

第 19 版

哈里森内科学 ——血液系统疾病分册

HARRISON'STM

P R I N C I P L E S O F
I N T E R N A L M E D I C I N E

原著: KASPER
FAUCI
HAUSER
LONGO
JAMESON
LOSCALZO

主译: 黄晓军

Mc
Graw
Hill
Education



北京大学医学出版社

第 19 版

哈里森内科学—— 血液系统疾病分册

19th Edition

HARRISON'S PRINCIPLES OF
INTERNAL MEDICINE

原 著 Dennis L. Kasper
Anthony S. Fauci
Stephen L. Hauser
Dan L. Longo
J. Larry Jameson
Joseph Loscalzo

主 译 黄晓军

北京大学医学出版社

HALISEN NEIKEXUE (DI 19 BAN) ——XUEYE XITONG JIBING FENCE

图书在版编目 (CIP) 数据

哈里森内科学: 第 19 版. 血液系统疾病分册/(美) 丹尼斯·L·凯斯珀 (Dennis L. Kasper) 等原著; 黄晓军主译. —北京: 北京大学医学出版社, 2017. 1

书名原文: Harrison's Principles of Internal Medicine
ISBN 978-7-5659-1533-8

I. ①哈… II. ①丹… ②黄… III. ①内科学②血液病—诊疗 IV. ①R5 ②R552

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 314690 号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2016-2115

Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo

HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE, 19th Edition

ISBN 9780071802147

Copyright © 2015 by McGraw-Hill Education.

All Rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including without limitation photocopying, recording, taping, or any database, information or retrieval system, without the prior written permission of the publisher.

This authorized Chinese translation edition is jointly published by McGraw-Hill Education and Peking University Medical Press. This edition is authorized for sale in the People's Republic of China only, excluding Hong Kong SAR, Macao SAR and Taiwan.

Copyright © 2016 by McGraw-Hill Education and Peking University Medical Press.

版权所有。未经出版人事先书面许可, 对本出版物的任何部分不得以任何方式或途径复制或传播, 包括但不限于复印、录制、录音, 或通过任何数据库、信息或可检索的系统。

本授权中文简体字翻译版由麦格劳-希尔 (亚洲) 教育出版公司和北京大学医学出版社合作出版。此版本经授权仅限在中华人民共和国境内 (不包括香港特别行政区、澳门特别行政区和台湾) 销售。

版权© 2016 由麦格劳-希尔 (亚洲) 教育出版公司与北京大学医学出版社所有。

本书封面贴有 McGraw-Hill Education 公司防伪标签, 无标签者不得销售。

哈里森内科学 (第 19 版) ——血液系统疾病分册

主 译: 黄晓军

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumppress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京佳信达欣艺术印刷有限公司

经 销: 新华书店

策划编辑: 高 瑾

责任编辑: 畅晓燕 责任校对: 金彤文 责任印制: 李 啸

开 本: 889mm×1194mm 1/16 印张: 13.5 彩插: 8 字数: 440 千字

版 次: 2017 年 1 月第 1 版 2017 年 1 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1533-8

定 价: 85.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

第 19 版

哈里森内科学—— 血液系统疾病分册

19th Edition

HARRISON'S PRINCIPLES OF
INTERNAL MEDICINE

注 意

医学是一门不断探索的学科。随着新的研究和临床试验不断拓宽我们现有的知识，医学手段和药物治疗也在不断更新。这本书是作者和出版商通过不懈努力、查阅多方资料，为读者提供的完整且符合出版时标准的内容。然而，鉴于难以避免的人为错误或医学科学的多变性，本书作者、出版商或其他参与本书准备和出版的工作人员均无法保证本书的每一方面都是准确和完整的，当然他们对本书中所有错误、遗漏或引用信息所产生的后果也难以承担所有的责任。我们鼓励读者参阅其他资料来验证本书的内容。例如，我们特别建议读者在使用每一种药物时查阅相关产品信息以确保本书内容的信息准确性，确认本书推荐的剂量或使用的禁忌证有无变化，尤其是涉及新的或不常用的药物时。

译者名单

(按姓名汉语拼音排序)

白洁菲 (北京医院)
黄晓军 (北京大学人民医院)
刘 辉 (北京医院)
路 瑾 (北京大学人民医院)
石红霞 (北京大学人民医院)
孙于谦 (北京大学人民医院)
王峰蓉 (北京大学人民医院)
王景文 (首都医科大学附属北京同仁医院)
杨申森 (北京大学人民医院)
张 乐 (首都医科大学附属北京同仁医院)
张晓辉 (北京大学人民医院)
主鸿鹄 (北京大学人民医院)

译者前言

《哈里森内科学》(*Harrison's Principles of Internal Medicine*)是一部经典教科书。自20世纪50年代问世以来,每4年更新再版一次。1991年的第12版、2001年的第15版均被翻译成中文,并在国内出版发行,在我国医学界反响很大,受到广泛的认可和欢迎。目前我们翻译的是2015年出版的第19版。

《哈里森内科学(第19版)——血液系统疾病分册》分为两部分,共十八章。书中对血液系统疾病的定义、病因、流行病学、发病机制、病理特点、临床表现、诊断与鉴别诊断、治疗、预防和预后等进行了全面的阐述,内容严谨求实,具有很强的权威性。除详实的文字外,还有大量的图表,简单明了,实用性更强。对血液科医生及其他内科医生而言,这是一本全面深入掌握血液病学知识最权威的医学参考书籍。

在受到出版社邀请翻译《哈里森内科学(第19版)——血液系统疾病分册》之后,我召集了以北京大学血液病研究所的中青年专家为主的翻译团队,还邀请了同仁医院和北京医院富有翻译经验的国内知名专家一同进行翻译。在翻译过程中,除遵循“信、达、雅”的标准外,更要求语言通俗流畅,尽量符合中国人的读写习惯。由于近两年来血液病在发病机制、诊断和治疗方面的进展非常迅速,而本书的翻译及出版均需要一定的时间,因此书中部分观点和概念可能未完全涵盖最新的观点。为了尊重原著作者及出版社,我们还是严格按照原版的内容进行翻译。

虽竭力求全,但翻译错误在所难免,敬请各位同道指正。

黄晓军

2016年12月1日

原著序

我们非常荣幸地向读者呈现《哈里森内科学（第19版）》。自从第1版于65年前问世以来，医学的各个领域和医学教育有了突飞猛进的进展，并衍生了许多新的学科。

在保留本书主旨的同时，本版在修订时进行了大范围的修改，以满足读者的不同需求，并使其能够以不同的方法和形式获取和应用知识。目前全球医学教育的焦点已经从经典的结构、功能、疾病转变为整合性的、常常是以病例为基础的学习方法——将基础医学和流行病学与疾病的诊断和治疗实践有机地结合起来。本书的许多更新和改进都体现了现代的医学教育与临床医疗理念。

