



北京大学血液病研究所 典型病例解析

Digest and Analysis of the Typical Cases
in the Institute of Hematology, Peking University

主 编 ◎ 黄晓军



北京大学医学出版社

110

北京大学血液病研究所 典型病例解析

Report and Analysis of the Typical Cases
of the Institute of Hematology, Peking University

主 编 卞毓麟



北京大学医学出版社

北京大学血液病研究所
典型病例解析

Digest and Analysis of the
Typical Cases in the Institute of
Hematology, Peking University

北京大学医学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

北京大学血液病研究所典型病例解析/黄晓军主编.
北京:北京大学医学出版社, 2009
ISBN 978-7-81116-633-0

I. 北… II. 黄… III. 血液病—病案—分析 IV. R552

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 153119 号

北京大学血液病研究所典型病例解析

主 编: 黄晓军

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

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

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京瑞达方舟印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 陈 奋 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 880mm×1230mm 1/32 印张: 4.25 插页: 4 字数: 130 千字

版 次: 2009 年 9 月第 1 版 2009 年 9 月第 1 次印刷 印数: 1—3000 册

书 号: ISBN 978-7-81116-633-0

定 价: 16.00 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)

本书由

北京大学医学部

科学出版基金资助出版

序

这是一本写给血液科临床医生的书。本书从北京大学血液病研究所的实际经治病例入手，就血液系统疾病和造血干细胞移植治疗过程中出现的危重、疑难病例的诊治进行了重点分析，其中对临床思维方法、资料收集与评估以及治疗策略的制订等方面有着深入浅出、融会贯通的论述。书中病例展示具体、生动，导出专业问题特点突出而又不乏细节，对临床医生而言易读、易懂。可贵的是，本书并非病例罗列，诸多循证医学的最新进展和指南类文献的引用将会使读者受益。血液科特色护理一章颇为新颖，护理技术一直以来对于取得良好疗效不可或缺。此书对其他科的临床医生在临床诊疗过程中也具有启迪和借鉴意义。



苏州大学附属第一医院
江苏省血液研究所 所长
中华医学会血液学分会 主任委员
中国工程院 院士

前 言

虽然现代临床医学是建立在解剖学和病理生理学基础之上的一门应用科学，但其发展至今尚未完善，临床医生的经验性诊疗行为在临床工作中仍起着非常重要的作用。因此，临床医生应重视临床技能的训练和临床经验的积累与总结。

本书涵盖了 30 余例北京大学血液病研究所近 10 年来的经治病例，旨在通过个例所呈现的发病、诊断和鉴别诊断以及分层治疗的特点，对相关专业问题进行系统阐述。一方面在病例之前的“简述”中简介概况，在“诊治策略分析”中深入探讨诊治细节及病例相关的重点和难点；另一方面，不局限于理论和经验性诊治，而是系统地引用了国内外循证医学的证据及相关领域的指南，从而使典型病例分析终止于经验性诊治和循证医学相结合的层面，使读者从实战案例中对诊治行为的规范化和系统化得到启示。

临床技能的训练与提高不仅仅意味着收治更多数量的病人，完成更多例次的操作，还要注意收集临床信息的方法学、临床思维的逻辑性、工作内容的统筹以及医患沟通的艺术等。就具体的疾病诊治而言，其中的奥妙变化无穷，需要临床医生将无数技术和信息的细节以及理论高度的认识与严密的逻辑思维相结合。血液科住院患者中多数病人病情重、变化快、进展凶险，良好的临床技能和经验性治疗有助于早期诊断，而早期诊断常常意味着更好的疗效。以造血干细胞移植后常见的并发症——移植物抗宿主病为例，尽管我们已经具备了完善的诊治标准，但实际上病人常常不会像诊断标准中描述的那样同时出现腹泻、皮疹、肝功能损害等典型的临床表现。以仅表现为腹泻的患者为例，由于移植后患者多病因造成的腹泻进展凶险、预后差，因此需要医生尽快鉴别诊断：移植物抗宿主病？感染性？菌群失调？每一项鉴别诊断之下仍有诸多不具特异性的临床表现需要鉴别，如感染性腹泻中需要进一步鉴别是细菌性？真菌性？还是病毒性？临床医生此时需要严密监测评估症状、体

征，及时追踪常规检查结果，对病人的状态、各种诊断发生的概率作出判断，依据各种诊断可能的危险度在鉴别诊断的同时采取合适的治疗措施。同时需要毫不松懈地继续密切关注治疗后的短期反应，不断收集新的鉴别诊断证据，不断地评估病情，对诊断和治疗适时调整。

