

# 血液病

## 简明鉴别诊断学

—— 主编 李娟 王荷花 ——



人民卫生出版社

# 血液病 简明鉴别诊断学

主 编 李 娟 王荷花

编 委 (按姓氏笔画排序)

刁翔文 王荷花 邝丽芬 刘俊茹 许多荣 苏 畅  
李 娟 李 滢 谷景立 邹外一 陈美兰 周振海  
郑 冬 袁诗雯 黄蓓晖 童秀珍 潘倩影

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

血液病简明鉴别诊断学/李娟,王荷花主编.—北京:  
人民卫生出版社,2016

ISBN 978-7-117-21854-2

I. ①血… II. ①李…②王… III. ①血液病-诊疗  
IV. ①R552

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 291967 号

人卫社官网 [www.pmph.com](http://www.pmph.com) 出版物查询,在线购书  
人卫医学网 [www.ipmph.com](http://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!

血液病简明鉴别诊断学

主 编:李 娟 王荷花

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](mailto:pmph@pmph.com)

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

印 刷:北京盛通印刷股份有限公司

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:30

字 数:730千字

版 次:2016年1月第1版 2016年1月第1版第1次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-21854-2/R·21855

定 价:168.00元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto: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)

# 序

不同的血液系统疾病可能有相同的症状、体征或实验室检查结果,令很多非血液科医生和初进临床的血液科医生感到无从下手,甚至“谈血液病色变”。非常欣喜的是,中山大学附属第一医院血液科的全体医生,将他们丰富的临床经验和独特的临床思维与各位读者分享。这是一群具有非常扎实的内科学和血液病学功底临床一线医生,他们从最简单的一个症状、一个体征、一个实验室检查结果入手,逐步引导临床医生把复杂的思路简单化,将容易混淆的疾病很快分辨出来。他们思维严谨,既遵循临床诊疗规范,又不拘泥于常规,对新进展熟练掌握。该书和以往血液疾病鉴别诊断书籍的不同之处,在于由临床常见的许多疾病共同有的症状、体征和实验室检查结果入口,利用具有鉴别意义的伴或不伴随的症状、体征和实验室检查结果排除相似的疾病,从表面现象追溯到疾病的本质,并提出疾病的鉴别诊断要点;这本书的另一特色是在每个症状、体征和实验室检查结果分析后面均附有典型病例,从而使读者可以得到实战演练,灵活应用,加深印象,对血液疾病的诊断和鉴别诊断形成良好的思维。另外,该书还结合目前先进的检查技术对常见的实验室检查结果进行分析,在一定程度上反映了血液系统疾病的最新进展。

该书是一本非常独特的血液系统疾病鉴别诊断著作,可读性强、实用性强,是近年来中山大学附属第一医院血液科全体医生集体智慧的结晶。这些孜孜不倦的“中山一”人秉承优良的传统,勤奋耕耘,不断探索,经验独到,善于总结。该书的问世将是他们这些“中山一”人在血液科发展史上作出贡献的见证!



2015年11月

# 前 言

不同的血液系统疾病可能有相同的症状和体征,而且血液系统疾病的实验室检查日新月异,一个阳性的免疫学、分子生物学或细胞遗传学结果可能出现在多种血液病中,初入门者对此容易混淆。如何从繁多的线索中找出关键的入口?一个症状、一个体征,或一个有意义的实验室检查结果都可以作为入口点,从不同的入口点进入,最终都可以达到疾病诊断的目标。

本书以一种全新的模式进行编写,具有以下几个特点:第一,从血液病常见的每个症状、体征或目前常用的实验室检查异常结果入手,归纳并分析具有相同表现的不同血液疾病种类和各自的特点;第二,从细微的区别中找出鉴别诊断要点,这对减少漏诊和误诊意义重大;第三,结合典型病例展示,演绎和归纳科学的、独特的、高效的临床思维。

本书在编写时力求深入浅出、方便阅读,同时尽可能反映血液病诊断的最新进展和实践经验,帮助血液病学专业的医生尤其是初入血液病学领域的临床医生建立科学和快捷的临床诊断思维方式,正确掌握和充分运用所获得的血液病诊断信息,及时正确地诊断血液系统疾病。这是一本很有实用价值的血液病学鉴别诊断专著。

本书由中山大学附属第一医院血液科全体医生共同编写而成,作者愿意与读者们一起分享在疾病诊断过程中的体会和经验教训。对在本书编写过程中做出艰辛工作的各位专家、医生表示真诚的感谢!由于血液病学进展迅速,加之编者的认识和时间所限,书中难免有不足之处,敬请广大读者和专家批评指正。

