

第五篇

泌尿系统疾病



第一章 总 论

泌尿系统由肾脏、输尿管、膀胱、尿道及相关的血管、神经等组成。其主要功能包括滤过功能(生成和排泄尿液,排除人体多余的水和代谢废物);重吸收和排泌功能(调节机体内环境稳态、保持水电解质及酸碱平衡);内分泌功能(调节血压、红细胞生成和骨骼生长等)。本篇主要讨论内科范畴的常见肾脏疾病。

【肾脏的解剖结构】

人体有两个肾脏,左、右各一个,形似蚕豆,位于腹膜后脊柱两旁,约为第12胸椎至第3腰椎的位置。右肾较左肾位置低半个至1个椎体。中国成人肾脏的长、宽和厚度分别为10.5~11.5cm、5~7.2cm和2~3cm。男性一个肾脏重量为100~140g,女性略轻。

肾脏的外缘隆起,内缘中间凹陷,凹陷中央称肾门,是肾血管、淋巴管、输尿管及神经出入肾脏的部位。在肾脏的额状切面上,肾实质分为表层的肾皮质及内侧的肾髓质,肾髓质形成底端朝向肾皮质,尖端伸向肾乳头的肾锥体。

肾单位是肾脏最基本的结构和功能单位。每个肾脏约有100万个肾单位。肾单位包括肾小体和肾小管两部分;肾小体由肾小球毛细血管丛和周围包绕的肾小囊(包曼囊)两部分组成;进出毛细血管丛的分别是入球小动脉和出球小动脉(图5-1-1A,B)。

肾小球(glomerulus)是肾单位的重要组成部分,包括肾小球毛细血管丛和包曼囊(图5-1-1B,C)。肾小球毛细血管丛由3种主要细胞(内皮细胞、脏层上皮细胞、系膜细胞)、基底膜和系膜组成。内皮细胞呈扁平状覆盖于毛细血管壁内侧,胞体布满小孔(窗孔),是肾小球滤过屏障的首层。内皮细胞带有负电荷,与肾小球基底膜(glomerular basement membrane,GBM)、脏层上皮细胞的足突构成肾小球的滤过屏障。肾小球基底膜厚度为270~350nm,是一完整的半透膜;电镜下可见由内疏松层、致密层和外疏松层组成。脏层上皮细胞有较多足状突起,又称足细胞。足细胞是终末分化细胞,足突间形成了指状镶嵌的交叉突起,附着于基底膜上,足突间的裂隙为裂孔。足细胞对于维持肾小球滤过屏障的完整性至关重要。足细胞相关蛋白,包括Nephrin、podocin等,构成了肾小球滤过屏障的分子筛,是保障滤过功能的重要分子屏障。这些足细胞相关蛋白的异常会损害滤过屏障的结构完整和稳定,导致蛋白尿。肾小球毛细血管间有系膜组织,包括系膜细胞和基质,起支撑肾小球毛细血管丛、调节肾小球滤过率等多种作用。

肾小管包括近曲小管、髓祥降支及升支、远曲小管及集合管;集合管汇集尿液流经肾乳头至肾盏并最终至输尿管(图5-1-1A)。肾小管不同的节段由高度分化、形态和功能截然不同的各种上皮细胞构成,具有明显的极性。肾小管在其管腔侧和基底膜侧分布着不同的转运蛋白,是水和溶质定向转运的结构和物质基础。

肾小球旁器位于肾小球的血管极,由致密斑、球旁细胞、极周细胞、球外系膜细胞构成。球旁细胞由出入球小动脉平滑肌细胞在血管极处衍化为上皮样细胞。致密斑细胞呈高柱状,由远端小管接近血管极时,紧靠肾小球一侧的上皮细胞分化而来。致密斑位于入球小动脉与出球小动脉形成的交角里,感受流经肾小管液中的钠离子浓度,并通过调节球旁颗粒细胞释放肾素,从而调节入球小动脉的血管张力,以此来调节肾小球滤过率,此过程称为管-球反馈。

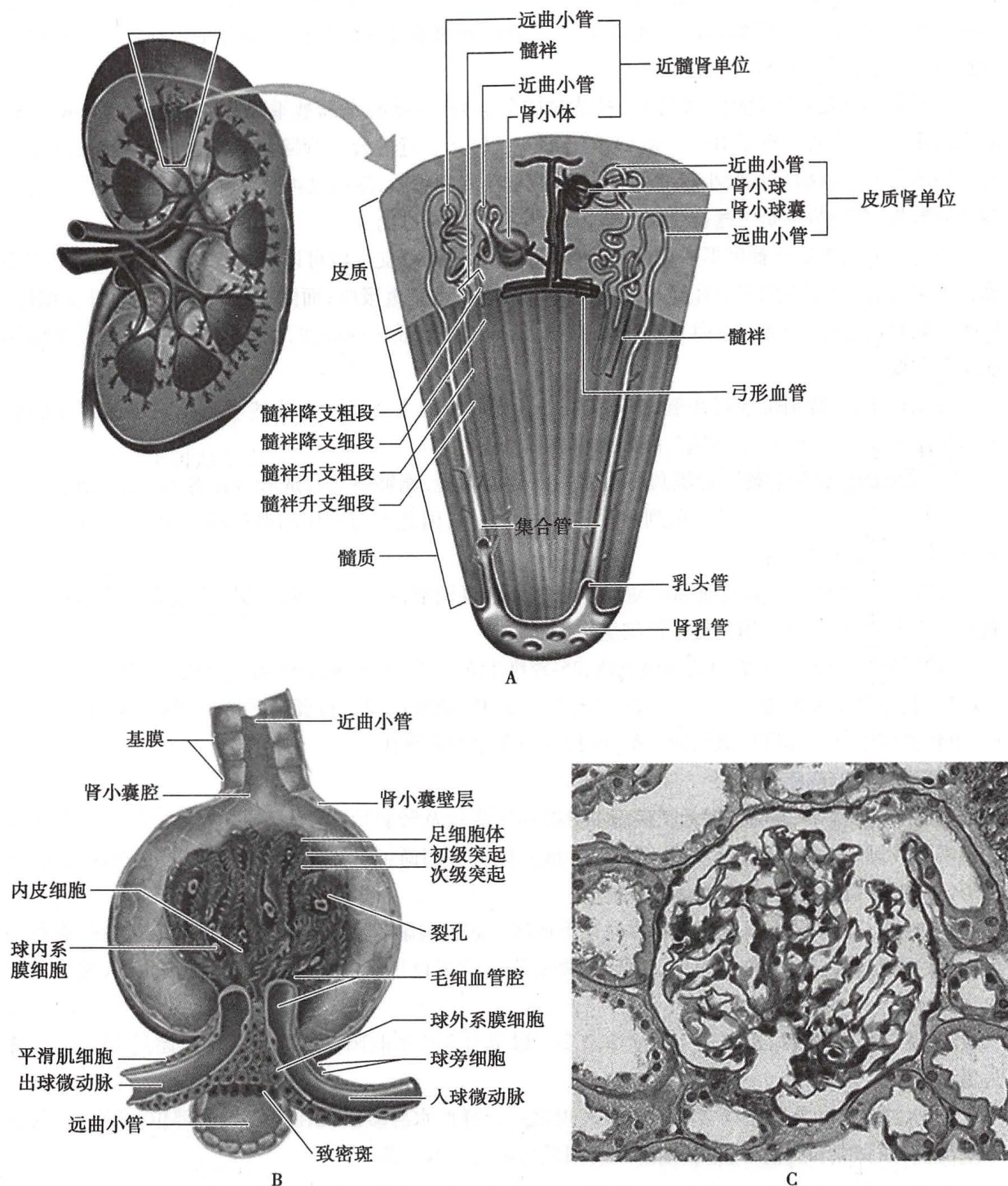


图 5-1-1 肾单位结构

A. 肾单位组成; B. 肾小球示意图; C. 光镜下的肾小球(PAS)

【肾脏的生理功能】

肾脏的生理功能主要是排泄代谢产物,调节水、电解质和酸碱平衡,维持机体内环境稳定及内分泌功能。

1. 肾小球滤过功能 肾脏接收的血流灌注约占全心输出量的 25%。滤过功能是肾脏最重要的生理功能,也是临床最常用的评估肾功能的参数。肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)成人静息状态下男性约为 $120\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$, 女性约低 10%。GFR 与年龄有关,25~30 岁时达到高峰,此后随年龄增长而逐渐降低。GFR 主要取决于肾小球血流量、有效滤过压、滤过膜面积和毛细血管通透性等因素。

2. 肾小管重吸收和分泌功能 肾小球每日滤过生成 180L 的原尿,其中电解质成分与血浆相同。原尿中 99% 的水、全部的葡萄糖和氨基酸、大部分的电解质及碳酸氢根等被肾小管和集合管重吸收回血液,形成终尿约 1.5L。

近端肾小管是重吸收的主要部位,被滤过的葡萄糖、氨基酸全部被重吸收; Na^+ 通过 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶主动重吸收,主要阴离子 HCO_3^- 和 Cl^- 随 Na^+ 一起转运。近端肾小管除具有重吸收功能外,还参与有机酸的排泌。尿酸可从肾小球滤过,但多数在肾小管重吸收,继而又再分泌到肾小管腔中。除有机酸和尿酸外,药物特别是一些抗生素和造影剂,也以此方式排出。

髓袢在髓质渗透压梯度形成中起重要作用。水在髓袢降支细段可以自由穿透,而 Na^+ 和 Cl^- 却不能自由穿透,使管腔内的水分在经过内髓的高渗区时被迅速重吸收;而降支细段一旦折为升支细段,则水不能自由穿透,而 Na^+ 和 Cl^- 却能自由穿透,从而维持髓质区的高渗,故髓袢细段对尿液的浓缩功能至关重要。

远端肾小管,特别是连接小管是调节尿液最终成分的主要场所。这些小管上皮细胞可重吸收 Na^+ ,排出 K^+ 以及分泌 H^+ 和 NH_4^+ ,醛固酮可加强上述作用。

3. 肾脏的内分泌功能 肾脏具有重要的内分泌功能,能够参与合成和分泌肾素、促红细胞生成素(EPO)、1,25-二羟维生素 D_3 、前列腺素和激肽类物质,因此参与人体的血流动力学调节、红细胞生成、钙磷代谢及骨代谢等。

肾脏产生 EPO 受肾脏皮质和外髓局部组织氧含量调节,EPO 从肾脏分泌,经血液循环作用于骨髓的红系祖细胞,主要作用是促进红细胞增生。

肾脏是产生 1α -羟化酶的最重要场所,25-羟维生素 D 在 1α -羟化酶作用下形成 1,25-二羟维生素 D_3 ,是生物活性最强的维生素 D。1,25-二羟维生素 D_3 能通过调节胃肠道钙磷的吸收、尿排泄、骨转运、甲状旁腺素分泌等维持血钙磷平衡,保持骨骼正常的矿物化。

【肾脏疾病的临床表现】

肾脏疾病的临床表现包括肾脏疾病本身的临床症状及肾脏功能受损引起的各系统症状,包括尿色异常、尿量异常、排尿异常、水肿、乏力等。继发性肾脏病尚可见原发病及其他器官受损的表现,如皮疹、关节痛、口腔溃疡、脱发等。

1. 血尿 血尿分为肉眼血尿和显微镜下血尿。尿色肉眼观察无异常,新鲜尿离心沉渣检查每高倍视野红细胞超过 3 个,称为镜下血尿。尿外观表现为尿色加深、尿色发红或呈洗肉水样,称为肉眼血尿。

2. 蛋白尿 蛋白尿常表现为尿泡沫增多。尿蛋白定性试验阳性或尿蛋白定量超过 150mg/d,称为蛋白尿。

3. 水肿 水肿是肾脏病常见的临床表现之一。肾性水肿多出现在组织疏松部位,如眼睑;身体下垂部位,如脚踝和胫前部位;长期卧床时则最易出现在骶尾部。

4. 高血压 高血压是肾脏病常见临床表现,因此,所有高血压病人均应仔细检查有无肾脏疾病,尤其是年轻病人。肾性高血压分为肾血管性和肾实质性高血压两大类。水钠潴留是肾实质性高血压最主要的发病机制;此外,肾素-血管紧张素-醛固酮系统也在其发病机制中起重要作用。

【肾脏疾病的检查】

肾脏疾病的检查主要包括:尿液检查、肾功能检查、影像学检查和肾脏病理学检查等。

(一) 尿液检查

1. 尿常规检查 包括尿液外观、理化检查、尿沉渣检查、生化检查。尿常规检查是早期发现和诊断肾脏病的重要线索,但尿常规检查多为定性结果,常需要其他更敏感和精确的检查方可确诊。尿常规检查需要留取清洁新鲜尿液,避免污染和放置时间过长。

2. 尿相差显微镜检查 用于判别尿中红细胞的来源,如红细胞形态发生改变,棘形红细胞 $>5\%$ 或尿中红细胞以变异型红细胞为主,可判断为肾小球源性血尿。如尿中出现红细胞管型,可帮助判断



为肾小球源性血尿。

3. 尿蛋白检测

(1) 尿蛋白定量:主要有两种方法,①24 小时尿蛋白定量 $>150\text{mg}$ 可诊断为蛋白尿, $>3.5\text{g}$ 为大量蛋白尿;②随机尿白蛋白/肌酐比值:正常 $<30\text{mg/g}$, $30\sim 300\text{mg/g}$ 为微量白蛋白尿, $>300\text{mg/g}$ 为临床蛋白尿。如果尿白蛋白/肌酐比值明显增高($500\sim 1000\text{mg/g}$),也可以选择测定尿总蛋白/肌酐比值。留取 24 小时尿液费时烦琐,尿液不易留全,且需要尿液防腐;而随机尿的检测则容易受体位和运动等影响,故在选择检测方法和判断结果时需综合考虑。

(2) 尿白蛋白检测:在糖尿病等疾病导致肾脏损伤时,尿白蛋白排泄率升高远早于尿总蛋白排泄率的升高。其检测方法包括 24 小时尿白蛋白定量和随机尿白蛋白/肌酐比值两种。

4. 其他尿液成分检测 如尿钠检测有助于了解钠盐摄入情况,指导病人控制钠盐摄入量。尿钾检测有助于肾小管酸中毒和低钾血症的诊断。尿尿素检测有助于计算病人蛋白质摄入量,判断病人营养状态。

(二) 肾功能检查

1. 血清肌酐检测 血清肌酐浓度检测是临床评估肾小球滤过功能的常用方法,检测快速简便,但敏感性较低,不能反映早期肾损害,常于肾小球滤过功能损害 50% 时才开始升高。同时,血清肌酐浓度还受性别、年龄、肌肉量、蛋白质摄入量、某些药物(如西咪替丁等)的影响。

2. 估算的肾小球滤过率 eGFR (estimated GFR) 用于估算 GFR 的公式有多个,包括 MDRD 公式、Cockcroft-Gault 公式和慢性肾脏病流行病学研究(CKD-EPI)公式。

(1) MDRD 公式

1) 经典 MDRD 公式: $\text{GFR} = 170 \times \text{Scr}^{-0.999} \times \text{Age}^{-0.176} \times \text{BUN}^{-0.170} \times \text{Salb}^{0.318} \times 0.762$ (女性) $\times 1.180$ (非洲裔)

2) 简化 MDRD 公式: $\text{GFR} = 186 \times \text{Scr}^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203} \times 0.742$ (女性)

注:GFR 为肾小球滤过率;Scr 为血清肌酐(mg/dl);Age 为年龄(岁);BUN 为血清尿素氮(mg/dl);Salb 为血清白蛋白(g/dl)。

(2) CKD-EPI 公式:是目前临床上推荐的评估 GFR 计算公式(表 5-1-1)。

3. 内生肌酐清除率 根据血肌酐浓度和 24 小时尿肌酐排泄量计算。由于尿肌酐尚有部分来自肾小管排泄,故内生肌酐清除率高于 GFR,但在血液透析和腹膜透析等接受肾脏替代治疗的病人,残余肾功能的检测仍然需要测定内生肌酐(或尿素)清除率。

4. 菊糖清除率和同位素测定 菊糖清除率既往被作为肾小球滤过率测定的金标准,但是因为操作烦琐等原因而无法在临床常规应用,主要用于实验室研究。目前临床上可用同位素方法测定肾小球滤过率,其准确性接近菊糖清除率,可用的同位素标记物质有 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 等。

以上测定肾小球滤过率的方法按准确性由高到低依次为菊糖清除率、同位素方法测定、肌酐清除率、eGFR 和血肌酐。临床上可以根据需要选择适当的方法,对于肾脏病的高危人群和肾脏病病人,可采用准确性高的方法,以免漏诊。

(三) 影像学检查

包括超声显像、静脉尿路造影、CT、MRI、肾血管造影、放射性核素检查等。

(四) 肾脏病理学检查

肾脏疾病所需的病理学检查标本多来自经皮肾穿刺活检术。这是一种有创检查,但是对多种肾脏疾病的诊断、病情评估、判断预后和指导治疗非常有价值,尤其是各种原发性和继发性肾小球疾病、间质性肾炎、急性肾损伤和肾移植后排斥反应等。肾穿刺活检组织病理检查一般包括光镜、免疫荧光、电镜 3 项检查,特殊检查需要通过特殊染色,如刚果红等。通过对肾小球、肾小管、间质及血管病变的分析,并结合临床对疾病作出最终诊断。

表 5-1-1 CKD-EPI 公式

性别	Scr mg/dl	Scys mg/L	GFR 计算公式
CKD-EPI 肌酐方程			
女性	≤0.7		$144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.159$ (黑人)
	>0.7		$144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.159$ (黑人)
男性	≤0.9		$141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.159$ (黑人)
	>0.9		$141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.159$ (黑人)
CKD-EPI CystatinC 方程			
		≤0.8	$133 \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{\text{Age}} \times 0.932$ (女性)
		>0.8	$133 \times (\text{Scys}/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{\text{Age}} \times 0.932$ (女性)
CKD-EPI 肌酐和 CystatinC 方程			
女性	≤0.7	≤0.8	$130 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.248} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}} \times 1.08$ (黑人)
		>0.8	$130 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.248} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} \times 1.08$ (黑人)
女性	>0.7	≤0.8	$130 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}} \times 1.08$ (黑人)
		>0.8	$130 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} \times 1.08$ (黑人)
男性	≤0.9	≤0.8	$135 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.207} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}} \times 1.08$ (黑人)
		>0.8	$135 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.207} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} \times 1.08$ (黑人)
男性	>0.9	≤0.8	$135 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}} \times 1.08$ (黑人)
		>0.8	$135 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} \times 1.08$ (黑人)

注: GFR 为肾小球滤过率; Scr 为血清肌酐 (mg/dl); Scys 为血清 CystatinC (mg/L); Age 为年龄 (岁)

【肾脏疾病常见综合征】

肾脏疾病常以某种临床综合征的形式出现,但相互之间可能有重叠。同一种临床综合征可表现为不同病理类型的肾脏疾病,而同一种病理类型肾脏疾病也可表现为不同的临床综合征。

1. 肾病综合征 (nephrotic syndrome) 表现为大量蛋白尿 (>3.5g/d), 低白蛋白血症 (<30g/L), 常伴有水肿和(或)高脂血症。肾病综合征病因可为原发性肾小球疾病(如微小病变肾病、膜性肾病、局灶节段性肾小球硬化等)和继发性肾小球疾病(如糖尿病肾病、狼疮肾炎等)。

2. 肾炎综合征 (nephritis syndrome) 以肾小球源性血尿为主要特征,常伴有蛋白尿。可有水肿、高血压和(或)肾功能损害。按起病急缓和转归,可分为以下3种类型:①急性肾炎综合征:急性起病,多见于儿童。常有前驱感染,如急性扁桃体炎或皮肤感染。临床上最典型的为链球菌感染后急性肾小球肾炎。②急进性肾炎综合征:主要特征是数周至数月内出现进行性加重的肾功能损害。可见于抗肾小球基底膜病、抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎、重症狼疮肾炎、IgA 肾病等。③慢性肾炎综合征:缓慢起病,早期病人常无明显症状,或仅有水肿、乏力等,血尿和蛋白尿迁延不愈或逐渐加重,随着病情进展可逐渐出现高血压和(或)肾功能损害。

3. 无症状性血尿和(或)蛋白尿 (asymptomatic hematuria and/or proteinuria) 包括无症状性蛋白尿和(或)血尿,是指轻、中度蛋白尿和(或)血尿,不伴有水肿、高血压等明显症状。常见于多种原发性肾小球疾病(如肾小球轻微病变、IgA 肾病等)和肾小管-间质病变。

4. 急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 各种原因引起的血肌酐在48小时内绝对值升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ 或已知或推测在7天内较基础值升高 $\geq 50\%$ 或尿量 $<0.5 \text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,持续超过6小时,称为急性肾损伤。急性肾衰竭是AKI的严重阶段,临床主要表现为少尿、无尿、含氮代谢产物在血中潴留、水电解质及酸碱平衡紊乱等。

5. 慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 慢性肾脏病是指肾脏损伤或肾小球滤过率 $<60 \text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{m}^2)$,时间>3个月。慢性肾衰竭是慢性肾脏病的严重阶段,临床主要表现为消化系统症状、心血管并发症、贫血及肾性骨病等。

【肾脏疾病的诊断】

肾脏疾病的诊断应尽可能作出病因诊断、病理诊断、功能诊断和并发症诊断,以确切反映疾病的性质和程度,为选择治疗方案和判定预后提供依据。

1. 病因诊断 首先区别是原发性还是继发性肾脏疾病。原发性肾脏病包括免疫反应介导的肾炎、泌尿系统感染性疾病、肾血管疾病、肾结石、肾肿瘤及先天性肾病等;继发性肾脏病可继发于肿瘤、代谢系统疾病、自身免疫性疾病等,也可见于各种药物、毒物等对肾脏造成的损害。

2. 病理诊断 对肾炎、肾病综合征、急性肾损伤及原因不明的蛋白尿和(或)血尿,可通过肾穿刺活检明确病理类型、探讨发病机制、明确病因、指导治疗和评估预后。

3. 功能诊断 临床上对于诊断急性肾损伤和慢性肾脏病的病人,还要进行肾功能的分期诊断。根据血肌酐和尿量的变化,AKI 分为 1~3 期,详见本篇第九章。根据肾小球滤过率下降程度,CKD 分为 1~5 期,详见本篇第十章。

4. 并发症诊断 肾脏病特别是急、慢性肾衰竭可引起全身各个系统并发症,包括中枢神经系统、呼吸系统及循环系统等。

【肾脏疾病防治原则】

肾脏疾病依据其病因、发病机制、病变部位、病理诊断和功能诊断的不同,选择相应的治疗方案。其治疗原则包括去除诱因,一般治疗,针对病因和发病机制的治疗,合并症及并发症的治疗和肾脏替代治疗。

(一) 一般治疗

一般治疗包括避免过度劳累,去除感染等诱因,避免接触肾毒性药物或毒物,采取健康的生活方式(如戒烟、限制饮酒、休息与锻炼相结合、控制情绪等)以及合理的饮食。

(二) 针对病因和发病机制的治疗

1. 免疫抑制治疗 肾脏疾病尤其是免疫介导的原发性和继发性肾小球疾病,如狼疮肾炎和系统性血管炎等,其发病机制主要是异常的免疫反应,所以治疗常包括糖皮质激素及免疫抑制剂治疗。某些血液净化治疗(如免疫吸附、血浆置换等)能有效清除体内自身抗体和抗原-抗体复合物,可用于治疗危重的免疫相关性肾病,尤其是重症狼疮肾炎和血管炎相关性肾损害等。

2. 针对非免疫发病机制的治疗 高血压、高血脂、高血糖、高尿酸血症、蛋白尿等非免疫因素在肾脏病的发生和发展过程中起重要作用,针对这些因素的干预治疗是保护肾脏功能的重要措施。尤其是血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)既可以抑制肾内过度激活的肾素-血管紧张素系统,降低系统血压,又能够降低肾小球内压力,从而减少尿蛋白的排泄。因此,是肾功能保护的重要治疗措施。此外,控制血糖、尿酸、调节血脂水平也是肾脏治疗的综合措施。

3. 并发症的防治 在肾脏疾病的进展过程中可有多种并发症,如高血压、心脑血管疾病、肾性贫血、骨矿物质代谢异常等,尤其是心脑血管疾病,是 CKD 的重要死亡原因。因此,CKD 病人从一开始就面临着尿毒症及心脑血管疾病的双重风险。这些并发症不仅影响肾脏病病人的生活质量和寿命,还可能进一步加重肾脏病的进展,形成恶性循环,严重影响病人预后。因此,必须重视 CKD 并发症的早期防治。

4. 肾脏替代治疗 尽管积极治疗,仍然有部分 CKD 病人进展至终末期肾衰竭。当病人发生严重的 AKI 或发展至终末期肾病阶段,则必须依靠肾脏替代治疗来维持内环境的稳定。肾脏替代治疗包括血液透析、腹膜透析和肾移植。血液透析是以人工半透膜为透析膜,血液和透析液在膜两侧反向流动,通过弥散、对流、吸附等原理排出血液中的代谢废物,补充钙、碳酸氢根等机体必需的物质;同时,清除多余的水分,从而部分替代肾脏功能。腹膜透析的原理与血液透析相似,只是以病人的腹膜替代人工半透膜作为透析膜。成功的肾移植无疑是肾脏替代治疗的首选,不仅可以恢复肾脏的排泄功能,还可以恢复其内分泌功能。但是肾移植术后,病人需长期使用糖皮质激素及免疫抑制剂以预防和抗排斥反应。

【进展和展望】

中国慢性肾脏病(CKD)的患病率为10%~13%,已成为继肿瘤、心脑血管病、糖尿病之后威胁人类健康的重要疾病,是全球性重要公共卫生问题之一。目前全世界有超过5亿人患有不同程度的CKD。中国人口众多,CKD病人的基数庞大,如不能有效防治将成为我国沉重的社会和经济负担。

1. 慢性肾脏病流行病学研究 我国成年人CKD的患病率为10.8%,据此估算我国现有成年CKD病人约1.2亿,中国南方地区略高,为12.1%;高原地区藏族成年人群高达19.1%;这些流行病学的横断面研究揭示了中国慢性肾脏病的现状,发现了全国不同地区CKD患病率及危险因素,其结果对指导慢性肾脏病的早期综合防治有重要意义。

应在现有横断面研究的基础上,建立稳定的CKD队列和单病种肾病人队列,通过规律随访和完整的临床信息收集,揭示我国CKD病人进行性发展的规律和特点,并根据危险因素制订合理的CKD防治策略,减少CKD发生,延缓CKD的进展。

2. 肾脏疾病循证医学研究 循证医学的发展对临床工作的指导越来越重要。在各学科登记注册的临床试验中,肾脏病学相关的随机对照研究(RCT)所占比例较少,指导临床实践的RCT结果比较缺乏。目前肾脏病领域的很多治疗手段仍然停留在经验性治疗阶段。开展精心设计、严谨实施、前瞻性多中心随机对照研究是我们面临的重要任务。

尽管面临一些困难和挑战,与国外先进水平相比还有一定的差距,包括如何进行科学的研究设计、严谨的组织实施和充足的资金保障。但只要中国的肾科医生共同努力,积极参与,通力合作,就能不断缩短与国际肾脏病临床研究先进水平之间的差距,探索符合中国病人特点的临床治疗方案。

3. 肾脏疾病的转化研究 中国是一个人口大国,病人数量众多,且病种和病情复杂,例如临床表型、病理改变、治疗反应、临床结局等个体差异较大。如何充分利用中国人群优势的宝贵资源,并结合现有的新的科技手段,科学、合理地利用中国的优势资源,使之能更好地为中国肾脏病病人造福。

随着国际学术交流和合作的不断深入,中国与国际同行在技术层面的差距逐步缩小,一大批经过良好培训的肾科医生活跃在医、教、研的第一线。因此,应重视发现和凝练临床科学问题,特别是中国肾脏病临床实践中的关键问题和突出问题。注重收集合格的病人样本,记录完整的病人信息,大力加强肾脏病的基础研究,特别是利用现有的各种组学技术平台,深入开展转化研究,探索和发现早期预警、早期诊断的生物标志物,指导临床医生进行个体化治疗。同时,深入研究肾脏疾病发生发展的机制,发现疾病特异性新靶点,并据此开发肾脏疾病特异性的新靶点药物,实现肾脏疾病的精准治疗,提高治疗效果和减少副作用。

综上所述,我国肾脏病领域的研究工作近年来已经有了长足进步,代表性研究已跻身世界领先行列。但是我们同时也应认识到,我国临床资源丰富,但和高水平学术研究之间仍存在巨大差距。差距与不足是挑战,更是机遇,我们应勇于担负使命、扬长避短,开展更多高质量的临床研究和转化研究,早日将中国的肾脏病事业推向世界先进行列。

(余学清)

第二章 原发性肾小球疾病



第一节 肾小球疾病概述

肾小球疾病是一组以血尿、蛋白尿、水肿、高血压、肾功能损害等为主要临床表现,病变通常累及双侧肾小球的常见疾病。其病因、发病机制、病理改变、病程和预后不尽相同。根据病因可分为原发性、继发性和遗传性三大类。原发性肾小球疾病系指病因不明者;继发性肾小球疾病系指继发于全身性疾病的肾小球损害,如狼疮肾炎、糖尿病肾病等;遗传性肾小球疾病为遗传基因突变所致的肾小球疾病,如 Alport 综合征等。

本章主要介绍原发性肾小球疾病,目前仍是我国终末期肾病最主要的病因。

【原发性肾小球疾病的分类】

原发性肾小球疾病可按临床和病理分型。

(一) 临床分型

原发性肾小球疾病的临床分型是根据临床表现分为相应的临床综合征,一种综合征常包括多种不同类型的疾病或病理改变。

1. 急性肾小球肾炎(acute glomerulonephritis)。
2. 急进性肾小球肾炎(rapidly progressive glomerulonephritis)。
3. 慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis)。
4. 无症状性血尿和(或)蛋白尿(asymptomatic hematuria and/or proteinuria)。
5. 肾病综合征(nephrotic syndrome)。

(二) 病理分型

肾小球疾病病理分型的基本原则是依据病变的性质和病变累及的范围。根据病变累及的范围可分为局灶性(累及肾小球数 $<50\%$)和弥漫性病变(累及肾小球数 $\geq 50\%$);根据病变累及的面积分为节段性(累及血管袢面积 $<50\%$)和球性病变(累及血管袢的面积 $\geq 50\%$)。

1. 肾小球轻微病变(minor glomerular abnormalities) 包括微小病变型肾病(minimal change disease, MCD)。

2. 局灶节段性肾小球病变(focal segmental lesions) 包括局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)和局灶性肾小球肾炎(focal glomerulonephritis)。

3. 弥漫性肾小球肾炎(diffuse glomerulonephritis)

(1) 膜性肾病(membranous nephropathy, MN)。

(2) 增生性肾炎(proliferative glomerulonephritis): ①系膜增生性肾小球肾炎(mesangial proliferative glomerulonephritis); ②毛细血管内增生性肾小球肾炎(endocapillary proliferative glomerulonephritis); ③系膜毛细血管性肾小球肾炎(mesangiocapillary glomerulonephritis), 包括膜增生性肾小球肾炎(membrano-proliferative glomerulonephritis, MPGN) I 型和 III 型; ④致密物沉积性肾小球肾炎(dense deposit glomerulonephritis), 又称为膜增生性肾小球肾炎 II 型; ⑤新月体性肾小球肾炎(crescentic glomerulonephritis)。

(3) 硬化性肾小球肾炎(sclerosing glomerulonephritis)。

4. 未分类的肾小球肾炎(unclassified glomerulonephritis) 肾小球疾病的临床和病理类型之间有一定联系,但两者之间没有必然的对应关系,即相同的临床表现可来源于不同的病理类型,

而同一病理类型又可呈现不同的临床表现。因此,肾活检是确定肾小球疾病病理类型和病变程度的必需手段,而正确的病理诊断又必须与临床密切结合。

【发病机制】

原发性肾小球疾病的发病机制尚未完全明确。多数肾小球疾病是免疫介导性炎症疾病。一般认为,免疫反应是肾小球疾病的始动机制,在此基础上炎症介质(如补体、细胞因子、活性氧等)参与,最后导致肾小球损伤并产生临床症状。在肾小球疾病的慢性进展过程中也有非免疫、非炎症机制参与。此外,遗传因素在肾小球疾病的易感性、疾病的严重性和治疗反应方面起重要作用。

(一) 免疫反应

包括体液免疫和细胞免疫。体液免疫如循环免疫复合物(circulating immune complex, CIC)、原位免疫复合物(in situ immune complex)以及自身抗体在肾小球疾病发病机制中的作用已得到公认;细胞免疫在某些类型肾小球疾病中的作用也得到了重视。

1. 体液免疫

(1) 循环免疫复合物沉积:某些外源性抗原(如致肾炎链球菌的某些成分)或内源性抗原(如DNA的降解产物)可刺激机体产生相应抗体,在血液循环中形成CIC,并在某些情况下沉积于肾小球或为肾小球所捕捉,激活相关的炎症介质而致肾小球损伤。多个抗原抗体分子形成网络样结构、单核-巨噬细胞系统吞噬功能和(或)肾小球系膜清除功能降低、补体成分或功能缺陷等原因使CIC易沉积于肾小球而致病。CIC在肾小球内的沉积主要位于系膜区和(或)内皮下。典型的肾小球疾病有急性肾小球肾炎、系膜毛细血管性肾小球肾炎等。

(2) 原位免疫复合物形成:系指血液循环中游离抗体(或抗原)与肾小球固有抗原[如肾小球基底膜(GBM)抗原或足细胞的抗原]或种植于肾小球的外源性抗原(或抗体)相结合,在肾脏局部形成免疫复合物,并导致肾脏损伤。原位免疫复合物的沉积主要位于GBM上皮细胞侧。除经典的抗GBM肾炎外,特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)也是一种主要由原位免疫复合物介导的疾病。肾小球足细胞上的M型磷脂酶A₂受体是IMN的主要抗原,循环中抗磷脂酶A₂受体特异性抗体与其相结合形成原位免疫复合物,激活补体导致足细胞损伤,导致蛋白尿。

(3) 自身抗体:自身抗体如抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)可以通过与中性粒细胞、血管内皮细胞以及补体活化的相互作用引起肾小球的免疫炎症反应,导致典型的寡免疫复合物沉积性肾小球肾炎。

2. 细胞免疫 细胞免疫在肾小球肾炎发病机制中的作用已为许多学者所重视。肾炎动物模型及部分人类肾小球肾炎均提供了细胞免疫的证据。急进性肾小球肾炎早期肾小球内常可发现较多的单核-巨噬细胞浸润;在微小病变型肾病,肾小球内没有体液免疫参与的证据,而主要表现为T细胞功能异常,且体外培养发现本病病人淋巴细胞可释放血管通透性因子,导致肾小球足细胞足突融合。至于细胞免疫是否直接导致肾小球肾炎还缺乏足够证据。

(二) 炎症反应

免疫反应需引起炎症反应才能导致肾小球损伤及其临床症状。炎症介导系统可分成炎症细胞和炎症介质两大类,炎症细胞可产生炎症介质,炎症介质又可趋化、激活炎症细胞,各种炎症介质间又相互促进或制约,形成一个十分复杂的网络关系。

1. 炎症细胞 主要包括中性粒细胞、单核-巨噬细胞、致敏T淋巴细胞、嗜酸性粒细胞及血小板等。炎症细胞可产生多种炎症介质,造成肾小球炎症病变。近年发现肾小球固有细胞(如系膜细胞、内皮细胞和足细胞)具有多种免疫球蛋白和炎症介质的受体,也能分泌多种炎症介质和细胞外基质(ECM),它们在免疫介导性肾小球炎症中并非单纯的无辜受害者,而有时是主动参与者,肾小球细胞的自分泌、旁分泌在肾小球疾病发生、发展中具有重要意义。

2. 炎症介质 近年发现,一系列具有致炎作用的炎症介质在肾小球疾病发病机制中发挥了重要作用。炎症介质可通过收缩或舒张血管影响肾脏局部的血流动力学,可分别作用于肾小球及间质小管等不同细胞,通过影响细胞的增殖、自分泌和旁分泌,影响ECM的聚集和降解,从而介导炎症损伤

及其硬化病变。

(三) 非免疫因素

免疫介导性炎症在肾小球病致病中起主要作用和(或)起始作用,在慢性进展过程中存在着非免疫机制参与,主要包括肾小球毛细血管内高压、蛋白尿、高脂血症等,这些因素有时成为病变持续、恶化的重要原因。肾实质损害后,剩余的健存肾单位可产生血流动力学变化,导致肾小球毛细血管内压力增高,促进肾小球硬化。此外,大量蛋白尿是肾小球病变进展的独立致病因素,高脂血症也是加重肾小球损伤的重要因素之一。

【临床表现】

1. 蛋白尿 正常的肾小球滤过膜允许分子量小于2万~4万道尔顿的蛋白质顺利通过,因此,肾小球滤过的原尿中主要为小分子蛋白质(如溶菌酶、 β_2 -微球蛋白、轻链蛋白等),白蛋白(分子量6.9万道尔顿)及分子量更大的免疫球蛋白含量较少。经肾小球滤过的原尿中95%以上的蛋白质被近曲小管重吸收,故正常人终尿中蛋白质含量极低($<150\text{mg/d}$),其中约一半蛋白成分来自远曲小管和髓袢升支分泌的Tamm-Horsfall蛋白及尿道其他组织蛋白;另一半蛋白成分为白蛋白、免疫球蛋白、轻链、 β_2 -微球蛋白和多种酶等血浆蛋白。正常人尿中因蛋白质含量低,临床上尿常规蛋白定性试验不能测出。当尿蛋白超过 150mg/d ,尿蛋白定性阳性,称为蛋白尿。若尿蛋白量 $>3.5\text{g/d}$,则称为大量蛋白尿。

肾小球滤过膜由肾小球毛细血管内皮细胞、基底膜和脏层上皮细胞(足细胞)所构成,滤过膜屏障作用包括:①分子屏障:肾小球滤过膜仅允许较小的蛋白质分子通过;②电荷屏障:内皮及足细胞膜含涎蛋白,而基底膜含硫酸类肝素,使肾小球滤过膜带负电荷,通过同性电荷相斥原理,阻止带负电荷的血浆蛋白(如白蛋白)滤过。上述任一屏障的损伤均可引起蛋白尿,肾小球性蛋白尿常以白蛋白为主。光镜下肾小球结构正常的微小病变型肾病患者大量蛋白尿主要为电荷屏障损伤所致;当分子屏障被破坏时,尿中还可出现除白蛋白以外更大分子的血浆蛋白,如免疫球蛋白、C3等,提示肾小球滤过膜有较严重的结构损伤。

2. 血尿 离心后尿沉渣镜检每高倍视野红细胞超过3个为显微镜下血尿,1L尿中含1ml血即呈现肉眼血尿。肾小球疾病特别是肾小球肾炎,其血尿常为无痛性、全程性血尿,可呈镜下或肉眼血尿,持续性或间发性。血尿可分为单纯性血尿,也可伴蛋白尿、管型尿,如血尿病人伴较大量蛋白尿和(或)管型尿(特别是红细胞管型),多提示为肾小球源性血尿。

以下两项检查帮助区分血尿来源:①新鲜尿沉渣相差显微镜检查:变形红细胞尿为肾小球源性,均一形态正常红细胞尿为非肾小球源性。但是当肾小球病变严重时(如新月体形成)也可出现均一形态正常的红细胞尿。②尿红细胞容积分布曲线:肾小球源性血尿常呈非对称曲线,其峰值红细胞容积小于静脉峰值红细胞容积;非肾小球源性血尿常呈对称性曲线,其峰值红细胞容积大于静脉峰值红细胞容积。

肾小球源性血尿产生的主要原因为GBM断裂,红细胞通过该裂缝时受血管内压力挤压受损,受损的红细胞之后通过肾小管各段又受不同渗透压和pH作用,呈现变形红细胞血尿,红细胞容积变小,甚至破裂。

3. 水肿 肾性水肿的基本病理生理改变为水、钠潴留。肾小球疾病时水肿可分为两大类:①肾性水肿:主要由于长期、大量蛋白尿造成血浆蛋白过低,血浆胶体渗透压降低,液体从血管内渗入组织间隙,产生水肿;同时,由于有效血容量减少,刺激肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、抗利尿激素分泌增加,肾小管重吸收水、钠增多,进一步加重水肿。此外,近年的研究提示,某些原发于远端肾单位的水、钠潴留因素可能在肾性水肿上起一定作用,这种作用独立于肾素-血管紧张素-醛固酮系统。②肾炎性水肿:主要是由于肾小球滤过率下降,而肾小管重吸收功能基本正常造成“球-管失衡”和肾小球滤过分数(肾小球滤过率/肾血浆流量)下降,导致水、钠潴留。肾炎性水肿时,血容量常增加,伴肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性抑制、抗利尿激素分泌减少,因高血压、毛细血管通透性增加等因素而使水肿持续和加重。肾性水肿组织间隙蛋白含量低,水肿多从下肢部位开始;而肾炎性水

肿组织间隙蛋白含量高,水肿多从眼睑、颜面部开始。

4. 高血压 肾小球疾病常伴高血压,慢性肾衰竭病人 90% 出现高血压。持续存在的高血压会加速肾功能恶化。肾小球疾病高血压的发生机制:①水、钠潴留:血容量增加引起容量依赖性高血压;②肾素分泌增多:肾实质缺血刺激肾素-血管紧张素分泌增加,小动脉收缩,外周阻力增加,引起肾素依赖性高血压;③肾内降压物质分泌减少:肾实质损害时,肾内前列腺素系统、激肽释放酶-激肽系统等降压物质生成减少,也是肾性高血压的原因之一。此外,一些其他因素如心房利钠肽、交感神经系统和其他内分泌激素等均直接或间接地参与肾性高血压的发生。肾小球疾病所致的高血压多数为容量依赖型,少数为肾素依赖型。但两型高血压常混合存在,有时很难截然分开。

5. 肾功能异常 部分急性肾小球肾炎可有一过性的氮质血症或急性肾损伤,急进性肾小球肾炎常出现肾功能急剧恶化;慢性肾小球肾炎病人随着病程进展,常出现不同程度的肾功能损害,部分病人最终进展至终末期肾病。

(余学清)

第二节 急性肾小球肾炎

急性肾小球肾炎(acute glomerulonephritis)简称急性肾炎(AGN),是以急性肾炎综合征为主要临床表现的一组疾病。临床特点为急性起病,表现为血尿、蛋白尿、水肿和高血压,可伴有一过性肾功能不全。多见于链球菌感染后,其他细菌、病毒及寄生虫感染亦可引起。本节主要介绍链球菌感染后急性肾小球肾炎。

【病因和发病机制】

本病主要为 β -溶血性链球菌“致肾炎菌株”感染所致,如扁桃体炎、猩红热和脓疮等。本病系感染诱发的免疫反应所致。针对链球菌致病抗原如蛋白酶外毒素 B 等的抗体可能与肾小球内成分发生交叉反应、循环或原位免疫复合物沉积诱发补体异常活化等均可能参与致病,导致肾小球内炎症细胞浸润。

【病理表现】

肾脏体积可增大。光镜下见弥漫性肾小球毛细血管内皮细胞及系膜细胞增生,急性期可伴有中性粒细胞和单核细胞浸润(彩图 5-2-1)。病变严重时,毛细血管袢管腔狭窄或闭塞。肾间质水肿及灶状炎症细胞浸润。免疫病理 IgG 及 C3 呈粗颗粒状沿肾小球毛细血管壁和(或)系膜区沉积。电镜见肾小球上皮细胞下有驼峰状电子致密物沉积。

【临床表现和实验室检查】

多见于儿童,男性略多。常于感染后 2 周起病,相当于抗原免疫后产生抗体的时间。本病起病急,轻者呈亚临床型(仅尿常规及血清 C3 异常);典型者呈急性肾炎综合征表现,重症者可发生急性肾损伤。临床均有肾小球源性血尿,约 30% 为肉眼血尿。可伴有轻、中度蛋白尿,少数可呈肾病综合征范围的蛋白尿。80% 的病人可有晨起眼睑及下肢水肿,可有一过性高血压。少数重症病人可发生充血性心力衰竭,常与水、钠潴留有关。

起病初期血清 C3 及总补体下降,8 周内逐渐恢复正常,对本病具有诊断意义。病人血清抗链球菌溶血素“O”滴度升高,提示近期内曾有过链球菌感染。

【诊断与鉴别诊断】

链球菌感染后 1~3 周发生急性肾炎综合征,伴血清 C3 一过性下降,可临床诊断急性肾炎。若血肌酐持续升高或 2 个月病情尚未见好转应及时肾穿刺活检,以明确诊断。

本病需要与其他表现为急性肾炎综合征的肾小球疾病鉴别。①其他病原体感染后的急性肾炎:应寻找其他病原菌感染的证据,病毒感染后常不伴血清补体降低,少有水腫和高血压,肾功能一般正常,临床过程自限。②膜增生性肾小球肾炎(MPGN):临床上常伴肾病综合征,50%~70% 病人有持续性低补体血症,8 周内不恢复。③IgA 肾病:部分病人有前驱感染,通常在感染后数小时至数日内出



现肉眼血尿,部分病人血清 IgA 升高,血清 C3 一般正常,病情无自愈倾向。

当临床诊断困难时,急性肾炎综合征病人需考虑进行肾活检以明确诊断、指导治疗。肾活检的指征为:①少尿 1 周以上或进行性尿量减少伴肾功能恶化者;②病程超过 2 个月而无好转趋势者;③急性肾炎综合征伴肾病综合征者。

【治疗】

支持及对症治疗为主。急性期卧床休息,静待肉眼血尿消失、水肿消退及血压恢复正常。同时限盐、利尿消肿以降血压和预防心脑血管并发症的发生。

本病急性肾炎发作时感染灶多数已经得到控制,如无现症感染证据,不需要使用抗生素。反复发作慢性扁桃体炎,病情稳定后可考虑扁桃体切除。

【预后】

本病为自限性疾病,多数病人预后良好。6% ~ 18% 病例遗留尿异常和(或)高血压而转为“慢性”,或于“临床痊愈”多年后又出现肾小球肾炎表现。一般认为老年、持续高血压、大量蛋白尿或肾功能不全者预后较差;散发者较流行者预后差。

(赵明辉)

第三节 急进性肾小球肾炎

急进性肾小球肾炎(rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN)即急进性肾炎,是在急性肾炎综合征基础上,肾功能快速进展,病理类型为新月体肾炎的一组疾病。

【病因和发病机制】

根据免疫病理 RPGN 可分为 3 型,每型病因和发病机制各异:① I 型,又称抗肾小球基底膜(GBM)型,因抗 GBM 抗体与 GBM 抗原结合诱发补体活化而致病。② II 型,又称免疫复合物型,因循环免疫复合物在肾小球沉积或原位免疫复合物形成而致病。③ III 型,为少免疫沉积型,肾小球内无或仅微量免疫球蛋白沉积。多与 ANCA 相关小血管炎相关。

约半数 RPGN 病人有前驱上呼吸道感染病史。接触某些有机化学溶剂、碳氢化合物如汽油,可能与 RPGN I 型密切相关。丙硫氧嘧啶(PTU)和肼屈嗪等可引起 RPGN III 型。

【病理】

肾脏体积常增大。病理类型为新月体肾炎。光镜下多数(50%以上)肾小球大新月体形成(占肾小球囊腔 50%以上),病变早期为细胞新月体(彩图 5-2-2),后期为纤维新月体。另外,II 型常伴有肾小球毛细血管内皮细胞和系膜细胞增生,I 型和 III 型可见肾小球节段性纤维素样坏死。免疫病理学检查是分型的主要依据,I 型 IgG 及 C3 呈线条状沿肾小球毛细血管壁分布(彩图 5-2-3);II 型 IgG 及 C3 呈颗粒状或团块状沉积于系膜区及毛细血管壁;III 型肾小球内无或仅有微量免疫沉积物。电镜下 II 型可见电子致密物在系膜区和内皮下沉积,I 型和 III 型无电子致密物。

【临床表现和实验室检查】

我国以 II 型略为多见。I 型好发于中青年,III 型常见于中老年病人,男性略多。

多数病人起病急,病情可急骤进展。在急性肾炎综合征基础上,早期出现少尿或无尿,肾功能快速进展乃至尿毒症。病人可伴有不同程度贫血,II 型约半数伴肾病综合征,III 型常有发热、乏力、体重下降等系统性血管炎的表现。

免疫学检查主要有抗 GBM 抗体阳性(I 型)和 ANCA 阳性(III 型)。此外,II 型病人的血液循环免疫复合物及冷球蛋白可呈阳性,并可伴血清 C3 降低。

【诊断与鉴别诊断】

急性肾炎综合征伴肾功能急剧恶化均应怀疑本病,并及时肾活检以明确诊断。

急进性肾炎应与下列疾病鉴别。



(一) 引起急性肾损伤的非肾小球疾病

1. 急性肾小管坏死 常有明确的肾缺血(如休克、脱水)和中毒(如肾毒性抗生素)等诱因,实验室检查以肾小管损害为主(尿钠增加、低比重尿及低渗透压尿)。

2. 急性过敏性间质性肾炎 常有用药史,部分病人有药物过敏反应(低热、皮疹等、血和尿嗜酸性粒细胞增加),必要时肾活检确诊。

3. 梗阻性肾病 常突发无尿,影像学检查可协助确诊。

(二) 引起急进性肾炎综合征的其他肾小球疾病

1. 继发性急进性肾炎 肺出血肾炎综合征(Goodpasture syndrome)、系统性红斑狼疮(SLE)、过敏性紫癜肾炎均可引起新月体肾炎,依据系统受累的临床表现和特异性实验室检查可资鉴别。

2. 原发性肾小球疾病 重症急性肾炎或重症膜增生性肾炎也可发生急性肾损伤,但肾脏病理不一定为新月体肾炎,肾活检可明确诊断。

【治疗】

应及时明确病因诊断和免疫病理分型,尽早开始强化免疫抑制治疗。

(一) 强化疗法

1. 血浆置换疗法 每日或隔日1次,每次置换血浆2~4L,直到血清自身抗体(如抗GBM抗体、ANCA)转阴,一般需7次以上。适用于I型和Ⅲ型。此外,对于肺出血的病人,首选血浆置换。

2. 甲泼尼龙冲击 甲泼尼龙0.5~1.0g静脉滴注,每日或隔日1次,3次为一疗程。一般1~3个疗程。该疗法主要适用Ⅱ、Ⅲ型。

上述强化疗法需配合糖皮质激素[口服泼尼松1mg/(kg·d),6~8周后渐减]及细胞毒药物[环磷酰胺口服2~3mg/(kg·d),或静脉滴注每个月0.6~0.8g,累积量一般不超过8g]。

(二) 支持对症治疗

凡是达到透析指征者,应及时透析。对强化治疗无效的晚期病例或肾功能已无法逆转者,则有赖于长期维持透析。肾移植应在病情静止半年,特别是I型病人血中抗GBM抗体需转阴后半年进行。

【预后】

及时明确的诊断和早期强化治疗,可改善预后。影响预后的主要因素:①免疫病理类型:Ⅲ型较好,I型差,Ⅱ型居中;②早期强化治疗:少尿、血肌酐 $>600\mu\text{mol/L}$,病理显示广泛慢性病变时预后差;③老年病人预后相对较差。

(赵明辉)

第四节 IgA 肾病

IgA 肾病(IgA nephropathy)是指肾小球系膜区以IgA或IgA沉积为主的肾小球疾病,是目前世界范围内最常见的原发性肾小球疾病。IgA肾病的发病有明显的地域差别,在欧洲和亚洲占原发性肾小球疾病的15%~40%,是我国最常见的肾小球疾病,也是终末期肾病(ESRD)的重要病因。IgA肾病可发生于任何年龄,但以20~30岁男性为多见。

【病因和发病机制】

IgA肾病的发病机制目前尚不完全清楚。由于IgA肾病免疫荧光检查以IgA和C3在系膜区的沉积为主,提示本病可能是由于循环中的免疫复合物在肾脏内沉积,激活补体而致肾损害。大多数IgA肾病病人及其直系亲属循环中存在着铰链区半乳糖缺陷的IgA分子,而且主要是多聚IgA₁。目前研究认为,感染等二次“打击”刺激自身抗体的产生,免疫复合物形成并沉积于肾小球产生炎症反应,继而刺激系膜细胞增殖和系膜外基质集聚等,最终导致肾小球硬化和间质纤维化。

【病理】

IgA肾病的主要病理特点是肾小球系膜细胞增生和基质增多(彩图5-2-4)。病理变化多种多样,



病变程度轻重不一,可涉及肾小球肾炎几乎所有的病理类型,如系膜增生性肾小球肾炎、轻微病变型、局灶增生性肾小球肾炎、毛细血管内增生性肾小球肾炎、新月体肾小球肾炎、局灶节段性肾小球硬化和增生硬化性肾小球肾炎等。IgA 肾病目前广泛采用牛津分型,具体包括:系膜细胞增生(M0/1)、内皮细胞增生(E0/1)、节段性硬化或粘连(S0/1)及肾小管萎缩或肾间质纤维化(T0/1/2)、细胞或细胞纤维性新月体(C0/1/2)等5项主要病理指标。免疫荧光可见系膜区 IgA 为主的颗粒样或团块样沉积,伴或不伴毛细血管祥分布,常伴 C3 的沉积,但 C1q 少见。也可有 IgG、IgM 沉积,与 IgA 的分布相似,但强度较弱。电镜下可见系膜区电子致密物呈团块状沉积。

【临床表现】

IgA 肾病起病隐匿,常表现为无症状性血尿,伴或不伴蛋白尿,往往体检时发现。有些病人起病前数小时或数日内有上呼吸道感染或消化道感染等前驱症状,主要表现为发作性的肉眼血尿,可持续数小时或数日,肉眼血尿常为无痛性,可伴蛋白尿,多见于儿童和年轻人。全身症状轻重不一,可表现为全身不适、乏力和肌肉疼痛等。

20%~50%病人有高血压,少数病人可发生恶性高血压。部分病人表现为肾病综合征及不同程度的肾功能损害。

【实验室检查】

尿液检查可表现为镜下血尿或肉眼血尿,以畸形红细胞为主;约60%的病人伴有不同程度蛋白尿,有些病人可表现为肾病综合征(>3.5g/d)。

30%~50%病人伴有血 IgA 增高,但与疾病的严重程度及病程不相关。血清补体水平多数正常。

【诊断与鉴别诊断】

年轻病人出现镜下血尿和(或)蛋白尿,尤其是与上呼吸道感染有关的血尿,临床上应考虑 IgA 肾病的可能。本病的确诊有赖于肾活检免疫病理检查。IgA 肾病主要应与下列疾病相鉴别:

1. 急性链球菌感染后肾炎 此病潜伏期较长(7~21天),有自愈倾向。IgA 肾病潜伏期短,呈反复发作,结合实验室检查(如 IgA 肾病可有血 IgA 水平增高,而急性链球菌感染后肾炎常有血 C3 水平的动态变化、ASO 阳性等),尤其是肾活检可资鉴别。

2. 非 IgA 系膜增生性肾炎 与 IgA 肾病极为相似,确诊有赖于肾活检。

3. 其他继发性系膜 IgA 沉积 如紫癜性肾炎、慢性肝病肾损害等,相应的病史及实验室检查可资鉴别。

4. 薄基底膜肾病 临床表现为持续性镜下血尿,多有阳性家族史,肾活检免疫荧光检查 IgA 阴性,电镜可见肾小球基底膜弥漫变薄。

5. 泌尿系统感染 易与尿中红细胞、白细胞增多的 IgA 肾病病人混淆,但泌尿系统感染常有尿频、尿急、尿痛、发热、腰痛等症状,尿培养阳性,而 IgA 肾病病人反复中段尿细菌培养阴性,抗生素治疗无效。

【治疗】

本病的临床表现、病理改变和预后差异较大,治疗需根据不同的临床表现、病理类型等综合制订合理的治疗方案。

1. 单纯镜下血尿 此类病人一般预后较好,大多数病人肾功能可长期维持在正常范围,一般无特殊治疗,但需要定期监测尿蛋白和肾功能。但需注意避免过度劳累、预防感染和避免使用肾毒性药物。

2. 反复发作性肉眼血尿 对于感染后反复出现肉眼血尿或尿检异常加重的病人,应积极控制感染,选用无肾毒性的抗生素,如青霉素80万单位,肌内注射,2次/天;或口服红霉素、头孢菌素等;慢性扁桃体炎反复发作的病人,建议行扁桃体切除。

3. 伴蛋白尿 建议选用 ACEI 或 ARB 治疗并逐渐增加至可耐受的剂量,尽量将尿蛋白控制在<0.5g/d,延缓肾功能进展。经过3~6个月优化支持治疗(包括服 ACEI/ARB 和控制血压)后,如

尿蛋白仍持续 $>1\text{g/d}$ 且 $\text{GFR}>50\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 的病人,可给予糖皮质激素治疗,每日泼尼松 $0.6\sim 1.0\text{mg/kg}$,4~8周后逐渐减量,总疗程6~12个月。对于免疫抑制剂(如环磷酰胺、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯等)的获益仍存在争议。大量蛋白尿长期得不到控制者,预后较差,常进展至终末期肾衰竭。

4. 肾病综合征 病理改变较轻者,如表现为微小病变型,可选用激素或联合应用细胞毒药物(详细治疗见本章第五节“肾病综合征”),常可获较好疗效;如病理改变较重,疗效常较差,尤其是合并大量蛋白尿且难以控制的病人,肾脏损害呈持续性进展,预后差。

5. 急性肾衰竭 IgA肾病表现为急性肾衰竭,主要为新月体肾炎或伴毛细血管袢坏死以及红细胞管型阻塞肾小管所致。若肾活检提示为细胞性新月体肾炎,临床上常呈肾功能急剧恶化,应及时给予大剂量激素和细胞毒药物强化治疗(详见本章第三节“急进性肾小球肾炎”的治疗)。若病人已达到透析指征,应给予透析治疗。

6. 高血压 控制血压可保护肾功能,延缓慢性肾脏疾病的进展。研究表明,ACEI或ARB可良好地控制IgA肾病病人的血压,减少蛋白尿。

7. 慢性肾衰竭 参见本篇第十章慢性肾衰竭章节。

8. 其他 若IgA肾病病人的诱因同某些食品引起的黏膜免疫反应有关,则应避免这些食物的摄入。有学者认为富含 ω -3多聚不饱和脂肪酸的鱼油对IgA肾病有益,但其确切疗效还有待进一步的大规模多中心临床研究证实。病情较轻的IgA肾病病人一般可耐受妊娠,但若合并持续的重度高血压、肾小球滤过率 $<60\text{ml}/\text{min}$ 或肾组织病理检查严重的肾血管或间质病变者,则不宜妊娠。

【预后】

IgA肾病10年肾脏存活率为80%~85%,20年约为65%,但是个体差异很大,有些病人长期预后良好,但有些病人快速进展至肾衰竭。疾病预后不良的指标包括持续难以控制的高血压和蛋白尿(尤其是蛋白尿持续 $>1\text{g/d}$);肾功能损害;肾活检病理表现为肾小球硬化、间质纤维化和肾小管萎缩,或伴大量新月体形成。

(余学清)

第五节 肾病综合征

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)的诊断标准是:①大量蛋白尿($>3.5\text{g/d}$);②低白蛋白血症(血清白蛋白 $<30\text{g/L}$);③水肿;④高脂血症。其中前两项为诊断的必备条件。

【病因】

NS按病因可分为原发性和继发性两大类。原发性NS表现为不同类型的病理改变,常见的有:①微小病变型肾病;②系膜增生性肾小球肾炎;③局灶节段性肾小球硬化;④膜性肾病;⑤系膜毛细血管性肾小球肾炎。肾病综合征的分类和常见病因见表5-2-1。

表5-2-1 肾病综合征的分类和常见病因

分类	儿童	青少年	中老年
原发性	微小病变型肾病	系膜增生性肾小球肾炎 微小病变型肾病 局灶节段性肾小球硬化 系膜毛细血管性肾小球肾炎	膜性肾病
继发性	过敏性紫癜肾炎 乙型肝炎病毒相关性肾炎 狼疮肾炎	狼疮肾炎 过敏性紫癜肾炎 乙型肝炎病毒相关性肾炎	糖尿病肾病 肾淀粉样变性 骨髓瘤性肾病 淋巴瘤或实体肿瘤性肾病

【病理生理】

1. **大量蛋白尿** 在正常生理情况下,肾小球滤过膜具有分子屏障及电荷屏障作用,这些屏障作用受损致使原尿中蛋白含量增多,当其增多明显超过近端肾小管回吸收量时,形成大量蛋白尿。在此基础上,凡是增加肾小球内压力及导致高灌注、高滤过的因素(如高血压、高蛋白饮食或大量输注血浆蛋白)均可加重尿蛋白的排出。尿液中主要含白蛋白和与白蛋白近似分子量的蛋白。大分子蛋白如纤维蛋白原、 α_1 -和 α_2 -巨球蛋白等,因其无法通过肾小球滤过膜,从而在血浆中的浓度保持不变。