本版本进行了全面的更新以展现临床医学的经典病理生理基础，并详述了目前可以获得的现代医疗模式下评估症状及有效治疗疾病的前沿方法和工具。同时新增补了丰富的照片、放射影像图、示意图、患者诊治流程图和表格等。使得最新版本同时具有使用的高效性和灵活性。

自《哈里森内科学》第1版于1949年出版以来，医学科学经历了惊人的进展。第1版出版之时，消化性溃疡被认为由应激引起，几乎所有不能切除的肿瘤均会导致患者死亡，风湿性心脏瓣膜病发病广泛，乙型病毒性肝炎和人类免疫缺陷病毒（HIV）感染都是未知的。经过此后的数十年，消化性溃疡的感染性病因和治疗方法都已明确；诊断和治疗方法的进展使得2/3的癌症可以获得治愈；风湿性心脏瓣膜病已经消失；冠状动脉粥样硬化性心脏病逐渐流行发展——并至少在一定程度上通过危险因素的控制可使其有所减少；乙型病毒性肝炎和其所致的肝硬化和细胞性肝癌成为通过疫苗可以预防的疾病；HIV，这一最初被认为是

致命性的世界范围内的灾难，变成了一种可以治愈的慢性疾病。值得注意的是，新兴与复现的疾病成为医学研究与实践的挑战，同时一种新的对于系统概念的理解，如微生物群系，提供了一种全新的、令人兴奋的可用于理解和管理健康与疾病状态的可能方法。

我们要感谢很多人对于本书出版所做出的贡献。首先作者团队进行了卓越的工作，整合大量科学临床数据，创作出一个个对于内科医学临床疾病富于艺术性权威描述的章节。在当今这样一个信息爆炸、快速更新的环境下，我们保证本书中所提供的信息都是当前最新的。专家在撰写时还给予了有益的建议和关键点的提示，使得本书重点突出，层次清晰。我们还要对创作团队中的编校人员表示感谢，他们在不同的创作时期时刻关注工作动态并与作者、麦克劳希尔教育集团保持联系，这些编校人员是：Patricia Conrad, Patricia L. Duffey, Gregory K. Folkers, Julie B. McCoy, Elizabeth Robbins, Anita Rodriguez, Stephanie Tribuna。

麦克劳希尔教育集团在本书的出版过程中给予了持续的支持和专业意见。James Shanahan, 麦克劳希尔教育集团专业图书出版部的出版副总监，是创作团队的杰出而富有洞察力的伙伴，指导本书的进展。Kim Davis 本书的副总编辑熟练地确保有多个作者参与的章节中各部分顺畅而高效的整合。Dominik Pucek 管理新的视频资源。Jeffrey Herzich 精干地承担起本书的产品经理职责。

总之，我们无比荣幸能够编著《哈里森内科学（第19版）》，并且满怀期望地将她推荐给读者们。我们在编写本书的过程中学习到了很多，也希望读者能够发现她独一无二的教育价值。

作者团队

目 录

第一部分 造血系统疾病

第一章	铁缺乏和其他低增生性贫血	1
第二章	血红蛋白病	9
第三章	巨幼细胞贫血	20
第四章	溶血性贫血和急性失血性贫血	31
第五章	骨髓衰竭综合征 (包括再生障碍性贫血和骨髓增生异常)	46
第六章	真性红细胞增多症和其他骨髓增殖性肿瘤	59
第七章	急性髓系白血病	67
第八章	慢性髓系白血病	78
第九章	淋巴系统恶性肿瘤	88
第十章	不常见的血液系统恶性肿瘤	108

第十一章	浆细胞病	119
第十二章	淀粉样变性	130
第十三章	输血生物学和治疗	138
第十四章	造血干细胞移植	146

第二部分 止血障碍

第十五章	血小板和血管壁疾病	154
第十六章	凝血功能障碍	163
第十七章	动脉和静脉血栓	174
第十八章	抗血小板药、抗凝血剂和纤维蛋白溶解药	180
索引		201

第一部分 造血系统疾病

SECTION 1 Hematopoietic Disorders

第一章 铁缺乏和其他低增生性贫血

Iron Deficiency and Other Hypoproliferative Anemias

John W. Adamson

(石红霞 译 石红霞 校)

红细胞的大小正常、色素量正常，但网织红细胞不适当降低（网织红细胞 $<2\sim2.5$ ），这类贫血是低增生性贫血。包括缺铁早期（在红细胞发生小细胞低色素之前）、急性和慢性炎症（包括许多恶性肿瘤）、肾疾病、低代谢状态如蛋白营养不良和内分泌缺乏，以及骨髓损伤造成的贫血。骨髓损伤将在第五章讨论。

低增生性贫血是最常见的贫血，在临床上，缺铁性贫血最常见，第二位的是炎症性贫血。与缺铁性贫血类似，炎症性贫血与铁代谢异常部分相关。与肾疾病、炎症、肿瘤和低代谢状态等因素相关的贫血以促红细胞生成素治疗贫血的疗效不理想为特征。

铁代谢

虽然在发育阶段不同组织对铁的需要量不同，铁是所有细胞功能中的关键元素。同时，机体必须保护自己不受游离铁的伤害，游离铁参与产生自由基如单态 O_2 或 OH^- 的化学反应。因此，清除机制就与维持铁参与生理功能而同时避免毒性的调控有关。

哺乳类动物中铁的主要功能是在血红蛋白上携带 O_2 。 O_2 也可以与肌肉中的肌红蛋白结合。铁是含铁酶中的关键元素，包括线粒体中的细胞色素系统。铁在体内的分布见表1-1。如果没有铁，细胞会失去电子转运和能量代谢的功能。在红系细胞中，血红蛋白合成受损，导致贫血和运送到组织内的 O_2 减少。

人体内铁的循环

图1-1阐明了人体内铁交换的主要途径。饮食中或储存的铁被吸收后，在循环中与转铁蛋白（运输铁的

表 1-1 体内铁分布

	铁含量 (mg)	
	成年男性 (80 kg)	成年女性 (60 kg)
血红蛋白	2500	1700
肌红蛋白/酶	500	300
转铁蛋白铁	3	3
铁储存	600~1000	0~300

