

A microscopic view of various blood cells, including red blood cells and a white blood cell, set against a dark background with a red and purple color gradient.

血液病 临床诊疗精要

高 娜 等◎主编

一级出版社



中国纺织出版社

全国百佳图书出版单位

血液病临床诊疗精要

高 娜 等◎主编

国家一级出版社  中国纺织出版社 全国百佳图书出版单位

图书在版编目 (CIP) 数据

血液病临床诊疗精要 / 高娜等主编. — 北京 : 中国纺织出版社, 2018.11

ISBN 978-7-5180-5738-2

I. ①血… II. ①高… III. ①血液病—诊疗 IV. ①R552

中国版本图书馆CIP数据核字 (2018) 第280509号

策划编辑: 樊雅莉

责任校对: 楼旭红

责任印制: 王艳丽

中国纺织出版社出版发行

地址: 北京市朝阳区百子湾东里A407号楼 邮政编码: 100124

销售电话: 010-67004422 传真: 010-87155801

<http://www.c-textilep.com>

E-mail: faxing@c-textilep.com

中国纺织出版社天猫旗舰店

官方微博<http://weibo.com/2119887771>

北京市密东印刷有限公司印刷 各地新华书店经销

2018年11月第1版第1次印刷

开本: 710×1000 1/16 印张: 10

字数: 192千字 定价: 58.00元

凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页, 由本社图书营销中心调换

前 言

随着分子生物学、细胞生物学、免疫学等学科的发展,临床血液学的进展十分迅速,血液病的诊断技术和治疗方法亦日新月异。对于从事血液科的临床医务工作者来说,急需一本能够反映目前血液病诊疗水平、病种齐全、便于查阅的血液科手册。鉴于此,我们特组织了一批经验丰富的血液科临床医师编写了本书。

本书对各种血液病的诊断、分型及治疗,尽量体现近年来的最新进展,尤其在治疗方面列举了经过长期临床实践、疗效肯定的治疗方案,以及新的治疗手段、新的药物。本书结构严谨、层次分明、内容新颖、专业度高、实用性强,是一本具有一定参考价值的血液科医学类专业书籍。

本书在撰写过程中,参阅了许多国内外相关文献,在此对原作者一并表示感谢。限于编者水平,所获资料有限,加之时间仓促,书中如有不足之处,希望前辈和同道批评指正。

编 者

2018年11月

目 录

第一章 红细胞疾病	(1)
第一节 缺铁性贫血	(1)
第二节 巨幼细胞性贫血	(8)
第三节 慢性病贫血	(16)
第四节 再生障碍性贫血	(24)
第五节 纯红细胞再生障碍性贫血	(36)
第六节 阵发性睡眠性血红蛋白尿	(45)
第二章 白细胞疾病	(63)
第一节 白细胞减少性疾病	(63)
第二节 急性白血病	(67)
第三节 成年人T淋巴细胞白血病	(79)
第四节 混合细胞白血病	(84)
第五节 浆细胞白血病	(86)
第六节 肥大细胞白血病	(88)
第三章 出血、凝血疾病	(92)
第一节 过敏性紫癜	(92)
第二节 遗传性出血性毛细血管扩张症	(95)
第三节 免疫性血小板减少症	(100)
第四节 新生儿同种免疫性血小板减少症	(106)
第四章 淋巴瘤及其他相关疾病	(107)
第一节 淋巴瘤	(107)
第二节 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤	(113)
第三节 间变大细胞淋巴瘤	(118)
第四节 鼻型结外NK/T细胞淋巴瘤	(121)

第五章 浆细胞病	(126)
第一节 多发性骨髓瘤	(126)
第二节 重链病	(133)
第三节 原发性巨球蛋白血症	(138)
第四节 意义未明的单克隆丙种球蛋白病	(142)
第六章 成分输血及输血反应	(144)
参考文献	(152)

第一章 红细胞疾病

第一节 缺铁性贫血

缺铁有一个发展过程,体内发生贮铁耗尽(ID),缺铁性红细胞生成(IDE),最终导致缺铁性贫血(IDA)。缺铁性贫血是指各种原因的缺铁导致红细胞生成减少引起的低色素性贫血,其特点是骨髓、肝、脾等器官组织中缺乏可染铁,血清铁浓度、运铁蛋白饱和度和血清铁蛋白降低,典型的表现为小细胞低色素型贫血。缺铁性贫血是一种不同病因引起的综合征,可以伴发许多疾病。

