

 临床用药技巧 丛书

LINCHUANG YONGYAO JIQIAO CONGSHU

血液科疾病

临床治疗与合理用药

XueYeKe JiBing LinChuang ZhiLiao yu
HeLi YongYao

主编 虞荣喜

 科学技术文献出版社



临床用药技巧^{丛书}

LINCHUANG YONGYAO JIQIAO CONGSHU

血液科疾病

临床治疗与合理用药

主 编 虞荣喜

副主编 周郁鸿 沈建平

 科学技术文献出版社

图书在版编目(CIP)数据

血液科疾病临床治疗与合理用药/虞荣喜主编. -北京:科学技术文献出版社,
2007.2

(临床用药技巧丛书)

ISBN 978-7-5023-5532-6

I. 血… II. 虞… III. ①血液病-诊疗 ②血液病-用药法 IV. R55

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 145934 号

出 版 者 科学技术文献出版社

地 址 北京市海淀区西郊板井农林科学院农科大厦 A 座 8 层/100089

图书编务部电话 (010)51501739

图书发行部电话 (010)51501720,(010)68514035(传真)

邮 购 部 电 话 (010)51501729

网 址 <http://www.stdph.com>

E-mail: stdph@istic.ac.cn

策 划 编 辑 李 洁

责 任 编 辑 李 洁

责 任 校 对 赵文珍

责 任 出 版 王杰馨

发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印 刷 者 富华印刷包装有限公司

版 (印) 次 2007 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

开 本 787×1092 16 开

字 数 437 千

印 张 19

印 数 1~5000 册

定 价 32.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

编委会

主 编

虞荣喜

副主编

周郁鸿

沈建平

编 委

(以姓氏笔画为序)

陈均法

沈建平

林圣云

周郁鸿

郑智茵

胡致平

虞荣喜

前 言

在医学发展日新月异的今天，由于基因工程、分子生物学、细胞遗传学、药理学和造血干细胞移植技术在临床上的广泛应用，临床血液病学有了快速的发展。经过几十年的努力，许多血液病的治疗已有了较为标准的治疗原则。因此，及时总结出完整有效的治疗规范，成为临床工作者的共识。临床血液病学的进步，很大程度上依赖于现代药学的发展，其为临床医生提供了大量疗效可靠的药物。选择药物既要确保其作用机制与临床病理机制相吻合，更要注意剂量、浓度、给药途径、先后顺序等。血液病治疗中，我们尤其要强调个体化的重要性。如在联合化疗中，剂量过小会达不到诱导缓解或巩固治疗的目标；治疗剂量过大则会导致严重骨髓抑制，继发感染而死亡。所以，必须对每个血液病病人个体给予充分考虑，包括年龄、性别、身体状况、原有其他基础

疾病，对某些化疗药物承受能力，以及早期预防继发感染的各种措施等等。

临床血液病治疗和合理用药是一个重大课题，用药技巧是合理用药的组成部分。我们在以往的临床工作中总结出一些粗浅的经验，编写成手册，期望对医疗系统大专院校毕业实习生、研究生、专科医师，甚至全科医师的临床工作有所裨益。

鉴于我们水平有限，书中纰漏在所难免，敬请广大同仁和读者批评指正。

浙江中医药大学附属第一医院

浙江省中医院 血液科

虞荣喜 周郁鸿 沈建平

目 录

第1章 概论	(1)
第2章 营养性贫血	(4)
第1节 缺铁性贫血	(4)
第2节 巨幼细胞性贫血	(6)
第3章 再生障碍性贫血	(10)
第1节 再生障碍性贫血	(10)
第2节 纯红细胞再生障碍性贫血	(15)
第4章 溶血性贫血	(19)
第1节 遗传性球形红细胞增多症	(19)
第2节 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	(20)
第3节 异常血红蛋白病	(23)
第4节 地中海贫血	(25)
第5节 自身免疫性溶血性贫血	(30)
第6节 阵发性睡眠性血红蛋白尿	(33)
第5章 失血性贫血	(37)
第6章 慢性病性贫血	(39)
第1节 慢性病性贫血的一般治疗	(39)
第2节 感染性贫血	(41)
第3节 恶性肿瘤性贫血	(42)
第7章 白细胞减少症和粒细胞缺乏症	(45)
第8章 嗜酸粒细胞增多症	(48)