李娟 王荷花

2015年11月

# 目 录

第1章	正常细胞性贫血的诊断思路	1
第2章	大细胞性贫血的诊断思路	6
第3章	小细胞低色素性贫血的诊断思路	11
第4章	外周血出现有核红细胞的诊断思路	15
第5章	网织红细胞升高的诊断思路	20
第6章	外周血见破碎红细胞碎片的诊断思路	26
第7章	直接抗人球蛋白试验阳性的诊断思路	34
第8章	间接胆红素升高的诊断思路	42
第9章	骨髓中铁粒幼细胞增多的诊断思路	47
第10章	增生性贫血的诊断思路	55
第11章	乳酸脱氢酶升高的诊断思路	62
第12章	血清铁蛋白增高的诊断思路	68
第13章	红细胞增多症的诊断思路	75
第14章	中性粒细胞增多的诊断思路	83
第15章	中性粒细胞减少的诊断思路	90
第16章	嗜酸性粒细胞增多的诊断思路	99
第17章	淋巴细胞增多的诊断思路	106
第18章	血小板增多的诊断思路	114
第19章	血小板减少的诊断思路	122
第20章	妊娠期血小板减少的诊断思路	128
第21章	全血细胞减少的诊断思路	133
第22章	长期发热的诊断思路	140
第23章	淋巴结肿大的诊断思路	148
第24章	轻度脾大的诊断思路	161
第25章	中重度脾大的诊断思路	166
第26章	肝大的诊断思路	172
第27章	纵隔肿块的诊断思路	178
第28章	骨髓巨核细胞成熟障碍的诊断思路	187
第29章	骨髓涂片见分类不明细胞的诊断思路	193
第30章	骨髓涂片见噬血细胞的诊断思路	205

第31章	低丙种球蛋白血症的诊断思路	210
第32章	多种免疫球蛋白升高的诊断思路	218
第33章	血清蛋白电泳见M峰的诊断思路	224
第34章	血清免疫固定电泳见浓染条带(M蛋白)的诊断思路	231
第35章	血清IgM升高的诊断思路	241
第36章	骨髓浆细胞增多的诊断思路	248
第37章	刚果红染色阳性的诊断思路	255
第38章	血管性紫癜的诊断思路	265
第39章	PT延长、APTT正常的诊断思路	270
第40章	PT正常、APTT延长的诊断思路	275
第41章	PT、APTT均延长的诊断思路	281
第42章	PT、APTT和TT均延长的诊断思路	286
第43章	低纤维蛋白原血症的诊断思路	291
第44章	易栓症的诊断思路	300
第45章	骨髓坏死的诊断思路	305
第46章	骨髓纤维化的诊断思路	311
第47章	高钙血症的诊断思路	318
第48章	多发骨质破坏的诊断思路	325
第49章	血液病相关精神神经系统异常的诊断思路	334
第50章	多发性骨髓瘤伴碱性磷酸酶升高的诊断思路	339
第51章	BCR-ABL融合基因阳性的诊断思路	348
第52章	JAK2基因突变阳性的诊断思路	354
第53章	血液系统疾病肺间质性改变的诊断思路	361
第54章	CD19 <sup>+</sup> 慢性B淋巴细胞增殖性疾病的诊断思路	369
第55章	B细胞淋巴瘤伴浆细胞分化的诊断思路	378
第56章	CD5阳性淋巴瘤的诊断思路	386
第57章	CCND1阳性血液肿瘤的诊断思路	396
第58章	IgH基因克隆性重排阳性的诊断思路	407
第59章	TCR基因克隆性重排阳性的诊断思路	413
第60章	Ki-67高表达的诊断思路	421
第61章	流式细胞学检出CD138阳性细胞的诊断思路	427
第62章	染色体13q-血液系统肿瘤的诊断思路	437
第63章	8号染色体三体阳性的诊断思路	446
第64章	造血干细胞移植后出血性膀胱炎的诊断思路	452
第65章	造血干细胞移植后肝转氨酶升高的诊断思路	456
附录	实验室常用检查参考值	460

# 第 1 章

## 正常细胞性贫血的诊断思路

贫血是血液科常见的一种临床表现,按照红细胞体积的大小可分为大细胞性贫血、正常细胞性贫血、小细胞性贫血。其中将平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)在 80 ~ 100fl 范围内的形态学表现的贫血称为正常细胞性贫血。单纯 MCV 分类虽然还不能明确正常细胞性贫血的病因,但是可以通过排除大细胞性贫血和小细胞性贫血范畴内的疾病,并结合疾病特点,从而最终较快作出诊断。诊断思路可以从非血液系统疾病、血液系统疾病及其他继发性疾病为切入点进行分析。

### (一) 非血液系统疾病

1. 急性失血性贫血 急性失血性贫血一般均有短时间内大量失血病史,如各种外伤、手术出血、上消化道大出血、产科意外出血、内脏破裂、各种出血性疾病(如血友病)等,因其血容量在短时间内迅速减少,更易出现头晕、血压下降甚至休克症状。急性失血早期因血液未稀释,血红蛋白、红细胞及血细胞比容下降不明显,但当血容量增加时贫血才开始表现明显。因红细胞的形态未受影响,血常规常表现为正常细胞性贫血。急性失血性贫血对于有明确失血病因的,大都对其诊断并不困难,但有时较隐匿,短时间内不能快速判断,需仔细观察。

2. 脾功能亢进 简称脾亢,是由不同病因导致的脾大和脾功能亢进。贫血是由于红细胞在血液循环中经过脾脏时,受到机械性破坏所致。脾功能亢进患者的血常规可有一系及以上的血细胞减少,减少程度与脾大程度不一定成比例。贫血主要表现为正细胞正色素性,切除脾脏后血常规可以改善或恢复正常。脾功能亢进根据病因可分为原发性和继发性,诊断脾功能亢进后需继续寻找病因。