【流行病学】

缺铁性贫血是临床上最常见的一种贫血。随着经济发展和营养卫生状况的改善,铁缺乏症的患病率虽逐年下降,但仍是一个全球人群普遍存在的健康问题,发展中国家尤为突出。据估计全球约有5亿~10亿人患铁缺乏症,近半数 of 缺铁性贫血。通过大规模流行病学调查,发现发展中国家不同年龄组铁缺乏症的患病率明显高于发达国家。妊娠妇女、月经期妇女、婴幼儿和儿童是高危人群,其中以2岁以下婴幼儿和妊娠妇女的患病率最高。据前上海医科大学各附属医院人群调查资料,上海地区铁缺乏症的患病率:6个月至2岁的婴幼儿达75.0%~82.5%,育龄妇女为43.32%,妊娠3个月以上妇女为66.27%,10~17岁青少年为13.17%;以上人群缺铁性贫血的患病率分别为33.8%~45.7%,11.39%,19.28%及9.84%。铁缺乏症的危险因素主要如下:婴幼儿喂养不当,儿童与青少年偏食和鼻出血,妇女月经量过多,多次妊娠,哺乳,宫内置节育环,营养不良,摄入蛋白质不够,反复献血以及某些病理因素如胃大部切除、慢性失血、慢性腹泻、萎缩性胃炎和钩虫感染等。

【病因和发病机制】

(一)病因

缺铁性贫血发生原因和发病机制多种多样,主要是由于长期铁代谢负平衡,得不到额外补充造成。

1. 营养因素 饮食中缺乏足够量铁或食物结构不合理导致铁吸收和利用减少,发生营养性铁缺乏症。中国医学科学院卫生研究所制订的正常铁供给标准,成年女性为 12~15mg/d,青少年为 12~25mg/d。铁吸收主要在十二指肠和空肠上段,吸收形式有两种:①血红素铁来自血红蛋白、肌红蛋白及动物食物的其他血红素蛋白,经胃酸和蛋白酶消化,游离出血红素,直接被肠黏膜细胞所摄取,在细胞内经血红素加氧酶分解为原卟啉和铁而被吸收;②非血红素铁来自铁盐、铁蛋白、含铁血黄素及植物性食物中的高铁化合物等,非血红素铁的吸收取决于铁原子的价数、可溶性及食物中螯合剂的存在。食物中铁必须成为可溶性二价铁才易被吸收,胃酸可增加非血红素铁的溶解度,维生素 C 作为还原剂和螯合剂可促进铁吸收。植物食物中的磷酸盐、植酸盐,茶叶中的鞣酸及咖啡中的一些多酚类化合物等,与铁形成难以溶解的盐类而抑制非血红素铁的吸收。动物性食物铁吸收率 20%。植物性食物吸收率多数小于 5%,人乳铁吸收率 50%,牛乳仅 10%。因此,饮食因素和铁缺乏症发生有密切关系。因营养因素发生铁缺乏症的高危人群是婴幼儿和孕妇,由于这两类人铁需要量增加,不注意营养极易引起铁缺乏症。月经期妇女对铁的需要量比成年男性大,一次正常月经的失血量平均 40~60mL,相当于失铁 20~30mg,因此,需要量比男性多 1mg/d,为 2mg/d。

2. 慢性失血和铁丢失过多 慢性失血是缺铁性贫血最常见的病因之一,长期小量出血比一次大出血更易发生缺铁性贫血。正常情况下,每天从食物中吸收和排出的铁各约 1mg,每天失血 3~4mg,即相当于失铁 1.5~2mg,可引起铁负平衡,一定时期后,即可发生缺铁性贫血。女性月经过多,是缺铁性贫血的常见原因。成年男性胃肠道出血是缺铁性贫血最常见病因,以痔疮最常见。其次是胃十二指肠溃疡出血,其中 25% 出血患者以往没有消化道溃疡的症状。食管裂孔疝可伴消化道出血,约 15% 患者发生缺铁性贫血。消化道憩室或憩室炎引起出血的发生率分别为 5%~8% 和 15%~25%,小肠出血多为息肉。缺铁性贫血常是胃肠道肿瘤的首表现,盲肠癌、升结肠癌、胃癌及壶腹癌均可以缺铁性贫血为首表现。农村钩虫感染是引起慢性消化道失血的重要原因。其他原因有咯血和肺泡出血,如肺含铁血黄素沉着症、肺出血肾炎综合征、肺结核、支气管扩张和肺癌等;以及血红蛋白尿,冷抗体型自身免疫性溶血,人工心脏瓣膜,行军性血红蛋白尿等;还有反复血液透析、多次献血等。

3. 铁吸收障碍 因肠道对铁吸收障碍而发生缺铁性贫血者,最多见于胃切除患者。胃酸分泌不足且食物快速进入空肠,绕过铁的主要吸收部位,使铁吸收减少。多种原因造成胃肠道功能紊乱,慢性肠炎、Crohn 病等可因铁吸收障碍而发生