2. **低白蛋白血症** 肾病综合征时大量白蛋白从尿中丢失,促进肝脏代偿性合成白蛋白增加,同时由于近端肾小管摄取滤过蛋白增多,也使肾小管分解蛋白增加。当肝脏白蛋白合成增加不足以克服丢失和分解时,则出现低白蛋白血症。此外,肾病综合征病人因胃肠道黏膜水肿导致食欲减退、蛋白质摄入不足、吸收不良或丢失,进一步加重低蛋白血症。长期大量的蛋白丢失会导致病人营养不良和生长发育迟缓。

除血浆白蛋白减少外,血浆的某些免疫球蛋白(如IgG)和补体成分、抗凝及纤溶因子、金属结合蛋白及内分泌激素结合蛋白也可减少,尤其是肾小球病理改变严重,大量蛋白尿和非选择性蛋白尿时更为显著。少数病人在临床上表现为甲状腺功能减退,但会随着肾病综合征的缓解而恢复。病人易发生感染、高凝状态、微量元素缺乏、内分泌紊乱和免疫功能低下等并发症。

3. **水肿** 低白蛋白血症引起血浆胶体渗透压下降,使水分从血管腔内进入组织间隙,是造成肾病综合征水肿的主要原因。此外,部分病人有效循环血容量不足,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,促进水钠潴留。而在静水压正常、渗透压减低的末梢毛细血管,发生跨毛细血管性液体渗漏和水肿。也有研究发现,部分NS病人的血容量并不减少甚或增加,血浆肾素水平正常或下降,提示NS病人的水钠潴留并不依赖于肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活,而是肾脏原发水钠潴留的结果。

4. **高脂血症** 病人表现为高胆固醇血症和(或)高甘油三酯血症,并可伴有低密度脂蛋白(LDL)、极低密度脂蛋白(VLDL)及脂蛋白a[Lp(a)]的升高,高密度脂蛋白(HDL)正常或降低。高脂血症发生的主要原因是肝脏脂蛋白合成的增加和外周组织利用及分解减少。高胆固醇血症的发生与肝脏合成过多富含胆固醇和载脂蛋白B的LDL及LDL受体缺陷致LDL清除减少有关。高甘油三酯血症在NS中也很常见,其产生的原因更多是由于分解减少而非合成增多。

【病理类型及其临床特征】

1. **微小病变型肾病** 光镜下肾小球无明显病变,近端肾小管上皮细胞可见脂肪变性。免疫病理检查阴性。电镜下的特征性改变是广泛的肾小球脏层上皮细胞足突融合(图5-2-5,彩图5-2-6)。

微小病变型肾病占儿童原发性肾病综合征的80%~90%,占成人原发性肾病综合征的5%~10%。部分药物性肾损害(如非甾体类抗炎药、锂制剂等)和肿瘤(如霍奇金淋巴瘤等)也可有类似改变。本病男性多于女性,儿童发病率高,成人发病率相对降低,但60岁后发病率又呈现一小高峰,60岁以上的病人,高血压和肾功能损害较为多见。典型的临床表现为肾病综合征,约15%的病人在镜下血尿。

30%~40%病人可在发病后数月内自发缓解。90%病例对糖皮质激素治疗敏感,治疗两周左右开始利尿,尿蛋白可在数周内迅速减少至阴性,血清白蛋白逐渐恢复正常水平,最终可达临床完全缓解,但本病复发率高达60%。若反复发作或长期大量蛋白尿未得到控制,可发生病理类型的转变,预后欠佳。一般认为,成人的治疗缓解率和缓解后复发率均较儿童低。

2. **系膜增生性肾小球肾炎** 光镜下可见肾小球系膜细胞和系膜基质弥漫增生,依其增生程度可分为轻、中、重度。免疫病理检查可将本组疾病分为IgA肾病及非IgA系膜增生性肾小球肾炎。前者以IgA沉积为主,后者以IgG或IgM沉积为主,常伴有C3于肾小球系膜区或系膜区及毛细血管壁呈颗粒状沉积。电镜下显示系膜增生,在系膜区可见到电子致密物(图5-2-7)。

本病在我国发病率高,约占原发性肾病综合征的30%,显著高于西方国家。本病男性多于女性,好发于青少年。约50%病人有前驱感染,可于上呼吸道感染后急性起病,甚至表现为急性肾炎综合

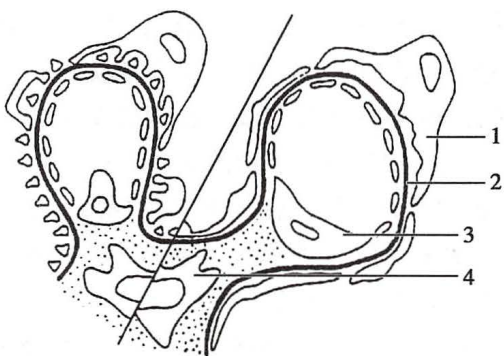


图 5-2-5 微小病变型肾病示意图

左:正常肾小球 右:病变肾小球

1. 上皮细胞足突消失;2. 基底膜;3. 内皮细胞;
4. 系膜细胞

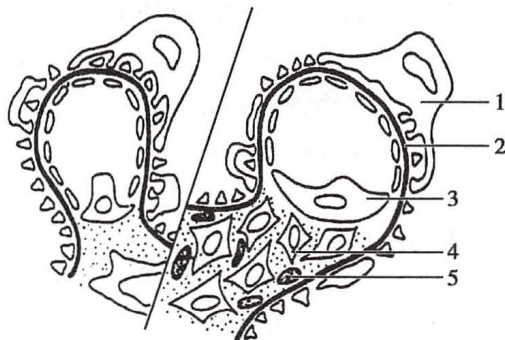


图 5-2-7 系膜增生性肾小球肾炎示意图

左:正常肾小球 右:病变肾小球

1. 上皮细胞;2. 基底膜;3. 内皮细胞;4. 系膜细胞;
5. 免疫复合物

征。部分病人为隐匿起病。本组疾病中,非 IgA 系膜增生性肾小球肾炎病人约 50% 表现为肾病综合征,70% 伴有血尿;IgA 肾病病人几乎均有血尿,约 15% 表现为肾病综合征。

多数病人对激素和细胞毒药物有良好的反应,50% 以上的病人经激素治疗后可获完全缓解。其治疗效果与病理改变的轻重程度有关,病理改变轻者疗效较好,病理改变重者则疗效较差。

3. 局灶节段性肾小球硬化 (FSGS) 光镜下可见病变呈局灶、节段分布,表现为受累节段的硬化(系膜基质增多、毛细血管闭塞、球囊粘连等),相应的肾小管萎缩、肾间质纤维化。免疫荧光显示 IgM 和 C3 在肾小球受累节段呈团块状沉积。电镜下可见肾小球上皮细胞足突广泛融合、基底膜塌陷,系膜基质增多,电子致密物沉积。

根据硬化部位及细胞增殖的特点,局灶节段性肾小球硬化可分为以下 5 种亚型:①经典型:硬化部位主要位于血管极周围的毛细血管袢;②塌陷型:外周毛细血管袢皱缩、塌陷,呈节段或球性分布,显著的足细胞增生肥大和空泡变性;③顶端型:硬化部位主要位于尿极;④细胞型:局灶性系膜细胞和内皮细胞增生同时可有足细胞增生、肥大和空泡变性;⑤非特异型:无法归属上述亚型,硬化可发生于任何部位,常有系膜细胞及基质增生。其中非特异型最为常见,占半数以上。

该类型占原发性肾病综合征的 20% ~ 25%。以青少年多见,男性多于女性,多为隐匿起病,部分病例可由微小病变型肾病转变而来。大量蛋白尿及肾病综合征为其主要临床特点(发生率可达 50% ~ 75%),约 3/4 病人伴有血尿,部分可见肉眼血尿。本病确诊时约半数病人有高血压,约 30% 有肾功能损害。

多数顶端型 FSGS 糖皮质激素治疗有效,预后良好。塌陷型治疗反应差,进展快,多于 2 年内进入终末期肾病。其余各型的预后介于两者之间。过去认为 FSGS 对糖皮质激素治疗效果很差,近年研究表明 50% 病人治疗有效,只是起效较慢,平均缓解期为 4 个月。肾病综合征能否缓解与预后密切相关,缓解者预后好,不缓解者 6 ~ 10 年超过半数进入终末期肾病。

4. 膜性肾病 (MN) 光镜下可见肾小球弥漫性病变,早期仅于肾小球基底膜上皮侧见少量散在分布的嗜复红小颗粒(Masson 染色);进而有钉突形成(嗜银染色),基底膜逐渐增厚。免疫荧光检查可见 IgG 和 C3 细颗粒状沿肾小球毛细血管壁沉积。电镜下早期可见 GBM 上皮侧有排列整齐的电子致密物,常伴有广泛足突融合(图 5-2-8,彩图 5-2-9)。

本病好发于中老年,男性多见,发病高峰年龄为 50 ~ 60 岁。通常起病隐匿,70% ~ 80% 的病人表现为肾病综合征,约 30% 伴有镜下血尿,一般无肉眼血尿。常在发病 5 ~ 10 年后逐渐出现肾功能损害。本病易发生血栓栓塞并发症,肾静脉血栓发生率可高达 40% ~ 50%。因此,膜性肾病病人如有突发性腰痛或肋腹痛,伴血尿、蛋白尿加重,肾功能损害,应注意肾静脉血栓形成。如有突发性胸痛,呼吸困难,应注意肺栓塞。

膜性肾病约占我国原发性肾病综合征的 20%。有 20% ~ 35% 病人的临床表现可自发缓解。60% ~ 70% 的早期膜性肾病病人(尚未出现钉突)经糖皮质激素和细胞毒药物治疗后可达临床缓解。但随疾病逐渐进展,病理变化加重,疗效则较差。本病多呈缓慢进展,中国、日本的研究显示,10 年肾脏存活率为 80% ~ 90%,明显较西方国家预后好。

5. 系膜毛细血管性肾小球肾炎 光镜下较常见的病理改变为系膜细胞和系膜基质弥漫重度增生,并可插入到肾小球基底膜(GBM)和内皮细胞之间,使毛细血管袢呈“双轨征”。免疫病理检查常见 IgG 和 C3 呈颗粒状系膜区及毛细血管壁沉积。电镜下系膜区和内皮下可见电子致密物沉积(图 5-2-10,彩图 5-2-11)。

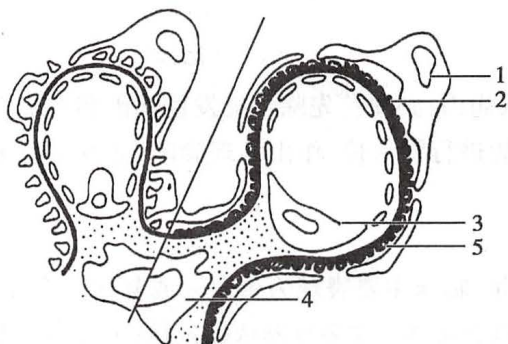


图 5-2-8 膜性肾病示意图

左:正常肾小球 右:病变肾小球

1. 上皮细胞;2. 基底膜;3. 内皮细胞;4. 系膜细胞;5. 免疫复合物

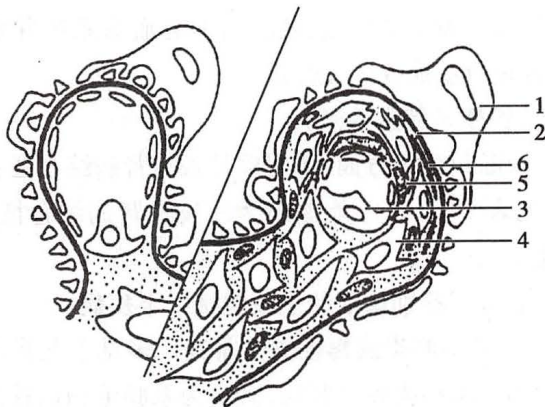


图 5-2-10 系膜毛细血管性肾小球肾炎示意图

左:正常肾小球 右:病变肾小球

1. 上皮细胞;2. 基底膜;3. 内皮细胞;4. 系膜细胞;5. 免疫复合物;6. 基底膜样物质

该病理类型占我国原发性肾病综合征的 10% ~ 20%。本病好发于青少年,男女比例大致相等。1/4 ~ 1/3 病人常在上呼吸道感染后表现为急性肾炎综合征;50% ~ 60% 病人表现为肾病综合征,几乎所有病人均伴有血尿,其中少数为发作性肉眼血尿;其余少数病人表现为无症状性血尿和蛋白尿。肾功能损害、高血压及贫血出现早,病情多持续进展。50% ~ 70% 病例的血清 C3 持续降低,对提示本病有重要意义。

本病目前尚无有效的治疗方法,激素和细胞毒药物仅在部分儿童病例有效,在成年人治疗效果不理想。有学者认为使用抗凝药,如双嘧达莫、阿司匹林、吲哚布芬等对肾功能有一定的保护作用。本病预后较差,病情持续进行性发展,约 50% 的病人在 10 年内发展至终末期肾衰竭。肾移植术后常复发。

【并发症】

1. 感染 感染是肾病综合征病人常见并发症,与蛋白质营养不良、免疫功能紊乱及应用糖皮质激素治疗有关。常见感染部位为呼吸道、泌尿道及皮肤等。感染是肾病综合征的常见并发症,由于使用糖皮质激素,其感染的临床症状常不明显;感染是导致肾病综合征复发和疗效不佳的主要原因,应予以高度重视。

2. 血栓和栓塞 由于血液浓缩(有效血容量减少)及高脂血症造成血液黏稠度增加。此外,因某些蛋白质从尿中丢失,肝代偿性合成蛋白增加,引起机体凝血、抗凝和纤溶系统失衡;加之肾病综合征时血小板过度激活、应用利尿剂和糖皮质激素等进一步加重高凝状态。因此,肾病综合征容易发生血栓、栓塞并发症,其中以肾静脉血栓最为常见,发生率 10% ~ 50%,其中 3/4 病例因慢性形成,临床并无症状;此外,肺血管、下肢静脉、下腔静脉、冠状血管和脑血管血栓或栓塞并不少见,是直接影响肾病综合征治疗效果和预后的重要原因,应予以高度重视。

3. 急性肾损伤 因有效血容量不足而致肾血流量下降,可诱发肾前性氮质血症。经扩容、利尿

后可得到恢复。少数病例可出现急性肾损伤,尤以微小病变型肾病者居多,发生多无明显诱因,表现为少尿甚或无尿,扩容利尿无效。肾活检病理检查显示肾小球病变轻微,肾间质弥漫重度水肿,肾小管可为正常或部分细胞变性、坏死,肾小管腔内有大量蛋白管型。该急性肾损伤的机制不明,推测与肾间质高度水肿压迫肾小管和大量管型堵塞肾小管有关,即上述变化形成肾小管腔内高压,引起肾小球滤过率骤然减少,又可诱发肾小管上皮细胞损伤、坏死,从而导致急性肾损伤。

4. 蛋白质及脂肪代谢紊乱 长期低蛋白血症可导致营养不良、小儿生长发育迟缓;免疫球蛋白减少造成机体免疫力低下,易致感染;金属结合蛋白丢失可使微量元素(铁、铜、锌等)缺乏;内分泌激素结合蛋白不足可诱发内分泌紊乱(如低 T_3 综合征等);药物结合蛋白减少可能影响某些药物的药代动力学(使血浆游离药物浓度增加、排泄加速),影响药物疗效。高脂血症增加血液黏稠度,促进血栓、栓塞并发症的发生,还将增加心血管系统并发症,并可促进肾小球硬化和肾小管-间质病变的发生,促进肾脏病变的慢性进展。

【诊断与鉴别诊断】

诊断包括3方面:①明确是否为肾病综合征;②确认病因:必须首先除外继发性病因和遗传性疾病(见表5-4-1),才能诊断为原发性肾病综合征;最好能进行肾活检,作出病理诊断;③判定有无并发症。

需进行鉴别诊断的主要包括以下疾病。

1. 乙型肝炎病毒相关性肾炎 多见于儿童及青少年,临床主要表现为蛋白尿或肾病综合征,常见的病理类型为膜性肾病,其次为系膜毛细血管性肾小球肾炎等。主要诊断依据包括:①血清乙型肝炎病毒抗原阳性;②有肾小球肾炎临床表现,并除外其他继发性肾小球肾炎;③肾活检组织中找到乙型肝炎病毒抗原。我国为乙型肝炎高发区,对有乙型肝炎病人,儿童及青少年蛋白尿或肾病综合征病人,尤其是膜性肾病,应认真鉴别和排除。

2. 狼疮肾炎 以育龄期女性多见,常有发热、皮疹、关节痛等多系统受损表现,血清抗核抗体、抗dsDNA抗体、抗SM抗体阳性,补体C3下降,肾活检免疫病理呈“满堂亮”。

3. 过敏性紫癜肾炎 好发于青少年,有典型的皮肤紫癜,常伴关节痛、腹痛及黑便,多在皮疹出现后1~4周出现血尿和(或)蛋白尿,典型皮疹有助于鉴别诊断。

4. 糖尿病肾病 好发于中老年,肾病综合征常见于病程10年以上的糖尿病病人。早期可发现尿微量白蛋白排出增加,以后逐渐发展成大量蛋白尿、甚至肾病综合征的表现。糖尿病病史及特征性眼底改变有助于鉴别诊断。

5. 肾淀粉样变性 好发于中老年,肾淀粉样变性是全身多器官受累的一部分。原发性淀粉样变性主要累及心、肾、消化道(包括舌)、皮肤和神经;继发性淀粉样变性常继发于慢性化脓性感染、结核、恶性肿瘤等疾病,主要累及肾、肝和脾等器官。肾受累时体积增大,常呈肾病综合征。常需肾活检确诊,肾活检组织刚果红染色淀粉样物质呈砖红色,偏光显微镜下呈绿色双折射光特征。

6. 骨髓瘤性肾病 好发于中老年人,男性多见,病人可有多发性骨髓瘤的特征性临床表现,如骨痛、血清单株球蛋白增高、蛋白电泳M带及尿本周蛋白阳性,骨髓象显示浆细胞异常增生(占有核细胞的15%以上),并伴有质的改变。多发性骨髓瘤累及肾小球时可出现肾病综合征。上述骨髓瘤特征性表现有利于鉴别诊断。

【治疗】

(一) 一般治疗

应适当注意休息,避免到公共场所和预防感染。病情稳定者应适当活动,以防止静脉血栓形成。

给予正常量 $0.8 \sim 1.0\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的优质蛋白(富含必需氨基酸的动物蛋白)饮食。热量要保证充分,每日不应少于 $126 \sim 147\text{kJ}/\text{kg}$ ($30 \sim 35\text{kcal}/\text{kg}$)。尽管病人丢失大量尿蛋白,但由于高蛋白饮食增加肾小球高滤过,加重蛋白尿并促进肾脏病变进展,故不主张病人摄入高蛋白饮食。

水肿时应低盐($<3\text{g}/\text{d}$)饮食。为减轻高脂血症,应少进富含饱和脂肪酸(动物油脂)的饮食,而多



吃富含多聚不饱和脂肪酸(如植物油、鱼油)及富含可溶性纤维(如燕麦、米糠及豆类)的饮食。

(二) 对症治疗

1. 利尿消肿 对肾病综合征病人利尿治疗的原则是不宜过快过猛,以免造成血容量不足、加重血液高黏滞倾向,诱发血栓、栓塞并发症。

(1) 噻嗪类利尿剂:主要作用于髓袢升支厚壁段和远曲小管前段,通过抑制钠和氯的重吸收,增加钾的排泄而利尿。常用氢氯噻嗪 25mg,每日3次口服。长期服用应防止低钾、低钠血症。

(2) 袢利尿剂:主要作用于髓袢升支,对钠、氯和钾的重吸收具有强力的抑制作用。常用呋塞米(速尿)20~120mg/d,分次口服或静脉注射。在渗透性利尿剂应用后随即给药效果更好。应用袢利尿剂时需谨防低钠血症及低钾低氯性碱中毒。

(3) 潴钾利尿剂:主要作用于远曲小管后段,排钠、排氯,但潴钾,适用于低钾血症的病人。单独使用时利尿作用不显著,可与噻嗪类利尿剂合用。常用醛固酮拮抗剂螺内酯 20mg,每日3次。长期服用需防止高钾血症,对肾功能不全病人应慎用。

(4) 渗透性利尿剂:通过提高血浆胶体渗透压,使组织中水分重吸收入血,同时在肾小管腔内形成高渗状态,减少水、钠的重吸收而达到利尿目的。可选择低分子右旋糖酐等。但在尿量<400ml/d的病人应慎用,因为此类药物易与 Tamm-Horsfall 糖蛋白和尿中的白蛋白在肾小管管腔内形成管型而堵塞肾小管,并由于其高渗作用导致肾小管上皮细胞变性、坏死,导致急性肾损伤。

(5) 提高血浆胶体渗透压:血浆或白蛋白等静脉输注可提高血浆胶体渗透压,促进组织中水分回吸收并利尿,如继而用呋塞米 60~120mg 加于葡萄糖溶液中缓慢静脉滴注,通常能获得良好的利尿效果。多用于低血容量或利尿剂抵抗、严重低蛋白血症的病人。由于输入的白蛋白可引起肾小球高滤过及肾小管高代谢造成肾小球脏层及肾小管上皮细胞损伤,现多数学者认为,非必要时不宜多使用。

2. 减少尿蛋白 持续性大量蛋白尿本身可导致肾小球高滤过、加重肾小管-间质损伤、促进肾小动脉硬化,是影响肾小球疾病预后的重要因素。已证实减少尿蛋白可以有效延缓肾功能的恶化。

血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB),除有效控制高血压外,均可通过降低肾小球内压和直接影响肾小球基底膜对大分子的通透性,有不依赖于降低全身血压的减少尿蛋白作用。用 ACEI 或 ARB 降低尿蛋白时,所用剂量一般比常规降压剂量大,才能获得良好疗效。

(三) 免疫抑制治疗

糖皮质激素和细胞毒药物仍然是治疗肾病综合征的主要药物,原则上应根据肾活检病理结果选择治疗药物及确定疗程。

1. 糖皮质激素(以下简称激素) 通过抑制免疫炎症反应,抑制醛固酮和抗利尿激素分泌,影响肾小球基底膜通透性等综合作用而发挥其利尿、消除尿蛋白的疗效。使用原则为:①起始足量:常用药物为泼尼松 1mg/(kg·d),口服8周,必要时可延长至12周;②缓慢减药:足量治疗后每2~3周减原用量的10%,当减至20mg/d时病情易复发,应更加缓慢减量;③长期维持:最后以最小有效剂量(10mg/d)再维持半年左右。激素可采取全日量顿服,维持用药期间两日量隔日一次顿服,以减轻激素的副作用。水肿严重、有肝功能损害或泼尼松疗效不佳时,应更换为甲泼尼龙(等剂量)口服或静脉滴注。因地塞米松半衰期长,副作用大,现已少用。

根据病人对糖皮质激素的治疗反应,可将其分为“激素敏感型”(用药8~12周内肾病综合征缓解)、“激素依赖型”(激素减药到一定程度即复发)和“激素抵抗型”(常规激素治疗无效)3类。

长期应用激素的病人可出现感染、药物性糖尿病、骨质疏松等副作用,少数病例还可能发生股骨头无菌性缺血性坏死,需加强监测,及时处理。

2. 细胞毒药物 这类药物可用于“激素依赖型”或“激素抵抗型”的病人,协同激素治疗。若无激素禁忌,一般不作为首选或单独治疗用药。

(1) 环磷酰胺:是国内外最常用的细胞毒药物,在体内被肝细胞微粒体羟化,代谢产物具有较强

的免疫抑制作用。应用剂量为 $2\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分1~2次口服;或 200mg ,隔日静脉注射。累积量达 $6 \sim 8\text{g}$ 后停药。主要副作用为骨髓抑制及肝损害,并可出现性腺抑制(尤其是男性)、脱发、胃肠道反应及出血性膀胱炎。

(2) 苯丁酸氮芥:苯丁酸氮芥 2mg ,每日3次口服,共服用3个月,由于毒副作用及疗效欠佳,目前已少使用。

3. 钙调神经蛋白抑制剂 环孢素(cyclosporin A, CsA)属钙调神经蛋白抑制剂,能选择性抑制T辅助细胞及T细胞毒效应细胞,已作为二线药物用于治疗激素及细胞毒药物无效的难治性肾病综合征。常用量为 $3 \sim 5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分2次空腹口服,服药期间需监测并维持其血浓度谷值为 $100 \sim 200\text{ng}/\text{ml}$ 。服药2~3个月后缓慢减量,疗程至少1年。副作用有肝肾毒性、高血压、高尿酸血症、多毛及牙龈增生等。停药后易复发,使其广泛应用受到限制。他克莫司(tacrolimus, FK506)也属钙调神经蛋白抑制剂,但肾毒性副作用小于环孢素。成人起始治疗剂量为 $0.05\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,血药浓度保持在 $5 \sim 8\text{ng}/\text{ml}$,疗程为6~12个月。

4. 吗替麦考酚酯 吗替麦考酚酯(mycophenolatemofetil, MMF)在体内代谢为霉酚酸,后者为次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶抑制剂,抑制鸟嘌呤核苷酸的经典合成途径,故而选择性抑制T、B淋巴细胞增殖及抗体形成达到治疗目的。常用量为 $1.5 \sim 2\text{g}/\text{d}$,分2次口服,疗程3~6个月,减量维持半年。已广泛用于肾移植后排斥反应,副作用相对较小。近年一些报道表明,该药对部分难治性肾病综合征有效,尽管尚缺乏大宗病例的前瞻对照研究结果,但已受到重视。

应用激素及细胞毒药物治疗肾病综合征可有多种方案,原则上应以增强疗效的同时最大限度地减少副作用为宜。对于是否应用激素治疗、疗程长短以及是否应该使用细胞毒药物等,应结合病人肾小球病理类型、年龄、肾功能和有否相对禁忌证等情况不同而区别对待,制订个体化治疗方案。

(四) 并发症防治

肾病综合征的并发症是影响病人长期预后的重要因素,应积极防治。

1. 感染 通常在激素治疗时无需应用抗生素预防感染,否则不仅达不到预防目的,反而可能诱发真菌二重感染。免疫增强剂(如胸腺素、转移因子及左旋咪唑等)能否预防感染尚不完全肯定。一旦发现感染,应及时选用对致病菌敏感、强效且无肾毒性的抗生素积极治疗,有明确感染灶者应尽快去除。严重感染难控制时应考虑减少或停用激素,但需视病人具体情况决定。

2. 血栓及栓塞并发症 一般认为,当血浆白蛋白低于 $20\text{g}/\text{L}$ 时,提示存在高凝状态,即应开始预防性抗凝治疗。可给予肝素钠 $1875 \sim 3750\text{U}$ 皮下注射,每6小时1次;或选用低分子量肝素 $4000 \sim 5000\text{U}$ 皮下注射,每日1~2次,维持试管法凝血时间于正常1倍;也可服用华法林,维持凝血酶原时间国际标准化比值(INR)于 $1.5 \sim 2.5$ 。抗凝同时可辅以抗血小板药,如双嘧达莫 $300 \sim 400\text{mg}/\text{d}$,分3~4次口服,或阿司匹林 $75 \sim 100\text{mg}/\text{d}$,口服。对已发生血栓、栓塞者应尽早(6小时内效果最佳,但3天内仍可望有效)给予尿激酶或链激酶全身或局部溶栓,同时配合抗凝治疗,抗凝药一般应持续应用半年以上。抗凝及溶栓治疗时均应避免药物过量导致出血。

3. 急性肾损伤 肾病综合征并发急性肾损伤如处理不当可危及病人生命,若及时给予正确处理,大多数病人可望恢复。可采取以下措施:①袢利尿剂:对袢利尿剂仍有效者应予以较大剂量,以冲刷阻塞的肾小管管型;②血液透析:利尿无效并已达到透析指征者,应给血液透析以维持生命,并在补充血浆制品后适当脱水,以减轻肾间质水肿;③原发病治疗:因其病理类型多为微小病变型肾病,应予以积极治疗;④碱化尿液:可口服碳酸氢钠碱化尿液,以减少管型形成。

4. 蛋白质及脂肪代谢紊乱 在肾病综合征缓解前常难以完全纠正代谢紊乱,但应调整饮食中蛋白和脂肪的量与结构(如前所述),力争将代谢紊乱的影响减少到最低限度。目前,不少药物可用于治疗蛋白质及脂肪代谢紊乱,如ACEI及血管紧张素II受体拮抗剂均可减少尿蛋白;中药黄芪($30 \sim 60\text{g}/\text{d}$,煎服)可促进肝脏白蛋白合成,并可能兼有减轻高脂血症的作用。降脂药物可选择降胆固醇为主的羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂(HMG-CoA),如洛伐他汀等他汀类药物;或降甘油三酯为主

的氯贝丁酯类,如非诺贝特等。肾病综合征缓解后高脂血症可自然缓解,则无需再继续药物治疗。

【预后】

影响肾病综合征预后的因素主要有:①病理类型:微小病变型肾病和轻度系膜增生性肾小球肾炎预后较好,系膜毛细血管性肾炎、FSGS及重度系膜增生性肾小球肾炎预后较差。早期膜性肾病也有一定的缓解率,晚期则难以缓解。②临床表现:大量蛋白尿、严重高血压及肾功能损害者预后较差。③激素治疗效果:激素敏感者预后相对较好,激素抵抗者预后差。④并发症:反复感染导致肾病综合征经常复发者预后差。

(余学清)

第六节 无症状性血尿和(或)蛋白尿

无症状性血尿和(或)蛋白尿(asymptomatic hematuria and/or proteinuria)既往国内称为隐匿型肾小球肾炎(latent glomerulonephritis),系指仅表现为肾小球源性血尿和(或)轻至中度蛋白尿,不伴水肿、高血压及肾功能损害的一组肾小球疾病,通常通过实验室检查发现并诊断。

【病理】

本组疾病可由多种病理类型的原发性肾小球疾病所致,但病理改变多较轻。如可见于轻微病变性肾小球肾炎(肾小球中仅有节段性系膜细胞及基质增生)、轻度系膜增生性肾小球肾炎及局灶节段性肾小球肾炎(局灶性肾小球病,病变肾小球内节段性内皮及系膜细胞增生)等病理类型。

【临床表现】

临床多无症状,常因发作性肉眼血尿或体检提示镜下血尿或蛋白尿而发现,无水肿、高血压和肾功能损害;部分病人可于高热或剧烈运动后出现一过性血尿,短时间内消失。反复发作的单纯性血尿,尤其是和上呼吸道感染密切相关者应注意IgA肾病的可能。

【实验室检查】

尿液分析可有镜下血尿和(或)蛋白尿(尿蛋白 $>0.5\text{g}/24\text{h}$,但通常 $<2.0\text{g}/24\text{h}$,以白蛋白为主);相差显微镜尿红细胞形态检查和(或)尿红细胞容积分布曲线测定可判定血尿性质为肾小球源性血尿。免疫学检查抗核抗体、抗双链DNA抗体、免疫球蛋白、补体等均正常。部分IgA肾病病人可有血IgA水平的升高;肾功能及影像学检查如B超、静脉肾盂造影、CT或MRI等常无异常发现。

单纯血尿者,有5%~15%的病人肾活检后仍不能确诊,对于此类病人不一定行肾活检。血尿伴蛋白尿病人的病情及预后一般较单纯性血尿病人稍重,且临床上无法鉴别为IgA肾病或其他肾病,建议行肾穿刺活检评估病情和协助治疗。如病人随访中出现血尿、蛋白尿加重和(或)肾功能恶化,应尽快做肾活检明确诊断。

【诊断与鉴别诊断】

无症状性血尿和(或)蛋白尿临床上无特殊症状,易被忽略,故应加强临床随访。此外,尚需排除其他原因所致的可能。

对单纯性血尿病人(仅有血尿而无蛋白尿),需做相差显微镜尿红细胞形态检查和(或)尿红细胞容积分布曲线测定,来鉴别血尿来源。首先应除外由于尿路疾病(如尿路结石、肿瘤或炎症)所致的血尿,通常尿红细胞位相和泌尿系统超声可协助鉴别。如确定为肾小球源性血尿,又无水肿、高血压及肾功能减退时,即应考虑诊断此病。以反复发作的单纯性血尿为表现者多为IgA肾病,尤其上呼吸道感染后肉眼血尿者。需注意的是,诊断本病前必须小心除外其他肾小球疾病的可能,如全身性疾病(ANCA相关性血管炎、狼疮肾炎、过敏性紫癜肾炎等)、Alport综合征、薄基底膜肾病及非典型的急性肾炎恢复期等。依据临床表现、家族史和实验室检查予以鉴别,必要时需依赖肾活检方能确诊。

同时伴有肾小球源性血尿和蛋白尿者,多属本病,排除继发性因素后可诊断。

对无症状单纯蛋白尿者,需做尿蛋白定量和尿蛋白成分分析、尿蛋白电泳以区分蛋白尿性质,必

要时应做尿本周蛋白检查及血清蛋白免疫电泳。尤其是病人尿常规中蛋白定性试验时提示蛋白量不多,但24小时尿蛋白定量出现大量蛋白尿时,需高度注意单克隆免疫球蛋白增多症的可能。在作出诊断前还必须排除假性蛋白尿(如肿瘤引起大量血尿时)、溢出性蛋白尿、功能性蛋白尿(仅发生于剧烈运动、发热或寒冷时)、体位性蛋白尿(见于青少年,直立时脊柱前凸所致,卧床后蛋白尿消失)等性质蛋白尿,需注意排除左肾静脉压迫综合征,以及其他继发性肾小球疾病(如糖尿病肾病、肾淀粉样变、多发性骨髓瘤等)。必要时行肾活检确诊。

【治疗】

尿蛋白定量 $<1.0\text{g/d}$,以白蛋白为主而无血尿者,称为单纯性蛋白尿,一般预后良好,很少发生肾功能损害。但近年的研究显示,有小部分尿蛋白在 $0.5\sim 1.0\text{g/d}$ 的病人,肾活检病理改变并不轻,应引起重视。

在未明确病因之前无需给予特异的治疗,但应注意避免加重肾损害的因素。由于病人蛋白尿较轻,不必使用激素和细胞毒药物,也不必使用过多的中草药,以免用药不慎反致肾功能损害。治疗原则包括:①对病人进行定期检查和追踪(每3~6个月1次),监测尿常规、肾功能和血压的变化,女性病人在妊娠前及怀孕期间更需加强监测;②保护肾功能、避免肾损伤的因素(参见本章第一节);③对伴血尿的蛋白尿病人,或单纯尿蛋白明显增多(尤其 $>1.0\text{g/d}$)者,建议考虑使用ACEI/ARB类药物治疗,治疗时需监测血压;④对合并慢性扁桃体炎反复发作,尤其是与血尿、蛋白尿发生密切相关的病人,可待急性期过后行扁桃体切除术;⑤随访中如出现高血压或肾功能损害,按慢性肾小球肾炎治疗;⑥可适当用中医药辨证施治,但需避免肾毒性中药。

【预后】

无症状性血尿和(或)蛋白尿可长期迁延,预后较好,也可时轻时重;大多数病人的肾功能可长期维持稳定,少数病人自动痊愈,有部分病人尿蛋白增多,出现高血压和肾功能损害。

(余学清)

第七节 慢性肾小球肾炎

慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis)简称慢性肾炎,以蛋白尿、血尿、高血压和水肿为基本临床表现,起病方式各有不同,病情迁延并呈缓慢进展,可有不同程度的肾功能损害,部分病人最终将发展至终末期肾衰竭。

【病因和发病机制】

绝大多数慢性肾炎由不同病因的原发性肾小球疾病发展而来,仅有少数慢性肾炎是由急性肾炎发展所致(直接迁延或临床痊愈若干年后再现)。慢性肾炎的病因、发病机制和病理类型不尽相同,但起始因素多为免疫介导炎症。此外,高血压、大量蛋白尿、高血脂等非免疫非炎症因素也起到重要作用(参见本章第一节)。

【病理】

慢性肾炎可见于多种肾脏病理类型,主要为系膜增生性肾小球肾炎(包括IgA和非IgA系膜增生性肾小球肾炎)、系膜毛细血管性肾小球肾炎、膜性肾病及局灶节段性肾小球硬化等。病变进展至晚期,肾脏体积缩小、肾皮质变薄,所有病理类型均可进展为程度不等的肾小球硬化,相应肾单位的肾小管萎缩、肾间质纤维化。

【临床表现和实验室检查】

慢性肾炎可发生于任何年龄,但以中青年为主,男性多见。多数起病缓慢、隐匿。早期病人可无特殊症状,病人可有乏力、疲倦、腰部疼痛和食欲缺乏;水肿可有可无,一般不严重。

实验室检查多为轻度尿异常,尿蛋白常在 $1\sim 3\text{g/d}$,尿沉渣镜检红细胞可增多,可见管型。尿相差显微镜尿红细胞形态检查和(或)尿红细胞容积分布曲线测定可判定血尿性质为肾小球源性血尿。



血压可正常或轻度升高。肾功能正常或轻度受损(肌酐清除率下降),这种情况可持续数年,甚至数十年,肾功能逐渐恶化并出现相应的临床表现(如贫血、血压增高等),最后进入终末期肾衰竭。

有的病人除上述慢性肾炎的一般表现外,血压(特别是舒张压)持续性中等以上程度升高,甚至出现恶性高血压,严重者可有眼底出血、渗出,甚至视盘水肿。如血压控制不好,肾功能恶化较快,预后较差。另外,部分病人可因感染、劳累呈急性发作,或用肾毒性药物后病情急骤恶化,经及时去除诱因和适当治疗后病情可一定程度缓解,但也可能由此而进入不可逆的慢性肾衰竭。多数慢性肾炎病人肾功能呈慢性渐进性损害,肾脏病理类型是决定肾功能进展快慢的重要因素(如系膜毛细血管性肾小球肾炎进展较快,膜性肾病进展较慢),但也与治疗是否合理等相关。

慢性肾炎临床表现呈多样性,个体间差异较大,故要特别注意因某一表现突出而易造成误诊。如慢性肾炎高血压突出而易误诊为原发性高血压,增生性肾炎(如系膜毛细血管性肾小球肾炎、IgA 肾病等)感染后急性发作时易误诊为急性肾炎,应予以注意。

B 型超声波检查早期肾脏大小正常,晚期可出现双肾对称性缩小、皮质变薄。肾脏活体组织检查可表现为原发病的病理改变,对于指导治疗和估计预后具有重要价值。

【诊断与鉴别诊断】

病人尿检异常(蛋白尿、血尿)、伴或不伴水肿及高血压病史达 3 个月以上,无论有无肾功能损害均应考虑此病,在除外继发性肾小球肾炎及遗传性肾小球肾炎后,临床上可诊断为慢性肾炎。

慢性肾炎主要应与下列疾病鉴别。

1. 继发性肾小球疾病 如狼疮肾炎、过敏性紫癜肾炎、糖尿病肾病等,依据相应的病史、临床表现及特异性实验室检查,一般不难鉴别。

2. Alport 综合征 常起病于青少年,常有家族史(多为 X 连锁显性遗传),病人可有眼(球形晶状体等)、耳(神经性耳聋)、肾(血尿,轻至中度蛋白尿及进行性肾功能损害)异常。

3. 其他原发性肾小球疾病 ①无症状性血尿和(或)蛋白尿:临床上轻型慢性肾炎应与无症状性血尿和(或)蛋白尿相鉴别,后者主要表现为无症状性血尿和(或)蛋白尿,无水肿、高血压和肾功能减退;②感染后急性肾炎:有前驱感染并以急性发作起病的慢性肾炎需与此病相鉴别。两者的潜伏期不同,血清 C3 的动态变化有助鉴别;此外,疾病的转归不同,慢性肾炎无自愈倾向,呈慢性进展,可资鉴别。

4. 原发性高血压肾损害 呈血压明显增高的慢性肾炎需与原发性高血压引起的继发性肾损害(即良性小动脉性硬化症)鉴别,后者先有较长期高血压病史,其后再出现肾损害,临床上远曲小管功能损伤(如尿浓缩功能减退、夜尿增多)多较肾小球功能损伤早,尿改变轻微(微量至轻度蛋白尿 $<2.0\text{g}/24\text{h}$,以中、小分子蛋白为主,可有轻度镜下血尿),常有高血压的其他靶器官(心、脑)并发症和眼底改变。

5. 慢性肾盂肾炎和梗阻性肾病 慢性肾盂肾炎多有反复发作的泌尿系统感染史,并有影像学及肾功能异常(详见本篇第五章),尿沉渣中常有白细胞,尿细菌学检查阳性可资鉴别。梗阻性肾病多有泌尿系统梗阻的病史,慢性者影像学常有多发性肾结石、肾盂扩张并积水、肾脏萎缩等征象。

【治疗】

慢性肾炎的治疗应以防止或延缓肾功能进行性恶化、改善或缓解临床症状及防治心脑血管并发症为主要目的。

1. 积极控制高血压和减少尿蛋白 高血压和蛋白尿是加速肾小球硬化、促进肾功能恶化的重要因素,积极控制高血压和减少蛋白尿是两个重要的环节。高血压的治疗目标:力争把血压控制在理想水平($<130/80\text{mmHg}$)。尿蛋白的治疗目标:争取减少至 $<1\text{g/d}$ 。

慢性肾炎常有水、钠潴留引起的容量依赖性高血压,故高血压病人应限盐($<6\text{g/d}$);可选用噻嗪类利尿剂,如氢氯噻嗪 $12.5 \sim 25\text{mg/d}$ 。Ccr $<30\text{ml/min}$ 时,噻嗪类无效改用袢利尿剂,一般不宜过多和长久使用。

其他降压药如 ACEI 或 ARB 类药物、 β 受体阻断剂、 α 受体阻断剂及血管扩张药等亦可应用。如无禁忌证,应尽量首选具有肾脏保护作用的降压药如 ACEI 和 ARB 类药物。血压控制欠佳时,可联合使用多种抗高血压药物将血压控制到靶目标值。多数学者认为肾病病人的血压应较一般病人控制更严格,蛋白尿 $\geq 1.0\text{g}/24\text{h}$, 血压应控制在 $125/75\text{mmHg}$; 如果蛋白尿 $\leq 1.0\text{g}/24\text{h}$, 血压应控制在 $130/80\text{mmHg}$ 。

多年研究证实,ACEI 或 ARB 除具有降低血压作用外,还有减少蛋白尿和延缓肾功能恶化的肾脏保护作用。后两种作用除通过对肾小球血流动力学的特殊调节作用(扩张入球和出球小动脉,但对出球小动脉扩张作用大于入球小动脉),降低肾小球内高压、高灌注和高滤过,并能通过非血流动力学作用(如抑制细胞因子、减少细胞外基质的蓄积)起到减缓肾小球硬化的发展和肾脏保护作用,为治疗慢性肾炎高血压和(或)蛋白尿的首选药物。通常要达到减少蛋白尿的目的,应用剂量需高于常规的降压剂量。肾功能损害的病人应用 ACEI 或 ARB 要防止高血钾,血肌酐 $>264\mu\text{mol/L}$ (3mg/dl) 时务必在严密观察下谨慎使用,少数病人应用 ACEI 有持续性干咳的副作用。掌握好适应证和应用方法,监测血肌酐、血钾,防止严重副作用尤为重要。

2. 限制食物中蛋白及磷的入量 肾功能不全病人应限制蛋白及磷的入量,根据肾功能的状况给予优质低蛋白饮食 [$0.6 \sim 1.0\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$], 同时控制饮食中磷的摄入。在进食低蛋白饮食时,应适当增加碳水化合物的摄入以满足机体生理代谢所需要的热量,防止负氮平衡。在低蛋白饮食 2 周后可使用必需氨基酸或 α -酮酸 [$0.1 \sim 0.2\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]。

3. 糖皮质激素和细胞毒药物 一般不主张积极应用,但是如果病人肾功能正常或仅轻度受损,病理类型较轻(如轻度系膜增生性肾炎、早期膜性肾病等),而且尿蛋白较多,无禁忌证者可试用,但无效者则应及时逐步撤去。

4. 避免加重肾脏损害的因素 感染、劳累、妊娠及肾毒性药物(如氨基苷类抗生素、含马兜铃酸的中药如关木通、广防己等)均可能损伤肾脏,导致肾功能恶化,应予以避免。

【预后】

慢性肾炎病情迁延,病变均为缓慢进展,最终进展至慢性肾衰竭。病变进展速度个体差异很大,主要取决于肾脏病理类型和严重程度、是否采取有效的延缓肾功能进展的措施、治疗是否恰当及是否避免各种危险因素等。

(余学清)

第三章 继发性肾病



继发性肾病指肾外疾病,特别是系统性疾病导致的肾损害。近年来由于生活方式改变、人口老龄化及环境因素等,继发性肾患病率有增加趋势。本章介绍狼疮肾炎、糖尿病肾病、血管炎肾损害和高尿酸肾损害。

第一节 狼 疮 肾 炎

狼疮肾炎(lupus nephritis)是系统性红斑狼疮(SLE)的肾脏损害。约50%以上SLE病人有肾损害的临床表现,肾活检则显示肾脏受累几乎为100%。狼疮肾炎是我国终末期肾衰竭的重要原因之一。

【发病机制】

免疫复合物形成与沉积是引起狼疮肾炎的主要机制。循环中抗dsDNA等自身抗体与相应抗原结合形成免疫复合物后,沉积于肾小球;或循环中抗dsDNA抗体直接与沉积于肾脏的抗原相结合;或循环中自身抗体与肾小球内在抗原结合形成原位免疫复合物。沉积的免疫复合物激活补体,引起炎症细胞浸润、凝血因子活化及炎症介质释放,导致肾脏损伤。

【病理】

狼疮肾炎病理表现多样,2003年国际肾脏病协会(ISN)及肾脏病理学会工作组(RPS)进行了狼疮肾炎的病理分型,见表5-3-1。

表 5-3-1 狼疮肾炎病理分型

病理分型	病 理 表 现
I 型	系膜轻微病变性狼疮肾炎,光镜下正常,免疫荧光可见系膜区免疫复合物沉积
II 型	系膜增生性狼疮肾炎,系膜细胞增生伴系膜区免疫复合物沉积
III 型	局灶性狼疮肾炎(累及<50%肾小球)。(A):活动性病变;(A/C):活动性伴慢性病变;(C):慢性病变
IV 型	弥漫性狼疮肾炎(累及≥50%肾小球)。S:节段性病变(累及<50%肾小球毛细血管袢);G:球性病变(累及≥50%肾小球毛细血管袢)
V 型	膜性狼疮肾炎,可以合并发生III型或IV型,也可伴有终末期硬化性狼疮肾炎
VI 型	终末期硬化性狼疮肾炎,≥90%肾小球呈球性硬化

除肾小球外,肾小管-间质和血管也常受累。有间质或血管病变的病人肾脏受损往往较重,预后较差。典型的免疫病理表现为肾小球IgG、IgA、IgM、C3、C4、C1q均阳性,称为“满堂亮(full house)”(彩图5-3-1)。病变进展或治疗后可发生病理类型的转换。

【临床表现】

肾外表现详见第八篇第五章。狼疮肾炎的肾脏表现差异大,可为无症状性蛋白尿和(或)血尿,或表现为高血压、肾病综合征、急性肾炎综合征等。病情可逐渐进展为慢性肾脏病,晚期发生尿毒症。

蛋白尿最为常见,轻重不一,大量蛋白尿乃至肾病综合征可见于弥漫增生性和(或)膜性狼疮肾炎。多数病人有镜下血尿,肉眼血尿主要见于袢坏死和新月体形成的病人。病人可出现高血压,存在肾血管病变时更常见,甚至发生恶性高血压。

急性肾损伤可见于弥漫增生性狼疮肾炎,包括严重的毛细血管内增生性病变和(或)局灶坏死性新月体肾炎;也可见于血管炎和血栓性微血管病。血清抗磷脂抗体阳性病人易并发血栓,加剧肾功能恶化。

【实验室和其他检查】

尿蛋白和尿红细胞的变化、补体水平、某些自身抗体滴度与狼疮肾炎的活动和缓解密切相关。肾活检病理改变及狼疮活跃程度对狼疮肾炎的诊断、治疗和判断预后有较大价值。

【诊断与鉴别诊断】

在 SLE 基础上,有肾脏损害表现,如持续性蛋白尿($>0.5\text{g/d}$,或 $>+++$)、血尿或管型尿(可为红细胞或颗粒管型等),则可诊断为狼疮肾炎。狼疮肾炎易误诊为原发性肾小球疾病,通过检查有无多系统、多器官受累表现,血清 ANA、抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体阳性等可资鉴别。

【治疗】

狼疮肾炎的治疗方案以控制病情活动、阻止肾脏病变进展为主要目的。应根据临床表现、病理特征及疾病活动程度制订个体化治疗方案。

病理表现为 I 型或 II 型者:尿蛋白 $<3\text{g/d}$,根据肾外表现决定糖皮质激素和免疫抑制剂治疗;尿蛋白 $>3\text{g/d}$,糖皮质激素或钙调磷酸酶抑制剂治疗,同微小病变肾病。

增生性狼疮肾炎:无临床和严重组织学病变活动的 III 型病人,可给予对症治疗或小剂量糖皮质激素和(或)环磷酰胺。弥漫增殖性(IV 型)和严重局灶增殖性(III 型)狼疮肾炎则应给予积极的免疫抑制治疗。病情活动者应先给予诱导疗法,待病情稳定后转入维持治疗。诱导治疗一般为泼尼松 $1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,疗程 4~6 周,以控制炎症反应,此后逐渐减量,直至 $5 \sim 10\text{mg/d}$ 维持;同时合用免疫抑制治疗,如环磷酰胺静脉疗法(每个月 $0.5 \sim 1\text{g}/\text{m}^2$,共 6 次;或者每 2 周 0.4g ,共 6 次),或者吗替麦考酚酯($1.5 \sim 2.0\text{g/d}$,分 2 次口服)。维持治疗多采用硫唑嘌呤 $1 \sim 2\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 或吗替麦考酚酯($0.5 \sim 1.0\text{g/d}$)。肾活检有大量细胞性新月体或纤维素样坏死病变,以及肾外病情活动严重者可使用甲泼尼龙 $15\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 静脉冲击疗法,1 次/日,3 次为一疗程。

膜性狼疮肾炎(V 型):表现为非肾病水平蛋白尿的单纯膜性狼疮肾炎病人仅需要降蛋白及降压治疗,根据肾外表现决定糖皮质激素和免疫抑制剂疗法。表现为肾病水平蛋白尿者,糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗,如泼尼松 $1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 联合环磷酰胺或吗替麦考酚酯、环孢素或他克莫司。

膜性狼疮肾炎病人合并增生性狼疮肾炎则按照后者治疗。

【预后】

狼疮肾炎治疗后可长期缓解,但药物减量或停药后易复发,且病情逐渐加重。近年来由于对狼疮肾炎诊断水平的提高,轻型病例的早期发现以及免疫抑制药物的合理应用,预后明显改善,10 年存活率已提高到 80%~90%。

第二节 糖尿病肾病

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见的微血管并发症之一。无论是 1 型还是 2 型糖尿病,30%~40% 的病人可出现肾脏损害,而 2 型糖尿病中约 5% 的病人在确诊糖尿病时就已存在糖尿病肾病。

【发病机制】

1. 糖代谢异常 在糖尿病状态下,全身脏器出现糖代谢障碍,其中肾脏、神经、眼等组织/器官糖代谢明显增强,此时约 50% 的葡萄糖在肾脏代谢,一方面降低了机体发生酮症酸中毒、高渗性昏迷的风险;另一方面也加重了肾脏的糖负荷。肾脏葡萄糖代谢增加的原因包括:①肾细胞葡萄糖转运体 1 (Glut 1) 活性增强以及肾组织细胞胰岛素受体的数目、亲和力增加;②细胞内高糖引起各种损伤介质如 IGF-1、TGF- β_1 、Ang II 等产生过多,又促进 Glut 1 的活性增强,使更多葡萄糖进入细胞内;③高血糖导致活性氧产生增加;④多元醇途径的活化,二酰甘油-蛋白激酶 C(PKC)途径激活,氨基己糖途径改



变;⑤蛋白质非酶糖基化(蛋白质糖基化终末产物)增加。

2. 肾脏血流动力学改变 肾小球高灌注、高跨膜压和高滤过在糖尿病肾病的发生中起关键作用。肾小球体积增大、毛细血管表面积增加,导致肾小球血流量及毛细血管压力升高、蛋白尿生成。

3. 氧化应激 糖尿病状态下,葡萄糖自身氧化造成线粒体超负荷,导致活性氧(ROS)产生过多;另一方面机体抗氧化能力下降,细胞内抗氧化的 NADPH 量不足。ROS 可诱导多种损伤介质,促进肾小球细胞外基质合成增多、降解减少,导致小球纤维化;ROS 也可以造成上皮细胞黏附性消失,小管基底膜破坏和间质细胞浸润增加,导致小管间质纤维化。

4. 免疫炎症因素 天然免疫中补体系统和模式识别受体之间存在复杂的交互作用网络,可能在糖尿病肾病的发病机制中发挥了重要作用。此外,单核-巨噬细胞和肥大细胞,各种转录因子、趋化分子、黏附分子、炎症因子以及糖基化代谢终产物等均可能参与了致病机制。巨噬细胞和肿瘤坏死因子 α 有可能成为重要的干预靶点。

5. 遗传因素 目前认为糖尿病肾病是一种多基因病,遗传因素在决定糖尿病肾病易感性方面起着重要作用。

【病理】

光镜下早期可见肾小球肥大,肾小球基底膜轻度增厚,系膜区轻度增宽。随着病情进展,肾小球基底膜弥漫增厚,基质增生,形成典型的 K-W 结节(彩图 5-3-2),称为结节性肾小球硬化症。部分病人无明显结节,称为弥漫性肾小球硬化症。并常可见内皮下纤维蛋白帽、球囊滴、小动脉透明样变,伴随肾小管萎缩、近端肾小管上皮细胞空泡变性、肾乳头坏死及间质炎症细胞浸润等。

免疫荧光检查可见 IgG 沿肾小球毛细血管袢和肾小管基底膜弥漫线状沉积,还可伴有 IgM、补体 C3 等沉积。

电镜下,早期肾小球基底膜不规则增厚,系膜区扩大,基质增多,晚期则形成结节状,这与光镜下所见的 K-W 结节吻合。渗出性病灶可显示为微细颗粒状电子致密物,还可见足突融合等。

【临床表现与分期】

主要表现为不同程度蛋白尿及肾功能的进行性减退。由于 1 型糖尿病发病起始较明确,与 2 型糖尿病相比,高血压、动脉粥样硬化等的并发症较少,目前根据 1 型糖尿病的临床过程予以分期。

I 期:临床无肾病表现,仅有血流动力学改变,此时肾小球滤过率(GFR)升高,肾脏体积增大,小球和小管肥大。在运动、应急、血糖控制不良时可有一过性微量蛋白尿。

II 期:持续性微量白蛋白尿,GFR 正常或升高,临床无症状。肾脏病理肾小球/肾小管基底膜增厚、系膜区增宽等。

III 期:蛋白尿/白蛋白尿明显增加(尿白蛋白排泄率 $>200\text{mg}/24\text{h}$,蛋白尿 $>0.5\text{g}/24\text{h}$),可有轻度高血压,GFR 下降,但肌酐正常。肾脏病理出现局灶/弥漫性硬化,K-W 结节,入/出球小动脉透明样变等。

IV 期:大量蛋白尿,可达肾病综合征程度。

V 期:肾功能持续减退直至终末期肾脏病。

2 型糖尿病肾损害的过程与 1 型糖尿病基本相似,只是高血压出现早、发生率更高,其他并发症更多。

糖尿病肾病的其他临床表现尚可有:IV 型肾小管酸中毒,特别是在 RAS 抑制的情况下更要谨慎;易发生尿路感染;单侧/双侧肾动脉狭窄;梗阻性肾病(神经源性膀胱);肾乳头坏死等。

【诊断与鉴别诊断】

1 型糖尿病发病后 5 年和 2 型糖尿病确诊时,出现持续微量白蛋白尿,就应怀疑糖尿病肾病。如病程更长,临床逐渐出现蛋白尿,甚至出现大量蛋白尿或肾病综合征,同时合并有糖尿病的其他并发症,如糖尿病眼底病变,就应考虑糖尿病肾病。

如果出现下列情况:①无糖尿病视网膜病变;②急性肾损伤;③短期内蛋白尿明显增加;④无高血压;⑤肾小球源性血尿,应考虑糖尿病合并其他慢性肾脏病,建议肾活检确诊。

【治疗】

包括早期干预各种危险因素和终末期肾脏病的肾脏替代治疗。

1. 饮食治疗 早期应限制蛋白质摄入量。对于肾功能正常病人,给予蛋白质 $0.8\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。对已有肾功能不全病人给予蛋白质 $0.6\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,以优质蛋白为主。透析病人、儿童及孕妇不宜过度限制蛋白质摄入。为防止营养不良的发生,应保证给予足够的热量。

2. 控制血糖 糖尿病肾病病人糖化血红蛋白应控制在7%左右。临床常用的口服降糖药物包括六大类:①磺酰脲类;②双胍类;③噻唑烷二酮类;④ α -葡萄糖苷酶抑制剂;⑤格列奈类;⑥二肽基肽酶-4抑制剂。对于肾功能正常的病人,降糖药的使用主要根据病人胰岛的功能、血糖增高的特点以及是否存在肥胖来选择。肾功能异常时,谨慎乃至避免使用磺酰脲类和双胍类药物,应选用较少经肾排泄的药物,如阿卡波糖、吡格列酮等,但磺酰脲类中的格列喹酮仍可使用。中晚期病人建议停用所有口服降糖药,使用胰岛素。

3. 控制血压 应将血压控制在 $\leq 130/80\text{mmHg}$ 。以血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)作为首选药物。血压控制不佳的病人,可加用钙通道阻滞剂、利尿剂、 β 受体拮抗剂等。应用ACEI/ARB要观察病人肾功能,血清钾及血容量的变化,伴肾动脉狭窄者慎用。

4. 调脂治疗 目标为:总胆固醇 $<4.5\text{mmol/L}$,LDL $<2.5\text{mmol/L}$,TG $<1.5\text{mmol/L}$,高密度脂蛋白胆固醇 $>1.1\text{mmol/L}$ 。

血清总胆固醇增高为主者,首选他汀类降脂药物。甘油三酯增高为主者选用纤维酸衍生物类药物。同时配合饮食治疗,少食动物脂肪,多食富含多聚不饱和脂肪酸的食物。

5. 并发症治疗 对并发高血压、动脉粥样硬化、心脑血管病、其他微血管病等的病人应给予相应处理,保护肾功能。尽量避免使用肾毒性药物。

6. 透析和移植 当GFR $<15\text{ml/min}$,或伴有不易控制的心力衰竭、严重胃肠道症状、高血压等,应根据条件选用透析、肾移植或胰肾联合移植。

【预后】

糖尿病肾病预后不佳。影响预后的因素主要包括糖尿病类型、蛋白尿程度、肾功能和肾外心脑血管合并症等病变的严重性。

第三节 血管炎肾损害

血管炎是指以血管壁的炎症和纤维素样坏死为病理特征的一组疾病。本节主要介绍抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)阳性的系统性小血管炎,包括肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA)、显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)和嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)。ANCA的主要靶抗原为蛋白酶3(PR3)和髓过氧化物酶(MPO)。我国以MPO-ANCA阳性的MPA为主。

【发病机制】

目前认为该类疾病的发生是多因素的,涉及ANCA、中性粒细胞和补体等。

1. ANCA与中性粒细胞 动物模型发现MPO-ANCA可引起新月体肾炎和肺泡小血管炎,清除中性粒细胞则不发病。体外研究发现,ANCA可介导中性粒细胞与内皮细胞黏附,ANCA活化的中性粒细胞发生呼吸爆发和脱颗粒,释放的活性氧自由基和各种蛋白酶等可引起血管炎。

2. 补体 动物模型及来自病人的研究均证实,补体旁路途径活化参与了该病的发病机制。其中补体活化产物C5a可通过C5a受体发挥致炎症效应而参与血管炎发病。

【病理】

免疫荧光和电镜检查一般无免疫复合物或电子致密物,或仅呈微量沉着。光镜检查多表现为局灶节段性肾小球毛细血管袢坏死和新月体形成,且病变新旧不等(彩图5-3-3)。



【临床表现】

该病可见于各年龄组,但我国以老年人多见。常有发热、疲乏、关节肌肉疼痛和体重下降等非特异性全身症状。化验 ANCA 阳性,CRP 升高,ESR 快。

肾脏受累时,活动期有血尿,多为镜下血尿,可见红细胞管型,多伴蛋白尿;肾功能受累常见,约半数表现为 RPGN。

本病多系统受累,常见肾外表现包括肺、头颈部和内脏损伤。其中肺受累主要表现为咳嗽、痰中带血甚至咯血,严重者因肺泡广泛出血发生呼吸衰竭而危及生命。胸片可表现为阴影、空洞和肺间质纤维化。