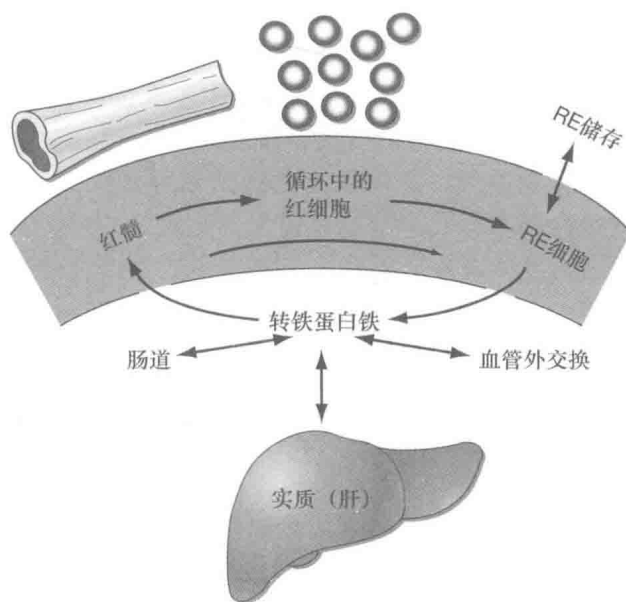


图 1-1 内铁交换。衰老红细胞释放的铁有 80% 经血浆转铁蛋白池循环再利用。男性需要从膳食中吸收 1 mg/d 的铁，而女性需要 1.4 mg/d 的铁来维持铁稳态。只要转铁蛋白饱和度维持在 20%~60%，同时红系造血不增加，就不会动用储存铁。但是，如果发生失血、饮食中铁缺乏或铁吸收不足，那么就要动用储存铁 40 mg/d。RE，网状内皮细胞

蛋白）结合。转铁蛋白是一种双叶结构的糖蛋白，有两个铁结合位点。携带铁的转铁蛋白以两种形式存在——单个三价铁（一个铁原子）或两个三价铁（两个铁原子）。转铁蛋白结合铁的血浆清除半时期（half-clearance time）非常快速，通常为 60~90 min。由于大多数转铁蛋白运输的铁都进入了红骨髓，转铁蛋白结合铁从循环中的清除很大程度上受到血浆铁水平和红骨髓活跃程度的影响。当红系造血明显受刺激时，

红系细胞需要铁增加，铁从循环中的清除时间缩短。铁缺乏时，铁的血浆清除半时期短至 10~15 min。而红系造血受抑制时，血浆铁通常增多，血浆清除半时期可以延长到数个小时。正常情况下，每天铁与转铁蛋白的结合和清除超过 6~8 次。假定血浆铁的正常水平是 80~100 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ，进出转铁蛋白池的铁总量为 20~24 mg/d。

铁-转铁蛋白复合物在血浆中循环，直到与骨髓红系细胞表面的转铁蛋白受体结合。与两个三价铁结合的转铁蛋白与转铁蛋白受体的亲和度很高，而去铁转铁蛋白（未携带铁）与转铁蛋白受体的亲和度非常低。虽然体内许多组织的细胞表面都有转铁蛋白受体，所有细胞在发育阶段的某个时期都会表达转铁蛋白受体，但发育中的幼红细胞表面的受体数量最多（每个细胞有 300 000~400 000）。

一旦结合了铁的转铁蛋白与其受体结合，形成的复合物就通过网格蛋白覆盖的凹陷内化并转运到酸化的内质网中，在那里的低 pH 环境中，铁被释放出来。然后铁被用于血红素的合成，而转铁蛋白-受体复合物循环到细胞表面，含转铁蛋白的囊泡释放入循环中，转铁蛋白受体再次与细胞膜锚连。此时，一定数量的转铁蛋白受体蛋白可能释放入循环中，并以可溶性的转铁蛋白受体蛋白形式被检测出来。在红系细胞中，一旦铁超过了血红蛋白合成需要的数量，就会与储存蛋白——去铁铁蛋白结合，形成铁蛋白。这种铁交换的机制也发生在体内表达转铁蛋白受体的其他细胞中，特别是肝实质细胞，铁可以与含血红素酶结合或储存起来。当新合成的红细胞从骨髓释放入血时，铁就与血红蛋白结合进入循环中。铁成为红细胞的一部分，直到红细胞死亡才能被再利用。

在正常人中，红细胞的平均寿命是 120 天。每天有 0.8%~1% 的红细胞更替。到生命终点的红细胞被网状内皮（reticuloendothelial, RE）系统的细胞识别为衰老的红细胞，然后被吞噬。一旦进入 RE 细胞，被消化的血红蛋白降解，球蛋白和其他蛋白进入氨基酸池，铁被运送到 RE 细胞表面，然后与循环中的转铁蛋白相遇。铁从衰老的红细胞中释放入循环是高效而高度保守的，这保证了稳定的（甚至是轻度加速的）红系造血。

由于每毫升红细胞含 1 mg 元素铁，因此替代这些损耗的衰老红细胞所需要的铁是 20 mg/d（假定一个成年人红细胞总量为 2 L）。每日红细胞生成所需的铁需要从膳食中获得。正常情况下，一个成年男性每日至少需要吸收 1 mg 铁来满足铁需求，而哺乳期女性则需要吸收 1.4 mg/d 的铁。为了获得贫血的最大红系骨

髓增殖反应，必须给予额外的铁。红系造血受刺激后，铁的需求量增加 6~8 倍。血管外溶血时，红细胞破坏增加，但是从破坏红细胞中获得的铁足够用于血红蛋白的合成。相反，血管内溶血或失血性贫血时，红细胞产生的速度受限制于储存铁动员的数量。通常情况下，当循环铁不足以支撑红细胞生成时，铁动员的速度就增加 2.5 倍。如果运送到骨髓的铁不足量，骨髓造血反应钝化，血红蛋白合成受影响，导致骨髓低增生的小细胞低色素贫血。

当失血或溶血时，铁需求增加，炎症会干扰储存铁的释放，从而导致血清铁快速降低（见下文）。

营养膳食铁平衡

人类的铁平衡受到铁再利用的严格调控。铁的排泄没有调控途径，排泄的唯一机制是失血（通过胃肠道出血、月经或其他形式的出血）和皮肤、胃肠道及泌尿生殖道的上皮细胞脱落。正常情况下，铁进入人体的唯一途径就是通过食物或口服含铁药物经胃肠道吸收。铁也可以通过红细胞输注或铁复合物注射进入体内。可吸收铁的数量与生长快速的婴儿及成年女性的铁需要量之间差别不大，这就可以解释遍布全球的广泛性缺铁——现在估计有 5 亿人。

