

高级卫生专业技术资格考试指导用书

血液病学 高级教程

主 编 阮长耿 沈志祥 黄晓军

高级卫生专业技术资格考试指导用书编辑委员会

中华医学会组织编著



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

高级卫生专业技术资格考试指导用书

血液病学高级教程

XUEYEBINGXUE GAOJI JIAOCHENG

高级卫生专业技术资格考试指导用书编辑委员会
中华医学会 组织编著

主 编 阮长耿 沈志祥 黄晓军



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

血液病学高级教程/阮长耿,沈志祥,黄晓军主编. —北京:人民军医出版社,2013.7
高级卫生专业技术资格考试指导用书
ISBN 978-7-5091-6646-8

I. ①血… II. ①阮… ②沈… ③黄… III. ①血液病—资格考试—教材 IV. ①R552

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 123403 号

策划编辑:郝文娜 姚 磊 文字编辑:任玉芳 高 磊 责任审读:杜云祥

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8724

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印、装:北京京华虎彩印刷有限公司

开本:850mm×1168mm 1/16

印张:22.5 字数:696千字

版、印次:2013年7月第1版第1次印刷

印数:0001—2000

定价:180.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内 容 提 要

本书由卫生部人才交流中心《中国卫生人才》杂志和中华医学会共同组织国内最具权威的专家共同编写,按照国家对高级卫生专业技术资格人员的专业素质要求,集中、准确的介绍了涵盖血液系统疾病和干细胞移植技术的经典诊治方法和学科发展的新理论、新技术。全书共分4篇,重点阐述了贫血、白细胞疾病、骨髓增生性疾病、出凝血疾病和输血反应等疾病的病变特征、诊断与鉴别诊断以及干细胞移植技术等。本书配有多媒体光盘,包含1000道试题,2套综合性模拟试题。试题全部由知名专家亲自拟定,帮助考生掌握卫生专业机考操作知识和技巧。本书不仅是晋升高级职称的应试者考前复习指导用书,同时还能提高主治(管)医师以上人员临床诊治、会诊、科研和教学水平。本书具有权威性、实用性和先进性,是高年资医师必备案头书。

高级卫生专业技术资格考试指导用书

血液病学高级教程

编委会

主 编 阮长耿 沈志祥 黄晓军

副主编 马 军 王建祥 邵宗鸿

编 委 (以姓氏笔画为序)

马 军 哈尔滨血液病肿瘤研究所

王 珺 天津医科大学总医院

王兆钺 苏州大学第一医院

王建祥 中国医学科学院血液病医院

王峰蓉 北京大学人民医院血液病研究所

方美云 大连医科大学第一医院

石红霞 北京大学人民医院血液病研究所

邢莉民 天津医科大学总医院

刘开彦 北京大学人民医院血液病研究所

齐军元 中国医学科学院血液病医院

阮长耿 苏州大学第一医院

李丽娟 天津医科大学总医院

杨仁池 中国医学科学院血液病医院

杨林花 山西医科大学第二医院

肖志坚 中国医学科学院血液病医院

吴竞生 安徽省立医院

邱录贵 中国医学科学院血液病医院

沈志祥 上海交通大学附属瑞金医院

张连生 兰州大学第二医院

张晓辉 北京大学人民医院血液病研究所

陈 欢 北京大学人民医院血液病研究所

陈育红 北京大学人民医院血液病研究所

邵宗鸿 天津医科大学总医院

赵永强 中国医学科学院北京协和医院

胡 豫 华中科技大学协和医院

侯 明 山东大学齐鲁医院

黄晓军 北京大学人民医院血液病研究所

赖永榕 广西医科大学附属第一医院

学术秘书 王 黎 上海交通大学附属瑞金医院

组织策划 李春风 裴 燕

出版说明

为了进一步深化卫生专业职称改革,2000年人事部、卫生部下发了《关于加强卫生专业技术职务评聘工作的通知》(人发[2000]114号)。通知要求,卫生专业的副高级技术资格通过考试与评审相结合的方式获得;正高级技术资格通过答辩,由评审委员会评议,通过后即获得高级资格。根据通知精神和考试工作需要,副高级技术资格考试在全国各个省、自治区、直辖市职称改革领导小组的领导下设立了多个考区。目前,很多地区正高级技术资格的评审工作也逐渐采用考评结合的方法。通过考试取得的资格代表了相应级别技术职务要求的水平与能力,作为单位聘任相应技术职称的必要依据。