第9章 白血病	(52)
第1节 急性白血病	(52)
第2节 慢性粒细胞白血病	(78)
第3节 慢性淋巴细胞白血病	(85)
第4节 多毛细胞白血病	(94)
第10章 骨髓增生异常综合征	(99)
第11章 类白血病反应	(106)
第12章 骨髓增殖性疾病	(108)
第1节 真性红细胞增多症	(108)
第2节 原发性血小板增多症	(112)
第3节 骨髓纤维化	(115)
第13章 恶性淋巴瘤	(119)
第1节 霍奇金病	(119)
第2节 非霍奇金淋巴瘤	(123)
第14章 Castleman 病	(132)
第15章 组织细胞坏死性淋巴结炎	(135)
第16章 传染性单核细胞增多症	(138)
第17章 浆细胞病	(142)
第1节 多发性骨髓瘤	(142)
第2节 重链病	(151)
第3节 原发性巨球蛋白血症	(152)
第4节 意义未明的单克隆免疫球蛋白血症	(153)
第18章 朗格汉斯细胞组织细胞增生症	(156)
第19章 恶性组织细胞病	(160)
第20章 脾功能亢进	(164)
第21章 过敏性紫癜	(166)
第22章 血小板减少性紫癜	(169)
第1节 原发性血小板减少性紫癜	(169)
第2节 继发性血小板减少性紫癜	(175)
第23章 血小板功能障碍性疾病	(177)
第1节 先天性血小板功能障碍性疾病	(177)

第2节 获得性血小板功能障碍性疾病	(182)
第24章 遗传性凝血机制障碍性疾病	(185)
第1节 血友病	(185)
第2节 血管性血友病	(191)
第25章 获得性凝血机制障碍性疾病	(195)
第1节 维生素K缺乏症	(195)
第2节 获得性纤维蛋白原缺乏症	(196)
第3节 获得性因子V减少症	(197)
第4节 获得性凝血酶原缺乏症	(198)
第26章 血栓形成和血栓性疾病	(200)
第1节 血栓形成	(200)
第2节 血栓性血小板减少性紫癜	(203)
第27章 弥散性血管内凝血	(206)
第28章 妊娠与血液病	(211)
第29章 血液病与外科手术	(220)
第1节 外科手术诊断血液病	(220)
第2节 血液病的手术治疗	(221)
第3节 围手术期的血液学改变	(227)
第30章 成分输血临床应用与输血不良反应	(231)
第1节 成分输血临床应用	(231)
第2节 输血不良反应	(240)
第31章 造血干细胞移植	(256)
第1节 异体造血干细胞移植适应证及相关技术	(256)
第2节 移植并发症	(263)
第32章 血细胞分离机的临床应用	(275)
第1节 血浆置换术	(275)
第2节 血细胞置换术	(276)
第33章 血液病合并感染的抗生素合理用药	(280)
附录	(283)
附录一 恶性血液病常用抗肿瘤药物	(283)
附录二 细胞因子在血液病中的应用	(291)

第 1 章

概 论

血液病学是现代医学科学的一个重要组成部分,其显著特点是临床实践和基础研究迅速发展,特别是随着分子生物学、细胞遗传学、药理学、基因工程和造血干细胞移植技术在临床上的广泛应用,使血液病学从诊断到治疗在日趋完善和不断前进之中。

采用细胞遗传学、分子生物学用于血液病诊断。从 1985 年血液病专家提出了白血病 MIC 分型法,即形态学(morphology)、免疫学(immunology)、细胞遗传学(cytogenetics)分类诊断,近来又提出了 MICM 分类,在原有的基础上增加了分子生物学(即基因类型)。如急性早幼粒细胞白血病 M_3 ,有 $CD13^+$ 、 $CD33^+$ 、 $CD9^+$ 、 $CD34^-$ 、HLA-DA⁻ 免疫标记,t(15;17)(q21;q21)细胞遗传学,PML/RAR α 基因类型。这种恶性克隆性特有标记,均可作为诊断依据、治疗效果检测。用 PCR 方法检测微小残留病(MRD),其敏感性提高到 10^{-5} ,以便及时采取措施,预防复发。恶性血液病如急性非淋巴细胞白血病 M_3 的 PML/RAR α 融合基因是维甲酸作用的靶点,这是我国王振义院士在 20 年前研究和发现的,通过作用此靶点,使 M_3 早幼粒细胞分化成熟。1996 年哈尔滨提纯的三氧化二砷(As_2O_3)其作用机制是调整 Bcl-2 使其下调,因为 Bcl-2 过多表达会抑制凋亡,它对维甲酸治疗无效的病例也有效,在目前常规治疗剂量也有诱导分化作用。利用分子生物学方法对骨髓 HLA 配型,STR(短串性重复序列)测定决定干细胞移植后是否供者完全植入或嵌合体。