需要从膳食补充的丢失的铁量，男性约占体内铁含量的 10%，哺乳期女性约占 15%。膳食铁含量与总热量摄取密切相关（约每 1000 卡含 6 mg 铁元素）。铁的生物利用度受到食物性质的影响，血红素铁（如红肉）是最容易被吸收的。美国男性的平均铁摄入量是 15 mg/d，吸收率为 6%；而女性的平均摄取量是 11 mg/d，铁吸收率为 12%。缺铁个体食用含肉饮食时铁吸收率可达 20%，而素食餐只有 5%~10% 的吸收率。因此，1/3 的美国女性人群没有储存铁。由于某些含植酸盐和磷酸盐的食物可以把铁吸收率降低 50%，素食者的铁吸收更加不良。离子化的铁盐与食物同时摄取时，铁吸收量降低。个体的食物铁吸收率与铁盐中等价铁含量相比，蔬菜铁只能吸收 1/20，蛋铁为 1/8，肝铁为 1/2，血红素铁为 1/2~2/3。

婴儿、儿童和青少年由于身体生长的需求而膳食中的铁摄入较低，不能维持正常的铁平衡。在妊娠的中后期（后两个三月），铁的日需要量增加到 5~6 mg，强烈推荐发达国家的妊娠妇女补铁。

近端小肠是铁吸收的主要场所，铁吸收过程调控良好。铁只能在肠腔细胞中吸收。胃液的酸性成分可以帮助铁维持在溶解状态而有助于铁的吸收。在吸收细胞的刷状边缘，三价铁离子经铁还原酶转化为二价

铁。跨膜转运是通过二价金属转运蛋白 1 型 [DMT-1, 也称为天然耐巨噬细胞相关的蛋白 2 型 (Nramp 2) 或 DCT-1] 来完成。DMT-1 是一个阳离子转运蛋白。一旦进入肠细胞, 铁可以以铁蛋白的形式储存起来, 或跨细胞转运到细胞基底侧, 然后通过膜嵌合的铁转运蛋白——膜铁转运蛋白, 以转铁蛋白的形式释放入血浆。膜铁转运蛋白受铁调素的负向调节, 铁调素是主要的铁调节激素。在释放过程中, 铁与其他铁氧化酶——膜铁转运辅助蛋白相互作用, 后者可以将铁氧化为三价铁后与转铁蛋白结合。膜铁转运辅助蛋白与携带铜的铜蓝蛋白相似。

铁吸收受多种生理状态影响。即使在铁储存正常或增多时, 红系增生依然可以刺激铁的吸收。因此, 与显著无效造血相关的贫血患者吸收了过量的膳食铁。这种相关性的分子机制还不清楚。随着时间延长, 会导致铁过载和组织损伤。铁调素在缺铁时降低, 铁的吸收更加有效, 继发性铁过载时则是相反的。正常人在铁摄入过多或口服铁剂时铁吸收减少, 虽然铁吸收率降低, 但总的铁吸收量升高。这可以解释儿童吞食大量铁片后出现的急性铁中毒。在这些情况下, 铁吸收的量超过了血浆转铁蛋白结合的能力, 导致游离铁升高, 从而影响重要脏器的功能, 如心肌细胞。

缺铁性贫血

缺铁是最常见的营养不良形式之一。全球约有 50% 的贫血为缺铁性贫血, 导致全球每年约有 84.1 万人死亡。非洲和亚洲部分地区承载了全球 71% 的缺铁相关死亡; 北美只占 1.4%。

缺铁状态

缺铁可以分为三个阶段 (图 1-2)。第一个阶段是铁负平衡, 铁需求 (或铁丢失) 超过了机体从膳食中吸收的能力。多种机制可以造成铁负平衡, 包括失血、妊娠 (胎儿的红细胞生成需求超过了母体提供铁的能力)、青春期的快速生长或膳食中铁摄入不足。如果每天失血超过 10~20 ml 红细胞, 就会超过肠道在每日正常饮食中吸收的铁含量。在这些情况下, 铁的不足就需要动用 RE 内的储存铁。在此期间, 以血清铁蛋白或骨髓穿刺涂片可染色铁为标志的储存铁就会降低。一旦开始动员储存铁, 血清铁、总铁结合力 (total iron-binding capacity, TIBC) 和红细胞原卟啉水平还能维持在正常范围。在此阶段, 红细胞形态和参数都是正常的。

	正常	负向铁平衡	缺铁状态下的红系造血	缺铁性贫血
铁储存 红细胞铁				
骨髓铁储存	1~3+	0~1+	0	0
血清铁蛋白 (μg/L)	50~200	<20	<15	<15
TIBC (μg/dl)	300~360	>360	>380	>400
SI (μg/dl)	50~150	NL	<50	<30
饱和度 (%)	30~50	NL	<20	<10
骨髓铁粒幼细胞 (%)	40~60	NL	<10	<10
RBC 原卟啉 (μg/dl)	30~50	NL	>100	>200
RBC 形态	NL	NL	NL	小细胞/低色素

图 1-2 铁缺乏进展的实验室研究。骨髓储存铁、血清铁蛋白和总铁结合力 (TIBC) 的检测是早期铁缺乏的敏感指标。可以通过血清铁 (SI)、转铁蛋白饱和度、骨髓铁粒幼细胞和红细胞 (RBC) 原卟啉水平发现缺铁性红细胞生成。缺铁性贫血患者都有相同的改变和小细胞低色素贫血。(From RS Hillman, CA Finch: The Red Cell Manual, 7th ed. Philadelphia, F. A. Davis and Co., 1996, with permission.)

当储存铁耗竭后, 血清铁开始下降。TIBC 逐渐升高, 红细胞原卟啉也逐渐升高。从定义上说, 当血清铁 $<15 \mu\text{g/L}$ 时, 骨髓内的储存铁就会耗竭。一旦转铁蛋白饱和度降到 15%~20%, 血红蛋白的合成就会减少。这一阶段就是缺铁造血期。外周血涂片会发现小红细胞的首次出现, 如果有可用的实验室技术, 就会发现循环中的低色素网织红细胞。血红蛋白和红细胞比容会逐渐开始降低, 最终表现为缺铁性贫血。此时转铁蛋白饱和度在 10%~15%。

出现中度贫血 (血红蛋白 10~13 g/dl) 时, 骨髓仍维持低增生状态。严重贫血时 (血红蛋白 7~8 g/dl), 就会出现明显的小细胞低色素, 外周血涂片出现靶形细胞和畸形红细胞 (多形红细胞、雪茄或铅笔状红细胞), 骨髓不再是低增生状态, 红系开始增生活跃。

