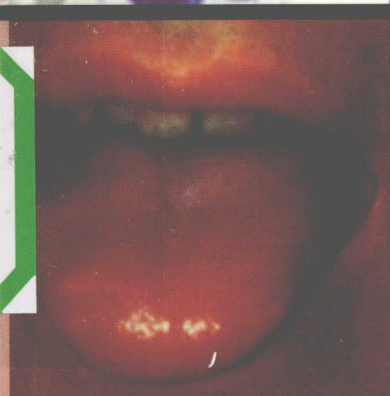
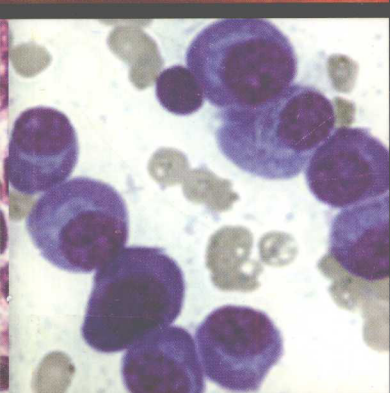
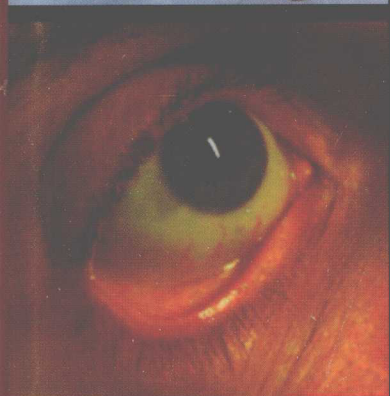
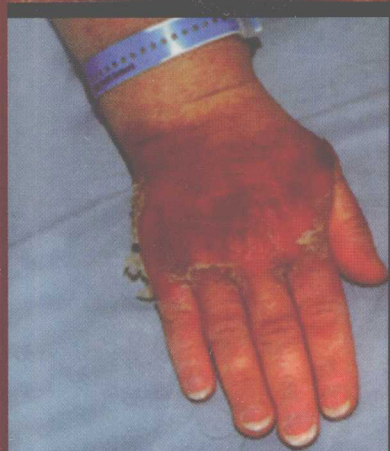