【诊断与鉴别诊断】

国际上尚无统一、公认的临床诊断标准。目前应用最为广泛的是 2012 年修订的 Chapel Hill 系统性血管炎命名国际会议所制定的分类诊断标准。

中老年病人表现为发热、乏力和体重下降等炎症表现,加之血清 ANCA 阳性可考虑该病诊断。本病需要与过敏性紫癜肾损害和狼疮肾炎鉴别,血清 IgA 水平、特异性血清学指标如 ANA、抗 dsDNA 抗体等可资鉴别。肾活检可协助确诊和分型。

【治疗】

ANCA 相关小血管炎的治疗分为诱导治疗和维持治疗。

1. 诱导治疗 糖皮质激素联合环磷酰胺是最常用的治疗方案。泼尼松 $1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 4~6 周,病情控制后逐步减量。同时联合环磷酰胺,口服剂量 $2\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,持续 3~6 个月;或静脉冲击 $0.75\text{g}/\text{m}^2$,每个月 1 次,连续 6 个月。对老年和肾功能不全者,环磷酰胺酌情减量。

重症病人,如小动脉纤维素样坏死、大量细胞新月体和肺出血,可加用甲泼尼龙(MP)冲击治疗,每日 1 次或隔日一次,3 次为一个疗程。血浆置换的主要适应证为合并抗 GBM 抗体、严重肺出血和起病时血肌酐 $>500\mu\text{mol/L}$ 者。

糖皮质激素联合利妥昔单抗可用于非重症病人或应用环磷酰胺有禁忌的病人。

2. 维持治疗 小剂量糖皮质激素的基础上,常用免疫抑制剂包括硫唑嘌呤 $2\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 和吗替麦考酚酯($1.0\text{g} \sim 1.5\text{g}/\text{d}$,分为 2 次)。此外,甲氨蝶呤可用于 $\text{Scr} < 177\mu\text{mol/L}$ 者。

【预后】

应用糖皮质激素和环磷酰胺治疗的 5 年生存率达 80%。影响病人预后的独立危险因素包括高龄、继发感染以及肾功能不全。肺脏存在基础病变特别是肺间质纤维化是继发肺部感染的独立危险因素。超过 15% 的病人在诱导治疗成功后的 2 年内复发,是造成器官损害和进展到终末期肾衰竭的独立危险因素。

第四节 高尿酸肾损害

随着生活方式的变化,高尿酸血症的发生率逐渐增加,尤其是慢性肾脏病中合并无症状高尿酸血症的发生率更高。尿酸是嘌呤代谢的产物,高尿酸血症是指在正常嘌呤饮食状态下,非同日两次空腹血尿酸水平男性高于 $420\mu\text{mol/L}$,女性高于 $360\mu\text{mol/L}$,即称为高尿酸血症。

高尿酸肾损害分为急性和慢性高尿酸血症性肾病及尿酸性肾结石。急性高尿酸血症性肾病多表现为少尿型急性肾损伤;慢性高尿酸血症性肾病多表现为间质性肾损害;尿酸性肾结石主要表现为肾梗阻。

【发病机制】

1. 急性高尿酸血症性肾病 多见于恶性肿瘤放、化疗病人,属溶瘤综合征范畴。高浓度的尿酸超过近端肾小管的重吸收能力,滞留在肾小管腔形成结晶,导致肾内梗阻而出现急性肾损伤。

2. 慢性高尿酸血症性肾病 表现为肾间质纤维化。既往认为尿酸盐结晶沉积于肾间质,周围包裹巨噬细胞,从而导致炎症反应和肾间质纤维化。近些年的研究提示有其他的机制参与。

3. 高尿酸尿症 高尿酸尿症者易发生尿酸肾结石,占肾结石的 5%~10%。在酸性尿的情况下,



尿酸容易析出,沉积并形成结石。

【病理】

1. 急性高尿酸血症性肾病一般不需要肾活检。光镜下管腔内尿酸结晶沉积,可阻塞肾小管造成近端肾小管扩张,肾小球结构正常。

2. 慢性高尿酸血症性肾病的典型病理表现是在光镜下见到尿酸盐结晶在肾实质沉积。结晶体周围有白细胞、巨噬细胞浸润及纤维物质包裹。经典的痛风石一般沉积在骨髓交界处及髓质,肾活检不易见到。

【临床表现】

1. 急性高尿酸血症性肾病通常发生在放、化疗后1~2天,常伴溶瘤综合征的特点和低钙血症。尿酸盐结晶导致的肾内梗阻,可引起腰痛、腹痛、少尿甚至无尿。

2. 慢性高尿酸血症性肾病病人通常存在长期的高尿酸血症,常反复发作痛风。肾损害早期表现隐匿,多为尿浓缩功能下降,尿沉渣无有形成分,尿蛋白阴性或微量,病人逐渐出现慢性肾脏病。早期肾小球滤过功能尚正常时,尿酸的排泄分数增加,与其他原因引起肾脏病继发高尿酸血症不同。

3. 尿酸肾结石常见的症状是肾绞痛和血尿,部分病人为体检时发现结石。

【诊断与鉴别诊断】

1. 急性高尿酸血症性肾病 典型病人在肿瘤放、化疗后,出现少尿型急性肾损伤,伴严重的高尿酸血症,可高于 $893\mu\text{mol/L}$,其他急性肾损伤所致的高尿酸血症一般不高于 $714\mu\text{mol/L}$ 。尿液呈酸性,尿沉渣无有形成分,尿蛋白阴性。

2. 慢性高尿酸血症性肾病 典型的痛风病史及逐渐发生肾功能损害、尿常规变化不明显者,可疑慢性高尿酸血症性肾病。对于大多数高尿酸血症合并慢性肾脏病的病人,诊断时要仔细分析,排除慢性肾脏病继发的高尿酸血症。随着研究的深入和诊断技术的进步,一些既往被认为是慢性高尿酸血症性肾病的疾病,发现了其他的致病原因,而高尿酸血症是继发于肾脏病损伤。例如部分病人系由于编码Tamm-Horsfall蛋白等与尿酸代谢相关的基因突变导致的慢性肾小管间质病,尿酸从肾脏排出减少。

鉴别诊断需仔细排除其他原因,如铅中毒。其次要分析是否肾脏损伤在先,仔细询问病史及既往的体检情况将有所帮助;尿酸排泄分数可有助于鉴别,慢性肾脏病引起血尿酸升高,其尿酸排泄分数常下降。

3. 尿酸肾结石 诊断需首先确认存在肾结石,其次确定是否为尿酸结石。尿酸结石X线片上不显影,称阴性结石。

【治疗原则】

1. 急性高尿酸血症性肾病以预防为主,肿瘤放、化疗之前3~5天即可应用别嘌醇。发生高尿酸血症时,仍可使用别嘌醇或尿酸氧化酶以降低血尿酸,严重者可采用血液透析以尽快清除尿酸。此外,可通过水化和适时碱化尿液(尿液pH 7.0)减少尿酸沉积。

2. 慢性高尿酸血症性肾病病人如同时发生痛风,则参照痛风的治疗原则;无症状高尿酸血症,是否需要降尿酸治疗目前仍有争议。综合治疗包括:①控制饮食嘌呤摄入;②抑制尿酸生成的药物主要是黄嘌呤氧化酶抑制剂,包括别嘌醇和非布索坦。别嘌醇主要由肾脏排出体外,常用剂量 300mg/d ,肾功能下降时参照GFR减量,重症药疹是别嘌醇的严重不良反应,HLA-B*5801为其高风险基因,而非布索坦通过肝、肾双通道代谢,常用剂量 $40\sim 80\text{mg/d}$;③促尿酸排泄药物可选用苯溴马隆,应注意该药主要用于尿酸排泄分数明显下降者;④促进尿酸分解的药物,如尿酸氧化酶。

3. 尿酸肾结石的治疗目的是减小已形成结石的体积,防止新结石形成。因此治疗的方向是降低血尿酸水平和提高尿酸在尿中的溶解度。

【预后】

急性高尿酸血症性肾病以预防为主,发生急性高尿酸血症性肾病后及时治疗,预后较好。慢性高尿酸血症性肾损害与高血压、心脑血管病密切相关,如不及时防治可进展至终末期肾脏病。

(赵明辉)



第四章 间质性肾炎



间质性肾炎,又称肾小管间质性肾炎(tubulointerstitial nephritis, TIN)。“肾小管间质”一词实际是指肾间质,但特别强调了肾小管在间质性肾炎中经常会受累。TIN 可以是原发于肾小管间质的(原发性 TIN),也可以继发于原发性肾小球或肾血管疾病(继发性 TIN)。约 15% 的急性肾衰竭的原因为原发性 TIN;25% 终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)是由慢性 TIN 造成的。间质性肾炎是几乎各种进展性肾脏疾病的共同通路,是最常见的肾脏损伤形式。本章节主要讨论原发性 TIN。

第一节 急性间质性肾炎

急性间质性肾炎(acute interstitial nephritis, AIN),又称急性肾小管间质性肾炎(acute tubulointerstitial nephritis, ATIN)。由多种病因引起;急骤起病;以肾间质水肿和炎症细胞浸润为主要病理表现,肾小球及肾血管多无受累或病变较轻;以肾小管功能障碍,可伴或不伴肾小球滤过功能下降为主要临床特点的一组临床病理综合征。

【病因和发病机制】

AIN 病因多种多样,其中药物和感染是最常见原因。

(一) 药物

1. 抗生素 包括:青霉素类及头孢菌素类;大环内酯类如阿奇霉素、红霉素;抗结核药物如利福平、乙胺丁醇、异烟肼;其他种类抗生素如林可霉素、氯霉素、多黏菌素 B、四环素、万古霉素和磺胺类等。

2. 非甾体抗炎药(包括水杨酸类)及解热镇痛药 NSAIDs 如阿司匹林、布洛芬、萘普生、柳氮磺胺吡啶、吲哚美辛,双氯芬酸,美洛昔康等。其他解热镇痛药如氨基比林、安乃近、安曲非宁等。

3. 治疗消化性溃疡病药物 H_2 受体阻断剂如西咪替丁、法莫替丁、雷尼替丁,质子泵抑制剂如奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑等,铋剂等。

4. 利尿剂 呋塞米、氢氯噻嗪、呋达帕胺、氨苯蝶啶。

5. 其他药物 别嘌醇、硫唑嘌呤、青霉胺、丙硫氧嘧啶、环孢素、卡托普利、金制剂、甲基多巴、苯茛二酮、去甲基麻黄素、丙磺舒、磺吡酮、华法林等。

(二) 全身性感染

包括布鲁氏菌病、白喉、军团菌感染、链球菌感染、支原体肺炎、传染性单核细胞增多症、巨细胞病毒病、钩端螺旋体病、梅毒和弓形体虫病等。

(三) 原发肾脏感染

包括肾盂肾炎、肾结核和肾真菌感染等。

(四) 免疫性

包括继发结缔组织病(如系统性红斑狼疮、原发性干燥综合征、坏死性血管炎和 IgG4 相关疾病)和移植肾急性排异病等。

(五) 特发性

免疫机制在启动和维持小管间质病的损害起到重要作用,细胞免疫和体液免疫均参与其中。诱发免疫介导的损伤的抗原可以是内源性的(Tamm-Horsfall 蛋白、Megalin 和肾小管基底膜成分)或外源性的(如药物和化学品),其可为半抗原与肾小管抗原结合,或模拟正常的肾小管或间质抗原,继而诱

发内源或外源性的抗体,经抗原提呈淋巴细胞诱导T细胞活化、分化和增殖,导致延迟性超敏反应和细胞毒性T淋巴细胞损伤。在免疫荧光检查中可见部分病例间质和肾小管基底膜上有免疫球蛋白和补体沉积,在电镜下则为电子致密物,提示系免疫复合物。提示抗肾小管基底膜抗体也参与了本病的发病机制。上述间质组织中的炎症浸润诱导多种致纤维化细胞因子和趋化因子,如转化生长因子- β (TGF- β)、血小板源生长因子-BB(PDGF-BB),上皮生长因子(EGF)和成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)。浸润到间质的成纤维细胞是上皮细胞到间质细胞转变的产物。最终,这一炎症过程导致细胞外间质的增加、间质纤维化和肾小管减少。

【病理表现】

急性间质性肾炎病理主要表现为:肾间质中灶状或弥漫分布的单个核细胞(淋巴及单核细胞)浸润,尤其是皮质部,还可见嗜酸性粒细胞(尤其在药物引起者中)和少量中性粒细胞存在;有时可见肾间质的上皮细胞性肉芽肿。炎症细胞还可侵入小管壁引起小管炎,重症者可有局灶性肾小管坏死,其范围常与肾功能损害程度相关。间质常有水肿,急性期并无纤维化;除少数可有系膜增多外,肾小球及血管常正常。免疫荧光检查多为阴性。

NSAIDs导致的AIN病人肾小球在光镜下无明显改变,电镜下可见肾小球上皮细胞足突融合,与肾小球微小病变病理相似。

军团菌感染、血吸虫、疟原虫及汉坦病毒感染者光镜下可见系膜增生改变,免疫荧光可见IgG、IgM或C3在肾小球系膜区团块样沉积。

【临床表现】

AIN临床表现轻重不一,无特异性。药物相关性AIN,可在用药后2~3周发病。常有发热、皮疹、关节酸痛和腰背痛,但血压多正常、无水肿。20%~50%病人可出现少尿或无尿,伴程度不等的氮质血症,约1/3病人出现严重尿毒症症状、发展为急性肾衰竭,少尿或非少尿型均可见。

辅助检查方面:药物相关者80%病人有外周血嗜酸性粒细胞增高,但历时短暂。95%病人有血尿,少数可为肉眼血尿;部分病人可有无菌性脓尿,少数病人可见嗜酸性粒细胞尿。蛋白尿量常为轻至中等量,一般小于2g,少数NSAIDs或干扰素导致的AIN可伴大量蛋白尿,与肾小球微小病变有关。

肾小管功能损害突出,常见肾性糖尿、小分子蛋白尿,尿 β_2 -MG、NAG等排出增多,尿比重及渗透压降低。可见I型肾小管酸中毒、偶见Fanconi综合征,电解质紊乱。

影像学:双肾大小正常或轻度增大。

系统性疾病导致以间质性肾炎为主要表现时,还可见相应的基础疾病的临床和实验室证据。如系统性红斑狼疮继发AIN,伴随ANA及dsDNA阳性,原发性干燥综合征时抗SSA、SSB抗体阳性,IgG4相关疾病者血清IgG4亚型升高。

【诊断与鉴别诊断】

典型的病例根据用药史,感染史或全身疾病史,结合实验室检查结果诊断。确定诊断则依靠肾活检。

鉴别诊断:造成AKI的AIN主要需与其他可导致急性肾衰竭的病因鉴别,包括急性肾小管坏死(ATN),急进性肾小球肾炎(RPGN)。此外,符合AIN的临床表现者,还需鉴别AIN是否原发于肾间质,或继发于肾小球疾病(表5-4-1)。

【治疗】

1. 去除病因 停用可疑药物;合理应用抗生素治疗感染性AIN。

2. 支持疗法 对症治疗。若为急性肾衰竭,合并高钾血症、肺水肿等肾脏替代治疗指征时,应行血液净化支持。

3. 肾上腺皮质激素 对于非感染性AIN,泼尼松30~40mg/d,肾功能多在用药后1~2周内改善,建议使用4~6周后再缓慢减量。用药6周无效,提示病变已慢性化,继续治疗无进一步收益,可停用类固醇激素。



表 5-4-1 原发性与继发性 AIN

	原发性 AIN	继发性 AIN
尿液检查	尿蛋白<2g/d, RBC 少见	尿蛋白>2g/d, RBC 突出
临床表现	肾小管功能受损突出, 伴贫血或电解质紊乱	肾炎或肾病综合征 肾脏外表现, 特殊抗体
肾脏病理	无明显肾小球和肾血管病变	肾间质病变与肾小球和肾血管病变存在结构上的关联
常见病因	药物、感染、免疫、代谢、理化、遗传	原发性肾小球肾炎: FSGS, IgA 肾病, MPGN 继发性肾小球肾炎: 狼疮肾炎, 糖尿病肾病, 高血压肾损害, 骨髓瘤肾病

第二节 慢性间质性肾炎

慢性间质性肾炎 (chronic interstitial nephritis, CIN) 又称慢性肾小管间质性肾炎 (chronic tubulointerstitial nephritis, CTIN), 与 AIN 类似, 也是由多种病因引起, 以肾小管功能障碍为主要表现的一组疾病或临床综合征。与 AIN 不同之处为, 其病程长, 起病隐匿, 常缓慢进展至慢性肾衰竭, 病理也以慢性病变为主要表现, 肾小管萎缩、肾间质纤维化突出。

【慢性间质性肾炎病因】

常见病因有:

1. 持续性或进行性急性间质性肾炎发展而成。
2. 尿路梗阻包括梗阻性肾病和反流性肾病。
3. 肾毒性物
 - (1) 药物, 如 NSAIDs 及镇痛药、亚硝胺类烷化剂等。
 - (2) 内源性代谢物质: 高尿酸和尿酸盐、高钙血症、低钾血症、草酸盐等。
 - (3) 重金属如铂、铜、铅、锂和汞等。
 - (4) 放射性肾炎。
 - (5) 中草药, 如含马兜铃酸的中药。
4. 慢性肾盂肾炎、肾结核等。
5. 自身免疫性疾病, 如系统性红斑狼疮, 干燥综合征和 IgG4 相关疾病等。
6. 移植肾慢性排异。
7. 合并肿瘤或副蛋白血症如白血病、淋巴瘤、淀粉样变性、华氏巨球蛋白血症、冷球蛋白血症和多发性骨髓瘤等。
8. 囊性肾病如髓质囊肿病和多囊肾等。
9. 特发性。

【病理表现】

主要表现为肾间质纤维化、可有斑片状的慢性炎症细胞为主的间质浸润, 肾小管萎缩。肾小球早期可正常或改变不明显, 晚期则为纤维组织包绕, 进而发生肾小球硬化。

不同病因的慢性间质性肾炎病理表现也不尽相同。如有尿路梗阻的慢性肾盂肾炎时, 双肾大小不一, 表面高低不平, 部分与包膜粘连, 肾盂和肾盏可有不同程度的扩张。止痛剂肾病时典型改变为肾髓质损伤, 肾小管细胞内可见黄褐色脂褐素样色素, 穿过萎缩皮质部的髓放线呈颗粒状肥大, 髓质间质细胞减少、细胞外基质聚集。肾乳头坏死早期表现为肾小管周微血管硬化及片状肾小管坏死, 晚期可见坏死灶并形成钙化灶。钙调蛋白抑制相关肾病表现为血管增生硬化性病变如小动脉壁玻璃样变性、增厚、甚至管腔闭塞, 出现伴随肾小管萎缩、间质纤维化的条带分布的肾小球缺血硬化。慢性尿酸性肾病常可伴肾小动脉硬化及肾小球硬化, 在冷冻或酒精固定标本在偏振光显微镜下可见到肾小

管或肾间质内的尿酸结晶,尤以髓质部为常见。低钾性肾病肾髓质部可见广泛的肾小管严重空泡变性。高钙性肾病可见肾小管钙化及肾间质多发钙化灶。干燥综合征间质损害多呈灶状分布。

【临床表现】

表现为以肾小管功能不全的症状和体征,临床上缓慢隐袭进展。近端肾小管重吸收功能障碍导致肾性糖尿病。远端肾小管浓缩功能受损导致的低比重尿、尿渗透压下降及夜尿增多突出。此后逐渐出现蛋白尿,为肾小管性蛋白尿,蛋白尿很少超过2g/d。常可见无菌性脓尿。合并肾小管酸中毒常见。晚期出现进行性肾小球功能减退,最终出现尿毒症症状。60%~90%病人存在不同程度的贫血,且与肾小球功能受损程度不平行。不同病因的慢性间质性肾炎的临床表现不尽相同,止痛剂肾病可出现肾乳头坏死,临床表现为肾绞痛及肉眼血尿。IgG4 相关肾病可同时合并腹膜后纤维化导致的梗阻性肾病。

【诊断】

CIN 诊断要点包括:①滥用镇痛药史或其他特殊药物、重金属等接触史或慢性肾盂肾炎史,或相应的免疫系统疾病基础;②起病隐袭,多尿、夜尿突出,酸中毒及贫血程度与肾功能不平行;③尿检提示低比重尿,尿比重多低于1.15;尿蛋白定量 $\leq 1.5\text{g}/24\text{h}$,低分子蛋白尿;④尿溶菌酶及尿 β_2 -微球蛋白增多。但其最终确诊主要依靠病理检查,临床疑诊时应尽早进行肾穿刺。

鉴别诊断:高血压及动脉粥样硬化所致的肾损害、不完全梗阻性肾病也以肾小管间质损害为主要特征,主要应从病史、服药史等进行鉴别。

【治疗】

应积极去除致病因素,如停用相关药物,清除感染因素,但由于CIN起病隐匿,发现时多已呈现肾脏纤维化为主的慢性化且不可逆损伤,去除致病因素常已经不能奏效。此时,治疗多以对症支持治疗为主:纠正电解质紊乱和酸碱平衡失调;补充EPO纠正肾性贫血,控制高血压。

(李雪梅)

第五章 尿路感染



尿路感染(urinary tract infection,UTI)简称尿感,是指病原体在尿路中生长、繁殖而引起的感染性疾病。病原体可包括细菌、真菌、支原体、衣原体、病毒等。本章主要叙述由细菌(不包括结核)引起的尿路感染。

尿路感染(简称尿感)的分类:根据感染发生部位可分为上尿路感染和下尿路感染,前者主要为肾盂肾炎,后者主要为膀胱炎;根据病人的基础疾病,可分为复杂性和非复杂性(单纯性)尿路感染。复杂性尿感指病人同时伴有尿路功能性或结构性异常或免疫低下(表5-5-1)。非复杂性尿感主要发生在无泌尿生殖系统异常的女性,多数为膀胱炎,偶然可为急性肾盂肾炎。男性很少发生非复杂性尿感,如发生尿感,应检查是否为复杂性尿感;根据发作频次,分为初发或孤立发作尿感和反复发作性尿感。反复发作性尿感指一年发作至少3次以上或6个月发作2次以上。反复发作可为复发或再感染。复发指病原体一致,多发生于停药2周内。再感染指病原体不同,多发生在停药2周以后;如仅尿病原体检查阳性,但无临床症状称为无症状性菌尿。对于尿感病人,了解感染部位,是否反复发作,是否有复杂感染的危险因素,有无尿感的症状,对治疗及预后判断有重要意义。

表5-5-1 复杂性尿路感染的危险因素

结构性尿路梗阻	结石 先天异常 尿路狭窄 前列腺增大 肿瘤 外源梗阻
功能性梗阻	神经源性膀胱(糖尿病,截瘫等) 膀胱输尿管反流 怀孕
泌尿道介入	放置导尿管 输尿管支架 膀胱镜
先天性疾病	多囊肾 髓质海绵肾 肾钙化
免疫抑制	肾移植等

【病因和发病机制】

(一) 病原微生物

革兰阴性杆菌为尿路感染最常见致病菌,其中以大肠埃希菌最为常见,占非复杂尿路感染的75%~90%,其次为克雷伯杆菌、变形杆菌、柠檬酸杆菌属等。5%~15%的尿路感染由革兰阳性细菌引起,主要是肠球菌和凝固酶阴性的葡萄球菌。大肠埃希菌最常见于无症状性细菌尿、非复杂性尿路感染或首次发生的尿路感染。医院内感染、复杂性或复发性尿感、尿路器械检查后发生的尿感,则多为肠球菌、变形杆菌、克雷伯杆菌和铜绿假单胞菌所致。其中变形杆菌常见于伴有尿路结石者,铜绿假单胞菌多见于尿路器械检查后,金黄色葡萄球菌则常见于血源性尿感。腺病毒可以在儿童和一些年轻人中引起急性出血性膀胱炎,甚至引起流行。此外,结核分枝杆菌、衣原体、真菌等也可导致

尿路感染。近年来,由于抗生素和免疫抑制剂的广泛应用,革兰阳性菌和真菌性尿感增多,耐药甚至耐多药现象呈增加趋势。

(二) 发病机制

1. 感染途径

(1) 上行感染:病原菌经由尿道上行至膀胱,甚至输尿管、肾盂引起的感染称为上行感染,约占尿路感染的95%。正常情况下阴道前庭和尿道口周围定居着少量肠道菌群,但并不致病。某些因素如性生活、尿路梗阻、医源性操作、生殖器感染等可导致上行感染的发生。

(2) 血行感染:指病原菌通过血运到达肾脏和尿路其他部位引起的感染。此种感染途径少见,不

足2%。多发生于患有慢性疾病或接受免疫抑制剂治疗的病人。常见的病原菌有金黄色葡萄球菌、沙门菌属、假单胞菌属和白念珠菌属等。

(3) 直接感染:泌尿系统周围器官、组织发生感染时,病原菌偶可直接侵入到泌尿系统导致感染。

(4) 淋巴道感染:盆腔和下腹部的器官感染时,病原菌可从淋巴道感染泌尿系统,但罕见。

2. 机体防御功能 正常情况下,进入膀胱的细菌很快被清除,是否发生尿路感染除与细菌的数量、毒力有关外,还取决于机体的防御功能。机体的防御机制包括:①排尿的冲刷作用;②尿道和膀胱黏膜的抗菌能力;③尿液中高浓度尿素、高渗透压和低pH等;④前列腺分泌物中含有的抗菌成分;⑤感染出现后,白细胞很快进入膀胱上皮组织和尿液中,起清除细菌的作用;⑥输尿管膀胱连接处的活瓣具有防止尿液、细菌进入输尿管的功能;⑦女性阴道的乳酸杆菌菌群对限制致病病原体的繁殖有重要作用。

3. 易感因素

(1) 尿路梗阻:任何妨碍尿液自由流出的因素,如结石、前列腺增生、狭窄、肿瘤等均可导致尿液积聚,细菌不易被冲洗清除,而在局部大量繁殖引起感染。尿路梗阻合并感染可使肾组织结构快速破坏,因此及时解除梗阻非常重要。

(2) 膀胱输尿管反流:输尿管壁内段及膀胱开口处的黏膜形成阻止尿液从膀胱输尿管口反流至输尿管的屏障,当其功能或结构异常时可使尿液从膀胱逆流到输尿管,甚至肾盂,导致细菌在局部定植,发生感染。

(3) 机体免疫力低下:如长期使用免疫抑制剂、糖尿病、长期卧床、严重的慢性病和艾滋病等。女性糖尿病病人尿路感染、无症状性细菌尿的发病率较无糖尿病者增加2~3倍。

(4) 神经源性膀胱:支配膀胱的神经功能障碍,如脊髓损伤、糖尿病、多发性硬化等疾病,因长时间的尿液潴留和(或)应用导尿管引流尿液导致感染。

(5) 妊娠:2%~8%妊娠妇女可发生尿路感染,与孕期输尿管蠕动功能减弱、暂时性膀胱-输尿管活瓣关闭不全及妊娠后期子宫增大致尿液引流不畅有关。

(6) 性别和性活动:女性尿道较短(约4cm)而宽,距离肛门较近,开口于阴唇下方是女性容易发生尿路感染的重要因素。性生活时可将尿道口周围的细菌挤压入膀胱引起尿路感染。避孕药的主要成分壬苯聚醇可破坏阴道正常微生物环境而增加细菌尿的发生。前列腺增生导致的尿路梗阻是中老年男性尿路感染的一个重要原因。包茎、包皮过长是男性尿路感染的诱发因素。

(7) 医源性因素:导尿或留置导尿管、膀胱镜和输尿管镜检查、逆行性尿路造影等可致尿路黏膜损伤,如将细菌带入泌尿道,易引发尿路感染。据文献报道,即使严格消毒,单次导尿后,尿感发生率为1%~2%,留置导尿管1天感染率约50%,超过3天者,感染发生率可达90%以上。

(8) 泌尿系统结构异常:如肾发育不良、肾盂及输尿管畸形、移植肾、多囊肾等,也是尿路感染的易感因素。

(9) 遗传因素:越来越多的证据表明,宿主的基因影响尿路感染的易感性。反复发作尿感的妇女中,有尿感家族史的显著多于对照组,这类病人由于阴道和尿道黏膜细胞具有特异的、更多数目的受体,结合大肠埃希菌的数量是非反复发作尿感妇女的3倍。另外,编码Toll样受体、IL-8受体等宿主应答基因的突变也与尿路感染反复发作有关。

4. 细菌的致病力 细胞的致病力是决定能否引起尿感、是导致症状性尿感还是无症状性尿感、膀胱炎还是肾盂肾炎的重要因素。并不是所有大肠埃希菌菌株都可引起症状性尿感。能引起侵入性、有症状尿路感染的大肠埃希菌通常表达高水平的表面培养基,后者与尿道上皮细胞上的相应受体结合。病原体附着于膀胱或肾脏后激活机体固有免疫反应,释放细胞因子,如白介素-6和白介素-8,并募集白细胞,导致脓尿以及局部或全身症状。致病性大肠埃希菌还可产生溶血素、铁载体等对人体杀菌作用具有抵抗能力的物质。

【流行病学】

尿路感染是最常见的细菌感染性疾病之一。1~50岁人群中,女性尿路感染发病率明显高于男性。一半以上的女性一生中至少有过一次症状性尿路感染,每年2%~10%的女性患至少一次尿路感染,其中20%~30%病人尿路感染反复发作。成年男性,除非伴有泌尿生殖系统异常等易感因素,



极少发生尿路感染,但65岁以上男性尿路感染发病率明显增加,几乎与女性相近,主要与前列腺肥大或前列腺炎有关。婴儿中,因男性先天性尿路异常发生率高于女性,故尿路感染的发病率高。伴有泌尿生殖系统异常或免疫低下等危险因素的病人,尿路感染的发病率明显增加。如同时有膀胱功能异常、尿流受阻等因素时,尿路感染的危险进一步增加。

【病理解剖】

急性膀胱炎的病理变化主要表现为膀胱黏膜血管扩张、充血、上皮细胞肿胀、黏膜下组织充血、水肿及炎症细胞浸润,重者可有点状或片状出血,甚至黏膜溃疡。

急性肾盂肾炎可单侧或双侧肾脏受累,表现为局限或广泛的肾盂、肾盏黏膜充血、水肿,表面有脓性分泌物,黏膜下可有细小脓肿,于一个或几个肾乳头可见大小不一、尖端指向肾乳头、基底伸向肾皮质的楔形炎症病灶。病灶内可见不同程度的肾小管上皮细胞肿胀、坏死、脱落,肾小管腔中有脓性分泌物。肾间质水肿,内有白细胞浸润和小脓肿形成。炎症剧烈时可有广泛性出血,较大的炎症病灶愈合后局部形成瘢痕。肾小球一般无形态学改变。合并有尿路梗阻者,炎症范围常广泛。

慢性肾盂肾炎双侧肾脏病变常不一致,肾脏体积缩小,表面不光滑,有肾盂、肾盏粘连,变形,肾乳头瘢痕形成,肾小管萎缩及肾间质淋巴-单核细胞浸润等慢性炎症表现。

【临床表现】

(一) 膀胱炎

占尿路感染的60%以上,分为急性单纯性膀胱炎和反复发作性膀胱炎。主要表现为尿频、尿急、尿痛(尿路刺激征)。可有耻骨上方疼痛或压痛,部分病人出现排尿困难。尿液常浑浊,约30%可出现血尿。一般无全身感染症状。致病菌多为大肠埃希菌,占75%以上。

(二) 肾盂肾炎

1. 急性肾盂肾炎 可发生于各年龄段,育龄女性最多见。临床表现与感染程度有关,通常起病较急。

(1) 全身症状:发热、寒战、头痛、全身酸痛、恶心、呕吐等,体温多在38.0℃以上,多为弛张热,也可呈稽留热或间歇热。部分病人出现革兰阴性杆菌菌血症。

(2) 泌尿系统症状:尿频、尿急、尿痛、排尿困难等。部分病人泌尿系统症状不典型或缺如。

(3) 腰痛:腰痛程度不一,多为钝痛或酸痛。体检时可发现肋脊角或输尿管点压痛和(或)肾区叩击痛。

2. 慢性肾盂肾炎 临床表现较为复杂,全身及泌尿系统局部表现可不典型,有时仅表现为无症状性菌尿。半数以上病人可有急性肾盂肾炎病史,后出现程度不同的低热、间歇性尿频、排尿不适、腰部酸痛及肾小管功能受损表现,如夜尿增多、低比重尿等。病情持续可发展为慢性肾衰竭。急性发作时病人症状明显,类似急性肾盂肾炎。

(三) 无症状细菌尿

无症状细菌尿是指病人有真性菌尿,而无尿路感染的症状,可由症状性尿感演变而来或无急性尿路感染病史。20~40岁女性无症状性细菌尿的发病率低于5%,而老年女性及男性发病率为40%~50%。致病菌多为大肠埃希菌,病人可长期无症状,尿常规可无明显异常或白细胞增加,但尿培养有真性菌尿。

(四) 复杂性尿路感染

在伴有泌尿系统结构/功能异常(包括异物),或免疫低下的病人发生的尿路感染。复杂性尿路感染显著增加治疗失败的风险,增加疾病的严重性。病人的临床表现可为多样,从轻度的泌尿系统症状,到膀胱炎、肾盂肾炎,严重者可导致菌血症、败血症。

导管相关性尿路感染:导管相关性尿路感染是指留置导尿管或先前48小时内留置导尿管者发生的感染。导管相关性尿路感染极为常见。导管上生物被膜的形成成为细菌定植和繁殖提供了条件,是其重要的发病机制。全身应用抗生素、膀胱冲洗、局部应用消毒剂等均不能将其清除,最有效的减少导管相关性尿路感染的方式是避免不必要的导尿管留置,并尽早拔出导尿管。

【并发症】

尿路感染如能及时治疗,并发症很少,但伴有糖尿病和(或)存在复杂因素的肾盂肾炎未及时治疗或治疗不当可出现下列并发症。



1. 肾乳头坏死 指肾乳头及其邻近肾髓质缺血性坏死,常发生于伴有糖尿病或尿路梗阻的肾盂肾炎,为其严重并发症。主要表现为寒战、高热、剧烈腰痛或腹痛和血尿等,可同时伴发革兰阴性杆菌败血症和(或)急性肾衰竭。当有坏死组织脱落从尿中排出,阻塞输尿管时可发生肾绞痛。静脉肾盂造影(intravenous pyelography, IVP)可见肾乳头区有特征性“环形征”。宜积极治疗原发病,加强抗生素应用等。

2. 肾周围脓肿 为严重肾盂肾炎直接扩展而致,多有糖尿病、尿路结石等易感因素。致病菌常为革兰阴性杆菌,尤其是大肠埃希菌。除原有症状加剧外,常出现明显的单侧腰痛,且在向健侧弯腰时疼痛加剧。超声波、X线腹部平片、CT、MRI等检查有助于诊断。治疗主要是加强抗感染治疗和(或)局部切开引流。

【实验室和其他检查】

(一) 尿液检查

1. 常规检查 尿液有白细胞尿、血尿、蛋白尿。尿沉渣镜检白细胞 $>5/\text{HP}$ 称为白细胞尿,几乎所有尿路感染都有白细胞尿,对尿路感染诊断意义较大;部分尿感病人有镜下血尿,少数急性膀胱炎病人可出现肉眼血尿;蛋白尿多为阴性至微量。尿中发现白细胞管型提示肾盂肾炎。

2. 白细胞排泄率 准确留取3小时尿液,立即进行尿白细胞计数,所得白细胞数按每小时折算,正常人白细胞计数 $<2\times 10^5/\text{h}$,白细胞计数 $>3\times 10^5/\text{h}$ 为阳性,介于 $(2\sim 3)\times 10^5/\text{h}$ 为可疑。

3. 细菌学检查

(1) 涂片细菌检查:未离心新鲜中段尿沉渣涂片,若平均每个高倍视野下可见1个以上细菌,提示尿路感染。本法设备简单、操作方便,检出率达80%~90%,可初步确定是杆菌或球菌、是革兰阴性还是革兰阳性细菌,对及时选择抗生素有重要参考价值。

(2) 细菌培养:尿细菌培养对诊断尿路感染有重要价值。可采用清洁中段尿、导尿及膀胱穿刺尿做细菌培养。细菌培养菌落数 $\geq 10^5\text{CFU/ml}$ (菌落形成单位/ml),为有意义菌尿。如临床上无尿感症状,则要求做两次中段尿培养,细菌菌落数均 $\geq 10^5/\text{ml}$,且为同一菌种,可诊断为尿路感染;在有典型膀胱炎症状的妇女,中段尿培养大肠埃希菌、腐生葡萄球菌 $\geq 10^2\text{CFU/ml}$,也支持尿路感染。耻骨上膀胱穿刺尿细菌定性培养有细菌生长,即为真性菌尿。

尿细菌定量培养可出现假阳性或假阴性结果。假阳性主要见于:①中段尿收集不规范,标本被污染;②尿标本在室温下存放超过1小时才进行接种;③检验技术错误等。假阴性主要原因为:①近7天内使用过抗生素;②尿液在膀胱内停留时间不足;③收集中段尿时,消毒药混入尿标本内;④饮水过多,尿液被稀释;⑤感染灶排菌呈间歇性等。

4. 硝酸盐还原试验 大肠埃希菌等革兰阴性细菌含硝酸盐还原酶,可使尿中的硝酸盐还原为亚硝酸盐,此法对诊断尿路感染有很高的特异性,但敏感性较差。该试验需要尿中有一定量硝酸盐存在,同时需要尿液在膀胱内有足够的停留时间,否则易出现假阴性。革兰阳性菌不含硝酸还原酶,所以为阴性。该方法可作为尿感的过筛试验。

5. 白细胞酯酶试验 中性粒细胞可产生白细胞酯酶,该试验检测尿中是否存在中性粒细胞,包括已经被破坏的中性粒细胞。

(二) 血液检查

1. 血常规 急性肾盂肾炎时血白细胞计数常升高,中性粒细胞增多,核左移。血沉可增快。

2. 肾功能 慢性肾盂肾炎肾功能受损时可出现肾小球滤过率下降,血肌酐升高等。

(三) 影像学检查

影像学检查如B超、X线腹平片、CT、IVP、排尿期膀胱输尿管反流造影、逆行性肾盂造影等,目的是了解尿路情况,及时发现有无尿路结石、梗阻、反流、畸形等导致尿路感染反复发作的因素。尿路感染急性期不宜做静脉肾盂造影,可做B超检查。对于反复发作的尿路感染或急性尿路感染治疗7~10天无效的女性,应行影像学检查。男性病人无论首发还是复发,在排除前列腺炎和前列腺肥大之后,均应行尿路影像学检查以排除尿路解剖和功能上的异常。

【诊断】

有尿路感染的症状和体征,如尿路刺激征(尿频、尿痛、尿急),耻骨上方疼痛和压痛,发热,腰部



疼痛或叩击痛等,尿细菌培养菌落数均 $\geq 10^5/\text{ml}$,即可诊断尿路感染。如尿培养的菌落数不能达到上述指标,但可满足下列指标一项时,也可帮助诊断:①硝酸盐还原试验和(或)白细胞酯酶阳性;②白细胞尿(脓尿);③未离心新鲜尿液革兰染色发现病原体,且一次尿培养菌落数均 $\geq 10^3/\text{ml}$ 。

对于留置导尿管的病人出现典型的尿路感染症状、体征,且无其他原因可以解释,尿标本细菌培养菌落计数 $>10^3/\text{ml}$ 时,应考虑导管相关性尿路感染的诊断。

1. 尿路感染的定位诊断

(1) 根据临床表现定位:下尿路感染(膀胱炎),常以尿路刺激征为突出表现,一般少有发热、腰痛等。上尿路感染(肾盂肾炎)常有发热、寒战、甚至出现毒血症症状,伴明显腰痛,输尿管点和(或)肋脊点压痛、肾区叩击痛等,伴或不伴尿路刺激征。

(2) 根据实验室检查定位:出现下列情况提示上尿路感染:膀胱冲洗后尿培养阳性;尿沉渣镜检有白细胞管型,并排除间质性肾炎、狼疮肾炎等疾病;肾小管功能不全的表现。

2. 复杂性尿路感染 伴有泌尿道结构/功能异常(包括异物)或免疫功能低下的病人发生尿路感染。对治疗反应差或反复发作的尿感,应检查是否为复杂性尿路感染。

3. 无症状性细菌尿 病人无尿路感染的症状,两次尿细菌培养菌落数均 $\geq 10^5/\text{ml}$,均为同一菌种。

4. 慢性肾盂肾炎的诊断 除反复发作尿路感染病史之外,尚需结合影像学及肾脏功能检查。

(1) 肾外形凹凸不平,且双肾大小不等。

(2) 静脉肾盂造影可见肾盂、肾盏变形,缩窄。

(3) 持续性肾小管功能损害。

具备上述第(1)、(2)条的任何一项再加第(3)条可诊断慢性肾盂肾炎。

【鉴别诊断】

不典型尿路感染要与下列疾病鉴别。

1. 尿道综合征 常见于女性,病人有尿频、尿急、尿痛及排尿不适等尿路刺激症状,但多次检查均无真性细菌尿。部分可能由于逼尿肌与膀胱括约肌功能不协调、妇科或肛周疾病、神经焦虑等引起,也可能是衣原体等非细菌感染造成。

2. 肾结核 本病膀胱刺激症状更为明显,一般抗生素治疗无效,尿沉渣可找到抗酸杆菌,尿培养结核分枝杆菌阳性,而普通细菌培养为阴性。尿结核分枝杆菌 DNA 的 PCR 检测、尿结核菌素 IgG 测定等快速诊断方法已逐渐用于临床,但尚需改进和完善。IVP 可发现肾实质虫蚀样缺损等表现。部分病人伴有肾外结核,抗结核治疗有效,可资鉴别。但要注意肾结核常可能与尿路感染并存,尿路感染经抗生素治疗后,仍残留有尿路感染症状或尿沉渣异常者,应高度注意肾结核的可能性。

3. 慢性肾小球肾炎 慢性肾盂肾炎当出现肾功能减退、高血压时,应与慢性肾小球肾炎相鉴别。后者多为双侧肾脏受累,且肾小球功能受损较肾小管功能受损突出,并常有较明确的蛋白尿、血尿和水肿病史;而前者常有尿路刺激征,细菌学检查阳性,影像学检查可表现为双肾不对称性缩小。

【治疗】

(一) 一般治疗

急性期注意休息,多饮水,勤排尿。尿路感染反复发作者应积极寻找病因,及时去除诱发因素。

(二) 抗感染治疗

用药原则:①根据尿路感染的位置,是否存在复杂尿感的因素选择抗生素的种类、剂量及疗程。②选用致病菌敏感的抗生素。无病原学结果前,一般首选对革兰阴性杆菌有效的抗生素,尤其是首发尿路感染。治疗3天症状无改善,应按药敏结果调整用药。③选择在尿和肾内浓度高的抗生素。④选用肾毒性小,副作用少的抗生素。⑤单一药物治疗失败、严重感染、混合感染、耐药菌株出现时应联合用药。

1. 急性膀胱炎 对女性非复杂性膀胱炎,SMZ-TMP(800mg/160mg,每日2次,疗程3天),呋喃妥因(50mg,每8小时1次,疗程5~7天),磷霉素(3g单剂)被推荐为一线药物。这些药物效果较好,对正常菌群的影响相对小。由于细菌耐药的情况不断出现,且各地区可能有差别,应根据当地细菌的耐药情况选择药物。其他药物,如阿莫西林、头孢菌素类、喹诺酮类也可以选用,疗程一般3~7天。



不推荐喹诺酮类中的莫西沙星,因为该药不能在尿中达到有效浓度。

停药抗生素7天后,需进行尿细菌定量培养。如结果阴性表示急性细菌性膀胱炎已治愈;如仍有真性细菌尿,应继续给予2周抗生素治疗。

2. 肾盂肾炎 首次发生的急性肾盂肾炎的致病菌80%为大肠埃希菌,在留取尿细菌检查标本后应立即开始治疗,首选对革兰阴性杆菌有效的药物。72小时显效者无需换药,否则应按药敏结果更改抗生素。

(1) 病情较轻者:可在门诊口服药物治疗,疗程10~14天。常用药物有喹诺酮类(如氧氟沙星0.2g,2次/日;环丙沙星0.25g,2次/日或左氧氟沙星)、半合成青霉素类(如阿莫西林0.5g,3次/日)、头孢菌素类(如头孢呋辛0.25g,2次/日)等。治疗14天后,通常90%可治愈。如尿菌仍阳性,应参考药敏试验选用有效抗生素继续治疗4~6周。

(2) 严重感染全身中毒症状明显者:需住院治疗,应静脉给药。常用药物,如氨苄西林1.0~2.0g,每4小时一次;头孢噻肟钠2.0g,每8小时一次;头孢曲松钠1.0~2.0g,每12小时一次;左氧氟沙星0.2g,每12小时一次。必要时联合用药。氨基苷类抗生素肾毒性大,应慎用。经过上述治疗若好转,可于热退后继续用药3天再改为口服抗生素,完成2周疗程。治疗72小时无好转,应按药敏试验结果更换抗生素,疗程不少于2周。经此治疗仍有持续发热者,应注意肾盂肾炎并发症,如肾盂积脓、肾周脓肿、感染中毒症等。

慢性肾盂肾炎治疗的关键是积极寻找并去除易感因素。急性发作时治疗同急性肾盂肾炎。

3. 反复发作尿路感染 包括再感染和复发。

(1) 再感染:多数病例有尿路感染症状,治疗方法与首次发作相同。对半年内发生2次以上者,可用长程低剂量抑菌治疗,即每晚临睡前排尿后服用小剂量抗生素1次,如复方磺胺甲噁唑1~2片或呋喃妥因50~100mg或氧氟沙星200mg,每7~10天更换药物一次,连用半年。

(2) 复发:复发且为肾盂肾炎者,特别是复杂性肾盂肾炎,在去除诱发因素(如结石、梗阻、尿路异常等)的基础上,应按药敏试验结果选择强有力的杀菌性抗生素,疗程不少于6周。反复发作者,给予长程低剂量抑菌疗法。

4. 复杂性尿路感染 因基础疾病不同,感染的部位、细菌种类和疾病的严重程度不一样,因此需要个体化对待,同时尽量根据尿培养结果选择用药。如采用经验治疗,48~72小时后应对疗效进行评估,根据尿培养结果调整用药。同时积极治疗基础疾病。

5. 无症状性菌尿 是否治疗目前有争议,一般认为不需治疗,但有下列情况者应予治疗:①妊娠期无症状性菌尿;②学龄前儿童;③出现有症状感染者;④肾移植、尿路梗阻及其他尿路有复杂情况者。根据药敏结果选择有效抗生素,主张短疗程用药。

6. 妊娠期尿路感染 宜选用毒性小的抗菌药物,如阿莫西林、呋喃妥因或头孢菌素类等。孕妇的急性膀胱炎治疗时间一般为3~7天。孕妇急性肾盂肾炎应静脉滴注抗生素治疗,可用半合成广谱青霉素或第三代头孢菌素,疗程为两周。反复发生尿感者,可用呋喃妥因行长程低剂量抑菌治疗。

(三) 疗效评定

1. 治愈 症状消失,尿菌阴性,疗程结束后2周、6周复查尿菌仍阴性。

2. 治疗失败 治疗后尿菌仍阳性,或治疗后尿菌阴性,但2周或6周复查尿菌转为阳性,且为同一种菌株。

【预防】

1. 多饮水、勤排尿,是最有效的预防方法。

2. 注意会阴部清洁。

3. 尽量避免尿路器械的使用,必须应用时严格无菌操作。

4. 如必须留置导尿管,前3天给予抗生素可延迟尿感的发生。

5. 与性生活有关的尿感,应于性交后立即排尿,并口服一次常用量抗生素。

(郝传明)



第六章 肾小管疾病



肾小管疾病是由多种病因引起的以肾脏间质-小管病变为主要表现的临床综合征。受累小管在结构、功能上常有明显改变,通常统称为肾小管间质性肾病。肾小管疾病可分为原发性和继发性。前者多与遗传缺陷有关,后者多继发于系统性疾病,自身免疫性疾病和代谢性疾病,也可由药物、毒物、重金属等对肾脏的损害引起。病变主要侵犯肾小管和肾间质,临床无水肿、高血压,部分病人有口渴、多饮、多尿、夜尿增多,部分病人有不同程度的肾小球滤过率下降、血浆尿素氮和肌酐升高、贫血,无或少量蛋白尿。由于肾小管在调节水电解质平衡中发挥重要作用,肾小管疾病常常表现为酸碱平衡失调和电解质紊乱,其中又以低钾性肾小管疾病为多见。

第一节 肾小管酸中毒

肾小管酸中毒(renal tubular acidosis, RTA)是由于各种病因导致肾脏酸化功能障碍引起的以阴离子间隙(AG)正常的高氯性代谢性酸中毒为特点的临床综合征,可因远端肾小管泌 H^+ 障碍所致,也可因近端肾小管对 HCO_3^- 重吸收障碍所致,或者两者均有。其临床特征为高氯性代谢性酸中毒,水、电解质紊乱,可有低钾血症或高钾血症、低钠血症、低钙血症及多尿、多饮、肾性佝偻病或骨软化症、肾结石等。

1935年Lightwood首先描述了1例儿童RTA病例。1945年Bain报道了首例成人病例。在1946年Albright定义其为“肾小管疾病”,并于1951年将这一综合征命名为肾小管酸中毒(RTA),1958年上海瑞金医院董德长等在国内首次报道RTA,1967年Soriano等提出远端及近端肾小管酸中毒两型,1984年瑞金医院陈庆荣等在国内首次报道了Ⅳ型RTA。

临床上按部位和机制分为4型:远端肾小管酸中毒(Ⅰ型,即distal renal tubular acidosis, dRTA),近端肾小管酸中毒(Ⅱ型,即proximal renal tubular acidosis, pRTA),混合型肾小管酸中毒(Ⅲ型RTA),高血钾型肾小管酸中毒(Ⅳ型RTA)。

一、远端肾小管酸中毒

【病因和发病机制】

此型主要由远端肾小管酸化功能障碍引起。dRTA根据病因分为原发性和继发性:原发性为远端肾小管先天性功能缺陷,常与遗传有关;继发性可见于多种疾病,其中以干燥综合征、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病、肝炎病毒感染和肾盂肾炎较为多见,此外马兜铃酸为代表的肾毒性药物也是引起继发性RTA的重要原因。

远端肾小管的泌氢功能主要是由A型闰细胞完成的。 CO_2 在碳酸酐酶Ⅱ的作用下与 H_2O 结合,生成 H_2CO_3 ,再解离生成 H^+ 和 HCO_3^- 。 H^+ 由 H^+ -ATP酶转运至小管腔, HCO_3^- 由 Cl^-/HCO_3^- 转运体 AE_1 (anion exchanger 1)转运回血液。 H^+ 与磷酸盐和 NH_3 结合;与磷酸氢根(HPO_4^{2-})结合为磷酸二氢根($H_2PO_4^-$);与 NH_3 结合后的 NH_4^+ 被主动重吸收后解离成为 H^+ 和 NH_3 , H^+ 可以作为 H^+ -ATP酶的底物,而 NH_3 可弥散进入管腔。远端肾单位 H^+ 分泌异常可同时导致尿液酸化程度降低, NH_4^+ 分泌减少。在管腔液与管周液间不能产生与维持一个大的氢离子梯度,在酸中毒时尿液不能酸化,尿 $pH > 5.5$,净酸排量下降(图5-6-1)。

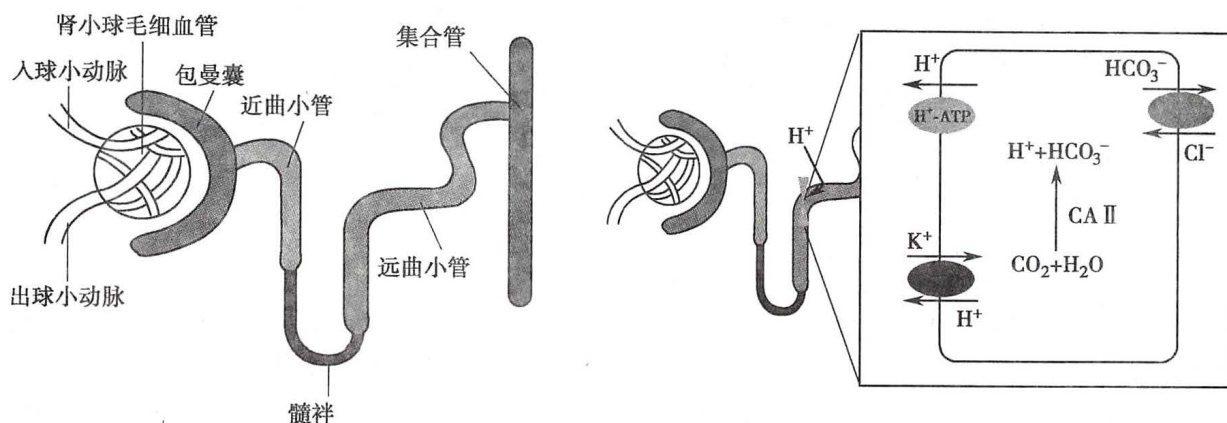


图 5-6-1 I 型 RTA 发病机制

遗传性肾小管酸中毒与相关的基因突变有关。多数表现为常染色体显性遗传,少数亦表现为常染色体隐性遗传,有的基因突变可引起遗传性球形红细胞增多症和感音神经性耳聋。

【临床表现】

1. 一般表现 代谢性酸中毒和血钾降低可以使 dRTA 病人出现多种临床表现。最常见的临床表现包括乏力,夜尿增多,软瘫和多饮多尿。低血钾可致乏力、软瘫,心律失常,严重者可致呼吸困难和呼吸肌麻痹。

2. 肾脏受累表现 dRTA 长期低血钾可导致低钾性肾病,以尿浓缩功能障碍为主要特征,表现为夜尿增多,个别病人可出现肾性尿崩症。dRTA 时肾小管对钙离子重吸收减少,从而出现高尿钙,容易形成肾结石和肾钙化。

3. 骨骼系统表现 酸中毒时肾小管对钙离子重吸收减少,病人出现高尿钙,低血钙,继发甲状旁腺功能亢进,导致高尿磷、低血磷。故 dRTA 病人长期的慢性代谢性酸中毒及钙磷代谢紊乱可以累及骨骼系统。儿童可表现为生长发育迟缓,佝偻病;成人可以表现为骨痛,骨骼畸形,骨软化或骨质疏松。

【实验室检查】

尿常规、血尿同步测电解质、尿酸化功能试验、影像学检查、阴离子间隙计算、氯化铵负荷试验、碳酸氢盐重吸收试验、病因方面的检查。

【诊断】

根据病人病史、临床表现、相关肾小管功能及尿酸化功能检查即可诊断 dRTA,排除其他引起低钾血症的疾病及继发性因素。①AG 正常的高氯性代谢性酸中毒;②可伴有低钾血症(血 $K^+ < 3.5 \text{ mmol/L}$)及高尿钾(当血 $K^+ < 3.5 \text{ mmol/L}$ 时,尿 $K^+ > 25 \text{ mmol/L}$);③即使在严重酸中毒时,尿 pH 也不会低于 5.5(尿 $\text{pH} > 5.5$);④尿总酸(TA)和 NH_4^+ 显著降低(尿 TA $< 10 \text{ mmol/L}$, $\text{NH}_4^+ < 25 \text{ mmol/L}$);⑤动脉血 pH 正常,怀疑有不完全性 dRTA 作氯化铵负荷试验(有肝病时改为氯化钙负荷试验),如血 pH 和二氧化碳结合力明显下降,而尿 $\text{pH} > 5.5$ 为阳性,有助于 dRTA 的诊断。

【治疗】

继发性 dRTA 应首先治疗原发疾病。针对 dRTA 采用以下治疗。

1. 低血钾的治疗 dRTA 多以低血钾为首要表现,因 dRTA 病人多伴有高血氯,口服补钾应使用枸橼酸钾,严重低钾者可静脉补钾。

2. 酸中毒的治疗 推荐使用枸橼酸合剂(含枸橼酸、枸橼酸钾、枸橼酸钠)纠正酸中毒。也可使用口服碳酸氢钠片剂纠正代谢性酸中毒,严重时可静脉滴注碳酸氢钠。

3. 肾结石及骨病的治疗 口服枸橼酸合剂可以增加钙在尿液中的溶解度,从而预防肾结石及肾钙化。使用中性磷酸盐合剂纠正低血磷。对于已发生骨病的病人可以谨慎使用钙剂(如尿钙高应使用柠檬酸钙)及骨化三醇治疗。

二、近端肾小管酸中毒

【病因和发病机制】

pRTA 由近端肾小管重吸收 HCO_3^- 功能障碍导致。可分为原发性和继发性。原发性者为遗传性近端肾小管功能障碍,多为常染色体隐性遗传,与基底侧的 $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$ 协同转运蛋白(NBCE1)的突变相关。继发性见于各种获得性肾小管间质病变,最常见的病因为药物性,如乙酰唑胺、异环磷酰胺、丙戊酸、抗逆转录病毒药物(如阿德福韦、替诺福韦)等,其他病因有:①系统性遗传性疾病如Lowe综合征,糖原累积症,Wilson病,Dent病等;②获得性疾病如重金属中毒,维生素D缺乏,多发性骨髓瘤及淀粉样变等。但继发性pRTA多合并Fanconi综合征,单纯表现为继发性pRTA的少见,常为碳酸酐酶抑制剂所致。

【临床表现】

pRTA 主要表现为高血氯性代谢性酸中毒,与dRTA不同,由于远端小管酸化功能正常,pRTA病人的尿pH可以维持正常,甚至在严重代谢性酸中毒的情况下,尿pH可降至5.5以下。继发性pRTA的病人多数还可合并Fanconi综合征的表现,如肾性糖尿、肾性氨基酸尿等。由于pRTA病人无高尿钙,因此肾结石或者肾钙化的发生率低。

【诊断】

根据病人的临床表现,AG正常的高血氯性代谢性酸中毒,可伴有低血钾,高尿钾,尿中 HCO_3^- 的升高即可诊断pRTA。不完全性pRTA确诊需行碳酸氢盐重吸收试验。病人口服或者静滴碳酸氢钠后尿 HCO_3^- 排泄分数>15%即可诊断。

【治疗】

1. 纠正酸中毒与电解质紊乱 口服碳酸氢钠治疗,必要时可静脉使用碳酸氢钠。可加用小剂量噻嗪类利尿剂增强近端小管 HCO_3^- 的重吸收,但碳酸氢钠与噻嗪类利尿剂合用可能会加重低血钾,因此必须严密监测血钾。

2. 继发性pRTA病人 应首先进行病因治疗。

三、混合性肾小管酸中毒

混合性肾小管酸中毒的特点是同时存在I型和II型RTA。因此其高血氯性代谢性酸中毒明显,尿中同时存在 HCO_3^- 的大量丢失和 NH_4^+ 排出减少。症状较严重。可以由碳酸酐酶II突变导致,为常染色体隐性遗传,除III型RTA外还表现为脑钙化,智力发育障碍和骨质疏松。治疗主要为对症治疗,参照I型和II型RTA。

四、高血钾型肾小管酸中毒

【病因和发病机制】

IV型RTA是由于醛固酮分泌绝对不足或相对减少,导致集合管排出 H^+ 及 K^+ 同时减少从而发生高血钾和高氯性AG正常的代谢性酸中毒。

根据发病机制可分为:①醛固酮绝对不足;②低醛固酮低肾素;③低醛固酮血症;④醛固酮分泌相对不足。

IV型RTA根据病因可分为先天性和继发性。

【临床表现】

IV型RTA主要表现为高血钾高血氯性AG正常的代谢性酸中毒。先天性较少见。继发性者多伴有轻至中度肾功能不全,但酸中毒与高血钾的程度与肾功能损伤程度不成比例。尿 NH_4^+ 减少。

【诊断】

高血钾高血氯性AG正常的代谢性酸中毒,尿 NH_4^+ 减少可诊断为IV型RTA。血清醛固酮水平可



以降低或者正常。

【治疗】

首先停用可能影响醛固酮合成或活性的药物。纠正高血钾和酸中毒。①纠正高血钾:口服阳离子交换树脂,使用袢利尿剂促进排钾;必要时可进行透析治疗。②纠正酸中毒:口服或静脉使用碳酸氢钠纠正酸中毒,但静脉使用时需注意监测病人的血容量状况,可与袢利尿剂合用减轻容量负荷。③对于体内醛固酮缺乏,无高血压及容量负荷过重的病人,可给予皮质激素如氟氢可的松(0.1mg/d)治疗。

第二节 Fanconi 综合征

Fanconi 综合征是遗传性或获得性近端肾小管多功能缺陷的疾病,存在近端肾小管多项转运功能缺陷,包括氨基酸、葡萄糖、钠、钾、钙、磷、碳酸氢钠、尿酸和蛋白质等。

【病因】

可分为原发性与继发性。原发者多为常染色体隐性遗传,可单独与其他先天性遗传性疾病共存。继发性可继发于慢性间质性肾炎、肾髓质囊性病、异常蛋白血症、多发性骨髓瘤、重金属及其他毒物引起的中毒性肾损害等。