缺铁的原因

铁需求增加、铁丢失增加或铁摄入/吸收减少都会导致缺铁 (表 1-2)。

表 1-2 铁缺乏的病因

铁需求增加

婴儿或青春期快速生长
妊娠
促红细胞生成素治疗

铁丢失增加

慢性失血
月经
急性失血
献血
真性红细胞增多症放血治疗

铁摄入或吸收减少

膳食不足
因疾病吸收不良（乳糜泻、克罗恩病）
因外科手术吸收不良（胃切除和部分形式的减肥手术）
急性或慢性炎症

铁缺乏的临床表现

多种临床情况会增加缺铁的可能。妊娠、青春期、快速生长和任何形式的间断失血史都提示临床医生有缺铁的可能。一般来说，如果没有其他明显原因，成年男性缺铁可能意味着胃肠道失血。缺铁的症状取决于贫血的严重程度和发生贫血的快慢程度，一般贫血的症状包括疲劳、皮肤苍白和活动耐力下降。口角炎（口唇两侧皲裂）和匙状甲（指甲似汤匙状）是组织严重缺铁的表现。缺铁的诊断需要实验室检查结果。

实验室铁评估

血清铁和总铁结合力 血清铁反映了循环中转铁蛋白结合的铁含量。TIBC 是循环中转铁蛋白的直接检测指标。血清铁的正常范围为 $50 \sim 150 \mu\text{g/dl}$ ，TIBC 的正常范围是 $300 \sim 360 \mu\text{g/dl}$ 。转铁蛋白饱和度的正常范围是 $25\% \sim 50\%$ ，是通过以下公式计算出来的： $\text{血清铁} \times 100 \div \text{TIBC}$ 。转铁蛋白饱和度低于 20% 提示缺铁。血清铁水平有昼夜变化。转铁蛋白饱和度 $>50\%$ 提示转铁蛋白结合的铁含量比例失调，会转运到非红系组织。如果持续存在一段时间，就会发生组织内铁过载。

血清铁蛋白 游离铁对细胞有毒害作用，机体已经建立了不同组织与铁结合从而降低游离铁的保护机制。在细胞内，铁储存在铁蛋白或含铁血黄素中。去铁铁蛋白可以与游离的二价铁结合，并以三价铁状态储存起来。由于铁蛋白可以在 RE 系统的细胞内聚集，铁蛋白聚集就形成了含铁血黄素。铁蛋白或含铁血黄

素内的铁可以从 RE 细胞内释放，尽管含铁血黄素更为惰性。在稳定状态下，血清铁蛋白水平与体内铁储存总量平行，因此血清铁蛋白是评估铁储存最方便的实验室检查。不同年龄和性别的铁蛋白正常值不同（图 1-3）。成年男性血清铁蛋白的平均水平为 $100 \mu\text{g/L}$ ，而成年女性只有 $30 \mu\text{g/L}$ 。当储存铁耗竭后，血清铁蛋白降低到 $<15 \mu\text{g/L}$ ，此时就可以诊断机体缺铁。

骨髓储存铁评估 虽然 RE 铁储存可以通过骨髓穿刺涂片染色或活检来估计，血清铁蛋白已经取代这些方法成为储存铁的主要评估方法（表 1-3）。与骨髓铁染色相比，血清铁蛋白水平是铁过载更好的指标。除了可以反映储存铁，骨髓铁染色还可以提供铁是否能有效运送到发育中的幼红细胞内。正常情况下，骨髓涂片铁染色后，发育中的幼红细胞会有 $20\% \sim 40\%$ 在胞质内可见铁蛋白颗粒（铁粒幼细胞）。这表示铁含量超过了血红蛋白合成的需要。储存铁释放受阻时，RE

表 1-3 铁储存的检测

铁储存	骨髓铁染色, 0~4+	血清铁蛋白 ($\mu\text{g/L}$)
0	0	<15
1~300 mg	微量到 1+	15~30
300~800 mg	2+	30~60
800~1000 mg	3+	60~150
1~2 g	4+	>150
铁过载	—	$>500 \sim 1000$

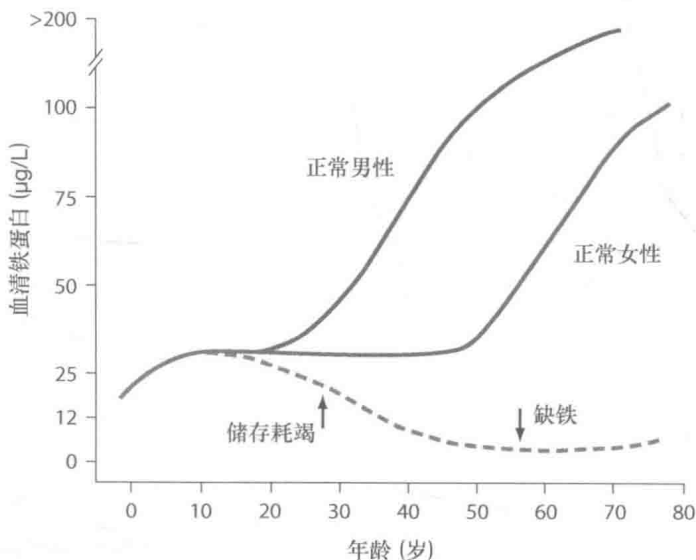


图 1-3 依性别和年龄而不同的血清铁蛋白水平。铁储存耗竭和缺铁都伴随着血清铁蛋白水平降低到 $20 \mu\text{g/L}$ 以下。（From RS Hillman et al: Hematology in Clinical Practice, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2011, with permission.）

的铁会被检测出来，但铁粒幼细胞很少或没有。在骨髓增生异常综合征时，线粒体功能异常，铁在线粒体内聚集就会在幼红细胞核周形成项链样形状。这些细胞称为环状铁粒幼细胞。

红细胞原卟啉水平 原卟啉是血红素合成途径中的中间产物。当血红素合成受损时，原卟啉就在红细胞内累积。这反映了红系前体细胞的血红蛋白合成中铁供给不足。红细胞的原卟啉正常值 $<30\text{ }\mu\text{g/dl}$ 。缺铁时会超过 $100\text{ }\mu\text{g/dl}$ 。红细胞内原卟啉水平升高最常见的原因是铁绝对或相对不足和铅中毒。

血清转铁蛋白受体蛋白水平 由于红系细胞表面的转铁蛋白受体数量超过体内其他细胞，转铁蛋白受体蛋白（transferrin receptor protein, TRP）可以从细胞内释放到循环血中，血清 TRP 水平就反映了骨髓中红系细胞的数量。铁绝对缺乏也可以导致 TRP 水平升高。免疫分析法的正常值是 $4\sim9\text{ }\mu\text{g/L}$ 。这项实验室检查应用越来越广泛，与血清铁蛋白一起来鉴别缺铁和炎症性贫血（见下文）。

