全切片增生减低, 造血组织减少, 脂肪组织和 (或) 非造血细胞增多, 网硬蛋白不增加, 无异常细胞。

(4) 除外检查: 必须除外先天性和其他获得性、继发性 BMF 性疾病。

2. AA 程度确定 (分型)

(1) SAA 诊断标准 (Camitta 标准)

1) 骨髓细胞增生程度 $<$ 正常的 25%; 如 $\geq$ 正常的 25% 但 $< 50\%$, 则残存的造血细胞应 $< 30\%$ 。

2) 血常规: 需具备下列三项中的两项: $ANC < 0.5 \times 10^9/L$; 校正的网织红细胞 $< 1\%$ 或绝对值 $< 20 \times 10^9/L$; $BPC < 20 \times 10^9/L$ 。

3) 若 $ANC < 0.2 \times 10^9/L$ 为 VSAA。

(2) NSAA 诊断标准: 未达到重型标准的 AA。

【问题 3】该患者如何治疗

思路 1: 确诊之前:

(1) 收住无菌层流病房, 实施保护性隔离及高压灭菌软食, 绝对卧床休息, 杜绝接触危险因素, 包括对骨髓有损伤作用和抑制血小板功能的药物。

(2) 对症支持治疗

1) 成分血输注: 输注悬浮红细胞、血小板, 严重感染危及生命者在联合抗生素与 G-CSF 疗效欠佳时可以考虑输注粒细胞。

2) 控制感染: 感染性发热, 应取可疑感染部位的分泌物或尿、便、血液等做细菌培养和药敏试验, 并用广谱抗生素治疗; 应按“中性粒细胞减少伴发热”的治疗原则来处理, 初始抗生素的使用应遵循“重锤出击”“降阶梯”原则; 酌情预防性给予抗真菌、抗病毒及复方磺胺甲基异噁唑 (SMZco) 治疗, 待细菌培养和药敏试验有结果后应换用敏感窄谱的抗生素。长期广谱抗生素治疗可诱发真菌感染和肠道菌群失调, 真菌感染可用两性霉素 B 等抗真菌



药物。

3) 控制出血:用促凝血药(止血药),如酚磺乙胺等。合并血浆纤溶酶活性增高者可用抗纤溶药,如氨基己酸(泌尿生殖系统出血患者禁用)。女性子宫出血可肌肉注射丙酸睾酮。输浓缩血小板对血小板减少引起的严重出血有效。

4) 骨髓象提示无明显幼稚细胞和或异常形态造血,立即予促造血因子应用(G-CSF、EPO、TPO等)。

知识点

诊断AA时,骨髓活检很重要,但并非“金标准”,活检部位的局限性和同一部位先取骨髓涂片后取活检的“惯性”往往影响活检组织对全身骨髓造血状态的代表性。目前认为,判断全身造血功能降低或衰竭与否,一要多部位(特别包括胸骨)骨髓穿刺以保证骨髓抽样的代表性,二要骨髓涂片(主要反映骨髓成分)与活检(主要反映骨髓结构及特殊成分如纤维、“石骨”等)相结合,以见到者为主:涂片见到造血细胞而活检不见,分析造血功能盛衰以涂片为主,反之亦然;活检见到纤维组织,判断是否骨髓纤维化以活检为主。

思路2:确诊后治疗

(1) 该患者“治本”的治疗方案选择:患者年龄<40岁,但无同胞兄妹,合并肺感染和出血,首先选用抗淋巴/胸腺细胞球蛋白(ALG/ATG)和环孢素(CsA)强化联合免疫抑制治疗(immune suppression therapy, IST)。

知识点

AA一旦确诊,应明确疾病严重程度,尽早治疗。SAA的标准疗法是对年龄>40岁或年龄虽<40岁,但无HLA相合同胞供者的患者首选ALG/ATG和CsA的IST加促造血治疗;对年龄<40岁且有HLA相合同胞供者的SAA患者,如无活动性感染和出血,可首选HLA相合同胞供者骨髓移植。HLA相合无关供者骨髓移植仅用于ALG/ATG和CsA治疗无效的年轻SAA患者。

有学者使用CD3单克隆抗体、CD52单克隆抗体、MMF、环磷酰胺、甲泼尼龙等治疗SAA。

ATG/ALG和CsA强化联合强化IST

(1) ALG/ATG:用于SAA。马ALG $10 \sim 15 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 连用5天或兔ATG $3 \sim 5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 连用5天;用药前需做过敏试验;用药过程中用肾上腺皮质激素防治过敏反应;静脉滴注ATG不宜过快,每天剂量应维持静脉滴注12~16小时。

(2) CsA:CsA每天口服 $3 \sim 5 \text{ mg}/\text{kg}$,可以与ATG/ALG同时应用,或在停用肾上腺皮质激素后,即ALG/ATG开始后4周使用。疗效达平台期后持续服药至少12个月。使用时应个体化,应参照患者造血功能和T细胞免疫恢复情况、药物不良反应(如肝、肾功能损害、牙龈增生及消化道反应)、血药浓度等调整用药剂量和疗程。CsA治疗AA的确切有效血药浓度并不明确,有效血药浓度窗较大,一般目标血药浓度(谷浓度)为成人 $150 \sim 250 \mu\text{g}/\text{L}$,儿童 $100 \sim 150 \mu\text{g}/\text{L}$ 。

(2) 促造血治疗

1) 雄激素:十一酸睾酮 $40 \sim 80 \text{ mg}$,每天三次;或司坦唑醇 2 mg ,每天3次。疗程及剂量应视药物的作用效果和不良反应(如男性化、肝功能损害等)调整。

2) 造血生长因子:GM-CSF或G-CSF,剂量为 $5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$;EPO,常用 $50 \sim 100 \text{ U}/$



($\text{kg} \cdot \text{d}$)。一般在免疫抑制治疗 SAA 后使用,剂量可酌减,维持 3 个月以上为宜。

(3) 对症支持治疗(保护措施、抗感染处理同前)

1) 成分血输注:拟行异基因造血干细胞移植者应输注辐照或过滤后的红细胞和血小板悬液。

输血指征一般为 $\text{Hb} < 60 \text{g/L}$,老年(≥ 60 岁)、代偿反应能力低(如伴有心、肺疾患)、需氧量增加(如感染、发热、疼痛等)、氧气供应缺乏加重(如失血、肺炎等)时可放宽输血阈值($\text{Hb} \leq 80 \text{g/L}$),尽量输注红细胞悬液。存在血小板消耗危险因素者(感染、出血、使用抗生素或 ALG/ATG 等)或 SAA 预防性血小板输注阈值为 $< 20 \times 10^9/\text{L}$,而病情稳定者为 $< 10 \times 10^9/\text{L}$ 。发生严重出血者则不受上述标准限制,应积极输注单采浓缩血小板悬液,使血小板计数达到相对较高水平。因产生抗血小板抗体而导致无效输注者应输注 HLA 配型相合的血小板。粒细胞输注适应证同上。

2) 免疫支持治疗:是指在“治本治疗”未奏效前为控制“粒细胞缺乏”相关性感染、输血相关性肝炎所采取的增强体液免疫、调整细胞免疫、提高非特异性免疫功能的措施。其包括小剂量静脉输注人血丙种球蛋白(IVIg)、胸腺素、“粒细胞”输注等。

A. 小剂量 IVIg:这是控制 AA 合并感染最常用的免疫支持治疗。其机制是利用正常人血免疫球蛋白中的抗细菌、真菌和病毒成分帮助 AA 患者通过抗原抗体反应、激活补体反应、调理素反应等消灭或抑制病原微生物、控制感染。常用剂量为 $5 \sim 10 \text{g/d}$ 。可有热原反应。

B. 胸腺素:有些 AA 继发于病毒性肝炎(肝炎相关性 AA),有些 AA 合并输血相关性肝炎。此类 AA 患者应加用抗肝炎病毒的治疗。抗肝炎病毒治疗目前主要有 3 种:干扰素、胸腺素和拉米夫定。干扰素有抑制骨髓之嫌,在 AA 不能用;拉米夫定仅适用于乙型肝炎病毒;唯胸腺素适用于 AA 合并各型病毒性肝炎。胸腺素的主要机制是调整 T 细胞免疫,进而清除或抑制病毒。胸腺素常用剂量为 $20 \sim 40 \text{mg/d}$,静脉输注,用前最好做过敏试验。

(4) 心理护理。

【问题 4】IST 治疗中的疗效评估与监测。

思路 1

(1) 单药 ALG/ATG 治疗 AA 的有效率约为 45%,血象改善多在用药后 1~2 个月内出现。CsA 引起的血液学改善多发生于用药后的 6~9 个月,部分患者疗效维持依赖于 CsA 持续应用。研究均表明联合应用 ALG/ATG 和 CsA 对 SAA 有良好的疗效,达 70%~80%。

(2) IST 多不单用,可与雄激素、造血刺激因子合用(IST+HGF 联合方案)。起效时间一般在用药后 6~9 个月。起效规律一般是“脱血、长髓、长血”。

(3) 对 ALG/ATG 初治无效或复发者的补救措施:包括:①再次 ALG/ATG(更换药物动物来源);②改用或加用其他免疫抑制剂如 CD_3 单克隆抗体、 CD_{52} 单克隆抗体、大剂量静脉给予丙种球蛋白等;③异基因造血干细胞移植。

(4) 评价上述免疫抑制剂对 AA 的疗效,一要看患者的免疫抑制情况(T 细胞亚群数量、比例及其分泌的造血负调控因子水平是否恢复正常);二要看造血功能恢复程度(输成分血频度、出血和感染频度、血象、骨髓涂片及活检、造血干祖细胞集落培养);三要看药物的毒副作用(肝、肾功能等)。只有当患者安全地(无毒副作用)恢复 T 细胞功能并进而完全恢复造血功能时才能称之为“治愈”。

思路 2: 接受 ALG/ATG 和 CsA 治疗的患者应密切随访,定期检查以便及时评价疗效和不良反应(包括演变为克隆性疾病,如 PNH、MDS 和 AML 等)。建议随访观察点为 ALG/ATG 用药后 3 个月、6 个月、9 个月、1 年、1.5 年、2 年、2.5 年、3 年、3.5 年、4 年、5 年、10 年。

思路 3: 疗效判定。



知识点

AA 的疗效标准

1. 基本治愈 贫血和出血症状消失, Hb 男性达 120g/L、女性达 110g/L, WBC 达 $4 \times 10^9/L$, BPC 达 $100 \times 10^9/L$, 随访 1 年以上未复发。
2. 缓解 贫血和出血症状消失, Hb 男性达 120g/L、女性达 100g/L, WBC 达 $3.5 \times 10^9/L$ 左右, BPC 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, Hb 较治疗前 1 个月内常见值增长 30g/L 以上, 并能维持 3 个月。
判定以上三项疗效标准者, 均应 3 个月内不输血。
4. 无效 经充分治疗后, 症状、血常规未达明显进步。

【问题 5】预后。

SAA 发病急、病情重、以往病死率极高(>90%); 近 10 年来, 随着治疗方法的改进, SAA 的预后明显改善, 但仍约 1/3 的患者死于感染和出血。

(邵宗鸿)

参考文献

1. 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断治疗专家共识. 中华血液学杂志, 2010, 31(11): 790-792.
2. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Br J Haematol, 2009, 147: 43-70.
3. 邵宗鸿. 再生障碍性贫血的规范化诊治. 中国实用内科杂志, 2010, 30: 311-313.
4. Young NS, Bacigalupo A, Marsh JC. Aplastic anemia: pathophysiology and treatment. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16(1 Suppl): S119-125.
5. Young Neal S, Calado Rodrigo T, Scheinberg Phillip. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood, 2006, 108(8): 2509-2519.
6. 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准. 第 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 19-25.
7. 邵宗鸿. 原发性骨髓衰竭性疾病. 中国实用内科杂志, 2009, 29(7): 585-588.

第五节 慢性病贫血

慢性病贫血(anemia of chronic disease, ACD), 也被称为炎性贫血, 在住院患者中最多见, 临床发病率已居贫血发病原因的第二位, 仅次于缺铁性贫血。通常由感染、炎症、肿瘤引起, 临床表现容易被原发病所掩盖。ACD 一般起病缓慢, 常为轻-中度贫血, 多是正细胞正色素性贫血, 也有小细胞低色素性贫血。血清铁浓度降低, 总铁结合力及转铁蛋白水平正常或降低, 铁蛋白常升高或正常。其发病机制认为是慢性炎症刺激细胞因子产生使红细胞生成受抑制, 从而发生贫血。治疗应积极治疗原发病, 促红细胞生成素可部分纠正 ACD。

临床病例

患者女性, 69 岁, 主因“间断头晕、乏力 1 年, 加重 3 个月”入院。患者入院前 1 年, 无明显诱因出现头晕、乏力, 无头痛、心悸、胸闷, 伴咳嗽, 无咳痰, 无发热, 无腹痛腹泻, 无鼻出血、牙龈出血, 无血尿、黑便等伴随症状, 未就诊。入院前 3 个月, 上述症状无明显诱因加重, 饮食睡眠较前无明显改变, 体重下降 3kg。门诊查血常规血红蛋白 89g/L, 红细胞 $3.87 \times 10^{12}/L$, 白细胞 $6.8 \times 10^9/L$, 血小板 $255 \times 10^9/L$, MCV 82fl, MCH 30pg, MCHC 295g/L, 网织红



细胞未查。既往:类风湿关节炎病史 12 年,未规律用药。个人史:无疫区疫水接触史,无偏食史,不嗜烟酒,不饮浓茶、咖啡。无药物食物过敏史。月经史:135 天/30 天,54 岁绝经。婚育史:适龄婚育,育一女,体健。家族史:无特殊。

【问题 1】上述病史,该患者怀疑的诊断有哪些?

思路 1:老年女性,慢性病程,头晕乏力为主要表现,查体有轻度贫血貌,临床表现符合贫血综合征。血常规提示正细胞正色素性贫血, Hb 89g/L。临床可诊断中度贫血,但贫血只是症状的诊断,需要进一步分析贫血原因。

思路 2:问诊时除了常规病史内容外,还应包括发病形式、发病时间及病程、饮食习惯、既往用药、职业、毒物或化学物质暴露史,有无出现倾向或出血史、慢性系统性疾病史,月经生育史、黑便史及大便习惯改变、体重变化、尿色变化、家族遗传病史及发热病史。该患者有较长时间的类风湿关节炎病史,治疗不规律,出现贫血,白细胞、血小板正常,需考虑鉴别有无免疫病相关的溶血性贫血、缺铁性贫血、慢性病贫血、巨幼细胞性贫血、骨髓增生异常综合征及再生障碍性贫血。

知识点

慢性病贫血常见的基础疾病

1. 慢性感染 肺脓肿、结核、肺炎、亚急性细菌性心内膜炎、盆腔感染、骨髓炎、慢性泌尿系感染、慢性真菌感染、脑膜炎、获得性免疫缺陷综合征等。
2. 慢性炎症性疾病 类风湿关节炎、风湿热、系统性红斑狼疮、严重创伤、烧伤、血管炎、无菌性脓肿等。
3. 肿瘤 各种癌症、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤等。
4. 其他 酒精性肝病、充血性心力衰竭、栓塞性静脉炎、缺血性心肌病。

【问题 2】为明确诊断,需进行哪些检查?

思路 1:体格检查:体温 36.8℃,脉搏 90 次/分,呼吸 18 次/分,血压 120/80mmHg,神清精神可,轻度贫血貌,皮肤巩膜无黄染,无出血点,浅表淋巴结未触及肿大,心肺查体无异常,腹软,肝脾肋下未及,脊柱四肢无畸形,双手腕关节及掌指关节活动受限,双下肢不肿。

思路 2:化验检查:血常规血红蛋白 87g/L,红细胞 $3.55 \times 10^{12}/L$,白细胞 $7.6 \times 10^9/L$,血小板 $241 \times 10^9/L$,MCV 82fl, MCH 30pg, MCHC 305g/L,网织红细胞 1.8%,网织红细胞计数 $0.018 \times 10^{12}/L$ 。ESR 200mm/h, CRP 8.25mg/dl,血清铁蛋白 900μg/L,不饱和铁结合力 29μmol/L,血清铁 8.4μmol/L,肝肾功能正常,总胆红素、直接胆红素均正常,叶酸、维生素 B₁₂均正常,尿、便常规均正常。血免疫固定电泳未见 M 蛋白,肿瘤标记物大致正常,RF(+),甲状腺功能正常。骨髓检查:增生活跃,粒系、红系及巨核细胞系呈增生性改变,未见明显病态造血改变,骨髓铁染色:细胞内铁(-),巨噬细胞内铁增加,铁粒幼细胞减少。胸部 X 线检查及腹部 B 超未见明显异常。

思路 3:临床思辨:患者老年女性,类风湿关节炎 12 年,临床表现符合贫血表现,血常规提示正细胞正色素贫血,网织红细胞正常,总胆红素及间接胆红素均正常,血清铁降低,血清铁蛋白增高,叶酸、维生素 B₁₂正常,肝肾功能及甲状腺功能正常,骨髓铁染色细胞内铁下降,巨噬细胞内铁增加。符合慢性病贫血诊断。基本可排除缺铁性贫血、巨幼细胞性贫血、骨髓增生异常综合征、溶血性贫血及再生障碍性贫血。



知识点

慢性病贫血可能的发病机制

1. 促红细胞生成素分泌相对不足及作用钝化。
2. 红细胞破坏/寿命缩短。
3. 铁代谢异常及铁限制性红细胞生成。
 - (1) hepcidin 的作用。
 - (2) IL-6、hepcidin 以及低铁血症。
 - (3) 巨噬细胞及肝细胞铁释放减少。
 - (4) 肠道铁吸收减少。
4. 红系前体细胞增殖受损。

知识点

慢性病贫血诊断依据

根据患者基础疾病、贫血及相关铁代谢指标检查,可诊断慢性病贫血。

1. 临床表现
 - (1) 轻至中度贫血。
 - (2) 常常伴随慢性感染、炎症或肿瘤。
2. 实验室检查
 - (1) 多为正细胞正色素贫血,30%~50%可为小细胞低色素贫血,但 MCV 很少<72fl。
 - (2) 网织红细胞正常。
 - (3) 骨髓铁染色提示铁粒幼细胞减少,巨噬细胞内铁增多。
 - (4) 红细胞游离原卟啉增多。
 - (5) 血清铁及总铁结合力均降低,转铁蛋白饱和度正常或稍低,通常在 16%~30%。
 - (6) 血清铁蛋白升高。

诊断慢性病贫血需要先排除这些慢性病合并的失血、溶血、肾衰竭、药物导致的骨髓抑制或肿瘤侵犯骨髓引起的贫血。

【问题3】该患者诊断慢性病贫血需要与哪些疾病鉴别?

思路1: 本例患者老年女性,需要警惕肿瘤合并的慢性失血,导致缺铁性贫血。虽然两者都是血清铁下降,但慢性病贫血的总铁结合力常低于正常,血清铁蛋白常高于正常,骨髓铁染色可见巨噬细胞内铁增加。而缺铁性贫血血清铁蛋白下降,总铁结合力升高,骨髓细胞内外铁均明显下降。临床上有时可见到两者同时合并存在,需要及时判断,给予恰当治疗。本例患者铁代谢检查及骨髓铁染色均支持为慢性病贫血。

思路2: 本例患者有多年类风湿关节炎病史,治疗不规律,ESR 升高明显,RF(+),需要与自身免疫病相关自身免疫性溶血性贫血鉴别。本例患者网织红细胞正常,胆红素正常。骨髓检查亦不提示红细胞破坏。可行 Coombs 试验、LDH、尿 ROUS、酸溶血及 CD55、CD59 检测。

思路3: 患者老年女性,还需要与恶性肿瘤侵犯骨髓导致贫血鉴别。骨髓穿刺及活检有助于鉴别。



知识点

慢性病贫血的鉴别诊断

1. 慢性失血导致铁储备丢失,血清铁降低,铁蛋白降低,转铁蛋白升高。尽管慢性病贫血铁蛋白多升高,但合并慢性失血时铁蛋白可降低,需要积极寻找出血部位。
2. 在感染、炎症及肿瘤患者中,药物可导致骨髓抑制,或诱发溶血性贫血。骨髓受抑制或产生非特异性毒性反应时,血清铁升高,网织红细胞计数降低。发生溶血性贫血时网织红细胞、结合珠蛋白、胆红素及 LDH 升高。
3. 骨髓中肿瘤细胞浸润也可导致贫血。贫血可在恶性肿瘤进展期出现,并可有血清铁正常或升高,骨髓涂片可确定诊断,骨髓受累时常伴有慢性病贫血。
4. 地中海贫血一般有较强的地域分布,突出表现为小红细胞增多,终身持续存在,贫血程度多较严重。血红蛋白电泳及外周血涂片红细胞形态有助鉴别。
5. 肾功能不全可导致 EPO 缺乏,从而导致肾性贫血。肾性贫血患者血清铁升高或正常,同时伴有血肌酐的升高,有助于鉴别。肾功能不全时常合并炎症状态,因而常常合并慢性病贫血。

知识点

缺铁性贫血、慢性病贫血及两者同时存在时的实验室指标

指 标	缺铁性贫血	慢性病贫血	两者并存
血清铁	↓ (<50 μ g/dl)	↓ (60 ~ 100 μ g/dl)	↓
转铁蛋白浓度	↑	↓或正常	↓
转铁蛋白饱和度	↓ (<15%)	↓ (15% ~ 30%)	↓
总铁结合力	>360 μ g/dl	<360 μ g/dl	正常或↓
铁蛋白	↓	正常或↑	↓或正常
可溶性转铁蛋白受体	↑	正常	正常或↑
可溶性转铁蛋白受体/log 铁蛋白	>2	<1	>2
骨髓铁染色	细胞内 0 ~ + 细胞外 0	细胞内 0 ~ + 细胞外+++	细胞内 0 ~ + 细胞外正常或↓
细胞因子水平	正常	↑	↑

【问题4】该患者的贫血是否需要治疗?

思路:此患者年龄在 65 岁以上,已经达到了中度贫血的标准,出现了头晕乏力的症状,脉搏增快到 90 次/分。贫血已经影响了其生活质量,因而需要开始治疗。

知识点

慢性病贫血需要治疗的条件

1. 贫血对机体造成伤害,需要心脏代偿性提高心排出量以维持组织氧供。
2. 贫血是一些疾病的不良预后指标。

慢性病贫血中,中度贫血是需要治疗的,尤其是 65 岁以上,合并单个或多个危险因素,例如冠心病、肺病、慢性肾病等的患者。在肿瘤、慢性肾病及充血性心衰的患者中贫血是预后不佳的因素之一,研究推荐将血红蛋白水平控制在 110 ~ 120g/L 为合适的范围。



【问题5】该患者的治疗方案为何?

思路:

- (1) 原发病的治疗,积极控制类风湿关节炎。
- (2) 促红细胞生成素,150U/kg,每周3次。
- (3) 对症支持治疗。

知识点

慢性病贫血的治疗选择

1. 首先要治疗基础疾病 例如类风湿关节炎患者可给予爱若华、甲氨蝶呤及莫比可治疗;慢性感染可寻找并去除感染灶,可给予抗感染治疗。

2. 输血 输血可以快速有效地改善贫血,对于严重贫血或危及生命的贫血,尤其是伴有出血的患者帮助较大。对于肿瘤或拟行移植的患者并不推荐长期输血,主要是避免铁过载或减轻移植后移植物抗宿主病的发生。

3. 促红细胞生成素(EPO) EPO可下调 hepcidin 水平,促进造血,有效改善慢性病贫血。同时 EPO 的其他生物学效应,如抗感染、增加 T 细胞免疫反应,对某些基础疾病有好处,联合 EPO 和铁剂治疗不仅可以纠正贫血,还可使疾病活动程度减轻。但是在一些实体瘤细胞中发现有 EPOR,提示对于肿瘤患者,应用 EPO 可能导致肿瘤复发率升高,同时肿瘤患者应用 EPO 后血栓发生风险增加。

4. 补铁治疗 慢性病贫血患者是否适宜补铁治疗尚存在争议,如果铁蛋白超过 100ng/ml 的患者不推荐补铁治疗。在接受化疗的肿瘤患者或透析患者中已经证实胃肠外补铁有增加 EPO 疗效的作用。

5. 新的治疗策略 随着对慢性病贫血机制的研究越来越清晰,一些新的治疗策略将可能用于慢性病贫血的治疗,如铁螯合剂治疗可增加内源性 EPO 水平,hepcidin 的拮抗剂可阻断网状内皮系统的铁滞留,能够在炎症状态下有效的刺激造血。

知识点

EPO 治疗适应证

1. Hb<100g/L 使用目的是减少输血次数,100~120g/L 的患者应酌情考虑。
2. 实体瘤/非髓系血液肿瘤需联合使用化疗,治疗目标是 Hb 纠正至 120g/L。

EPO 治疗剂量:国外推荐的 EPO 剂量为:150U/kg,每周3次或 40 000U,每周1次。EPO 至少使用4周,4~8周如 Hb 升高不足 10g/L,可酌情将 EPO 加量至 300U/kg,同时评估是否需要联合补铁治疗。治疗8周血红蛋白升高不足 10g/L,认为治疗无效,判定为治疗无效的患者应停药。如 Hb 升高至 120g/L 以上需要减量 25%~40%,维持 EPO 以保持 Hb100~120g/L 水平。

(张晓辉)

参考文献

1. Gangat N, Wolanskyj AP. Anemia of chronic disease. Semin Hematol, 2013, 50(3):232-238.
2. Sun CC, Vaja V, Babitt JL, et al. Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation. Am J Hematol, 2012, 87(4):392-400.
3. Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH, et al. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron



deficiency anemia; a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. Am J Hematol, 2011, 86(11): 923-927.

4. 陈波斌, 林果为, 倪赞明, 等. 血清转铁蛋白受体和血清铁蛋白在鉴别慢性病贫血和缺铁性贫血价值的评估. 中华血液学杂志, 2000, 21(1): 44-45.

第二章 白细胞减少症

白细胞减少症(leukopenia)是指外周血白细胞总数低于 $4.0 \times 10^9/L$ 。通常指的是粒细胞减少症(granulocytopenia),包括中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及嗜碱性粒细胞的减少,其中最主要的是中性粒细胞减少(neutropenia)。血液中中性粒细胞数量受年龄、运动、遗传与环境因素的影响。中性粒细胞减少症是指成人外周血中性粒细胞绝对值低于 $1.5 \times 10^9/L$ (WHO 低于 $1.8 \times 10^9/L$),儿童低于 $1.5 \times 10^9/L$,婴幼儿低于 $1.0 \times 10^9/L$;中性粒细胞绝对值低于 $0.5 \times 10^9/L$ 时称为粒细胞缺乏(agranulocytosis)。

依据细胞动力学,中性粒细胞减少的病因和发病机制分为三大类:①中性粒细胞生成缺陷;②破坏或消耗过多;③分布异常。成人中性粒细胞减少的主要原因为生成减少和自身免疫性破坏,而分布异常很少见。

中性粒细胞减少最突出的表现是容易发生感染,最常见的感染部位是皮肤、口腔黏膜和肺。其感染的危险程度与中性粒细胞减少的严重程度呈正相关,感染发生的频率和严重程度差异非常大,取决于中性粒细胞减少的机制、减少的速度和持续时间。此外皮肤黏膜的完整性、组织血供以及患者的营养状态等,也决定了感染发生的危险度。

白细胞减少可能是影响血细胞相关疾病临床表现的一部分,如骨髓浸润性疾病,而在本章中主要关注中性粒细胞是唯一或主要受累细胞的疾病。

首次门诊记录

患者女性,32岁,因发现白细胞减少4个月就诊入院。该患4个月前体检时发现白细胞减少,当时WBC $3.2 \times 10^9/L$,NE $1.2 \times 10^9/L$,Hb及PLT均正常,此后连续4周,每周2次复查血常规均为白细胞减少,因无任何不适未系统诊治。1个月前复查血常规:WBC $2.6 \times 10^9/L$,NE $1.0 \times 10^9/L$,Hb及PLT均正常。现为明确诊断就诊,病程中无发热,无关节症状,无皮疹,无特殊药物接触史。否认肝病史。

根据上述病史,患者存在白细胞减少,主要是中性粒细胞减少,对该患者临床处理过程中需考虑以下几个问题:

【问题1】中性粒细胞减少的病因。

思路1:中性粒细胞减少是常见的血液学异常。因中性粒细胞生理变动较大,在白细胞或者中性粒细胞减少不甚显著时,应定期反复检查血常规及血细胞形态分类,才能确定白细胞减少或者中性粒细胞减少的存在。

中性粒细胞减少分为先天性和获得性两大类,前者相对少见,发病率为6.2/100万,成人更为罕见,多为先天性遗传性疾病,其中周期性中性粒细胞减少可见于成人,但多有家族史,自幼发病。获得性者常见,其原因进一步分为血液系统疾病和非血液系统病所致,血液系统疾病中单纯中性粒细胞减少主要见于骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)、慢性特发性中性粒细胞减少;非血液系统疾病如感染、药物、免疫性因素、代谢性疾病、血液接触异物表面(血液透析、心肺旁路、血浆置换)、脾功能亢进等。



知识点

儿童中性粒细胞减少的常见原因及机制

病 因	发病机制
新生儿	
异种免疫性新生儿中性粒细胞减少	免疫破坏
感染	生成减少和消耗增多
母亲药物的摄入	生成减少
先天性中性粒细胞减少	生成减少
良性(慢性特发性中性粒细胞减少)	
Kostmann 综合征	
Chediak-Higashi 综合征	
Shwachman-Diamond 综合征	
自身免疫疾病	
婴幼儿及儿童	
感染	消耗增多
药物	生成减少
营养缺乏(VitB ₁₂ , 叶酸/铜)	生成减少/成熟障碍
造血系统恶性肿瘤	生成减少
周期性中性粒细胞减少	间歇性骨髓造血增殖停滞

知识点

成人中性粒细胞减少的常见原因及机制

病因	发病机制
药物诱导	生成减少/成熟障碍、寿命缩短
免疫性	持续破坏(抗中性粒细胞抗体)
原发免疫性中性粒细胞减少	
继发于自身免疫性疾病	
Felty 综合征	
SLE	
脾功能亢进	脾脏分布增加及破坏增多
造血系统恶性肿瘤	生成减少
急性白血病	
骨髓增生异常综合征	
T 细胞恶性肿瘤(LGL 等)	
病毒感染	生成减少/成熟障碍、生存缩短
先天性	
周期性中性粒细胞减少症	生成减少
慢性特发性中性粒细胞减少症	生成减少

思路 2: 为了确定中性细胞减少的病因,详细的病史采集及体格检查至关重要,同时应注意白细胞分类及外周血细胞形态分析。

1. 病史 近期有无感染史、药物、毒物及放射线接触史、既往有无自身免疫性疾病史、是否自幼发病、是否反复发作、有无透析等病史,有无家族史。

2. 查体 注意诱发中性粒细胞减少的原发病体征,如脾大则考虑是否为脾功能亢进;淋巴



结、肝脾大、胸骨压痛考虑白血病、转移瘤等；皮肤、毛发及关节异常，注意有无自身免疫性疾病。同时仔细检查感染相关体征。

3. 注意外周血细胞形态检查。

知识点

血常规及外周血细胞形态注意事项

血常规及白细胞分类是确定和处置中性粒细胞减少患者的关键性检查，关注点：①中性粒细胞绝对值，而不是白细胞总数，因为大多数中性粒细胞缺乏的患者淋巴细胞数正常或接近正常，此时白细胞总数并不明显减少；②判断粒细胞减少的程度；③单核细胞计数，在药物诱导或周期性粒细胞减少患者经常见到单核细胞反应性增多，如果单核细胞绝对值达到 $(0.5 \sim 1.0) \times 10^9/L$ ，可明显降低致死性败血症的风险。

外周血形态有助于初步判断粒细胞减少的原因，如原始细胞增多提示白血病，异型淋巴细胞增多需注意病毒感染，大颗粒淋巴细胞增多应警惕大颗粒淋巴细胞白血病（large granular lymphocytic leukemia, LGLL）。

思路3：该患者补充病史、查体及血细胞分类及形态如下：

1. 病史 无阳性病史补充。

2. 查体 T 36.7℃，BP 120/60mmHg，P 80 次/分，R 18 次/分；一般状态良好，营养状态中等，无皮疹，无毛发脱落；全身浅表淋巴结未触及肿大；胸骨无压痛，双肺未闻及干湿啰音；腹部无压痛及反跳痛，肝脾肋下未触及；关节无变形及肿胀。

3. 血常规 WBC $2.56 \times 10^9/L$ ，NE $1.01 \times 10^9/L$ ，LY $0.55 \times 10^9/L$ ，MO $0 \times 10^9/L$ ，RBC $4.58 \times 10^{12}/L$ ，Hb 117g/L，PLT $165 \times 10^9/L$ 。

外周血细胞形态：中性粒细胞 52%，淋巴细胞比值占 36%，形态大致正常（图 2-0-1）。



图 2-0-1 患者外周血白细胞形态

思路4：临床思维：该患者几次结果均证实白细胞减少及中性粒细胞减少，可除外假性白细胞及中性粒细胞减少；连续监测4周，每周2次的血常规，中性粒细胞始终减少，可除外周期性中性粒细胞减少。不伴有红细胞及血小板减少，外周血细胞形态未见原始细胞，淋巴细胞形态无异常，故目前该患为单纯白细胞减少症、中性粒细胞减少症。该患病程大于3个月，结合粒细胞减少的程度，故属于轻度慢性中性粒细胞减少。引起慢性轻度中性粒细胞减少的病因有：

1. 药物相关性的中性粒细胞减少 多为用药3个月内，其机制：一是药物导致骨髓抑制，为剂量相关毒性；二是免疫机制，与剂量无关。药物性中性粒细胞减少停药2周以上多能恢复。



实际上任何一种药物均有可能引起严重的中性粒细胞缺乏,因此临床工作中一旦发生中性粒细胞减少,应考虑到药物的可能性。

知识点

引起中性粒细胞减少的常见药物

分 类	药 物
细胞毒类抗肿瘤药物	(烷化剂、抗代谢药等)
解热镇痛药	(氨基比林、吲哚美辛、布洛芬等)
抗生素	(氯霉素、青霉素、磺胺类药物等)
抗结核药	(异烟肼、对氨基水杨酸、利福平、乙胺丁醇等)
抗疟药	(氯喹、伯氨喹等)
抗甲状腺药	(甲基/丙基硫氧嘧啶、甲巯咪唑等)
降血糖药	(甲苯磺丁脲、氯磺丙脲等)
抗惊厥/癫痫药	(苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平等)
降压药	(卡托普利、甲基多巴等)
免疫调节药	(硫唑嘌呤、左旋咪唑、吗替麦考酚酯等)
抗精神病药	(氯丙嗪、三环类抗抑郁药等)

2. 免疫性中性粒细胞减少(autoimmune neutropenias, AIN) 因体内存在抗中性粒细胞抗体所致,包括原发性及继发性,原发性 AIN 多见于儿童,成人中以女性多见;继发性 AIN 多见于成人,病因包括潜在的自身免疫性疾病、恶性肿瘤、感染(尤其是病毒)、神经系统疾病及药物等。临床表现往往无特异性,脾大少见,嗜酸性粒细胞及嗜碱性粒细胞多正常,单核细胞增多,淋巴细胞可正常或增多,骨髓提示粒系增生活跃,呈成熟障碍。诊断需检测有无抗中性粒细胞抗体的存在。

3. 感染相关的白细胞减少 细菌、病毒、立克次体、寄生虫感染均可引起中性粒细胞减少,细菌包括伤寒杆菌、志贺菌、布鲁杆菌、结核分枝杆菌等;病毒包括普通的呼吸道病毒如呼吸道合胞病毒、流感病毒等,也包括 HIV、EB、CMV 等;寄生虫包括黑热病、疟疾等。感染引起中性粒细胞减少的机制较为复杂,包括感染导致的造血前体细胞生成减少、中性粒细胞黏附于内皮细胞及消耗增多等,其中以病毒感染最为多见。病毒感染引起粒细胞减少持续时间多较短暂,1 周左右均能恢复。

4. 维生素及微量元素缺乏 包括叶酸及维生素 B₁₂、铜的缺乏等均可引起白细胞减少。

5. 血液系统疾病 单纯引起白细胞或中性粒细胞减少的常见血液系统疾病包括骨髓增生异常综合征 MDS-RN、大颗粒淋巴细胞白血病等,其中 MDS-RN 的诊断极为困难,粒系病态造血 $\geq 10\%$ 是其主要特点;而外周血大颗粒淋巴细胞增多 $> 2 \times 10^9/L$,免疫分型及 TCR 受体重排的存在支持大颗粒淋巴细胞白血病的诊断。

6. 慢性特发性中性粒细胞减少 有家族性与非家族性两种类型,前者呈常染色体显性遗传,儿童多见;后者可见于各年龄段,以 18~35 岁女性多见。病因不清,与 Duffy 抗原趋化因子受体(Duffy antigen receptor chemokine, DARC)基因多态性相关。多无感染,或感染较轻。

其中引起轻中度中性粒细胞减少常见病因是药物、维生素缺乏(叶酸、维生素 B₁₂)、病毒、自身免疫疾病,还有一部分患者原因不明。

【问题 2】为明确诊断,需进一步进行哪些检查?



1. 骨髓检查 骨髓穿刺检查是确定中性粒细胞减少的病因及判断病程的重要检查项目之一,包括骨髓形态及骨髓病理。

2. 引起中性粒细胞减少相关疾病检查 常见病因如前述,应提检的相关检查包括:病毒学检查;自身免疫性疾病-抗中性粒细胞抗体、抗核抗体、免疫球蛋白、类风湿因子;血清叶酸及维生素 B_{12} 水平、微量元素铜;甲状腺功能;肝脾、淋巴结超声。

3. 染色体

4. 其他检查 血液生化、尿、便常规等。

第二次门诊记录

1. 骨髓象 有核细胞增生活跃,粒细胞系增生活跃,占 40%,形态大致正常。红细胞系比例增高,占 30.5%,有核红细胞无明显形态异常,淋巴细胞比例增高,占 29.5%,形态正常,全片找到巨核细胞 30 个,血小板成堆易见。骨髓小粒造血面积正常。未见异常细胞。

2. 引起中性粒细胞减少相关疾病检查

(1) 病毒学检查:EB 病毒抗体、呼吸道合胞病毒抗体、副流感病毒抗体、腺病毒抗体、甲型、乙型流感病毒抗体、乙肝病毒表面抗原阴性,丙肝抗体阴性,HIV 阴性,梅毒螺旋体抗体阴性。胸片未见异常。

(2) 抗核抗体系列阴性;免疫球蛋白定量、补体正常;抗中性粒细胞胞浆抗体阴性。血清叶酸及维生素 B_{12} 水平正常,微量元素铜正常。

(3) 超声:浅表淋巴结及肝脾正常。

3. 染色体 46 XX。

4. 其他 肝肾功能、离子正常;尿、便常规正常。

【问题3】该患者的临床诊断是什么?

思路:根据患者的病史、体格检查及实验室检查,目前初步诊断为:特发性中性粒细胞减少症。

【问题4】该患者应给予何种治疗意见?

思路:感染风险的评估。

1. 感染的危险程度与中性粒细胞减少的严重程度呈正相关。轻度的中性粒细胞减少(绝对值 $\geq 1.0 \times 10^9/L$),几无感染风险,通常情况下,中度减少 $[(0.5 \sim 1.0) \times 10^9/L]$ 除存在其他合并因素仅有轻度的感染风险,重度中性粒细胞减少 $(< 0.5 \times 10^9/L)$ 为感染的易患因素,皮肤、口腔、鼻咽、肺、肛周等为常见感染部位,当中性粒细胞低于 $0.1 \times 10^9/L$,细菌败血症及真菌感染的风险明显增加。

2. 该患者为轻度中性粒细胞减少,骨髓增生正常,无发热、皮肤黏膜完整,提示感染的风险较小,无需特殊治疗,可动态监测中性粒细胞情况。监测周期如下:前 8 周,每两周 1 次;之后每 3 个月 1 次;1 年后可根据症状监测,若有发热,必须查血常规。

知识点

中性粒细胞减少症的治疗原则

1. 祛除病因 停用可疑的药物,祛除其他致病因素。继发性中性粒细胞减少应积极治疗原发病。

2. 感染防治 轻度减少者一般不需特殊的预防措施。中度减少者感染率增加,应注意预防,祛除慢性感染灶。重度减少者极易发生严重感染,有条件应采取无菌隔离措施。感染者选择有效抗生素治疗。粒细胞缺乏伴发热应经验性应用覆盖革兰阴性菌和革兰阳



性菌的广谱抗生素,同时进行病原学检查,以明确感染类型和部位,根据病原学和药敏结果调整用药。若3~5天无效,可加用抗真菌治疗。病毒感染可加用抗病毒药物。

3. 促进中性粒细胞生成 重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)疗效明确,可缩短粒细胞缺乏的病程,常用剂量为 $2\sim 10\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。

4. 免疫抑制剂 自身免疫性中性粒细胞减少和免疫相关的中性粒细胞减少可用糖皮质激素等免疫抑制剂治疗。

5. 造血干细胞移植 适用于先天性中性粒细胞减少。

第三次门诊记录

3个月后突然出现发热2天,体温最高 39°C ,伴有寒战、乏力及咽痛,应用解热镇痛药物退热,就诊于当地医院,查血常规:WBC $1.5\times 10^9/\text{L}$, NE $0.65\times 10^9/\text{L}$, Hb 125g/L , PLT $169\times 10^9/\text{L}$, 诊断“急性上呼吸道感染”。予以头孢替唑钠抗感染治疗4天无好转,为进一步诊治再次入院,门诊查血常规:WBC $1.10\times 10^9/\text{L}$, NE $0.45\times 10^9/\text{L}$ 。食欲睡眠欠佳,大小便正常。

【问题5】患者出现中性粒细胞缺乏伴发热,应如何处理?

思路1: 中性粒细胞缺乏伴发热为临床急症,极易发生败血症,甚至感染性休克,应收入院,经验性给予广谱抗生素治疗。

思路2: 入院后查体:体温 39°C ,热病容,咽部充血,双侧扁桃体Ⅱ度肿大,局部有红肿,表面见白膜,其余检体未见异常。检体结果提示急性化脓性扁桃体炎。

思路3: 该患有白细胞、中性粒细胞减少的病史,本次考虑合并感染后出现中性粒细胞缺乏伴发热,给予碳青霉类抗生素——美罗培南抗感染治疗,并行感染部位、病原学检查,同时再次行骨穿检查,明确有无合并其他血液病。

思路4: 结果回报血培养及咽拭子培养均为阴性,肺CT回报未见明显异常;血沉 $25\text{mm}/\text{第1小时}$, CRP 126mg/L ($0\sim 3\text{mg/L}$), PCT 3.6ng/ml ($0\sim 0.5\text{ng/ml}$), 病毒学检查阴性。骨髓结果有核细胞增生减低,粒细胞系增生明显减低,占17.5%,形态大致正常。红细胞系比例大致正常,占25.5%,有核红细胞无明显形态异常,淋巴细胞比例增高,占48.5%,形态正常,全片找到巨核细胞30个,血小板成堆易见。骨髓小粒造血面积正常,未见异常细胞(图2-0-2)。

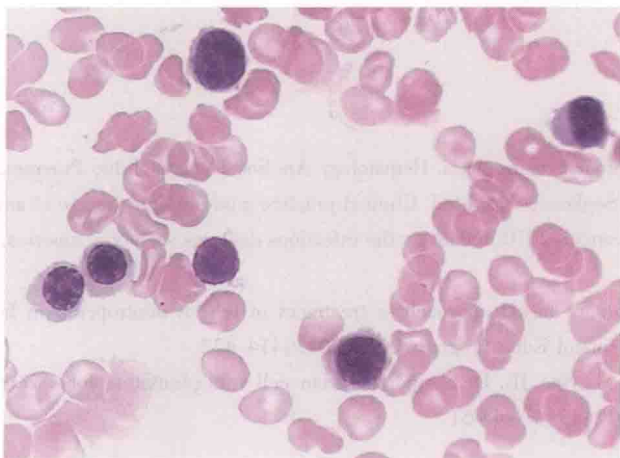


图2-0-2 骨髓形态

【问题6】患者的临床诊断是什么? 如何治疗?

思路1: 根据患者的病史、体格检查及实验室检查,临床诊断为:继发性中性粒细胞缺乏症,



急性化脓性扁桃体炎。

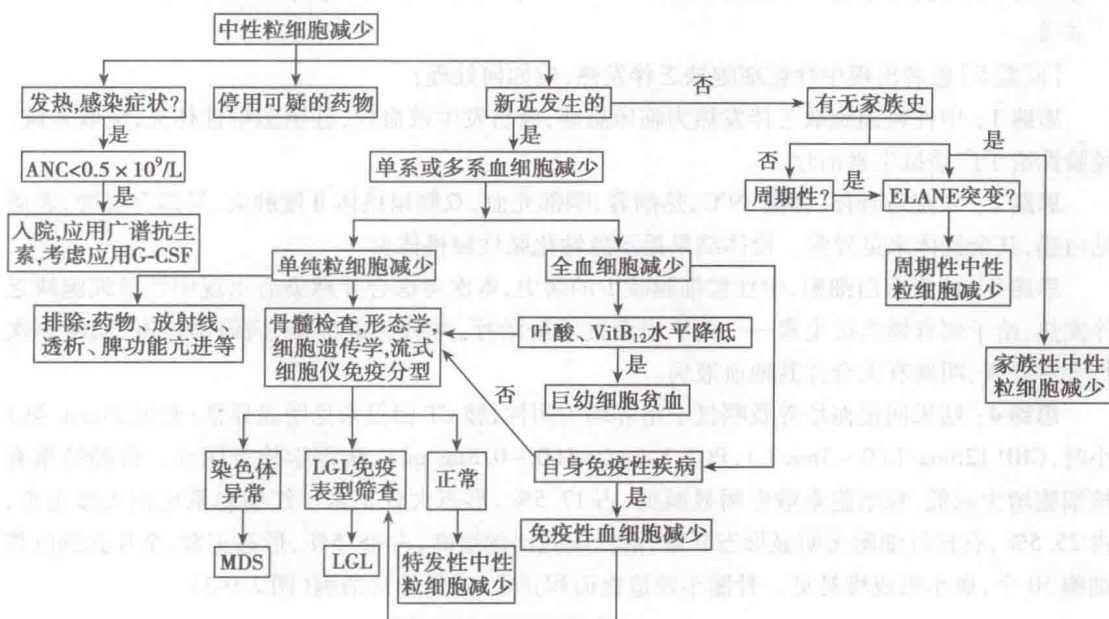
思路2: 该患使用美罗培南抗感染治疗3天后体温恢复正常,血培养阴性。患者骨髓象为粒系增生重度减低,为缩短中性粒细胞恢复时间,降低严重感染的发生,给予重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF) $5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,4天后中性粒细胞恢复正常,美罗培南用至临床体征好转。

【问题7】中性粒细胞减少症的预后如何?

思路: 成人中性粒细胞减少症多为获得性的,预后良好,病因去除后绝大多数可痊愈,原因不明的慢性特发性中性粒细胞减少亦多呈良性经过,历经多年病情无明显变化,但有少数患者粒细胞减少可能是其他疾病的前兆(如MDS,自身免疫性疾病),因此需要跟踪随访。随着广谱抗生素及造血生长因子的应用、支持治疗的进步,中性粒细胞缺乏伴感染的预后明显改善,死亡率为2.5%~10%。

该患者后续随访1年,白细胞维持在 $3.0\times 10^9/\text{L}$ 左右,未再出现感染并发症。

【白细胞减少诊断流程】



(高素君)

参考文献

1. Boxcer LA. How to approach neutropenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program,2012,2012:174-182.
2. Freifeld AG1, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer;2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis,2011,52(4):e56-93.
3. Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program,2013,2013:414-422.
4. Connelly JA, Choi SW, Levine JE. Hematopoietic stem cell transplantation for severe congenital neutropenia. Curr Opin Hematol,2012,19(1):44-51.

第三章 骨髓增生异常综合征

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)是一组获得性造血干细胞水平的克隆性疾病,临床表现异质性,以难治性贫血伴白细胞减少和(或)血小板减少,骨髓增生正常或亢进伴病态造血,包括病态红系生成、病态粒系生成及病态血小板生成,在疾病过程中易发生急性白血病转变。此综合征可以是原发的,也可以继发于长期的化疗、放疗。

骨髓增生异常综合征的诊疗经过通常包括以下环节:

- (1) 详细询问患者的症状学特征及相关病史。
- (2) MDS 的诊断多为排除性诊断,应积极排除引起贫血或全血细胞减少的常见病因。
- (3) 针对疑诊的患者进行骨髓检查,从多个方面确定 MDS 的临床诊断和预后评价。
- (4) 对确诊的 MDS 患者根据不同的类型选择相应的治疗方案。
- (5) 对于初始治疗失败的患者,分析可能原因并进行相应的处理。
- (6) 在治疗过程中监测疾病的变化,积极随访,若出现白血病转化应及时调整治疗方式。
- (7) 由于 MDS 多发生于老年患者,应加强支持治疗并注意发生各种并发症的可能。

知识点

MDS 特征

①造血干细胞克隆性疾病;②难治性贫血;③血细胞减少;④骨髓增生异常;⑤病态造血(无效造血);⑥易转变为白血病,又被称为白血病前期(preleukemic disorder)。

首次门诊记录

患者男性,54岁。主因“乏力、面色苍白6个月,加重两周”入院门诊就诊。患者6个月来自觉体力下降,活动后心慌气短,伴面色苍白,无腹痛腹泻、无发热、无咳嗽咳痰,偶有皮肤瘀斑。当地医院诊断营养性贫血,予铁剂、叶酸、维生素B₁₂、养血饮等治疗,症状无改善。两周后无诱因乏力加重,稍活动即感胸闷憋气。外院查血常规 WBC $1.8 \times 10^9/L$, Hb 53g/L, MCV 95fl, MCH 28pg, MCHC 340g/L, PLT $56 \times 10^9/L$, 予浓缩红细胞 800ml 输注,为进一步诊治入院。发病以来,食欲有所减退,体重下降 5kg,大小便正常。既往体健,否认肝炎、肾病、结核、慢性支气管炎病史。职业为货车司机三十余年。间断染发十余年。吸烟史 40 余年,10 支/天。无手术外伤史。其父母健在,患者的两个弟弟和两个儿子均体健。

【问题1】通过上述问诊,该患者可疑的诊断是什么?

思路1: 根据患者的主诉、症状、既往史和个人史,诊断为全血细胞减少原因待查,应考虑再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、阵发性睡眠性血红蛋白尿和免疫性全血细胞减少等病因,然后进一步鉴别诊断。



知识点

全血细胞减少的常见病因

巨幼细胞贫血

再生障碍性贫血

急性非白血病性白血病

骨髓增生异常综合征

骨髓纤维化

晚期淋巴瘤或骨髓瘤

骨髓转移癌

急性造血停滞

先天性 Fanconi 综合征

病毒和某些细菌、真菌感染

自身免疫性疾病

Evans 综合征

阵发性睡眠性血红蛋白尿

脾功能亢进

药物

放射线照射后

思路2: 为鉴别诊断, 还需要知道哪些信息?

1. 询问偏食情况。
2. 询问尿色。
3. 询问皮疹、关节痛、黏膜干燥情况。
4. 复查血象+网织红细胞。
5. 既往骨髓象。

患者平素不挑食, 无酱油色尿病史, 无皮疹、关节痛、口干、眼干病史。2年前健康查体示血象正常, 一年前查体结果示白细胞 $3.2 \times 10^9/L$ 。入院前当地医院骨髓报告: (髂后) 骨髓增生明显活跃, 原始细胞 6.5%。粒细胞多分叶, 红系可见 H-J 小体, 可见小巨核细胞。

门诊查体: T36.1℃, P 86 次/分, R 18 次/分, BP 110/60 mmHg, 双腿前侧皮肤瘀斑, 全身浅表淋巴结未触及肿大, 结膜苍白, 巩膜无黄染, 胸骨无压痛, 双肺清, 心率 86 次/分, 律齐, 腹软, 无压痛, 反跳痛, 肝脾不大, 双下肢轻度水肿。

鉴别思路: 从现有的病史、症状、体征和化验结果, 患者可以排除巨幼细胞贫血、再生障碍性贫血、脾功能亢进等, 需要通过血细胞 CD55、CD59 流式检查、尿 Rous 试验等检查排除 PNH, 骨髓和外周血 Coombs 试验排除免疫性全血细胞减少的可能。目前高度疑诊 MDS。

【问题2】 患者是否有 MDS 的易感因素?

思路1: MDS 是一类老年性疾病, 中位发病年龄为 66~70 岁。发病率在一般人群为 5/100 000, 70 岁以上人群为 22~45/100 000。国内发病平均年龄比国外较低。MDS 在男性中发病率高, 40 岁时男: 女为 1:1, 当 >70 岁时男: 女为 2.25:1.00。

思路2: MDS 发病的根本原因是造血干细胞的染色体异常或 (和) 基因突变, 或基因转录调控异常导致其恶性病变, 发病机制尚未完全明确。按发病可能的原因主要分为以下两种: 原发性 MDS 最常见, 占 60%~70% (既往没有暴露在危险因素中的 MDS); 继发性 MDS, 在治疗上比原发的更困难, 通常指之前因各种原因的肿瘤接受过放化疗; 长期暴露于工业化学试剂环境中, 如苯、有机溶剂、农药等; 吸烟虽没有充足的证据证明其与 MDS 的关系, 但吸烟患者由 MDS 进展为 AML 的危险是不吸烟患者的 1.6 倍; 继发性 MDS 患者常伴有多种染色体异常。该患者是多年的货车司机, 长期接触汽油和染发剂, 有可能是致病的重要原因。

注意: 在询问病史的过程中, 尤其要重视有无工业化学试剂的接触史, 对疾病的诊断有重要的提示作用。

**【问题3】MDS 如何诊断?**

思路1: 患者收住院后,下一步应重点做哪些方面检查?

包括:血细胞计数(红细胞、白细胞、血小板)和外周血涂片了解血细胞大小、形状是否正常;促红细胞生成素 EPO 水平(RBC 输注前);血清叶酸和维生素 B₁₂;血清铁、血清铁蛋白、总铁结合力(TIBC)水平,血细胞 CD55、CD59 流式细胞学检测,生化全项,Coombs 试验,凝血象,尿、便常规,腹部 B 超等。重要的是做骨髓穿刺查骨髓涂片、流式细胞学分析、细胞遗传学检查(染色体核型和 MDS 相关 FISH)、骨髓细胞 DNA 甲基化分析等,骨髓穿刺普鲁士蓝铁染色和骨髓活检、造血祖细胞培养等以评价造血细胞成熟异常的程度及其相对比例、骨髓原始细胞的比例、骨髓组织结构、是否存在环形铁粒幼细胞(即异常铁代谢的存在)和纤维化(网状纤维染色)。其中尤其是骨髓细胞遗传学的检查,对预后有重要意义。

辅助检查结果

血常规:WBC $1.4 \times 10^9/L$, Hb 71g/L, PLT $39 \times 10^9/L$;网织红细胞 1%。

外周血涂片:早幼粒细胞占 1.0%,杆状核粒细胞占 5.0%,分叶核粒细胞占 34.0%(约半数多为分叶核粒细胞),嗜碱性粒细胞 2.0%,淋巴细胞占 50.0%,单核细胞占 4.0%,原幼细胞占 4.0%,阅片过程中可见有核红细胞,成熟红细胞大小不等(图 3-0-1)。

尿便常规:未见异常。

生化:ALT 34U/L, AST 23U/L, TP 62.6g/L, ALB 32.6g/L, CREA $69 \mu\text{mol/L}$ 。

腹部 B 超:肝脾不大。

凝血象:PT、APTT、FIB 水平正常。

免疫学指标:ANA(-), IgG、IgA、IgM、C3 正常, ASO、RF(-), CRP 正常。

流式细胞术红细胞 CD55、CD59 测定:分别 97% 和 98% 为阳性细胞。

尿 Rous 试验(-)。Coombs 试验(-)。

骨髓象:骨髓增生明显-极度活跃, M/E = 1.72/1;粒系占 58.5%,其中原始细胞 11.5%,中幼粒细胞比例高,胞体大,有核浆发育不平行,粒细胞成熟障碍,浆中颗粒减少;红系占 30.0%,有核红细胞胞体大,有巨幼样变甚至超巨幼样变,易见双核、多核红细胞,成熟红细胞明显大小不等,多染红细胞及大红细胞易见;淋巴细胞 3.0%; $2\text{cm} \times 1\text{cm}$ 片膜可见巨核细胞 26 个,巨核细胞有多分叶现象,可见小巨核细胞。诊断 MDS-RAEB II 可能性大(图 3-0-2)。

骨髓细胞铁染色:细胞外铁(++),内铁 42/50(I 15, II 12, III 10, IV 5),无环状铁粒幼细胞。

流式细胞学:R2 群细胞比例 10.31%,表达 CD34、CD33、CD13、CD117、HLA-DR。

染色体核型:共分析 20 个核分裂象, $46XY/\text{del}(7q)[5/15]$ 。

MDS 相关 FISH:分析 200 个间期细胞,可见 24 个 7q31 缺失信号(阈值 5%)。

祖细胞培养:CFU-GEMM、CFU-GM、BFU-E、CFU-E 示集落数量少,丛落数量较多。

骨髓活检:骨髓增生活跃,三系可见,粒系增生,成熟少,小梁旁幼稚粒细胞带增宽,可见远离骨小梁的原始造血细胞灶状聚集(ALIP 现象),分化阶段相对均一,部分细胞核浆发育不平衡;红系减少;巨核系轻度增生,细胞形态异常。网染(+).病变符合高级别 MDS(图 3-0-3)。

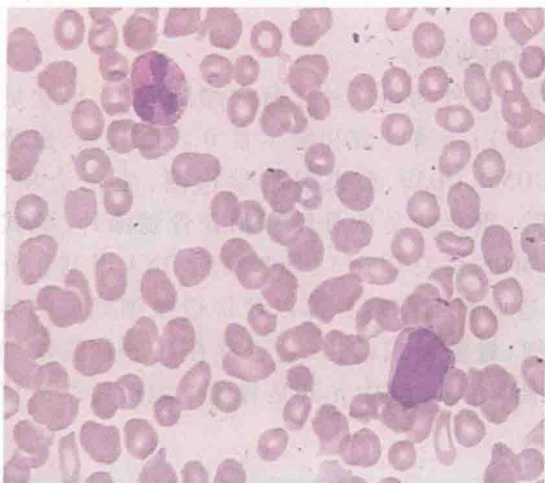


图 3-0-1 外周血涂片

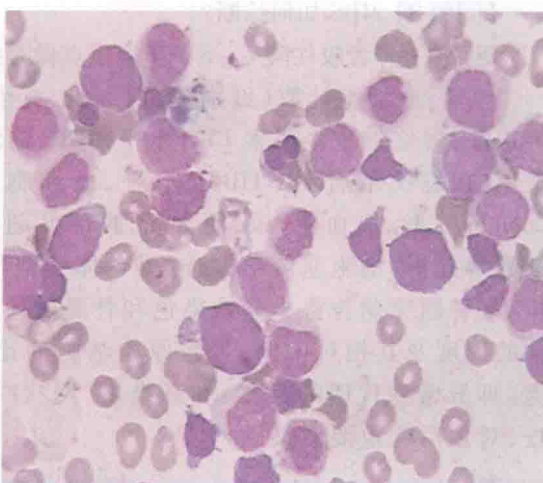


图 3-0-2 骨髓片

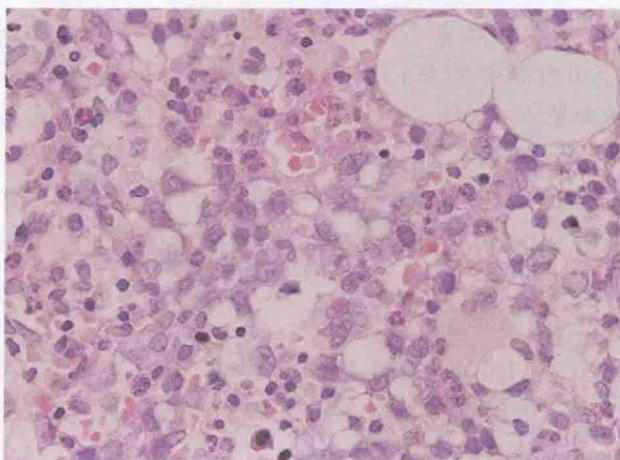


图 3-0-3 骨髓活检

思路 2: MDS 患者的临床表现在最初可能没有明显症状,在常规的实验室检查后发现外周血异常。疲劳是早期最常见的症状。患者血细胞计数至少几个月甚至更长时间内保持相对稳定。

(1) 贫血:80% MDS 患者 $Hb < 100g/L$,40% MDS 是输血依赖。临床表现为疲劳、乏力、心悸、头晕、头痛、易怒以及因为贫血而表现为黏膜不同程度的苍白。输血依赖患者可发生贫血性心脏病,并引起继发性血色病致相应器官功能损伤。

(2) 血小板减少:临床表现为瘀斑增加、出血、皮疹。PLT 功能异常常见,表现为出血时间延长、PLT 聚集异常及与 PLT 数量无关的出血等,均增加了 MDS 出血风险。25% ~ 45% 的 PLT 减少需要治疗;PLT 减少所致出血是 MDS 主要死因之一。

(3) 中性粒细胞减少:临床表现为频繁感染、口腔溃疡、发热或疾病迁延不愈。MDS 超过 35% 患者存在中性粒细胞减少,约 10% 伴感染或反复感染。

因此,该患者的病史亦符合 MDS 的常见临床表现。

思路 3: 血细胞减少和发育异常是 MDS 的重要特点。血细胞发育异常,表现出异常的细胞形状,无法发挥正常功能,称之为病态造血。在外周血表现为:

(1) 全血细胞减少或一系或两系血细胞减少。

(2) 红细胞形态体积偏大,MCV 常 $> 95fl$ 。红细胞可见大小不等,异形红细胞增多,色素减低、嗜碱性点彩和泪滴状细胞等。偶见巨大红细胞(直径 $>$ 正常红细胞的 2 倍)。



(3) 网织红细胞正常或增高,有时减少。

(4) 中性粒细胞绝对值常 $<2\times 10^9/L$,可见单核细胞增多。

(5) 粒细胞的形态异常包括颗粒减少或缺乏、分叶减少(假性 Pelger-Huët 异常)。这些异常见于 90% 以上病例,有助于和其他骨髓增殖性疾患相鉴别。

(6) 白细胞减少者多有淋巴细胞比例增高。

(7) 血涂片中有时可见幼稚粒细胞。

(8) 血小板减少见于 1/2 ~ 2/3 病例,伴有血小板形态异常,如巨大血小板和病态的颗粒形成。

(9) 个别患者的血涂片可见淋巴样小巨核或单圆核小巨核细胞。

骨髓的病态造血表现为:

(1) 骨髓增生程度多为明显活跃。骨髓表现各系的细胞形态学异常。

(2) 红细胞系多增生亢进,以红细胞系的形态异常显著。细胞核出现核出芽、核间桥、核碎裂、多核、核分叶过多、巨幼样变等;胞质表现环状铁粒幼细胞、空泡、PAS 染色阳性等。

(3) 粒系表现细胞核分叶减少、不规则核分叶增多,胞体小或异常增大、颗粒减少或无颗粒、假 Chediak-Higashi 颗粒和 Auer 小体等。中性粒细胞的过氧化酶和碱性磷酸酶缺乏。

(4) 巨核系表现小巨核细胞、核分叶减少、多核等(正常巨核细胞为单核分叶)。

骨髓活检:大多数 MDS 患者骨髓活检病理显示骨髓增生活跃或明显活跃,少部分为增生减低,提示血细胞减少主要为无效造血所致。骨髓活检标本中原始粒细胞或早幼粒细胞成簇分布于骨髓中央部分,远离骨小梁的血管结构和骨内膜表面,这称为“幼稚前体细胞异常定位”(ALIP)。一个部位存在 3 个或 3 个以上的 ALIP 现象,称为“ALIP 阳性”。ALIP 常见于 RAEB 患者。如果 MDS 出现 ALIP 现象,多提示很快进展为急性白血病。

该患者外周血和骨髓均有病态造血的表现,尤其是骨髓活检病理的 ALIP 有助于 MDS 的诊断,反映了高危 MDS 转白血病的可能性。

注意点:病态造血与骨髓增生异常综合征的关系。

确诊 MDS 的患者外周血和骨髓通常都会出现病态造血,这是诊断 MDS 的重要条件。因此,病态造血是诊断 MDS 的关键形态学特征,但不是 MDS 所特有。若在骨髓发现病态造血的征象即诊断 MDS 是不恰当的,肝硬化、SLE、感染等都有可能出现全血细胞减少和骨髓细胞病态造血,诊断 MDS 应该密切结合病史,结合染色体核型的结果进行排除诊断。

知识点

MDS 诊断标准

MDS 最低诊断标准:

A. 必备条件(下面两个条件必须同时具备,缺一不可):

(1) 下列细胞系别中一系或多系持续性减少(≥ 6 个月):红细胞($Hb < 110g/L$);中性粒细胞($ANC < 1.5 \times 10^9/L$);巨核细胞系($PLT < 100 \times 10^9/L$)。

(2) 排除可以成为血细胞减少/发育异常原因的所有其他造血组织或非造血组织疾患。

B. 确定条件:

(1) 骨髓涂片中红细胞系、中性粒细胞系或巨核细胞系任何一系细胞中至少 10% 有发育异常表现,或环状铁粒幼细胞 $> 15\%$ 。

(2) 骨髓涂片中原始细胞占到 5% ~ 19%。

(3) 典型的染色体异常(常规核型分析法或 FISH)。

C. 辅助条件(指符合“A”而不符合“B”的患者,而且表现其他方面的典型临床特征,如输血依赖性大细胞贫血):



- (1) 流式细胞术检测骨髓细胞表型,明确显示有单克隆红系和(或)粒系细胞祖群。
- (2) HUMARA 分析、基因芯片谱型或基因点突变分析(如 RAS 突变)有单克隆细胞祖群的明确分子征象。

(3) CFU 检测骨髓和(或)循环中祖细胞集落($\pm$ 集丛)形成显著而持久性减少。

MDS 最低诊断标准的说明:

1. 符合所有两个必备条件和至少一个确定条件时,可确诊为 MDS;若不符合任何确定条件,但患者显示有髓系疾患,则需参考辅助条件,以帮助确定患者是患有 MDS,或是存在高度疑似(highly suggestive, HS) MDS。
2. 如果同时有染色体核型异常,可 <6 个月。
3. 由于较多患者被诊断为有两个髓系肿瘤并存,在极少数患者即使查出可能引起血细胞减少的另一个共存疾病,MDS 的诊断仍能成立。对于这类情况须加以说明。
4. 典型的染色体异常是指在 MDS 中常常出现的+8,-7,5q-,20q-等;若只有核型异常这一个确定条件,则应认为是 HS-MDS。
5. 辅助条件无需在所有诊疗中心的常规检测工作中都作为标准,如果没有这些条件,对可疑患者应予随诊并反复定期监测,以便确立 MDS 的诊断。

【问题4】MDS 如何分型?

MDS 的分型经历了 1982 年法、美、英(FAB)的分型系统和世界卫生组织的分型系统,对临床工作有重要的指导意义。WHO 于 2001 年发布分型方法,2008 年进行了补充和修订,弥补了 FAB 单纯以细胞形态学为基础来分型的缺点,目前已经被广泛采用。

思路 1:

FAB 分型

MDS 亚型	外周血原始细胞%	骨髓原始细胞%	环形铁粒幼细胞	外周血单核细胞	骨髓中 Auer 小体	中位生存时间(年)
难治性贫血(RA)	$<1\%$	$<5\%$	$<15\%$	—	无	4
难治性贫血伴环铁粒幼细胞增多(RARS)	$<1\%$	$<5\%$	$>15\%$	—	无	4.5
难治性贫血伴原始细胞增多(RAEB)	$<5\%$	5% ~ 20%	—	—	无	2
难治性贫血伴原始细胞增多转变型(RAEB-t)	$>5\%$	21% ~ 29%	—	—	有/无	0.5
慢性粒-单核细胞白血病(CMML)	$<5\%$	$<20\%$	—	$>1 \times 10^9/L$	无	3

环状铁粒幼细胞(含有大量铁沉着物的有核红细胞前体,在染色的细胞片上显示为核周围分布的环形)应含铁粒 ≥ 10 个,绕核周 1/3,其百分率为占有核红细胞百分率。



思路2:

WHO 分型(2008 年)

亚 型	外周血	骨 髓
难治性贫血伴单系异常(RCUD)*	单系或双系血细胞减少	1 个细胞系中≥10% 的细胞发育不良;原始细胞<5%
难治性贫血伴环形铁粒幼细胞增多(RARS)	贫血;无原始细胞	环形铁粒幼细胞/红系前体细胞≥15% 仅红系发育不良;原始细胞<5%
难治性贫血伴多系异常(RCMD)	血细胞减少,单核细胞<1×10 ⁹ /L	2 个以上髓细胞系≥10% 的细胞发育不良;环形铁粒幼细胞<15%;原始细胞<5%
伴环形铁粒幼细胞增多 RCMD(RCMD-RS)	血细胞减少,单核细胞<1×10 ⁹ /L	2 个以上髓细胞系≥10% 的细胞发育不良;环形铁粒幼细胞≥15%;原始细胞<5%
难治性贫血伴原始细胞增多-1(RAEB-1)	血细胞减少;原始细胞≤2% ~ 4%;单核细胞<1×10 ⁹ /L	单系或多系发育不良;原始细胞 5% ~ 9%;无 Auer 小体
难治性贫血伴原始细胞增多-2(RAEB-2)	血细胞减少;原始细胞 5% ~ 19%;单核细胞<1×10 ⁹ /L	单系或多系发育不良;原始细胞 10% ~ 19%;Auer 小体(±)
骨髓增生异常综合征,未分类(MDS-U)	血细胞减少	单系发育不良或发育正常,但是符合 MDS 细胞遗传学特征,原始细胞<5%
MDS 伴单纯 del(5q)*	贫血;血小板正常或升高	红系单系发育不良;单纯 del(5q),原始细胞<5%

* RCUD 亚型包括难治性贫血(RA),难治性中性粒细胞减少(RN)和难治性血小板减少(RT)。RN 和 RT 之前归类于 MDS 未分类中

* del(5q)综合征,包括单独的染色体 5q31-33 缺失和骨髓原始细胞低于 5% 的患者,常伴发血小板增多,这种疾病通常预后相对较好,而且对雷那度胺治疗的反应好

思路3:

FAB 分型与 WHO 分型的对应关系

FAB 分型	WHO 分型
RA	RA,RCMD,5q-综合征
RARS	RARS,RCMD-RS,5q-综合征
RAEB	RAEB I - II
CMML	CMML I - II
RAEB-t	AML

根据患者全血细胞减少,外周血和骨髓出现病态造血,骨髓中原始细胞 11.5%,这些检查结果可以诊断分型为 MDS-RAEB- II。

【问题5】MDS 预后如何判断?

思路1: MDS 患者骨髓细胞染色体异常检出率为 40% ~ 70%,多为染色体易位、缺失等,常见染色体异常为+8、20q⁻、-5/5q⁻、-7/7q⁻等。MDS 患者的染色体异常还可能累及多条染色体。经过很多学者反复证实,MDS 患者有无染色体异常以及异常的类型对于诊断分型、评估预后和治疗决策都具有极为重要的意义。因此,细胞遗传学检查必须列为 MDS 常规检测项目之一。若 RAEB 表现出复杂的染色体畸变,预示即将转化为急性白血病。

学
习
笔
记



思路2: MDS 危险度分层按照 IPSS、IPSS-R 和 WPSS 进行预后评分,该患者为高危组,提示预后差,生存期短。

知识点

国际预后积分系统 (IPSS)

预后参数	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*	良好	中间	不良	—	—
血细胞减少*	0 ~ 1 系	2 ~ 3 系	—	—	—

IPSS 危险度评分

危险度分组	评分	进展为 AML 比率	25% 转化为 AML 的中位时间(年)	中位生存时间(年)
低危	0	19%	9.4	5.7
中危-1	0.5 ~ 1.0	30%	3.3	3.5
中危-2	1.5 ~ 2.0	33%	1.1	1.2
高危	≥2.5	45%	0.2	0.4

注: * 预后良好核型: 正常核型, -Y, 5q⁻, 20q⁻; 预后不良核型: 复杂核型异常(≥3 种异常), 7 号染色体异常; 预后中间核型: 除上述 2 类以外的其他核型异常

* 血细胞减少: 中性粒细胞计数 < 1.8 × 10⁹/L, 血小板 < 100 × 10⁹/L, 血红蛋白 < 100g/L

该患者 IPSS 评分为 3 分, 属于高危组。

知识点

IPSS-R

2012 年 MDS 国际预后工作组依据来自 11 个国家的 7012 例原发性 MDS 患者的情况, 根据 MDS 细胞遗传学预后亚组、血细胞减少的程度、修订的幼稚细胞比例以及其他可评价的特征, 对 IPSS 进行了进一步修订 (IPSS-R), 以便能更精确判断 MDS 的预后。

IPSS-R 细胞遗传学预后亚组:

- 非常好: -Y、del((11q))。
- 好: 正常核型、del(20q)、del(5q)、del(12p)。
- 中等: +8、任何其他单独或 2 个独立的克隆、7q⁻、i(17q)、+19、+21。
- 差: -7、双染色体丢失(包括 7q⁻)、der(3)q21/q26、复杂染色体遗传(3 个)。
- 非常差: 复杂染色体异常(>3)。

IPSS-R 危险度评分

	极低危组	低危组	中危组	高危组	极高危组
分值	≤1.5	2 ~ 3	3.5 ~ 4.5	4.5 ~ 6	>6
中位生存期(年)	8.8(7.8 ~ 9.9)	5.3(5.1 ~ 5.7)	3.0(2.7 ~ 3.3)	1.6(1.5 ~ 1.7)	0.8(0.7 ~ 0.8)
中位 25% AML 转化时间	未达到	10.8 年	3.2 年	1.4 年	0.73 年



IPSS-R 积分系统

预后参数	0	0.5	1	1.5	2	3	4
染色体	非常好	-	良好	-	中等	差	极差
骨髓原始细胞	≤2%	-	2% ~ 5%	-	5% ~ 10%	>10%	-
血红蛋白(g/L)	≥100	-	80 ~ 100	<80	-	-	-
血小板($\times 10^9/L$)	≥100	50 ~ 100	<50	-	-	-	-
ANC($\times 10^9/L$)	≥0.8	<0.8	-	-	-	-	-

IPSS-R 细分了染色体异常、骨髓原始比例、血细胞减少程度对预后的影响,并且在这些疾病相关性因素之外考虑了患者相关因素,结合了年龄、一般情况、血清铁蛋白(serum ferritin, SF)水平、骨髓纤维化、血清乳酸脱氢酶水平、 β_2 微球蛋白来评价生存期和 AML 转化率。对照既往的 IPSS 标准发现,主要变化在将 IPSS 的中危-1 和中危-2 更多地归入到中高危组。

该患者 IPSS-R 评分为 8 分,属于极高危组;WPSS 评分为 5 分,属于极高危组。

知识点

以 WHO 分型为基础的预后积分系统——WHO 分型系统(WPSS 系统)

预后变量	标准	积分
WHO 分型	RA、RAS、5q ⁻	0
	RCMD、RCMD-RS	1.0
	RAEB I	2.0
	RAEB II	3.0
染色体核型	好[正常, -Y, del(5q), del(20q)]	0
	中度(其余异常)	1.0
	差[复杂(≥3 个异常)或 7 号染色体异常]	2.0
RBC 输血	无	0
依赖		1.0

WPSS 积分对生存期的影响

WPSS 分类	WPSS 评分	中位生存期(月)
极低危	0	138
低危	1	63
中危	2	44
高危	3 ~ 4	19
极高危	5 ~ 6	8

【问题6】MDS 如何治疗?

由于 MDS 的异质性,其预后差别甚大,因此采用预后分析模型进行个体化治疗是本病的治疗原则。依据国际预后积分系统(IPSS 或 IPSS-R)积分系统进行分组,结合患者的年龄和体能状



况制订治疗方案。对低危和高龄的患者采用低强度治疗,以改善血细胞减少和提高生活质量;对高危的和年轻的患者进行高强度治疗,以期杀灭恶性克隆,改变自然病程,恢复正常造血,达到治愈的目标。

思路1: 对于 IPSS 评分是低危或中危-1 组患者,特别是高龄患者的主要治疗手段是支持治疗,包括输血、应用细胞因子(EPO±G-CSF),长期输血患者的去铁治疗以及预防感染等。

思路2: 低强度治疗包括免疫抑制治疗(环孢素、ATG);免疫调节治疗(沙利度胺,来那度胺)。用于治疗 5q-伴或不伴附加细胞遗传学异常的输血依赖性的低危/中危-1 患者;对不伴有 5q-的患者亦有效,但疗效较前者差。

小剂量单药化疗: 高危(≥中危Ⅱ),特别是有克隆性染色体异常患者,年龄<75 岁但不适合 HSCT 或 AML 样化疗者,可接受四个疗程 decitabine 或 azacytidine 以观察疗效。

思路3: 标准剂量的强化疗/小剂量化疗,如 AML 方案化疗适用于年龄<55 岁的中危Ⅱ或高危患者,如不适合 HSCT 应采用 AML 方案化疗。属中危Ⅱ或高危组的年龄在 55~65 岁患者,如果体能状况好(ECOG 0-1),也可以采用 AML 方案化疗。建议采用标准或大剂量 Ara-C 联合 Ara-C 联合蒽环类抗生素、拓扑异构酶抑制剂或氟达拉滨中的一种或两种以上组成的方案。通常缓解率低于初治 AML,治疗相关病死率较高(可高达 20% 以上)。应根据个体化原则采用合适剂量,以减低早期死亡率而不影响缓解率和生存率。由于高龄、非血液学并发症、对高强度治疗的不耐受,使 MDS 的治疗变得复杂。一旦疾病演变为 AML,对标准治疗的反应率要低于原发性 AML。小剂量化疗的 HAG 或 CAG 方案,缓解率较高,耐受较好,是国内目前常选择的治疗方案。

思路4: 异基因造血干细胞移植(allo-SCT): 年龄<55 岁的中危Ⅰ、中危Ⅱ或高危组患者建议采用 HLA 相合或半相合的同胞或无关供体 allo-HSCT。HSCT 前是否进行化疗尚无统一意见。AML 样化疗后达完全缓解的患者如果无 HLA 匹配的同胞供体建议进行 auto-HSCT。根据患者情况采用减低预处理剂量或清髓性预处理方案。

知识点

造血干细胞移植适应证

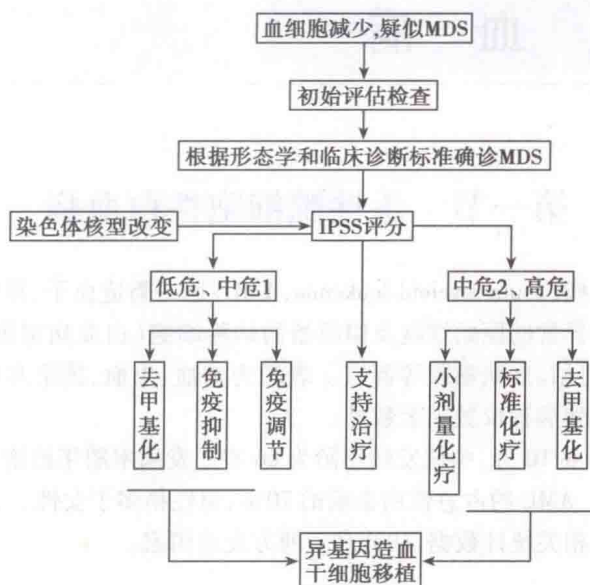
1. 年龄<55 岁(一般状况好年龄可适当放宽)。
2. IPSS 评分中危-2、高危 MDS。
3. 骨髓原始细胞<5%,但伴高危细胞遗传学或严重多系细胞减少。
4. 输血依赖者(即使 IPSS 积分较低)。

IPSS 低危和中危-1 患者,因自然病程相对良性,应慎重权衡利弊,严格掌握治疗指征。当出现新的染色体异常、进行性加重的血细胞减少及进展为更高 IPSS 危险度时进行 HSCT 可获得最大总体生存。

该患者为高危组 MDS,入院后在支持治疗下,患者直接配型,与一个弟弟完全相合,随即行异基因造血干细胞移植,采用常规清髓性预处理方案,白细胞、血小板顺利植活。半年后复查患者血象正常,无 GVHD 征象。



【MDS 诊疗流程图】



(任汉云)

参考文献

1. 中国骨髓增生异常综合征诊断与治疗专家共识. 中华血液学杂志, 2012, 33(4): 347-352.
2. Maassen A, Strupp C, Giagounidis A, et al. Validation and proposals for a refinement of the WHO 2008 classification of myelodysplastic syndromes without excess of blasts. Leuk Res, 2013, 37: 64-70.
3. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood, 2012, 120: 2454-2465.
4. Voso MT, Fenu S, Latagliata R, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) Predicts Survival and Leukemic Evolution of Myelodysplastic Syndromes Significantly Better Than IPSS and WHO Prognostic Scoring System; Validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database. J Clin Oncol, 2013, 31: 2671-2677.
5. Saber W, Cutler CS, Nakamura R, et al. Impact of donor source on hematopoietic cell transplantation outcomes for patients with myelodysplastic syndromes (MDS). Blood, 2013, 122(11): 1974-1982.
6. Jabbour E, Mathisen MS, Garcia-Manero G, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation versus hypomethylating agents in patients with myelodysplastic syndrome: A retrospective case-control study. Am. J. Hematol, 2013, 88: 198-200.
7. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC, 2008.
8. Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. Haematologica, 2008, 93: 1712-1717.
9. 杨崇礼. 骨髓增生异常综合征//邓家栋, 杨崇礼, 杨天楹, 等. 邓家栋血液学. 上海: 上海科学技术出版社, 2007: 753.

第四章 白血病

第一节 急性髓细胞性白血病

急性髓细胞性白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一类造血干、祖细胞来源的恶性克隆性疾病。发病时骨髓中异常的原始细胞及偏原始的幼稚细胞(白血病细胞)大量增殖并抑制正常造血,浸润肝、脾、淋巴结、皮肤黏膜等器官。表现为贫血、出血、感染和髓外组织器官浸润等征象,病情进展迅速,自然病程仅数周至数月。

AML年发病率约3.6/10万,中位发病年龄为66岁。发病率随年龄增大而增加。10~25岁的发病率约为1/10万。AML约占急性白血病的70%,男性稍多于女性。美国AML年死亡率约为2.2/10万;我国缺乏相关统计数据,估计高于西方发达国家。

临床病例

首次门诊记录

患者女性,34岁,因“发热、乏力伴皮肤瘀点瘀斑2周”就诊,患者于2周前感冒后出现发热,体温38.2~39.2℃,伴咳嗽,有痰不易咳出。曾服用“泰诺、板蓝根冲剂”,疗效不佳,并出现头晕、乏力,双下肢皮肤瘀点瘀斑。门诊查血常规:白细胞 $3.6 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例35%,淋巴细胞比例55%,单核细胞比例10%,血红蛋白88g/L,血小板 $18 \times 10^9/L$ 。既往体健,3个月前体检均无明显异常,月经规则,无毒物、放射线接触史,无烟酒嗜好,家族史无特殊。

【问题1】通过上述问诊,患者可能诊断是什么?

思路1:患者全血细胞减少为急性起病,需考虑的血液系统疾病有:急性白血病、急性再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征等;非血液系统疾病有:伤寒、风湿免疫系统疾病等。

思路2:问诊应着重询问有无药物、化学毒物和放射性毒物接触史,查体时应注意有无淋巴结、肝、脾肿大,有无胸骨压痛,注意全身皮肤、口腔黏膜、眼睑有无瘀点瘀斑、皮疹,还需注意颜面皮肤有无蝶形红斑。

该患者急性起病,有发热、全血细胞减少,需收住入院明确诊断,当天即收住入院。

知识点

全血细胞减少的鉴别诊断

1. 急性再生障碍性贫血(acute aplastic anemia, AAA) 以感染、出血为主要表现,进行性贫血,病情重,一般无胸骨压痛,无脾大。外周血无原始及幼稚细胞,网织红细胞比例和绝对值下降。骨髓增生极度低下,脂肪细胞增多,骨髓小粒呈空架状,造血细胞明显减少(包括粒系、红系、巨核系,尤其是巨核细胞数显著减少),非造血细胞(包括淋巴细胞、单核细胞、浆细胞、网状内皮细胞等)比例相对增高。

2. 阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH) 典型患者有血红蛋白尿发作史、外周血网织红细胞比例明显增加、骨髓有核细胞增生,主要是红系明显增加,易鉴别。不典型者无血红蛋白尿发作,全血细胞减少,骨髓亦可增生减低,易误诊为AA。通过流式细胞仪检测外周血



红细胞、粒细胞膜上的 CD55、CD59 表达,表达量明显下降可以明确诊断为 PNH。酸溶血试验(Ham 试验)、糖水试验、蛇毒因子溶血试验(CoF 试验)或微量补体溶血敏感试验(mCLST)阳性可以诊断,但敏感性较差,仅在无法进行流式细胞仪检测 CD55、CD59 时采用或作为补充检查。

3. 骨髓增生异常综合征(MDS) MDS 可表现一系、二系减少,也可表现为全血细胞减少,网织红细胞可以轻度增高,有时不高甚至降低,骨髓多数为增生性骨髓象,也可呈低增生性。大多数 MDS 骨髓红系、粒系或巨核系有病态造血现象,原始细胞比例增加,但不超过 20%,典型的染色体异常包括 5q-、20q-、+8、-7/7q-等,出现这些染色体核型异常有助于 MDS 诊断。

4. 系统性红斑狼疮(SLE) 女性多见,可有颜面部蝶形红斑,抗核抗体多项免疫性指标异常,肝、肾功能异常,红细胞沉降增快等有助于诊断。

【问题2】为明确诊断,入院后需进行哪些检查?

思路1:入院查体和部分辅助检查结果。

体温 39℃,中度贫血貌,全身皮肤可见少许瘀点瘀斑,口腔黏膜无溃疡,双侧扁桃体Ⅱ度肿大,咽稍充血,双侧颈部、锁骨上、腋下、腹股沟未及肿大淋巴结,胸骨中下段压痛,心脏听诊无殊,两肺听诊未闻及干湿啰音,肝肋下未及,脾侧位刚触及。

血常规:白细胞 $3.6 \times 10^9/L$,血红蛋白 78g/L,血小板 $12 \times 10^9/L$ 。白细胞分类:原始细胞 12%,幼稚单核细胞 5%,中性杆状核细胞 11%,中性分叶核细胞 20%,单核细胞 4%,淋巴细胞 48%。血型:O 型, Rh+。凝血功能正常。血生化报告:血清 LDH 459U/L,肝肾功能正常,尿酸 520U/L,电解质正常,血糖正常。

思路2:患者起病时间短(半个月),病情进展快;以感染,贫血和出血为主要表现,查体发现有胸骨压痛表现,血常规显示三系减少,白细胞分类发现有原始和幼稚细胞,可以初步确定为急性白血病,需进一步检查骨髓常规、流式细胞仪免疫分型、染色体分析、基因检查、融合基因、骨髓活检以明确诊断并确定具体类型和预后分层。

患者有发热 2 周,但未发现明确感染病灶,由于急性白血病患者正常粒细胞减少或缺乏,极易合并感染,且粒细胞缺乏患者不易形成脓肿等病灶,多数情况下感染灶不易被发现,该患者咽稍充血,扁桃体Ⅱ度肿大,不排除咽喉部感染。入院即积极给予经验性抗感染治疗。特别注意抗生素使用之前应进行血培养(双臂双管,包括需氧和厌氧)以明确有无血液感染,同时做咽拭子培养,以明确咽喉部感染及感染的可能细菌。并且需行肺部 CT 检查以明确有无肺部感染。

辅助检查结果

1. 骨髓涂片 骨髓增生极度活跃,粒系占 15%,红系占 10%,粒、红比 1.5:1。粒系和红系增生受抑,各阶段幼稚细胞比例减少,形态无明显异常。成熟粒细胞和红细胞形态大致正常。单核细胞比例明显增高,以原始(42%)和幼稚单核细胞(20%)为主,成熟单核细胞 3%。淋巴细胞占 13%。巨核细胞全片偶见。POX 阳性,SB 阳性,NSE 阳性,NSE-NAF 阳性(抑制)。初步结论:形态学似 AML-M5b(图 4-1-1)。

2. 骨髓细胞流式细胞仪免疫分型 CD11b、CD13、CD14、CD15、CD33、CD34、CD117 阳性,CD7 阳性,考虑 AML-M5(图 4-1-2)。

3. 细胞遗传学 46 XX,11q22-【20】(图 4-1-3)。

4. 分子生物学 AML1-ETO(-),CBFβ-MYH11(-),NPM1(-),FLT3-ITD 基因(+).

5. 骨髓活检 骨髓原始幼稚单核细胞大量增生,符合 AML。

6. 肺部 CT 双肺未见明显异常(图 4-1-4)。

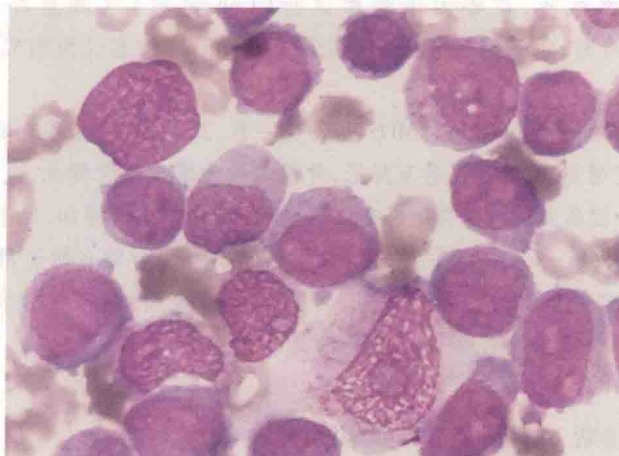


图 4-1-1 患者骨髓涂片

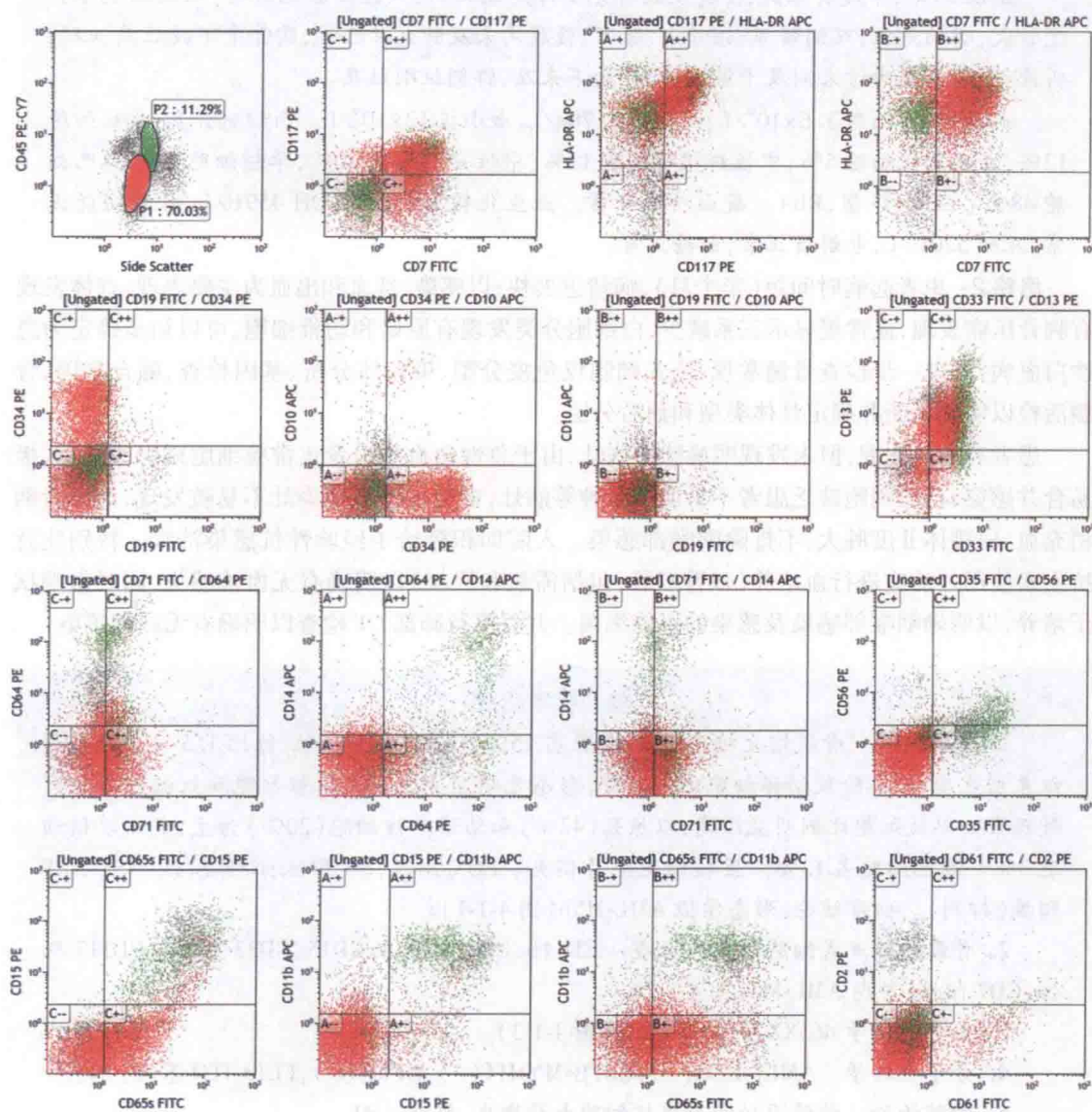


图 4-1-2 患者免疫分型结果

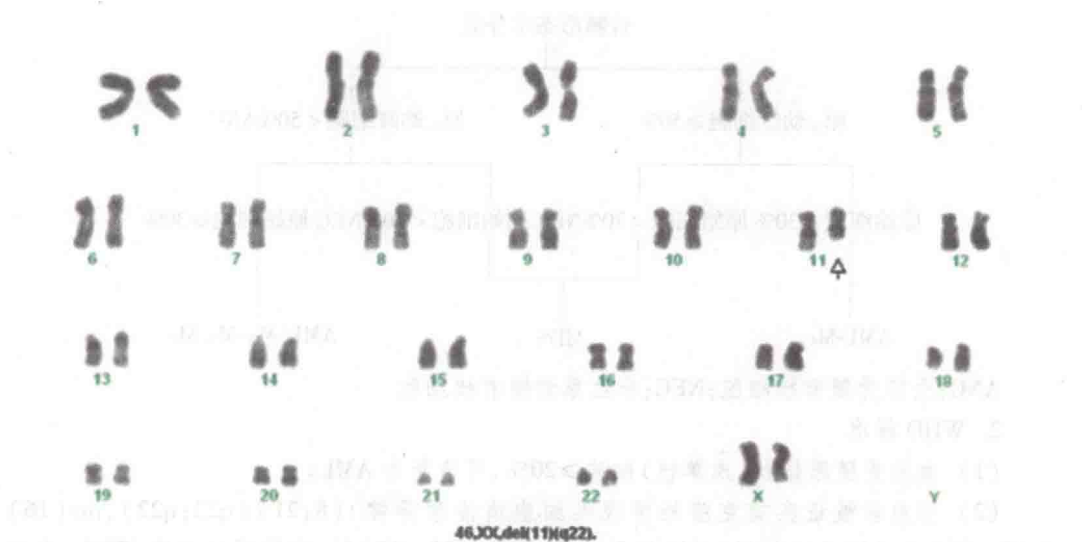


图 4-1-3 患者染色体分析结果

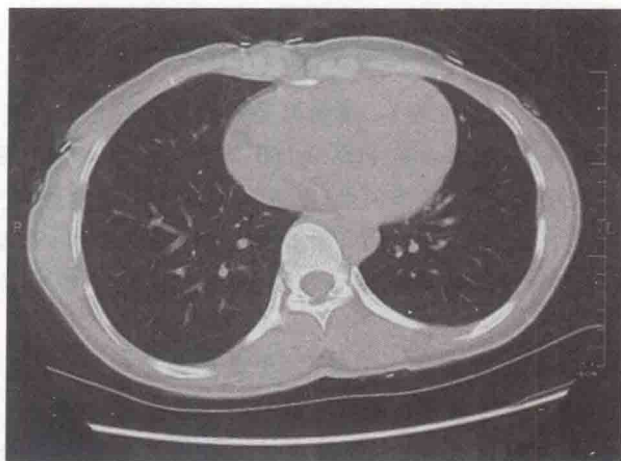


图 4-1-4 患者肺部 CT 平扫

7. 血培养 报告阴性。

8. 咽拭子培养 报告阴性。

【问题3】该患者的诊断是什么？

思路1：根据临床表现有发热乏力，体征有胸骨压痛，脾脏肿大，皮肤瘀点、瘀斑等，辅助检查提示血三系减少，外周血白细胞分类原始细胞12%，初步诊断为急性白血病。

思路2：患者骨髓原始单核细胞与幼稚单核细胞占62%，细胞化学染色POX阳性，NSE阳性，NaF抑制试验阳性，流式免疫分型CD11b、CD13、CD14、CD33、CD34、CD15、CD117、CD7阳性，急性单核细胞白血病诊断成立，确诊为AML-M5b。

知识点

AML 诊断标准

AML 的诊断标准为：

1. FAB 标准

除临床症状、体征与血象外，骨髓形态学分类是诊断急性白血病的主要依据，尤其是原始细胞（包括原粒、原单核）的百分比。诊断流程见下：



骨髓形态学分类



ANC:全部骨髓有核细胞;NEC:非红系骨髓有核细胞

2. WHO 标准

- (1) 血或骨髓原始粒(或单核)细胞 $\geq 20\%$,可诊断为 AML。
- (2) 当患者被证实有克隆性重现性细胞遗传学异常 $t(8;21)(q22;q22)$ 、 $inv(16)(p13;q22)$ 或 $t(16;16)(p13;q22)$ 以及 $t(15;17)(q22;q12)$ 时,即使原始细胞 $< 20\%$,也应诊断为 AML。
- (3) 伴有多细胞系病态造血的 AML 及治疗相关性 AML 和 MDS,分别单独划分为独立亚类。

AML FAB 分型(表 4-1-1)

1. M0(急性髓系白血病微分化型) 骨髓原始细胞胞质透亮或中度嗜碱性,无嗜天青颗粒及 Auer 小体,核仁明显;原始细胞 POX 和 SB 染色阳性率 $< 5\%$ (阴性);但免疫表型 CD33 及 CD13 髓系标志阳性,淋系抗原阴性,但可有 CD7、TdT 表达;免疫电泳 MPO 阳性。
2. M1(急性粒细胞白血病未分化型) 骨髓原始粒细胞(I型+II型) $\geq 90\%$ (非红系分类,NEC),原始细胞 POX 和 SB 染色阳性率 $\geq 5\%$ (阳性);早幼粒以下各阶段粒细胞 $< 10\%$ 。
3. M2(急性粒细胞白血病部分分化型) 骨髓原始粒细胞(I型+II型)占 $30\% \sim 89\%$ (NEC),早幼粒以下至中性分叶核粒细胞 $> 10\%$,单核细胞 $< 20\%$ 。
4. M3(急性早幼粒细胞白血病) 骨髓中以异常的多颗粒早幼粒细胞为主, $> 20\%$ (NEC),多数 $> 50\%$,细胞形态较为一致,原始粒细胞和中幼粒以下各阶段细胞均较少;其胞核大小不一,胞质内有大量嗜苯胺蓝颗粒。分为两个亚型:M3a 为粗颗粒型;M3b 为细颗粒型。
5. M4(急性粒-单核细胞白血病)有以下多种情况:
 - (1) 骨髓原始细胞 $> 30\%$ (NEC),原粒细胞加早幼粒细胞、中性中幼粒细胞及其他中性粒细胞占 $30\% \sim 79\%$,原、幼及成熟单核细胞 $> 20\%$ 。
 - (2) 骨髓象类似 M2,但骨髓原、幼及成熟单核细胞 $> 20\%$,或外周血中原、幼及成熟单核细胞 $\geq 5 \times 10^9/L$,或血清溶菌酶超过正常 $[(11.5 \pm 4) \text{ mg/L}]$ 3 倍,或尿溶菌酶超过正常 (2.5 mg/L) 3 倍。
 - (3) M4Eo(急性粒单核细胞白血病伴嗜酸性粒细胞增多):除具有上述 M4 各型特点外,骨髓嗜酸性粒细胞 $> 5\%$ (NEC)。
6. M5(急性单核细胞白血病)分为两个亚型。
 - (1) M5a(未分化型):骨髓原始单核细胞 $\geq 80\%$ (NEC)。
 - (2) M5b(部分分化型):骨髓原始单核细胞 $< 80\%$ (NEC),其余为幼稚及成熟单核细胞等。
7. M6(急性红白血病) 骨髓原始粒细胞 $\geq 30\%$ (NEC),有核红细胞 $\geq 50\%$ (ANC)。



8. M7(急性巨核细胞白血病) 骨髓原始巨核细胞 $\geq 30\%$,如原始细胞形态不能确认,应做 CD41、CD61 单抗检查;如因骨髓纤维化而骨髓干抽,需行骨髓活检及免疫化学染色证实有原始巨核细胞增多。

表 4-1-1 AML 的免疫表型

表型	通常阳性标志
前体期	CD34、CD38、CD117、CD133、HLA-DR
粒细胞	CD13、CD15、CD16、CD33、CD65、cMPO
单核细胞	NSE、CD11c、CD14、CD64、溶菌酶、CD4、CD11b、CD36、NG2 同源体
巨核细胞	CD41(血型糖蛋白 II b/III a)、CD61(血型糖蛋白 III a)、CD42(血型糖蛋白 I b)
红细胞	CD235a(血型糖蛋白 A)

AML WHO 分型(表 4-1-2)

1. 伴重现性遗传学异常的 AML

AML 伴 t(8;21)(q22;q22);*RUNX1-RUNX1T1*

AML 伴 inv(16)(p13.1q22)或 t(16;16)(p13.1;q22);*CBFB-MYH11*

APL 伴 t(15;17)(q22;q12);*PML-RAR α*

AML 伴 t(9;11)(p22;q23);*MLL-MLLT3*

AML 伴 t(6;9)(p23;q34);*DEK-NUP214*

AML 伴 inv(3)(q21q26.2)或 t(3;3)(q21;q26.2);*RPN1-EVII*

AML(原始巨核细胞性)伴 t(1;22)(p13;q13);*RBM15-MKLI*

AML 伴 *NPM1* 突变(暂命名)

AML 伴 *CEBPA* 突变(暂命名)

2. AML 伴骨髓增生异常相关改变

3. 治疗相关的 AML

4. 非特殊类型 AML(AML,NOS)

AML 微分化型

AML 未分化型

AML 部分分化型

急性粒单核细胞白血病

急性单核细胞白血病

急性红白血病

急性巨核细胞白血病

急性嗜碱性粒细胞白血病

急性全髓增生伴骨髓纤维化

5. 髓系肉瘤

6. Down 综合征相关的髓系增殖

短暂性异常骨髓增殖(TAM)

Down 综合征相关的髓系白血病

7. 母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤



表 4-1-2 AML 中常见细胞遗传学异常与临床关联

染色体异常	受累基因	临床关联
染色体丢失或获得		
5 号或 7 号染色体的部分或全部缺失	未定义	在原发性 AML 或有化学品、药物或辐射暴露史和(或)有前驱性血液病史的患者中较常见
8 号染色体三体	未定义	在急性原粒细胞白血病中很常见、预后中等,往往是继发性改变
易位		
t(8;21)(q22;q22)	RUNX1 (AML1)-RUNX1T1 (ETO)	存在于约 8% 的 50 岁以下和 3% 的 50 岁以上 AML 患者,约 75% 的病例有附加的细胞遗传学异常,包括男性 Y 染色体和女性 X 染色体的丢失。常见 KRAS、NRAS 和 KIT 的继发性协同突变。在约 40% 的粒-单核细胞表型中存在,在粒细胞肉瘤中的发生率更高
t(15;17)(q31;q22)	PML-RAR α	存在于约 6% 的 AML 病例,见于绝大多数早幼粒细胞白血病病例。其他少见的累及 17 号染色体的易位,如 t(11;17)或 t(5;17)
t(9;11)(p22;q23)	MLL(特别是 MLLT3)	存在于约 7% 的 AML 病例,与单核细胞白血病相关,11q23 易位可见于约 60% 的婴儿 AML,并使其预后较差,使 MLL 基因发生重排。11q23 有很多易位伙伴基因,MLL1、MLL4、MLL10
t(9;22)(q34;q22)	BCR-ABL	存在于约 2% 的 AML 患者,预后差
t(1;22)(p13;q13)	RBM15-MKL1	存在于约<1% 的 AML 病例。混有原始粒细胞、原始巨核细胞、胞质出泡的小巨核细胞和畸形巨核细胞。网状纤维化常见
倒位		
inv(16)(p13.1;q22)或 t(16;16)(p13.1;q22)	CBF β -MYH11	存在于约 8% 的 50 岁以下和 3% 的 50 岁以上 AML 患者;往往是急性粒单核细胞表型,伴骨髓嗜酸性粒细胞增加;对治疗反应较佳,预后良好
inv(3)(q21;q26.2)	RPNI-EVII	存在于约 1% 的 AML 病例。大约 85% 病例的血小板计数正常或增加,骨髓中畸形、低分叶的巨核细胞增加,肝脾肿大在 AML 中比一般情况更常见,预后差

思路 3: 急性白血病亚型诊断明确后,应进一步确定白血病预后,进行染色体分析、分子生物学检查可以进一步确定预后。该患者染色体核型提示 11q-, 分子生物学提示 FLT3-ITD 基因突变阳性,提示预后不良。

知识点

急性髓细胞白血病的预后因素

以下为预后不良因素:

1. 有前驱血液病史,或放、化疗史等治疗相关白血病。
2. 患者年龄大于 60 岁。
3. 外周血白细胞大于 $50 \times 10^9/L$ 。
4. 有髓外侵犯,如中枢神经系统、睾丸、皮肤。
5. 经两个标准诱导治疗后未缓解。
6. 存在预后不良的细胞遗传学或分子学异常(表 4-1-3)。



表 4-1-3 AML 预后细胞遗传学和分子生物学分类

预后等级	细胞遗传学	分子学异常
预后良好	inv(16)或t(16;16) t(8;21)、t(15;17)	正常核型: 不伴有 FLT3-ITD 的 NPM1 突变或单独的 CEBPA 等位基因双突变
预后中等	正常核型 孤立的+8 t(9;11) 其他未定义的	t(8;21)、inv(16)、t(16;16): 伴有 C-KIT 突变
预后不良	复杂核型(≥ 3 种异常核型) 单倍体核型 -5,5q-, -7,7q- 11q23 异常,除外 t(9;11) inv(3),t(3;3) t(6;9) t(9;22)	正常核型: 单独的 FLT3-ITD

【问题4】如何治疗?