【临床表现】

Fanconi 综合征临床表现多种多样,与其原发病及严重程度有关。儿童病人通常为先天性疾病,如胱氨酸病和高酪氨酸血症,肝豆状核变性等代谢性疾病。除了原发性疾病的表现外,还可表现为多饮、多尿、脱水、佝偻病、生长发育迟缓等。老年病人常为获得性疾病,如药物及毒素接触史、异常蛋白血症、多发性骨髓瘤等,临床表现比较隐匿,但尿液和血液检查会有一系列异常。

尿液异常:由于 Fanconi 综合征疾病的特点,使在近端肾小管重吸收的物质随着尿液大量丢失。肾性氨基酸尿是全氨基酸尿,无选择性。高磷酸盐尿是导致佝偻病和骨软化症的主要原因。碳酸氢盐尿可以导致Ⅱ型肾小管酸中毒。此外还可有尿葡萄糖、尿钾、尿钠、尿酸等的升高。可合并少量蛋白尿,为小分子蛋白尿,晚期可导致肾衰竭。

由于大量的溶质和电解质从尿中丢失,血液学检查可发现有代谢性酸中毒、低钾血症、低钠血症、低尿酸血症、低磷血症、低碳酸血症等,并出现相应的症状。

【实验室检查】

尿常规、血、尿同步测电解质、尿糖、尿氨基酸、影像学检查和病因方面的检查。

【诊断】

具备上述典型表现即可诊断,其中肾性糖尿、全氨基酸尿、磷酸盐尿为基本诊断条件。

【治疗】

首先应对原发性疾病进行治疗,如为药物或毒物引起的,需尽快停用药物,停止毒物接触。其次是对症治疗。近端肾小管酸中毒应给予对症治疗(见有关章节)。严重低磷血症需补充中性磷酸盐及骨化三醇。低尿酸血症、氨基酸尿、糖尿等一般需要特殊治疗。

(陈楠)

第七章 肾血管疾病



肾血管疾病是指肾动脉或肾静脉病变而引起的疾病。肾动脉病变包括肾动脉狭窄、栓塞、血栓形成及肾小动脉性硬化症;肾静脉病变主要见于肾静脉血栓形成。

第一节 肾动脉狭窄

【病因及病理生理】

肾动脉狭窄(renal artery stenosis)常由动脉粥样硬化、纤维肌性发育不良、大动脉炎引起。动脉粥样硬化是最常见的病因,约占肾动脉狭窄病例的80%,主要见于老年人,而后两种病因则主要见于青年人,女性居多。动脉粥样硬化可以双侧发生,通常一侧较重,但也可以双侧均严重,狭窄常位于肾动脉开口处或近端1/3处。纤维肌性发育不良狭窄常位于肾动脉中段或其分支处,偶可累及颈动脉、肠系膜动脉等。大动脉炎常累及双侧肾动脉,肾动脉各处均可波及但开口处更重,常伴有全身多处动脉受累。

肾动脉狭窄常引起肾血管性高血压(renal vascular hypertension),这是由于肾缺血刺激肾素分泌,体内肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)活化,外周血管收缩,水、钠潴留而形成。动脉粥样硬化及大动脉炎所致肾动脉狭窄还能引起缺血性肾病(ischemic nephropathy),患侧肾脏缺血导致肾小球硬化、肾小管萎缩及肾间质纤维化。

【临床表现】

肾动脉狭窄由动脉粥样硬化或大动脉炎引起者,常有肾外系统表现,前者可出现脑卒中、冠心病及外周动脉硬化,后者可出现无脉病。

1. 肾血管性高血压 常呈如下特点:血压正常者(特别是年轻女性)出现高血压后即迅速进展;原有高血压的中、老年病人血压近期迅速恶化,舒张压明显升高。重症病人可出现恶性高血压(舒张压超过130mmHg,眼底呈高血压3或4期改变),常需要多种降压药物控制。部分病人出现反复发作急性肺水肿(flash pulmonary edema),此肺水肿能瞬间发生并且迅速消退。如病人应用ACEI或ARB类药物后出现血肌酐升高(超过用药前30%),甚至发生急性肾衰竭,常提示双侧肾动脉狭窄或功能性孤立肾的肾动脉狭窄。这与药物阻断血管紧张素Ⅱ作用,使得出球小动脉扩张、肾小球滤过压迅速下降相关,如及时停用ACEI或ARB类药物可使升高的肌酐恢复至基线水平。此外,约15%的病人因血浆醛固酮增多,可出现低钾血症。单侧肾动脉狭窄所致肾血管性高血压,若长时间不能予以良好控制,还能引起对侧肾损害(高血压肾硬化症)。

2. 缺血性肾脏病 可伴或不伴肾血管性高血压。肾脏病变主要表现为肾功能缓慢进行性减退,由于肾小管对缺血敏感,故其功能减退常在先(出现夜尿增多,尿比重及渗透压降低等远端肾小管浓缩功能障碍表现),而后肾小球功能才受损(肾小球滤过率下降,进而血清肌酐增高)。尿常规改变轻微(轻度蛋白尿,可出现少量红细胞及管型)。后期肾脏体积缩小,两肾大小常不对称(反映两侧肾动脉狭窄程度不等)。

另外,部分肾动脉狭窄病人腹部或腰部可闻及血管杂音(高调、粗糙收缩期或双期杂音)。

【诊断】

诊断肾动脉狭窄主要依靠彩色多普勒超声、螺旋CT血管成像、磁共振血管成像和肾动脉血管造影诊断,尤其肾动脉造影被认为是诊断“金标准”。

1. 超声检查 B型超声能准确测定双肾大小和肾皮质厚度,彩色多普勒超声可观察肾动脉主干及肾内血流变化,从而提供肾动脉狭窄间接信息,对纤维肌性发育不良所致肾动脉狭窄尤其敏感。但是超声检查受医师经验,病人体型、肠胀气等因素影响较大;为有效观察肾动脉分支,需要检查多个体位,耗费时间较长。新型微气泡超声造影剂可增加诊断的准确性,主要通过肝脏代谢,无诱发造影剂肾病的风险。

2. 螺旋CT血管成像 螺旋CT血管成像(CTA)耗时少,能清楚显示肾动脉及肾实质影像,有较高的空间分辨率,并可三维成像,对诊断肾动脉狭窄敏感性及特异性均高,然而CTA显示的肾动脉狭窄程度可能重于实际情况。由于螺旋CT血管造影的碘造影剂对肾脏有一定损害,对存在年龄大、伴有慢性肾脏病等造影剂肾病危险因素病人,应结合临床风险和获益综合考虑。

3. 磁共振血管成像 磁共振血管成像(MRA)从20世纪90年代开始应用于诊断肾动脉狭窄。据报道,造影剂增强MRA对肾动脉主干狭窄的特异性和敏感性均较高,但由于存在运动伪影和低空间分辨率,它对分支狭窄敏感性较低,不适合纤维肌性发育不良的诊断。

4. 肾动脉血管造影 当无创性检查手段无法明确诊断时,需经皮插管做主动脉-肾动脉造影(以免遗漏肾动脉开口处粥样硬化病变)及选择性肾动脉造影,能准确显示肾动脉狭窄部位、范围、程度及侧支循环形成情况,是诊断肾动脉狭窄的“金标准”。这项检查可能出现的并发症包括:穿刺点血肿、感染、造影剂反应、造影剂肾病等。通过在造影前后水化扩容,输注乙酰半胱氨酸或碳酸氢钠,使用低渗性造影剂等措施,可有效降低造影剂肾病的风险。尤其是肾功能不全的病人慎用碘造影剂,可考虑使用二氧化碳或钆造影,但是要警惕含钆磁共振造影剂引起的肾源性系统纤维化。

5. 放射性核素检查 仅做肾核素显像意义不大,阳性率极低。需做卡托普利肾显像试验(服用卡托普利25~50mg,比较服药前后肾显像结果)。肾动脉狭窄侧肾脏GFR的维持主要依靠血管紧张素Ⅱ依赖性的出球小动脉收缩,应用卡托普利后肾动脉狭窄侧肾脏对核素摄入减少,排泄延缓,而提供诊断间接信息。但是由于对双侧肾动脉狭窄或伴有肾功能不全病人的敏感性和特异性差,临床应用有限。

6. 血浆肾素活性检查 表现为肾血管性高血压病人,还应检测外周血浆肾素活性(peripheral plasma renin activity, PRA),并做卡托普利试验(服卡托普利25~50mg,测定服药前及服药1小时后外周血PRA,服药后PRA明显增高为阳性),有条件时还应做双肾肾静脉血PRA检测(分别插管至两侧肾静脉取血化验,两侧PRA差别大反映单侧狭窄)。准确检测PRA不仅能帮助诊断,而且还能在一定程度上帮助预测疗效(PRA增高的单侧肾动脉狭窄病人,血管成形术后降压疗效较好)。但是,PRA受很多因素影响,检测前需停用可能影响肾素水平的降压药,一定程度上限制了其应用。

【治疗】

针对肾动脉狭窄所致肾血管性高血压及缺血性肾病,治疗方法有以下4种:

1. 经皮球囊扩张血管成形术 经皮肾血管成形术(PTRA,用球囊扩张肾动脉)尤适用于纤维肌性发育不良病人。对于无临床症状但血流动力学改变明显的双侧或孤立肾动脉狭窄的病人,或单侧狭窄而肾功能进展性下降的病人,也可考虑行PTRA。但PTRA对于粥样硬化性肾动脉狭窄收效较差。

2. 经皮经腔肾动脉支架植入术 由于动脉粥样硬化及大动脉炎病人在单纯的扩张术后易发生再狭窄使治疗失败,故这些病人扩张术后应放置血管支架,同时需要积极控制基础疾病。

3. 外科手术治疗 外科手术可解除肾动脉的解剖异常,适合伴有血管闭塞或动脉瘤的病人,手术方式包括动脉内膜切除术、旁路搭桥术及自身肾移植术,以使病肾重新获得血供。若病肾已无功能,可考虑肾切除以控制顽固性高血压。

4. 内科药物治疗 药物治疗不能阻止肾动脉狭窄进展,但能帮助控制高血压,改善症状。单侧肾动脉狭窄呈高肾素者,常首选ACEI或ARB,亦可选择钙通道阻滞剂,但必须从小剂量开始,逐渐加量,以免血压下降过快过低。双侧肾动脉狭窄者应慎用ACEI或ARB,可采用 β 受体拮抗剂。为有效控制血压,常需多种降压药物配伍应用。同时应当辅以戒烟、控制体重、适度运动、控制血脂等治疗。

现代强效降压药甚多,药物治疗往往能有效控制肾血管性高血压,而且在病人远期存活率上药物治疗也与 PTR 无差异,所以目前不少学者认为肾血管性高血压应首选药物治疗。如果高血压难以控制,或已导致缺血性肾病的肾动脉狭窄,为防止肾功能损害进展和并发症,适时进行 PTR 并放置血管支架仍为首选,若 PTR 禁忌、PTR 及放置支架失败或有必须纠正的解剖异常,则可考虑外科手术治疗。目前认为当肾脏长轴 $<8\text{cm}$ 或血肌酐 $>265\mu\text{mol/L}$ 或彩色多普勒超声检查显示肾内血流阻力指数 ≥ 8.0 时,肾脏实质病变多已不可逆,血管重建对控制血压和改善肾功能无益。

第二节 肾动脉栓塞和血栓形成

本病较少见,可引起肾缺血及梗死。

【病因】

肾动脉栓塞(renal artery embolism)的栓子主要来源于心脏(如心房颤动或心肌梗死后附壁血栓、换瓣术后血栓、心房黏液瘤等),但也可来源于心脏外(如脂肪栓子、肿瘤栓子等)。

肾动脉血栓(renal artery thrombosis)可在肾动脉病变(如动脉粥样硬化、大动脉炎、动脉瘤、纤维肌性发育不良等)或血液凝固性增高基础上发生,也常见于动脉壁创伤(如钝性外伤、减速性损伤)以及肾动脉造影、经皮肾动脉球囊扩张术等临床操作引起。

【临床表现】

临床上是否出现症状及症状轻重,主要取决于肾动脉阻塞程度及范围,肾动脉小分支阻塞造成肾缺血可无症状,而主干或大分支阻塞却常诱发肾梗死,引起患侧剧烈腰痛、脊肋角叩痛、蛋白尿及尿。约60%的病人因肾缺血引起肾素释放增多而导致高血压。双侧急性肾动脉广泛阻塞时,常致无尿及急性肾损伤。慢性单侧栓塞,由于侧支循环的建立及对侧肾脏的代偿,肾功能可正常;慢性双侧栓塞,则导致肾梗死和肾功能进行性下降。

【诊断】

常用无创伤检查手段,包括放射性核素肾显影、静脉肾盂造影、肾脏超声、CT 血管造影、磁共振血管造影等。放射性核素肾显影检查,若存在节段性肾灌注缺损(分支阻塞)、肾灌注完全缺损(肾动脉主干完全阻塞),则提示本病。最直接、可靠的诊断手段仍为选择性肾动脉造影,造影剂的缺损或折断,可明确血栓和梗死部位,并能同期进行介入治疗。利用数字减影血管成像技术(DSA)可以减少造影剂使用量,提高安全性。如考虑肾动脉栓塞,应应用超声检查心脏内是否存在血栓形成。

【治疗】

肾动脉栓塞或血栓形成应尽早治疗,包括经皮肾动脉插管局部溶栓,全身抗凝,抗血小板聚集(如双嘧达莫、吲哚布芬等)及外科手术取栓等。控制血压、充分补液以及及时肾脏替代治疗等对症治疗亦能改善全身一般症状,为病因治疗创造有利条件。

第三节 小动脉性肾硬化症

此病常见,又称高血压肾硬化症(hypertensive nephrosclerosis),为导致终末期肾病的第2位病因(约占25%)。本病可分为良性小动脉性肾硬化症(benign arteriolar nephrosclerosis)及恶性小动脉性肾硬化症(malignant arteriolar nephrosclerosis)两种。

一、良性小动脉性肾硬化症

【病因】

由长期未控制好的良性高血压引起,高血压持续5~10年即可出现良性小动脉性肾硬化症的病理改变,而后出现临床表现。肾脏仅是高血压的受累器官,而非血压升高的原因。



【病理】

本病主要侵犯肾小球前小动脉,导致入球小动脉玻璃样变,小叶间动脉及弓状动脉肌内膜增厚。如此即造成动脉管腔狭窄,供血减少,继发缺血性肾实质损害,致肾小球硬化、肾小管萎缩及肾间质纤维化。

【临床表现】

肾小管对缺血敏感,故临床首先出现肾小管浓缩功能障碍表现(夜尿多、低比重及低渗透压尿),当肾小球缺血病变发生后,尿常规检查出现轻度异常(轻度蛋白尿,少量红细胞及管型),肾小球功能渐进受损(肌酐清除率下降,血清肌酐增高),并逐渐进展至终末期肾病。与肾损害同时,常伴随高血压眼底病变及心、脑并发症。

【防治】

本病应重在预防,积极治疗高血压是关键。血压一定要控制达标(需降至140/90mmHg以下)才可能预防高血压肾损害发生。良性小动脉性肾硬化症发生后,控制高血压仍然是延缓肾损害进展的关键。如果肾功能已减退,则按慢性肾衰竭处理。

二、恶性小动脉性肾硬化症

【病因】

恶性小动脉性肾硬化症是恶性高血压引起的肾损害。有文献报道63%~90%的恶性高血压病人发生恶性小动脉性肾硬化症。肾脏既是高血压的受累器官,同时肾脏过度分泌肾素也是促进血压进一步增高的原因。

【病理】

本病主要侵犯肾小球前小动脉,但是病变性质及程度与良性小动脉性肾硬化症不同。可见入球小动脉、小叶间动脉及弓状动脉纤维素样坏死,小叶间动脉和弓状动脉内膜增厚(增生的细胞及基质成同心圆排列,使血管切面呈“洋葱皮”样外观),故动脉管腔高度狭窄,乃至闭塞。

本病肾小球有两种病变:一为缺血性病变,与良性小动脉性肾硬化症相似;另一为节段坏死增生性病变(节段性纤维素样坏死、微血栓形成、系膜细胞增生、乃至出现新月体),而此病变不出现在良性小动脉性肾硬化症。恶性高血压的肾实质病变进展十分迅速,很快导致肾小球硬化、肾小管萎缩及肾间质纤维化。

【临床表现】

病人尿检明显异常,出现肉眼或镜下血尿、大量蛋白尿、管型尿及无菌性白细胞尿,肾功能进行性恶化,常于发病数周至数月后出现少尿,进入终末期肾病。眼底检查可出现视盘水肿。同时伴有中枢神经系统受损表现(如头痛、惊厥发作甚至昏迷等)和心脏病变(如充血性心力衰竭)。甚至出现微血管病性溶血性贫血。

【防治】

恶性高血压是内科急症,及时控制严重高血压,防止威胁生命的心、脑、肾并发症发生是救治关键。为有效降低血压,治疗初期常需静脉使用降压药,而后再口服降压药巩固疗效。但是,血压也不宜下降过快、过低,以免影响肾灌注,加重肾缺血。推荐方案是在治疗开始2~3小时,将舒张压降到100~110mmHg,然后继续在12~36小时内将舒张压进一步降至90mmHg。如果恶性小动脉性肾硬化症已发生并已出现肾衰竭,应及时进行透析治疗。部分病人在血压控制后肾血管损害可以得到一定程度的恢复,从而避免维持性透析治疗。

第四节 肾静脉血栓形成

【病因和发病机制】

肾静脉血栓(renal vein thrombosis, RVT)常在下列情况下发生:①血液高凝状态,如肾病综合征、



妊娠、激素治疗、血液浓缩等;②肾静脉受压,血流淤滞,如肿瘤、血肿、主动脉瘤压迫以及腹膜后纤维化等;③肾静脉血管壁受损,如肿瘤侵袭等。临床上以肾病综合征并发 RVT 最常见,据统计 20% ~ 50% 的肾病综合征病人,尤其是膜性肾病病人容易并发 RVT。

【临床表现】

RVT 的临床表现取决于被阻塞静脉大小、血栓形成快慢、血流阻断程度及有无侧支循环形成等,约 3/4 的肾病综合征病人并发的 RVT(尤其在较小分支时)并无临床症状。急性 RVT 的典型临床表现如下:①患侧腰肋痛或腹痛,伴恶心呕吐;②尿检异常,出现镜下或肉眼血尿及蛋白尿(原有蛋白尿增多);③肾功能异常,双侧肾静脉主干大血栓可致急性肾损伤;④病肾增大(影像学检查证实)。慢性 RVT 则起病相对隐匿,可引起肾小管功能异常,呈现肾性糖尿、氨基酸尿、尿液酸化功能障碍等,肾病综合征病人出现尿蛋白水平明显上升。另外,肾静脉血栓常可脱落引起肺栓塞。

【诊断】

确诊 RVT 必须依靠选择性肾静脉造影检查,若发现静脉腔内充盈缺损或静脉分支不显影即可确诊。非创伤性影像检查(如磁共振、CT 及多普勒超声)对发现 RVT 欠敏感,仅对肾静脉主干大血栓诊断有一定帮助。静脉肾盂造影可能发现肾实质水肿、肾盂牵张、输尿管压迹等征象,但诊断特异性不高。

【治疗】

RVT 确诊后应尽早开始抗凝治疗,通常采取静脉肝素抗凝 5 ~ 7 天,然后口服华法林或吲哚布芬维持 1 年,高危者应维持更长。急性 RVT 伴有急性肾损伤的病人,应立即纤溶治疗。肾静脉主干大血栓溶栓无效且反复导致肺栓塞时,可考虑手术取栓。此外,应积极治疗原发病,解除高凝状态,对因容量丢失而导致 RVT 的病人要注意维持水电解质平衡。

(徐 钢)



第八章 遗传性肾病

第一节 常染色体显性遗传性多囊肾病

常染色体显性遗传性多囊肾病(autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)是最常见的遗传性肾脏病,全世界发病率为1/1000~1/400,我国约有1500万病人。其主要病理特征为双肾广泛形成囊肿并进行性生长,最终破坏肾脏的结构和功能,导致终末期肾病(ESRD)。ADPKD为一系统性疾病,除累及肾脏外,还可伴肝脏、胰腺囊肿,颅内动脉瘤、结肠憩室及心脏瓣膜缺陷等肾外表现。

【病因和发病机制】

ADPKD为常染色体显性遗传性疾病,病因主要是由PKD1(85%)和PKD2突变引起,这两个基因分别编码多囊蛋白-1(polycystin-1, PC-1)和多囊蛋白-2(polycystin-2, PC-2)。生理状态下,PC-1和PC-2相互作用,形成多囊蛋白复合体并共同表达在肾小管细胞纤毛上,发挥正常功能,参与调节细胞周期、分裂及凋亡等生物学过程。

ADPKD的发病机制尚未完全阐明。目前认为胚胎期从亲代遗传的PKD1和PKD2基因杂合子突变(生殖突变)不足以发病,在感染、中毒等后天环境因素的“二次打击”下,杂合子正常等位基因也发生突变(体细胞突变)时才引起囊肿发生。此时,多囊蛋白复合体功能障碍将改变肾小管上皮细胞纤毛介导的信号传导,促进囊肿形成,同时肾间质炎症纤维化,血管硬化,最终引起ESRD。

【临床表现】

ADPKD病程长,进展慢,多数病人在30岁以后出现临床症状。该病临床表现多样,主要包括肾脏表现和肾外症状。

1. 肾脏表现 包括结构和功能异常。

肾脏主要结构异常是囊肿形成。初期仅少数小囊肿,随年龄增长,囊肿体积和数目逐渐增加,肾脏体积也逐渐增大。部分病人可在腹部触及肿块(增大的肾脏),质地硬,表面呈结节状,随呼吸移动。

背部或肋腹部疼痛是最常见的早期症状之一。急性疼痛或疼痛突然加剧提示囊肿破裂出血、结石或血块引起的尿路梗阻或合并感染(常伴发热)。慢性疼痛多由增大的肾脏或囊肿牵拉肾包膜、压迫邻近器官所致。

其他肾脏表现还包括高血压、蛋白尿、血尿和感染。高血压较常见,是促进肾功能恶化的主要危险因素。蛋白尿一般<1g/24h,中、大量蛋白尿病人肾功能进展快,需排除合并原发性肾小球病的可能。血尿多为自发性,也见于剧烈运动或创伤后,其发生频率随囊肿的增大而增加,且与肾功能恶化速度呈正相关。泌尿道和囊肿感染是ADPKD病人发热的首要病因,主要表现为膀胱炎、肾盂肾炎、囊肿感染和肾周脓肿,逆行性感染为主要途径。ADPKD进展最终导致肾功能进行性下降至ESRD,并出现贫血等并发症。

2. 肾外表现 可分为囊性和非囊性两种。

囊肿可累及肝脏、胰腺、脾脏、卵巢及蛛网膜等器官。其中肝囊肿最常见,大多数病人无症状,少数可表现为疼痛、囊肿感染和出血。非囊性病变包括心脏瓣膜异常、结肠憩室和颅内动脉瘤等。其中颅内动脉瘤危害最大,发生率随年龄增长而增加,一旦破裂导致蛛网膜下腔出血或颅内出血时可出现剧烈头痛、癫痫发作等,是病人早期死亡的主要原因。

【诊断】

家族史、临床表现、影像学检查及分子遗传学检测是诊断的主要依据。

（一）家族遗传史

约 60% ADPKD 病人有明确家族史,呈现典型的常染色体显性遗传特征,即男女发病率相等,父母一方患病,子代发病概率为 50%。

（二）临床诊断标准

分为主要标准和次要标准

1. 主要标准 ①肾皮、髓质弥漫散布多个液性囊肿;②明确的 ADPKD 家族史。

2. 次要标准 ①多囊肝;②肾功能不全;③腹壁疝;④心脏瓣膜异常;⑤胰腺囊肿;⑥脑动脉瘤;⑦精囊囊肿。

符合两项主要标准及一项次要标准,临床即可确诊。如仅有主要标准的第一项,无多囊肾病家族史,则需要符合三项以上的次要标准,才能确诊。

（三）影像学检查

超声检查敏感性高,无放射性、无创伤,经济、简便,是首选的诊断方法。肾脏体积明显增大,肾内多个大小不等的囊肿与肾实质回声增强是 ADPKD 三个主要表现。CT 和 MRI 分辨率高,特别在囊肿出血或感染时,可提供有价值的信息。MRI 还可通过计算囊肿与正常肾组织截面积比值,敏感地反映疾病进展。

（四）分子诊断

目前广泛用于症状前和产前诊断,以及无明确家族遗传史而与其他囊肿性疾病鉴别困难者。基因测序技术的飞速发展显著提高了 ADPKD 病人基因突变的检出率和诊断效率,推动了产前诊断的临床应用。特别是植入前诊断(PGD)的成功可获得健康胎儿胚胎,对提高出生人口质量意义重大。

【鉴别诊断】

与其他肾脏囊肿性疾病相鉴别。

1. 常染色体隐性多囊肾病(ARPKD) 起病早,多于婴幼儿期发病,合并先天性肝纤维化,导致门静脉高压、胆道发育不全等。可行肝脏超声、肝活检鉴别,突变基因检测可确定诊断。

2. 多囊性肾发育不良 婴儿最常见,双侧病变难以存活。鉴别较易,发育不良的一侧肾脏布满囊肿,无泌尿功能,健侧肾脏可无囊肿。

3. 单纯性肾囊肿 老年人多见,无家族史,肾脏体积正常,典型肾囊肿为单腔,位于皮质,无肝、肾外表现。一般无症状,良性病程。

4. 获得性肾囊肿 见于长期血液透析病人,无家族史,常无临床症状,需警惕囊肿并发恶性肿瘤。

【治疗】

治疗原则为对症处理、预防和治疗并发症、延缓囊肿生长和肾功能进行性恶化速度。进入 ESRD 时,则进行肾脏替代治疗。

（一）一般治疗

限制咖啡因摄入,高血压时低盐饮食,病程晚期推荐低蛋白饮食,根据口渴程度饮水,避免应用肾毒性药物。早期无需改变生活方式或限制体力活动。当囊肿较大时,应避免剧烈的体力活动和腹部受创,以免囊肿破裂出血。

（二）对症治疗

1. 疼痛 急性疼痛针对病因进行治疗。慢性疼痛,程度轻者或一过性疼痛卧床休息并观察,如疼痛持续或较重按止痛阶梯序贯药物治疗,仍不能缓解可考虑囊肿穿刺硬化、囊肿去顶减压术及多囊肾切除术。



2. 出血 多为囊肿出血所致,呈自限性,轻者绝对卧床休息、止痛、多饮水。出血量大、保守疗法效果差可行选择性血管栓塞或出血侧肾脏切除。

3. 高血压 首选 RAAS 阻断剂。血压控制目标值为 130/80mmHg,应根据合并症等情况个体化治疗。顽固性高血压常需联合应用多种降压药,甚至考虑肾囊肿去顶减压术或肾脏切除术。

4. 感染 泌尿道感染选用敏感抗生素治疗,疗程 1~2 周。囊肿感染时应静脉联合应用水溶性和脂溶性抗生素,必要时囊肿引流,一般需要 2 周以上的疗程。

5. 多囊肝 多数不需治疗。肝脏明显增大可引起腹胀、呼吸困难、胃食管反流、门静脉高压等。可根据病情选择肝囊肿穿刺硬化、去顶减压术、肝部分切除术或肝移植术。

6. 颅内动脉瘤 对于有动脉瘤和蛛网膜下腔出血家族史的病人,推荐 MRI 血管造影检查确诊。直径>10mm 的动脉瘤应采取介入或手术治疗。

(三) 肾脏替代治疗

包括血液透析、腹膜透析和肾移植。目前认为 ADPKD 病人腹膜透析与血液透析的并发症和长期存活率无明显差异。移植后肾存活率、并发症与其他肾移植人群相似。

(四) 新型“特异性”药物治疗

近来多项研究显示托伐普坦(精氨酸加压素 V_2 受体拮抗剂)可延缓 ADPKD 病人肾脏体积增大和肾功能恶化,已被多个国家批准临床使用。可根据病人年龄、肾功能及病情进展情况选用,并注意肝功能损伤、脱水、电解质紊乱的并发症。

第二节 Alport 综合征

Alport 综合征(Alport syndrome, AS),又称遗传性肾炎、眼-耳-肾综合征,由编码基底膜 IV 型胶原 $\alpha_{3,6}$ 链基因突变所致,临床主要表现血尿、进行性肾衰竭,伴或不伴感音神经性耳聋、眼病变。

【遗传方式及发病机制】

AS 遗传方式有 3 种:X 伴性遗传 AS(XLAS)、常染色显性遗传 AS(ADAS)和常染色体隐性遗传 AS(ARAS)。XLAS 最为常见,约占 80%,其致病基因为编码 IV 型胶原 α_5 链和 α_6 链基因 *COL4A5* 和 *COL4A6*,而常染色体遗传 AS 则与编码 IV 型胶原 α_3 链和 α_4 链基因 *COL4A3*、*COL4A4* 相关。

【临床表现】

AS 临床表现多样,XLAS 男性、ARAS 病人发病多较早、病情较重,而 XLAS 女性和 ADAS 病人则较晚和较轻。

1. 肾脏表现 血尿是最常见的临床表现,几乎所有 XLAS 男性和 ARAS 病人可见镜下血尿,且多呈持续性,90% 以上的 XLAS 女性和 50%~80% ARAS 病人的杂合子家属可见镜下血尿,30%~70% 病人可伴反复肉眼血尿,往往与感染或劳累有关。蛋白尿在发病初可无或少量,随病程进展可加重,肾病综合征少见。几乎所有 XLAS 男性和 ARAS 病人不可避免进入终末期肾衰竭(ESRD),仅部分 XLAS 女性和 ADAS 病人可出现肾功能受累。

2. 听力改变 主要表现为感音神经性耳聋,常累及 2~8kHz,病变以双侧为主。XLAS 男性、ARAS 病人及少数病情严重的 XLAS 女性可累及其他频率范围,表现为听力进行性下降。XLAS 男性、ARAS 病人伴发耳聋者较 XLAS 女性、ADAS 病人多、出现亦早。

3. 眼病变 前锥形晶状体被认为是具诊断意义的眼病变,见于 60%~70% XLAS 男性、10% XLAS 女性及约 70% 的 ARAS 病人,其他晶状体改变有球形晶状体、后锥形晶状体等。黄斑周围视网膜色素改变是最常见的眼病变,这一改变出现较前锥形晶状体早,因此报道的发生率高于或接近前锥形晶状体。其他改变有角膜内皮大疱、反复角膜溃疡等。

4. 其他 包括平滑肌瘤、肌发育不良、甲状腺疾病、AMME 综合征(AS 伴精神发育迟缓、面中部发育不良及椭圆形红细胞增多症等)等。



【实验室检查】

(一) 肾组织常规病理检查

1. 光镜 无特异性。疾病早期或5岁之前,肾小球和肾血管基本正常,5岁以上病人可出现系膜和毛细血管襻改变,光镜下表现为轻微病变、局灶节段肾小球透明变性和(或)硬化,弥漫系膜增生等。约40%肾组织标本可有间质泡沫细胞,此改变不具诊断意义,但若发现间质泡沫细胞,应注意有无AS可能,尤其临床无肾病综合征表现者。

2. 免疫荧光(IF) 多为阴性,少数标本系膜区、毛细血管壁可有IgA、IgG、IgM、C3、C4等局灶节段或弥漫沉积。

3. 电镜 电镜改变多种多样,典型呈弥漫肾小球基底膜(GBM)厚薄不均、分层、网篮样改变,极少数可见GBM断裂,多数XLAS男性、ARAS病人及少数XLAS女性、ADAS病人表现典型改变,部分儿童、XLAS女性和ADAS病人表现为弥漫GBM变薄。

(二) 皮肤及肾组织IV型胶原不同 α 链间接免疫荧光检测

正常情况下,IV型胶原 α_3 链、 α_4 链在GBM、远端肾小管基底膜(dTBM)沉积,而IV型胶原 α_5 链在GBM、包曼囊(BC)、dTBM、表皮基底膜(EBM)沉积,采用针对 α_3 、 α_4 和 α_5 链的特异性抗体进行免疫荧光检测,在肾组织及皮肤组织相应部位可见连续线样沉积。在XLAS、ARAS病人肾组织和皮肤,IV型胶原 $\alpha_{3,5}$ 链沉积出现异常(表5-8-1),见于约75%的XLAS男性和50%的XLAS女性及部分ARAS病人。IV型胶原不同 α 链间接免疫荧光检测具有重要诊断意义,且有助于AS遗传方式的确定。

表 5-8-1 AS 病人IV型胶原不同 α 链免疫荧光检测结果

	GBM	BC	dTBM	EBM
正常人				
α_3 (IV)链	阳性,连续	/	阳性	/
α_4 (IV)链	阳性,连续	/	阳性	/
α_5 (IV)链	阳性,连续	阳性	阳性	阳性,连续
XLAS 男性				
α_3 (IV)链	阴性	/	阴性	/
α_4 (IV)链	阴性	/	阴性	/
α_5 (IV)链	阴性	阴性	阴性	阴性
XLAS 女性				
α_3 (IV)链	阳性,不连续	/	阳性	/
α_4 (IV)链	阳性,不连续	/	阳性	/
α_5 (IV)链	阳性,不连续	阳性	阳性	阳性,不连续
ARAS				
α_3 (IV)链	阴性	/	阴性	/
α_4 (IV)链	阴性	/	阴性	/
α_5 (IV)链	阴性	阳性	阳性	阳性,连续

【诊断与鉴别诊断】

AS诊断必须结合临床表现、电镜、家系调查、IV型胶原检测结果等综合判断(图5-8-1)。

AS需与薄基底膜肾病、家族性IgA肾病、家族性局灶节段性肾小球硬化等鉴别,GBM超微结构改变和皮肤、肾组织IV型胶原不同 α 链检测以及基因筛查有助于鉴别。

【治疗】

目前为止仍无特效的治疗,激素和免疫抑制剂对AS进程有弊无利。对尚未进入ESRD者,以综合对症治疗为主:①减少蛋白摄入;②控制高血压;③纠正贫血、水电解质酸碱紊乱;④积极查找和去



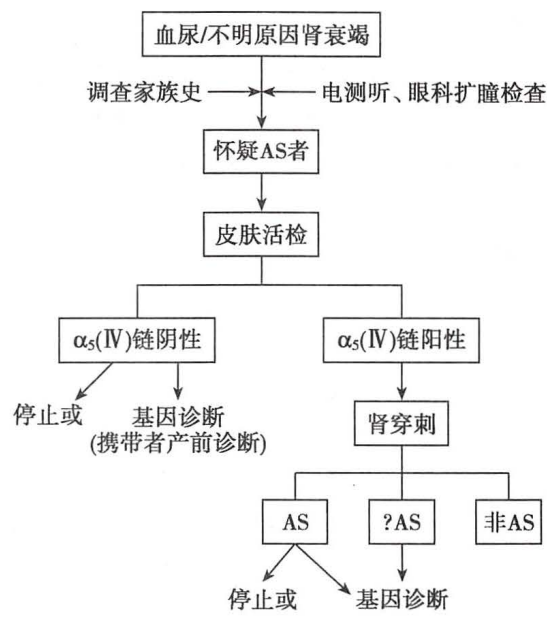


图 5-8-1 疑为 Alport 综合征病人诊断思路

除感染灶;⑤避免肾毒性药物。ESRD 者,依靠透析或移植。移植效果较好,有报道 3% ~ 4% 病人可并发移植后抗 GBM 抗体性肾炎,此类病人再移植效果差。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)、醛固酮抑制剂(螺内酯)可减少蛋白尿、延缓进入肾脏替代治疗。

(陈 楠)



第九章 急性肾损伤



急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是由各种病因引起短时间内肾功能快速减退而导致的临床综合征,表现为肾小球滤过率(GFR)下降,伴有氮质产物如肌酐、尿素氮等潴留,水、电解质和酸碱平衡紊乱,重者出现多系统并发症。AKI 是常见危重病症,涉及临床各科,发病率在综合性医院为 3% ~ 10%,重症监护病房为 30% ~ 60%,危重 AKI 病人死亡率高达 30% ~ 80%,存活病人约 50% 遗留永久性肾功能减退,部分需终身透析,防治形势十分严峻。

AKI 以往称为急性肾衰竭,近年来临床研究证实轻度肾功能急性减退即可导致病人病死率明显增加,故目前趋向将急性肾衰竭改称为急性肾损伤(AKI),期望尽量在病程早期识别,并进行有效干预。

【病因和分类】

AKI 病因众多,根据病因发生的解剖部位可分为肾前性、肾性和肾后性三大类。肾前性 AKI 指各种原因引起肾实质血流灌注减少,导致肾小球滤过减少和 GFR 降低,约占 AKI 的 55%。肾性 AKI 指出现肾实质损伤,以肾缺血和肾毒性药物或毒素导致的急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)最为常见,其他还包括急性间质性肾炎(AIN)、肾小球疾病和肾血管疾病等,约占 AKI 的 40%。肾后性 AKI 系急性尿路梗阻所致,梗阻可发生在从肾盂到尿道的尿路中任何部位,约占 AKI 的 5%。

【发病机制和病理生理】

(一) 肾前性 AKI

肾前性 AKI 由肾脏血流灌注不足所致,见于细胞外液容量减少,或虽细胞外液容量正常,但有效循环容量下降的某些疾病,或某些药物引起的肾小球毛细血管灌注压降低(包括肾前小动脉收缩或肾后小动脉扩张)。常见病因包括:①有效血容量不足,包括大量出血、胃肠道液体丢失、肾脏液体丢失、皮肤黏膜液体丢失和向细胞外液转移等;②心排血量降低,见于心脏疾病、肺动脉高压、肺栓塞、正压机械通气等;③全身血管扩张,多由药物、脓毒血症、肝硬化失代偿期、变态反应等引起;④肾动脉收缩,常由药物、高钙血症、脓毒血症等所致;⑤肾血流自主调节反应受损,多由血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂、非甾体类抗炎药、环孢素和他克莫司等引起。

在肾前性 AKI 早期,肾血流自我调节机制通过调节肾小球出球和入球小动脉血管张力,维持 GFR 和肾血流量,使肾功能维持正常。如果不早期干预,肾实质缺血加重,引起肾小管细胞损伤,进而发展为肾性 AKI。从肾前性氮质血症进展至缺血性肾损伤是一个连续过程,预后主要取决于起始病因严重程度和持续时间,以及随后是否反复出现肾损伤打击。

(二) 肾性 AKI

引起肾性 AKI 的病因众多,可累及肾单位和间质任何部位。以肾缺血和肾毒性物质导致肾小管上皮细胞损伤最为常见,通常称为 ATN,其他还包括急性间质性肾炎、肾小球疾病(包括肾脏微血管疾病)、血管疾病和肾移植排斥反应等五大类。

ATN 常由缺血所致,也可由肾毒性药物引起,常发生在多因素综合作用基础上,如老年、合并糖尿病等。不同病因、不同病理损害类型 ATN 可有不同始动机制和持续发展机制,但均涉及 GFR 下降及肾小管上皮细胞损伤两方面。从肾前性 AKI 进展至缺血性 ATN 一般经历 4 个阶段:起始期、进展期、持续期和恢复期(图 5-9-1)。

1. 起始期(持续数小时至数周) 由于肾血流量下降引起肾小球滤过压下降,上皮细胞坏死脱

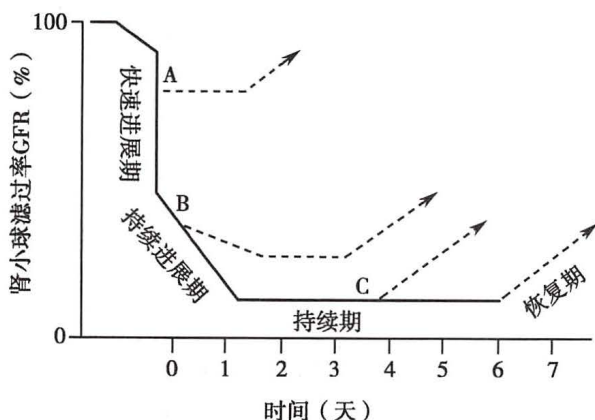


图 5-9-1 急性肾损伤病程演变示意图

流动力学改善但 GFR 持续低下。

4. 恢复期(持续数天至数月) 肾小管上皮细胞逐渐修复、再生,细胞及器官功能逐步恢复,GRF 开始改善。此期如果肾小管上皮细胞功能延迟恢复,溶质和水的重吸收功能相对肾小球滤过功能也延迟恢复,可伴随明显多尿和低钾血症等。

肾毒性 ATN 由各种肾毒性物质引起,包括外源性及内源性毒素,发生机制主要与直接肾小管损伤、肾内血管收缩、肾小管梗阻等有关。外源性肾毒素以药物最为常见,包括某些新型抗生素和抗肿瘤药物,其次为重金属、化学毒物、生物毒素(某些蕈类、鱼胆等)及微生物感染等。内源性肾毒性物质包括肌红蛋白、血红蛋白、骨髓瘤轻链蛋白、尿酸盐、钙、草酸盐等。

AIN 是肾性 AKI 的重要病因,主要分为 4 类。①药物所致:通常由非甾体类抗炎药、青霉素类、头孢菌素类等抗生素和磺胺类药物等引起,发病机制主要为 IV 型变态反应;②感染所致:主要见于细菌或病毒感染等;③系统性疾病:见于系统性红斑狼疮、干燥综合征、冷球蛋白血症及原发性胆汁性肝硬化等;④特发性:原因不明。

血管性疾病导致肾性 AKI 包括肾脏微血管和大血管病变。血栓性血小板减少性紫癜、溶血-尿毒综合征、HELLP 综合征(溶血、肝酶升高、血小板减少)等肾脏微血管疾病均可引起肾小球毛细血管血栓形成和微血管闭塞,最终导致 AKI。肾脏大血管病变如动脉粥样硬化斑块破裂和脱落,导致肾脏微栓塞和胆固醇栓塞,继而引起 AKI。

肾小球肾炎主要见于原发性和继发性新月体肾炎,以及系统性红斑狼疮、IgA 肾病等急性加重。

(三) 肾后性 AKI

双侧尿路梗阻或孤立肾病人单侧尿路梗阻时可发生肾后性 AKI。尿路功能性梗阻主要是指神经源性膀胱等。此外,双侧肾结石、肾乳头坏死、血凝块、膀胱癌等可引起尿路腔内梗阻,而腹膜后纤维化、结肠癌、淋巴瘤等可引起尿路腔外梗阻。尿酸盐、草酸盐、阿昔洛韦、磺胺类、甲氨蝶呤及骨髓瘤轻链蛋白等可在肾小管内形成结晶,导致肾小管梗阻。

【病理】

由于病因和病变程度不同,病理改变可有显著差异。肉眼见肾脏增大、质软,剖面可见髓质呈暗红色,皮质肿胀,因缺血而苍白。典型缺血性 ATN 光镜检查见肾小管上皮细胞片状和灶性坏死,从基膜上脱落,造成肾小管腔管型堵塞。近端小管 S₃ 段坏死最为严重,其次为髓袢升支粗段髓质部分。如基底膜完整性存在,则肾小管上皮细胞可迅速再生,否则肾小管上皮不能完全再生。肾毒性 AKI 形态学变化最明显的部位在近端肾小管曲部和直部,肾小管细胞坏死不如缺血性 ATN 明显。AIN 病理特征是间质炎症细胞浸润,嗜酸性粒细胞浸润是药物所致 AIN 的重要病理学特征。

【临床表现】

AKI 临床表现差异大,与病因和所处临床分期不同有关。明显的症状常出现于肾功能严重减退

落形成管型,导致肾小管液受阻,肾小球滤出液回漏进入间质等原因,导致 GFR 下降。缺血性损伤在近端肾小管的 S₃ 段和髓袢升支粗段髓质部分最为明显。如肾血流量不能及时恢复,细胞损伤进一步加重可引起细胞凋亡和坏死。

2. 进展期(持续数天至数周) 肾内微血管充血明显,伴持续组织缺氧和炎症反应,病变以皮髓交界处最为明显。GFR 进行性下降。

3. 持续期(常持续 1~2 周) GFR 仍保持在低水平(常为 5~10ml/min),尿量常减少,出现尿毒症并发症。但肾小管细胞不断修复、迁移、增殖,以重建细胞和肾小管的完整性。此期全身血

时,常见症状包括乏力、食欲缺乏、恶心、呕吐、尿量减少和尿色加深,容量过多时可出现急性左心衰竭。AKI 首次诊断常基于实验室检查异常,特别是血清肌酐(serum creatinine,Scr)绝对或相对升高,而不是基于临床症状与体征。

以下以 ATN 为例,介绍肾性 AKI 的临床病程。

1. 起始期 此期病人常遭受一些已知或未知 ATN 病因的打击,如低血压、缺血、脓毒症和肾毒素等,但尚未发生明显肾实质损伤。在此阶段如能及时采取有效措施,AKI 常可逆转。但随着肾小管上皮损伤加重,GFR 逐渐下降,进入进展期。

2. 进展期和维持期 一般持续 7~14 天,但也可短至数天或长至 4~6 周。GFR 进行性下降并维持在低水平。部分病人可出现少尿(<400ml/d)和无尿(<100ml/d),但也有些病人尿量在 400~500ml/d 或以上,后者称为非少尿型 AKI,一般认为是病情较轻的表现。但不论尿量是否减少,随着肾功能减退,临床上出现一系列尿毒症表现,主要是尿毒症毒素潴留和水、电解质及酸碱平衡紊乱所致。AKI 全身表现包括消化系统症状,如食欲减退、恶心、呕吐、腹胀、腹泻等,严重者可发生消化道出血;呼吸系统表现主要是容量过多导致的急性肺水肿和感染;循环系统多因尿少和水钠潴留,出现高血压和心力衰竭、肺水肿表现,因毒素滞留、电解质紊乱、贫血和酸中毒引起心律失常及心肌病变;神经系统受累可出现意识障碍、躁动、谵妄、抽搐、昏迷等尿毒症脑病症状;血液系统受累可有出血倾向和贫血。感染是急性肾损伤常见而严重的并发症。在 AKI 同时或疾病发展过程中还可并发多脏器功能障碍综合征,死亡率极高。此外,水、电解质和酸碱平衡紊乱多表现为水过多、代谢性酸中毒、高钾血症、低钠血症、低钙和高磷血症等。

3. 恢复期 GFR 逐渐升高,并恢复正常或接近正常。少尿型病人开始出现尿量增多,继而出现多尿,再逐渐恢复正常。与 GFR 相比,肾小管上皮细胞功能恢复相对延迟,常需数月后才能恢复。部分病人最终遗留不同程度的肾脏结构和功能损伤。

【实验室和辅助检查】

1. 血液检查 可有贫血,早期程度常较轻,如肾功能长时间不恢复,则贫血程度可以较重。另外,某些引起 AKI 的基础疾病本身也可引起贫血,如大出血和严重感染等。Scr 和尿素氮进行性上升,高分解代谢病人上升速度较快,横纹肌溶解引起肌酐上升更快。血清钾浓度升高,血 pH 和碳酸氢根离子浓度降低,血钙降低,血磷升高。

2. 尿液检查 不同病因所致 AKI 的尿检异常相差甚大。肾前性 AKI 时无蛋白尿和血尿,可见少量透明管型。ATN 时可有少量蛋白尿,以小分子蛋白为主;尿沉渣检查可见肾小管上皮细胞、上皮细胞管型和颗粒管型及少许红、白细胞等;因肾小管重吸收功能减退,尿比重降低且较固定,多在 1.015 以下,尿渗透浓度<350mOsm/kg H₂O,尿与血渗透浓度之比<1.1,尿钠含量增高,滤过钠排泄分数(FE_{Na})>1%。FE_{Na}计算公式为:FE_{Na}=(尿钠/血钠)/(尿肌酐/血清肌酐)×100%。注意尿液检查须在输液、使用利尿剂前进行,否则会影响结果。肾小球疾病引起者可出现大量蛋白尿或血尿,且以畸形红细胞为主,FE_{Na}<1%。AIN 时可有少量蛋白尿,且以小分子蛋白为主;血尿较少,为非畸形红细胞;可有轻度白细胞尿,药物所致者可见少量嗜酸细胞,当尿液嗜酸细胞占总白细胞比例>5%时,称为嗜酸细胞尿;可有明显肾小管功能障碍表现,FE_{Na}>1%。肾后性 AKI 尿检异常多不明显,可有轻度蛋白尿、血尿,合并感染时可出现白细胞尿,FE_{Na}<1%。

3. 影像学检查 尿路超声显像检查有助于鉴别尿路梗阻及慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)。如高度怀疑存在梗阻,且与急性肾功能减退有关,可作逆行性肾盂造影。CT 血管造影、MRI 或放射性核素检查对了解血管病变有帮助,明确诊断仍需行肾血管造影,但造影剂可加重肾损伤。

4. 肾活检 肾活检是 AKI 鉴别诊断的重要手段。在排除了肾前性及肾后性病因后,拟诊肾性 AKI 但不能明确病因时,均有肾活检指征。

【诊断】

根据原发病因,肾小球滤过功能急性进行性减退,结合相应临床表现,实验室与影像学检查,一般



不难作出诊断。

按照最新国际 AKI 临床实践指南,符合以下情况之一者即可临床诊断 AKI:① 48 小时内 Scr 升高 $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$ ($\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$);②确认或推测 7 天内 Scr 较基础值升高 $\geq 50\%$;③尿量减少 [$<0.5 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$],持续 ≥ 6 小时]。见表 5-9-1。

表 5-9-1 急性肾损伤的分期标准

分期	血清肌酐标准	尿量标准
1 期	绝对值升高 $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$ ($\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$) 或较基础值相对升高 $\geq 50\%$, 但 <1 倍	$<0.5 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ ($\geq 6\text{h}$, 但 $<12\text{h}$)
2 期	相对升高 ≥ 1 倍, 但 <2 倍	$<0.5 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ ($\geq 12\text{h}$, 但 $<24\text{h}$)
3 期	升高至 $\geq 4.0 \text{ mg/dl}$ ($\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$) 或相对升高 ≥ 2 倍 或开始时肾脏替代治疗 或 <18 岁病人估算肾小球滤过率下降至 $<35 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$	$<0.3 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ ($\geq 24\text{h}$) 或无尿 $\geq 12\text{h}$

需要注意的是,单独用尿量改变作为诊断与分期标准时,必须考虑其他影响尿量的因素,如尿路梗阻、血容量状态、使用利尿剂等。此外,由于 Scr 影响因素众多且敏感性较差,故并非肾损伤最佳标志物。某些反映肾小管上皮细胞损伤的新型生物标志物如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL)、金属蛋白酶组织抑制因子-2 (TIMP-2) 和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (IGFBP7) 等,可能有助于早期诊断及预测 AKI 病人预后,值得深入研究。

【鉴别诊断】

详细询问病史和体格检查有助于寻找 AKI 可能的病因。AKI 诊断和鉴别诊断的步骤包括:①判断病人是否存在肾损伤及其严重程度;②是否存在需要紧急处理的严重并发症;③评估肾损伤发生时间,是否为急性发生及有无基础 CKD;④明确 AKI 病因,应仔细甄别每一种可能的 AKI 病因。先筛查肾前性和肾后性因素,再评估可能的肾性 AKI 病因,确定为肾性 AKI 后,尚应鉴别是肾小管-间质病变抑或肾小球、肾血管病变。系统筛查 AKI 肾前性、肾性、肾后性病因有助于尽早准确诊断,及时采取针对性治疗。注意识别慢性肾功能减退基础上的 AKI。

1. 是否存在肾功能减退 对 AKI 高危病人应主动监测尿量及 Scr,并估算 GFR。既往无 CKD 史及基础 Scr 检测值缺如者,可利用 MDRD 公式获得基础 Scr 估算值。

2. 是否存在需要紧急处理的严重并发症 肾功能减退常继发内环境紊乱,严重者可猝死,需及时识别。部分病人临床表现隐匿,故对于近期末行生化检查的少尿或无尿病人,初诊需常规进行心脏听诊、心电图及血电解质生化检查,快速评估是否存在需要紧急处理的并发症,如严重高钾血症和代谢性酸中毒等。

3. 是否为 AKI 肾功能减退应明确是急性或慢性肾功能减退,CKD 各阶段均可因各种病因出现急性加重,通过详细病史询问、体格检查、相关实验室及影像学检查可资鉴别。提示 AKI 的临床线索包括引起 AKI 的病因,如导致有效血容量不足的各种疾病和血容量不足表现(体位性低血压、低血压等)、肾毒性药物或毒物接触史、泌尿系统梗阻等;肾功能快速减退表现,如短时间内出现进行性加重的尿量减少、胃肠道症状甚至 Scr 进行性升高;由血容量不足所致者可见皮肤干燥、弹性差,脉搏加快,低血压或脉压缩小;由药物所致者可见皮疹;严重肾后性梗阻可见腹部肿块;因尿量减少出现水钠潴留时,可见水肿,甚至肺部湿啰音等;影像学检查提示肾脏大小正常或增大,实验室检查提示无明显贫血、无明显肾性骨病等。

4. 与肾前性少尿鉴别 肾前性氮质血症是 AKI 最常见的原因,应详细询问病程中有无引起容量绝对不足或相对不足的原因。此外,还要注意询问近期有无非甾体类抗炎药、血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂等药物使用史。体检时应注意有无容量不足的常见体征,包括心动过



速、全身性或体位性低血压、黏膜干燥、皮肤弹性差等。肾前性 AKI 时,实验室检查可见血尿素氮/血清肌酐比值常 $>20:1$ (需排除胃肠道出血所致尿素产生增多、消瘦所致肌酐生成减少等),尿沉渣常无异常改变,尿液浓缩伴尿钠下降,肾衰竭指数常 <1 ,尿钠排泄分数(FE_{Na})常 $<1\%$ 。见表 5-9-2。肾衰竭指数计算公式为:肾衰竭指数=尿钠/(尿肌酐/血清肌酐)。肾前性 AKI 病人 FE_{Na} 常 $<1\%$,但服用呋塞米等利尿剂者,受利尿剂利钠作用影响, FE_{Na} 可 $>1\%$ 。此时可改用尿尿素排泄分数(FE_{urea}),计算方法与尿钠排泄分数类似, $FE_{urea}=(\text{尿尿素}/\text{血尿素氮})/(\text{尿肌酐}/\text{血清肌酐})\times 100\%$, $FE_{urea}<35\%$ 提示肾前性 AKI。

表 5-9-2 急性肾损伤时尿液诊断指标

尿液检查	肾前性氮质血症	缺血性急性肾损伤
尿比重	>1.018	<1.012
尿渗透压[$mOsm/(kg\cdot H_2O)$]	>500	<250
尿钠($mmol/L$)	<10	>20
尿肌酐/血清肌酐	>40	<20
血尿素氮(mg/dl)/血清肌酐(mg/dl)	>20	$<10\sim 15$
钠排泄分数	$<1\%$	$>1\%$
肾衰指数	<1	>1
尿沉渣	透明管型	棕色颗粒管型

临床上怀疑肾前性少尿时,可进行被动抬腿试验(passive leg raising, PLR)或补液试验,即输液(5%葡萄糖 200~250ml)并静脉注射利尿剂(呋塞米 40~100mg),如果补足血容量后血压恢复正常,尿量增加,则支持肾前性少尿诊断。低血压时间过长,特别是老年人伴心功能不全时,补液后尿量不增多应怀疑肾前性氮质血症已发展为 ATN。PLR 模拟内源性快速补液,改良半卧位 PLR 病人基础体位为 45° 半卧位,上身放平后,双下肢被动抬高 45° 持续 1 分钟(利用自动床调整体位),病人回心血量增加 250~450ml,PLR 后每搏心输出量增加 $>10\%$ 定义为对容量有反应性。

5. 与肾后性 AKI 鉴别 既往有泌尿系统结石、盆腔脏器肿瘤或手术史病人,突然完全性无尿、间歇性无尿或伴肾绞痛,应警惕肾后性 AKI。膀胱导尿兼有诊断和治疗意义。超声显像等影像学检查可资鉴别。

6. 与肾小球或肾脏微血管疾病鉴别 病人有肾炎综合征或肾病综合征表现,部分病人可有相应肾外表现(光过敏、咯血、免疫学指标异常等),蛋白尿常较严重,血尿及管型尿显著,肾功能减退相对缓慢,常需数周,很少完全无尿。应尽早肾活检病理检查,以明确诊断。

7. 与 AIN 鉴别 主要依据 AIN 病因及临床表现,如药物过敏或感染史、明显肾区疼痛等。药物引起者尚有发热、皮疹、关节疼痛、血嗜酸性粒细胞增多等。本病与 ATN 鉴别有时困难,应尽早肾活检病理检查,以明确诊断。

8. 与双侧急性肾静脉血栓形成和双侧肾动脉栓塞鉴别 急性肾动脉闭塞常见于动脉栓塞、血栓、主动脉夹层分离,偶由血管炎所致。多见于动脉粥样硬化病人接受血管介入治疗或抗凝治疗后,心脏附壁血栓脱落也是引起血栓栓塞常见原因,可导致急性肾梗死。急性肾静脉血栓罕见,常发生于成人肾病综合征、肾细胞癌、肾区外伤或严重脱水的肾病患者,多伴有下腔静脉血栓形成,常出现下腔静脉阻塞综合征、严重腰痛和血尿。肾血管影像学检查有助于确诊。

【治疗】

AKI 并非单一疾病,不同病因、不同类型 AKI,其治疗方法有所不同。总体治疗原则是:尽早识别并纠正可逆病因,及时采取干预措施避免肾脏受到进一步损伤,维持水、电解质和酸碱平衡,适当营养支持,积极防治并发症,适时进行肾脏替代治疗。

1. 早期病因干预治疗 在 AKI 起始期及时干预可最大限度地减轻肾脏损伤,促进肾功能恢复。



强调尽快纠正可逆性病因和肾前性因素,包括扩容、维持血流动力学稳定、改善低蛋白血症、降低后负荷以改善心输出量、停用影响肾灌注药物、调节外周血管阻力至正常范围等。

继发于肾小球肾炎、小血管炎的 AKI 常需应用糖皮质激素和(或)免疫抑制剂治疗。临床上怀疑 AIN 时,需尽快明确并停用可疑药物,确诊为药物所致者,及时给予糖皮质激素治疗,起始剂量为 $1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,总疗程 1~4 个月。

肾后性 AKI 应尽早解除尿路梗阻,如前列腺肥大应通过膀胱留置导尿,肿瘤压迫输尿管可放置输尿管支架或行经皮肾盂造瘘术。

2. 营养支持治疗 可优先通过胃肠道提供营养,酌情限制水分、钠盐和钾盐摄入,不能口服者需静脉营养,营养支持总量与成分应根据临床情况增减。AKI 任何阶段总能量摄入为 $20 \sim 30\text{kcal}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,能量供给包括糖类 $3 \sim 5\text{g}$ (最高 $7\text{g})/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 、脂肪 $0.8 \sim 1.0\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,蛋白质或氨基酸摄入量 $0.8 \sim 1.0\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,高分解代谢、接受肾脏替代疗法(renal replacement therapy, RRT)、连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)者蛋白质或氨基酸摄入量酌情增加。静脉补充脂肪乳剂以中、长链混合液为宜,氨基酸补充则包括必需和非必需氨基酸。危重病病人血糖靶目标应低于 8.3mmol/L (150mg/dl)。

观察每日出入液量和体重变化,每日补液量应为显性失液量加上非显性失液量减去内生水量,每日大致进液量可按前一日尿量加 500ml 计算,肾脏替代治疗时补液量可适当放宽。

3. 并发症治疗 密切随访 Scr、尿素氮和血电解质变化。高钾血症是 AKI 的主要死因之一,当血钾 $>6\text{mmol/L}$ 或心电图有高钾表现或有神经、肌肉症状时需紧急处理。措施包括:①停用一切含钾药物和(或)食物;②对抗钾离子心肌毒性:10% 葡萄糖酸钙稀释后静推;③转移钾至细胞内:葡萄糖与胰岛素合用促进糖原合成,使钾离子向细胞内转移[50% 葡萄糖 $50 \sim 100\text{ml}$ 或 10% 葡萄糖 $250 \sim 500\text{ml}$,加胰岛素 $6 \sim 12\text{U}$ 静脉输注,葡萄糖与胰岛素比值约为 $(4 \sim 6):1$];伴代谢性酸中毒者补充碱剂,既可纠正酸中毒又可促进钾离子向细胞内流(5% NaHCO_3 250ml 静滴);④清除钾:离子交换树脂(口服 $1 \sim 2$ 小时起效,灌肠 $4 \sim 6$ 小时起效,每 50g 降钾树脂使血钾下降 $0.5 \sim 1.0\text{mmol/L}$),利尿剂(多使用袢利尿剂,以增加尿量促进钾离子排泄),急症透析[对内科治疗不能纠正的严重高钾血症(血钾 $>6.5\text{mmol/L}$),应及时给予血液透析治疗]。

及时纠正代谢性酸中毒,可选用 5% 碳酸氢钠 $125 \sim 250\text{ml}$ 静滴。对于严重酸中毒病人,如静脉血 $\text{HCO}_3^- < 12\text{mmol/L}$ 或动脉血 $\text{pH} < 7.15 \sim 7.20$ 时,纠酸的同时紧急透析治疗。