鉴别诊断

除缺铁外，在鉴别小细胞低色素贫血时还应考虑其他三种疾病（表 1-4）。第一种疾病是地中海贫血，一种珠蛋白链合成遗传缺陷性疾病，其与缺铁最明显的区别是血清铁值，地中海贫血的特点是血清铁和转铁蛋白饱和度正常或升高。另外，地中海贫血的红细

胞分布宽度（RDW）指数通常是正常的，而缺铁时升高。

第二种需要鉴别的疾病是炎症性贫血（anemia of inflammation, AI；也可以称慢性病贫血），红骨髓铁供给不足。缺铁性贫血和 AI 的区别是临床医生最常见到的诊断难题（见下文）。一般来说，AI 是正细胞正色素的。铁评估指标有助于鉴别，铁蛋白正常或升高，转铁蛋白饱和度和 TIBC 通常低于正常。

最后，骨髓增生异常综合征是第三个要鉴别的疾病，也是最少见的疾病。有时候，由于线粒体功能异常，骨髓增生异常患者的血红蛋白合成减少，导致铁与血红素结合减少。虽然出现了小细胞低色素，铁评估提示铁储存正常，但超过了骨髓需要。

治疗 缺铁性贫血

缺铁性贫血的严重程度和病因决定了治疗方式。例如，有症状的严重缺铁性贫血和心血管疾病的老年患者需要输注红细胞。代偿良好的年轻患者可以采用更保守的铁替代治疗。而年轻患者最重要的问题是仔细鉴别缺铁的原因。

大多数缺铁患者（妊娠妇女、生长迅速的儿童和青少年、反复出血的患者和那些膳食中铁摄入不足的患者）口服补铁就足够了。对于异常出血或吸收不良的患者，需要进行特殊的诊断试验及合适的治疗。一旦诊断缺铁性贫血和明确了缺铁原因，就可以采用三种治疗措施。

红细胞输注

输血只限于有贫血症状、心血管状态不稳定和大量失血需要立即干预的患者。这些患者的处理与缺铁的关系不大，主要是处理严重贫血的后果。输血不仅能迅速纠正贫血，而且在出血停止后，输入的红细胞提供了再利用铁的来源。输血可以让患者的状态稳定下来，以便采用其他治疗手段。

口服铁剂治疗

明确诊断缺铁性贫血的无症状患者，口服铁剂治疗就足够了。有多种剂型可用，从单一的铁盐到在小肠内持续释放的复杂铁复合物（表 1-5）。虽然各种剂型的铁含量不同，但通常吸收很好，治疗有效。部分复合物剂型可以促进铁的吸收，如抗坏血酸（维生素 C）。尚不清楚这些复合物是否有性价比的优势。一般来说，铁替代治疗需要每日给 200 mg 的元素铁，通常是每日 $3\sim4$ 片含铁药片（每片含 $50\sim$

表 1-4 小细胞贫血的诊断

检验	铁缺乏	炎症	地中海贫血	铁粒幼细胞贫血
涂片	小/低色素	正常，小/低色素	小/低色素伴靶形	多变
血清铁 ($\mu\text{g/dl}$)	<30	<50	正常到增高	正常到增高
TIBC ($\mu\text{g/dl}$)	>360	<300	正常	正常
饱和度 (%)	<10	$10\sim20$	$30\sim80$	$30\sim80$
铁蛋白 ($\mu\text{g/L}$)	<15	$30\sim200$	$50\sim300$	$50\sim300$
血红蛋白电泳	正常	正常	β 地中海贫血异常， α 地中海贫血可以正常	正常

缩写：TIBC，总铁结合力

表 1-5 口服补铁药物

通用名称	片 (铁含量), mg	口服液 (铁含量), mg/5 ml
硫酸亚铁	325 (65)	300 (60)
	195 (39)	90 (18)
缓释剂	525 (105)	
富马酸亚铁	325 (107)	100 (33)
	195 (64)	
葡萄糖酸亚铁	325 (39)	300 (35)
多糖铁	150 (150)	100 (100)
	50 (50)	

65 mg 元素铁)。口服铁制剂应该空腹服用,因为食物会抑制铁的吸收。部分有胃病或做过胃部手术的患者由于胃的容纳能力有限,需要特殊的铁口服液治疗。胃的容纳力是铁片包衣溶解所必需的,包衣溶解后铁才能释放出来。每日 200 mg 元素铁可以使铁吸收量升高到 50 mg/d。这个剂量可以足够为骨髓功能正常和促红细胞生成素刺激正常的患者提供 2~3 倍于正常红细胞生成所需的铁。当血红蛋白升高时,促红细胞生成素刺激减少,铁吸收量降低。缺铁性贫血的治疗目标不仅是纠正贫血,而且要至少提供 0.5~1 g 的储存铁。要达到这个目标,在贫血纠正后还需要 6~12 个月的维持治疗。

在口服补铁治疗的并发症中,胃肠道不适是最突出的,会出现于 15%~20% 的患者。腹痛、恶心、呕吐或便秘导致依从性不好。小剂量或缓释铁剂虽然可以有些帮助,但胃肠道不良反应仍然是部分患者获得良好疗效的最主要障碍。

补铁治疗的疗效取决于促红细胞生成素刺激和铁吸收率。一般来说,网织红细胞计数应该在治疗开始后的 4~7 天内升高,1~2 周达到高峰。疗效不佳可能是由于吸收不好、依从性差(常见)或诊断不明确。在临床上判断患者铁吸收能力的有效检查是铁耐受试验。空腹服用两片铁片,2 h 后检测血清铁。铁吸收正常时,血清铁至少增高 100 μg/dl。如果足量治疗后铁缺乏持续存在,应该考虑胃肠外补铁治疗。

胃肠外铁剂治疗

不能耐受口服补铁的患者可以采用静脉补铁;需要快速补铁的患者或由于持续胃肠道失血需要补铁的患者,也可以采用静脉补铁。随着重组促红细胞生成素(EPO)治疗增加了补铁需求,胃肠外补铁应用迅速增加,RE 储存铁的生理性释放或口服

铁吸收不能满足 EPO 引发的铁需求。胃肠外补铁的安全性受到关注,特别是蔗糖铁。静脉输注大分子量的蔗糖铁,严重不良反应的发生率为 0.7%。幸运的是,新的铁复合物已经在美国应用,如 ferumoxytol (Feraheme)、葡萄糖酸钠铁 (Ferrlecit)、蔗糖铁 (Venofer) 和羧基麦芽糖三价铁 (Injectafer)。每支 ferumoxytol 含 510 mg 铁,葡萄糖酸钠铁含 125 mg,羧基麦芽糖三价铁含 750 mg,蔗糖铁含 200 mg。