### (二) 血液系统疾病

1. 再生障碍性贫血 再生障碍性贫血是由多种病因、多种发病机制引起的骨髓造血功能衰竭,骨髓造血组织被脂肪组织代替,外周血全血细胞减少,主要临床表现为贫血、出血和感染。贫血通常为正常细胞正常色素性贫血,少数早期可表现为大细胞性贫血,机制尚不清楚。实验室检查中,血常规常表现为全血细胞减少,淋巴细胞比例增高;骨髓象示骨髓增生低下,造血细胞减少,部分慢性再生障碍性贫血可出现一些局灶性造血增生灶;骨髓活检常见脂肪组织增加,有效造血面积减少。根据再生障碍性贫血以上临床特点及典型的血象、骨髓象,沿用 1987 年第四届全国再生障碍性贫血学术会议修订的诊断标准,排除其他原因后即可诊断再生障碍性贫血。



2. 急性溶血性贫血 红细胞在血液循环中正常寿命为 90 ~ 120 天,且红细胞总数保持恒定状态。当红细胞在血液循环中受到各种原因而被破坏时,红细胞发生裂解进而发生溶血性贫血。根据起病急慢可分为急性溶血和慢性溶血。慢性溶血时,骨髓常出现代偿性增生,由于红细胞中的血红蛋白合成速度相对缓慢,可出现大细胞性贫血。如溶血发生快速,在某些疾病如先天性疾病(遗传性球形红细胞增多症、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏等)或获得性疾病(阵发性睡眠性血红蛋白尿、脾亢、免疫性溶血、弥散性血管内凝血、感染、毒素、血型不相容性输血等),红细胞体积大小正常,即表现为正常细胞性贫血。

临床上明确溶血性贫血诊断本身并不困难,实验室依据包括红细胞破坏过多或血红蛋白代谢产物增多的依据(血清间接胆红素、血浆游离血红蛋白及乳酸脱氢酶增多,尿胆原增多、血红蛋白尿、含铁血黄素尿等)以及骨髓代偿性红系细胞增生的依据(网织红增多、外周血出现有核红细胞,骨髓中红系增生明显活跃)。但是确定溶血性贫血的病因需要继续选择性做进一步检查,如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏的患者可进行外周血 G-6-PD 活性检测,红细胞膜缺陷疾病的患者可行红细胞渗透性试验、Ham 试验、蔗糖溶血试验、蛇毒因子溶血试验、CD55 及 CD59 抗原检测,有关免疫性溶血性贫血的患者可行 Coombs 试验、冷凝集素试验、冷热溶血试验等。

3. 骨髓病性贫血 白血病、部分骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)、累及骨髓的淋巴瘤和浆细胞肿瘤等,此类贫血的主要原因是骨髓被异常增生的肿瘤细胞浸润,幼红细胞的代谢受到干扰,红细胞生成减少,多数患者同时存在隐性溶血现象。贫血多数轻至中度,以正常细胞正常色素性多见。浆细胞疾病血涂片可见红细胞呈缙钱状排列,白血病患者外周血常出现大量幼稚细胞并两系及以上的血细胞减少多见。正常细胞正常色素性贫血对于骨髓疾病的诊断仅仅起到一个提示作用,要明确诊断,最终还是要通过骨髓的检查及相关免疫学和分子生物学检测。

4. 纯红细胞再生障碍性贫血 纯红细胞再生障碍性贫血是以骨髓单纯红系造血障碍,外周血网织红细胞和成熟红细胞减少(白细胞和血小板基本正常)为特征的一组疾病,分为先天性和获得性。纯红细胞再生障碍性贫血患者主要以贫血为临床表现,血常规一般呈正常细胞正常色素性贫血,网织红细胞减少或缺如,白细胞或血小板减少。骨髓涂片提示红系明显减少或缺如,其他系统大致正常。同其他骨髓疾病一样,对于纯红细胞再生障碍性贫血的诊断也是通过骨髓的检查及相关分子生物学检测来明确的。

5. 原发性骨髓纤维化 原发性骨髓纤维化以正常色素性贫血与脾大为主要的临床表现,多发于中老年人,血常规最显著的变化是外周血出现异形红细胞,尤其是泪滴样红细胞和有核红细胞以及未成熟的粒细胞和巨大血小板。骨髓穿刺往往呈干抽状态,可见异常形态的巨核细胞、异形性红细胞及粒细胞过分叶或分叶障碍,骨髓形态也可正常。骨髓细胞分子生物学检查常见到 JAK2 V617F 基因突变。临床诊断可参考 2008 年 WHO 诊断标准。

### (三) 继发于其他系统疾病的贫血

单纯的肝肾疾病、甲状腺功能减退或亢进、垂体功能减退、慢性肾上腺皮质功能减退等疾病引起的贫血常为正细胞正色素性贫血,但如伴有缺铁、缺维生素、出血、溶血等则亦可呈现小细胞性贫血或大细胞性贫血。此类贫血的病因需根据各原发疾病特点进行诊断。