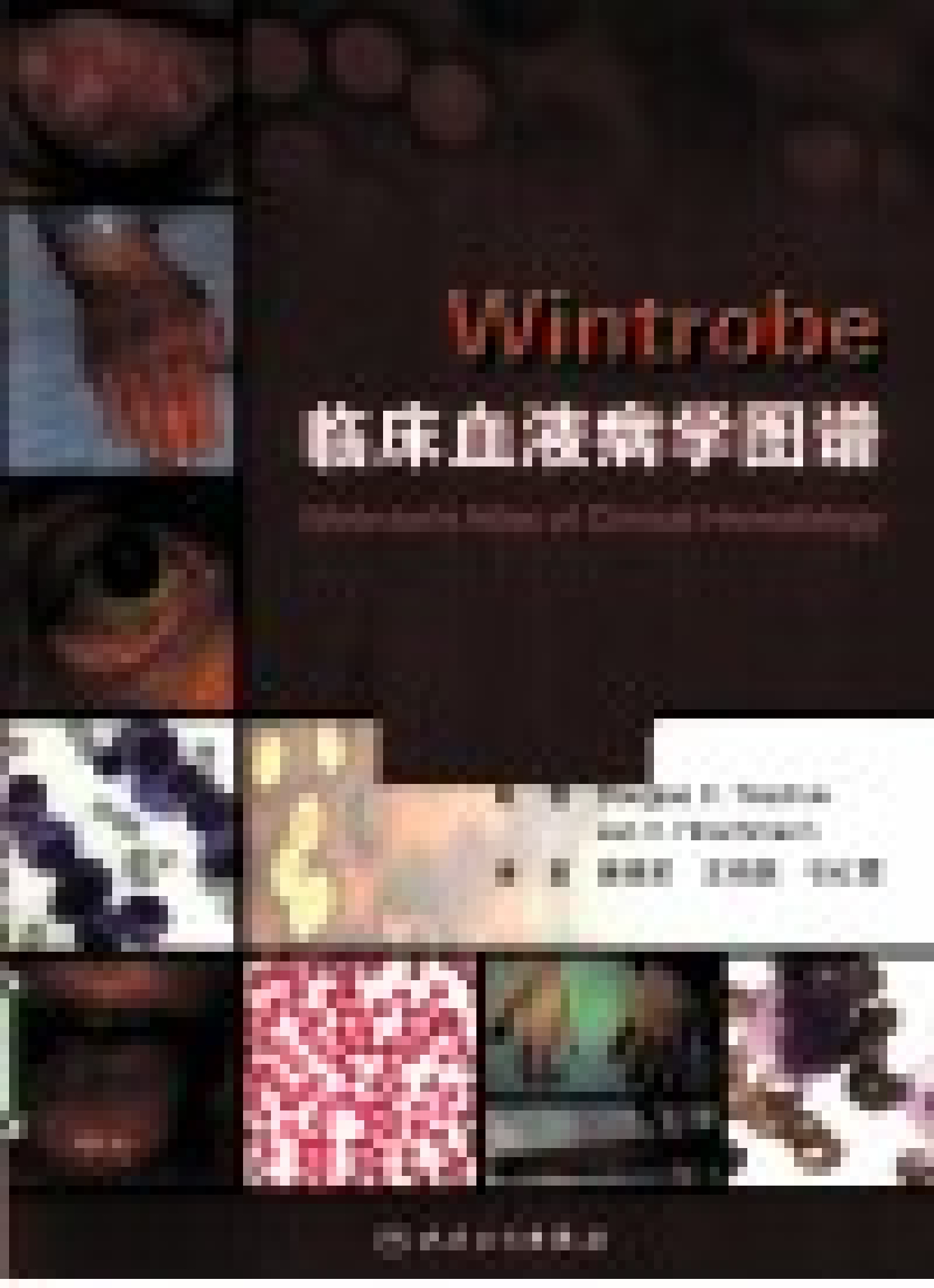
Wintrobe

临床血液病学图谱

Wintrobe's Atlas of Clinical Hematology

原著 Douglas C. Tkachuk
Jan V. Hirschmann

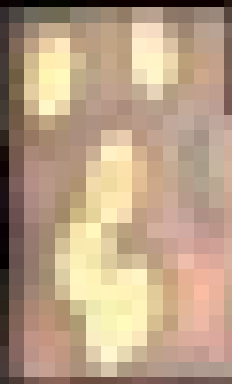
译者 黄晓军 主鸿鹄 石红霞



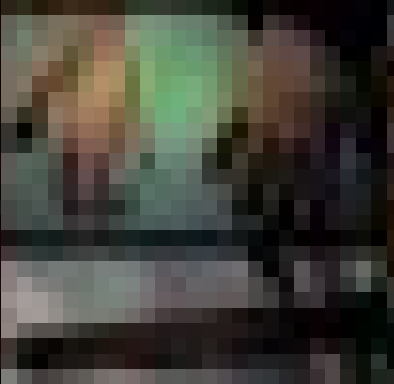
Switzerland

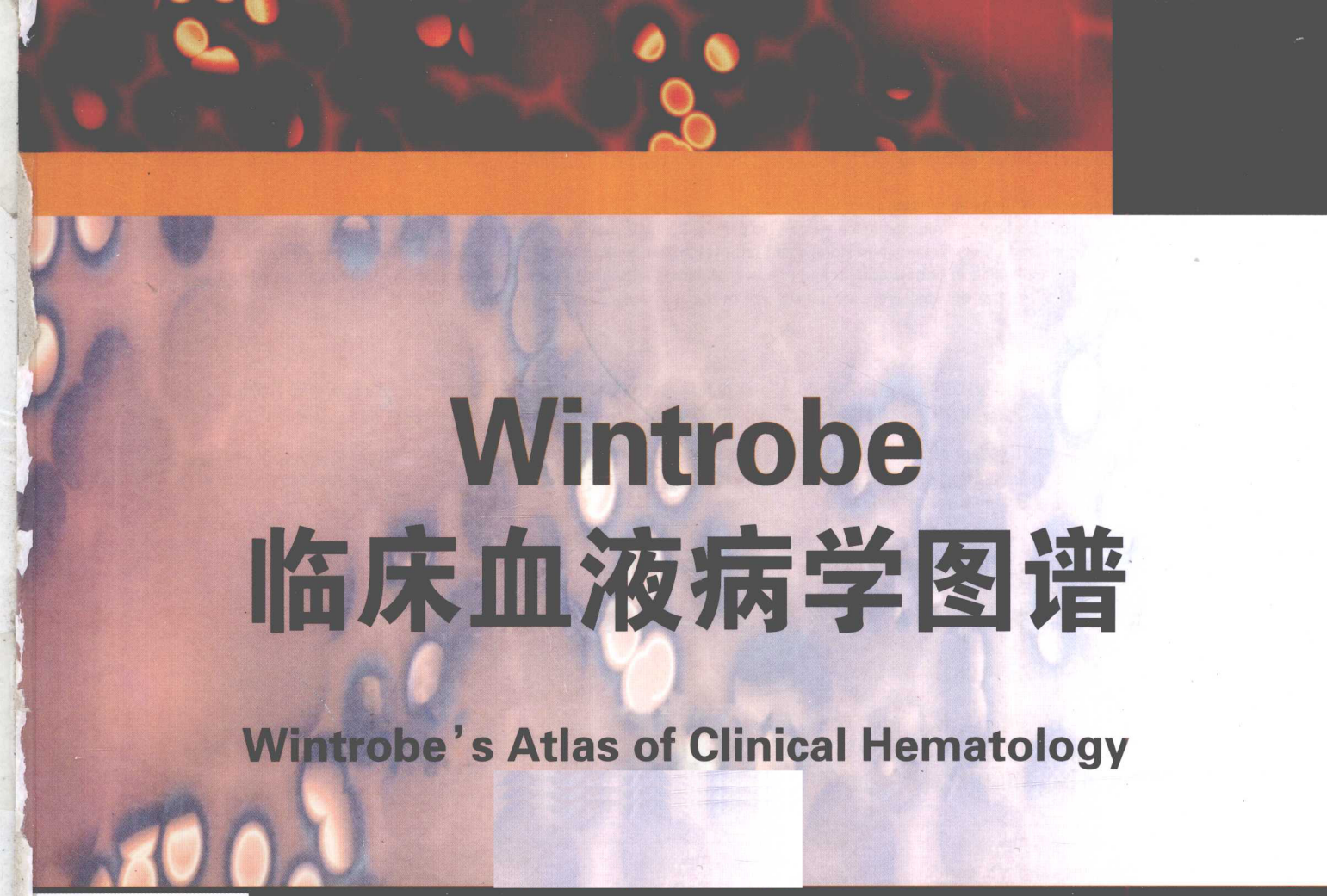
临床血液病学图谱

临床血液病学图谱



临床血液病学图谱



The background of the top half of the cover is a microscopic image of blood cells. It shows numerous red blood cells (erythrocytes) as small, orange-red discs and some white blood cells (leukocytes) with larger, pale nuclei. The overall color palette is dominated by reds, oranges, and purples.

Wintrobe 临床血液病学图谱

Wintrobe's Atlas of Clinical Hematology

原著 Douglas C. Tkachuk
Jan V. Hirschmann

译者 黄晓军 主鸿鹄 石红霞

人民卫生出版社

Wintrobe's Atlas of Clinical Hematology

©2007 by Lippincott Williams & Wilkins.

All rights reserved. This book is protected by copyright. No part of this book may be reproduced in any form or by any means, including photocopying, or utilized by any information storage and retrieval system without written permission from the copyright owner, except for brief quotations embodied in critical articles and reviews. Materials appearing in this book prepared by individuals as part of their official duties as U.S. government employees are not covered by the above-mentioned copyright.

Wintrobe临床血液病学图谱

中文版版权归人民卫生出版社所有。本书受版权保护。除可在评论性文章或综述中简短引用外，未经版权所有者书面同意，不得以任何形式或方法，包括电子制作、机械制作、影印、录音及其他方式对本书的任何部分内容进行复制、转载或传送。

敬告：本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确。但随着医学的发展，药物的使用方法随时可能改变。建议读者在使用本书涉及的药物时，认真研读使用说明，尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

图书在版编目 (CIP) 数据

Wintrobe临床血液病学图谱/黄晓军等译. —北京:
人民卫生出版社, 2010. 1
ISBN 978-7-117-12325-9

I. W… II. 黄… III. 血液病—图谱
IV. R552-64
中国版本图书馆CIP数据核字 (2009) 第195169号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

图字: 01-2007-2397

Wintrobe临床血液病学图谱

译者: 黄晓军 主鸿鹄 石红霞
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)
地址: 北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼
邮编: 100078
E-mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-67605754 010-65264830
印刷: 北京汇林印务有限公司
经销: 新华书店
开本: 889×1194 1/16 印张: 20.75
字数: 631千字
版次: 2010年1月第1版 2010年1月第1版第1次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-12325-9/R·12326
定价: 140.00元
版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394
(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

序 言

血液学是一门非常依赖图像的学科，检查病人、观察骨髓和其他组织样本、观察血片、分析最新技术如FCM提供的信息等均需要观察图像。本书的目的是提供清楚、准确、详细解释的图谱，帮助读者掌握正常人和各种血液病病人这些检查的结果。该书同时也对相关疾病的临床、诊断、病例生理学特征做了简述。书中的文字和相关图表并非对疾病做非常详细的一般性介绍而仅包含最重要的信息。如果读者对某些方面感兴趣可以参考《Wintrobe临床血液学》。鉴于本书目的是帮助读者学会如何诊断血液病，有关治疗方面的内容未予阐述。本书对象是所有对血液病感兴趣的读者，包括实验室技术人员、医学生、培训中的内科医生、肿瘤学和血液学工作者。我们希望专家们也能从该书中受益。正如Samuel Johnson所言：教育的核心是让人记住而非泛泛了解。

Douglas C.Tkachuk, MD,FRCPC,

Jan V.Hirschmann.MD.

撰稿人名單

Denis J. Bailey, MD, FRCPC

Pathologist
University Health Network
Assistant Professor
Department of Laboratory Medicine and Pathobiology
University of Toronto
Toronto, Ontario

David Barth, MD, FRCPC

Hematologist and Hematopathologist
Assistant Professor
Departments of Laboratory Medicine and Pathobiology
and Medicine
Hematology Division
University of Toronto
Toronto, Ontario

Kathy Chun, PhD, FCCMG

Director
Cytogenetics and Molecular Genetics
North York General Hospital
Genetics Program
Toronto, Ontario

William R. Geddie, MD, FRCPC

Cytopathologist
University Health Network
Assistant Professor
Department of Laboratory Medicine and Pathobiology
University of Toronto
Toronto, Ontario

Tracy I. George, MD

Associate Director
Hematology Laboratory
Stanford Hospital and Lucile Packard Children's Hospital
Assistant Professor of Pathology
Stanford University
Stanford, California

Franklin Goldberg, MD, FRCPC

Diagnostic Radiologist
St. Michaels Hospital
Assistant Professor
Department of Medical Imaging
University of Toronto
Toronto, Ontario

Jan V. Hirschmann, MD

Staff Physician
Seattle VA Medical Center
Professor
Department of Medicine
University of Washington
Seattle, Washington

Suzanne Kamel-Reid, PhD, ABMG

Director
Molecular Diagnostics
University Health Network
Professor
Department of Laboratory Medicine and Pathobiology
University of Toronto
Toronto, Ontario

Steven J. Kussick, MD, PhD

Director of Flow Cytometry
PhenoPath Laboratories
Seattle, Washington

Douglas C. Tkachuk, MD, FRCPC

Staff Pathologist
University Health Network
Associate Professor
Department of Laboratory Medicine
and Pathobiology
University of Toronto
Toronto, Ontario