近年来，血液病的诊断和治疗虽然在分子生物学水平的发病机制和靶向治疗方面有了突破性的进展，但仍需要血液科医生对血液系统疾病提高规范化诊断及评估水平。在造血干细胞移植领域，诱导免疫耐受的方法获得革命性的突破之前，移植效果很大程度取决于移植后并发症的诊治水平。因此，要从系统论的观点出发，结合实验科学与临床实践，完善血液病的诊治技术，最终整体提高治疗水平。

此书的写作初衷是希望归纳、整理平时临床工作中各级医生临床思维训练的内容，因此所囊括的病例并未就血液系统疾病的各个方面作全面阐述，仅仅就部分临床工作中遇到的具有一定特点的病例进行重点解析。书后附有本单位近年来发表的相关论文，并非相关领域的参考文献。由于以上局限以及编写人员均来自于临床一线，在繁忙的临床工作中仓促成稿，此书的表述及观点不可避免地会流于局限、粗糙。尽管如此，仍谨此希望能够以平时工作中的点滴积累和领悟为同道们提供些许帮助。

黄晓军

2009年7月8日 于北京

目 录

第一篇 血液病	1
一、重症救治	2
1. 急性早幼粒细胞白血病合并脑出血	2
2. 白血病合并重症感染	5
3. 弥漫性肺泡出血	10
4. 甲氨蝶呤的重度药物毒性	17
5. 白血病合并肺孢子菌肺炎	19
二、新药应用	23
1. 达沙替尼	23
2. 尼洛替尼	25
三、特殊病种的认识	29
1. 获得性血友病	29
2. 老年白血病	32
3. 再生障碍性贫血治疗后发生白血病	34
四、少见病的规范化诊断	38
胃肠道淋巴瘤	38
第二篇 造血干细胞移植	43
五、亲属 HLA 配型部分相合造血干细胞移植的适应证	44
1. 慢性粒细胞白血病进展期	44
2. 儿童恶性血液病	49
六、急性移植物抗宿主病的鉴别诊断与治疗	53
1. 以腹泻为表现的诊断、鉴别诊断及分层治疗	53
2. 糖皮质激素耐药的急性移植物抗宿主病的治疗	58
七、感染的诊断、鉴别诊断及治疗	62
1. 经验性抗感染策略及评估	62

附：血液恶性疾病严重细菌感染的诊治特点	71
2. 侵袭性真菌感染	76
3. 移植后少见病原的感染	89
八、恶性血液病移植后复发的防治：改良的供者淋巴细胞输注	93
HLA 同胞全合移植后白血病复发的治疗与预防	93
九、其他并发症	96
1. 渗漏综合征	96
2. 癫痫	99
3. 抗利尿激素分泌失调综合征	101
第三篇 血液病的特色护理	107
十、皮肤、黏膜的护理	108
1. 粒缺期中耳炎的护理	108
2. 粒缺期肛周护理	111
3. 移植抗宿主病的皮肤护理	115
十一、新护理材料的应用	119

第一篇 血液病

- 一、重症救治
- 二、新药应用
- 三、特殊病种的认识
- 四、少见病的规范化诊断

一、重症救治

1. 急性早幼粒细胞白血病合并脑出血

急性早幼粒细胞白血病（APL）的发病率占所有急性髓性白血病的8%~15%。APL诊断时，80%的患者伴有凝血功能障碍，主要为脑出血，病情凶险，早期出血死亡率很高。近年来，随着对APL细胞生物学特性认识的不断提高和治疗方法的改进，治疗结果和预后得到很大改善，早期死亡率明显下降。防止APL早期致命性出血死亡的关键是：尽早明确诊断，尽早给予全反式维A酸（ATRA），大量补充血小板及凝血因子。