## 【病例分析】

### (一) 病史介绍

张某,女,50岁,主因“上腹钝痛20余天”入院。患者20余天前于车祸后出现上腹部钝痛,伴胸部、腹部、双下肢大片瘀斑,就诊于当地医院,因腹部B超和上腹部CT均提示脾大,遂至我院外科门诊就诊。化验血常规示WBC  $8.1 \times 10^9/L$ , N  $5.56 \times 10^9/L$ , Hb  $102g/L$ , PLT  $205 \times 10^9/L$ , Ret% 6.23%,有核红细胞5.3%,上腹部CT显示:①脾大,门脉高压,胃底、脾门周围静脉曲张;②所见双侧肋骨、胸腰椎及骨盆弥漫性病变。现为进一步诊治,转入我科。患者自起病以来,无胸闷、胸痛,无发热、咳嗽,无头晕、头痛等不适,大小便正常,体重无明显增减。

既往有“乙型肝炎”病史多年,未予规范治疗。

体格检查:T  $36.5^{\circ}C$ , P 80次/分, R 18次/分, BP 120/78mmHg。轻度贫血貌,全身皮肤无皮疹、蜘蛛痣。全身浅表淋巴结无肿大。巩膜无黄染。心肺无特殊。腹平坦,腹壁无静脉曲张,剑突下压痛明显,无反跳痛,肝肋下2cm,质中,无压痛,表面光滑;脾重度增大,Ⅰ线10cm,Ⅱ线15cm,Ⅲ线+4cm,质硬,无压痛。肝肾区无叩击痛,移动性浊音阴性,肠鸣音正常。生理反射正常,病理反射未引出。

### (二) 实验室检查

血常规:WBC  $6.60 \times 10^9/L$ , N  $4.83 \times 10^9/L$ , L  $1.02 \times 10^9/L$ , RBC  $3.84 \times 10^{12}/L$ , Hb  $100g/L$ , MCV 82fl, MCHC 330g/L, PLT  $191 \times 10^9/L$ , Ret% 4.92%。

大小便常规未见异常,出凝血常规未见异常。

血生化:LDH 648U/L ↑, ALB 39.1g/L, TBIL  $22.4\mu mol/L$ , DBIL  $3.9\mu mol/L$ , IBIL  $18.5\mu mol/L$ ,余无异常。

贫血组合Ⅲ:叶酸、维生素B<sub>12</sub>正常,铁蛋白129.2μg/L, EPO 62.92IU/L。

乙肝两对半:HBsAg(+), HBsAb(+), HBeAb(+), HBcAb(+), HBV-DNA  $1.18 \times 10^3 IU/ml$ ;梅毒组合:TRUST阳性(1:4), TPPA阳性(1:320)。

G-6-PD(-)、肝炎系列,风湿组合Ⅰ、SLE 3项未见明显异常。

胸部CT:①右肺尖少许纤维、增殖灶;右肺尖肺大疱;②胸廓及锁骨所见双侧肩关节组成骨骨质密度普遍增高;③脾大。

腹部B超:肝大,脾大;餐后胆囊,胆管、胰腺、双肾、膀胱、双输尿管超声检查未见异常。

外周血涂片:白细胞数在正常范围,分类以中性粒细胞为主,可见幼稚粒细胞;成熟红细胞轻度大小不一,易见泪滴红细胞,可见有核红细胞(图1-1);血小板不少。

骨髓涂片:骨髓增生减低,全片可见3个颗粒巨核细胞,血小板不少;未见寄生虫及转移癌细胞。

骨髓流式细胞学检测:淋巴细胞

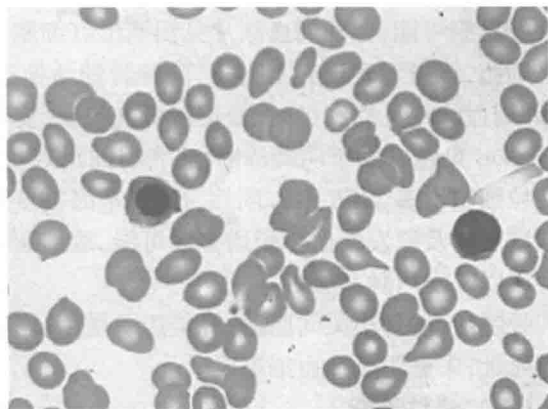


图1-1 外周血涂片易见泪滴红细胞,可见有核红细胞(瑞氏染色×1000)

11.9%,单核细胞 11.1%,粒细胞 63.1%,幼稚髓系细胞 1.3%。

骨髓分子生物学检查:*JAK2* V617F 基因突变阴性,*BCR-ABL* 阴性。

### (三) 初步诊断

1. 脾大查因:骨髓纤维化? 脾功能亢进?
2. 慢性乙型病毒性肝炎

### (四) 诊断思路

1. 病例特点 该患者为中年女性,主因上腹钝痛 20 余天入院。入院后血常规显示:正常细胞性贫血,白细胞计数和血小板计数正常;总胆红素稍升高,以间接胆红素升高为主,LDH 升高;风湿、溶血相关检查阴性;TRUST 阳性(1:4),TPPA 阳性(1:320);乙肝两对半:HBsAg(+),HBsAb(+),HBeAb(+),HBcAb(+),HBV-DNA  $1.18 \times 10^3$  IU/ml;腹部 B 超、CT 示肝脾大,门脉高压,胃底、脾门周围静脉曲张;外周血涂片见中幼、晚幼粒细胞和有核红细胞,易见泪滴形红细胞;骨髓涂片显示骨髓增生减低,全片可见 3 个颗粒巨核细胞,血小板不少,骨髓流式细胞学检测未见明显异常,*JAK2* 基因(-),*BCR-ABL*(-);骨髓活检结果:送检骨小梁间脂肪、纤维组织增生,网状纤维嗜银染色(+),另见灶性死骨,未见明显造血细胞。