思路 1: AML 的治疗现状。

初发 AML 治疗的第一阶段是诱导缓解治疗,主要方法是化学治疗,目标是使患者迅速获得完全缓解(complete remission, CR)。

知识点

标准诱导缓解治疗方案

(一) 年龄 <60 岁

1. 无前驱血液病史

(1) 常规诱导缓解方案:均可能需要 2 疗程。

1) 蒽环类化疗药物,包括去甲氧柔红霉素(IDA)、DNR 联合标准剂量阿糖胞苷(Ara-C)(即 3+7 方案)。

2) 高三尖杉酯碱(HHT)联合标准剂量 Ara-C 的方案(HA 方案)。

3) HA+蒽环类药物组成的方案,如 HAD(HA+DNR)、HAA(HA+阿克拉霉素)等。

化疗药物推荐剂量:标准剂量 Ara-C $100 \sim 200\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 7$ 天。IDA $8 \sim 12\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 3$ 天、DNR $45 \sim 90\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 3$ 天、阿克拉霉素(Acla) $20\text{mg}/\text{d} \times 7$ 天、HHT $2 \sim 2.5\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 7$ 天[或 $4\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 3$ 天]。

(2) 含大剂量 Ara-C 的诱导治疗方案

1) 蒽环类药物(包括 IDA、DNR)联合大剂量 Ara-C。蒽环类药物为 3 天用药,剂量同上述;Ara-C 用量为 $1.0 \sim 2.0\text{g}/\text{m}^2$, Q12h $\times(3 \sim 5)$ 天(第 1、3、5 天或 1~5 天)。2) 以 HA+蒽环类药物组成方案(如 HAD 方案):HHT、DNR 用法同标准剂量方案;Ara-C 前 4 天为 $100\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,第 5、6、7 天为 $1 \sim 1.5\text{g}/\text{m}^2$, Q12h。

(3) 临床研究。

2. 有前驱血液病史或治疗相关性 AML

(1) 临床研究



(2) 常规诱导缓解方案:均可能需要2疗程,可以联合粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。

1) 蒽环(包括IDA、DNR)或蒽醌类药物联合标准剂量阿糖胞苷(Ara-C)(即3+7方案)。

2) 高三尖杉酯碱(HHT)联合标准剂量阿糖胞苷(Ara-C)的方案(HA)。

3) HA+蒽环类药物组成的方案,如HAD(HA+DNR)、HAA(HA+Acla)等。

化疗药物推荐剂量:标准剂量 Ara-C $100 \sim 200\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 7$ 天。IDA $8 \sim 12\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 3$ 天,DNR $45 \sim 90\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 3$ 天,Acla $20\text{mg}/\text{d} \times 7$ 天,HHT $2 \sim 2.5\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 7$ 天[或 $4\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 3$ 天]、Mitox $6 \sim 10\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 3$ 天。

(3) Allo-HSCT

(二) 年龄 ≥ 60 岁

1. 年龄 $60 \sim 75$ 岁

(1) 临床一般情况较好(体能 PS 评分 $0 \sim 2$ 分)。

1) 临床研究。

2) 标准剂量 Ara-C $\times 7$ 天联合 IDA $8 \sim 10\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 或 DNR $40 \sim 60\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 或 Mitox $6 \sim 8\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ (即 7+3 方案,可能需 2 疗程)。

3) 标准剂量 Ara-C $\times 7$ 天联合 HHT $2 \sim 2.5\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 7$ 天的方案(HA)。

4) 小剂量化疗 $\pm$ G-CSF。

(2) 临床一般情况较差(PS > 2 分)

1) 临床研究。

2) 小剂量化疗 $\pm$ G-CSF。

3) 支持治疗。

2. 年龄 ≥ 75 岁或有严重非血液学合并症

(1) 支持治疗。

(2) 小剂量化疗 $\pm$ G-CSF。

思路 2: 为争取患者长期无病生存(DFS)和痊愈,必须对患者进行第二阶段治疗,即缓解后治疗,主要方法为化学治疗和造血干细胞移植(HSCT)。同时中枢神经系统、眼眶、睾丸及卵巢等髓外组织器官中,由于常规化疗药物不易渗透,这些部位如有白血病细胞浸润,则不易被常规化疗清除,需要通过鞘内化疗、静脉使用大剂量甲氨蝶呤(MTX)、Ara-C 或放疗清除这些部位的白血病细胞。

知识点

AML 的疗效标准

1. 形态学无白血病状态 骨髓穿刺涂片中幼稚细胞 $< 5\%$ (至少计数 200 个有核细胞),无 Auer 小体和髓外白血病持续存在。

2. 形态学完全缓解(CR) 患者应达形态学无白血病状态,脱离输血,无髓外白血病表现,中性粒细胞绝对计数 $> 1.0 \times 10^9/\text{L}$,血小板 $> 100 \times 10^9/\text{L}$ 。

3. 细胞遗传学完全缓解(CRe) 治疗前有染色体异常的患者缓解后染色体恢复为正常核型。

4. 分子水平完全缓解(CRm) 指分子生物学和流式细胞仪监测结果。主要用于治疗前有特殊遗传学标志和免疫表型特点的患者,治疗后转为阴性。

5. 形态学完全缓解而血细胞计数未完全恢复(CRi) 符合 CR 的临床和骨髓标准,但仍有中性粒细胞减少 $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$ 或血小板减少 $< 100 \times 10^9/\text{L}$ 。



6. 部分缓解(PR) 血细胞计数符合 CR 标准,骨髓幼稚细胞比例 5% ~ 25% (同时应较治疗前下降 50% 以上)。若仍可见 Auer 小体,及时幼稚细胞 < 5% 也应定为 PR。

7. 治疗失败 包括治疗后未能达 CR,甚至达不到 PR 标准的患者。

思路 3: 为患者制订治疗策略。

患者一旦诊断明确应立即联合化疗。该患者有发热,考虑为感染,可以先给予抗感染治疗,如体温正常后化疗最好。如果抗感染治疗 3 ~ 5 天体温仍没有下降的趋势,应考虑给予化疗。尤其对于高白细胞数量者更加重要。该患者经过 3 天抗生素治疗,体温有下降趋势,故继续给予抗生素治疗,5 天后体温正常。

1. 完善各项检查及化疗前准备

(1) 对鼻、咽、牙龈及肛周和可能感染的部位进行拭子培养加药敏检查,可疑排泄物和分泌物也应行细菌、真菌培养+药敏检查。应在抗生素应用之前抽血培养,并应双管双臂抽血培养。

(2) 化疗前应评估患者的脏器功能、查粪、尿常规,肝、肾功能,血 LDH,血、尿尿酸,电解质 (Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+}); 肺 CT、心电图、腹部 B 超和超声心动图。

(3) 患者如无 CNSL 表现,治疗前不进行常规腰穿检查,原因是腰穿时可能由于血管损伤使外周血中的白血病细胞被带进脑脊液中。

2. 该患者给予 DA 方案 ($\text{DNR } 60\text{mg}/\text{m}^2$, 1 ~ 3 天, $\text{Ara-C } 100\text{mg}/\text{m}^2$, 1 ~ 7 天) 化疗,化疗期间及化疗后患者应保持个人清洁卫生,用漱口水漱口,1:5000 高锰酸钾或 1:20 碘附便后坐浴;饮食宜清淡,保持大便通畅,也可给予药物通便。

3. 化疗结束后 5 天该患者出现发热,体温 38.5°C ,肺部听诊呼吸音稍粗,血常规提示:白细胞 $0.8 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞 $0.4 \times 10^9/\text{L}$,血红蛋白 $80\text{g}/\text{L}$,血小板 $22 \times 10^9/\text{L}$,予以广谱抗生素抗细菌治疗,同时予 G-CSF 升白细胞治疗,3 天后患者体温持续升高,高达 40°C ,伴胸痛,咳嗽咳痰,痰中带血,肺部听诊双肺呼吸音粗,左肺可闻及明显湿性啰音,立即行肺部 CT 检查(图 4-1-5)。

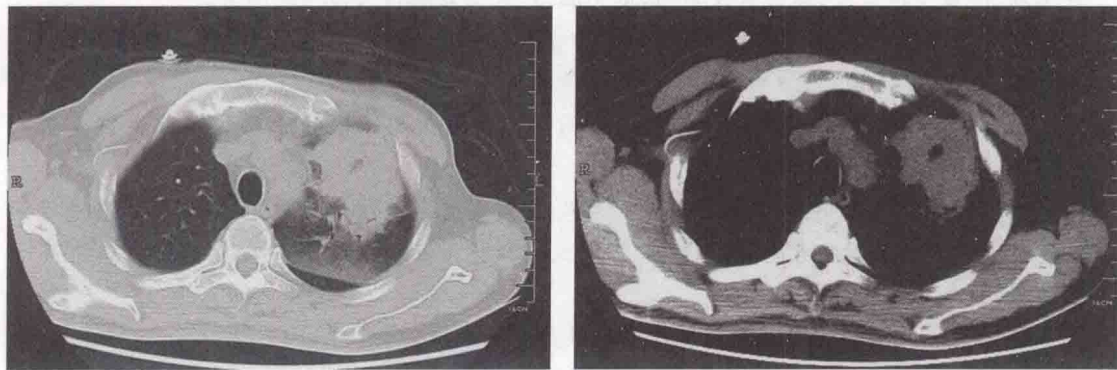


图 4-1-5 患者化疗后肺部 CT

结合宿主因素、临床表现及肺部典型影像表现,拟诊侵袭性肺真菌病,给予抗真菌诊断驱动治疗,伏立康唑 $200\text{mg}/\text{m}^2$, Bid, 首日加倍(也可给予二性霉素 B 或棘白菌素如卡泊芬静或米卡芬静等)。治疗 5 天后患者体温恢复正常,咳嗽咳痰、胸痛较前好转,10 天后复查肺部 CT,见图 4-1-6。考虑治疗有效,继续抗真菌巩固治疗。

化疗结束后 8 天患者血常规提示血红蛋白 $50\text{g}/\text{L}$,血小板 $4 \times 10^9/\text{L}$,伴头晕心悸,口腔可见血疱,双下肢出现散在瘀点、瘀斑,患者主诉乏力明显,胸闷,考虑与贫血有关。遂予以吸氧、输注同型红细胞、血小板支持治疗。输血后患者症状体征较前好转。

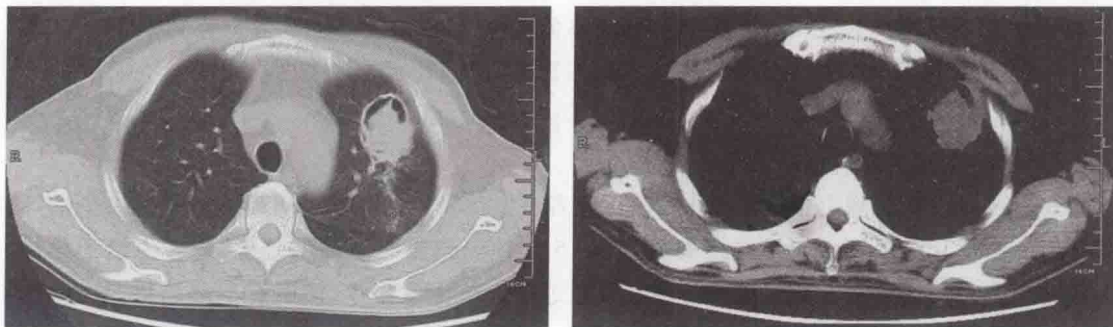


图 4-1-6 患者抗真菌治疗后肺部 CT

知识点

化疗后骨髓抑制期对症支持治疗

骨髓抑制期的对症支持治疗是患者完成诊断、分型和确保抗白血病治疗取得疗效的基础。感染、出血是导致患者死亡最常见的原因。

AML 患者感染特点：

1. 白血病患者屏障功能较差,正常粒细胞减少,自身抗感染能力低下,定植菌易成为致病菌。
2. 由于粒细胞少,感染易于扩散,不易形成局限性感染病灶,临床表现不典型。
3. AML 患者院内感染、耐药菌感染和二重感染的发生率较高,抗感染疗效差。

如何防治：

1. 养成良好的卫生习惯,病区和患者用品应经常清洁消毒。
2. 医护人员的双手是引发患者交叉感染的重要原因,接触患者前后都应消毒清洗(可以用专门供医护人员用的消毒水擦洗,也可用 70% 乙醇擦洗手)。
3. 患者应经常处理潜在感染病灶,每日餐前餐后漱口,便后 1:5000 高锰酸钾坐浴,不食不洁饮食,保持大便通畅,避免肛周、直肠黏膜损伤而招致感染。
4. 对于发热的患者应检查易感部位如口腔、咽喉、牙齿、牙龈、肛周等部位,必要时(如出现红、肿、痛或溃疡)应进行细菌和真菌培养检查。
5. 如无感染发热,一般不推荐在 AML 治疗期间常规给予肠道消毒和预防性抗生素治疗。
6. 体温连续 1 小时超过 38℃ 即应认为感染,应对可疑部位、血液或其他可疑体液进行细菌、真菌培养,同时参考当地病原学、药敏试验和抗生素使用情况,“重拳出击”,选用高效、广谱抗生素经验性治疗。
7. 抗菌治疗无效应结合致病菌培养结果及时更换抗生素。
8. 近年来侵袭性真菌病(IFD)发生率逐渐增多,IFD 的诊断根据患者宿主因素、临床标准和微生物标准,分确诊(深部组织感染、真菌血症)、临床诊断、拟诊和未确定四个等级。由于血培养阳性率低、痰培养难以与定植菌鉴别,临床上确诊病例很少,可借助于以下真菌分子标记筛查试验:半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)试验检测侵袭性曲霉菌;葡聚糖(b-glucan, G)试验检测侵袭性念珠菌和侵袭性曲霉菌;隐球菌抗原检测隐球菌。应根据患者的病情、当地真菌的流行病学、既往抗真菌治疗情况、药物代谢、药敏结果以及患者的经济状况综合决定(表 4-1-4)。



表 4-1-4 侵袭性真菌病诊断分层及治疗策略^a

	无 IFD	中性粒细胞 缺乏伴发热	未确定 IFD		拟诊 IFD	临床诊断 IFD	确诊 IFD
临床症状	-	发热	-	发热	±		
宿主因素	-		至少一项宿主因素(如:近期发生粒细胞缺乏并持续 10 天以上、接受异基因造血干细胞移植、应用糖皮质激素超过 3 周、90 天内应用过 T 细胞免疫抑制剂或核苷类似物、侵袭性真菌感染病史、患者同时患有艾滋病或遗传性免疫缺陷)				
临床标准	-				至少一项特征性临床或影像学表现(如胸部 CT:致密、边界清楚病灶,伴或不伴晕征;空气新月征和空洞形成)		
微生物 学标准	-					G 试验/GM 试验/PCR 或显微镜检 或培养阳性	组织活检 或无菌部 位真菌培 养阳性
治疗策略	预防治疗	经验治疗	预防治疗	经验治疗	诊断驱动治疗	目标治疗	

^a具体详见血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第四次修订版). 中华内科杂志, 2013, 52(8): 704-709
IFD: 侵袭性真菌病; G 试验: (1,3)-β-D-葡聚糖检测; GM 试验: 半乳甘露聚糖检测

知识点

AML 患者输血支持治疗

1. 决定血制品输注时应以临床表现为主。对严重贫血症状或有活动性出血的,即使血红蛋白 $\geq 80\text{g/L}$,血小板 $\geq (10\sim 20)\times 10^9/\text{L}$ 也要输红细胞、血小板。AML 常见凝血功能障碍,特别是 APL;但 AML 出血最主要的原因还是血小板减少,应维持在 $(10\sim 20)\times 10^9/\text{L}$ 以上。凝血功能异常者应及时输注血浆或抗纤维蛋白溶解治疗。
2. 因供、受者 HLA 抗原和红细胞、血小板抗原不同,反复输血可致发热、过敏、红细胞或血小板无效输注等。因此,应掌握输血指征,一般当血红蛋白低于 60g/L 、血小板低于 $10\times 10^9/\text{L}$ 时应予以输注红细胞或血小板悬液。
3. 免疫功能低下或使用氟达拉滨等嘌呤类免疫抑制剂治疗后,反复输血还可能引起输血相关移植物抗宿主病(TA-GVHD),表现为发热、皮肤红斑、腹泻、黄疸和全血细胞减少;尽管发生率低($0.1\%\sim 1\%$),但过滤或紫外线照射可有效降低血制品中的白细胞数,当白细胞数低于 5×10^6 时可使 97% 以上的患者免于发生 HLA 同种免疫反应;血制品经 $20\sim 25\text{Gy}$ 的 γ 射线照射也可有效防止 HLA-C 类抗原所引发的 TA-GVHD。
4. 血小板无效输注是 AML 治疗的难点,与 HLA 同种免疫反应有关,也与高热、脾大、并发 DIC 或药物介导的免疫反应有关。对血制品进行过滤、紫外线照射或 γ 射线照射可有效防止输血相关的 HLA 同种免疫反应。部分血小板无效输注的患者输 HLA 配型相合的血小板有效。不同供者来源的血小板集中大量输注也能有效地提高血小板数,这可能是因为其中含有 HLA 配型相合的血小板,且大量血小板输注也能短暂地降低患者体内的抗体滴度,使随后输入的血小板不被立即破坏。但由于多个供者来源的血小板输注会增加日后血小板输注无效的发生率,故一般不主张,只有在危急情况下才使用。虽然输自身冷存血小板很有效,但由于血小板有效保存时间只有 $5\sim 7$ 天,因此临床上没有实际意义。化疗后应用 IL-11、TPO 等可能可以减少血小板的输注量。

学习
笔记



思路4: 治疗后的评估。

该患者化疗结束后7天复查血常规提示白细胞 $0.7 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $0.2 \times 10^9/L$,血红蛋白71g/L,血小板 $10 \times 10^9/L$,复查骨髓提示有核细胞量极度减少,未见原始细胞。白血病残留病灶(流式法)提示残留病灶0.01%。化疗结束后12天患者血象开始恢复,血常规提示白细胞 $2.2 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $1.7 \times 10^9/L$,血红蛋白80g/L,血小板 $62 \times 10^9/L$,予以停用G-CSF升白细胞治疗。化疗结束后14天患者血象开始恢复,血常规提示白细胞 $5.2 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $3.0 \times 10^9/L$,血红蛋白82g/L,血小板 $150 \times 10^9/L$,复查骨髓常规提示骨髓完全缓解(图4-1-7),白血病残留病灶(流式法)提示0.85%(图4-1-8),染色体分析提示正常核型(图4-1-9),分子生物学提示FLT-ITD转阴。



图4-1-7 患者骨髓涂片

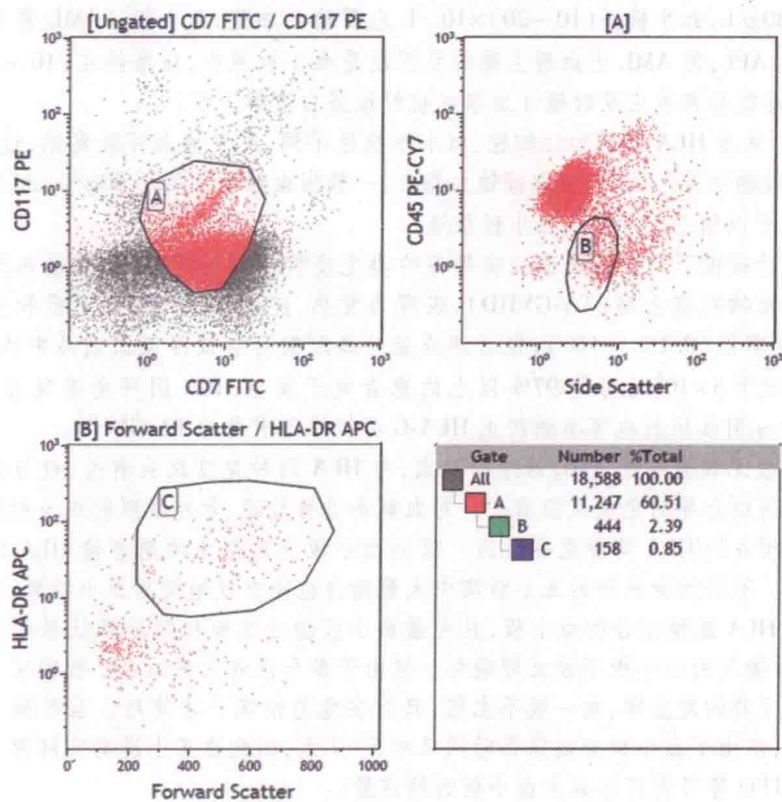


图4-1-8 患者残留病灶(流式法)

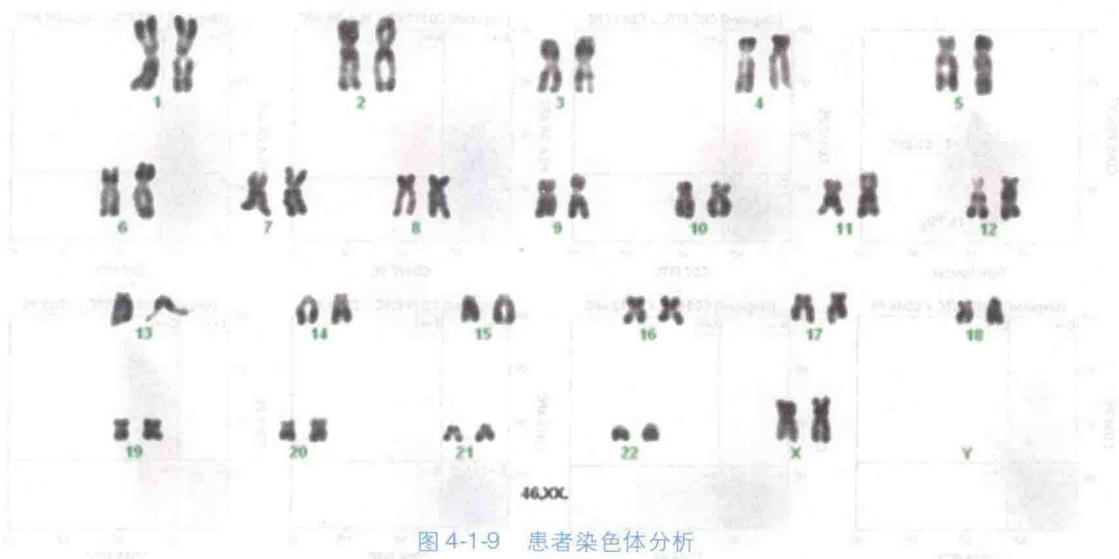


图 4-1-9 患者染色体分析

后续随访追踪

患者用 DA 方案诱导缓解后,又用 DA 巩固 1 个疗程,中剂量 Ara-C 巩固 2 个疗程,于末次化疗后 1 个月再次出现发热,至当地医院查血常规:白细胞 $22.8 \times 10^9/L$,幼稚细胞 10%,血红蛋白 90g/L,血小板 $10 \times 10^9/L$,考虑急性白血病复发入院。

【问题 5】该患者的进一步检查和诊断?

思路 1: 进一步检查骨髓细胞形态、免疫组化、免疫分型、细胞遗传学和分子生物学。

1. 骨髓涂片 骨髓增生极度活跃,粒系和红系增生受抑,各阶段幼稚细胞比例减少,形态无明显异常。成熟粒细胞和红细胞形态大致正常。单核细胞比例明显增高,以原始(45%)和幼稚单核细胞(23%)为主,成熟单核细胞 3%。巨核细胞全片偶见图 4-1-10。POX 阳性,SB 阳性,NSE 阳性,NSE-NAF 抑制试验阳性。初步结论:AML-M5b 复发。



图 4-1-10 患者骨髓涂片

2. 流式免疫分型(图 4-1-11) CD11b、CD13、CD14、CD15、CD33、CD34、CD117 阳性,CD7 部分阳性。

3. 细胞遗传学(图 4-1-12) 46 XX,11q22-,[20]。

4. 分子生物学 AML1-ETO(-),CBF β -MYH11(-),NPM1(-),FLT3-ITD 基因(+).

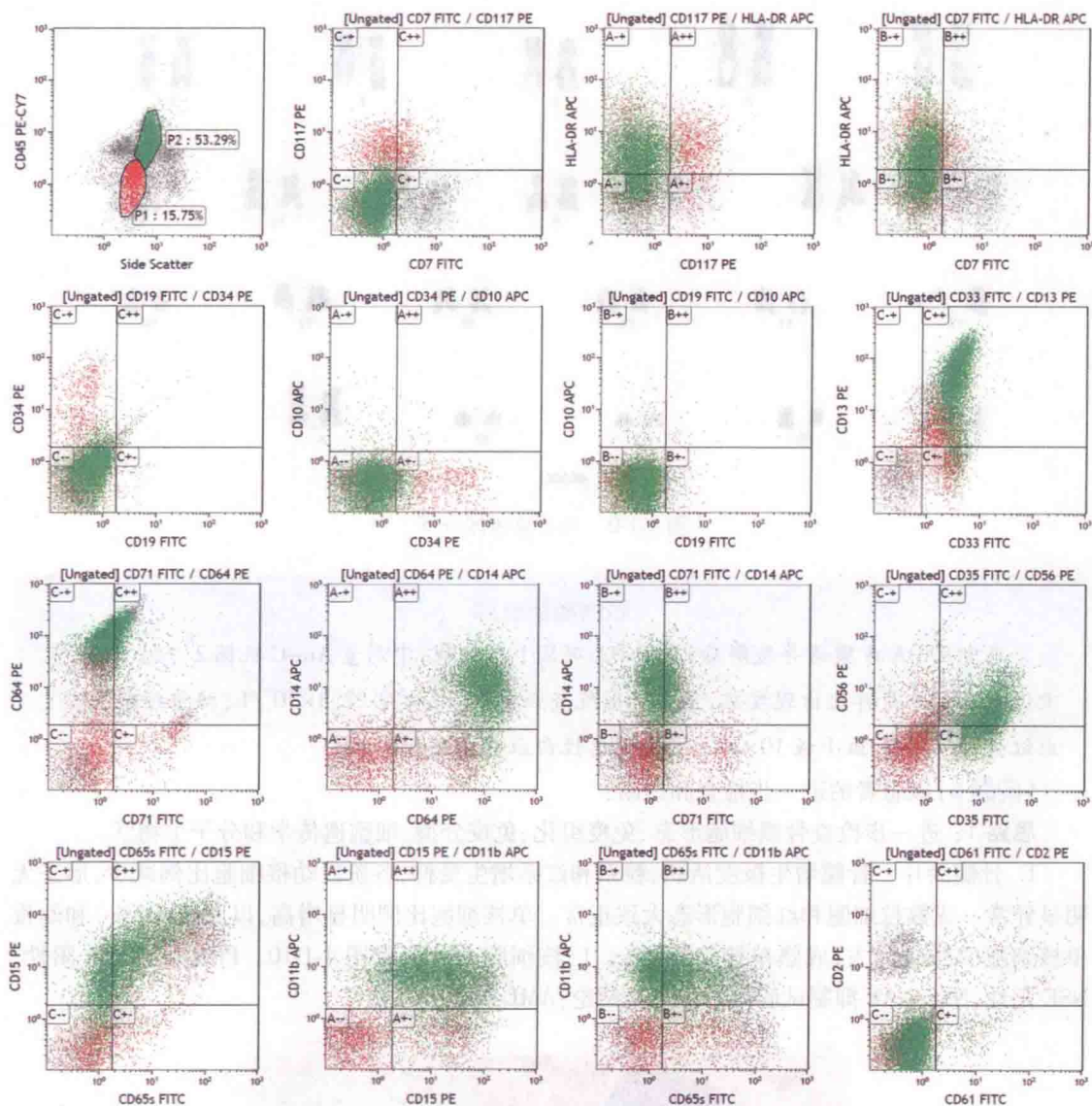


图 4-1-11 患者流式免疫分型

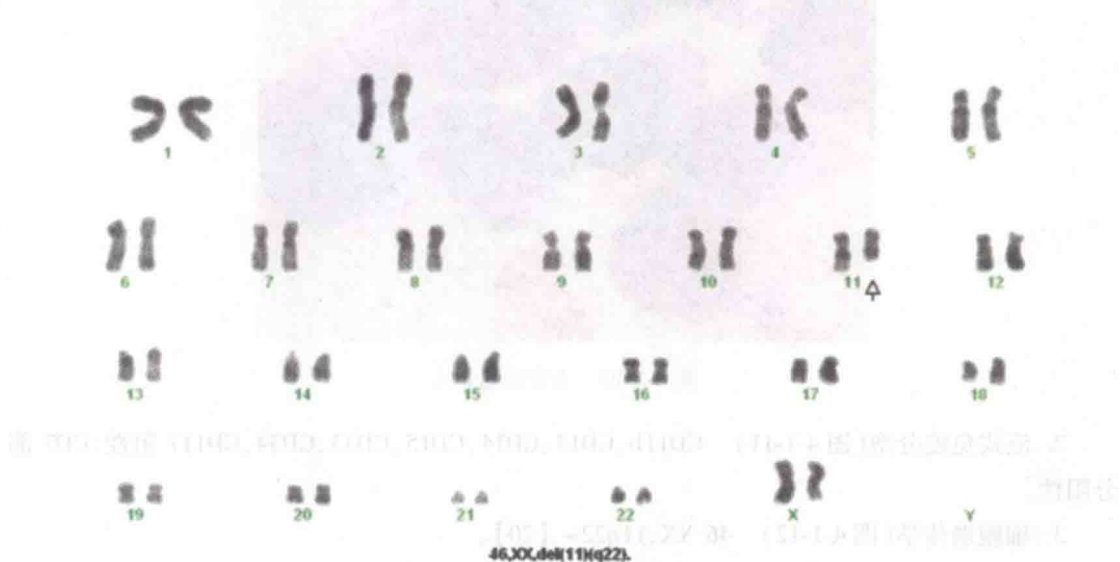


图 4-1-12 患者染色体分析



思路2: 根据临床特点,细胞形态,细胞化学染色,免疫表型和细胞遗传学,分子生物学检查,本例患者可确诊为 AML-M5b 复发。

知识点

复发难治性 AML 诊断及特点

1. 复发性 AML 诊断标准 NCCN 2011 年版将白血病复发定义为完全缓解 (CR) 后外周血重新出现白血病细胞或骨髓原始细胞 >0.050 (除外其他原因如巩固化疗后骨髓重建等) 或髓外出现白血病细胞浸润。

2. 难治性 AML 诊断标准 ①标准方案诱导化疗 2 个疗程未获 CR; ②第 1 次 CR 后 6 个月内复发者; ③第 1 次 CR 后 6 个月后复发、经原方案再诱导化疗失败者; ④2 次或 2 次以上复发者; ⑤髓外白血病持续存在。

3. 复发、难治性 AML 预后极差,原发和继发耐药是主要原因。患者再诱导治疗的骨髓抑制期较长,并发症多,黏膜炎发生率高;中位再缓解持续时间不超过 14 个月,3 年中位生存率仅 8%~29%。决定复发患者预后的主要因素是年龄、CR1 期长短和体能状况等;年龄 ≥ 60 岁、CR1 期不足一年的再缓解率低,不良核型者的再缓解率也相对较低。

【问题6】如何治疗?

思路: 患者完全 CR 后 6 个月内出现骨髓复发,考虑为早期复发难治性 AML,难治性白血病生存期短、预后差。对难治、复发性白血病患者,CR 后应尽早进行异基因 HSCT。该患者选用 FLAG 方案再次诱导治疗,并再次达到完全缓解,建议患者立即行造血干细胞移植治疗。

知识点

难治性 AML 新的治疗手段

难治性白血病的治疗原则:

1. 使用无交叉耐药的新药组成联合化疗方案。
2. 中、大剂量 Ara-C 组成的联合方案。
3. 造血干细胞移植 (HSCT)。
4. 使用耐药逆转剂。
5. 新的靶向治疗药物、生物治疗等。

后两种方法由于疗效有限或尚处于试验阶段,暂归为临床试验方法。

难治复发 AML 治疗方案:

1. 使用与原方案无交叉耐药的新药组成化疗方案或加大药物剂量。如将 DNR 换为 IDA、Acla 或 Mitox,或加用原治疗方案中未用过的药物如 HHT、氟达拉滨 (Flu)、依托泊苷 (VP-16)、吡啶类 (AMSA) 或联合应用三种化疗药物等。

2. 中、大剂量 Ara-C 并联合一线药物或新药。利用其不同作用机制协同作用增强化疗效果。

3. 预激方案 改变治疗策略,利用 G-CSF 使处于 G_0/G_1 期的细胞进入增殖期,有利于化疗药物将其杀灭。

4. 选择化疗方案时应考虑患者的年龄,全身状况以及早、晚期 (6 个月以内或以上) 复发等因素。

(1) 年龄 <60 岁: 考虑用: ① FLAG 方案; ② 中、大剂量 Ara-C 联合 IDA/Mitox/Acla/VP-16; ③ HHT+Ara-C+蒽环类药物; ④ 预激方案; ⑤ 新药试验。



停药6个月后复发者可以再次使用原先有效的方案,如IDA+Ara-C等。

(2) 年龄>60岁:临床试验、积极的支持治疗或预激方案。

停药6个月后复发者可以再次使用原先有效的方案。

5. 方案举例

(1) FLAG方案:Ara-C+Flu+G-CSF(GM-CSF):G-CSF(GM-CSF)200 μ g/($m^2 \cdot d$),第0~5天;Flu 30mg/($m^2 \cdot d$),第1~5天;Ara-C 1~2g/($m^2 \cdot d$),Flu用后4小时使用,第1~5天,静脉滴注3小时。

Flu是一种腺苷类药物。FLAG方案是在Flu+Ara-C的基础上加用G-CSF组成的,是目前治疗难治复发性AML高效、耐受性较好的方案。

(2) CAG方案:G-CSF(GM-CSF)150 μ g,每12小时1次,第1~14天;Ara-C 20mg/d,第1~4天;Ara-C 20mg/($m^2 \cdot d$),分两次皮下注射,第1~14天。

(3) HAA方案:HHT 2mg/($m^2 \cdot d$),第1~7天[或HHT 2mg/($m^2 \cdot d$),每日2次,第1~3天];Ara-C 100~200mg/($m^2 \cdot d$),第1~7天;Ara-C 20mg/d,第1~7天。

(4) HAD方案:HHT 2mg/($m^2 \cdot d$),第1~7天;Ara-C 100~200mg/($m^2 \cdot d$),第1~7天;DNR 40mg/($m^2 \cdot d$),第1~3天。

(5) 含中、大剂量Ara-C的方案:Ara-C 1~3g/($m^2 \cdot d$),每12小时1次,第1、3、5、7天,联合DNR 45mg/($m^2 \cdot d$)或IDA 10mg/($m^2 \cdot d$),第2、4、6天或Mitox或VP-16。或Ara-C 2~3g/($m^2 \cdot d$)每12小时1次,第1~6天。

(6) ME方案:Mitox 10mg/($m^2 \cdot d$),第1~5天;VP-16 100mg/($m^2 \cdot d$),第1~5天。

(金洁)

学习
笔记

参考文献

1. 中华医学会血液学分会.成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2011年版).中华血液学杂志,2011,32(11):804-807.
2. 中国侵袭性真菌感染工作组.血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第四次修订版).中华内科杂志,2013,52(8):704-709.

第二节 急性早幼粒细胞白血病

急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)占AML的8%~10%,90%以上患者15号染色体和17号染色体断裂,发生易位t(15;17),形成本病的标志性细胞遗传学特征。此易位导致15q22上的早幼粒细胞白血病(promyelocytic leukemia, PML)基因与17q21上的维A酸受体 α 基因(retinoic acid receptor alpha, RAR α)发生交互性重排,形成PML-RAR α 融合基因。其编码PML-RAR α 融合蛋白阻滞髓系细胞分化,抑制早幼粒阶段细胞成熟,造成骨髓中异常早幼粒细胞大量堆积,导致APL发生。临床上以凝血机制异常导致的出血为突出表现。近年来由于APL分子病理学进展和分子靶标的识别,全反式维A酸ATRA和亚砷酸ATO等靶向治疗使APL预后大为改观,70%~80%患者可获得长期缓解甚而可能治愈。但APL患者常因严重凝血异常诱致致命性出血,早期死亡率极高,故一旦拟诊APL,应当作为医学紧急事件,迅速完善诊疗。



临床病例

首次门诊记录

男性,33岁,主因“反复牙龈出血1周,发现三系减少1天”就诊入院。1周前,患者无明显诱因下反复牙龈出血,后出现乏力气短,偶有咳嗽,咳白色黏痰,症状逐渐加重,昨日就诊社区医院,查血常规:WBC $1.5 \times 10^9/L$, Hb 87g/L, PLT $25 \times 10^9/L$ 。发病来食欲、睡眠可,体重无减轻,大小便正常。既往体健,无毒品、放射线接触史,无烟酒嗜好,家族史无特殊。

【问题1】上述病史,该患者怀疑的诊断有哪些?

思路1: 患者青年男性,起病较急,既往体健,无自身免疫性疾病基础,无化学物、药物接触史,无肝病病史,外周血三系明显下降考虑血液系统疾病可能性大,需要怀疑的诊断有再生障碍性贫血 AA、急性造血停滞、自身免疫性全血细胞减少 IRP、骨髓增生异常综合征 MDS、阵发性睡眠性血红蛋白尿 PNH、白血病等。

思路2: 问诊时应着重询问有无皮肤黏膜瘀点、瘀斑,既往检查有无血象异常,有无皮疹、结节、关节炎及关节肿痛,尿色有无异常(深如可乐、酱油),体检时应注意出血表现,同时探查隐匿的感染灶,应注意口腔、鼻窦区、皮肤及肛周部位有无病变。注意有无淋巴结、肝、脾大等体征。当血细胞计数异常时,必须加做血涂片白细胞分类。

【问题2】为明确诊断,需进行哪些检查?

思路1: 查体。一般情况可,全身浅表淋巴结未及肿大。胸骨无压痛。右下肺可及少许湿啰音,腹部外形正常,柔软,无压痛及反跳痛。肝脾肋下未触及。双下肢无水肿,肛周未见痔或肛瘘。

思路2: 实验室检查。

1. 血常规+网织红+白细胞分类 WBC $1.2 \times 10^9/L$, Hb 85g/L, PLT $21 \times 10^9/L$, 网织红 2%, 白细胞分类: 早幼粒 6/50, 成熟粒 2/50, 淋巴细胞 36/50, 单核细胞 6/50(图4-2-1)。

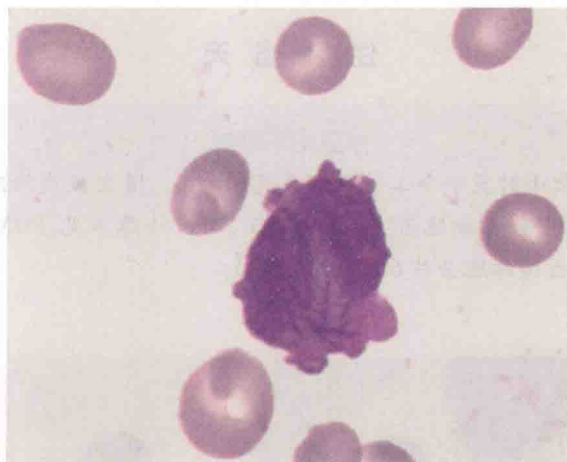


图4-2-1 患者外周血白细胞分类

2. 血凝常规 PT 15.6秒, APTT 55.7秒, TT 31.8秒, Fbg 0.8g/L。

3. 生化 谷丙转氨酶 67U/L, 谷草转氨酶 74U/L, 血糖 6.64mmol/L, 钾 2.9mmol/L, 钙 1.9mmol/L。

思路3: 临床思维: 患者急性起病,以反复牙龈出血为突出临床表现,继而出现乏力、咳嗽等贫血、感染症状,临床上应当首先考虑 SAA、急性白血病等进展迅速的疾病,对以出血为突出表现的患者尤需警惕 APL。该患者进一步检查,外周血白细胞分类见早幼粒细胞 6/50,血凝常规显著异常,应当高度怀疑 APL,立即通知住院病房绿色通道接收患者,完善血型、输血前全套等检查,向家属沟通病情。签署知情同意后完善骨髓穿刺术,查骨髓涂片、PML/RARa FISH、染



染色体、免疫分型、常见白血病基因多重 PCR 等。

提醒:APL 患者常因严重凝血异常诱发致命性出血,早期死亡率极高,门诊疑诊 APL 患者除积极完善诊疗外,应尽早向家属沟通病情,告知相关风险及注意事项。

知识点

三系减少的鉴别诊断

非血液系统疾病

1. 自身免疫性疾病如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等,可有皮疹、关节炎及关节肿胀等表现,类风湿因子、抗核抗体谱阳性。
2. 严重肝病如乙肝后肝硬化合并脾功能亢进,可有黄疸、腹胀等体征,HBV-DNA 显著增高、B 超示脾脏明显增大。
3. 理化因素导致的全血细胞减少,如放射线、苯接触等。

血液系统疾病

1. AA 全血细胞减少,网织红细胞计数减少,白细胞分类正常,骨髓形态示多部位骨髓增生减低或重度减低。
2. 低增生性白血病 外周血及骨髓中可见大量幼稚细胞。
3. IRP 患者骨髓粒系、红系、干系细胞膜上可检测到自身抗体,骨髓中 B 淋巴细胞比例增高。
4. MDS 骨髓象常增生活跃,早期细胞增多,常有病态造血现象,部分患者合并染色体异常。
5. 急性造血功能停滞发病较急,常有明显诱因如微小病毒 B19 感染,血象以贫血为主,骨髓涂片尾部见巨大的原始红细胞。

住院当天

检查结果回报

1. 骨髓形态学(数小时至1个工作日结果可回报) 增生极度活跃,G/E=94.5:1,粒系异常增生,以异常的早幼粒细胞为主,占86.5%,Auer小体多见,POX染色强阳性100%,淋系、红系比例偏低,巨核细胞全片6只(图4-2-2)。



图 4-2-2 患者骨髓形态学



2. 免疫分型(数小时至1个工作日结果可回报) 分析91.7%的粒细胞群体,CD13、CD33、CD117 阳性,符合早幼粒细胞表型。

3. 血型 B型,RH阳性,输血常规未见明显异常。D-二聚体 $24.27\mu\text{g/ml}$,3P 试验(+)。心电图基本正常。家属考虑外出CT检查风险较大,行床边胸片见右下肺斑片状高密度影。

【问题3】该患者的诊断是什么?

结合患者症状、体征,显著的血凝异常,骨髓形态示以异常的早幼粒细胞为主,占86.5%,Auer小体多见,POX染色强阳性100%,免疫分型示91.7%的粒细胞群体,CD13、CD33、CD117阳性,患者临床诊断为急性早幼粒细胞性白血病。但确诊仍需特征性染色体或融合基因阳性。鉴于目前技术水平,常规染色体与多重PCR结果均需4个工作日以上结果方回报,而应用荧光原位杂交FISH技术最短可在1个工作日内得出结果,故对于临床高度拟诊APL患者应加做PML/RARa FISH,以期尽早确诊并诱导治疗。

知识点

APL 的诊断

典型的APL细胞形态学表现加染色体检查 $t(15;17)$ 阳性或分子生物学检查PML-RAR α 阳性即可诊断为典型APL,不典型APL为具有PLZF/RARa、NuMA/RARa、NPM/RARa、ATAT 5b/RARa等分子改变者。

【问题4】患者本病的治疗措施。

APL的确诊需要2个以上工作日(FISH),疑诊患者应立即加用维A酸ATRA $20\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 治疗,能迅速改善凝血功能障碍,降低早期死亡率。如证实非APL,停药即可。

提醒:应用维A酸前,应同家属充分沟通病情,告知相关风险。签署知情同意书。

【问题5】患者应进行哪些紧急治疗措施?

疑诊APL患者,血凝明显异常,有显著出血症状,偶有轻咳,右下肺可及细湿啰音,胸片见右下肺斑片状高密度影,提示存在肺部感染。

1. 纠正出血 积极预约成分血(血小板、血浆、冷沉淀等)输注,迅速纠正血凝异常,降低致命性出血风险。同时密切监测血常规、血凝等变化情况。

提醒:高白细胞的初诊APL患者,一般不推荐白细胞单采术,风险较大且不降低早期死亡率。

2. 控制感染 该患者合并肺部感染,予完善咽拭子、痰培养等病原学检查,明确致病菌前可予经验性治疗,根据病原学检查结果调整用药。结合患者实际,选用哌拉西林/他唑巴坦抗感染,监测体温变化。

住院第2天

经积极成分血输注后,患者牙龈出血停止,主诉大便稍干燥,咳嗽较前减轻。血象示WBC $1.91 \times 10^9/\text{L}$,Hb 94g/L ,PLT $32 \times 10^9/\text{L}$ 。血凝常规:PT 14.7秒,APTT 32.1秒,TT 19.5秒,Fbg 1.4g/L ,PT-INR 1.23,AT-ⅢA 102%。FISH回报:PML/RARa阳性。

【问题6】该患者的治疗方案?

初诊APL患者应评估心脏功能,有活动性/器质性心血管疾病,接受过纵隔/心脏周围区域放疗,同时使用抑制心肌收缩功能药物的患者通常不能耐受以蒽环类为基础化疗,可予亚砷酸联合维A酸双诱导。

能耐受以蒽环类为基础化疗的初诊APL患者应首先进行危险度分级:



危险度	初诊白细胞计数	初诊血小板计数
低	$\leq 10 \times 10^9/L$	$> 40 \times 10^9/L$
中	$\leq 10 \times 10^9/L$	$\leq 40 \times 10^9/L$
高	$> 10 \times 10^9/L$	

提醒:FLT3-ITD 突变阳性的 APL 患者预后差,无论其外周血计数水平高低,直接归于高危组。

该患者分类为中危组,依据急性早幼粒细胞白血病中国诊疗指南,结合家属意愿,采用 ATRA $20\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 口服+ATO $0.16\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注+DNR($45 \sim 90$) $\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注联合化疗。同时注意水化碱化、维持水电解质平衡等。

【问题7】化疗过程中的监测指标。

常规监测血常规、出入量、体重、肝肾功能电解质等,对于高白细胞患者,必须密切监测血凝,警惕 APL 细胞大量破坏暴发 DIC 风险! 外周血白细胞分类可一周复查一次,骨髓评价一般在第 4~6 周,血细胞计数恢复后进行。

住院第3天

患者诉凌晨 3:00 左右出现恶心、呕吐,呕吐咖啡样物质 1 次,伴头痛、眼痛。夜班医生予甘露醇降颅压、护胃处理后,症状稍有缓解,后再次发作头痛,伴右上肢麻木,查体:神清,瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,口角无偏斜,颈软,无抵抗,右上肢肌力稍弱于左侧、肌张力正常,生理反射存在,病理反射未引出。

血象示:WBC $1.91 \times 10^9/L$, Hb $92\text{g}/L$, PLT $28 \times 10^9/L$ 。血凝常规:PT 12.3 秒,APTT 34.3 秒,TT 14.5 秒,Fbg $2.0\text{g}/L$ 。

继续积极预约成分血输注支持,请神经内科会诊考虑颅内出血可能性大,与家属沟通病情,要求行头颅 CT 明确诊断,结果提示:左侧顶叶高密度影(图 4-2-3)。



图 4-2-3 患者头颅 CT

【问题8】APL 患者诱导初期出现头痛,考虑哪些合并症?

1. 颅内出血 APL 患者初期极易发生致命性出血,故临床应提高警惕,及时采取干预措施。
2. ATRA 诱发的高颅压综合征,发生率约 25%,多在应用 ATRA 的 2~22 天发病,表现为头痛、视神经乳头水肿等,加用地塞米松/甘露醇可缓解。



3. 中枢神经系统白血病,确诊有赖腰穿细胞学检查。

【问题9】该患者治疗上的调整?

APL 患者合并颅内出血,存在手术禁忌,治疗上以脱水降颅压等保守治疗为主,同时积极输注血小板、凝血因子等防止出血加重。

提醒:患者病情危重,向家属沟通病情,告知病危,密切监测病情变化。

住院第7天

积极成分血输注、脱水降颅压保守治疗后患者头痛、肢体麻木逐渐消失。复查头颅 CT 提示出血局限,未见新发出血灶。患者近2天来体温逐渐升高,热峰 38.5℃,无畏寒寒战,诉有轻度胸闷,无咳嗽咳痰,体重较入院时增加 2kg。血象示:WBC $13.1 \times 10^9/L$, Hb 97g/L, PLT $56 \times 10^9/L$ 。血白分示:早幼粒 9%,中幼粒 25%,晚幼粒 24%,成熟粒 29%,淋巴细胞 12%。血凝常规基本正常。

【问题10】患者考虑何种诊断?

1. 分化综合征(维 A 酸综合征 RAS) 发生率约 25%,多发生在应用 ATRA 的 2~21 天,典型表现为:白细胞增高,发热、体重增加、呼吸窘迫、肺间质浸润、胸膜和心包渗出、低血压及急性肾衰竭。

2. 肺部感染 仍应注意与肺部感染鉴别,必要时复查胸部 CT,留取病原学检查,依据药敏及临床选用合适抗生素。

【问题11】该患者治疗上如何调整?

应用 ATRA 诱导分化时应警惕 RAS,一旦出现治疗上应停用 ATRA,加用地塞米松 10mg/d,连续应用 5~7 天。白细胞增高可予小剂量化疗药物如米托蒽醌、伊达比星等。

患者血象逐步恢复,外周血早幼粒细胞比例明显下降,提示治疗有效,出现分化综合征后积极干预,待 RAS 度过可继续原方案诱导。

住院第28天

患者一般状况明显好转,血常规、白细胞分类、血凝常规、生化全套基本正常,复查骨髓示形态学:粒系增生活跃,粒系占 92%,早幼粒 0.5%,中幼粒 9%,晚幼粒 48.5%,杆状核 28%,分叶核 5.5%。染色体未见明显异常,PML/RARa 融合基因拷贝数由入院时 9678/10 000 拷贝降为 600/10 000 拷贝。

【问题12】患者后续治疗方案。

中/低危组患者 CR 后可继续 ATRA $20\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 口服 $\times 14$ 天+IDA $8 \sim 12\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注 $\times 3$ 天或 DNR $45 \sim 90\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注 $\times 3$ 天巩固 2 疗程,期间检测融合基因,持续阴性则转入维持治疗。维持治疗为:ATRA $20\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 口服 $\times 14$ 天,休 14 天(第 1 个月),ATO $0.16\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 14$ 天,休 14 天后同等剂量 $\times 14$ 天(第 2~3 个月),循环 5 个周期,期间监测 PML/RARa 融合基因。

【问题13】如何预防中枢神经系统白血病?

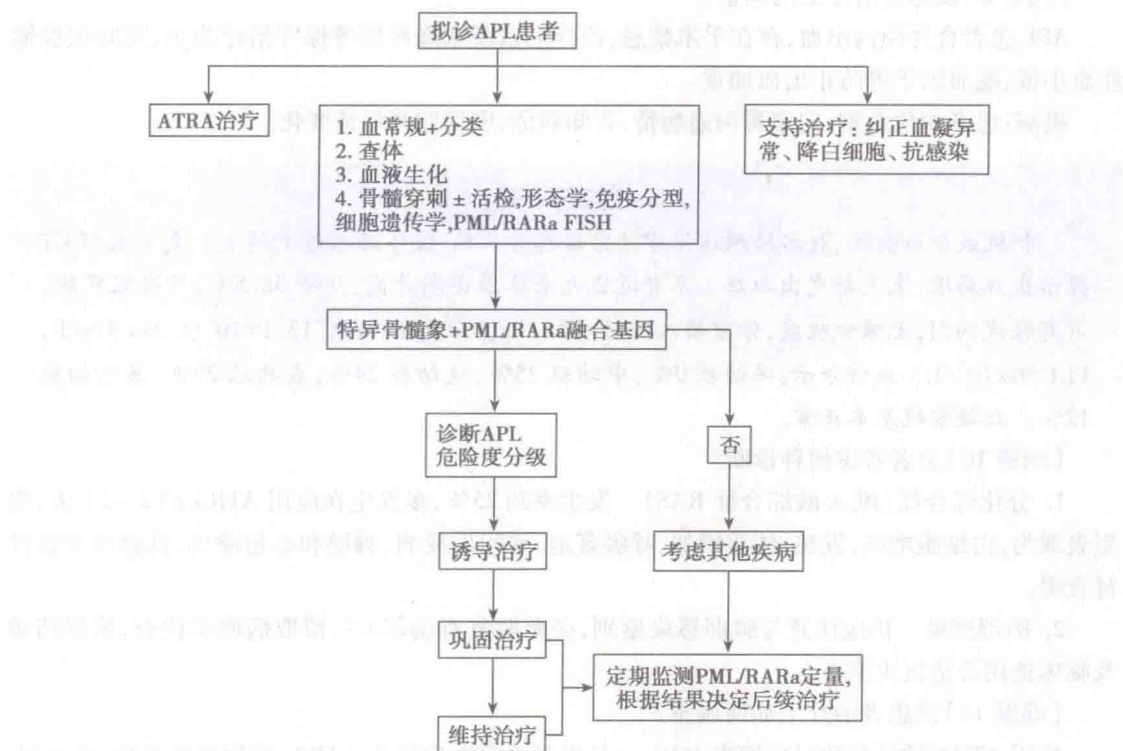
诱导达 CR 后低/中危组患者应当行腰穿/鞘注至少 3 次,高危组患者应当行腰穿/鞘注至少 6 次。

随访

患者依照诊疗共识行巩固/维持治疗,期间监测 PML/RARa 融合基因持续阴性,目前已 2 年。患者拟继续维持治疗。



【APL 诊疗流程图】



(吴德沛)

第三节 急性淋巴细胞白血病

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是一种起源于单个 B 或 T 淋巴细胞前体细胞的恶性肿瘤, 是常见的白血病类型之一, 病因尚不明确。骨髓原始细胞的增殖和聚积导致正常骨髓的造血功能受到抑制, 从而发生贫血、血小板减少和中性粒细胞减少。原始和幼稚淋巴细胞也可浸润至髓外不同的部位, 尤其肝、脾、淋巴结、胸腺、脑脊液和睾丸, 从而出现相应的临床表现。ALL 诊断时的临床表现一般反映了骨髓衰竭的程度和髓外浸润的范围, 与 AML 类似, 但淋巴结、肝、脾大在 ALL 更显著。在儿童中 ALL 是 AML 的 5 倍, 而在成人急性白血病中 ALL 仅占 20%。ALL 诊断时的中位年龄为 13 岁, 是 15 岁以下群体中最常见的恶性肿瘤和致死原因。该病常见于儿童, 但在任何年龄均可发病, 有三个发病高峰: 2~10 岁、15~24 岁和 80 岁以上。ALL 是一种异质性疾病, 根据免疫学、细胞和分子遗传学可分为多种亚型。区分成不同的生物学亚型便于制定分层的、个体化的治疗方案, 包括使用特殊药物或联合用药、决定药物剂量或治疗持续时间, 从而获得最佳的治疗效果。如成人 ALL 有费城染色体 (Ph 染色体) 和 (或) BCR-ABL 融合基因者则宜联合酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs) 和异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT)。成人 ALL 治疗的失败率相对较高, 部分是与预后不良的染色体异常发生率较高以及对强化疗耐受性差有关。现阶段的治疗手段可使接近 90% 的儿童和 40% 的成人 ALL 患者获得长期生存, 甚至很可能治愈。如今, 重点不仅要放在提高治愈率, 而且还要提高生活质量, 避免急性及迟发型的治疗相关并发症, 如第二肿瘤、心脏毒性及内分泌疾病。



首次门诊记录

患者女性,28岁,主因“鼻出血伴牙龈出血3天”到门诊就诊。患者3天前无明显诱因出现鼻出血伴牙龈出血,且有牙龈局部的隐痛不适。昨日到当地医院查血常规明显异常:白细胞 $81.1 \times 10^9/L$,血红蛋白 $93g/L$,血小板 $27 \times 10^9/L$ 。病程中有轻度乏力和腹胀不适,无发热、无咳嗽咳痰,无腹痛腹泻,无皮肤瘙痒,无神智和精神改变。食欲不佳,睡眠可,大小便基本正常,体重无明显下降。近期无特殊用药史。既往体质健康,无食物和药物过敏史,无毒物和放射线接触史。月经史:14岁,4~5天/30~35天,末次月经量较平时增多。已婚,育一子体健,2年前生育时曾查血常规未见异常。否认家族史。

【问题1】通过上述问诊,该患者可疑的诊断是什么?

思路1:该患者系青年女性,急性起病,首诊时存在出血表现,要考虑特发性血小板减少性紫癜(ITP)的可能。ITP往往有近期的病毒感染,外周血涂片中有巨大血小板,Hb一般正常,外周血和骨髓中无白细胞异常。

WBC增高是非特异的血细胞计数指标,对于WBC升高者首先要除外类白细胞反应,如感染、药物、妊娠、应激状态、恶性肿瘤等,然后才考虑血液系统疾病,但类反应患者的WBC计数一般不超过 $50 \times 10^9/L$,且有明显的感染等前驱表现,该患者不存在上述的相关原因,考虑为原发于血液系统的恶性疾病如急性白血病、慢性白血病进展期、骨髓或淋巴增殖性疾病。

思路2:问诊时应着重询问是否有感染性疾病史、服药史,毒物和放射线接触史,月经是否规律,是否妊娠,是否有乏力、低热、盗汗、体重下降等症状。查体时除全面的体格检查外,还要特别注意有无胸骨压痛、肝脾及淋巴结肿大、纵隔增宽。当血细胞计数异常时,必须加做血涂片的白细胞分类。

【问题2】为进一步明确诊断,需进行哪些检查?

思路1:查体:精神可,轻度贫血貌,双侧颈部共有三个肿大淋巴结,最大直径1.5cm,质地韧,无明显压痛。四肢皮肤有散在出血点,左上第1~2磨牙周围牙龈糜烂伴渗血,有触痛。胸骨压痛阳性。腹部外形正常,柔软,无压痛及反跳痛。肝肋下未触及,脾脏肋下2指,质韧。四肢关节活动无障碍。

知识点

ALL的临床特征

ALL的临床表现各异,症状可以是隐匿的,或者呈急性起病。临床表现类似于AML,一般反映了骨髓衰竭的程度和髓外播散的范围。

1. 贫血 乏力、倦怠是多见的症状,年老的患者可以由于贫血出现呼吸困难、心绞痛和眩晕等突出症状。

2. 出血 多表现为瘀点、瘀斑,严重者可以有内脏出血。出血的范围和严重程度取决于血小板的计数和凝血功能。

3. 发热 接近半数患者表现为发热,白血病细胞释放致热细胞因子可引起发热,但更多的患者是由于存在感染的因素。

4. 白血病细胞增殖浸润的表现

(1) 骨痛:幼儿ALL多见。由于白血病细胞浸润骨膜、骨骼或关节或白血病细胞使骨髓腔扩张,导致跛行、骨骼和关节疼痛。少部分患者出现骨髓坏死可导致严重的骨痛。

(2) 淋巴结和肝脾大:ALL中淋巴结肿大较AML多见。纵隔淋巴结肿大常见于T-ALL。

(3) 睾丸浸润:阴囊无痛性肿大是常见的体征,通常见于T细胞ALL的婴儿或青少年合并白细胞过多的患者。

(4) 其他部位:少见,如眼眶、视神经、视网膜、皮下结节等。

**思路2: 实验室检查。**

1. 血常规+白细胞分类 WBC $83.61 \times 10^9/L$, Hb 87g/L, PLT $20 \times 10^9/L$, 外周血涂片白细胞分类: 原始和(或)幼稚细胞占49%, 成熟粒细胞占4%, 淋巴细胞占47%。
2. 血凝指标。
3. 生化指标。
4. 骨髓穿刺检查 是患者最需要立即进行的检查项目。包括形态学、免疫学、染色体(显带法)、分子生物学(利用PCR技术筛查急性白血病患者常见的融合基因和基因突变)。

知识点**ALL 的实验室检查**

1. 血常规 新诊断的 ALL 患者常见贫血、中性粒细胞减少和血小板减少, 其严重性反映了骨髓被白血病性原始淋巴细胞替代的程度。初诊时白细胞计数的范围很广, 从 $(0.1 \sim 1500) \times 10^9/L$ 不等[中位数为 $(10 \sim 12) \times 10^9/L$]。ALL 的血小板减少与免疫性血小板减少不同, 这种血小板减少几乎同时伴有贫血或白细胞异常或两者兼有。严重的出血不常见。少数患者在诊断前有全血细胞减少且能短暂的自发性恢复, 可见于儿童 ALL。

2. 血凝指标 初诊时凝血异常通常较轻, 可见于 3% ~ 5% 的患者, 大多数为 T 细胞 ALL。

3. 生化指标 大多数 ALL 患者的血清乳酸脱氢酶(LDH)升高, 且与白血病的浸润范围呈明显相关性。白血病细胞负荷高的患者常见血尿酸水平升高, 肾脏或肝脏受累及时可以出现相应的肝肾功能指标异常。其他少见的异常如高钙血症。

4. 骨髓穿刺检查 怀疑急性白血病的患者在初次行骨髓穿刺检查时必须完善形态学(morphology)、免疫学(immunology)、细胞遗传学(cytogenetics)及分子生物学(molecular biology)四个方面(即MICM)的项目, 初诊时的这些资料对于判断预后、指导治疗及MRD的检测均有着十分重要的意义。部分患者在初诊时骨髓可能干抽无法获取丰富的骨髓液标本进行上述化验, 此时若外周血中可见较多的原始和(或)幼稚细胞, 可以选择外周血标本来替代, 从而完善免疫学和遗传学等检查, 但此时必须同时加做骨髓的活组织病理检查。

知识点**骨穿检查项目及标本留取的注意事项**

1. 细胞形态学 细胞形态学分析是诊断白血病的基础。怀疑急性白血病的患者骨髓穿刺的细胞形态学和细胞化学染色至少准备5张骨髓涂片, 自然风干(不要固定)。

2. 免疫学 免疫分型是确诊 ALL 的重要手段, 也是治疗后 MRD 监测极有价值的工具。要达到这一目的需要通过流式细胞仪借助于一系列抗体, 根据抗原的系列特异性分步筛选。

3. 细胞遗传学 其中最常采用的是通过显带技术对白血病细胞进行核型分析, 标本首选骨髓; 荧光原位杂交(FISH)主要用于复杂异常或具有标志性染色体改变的患者, 目的是证明受累及基因的重排或染色体数量及其他结果的异常。

4. 分子生物学检测 主要包括 PCR、实时 PCR(real-time PCR, RT-PCR)、测序、基因芯片为基础的杂交等, 可以更特异地检测分子突变。这些技术既可以验证细胞遗传学或 FISH 的结果, 还可以用于疾病随访。

合格的标本是实验分析成功的基本保证, 不同的实验检查对标本采集有不同的要求。核型分析最好采用肝素抗凝的标本; 而 PCR 等分子生物学检测建议采用 EDTA 抗凝标本进行, 一般抽取骨髓液 10ml 即可, 若初诊时外周血 WBC 计数较低时要适当增加标本量。



思路3: 该患者是否需要急诊住院?

根据血常规和外周血涂片的白细胞分类考虑急性白血病,需要立即收住血液科消毒病房进行进一步处理。

检查结果报告

1. 血凝指标 正常。

2. 生化指标 乳酸脱氢酶 864U/L, 羟丁酸脱氢酶 707U/L 升高, 其他项正常。

3. 骨髓穿刺检查

(1) 细胞形态学: 有核细胞增生极度活跃, 粒系: 红系比例为 1:1。淋巴细胞异常增生, 原始(18.5%)及幼稚(65%)淋巴细胞占 83.5%, 该类细胞大小不一, 以小细胞为主; 胞浆量少, 呈天蓝色, 无颗粒; 核圆形, 偶见凹陷、折叠, 染色质疏松, 部分核仁可见; 其 POX 染色 100% 阴性。粒红两系增生受抑, 巨核细胞 3 只/片(图 4-3-1)。

(2) 免疫学: 分析 84% 的幼稚群体为 B 淋系表达, 表达率分别为 CD34 85.9%, HLA-DR 35.9%, CD19 99.7%, cyCD79a 44.1%; 其他指标如 CD20、CD13、CD33、CD117、CD2、CD14 及 CD10 表达率均 <20%, MPO 及 cyCD3 表达率 <10%。

(3) 细胞遗传学: 核型分析结果为 46, XX, del(9)(p13)[3]/47, XX, +21[1]/46, XX[6]; FISH 技术检测 BCR-ABL 融合基因为阴性。

(4) 分子生物学检测: 多重 PCR 技术未检测到白血病常见的融合基因转录本, PCR 联合基因测序分析未发现 *IKZF1*、*NOTCH1* 等常见的基因突变。

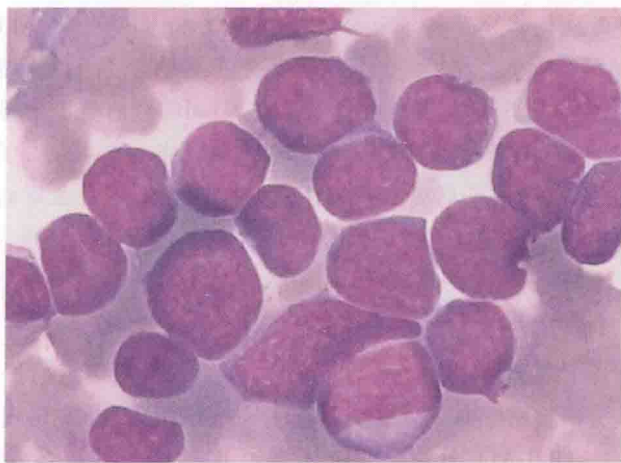


图 4-3-1 瑞氏-吉姆萨染色, ×1000

【问题3】 该患者的诊断是什么? 属于哪个亚型?

思路: 根据白细胞计数异常升高, 外周血见大量原始和(或)幼稚细胞, 骨髓形态提示 ALL-L1, 免疫分型发现 84% 的幼稚细胞群体为 B 淋系表达, 染色体为 46, XX, del(9)(p13)[3]/47, XX, +21[1]/46, XX[6], PCR 未检测到常见的融合基因转录本, 该患者根据 FAB 分型诊断为 ALL-L1, 根据 WHO 分型则诊断为 B 淋巴母细胞性白血病(非特殊类型)。

知识点

ALL 诊断标准

FAB 分型将原始和(或)幼稚淋巴细胞 ≥ 骨髓有核细胞(ANC)的 30% 定义为 ALL 的诊断标准。WHO 分类中降低诊断 ALL 所需要的白血病细胞比例至 25%。淋巴瘤侵犯骨



髓时在骨髓检查时也可见到形态异常的恶性淋巴细胞,实质上 ALL 和淋巴瘤区别就在于发生恶性变淋巴细胞的发育阶段不同,本质上是属于同一疾病的不同发展阶段。目前一般认为骨髓中瘤细胞在 25% 以上即 ALL,低于 25% 为淋巴瘤侵犯骨髓。

知识点

ALL 分型标准的演变

法国、美国、英国(French-American-British, FAB)协作组于 1976 年用 Romanowsky 染色观察血片及骨髓涂片,根据白血病细胞大小、核浆比例、核仁大小及数量、细胞质嗜碱程度等,辅以细胞化学染色将 ALL 分为 L1、L2、L3 三个亚型,即所谓的 FAB 分型。FAB 分型标准在国内外沿用多年,至今仍是多数单位诊断急性白血病的分型标准。

FAB 分型的 L1 和 L2 型目前认为与患者的预后关系不大,目前已经基本放弃这一分型方法,但它仍是诊断 ALL 的最基础手段。仅凭 Romanowsky 染色不足以区分 ALL 和 AML,可以结合细胞化学染色,一般 ALL 的白血病细胞的过氧化物酶(POX)、苏丹黑(SB)、非特异脂酶(NSE)均为阴性,ALL 的骨髓样本偶尔因存在残余的正常髓系前体细胞而 POX 呈现弱阳性,POX 和 SB<3% 实际上包括了 ALL、部分 AML-M5、AML-M7 甚至混合表型急性白血病(MPAL),故单纯以 POX 和(或)SB<3% 区分 ALL 和 AML 是不全面的,应结合免疫学和细胞遗传学分析。

正是在实验研究手段增加、疾病认识提高的基础上,1985 年 4 月由 Van den Bergh 等在比利时组成了第一个 MIC(形态学、免疫学、细胞遗传学)研究协作组,讨论并制定了 ALL 的 MIC 分型。高分辨染色体分带技术及分子生物学技术的应用,使 ALL 分型又前进了一步,出现了 MICM(形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学分型)分型。WHO 分类法对于判断患者的预后、指导治疗及微小残留白血病细胞(MRD)的检测有重要意义。自 20 世纪 90 年代至今不断更新,最新的 WHO 分类为 2008 年颁布的第 4 版分类标准。

WHO 与 FAB 分型主要的不同观点:WHO 分类将诊断急性白血病的原始/幼稚细胞比例的下限下调了;另一个重要区别在于 WHO 分型的依据是 MICM 分型,将 ALL 分为 B 和 T 淋巴母细胞白血病,FAB 分型中的 ALL-L3 则归入成熟 B 细胞肿瘤的范畴。

1994 年在法国召开了欧洲白血病免疫学分型协作组(EGIL)会议,提出 ALL 的四型 21 类法。即先按 T、B 淋巴系和髓系抗原积分系统确定不同抗原积分,再按 B 或 T 细胞的正常成熟过程进一步分为各种亚型(如 B-ALL 分为早期前 B、普通 B、前体 B 以及成熟 B 四个亚型;T-ALL 分为早期前 T、前体 T、皮质 T 和成熟 T 等),但是只有 T 细胞、成熟 B 细胞和其他 B 细胞系这几种免疫表型在治疗上有所区别(表 4-3-1)。

表 4-3-1 白血病免疫学积分系统(EGIL,1998)

分值	B 系	T 系	髓系
2	CD79a	CD3	CyMPO
	Cy CD22	TCR- $\alpha\beta$	
	Cy IgM	TCR- $\gamma\delta$	
1	CD19	CD2	CD117
	CD20	CD5	CD13
	CD10	CD8	CD33



续表

分值	B 系	T 系	髓系
0.5	TdT CD24	CD10	CD65
		TdT	CD14
		CD7	CD15
		CD1a	CD64

注: B/T 系积分>2 分且无髓系抗原表达时诊断为 B-ALL/T-ALL; 若存在 1 或 2 个髓系标记, 但不满足双表型白血病的诊断标准时则诊断为伴髓系抗原表达的 B-ALL/T-ALL(My⁺ ALL), 常见的髓系抗原是 CD13 和 CD33

近年来的研究结果提示 CD79a 并不是 B-ALL 特有的抗原标记, 新发现 PAX5 是诊断 B 系特异而又敏感的指标; 另外在确定 T-ALL 时要关注 CD3 抗原表达的情况, 故 2008 年 WHO 分类标准中关于免疫学指标的界定有所改动(表 4-3-2、表 4-3-3)。

表 4-3-2 WHO(2008) 分型确定系列的指标

髓系	MPO(流式、免疫组化或细胞化学)或 单核系分化特征(至少两个指标: NSE、CD11c、CD14、CD64、溶菌酶)
T 细胞系	胞浆 CD3(cyCD3, 流式或免疫组化)或 膜表面 CD3(在 MPAL 中罕见)
B 细胞系(需要多个抗原)	1. CD19 强表达, 合并至少一项高表达: CD79a、胞浆 CD22、CD10 或 2. CD19 弱表达, 合并至少两项高表达: CD79a、胞浆 CD22、CD10

注: 具有两个及两个以上系列抗原表达的诊断为混合表型急性白血病(MPAL)

表 4-3-3 ALL 的 WHO 分型(2008 年)

B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤
B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤, 非特殊类型
伴有再现性遗传学异常的 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤
伴有 t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1 的 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤
伴有 t(v;11q23)/MLL 基因重排的 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤
伴有 t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1 的 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤
伴有超二倍体核型的 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤
伴有亚二倍体核型的 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤
伴有 t(5;14)(q31;q32)/IL3-IGH 的 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤
伴有 t(1;19)(q23;p13.3)/TCF3-PBX1 的 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤
T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤

注: Burkitt 白血病/淋巴瘤被归为“成熟 B 细胞肿瘤”大类, 统一称为“Burkitt 淋巴瘤”

【问题 4】该患者的危险度分层如何?

无论儿童, 还是成人 ALL 的治疗效果均受多种因素的影响, 包括临床特征、白血病细胞的遗传学、治疗方案、宿主的药代动力学和药物遗传学等。根据如上的相关指标, 多数研究组将儿童 ALL 分为 3~4 组, 如(低危组)、标危组、高危组和极高危组。由于成人 ALL 预后相对差, 一般认为成人 ALL 不存在低危组, 多数将其分为标危组和高危组, 部分研究组会将 Ph⁺/BCR-ABL⁺ ALL 单独列为极高危组处理。表 4-3-4 为国内专家关于成人 ALL 的预后分组的共识。该患者属于 B-ALL, 初诊时存在 WBC>30×10⁹/L 的高危因素, 故属于预后不良组(或称为高危组)。ALL 最常见遗传学亚型的临床和生物学特征见表 4-3-5。

学习
笔记



表 4-3-4 成人 ALL 的预后分组(不含成熟 B-ALL)

	良好组	不良组	
		B-ALL	T-ALL
诊断时			
白细胞数	$<30 \times 10^9/L$	$>30 \times 10^9/L$	$>100 \times 10^9/L$
免疫表型	胸腺 T	pro-B (CD10-) pre-B (CD10-)	早期 T (CD1a-, sCD3-) 成熟 T (CD1a-, sCD3+)
细胞遗传学/	TEL-AML1 (?)	t(9;22)/BCR-ABL	HOX11L2 (?)
分子遗传学/	HOX11 (?)	t(4;11)/ALL1-AF4	CALM-AF4 (?)
基因表达谱	NOTCH-1 (?)	t(1;19)/E2A-PBX (?)	
	9q del (?)	复杂异常 (?)	
	超二倍体	低亚二倍体/近四倍体 (?)	
治疗反应			
泼尼松反应	好 (?)		差 (?)
达 CR 时间	早		晚 (>3 ~ 4 周)
诱导治疗后			
MRD	阴性/ $<10^{-4}$		阳性/ $>10^{-4}$
年龄	<25 岁, <35 岁		>35 岁, >55 岁, >75 岁
其他因素	对治疗的依从性、耐受性、是否按时治疗、多药耐药基因的过表达、药物代谢基因的多态性等		

表 4-3-5 ALL 最常见遗传学亚型的临床和生物学特征

亚型	相关特征	估计的 EFS (%)	
		儿童	成人
超二倍体(>50 条染色体)	前 B 细胞为主的表型;低白细胞;儿童中较好的年龄组(1~9 岁);预后较好	5 年 80~90	5 年 30~50
亚二倍体(<45 条染色体)	前 B 细胞为主的表型;白细胞较高;预后差	3 年 30~40	3 年 10~20
t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1	CD13 ⁺ /CD33 ⁺ 前 B 细胞表型;假二倍体;年龄 1~9 岁;预后较好	5 年 90~95	不明
t(1;19)(q23;p13.3)/TCF3-PBX1	CD10 ⁺ /CD20 ⁺ /CD34 ⁺ 前 B 细胞表型;假二倍体;白细胞较高;黑人;CNS 白血病;预后和治疗方案有关	5 年 82~90	3 年 20~40
t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1	前 B 细胞为主的表型;老年人;白细胞较高;TKI 治疗获早期好转	3 年 80~90	1 年约 60
t(4;11)(q21;q23)/MLL-AF4	CD10 ⁺ /CD15 ⁺ /CD33 ⁺ /CD65 ⁺ 前 B 细胞表型;婴儿和老年人组;高白细胞;CNS 白血病;预后差	5 年 32~40	3 年 10~20



续表

亚型	相关特征	估计的 EFS (%)	
		儿童	成人
t(8;14) (q24;q32.3)	B 细胞表型;形态学 L3 型;男性为主; 髓外巨块病变; 短期加强化疗包括大剂量 MTX、Ara-c 和 CTX 则预后良好	5 年 75~85	4 年 50~55
NOTCH1 突变	T 细胞表型;预后好	5 年 90	4 年 50
HOX11 过表达	CD10 ⁺ T 细胞表型;单用化疗预后好	5 年 90	3 年 80
21 号染色体内扩增	前 B 细胞表型;低白细胞;为防止不良 预后需强化治疗	5 年 30	不明

另外,通过高通量的测序技术,在 ALL 患者的白血病细胞中还发现了许多具有再现性的基因异常,包括 PAX5 缺失/易位/突变、IKZF1 基因缺失、CRLF2 重排、JAK1/2 突变,这些异常多数涉及淋巴细胞发育和成熟过程中重要的信号通路。多数异常与 ALL 预后的关系目前尚无定论,但 IKZF1 基因缺失为预后差的一项独立因素,尤其见于 Ph+ALL 或 Ph 样 ALL。

入院后的处理

【问题 5】入院后尚需完善的进一步检查项目有哪些?

急性白血病患者入院后需进行系统检查,了解患者的一般情况及 ECOG 评分,评估患者的脏器功能(如心脏超声)以及有无潜在的感染病灶(如肺部 CT 检查),为化疗做好准备。化疗前有感染者,要及时抗感染治疗。考虑治疗需要及减少患者反复穿刺的痛苦,化疗前建议留置深静脉导管。化疗前血凝有异常、血红蛋白和血小板极度低下时需要输血支持。

思路:向患者介绍 ALL 的治疗现状。

介绍现阶段 ALL 患者在经过标准的诱导化疗之后绝大多数患者都能达到疾病的完全缓解,在联合靶向药物甚至造血干细胞移植的方案实施后越来越多的患者可以获取长期生存。对患者和家庭进行必要的长期的社会心理学支持,尤其鼓励患者正确面对疾病,积极配合治疗,树立战胜疾病的信心。

【问题 6】诱导化疗前是否需要做紧急处理?

急性白血病患者入院后应给予水化、碱化、利尿、输血和支持治疗。高白细胞计数者可先用所谓的化疗前短期预处理:ALL 一般用地塞米松 $9\text{mg}/\text{m}^2$ 单药或联合环磷酰胺 $200\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 静脉注射;待 WBC 下降后再进行联合化疗。此过程中需预防白血病细胞溶解诱发的肿瘤溶解综合征(高尿酸、电解质紊乱)和凝血异常等并发症。当外周血中白细胞 $>100 \times 10^9/\text{L}$ 时,就应紧急使用血细胞分离机,单采清除过高的白细胞(此时一定要排除 APL)。该患者血小板水平较低,给予血小板输注支持治疗。

【问题 7】应选择什么药物进行诱导化疗?

目前 ALL 标准的诱导治疗方案至少应包括长春新碱(VCR)、糖皮质激素和蒽环类药物如柔红霉素(DNR)±门冬酰胺酶(L-ASP),即 VDP 方案为基础。对于儿童高危 ALL 和几乎所有成人 ALL 更多的应用四种或更多种药物组合的诱导治疗方案,约 98% 的儿童 ALL 和 90% 的成人 ALL 可取得完全缓解(CR)。

研究报道诱导缓解治疗中加 CTX 可以提高 T-ALL 的疗效;大剂量 AraC 可有效预防中枢神经系统复发。加强诱导化疗的出发点是:可以更快、更彻底地清除白血病负荷,防止耐药的发生,提高治愈率。目前尚无充分的证据证明诱导中使用哪一种蒽环类药物更优越,而柔红霉素是最常用的。目前在诱导中提倡提高蒽环类药物剂量:如 DNR $45 \sim 60\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 2 \sim 3$ 天。20 世纪 70 年代开始应用微生物发酵来纯化制备门冬酰胺酶,使用的微生物主要来源于大肠埃希菌型(E. coli)和欧文菌型(Erwinia)的两种菌种,以前者为主。两者疗效相近,主要副作用为



凝血功能异常和胰腺炎。新一代 PEG(聚乙二醇)化的 L-ASP 制剂(培门冬酶)半衰期长达 5.5 天,且过敏反应发生率低,不需做皮试即可使用。

然而若缓解后能接受充分的强化治疗,强烈的诱导化疗对于标准危险组儿童 ALL 似乎意义不大,建议在诱导后进行强化治疗即可。老年患者耐受性也较差,诱导化疗的加强必然伴随死亡率和并发症发生率的提高。所以诱导化疗方案的制订必须权衡利弊。

【问题8】缓解后应如何进行巩固治疗?

缓解后的治疗一般分强化巩固和维持治疗两个阶段。强化巩固治疗主要有化疗和 HSCT 两种方式,目前化疗多数采用间歇重复原诱导方案,并定期给予强化的治疗。强化治疗时化疗药物剂量宜大,不同结构的化疗药物交替治疗,如高剂量甲氨蝶呤(HD MTX)、Ara-C、6-巯基嘌呤(6-MP)和 L-ASP。HD MTX 可单独使用,或联合 L-asp;HD Ara-c 可联合 VP16、CTX 等药物(具体方案列于本节末)。HD MTX 的主要副作用为黏膜炎,肝肾功能损害,故在治疗时需要充分水化、碱化和及时亚叶酸钙(CF)解救。

对于 ALL(除成熟 B-ALL 外),即使经过强烈诱导和巩固治疗,常需延长的维持治疗,但机制不清楚。ALL 维持治疗可能起如下作用:①持续使用小剂量抗代谢药,可杀灭耐药的和进入细胞周期缓慢分裂的白血病细胞;②通过维持治疗可改变宿主免疫反应,清除残留白血病;③维持治疗可抑制残留白血病细胞的增殖,直至其自然衰老、凋亡,同时恢复淋巴细胞正常生长调节。目前成人 ALL 维持治疗的方法是参考儿童 ALL 的,基本方案是 6-MP $75 \sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ 每天一次,和 MTX $20\text{mg}/\text{m}^2$ 每周 1 次。6-MP 晚上用药效果更好,每周一次静脉大剂量冲击用药效果不佳。遗传性硫鸟嘌呤-S-甲基转移酶缺乏患者应适当降低 6-MP 用量,MTX 的用量不必调整。MTX 口服用药,还是胃肠外用药更好尚无定论。许多学者建议维持治疗期间白细胞计数应保持在 $3 \times 10^9/\text{L}$ 以下。

维持治疗应持续多长时间,目前尚无统一标准,主要根据化疗方案的设计而定。如未行异基因 HSCT,ALL 在缓解后的巩固维持治疗一般需持续 2~3 年,定期检测 MRD 并根据 ALL 亚型决定巩固和维持治疗的强度和时

知识点

造血干细胞移植在 ALL 中的适应证

HSCT 对治愈成人 ALL 至关重要。异基因 HSCT 可使 40%~65% 的患者长期存活,主要适应证为:①复发难治 ALL;②CR2 期 ALL;③CR1 期高危 ALL:如细胞遗传学分析为 Ph+、亚二倍体者;MLL 基因重排阳性者;WBC $\geq 30 \times 10^9/\text{L}$ 的前 B-ALL 和 WBC $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ 的 T-ALL;获 CR 时间 $>4 \sim 6$ 周;CR 后在巩固维持治疗期间 MRD 持续存在或仍不断升高者。

白血病“庇护所”是指常规化疗时药物难以渗入并达到有效杀伤浓度的体内盲区部位,包括中枢神经系统(CNS)、睾丸、卵巢、眼眶等。“庇护所”白血病的预防是 ALL 治疗必不可少的环节。CNSL 的预防要贯穿于 ALL 治疗的整个过程。CNSL 的防治措施包括颅脊椎照射、鞘内注射化疗(如 MTX、Ara-C、糖皮质激素)和(或)高剂量的全身化疗(如 HD MTX、Ara-C)。颅脊椎照射疗效确切,但由于对认知功能等远期的影响,目前在预防 CNSL 上已经少用。现在多采用早期强化全身治疗和鞘注化疗预防 CNSL 发生,而颅脊椎照射作为 CNSL 发生时的挽救治疗。对于睾丸白血病患者,即使仅有单侧睾丸白血病也要进行双侧照射和全身化疗。

所谓复发是指 CR 后骨髓原幼淋巴细胞 $\geq 5\%$ 或出现髓外病变(CNS、睾丸、其他组织),是 ALL 死亡的主要原因。大多数复发发生在治疗过程中或治疗结束后第 1 个 2 年内,骨髓仍是 ALL 最常见的复发部位。贫血、白细胞升高或减少、血小板减少、肝或脾大、骨痛、发热或对化疗耐受性突然下降都是骨髓复发的信号。复发 ALL 患者的治疗包括联合化疗、HSCT,局部复发者



还可考虑放射治疗。

【问题9】ALL 患者在化疗过程中需要注意的事项和观察的内容?

1. 饮食 饮食要给予高热量、高蛋白、富有营养、易消化的食物,以补充由于机体代谢所消耗的热量。鼓励患者多饮水,常吃蔬菜、水果等富含维生素的食品。多饮水可减轻药物对消化道黏膜的刺激,同时有利于毒素排泄。在使用 L-asparaginase 药物期间,要注意低脂饮食,以减少发生急性胰腺炎的风险。

2. 消毒防护 室内要保持清洁,空气清新。定期进行空气消毒,每天用消毒水(1% 优氯净)拖地。嘱患者勤戴口罩,避免患可交叉传染疾病的家属到病房进行陪护,有条件的可以实施无陪护制度,做好保护性隔离,以免因机体抵抗力差而发生感染。

另外患者要注意个人卫生,尤其口腔和肛周的个人卫生。血小板低下时用软毛刷刷牙,平素进食前后要使用碳酸氢钠、饱和盐水或氯己定漱口。肛周部位在便后要坚持温开水或高锰酸钾等溶液坐浴,尤其是既往存在痔疮或肛裂病史的患者,以减少机会性感染。

3. 对症支持治疗 主要包括输血、止血等治疗。Hb 重度低下时,有发生晕厥、重要脏器功能受损的可能;PLT 重度低下时,重要脏器可能发生致命性的出血,影响患者的体能和对化疗的耐受程度,需要给予相应成分血的输注支持。使用 L-asparaginase 期间出现的凝血功能异常,也要积极输注血浆和(或)纤维蛋白原加以纠正。一旦发生活动性出血,除输血外,还应给予相应部位的积极止血处理。中重度粒细胞缺乏期,为减少感染发生的几率,可以给予 G-CSF 支持促进其恢复。另外还包括合理使用药物改善恶心呕吐、控制疼痛等。

4. 需要监测的化验指标 化疗后骨髓会进入抑制期,且化疗或其他药物对脏器功能均有不同程度的损伤,故需要密切监测血常规、生化指标(包括肝肾功能、尿酸、血糖和电解质)、凝血指标(在使用 L-asparaginase 期间尤为重要)。

5. 并发症的观察和及时处理 并发症主要包括代谢性、感染、出血和脏器功能损害。在 ALL 诊断时常遇到高尿酸血症和高磷血症伴继发性低钙血症,甚至在化疗开始前,尤其是高白血细胞的患者需要给予静脉补液,别嘌呤醇或拉布立酶(重组的尿酸氧化酶)来治疗高尿酸血症。磷酸盐结合剂如氢氧化铝、碳酸钙(若血清钙浓度低时)来治疗高磷血症。别嘌呤醇价格低廉,但皮肤过敏反应发生率高且当白血病细胞破坏导致的高尿酸血症风险过去后应当立即停药。重组的尿酸氧化酶起效快且非常有效,还可以在化疗前减少外周血原始细胞的数量。

应用 ALL 的诱导化疗方案,90% 以上的患者于治疗 2~4 周可获 CR。但由于开始即应用 3~4 种药物,白细胞降低明显,容易合并感染。特别是 ALL 患者在化疗中常用到大剂量的糖皮质激素,尤其要注意预防真菌感染。

6. 骨髓复查和 MRD 指标监测 在初次诱导化疗和后期的巩固治疗中评估疗效的检查中最重要的就是复查骨髓,项目包括形态学和微小残留病灶(MRD)等指标。

MRD 是指在白血病患者经诱导化疗达到完全缓解后(包括骨髓移植后),体内残存少量白血病细胞的状态,需应用更敏感方法才能够检测出白血病细胞。动态监测 MRD 水平,对于评估疾病状态、判断疗效、预测复发、早期干预均具有重要的临床意义。骨髓形态、常规核型分析以及 FISH 技术由于敏感性低远远不能满足临床对 MRD 检测敏感性的要求。现阶段,聚合酶链反应(PCR)和流式细胞术(FCM)为基础的多种检测手段已成为 MRD 检测的主要方式。白血病细胞可出现白血病相关异常免疫表型(LAIP)是 FCM 检测 MRD 的理论基础,临床常规用于 FCM 检测的单克隆抗体组合可在 95% 的 ALL 患者发现 1 个或 1 个以上的 LAIP,并可作为 MRD 检测标志。

若白血病细胞存在有特异的融合基因或基因突变(如 BCR-ABL 阳性),则还可以采用 RQ-PCR 方法对 MRD 进行定量检测,ALL 患者中 TCR 和 IgH 基因重排也是常用的 MRD 检测标记,且敏感性可高达 10^{-6} 。

【问题10】特殊类型 ALL 的治疗有哪些不同之处?