AKI 心力衰竭病人对利尿剂反应较差,对洋地黄制剂疗效也差,且易发生洋地黄中毒。药物治疗多以扩血管为主,减轻心脏前负荷。通过透析超滤脱水,纠正容量过负荷缓解心衰症状最为有效。

感染是 AKI 常见并发症,也是死亡主要原因之一。应尽早使用抗生素。根据细菌培养和药物敏感试验选用对肾脏无毒或低毒药物,并按肌酐清除率调整用药剂量。

4. 肾脏替代治疗 RRT 是 AKI 治疗的重要组成部分,包括腹膜透析、间歇性血液透析和 CRRT 等。目前腹膜透析较少用于重危 AKI 治疗。

AKI 时 RRT 目的包括“肾脏替代”和“肾脏支持”。前者是干预因肾功能严重减退而出现可能危及生命的严重内环境紊乱,主要是纠正严重水、电解质、酸碱失衡和氮质血症。其中紧急透析指征包括:预计内科保守治疗无效的严重代谢性酸中毒(动脉血 $\text{pH} < 7.2$)、高钾血症($\text{K}^+ > 6.5\text{mmol/L}$ 或出现严重心律失常等)、积极利尿治疗无效的严重肺水肿以及严重尿毒症症状如脑病、心包炎、癫痫发作等;“肾脏支持”是支持肾脏维持机体内环境稳定,清除炎症介质、尿毒症毒素等各种致病性物质,防治可引起肾脏进一步损害的因素,减轻肾脏负荷,促进肾功能恢复,并在一定程度上支持其他脏器功能,为原发病和并发症治疗创造条件,如充血性心力衰竭时清除过多体液、肿瘤化疗时清除肿瘤细胞坏死产生的大量代谢产物等。

重症 AKI 倾向于早期开始肾脏替代治疗,RRT 治疗模式的选择以安全、有效、简便、经济为原则。血流动力学严重不稳定或合并急性脑损伤者,CRRT 更具优势。提倡目标导向的肾脏替代治疗,即针



对临床具体情况,首先明确病人治疗需求,确定 RRT 具体治疗目标,根据治疗目标决定 RRT 时机、剂量及模式,并在治疗期间依据疗效进行动态调整,从而实行目标导向的精准肾脏替代治疗。

5. 恢复期治疗 AKI 恢复期早期,威胁生命的并发症依然存在,治疗重点仍为维持水、电解质和酸碱平衡,控制氮质血症,治疗原发病和防止各种并发症。部分 ATN 病人多尿期持续较长,补液量应逐渐减少,以缩短多尿期。AKI 存活病人需按照 CKD 诊治相关要求长期随访治疗。

【预后】

AKI 结局与原有疾病严重性及合并症严重程度有关。肾前性 AKI 如能早期诊断和治疗,肾功能常可恢复至基础水平,死亡率小于 10%;肾后性 AKI 及时(尤其是 2 周内)解除梗阻,肾功能也大多恢复良好。根据肾损伤严重程度不同,肾性 AKI 死亡率在 30% ~ 80%,部分病人 AKI 后肾功能无法恢复,特别是 CKD 基础上发生 AKI,肾功能常无法恢复至基础水平,且加快进入终末期肾病阶段。原发病为肾小球肾炎或血管炎者,受原发病本身病情发展影响,肾功能也不一定完全恢复至基础水平。

【预防】

AKI 发病率及死亡率居高不下,预防极为重要。积极治疗原发病,及时去除 AKI 发病诱因,纠正发病危险因素,是 AKI 预防的关键。AKI 防治应遵循分期处理原则:高危病人即将或已受到 AKI 发病病因打击时,应酌情采取针对性预防措施,包括及时纠正肾前性因素,维持血流动力学稳定等。出血性休克扩容首选补充等张晶体溶液,血管源性休克在扩容同时适当使用缩血管药物,腹腔室隔综合征病人及时纠正腹腔内高压。全面评估高危病人暴露于肾毒性药物或诊断、治疗性操作的必要性,尽量避免使用肾毒性药物。必须使用时,应注意调整剂型、剂量、用法等以降低药物肾毒性,并密切监测肾功能。

(丁小强)



第十章 慢性肾衰竭

慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)是各种慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)持续进展至后期的共同结局。它是以代谢产物潴留、水、电解质及酸碱平衡失调和全身各系统症状为表现的一种临床综合征。

【定义、病因和发病机制】

(一) 定义和分期

1. 慢性肾脏病 各种原因引起的肾脏结构或功能异常 ≥ 3 个月,包括出现肾脏损伤标志(白蛋白尿、尿沉渣异常、肾小管相关病变、组织学检查异常及影像学检查异常)或有肾移植病史,伴或不伴肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降;或不明原因的 GFR 下降($<60\text{ml/min}$) ≥ 3 个月。

目前国际公认的慢性肾脏病分期依据肾脏病预后质量倡议(K/DOQI)制定的指南分为1~5期,见表5-10-1。该分期方法根据 GFR 将 CKD 分为5期。应当指出,单纯 GFR 轻度下降($60 \sim 89\text{ml/min}$)而无肾损害表现者,不能认为存在 CKD;只有当 $\text{GFR} < 60\text{ml/min}$ 时,才可按 CKD 3 期对待。另外,改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)建议对 eGFR_{cre} 处于 $45 \sim 59\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 、无肾损伤标志物的人群进一步以胱抑素 C 为基础估算的 eGFR (eGFR_{cys})来判断是否为 CKD。

表 5-10-1 K/DOQI 对慢性肾脏病的分期及建议

分期	特征	GFR[$\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]	防治目标-措施
1	GFR 正常或升高	≥ 90	CKD 病因诊治,缓解症状; 保护肾功能,延缓 CKD 进展
2	GFR 轻度降低	$60 \sim 89$	评估、延缓 CKD 进展; 降低 CVD(心血管病)风险
3a	GFR 轻到中度降低	$45 \sim 59$	延缓 CKD 进展
3b	GFR 中到重度降低	$30 \sim 44$	评估、治疗并发症
4	GFR 重度降低	$15 \sim 29$	综合治疗;肾脏替代治疗准备
5	终末期肾脏病(ESRD)	<15 或透析	适时肾脏替代治疗

2. 慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF) 是指慢性肾脏病引起的 GFR 下降及与此相关的代谢紊乱和临床症状组成的综合征。CKD 囊括了疾病的整个过程,即 CKD 1 期至 CKD 5 期,部分 CKD 在疾病进展过程中 GFR 可逐渐下降,进展至 CRF。CRF 则代表 CKD 中 GFR 下降至失代偿期的那一部分群体,主要为 CKD 4~5 期。

(二) 患病率与病因

慢性肾脏病的防治已成为世界各国所面临的重要公共卫生问题,近年来慢性肾脏病的患病率有明显上升趋势。流行病学调查数据显示,2011 年美国成人慢性肾脏病患病率已高达 15.1%,ESRD 患病率为 1738/百万人口。据 2012 年的数据表明,我国目前慢性肾脏病患病率为 10.8%。

慢性肾脏病的病因主要包括:糖尿病肾病、高血压肾小动脉硬化、原发性与继发性肾小球肾炎、肾小管间质疾病(慢性间质性肾炎、慢性肾盂肾炎、尿酸性肾病、梗阻性肾病等)、肾血管疾病、遗传性肾病(多囊肾病、遗传性肾炎)等。在发达国家,糖尿病肾病、高血压肾小动脉硬化是慢性肾衰竭的主要病因;在中国等发展中国家,慢性肾衰竭的最常见病因仍是原发性肾小球肾炎,近年来糖尿病肾病导

致的慢性肾衰竭明显增加,有可能将成为导致我国慢性肾衰竭的首要病因。

(三) 慢性肾衰竭进展的危险因素

慢性肾衰竭通常进展缓慢,呈渐进性发展,但在某些诱因下短期内可急剧加重、恶化。因此,临床上一方面需要积极控制渐进性发展的危险因素,延缓病情进展;另一方面需注意短期内是否存在急性加重、恶化的诱因,以消除可逆性诱因,争取肾功能有一定程度的好转。

1. 慢性肾衰竭渐进性发展的危险因素 包括高血糖、高血压、蛋白尿(包括微量白蛋白尿)、低蛋白血症、吸烟等。此外,贫血、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、老年、营养不良、尿毒症毒素(如甲基胍、甲状旁腺激素、酚类)蓄积等,在慢性肾衰竭病程进展中也起一定作用。

2. 慢性肾衰竭急性加重、恶化的危险因素 主要有:①累及肾脏的疾病(原发性或继发性肾小球肾炎、高血压、糖尿病、缺血性肾病等)复发或加重;②有效血容量不足(低血压、脱水、大出血或休克等);③肾脏局部血供急剧减少(如肾动脉狭窄病人应用ACEI、ARB等药物);④严重高血压未能控制;⑤肾毒性药物;⑥泌尿道梗阻;⑦其他:严重感染、高钙血症、肝衰竭、心力衰竭等。在上述因素中,因有效血容量不足或肾脏局部血供急剧减少致残余肾单位低灌注、低滤过状态,是导致肾功能急剧恶化的主要原因之一;肾毒性药物特别是非甾体抗炎药、氨基苷类抗生素、造影剂、含有马兜铃酸的中草药等的不当使用,也是导致肾功能恶化的常见原因。在慢性肾衰竭病程中出现的肾功能急剧恶化,如处理及时得当,可使病情有一定程度的逆转;但如诊治延误,或这种急剧恶化极为严重,则病情呈不可逆性进展。

(四) 慢性肾衰竭的发病机制

慢性肾衰竭进展的机制尚未完全阐明,目前认为进展的机制可能与以下因素有关。

1. 肾单位高灌注、高滤过 研究认为慢性肾衰竭时残余肾单位肾小球出现高灌注和高滤过状态是导致肾小球硬化和残余肾单位功能进一步下降的重要原因。高灌注和高滤过刺激肾小球系膜细胞增殖和基质增加;损伤内皮细胞和增加血小板聚集;导致微动脉瘤形成;引起炎症细胞浸润、系膜细胞凋亡增加等,因而肾小球硬化不断发展,肾单位进行性丧失。

2. 肾单位高代谢 慢性肾衰竭时残余肾单位肾小管高代谢状况,是肾小管萎缩、间质纤维化和肾单位进行性损害的重要原因之一。高代谢引起肾小管氧消耗增加和氧自由基增多,小管内液 Fe^{2+} 的生成和代谢性酸中毒引起补体旁路途径激活和膜攻击复合物(C5b-9)的形成,均可造成肾小管-间质损伤。

3. 肾组织上皮细胞表型转化的作用 在某些生长因子(如 $\text{TGF-}\beta_1$)或炎症因子的诱导下,肾小管上皮细胞、肾小球上皮细胞(如包曼囊上皮细胞或足细胞)、肾间质成纤维细胞等均可转分化为肌成纤维细胞(myofibroblast, MyoF),在肾间质纤维化、局灶节段性或球性肾小球硬化过程中起重要作用。

4. 细胞因子和生长因子促纤维化的作用 慢性肾衰竭肾组织内一些细胞因子和生长因子(如 $\text{TGF-}\beta_1$ 、白细胞介素-1、单个核细胞趋化蛋白-1、血管紧张素II、内皮素-1等)参与了肾小球和肾小管间质的损伤过程,并对细胞外基质(ECM)的产生起重要促进作用。某些降解细胞外基质的蛋白酶如基质金属蛋白酶(MMP)表达下调,金属蛋白酶组织抑制物(TIMP)、纤溶酶原激活抑制物(PAI-I)等表达上调,在肾小球硬化和肾间质纤维化过程中也起重要作用。

5. 其他 在多种慢性肾病动物模型中,均发现肾脏固有细胞凋亡增多与肾小球硬化、小管萎缩、间质纤维化有密切关系,提示细胞凋亡可能在慢性肾衰竭进展中起某种作用。此外,醛固酮增多也参与肾小球硬化和间质纤维化的过程。

(五) 尿毒症症状的发生机制

尿毒症症状及体内各器官系统损害的原因主要有:

1. 肾脏排泄和代谢功能下降,导致水、电解质和酸碱平衡失调,如水、钠潴留,高血压,代谢性酸中毒等。

2. 尿毒症毒素(uremic toxins)的毒性作用 尿毒症毒素是由于功能肾单位减少,不能充分排

泄体内代谢废物或降解某些激素、肽类等而在体内蓄积并引起各种症状和体征的物质。尿毒症毒素可分为小分子物质、中分子物质和大分子物质3类。①小分子物质(分子量 $<500\text{Da}$),包括钾、磷、 H^+ 、氨基酸及氮代谢产物等,以尿素氮最多,其他如胍类(如甲基胍、琥珀胍酸等)、各种胺类、酚类等均可在体内蓄积,引起临床症状。②中分子物质(分子量 $500\sim 5000\text{Da}$),包括多肽类、蛋白质类物质等,它们的蓄积与慢性肾衰竭远期并发症相关,如尿毒症脑病、内分泌紊乱、细胞免疫功能低下等。甲状旁腺激素(PTH)是最常见的中分子物质,可引起肾性骨营养不良、软组织钙化等。③大分子物质(分子量 $>5000\text{Da}$),如核糖核酸酶、 β_2 -微球蛋白、维生素A等也具有某些毒性。此外,晚期糖基化终产物、终末氧化蛋白产物和氨甲酰化蛋白质、氨甲酰化氨基酸等,也是潜在的尿毒症毒素。

3. 肾脏的内分泌功能障碍,如促红细胞生成素(EPO)分泌减少可引起肾性贫血、骨化三醇 $[1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3]$ 产生不足可致肾性骨病。另外,持续炎症状态、营养素(如必需氨基酸、水溶性维生素、微量元素等)的缺乏也可引起或加重尿毒症的症状。

【临床表现与诊断】

(一) 临床表现

在慢性肾脏病和慢性肾衰竭的不同阶段,其临床表现各异。CKD 1~3期病人可以无任何症状,或仅有乏力、腰酸、夜尿增多、食欲减退等轻度不适。进入CKD 3b期以后,上述症状更趋明显。到CKD 5期时,可出现急性左心衰竭、严重高钾血症、消化道出血、中枢神经系统障碍等,甚至有生命危险。

1. 水、电解质代谢紊乱 慢性肾衰竭时常出现各种电解质代谢紊乱和酸碱平衡失调,其中以代谢性酸中毒和水、钠平衡紊乱最为常见。

(1) 代谢性酸中毒:在部分轻至中度慢性肾衰竭($\text{GFR}>25\text{ml/min}$,或 $\text{Scr}<350\mu\text{mol/L}$)病人,由于肾小管分泌氢离子障碍或肾小管 HCO_3^- 的重吸收能力下降,可引起阴离子间隙正常的高氯血症性代谢性酸中毒,即肾小管酸中毒。当 GFR 降低 $<25\text{ml/min}$ (或 $\text{Scr}>350\mu\text{mol/L}$)时,代谢产物如磷酸、硫酸等酸性物质因肾排泄障碍而潴留,可发生高氯血症性(或正氯血症性)高阴离子间隙性代谢性酸中毒,即“尿毒症性酸中毒”。

多数病人能耐受轻度慢性酸中毒,但如动脉血 $\text{HCO}_3^-<15\text{mmol/L}$,则有较明显症状,如食欲缺乏、呕吐、虚弱无力、呼吸深长等,与酸中毒时体内多种酶活性受抑制有关。

(2) 水、钠代谢紊乱:水、钠潴留,导致稀释性低钠血症,可表现为不同程度的皮下水肿和(或)胸腔积液,常伴有血压升高,严重时导致左心衰竭和脑水肿。少数病人由于长期低钠饮食、进食差、呕吐等,可出现低钠血症、低血容量状态,临床上需注意鉴别。

(3) 钾代谢紊乱:当 GFR 降至 $20\sim 25\text{ml/min}$ 或更低时,肾脏排钾能力下降,易出现高钾血症;尤其当钾摄入过多、酸中毒、感染、创伤、溶血、出血、输血等情况发生时,更易出现高钾血症。需要注意的是,某些药物容易引起高钾血症,如ACEI/ARB、保钾利尿剂等,在肾功能不全的病人中应用此类药物时应特别注意。有时由于钾摄入不足、胃肠道丢失过多、应用排钾利尿剂等因素,也可出现低钾血症。

(4) 钙磷代谢紊乱:在慢性肾衰竭早期,血钙、血磷仍能维持在正常范围,通常不引起临床症状,随病情进展,肾脏排磷减少,出现高磷血症、低钙血症。低钙血症主要与钙摄入不足、活性维生素D缺乏、高磷血症、代谢性酸中毒等因素有关。血磷浓度由肠道对磷的吸收及肾的排泄来调节。当肾小球滤过率下降、尿磷排出减少时,血磷浓度逐渐升高。高血磷与血钙结合成磷酸钙沉积于软组织,导致软组织异位钙化,并使血钙降低,抑制近曲小管产生 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ (骨化三醇),刺激甲状旁腺分泌甲状旁腺素(PTH)。低钙血症、高磷血症、活性维生素D缺乏等可引起继发性甲状旁腺功能亢进和肾性骨营养不良。

(5) 镁代谢紊乱:当 $\text{GFR}<20\text{ml/min}$ 时,由于肾脏排镁减少,常有轻度高镁血症。病人可无任何症状,但不宜使用含镁的药物,如含镁的抗酸药、泻药等。低镁血症也偶可出现,与镁摄入不足或过多应用利尿剂有关。

2. 蛋白质、糖类、脂类和维生素代谢紊乱

(1) 蛋白质代谢紊乱:一般表现为蛋白质代谢产物蓄积(氮质血症),也可有白蛋白、必需氨基酸水平下



降等。上述代谢紊乱主要与蛋白质分解增多和(或)合成减少、负氮平衡、肾脏排出障碍等因素有关。

(2) 糖代谢异常:主要表现为糖耐量减低和低血糖症两种情况,前者多见。糖耐量减低主要与胰高血糖素水平升高、胰岛素受体障碍等因素有关,可表现为空腹血糖水平或餐后血糖水平升高,但一般较少出现自觉症状。

(3) 脂代谢紊乱:主要表现为高脂血症,多数表现为轻到中度高三酯血症,少数病人表现为轻度高胆固醇血症,或两者兼有;有些病人血浆极低密度脂蛋白(VLDL)、脂蛋白 a[Lp(a)]水平升高,高密度脂蛋白(HDL)水平降低。

(4) 维生素代谢紊乱:在慢性肾衰竭中也很常见,如血清维生素 A 水平增高、维生素 B₆及叶酸缺乏等,常与饮食摄入不足、某些酶活性下降有关。

3. 心血管系统表现 心血管病变是慢性肾脏病病人的常见并发症和最主要死因。尤其进入终末期肾病阶段,心血管事件及动脉粥样硬化性心血管病的发生比普通人群升高 15~20 倍,死亡率进一步增高(占尿毒症死因的 45%~60%)。

(1) 高血压和左心室肥厚:大部分病人存在不同程度的高血压,多由于水、钠潴留、肾素-血管紧张素增高和(或)某些舒张血管的因子产生不足所致。高血压可引起动脉硬化、左心室肥厚和心力衰竭。贫血以及血液透析动静脉内瘘的使用,会引起心高搏出量状态,加重左心室负荷和左心室肥厚。

(2) 心力衰竭:随着肾功能的不断恶化,心力衰竭患病率明显增加,至尿毒症期可达 65%~70%。其原因多与水、钠潴留,高血压及尿毒症心肌病变有关。发生急性左心衰竭时可出现呼吸困难、不能平卧、肺水肿等症状,但一般无明显发绀。

(3) 尿毒症性心脏病:可能与代谢废物的潴留及贫血等因素有关,部分病人可伴有冠状动脉粥样硬化性心脏病。各种心律失常的出现,与心肌损伤、缺氧、电解质紊乱、尿毒症毒素蓄积等有关。

(4) 心包病变:心包积液在慢性肾衰竭病人中常见,其原因多与尿毒症毒素蓄积、低蛋白血症、心力衰竭等有关,少数情况下也可能与感染、出血等因素有关。轻者可无症状,重者可有心脏压塞、遥远,少数情况下还可有心脏压塞。心包炎可分为尿毒症性和透析相关性;前者已较少见,后者的临床表现与一般心包炎相似,心包积液多为血性。

(5) 血管钙化和动脉粥样硬化:由于高磷血症、钙分布异常和“血管保护性蛋白”(如胎球蛋白 A)缺乏而引起的血管钙化,在慢性肾衰竭心血管病变中起着重要作用。动脉粥样硬化往往进展迅速,血液透析病人的病变程度较非透析病人为重。除冠状动脉外,脑动脉和全身周围动脉亦可发生动脉粥样硬化和钙化。

4. 呼吸系统症状 体液过多或酸中毒时均可出现气短、气促,严重酸中毒可致呼吸深长(Kussmaul 呼吸)。体液过多、心功能不全可引起肺水肿或胸腔积液。由尿毒症毒素诱发的肺泡毛细血管渗透性增加、肺充血,可引起“尿毒症肺水肿”,此时肺部 X 线检查可出现“蝴蝶翼”征。

5. 胃肠道症状 消化系统症状通常是 CKD 最早的表现。主要表现为食欲缺乏、恶心、呕吐、口腔有尿味。消化道出血也较常见,发生率比正常人明显增高,多是由于胃黏膜糜烂或消化性溃疡所致。

6. 血液系统表现 主要为肾性贫血、出血倾向和血栓形成倾向。多数病人均有轻至中度贫血,主要由于肾组织分泌促红细胞生成素(EPO)减少所致,故称为肾性贫血;同时与缺铁、营养不良、红细胞寿命缩短、胃肠道慢性失血、炎症等因素有关。晚期慢性肾衰竭病人有出血倾向,多与血小板功能降低有关,部分病人也可有凝血因子活性降低。有轻度出血倾向者可出现皮下或黏膜出血点、瘀斑,重者则可发生胃肠道出血、脑出血等。血栓形成倾向指透析病人动静脉瘘容易阻塞,可能与抗凝血酶Ⅲ活性下降、纤维溶解不足有关。

7. 神经肌肉系统症状 早期可有疲乏、失眠、注意力不集中,其后会出现性格改变、抑郁、记忆力减退、判断力降低。尿毒症严重时常有反应淡漠、谵妄、惊厥、幻觉、昏迷、精神异常等表现,既“尿毒症脑病”。周围神经病变也很常见,以感觉神经障碍为著,最常见的是肢端袜套样分布的感觉丧失,也可有肢体麻木、烧灼感或疼痛感、深反射迟钝或消失,并可有神经肌肉兴奋性增加(如肌肉震颤、痉挛、不



宁腿综合征),以及肌萎缩、肌无力等。初次透析病人可发生透析失衡综合征,表现为恶心、呕吐、头痛,重者可出现惊厥。

8. 内分泌功能紊乱 主要表现为:①肾脏本身内分泌功能紊乱:如 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 不足、EPO缺乏和肾内肾素-血管紧张素Ⅱ过多;②糖耐量异常和胰岛素抵抗:与骨骼肌及外周器官摄取糖能力下降、酸中毒、肾脏降解小分子物质能力下降有关;③下丘脑-垂体内分泌功能紊乱:催乳素、促黑色素激素、促黄体生成激素、促卵泡激素、促肾上腺皮质激素等水平增高;④外周内分泌腺功能紊乱:大多数病人均有继发性甲旁亢(血PTH升高),部分病人(约1/4)有轻度甲状腺素水平降低;其他如性腺功能减退等,也相当常见。

9. 骨骼病变 慢性肾脏病病人存在钙、磷等矿物质代谢及内分泌功能紊乱[如PTH升高、 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 不足等],导致矿物质异常、骨病、血管钙化等临床综合征,称之为慢性肾脏病-矿物质和骨异常(CKD-mineral and bone disorder, CKD-MBD)。慢性肾衰竭出现的骨矿化和代谢异常称为肾性骨营养不良,包括高转化性骨病、低转化性骨病和混合性骨病,以高转化性骨病最多见。在非透析病人中骨骼X线发现异常者约35%,而出现骨痛、行走不便和自发性骨折相当少见(<10%)。但骨活检约90%可发现异常,故早期诊断要靠骨活检。

(1) 高转化性骨病:主要由于PTH过高引起,破骨细胞过度活跃引起骨盐溶解、骨质重吸收增加,骨胶原基质破坏,而代以纤维组织,形成纤维囊性骨炎,易发生肋骨骨折。X线检查可见骨骼囊样缺损(如指骨、肋骨)及骨质疏松(如脊柱、骨盆、股骨等处)的表现。

(2) 低转化性骨病:主要包括骨软化症和骨再生不良。骨软化症主要由于骨化三醇不足或铝中毒引起骨组织钙化障碍,导致未钙化骨组织过分堆积,成人以脊柱和骨盆表现最早且突出,可有骨骼变形。骨再生不良主要与血PTH浓度相对偏低、某些成骨因子不足而不能维持骨的再生有关;透析病人如长期过量应用活性维生素D、钙剂或透析液钙含量偏高,则可能使血PTH浓度相对偏低。

(3) 混合型骨病:是指以上两种因素均存在,兼有纤维性骨炎和骨软化的组织学特点。

(4) 透析相关性淀粉样变骨病(DRA):只发生于透析多年以后,可能是由于 β_2 -微球蛋白淀粉样变沉积于骨所致,X线片在腕骨和股骨头有囊肿性变,可发生自发性股骨颈骨折。

(二) 诊断

慢性肾衰竭诊断并不困难,主要依据病史、肾功能检查及相关临床表现。但其临床表现复杂,各系统表现均可成为首发症状,因此临床医师应当十分熟悉慢性肾衰竭的病史特点,仔细询问病史和查体,并重视肾功能的检查,以尽早明确诊断,防止误诊。对既往病史不明,或存在近期急性加重诱因的病人,需与急性肾损伤鉴别,是否存在贫血、低钙血症、高磷血症、血PTH升高、肾脏缩小等有助于本病与急性肾损伤鉴别。如有条件,可尽早行肾活检以尽量明确导致慢性肾衰竭的基础肾脏病,积极寻找引起肾功能恶化的可逆因素,延缓慢性肾脏病进展至慢性肾衰竭。

(三) 鉴别诊断

慢性肾衰竭与肾前性氮质血症的鉴别并不困难,在有效血容量补足48~72小时后,肾前性氮质血症病人肾功能即可恢复,而慢性肾衰竭肾功能则难以恢复。

慢性肾衰竭与急性肾损伤的鉴别,多数情况下并不困难,往往根据病人病史即可作出鉴别。在病人病史欠详细时,可借助影像学检查(如B超、CT等)或肾图检查结果进行分析,如双肾明显缩小(糖尿病肾病、肾脏淀粉样变性、多囊肾、双肾多发囊肿等疾病肾脏往往不缩小),或肾图提示慢性病变,则支持慢性肾衰竭的诊断。

但需注意,慢性肾脏病有时可发生急性加重或伴发急性肾损伤。如慢性肾衰竭本身已相对较重,或其病程加重过程未能反映急性肾损伤的演变特点,则称之为“慢性肾衰竭急性加重”(acute progression of CRF)。如果慢性肾衰竭较轻,而急性肾损伤相对突出,且其病程发展符合急性肾损伤演变过程,则可称为“慢性肾衰竭基础上急性肾损伤”(acute on chronic renal failure),其处理原则基本与急性肾损伤相同。



【预防与治疗】

(一) 早期防治对策和措施

早期诊断,积极有效治疗原发疾病,避免和纠正造成肾功能进展、恶化的危险因素,是慢性肾衰竭防治的基础,也是保护肾功能和延缓慢性肾脏病进展的关键。

CKD 的防治是系统性、综合性的,同时也需要个体化对策。对慢性肾脏病病人开展长期随访和管理,有针对性地对病人进行治疗、延缓 CKD 进展。首先要提高对慢性肾脏病的警觉,重视询问病史、查体和肾功能的检查,即使对正常人群,也需每年筛查一次,努力做到早期诊断。同时,对已有的肾脏疾患或可能引起肾损害的疾患(如糖尿病、高血压等)进行及时、有效的治疗,并需每年定期检查尿常规、肾功能等至少 2 次或以上,以早期发现慢性肾脏病。

对诊断为慢性肾脏病的病人,要采取各种措施延缓慢性肾衰竭发生,防止进展至终末期肾病。其基本对策是:①坚持病因治疗:如对高血压、糖尿病肾病、肾小球肾炎等,坚持长期合理治疗。②避免和消除肾功能急剧恶化的危险因素。③阻断或抑制肾单位损害渐进性发展的各种途径,保护健存肾单位。对病人血压、血糖、尿蛋白定量、血肌酐上升幅度、GFR 下降幅度等指标,都应当控制在“理想范围”(表 5-10-2)。

表 5-10-2 CKD-CRF 病人血压、蛋白尿、血糖、HbA1c、GFR 或 Scr 变化的治疗目标

项 目	目 标
血压	
CKD 1~5 期(尿白蛋白/肌酐 $\geq 30\text{mg/g}$)	$<130/80\text{mmHg}$
CKD 1~5 期(尿白蛋白/肌酐 $<30\text{mg/g}$)	$<140/90\text{mmHg}$
血糖(糖尿病病人)	空腹 $5.0 \sim 7.2\text{mmol/L}$,睡前 $6.1 \sim 8.3\text{mmol/L}$
HbA1c(糖尿病病人)	$<7\%$
蛋白尿	$<0.5\text{g/24h}$
GFR 下降速度	$<4\text{ml}/(\text{min} \cdot \text{year})$
Scr 升高速度	$<50\mu\text{mol}/(\text{L} \cdot \text{year})$

1. 及时、有效地控制高血压 24 小时持续、有效地控制高血压,对保护靶器官具有重要作用。目前认为 CKD 病人血压控制目标需在 $130/80\text{mmHg}$ 以下。但需注意降压治疗的个体化,避免因过度降压带来的副作用。

2. ACEI 和 ARB 的应用 ACEI 和 ARB 类药物具有良好降压作用,还有其独特的减少肾小球高滤过、减轻蛋白尿的作用,主要通过扩张出球小动脉实现,同时也有抗氧化、减轻肾小球基底膜损害、减少系膜基质沉积等作用。此外,ACEI 和 ARB 类药物还能减少心肌重塑,降低心血管事件的发生率。但应注意双侧肾动脉狭窄、血肌酐 $>256\mu\text{mol/L}$ 、明显血容量不足的情况下应慎用此类药物。

3. 严格控制血糖 严格控制血糖,使糖尿病病人空腹血糖控制在 $5.0 \sim 7.2\text{mmol/L}$ (睡前 $6.1 \sim 8.3\text{mmol/L}$),糖化血红蛋白(HbA1c) $<7\%$,可延缓慢性肾脏病进展。

4. 控制蛋白尿 尽可能将蛋白尿控制在 $<0.5\text{g/24h}$,或明显减轻微量白蛋白尿,均可改善疾病长期预后,包括延缓病程进展和提高生存率。

5. 其他 积极纠正贫血、应用他汀类药物、戒烟等,可能对肾功能有一定保护作用。

(二) 营养治疗

限制蛋白饮食是治疗的重要环节,能够减少含氮代谢产物生成,减轻症状及相关并发症,甚至可能延缓病情进展。CKD 1~2 期病人,无论是否有糖尿病,推荐蛋白摄入量 $0.8 \sim 1\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。从 CKD 3 期起至没有进行透析治疗的病人,推荐蛋白摄入量 $0.6 \sim 0.8\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。血液透析及腹膜透析病人蛋白质摄入量为 $1.0 \sim 1.2\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。在低蛋白饮食中,约 50% 的蛋白质应为高生物价蛋白,如蛋、瘦肉、鱼、牛奶等。如有条件,在低蛋白饮食 $0.6\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的基础上,可同时补充适量 $0.075 \sim 0.12\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ α -酮酸制剂。

无论应用何种饮食治疗方案,都必须摄入足量热量,一般为 $125.6 \sim 146.5 \text{ kJ}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ [$30 \sim 35 \text{ kcal}/(\text{kg} \cdot \text{d})$],此外还需注意补充维生素及叶酸等营养素以及控制钾、磷等的摄入。磷摄入量一般应 $<800 \text{ mg}/\text{d}$ 。

(三) 慢性肾衰竭及其并发症的药物治疗

1. 纠正酸中毒和水、电解质紊乱

(1) 纠正代谢性中毒:主要为口服碳酸氢钠,轻者 $1.5 \sim 3.0 \text{ g}/\text{d}$ 即可;中、重度病人 $3 \sim 15 \text{ g}/\text{d}$,必要时可静脉输入。可将纠正酸中毒所需碳酸氢钠总量分 $3 \sim 6$ 次给予,在 $48 \sim 72$ 小时或更长时间内基本纠正酸中毒。对有明显心力衰竭的病人,要防止碳酸氢钠输入量过多,输入速度宜慢,以免心脏负荷加重。

(2) 水、钠紊乱的防治:为防止出现水、钠潴留需适当限制钠摄入量,指南推荐钠摄入量不应超过 $6 \sim 8 \text{ g}/\text{d}$ 。有明显水肿、高血压者,钠摄入量限制在 $2 \sim 3 \text{ g}/\text{d}$ (氯化钠摄入量 $5 \sim 7 \text{ g}/\text{d}$),个别严重病例可限制为 $1 \sim 2 \text{ g}/\text{d}$ (氯化钠 $2.5 \sim 5 \text{ g}/\text{d}$)。也可根据需要应用袢利尿剂(呋塞米、布美他尼等,呋塞米每次 $20 \sim 200 \text{ mg}$, $2 \sim 3$ 次/天);噻嗪类利尿剂及潴钾利尿剂对中、重度 CRF 病人避免应用,因此时疗效甚差,并可致血钾、尿酸升高及药物蓄积。对严重肺水肿、急性左心衰竭者,常需及时给予血液透析或连续性肾脏替代治疗(CRRT),以免延误治疗时机。

对轻、中度低钠血症,一般不必积极处理,而应分析其不同原因,只对真性缺钠者谨慎补充钠盐。对严重缺钠的低钠血症者,也应有步骤地逐渐纠正低钠状态。对“失钠性肾炎”病人,因其肾脏失钠较多,故需要积极补钠,但这种情况比较少见。

(3) 高钾血症的防治:首先应积极预防高钾血症的发生。CKD3 期以上的病人应适当限制钾摄入。当 $\text{GFR} < 10 \text{ ml}/\text{min}$ 或血清钾水平 $> 5.5 \text{ mmol}/\text{L}$ 时,则应更严格地限制钾摄入。确诊高钾血症的病人处理见本篇第九章。

2. 高血压的治疗 对高血压进行及时、合理的治疗,不仅是为了控制高血压的症状,也是为了保护心、肾、脑等靶器官。一般非透析病人应控制血压 $130/80 \text{ mmHg}$ 以下,维持透析病人血压不超过 $140/90 \text{ mmHg}$ 。ACEI、ARB、钙通道阻滞剂(CCB)、袢利尿剂、 β 受体拮抗剂、血管扩张剂等均可应用,以 ACEI、ARB、CCB 应用较为广泛。有研究分析显示 ACEI 及 ARB 均可显著降低病人肾衰竭的发生率,ACEI 还可以降低病人全因死亡率。ACEI 及 ARB 有使血钾升高及一过性血肌酐升高的可能,在使用过程中,应注意观察血钾和血肌酐水平的变化,在肾功能重度受损的人群中尤其应慎用。鉴于上述潜在风险,国际指南目前尚不推荐将 ACEI 和 ARB 联合使用。

3. 贫血的治疗 如排除失血、造血原料缺乏等因素,透析病人若血红蛋白(Hb) $< 100 \text{ g}/\text{L}$ 可考虑开始应用重组人促红细胞生成素(rHuEPO)治疗,避免 Hb 下降至 $90 \text{ g}/\text{L}$ 以下;非透析病人若 Hb $< 100 \text{ g}/\text{L}$,建议基于 Hb 下降率、评估相关风险后,个体化决定是否开始使用 rHuEPO 治疗。一般开始用量为每周 $80 \sim 120 \text{ U}/\text{kg}$,分 $2 \sim 3$ 次(或每次 $2000 \sim 3000 \text{ U}$,每周 $2 \sim 3$ 次),皮下或静脉注射,并根据病人 Hb 水平、Hb 升高速率等调整剂量;以皮下注射更为理想,既可达到较好疗效,又可节约用量的 $1/4 \sim 1/3$ 。对非透析病人,目前趋向于小剂量 rHuEPO 疗法($2000 \sim 3000 \text{ U}$,每周 $1 \sim 2$ 次),疗效佳,副作用小。Hb 上升至 $110 \sim 120 \text{ g}/\text{L}$ 即达标,不建议维持 Hb $> 130 \text{ g}/\text{L}$ 。在维持达标的前提下,每个月调整用量 1 次,适当减少 rHuEPO 用量。个别透析病人对 rHuEPO 低反应,应当首先分析影响 rHuEPO 疗效的原因,有针对性地调整治疗方案。新型缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 roxadustat 是一种口服纠正贫血的药物,为肾性贫血病人提供了新的剂型选择。

缺铁是影响 rHuEPO 疗效的重要原因。根据铁贮备、利用等指标评估,可分为绝对缺铁与功能性缺铁两大类。在应用 rHuEPO 时,应同时监测血清铁蛋白(SF)、转铁蛋白饱和度(TSAT),重视补充铁剂。口服铁剂有琥珀酸亚铁、硫酸亚铁等,但部分透析病人口服铁剂吸收较差,常需经静脉途径补充铁,常用为蔗糖铁。最新研究也指出,CKD3-5 期的非透析病人也可能需要静脉途径补充铁剂。

除非存在需要快速纠正贫血的并发症(如急性出血、急性冠脉综合征等),慢性肾衰竭贫血病人



通常不建议输注红细胞治疗。因其不仅存在输血相关风险,而且可导致致敏状态而影响肾移植疗效。

4. 低钙血症、高磷血症和肾性骨营养不良的治疗 对明显低钙血症病人,可口服 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ (骨化三醇), $0.25\mu\text{g}/\text{d}$,连服2~4周;如血钙和症状无改善,可将用量增加至 $0.5\mu\text{g}/\text{d}$;血钙纠正后,非透析病人不推荐常规使用骨化三醇。凡口服骨化三醇的病人,治疗中均需要监测血钙、磷、PTH浓度,使维持性透析病人血iPTH保持在 $150\sim 300\text{pg}/\text{ml}$ 。对于iPTH明显升高($>500\text{pg}/\text{ml}$)时,如无高磷高钙,可考虑行骨化三醇冲击治疗;新型拟钙剂西那卡塞对于继发性甲状旁腺功能亢进有较好的治疗作用,可用于合并高磷高钙的病人;iPTH极度升高($>1000\text{pg}/\text{ml}$)时需警惕甲状旁腺腺瘤的发生,需借助超声、SPECT甲状旁腺造影等检查协助诊断,必要时行外科手术切除。

GFR $<30\text{ml}/\text{min}$ 时,除限制磷摄入外,可应用磷结合剂口服,如碳酸钙(含钙40%)、醋酸钙(含钙25%)、司维拉姆、碳酸镧等,应在餐中服用效果最好。应尽可能限制含钙磷结合剂的使用,防止转移性钙化的发生。司维拉姆、碳酸镧为新型不含钙的磷结合剂,可有效降低血磷水平而不增加血钙水平。

5. 防治感染 感染是导致慢性肾衰竭病人死亡的第二主要病因。平时应注意预防各种病原体感染。抗生素的选择和应用原则与一般感染相同,但剂量需要根据GFR水平调整。在疗效相近的情况下,应选用肾毒性最小的药物。

6. 高脂血症的治疗 非透析病人与一般高脂血症病人治疗原则相同,应积极治疗,但应警惕降脂药物所致肌病。对于50岁以上的非透析慢性肾脏病病人,即使血脂正常,仍可考虑服用他汀类药物预防心血管疾病。对维持透析病人,高脂血症的标准宜放宽,血胆固醇水平保持在 $6.5\sim 7.8\text{mmol}/\text{L}$ ($250\sim 300\text{mg}/\text{dl}$),血甘油三酯水平保持在 $1.7\sim 2.3\text{mmol}/\text{L}$ ($150\sim 200\text{mg}/\text{dl}$)为宜。而对于透析病人,一般不建议预防性服用他汀类药物。

7. 口服吸附疗法和导泻疗法 口服氧化淀粉、活性炭制剂或大黄制剂等,均是应用胃肠道途径增加尿毒症毒素的排出。这些疗法主要应用于非透析病人,对减轻氮质血症起到一定辅助作用,但不能依赖这些疗法作为治疗的主要手段,同时需注意并发营养不良,加重电解质紊乱、酸碱平衡紊乱的可能。

8. 其他 ①糖尿病肾衰竭病人随着GFR下降,因胰岛素灭活减少,需相应调整胰岛素用量,一般应逐渐减少。②高尿酸血症,如有痛风,参考相关章节。有研究显示别嘌醇治疗高尿酸血症有助于延缓肾功能恶化,并减少心血管疾病风险,但需大规模循证医学证据证实。③皮肤瘙痒:口服抗组胺药物,控制高磷血症及强化透析,对部分病人有效。

(四) 肾脏替代治疗

对于CKD 4期以上或预计6个月内需要接受透析治疗的病人,建议进行肾脏替代治疗准备。肾脏替代治疗时机目前尚不确定。通常对于非糖尿病肾病病人,当GFR $<10\text{ml}/\text{min}$ 并有明显尿毒症症状和体征,则应进行肾脏替代治疗。对糖尿病肾病病人,可适当提前至GFR $<15\text{ml}/\text{min}$ 时安排肾脏替代治疗。肾脏替代治疗包括血液透析、腹膜透析和肾脏移植。血液透析和腹膜透析疗效相近,各有优缺点,临床上可互为补充。但透析疗法仅可部分替代肾脏的排泄功能(对小分子溶质的清除,仅相当于正常肾脏的10%~15%),也不能代替肾脏内分泌和代谢功能,开始透析病人仍需积极纠正肾性高血压、肾性贫血等。肾移植是目前最佳的肾脏替代疗法,成功的肾移植可恢复正常的肾功能(包括内分泌和代谢功能)。

(付 平)



第十一章 肾脏替代治疗

肾脏替代治疗包括血液透析、腹膜透析和肾移植。血液透析和腹膜透析可替代肾脏部分排泄功能,成功的肾移植可完全恢复肾脏的功能,临床上需根据病人病情选择合适的肾脏替代治疗方式。

【血液透析】

(一) 原理与装置

血液透析(hemodialysis, HD)简称血透,主要替代肾脏对溶质(主要是小分子溶质)和液体的清除功能。其利用半透膜原理,通过溶质交换清除血液内的代谢废物、维持电解质和酸碱平衡,同时清除过多的液体。溶质清除主要依靠弥散,即溶质依半透膜两侧溶液浓度梯度差从浓度高的一侧向浓度低的一侧移动。溶质清除的另一种方式是对流,即依膜两侧压力梯度,水分和小于膜截留分子量的溶质从压力高侧向压力低侧移动。在普通血液透析中弥散起主要作用,血液滤过时对流起重要作用。

血液透析时,血液经血管通路进入体外循环,在蠕动泵(血泵)的推动下进入透析器(内含透析膜)与透析液发生溶质交换后再经血管通路回到体内(图 5-11-1)。临床常用中空纤维透析器,由透析膜构成的平行中空纤维束组成,血液流经纤维束内腔,而透析液在纤维束外流动。目前临床采用的透析膜材料以改良纤维素膜和合成膜为主。成年病人所需透析膜的表面积通常在 $1.5 \sim 2.0\text{m}^2$ 以保证交换面积。

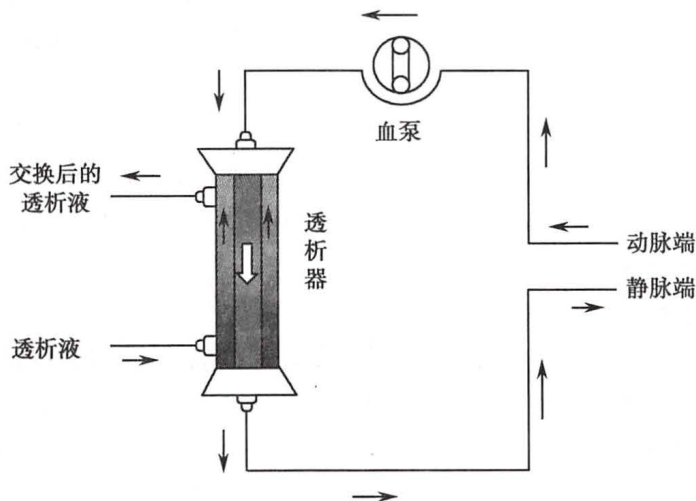


图 5-11-1 血液透析体外循环示意图

透析液多用碳酸氢盐缓冲液,并含有钠、钾、钙、镁、氯、葡萄糖等物质。钠离子通常保持在生理浓度,其余物质根据病人情况调整。糖尿病病人应使用生理糖浓度透析液。透析用水纯度对保证透析质量至关重要,借由水处理系统来控制。

(二) 血管通路

动静脉内瘘是目前最理想的永久性血管通路,包括自体血管和人造血管内瘘。常用自体动静脉内瘘选择桡动脉或肱动脉与头静脉或贵要静脉吻合,使前臂浅静脉“动脉化”,血液流速可达 $400\text{ml}/\text{min}$,且便于穿刺。一般需在预计开始血液透析前至少 $1 \sim 3$ 个月内行内瘘成形术,以便于瘘管成熟、内瘘功能评价或修复,以确保有功能的内瘘用于血液透析。对于无法建立自体动静脉内瘘者可行人造血管内瘘,但血栓和感染发生率相对较高。

建立血管通路的另一途径是放置经皮双腔深静脉导管,按其类型、用途可分为临时导管和长期导管,分别应用于短期紧急使用及无法行内瘘手术或手术失败的长期血液透析病人。深静脉置管可选择颈内静脉、股静脉或锁骨下静脉。深静脉导管主要并发症为感染、血栓形成和静脉狭窄。

(三) 适应证与治疗

1. 适应证 急性肾损伤和慢性肾衰竭应适时开始血液透析治疗(参见本篇第九章和第十章)。血液透析还可用于急性药物或毒物中毒,药物或毒素分子量低于透析器膜截留分子量、水溶性高、表观容积小、蛋白结合率低、游离浓度高者(如乙醇、水杨酸类药物等)尤其适合血液透析治疗。此外,血液透析还可应用于难治性充血性心力衰竭和急性肺水肿的急救,严重水、电解质、酸碱平衡紊乱等。

2. 抗凝治疗 血液透析时需合理使用抗凝治疗以防止透析器和血液管路中凝血。最常用的抗凝剂是肝素,一般首剂量 $0.3 \sim 0.5 \text{ mg/kg}$,每小时追加 $5 \sim 10 \text{ mg}$,需根据病人凝血状态进行个体化调整。存在活动性出血或明显出血倾向时,可选择小剂量肝素化、局部枸橼酸抗凝或无抗凝剂方式。

3. 透析剂量和充分性 血液透析一般每周3次,每次4~6小时,需调整透析剂量以达到透析充分。透析不充分是引发各种并发症和导致长期透析病人死亡的常见原因。目前临床所用的透析充分性概念以蛋白质代谢为核心,尿素清除指数(Kt/V)是最常用的量化指标,其中K代表透析器尿素清除率,t代表单次透析时间,V为尿素分布容积[约等于干体重(透析后体内过多液体全部或大部分被清除后的病人体重)的0.57]。 Kt 乘积即尿素清除容积,除以V则表示在该次透析中透析器清除尿素容积占体内尿素分布容积的比例,因此 Kt/V 可看作是透析剂量的一个指标,以1.2~1.4较为理想。

(四) 并发症

1. 透析失衡综合征 血液透析中血尿素氮等溶质清除过快,细胞内、外液间渗透压失衡,引起颅内压增加和脑水肿所致,多见于首次透析、透析前血肌酐和尿素水平很高、透析效率过高等情况,多发生于透析中或透析后早期。表现为恶心、呕吐、烦躁、头痛,严重者出现惊厥、意识障碍、昏迷、甚至死亡。对首次透析病人宜采用低效透析(如减慢血液流速、缩短透析时间、采用面积较小的透析器等)以预防。

2. 低血压 原因包括超滤过多过快、有效血容量不足、自主神经病变、服用降压药、透析中进食、心律失常、心包积液、败血症、心肌缺血、透析膜反应等。应积极寻找病因,控制透析间期体重增长、调整降压药、补充容量等。

3. 血栓 对于人工血管或深静脉导管透析,需长期抗凝,可选择低分子量肝素或吡哆布芬。

血液透析常见并发症还有空气栓塞、痛性肌痉挛、透析器首次使用综合征、发热、心律失常、低血糖、出血和急性溶血等。

(五) 连续性肾脏替代治疗

连续性肾脏替代治疗(CRRT)是持续、缓慢清除溶质和水分的血液净化治疗技术的总称。传统上需24小时维持治疗,可根据病人病情适当调整治疗时间。

CRRT相对普通血液透析具有如下特点:①对血流动力学影响小,血液渗透压变化小;②可持续清除溶质和水分,维持内环境稳定,并为肠内、外营养创造条件;③以对流清除为主,中、小分子物质同时清除;④可实现床旁治疗与急救。因此CRRT不仅限于肾脏功能替代,更成为各种危重症救治的重要器官支持措施。适应证包括:重症急性肾损伤和慢性肾衰竭(如合并急性肺水肿、脑水肿、血流动力学不稳定、高分解代谢等)、多器官衰竭、脓毒症、心肺体外循环、急性呼吸窘迫综合征、充血性心力衰竭、急性重症胰腺炎、药物或毒物中毒、挤压综合征等。

【腹膜透析】

(一) 原理与装置

腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)简称腹透,利用病人自身腹膜为半透膜,通过向腹腔内灌注透析液,实现血液与透析液之间溶质交换以清除血液内的代谢废物、维持电解质和酸碱平衡,同时清除过多的液体。腹膜对溶质的转运主要通过弥散,对水分的清除主要通过超滤。溶质清除效率与毛细血管和腹腔之间的浓度梯度、透析液交换量、腹膜透析液停留时间、腹膜面积、腹膜特性、溶质分子量等



相关。水分清除效率主要与腹膜对水的通透性、腹膜面积、跨膜压渗透梯度等有关。

腹膜透析装置主要由腹膜透析管、连接系统、腹膜透析液组成。腹膜透析管是腹膜透析液进出腹腔的通路,需手术置入,导管末端最佳位置是膀胱(子宫)直肠窝,因此处为腹腔最低位,且大网膜较少,不易被包绕。腹膜透析管外段通过连接系统连接腹膜透析液。腹膜透析液有渗透剂、缓冲液、电解质3种组分。葡萄糖是目前临床最常用的渗透剂,浓度有1.5%、2.5%、4.25%三种,浓度越高则超滤作用越大,相同时间内清除水分越多,临床上需根据病人液体潴留程度选择相应浓度腹膜透析液。新型腹膜透析液利用葡聚糖、氨基酸等作为渗透剂。

(二) 适应证与治疗

1. 适应证 急性肾损伤和慢性肾衰竭应适时开始腹膜透析治疗(参见本篇第九章和第十章)。因腹膜透析无需特殊设备、对血流动力学影响小、对残肾功能影响较小、无需抗凝等优势,对某些慢性肾衰竭病人可优先考虑腹膜透析,如婴幼儿、儿童,心血管状态不稳定,明显出血或出血倾向,血管条件不佳或反复动静脉造瘘失败,残余肾功能较好,血液透析就诊不便等。对于某些中毒性疾病、充血性心衰等,如无血液透析条件,也可考虑腹膜透析。但存在腹膜广泛粘连、腹壁病变影响置管、严重腹膜缺损者,不宜选择腹膜透析。

2. 腹膜透析疗法 多采用持续非卧床腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD),剂量为每天6~10L,白天交换3~4次,每次留腹4~6小时;夜间交换1次,留腹10~12小时。需个体化调整处方,以实现最佳的溶质清除和液体平衡,并尽可能保护残余肾功能。

3. 腹膜转运功能评估 采用腹膜平衡试验(PET)评估。腹膜转运功能分为高转运、高平均转运、低平均转运、低转运4种类型。高转运者往往溶质清除较好,但超滤困难,容易出现容量负荷过多,低转运者反之。对高转运者,可缩短留腹时间以保证超滤;对低转运者可适当增加透析剂量以增加溶质清除。

4. 透析充分性评估 CAPD每周尿素清除指数(Kt/V) ≥ 1.7 ,每周肌酐清除率(Ccr) $\geq 50L/1.73m^2$,且病人无毒素蓄积或容量潴留症状,营养状况良好为透析充分。

(三) 并发症

1. 腹膜透析管功能不良 常见腹膜透析管移位、腹膜透析管堵塞等。可采用尿激酶、增加活动、使用轻泻剂以保持大便通畅等,如无效需手术复位或重新置管。

2. 感染 腹膜透析相关感染包括腹膜透析相关性腹膜炎、出口处感染和隧道感染,是腹膜透析最常见的急性并发症,也是造成技术失败和病人死亡的主要原因之一。

腹膜透析相关腹膜炎的诊断标准为:①腹痛、腹膜透析液浑浊,伴或不伴发热;②透出液白细胞计数 $>100/mm^3$,且中性粒细胞占50%以上;③透出液培养有病原微生物生长(3项中符合2项或以上)。腹膜炎一旦诊断明确,需立即抗感染治疗。经验抗生素选择需覆盖革兰阳性菌和阴性菌(如第一代头孢菌素或万古霉素联合氨基苷类或第三代头孢菌素),腹腔内给药,及时根据药敏试验结果调整抗生素。疗程至少2周,重症或特殊感染需3周或更长。如敏感抗生素治疗5天仍无改善者,需考虑拔除腹膜透析管。如真菌感染,需立即拔管。

出口处感染和隧道感染统称腹膜透析导管相关感染,表现为出口处出现脓性或血性分泌物,周围皮肤红斑、压痛或硬结,伴隧道感染时可有皮下隧道触痛。常见病原菌为金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、铜绿假单胞菌等,根据药敏试验结果使用抗生素,疗程2~3周。

3. 疝和腹膜透析液渗漏 腹膜透析病人由于大量腹膜透析液留置于腹腔,引起腹内压力升高,造成腹壁薄弱区形成疝。切口疝最常见,其次是腹股沟疝、脐疝等。对形成疝的病人,应减少腹膜透析液留腹量,或改为夜间透析,同时手术修补。

腹膜透析液渗漏也与腹腔压力增高有关,腹膜透析液通过导管置入处渗入腹壁疏松组织,或通过鞘状突进入阴囊、阴茎,引起生殖器水肿。或自膈肌薄弱区进入胸膜腔,导致胸腹痿,常需改换为血液透析,如胸腔积液不消退需手术修补。



【肾移植】

肾移植是将来自供体的肾脏通过手术植入受者体内,从而恢复肾脏功能。成功的肾移植可全面恢复肾脏功能,相比于透析病人生活质量更佳、维持治疗费用更低、存活率更高,已成为终末期肾病病人首选治疗方式。目前肾移植手术已较为成熟,对其相关内科问题的管理是影响长期存活率的关键。

(一) 肾移植供、受者评估

肾移植可由尸体供肾或活体供肾,后者肾移植的近、远期效果(人/肾存活)均更好,原因有:①供肾缺血时间短,移植肾延迟复功发生率低;②等待移植时间短,从而维持透析时间短;③移植时机可选择,受者术前状态可调整至最佳;④亲属活体供肾易获得理想的组织配型,术后排斥反应发生率较小。无论活体供肾还是尸体供肾,均需排除可能传播给受者的感染性疾病和恶性肿瘤,并详尽评估肾脏解剖和功能状态。

肾移植适用于各种原因导致的终末期肾病,但需术前全面评估受者状态,包括心肺功能、预期寿命,以及是否合并活动性感染(如病毒性肝炎、结核等)、新发或复发恶性肿瘤、活动性消化道溃疡、进展性代谢性疾病(如草酸盐沉积症)等情况。对其他脏器(如心、肺、肝、胰等)存在严重慢性功能障碍的病人可考虑行器官联合移植。

(二) 免疫抑制治疗

肾移植受者需常规使用免疫抑制剂以抑制排斥反应。排斥反应发生机制复杂,单一免疫抑制剂无法完全防止或抑制免疫应答的各个机制,因此不同作用位点的免疫抑制剂常常联合使用。一方面作用互补,可有效抑制排斥反应;另一方面可避免单一药物大剂量使用而导致不良反应增加。

肾移植免疫抑制治疗包括:①预防性用药:常采用以钙调磷酸酶抑制剂(环孢素或他克莫司)为主的二联或三联方案(联合小剂量糖皮质激素、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、西罗莫司等)长期维持;②治疗或逆转排斥反应:常采用甲泼尼龙、抗胸腺细胞球蛋白(ATG)或抗淋巴细胞球蛋白(ALG)等冲击治疗;③诱导治疗:用于移植肾延迟复功、高危排斥、二次移植等病人,常采用ATG、抗CD25单克隆抗体等,继以环孢素或他克莫司为主的免疫抑制治疗。

(三) 移植排斥反应

是肾移植主要并发症,分为超急性、加速性、急性和慢性排斥反应。

1. 超急性排斥反应 由于术前受者体内存在针对供者的抗体。一般发生在移植肾血管开放后即刻或48小时内。病理表现肾小球毛细血管和微小动脉血栓形成,可致广泛肾皮质坏死。目前尚无有效治疗,可通过术前检测受者群体反应性抗体水平、供受者淋巴毒试验等进行预防。

2. 加速性排斥反应 机制未完全清楚,可能与受者体内存在针对供者抗体有关。常发生在移植术后24小时至7天内,表现为发热、高血压、血尿、移植肾肿胀伴压痛、肾功能快速减退。病理表现肾小球和间质小动脉病变为主,免疫组化可有肾小管周毛细血管补体C4d沉积。治疗上需加强免疫抑制治疗(如ATG、ALG等),结合丙种球蛋白、血浆置换去除抗体,但效果较差。

3. 急性排斥反应(acute rejection, AR) 是最常见的排斥反应,一般发生于肾移植术后1~3个月内,但术后任何时期均有可能发生。表现为尿量减少、移植肾肿胀、肾功能减退等。病理可分为T细胞介导的AR与抗体介导的AR,肾活检尤为必要,一旦诊断应及时加强免疫抑制治疗,如甲泼尼龙冲击,T细胞介导者可联合ATG、ALG等治疗,抗体介导者需联合丙种球蛋白、血浆置换去除抗体。

4. 慢性排斥反应 多发生在肾移植术后数月或数年,表现为肾功能进行性减退,常伴有蛋白尿、高血压等。发病机制上以体液免疫反应为主,受者体内存在抗供者特异性抗体。病理表现包括肾小球基底膜呈双轨征样改变、肾小管周毛细血管基底膜多层改变、间质纤维化/小管萎缩、动脉内膜纤维性增厚等,伴有肾小管周毛细血管C4d沉积。目前无特别有效疗法,可适当增加免疫抑制强度,对症处理高血压等。如有抗供者特异性抗体,可考虑丙种球蛋白、血浆置换去除抗体。

(四) 预后

肾移植受者术后1年存活率95%以上,5年存活率80%以上,而10年存活率达60%左右,远高于维持血液透析或腹膜透析病人。其主要死亡原因为心血管并发症、感染和肿瘤等。

(陈江华)



推荐阅读

1. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2016.
2. Richard J Johnson, John Feehally, Jürgen Floege. Comprehensive Clinical Nephrology. 5th ed. Missouri: Elsevier Inc, 2015.
3. Brenner BM, Rector FC. The Kidney. 10th ed. Philadelphia: Saunders WB, 2015.