联合化疗仍然是目前治疗恶性血液病的主要方法,能控制疾病的发展达完全缓解。在此基础上通过维持、巩固和强化治疗才能提高无病生存率,也可造血干细胞移植创造条件。

急性髓细胞白血病(AML)常用药物及联合方案很多,主要采用中剂量化疗诱导缓解,以阿糖胞苷(Ara-C)为基础,如 Ara-C+Hom(高三尖杉酯碱)、Ara-C+DNR(柔红霉素)、Ara-C+IDA(去甲氧柔红霉素)、Ara-C+DNR+6-MP(6-巯基嘌呤)、Ara-C+Hom+VP-16(依托泊苷)、Ara-C+Mit(米托蒽醌)等,以上方案使 AML 的完全缓解率达约 65%。目前也以上述方案作为维持巩固治疗。有人主张大剂量 Ara-C $1\sim 3g/m^2$ 强化巩固治疗,再做自体外周血干细胞移植或异基因骨髓移植。若无条件做移植者,则第一年每月化疗 1 次,第二年每 2 个月化疗 1 次,第三年每 3 个月化疗 1 次,将有 10%~20%长存。

Myetotag 是 CD33 单抗结合 Calicheamicin(一种抗生素)进入体内与髓系细胞白血病的 CD33 结合而杀伤白血病细胞,其疗效在 14%~30%。由于 70%急性白血病发病的进展所涉及的基因不是单一的,且有时可发生基因突变,所以尚需与化疗结合应用。靶向治疗急性白血

病要取得满意疗效尚有待基础研究的加强与深入。

非霍奇金淋巴瘤(NHL)新近应用 CD20 单克隆抗体(美罗华)治疗瘤细胞 CD20⁺ 的患者,尤其适用于滤泡型淋巴瘤,有效率约 30%~50%,如和化疗联合有效率将大为提高。

急性淋巴细胞白血病(ALL)主要联合方案有长春新碱+泼尼松(VP)、长春新碱+泼尼松+柔红霉素(VDP)、VDCP(C: 环磷酰胺)、VDLP(L: 门冬酰胺酶)等,小儿完全缓解率达 80%~90%,成人完全缓解率只有 30%~69%,成人 ALL 长存者少见。Ph¹(+)/BCR-ABL(+)是儿童和成人 ALL 最不良预后因素之一,主要发生于 B 前体-ALL。缓解时间通常短暂(中位 8 个月),2~3 年 LES 占 0~15%。若无合适供者,选择 STI 571(格列卫,酪氨酸激酶抑制剂)或联合干扰素将取得一定疗效。

嘌呤类似物如氟达拉滨(Fludarabine)与传统治疗相比,使慢淋白血病可获得更高的完全缓解率,故目前倾向于将其作为慢淋白血病治疗的一线药物。

骨髓移植是当前治疗恶性血液病的最佳方案,异基因骨髓移植(allo-BMT)用 HLA 相合同胞供髓者治疗慢粒疗效约 60%~90%。而对 AML 首次缓解做 allo-BMT 者无病生存率为 50%~70%,相关死亡率约 20%,对 ALL 患者长期生存率只有 30%。无关供髓者异基因骨髓移植的相关死亡率在 30%左右。无病生存率 30%~35%。目前半相合血缘性骨髓移植正在发展,因为突破了 HLA 配型全相合的限制,尤其适合我国实行的独生子女国策,无疑给血液病患者带来福音,使每个恶性血液病患者在家庭成员中找到半相合的供髓者,有效率为 60%。