2. 鉴别诊断 患者的诊断和鉴别诊断可以从外周血涂片见有核红细胞、幼稚粒细胞、肝大、脾大、正常细胞正常色素性贫血等为切入点进行分析,前面几点可参见本书相关章节。本病例从正常细胞正常色素性贫血为切入点进行分析:①急性失血性贫血,此患者虽因车祸后上腹钝痛就医,但腹部 B 超及胸部 CT 均未提示出血,可以排除;②脾功能亢进,患者有乙肝病史、脾大、胃底和脾门周围静脉曲张,很容易考虑肝硬化脾亢引起贫血可能,但患者肝不是缩小反而增大,肝功能也未发现异常,影像学检查也并未见肝硬化特征,不支持肝硬化的诊断;另外患者外周血涂片见幼红、幼粒及泪滴形红细胞、骨髓增生低下均不支持脾亢的诊断,故基本也可排除;③溶血性贫血,患者有贫血、胆红素升高、网织红细胞比例增高、肝脾大,符合慢性溶血的临床表现,但骨髓增生减低及红系比例减低不支持,故可排除;④MDS,中年患者,有贫血症状,MDS 可出现骨髓增生减低,但 MDS 一般无巨脾、贫血多为大细胞性贫血、骨髓未见病态造血现象及无原始细胞增多,该患者表现均不支持,可进一步行 MDS 特异性染色体异常如 5q-、7q-、20q-、+8 检查排除;⑤淋巴瘤,患者有贫血、巨脾、LDH 升高,需注意淋巴瘤可能,但外周血涂片见泪滴形红细胞、骨髓涂片及骨髓流式细胞学检查未见异常淋巴细胞,该患者表现亦不支持,尚待骨髓活检进一步排除;⑥骨髓纤维化,患者有贫血、巨脾,外周血涂片见幼红、幼粒及泪滴形红细胞,支持骨髓纤维化的诊断,骨髓活检网状纤维嗜银 Gomori 染色有助于明确诊断;患者目前出现贫血,白细胞和血小板计数正常、外周血无嗜碱性粒细胞增多、*BCR-ABL* 阴性、*JAK2* 基因突变阴性,不支持慢性粒细胞性白血病、真性红细胞增多症及原发性血小板增多症可能,故诊断考虑原发性骨髓纤维化可能性大,其中少数患者可以并发门脉高压。

骨髓活检:骨小梁间脂肪、纤维组织增生,网状纤维嗜银 Gomori 染色(+)(图 1-2),另见灶性死骨,未见明显造血细胞。

### (五) 最终诊断

1. 原发性骨髓纤维化
2. 慢性乙型病毒性肝炎

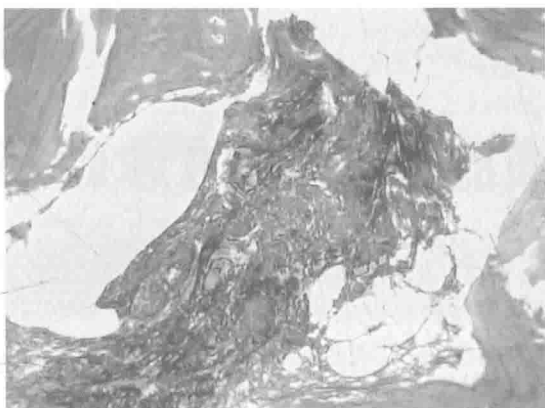


图 1-2 骨髓活检病理显示纤维组织增生,  
Gomori 染色阳性( $\times 400$ )

### 3. 潜伏性梅毒

#### (六) 治疗经过

患者明确诊断后予沙利度胺(反应停)治疗,同时抗乙肝病毒治疗。

(许多荣 李娟)

### 参 考 文 献

1. 张之南,沈悃. 血液病诊断及疗效标准. 第3版. 北京:科学出版社,2007.
2. Sabattini E, Bacci F, Sagrmoso C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. *Pathologica*, 2010, 102(3):83-87.
3. Markiewicz M, Dzierzak Mietla M, Wiczorkiewicz A, et al. Safety and outcome of allogeneic stem cell transplantation in myelofibrosis. *Eur J Haematol*, 2015. [Epub ahead of print].