第六篇

血液系统疾病



第一章 总 论

血液病学(hematology)是以血液和造血组织为主要研究对象的医学科学的一个独立分支学科。血液系统主要由造血组织和血液组成。

【血液系统结构】

1. 造血组织与造血功能 造血组织是指生成血细胞的组织,包括骨髓、胸腺、淋巴结、肝脏、脾脏、胚胎及胎儿的造血组织(图 6-1-1)。

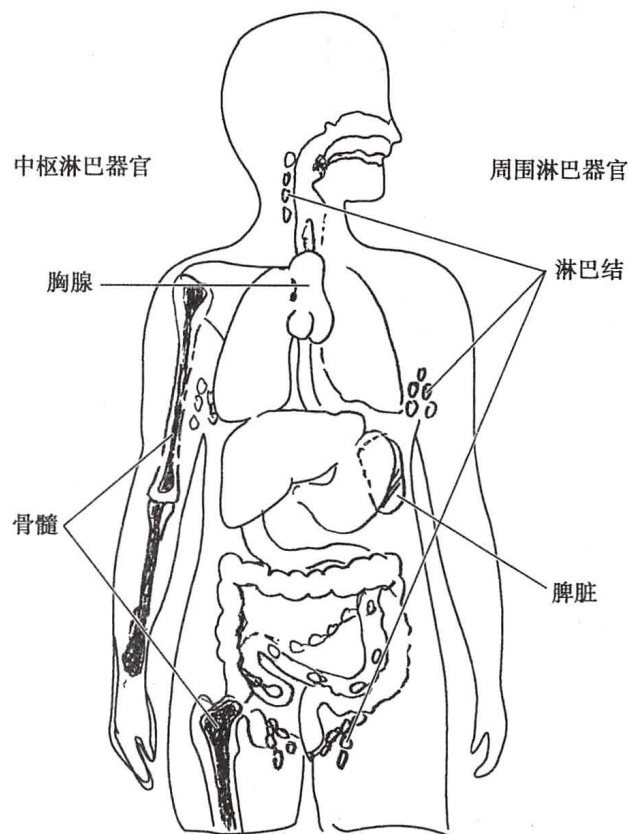


图 6-1-1 造血组织结构示意图

不同时期的造血部位不同,可分为胚胎期、胎儿期及出生后 3 个阶段的造血期:即中胚叶造血期、肝脾造血期及骨髓造血期。卵黄囊是胚胎期最早出现的造血场所。卵黄囊退化后,由肝、脾代替其造血功能。胎儿第 4~5 个月起,肝、脾造血功能逐渐减退,骨髓、胸腺及淋巴结开始出现造血活动,出生后仍保持造血功能。青春期后胸腺逐渐萎缩,淋巴结生成淋巴细胞和浆细胞。骨髓成为出生后造血的主要器官,当骨髓没有储备力量时,一旦需要额外造血,即由骨髓以外的器官(如肝、脾)来参与造血,发生所谓髓外造血(extramedullary hemopoiesis)。

2. 血细胞生成与造血调节 现已公认各种血液细胞与免疫细胞均起源于共同的骨髓造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC),自我更新与多向分化是 HSC 的两大特征。血细胞的发育如图 6-1-2 所示。

可以根据细胞表面抗原的特征来识别 HSC。多能 HSC 主要为 $CD34^+$ 的细胞群体,缺乏属于各系细胞特有的抗原(Lin 抗原)。随

着造血干细胞的分化成熟,细胞表面 $CD34$ 抗原的表达逐渐减少。髓系的祖细胞有 $CD34$ 、 $CD33$ 等抗原,淋巴系的祖细胞除 $CD34$ 外,还有 $CD38$ 和 $HLA-DR$ 等抗原。目前研究发现 $CD34^+$ 细胞占骨髓有核细胞的 1%,在外周血中大约是 0.05%。

血细胞生成除需要 HSC 外,尚需正常造血微环境及正、负造血调控因子的存在。造血组织中的非造血细胞成分,包括微血管系统、神经成分、网状细胞、基质及其他结缔组织,统称为造血微环境。造血微环境可直接与造血细胞接触或释放某些因子,影响或诱导造血细胞的生成。

调控造血功能的体液因子,包括刺激各种祖细胞增殖的正调控因子,如促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF)及白细胞介素 3(IL-3)等,同时亦有各系的负调控因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及干扰素- γ (IFN- γ)等,二者互相制约,维持体内造血功能的恒定。

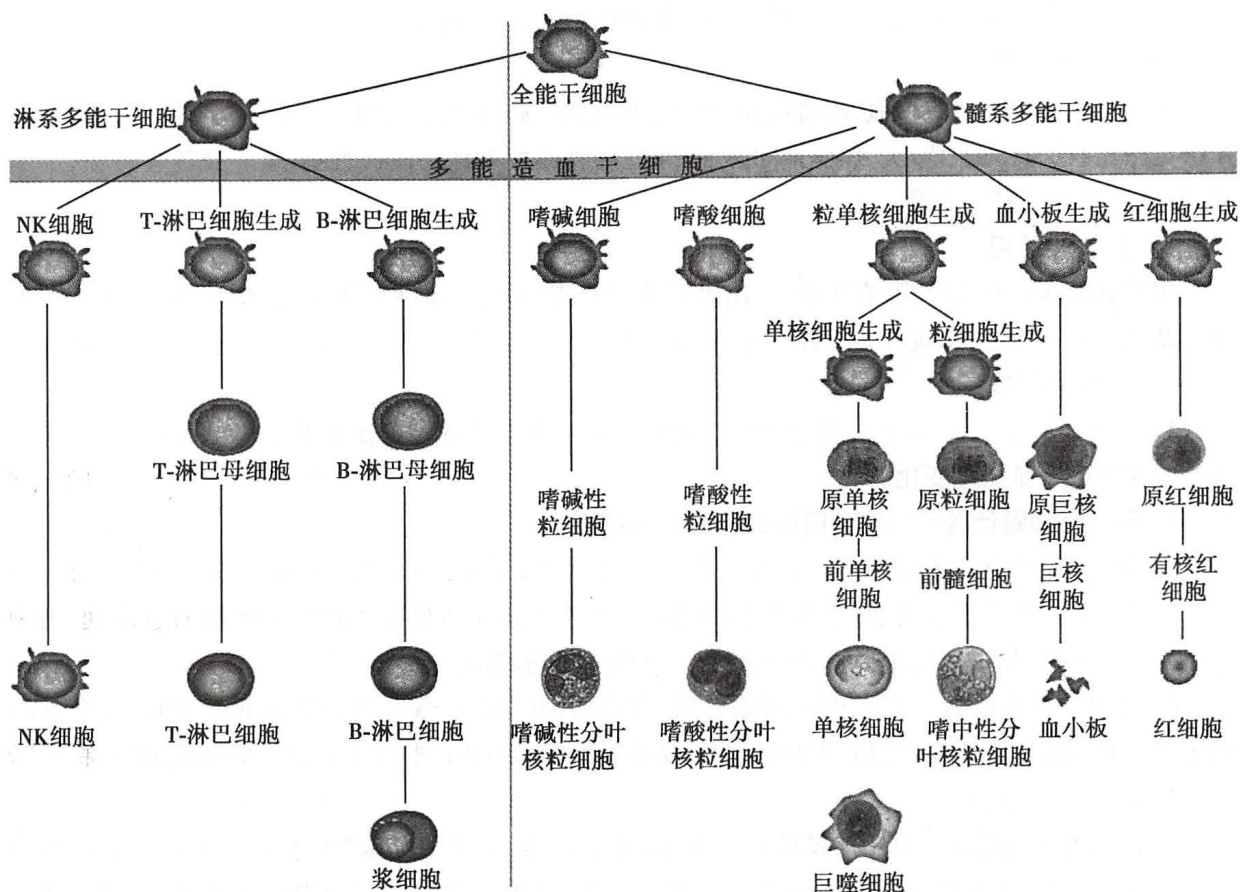


图 6-1-2 血细胞发育示意图

【血液系统疾病的分类】

血液系统疾病指原发(如白血病)或主要累及血液和造血器官的疾病(如缺铁性贫血)。血液系统疾病分类如下。

1. 红细胞疾病 如各类贫血和红细胞增多症等。
2. 粒细胞疾病 如粒细胞缺乏症、中性粒细胞分叶功能不全(Pelger-Huët 畸形)、惰性白细胞综合征及类白血病反应等。
3. 单核细胞和巨噬细胞疾病 如炎症性组织细胞增多症等。
4. 淋巴细胞和浆细胞疾病 如各类淋巴瘤,急、慢性淋巴细胞白血病,嗜血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),多发性骨髓瘤等。
5. 造血干细胞疾病 如再生障碍性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿症、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增殖性肿瘤(MPNs)以及急性髓系白血病(AML)等。
6. 脾功能亢进
7. 出血性及血栓性疾病 如血管性紫癜、血小板减少性紫癜、凝血障碍性疾病、弥散性血管内凝血以及血栓性疾病等。

血液病学除了血液系统疾病外,还包括输血医学(transfusion medicine)及造血干细胞移植。

【血液系统疾病的诊断】

血液病具有许多与其他疾病不同的特点,这是由血液和造血组织本身的特点所决定的。由于血液以液体形式存在,不停地在体内循环,灌注着每一个器官的微循环,因此血液病的表现多为全身性。同时由于血液是执行不同生理功能的血细胞和血浆成分的综合体,并且与造血组织共同构造一个完整的动态平衡系统,血液病的症状与体征多种多样,往往缺乏特异性;实验室检查在血液病诊断中占有突出地位;继发性血液学异常比原发性血液病更多见,几乎全身所有器官和组织的病变都可引起血

象的改变,甚至有些还可引起严重或持久的血象异常,酷似原发性血液病。

(一) 病史采集

血液病的常见症状有贫血,出血倾向,发热,肿块,肝、脾、淋巴结肿大,骨痛等。对每一位病人应了解这些症状的有无及特点。还应询问有无药物、毒物或放射性物质接触史,营养及饮食习惯,手术史,月经孕产史及家族史等。

(二) 体格检查

皮肤黏膜颜色有无改变,有无黄疸、出血点及结节或斑块;舌乳头是否正常;胸骨有无压痛;浅表淋巴结、肝、脾有无肿大,腹部有无肿块等。

(三) 实验室检查

1. 正确的血细胞计数、血红蛋白测定以及血涂片细胞形态学的详细观察是最基本的诊断方法,常可反映骨髓造血病理变化。

2. 网织红细胞计数 反映骨髓红细胞的生成功能。

3. 骨髓检查及细胞化学染色 包括骨髓穿刺液涂片及骨髓活检,对某些血液病有确诊价值(如白血病、骨髓瘤、骨髓纤维化等)及参考价值(如增生性贫血)。细胞化学染色对急性白血病的鉴别诊断是必不可少的,如过氧化物酶、碱性磷酸酶、非特异性酯酶染色等。

4. 出血性疾病检查 出血时间、凝血时间、凝血酶原时间、白陶土部分凝血活酶时间、纤维蛋白原量为基本的检查。尚可做血块回缩试验、血小板聚集和黏附试验以了解血小板功能,亦有凝血因子检测以评估体内凝血因子活性。

5. 溶血性疾病检查 常用的试验有游离血红蛋白测定、血浆结合珠蛋白测定、Rous 试验、尿潜血(血管内溶血);酸溶血试验、蔗糖溶血试验(阵发性睡眠性血红蛋白尿症);渗透脆性试验(遗传性球形红细胞增多症);高铁血红蛋白还原试验(红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏);抗人球蛋白试验(自身免疫性溶血性贫血)等以确定溶血原因。

6. 生化及免疫学检查 如缺铁性贫血的铁代谢检查,自身免疫性血液疾病及淋巴系统疾病常伴有免疫球蛋白的异常、细胞免疫功能的异常及抗血细胞抗体异常。应用特异性单克隆抗体进行免疫学分型已成为急性白血病诊断标准之一。免疫组化是淋巴瘤诊断的必需检查。

7. 细胞遗传学及分子生物学检查 如染色体检查及基因诊断。

8. 造血细胞的培养与测试技术

9. 器械检查 如超声波、电子计算机体层显像(CT)、磁共振显像(MRI)及正电子发射计算机体层显像(PET/CT)等对血液病的诊断有很大帮助。

10. 放射性核素 应用于红细胞寿命或红细胞破坏部位测定、骨髓显像、淋巴瘤显像等。

11. 组织病理学检查 如淋巴结或浸润包块的活检、脾活检以及体液细胞学病理检查。淋巴结活检对诊断淋巴瘤及其与淋巴结炎、转移癌的鉴别有意义;脾活检主要用于脾显著增大的疾病;体液细胞学检查包括胸腔积液、腹腔积液和脑脊液中的瘤细胞(或白血病细胞)的检查,对诊断、治疗和预后判断有价值。

血液病的实验室检查项目繁多,如何从中选择恰当的检查来达到确诊目的,应综合分析,全面考虑。

【血液系统疾病的治疗】

(一) 一般治疗

包括饮食与营养及精神与心理治疗。

(二) 去除病因

使病人脱离致病因素的作用。

(三) 保持正常血液成分及其功能

1. 补充造血所需营养 巨幼细胞贫血时,补充叶酸和(或)维生素 B₁₂(Vit B₁₂);缺铁性贫血时补



充铁剂。

2. 刺激造血 如慢性再生障碍性贫血时应用雄激素刺激造血;粒细胞减少时应用粒细胞集落刺激因子刺激中性粒细胞释放等。

3. 脾切除 切脾去除体内最大的单核-巨噬细胞系统器官,减少血细胞的破坏与潴留,从而延长血细胞的寿命。切脾对遗传性球形红细胞增多症所致的溶血性贫血有确切疗效。

4. 过继免疫治疗 如给予干扰素或在异基因造血干细胞移植后的供者淋巴细胞输注(DLI)。

5. 成分输血及抗生素的使用 严重贫血或失血时输注红细胞,血小板减少、有出血危险时补充血小板。白细胞减少有感染时予以有效的抗感染药物治疗。

(四) 去除异常血液成分和抑制异常功能

1. 化疗 联合使用作用于不同周期的化疗药物可杀灭病变细胞。

2. 放疗 γ 射线、X射线等电离辐射杀灭白血病或淋巴瘤细胞。

3. 诱导分化 我国科学家发现全反式维A酸(all-trans retinoic acid, ATRA)、三氧化二砷(arsenic trioxide, ATO)通过诱导分化,可使异常早幼粒细胞加速凋亡或使其分化为正常成熟的粒细胞,是特异性去除白血病细胞的新途径。

4. 治疗性血液成分单采 通过血细胞分离器选择性地去除血液中某一成分,可用于治疗MPNs、白血病等。血浆置换术可治疗巨球蛋白血症、某些自身免疫病、同种免疫性疾病及血栓性血小板减少性紫癜等。

5. 免疫抑制 使用糖皮质激素、环孢素及抗淋巴/胸腺细胞球蛋白等,减少淋巴细胞数量,抑制其异常功能以治疗自身免疫性溶血性贫血、再生障碍性贫血及异基因造血干细胞移植时发生的移植物抗宿主病等。

6. 抗凝及溶栓治疗 如弥散性血管内凝血时为防止凝血因子进一步消耗,采用肝素抗凝。血小板过多时为防止血小板异常聚集,可使用双嘧达莫等药物。一旦有血栓形成,可使用尿激酶等溶栓,以恢复血流通畅。

(五) 靶向治疗

如酪氨酸激酶抑制剂治疗慢性髓系白血病(CML)。

(六) 表观遗传学抑制

如组蛋白去乙酰化酶(HDAC)口服抑制剂西达本胺,用于治疗复发及难治性外周T细胞淋巴瘤;去甲基化药物5-氮杂-2-脱氧胞苷一线治疗老年MDS及AML。

(七) 造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)

通过预处理,去除异常的骨髓造血组织,然后植入健康的HSC,重建造血与免疫系统。HSCT是一种可能根治血液系统恶性肿瘤和遗传性疾病等的综合性治疗方法。

(八) 细胞免疫治疗

嵌合抗原受体T(CAR-T)细胞免疫治疗在急性淋巴细胞白血病(ALL)及非霍奇金淋巴瘤治疗中有显著作用。

【血液病学的进展与展望】

近10年来,血液病学,特别是血液恶性肿瘤学,是当今世界医学研究中最引人注目的学科之一。从18世纪发现血细胞以来,近200年的基础与临床的结合使血液病研究进入了崭新的纪元;自18世纪发现白血病以来,到21世纪已可使儿童ALL和成人急性早幼粒细胞白血病(APL)获得75%治愈的临床疗效;血液系统恶性肿瘤的诊断已从形态学发展到分子生物学、基因学的高水平阶段;治疗已从既往的化疗进展到诱导分化、靶基因治疗、HSCT治疗、细胞免疫治疗,成为治疗恶性肿瘤的新典范。

未来血液病学的发展方向是探索新的治疗靶点、生物效应治疗、基因治疗等领域,血液学的发展必将带动其他医学领域的发展。



第二章 贫血概述

贫血是指人体外周血红细胞容量减少,低于正常范围下限,不能运输足够的氧至组织而产生的综合征。由于红细胞容量测定较复杂,临床上常以血红蛋白(Hb)浓度来代替。我国血液病学家认为在我国海平面地区,成年男性 Hb<120g/L,成年女性(非妊娠)Hb<110g/L,孕妇 Hb<100g/L 即为贫血。

国外一般都以 1972 年 WHO 制定的诊断标准为基础,即在海平面地区,Hb 低于下述水平诊断为贫血:6 个月到<6 岁儿童 110g/L,6~14 岁儿童 120g/L,成年男性 130g/L,成年女性 120g/L,孕妇 110g/L。应注意,婴儿、儿童及妊娠妇女的 Hb 浓度较成人低,久居高原地区居民的 Hb 正常值较海平面居民为高。同时在妊娠、低蛋白血症、充血性心力衰竭、脾大及巨球蛋白血症时,血浆容量增加,此时即使红细胞容量是正常的,但因血液被稀释,Hb 浓度降低,容易被误诊为贫血;在脱水或失血等循环血容量减少时,由于血液浓缩,Hb 浓度增高,即使红细胞容量减少,有贫血也不容易表现出来,容易漏诊。因此,在判定有无贫血时,应考虑上述影响因素。

【分类】

基于不同的临床特点,贫血有不同的分类。如:按贫血进展速度分急、慢性贫血;按红细胞形态分大细胞性贫血、正常细胞性贫血和小细胞低色素性贫血(表 6-2-1);按 Hb 浓度分轻度、中度、重度和极重度贫血(表 6-2-2);按骨髓红系增生情况分增生不良性贫血(如再生障碍性贫血)和增生性贫血(除再生障碍性贫血以外的贫血)等。诸种分类虽对辅助诊断和指导治疗有一定意义,但下列依据发病机制或(和)病因的分类更能反映贫血的病理本质。

表 6-2-1 贫血的细胞学分类

类型	MCV(fl)	MCHC(%)	常见疾病
大细胞性贫血	>100	32~35	巨幼细胞贫血、伴网织红细胞大量增生的溶血性贫血、骨髓增生异常综合征、肝疾病
正常细胞性贫血	80~100	32~35	再生障碍性贫血、纯红细胞再生障碍性贫血、溶血性贫血、骨髓病性贫血、急性失血性贫血
小细胞低色素性贫血	<80	<32	缺铁性贫血、铁粒幼细胞贫血、珠蛋白生成障碍性贫血

注:MCV,红细胞平均体积;MCHC,平均红细胞血红蛋白浓度

表 6-2-2 贫血的严重度划分标准

血红蛋白浓度	<30g/L	30~59g/L	60~90g/L	>90g/L
贫血严重程度	极重度	重度	中度	轻度

(一) 红细胞生成减少性贫血

红细胞生成主要取决于三大因素:造血细胞、造血调节、造血原料。①造血细胞:包括多能造血干细胞、髓系干祖细胞及各期红系细胞。②造血调节:包括细胞调节和因子调节。细胞调节如骨髓基质细胞、淋巴细胞的影响和造血细胞本身的凋亡(程序化死亡);因子调节如干细胞因子(stem cell factor, SCF)、白细胞介素(IL)、粒-单系集落刺激因子(GM-CSF)、粒系集落刺激因子(G-CSF)、红细胞生成素(EPO)、血小板生成素(TPO)、血小板生长因子(TGF)、TNF 和 IFN 等正负调控因子。③造血原料:是指造血细胞增殖、分化、代谢以及细胞构建必需的物质,如蛋白质、脂类、维生素(叶酸、Vit B₁₂等)、微量元素(如铁、铜、锌)等。这些因素中的任何一种发生异常都可能导致红细胞生成减少,进而

发生贫血。

1. 造血干/祖细胞异常所致贫血

(1) 再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA): AA 的发病与原发和继发的造血干祖细胞缺陷有关, 是一种骨髓造血功能衰竭症(详见本篇第五章)。

(2) 纯红细胞再生障碍性贫血(pure red cell aplasia, PRCA): PRCA 是指骨髓红系造血干祖细胞受到不同的病理因子影响发生改变, 进而引起的单纯红细胞减少性贫血。依据病因, 该病可分为先天性和后天性两类。先天性 PRCA 即 Diamond-Blackfan 综合征, 系遗传所致; 后天性 PRCA 包括原发、继发两亚类。20 世纪 70 年代以来, 有学者发现部分原发性 PRCA 病人血清中有自身 EPO 或幼红细胞抗体。继发性 PRCA 主要有药物相关型、感染相关型(细菌和病毒, 如微小病毒 B19、肝炎病毒等)、自身免疫病相关型、淋巴细胞增殖性疾病相关型(如胸腺瘤、淋巴瘤、浆细胞病和淋巴细胞白血病等)、部分髓系恶性克隆性疾病相关型(如白血病前期)以及急性再生障碍危象等。根据疾病进程和病人年龄, 可将 PRCA 分为急性型、慢性幼儿型(先天性)和慢性成人型。

(3) 先天性红细胞生成异常性贫血(congenital dyserythropoietic anemia, CDA): CDA 是一类遗传性红系干祖细胞良性克隆异常所致的、以红系无效造血和形态异常为特征的难治性贫血。根据遗传方式, 该病可分为常染色体隐性遗传型和显性遗传型。

(4) 造血系统恶性克隆性疾病: 包括骨髓增生异常综合征及各类造血系统肿瘤性疾病。这些疾病由于多能造血干细胞或髓系干祖细胞发生了质的异常, 高增生、低分化, 甚至造血调节也受到影响, 从而使正常成熟红细胞减少而发生贫血。

2. 造血调节异常所致贫血

(1) 骨髓基质细胞受损所致贫血: 骨髓坏死、骨髓纤维化、骨髓硬化症、大理石病、各种髓外肿瘤性疾病的骨髓转移以及各种感染或非感染性骨髓炎, 均可因损伤骨髓基质细胞及造血微环境(也可损伤造血细胞)而影响血细胞生成, 导致贫血。

(2) 淋巴细胞功能亢进所致贫血: T 细胞功能亢进可通过细胞毒性 T 细胞直接杀伤(穿孔素), 和(或)T 细胞因子介导造血细胞凋亡而使造血功能衰竭(AA)。B 细胞功能亢进可产生抗骨髓细胞自身抗体, 进而破坏或抑制造血细胞导致造血功能衰竭(免疫相关性全血细胞减少)。

(3) 造血调节因子水平异常所致贫血: 肾功能不全、垂体或甲状腺功能减退、肝病等均可因产生 EPO 不足而导致贫血。肿瘤性疾病或某些病毒感染会诱导机体产生较多的 TNF、IFN、炎症因子等造血负调控因子, 故也会抑制造血, 导致贫血。近年发现 hepcidin 是调节饮食中铁吸收和巨噬细胞中铁释放的主要激素, 贫血和低氧时其分泌减少, 促进红细胞对铁的利用, 然而, 感染和炎症细胞因子诱导 hepcidin 分泌, 使血浆中游离铁浓度减低, 导致铁利用障碍。慢性病性贫血(anemia of chronic disease, ACD)即属此类。

(4) 造血细胞凋亡亢进所致贫血: 有学者提出阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)有“双重发病机制”: 一为 PIG-A 基因突变, PNH 克隆细胞获得内在抗凋亡特性, 异常造血克隆扩增; 二为 T 细胞介导的正常造血细胞凋亡。AA 的髓系造血功能衰竭主要是凋亡所致。

3. 造血原料不足或利用障碍所致贫血

(1) 叶酸或维生素 B₁₂ 缺乏或利用障碍所致贫血: 由于各种生理或病理因素导致机体叶酸或维生素 B₁₂ 绝对或相对缺乏或利用障碍所引起的巨幼细胞贫血, 是临床上常见的贫血之一(详见本篇第四章)。

(2) 缺铁和铁利用障碍性贫血: 这是临床上最常见的贫血。缺铁和铁利用障碍影响血红素合成, 故有学者称该类贫血为血红素合成异常性贫血。该类贫血的红细胞形态变小, 中央淡染区扩大, 属于小细胞低色素性贫血(详见本篇第三章)。

(二) 红细胞破坏过多性贫血

即溶血性贫血(HA)(详见本篇第六章)。



(三) 失血性贫血

失血性贫血根据失血速度分急性和慢性,根据失血量分轻、中、重度,根据失血的病因分出凝血性疾病(如特发性血小板减少性紫癜、血友病和严重肝病等)和非出凝血性疾病(如外伤、肿瘤、结核、支气管扩张、消化性溃疡、肝病、痔疮、泌尿生殖系统疾病等)。慢性失血性贫血往往合并缺铁性贫血。

【临床表现】

贫血最常见的全身症状为乏力,临床表现与5个因素有关:贫血的病因(包括引起贫血的相关疾病),贫血导致血液携氧能力下降的程度,贫血时血容量下降的程度,发生贫血的速度和血液、循环、呼吸等系统对贫血的代偿和耐受能力。贫血的主要临床表现如下。

1. 神经系统 头痛、眩晕、萎靡、晕厥、失眠、多梦、耳鸣、眼花、记忆力减退、注意力不集中是贫血常见的症状。其中有些是贫血导致脑组织缺氧所致,有些是急性失血性贫血引起血容量不足或血压降低所致,有些是严重的溶血引起高胆红素血症或高游离血红蛋白血症所致,有些是引起贫血的原发病(如白血病中枢神经系统浸润)所致,甚至可能是贫血并发颅内或眼底出血所致(如再生障碍性贫血)。肢端麻木可由贫血并发的末梢神经炎所致,特别多见于维生素 B_{12} 缺乏性巨幼细胞贫血。小儿患缺铁性贫血时可哭闹不安、躁动甚至影响智力发育。

2. 皮肤黏膜 苍白是贫血时皮肤、黏膜的主要表现,其机制主要是贫血通过神经体液调节引起有效血容量重新分布,为保障重要脏器(如脑、心、肾、肝、肺等)供血,相对次要脏器(如皮肤、黏膜)则供血减少;另外,由于单位容积血液内红细胞和Hb含量减少,也会引起皮肤、黏膜颜色变淡。粗糙、缺少光泽甚至形成溃疡是贫血时皮肤、黏膜的另一类表现,这除了与贫血导致皮肤、黏膜供血减少和营养不足有关外,还可能与贫血的原发病(如叶酸、维生素 B_{12} 缺乏、缺铁以及自身免疫病等)有关。溶血性贫血(特别是血管外溶血性贫血)可引起皮肤、黏膜黄染,某些造血系统肿瘤性疾病引起的贫血可并发皮肤损害(如绿色瘤等)。

3. 呼吸系统 轻度贫血,由于机体有一定的代偿和适应能力,平静时呼吸次数可能不增加;活动后机体处于低氧和高二氧化碳状态,刺激呼吸中枢,进而引起呼吸加快加深。重度贫血时,即使平静状态也可能有气短甚至端坐呼吸。另外,贫血的并发症和引起贫血的原发病也可能影响呼吸系统,如再生障碍性贫血合并呼吸道感染、白血病性贫血引起呼吸系统浸润、红斑狼疮性贫血并发“狼疮肺”、长期反复输血导致“含铁血黄素肺”等,均可引起相应的肺部症状、体征和X线表现。

4. 循环系统 急性失血性贫血时循环系统的主要表现是对低血容量的反应,如外周血管的收缩、心率的加快、主观感觉的心悸等。非失血性贫血由于血容量不低,故循环系统的主要表现是心脏对组织缺氧的反应:轻度贫血时,安静状态下可无明显表现,仅活动后有心悸、心率加快;中、重度贫血时,无论何种状态均可出现心悸和心率加快,且贫血愈重,活动量愈大,心脏负荷愈重,症状愈明显;长期贫血,心脏超负荷工作且供血不足,会导致贫血性心脏病,此时不仅有心率变化,还可有心律失常、心脏结构异常,甚至心功能不全。多次输血导致“血色病”,也会引起心功能不全和心率、心律的改变。某些引起贫血的原发病累及心脏和血管,也会出现相应的改变。

5. 消化系统 凡是能引起贫血的消化系统疾病,在贫血前或贫血同时可有原发病的表现。某些消化系统以外的疾病可引起贫血,也可同时累及消化系统。贫血本身可影响消化系统,出现功能甚至结构的改变,如消化腺分泌减少甚至腺体萎缩,进而导致消化功能减低、消化不良,出现腹部胀满、食欲减低、大便规律和性状的改变等。长期慢性溶血可合并胆道结石和(或)炎症。缺铁性贫血可有吞咽异物感。钩虫病引起的缺铁性贫血可合并异嗜症。巨幼细胞贫血或恶性贫血可引起舌炎、舌乳头萎缩、牛肉舌、镜面舌等。

6. 泌尿系统 肾性贫血在贫血前和贫血同时有原发肾疾病的临床表现。血管外溶血出现胆红素尿和高尿胆原尿;血管内溶血出现游离血红蛋白和含铁血黄素尿,重者甚至可发生游离血红蛋白堵塞肾小管,进而引起少尿、无尿、急性肾衰竭。急性重度失血性贫血可因血容量不足而致肾血流量减少,进而引起少尿甚至无尿,持续时间过长可致肾功能不全。



7. 内分泌系统 孕妇分娩时,因大出血,贫血可导致垂体缺血坏死而发生希恩综合征。长期贫血会影响甲状腺、性腺、肾上腺、胰腺的功能,会改变 EPO 和胃肠激素的分泌。某些自身免疫病不仅可影响造血系统,且可同时累及一个甚至数个内分泌器官,导致激素分泌异常。

8. 生殖系统 长期贫血会使睾丸的生精细胞缺血、坏死,进而影响睾酮的分泌,减弱男性特征;对女性,贫血除影响女性激素的分泌外,还可因合并凝血因子及血小板量或质的异常而导致月经过多。

9. 免疫系统 所有继发于免疫系统疾病的贫血病人,均有原发免疫系统疾病的临床表现。贫血本身也会引起免疫系统的改变,如红细胞减少会降低红细胞在抵御病原微生物感染过程中的调理素作用,红细胞膜上 C3 的减少会影响机体的非特异性免疫功能。贫血病人反复输血会影响 T 细胞亚群。某些治疗贫血的药物能改变病人的免疫功能。

10. 血液系统 外周血的改变主要表现在血细胞量、形态和生化成分上,某些情况下还可合并血浆或血清成分的异常。血细胞量的改变首先是红细胞减少,相应的 Hb、血细胞比容减低以及网织红细胞量的改变,其次是有时合并白细胞或血小板量的异常(包括白细胞分类的异常)。血细胞形态的改变包括大、小、正细胞性贫血,以及异形红细胞和异形白细胞、血小板。红细胞生化成分的异常有两方面:一是红细胞内合成较多的 2,3-二磷酸甘油酸(2,3-DPG),以降低 Hb 对氧的亲合力,使氧解离曲线右移,组织获得更多的氧;二是因贫血种类不同而异的改变,如红细胞膜、酶、Hb 的异常以及某些贫血时并发的白细胞和血小板质的改变。血浆或血清成分的改变多见于浆细胞病性贫血(M 蛋白增多及钙、磷水平变化等)、溶血性贫血(游离 Hb 增高、结合珠蛋白降低、血钾增高、间接或直接胆红素增高等)、合并弥散性血管内凝血的贫血(血浆各类凝血因子、纤溶成分均发生异常)、肝病性贫血和肾性贫血(低蛋白血症和代谢产物累积)等。造血器官的改变主要在骨髓,不同类型的贫血,骨髓有核细胞的多寡(即增生度)不同,不同病因或不同发病机制的贫血,其骨髓粒、红、单核、巨核、淋巴细胞系各阶段的形态、比例、位置、超微结构、组化反应、抗原表达、染色体核型、癌基因重排、过度表达以及体外干祖细胞集落培养等情况可能千差万别;造血系统肿瘤性疾病所致的贫血可能还会合并肝、脾、淋巴结肿大;溶血性贫血可能合并肝或脾大;骨髓纤维化症和脾功能亢进性贫血合并脾大。

【诊断】

应详细询问现病史和既往史、家族史、营养史、月经生育史及危险因素暴露史等。从现病史了解贫血发生的时间、速度、程度、并发症、可能诱因、干预治疗的反应等。既往史可提供贫血的原发病线索。家族史提供发生贫血的遗传背景。营养史和月经生育史对缺铁、叶酸或维生素 B₁₂ 等造血原料缺乏所致的贫血、失血性贫血有辅助诊断价值。危险因素(射线、化学毒物或药物、疫区或病原微生物等)暴露史对造血组织受损和感染相关性贫血的诊断至关重要。

全面体检有助于了解:①贫血对各系统的影响:皮肤、黏膜苍白程度,心率或心律改变,呼吸姿势或频率异常等;②贫血的伴随表现:溶血(如皮肤、黏膜、巩膜黄染,胆道炎症体征,肝大或脾大等)、出血(如皮肤黏膜紫癜或瘀斑,眼底、中枢神经系统、泌尿生殖道或消化道出血体征等)、浸润(如皮肤绿色瘤、皮下肿物、淋巴结肿大、肝大或脾大等)、感染(如发热及全身反应、感染灶体征等)、营养不良(如皮肤、黏膜或毛发干燥、黏膜溃疡、舌乳头萎缩、匙状甲或神经系统深层感觉障碍等)、自身免疫(如皮肤、黏膜损害、关节损害)等。

贫血的实验室检查分为血常规、骨髓和贫血发病机制检查。

1. 血常规检查 血常规检查可以确定有无贫血,贫血是否伴白细胞或血小板数量的变化。红细胞参数(MCV、MCH 及 MCHC)反映红细胞大小及 Hb 改变,为贫血的病理机制诊断提供相关线索(表 6-2-1)。Hb 测定为贫血严重程度的判定提供依据(表 6-2-2)。网织红细胞计数间接反映骨髓红系增生(或对贫血的代偿)情况。外周血涂片可观察红细胞、白细胞、血小板数量或形态改变,有否疟原虫和异常细胞等。

2. 骨髓检查 包括骨髓细胞涂片分类和骨髓活检。涂片分类反映骨髓细胞的增生程度、细胞成



分、比例和形态变化。活检反映骨髓造血组织的结构、增生程度、细胞成分和形态变化。骨髓检查提示贫血时注意造血功能高低及造血组织是否出现肿瘤性改变,是否有坏死、纤维化或大理石变,是否有髓外肿瘤浸润等。依据骨髓检查评价病人造血功能时,必须注意骨髓取样的局限性,一个部位骨髓增生减低或与血常规结果矛盾时,应做多部位骨髓检查。

3. 贫血的发病机制检查 包括缺铁性贫血的铁代谢及引起缺铁的原发病检查;巨幼细胞性贫血的血清叶酸和维生素 B_{12} 水平测定及导致此类造血原料缺乏的原发病检查;失血性贫血的原发病检查;溶血性贫血的红细胞膜、酶、珠蛋白、血红素、自身抗体、同种抗体或 PNH 克隆等检查;骨髓造血功能衰竭性贫血的造血细胞质异常(如染色体、抗原表达、细胞周期、功能、基因等)、T 细胞调控(T 细胞亚群及其分泌的因子)、B 细胞调控(骨髓细胞自身抗体)检查,以及造血系统肿瘤性疾病和其他系统继发贫血的原发病检查。

分析从采集病史、体格检查和实验室检查获得的有关贫血的临床资料,通常可以查明贫血的发病机制或病因,作出贫血的疾病诊断。

【治疗】

贫血性疾病的治疗分“对症”和“对因”两类。

1. 对症治疗 目的是减轻重度血细胞减少对病人的致命影响,为对因治疗发挥作用赢得时间。具体内容包括:重度贫血病人、老年人或合并心肺功能不全的贫血病人应输红细胞,纠正贫血,改善体内缺氧状态;急性大量失血病人应及时输血或红细胞及血浆,迅速恢复血容量并纠正贫血;对贫血合并出血者,应根据出血机制的不同采取不同的止血治疗(如重度血小板减少应输注血小板);对贫血合并感染者,应酌情予抗感染治疗;对贫血合并其他脏器功能不全者,应根据脏器的不同及功能不全的程度而施予不同的支持治疗;先天性溶血性贫血多次输血并发血色病者应予祛铁治疗。

2. 对因治疗 实乃针对贫血发病机制的治疗。如缺铁性贫血补铁及治疗导致缺铁的原发病;巨幼细胞性贫血补充叶酸或维生素 B_{12} ;溶血性贫血采用糖皮质激素或脾切除术;遗传性球形红细胞增多症脾切除有肯定疗效;造血干细胞质异常性贫血采用造血干细胞移植;AA 采用抗淋巴/胸腺细胞球蛋白、环孢素及造血正调控因子(如雄激素、G-CSF、GM-CSF 或 EPO 等);ACD 及肾性贫血采用 EPO;肿瘤性贫血采用化疗或放疗;免疫相关性贫血采用免疫抑制剂;各类继发性贫血治疗原发病等。

(邵宗鸿)

第三章 缺铁性贫血



当机体对铁的需求与供给失衡,导致体内贮存铁耗尽(iron depletion, ID),继之红细胞内铁缺乏(iron deficient erythropoiesis, IDE),最终引起缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)。IDA 是铁缺乏症(包括 ID、IDE 和 IDA)的最终阶段,表现为缺铁引起的小细胞低色素性贫血及其他异常。缺铁和铁利用障碍影响血红素合成,故有学者称该类贫血为血红素合成异常性贫血。

根据病因可将其分为铁摄入不足(婴幼儿辅食添加不足、青少年偏食等)、需求量增加(孕妇)、吸收不良(胃肠道疾病)、转运障碍(无转铁蛋白血症、肝病、慢性炎症)、丢失过多(妇女月经量增多、痔疮出血等各种失血)及利用障碍(铁粒幼细胞贫血、铅中毒、慢性病性贫血)等类型。

【流行病学】

IDA 是最常见的贫血。其发病率在发展中国家、经济不发达地区、婴幼儿、育龄妇女明显增高。上海地区人群调查显示:铁缺乏症的年发病率在 6 个月~2 岁婴幼儿为 75.0%~82.5%、妊娠 3 个月以上妇女为 66.7%、育龄妇女为 43.3%、10~17 岁青少年为 13.2%;以上人群 IDA 患病率分别为 33.8%~45.7%、19.3%、11.4% 和 9.8%。

【铁代谢】

人体内铁分两部分:其一为功能状态铁,包括血红蛋白铁(占体内铁的 67%)、肌红蛋白铁(占体内铁的 15%)、转铁蛋白铁(3~4mg)、乳铁蛋白、酶和辅因子结合的铁;其二为贮存铁(男性 1000mg,女性 300~400mg),包括铁蛋白和含铁血黄素。铁总量在正常成年男性为 50~55mg/kg,女性 35~40mg/kg。正常人每天造血需 20~25mg 铁,主要来自衰老破坏的红细胞。正常人维持体内铁平衡需每天从食物中摄铁 1~1.5mg,孕、乳妇 2~4mg。动物食品铁吸收率高(可达 20%),植物食品铁吸收率低(1%~7%)。铁吸收部位主要在十二指肠及空肠上段。食物铁状态(三价、二价铁)、胃肠功能(酸碱度等)、体内铁贮量、骨髓造血状态及某些药物(如维生素 C)均会影响铁吸收。吸收入血的二价铁经铜蓝蛋白氧化成三价铁,与转铁蛋白结合后转运到组织或通过幼红细胞膜转铁蛋白受体胞饮入细胞内,再与转铁蛋白分离并还原成二价铁,参与形成血红蛋白。最新的研究发现,肝脏分泌的铁调素(hepcidin)是食物铁自肠道吸收和铁从巨噬细胞释放的主要负调控因子。铁调素的表达受机体铁状况、各种致炎因子、细菌、内毒素脂多糖和细胞因子等各种因素调节。多余的铁以铁蛋白和含铁血黄素形式贮存于肝、脾、骨髓等器官的单核-巨噬细胞系统,待铁需要增加时动用。人体每天排铁不超过 1mg,主要通过肠黏膜脱落细胞随粪便排出,少量通过尿、汗液排出,哺乳期妇女还通过乳汁排出。

【病因和发病机制】

(一) 病因

1. 需铁量增加而铁摄入不足 多见于婴幼儿、青少年、妊娠和哺乳期妇女。婴幼儿需铁量较大,若不补充蛋类、肉类等含铁量较高的辅食,易造成缺铁。青少年偏食易缺铁。女性月经过多、妊娠或哺乳,需铁量增加,若不补充高铁食物,易造成 IDA。

2. 铁吸收障碍 常见于胃大部切除术后,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(十二指肠),使铁吸收减少。此外,多种原因造成的胃肠道功能紊乱,如长期不明原因腹泻、慢性肠炎、Crohn 病等均可因铁吸收障碍而发生 IDA。

3. 铁丢失过多 长期慢性铁丢失而得不到纠正则造成 IDA,如慢性胃肠道失血(包括痔疮、胃十

十二指肠溃疡、食管裂孔疝、消化道息肉、胃肠道肿瘤、寄生虫感染、食管或胃底静脉曲张破裂等)、月经过多(如宫内放置节育环、子宫肌瘤及月经失调等妇科疾病)、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、肺癌等)、血红蛋白尿(如阵发性睡眠性血红蛋白尿症、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)及其他(如遗传性出血性毛细血管扩张症、慢性肾衰竭行血液透析、多次献血等)。

(二) 发病机制

1. 缺铁对铁代谢的影响 当体内贮存铁减少到不足以补偿功能状态的铁时,铁代谢指标发生异常:贮铁指标(铁蛋白、含铁血黄素)减低、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,其表达量与红细胞内 Hb 合成所需的铁代谢密切相关,当红细胞内铁缺乏时,转铁蛋白受体脱落进入血液,成为血清可溶性转铁蛋白受体(sTfR)。

2. 缺铁对造血系统的影响 红细胞内缺铁,血红素合成障碍,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,发生小细胞低色素性贫血;严重时粒细胞、血小板的生成也受影响。

3. 缺铁对组织细胞代谢的影响 组织缺铁,细胞中含铁酶和铁依赖酶的活性降低,进而影响病人的精神、行为、体力、免疫功能及患儿的生长发育和智力;缺铁可引起黏膜组织病变和外胚叶组织营养障碍。

【临床表现】

1. 缺铁原发病表现 如消化性溃疡、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。

2. 贫血表现 常见症状为乏力、易倦、头晕、头痛、眼花、耳鸣、心悸、气短、食欲缺乏等;有苍白、心率增快。

3. 组织缺铁表现 精神行为异常,如烦躁、易怒、注意力不集中、异食癖;体力、耐力下降;易感染;儿童生长发育迟缓、智力低下;口腔炎、舌炎、舌乳头萎缩、口角皲裂、吞咽困难;毛发干枯、脱落;皮肤干燥、皱缩;指(趾)甲缺乏光泽、脆薄易裂,重者指(趾)甲变平,甚至凹下呈勺状(匙状甲)。

【实验室检查】

1. 血象 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%。血片中可见红细胞体积小、中央淡染区扩大。网织红细胞计数多正常或轻度增高。白细胞和血小板计数可正常或减低,也有部分病人血小板计数升高。

2. 骨髓象 增生活跃或明显活跃;以红系增生为主,粒系、巨核系无明显异常;红系中以中、晚幼红细胞为主,其体积小、核染色质致密、胞浆少、边缘不整齐,有血红蛋白形成不良的表现,即所谓的“核老浆幼”现象。

3. 铁代谢 血清铁低于 $8.95\mu\text{mol/L}$,总铁结合力升高,大于 $64.44\mu\text{mol/L}$;转铁蛋白饱和度降低,小于 15%,sTfR 浓度超过 8mg/L 。血清铁蛋白低于 $12\mu\text{g/L}$ 。骨髓涂片用亚铁氰化钾(普鲁士蓝反应)染色后,在骨髓小粒中无深蓝色的含铁血黄素颗粒;在幼红细胞内铁小粒减少或消失,铁粒幼细胞少于 15%。

4. 红细胞内卟啉代谢 $\text{FEP}>0.9\mu\text{mol/L}$ (全血), $\text{ZPP}>0.96\mu\text{mol/L}$ (全血), $\text{FEP/Hb}>4.5\mu\text{g/gHb}$ 。

5. 血清转铁蛋白受体测定 sTfR 测定是迄今反映缺铁性红细胞生成的最佳指标,一般 sTfR 浓度 $>26.5\text{nmol/L}$ ($2.25\mu\text{g/ml}$)可诊断缺铁。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断

1. ID ①血清铁蛋白 $<12\mu\text{g/L}$;②骨髓铁染色显示骨髓小粒可染铁消失,铁粒幼细胞少于 15%;



③血红蛋白及血清铁等指标尚正常。

2. IDE ①ID的①+②;②转铁蛋白饱和度 $<15\%$;③FEP/Hb $>4.5\mu\text{g/gHb}$;④血红蛋白尚正常。

3. IDA ①IDE的①+②+③;②小细胞低色素性贫血: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 $<32\%$ 。

4. 病因诊断 IDA 仅是一种临床表现,其背后往往隐藏着其他疾病。只有明确病因,IDA 才可能根治;有时缺铁的病因比贫血本身更为严重。例如胃肠道恶性肿瘤伴慢性失血或胃癌术后残胃癌所致的 IDA,应多次检查大便潜血,必要时做胃肠道 X 线或内镜检查;月经过多的妇女应检查有无妇科疾病。

(二) 鉴别诊断

应与下列小细胞性贫血鉴别:

1. 铁粒幼细胞贫血 遗传或不明原因导致的红细胞铁利用障碍性贫血。表现为小细胞性贫血,但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,并出现环形铁粒幼细胞。血清铁和铁饱和度增高,总铁结合力不低。

2. 珠蛋白生成障碍性贫血 原名地中海贫血,有家族史,有溶血表现。血片中可见多量靶形红细胞,并有珠蛋白肽链合成数量异常的证据,如胎儿血红蛋白或血红蛋白 A₂ 增高,出现血红蛋白 H 包涵体等。血清铁蛋白、骨髓可染铁、血清铁和铁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。其发病机制包括体内铁代谢异常、骨髓对贫血的代偿不足、红细胞寿命缩短等。贫血为小细胞性。贮铁(血清铁蛋白和骨髓小粒含铁血黄素)增多。血清铁、血清铁饱和度、总铁结合力减低。

4. 转铁蛋白缺乏症 系常染色体隐性遗传所致(先天性)或严重肝病、肿瘤继发(获得性)。表现为小细胞低色素性贫血。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。

【治疗】

治疗 IDA 的原则是:根除病因;补足贮铁。

1. 病因治疗 应尽可能地去掉导致缺铁的病因。如婴幼儿、青少年和妊娠妇女营养不足引起的 IDA,应改善饮食;月经过多引起的 IDA 应调理月经;寄生虫感染者应驱虫治疗;恶性肿瘤者应手术或放、化疗;消化性溃疡引起者应抑酸治疗等。

2. 补铁治疗 治疗性铁剂有无机铁和有机铁两类。无机铁以硫酸亚铁为代表,有机铁则包括右旋糖酐铁、葡萄糖酸亚铁、山梨醇铁、富马酸亚铁、琥珀酸亚铁和多糖铁复合物等。无机铁剂的不良反应较有机铁剂明显。首选口服铁剂。如硫酸亚铁 0.3g,每日 3 次;或右旋糖酐铁 50mg,每日 2~3 次。餐后服用胃肠道反应小且易耐受。应注意,进食谷类、乳类和茶等会抑制铁剂的吸收,鱼、肉类、维生素 C 可加强铁剂的吸收。口服铁剂有效的表现先是外周血网织红细胞增多,高峰在开始服药后 5~10 天,2 周后血红蛋白浓度上升,一般 2 个月左右恢复正常。铁剂治疗应在血红蛋白恢复正常后至少持续 4~6 个月,待铁蛋白正常后停药。若口服铁剂不能耐受或胃肠道正常解剖部位发生改变而影响铁的吸收,可用铁剂肌肉注射。右旋糖酐铁是最常用的注射铁剂,首次给药须用 0.5ml 作为试验剂量,1 小时后无过敏反应可给足量治疗,注射用铁的总需量按公式计算:(需达到的血红蛋白浓度-病人的血红蛋白浓度) $\times 0.33 \times$ 病人体重(kg)。

【预防】

重点放在婴幼儿、青少年和妇女的营养保健。对婴幼儿应及早添加富含铁的食品,如蛋类、肝等;对青少年应纠正偏食,定期查、治寄生虫感染;对孕妇、哺乳期妇女可补充铁剂;对月经期妇女应防治月经过多。做好肿瘤性疾病和慢性出血性疾病的人群防治。

【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。

(邵宗鸿)





第四章 巨幼细胞贫血

叶酸或维生素 B₁₂ (Vit B₁₂) 缺乏或某些影响核苷酸代谢的药物导致细胞核脱氧核糖核酸 (DNA) 合成障碍所致的贫血称巨幼细胞贫血 (megaloblastic anemia, MA)。本病的特点是呈大红细胞性贫血, 骨髓内出现巨幼红细胞、粒细胞及巨核细胞系列。此类贫血的幼红细胞 DNA 合成障碍, 故又有学者称之为幼红细胞增殖异常性贫血。

根据缺乏物质的种类, 该病可分为单纯叶酸缺乏性贫血、单纯 Vit B₁₂ 缺乏性贫血、叶酸和 Vit B₁₂ 同时缺乏性贫血。根据病因可分为: ①食物营养不够: 叶酸或 Vit B₁₂ 摄入不足; ②吸收不良: 胃肠道疾病、药物干扰和内因子抗体形成 (恶性贫血); ③代谢异常: 肝病、某些抗肿瘤药物的影响; ④需要增加: 哺乳期、孕妇; ⑤利用障碍: 嘌呤、嘧啶自身合成异常或化疗药物影响等。

【流行病学】

该病在经济不发达地区或进食新鲜蔬菜、肉类较少的人群多见。在我国, 叶酸缺乏者多见于陕西、山西、河南等地。而在欧美, Vit B₁₂ 缺乏或有内因子抗体者多见。

【病因和发病机制】

(一) 叶酸代谢及缺乏的原因

1. 叶酸代谢和生理作用 叶酸由蝶啶、对氨基苯甲酸及 L-谷氨酸组成, 属维生素 B 族, 富含于新鲜水果、蔬菜、肉类食品中。食物中的叶酸经长时间烹煮, 可损失 50% ~ 90%。叶酸主要在十二指肠及近端空肠吸收。每日需从食物中摄入叶酸 200 μg。食物中多聚谷氨酸型叶酸经肠黏膜细胞产生的解聚酶作用, 转变为单谷氨酸或双谷氨酸型叶酸后进入小肠黏膜上皮细胞, 再经叶酸还原酶催化及还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 作用还原为二氢叶酸 (FH₂) 和四氢叶酸 (FH₄), 后者再转变为有生理活性的 N⁵-甲基四氢叶酸 (N⁵-FH₄), 经门静脉入肝。其中一部分 N⁵-FH₄ 经胆汁排泄到小肠后重新吸收, 即叶酸的肠肝循环。血浆中 N⁵-FH₄ 与白蛋白结合后转运到组织细胞 (经叶酸受体)。在细胞内, 经 Vit B₁₂ 依赖性甲硫氨酸合成酶的作用, N⁵-FH₄ 转变为 FH₄, 一方面为 DNA 合成提供一碳基团如甲基 (-CH₃)、亚甲基 (-CH₂-) 和甲酰基 (-CHO) 等; 另一方面, FH₄ 经多聚谷氨酸叶酸合成酶的作用再转变为多聚谷氨酸型叶酸, 并成为细胞内辅酶。人体内叶酸储存量为 5 ~ 20 mg, 近 1/2 在肝。叶酸主要经尿和粪便排出体外, 每日排出 2 ~ 5 μg。

2. 叶酸缺乏的原因 ①摄入减少: 主要原因是食物加工不当, 如烹调时间过长或温度过高, 破坏大量叶酸; 其次是偏食, 食物中蔬菜、肉蛋类减少。②需要量增加: 妊娠期妇女每天叶酸的需要量是 400 ~ 600 μg, 生长发育的儿童及青少年以及慢性反复溶血、白血病、肿瘤、甲状腺功能亢进及慢性肾衰竭长期用血液透析治疗的病人, 叶酸的需要都会增加。③吸收障碍: 腹泻、小肠炎症、肿瘤和手术及某些药物 (抗癫痫药物、柳氮磺吡啶、乙醇等) 影响叶酸的吸收。④利用障碍: 抗核苷酸合成药物如甲氨蝶呤、甲氧苄啶、氨苯蝶呤、氨基蝶呤和乙胺嘧啶等均可干扰叶酸的利用; 一些先天性酶缺陷 (甲基 FH₄ 转移酶、N⁵, N¹⁰-亚甲基 FH₄ 还原酶、FH₂ 还原酶和亚氨甲基转移酶) 可影响叶酸的利用。⑤叶酸排出增加: 血液透析、酗酒可增加叶酸排出。

(二) Vit B₁₂ 代谢及缺乏的原因

1. Vit B₁₂ 代谢和生理作用 Vit B₁₂ 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。正常人每日需 Vit B₁₂ 1 μg, 主要来源于动物肝、肾、肉、鱼、蛋及乳品类等食品。食物中的 Vit B₁₂ 与蛋白结合, 经胃酸和胃蛋白酶消化, 与蛋白分离, 再与胃黏膜壁细胞合成的

R 蛋白结合成 R-Vit B₁₂ 复合物(R-B₁₂)。R-B₁₂ 进入十二指肠经胰蛋白酶作用,R 蛋白被降解。两分子 Vit B₁₂ 又与同样来自胃黏膜上皮细胞的内因子(intrinsic factor, IF) 结合形成 IF-B₁₂ 复合物。IF 保护 Vit B₁₂ 不受胃肠道分泌液破坏,到达回肠末端与该处肠黏膜上皮细胞刷状缘的 IF-B₁₂ 受体结合并进入肠上皮细胞,继而经门静脉入肝。人体内 Vit B₁₂ 的储存量为 2~5mg,其中 50%~90% 在肝。Vit B₁₂ 主要经粪便、尿排出体外。

2. Vit B₁₂ 缺乏的原因

(1) 摄入减少:完全素食者因摄入减少导致 Vit B₁₂ 缺乏,正常时,每天有 5~10μg 的 Vit B₁₂ 随胆汁进入肠腔,胃壁分泌的内因子可足够帮助重吸收胆汁中的 Vit B₁₂,故素食者一般经过 10~15 年才会发展为 Vit B₁₂ 缺乏。

(2) 吸收障碍:这是 Vit B₁₂ 缺乏最常见的原因,可见于:①内因子缺乏,如恶性贫血、胃切除、胃黏膜萎缩等;②胃酸和胃蛋白酶缺乏;③胰蛋白酶缺乏;④肠道疾病;⑤先天性内因子缺乏或 Vit B₁₂ 吸收障碍;⑥药物(对氨基水杨酸、新霉素、二甲双胍、秋水仙碱和苯乙双胍等)影响;⑦肠道寄生虫(如阔节裂头绦虫病)或细菌大量繁殖消耗 Vit B₁₂。

(3) 利用障碍:先天性转钴蛋白 II(TC II) 缺乏引起 Vit B₁₂ 输送障碍;麻醉药氧化亚氮可将钴胺氧化而抑制甲硫氨酸合成酶。

(三) 发病机制

叶酸的各种活性形式,包括 N⁵-甲基 FH₄ 和 N⁵,N¹⁰-甲烯基 FH₄ 作为辅酶为 DNA 合成提供一碳基团。其中最重要的是胸苷酸合成酶催化 dUMP 甲基化形成 dTMP,继而形成 dTTP。由于叶酸缺乏,dTTP 形成减少,DNA 合成障碍、复制延迟。RNA 合成所受影响不大,细胞内 RNA/DNA 比值增大,造成细胞体积增大,胞核发育滞后于胞质,形成巨幼变。骨髓中红系、粒系和巨核系细胞发生巨幼变,分化成熟异常,在骨髓中过早死亡,导致全血细胞减少。DNA 合成障碍也累及黏膜上皮组织,影响口腔和胃肠道功能。Vit B₁₂ 缺乏导致甲硫氨酸合成酶催化高半胱氨酸转变为甲硫氨酸障碍,这一反应由 N⁵-FH₄ 提供甲基。因此,N⁵-FH₄ 转化为甲基 FH₄ 障碍,继而引起 N⁵,N¹⁰-甲烯基 FH₄ 合成减少。后者是 dUMP 形成 dTTP 的甲基供体,故 dTTP 和 DNA 合成障碍。Vit B₁₂ 缺乏还可引起神经精神异常,其机制与两个 Vit B₁₂ 依赖性酶(L-甲基丙二酰-CoA 变位酶和甲硫氨酸合成酶)的催化反应发生障碍有关。前者催化反应障碍导致神经髓鞘合成障碍,并有奇数碳链脂肪酸或支链脂肪酸掺入髓鞘中;后者催化反应障碍引起神经细胞甲基化反应受损。

药物干扰核苷酸合成也可引起巨幼细胞贫血。

【临床表现】

1. 血液系统表现 起病缓慢,常有面色苍白、乏力、耐力下降、头晕、心悸等贫血症状。重者全血细胞减少,反复感染和出血。少数病人可出现轻度黄疸。

2. 消化系统表现 口腔黏膜、舌乳头萎缩,舌面呈“牛肉样舌”,可伴舌痛。胃肠道黏膜萎缩可引起食欲缺乏、恶心、腹胀、腹泻或便秘。

3. 神经系统表现和精神症状 对称性远端肢体麻木、深感觉障碍;共济失调或步态不稳;味觉、嗅觉降低;锥体束征阳性、肌张力增加、腱反射亢进;视力下降、黑朦征;重者可有大小便失禁。叶酸缺乏者有易怒、妄想等精神症状。Vit B₁₂ 缺乏者有抑郁、失眠、记忆力下降、谵妄、幻觉、妄想甚至精神错乱、人格变态等。

【实验室检查】

1. 血象 呈大细胞性贫血,MCV、MCH 均增高,MCHC 正常。网织红细胞计数可正常或轻度增高。重者全血细胞减少。血片中可见红细胞大小不等、中央淡染区消失,有大椭圆形红细胞、点彩红细胞等;中性粒细胞核分叶过多(5 叶核占 5% 以上或出现 6 叶以上核),亦可见巨型杆状核粒细胞。

2. 骨髓象 增生活跃或明显活跃。红系增生显著、巨幼变(胞体大,胞质较胞核成熟,“核幼浆老”);粒系也有巨幼变,成熟粒细胞多分叶;巨核细胞体积增大,分叶过多。骨髓铁染色常增多。



3. 血清 Vit B₁₂、叶酸及红细胞叶酸含量测定 血清 Vit B₁₂ 低于 74pmol/L(100ng/ml)(Vit B₁₂ 缺乏)。血清叶酸低于 6.8nmol/L(3ng/ml), 红细胞叶酸低于 227nmol/L(100ng/ml)(叶酸缺乏)。

4. 其他 ①胃酸降低、内因子抗体及 Schilling 试验(测定放射性核素标记的 Vit B₁₂ 吸收情况)阳性(恶性贫血);②尿高半胱氨酸 24 小时排泄量增加(Vit B₁₂ 缺乏);③血清间接胆红素可稍增高。

【诊断】

①有叶酸、Vit B₁₂ 缺乏的病因及临床表现;②外周血呈大细胞性贫血,中性粒细胞核分叶过多;③骨髓呈典型的巨幼样改变,无其他病态造血表现;④血清叶酸和(或) Vit B₁₂ 水平降低;⑤试验性治疗有效。叶酸或 Vit B₁₂ 治疗一周左右网织红细胞上升者,应考虑叶酸或 Vit B₁₂ 缺乏。

【鉴别诊断】

1. 造血系统肿瘤性疾病 如急性髓系细胞白血病 M₆ 型、红血病、骨髓增生异常综合征,骨髓可见巨幼样改变等病态造血现象,叶酸、Vit B₁₂ 水平不低且补之无效。

2. 有红细胞自身抗体的疾病 如温抗体型自身免疫性溶血性贫血、Evans 综合征、免疫相关性全血细胞减少,不同阶段的红细胞可因抗体附着“变大”,又有间接胆红素增高,少数病人尚合并内因子抗体,故极易与单纯叶酸、Vit B₁₂ 缺乏引起的 MA 混淆。其鉴别点是此类病人有自身免疫病的特征,用免疫抑制剂方能显著纠正贫血。

3. 合并高黏滞血症的贫血 如多发性骨髓瘤,因 M 蛋白成分黏附红细胞而使之呈“缙钱状”(成串状),血细胞自动计数仪测出的 MCV 偏大,但骨髓瘤的特异表现是 MA 所没有的。

4. 非造血系统疾病 甲状腺功能减退症、肿瘤化疗后等。

【治疗】

(一) 原发病的治疗

有原发病(如胃肠道疾病、自身免疫病等)的 MA,应积极治疗原发病;用药后继发的 MA,应酌情停药。

(二) 补充缺乏的营养物质

1. 叶酸缺乏 口服叶酸,每次 5~10mg,每日 3 次。用至贫血表现完全消失;若无原发病,不需维持治疗;如同时有 Vit B₁₂ 缺乏,则需同时注射 Vit B₁₂,否则可加重神经系统损伤。

2. Vit B₁₂ 缺乏 肌注 Vit B₁₂,每次 500μg,每周 2 次;无 Vit B₁₂ 吸收障碍者可口服 Vit B₁₂ 片剂 500μg,每日 1 次,直至血象恢复正常;若有神经系统表现,治疗维持半年到 1 年;恶性贫血病人,治疗维持终身。

【预防】

纠正偏食及不良烹调习惯。对高危人群可予适当干预措施,如婴幼儿及时添加辅食;青少年和妊娠妇女多补充新鲜蔬菜,亦可口服小剂量叶酸或 Vit B₁₂ 预防;应用干扰核苷酸合成药物治疗的病人,应同时补充叶酸和 Vit B₁₂。

【预后】

多数病人预后良好;原发病不同,疗程不一。

(邵宗鸿)



第五章 再生障碍性贫血



再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA),简称再障,是一种可能由不同病因和机制引起的骨髓造血功能衰竭症。主要表现为骨髓造血功能低下、全血细胞减少及所致的贫血、出血、感染综合征。