缺铁性贫血。转运障碍(无转铁蛋白血症、肝病)也是引起缺铁性贫血的病因。

(二)发病机制

1. 缺铁对铁代谢的影响 当体内贮铁减少到不足以补偿功能状态铁时,铁蛋白、含铁血黄素、血清铁和转铁蛋白饱和度减低,总铁结合力和未结合铁的转铁蛋白升高,组织缺铁,红细胞内缺铁。转铁蛋白受体表达于红系造血细胞膜表面,当红细胞内铁缺乏时,转铁蛋白受体脱落进入血液,血清可溶性转铁蛋白受体(sTfR)升高。

2. 红细胞内缺铁对造血系统的影响 大量原卟啉不能与铁结合成为血红素,以游离原卟啉(FEP)的形式积累在红细胞内或与锌原子结合成为锌原卟啉(ZPP),血红蛋白生成减少,红细胞胞质少、体积小,即小细胞低色素性贫血;重者粒细胞、血小板生成受影响。

3. 组织缺铁对组织细胞代谢的影响 细胞中含铁酶和铁依赖酶活性降低,包括细胞色素 C、细胞色素 C 氧化酶、过氧化氢酶、过氧化物酶以及含铁血黄素蛋白类如细胞色素 C 还原酶、NADH、脱氢酶、黄嘌呤氧化酶、琥珀酸脱氢酶等,影响患者的精神、行为、体力、免疫功能及患儿的生长发育和智力。缺铁还可引起黏膜组织病变和外胚叶组织营养障碍。

【临床表现】

缺铁性贫血的症状可因引起缺铁和贫血的原发病、贫血本身以及组织中含铁酶和铁依赖酶活性降低引起细胞功能紊乱所致。

(一)贫血表现

早期缺铁性贫血常无症状或非特异性症状如乏力、易倦、头昏、头痛、耳鸣、心悸、气促、纳差等,可伴有苍白、心率增快。这些症状不一定和贫血程度相平行。

(二)组织缺铁表现

影响小儿生长发育:幼儿可伴神经功能和心理行为障碍,易激惹、注意力不集中;耐力降低;影响小儿细胞免疫功能,表现为 T 淋巴细胞数目减少,中性粒细胞杀菌功能受影响,髓过氧化物酶活性降低,吞噬功能有缺陷;抗寒能力降低,甲状腺激素代谢异常。严重缺铁性贫血可致黏膜组织变化,出现口炎、舌炎、舌乳头萎缩。外胚叶组织营养缺乏表现为皮肤干燥、角化、萎缩、无光泽;毛发无光泽、易断、易脱;指甲条纹隆起,严重时指甲扁平,甚至呈“反甲”。一些患者有嗜异食癖,如嗜食泥土、煤炭、生米、冰块等。胃活组织检查发现 75% 缺铁性贫血患者有浅表性胃炎及不同程度的萎缩性胃炎,伴胃酸缺乏。吞咽困难或吞咽时有梗塞感(称 Plummer-Vinson 征),是缺铁的特殊症状之一。缺铁性贫血也可导致月经紊乱。

但月经过多可以是缺铁原因,也可以是缺铁的后果。约10%患者有轻度脾肿大。在缺铁时间较长的婴儿中,颅骨和手骨的板障可以增厚。

(三)缺铁原发病表现

具体包括消化性溃疡、肿瘤或痔疮导致的黑便、血便或腹部不适;肠道寄生虫感染导致的腹痛或大便性状改变;妇女月经过多;肿瘤性疾病的消瘦;血管内溶血的血红蛋白尿等。

【实验室检查】

(一)血象

轻度贫血,红细胞为正细胞正色素性,血片中红细胞形态基本正常。严重时呈小细胞低色素性贫血。平均红细胞体积(MCV)低于80fl,平均红细胞血红蛋白量(MCH)小于27pg,平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)小于32%。血片中红细胞大小不一,体积小者多见,有少量尾状和椭圆形红细胞,偶见靶形红细胞。红细胞中心淡染区扩大,重者胞质呈环状。网织红细胞计数大多正常或减低,少数轻度增高至2%~3%。红细胞渗透脆性大致正常,重者脆性轻度减低。

白细胞计数一般正常,少数中性粒细胞减少。近期有大量出血,中性粒细胞可增多。钩虫病患者嗜酸性粒细胞增多。

血小板计数常增高,多见于成人因慢性失血而发生贫血。贫血较重的婴儿、儿童患者中,血小板减少较为多见。

(二)骨髓象

骨髓穿刺涂片和切片显示骨髓呈轻度和中度幼红细胞增生;严重缺铁性贫血,幼红细胞体积偏小,核染色质致密,胞质较少,边缘不整齐,即血红蛋白形成不良。幼红细胞核固缩似晚幼红细胞,胞质仍紫蓝色,显示胞质发育迟于胞核,呈“核老浆幼”现象。分类见中幼红细胞比例增高。粒系细胞和巨核细胞数量、形态大多正常。骨髓涂片亚铁氰化钾染色,骨髓小粒中无深蓝色含铁血黄素颗粒,幼红细胞内铁小粒减少、淡染或消失,铁粒幼细胞<15%。骨髓可染铁是反映贮存铁的金标准。骨髓活体标本铁染色可提高骨髓可染铁检查的准确性,但不能很好地观察幼红细胞内铁的情况。