# 大细胞性贫血的诊断思路

在血液病的诊断过程中,血常规分析是最常用的辅助诊断措施,随着各种类型的血细胞分析仪应用于临床,我们能更容易地识别各类贫血。大细胞性贫血是指以 MCV 超过正常水平上限为显著红细胞形态学特征的一组贫血的总称,但临床上一般以 MCV 大于 100fl 为诊断大细胞性贫血的临界值。临床大细胞性贫血常见以下疾病。

### (一) 巨幼细胞贫血

约 95% 的患者系叶酸和(或)维生素 B<sub>12</sub> 缺乏,导致细胞 DNA 合成障碍,少部分患者亦可因遗传性或药物等获得性 DNA 合成障碍,引起骨髓红细胞的核质发育不平衡及无效造血而致大细胞性贫血。常见于老年人、孕妇、胃部分或大部切除术者、慢性萎缩性胃炎、胃癌、肠道疾患、肠道菌群失调等患者。本症特点是呈大红细胞性贫血,严重缺乏维生素 B<sub>12</sub> 或叶酸可同时伴有白细胞和血小板减少,中性粒细胞分叶过多(5 叶者 >5% 或 6 叶者 >1%);骨髓增生明显,红系呈典型巨幼红细胞生成,巨幼红细胞 >10%,粒细胞系统及巨核细胞系统亦有巨幼变,特别是晚幼粒细胞改变明显,核染色质疏松、肿胀,巨核细胞有核分叶过多,血小板生成障碍。临床结合患者血涂片中可见多数大卵圆形的红细胞,中性粒细胞分叶过多;骨髓细胞胞质比胞核发育成熟(核质发育不平衡),核染色质呈分散的颗粒状浓缩及血清叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平测定有助于与其他大细胞性贫血疾病区别开来。巨幼红细胞性贫血者当红细胞 MCV 大于某一临界值时,可出现溶血性贫血的表现,临床可见到间接胆红素、LDH 明显升高。

### (二) 溶血性贫血

多见于伴有网织红细胞大量增生的溶血性贫血,因外周血中网织红细胞增多,血中出现大量幼红细胞,MCV 增高,表现为大红细胞性贫血。另外,若溶血性贫血患者骨髓明显代偿性增生,有核细胞增生可表现为明显活跃,需要大量合成 DNA 的物质,长期如此,可导致合成 DNA 原料相对不足,引起巨幼样改变。结合患者有血清间接胆红素增高、尿胆原增高、血 LDH 含量增高等红细胞破坏的直接征象及外周血可见有核红细胞、网织红细胞增多、红细胞寿命缩短等红细胞破坏的间接征象,可与其他原因所致的大细胞性贫血进行鉴别。明确是溶血性贫血后,需进一步明确溶血的原因。

### (三) 骨髓增生异常综合征

见于中老年人,90% 的骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS) 患者有贫血症状,表现为不同程度的血细胞减少及巨幼样红细胞性贫血。有研究认为 MDS 致大细胞

性贫血可能是由于MDS的演变过程系多基因突变而最终产生单一克隆的细胞群,这种异常克隆细胞分化功能异常,不能分化成熟而导致其为大细胞性贫血。骨髓检查是诊断MDS的主要方法;MDS的骨髓象可见骨髓以病态造血为特征,可有原始细胞的增多,伴一系或几系血细胞的病态造血,外周血显示红细胞大小不均,异形,偶见巨大红细胞及有核红细胞,单核细胞增多,可见幼稚粒细胞和巨大血小板;约15%的MDS患者可出现骨髓纤维化;骨髓活检对伴有骨髓纤维化、骨髓增生低下的MDS诊断较好。对所有怀疑MDS的患者均应进行染色体核型检测;MDS往往是染色体部分或完全缺失,在染色体异常核型类型中最常见的是-5/5q<sup>-</sup>、-7/7q<sup>-</sup>、+8、-20/20q<sup>-</sup>,FISH技术联合常规细胞遗传学检测可以提高染色体异常检出率。但MDS是除外性诊断,排除其他疾病可能后,结合患者临床症状、血细胞减少、病态造血及细胞遗传学,MDS的诊断基本可确立。

#### (四) 再生障碍性贫血

再生障碍引起的贫血多表现为正细胞性,但少数再生障碍性贫血早期可呈大细胞性,其机制尚不清楚。

#### (五) 甲状腺功能减退症

甲状腺功能减退症(简称甲减)患者的贫血可以为正细胞正色素性,也可以为小细胞低色素性或者大细胞性。国外报道,贫血发生率占甲减患者的30%~50%,国内有报道占56.8%。当甲减患者肠道吸收叶酸、维生素B<sub>12</sub>障碍引起叶酸和维生素B<sub>12</sub>缺乏时,患者的贫血表现多为大细胞性贫血。甲减合并恶性贫血发生率增加,与其自身免疫机制造成胃黏膜萎缩,内因子缺乏有关。部分患者由于2,3-二磷酸甘油酸减少,即使无叶酸、维生素B<sub>12</sub>缺乏,也可使红细胞体积增大,血常规呈大细胞贫血表现。临床对于贫血合并黏液性水肿、毛发稀疏等甲减症状体征者,注意检测甲状腺功能水平,以明确疾病的诊断。