高级技术资格考试制度的逐渐完善,使与其相配套的考前辅导及考试用书市场明显滞后的矛盾日渐突出。鉴于职称改革制度和考生的双重需求,《中国卫生人才》杂志社和中华医学会共同组织医学各学科权威专家,编辑、出版了《高级卫生专业技术资格考试指导用书》(以下简称《指导用书》)。《指导用书》在介绍基本理论知识和常用治疗方法的基础上更注重常见病防治新法、疑难病例分析、国内外发展现状和发展趋势等前沿信息的汇集,与国家对高级卫生专业技术资格人员的专业素质要求相一致。《指导用书》的编者主要由从事临床工作多年,在本学科领域内具有较高知名度的副主任医师职称以上的专家及教授担任,以确保其内容的权威性、实用性和先进性。本书以纸质载体配合 CD-ROM 光盘的形式出版,其中纸质载体以专业知识为主,多媒体光盘容纳练习题库、模拟试题等内容,实现人机互动的功能。本书根据高级卫生专业技术资格考试大纲对专业知识“了解”“熟悉”和“掌握”的不同层次要求安排简繁,重点突出,便于考生复习、记忆。

考试不是目的,而是为了加强临床医务人员对学科知识的系统了解和掌握,是提高医疗质量的一种手段。因此,本套出版物的受益者不仅仅是中、高级技术资格应考人员,其权威、专业、前沿的学科信息将会对我国医学科学的发展、医学科技人才的培养,以及医疗卫生工作的进步起到推动和促进作用。《指导用书》各学科分册已于2009年陆续出版。

序

《卫生部关于加强‘十一五’期间卫生人才队伍建设的意见》提出,要加强高层次卫生人才队伍建设,进一步完善卫生人才评价体系,加快推进卫生人才工作体制机制创新,为卫生人才队伍发展提供良好的政策环境。中华医学会作为国内医学界有一定影响的学术团体,有责任也有义务为提高卫生技术人才队伍的整体素质,进一步完善高级卫生专业技术资格的评价手段,逐步推行考评结合的评价方法,做出应有的努力。

为推进科学、客观、公正的社会化卫生人才评价体系尽快实施,《中国卫生人才》杂志社、中华医学会共同组织,编辑、出版了这套《高级卫生专业技术资格考试指导用书》(以下简称《指导用书》)。

我国每年有 20 万以上需要晋升副高级和正高级职称的卫生专业人员,这些高级技术人员是我国医学发展的中坚力量,身肩承上启下的重任。考试政策的出台有助于促进不同地区、同专业、同职称的医务人员职称与实践能力的均衡化。因此,本套书的内容不仅包括高年资医务人员应该掌握的知识,更力求与时俱进,能反映目前本学科发展的国际规范指南和前沿动态,巩固和提高主治医师以上职称医务人员临床诊治、临床会诊、综合分析疑难病例以及开展医疗先进技术的能力,也将作为职称考试的参考依据之一。相信此书的出版不仅能帮助广大考生做好考前复习工作,还将凭借其不断更新的权威知识成为高年资医务人员的案头工具书。

本套《指导用书》所有参编人员均为国内各学科的学术带头人、知名专家。在编写过程中曾多次召开组稿会和定稿会,各位参编的专家、教授群策群力,在繁忙的临床和教学工作之余高效率、高质量地完成了本套书的编写工作,在此,我表示衷心的感谢和敬佩!



前 言

近年来血液病学的临床和基础研究飞跃发展,转化医学日益受到各级医务人员的关注。基础医学的研究发现转化为临床实践的成果,尤其在血液病的诊断和治疗。众所周知,恶性血液病严重危害人民群众的身心健康,可喜的是多种恶性血液病,如多发性骨髓瘤、B细胞淋巴瘤、急性早幼粒细胞白血病、慢性髓细胞白血病及慢性淋巴细胞白血病等发病机制及临床治疗都有了新的发现和新的治疗策略。

随着疾病研究的发展和诊治手段的提高和改进,临床医师的医疗行为更应该严格规范化,依据科学客观的循证医学的资料,以挽救更多患者。为此有计划培养、训练专科医师,并进行必要的考核十分重要。本书的编写对临床医师提高医技水平及进行考前复习有极大帮助。同时为了适应我国血液病学专业高级资格考试新模式的发展需要,受中国卫生人才交流中心和中华医学会委托,中华医学会血液病学专业委员会组织全国血液病专业的专家编写了与全国高级卫生专业技术资格考试相配套的复习参考用书《血液病学高级教程》

本书共分为4篇,第一篇为贫血,第二篇为白细胞疾病及骨髓增生性疾病,第三篇为出凝血疾病,第四篇为输血反应。每一篇均由血液病学的知名教授组织编写。在繁重的医疗、教学、科研工作之外,还要利用业余时间进行本书的编写实属不易,对他们的无私奉献表示最诚挚的感谢!