(三)血清铁、总铁结合力、血清铁饱和度和血清铁蛋白

未经治疗者血清铁浓度常明显降低,多低于 $8.95\mu\text{mol/L}$,总铁结合力增高,大于 $64.44\mu\text{mol/L}$,血清铁饱和度降低小于15%。血清铁蛋白低于 $12\mu\text{g/L}$ 。血清铁检测不稳定,一天内不同时间测定变异很大,不宜单独作为诊断缺铁的指标。总铁结合力较稳定,血清铁饱和度测定<15%可作为缺铁性红细胞生成的指标之一,但

不宜用于缺铁的早期诊断。采用直接法测定血清运铁蛋白浓度更好,因血清铁蛋白与体内储存铁相关性极好,可作为储存铁缺乏的指标用于早期诊断。

(四)红细胞游离原卟啉(FEP)和血液锌原卟啉(ZPP)

红细胞游离原卟啉是幼红细胞和网织红细胞合成血红蛋白过程中形成的非血红素原卟啉而残留在新生的红细胞内,绝大多数非血红素原卟啉是和锌离子络合成锌原卟啉,采用提取法和血液荧光计直接测定。诊断单纯性缺铁的标准:FEP $>0.9\mu\text{mol/L}$ (全血),或 ZPP $>0.96\mu\text{mol/L}$ (全血)。可作为缺铁性红细胞生成的指标。由于FEP与ZPP值受到许多因素的影响,如慢性病贫血、铁粒幼细胞贫血、珠蛋白生成障碍性贫血和严重溶血性贫血等,因此反映缺铁的准确度不如上述铁参数。

【诊断与鉴别诊断】

诊断目标有两个方面:一是是否为缺铁性贫血,二是病因诊断。还需注意复合性贫血即合并慢性感染、恶性肿瘤、风湿病或肝病的缺铁性贫血。

(一)诊断

1. 缺铁性贫血的诊断标准

(1)小细胞低色素性贫血:贫血为小细胞低色素性:男性 Hb $<120\text{g/L}$,女性 Hb $<110\text{g/L}$,孕妇 Hb $<100\text{g/L}$;MCV $<80\text{fl}$,MCH $<27\text{pg}$,MCHC $<32\%$;红细胞形态有明显低色素表现。

(2)有明确的缺铁病因和临床表现。

(3)血清铁 $<8.95\mu\text{mol/L}$ ($<50\mu\text{g/dl}$),总铁结合力 $>64.44\mu\text{mol/L}$ ($360\mu\text{g/dl}$)。

(4)血清铁饱和度 $<15\%$ 。

(5)骨髓铁染色显示骨髓小粒可染铁消失,铁粒幼红细胞 $<15\%$ 。

(6)红细胞游离原卟啉 $>0.9\mu\text{mol/L}$ ($>50\mu\text{g/dl}$)(全血),或血液锌卟啉(zPP) $>0.96\mu\text{mol/L}$ ($60\mu\text{g/dl}$)(全血),或 FEP/Hb $>4.5\mu\text{g/g Hb}$ 。

(7)血清铁蛋白(SF) $<12\mu\text{g/L}$ 。

(8)血清可溶性运铁蛋白(sTfR)浓度 $>26.5\text{nmol/L}$ (2.25mg/L)。

(9)铁剂治疗有效。

符合第1条和第2条~第9条中任何两条以上者可诊断为缺铁性贫血。

2. 贮存铁缺乏的诊断标准 符合以下任何一条即可诊断。

(1)血清铁蛋白 $<14\mu\text{g/L}$ 。

(2)骨髓铁染色显示骨髓小粒可染铁消失。

3. 缺铁性红细胞生成的诊断标准 符合贮存铁缺乏的诊断标准,同时有以下

任何一条者即可诊断。

(1)血清铁饱和度 $<15\%$ 。

(2)红细胞游离原卟啉 $>0.9\mu\text{mol/L}$ ($>50\mu\text{g/dl}$)(全血),或血液锌卟啉(zPP) $>0.96\mu\text{mol/L}$ ($60\mu\text{g/dl}$)(全血),或 FEP/Hb $>4.5\mu\text{g/g Hb}$ 。

(3)骨髓铁染色显示骨髓小粒可染铁消失,铁粒幼红细胞 $<15\%$ 。

4.存在合并症 有合并症的情况下(感染、炎症、肿瘤等)需要测定红细胞内碱性铁蛋白,小于 6.5ag/细胞 ,能诊断缺铁,或骨髓铁染色显示骨髓小粒可染铁消失作为标准。