第1章 贫血

1



第2章 急性白血病

47



第3章 骨髓增生异常综合征

93



第4章 慢性骨髓增殖性综合征

104



第5章 淋巴系统增殖性疾病

136



第6章 流式细胞术对血液病的诊断

210



第7章 细胞学和激光扫描细胞术

235



第8章 血液和骨髓显微镜形态学方法

268

贫血

世界卫生组织将贫血定义为成人血红蛋白减少，男性低于13g/dl（红细胞比容Hct 39%），女性低于12g/dl（Hct 36%）。非洲裔美国人的血红蛋白约低0.5g/dl。按照这个标准，老年人中贫血很常见，主要是因为这个人群中疾病更多，而不是正常衰老的表现。

轻度或隐匿性贫血通常无症状。但随着贫血加重，常表现为疲劳、倦怠。贫血时组织供氧减少或因为高心输出量性心衰可出现呼吸困难，而高输出量性心衰通常只会发生在红细胞比容降到20%的时候，或者患者有基础的心脏病。有冠状动脉疾病的患者可出现心绞痛发作或恶化。贫血严重时，脑供氧减少，会出现头晕、目眩和注意力下降。组织供氧减少会启动代偿机制：心动过速，心室收缩力增强，患者有时会感到心悸。

体检可能没有阳性体征，有时球结膜、手掌和面部苍白明显。肺动脉区可闻及收缩期杂音，其原因是血液粘稠度下降和通过瓣膜的血流增加。严重贫血时，视网膜检查可发现中心发白的火焰状或圆形出血（Roth斑）。有些患者出现视网膜前出血。视网膜静脉有时扭曲，可以出现棉绒斑，提示神经纤维层的梗死。血管缺血会导致蛋白样物质渗出而形成“硬性”渗出物。

贫血的分类系统既强调红细胞的大小，又包括红细胞数量减少的机制。从形态学上根据红细胞平均体积（MCV）将贫血分为三类：（1）正常细胞性贫血（MCV 80~100fl）；（2）大细胞性贫血（MCV >100fl）；（3）小细胞性贫血（MCV <80fl）。在某些疾病，红细胞大小可以变化很大。比如甲状腺功能低下时，红细胞可以是正细胞也可以

是大细胞。这种分类的优点是红细胞大小可以很快从自动血球分析仪上获得，并且引起小细胞和大细胞贫血的疾病不多，容易鉴别，而导致正细胞正色素性贫血的原因很多，也很复杂。

小细胞贫血是血红蛋白合成障碍性疾病，原因有铁缺乏、异常球蛋白合成、血红素和卟啉合成缺陷（如铅中毒和维生素B₆缺乏导致的铁粒幼细胞贫血）。小细胞贫血最常见的原因是铁缺乏。其次是慢性病贫血，约30%的病例出现小细胞增多，病理机制之一是骨髓中巨噬细胞中的铁转移到血浆中的数量减少。球蛋白合成异常导致的小细胞贫血包括地中海贫血和某些血红蛋白病，例如血红蛋白C和E。

大细胞贫血的发病机制：（1）DNA合成异常。主要由于叶酸和维生素B₁₂缺乏引起，导致骨髓中红系前体细胞异常变大（巨幼红细胞）。（2）遗传性DNA合成疾病或干扰DNA合成的药物。巨幼细胞贫血也常发生在骨髓增生异常综合征，这是因为异常造血干细胞克隆的扩增而导致红细胞成熟障碍。60%酗酒者可以发生巨幼红细胞增多，MCV通常在100~110fl之间，但没有典型的贫血表现，原因是酒精本身对骨髓的直接作用而非叶酸或维生素B₁₂缺乏。巨幼红细胞增多也可以因出血或溶血而导致的幼稚红细胞从骨髓中过早释放。外周血涂片可见到这些有细胞核的大红细胞（有核红细胞）。脱核的成熟红细胞有血红蛋白而在外周血涂片的常规Romanowsky染色中出现紫色。这些大红细胞被称为嗜多色性（多种颜色）或多色性细胞。正常人血涂片中可见少量的这类细胞，但巨幼细胞增多时嗜多色性细胞增多。

正细胞贫血有多种原因。急性出血或溶血时，

骨髓通过增加红细胞生成和释放未成熟的幼稚红细胞进行最大程度的代偿。但在其他类型的正细胞贫血，由于骨髓本身的疾病、铁缺乏或红细胞生成素作用不足而使骨髓代偿不足。骨髓本身的疾病包括：（1）红系前体细胞减少，例如再生障碍性贫血或肿瘤化疗后；（2）异常组织在骨髓的浸润，例如纤维化或白血病；（3）骨髓增生异常疾病，红细胞成熟异常导致红细胞在骨髓内死亡。在铁缺乏的早期，通常还是正细胞贫血，随着铁进一步缺乏才发展为小细胞贫血。红细胞生成素作用不足的原因包括：（1）由于肾脏疾病导致肾脏分泌功能受损；

（2）刺激减少，可能是某些内分泌疾病贫血的原因，例如甲状腺功能低下和性腺功能低下；（3）红细胞生成素的产生减少和对骨髓的作用减弱。某些慢性病贫血是炎性细胞因子所致。其他原因包括红细胞寿命缩短和铁利用障碍。

在分析贫血原因时，了解骨髓红细胞增生是否活跃很重要。可以观察骨髓涂片中红系前体细胞的增生情况，还可以检测外周血的未成熟红细胞（残留核RNA的细胞），当与特定的染料混合时，如新配的甲基蓝可以染RNA，不成熟的红细胞显示至少两个蓝色颗粒或网状物质（网织样），这些红细胞被称为网织红细胞，化学染料如吖啶橙与网织红细胞RNA结合而发荧光，利用自动分析仪进行检测。网织红细胞计数包括单位体积内的总数和红细胞百分比。用百分比估计贫血严重程度时必须乘以患者的血红蛋白（或红细胞比容）与正常血红蛋白（红细胞比容）的比值。例如，红细胞比容20%，网织红细胞6%，校正值为 $6\% \times (20/45) = 2.6\%$ 。当贫血严重（Hct<25%）和涂片嗜多色显著时，必须进行第二次校正。嗜多色细胞通常在循环红细胞中持续1天。当不成熟细胞特别是早期细胞释放时，蓝色持续2~3天。由于网织红细胞百分比反映了红细胞的生成情况，应该把检测的数值除2进行校正，经过校正的网织红细胞百分比叫做网织红细胞指数。

网织红细胞计数对贫血的生理机制分类或动力学分类非常重要。有三种类型：（1）低增生性贫血，骨髓红细胞的生成低下；（2）成熟缺陷，骨髓增生活跃但多数细胞在骨髓中死亡，这被称为“红细胞无效造血”；（3）急性出血或溶血，红细胞生成增加，红细胞从骨髓中释放但在外周血循环中过早死亡。

贫血归类要根据网织红细胞指数和骨髓检测的

结果。没有贫血时，网织红细胞指数为1。次严重贫血（Hct<30）而骨髓功能正常时，网织红细胞指数应该大于3。这种反应通常发生在溶血和急性出血时。在低增生和成熟缺陷疾病，网织红细胞指数低于2。在一份正常骨髓样本中，红：髓比（E：M比）约为1：3。在次严重贫血时，红细胞增生旺盛，E：M比值超过1：1。这种增生低下发生在成熟障碍和溶血的情况下。在成熟缺陷有红细胞无效造血时，许多红细胞在骨髓中死亡，而在溶血时，红细胞在外周血中破坏。在这两种情况下，血清乳酸脱氢酶（LDH）和间接胆红素水平会升高。