自体骨髓移植(ABMT)以往发展迅速,但目前已为自体外周血干细胞移植所代替,除无寻找供者困难,无 GVHD,年龄也可放宽到 50 岁左右,无病生存率为 35%~50%,仍然存在相关死亡率 10%~20%和复发率较高的缺点。自体外周血干细胞移植由于造血和免疫重建快,适用于急性白血病、恶性血液病等,还适用于实体瘤,如对乳腺癌、卵巢癌、肺癌等有一定疗效。异基因外周血干细胞移植后有慢性 GVHD 较多。同基因骨髓移植适应证和方法与异基因骨髓移植相同,一般无 GVHD,对再生障碍性贫血疗效较好,治疗白血病,由于无移植抗白血病效应,使复发率增高。

重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒单细胞集落刺激因子(GM-CSF)治疗药物对放疗引起的白细胞减少效果很好,上述细胞因子为大剂量化疗创造了有力支持,特别在骨髓移植后,白细胞降至零时使用 G-CSF 和 GM-CSF 对减少感染、缩短病程,促进骨髓造血恢复起了非常重要的作用。在外周血干细胞移植,G-CSF 和(或)GM-CSF 作为干细胞动员剂,对开展和推动外周血干细胞移植起到了确定性的作用。

促红细胞生成素(EPO)对治疗肾性贫血、多发性骨髓瘤具有良好的作用,近期综合使用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)联合环孢菌素(CSA)、EPO 和 G-CSF 治疗再生障碍性贫血是一组有效的治疗方案。

白细胞介素-2(IL-2)及白细胞介素-11(IL-11)正在推广应用,后者对化疗和骨髓移植后血小板减少有一定的疗效。

免疫调节剂如干扰素 INF- α 2b 或 INF- α 2a,有抗肿瘤细胞增殖、免疫调节作用。对慢粒白血病使用干扰素治疗,有可能使部分慢粒 Ph¹ 染色体转阴,对多发性骨髓瘤、毛细胞白血病、真

性红细胞增多症、原发性血小板增多症、原发性骨髓纤维化、低度恶性淋巴瘤都具有一定的疗效。

ATG 和 CSA 除用于骨髓移植预防和治疗移植物抗宿主病(GVHD)外,CSA 对治疗原发性血小板减少、自身免疫性溶血性贫血、再生障碍性贫血、纯红再障等也有较好的疗效。

近来,血细胞分离机的问世,起到从病人体内采出不良成分,而又可把有用成分仍然回输的治疗目的。全过程已自动化,操作方便、安全。利用血细胞分离机做血浆置换,对自身免疫性溶血性贫血、巨球蛋白血症、血栓性血小板减少性紫癜、多发性骨髓瘤、输血后紫癜、血友病甲有抗因子Ⅷ抗体及其他免疫性疾病,如系统性红斑狼疮(SLE)、格林巴综合征等都有一定的疗效。还可做治疗性血细胞单采,分离过多的血细胞成分以达到治疗目的,如真性红细胞增多症除去过多的红细胞、慢粒白血病除去过多的白细胞、血小板增多症除去过多的血小板。另外当前所做的自身和异基因干细胞动员后用来分离外周血干细胞。分离到足够数量的干细胞是保证干细胞移植成功的主要因素之一。

(虞荣喜)

第2章

营养性贫血

第1节 缺铁性贫血

铁缺乏是儿童和成人小细胞性贫血的最主要原因。缺铁性贫血(iron deficiency anemia)是人体内储存铁缺乏导致血红蛋白的合成量减少而形成的一种贫血,以小细胞低色素贫血为典型表现。缺铁性贫血是机体铁缺乏(iron deficiency)的最终表现,在此之前机体已经历了储存铁耗尽(iron depletion)和缺铁性红细胞形成(iron deficient erythropoiesis)两个阶段。铁缺乏症是世界各国最为常见的营养缺乏症。

铁在体内分布广泛,正常成人含铁量男性为 50 mg/kg 体重,女性为 35mg/kg 体重,其中 60%~70%组成血红蛋白,3.5%存在于肌红蛋白,15%~30%以铁蛋白和含铁血黄素的形式构成储存铁,还有极少数存在于各种含铁酶和转运铁中。机体铁除来自衰老破坏的红细胞外,食物中的铁也是重要来源,普遍认为食物中的三价羟化高铁要转化为二价铁才易被吸收,十二指肠和空肠上段肠黏膜是吸收铁的主要部位。食物中的二价铁在肠黏膜细胞中被氧化成三价铁,部分与去铁蛋白结合形成铁蛋白而储存,部分进入血流与肝脏合成的 β_1 球蛋白——运铁蛋白(transferrin)相结合后输送到骨髓和其他组织,幼红细胞摄取后,铁被解离出来与原卟啉结合形成血红素,后者再与珠蛋白结合成为血红蛋白。常见造成体内铁缺乏而形成缺铁性贫血的原因有:①摄入不足:当生理性铁需要量增加而食物结构不合理导致铁吸收和利用减低,是妇女和儿童发病的主要原因。②消耗过多:因损失 1ml 血中含有铁约 0.5mg,痔疮、钩虫病、消化道溃疡和肿瘤等造成的慢性失血和妇女月经过多,妊娠分娩失血是缺铁的最常见的病因之一。③吸收障碍:胃、十二指肠切除术后和慢性肠炎均可出现吸收障碍。