由于本书编写时间短促,难免有疏漏之处,敬请广大同道批评指正,以期再版时予以改正。

主编 沈志祥

上海交通大学医学院附属瑞金医院

目 录

第一篇 贫 血

第 1 章	再生障碍性贫血	(1)
第 2 章	巨幼细胞性贫血	(14)
第 3 章	缺铁性贫血	(16)
第 4 章	慢性病贫血	(18)
第 5 章	阵发性睡眠性血红蛋白尿症	(19)
第 6 章	自身免疫性溶血性贫血	(27)
第 7 章	遗传性球形细胞增多症	(33)
第 8 章	红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	(35)
第 9 章	血红蛋白病	(37)
第一节	异常血红蛋白	(37)
第二节	镰状细胞贫血	(37)
第三节	不稳定性血红蛋白病	(38)
第四节	氧亲和力增高血红蛋白病	(39)
第五节	血红蛋白 M 病	(40)
第六节	血红蛋白 E 病	(40)
第七节	地中海贫血	(41)
第 10 章	丙酮酸激酶缺乏症	(44)

第二篇 白细胞及骨髓增殖性疾病

第 11 章	白血病	(46)
第一节	急性髓系细胞白血病	(46)
第二节	急性淋巴细胞白血病	(66)
第三节	慢性髓系白血病	(82)
第四节	慢性淋巴细胞白血病	(98)
第 12 章	骨髓增生异常综合征	(112)
第 13 章	淋巴瘤	(125)
第一节	恶性淋巴瘤	(125)
第二节	霍奇金淋巴瘤	(133)
第三节	滤泡淋巴瘤	(141)
第四节	弥漫大 B 细胞淋巴瘤	(143)

第五节	边缘区 B 细胞淋巴瘤(MZL)	(148)
一、	MALT 型结外边缘区 B 细胞淋巴瘤(MALT-MZL)	(148)
二、	脾边缘区淋巴瘤, +/- 绒毛状淋巴细胞(SMZL)	(152)
第六节	套细胞淋巴瘤	(154)
第七节	T 细胞和 NK 细胞淋巴瘤	(160)
第八节	造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤	(172)
第 14 章	恶性组织细胞增生症	(183)
第 15 章	多发性骨髓瘤	(190)
第 16 章	真性红细胞增多症	(207)
第 17 章	原发性血小板增多症	(212)
第 18 章	原发性骨髓纤维化	(215)

第三篇 出凝血疾病

第 19 章	出血性疾病总论	(222)
第 20 章	过敏性紫癜	(228)
第 21 章	原发免疫性血小板减少症	(232)
第 22 章	血栓性血小板减少性紫癜	(237)
第 23 章	血友病	(242)
第 24 章	血管性血友病	(248)
第 25 章	获得性循环抗凝物质	(258)
第一节	FⅧ抑制物	(258)
一、	血友病 A 患者伴 FⅧ抑制物	(258)
二、	获得性 FⅧ抑制物(获得性血友病 A, AHA)	(263)
三、	FⅨ抑制物	(265)
四、	其他凝血因子抑制物	(266)
第二节	抗磷脂抗体和抗磷脂综合征	(267)
一、	抗磷脂抗体	(267)
二、	抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)	(267)
三、	肝素样抗凝物质(heparin-like anticoagulants)	(269)
第 26 章	血小板功能异常性疾病	(272)
第一节	先天性血小板功能异常	(272)
一、	巨大血小板综合征	(272)
二、	血小板无力症	(273)
三、	MYH9 综合征	(274)
四、	其他先天性血小板功能异常性疾病	(275)
五、	先天性血小板功能异常的治疗	(277)
第二节	获得性血小板功能异常	(278)
第 27 章	弥散性血管内凝血	(280)
第 28 章	遗传性易栓症	(285)

第 29 章 造血干细胞移植	(291)
第一节 概述	(291)
第二节 原理	(297)
第三节 适应证	(302)
第四节 造血干细胞移植的常用技术	(306)
第五节 合并症	(314)
第六节 疗效	(328)

第四篇 输血不良反应

一、急性输血反应	(336)
二、迟发性输血反应	(338)
附录	(341)
附录 A 卫生系列高级专业技术资格考试大纲(血液病学专业——副高级)	(341)
附录 B 卫生系列高级专业技术资格考试大纲(血液病学专业——正高级)	(343)

再生障碍性贫血

【定义】

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是由多种病因、多种发病机制引起的一种骨髓造血功能衰竭症,主要表现为骨髓有核细胞增生低下,代之以脂肪组织而导致全血细胞减少。