1. Ph 染色体阳性 ALL 的治疗 Ph(+)/BCR-ABL(+)(可统称为 Ph 染色体阳性 ALL, Ph⁺



ALL)是 ALL 常见的遗传学异常之一,其发生率随年龄增长逐渐增加,儿童<5%,成人为 15%~30%,老年患者可高达 50%以上。 Ph^+ ALL 的免疫学表型一般为前体 B 系亚型,可伴随系抗原的表达。这一类型 ALL 预后恶劣,在酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)出现之前,长期生存率不超过 20%,中位生存期仅 8 个月。

TKIs 引入 Ph^+ ALL 治疗之后,极大地提高此类患者的临床疗效。在诱导化疗期间,一旦遗传学检测到 $\text{Ph}(+)$ 和(或)BCR-ABL(+)则尽早开始联合应用 TKIs 可以提高 CR 率至 95%以上,但不进行移植的远期疗效仍不理想。现阶段一致认为: Ph^+ ALL 的治疗应选择 TKIs 为基础的诱导治疗和清髓性 allo-HSCT 相结合。由于 allo-HSCT 在成人 Ph^+ ALL 治疗中至关重要的作用,临床实践中可能会给患者使用风险较高的供者。如采用 1~2 个抗原不合的无关供者、半相合和脐带血(UCB)移植。对于无供体、无条件或其他原因不能行 allo-HSCT 的 Ph^+ ALL 患者,接受同 Ph^- ALL 患者类似的强化巩固化疗和 TKIs 的联合治疗。维持治疗采用 TKIs(可以联合 VP 方案化疗)应至 CR 后至少 2 年。

根据 BCR-ABL 激酶区域突变的状态进行治疗的选择见表 4-3-6。

表 4-3-6 根据 BCR-ABL 激酶区域突变的状态进行治疗的选择

突变	治疗推荐
T315I	HSCT 或临床试验
V299L、T315A、F317L/V/I/C	尼罗替尼优于达沙替尼
Y253H、E255K/V、F359V/C/I	达沙替尼优于尼罗替尼
其他突变	大剂量伊马替尼/达沙替尼/尼罗替尼

2. Burkitt 淋巴瘤/白血病 FAB 分型将 Burkitt 白血病列为 ALL-L3 型,2008 年发布的 WHO 分类将 Burkitt 淋巴瘤/白血病归入成熟 B 细胞肿瘤(Burkitt lymphoma/leukemia, BL)。BL 约占儿童的 2%,占成人 ALL 的 5%~9%。所有患者均有 c-myc 癌基因的染色体重排,如 $t(8;14)(q24;q32)$ -MYC/IgH 改变或较少见的 $t(2;8)(p12;q24)$ -Ig κ /MYC 或 $t(8;22)(q24;q11)$ -MYC/Ig λ 。

BL 患者的白血病细胞增殖速度快;髓外浸润显著,易发生 CNSL;发病时肿瘤负荷大,治疗后易发生肿瘤溶解综合征。既往采取与 T-ALL、前体 B-ALL 相同的治疗策略,缓解率不低,但 CR 期及生存期却非常短。采用加大剂量的 MTX 和 Ara-c,同时联合其他多种药物可使生存大大改善。目前关于 BL 的治疗一般采用短程(3~6 个月)联合用药的强烈化疗,如 HD-MTX($0.5 \sim 8\text{g}/\text{m}^2$)、HD-CTX(应分次给药,剂量 $1.8\text{g}/\text{m}^2$,或用异环磷酰胺 $0.8 \sim 1.2\text{g}/\text{m}^2$)或再加 HD-AraC($3 \sim 12\text{g}/\text{m}^2$),结合 VCR、蒽环类、VM26、地塞米松等作短周期治疗。BL 很少在一年后复发,故全部疗程完成后即停药不做维持治疗。80%~100%的 BL 患者高表达 CD20 抗原,化疗联合 CD20 单克隆抗体可使 BL 的疗效有进一步提高。与 BL 患者预后相关包括初诊时 LDH 水平、对早期治疗的反应、年龄及 CNS 是否累及。

该患者的治疗经过

入院后考虑 WBC 较高,给予地塞米松 $9\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 预处理治疗,WBC 迅速下降,预处理 1 周时血常规提示白细胞 $1.47 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞 $0.37 \times 10^9/\text{L}$,血红蛋白 $71\text{g}/\text{L}$,血小板 $33 \times 10^9/\text{L}$ (输注后)。骨髓形态提示增生活跃,原幼淋巴细胞占 62%,MRD 指标为 71.95%。提示该患者对激素治疗敏感性差。后立即开始 VDCLP 方案诱导化疗(具体剂量为:环磷酰胺 $750\text{mg}/\text{m}^2$,第 1、15 天+去甲氧柔红霉素 $8\text{mg}/\text{m}^2$,第 1~3 天+长春地辛 4mg ,第 1、8、15、22 天+门冬酰胺酶 $6000\text{U}/\text{m}^2$,第 11、14、17、20、23、26 天+地塞米松由预处理剂量开始逐步减量)。化疗后很快进入重度粒细胞缺乏期,第 9 天出现咽喉部黏膜真菌感染、持续

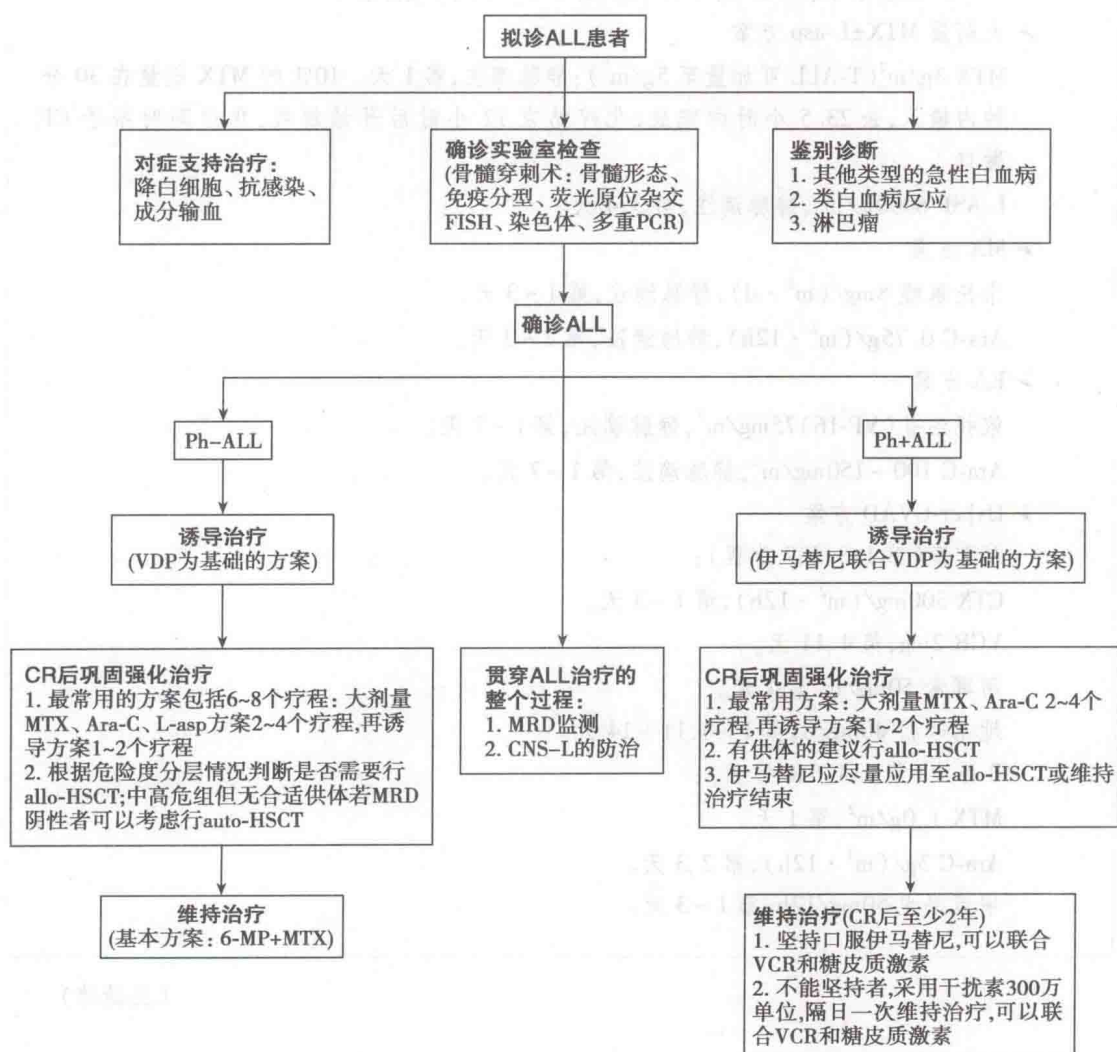


高热,后化疗暂停,抗感染治疗同时给予 G-CSF 支持促进血象回升。血象回升后复查骨髓提示达完全缓解,MRD 指标为 10^{-3} 水平,后继续完成尚未使用的诱导化疗药物。在诊断后的第 60 天给予 CAM 方案巩固一次(具体剂量:CTX $750\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,第 1、8 天+阿糖胞苷 $100\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,静脉滴注,第 1~3、8~10 天+6-巯基嘌呤 $60\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,口服,第 1~7 天)。在诊断后第 90 天给予高剂量 MTX 方案巩固化疗一次(MTX $3\text{g}/\text{m}^2$,第 1 天)。化疗间歇期口服 6-巯基嘌呤 $60\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 和 MTX $10\text{mg}/\text{m}^2$ 每周 2 次治疗。经 HLA 配型检查患者有 1 个 HLA 全相合的同胞弟弟,考虑到患者属于高危组 ALL,在诊断后第 120 天给予 BUCY 预处理后进行了同胞间异基因造血干细胞移植,定期随访,疾病持续缓解中,目前移植后 32 个月仍无病生存。

【问题 11】如何做好患者的随访工作?

ALL 的预后与年龄、初诊时 WBC 计数、细胞和分子遗传学结果以及治疗有关。复发是导致死亡的主要原因,因此应对患者进行严格的随访。ALL 总的治疗周期 2.5~3 年结束后,通常每 3~6 个月门诊复查一次,复查的内容包括血常规、外周血白细胞分类和生化检查、必要时可行骨髓形态和 MRD 指标甚至脑脊液检查。5 年之后每年复查一次,终生随访。

【ALL 的治疗流程】





知识点

ALL 常用的化疗方案

预处理方案(如果 $WBC \geq 50 \times 10^9/L$, 或者肝脾、淋巴结肿大明显, 则使用预处理, 以防止肿瘤溶解综合征的发生): 糖皮质激素(泼尼松 $60mg/m^2$ 或地塞米松 $9mg/m^2$) 单独或联合 CTX $200mg/m^2$, 连续使用 3~5 天。

诱导阶段(VDCLP 方案): VCR $2mg$, 第 1、8、15、22 天($1.4mg/m^2$, 最大量不超过 $2mg$ /次; 或采用长春地辛 $4mg$ /次); DNR $40mg/m^2$, 第 1~3、15~16 天(根据血常规、第 14 天骨髓决定)或去甲氧柔红霉素(IDA) $8mg/(m^2 \cdot d)$, 第 1~3 天; CTX $750mg/m^2$, 第 1、15 天; L-ASP $6000U/m^2$, 第 11、14、17、20、23、26 天; 泼尼松 $1mg/(kg \cdot d) \times 14$ 天, 第 15 天开始(15~28 天)可以降低 $1/3$ 的剂量用药。

巩固阶段: 常用的有 CAM(T)、HD-MTX、HD-AraC 和 HD-CTX 等方案。

➤ CAM(T) 方案

CTX $750mg/m^2$, 静脉滴注, 第 1、8 天(美司钠解救)。

Ara-C $100mg/(m^2 \cdot d)$, 静脉滴注, 第 1~3、8~10 天。

6-巯基嘌呤(6-MP 或 6-TG) $60mg/(m^2 \cdot d)$, 口服, 第 1~7 天。

➤ 大剂量 MTX±L-asparaginase 方案

MTX $3g/m^2$ (T-ALL 可加量至 $5g/m^2$): 静脉滴注, 第 1 天。10% 的 MTX 剂量在 30 分钟内输入, 余 23.5 小时内完成, 化疗结束 12 小时后开始解救, 化疗同时给予 CF 漱口。

L-ASP $6000U/m^2$, 静脉滴注, 第 3、4 天。

➤ MA 方案

米托蒽醌 $8mg/(m^2 \cdot d)$, 静脉滴注, 第 1~3 天。

Ara-C $0.75g/(m^2 \cdot 12h)$, 静脉滴注, 第 1~3 天。

➤ EA 方案

依托泊苷(VP-16) $75mg/m^2$, 静脉滴注, 第 1~7 天。

Ara-C $100 \sim 150mg/m^2$, 静脉滴注, 第 1~7 天。

➤ Hyper-CVAD 方案

A 方案(第 1、3、5、7 疗程):

CTX $300mg/(m^2 \cdot 12h)$, 第 1~3 天。

VCR $2mg$, 第 4、11 天。

阿霉素 $50mg/m^2$ 第 4 天。

地塞米松 $40mg/d$, 第 1~4、11~14 天。

B 方案(第 2、4、6、8 疗程):

MTX $1.0g/m^2$, 第 1 天。

Ara-C $3g/(m^2 \cdot 12h)$, 第 2、3 天。

甲泼尼龙 $50mg/12h$, 第 1~3 天。

(吴德沛)



参考文献

1. 葛均波,徐永健.内科学.第8版.北京:人民卫生出版社,2013.
2. 王吉耀.内科学(八年制).第2版.北京:人民卫生出版社,2010.
3. Lichtman MA, Beutler E, Kaushansky K, et al. Williams Hematology. 8th ed. USA: McGraw-Hill Professional, 2010.
4. 中华医学会血液学分会,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会.中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识(2012年版).中华血液学杂志,2012,33(9):789-792.

第四节 慢性髓性白血病

慢性髓性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)是一种以髓系增生为主的造血干细胞恶性疾病。9号染色体长臂(9q34)与22号染色体长臂(22q11)相互易位形成了的短于正常的22号染色体,即t(9;22)(q34;q11),被称为费城染色体(Philadelphia chromosome, Ph),是本病的标志性细胞遗传学特征。9号染色体上的ABL基因与22号染色体上的BCR基因融合形成的BCR-ABL基因是致病的分子学基础,最常见的两种融合类型是BCR基因上外显子13(b2)和外显子14(b3)分别与ABL基因上外显子2(a2)形成的b2a2和b3a2型基因,均编码P210蛋白;少见的是BCR基因上外显子19(e19)与a2形成的e19a2型基因,编码P230蛋白;位于BCR基因上的其他断裂点与ABL基因所形成的融合也有个案报道。异常的融合蛋白(特别是P210蛋白)具有超乎正常的酪氨酸激酶活性,干扰造血干/祖细胞一系列的细胞增殖、凋亡和黏附信号,从而造成血细胞增殖失控、抗凋亡以及不成熟细胞提前释放至外周血中,导致CML的发生。临床表现为白细胞增高、外周血分类中有粒系不成熟细胞、脾脏肿大、骨髓增生极度活跃。病期分为慢性期、加速期和急变期。自然病程:慢性期多历时3~4年,进入加速期或急变期后,生存期分别为1~2年或短于3个月,总生存期为3~5年。

首次门诊记录

患者女性,38岁,主因“查体发现白细胞增高4个月”就诊入院。4个月前,患者受凉后流涕、咽痛、低热,就诊社区医院,查血常规:WBC $18 \times 10^9/L$, Hb 120g/L, PLT $390 \times 10^9/L$ 。诊断“上呼吸道感染”。予以阿奇霉素和清热解毒冲剂治疗,10天后症状消失。3个月前,患者在社区医院复查血常规:WBC $12 \times 10^9/L$, Hb 123g/L, PLT $382 \times 10^9/L$ 。2周前,患者在单位年度常规体检时查血常规:WBC $28 \times 10^9/L$, Hb 124g/L, PLT $455 \times 10^9/L$,腹部B超:脾脏略厚。患者无任何不适症状,食欲睡眠好,体重无减轻,大小便正常。既往体健,月经规律,无毒物、放射线接触史,无烟酒嗜好,家族史无特殊。

【问题1】上述病史,该患者怀疑的诊断有哪些?

思路1: WBC增高的可能原因有哪些?

WBC增高是非特异的血细胞计数指标,要结合病史、症状和体征,考虑可能的原因。对于WBC增高或伴有PLT增高的患者首先要除外类白细胞反应,如感染、药物、妊娠、恶性肿瘤、应激状态等,然后才考虑血液系统疾病,如骨髓增殖性肿瘤,包括慢性髓性白血病(CML)和骨髓纤维化等。

思路2: 根据可能的病因,重点询问哪些病史?不能忽视哪些重要体征和常规检查?

问诊时应着重询问是否有感染性疾病史、服药史,月经是否规律,是否妊娠,是否有乏力、低热、盗汗、左上腹胀满、体重下降等症状。查体时应注意有无淋巴结、肝、脾大等体征。当血细胞计数异常时,必须加做血涂片白细胞分类。

【问题2】为明确诊断,实施必要的检查。

思路1: 体格检查:一般情况好,全身浅表淋巴结未及肿大。胸骨无压痛。腹部外形正常,柔软,无压痛及反跳痛。肝脾肋下未触及。未发现其他阳性体征。



思路2: 实验室检查。

1. 血常规+白细胞分类 WBC $42 \times 10^9/L$, Hb 110g/L, PLT $547 \times 10^9/L$, 白细胞分类: 原始粒细胞1%, 中幼粒细胞2%, 晚幼粒细胞4%, 中性杆状核细胞11%, 中性分叶核细胞42%, 单核细胞4%, 嗜碱性粒细胞8%, 嗜酸性粒细胞8%, 淋巴细胞20% (图4-4-1)。



图4-4-1 外周血白细胞分类

2. 血液生化 包括肝肾功能、乳酸脱氢酶、尿酸等。
3. 骨髓检查 形态学, 染色体(显带法)。
4. 分子学 BCR-ABL 融合基因和 JAK2V617F 突变(骨髓或外周血标本均可)。

思路3: 患者在4个月前因“上呼吸道感染”就诊时发现 WBC 增高, 治疗后 WBC 降低至接近正常。此前的 WBC 增高可以用类白细胞反应解释, 但须定期追踪复查。后续检查中发现 WBC 进行性升高, 伴 PLT 增高, 外周血中可见原粒细胞等髓性不成熟细胞, 嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞高于正常, 需引起高度重视。另外, 患者无肿瘤病史、特殊服药史, 并且未妊娠, 无应激状况, WBC 增高不能以类白细胞反应解释, 应高度怀疑骨髓增殖性肿瘤, 需要进行细胞遗传学和分子学检查(检测 BCR-ABL 融合基因和 JAK2V617F 突变等)做鉴别诊断。

知识点

WBC 增多症的鉴别诊断

1. 类白细胞反应 见于感染、药物、妊娠、恶性肿瘤、应激状态等。

有相应与原发病的临床表现。WBC 可达 $50 \times 10^9/L$, 外周血中可见中、晚幼粒细胞, 但少有原始细胞, 也无嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞高于正常, 原发病控制后血象恢复正常。Ph 染色体和 BCR-ABL 融合基因均为阴性。

2. 骨髓增殖性肿瘤

(1) CML: 常伴有 PLT 增高和脾大, 具有特征性的细胞遗传学和分子学标志: Ph 染色体和 BCR-ABL 融合基因阳性。

(2) 原发性骨髓纤维化: 脾大显著, 骨髓中网硬蛋白或胶原纤维增生, JAK2V617F 阳性或具有其他克隆性标志(如 MPL W515K/L), 但 Ph 染色体和 BCR-ABL 融合基因均为阴性。



第二次门诊记录

骨髓检查报告:

1. 形态学 骨髓增生明显活跃,以粒系增生为主,粒:红=8:1,原粒细胞6%,中、晚幼粒细胞和杆状核粒细胞增多,嗜酸性粒细胞6%,嗜碱性粒细胞9%,巨核细胞90个(图4-4-2)。

2. 细胞遗传学(G显带法) 46,XX,t(9;22)(q34;q11)[20](图4-4-3)。

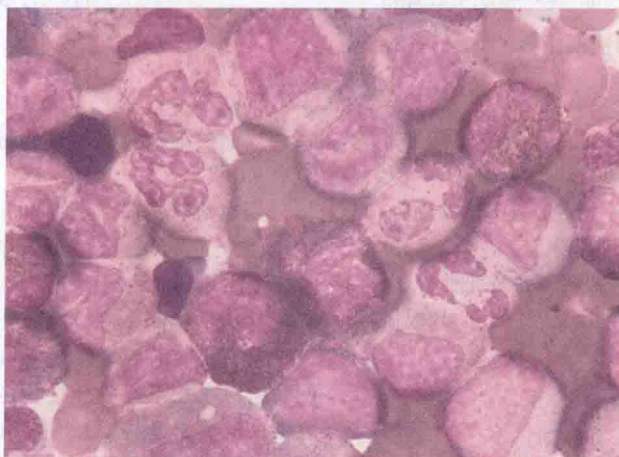
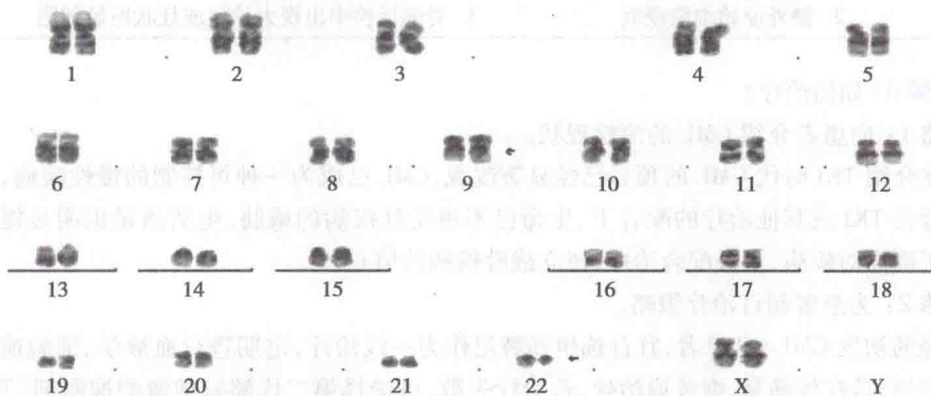


图4-4-2 骨髓形态学

送检标本:骨髓

制备方法:24小时培养法

检测技术:G显带



分析结果:46,XX,t(9;22)[20]

图4-4-3 骨髓染色体核型分析

3. 分子学 BCR-ABL mRNA 阳性 BCR-ABL/ABL=85.5%,JAK2V617F 阴性。

4. 血液生化 LDH 296U/L,UA 471μmol/L。

【问题3】该患者的诊断是什么?

思路1:CML诊断的必要条件。

根据患者WBC增高伴PLT增高、脾大、外周血中可见髓系不成熟细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞增多、骨髓中粒系增生显著,应高度怀疑CML。因存在Ph染色体和(或)BCR-ABL融合基因阳性是该病诊断的必要条件,故本患者可确诊为CML。

思路2:在诊断CML后,以何种标准进行疾病分期?

CML的疾病分期有广为采用的M. D. Anderson癌症中心标准和WHO标准(表4-4-1)。CML



分为慢性期(CP)、加速期(AP)和急变期(BP)。CP患者可以无症状或有低热、乏力、多汗、体重减轻等症状,95%的病例在诊断时可有轻度至中度的脾大。AP或BP患者常伴有不明原因的发热、贫血、出血加重和(或)骨骼疼痛,脾进行性肿大等症状和血液/骨髓的改变。

思路3: 确认本例患者的疾病分期。

此患者几乎无症状,根据外周血和骨髓指标,按照两种疾病分期方法均应诊断为 CML-CP。

表 4-4-1 CML 分期标准

分期	MD Anderson 癌症中心标准	WHO 标准
慢性期	未达加速期指标	
加速期	符合至少一项下列指标: 1. 外周血或骨髓中原始细胞占 15% ~ 30% 2. 外周血或骨髓中原始细胞+早幼粒细胞 ≥ 30% 3. 外周血嗜碱性粒细胞 ≥ 20% 4. 与治疗无关的血小板降低 $< 100 \times 10^9/L$ 5. 克隆演变	1. 外周血白细胞和(或)骨髓有核细胞中原始细胞占 10% ~ 19% 2. 外周血嗜碱性粒细胞 ≥ 20% 3. 与治疗无关的持续血小板降低 ($< 100 \times 10^9/L$), 或治疗无法控制的持续血小板增高 ($> 1000 \times 10^9/L$) 4. 治疗无法控制的进行性脾脏肿大和白细胞增加 5. 克隆演变 片状和簇状巨核细胞增生伴有显著的网硬蛋白或胶原蛋白纤维化, 和(或)严重粒细胞发育不良提示加速期。上述现象常伴随加速期的其他特征, 尚未作为独立的诊断依据
急变期	符合至少一项下列指标: 1. 外周血或骨髓中原始细胞 ≥ 30% 2. 髓外原始细胞浸润	1. 外周血白细胞或骨髓有核细胞中原始细胞 ≥ 20% 2. 髓外原始细胞增生 3. 骨髓活检中出现大片状或灶状原始细胞

【问题4】如何治疗?

思路1: 向患者介绍 CML 的治疗现状。

重点介绍 TKI 时代 CML 的预后已经显著改观, CML 已成为一种可控制的慢性疾病, 绝大部分的患者在 TKI 或其他治疗的配合下, 生命已不再受到疾病的威胁, 生活质量也明显提高。鼓励患者正确面对疾病, 积极配合治疗, 树立战胜疾病的信心。

思路2: 为患者制订治疗策略。

年轻的初发 CML-CP 患者, 宜首选伊马替尼作为一线治疗, 定期进行血液学、细胞遗传学和分子学监测, 若疗效满意, 继续原治疗, 若治疗失败, 可选择第二代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)、异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)或临床试验。

思路3: 如何选择一线治疗?

初发 CML-CP 的治疗选择:

(1) 伊马替尼: 靶向 BCR-ABL 融合基因的 TKI。伊马替尼一线治疗 CML-CP, 400mg, Qd, 根据治疗反应和毒副作用调整剂量。CHR 率为 95% ~ 100%, 完全细胞遗传学反应(CCR)率和主要分子学反应(MMR)率大于 80%。8 年总生存(OS)率大于 90%。

(2) 第二代 TKI: 在我国面市的有达沙替尼和尼洛替尼, 在多数欧美国家已经与伊马替尼一样获批为 CML-CP 的一线治疗选择, 具有快速、深层获得细胞遗传学和分子学反应及与伊马替尼不同毒副作用谱的特点, 但因追踪期多为 2 ~ 4 年, 生存曲线尚未显示出与伊马替尼具有显著差异。

(3) 干扰素 α : 适用于无经济条件承担或耐药/不耐受应用伊马替尼等 TKI 患者的选择。干扰素 α 可单用, 也可与化疗药物如阿糖胞苷或羟基脲合用。剂量 300 万 ~ 500 万 U/($m^2 \cdot d$),



皮下注射,连续1~2年以上。干扰素能抑制 Ph 克隆性增生,少数患者可以获得细胞遗传学反应并延长生存期。

(4) 羟基脲:无经济条件应用伊马替尼等 TKI 和干扰素 α 患者的选择,但羟基脲不能消除 Ph 染色体,也不能防止或延缓疾病进展(AP 和 BP)的到来,患者中位生存期为3~5年。

(5) allo-HSCT:近十年来,allo-HSCT 治疗初发 CML-CP 的地位已逐渐被伊马替尼等 TKI 取代,国内外指南和推荐已将其定位于 TKI 治疗失败患者的二线或三线选择,但由于治疗费用等社会、经济原因,在我国仍有少数无条件应用 TKI 或干扰素 α 的年轻、HLA 配型全合患者选择 allo-HSCT。但 allo-HSCT 是目前唯一根治 CML 的手段,在 TKI 的时代,移植后联合 TKI 预防或治疗疾病复发,使 allo-HSCT 的成功率显著提高,3 年或 5 年 OS 率达 50%~80%。

【问题5】TKI 治疗中的疗效评估与监测。

思路1: 伊马替尼等 TKI 一线治疗 CML-CP 的反应评估方法和频率。从血液学、细胞遗传学(显带法,至少观察 20 个中期分裂象)和分子学三个层面评估,评估的频率与方法见表 4-4-2。

表 4-4-2 初发 CML-CP 患者应用 TKI 进行疗效评估与监测的推荐

	血液学反应	细胞遗传学反应	分子学反应
频率	每2周1次直至确认获得 CHR 之后,每3个月1次	第3、6、12个月进行,直至确认获得 CCR 之后,若无法以 Q-PCR 监测 BCR-ABL mRNA,则每1~2年复查染色体。若可以以 Q-PCR 定期监测 BCR-ABL mRNA,待丧失 MMR 或 BCR-ABL mRNA 上升 1log 时复查	每3个月1次,直至获得 MMR;之后,每6个月一次
方法	全血细胞计数,包括 WBC 分类	骨髓标本,传统的显带法,至少观察 20 个中期分裂象 外周血标本,FISH*	外周血标本,Q-PCR

* 仅用于治疗前识别 Ph 阴性/BCR-ABL 阳性的 CML、变异异位、Ph 扩增或 Del 9q+。如果骨髓干抽或传统的细胞遗传学检测失败,FISH 可用于监测

思路2: 血液学、细胞遗传学和分子学评估标准(表 4-4-3)。

表 4-4-3 CML 疗效标准

反应	标准
血液学*	完全血液学缓解(CHR) 白细胞 $<10 \times 10^9/L$ 血小板 $<450 \times 10^9/L$ 外周血无髓系不成熟细胞 外周血嗜碱性粒细胞 $<5\%$ 无髓外浸润的症状/体征,脾脏不可触及
细胞遗传学	完全细胞遗传学反应(CCR) Ph ⁺ 细胞=0% 部分细胞遗传学反应(PCR) Ph ⁺ 细胞=1%~35% 次要细胞遗传学反应 Ph ⁺ 细胞=36%~65% 微小细胞遗传学反应 Ph ⁺ 细胞=66%~95% 无反应 Ph ⁺ 细胞 $>95\%$ 主要细胞遗传学反应(MCR) Ph ⁺ 细胞 $\leq 35\%$
分子学	主要分子学反应(MMR) Q-PCR BCR-ABL mRNA 较治疗前下降 $\geq 3\log$,按照国际标准(IS) $\leq 0.1\%$

* 血液学反应达到标准须持续 ≥ 4 周



后续门诊追踪(一)

患者在诊断后即开始服用伊马替尼 400mg, Qd。除轻度乏力和眼睑水肿外无其他不适。3 周后血常规+分类全部正常。治疗 3 个月时,骨髓染色体核型:46,XX,t(9;22)(q34;q11)[4]/46,XX[16],外周血 BCR-ABL/ABL=9.5%[国际标准化(IS)]。治疗 6 个月时,骨髓染色体核型:46,XX[20],外周血 BCR-ABL/ABL=0.5%(IS)。治疗 12 个月时,骨髓染色体核型:46,XX[20],外周血 BCR-ABL/ABL=0.2%(IS)。治疗 15 个月时,外周血 BCR-ABL/ABL=0.15%(IS)。治疗 18 个月时,外周血 BCR-ABL/ABL=3.5%,随即进行骨髓染色体分析:46,XX,t(9;22)[2]/46,XX[18],此时患者血常规和外周血分类正常。

【问题 6】TKI 治疗中的监测。

监测已成为 TKI 治疗中密不可分的一部分,它不仅可以评估治疗反应,也可以预测远期疗效,指导个体化治疗。

思路 1: TKI 治疗中,细胞遗传学和分子学的监测有何意义?

大量临床研究证实,伊马替尼等 TKI 治疗初发 CML-CP,治疗中近期重要评估点的治疗反应对远期结果(无事件生存、无疾病进展生存和总生存)有显著影响,未达最佳疗效者和治疗失败者预后不良,发生疾病进展的风险增加,生存期缩短。若在这些时间点及早识别高危人群,并予以干预(调整治疗),有可能改善患者预后。

思路 2: 伊马替尼等 TKI 一线治疗 CML-CP 的反应评估标准。

建议按照 ELN 2013 年的推荐进行评估,见表 4-4-4。

表 4-4-4 ELN 2013 关于伊马替尼一线治疗 CML-CP 的评估标准

时间	最佳疗效	警告	治疗失败
基线	NA	高危或 CCA/Ph+主要途径	NA
3 个月	BCR-ABL $\leq$ 10% 和(或)Ph ⁺ 细胞 $\leq$ 35%	BCR-ABL $>$ 10% 和(或)Ph ⁺ 细胞 36%~95%	未达 CHR 和(或)Ph ⁺ 细胞 $>$ 95%
6 个月	BCR-ABL $\leq$ 1% 和(或)Ph ⁺ 细胞=0%	BCR-ABL 1%~10% 和(或)Ph ⁺ 细胞 1%~35%	BCR-ABL $>$ 10% 和(或)Ph ⁺ 细胞 $>$ 35%
12 个月	BCR-ABL $\leq$ 0.1%	BCR-ABL 0.1%~1%	BCR-ABL $>$ 1% 和(或)Ph ⁺ 细胞 $>$ 0
之后任何时间	BCR-ABL $\leq$ 0.1%	CCA/Ph ⁻ (-7 或 7q-)	- 失去 CHR - 失去 CCR - 失去 MMR* - 突变 - CCA/Ph+

NA=不适用; * 在连续两次检测中,其中一次的 BCR-ABL1 转录水平 $\geq$ 1%, MMR = BCR-ABL1 $\leq$ 0.1% = MR3.0 或更好

CCA/Ph+ = Ph⁺细胞克隆性染色体异常。CCA/Ph- = Ph⁻细胞克隆性染色体异常

思路 3: 确认本例患者的疗效。

根据 ELN 的评估标准和此患者在伊马替尼治疗 3 个月和 6 个月时的反应,获得“最佳疗效”,但 12 个月时为“警告”,18 个月时为“治疗失败”,提示伊马替尼耐药,需要改变治疗。

【问题 7】伊马替尼耐药时,如何选择对策?

思路 1: 伊马替尼耐药的机制有哪些?

伊马替尼等 TKI 耐药的机制通常包括 BCR-ABL 相关的和 BCR-ABL 无关的。前者包括 BCR-ABL 激酶结构域点突变和转录本过表达,后者包括 Ph 阳性克隆演变、BCR-ABL 以外的信号传导通路活化、药物转运体蛋白表达量和活性改变、细胞内或血浆药物浓度降低等。其中研



究最多的是 BCR-ABL 突变,通过直接测序法检测 TKI 耐药患者,BCR-ABL 突变的发生率占 30% ~ 80%。

思路 2: 伊马替尼耐药时应如何选择干预治疗?

由于伊马替尼等 TKI 耐药时,BCR-ABL 突变的发生率高,并直接指导后续治疗的选择,因此,BCR-ABL 突变检测是伊马替尼耐药时必须做的检查和选择干预措施的重要依据。如何根据 BCR-ABL 突变结果选择 TKI 见表 4-4-5。此外,患者的疾病分期、共存疾病和伴随用药也是选择干预治疗的依据之一(表 4-4-6)。

表 4-4-5 伊马替尼耐药时根据 BCR-ABL 突变类型选择后续治疗

突变类型	治疗推荐
T315I	尼洛替尼和达沙替尼均耐药,有条件者建议进入临床试验,或接受 allo-HSCT
F317L/V/L/C、V299L、T315A	采用尼洛替尼
Y253H、E255K/V、F359C/V/I	采用达沙替尼

表 4-4-6 伊马替尼耐药后的治疗选择

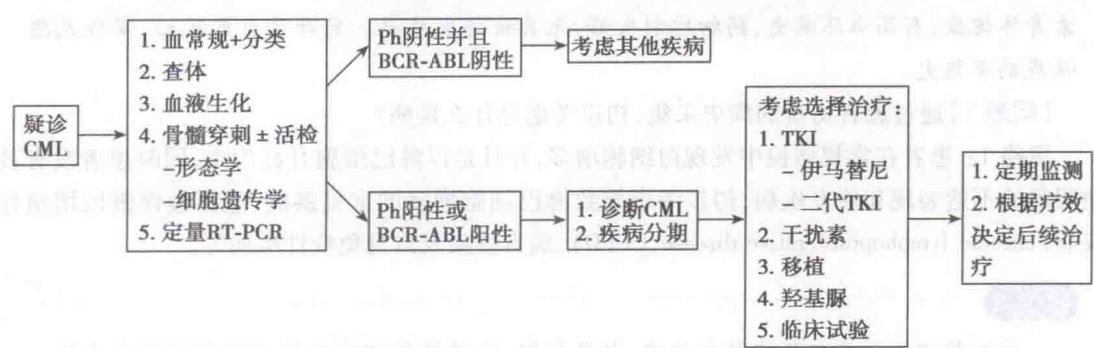
疾病分期	评 估	治疗推荐
CP	评估患者的治疗依从性、药物耐受性和合并用药,进行 BCR-ABL 激酶域突变检测	1. 换用二代 TKI,如尼洛替尼或达沙替尼 2. 如存在 T315I 突变,宜接受 allo-HSCT 或参加临床试验
AP	评估患者既往史和基础疾病,进行 BCR-ABL 激酶域突变监测	1. 换用二代 TKI,如尼洛替尼或达沙替尼 2. 病情回复至 CP 患者,可继续二代 TKI 治疗 3. 如有合适供者,可接受 allo-HSCT 4. 如存在 T315I 突变,宜接受 allo-HSCT 或参加临床试验
BP	评估患者既往史和基础疾病,进行 BCR-ABL 激酶域突变监测	1. 换用二代 TKI,如尼洛替尼或达沙替尼 2. 回到慢性期后,尽早接受 allo-HSCT

学
习
笔
记

后续门诊追踪(二)

患者 BCR-ABL 突变结果证实为 T315I 突变。之后,患者寻找无关供者,准备做异基因造血干细胞移植。

【CML 诊治流程图】



(江 倩)



参考文献

1. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia; 2013. Blood, 2013, 122(6): 872-884.
2. 中华医学会血液学分会. 中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2013年版). 中华血液学杂志, 2013, 5(34): 464-470.

第五节 慢性淋巴细胞白血病

慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)是一种以 CD5 阳性成熟小 B 淋巴细胞在外周血、骨髓和淋巴结、脾脏过度聚集为特征的一种恶性血液病。CLL 是欧美等西方国家发病率最高的成人白血病;随着西方生活方式和人口老龄化,我国 CLL 的发病率也呈递增趋势。

CLL 诊疗过程中包括的重要环节:

- (1) 详细收集患者病例资料,包括家族史、现病史、临床表现和已经进行的实验室检查等。
- (2) 详细的体格检查,为疾病诊断提供线索并有助于 CLL 准确疾病分期的准确判断。
- (3) 针对疑似患者进行疾病诊断的各项检查,包括血常规、流式细胞学免疫分型等。
- (4) 综合各项检查确诊 CLL 以及和类似疾病的鉴别诊断。
- (5) 疾病确诊后需要进一步完善涉及疾病预后指标检查,包括伴发血液学指标、细胞遗传学、分子生物学等检查。
- (6) 患者全面评估以后需要结合临床表现和实验室检查,准确评估患者是否具有治疗指征。
- (7) 对于具有治疗指征的患者,需要根据患者的身体情况和实验室检查采取分层治疗的策略。
- (8) 患者治疗过程中需要注意的事项和辅助治疗。
- (9) 患者治疗过程和治疗结束后的疗效评估,以及可能的方案调整。
- (10) 对于治疗结束或者无需治疗患者的随访策略和注意事项。

临床病例

首次就诊记录

患者男性,62岁,退休,因“体检发现白细胞增多1月余”门诊就诊。患者1个月前在单位常规体检后血常规检查被告知白细胞增多, WBC $42 \times 10^9/L$, LY 76%, Hb 132g/L, PLT $278 \times 10^9/L$ 。患者无发热、消瘦、乏力和盗汗等,饮食睡眠尚可,二便正常。既往史:患者平素身体健康,有高血压病史,药物控制良好,无其他伴发疾病。父母系自然死亡,家族无恶性疾病家族史。

【问题1】通过患者初步的病史采集,初步考虑是什么疾病?

思路1: 患者在常规体检中发现白细胞增多,并且是以淋巴细胞升高为主,同时患者没有其他明显的不适表现和伴发疾病,初步考虑导致淋巴细胞增多的常见疾病,包括慢性淋巴增殖性疾病(chronic lymphoproliferative disease, CLPD)、病毒感染及自身免疫性疾病等。

知识点

血常规中白细胞包括中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞在内的一大类细胞,每种细胞的增多对应的临床疾病都不尽相同,一般而言对于白细胞总数正常或增高的成人淋巴细胞增多的常见疾病包括:CLPD、病毒感染及自身免疫性疾病等。



思路2: 该患者系老年男性,常规体检中发现淋巴细胞明显增多,同时该患者没有关节不适、皮疹等自身免疫性疾病表现,也没有发热、肌肉酸痛等病毒感染症状,且为老年男性,因此首先考虑该患者可能为 CLPD。

知识点

CLL 是欧美国家最常见的成人白血病, 占所有白血病的近 30%, CLL 主要发生于老年人群, 我国的中位发病年龄也超过 60 岁, 年轻人发病较少。

【问题2】如何在正常人群筛选出可能存在的 CLL 患者?

思路: 一般来说 CLL 的发病年龄较大, 因此推荐老年人常规体检中包含血常规检查, 如果发现白细胞数正常或增高且淋巴细胞比例升高, 又没有其他明显原因并且稳定超过 3 个月的患者, 可以进一步的实验室检查诊断/排除 CLL。

知识点

单克隆 B 淋巴细胞增多症 (monoclonal B-cell lymphocytosis, MBL) 是大多数 CLL 的前期病变, 表现为外周血的单克隆 B 淋巴细胞增多, 但是 B 淋巴细胞计数 $<5.0 \times 10^9/L$, Hb、PLT 正常, 并且没有临床症状及肝、脾、淋巴结肿大, 由于以往常规体检率较低和检测手段局限, 发现率较低。

首次入院诊治经过

由于患者疑似 CLPD, 收治入院进一步明确诊断。体检: T 36.5℃, P 72 次/分, R 16 次/分, BP 130/75mmHg。神志清楚, 精神可, 查体合作, 未见贫血貌。巩膜及皮肤黏膜无黄染, 未见皮疹、瘀点、瘀斑及蜘蛛痣。颈部和腹股沟可及多发小淋巴结, 最大直径小于 10mm, 质软、移动可, 无红肿触痛, 胸骨无压痛。两肺呼吸音清, 未闻及干湿啰音及胸膜摩擦音。心率 72 次/分, 律齐, 各瓣膜区未闻及杂音。腹部外形正常, 两侧对称, 柔软, 无压痛及反跳痛, 未触及明显包块; 肝脾肋下未及; 双下肢无水肿。生理反射存在, 病理反射未引出。血常规提示: WBC $44 \times 10^9/L$, LY 78%, Hb 128g/L, PLT $265 \times 10^9/L$ 。

【问题3】对于疑似 CLL 的患者需要进行哪些检查明确诊断?

思路1: 重视体格检查。对于初诊的 CLL 患者而言, 详细而全面的体格检查不仅对于疾病的诊断提供线索, 而且对于疾病的临床分期至关重要, 目前 CLL 临床常用的 Binet 和 Rai 分期系统都是基于常规体检的淋巴结、肝、脾大结合血常规结果判定。

思路2: 详细的实验室检查确诊 CLL。目前 CLL 的诊断是基于临床表现、细胞形态学、免疫分型等综合诊断。CLL 的诊断依据为:

(1) 外周血白细胞升高, 并且以淋巴细胞增多为主。

(2) 外周血和骨髓涂片形态学提示淋巴细胞比例明显增多, 并且多为成熟样的小淋巴细胞, 同时伴有涂抹细胞。

(3) 免疫分型是 CLL 诊断和鉴别诊断最为重要的环节, CLL 白血病细胞的免疫表型特征: ①表达 B 细胞相关标志: CD19、CD20^{dim} (dim: 弱表达) 和 CD23; ②表面免疫球蛋白 (sIg) 弱表达, Ig 常为 IgM 或 IgM+IgD; 轻链限制性表达: 即单纯表达 kappa 或 lambda 轻链, 证实 CLL 细胞的克隆性; ③共表达 CD5 与 B 细胞标志。不表达 CCND1 与 CD10。FMC7、CD22 和 CD79 β 常阴性或弱表达。CLL 的 Matutes 积分见表 4-5-1。



表 4-5-1 慢性淋巴细胞白血病的 Matutes 免疫标志积分系统

免疫标志	积分	
	1	0
CD5	阳性	阴性
CD23	阳性	阴性
FMC7	阴性	阳性
sIg	弱表达	中等/强表达
CD22/CD79 β	弱表达/阴性	中等/强表达

注:CLL 4~5 分,其他 B-CLPD 0~2 分

(4) 患者全身增强 CT 提示存在多处淋巴结肿大伴有轻度脾脏肿大。该患者由于具有典型的成熟小淋巴细胞和涂抹细胞,免疫表型为 $\text{sIg}^{\text{dim}}\text{CD5}^+\text{CD19}^+\text{CD20}^{\text{dim}}\text{CD23}^+\text{FMC7}^-\text{CD22}^-$, 因此诊断为 CLL(图 4-5-1、图 4-5-2)。

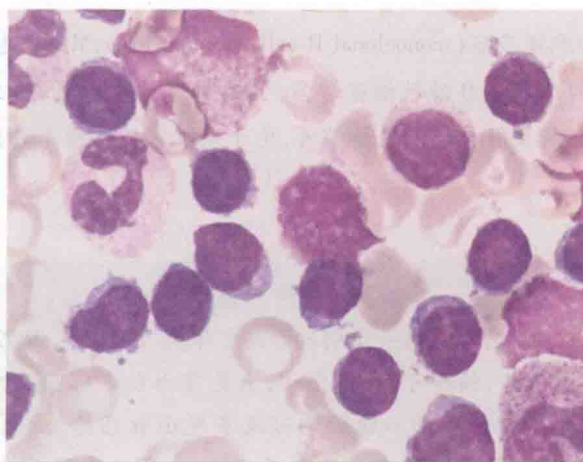


图 4-5-1 细胞形态学涂片

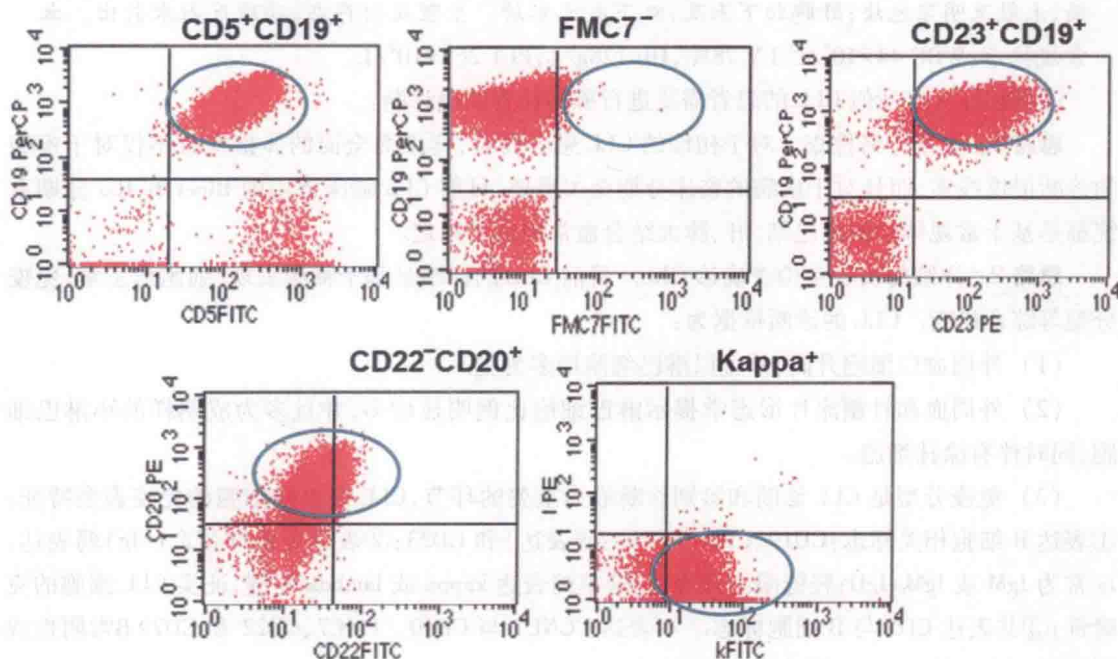


图 4-5-2 流式免疫表型检测结果

**【问题4】CLL常见的临床表现是什么？**

思路1：以往 CLL 最常见的临床表现是无痛性淋巴结肿大，但是随着人们健康意识的提高，越来越多的 CLL 患者因体检、其他疾病等检查血常规而被发现。相反晚期 CLL 造成的贫血、血小板减少以及头晕、乏力、瘀点、瘀斑等症状在诊断时越来越少见，但随着疾病进展，特别是治疗无效时，患者可能出现相关表现。

知识点

CLL 的淋巴结肿大以颈部、锁骨上淋巴结肿大最常见，腋窝、腹股沟等处亦多见，扁桃体肿大及腹腔淋巴结肿大相对少见。肿大淋巴结表面光滑、中等硬度、活动、无触痛。50% 的患者有轻至中度脾大，引起腹胀和饱满感，多出现于淋巴结肿大之后。如单个部位淋巴结短期内明显肿大、发热、乳酸脱氢酶(LDH)明显增高，应考虑大细胞淋巴瘤转化(Richter 综合征)。

思路2：CLL 患者除了淋巴结肿大，还有其他临床表现吗？

除淋巴结肿大外，患者还可出现发热、盗汗、体重下降等症状；如果出现骨髓造血衰竭，可出现感染、疲乏、气促和头晕等症状。50% 的 CLL 患者出现瘙痒、色素沉着、红斑、丘疹、结节及蚊虫叮咬反应等皮肤表现；此外 CLL 患者免疫功能异常，病程中自身免疫性疾病的发生率为 10% ~ 25%，特别多见于疾病晚期和接受治疗的患者。

知识点

CLL 由于是全身性疾病，因此临床表现多样，发展到疾病晚期还会出现腹水、胸腔积液，甚至中枢神经系统浸润。

【问题5】CLL 临床上容易和哪些疾病混淆？如何进行鉴别诊断？

CLL 属于 B 细胞 CLPD，在临床上由于临床表现、细胞形态学甚至免疫表型的相似性，容易和同为 B-CLPD 的套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)(特别是脾边缘区淋巴瘤淋巴瘤)、滤泡淋巴瘤(FL)、淋巴浆细胞淋巴瘤(LPL)(LPL 伴单克隆 IgM 增高则诊断为华氏巨球蛋白血症)和毛细胞白血病(HCL)等相混淆，而鉴别诊断的方法还是结合形态学、免疫表型、染色体异常以及近年来发现的新型分子标志物综合判断。

【问题6】对于已经确诊的 CLL 患者如何进行临床分期？

思路1：Rai 和 Binet 分期系统，初步预测预后，虽然该分期系统存在一定的缺陷，但是目前仍然在临床广泛采用。对于该患者而言，只是存在显著的淋巴细胞增多，但淋巴结无明显肿大(<10mm)，且不存在贫血和血小板减少及肝脾大，因此疾病分期为 Rai 0 或 Binet A 期。

知识点

Rai 和 Binet 分期均是 20 世纪 70 ~ 80 年代创立的临床分期系统，判定是基于常规的体格检查和简单的实验室检查(血常规)，因此利于临床广泛开展。

思路2：Rai 和 Binet 分期都是基于临床的体格检查评估，但是目前对于 CLL 治疗前还是推荐进行全身影像学的详细评估，推荐方法是全身增强 CT。



知识点

全身增强 CT 可以较为准确的评估 CLL 患者淋巴结大小, B 超和 CT 平扫虽然较为价廉, 但是对于淋巴瘤的评估不太准确; 而 PET/CT 在侵袭性淋巴瘤中的价值较大, 在 CLL 中主要用于高度怀疑有疾病转化的患者。

【问题 7】除了疾病的临床分期外, CLL 是否有一些可以预测疾病转归的指标?

思路: CLL 是一种异质性很大的疾病, 初诊患者的治疗策略从无需治疗到异基因造血干细胞移植差异很大, 这就需要对初诊患者的临床预后指标有一个较为全面的评估。经典预后指标包括血清学指标: LDH、胸苷激酶 1 (TK1)、 β_2 -微球蛋白等; CLL 细胞学标记: CD38、ZAP70、CD49d 等; 细胞遗传学指标: del(11q)、del(17p) 等; 分子生物学指标: IgVH 突变状态, IgVH 片段使用, p53、NOTCH1、SF3B1 突变等。以上各指标都与 CLL 的预后和治疗有关, 因此对于初诊的患者需要详细检测 CLL 的预后指标, 以预测患者的预后和决定治疗方案。

知识点

CLL 的预后指标近年来发展迅速, 从经典的 IgVH 突变状态到最新的 SF3B1、NOTCH1 等新型突变, CLL 的预后模式有了很大程度的完善和补充, 有条件的医院建议检测。

【问题 8】所有确诊的 CLL 都需要治疗吗?

思路: 和大多数恶性肿瘤不同, CLL 患者在治疗前必须严格判断患者是否需要治疗? 也就是说是否具有治疗指征。目前 CLL 的治疗指征大多数参照国际 CLL 工作组 (iwCLL) 的诊疗指南。CLL 开始治疗的标准至少应该满足以下一个条件:

1. 进行性骨髓衰竭的证据, 表现为贫血和(或)血小板减少进展或恶化。
2. 巨脾(如左肋缘下>6cm)或进行性或有症状的脾大。
3. 巨块型淋巴结肿大(如最长直径>10cm)或进行性或有症状的淋巴结肿大。
4. 进行性淋巴细胞增多, 如 2 个月内增多>50%, 或淋巴细胞倍增时间(LDT)<6 个月。当初始淋巴细胞 $<30 \times 10^9/L$, 不能单凭 LDT 作为治疗指征。
5. 自身免疫性溶血性贫血(AIHA)和(或)免疫性血小板减少症(ITP)对皮质类固醇或其他标准治疗反应不佳。
6. 至少存在下列一种疾病相关全身症状:
 - (1) 在以前 6 月内无明显原因的体重下降 $\geq 10\%$ 。
 - (2) 严重疲乏[如 ECOG 体能状态(PS) ≥ 2 ; 不能工作或不能进行常规活动]。
 - (3) 无其他感染证据, 发热 $>38.0^\circ\text{C}$, ≥ 2 周。
 - (4) 无感染证据, 夜间透湿性盗汗>1 个月。
7. 临床试验 仔细分析该患者的临床资料、实验室检查等, 综合判断该患者 CLL 诊断成立, 疾病分期为 Rai 0 或 Binet A 期, 但是暂无符合以上标准的治疗指征, 因此建议患者随访, 不立刻接受治疗。

知识点

CLL 属于惰性淋巴瘤, 疾病进展相对缓慢, 初诊的 CLL 患者大约 1/3 无需治疗, 1/3 需要即刻治疗, 1/3 患者诊断时无需治疗、随之病情进展需要治疗。Rai III 和 IV 期或 Binet B 和 C 期的患者治疗能够改善预后。



患者二次入院诊治经过

该患者出院后每2~3个月门诊随访,但是首次出院5个月后血常规提示白细胞显著升高,同时伴有活动后气喘和夜间盗汗等表现,因此再次收治入院。入院后详细体检:T 37.5℃,P 85次/分,R 17次/分,BP 128/70mmHg。神志清楚,精神可,查体合作,轻度贫血貌。巩膜及皮肤黏膜无黄染,未见皮疹、瘀点、瘀斑及蜘蛛痣。颈部和腹股沟可及多发小淋巴结,最大直径超过20mm,质软、移动可,无红肿触痛。心率86次/分,律齐,各瓣膜区未闻及杂音。腹部外形正常,两侧对称,柔软,无压痛及反跳痛,未触及明显包块;脾脏肋下未及。双下肢无水肿。生理反射存在,病理反射未引出。血常规提示:WBC $88 \times 10^9/L$, LY 92%, Hb 86g/L, PLT $76 \times 10^9/L$ 。

【问题9】患者二次入院的检查和初次入院有何不同?是否需要进行治疗?

思路:患者5个月后再入院,和初次入院不同患者此次出现了病情的变化和进展,首先从临床角度,患者出现了活动后气喘提示可能存在疾病相关贫血或者压迫症状,其次没有原因的夜间显著盗汗也提示肿瘤高负荷的表现。而患者血常规提示淋巴细胞在5个月内显著增高(LDT小于6个月),并伴有进行性贫血和血小板减少;而进一步的全身增强CT也提示患者全身淋巴结较初次入院显著增大。综合患者各项检查,患者的重新评估疾病分期为 Rai IV/Binet C期,因此具有治疗指征,建议尽快进行治疗。

【问题10】该患者的治疗方案如何选择?

思路:而对于具有治疗指征的CLL患者则建议根据患者疾病累计评分(CIRS)和细胞遗传学[采用荧光原位杂交(FISH)技术检测]特征进行分层治疗,而不是采取千篇一律的治疗方式。对于年龄>70岁、身体一般情况较差,伴有较多伴发疾病的患者推荐使用较低强度的治疗方案[比如口服化疗药物和(或)利妥昔单抗],而不推荐使用强烈的化疗;而对于年龄、身体一般情况较好、没有或较少伴发疾病的患者,则推荐采用联合免疫化疗方案(氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗)。另外细胞遗传学也是预后和治疗策略选择的一个重要因素,对于具有 del(17p)或者 p53 突变(超高危CLL)的CLL患者采用联合免疫化疗或大剂量激素为基础的诱导治疗后,如果条件许可,建议一线采用异基因造血干细胞移植作为巩固治疗,防止复发;而没有 del(17p)或者 p53 突变的CLL患者,在诱导治疗达到完全缓解(CR)/部分缓解(PR)后即可可以停止治疗,进入随访阶段。该患者年龄相对较轻,身体一般情况较好,并且没有显著的伴发疾病,因此采用了目前国际上常用的CLL一线治疗方案利妥昔单抗联合氟达拉滨和环磷酰胺和联合免疫化疗方案(FCR)。

知识点

所谓的联合免疫化疗就是指传统的静脉化疗药物(氟达拉滨、苯达莫司汀、喷司他丁等)和单克隆抗体(利妥昔单抗等)组成的方案,如FCR、BR(苯达莫司汀和利妥昔单抗)等。

超高危CLL是2009年美国血液学年会(ASH)上首先提出的概念,是指CLL患者满足以下三个条件之一:①具有 del(17p)或者 p53 突变且具有治疗指征;②经过联合免疫化疗(FCR、BR等),无进展生存(PFS)<24个月;③氟达拉滨耐药。对于超高危CLL需要采取比普通CLL患者更加积极的治疗策略。

【问题11】CLL患者的疗效如何评估?

思路:一般而言,CLL患者在治疗的3~4个疗程需要进行中期评估,包括血液学检查、流式



细胞仪检测、全身影像学评估和骨髓穿刺检查,如果患者疾病没有进展,在治疗完全结束后也需要进行以上的全面评估。CLL 疗效分为 CR、PR、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。一般而言,中期评估患者(除超高危 CLL)达到 CR 或者 PR 可以继续采用原方案治疗,而治疗结束患者达到 CR 或者 PR 可以停止治疗,否则需要及时更换方案。

【问题 12】CLL 在治疗过程中需要注意的问题?

思路: CLL 患者除治疗本身外,由于本身患者年龄较大、抵抗力低下以及治疗含有多种免疫抑制药物,因此治疗相关并发症、尤其是感染发生率较高,因此需要注意以下几点:

(1) 合并乙型肝炎患者的治疗:由于 CLL 患者多采用含有嘌呤类似物、利妥昔单抗等药物的治疗方案,因此如果患者本身存在 HBV 的潜在感染,容易发生 HBV 的再激活甚至暴发性感染,因此对于任何 HBV DNA 阳性、HBsAg 阳性和 HBcAb 阳性(无高滴度 HBsAb 患者)患者推荐使用预防性的抗 HBV 治疗。

(2) 低丙种球蛋白血症或者反复的肺部感染:如果患者反复发生肺部感染或者低丙种球蛋白血症($\text{IgG} < 5\text{g/L}$),除建议使用合适的抗生素外,建议预防性使用静脉丙种球蛋白预防,起始剂量建议 $0.3 \sim 0.5\text{g/kg}$,其后根据患者情况维持外周血 $\text{IgG} > 5\text{g/L}$ 。

(3) 预防性抗感染治疗:由于 CLL 患者常接受含有嘌呤类似物、阿伦单抗的治疗,因此预防性使用阿昔洛韦或类似药物预防疱疹病毒;使用磺胺类或类似药物预防卡氏肺囊虫(PCP)

(4) 接种疫苗的推荐:可以考虑每年接种流感疫苗(利妥昔单抗停止治疗后 9 个月);肺炎球菌疫苗(优先推荐使用 Prevnar);避免使用一切活疫苗。

(5) 自身免疫性血细胞减少症患者的治疗:对于 AIHA,如果发生时正在使用氟达拉滨需要立刻停用,并不再继续使用;怀疑为伴发 ITP,需要进行骨髓检查确认;对于怀疑纯红再障(PRCA)的患者需要进行微小病毒 B19 和骨髓检测;治疗药物可以采用糖皮质激素、利妥昔单抗、丙种球蛋白、环孢素 A、脾脏切除等治疗。

(6) 血制品输注:根据患者病情输注相应血制品,建议所有血制品都进行辐照以避免输血相关 GVHD 的发生。

(7) 肿瘤溶解综合征(TLS):对于高肿瘤负荷的 CLL 患者需要特别注意发生 TLS 的可能,处理的措施包括密切监测患者的肝肾功能、电解质和凝血指标,并且在治疗同时加强水化和碱化治疗。

【问题 13】治疗结束,是否患者就不需要再检查了?

思路:完成诱导治疗(一般 6 个疗程)达 CR/PR 的患者无需进一步治疗,但不代表患者不需要进行任何后续检查。无症状患者的随访应该包括每 3 个月血细胞计数及肝脾、淋巴结触诊。应该特别注意出现免疫性血细胞减少症。CLL 继发恶性肿瘤的风险增加 $2 \sim 7$ 倍,包括继发性骨髓增生异常综合征、急性髓系白血病及实体瘤。因此长期的密切随访对于 CLL 患者非常重要。

(李建勇)

参考文献

1. Steven HS, Swerdlow EC, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press, 2008:180-182.
2. 中华医学会血液学分会. 中国慢性淋巴细胞白血病的诊断与治疗指南(2011 年版). 中华血液学杂志, 2011, 32:498-501.
3. 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国 B 细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断专家共识(2014 年版). 中华血液学杂志, 2014, 35(4):367-370.
4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leu-



kemia; a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*, 2008, 111(12): 5446-5456.

5. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia; a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2010, 376(9747): 1164-1174.

淋巴瘤与白血病 第一节

淋巴瘤和白血病是造血系统恶性肿瘤的两大类型。淋巴瘤是指原发于淋巴造血系统的恶性肿瘤，其病理特征为淋巴结和淋巴组织的异常增生。白血病则是造血干细胞的恶性克隆性疾病，其特征为骨髓中异常增生的白血病细胞在骨髓和其他造血组织中大量增殖并浸润其他组织器官。淋巴瘤和白血病在临床表现、病理特征、诊断和治疗上均有显著差异。

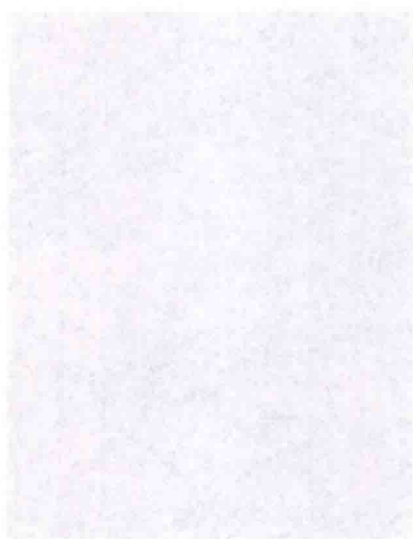


图 4-1-1 淋巴瘤组织学特征 (H&E 染色)

淋巴瘤和白血病在临床表现上也有显著差异。淋巴瘤患者常表现为无痛性淋巴结肿大，而白血病患者则常表现为贫血、出血、感染和浸润性病变。在病理特征上，淋巴瘤主要表现为淋巴结结构的破坏和异常淋巴细胞的增生，而白血病则表现为骨髓中原始或幼稚细胞的异常增生。

在诊断上，淋巴瘤通常通过淋巴结活检和免疫组化检查进行确诊，而白血病则通过骨髓穿刺涂片和流式细胞术进行确诊。在治疗上，淋巴瘤的治疗方案通常包括化疗、放疗和靶向治疗，而白血病的治疗方案则包括化疗、靶向治疗和造血干细胞移植。

淋巴瘤和白血病的预后也存在显著差异。淋巴瘤的预后通常较好，许多患者经过规范治疗后可以获得长期缓解甚至治愈。而白血病的预后则相对较差，许多患者需要经过多次治疗才能获得缓解，且复发率较高。因此，对于淋巴瘤和白血病的早期发现和及时治疗至关重要。

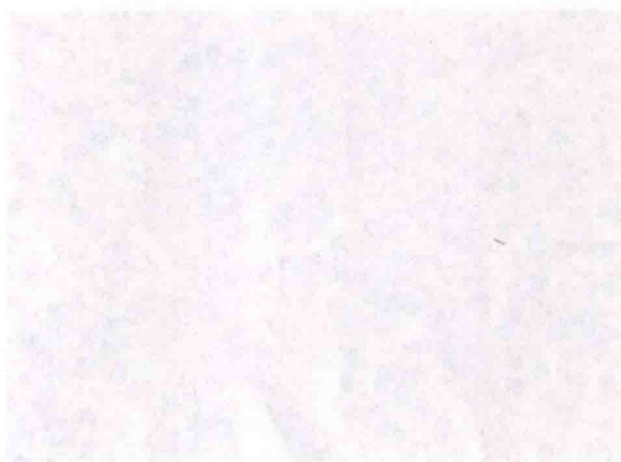


图 4-1-2 白血病组织学特征 (H&E 染色)

第五章 恶性淋巴瘤

第一节 霍奇金淋巴瘤

霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)是一种累及淋巴结及淋巴组织的恶性肿瘤。1832年 Thomas Hodgkin 报道了 7 例原发淋巴组织的肿瘤样病变,1865 年 Wilks 又报道了 11 例,以 Hodgkin 病(Hodgkin's disease, HD)命名,HD 现称为霍奇金淋巴瘤。WHO 分类将霍奇金淋巴瘤分为两种主要类型:结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤(nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL)和经典型霍奇金淋巴瘤(classical Hodgkin lymphoma, CHL)。经典型霍奇金淋巴瘤又分为 4 种亚型:富于淋巴细胞型(lymphocyte-rich CHL, LRCHL)、结节硬化型(nodular sclerosis CHL, NSCHL)、混合细胞型(mixed cellularity CHL, MCCHL)、淋巴细胞消减型(lymphocyte-depleted CHL, LDCHL)。

HL 多发生于颈部和锁骨上淋巴结,其次是腋下、纵隔、腹膜后和主动脉旁淋巴结,首发症状多数为局部淋巴结无痛性进行性肿大,晚期可累及脾、肝、骨髓等器官。

经典型霍奇金淋巴瘤病理组织学特点为炎症背景中存在 Reed-Sternberg 细胞(R-S 细胞),典型的 R-S 细胞是一种直径 15~45 μm 的双核或多核瘤巨细胞,胞质丰富,略嗜酸或嗜碱性,核圆形或椭圆形,双核或多核,双核面对面排列可呈“镜影状”,核仁大而明显(图 5-1-1)。

结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤可出现 L&H 细胞(lymphocytic cell and/or histiocytic cell),又称为“爆米花样细胞”(popcorn cell),L&H 细胞比经典型 RS 细胞略小,比免疫母细胞大,胞浆少,为单一核,核大,常扭曲重叠或分叶,形似爆米花,因此有“爆米花”细胞之称。核染色质细,核呈泡状,核膜薄,核仁多个嗜碱性,中等大小,比经典型 RS 细胞的核仁小(图 5-1-2)。

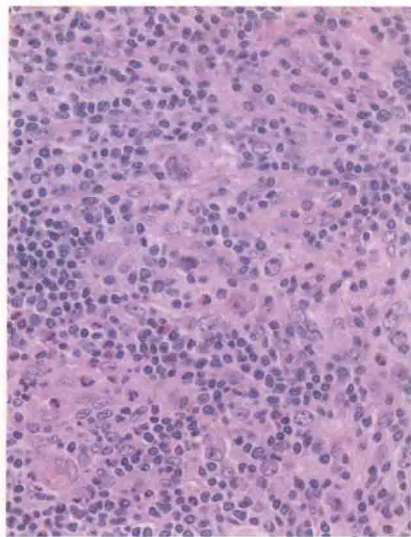


图 5-1-1 经典型霍奇金淋巴瘤(混合细胞型)

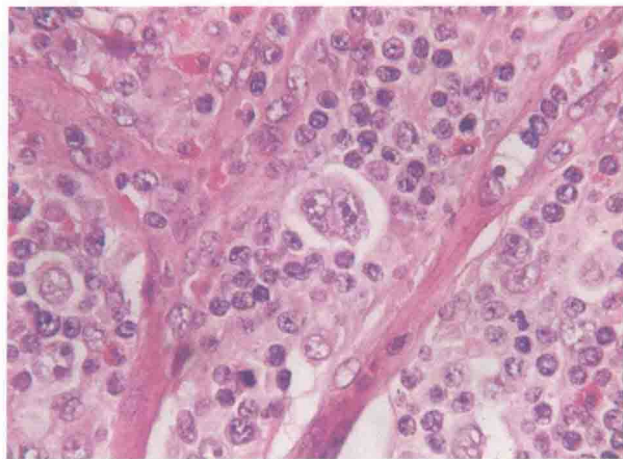


图 5-1-2 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤



首次门诊记录

患者男性,35岁,主因“发现右颈部无痛性肿块7个月”就诊入院。患者7个月前无意中发现右颈部肿块,约蛋黄大小,无疼痛,发现后于外院就诊行细针穿刺提示“淋巴肉芽肿病变”,后颈部肿块渐进增大,数目增多,左颈部亦可及数枚肿物,病来有盗汗,无发热,无皮肤瘙痒,饮食及睡眠尚可,二便正常,近2个月体重下降8kg。既往体健,无染发史,否认放射性接触史,无烟酒嗜好,家族史无特殊。

【问题1】根据上述病史,该患者考虑的诊断有哪些?

思路1:患者中年男性,以颈部无痛性进行性淋巴结肿大为主要表现,需高度怀疑淋巴瘤可能,但其他淋巴结肿大疾病需与之鉴别,如结核性淋巴结炎、坏死性淋巴结炎、转移癌等。

思路2:问诊时应注意有无全身症状,包括发热以及是否存在周期性发热、盗汗、皮肤瘙痒、消瘦等。

知识点

HL 临床表现

- (1) 无痛性进行性淋巴结肿大,尤以颈部淋巴结肿大常见。
- (2) 肿大的淋巴结尤其深部淋巴结可引起相邻器官的压迫症状,如纵隔淋巴结肿大可引起咳嗽、胸闷、气促、肺不张及上腔静脉压迫症状等,腹膜后淋巴结肿大可压迫输尿管,引起肾盂积水,硬膜外肿块导致脊髓压迫症等。
- (3) 随病程进展,病变侵犯结外组织,包括肝、脾、骨、骨髓等可引起相应症状,如肝大、黄疸、脾大、骨痛等,要引起注意的是,HL与NHL相比,HL结外病变相对少见,独立的结外表现而无淋巴结受累的情况基本不存在,若存在常提示NHL。
- (4) 可伴有发热、盗汗、消瘦、皮肤瘙痒等全身症状。需注意HL可出现周期性发热(Murchison-Pel-Ebstein热),数天内体温逐步上升至38~40℃,持续数天后逐步降至正常,经过数天至数周间歇期,体温再次上升,如此周期反复;部分患者全身瘙痒可为HL唯一全身症状。
- (5) HL特殊症状为饮酒痛,即饮酒后引起肿瘤部位疼痛,发生饮酒痛患者多有纵隔侵犯。

思路3:问诊时应询问有无急慢性感染病史(病毒感染如EB病毒、疱疹病毒感染史,还要包括HIV感染,结核分枝杆菌感染等)、放射线及有毒、有害物质接触史,另外还需注意家族史。

知识点

霍奇金淋巴瘤病因

虽然HL病因尚不完全明确,但病毒学说颇受重视。

1. 感染因素

(1) EB病毒:既往研究发现,采用荧光免疫法检测HL患者血清,可发现部分患者有高价抗EB病毒抗体,HL患者淋巴结在电镜下可见EB病毒颗粒,在20%HL的RS细胞中也能找到EB病毒,因此,EB病毒与HL密切相关。

(2) 人类免疫缺陷病毒(HIV):感染人类免疫缺陷病毒可增加HL发病风险。

(3) HHV-6:人疱疹病毒是一种T淋巴细胞双链DNA病毒,HL患者的HHV-6阳性率及抗体滴度均较非HL者高,且随着HL疾病进展,HHV-6的抗体滴度也逐渐升高。

(4) 麻疹病毒:有报道在HL患者组织中可检测到麻疹病毒抗原和RNA。

2. 遗传因素 HL在家庭成员中群集发生的现象已经得到证实,有HL家族史患HL风险较其他正常人高。携带HLA-DPB1位点DPB1*0301等位基因可增加患HL的风险,携带DPB1*0201等位基因则危险性降低。



【问题2】病史采集结束后,下一步体格检查应重点关注什么?

思路1: 淋巴结、淋巴组织遍布全身,故淋巴瘤可发生于身体任何部位,其中淋巴结、扁桃体、脾、骨髓均易受累,受累部位、范围、程度不同,引起症状、体征亦不同,查体时需特别注意。

思路2: 淋巴结检查需注意部位、大小、质地、活动度、有无融合、有无触痛、肿大淋巴结周围有无红肿、皮肤破溃等;肝脾触诊需注意大小、质地、有无触痛;注意扁桃体检查,包括大小、双侧是否对称、表面是否坏死及化脓。

思路3: 部分淋巴瘤患者存在轻、中度贫血,注意查看有无贫血貌、睑结膜有无苍白等,另淋巴瘤大量骨髓浸润(淋巴瘤白血病期)可能存在胸骨压痛,正常造血功能受抑血小板低下,需查看皮肤、黏膜有无出血点、瘀斑等。

门诊查体记录

T 36.5℃ P 80 次/分 R 16 次/分 BP 120/80mmHg,无贫血貌,皮肤黏膜未见出血点及瘀斑,咽无红肿,双侧扁桃体不大,双侧颈部饱满,左颈部胸锁乳突肌前、后缘可及数枚淋巴结,大者4cm×5cm,融合成片,小者1cm×2cm,右颈部胸锁乳突肌前、后缘可及数枚淋巴结,大者3cm×2cm。双侧锁骨上可触及数枚肿大淋巴结,大者2cm×2cm。双侧腋窝可触及肿大淋巴结各一枚,右侧大小约2.5cm×3cm,左侧约2cm×1.5cm。左侧腹股沟可触及肿大淋巴结1枚,约2cm×3cm,以上肿大淋巴结质韧,无触痛,心肺听诊未见明显异常,胸骨无压痛,肝脾肋下未及,双下肢无水肿。

【问题3】该患者体格检查还需补充哪些内容?

思路1: 恶性淋巴瘤患者除注意浅表淋巴结肿大外,还需警惕深部淋巴结肿大的可能性,如纵隔淋巴结肿大、腹膜后淋巴结肿大,在体表的体征可能出现上腔静脉受压综合征,表现为颈静脉怒张,腹膜后淋巴结肿大可压迫输尿管,引起肾盂积水,硬膜外肿块导致脊髓压迫症等。

思路2: 全身其他浅表淋巴结,包括颌窝淋巴结及滑车淋巴结有无肿大。

思路3: 注意有无皮肤受累,包括皮下结节、浸润性斑块、溃疡、皮疹等。

【问题4】患者于外院行细针穿刺检查提示“淋巴肉芽肿病变”,能否就此明确诊断?

思路: 细针穿刺仅能穿出部分细胞,不能反映淋巴结的结构情况,且淋巴瘤诊断需借助免疫表型完成,甚至还需要分子生物学检查。细针穿刺无法观察淋巴结结构且不能进行免疫表型分析,尽管细针穿刺曾被广泛用于恶性肿瘤的诊断,但其在淋巴瘤诊断尤其在初诊中的作用尚有争议,细针穿刺阴性无法排除淋巴瘤诊断。

【问题5】为明确诊断,需进行哪些检查?

尽快完成淋巴结活检,进行病理学检查,根据组织病理学检查结果明确诊断。

第二次门诊记录

该患行右颈部肿物诊断性切除,结果回报:淋巴结被膜水肿增厚,淋巴结结构部分破坏,未见明显淋巴滤泡,多量宽胞浆的组织细胞增生呈片状分布,胞浆未见明显吞噬,部分结节样结构分布,中央可见凝固性坏死,背景可见小淋巴细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、浆细胞等,可见R-S细胞,免疫组化:PAX-5(+)和Mum-1(+),CD30(+),LCA(-),EBER(+),病理诊断霍奇金淋巴瘤(混合细胞型)。

【问题6】该患的诊断是什么?

思路1: 根据颈部无痛性进行性淋巴结肿大临床表现,颈部淋巴结活检病理组织学特点,可确诊为经典型霍奇金淋巴瘤混合细胞型(mixed cellularity CHL, MCCHL)。



知识点

HL 发病以青年人居多,国内研究报道,除经典型 HL 中淋巴细胞消减亚型外,发病年龄为 29~37 岁,HL 仅占有淋巴瘤的 8.54% (国外 HL 占有淋巴瘤的 15%~30%)。经典型 HL 中混合细胞型占有 HL 41.69%,结节硬化型占 39.58%、富于淋巴细胞型占 7.85%、淋巴细胞消减型占 1.52%,而结节性淋巴细胞为主型 HL 占 6.44%。

90% 以上的 HL 为经典型 HL,与国外不同的是我国经典型 HL 的亚型构成与西方及日本不同,我国混合细胞型、结节硬化型这两个亚型常见,各占 40% 左右,而西方及日本结节硬化型占绝对优势(50%~80%),研究表明,HL 亚型构成与 EB 病毒及社会经济因素有关,社会经济因素发展水平较高的国家和地区,通常结节硬化亚型多见,此型与 EB 病毒相关性较低,社会经济水平较差的国家或地区,EB 病毒相关的混合细胞亚型相对常见。

知识点

经典型 HL 组织病理学特点

1. 富于淋巴细胞型 多呈结节性增生或少数结节的弥漫性增生,结节中可见偏位萎缩的生发中心以及套细胞增生,诊断性 R-S 细胞或变异型细胞稀少,分布于结节或弥漫区内,背景为丰富的小淋巴细胞,可有组织细胞混杂,缺乏其他炎细胞,包括中性、嗜酸性粒细胞。

2. 结节硬化型 淋巴结结构破坏,纤维带包绕肿瘤呈大小不一结节组织,广泛纤维化,淋巴结被膜增厚,宽大的平行排列的胶原带分割肿瘤细胞,瘤细胞以陷窝细胞为主,也有诊断性 R-S 细胞或其他变异型细胞,多散在于结节内,瘤细胞聚集成片增生,可伴有中央坏死,嗜酸性粒细胞、组织细胞及中性粒细胞多见。

3. 混合细胞型 淋巴结结构完全或部分破坏,经典型 R-S 细胞易见,背景细胞成分混杂,包括小淋巴细胞、浆细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞以及成纤维细胞和组织细胞组成。

4. 淋巴细胞消减型 一般有两种类型:弥漫纤维化型和肉瘤样型,弥漫纤维化型的特征是弥漫纤维化伴或不伴成纤维细胞增生,仅少量 R-S 细胞;肉瘤样型多核性 R-S 细胞多见或经典型 R-S 细胞数量明显增多。

知识点

结节性淋巴细胞为主型 HL 组织病理学特点

淋巴结结构可完全或部分破坏,代之以大小不一的境界模糊的结节性增生,伴有或不伴有弥漫性区域,背景细胞为小淋巴细胞,可混有少量组织细胞和上皮样组织细胞,嗜酸性与中性粒细胞很少见,瘤细胞是 L&H 细胞为主,散在分布于结节内或弥漫区,这种细胞胞体大,有中等量淡染胞质,泡状核,呈分叶状或多核,又称“爆米花”细胞,核膜薄,核仁相对小,多嗜碱。

知识点

HL 免疫表型特征

1. 经典霍奇金淋巴瘤典型免疫表型 $CD15^+$ 、 $CD30^+$ 、 $PAX-5^+$ (弱); $CD3^-$ 、 $CD20^-$ (大多数)、 $CD45^-$ 、 $CD79a^-$ 。

2. 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤典型免疫表型 $CD20^+$ 、 $CD45^+$ 、 $CD79a^+$ 、 $BCL6^+$ 、 $PAX-5^+$; $CD3^-$ 、 $CD15^-$ 、 $CD30^-$ 。

注:可能需要对更多的标记物进行检测,对诊断不明的病例尤其如此。



思路2: 在确诊霍奇金淋巴瘤后,还需根据淋巴瘤体内分布的范围进行分期,每例患者按全身症状的有无分成A、B二组。准确的分期、分组对于淋巴瘤治疗及预后有重要指导意义。

知识点

HL 分期、分组标准

1. 分期

(1) I期:单个淋巴结区受累(I)或单个淋巴外器官或部位局部受累(I_E)。

(2) II期:累及横膈同侧两个或两个以上淋巴结区(II)或局部累及单个相关淋巴结外器官或部位及其区域淋巴结,伴或不伴横膈同侧其他淋巴结区受累(II_E)。

注:受累淋巴结数目可通过下标来表示(如II₃)。

(3) III期:横膈两侧均有淋巴结受累(III),同时可伴淋巴结外器官受累(III_E),或伴脾脏受累(III_S),或两者均受累(III_{S+E})。

(4) IV期:一处或多处淋巴结外器官受到广泛性或播散性侵犯,伴或不伴淋巴结肿大。肝或骨髓只要受到累及均属IV期。

2. 分组

(1) A组:未出现全身症状。

(2) B组:不明原因发热>38℃;夜间盗汗;或体重减轻>10%(诊断前6个月内)。

【问题7】该患下一步应当如何处理?

患者霍奇金淋巴瘤(混合细胞型)诊断明确,应收入血液科病房进行进一步检查明确分期,以确定治疗方案。

【问题8】入院后应行哪些相关检查?

思路1: 患者已确诊霍奇金淋巴瘤,目前需进行浅表及深部淋巴结受累部位及程度的检查以明确患者分期、分组。

思路2: 患者明确诊断后,还需判断患者预后,因此需行与预后相关的检查,心脏、肝脏、肾脏功能的检查对治疗耐受进行评估,并了解是否有伴发疾病。

知识点

HL 辅助检查

1. 必要检查

(1) 血常规。

(2) ESR、LDH、肝功能、肾功能。

(3) 育龄期女性妊娠检查。

(4) 诊断性胸部、腹部、盆腔CT。

(5) PET-CT。

(6) IB、IIB和III、IV期行骨髓活检。

(7) 采用含阿霉素方案患者需行射血分数检查。

2. 注释

(1) 超声检查和放射性核素显像均可用于浅表淋巴结的检查,其敏感性高于触诊,利于发现触诊时未发现的肿大淋巴结。

(2) 近70%霍奇金淋巴瘤在初治时伴有胸腔内病变,纵隔淋巴结肿大常见,胸部CT可确定纵隔及肺门淋巴结肿大,特别是结节硬化型的女性患者,其他包括肺间质累及、胸腔



积液、心包积液、胸壁肿块等,均可在胸部 CT 中体现;胸片检查常常造成纵隔病变及肺部病变的遗漏,诊断时及疗效判断时需行敏感度高的 CT 检查。

(3) 肝脾检查:CT、B 超、放射性核素显像及 MRI 只能查出单发或多发结节,对弥漫性浸润或粟粒样小病灶难以发现,一般认为有两种以上影像诊断同时显示实质性占位病变时才能确定肝脾受累。

(4) 血沉加快提示疾病活动;乳酸脱氢酶升高提示预后不良;血清碱性磷酸酶或血钙增加提示骨骼受累; β_2 微球蛋白升高与肿瘤负荷相关。

(5) 骨髓涂片发现 RS 细胞提示骨髓浸润,但骨髓穿刺涂片阳性率仅 3%,而骨髓活检可提高至 9%~22%。

(6) PET 检查已成为 HL 患者初始分期、疗效评估、随访的重要手段。PET 检查在淋巴瘤患者的分期和再分期中具有很高的敏感性和特异性,伴早期病变以及晚期病变患者在治疗末 PET 阳性被证明是一个重要的不良危险因素。NCCN PET/CT 专责小组和 NCCN 指南推荐把 PET 检查用于初始分期和治疗末对残留肿物的评估。建议行联合 PET 检查加诊断性 CT 检查。

首次入院相关辅助检查情况

1. 血常规 WBC $3.68 \times 10^9/L$, N 60.64%, Hb 114g/L, PLT $274 \times 10^9/L$ 。
2. 生化 LDH 443U/L; AST、ALT、ALB、GLOB、BUN、CREAT 均正常。
3. β_2 -MG 4.87mg/L。
4. ESR 10mm/h。
5. 骨髓细胞学 骨髓增生活跃,粒:红=3.78:1,粒系增生活跃占 52%,各阶段粒细胞形态大致正常。红系增生活跃占 20%,形态未见异常,全片见巨核细胞 30 个,未见淋巴瘤细胞浸润。
6. 心脏彩超 未见明显异常, LVEF 50%。
7. 骨髓活检病理 骨髓增生较低下(20%),粒红比例增大,粒红系各阶段细胞可见,均以中幼及以下阶段细胞为主,巨核细胞不少,分叶核为主,未见异形大细胞增多,网状纤维染色(+).
8. PET-CT 颈部双侧、双侧锁骨上窝、右侧腋窝、纵隔内、双侧肺门、心膈角内、膈肌前方、胃周、肝门区、腹膜后、肠系膜内可见多枚大小不等淋巴结影,均呈放射性摄取不同程度增高,较大者位于左肾水平腹膜后,大小约 2.6cm×2.0cm。诊断意见:全身多处淋巴结(包括横膈上下)FDG 代谢异常增高。

【问题 9】根据上述检查结果,该患的诊断是什么?

诊断为霍奇金淋巴瘤(混合细胞型)Ⅲ期 B 组。

思路 1: 关于分期:根据患者查体(双颈部、双侧锁骨上、双侧腋窝、左侧腹股沟均可触及肿大淋巴结,扁桃体无肿大,肝脾肋下未及),结合 PET-CT 检查,横膈上下均有肿大淋巴结 FDG 代谢异常增高,肝、脾、骨髓未见受累,故分期为Ⅲ期。

思路 2: 关于分组:患者有盗汗,近 2 个月体重下降 8kg,存在 B 症状,故为 B 组。

【问题 10】该患预后如何评价?

知识点

HL 国际预后评分

预后不良因素:45 岁或以上;男性;Ⅳ期病变;清蛋白<4g/dl;血红蛋白<10.5g/dl;白细胞> $15 \times 10^9/L$;淋巴细胞减少[计数< $0.6 \times 10^9/L$ 和(或)占白细胞百分比<8%]。

每个预后不良因素占 1 分,高危:≥3 分;低危:≤2 分。



思路：根据国际预后评分，该患评分为1分，为低危。

【问题11】如何治疗？

思路：根据NCCN指南，治疗方法的选择需根据临床分期来进行。几十年来单独放疗是早期HL患者的一项标准治疗选择，然而，长期大剂量大范围放疗存在潜在毒性，使患者心脏疾病、肺功能障碍及继发性肿瘤的风险增加，目前联合治疗（化疗和受累野放疗）已取代单独放疗用于伴早期患者的治疗。

对于晚期患者的治疗，MOPP方案为第一个成功治疗HL的方案，治疗结束后随访10年以上的缓解率达84%，无病生存率（DFS）达66%。然而，除了其他长期毒性外，MOPP常引起生育功能减退（大部分为男性）和骨髓增生异常。20世纪70年代提出了ABVD方案，对比研究其缓解率、5年无病生存率均优于MOPP方案，ABVD对生育功能影响小，骨髓毒性低，故目前ABVD方案已替代MOPP方案而成为HL化疗首选方案。

最近研究表明，早期阶段的HL（Ⅰ、Ⅱ期）5年生存率达90%或更高。治疗相关副作用包括继发肿瘤、心脏事件发生等。

放疗相关并发症：接受放疗30年后，继发肿瘤平均发生率为每年接近1%，年龄小于30岁曾接受胸部放疗的女性继发肿瘤的发生率更高，这些患者治疗25年后乳腺癌发生率为30%~40%。放射相关的心脏疾病以冠状动脉疾病、心肌损伤、瓣膜病、心包纤维化常见。

化疗相关并发症：化疗药物的不同其所产生并发症亦不同，如患者接受含氮芥的方案化疗，则骨髓增生异常综合征、急性髓细胞白血病、肺癌的发生危险性明显增加；阿霉素可增加充血性心力衰竭的风险，而蒽环类药物联合放疗大大增加了心血管事件的发生；博来霉素可发生肺间质纤维化，博来霉素所致急性肺损伤是致命的。

故对于早期的HL（包括低危及高危）减少治疗强度，如单独应用标准的化疗方案及减少化疗+受累野放疗周期，以期避免晚期潜在的致命毒副作用。

知识点

2014 NCCN 指南治疗推荐

ⅠA、ⅡA期：联合治疗方案（化疗+受累野放疗）。

ⅠB、ⅡB、Ⅲ、Ⅳ：联合化疗。

思路2：该患分期为Ⅲ期B组，为HL晚期，根据NCCN指南，选择ABVD方案化疗。

知识点

ABVD 方案化疗剂量及用法

- 阿霉素： $25\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，第1、15天，静脉注射。
- 博来霉素： $10\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，第1、15天，静脉注射。
- 长春花碱： $6\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，第1、15天，静脉注射。
- 甲氮咪胺： $375\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，第1、15天，静脉注射。

注：疗程间休息2周

知识点

治疗新进展介绍

苯达莫司汀、来那度胺、依维莫司在治疗复发性或难治性霍奇金肿瘤已取得较好疗效，一项正在进行的Ⅱ期试验中，苯达莫司汀在已行大剂量前期治疗（包括HDT/ASCR失败



者)的复发或难治性病变患者的治疗中显示出良好耐受性和高效性,可评估患者的 ORR 为 56% (36 名入组患者中有 34 人),治疗意向分析显示 ORR 为 53% (完全缓解 33%,部分缓解 19%),中位缓解持续时间为 5 个月。

Brentuximab vedotin 是一种 CD30 靶向抗体-药物偶联物,已被证明对 CD30 阳性的复发性或难治性淋巴瘤患者有效。在一项 II 期多中心临床试验中 102 名应用 HDT/ASCR 后复发或难治性 HL 患者接受 brentuximab vedotin 治疗,中位随访超过 1.5 年,有明确疗效和完全缓解的患者比例分别为 75% 和 34%。所有患者的中位 PFS 和完全缓解持续时间分别为 5.6 个月和 20.5 个月。根据这项研究结果,FDA 批准 brentuximab vedotin 可用于 HDT/ASCR 失败的 HL 患者或至少已行两种化疗方案且不适合接受 HDT/ASCR 的患者的治疗。

后续住院治疗情况

患者应用 ABVD 方案化疗,第 1 疗程化疗后浅表淋巴结明显回缩,2 个疗程后浅表淋巴结不可触及,LDH 及 β_2 -MG 降至正常,4 个疗程后复查 PET-CT 示:双颌下、双侧胸锁乳突肌深面、双侧锁骨上窝、双侧腋窝、气管前、主动脉弓下、食管旁、腹膜后见多枚小淋巴结影见多枚小淋巴结影(均 $<0.5\text{cm}$),未见放射性摄取异常增高;扁桃体未见放射性摄取异常增高。

【问题 12】该患的疗效评价如何?

思路 1: 患者目前原肿大淋巴结均缩小至 0.5cm 以下,均未见放射性摄取异常增高,故疾病评价为 CR1。

知识点

HL 疗效评价标准

1. 完全缓解(CR) 无临床、影像学或其他 HD 证据,持续 1 个月以上。可能存在治疗后引起的改变,如化疗后纤维化。
2. 未确定的完全缓解(CRu) 无 HD 的临床表现,但在原病变部位存在影像学异常,与治疗无关。
3. 部分缓解(PR) 所有可测量病变最大垂直径乘积缩小 50% 以上,无法测量、临床确定的病变有客观改善,B 症状消失。
4. 进展(PD) 至少一个可测量病灶增大 $>25\%$;或出现新病灶;或重新出现 B 症状而无其他解释。

思路 2: ABVD 4 个疗程后进行疾病评估,若疾病 $>\text{PR}$,则继续完成 8 个疗程化疗,6~8 个疗程后再评估;若疾病活动,检测到疾病残留,则按难治性病变选用二线化疗方案。

【问题 13】治疗结束后如何随访?

思路 1: 两年内每 2~4 个月进行 1 次复查(包括血常规、LDH、 β_2 -MG、对受累部位进行影像学检查),之后 3~5 年内每 3~6 个月进行 1 次复查。

思路 2: 注意对于 HL 长期生存者需注意迟发性反应监测,包括继发性肿瘤、心血管疾病、甲状腺功能减退、生育功能障碍等,随访时间越长,发生这些迟发性反应的几率越高。实体肿瘤为最常见的继发性肿瘤,当放疗为一线治疗一部分时继发肿瘤风险最高;蒽环类药物化疗是发生心脏疾病的危险因素;甲状腺功能减退与颈部或上纵隔放疗相关。

(方美云)



参考文献

1. George PC, Saul AR, Friedberg JW, et al. Treatment of Hodgkin Lymphoma: A 50-Year Perspective. Journal of Clinical Oncology, 2014, 32(3):163-168.
2. Nicole Skoetz, Sven Trelle, Michaela Rancea, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol, 2013, 14: 943-952.
3. James O. Armitae. Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med, 2010, 363:653-662.
4. Ryosuke Aoki, Kennosuke Karube. Distribution of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 2260 cases, 2001-2006. Pathology International, 2008, 58:174-182.
5. 李小秋, 李甘地, 高子芬, 等. 中国淋巴瘤亚型分布: 国内多中心性病例 10 002 例分析. 诊断学理论与实践, 2012, 11(2):111-115.

第二节 非霍奇金淋巴瘤

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)是一组异质性很大的淋巴增殖性疾病,起源于B淋巴细胞、T淋巴细胞或自然杀伤(NK)细胞。美国的流行病学资料显示:B细胞淋巴瘤占NHL的80%~85%,T细胞淋巴瘤占15%~20%。NK细胞淋巴瘤非常罕见。2013年美国的最新统计有约69 740例新诊断的NHL病例,居男性和女性新发癌症病例的第七位,19 020例患者死于该病,占肿瘤相关死亡的3%。我国近年来NHL发病也有逐年提高的趋势,根据《中国肿瘤登记年报》公布的数据,近10年(2003~2013年)来发病率约为5/10万,年新增NHL病例已超过70 000例,居恶性肿瘤发病的第八位。

一、B细胞惰性淋巴瘤

世界卫生组织(WHO)造血和淋巴组织肿瘤的分类基于肿瘤细胞的发育和分子生物学的特征阐明了淋巴瘤病理分型的多样型和临床特征的异质性,为制定合理的治疗策略和预后估计起到了重要的作用。在这一基础上,根据疾病临床表现特征可将NHL分为惰性、侵袭性和高度侵袭性。常见的B细胞惰性淋巴瘤(indolent lymphoma)包括:滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)、边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphoma, MZL)、淋巴浆细胞淋巴瘤(lymphoplasmacytic lymphoma, LPL)、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(chronic lymphocytic leukemia, CLL/small lymphocytic lymphoma, SLL)、毛细胞白血病(hairy cell leukemia, HCL),以及少部分套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)。惰性淋巴瘤淋巴瘤病情进展缓慢,治疗可使患者部分或完全缓解,反复复发是这种淋巴瘤的规律,即惰性淋巴瘤是不可治愈的,其生存曲线呈缓慢下降。30%~85%的惰性NHL在其发展过程中也可转化为恶性程度更高的组织学类型。

知识点

常见B细胞惰性淋巴瘤

1. 滤泡性淋巴瘤(FL)是NHL最常见的惰性亚型(22%)。90%的病例有t(14;18)易位,使IgH基因与BCL2基因座并置,导致BCL2基因表达失调。细胞增殖失控。
2. 慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)约占新诊断NHL病例的7%。西方国家发病率高于东亚地区。CLL/SLL是同一种疾病的不同表现,临床表现以淋巴结病变为主时诊断为SLL;骨髓和血液出现大量异常淋巴细胞时诊断为CLL。
3. 边缘区淋巴瘤(MZL)起源于淋巴滤泡边缘区的B淋巴细胞,约占所有NHL的10%,包括三种亚型:黏膜相关淋巴组织MZL(占7%~8%);淋巴结MZL(<2%),脾MZL(<1%)。病因与感染性病原体或炎症导致的慢性免疫刺激相关。



4. 淋巴浆细胞样淋巴瘤(LPL) 该类淋巴瘤与丙型肝炎感染有关。淋巴瘤可分泌IgM型的冷球蛋白,造成对肝脏和肾脏的损害。瘤细胞膜和胞浆表达IgM,细胞表达CD19、CD20、CD22、CD79a阳性,而CD5、CD10、CD23阴性,细胞遗传学有t(9;14)易位。

5. 套细胞淋巴瘤(MCL)约占新诊断NHL病例的6%。瘤细胞免疫组化特征:CD5⁺、CD10^{-/+}、CD20⁺、CD23^{-/+}、CD43⁺和细胞周期蛋白D1⁺。细胞遗传学t(14;18)有助于诊断。此外,Ki-67增殖系数少于30%的患者疾病可呈现惰性发展的特征。

6. 毛细胞白血病(HCL)罕见(2%),瘤细胞起源于生发中心后B细胞。临床典型症状是疲劳和虚弱,脾大和全血细胞减少。诊断主要依据外周血和骨髓检查确定“毛状”的异常细胞,免疫表型是:CD5⁻、CD10⁻、CD11c⁺、CD20⁺、CD22⁺、CD25⁺、CD103⁺、CD123⁺、细胞周期蛋白D1⁺和膜联蛋白A1⁺。变异型CD25及膜联蛋白A1表达阴性。

本节重点介绍滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤。

(一) 滤泡性淋巴瘤

首次门诊记录

患者男性,46岁,因“发现左颈部包块3个月”就诊。3个月前洗澡时扪及左颈部包块数个,蚕豆样大小。局部无红肿热痛,无发热症状。当地医院行耳鼻喉科检查未见明显异常,给予口服“左氧氟沙星”治疗2周,肿大的淋巴结无变化。遂入院门诊就诊。自述患病以来,体重无减轻,大小便正常。偶有夜间盗汗。既往体健,无化学毒物、放射线接触史,无烟酒嗜好,家族史无特殊。

【问题1】针对上述病史,对该患者应该考虑的诊断有哪些?

思路1:不明原因的淋巴结肿大是非特异性的临床症状,需要考虑的疾病有感染、免疫、肿瘤。应结合患者病史、症状和体征,追溯可能的原因。

思路2:问诊时应着重询问是否有感染性疾病史,包括细菌、病毒和结核病感染史,是否有发热、盗汗、体重下降、关节疼痛等症状。查体时应注意淋巴结肿大的区域、质地、触痛,有无肝、脾大等体征。

【问题2】为明确诊断,需进行哪些检查?