胃肠外补铁有两种方式:一种是给药总量是纠正贫血所需的铁量加上至少 500 mg 的储存铁含量;第二种方式是长期多次给予小剂量的胃肠外铁剂。后一种方式主要用于透析中心,每周给 100 mg 元素铁,共 10 周,这样可以增强重组 EPO 治疗的疗效。铁需要量的计算遵循以下公式:

$$\text{体重(kg)} \times 2.3 \times (15 - \text{患者的血红蛋白 g/dl}) + 500 \text{ 或 } 1000 \text{ mg (供储存)}$$

静脉补充蔗糖铁时,需要注意过敏反应。新剂型的过敏反应更少见。与过敏反应相关的因素包括多种因素过敏或既往对蔗糖铁过敏(在用过蔗糖铁的患者中)。大剂量铁输注后在几天内会出现共同的症状,包括关节痛、皮疹和低热。这些症状是剂量相关的,但不能因此停止患者的胃肠外补铁。到目前为止,蔗糖铁过敏的患者可以安全使用其他胃肠外铁剂。如果蔗糖铁大剂量给药(>100 mg),必须用 5% 葡萄糖水溶液或 0.9% 氯化钠溶液进行稀释。铁溶液可以在 60~90 min 输注(大剂量给药时),或者以护士或医生方便的速度输注。虽然推荐蔗糖铁胃肠外给药试验(25 mg),实际上缓慢输注大剂量胃肠外铁溶液已经起到了与单独注射试验相同的作用。铁输注早期,如果出现胸痛、喘息、血压降低或其他全身症状,应该立即停止输注。

其他低增生性贫血

除轻到中度的缺铁性贫血外,低增生性贫血可以分为以下四类:①慢性炎症;②肾疾病;③内分泌和营养缺乏(低代谢状态);④骨髓损伤(见第五章)。在慢性炎症、肾疾病或低代谢状态时,内源性 EPO 产生不能满足贫血的需要。对于慢性炎症性贫血,红骨髓对刺激的反应不佳,部分原因是铁再利用障碍。由于缺乏足够的 EPO 刺激,外周血涂片检查偶尔会发现嗜多色(“偏移的”)网织红细胞。缺铁或骨髓损伤的

患者，内源性 EPO 水平会升高，血涂片中会出现偏移的网织红细胞。

急性和慢性炎症/感染性贫血 (AI)

AI 是临床最常见的贫血，包括炎症、感染、组织损伤和与促炎细胞因子释放相关的疾病（如癌症）导致的贫血。在缺铁性贫血的鉴别中，AI 是最重要的鉴别诊断，贫血的许多特征都是由于骨髓铁利用不足导致的，而铁储存正常或增高。血清铁降低，红细胞内原卟啉升高，骨髓增生低下，转铁蛋白饱和度在 15%~20% 之间，血清铁蛋白正常或升高。血清铁蛋白通常是真性缺铁性贫血和炎症导致铁利用障碍疾病的最突出指标。一般来说，血清铁蛋白在炎症时会升高 3 倍。这些变化是由于炎症细胞因子和铁调素的作用，铁调素是重要的铁调节激素，在红系造血的多个层面发挥作用（图 1-4）。

白介素 1 (IL-1) 可以直接降低贫血后的 EPO 生成反应：通过辅助细胞释放 γ -干扰素 (IFN- γ) 发挥作用，抑制骨髓对 EPO 的反应，这种作用可以被体内或活体应用 EPO 克服。另外，肿瘤坏死因子 (TNF) 通过骨髓基质细胞释放 IFN- γ 发挥作用，也可以抑制 EPO 的反应。肝产生的铁调素通过 IL-6 途径在有炎症存在时升高，可以抑制铁的吸收，抑制储存铁的释放。最终导致伴有典型铁代谢改变的慢性低增生性贫血。这种贫血可以伴有轻到中度红细胞寿命缩短。

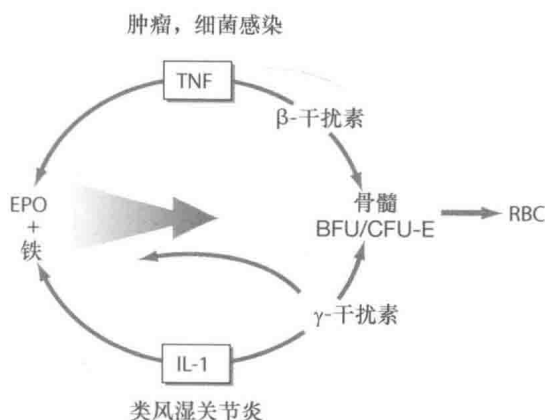


图 1-4 炎症因子抑制红系造血。通过释放肿瘤坏死因子 (TNF) 和 γ -干扰素 (IFN- γ)，肿瘤和细菌感染抑制促红细胞生成素 (EPO) 的产生和红系前体细胞的增殖 [红系快速生长形成单位和红系集落形成单位 (BFU/CFU-E)]。有血管炎和类风湿关节炎的患者释放白介素 1 (IL-1) 和 IFN- γ 。红色箭头指向炎症因子抑制效应的位点。RBC：红细胞

有慢性炎症时，原发病决定了贫血的严重程度和特点。例如，癌症患者也可以出现典型的正细胞正色素贫血。相反，长期活动的类风湿关节炎或慢性感染（如结核）患者可以发生小细胞低色素贫血。这两种情况的骨髓都是增生低下的，但反映血红蛋白合成的铁利用差异的红细胞参数并不相同。慢性炎症相关的疾病有时也与慢性失血相关。在这些情况下，就需要进行骨髓穿刺涂片铁染色来排除铁的绝对缺乏。但是用铁剂治疗这些患者可以纠正贫血中的缺铁因素，最后留下不受影响的炎症因素。

急性感染或炎症相关的贫血多数是轻度的，但随着时间延长会加重。急性感染可以在 1 或 2 天内降低血红蛋白 2~3 g/dl，很大程度上与接近寿命终点的红细胞被破坏有关。发热和细胞因子的释放给维持红细胞膜稳定能力有限的细胞提供了选择压力。大多数患者的贫血是轻度的，可以很好耐受，如果有症状，也与基础疾病有关。已有心脏病的患者偶尔会在中度贫血（血红蛋白 10~11 g/dl）时出现心绞痛、活动不耐受和呼吸困难的症状。红系造血的状态可以鉴别炎症性贫血和其他低增生性贫血，详见表 1-6。