再生障碍性贫血分为遗传性及获得性。遗传性再生障碍性贫血(inherited aplastic anemia, IAA)是一组先天性染色体异常导致的骨髓衰竭症,主要包括范科尼贫血(Fanconi anemia, FA)、先天性角化不良(dyskeratosis congenita, DKC)、Shwachman-Diamond 综合征(Shwachman-Diamond syndrome, SDS),以范科尼贫血相对多见;获得性再生障碍性贫血(acquire aplastic anemia, AAA)是由物理、化学、生物因素或不明原因引起的、细胞免疫介导的骨髓造血功能衰竭症,抑制细胞免疫治疗有效。本节重点讲述获得性再生障碍性贫血和范科尼贫血。

【流行病学】

1888年 Paul Ehrlich 首先报道 1 例青年女性患者,临床有白细胞减少、发热、严重贫血、牙龈溃疡和月经过多,尸检骨髓大部分为黄色脂肪髓。1904年 Chauffard 将此症命名为“aplasia”,即再生障碍。

获得性再生障碍性贫血发病呈散发,与种族、性别无关,各国发病率报道不一。1980—1986年在欧洲多国和以色列进行的国际再生障碍性贫血与粒细胞缺乏研究(International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study, IAAAS),得出再生障碍性贫血年发病率 $2.0/10^6$ 。亚洲国家发病率相对

较高,如泰国曼谷和孔敬地区为 $3.9\sim 5.0/10^6$,马来西亚沙巴岛为 $5.0/10^6$ 。

我国 1986—1989年进行的 21 省、市流行病学调查显示再生障碍性贫血年发病率 $7.4/10^6$,南北方发病率无差异,平原与山区发病率无差异,但煤矿地区发病率增高($11.2/10^6$)。我国的再生障碍性贫血发病高峰是 >60 岁的老年人,巴塞罗那再生障碍性贫血发病有 15—24 岁和 ≥ 65 岁 2 个高峰,美国也是 10—25 岁和 ≥ 60 岁 2 个发病高峰。泰国 1989—2002 年的研究显示,发病高峰为 15—24 岁,男性发病率几乎是女性的 2 倍,可能与该年龄段的男性职业暴露有关。

东西方国家获得性再生障碍性贫血发病率的差异可能与环境因素(病毒、药物、毒物的暴露情况)、遗传背景、诊断标准和研究方法等有关。

范科尼贫血是最常见的一种遗传性贫血,1927年由瑞士医师 Fanconi 报道一家 3 个兄弟罹病而得名。全球发病率估计约为 $1/10^6$,基因携带率约 $1/300$,男女发病比约 1.2:1。

【病因病理】

(一)病因

1. 获得性再生障碍性贫血 20%~30%的获得性再生障碍性贫血患者发病与接触某些药物、化学毒物和病毒感染(如 EB 病毒、肝炎病毒、流感病毒等)等有关,大部分病例病因不明。

(1)药物:综合国内外获得性再生障碍性贫血流行病学调查结果,获得性再生障碍性贫血发病可能与下列药物有关(表 1-1)。

表 1-1 与获得性再生障碍性贫血发病有关的药物

类别	药物名称
解热镇痛药/抗关节炎药/抗痛风药	吲哚美辛、保泰松、羟基保泰松、金盐、秋水仙碱、青霉胺、别嘌醇、双氯芬酸、萘普生、吡罗昔康
抗生素	氯霉素、利奈唑胺
磺胺及其衍生物	氨苯磺胺、乙酰唑胺、磺胺甲噁唑、柳氮磺胺吡啶
抗代谢药	阿糖胞苷、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、巯基嘌呤
烷化剂	环磷酰胺、白消安、氮芥、美法仑
细胞毒类抗生素	柔红霉素、阿霉素、米托蒽醌
抗癫痫药	卡马西平、妥因类、非尔氨酯
抗抑郁药	度硫平(二苯噻庚英)
抗甲状腺药	甲巯咪唑、甲硫氧嘧啶
降糖药	甲苯磺丁脲、氯磺丙脲
抗血小板药	噻氯匹定、氯吡格雷
抗寄生虫药	米帕林、氯喹、吩噻嗪

上述药物中,以烷化剂、抗代谢药和细胞毒类抗生素导致再生障碍性贫血的风险最高。药物导致再生障碍性贫血有两种机制:①药物在体内蓄积导致的毒性反应,常为可逆性损伤,如氮芥、环磷酰胺、6-巯基嘌呤、白消安(马利兰)等抗肿瘤药物引起的再生障碍性贫血。氯霉素引起的再生障碍性贫血多数也是这种情况;②再生障碍性贫血发病与个体对药物的敏感性有关,而与药物剂量无关,药物对骨髓的抑制作用常不可逆,如解热镇痛药、磺胺类等。氯霉素导致的再生障碍性贫血中有极少数属此类情况,干细胞有遗传性缺陷者,对氯霉素的毒性更为敏感。