思路1:查体。患者一般情况可,体温正常。双侧颈部、腋窝、滑车上及腹股沟均可扪及多个淋巴结,1.0~2.0cm,质地韧,无压痛。局部皮肤无红肿热痛。胸骨无压痛。腹部外形正常,柔软,无压痛及反跳痛。肝、脾肋下未触及。四肢关节未见肿胀和畸形,双下肢无水肿。

思路2:化验检查。

1. 血常规+白细胞分类 血红蛋白136g/L,血小板计数 $194 \times 10^9/L$,白细胞计数 $9.4 \times 10^9/L$,分类正常,淋巴细胞41.1%,形态正常。

2. 免疫性疾病筛查。

3. 血液凝血图检查,为行淋巴结活检术前准备。

4. 表浅淋巴结活检送病理组织学检查。

思路3:临床思维:患者在3个月前因无意中发现“左颈部淋巴结肿大”,且无发热等全身症状。当地医院曾对局部淋巴结肿大的可能原因做了检查,且经验性地给抗感染治疗无效。就诊入院时血常规检查正常。体检表浅淋巴结多部位长大,质地韧,局部皮肤无红、肿、热、痛。全身症状不明显。符合“无痛性进行性淋巴结肿大”的特征,应高度怀疑淋巴瘤,需要进行淋巴结活检(不推荐淋巴结细针穿刺),送组织病理学检查。术前常规进行凝血检查。预约门诊手术室手术。



知识点

恶性淋巴瘤诊断要点

1. 无痛性进行性淋巴结肿大是淋巴瘤的重要临床特征。
2. 不明原因的发热、盗汗和体重减轻是淋巴瘤的常见全身症状。
3. 需与其他原因,如感染、免疫和肿瘤侵犯导致淋巴结肿大的疾病相鉴别。

(1) 淋巴结炎:感染所致的淋巴结炎多有感染灶或感染病史,淋巴结肿大伴有红、肿、热、痛的症状,抗感染治疗可使肿大的淋巴结缩小。

(2) 结缔组织病:可伴有多处淋巴结肿大,通常不超过 1.0cm,质地较软。扁平。多有结缔组织病的其他相关系统性和局部病变症状和体征。

(3) 肿瘤侵犯导致的淋巴结肿大多有原发肿瘤病灶的临床表现,且与肿瘤淋巴系统播散途径和区域有关。淋巴结活检有助于鉴别。白血病患者可有淋巴结肿大,外周血及骨髓检查异常,并可发现白血病细胞。

第二次复诊记录

左颈部淋巴结活检病理报告:非霍奇金淋巴瘤,滤泡细胞型(WHO,2级),瘤细胞表达 CD20⁺、CD10⁺、BCL2⁺、CD23⁺、CD43⁺、CD5⁻、CCND1⁺ 和 BCL6⁺。Ki-67(+)10%~20%。

免疫学疾病检查正常。

确诊 NHL 滤泡性淋巴瘤,安排患者入院治疗。

知识点

滤泡淋巴瘤病理学特征

1. FL 病理形态学上表现为淋巴滤泡中心细胞和中心母细胞的增生,多为滤泡样生长方式(图 5-2-1,图 5-2-2)。根据母细胞数量的多少(包括滤泡母、生发中心母及免疫母细胞),将 FL 分为 3 级。

2. 1 级为每个高倍镜视野可见 0~5 个中心母细胞;2 级为 6~15 个中心母细胞;3 级为 15 个以上中心母细胞,FL 3 级可以进一步分为 3a 和 3b,3b 表现为中心母细胞呈片状分布并且缺乏中心细胞。

3. 分级越高,肿瘤增殖活性和恶性程度越高。



图 5-2-1 滤泡淋巴瘤

肿瘤滤泡分布于整个淋巴结,滤泡间背靠背,无套区

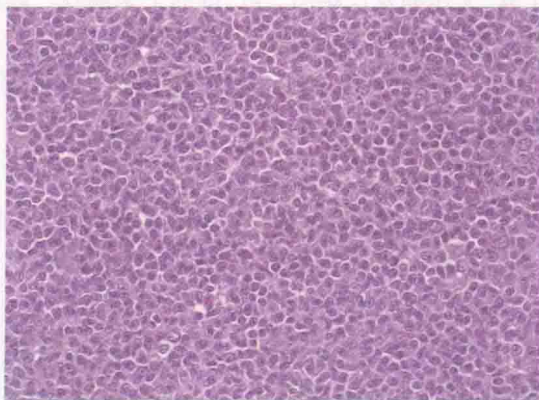


图 5-2-2 滤泡淋巴瘤

肿瘤滤泡形态较一致,小细胞为主,可见中心母细胞



【问题3】该患者治疗前应该做哪些检查和评估?

思路:入院后治疗前检查应包括:

1. 全面的身体检查(重点检查淋巴结区域)、评估体能状态和全身症状。
2. 实验室血液检查 包括血液 CBC 和白细胞分类、生化全项以及血清 LDH 水平和血清 β_2 微球蛋白水平。
3. 患者考虑使用免疫化疗方案时,病毒再激活的风险增加,应进行乙肝病毒(HBV)和丙肝病毒(HCV)定量检测。
4. 局限性病变和播散性病变患者的治疗策略具有很大差异,骨髓活检和穿刺涂片是证实临床 III ~ IV 期病变所必需的检查。如果考虑进行放射免疫治疗,应行双侧骨髓活检。病理医生可根据此提供骨髓中细胞组分的百分比。
5. 常规对患者进行胸部、腹部、盆腔 CT 检查是诊断性评估重要部分,是疾病分期的重要依据。颈部 CT 可以协助确定局部病变的范围。PET 扫描可能有助于确定隐匿的病变部位,但阳性不能代替组织病理学检查。

患者入院后评估结果

1. 血液学评估 血红蛋白 133g/L,血小板计数 $154 \times 10^9/L$,白细胞计数 $9.7 \times 10^9/L$,分类正常,淋巴细胞 42.0%。骨髓检查有核细胞增生活跃,粒系、红系造血正常,巨核细胞计数全片 57 个,产板好,散在血小板可见。淋巴细胞分类 34%,为成熟小淋巴细胞,部分淋巴细胞见细胞核裂隙。骨髓活检造血组织增生活跃,可见部分淋巴细胞呈簇样分布,免疫组化 CD20⁺、CD10⁺、BCL2⁺、CD43⁺、CD5⁺,网状纤维不增加(图 5-2-3、图 5-2-4)。
2. 影像学评估 CT 示双侧颈部、腋窝、滑车上、腹股沟淋巴结增多、长大。纵隔淋巴结长大,双肺野清晰。腹腔肝、脾形态正常,未见占位性病变。腹主动脉旁多个淋巴结肿大,融合成块,大小约为 40mm×35mm(图 5-2-5)。
3. 其他评估 肝肾功能正常。LDH 265U/L,血清 β_2 微球蛋白 3.7mg/L,HBV-DNA 1.6×10^4 拷贝,HCV-RNA(-)。超声心动图检查正常。

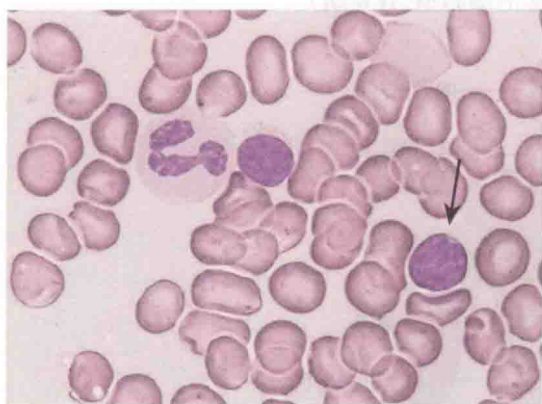


图 5-2-3 滤泡淋巴瘤
骨髓淋巴细胞见细胞核裂隙(箭头所示)

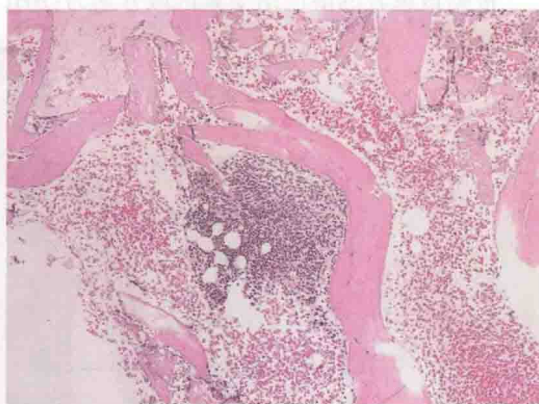


图 5-2-4 滤泡淋巴瘤
骨髓活检见淋巴细胞呈簇样分布

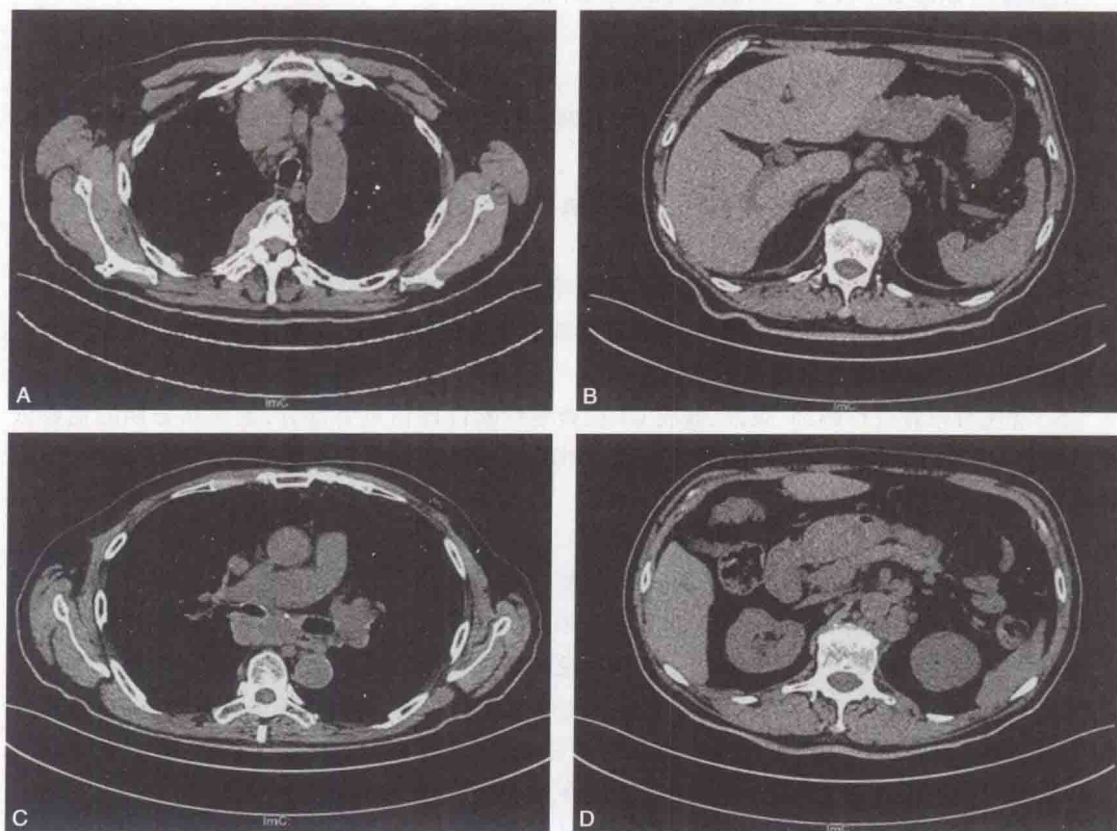


图 5-2-5 CT 表现胸、腹部淋巴结肿大

A、B. CT 显示 NHL 纵隔淋巴结肿大;C、D. CT 显示 NHL 腹腔淋巴结肿大

【问题 4】如何根据评估结果决策治疗?

思路 1: 确诊滤泡淋巴瘤后,须根据淋巴结和组织器官受累的情况进行疾病分期,目前广泛采用的是修订的 Ann Arbor 分期标准(表 5-2-1、图 5-2-6)。

根据该患者的淋巴结受累区域分期为:NHL(滤泡细胞型,IVB 期)。

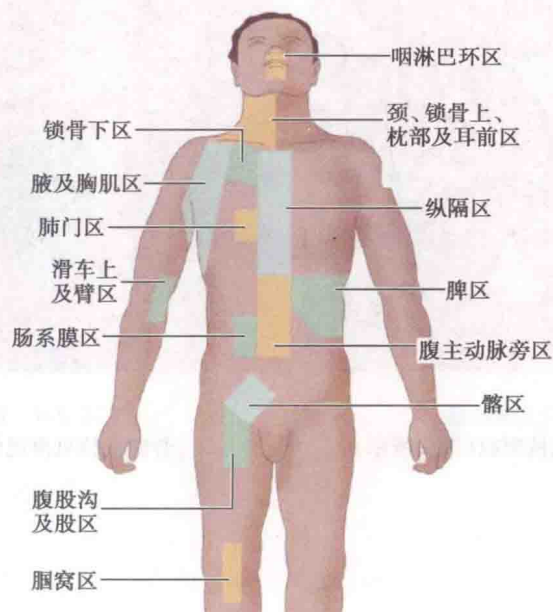


图 5-2-6 淋巴结分区示意图



表 5-2-1 修订的 Ann Arbor 分期标准 (1989, Cotswolds)

分期	累及区域
I	累及单一淋巴结区
II	累及横膈同侧多个淋巴结区
III	累及横膈两侧多个淋巴结区
IV	多个结外病变或淋巴结病变合并结外病变
X	肿块>10cm
E	淋巴结外病变的直接侵犯,或仅单一结外部位受累
A/B	B 症状:发热、夜间盗汗、体重减轻>10%

思路 2: 根据年龄、Ann Arbor 分期、受累淋巴结区数目、血红蛋白水平和血清 LDH 水平进行预后分析评分,评估患者预后。滤泡性淋巴瘤国际预后指数 (FLIPI-1) (表 5-2-2) 简单适用,确立了低危、中危、高危三种不同的预后组,5 年生存率为 54.5%~91%。该分类的局限性是在利妥昔单抗化学免疫治疗时代前回顾性研究的信息。最近一项国际滤泡淋巴瘤预后因素的研究中,根据新诊断的 FL 患者在含利妥昔单抗化学免疫治疗方案时代下治疗的数据,制定了一个新的预后模型 (FLIPI-2),包括年龄、血红蛋白水平、受累淋巴结的最长直径、 β_2 微球蛋白以及骨髓受累等指标,将患者分为 3 个明显不同的风险组,其中 3 年无进展生存 (PFS) 率的范围为 51%~91%,OS 率的范围为 82%~99%。对于接受利妥昔单抗为基础的方案治疗的患者,FLIPI-2 能更好地预测治疗结果。

表 5-2-2 滤泡性淋巴瘤国际预后指数 (FLIPI-1 和 FLIPI-2)

FLIPI-1	FLIPI-2
年龄>60 岁	年龄>60 岁
Ann Arbor 分期 III~IV 期	骨髓侵犯
血红蛋白水平<120g/L	血红蛋白水平<120g/L
受累淋巴结区数目 ≥ 5	淋巴结最大径>6cm
血清 LDH 水平>ULN (正常上限)	β_2 -MG>ULN (正常上限)

* 根据 FLIPI 表的危险分组:按照危险因素的数量,低危 0~1;中危 2;高危 ≥ 3

此患者有 B 组症状,根据上述两种疾病预后 FLIPI 评分指标,均应诊断为中危组。应该考虑治疗。

【问题 5】如何治疗?

思路 1: 向患者介绍滤泡淋巴瘤的治疗现状。

重点介绍滤泡淋巴瘤是一种惰性的恶性肿瘤,但随着现代医学和药物治疗学的发展,预后已经显著改观。特别是在疾病现代分层的指导下,按照预后和疾病生物学特征设计的治疗,绝大部分的患者生命得以延长,生活质量明显提高。鼓励患者正确面对疾病,积极配合治疗,树立战胜疾病的信心。

思路 2: 为患者制订整体治疗策略。

1. I~II 期 FL 治疗的选择 I、II 期 FL 的推荐治疗可选择观察等待、免疫化疗或受累野放疗。根据患者临床表现和治疗意愿,结合医生的经验作出选择。II 期有大肿块的患者,应按照 III~IV 期 FL 治疗。

2. III~IV 期 FL 治疗的选择 FL 的标准一线治疗方案为利妥昔单抗联合化疗。可选择的联合化疗方案包括:CHOP、CVP 和苯达莫司汀等。对于老年和体弱的患者,还可以选择单药利



妥昔单抗,或烷化剂(如苯丁酸氮芥、环磷酰胺)±利妥昔单抗。常用的化疗方案见表5-2-3。

该患者分期为IVB期,中危组。故初始诱导治疗选择R-CVP方案。鉴于患者HBV-DNA拷贝值高,治疗同期应给予抗乙肝病毒治疗。

表5-2-3 滤泡淋巴瘤常用的化疗方案

方案	药物	剂量和用法	推荐一线选择
R-CVP	利妥昔单抗 环磷酰胺 长春新碱 泼尼松	375mg/m ² ,静脉滴注,第1天 1000mg/m ² ,静脉滴注,第1天 1.4mg/m ² ,静脉注射,第1天 100mg,每天口服,第1~5天	FL及其他惰性 NHL 每21天一周期
R单药	利妥昔单抗	375mg/m ² ,静脉滴注,第1、8、15、22天	FL、惰性 MCL 每28天一周期
FCR	氟达拉滨 环磷酰胺 利妥昔单抗	25mg/m ² ,静脉滴注,第1~3天 250mg/m ² ,静脉滴注,第1~3天 375mg/m ² ,静脉滴注,第1天	FL及其他惰性 NHL 每28天一周期
BR	苯达莫司汀 利妥昔单抗	90mg/m ² ,静脉滴注,第1、2天 375mg/m ² ,静脉滴注,第1天	FL, MCL 每21天一周期
R-CHOP	利妥昔单抗 环磷酰胺 阿霉素 长春新碱 泼尼松	375mg/m ² ,静脉滴注,第1天 1000mg/m ² ,静脉滴注,第2天 50mg/m ² ,静脉注射,第2天 1.4mg/m ² ,静脉注射,第2天 100mg,每天口服,第2~6天	FL及 MCL 每21天一周期

【问题6】滤泡淋巴瘤治疗中的疗效评估与监测。

思路1: 在滤泡淋巴瘤治疗过程中,每2~3疗程应对患者治疗反应进行评估,推荐做CT检查。常用的评估标准见表5-2-4。治疗有效者通常需6~8个疗程。

表5-2-4 非霍奇金淋巴瘤治疗反应评估标准

疗效分类	体检	淋巴结	淋巴结肿块	骨髓
CR	正常	正常	正常	正常
CRu	正常	正常	正常	不确定
	正常	正常	缩小>75%	正常/不确定
PR	正常	正常	正常	阳性
	正常	缩小≥50%	缩小≥50%	无关
	肝/脾缩小	缩小≥50%	缩小≥50%	无关
复发/疾病进展	肝/脾大,出现新病灶	出现新病灶,或原病灶扩大	出现新病灶,或原病灶扩大	复发

思路2: 一线治疗达到CR或PR的患者可以进行观察、巩固或维持治疗。对于免疫化学治疗有效的患者,应当使用利妥昔单抗维持治疗(每8周1次)2年,有利于提高患者总生存率。

思路3: 疾病复发或进展的二线治疗。对于复发的FL,仍可首选观察等待,当出现治疗指征时再开始解救治疗。如复发或进展距离末次使用利妥昔单抗6个月以上,可以联合利妥昔单抗治疗。根据一线治疗后复发或疾病进展发生的时间,可选择的解救化疗方案包括:一线化疗方案,含氟达拉滨的联合方案以及所有用于DLBCL的二线解救治疗方案。

(二) 边缘区淋巴瘤

边缘区淋巴瘤(MZL)是起源于边缘带区的B细胞淋巴瘤。按照起源部位的不同,分为三种亚型:结外边缘区淋巴瘤,也称为黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤、淋巴结边缘区淋巴瘤和脾边缘区淋巴瘤。其中MALT淋巴瘤最常见,也是我国最常见的



惰性淋巴瘤。MALT 淋巴瘤的预后优于结内 MZL 和脾 MZL。

知识点

边缘区淋巴瘤的病因认为与慢性感染或炎症反应所致的持续免疫刺激有关。

1. 胃 MALT 淋巴瘤与幽门螺旋杆菌(HP)的慢性感染有关。
2. 小肠 MALT 淋巴瘤与空肠弯曲菌感染有关。
3. 甲状腺 MALT 淋巴瘤与桥本氏甲状腺炎有关。
4. 腮腺 MALT 淋巴瘤与干燥综合征(Sjögren's syndrome)有关。
5. 丙型肝炎病毒感染与淋巴结和脾 MZL 有关。

首次门诊记录

69 岁男性患者,因“反复中上腹隐痛 6 个月”到院消化科门诊就诊。患者近 1 年来感觉上腹正中剑突不适,偶有反酸和嗝气症状。当地医院曾按“慢性胃炎”治疗,未做特殊检查。症状于近 6 个月有所加重,表现为中上腹持续性隐痛,食欲缺乏,进食后有腹胀,无呕吐。大小便正常。体重下降约 3kg。既往 10 年前因间断上腹痛行胃镜检查诊断为“慢性胃炎,幽门螺杆菌(+)”,未行规律药物治疗,也未复查。吸烟史 20 余年,10 支/天。无手术外伤史。

【问题 1】通过上述问诊,该患者可疑的诊断是什么?

思路 1: 根据患者的主诉、症状、既往史和个人史,虽然患者上腹部不适,进食后饱胀、恶心等是非特异性的消化道症状。但应注意患者近半年上腹痛和消化道症状的变化和发展,应考虑的诊断有:消化性溃疡,胃恶性肿瘤。

思路 2: 临床症状鉴别诊断,应注意胃十二指肠良性溃疡的疼痛通常具有规律性,如饥饿痛,进食或制酸药物可缓解症状,而胃恶性肿瘤的疼痛缺乏规律性,多为持续性,伴有体重下降。

思路 3: 鉴于胃淋巴瘤的发病隐匿,且与幽门螺杆菌感染高度相关,应当给予关注。

【问题 2】为明确诊断,需进行哪些检查?

1. 消化科门诊安排纤维胃镜检查。可直视下观察有无病变,并取病理组织活检。
2. 血液肿瘤标志物检查 了解有无消化道肿瘤。
3. 大便常规,隐血检查。了解有无消化道隐性出血。

第二次门诊复诊记录

纤维胃镜检查结果:食管、贲门、胃底黏膜色泽正常,未见溃疡与异常隆起。胃体中部、胃窦部黏膜可见红斑、糜烂和多发性溃疡,溃疡周围黏膜隆起水肿,溃疡面渗出,覆盖白苔,未见出血(图 5-2-7)。



图 5-2-7 MALT 胃镜图像



病理学检查结果:胃黏膜组织中见异型淋巴细胞围绕反应性滤泡浸润,并在边缘带扩散,形成淋巴上皮病变。瘤细胞免疫组化表型:CD20⁺、CD79a⁺、CD21⁺、CD35⁺、BCL-2⁺、CD5⁻、CD10⁻、CD23⁻、CD43^{+/+}、cyclinD1⁻(图5-2-8,图5-2-9)。诊断:胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT)。



图5-2-8 胃 MALT 淋巴瘤

胃黏膜组织中见异型淋巴细胞围绕反应性滤泡浸润,并在边缘带扩散

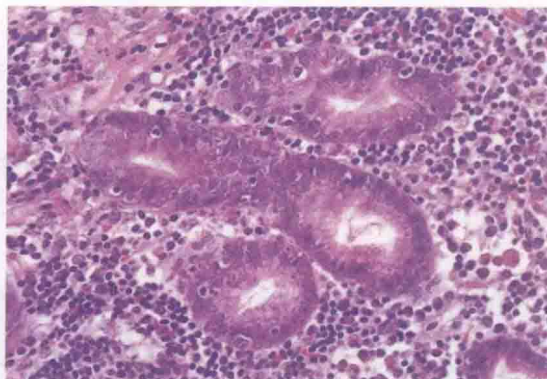


图5-2-9 胃 MALT 淋巴瘤

形成淋巴上皮病变

肿瘤标志物检查无特殊异常。

安排患者入住血液科病房进一步治疗。

【问题3】该患者治疗前应该做哪些检查和评估?

思路1:入院后治疗前检查应包括:

1. 胃 MALT 淋巴瘤患者的初始检查与其他 NHL 的检查相似。应进行全面的身體检查、评估体能状态和全身症状。
2. 实验室血液检查 包括血液 CBC 和白细胞分类、生化全项,以及血清 LDH 水平和血清 β_2 微球蛋白水平。
3. 常规对患者进行胸部、腹部、盆腔 CT 检查,特别是检查腹腔和胃周淋巴结有无长大。
4. 对组织病理学肿瘤标本进行幽门螺杆菌染色检测。如检查显示幽门螺杆菌感染状态为阴性,应采用其他非创伤性检测对 HP 感染进行确认,如粪便 HP 抗原检测、尿素呼气试验或血液 HP 抗体检测等。
5. FISH 检测(如有条件) t(11;18)、t(3;14)、t(1;14)和 t(14;18)易位。
6. 考虑使用含利妥昔单抗免疫化疗方案时,病毒再激活的风险增加,应进行乙肝病毒(HBV)和丙肝病毒(HCV)定量检测。

思路2:胃 MALT 淋巴瘤的分期具有特殊性,目前广泛采用的是 Lugano 分期标准,该标准引入了超声内镜(EUS)检查,可以提供胃壁受累深度的信息,也有助于区分良性淋巴聚集与幽门螺杆菌感染相关的淋巴瘤(表5-2-5)。

表5-2-5 胃肠道淋巴瘤的 Lugano 分期系统

分期	肿瘤范围
I 期	局限于胃肠道的病变(单个原发病灶或多个非连续性病灶)
I ₁ 期	浸润深度限于黏膜、黏膜下层
I ₂ 期	浸润深度达到固有肌层、浆膜或两者均达到
II 期	疾病从原发胃肠道部位扩散到腹腔
II ₁ 期	局部(胃周)淋巴结受累
II ₂ 期	远处淋巴结受累
II _E 期	淋巴瘤突破浆膜层累及邻近器官或组织
IV 期	弥漫性结外受累或伴有横膈上淋巴结受累。



入院后评估结果

1. 血液学评估 血红蛋白 125g/L, 血小板计数 $104 \times 10^9/L$, 白细胞计数 $5.7 \times 10^9/L$, 分类正常, 淋巴细胞 32.0%, 形态正常。骨髓检查有核细胞增生活跃, 粒系、红系、巨核系形态和分类未见异常, 散在血小板可见。

2. 影像学评估 CT 双肺野清晰, 纵隔淋巴结不大, 腹腔肝、脾形态正常, 未见占位性病变。胃体大弯见胃壁局限性增厚, 腹腔胃周见淋巴结肿大。

3. 病理学肿瘤标本幽门螺杆菌染色检测阳性。

其他评估: 肝肾功正常。LDH 235U/L, 血清 β_2 微球蛋白 2.7mg/L, HBV-DNA $< 1.0 \times 10^3$ 拷贝, HCV-RNA(-)。超声心动图检查正常。

该患者治疗前评估分期为 II₁ 期。

【问题4】如何治疗?

思路 1: 向患者介绍 MALT 淋巴瘤的治疗现状。

重点介绍 MALT 淋巴瘤是一种惰性的恶性肿瘤, 发病与幽门螺杆菌 (HP) 的慢性感染所致的持续炎症和免疫刺激有关。早期患者可通过抗 HP 治疗, 使淋巴瘤消退或稳定。局部放疗或利妥昔单抗的免疫治疗均可获得很好疗效, 预后已经显著改观。绝大部分的患者生命得以延长, 生活质量明显提高。鼓励患者正确面对疾病, 积极配合治疗, 树立战胜疾病的信心。

思路 2: 为患者制订整体治疗策略。

1. I/II 期 HP 阳性患者首选抗 HP 治疗和质子泵抑制剂阻断胃酸分泌。治疗 3 个月后评估疗效, HP 阴性患者, 尤其 t(11;18)、t(1;14) 或 t(14;18) 之一出现易位的学生, 应首选受累区域局部放疗。不适合接受放疗的学生, 可考虑利妥昔单抗单药治疗。

2. II_E/IV 期 无治疗指征者可选择观察等待, 有治疗指征的学生可参考晚期 FL 的治疗原则, 以利妥昔单抗为基础的联合化疗。手术治疗仅限于大出血和穿孔等特殊情况。

该患者治疗前评估分期为 II₁ 期, 确诊后首选抗 HP 和质子泵抑制剂治疗。

【问题5】MALT 淋巴瘤治疗中怎样进行疗效评估与监测?

思路 1: 接受抗 HP 治疗的学生, 3 个月后应通过内镜检查和多点胃黏膜活检重新分期。治疗有效的学生 (幽门螺旋杆菌阴性和淋巴瘤消退) 可以选择观察。对于抗 HP 治疗无效或黏膜下层或局部淋巴结受累的 I E₂ 期或 II_E 期学生, 应考虑尽早放疗。

思路 2: 初始接受放疗的学生, 治疗 3 个月后又应通过内镜检查和黏膜活检重新分期。治疗有效达到完全缓解的学生可以选择进行观察。

思路 3: HP 持续存在但淋巴瘤消退或稳定的学生, 应进行二线抗生素治疗。HP 阳性且淋巴瘤进展或出现临床症状的学生, 应进行放疗和二线抗生素联合治疗。对于放疗后淋巴瘤持续存在的学生应进行免疫化疗。

思路 4: 获得 CR 的学生, 最初 5 年每 3~6 个月随访 1 次, 进行全面体检和实验室检测, 此后每年随访 1 次。

该患者 3 个月后复查胃镜, 溃疡病变好转, 但未愈合。进一步做 FISH 检测学生肿瘤存在 t(11;18) 易位, 在充分告知局部放疗和利妥昔单抗治疗的利弊后, 学生选择利妥昔单抗治疗, 获得完全缓解。目前病情稳定。

(刘 霆)

参考文献

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2013. CA Cancer J Clin, 2013, 63:11-30.
2. Steven HS, Swerdlow EC, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press, 2008:180-182.



3. Goldman L, Schafer AI. Non-Hodgkin's Lymphomas//Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012:1218-1227.

二、侵袭性B细胞淋巴瘤

修订的欧美淋巴瘤分类方案及新的世界卫生组织淋巴瘤分类方案关于B细胞来源的淋巴瘤诊治指南中,按照肿瘤的侵袭程度,分为惰性、侵袭性和高度侵袭性。侵袭性淋巴瘤包括弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)和套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)。高度侵袭性淋巴瘤包括伯基特淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤和艾滋病相关的B细胞淋巴瘤。其中弥漫大B细胞淋巴瘤最为常见,其发病率占非霍奇金淋巴瘤的31%~34%,在亚洲国家一般大于40%。我国2011年一项由24个中心联合进行、共收集10 002例病例样本的分析报告指出,在中国DLBCL占有NHL的45.8%,占有淋巴瘤的40.1%。

首次门诊记录

患者女性,36岁,主因“右侧颈部无痛性肿块2个月,发热十余天”就诊入院。患者于2个月前发现右侧颈部肿胀,呈进行性增大,从黄豆大小增大至蛋黄大小,伴盗汗,就诊于当地医院,给予静脉滴注抗感染及抗病毒药物1周(具体药物不详),症状未见明显缓解。十余天患者出现不规律性发热,最高38.5℃,可自行退热,持续时间和发热间隔时间不等,无畏寒及寒战,抗感染治疗无效。近2个月体重下降近8kg(原体重70kg),夜间感觉盗汗。病程中,无咳嗽、咳痰,无胸闷、胸痛及呼吸困难,无腹痛、腹泻,无尿频、尿急、尿痛,饮食差,二便未见明显异常,睡眠尚可。既往体健,无化学毒物、放射线接触史,无烟酒嗜好,家族史无特殊。自带近期颈部淋巴结彩超示:双侧颈部异常淋巴结肿大。

【问题1】根据上述问诊内容,该患者怀疑的诊断有哪些?

思路1:患者不明原因淋巴结进行性肿大,伴有发热等症状,考虑的疾病病因包括感染、肿瘤及变态反应性淋巴结肿大等。综合病史、症状和体征,应综合考虑其可能原因并作出鉴别诊断。

知识点

淋巴结肿大的鉴别诊断

感染性淋巴结肿大

1. 非特异性淋巴结炎 由局部组织的急慢性感染引起的相应引流区域的淋巴结肿大称非特异性淋巴结炎。局部肿大的淋巴结局部皮肤可有红肿热痛的炎症表现,常伴有发热及白细胞增高,经治疗后淋巴结常可缩小。慢性非特异性淋巴结炎常为相应区域的慢性炎症,肿大的淋巴结硬度中等,常无局部红肿热痛的急性炎症表现。

2. 特异性感染性淋巴结肿大 包括淋巴结结核、丝虫性淋巴管炎和淋巴结炎、性病性淋巴结肿大、蛇毒性淋巴结炎等。淋巴结结核肿大淋巴结呈串状,质中等,可活动,无压痛,可相互粘连,如果发生干酪样坏死,可有瘰管形成。其他鉴别诊断主要赖于病史、病理及病原学检查。

3. 全身性感染引起的淋巴结肿大 包括传染性单核细胞增多症、风疹、麻疹、布氏杆菌病等,全身感染性疾病致淋巴结肿大范围一般较广泛,疼痛或压痛可不明显,常伴有发热、肝脾大等。鉴别诊断主要依赖于病史、特异性血清实验及病原学检查。

肿瘤性肿大

包括局部淋巴结的恶性肿瘤转移、白血病、淋巴瘤等。恶性肿瘤转移的局部淋巴结肿大特点是淋巴结硬实、无压痛、常相互粘连固定,多数有原发肿瘤病灶的临床表现。白血病



淋巴结肿大范围较广、常伴肝脾大、皮肤无破溃倾向。淋巴瘤根据病理类型不同具有不同特点,肿大的淋巴结可活动、也可粘连融合成块,可伴有发热、盗汗和消瘦。淋巴结活检有助于鉴别诊断。

变态反应性淋巴结肿大

包括反应性淋巴结炎、坏死性淋巴结炎、系统性红斑狼疮、皮炎、硬皮病、干燥综合征、白塞病和 Wegner 肉芽肿病等,淋巴结一般为轻度或中度肿大,质较软,无压痛。反应性淋巴结炎是由某些药物或生物制品引起机体发热、皮疹、淋巴结肿大。坏死性淋巴结炎是一种非肿瘤性淋巴结增大性疾病,属淋巴结反应性增生病变,多数为一种温和的自限性疾病。结缔组织病血液中可测出多种高滴度的自身抗体,且相应靶器官受累后出现有关的症状,组织病中以结缔组织的基本病变为共同特点。病理有助于鉴别诊断。

思路2: 问诊应着重询问患者是否有细菌、真菌、病毒(结核分枝杆菌、HIV、梅毒螺旋体等)感染性疾病史及服药史,是否有乏力、低热、盗汗、腹部胀满、体重下降、关节疼痛等症状;应用相关抗感染、抗病毒治疗后临床表现是否好转;查体应着重检查有无其他浅表部位淋巴结肿大、胸骨是否有压痛、肝脾是否有肿大等。发现有淋巴结肿大,须明确其肿大的区域、质地、触痛等特点。

【问题2】为明确诊断,需进行哪些检查?

思路1: 查体:一般状态尚可,结膜无苍白,牙龈无肿胀,周身皮肤无出血点,皮肤、巩膜无黄染;双侧颈部、左侧腋窝、双侧腹股沟可触及数枚肿大淋巴结,最大约 $3\text{cm} \times 2\text{cm}$,质韧,活动度欠佳,表面光滑,无触痛,边界不清,部分淋巴结融合,无波动感,与局部皮肤无粘连,局部皮肤无红肿、瘢痕、痿管。心肺听诊无异常。腹部外形正常,柔软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未触及。

知识点

体格检查中淋巴结肿大的描述要点

部位、大小、质地、数量、活动度、有无粘连、压痛、局部皮肤变化。

思路2: 辅助检查。

1. 血常规+白细胞分类 WBC $4.71 \times 10^9/\text{L}$,分类正常,淋巴细胞比例 36%,Hb 125.3g/L,PLT $108 \times 10^9/\text{L}$ 。

2. 血清生化检查、凝血项、肿瘤标记物、自身抗体检查;为排除感染性疾病,必要时还需进行特异性血清实验及病原学检查。

3. 浅表部位及腹腔彩超检查(以检查淋巴结为主) 双侧颈部颌下区、腮腺区及颈动脉鞘周围及锁骨上窝可见数个淋巴样低回声团块,右侧较大者为 $3.1\text{cm} \times 2.4\text{cm}$,左侧较大者为 $0.7\text{cm} \times 0.5\text{cm}$,边界不清,淋巴门结构消失;左侧腋窝可见多个淋巴样低回声团块,较大者为 $3.3\text{cm} \times 3.0\text{cm}$,边界尚清,淋巴门结构消失;双侧腹股沟可见多个淋巴样低回声团块,较大者为 $1.8\text{cm} \times 1.3\text{cm}$,边界尚清,淋巴门结构消失;腹腔彩超未见异常。

4. 骨髓检查 形态学、免疫学。

5. 颈部淋巴结活检送病理组织学检查。

思路3: 临床思维。

中年女性,在两个月前发现右侧颈部无痛性进行性增大肿块,外院曾给予抗感染治疗无效,伴发热、消瘦、盗汗等全身症状;体格检查发现浅表淋巴结多部位肿大。彩超检查示淋巴门结构消失。根据以上特点,应高度怀疑淋巴瘤及白血病。需进行骨髓检查、淋巴结活检,送组织病理学检查,术前常规进行血常规及凝血相检查,预约门诊手术室手术,活检组织送病理科检查。



第二次门诊记录

1. 右颈部淋巴结活检病理报告 (右颈部)弥漫大 B 细胞淋巴瘤(非生发中心免疫表型),瘤细胞表达 CD3(-),CD20(+),CD79a(+),Ki67(+,>50%),CD10(-),Bcl-6(+),MUM-1(+),CD5(-),CyclinD1(-),Bcl-2(+),CD21(-),CyclinD1(-)。部分免疫表型(图 5-2-10)。
2. 骨髓检查形态学报告 未见异常细胞。
3. 血液生化 LDH 379.3U/L(参考值 40~150U/L),ALT 214U/L(参考值 0~40U/L),AST 208U/L(参考值 0~40U/L)。
4. 凝血项、肿瘤标记物、自身抗体检查均正常。

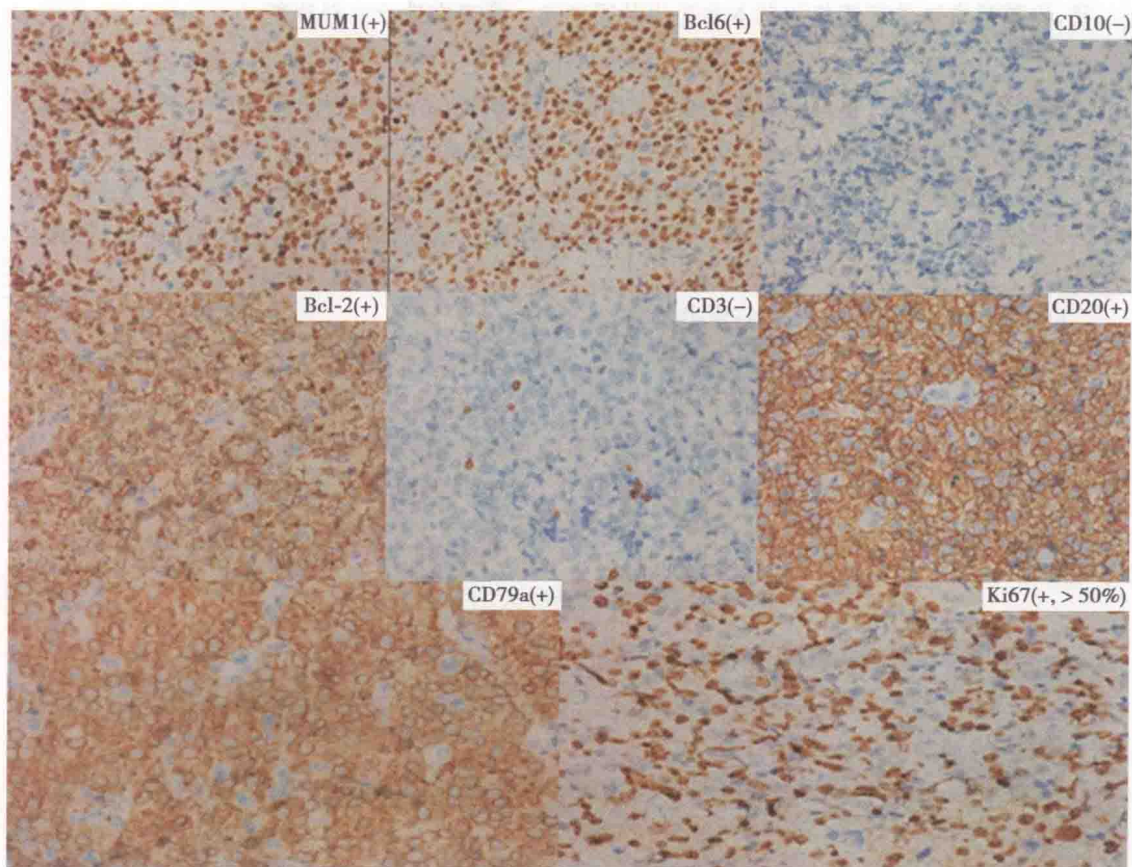


图 5-2-10 淋巴结活检免疫组化示意图

【问题 3】该患者的初步诊断是什么？

思路 1: 根据淋巴结病理诊断即可确诊为弥漫大 B 细胞淋巴瘤(非特指型、非生发中心免疫表型)。

知识点

几种常见侵袭性和高度侵袭性 B 细胞淋巴瘤介绍

1. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤 是 NHL 最常见的类型,为侵袭性 B 细胞淋巴瘤。通常为原发性,也可从 CLL/SLL、滤泡性淋巴瘤、边缘区 B 细胞淋巴瘤、结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤等发展和转化而来。约 50% 的病例有染色体易位,67% 的患者存在 DNA 失衡,其中比较常见的失控基因包括 bcl-6、bcl-2 和 c-myc 基因等。根据最新 WHO 淋巴瘤分类将 DLBCL 分为非特指型、可确定的亚型和其他大 B 细胞型。



2. 套细胞淋巴瘤 为侵袭性 B 细胞淋巴瘤。来源于滤泡外套 CD5⁺ 的 B 细胞,常有 t(11,14),CyclinD1 过度表达。好发于老年男性,占 NHL 的 8%。本型发展迅速,化疗完全缓解率较低。

3. Burkitt 淋巴瘤/白血病 为高度侵袭性 B 细胞淋巴瘤,包括地方性、散发性和免疫缺陷相关变异型。t(8;14) 与 myc 基因重排有诊断意义。在流行区儿童多见,颌骨累及是其特征;在非流行区,病变主要累及回肠末端和腹腔脏器。

知识点

DLBCL 生发中心细胞型及非生发中心细胞型介绍

DLBCL 根据基因表达分为生发中心细胞型(germinal centre B, GCB)、活化 B 细胞型(active B cell, ABC)和第 3 型(后两者统称为非生发中心细胞型, non-GCB 型),大多数研究用 3 个标记 CD10/BCL6/MUM1 来区分,其中 GCB 型预后明显好于其他两型。

思路 2: 在诊断 DLBCL 后,需根据淋巴结及结外器官受累情况对患者进行分期,即 Ann Arbor 分期。需根据有无全身症状进行分组。评估患者国际预后指数(IPI)。所以,入院后治疗前需进行检查及体能状态评估。

【问题 4】该患者入院后治疗前应该做哪些检查?

思路 1: 治疗前检查包括:

1. 影像学检查病变累及的区域 常规对患者进行颈部、胸部、腹部、盆腔 CT 检查是诊断性评估重要部分,B 超检查的准确性不及 CT,重复性差,受肠气干扰严重。PET-CT 可以全身显像,一次检查可以发现全身病灶,对于淋巴瘤有多中心发生及易播散的肿瘤检查尤为有利。

2. 骨髓细胞图像分析、骨髓活检及免疫分型 检查骨髓是否有淋巴瘤细胞浸润。

3. 实验室血液检查 包括血常规+白细胞分类、生化全项(重点观察肝功能、肾功能、血清 LDH 水平)。注:门诊已检查。

4. 因为治疗时可能选择对心脏有毒性作用的含蒽环类药物方案,故应在治疗前对患者进行心电图、超声心动图检查。

5. 对于即将接受免疫抑制剂和化疗药物治疗的淋巴瘤患者,应检测乙型肝炎血清标志物(HBsAg、抗 HBs、HBeAg、抗 HBe 和抗 HBc)、丙肝病毒(HCV)抗体检测,常规行 HIV 及梅毒抗体检测。若患者血清 HBsAg 阳性和(或)抗 HBc 阳性,或丙型肝炎抗体阳性,应进一步检测血清 HBV DNA、或丙型肝炎 RNA 荧光定量分析。

思路 2

1. 该患者影像学检查病变累及的区域 CT 示双侧颈部、左侧腋窝、腹股沟淋巴结增多,肿大。双侧胸廓入口区多发淋巴结肿大。双肺野清晰。腹腔肝、脾形态正常,未见占位性病变。腹腔未见淋巴结肿大(图 5-2-11)。

2. 该患者骨髓细胞图像分析、骨髓活检及免疫分型 大致正常,未见异常细胞群。

3. 该患者实验室及其他检查 肾功能正常。ALT 214U/L,参考值 40~150U/L,AST 208U/L,参考值 40~150U/L。血清 LDH 水平:LDH 379.3U/L;HBsAg(+),抗 HBs(-),HBeAg(+),抗 HBe(-)和抗 HBc(+),HCV 抗体(-)。HBV-DNA 2000U/ml。心电图和超声心动图正常。

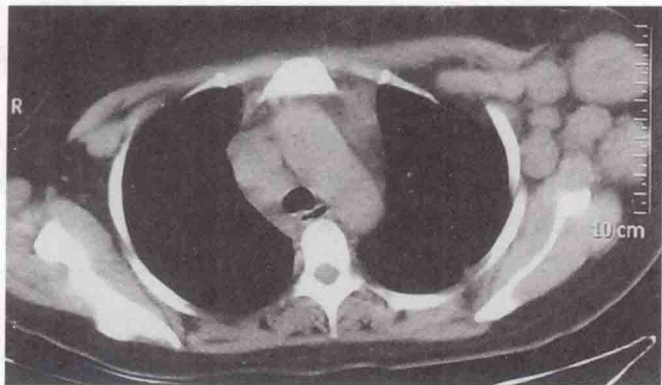


图 5-2-11 就诊时胸部 CT 图像

【问题 5】根据淋巴结及结外器官受累情况对患者进行分期。

思路：该患者病变主要累及颈部、左侧腋窝、双侧腹股沟淋巴结及纵隔入口处淋巴结，根据 Ann Arbor 分期标准，该患者为Ⅲ期。

知识点

Ann Arbor 分期

1. I 期 病变仅限于 1 个淋巴结区 (I) 或淋巴结外的一个器官局部受到病变累及 (I_E)。
2. II 期 病变累及横膈同侧 (上侧或者下侧) 2 个或更多的淋巴结区 (II)，或病变局限性地侵犯淋巴结以外的器官及横膈同侧 1 个以上的淋巴结区 (II_E)。
3. III 期 横膈上下均出现淋巴结病变 (III)。可伴随有脾脏累及 (III_S)、淋巴结以外的器官局限受到病变累及 (III_E)，或脾脏与局限性的淋巴结以外器官受到病变累及 (III_{SE})。
4. IV 期 1 个或多个淋巴结以外的器官受到广泛性或播散性的侵犯，伴随有或不伴随有淋巴结的肿大。肝或骨髓只要受到病变累及均属 IV 期。

【问题 6】根据有无全身症状对患者进行分组。

思路：该患者有发热、盗汗及消瘦，为 B 组。

知识点

淋巴瘤临床分组

无症状者为 A，有症状者为 B。全身症状包括三方面：①发热 38℃ 以上，连续 3 天以上，且无感染原因；②6 个月内体重减轻 10% 以上；③盗汗：即入睡后出汗。

【问题 7】评估患者国际预后指数 (IPI)。

思路：该患者年龄小于 60 岁，分期为Ⅲ期，活动能力完全正常，与起病前活动能力无差异，血清 LDH 升高，故 aa-IPI 为 2 分，属于中高危组。

知识点

淋巴瘤国际预后指数 (IPI) 和年龄校正的国际预后指数 (aa-IPI)

IPI，包括以下五个因素 (每个因素 1 分)：年龄 > 60 岁，临床分期Ⅲ ~ IV 期，ECOG 体能状态评分 ≥ 2，结外受累数目 > 1，LDH 水平超过正常值。低危组 (0 ~ 1 分)、低中危组 (2



分)、高中危组(3分)、高危组(4~5分),患者5年总体生存率分别为70%~80%、50%~60%、40%~50%和20%~30%。

年龄调整的IPI(aa-IPI)包括以下3个因素(每个因素1分):临床分期Ⅲ~Ⅳ期,ECOG ≥ 2 ,LDH水平超过正常值。适用于年龄 <60 岁的患者。低危组(0分)、低中危组(1分)、高中危组(2分)、高危组(3分),患者5年总体生存率分别为86%、66%、53%和38%。

知识点

ECOG 体能状态评分标准(ZPS,5分法)

0分:活动能力完全正常,与起病前活动能力无任何差异。

1分:能自由走动及从事轻体力活动,包括一般家务或办公室工作,但不能从事较重的体力活动。

2分:能自由走动及生活自理,但已丧失工作能力,日间不少于一半时间可以起床活动。

3分:生活仅能部分自理,日间一半以上时间卧床或坐轮椅。

4分:卧床不起,生活不能自理。

5分:死亡。

【问题8】该患者完整诊断是什么?

思路1:根据以上分析可明确该患诊断:弥漫大B细胞淋巴瘤 非特指型 非生发中心细胞型Ⅲ期B组 aa-IPI 2分。

思路2:该患者HBV-DNA等于2000U/ml,ALT >2 倍正常值上限,排除淋巴瘤本身、药物等其他原因所致肝炎。故应诊断为:活动性慢性乙型病毒性肝炎。

【问题9】如何治疗?

思路1:首先应让患者清楚DLBCL治疗现状。

向患者重点介绍近年来化疗与利妥昔单抗联合应用在侵袭性B细胞淋巴瘤治疗中的显著作用。多项大型临床实验已经证实了利妥昔单抗(R)联合化疗不但可以提高近期疗效,而且明显改善长期预后,目前RCHOP方案成为标准一线治疗方案,鼓励患者正确面对疾病,积极配合治疗,树立战胜疾病的信心。

思路2:该患者活动性慢性乙型病毒性肝炎抗病毒时机及启动化疗方案时机。

该患者于本次入院化疗前已经出现明显活动性乙型肝炎表现,给予恩替卡韦治疗。每周复查HBV-DNA及肝功能,于治疗1周后HBV-DNA降至1000U/ml,肝功能38U/L,此时可启动化疗方案。

知识点

淋巴瘤合并活动性乙型肝炎治疗时机

淋巴瘤合并乙型肝炎患者,在治疗过程中易出现病毒激活而致肝功能损害,甚至发生急性肝功能衰竭而危及生命,严重影响了肿瘤患者的治疗、预后和生存期。在活动性乙型肝炎得到有效控制情况下,即HBV DNA <2000 U/ml且ALT <2 倍正常上限值,才可启动可引起HBV再激活的高风险治疗方案,同时继续口服抗乙肝病毒药物。

思路3:为患者制订治疗策略。



该患者为中青年的初发 DLBCL,宜首先考虑 R-CHOP 方案。在化疗过程中,定期行血象及浅表淋巴结彩超检查,2~3 个疗程后评估其疗效。如果治疗效果较好,可继续完成 6 个疗程 R-CHOP 及后续的 2 个疗程利妥昔单抗单用或 8 个疗程 R-CHOP 的标准治疗方案。而当治疗失败或者复发后,可选择大剂量化疗联合自体干细胞移植(ASCT)进行挽救治疗。

该患者为Ⅲ期,无巨大肿块,无压迫症状、结外病变、侵犯硬脑膜,给予 6 个疗程 R-CHOP+2 个利妥昔单抗方案化疗,暂不给予 DLBCL 的中枢神经系统侵犯预防治疗。定期复查血常规、浅表部位淋巴结彩超、胸部 CT 等检查,若条件允许,可复查 PET-CT。同时该患为乙肝病毒携带者,给予恩替卡韦口服,用药至整个治疗方案结束后至少 12 个月。每个化疗周期检测 1 次乙型肝炎血清标志物、HBV DNA 和肝功能,均为阴性;化疗结束后,每 3 个月检测 1 次乙型肝炎血清标志物、HBV DNA 和肝功能,均为阴性。定期肝病科医师会诊。

化疗期间同时给予心电监护、水化、碱化、止吐治疗,需检测血、尿常规及肝肾功能等,并积极防治化疗后骨髓抑制所引起的相关并发症。

知识点

DLBCL 一线用药方案选择

1. I ~ II 期

(1) 无大肿块且无不良预后因素患者:R-CHOP 4 周期方案+局部放疗。

(2) 无大肿块但存在预后不良因素患者(LDH 升高、II 期、年龄大于 60 岁、ECOG 评分 ≥ 2):R-CHOP 6~8 周期方案±局部放疗。

(3) 伴大肿块:R-CHOP 6~8 周期方案±局部放疗。

2. III、IV 期 R-CHOP 6~8 周期方案或临床研究。

3. 复发或难治患者的治疗方案

(1) 适合大剂量化疗的患者:先行二线推荐方案化疗,在完全缓解后行大剂量化疗联合自体干细胞移植±局部放疗。骨髓侵犯患者考虑 allo-SCT。

(2) 不适合大剂量化疗的患者:二线推荐方案化疗或临床试验。

(3) 对二线方案化疗无效的难治复发患者可行临床试验或支持治疗。

4. 睾丸、鼻窦、硬膜外、骨髓受累患者予以中枢神经系统的预防性治疗。对于此类患者建议 4~6 次鞘内注射(甲氨蝶呤±阿糖胞苷和地塞米松)。

注:巨大包块的定义是肿物最大直径超过 10cm 或纵隔肿物超过 1/3 胸腔内径。

知识点

R-CHOP 方案

每 3 周 1 次,6~8 周期。

利妥昔单抗: $375\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,第 0 天。

环磷酰胺: $750\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,第 1 天。

多柔比星: $50\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,第 1 天。

长春新碱: $1.4\text{mg}/\text{m}^2$,不超过 2mg,静脉滴注,第 1 天。

泼尼松: $100\text{mg}/\text{d}$,口服,第 1~5 天。



诊疗经过

该患者 HBV DNA 降至 2000U/ml, 肝功恢复正常后即开始行 R-CHOP-21 方案化疗, 利妥昔单抗 375mg/m², 第 1 天; 环磷酰胺 750mg/m², 第 1 天; 阿霉素 50mg/m², 第 1 天; 长春新碱 1.4mg/m², 第 1 天; 泼尼松 60mg/m², 第 1~5 天。治疗一个疗程后, 淋巴结(颈部、腋窝、腹股沟)超声检查提示肿大淋巴结体积减小>50%; LDH 63.5U/L。以后每个疗程前复查淋巴结彩超以评估治疗效果。现已治疗 6 个疗程, 完成 2 次利妥昔单抗巩固治疗, 期间一直口服恩替卡韦抗病毒治疗。彩超下已无明显肿大淋巴结影, LDH、血常规、肝肾功能等指标均无明显异常, HBV DNA 持续低于 2000U/ml。化疗过程中患者出现发热、粒细胞缺乏、恶心呕吐、静脉滴注部位红肿等症状, 程度不一, 给予相应对症治疗后均缓解。

【问题 10】患者化疗中出现哪些并发症? 如何治疗?

思路 1: 发热提示感染; 恶心呕吐提示化疗药物所致消化道反应; 静脉滴注部位红肿为化疗的局部反应; 粒细胞缺乏提示出现骨髓抑制; 同时化疗还会损伤肝肾功能出现肝肾不良反应。

思路 2:

1. 化疗局部反应的治疗 化疗的局部反应表现为化疗药外渗和静脉炎。发生静脉炎部位给予多磺酸黏多糖乳膏外用、局部热敷以及硫酸镁外敷。出现外渗可用利多卡因溶液进行局部封闭、一般用冰袋冷敷, 局部可涂氢化可的松(或地塞米松)软膏, 24 小时后局部应用金黄散加蜂蜜外敷、多磺酸黏多糖乳膏外用或 50% 硫酸镁溶液湿热敷, 同时抬高患肢。预防可以选择应用外周静脉置入中心静脉导管(peripherally inserted central catheter, PICC)。

2. 骨髓抑制 骨髓抑制是化疗最常见不良反应。根据血象变化给予 G-CSF、GM-CSF、TPO、EPO 等刺激造血, 必要时成分输血。骨髓抑制发生后患者易发生感染, 按常规经验应用抗生素及抗病毒药物。

3. 消化道反应处理 淋巴瘤化疗药物可引起中重度恶心、呕吐, 预防性和联合应用止吐药。但是止吐药可引起便秘, 在老年患者尤为明显, 可应用润肠药、泻药或灌肠促进排便。

4. 感染的处理 感染出现时及时采血行血培养检查, 同时应用广谱抗生素, 病原菌确定后根据药敏试验调整抗生素。对真菌感染, 给予经验性治疗, 如氟康唑、伊曲康唑、两性霉素 B、伏立康唑、卡泊芬净等。深部真菌感染可给予两性霉素 B 或伏立康唑、卡泊芬净等, 抗真菌治疗应持续较长时间。对于病毒感染, 可使用阿昔洛韦。肺孢子菌病应用复方磺胺甲噁唑联合卡泊芬净治疗。

5. 肝肾不良反应防治 出现肝脏不良反应可停用化疗药物, 并应用护肝药物。肾脏不良反应包括高尿酸性肾病、肿瘤溶解综合征、出血性膀胱炎等。化疗前应充分评估肾脏不良反应的风险, 给予水化、碱化尿液, 口服别嘌醇、美司钠解毒。必要时血液透析。

6. 心脏不良反应防治 化疗中监测心率、节律变化及生化相关指标, 预防电解质紊乱, 注意休息, 少食多餐。一旦出现心功能损害, 主要治疗方法同心肌病, 如卧床, 给予利尿、强心等。

【问题 11】患者治疗效果评价。

思路: 该患 6 个疗程 R-CHOP+2 个利妥昔单抗方案化疗后肿大淋巴结消失、LDH 降至正常, 复查骨髓活检未发现骨髓异常改变, 认为患者已达到完全缓解(CR)。

【问题 12】该患者随访时间及指标。

思路 1: 时间: 完成治疗后第 1 年每 3 个月 1 次; 第 2 年每 6 个月 1 次, 3 年以上每年 1 次。

思路 2: 内容: 血常规、肝肾功能、LDH、β₂-MG、心电图、B 超、X 线胸片(正侧位)或 CT、PET/CT, 以及其他必要检查。



知识点

弥漫大 B 细胞淋巴瘤修正疗效标准 (非 PET-CT)

治疗反应	体检	淋巴结	淋巴结肿块	骨髓
CR	正常	正常	正常	正常
CRu	正常	正常	正常	不确定
PR	正常	正常	缩小>75%	正常或不确定
	正常	正常	正常	阳性
	正常	缩小>50%	缩小>50%	无关
	肝脾缩小	缩小>50%	缩小>50%	无关
复发/进展	肝/脾增大,新病灶	新发或增大	新发或增大	复发

注:CR:完全缓解;CRu:不确定的完全缓解;CT为评价淋巴结病变的主要手段。不论治疗前病变范围如何,治疗后均需进行胸、腹及盆腔CT检查;在治疗前骨髓侵犯阳性患者评价CR疗效或治疗随访中有血常规异常等临床指征时需要进行骨髓穿刺及活检

知识点

弥漫大 B 细胞淋巴瘤修正疗效标准 (含 PET-CT)

CR	所有的病灶证据均消失	①疗前 FDG 高亲和性或 PET 阳性;PET 阴性的任何大小淋巴结;②FDG 亲和性不定或 PET 阴性,CT 显示病灶缩至正常大小	不能触及,结节消失	重复活检结果阴性;如果形态学不能确诊,需要免疫组化结果阴性
PR	可测量病灶缩小,没有新病灶	6 个最大病灶 SPD 缩小 $\geq 50\%$,其他结节大小未增加;①治疗前 FDG 高亲和性或 PET 阳性;原受累部位有 1 或多个 PET 阳性病灶;②FDG 亲和性不定或 PET 阴性,CT 显示病灶缩小	结节 SPD (或单个结节最大横径) 缩小 $\geq 50\%$;肝、脾无肿大	如果治疗前阳性,则不作为疗效判断标准;细胞类型应明确
SD	未达 CR、PR 或 PD	①治疗前 FDG 高亲和性或 PET 阳性,治疗后原病灶仍为 PET 阳性;CT 或 PET 显示没有新病灶;②FDG 亲和性不定或 PET 阴性,CT 显示病灶缩小没有改变		
复发或 PD	任何新增加的病灶或原病灶,直径增大 $\geq 50\%$	出现任何径线 $>1.5\text{cm}$ 的新病灶;多个病灶 SPD 增大 $\geq 50\%$ 或治疗前短径 $>1\text{cm}$ 的单病灶的最大径增大 $\geq 50\%$,治疗前 FDG 高亲和性或 PET 阳性病灶在治疗后 PET 阳性	任何病灶 SPD 增大 $>50\%$	新发或复发

注:CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:疾病进展;FDG:[^{18}F]脱氧葡萄糖;PET:正电子发射断层成像;SPD:最大垂直径乘积之和



弥漫性大 B 细胞淋巴瘤是侵袭性 B 细胞淋巴瘤最常见的一种类型,其临床表现、组织形态及预后等多方面具有很大异质性。靶向治疗药物利妥昔单抗的发现及临床应用使 DLBCL 患者的长期生存率明显提高;PET-CT 引入疾病评估体系后,更能精确地指导临床治疗和预后判断。该患者入院后及时完善影像学、淋巴结活检病理及病毒学等相关检查,明确诊断为 DLBCL、活动性慢性乙型病毒性肝炎。综合分析患者病情给予恩替卡韦治疗,待病情允许后给予 6 个疗程 R-CHOP+2 个利妥昔单抗方案化疗,达到 CR,门诊随访持续缓解。

(周 晋)

参考文献

1. NCCN Guidelines. Non-Hodgkin's Lymphomas, version 2. US National Library of Medicine National Institutes of Health, 2012, 10(5):589-597.
2. Li XQ, Li GD, Gao ZF. The relative frequencies of lymphoma subtypes in China: a nationwide study of 10002 cases by the Chinese Lymphoma Study Group. Annals of Oncology, 2011, (Suppl 4):141.
3. Wei Z, Zou S, Li F, et al. HBsAg is an independent prognostic factor in diffuse large B cell lymphoma patients in rituximab era: result from a multicenter retrospective analysis in China. Med Oncol, 2014, 31(3):845.
4. 中华医学会血液学分会. 中国弥漫大 B 细胞瘤诊断与治疗指南(2013 年版). 中华血液学杂志, 2013, 34(9):816-819.
5. 沈志祥, 朱雄增. 恶性淋巴瘤. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2011.

三、非 B 细胞非霍奇金淋巴瘤

非 B 细胞淋巴瘤指起源于 T 细胞或 NK 细胞的非霍奇金淋巴瘤(NHL),在 NHL 中所占比例远远小于 B 细胞淋巴瘤。主要有外周 T 细胞淋巴瘤非特殊型、鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤等,这些非 B 细胞淋巴瘤既有共同的特点,也有各自独特的发病机制、临床表现,治疗方案也不尽相同,已经成为独立的疾病,在临床及研究中需要个性化对待。

(一) 外周 T 细胞淋巴瘤非特殊型

外周 T 细胞淋巴瘤是一类成熟 T 细胞淋巴瘤,根据目前的分类,不能将其归类为已知的特殊类型 T 细胞淋巴瘤,故称为“非特殊型”,是目前最常见的外周 T 细胞淋巴瘤,占 T 细胞淋巴瘤的 60%~70%, NHL 的 5%~7%。随着对淋巴瘤认识的深入,这种淋巴瘤将来肯定会被细分为更多的亚型。该病的病理、临床表现多样,异质性很大,常有淋巴结肿大、肝脾大、B 症状、高丙种球蛋白血症,常伴有噬血细胞综合征,临床过程具有侵袭性,目前尚无特殊的靶向治疗,预后较差。

首次门诊记录

患者男性,56 岁,因间断发热 2 个月来诊,体温多在 38~40℃,曾在当地医院查白细胞正常或稍降低,胸部拍片无明显异常,给予头孢类、喹诺酮类抗生素治疗 2 周无明显好转来诊。近两个月体重减少约 10kg。既往体健。查体:轻度贫血貌,巩膜略黄染,双侧颈部、腋窝、腹股沟可触及多个肿大淋巴结,最大直径约 2cm,质地硬,不活动,边界尚清楚,无触痛。心、肺未见明显异常,腹部软,脾肋下约 4cm,质地韧,肝肋下约 2cm,质地韧,无触痛。实验室检查:WBC $2.6 \times 10^9/L$, Hb 80g/L, PLT $60 \times 10^9/L$ 。

【问题 1】该患者初步诊断如何考虑? 需要进行哪些检查?

思路 1: 该患者以发热、消瘦、浅表淋巴结肿大、肝脾大为主要临床表现,血象为全血细胞减少。临床上需考虑:①感染性疾病:该患者已经接受头孢类、喹诺酮类抗生素治疗 2 周无明显好转,无消化系统、呼吸系统感染表现,不支持常见细菌感染;常见病毒感染为自限性疾病,该患者病情无自限趋势;②自身免疫性疾病:该患者为中年男性,不是常见自身免疫性疾病的好发人群;③血液系统疾病:该患者有全血细胞减少,肝脾淋巴结肿大,应该首先考虑血液系统疾病,需



除外白血病、淋巴瘤等疾病。

思路 2: 进一步检查需骨穿行骨髓 MICM 检查、血清生化检查、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、各种自身抗体、肿瘤标记物,必要时行淋巴结、肝脾病理学检查。为排除感染性疾病,还需进行 CRP、ASO、RF、PCT 等检查。

第二次门诊记录

血常规:WBC $1.68 \times 10^9/L$, Hb 90g/L, PLT $43 \times 10^9/L$ 。

骨髓检查:增生活跃,粒红比例为 2:1,粒细胞大致正常,红系大致正常,巨核细胞大致正常,易见噬血现象,可见异型淋巴细胞,约占 5%。骨髓活检可见部分区域有异型淋巴细胞浸润。骨髓流式细胞学检测见异常表型 T 细胞占 2.5%。骨髓细胞染色体正常,TCR γ 融合基因阳性。

血清学检查:肾功能正常,肝功能:ALT 250U/L、AST 200U/L $\uparrow$, ALB 26g/L $\downarrow$;乳酸脱氢酶(LDH)365U/L $\uparrow$,尿酸(UA)480 μ mol/L $\uparrow$, β_2 -MG 4.6mg/L $\uparrow$;CRP、ASO、RF 正常,自身抗体正常;肿瘤标记物正常;血清铁蛋白(FER)>1500ng/L;PT 及 APTT 正常, FIB 1.2g/L 降低,甘油三酯 3.0mmol/L $\uparrow$ 。

淋巴结活检:淋巴结结构破坏,中等大小淋巴细胞呈弥漫性浸润,细胞核不规则和多形性,核深染有空泡,核仁明显,核分裂象多见。免疫组化染色:CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 、CD8 $^-$ 、CD56 $^-$ 、CD20 $^-$ 、Ki-67 阳性率 70%、EBER $^-$,符合非霍奇金外周 T 细胞淋巴瘤、非特殊型。

【问题 2】根据目前检查结果,该患者的诊断是什么?

思路 1: 该患者有多发淋巴结肿大、肝脾大、全血细胞减少,淋巴结活检符合成熟 T 细胞淋巴瘤特点,已经累及骨髓,TCR γ 融合基因阳性,诊断为外周 T 细胞淋巴瘤非特殊型,有 B 症状,骨髓已受累,故属于 IVB 期。该患者还需行 PET/CT 等检查,明确全身受累情况。

思路 2: 该患者基础病为外周 T 细胞淋巴瘤非特殊型,目前存在发热、全血细胞减少、肝脾大、骨髓穿刺见到噬血现象、FER 升高、血清甘油三酯升高、纤维蛋白原降低,符合噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)的诊断标准。故应诊断为淋巴瘤并发 HPS。应立即住院诊治。

知识点

HPS 简介

HPS 是由淋巴细胞、单核细胞和吞噬细胞系统异常激活、增殖所引起,由此导致的高细胞因子血症及继发的过度炎症反应,致使骨髓或者淋巴组织、器官中出现异常增多的组织细胞,并伴有吞噬自身血细胞行为特征的综合征。它不是单一的疾病,而是与许多潜在基础病有关的病理生理过程。主要症状和体征:持续高热,肝脾大和血细胞减少,特征性的实验室检查异常包括铁蛋白、甘油三酯、转氨酶、胆红素和乳酸脱氢酶升高及纤维蛋白原降低。有遗传性和获得性两大类,临床过程凶险,以积极治疗原发病及大剂量激素+依托泊苷为主。

知识点

HPS 的诊断标准

国际组织细胞协会 HLH-2004 年修订:符合下列 8 条标准中的 5 条即可诊断:①发热时间超过 1 周,热峰>38.5℃;②脾大;③全血细胞减少,累及 ≥ 2 个细胞系,血红蛋白<90g/L,血小板< $100 \times 10^9/L$,中性粒细胞< $1.0 \times 10^9/L$;④纤维蛋白原 $\leq 1.5g/L$ 或血甘油三酯 $\geq 3.0mmol/L$;⑤血清铁蛋白 $\geq 500\mu g/L$;⑥血浆可溶性 CD25(或者可溶性 IL-2 受体)升高($\geq 2400kU/L$);⑦NK 细胞活性下降或缺乏;⑧骨髓、脾脏、脑脊液或淋巴结发现噬血细胞现象,未见恶性肿瘤细胞。



入院后诊治过程

入院后行 PET/CT 检查,发现淋巴瘤病灶累及:双侧颈部、纵隔、腹膜后多部位淋巴结、脾脏、骨髓, SUV_{max} 15.6。

【问题3】该如何给该患者制订治疗方案?

思路1: HPS 的治疗。HPS 是一个比较凶险的过程,对患者生命威胁最大,如果治疗不及时,患者将很快死亡。HPS 的治疗主要参照国际组织细胞协会的诊疗方案进行,主要应用地塞米松(DEX)、依托泊苷(VP-16)、环孢素 A 等序贯治疗。此外,引起 HPS 的原发病的诊治也非常重要。

知识点

HLH-2004 治疗方案

(1) 初始治疗:第 1~8 周,DEX 静脉推注,每天 $10\text{mg}/\text{m}^2 \times 2$ 周,每天 $5\text{mg}/\text{m}^2 \times 2$ 周,每天 $2.5\text{mg}/\text{m}^2 \times 2$ 周,每天 $1.25\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$ 周,第 8 周开始逐渐减停;VP-16 每次 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注,第 1、2 周每周 2 次,第 3~8 周每周 1 次;环孢素 A 每天 $6\text{mg}/\text{kg}$ 口服。

(2) 继续治疗:第 9~40 周,DEX 每天 $10\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 天,隔周 1 次;VP-16 每次 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 隔周 1 次;环孢素 A 用法同前。治疗期间监测环孢素 A 血药浓度,并维持谷浓度在 $100 \sim 200\mu\text{g}/\text{L}$ 。复发时按方案第 2 周重新开始。

思路2: 外周 T 细胞淋巴瘤的治疗:关于外周 T 细胞淋巴瘤的治疗,目前仍以化疗±放疗为主,放疗主要用于 I A 期患者或局部大包块的患者。该患者淋巴瘤分期已经达到 IV B 期,只能以全身化疗为主。外周 T 细胞淋巴瘤的化疗目前尚无重要进展,在 NCCN 指南中仍鼓励临床试验,推荐的治疗方案主要是 CHOP 或 CHOP 样方案,含有门冬酰胺酶的化疗方案远期效果较好。所以该患者在 HPS 有所控制后应给予联合化疗。

思路3: 对症支持治疗:该患者还需特别注意保肝、水化、碱化、预防和治疗感染、水电解质平衡、营养、刺激造血恢复等问题,与其他白血病、淋巴瘤接受化疗的患者相同。

治疗经过

该患者接受了 VP-16+DEX 方案治疗 HPS,具体剂量如下:DEX $20\text{mg}/\text{d}$,第 1~14 天, $10\text{mg}/\text{d}$,第 15~28 天;VP-16 $300\text{mg}/\text{d}$,第 1、4、8、11 天, $300\text{mg}/\text{d}$,第 15、22 天;患者体温逐渐恢复正常,肝脾淋巴结有所缩小,治疗有效。考虑到 HPS 是由淋巴瘤引起,应积极治疗原发病。故从第 2 个月开始给予 CHOPE-L 方案化疗,具体剂量如下:CTX $1500\text{mg}/\text{d}$,第 1 天;E-ADM $120\text{mg}/\text{d}$,第 1 天;VP-16 $150\text{mg}/\text{d}$,第 1~3 天;VCR $2\text{mg}/\text{d}$,第 1 天;Pred $100\text{mg}/\text{d}$,第 1~5 天,培门冬酶 $3750\text{U}/\text{d}$,第 6 天。化疗过程中积极防治感染等并发症,骨髓抑制期间给予 G-CSF 支持等。患者化疗 4 次后,行 PET/CT 检查,评效为 PR。

【问题4】如何调整该患者的治疗方案?

思路1: 该患者外周 T 细胞淋巴瘤非特殊型,合并 HPS,诊断明确,经 VP-16+DEX 及 4 次 EPOCH-L 方案化疗后 HPS 得到有效控制,淋巴瘤治疗评效为 PR。对于 IV B 期合并 HPS 又无局部大包块的患者不考虑放疗,尚未达到 CR 且有骨髓累及者自体造血干细胞移植(AHSCT)不太适宜,年龄 56 岁,也不太适合异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)。因此,该患者的下一步治疗宜选用联合化疗。

思路2: 由于外周 T 细胞淋巴瘤非特殊型尚无明确靶向药物可以应用,进一步的治疗应更换化疗方案,选用前期化疗未曾用过的药物,以避免耐药的发生,如采用二线方案,如 DHAP、



DICE 等方案。

该患者应用 DHAP 方案化疗 4 次后再次行 PET/CT 检查,未见明确高代谢病灶,骨髓检查 TCR γ 融合基因阴性,予停药观察,随访。一年半后再次出现发热,淋巴结肿大,肝脾大,全血细胞减少,肝功能异常,诊断为淋巴瘤复发进展,由于疗效不佳,患者因肝功能恶化、合并严重感染,最终死亡。

外周 T 细胞淋巴瘤非特殊型是较常见的 NHL,临床及病理上均有较大的异质性。治疗以 CHOP 样方案为主,还可以尝试其他方案。HPS 是淋巴瘤并不少见而又严重的并发症,在治疗中需两者兼顾。该病总体预后较差,有条件者可积极尝试 HSCT。

(二) 鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤

鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤(extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type, ENKTL)是起源于成熟 NK 细胞或 NK 样 T 细胞的侵袭性淋巴瘤,好发于结外。在我国,原发于鼻腔和鼻旁窦的淋巴瘤中 ENKTL 占 40%~70%。患者主要为青年男性,2/3 患者为局部累及,骨髓累及不足 10%,常伴有 B 症状。该病与 EB 病毒(EBV)感染关系密切,可能为该病发病率地域性差异较大的原因之一。ENKTL 主要临床表现为鼻腔阻塞、鼻出血、声音嘶哑、吞咽困难等,累及眼眶或颜面组织时可出现眼球突出、视力改变、颜面肿胀等。鉴于上述临床表现,ENKTL 患者大多数首诊于耳鼻喉咽喉科、口腔科、眼科等,常被误诊为鼻炎、鼻窦炎、鼻腔息肉、炎性假瘤等,只有活检经病理学检查才能确诊。ENKTL 镜下表现为血管中心性病变,肿瘤细胞侵犯小血管壁或血管周围组织,有组织缺血和广泛坏死。免疫组化常为 CD2、CD56、CD3 ϵ 、EBER 阳性,CD3 阴性。根据原发病灶不同,临床上可分为鼻腔 ENKTL 和鼻外 ENKTL,前者约占 90%,常见分子标志在鼻腔 ENKTL 和鼻外 ENKTL 的表达率分别为 CD2 81% 和 82%、CD56 81% 和 89%、CD3 ϵ 76% 和 71%、颗粒酶 B 82% 和 78%、TIA-1 95% 和 94%。鼻外 ENKTL 比鼻 ENKTL 预后差。关于 ENKTL 的治疗,目前尚无统一标准方案,各诊疗单位也在探索不同的方案,例如放疗、化疗、放化疗联合、AHSCT 或 Allo-HSCT、应用其他新药等。临床试验也被积极推荐。

学
习
笔
记

首次门诊记录

患者男性,38 岁,因“进行性双侧鼻塞 3 个月,发热 1 周”到门诊就诊。患者在 3 个月前无明显诱因出现双侧鼻塞,无明显流涕、鼻出血,无明显头痛,无发热、无咽痛、无卡他症状。在当地医院就诊,考虑鼻炎、鼻窦炎,给予抗感染及对症处理,无明显好转。后鼻塞进行性加重,自觉颜面部胀满感。近 1 周出现发热,体温大多在 38~39℃,无畏寒及寒战,在当地医院耳鼻喉科就诊,见鼻腔内有占位性病变,取活检,病理学检查见较多坏死组织,有淋巴细胞浸润,为进一步诊治入院就诊。最近 3 个月体重减少约 10kg,无盗汗。查体:双侧鼻塞,口咽无明显异常,浅表淋巴结未触及明显肿大,心肺腹部未见明显异常。

【问题 1】为明确诊断,下一步检查的关键是什么?

思路 1: 局部检查。该患者以局部鼻塞为首发症状,且进行性加重,局部检查有双侧鼻腔占位性病变,当地医院病理学检查未明确诊断。所以进一步检查应以鼻腔占位性病变为突破口,进行影像学 and 病理学检查。首先做鼻腔及鼻窦 MRI,明确病变范围,根据强化信号协助判断疾病性质。但最关键的是取活检行病理学检查明确疾病性质。鼻腔的占位性病变常有鼻息肉、鼻咽癌、嗅神经母细胞瘤、韦格纳肉芽肿、淋巴瘤等。当地医院取活检行病理学检查未明确诊断,可能与取材不佳或者病理学检查特别是免疫组化检查不充分有关,应该再次活检行病理学检查明确诊断。

思路 2: 全身检查。该患者在进行性鼻塞的基础上出现了发热、体重减轻等全身表现,应进行全面的全身检查。包括血常规、肿瘤标记物、血生化、各种感染指标等检查,明确有无存在全身内科疾病,为明确诊断提供线索。



第二次门诊记录

患者在耳鼻咽喉科行鼻腔肿物活检,病理学诊断为非霍奇金淋巴瘤,鼻型结外NK/T细胞淋巴瘤(ENKTL)。

鼻腔及鼻窦 MRI 见双侧鼻腔底部占位,累及软腭、鼻咽部软组织(图 5-2-12)。

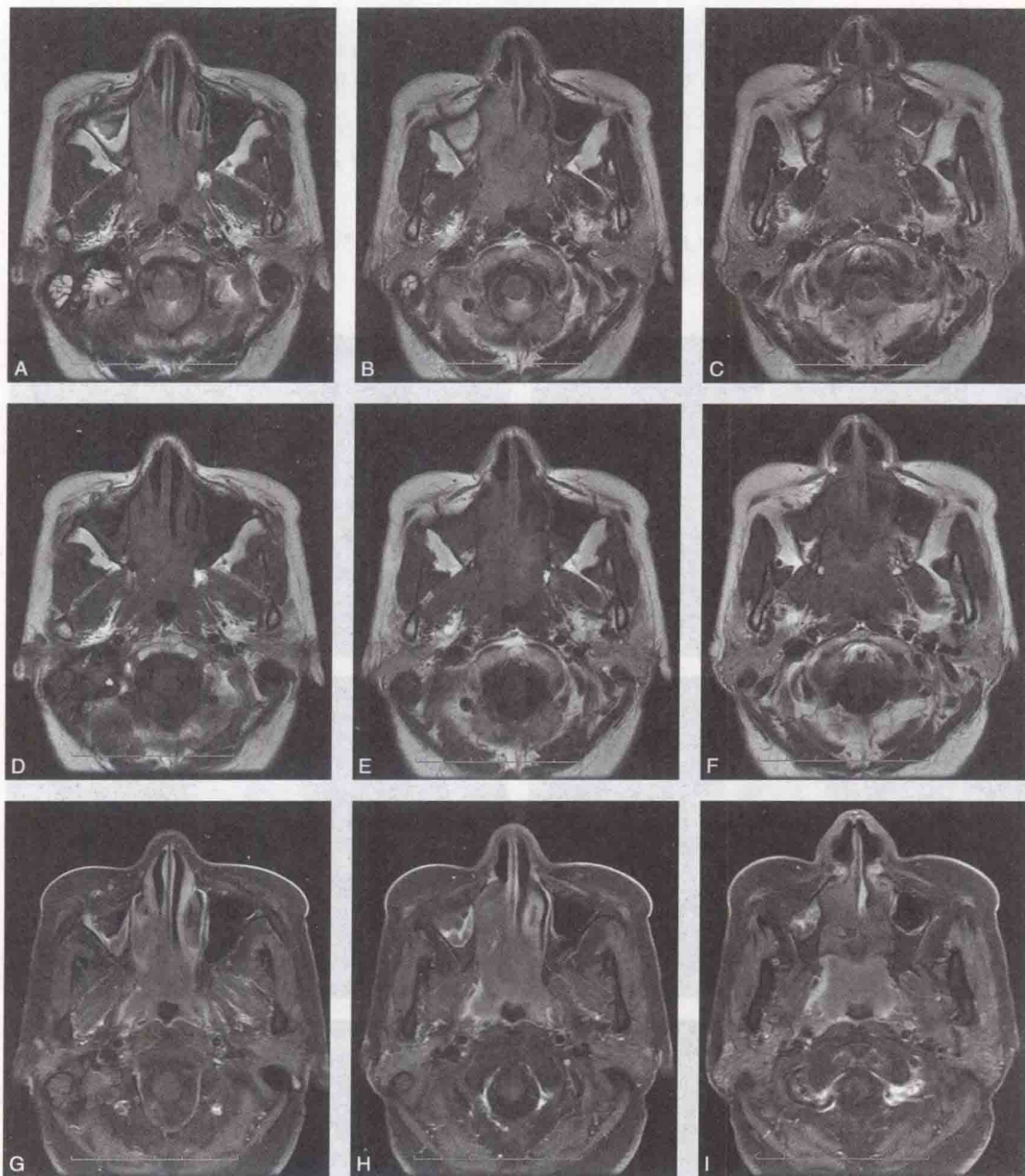


图 5-2-12 鼻窦 MRI 检查

双侧鼻腔底部不规则等 T_1 等 T_2 信号影,向后累及后鼻孔、双侧咽鼓管及软腭区软组织;向前局部与双侧中鼻甲、鼻中隔及右侧中、下鼻甲分界不清。增强后病变可见中度均匀强化血常规检查大致正常,肝肾功能大致正常,血清 LDH 250U/L $\uparrow$ 、 β_2 -MG 4.0mg/L $\uparrow$,CRP 65 μ g/L 明显 $\uparrow$

【问题 2】该患者还需进行哪些检查?

思路 1: 疾病分期。和其他类型的淋巴瘤一样,ENKTL 的诊断也分为两个步骤:一是病理学诊断,明确疾病的性质,二是疾病分期,需行全身影像学检查、骨髓检查明确疾病分期并进行危



险分层,指导治疗。对于该患者的临床分期首先推荐全身 PET/CT 检查及骨髓 MICM 检查。

思路 2: 全身情况判断。该患者诊断为 ENKTL,即将接受较长时间的化疗、放疗,甚至需要造血干细胞移植,要明确全身合并症和并发症的情况。因此需要行心电图、心脏超声、肝肾功能、乙肝五项等检查。该患者存在鼻塞和发热,不排除合并阻塞性鼻窦炎等情况,需要做鼻腔拭子致病菌培养等。该患者诊断明确,即将接受化疗、放疗,应该收入院进一步治疗。

入院后结果

全身 PET/CT 检查结果:双侧鼻腔、鼻咽腔及软腭高代谢软组织影,代谢活性增高,符合淋巴瘤表现;双侧颈部及左侧锁骨上多发高代谢淋巴结,考虑淋巴瘤累及(图 5-2-13)。

血液生化检查:肝肾功能、血脂大致正常,LDH 250U/L 升高, β_2 -MG 4.0mg/L 升高,血尿酸 450 μ mol/L 略升高,CRP 65 μ g/L 升高。

骨髓检查:细胞形态学大致正常、骨髓流式免疫分型未见明显异常、骨髓细胞染色体分析未见异常核型、IgH 及 TCR 融合基因均阴性。

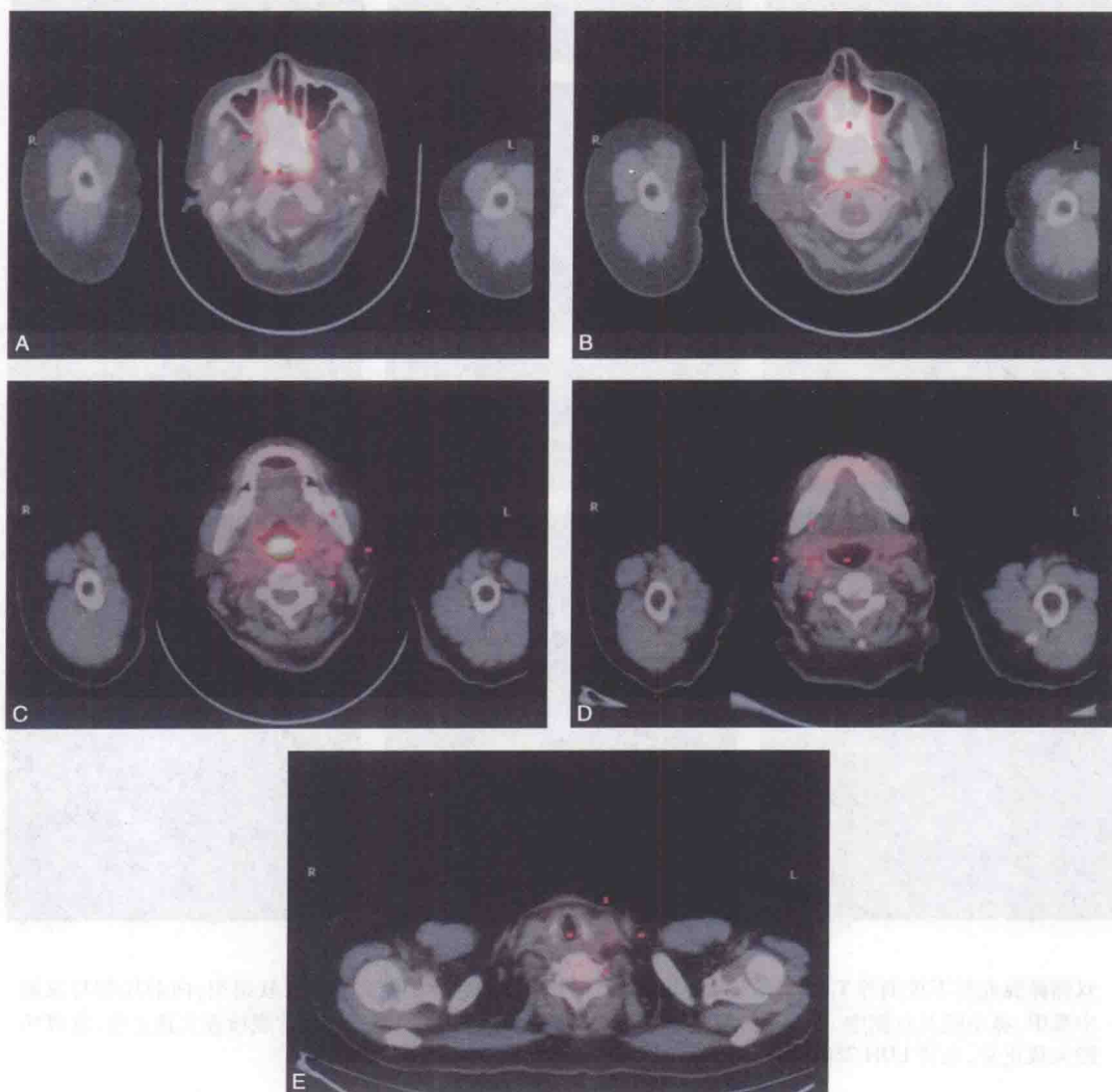


图 5-2-13 双侧鼻腔、鼻咽及软腭见软组织肿物影,相应部位呈团块状放射性分布浓聚, SUV_{max} 24.0,范围约 7.2cm $\times$ 4.2cm $\times$ 6.6cm。双侧颈部及左侧锁骨上多发放射性摄取增高的淋巴结, SUV_{max} 3.8,大者约 1.3cm $\times$ 0.9cm



鼻腔拭子培养:MRSA 阳性,对多种抗生素敏感。

心脏:心电图及超声心动图未见明显异常。

EBV-DNA 滴度 $<2\times 10^3$ 拷贝/ml。

乙肝五项:HBsAg+,HBeAb+,HBcAb+,余阴性。

HBV-DNA 滴度 $<1\times 10^3$ 拷贝/ml。

HIV-Ab:阴性。

【问题3】该患者的完整诊断是什么?

思路1:淋巴瘤的诊断:该患者病理学诊断为NHL-ENKTL。ENKTL是较少见的淋巴瘤,但在亚洲和我国较欧美国家常见,据统计占T-NHL的22%,与EBV感染密切相关。基础研究证实该淋巴瘤起源于成熟NK细胞或NK样T细胞,病理学检查见异型淋巴细胞增生伴血管中心性坏死灶,免疫组化是确诊的关键,淋巴瘤细胞同时表达成熟T细胞和NK细胞标志,肿瘤细胞表达CD3 ϵ 、CD56、EBER,如果CD56⁻,则必须EBER+才能诊断,同时常表达GrB、TIA-1、穿孔素、CD2、CD43等。该患者病理学检查符合ENKTL的诊断条件,可以确定诊断。PET/CT见病灶累及双侧鼻腔、鼻咽腔、软腭、颈部及锁骨上淋巴结。约90%患者原发病灶在鼻腔和(或)鼻咽,10%患者原发灶在鼻腔外,后者预后更差。该患者骨髓检查大致正常,有发热、消瘦等B症状,根据Ann Arbor分期为II B期,IPI积分为3分。鼻腔拭子培养阳性,乙型肝炎病毒感染。故完整诊断为:NHL,ENKTL,II B期,IPI评分3分;鼻炎;乙型肝炎病毒感染。

思路2:虽然Ann Arbor分期对ENKTL治疗的指导意义不如其他淋巴瘤,但目前还没有发现更好的分期方法,仍然参考Ann Arbor分期系统。另外对于合并乙型肝炎的患者,在接受化疗期间应该进行积极的抗病毒治疗,以预防乙肝病毒复燃。

知识点

ENKTL的不良预后因素、预后指数(IPI)计算

不良预后因素有:年龄 >60 岁,有B症状,体力状态ECOG PS ≥ 2 ,血清LDH升高,局部淋巴结累及,局部淋巴瘤浸润(骨或皮肤),病理学检查Ki-67升高,EBV-DNA滴度 $\geq 6.1\times 10^7$ 拷贝/ml。

IPI计算:血清LDH高于正常,B症状,淋巴结累及,Ann Arbor III或IV期;每项积1分,总分0分为低危,1分为低中危,2分为高中危,3或4分为高危。

【问题4】如何给该患者制订治疗方案?

思路1:原发病的治疗。对于ENKTL的治疗,目前还没有像R-CHOP治疗弥漫大B细胞淋巴瘤那样的标准一线治疗方案,各种治疗方案仍在探索中。NCCN指南推荐,II B期患者首先推荐临床试验或者进行联合化疗。最近的研究报告建议应用含有门冬酰胺酶的化疗方案效果较好。考虑到该患者较年轻,分期为II B期,存在不良预后因素如B症状、IPI积分高、 β_2 -MG、LDH升高,而主要脏器功能良好,所以制订了化疗+HSCT+受累野放疗的总体治疗方案。首先采用EPOCH-L化疗(依托泊苷 $50\text{mg}/\text{m}^2$ +多柔吡星 $10\text{mg}/\text{m}^2$ +长春地辛 1mg 持续静脉滴注24小时/第1~4天,地塞米松 $10\text{mg}/\text{m}^2$,第1~5天,培门冬酶 $2500\text{U}/\text{m}^2$,第6天;每3周重复1次)。

思路2:合并症及并发症的治疗。并发症和合并症的治疗是淋巴瘤治疗过程中不可或缺的部分,很大一部分患者由于并发症及合并症治疗不到位而致放化疗不能按计划进行,最终导致治疗失败。该患者在治疗淋巴瘤时需要重视以下几点:①鼻腔感染的治疗:该患者存在阻塞性鼻窦炎,鼻腔拭子培养出MRSA,应积极给予万古霉素治疗,同时给予鼻腔冲洗;②预防乙肝病毒复燃:该患者为乙肝“小三阳”,虽然目前肝功能正常,HBV-DNA拷贝数低于检测值,但即将接受



较大剂量化疗及激素治疗,仍需给予抗乙肝病毒治疗,宜选用耐药发生率较低的恩替卡韦,用药至整个治疗方案结束后6~12个月;③放疗期间重要脏器功能监测及保护:与急性白血病、其他淋巴瘤的化疗一样,需心电监护、水化、碱化、止吐,需检测血、尿常规及肝肾功能;应用培门冬酶后应监测血尿酸、纤维蛋白原等;④化疗后骨髓抑制、血细胞减少及并发感染的处理:同急性白血病及其他淋巴瘤。

【问题5】如何评价该患者的治疗效果及调整治疗方案?

思路1:一般来说化疗两次后应评价治疗效果,对于淋巴瘤,常采用影像学检查及活检病理学检查。

思路2:如果两次化疗后效果不佳者,应考虑更换其他化疗方案。

化疗过程

患者化疗后鼻塞明显减轻,体温正常,肝肾功能大致正常,曾发生3级血液学毒性,给予对症支持治疗后血象很快恢复正常。完成两个疗程后行鼻窦MRI检查发现,双侧鼻腔占位性病变基本消失,但黏膜增厚,有强化,考虑淋巴瘤病灶残留,疗效评定为PR。继续给予两个疗程EPOCH-L方案化疗,过程顺利。四次化疗后行PET/CT检查评价疗效为CR。

【问题6】该患者治疗是否可以停止?还需何种治疗?

思路1:该患者经4次EPOCH-L方案化疗达到了CR,治疗效果好,但该患者有多个预后不良因素,将来淋巴瘤复发风险仍高,患者较年轻,应该考虑远期效果,目前为CR1,病初无骨髓累及,病灶比较局限,临床分为ⅡB期,应该考虑局部放疗。化疗联合放疗是本病Ⅰ、Ⅱ期患者公认的治疗方案。

思路2:关于HSCT。鼻型结外NKTCL是侵袭性淋巴瘤,目前积极联合化疗+放疗的5年生生存率在50%左右,仍有一半左右的患者最终疾病复发进展死亡,所以HSCT越来越受到重视。目前很有限的报道资料显示HSCT对该病有一定的作用。该患者较年轻,存在多个不良预后因素,有一个HLA不相合的同胞弟弟,患者父母年龄偏大,没有合适的亲缘供者,在骨髓库中也未找到全相合非亲缘供者,所以Allo-HSCT对该患者无实现条件。该患者目前处于CR1期,无骨髓累及,重要脏器功能良好,可以考虑ASCT。

移植、放疗过程及结果

该患者接受增加CTX剂量的EPOCH方案化疗+G-CSF动员外周血干细胞,并采集外周血单个核细胞总数达 $4.0 \times 10^8/\text{kg}$, $\text{CD}34^+$ 细胞数为 $3.0 \times 10^6/\text{kg}$,冻存备用。经CVB预处理方案化疗后回输复苏冻存的自体外周血单个核细胞,+10天粒系植活,+15天血小板植活,+25天血象完全恢复正常。随后给予受累野局部放疗,采用受累野调强适形模式,总剂量为50Gy,过程顺利。

该患者接受放疗后停止治疗,随后的第一年每3个月复诊一次,第二年及以后每6个月复诊一次,患者多年持续缓解,未见淋巴瘤复发表现。

约90% ENKTL患者以鼻腔、鼻咽部占位性病变为主要表现,约2/3患者有B症状,常被诊断为鼻炎、鼻窦炎等,但抗感染等治疗久治不愈。活检病理学检查是确诊的关键,淋巴瘤细胞表达 $\text{CD}3\epsilon^+$ 、 $\text{CD}56^+$ 、 EBER^+ 。Ⅰ/Ⅱ期患者以联合化疗+放疗为主要治疗措施,Ⅲ/Ⅳ期患者以化疗为主要治疗,建议采用含有门冬酰胺酶的化疗方案,Ⅱ期以上伴有不良预后因素者,应积极考虑HSCT。

(王景文)



参考文献

1. 王景文,魏立强. 鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤的诊疗策略. 白血病·淋巴瘤,2012,24(11):643-645.
2. 克晓燕,高子芬. 淋巴瘤. 北京:科学技术出版社,2009:387-448.
3. Eric Tse, Yok-Lam Kwong. How I treat NK/T-cell lymphomas. Blood,2013,121(25):4997-5005.
4. Kenneth Kaushansky, Marshall A. Lichtman, Ernest Beutler, et al. Williams Hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill Book Company,2010.

第六章 浆细胞病

多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞的恶性增殖性疾病,其特征为骨髓中克隆性浆细胞异常增生,分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M蛋白),并导致相关器官或组织损伤。MM约占所有恶性肿瘤的1%,占血液系统恶性肿瘤的10%,在欧美国家仅次于淋巴瘤而排在第二位。美国男性中位发病年龄为62岁,女性中位发病年龄为61岁。虽然我国缺乏相应的骨髓瘤发病率数据,但是随着我国人口的老年化、诊断水平的提高以及对该病认识的提高,我国MM的发病率呈持续上升趋势,且中位发病年龄较欧美国家年轻10岁左右。近年来,MM的治疗虽有长足的进步,但到目前为止,MM仍然是一种不可治愈的疾病。

多发性骨髓瘤的临床表现多样,常见的临床症状有:

- (1) 骨骼症状:骨髓瘤细胞浸润骨骼可引起骨痛和局部肿块,严重时可能出现病理性骨折甚至截瘫。
- (2) 贫血:多为正细胞正色素性贫血,少数合并白细胞减少和(或)血小板减少。
- (3) 肾功能损害:可出现蛋白尿、急性和慢性肾功能不全。
- (4) 高钙血症:严重时心律失常、意识模糊甚至高钙昏迷。
- (5) 高黏滞综合征:可表现为头昏、眩晕、眼花、耳鸣等。
- (6) 免疫力下降:可出现反复感染。
- (7) 其他:合并淀粉样变性者可表现为舌肥大、心脏扩大、腹泻或便秘、肝脾大及周围神经病等。

首次门诊记录

患者男性,63岁。因腰背部疼痛3周就诊。患者3周前提重物时感腰背部疼痛,活动后明显,逐渐不能站立和行走。至当地医院就诊,查X线片示腰L₁楔形压缩性改变,肋骨多发骨质破坏。查血常规示WBC $14.56 \times 10^9/L$, Neu $5.44 \times 10^9/L$, Hb 92g/L, PLT $212 \times 10^9/L$ 。未做特殊处理,为进一步诊治入院。患者自发病以来,无发热、咳嗽、咳痰,无腹痛。大便正常。精神睡眠欠佳,近期体重无明显改变。既往有双肾结石10余年,有痛风史10余年,间断左足疼痛,发作时自服“秋水仙碱”疼痛可缓解。58岁时发现血压升高,最高170/80mmHg,未予特殊诊治。

【问题1】上述病史,该患者怀疑的诊断有哪些?