5.铁剂治疗性试验 连续口服铁剂网织红细胞计数上升,一般第5至第10天,网织红细胞升高至 $4\%\sim 10\%$ 。如患者有铁剂吸收障碍,就无法判断结果。宜采用注射铁剂治疗试验作出诊断。

(二)鉴别诊断

1.铁粒幼细胞性贫血 是遗传或不明原因导致的红细胞铁利用障碍性贫血。无缺铁表现,血清铁蛋白浓度增高,骨髓小粒含铁血黄素颗粒增多,铁粒幼细胞增多,出现环形铁粒幼细胞。血清铁和转铁蛋白饱和度增高,总铁结合力不低。

2.地中海贫血 有家族史,慢性溶血表现。血片中可见多量靶形红细胞,珠蛋白肽链合成数量异常,如 HbF 和 HbA 增高,出现血红蛋白 H 包涵体等。血清铁蛋白、骨髓可染铁、血清铁和转铁蛋白饱和度不低且常增高。

3.慢性病性贫血 慢性炎症、感染或肿瘤等引起的铁代谢异常性贫血。血清铁蛋白和骨髓铁增多,血清铁、血清转铁蛋白饱和度、总铁结合力减低。

4.转铁蛋白缺乏症 为常染色体隐性遗传所致或严重肝病、肿瘤继发。血清铁、总铁结合力、血清铁蛋白及骨髓含铁血黄素均明显降低。先天性者幼儿时发病,伴发育不良和多脏器功能受累。获得性者有原发病的表现。

确定缺铁性贫血还需病因诊断,原发病有时对患者危害比贫血更为严重,如胃肠道恶性肿瘤伴慢性出血所引起的缺铁性贫血。成年男性和绝经期女子中,缺铁性贫血最多见的原因是胃肠道慢性出血,由于每次出血量少而且呈间歇性,临床上容易忽视。多次检验大便潜血极为重要,必要时做胃肠道内镜及 X 线检查。

【治疗】

(一)病因治疗

缺铁性贫血的病因诊断是治疗的前提,婴幼儿、青少年和妊娠妇女营养不良引起的缺铁性贫血,应改善饮食;胃、十二指肠溃疡伴慢性失血或胃癌术后残胃癌所致的缺铁性贫血,必要时手术根治。月经过多引起的缺铁性贫血应去除病因;钩虫

病引起的贫血,驱虫和补充铁剂可同时进行,如感染严重、全身情况很差,可以先纠正贫血,全身情况好转后再驱虫。

(二)补铁治疗

1.口服铁剂 是治疗缺铁性贫血的首选方法。硫酸亚铁是口服铁剂中的标准制剂,其最大的缺点是胃肠道不良反应较明显。硫酸亚铁缓释片口服后在1~2h内均衡释放铁剂,提高十二指肠和空肠上段吸收率,减少胃和下段肠道释放铁。口服右旋糖酐铁、琥珀酸亚铁和多糖铁复合物(力蜚能)含铁量高,不良反应较硫酸亚铁轻,疗效和硫酸亚铁相当。成人治疗剂量元素铁180~200mg/d,预防剂量元素铁10~20mg/d。空腹亚铁盐吸收完全,餐后服或餐中服,铁剂吸收减少40%~50%。空腹服用胃肠反应大,如胃部灼热感、恶心、上腹部不适和腹泻等,常不能坚持治疗。餐后服用胃肠反应小,易耐受治疗。小剂量开始逐渐增加剂量可减少胃肠道反应。小儿有效剂量为元素铁1.5~2.0mg/kg,制成糖浆剂服用可以耐受。食鱼、肉及橘子水可加强铁剂吸收,而谷类、乳、茶可抑制铁剂吸收。

口服铁剂见效较快,最早骨髓中铁粒幼红细胞和外周血液中网织红细胞上升,高峰在5~10d。2周后血红蛋白浓度上升,2个月达正常。为补足体内贮存铁,铁剂治疗在血红蛋白恢复正常后至少要坚持4~6个月,甚至1年。口服铁剂无效须考虑:①患者未按医嘱服药;②诊断有误;③出血尚未得到纠正;④伴发感染、炎症、恶性肿瘤、肝病或肾病等,影响骨髓造血功能;⑤腹泻、肠蠕动过速或胃肠道解剖部位异常,影响了铁吸收;⑥铁剂在胃肠道不能很好溶解,影响吸收,尤其是胃酸缺乏者。