根据网织红细胞指数、骨髓形态学和血液检查将贫血进行分类。在低增生性贫血中，红细胞通常是正细胞的，网织红细胞指数<2，E：M比<1：2，间接胆红素和LDH正常。缺铁和慢性病贫血早期是低增生性疾病。低增生可以出现在红细胞生成素产生（肾衰）或反应（内分泌疾病）降低时，也可以出现在骨髓干细胞受损（如肿瘤化疗）、骨髓结构改变（如纤维化）、自身免疫或不明机制导致（如纯红再障）时。血涂片发现嗜多色红细胞有助于鉴别，在骨髓损伤和铁缺少时出现，但在肾衰和慢性病贫血时减少。

红细胞成熟缺陷时，严重贫血时网织红细胞指数<2，E：M比>1：1，血清LDH和间接胆红素升高（缺铁时例外），出现多色性。核成熟缺陷导致巨幼红细胞增多的例子是维生素B₁₂和叶酸缺乏。胞浆成熟缺陷造成小红细胞，包括地中海贫血、某些血红蛋白病和一些铁粒幼细胞贫血。

溶血时网织红细胞指数>3，E：M比>1：1，血清LDH和间接胆红素特征性的升高，嗜多色性明显。在急性出血时，骨髓需要7~10天才开始大量生成红细胞。在最初几天内，是低增生性贫血。以后，出现类似红细胞无效生成的表现，此时骨髓产生红系前体细胞增加但是没有成熟到可以离开骨髓的程度。网织红细胞指数<2，E：M增加，但仍<1：1，嗜多色细胞增加但不明显。当骨髓达到最大代偿反应时，其表现类似于溶血时的特点，网织红细胞指数>3，E：M>1：1，嗜多色细胞明显增加。根据LDH和间接胆红素可以区分出血和溶血，出血时外周血和骨髓中的红细胞并未被破坏，LDH和间接胆红素都是正常的。

对多数临床医生而言，根据红细胞大小来区分贫血的类型最容易，小细胞贫血和大细胞贫血的鉴别诊断很不相同。生理分类的一个用处是分析正细

胞贫血，这类贫血的病因很多，分类系统为区分病因提供了方向。

小细胞贫血

小细胞贫血主要包括缺铁性贫血、慢性病贫血和地中海贫血，少见的病因包括血红蛋白病和某些类型的铁粒幼细胞贫血。与正细胞贫血章节中讨论的内容相似，慢性病贫血病例中约有30%是小细胞贫血，MCV通常在70~80fl，外周血涂片中没有明显的形态学改变。在缺铁性贫血、地中海贫血和血红蛋白病中，细胞体积更小，血涂片中红细胞可以表现出明显的形态学异常。

缺铁通常是因为慢性失血。年轻女性的主要病因是月经过多。在绝经期妇女和男性中，最常见原因是胃肠道出血。其他少见原因包括血尿、鼻出血、咯血或因特发性肺含铁血黄素沉积、毛细血管性血管炎或Goodpasture综合征而发生的肺出血。罕见原因包括阵发性睡眠性血红蛋白尿或心脏人工瓣膜术后红细胞机械性破坏而导致的血管内溶血，红细胞破坏导致铁以铁蛋白、含铁血黄素或血红蛋白的形式在尿中排泄增加。

饮食中摄入不足或铁吸收不良有时也会导致缺铁。包括水果和蔬菜在内的大部分食物中含有的可吸收铁数量较少，含铁量相对较多的食物包括肉、家禽肉、鱼、豆子和豌豆。成年男性的每日铁丢失很少，与饮食中的铁供应相近，他们的饮食中只需要很少的铁，因饮食摄入不足导致缺铁很少见。在婴儿期和生长期铁需求增加，以及发生反复失血如月经，这时，饮食中的铁摄入就会不足，特别是当婴儿和儿童饮食摄入低于推荐的最低日常需要量时。怀孕时问题会更严重，部分铁要供给胎儿造血使用，在哺乳时，铁在乳汁中丢失。铁经胃肠道吸收，主要在十二指肠。某些小肠疾病，如乳糜泻或胃切除后，会加速小肠内食物通过十二指肠，因此减少了吸收时间，就会发生缺铁。

缺铁性贫血的临床特点与其他贫血类似，但三个不常见但特异的表现是异食癖、反甲和蓝色巩膜。异食癖是指喜欢进食不常吃的东西如淀粉、泥土、纸板和冰块（食冰癖）。食冰癖特别提示有铁缺乏。缺铁的病理性改变包括反甲，指甲变薄易碎，在指端中间凹陷（汤匙样）。内皮生长受损导致巩膜变薄，这使得其下方的脉络膜更容易被看到而使巩膜呈蓝色。

最早出现轻度缺铁时，红细胞参数（MCV、

平均红细胞血红蛋白含量[MCH]、平均红细胞血红蛋白浓度[MCHC]）及血涂片都是正常的，但随着时间延长和贫血加重，MCV和MCHC降低。红细胞的早期表现是细胞大小不等，在自动血细胞分析仪的结果中表现为红细胞分布宽度（RDW）增加。较晚的形态学改变包括红细胞形态不整、小细胞增多及低色素。可见小细胞、拉长的苍白的椭圆形红细胞（铅笔细胞）以及靶形红细胞，但许多红细胞的形态是正常的。血小板增多常很明显。缺铁性贫血表现为血清铁降低、总铁结合力升高、饱和度<20%、血清铁蛋白降低。根据这些试验就可以确立诊断，骨髓标本铁染色或试验性铁治疗有时也是确定缺铁诊断所必需的（见小细胞贫血表格和图表）。

溶血性贫血

溶血性贫血时红细胞破坏增加，外周循环中红细胞的寿命明显缩短，而红细胞的正常寿命是120天。溶血性贫血的分类不仅强调破坏的场所（血管内还是血管外），还强调诱因的来源（红细胞内源性还是外源性）。在血管内溶血中，红细胞在血流中破坏，而血管外溶血则指红细胞在器官的吞噬细胞中破坏，如脾脏、肝脏和骨髓。

血管内溶血通常很严重，发病机制有多种，包括：第一：红细胞机械性损伤，其原因有（1）弥漫性血管内凝血或血管炎时血管腔内出现纤维蛋白；（2）人工瓣膜或长途行走时的足底小血管时的生理性损伤；（3）烧伤后的热损伤。第二：感染（例如疟疾）或毒素（例如某些毒蛇的毒液）。第三：冷凝集素、不相容的红细胞输注、阵发性睡眠性血红蛋白尿引起的补体介导的红细胞损伤。血管内溶血时，释放入循环中的血红蛋白与结合珠蛋白结合，导致血清结合珠蛋白的水平下降。当血红蛋白超过结合珠蛋白的结合能力时，就会使血浆变红。游离血红蛋白通过肾脏滤过，使尿液变红，尿液干化学检测试验阳性，尿液镜检无红细胞。肾小管上皮细胞可以吸收部分血红蛋白，并转化为含铁血黄素，尿沉渣铁染色后的上皮细胞内可见含铁血黄素颗粒。提示近期或正在发生的血管内溶血的证据包括血清结合珠蛋白水平降低（也可发生于血管外溶血）、血浆或尿中有血红蛋白出现、尿沉渣的肾小管上皮细胞含铁血黄素沉着。

大多数的溶血性贫血是血管外溶血。鉴别诊断包括：（1）感染、药物或免疫导致血液环境异常；

(2) 红细胞膜异常; (3) 红细胞代谢缺陷; (4) 血红蛋白结构异常。

溶血性贫血也可以分为红细胞的内源性疾病(主要是遗传性疾病)和外源性疾病(通常是获得性疾病)。内源性疾病包括: (1) 血红蛋白异常; (2) 酶缺陷; (3) 膜异常。外源性疾病包括: (1) 免疫性; (2) 机械因素; (3) 感染和毒素; (4) 肝病(棘突细胞贫血); (5) 脾功能亢进。