#### (六) 肝疾病

不同肝病引起贫血的原因不同:①酒精性肝病患者过度摄入酒精引起叶酸、维生素B<sub>12</sub>缺乏,可以引起大细胞性贫血;②肝硬化患者可有脾大、脾亢,红细胞寿命缩短破坏增加;③严重肝病患者,特别是部分乙肝患者,乙肝病毒本身对骨髓造血抑制。另外,肝病本身由于肝功能不全会导致胃肠道功能紊乱,特别是肝炎急性过程中常常以胃肠道反应为主要临床表现,影响肠道对维生素B<sub>12</sub>的吸收,本身进食受限导致维生素B<sub>12</sub>供应不足。结合患者病史、体征、肝功能、肝影像学等有助于肝病的诊断。

#### (七) 药物使用

某些药物的使用如甲氨蝶呤、部分抗癫痫药如丙戊酸钠等可通过干扰叶酸作用抑制细胞DNA代谢而引起大细胞性贫血。

### 【案例分析】

#### (一) 病史介绍

练某,男,57岁,因“乏力1个月,皮肤瘀斑近1周”入院。患者1个月前无明显诱因出现活动后乏力,稍疲惫,无活动后气促、心悸、胸闷等不适,无发热、咳嗽、咳痰,未予重视。近1周前无明显诱因出现肘部、膝部瘀斑,无鼻出血、牙龈出血,遂至当地医院查血常规示WBC 5.50×10<sup>9</sup>/L、N 3.13×10<sup>9</sup>/L、Hb 93g/L、PLT 35×10<sup>9</sup>/L,现为进一步诊治收入院。患者自起病以来无反复发热、咳嗽、咳痰,无胸闷、心悸、气促,无光过敏、口腔溃疡、皮疹、蝶形红斑、关节

肿痛,无腹胀、腹痛、腹泻,精神、食欲、睡眠可,大小便无异常,体重无明显改变。

既往体健,1个月前曾因“醉酒”“人事不省”,于当地医院予“醒脑静”等治疗后出院。

体格检查:T 37℃,P 72次/分,R 16次/分,BP 136/90mmHg。轻度贫血貌,肘部及右侧大腿部可见一直径2cm大小瘀斑。全身浅表淋巴结未触及肿大。巩膜无黄染。胸骨无压痛,心肺无特殊。腹平软,肝脾肋下未及。双下肢无水肿。

## (二) 实验室检查

血常规:WBC  $5.50 \times 10^9/L$ ,N  $3.13 \times 10^9/L$ ,RBC  $2.84 \times 10^{12}/L$ ,Hb 96g/L,MCV 114fl,MCHC 338g/L,PLT  $35 \times 10^9/L$ ,Ret% 3.0%。

尿常规无异常;大便常规转铁蛋白(±),余无异常。

出凝血常规未见异常。

血生化:ALT 44U/L,AST 20U/L,LDH 176U/L,TBIL  $8.7 \mu\text{mol}/L$ ,余正常。

游离甲功组合无异常。

贫血组合Ⅲ:维生素 B<sub>12</sub> 221ng/L,叶酸  $6.31 \mu\text{g}/L$ ,铁蛋白  $322.27 \mu\text{g}/L$ ,EPO >792IU/L;直接 Coombs 试验阴性;G-6-PD 活性正常。

PNH 组合:CD55-粒系 34.0%,CD59-粒系 34.3%,CD55-红系 1.0%,CD59-红系 5.4%。

乙肝两对半:HBsAb(+),HBcAb(+),余阴性;肝炎系列、HIV 抗体、梅毒组合均阴性。

风湿病组合 I + II、SLE 5 项、ANCA 组合、抗磷脂综合征组合均无异常;体液免疫 5 项:IgA 1.43g/L,IgM 0.82g/L,余无异常。

肺肿瘤组合、消化系统肿瘤组合、前列腺癌组合均无异常。

心电图:轻度 ST 改变。

胸部 CT:①右肺中叶内侧段斑片状模糊影,考虑少许炎症;②右肺中叶外侧段小结节,考虑良性病变可能性大,建议复查。

左髂前骨髓涂片:骨髓增生减低,粒系占 59%,比例正常,以分叶核为主,形态大致正常;红系占 6%,比例减低,形态大致正常,全片未见巨核细胞,血小板少;未见寄生虫及转移癌细胞。

右髂后骨髓涂片:骨髓增生减低,粒系占 36%,比例减低,形态大致正常;红系占 34%,比例增高,形态大致正常;全片见 2 个颗粒巨核细胞,血小板少,铁染色:外铁(+),内铁阴性。

胸骨骨髓涂片:骨髓增生明显活跃,粒系占 41%,比例、形态大致正常;红系占 35%,比例增高,形态大致正常;全片可见 16 个巨核细胞,其中幼稚巨核细胞 3 个,颗粒巨核细胞 13 个,血小板少。

骨髓流式细胞学检测:淋巴细胞比例 25.1%(T 细胞比例约为 60.3%,B 细胞比例约 25.8%),单核 5.4%,粒细胞比例 42.1%,幼稚 B 淋巴细胞 0.9%。

骨髓染色体核型分析正常。

骨髓 FISH 检测:5q-、7q-、20q-、+8 均阴性。

骨髓活检:骨髓增生极度低下,脂肪组织显著增生,仅见个别造血细胞,未见巨核细胞。

全身 PET-CT 检查:①中轴骨及外周四肢长骨近段骨髓弥漫性代谢减低,结合病史符合再生障碍性贫血;②右肺中叶、下叶和左肺下叶小结节,代谢未见异常,考虑良性病变,增殖灶可能;脾脏体积小,代谢减低;甲状腺右叶结节,代谢未见异常,考虑结节性甲状腺肿,建议进一步进行超声检查;③余所见部位全身 PET-CT 显像未见异常高代谢灶。



### (三) 初步诊断

贫血、血小板减少查因;再生障碍性贫血?