根据病人的病情、血象、骨髓象及预后,通常将该病分为重型(SAA)和非重型(NSAA),也有学者进一步将非重型分为中间型和轻型,还有学者从重型中分出极重型(VSAA)。从病因上AA可分为先天性(遗传性)和后天性(获得性)。获得性AA根据是否有明确病因分为继发性和原发性,原发性AA即无明确病因者。近年多数学者认为T细胞功能异常亢进通过细胞毒性T细胞直接杀伤,和(或)淋巴因子介导的造血干细胞过度凋亡引起的骨髓衰竭是获得性AA的主要发病机制。

【流行病学】

AA的年发病率在欧美为(0.47~1.37)/10万人口,日本为(1.47~2.40)/10万人口,我国为0.74/10万人口;可发生于各年龄段,青年人和老年人发病率较高;男、女发病率无明显差别。

【病因和发病机制】

多数病因不明确,可能为:①病毒感染,特别是肝炎病毒、微小病毒B19等。②化学因素,特别是氯霉素类抗生素、磺胺类药物、抗肿瘤化疗药物以及苯等。抗肿瘤药与苯对骨髓的抑制与剂量相关,但抗生素、磺胺类药物及杀虫剂引起的再障与剂量关系不大,与个人敏感有关。③长期接触X射线、镭及放射性核素等可影响DNA的复制,抑制细胞有丝分裂,干扰骨髓细胞生成,导致造血干细胞数量减少。传统学说认为,在一定遗传背景下,AA作为一组后天暴露于某些致病因子后获得的异质性“综合征”,可能通过3种机制发病:原发、继发性造血干祖细胞(“种子”)缺陷、造血微环境(“土壤”)及免疫(“虫子”)异常。目前认为T淋巴细胞异常活化、功能亢进造成骨髓损伤在原发性获得性AA发病机制中占主要地位,新近研究显示遗传背景在AA发病中也可能发挥一定作用,如端粒酶基因突变及其他体细胞突变等。

1. 造血干祖细胞缺陷 包括量和质的异常。AA病人骨髓CD34⁺细胞较正常人明显减少,减少程度与病情相关;其CD34⁺细胞中具有自我更新及长期培养启动能力的“类原始细胞(blast-like)”明显减少。有学者报道,AA造血干祖细胞集落形成能力显著降低,体外对造血生长因子(HGFs)反应差,免疫抑制治疗后恢复造血不完整,部分AA有单克隆造血证据且可向具有造血干细胞质异常性的阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、骨髓增生异常综合征(MDS)甚至白血病转化。

2. 造血微环境异常 AA病人骨髓活检除发现造血细胞减少外,还有骨髓“脂肪化”,静脉窦壁水肿、出血,毛细血管坏死;部分AA骨髓基质细胞体外培养生长情况差,其分泌的各类造血调控因子明显不同于正常人;骨髓基质细胞受损的AA做造血干细胞移植不易成功。

3. 免疫异常 AA病人外周血及骨髓淋巴细胞比例增高,T细胞亚群失衡,T辅助细胞I型(Th1)、CD8⁺T抑制细胞和 $\gamma\delta$ TCR⁺T细胞比例增高,T细胞分泌的造血负调控因子(IL2、IFN- γ 、TNF)明显增多,髓系细胞凋亡亢进,多数病人用免疫抑制治疗有效。

【临床表现】

(一) 重型再生障碍性贫血(SAA)

起病急,进展快,病情重;少数可由非重型进展而来。

1. 贫血 多呈进行性加重,苍白、乏力、头晕、心悸和气短等症状明显。

2. 感染 多数病人有发热,体温在39℃以上,个别病人自发病到死亡均处于难以控制的高热之中。以呼吸道感染最常见,感染菌种以革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌和真菌为主,常合并败血症。

3. 出血 均有不同程度的皮肤、黏膜及内脏出血。皮肤表现为出血点或大片瘀斑,口腔黏膜有血疱,有鼻出血、牙龈出血、眼结膜出血等。深部脏器出血时可见呕血、咯血、便血、血尿、阴道出血、眼底出血和颅内出血,后者常危及病人的生命。

(二) 非重型再生障碍性贫血(NSAA)

起病和进展较缓慢,病情较重型轻。

1. 贫血 慢性过程,常见苍白、乏力、头晕、心悸、活动后气短等。输血后症状改善,但不持久。

2. 感染 高热比重型少见,感染相对易控制,很少持续1周以上。上呼吸道感染常见,其次为牙龈炎、支气管炎、扁桃体炎,而肺炎、败血症等重症感染少见。常见感染菌种为革兰阴性杆菌和各类球菌。

3. 出血 出血倾向较轻,以皮肤、黏膜出血为主,内脏出血少见。多表现为皮肤出血点、牙龈出血,女性病人有阴道出血。出血较易控制。久治无效者可发生颅内出血。

【实验室检查】

1. 血象 SAA呈重度全血细胞减少:重度正细胞正色素性贫血,网织红细胞百分数多在0.005以下,且绝对值 $<15 \times 10^9/L$;白细胞计数多 $<2 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$,淋巴细胞比例明显增高;血小板计数 $<20 \times 10^9/L$ 。NSAA也呈全血细胞减少,但达不到SAA的程度。

2. 骨髓象 SAA多部位骨髓增生重度减低,粒、红系及巨核细胞明显减少且形态大致正常,淋巴细胞及非造血细胞比例明显增高,骨髓小粒均空虚。NSAA多部位骨髓增生减低,可见较多脂肪滴,粒、红系及巨核细胞减少,淋巴细胞及网状细胞、浆细胞比例增高,多数骨髓小粒空虚。骨髓活检显示全切片增生减低,造血组织减少,脂肪组织和(或)非造血细胞增多,无异常细胞。

3. 发病机制及其他相关检查 $CD4^+$ 细胞: $CD8^+$ 细胞比值减低,Th1:Th2型细胞比值增高, $CD8^+$ T抑制细胞和 $\gamma\delta TCR^+$ T细胞比例增高,血清IL-2、IFN- γ 、TNF水平增高;骨髓细胞染色体核型正常,骨髓铁染色示贮铁增多,中性粒细胞碱性磷酸酶染色强阳性;溶血检查均阴性。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断

1. AA诊断标准 ①全血细胞减少,网织红细胞百分数 <0.01 ,淋巴细胞比例增高;②一般无肝、脾大;③骨髓多部位增生减低($<$ 正常50%)或重度减低($<$ 正常25%),造血细胞减少,非造血细胞比例增高,骨髓小粒空虚(有条件者做骨髓活检可见造血组织均匀减少);④除外引起全血细胞减少的其他疾病,如PNH、Fanconi贫血、Evans综合征、免疫相关性全血细胞减少等。

2. AA分型诊断标准 ①SAA-I:又称AAA,发病急,贫血进行性加重,常伴严重感染和(或)出血。血象具备下述三项中两项:网织红细胞绝对值 $<15 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$ 和血小板 $<20 \times 10^9/L$ 。骨髓增生广泛重度减低。如SAA-I的中性粒细胞 $<0.2 \times 10^9/L$,则为极重型再障(VSAA)。②NSAA:又称CAA,指达不到SAA-I型诊断标准的AA。如NSAA病情恶化,临床、血象及骨髓象达SAA-I型诊断标准时,称SAA-II型。

(二) 鉴别诊断

1. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH) 典型病人有血红蛋白尿发作,易鉴别。不典型者无血红蛋白尿发作,全血细胞减少,骨髓可增生减低,易误诊为AA,PNH病人骨髓或外周血可发现 $CD55^-$ 、 $CD59^-$ 的各系血细胞。

2. 骨髓增生异常综合征(MDS) MDS中的难治性贫血(RA)有全血细胞减少,网织红细胞有时不高甚至降低,骨髓也可低增生,这些易与AA混淆。但RA有病态造血现象,早期髓系细胞相关抗原(CD34)表达增多,可有染色体核型异常等。

3. 自身抗体介导的全血细胞减少 包括Evans综合征和免疫相关性全血细胞减少。前者可测及外周成熟血细胞的自身抗体,后者可测及骨髓未成熟血细胞的自身抗体。这两类病人可有全血细胞减少并骨髓增生减低,但外周血网织红细胞或中性粒细胞比例往往不低或甚至偏高,骨髓红系细胞比



例不低且易见“红系造血岛”,Th1:Th2降低(Th2细胞比例增高)、CD5⁺B细胞比例增高,血清IL-4和IL-10水平增高,对糖皮质激素、大剂量静脉滴注丙种球蛋白、CD20单克隆抗体或环磷酰胺的治疗反应较好。

4. 急性白血病(AL) 特别是白细胞减少和低增生性AL,早期肝、脾、淋巴结不肿大,外周两系或三系血细胞减少,易与AA混淆。仔细观察血象及多部位骨髓,可发现原始粒、单或原(幼)淋巴细胞明显增多。部分急性早幼粒细胞白血病全血细胞可减少,但骨髓细胞形态学检查、染色体易位t(15;17)和PML-RAR α 基因存在可帮助鉴别。

5. 急性造血功能停滞 常由感染和药物引起,儿童与营养不良有关,起病多伴高热,贫血重,进展快,多误诊为急性再障。病情有自限性,不需特殊治疗,2~6周可恢复。

6. 其他 反应性噬血细胞综合征也可出现全血细胞减少,但其多有感染诱因、高热、肝脾大,甚至黄疸、腹水,骨髓中成熟组织细胞明显增生且可有噬血现象。

【治疗】

(一) 支持治疗

1. 保护措施 预防感染(注意饮食及环境卫生,SAA保护性隔离);避免出血(防止外伤及剧烈活动);杜绝接触各类危险因素(包括对骨髓有损伤作用和抑制血小板功能的药物);酌情预防性给予抗真菌治疗;必要的心理护理。

2. 对症治疗

(1) 纠正贫血:通常认为血红蛋白低于60g/L且病人对贫血耐受较差时,可输血,但应防止输血过多。

(2) 控制出血:用促凝血药(止血药),如酚磺乙胺(止血敏)等。合并血浆纤溶酶活性增高者可用抗纤溶药,如氨基己酸(泌尿生殖系统出血病人禁用)。女性子宫出血可肌注丙酸睾酮。输浓缩血小板对血小板减少引起的严重出血有效。当任意供者的血小板输注无效时,改输HLA配型相配的血小板。凝血因子不足(如肝炎)时,应予纠正。

(3) 控制感染:感染性发热,应取可疑感染部位的分泌物或尿、大便、血液等作细菌培养和药敏试验,并用广谱抗生素治疗;待细菌培养和药敏试验有结果后再换用敏感窄谱的抗生素。长期广谱抗生素治疗可诱发真菌感染和肠道菌群失调,真菌感染可用两性霉素B等。

(4) 护肝治疗:AA常合并肝功能损害,应酌情选用护肝药物。

(5) 祛铁治疗:长期输血的AA病人血清铁蛋白水平增高,血清铁蛋白超过1000 μ g/L,即“铁过载”,可酌情予祛铁治疗。

(6) 疫苗接种:已有一些报道提示接种疫苗可导致骨髓衰竭或AA复发,故除非绝对需要否则不主张接种疫苗。造血干细胞移植后,推荐AA病人规律接种的疫苗除外。

(二) 针对发病机制的治疗

1. 免疫抑制治疗

(1) 抗淋巴/胸腺细胞球蛋白(ALG/ATG):主要用于SAA。马ALG 10~15mg/(kg·d)连用5天,兔ATG 3~5mg/(kg·d)连用5天;用药前需做过敏试验;用药过程中用糖皮质激素防治过敏反应;静脉滴注ATG不宜过快,每日剂量应维持滴注12~16小时;可与环孢素(CsA)组成强化免疫抑制方案。

(2) 环孢素:适用于全部AA。3~5mg/(kg·d),疗程一般长于1年。使用时应个体化,参照病人造血功能和T细胞免疫恢复情况、药物不良反应(如肝、肾功能损害,牙龈增生及消化道反应)、血药浓度等调整用药剂量和疗程。

(3) 其他:有学者使用CD3单克隆抗体、吗替麦考酚酯(MMF)、环磷酰胺、甲泼尼龙等治疗SAA。

2. 促进血治疗

(1) 雄激素:适用于全部AA。常用4种:司坦唑醇(康力龙)2mg,每日3次;十一酸睾酮(安雄)



40~80mg,每日3次;达那唑0.2g,每日3次;丙酸睾酮100mg/d肌注。疗程及剂量应视药物的作用效果和不良反应(如男性化、肝功能损害等)调整。

(2) 造血生长因子:适用于全部AA,特别是SAA。常用粒-单系集落刺激因子(GM-CSF)或粒系集落刺激因子(G-CSF),剂量为 $5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$;红细胞生成素(EPO),常用 $50\sim 100\text{U}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。一般在免疫抑制剂治疗SAA后使用,剂量可酌减,维持3个月以上为宜。艾曲波帕是血小板受体激动剂,美国FDA已批准应用于SAA免疫抑制治疗未完全痊愈病人的治疗,50mg,每日1次口服。重组人血小板生成素(TPO),已有单中心研究显示其对AA的疗效,ATG后每周3次,每次15000U,可提高病人的血液学缓解率及促进骨髓恢复造血。

3. 造血干细胞移植 对40岁以下、无感染及其他并发症、有合适供体的SAA病人,可首先考虑异基因造血干细胞移植。

【AA的疗效标准】

1. 基本治愈 贫血和出血症状消失,血红蛋白男性达120g/L、女性达110g/L,中性粒细胞达 $1.5\times 10^9/\text{L}$,血小板达 $100\times 10^9/\text{L}$,随访1年以上未复发。

2. 缓解 贫血和出血症状消失,血红蛋白男性达120g/L、女性达100g/L,白细胞达 $3.5\times 10^9/\text{L}$ 左右,血小板也有一定程度增加,随访3个月病情稳定或继续进步。

3. 明显进步 贫血和出血症状明显好转,不输血,血红蛋白较治疗前1个月内常见值增长30g/L以上,并能维持3个月。

判定以上三项疗效标准者,均应3个月内不输血。

4. 无效 经充分治疗后,症状、血常规未达明显进步。

【预防】

加强劳动和生活环境保护,避免暴露于各类射线,不过量接触有毒化学物质(如苯类化合物等),尽量少用、不用可能损伤骨髓的药物。

【预后】

如治疗得当,NSAA病人多数可缓解甚至治愈,仅少数进展为SAA-II型。SAA发病急、病情重、以往病死率极高(>90%);近10年来,随着治疗方法的改进,SAA的预后明显改善,但仍有约1/3的病人死于感染和出血。

(邵宗鸿)

第六章 溶血性贫血



第一节 概 述

【定义】

溶血(hemolysis)是红细胞遭到破坏,寿命缩短的过程。骨髓具有正常造血6~8倍的代偿能力,当溶血超过骨髓的代偿能力,引起的贫血即为溶血性贫血(hemolytic anemia, HA);当溶血发生而骨髓能够代偿时,可无贫血,称为溶血状态(hemolytic state)。HA占全部贫血的5%左右,可发生于各个年龄阶段。

【HA的临床分类】

溶血性贫血有多种临床分类方法,按发病和病情可分为急性溶血和慢性溶血(详见临床表现);按溶血的部位可分为血管内溶血和血管外溶血(详见发病机制);按病因可分为红细胞自身异常和红细胞外部因素,如下所述:

(一) 红细胞自身异常所致的 HA

1. 红细胞膜异常

(1) 遗传性红细胞膜异常:如遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞增多症、遗传性棘形红细胞增多症、遗传性口形红细胞增多症等。

(2) 获得性血细胞膜糖磷脂酰肌醇(GPI)锚链膜蛋白异常:如阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)。

2. 遗传性红细胞酶缺陷

(1) 磷酸戊糖途径酶缺陷:如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏症等。

(2) 无氧糖酵解途径酶缺陷:如丙酮酸激酶缺乏症等。

此外,核苷代谢酶系、氧化还原酶系等缺陷也可导致 HA。

3. 遗传性珠蛋白生成障碍

(1) 珠蛋白肽链结构异常:如异常血红蛋白病。

(2) 珠蛋白肽链数量异常:如珠蛋白生成障碍性贫血,即地中海贫血。

(二) 红细胞外部因素所致的 HA

1. 免疫性 HA

(1) 自身免疫性 HA:温抗体型或冷抗体型(冷凝集素型、D-L 抗体型)HA;原发性或继发性(如 SLE、病毒或药物等)HA。

(2) 同种免疫性 HA:如血型不相容性输血反应、新生儿 HA 等。

2. 血管性 HA

(1) 微血管病性 HA:如血栓性血小板减少性紫癜/溶血尿毒症综合征(TTP/HUS)、弥散性血管内凝血(DIC)、败血症等。

(2) 瓣膜病:如钙化性主动脉瓣狭窄及人工心脏瓣膜、血管炎等。

(3) 血管壁受到反复挤压:如行军性血红蛋白尿。

3. 生物因素 蛇毒、疟疾、黑热病等。

4. 理化因素 大面积烧伤、血浆中渗透压改变和化学因素如苯肼、亚硝酸盐类等中毒,可引起

获得性高铁血红蛋白血症而溶血。

【发病机制】

不同病因导致的 HA 其红细胞破坏的机制不同(详见本章第二至六节)。但红细胞被破坏的部位或为血管内或为血管外,并产生相应的临床表现及实验室改变。另外,骨髓内的幼红细胞在释入血液循环之前已在骨髓内破坏,可伴有黄疸,其本质是一种血管外溶血,称为无效性红细胞生成(ineffective erythropoiesis)或原位溶血,常见于巨幼细胞贫血等。

(一) 红细胞破坏增加

1. 血管内溶血 指红细胞在血液循环中被破坏,释放游离血红蛋白形成血红蛋白血症。游离的血红蛋白随即被血浆结合珠蛋白结合,该复合体被运至肝实质后,血红蛋白中的血红素被代谢降解为铁和胆绿素,胆绿素被进一步代谢降解为胆红素。

如果大量血管内溶血超过了结合珠蛋白的处理能力,游离血红蛋白可从肾小球滤过,若血红蛋白量超过近曲小管重吸收能力,则出现血红蛋白尿。血红蛋白尿的出现说明有快速血管内溶血。被肾近曲小管上皮细胞重吸收的血红蛋白分解为卟啉、珠蛋白及铁,铁以铁蛋白或含铁血黄素的形式沉积在肾小管上皮细胞中,随上皮细胞脱落由尿液排出,形成含铁血黄素尿,是慢性血管内溶血的特征。

2. 血管外溶血 指红细胞被脾等单核-巨噬细胞系统吞噬消化,释出的血红蛋白分解为珠蛋白和血红素,后者被进一步分解为胆红素。

无论血红蛋白的破坏发生于何处,胆红素都是其终产物之一。非结合胆红素入血后经肝细胞摄取,与葡萄糖醛酸结合形成结合胆红素随胆汁排入肠道,经肠道细菌作用还原为粪胆原并随粪便排出。少量粪胆原又被肠道重吸收入血并通过肝细胞重新随胆汁排泄到肠道中,即“粪胆原的肠肝循环”;其中小部分粪胆原通过肾脏随尿排出,称为尿胆原。当溶血程度超过肝脏处理胆红素的能力时,会发生溶血性黄疸。慢性血管外溶血由于长期高胆红素血症导致肝功能损害,可出现结合胆红素升高。

(二) 红系代偿性增生

溶血后可引起骨髓红系代偿性增生,此时外周血网织红细胞比例增加,可达 0.05~0.20。血涂片检查可见有核红细胞,严重溶血时尚可见到幼稚粒细胞。骨髓涂片检查显示骨髓增生活跃,红系比例增高,以中幼和晚幼红细胞为主,粒红比例可倒置。部分红细胞内含有核碎片,如 Howell-Jolly 小体和 Cabot 环。

【临床表现】

急性 HA 多为血管内溶血,起病急骤,临床表现为严重的腰背及四肢酸痛,伴头痛、呕吐、寒战,随后出现高热、面色苍白和血红蛋白尿、黄疸。严重者出现周围循环衰竭和急性肾衰竭。慢性 HA 多为血管外溶血,临床表现为贫血、黄疸、脾大。长期高胆红素血症可并发胆石症和肝功能损害。慢性溶血病程中,感染等诱因可使溶血加重,发生溶血危象及再障危象。慢性重度溶血性贫血时,长骨部分的黄髓可变成红髓,骨髓腔扩大,骨皮质变薄,骨骼变形。髓外造血可致肝、脾大。

【实验室检查】

除血常规等贫血的一般实验室检查外,HA 的实验室检查可根据上述发病机制分为 3 方面:①红细胞破坏增加的检查;②红系代偿性增生的检查;③针对红细胞自身缺陷和外部异常的检查。前两者属于 HA 的筛查试验(表 6-6-1),用于确定是否存在溶血及溶血部位。后者为 HA 的特殊检查,用于确立病因和鉴别诊断,将在本章第二至六节中讨论。

【诊断与鉴别诊断】

1. 诊断 根据 HA 的临床表现,实验室检查有贫血、红细胞破坏增多、骨髓红系代偿性增生的证据,可确定 HA 的诊断及溶血部位。通过详细询问病史及 HA 的特殊检查可确定 HA 的病因和类型。

2. 鉴别诊断 以下几类临床表现易与 HA 混淆:①贫血伴网织红细胞增多:如失血性、缺铁性或巨幼细胞贫血的恢复早期;②非胆红素尿性黄疸:如家族性非溶血性黄疸(Gilbert 综合征等);③幼粒



幼红细胞性贫血伴轻度网织红细胞增多:如骨髓转移瘤等。以上情况虽类似 HA,但本质不是溶血,缺乏红细胞破坏增多的实验室证据,故容易鉴别。

表 6-6-1 溶血性贫血的筛查试验

红细胞破坏增加的检查		红系代偿性增生的检查	
胆红素代谢	血非结合胆红素升高	网织红细胞计数	升高
	尿胆原升高	外周血涂片	可见有核红细胞
	尿胆红素阴性	骨髓检查	红系增生旺盛
血浆游离血红蛋白*	升高		粒红比例降低或倒置
血清结合珠蛋白*	降低		
尿血红蛋白*	阳性		
尿含铁血黄素*	阳性		
外周血涂片	破碎和畸形红细胞升高		
红细胞寿命测定(⁵¹ Cr 标记)	缩短(临床较少应用)		

注: * 为血管内溶血的实验室检查

【治疗】

- 1. 病因治疗 针对 HA 发病机制的治疗。如药物诱发的溶血性贫血,应立即停药并避免再次用药;自身免疫性溶血性贫血采用糖皮质激素或脾切除术治疗等。
- 2. 对症治疗 针对贫血及 HA 引起的并发症等的治疗。如输注红细胞,纠正急性肾衰竭、休克、电解质紊乱,抗血栓形成,补充造血原料等。

第二节 遗传性球形红细胞增多症

遗传性球形红细胞增多症(hereditary spherocytosis, HS)是一种遗传性红细胞膜缺陷导致的溶血性贫血,临床特点为自幼发生的贫血、间歇性黄疸和脾大。

【病因和发病机制】

约 75% 为常染色体显性遗传,15% 为常染色体隐性遗传,无家族史的散发病例可能为新发生的基因突变所致。

病理基础为红细胞膜蛋白基因异常,致膜骨架蛋白缺陷,细胞膜脂质丢失,细胞表面积减少,细胞球形变。球形红细胞的变形性和柔韧性降低,当通过脾脏时容易被破坏,出现血管外溶血性贫血。脾脏不仅扣留破坏球形红细胞,脾脏微环境也不利于红细胞的生存,低 pH、低葡萄糖和低 ATP 浓度以及附近巨噬细胞产生的局部高浓度氧自由基都可对细胞膜造成进一步损伤,造成球形红细胞的变形性进一步降低,加速在脾内破坏。

【临床表现】

任何年龄均可发病。反复发生的溶血性贫血,间歇性黄疸和不同程度的脾大为常见临床表现。半数有阳性家族史,由于遗传方式和膜蛋白缺陷程度不同,病情异质性很大。

常见的并发症有胆囊结石(50%),少见的并发症有下肢复发性溃疡、慢性红斑性皮炎、痛风、髓外造血性肿块。严重者常因感染诱发溶血危象、再障危象。此外,饮食中叶酸供给不足或机体对叶酸需求增加可诱发巨幼细胞贫血危象。

【诊断】

有 HS 的临床表现和血管外溶血为主的实验室依据(见本章第一节),外周血小球形红细胞增多(>10%),红细胞渗透脆性增加,结合阳性家族史,本病诊断成立。若家族史阴性,需排除自身免疫性溶血性贫血等原因造成的继发性球形红细胞增多;部分不典型病人诊断需要借助更多实验,如红细胞膜蛋白组分分析、基因分析及酸化甘油溶血试验、伊红-5-马来酰亚胺结合试验等。



【治疗】

脾切除对本病有显著疗效。术后 90% 的病人贫血及黄疸可改善,但球形细胞依然存在。脾切除后可发生致命的肺炎链球菌感染(特别是<6 岁的小儿),故需严格掌握适应证,儿童重型 HS,手术时机尽可能延迟到 6 岁以上;年长儿和成人 HS,如病情轻微无需输血,则无强烈手术指征。手术方式应首选腹腔镜切脾,脾脏次全切除术也是一种选择。手术前、后需按期接种疫苗。贫血严重时需输注红细胞,应注意补充叶酸以防叶酸缺乏而加重贫血或诱发危象。

本病预后良好,少数死于溶血危象或脾切除后并发症。

第三节 红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症

红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏症(erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency)是指参与红细胞磷酸戊糖旁路代谢的 G-6-PD 活性降低和(或)酶性质改变导致的以溶血为主要表现的一种遗传性疾病,是已发现的 20 余种遗传性红细胞酶病中最常见的一种。本病是一种全球性疾病,以东半球热带和亚热带多见。我国以广西某些地区(15.7%)、海南岛黎族(13.7%)和云南省傣族多见,黄河流域及黄河以北地区较少见。

【发病机制】

G-6-PD 基因位于 X 染色体(Xq28)。本病为 X 连锁不完全显性遗传,男性多于女性。杂合子女性因 Lyon 现象(两条 X 染色体中一条随机失活),细胞 G-6-PD 活性差异较大。G-6-PD 参与的磷酸戊糖旁路代谢途径是红细胞产生还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)的唯一来源。NADPH 是红细胞重要的还原物质,可将氧化型谷胱甘肽(GSSG)还原为还原型谷胱甘肽(GSH)。G-6-PD 缺乏导致红细胞不能产生足够的 NADPH, GSH 显著减少,使红细胞对氧化的攻击敏感性增高, Hb 的巯基遭受氧化损伤,形成高铁血红蛋白和变性 Hb,沉积在红细胞膜形成海因小体(Heinz body),使红细胞变形性明显下降,易被单核-巨噬细胞吞噬破坏发生血管外溶血;而细胞膜脂质的过氧化作用则是血管内溶血急性发作的主要因素。

【临床表现】

除少数罕见病例外, G-6-PD 缺乏症的临床表现只发生于氧化应激情况下。其共同的主要表现为溶血,但轻重不一。根据诱发溶血的原因分为 5 种临床类型,分别为药物性溶血、蚕豆病、新生儿高胆红素血症、先天性非球形红细胞性溶血性贫血及其他诱因(感染、糖尿病酮症酸中毒等)所致溶血,以前两者多见。

1. 药物性溶血 典型表现为服药后 2~3 天急性血管内溶血发作,一周左右贫血最严重,甚至发生周围循环衰竭或肾衰竭。溶血程度与酶缺陷类型有关。停药后 7~10 天溶血逐渐停止,是由于新生红细胞具有接近正常的 G-6-PD 酶活性,故常为自限性(Gd^A)。但也可呈非自限性(Gd^{Med})。重复用药可再度发作。如间歇或持续小量用药,可发生慢性溶血。

常见的药物包括:抗疟药(伯氨喹、奎宁等),解热镇痛药(阿司匹林、对乙酰氨基酚等),硝基呋喃类(呋喃唑酮),磺胺类,酮类(噻唑酮),砒类(氨苯砒、噻唑砒),其他(维生素 K、丙磺舒、萘、苯肼、奎尼丁等)。

2. 蚕豆病(favism) 多见于 10 岁以下儿童,男性多于女性。40% 的病人有家族史。发病集中于每年蚕豆成熟季节(3~5 月)。起病急,一般食用新鲜蚕豆或其制品后 2 小时至几天(通常 1~2 天,最长 15 天)突然发生急性血管内溶血。溶血程度与食蚕豆的量无关。多数病人停止食用可自行恢复,严重病例需要输血及肾上腺皮质激素,并采取措施避免急性肾衰竭。

【实验室检查】

1. G-6-PD 活性筛选试验 国内常用高铁血红蛋白还原试验、荧光斑点试验、硝基四氮唑蓝纸片法。可半定量判定 G-6-PD 活性,分为正常、中度及严重异常。



2. 红细胞 G-6-PD 活性定量测定 是确定 G-6-PD 缺乏最可靠的方法,具有确诊价值。本病酶活性为正常的 10% ~ 60%,但在急性溶血期及恢复期 G-6-PD 活性可正常或接近正常。通常在急性溶血后 2 ~ 3 个月后复查能较为准确地反映病人的 G-6-PD 活性。有多种方法,测定结果较正常平均值低 40% 以上具有诊断意义。

3. 基因突变型分析 用于鉴定 G-6-PD 基因突变的类型和多态性,也可用于产前诊断。

4. 红细胞海因小体 (Heinz body) 生成试验 G-6-PD 缺乏的红细胞内可见海因小体,计数 >5% 有诊断意义。但该试验缺乏特异性,也可见于其他原因引起的溶血。

【诊断】

G-6-PD 缺乏症的诊断主要依靠实验室证据。对于有阳性家族史,病史中有急性溶血特征,有食蚕豆或服药等诱因者,应考虑本病并进行相关检查。如筛选试验中有两项中度异常或一项严重异常,或定量测定异常即可确立诊断。

【治疗】

在没有外源性氧化剂作用的情况下,绝大多数 G-6-PD 缺陷者的红细胞表现正常,因此 G-6-PD 缺陷者本身不需要治疗。防治原则为避免氧化剂的摄入、积极控制感染和对症治疗。对急性溶血者,应去除诱因,注意纠正水、电解质、酸碱失衡和肾功能不全等。输注红细胞(避免亲属血)可改善病情。患本病的新生儿发生溶血伴核黄疸,可应用换血、光疗或苯巴比妥注射。

第四节 血红蛋白病

血红蛋白病(hemoglobinopathy)是一组遗传性溶血性贫血,分为珠蛋白肽链合成数量异常(珠蛋白生成障碍性贫血)和异常血红蛋白病两大类。血红蛋白由亚铁血红素和珠蛋白组成。每一个血红蛋白含有 2 对珠蛋白肽链,一对为 α 链(α 链和 ξ 链),另一对为非 α 链(ϵ 、 β 、 γ 及 δ 链)。每一条肽链和一个血红素连接,构成一个血红蛋白单体。人类血红蛋白由 2 对(4 条)血红蛋白单体聚合而成。正常人出生后有 3 种血红蛋白:①血红蛋白 A(HbA , $\alpha_2\beta_2$, 占 95% 以上);②血红蛋白 A_2 (HbA_2 , $\alpha_2\delta_2$, 占 2% ~ 3%);③胎儿血红蛋白(HbF , $\alpha_2\gamma_2$, 约占 1%)。

一、珠蛋白生成障碍性贫血

原名地中海贫血(thalassemia)、海洋性贫血,因某个或多个珠蛋白基因异常引起一种或一种以上珠蛋白肽链合成减少或缺乏,导致珠蛋白链比例失衡,引起正常血红蛋白合成不足和过剩的珠蛋白肽链在红细胞内聚集形成不稳定产物。前者引起小细胞低色素性贫血,后者可导致无效红细胞生成(骨髓内破坏)及溶血。根据受抑制的肽链不同分为有 α 、 β 、 δ 、 $\delta\beta$ 和 $\gamma\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血,最常见的为 α 和 β 珠蛋白生成障碍性贫血。本病呈世界性分布,多见于东南亚、地中海区域,我国西南、华南一带为高发地区。

(一) α 珠蛋白生成障碍性贫血

主要为 α 珠蛋白基因缺失所致,少数可由 α 珠蛋白基因发生点突变或数个碱基缺失引起,导致 α 珠蛋白肽链合成完全或部分不足。正常人自父母双方各继承 2 个 α 珠蛋白基因($\alpha\alpha/\alpha\alpha$)。病人临床表现的严重程度取决于遗传有缺陷 α 基因的数目。 α 链合成减少使含有此链的 3 种血红蛋白(HbA , HbA_2 , HbF)合成减少。在胎儿及新生儿导致 γ 链过剩,聚合形成 $\text{Hb Bart}(\gamma_4)$;在成人导致 β 链过剩,形成血红蛋白 H(HbH , β_4)。这两种血红蛋白对氧有高度亲和力,造成组织缺氧;由于 γ_4 和 β_4 四聚体是可溶性的,所以在骨髓内的红细胞不出现明显沉淀,故 α 珠蛋白生成障碍性贫血没有严重的无效造血。然而, HbH 可在红细胞老化时沉淀,形成包涵体(靶形红细胞),造成红细胞僵硬和膜损伤,导致红细胞在脾内被破坏,引起溶血。根据 α 基因缺失的数目和临床表现分为以下几类:

1. 静止型(1 个 α 基因异常)、标准型(2 个 α 基因异常) α 珠蛋白生成障碍性贫血 静止



型为携带者, α/β 链合成比 0.9, 接近正常 1.0, 无临床症状。标准型病人, α/β 链合成比约 0.6, 无明显临床表现, 红细胞呈小细胞低色素性。经煌焦油蓝温育后, 少数红细胞内有 HbH 包涵体。血红蛋白电泳无异常发现。

2. HbH 病 (3 个 α 基因异常) α/β 链合成比 0.3 ~ 0.6, 临床表现为轻至中度贫血。患儿出生时情况良好, 生长发育正常, 出生 1 年后出现贫血和脾大。妊娠、感染或服用氧化剂药物可加重贫血。红细胞低色素性明显, 靶形细胞可见, 红细胞渗透脆性降低。可见大量 HbH 包涵体, 血红蛋白电泳分析 HbH 占 5% ~ 40%。

3. Hb Bart 胎儿水肿综合征 (4 个 α 基因异常) α 链绝对缺乏, γ 链自相聚合成 Hb Bart (γ_4), 是 α 海洋性贫血中最严重的类型。胎儿多在妊娠 30 ~ 40 周宫内死亡。如非死胎, 娩出婴儿呈发育不良、明显苍白、全身水肿伴腹水、心肺窘迫症状严重、肝脾显著肿大, 称为 Hb Bart 胎儿水肿综合征。患儿多在出生数小时内因严重缺氧而死亡。血红蛋白电泳见 Hb Bart 占 80% ~ 100%。

(二) β 珠蛋白生成障碍性贫血

β 珠蛋白基因缺陷导致 β 珠蛋白链合成受抑, 称为 β 珠蛋白生成障碍性贫血。正常人自父母双方各继承一个 β 珠蛋白基因, 若继承了异常的 β 基因, 则 β 链合成减少或缺乏, α 链相对增多, γ 和 δ 链可代偿性合成, 致 HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) 和 HbF ($\alpha_2\gamma_2$) 增多。未结合的 α 链极难溶解, 在红细胞前体及其子代细胞中沉淀。这些大的包涵体导致红系前体细胞在骨髓内破坏 (无效红细胞生成); 过剩的 α 链产生高铁血红素, 继而造成红细胞膜结构损伤。少数能进入外周的红细胞, 很快被脾和肝清除。脾脏的进行性肿大导致血液稀释也加重贫血。由此造成的严重贫血可使循环中 EPO 水平增高, 骨髓和髓外造血组织增生明显, 造成骨骼畸形和不同程度的生长及代谢紊乱。根据贫血的严重程度, 分为以下类型:

1. 轻型 临床可无症状或轻度贫血, 偶有轻度脾大。血红蛋白电泳 HbA₂ > 3.5% (4% ~ 8%), HbF 正常或轻度增加 (< 5%)。

2. 中间型 中度贫血, 脾大。少数有轻度骨骼改变, 性发育延迟。可见靶形细胞, 红细胞呈小细胞低色素性。HbF 可达 10%。

3. 重型 (Cooley 贫血) 父母均有珠蛋白生成障碍性贫血。患儿出生后半年逐渐苍白, 贫血进行性加重, 有黄疸及肝、脾大。生长发育迟缓, 骨质疏松, 甚至发生病理性骨折; 额部隆起, 鼻梁凹陷, 眼距增宽, 呈特殊面容。血红蛋白常低于 60g/L, 呈小细胞低色素性贫血。靶形细胞占 10% ~ 35%。骨髓红系造血显著增生, 细胞外铁及内铁增多。血红蛋白电泳 HbF 高达 30% ~ 90%, HbA 多低于 40% 甚至为 0。红细胞渗透脆性明显减低。X 线检查见颅骨板障增厚, 皮质变薄, 骨小梁条纹清晰, 似短发直立状。

珠蛋白生成障碍性贫血是遗传性疾病, 根据家族史、临床表现和实验室检查结果, 临床诊断不难。采用限制性内切酶酶谱法、聚合酶链反应 (PCR) 及寡核苷酸探针杂交法等进行基因分析, 可进一步作出基因诊断。

【治疗和预防】

根据疾病类型及病情程度, 主要是对症治疗, 如输红细胞、防止继发性血色病及脾切除。对诱发溶血的因素如感染等应积极防治。脾切除适用于输血量不断增加, 伴脾功能亢进及明显压迫症状者。有 HLA 相匹配的供者, 可行异基因造血干细胞移植, 是目前唯一的根治措施。

虽然轻型病人不需治疗, 但病人间婚配可能产生重型珠蛋白生成障碍性贫血患儿, 产前基因诊断可有效预防严重珠蛋白生成障碍性贫血胎儿出生, 对遗传保健有重要意义。

二、异常血红蛋白病

是一组遗传性珠蛋白链结构异常的血红蛋白病。90% 以上表现为单个氨基酸替代, 其余少见的异常包括双氨基酸的替代、缺失、插入、链延伸、链融合。结构异常可发生于任何一种珠蛋白链, 但以



β 珠蛋白链受累为常见。肽链结构改变可导致血红蛋白功能和理化性质的变化或异常,表现为溶解度降低形成聚集体(如血红蛋白 S)、氧亲和力变化、形成不稳定血红蛋白或高铁血红蛋白等,以溶血、发绀、血管阻塞为主要临床表现,绝大多数为常染色体显性遗传病。

1. 镰状细胞贫血 又称血红蛋白 S(HbS)病,主要见于黑种人。因 β 珠蛋白链第 6 位谷氨酸被缬氨酸替代所致,以常染色体显性方式遗传。HbS 在缺氧情况下形成溶解度很低的螺旋形多聚体,使红细胞扭曲成镰状细胞(镰变)。可造成以下病理现象:①溶血:这类细胞机械脆性增高,变形性差,易发生血管外和血管内溶血;②血管阻塞:系僵硬的红细胞在微循环中瘀滞所致,亦与血管内皮的炎性活化有关。

杂合子一般不发生镰变和贫血。纯合子多于出生半年后出现临床表现。主要症状为:①溶血:黄疸、贫血及肝、脾大;②急性事件:病情可急剧加重或出现危象,血管阻塞危象最为常见,可造成肢体或脏器的疼痛或功能障碍甚至坏死,其他急性事件包括再障危象、巨幼细胞危象和脾扣留危象等,可出现病情急剧变化,甚至危及生命。

红细胞镰变试验时可见大量镰状红细胞、血红蛋白电泳发现 HbS 将有助于诊断。本病治疗主要是对症治疗,包括各种急性事件、危象的预防和处理,抗感染、补液和输血等,羟基脲能够诱导 HbF 合成,HbF 有抗镰变作用,可以在一定程度上缓解病情和疼痛。异基因造血干细胞移植为根治本病的措施。多次输血的病人需注意铁过载。

2. 不稳定血红蛋白病 本病是由于珠蛋白链氨基酸替换或缺失导致血红蛋白空间构象改变,形成不稳定血红蛋白,有 120 余种。不稳定的珠蛋白链在细胞内发生沉淀,形成海因小体,使红细胞变形性降低和膜通透性增加,易于在脾脏内被破坏。本病呈常染色体显性遗传,杂合子发病。轻者无贫血,发热或氧化性药物可诱发溶血。病人海因小体生成试验阳性,异丙醇试验及热变性试验阳性。本病一般不需特殊治疗,控制感染和避免服用磺胺类及其他氧化药物。

3. 血红蛋白 M(HbM)病 HbM 是由于珠蛋白肽链发生氨基酸替代,使血红素的铁易于氧化为高铁(Fe^{3+})状态,至今共发现 7 种变异类型。本病的发病率很低,为常染色体显性遗传,病人均为杂合子型。病人可有发绀,溶血多不明显。实验室检查可见高铁血红蛋白增高,但一般不超过 30%,有异常血红蛋白吸收光谱。本病不需治疗。

4. 氧亲和力异常的血血红蛋白病 本病是由于珠蛋白肽链发生氨基酸替代,改变了血红蛋白的立体空间构象,造成其氧亲和力的异常(增高或降低),氧解离曲线的改变(左移或右移),引起血液向组织供氧能力的改变。氧亲和力降低的血血红蛋白病,血红蛋白的输氧功能不受影响,动脉氧分压和组织氧合正常,但因高铁血红蛋白增多,出现发绀。氧亲和力增高的血血红蛋白病,存在氧解离障碍,引起动脉氧饱和度下降和组织缺氧,可出现代偿性红细胞增多。氧亲和力增高的血血红蛋白病更具有病理和临床意义,测定氧解离曲线有助于与真性红细胞增多症相鉴别,如出现明显的血液高黏滞征象应予对症治疗。

5. 其他 HbE 病是由于珠蛋白 β 链第 26 位谷氨酸被赖氨酸替代,因谷/赖氨酸理化性质相同,故对血红蛋白稳定性和功能影响不大。为常染色体不完全显性遗传,杂合子不发病,纯合子仅有轻度溶血,呈小细胞低色素性贫血,靶形细胞增多(25%~75%)。HbE 病为我国最常见的异常血红蛋白病,广东及云南省多见。血红蛋白电泳 HbE 可高达 90%,HbE 对氧化剂不稳定,异丙醇试验多呈阳性。

第五节 自身免疫性溶血性贫血

自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)系因免疫调节功能发生异常,产生抗自身红细胞抗体致使红细胞破坏的一种 HA。

根据有无病因分为原发性和继发性 AIHA;根据致病抗体最佳活性温度分为温抗体型和冷抗体型 AIHA。



一、温抗体型 AIHA

【病因和发病机制】

占 AIHA 的 80% ~ 90%, 抗体主要为 IgG, 其次为 C3, 少数为 IgA 和 IgM, 37℃ 最活跃, 为不完全抗体, 吸附于红细胞表面。致敏的红细胞主要在单核-巨噬细胞系统内破坏, 发生血管外溶血。IgG 抗体和 C3 同时存在, 引起的溶血最重; C3 单独存在, 引起的溶血最轻。研究发现 AIHA 存在 Th1/Th2 细胞失衡, Th2 细胞功能异常, 如 IL-4、IL-6、IL-10 升高; 以及 Treg 细胞异常。

约 50% 的温抗体型 AIHA 原因不明, 常见的继发性病因有: ①淋巴细胞增殖性疾病, 如淋巴瘤等; ②自身免疫性疾病, 如 SLE 等; ③感染, 特别是病毒感染; ④药物, 如青霉素、头孢菌素等。

【临床表现】

多为慢性血管外溶血, 起病缓慢, 成年女性多见, 以贫血、黄疸和脾大为特征, 1/3 病人有贫血及黄疸, 半数以上有轻中度脾大, 1/3 有肝大。长期高胆红素血症可并发胆石症和肝功能损害。可并发血栓栓塞性疾病, 以抗磷脂抗体阳性者多见。感染等诱因可使溶血加重, 发生溶血危象及再障危象。10% ~ 20% 的病人可合并免疫性血小板减少, 称为 Evans 综合征。

继发性病人常有原发病的表现。

【实验室检查】

1. 血象及骨髓象 贫血轻重不一, 多呈正细胞正色素性; 网织红细胞比例增高, 溶血危象时可高达 0.50; 白细胞及血小板多正常, 急性溶血阶段白细胞可增多。外周血涂片可见数量不等的球形红细胞及幼红细胞; 骨髓呈代偿性增生, 以幼红细胞增生为主, 可达 80%。再障危象时全血细胞减少, 网织红细胞减低, 甚至缺如; 骨髓增生减低。

2. 抗人球蛋白试验 (Coombs 试验) 直接抗人球蛋白试验 (DAT) 阳性是本病最具诊断意义的实验室检查, 主要为抗 IgG 及抗补体 C3 型。间接抗人球蛋白试验 (IAT) 可为阳性或阴性。

3. 溶血相关的其他实验室检查 见本章第一节。

【诊断】

有溶血性贫血的临床表现和实验室证据, DAT 阳性, 冷凝集素效价在正常范围, 近 4 个月内无输血和特殊药物应用史, 可诊断本病。少数 Coombs 试验阴性者需与其他溶血性贫血 (特别是遗传性球形红细胞增多症) 鉴别。另外, 依据能否查到病因可诊断为继发性或原发性 AIHA。

【治疗】

(一) 病因治疗

积极寻找病因, 治疗原发病。

(二) 控制溶血发作

1. 糖皮质激素 首选治疗, 有效率 80% 以上。常用泼尼松 1 ~ 1.5mg/(kg · d) 口服, 急性溶血者可用地塞米松、甲泼尼龙等静脉滴注。糖皮质激素初始剂量应维持 3 ~ 4 周, 用至血细胞比容 > 0.3 或者血红蛋白水平稳定于 100g/L 以上时考虑减量。减量速度酌情而定, 一般每周 5 ~ 10mg, 小剂量泼尼松 (5 ~ 10mg/d) 持续至少 3 ~ 6 个月。若使用推荐剂量治疗 4 周仍未达到上述疗效, 建议考虑二线用药。足量糖皮质激素治疗 3 周病情无改善, 则视为激素治疗无效。

2. 脾切除 二线治疗, 有效率约 60%。指征: ①糖皮质激素无效; ②泼尼松维持量 > 10mg/d; ③有激素应用禁忌证或不能耐受。术后复发病例再用糖皮质激素治疗, 仍可有效。

3. 利妥昔单抗 (rituximab) 是一种直接针对 B 淋巴细胞表面 CD20 抗原的单克隆抗体, 通常用于治疗 B 细胞淋巴瘤。用于治疗 AIHA 是基于其可特异性清除 B 淋巴细胞, 其中包括产生红细胞自身抗体的淋巴细胞。但其作用机制可能更为复杂。脾切除无效的病人利妥昔单抗可能有效。标准用法 375mg/(m² · w), 连续 4 周, 一年有效率 80% 至几乎 100%。监测 B 淋巴细胞水平可指导控制药物并发症, 包括感染、进行性多灶性白质脑病等。



4. 其他免疫抑制剂 指征:①糖皮质激素和脾切除都不缓解者;②有脾切除禁忌证;③泼尼松维持量 $>10\text{mg/d}$ 。常用环磷酰胺、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯(MMF)或环孢素等,多与激素同用,总疗程需半年左右。

5. 其他 达那唑联合糖皮质激素对部分病人有效。大剂量免疫球蛋白静脉注射,因疗效有限,用于严重溶血、输血依赖、激素治疗反应不佳时。

(三) 输血

贫血较重者应输洗涤红细胞,且速度应缓慢。

二、冷抗体型 AIHA

相对少见,占 AIHA 的 10% ~ 20%。

1. 冷凝集素综合征(cold agglutinin syndrome, CAS) 常继发于淋巴细胞增殖性疾病,支原体肺炎、传染性单核细胞增多症,部分老年人有一过性生理性冷凝集素试验阳性。抗体多为冷凝集素性 IgM,是完全抗体,在 28 ~ 31℃ 即可与红细胞反应,0 ~ 5℃ 表现为最大的反应活性。以血管内溶血为主,遇冷时 IgM 可直接在血液循环中使红细胞发生凝集反应并激活补体,发生血管内溶血。但严重的血管内溶血罕见,因为磷脂酰肌醇锚链的红细胞膜蛋白能保护红细胞免受自身补体损伤。红细胞在流经身体深部复温后,红细胞释放冷凝集素,只留有 C3 和 C4 调理素片段,主要在肝脏中被巨噬细胞清除,发生慢性血管外溶血。临床表现为末梢部位发绀,受暖后消失,伴贫血、血红蛋白尿等。冷凝集素试验阳性。DAT 阳性者多为 C3 型。

2. 阵发性冷性血红蛋白尿(paroxysmal cold hemoglobinuria, PCH) 多继发于梅毒或病毒感染。抗体是 IgG 型双相溶血素,又称 D-L 抗体(即 Donath-Landsteiner antibody),20℃ 以下时其吸附于红细胞上并固定补体,当复温至 37℃ 时补体被迅速激活导致血管内溶血。临床表现为遇冷后出现血红蛋白尿,伴发热、腰背痛、恶心、呕吐等;发作多呈自限性,仅持续 1 ~ 2 天。冷热溶血试验(D-L 试验)阳性可以诊断。

治疗:针对病因进行治疗;保暖是最重要的治疗措施;有症状者应接受利妥昔单抗治疗或使用其他细胞毒性免疫抑制剂。激素疗效不佳,切脾无效。

第六节 阵发性睡眠性血红蛋白尿症

阵发性睡眠性血红蛋白尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)是一种后天获得性的造血干细胞基因突变所致的红细胞膜缺陷性溶血病,是一种良性克隆性疾病。临床表现以血管内溶血性贫血为主,可伴有血栓形成和骨髓衰竭。典型病人有特征性间歇发作的睡眠后血红蛋白尿。发病高峰年龄在 20 ~ 40 岁,国内男性多于女性。

【病因和发病机制】

本病系一个或多个造血干细胞 X 染色体上磷脂酰肌醇聚糖 A(phosphatidylinositol glycan class A, PIGA)基因突变所致。PIGA 的蛋白产物是糖基转移酶,是合成糖磷脂酰肌醇(glycosyl-phosphatidylinositol, GPI)锚所必需的。异常的造血干细胞及其所有子代细胞(红细胞、粒细胞、单核细胞、淋巴细胞及血小板)GPI 锚合成障碍,使得需要通过 GPI 锚才能链接在细胞膜上的多种功能蛋白(称为 GPI 锚链蛋白)缺失。补体调节蛋白 CD55(衰变加速因子)和 CD59(反应性溶血膜抑制因子)属锚链蛋白,前者可抑制补体 C3 转化酶的形成,后者能阻止液相的补体 C9 转变成膜攻击复合物。红细胞膜缺乏 CD55 和 CD59,是 PNH 发生血管内溶血的基础。

PNH 病人的血液是正常和异常细胞的“嵌合体”,不同病人 PIGA 突变克隆的大小差别显著。此外,PIGA 基因表型的嵌合决定了 GPI 锚链蛋白的缺失程度。PNH Ⅲ型细胞为完全缺失;Ⅱ型细胞部分缺失;Ⅰ型细胞表达正常。病人体内各型细胞数量与溶血程度有关。



PNH 具有血栓形成倾向,机制尚未明确,可能与血小板被补体激活、溶血造成的促凝物质增加、纤维蛋白生成及溶解活性异常等因素有关。

【临床表现】

1. 贫血 可有不同程度的贫血。贫血原因除血管内溶血外,少部分病人可转为 AA-PNH 综合征,因骨髓衰竭导致贫血;若溶血频繁发作,因持续含铁血黄素尿而引起缺铁,导致贫血加重。

2. 血红蛋白尿 晨起血红蛋白尿是本病典型表现,约 1/4 病人以此为首发症状,重者尿液外观呈酱油或红葡萄酒样;伴乏力、胸骨后及腰腹疼痛、发热等;轻者仅为尿隐血试验阳性。睡眠后溶血加重的机制尚未阐明,可能与睡眠中血液酸化有关。此外,感染、输血、劳累、服用铁剂等可诱发血红蛋白尿。

3. 血细胞减少的表现 PNH 为骨髓衰竭性疾病,除贫血外,可出现中性粒细胞及血小板减少。中性粒细胞减少及功能缺陷可致各种感染,如支气管、肺、泌尿系统感染等。血小板减少可有出血倾向,严重出血为本病死因之一。

4. 血栓形成 病人有血栓形成倾向,约 1/3 病人并发静脉血栓形成,常发生于不同寻常的部位。肝静脉最常见,引起 Budd-Chiari 综合征,为 PNH 最常见的死亡原因。其次为肠系膜、脑静脉和下肢深静脉等,并引起相应临床表现。动脉栓塞少见。我国病人血栓形成相对少见,发生率为 3%~11%,以肢体浅静脉为主,内脏血栓少见。

5. 平滑肌功能障碍 腹痛,食管痉挛,吞咽困难,勃起功能障碍为常见症状,可能与溶血产生大量游离血红蛋白使一氧化氮(NO)耗竭致平滑肌功能障碍有关。

【实验室检查】

(一) 血象

贫血常呈正细胞或大细胞性,也可出现小细胞低色素性贫血;网织红细胞增多,但不如其他 HA 明显;粒细胞通常减少;血小板多为中到重度减少。约半数病人全血细胞减少。血涂片可见有核红细胞和红细胞碎片。

(二) 骨髓象

骨髓增生活跃或明显活跃,尤以红系明显,有时可呈增生低下骨髓象。长期尿铁丢失过多,铁染色示骨髓内、外铁减少。

(三) 血管内溶血检查

见本章第一节。

(四) 诊断性试验

针对 PNH 红细胞的补体敏感性及血细胞膜上 GPI 锚链膜蛋白缺乏的相关检查。

1. 流式细胞术检测 CD55 和 CD59 粒细胞、单核细胞、红细胞膜上的 CD55 和 CD59 表达下降。

2. 流式细胞术检测嗜水气单胞菌溶素变异体 嗜水气单胞菌产生的嗜水气单胞菌溶素前体可以特异性地结合 GPI 锚链蛋白。通过流式细胞术检测外周血粒细胞和单核细胞经荧光标记的变异体(fluorescent aerolysin, FLAER),可以区分 GPI 蛋白阳性和阴性细胞。目前 FLAER 一般用于有核细胞的检测,不能评价红细胞 PNH 克隆,是 PNH 检测的新方法,更敏感、更特异,特别是对检测微小 PNH 克隆敏感性较高,且不受输血和溶血的影响。

3. 特异性血清学试验 酸溶血试验(Ham 试验)、蔗糖溶血试验、蛇毒因子溶血试验、微量补体敏感试验,这些试验敏感度和特异度均不高。

【诊断与鉴别诊断】

临床表现符合 PNH,实验室检查具备以下 1 项或 2 项者均可诊断,1、2 两项可以相互佐证。

1. 酸化血清溶血试验(Ham 试验)、蔗糖溶血试验、蛇毒因子溶血试验、尿潜血(或尿含铁血黄素)等项试验中,凡符合下述任何一种情况即可诊断。

(1) 两项以上阳性。



(2) 一项阳性但是具备下列条件:①两次以上阳性。②有溶血的其他直接或间接证据,或有肯定的血红蛋白尿出现。③能除外其他溶血性疾病。

2. 流式细胞术检测发现,外周血中 CD55 或 CD59 阴性的中性粒细胞或红细胞>10% (5% ~ 10% 为可疑),或 FLAER 阴性细胞>1%。

本病需与自身免疫性 HA(尤其是阵发性冷性血红蛋白尿或冷凝集素综合征)、骨髓增生异常综合征及 AA 等鉴别。

【PNH 分类(国际 PNH 工作组)】

1. 经典型 PNH 该类病人有典型的溶血和血栓形成。

2. 合并其他骨髓衰竭性疾病 如 AA 或 MDS。

3. 亚临床型 PNH 病人有微量 PNH 克隆,但没有溶血和血栓的实验室和临床证据。

【治疗】

(一) 支持对症治疗

1. 输血 必要时输注红细胞,宜采用去白红细胞。

2. 雄激素 可用十一酸睾酮、达那唑、司坦唑醇等刺激红细胞生成。

3. 铁剂 如有缺铁证据,小剂量(常规量的 1/3 ~ 1/10)铁剂治疗,如有溶血应停用。

(二) 控制溶血发作

1. 糖皮质激素 对部分病人有效。可给予泼尼松 0.25 ~ 1mg/(kg · d),为避免长期应用的副作用,应酌情短周期应用。

2. 碳酸氢钠 口服或静脉滴注 5% 碳酸氢钠,碱化血液、尿液。

3. 抗氧化药物 对细胞膜有保护作用,如大剂量维生素 E,效果并不肯定。

4. 抗补体单克隆抗体 Eculizumab 是人源化抗补体 C5 的单克隆抗体,阻止膜攻击复合物的形成。可显著减轻血管内溶血,减少血栓形成,延长生存期。推荐剂量每周静脉滴注 600mg,用 4 次,第 5 周 900mg,以后每 2 周 900mg,持续 12 周。应用前需接种脑膜炎奈瑟菌疫苗,该药虽能控制溶血症状,但无法彻底治愈 PNH,并且有发生突破性溶血的可能性。

(三) 血栓形成的防治

对于发生血栓者应给予抗凝治疗。对是否采取预防性抗凝治疗尚无定论。

(四) 异基因造血干细胞移植

仍是目前唯一可能治愈本病的方法。但 PNH 并非恶性病,且移植有一定风险,应严格掌握适应证。

【预后】

PNH 病人中位生存期 10 ~ 15 年。部分病程较长的病人病情逐渐减轻,出现不同程度的自发缓解。主要死亡原因是感染、血栓形成和出血。PNH 除可转变成 AA 外,少数病人转化为 MDS 或急性白血病,预后不良。

(高素君)



第七章 白细胞减少和粒细胞缺乏症

白细胞减少(leukopenia)指外周血白细胞总数持续低于 $4.0 \times 10^9/L$ 。中性粒细胞减少(neutropenia)是指中性粒细胞绝对计数在成人低于 $2.0 \times 10^9/L$,儿童 ≥ 10 岁低于 $1.8 \times 10^9/L$ 或 <10 岁低于 $1.5 \times 10^9/L$;中性粒细胞绝对计数低于 $0.5 \times 10^9/L$ 时,称为粒细胞缺乏症(agranulocytosis)。

【病因和发病机制】

骨髓是产生中性粒细胞的唯一场所。中性粒细胞在骨髓中的生成分为增殖池和储存池。成人每天约产生 $1 \times 10^9/kg$ 中性粒细胞,其中约90%贮存于骨髓,约10%释放入外周血液,后者约一半存在于循环池,另一半存在于边缘池,两者之间可以自由交换,构成动态平衡。中性粒细胞在血液循环中消失的时间约6.7小时,然后进入组织或炎症部位,通过程序性细胞死亡及巨噬细胞的吞噬作用清除。

中性粒细胞减少的病因可为先天性和获得性,以后者多见。根据细胞动力学,中性粒细胞减少的病因和发病机制分为三大类:生成减少,破坏或消耗过多,分布异常(表6-7-1)。成人中性粒细胞减少的主要原因为生成减少和自身免疫性破坏,而分布异常很少见。

表 6-7-1 中性粒细胞减少的病因及发病机制

发病机制	病 因
生成减少	(1) 骨髓损伤:电离辐射、化学毒物、细胞毒类药物是最常见的继发性原因,可直接损伤或抑制造血干/祖细胞及早期分裂细胞;某些药物可引起剂量依赖性骨髓抑制或特异性免疫反应* (2) 骨髓浸润:骨髓造血组织被白血病、骨髓瘤及转移瘤细胞等浸润,可影响骨髓正常造血细胞增殖 (3) 成熟障碍:维生素 B_{12} 、叶酸缺乏者,大量幼稚粒细胞未能正常成熟,在骨髓内迅速死亡;MDS、PNH、AML、某些先天性中性粒细胞减少等疾病,前体细胞群中造血活跃,但终末细胞未能最终释放入血液,出现无效造血 (4) 感染:可见于病毒、细菌感染。其机制为中性粒细胞消耗增加和感染时产生负性造血调控因子的作用等综合机制起作用 (5) 先天性中性粒细胞减少
破坏或消耗过多	
1. 免疫性因素	(1) 药物:与药物的种类有关,与剂量无关,往往停药后可逐渐恢复 (2) 自身免疫:如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等
2. 非免疫性因素	(1) 消耗增多:重症感染时,中性粒细胞在血液或炎症部位消耗增多 (2) 脾功能亢进:大量中性粒细胞在脾内滞留、破坏增多
分布异常	(1) 假性粒细胞减少:中性粒细胞转移至边缘池导致循环池的粒细胞相对减少,但粒细胞总数并不减少。见于遗传性良性假性中性粒细胞减少症、严重的细菌感染、营养不良病等 (2) 粒细胞滞留循环池其他部位,如血液透析开始后2~15分钟滞留于肺血管内;脾大,滞留于脾脏