外周血涂片中红细胞可以表现为明显的形态学异常, 例如镰形细胞、口咬形细胞、裂细胞和球形细胞。其他表现包括因IgM升高导致的红细胞凝集、微生物例如疟原虫的存在、红细胞被巨噬细胞吞噬(噬血现象), 噬血现象是溶血性贫血的特异性提示, 但也可因感染或毒素而出现。溶血性贫血时外周血涂片应当出现因不成熟红细胞从骨髓中释放而出现的嗜多染细胞。网织红细胞指数 >3 , 网织红细胞绝对计数 $>100\ 000/\text{mm}^3$ 。间接胆红素升高, 在总胆红素中的比例超过80%。血清LDH可以升高, 血清结合珠蛋白降低。怀疑血管内溶血时, 有价值的检查包括尿和血浆的血红蛋白、尿沉渣铁染色。怀疑血管外溶血时, Coombs试验检测出红细胞表面的免疫球蛋白和补体, 提示免疫性溶血。怀疑血红蛋白病时, 检查血红蛋白电泳。

血红蛋白病和地中海贫血

血红蛋白A(HbA)占成人血红蛋白90%以上, 由4个多肽链构成, 两条 α 链和两条 β 链($\alpha_2\beta_2$)。血红蛋白A₂由两条 α 链和两条 δ 链构成($\alpha_2\delta_2$), 只占很少的部分。血红蛋白F($\alpha_2\gamma_2$)在正常成人血红蛋白中的比例不超过1%, 但它是胎儿时期的主要血红蛋白。出生前开始产生 β 链, 这时HbF水平开始下降, 出生时HbF约占血红蛋白的75%。6个月时, HbF的比例降低到5%。地中海贫血是一种遗传性疾病, 一条或多条球蛋白链合成减少或缺如。导致两个主要后果: 有功能的血红蛋白合成减少造成小细胞、低色素的红细胞; 而无功能链的持续合成造成氧溶解度下降或携氧能力下降, 使红细胞及其前体细胞损伤, 引发无效造血和溶血性贫血。地中海贫血是以合成受损的球蛋白链来命名的。 β 地中海贫血的 β 链缺如或减少。 α 地中海贫血的 α 链合成受累。这两种地中海贫血是最主要的类型, 当然还有其他类型存在。

β 地中海贫血在地中海(希腊语中地中海贫血的含义是血中之海)、印度、东南亚和中东地区常

见。临床上分为重型、中间型和轻型。

β 地中海贫血重型或纯合子类型是由两个 β 地中海贫血等位基因遗传导致的, β 链合成很少或缺如, 而 α 链的合成正常。由于HbA合成减少, 贫血严重, 红细胞中血红蛋白含量减少, 使红细胞呈低色素表现。游离 α 链增多导致其在红系前体细胞中沉积, 使得红细胞在骨髓中被破坏(无效造血)。含有这些沉积物的红细胞即使进入外周血, 也会被肝脏、脾脏和骨髓中的巨噬细胞提前破坏。由于出生时HbF占多数, 只有当 γ 链合成消失时才会出现贫血。充分输血的孩子生长和发育良好, 但会出现铁超负荷的问题。在未治疗或输血不足的患者中, 生长低于正常。因贫血而反应性红系造血增加导致骨髓腔容量扩大, 可导致长骨骨折以及颅骨和下颌骨扩张, 形成头部和脸部的异常面容。脾脏红细胞破坏增加导致脾脏增大, 可造成脾功能亢进而出现血小板减少和白细胞减少。血涂片中可见细胞大小不等和异形红细胞增多, 出现椭圆形红细胞、泪滴形红细胞和其他奇形怪状的红细胞。低色素很明显, 小细胞增多也很显著, 由于细胞是圆盘状的, 干燥后可以扩展, 造成红细胞的直径高于根据MCV计算出来的预计值。靶形细胞和有核红细胞的数量通常很多, 嗜碱点彩常见。红细胞内的包涵体很明显, 代表过量的 α 链。骨髓检查可见红系增生旺盛、嗜碱点彩、红系前体细胞中血红蛋白减少, 也可出现包涵体, 铁含量增加。

地中海贫血中间型主要是由于两个 β 地中海贫血基因突变遗传造成的: 两个轻型或一个是轻型另一个是重型。贫血中到重度, 但不总是需要输血。血涂片类似于地中海贫血重型。

地中海贫血轻型发生于一个 β 地中海贫血基因和另一个染色体上正常 β 球蛋白基因的遗传。不出现临床症状, 贫血轻度或无贫血。但血涂片不正常, 有小细胞、低色素的红细胞。MCV在50~70fl。异形红细胞增多, 靶形细胞和嗜碱点彩常见。血红蛋白电泳显示HbA₂高于正常一倍, HbA₂:HbA₁的比例为1:20, 而正常值为1:40。多数患者的HbF升高。

α 球蛋白链的合成由4个基因调控。四类 α 地中海贫血的发生取决于受累基因的数量。 α 地中海贫血2型不出现血液学改变, 其中只有一个基因失去功能。在 α 地中海贫血1型, 两个基因受累, 病情较轻, 有轻度贫血或无贫血。血涂片可见小细胞增多, 低色素表现, 红细胞轻度大小不等以及异形红

细胞轻度增多。

当三个基因都缺陷时， α 链的合成明显减少，过量的 β 链形成四聚体，称为HbH，它是可溶性的，不会沉积在骨髓中造成红系前体细胞的损伤。HbH出现在循环中的红细胞内，随时间延长而逐渐沉积，形成包涵体。本病出现脾脏增大，破坏这些细胞，造成溶血性贫血。这种疾病最常发生于亚洲，贫血通常是中度的，红细胞比容在20~30。血涂片可见明显的低色素、小细胞增多、嗜碱点彩和嗜多色性。出现在血涂片中的异常红细胞包括靶形细胞、泪滴形细胞、有核红细胞和红细胞碎片。Heinz小体的存在提示沉积的HbH，是红细胞内多个小的包涵体。血红蛋白电泳中HbH占总数的3%~30%。

当四个基因都缺陷时，没有 α 链的合成， γ 链的四聚体叫做Hb Bart，是胎儿血红蛋白。这种血红蛋白不能携氧，造成组织缺氧，而且这种蛋白不稳定，导致溶血和贫血。胎儿发生心脏和肝脏衰竭，导致严重水肿（胎儿水肿）和宫内死亡。这种疾病几乎都发生在东南亚。

正细胞性贫血

正细胞贫血的原因很多，例如溶血、缺铁、白血病和骨髓增生异常综合征等，这些原因将在其他章节讨论。这里讨论的主要原因包括纯红细胞再障、再生障碍性贫血、肾性贫血和内分泌疾病导致的贫血以及慢性病贫血。

纯红细胞再障

这种疾病是正细胞性贫血，网织红细胞减少（ $<1\%$ ），外周血涂片中没有嗜多染现象，骨髓中几乎没有原红细胞（骨髓分类中 $<0.5\%$ ），而巨核细胞和白细胞前体细胞均正常。该疾病可以无明显病因或与很多全身性疾病有关。5%的胸腺瘤患者会发生此病，而这些患者占纯红细胞再障患者的10%。血液系统恶性肿瘤比如慢性淋巴细胞白血病和大颗粒性淋巴细胞白血病与此病有关，其他疾病如某些实体瘤、类风湿性疾病（例如干燥综合征和系统性红斑狼疮[SLE]）和感染（主要是微小病毒B19）也与此病有关。很多药物如苯妥英钠、硫唑嘌呤和异烟肼也可以引起该病。纯红细胞再障有时可以发生于怀孕期间，无明显原因，通常在分娩后好转。多数患者无明显原因，在这些患者中，血清中常出现一种抑制红系造血的IgG。

再生障碍性贫血

再生障碍性贫血的外周血表现为全血减少，骨髓增生低下。某些特殊类型，如Fanconi贫血是遗传性的，而另外一些是获得性的，有明显的原因如药物、接触苯或某些病毒的感染等。输血相关的移植物抗宿主病包括发热、全血减少和在输注含活性淋巴细胞的血制品数天或数周后出现的全身麻疹样皮疹。阵发性睡眠性血红蛋白尿患者可以发展为再生障碍性贫血，某些类风湿疾病患者可能出现再障并发病，例如嗜酸性细胞血管炎、SLE、干燥综合征。在噬血细胞综合征中，最常见于病毒感染或某些恶性肿瘤，可以出现全血细胞减少、发热、肝脾肿大和淋巴结肿大，而骨髓通常增生低下，可见巨噬细胞吞噬红细胞。