思路1:患者以腰背疼痛为主诉就诊,而腰背痛仅仅是一个临床症状,不是一种独立的疾病。常见引起局部腰背痛的原因有腰椎间盘突出局部病变、腰肌劳损、骨质疏松等疾病,但上述局部病变一般不伴有多发骨质破坏,且不可能同时伴有贫血、泡沫尿等改变。因此,该患者不应单纯考虑骨科局部疾病,更应重点考虑全身性疾病引起的多发骨质破坏。

思路2:引起多发骨质破坏常见的疾病有多发性骨髓瘤、转移癌、甲状旁腺功能亢进症等。应重点对这几种疾病进行排查。



当天下午门诊就诊记录

当天下午门诊检查回报:血常规结果为 WBC $9.22 \times 10^9/L$, Neu $5.1 \times 10^9/L$, Hb 84g/L, PLT $192 \times 10^9/L$; 肝肾功能:球蛋白 104g/L (20 ~ 32g/L), 清蛋白 27.2g/L (35 ~ 50g/L), 血肌酐 $403 \mu\text{mol/L}$ (53 ~ $115 \mu\text{mol/L}$), UA $1112 \mu\text{mol/L}$ (200 ~ $430 \mu\text{mol/L}$), Ca 3.31mmol/L (2.1 ~ 2.6mmol/L)。紧急收住院治疗。

【问题2】初步的检验结果有何临床提示?

思路1: 患者突出的实验室检查是球蛋白明显升高, 临床思维诊断可以从高球蛋白为切入点。对于球蛋白升高的患者, 首先应区分升高的免疫球蛋白为单克隆还是多克隆。单克隆可有以下表现: 血免疫球蛋白检测显示其中一种免疫球蛋白明显升高, 而其余免疫球蛋白明显降低; 血清免疫固定电泳在相应区域出现浓染密集的条带; 血清蛋白电泳在 γ 区 (少部分在 β 区) 出现窄底高峰 (M 峰); 血尿本周蛋白电泳阳性。而多克隆表现为多种免疫球蛋白均升高, 血清免疫固定电泳无浓染条带, 血清蛋白电泳在球蛋白区呈宽底状峰。该患者应进一步行血免疫球蛋白测定、血清免疫固定电泳、血清蛋白电泳和血尿本周蛋白电泳对升高的球蛋白进行鉴定。

思路2: 患者血肌酐明显升高, 该如何考虑?

患者有高血压病史多年, 且未予规律治疗, 高血压本身即可引起肾功能损害。另外患者有痛风史 10 余年, 痛风间中急性发作, 此次查血尿酸明显升高, 也可引起尿酸性肾病导致肌酐升高。但追问病史该患者在发病前 3 个月体检时肾功能正常, 肾功能在短期内出现损害不能用高血压病或者痛风来解释, 且患者伴有血钙升高, 也不支持两者引起的肾损害。结合患者多发骨质破坏、球蛋白明显升高、高钙血症, 高度怀疑多发性骨髓瘤的可能。

思路3: 为明确诊断, 该患者还需进行哪些检查?

1. 全身详细的体格检查。
2. 血免疫球蛋白测定。
3. 骨髓涂片+骨髓流式检测 (流式标记至少包括 CD138、CD38、CD56、CD19、 κ 轻链、 λ 轻链)。
4. 24 小时尿蛋白定量+尿微量蛋白测定。
5. 血清免疫固定电泳。
6. 血清蛋白电泳。
7. 血、尿本周蛋白电泳。
8. 全身骨骼照片 (包括扁骨+四肢骨), 有条件者行全身 PET-CT 检查。

入院后进一步检查

1. 实验室检查

(1) 骨髓涂片: 骨髓增生活跃, 可见 50% 骨髓瘤细胞, 其胞体中等大小, 胞浆丰富, 灰蓝色, 泡沫感, 胞核规则, 偏位, 大部分核染色体致密, 偶见核仁 (图 6-0-1A)。外周血可见红细胞呈缗钱状排列 (图 6-0-1B)。

注意事项: 因 MM 患者的瘤细胞分布不均匀, 呈局灶性成堆分布。有时需要多部位穿刺或者取疼痛部位或者影像学证实骨损伤部分进行穿刺以提高阳性率。另由于血液呈高凝状态, 抽出的骨髓液应立即推片或用肝素处理过的注射器抽吸骨髓, 否则骨髓液容易凝固造成取材不佳或瘤细胞数量减少。

(2) 流式细胞仪: $\text{CD}38^+ \text{CD}45^-$ 细胞为 40%, 表达: $\text{CD}19$ 1.8%, $\text{CD}20$ 0.8%, $\text{CD}138$ 94.3%, $\text{CD}54$ 98.5%, $\text{CD}56$ 98.5%, $\text{CD}49e$ 3.5%, 胞浆 κ 轻链 1.9%, 胞浆 λ 轻链 97.9%,

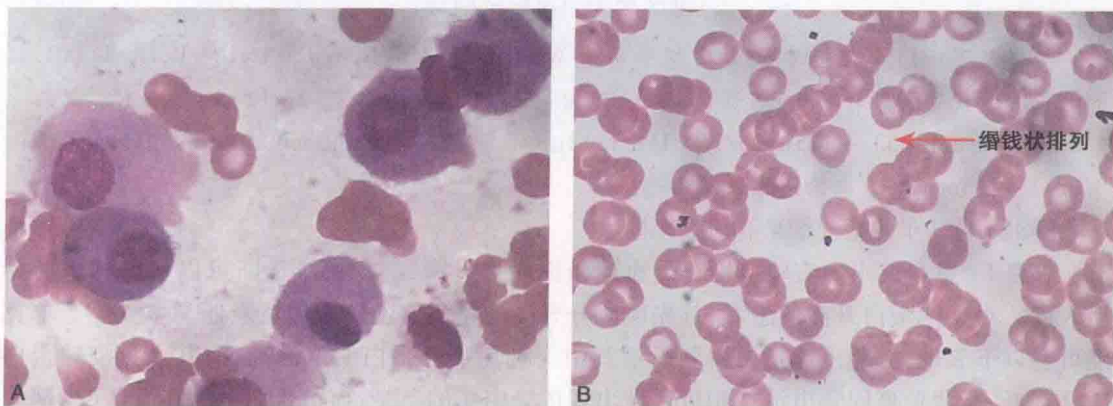


图 6-0-1 患者骨髓和外周血涂片

A:骨髓涂片;B:外周血涂片(红细胞呈缗钱状排列)

胞浆 IgG 95.5%, 胞浆 IgM 0.1%, 胞浆 IgD 1.5%。

克隆性浆细胞的判断:判断浆细胞是否为克隆浆细胞需从以下几方面:

1) 浆细胞的形态:形态异常,胞浆量丰富,呈泡沫状,正常浆细胞的车轮状结构和核周淡染区消失,核仁易见。

2) 流式细胞检查:克隆浆细胞除了表达浆细胞的一般标记 CD38 和 CD138 外,还具有 CD56 表达阳性, κ/λ 轻链严重失衡或者倒置。

3) 浆细胞功能的检测:可从免疫球蛋白的测定来分析,克隆浆细胞表现为一种免疫球蛋白明显升高伴有其他免疫球蛋白的下降。

(3) 血免疫球蛋白测定: IgG 97.6g/L (10.13 ~ 15.13g/L), IgM 0.1g/L (0.92 ~ 2.04g/L), IgA 0.2g/L (1.45 ~ 3.45g/L), κ 轻链 <0.273g/L (8.46 ~ 12.38g/L), λ 轻链 62.1g/L (4.3 ~ 6.5g/L)。

结果解读:对于 IgG 型、IgA 型和 IgM 型 MM 来说,免疫球蛋白的测定一般表现为一种明显升高,而其余的免疫球蛋白下降。且在轻链方面,仅表现为一种轻链下降,另一种轻链升高(如无过多游离轻链产生,也可全部从肾脏排泄,两种轻链均不升高)。如果是轻链型或者 IgD、IgE 型,所有的免疫球蛋白不仅不升高,而是明显受抑。因此,遇到免疫球蛋白不高反而降低的患者需要考虑轻链或者 IgD、IgE 型 MM 的可能。

(4) 血清蛋白电泳:在 γ 区发现窄底高峰(M 蛋白)(图 6-0-2A)。

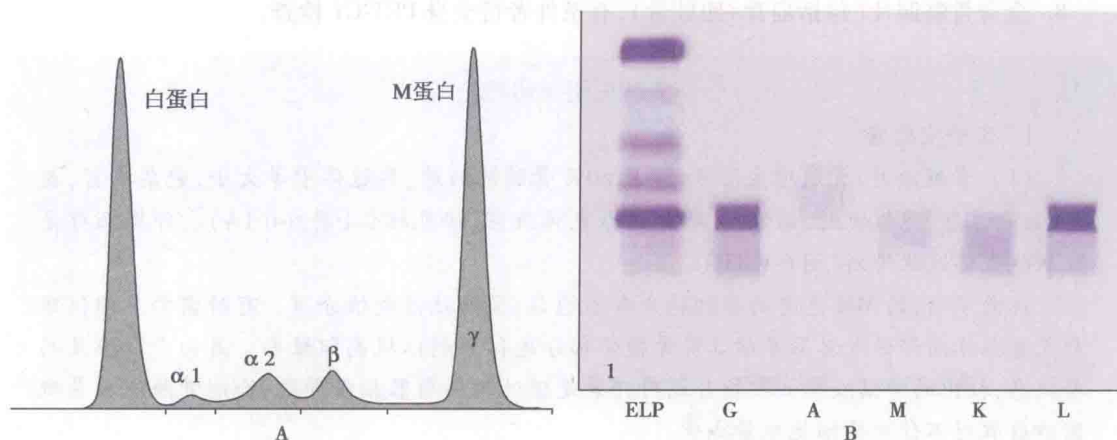


图 6-0-2 患者血清蛋白电泳和血清免疫固定电泳

A:血清蛋白电泳(γ 区域可见 M 峰);B:血清免疫固定电泳(IgG- λ 型)



(5) 免疫固定电泳:血清免疫固定电泳发现单克隆免疫球蛋白 IgG- λ 型(图 6-0-2B), 血本周蛋白电泳阳性(free λ), 尿本周蛋白电泳阳性(free λ)。

电泳结果解读:

1) 血清蛋白电泳:对于 IgG 型、IgA 型和 IgM 型 MM 来说,血清蛋白电泳在 γ 区域或 β 区域发现 M 峰,呈窄底高峰,类似“电视塔”。血清蛋白电泳可对 M 蛋白进行定量检测,但只有在 M 蛋白水平高于一定水平才能检测到,敏感度较低,且不能区别 M 蛋白类型。应注意以下几种情况血清蛋白电泳不会出现 M 峰,如轻链型 MM,因为轻链的分子量小于清蛋白,另外,IgD 型和 IgE 型 MM 由于血清 M 蛋白含量很微,也不能通过血清蛋白电泳检测到 M 蛋白,经过治疗后有效的患者由于 M 蛋白明显降低通过免疫固定电泳仍呈阳性,但不能形成 M 峰。

2) 免疫固定电泳:血清免疫固定电泳敏感度高但不能定量。该方法可对包括轻链型、IgD 型和 IgE 型等各种类型的 MM 进行 M 蛋白类型的定性检测,阳性结果在相应区域出现密集的条带。本例患者在重链 Gamma 区域和轻链 λ 区域见到浓集的条带,显示单克隆免疫球蛋白为阳性(IgG- λ 型)。

(6) 尿微量蛋白测定和 24 小时尿蛋白定量:尿清蛋白 13mg/L(0~30mg/L),尿 κ 轻链 <6.81mg/L(2.4~14.4mg/L),尿 λ 轻链 519mg/L(2.4~14.4mg/L)。24 小时尿蛋白定量 0.85g(0~0.12g)。

结果解读:轻链的分子量为 22.5kD,可以从肾小球自由滤过并被肾小管重吸收,当超出肾小管重吸收的能力后,就会出现蛋白尿,称为溢出性蛋白尿,其蛋白成分为轻链。因此,对于主诉大量泡沫尿但尿常规中蛋白检查阴性或者弱阳性的患者,要考虑溢出性的以轻链为主的蛋白尿。如果尿蛋白以清蛋白为主,则要考虑是否为淀粉样变的可能。

(7) 其他检查

1) β_2 -微球蛋白 8820 μ g/L(0~1150 μ g/L),反映预后的主要指标,为 ISS 分期的重要衡量指标之一。

2) 血清乳酸脱氢酶 320U/L(114~240U/L),反映肿瘤细胞负荷。

3) 血清碱性磷酸酶(ALP)75U/L(0~110U/L)。ALP 是反映成骨活性的指标,而多发性骨髓瘤为破骨功能增强而成骨减弱的一种疾病。因此,对于初治的未经治疗的 MM 患者,其 ALP 水平一般正常甚至是降低的。对新诊断未治疗过的 ALP 升高的患者怀疑 MM 时,一定要谨慎。因为转移癌或炎症伴有骨质破坏的同时,成骨细胞功能一般不受抑制,ALP 一般升高。因此,初诊患者 ALP 的高低是鉴别 MM 与转移癌等的重要指标之一。

4) 染色体核型分析和 FISH 结果:传统的细胞遗传学通过获得有丝分裂中期分裂象来进行显带分析(G 带)。由于骨髓瘤细胞为终末分化细胞,增殖率低,很难获得足够的分裂象,且多发性骨髓瘤浆细胞中复杂核型多见,染色体形态差,仅靠显带技术难以判断,成功率低(为 15%~30%)。FISH 的敏感性高,缺点仅能检测已知的异常。常见的异常为:涉及免疫球蛋白重链(IgH)异位,包括 t(11,14)、t(4;14)、t(14;16)、del(13)、1q21 扩增、13q14 缺失和 del(17p)等。该患者染色体核型为正常核型,FISH 结果示 13q14 缺失、1q21 扩增、t(4;14)均阳性,而 17p-、t(11;14)、t(14;16)、t(14;20)均阴性。

2. 全身骨骼 X 线片 颅盖骨多发骨质破坏,胸 11、胸 9、腰 1 与腰 3 椎体压缩性改变,两侧肱骨、股骨多发溶骨性破坏(图 6-0-3)。

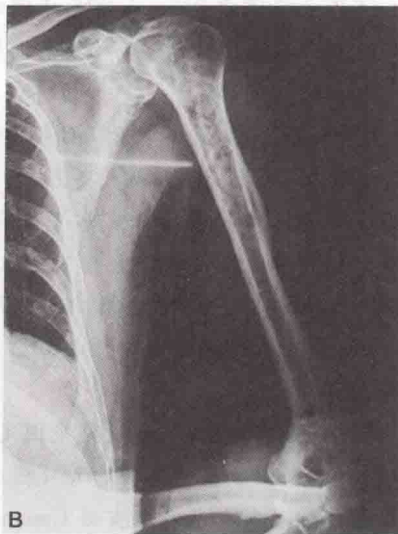


图 6-0-3 患者骨骼照片
A:头颅侧位片;B:左肱骨正位片

【问题3】该患者的诊断是什么？

思路1：MM 诊断标准。

目前国内常用的诊断标准参照《中国多发性骨髓瘤诊治指南》(2008 版),诊断标准如下：

1. 主要标准

(1) 组织活检证明有浆细胞瘤或骨髓涂片检查示浆细胞 >0.30 ,常伴有形态改变。

(2) 单克隆免疫球蛋白(M 蛋白):IgG $>35\text{g/L}$,IgA $>20\text{g/L}$,IgM $>15\text{g/L}$,IgD $>2\text{g/L}$,IgE $>2\text{g/L}$,尿中单克隆 κ 或 λ 轻链 $>1\text{g}/24\text{h}$,并排除淀粉样变。

2. 次要标准

(1) 骨髓检查:浆细胞 $0.10 \sim 0.30$ 。

(2) 单克隆免疫球蛋白或其片段的存在,但低于上述标准。

(3) X 线检查有溶骨性损害和(或)广泛骨质疏松。

(4) 正常免疫球蛋白量降低:IgM $<0.5\text{g/L}$,IgA $<1.0\text{g/L}$,IgG $<6.0\text{g/L}$ 。

凡满足下列任一条件者可诊断为 MM:主要标准(1)+(2);或主要标准(1)+次要标准(2)、(3)、(4)中之一;或主要标准(2)+次要标准(1)、(3)、(4)中之一;或次要标准(1)、(2)+次要标准(3)、(4)中之一。

3. 最低诊断标准(同时符合下列 3 项)

(1) 骨髓恶性浆细胞 ≥ 0.10 或虽 <0.10 ,但证实为克隆性和(或)活检为浆细胞瘤。

(2) 血清和(或)尿出现单克隆免疫球蛋白。

(3) 骨髓瘤相关的器官功能损害(至少 1 项),如血钙水平升高、肾功能损害、贫血、骨质破坏、高黏滞血症、淀粉样变、反复细菌感染等,需证实这些脏器的损害与骨髓瘤相关。

根据上述诊断标准,该患者符合两条主要诊断标准,因此,诊断多发性骨髓瘤明确。

思路2：确定患者分型和分期。

根据 M 蛋白类型,MM 的分型包括以下 8 种:IgG 型、IgA 型、IgM 型、IgD 型、IgE 型、轻链型、双克隆型、不分泌型。无论中国或欧美国家的 MM 患者,IgG 型均为最多见的类型,占 $50\% \sim 60\%$,IgA 型 $15\% \sim 20\%$,轻链型 $15\% \sim 20\%$,IgM 型 $<1\%$,IgD 型 $6\% \sim 10\%$ (此型在中国患者多于欧美国家),IgE 型极为罕见,不分泌型约占 1% ,双克隆型约占 1% 。

在诊断 MM 后,应进行疾病分期。目前常用的分期系统有 Durie-Salmon 分期和 ISS 分期(表



6-0-1 和表 6-0-2)。

表 6-0-1 多发性骨髓瘤 Durie-Salmon 分期

分期	分期标准	瘤细胞数($\times 10^{12}/m^2$)
I 期	符合下述 4 项: (1) 血红蛋白 $>100g/L$ (2) 血清钙 $\leq 3.0mmol/L$ (3) 正常或仅有孤立性骨损害 (4) IgG $<50g/L$ IgA $<30g/L$ 尿轻链 M 蛋白 $<4g/24h$	<0.6
II 期	介于 I 期和 III 期之间	$0.6 \sim 1.2$
III 期	符合下述一项或以上: (1) 血红蛋白 $<85g/L$ (2) 血清钙 $>3.0mmol/L$ (3) 3 处以上骨损害 (4) IgG $>70g/L$ IgA $>50g/L$ 尿轻链 M 蛋白 $>12g/24h$	>1.2

每期根据肾功能变化分为 A、B 两种亚型:A 型:肾功能正常,血清肌酐 $<176.8\mu mol/L$;B 型:肾功能损害,血清肌酐 $\geq 176.8\mu mol/L$

表 6-0-2 国际分期体系 (ISS 分期)

分期	指 标
I 期	血清 β_2 -MG $<3.5mg/L$ 和血清清蛋白 $>35g/L$
II 期	介于 I 期和 III 期之间
III 期	血清 β_2 -MG $>5.5mg/L$

知识点

危险度分层

梅奥中心基于细胞分子遗传预后分层标准,将患者分为标危、中危和高危组 3 组,建议根据危险分层采用不同的治疗方案。危险分层见表 6-0-3。

表 6-0-3 2012 年梅奥中心推荐的 MM 预后分层标准

预后	分层标准
高危	del 17p t(14;16) t(14;20) 基因表达谱(GEP)提示为高危
中危	t(4;14) 传统核型检测为 13 号染色体缺失或亚二倍体浆细胞标记指数 $\geq 3\%$
标危	其他遗传学异常如: 超二倍体 t(11;14) t(6;14)



思路3: 确定患者器官功能损害情况(表6-0-4)。

表6-0-4 多发性骨髓瘤相关器官或组织损伤表现

血钙水平增高	校正血清钙高于正常上限值 0.25mmol/L (1mg/dl) 或 > 2.8mmol/L (11.5 mg/dl)
肾功能损害	血肌酐>176.8μmol/L(2mg/dl)
贫血	正细胞正色素性贫血, Hb<100g/L 或低于正常值 20g/L 以上
骨质破坏	溶骨性损害或严重的骨质疏松或病理性骨折
其他	有症状的高黏血症、淀粉样变、反复细菌感染(≥2次/年)

注:校正公式:校正血清钙(mmol/L) = (40-患者的清蛋白 g/L) × 0.02 + 实际测量钙(mmol/L) 或校正血清钙(mg/dl) = 血清钙测定值(mg/dl) + [40-血清清蛋白浓度(g/dl)] × 0.8

该患者的完整诊断:多发性骨髓瘤(IgG-λ型, Durie-Salmon 分期ⅢB期, ISS 分期Ⅲ期)器官受损情况:贫血、骨骼损害、肾脏损害和高钙血症。

思路4: 鉴别诊断。

1. 单克隆免疫球蛋白(M蛋白)的鉴别诊断

知识点

单克隆免疫球蛋白(M蛋白)的鉴别诊断

临床出现 M 蛋白说明为非生理现象,除 MM 外,以下情况也会出现 M 蛋白,需与之鉴别。

(1) 意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(MGUS):是引起 M 蛋白最常见的原因。诊断 MGUS 需要满足以下4条:①血清单克隆 M 蛋白<30g/L;②骨髓中单克隆浆细胞<10%;③无浆细胞增殖所致的器官和组织损伤;④排除其他 B 细胞增殖性疾病。

(2) Waldenström 巨球蛋白血症(WM):M 蛋白为 IgM,骨髓增殖的细胞为淋巴样浆细胞,流式检查除 CD38、CD138 阳性外,同时有 CD19、CD20 高表达。多无骨质破坏。荧光原位杂交(FISH)检测常无 t(11;14)等 IgH 易位,分子生物学检测常常有 MYD88 L265P 突变。

(3) POEMS 综合征:表现为多发性神经病变、器官肿大、内分泌病、单克隆球蛋白血症及皮肤改变,其中 M 蛋白和神经病变为诊断所必需。

(4) 系统性轻链型淀粉样变性:是单克隆轻链变性、沉积造成的组织和器官的损伤,是引起淀粉样变最为常见的类型,约占所有淀粉样变性的 80% 以上。淀粉样变的诊断分为三个步骤:①确定存在淀粉样物质:具备以下其中一条:刚果红染色阳性、偏振光显微镜发现苹果绿双折光现象、电镜下发现淀粉样纤维;②确定淀粉样物质是轻链:可通过免疫组化、质谱分析的方法证实。血尿免疫固定电泳可作为诊断的佐证。③确定器官受累范围。

(5) 浆细胞白血病:需满足外周血浆细胞>20%,浆细胞绝对值>2.0×10⁹/L,可由 MM 转化而来,也可起病时就表现为浆细胞白血病。

(6) 孤立性骨髓瘤:发生于骨骼或者骨骼以外的单个孤立的浆细胞瘤,诊断主要靠组织学证据。目前孤立性骨髓瘤的诊断必须要行全身 PET-CT 检查。

(7) 髓外浆细胞瘤:发生于骨髓以外的浆细胞肿瘤,血清和(或)尿中含少量或者不含 M 蛋白,浆细胞克隆性增生引起局部肿瘤,骨髓检查正常,骨骼 X 线检查正常,无 MM 相关器官或组织损伤。

(8) 重链病:免疫固定电泳只发现重链成分。

(9) 慢性淋巴细胞白血病:外周血 B 淋巴细胞绝对值≥5.0×10⁹/L,流式提示 CD5、



CD23 表达阳性,CD10 阴性等。

(10) B 细胞淋巴瘤:临床表现多样,诊断需靠病理。

(11) Castleman 病:一般表现为巨大淋巴结增大,多表现为多克隆免疫球蛋白增多,少数出现 M 蛋白。诊断需要靠病理。

(12) 反应性单克隆免疫球蛋白血症:继发于其他疾病的浆细胞增多并伴有免疫球蛋白的分泌增多,反应性免疫球蛋白血症大多为多克隆性,仅少数为单克隆性。可引起继发性免疫球蛋白血症的疾病包括:慢性炎症、自身免疫性疾病、慢性肝病、变态反应性疾病、再生障碍性贫血、骨髓移植术后等。

2. 多发性骨髓瘤和骨转移癌的鉴别诊断 骨转移癌具有如下特点可以和 MM 相鉴别:

①血清碱性磷酸酶(ALP)常升高,为两者鉴别非常重要的一个指标;②X 线片多伴有成骨表现,在溶骨缺损周围有骨密度增加;③骨髓涂片或活检可见成堆癌细胞;④部分患者可查见原发灶。

3. 临床容易误诊或延迟诊断的情况 有些 MM 患者可能因大量蛋白尿或肾功能不全或其他类型肾功能损害而首诊肾内科;有些 MM 患者或以严重心功能不全或心律失常而首诊心内科;有些以骨痛为突出症状而首诊骨外科,还有因合并淀粉样变而以腹泻或胸腹水或反复肺部感染为突出症状而首诊消化内科或呼吸科;还有因椎体破坏导致下肢活动障碍或因合并淀粉样变出现周围神经炎而首诊神经内科。因此,临床需高度警觉以上临床表现为主而分散在各科的 MM 患者。有些老年人可能因骨痛自认为老年骨质疏松或劳损按老年骨质疏松或推拿按摩处理,后者情况可能导致病理性骨折。

知识点

多发性骨髓瘤合并肾功能损害的发病机制和临床表现

肾损害是 MM 最常见和严重的并发症之一。据统计初诊时 30%~40% 的 MM 患者血肌酐高于正常上限,50% 的患者在疾病的进程中出现肾损害,需要透析治疗的晚期肾衰竭的发生率达 10%。在轻链型尤其 lambda 轻链型 MM 中最多见。对中山一院血液科 2000 年 1 月~2007 年 9 月收治 223 例 MM 进行分析,确诊时存在肾功能不全(按 CKD 分期,肌酐清除率<90ml/min 视为肾功能损害)的患者 174 例(78.0%),重度肾功能不全患者 68 例(30.5%)。

1. MM 合并肾损害的病因和机制

(1) M 蛋白:单克隆轻链是导致 MM 肾脏损害的主要原因,约占 90%。游离轻链从肾小球滤过,当超出肾小管重吸收能力时,过多的未被吸收的蛋白就出现在远端肾小管,形成管型堵塞肾小管。

(2) 轻链沉积和淀粉样变:轻链可以轻链沉积症和淀粉样变的形式沉积于肾小球,主要损伤肾小球,因此可引起非选择性蛋白尿,尿蛋白以清蛋白尿为主。淀粉样变沉积的物质为变性的轻链形成纤维状物,刚果红染色阳性。在轻链沉积症中,沉积的物质非纤维状且刚果红染色阴性,需肾活检证实。

(3) 高钙血症和高尿酸血症。

(4) 其他:包括瘤细胞浸润肾脏、反复感染、高黏滞血症、药物的影响(烷化剂、铂类、非甾体消炎止痛药、二膦酸盐、氨基糖苷类抗生素、造影剂)等均可造成肾脏损害。

2. MM 合并肾损害的临床表现 ①蛋白尿:多以轻链为主,合并轻链沉积症和淀粉样变者以清蛋白为主;②肾功能不全:表现为肌酐升高、肌酐清除率下降,严重者出现急性肾功能不全;③肾小管损伤:近端肾小管损伤可导致 Fanconi 综合征,表现为近端肾小管酸中毒、顽固性低钾血症,远端肾小管受损可引起尿崩症。



知识点

多发性骨髓瘤骨质破坏的影像学表现

90%的MM患者合并骨损害,影像学表现:①溶骨性损害:椎体、肋骨、骨盆、颅骨最容易受累,四肢长骨受累也经常可以见到。X线检查可见凿洞状或虫蚀状改变。②普遍性骨质疏松:表现为广泛的骨质密度减低,骨小梁变稀、变细,骨皮质变薄。由于MM多发生于老年人,需与老年性骨质疏松相鉴别,应用骨质疏松作为骨质破坏的诊断依据时要慎重。③病理性骨折:最常见于下胸椎和上腰椎,多表现为压缩性骨折。④骨硬化:非常少见,一般表现为局限性骨质硬化,出现在溶骨性病变周围。

各种影像学检查方法的比较和选择:普通X线的优点在于价格便宜,但敏感度较低,只有在骨量减少30%以上时才能检查出改变,患者易被漏诊。磁共振(MRI)可以很好地反映椎体受累情况。CT片对于肋骨、头颅骨敏感度较高。正电子发射计算机断层成像CT(PET-CT)敏感,且可直接反映受累病变的代谢程度,有助于判断预后,但费用高。对于孤立性MM的诊断必须做全身PET-CT检查。放射性核素骨扫描主要反映成骨活性,不能反映破骨活性,而MM的发病机制为破骨活性增加,而成骨降低,因此不能反映MM患者的骨骼受累情况,不推荐应用。

【问题4】所有诊断为MM的患者均要接受化疗吗?

对于有症状的MM,应接受系统治疗。对于孤立性骨髓瘤,建议给予局部放疗,之后定期检测下述相关指标。对于无症状骨髓瘤或者DS分期为I期的,不建议化疗,除非进行临床试验。每3个月复查相关指标:包括肌酐、清蛋白、乳酸脱氢酶、血钙、 β_2 -微球蛋白、血清免疫球蛋白定量、血清蛋白电泳及血清免疫固定电泳、24小时尿总蛋白、尿蛋白电泳及尿免疫固定电泳。血清FLC有助于判断疾病进展。骨骼检查每年1次或有临床症状时进行。

【问题5】该患者如何治疗?

思路1:首先处理MM急症。

1. 高钙血症 对新诊断的多发性骨髓瘤、经治疗未得到控制以及复发患者均必须行急诊生化的检查以判断有无合并高钙血症。高钙血症的定义是经清蛋白校正的血钙 $>2.8\text{mmol/L}$ 。

处理:

(1) 水化、利尿:补液(强调必须是生理盐水)2000~3000ml/d;保持尿量 $>1500\text{ml/d}$ 。

(2) 使用双膦酸盐:使用二代或三代双膦酸盐,如帕米膦酸二钠或唑来膦酸。但需兼顾患者肾功能,如血Cr $<265\mu\text{mol/L}$,可全量使用,如 $\geq 265\mu\text{mol/L}$,则根据肌酐清除率调整双膦酸盐用量;口服氯膦酸盐起不到降血钙的作用,不建议应用。

(3) 糖皮质激素:地塞米松20mg/d。

(4) 血液透析:如经上述方法仍不能下降者,可考虑行血液透析。

(5) 尽快针对原发病进行治疗,目前认为硼替佐米对快速降低血钙作用显著。

2. 严重的高黏滞血症 当血IgG $\geq 80\text{g/L}$ 、IgA $\geq 50\text{g/L}$ 和IgM $\geq 30\text{g/L}$ 时,患者可出现严重的高黏滞血症,如意识障碍、冠状动脉供血不足、心力衰竭、严重的出血倾向,此时应该紧急行血浆置换。

思路2:向患者介绍MM的治疗现状。

重点介绍含新药(硼替佐米、雷利度胺和沙利度胺)的联合化疗方案序贯自体造血干细胞移植,目前该方法使MM中位生存期由传统治疗年代的3年延长到大于6年。多发性骨髓瘤的治疗是一项系统工程,治疗分为诱导治疗联合或不联合自体造血干细胞移植、巩固治疗和维持治疗。MM目前虽然不能治愈,但已逐渐成为一种可控制的慢性疾病。大部分患者在新



药联合移植年代,寿命已经明显延长,生活质量也明显提高。部分已实现将恶性病转变为像高血压、糖尿病等慢性病的目标。鼓励患者正确面对疾病,积极配合治疗,树立战胜疾病的信心。

思路 3: 为患者制订治疗策略。

该患者为年轻的(<65岁)新诊断MM患者,宜首选含新药如硼替佐米的诱导化疗序贯自体造血干细胞移植的治疗方案。移植前首先应用含硼替佐米的方案诱导治疗4个疗程,达到最佳疗效(最好达完全缓解)即进行自体造血干细胞移植。移植后给予巩固治疗或直接进入维持治疗,维持治疗需要长期进行。

思路 4: 如何为该患者选择治疗方案?

1. 诱导治疗 可选择以下方案之一诱导治疗,一般需4个疗程。具体方案:

- 1) BD±T 方案(硼替佐米+地塞米松±沙利度胺)
- 2) PAD 方案(硼替佐米+脂质体阿霉素+地塞米松)
- 3) VDDT 方案(硼替佐米+脂质体阿霉素+地塞米松+沙利度胺)
- 4) TD 方案(沙利度胺+地塞米松)
- 5) VRD 方案(硼替佐米+来那度胺+地塞米松)
- 6) Rd 方案(来那度胺+地塞米松)
- 7) VAD 方案(长春新碱+阿霉素+地塞米松)
- 8) DVD(脂质体阿霉素+长春新碱+地塞米松)

以新药为基础的联合化疗诱导缓解的疗效明显高于传统化疗(VAD、DVD),目前国际已经摒弃传统方案作为移植前的诱导治疗。

2. 自体造血干细胞移植 自体造血干细胞移植常在有效化疗4个疗程后进行,移植前获得VGPR以下疗效的患者,可进行第二次自体干细胞移植,第二次移植需在第一次移植后6个月内进行;移植前疗效与移植后疗效密切相关,一般移植前疗效越好,移植后疗效就越好。

3. 巩固治疗 巩固治疗可通过短时间给药快速提高移植后患者的缓解率和缓解质量,而好的缓解率和缓解质量同患者的PFS和OS密切相关。有条件者在自体造血干细胞移植后可进行巩固治疗2~4个疗程。

4. 维持治疗是指通过长期给药,维持治疗后所取得的缓解水平,目的是降低复发风险,延长PFS和OS。接受自体造血干细胞移植者在移植后造血重建恢复时进行。如果在干细胞移植后进行巩固治疗,维持治疗在巩固治疗后进行。

维持治疗的作用已经得到血液学家的共识,但维持治疗方案的选择目前尚无定论。研究显示不同的M蛋白类型应选择不同的维持治疗方案,对患者进行个体化的维持治疗,IgG型选择沙利度胺200mg,QN维持治疗,轻链型选择干扰素300MIU,每周3次,半年后减为每周2次,IgA、IgD型选择沙利度胺和干扰素联合维持治疗。对于不能耐受上述药物的,可选用来那度胺进行维持治疗。

【问题6】该患者如何治疗?

1. 急症的处理 患者入院时存在高钙血症,立即给予水化(生理盐水2000ml/d)、利尿、地塞米松20mg降血钙处理(因其血肌酐403μmol/L,不能应用静脉二膦酸盐)。入院第一天和第二天各给予血浆置换一次。尽快完善各项检查,第三天开始给予针对原发病的治疗。

2. 诱导治疗 该患者年龄<65岁,除肾功能考虑为原发病的原因受损外,无其他重要脏器功能损害。因此,该患者选择了含硼替佐米的联合化疗序贯自体造血干细胞移植方案。诱导治疗方案选择PAD方案(硼替佐米1.3mg/m²,第1、4、8、11天,静脉注射;脂质体阿霉素40mg/m²,



第4天,静脉滴注;地塞米松 20mg/d,第1~4天,静脉滴注)。每个疗程结束后均进行相应治疗的检测,共进行4个疗程方案化疗。4个疗程 PAD 诱导治疗结束后,评价疗效为 CR。

3. 自体造血干细胞移植

(1) 外周血造血干细胞动员和采集:采用大剂量 CTX+G-CSF 方案动员,CTX 3.0g/m²,第1天;G-CSF 300μg/d,第2天起,患者动员第7天进入粒细胞缺乏,第11天行造血干细胞采集。采集单个核细胞(MNC)为 4.8×10⁸/kg,CD34⁺细胞为 4.3×10⁶/kg。

(2) 自体外周血造血干细胞移植:预处理方案为左旋苯丙氨酸氮芥 200mg/m²,该患者初诊时血肌酐为 406μmol/L,经过一疗程 PAD 方案化疗后血肌酐即降为正常,因此无需调整左旋苯丙氨酸氮芥用量。患者的白细胞于+11天重建,PLT 于+12天重建。

4. 维持治疗 患者在移植后1个月复查骨髓瘤各项指标,疗效评价为 CR,血象恢复至正常范围。于移植1个月后开始加用沙利度胺 200mg QN 维持治疗。

【问题7】治疗中还有哪些问题?

1. 患者如为原发耐药,该如何处理?①换用未用过的新方案,如能获得 PR 及以上疗效者,条件合适者尽快行自体干细胞移植;②符合临床试验者,进入临床试验。

2. 患者如果复发,该选择何种治疗方案?自体移植后复发:使用以前未使用的、含新药的方案,可考虑再次行自体或异基因造血干细胞移植。

3. MM 并发症处理

(1) 骨髓瘤骨病

1) 使用口服或静脉的双膦酸盐药物,总使用时间至少维持2年。

2) 在有长骨病理性骨折或脊柱骨折压迫脊髓可行手术治疗,有症状的脊柱压缩性骨折可行脊柱后凸成形术。

3) 止痛:尽量不用 NSAIDs,可用吗啡类药物。

4) 放疗:低剂量放疗科用于不能控制的疼痛、即将发生的病理性骨折或即将发生的脊髓压迫,因放疗会影响干细胞的采集,因此放疗尽可能放在采集干细胞之后进行。

5) 原发病的治疗:效果最肯定。

(2) 肾功能不全:①水化碱化利尿:减少尿酸形成和促进尿酸排泄;②有肾衰竭者,应积极透析;③慎用非甾体类消炎镇痛药和对肾功能有损害的抗生素(如氨基糖苷类、糖肽类等);④禁止使用造影剂;⑤应用二膦酸盐期间应密切监测肾功能。

(3) 高钙血症:见 MM 急症的处理部分。

(4) 贫血:可考虑促红细胞生成素治疗,必要时给予成分输血。

(5) 感染:积极治疗各种感染,按免疫低下原则进行处理。

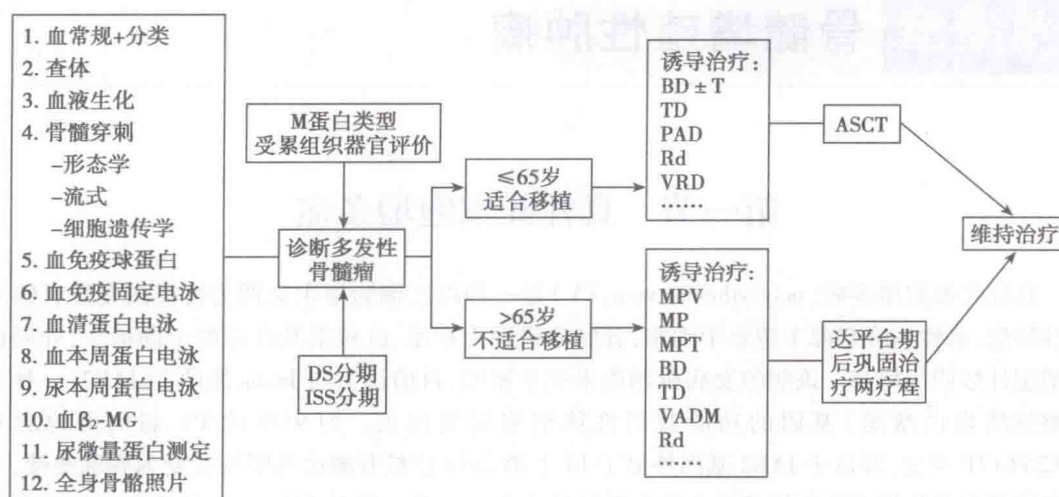
(6) 高黏滞血症:见 MM 急症的处理部分。

患者后续治疗和监测

患者经诱导治疗、造血干细胞移植进入维持治疗后,定期进行疾病的监测。告知患者维持治疗的重要性。进入维持治疗后第一年应每3个月进行 MM 各项指标的检测,进入第二年后每隔半年进行上述指标的检测。每个月应用二膦酸盐治疗骨髓瘤骨病,共两年。



【MM 诊治流程图】



(李娟)

参考文献

1. 中国多发性骨髓瘤诊治指南. 中华内科杂志, 2008, 47(10): 869-872.
2. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia, 2006, 20(9): 1467-1473.
3. 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国多发性骨髓瘤工作组. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2013年修订). 中华内科杂志, 2013, 52(9): 791-795.

第七章 骨髓增殖性肿瘤

第一节 真性红细胞增多症

真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)是一种以红细胞增生失调为特征的慢性骨髓增殖性肿瘤,恶性克隆起源于造血干细胞,骨髓象表现为粒系、巨核系及红系的全髓增生,外周血红细胞计数明显增高。该病的发病机制尚未完全阐明,目前认为与 Janus 激酶 2(JAK2,一种胞内酪氨酸蛋白激酶)基因的功能获得性体细胞突变相关。约 95% 的 PV 病例可检测到 JAK2V617F 突变,即位于 JAK2 基因外显子 14 上第 1849 位核苷酸由鸟嘌呤突变为胸腺嘧啶,导致基因编码产物第 617 位氨基酸由缬氨酸替换为苯丙氨酸。另外 2%~5% 的病例可检测到携带其他类型的位于外显子 12 上的突变,称为 JAK2V,导致 JAK 相关特异性受体的酪氨酸磷酸化活性持续增强,相应地持续激活 JAK-STAT 信号途径,使粒、红、巨等髓系细胞对细胞因子的反应增强,且红细胞增殖不再依赖于红细胞生成素(EPO),从而发生 PV。

PV 的临床表现与红细胞总容积增多,血液黏滞度增高,全身各脏器血流缓慢和组织缺血缺氧相关。该病起病隐匿,常在发病数年后才出现症状,进展缓慢,中位生存期常>10 年,血栓栓塞及出血是最为常见的死亡原因。病程可观察到 3 个阶段:①红细胞增殖前驱期:红细胞计数轻度增高,可能无法确诊;②红细胞显性增殖期:红细胞计数显著增高,并出现临床症状;③过度增殖期:即 PV 所致骨髓纤维化期,往往伴随全血细胞减少及相应的临床表现,少数病例可能向急性髓细胞白血病转化。

首次门诊记录

患者男性,68 岁,因“体检发现红细胞增高 10 个月”就诊。10 个月前,年度体检血常规示 WBC $12 \times 10^9/L$,Hb 180g/L,PLT $390 \times 10^9/L$ 。3 个月前,在社区医院复查血常规:WBC $14 \times 10^9/L$,Hb 183g/L,PLT $482 \times 10^9/L$ 。诉轻度头痛,皮肤瘙痒,体重无减轻,大小便正常。既往体健,无高原旅居史,无毒物、放射线接触史,无烟酒嗜好,家族史无特殊。

【问题 1】该患者应考虑哪些可能的诊断?

思路 1: RBC 和 Hb 增高是非特异的血细胞计数异常指标,该患者同时伴有 WBC 和(或)PLT 增高,要考虑血液系统疾病,特别是骨髓增殖性肿瘤,如真性红细胞增多症。但需注意排除继发性红细胞增多及相对性红细胞增多(假性)。

思路 2: 问诊应着重询问是否存在可能致乏氧的慢性疾病史,如长期大量吸烟或高原生活史;注意是否存在可能异常分泌 EPO 的肿瘤,如某些类型的肝癌;是否存在大量体液丧失、导致血液浓缩的临床情况。

【问题 2】为明确诊断,需进行哪些检查?

思路 1: 查体:神志清楚,皮肤黏膜轻度充血,面色潮红,面颊部及口唇轻度发绀,全身浅表淋巴结未触及肿大,胸骨中下段无压痛,心肺听诊未闻及异常,肝肋下未触及肿大,脾肋下 1cm,血压 160/110mmHg。

思路 2: 辅助检查

1. 全血细胞计数 WBC $11 \times 10^9/L$,RBC $5 \times 10^{12}/L$,Hb 185g/L,PLT $463 \times 10^9/L$,白细胞分类:中性粒细胞 71%,单核细胞 6%,嗜碱性粒细胞 2%,嗜酸性粒细胞 1%,淋巴细胞 20%。



2. 血清 EPO 浓度 是否存在红细胞绝对增多导致的机体 EPO 浓度反馈性减低。
3. 骨髓涂片+活检 形态学+铁染色+组织学(网状纤维染色)。
4. 细胞遗传学 染色体核型分析。
5. 分子遗传学 检测有无 BCR-ABL 融合基因和 JAK2V。
6. 胸部影像学、超声检查 有无脏器肿大及占位性疾病。

思路 3: 初次接诊思维:患者常规体检发现红细胞增多,且已有较长时间的随访,证实红细胞绝对数及血红蛋白量进行性升高,伴随 WBC 与 PLT 的增高。查体血压增高,脾大。患者无肿瘤病史、无乏氧状况的伴随,并且无应激状况,应高度怀疑骨髓增殖性肿瘤,需要进一步明确红细胞增多是否为内源性,有无 EPO 的异位分泌,评价骨髓增生情况、有无遗传学异常。

知识点

真性红细胞增多症的鉴别诊断

1. 继发性红细胞增多症 长期吸烟、高原居住、右至左分流的先天性心脏病、慢性阻塞性肺疾患、高亲和力血红蛋白血症等慢性乏氧状态引起 EPO 增高,或肾母细胞瘤、肝癌等实体肿瘤引起的 EPO 或 EPO 样物质生成,进而导致红细胞继发性增多,常伴有与原发病相应的临床表现。

2. 相对性红细胞增多症 严重呕吐、腹泻、大量出汗、严重烧伤、休克等引起血浆容量减少导致的血液浓缩、相对性红细胞增多,有明确的相应病史。

3. 其他骨髓增殖性肿瘤

(1) 原发性血小板增多症:骨髓以巨核细胞过度增殖为主、外周血血小板显著增多, $>600 \times 10^9/L$,伴血小板功能异常,血细胞比容 <0.4 ,红细胞容量正常,常伴有脾大,约 50% 患者 JAK2V617F 阳性,Ph 染色体和 BCR-ABL 融合基因阴性。

(2) 原发性骨髓纤维化:脾大显著,骨髓常“干抽”,骨髓活检病理示网硬蛋白或胶原纤维显著增生,网硬纤维染色(++)(+++),外周血常见幼红幼粒细胞和泪滴样红细胞,约 50% 患者 JAK2V617F 阳性或具有其他克隆性标志(如 MPL W515K/L),但 Ph 染色体和 BCR-ABL 融合基因均为阴性。

4. 慢性髓细胞白血病 过去也归为骨髓增殖性疾病,因其独特的发病机制和临床过程,现已单独列出。费城染色体[Ph,t(9;22)]和 BCR-ABL 融合基因是其特征性细胞遗传学的分子学改变。慢性期血象以成熟中性粒细胞增高为主,可伴血小板增高和轻度红细胞增高。

第二次门诊记录

辅助检查结果回报:

1. 血清 EPO 浓度 1.6 mU/ml (实验室正常范围 $2.59 \sim 18.5 \text{ mU/ml}$)。
2. 骨髓涂片 骨髓增生明显活跃,粒、红、巨三系均显著增生,粒、红两系各阶段细胞分类大致正常。巨核细胞 190 个/全片。可染铁减少:细胞内铁(++),细胞外铁(-)(图 7-1-1)。
3. 骨髓活检 造血细胞增生活跃,网状纤维染色阴性。
4. 细胞遗传学 $46,XY,+8[6]/46,XY[14]$ (图 7-1-2)。
5. 分子遗传学 BCR-ABL mRNA 阴性,JAK2V617F 杂合突变(图 7-1-3)。
6. 胸部影像学、超声检查 脾大,未见占位性疾病。

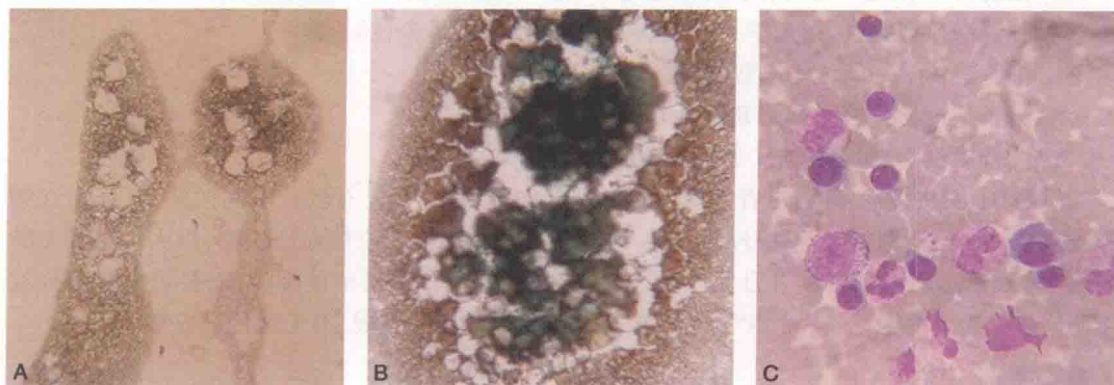


图 7-1-1 骨髓涂片

A. 细胞外铁阴性; B. 正常铁染色对照+++; C. 瑞氏染色

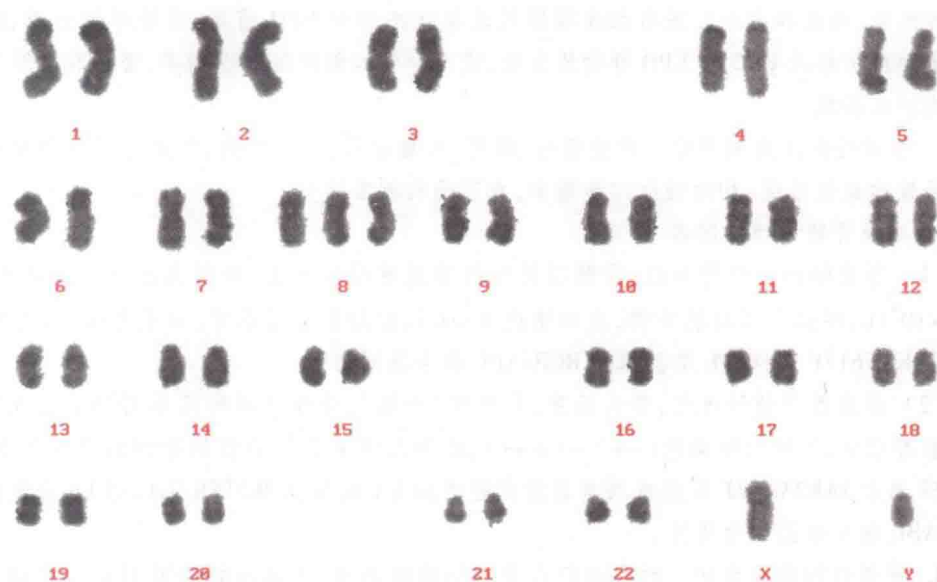


图 7-1-2 患者骨髓染色体核型分析(R显带法)

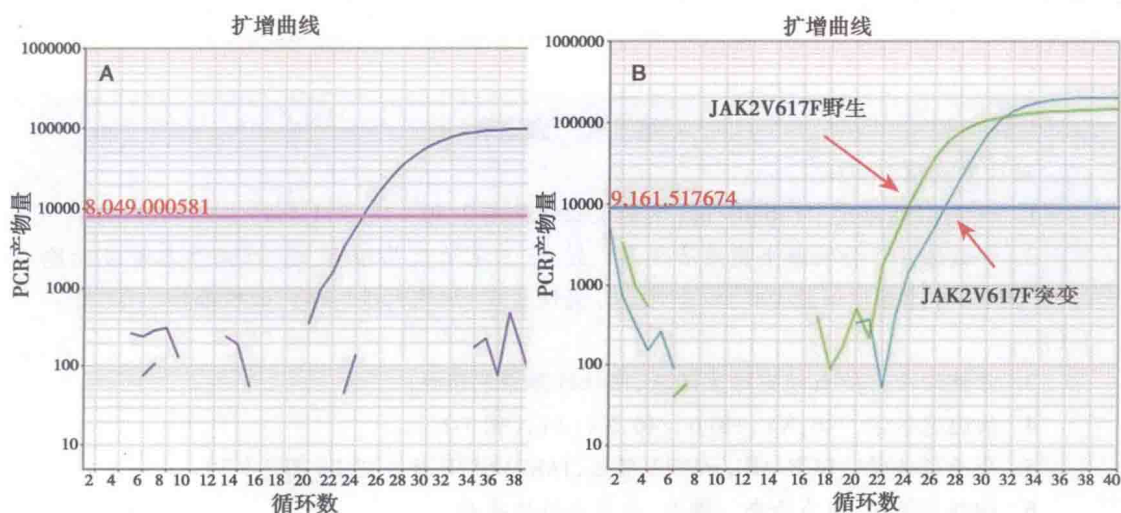


图 7-1-3 MPN 相关基因检测

A. BCR-ABL 阴性; B. JAK2V617F 杂合突变



【问题3】该患者的诊断是什么？

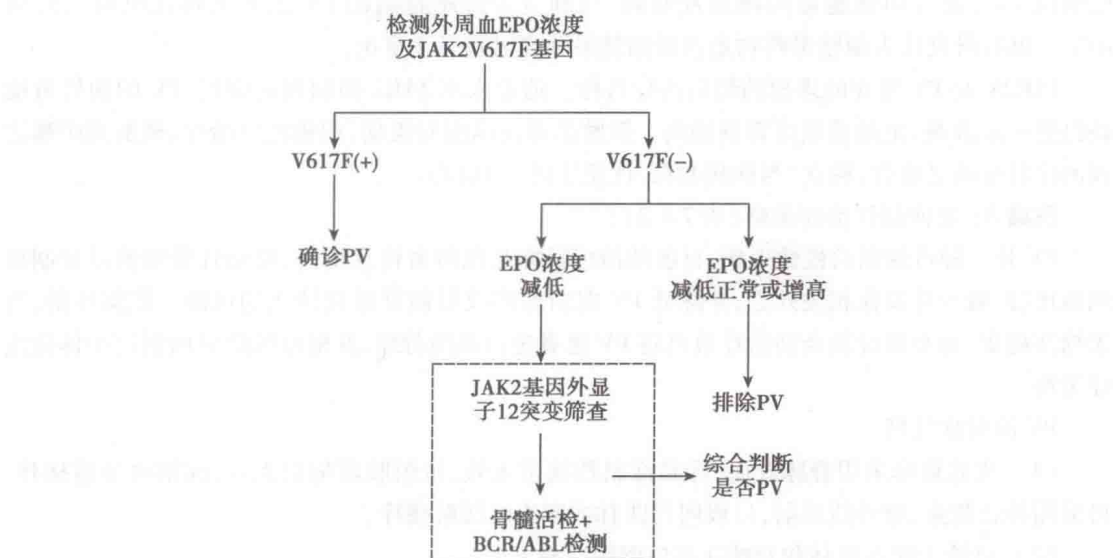
思路：根据 RBC/Hb 增高伴 WBC、PLT 增高，脾大，骨髓活检及涂片均提示“全髓增生”而不是以巨核系细胞增生为主，可与原发性血小板增多症早期鉴别；骨髓活检无明显纤维化，可除外原发性骨髓纤维化；JAK2V617F 基因突变而 Ph 染色体/BCR-ABL 阴性，可除外慢性髓细胞白血病。参照 2008 WHO 诊断标准可确诊为 MPN-PV（表 7-1-1）。

表 7-1-1 真性红细胞增多症诊断标准 (WHO 2008)

主要标准		次要标准
1	(1) 血红蛋白浓度增高,男性大于 185g/L, 女性大于 165g/L 或(2) 其他红细胞容量增高依据: 1) 高于正常平均标准值的 25% 2) 血红蛋白量或血细胞比容处于检测范围的 99% 以上,至少男性大于 170g/L, 女性大于 150g/L 且超出基线 20g/L	骨髓活检显示不符合年龄的全髓增殖,粒系、红系及巨核系均增生显著活跃
2	检测到 JAK2V617F,或其他相近的功能性突变,例如 JAK2 基因外显子 12 相关突变	血清促红细胞生成素浓度低于正常
3		体外内源性红系克隆形成

注:符合主要标准 1+2 和次要标准中任何 1 项;符合主要标准 1 再加次要标准中任何 2 项均可诊断

【PV 的确诊流程】



【问题4】PV 如何治疗？

思路 1：向患者介绍 PV 的临床表现及并发症,帮助患者了解疾病、加强自我健康管理。



知识点

真性红细胞增多症的临床表现

1. 皮肤颜色改变 PV 患者红细胞增多,皮肤和黏膜显著充血(呈红紫色),尤以面颊、唇、舌、耳、鼻尖、颈部和上肢末端(指趾及大小鱼际)为甚。
2. 神经系统表现 PV 发病年龄相对较高,患者往往血管条件不良,疾病所伴随的高血容量及高血细胞比容使得血液黏滞度不断增高,约半数病例会有高血压,还可出现头痛、眩晕、疲乏、耳鸣、眼花、健忘等类似神经症症状。
3. 血栓、栓塞 当血流显著缓慢尤其伴有血小板增多时,可有血栓形成、梗塞或静脉炎。血栓形成最常见于四肢、脑及冠状血管,可造成严重的神经系统损伤。
4. 出血 由于血管充血、内膜损伤以及血小板第3因子减少、血块回缩不良等原因,可有出血倾向。特别是血小板计数大于1000以上时,反而促进出血。
5. 其他 本病嗜碱性粒细胞也增多,嗜碱颗粒富含的组胺释放可能刺激胃腺壁细胞过多分泌胃酸,从而导致消化性溃疡,或刺激皮肤有明显瘙痒症。

思路2: 介绍 PV 的预后。

PV 中位生存时间可达10年以上,死亡的原因主要为出血及血栓形成,还有约20%源于疾病进展向骨髓纤维化、急性髓细胞白血病转化。绝大部分患者只要控制血容量及红细胞容量接近正常,避免继发出血及血栓栓塞,总生存期可与相应年龄组的正常人相似。已有的研究认为 JAK2 突变对血管事件的发生没有预测价值,但仍无法明确其对 PV 患者生存期的影响。现行治疗方法不能阻止疾病进展,有研究认为未应用骨髓细胞毒药物的 PV 患者继发 MDS 或 AML 的比例仅2%,而应用细胞毒药物如羟基脲、马利兰等抑制骨髓的 PV 患者则转化风险上升至10%。也有研究认为细胞毒药物是否增加髓系肿瘤风险尚无定论。

JAK2V 是 PV 潜在的理想的靶向治疗目标。随着未来 JAK2 抑制剂的应用,PV 的预后可能获得进一步改观,生活质量可得到提高。鼓励患者正确面对疾病,积极配合治疗,理解遵医嘱达到治疗目标的必要性,树立“与疾病共存,优质生活”的信心。

思路3: 如何制订治疗策略(表7-1-2)?

PV 是一种可控制的慢性疾病,目前的治疗目标是预防血栓及出血、抑制骨髓增殖以控制血细胞比容,减少并发症相关死亡,并降低 PV 向白血病及骨髓纤维化转化的风险。依据年龄、有无栓塞病史、血小板计数及初治疗效可将 PV 患者进行风险分组,并根据风险导向制订个体化治疗策略。

PV 的对症处理:

(1) 皮肤瘙痒采用静脉放血/骨髓抑制药物常无效,抗组胺药物也无效,沐浴可加重瘙痒。可采用补骨脂素、紫外线照射,口服阿司匹林或赛庚啶缓解瘙痒。

(2) 可给予阿司匹林和双嘧达莫口服预防栓塞。

表 7-1-2 真性红细胞增多症的风险分层及相应治疗

风险分层	PV 患者治疗策略	孕期 PV 患者治疗策略
低危组,无血小板增高(年龄<60岁且无栓塞病史)	低剂量阿司匹林+静脉放血	低剂量阿司匹林+静脉放血
低危组,伴血小板增高(年龄<60岁、无栓塞病史且血小板计数>1000×10 ⁹ /L)	低剂量阿司匹林(瑞斯托霉素辅因子活性大于30%)+静脉放血	低剂量阿司匹林(瑞斯托霉素辅因子活性大于30%)+静脉放血



续表

风险分层	PV 患者治疗策略	孕期 PV 患者治疗策略
高危组[年龄 ≥ 60 岁和(或)有 栓塞病史]	低剂量阿司匹林+静脉放血+羟 基脲	低剂量阿司匹林+静脉放血 +IFN- α
高危耐药组(羟基脲)	低剂量阿司匹林+干扰素(年龄 $<$ 65岁)或马利兰(年龄 ≥ 65 岁)	低剂量阿司匹林+静脉放血 +IFN- α

思路 4: 该患者如何选择适合的一线治疗?

该患者年龄大于 60 岁,处于红细胞显性增殖期,尚未继发骨髓纤维化,既往亦未曾接受过相应治疗,故治疗方案采取少量静脉放血(200ml),口服低剂量阿司匹林联合骨髓抑制药物,控制 Hct 降至正常后维持全血细胞计数略高于正常即可。给予肠溶阿司匹林 100mg 口服每晚 1 次,羟基脲 0.5g 口服 每日 2 次。如有机会参加 JAK2 抑制剂的临床药物试验,建议参加临床试验。

后续门诊追踪

患者在诊断后即开始应用羟基脲 0.5g,口服,2 次/日+肠溶阿司匹林 100mg,口服,1 次/晚,无任何不适主诉。治疗 2 个月时外周血常规示基本正常,头晕、皮肤瘙痒症状消失。羟基脲减量至 0.5g,1 次/日。继续治疗 10 个月,社区医院随访血常规示白细胞、血红蛋白量及血小板逐渐进行性上升,且发生两次小脑梗死,经治疗痊愈。再次门诊就诊: WBC $12.3 \times 10^9/L$, RBC $5.13 \times 10^{12}/L$, Hb 173g/L, PLT $401 \times 10^9/L$ 。

【问题 5】治疗的疗效评估与方案调整。

思路 1: 患者病情发生波动,并出现栓塞,可尝试改用重组人干扰素 α (rh-IFN- α) 300 万 U,皮下注射,每周 3 次,控制目标为 Hct 低于 45%。当血红蛋白,血细胞比容达到正常范围后,干扰素可以逐渐减少至每周两次维持,至少 6~12 个月,可维持 2 年以上。应用于干扰素早期常发生发热、畏寒、全身酸痛等流感样症状,见于约 50% 的患者,通常可应用解热镇痛药对症治疗,多数在 1~2 周后逐渐耐受,但有约 25% 的患者不能耐受,应当停药。

思路 2: 如果经干扰素治疗 1~2 年后,以低剂量的干扰素能达到持续缓解,国外也有报道可停药。如不能耐受干扰素,可羟基脲加量,待血液学指标降至正常后再逐渐减量至最小有效维持量。

(王健民)

参考文献

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008:40-43.
2. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol, 2013, 88: 508-516.
3. Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. Journal of clinical oncology. J Clin Oncol, 2011, 29(5): 573-582.
4. Tiziano Barbui, Ayalew Tefferi. Myeloproliferative neoplasms: Critical concepts and management. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2012.



第二节 原发性血小板增多症

原发性血小板增多症(essential thrombocythaemia, ET),也称为出血性血小板增多症,是一种以巨核细胞增生为主的造血干细胞克隆性疾病。发病率为(1~2.5)/100 000人,多见于50岁以上的中老年人,偶尔有儿童病例,发病没有显著的性别差异,主要临床表现为血小板持续性增多,脾大,出血或血栓形成。该病确切的发病原因还不清楚,发病机制可能与血小板生成素(thrombopoietin, TPO)和血小板生成素受体(thrombopoietin receptor, TPOR, 亦称 MPL)的改变、基因的异常激活有关。大约50%的患者有JAK2V617F基因突变,为位于9号染色体短臂(9p24)的JAK2基因第14号外显子的第1849位核苷酸由鸟嘌呤(G)突变成胸腺嘧啶(T),导致所编码的JAK2蛋白第617位的缬氨酸(V)变成苯丙氨酸(F),在ET中JAK2V617F主要是杂合突变。新近发现,在JAK2基因突变阴性的ET患者中,有70%~80%可以检测到钙网蛋白(calreticulin, CALR)基因突变,突变位点主要集中在该基因的第9外显子。该病进展缓慢,多年保持良性过程,约10%的患者有可能转化为其他类型的骨髓增殖性肿瘤。

首次门诊记录

患者女性,58岁,因“体检发现血小板增高2个月”就诊入院。2个月前患者因反复头晕、乏力就诊,体检查血压120/72mmHg,血常规:WBC $13.2 \times 10^9/L$, Hb 118g/L, PLT $1020 \times 10^9/L$,颅脑CT未见明显异常。其后患者服用“中药”治疗,头晕、乏力症状有所好转。今复查血常规:WBC $15.7 \times 10^9/L$, Hb 112g/L, PLT $955 \times 10^9/L$ 。患者平素食欲、睡眠好,大小便正常,体重无明显减轻。既往体健,无毒品、放射线接触史,无烟酒嗜好,家族史无特殊。

【问题1】上述病史,该患者怀疑的诊断有哪些?

思路1:患者查血常规发现PLT持续性显著增高,与头晕、乏力症状无明显相关,PLT增高是非特异的血细胞计数指标,要结合病史、症状和体征,首先考虑反应性血小板增多,例如感染、肿瘤、大量出血后、脾切除后或使用肾上腺素后等;然后考虑与血小板增高相关的血液系统疾病,如骨髓增殖性肿瘤,包括慢性髓细胞白血病(CML)和骨髓纤维化等;排除了继发性血小板增多后才能诊断原发性血小板增多症。

思路2:问诊时应着重询问是否有感染性疾病史、服药史、外伤史、手术史,是否有乏力、低热、盗汗、左上腹饱胀、体重下降等症状。查体时应注意有无淋巴结、肝、脾大等体征。行血常规检查时,必须加做血涂片白细胞分类。

【问题2】为明确诊断,需进行哪些检查?

思路1:查体:一般情况好,全身浅表淋巴结未及肿大。胸骨无压痛。腹部外形正常,柔软,无压痛及反跳痛。肝脾肋下未触及。

思路2:实验室及辅助检查。

1. 血常规+白细胞分类 WBC $15.7 \times 10^9/L$, Hb 112g/L, PLT $955 \times 10^9/L$, 白细胞分类:中性杆状核细胞2%,中性分叶核细胞48%,单核细胞4%,嗜碱性粒细胞1%,嗜酸性粒细胞8%,淋巴细胞37%(图7-2-1)。

2. 血液生化、凝血象。

3. 骨髓检查 形态学及细胞遗传学(G或R显带法检查染色体)。

4. 分子生物学检查 BCR-ABL融合基因和JAK2V617F突变、CALR及MPL基因突变(骨髓或外周血标本均可)。

5. 全腹B超。

思路3:临床思维:患者系中老年女性,2个月前因“头晕、乏力”就诊时发现PLT显著增高,

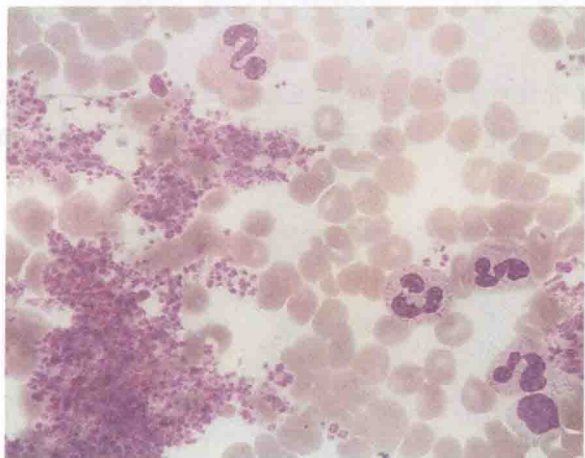


图 7-2-1 外周血涂片(涂片中血小板聚集成堆、大小不一)

颅脑 CT 检查排除了脑部疾病可能,经中药治疗后非特异性症状头晕、乏力好转,但复查 PLT 仍高。患者无肿瘤病史、特殊服药史及外伤手术史,没有继发性 PLT 增高的基础病,PLT 显著增高伴有轻度的 WBC 增高,不能以类白血病反应解释,应高度怀疑骨髓增殖性肿瘤,需要进行细胞形态学、遗传学和分子学检查(检测 BCR-ABL 融合基因和 JAK2V617F、CALR 及 MPL 基因突变等)做鉴别诊断。

知识点

血小板增多症的鉴别诊断

1. 继发性血小板增多症 见于感染、药物、妊娠、恶性肿瘤、应激状态等有相应原发病的临床表现。伴有 PLT 增高,但很少 $>600\times 10^9/L$,更少见 $>1000\times 10^9/L$,且为一过性增高,原发病控制后血象恢复正常。Ph 染色体、BCR-ABL 融合基因和 JAK2V617F 基因突变均为阴性。

2. 与血小板增高有关的骨髓增殖性肿瘤

(1) 慢性髓性白血病(CML):常表现为 WBC 增高、核左移和脾大,部分病例 PLT 数可显著增高 $>1000\times 10^9/L$,可通过血象、骨髓象加以鉴别,并且具有特征性的细胞遗传学和分子学标志:Ph 染色体和 BCR-ABL 融合基因阳性。

(2) 骨髓增殖性肿瘤/骨髓增生异常综合征(MPN/MDS):根据 2008 年 WHO 分型 MPN 除 ET 外主要还包括:真性红细胞增多症和骨髓纤维化。真性红细胞增多症以红细胞增多为突出表现;骨髓纤维化患者的外周血有幼红、幼粒细胞,红细胞大小不等及见到泪滴样红细胞,骨髓大多干抽,骨髓活检有纤维化的表现;MDS 经常伴发贫血,骨髓象虽然巨核细胞在数量上是增多的,但通常有体积偏小、分叶少等病态造血现象。部分患者有 5q 等细胞遗传学特征。

(3) 原发性血小板增多症:PLT 有时高达 $(1000\sim 3000)\times 10^9/L$,可伴有脾大,骨髓中各系增生明显,以巨核细胞和血小板增生为主;巨核细胞体积大、分叶核多,JAK2V617F 阳性或具有其他克隆性标志(如 MPL W515K/L、CALR),但 Ph 染色体和 BCR-ABL 融合基因均为阴性。



第二次门诊记录

检查报告:

1. 骨髓形态学 骨髓增生明显活跃,以巨核系细胞异常增生为主,巨核细胞成堆簇集以成熟型为主,血小板生成增多。粒系、红系细胞无明显增生,幼粒、幼红细胞百分率稍增高(图 7-2-2)。

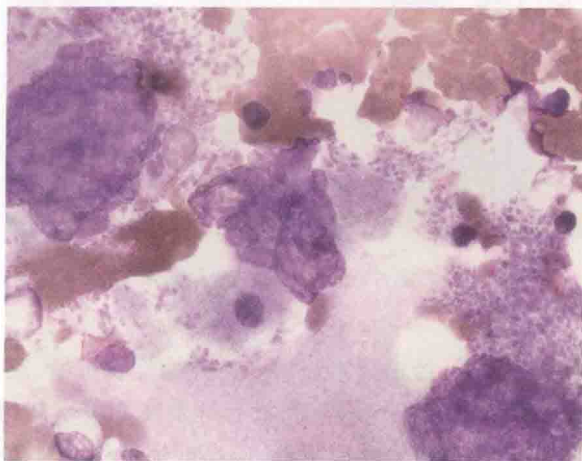


图 7-2-2 骨髓形态学:骨髓增生明显活跃,成熟型巨核细胞成堆簇集

2. 骨髓细胞遗传学(G 显带法) 46,XX[20]。
3. 骨髓分子学 BCR-ABL mRNA 阴性,JAK2V617F 阳性,CALR 及 MPL 阴性。
4. 血液生化 LDH 482U/L。
5. 全腹 B 超 脾轻度增大。

【问题3】该患者的诊断是什么?

根据 PLT 显著增高伴脾脏轻度肿大,JAK2V617F 阳性,并且排除了继发性血小板增多和其他骨髓增殖性肿瘤可能后,可诊断为 ET。

临床上,ET 的主要症状为出血和血栓并发症的症状,出血常为自发性,多反复发作,以胃肠道出血常见,也可有鼻出血、牙龈出血、血尿、皮肤黏膜瘀斑。血栓发生率较出血少,肢体血管栓塞后,可表现肢体麻木、疼痛,甚至坏疽,脾及肠系膜血管栓塞可致腹痛、呕吐。肺、脑、肾栓塞会引起相应的临床症状。

知识点

ET 的诊断标准

目前,临床上主要有两种 ET 诊断标准可以参考。

(一) WHO 2008

诊断要求符合所有 4 条标准:

1. 外周血血小板计数持续 $\geq 450 \times 10^9/L$ 。
2. 骨髓活组织检查提示,主要为巨核系增生,以成熟的大巨核细胞数量增多为主,无明显粒系或红系增生。
3. 不符合 WHO 慢性粒细胞白血病、真性红细胞增多症、原发性骨髓纤维化、骨髓增生异常综合征或其他骨髓增殖性肿瘤的诊断标准。
4. 有 JAK2V617F 基因或其他克隆标记的表达,如缺乏 JAK2V617F,应排除继发性血小



板增多的证据。

(二) BCSH 2010

诊断要求符合第1~3条或第1条+第3~5条标准:

1. 外周血血小板计数持续 $\geq 450 \times 10^9/L$ 。
2. 有获得性克隆标记的表达,如 JAK2 或 MPL。
3. 排除其他骨髓增殖性肿瘤可能,例如真性红细胞增多症、原发性骨髓纤维化、慢性粒细胞白血病。
4. 排除继发性血小板增多症。
5. 骨髓穿刺和活检提示巨核细胞数量增多,以胞浆丰富的成熟大巨核细胞为主。

WHO: World Health Organization, 世界卫生组织; BCSH: British Committee for Standards in Hematology, 英国血液病学标准委员会

【问题4】治疗指征与药物选择。

目前对该疾病缺乏特异性的治疗方法,治疗目的主要是减少血小板数量,预防血栓和出血的发生。JAK2V617F可增加ET患者对药物的敏感性,根据ET患者的危险度分级而制订治疗方案(表7-2-1)。

表 7-2-1 ET 患者的危险度分级及治疗方案

危险度分级	危险因素	治疗方案
低	年龄<40岁,无心血管疾病危险因素	无需治疗或小剂量阿司匹林治疗
中	40~60岁,无心血管疾病危险因素	小剂量阿司匹林治疗
高	年龄>60岁,有血栓症既往史,血小板 $>1500 \times 10^9/L$ 和(或)有心血管疾病危险因素	细胞抑制治疗和小剂量阿司匹林治疗

心血管疾病危险因素包括高血压、糖尿病、吸烟、高胆固醇血症和肥胖等。若患者不能耐受小剂量阿司匹林(100mg/d),或有阿司匹林使用禁忌证,可使用氯吡格雷抗血小板治疗。常用于ET治疗的细胞抑制剂见表7-2-2。

表 7-2-2 ET 中细胞抑制剂的选择

年龄组	一线治疗	二线治疗	年龄组	一线治疗	二线治疗
<40岁	干扰素 α	羟基脲 阿那格雷	>75岁	羟基脲	阿那格雷 马利兰 放射性磷治疗
40~75岁	羟基脲	干扰素 α 阿那格雷			

羟基脲是一个核苷酸还原酶的抑制剂,是唯一一个在随机研究中被证明能减少血栓形成的细胞抑制剂,剂量1~2g/d,分2~3次口服,其常见并发症包括可逆的骨髓抑制和口腔黏膜溃疡。阿那格雷是一种唑啉的衍生物,通过抑制巨核细胞分化减少血小板计数。虽然不影响白细胞计数,但是贫血很常见,而且经常是进行性的;推荐起始剂量0.5mg,1次/天,或1mg,2次/天,一般不超过4mg/d,维持剂量2.0~2.5mg/d。常见的副作用还有因为扩血管和正性肌力作用引起的心悸、心律失常、体液滞留和头痛。虽然没有直接证据可以证明干扰素 α 在预防血栓上的作用,但干扰素 α 可以有效控制血小板数量,常用于年轻或怀孕的患者,剂量为300万单位,1次/天,根据耐受性和治疗反应调整剂量,一般每周3次的剂量可以抑制血



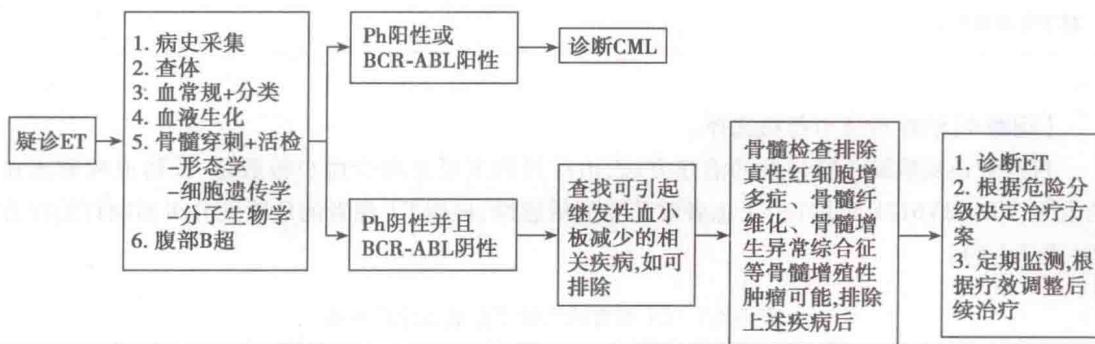
小板生产达数年之久,治疗通常伴有的显著副作用包括流感样症状和精神障碍,可能因后者而被迫结束治疗。

【问题5】治疗中的疗效评估与监测。

在治疗过程中,患者应定期检测血象,通常给 ET 患者服用细胞抑制剂的目的是使血小板总数降至正常,从而减少血栓和出血并发症的发生,但有资料表明在治疗 ET 的过程中控制白细胞总数对预防血栓形成也很重要。

ET 病例大部分进展缓慢,约 10% 的患者有可能转化为其他类型的骨髓增殖性肿瘤,疾病进展后预后不良。

【ET 诊治流程图】



(胡建达)

参考文献

1. Jerry L. Spivak, Richard T. Silver. The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal. Blood, 2008, 112: 231-239.
2. Philip A. Beer, Wendy N. Erber, Peter J. Campbell, et al. How I treat essential thrombocythemia. Blood, 2011, 117: 1472-1482.

第三节 原发性骨髓纤维化

原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF)是一种造血干细胞异常造成的克隆性骨髓增殖性肿瘤,在 WHO 2008 的分类中与真性红细胞增多症、原发性血小板增多症同属于 BCR-ABL 阴性的骨髓增殖性肿瘤(MPN)。约 50% 的患者可检测到 JAK2V 617F, 还有近 5% 患者可检测到相似的功能获得性体细胞突变 MPL W515K/L。PMF 的发病机制尚不明确,巨核细胞过度增生及其释放的各种细胞因子如血小板衍生生长因子(PDGF)等促使骨髓成纤维细胞进入细胞周期、过度增殖和分泌胶原,同时抑制胶原酶活性、减少形成的胶原降解,最终导致了 PMF 发生。病程早期(纤维化前细胞期)各系造血细胞可呈不同程度的过度增生,没有或有少量网状纤维增生。半数患者白细胞数可轻度升高,大多在 $(10 \sim 20) \times 10^9/L$ 。红细胞、血小板数也可轻度增高。病程晚期(纤维化期)以骨髓纤维组织显著增生伴随外造血为特点,表现为进行性贫血、脾大、外周血出现幼稚细胞、泪滴样红细胞和骨髓干抽,还可伴随乏力、盗汗、发热、消瘦等全身症状。

PMF 在 MPN 中预后最差,中位生存期约 5 年,最终将进展为骨髓衰竭或转化为急性白血病。



首次门诊记录

患者女性,45岁,因“进行性乏力半年,腹胀4个月”就诊入院。半年前患者无明显诱因出现乏力,无发热咳嗽及盗汗,未予重视及进一步检查诊治。此后乏力症状进行性加重,4个月前出现腹胀不适、食欲缺乏,自觉左下腹可触及包块。3周前就诊当地医院,查体示脾脏肋下3cm,超声提示“脾大”(6cm×14cm)。血常规:WBC $2.7 \times 10^9/L$,Hb 55g/L,PLT $90 \times 10^9/L$ 。给予输注少浆血400ml后乏力曾一度好转,近3天乏力再次逐渐加重,遂入院门诊求医。患者既往体健,月经规律,饮食均衡,病来体重减轻2kg。无毒物、放射线接触史,无烟酒嗜好,否认肝炎、肝硬化病史。家族史无特殊。

【问题1】上述病史,该患者怀疑的诊断有哪些?

思路1:全血细胞减少是内科重要的鉴别诊断话题,除了从造血功能障碍、造血原料缺乏以及造血组织受抑等角度考虑血液科疾病,如再生障碍性贫血、白血病、骨髓增生异常综合征、骨髓纤维化、营养不良性贫血、溶血性疾病、肿瘤骨髓浸润等,还要考虑自身免疫性疾病、重症感染、慢性肾功能不全以及脾功能亢进等可能的相关学科疾病。而伴随脾大的全血细胞减少,则首先要考虑血液系统恶性肿瘤,如白血病、淋巴瘤、骨髓增殖性肿瘤等,其次考虑感染性疾病及自身免疫性疾病,还需除外肝硬化、脾功能亢进等。

思路2:问诊时应着重询问起病缓急及病程长短,确认全血细胞减少相对应的临床症候,如是否存在反复发热等感染倾向,是否有头晕乏力、活动后气急,是否有鼻出血、牙龈渗血、月经不净等皮肤黏膜的出血倾向。同时还要询问有无食欲缺乏、盗汗、体重下降等全身性症状。查体时应注意皮肤巩膜有无黄染、有无皮肤黏膜瘀点瘀斑、有无胸骨压痛、有无淋巴结及肝脾大等体征。

【问题2】为明确诊断,需进行哪些检查?

思路1:体格检查:贫血貌,巩膜无黄染,皮肤黏膜未见瘀点瘀斑。浅表淋巴结未及明显肿大,胸骨无压痛,心肺体征阴性,腹部膨隆,肝脏肋下2cm,脾脏肋下4cm,质地中等偏硬,无触痛,移动性浊音阴性,双下肢无水肿。

思路2:辅助检查。

1. 血常规+网织红细胞比例+涂片镜检 WBC $2.6 \times 10^9/L$,Hb 59g/L,PLT $101 \times 10^9/L$,Ret 3%。中幼粒细胞2%,晚幼粒细胞3%,晚幼红细胞2%。红细胞大小不等,可见泪滴样红细胞(图7-3-1)。

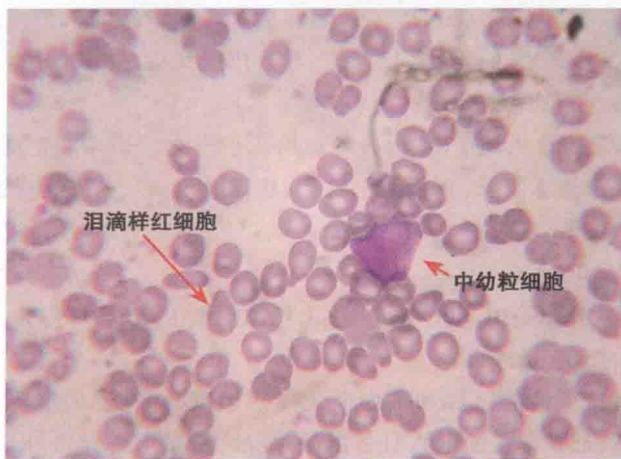


图7-3-1 外周血涂片



2. 血液生化 肝肾功能、自身免疫性抗体、血清叶酸及维生素 B₁₂ 水平。
3. 骨髓检查 形态学, 染色体核型分析, 骨髓病理及网状纤维染色。
4. 分子学 BCR-ABL 融合基因和 JAK2V617F 突变(有条件行 MPLW515K/L 突变检测)。

思路 3: 初次接诊思维: 患者最突出的临床特征实为巨脾和贫血。进行性乏力的主要原因是贫血所致的缺氧状态, 而腹胀的原因为脾大。这两个病征均表现为起病缓慢而病程较长, 且整个病程中不伴随发热, 可排除感染性疾病、急性白血病; 网织红细胞比例不高, 可初步排除溶血性疾病; 而贫血的发生早于脾大, 可排除肿瘤浸润骨髓引起的血细胞减少。另外, 患者无肝炎病史、特殊服药史, 全血细胞减少伴脾大不能以简单的脾亢解释, 应高度怀疑骨髓本身造血功能异常的疾病, 如骨髓增生异常综合征或骨髓增殖性肿瘤, 需要进行骨髓细胞学、骨髓病理学以及细胞和分子遗传学检查以资鉴别。

知识点

脾大的鉴别诊断

1. 骨髓纤维化 可分为原发性骨髓纤维化和继发性骨髓纤维化, 前者在 WHO 2008 分类中属于 MPN, 脾大较其他 MPN 更为突出。而后者则继发于其他 MPN 及血液肿瘤, 如慢性髓细胞白血病(CML)、原发性血小板增多症(ET)、真性红细胞增多症(PV)、毛细胞白血病、淋巴瘤等, 均有其各自的临床、病理学和分子学特点。其中 CML、毛细胞白血病也表现为突出的脾脏肿大。
2. 肝硬化伴脾亢 各种病因所致肝硬化后期都可导致脾淤血、脾静脉高压、脾大, 一般脾大为轻到中度, 而血吸虫肝硬化所伴脾亢往往表现出巨脾。
3. 脾淋巴瘤 原发于脾脏、或侵袭脾脏的淋巴瘤也可致巨脾, 常伴反复高热, 病理活检可证实。
4. 感染性疾病 伤寒、黑热病、疟疾等病原体感染可导致脾大, 均伴有不同类型的发热及各自临床特点, 病原学检查可确诊, 针对性抗感染治疗有效。

第二次门诊记录

辅助检查回报:

1. 血液生化 血清乳酸脱氢酶增高 380U/L, 尿酸水平增高 0.54mmol/L; 自身免疫性抗体无异常; 叶酸、维生素 B₁₂ 水平在正常范围。
2. 骨髓“干抽”, 重复抽取后涂片 骨髓粒系增生低下, 占 57.5%; 红系增生低下, 占 28.5%, 比例及形态均正常, 淋巴系占 12.5%, 各系比例及形态大致正常。全片见巨核细胞 10 个, 部分细胞形态呈异形性。
3. 骨髓病理 骨髓增生极度活跃, 脂肪组织几乎消失。切片可见纤维组织广泛增殖。粒系增生尚活跃, 红系增生减低, 巨核细胞增生、数量增多, 形态异常, 可见成熟障碍及小巨核细胞。Gomori 染色+++。
4. 细胞遗传学 46, XX[10]。
5. 分子遗传学 BCR-ABL mRNA 阴性, 未检测到 JAK2V617F 突变。

【问题 3】该患者的诊断是什么?

思路 1: 根据患者特征性的巨脾和贫血而无发热表现, 存在髓血屏障受损(外周血可见幼红、幼粒细胞、泪滴样形态异常红细胞), 且骨髓涂片除巨核系形态异常外未见其他异常, 结合骨髓病理表现出的造血组织减少、网状纤维显著增生, 可确诊为 PMF(表 7-3-1)。



表 7-3-1 PMF 诊断标准 (WHO 2008)

主要标准		次要标准
1	巨核细胞增殖和形态异型 ^a , 常伴有网状纤维和 (或) 胶原纤维增生; 若无网状纤维增多, 则巨核细胞的改变必须伴有表现为粒系细胞增殖而红系造血减少的骨髓细胞高增殖 (即纤维化前细胞期)	外周血涂片可见幼粒、幼红细胞 ^f
2	不符合真性红细胞增多症 ^b 、bcr-abl 阳性慢性髓细胞白血病 ^c 、骨髓增生异常综合征 ^d 或其他髓系肿瘤的 WHO 诊断标准	血清乳酸脱氢酶水平增高 ^f
3	有 JAK2V617F 或其他克隆性标志 (如 MPLW515 K/L), 或如无克隆性标志, 应无证据表明骨髓纤维化或其他改变是继发于感染、自身免疫性疾病或其他慢性炎症、毛细胞白血病或其他淋系肿瘤、转移性肿瘤或中毒性 (慢性) 骨髓疾患 ^e	贫血 ^f
4		脾大 ^f

注: 诊断需符合 3 条主要标准和 2 条次要标准

^a 巨核细胞大小不一, 伴核/浆比异常、深染的球形或不规则折叠的胞核以及密集成簇

^b 在血清铁减低的情况下, 补铁治疗不能使血红蛋白升高到真性红细胞增多症的水平。除外 PV 依据的是血红蛋白和血细胞比容水平

^c BCR-ABL 阴性

^d 没有红系和粒系发育异常

^e 合并反应性骨髓纤维化状况的患者, 并不能排除 PMF

^f 异常的程度可能是显性或边界性的

学
习
笔
记

思路 2: 在诊断 PMF 后, 需进行预后风险评估。从本质上说, 骨髓功能衰竭、血栓、门静脉高压、心功能衰竭及白血病转化等导致 PMF 患者死亡的主要原因均与骨髓纤维化程度相关, 因此 PMF 患者的生存期取决于确诊时的骨髓纤维化程度。已进入骨髓纤维化期患者的中位生存时间为 3 ~ 7 年, 而在纤维化前细胞期的患者, 则预期 10 年生存率约为 72%、15 年生存率约为 59%。

思路 3: 该患者已处于骨髓纤维化期, 但因为疾病本身的异质性, 并发症的轻重程度不同, 将直接影响具体生存质量。2009 年国际 MPN 研究和治疗工作组 (IWG-MRT) 提出了一个 PMF 国际预后积分系统 (IPSS, 表 7-3-2), 适用于未经治疗的初诊患者。从患者骨髓增殖程度及残留正常造血功能 (外周血白细胞计数、原始细胞数、血红蛋白量)、患者对疾病的机体反应程度 (全身性症状) 以及患者对治疗耐受程度 (年龄) 等角度进行预后积分, 积分由低到高其中位生存期逐渐缩短。

近年 IWG-MRT 还在国际动态预后评分系统上提出了以下的 PMF 预后分析 (表 7-3-3), 增加了核型、血小板计数和输血状态等临床因素, 存在一项危险因素则预后积分积 1 分。动态预后评分适用于处于任一疾病阶段的患者, 整个随访期中患者无危险因子归为低危组, 如积分至 1 ~ 2 分为中危 1, 积分增加至 3 ~ 4 分为中危 2, 增加至 5 分以上则归为高危组。

该患 IPSS 积分为 2 分 (Hb 低于 100g/L), 按 DIPSS-plus 预后积分也为 2 分 (Hb 低于 100g/L, 依赖输血), 归入中危 1 组。



表 7-3-2 PMF 生存期的国际预后积分系统 (IPSS)

预后参数	分 值		
	0	1	2
年龄(岁)	≤65	>65	
白细胞计数($\times 10^9/L$)	≤25	>25	
血红蛋白(g/L)	≥100		<100
外周血原始细胞(%)	<1	≥1	
全身性症状(有/否)	否	有	

全身性症状:诊断前1年体重下降超过10%、不明原因的发热、严重盗汗超过1个月。

预后分组:低危组,0分;中危1组,1或2分;中危2组,3或4分;高危组,5或6分。各组的生存曲线无重叠,中位生存期分别为135(低危组)、95(中危1组)、48(中危2组)、27月(高危组)。(IWG-MRT,2008)

表 7-3-3 PMF 生存危险因素分析

类 别	危 险 因 子
生存期相关危险因素 (DIPSS-plus)	老年(>65岁);白细胞增多($>25 \times 10^9/L$);贫血($Hb < 100g/L$);输血依赖;血小板减少($<100 \times 10^9/L$);全身性症状;外周血原始细胞 $\geq 1\%$;不良核型:复杂核型,8号三体,7号单体/7q-,i(17q),inv(3),5号单体/5q-,12p-,11q23重排
白血病转化危险因素	血小板减少($\leq 41 \times 10^9/L$);外周血原始细胞 $\geq 2\%$;极高危核型:MK,i(17q)或inv(3)

【问题4】如何治疗?

思路1: 向患者介绍可供选择的PMF治疗方法,鼓励患者在有机会时参加临床药物研究。

(1) 异基因造血干细胞移植是唯一可能治愈该病的方法,但治疗相关风险也最高。患者之前的反复输血、骨髓硬化、巨脾以及移植后发生的移植物抗宿主病将显著影响移植疗效。巨脾可在移植前先行切除,以减少延迟植入。

(2) 其他非移植治疗方法主要用于缓解并发症、改善生活质量,尚无明确依据可延长患者生存期。

1) 促红细胞生成素(EPO):血清EPO低于100U/L伴贫血的患者可试用,3万~5万U/周。对严重贫血、症状较重的患者,可输注红细胞悬液,但应控制输血次数,并及时去铁治疗,以免并发血色病。

2) 雄激素和糖皮质激素:伴贫血和(或)血小板减少的患者初治时可两者联合使用,常用的有丙酸睾酮50~100mg每天或隔天肌肉注射。也可口服司坦唑醇(2mg,2~3次/天)、羟甲烯龙2~4mg/(kg·d)或达那唑等(200mg,2~3次/天),泼尼松则40mg/d。3个月后评估疗效,如改善良好则继续雄激素,糖皮质激素逐渐减量。

3) 化疗药物:骨髓处于增生阶段、外周血细胞多的患者,常用的有羟基脲(500~1000mg/d)或马利兰(2~4mg/d)口服,剂量不宜过大。也可尝试用克拉曲滨0.1mg/(kg·d)静脉滴注,连用7天。

4) 沙利度胺:具有免疫调节、下调TNF水平以及抗血管新生的作用,小剂量50~200mg,每天1次,口服联合糖皮质激素可提高疗效、减轻不良反应。雷那度胺是其二代药物,抗肿瘤、免疫调节作用更强,不良反应更易于耐受。



5) 干扰素:IFN- α 可抑制巨核系增殖,抑制巨核细胞/血小板衍生的成纤维生长因子产生和释放,在细胞高增殖的纤维化前期可有效降细胞,但对严重纤维化期患者的疗效及其有限。常用 300 万 U,每周 3 次,皮下注射,需持续半年至 1 年以上。

6) 脾切除:由于脾是主要髓外造血器官,部分患者切脾后会引发肝脏迅速增大、血小板显著增多,故脾切除术仅适用于巨脾有明显压迫症状、出现脾梗死引起的持续性疼痛、伴有门脉高压并发食管静脉破裂出血者。

7) 脾区照射:临床应用指征有:严重的脾区疼痛(脾梗死);显著脾大而有切脾禁忌证;由腹膜髓样化生所致的腹腔积液;局部严重骨骼疼痛;髓外纤维造血性肿瘤。一般剂量为 200 ~ 300cGy,分 10 ~ 15 次分次照射。

8) 临床药物研究:主要集中在 JAK2 抑制剂、法尼基转移酶抑制剂、去甲基化药物等。

思路 2: 根据患者的 DIPSS-plus 预后分组来制订治疗策略。

(1) 低危组患者不予治疗,仅进行临床随访观察,定期复查血常规及脾脏超声。

(2) 中危 2 及高危组患者可考虑异基因造血干细胞移植,根据年龄调整预处理方案。

(3) 中危 1 组患者可根据不同的并发症选择相应非移植治疗方法,或参加临床药物研究。

思路 3: 如何个体化治疗:该患的 DIPSS-plus 预后积分为 2 分(Hb 低于 100g/L,依赖输血),归入中危 1 组,可首先选择常规非移植治疗方案。考虑患者主要不适为贫血,无消化性溃疡、糖尿病、高血压及慢性感染等合并症,且沟通后评价患者依从性较好,给予少浆血 400ml 输注支持后沙利度胺(50mg/晚)、十一酸睾酮(40mg,每天 3 次)及泼尼松(40mg/d)口服,同时给予通便、抑酸护胃及感染预防等药物并发症防治的指导。建议患者在同胞间进行 HLA 配型。

【问题 5】如何进行 PMF 疗效评价?

思路 1: 嘱咐患者治疗过程中定期复查血常规及腹部超声,疗效评估标准(表 7-3-4)。

表 7-3-4 骨髓纤维化伴髓外造血的疗效标准(IWG-MRT 共识)

疗效标准	
完全缓解(CR)	(1) 疾病相关症状和体征,包括可触及的肝脾大完全消失 (2) 外周血细胞计数缓解: Hb $\geq 110\text{g/L}$, PLT $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$, ANC $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$ 且所有 3 系细胞计数不应高于正常上限 (3) 在未做脾切除术的情况下,外周血涂片白细胞分类计数正常,包括无有核红细胞、原始细胞和幼稚粒细胞 ^a (4) 骨髓组织学缓解是指,有核细胞数量等级符合年龄,其中原始粒细胞 $< 5\%$,骨髓纤维化分级 ≤ 1 级 ^b
部分缓解(PR)	符合 CR 中除骨髓组织学缓解外的全部标准,但评定 PR 时必须复查骨髓活检
临床改善(CI)	既不符合 CR/PR,又不符合 PD 标准,但能满足以下条件之一并持续 ≥ 8 周 (1) Hb 水平增高至少 20g/L 或不再依赖输血(只适用于基础 Hb 水平 $< 100\text{g/L}$ 的患者) ^c (2) 基础值 10cm 以上的可触及脾大至少回缩 50% 或基础值 5cm 以上的可触及脾大变得不能触及 ^d (3) PLT 计数至少升高 1 倍且绝对值计数 $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ (仅适用于血小板计数基础值 $< 50 \times 10^9/\text{L}$ 的患者) (4) ANC 至少增加 100% 且 ANC $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ (仅适用于 ANC 基础值 $< 1 \times 10^9/\text{L}$ 的患者)
疾病进展(PD)	需符合以下条件之一 ^e :



续表

疗效标准	
	(1) 进行性脾大:其定义为此前无脾大者出现左肋缘下>5cm 的可触及脾大或脾大基础值为 5~10cm 者至少增大 1 倍或脾大基础值>10cm 者至少增大 50%
	(2) 发生白血病转化:骨髓原始细胞 $\geq 20\%$
	(3) 外周血原始细胞百分比增高至少 20% 且至少持续 8 周
疾病稳定(SD)	不符合上述任何一项
复发	丧失 CR、PR 或 CI

^a CR 可以伴随外周血涂片中红细胞、血小板和中性粒细胞形态学异常

^b 达到 CR 的完全细胞遗传学反应:存在细胞遗传学异常的患者不能检出其细胞遗传学异常。部分细胞遗传学反应:异常中期分裂象减少 50% 以上(应至少分析 20 个骨髓或外周血细胞的中期分裂象)。主要分子学反应:不再能检出外周血粒细胞的特异性疾病相关突变

^c 输血依赖:不伴有临床上明显出血的情况下 Hb<85g/L,在过去 1 个月内至少输注 2 单位红细胞。因此在治疗期间,除非临床上有输血指征,不鼓励为 Hb ≥ 85 g/L 的患者输血

^d 肝大判断标准相同

^e 疾病进展:停止原计划治疗后出现 Hb 降低 ≥ 20 g/L,输血需求增加一倍,以及新发生的输血依赖,这三者任何之一持续 3 个月以上

思路 2: 因为 PMF 患者中约 50% 伴随 JAK2V617F 突变,JAK2 抑制剂对 PMF 患者具有一定疗效。但是 PMF 的突变基因还包括 MPL、CBL、LNK 等,因此 JAK2 抑制剂疗效也有局限性,且 JAK2 抑制剂还作用于 Flt3 等其他分子,因此会产生不同程度的不良反应。其他处于临床研究阶段的药物也存在相似问题。因此,我们要关注的新药疗效主要在以下方面:起效的预后分组、有效率、疗效维持时间,能否真正延长患者生存期,长期应用的毒副作用,等。

后续门诊追踪

4 个月后患者复诊,贫血无明显改善,期间当地多次输注血制品支持。而且食欲缺乏加重,体重减轻 15kg,生活需要家属照顾。门诊复查血常规:WBC $1.7 \times 10^9/L$,Hb 52g/L,PLT $57 \times 10^9/L$ 。腹部超声:巨脾。

【问题 6】治疗中的疗效再评价与治疗策略调整。

思路 1: 患者病情稳定(未出现进行性脾大及原始细胞增加),但根据 DIPSS-plus 预后评分已积 4 分:Hb 低于 100g/L,输血依赖,血小板低于 $100 \times 10^9/L$,出现全身性症状(体重减轻大于 10%),纳入中危 2 组。

思路 2: 参考中危 2 组的治疗策略,结合该患血小板进行性下降、未来难免病情进展的趋势,且同胞间有 1 人与患者 HLA 配型相合,建议患者家庭考虑同胞供体异基因造血干细胞移植。鉴于患者年龄 45 岁,长期贫血,巨脾,考虑选择非清髓性预处理方案、移植前行脾切除。

(王健民)

参考文献

1. Steven HS, Swerdlow EC, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press, 2008: 44-47.
2. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood, 2009, 113(13): 2895-2901.
3. Naseema Gangat, Domenica Caramazza, Rakhee Vaidya, et al. DIPSS plus: a refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. J Clin Oncol, 2011, 29(4): 392-397.