慢性肾病贫血

进展型慢性肾病 (chronic kidney disease, CKD) 通常与中到重度的低增生性贫血有关，贫血的严重程度与 CKD 的分期平行。红细胞通常是正细胞正色素的，网织红细胞降低。由于肾病变，EPO 的产生减少，同时红细胞的寿命缩短，从而造成了贫血。部分急性肾衰竭的患者，贫血与肾功能的关系不大。虽然肾衰竭需要透析，溶血-尿毒症综合征患者的红系造血因溶血而活跃。多囊肾患者因肾功能低下，也显示程度很轻的 EPO 缺乏。相反，糖尿病或骨髓瘤患者虽然肾衰竭程度不严重，但 EPO 缺乏的程度更为严重。

铁评估有助于鉴别 CKD 贫血和其他低增生性贫血 (表 1-6)，并指导治疗。CKD 贫血患者的血清铁、TIBC 和铁蛋白水平常常是正常的。在长期血液透析的患者可能会因为透析过程的失血而出现缺铁。这些患者需要补铁治疗来保证 EPO 治疗的疗效 (见下文)。

低代谢状态导致的贫血

饥饿（特别是蛋白质缺乏）和由内分泌疾病导致低代谢状态的患者，可以发生轻到中度的低增生性贫血。肾释放 EPO 不仅对 O_2 水平敏感，对 O_2 的需求也很敏感。在一些疾病状态下（如甲状腺功能减退和饥饿），由于代谢活性和 O_2 需求量降低，低水平的血 O_2

表 1-6 低增生性贫血的诊断

检查	缺铁	炎症	肾病	低代谢状态
贫血	轻到重度	轻度	轻到重度	轻度
MCV (fl)	60~90	80~90	90	90
形态	小到正常细胞	正常	正常	正常
SI ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	<30	<50	正常	正常
TIBC ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	>360	<300	正常	正常
饱和度 (%)	<10	10~20	正常	正常
血清铁蛋白 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	<15	30~200	115~150	正常
储存铁	0	2~4+	1~4+	正常

缩写: MCV, 平均红细胞体积; SI, 血清铁; TIBC, 总铁结合力

含量会触发 EPO 的产生。

内分泌缺乏状态 男性和女性血红蛋白水平的差异与雄激素和雌激素对红系造血的影响有关。睾酮和合成类固醇促进红系造血, 而男性去势和雌激素治疗会降低红系造血。甲状腺功能减退或垂体激素缺乏的患者也会发生轻度贫血。由于铁和叶酸的吸收受到这些疾病的影响, 其他营养缺乏也参与了致病机制。纠正激素缺乏通常可以逆转贫血。

Addison 病的贫血会更严重, 严重程度取决于甲状腺和雄激素失调的程度, 但在血浆容量增加时, 贫血会很明显。一旦患者采用皮质醇和扩容治疗, 血红蛋白水平迅速下降。甲状旁腺功能亢进合并轻度贫血的原因是高钙血症影响肾功能, 导致 EPO 产生减少, 或者由于红系前体细胞增殖减少。

蛋白质饥饿 膳食中蛋白质减少可以导致轻到中度的低增生性贫血, 老年人中比较常见。饥饿程度重的患者贫血也较为严重。蛋白质和热量不足的消瘦患者, EPO 的释放减少与代谢率降低平行, 由于血容量减少, 贫血可以被掩盖, 重新进食后贫血会很明显。还可以合并其他营养素(铁、叶酸)的缺乏, 但在诊断时并不明显。再次进食后红细胞指数发生变化, 需要评估铁、叶酸和维生素 B₁₂ 状态。

肝病导致的贫血 任何原因导致的慢性肝病患者可以出现轻度的低增生性贫血。由于卵磷脂-胆固醇酰基转移酶的缺乏, 红细胞膜上胆固醇含量过多, 外周血涂片可以出现棘形红细胞和口形红细胞。红细胞寿命缩短, EPO 产生不足以代偿。酒精性肝病患者, 营养缺乏常见, 处理比较复杂。摄入不足导致的叶酸缺

乏和失血以及摄入不足导致的缺铁都可以改变红细胞参数。

治疗 低增生性贫血

基础疾病得到适当治疗后, 多数低增生性贫血患者的血红蛋白恢复正常。对于那些不能治愈的疾病, 如终末期肾病、癌症和慢性炎症性疾病, 需要治疗有症状的贫血。主要治疗方式是输血和 EPO。

输血

需要在患者症状的基础上决定输血的阈值。一般来说, 无严重心血管疾病或肺病的患者在血红蛋白 7~8 g/dl 以上时可以耐受, 一般不需要干预, 除非血红蛋白降低到 7~8 g/dl 以下。有更多疾病的患者可能需要维持血红蛋白在 11 g/dl 之上。1 单位压积红细胞可以升高血红蛋白 1 g/dl。输血与某些感染风险增加有关(第十三章), 长期输血可导致铁过载。更重要的是, 随意输血与患病率和死亡率增高有关, 特别是在重症监护室里。因此, 如果没有明确的组织缺氧, 红细胞的输注应该更保守一些。

促红细胞生成素 (EPO)

当内源性 EPO 水平降低时, 如 CKD 或 AI, EPO 治疗贫血就特别有效。必须进行铁评估, 铁替代治疗可以使 EPO 治疗获得最佳疗效。当铁水平足够时, CKD 患者的 EPO 常用剂量是每周 3 次静脉输注 50~150 U/kg, 90% 的患者有反应, 血红蛋白水平通常在 4~6 周内达到 10~12 g/dl。一旦获得了理想的血红蛋白水平, 应该减少 EPO 的剂量。EPO 治疗后血红蛋白水平下降通常意味着发生了感染或缺铁。铝中毒和甲状旁腺功能亢进也会降低 EPO 的疗效。治疗感染时, 最好停止 EPO 治疗, 输血纠正贫血, 直到感染控制。癌症患者因化疗导致的贫血, EPO 的剂量应该更大, 可以每周注射 3 次 300 U/kg, 但只有 60% 的患者有反应。由于有证据表明 EPO 治疗后血栓栓塞并发症和肿瘤进展的风险增加, 在这些患者中必须小心权衡 EPO 治疗的风险和获益, 维持血红蛋白在不需要输血的水平。

长效 EPO 制剂可以减少注射的次数。达促红素 α 是一种多糖修饰的 EPO, 循环中的半衰期是重组人 EPO 的 3~4 倍, 可以每周或隔周给药一次。