2.铁剂注射治疗 注射铁剂不良反应较多,甚至发生致命的过敏反应。适应证:①胃肠道疾患如溃疡性结肠炎、节段性肠炎、胃切除后胃肠功能紊乱(倾倒综合征),或妊娠持续呕吐等,口服铁剂使症状加重者。②慢性腹泻、脂肪痢或吸收不良综合征铁吸收障碍者。③严重缺铁性贫血需要在短期内提高血红蛋白者,如妊娠晚期缺铁性贫血严重,并防止胎儿发生缺铁性贫血者。④血液透析或自体输血采血量较大,需短期内维持体内铁平衡者。⑤不能耐受口服铁剂治疗者。⑥出血丧失铁的速度,超过铁被吸收的速度。右旋糖酐铁复合物是最常用的注射用铁,深部肌肉注射首次给药0.5mL 试验剂量,1h无过敏反应,给予足量治疗,最大剂量100mg/d。右旋糖酐铁复合物注射后约65%于72h内被吸收,11%~52%(平均25%)残留在注射处至少4星期,不能被利用。局部不良反应有注射部位疼痛、局部淋巴结肿痛,可持续数星期。右旋糖酐铁复合物也可静脉注射,优点是可以一次大量注射。方法:①试验剂量铁剂无过敏反应,每天静脉注射不稀释的右旋糖酐铁

复合物 100mg, 50mg/min 缓慢静脉注射。②按计算出的总剂量, 用生理盐水稀释, 每 50mg 右旋糖酐铁复合物用 0.9% 氯化钠注射液 20mL 稀释, 缓慢静脉滴注, 开始 20 滴/min, 5min 无反应, 将滴速增加到 40~60 滴/min。如注射处静脉炎、疼痛、发红, 减慢滴速。静脉注射铁反应多, 应慎重。全身即刻反应有头痛、头昏、发热、面部潮红、荨麻疹、关节痛、肌肉酸痛、低血压、恶心以及其他过敏反应; 延迟反应有淋巴结肿大、关节和肌肉痛、发热。多数反应均轻微、短暂。

注射用铁的总剂量计算方法: 所需总铁量(mg) = (需达到的血红蛋白浓度 - 患者的血红蛋白浓度) $\times$ 0.33 $\times$ 患者体重(kg)。

【预防】

加强妇幼保健, 预防早产, 做好喂养指导; 婴幼儿及时添加富含铁的食品, 如蛋类、肝等; 较大儿童应纠正偏食, 防治鼻出血; 青少年定期查、治寄生虫感染; 月经期妇女防治月经过多。近年采用能释放左旋甲基炔诺酮的子宫内节育环(LNG-IUD), 每天释放孕酮, 可使月经量减少, 降低贫血发生率。积极防治钩虫病等寄生虫病及各种慢性出血灶, 以防止过多铁丢失。高危人群如婴幼儿、早产儿、孪生儿、妊娠妇女、胃切除及反复献血每年 4 次以上者应口服铁剂预防缺铁。一般足月婴儿补铁月龄, 不迟于 4 足月, 剂量为 1mg/(kg $\cdot$ d); 早产儿补铁月龄不迟于 2 足月, 剂量为 2mg/(kg $\cdot$ d); 持续到 1 足岁。妇女妊娠后期和哺乳期可口服硫酸亚铁 0.2g/d。近年来有不少国家在高危人群的食品(主要是谷类食物)中加入一定量药用铁, 即食品干预高危人群取得较好效果。

【预后】

单纯营养不足者, 易恢复正常。继发于其他疾病者, 取决于原发病能否根治。

第二节 巨幼细胞性贫血

巨幼细胞性贫血主要是由于体内叶酸和(或)维生素 B₁₂ 缺乏, 导致脱氧核糖核酸(DNA)合成障碍所引起的贫血。特征是呈大红细胞性贫血, 骨髓内出现巨幼细胞, 该种细胞细胞核发育障碍, 与胞质发育不同步, 呈形态和功能均不正常的巨幼改变。可累及红细胞、粒细胞、巨核细胞三系。这种细胞在骨髓内未发育成熟就被破坏, 出现无效造血。除造血细胞外, 在某些增殖较快的上皮细胞也可出现类似表现。临床表现主要是全血细胞减少和胃肠道症状, 维生素 B₁₂ 缺乏时还可出现神经系统症状。

【流行病学】

在我国以叶酸缺乏为主,以山西、陕西等西北地区多见;维生素 B₁₂ 缺乏较少见,恶性贫血在我国罕见。欧美地区以维生素 B₁₂ 缺乏或有内因子抗体者多见。

【叶酸和维生素 B₁₂ 的代谢】

(一)叶酸的代谢和分布

叶酸属于 B 族维生素。它的化学名称是蝶酰谷氨酸(PGA),由蝶呤衍生物、对氨基苯甲酸酯残基及 L-谷氨酸残基组成。自然界中的叶酸主要是由蝶呤酰与多个谷氨酰基结合形成的蝶呤酰多聚谷氨酸。治疗用叶酸仅含一个谷氨酸。