4. Tiziano Barbui, Ayalew Tefferi. Myeloproliferative neoplasms; Critical concepts and management. Berlin Heidelberg; Springer-Verlag, 2012.

第四节 嗜酸性粒细胞增多症

正常人外周血液中嗜酸性粒细胞占白细胞分类的 3% ~ 5%, 嗜酸性粒细胞计数绝对值 (AEC) 为 $(0.35 \sim 0.5) \times 10^9/L$, 如外周血 AEC 超过正常值上限时, 则称为嗜酸性粒细胞增多症 (eosinophilia)。嗜酸性粒细胞增多症分轻度 (AEC 超过正常, 且 $<1.5 \times 10^9/L$)、中度 (AEC $1.5 \sim 5 \times 10^9/L$) 和重度 (AEC $>5 \times 10^9/L$)。

嗜酸性粒细胞增多症一般分反应性或继发性嗜酸性粒细胞增多症和非经典型骨髓增殖性肿瘤 (MPN) 中高嗜酸性粒细胞综合征 (hypereosinophilic syndrome, HES) 与慢性嗜酸性粒细胞性白血病 (chronic eosinophilic leukemia, CEL) 两类。临床上嗜酸性粒细胞增多症大多为反应性所致, 其发病机制与患者体内存在异常 T 细胞或肿瘤细胞并过度分泌以 IL-5 为主的细胞因子, 刺激嗜酸性粒细胞及其前体细胞增殖相关, 由于反应性嗜酸性粒细胞增多症是由各自不同病因所引起的一组不同疾病, 其治疗主要是对因治疗 (相关疾病详见知识点), 因而此处不予赘述。

CEL 与 HES 年发病率为 0.036/10 万人, 属于较少见的克隆性血液病, 它们以不明原因的外周血嗜酸性粒细胞 $>1.5 \times 10^9/L$ 和骨髓嗜酸性粒细胞增多持续半年以上并伴有靶器官损伤为特征。一般认为, 在疑似 HES 的患者中, 如外周血原始细胞 $>2\%$ 或骨髓原始细胞 $>5\% \sim 19\%$ 或伴有染色体核型异常时, 可诊断为 CEL。因 CEL 与 HES 临床表现相似, 世界卫生组织 (WHO) 将其统称为 CEL/HES, 但深入研究发现, 部分 CEL/HES 患者中可检测到 PDGFRA、PDGFRB 或 FGFR1 基因重排, 此类疾病大多对靶向治疗药物敏感, 因而, 2008 年 WHO 重新修订了 MPN 的分类, 将其单独列为“嗜酸性粒细胞增多伴 PDGFRA、PDGFRB 或 FGFR1 基因异常的髓系/淋系肿瘤”, 并将其从 MPN 中剔除, 而不伴上述基因异常的 CEL 则被称为非特指型慢性嗜酸性粒细胞白血病 (CEL-NOS), 与 HES 一起仍归类于 MPN。

嗜酸性粒细胞增多伴 PDGFRA、PDGFRB 或 FGFR1 基因异常的髓系/淋系肿瘤更为少见, 年发病率仅占 CEL/HES 的 1/4, 根据涉及生长因子的不同而分为三类: ①伴 PDGFRA 基因重排的髓系/淋系肿瘤: 指在原诊断为 CEL 或 HES 患者中, 由于染色体 4q12 缺失, 使定位于该区域的 FIP1L1 基因与 PDGFRA1 发生融合, 形成 FIP1L1-PDGFRA 融合基因, 该融合基因可在约 14% 的嗜酸性粒细胞增多症患者中被检测到。该类型患者多有脾脏肿大、血清胰蛋白酶和 $VitB_{12}$ 水平增高, 染色体核型多正常, 易进展为骨髓纤维化等特点; ②伴 PDGFRB 基因重排的髓系/淋系肿瘤: 在拟诊 CEL 或 HES 患者中, 由于染色体 5q33 区域的 PDGFRB 基因重排所致, 该类型患者常见 $t(5; 12)(q33; p13)$ 及其他染色体核型异常, 单核细胞数目增多, 易与慢性粒-单核细胞白血病 (CMML) 混淆; ③伴 FGFR1 基因重排的髓系/淋系肿瘤 (8p11 骨髓增殖综合征): 由伴 8p11 及其他染色体核型改变而演变为涉及 FGFR1 的基因重排, 属侵袭性疾病, 最终可转化为急性白血病或淋巴瘤。



首次门诊记录

患者男性,33岁,主因“脾大伴嗜酸性粒细胞增多2年”就诊入院。2年前,患者曾因“急性胃肠炎”伴乏力、全身皮肤瘙痒在南方某医院消化科就诊,起病时感发热,脐周阵发性绞痛,大便呈黄色稀水样伴呕吐。查体:急性病容,T 38.8℃,腹软,无压痛及反跳痛,肠鸣音5次/分,肝未及,脾肋下4指,查血常规:WBC $19.6 \times 10^9/L$,Hb 121g/L,PLT $138 \times 10^9/L$,白细胞分类:中性粒细胞38%,嗜酸性粒细胞52%,淋巴细胞10%,大便常规:脓球4个/HP,粪检无沙门菌、志贺菌及霍乱弧菌。予抗感染、补液、止泻及退热等处理后体温正常,呕吐、腹泻及腹痛缓解,后多次在当地随诊,脾大及嗜酸性粒细胞增多持续存在,考虑HES可能,为进一步确诊转入院。门诊问诊:患者既往体健,无过敏史,无特殊服药史,无冶游史等。查体:浅表淋巴结未及,胸骨无压痛,心肺听诊无异常,腹软未及包块,脾大达平脐水平,边界清楚,质地中等,肝未及,双下肢皮肤散在疱疹样皮炎,局部有明显抓痕与破溃。血常规:WBC $16.4 \times 10^9/L$,Hb 126g/L,PLT $145 \times 10^9/L$,白细胞分类:中幼粒细胞6%,中性粒细胞6%,嗜酸性粒细胞73%,淋巴细胞14%,单核细胞1%。

【问题1】针对上述病史,该患者可能的诊断是什么?

思路1:该患者临床特点:嗜酸性粒细胞增多2年余,AEC最高可达 $11.9 \times 10^9/L$ 并伴巨脾及皮肤损害,因而首先应考虑MPN可能性大,但确诊前必须除外反应性或继发性嗜酸性粒细胞增多症,诊断线索可按知识点逐条排除。

思路2:该患者有巨脾伴WBC增多及外周血出现中幼粒细胞,诊断时应注意与Ph阳性的慢性髓系白血病(CML)相鉴别,同时,还应考虑是否为MPN中的HES和CEL以及嗜酸性粒细胞增多伴分子生物学异常的髓系/淋系肿瘤。

思路3:为明确诊断,应进一步详细询问患者有无感染性疾病史、寄生虫病史、特殊服药及药物过敏史、哮喘病史等,并注意有无胸骨压痛、淋巴结与肝脾大、皮肤有无结节、皮下有无包块等。

【问题2】为明确诊断,应对该患者进行哪些辅助检查?

思路1:①胸腹部CT;②生化全套、乙肝二对半、免疫全套、肿瘤全套、血清IgE水平测定;③大便找肠道寄生虫卵及血吸虫卵;④EBV、CMV及HIV病毒检测;⑤骨髓穿刺与活检;⑥染色体核型分析与FISH;⑦RT-PCR检查:BCR-ABL基因、JAK₂V617F基因、TCR基因和FIP1L1-PDGFR_A基因;⑧白血病免疫分型。

思路2:请皮肤科会诊,以明确该患者下肢皮肤病变的诊断并提供治疗建议。

嗜酸性粒细胞增多性疾病是一组临床较为常见的疾病,其病因复杂,因受累系统的区别而临床表现多样,病情程度也轻重不一,因而,临床上遇到此类患者时应首先尽早对病情做出明确诊断。

为了正确诊断,就要根据所接诊患者的病情特点,通过详细的病史采集与全面体检,结合有针对性专科实验室检查手段,以充分地收集资料,进行归纳分析与鉴别诊断,以判断该患者的嗜酸性粒细胞增多是原发病导致的反应性增多,还是HES、CEL-NOS或伴PDGFRA,PDGFRB,FGFR1基因异常的髓系/淋系肿瘤中之一。

值在关注的是,在诊断骨髓增殖HES时应注意与淋巴细胞变异的HES进行鉴别。后者是由异常或克隆性Th-2细胞群扩增所致,其克隆群体异常表达CD3⁺/CD4⁺免疫表型,部分患者也存在CD3⁺/CD4⁺/CD8⁻或CD3⁺/CD4⁺/CD8⁺的T细胞群。临床上虽有血清胸腺和活化相关的趋化因子及IgE水平升高,但T细胞体外培养观察到IL-5表达增加,流式细胞仪检测到异常免疫表型和TCR基因重排对确诊有助。



知识点

反应性和继发性嗜酸性粒细胞增多症的常见病因

1. 过敏性疾病 最常见,如哮喘、药物(如抗生素、NSAIDs类药物和抗精神病类药物)过敏反应、过敏性鼻炎等。如为药物过敏所致,停药后嗜酸细胞数可恢复正常。
2. 感染性疾病 次常见,如肠道寄生虫(钩虫、蛔虫、绦虫、丝虫)病、分枝杆菌感染、孢子菌病等侵袭性真菌感染、疱疹病毒与 HIV 感染等,其中以寄生虫病最常见。
3. 皮肤病 如荨麻疹、大疱性天疱疮、湿疹、疱疹样皮炎和血管性水肿等,以荨麻疹最为常见。
4. 消化系统疾病 如嗜酸性粒细胞性胃肠炎、过敏性胃肠炎、炎症性肠病等。
5. 呼吸系统疾病 如嗜酸性粒细胞性肺炎、Churg-Strauss 综合征等。
6. 肿瘤 如 B 或 T 细胞淋巴瘤、实体肿瘤、CML、AML-M4Eo、系统性肥大细胞增多症(SM)和朗格汉斯细胞组织细胞增多症等。
7. 免疫性疾病 如胶原性疾病、类风湿性关节炎、嗜酸性筋膜炎等。

第二次门诊记录

首次门诊检查结果回报:

1. 骨髓形态学 增生明显活跃,粒系占 74.5%,粒:红为 14.9 : 1,原始粒细胞 0.5%,嗜酸性粒细胞占 45%,其中嗜酸早幼粒细胞 6%,嗜酸中幼粒细胞 6.5%,嗜酸晚幼粒细胞 13%,嗜酸杆状粒细胞 10%,嗜酸分叶粒细胞 9.5%,其嗜酸性粒细胞胞体偏大,富含中等大小橘黄色颗粒,巨核细胞 216 只/片(图 7-4-1)。
2. 染色体核型分析 46,XY 正常核型。
3. FISH 检测到 PDGFRA 基因缺失,占分析细胞的 70%(图 7-4-2)。
4. 基因检查 BCR-ABL 融合基因、JAK2V617F 融合基因及 TCR 基因均为阴性,但检测到 FIP1L1-PDGFRA 融合基因阳性表达(图 7-4-3)。
5. 白血病免疫分型 未见 T 和 B 淋系及髓系异常表达。
6. 其余检查 除腹部 CT 提示巨脾外,余均未见异常。
7. 皮肤科会诊意见 诊断:疱疹样皮炎(考虑与嗜酸性粒细胞增多有关,但未行皮肤活检),建议糖皮质激素治疗并联用含激素软膏局部外涂。



图 7-4-1 骨髓形态学显示为嗜酸细胞明显增多(箭头所指为嗜酸性粒细胞)

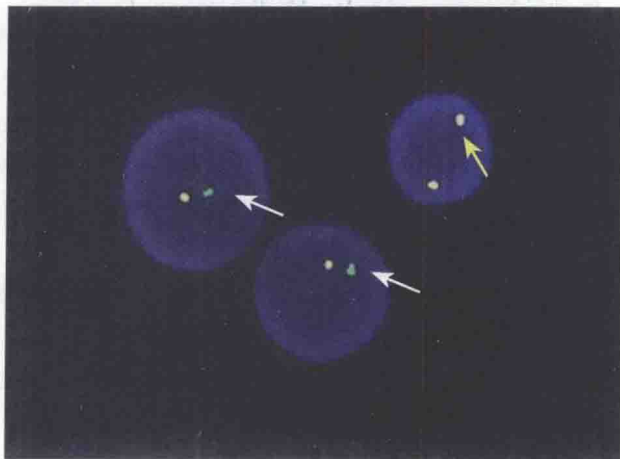


图 7-4-2 FISH 检测 PDGFRA 基因缺失: 正常信号为两个黄色融合信号(即红绿融合信号,图中黄色箭头所示), FIP1L1 发生缺失重排时丢失一个红色信号,表现为一个黄色信号和一个绿色信号)

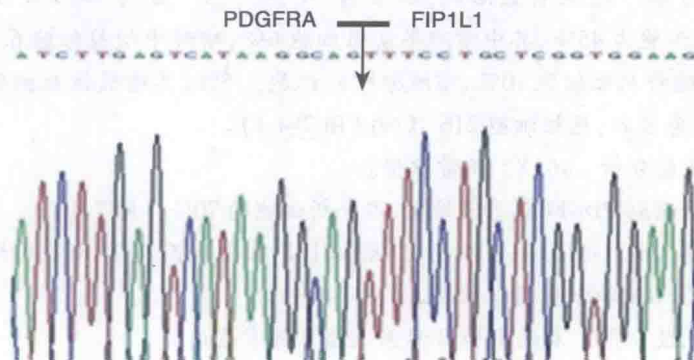


图 7-4-3 经 RT-PCR 及反向测序证实该患者表达 FIP1L1-PDGFRA 融合基因

【问题 3】依据上述结果,该患者应诊断为什么疾病?

思路 1: 该患者无特殊既往史与冶游史,亦无生活环境改变,目前几无症状,体征除脾大及下肢皮肤病变外,余均正常,结合上述辅助检查,可明确排除反应性嗜酸性粒细胞增多症和淋系肿瘤。

思路 2: 归纳该病例特点如下:重度嗜酸性粒细胞增多 2 年以上,伴显著脾大,疱疹样皮炎,骨髓嗜酸性粒细胞增多,原始细胞百分比正常,无 Ph 染色体核型,BCR-ABL 融合基因阴性,可排除 CML 和 CEL-NOS 的诊断,似较符合既往拟诊的 HES,但该患者 FISH 及 RT-PCR 检测均发现存在 FIP1L1-PDGFRA 分子异常,按照 2008 年 WHO 的髓系肿瘤分类,该患者最终诊断被修正为“嗜酸性粒细胞增多伴 PDGFRA 基因重排的髓系肿瘤”。

【问题 4】嗜酸性粒细胞增多伴 PDGFRA 基因重排的髓系/淋系肿瘤与 CEL-NOS 及 HES 三者之间临床上有何异同点?

思路:

1. 相同点 三者均为中年发病,男性多见,男女比为 1.47 : 1,起病初部分患者有发热,乏力,关节肌肉酸痛等一般症状,超半数病例有皮肤(荨麻疹、血管神经性水肿)、心肺系统(心肌炎、心内膜炎、肺浸润、肺纤维化)、造血系统(血栓、溶血性贫血)和神经系统损害等,30% ~ 50%



病例有肝脾大。

2. 不同点 一般而言, HES 多有 IgE 水平增高, 外周血无原始细胞, 骨髓原始细胞百分比和细胞遗传学及分子学均正常; CEL-NOS 特点为外周血原始细胞 $>2\%$, 骨髓原始细胞 $>5\% \sim 19\%$, 一般无细胞遗传学和分子生物学异常, 少数患者可见重现性 +8 或 i(17q) 染色体核型, 少数女性患者可有 JAK2 基因突变, X-连锁的多态性分析出现克隆性 PGK 或 HUMARA 基因; 而嗜酸性粒细胞增多伴 PDGFRA 重排的髓系/淋系肿瘤特点为, 通过 RT-PCR 和(或) FISH 方法, 可检测到 PDGFRA, PDGFRB 或 FGFR1 重排基因。

【问题5】嗜酸性粒细胞增多症的治疗原则是什么?

思路1: 一般而言, 无心肺等重要脏器受累的轻度嗜酸性粒细胞增多症患者, 可待其确诊后再决定是否需要立即治疗以及如何治疗, 而有症状或有克隆性异常的嗜酸性粒细胞增多症患者, 一旦诊断明确, 必须尽早治疗。

思路2: 具体而言, 反应性或继发性嗜酸性粒细胞增多症主要予对因治疗。HES 的一线治疗首选糖皮质激素, $1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 泼尼松可使 70% 患者的病情迅速控制, 起效后激素渐减量并以最小量维持, 如合并多器官严重损害者, 可选用大剂量琥珀酸氢化可的松静脉滴注; 二线治疗可选用: ①300 万单位 α 干扰素 (IFN- α), 皮下注射, 每周 2~3 次, IFN- α 与糖皮质激素有协同作用, 并能延长患者的 CR 持续时间; ②靶向药物抗 CD52 单抗阿伦单抗 (alemtuzumab) 治疗难治性 HES, 在小系列资料中证实其有效率可达 91%; ③抗 IL-5 单抗美泊利单抗 (mepolizumab) 治疗难治性 HES, 在部分患者中疗效较好, 机制与美泊利单抗能阻断 IL-5 的介导有关; ④细胞毒药物如 Hu、VCR、CTX、Ara-C 和 6-TG 等也可使部分患者获效; ⑤难治性 HES 患者, 尽管未检测到 FIP1L1-PDGFRB 融合基因的存在, 也可试用酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 甲磺酸伊马替尼 (imatinib) 治疗; ⑥年轻患者还可考虑行异基因造血干细胞移植治疗, 部分病例可望治愈。CEL-NOS 的治疗首选细胞毒药物 Hu, 最大剂量可达 $2\text{g}/\text{d}$, 其他细胞毒药物也可酌情选用, 其余治疗可参照 HES。嗜酸性粒细胞增多伴 FIP1L1-PDGFRB 基因异常的髓系/淋系肿瘤患者首选伊马替尼治疗, 因治疗靶点 PDGFR 比 BCR-ABL 对伊马替尼更敏感, 故 $100 \sim 200\text{mg}/\text{d}$ 的低剂量即可使患者获血液学与分子缓解, 但该药对嗜酸性粒细胞增多伴 FGFR1 基因重排的髓系/淋系肿瘤无效, 此类患者可按 AML 及 ALL 予以相应方案化疗, 缓解后择机行异基因造血干细胞移植。

【问题6】该患者应如何治疗?

思路1: 向患者介绍自身疾病的治疗现状与预后。

对患者进行宣教, 首先让患者了解自身疾病的性质、临床特点及治疗现状, 使患者能主动配合治疗; 其次, 告知患者该病应用一线治疗药物伊马替尼后, 病情将会得到有效控制, 恶性肿瘤有可能成为陪伴他生活多年的“慢性病”, 让患者树立战胜疾病的信心; 第三, 告知患者要有长期治疗的思想准备, 长期治疗过程中服药与疾病定期复查不可懈怠。

思路2: 为患者开具医嘱。

1. 伊马替尼 200mg , Qd, 晨间口服。
2. 泼尼松 20mg , tid, 口服。
3. 倍他米松软膏患处涂擦。



第三次门诊记录

治疗3周后复诊:

1. 下肢瘙痒与乏力消失,食欲佳,脾肿肋下4cm,皮炎明显好转结痂。
2. 血常规 WBC $14.5 \times 10^9/L$, Hb 145g/L, PLT $178 \times 10^9/L$, 中性粒细胞68%、嗜酸性粒细胞2%、淋巴细胞27%、单核细胞3%。
3. 生化全套 ALT 336U/L, AST 128U/L, GGT 134U/L, 血糖 8.1。
4. 骨髓形态 嗜酸性粒细胞降至5.5%,为成熟嗜酸性粒细胞,余正常。

【问题7】下一步用药如何调整?

该患者经过3周低剂量伊马替尼联合泼尼松治疗,病情基本缓解,且患者耐受良好。肝酶与血糖水平升高的原因可能与伊马替尼导致的药物性肝损及泼尼松副作用有关。

下一步治疗医嘱:①继用伊马替尼,剂量不变;②泼尼松减量至10mg, tid;③加用多烯磷脂酰胆碱护肝、盐酸二甲双胍降血糖;④每周复查血常规与白细胞分类、每两周复查生化全套、每月复查骨髓涂片、每2个月复查 FIP1L1-PDGFR 融合基因,上述指标正常后复查时间可逐渐延长。

后续门诊追踪

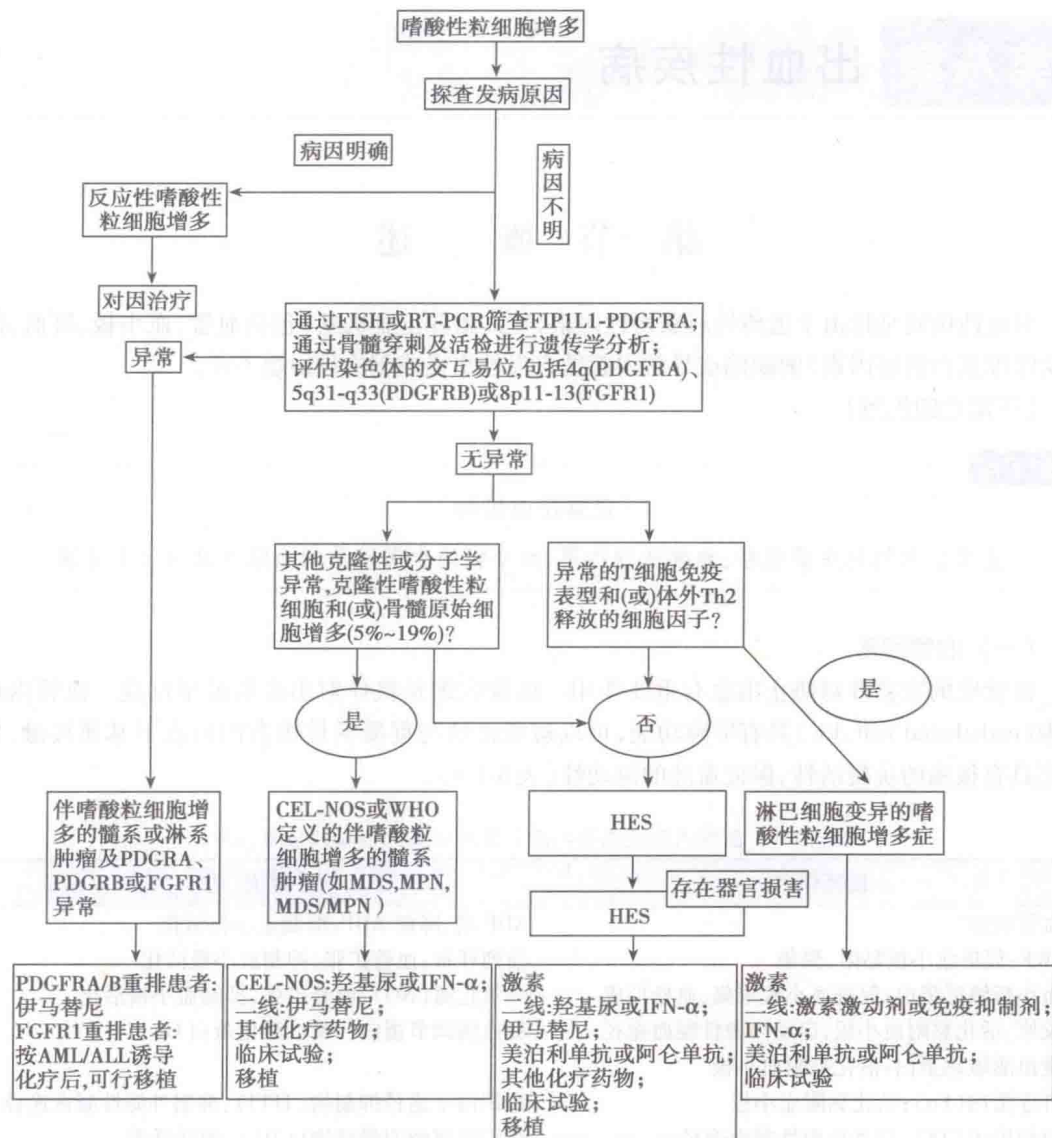
该患者经伊马替尼200mg,每日1次治疗,现已持续4年。治疗初期的药物性肝损伤与血糖增高,经护肝、降糖与激素减量后肝酶与血糖水平均恢复正常,治疗1个月后疱疹样皮炎痊愈,2个月后外周血及骨髓内嗜酸性粒细胞消失,继用泼尼松每天5mg并维持2个月后停用。半年后 FISH 及 RT-PCR 复查 FIP1L1-PDGFR 融合基因转阴并持续至今。目前,患者无明显不适主诉,体检脾大明显回缩至肋下,但腹部B超仍示脾稍大。

【问题8】应用伊马替尼治疗该病例获效的机制是什么?治疗过程中应注意什么?

TKI 伊马替尼能通过竞争性抑制三磷酸腺苷与 PDGFR 的结合,阻断下游的信号传导通路,使以 PDGFR 为代表的靶基因表达下调,最终抑制嗜酸性粒细胞的存活与增殖。伊马替尼治疗过程中,应每3个月复查一次 FIP1L1-PDGFR 基因表达,评估疗效,一旦出现分子水平复发趋势,应及时检测有无耐药发生,一旦发现耐药克隆,建议伊马替尼加量至每天400mg或换用二代TKI。

【问题9】能否依据上述内容,为住院医师绘制嗜酸性粒细胞增多症诊治流程图,以便在临床面对嗜酸性粒细胞增多症患者时的参考?

【嗜酸性粒细胞增多症的诊治流程】



(张 日)

参考文献

1. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*, 2008, 22: 14-22.
2. Montgomery ND, Dunphy CH, Mooberry M, et al. Diagnostic complexities of eosinophilia. *Arch Pathol Lab Med*, 2013, 137: 259-269.
3. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*, 2012, 87: 903-914.

第八章 出血性疾病

第一节 概 述

出血性疾病是指由于遗传性或获得性因素,导致患者止血机制(包括血管、血小板、凝血、抗凝及纤维蛋白溶解因素)的缺陷或异常引起的自发性出血或创伤后出血不止。

【正常止血机制】

知识点

正常止血机制

生理止血机制主要包括:血管壁的作用、血小板的作用以及凝血级联反应三个方面。

(一) 血管因素

血管壁的完整性对防止出血有重要作用。血管收缩是机体对出血的最早反应。血管内皮细胞(endothelial cell, EC)具有屏障功能,可以避免血液与促凝活性极高的内皮下基质接触,另外还具有很强的抗凝活性,保证血液的流动性(表 8-1-1)。

表 8-1-1 血管内皮细胞及内皮下基质主要的促凝和抗凝作用

促凝作用	抗凝作用
血管收缩	ADP 酶:降解 ADP,抑制血小板活化
vWF:促进血小板黏附、聚集	前列环素:血管扩张,抑制血小板活化
血小板敏感蛋白:促进血小板聚集、血栓形成	一氧化氮(NO):血管扩张,抑制血小板活化
胶原:活化黏附血小板,启动内源性凝血途径	凝血酶调节蛋白(TM):活化蛋白 C
凝血酶敏感蛋白:活化黏附血小板	
纤连蛋白(Fn):活化黏附血小板	组织因子途径抑制物(TFPI):抑制外源性凝血途径
组织因子(TF):启动外源性凝血途径	组织纤溶酶原激活物(t-PA):激活纤溶
VIII 因子:参与内源性凝血途径	
纤溶酶原激活抑制物-1(PAI-1):抑制纤溶	

血管内皮细胞受损时,局部凝血-抗凝平衡被打破。活化内皮细胞表达并释放一系列促进血小板黏附的活性物质:血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)等促进血小板在损伤部位黏附、聚集。内皮下组织中的促凝因子(如凝血酶敏感蛋白、纤连蛋白和胶原)等暴露,活化黏附聚集的血小板。另外,血管壁受损后内皮细胞表达并释放组织因子(tissue factor, TF),启动外源性凝血途径。内皮细胞和内皮下基质的这些促凝物质可以在血管内皮损伤后,即时封堵局部破损,起到止血的作用。

(二) 血小板因素

在止血过程中,血小板通过膜受体黏附、聚集于血管破损处介导初级止血。随后黏附的血小板又通过膜受体产生跨膜信号传导,诱导血小板活化,释放颗粒内容物和暴露膜表面磷脂等,参与凝血过程。

血管受损后暴露内皮下组织,内皮下组织中的胶原、血液中的 vWF 与血小板膜糖蛋白Ib(GPIb)结合,导致血小板黏附(platelet adhesion)。vWF 在血小板与内皮下成分的黏附中起桥梁作用。这种黏附的发生极为迅速,但亲和力不高,使得血小板不再流动而是在内皮下基质上翻滚。血流切应力以及 GPIb-vWF 相互作用产生的跨膜信号传导,使血小板失去正常的外形,并使血小板 GP II b/III a



的构型发生改变。活化的 GP II b/III a 可与纤维蛋白原和 vWF 结合,使血小板与内皮下组织形成高亲和力的二次黏附。GP II b/III a 通过纤维蛋白相互连接而致血小板聚集 (platelet aggregation)。血小板血栓的基础是血小板-配体-血小板,纤维蛋白原和 vWF 在血小板血栓中作为配体起桥联作用。纤维蛋白原和 vWF 存储在静息血小板的 α -颗粒内,在血小板活化时被释放出来,它们均可同时与两个血小板的 GP II b/III a 受体结合,把血小板连接起来。

聚集后的血小板活化,释放一系列活性物质,如血栓烷 A₂ (TXA₂)、5-羟色胺等。活化的血小板主要作用有:①释放对于稳定血小板-血小板基质有重要作用的配体;②募集更多的血小板;③小动脉收缩减慢出血;④局限并促进血小板相关的纤维蛋白形成;⑤保护血栓免于纤溶。

(三) 凝血因素

血管损伤后,内皮下组织暴露,启动内源及外源性凝血途径,在磷脂等的参与下,通过一系列凝血级联反应,形成纤维蛋白血栓。血栓堵塞于损伤部位,起到止血的作用。

【凝血机制】

(一) 凝血因子

目前已知直接参与凝血过程的凝血因子有 14 种,除 FIV 是无机离子(钙离子)外,其他均是蛋白质。其名称、合成部位等见表 8-1-2。

知识点

凝 血 因 子

直接参与凝血过程的凝血因子有 14 种,除 FIV 是无机离子(钙离子)外,其他均是蛋白质。除 TF 存在于组织外,其余凝血因子均存在于血浆中。肝脏是大多数凝血因子合成的场所。严重肝病时,除因子 VIII 外,其他因子的水平均降低。此外,部分凝血因子的产生依赖维生素 K,如凝血酶原(因子 II)、因子 VII、因子 IX、因子 X 等。

表 8-1-2 凝血因子的组成及特性

因子	名 称	合成部位	血清中	被硫酸钡吸附
I	纤维蛋白原	肝、巨核细胞	无	-
II	凝血酶原	肝	无	+
III	组织因子	组织、内皮细胞、单核细胞		
IV	钙离子			
V	易变因子	肝	无	-
VII	稳定因子	肝	有	+
VIII	抗血友病球蛋白	肝、脾、巨核细胞	无	-
IX	血浆凝血活酶成分(PTC), Christmas 因子	肝	有	+
X	Stuart-Prower 因子	肝	有	+
XI	血浆凝血活酶前质(PTA)	肝	有	+
XII	接触因子,Hageman 因子	肝	有	-
XIII	纤维蛋白稳定因子	肝	无	-
PK	激肽释放酶原	肝	有	-
HMWK	高分子量激肽原	肝	有	-

(二) 凝血过程

经典的凝血学说认为,凝血级联反应分为传统的内源性与外源性凝血途径,然后经过共同途径生成凝血酶和纤维蛋白(图 8-1-1)。

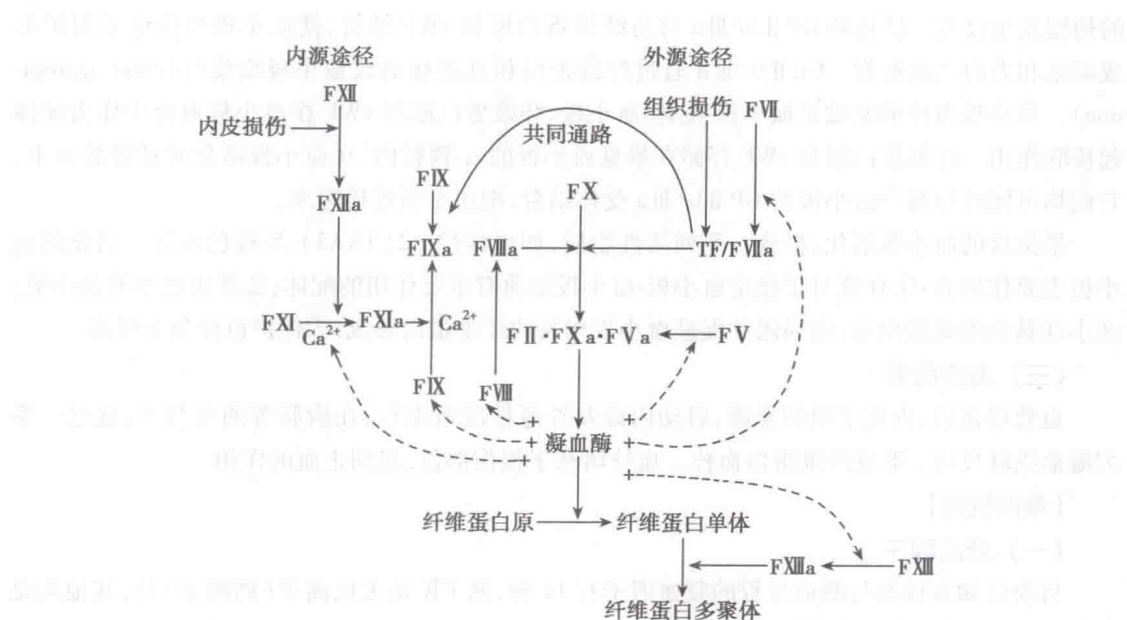


图 8-1-1 凝血反应模式图

1. 内源性凝血途径 血管发生损伤,内皮下组织暴露,带负电荷的内皮下胶原纤维与 F XII 接触, F XII 被激活,转变为活化的 F XII (F XIIa)。在不依赖钙离子的条件下, F XIIa 激活 F XI。在钙离子的存在下, F XIa 激活了 F IX。F IXa、F VIII:C 及磷脂在钙离子的参与下形成复合物,激活 F X。

2. 外源性凝血途径 组织损伤释放组织因子(TF)。在钙离子的参与下,TF 与 F VII 或活化 F VII (F VIIa) 一起形成 1:1 复合物,即 TF/F VII 或 TF/F VIIa 复合物,这两种复合物均可激活 F X,后者的激活作用远大于前者,并且还有激活 F IX 的作用。外源性凝血途径主要受组织因子途径抑制物(TFPI)调节。TFPI 通过与 F Xa 或 F VIIa-TF-F Xa 结合形成复合物来抑制 F Xa 或 TF/F VIIa 的活性。

3. 共同凝血途径 上述两种途径激活 F X 后,凝血过程进入共同途径。主要包括凝血酶生成和纤维蛋白生成两个阶段。

凝血酶的生成: F Xa、F Va 及磷脂,在钙离子的存在下形成复合物,即凝血活酶,将血浆中没有活性的凝血酶原转变为凝血酶。凝血酶除参与凝血反应外,还能正反馈激活 F VIII 为 F VIIIa、F V 为 F Va、F XI 为 F XIa。由于凝血酶的正反馈作用,内源性途径大大提高了级联反应的速度, F Xa 和凝血酶的生成速度呈指数级增长。另外凝血酶还能激活 F XIII,加速稳定性纤维蛋白的形成;诱导血小板不可逆性的聚集,加速血小板活化及释放;激活纤溶酶原等。

纤维蛋白形成:在凝血酶的作用下,纤维蛋白原被酶解为纤维蛋白单体,释放出肽 A、肽 B。从纤维蛋白分子中释放出的肽 A、肽 B 可以反映凝血酶的活化程度,因此肽 A、肽 B 的浓度测定也可用于临床高凝状态的预测。纤维蛋白单体生成后,即以非共价键结合,形成不稳定性纤维蛋白。在 F XIIIa 与钙离子的参与下,形成不溶的稳定的纤维蛋白。

知识点

凝血过程

传统的凝血级联反应:通过内源性与外源性凝血途径生成凝血活酶,然后经过共同途径生成凝血酶和纤维蛋白。参与内源性途径的凝血因子有:PK、HMWK、因子 XII、XI、IX 和 VIII。参与外源性途径的凝血因子有:TF、因子 VII。共同途径的凝血因子:因子 V、X 和凝血酶原。



血液凝固的过程见图 8-1-1。

现代凝血学说认为,凝血过程分两个阶段,启动阶段和放大阶段。启动阶段是通过外源性凝血途径来实现的,生成少量的凝血酶。然后是放大阶段,为截短的内源途径,少量的凝血酶发挥正反馈作用,激活 FⅧ、FⅤ、FⅪ,从而生成足量的凝血酶,完成凝血过程。

【抗凝与纤维蛋白溶解机制】

(一) 抗凝系统

1. 抗凝血酶(AT) 抗凝血酶由肝脏是血管内皮细胞合成,是体内非常重要的抗凝因子。主要灭活 FXa 和凝血酶,对 FXIIa、FXIa、FIXa、纤溶酶等丝氨酸蛋白酶也有一定灭活作用,其抗凝活性与肝素明显相关。

2. 蛋白 C 系统(PC) 主要由 PC、蛋白 S(PS)、血栓调节蛋白(TM)等组成。PC、PS 均为肝脏合成的,维生素 K 依赖的抗凝蛋白。TM 由血管内皮细胞合成,主要存在于血管内皮细胞表面,与凝血酶以 1:1 结合后可促进 PC 活化,形成活化 PC(APC)。APC 与 PS 结合,灭活 FⅤa 和 FⅧa。

3. 组织因子途径抑制物(TFPI) 直接灭活 FXa;在钙离子存在下,对 TF/FⅦa 复合物产生抑制作用。

4. 肝素 是一种酸性黏多糖,主要由肺或胃肠黏膜肥大细胞合成。通过加速抗凝血酶对凝血因子的灭活作用而起到抗凝作用。

(二) 纤维蛋白溶解系统

1. 纤溶系统的组成

(1) 组织型纤溶酶原激活剂(t-PA):血管内皮细胞合成的一种丝氨酸蛋白酶,是人体主要的纤溶酶原激活剂。

(2) 尿激酶型纤溶酶原激活剂(u-PA):亦称尿激酶(UK),由肾小管上皮细胞及血管内皮细胞等多种细胞合成,最先由尿中分离而得名。

(3) 纤溶酶原(PLG)和纤溶酶(PL):PLG 主要由肝脏合成,当血液凝固时,PLG 在 t-PA 或 u-PA 的作用下,激活成 PL,溶解纤维蛋白。

(4) 纤溶抑制物:主要包括纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)、 α_2 -抗纤溶酶(α_2 -AP)等,有抑制 t-PA、纤溶酶等作用。

2. 纤溶机制

(1) 内源性途径:主要是内源性凝血途径有关因子参与激活纤溶。当 FXII 被激活为 FXIIa,后者使激肽释放酶原(PK)转化为激肽释放酶(KK),KK 使纤溶酶原转变为纤溶酶,启动纤溶过程。

(2) 外源性途径:血管内皮细胞及组织受损时,t-PA 或 u-PA 释放入血,使纤溶酶原转变为纤溶酶,启动纤溶过程。

纤溶酶作用于纤维蛋白(原),是指降解为小分子多肽 A、B、C 及一系列碎片,统称为纤维蛋白降解产物(FDP)。FDP 具有抗血小板和抗血液凝固作用。

【出血性疾病分类】

知识点

出血性疾病的分类

根据发生机制,出血性疾病可分为五类,即血管异常性出血、血小板异常性出血、凝血因子异常性出血、抗凝及纤溶异常性出血和复合机制所致出血。



(一) 血管壁异常

1. 先天性或遗传性 遗传性出血性毛细血管扩张症、家族性单纯性紫癜。
2. 获得性 感染性紫癜、过敏性紫癜、单纯性紫癜、机械性紫癜、药物性紫癜、维生素 C 缺乏等。

(二) 血小板异常

1. 血小板数量异常

(1) 血小板减少:血小板生成减少,如再生障碍性贫血、骨髓浸润(如急性白血病、转移癌);血小板破坏过多,如原发免疫性血小板减少症(ITP);血小板消耗过多,如弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP);血小板分布异常,主要见于脾脏肿大相关疾病。

(2) 血小板增多:原发性血小板增多症。

2. 血小板功能异常

(1) 先天性:巨血小板综合征(黏附功能障碍),血小板无力症(聚集功能障碍),贮存池病(血小板分泌功能障碍)。

(2) 获得性:尿毒症、肝脏疾病、抗血小板药物应用。

(三) 凝血异常

1. 先天性 血友病 A、B,凝血因子 I、II、V、VII、XI、XII 缺乏,血管性血友病等。

2. 获得性 维生素 K 缺乏、肝病、尿毒症、抗磷脂抗体综合征、DIC 等。

(四) 抗凝及纤维蛋白溶解异常

1. 病理性抗凝物 如凝血因子抑制物,一般为抗体,如抗因子 VIII、IX、vWF 等抗体;肝素样抗凝物质以及狼疮抗凝物等。

2. 纤溶亢进 遗传性纤溶亢进,如遗传性 α_2 -纤溶酶抑制物(α_2 -PI)缺乏症、先天性纤溶酶原激活抑制物(PAI-1)缺乏症。获得性纤溶亢进。

3. 药物过量 肝素过量,溶栓药物过量等。

(五) 复合性止血机制异常

如 DIC。

【出血性疾病的诊断】

出血性疾病的诊断主要从病史、体检和实验室检查三方面进行综合判断。

(一) 病史

1. 出血部位及方式 皮肤紫癜、鼻出血、月经过多、软组织血肿等。
2. 出血诱因 自发性出血、创伤、手术、牙科处治后出血等。
3. 出血的历史 是否自幼出血;止血是否依赖特殊血液成分。
4. 出血是否与药物有关,如阿司匹林、肝素、华法林等。
5. 是否伴有基础性疾病,如感染、肝病、肾病等。
6. 出血性疾病的家族史,必要时可追溯数代,并了解二级亲属,重点查询母系亲属中有无男性出血性疾病患者。
7. 其他 饮食、营养状况等。

(二) 体格检查

1. 出血的体征 以皮肤黏膜瘀点、瘀斑、紫癜为主,常见于血小板减少、血小板功能异常、血管异常、及血管性血友病。脏器、关节、肌肉血肿常见于凝血因子缺乏,如血友病 A 或 B。
2. 相关疾病体征 如存在黄疸、贫血、蜘蛛痣、淋巴结肿大或胸骨压痛等体征,常提示出血系全身性疾病的伴随症状(表 8-1-3)。



表 8-1-3 出血性疾病的临床鉴别

	血管因素	血小板因素	凝血障碍
皮肤黏膜瘀点	+	++	-
瘀斑	++	+	少见
肌肉出血	-	-	±~++
关节出血、畸形	-	-	±~++
手术后迟发出血	-	-	++
月经过多	-	+	±~+

(三) 实验室检查

1. 筛选试验

(1) 血管或血小板异常:出血时间和血细胞计数(尤其是血小板计数)及血涂片检查。

(2) 凝血异常筛查:凝血酶原时间(PT),检测外源性凝血途径(FⅦ)和共同途径(FⅤ、FⅩ和凝血酶原)中凝血因子的缺乏。对外源性凝血途径和维生素K依赖的凝血因子缺乏极为敏感,是判断华法林疗效的最敏感的指标。活化的部分凝血活酶时间(APTT),对参与内源途径(PK、HMWK、FⅫ、FⅪ、FⅨ和FⅧ)和共同途径(FⅤ、FⅩ和凝血酶原)的凝血因子缺乏十分敏感,用于肝素治疗的快速监测。PT和APTT同时延长常提示共同途径异常。凝血酶时间(TT)可直接检测纤维蛋白原水平和功能(表8-1-4)。

表 8-1-4 出血性疾病过筛实验及其意义

实验项目	检查环节	异常的临床意义
血常规及涂片	血小板数量及形态	血小板减少/增多,巨血小板病
PT	外源及共同途径	因子(V、Ⅶ、X)缺乏/抑制物、VitK缺乏/口服香豆素类;肝病;DIC
APTT	内源及共同途径	因子(XI、IX、Ⅷ、V、X、Ⅻ、HMWK、PK)缺乏/抑制物、肝素治疗;DIC;狼疮抗凝物;血管性血友病
TT	纤维蛋白原	DIC;低纤维蛋白原血症;异常纤维蛋白原血症
BT	血小板功能	服用抗血小板药物;血小板减少;血管性血友病;贮存池病
纤维蛋白原	纤维蛋白及纤溶	异常纤维蛋白原血症,肝病、DIC、原发性纤溶亢进
FDP	纤溶	肝病、DIC、原发性纤溶亢进

通过筛选实验将出血性疾病大致分为以下类型:血小板减少或功能障碍;维生素K缺乏或肝病所致的多种凝血因子水平降低;遗传性或获得性单一凝血因子缺乏;消耗性凝血因子缺乏,如DIC等;血管异常等。

2. 确诊实验 筛选实验的敏感性及特异性较差,需要时可进一步选择较为特殊的或更精确的实验室检查以确定诊断。如怀疑血小板功能异常可进一步进行血小板黏附、聚集功能试验;怀疑凝血因子异常可进一步检测凝血因子的活性等。

【出血性疾病的防治】

(一) 一般处理

活动性出血可采用局部加压、冷敷等处理。

(二) 病因治疗

主要适用于获得性出血性疾病。包括治疗基础疾病,如控制感染、积极治疗肝病、肾病等;避免应用能引起出血加重的药物。



(三) 止血治疗

1. 替代补充治疗 补充凝血因子、血小板或维生素 K 等。
2. 止血药物 目前广泛应用的止血药主要有以下几种:
 - (1) 抗纤溶药物:如氨基己酸、氨甲苯酸等。
 - (2) 增加毛细血管抗性,改善通透性:维生素 C、糖皮质激素、芦丁、酚磺乙胺等。
 - (3) 收缩血管药物:垂体后叶素、肾上腺素等。

(四) 其他治疗

1. 免疫治疗 用于免疫因素所致的出血性疾病,如原发性免疫性血小板减少症。
2. 血浆置换 用于血栓性血小板减少性紫癜。
3. 促血小板生成药物 血小板生成素、白介素 11 等。
4. 手术治疗 包括脾切除、关节手术等。
5. 重组活化 FⅦ(rhFⅦa)。

(侯 明)

第二节 原发性免疫性血小板减少症

原发性免疫性血小板减少症(imune thrombocytopenia, ITP),既往称特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP),是一种复杂的多种机制共同参与的获得性自身免疫性疾病。2007 年 ITP 国际工作组将本病更名为原发性免疫性血小板减少症,该病的发生是由于机体对自身血小板抗原的免疫耐受,产生体液免疫和细胞免疫介导的血小板过度破坏和血小板生成不足,出现血小板减少,伴或不伴出血的临床表现。ITP 的发病率为(5~10)/10 万人口。男女发病率相近,育龄期女性发病率高于同年龄段男性,60 岁以上人群的发病率明显增高。临床表现以皮肤黏膜出血为主,部分患者可仅有血小板减少,没有出血症状。该病的诊断仍以排除性诊断为主,抗原特异性自身抗体检测为辅。本病常持续或反复发作,间歇性缓解,缓解期长短不一。难治性及老年 ITP 患者预后差。临床上分为急性型和慢性型。急性型多见于儿童,慢性型多见于成人。

知识点

ITP 的发病机制

1. 体液免疫和细胞免疫机制介导的血小板破坏过多。

ITP 患者血浆输给健康受试者后可造成一过性血小板减少。50%~70% 的 ITP 患者血浆和血小板表面可检测到血小板膜糖蛋白(GP)特异性自身抗体。可识别血小板表面的一种或多种糖蛋白,主要是 GPⅡb/Ⅲa 和 GPⅠb/Ⅸ。自身抗体致敏的血小板被单核巨噬细胞系统过度破坏。自身抗体介导的血小板破坏是经典的 ITP 发病机制。另外,ITP 患者的细胞毒 T 细胞可直接破坏血小板,在 ITP 的发病中起一定作用。

2. 体液免疫和细胞免疫介导的巨核细胞数量和质量异常,血小板生成不足。

自身抗体与巨核细胞表面糖蛋白结合,损伤巨核细胞或抑制巨核细胞释放血小板,造成血小板生成不足;另外,CD8⁺细胞毒 T 细胞通过抑制巨核细胞凋亡,使血小板生成障碍。血小板生成不足是 ITP 发病的另一重要机制。

所以目前认为 ITP 的主要发病机制是体液和细胞免疫介导的血小板过度破坏,以及体液和细胞免疫介导的巨核细胞血小板生成不足双重打击下的自身免疫性疾病。因此阻止血小板过度破坏和促血小板生成已成为 ITP 现代治疗不可或缺的重要方面。



知识点

急、慢性 ITP 的鉴别

	急 性	慢 性
发病人群	儿童多见	成人多见
诱因	发病前 1~3 周有感染史	不明
起病	急	缓慢
出血症状	严重,常有黏膜及内脏出血	皮肤瘀点、瘀斑,月经过多
血小板计数	常 $<20\times 10^9/L$	$(30\sim 80)\times 10^9/L$
淋巴细胞增多	常见	少见
病程	2~6 周,最长 12 个月,大部分病例可自行缓解	反复发作,甚至迁延数年,少见自行缓解

门诊记录

患者女性,25 岁,因“发现双下肢出血点 3 天”就诊入院。3 天前,患者无意中发现双下肢出血点,就诊社区医院,查血常规:WBC $8.0\times 10^9/L$,Hb 122g/L,PLT $13\times 10^9/L$ 。患者无任何不适症状,食欲睡眠好,体重无减轻,大小便正常。既往体健,月经规律,无毒物、放射线接触史,无特殊用药史,无烟酒嗜好,无输血史,无肝炎病史。无出血性疾病家族史。

【问题 1】上述病史,该患者怀疑的诊断有哪些?

思路 1: 血小板减少是非特异的血细胞计数指标,要结合病史、症状和体征,考虑可能的原因。血小板减少从发生机制来分,包括:①血小板生成减少:再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、白血病等;②血小板破坏过多:如 ITP、SLE 等;③血小板消耗过多:如血栓性血小板减少性紫癜(TTP),弥散性血管内凝血(DIC)等;④血小板分布异常:如脾功能亢进等。所以对于 PLT 减少的患者要除外引起血小板减少的其他疾病,才能诊断 ITP。

思路 2: 问诊时应着重询问除皮肤出血点外,还有其他部位出血吗?有无关节肿痛、口干、口腔溃疡及脱发等自身免疫性疾病相关症状。有无 TTP 相关的神经系统症状。有无感染症状如发热、寒战。近期有无病毒感染病史,有无疫苗接种史。有无慢性肝病、脾大病史。有无其他病史以及服药史。详细的病史可以帮助我们排除药物相关的血小板减少,家族性血小板减少,输血后血小板减少或其他继发性血小板减少等。查体时应注意出血的特点,有无淋巴结、肝、脾大等体征。排除可能引起非免疫性血小板减少的情况,如严重感染、TTP、与先天性血小板减少有关的骨骼或其他异常、淋巴结肿大提示淋巴系统增殖性疾病、有无脾大等。研究发现仅有不到 3% 的成人 ITP 患者伴有轻度脾大;所以如果患者查体发现脾大,应首先考虑其他疾病,而不是 ITP。

知识点

ITP 的鉴别诊断

1. 假性血小板减少(pseudothrombocytopenia, PTCP) 没有出血倾向的血小板减少患者首先要排除 PTCP。由 EDTA(乙二胺四乙酸盐)引起的血小板凝集,称 EDTA-PTCP。血涂片可鉴别 EDTA-PTCP 与真性血小板减少:取患者 EDTA 抗凝血涂片,显微镜下可观察到血小板凝集。改用 ACD 或肝素抗凝后,血小板凝集现象消失,血小板计数明显升高或正常。

2. 先天性血小板减少 患者多有自幼就存在的出血,除血小板减少外,可能存在免疫缺陷症状和(或)体格检查异常,如听力异常、骨骼发育异常等。



3. 自身免疫性疾病 系统性红斑狼疮(SLE),抗磷脂综合征等自身免疫性疾病患者也可出现血小板减少。自身抗体系列有助于鉴别。

4. 药物诱导的血小板减少 一般起病急、出血重、停药后出血症状很快缓解,激素治疗起效较快。

5. 淋巴系统增殖性疾病 部分慢性淋巴细胞白血病、淋巴瘤等淋巴系统增殖性疾病可出现继发性血小板减少。此类疾病患者有淋巴结肿大、脾大等其他临床表现。

6. 骨髓增生异常 再生障碍性贫血(AA)和骨髓增生异常综合征(MDS)需与ITP鉴别。骨髓穿刺涂片和活检有一定的鉴别诊断意义。另外,AA和MDS患者血清血小板生成素(TPO)水平明显高于正常,而ITP患者TPO水平则接近正常,有助于鉴别。恶性血液病包括白血病、多发性骨髓瘤等,均可有血小板减少,骨髓穿刺可鉴别。

7. 脾功能亢进 表现为脾大、一系或多系血细胞减少、骨髓造血细胞代偿性增生。而ITP患者一般无脾大或仅有轻度脾大。

8. 血小板消耗性减少 血栓性血小板减少性紫癜(TTP),临床除血小板减少外,尚有微血管病性溶血、精神神经系统症状、发热和肾功能不全等可与ITP鉴别。弥漫性血管内凝血(DIC)实验室检查除了血小板减少外,尚有凝血、纤溶指标异常。

9. 感染所致血小板减少,常见的有HIV相关的血小板减少、丙型肝炎病毒感染相关的血小板减少以及幽门螺杆菌感染引起的血小板减少。对有危险因素的患者需检测HIV及丙肝抗体。

10. 同种免疫性血小板减少,包括新生儿同种免疫性血小板减少、输血后紫癜以及血小板输注无效,患者体内可检测到血小板同种抗体。

【问题2】为明确诊断,需进行哪些检查?

思路1:成人ITP一般起病隐匿。出血倾向多较轻而局限,易反复发生。表现为皮肤、黏膜出血,如瘀点、紫癜、瘀斑及外伤后不易止血等,鼻出血、牙龈出血常见。严重内脏出血较少见,但月经过多较常见,在部分患者可为唯一的临床症状。部分患者偶然查血常规发现血小板减少,无出血症状。乏力是ITP的临床症状之一,部分患者更明显。长期月经过多可出现失血性贫血。

该患者查体:青年女性。双下肢可见散在的新旧出血点。浅表淋巴结无肿大。胸骨无压痛。心肺查体未见异常。腹软,无压痛,肝脾肋下未触及。双下肢无水肿。

思路2:通过询问病史:该患者既往无特殊服药、理化物质接触史,无输血史,无肝炎等特殊病史。体格检查除出血的体征外无其他阳性发现。拟诊原发免疫性血小板减少症。进行下述检查:血常规:WBC $8.3 \times 10^9/L$, Hb 120g/L, PLT $7 \times 10^9/L$ 。外周血涂片:白细胞比值及细胞形态正常,红细胞及血小板形态正常,未见特殊病理细胞。血小板少见。风湿系列:ENA系列、ANA、anti-dsDNA均为阴性。肝肾功能正常。乙肝五项及丙肝抗体均为阴性。骨穿报告:全片巨核细胞325个,分类25个。其中幼稚巨核细胞4个,成熟不产血小板巨核细胞21个,血小板少见。意见:符合原发免疫性血小板减少症。腹部B超:肝胆胰脾未见异常。

知识点

ITP的实验室检查及意义

1. 血常规 至少2次血小板计数低于正常($100 \times 10^9/L$),血小板平均体积偏大。除大量出血外,一般无明显贫血。除急性失血外,白细胞计数和分类正常。

2. 血涂片 外周血涂片镜检可以帮助排除假性血小板减少;还可帮助排除部分非免疫性血小板减少,如白血病、巨幼细胞贫血、TTP以及先天性血小板减少等。



3. 骨髓象 巨核细胞数量正常或增加;伴成熟障碍,表现为巨核细胞体积变小,胞浆内颗粒减少,幼稚巨核细胞增加;有血小板形成的巨核细胞显著减少;红系及粒、单核系均正常。

4. 自身抗体系列(如风湿系列)检测以排除其他自身免疫性疾病所致血小板减少。

5. 有危险因素的人群需检测 HIV 或丙型肝炎抗体。

6. 血浆血小板生成素(thrombopoietin, TPO)水平与正常人无统计学差异。用以鉴别 ITP 与再生障碍性贫血或 MDS(TPO 明显升高)。

7. 血小板抗体的检测,不作为诊断 ITP 的常规检测方法,包括 MAIPA(Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens)法和流式微球法,可用于鉴别免疫性与非免疫性血小板减少,但无法鉴别原发性 ITP 与继发性 ITP。

【问题3】该患者的诊断是什么?

思路1: 患者的病史、体格检查、血细胞计数和外周血涂片以及骨髓穿刺均符合典型的 ITP,自身抗体检测以及其他检查无阳性发现,初步诊断为:原发免疫性血小板减少症。由于 ITP 的诊断目前仍是临床排除性诊断,缺乏特异性的实验室检查指标。所以 ITP 的鉴别诊断尤为重要。

知识点

ITP 的诊断标准

1. 至少2次化验血小板计数减少,血细胞形态无异常。
2. 体检脾脏一般不增大。
3. 骨髓检查巨核细胞数正常或增多,有成熟障碍。
4. 排除其他继发性血小板减少症,如:自身免疫性疾病、甲状腺疾病、药物诱导的血小板减少、同种免疫性血小板减少、淋巴系统增殖性疾病、骨髓增生异常(再生障碍性贫血和骨髓增生异常综合征)、恶性血液病、慢性肝病脾功能亢进、血小板消耗性减少、妊娠血小板减少、感染等所致的继发性血小板减少、假性血小板减少以及先天性血小板减少等。

思路2: 根据患者的病史对 ITP 进行分期,该患者病史只有3天,属于新诊断的 ITP。又因为患者血小板计数低于 $10 \times 10^9/L$,就诊时有活动性出血症状,属于重症 ITP。

知识点

ITP 的分型与分期

1. 新诊断的 ITP 确诊后3个月以内的 ITP 患者。
2. 持续性 ITP 确诊后3~12个月血小板持续减少的 ITP 患者。
3. 慢性 ITP 指血小板减少持续超过12个月的 ITP 患者。
4. 重症 ITP 指血小板 $<10 \times 10^9/L$,且就诊时存在需要治疗的出血症状或常规治疗中发生了新的出血症状,且需要用其他升高血小板药物治疗或增加现有治疗的药物剂量。
5. 难治性 ITP 指满足以下所有三个条件的患者:脾切除后无效或者复发;仍需要治疗以降低出血的危险;除外了其他引起血小板减少症的原因,确诊为 ITP。

【问题4】如何治疗?

思路1: 治疗还是不治疗?

ITP 目前尚无根治的方法,研究发现大部分 ITP 患者的预后良好,死亡率与正常人群间无显著差异;更多的 ITP 患者死于感染而非出血,所以针对 ITP 的治疗应该用于伴有严重症状的 ITP



患者而不是所有的 ITP 患者。治疗的目的是使患者血小板提高到安全水平,防止严重出血,降低病死率;而不是使患者的血小板计数达到正常。所以目前认为血小板 $>30\times 10^9/L$ 的 ITP 患者,无出血表现,且不从事增加患者出血危险的工作或活动,可暂不进行治疗,而是观察随访。当然治疗时还应充分考虑到患者的意愿。

该患者 2 次血小板计数均低于 $30\times 10^9/L$,并且伴有活动性出血,需要进行治疗。

思路 2: 如何治疗?

知识点

新诊断 ITP 的一线治疗

1. 肾上腺糖皮质激素 泼尼松剂量从 $1.0\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 开始,分次或顿服,病情严重的患者用等效剂量的地塞米松、甲泼尼龙等非胃肠道给药方式,待病情好转时改为口服。待血小板升至正常或接近正常后,1 个月内快速减至最小维持量 $5\sim 10\text{mg}/\text{d}$ 。无效者 4 周后应迅速减量至停用。也可使用口服大剂量地塞米松(HD-DXM)。剂量 $40\text{mg}/\text{d}\times 4$ 天,口服用药,无效患者可在半月后重复一次。应用时,注意监测血压、血糖的变化,预防感染,保护胃黏膜。应用时,注意监测血压、血糖的变化,预防感染,保护胃黏膜。另外长期应用糖皮质激素治疗部分患者可出现骨质疏松、股骨头坏死,应及时进行检查并给予二膦酸盐预防治疗。

2. 静脉输注丙种球蛋白(IVIg) 主要用于:①ITP 的紧急治疗;②不能耐受肾上腺糖皮质激素或者拟行脾切除前准备;③合并妊娠或分娩前;④部分慢作用药物(如达那唑或硫唑嘌呤)发挥疗效之前。常用剂量 $400\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 5$ 天;或 $1.0\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,用 1 天,严重者连用 2 天。必要时可以重复。

该患者年轻患者,虽然血小板计数低于 $10\times 10^9/L$,但出血症状不重,仅有双下肢散在的出血点,其余皮肤黏膜未见出血情况,所以暂未输注血小板。在明确诊断后,应用大剂量地塞米松(地塞米松 $40\text{mg}/\text{d}$ 连用 4 天),住院第 3 天,患者血小板升至 $56\times 10^9/L$,住院第 7 天,患者血小板升至 $253\times 10^9/L$,完全反应出院。

知识点

ITP 的疗效判断

1. 完全反应(CR) 治疗后血小板数 $\geq 100\times 10^9/L$ 且没有出血。
2. 有效(R) 治疗后血小板数 $\geq 30\times 10^9/L$ 并且至少比基础血小板数增加两倍,且没有出血。
3. 无效(NR) 治疗后血小板数 $< 30\times 10^9/L$ 或者血小板数增加不到基础值的两倍或者有出血。

在定义 CR 或 R 时,应至少检测两次,其间至少间隔 7 天。

后续门诊复诊记录

患者出院 1 个月后,门诊复查血常规:WBC $9.8\times 10^9/L$,Hb $119\text{g}/L$,PLT $61\times 10^9/L$ 。查体无阳性发现。

患者出院 2 个月后,门诊复查血常规:WBC $7.6\times 10^9/L$,Hb $121\text{g}/L$,PLT $43\times 10^9/L$ 。查体无阳性发现。

患者出院 2.5 个月后,因月经量增多及双下肢出血点就诊,门诊复查血常规:WBC $8.6\times 10^9/L$,Hb $117\text{g}/L$,PLT $10\times 10^9/L$ 。收住院治疗。



住院后补充临床资料

查体:青年女性,神志清,精神好,查体合作。口腔黏膜可见约1cm×0.5cm血疱,双下肢可见散在的新旧出血点。浅表淋巴结无肿大。胸骨无压痛。心肺查体未见异常。腹软,无压痛,肝脾肋下未触及。双下肢无水肿。

风湿系列:ENA系列、ANA、anti-dsDNA均为阴性。肝肾功能正常。腹部B超:肝脾不大。MAIPA法检测:GPⅡb/Ⅲa抗体(+),GPⅠbIX抗体(+).

【问题5】怎么治疗?

思路:临床思维:住院后,重新评估患者的诊断,该患者仍诊断为原发免疫性血小板减少症。该患者血小板计数较低,且伴有活动性出血:月经量增多、口腔血疱,严重出血风险大,输注血小板悬液。

知识点

ITP的紧急治疗

用于血小板低于 $20 \times 10^9/L$;或出血严重、广泛者;疑有或已发生颅内出血者;以及近期将实施手术或分娩者。

1. 血小板输注 随机血小板悬液输注,成人按10~20单位/次给予,根据病情可重复使用(从200ml循环血中单采所得的血小板为1单位血小板)。

2. 静脉输注丙种球蛋白(IVIg) 剂量 $400\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 5$ 天;或 $1.0\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,用1天,严重者连用2天。必要时可以重复。

3. 大剂量甲泼尼龙 $1\text{g}/\text{d}$,静脉注射,3~5次为一疗程。

4. 重组人活化因子Ⅶ(FⅦa)。

严重出血患者,上述治疗可联合应用。

该患者诊断ITP不足半年,糖皮质激素治疗有效,但停药后疗效不能维持。需要选用二线治疗。目前二线治疗有:脾切除、血小板生成素(TPO)和TPO受体激动剂、抗CD20单克隆抗体(利妥昔单抗)、硫唑嘌呤、环孢素A、达那唑、长春碱类等。根据患者目前病情,应用利妥昔单抗联合重组人TPO治疗。

知识点

ITP的二线治疗

1. 脾切除 近期有效率为70%~90%,长期有效率为40%~50%。用于正规糖皮质激素治疗无效,病程迁延6个月以上;或糖皮质激素维持量需 $>30\text{mg}/\text{d}$;或有糖皮质激素使用禁忌证。

2. 药物治疗

(1) 血小板生成药物:主要包括:重组人血小板生成素(rhTPO)、TPO拟肽罗米司亭(romiplostim)以及非肽类TPO类似物艾曲泊帕(eltrombopag)。此类药物有多中心临床实验证据支持,耐受性良好,副作用轻微,但骨髓纤维化、中和性抗体的产生以及血栓形成的风险等尚待进一步观察。

(2) 抗CD20单克隆抗体:抗CD20的人鼠嵌合抗体, $375\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉注射,每周1次,连用4周。可有效清除体内B淋巴细胞,减少自身抗体生成。

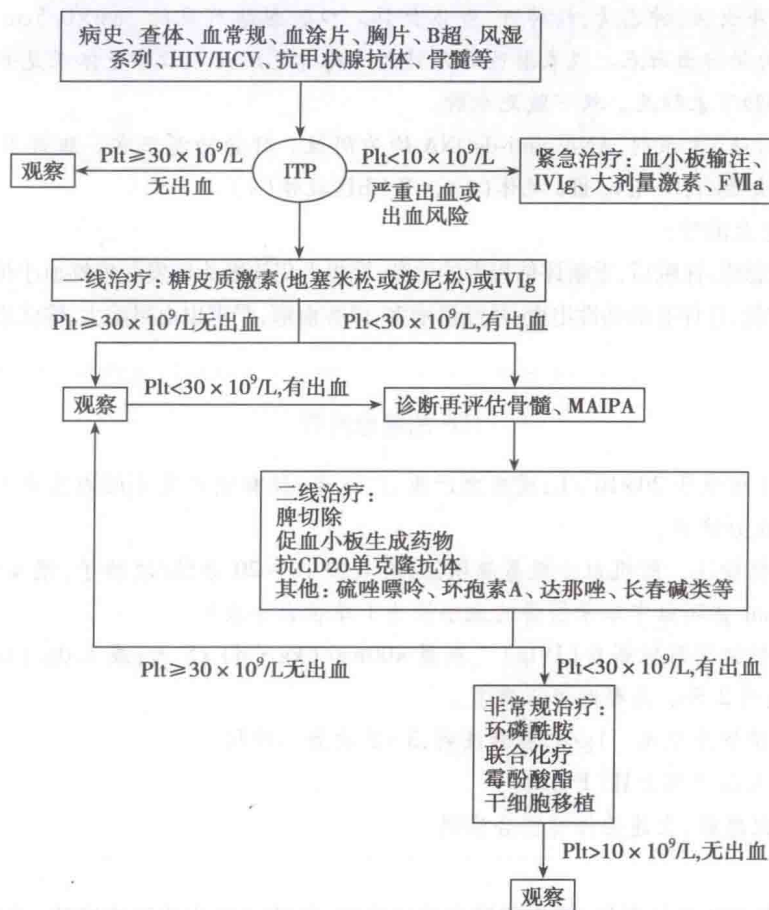
(3) 长春新碱:每次 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ (最大剂量为2mg),每周1次,静脉注射,4~6周为1疗程。

(4) 环孢素A:主要用于难治性ITP的治疗。 $250 \sim 500\text{mg}/\text{d}$,口服,维持量 $50 \sim 100\text{mg}/\text{d}$,可持续半年以上。

(5) 其他:如硫唑嘌呤、环磷酰胺、霉酚酸酯等免疫抑制剂以及达那唑等药物。



【ITP 诊治流程】



(侯明)

参考文献

1. 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2012年版). 中华血液学杂志, 2012, 33(11): 975-977.
2. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood, 2010, 115: 168-186.
3. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood, 2011, 117: 4190-4207.
4. Neunert CE. Current management of immune thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013, 2013: 276-282.

第三节 过敏性紫癜

过敏性紫癜(allergic purpura)又称 Schönlein-Henoch 综合征,多见于青少年,春、秋季发病较多。该病为一种血管变态反应性出血性疾病,因机体对某些致敏物质产生变态反应,导致毛细血管脆性及通透性增加,血液外渗,产生皮肤紫癜、黏膜及脏器出血。可同时伴有荨麻疹、血管神经性水肿等其他过敏表现。病程一般2周左右,可反复发作,预后大多良好,少数患者可转为肾病综合征或慢性肾炎。



首次门诊记录

患者男性,19岁。1周前曾有“感冒”症状:头痛、鼻塞、流涕、咽痛等。3天前出现四肢散在分布的瘀点、紫癜,以双下肢远端为主;伴双下肢关节痛,以左侧踝关节为重,查血常规:WBC $10.4 \times 10^9/L$, N 61.5%, RBC $5.0 \times 10^{12}/L$, Hb 151g/L, PLT $242 \times 10^9/L$ 。自服云南白药、布洛芬后,关节疼痛略好转,但皮肤紫癜无改善。昨日患者出现腹痛,呕吐一次,为胃内容物,无咖啡样物质,今晨出现黑便,为黑色软便,共1次。

【问题1】上述病史,该患者怀疑的诊断有哪些?

根据患者主诉、病史及症状,该患者皮下出血时明确存在的,因此诊断为出血性疾病,但需要进一步鉴别是哪种因素导致的出血性疾病。

思路1: 该患者的临床特点有:①青年男性;②四肢皮下出血伴腹痛、黑便;③发病前有上呼吸道感染症状;④血常规中白细胞总数略高,红细胞及血小板正常。患者血小板计数正常,排除血小板减少性紫癜,需要鉴别血管性紫癜、血小板功能异常所致紫癜,以及凝血机制异常所致紫癜。

思路2: 问诊时应着重询问既往有无出血症状?此次出血前有无外伤?家族成员中有无类似症状者。既往健康状况,有无慢性疾病,如肝病?除腹痛外,有无其他消化系统症状?既往有无慢性腹痛病史?既往有无关节痛病史?有无接触可疑的食物、药物、花粉等过敏源。

思路3: 体格检查注意皮下出血的特点;明确腹痛的部位,有无压痛、反跳痛等;关节有无肿胀、变形。

患者无出血性疾病家族史,无慢性腹痛及关节痛病史,无其他病史,无服药史。体格检查发现,患者双上肢、双下肢及足背散在对称分布瘀点、紫癜,以双下肢远端为主,呈暗红色,略高于皮肤,压之不褪色,部分紫癜融合。浅表淋巴结无肿大。胸骨无压痛,心肺查体未见异常。腹平软,全腹轻度压痛,无反跳痛。肝脾未触及。四肢关节无畸形。

知识点

过敏性紫癜皮疹的特点

不同发病机制所致出血性疾病的临床表现存在不同的特点:血管性紫癜、血小板(数量或功能)异常的出血症状以皮肤和黏膜的瘀点和紫癜为特点,凝血障碍的出血则以大片淤斑瘀斑、关节出血和肌肉血肿等深部出血为主。过敏性紫癜典型的皮肤表现为对称性分布的出血点或紫癜,主要分布在四肢,尤其双下肢的伸面和臀部,足背、膝关节、踝关节最常见。紫癜可高起皮肤,融合成片,可伴痒感。

【问题2】为明确诊断,需进行哪些检查?

思路1: 出血性疾病的筛选实验,包括血常规、出血时间、PT、APTT、TT等。患者血常规已做,血小板计数正常,排除血小板减少所致出血;另外,患者病史及临床表现典型,支持过敏性紫癜的诊断。但仍需做凝血功能、血小板功能进行鉴别诊断。另外还需做尿常规、大便常规及隐血,对过敏性紫癜进行分型。

知识点

过敏性紫癜的诊断与鉴别诊断

过敏性紫癜的诊断要点:①发病前1~3周有低热、咽痛、乏力等感冒症状或上呼吸道感染病史;②典型四肢皮肤紫癜,可伴腹痛、关节肿痛和(或)血尿;③血小板计数、功能及凝血相关检查正常;④排除其他原因所致的血管炎及紫癜。

过敏性紫癜的鉴别诊断:①遗传性出血性毛细血管扩张症;②单纯性紫癜;③血小板减少性紫癜;④风湿性关节炎;⑤肾小球肾炎、系统性红斑狼疮;⑥外科急腹症等。



知识点

过敏性紫癜的分型

1. 单纯型(紫癜型) 为最常见的类型。主要表现为皮肤紫癜,局限于四肢,尤其是下肢及臀部。紫癜常成批反复发生、对称分布,可伴皮肤水肿、荨麻疹。紫癜大小不等,呈深红色,压之不褪色,可融合成片,数天内渐变成紫色、黄褐色、淡黄色。
2. 腹型(Henoch型) 主要表现为一系列消化道症状及体征,如恶心、呕吐、呕血、腹泻及便血等。其中腹痛最为常见,常为阵发性绞痛,多位于脐周、下腹或全腹,一般无腹肌紧张,呈症状与体征分离现象。在幼儿可因肠壁水肿、蠕动增强等而致肠套叠。腹部症状、体征多与皮肤紫癜同时出现,偶可发生于紫癜之前,易误诊为急腹症。
3. 关节型(Schönlein型) 主要表现为关节肿胀、疼痛、压痛及功能障碍等。多发生于膝、踝、肘、腕等大关节,呈游走性、反复性发作,不留关节畸形。
4. 肾型 过敏性紫癜肾炎的病情最为严重。在皮肤紫癜的基础上,出现血尿、蛋白尿及管型尿,偶见水肿、高血压及肾衰竭等表现。肾损害多发生于紫癜出现后1周,亦可延迟出现。多在3~4周内恢复,少数病例反复发作演变为慢性肾炎或肾病综合征。
5. 混合型 皮肤紫癜合并上述两种以上临床表现。
6. 少见类型 少数患者病变可累及眼部、脑及脑膜血管而出现视神经萎缩、虹膜炎、视网膜出血及水肿,及中枢神经系统相关症状、体征。

【问题3】患者下一步该如何处理?

患者过敏性紫癜诊断明确,并且出现消化道出血症状(黑便),应收入血液科病房,进行进一步检查,并治疗。

思路1:入院后进行下列的辅助检查,辅助检查的结果及意义如下:

1. 免疫学检查 抗核抗体、ENA系列及类风湿因子均正常。排除自身免疫性疾病所致的出血及关节疼痛。
2. 肝肾功能 正常。排除肝病以及肾功能不全所致的出血。
3. 尿常规 正常。大便隐血(++)。
4. 凝血功能 正常。提示该患者皮肤紫癜不是凝血功能异常所致。
5. 血小板聚集功能正常。提示该患者皮下出血与血小板聚集功能无关。
6. 腹部彩超 肝胆胰脾未见异常。腹部X线平片:正常。帮助除外腹部各脏器疾病所致的腹痛。

所以该患者的诊断明确为:过敏性紫癜(混合型)。即皮肤型(紫癜)、关节型(双下肢关节痛)以及腹型(腹痛、大便隐血阳性)。反复追问病史,未发现可疑的致敏物质。

思路2:过敏性紫癜的治疗。

1. 去除病因 停止接触可能引起过敏的物质,停用可能引起过敏的食物、药物,控制感染,驱除寄生虫等。

知识点

过敏性紫癜的病因

1. 感染 细菌和病毒感染最常见,还有寄生虫感染。细菌感染以 β 溶血性链球菌多见,多为呼吸道感染。病毒感染多见于发疹性病毒感染,如麻疹、水痘、风疹等。寄生虫感染以蛔虫感染最为多见。



2. 食物 主要是人体对动物异体蛋白过敏所致。如鱼、虾、蟹、蛋、鸡、牛奶等。
3. 药物 常用的抗生素(青霉素、头孢菌素、磺胺等)、解热镇痛药(水杨酸类、保泰松、吲哚美辛及奎宁类等)以及其他药物(阿托品、异烟肼及噻嗪类利尿药等)。
4. 其他 如寒冷、花粉、尘埃、虫咬等。

知识点

过敏性紫癜的发病机制

过敏性紫癜是一种免疫因素介导的一种全身血管炎症。

1. 大分子致敏原作为抗原进入机体,刺激机体产生抗体,抗原与抗体结合成抗原抗体复合物,沉积于血管壁或肾小球基膜上,激活补体,导致中性粒细胞游走、趋化及一系列炎症介质的释放,引起血管炎症反应。使血管通透性增加,局部水肿和出血。

2. 小分子致敏原作为半抗原进入机体后,与体内蛋白质结合构成抗原,刺激机体产生抗体,此类抗体吸附于血管周围的肥大细胞,当上述半抗原再度进入体内时,即与肥大细胞上的抗体结合并产生免疫反应,致肥大细胞释放一系列炎症介质,引起血管炎症反应。

2. 一般对症治疗

(1) 抗组胺药:盐酸异丙嗪、氯苯那敏、阿司咪唑、去氯羟嗪、西米地丁及静脉注射钙剂等。

(2) 改善血管通透性药物:维生素C、曲克芦丁、卡巴克络等。

3. 糖皮质激素 糖皮质激素有抗过敏、减轻炎症渗出、改善血管通透性等作用,对缓解关节疼痛、减轻腹痛,减轻胃肠道出血、减轻血管神经性水肿等效果好,但对肾损害效果不明显。一般用泼尼松 30mg/d,顿服或分次口服。病情较重者可用氢化可的松 100~200mg/d,或地塞米松 5~15mg/d,静脉滴注,症状减轻后改口服。糖皮质激素疗程一般不超过 30 天,肾型者可适当延长。

4. 免疫抑制剂 如硫唑嘌呤、环孢素、环磷酰胺等;用于肾型、激素无效的患者。

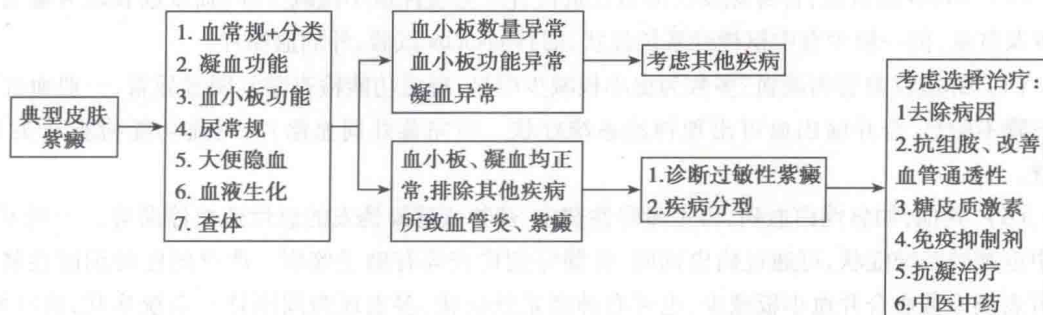
5. 抗凝疗法 用于肾型患者,可选用肝素钠或低分子肝素,4 周后改用华法林。

6. 对症治疗 腹痛较重者可予阿托品或山莨菪碱(654-2)口服或皮下注射;关节痛可酌情用止痛药;呕吐严重者可用止吐药;出现呕血、血便者,可用奥美拉唑等治疗。

7. 中医中药 以凉血、解毒、活血化瘀为主,适用于慢性反复发作或肾型患者。

思路 3: 患者的治疗情况:该患者的过敏性紫癜的诱因为上呼吸道感染,目前上呼吸道感染已治愈。患者同时合并腹痛及消化道出血,但尿常规及肾功能均正常,所以应用地塞米松 10mg 静脉滴注,每天 1 次;氯雷他定 10mg 每天 1 次口服,维生素 C 3g 每天 1 次静脉滴注,芦丁片 40mg 每天 3 次口服。3 天后皮肤紫癜变浅,腹痛消失,关节痛明显减轻。一周后大便隐血阴性,关节疼痛基本消失。遂停用地塞米松静脉滴注,改为泼尼松 30mg 每天 1 次口服,出院。

【过敏性紫癜诊治流程】



(侯 明)



参考文献

1. Beutler E, Coller BS, Lichman MA, et al. William's Hematology. 6th ed. McGraw-Hill, 2001:1409.
2. Andreoli E, Carpenter CCJ, Griggs RC, et al. Cecil Essentials of Medicine. 5th ed. Elsevier Science, 2002: 449-472.
3. Kawasaki Y, Ono A, Ohara S, et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment. J Med Sci (Fukushima), 2013, 59(1):15-26.

第四节 血栓性血小板减少性紫癜

血栓性血小板减少性紫癜(TTP)是以微血管病性溶血性贫血、血小板消耗性减少,以及广泛的微血栓形成造成器官损害为特征的一种弥漫性血栓性微血管病变,最先由 Moschcowi 于 1924 年提出。临床上以典型的三联征为多见,即血小板减少,微血管病性溶血性贫血,神经系统的症状与体征,如果同时伴有肾功能受损和发热,即为 TTP 传统的临床五联征。

临床病例

患者女性,27岁,因“头痛、皮肤散在出血点1周,加重伴神志不清2天”入院。患者入院前1周饮少量啤酒后出现阵发性头痛,偶有呕吐,自己发现双下肢有散在出血点。2天前感头痛加重,伴呕吐6~7次/天,当地医院查血常规:WBC正常,PLT $15 \times 10^9/L$, Hb 50g/L,随后出现烦躁不安,神志恍惚,吐字不清,为进一步诊治收入院。既往否认高血压、糖尿病史,月经正常。体检:T 37.2℃,P 100次/分,R 18次/分,BP 94/60mmg;嗜睡状态,皮肤苍白,巩膜轻度黄染,心肺无异常,肝脾及淋巴结均不大,双下肢有散在出血点,病理征未引出。

【问题1】上述病史,该患者怀疑的诊断有哪些?

思路1:患者青年女性,饮酒后出现头痛、皮肤出血点,后进行性加重出现神志不清,化验显示贫血及血小板减少。需要追问其发病前有无特殊药物毒物接触史,有无疫区疫水接触史,有无发热。既往病史中有无自身免疫病史,有无皮疹、光过敏及关节痛,饮食习惯。

思路2:患者青年女性,贫血血小板减少,伴神经系统异常。需要考虑以下疾病可能:

(1) 血栓性血小板减少性紫癜:患者具备贫血、血小板减少及中枢神经系统病变,需要考虑该诊断,需要完善外周血涂片、凝血功能及生化检查、头CT检查。如果有条件可以进行ADAMTS13酶解能力检查。

(2) 自身免疫病:青年女性,系统性红斑狼疮(SLE)高发,如果累及血液系统和中枢神经系统,可出现相应的血小板减少、贫血以及SLE脑病改变。需了解既往有无皮疹、光过敏等系统性疾病的全身其他表现,完善自身抗体谱的检测。

(3) Evans综合征:自身免疫性溶血性贫血合并免疫性血小板减少症,临床也表现为血小板减少及贫血,但一般少有中枢神经系统症状,需行coombs试验、外周血涂片。

(4) 弥漫性血管内凝血:多数为血小板减少明显,凝血功能检查常常明显异常,一般血红蛋白下降不明显,合并脑出血可出现神经系统症状。需完善外周血涂片,凝血功能检查及头CT检查。

(5) 其他:如急性白血病,再生障碍性贫血,药物或感染诱发的急性造血停滞等。一般不合并中枢神经系统症状,可通过病史询问、骨髓穿刺检查等有助于鉴别。严重的巨幼细胞性贫血也可表现为贫血合并血小板减少,也可有神经系统症状,多表现为周围神经系统症状,血叶酸、维生素B₁₂检测有助于鉴别。



知识点

TTP 的临床流行病学

TTP 在人群中的年发病率约为 4.5/100 万,男女比例约为 1:2;未经治疗的 TTP 患者病死率高达 90% 以上,采用血浆置换治疗后,病死率下降至 8% ~ 30%。

知识点

TTP 的病因及分类

TTP 分为遗传性和获得性两种,获得性 TTP 根据有无原发病分为特发性和继发性。

(1) 遗传性 TTP 系 ADAMTS13 基因突变导致酶活性降低或缺乏所致,常在感染、应激或妊娠等诱发因素作用下发病。

(2) 特发性 TTP 多因患者体内存在抗 ADAMTS13 自身抗体(抑制物),导致 ADAMTS13 活性降低或缺乏,是主要的临床类型。

(3) 继发性 TTP 系因感染、药物、肿瘤、自身免疫性疾病、造血干细胞移植等因素引发,发病机制复杂,预后不佳。

知识点

TTP 的主要发病机制涉及血管性血友病因子(VwF)裂解蛋白酶(ADAMTS13)活性缺乏、凝血酶敏感蛋白 1 功能异常、血管内皮细胞损伤 VwF 异常释放、血小板异常活化等方面。

知识点

TTP 的临床表现

(1) 出血:血小板减少引起出血,以皮肤、黏膜为主,表现为瘀点、瘀斑或紫癜,可有鼻出血、牙龈出血等,严重者可有内脏或颅内出血,其程度视血小板减少程度而不一。

(2) 微血管病性溶血性贫血:可表现为不同程度的贫血,约 1/2 病例可伴黄疸,反复发作者可脾大。

(3) 神经精神症状:典型病例的临床表现首先见于神经系统,其严重程度常决定 TTP 患者的预后。主要表现为意识紊乱、头痛、失语、惊厥、视力障碍、谵妄、偏瘫以及局灶性感觉或运动障碍等,以发作性、多变性为特点。

(4) 肾脏损害:可出现蛋白尿、血尿、管型尿,血尿素氮及肌酐升高。严重者可发生急性肾衰竭。

(5) 发热:90% 以上患者有发热,多属中等程度发热。

(6) 其他:心肌多灶性出血性坏死、肺功能不全等。

【问题 2】为进一步明确诊断,需要进行何种检查?

思路 1: 需要完善外周血涂片检查,95% 的 TTP 患者外周血涂片可见变形红细胞及红细胞碎片,可见球形红细胞,有核红细胞和网织红细胞常增高;92% 可出现持续性血小板减少。

思路 2: 需要完善溶血相关的化验检查:TTP 以血管内溶血为特征,血 LDH 浓度可增高,结合珠蛋白浓度降低,间接胆红素增高。生化检查可以有肝功能异常,轻度氮质血症等。Evans 综合征或自身免疫病合并溶血性贫血时,也可出现溶血相关表现,但以血管外溶血特征为主,查 coombs 试验阳性有助于鉴别。



思路3: 凝血功能检查:TTP患者凝血功能检测常常大致正常,纤维蛋白降解产物可有轻度升高。DIC时凝血功能检测常常明显异常。

思路4: 骨髓穿刺:TTP时骨髓象常常提示增生性骨髓象,巨核细胞数目可正常或增多,可伴成熟障碍。急性白血病骨髓中可见明显增多的原始细胞,再生障碍性贫血和急性造血停滞常常为三系均受累,骨穿可见骨髓增生低下。

思路5: 血中VwF因子裂解蛋白酶ADAMTS13酶解活性及ADAMTS13抑制物检测:用于TTP诊断特异性及敏感性均较高。诊断TTP活性及血浆ADAMTS13活性检查多采用残余胶原结合试验或FRET-VwF荧光底物试验方法。遗传性TTP患者ADAMTS13活性明显缺乏(活性<5%);特发性TTP患者ADAMTS13活性多缺乏且抑制物阳性;继发性TTP患者ADAMTS13活性多无明显变化。DIC时活性无明显变化。

患者进一步辅助化验检查结果:血常规:WBC $7.4 \times 10^9/L$, Hb 53g/L, PLT $14 \times 10^9/L$, RBC $1.76 \times 10^{12}/L$, Ret 9%, 红细胞大小不等,可见三角形、盔形红细胞。BUN 4.5mmol/L, Cr $94 \mu\text{mol}/L$, UA $239 \mu\text{mol}/L$, LDH 1125U/L, TBIL $48.3 \mu\text{mol}/L$, DBIL $9.2 \mu\text{mol}/L$ 。PT 12.8秒, APTT 34秒, TT 12.2秒, Fib 3.1g/L, D-二聚体升高, 3P试验(-)。骨髓象:红系增生活跃,以中、晚幼红细胞增多为主,可见破碎红细胞;巨核细胞45个,颗粒巨核细胞40个,产板巨核细胞0个,血小板罕见。Coombs试验(-);自身抗体谱检测均阴性。头颅CT未见异常。ADAMTS13活性重度减低,<10%。

【问题3】根据以上化验检查结果,该患者诊断是什么?

思路1: 患者贫血,外周血破碎及变形红细胞增多,LDH升高,总胆红素升高,以间接胆红素升高为主,骨髓红系增生活跃,coombs试验(-),支持存在微血管病性溶血。

思路2: 患者血小板明显减少,骨髓增生活跃,巨核细胞不少,不支持再生障碍性贫血;凝血功能大致正常,不支持DIC;coombs试验(-),不支持Evans综合征;自身抗体谱均阴性,不支持自身免疫病合并血细胞减少。

思路3: 患者伴有神经系统症状,查体无明确定位体征,头CT正常,不支持血小板减少合并颅内出血。

思路4: 结合患者临床表现具有典型的TTP三联征,并且ADAMTS13活性重度减低,考虑诊断TTP成立。

知识点

TTP诊断要点

TTP的诊断需具备以下几点:

(1) 具备TTP临床表现。如微血管病性溶血性贫血、血小板减少、神经精神症状“三联征”或具备“五联征”。

(2) 典型的血细胞计数变化和血生化改变。贫血、血小板计数显著降低,尤其是外周血涂片中红细胞碎片明显增高;血清游离血红蛋白增高,血清乳酸脱氢酶明显升高。凝血功能检查基本正常。

(3) 血浆ADAMTS13活性显著降低,在特发性TTP患者中常检出ADAMTS13抑制物,部分患者此项检查正常。

(4) 排除溶血尿毒综合征(HUS)、弥散性血管内凝血(DIC)、HELLP综合征、Evans综合征、子痫等疾病。



知识点

TTP 与 DIC 的鉴别

项目	TTP	DIC
性别	男:女=2:3	无差别
遗传因素	可以有	无
溶血性贫血	严重	无
神经精神症状	多见,一过性和多变性	可见
肾损伤	轻中度受损	程度不一
出血	常见	严重
破碎红细胞	明显	少见
PT 和 APTT	正常	延长
凝血因子减少	无	明显
继发纤溶亢进	无	常有
ADAMTS13 活性检测	重度降低	正常或轻度减低
血栓成分	以血小板和 vWF 为主	以纤维蛋白为主

【问题4】患者可采取的治疗方案。

思路1: 血浆置换是本例患者首选的治疗方法。患者 ADAMTS13 酶活性明显减低,血浆置换可纠正酶缺乏,去除导致内皮细胞损伤和血小板聚集的不利因子和自身抗体。如果有条件,每天置换血浆 2000ml,宜选用新鲜冰冻血浆,直至血小板减少和神经系统症状缓解,血红蛋白稳定,血清乳酸脱氢酶水平正常。

思路2: 糖皮质激素可与血浆置换同时应用。糖皮质激素可稳定血小板和内皮细胞膜,抑制 IgG 产生。一般选用泼尼松 $1 \sim 2\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 或地塞米松 $20\text{mg}/\text{d}$,直至病情缓解再逐渐减量;也可以选择大剂量甲泼尼龙 $1\text{g}/\text{d} \times (3 \sim 5)$ 天,随后减至标准量泼尼松。

思路3: 大剂量丙种球蛋白也可与血浆置换联合用于本例患者治疗。剂量为 $1\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,连用 5 天。

思路4: 血小板输注在本例患者禁用或慎用。血小板输注有可能会加重微血管血栓病变,仅在严重出血危及生命时才考虑选用。

知识点

TTP 治疗原则

TTP 病情凶险,病死率高,在诊断明确或高度怀疑本病时,不论轻型或重型都应尽快开始积极治疗。TTP 治疗首选血浆置换,其次可选用新鲜(冰冻)血浆输注和药物治疗。对高度疑似和确诊病例,输注血小板需十分谨慎,仅在出现危及生命的严重出血时才考虑使用。



知识点

TTP 治疗方案

(1) 血浆置换:为首选治疗,采用新鲜血浆或新鲜冰冻血浆,血浆置换量推荐为每次 2000ml(或 40~60ml/kg),每天 1~2 次,直至症状缓解,PLT 及 LDH 恢复正常,以后可逐渐延长置换间隔。对暂时无条件行血浆置换治疗或遗传性 TTP 患者,可输注新鲜血浆或新鲜冰冻血浆,推荐剂量为 20~40ml/(kg·d),注意液体量平衡。当严重肾衰竭时,可与血液透析联合应用。对继发性 TTP 患者血浆置换常无效。

(2) 免疫抑制治疗:发作期 TTP 患者辅助使用甲泼尼龙(200mg/d)或地塞米松(10~15mg/d)静脉输注 3~5 天后过渡至泼尼松 1mg/(kg·d),病情缓解后减量至停用。伴 ADAMTS13 抑制物的特发性 TTP 患者也可加用长春新碱或其他免疫抑制剂,减少自身抗体产生。复发和难治性 TTP 患者可加用抗 CD20 单克隆抗体,清除患者体内抗 ADAMTS13 抗体,减少复发。推荐剂量为每周 375mg/m²,连用 4 周。

(3) 静脉滴注免疫球蛋白:效果不及血浆置换,适用于血浆置换无效或多次复发的病例。

(4) 贫血症状严重者可输注红细胞。

(5) 抗血小板药物:病情稳定后可选用双嘧达莫和(或)阿司匹林,对减少复发有一定作用。

【问题 5】本例患者经血浆置换及糖皮质激素治疗,病情好转,神志恢复,血小板升至正常,泼尼松逐渐减量至 30mg/d。约 20 天后,监测患者再次血小板下降至 $14 \times 10^9/L$,LDH 再次升高。应该考虑如何诊治?

思路 1: 患者 TTP 诊断明确,并且 ADAMTS13 酶活性明显减低,复发风险较酶活性降低不明显的患者高。患者治疗好转后 20 天再次出现血小板下降,LDH 升高,应首先考虑 TTP 复发。

思路 2: 治疗依然首选血浆置换或新鲜(冰冻)血浆输注。

思路 3: 可考虑利妥昔单抗、免疫抑制剂如环孢素 A、长春新碱或某些细胞毒药物如环磷酰胺、硫唑嘌呤等治疗。一般需要与血浆置换联合应用,多用于难治性或复发性 TTP。

思路 4: 本例患者 TTP 缓解后复发,血小板恢复再次缓解后可考虑应用抗血小板药物维持治疗。可选择阿司匹林或双嘧达莫,但不宜在血小板减少的急性期选用。

知识点

TTP 的预后

TTP 预后差,病程短,如果不及及时治疗,死亡率可达 80%~90%;早期应用血浆置换,死亡率可降至 10%~20%。TTP 疾病复发率约为 30%,多出现在疾病首次发作后的 1 年内。遗传性 TTP 及抑制物阳性的特发性 TTP 患者易复发。定期检测 PLT 和 ADAMTS13 活性有助于判断复发及预后,对抑制物检测持续阳性者需注意疾病复发。

(张晓辉)

参考文献

1. Crawley JT, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura; basic pathophysiology and therapeutic strategies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013; 292-299.



2. Blombery P, Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. J Blood Med, 2014, 5: 15-23.
3. 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国专家共识(2012年版). 中华血液学杂志, 2012, 11(33): 983-984.