一、诊断

缺铁性贫血的诊断应明确是否由于缺铁而造成的贫血,并确定导致缺铁的原因,一般根据病史、血细胞形态学和多项铁参数综合考虑做出诊断:

(1)有缺铁的病因和临床表现。

(2)小细胞低色素性贫血,血红蛋白男性 $<120\text{ g/L}$,女性 $<110\text{ g/L}$,孕妇 $<100\text{ g/L}$,红细胞平均体积 $<80\text{ fl}$,红细胞血红蛋白量 $<26\text{ pg}$,红细胞平均血红蛋白浓度 <0.31 ;红细胞有明

显的低色素形态。

(3)血清铁 $<10.7\mu\text{mol/L}$ ($60\mu\text{g/dl}$),总铁结合力 $>64.44\mu\text{mol/L}$ ($360\mu\text{g/dl}$),运铁蛋白饱和度 <0.15 。

(4)骨髓铁染色显示:骨髓小粒可染铁消失,铁粒幼红细胞 $<15\%$ 。

(5)红细胞游离原卟啉 $>0.9\mu\text{mol/L}$ ($50\mu\text{g/dl}$)(全血),血液锌原卟啉 $>0.96\mu\text{mol/L}$ ($60\mu\text{g/dl}$)(全血),红细胞游离原卟啉/血红蛋白 $>4.3\mu\text{g/L}$ 。

(6)血清铁蛋白 $<14\mu\text{g/L}$ 。

(7)铁剂治疗有效。

二、鉴别诊断

主要与导致小细胞低色素性贫血的其他疾病相鉴别:

- ①铁粒幼细胞性贫血。
- ②海洋性贫血。
- ③慢性病性贫血。

三、治疗

缺铁性贫血的治疗原则是去除病因、补充铁剂消除缺铁症状、并补充铁储存量。

(一)病因治疗

病因治疗是缺铁性贫血治疗中的关键环节。要改变不合理的饮食结构,鼓励吃肉类等吸收率较高的富铁食物或铁强化食物。婴幼儿要及时添加辅食,月经期尤其是妊娠期妇女可考虑进行预防性铁剂补充。积极治疗造成慢性失血和铁吸收障碍的病因和原发病,如消化道溃疡、慢性肠炎,特别要强调的是在临床上,不应该满足于缺铁性贫血的初步诊断,要进一步找出缺铁原因,因为有些原发疾病对患者的健康和生命的影响可能比这些贫血本身更加重要,如缺铁性贫血可能是胃癌或结肠癌慢性失血所致,忽视或延误这些原发病的诊断,将会使病人失去本来有希望治愈的机会,其后果将是严重的。

(二)铁剂治疗

1. 口服铁剂

口服铁剂为补充铁的首选方法。常用药物有硫酸亚铁,每片 0.3g 含元素铁 60mg ;富马酸亚铁,每片 0.2g ,含元素铁 66mg ;10%枸橼酸铁胺,每毫升含元素铁 20mg ;琥珀酸亚铁,每天 0.1g ,多糖铁复合物(力蜚能),每胶囊含元素铁 150mg 等。一般口服元素铁量计算,成人每日 $150\sim 200\text{mg}$,在空腹或两餐间服用效果更佳。治疗有效者网织红细胞在用药后 $5\sim 7$ 天开始上升, $7\sim 12$ 天达到高峰,之后血红蛋白开始上升,2个月左右恢复正常水平。为补足储存