(2)毒物:苯及苯类化合物、氯化烃、杀虫剂(有机磷农药、DDT、氨基甲酸酯和百草枯等)都可能导致骨髓损伤,其中对苯的报道最多。苯是工业用途很广的一种骨髓抑制毒物,主要通过其代谢后形成的水溶性产物,如苯酚、对苯二酚、邻苯二酚共价、不可逆地与骨髓细胞 DNA 结合,抑制 DNA 合成,并诱导 DNA 链断裂。同时,苯也能损伤骨髓间质细胞。苯不仅具有引起骨髓衰竭的风险,而且还可导致溶血性贫血、急性髓系细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)等血液系统异常。

(3)电离辐射:放射线(X 射线、 γ 射线、放射性核素等)通过使造血干细胞染色体断裂、碱基突变、DNA 合成障碍、造血微环境损伤等机制直接损伤造血干细胞,引起干细胞增殖、分化障碍,导致骨髓造血功能衰竭。射线对组织损伤具有剂量依赖性,所以一次大量或多次小量接受放射线均能导致组织损伤。

(4)病毒:肝炎病毒、EB 病毒、感染与再生障碍性贫血发病有关。肝炎病毒血清学检测常为阴性(非甲、非乙、非丙、非丁、非戊、非庚型肝炎病毒),发生机制与病毒感染后机体异常的免疫反应损伤造血干细胞和(或)造血微环境有关。肝炎相关再生障碍性贫血(hepatitis-associated aplastic anemia, HAAA)在再生障碍性贫血中并不少见,西方国家统计 2%~9%再生障碍性贫血患者发病前有肝炎病史。我国文献报道重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)737 例,其中慢性乙型肝炎并发重型再生障碍性贫血 21 例,占 2.8%。微小病毒 B19(parvovirus B19, PVB19)常引起纯红细胞再生障碍性贫血(pure red cell aplasia, PRCA)。

2. 遗传性再生障碍性贫血 遗传性再生障碍性贫血病因尚不清楚,可能系胚胎期病毒感染和(或)理化因素影响而造成遗传基因改变,导致骨髓造血干细胞损伤和其他先天畸形。

(二)病理

再生障碍性贫血(包括获得性再生障碍性贫血和遗传性再生障碍性贫血)的骨髓病理无特异性,表现为全切片增生减低,造血组织减少,脂肪组织和(或)非造血细胞增多,网硬蛋白不增加,无异常细胞。范科尼贫血可见成熟红细胞体积增大,疾病进展发生骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)、急性髓系细胞白血病者骨髓可见相应改变。

(三)发病机制

1. 获得性再生障碍性贫血 获得性再生障碍性贫血的发病主要是细胞免疫功能增强、原发或继

发的造血干细胞缺陷和遗传背景等多因素作用的结果。

(1)细胞免疫增强:主要有以下几点证据。①获得性再生障碍性贫血患者体内存在寡克隆扩增的细胞毒性T细胞,外周血和骨髓淋巴细胞比例增高;②T淋巴细胞亚群失衡,Th1/Th2平衡向Th1偏移,I型淋巴因子(IL-2、TNF、IFN γ)水平增高,这些造血负调控因子通过Fas途径、T淋巴细胞介导了骨髓造血干细胞凋亡;③重型再生障碍性贫血患者外周血、骨髓与呈递抗原相关的树突细胞(dendritic cell,DC)亚群是失衡的,即激活下游细胞免疫的mDC比例增加,激活的mDC;未激活的mDC比例增加,且mDC功能亢进,mDC膜上共刺激分子CD83、CD86表达增加;④再生障碍性贫血患者记忆性CD4⁺和CD8⁺效应T细胞的数量也是增加的;⑤再生障碍性贫血患者体内具有免疫负调控作用的CD4⁺、CD25⁺、FoxP3⁺和调节性T细胞数量减少,其特异性转录因子FoxP3 mRNA表达和蛋白水平都减低甚至缺如。机体细胞免疫在正调控增强和负调控减弱的共同作用下,向“细胞免疫亢进”偏移,导致再生障碍性贫血发病。

(2)造血干细胞缺陷:证据如下。①有学者发现再生障碍性贫血患者骨髓CD34⁺细胞明显减少,具有自我更新和长期培养启动能力的“类原始细胞(blast-like)”明显减少;②造血干祖细胞集落形成能力降低,体外对造血生长因子(hematopoietic growth factors,HGFs)反应差,免疫抑制治疗后造血恢复不完整;③毒物、电离辐射也直接损伤造血干祖细胞;④大约5%的再生障碍性贫血患者体内存在CD59⁻细胞小克隆,其意义不明,而且在经过免疫抑制治疗后获得长期生存的患者中,少部分发生克隆性疾病。