### (四) 诊断思路

1. 病例特点 该患者为老年男性,以贫血、出血为主要表现,查体无淋巴结、肝脾大;血常规提示红细胞和血小板减少,贫血呈大细胞性,网织红细胞比例增高(3%),PNH组合提示CD55、CD59阴性细胞大于5%,提示存在PNH克隆;两次髂骨穿刺结果提示一次骨髓增生减低,一次骨髓增生活跃,但巨核细胞均减低;骨髓活检提示骨髓增生减低,骨髓脂肪组织增加;全身PET-CT检查提示中轴骨及外周四肢长骨近段骨髓弥漫性代谢减低,结合病史符合再生障碍性贫血。

2. 鉴别诊断 患者的诊断和鉴别诊断可以从两系/三系血细胞减少、大细胞性贫血查因作为切入点进行,前者见本书第21章,本病例从大细胞性贫血为切入点进行讨论,具体分析如下:①巨幼细胞贫血,为大细胞性贫血,患者无偏食、胃病史、口腔牙齿完整等无摄入减少因素,叶酸、维生素B<sub>12</sub>不少,多次骨髓涂片检查红系未见典型巨幼改变,且骨髓活检及全身PET-CT检查均提示骨髓增生低下无骨髓代偿增生,故不支持巨幼细胞贫血的诊断;②骨髓增生异常综合征,患者老年,血常规提示红细胞和血小板两系减少,呈大细胞性贫血,注意MDS可能;但多次骨髓穿刺未见病态造血现象及原始幼稚细胞增多,骨髓细胞FISH示5q-、7q-、20q-、+8均阴性,故不支持MDS的诊断;③Evans综合征,患者有贫血和血小板减少,大细胞性贫血、网织红细胞比例升高,注意溶血性贫血可能;但无间接胆红素升高、LDH升高、红细胞破坏的依据,骨髓活检及全身PET-CT检查均提示骨髓增生低下无骨髓代偿增生依据,另外髂骨骨髓穿刺及活检均提示巨核细胞减少,故排除溶血性贫血合并免疫性血小板减少即Evans综合征诊断;结合其PNH组合结果,考虑合并PNH克隆,出现上述表现也符合再生障碍性贫血合并PNH克隆表现;④再生障碍性贫血,患者再生障碍性贫血诊断依据较多,患者有贫血和血小板减少,无肝、脾及淋巴结肿大,多次髂骨骨髓穿刺及活检均提示骨髓增生减低及巨核细胞减少,骨髓脂肪组织增加,全身PET-CT提示中轴骨及外周四肢长骨近段骨髓弥漫性代谢减低,以上均支持再生障碍性贫血的诊断,少数再生障碍性贫血患者可呈大细胞性贫血;患者PNH组合粒系CD55和CD59阴性细胞比例升高提示合并PNH克隆,网织红细胞比例达3%可能与存在PNH克隆相关;⑤甲状腺功能减退,可出现大细胞性贫血,但患者游离甲状腺功能正常,可排除;⑥肝病,患者无腹胀、身目黄染等肝病表现,肝功能正常,乙肝两对半提示为乙肝携带者,故可排除。

### (五) 最终诊断

慢性再生障碍性贫血(伴PNH克隆)。

### (六) 诊疗经过

患者予环孢素治疗,病情逐渐好转,5个月后复查血常规WBC  $4.13 \times 10^9/L$ , N  $2.0 \times 10^9/L$ , Hb 94g/L, RBC  $2.86 \times 10^{12}/L$ , Hb 96g/L, MCV 110fl, PLT  $57 \times 10^9/L$ 。

(许多荣 李娟)

## 参考文献

1. 陈灏珠. 实用内科学. 第10版. 北京:人民卫生出版社,1997:1889-1893.
2. 张之南,沈悌. 血液病诊断与疗效标准. 第3版. 北京:北京科学出版社,2007:12-71.



3. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Elsevier Saunders, 2011:843-851.
4. 卢兴国. 骨髓细胞学和骨髓病理学. 北京:科学出版社, 2008:761-762.
5. Maruyama S, Hirayama C, Yamamoto S, et al. Red blood cell status in alcoholic and non-alcoholic liver disease. *J Lab Clin Med*, 2001, 138(5):332-337.
6. Grymuła K, Paczkowska E, Dziedziejko V, et al. The influence of 3,30,5-triiodo-L-thyronine on human haematopoiesis. *Cell Prolif*, 2007, 40(3):302-315.
7. Kawa MP, Grymula K, Paczkowska E, et al. Clinical relevance of thyroid dysfunction in human haematopoiesis: biochemical and molecular studies. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162(2):295-305.
8. Segni M, Borrelli O, Pucarelli ID, et al. Early manifestations of gastric autoimmunity in patients with juvenile autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(10):948.