病例 1

患者男性，33岁。2008年7月间断出现牙龈出血。2008-08-25出现头晕、乏力，活动后明显。无发热，未见皮肤、黏膜出血点。血常规：白细胞（WBC） $7.5 \times 10^9/L$ 、血红蛋白（Hb）71 g/L，血小板（PLT） $42 \times 10^9/L$ 。就诊于外院，予补充维生素B₁₂及叶酸治疗。2008-08-30夜间患者出现恶心、呕吐，呕吐物中带有血丝，2008-08-31于我院急诊就诊。实验室检查：血常规示WBC $13.59 \times 10^9/L$ ，Hb 63 g/L，PLT $13 \times 10^9/L$ ；血象凝血酶原时间（PT）延长，部分活化的凝血酶原时间（APTT）延长，纤维蛋白原162 mg/ml，D-二聚体5509 ng/ml。患者既往体健。急诊室查体：体温38℃，脉搏96次/分，呼吸22次/分，血压140/95 mmHg。颈抵抗，胸骨压痛（+），心肺（-），肝、脾肋下未触及，双侧巴氏征（+）。头颅CT（图1-1-1）示：颅内多发出血，右侧额叶及颞顶叶大面积脑出血，周围脑组织水肿并蛛网膜下腔出



图 1-1-1 病例 1, 2008-08-31 头颅 CT 检查

注：多发出血，右侧额叶及颞顶叶大面积脑出血，周围脑组织水肿并蛛网膜下腔出血

血。考虑不排除急性白血病，合并脑出血。收住监护病房。

给予输压积红细胞、输血小板、抗炎、脱水等治疗。2008-09-01 患者出现进行性呼吸困难、烦躁、呕吐、嗜睡，继而昏迷。查体：颈抵抗（+），双侧瞳孔缩小，对光反射减弱。双侧巴氏征阳性。考虑脑出血合并脑疝，立即予气管插管接呼吸机辅助呼吸，继续降颅压及抗炎、输血对症支持。同时行骨髓穿刺检查，骨髓形态示：增生 I 级，粒系占 84%，均为早幼粒细胞，此类细胞胞浆色蓝，可见较多颗粒，可见外浆，无颗粒。免疫分型：异常髓系表达，占 79.76%，表达 CD33、CD117、CD9、CD28、CD64、CD13、CD123，但 CD7、CD34、CD10、CD19、CD56、CD11b、CD15、HLA-DR 为阴性。PML/RAR α 基因定量为 35.1% (L 型)，FLT3 阴性，WT1 73.4%，PRAME/ABL 5.3%。染色体：10 个中期分裂象均可见 t(15; 17)。诊断为急性早幼粒细胞白血病。

当天即给予鼻饲维 A 酸 20mg bid，静点亚砷酸 10mg qd 治疗。2008-09-06 加用米托蒽醌 4mg qd。期间因白细胞升高（最高达 $77.09 \times 10^9/L$ ）

而暂停维 A 酸，加用阿糖胞苷（100mg/d）及地塞米松，白细胞下降后恢复应用维 A 酸。期间胸片提示双肺炎，予抗感染治疗。5 天后，患者意识逐渐恢复。于辅助呼吸 12 天后顺利撤掉呼吸机，2008-09-14 头颅 CT 示颅内出血灶周围水肿带缩小。

患者于 2008-09-17 转入血液病房。查体：体温 36.8℃，脉搏 82 次/分，呼吸 18 次/分，血压 140/90 mmHg。神志清楚，反应迟钝，心肺（-），肝、脾未触及，左侧上肢肌力Ⅲ级，左下肢肌力Ⅲ-级，右侧肌力 V-级，右侧巴氏征阳性，左侧巴氏征可疑阳性。胸片示：双肺感染部分吸收。继续予维 A 酸 40mg/d + 亚砷酸 10mg/d，及脱水及抗感染治疗。2008-10-6 复查骨穿示：增生Ⅲ级，原始细胞占 13%，早幼粒细胞占 5%。免疫残留示：共监测 750 000 个细胞，CD34（-）、CD117（+）SSC 大髓细胞占 0.67%，CD34（-）、CD117（+）、CD123（+）、HIA（-）、DR（-）细胞占 0.01%，CD117（+）、CD34（-）、CD33（+）、CD9（+）在有核细胞中占 0.18%，比例无明显增高。PML-RARa 为 32%。2008-10-08 停用亚砷酸及维 A 酸。