尽管已经证实该病的很多病因，但大多数再障的发生是无法解释的。很多病例与骨髓的免疫损伤有关。常见的表现是贫血、血小板减少导致的出血，感染在初发阶段并不常见。

慢性肾病贫血

慢性肾病贫血只发生于肌酐清除率低于40ml/min情况，这时血清肌酐约在2.5mg/ml的水平。贫血通常随着肾功能的恶化而降低，但红细胞比容通常稳定于15~30。在评估贫血的严重程度时，肾病的病因并不重要，多囊肾的贫血通常不严重。导致红细胞减少的原因有多种，最重要的原因是促红细胞生成素产生不足，该激素是由肾脏合成的糖蛋白，在骨髓红细胞的增殖、成熟和分化中起重要作用。除此之外，尿毒症时红细胞的生成期缩短。各种由肾脏排泄的毒素在血清中累积，也可抑制红系造血。慢性病贫血的过程对肾性贫血的形成也有影响。

贫血是正细胞、正色素性的，外周血涂片中多数红细胞无明显改变。Burr细胞（棘形红细胞）可能通过某些未知的机制而形成，有时也可出现裂细胞。

内分泌疾病相关贫血

有些内分泌疾病可以发生贫血，通常是正细胞性贫血。甲状腺功能低下患者中30%左右有贫血，其中三分之一是大细胞贫血。贫血通常是轻度的，由于患者本身的激素缺乏造成，其严重程度与甲状腺功能低下的时间和程度有关。甲状腺功能亢进患者中约10%~25%有贫血，这些患者往往病情严重而迁延。病因尚不清楚。

多数肾上腺功能低下患者有贫血表现，通常是

正细胞、正色素性贫血。那些有自身免疫病因的患者中，造成大细胞贫血的恶性贫血约占总数的10%。雄激素缺乏也是正细胞、正色素性贫血的原因之一。垂体功能低下可以通过甲状腺素、肾上腺素和雄激素缺乏而导致贫血。

少数甲状旁腺功能亢进患者可以出现正细胞、正色素性贫血，骨髓检查通常可见纤维化。甲状旁腺素增加可以抑制红系造血。

慢性病贫血

在某些持续超过1~2个月的疾病中，慢性病贫血较为常见，特别是那些有感染、非感染性炎症或肿瘤的患者。其中25%的患者没有上述疾病表现，而这些患者往往只有一种慢性疾病，如充血性心衰或糖尿病。贫血通常是轻到中度的，红细胞比容 >25 ，而20%的患者贫血严重。虽然红细胞通常是正细胞、正色素的，但有30%的患者有小细胞贫血（MCV70~79fl），其中79%的患者是低色素贫血（MCHC 26~32）。外周血涂片中的红细胞可见轻度异形细胞增多和红细胞大小不等，但没有缺铁性贫血中常见的明显小而薄的红细胞。

与缺铁性贫血相似，血清铁降低，但总铁结合力也降低，而在缺铁性贫血中总铁结合力是升高的。铁饱和度通常低于10%。血清铁蛋白大于或等于 $30\mu\text{g/L}$ ，而在缺铁性贫血中通常低于 $15\mu\text{g/L}$ 。当慢性病性贫血和缺铁性贫血同时存在时，血清铁蛋白通常低于 $30\mu\text{g/L}$ 。要判定患者是否有缺铁、慢性病性贫血或两种疾病同时存在时，需要进行骨髓标本铁染色。口服铁剂进行试验性治疗也是一种选择，补充铁剂对单纯的慢性病贫血无效。

慢性病贫血的主要发病机制是细胞因子对红系造血的影响。这些细胞因子影响红系前体细胞的增殖和分化，减少促红素的生成，降低骨髓对促红素的反应。它们还通过增加骨髓铁储存和降低红系前体细胞的铁利用而影响铁代谢。导致贫血的其他作用包括轻到中度地降低红细胞的寿命。

大细胞贫血

大细胞贫血的鉴别诊断主要是区分导致骨髓细胞DNA合成受损的原因（造成红系前体细胞巨幼样改变）或其他原因。其他原因包括酗酒、肝病、甲状腺功能低下和导致不成熟的大红细胞释放入血的溶血或出血。在这些疾病中的大红细胞增多是轻度的（MCV100-110fl），而且增大的红细胞是圆形的，而不是巨幼细胞性贫血中的卵圆形大红细胞。

因溶血或失血导致骨髓代偿性增生而释放出外周血的未成熟红细胞也很容易识别，这些细胞是嗜多染的。分叶过多的中性粒细胞是巨幼细胞性贫血的特征之一，除骨髓增生异常综合征以外，在非巨幼细胞性贫血中并不出现过分叶的中性粒细胞。

巨幼细胞性贫血可以因叶酸或维生素 B_{12} 缺乏而发生，某些影响DNA合成的药物也可造成巨幼细胞性贫血，如用于肿瘤化疗的细胞毒药物或免疫抑制剂（例如环孢素、硫唑嘌呤、羟基脲）和干扰叶酸代谢的药物（例如甲氨蝶呤、甲氧苄啶）。这些都可以导致骨髓造血细胞的核成熟缺陷，核分裂减少，但胞浆可以正常发育。然后形成巨幼红细胞，表现为胞浆比正常多而核相对不成熟的大细胞，核染色质的浓聚程度下降，形成蕾丝样细胞核。细胞核与胞浆成熟程度的不匹配被称为核浆发育不同步。粒系前体细胞也会变大，特别是中幼粒细胞和杆状核细胞，大小是正常细胞的两到三倍，而核染色质并不浓集。巨核细胞分叶过多，核染色质呈花边状。骨髓增生活跃，但红细胞在释放到血循环之前就被破坏了，这一过程被称为无效造血。这种髓内溶血导致血清铁、非结合胆红素和LDH水平升高。

在疾病早期，外周血涂片中的唯一发现是轻度的大细胞增多（MCV通常大于110fl）。随着贫血的出现，其他异常变得明显，包括红细胞大小不等、异形红细胞增多、泪滴形红细胞、裂细胞和嗜碱点彩。嗜多色性少见，网织红细胞计数降低。还可发生白细胞减少和血小板减少。卵圆形大红细胞和过多分叶的中性粒细胞（5叶核细胞超过5%，或出现任何一个6叶或更多叶的中性粒细胞）的出现强烈提示巨幼细胞的诊断。

维生素 B_{12} 是氰钴胺，中央含有钴原子被称为钴胺素的一组分子，在DNA合成中起重要作用。人体中没有氰钴胺，维生素 B_{12} 通常是用于所有钴胺素的名称，在土壤、水或肠道中合成。植物中如果没有污染的细菌合成钴胺素则不存在钴胺素，人类钴胺素的主要来源是肉、家禽肉、海鲜和奶制品。推荐的钴胺素的每日摄取量为 $5\mu\text{g}$ ，人体内钴胺素总量为2~5mg，肝脏中含量均为1mg。由于每日丢失量很少，单纯饮食不足导致钴胺素缺乏需经过数年时间，而且几乎都发生于严格的素食者。成人维生素 B_{12} 缺乏的主要原因是吸收不良。钴胺素与胃液中一种叫R蛋白（结合咕啉）的物质结合，在十二指肠的

第二段遇到胰酶后释放出来。然后与内因子结合，内因子是由胃底和贲门的壁细胞产生的糖蛋白。回肠粘膜上有内因子受体的表达，特别是在末端，是吸收钴胺素的场所。

回肠疾病，例如Crohn病或淋巴瘤，可以因吸收不良导致钴胺素缺乏。钴胺素吸收不良也可因胰液分泌不足所致，没有足量的胰酶使钴胺素从R蛋白上释放出来。钴胺素缺乏的另一个原因是小肠内有鱼绦虫消耗钴胺素，这种阔节裂头绦虫主要在加拿大、阿拉斯加和波罗的海的鱼身上发现，通过生吃鱼肉或鱼卵而感染。在肠动力不足或肠蠕动减慢有关的疾病中，例如系统性硬化、肠道憩室或手术造成的盲道环，肠道细菌过多，也会消耗太多钴胺素而导致疾病的发生。