1.来源和生理需要量 人体不能自身合成叶酸,所需的叶酸均来自食物。新鲜绿叶蔬菜、水果、动物内脏(肝、肾)、酵母和菌类中富含叶酸。但叶酸极不稳定,易被光和热分解,食物经长时间烹煮,特别是加大量水分烹调时,其中的叶酸大部分被破坏。

正常人叶酸每日最小需要量为 50 μ g,健康人体内叶酸的总储量为 5mg,主要储存于肝脏中。人体内叶酸的储存量仅够 4 个月之需。如果每日摄取的叶酸在 5 μ g 以下,大约 4 个月后会发​​生巨幼细胞性贫血。在妊娠、哺乳等需要增加的情况下,叶酸需要量增加至 3~6 倍。溶血性贫血、白血病和其他恶性疾病患者叶酸的需求量也会增加。

2.吸收和转运 叶酸主要在十二指肠和空肠近端吸收,不需要内因子参与。食物中蝶酰多聚谷氨酸在肠道中,经肠黏膜细胞产生的解聚酶作用,水解为蝶酰单谷氨酸或蝶酰双谷氨酸,经小肠黏膜上皮细胞吸收。在细胞内转变为 N⁵-甲基四氢叶酸(N⁵-甲基 FH₄),被转运至血浆中。其中一部分 N⁵-甲基 FH₄ 被分泌至胆汁中,排泄到小肠后再重吸收,即叶酸的肠肝循环。胆汁分泌的叶酸量为每天 0.1mg 以上。

血浆中 N⁵-甲基 FH₄ 与白蛋白疏松结合,迅速经叶酸受体被细胞摄取。进入细胞内,在维生素 B₁₂ 依赖性甲硫氨酸合成酶的作用下,N⁵-甲基 FH₄ 转变为四氢叶酸(THF),THF 经多聚谷氨酸叶酸合成酶的作用再转变为多聚谷氨酸型 FH₄ 储存。细胞内叶酸单谷氨酸很快逸出细胞。

在 FH₄ 合成过程中,首先由叶酸(F)还原为二氢叶酸(FH₂),然后 FH₂ 还原为 FH₄。这两步还原反应均由二氢叶酸还原酶催化。二氢叶酸还原酶有一个特性,对含有 4-氨基的叶酸类似物,如甲氨蝶呤和氨蝶呤钠,有很强的亲和力。在浓度为 10⁻⁹mol/L 时即可对叶酸发生竞争性抑制作用。这就是甲氨蝶呤等化疗药物的作用原理。

3. 叶酸在代谢中的作用 四氢叶酸(FH_4)是一碳基团的载体,参与体内甲硫氨酸、嘌呤和胸腺嘧啶核苷酸的生物合成。 FH_4 能运载三种一碳基团:甲基($-\text{CH}_3$)、甲烯基($-\text{CH}_2-$)和甲酰基($-\text{CH}=\text{O}$)。与叶酸结合的一碳基团主要来源于丝氨酸,通过丝氨酸羟甲基转移酶作用,丝氨酸与 FH_4 发生反应,生成甘氨酸和 $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -亚甲基 FH_4 。一碳基团次要来源为组氨酸的分解代谢和 N^5 -甲酰 FH_4 。

在叶酸介导的一碳基团转运反应中,脱氧尿苷酸甲基化为胸腺核苷酸最具临床重要性,是DNA合成中必不可少的步骤。此反应中,在胸腺核苷酸合成酶的作用下, $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -甲酰 FH_4 提供和还原一碳基团,使一磷酸脱氧尿苷(dUMP)形成一磷酸脱氧胸苷(dTMP),dTMP形成三磷酸脱氧胸苷(dTTP)后参与DNA合成。

4. 叶酸的排泄 主要经肾脏和粪便排出体外。肾脏能重吸收和排泄叶酸。肾小球滤过的叶酸被近曲小管上皮细胞膜叶酸受体转运至细胞内,然后缓慢进入血液。同时叶酸可以排泌入近曲小管中,结果是重吸收了大部分滤过的叶酸。人体每天经肾脏排出的叶酸量仅为 $2\sim 5\mu\text{g}$ 。少量经粪便排出的叶酸主要来源于肠肝循环的溢出。

(二)叶酸缺乏的病因

1. 摄入减少 叶酸缺乏的主要原因是饮食不合理。由于体内叶酸储备量少,当食物中缺少新鲜蔬菜,食物烹调不当,如烹调时间过长或温度过高,大量叶酸被破坏,导致摄入叶酸减少,叶酸缺乏迅速出现。

2. 需要量增加 婴幼儿、青少年、妊娠期和哺乳期妇女,以及慢性反复溶血、白血病、肿瘤、甲状腺功能亢进的患者,叶酸的需要量都会增加,长期接受血液透析治疗的患者,叶酸经透析液丢失,都可发生叶酸缺乏。