第五节 血友病及其他先天性凝血因子缺乏症

一、血友病

凝血因子Ⅷ(FⅧ)和Ⅸ(FⅨ)是内源性凝血途径中重要的凝血因子辅因子,参与内源性凝血活酶的生成。血友病(hemophilia)则是由遗传因素导致凝血因子Ⅷ或Ⅸ分子水平缺乏或分子结构异常,使血浆中凝血因子Ⅷ或Ⅸ活性降低或缺如而引起的出血性疾病。凝血因子Ⅷ缺乏者称为血友病A(hemophilia A, HA),凝血因子Ⅸ缺乏称为血友病B(hemophilia B, HB),其中以血友病A最为常见,大约占85%。血友病的发病率无种族和地区差异。

血友病A和B的遗传方式及临床表现都相同。FⅧ和FⅨ基因均位于X染色体长臂末端(分别在Xq28和Xq27.1),其遗传方式为X染色体连锁的隐性遗传,男性发病,女性为携带者。血友病的特征性表现是自幼发病,反复发作的关节、肌肉出血,或外伤、手术后出血不止,出血特点是延迟、持续而缓慢的渗血,也可出现急性大出血,但甚为少见。约2/3患者具有阳性家族史,但1/3患者无家族史,系自发性基因突变所致。

以往血友病曾是最致命的遗传性出血性疾病。但随着替代治疗产品的出现和不断改进,以血友病中心为基础的综合治疗模式的建立及预防性治疗理念的深入,目前血友病已成为遗传性疾病中治疗最成功的范例。

首次门诊记录

患者男性,14岁,因“反复皮肤瘀斑、关节肿胀近14年,右侧大腿肿胀5天”就诊。患者出生后8个月时经常出现不明原因皮肤瘀斑、打针后针眼持续出血;1岁左右开始走路后间断出现右踝关节肿胀和右腿不适,一般可在7~15天后消失,但皮肤青紫时有发生;5岁后出现双侧踝关节肿胀、疼痛,有时双膝关节肿痛,症状时轻时重,休息后可减轻,外院曾怀疑“关节炎”。偶有鼻出血,换牙时常有牙龈出血。5天前,右大腿磕碰后出现疼痛并逐渐肿胀。在外院就诊时化验:血常规 WBC $9.8 \times 10^9/L$, Hb 102g/L, PLT $345 \times 10^9/L$;凝血试验 APTT 68秒,其余指标正常。患者无毒物、放射线接触史,无手术史,否认家族中有类似病患者。查体:一般情况可,睑结膜稍苍白,右大腿外侧片状青紫、张力较高、肢围较对侧约增加3cm,右膝关节略有肿胀。其余查体未见异常。

【问题1】根据上述病史,如何考虑该患者的诊断?

思路1: 患者的发病特点是自幼出现反复皮肤瘀斑、关节和软组织肿胀等出血倾向,考虑可能患有某种出血性疾病。临床上引起出血性疾病的因素较多,应注意鉴别,按病因和发病机制可分为:①血管壁异常;②血小板异常;③凝血因子异常;④纤溶系统异常;⑤多种止血机制异常。出血性疾病又分为先天遗传性和获得性因素所致,其中以获得性出血性疾病最为常见,但凝血因子异常多见于先天遗传因素所致(反之亦然)。

思路2: 对出血性疾病患者,问诊时应着重询问:①出血的特征:如年龄、部位、持续时间、是否为同一部位反复出血等;②出血的诱因:是自发性还是与手术、创伤相关,是否与接触和使用药物相关;③基础疾病情况;④家族史:父系、母系及近亲家族有无出血性疾病史等。



思路3:就不同原因引起出血的特点而言,皮肤、黏膜瘀点和紫癜多为血管、血小板异常所致,而深部血肿、关节出血等则提示与凝血障碍有关。因此,本例患者应考虑存在凝血功能障碍;由于是自幼发病,很可能属于某种先天遗传性疾病。

【问题2】为明确诊断,需进行哪些检查?

思路1:针对出血性疾病,一般选择以下检查帮助诊断:

1. 常规筛查 包括:

(1) 血常规+血涂片分类(着重观察血小板的大小和形态)。

(2) 凝血功能筛查:包括凝血酶原时间(PT)、活化的凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fbg)及凝血酶时间(TT)。

本例患者就诊前曾在外院查 APTT 明显延长,门诊复查凝血功能结果相似(APTT 78.3 秒,其余指标正常),可进一步完善以下检查。

2. 确诊试验 APTT 是反映内源性和共同途径凝血因子活性的试验。单一 APTT 延长可见于内源性凝血因子(FVIII、FIX、FXI、FXII)、von Willebrand 因子(vWF)缺乏或特异性凝血因子抑制物、狼疮抗凝物(LA)。但 FXII 缺乏和 LA 一般不会导致出血倾向,反而可能引起血栓形成。本例患者的出血和 APTT 延长显然与 FXII 缺乏或 LA 无关,而可能由于内源性凝血因子(除 FXII 外)或 vWF 缺乏或特异性抑制物所致。

在凝血筛查试验中若 APTT 延长,应进一步行正常血浆纠正(混合)试验和凝血因子定量(和抑制物)检测(图 8-5-1)。

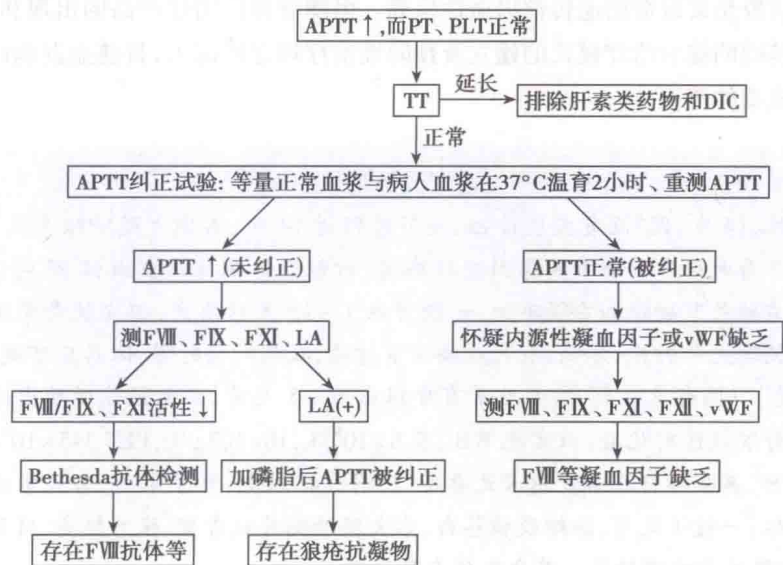


图 8-5-1 APTT 延长的诊断流程图

(1) APTT 正常血浆纠正(混合)试验:患者血浆和正常混合血浆 1:1 等量混合后,即刻在 37℃ 孵育 2 小时后检测 APTT。若即刻和 2 小时 APTT 均能够纠正,提示有凝血因子缺乏;若 APTT 不能纠正,则提示有抑制物的存在,其中 LA 在即刻和 2 小时均不能被纠正,特异性抑制物(如 FVIII 抑制物)通常是即刻纠正,而 2 小时不能纠正。

(2) 凝血因子定量和抑制物检测:怀疑有凝血因子缺乏时,应定量检测凝血因子水平;如果怀疑有特异性凝血因子抑制物存在,可用 Bethesda 方法进行测定。由此可以明确患者是何种凝血因子缺乏,以及是否存在有获得性因素(抑制物)。



第二次门诊记录

患者在首次门诊后进行了相关实验室检查,结果如下:

1. 血常规+血涂片分类 WBC $7.8 \times 10^9/L$, Hb 100g/L, PLT $236 \times 10^9/L$ 。血小板数量及形态正常。
2. 凝血四项(括号内为正常范围) PT 11.9 秒(10.4 ~ 12.6 秒), APTT 78.3 秒(22.7 ~ 31.8 秒), Fbg 2.64g/L(1.8 ~ 3.5g/L), TT 19.5 秒(14.0 ~ 21.0 秒)。
3. APTT 纠正试验 APTT(即刻)30.1 秒;APTT(2 小时)31.3 秒。
4. FVIII:C 0.6%(正常范围 50% ~ 150%), FVIII 抑制物 0BU。
5. 超声检查 右大腿偏外侧至右膝上端的液性暗区,大小为 23.0cm×7.3cm,最深 3.6cm,距体表 2.7cm。

【问题3】是否可以明确诊断? 需要与哪些疾病鉴别?

思路1: 根据患者自幼出现的反复皮肤瘀斑、关节和软组织出血、凝血筛查 APTT 延长、FVIII:C 活性降低(0.6%)、FVIII 抑制物阴性,可以明确诊断为血友病 A。

思路2: 除血友病 A 外,尚需与以下有凝血因子 FVIII 活性降低的疾病鉴别:

(1) 血管性血友病(vWD): vWD 是一种常染色体遗传出血性疾病。vW 因子(vWF)在血浆中的作用之一是作为 FVIII 的载体,当中、重度 vWF 缺乏或 vWF 与 FVIII 结合的位点发生变化,可导致血浆中 FVIII 的半寿期缩短,因此 FVIII:C 活性降低,APTT 延长,易与血友病 A 混淆。vWD 多为显性遗传,男、女均可发病,自幼发生以皮肤黏膜为主的出血倾向,出血时间延长,瑞斯托霉素诱导的血小板聚集缺陷,血浆 vWF 抗原和(或)活性缺乏或结构异常。检测血浆 vWF 抗原和(或)活性或进行 vWF 多聚物分析(有条件者或鉴别困难病例)可与血友病 A 鉴别。

(2) 获得性血友病 A(AHA): 系指既往凝血功能正常的患者(非血友病患者)自发性或在不同的诱因下,产生抗凝血因子 VIII 自身抗体而引起的一种凝血缺陷性疾病。AHA 发病平均年龄约为 65 岁(2 ~ 90 岁),男、女均可发病。引起 AHA 的基础疾病有自身免疫性疾病、恶性肿瘤、妊娠和产后、手术、糖尿病、肝炎、皮肤病、反复输血以及药物如青霉素、干扰素、磺胺类药物等;但也有 50% 的患者原因不明。抗体出现及出血可以是肿瘤或自身免疫性疾病的首表现。AHA 出血的特点:①通常以突发严重的(弥漫性)出血为主要表现(>85% 患者);②既往没有出血性疾病史;③出血往往是自发的,或轻微损伤后发生;④多个部位出血,如广泛皮肤瘀斑、肌肉出血、血尿、胃肠道出血、脑出血及咽后出血、外科手术出血,且出血程度通常比抑制物阳性的遗传性血友病严重,但较少见有关节出血。AHA 的诊断有赖于实验室检查,其特点如下:①APTT 延长,且不能为正常血浆纠正;②FVIII:C 活性降低;③Bethesda 方法可检测到 FVIII 抗体。

思路3: 关于血友病的临床分型(表 8-5-1)。国际止血和血栓学会(ISTH)按照血友病患者血浆凝血因子(FVIII 或 IX)活性水平将血友病(A 或 B)分为重型、中型和轻型。绝大多数患者的出血程度与其凝血因子的血浆水平正相关,但也有 10% 的患者例外。本例患者 FVIII:C 0.6%,属于重型血友病 A。

表 8-5-1 血友病严重程度的 ISTH 分型

严重程度	凝血因子活性(%正常)	出血发作
重型	<1	易自发性出血,多见于关节、肌肉、内脏、皮肤黏膜等
中型	1~5	偶有自发性出血,轻微创伤或手术后严重出血
轻型	5~40	罕见自发性出血,手术或创伤后异常出血

**【问题4】**血友病对患者会造成哪些危害?

思路1: 血友病急性出血时可能危及患者生命。致命性出血主要见于神经系统出血、消化道出血、颈部和喉部出血、严重外伤后大出血,这些都属于血友病的急症,若不能得到紧急处理,可能造成患者死亡。

思路2: 血友病又是一种终身罹患的慢性病,由于反复出血发作,可造成一些慢性并发症的发生,严重影响患者的生活质量。常见的慢性并发症有血肿造成周围组织、神经、血管的压迫症状,关节畸形和活动障碍以及血友病性假肿瘤等。

【问题5】对血友病患者如何进行治疗?

思路1: 一般性措施:避免剧烈的运动和重体力劳动;避免肌肉注射等创伤;注意口腔卫生;避免应用含阿司匹林等影响血小板功能的药物。

思路2: 凝血因子替代疗法:替代疗法是目前治疗血友病的主要手段,可分为按需治疗和预防性治疗两种。按需治疗是指在出血发作时输注凝血因子以止血,而预防性治疗则是定期规律地输注凝血因子,预防出血的发生。

1. 常用制剂

(1) 血友病 A:新鲜血浆或新鲜冰冻血浆(FFP)、冷沉淀物所含 FⅧ浓度较低,只在无 FⅧ浓缩物情况下使用。目前更多的是应用血浆源性 FⅧ浓缩剂或基因重组 FⅧ。

(2) 血友病 B:主要应用凝血酶原复合物(PCC,含有因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)及重组因子 FⅨ。如无以上药品,也可以应用 FFP。另外,一些半寿期更长的长效凝血因子(Long acting FⅧ/Ⅸ)已经进入Ⅲ期临床试验,这些产品有望不久即可用于临床,为患者提供更多的治疗选择。

2. 给药剂量 取决于患者体重、因子在血管内和血管外的分布、因子在血浆中的半衰期以及获得足够止血或预防所需的因子活性水平。

(1) 血友病 A:由于输注 1U/kg 体重的 FⅧ能够使血浆 FⅧ:C 活性升高大约 0.02U/ml (2%),需输注 FⅧ浓缩物的量(U)= $0.5 \times (\text{FⅧ:C 目标水平} - \text{患者实测血浆 FⅧ:C 水平})\% \times \text{kg 体重}$,由于 FⅧ的半衰期为 8~12 小时,可以 Q8h~Q12h 给药。

(2) 血友病 B:因 FⅨ分布体积大,1U/kg 体重的 FⅨ浓缩物仅能够提升 FⅨ血浆活性约 0.01U/ml(1%),需输注 FⅨ浓缩物的量(U)=(FⅨ目标水平-患者实测血浆 FⅨ水平)%×kg 体重,由于 FⅨ的半衰期为 18~30 小时,可以每天一次给药。替代治疗的剂量和时限取决于出血部位、严重程度或手术的范围。表 8-5-2 列出了不同部位出血或手术所需要达到的因子活性水平,给药剂量可依照上述公式计算出来。

表 8-5-2 推荐的给药方案

出血部位	治疗目标(FⅧ或 FⅨ活性%)
关节、牙科	30~50
胃肠道或泌尿生殖道	50
肌肉	60~80
危及生命的出血或大手术	100

本例患者血浆 FⅧ:C 水平 0.6%,体重 45kg,5 天前出现右侧大腿肌肉出血和可疑右膝关节出血,应该输注 FⅧ的剂量大约是 1500U、Q12h,根据止血疗效(血肿吸收程度)在 3 天后可考虑减半量(约 800U、Q12h)维持 3~5 天或直至痊愈。

思路3: 辅助治疗:除了因子替代治疗外,对血友病患者的辅助治疗也应给予重视。

1. RICE 方法 RICE 是由 Rest、Ice、Compression、Elevation 的首字母组成,是指休息、冷/冰



敷、加压和抬高患肢四种方法,是发生关节和肌肉出血时一组重要的辅助治疗措施,一般在出血后的24小时内使用。冰敷每次20分钟,每3~4小时一次。一般不提倡对血友病患者进行关节抽液,但在关节大量出血、持续疼痛或需除外感染性关节炎时可以考虑,但需要在足量的凝血因子替代保护下进行。

2. 糖皮质激素 仅对缓解出血导致的关节肿胀和疼痛有益,本身并无降低出血频率的作用,必要时可以短期使用。常用泼尼松 $1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 4~5天。

3. DDAVP(1-去氨基-8-D-精氨酸加压素) 对部分轻型血友病A患者有效。DDAVP通常可使轻型血友病A患者FⅧ:C水平提升3~4倍,达30%左右或更高。中型患者一般很少能达到止血水平。患者应用DDAVP时,可进行“DDAVP挑战(DDAVP Challenge)”试验以判断其对DDAVP的反应性,即在输注后的1小时和4小时检测FⅧ:C和vWF水平。DDAVP可以静脉、皮下或喷鼻使用。静脉应用时,通常的剂量是 $0.3\mu\text{g}/\text{kg}$ 溶于50ml生理盐水中,推注30分钟以上。应用喷鼻制剂时,若体重50kg以下,剂量为150ng/喷;体重50kg及以上者,300 μg /喷(150 μg /喷,两鼻孔各1次)。DDAVP的最大效应出现在静脉给药后30分钟以及喷鼻后60分钟,作用持续时间较短,一般用药不超过3天。副作用轻微且短暂,有面色潮红、头痛、轻微心动过速和低血压等;DDAVP还有抗利尿作用,有导致低钠血症及抽搐的风险,尤其在婴幼儿或负荷过重的患者。为预防低钠血症的发生,可限制患者的入量,只使用等渗溶液如生理盐水。

4. 抗纤溶药物 常用药物有6-氨基己酸(EACA)和氨甲环酸,对口咽部、鼻腔等部位黏膜出血的止血效果较好。禁用于血尿患者。

5. 止痛药物 禁用阿司匹林和多数非甾体类消炎药(NSAID),如萘普生、吲哚美辛、吡氧噻嗪等。但对乙酰氨基酚是安全的;必要时可选择环氧酶-2(COX-2)抑制剂,对血友病患者可能更为安全。

6. 物理治疗和康复锻炼 可促进肌肉血肿和关节积血的吸收、消炎消肿、维持和增强肌肉力量以及改善关节活动范围等。但需由经过专业培训的康复科医师和物理治疗师完成。

思路4: 针对血友病患者并发症的处理主要包括:

1. 慢性并发症的处理

(1) 对慢性滑膜炎患者,可考虑通过手术、关节镜、药物(化学药物或放射性同位素)进行滑膜切除术。

(2) 对已出现关节活动障碍的患者,可进行理疗及功能康复训练。

(3) 对已有关节强直、畸形患者,可考虑在替代治疗下行关节置换或成型术。

2. 替代治疗并发症的处理 凝血因子抑制物的产生是替代治疗主要和严重的并发症,在重型血友病A患者中发生率可达25%~30%,其实质为患者体内异源性抗体的生成。当患者输注以往有效剂量的凝血因子后不再有效,或明显不能达到预期的凝血因子活性时,需警惕凝血因子抑制物的存在,应及早进行抑制物定量检测(Bethesda法)。凝血因子抑制物的处理主要包括两个方面:①紧急处理:主要是控制急性出血,可以使用凝血酶原复合物或重组活化FⅦ(rⅦa)等旁路途径的凝血制剂;②远期处理:重点在于清除或降低抑制物水平,主要方法有免疫耐受诱导(ITI)、使用免疫抑制剂和抗CD20单克隆抗体。

【问题6】血友病的现代治疗理念和现状如何?

血友病已成为一种可控制的疾病,经过治疗,绝大部分患者的寿命和正常人并无差别,目前的治疗重点应该放在提高患者的生活质量、减少并发症的发生。

思路1: 血友病治疗中心(HTC):HTC通常是以血液科医生为主的各专业的医生、护士、心理学家、检验技术人员组成的多学科团队,可为患者提供国际通行和推荐的综合治疗模式。现在国内各省都已经设有省级HTC。



思路2: 预防性治疗:即定期规律地输注凝血因子,预防出血的发生。因其可明显减少后期并发症、提高患者生活质量,世界血友病联盟(WFH)和世界卫生组织(WHO)均推荐预防治疗作为重型血友病患者的最佳治疗策略。根据不同的目的,预防治疗可分以下几种:①临时预防治疗:在估计可能出血的事件发生之前采用预防性单一剂量注射,如在剧烈活动前;②短期预防治疗:即在一段时间内(数周至数月)预防性注射凝血因子,可用于阻断“靶关节”的恶性循环或短期运动期间等;③长期预防:即患者在确诊血友病后即开始长期预防,以保证接近正常人的健康生活。长期预防又分为初级预防(primary prophylaxis)和次级预防(secondary prophylaxis)两种,前者是指在未出血或首次出血后马上开始的预防治疗,通常是在患儿学习走路时,主要目的是防止关节出血和出血性关节病的发生,次级预防是指在关节规律性出血发生后开始的预防治疗。

知识点

血友病的临床要点

1. 血友病 A(FVIII缺乏)和 B(FIX缺乏)都属于 X 染色体连锁隐性遗传性疾病,血友病 A 最为常见,约占 85%,多数患者有阳性家族史,男性发病,女性为携带者。
2. 血友病的临床分型 因子水平<1%属重型、1%~5%属中型、5%~40%属轻型。
3. 血友病的典型临床表现 自幼发病,反复关节、肌肉出血,或外伤、手术后出血不止。
4. 实验室特点 单一 APTT 延长、且能被 1:1 正常血浆纠正,FVIII(血友病 A)或 FIX(血友病 B)活性降低。
5. 凝血因子替代疗法是血友病主要治疗手段,可分为按需治疗和预防性治疗。

二、其他先天性凝血因子缺乏症

除上述常见的血友病 A 和 B 外,其他凝血因子也可有先天性缺乏,如纤维蛋白原(FI)、凝血酶原(FII)、FV、FVII、FX、FXI、FXII、FXIII 缺乏,这些凝血因子缺乏症的遗传规律、临床表现、实验室筛查详见表 8-5-3,最终确诊需要进一步测定有关凝血因子含量(FXIII 多用定性试验)。这些凝血因子缺乏症的治疗策略可参考表 8-5-4。

表 8-5-3 其他少见先天性凝血因子缺乏症

缺乏因子	生物半寿期	遗传规律	出血程度	筛查试验异常
纤维蛋白原	2~4 天	AR 或 AD	无~严重	PT、APTT、TT、BT
凝血酶原	3 天	AR	轻~中度	PT、APTT
FV	36 小时	AR	中度	PT、APTT、BT
FVII	3~6 小时	AR	轻~重度	PT
FX	40 小时	AR	轻~重度	PT、APTT
FXI	80 小时	AR	轻~中度	APTT
FXII	50~70 小时	AR 或 AD	无	APTT
FXIII	9 天	AR	中~重度	无

注:AR:常染色体隐性遗传;AD:常染色体显性遗传;PT:凝血酶原时间;APTT:活化凝血活酶时间;TT:凝血酶时间;BT:出血时间



表 8-5-4 其他少见先天性凝血因子缺乏症的治疗

缺乏因子	治疗*	止血目标水平
纤维蛋白原	纤维蛋白原、冷沉淀、FFP	>1g/L
凝血酶原	FFP、PCC	20% ~ 40%
FV	FFP	20% ~ 25%
FVII	rFVIIa、PCC、FFP	15% ~ 20%
FX	PCC、FFP	10% ~ 15%
FXI	FFP、rFVIIa、FXI浓缩物	30% ~ 40%
F XII	无需治疗	
F XIII	冷沉淀、FFP、FXIII浓缩物	2% ~ 5%

* 抗纤溶药物可用于大多数凝血因子缺乏症

(王书杰)

参考文献

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia, 2013, 19: e1-e47.
2. 中华医学会血液学分会血友病协作组. 血友病诊断与治疗中国专家共识. 中华血液学杂志, 2013, 34(5): 461-463.
3. Kitchens CS, Kessler CM, Konkle BA. Hemorrhagic Processes. Consultative Hemostasis and Thrombosis. 3rd ed. Philadelphia: ELSVIER SAUNDERS, 2013: 45-89.

第六节 弥散性血管内凝血

弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)的第一例临床病例早在19世纪就被报道,这种凝血的病理状态广泛存在于各种疾病。实际上,DIC不是一个独立的疾病,而是众多疾病复杂病理过程中的中间环节,其主要基础疾病包括严重感染、恶性肿瘤、病理产科、手术及外伤等。DIC过程中,由于凝血的激活,在微循环中广泛形成微血栓,导致血小板、凝血因子大量被消耗,并继发激活纤溶系统,引起全身性出血以及微循环衰竭。DIC的临床表现因原发病不同而差异较大,但DIC病理生理过程相关的临床表现为:自发性的出血,不易用原发病解释的休克或微循环衰竭,多发性的微血管栓塞和微血管病性溶血。DIC必须存在基础疾病、结合临床表现和实验室检查才能作出正确诊断。

DIC多病情凶险,进展迅速,不仅是危重症的严重并发症,而且是多器官功能障碍综合征(MODS)的重要发病环节。国外学者把DIC看作是死亡即将来临(death is coming)的代名词。

知识点

DIC的定义

国际血栓与止血委员会(ISTH)2001年公布DIC定义为:“DIC是指不同病因导致局部损害而出现以血管内凝血为特征的一种继发性综合征,它既可由微血管体系受损而致,又可导致微血管体系损伤,严重损伤可导致多器官功能衰竭”。定义强调:①微血管体系在DIC发生中的地位;②DIC为各危重疾病的一个中间病理环节,DIC终末损害多为器官功能衰竭;③DIC的发病机制虽然复杂,但始终是以凝血酶的生成为中心关键环节,纤溶并非DIC的必要条件。



临床病例

男性,学生,21岁,主因“腹泻伴发热6天,昏倒10分钟”入院。

【问题1】通过上述病史,该患者可能的诊断有哪些?

思路1:患者为年轻男性,急性起病,腹泻伴随发热,“急性感染性腹泻”诊断应首先考虑,且患者突发昏倒,病因何在?休克导致的可能性大,亦不排除感染中毒性脑病及神经系统疾病的可能,因此,问诊目的主要围绕感染性腹泻的原因(发病前是否有受凉、不洁饮食或周围是否有类似患者)、发病时主要症状及特点(大便性状、次数、量,发热特点)、伴随症状、是否曾抗感染治疗及效果如何、既往疾病等问题展开。

思路2:患者因昏倒急诊入院,首先应积极维持生命体征平稳,实时监测生命体征,同时进一步开展相关检查,分析病情,明确诊断。

病史询问

6天前,患者无明确诱因解稀水样便,偶带有黄色粪渣,后均为稀水样,无黑便、血便,每天十余次。无明显腹痛,无里急后重,伴发热,体温最高达 39.6°C ,无畏寒寒战。后腹泻稍有减轻,但仍有发热,体温 $38.0\sim 39.0^{\circ}\text{C}$ 。10分钟前,突然出现昏倒,全身出冷汗,无抽搐,无呕吐,遂急诊就诊。院外查血常规提示三系均正常,曾口服中药(具体不详),未用其他治疗,症状无明显缓解。起病以来,食欲、精神差。既往身体健康,无系统性疾病。

【问题2】为明确诊断,需进行哪些检查?

思路1:通过问诊可明确,患者既往无基础疾病,本次起病急,腹泻伴发热,符合感染性腹泻的特点,应在体格检查时重点注意心率、血压等生命体征,腹部体征及病理征等。

思路2:通过实验室检查和影像学检查寻找诊断依据。血常规、凝血功能,肝肾功能、电解质、血糖等进一步明确患者的基本生理状况;大便常规+大便培养、血培养等检查明确感染和病原;腹部影像学,了解是否存在器质性病变以及病变部位和累及范围;动脉血气分析等,评价病情。

体检和检查结果

体检: $T 36.9^{\circ}\text{C}$, $R 12$ 次/分, $P 140$ 次/分, $BP 80/40\text{mmHg}$ 。反应迟钝,无法对答。双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏。口唇苍白,全身皮肤湿冷,无黄染,双上肢及胸前可见散在出血点,浅表淋巴结无肿大。气管居中,无三凹征。胸廓对称,双侧呼吸运动一致,双肺叩诊呈清音。双肺听诊呼吸音弱,未闻及明显干、湿性啰音。心界不大,心率140次/分,心音较弱,律齐,未闻及奔马律和各瓣膜区杂音。腹部平软,无压痛,未触及包块,肝脾肋下未及,腹部叩诊呈鼓音,肠鸣音8次/分。双下肢无水肿。颈抵抗(-),病理征阴性。

血常规: $WBC 12.4\times 10^9/L$; $N 82.9\%$, $L 15.4\%$, $Hb 102g/L$; $PLT 45\times 10^9/L$;大便常规:隐血阳性,白细胞(+); $CPR 106\text{mg/L}$, $ESR 27\text{mm/min}$;肝功能: $TB 38.9\mu\text{mol/L}$, $DB 8.1\mu\text{mol/L}$, $ALT 113\text{U/L}$, $AST 514\text{U/L}$, $ALP 408\text{U/L}$, 清蛋白 $29.0g/L$;血淀粉酶 52U/L ;肾功能: $BUN 9.75\text{mmol/L}$, $Cr 126.6\mu\text{mol/L}$;电解质:血钠 130mmol/L , 血钾 7.6mmol/L ;肌酸激酶 2126U/L , $LDH 2011\text{U/L}$;凝血三项: $PT 19.1$ 秒(正常值 $11.0\sim 16.0$ 秒), $APTT 61$ 秒(正常值 $28\sim 43.5$ 秒), $INR 1.64$;血培养:革兰阴性杆菌生长;动脉血气分析(未吸氧): $pH 7.44$, $PaO_2 70\text{mmHg}$, $PaCO_2 40\text{mmHg}$ 。B超:肝胆脾胰未见异常,腹腔少量积液。

【问题3】该患者的初步诊断和进一步处理。

思路1:上述检查项目中重要的检查结果有:①外周血白细胞增高,中性粒细胞比例增高,血红蛋白轻度降低,血小板降低;②CRP、ESR均明显升高;③大便常规:隐血阳性,白细胞(+);④血培养:革兰阴性杆菌生长;⑤肝肾功能受损,电解质明显异常,高钾血症,肌酸激酶与乳酸脱



氢酶均明显升高;⑥患者 PT、APTT 均延长;⑦动脉血氧分压降低,出现 I 型呼吸衰竭。结合患者的病史和体格检查结果,以及白细胞中性粒细胞上升、CRP 异常增高以及血培养等的实验室检查结果,感染性腹泻、革兰阴性杆菌败血症的诊断成立,并且具有休克的证据,如低血压、四肢湿冷、肾功能不全、肝功能异常等。休克原因可能为大量腹泻致循环血量不足,亦可能为感染中毒导致的感染性休克。

思路 2: 患者的临床表现和实验室检查结果尚有数项不能完全用血容量不足和感染性休克解释,患者具有多发的皮肤出血点,动脉氧分压降低、存在 I 型呼吸衰竭,本院复查血常规提示血小板进行性下降(外院血常规提示三系均正常),PT、APTT 均延长,血钾、肌酸激酶及乳酸脱氢酶均明显升高,表明可能存在血小板消耗和组织损伤等。综合上述这些不能用感染性休克完全解释的表现,加上患者重症感染的基础疾病,DIC 这种在重症感染时极易发生的综合征是临床医生一定不能忽略的严重并发症。对于这名患者,已经具有出血、休克等临床表现,实验室指标已发现两项异常(APTT+PT 延长、血小板进行性下降),DIC 的诊断高度怀疑。

思路 3: 首先处理急症情况,立即予以高流量给氧,多巴胺升压,低分子右旋糖酐扩容,及纠正电解质紊乱治疗。同时追踪检查结果,检查 DIC 全套,监测血常规变化,密切观察病情变化。DIC 的处理措施首先应该是治疗基础疾病,对该患者应积极抗感染治疗,给予泰能(注射用亚胺培南西司他丁钠)1.0g 静脉滴注,每 8 小时一次。尽早给予促进微循环及输入血制品。丹参酮 10ml 加入生理盐水 250ml 静脉滴注,申请冷沉淀和血小板输注,并给予低分子量肝素抗凝治疗。

知识点

DIC 的临床表现

DIC 的临床表现因原发病不同而差异较大,但 DIC 病理生理过程相关的临床表现为:

1. 出血倾向 特点为自发性、多发性出血,部位可遍及全身,多见于皮肤、黏膜、伤口及穿刺部位;其次为某些内脏出血,严重者可发生颅内出血。
2. 休克或微循环衰竭 为一过性或持续性血压下降,早期即出现肾、肺、大脑等器官功能不全,表现为肢体湿冷、少尿、呼吸困难、发绀及神志改变等。休克程度与出血量常不成比例。顽固性休克是 DIC 病情严重、预后不良的征兆。
3. 微血管栓塞 可发生在浅层的皮肤、消化道黏膜的微血管,但临床上较少出现局部坏死和溃疡。而由于深部器官微血管栓塞导致的器官功能衰竭在临床上却更为常见,可表现为顽固性的休克、呼吸衰竭、意识障碍、颅内高压和肾衰竭等。
4. 微血管病性溶血 表现为进行性贫血,贫血程度与出血量不成比例,偶见皮肤、巩膜黄染。
5. 原发病的临床表现

【问题 4】 患者在疾病状态下诱发 DIC 的病理机制如何? 感染性 DIC 又有哪些特点?

思路 1: 不同疾病的 DIC 发病机制虽不相同,但一般认为是在内毒素、革兰阳性细菌感染、抗原抗体复合物、血管炎病变等致病因素作用下,激活机体单核/巨噬细胞和血管内皮细胞等表达释放组织因子(TF),启动外源性凝血系;持续的凝血激活使得体内抗凝因子如抗凝血酶(AT)、蛋白 C 及蛋白 S 消耗,致使生理抗凝作用的减弱;纤溶活性的异常及细胞因子(促炎因子、抗炎因子、促炎因子抑制剂)的共同作用导致凝血功能失衡,凝血酶过度形成,从而在毛细血管和小血管内形成广泛的微血栓。与此同时,凝血过程消耗大量的凝血因子(包括纤维蛋白原)和血小板,并激活纤维蛋白溶解系统,引起继发性纤维蛋白溶解亢进,从而导致广泛出血、微循环障碍和休克等一系列临床表现。

知识点

凝血学说的现代概念

“两条途径”向“一条途径两个阶段”转变：

认为凝血过程分为两个阶段。首先是启动阶段,这是通过组织因子途径(外在途径)实现的,由此生成少量凝血酶;然后是放大阶段,即少量凝血酶发挥正反馈:①激活血小板,磷脂酰丝氨酸由膜内移向膜外发挥血小板3因子(PF3)作用;②激活FV(FV_a为FX_a辅因子);③激活FVIII(FVIII_a为FIX_a的辅因子);④在磷脂与凝血酶原存在条件下激活FXI(FXI作为组织因子途径与内在途径连接点)。从而通过“截短的”内在途径生成足量凝血酶,以完成正常的凝血过程(图8-6-1)。

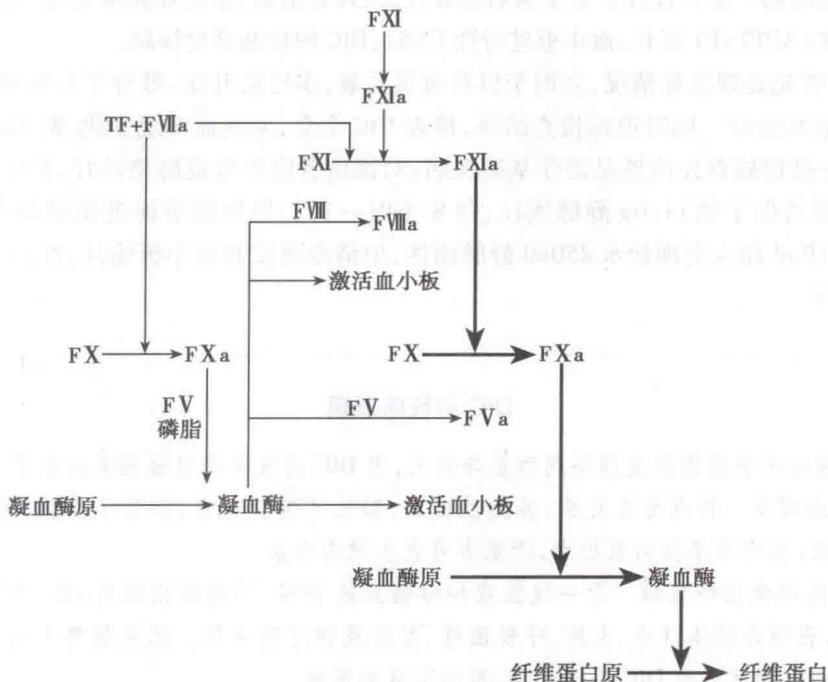


图 8-6-1 现代的凝血反应模式图

TF:组织因子;FV:凝血因子V;FⅦ:凝血因子Ⅶ;FⅧ:凝血因子Ⅷ;FX:凝血因子X;FXI:凝血因子XI

思路2: 易于发生 DIC 的基础疾病甚多,几乎遍及临床各科,其中以感染性疾病最为常见,其次为恶性肿瘤、严重创伤和病理产科,约占 DIC 发病总数的 80% 以上。感染为 DIC 的首位病因,但并非每一位感染的患者均会出现 DIC 的病理与临床过程。正常情况下,微血管体系可调节炎症,降低宿主对外来微生物的防御反应,使反应不至于过激。在严重感染如败血症时,由于其毒素引起单核/巨噬细胞产生的细胞因子释放,损伤微血管内皮,从而使微血管体系的保护功能受到抑制或破坏。

在感染性 DIC 的发病机制中,内毒素导致的炎症因子的释放起到了至关重要的作用。内毒素可损伤血管内皮细胞,引起 TF 表达和释放增加,启动内源性凝血系统。内毒素还可促进血小板聚集及活化。另外,病原体可以通过炎症因子网络直接与凝血系统作用,肿瘤坏死因子、血小板活化因子、IL-1、花生四烯酸代谢产物、IL-6、IL-8 等均参与作用,从而使得微血管内广泛血栓形成,导致休克及多器官功能衰竭(MOF)。本例患者就出现了低血压休克和肝肾功能障碍的临床表现。



检查结果

DIC 全套检测提示:PT 19.8 秒(对照值 11.0~16.0 秒),APTT 81 秒(对照值 28~43.5 秒),Fbg 1.544g/L(对照值 2.0~4.0g/L),D-二聚体 1.98mg/L(对照值<0.5mg/L)。复查血常规提示:WBC $1.7 \times 10^9/L$,Hb 58g/L,PLT $25 \times 10^9/L$,三系均较前明显下降;尿潜血(+++);复查肝功能提示患者肝功能进行性恶化(ALT 132U/L,AST 780U/L,清蛋白 16.8g/L),肌酸激酶 7115U/L 进一步升高。

【问题5】如何确立 DIC 的诊断?

思路1: DIC 必须存在基础疾病,结合临床表现和实验室检查才能作出正确诊断。由于 DIC 是一个复杂和动态的病理变化过程,不能仅依靠单一的实验室检测指标及一次检查结果作出结论,往往需首先想到 DIC 的可能,再结合实验室检查综合分析和动态监测才能作出正确的诊断。DIC 的实验室检查包括两个方面:一是反映止血功能的变化,如凝血酶原时间(PT)、活化的部分凝血酶原酶时间(APTT)或血小板计数,这些信息可反映凝血因子消耗程度和活化程度。二是纤溶系统的活化,其可由纤维蛋白降解产物(如 D-二聚体)来间接评价。由于联合应用多个实验指标可能明显提高 DIC 的诊断率,目前国际血栓和止血协会(ISTH)使用 DIC 的积分系统。ISTH 将 DIC 分为两个阶段,显性 DIC(overt DIC)和非显性 DIC(non-overt DIC),通过不同的积分系统进行诊断。积分系统获得了大多数学者的认可,国内也正在开展相关探索。

思路2: 综合患者临床表现及实验室检查,可明确诊断为 DIC。患者存在感染的基础疾病,具有多发性出血倾向、不易用原发病解释的休克及脏器功能衰竭的临床表现,实验室检查提示血小板进行性下降、血浆纤维蛋白原含量下降及纤溶亢进,因此,感染性 DIC 的诊断成立。患者的诊断为:①肠道感染;②革兰阴性杆菌败血症;③DIC。

知识点

中国 DIC 的诊断标准

DIC 诊断标准修订方案(第八届全国血栓与止血学术会议,2001 年,中国武汉)。

1. 存在易于引起 DIC 基础疾病,如感染、恶性肿瘤、病理产科、大型手术及创伤等。
2. 有下列两项以上临床表现:①严重或多发性出血倾向;②不易用原发病解释的微循环障碍或休克;③多发性微血管栓塞症状、体征:如广泛性皮肤、黏膜栓塞,灶性缺血性坏死、脱落及溃疡形成,或不明原因的肺、肾、脑等脏器功能衰竭;④抗凝治疗有效。
3. 实验室检查符合下列标准(同时有以下三项以上异常):
 - (1) 血小板 $<100 \times 10^9/L$ 或呈进行性下降。
 - (2) 血浆纤维蛋白原含量 $<1.5g/L$ 或呈进行性下降,或 $>4.0g/L$ 。
 - (3) 3P 试验阳性或血浆 FDP $>20mg/L$ 或 D-二聚体水平升高(阳性)。
 - (4) 凝血酶原时间(PT)缩短或延长 3 秒以上或呈动态性变化,或 APTT 延长 10 秒以上。
 - (5) 疑难或其他特殊患者,可考虑行 AT、FVIII:C 以及凝血、纤溶、血小板活化分子标记物测定:血浆纤溶酶原(PLG) $<300mg/L$;抗凝血酶(AT)活性小于 60%或蛋白 C(PC)活性降低;血浆内皮素-1(ET-1)含量大于 8pg/ml 或凝血酶调节蛋白(TM)增高;血浆凝血酶碎片 1+2(F1+2)、凝血酶抗凝血酶复合物(TAT)或纤维蛋白肽(FPA)水平增高;血浆可溶性纤维蛋白单体复合物(SFMC)含量增高;血浆纤溶酶-纤溶酶抑制复合物(PIC)水平增高;血浆组织因子(TF)水平增高或组织因子途径抑制物(TFPI)水平下降。



知识点

国际血栓止血学会(ISTH)制定的 DIC 诊断积分系统

显性 DIC 计分诊断法:

1. 风险评估 患者有无与典型 DIC 发病有关的潜在疾病。包括:①败血症/严重感染(任何微生物);②创伤(多发性创伤,神经损伤,脂肪栓塞);③器官损坏(重症胰腺炎);④恶性肿瘤(实体瘤,骨髓增殖/淋巴增殖恶性疾病);⑤产科意外(羊水栓塞,胎盘早剥);⑥血管异常(大血管动脉瘤,kasabach-Merritt 综合征);⑦严重肝功能衰竭;⑧严重中毒或免疫反应(毒蛇咬伤,输血反应,移植排斥)。

若有其中任何一项,则进入到下述程序;若无则不进入下述程序。

2. 进行全面的凝血指标检测(包括血小板计数,凝血酶原时间,纤维蛋白原浓度,可溶性纤维蛋白单体,或纤维蛋白降解产物)。

3. 积分凝血试验结果 血小板计数($>100=0$, $<100=1$, $<50=2$);纤维蛋白相关标志(包括 D-二聚体/纤维蛋白降解产物/可溶性纤维蛋白单体)(无增加=0,中度增加=2,显著增加=3)凝血酶原时间延长(<3 秒=0, >3 秒但 <6 秒=1, >6 秒=2)纤维蛋白原浓度($>1.0\text{g/L}=0$, $<1.0\text{g/L}=1$)。

4. 将“3”项中的各分数相加。

5. 结果判定 如积分 ≥ 5 ,符合典型 DIC;每天重复积分。如积分 <5 ,提示非典型 DIC,其后 1~2 天重复积分。

该积分系统通过 5 个步骤、应用简单易行的检测项目(包括血小板计数,凝血酶原时间,纤维蛋白原浓度,纤维蛋白相关标记物)对 DIC 进行评分。存在引起 DIC 的潜在疾病是应用该积分系统的前提。

注:非显性 DIC 诊断标准亦为计分评判模式,但对于非显性 DIC 的概念与诊断尚不够确切。

治疗及预后

在积极抗感染、对症支持治疗的基础上,给予丹参注射液改善微循环,低分子量肝素 4000U 皮下注射抗凝治疗,同时输注血小板 1 人份、新鲜血浆 400ml 及冷沉淀 8U 输注,患者血压、血氧饱和度尚可维持在正常范围,但患者始终烦躁不安。很快出现穿刺部位大片瘀青,少尿,血尿,再次 DIC 全套结果提示:PT 23.7 秒(对照值 11.0~16.0 秒),APTT 80.3 秒(对照值 28~43.5 秒),Fbg 1.35g/L(对照值 2.0~4.0g/L),56 $\mu\text{g/ml}$ (对照值 5 $\mu\text{g/ml}$)。复查血常规提示:WBC $1.61\times 10^9/\text{L}$,Hb 52g/L,PLT $21\times 10^9/\text{L}$,继续给予血小板和凝血因子的输注,并减少至停用低分子量肝素。2 天后,患者发生消化道出血(血便),肝肾功能进行性恶化,并出现多器官功能衰竭,最终死亡。

【问题 6】如何治疗 DIC?

思路: DIC 的治疗原则是序贯性、及时性、个体性和动态性。该患者主要治疗包括:①生命支持措施(维持血容量、血压、呼吸等生命基本参数正常);②去除产生 DIC 的基础疾病的诱因(抗感染);③阻断血管内凝血过程(肝素抗凝);④恢复正常血小板和血浆凝血因子水平(补充血小板和凝血因子);⑤对症和支持治疗。其中,原发病的治疗是终止 DIC 病理过程最关键的措施。临床实践表明,凡是病因能迅速去除或控制的 DIC 患者,其治疗较易获得疗效,相反,DIC 基础疾病未予以去除或难以去除者,DIC 的治疗甚为棘手或易于出现反复。重症感染诱发的 DIC 患者,主张“重锤出击”的抗感染策略,抗生素应用宜早期、广谱、足量,经验性用药则应采取“降



阶梯”原则,尽早减轻感染对微血管系统损害。该患者就诊时已经发生了感染性 DIC 导致的休克和脏器功能不全,尽管给予了积极治疗,但病情进展极快,迅速发生严重出血及多器官功能衰竭,丧失了治疗机会。

知识点

DIC 的治疗

DIC 的主要治疗措施:①去除诱因;②抗凝治疗;③替代治疗;④其他治疗。

1. 治疗基础疾病及去除诱因 根据基础疾病分别采取控制感染、治疗肿瘤、病理产科及外伤等措施。是终止 DIC 病理过程的最为关键和根本的治疗措施。

2. 抗凝治疗 目的是阻止凝血过度活化、重建凝血-抗凝平衡、中断 DIC 病理过程。一般认为,DIC 的抗凝治疗应在处理基础疾病的前提下,与凝血因子补充同步进行。临床上常用的抗凝药物为肝素,主要包括普通肝素和低分子量肝素。

(1) 使用方法

1) 普通肝素:一般不超过 12 500U/d,每 6 小时用量不超过 2500U,静脉或皮下注射,根据病情决定疗程,一般连用 3~5 天。

2) 低分子量肝素:剂量为 3000~5000U/d,皮下注射,根据病情决定疗程,一般连用 3~5 天。

(2) 适应证:①DIC 早期(高凝期);②血小板及凝血因子呈进行性下降,微血管栓塞表现(如器官功能衰竭)明显之患者;③消耗性低凝期但病因短期内不能去除者,在补充凝血因子情况下使用;④除外原发病因素,顽固性休克不能纠正者。

(3) 禁忌证:①手术后或损伤创面未经良好止血者;②近期有严重的活动性出血;③蛇毒所致 DIC;④严重凝血因子缺乏及明显纤溶亢进。

(4) 监测:普通肝素使用的血液学监测最常用者为 APTT,肝素治疗使其延长为对照值的 1.5~2.0 倍时即为合适剂量。普通肝素过量可用鱼精蛋白中和,鱼精蛋白 1mg 可中和肝素 100U。低分子肝素常规剂量下无需严格血液学监测。

3. 替代治疗 替代治疗以控制出血风险和临床活动性出血为目的。适用于有明显血小板或凝血因子减少证据且已进行病因及抗凝治疗、DIC 未能得到良好控制、有明显出血表现者。

(1) 新鲜冷冻血浆等血液制品每次 10~15ml/kg,也可使用冷沉淀。纤维蛋白原水平较低时,可输入纤维蛋白原:首次剂量 2.0~4.0g,静脉滴注。24 小时内给予 8.0~12.0g,可使血浆纤维蛋白原升至 1.0g/L。

(2) 血小板悬液未出血的患者血小板计数低于 $20 \times 10^9/L$,或者存在活动性出血且血小板计数低于 $50 \times 10^9/L$ 的 DIC 患者,需紧急输注血小板悬液。

(3) FVIII 及凝血酶原复合物偶在严重肝病合并 DIC 时考虑应用。

4. 其他治疗

(1) 支持对症治疗:抗休克治疗,纠正缺氧、酸中毒及水电解质平衡紊乱。

(2) 纤溶抑制药物:临床上一般不使用,仅适用于 DIC 的基础病因及诱发因素已经去除或控制,并有明显纤溶亢进的临床及实验证据,继发性纤溶亢进已成为迟发性出血主要或唯一原因的患者。

(3) 糖皮质激素:不作常规应用,但下列情况可予以考虑:①基础疾病需糖皮质激素治疗者;②感染-中毒休克并 DIC 已经有效抗感染治疗者;③并发肾上腺皮质功能不全者。



【问题7】该患者 DIC 的病理过程是怎样变化的,如何对 DIC 实施分层治疗?

思路 1: DIC 主要分为: DIC 早期(弥散性微血栓形成期)、DIC 中期(消耗性低凝血期)和 DIC 晚期(继发性纤溶亢进期)。临床所见 DIC 患者分期多存在一定重叠。该患者就诊时存在休克及微循环障碍,伴轻度的出血情况,实验室检查显示血小板和凝血因子的消耗,因此患者的病理状态处于 DIC 早期和中期的过程中;后患者的出血症状加重,发生消化道出血,多器官功能衰竭,实验室检查在凝血因子、血小板进一步消耗的基础上,纤溶指标(D-二聚体、FDP)显著升高,提示患者已处于 DIC 晚期。

思路 2: DIC 是一种处于不断发展变化中的病理过程,治疗方法即使是对同一病例,亦必须根据 DIC 不同型、期及其变化进行分层治疗,同时需紧密结合患者临床过程及实验室改变采取综合措施。

(1) DIC 早期以微血栓形成为主,此期治疗目的在于抑制广泛性微血栓形成,防止血小板及各种凝血因子进一步消耗,因此治疗以抗凝为主,未进行充分抗凝治疗的 DIC 患者,不宜单纯补充血小板和凝血因子。无明显继发性纤溶亢进者,不论是否已进行肝素或其他抗凝治疗,不宜应用抗纤维蛋白溶解药物。

(2) DIC 中期时微血栓形成仍在进行,抗凝治疗仍然必不可少,但因凝血因子进行性消耗,临床中引发出血情况,故在充分抗凝基础上,应进行补充血小板和凝血因子的替代治疗。目前推荐的替代治疗制剂包括输注血浆(包括新鲜血浆、新鲜冷冻血浆、冷沉淀、凝血酶原复合物)和血小板等。

(3) DIC 晚期时微血栓形成已基本停止,继发性纤溶亢进为主要矛盾。若临床确认纤溶亢进是出血首要原因,则可适量应用抗纤溶药物,同时,由于凝血因子和血小板消耗,也应积极补充。

(胡 豫)

第九章 血栓性疾病

易栓症

易栓症(thrombophilia)是指易于发生血栓的一种高凝状态,即患者血栓形成(thrombosis)的易感性增加。这些患者通常存在有遗传性(先天性)或获得性易栓危险因素,其中部分患者有临床血栓事件发生,而有些患者可能只具有血栓形成高危因素、不一定发生血栓事件。

易栓症患者的血栓形成,既可表现为静脉血栓形成,也可表现为动脉血栓形成。其中以静脉血栓形成最为常见,也称为静脉血栓栓塞(VTE),主要包括深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE)。DVT发生的部位,以下肢深静脉最为常见,也可发生于其他部位的深静脉。DVT(尤其近端DVT)发生后,如果不及时治疗,则容易进一步引起PE。PE是一种致命性疾病,有报道其致死率可高达30%。

在欧美国家,VTE的年发生率高达(1~1.5)例/1000人口,发病率随年龄而增加。一旦患者发生过一次VTE,在停止抗凝治疗后易于复发,而且会造成慢性血栓后综合征(PTS)、慢性肺动脉高压等并发症,影响患者生活质量。在我国,尽管缺乏准确的VTE流行病学资料,但有资料显示其发病率呈上升趋势。

临床病例

患者男性,35岁,因“左下肢肿胀2周”入院。患者2周前与朋友打麻将3个小时后出现左下肢肿胀和发沉感,就诊于当地医院,血管超声显示“左下肢股总、股深、腘静脉、小腿肌间静脉内见中低回声,压闭试验阳性(不能压闭)”,给予低分子量肝素(药名、剂量不详)治疗3天后转入北京协和医院血管外科病房。发病以来无胸痛、咳嗽、憋气等症状。既往体健,母亲去世、死因不详,去世前曾有以下肢水肿,一个姐姐曾患下肢血栓(具体不详),另一姐姐无血栓病史。体格检查:BP 120/80mmHg, R 27次/分, T 37.3℃。一般情况可,各浅表淋巴结未扪及肿大。双肺未闻及啰音;心率84次/分、律齐,未闻及心脏杂音;腹平软,无压痛、反跳痛,肝、脾不大。左下肢大腿及以下部位可凹性水肿,肢围较右侧明显增粗。实验室检查:WBC $10.5 \times 10^9/L$, N 80%, Hb 123g/L, PLT $130 \times 10^9/L$; PT、APTT、TT、纤维蛋白原水平正常, D-二聚体 1.76mg/L; 肝肾功能正常。

【问题1】根据上述病史资料,该患者可能的诊断是什么?

思路:本例患者在长时间坐位打麻将后出现左下肢肿胀和发沉感,D-二聚体明显升高,外院血管超声提示左下肢深静脉血栓形成(DVT),因此该患者左下肢DVT诊断明确。

在拟诊DVT时,首先应注意患者是否具有典型的DVT临床表现。下肢深静脉是DVT最常见的部位,常起始于腓肠静脉,有症状者约80%已累及腘窝以上静脉。常见症状有患肢发红、疼痛、肿胀、发沉。部分患者可无明显症状或表现不典型,因而容易漏诊。查体可发现患肢凹陷性水肿、局部压痛和皮温升高,血栓发生在小腿腓肠肌静脉时,Homans征(直腿伸踝试验)和Neuhof征(腓肠肌压迫试验)阳性。如果治疗延误或不彻底,可出现浅表静脉曲张或血栓后综合征(PTS),如局部搔痒、色素沉着、脂溢样皮肤硬化或皮肤溃疡等。下肢DVT进一步向近端延伸,可以引起髂静脉、下腔静脉血栓形成,若血栓栓子脱落可引起肺栓塞(PE)。少数患者DVT发生在上肢静脉、门静脉系统(包括门静脉、脾静脉、肠系膜上下腔静脉)、肝静脉、肾静脉、腋-锁



骨下静脉、脑静脉窦等部位,则分别引起相应部位的临床症状和体征。例如,门静脉血栓形成患者可出现腹痛、腹胀、便血等症状,脑静脉窦血栓形成可引起头痛、视力下降等症状。

【问题2】该患者发生下肢 DVT 的原因?

思路1:多数 VTE 患者都存在相关的易栓危险因素,这包括获得性或遗传性易栓因素,有些患者可能存在两种或以上易栓因素。因此,在病史问诊时要注意患者发病前是否存在可能的诱发因素,患者的既往史、用药史和家族史,查体时除了注意 VTE 的体征外,是否还有提示其他疾病存在的表现,然后选择性进行相关检查予以证实或排除。对于获得性或遗传性易栓症的鉴别是必要的,因为两者在处理上有所区别:如果患者存在获得性易栓因素,除抗栓治疗外,原发病的治疗或易栓因素的消除同样重要,如果能够消除原发病或易栓因素,患者也许不需要长期抗凝;如果患者存在遗传性易栓因素,如抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)缺乏、蛋白 C(PC)缺乏、蛋白 S(PS)缺乏等,或存在难以消除的获得性易栓因素(如恶性肿瘤、阵发性睡眠性血红蛋白尿症等),则可能需要终身抗凝治疗。

思路2:本例患者下肢 DVT 的发生可能存在两方面因素:①发病前有久坐不动的诱发因素(下肢制动);②发病年龄较年轻、具有血栓形成家族史,不排除有某种遗传性易栓因素。遗传性易栓症一般具有如下特点:①有血栓形成家族史;②首次 VTE 发生年龄常小于 40~45 岁,或发生动脉血栓的年龄小于 30 岁;③自发性血栓形成;④VTE 反复发生,或出现在少见部位如门静脉系统、脑静脉窦等;⑤妊娠女性反复发生自发性流产或死胎;⑥口服维生素 K 拮抗剂(VKA)后发生皮肤坏死。如果患者具备一项以上这些特点,应常规筛查遗传性易栓因素。而对获得性易栓因素的筛查,则需综合临床考虑有选择性进行。

本例患者入院后进行了 PC、PS、AT-Ⅲ等易栓因素测定,发现 AT-Ⅲ水平为 32%,其他指标均正常,也排除了肿瘤等易栓因素。另外,对患者 2 个姐姐也进行了 AT-Ⅲ测定,结果分别为 36% 和 45%。因此,该患者明确诊断为遗传性 AT-Ⅲ缺乏症,这是其发生 DVT 的基本原因。3 年后,该患者 1 个姐姐(AT-Ⅲ水平 45%,当时尚未发病)同样发生了左下肢 DVT,来到北京协和医院血液内科诊治。

知识点

易栓症的病因或危险因素

1. 遗传性易栓因素 多属常染色体显性遗传。

(1) 活化蛋白 C 抵抗(APC-R):凝血因子 V Leiden 突变。

(2) 凝血酶原基因 20210A 突变。

(3) 抗凝血酶Ⅲ缺乏。

(4) 蛋白 C 缺乏。

(5) 蛋白 S 缺乏。

(6) 凝血因子 XIII34val 突变。

(7) 遗传性同型半胱氨酸血症:MTFR 基因 C677T 突变。

(8) 凝血因子 XII 缺乏。

(9) 凝血因子 VIII、IX 或 XI 活性水平升高。

2. 获得性易栓因素

(1) 制动。

(2) 恶性肿瘤:包括骨髓增殖性肿瘤(MPN)及其他实体肿瘤。

(3) 阵发性睡眠性夜间血红蛋白尿症(PNH)。

(4) 抗磷脂抗体综合征(APS)。

(5) 手术或创伤后。

(6) 妊娠或围产期。



- (7) 药物:口服避孕药、沙利度胺、凝血酶原复合物、肝素类制剂。
- (8) 高同型半胱氨酸血症(获得性)。
- (9) 其他因素:高龄、中心静脉置管、肾病综合征等。

【问题3】确诊 DVT 时应选择哪些检查?

尽管国际上提出可用 Wells 评分系统预测 DVT 发生的危险度,但该评分系统较为烦琐、也不足以确诊患者是否具有 DVT。对于临床怀疑有 VTE 的患者,仍需进行相关实验室和影像学检查予以确诊。

思路1:关于 VTE 的实验室检测,目前尚无特异性指标。血浆 D-二聚体测定是目前唯一可用于 VTE 诊断的实验室指标。D-二聚体是血栓栓子中交联的纤维蛋白裂解后释放到循环中的降解产物。测定血浆 D-二聚体水平可以初步判断患者是否有急性血栓形成的可能性。但由于 D-二聚体测定十分敏感,除了血栓形成外,在感染、肿瘤、妊娠、创伤和出血等疾病状态下,循环中 D-二聚体水平也有升高。荟萃分析表明,D-二聚体对 VTE 的敏感性和特异性分别为 90% 和 40%,因此,D-二聚体水平升高并不能确诊 VTE,但 D-二聚体水平正常却有助于除外急性 VTE。本例患者血浆 D-二聚体水平明显升高,因此存在左下肢 DVT 的可能性。

思路2:关于 VTE 的影像学检查,目前比较推荐应用静脉血管超声和 CT 扫描静脉成像。尽管静脉血管造影一直是诊断 VTE 的金标准,但由于属创伤性检查及照射剂量较大,目前已极少应用。静脉血管超声+压闭试验对于近端和远端 DVT 的敏感性分别为 95% 和 73%,特异性达 96%。CT 扫描静脉成像实际上包括 CT 肺血管显像(CTPA)和 CT 静脉成像(CTV),其中 CTV 诊断 DVT 的敏感性为 71%、特异性达 93%。

本例患者在外院已做下肢静脉血管超声和压闭试验,发现有左下肢多部位 DVT,结果应该较为可靠。入院后复查结果与外院基本一致,且未发现其他部位(髂静脉、下腔静脉)DVT,证实了左下肢 DVT 的诊断。

知识点

DVT 的诊断要点

1. 临床表现 有肢体疼痛、肿胀或特殊部位 DVT 的临床表现。
2. 实验室检查 血浆 D-二聚体,结果阴性者可基本除外急性 DVT。
3. 影像学检查 静脉超声+压闭试验和(或)CTV 检查阳性。
4. 易栓因素的筛查 确诊 DVT 的同时需除外有关易栓因素。年轻患者等可筛查 PC、PS、AT-III 等遗传性易栓指标。

【问题4】针对该患者,如何进行治疗? 如何评价疗效?

思路1:VTE 一旦确诊,应该立即给予患者抗栓治疗(antithrombotic therapy)。VTE 的抗栓治疗主要包括抗凝治疗(anticoagulation therapy)和溶栓治疗(thrombolytic therapy),伴有动脉血栓形成者还需给予抗血小板治疗(antiplatelet therapy)。DVT 的治疗首选抗凝治疗,包括初始抗凝和长期抗凝治疗。初始抗凝治疗可选择普通肝素(非组分肝素,UFH)、低分子量肝素(LMWH)或磺达肝癸钠。一般首选 LMWH,剂量 100U/kg,皮下注射,Q12h,VTE 症状好转后过渡至口服华法林(初始剂量 2.5~7.5mg/d)抗凝,也可开始即同时 LMWH 与华法林重叠用药,5 天后停用 LMWH,依 PT-INR 水平调整华法林剂量,使 PT-INR 调整至 2~3 为宜。UFH 的用法是,首剂先给予 80U/kg 静脉推注,继而 18U/(kg·h)、静脉泵入,调整 APTT 至基础值的 1.5~2.5 倍。DVT 的初始抗凝治疗不提倡单独使用 VKA(华法林等),也不主张使用溶栓治疗。DVT 的长期抗凝



治疗首选华法林,但在特殊情况下(妊娠、肿瘤等)也可选择肝素类制剂。

思路2: 治疗选择:该患者在外院已接受 LMWH 治疗 3 天,但剂量不详。入院后继续给予 LMWH,患者体重为 65kg,给予低分子肝素钙注射液(一种 LMWH)6000U,皮下注射,Q12h。尽管入院后 3 天患者诊断为遗传性 AT-III 缺乏症,但仍可继续使用 LMWH。因为 LMWH 在作用机制上与 UFH 有所不同。UFH 需依赖于与 AT-III 的结合才能发挥抗凝作用,抗凝血酶(IIa)作用为主,当患者循环中缺乏 AT-III 时,UFH 就失去了抗凝功效;而 LMWH 则不依赖于 AT-III 起作用,抗 FXa 作用较强、抗 FIIa 作用弱。另外,LMWH 还具备以下优势:皮下注射吸收好、生物利用度高,半衰期较普通肝素长,出血副作用较少,无需监测 APTT 等凝血指标,肝素诱发的血小板减少症(HIT)的发生率也低于普通肝素。

思路3: 对 DVT 患者初始抗凝治疗的疗效评估和监测包括:①患者血栓症状和体征的变化、D-二聚体水平变化,必要时复查静脉超声观察血栓的消退和血管再通情况。②皮下注射标准剂量 LMWH,一般不需要监测凝血指标(APTT),必要时可监测抗 FXa 活性;而 UFH 静脉注射则需要监测 APTT,调整 UFH 剂量,使 APTT 延长到基础值的 1.5~2.5 倍。③在初始抗凝过程中,还需要监测肝素类药物的不良反应,如出血、过敏反应、HIT 等。

初始抗凝治疗后的病情变化

患者住院后给予低分子肝素钙注射液(6000U,皮下注射,Q12h)抗凝治疗,患者左下肢肿胀一度减轻,但在治疗的第 5 天(加上外院用药时间为第 8 天),患者突发胸闷、憋气,左下肢肿胀未进一步减轻,而且出现右下肢疼痛和肿胀。查体:BP 100/70mmHg,R 22 次/分;双下肺呼吸音略低,未闻及干湿性啰音;HR 10 次/分,未闻及心脏杂音;双下肢均有可凹性水肿。急查血气显示 PaO_2 30.6mmHg;血常规:WBC $12.7 \times 10^9/\text{L}$,N 84%,Hb 120g/L,PLT $55 \times 10^9/\text{L}$ 。D-二聚体 3.6mg/L。

【问题5】患者病情发生了何种变化?

思路1: 患者在 LMWH(低分子肝素钙注射液)抗凝过程中出现胸闷、憋气、低氧血症,同时在右侧下肢也出现疼痛和肿胀症状,D-二聚体较前明显升高,说明治疗效果并不理想,需要高度警惕新发生了 PE 和右下肢 DVT。对患者紧急进行 CTPA+CTV(图 9-0-1)和下肢静脉彩超检查,结果显示“双侧肺动脉栓塞,左下肢血栓基本如前,新出现右下肢血栓形成”,与我们的临床考虑相吻合。

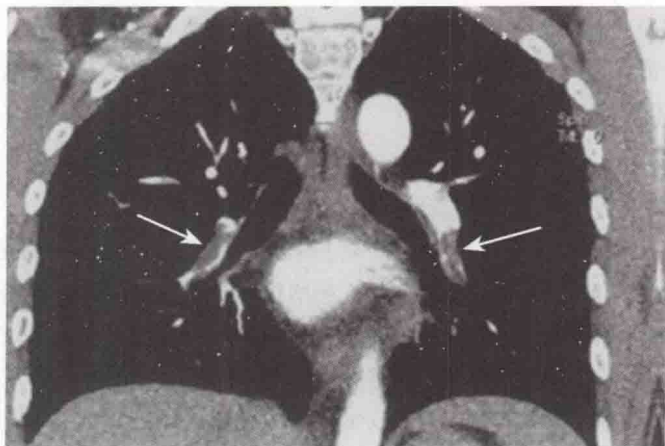


图 9-0-1 患者 CTPA

箭头所示双肺下叶肺动脉充盈缺损为血栓形成

思路2: 关于 PE 的诊断,首先应该对高危患者保持高度的警惕性。咯血、胸痛、呼吸困难三



联症曾被认为是诊断 PE 的主要临床线索,但实际上多数患者的临床表现并非典型,因此容易漏诊或误诊。由于近端 DVT 易于引起 PE,而且约有 70% 的症状性 PE 患者同时存在 DVT,临床上对已有近端 DVT 的患者,一旦出现胸闷、气促、胸痛、咯血或突发晕厥等症状,临床上应高度怀疑 PE 的可能性。

如同 DVT,尽管国际上提出可用 Wells 等评分系统预测 PE 发生的危险度,但这些评分系统较为烦琐、也不足以确诊患者是否具有 PE,其确诊最终仍需要借助于影像学检查,可根据条件选择如下检查:

(1) CTPA:是目前诊断 PE 的首选检查。CTPA 可显示段以上 PE,敏感性为 83%~90%、特异性为 95%。而且 CTPA 和 CTV 可以一次性完成,PE 的发生又常常与 DVT 密切相关,因此对 PE 和 DVT 的诊断都适用。

(2) 磁共振肺动脉成像(MRPA):对亚段级 PE 也有较好显示,诊断 PE 的敏感性为 87%~100%、特异性达 95%~96%。

(3) 肺核素 V/Q 显像:具有较高的阴性预测值,可应用于希望接受低剂量辐射的患者,如年轻患者或孕妇。也有研究表明,肺核素 V/Q 显像和 CTPA 在排除 PE 诊断上具有同等价值。但由于较高的敏感性,CTPA 更受临床医师的青睐。D-二聚体在 PE 诊断中的意义如同 DVT,主要体现在作为阴性预测指标可用于除外急性 PE。

知识点

PE 的诊断要点

1. 临床表现 咳嗽、咯血、胸痛、呼吸困难等,尤其在已有 DVT 情况下发生。
2. 实验室检查 血浆 D-二聚体,阴性者可除外急性 PE。
3. 影像学检查 CTPA 或 MRPA 检查阳性。
4. 易栓因素的筛查 确诊 PE 的同时需除外有关易栓因素。对年轻患者可筛查 PC、PS、AT-III 等遗传性易栓指标。

【问题6】如何解释该患者在抗凝过程中新出现 PE 和右下肢 DVT?

思路:一般而言,绝大多数 VTE 患者接受标准剂量的肝素类制剂(LMWH 或 UFH)抗凝治疗后疗效都比较满意。如果抗凝治疗效果不佳,应该考虑患者是否存在肝素诱发的血小板减少症(HIT)、肿瘤等特殊情况。HIT 是肝素类药物应用过程中发生的一种少见的不良反应,多发生在肝素类药物应用的 5~14 天。这是一种通过免疫机制诱导的血小板减少症,导致的后果是引起血小板活化和血栓高危倾向。HIT 患者的血栓发生率高达 30%~60%,其中静脉和动脉血栓事件分别占 70% 和 30%。即使最初仅表现为血小板减少的 HIT(孤立性 HIT),其血栓事件的发生率也有 17%~53%。尽管 LMWH 引起 HIT 的风险比普通肝素降低 10 倍、发生率仅为 0.1%~1%,但随着临床上应用 LMWH 越来越多,在实际工作中仍需高度重视。HIT 的临床诊断可借助于“4T”评分系统(表 9-0-1),此系统简便易行、具有较高的敏感性和特异性,如能结合抗 HIT 抗体检测则更有助于 HIT 诊断。

本例患者在 LMWH 治疗的第 8 天新发生 PE 和右下肢 DVT,当天血小板计数 $55 \times 10^9/L$ (较入院当天下降 50% 以上),而且入院后已除外肿瘤和其他引起血小板下降的因素,按照 HIT 的“4T”评分系统属于高危(8 分),基本上可以肯定患者 HIT 诊断成立。



表 9-0-1 HIT 临床诊断的“4T”预测评分系统

4T	2 分	1 分	0 分
血小板减少	血小板计数下降>50%、但不低于 $20 \times 10^9/L$	血小板计数下降 30% ~ 50%；或降至 $(10 \sim 19) \times 10^9/L$	血小板计数下降<30%；或降至 $<10 \times 10^9/L$
血小板减少发生的时间	5~10 天；或≤1 天（近 30 天内有肝素应用史）	5~10 天但不太确定；或≤1 天（30~100 天内有肝素应用史）	≤4 天且无近期肝素应用史
血栓形成或其他并发症	新发血栓形成（确诊）；注射部位皮肤坏死；静脉普通肝素注射后急性全身反应	进展性、复发性或无症状血栓形成；非坏死性皮肤损害（红斑）；可疑血栓形成（未证实）	无血栓形成
引起血小板减少的其他原因	无	可能	有

注：临床可能性评分：高可能性（6~8 分），中可能性（4~5 分），低可能性（0~3 分）

【问题 7】针对目前患者的病情变化，需做如何处理？

思路 1：PE 是一种致命性疾病，应该及时处理。患者是在低分子肝素钙注射液治疗过程中发生了 HIT，并且进一步引起 PE 和右下肢 DVT，应该立即停用低分子肝素钙注射液，而且今后也可能要终生禁用肝素类药物；同时，必须立即给予非肝素类药物替代抗凝，如阿加曲班、比伐芦定、来匹芦定、磺达肝素钠等，而不能直接给予口服华法林。在 HIT 急性期，不能直接用华法林治疗的主要原因在于：华法林会首先引起抗凝蛋白 PC 和 PS 缺乏，由此可能加重血栓形成或引起静脉性肢体坏疽。对 HIT 患者即使血小板计数明显下降，由于极少发生出血并发症，因此也不建议输注血小板。

针对本例患者，我们在考虑发生 HIT 后立即停用低分子肝素钙注射液，同时给予阿加曲班持续静脉抗凝。阿加曲班是一种直接凝血酶抑制剂，其常用剂量为 $2 \sim 10 \mu g/(kg \cdot min)$ ，调整 APTT 至 1.5~3 倍为宜；待患者病情缓解后，可改为阿加曲班 10mg，静脉滴注 3 小时，Q12h。当患者血小板计数恢复正常后，即可加用华法林（2.5~7.5mg/d）、重叠使用 5 天后停用阿加曲班，阿加曲班的用药时间一般不超过 4 周。

思路 2：疗效监测：由于患者发生 HIT 后引起 PE 和低氧血症，在阿加曲班替代抗凝的同时，需要密切观察病情变化，给予吸氧、心电监护，每天监测血常规。如果阿加曲班治疗有效，患者血小板计数将逐渐恢复正常，DVT 和 PE 症状减轻，复查下肢静脉超声和 CTPA+CTV 将显示原有血栓消退和血管再通。

【问题 8】本例是否需要给予溶栓治疗和（或）放置下腔静脉滤器？

思路 1：对于多数 PE 患者，无需溶栓治疗，仅给予抗凝治疗即可。溶栓治疗仅用于急性巨大 PE 伴有低血压、且出血风险较低的患者，给药方式为静脉输注，而不提倡经肺动脉导管给药。常用溶栓药物的用法：①rt-PA 50mg、静脉输注 15 分钟或 2 小时；②尿激酶 100 万~240 万 U、静脉输注 2 小时。对接受溶栓治疗的患者需要密切注意出血并发症。溶栓治疗后，只要患者没有出血倾向，都应继续给予抗凝治疗。

思路 2：下腔静脉滤器（IVCF）尽管可以预防 PE 的发生，但又可能会导致 DVT 的复发，因此一般不提倡置入 IVCF。IVCF 的置入仅适用于急性 PE 伴有抗凝治疗禁忌证的患者（如有出血或即将手术），而且应该首选使用临时滤器。一旦患者的出血得到控制，应继续常规给予抗凝治疗。



病情转归和今后治疗

患者接受阿加曲班抗凝治疗后,第2天胸闷、憋气症状即明显缓解,双下肢肿胀略有减轻,复查血气 PaO_2 90mmHg。监测血常规显示血小板计数逐渐上升。阿加曲班治疗的第7天,患者双下肢肿胀明显减轻。WBC $8.4 \times 10^9/\text{L}$, N 63%, Hb 127g/L, PLT $185 \times 10^9/\text{L}$ 。D-Dimer $640 \mu\text{g}/\text{L}$ 。

【问题9】对该患者如何考虑下一步治疗?

思路1: 阿加曲班抗凝治疗后,患者病情(双下肢 DVT 和 PE)已得到明显改善,而且血小板恢复正常,说明 HIT 已得到较好控制。此时应该过渡到口服华法林抗凝,初始剂量给予 4.5mg/d,与阿加曲班重叠5天后测定患者 PT-INR 为 2.3,遂停用阿加曲班,继续口服华法林 4.5mg/d。考虑到患者诊断为遗传性 AT-III 缺乏症,有明确的血栓家族史,已经发生一次严重 VTE,即使经过治疗后血栓完全消除,如果停止抗凝治疗,今后复发 VTE 的可能性较大,因此建议患者终生口服华法林治疗。

思路2: 关于 VTE 的抗凝期限:依据 ACCP 指南,可根据患者血栓复发的危险因素决定长期用药的维持时间:①初次发作的 VTE 伴有一过性危险因素(如外伤、手术),复发率较低,抗凝维持3个月。②恶性肿瘤患者,建议 LMWH 代替华法林,对于活动期肿瘤抗凝至少6个月,直到肿瘤不再活动或出血风险较小;一般在肿瘤治愈或者完全缓解后6个月停药。③以下情况建议长期抗凝:FV Leiden 突变、凝血酶原基因突变,PC、PS、AT-III 缺乏纯合子,存在两种以上基因异常,或者具有强烈血栓形成家族史的患者。抗磷脂抗体持续阳性的患者也需要长期抗凝。④VTE 第2次发作后,建议长期持续抗凝,每年对出血风险进行评估,根据利弊来决定是否继续抗凝。如果出血风险较小,建议继续维持抗凝;如果出血风险极高,终身抗凝并非理想选择,3~6个月的短暂抗凝也许足够。⑤对于没有明显诱因的初发 VTE,建议长期抗凝。

对于大多数患者,口服华法林使用方便、疗效可靠,如果定期监测 PT-INR、出血并发症并非很高,即使用药过量和(或)引起出血并发症,尚可给予维生素 K 等措施进行解救。因此,华法林仍是目前长期抗凝的首选药物。而利伐沙班等新型口服抗凝药物,尽管也可方便、有效地用于长期抗凝,但因价格昂贵、尚无特异性拮抗剂等原因,仅在特殊情况下考虑使用。

知识点

易栓症临床要点

1. 易栓症分为遗传性和获得性。对年轻发病、反复血栓形成或有血栓家族史等患者可筛查遗传性易栓因素。
2. VTE(包括 DVT 和 PE)是易栓症最常见的临床表现形式。
3. VTE 的诊断有赖于临床表现、实验室和影像学检查。D-二聚体测定可除外急性 VTE,静脉超声+压闭试验和 CTPA+CTV 是确诊 VTE 最常用的检查手段。
4. VTE 的治疗首选抗凝药物 初始抗凝一般首选 LMWH,长期抗凝首选华法林。
5. 抗凝治疗期间应警惕相关并发症(出血、HIT 等)的发生。

(王书杰)

参考文献

1. Wells P, Anderson D. The diagnosis and treatment of venous thromboembolism. Hematology: Am Soc of Hematol Educ Program, 2013; 457-463.
2. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Pre-



- vention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST, 2012, 141(2):e419S-e494S.
3. Linkins LA, Dans AL, Moores LK. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST, 2012, 141(2):e495S-e530S.

第十章 造血干细胞移植

第一节 造血干细胞移植的适应证、禁忌证

造血干细胞移植(HSCT)是利用造血干细胞能重建造血及免疫的特点,将供者来源的造血干细胞重新置于受者体内用以治疗疾病的一种方法。20世纪60年代开始逐渐发展并用于临床,我国于80年代开始应用此技术,随后蓬勃发展,目前全国有多个造血干细胞移植中心,广泛用于血液恶性肿瘤及某些非血液系统疾病的治疗,并对造血干细胞移植的技术做了诸多创新,形成了有中国特色的治疗体系。

造血干细胞移植不仅可以用于治疗血液系统疾病,重建正常造血及免疫;还广泛用于治疗许多免疫系统疾病及非恶性血液病。本章节将主要探讨造血干细胞移植的适应证。

首次门诊记录

患者男性,39岁,因“发热4天”就诊,伴乏力、盗汗,无腹泻、恶心、呕吐。既往体健,无毒物、放射线接触史,无烟酒嗜好,家族史无特殊。查体:胸骨压痛。全血细胞计数:WBC $60.92 \times 10^9/L$, Hb 122g/L, PLT $30 \times 10^9/L$ 。外周血白细胞分类:可见大量幼稚细胞。骨髓:增生Ⅰ级,原始粒细胞占70%,过氧化物酶染色(+)。FLT3-ITD突变阳性。染色体:46,XY[20]。明确诊断为FLT3-ITD阳性急性髓性白血病。为明确治疗方案入院门诊。该患者通过柔红霉素联合阿糖胞苷的诱导化疗达到CR1,同时与其同胞哥哥进行了人类白细胞抗原(HLA)配型,结果显示患者与其哥哥HLA-A\B\DRB1位点全相合。

【问题1】该患者是否需要异基因造血干细胞移植治疗?

思路:急性髓性白血病的治疗策略。

由于急性早幼粒细胞白血病(APL)的预后与治疗与其他成人急性髓性白血病(AML)明显不同,因此本章节AML均指非APL的AML。成人AML治疗包括诱导化疗及缓解后治疗。60%~70%的成人AML可通过诱导化疗获得第一次完全缓解(CR1),缓解后治疗是预防复发的关键。目前主要的缓解后治疗策略包括巩固化疗或异基因造血干细胞移植。迄今为止,HSCT介导的移植物抗白血病(GVL)作用能够最大程度地降低AML的复发率。然而,与此同时高风险的HSCT相关并发症(如移植物抗宿主病、感染等)所带来的治疗相关死亡又在很大程度上削减了HSCT的益处。因此,如何选择缓解后治疗策略,需要对HSCT与非移植手段进行利弊权衡。

根据初诊时的染色体核型以及某些基因突变结果,AML可以分成预后良好型、预后中等型、预后不良型。目前认为,预后良好型可以选择巩固化疗或自体移植,预后中等型可选择化疗、异基因造血干细胞移植或自体移植,而预后不良型建议选择异基因造血干细胞移植。

该患者虽为正常核型,但伴有FLT3-ITD突变,为预后不良组,同时有合适的同胞相合供者,因此强烈建议该患者择期进行异基因造血干细胞移植。



知识点

造血干细胞移植适应证的评估

造血干细胞移植适应证的是指适合接受 HSCT 的患者人群、疾病类型、疾病状态,在评估时还应考虑供受者身体与精神状态评估、HLA 配型、患者经济来源甚至家庭成员与社会环境的支持等。由于造血干细胞移植适应证的本质是移植与非移植治疗措施利弊的比较与权衡,因此无论是移植还是非移植治疗技术的进步都有可能对现有的移植适应证带来挑战。

1. 血液系统恶性疾病

(1) 急性髓性白血病。

(2) 急性淋巴细胞白血病。

(3) 慢性白血病。

(4) 恶性淋巴瘤。

(5) 骨髓瘤。

(6) 骨髓增生异常综合征。

2. 非恶性血液病

(1) 再生障碍性贫血。

(2) 阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)。

(3) 血红蛋白病(地中海贫血、镰状细胞贫血等)。

(4) Fanconi 贫血。

(5) 联合免疫缺陷综合征。

(6) 脂质贮积病。

(7) 巨噬细胞疾病。

第二次门诊记录

患者由于顾虑移植相关风险,未选择异基因造血干细胞移植,而是继续接受化疗。患者继续接受巩固3次化疗后复查骨髓:增生Ⅱ级,原始粒细胞21%。考虑AML-血液学复发,此次就诊为进一步治疗。

【问题2】该患者如何治疗?

AML一旦复发,再次获得CR2的几率仅20%左右。如果继续接受化疗,总体生存时间仅为5~15个月。尽管目前还没有前瞻性研究AML复发后单纯化疗与HSCT的比较,但回顾性研究的结果以及HSCT为数不少的长期存活者均支持在AML复发后应接受HSCT治疗。若能达到CR2,则在CR后尽快进行异基因造血干细胞移植,3年无病存活率为35%左右。如果无法再次获得CR,异基因造血干细胞移植可以作为挽救性治疗,3年无病存活率为25%左右。

目前的回顾性研究结果显示,AML第一次复发后,选择在CR2期移植较复发状态下直接移植具有更好的OS和DFS。然而,问题在于,仅少数患者能够获得CR2,同时考虑到继续化疗的毒性,因此直接再复发状态下进行HSCT也是一种合理的选择。

该患者早期复发也间接支持在CR1期即应接受HSCT。因此该患者可先给予化疗,争取在CR2状态下接受异基因造血干细胞移植治疗。



第三次门诊记录

患者化疗后粒细胞缺乏期,出现发热,经广谱抗生素治疗体温仍无改善,查血清半乳糖露聚糖为 2.1,胸部高分辨 CT(图 10-1-1)提示右肺空洞,提示存在侵袭性肺部曲霉菌。给予伊曲康唑治疗后体温下降。4 周后复查 CT 提示病灶缩小(图 10-1-2)。

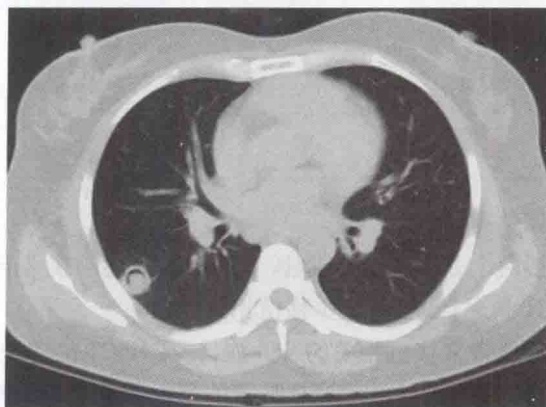


图 10-1-1 胸部 CT 提示右肺“空气新月征”病变

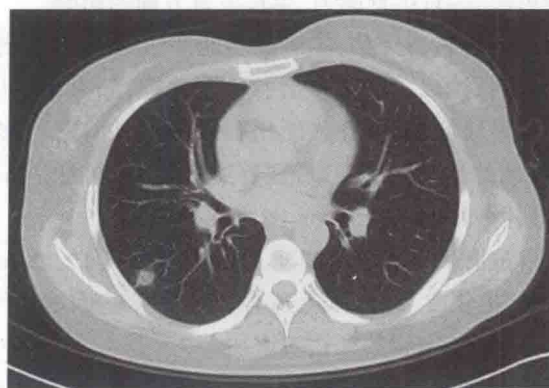


图 10-1-2 胸部 CT 提示经治疗后较 4 周前病灶明显缩小

【问题 3】肺部真菌感染是否影响进行 HSCT?

思路 1: 该患者是否还能进行 HSCT? 什么时机?

由于异基因造血干细胞移植后会经历长达 2~3 周的粒细胞缺乏期以及随后数月乃至数年的免疫功能低下期,在 HSCT 时如果存在未得到有效控制的感染,则在 HSCT 时感染存在扩散、加重导致无法控制得风险。因此,目前认为未得到有效控制得感染时 HSCT 的禁忌证。

对于肺部侵袭性真菌感染而言,即便是 HSCT 前 IFI 获得完全控制,HSCT 后发生复燃的几率高达 80% 以上。因此既往认为是 HSCT 的禁忌证,然而随着二级预防治疗策略的应用、新的抗真菌药物的出现,目前侵袭性真菌感染已经不再是 HSCT 的绝对禁忌证。

北京大学血液病研究所在 2005 年至 2008 年期间共 26 例合并侵袭性真菌感染的患者接受了 HSCT,HSCT 期间给予伊曲康唑或静脉脂质体两性霉素 B、卡泊芬净、伏立康唑进行再次预防,中位预防时间 75 天(10~212 天),HSCT 后侵袭性真菌感染累积复发率为 19.2%(5/26)。提示既往 IFI 不是异基因 HSCT 的绝对禁忌证,再次预防能有效降低真菌感染的复发。



知识点

HSCT 的禁忌证

移植适应证与禁忌证之间并非不可融合,疾病危险度分层远非确定 HSCT 适应证的唯一依据。确定移植适应证必须权衡移植早期死亡威胁与非移植方法治疗后的生存率及生存质量的利弊。

- (1) 脏器功能障碍。
- (2) 感染。
- (3) 精神疾患。

思路 2: 移植前如何评估患者?

HSCT 评估实际上包括两个方面:获益与风险。前者即前述的狭义 HSCT 适应证。而后者则主要是评估是否存在 HSCT 禁忌证,尽量减少移植相关死亡。

HSCT 过程不可避免地会带来移植相关的合并症,提高 HSCT 的安全性一直是移植领域重要的研究课题。HSCT 相关合并症主要包括:①对脏器的严重损伤,如胃肠道黏膜、心脏、肺脏、肝脏、肾脏、膀胱,中枢神经系统等;②粒细胞缺乏和免疫抑制可能导致严重的感染;③供受者免疫反应导致的急性和慢性移植物抗宿主病(GVHD);④大剂量放化疗和长期的免疫抑制剂应用增加继发肿瘤和慢性疾病的风险;⑤对生育能力、生长发育方面的影响。

因此移植前需要对以下内容进行评估:①脏器功能评估:心脏收缩舒张功能的评估;移植前肺的弥散功能和 FEV/FVC 降低可以预测移植后肺的合并症;如果患者患有肝硬化或肝脏纤维化,移植后 VOD 的发生率明显增加,所以肝硬化和纤维化是清髓性移植的禁忌;肌酐清除率的评估;②是否存在未经控制的活动性感染,特别要注意肺部、肛周等部位;③此外,还应评估患者的精神、心理状况及一般体力情况。

EBMT 评分和合并症指数有助于预测 HSCT 后的非复发死亡。Karnofsky 积分系统应用于 HCT 受者,一般认为应该在 70 分或 70 分以上适合移植。异基因造血干细胞移植要求患者的 Karnofsky 积分不低于 70%,否则移植相关死亡率增加。

该患者接受抗真菌治疗后肺部病灶明显缩小,同时骨髓评估达到 CR2。随后又在序贯抗真菌治疗情况下巩固化疗 1 次,评估骨髓仍为 CR 状态,肺部真菌感染达到 CR,随后接受同胞相合 HSCT。移植后随访 2 年无病存活。

(黄晓军)

参考文献

1. Xu LP, Huang XJ. Current status and development of hematopoietic stem cell transplantation in China: a report from Chinese Hematopoietic Stem Cell Transplantation Register Group. Chin Med J (Engl), 2011, 124(16): 2548-2555.
2. Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood, 2010, 115(3): 453-474.
3. 中华医学会血液学分会白血病学组. 急性髓系白血病治疗的专家共识(第一部分). 中华血液学杂志, 2009, 30(6): 429-431.
4. 中华医学会血液学分会白血病学组. 急性髓系白血病治疗的专家共识(第二部分). 中华血液学杂志, 2010, 31(1): 69-70.
5. Mangan JK, Luger SM. Salvage therapy for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Ther Adv Hematol, 2011, 2(2): 73-82.
6. 许兰平, 唐菲菲, 刘代红, 等. 造血干细胞移植中侵袭性真菌感染的二级预防. 中华内科杂志, 2009, 48(10): 853-856.



7. Barba P, Martino R, Perez-Simon JA, et al. Combination of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index and the European Group for Blood and Marrow Transplantation score allows a better stratification of high-risk patients undergoing reduced-toxicity allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(1):66-72.

第二节 造血干细胞移植供者的选择

造血干细胞移植是血液恶性疾病的有效治疗手段,但其前提是找到合适的供者。随着非血缘移植、脐带血移植、单倍体移植的发展,供者来源呈现多样化,尤其是单倍体移植的发展使得所有需要接受 HSCT 的患者都能够找到供者。然而,与此同时,如何选择最合适的供者也是目前供者多元化时代的一项课题。

首次门诊记录

患者男性,12岁,于××××年6月诊断B细胞性急性淋巴细胞白血病,当年10月血液学复发,经化疗达到完全缓解(CR2)。有进行造血干细胞移植的意愿,咨询下一步该如何进行相关准备?如何选择供者?

【问题1】如何进行移植的准备?

思路1:接受异基因造血干细胞移植需要具备的条件。

接受异基因造血干细胞移植的患者必须要具备几个条件:具有移植适应证、没有明确的禁忌证、有合适的供者。如本章第一节所述,患者为儿童急性淋巴细胞白血病第二次缓解期,具有接受异基因造血干细胞移植的适应证,同时没有明确的禁忌证。因此,是否有合适供者是该患者进行异基因造血干细胞移植前的非常重要条件。

思路2:哪些人群可能是潜在的供者?

在探索移植的早期时代,移植物抗宿主病(GVHD)和排斥(rejection)是导致异基因造血干细胞移植失败的重要原因。随后人们在研究中发现,供受者主要组织相容性抗原(MHC)是造成移植物排斥和GVHD的主要原因。甚至在主要组织相容性抗原相同时,仍可能发生由于次要组织相容性抗原差异导致的免疫反应。人主要组织相容性抗原系统也称之为人类白细胞抗原系统(human leukocyte antigen, HLA),它是人体生物学“身份证”,由父母遗传;能识别“自己”和“非己”,并通过免疫反应排除“非己”,从而保持个体完整性。因而HLA能决定造血干细胞移植的成败,造血干细胞移植要求捐献者和接受移植者进行HLA配型。

在寻找供者时,根据有无血缘关系,供者可以分为亲缘供者及非血缘供者,而亲缘供者根据HLA相合程度分为同基因供者、配型相合同胞供者、亲缘配型不合供者。因此潜在的供者包括同胞、父母、子女、表亲、骨髓库供者。脐带血富含造血干细胞,也可以作为一种干细胞来源。

知识点

HLA系统

现在免疫学已证实介导移植相关免疫的是位于第6号染色体短臂上的“主要组织相容性基因组”(MHC),其表达的抗原系统称为“人类白细胞抗原系统”(HLA)。HLA的化学本质为蛋白,由一条 α 重链和一条 β 轻链非共价结合而成。其肽链的氨基端向外,羧基端穿入细胞质,中间疏水部分在胞膜中。HLA抗原可分为I类、II类及III类抗原。HLA-I类抗原包括HLA-A、B、C位点,II类抗原包括HLA-DR、DP、DQ位点。

编码HLA抗原的基因系统由多个紧密相邻的基因座位组成,包括I类、II类、III类基因区。HLA抗原系统具有高度的多态性,编码每个HLA抗原位点的基因都有多个等位基因。人类MHC系统由两条单倍体组成,其等位基因通常是以完整的单倍体遗传而非个体



等位基因遗传,即连锁遗传,因此,同胞兄弟姐妹间 HLA 完全一致的可能性约 25%。

HLA-I、II类抗原与移植免疫关系最密切。由于 HLA 具有高度多态性,为降低移植免疫反应,移植前必须选择 HLA 尽可能相同的供者。HLA 抗原的检测,包括血清学方法、混合淋巴细胞培养以及分子生物学方法。随着高分辨 HLA 配型的要求越来越重要,现已广泛采用。

知识点

如何初步阅读 HLA 配型报告?

如某位患者的某一个位点为 DRB1 * 13:01:02。DRB1 指 HLA 基因座,* 号后面的前两位是指这个等位基因相应的血清学特异性,后两位数则代表该等位基因序号,如果两个等位基因的 4 个数字不同,则这两个等位基因编码的蛋白不同。如果一个等位基因在不同个体间仅在非编码区不同表明出现无义突变,则在等位基因后再加一位或二位数字以示区别,如 02,但其所编码的蛋白分子不变。

因此对于该患者,应该首先进行 HLA 配型,包括其亲属及同时查询脐带血库和无关供者骨髓库。

第二次门诊记录(表 10-2-1)

表 10-2-1 配型结果

	性别	年龄	血型	HLA-A	HLA-B	HLA-DRB1
患者	男	12	A+	01/11	35/15	13/08
父亲	男	37	A+	01/02	15/15	13/15
母亲	女	36	O+	02/11	13/35	08/12
哥哥	男	15	O+	01/02	13/15	12/13

【问题 2】如何选择替代供者?

思路: 供者选择的顺序。

总的来说,如果有同基因供者,应该首选,其次是同胞相合供者。然而仅有大约 25% 的患者能找到 HLA 相合同胞供者。在我国,由于独生子女政策的推行,HLA 相合同胞供者将逐年减少。而对于单倍体供者、非血缘供者、脐带血的选择则缺乏定论(图 10-2-1)。

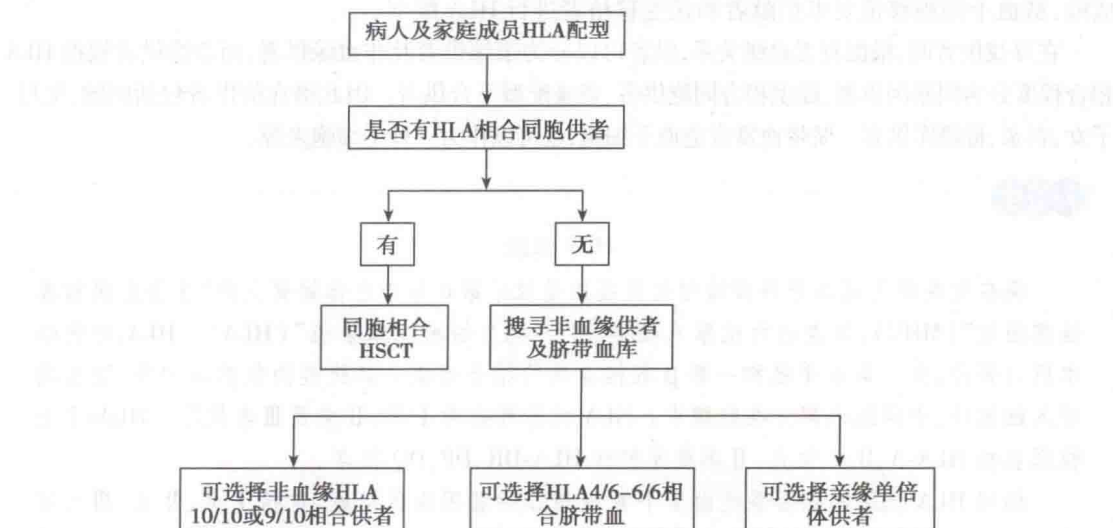


图 10-2-1 供者选择流程



患者缺乏同胞相合供者,因此,建议患者继续寻找非血缘供者及脐带血供者。然后综合考虑,选择合适供者。

第三次门诊记录

患者继续寻找脐带血及非血缘供者,查询结果见表 10-2-2,再次就诊。

表 10-2-2 查询结果

	性别	年龄	血型	HLA-A	HLA-B	HLA-DRB1
患者	男	12	A+	01/11	35/15	13/08
脐带血	女	-	A+	01/24	35/15	13/08
非血缘供者	男	25	A+	01/11	35/15	13/08

【问题3】脐带血、非血缘外周血、单倍体供者该如何选择?

思路1: 不同供者的优缺点。

(1) 非血缘供者:随着 HLA 配型技术的进步以及供者库的扩大,非血缘供者移植的疗效明显改善,非血缘 HLA10/10 相合移植的疗效与同胞相合移植相似。然而,找到 HLA 完全相合供者的几率随骨髓库大小、民族及受者 HLA 基因及其在人群频度分布而有差异;另一方面,非血缘供者从查询到最终捐献干细胞的周期较长(平均大约 3 个月),而有些患者病情又不允许等待。

(2) HLA 不合的亲缘供者:近 20 年来,亲缘单倍体供者移植取得巨大进展,从而使得几乎所有患者均有至少一位 HLA 部分相合亲缘供者,包括父母、子女、同胞或表亲。找到一个位点不合的亲缘供者的机会约 10%,1~3 个位点不合的亲缘供者的机会约 100%。通常认为 HLA2 个位点不合移植伴随着 GVHD 和排斥率的显著升高,总体无病生存率下降。近年来,北京大学血液病研究所采用的非体外去除 T 细胞亲缘单倍体造血干细胞移植的一种新方案,取得了与同胞相合移植及非血缘移植相近的疗效。而且由于单倍体供者可在短期内获得并可再次利用,对于那些急需移植或可能需要再次输注供者淋巴细胞的患者具有优势。在未来有可能作为常规供者选择。

(3) 脐带血:脐带血在儿童白血病造血干细胞移植治疗中的一些优势包括:①对 HLA 相合程度的要求低,HLA-A/B/DRB1 配型可允许 4/6~6/6 相合;②能快速地获得:储存的脐带血随时可用,整个流程通常可在 2 周内完成,而非血缘的骨髓或外周血干细胞至少需要 2 个月以上时间;③发生移植物抗宿主病的几率较低;④作为分娩过程中“废弃物”,利用收集起来的脐带血实则“变废为宝”,无需对供者再做任何处置。但同时也存在一些缺点:患者体重不能太大,因为细胞数必须足量(建议有核细胞数 $\geq 3 \times 10^7/\text{kg}$),因此成人患者应用受限;无法再次获得:如果植入失败或者白血病复发需要再次获取细胞时,脐带血没有备用细胞供使用;造血重建较慢。

有关非血缘脐带血、非血缘外周血干细胞或骨髓、单倍体供者的比较,目前还没有前瞻随机研究的结果。回顾性研究显示,非血缘脐带血与非血缘外周血干细胞/骨髓有相同的 OS 和 DFS。北京大学血液病研究所的资料(尚未发表)显示与单份脐带血移植相比,非体外去除 T 细胞单倍体造血干细胞移植尽管慢性 GVHD 发生率更高,但是造血恢复更快、CMV 肺炎发生率低、非复发死亡低、总体生存率高。

但由于缺乏前瞻研究,对于这三种供者的选择,需要综合考虑包括年龄、疾病状态、细胞数、便利性等多方面的因素综合考虑。

思路2: 多个单倍体供者的选择。

单倍体移植技术的发展使得所有的患者都能找到供者。然而,新的问题是一个患者常常有



多个单倍体供者可以选择,到底哪个供者应该作为最佳选择呢?目前认为应该考虑以下因素:①如果患者体内存在针对该供者的特异性抗体(DSA),则应避免选择该供者,因为DSA会导致植入失败增多;②应选择年轻供者;③男性供者较女性供者在GVHD、非复发死亡及总体生存率方面均有优势,但如果供者不是母亲,则男女供者无差别;④父亲较母亲供者好;⑤子女较同胞好。

尽管患者查询到一位HLA高分辨10/10相合的非血缘供者,但供者无捐献意愿;考虑到患者为儿童,可选择脐带血,进一步查询时,脐带血有核细胞总数为 10×10^8 ,而患儿体重较大(50kg),脐带血细胞数量不足(有核细胞数量至少 $\geq 3 \times 10^7$)。因此,该患者只能选择单倍体供者。在患者父亲、母亲、哥哥之间,最终选择其同胞哥哥作为供者。

第四次门诊记录

供者(患者哥哥)进行了移植前评估,发现为乙型肝炎病毒表面抗原携带者,HBsAg(+),HBsAb(-),HBcAb(+),HBeAb(+),HBeAg(-),HBV-DNA 2×10^3 拷贝/ml。

【问题4】此次就诊目的:咨询其哥哥是否适合继续作为供者?