(3)遗传背景:证据如下。①部分再生障碍性贫血患者谷胱甘肽S转移酶(GST)纯合子基因突变或缺失的发生频率明显高于非再生障碍性贫血患者。因GST与体内解毒作用有关,因此,认为GST功能缺失时,生物体暴露于有毒物质(如苯)时对毒物的易感性增强,易引起干细胞损伤;②部分再生障碍性贫血患者骨髓细胞端粒酶、端粒酶RNA组分(telomerase RNA component,TERC)、端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase,TERT)基因突变,使造血细胞端粒加速缩短、细胞寿命缩短。

2. 遗传性再生障碍性贫血 遗传性再生障碍

性贫血系先天性基因异常导致的造血干祖细胞缺陷。

(1)范科尼贫血:范科尼贫血患者中发现的突变基因称为FANCA。截至2011年已发现15个FANCA,分别命名为FANCA、FANCB、FANCC、FANCD1/BRCA2、FANCD2、FANCE、FANCF、FANCG、FANCI、FANCJ/BRIP1、FANCL、FANCM、FANCN/PALB2、FANCO/RAD51C和FANCP/SLX4,其中FANCA、FANCC、FANCG、FANCD2异常(主要为基因缺失)在患者中的发生率最高,约占总范科尼贫血患者的90%。

除罕见的由FANCB(染色体定位Xp22.2)引起者为X连锁隐性遗传,其余均为常染色体隐性遗传。

FANCA编码的蛋白以FA/BRCA途径在DNA交联损伤的修复过程中发挥重要作用,其中心环节是FANCD2和FANCI在DNA损伤后的单泛素化。

FA/BRCA上游途径的FANCA、FANCB、FANCC、FANCE、FANCF、FANCG、FANCL和FANCM这8种基因编码的蛋白互相作用,形成“范科尼贫血核心复合体(Fanconi anemia core complex)”。正常情况下,当DNA发生交联损伤后,范科尼贫血核心复合体被上游的蛋白激酶(ataxia telangiectasia-mutated and Rad-3 related,ATR)磷酸化而激活,再通过FANCL的E3泛素连接酶和E2结合酶UBE2T而单泛素化FANCD2和FANCI。泛素化的FANCD2/FANCI复合体结合于DNA损伤处已分离的染色质上,与范科尼贫血蛋白FANCD1/BRCA2、FANCN/PALB2、FANCJ/BRIP1、FANCO/RAD51C(radiation resistance 51C)、FANCP/SLX4以及其他DNA修复蛋白如BRCA1(breast cancer 1)、MRE11(meiotic recombination 11)、ATM(ataxia telangiectasia-mutated)、RAD50、NBS1(Nijmegen breakage syndrome 1)等作用,共同修复受损的DNA。缺失或突变的范科尼贫血基因在DNA损伤后无法启动这一修复途径,因而导致造血干祖细胞过度凋亡,发生骨髓衰竭。

(2)先天性角化不良:是由于基因缺陷导致细胞端粒缩短,造血干细胞不能保持其增殖潜能而发生骨髓衰竭。到2010年已发现先天性角化不良致病基因6个,即DKC1、TERC、TERT、NOP10(NOLA3)、NHP2(NOLA2)和TINF2。

(3) Shwachman-Diamond 综合征:是由于 7 号染色体着丝粒的 SBDS 基因突变,此基因编码一种在各组织广泛存在的高度保守的蛋白,后者对核蛋白体 60s 亚基的成熟很重要,从而影响核蛋白体的生物合成。

【临床表现】

(一) 获得性再生障碍性贫血

获得性再生障碍性贫血的临床表现系由全血细胞减少引起的贫血、出血和感染,其严重程度与临床类型有关。重型再生障碍性贫血起病急、进展快、病情重,而非重型再生障碍性贫血(nonsevere aplastic anemia, NSAA)起病相对缓、进展慢、病情轻。

1. 贫血 非重型再生障碍性贫血患者贫血较为明显,常为起病主要症状,一般为轻度至中度贫血。重型再生障碍性贫血患者起病初期贫血常不明显,以后由于病情进展及严重出血,血红蛋白呈进行性下降而表现为中、重度贫血。

贫血的临床表现与贫血病因、贫血发生的速度、血液携氧能力下降程度、循环、呼吸等系统对贫血的代偿和耐受能力等有关。缓慢发生的贫血主要是由于组织和脏器缺氧而产生的症状,表现为皮肤黏膜苍白、乏力、头晕、头痛、心悸、气短、心率增快等。由急性大出血引起者,由于血容量的急性丧失而出现与低血压有关的症状,表现为体位性低血压、晕厥、心绞痛发作、少尿、无尿甚至急性肾功能不全。长期的严重贫血,心脏超负荷工作且心肌供氧不足,会导致贫血性心脏病,表现为心律失常、心脏杂音、心脏扩大、心肌肥厚,甚至心功能不全。