铁,在贫血纠正后尚需继续服用铁剂 3~6 个月。也可测定血清铁蛋白达 $50\mu\text{g/L}$ 作为停药指标。口服铁剂的副作用主要有恶心、上腹部不适、腹泻、便秘等消化道症状,以上反应与口服铁剂剂量相关,为减少反应,从小剂量开始,再逐步加量,如反应仍大者,可考虑用药时间改为餐后。进食鱼肉加强铁剂的吸收,同时也可减轻铁剂的胃肠道反应,而进食谷类、乳品、茶则可抑制铁剂吸收。同时服用钙、镁、磷酸盐、鞣酸药物会使铁盐沉淀,不利于铁的吸收。稀盐酸促进三价铁转变为二价铁,维生素 C 可防止二价铁氧化而利于铁剂吸收。

若口服铁剂后贫血未纠正,须考虑以下可能:

- ①患者未按医嘱服药;
- ②诊断有误,所患贫血不是缺铁性贫血;
- ③出血尚未得到纠正,失去红细胞量超过了新生红细胞量;
- ④同时伴发感染、炎症、恶性肿瘤、肝病或肾病等,影响了骨髓造血功能;
- ⑤腹泻、肠蠕动过速或胃肠道解剖部位异常,影响了铁的吸收;
- ⑥所用铁剂在胃肠道不能很好溶解,影响吸收。

2. 胃肠外铁剂治疗

若不能耐受口服铁剂,胃肠道疾病导致铁吸收障碍者,可采用肌肉注射方法。常用制剂为右旋糖酐铁注射液,每毫升含元素铁 25mg,治疗剂量按以下公式计算:补铁总量(mg)=[正常血红蛋白(g/L)-患者血红蛋白(g/L)] $\times$ 体重(kg) $\times$ 0.238+10 mg/kg 体重(<700 mg)

或补铁总量(mg)=[正常血红蛋白(g/L)-患者血红蛋白(g/L)] $\times$ 体重(kg) $\times$ 0.33

副作用有注射局部肿痛、皮肤发黑和过敏反应,后者表现为面部潮红、头痛、肌肉关节疼痛、荨麻疹等,重者可出现过敏性休克,强调首次注射铁剂时应做敏感试验,给药 25~50 mg,深部肌肉注射,并做好急救准备,若无反应次日可用每天 50~100 mg,完成总剂量。由于有副作用,应严格掌握适应证。国外有静脉补铁制剂,如 Imferon,每毫升内含铁 50 mg,应用于需快速补铁而又不能耐受口服和肌内注射的患者,补铁剂量计算与肌肉注射相同,在敏感试验阴性后,用生理盐水 100 ml 稀释后缓慢静脉滴注。因铁剂对静脉刺激大,易造成静脉炎和注射局部皮肤损伤,值得注意。

(虞荣喜)

参 考 文 献

- 1 林果为. 缺铁性贫血. 见:张之南,沈悌主编. 血液病诊断及疗效标准. 第 2 版. 北京:科学出版社,1998, 10~15
- 2 Umbreit J. Iron Deficiency: A Concise Review. American Journal of Hematology, 2005, 78: 225~231

第 2 节 巨幼细胞性贫血

叶酸和维生素 B_{12} 缺乏是成人巨幼细胞性贫血(megaloblastic anemia)的主要原因,因为

叶酸和维生素 B₁₂是 DNA 正常合成的必需元素之一。该病主要发生在妊娠妇女、婴幼儿和部分老年病例。大多数患者经过适当的治疗可以治愈,预后良好。

叶酸是一种水溶性 B 族维生素,体内正常储存量为 5~10 mg,成人每日需要 50~100 μg,主要从食物中摄取。绿色新鲜果蔬、动物蛋白中含量较高,煮沸和腌制均会使其破坏。小肠上段是叶酸的吸收部位。它在体内的活性形式——四氢叶酸-碳基团的分子在转运中起重要的作用。正常人体内维生素 B₁₂的储存量为 2~5mg,成人每日需要量约 2.5 μg,必须由动物性食物供给。维生素 B₁₂在十二指肠与胃壁细胞分泌的内因子结合后才能在回肠远端被吸收,运钴胺蛋白是维生素 B₁₂在血液中的转运蛋白。