钴胺素缺乏的一个主要原因是内因子产生减少，这是由于胃切除后壁细胞数量减少或自身免疫机制造成慢性炎症而导致胃壁和胃体粘膜萎缩。后一种疾病即恶性贫血，主要发生在老年患者，通常有疾病的家族史、北欧血统或反复的自身免疫性疾病，如Graves病、白癜风或桥本甲状腺炎。约90%的患者都有壁细胞抗体，而普通人群中只有5%，近60%的患者有内因子抗体，而健康人群中罕见。

钴胺素缺乏的临床特点包括贫血的表现和胃肠道症状，例如腹泻和体重减轻，还有舌炎发作，出现红斑和疼痛，最终造成舌乳头消失，形成平滑舌。最重要的是，钴胺素缺乏损害神经髓鞘，导致脑和脊髓背索和侧索的白质变性（亚急性联合变性）。背索受累造成手脚麻木感（袜套样分布）和本体感觉降低，出现步态不整和Romberg征阳性。侧索受累导致肢体力弱、痉挛、反射亢进和Babinski征阳性。大脑受累的证据包括抑郁、痴呆、意识模糊、妄想和幻觉。

叶酸缺乏通常是由饮食摄入不足造成的。富含叶酸的食物包括水果、蔬菜和动物蛋白，但烹调容易破坏叶酸。而且体内叶酸储备很少，因偏食、医疗知识匮乏、贫穷或酗酒导致摄入不足，不出几个月就会发生贫血。饮酒可以增加叶酸在尿中的排泄、减少肝脏的储备和降低叶酸在十二指肠和空肠

的吸收，使叶酸缺乏加重。影响肠道吸收的疾病，例如：乳糜泻、淋巴瘤、淀粉样变和Crohn病等，可导致叶酸吸收不良。当体内需要增加时，如怀孕和细胞更新加速的状态（例如溶血性贫血、白血病和剥脱性皮炎的急性恶化期），也会发生叶酸缺乏。某些药物，如甲氨蝶呤和三甲氧苄啶，可以通过改变代谢而造成叶酸缺乏。

叶酸和维生素B₁₂缺乏的诊断有时较为困难，钴胺素缺乏时，血清钴胺素水平通常是降低的，但也有很多人是正常的。血清叶酸水平测定对叶酸摄入很敏感，一次富含叶酸的饮食就可以使之正常。红细胞内叶酸检测可以较好地反映组织内叶酸水平，但检测方法问题较多，还没有实际的益处。但是，检测血清叶酸和钴胺素水平对于巨幼细胞贫血的诊断是合理的。对诊断有利的其他方法或补救措施包括同型半胱氨酸检查，在叶酸和钴胺素缺乏时，同型半胱氨酸含量都会升高，这是因为叶酸和钴胺素缺乏后蛋氨酸合成减少。而且同型半胱氨酸升高早于血清叶酸和钴胺素水平下降。随着钴胺素的缺乏，一种钴胺素依赖的但不是叶酸依赖的酶反应导致血清甲基马来酸（MMA）水平升高。这一结果也早于血清钴胺素水平的改变。相应的，同型半胱氨酸和MMA的检测比较可靠，还可以鉴别叶酸和钴胺素缺乏。当两者都升高时，肯定是钴胺素缺乏，但叶酸缺乏也有可能。如果同型半胱氨酸升高而MMA正常，就可能是叶酸缺乏。如果两者都正常，叶酸和钴胺素缺乏就不大可能了。如果表现出钴胺素缺乏，内因子抗体阳性就可以确定恶性贫血的诊断。

Schilling试验有助于鉴别钴胺素缺乏的原因。正常人群中，口服的放射性钴胺素将在肠道吸收，其中大部分在24小时内经尿排泄。恶性贫血时，吸收和尿排泄都减少，但如果患者在应用钴胺素的同时也接受了内因子，那么吸收和排泄都会正常。其他肠道吸收不良的疾病，虽然没有内因子缺乏，但尿钴胺素的排泄也是降低的。当细菌过度生长时，应用抗生素后Schilling试验可以正常，而胰液分泌不足时，口服消化性胰酶可使试验正常。