2. 出血 出血常为重型再生障碍性贫血起病时的主要症状,系由不同程度的血小板减少引起,而患者凝血功能正常。大部分急性再生障碍性贫血患者首诊时主诉皮肤出血点、瘀斑、鼻出血、牙龈出血、口腔黏膜血泡、球结膜出血,女性患者月经增多,严重者还可出现深部组织器官出血,表现为咯血、呕血、血尿、黑便,眼底出血者表现为视物模糊、甚至失明。颅内出血常是重型再生障碍性贫血或极重型再生障碍性贫血的严重并发症,也是导致患者死亡的原因之一。NSAA 的出血倾向较轻,以皮肤、黏膜出血为主,内脏出血少见,且出血较易控制。

3. 感染 再生障碍性贫血患者中性粒细胞减少或缺乏常导致各种感染,成为重型再生障碍性贫血起病时的主要症状之一,也是再生障碍性贫血患者死亡的主要原因之一。常见为呼吸系统感染、皮肤软组织

感染、败血症,表现为发热、咽痛、咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、呼吸困难、皮肤脓肿、肛周脓肿等。

长期粒细胞缺乏、应用免疫抑制药的重型再生障碍性贫血患者,其感染常为混合感染,病原可为细菌、真菌或原虫,还可能使体内原先潜伏的病毒再激活,如肝炎病毒、水痘带状疱疹病毒。

非重型再生障碍性贫血的感染较重型再生障碍性贫血轻,较易控制,最常见上呼吸道感染,而肺炎、败血症等重症感染少见。

(二) 遗传性再生障碍性贫血

遗传性再生障碍性贫血除具有骨髓衰竭的临床表现外,还合并显著的多发性先天畸形。

1. 范科尼贫血 范科尼贫血临床特征是进行性的骨髓衰竭和高倾向发生恶性肿瘤。起病缓慢,随病情进展常有典型的临床阶段。

(1) 体格、器官发育异常:新生儿和儿童早期只表现为体格和器官发育异常,包括,身材矮小、咖啡牛奶斑(Café au lait spots, 皮肤表面扁平、浅褐色的色素沉着或色素脱失,直径 1~12cm)、肾及尿路畸形、小眼畸形、小头畸形、智力减退、骨骼畸形(以拇指和桡骨发育不全最多)、耳外形异常、耳聋、先天性心脏病、生长激素缺乏、甲状腺功能减退症、脑中线偏移、糖代谢异常、肥胖症等。成年人患者还可有性腺发育不全。发生比例最高者为身材矮小、皮肤色素沉着、色素脱失、单侧或双侧拇指、桡骨发育不全。

(2) 骨髓衰竭:多在 5~10 岁发病,血细胞减少导致乏力、虚弱、皮肤黏膜出血等,范科尼贫血常在此期诊断,

(3) 急性髓系细胞白血病、骨髓异常增生综合征:患者十几岁到青年阶段发生急性髓系细胞白血病、骨髓异常增生综合征的风险增高。

(4) 实体瘤:成年人阶段发生实体瘤的风险增高。

国际范科尼贫血登记处(IFAR)统计的 754 个病例中,50 岁时骨髓衰竭的累积发生率约 90%,骨髓异常增生综合征和急性髓系细胞白血病的累积发生率 40%,实体瘤的累积发生率是 35%。在美国和加拿大进行的北美调查(NAS)中,研究对象为 145 例患者,48 岁时约 10%发生急性髓系细胞白血病,29%发生实体瘤,55%进展为重度骨髓衰竭,最常见的恶性病的发生率依次为急性髓系细胞白血病、头颈部鳞状细胞癌、肝癌、阴道鳞状细胞癌和脑瘤。

有 30%~40%患者无体格发育异常,仅以血液

系统改变为唯一表现,这些患者常被误诊。1/3以上患者同时有血液系统和内脏的临床表现。有文献统计,在出生时体格和发育缺陷较多的患者(遗传学 CABS 评分高),更容易早期发生骨髓衰竭,而体格发育相对正常者更易发生急性髓系细胞白血病和实体瘤。

2. 先天性角化不良 先天性角化不良具有特征性的网状皮肤色素沉着、口腔黏膜白斑、指甲营养不良三联征,也有报道发生骨骼、牙齿、胃肠道、泌尿生殖系、神经系统异常者。约半数病例发生再生障碍性贫血,且骨髓衰竭常常是患者死亡的主要原因,也易具有发生恶性肿瘤和致命性肺并发症的倾向。多数病例儿童期起病,亦有成年人起病者。树突细胞具有 2 个严重的亚型,一为 Hoyerall-Hreidarsson 综合征,其特征性改变是小脑发育不全、小头畸形、发育迟缓、免疫缺陷、宫内发育迟缓和骨髓衰竭,其中小脑发育不全为必需诊断。此类患者端粒非常短,部分患者发现有 DKC1、TINF2 或 TERT 基因突变。另一严重亚型是 Revesz 综合征,其特征性改变是双侧渗出性视网膜病变、骨髓衰竭、宫内发育迟缓、毛发稀疏、中枢神经系统钙化,有些患者也有指甲营养不良和口腔黏膜白斑。此亚型患者同样具有短的端粒,并发现有 TINF2 基因突变。