叶酸和维生素 B₁₂是细胞合成 DNA 过程中的重要辅酶,当缺乏叶酸和维生素 B₁₂时,DNA 合成受抑,核分裂时间延长,但 RNA 和蛋白质合成无明显障碍,胞核发育停滞而胞质仍继续发育成熟,造成细胞的胞核、胞质发育不平衡,细胞体积较正常为大呈巨型改变,称巨幼细胞。只不过维生素 B₁₂不直接参与核酸代谢,维生素 B₁₂缺乏是通过影响叶酸代谢,是四氢叶酸产生和细胞摄入量减少而发病,此外维生素 B₁₂缺乏会使机体甲基丙二酰酶 A 堆积,导致神经纤维脱髓鞘病变。

由于摄入量不足,需要量增加,吸收不良及利用障碍是导致叶酸、维生素 B₁₂缺乏的主要原因。

一、诊断

1. 临床表现

(1)贫血症状。

(2)多伴有消化道症状如食欲不振或厌食、恶心、腹胀、腹泻,并有舌痛、舌质红、舌乳头萎缩或消失,表面光滑。

(3)维生素 B₁₂缺乏者可有神经系统症状,如脊髓后侧索变性,表现为下肢对称性深部感觉和振动感消失,严重者共济失调、步态异常,也有出现周围神经病变和精神抑郁症状,叶酸缺乏可引起情感改变。

2. 实验室检查

(1)血细胞形态:RBC 呈大卵圆性改变,平均体积>100fl,伴缺铁时细胞中心区淡染。网织红细胞计数正常或偏低。白细胞和血小板常减少,中性粒细胞核多分叶现象,5 叶者>5%,6 叶者>1%,也有巨晚幼粒及巨杆状粒细胞。骨髓有核细胞增生,各系细胞均呈巨幼变,以红系最为显著,“核幼浆老”的巨幼红细胞>10%。

(2)血清叶酸浓度<6.91nmol/L(<3ng/ml),RBC 叶酸浓度<227nmol/L(<100ng/ml)(放免法)是诊断叶酸缺乏症的重要指标。

(3)血清维生素 B₁₂浓度<74pmol/L(<100ng/ml)(放免法)是诊断维生素 B₁₂缺乏症的重要指标,维生素 B₁₂吸收试验(Schilling 试验)可确定维生素 B₁₂缺乏的原因。

(4)诊断性治疗:叶酸 10 mg 口服或维生素 B₁₂ 1mg 肌注,每日 1 次,共 10 天。如用药 4~6 天后网织红细胞上升有助于相应诊断。

二、鉴别诊断

因为血象和骨髓象中出现巨幼细胞时除了可见于叶酸或(和)维生素 B₁₂ 缺乏外,尚可见于骨髓增生异常综合征、急性红白血病、急性失血、溶血性贫血、肝脏疾病、甲状腺功能减低及恶性肿瘤经化疗治疗后等。

三、治 疗

(一)病因治疗

去除病因,治疗原发基础疾病。改变不合理饮食结构,婴幼儿要及时添加辅食,鼓励孕妇多食新鲜蔬菜和动物蛋白质,及时治疗胃肠道疾病,停用对氨基水杨酸钠、新霉素等影响维生素 B₁₂ 吸收的药物,对长期口服苯妥英钠、避孕药者给予预防性叶酸治疗。

(二)补充治疗

1. 输血

本病一般不需要输血,只有在严重贫血合并感染、心绞痛、心力衰竭等可输 RBC,以快速纠正贫血。

2. 补充维生素 B₁₂

对营养不良性维生素 B₁₂ 缺乏者可给予维生素 B₁₂ 0.1~0.5mg 肌注,每日 1 次,2 周后改每周 2 次,共 4 周,直至血红蛋白恢复正常,恶性贫血或胃全部切除者须终生采用维持治疗,每月 1 次,每次 0.5mg,有神经系统症状者对治疗反应不一,剂量应加大,如每周 500μg。对单纯维生素 B₁₂ 缺乏者,不宜单用叶酸治疗,否则会加重维生素 B₁₂ 缺乏,特别要警惕神经系统症状的发生和加重。对严重的巨幼细胞贫血患者补充治疗后,要注意低血钾的发生。若维生素 B₁₂ 治疗后疗效欠佳,则应考虑有无合并铁以及维生素 B₁、维生素 B₆ 缺乏的可能。

3. 补充叶酸

口服叶酸 5~10 mg,每天 3 次,直至血象恢复正常。如肠道吸收不良可用四氢叶酸钙 5~10 mg 肌注,每日 1 次,直至贫血纠正,一般不需维持治疗。

(虞荣喜)