思路1:乙型肝炎病毒携带者是否能够作为供者?

由于HBV可通过血液传播,因此乙肝供者可能带患者带来感染乙肝的风险,在移植后长期处于免疫缺陷的状态下,不能自身清除肝炎病毒,从而导致肝炎病毒慢性化。而随着抗肝炎病毒药物的出现以及乙肝的规范化治疗、监测,在免疫抑制人群中预防性治疗的疗效。目前乙肝表面抗原携带已经不再是供者的绝对禁忌证。目前的研究显示,移植前供、受者HBV感染状态对患者总体生存率无明显影响,尽管有暴发性肝炎及肝功能衰竭致患者死亡的病例,但比例较低。但为了减少患者被动感染乙肝的风险,在进行移植之前,应该尽量降低供者体内的病毒负荷,同时在移植时给予患者乙肝免疫球蛋白中和病毒抗原,在移植后给予患者预防性抗病毒治疗。并在移植后对患者进行定期病毒核酸监测。

思路2:移植前对供者进行的准备工作。

在确定作为供者之前,应对潜在的供者进行移植前的评估,评估内容应该包括:①该供者身体、精神、心理状况能否耐受干细胞采集以及相关医疗处理;如存在心、肺或其他脏器的功能异常,应联合相应专科医师进行评估;②供者是否存在向患者传播某种疾病的风险,如是否存在某些严重的遗传性或先天性疾病、是否存在未得到有效控制的传染性疾病。北京大学血液病研究所对供者在移植前的常规评估见表10-2-3。

表 10-2-3 供者移植前评估项目

详细病史询问	HBV-DNA
全面体格检查	HCV-RNA
ABO 及 Rh 血型(滴度)	抗 HCV
血常规	抗 CMV-IgM、IgG
尿常规	抗 EBV-IgM、IgG
便常规+潜血	抗 HIV
生化 20 项	康瓦反应
凝血分析	心电图
ESR	骨髓形态学检查
乙肝两对半	胸片



知识点

供者的禁忌证

1. 脏器功能异常或并存病不能耐受造血干细胞动员或采集。
2. 存在某些先天性或遗传性疾病,如遗传性免疫缺陷。
3. 合并某些传染性疾病,如人类免疫缺陷病毒(HIV)等。
4. 心理、精神疾病不能耐受。

(黄晓军)

参考文献

1. Lu DP, Dong L, Wu T, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. Blood, 2006, 107(8): 3065-3073.
2. Xiao-Jun H, Lan-Ping X, Kai-Yan L, et al. Partially matched related donor transplantation can achieve outcomes comparable with unrelated donor transplantation for patients with hematologic malignancies. Clin Cancer Res, 2009, 15(14): 4777-4783.
3. Ballen KK, Koreth J, Chen YB, et al. Selection of optimal alternative graft source: mismatched unrelated donor, umbilical cord blood, or haploidentical transplant. Blood, 2012, 119(9): 1972-1980.
4. Ciurea SO, Champlin RE. Donor selection in T cell-replete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: knowns, unknowns, and controversies. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19(2): 180-184.

第三节 造血干细胞移植的预处理方案

预处理(conditioning)指在输注造血干细胞之前,应用细胞毒药物和(或)放射治疗及免疫抑制剂使患者的机体做好接受造血干细胞移植(HSCT)的准备,是 HSCT 能否成功的中心环节。预处理的作用主要有:①清除体内的恶性肿瘤或病变细胞;②为正常造血干细胞(HSC)的植入提供生长空间;③抑制受者的免疫系统,以利供体 HSC 在受体内植活及预防 GVHD。“理想”的预处理方案应能够特异性地清除肿瘤或病变细胞而不损伤正常组织器官,抑制宿主针对供体组织相容性抗原的免疫反应而不影响其针对肿瘤和病原体的免疫力。

临床病例

患者女性,57岁,xxxx年1月初以乏力伴腹痛起病,查血常规示 WBC $2.39 \times 10^9/L$, Hb 93g/L, PLT $84 \times 10^9/L$,涂片示原始和幼稚单核细胞为3%。骨髓涂片形态学示原始和幼稚单核细胞占61%,可见双核红细胞和小巨核细胞,形态异常,提示急性髓细胞白血病(AML-M5),骨髓染色体:46,xx,5q-[5]/46,xx[5],FISH:5q31上的EGR1基因缺失,5q33上的CSF1R基因缺失;AML其他常见融合基因筛查阴性。于2月9日和3月31日各行IA(去甲氧柔红霉素、阿糖胞苷)化疗2个疗程,复查骨髓白血病细胞分别为30%和20%,疗效判定为未缓解。5月16日和6月27日分别行地西他滨联合HAG(高三尖杉酯碱、阿糖胞苷、G-CSF)2个疗程,复查骨髓象示白血病细胞为7%和2%,疗效判定为完全缓解(CR)。患者胞姐HLA配型不相合。

【问题1】该患者下一步应如何治疗?

思路1:向患者介绍取得CR后的治疗选择。重点介绍巩固强化治疗、自体HSCT和异基因HSCT及可供选择的供体类型。

思路2:预后分析。该患者骨髓原始加幼稚单核细胞为61%,外周血三系减少,可见少量原



始和幼稚单核细胞,AML-M5 诊断成立。骨髓红系和巨核细胞形态异常,提示存在病态造血,染色体有 5q-,均提示患者有骨髓增生异常综合征(MDS)病史,属高危 AML;经标准 AML 诱导化疗方案 2 个疗程治疗未获 CR,属难治性 AML,预后不良;年龄<60 岁,有 HSCT 的适应证。

思路 3: 进行什么类型的 HSCT? 根据中国 AML 诊治指南,低危 AML 患者可选择自体 HSCT,高危患者应进行异基因 HSCT,中危患者可根据有无 HLA 相合供体选择自体或异基因 HSCT。该患者为高危、难治性 AML,应选择异基因 HSCT。

思路 4: 什么时机进行 HSCT? 异基因 HSCT 后共有 20%~30% 的患者因 HSCT 相关并发症而死亡(TRM),何时 HSCT 一直存在争论。近年来有多个临床研究提示,首次 CR 期(CR1)行异基因 HSCT 的患者,长期生存率和无病生存率优于单纯化疗巩固强化治疗的患者,因此最好在 CR1 进行 HSCT。可在 CR 后或再行 1~2 次巩固强化治疗后进行。该患者为高危、难治性 AML,取得 CR 后应尽快进行 HSCT。

住院记录(一)

患者于 7 月 29 日再行地西他滨联合 HAG1 个疗程,8 月 31 日行中剂量阿糖胞苷 1 个疗程,复查骨髓原始细胞 2%。同时在中华骨髓库寻找到一位 32 岁男性无血缘关系供者,其 HLA 配型与患者 9/10 相合,仅一 B 位点亚型不合(表 10-3-1),供体体检合格,愿意提供外周血干细胞,患者及家属同意接受异基因 HSCT 治疗。

表 10-3-1 供受者 HLA 配型结果

位点	A	A	B	B	DRB1	DRB1	DQB1	DQB1	C	C
患者	02:07	24:02	40:03	46:01	04:05	12:01	03:01	04:01	01:02	03:04
供者	02:07	24:02	40:01	46:01	04:05	12:01	03:01	04:01	01:02	03:04

【问题 2】下一步如何处置?

思路 1: 选择预处理方案,制订 HSCT 的具体日程计划,包括围移植期每天的处置和给药方案;与骨髓库和非血缘供体动员采集单位协调供体采集的具体日程。通常把输注造血干细胞当天或输注 2 次的第一天定为 0 天,此前的预处理天数为-1~-10 天,输注后第一天为+1 天,依此类推。

思路 2: 向患者介绍 HSCT 的流程和注意事项,向家属详细介绍 HSCT 的目的、过程、毒副作用和可能的结果。

思路 3: 预处理前患者应沐浴药浴,更换高压消毒过的衣物,入住层流无菌病房。给予充分的水化,预处理前一般每天输液量 2000~3000ml,并应用碳酸氢钠碱化,预防性应用更昔洛韦抗病毒和口服抗细菌药物,如果患者过去有真菌感染的病史,一般需要应用抗真菌药物进行二次预防。

【问题 3】预处理的目的与作用是什么?

1. 为正常造血干细胞(HSC)的植入提供生长的空间。造血干细胞和造血祖细胞需要在造血微环境即“龕”中增殖分化,龕由骨髓基质细胞、成骨细胞、内皮细胞、脂肪细胞等组成。预处理将清除患者造血“龕”中的病态造血细胞或肿瘤细胞,腾出“空间”,供移植的造血干细胞迁入生长发育、增殖分化,重建造血功能,即植入。

2. 抑制免疫系统,以控制或减轻 GVHR 和 HVGR,促进供体造血细胞在受体内存活,防止移植排斥和 GVHD,达到免疫耐受状态。

3. 清除体内的恶性肿瘤或病变细胞。对于白血病等恶性肿瘤性疾病,预处理是杀灭肿瘤细胞的重要手段,恶性程度越高,如急性白血病,需要的预处理强度越大;同一疾病的不同治疗阶段,如难治复发的白血病,通常考虑更强的清髓性预处理;对于地中海贫血、再生障碍性贫血等



非肿瘤性疾病,预处理是清除病变的造血细胞的主要途径。

知识点

移植物抗宿主反应和宿主抗移植物反应

移植物抗宿主反应(GVHR):指移植物中的供体免疫细胞识别和攻击宿主组织和细胞的免疫反应,主要由供体T淋巴细胞介导。供受体主要组织相容性抗原(人类为人白细胞抗原,HLA)Ⅰ类分子不相合,激活CD8⁺细胞,而Ⅱ类分子不相合,激活CD4⁺细胞,抗原主要由宿主来源的抗原呈递细胞提供。NK细胞也可介导GVHR。GVHR导致组织器官损伤,出现临床表现即称为GVHD。

移植物抗白血病作用(GVL)或移植物抗肿瘤作用(GVT):指供体淋巴细胞识别和杀伤白血病细胞或其他肿瘤细胞的效应。GVL与GVHR有一定相关性,是异基因移植治愈白血病等恶性血液病的重要机制之一。

宿主抗移植物反应(HVGR):是宿主的免疫细胞识别和攻击移植物的免疫反应,严重时出现移植物失功能或移植物排斥。

【问题4】预处理的方案或药物主要有哪些?

预处理的方案或药物见表10-3-2。

表 10-3-2 代表性的预处理方案

骨髓性预处理方案(MAC)				
方案	总剂量	日剂量	用法	实施天数
TBI-Cy Cy TBI	120mg/kg 12~14Gy	60mg/kg 2~2.4Gy(2次/天)	静脉滴注 1h	-6,-5 -3,-2,-1
Bu/Cy2 Bu Cy	12.8mg/kg* 120mg/kg	3.2mg/kg* 60mg/kg	0.8mg/kg*, 静脉滴注, Q6h 静脉滴注 1h	-7,-6,-5,-4 -3,-2
非骨髓预处理方案(NMC)				
TBI/Flu TBI Flu	2Gy 90~120mg/m ²	2Gy 30mg/m ²	静脉滴注 30min	0 -5,-4,-3,-2
减低剂量预处理方案(RIC)				
Flu/Bu Flu Bu	150mg/m ² 6.4~9.6mg/kg*	30mg/m ² 3.2mg/kg*	静脉滴注 30min 0.8mg/kg*, 静脉滴注, Q6h	-9,-8,-7, -6,-5 (-4),-3,-2

*口服制剂为2mg/粒,每次1mg/kg,每天总剂量4mg/kg;TBI:全身照射;Cy:环磷酰胺;Bu:马利兰;Flu:氟达拉滨

思路1:传统上,将预处理分为含全身照射(TBI)的方案和不含TBI的方案。TBI是应用钴源或直线加速器等放射源产生的射线或其他电离辐射杀灭肿瘤细胞和骨髓造血细胞。TBI的作用取决于总剂量、剂量率和照射的次数。单次照射的剂量可由2Gy至7~8Gy;分次照射是将总剂量10~14Gy分为每天两次,在2~3天内完成。单次照射7~8Gy,可清除造血和免疫系统,无造血干细胞支持,患者将死于骨髓衰竭,称为致死性照射。剂量率是决定治疗作用的另一重要因素,剂量率越大,辐射效应越大;而分次照射的辐射损伤比单次大剂量照射小。TBI的早期毒副作用主要有脱发、恶心、呕吐、腹泻、黏膜炎、腮腺肿胀,部分患者可有发热,应注意预防。远期并发症有白内障、肺间质性病变、不孕不育、甲状腺功能不全等。近年来有研究提示,单纯化疗

学习
笔记



的预处理方案的远期生存率和生存质量优于 TBI 为主的方案。

思路 2: 常用于预处理的细胞毒药物。

1. 马利兰 (Bu) 烷化剂, 是慢性粒细胞白血病的经典治疗药物, 超大剂量具有很强的骨髓抑制作用, 是经典的预处理药物。口服片剂为 2mg/片, 骨髓性预处理时常用量为 1mg/kg, Q6h, 连用 4 天, 总剂量 16mg/kg。口服制剂常因呕吐等导致剂量不准。近年来, 静脉制剂可获得更好的药代动力学参数, 成为预处理的常规用药, 常用剂量为 0.8mg/kg, Q6h, 4 天, 总剂量 12.8mg/kg。常见毒副作用有恶性呕吐、癫痫、黏膜炎、脱发、皮肤色素沉着、肺纤维化。用药前应常规给予苯妥英钠预防癫痫。

2. 环磷酰胺 (Cy) 属烷化剂, 在体内经肝酶作用转化为活性物质, 预处理的常用剂量为 50mg/(kg·d), 连用 4 天, 或 60mg/(kg·d), 2 天。其代谢产物丙烯醛有膀胱毒性, 出血性膀胱炎为其常见的毒副作用。应给予等量的美司那预防, 每天总剂量分为 4 次, 在环磷酰胺给药前 2 小时和给药后 3、6、8 小时给予。其他的毒副作用有骨髓抑制、脱发、恶心呕吐、心脏毒性和肺毒性。

3. 氟达拉滨 (Flu) 阿糖腺苷的氟化核苷酸类似物, 在体内的有效成分为 2F-ARA-A, 可抑制 DNA、RNA 和蛋白质合成, 除抗肿瘤作用外, 还有较强的免疫抑制作用。是 RIC 和 NMC 的常用药物, 常用剂量为 25~30mg/(m²·d), 连用 5 天。常见副作用为骨髓抑制、免疫抑制、神经毒性、溶血。应用该药后输注血制品应去除其中的白细胞, 以防止输血相关性 GVHD。

思路 3: 常用的免疫抑制剂。

1. 抗人胸腺细胞/淋巴细胞球蛋白 (ATG) 由人的淋巴细胞或胸腺细胞免疫动物获得的多克隆抗血清制备而得, 常用的动物有兔、马和猪。除可抗人的 T 淋巴细胞外, 对 NK、B、巨噬细胞和树突状细胞也有抑制作用。主要用于预防 GVHD, 也有抑制宿主抗移植反应、促进植入的作用。剂量因 ATG 来源而不同, 同一制剂各移植单位所用剂量也不尽相同。常见的副作用寒战发热、过敏反应、血清病、低血压、呼吸困难等。

2. 环孢素 A (CSA) 钙调蛋白磷酸酶抑制剂, 是含有 11 个氨基酸的环状多肽。常用静脉制剂的剂量为 2~3mg/(kg·d), 分两次给予或 24 小时持续静脉滴注。患者能进食后改为口服, 4~6mg/(kg·d), 分为两次, Q12h。连用 4~6 个月。通常在 3~4 个月时逐步减量至停药。主要毒副作用有高血压、多毛症、和手足震颤, 严重的有肝肾功能损害和神经系统毒性。

【问题 5】 如何选择预处理方案?

思路 1: 自体 HSCT 还是异基因 HSCT? 自体 HSCT 时, 造血细胞取自患者自己, 对于肿瘤性疾病, 预处理是清除体内肿瘤细胞的唯一途径, 通常采用骨髓性预处理; 异基因 HSCT 时造血细胞取自另一个体, 预处理方案既要考虑对肿瘤细胞的作用, 也要考虑免疫抑制作用。

思路 2: 供体因素。是亲缘供体还是非亲缘供体? 供受体 HLA 是否相合? 造血干细胞来源于外周血、骨髓还是脐血? 通常 HLA 相合同胞供体 HSCT 时, GVHR 和 HVGR 相对较轻, 而其他供体包括亲缘单倍型相合供体和非血缘相合或不完全相合供体, GVHR 和 HVGR 相对较强, 应采用较强的免疫抑制和放化疗强度, 如 TBI-Cy 或 Bu-Cy 等经典的 MAC 方案。外周血干细胞较骨髓和脐血更易植入, 可采用较弱的预处理方案。

思路 3: 患者因素。肿瘤性疾病还是非肿瘤性疾病? 非肿瘤性疾病如重症再生障碍性贫血, 经预处理清除宿主免疫功能, 即可保证供体造血细胞在患者体内植活; 而肿瘤性疾病如急性白血病不仅需要抑制患者的免疫系统使供体细胞植入, 还需要考虑如何清除肿瘤细胞。患者的年龄、合并病及体能状态也是选择预处理强度的重要参考因素。年老体弱及有重要脏器合并症者, 应选择较弱的预处理方案如 Flu-Bu 等 NMC 或 RIC。

思路 4: 预处理强度越大, 抑制肿瘤的作用越强, 毒副作用也越大。因此, TRM 与复发率总是相互消长, 临床应用中应综合评估。该患者年龄虽然较大, 但一般状况较好, 属于高难度治性



白血病,故选择经典的 Bu-Cy 清髓性预处理方案(表 10-3-2,图 10-3-1)。

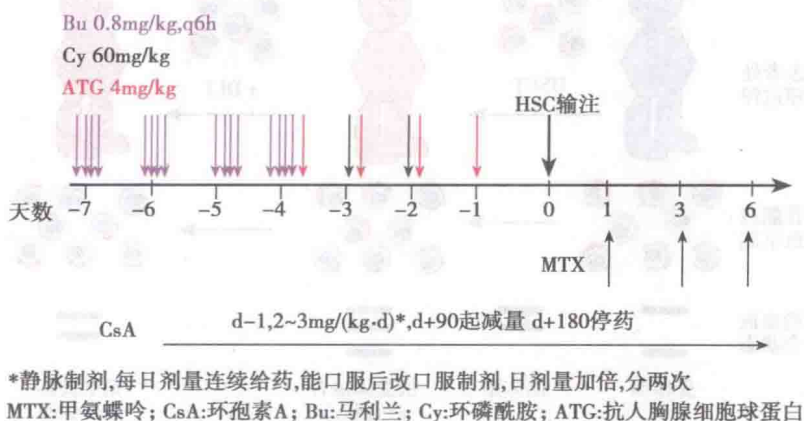


图 10-3-1 Bu-Cy+ATG 清髓性预处理的流程

住院记录(二)

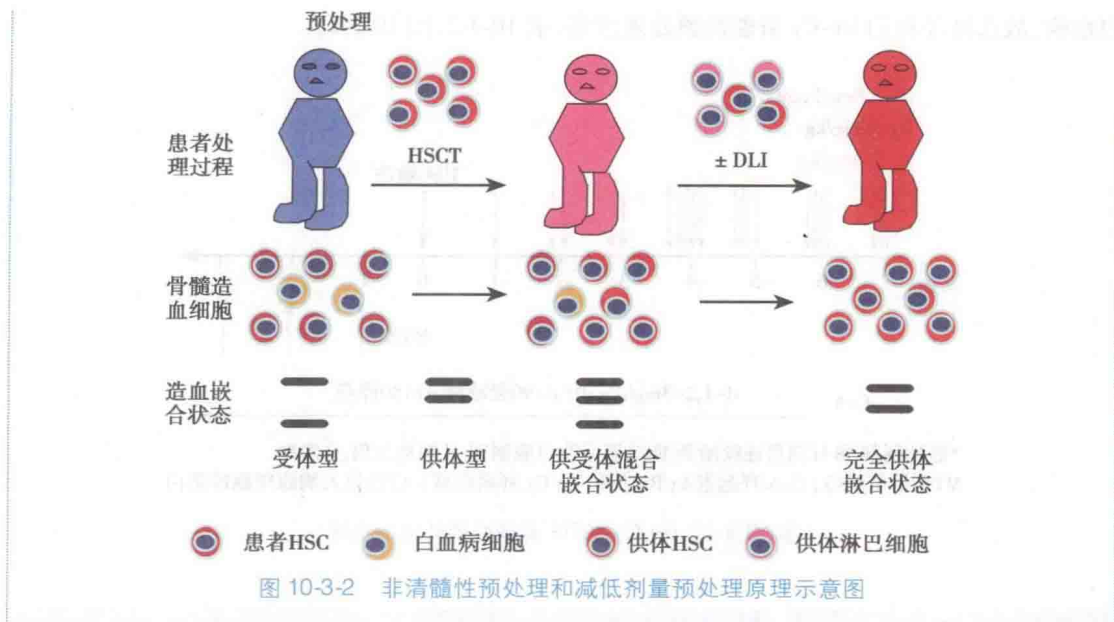
对患者进行 Bu-Cy+ATG 方案预处理(见图 10-3-1),0 天行无关供体外周血干细胞输注,血型 A→B,共输注 MNC $5.66 \times 10^8/\text{kg}$, CD34⁺ 细胞 $7.37 \times 10^6/\text{kg}$;预处理+4 天进入粒细胞缺乏期,+5 天起应用粒细胞集落刺激因子 300g,皮下注射,1 次/日,人免疫球蛋白 10g,静脉注射,1 次/日,共 5 天。+9 天 WBC 降至 $0.01 \times 10^9/\text{L}$,PLT 最低降至 $6 \times 10^9/\text{L}$ 。+9 天输注 B 型血小板 10 单位。+14 天中性粒细胞 $>0.5 \times 10^9/\text{L}$,+18 天血小板 $>20 \times 10^9/\text{L}$,+15 天骨髓形态学示造血细胞增生活跃,染色体示 46,XY,FISH 未见异常,SNP-PCR 示供体型 97.62%。

知识点

预处理按是否清除患者的造血系统分类

清髓性预处理(MAC)方案:目的是彻底清除患者的造血系统、免疫功能和肿瘤细胞,确保供体造血和免疫细胞植活,以经典的 TBI-Cy 和 Bu-Cy 方案为代表。预处理会在 1~3 周内导致重度、持久、不可逆的骨髓造血系统抑制和全血细胞减少,如无供体造血干细胞输注,绝大多数患者将死于造血功能衰竭。这类方案移植后复发率较低,用于高危险治性白血病及年轻、一般状态好的患者。移植并发症和移植相关死亡率较高。

非清髓预处理(NMC)方案(图 10-3-2):目的是抑制或清除患者的异基因免疫反应细胞,促进供体造血和免疫细胞植活。如 Flu($90 \sim 120\text{mg}/\text{m}^2$)-TBI(2Gy)方案、全淋巴照射(TLI,8Gy)-ATG 方案。这类方案对骨髓造血系统的抑制较轻,血细胞减少的持续时间一般短于 28 天,无供体造血干细胞支持也能恢复自身造血功能并长期维持。移植后常常先呈供受体造血和免疫系统混合嵌合状态,在移植后的一定时间内进行供体淋巴细胞输注(DLI),经移植物抗宿主反应(GVHR)抑制患者的造血和免疫系统,最终可获完全供体型嵌合。移植相关并发症和 TRM 的发生率较低,用于较低恶性程度的肿瘤、年老体弱或合并症较多的患者,但原发病复发率和排斥率相对较高。减低剂量预处理(RIC)方案:所有未满足上述 MAC 或 NMC 定义的预处理方案均归入此类。如 Flu($120 \sim 150\text{mg}/\text{m}^2$)+Bu($8 \sim 10\text{mg}/\text{m}^2$)或 Cy($140\text{mg}/\text{m}^2$)或 Mel($140\text{mg}/\text{m}^2$)等,这些方案有中等强度的骨髓抑制,无 HSC 支持,部分患者将出现持久的造血功能衰竭。



知识点

嵌合状态

异基因造血干细胞移植后,患者的造血细胞被供体来源的造血细胞取代,而体内的其他组织细胞仍为受者型,称为供体型造血嵌合状态。供体来源血细胞的比例,是为供体型嵌合率。一般供体型血细胞 $>95\%$,可认为是完全嵌合,而 $<5\%$ 提示供体造血细胞被排斥。检测嵌合率的方法包括性染色体(供受体性别不同)、血型(供受体血型不同)、实时定量PCR检测基因组的短串联重复序列(STR-PCR,见图10-3-2)或单核苷酸多态性(SNP-PCR),等。PCR方法更为敏感,可分选T淋巴细胞和髓细胞检测不同系列细胞的嵌合率。供体T细胞的持续完全植入,是供体造血细胞不被排斥的保证。

【问题6】预处理和造血细胞输注后患者如何处理?

思路1: 患者在预处理后一般都会出现全血细胞减少,尤其是粒细胞缺乏和血小板减少,减少的程度和持续时间与预处理强度、造血细胞来源、输注的单核细胞数和 $CD34^+$ 细胞数量有关。通常应用MAC的患者,移植后+3~+7天出现粒细胞缺乏,血小板 $<20 \times 10^9/L$ 。粒细胞缺乏出现后可给予人免疫球蛋白、粒细胞集落刺激因子等,必要时给予输红细胞和血小板等对症支持治疗,帮助患者安全渡过围移植期。

思路2: 在未输注血制品的情况下,连续3天血常规中性粒细胞 $\geq 0.5 \times 10^9/L$,血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$ 的第1天为造血功能重建的起点时间,一般为移植后+14天左右。

思路3: 预处理后应严密监测肝肾功能、血常规、环孢素的血浓度,监测和处理口腔黏膜炎、感染、发热、出血等常见移植早期并发症。

思路4: ABO血型不合HSCT者输注血制品时应注意血型的选择。该患者为供受体双侧主要ABO血型不合HSCT,应给予O型红细胞,受体型(B型)血小板,AB型血浆。

后续随访记录

+28天骨髓SNP-PCR为供体型99.77%。+35天左右出现头面部、四肢、躯干部散在红色斑丘疹,面积 $>50\%$,诊断为急性GVHD(皮肤,Ⅲ度),予泼尼松治疗后好转,移植术后+180天骨髓形态学示CR,染色体46,xy,SNP-PCR为99.86%。



【问题7】移植远期的注意事项。

思路1：定期随访,监测和处理并发症和毒副作用。

思路2：监测原发病复发。

(王健民)

参考文献

1. Bornhäuser M, Kienast J, Trensche R, et al. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13(10):1035-1044.
2. Giralt S, Ballen K, Rizzo D, et al. Reduced intensity conditioning regimen workshop defining the dose spectrum: Report of a Workshop Convened by the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(3):367-369.
3. Gérard Socié, Reginald A. Clift, Didier Blaise, et al. Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood*, 2001, 98(13):3569-3574.
4. Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B, et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared to TBI. *Blood*, 2013, 122(24):3863-3870.

第四节 造血干细胞移植的并发症诊疗

造血干细胞移植(HSCT)是根治血液系统恶性肿瘤的有效手段,在根治肿瘤的过程中,由于预处理的损伤以及机体造血、免疫状态的改变,常常伴随着一些合并症的发生,如感染、移植物抗宿主病(GVHD)以及复发等等。CIBMTR统计HSCT后死亡原因,结果显示49%为原发病复发导致,而有17%和12%分别为GVHD、感染等合并症导致。

合并症的发生与处理是影响HSCT疗效的重要因素。随着造血干细胞移植技术的进步,合并症的诊断、处理有了长足的进步。如GVHD的新的治疗手段、新的抗感染药物(如抗真菌药物)、复发防治体系的进步,均为移植后的合并症处理提供了更多的选择。

首次门诊记录

患者男性,20岁,B细胞性急性淋巴细胞白血病行父供子HLA3/6相合异基因造血干细胞移植术后30天,因4天前出现双手掌、躯干部位、颜面部、双上肢均有密集分布红色斑丘疹(图10-4-1),无瘙痒,无发热、无腹泻。考虑为aGVHD,给甲泼尼龙1mg/(kg·d)(总量60mg)治疗,今皮疹无明显改善,并出现腹泻水样便,24小时大便量800ml(6次)。为进一步治疗就诊。



图10-4-1 足部红色斑丘疹

**【问题1】**如何诊断及处理。

思路1: 异基因造血干细胞移植后腹泻的鉴别诊断。

腹泻是指每天大便次数增多(>3次/天),或粪便性状改变(稀薄或含有黏液脓血,或者还含有不消化的食物及其他病理性内容物)。异基因造血干细胞移植后的腹泻应该引起高度重视。

按病因分类,移植后腹泻可分成感染性和非感染性。难辨梭状芽孢杆菌、巨细胞病毒、腺病毒、轮状病毒以及白念珠菌的过度生长是常见的感染性病因。非感染性腹泻主要指预处理毒性以及肠道 GVHD。GVHD 是移植后腹泻的最常见的原因。

按时间分类,预处理阶段及移植后早期(1~2周内),腹泻通常由预处理黏膜损伤导致,这种原因的腹泻通常移植后2周内缓解。在移植的前3个月内,腹泻最常见的原因因为肠道 aGVHD。

异基因造血干细胞移植后腹泻的常见原因见表 10-4-1。

表 10-4-1 异基因造血干细胞移植后腹泻的常见原因

感染性	非感染性
难辨梭状芽孢杆菌	预处理毒性
巨细胞病毒	急性移植抗宿主病
腺病毒	肠道吸收不良
轮状病毒	肠道血栓性微血管病
星状病毒、诺如病毒等	药物副作用
真菌感染	
其他原因	

思路2: aGVHD 的诊断。

移植抗宿主病是异基因造血干细胞移植后最常见的合并症之一,是由于移植中具有免疫活性的细胞对宿主组织进行免疫识别、攻击所导致。根据临床表现可分为急性移植抗宿主病和慢性移植抗宿主病。aGVHD 的发生率与供者类型、GVHD 预防措施等多种因素相关。aGVHD 最常累及的靶器官为皮肤、肝脏和肠道,相应的典型表现为皮疹、胆红素升高、腹泻。异基因造血干细胞移植后早期出现的皮疹最常见为急性移植抗宿主病(acute graft versus host disease, aGVHD),但需要与药物过敏反应进行鉴别。aGVHD 的皮疹通常为斑丘疹,严重时大面积融合甚至出现水疱,常常从手掌、耳后等部位开始出现,逐渐向全身其他部位延展。而表现为腹泻的肠道 GVHD 则需要与肠道的病毒感染(如巨细胞病毒)、难辨梭状芽孢杆菌肠炎等进行鉴别。肝脏 GVHD 需要与病毒性肝炎、药物毒性、肝小静脉闭塞综合征(VOD)等进行鉴别。组织活检是确诊 GVHD 的金标准,但由于临床实际中组织活检的风险性、病理结果的延时性, GVHD 的诊断通常基于典型的临床表现。

在确立 aGVHD 的诊断后,要根据不同靶器官的受累程度进行分级,然后根据各个器官的分级进行总体分度(参考改良的 Glucksberg 分级标准)。目前 aGVHD 分成 I~IV 度, III~IV 度为重度 aGVHD。GVHD 的分度与其预后有明显相关性。

思路3: GVHD 的规范治疗。

根据 ASBMT 指南及 BCSH 指南,糖皮质激素[甲泼尼龙 1~2mg/(kg·d)]是 aGVHD 的标准一线治疗。若一线治疗后3天病情仍进展或5天病情无改善,则考虑糖皮质激素耐药,应给予二线治疗。目前二线治疗方案包括体外光疗(ECP)、白介素2受体单克隆抗体、肿瘤坏死因子拮抗剂、西罗莫司、霉酚酸酯等。但还没有最佳的二线治疗药物。aGVHD 的疗效评



估分为单一器官反应和总体反应。单一器官的完全缓解指器官分级为0,部分缓解(PR)是指器官分级在不需要其他额外治疗外下降至少一级;而总体反应的完全缓解指皮疹消失、胆红素正常、腹泻完全恢复,部分缓解指至少一个器官出现PR以上反应,而同时不伴有任一器官的进展。

该患者进行了粪便常规、粪便培养检查,均未见异常。随后进行了肠镜检查。病理结果:黏膜组织腺体显著减少,局灶可见凋亡小体,间质水肿,成纤维细胞增生,小血管扩张,内皮细胞肿胀,免疫组化染色:CMV 早(-),CMV 晚(-),特殊染色:抗酸(-),结合临床符合移植物抗宿主病。综合分析,该患者目前诊断符合aGVHD(皮肤、肠道)。皮肤累积面积约60%,为2级;肠道为1级;总体分度为Ⅱ度。

该患者经糖皮质激素治疗3天后皮肤无改善,肠道进展,因此总体反应为进展,应给予二线治疗。北京大学血液病研究所采用巴利昔单抗(20mg/次,第1天、第4天、第8天、以后每周1次)作为二线治疗,aGVHD的有效率为86.8%。该患者在激素治疗的第4天给予巴利昔单抗治疗,经5剂治疗后患者GVHD达到完全缓解。

第二次门诊记录

患者目前为异基因造血干细胞移植后70天,此次因低热2天就诊,体温最高37.8℃,伴有咳嗽、无咳痰,无胸痛、呼吸困难、咯血。全血细胞计数:WBC $4.6 \times 10^9/L$, Hb 107g/L, PLT $125 \times 10^9/L$ 。C反应蛋白6.0mg/L。第一小时动态红细胞沉降率40mm。此次就诊为治疗发热。

【问题2】如何处理?

思路1: 异基因造血干细胞移植后发热的鉴别诊断。

多数异基因造血干细胞移植患者都曾经历过一次或数次的发热,发热的原因、病程、预后各不相同,需要临床医生进行详细的鉴别诊断。

按照病因,发热可以分为感染性发热和非感染性发热。北京大学血液病研究所的回顾性分析显示,异基因造血干细胞移植后100天内发热的原因主要是感染。由于异基因造血干细胞移植患者免疫功能极度低下,因此各种感染病原都有可能致致病。除常见的病原外,对于某些罕见的病原如结核分枝杆菌、不典型分枝杆菌、奴卡菌等也应保持警惕。移植后不同阶段由于其免疫功能不同,常见的感染病原也不尽相同(表10-4-2)。非感染性发热常与免疫反应有关。

表 10-4-2 不同时期的常见感染病原

	植入期	植入后(100天内)	移植后晚期(100天后)
免疫缺陷	皮肤、黏膜屏障损伤 粒细胞缺乏	细胞免疫缺陷 GVHD 导致肠道屏障受损	CGVHD 相关免疫缺陷 补体、免疫球蛋白缺陷
常见病原	G ⁻ 杆菌	CMV	含荚膜细菌
	胃肠道细菌	曲霉菌	PCP
	单纯疱疹病毒	EBV	曲霉菌
	念珠菌、曲霉菌		带状疱疹病毒

在发热的鉴别诊断过程中,应该非常积极地进行病原的寻找,除进行反复的血、尿、便、痰、胸腹水、脑脊液等标本的微生物培养外,必要时还应考虑进行组织病理活检(如CT引导下的肺穿刺、立体定位的颅内病灶穿刺等)明确病原。此外,一些间接的指标也有助于鉴别诊断,如C反应蛋白(CRP)动态红细胞沉降率、降钙素原、曲霉菌半乳甘露聚糖抗原检测、1,3-β-D-葡聚糖



抗原检测、影像学检查等。北京大学血液病研究所的前期工作显示,在细菌感染、合并细菌感染的混合感染、超急性移植物抗宿主病(GVHD)及抗胸腺细胞球蛋白(ATG)反应中可出现CRP明显升高,细菌感染、真菌感染、细菌合并病毒感染、急慢性GVHD等并发症均可出现CRP轻度升高,而单纯病毒感染CRP不升高。

尽管如此,异基因造血干细胞移植后的感染患者依然常常无法明确病原。在致病病原明确之前,经验性治疗可以作为鉴别诊断的手段之一。但必须指出的是,经验性治疗并非盲目选择,而是应该根据患者的临床特点(即疾病的严重程度和进展情况)、本地区甚至本医院、本病房的病原菌流行病学特点、药物的性价比及安全性、有效性来决定初始经验治疗。同时应该在经验性治疗的过程中始终追求明确诊断以期达到目标治疗,并在经验性治疗的过程中不断对经验性治疗的疗效进行评估,及时进行调整。

思路2: 异基因造血干细胞移植后肺炎的诊治思路。

异基因造血干细胞移植后肺炎十分常见(30%~60%),占到移植相关死亡的一半左右。

根据病原可分为感染性和非感染性。前者常见的原因有细菌、真菌或病毒,后者常由于特发性肺炎综合征、药物毒性等引起。北京大学血液病研究所研究了1998~2001年连续4年中255例异基因造血干细胞移植受者中发生移植后肺炎的资料,结果显示66例发生移植后肺炎的患者累计发病72例次,总发病率25.9%;细菌/真菌感染性移植后肺炎12例次(16.7%),巨细胞病毒性肺炎22例次(30.6%),特发性肺炎综合征36例次(50.0%)。

根据影像学特点可以分为局灶性和弥漫性。局灶性病变通常为感染性所导致,应积极寻找病原,并同时给予经验性治疗。弥漫性病变有时难以区分感染性和非感染性,病毒感染和特发性肺炎综合征在临床表现上没有特异性,支气管镜肺泡灌洗有助于鉴别诊断。

学
习
笔
记

对于本例患者,首先考虑为感染性发热,给予头孢哌酮/舒巴坦钠进行经验治疗的同时,进行了G、GM、血CMV/EBV/ADV、胸部高分辨率CT等检查。结果回报血浆CMV-DNA拷贝数为 $4 \times 10^4/\text{ml}$,其他检查未见异常,胸部高分辨率CT未显示明显病变。考虑可能为CMV感染导致低热。

给予更昔洛韦 $10\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 静脉治疗7天后,患者体温未改善,并出现干咳、呼吸困难,血浆CMV-DNA拷贝数为 $5 \times 10^5/\text{ml}$,血气分析提示动脉氧分压为 58mmHg ,胸片提示双肺多发间质改变。诊断CMV-肺炎,给予更昔洛韦联合人丙种免疫球蛋白治疗,2周后咳嗽缓解、动脉氧分压恢复正常。

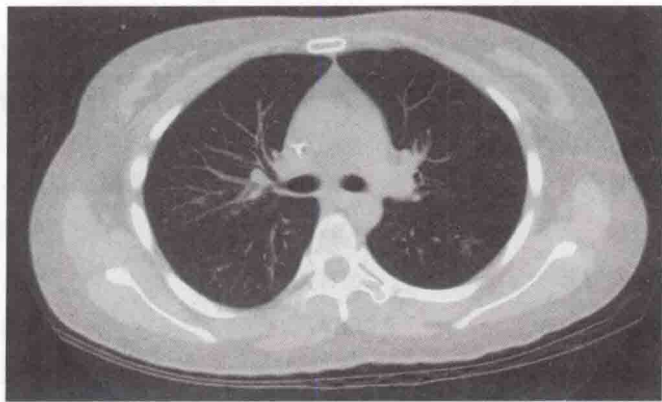


图 10-4-2 双肺多发间质性改变

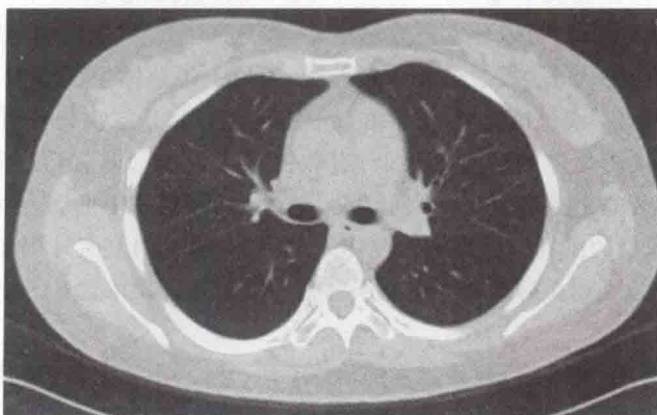


图 10-4-3 治疗后复查 CT,有改善

知识点

巨细胞病毒感染的防治

巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)属疱疹病毒科 DNA 病毒,分布广泛。它是一种在人群中广泛存在的病毒,绝大部分中国人群在年幼时即发生潜伏感染, HCMV 潜伏在人体,一旦机体免疫系统下降,它们便开始激活、复制甚至造成器官损害。HSCT 患者由于细胞免疫功能低下, CMV 特异性细胞毒 T 细胞和辅助 T 细胞反应缺乏,不能清除感染和产生免疫保护,易发生 CMV 活动性感染。HCMV 是异基因造血干细胞移植后最常见的病毒之一。分为 CMV 激活(reactivation)和 CMV 病(CMV disease)。

北京大学血液病研究所单中心的数据显示:移植后 100 天内 CMV 感染累计发生率在同胞相合、亲缘单倍体相合移植及非血缘关系移植三种移植方式分别为 17.5%、66.1%、45.2%。在早期应用抢先治疗后,三种移植方式 100 天内 CMV 病累计发生率分别为 5.6%、9.4%、22.6%。CMV 感染的发生率与异基因造血干细胞移植的方式、移植前供受者 CMV 血清学状态、是否接受 CMV 预防、CMV 检测方法等因素有关。

预防措施有两种策略:普遍预防(general prophylaxis)和抢先治疗(pre-emptive treatment)。前者指对所有异基因造血干细胞移植患者进行药物预防,与不采取预防措施相比,可减少 CMV 感染的发生率,但抗 CMV 药物具有骨髓毒性,可能造成血细胞减少。抢先治疗是指对发生 CMV 血症的患者在其发生 CMV 病之前进行抗病毒治疗。

CMV 病指从受损器官/组织中可以培养出 CMV 或检出 CMV 特异抗原。HCMV 最常累及的器官为肺、胃肠道、肝脏、视网膜、中枢神经系统等。抗 CMV 的药物主要是更昔洛韦和膦甲酸钠。

第三次门诊记录

患者于造血干细胞移植后 1 年门诊复查,行全血细胞计数:WBC $20 \times 10^9/L$, Hb 80g/L, PLT $43 \times 10^9/L$ 。骨髓检查:原始淋巴细胞 60%。初步诊断为异基因造血干细胞移植后血液学复发,此次为进一步治疗就诊。

【问题 3】如何进一步治疗?

思路:HSCT 后复发的处理。

造血干细胞移植后复发是指骨髓或外周血中异常原始细胞 $>5\%$, 或者任一髓外部位的复



发。急性白血病 HSCT 后复发率为 10% ~ 60%, 与移植前疾病状态、HLA 相合程度、移植预处理等因素有关。根据复发部位, 可以分成血液学复发、单纯髓外复发、血液学复发伴髓外复发。

造血干细胞移植后一旦复发, 总体疗效较差, 复发后 1 年总体生存率为 20% ~ 30%。目前针对移植后复发常用的手段包括化疗、供者淋巴细胞输注(DLI)、二次异基因造血干细胞移植。

HSCT 后复发者接受化疗的缓解率很低, 有数据显示仅 12.5%, 且缓解维持时间短, 最终 100% 再次复发, 1 年无病生存率为 0。早期复发(<6 个月)者缓解率低、化疗相关死亡率高。

采用化疗联合改良的供者淋巴细胞输注体系(G-CSF 动员的供者外周血干细胞输注+短程的 GVHD 预防)治疗急性白血病异基因造血干细胞移植复发, CR 率达 64%, DFS36%, 显著高于单纯化疗患者。

理论上, 二次移植是 HSCT 后复发最强的治疗手段, 然而, 由于诸方面的原因, 目前二次移植的疗效并不一致: ①取决于患者身体状况、供者情况、疾病状态, 仅 2% ~ 20% 患者能具有二次移植的机会; ②目前二次移植没有标准方案。回顾性数据显示, 对 20 例患者进行二次移植的总体生存率仅为 30.9%。

患者经再次的诱导化疗, 未达缓解。由于供者身体状况无法再次提供干细胞, 患者继续接受化疗, 仍未能达到缓解, 最终死亡。

知识点

复发的高危因素

异基因造血干细胞移植后复发与多种因素有关: ①疾病诊断: 移植后急性淋巴细胞白血病(ALL)患者复发率最高, 急性髓细胞白血病(AML)次之, 慢性髓细胞白血病(CML)最低。②移植前疾病状态: 移植前处于复发/难治状态, 移植后复发率高于移植前处于缓解状态。移植前处于急性白血病第一次缓解期(CR1)和 CML 慢性期的异基因移植后复发率为 10% ~ 30%, 对于难治性或晚期白血病则高达 50% ~ 80%。③供者来源: 自体移植后复发率较异体移植高, 同基因移植后复发率较异基因移植高, 非血缘关系移植或配型不合的亲属移植较配型相合的同胞移植复发率可能降低。④移植方式和预处理方案的选择: 一般讲, 清髓性移植后复发率较非清髓移植低, 非体外去除 T 细胞或选择性去除 T 细胞移植后复发率较去 T 移植低, 含全身放疗的预处理方案较化疗的预处理方案可能降低 ALL 患者移植后的复发率。⑤移植物抗宿主病(GVHD)的发生: 移植后 GVHD 的发生尤其是慢性 GVHD 的发生有助于降低移植后复发率。

知识点

供者淋巴细胞输注

供者淋巴细胞输注(donor lymphocyte infusion, DLI)为一种过继性细胞免疫疗法, 将正常供者来源的外周血淋巴细胞输注患者体内以诱导移植物抗白血病(GVL)效应, 继而彻底清除患者体内残留的白血病细胞, 用以治疗复发。是治疗移植后白血病复发的有效手段之一。

传统 DLI 的容易发生 DLI 相关全血细胞减少及 DLI 后 GVHD, 治疗相关死亡率高, 很大程度上削减了 DLI 对生存率的改善。为了减少 DLI 相关毒性, 北京大学血液病研究所采用 G-CSF 动员后的外周血干细胞采集物输注(GPBSCI)结合短程免疫抑制剂的应用, 几乎完全避免了输注相关全血细胞减少, 同时显著降低了 GVHD 发生率而并未影响 GVL 效应。

(黄晓军)



参考文献

1. Wang JZ, Liu KY, Xu LP, et al. Basiliximab for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc*, 2011, 43(5):1928-1933.
2. 王婧, 许兰平, 刘代红, 等. C-反应蛋白在骨髓移植后并发症早期诊断及疗效评估中的应用价值. *中国实用内科杂志*, 2007, 27(6):452-454.
3. 黄晓军. 造血干细胞移植感染诊治策略. *中华医学杂志*, 2006, 86(42):2953-2956.
4. 陈欢, 刘开彦, 许兰平, 等. 异基因造血干细胞移植后实时定量聚合酶链反应在巨细胞病毒感染诊断和治疗中的应用. *中华血液学杂志*, 2009, 30(2):77-81.
5. 黄金菊, 陆晓茜, 闫晨华, 等. 亲属单倍型与同胞全相合 HSCT 后巨细胞病毒感染临床特点的比较. *中华器官移植杂志*, 2013, 34(2):87-91.
6. 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第4次修订版). *中华内科杂志*, 2013, 52(8):704-709.
7. Yan CH, Wang JZ, Liu DH, et al. Chemotherapy followed by modified donor lymphocyte infusion as a treatment for relapsed acute leukemia after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion: superior outcomes compared with chemotherapy alone and an analysis of prognostic factors. *Eur J Haematol*, 2013, 91(4):304-314.
8. 陈育红, 许兰平, 陈欢, 等. 二次异基因造血干细胞移植治疗移植后复发患者的疗效和安全性. *中华内科杂志*, 2011, 50(6):489-491.

第十一章 输血及输血不良反应

输血是现代医学重要的救治手段之一,输血治疗的主要目的是补充患者血液中缺乏的某些成分。近年来输血技术发展迅速,临床输血已经由输全血时代步入成分输血时代,从补充性输血过渡到治疗性输血,输血治疗的重要性日益凸显。临床医生必须掌握临床输血知识和血液安全的法律法规,严格掌握输血指征,科学合理的进行输血治疗,节约血液资源,保障输血安全,最大限度地减少输血引起的不良反应。

临床病例

患者男性,56岁,因“头昏乏力、活动后心悸1个月”入院,病程中无发热、呕血、黑便等。查血常规 WBC $23.5 \times 10^9/L$, Hb 56g/L, PLT $40 \times 10^9/L$, HCT 0.152。骨髓穿刺示急性髓细胞白血病(M2)。查体:血压 120/75mmHg,贫血貌,皮肤黏膜未见出血点,胸骨压痛(+),两肺呼吸音清,心率 110次/分,律齐,各瓣膜区未闻及病理性杂音,肝脾肋下未及。既往体健,否认传染病史、慢性病史及输血史。

【问题1】该患者是否需要输血?

思路1:输血是一柄“双刃剑”,可能会引起输血不良反应和疾病传播,避免不必要的血液输注是保证输血安全的一项重要措施,因此输血前应认真评估,严格掌握输血指征。

思路2:该患者为老年男性,诊断急性白血病,主要因骨髓正常造血功能受抑出现贫血,起病急、进展快,除头昏、乏力、皮肤黏膜苍白等表现,还出现活动后心悸等心血管系统症状, Hb < 60g/L, HCT < 0.2,属重度贫血,有输血指征。

思路3:尽管患者血小板 $< 50 \times 10^9/L$,但无皮肤黏膜及脏器出血表现,可暂不输注血小板。

【问题2】该患者需要输全血吗?

思路1:目前临床上为了纠正贫血而输血时,一般输注红细胞,不必输全血。

思路2:成分输血是指用分离技术将全血的各种成分进行分离,分别制成高纯度的血液成分(如血细胞、血浆、血浆蛋白等),按不同的需要输注相应的血液成分,既节约血液资源,又可避免因输入不必要成分而引起不良反应。

思路3:全血可用于内科急性出血引起的血红蛋白和血容量的迅速下降并伴有缺氧症状。全血输注的缺点主要有:①全血中含有白细胞和血小板,可使受血者产生抗体,再次输血时,可能发生输血反应;②全血中的白细胞是血源性病毒传播的媒介物;③对血容量正常的患者,特别是老年人和儿童,输全血可引起循环超负荷。

【问题3】患者应该输注哪种类型的红细胞制剂?

思路1:红细胞制品包括悬浮红细胞、少白细胞的红细胞、洗涤红细胞以及冰冻红细胞等,以满足不同的临床需求。其中悬浮红细胞是最常用的红细胞制剂,可用于红细胞破坏过多、丢失或生成障碍引起的贫血并伴缺氧症状。慢性贫血患者血红蛋白 < 60g/L 或血细胞比容 < 0.2 时可考虑输注。

思路2:该患者既往无输血史,无自身免疫性溶血性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿等病史,可输注红细胞悬液,无需输注洗涤红细胞等特殊类型的红细胞制剂。



知识点

常用红细胞制剂及其适应证

悬浮红细胞:由全血离心后移除 90% 以上血浆,再用代血浆或晶体盐保存液代替移出的血浆而制成,具有补充红细胞和扩充血容量的双重功能,保存期可达 35 天,可用于急性失血、慢性贫血患者。

洗涤红细胞:是将新鲜浓缩红细胞用生理盐水洗涤 3 次以上,去除了大部分血浆、白细胞和血小板,可避免引起同种异型白细胞抗体,并避免输入血浆中的某些成分(如补体、凝集素、蛋白质等),保存期不超过 24 小时,适用于对血浆蛋白过敏者、自身免疫性溶血性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿以及高钾血症患者。

少白细胞的红细胞:采用不同速度离心法或特制的白细胞过滤器,按照不同需要去除白细胞,制成少白细胞的红细胞,可减少 HLA 抗原的同种免疫反应,预防输血反应并减少输血相关亲白细胞病毒的传播,适用于反复发热的非溶血性发热反应患者、器官移植患者以及需要长期反复输血者。

【问题 4】在决定是否为患者输血时,除了血红蛋白水平,还需考虑哪些因素?

医生决定是否输血必须结合患者病情和实验室检查,进行全面评估,方能做到合理用血。有时仅凭血红蛋白水平确定是否需要输红细胞是不够的,还要考虑血红蛋白的下降速度、患者年龄及心肺功能状况(表 11-0-1)。在急性失血时,还应结合血压、脉搏、失血量等指标判断出血程度并决定是否输血。

表 11-0-1 决定输血的因素

评估项目	评估内容
失血	外出血 内出血(非创伤性):胃溃疡、胃底静脉曲张、异位妊娠、产前出血等 内出血(创伤性):胸腔、脾、盆腔、股骨等损伤出血
溶血	疟疾、败血症、DIC 等
心肺情况和组织供氧	血压、心率、呼吸频率、体温、尿量、知觉水平,有无呼吸困难、心力衰竭、心绞痛等
贫血的评估	临床:眼睑、手掌、甲床的颜色 实验室:血红蛋白或血细胞比容
对贫血的耐受力	年龄 其他疾病:子痫前期、肾衰竭、心肺疾病、急性感染、糖尿病等
预期需要输血	是否预期行外科手术或麻醉 出血是否继续、停止或再发生 溶血是否仍在继续

【问题 5】患者在输血前应做哪些相关检查?

思路 1: 输注血制品存在传播疾病的风险,采血前应严格筛选供血者,询问病史并体格检查。供血者的相关检查一般包括乙肝标志物(乙肝六项)、丙型肝炎抗体、人类免疫缺陷病毒抗体、梅毒抗体及肝功能等。

思路 2: 除了对血液制品进行检测以确保血制品安全之外,对受血者也需要在输血前进行上述指标的检测,以便了解患者感染情况,对阳性者进行相应治疗,并防范输血引起的医疗纠纷。



知识点

输注血液制品可能传播的疾病

病毒性肝炎:乙、丙、丁型肝炎均可通过输血传播,其中丙型肝炎占重要地位。

巨细胞病毒和 EB 病毒:引起发热、肝脾大,血中出现异形淋巴细胞等。

人类免疫缺陷病毒(HIV):输血传播艾滋病的可能性日益受到重视。

疟疾:一般在输血后 1~2 周发生,尤其在疟疾多发区,输血后 2 个月有不明原因发热,应警惕疟疾的可能性。

【问题 6】如何进行血型鉴定和交叉配血?

思路 1: 目前血型检测最主要的还是 ABO 血型和 Rh 血型。

(1) ABO 血型(图 11-0-1):用抗-A 和抗-B 检测红细胞的抗原,称为正定型;用 A 型红细胞和 B 型红细胞检测血清中抗体,称为反定型。ABO 血型由红细胞抗原和血浆(血清)中抗体所决定,其正反定型相符(表 11-0-2)。实验室目前最常用的血型鉴定方法是血凝实验和微柱凝胶试验。ABO 血型的基因检测可用于正反定型不符的疑难血型鉴定。

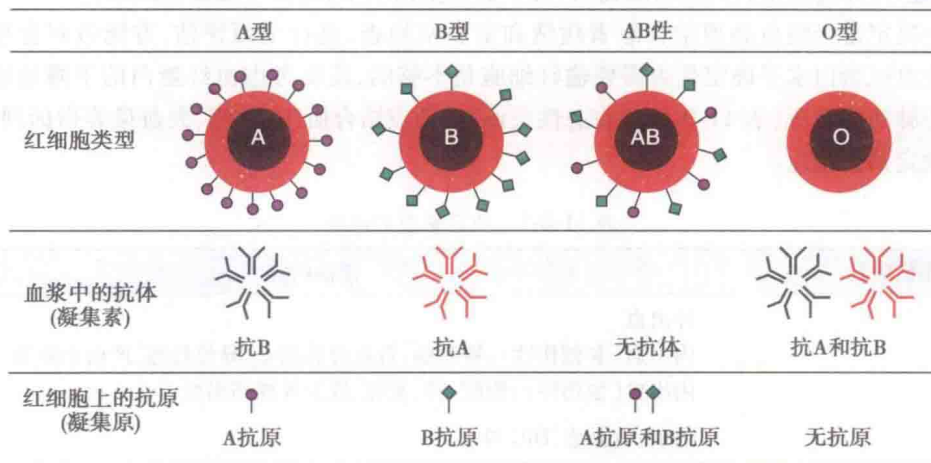


图 11-0-1 ABO 血型

(2) Rh 血型 D 抗原检测:首先用抗 D 血清或抗 D 单抗多抗混合抗体盐水法,一般能检测出常规的 D 抗原,抗人球蛋白试验可以检出一部分 D 抗原弱表现型,但某些 D 抗原弱表现型需要用吸收消散试验进行排除。

知识点

ABO 血型 and Rh 血型

ABO 血型系统中有两种抗原,分别称为 A 抗原和 B 抗原,均存在于红细胞膜的外表面,在血浆中存在两种相应的抗体即抗 A 抗体和抗 B 抗体。根据红细胞上所含抗原种类将人类血型分为 A、B、AB、O 四种(图 11-0-1)。

Rh 血型系统包含很多抗原,其中 D 抗原的抗原性最强。红细胞膜上存在 D 抗原者,称为 Rh 阳性;无 D 抗原者称为 Rh 阴性。Rh 血型系统的特点是人类血清中不存在与 Rh 抗原起反应的天然抗体。Rh 阴性的受血者第一次接受 Rh 阳性的血液,不会发生凝集反应。但输入 Rh 阳性血液后,可使 Rh 阴性受血者产生 Rh 抗体,以后再输入 Rh 阳性血液时会发生凝集反应。



表 11-0-2 ABO 血型正反定型试验

正定型(检测抗原) 红细胞标本+抗体试剂		反定型(检测抗体) 血清标本+红细胞试剂		血型
抗-A	抗-B	A 细胞	B 细胞	
O	O	+	+	O
+	+	O	O	AB
+	O	O	+	A
O	+	+	O	B

思路 2：交叉配血试验(图 11-0-2)：是检测患者与献血员血液间是否有相对应的抗原、抗体存在的试验,目的是检测血液的不配合以及发现有临床意义的不规则抗体。交叉配血试验包括主侧交叉配血(供者红细胞+受者血清)和次侧交叉配血(受者红细胞+供者血清)。输血前受血者必须与献血者进行交叉配血,用于交叉配血的受血者血液标本应该是抽取后不超过 3 天的,不能用陈旧血液进行交叉配血。

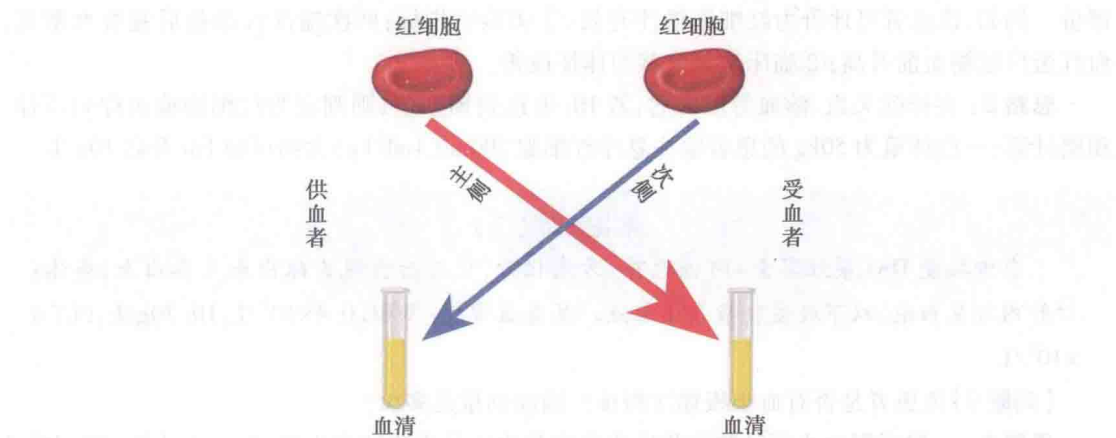


图 11-0-2 交叉配血试验

思路 3：血制品的领取和核查：①科室医护人员到输血科领血时,与输血科人员共同查对《临床输血申请单》、交叉配血报告单、血袋标签(图 11-0-3)和血液外观,双方核对无误后签字发血;②血制品到科室后,由两名医护人员再次逐项核对供血是否符合《临床输血申请单》要求;③输血时,由两名医护人员带病历共同到患者床旁,核实受血者信息并执行输血医嘱。



图 11-0-3 血袋标签(标签内容包括:供血机构名称及许可证号、供血者姓名/条形码编号、血型、血液品种、容量、采血日期及时间、有效期及时间、血袋编号/条形码、储存条件等)

学习
笔记



病史记录(一)

患者输入 O 型(RhD 阳性)红细胞悬液 400ml,输血前予以盐酸异丙嗪 12.5mg 肌肉注射,输血过程中呼吸、血压平稳,无发热、皮肤瘙痒、尿色改变等表现。输血后 24 小时查血常规示 Hb 70g/L, HCT 0.216, 头昏、乏力症状改善,无胸闷、心悸等,复测心率 95 次/分。

【问题 7】输血过程中有哪些注意事项?

思路 1: 输血过程应严格遵守无菌技术原则和输血技术规范,还需要注意:①输血前后及输入两袋血液之间用生理盐水冲洗输血管道;②血液内不可随意加入其他药品,以免血液变质,如需稀释只能用生理盐水;③输血过程中应先慢后快,再根据病情和年龄调整输注速度。

思路 2: 输血过程中应密切观察受血者反应,包括神志、体温、呼吸、脉搏、血压、尿液颜色及病情变化。如出现异常情况时,要减慢或停止输血,用生理盐水维持静脉通道,及时检查、治疗和抢救,并查找输血反应的原因。

【问题 8】输血后如何进行临床输血有效性评价?

思路 1: 临床输血有效性评价是指医师在每次实施输血(<24 小时多次输血,按 1 次计算)后 24~48 小时须对患者临床输血有效性作评价,通过实验室指标改善、临床症状与体征改善作评价。例如,该患者可评价为红细胞输注有效:①实验室指标:两次输注红细胞后复查血常规,血红蛋白较输血前升高;②临床缺氧症状与体征改善。

思路 2: 在排除失血、溶血等原因后,若 Hb 未达到预期值,则判定为红细胞输血疗效不佳。粗略计算:一般体重为 50kg 的患者输注悬浮红细胞 200ml(4ml/kg)大约可使 Hb 升高 10g/L。

病史记录(二)

患者接受 DA(柔红霉素+阿糖胞苷)方案化疗,化疗后出现牙龈出血及鼻出血,查体:口腔内可见血疱,双下肢皮肤散在出血点。复查血常规:WBC $0.4 \times 10^9/L$, Hb 70g/L, PLT $4 \times 10^9/L$ 。

【问题 9】该患者是否有血小板输注指征? 输注剂量是多少?

思路 1: 一般根据血小板计数和临床出血症状决定是否输注血小板:血小板计数 $>50 \times 10^9/L$ 一般不需输注;血小板数在 $(10 \sim 50) \times 10^9/L$ 之间根据临床出血情况决定,可考虑输注;血小板计数 $<10 \times 10^9/L$ 应立即输血小板防止出血。该患者血小板计数 $<5 \times 10^9/L$,有皮肤黏膜出血等表现,为防止严重出血,尤其是重要脏器出血,应该输血小板。

思路 2: 血小板的制备方法有两种:①机采法,利用血细胞分离机从单一供血者一次采集足量的血小板,是目前临床使用的主要血小板制品,机采血小板每袋(一个治疗剂量)的血小板含量应 $\geq 2.5 \times 10^{11}$,成人一般每次输注 1 袋;②手工法:由全血手工分离浓缩获得,一个单位(由 200ml 全血制成)浓缩血小板约含 2×10^{10} 个血小板,一般按 2 单位/10kg 输注。

思路 3: 血小板的输注剂量取决于患者的血小板计数、预期达到的血小板数以及临床情况。粗略计算:一般体重为 50kg 的患者输注一个治疗剂量的机采血小板,可使血小板计数升高 $(20 \sim 40) \times 10^9/L$ 。该患者目前 PLT $4 \times 10^9/L$,无严重出血及 DIC 等表现,可输注一个治疗剂量的机采血小板,然后再复查血小板,观察出血相关的临床症状及体征,以评估输血小板的疗效。

知识点

其他常用血液成分的输注指征

新鲜冰冻血浆(FFP):含有全部凝血因子,-20℃以下可保存 1 年,用于各种原因(先天性、后天获得性、输入大量陈旧库血等)引起的多种凝血因子 II、V、VII、IX、X、XI 或抗凝血



酶Ⅲ缺乏、并伴有出血表现时输注。

新鲜液体血浆(FLP):含有新鲜血液中全部凝血因子,保存期仅24小时,用于补充多种凝血因子(特别是Ⅷ因子)缺陷及严重肝病患者。

普通冰冻血浆(FP):FFP保存1年后即为FP,-20℃以下可保存4年,主要用于补充稳定的凝血因子和血浆蛋白。

冷沉淀:主要用于儿童及成人轻型甲型血友病,血管性血友病,纤维蛋白原缺乏症及因子Ⅷ缺乏症患者。严重甲型血友病需加用Ⅷ因子浓缩剂。

机器单采浓缩白细胞悬液:主要用于中性粒细胞缺乏(中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$)并发细菌感染且抗生素治疗难以控制者,充分权衡利弊后输注。

病史记录(三)

患者输注一个治疗剂量的O型机采血小板,输注前盐酸异丙嗪12.5mg肌肉注射预防过敏。患者在输注血小板20分钟后出现畏寒、发热,体温39℃,伴恶心,无皮肤瘙痒、呼吸困难,无腰痛及尿色改变等,查体:神志清楚,测血压125/80mmHg,HR 96次/分。

【问题10】该患者出现发热的原因可能有哪些?

思路1:非溶血性发热反应:患者在输血后20分钟出现发热,无血压下降,既往有多次输血史,首先考虑非溶血性发热反应。非溶血性发热反应属于血液成分引起的免疫反应,过去多认为系致热原引起,目前观点认为发热主要原因是多次输入HLA不相合的白细胞、血小板,或者由于妊娠,使体内产生抗白细胞或血小板抗体引起的免疫反应所致。约占全部输血反应的50%,一般发生于输血15分钟至2小时,突然发热、畏寒、寒战,体温38~41℃,部分患者可伴头痛、恶心、呕吐,血压多无变化。

思路2:细菌污染反应:大多由于采血或保存血液过程受污染,或供血者系菌血症患者所致。临床表现与输入细菌的种类、毒性、输入量和受血者的抵抗力有关。轻者以发热为主,易被误认为发热反应;重者于输血时或输血数分钟后发生寒战、高热、烦躁、呼吸困难,有的患者有腹痛、腹泻、恶心、呕吐,甚至发生休克、急性肾衰竭及DIC。怀疑细菌污染反应时应立即抽取患者血标本进行细菌培养及药敏试验,并将输血器械、剩余血液与输血时所用补液均行涂片染色检查、细菌培养及药敏试验。

思路3:原发病引起的发热:患者为白血病化疗后骨髓抑制期,粒细胞缺乏期易并发感染,患者可能仅表现为发热,而其他感染相关症状并不明显,应积极寻找病原学依据,必要时应用抗生素。

思路4:轻症溶血性输血反应:溶血反应是指输入的红细胞(少数为受血者的红细胞)在受血者体内发生异常破坏而引起的反应,症状轻重因输入血量、抗体效价及溶血程度而异。轻症者有时难与发热反应鉴别,除发热外仅有短暂血红蛋白尿,或显示输血疗效不佳。

【问题11】针对该患者应该采取哪些诊治措施?

(1)减慢输血速度,反应严重时中止输血。反应较重者将剩余血送输血科和检验科进行检验,复查血型、交叉配型和病原学检查。

(2)适当使用解热镇痛药,必要时可静脉用糖皮质激素(如地塞米松)。

(3)密切观察病情变化,监测体温、血压、脉搏。

(4)如发热时间较长,应抽血送培养,以排除污染性输血反应的发热,并适当应用抗生素。

(5)应用白细胞过滤器去除白细胞,可减少发热反应。如已明确患者体内有HLA抗体,可通过HLA配型来筛选献血者。

【问题12】除发热外,还有哪些常见的输血不良反应?



输血不良反应是指在输注血液制品的过程中或输注后,受血者发生了与输血相关的新的异常表现或疾病。输血不良反应发生率可达1%~10%。输血反应可分为急性与慢性两种,在输血当时和输血24小时内发生的为急性输血反应(即发型),在输血后几天甚至几个月发生者为慢性输血反应(迟发型)(表11-0-3)。

表 11-0-3 输血不良反应的分类

急性输血反应(即发型)	免疫性	溶血反应、非溶血性发热反应、过敏反应、输血相关性肺损伤等
	非免疫性	细菌污染与感染性休克、循环超负荷与充血性心力衰竭、空气栓塞、输入大量库存血导致的枸橼酸盐中毒等
慢性输血反应(迟发型)	传播性	输血传播性肝炎、AIDS、梅毒、疟疾等
	非传播性	迟发性溶血反应、输血后紫癜、输血相关的移植物抗宿主病(TA-GVHD)、输血后铁超负荷等

病史记录(四)

患者经DA方案诱导化疗缓解,行大剂量阿糖胞苷方案巩固治疗3个疗程后,行异基因外周血造血干细胞移植,供体为其胞弟(HLA配型10个位点全相合,血型B型、RhD阳性)。输注供体外周血干细胞前静脉推注地塞米松10mg,输注过程中监测血压、呼吸、心率、体温均无异常。输注结束后1小时患者解酱油色尿1次,无发热、寒战、心悸、胸闷、腰背疼痛等,测血压正常,查尿常规示血红蛋白尿、尿原阳性,予以呋塞米利尿、碳酸氢钠碱化尿液以及补液等治疗,其后尿色均正常。输注24小时和48小时后复查尿常规示血红蛋白及尿胆原阴性,抽血查血红蛋白无明显下降,胆红素无增高,肾功能正常,乳酸脱氢酶轻度增高(311U/L)。

【问题13】该患者是否发生了溶血反应?

思路1:溶血反应是由于供受者血型抗原抗体不合引起的,包括ABO血型不合、Rh血型不合等。溶血反应的严重程度取决于输入不相容红细胞的量、抗原及抗体特性、血浆中抗体效价和激活补体的能力等。溶血反应按其发病缓急,分为急性溶血性输血反应和迟发性溶血反应(又称慢性溶血)。ABO血型不合主要导致急性溶血,即使输注5~10ml异型血也可能引起严重溶血。Rh血型不合(Rh阴性患者接受Rh阳性血)可导致急性溶血或迟发性溶血反应。

思路2:临床特点。

(1)急性溶血反应常发生于输血24小时内,多在输血后立即发生。表现为发热、寒战、心率增快、呼吸苦难、头痛、烦躁焦虑、腰背疼痛、血红蛋白尿,严重者出现休克、肾衰竭和DIC等。

(2)迟发性溶血反应通常于输血后2~21天内发生,多半在输血后3~7天出现,溶血主要发生在血管外,也可有血管内溶血。主要表现为发热、血红蛋白下降、血浆胆红素升高(以游离胆红素增高为主),少数可出现血红蛋白尿、寒战、腰痛、急性肾衰竭等。

思路3:干细胞表面不表达ABO血型,ABO血型不合并不影响造血干细胞的植活。但是ABO血型不合移植在输干细胞采集物和血液制品时,由于含有不同血型的红细胞或凝集素,有发生溶血反应的可能。外周血来源的干细胞由血细胞分离机采集获得(图11-0-4),采集物中红细胞残存量较少,引起急性溶血反应的几率相对较低。而直接抽取骨髓获得的干细胞采集物中红细胞含量相对较高,需要通过羟乙基淀粉、甲基纤维素等方法去除红细胞,以降低溶血的发生率。

思路4:该患者进行了HLA相合的同胞供体移植,输注了ABO血型不合的供体外周血干细胞



胞采集物,尽管由血细胞分离机采集的干细胞中红细胞残存量较少,但是患者还是出现了酱油色尿,尿常规示血红蛋白尿、尿原阳性,但血红蛋白无明显下降,胆红素无增高,因此考虑为程度较轻的急性血管内溶血。

思路5: 输注血型不合干细胞采集物前,应常规水化和碱化尿液,预防溶血反应所致的肾损伤。



图 11-0-4 血细胞分离机采集外周血干细胞

【问题 14】如发生急性溶血性输血反应时应该进行哪些实验室检查?

(1)核对信息:核对患者及供血者各种记录,特别注意血型、配血试验单及血袋号码等有无差错。

(2)留取标本:将输血器械及剩余血液、新鲜的尿样及从另一只手臂采集的血标本(1份抗凝,1份不抗凝)送输血科和检验科。

(3)重复 ABO 血型鉴定和交叉配血试验:对患者输血前后的血标本、献血者留样血标本与血袋残余血进行血型鉴定与交叉匹配试验。

(4)测定游离血红蛋白含量:立即采集患者抗凝血标本分离血浆,观察血浆颜色,并行游离血红蛋白含量测定。

(5)Coomb 试验:取输血后患者血标本中红细胞进行直接抗人球蛋白试验,倘若阳性表明有血型不合输血的可能性。

(6)尿血红蛋白测定:观察输血后每次尿标本,行尿血红蛋白测定,血红蛋白尿可仅见于输血后第 1 次尿液。

(7)其他:检测患者血清间接胆红素、血浆结合珠蛋白、尿含铁血黄素;血常规、网织红细胞;监测肾功能、血气分析;如怀疑 DIC 可能,应查 PT、APTT、纤维蛋白原等凝血指标;对血袋剩余血制品进行直接涂片染色细菌检查及细菌培养,以排除细菌污染可能。

【问题 15】如发生急性溶血性输血反应该如何救治?

(1)立即停止输血:更换全部输血器,保持静脉通路通畅,保持呼吸道通畅,严密观察血压、脉搏、呼吸与尿量等。

(2)预防急性肾衰竭:①碱化尿液,静脉滴注 5% 碳酸氢钠溶液,每次 125 ~ 250ml,直至尿 pH 达 8 ~ 9;②尽快补充血容量:根据尿量与尿色快速补液(如输注生理盐水、平衡液等),注意维持水电解质平衡;③在保持血容量及血压稳定前提下可使用利尿剂(如呋塞米),维持尿量 100ml/h,



倘若经上述处理仍然少尿或无尿者,可行血液透析等。

(3)抑制体内抗原抗体反应:使用大剂量肾上腺皮质激素,可选用甲泼尼龙或地塞米松。

(4)抗休克:保持血容量和血压稳定,可选用多巴胺升压。

(5)预防及纠正 DIC:监测凝血状态,适时使用肝素或低分子肝素。

(6)当溶血原因还未查明时,不应再冒险输血;如原因查明,可根据患者血红蛋白情况,给予输注悬浮红细胞。倘若 ABO 溶血,应选用 O 型洗涤红细胞或悬浮红细胞输注;输注血浆制剂,应给予输注 AB 型血浆、AB 型冷沉淀。倘若 RhD 溶血,可选用 RhD 阴性 ABO 血型与患者同型悬浮红细胞输注。

(7)严重病例应尽早进行血浆置换治疗。

病史记录(五)

患者行异基因外周血干细胞移植后+5 天进入粒细胞缺乏期,应用粒细胞集落刺激因子皮下注射,+9 天血小板最低降至 $5 \times 10^9/L$,输注过滤机采血小板 10 单位,输注前盐酸异丙嗪 12.5mg 肌肉注射,输注 10 分钟后患者诉皮肤瘙痒,无发热、寒战及呼吸困难等。查体:血压 130/85mmHg,颜面部及胸背部散在荨麻疹,两肺呼吸音清,未闻及哮鸣音,心率 92 次/分,律齐。予以地塞米松 5mg 静脉推注后皮疹逐渐消退。

【问题 16】患者出现皮疹的原因可能有哪些?

思路 1:过敏反应:该患者在输血小板 10 分钟后出现皮肤瘙痒伴皮疹,无发热、寒战、腰痛、呼吸困难等,首先考虑为过敏反应。过敏反应是较常见的输血反应,发生率为 1%~3%,多见于过敏体质的受血者,对供血者血浆含有的变性蛋白或致敏物质等过敏,少数缺乏 IgA 患者多次输血后产生抗 IgA 抗体,可引起过敏反应。症状轻者仅有皮肤红斑、荨麻疹、发热、关节痛,数小时消退;重者可有血管神经性水肿、喉头水肿、支气管哮喘、呼吸困难,甚至过敏性休克。

思路 2:输血相关性移植物抗宿主病(TA-GVHD):是指免疫缺陷或免疫受抑患者不能清除输入血液中的具有免疫活性的淋巴细胞,使其在体内植活增殖,对患者的组织器官进行免疫攻击和破坏而引起的一种输血并发症。多发生于输注后 1~2 周,临床表现较为复杂,主要受损的靶器官是皮肤、肠道、肝脏和骨髓细胞,可表现为皮疹、腹痛、腹泻、肝大、肝功能异常、全血细胞减少等。TA-GVHD 用糖皮质激素或免疫抑制剂治疗疗效不佳,死亡率高达 90% 左右,是最为严重的输血并发症之一,因此应注重预防。预防措施:尽量避免输注亲属血;对于免疫功能缺陷患者,尤其是在造血干细胞移植过程中,输血前血液制品经 γ 射线辐照,或用物理方法(如白细胞滤器)去除白细胞。

【问题 17】过敏反应应该如何防治?

思路 1:过敏反应的预防:①有过敏史的受血者,在输血前 30 分钟口服或肌肉注射异丙嗪 12.5~25mg,也可用糖皮质激素;②不采用有过敏病史的供血者;③体内有 IgA 抗体的受血者,可输洗涤红细胞。

思路 2:发生过敏反应的处理:①轻度过敏反应时应减慢输血速度,酌情选用抗组胺药(苯海拉明、异丙嗪)或糖皮质激素(氢化可的松或地塞米松);②重度过敏反应立即停止输血,保持静脉通道通畅;有支气管痉挛者应皮下注射 0.1% 肾上腺素 0.5~1.0ml,严重者可静脉注射氢化可的松或地塞米松;喉头水肿应立即行气管插管或气管切开,以免窒息;有过敏性休克者予抗休克治疗。



病史记录(六)

患者在移植术后+13 天中性粒细胞 $>0.5 \times 10^9/L$, +14 天血小板 $>20 \times 10^9/L$, +15 天骨髓形态学示造血细胞增生活跃, 单核苷酸多态性(SNP-PCR)检测嵌合率示供体型 99.28%。移植术后+60 天血型鉴定示血型转为供者型(B 型)。移植后+180 天复查血常规及骨穿结果正常, SNP-PCR 示供体型 99.86%。

【问题 18】异基因造血干细胞移植后的患者输血有哪些特殊性?

思路 1: 移植预处理会造成骨髓抑制、全血细胞减少, 因此移植过程中输注有效血液成分是不可缺少的支持治疗。输血会增加急性移植物抗宿主病的风险, 移植术后患者存在免疫抑制, 输血还可能诱发 TA-GVHD, 因此应对血液制品进行白细胞过滤或辐照。

思路 2: 对于 ABO 血型不合的异基因造血干细胞移植患者, 输血应根据血型相合和相容的输血原则, 在移植的不同阶段选择合适的血液成分, 以避免溶血性输血反应和无效输血的发生。

思路 3: 移植患者输注血小板时, 通常采用机采血小板, 一般不输注手工分离的血小板。患者反复输注血小板增加了产生 HLA 抗体和血小板特异性抗体的几率, 可能导致血小板输注无效。目前临床多使用白细胞过滤器去除血小板中的白细胞, 降低 HLA 抗体引发的同种免疫。如检测出 HLA 抗体, 应当输注 HLA 相合的血小板。

知识点

大量输血的并发症

大量输血是指 24 小时内输库存血量相当于患者的总血容量。常见的不良反应有下列几种:

1. 循环超负荷 短时间内输入大量血液使血容量急剧增加, 加重心脏负担, 可发生充血性心力衰竭和肺水肿, 尤其是血红蛋白含量在 $60g/L$ 以下的慢性贫血患者、年老体弱以及心脏病患者。

2. 凝血异常 由于库存血中血小板破坏、凝血因子减少和纤溶酶激活等因素影响凝血功能, 表现为皮肤紫癜、鼻出血、血尿、外科手术野渗血等。因大量输血引起凝血异常者, 可适当输注新鲜冰冻血浆和血小板等。

3. 枸橼酸中毒 大量输入枸橼酸盐保存的血液有可能发生枸橼酸盐中毒, 使血清游离钙下降, 表现为手足搐搦、血压下降、心律失常, 甚至出现心室颤动甚至停搏。预防措施是每输入 $1000ml$ 血应静脉推注 10% 葡萄糖酸钙 $10ml$ 。

4. 高钾血症 长期库存血细胞内的钾离子释放至血浆, 且血浆钾离子浓度随保存时间延长而逐渐上升。高血钾可引起致命性的心律失常, 应按高血钾处理原则予以积极救治。对大量输血患者, 尤其是肾功能欠佳、尿量偏低者, 更应警惕, 需要大量输血时应选用比较新鲜的血, 必要时可输注洗涤红细胞。

(王健民)

参考文献

1. 中华人民共和国卫生部. 临床输血技术规范[2000], 卫医发字 184 号.
2. 刘景汉, 汪德清, 兰炯采. 临床输血学. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
3. 张之南, 郝玉书, 赵永强, 等. 血液病学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
4. 临床输血规范流程协作组. 溶血性输血反应与细菌性输血反应处置流程. 中国输血杂志, 2012, 25(9): 824-825.
5. 伍伟健, 田兆嵩. 临床输血应遵循的基本程. 中国输血杂志, 2008, 21(3): 226-231.



6. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB*. Annals of Internal Medicine, 2012, 157(1): 49-58.
7. Szczepiorkowski ZM, Dunbar NM. Transfusion guidelines: when to transfuse// Zbigniew M. Szczepiorkowski. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013: 638-644.

第十二章 临床技能

第一节 骨髓穿刺术和活检术

一、骨髓穿刺术

(一) 适应证

1. 各种血液系统疾病、遗传代谢性疾病以及细菌、寄生虫等病原体感染的诊断和鉴别诊断,如不明原因的红细胞、白细胞、血小板增多或减少及形态学异常,长期发热和肝、脾、淋巴结肿大原因待查等。
2. 病情评估和治疗效果评价,如了解淋巴瘤患者有无骨髓侵犯,急性白血病患者治疗后需定期行骨髓穿刺检查,判断白血病细胞是否得到有效清除等。
3. 采集骨髓捐献者的骨髓。
4. 了解其他实体瘤有无骨髓转移。

(二) 禁忌证

无绝对禁忌证,相对禁忌证有:

1. 穿刺部位感染。
2. 有严重的凝血功能障碍(血友病等)。
3. 晚期妊娠的女性慎做骨髓穿刺。
4. 小儿或有精神疾病等不能合作者不宜做胸骨穿刺。

(三) 术前准备

1. 向患者本人和(或)法定代理人说明穿刺的目的、简单的操作过程和可能风险,做好思想工作,取得知情同意并在知情同意书上签字。
2. 核对患者姓名,查阅病历及相关辅助检查资料,充分了解患者病情。
3. 器材 无菌骨髓穿刺包、消毒用品、2%利多卡因、无菌棉签、5ml 及 20ml 注射器、纱布以及胶布等。有特殊检查项目者应与实验室联系,明确收集标本的正确方法,备好相应的试管、培养瓶等,并由专职人员或骨髓移植专业人员负责骨髓标本的转运和处理。
4. 术者、助手 洗手,戴好口罩、帽子。

(四) 操作步骤和方法

1. 穿刺部位选择

(1) 髂前上棘:常取髂前上棘后上方 1~2cm 处作为穿刺点,此处骨面较平坦,容易固定,操作方便安全。

(2) 髂后上棘:位于骶椎两侧、臀部上方骨性突出部位,最安全,也是最常用的穿刺部位。

(3) 胸骨柄:此处骨髓含量丰富,当上述部位穿刺失败时,可作胸骨柄穿刺,穿刺点宜取胸骨中线相当于第 2 肋间处。但此处骨质较薄,其后有心房及大血管,严防穿透发生危险,较少选用。

(4) 腰椎棘突:腰椎棘突突出处,极少选用。

2. 体位 髂后上棘穿刺时取俯卧位或侧卧位。胸骨及髂前上棘穿刺时取仰卧位。腰椎棘突穿刺时取坐位或侧卧位。



3. 常规消毒皮肤,自内向外进行,消毒范围直径约15cm。打开骨穿包,戴无菌手套,检查物品是否齐全,取无菌干燥注射器接穿刺针座,试抽吸,确认连接处无漏气。铺消毒洞巾。

4. 麻醉 麻醉前术者与助手共同核对麻醉药品一次。先用2%利多卡因皮下注射,做1个皮丘,然后逐层对皮下和深层组织浸润麻醉直至骨膜,在此位置用针头反复穿刺周围骨膜,使麻药浸润范围直径约为2cm,然后拔针,用纱布轻压片刻。对特别敏感的患者,术前可给予抗焦虑药或镇静药。

5. 调整骨髓穿刺针长度(髂骨穿刺约1.5cm,肥胖者可适当放长,胸骨柄穿刺约1.0cm),以左手拇、示指固定穿刺部位皮肤,右手持骨穿针于垂直骨面刺入(若为胸骨柄穿刺,穿刺针与骨面成 $30^{\circ}\sim 40^{\circ}$ 角斜行刺入),当骨穿针接触到骨质后则左右旋转,缓缓钻刺骨质,当感到阻力消失,且穿刺针已固定在骨内时,表示已进入骨髓腔。

6. 拔出针芯,接上20ml干燥注射器(注射器内预留2~3ml空气),用适当力度缓慢抽吸,可见少量红色骨髓液进入注射器内,骨髓液抽吸量以0.1~0.2ml为宜,取下注射器,插回枕芯,将骨髓液推于玻片上,由助手迅速制作涂片5~6张,送检细胞形态学及细胞化学染色检查。如需作细胞遗传学、免疫分型、骨髓培养等特殊检查,再接上注射器,反复多次抽吸骨髓液各2~3ml,注入预先备好的试管或培养瓶内送检。

7. 如未能抽得骨髓液,可能是针腔被皮肤、皮下组织或骨片堵塞,也可能是进针太深或太浅,针尖未在髓腔内,此时应重新插上针芯,稍加旋转或再钻入或再退出少许,拔出针芯,如见针芯上带有血迹,再行抽吸可望获得骨髓液。

8. 抽吸完毕,插入针芯,轻微转动拔出穿刺针,立即覆盖消毒纱布,稍加按压几分钟,用胶布加压固定,对有凝血功能障碍或血小板减少、尤其具有潜在出血倾向的患者,需延长加压止血时间10~25分钟。

9. 嘱患者穿刺处保持干燥3天。

10. 清洁穿刺场所,整理物品,放至指定地点。送检标本,并书写穿刺记录。

(五) 注意事项

1. 术前应常规行凝血时间、血小板等检查,熟悉患者病情,严格掌握适应证和禁忌证。

2. 严格执行无菌操作,防止发生骨髓炎。

3. 穿刺针进入骨质后避免摆动过大,以免折断。胸骨柄穿刺不可垂直进针,不可用力过猛,以防穿透内侧骨板。

4. 注射器与穿刺针必须干燥,以免发生溶血。

5. 抽取骨髓作细胞形态学检查时,抽吸量不宜过多,防止骨髓液稀释,涂片要迅速,用力均匀,以免凝固。玻片干净,不能用手指触摸表面,同时需作周围血涂片,作为对照。

6. 穿刺时应注意观察患者反应,如发现患者面色紧张、大汗淋漓、脉搏快等,应立即停止操作,并作相应处理。

7. 术后嘱患者适当限制肢体活动,静卧休息。密切观察穿刺部位有无红、肿、热、痛或出血倾向,并注意有无发热、下肢麻木等其他可能并发症的出现。

二、骨髓活检术

(一) 适应证

1. 骨髓涂片检查仍不能明确诊断者。

2. 抽不出骨髓(干抽)疑骨髓纤维化等。

(二) 禁忌证、术前准备和注意事项

无菌骨髓活检针,10%甲醛固定液小瓶。其他同骨髓穿刺术。

(三) 操作步骤和方法

1. 穿刺部位一般取髂后或髂前上棘。



2. 体位、消毒、麻醉同骨髓穿刺术。
3. 术者先将活检针的针芯插入针套内,左手固定皮肤右手执活检针于骨面垂直旋转进针,穿刺针达骨皮质部能固定不倒即可,拔出针芯,接上接柱,再插入针芯,按顺时针方向一边旋转一边缓慢进针约1cm,向后拔针数毫米,稍微改变方向后再次进针,顺时针转动针管使骨髓组织扭断,再以顺时针方向旋转拔出活检针,退出针管,用针芯轻轻从尾端推出组织块,放入固定液中送检。

(翟志敏)

第二节 腰椎穿刺术和鞘内注射

一、腰椎穿刺术

(一) 适应证

1. 诊断目的 脑脊液分析,用于中枢神经系统白血病、淋巴瘤,中枢神经系统炎症性疾病如脑炎、脑膜炎、脑血管意外如脑出血、脑梗死、蛛网膜下腔出血等的诊断与鉴别诊断。
2. 测定脑脊液压力 and 了解蛛网膜下腔是否阻塞。
3. 注射各种药物,如化疗药物、抗生素、激素等。椎管内注射造影剂进行脊髓造影,腰椎麻醉。

(二) 禁忌证

1. 颅内压明显增高 (如视神经乳头水肿、颅内占位尤其是后颅窝占位病变)。
2. 穿刺位置附近的感染 处于休克、衰竭或濒危患者。
3. 有凝血功能障碍 (血友病等)或严重血小板减少症伴有潜在出血可能。
4. 高位颈椎肿瘤。
5. 躁动不安不能配合者。

(三) 术前准备

1. 核对患者姓名,复习患者相关资料,如头部CT或MRI片、出凝血检查结果等。
2. 向患者本人和(或)法定代理人充分解释操作目的,相对安全性及少数可能出现的并发症等,获得知情同意后签字。
3. 器材 腰椎穿刺包,清洁试管3~5支,需作培养者准备培养瓶。治疗盘、无菌棉签和纱布、消毒剂、麻醉药、注射器、胶布等。
4. 术者、助手 洗手,戴好帽子、口罩。

(四) 操作步骤和方法

1. 体位 患者侧卧于硬板床上,紧靠床缘,背部与床面垂直,头向胸前屈曲,两手抱膝紧贴腹部,使躯干呈弓形;或由助手在术者对面用一手抱住患者头部,另一手挽住双下肢腘窝处并用力抱紧,使脊柱尽量后凸以增宽椎间隙,便于进针。
2. 穿刺部位选择 一般取3~4腰椎间隙为首选穿刺点,两侧髂嵴连线和脊柱正中线相交处为第3~4腰椎间隙。也可上移或下移一个椎体,即腰2~3或腰4~5椎间隙为穿刺点。
3. 自中线向两侧常规消毒皮肤直径约15cm,打开腰椎穿刺包,戴无菌手套,铺无菌洞巾,检查器械,如用针芯检查腰穿针是否存在缺陷等。2%利多卡因常规局部浸润麻醉至韧带。
4. 术者用左手固定穿刺点皮肤,右手持穿刺针沿棘间隙与脊背平面呈垂直方向缓慢刺入,针头略向头端倾斜,成人进针深度为4~6cm,儿童则为2~4cm。穿刺针刺入腰椎间隙进入椎管



时,依次穿过以下结构:皮肤、棘上韧带、棘间韧带、黄韧带、硬膜外腔、硬脊膜、硬膜下间隙、蛛网膜下腔,中途如触及骨质,可将针头稍稍退出,然后稍偏向头方再进针,当穿过黄韧带和硬脊膜时,可感到阻力消失有落空感。此时可将针芯缓慢抽出(以防脑脊液迅速流出,造成脑疝),即可见脑脊液流出。

5. 立即连接测压计,测量脑脊液压力,移去测压计,连续收集各2~4ml的脑脊液,做好标记,按检测目的分别行生化、常规、细菌培养等检查。侧位时正常脑脊液开放压为70~180mmH₂O,0.69~1.764kPa或40~50滴/分。若初压超过2.94kPa(300mmH₂O)时则不宜放液,仅留测压管内脑脊液。

6. 将针芯插入后拔出腰穿针,穿刺点稍加压止血,消毒后覆盖无菌纱布,胶布固定。

7. 术后患者去枕平卧4~6小时,穿刺处保持干燥3天。

8. 检查器械,放置指定地点。填写检验申请单,送检。书写腰穿记录。

(五) 注意事项

1. 严格掌握禁忌证,凡疑有颅内压升高患者,或处于休克、衰竭以及局部皮肤有炎症、出血倾向等病变者均禁忌穿刺。

2. 进针时必须把针芯放好,这一点非常重要,腰穿针前端的斜面尽可能平行于身体的纵轴,避免切断硬膜纤维,有助于降低“脊髓性头痛”的发生。

3. 穿刺时患者如出现呼吸、脉搏、面色异常等症状时,或者突然主诉感觉异常(麻木或下肢闪电样疼痛)应立即停止操作,并作相应处理。

4. 腰椎穿刺术可能会出现以下并发症,需严加注意和预防。

(1) 低颅压综合征:最常见的并发症(约为20%),多在术后24小时以内出现头痛,患者平卧时消失,坐起后加重,疼痛的特征是枕后搏动性疼痛,严重者伴有恶心呕吐或眩晕、昏厥,少数尚可出现意识障碍、精神症状、脑膜刺激征等,可持续1天至数天。其原因可能是因脑脊液骤降和穿刺部位持续渗漏所致,故应尽可能使用细针穿刺,术后去枕平卧(最好俯卧)6小时以上,增加液体摄入。

(2) 脑疝形成:很少发生,通常见于颅内压增高患者,可在穿刺当时或术后发生,需高度重视。

(3) 脊神经根痛、颅内感染和蛛网膜下腔出血等,极为少见,仍需注意。

二、鞘内注射术

(一) 适应证

1. 中枢神经系统血液肿瘤,如急性白血病患者中枢神经系统白血病的防治。

2. 颅内感染注射抗生素。

(二) 禁忌证

同腰椎穿刺术。

(三) 术前准备

药物准备,防治中枢神经系统白血病时一般为甲氨蝶呤10mg和(或)阿糖胞苷50mg用注射用水3ml稀释,地塞米松5mg。其他与腰椎穿刺术相同。

(四) 操作步骤和方法

1. 体位、穿刺部位选择、消毒、麻醉,以及进针方法、测压等均与腰椎穿刺术相同。

2. 移去测压管,如有检查需要,先收取或放出适量脑脊液标本,然后再等量转换性注入药液,如防治中枢神经系统白血病时,分别依次缓慢注射地塞米松及化疗药物,全部推注时间应不少于10分钟。

3. 注毕插入针芯,拔出穿刺针,常规消毒、覆盖穿刺点。嘱患者平卧4~6小时。



(五) 注意事项

向椎管内注射药物时,必须反复回抽脑脊液以不断稀释药物浓度,减少对局部神经组织的化学性刺激。其他同腰椎间盘突出术。

(翟志敏)

参考文献

1. 万学红,卢学峰.诊断学.北京:人民卫生出版社,2013:597-600.

中英文名词对照索引

B

- 白细胞减少症 (leukopenia) 32
爆米花样细胞 (popcorn cell) 100
鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤 (extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type, ENKTL) 130

D

- 单克隆 B 淋巴细胞增多症 (monoclonal B-cell lymphocytosis, MBL) 93
多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 136

F

- 范可尼贫血 (Fanconi anemia, FA) 20
非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 108

G

- 高嗜酸性粒细胞综合征 (hypereosinophilic syndrome, HES) 165
供者淋巴细胞输注 (donor lymphocyte infusion, DLI) 235
骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 4, 11, 32, 39
过敏性紫癜 (allergic purpura) 184

H

- 霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma, HL) 100

J

- 急性白血病 (acute leukemia, AL) 21
急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 72
急性髓细胞性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 50
急性移植抗宿主病 (acute graft versus host disease, aGVHD) 230
急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 66
急性造血功能停滞 (acute arrest of hemopoiesis, AAH) 21
假性血小板减少 (pseudothrombocytopenia,

PTCP) 179

巨幼细胞性贫血 (megaloblastic anemia, MA) 9

K

- 抗凝治疗 (anticoagulation therapy) 209
抗栓治疗 (antithrombotic therapy) 209
抗血小板治疗 (antiplatelet therapy) 209

L

粒细胞缺乏 (agranulocytosis) 32

M

- 慢性病贫血 (anemia of chronic disease, ACD) 5, 26
慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 92
慢性淋巴增殖性疾病 (chronic lymphoproliferative disease, CLPD) 92
慢性嗜酸性粒细胞性白血病 (chronic eosinophilic leukemia, CEL) 165
慢性髓性白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML) 85
弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 118
弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 199
免疫性中性粒细胞减少 (autoimmune neutropenias, AIN) 35

P

贫血 1

R

- 人类白细胞抗原系统 (human leukocyte antigen, HLA) 219
溶栓治疗 (thrombolytic therapy) 209

S

嗜酸性粒细胞增多症 (eosinophilia) 165

T

- 套细胞淋巴瘤 (mantel cell lymphoma, MCL) 118
特发性血小板减少性紫癜 (idiopathic



thrombocytopenic purpura, ITP) 178

X

先天性红细胞生成异常性贫血 (congenital

dyserythroid anemia, CDA) 4

血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) 172

血栓性血小板减少性紫癜 (thrombotic

thrombocytopenic purpura, TTP) 176

血小板聚集 (platelet aggregation) 173

血小板黏附 (platelet adhesion) 172

血友病 (hemophilia) 193

Y

易栓症 (thrombophilia) 207

原发免疫性血小板减少症 (immune

thrombocytopenia, ITP) 178

原发性骨髓纤维化 (primary myelofibrosis, PMF) 158

原发性血小板增多症 (essential thrombocythaemia, ET) 154

Z

再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA) 20

真性红细胞增多症 (polycythemia vera, PV) 148

阵发性睡眠性血红蛋白尿 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) 5

自身免疫性溶血性贫血 (autoimmune hemolytic anemia, AIHA) 11