3. Shwachman-Diamond 综合征 特征性病变是胰腺外分泌功能障碍所引起的吸收不良、脂肪泻,鲜有发生实体肿瘤者。

【辅助检查】

1. 血液一般检查 血象早期可呈一系或两系减少,随病情进展呈全血细胞减少。贫血多为正细胞正色素性贫血,网织红细胞比例和绝对值下降。白细胞数减少,中性粒细胞比例和绝对值明显下降,淋巴细胞比例相对增高。可有出血时间延长、血块回缩不良。血涂片白细胞、成熟红细胞形态无明显异常,无异常细胞和原幼细胞。各项溶血检查阴性。

范科尼贫血发病前血象正常,但可有红细胞大小不均和异形性。发病时出现程度不一的血细胞减少,血小板减少常出现于粒细胞减少和贫血之前。

2. 骨髓检查 重型再生障碍性贫血多部位骨髓增生减低至重度减低,粒、红系造血细胞明显减少,且主要为偏成熟细胞,形态大致正常。较早阶段细胞基本缺如,巨核细胞缺如,非造血细胞(淋巴细胞、浆细胞、网状细胞、组织嗜碱细胞等)比例相对增多。骨髓小粒空虚,以非造血细胞为主。骨髓

活检显示骨髓组织呈黄白色,增生减低,主要为脂肪细胞和其他非造血细胞。骨髓无异常细胞浸润,无网状纤维。

范科尼贫血骨髓增生减低,前体细胞形态无明显异常,成熟红细胞体积大。体外培养显示 CFU-GM 和 BFU-E 减少。

3. 免疫学检查 获得性再生障碍性贫血有 T 淋巴细胞功能亢进的实验室检查依据,如 $CD4^+$ / $CD8^+$ 比例倒置、 $CD8^+$ 细胞/ $CD3^+$ 细胞比值增高、血清 I 型淋巴因子(IL-2、IFN γ 、TNF)水平升高及 Th1($CD4^+$ IFN γ^+)/Th2($CD4^+$ IL-4 $^+$)比值向 Th1 增高偏移等。抗核抗体、类风湿因子、Sm 抗体等自身免疫病相关抗体检测阴性。

4. 异常克隆检测 通过流式细胞术检测再生障碍性贫血患者骨髓、外周血细胞表面 CD55、CD59 表达正常,髓系早期抗原表达不高。染色体核型或荧光原位杂交(FISH)无细胞遗传学异常。

5. 分子生物学检查 范科尼贫血患者淋巴细胞的染色体对 DNA 交联剂如丝裂霉素 C 或双环氧丁烷诱导的染色体断裂异常敏感(染色体断裂试验),可作为该症的确证实验。基因型的检测可证实诊断,并能提供预后相关信息。但有些患者具有遗传学上的镶嵌现象,即造血细胞和体细胞具有不同的遗传组成,对这部分患者还要做皮肤成纤维细胞培养来证实交联剂对染色体的损伤。

6. 其他检查 血液生化检查一般无特殊。血清叶酸、维生素 B₁₂ 水平不低。肝炎相关再生障碍性贫血的病毒血清学可阳性,可有转氨酶、直接胆红素升高。范科尼贫血患者可有 HbF 增高、血清 α -胎蛋白增高。

【诊断及鉴别诊断】

(一) 获得性再生障碍性贫血的诊断

根据患者贫血、出血、感染的临床表现,血细胞减少,多部位骨髓增生减低,T 淋巴细胞功能亢进,并除外其他引起全血细胞减少的疾病,即可确诊。由于获得性再生障碍性贫血尚无特异的化验检查,因此,获得性再生障碍性贫血的诊断仍是除外性诊断,即除外遗传性和其他原发性、继发性骨髓衰竭性疾病(详见鉴别诊断)。

诊断再生障碍性贫血的血象应至少符合下列 3 项中的 2 项(IAAAS,1987):①血红蛋白 $<100\text{g/L}$;②血小板计数 $<50\times 10^9/\text{L}$;③中性粒细胞计数 $<1.5\times 10^9/\text{L}$ 。确诊获得性再生障碍性贫血后,尚需依据进行程度确定(分型),现多采用英国血液病学标准