3. 吸收障碍 腹泻、小肠(特别是空肠段)炎症、肿瘤、手术切除均可导致叶酸的吸收不足。乙醇可干扰叶酸的吸收,酗酒者常会有叶酸缺乏。口服柳氮磺胺吡啶的患者叶酸在肠内的吸收受抑制。

4. 利用障碍 如甲氨蝶呤、氨苯蝶啶、乙胺嘧啶能竞争性抑制二氢叶酸还原酶的作用影响四氢叶酸的生成。苯妥英钠、苯巴比妥对叶酸的影响机制不明,可能是增加叶酸的分解或抑制DNA合成。此外,还有先天性酶缺陷,如甲基 FH_4 转移酶、 $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -甲烯基 FH_4 还原酶、 FH_2 还原酶和亚氨甲基转移酶等,均可影响叶酸利用。

(三)叶酸缺乏导致巨幼细胞性贫血的发病机制

叶酸缺乏时,一碳基团的转移受阻,阻碍体内脱氧尿嘧啶核苷(dUMP)转化为

脱氧胸腺嘧啶核苷(dTMP)的反应,dTMP合成减少,DNA合成受到影响。细胞分裂增殖速度明显减慢;而血红蛋白合成影响较小。幼红细胞因分裂障碍致细胞体积增大,染色质疏松,形成巨幼细胞。同理,粒细胞系出现幼粒细胞巨幼变和成熟粒细胞核分叶增多的现象。

(四)维生素 B₁₂ 代谢和生理作用

维生素 B₁₂ 亦属于水溶性 B 族维生素,又称钴胺素,由咕啉环、钴原子和一个核苷酸组成。在人体内以甲基钴胺素形式存在于血浆,以 5-脱氧腺苷钴胺素形式存于肝及其他组织。

1. 来源和生理需要量 人体无合成维生素 B₁₂ 的能力,维生素 B₁₂ 的主要来源是动物性食物。肝脏、肉类、蛋及乳品类食品均含有丰富的维生素 B₁₂。

正常人每日需 3μg 维生素 B₁₂,生长发育期、高代谢状态和妊娠时维生素 B₁₂ 需要量增加。人体内维生素 B₁₂ 的储存量约为 2~5mg,可供 3~5 年使用。

2. 吸收和转运 食物中的维生素 B₁₂ 与蛋白结合,经胃酸和胃蛋白酶作用,多肽链被消化而释放。在胃内酸性环境下,游离的维生素 B₁₂ 与唾液和胃源性 R 蛋白紧密结合,形成维生素 B₁₂-R 蛋白复合物(R-B₁₂)。进入十二指肠后,R-B₁₂ 经胰蛋白酶作用,R 蛋白被降解。释放的维生素 B₁₂ 与内因子(IF)结合形成维生素 B₁₂-内因子复合物(IF-B₁₂)。内因子是胃壁细胞分泌的一种糖蛋白,含有钴胺素结合位点和特异性回肠受体,主要作用是抵抗水解消化作用,协助维生素 B₁₂ 的吸收。IF-B₁₂ 到达回肠末端,与该处肠黏膜上皮细胞刷状缘的 IF-B₁₂ 受体结合,被肠上皮细胞摄取。在细胞内,内因子被降解,维生素 B₁₂ 与运钴胺素蛋白 II(TC II)结合形成 B₁₂-TC II 复合物,分泌入血浆,迅速被肝脏、骨髓和其他增殖型细胞吸收。

人体内每天有 0.5~9μg 维生素 B₁₂ 分泌入胆汁,与胆汁内的 R 蛋白结合进入肠道,在肠内胆源性 R 蛋白-维生素 B₁₂ 复合物(R-B₁₂)与胃源性复合物一样,通过胰蛋白酶消化 R 蛋白,释放的维生素 B₁₂ 结合内因子被重吸收,这是维生素 B₁₂ 的肠肝循环。因此,完全素食者需要很长时间,甚至 20 年才会出现有临床症状的维生素 B₁₂ 缺乏症,而维生素 B₁₂ 吸收障碍的患者在 3~5 年后即可因食物性和胆源性维生素 B₁₂ 的丢失而出现临床症状。

3. 维生素 B₁₂ 的功能 在机体细胞内维生素 B₁₂ 还原成甲基钴胺素或 5-脱氧腺苷钴胺素。甲基钴胺素是 N⁵-甲基 FH₄ 甲基转移酶的辅酶,该酶可催化 N⁵-甲基 FH₄ 和同型半胱氨酸之间的不可逆甲基转换反应,生成 N⁵,N¹⁰-甲基 FH₄ 和蛋氨酸。N⁵-甲基 FH₄ 来源于 N⁵,N¹⁰-甲烯基 FH₄ 合成胸腺嘧啶的不可逆反应,没有合成胸腺嘧啶的活性。在维生素 B₁₂ 充足时,N⁵-甲基 FH₄ 转化为 FH₄,再重新生