图表1.1

贫血的诊断步骤

其他细胞系（白细胞，血小板）的减少

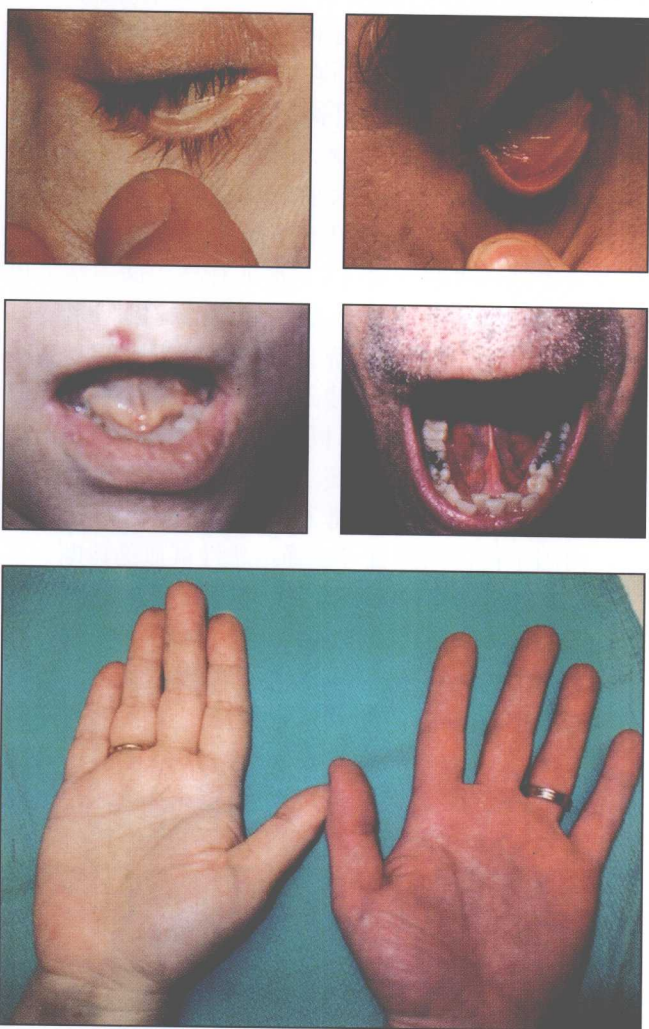


图1.1 贫血导致的苍白。图从上至下：结膜、舌下和手，下图左侧是贫血患者（血红蛋白5g/dl）的手掌明显苍白，右侧为正常人手掌。

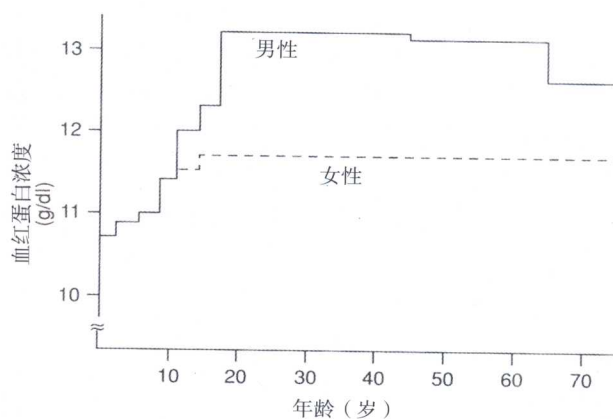
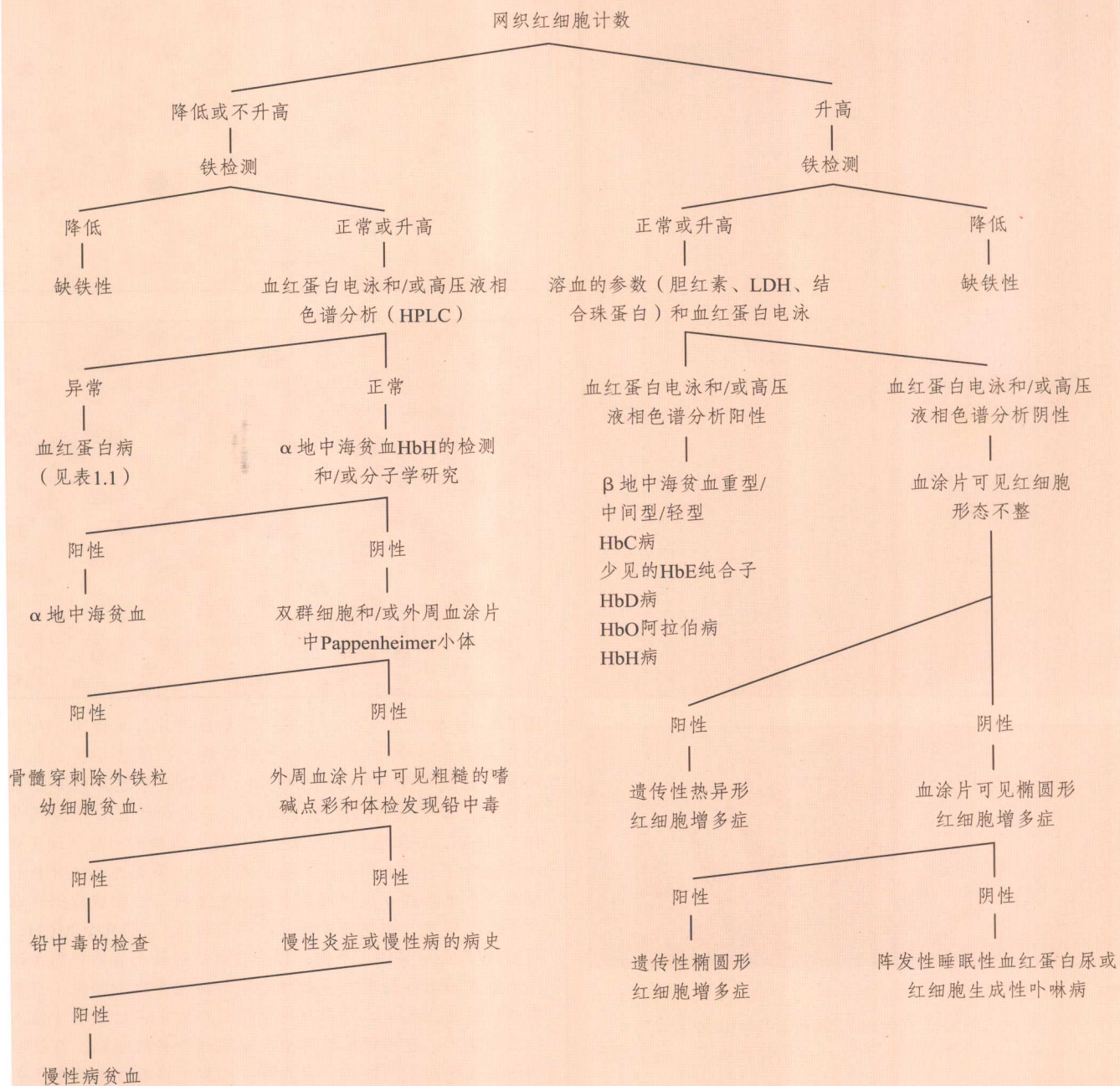


图1.2 群体研究中Hb的正常范围曲线。男性和女性以及不同年龄正常人Hb浓度的低限。这些数值是从美国11547例个体中获得的。

图表1.2

小细胞贫血的诊断步骤



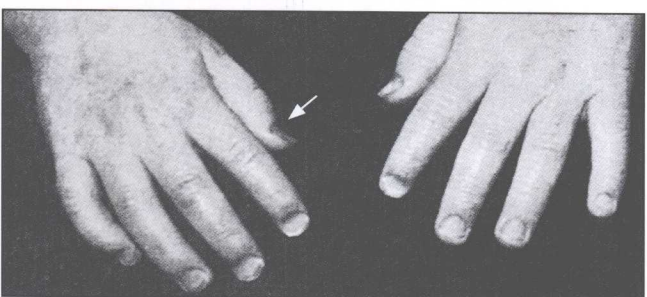


图1.3 铁缺乏引起的平滑舌和反甲。上图：铁缺乏可导致无痛性的平滑如皮肤的红舌头（由Dr.P.Galbraith友情提供）。下图：反甲。也称为“勺状甲”，与铁缺乏有关，指甲变薄变脆，中央凹陷。

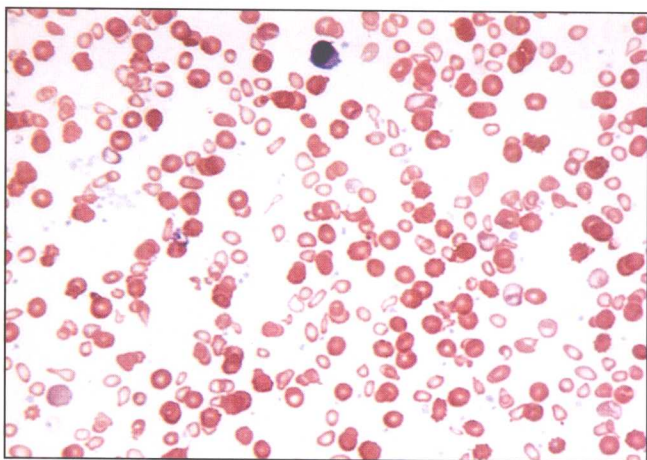
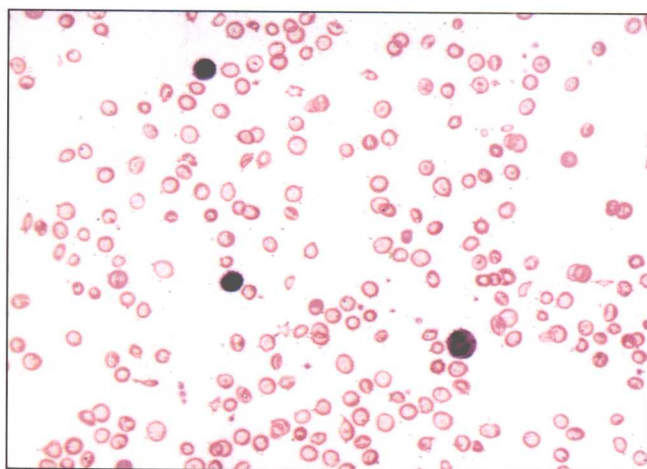


图1.4 铁缺乏血涂片。上图：外周血涂片可见伴有小细胞低色素和细胞多形性改变的严重铁缺乏：笔状细胞、靶形细胞、泪滴形细胞和少见的碎片。铁缺乏早期可以是正细胞性的，没有明显的形态学改变。一旦血红蛋白下降低于 $10\sim 11\text{g/dl}$ ，红细胞的形态就发生改变。缺铁形态学改变在 α 或 β 地中海贫血中是没有鉴别意义的，需要进行铁分析、血红蛋白电泳和 α 地中海贫血检测来鉴别。红细胞数据也会有帮助：轻度、中度或重度血红蛋白降低，低MCV/MCH，高RDW都提示缺铁。下图：接受输血的缺铁患者的外周血涂片上存在两群红细胞。多数红细胞是低色素的小细胞（患者本身的缺铁细胞），小部分是散在分布的正常红细胞（输入的红细胞）。在治疗缺铁时也会出现这两种红细胞。与铁粒幼细胞性贫血不同的是，在双群红细胞中多数红细胞是正色素的而少部分是低色素的。