2008-10-14 给予去甲氧柔红霉素 10mg 第 1~4 天化疗。其后多次复查头颅 CT：脑出血周围水肿带较之前明显吸收。患者 2008-10-06 行腰穿及鞘注，脑脊液压力为 215 mmH₂O，生化示蛋白 1.19g/L，脑脊液细胞检查未见异常。考虑合并中枢神经系统白血病，给予多次行腰穿，鞘注阿糖胞苷及甲氨蝶呤（共 6 次），脑脊液蛋白降至 0.37g/L，脑脊液压力降至正常。2008-11-07 复查骨髓：骨髓增生Ⅱ级，早幼粒细胞占 2%，未见 APL 细胞。基因：PML/RARa=0。2008-11-18 予去甲氧柔红霉素（10mg 第 1~4 天）巩固化疗。2008-12-16 予阿糖胞苷 2.0 g 第 1~3 天化疗。2008-12-10 及 2009-01-12 复查骨髓均为完全缓解，PML/RARa=0。巩固化疗结束时，体检：生命体征平稳，反应略迟钝，神志清，无阳性体征及病理征。头颅 CT：右侧额叶及颞顶叶可见低密度灶，无脑水肿。2009-01-18 患者进入维持治疗（亚砷酸、维 A 酸）。2009 年 2 月，患者恢复工作。

诊治策略分析

诱导缓解阶段：患者发病时已合并大面积脑出血，并发生脑疝，死

亡率极高。在机械通气支持下，迅速明确诊断，通过鼻饲维 A 酸、静脉用三氧化二砷、联合小剂量化疗及脱水、输血等支持治疗，赢得了宝贵的时间，改善了患者的凝血功能，使白血病迅速得到控制。尽管患者处于昏迷状态，但鼻饲维 A 酸对改善凝血仍起到重要的作用，是整体治疗的关键。三氧化二砷及小剂量化疗缩短了患者诱导缓解的时间。

巩固治疗阶段：本例患者初诊时合并大面积脑出血，属高危患者，APL 细胞已直接进入脑组织；缓解后腰穿证实脑脊液压力及蛋白质均升高，提示存在中枢神经系统白血病。在鞘内注射甲氨蝶呤及阿糖胞苷的同时，巩固治疗选择能透过血脑屏障的去甲氧柔红霉素及中剂量阿糖胞苷。巩固两个疗程去甲氧柔红霉素后，已达完全分子学缓解 ($PML/RAR\alpha=0$)。中剂量阿糖胞苷 (6.0g)，即巩固第 3 疗程后， $PML/RAR\alpha=0$ 。巩固期末的 $PML/RAR\alpha$ 与长期无病生存相关， $PML/RAR\alpha=0$ 预示未来低复发可能和高比例的长期无病生存。

初诊大面积脑出血的 APL 患者成功转归罕见。本例患者无明显后遗症，原因考虑与出血部位有关。患者为颞枕叶出血，未累及肢体运动神经，主要表现为情感障碍、反应迟钝。APL 患者如能顺利诱导缓解，长期生存率达 85% 以上，某些中心可达 90%。本例患者提示对初诊合并颅内出血的 APL 患者，在给予积极的生命体征支持下，尽可能地早诊断、早期给予针对性靶向治疗，不轻易放弃，仍有可能取得成功。相对较强的巩固化疗，可能逆转高危患者的预后。

2. 白血病合并重症感染

恶性血液病发病时及化疗诱导缓解期间患者免疫功能低下，合并感染时会给化疗带来困难。本例患者在积极控制感染的过程中，谨慎评估，适时采取抗白血病治疗，使白血病获得缓解，也为最终彻底控制感染赢得了时间。

病例 2

患者男性，43 岁，主因间断发热伴胸痛于 2007-06-06 入院。发

病时血常规: WBC $194 \times 10^9/L$, Hb 65 g/L, PLT $25 \times 10^9/L$ 。骨髓形态学: 增生Ⅱ级, 原始淋巴细胞占 97%。免疫分型诊断: 普通型 B 细胞急性淋巴细胞白血病。染色体复杂异常: 45, XY, 9p+, t(9; 22), -13, -14, -20, +mar1, +mar2, ace [12] /45, XY, 9p+, t(9; 22), -13, -14, +mar2 [5]。BCR/ABL (P190) 融合基因定量: 33.8%。既往史: 10 年前患肺结核。入院查体: 体温 36.5℃, 胸骨压痛, 双肺呼吸音清, 未闻及干、湿性啰音, 余体征(-)。2007-06-06 胸片: 左上肺片状条索致密影, 边界清, 未见活动性病灶。

入院诊断: Ph 阳性急性淋巴细胞白血病 B 细胞型 (B-ALL)。

给予 CODP 方案化疗 (2007-06-07 至 2007-07-04)。长春新碱 (VCR): 2mg 第 1、8、15、22 天, 环磷酰胺 (CTX): 1.2g 第 8 天, 柔红霉素 (DNR): 70mg 第 8 天, 60mg 第 9~10 天, 泼尼松 (Pred): 50mg 第 1~21 天, 第 22~28 天减停。甲氨蝶呤 (MTX) (2007-07-10): 1.5g, 左旋门冬酰胺酶 (L-Asp) (2007-07-13): 10000u/d 共 10 天。预防用药: 利福平 0.45g qd, 氟康唑 0.2g qd。患者咳嗽, 略感呼吸困难, 无发热。2007-06-28 胸部 CT (图 1-2-1): 双肺多发点状及片状高密度影, 左下叶结节样影, 周围见晕征, 内部密度不均。血气分析: pH7.38, 氧分压 (PaO₂) 97mmHg, 二氧化碳分压 (PaCO₂) 35mmHg。C 反应蛋白 (CRP): 72.9 mg/L, 血清半乳糖甘露聚糖指数 (GM) 试验: 2.05 (阳性)。当即给予二性霉素 B 抗真菌治疗。2007-07-18 胸部 CT (图 1-2-2): 双肺多发点状及片状高密度影消失, 左下、叶前基底段不规则团块增大并空洞形成。继续应用二性霉素 B。

诱导化疗后 2007-07-04 骨髓形态: 增生Ⅲ级, 原始淋巴细胞 4%。BCR/ABL (P190) 融合基因: 16.8%。2007-08-02 骨髓形态: Ⅲ级原始淋巴细胞 7%。BCR/ABL (P190) 融合基因: 61.5%。2007-08-03 胸部 CT (图 1-2-3): 左下叶前基底段不规则团块较前略缩小。考虑到病灶缩小及避免药物的副作用, 抗真菌治疗于 2007-08-04 起换用伊曲康唑。第二次诱导化疗于 2007-07-25 开始: 伊马替尼 400mg/d。于 2007-08-12 予 FLAG 方案: 粒-集落刺激因子 (G-CSF) 300μg 第 0~3 天, 阿糖胞苷 (Ara-C) 1.0g/m², q12h, 第 1~3 天, 氟达拉滨 (Flu) 50mg 第 1~3 天治疗。2007-09-10 骨髓形态: 增生Ⅲ级, 原始淋

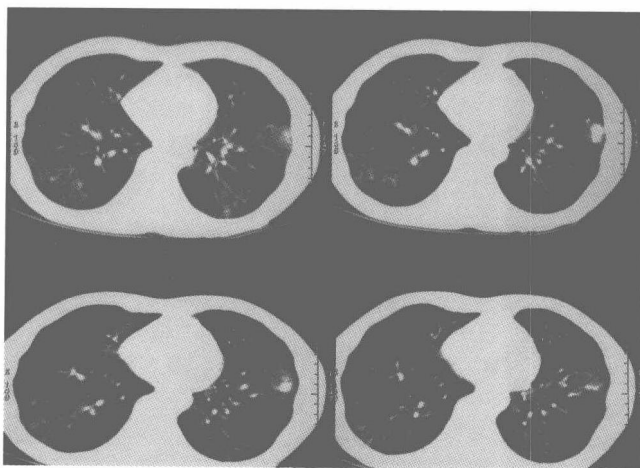


图 1-2-1 病例 2, 2007-06-28 胸部 CT

注：双肺多发点状及片状高密度影，左下叶结节样影，周围见晕征，内部密度不均

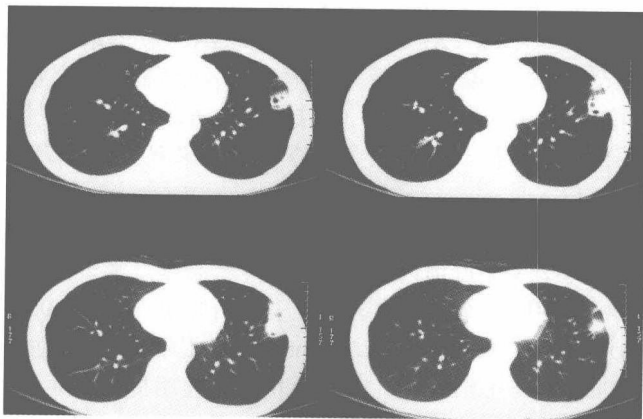


图 1-2-2 病例 2, 2007-07-18 胸部 CT

注：双肺多发点状及片状高密度影消失，左下，叶前基底段不规则团块增大并空洞形成