注:*可致白细胞减少的常用药物包括:细胞毒类抗肿瘤药物(烷化剂、抗代谢药等),解热镇痛药(氨基比林、吲哚美辛、布洛芬等),抗生素(氯霉素、青霉素、磺胺类药物等),抗结核药(异烟肼、对氨基水杨酸、利福平、乙胺丁醇等),抗疟药(氯喹、伯氨喹等),抗甲状腺药(甲硫氧嘧啶/丙硫氧嘧啶、甲硫咪唑等),降血糖药(甲苯磺丁脲、氯磺丙脲等),抗惊厥/癫痫药(苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平等),降压药(卡托普利、甲基多巴等),免疫调节药(硫唑嘌呤、左旋咪唑、吗替麦考酚酯等),抗精神病药(氯丙嗪、三环类抗抑郁药等)等

【临床表现】

中性粒细胞减少的临床表现常随其减少程度及原发病而异。根据中性粒细胞减少的程度分为轻度 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 、中度 $(0.5 \sim 1.0) \times 10^9/L$ 和重度 $< 0.5 \times 10^9/L$ 。轻度减少的病人,机体的粒细胞吞噬防御功能基本不受影响,临床上不出现特殊症状,多表现为原发病症状。中度和重度减少者易出现疲乏、无力、头晕、食欲减退等非特异性症状。中度减少者,除存在其他合并因素,感染风险仅轻度增加。粒细胞缺乏者,感染风险极大。常见的感染部位是呼吸道、消化道及泌尿生殖道,重者可出现高热、感染性休克。粒细胞严重缺乏时,感染部位不能形成有效的炎症反应,常无脓液或仅有少量脓液,如肺部感染X线检查可无炎症浸润阴影。

【实验室检查】

1. 常规检查 血常规检查发现白细胞减少,中性粒细胞减少,淋巴细胞百分比增加。骨髓涂片因粒细胞减少原因不同,骨髓象各异。

2. 特殊检查 中性粒细胞特异性抗体测定:包括白细胞聚集反应、免疫荧光粒细胞抗体测定法,以判断是否存在抗粒细胞自身抗体。肾上腺素试验:肾上腺素促使边缘池中中性粒细胞进入循环池,从而鉴别假性粒细胞减少。

【诊断与鉴别诊断】

根据血常规检查的结果即可作出白细胞减少、中性粒细胞减少或粒细胞缺乏的诊断。为排除检查方法上的误差以及正常生理因素(运动、妊娠、季节等)、年龄和种族、采血部位等影响,必要时反复检查,包括人工白细胞分类,才能确定白细胞减少或中性粒细胞减少的诊断。

鉴别中性粒细胞减少的病因对治疗很重要,注意了解有无药物、化学物质、放射线的接触史或化疗史,有无感染性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤性疾病史等。注意中性粒细胞减少发病的年龄、程度、发作的速度、持续时间及周期性,是否有基础疾病及家族史等。若有脾大,注意脾功能亢进的可能。

【治疗】

1. 病因治疗 对可疑的药物或其他致病因素,应立即停止接触。继发性减少者应积极治疗原发病,病情缓解或控制后,粒细胞可恢复正常。

2. 感染防治 轻度减少者一般不需特殊的预防措施。中度减少者感染风险增加,应注意预防,减少出入公共场所,保持卫生,去除慢性感染灶。粒细胞缺乏者极易发生严重感染,应采取无菌隔离措施。感染者应行病原学检查,以明确感染类型和部位。在致病菌尚未明确之前,可经验性应用覆盖革兰阴性菌和革兰阳性菌的广谱抗生素治疗,待病原和药敏结果出来后再调整用药。若3~5天无效,可加用抗真菌治疗。病毒感染可加用抗病毒药物。静脉用免疫球蛋白有助于重症感染的治疗。

3. 促进粒细胞生成

(1) 重组人集落刺激因子:可促进中性粒细胞增殖和释放,并增强其吞噬杀菌及趋化功能。目前临床上常用的是重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)和重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-CSF)。rhG-CSF较rhGM-CSF作用强而快,常用剂量为 $2 \sim 10 \mu g/(kg \cdot d)$,常见的副作用有发热、肌肉骨骼酸痛、皮疹等。依据中性粒细胞减少的病因不同,rhG-CSF应用的指征和剂量不尽相同。

(2) 其他:可应用B族维生素(维生素 B_4 、 B_6)、鲨肝醇、利血生等药物,疗效不确切。

4. 免疫抑制剂 自身免疫性粒细胞减少和免疫机制所致的粒细胞缺乏可用糖皮质激素等免疫抑制剂治疗。

【预后】

与中性粒细胞减少的程度、持续时间、进展情况、病因及治疗措施有关。轻、中度者,若不进展则预后较好。粒细胞缺乏症者病死率较高。

(高素君)





第八章 骨髓增生异常综合征

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)是一组起源于造血干细胞,以血细胞病态造血,高风险向急性髓系白血病(AML)转化为特征的异质性髓系肿瘤性疾病。任何年龄男、女均可发病,约80%病人大于60岁。

【病因和发病机制】

原发性MDS的确切病因尚不明确,继发性MDS见于烷化剂、拓扑异构酶抑制剂、放射线、有机毒物等密切接触者。

MDS是起源于造血干细胞的克隆性疾病,异常克隆细胞在骨髓中分化、成熟障碍,出现病态、无效造血,并呈现高风险向AML转化趋势。部分MDS病人可发现造血细胞中有基因突变或表观遗传学改变或染色体异常或骨髓造血微环境异常,这些异常改变可能参与MDS的多因素、多步骤、连续动态的发生发展过程。

【分型及临床表现】

法美英(FAB)协作组主要根据MDS病人外周血、骨髓中的原始细胞比例、形态学改变及单核细胞数量,将MDS分为5型:难治性贫血(refractory anemia, RA)、环形铁粒幼细胞性难治性贫血(RA with ringed sideroblasts, RAS/RARS)、难治性贫血伴原始细胞增多(RA with excess blasts, RAEB)、难治性贫血伴原始细胞增多转变型(RAEB in transformation, RAEB-t)、慢性粒-单核细胞性白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML), MDS的分型见表6-8-1。

表6-8-1 MDS的FAB分型

FAB类型	外周血	骨髓
RA	原始细胞<1%	原始细胞<5%
RAS	原始细胞<1%	原始细胞<5%, 环形铁幼粒细胞>有核红细胞15%
RAEB	原始细胞<5%	原始细胞5%~20%
RAEB-t	原始细胞≥5%	原始细胞>20%而<30%;或幼粒细胞出现Auer小体
CMML	原始细胞<5%, 单核细胞绝对值>1×10 ⁹ /L	原始细胞5%~20%

世界卫生组织(WHO)提出了新的MDS分型标准,认为骨髓原始细胞达20%即为急性白血病,将RAEB-t归为AML,并将CMML归为MDS/MPN(骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤)。2016年版WHO标准更加强调病态造血累及的细胞系和骨髓中原始细胞比例,删除了“难治性贫血”命名。将有5号染色体长臂缺失伴或不伴其他一种染色体异常(除外7号染色体异常)的MDS独立为伴有孤立5q⁻的MDS;增加了MDS未能分类(MDS-U)。目前临床MDS分型中平行使用着FAB和WHO标准,见表6-8-2。

几乎所有的MDS病人都有贫血症状,如乏力、疲倦。约60%的MDS病人有中性粒细胞减少,由于同时存在中性粒细胞功能低下,使得MDS病人容易发生感染,约有20%的MDS死于感染。40%~60%的MDS病人有血小板减少,随着疾病进展可出现进行性血小板减少。

RA和RARS病人多以贫血为主,临床进展缓慢,中位生存期3~6年,白血病转化率5%~15%。RAEB和RAEB-t多以全血细胞减少为主,贫血、出血及感染易见,可伴有脾大,病情进展快,中位生存

表 6-8-2 MDS 2016 年 WHO 修订分型

分型	病态造血	细胞减少系列 ¹	环形铁粒幼细胞%	骨髓和外周血原始细胞	常规核型分析
MDS 伴单系病态造血 (MDS-SLD)	1	1 或 2	<15% 或 <5% ²	骨髓<5%, 外周血<1%, 无 Auer 小体	任何核型, 但不符合伴孤立 del(5q) MDS 标准
MDS 伴多系病态造血 (MDS-MLD)	2 或 3	1 ~ 3	<15% 或 <5% ²	骨髓<5%, 外周血<1%, 无 Auer 小体	任何核型, 但不符合伴孤立 del(5q) MDS 标准
MDS 伴环形铁粒幼细胞 (MDS-RS)					
MDS-RS-SLD	1	1 或 2	≥15% 或 ≥5% ²	骨髓<5%, 外周血<1%, 无 Auer 小体	任何核型, 但不符合伴孤立 del(5q) MDS 标准
MDS-RS-MLD	2 或 3	1 ~ 3	≥15% 或 ≥5% ²	骨髓<5%, 外周血<1%, 无 Auer 小体	任何核型, 但不符合伴孤立 del(5q) MDS 标准
MDS 伴孤立 del(5q)	1 ~ 3	1 或 2	任何比例	骨髓<5%, 外周血<1%, 无 Auer 小体	仅有 del(5q), 可以伴有 1 个其他异常 (-7 或 del(7q) 除外)
MDS 伴原始细胞增多 (MDS-EB)					
MDS-EB-1	0 ~ 3	1 ~ 3	任何比例	骨髓 5% ~ 9% 或外周血 2% ~ 4%, 无 Auer 小体	任何核型
MDS-EB-2	0 ~ 3	1 ~ 3	任何比例	骨髓 10% ~ 19% 或外周血 5% ~ 19% 或有 Auer 小体	任何核型
MDS-未分类 (MDS-U)					
血中有 1% 的原始细胞	1 ~ 3	1 ~ 3	任何比例	骨髓<5%, 外周血 = 1% ³ , 无 Auer 小体	任何核型
单系病态造血并全血细胞减少	1	3	任何比例	骨髓<5%, 外周血<1%, 无 Auer 小体	任何核型
根据定义 MDS 的细胞遗传学异常	0	1 ~ 3	<15% ⁴	骨髓<5%, 外周血<1%, 无 Auer 小体	有定义 MDS 的核型异常
儿童难治性血细胞减少症	1 ~ 3	1 ~ 3	无	骨髓<5%, 外周血<2%	

注: ¹血细胞减少的定义: 血红蛋白<100g/L, 血小板计数<100×10⁹/L, 中性粒细胞绝对计数<1.8×10⁹/L, 极少数情况下, MDS 可见这些水平以上的轻度贫血或血小板减少; 外周血单核细胞必须<1×10⁹/L。

²如果存在 SF3B1 突变。

³外周血 1% 的原始细胞必须有两次不同场合检查的记录。

⁴若环形铁粒幼细胞≥15% 的病例有红系明显病态造血, 则归类为 MDS-RS-SLD

时间分别为 12 个月和 5 个月, RAEB 的白血病转化率高达 40% 以上。

CMML 以贫血为主, 可有感染和(或)出血, 脾大常见, 中位生存期约 20 个月, 约 30% 转变为 AML。

【实验室检查】

1. 血象和骨髓象 持续一系或多系血细胞减少: 血红蛋白<100g/L、中性粒细胞<1.8×10⁹/L、血小板<100×10⁹/L。骨髓增生度多在活跃以上, 少部分呈增生减低。MDS 病人的病态造血见表 6-8-3。

2. 细胞遗传学检查 40% ~ 70% 的 MDS 有克隆性染色体核型异常, 多为缺失性改变, 以 +8、-5/5q⁻、-7/7q⁻、20q⁻ 最为常见。利用荧光原位杂交技术 (FISH), 可提高细胞遗传学异常的检出率。

3. 病理检查 骨髓病理活检可提供病人骨髓内细胞增生程度、巨核细胞数量、原始细胞群体、骨髓纤维化及肿瘤骨髓转移等重要信息, 有助于排除其他可能导致血细胞减少的因素或疾病。

4. 免疫学检查 流式细胞术可检测到 MDS 病人骨髓细胞表型存在异常, 对于低危组 MDS 与非克隆性血细胞减少症的鉴别诊断有一定价值。



表 6-8-3 MDS 的常见病态造血

红系	粒系	巨核系
细胞核		
核出芽	核分叶减少	小巨核细胞
核间桥	(假 Pelger-Huët; pelgeriod)	核少分叶
核碎裂	不规则核分叶增多	多核(正常巨核细胞为单核分叶)
多核		
核多分叶		
巨幼样变		
细胞质		
环状铁粒幼细胞	胞体小或异常增大	
空泡	颗粒减少或无颗粒	
PAS 染色阳性	假 Chediak-Higashi 颗粒	
	Auer 小体	

5. 分子生物学检查 使用高通量测序技术,多数 MDS 病人骨髓细胞中可检出体细胞性基因突变,对 MDS 的诊断及预后判断有潜在应用价值。

【诊断与鉴别诊断】

根据病人血细胞减少和相应的症状及病态造血、细胞遗传学异常、病理学改变,MDS 的诊断不难确立。虽然病态造血是 MDS 的特征,但有病态造血不等于就是 MDS。MDS 的诊断尚无“金标准”,是一个除外性诊断,常应与以下疾病鉴别:

1. 慢性再生障碍性贫血(CAA) 常需与 MDS-MLD 鉴别。MDS-MLD 的网织红细胞可正常或升高,外周血可见到有核红细胞,骨髓病态造血明显,早期细胞比例不低或增加,染色体异常,而 CAA 一般无上述异常。

2. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH) 也可出现全血细胞减少和病态造血,但 PNH 检测可发现外周血细胞表面锚链蛋白缺失,Ham 试验阳性及血管内溶血的改变。

3. 巨幼细胞贫血 MDS 病人细胞病态造血可见巨幼样变,易与巨幼细胞贫血混淆,但后者是由于叶酸、维生素 B₁₂ 缺乏所致,补充后可纠正贫血,而 MDS 的叶酸、维生素 B₁₂ 水平不低,用叶酸、维生素 B₁₂ 治疗无效。

4. 慢性髓系白血病(CML) CML 的 Ph 染色体、BCR-ABL 融合基因检测为阳性,而 CMML 则无。

【治疗】

修订的 MDS 国际预后积分系统(IPSS-R)依据病人血细胞减少的数量、骨髓中原始细胞比例及染色体核型来评价预后,指导治疗。极低危(very low, VL): ≤1.5 分,低危(low, L): >1.5 ~ ≤3 分,中危(intermediate, Int): >3 ~ ≤4.5 分,高危组(high, H): >4.5 ~ ≤6 分,极高危(very high, VH): >6 分(表 6-8-4)。对于低危 MDS 的治疗主要是改善造血、提高生活质量,采用支持治疗、促造血、去甲基化药物和生物反应调节剂等治疗,而中高危 MDS 主要是改善自然病程,采用去甲基化药物、化疗和造血干细胞移植。

1. 支持治疗 严重贫血和有出血症状者可输注红细胞和血小板,粒细胞减少和缺乏者应注意防治感染。长期输血致铁超负荷者应祛铁治疗。

2. 促造血治疗 可考虑使用 EPO、雄激素等,能使部分病人造血功能改善。

3. 生物反应调节剂 沙利度胺及来那度胺对伴单纯 5q⁻ 的 MDS 有较好疗效。ATG 和(或)环孢素可用于少部分极低危组 MDS。

4. 去甲基化药物 阿扎胞苷和地西他滨能逆转 MDS 抑癌基因启动子 DNA 过甲基化,改变基因表达,减少输血量,并提高生活质量,延迟向 AML 转化。

表 6-8-4 修订的 MDS 国际预后积分系统 (IPSS-R)

	0	0.5	1	1.5	2	3	4
细胞遗传学*	极好		好		中等	差	极差
骨髓原始细胞(%)	≤2		>2 ~ <5		5 ~ 10	>10	
血红蛋白(g/L)	≥100		80 ~ <100	<80			
中性粒细胞绝对值($\times 10^9/L$)	≥0.8	<0.8					
血小板($\times 10^9/L$)	≥100	50 ~ <100	<50				

注：* 极好：del(11q)，-Y；好：正常核型，del(20q)，del(12p)，del(5q)/del(5q) 附加另一种异常；中等：+8，del(7q)，i(17q)，+19 及其他 1 个或 2 个独立克隆的染色体异常；差：-7，inv(3)/t(3q)/del(3q)，-7/7q⁻ 附加另一种异常，复杂异常(3 个)；极差：复杂异常(3 个以上)

5. 联合化疗 对体能状况较好，原幼细胞偏高的 MDS 病人可考虑联合化疗，如蒽环类抗生素联合阿糖胞苷、预激化疗或联合去甲基化药物，部分病人能获一段缓解期。MDS 化疗后骨髓抑制期长，要注意加强支持治疗和隔离保护。

6. 异基因造血干细胞移植 是目前唯一可能治愈 MDS 的疗法。IPSS-R 中相对高危组病人首先应考虑是否适合移植，尤其是年轻、原始细胞增多和伴有预后不良染色体核型者。相对低危组病人伴输血依赖且去甲基化药物治疗无效者，也可考虑在铁负荷降低后行移植。

(吴德沛)



第九章 白血病

第一节 概述

白血病(leukemia)是一类造血干祖细胞的恶性克隆性疾病,因白血病细胞自我更新增强、增殖失控、分化障碍、凋亡受阻,而停滞在细胞发育的不同阶段。在骨髓和其他造血组织中,白血病细胞大量增生累积,使正常造血受抑制并浸润其他器官和组织。

根据白血病细胞的分化成熟程度和自然病程,将白血病分为急性和慢性两大类。急性白血病(acute leukemia, AL)的细胞分化停滞在较早阶段,多为原始细胞及早期幼稚细胞,病情发展迅速,自然病程仅几个月。慢性白血病(chronic leukemia, CL)的细胞分化停滞在较晚的阶段,多为较成熟幼稚细胞和成熟细胞,病情发展缓慢,自然病程为数年。其次,根据主要受累的细胞系列可将AL分为急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)和急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)。CL则分为慢性髓系白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)、慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)及少见类型的白血病如:毛细胞白血病、幼淋巴细胞白血病等。

【发病情况】

我国白血病发病率为(3~4)/10万。在恶性肿瘤所致的死亡率中,白血病居第6位(男)和第7位(女);儿童及35岁以下成人中,则居第1位。

我国AL比CL多见(约5.5:1),其中AML最多(1.62/10万),其次为ALL(0.69/10万),CML(0.39/10万),CLL少见(0.05/10万)。男性发病率略高于女性(1.81:1)。成人AL中以AML多见,儿童以ALL多见。CML随年龄增长而发病率逐渐升高。CLL在50岁以后发病才明显增多。

我国白血病发病率与亚洲其他国家相近,低于欧美国家。尤其是CLL不足白血病总发病率的5%,而在欧美国家则占25%~30%。

【病因和发病机制】

人类白血病的病因尚不完全清楚。

1. 生物因素 主要是病毒感染和免疫功能异常。成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATL)可由人类T淋巴细胞病毒I型(human T lymphotropic virus- I, HTLV- I)所致。病毒感染机体后,作为内源性病毒整合并潜伏在宿主细胞内,一旦在某些理化因素作用下,即被激活表达而诱发白血病;或作为外源性病毒由外界以横向方式传播感染,直接致病。部分免疫功能异常者,如某些自身免疫性疾病病人白血病危险度会增加。

2. 物理因素 包括X射线、γ射线等电离辐射。早在1911年首次报道了放射工作者发生白血病的病例。日本广岛及长崎受原子弹袭击后,幸存者中白血病发病率比未受照射的人群高30倍和17倍,病人多为AL和CML。研究表明,大面积和大剂量照射可使骨髓抑制和机体免疫力下降,DNA突变、断裂和重组,导致白血病发生。

3. 化学因素 多年接触苯以及含有苯的有机溶剂与白血病发生有关。乙双吗啉是乙亚胺的衍生物,具有极强的致染色体畸变和致白血病作用。抗肿瘤药物中烷化剂和拓扑异构酶Ⅱ抑制剂有致白血病的作用。化学物质所致的白血病以AML为多。

4. 遗传因素 家族性白血病约占白血病的0.7%。单卵孪生子,如果一个人发生白血病,另一个

人的发病率为1/5,比双卵孪生者高12倍。Down综合征(唐氏综合征)有21号染色体三体改变,其白血病发病率达50/10万,比正常人群高20倍。先天性再生障碍性贫血(Fanconi贫血)、Bloom综合征(侏儒面部毛细血管扩张)、共济失调-毛细血管扩张症及先天性免疫球蛋白缺乏症等病人的白血病发病率均较高。

5. 其他血液病 某些血液病最终可能发展为白血病,如MDS、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、PNH等。

白血病的发生可能是多步骤的,目前认为至少有两类分子事件共同参与发病,即所谓的“二次打击”学说。其一,各种原因所致的造血细胞内一些基因的决定性突变(如*ras*、*myc*等基因突变),激活某种信号通路,导致克隆性异常造血细胞生成,此类细胞获得增殖和(或)生存优势、多有凋亡受阻;其二,一些遗传学改变(如形成*PML/RARA*等融合基因)可能会涉及某些转录因子,导致造血细胞分化阻滞或分化紊乱。

第二节 急性白血病

急性白血病(acute leukemia, AL)是造血干祖细胞的恶性克隆性疾病,发病时骨髓中异常的原始细胞及幼稚细胞(白血病细胞)大量增殖并抑制正常造血,可广泛浸润肝、脾、淋巴结等各种脏器。表现为贫血、出血、感染和浸润等征象。

【分类】

对AL,目前临床并行使用法美英(FAB)分型和世界卫生组织(WHO)分型。FAB分型是基于对病人骨髓涂片细胞形态学和组织化学染色的观察与计数,是最基本的诊断学依据。WHO分型是整合了白血病细胞形态学(morphology)、免疫学(immunology)、细胞遗传学(cytogenetics)和分子生物学特征(molecular biology)(简称MICM)的新分型系统,可为病人治疗方案的选择及预后判断提供帮助。

(一) AL的FAB分型

1. AML的FAB分型

M_0 (急性髓细胞白血病微分化型, minimally differentiated AML):骨髓原始细胞 $>30\%$,无嗜天青颗粒及Auer小体,核仁明显,光镜下髓过氧化物酶(MPO)及苏丹黑B阳性细胞 $<3\%$;在电镜下,MPO阳性;CD33或CD13等髓系抗原可呈阳性,淋系抗原通常为阴性。血小板抗原阴性。

M_1 (急性粒细胞白血病未分化型, AML without maturation):原粒细胞(I型+II型,原粒细胞质中无颗粒为I型,出现少数颗粒为II型)占骨髓非红系有核细胞(NEC,指不包括浆细胞、淋巴细胞、组织嗜碱细胞、巨噬细胞及所有红系有核细胞的骨髓有核细胞计数)的90%以上,其中至少3%以上细胞为MPO阳性。

M_2 (急性粒细胞白血病部分分化型, AML with maturation):原粒细胞占骨髓NEC的30%~89%,其他粒细胞 $\geq 10\%$,单核细胞 $<20\%$ 。

M_3 (急性早幼粒细胞白血病, acute promyelocytic leukemia, APL):骨髓中以颗粒增多的早幼粒细胞为主,此类细胞在NEC中 $\geq 30\%$ 。

M_4 (急性粒-单核细胞白血病, acute myelomonocytic leukemia, AMMoL):骨髓中原始细胞占NEC的30%以上,各阶段粒细胞 $\geq 20\%$,各阶段单核细胞 $\geq 20\%$ 。

M_4Eo (AML with eosinophilia):除上述 M_4 型各特点外,嗜酸性粒细胞在NEC中 $\geq 5\%$ 。

M_5 (急性单核细胞白血病, acute monocytic leukemia, AMoL):骨髓NEC中原单核、幼单核 $\geq 30\%$,且原单核、幼单核及单核细胞 $\geq 80\%$ 。如果原单核细胞 $\geq 80\%$ 为 M_{5a} , $<80\%$ 为 M_{5b} 。

M_6 (红白血病, erythroleukemia, EL):骨髓中幼红细胞 $\geq 50\%$,NEC中原始细胞(I型+II型) $\geq 30\%$ 。

M_7 (急性巨核细胞白血病, acute megakaryoblastic leukemia, AMeL):骨髓中原始巨核细胞 $\geq 30\%$ 。血小板抗原阳性,血小板过氧化酶阳性。

2. ALL 的 FAB 分型

L_1 : 原始和幼淋巴细胞以小细胞(直径 $\leq 12\mu\text{m}$)为主。

L_2 : 原始和幼淋巴细胞以大细胞(直径 $>12\mu\text{m}$)为主。

L_3 (Burkitt 型): 原始和幼淋巴细胞以大细胞为主, 大小较一致, 细胞内有明显空泡, 胞质嗜碱性, 染色深。

(二) AL 的 WHO 分型

1. AML 的 WHO 分型 (2016 年)

(1) 伴重现性遗传学异常的 AML

AML 伴 $t(8;21)(q22;q22.1)$; *RUNX1-RUNX1T1*

AML 伴 $inv(16)(p13.1q22)$ 或 $t(16;16)(p13.1;q22)$; *CBFB-MYH11*

APL 伴 *PML-RARA*

AML 伴 $t(9;11)(p21.3;q23.3)$; *MLLT3-KMT2A*

AML 伴 $t(6;9)(p23;q34.1)$; *DEK-NUP214*

AML 伴 $inv(3)(q21.3;q26.2)$ 或 $t(3;3)(q21.3;q26.2)$; *GATA2, MECOM*

AML(原始巨核细胞性)伴 $t(1;22)(p13.3;q13.3)$; *RBM15-MKL1*

暂命名: AML 伴 *BCR-ABL1*

AML 伴 *NPM1* 突变

AML 伴 *CEBPA* 双等位基因突变

暂命名: AML 伴 *RUNX1* 突变

(2) AML 伴骨髓增生异常相关改变

(3) 治疗相关 AML

(4) 非特殊类型 AML(AML, NOS)

AML 微分化型

AML 未分化型

AML 部分分化型

急性粒-单核细胞白血病

急性单核细胞白血病

纯红血病

急性巨核细胞白血病

急性嗜碱性粒细胞白血病

急性全髓增生伴骨髓纤维化

(5) 髓系肉瘤

(6) Down 综合征相关的髓系增殖

短暂性异常骨髓增殖(TAM)

Down 综合征相关的髓系白血病

2. ALL 的 WHO 分型 (2016 年)

(1) 原始 B 淋巴细胞白血病

1) B-ALL, 非特指型(NOS)

2) 伴重现性遗传学异常的 B-ALL

B-ALL 伴 $t(9;22)(q34.1;q11.2)$ /*BCR-ABL1*

B-ALL 伴 $t(v;11q23.3)$ /*KMT2A* 重排

B-ALL 伴 $t(12;21)(p13.2;q22.1)$ /*ETV6-RUNX1*

B-ALL 伴超二倍体



B-ALL 伴亚二倍体

B-ALL 伴 t(5;14)(q31.1;q32.3)/*IL3-IGH*

B-ALL 伴 t(1;19)(q23;p13.3)/*TCF3-PBX1*

3) 暂命名

B-ALL, *BCR-ABL1* 样

B-ALL 伴 21 号染色体内部扩增(iAMP21)

(2) 原始 T 淋巴细胞白血病

1) 暂命名:早期前体 T 淋巴细胞白血病(ETP-ALL)

2) 暂命名:自然杀伤(NK)细胞白血病

【临床表现】

AL 起病急缓不一。急者可以突然高热,类似“感冒”,也可以是严重的出血。缓慢者常为脸色苍白、皮肤紫癜,月经过多或拔牙后出血难止而就医时被发现。

(一) 正常骨髓造血功能受抑制表现

1. 贫血 部分病人因病程短,可无贫血。半数病人就诊时已有重度贫血,尤其是继发于 MDS 者。

2. 发热 半数病人以发热为早期表现。可低热,亦可高达 39 ~ 40℃ 或以上,伴有畏寒、出汗等。虽然白血病本身可以发热,但高热往往提示有继发感染。感染可发生在各部位,以口腔炎、牙龈炎、咽峡炎最常见,可发生溃疡或坏死;肺部感染、肛周炎、肛旁脓肿亦常见,严重时可有血流感染。最常见的致病菌为革兰阴性杆菌,如肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、硝酸盐不动杆菌等;革兰阳性球菌的发病率有所上升,如金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肠球菌等。长期应用抗生素及粒细胞缺乏者可出现真菌感染,如念珠菌、曲霉菌、隐球菌等。因病人伴有免疫功能缺陷,可发生病毒感染,如单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒、巨细胞病毒感染等。偶见卡氏肺孢子虫病。

3. 出血 以出血为早期表现者近 40%。出血可发生在全身各部位,以皮肤瘀点、瘀斑、鼻出血、牙龈出血、月经过多为多见。眼底出血可致视力障碍。APL 易并发凝血异常而出现全身广泛性出血。颅内出血时会发生头痛、呕吐、瞳孔大小不对称,甚至昏迷、死亡。有资料表明 AL 死于出血者占 62.24%,其中 87% 为颅内出血。大量白血病细胞在血管中淤滞及浸润、血小板减少、凝血异常以及感染是出血的主要原因。

(二) 白血病细胞增殖浸润的表现

1. 淋巴结和肝脾大 淋巴结肿大以 ALL 较多见。纵隔淋巴结肿大常见于 T-ALL。肝脾大多为轻至中度,除 CML 急性变外,巨脾罕见。

2. 骨骼和关节 常有胸骨下段局部压痛。可出现关节、骨骼疼痛,尤以儿童多见。发生骨髓坏死时,可引起骨骼剧痛。

3. 眼部 部分 AML 可伴粒细胞肉瘤,或称绿色瘤(chloroma),常累及骨膜,以眼眶部位最常见,可引起眼球突出、复视或失明。

4. 口腔和皮肤 AL 尤其是 M_4 和 M_5 ,由于白血病细胞浸润可使牙龈增生、肿胀;皮肤可出现蓝灰色斑丘疹,局部皮肤隆起、变硬,呈紫蓝色结节。

5. 中枢神经系统 是白血病最常见的髓外浸润部位。多数化疗药物难以通过血脑屏障,不能有效杀灭隐藏在中枢神经系统的白血病细胞,因而引起中枢神经系统白血病(central nervous system leukemia, CNSL)。轻者表现为头痛、头晕,重者有呕吐、颈项强直,甚至抽搐、昏迷。CNSL 可发生在疾病各时期,尤其是治疗后缓解期,以 ALL 最常见,儿童尤甚,其次为 M_4 、 M_5 和 M_2 。

6. 睾丸 多为一侧睾丸无痛性肿大,另一侧虽无肿大,但在活检时往往也发现有白血病细胞浸润。睾丸白血病多见于 ALL 化疗缓解后的幼儿和青年,是仅次于 CNSL 的白血病髓外复发的部位。

此外,白血病可浸润其他组织器官。肺、心、消化道、泌尿生殖系统等均可受累。



【实验室检查】

1. 血象 大多数病人白细胞增多,>10×10⁹/L者称为白细胞增多性白血病。也有白细胞计数正常或减少,低者可<1.0×10⁹/L,称为白细胞不增多性白血病。血涂片分类检查可见数量不等的原始和幼稚细胞,但白细胞不增多型病例血片上很难找到原始细胞。病人常有不同程度的正常细胞性贫血,少数病人血片上红细胞大小不等,可找到幼红细胞。约50%的病人血小板<60×10⁹/L,晚期血小板往往极度减少。
2. 骨髓象 是诊断AL的主要依据和必做检查。FAB分型将原始细胞≥骨髓有核细胞(ANC)的30%定义为AL的诊断标准,WHO分型则将这一比例下降至≥20%,并提出原始细胞比例<20%但伴有t(15;17)/PML-RARA,t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1,inv(16)或t(16;16)/CBFB-MYH11者亦应诊断为AML。多数AL骨髓象有核细胞显著增生,以原始细胞为主;少数AL骨髓象增生低下,称为低增生性AL。
3. 细胞化学 主要用于协助形态鉴别各类白血病。常见白血病的细胞化学反应见表6-9-1。

表 6-9-1 常见 AL 的细胞化学鉴别

	急淋白血病	急粒白血病	急单白血病
髓过氧化物酶(MPO)	(-)	分化差的原始细胞(-)~(+) 分化好的原始细胞(+)-(+++)	(-)-(+)
糖原染色(PAS)	(+)成块或粗颗粒状	(-)或(+) 弥漫性淡红色或细颗粒状	(-)或(+),弥漫性淡红色 或细颗粒状
非特异性酯酶(NSE)	(-)	(-)-(+) NaF抑制<50%	(+),NaF抑制≥50%

4. 免疫学检查 根据白血病细胞表达的系列相关抗原,确定其来源。造血干/祖细胞表达CD34,APL细胞通常表达CD13、CD33和CD117,不表达HLA-DR和CD34,还可表达CD9。其他常用的免疫分型标志见表6-9-2。急性混合细胞白血病包括急性双表型(白血病细胞同时表达髓系和淋系抗原)和双克隆(两群来源于各自干细胞的白血病细胞分别表达髓系和淋系抗原)白血病,其髓系和一个淋系积分均>2(表6-9-2)。

表 6-9-2 白血病免疫学积分系统(EGIL,1998)

分值	B系	T系	髓系
2	*CyCD79a CyCD22 CyIgM	CD3 *TCRα/β TCRγ/δ	CyMPO
1	CD19 CD20 CD10	CD2 CD5 CD8 CD10	CD117 CD13 CD33 CD65
0.5	TdT CD24	TdT CD7 CD1a	CD14 CD15 CD64

*注: Cy,胞质内; TCR, T细胞受体

5. 细胞遗传学和分子生物学检查 白血病常伴有特异的细胞遗传学(染色体核型)和分子生物学改变(如:融合基因、基因突变)。例如99%的APL有t(15;17)(q22;q12),该易位使15号染色体上的PML(早幼粒白血病基因)与17号染色体上RARA(维A酸受体基因)形成PML-RARA融合基因。这是APL发病及用全反式维A酸及砷剂治疗有效的分子基础。AL常见染色体和分子学异常见表6-9-3和表6-9-4。



表 6-9-3 AML 常见的染色体和分子学异常的预后意义

预后	染色体	分子学异常
良好	t(15;17)(q22;q12) t(8;21)(q22;q22) inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)	正常核型: 伴有孤立的 <i>NPM1</i> 突变 伴孤立的 <i>CEBPA</i> 双等位基因突变
中等	正常核型 孤立的+8 t(9;11)(p22;q23) 其他异常	t(8;21)或 inv(16)伴有 <i>C-KIT</i> 突变
不良	复杂核型(≥3 种异常) 单体核型 del(5q)、-5、del(7q)、-7 11q23 异常,除外 t(9;11) inv(3)(q21.3;q26.2),t(3;3)(q21;q26.2) t(6;9)(p23;q34) t(9;22)(q34;q11)	正常核型: 伴 <i>FLT3</i> -ITD 伴 <i>TP53</i> 突变

表 6-9-4 ALL 常见染色体和分子学异常的检出率

染色体核型	基因	发生率 (成人)	发生率 (儿童)
超二倍体(>50 条染色体)	—	7%	25%
亚二倍体(<44 条染色体)	—	2%	1%
* t(9;22)(q34;q11.2):Ph+	<i>BCR-ABL1</i>	25%	2%~4%
t(12;21)(p13;q22)	<i>ETV6-RUNX1</i> (<i>TEL-AML1</i>)	2%	22%
t(v;11q23):如 t(4;11)、t(9;11)、t(11;19)	<i>KMT2A</i> (<i>MLL</i>)	10%	8%
t(1;19)	<i>TCF3-PBX1</i> (<i>E2A-PBX1</i>)	3%	6%
t(5;14)(q31;q32)	<i>IL3-IGH</i>	<1%	<1%
t(8;14),t(2;8),t(8;22)	<i>c-MYC</i>	4%	2%
t(1;14)(p32;q11)	<i>TAL-1</i>	12%	7%
t(10;14)(q24;q11)	<i>HOX11</i> (<i>TLX1</i>)	8%	1%
t(5;14)(q35;q32)	<i>HOX11L2</i>	1%	3%

*注:伴 t(9;22)(q34;q11.2)的 ALL 又称 Ph⁺ALL

6. 血液生化检查 血清尿酸浓度增高,特别在化疗期间。尿酸排泄量增加,甚至出现尿酸结晶。病人发生 DIC 时可出现凝血象异常。血清乳酸脱氢酶(LDH)可增高。

出现 CNSL 时,脑脊液压力升高,白细胞数增加,蛋白质增多,而糖定量减少。涂片中可找到白血病细胞。

【诊断与鉴别诊断】

根据临床表现、血象和骨髓象特点,诊断白血病一般不难。但因白血病细胞 MICM 特征的不同,治疗方案及预后亦随之改变,故初诊病人应尽力获得全面 MICM 资料,以便评价预后,指导治疗,并应注意排除下述疾病。

1. 骨髓增生异常综合征 该病的 RAEB 型除病态造血外,外周血中有原始和幼稚细胞,全血细胞减少和染色体异常,易与白血病相混淆。但骨髓中原始细胞小于 20%。

2. 某些感染引起的白细胞异常 如传染性单核细胞增多症,血象中出现异形淋巴细胞,但形态与原始细胞不同,血清中嗜异性抗体效价逐步上升,病程短,可自愈。百日咳、传染性淋巴细胞增多症、风疹等病毒感染时,血象中淋巴细胞增多,但淋巴细胞形态正常,病程良性。骨髓原幼细胞不

增多。

3. 巨幼细胞贫血 巨幼细胞贫血有时可与红白血病混淆。但前者骨髓中原始细胞不增多,幼红细胞 PAS 反应常为阴性,予以叶酸、Vit B₁₂ 治疗有效。

4. 急性粒细胞缺乏症恢复期 在药物或某些感染引起的粒细胞缺乏症的恢复期,骨髓中原、幼粒细胞增多。但该症多有明确病因,血小板正常,原、幼粒细胞中无 Auer 小体及染色体异常。短期内骨髓粒细胞成熟恢复正常。

【治疗】

根据病人的 MICM 结果及临床特点进行预后危险分层,按照患方意愿、经济能力,选择并设计最佳完整、系统的治疗方案。考虑治疗需要及减少病人反复穿刺的痛苦,建议留置深静脉导管。适合行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)者应抽血做 HLA 配型。

(一) 一般治疗

1. 紧急处理高白细胞血症 当循环血液中白细胞数 $>100\times 10^9/L$,病人可产生白细胞淤滞症(leukostasis),表现为呼吸困难、低氧血症、反应迟钝、言语不清、颅内出血等。病理学显示白血病血栓栓塞与出血并存,高白细胞不仅会增加病人早期死亡率,也增加髓外白血病的发病率和复发率。因此当血中白细胞 $>100\times 10^9/L$ 时,就应紧急使用血细胞分离机,单采清除过高的白细胞(APL 一般不推荐),同时给予水化和化疗。可根据白血病类型给予相应方案化疗,也可先用所谓化疗前短期预处理:ALL 用地塞米松 $10\text{mg}/\text{m}^2$,静脉注射;AML 用羟基脲 $1.5\sim 2.5\text{g}/6\text{h}$ (总量 $6\sim 10\text{g}/\text{d}$)约 36 小时,然后进行联合化疗。需预防白血病细胞溶解诱发的高尿酸血症、酸中毒、电解质紊乱、凝血异常等并发症。

2. 防治感染 白血病人常伴有粒细胞减少或缺乏,特别在化疗、放疗后粒细胞缺乏将持续相当长时间,此时病人宜住层流病房或消毒隔离病房。G-CSF 可缩短粒细胞缺乏期,用于 ALL,老年、强化疗或伴感染的 AML。发热应做细菌培养和药敏试验,并迅速进行经验性抗生素治疗。详见本篇第七章。

3. 成分输血支持 严重贫血可吸氧、输浓缩红细胞,维持 $\text{Hb}>80\text{g}/\text{L}$,但白细胞淤滞时不宜马上输红细胞,以免进一步增加血黏度。血小板计数过低会引起出血,需输注单采血小板悬液。为防止异体免疫反应所致无效输注和发热反应,输血时可采用白细胞滤器去除成分血中的白细胞。为预防输血相关移植物抗宿主病(TA-GVHD),输血前应将含细胞成分的血液辐照 $25\sim 30\text{Gy}$,以灭活其中的淋巴细胞。

4. 防治高尿酸血症肾病 由于白血病细胞大量破坏,特别在化疗时更甚,血清和尿中尿酸浓度增高,积聚在肾小管,引起阻塞而发生高尿酸血症肾病。因此应鼓励病人多饮水。最好 24 小时持续静脉补液,使每小时尿量 $>150\text{ml}/\text{m}^2$ 并保持碱性尿。在化疗同时给予别嘌醇每次 100mg ,每日 3 次,以抑制尿酸合成。少数病人对别嘌醇会出现严重皮肤过敏,应予注意。当病人出现少尿、无尿、肾功能不全时,应按急性肾衰竭处理。

5. 维持营养 白血病系严重消耗性疾病,特别是化疗、放疗引起病人消化道黏膜炎及功能紊乱时。应注意补充营养,维持水、电解质平衡,给病人高蛋白、高热量、易消化食物,必要时经静脉补充营养。

(二) 抗白血病治疗

抗白血病治疗的第一阶段是诱导缓解治疗,主要方法是联合化疗,目标是使病人迅速获得完全缓解(complete remission, CR)。所谓 CR,即白血病的症状和体征消失,外周血无原始细胞,无髓外白血病;骨髓三系造血恢复,原始细胞 $<5\%$;外周血中性粒细胞 $>1.0\times 10^9/L$,血小板 $\geq 100\times 10^9/L$ 。理想的 CR 为初诊时免疫学、细胞遗传学和分子生物学异常标志均消失。

达到 CR 后进入抗白血病治疗的第二阶段,即缓解后治疗,主要方法为化疗和 HSCT。诱导缓解获 CR 后,体内的白血病细胞由发病时的 $10^{10}\sim 10^{12}$ 降至 $10^8\sim 10^9$,这些残留的白血病细胞称为微小残留病灶(MRD),MRD 水平可预测复发,必须定期进行监测。MRD 持续阴性的病人有望获长期无病生



存(DFS)甚至治愈(DFS持续10年以上)。

1. ALL 治疗 经过化疗方案的不断优化,目前儿童 ALL 的长期 DFS 已经达到 80% 以上;青少年 ALL 宜采用儿童方案治疗。随着支持治疗的加强、多药联合和高剂量化疗方案以及 HSCT 的应用,成人 ALL 的 CR 率可达 80%~90%,预后亦有很大改善。ALL 治疗方案的选择需要考虑病人年龄、ALL 亚型、治疗后的 MRD、是否有干细胞供体和靶向治疗药物等多重因素。

(1) 诱导缓解治疗:长春新碱(VCR)和泼尼松(P)组成的 VP 方案是 ALL 的基本方案。VP 方案能使 50% 的成人 ALL 获 CR,CR 期 3~8 个月。VCR 主要毒副作用为末梢神经炎和便秘。VP 加蒽环类药物(如柔红霉素,即 DNR)组成 DVP 方案,CR 率可提高至 70% 以上,但需要警惕蒽环类药物的心脏毒性。DVP 再加门冬酰胺酶(L-ASP)或培门冬酶(PEG-Asp)即为 DVLP 方案,是目前 ALL 常采用的诱导方案。L-ASP 或 PEG-Asp 可提高病人无病生存率(DFS),主要副作用为肝功能损害、胰腺炎、凝血因子及白蛋白合成减少和过敏反应。在 DVLP 基础上加用其他药物,包括环磷酰胺(CTX)或阿糖胞苷(Ara-C),可提高部分 ALL 的 CR 率和 DFS。

(2) 缓解后治疗:缓解后的治疗一般分强化巩固和维持治疗两个阶段。强化巩固治疗主要有化疗和 HSCT 两种方式,目前化疗多数采用间歇重复原诱导方案,定期给予其他强化方案的治疗。强化治疗时化疗药物剂量宜大,不同种类要交替轮换使用以避免蓄积毒性,如高剂量甲氨蝶呤(HD MTX)、Ara-C、6-巯基嘌呤(6-MP)和 L-ASP。HD MTX 的主要副作用为黏膜炎、肝肾功能损害,故在治疗时需要充分水化、碱化和及时亚叶酸钙解救。对于 ALL(除成熟 B-ALL 外),即使经过强烈诱导和巩固治疗,仍必须给予维持治疗。口服 6-MP 和 MTX 的同时间断给予 VP 方案化疗是普遍采用的有效维持治疗方案。如未行 allo-HSCT,ALL 在缓解后的巩固维持治疗一般需持续 2~3 年,定期检测 MRD 并根据 ALL 亚型决定巩固和维持治疗的强度和持续时间。成熟 B-ALL 采用含 HD CTX 和 HD MTX 的方案反复短程强化治疗,长期 DFS 率已由过去不足 10% 达到现在的 50% 以上,且缓解期超过 1 年者复发率很低,故对其进行维持治疗的价值有限。

另外,Ph⁺ALL 诱导缓解化疗可联用酪氨酸激酶抑制剂(TKIs,如伊马替尼或达沙替尼)进行靶向治疗,CR 率可提高至 90%~95%。TKI 推荐持续应用至维持治疗结束。异基因 HSCT 联合 TKIs 的治疗也可使病人生存时间及生活质量进一步提高。

(3) 中枢神经系统白血病(CNSL)的防治和睾丸白血病的治疗:中枢神经系统和睾丸因存在血脑屏障和血睾屏障,很多化疗药物无法进入,是白血病细胞的“庇护所”。“庇护所”白血病的预防是 ALL 治疗必不可少的环节,对 ALL 尤为重要。CNSL 的预防要贯穿于 ALL 治疗的整个过程。CNSL 的防治措施包括颅脊椎照射、鞘内注射化疗(如 MTX、Ara-C、糖皮质激素)和(或)高剂量的全身化疗(如 HD MTX、Ara-C)。颅脊椎照射疗效确切,但其不良反应如认知障碍、继发肿瘤、内分泌受损和神经毒性(如白质脑病)限制了应用。现在多采用早期强化全身治疗和鞘内注射化疗预防 CNSL 的发生,而颅脊椎照射仅作为 CNSL 发生时的挽救治疗。对于睾丸白血病病人,即使仅有单侧睾丸白血病也要进行双侧照射和全身化疗。

复发指 CR 后在外周血重新出现白血病细胞或骨髓原始细胞>5% (除外其他原因如巩固化疗后骨髓重建等)或髓外出现白血病细胞浸润,多在 CR 后两年内发生,以骨髓复发最常见,此时可选择原诱导化疗方案或含 HD Ara-C 的联合方案或者新药进行再诱导治疗。但 ALL 一旦复发,无论采用何种化疗方案,总的二次缓解期通常短暂,长期生存率低。靶向 CD19 的嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗可使约 90% CD19 阳性的复发 ALL 病人获得 CR。髓外复发以 CNSL 最常见。单纯髓外复发者多能同时检出骨髓 MRD,血液学复发会随之出现。因此在进行髓外局部治疗的同时,需行全身化疗。

HSCT 对治愈成人 ALL 至关重要。allo-HSCT 可使 40%~65% 的病人长期存活。主要适应证为:①复发难治 ALL;②CR2 期 ALL;③CR1 期高危 ALL:如细胞遗传学分析为 Ph⁺染色体、亚二倍体者;MLL 基因重排阳性者;WBC $\geq 30 \times 10^9/L$ 的前 B-ALL 和 WBC $\geq 100 \times 10^9/L$ 的 T-ALL;获 CR 时间>4~6 周;CR 后在巩固维持治疗期间 MRD 持续存在或仍不断升高者。详见本篇第二十章。

2. AML 治疗 近年来,由于强化疗、HSCT 及有力的支持治疗,60 岁以下 AML 病人的预后有很大改善,30%~50% 的 AML(非 APL)病人可望长期生存。

(1) 诱导缓解治疗:①AML(非 APL):采用蒽环类药物联合标准剂量 Ara-C(即 3+7 方案)化疗,最常用的是 IA 方案(I 为 IDA,即去甲氧柔红霉素)和 DA(D 为 DNR)方案,60 岁以下病人的总 CR 率为 50%~80%。在好的支持治疗下,IDA 12mg/(m²·d) 的 IA 方案与 DNR 60~90mg/(m²·d) 的 DA 方案均取得较高的 CR 率。我国学者率先以高三尖杉酯碱(HHT)替代 IDA 或 DNR 组成的 HA 方案诱导治疗 AML,CR 率为 60%~65%。HA 与 DNR、阿柔比星(Acla)等蒽环类药物联合组成 HAD、HAA 等方案,可进一步提高 CR 率。剂量增加的诱导化疗能提高 1 疗程 CR 率和缓解质量,但治疗相关毒性亦随之增加。中、大剂量 Ara-c 联合蒽环类的方案不能提高 CR 率,但可延长年轻病人的 DFS。1 疗程获 CR 者 DFS 长,2 个标准疗程仍未 CR 者提示存在原发耐药,需换化疗方案或行 allo-HSCT。②APL:多采用全反式维 A 酸(ATRA)+蒽环类药物。ATRA 作用于 RARA 可诱导带有 PML-RARA 的 APL 细胞分化成熟,剂量为 20~45mg/(m²·d)。砷剂作用于 PML,小剂量能诱导 APL 细胞分化,大剂量能诱导其凋亡。ATRA+蒽环类的基础上加用砷剂(如三氧化二砷,ATO)能缩短达 CR 时间。低/中危组和不能耐受蒽环类药物者采用 ATRA+ATO 双诱导。治疗过程中需警惕出现分化综合征(differential syndrome),初诊时白细胞计数较高及治疗后迅速上升者易发生,其机制可能与细胞因子大量释放和黏附分子表达增加有关。临床表现为发热、肌肉骨骼疼痛、呼吸窘迫、肺间质浸润、胸腔积液、心包积液、体重增加、低血压、急性肾衰竭甚至死亡。一旦出现上述任一表现,应给予糖皮质激素治疗,并予吸氧、利尿,可暂停 ATRA。除分化综合征外,ATRA 的其他不良反应有头痛、颅内压增高、肝功能损害等;ATO 的其他不良反应有肝功能损害、心电图 QT 间期延长等。APL 合并凝血功能障碍和出血者积极输注血小板、新鲜冷冻血浆和冷沉淀,可减少由出血导致的早期死亡。

(2) 缓解后治疗:其特点如下:①AML 的 CNSL 发生率不到 3%,对初诊 WBC≥40×10⁹/L、骨髓外病变、M₄/M₅、伴 t(8;21)或 inv(16)的病人应在 CR 后做脑脊液检查并鞘内预防性用药至少 1 次,以进行 CNSL 筛查。而 APL 病人 CR 后至少预防性鞘内用药 3 次。②AML(非 APL)比 ALL 治疗时间明显缩短。③APL 在获得分子学缓解后可采用化疗、ATRA 以及砷剂等药物交替维持治疗近 2 年,期间应定期监测并维持 PML-RARA 融合基因阴性。

年龄小于 60 岁的 AML 病人,根据表 6-9-3 的危险度分组选择相应的治疗方案。预后不良组首选 allo-HSCT;预后良好组(非 APL)首选大剂量 Ara-C 为基础的化疗,复发后再行 allo-HSCT;预后中等组,配型相合的 allo-HSCT 和大剂量 Ara-C 为主的化疗均可采用。无法行 allo-HSCT 的预后不良组、部分预后良好组以及预后中等组病人都可考虑行自体 HSCT。无法进行危险度分组者参照预后中等组治疗,若初诊时白细胞≥100×10⁹/L,则按预后不良组治疗。因年龄、并发症等原因无法采用上述治疗者,也可用常规剂量的不同药物组成化疗方案轮换巩固维持,但仅 10%~15% 的病人能长期生存。

HD Ara-C 的最严重并发症是小脑共济失调,发生后必须停药。皮疹、发热、眼结膜炎也常见,可用糖皮质激素常规预防。

(3) 复发和难治 AML 的治疗:可选用:①无交叉耐药的新药组成联合化疗方案;②中、大剂量阿糖胞苷组成的联合方案;③HSCT;④临床试验:如耐药逆转剂、新的靶向药物(如 FLT3 抑制剂等)、生物治疗等。再诱导达 CR 后应尽快行 allo-HSCT。复发的 APL 选用 ATO±ATRA 再诱导,CR 后融合基因转阴者行自体 HSCT 或砷剂(不适合移植者)巩固治疗,融合基因仍阳性者考虑 allo-HSCT 或临床试验。

3. 老年 AL 的治疗 多数大于 60 岁的 AL 病人化疗需减量用药,以降低治疗相关死亡率。少数体质好、支持条件佳者可采用类似年轻病人的方案治疗,有 HLA 相合同胞供体者可行减低剂量预处理的 allo-HSCT。由 MDS 转化而来、继发于某些理化因素、耐药、重要器官功能不全、不良核型及基因突变携带者,更应强调个体化治疗,如采用表观遗传学调控药物治疗或支持治疗等。

【预后】

AL 若不经特殊治疗,平均生存期仅 3 个月左右,短者甚至在诊断数天后即死亡。经过现代治疗,



不少病人可长期存活。对于 ALL, 1~9 岁且白细胞 $<50 \times 10^9/L$ 并伴有超二倍体或 $t(12;21)$ 者预后最好, 80% 以上病人能够获得长期 DFS 甚至治愈。APL 若能避免早期死亡则预后良好, 多可治愈。老年、高白细胞的 AL 预后不良。染色体及一些分子标志能提供独立预后信息(表 6-9-3)。继发性 AL、复发、多药耐药、需多疗程化疗方能缓解以及合并髓外白血病的 AL 预后较差。需要指出的是, 某些指标的预后意义随治疗方法的改进而变化, 如 L_3 型 B-ALL 的预后经高剂量、短疗程、充分 CNSL 防治的强化治疗已大为改观, 50%~60% 的成人病人可以长期存活, 加用抗 CD20 单克隆抗体后生存率进一步提高。

第三节 慢性髓系白血病

慢性髓系白血病(chronic myelogenous leukemia, CML), 俗称慢粒, 是一种发生在多能造血干细胞的恶性骨髓增殖性肿瘤(为获得性造血干细胞恶性克隆性疾病), 主要涉及髓系。外周血粒细胞显著增多, 在受累细胞系中, 可找到 Ph 染色体和(或) *BCR-ABL* 融合基因。病程发展缓慢, 脾脏多肿大。CML 自然病程分为慢性期(chronic phase, CP)、加速期(accelerated phase, AP)和急变期(blastic phase or blast crisis, BP/BC)。

【临床表现和实验室检查】

CML 在我国年发病率为 $(0.39 \sim 0.99)/10$ 万。在各年龄组均可发病, 国内中位发病年龄 45~50 岁, 男性多于女性。起病缓慢, 早期常无自觉症状。病人可因健康检查或因其他疾病就医时才发现血象异常或脾大而被确诊。

(一) 慢性期(CP)

CP 一般持续 1~4 年。病人有乏力、低热、多汗或盗汗、体重减轻等代谢亢进的症状, 由于脾大而自觉有左上腹坠胀感。常以脾大为最显著体征, 往往就医时已达脐或脐以下, 质地坚实, 平滑, 无压痛。如果发生脾梗死, 则脾区压痛明显, 并有摩擦音。肝脏明显肿大较少见。部分病人胸骨中下段压痛。当白细胞显著增高时, 可有眼底充血及出血。白细胞极度增高时, 可发生白细胞淤滞症。

1. 血象 白细胞数明显增高, 常超过 $20 \times 10^9/L$, 可达 $100 \times 10^9/L$ 以上, 血片中粒细胞显著增多, 可见各阶段粒细胞, 以中性中幼、晚幼和杆状核粒细胞居多; 原始(I+II)细胞 $<10\%$; 嗜酸性、嗜碱性粒细胞增多, 后者有助于诊断。血小板可在正常水平, 近半数病人增多; 晚期血小板渐减少, 并出现贫血。

2. 中性粒细胞碱性磷酸酶(NAP) 活性减低或呈阴性反应。治疗有效时 NAP 活性可以恢复, 疾病复发时又下降, 合并细菌性感染时可略升高。

3. 骨髓象 骨髓增生明显至极度活跃, 以粒细胞为主, 粒红比例明显增高, 其中中性中幼、晚幼及杆状核粒细胞明显增多, 原始细胞 $<10\%$ 。嗜酸性、嗜碱性粒细胞增多。红细胞相对减少。巨核细胞正常或增多, 晚期减少。偶见 Gaucher 样细胞。

4. 细胞遗传学及分子生物学检查 95% 以上的 CML 细胞中出现 Ph 染色体(小的 22 号染色体), 显带分析为 $t(9;22)(q34;q11)$ 。9 号染色体长臂上 *C-ABL* 原癌基因易位至 22 号染色体长臂的断裂点簇集区(*BCR*)形成 *BCR-ABL* 融合基因。其编码的蛋白主要为 P_{210} , P_{210} 具有酪氨酸激酶活性。Ph 染色体可见于粒、红、单核、巨核及淋巴细胞中。不足 5% 的 CML 有 *BCR-ABL* 融合基因阳性而 Ph 染色体阴性。

5. 血液生化检查 血清及尿中尿酸浓度增高。血清 LDH 增高。

(二) 加速期(AP)

AP 可维持几个月到数年。常有发热、虚弱、进行性体重下降、骨骼疼痛, 逐渐出现贫血和出血; 脾持续或进行性肿大; 对原来治疗有效的药物包括酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)无效; 外周血或骨髓原始细胞 $\geq 10\%$; 外周血嗜碱性粒细胞 $>20\%$; 不明原因的血小板进行性减少或增



加;Ph 染色体阳性细胞中又出现其他染色体异常,如:+8、双 Ph 染色体、17 号染色体长臂的等臂 [i(17q)] 等。

(三) 急变期 (BC)

为 CML 的终末期,临床与 AL 类似。多数急粒变,少数为急淋变或急单变,偶有巨核细胞及红细胞等类型的急性变。急性变预后极差,往往在数月内死亡。外周血或骨髓中原始细胞>20% 或出现髓外原始细胞浸润。

【诊断与鉴别诊断】

凡有不明原因的持续性白细胞数增高,根据典型的血象、骨髓象改变,脾大,Ph 染色体阳性或 *BCR-ABL* 融合基因阳性即可作出诊断。Ph 染色体尚可见于 1% AML、5% 儿童 ALL 及 25% 成人 ALL,应注意鉴别。不具有 Ph 染色体和 *BCR-ABL* 融合基因而临床特征类似于 CML 的疾病归入骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤。其他需要鉴别的疾病如下。

1. 其他原因引起的脾大 血吸虫病、慢性疟疾、黑热病、肝硬化、脾功能亢进等均有脾大。但各病均有各自原发病的临床特点,并且血象及骨髓象无 CML 的典型改变。Ph 染色体及 *BCR-ABL* 融合基因均阴性。

2. 类白血病反应 常并发于严重感染、恶性肿瘤等基础疾病,并有相应原发病的临床表现。粒细胞胞质中常有中毒颗粒和空泡。嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞不增多。NAP 反应强阳性。Ph 染色体及 *BCR-ABL* 融合基因阴性。血小板和血红蛋白大多正常。原发病控制后,白细胞恢复正常。

3. 骨髓纤维化 原发性骨髓纤维化脾大显著,血象中白细胞增多,并出现幼粒细胞等,易与 CML 混淆。但骨髓纤维化外周血白细胞数一般比 CML 少,多不超过 $30 \times 10^9/L$ 。NAP 阳性。此外幼红细胞持续出现于外周血中,红细胞形态异常,特别是泪滴状红细胞易见。Ph 染色体及 *BCR-ABL* 融合基因阴性。病人可存在 *JAK2V617F*、*CALR*、*MPL* 基因突变。多次多部位骨髓穿刺干抽。骨髓活检网状纤维染色阳性。

【治疗】

CML 治疗应着重于慢性期早期,避免疾病转化,力争细胞遗传学和分子生物学水平的缓解,一旦进入加速期或急变期(统称进展期)则预后不良。

CML CP 的治疗如下。

(一) 高白细胞血症紧急处理

见本章第二节,需合用羟基脲和别嘌醇。对于白细胞计数极高或有白细胞淤滞症表现的 CP 病人,可以行治疗性白细胞单采。明确诊断后,首选伊马替尼。

(二) 分子靶向治疗

第一代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate, IM)为 2-苯胺嘧啶衍生物,能特异性阻断 ATP 在 *ABL* 激酶上的结合位置,使酪氨酸残基不能磷酸化,从而抑制 *BCR-ABL* 阳性细胞的增殖。IM 治疗 CML 病人完全细胞遗传学缓解率 92%,10 年总体生存率(overall survival, OS)可达 84%。IM 耐药与基因点突变、*BCR-ABL* 基因扩增和表达增加、P 糖蛋白过度表达有关,随意减停药物容易产生 *BCR-ABL* 激酶区的突变,发生继发性耐药。第二代 TKI 如尼洛替尼(nilotinib)、达沙替尼(dasatinib)治疗 CML 能够获得更快、更深的分子学反应,逐渐成为 CML 一线治疗方案的可选药物。TKI 治疗期间可发生白细胞、血小板减少和贫血的血液学毒性以及水肿、头痛、皮疹、胆红素升高等非血液学毒性。在开始 TKI 治疗后的第 3 个月,6 个月,12 个月,18 个月进行疗效监测,对判定为治疗失败的病人需进行 *ABL* 激酶区基因突变检查,并根据突变形式以及病人对药物的反应更换 TKI 或考虑造血干细胞移植。服药的依从性以及严密监测对于获得最佳疗效非常关键。CML 治疗反应定义详见表 6-9-5。

(三) 干扰素

干扰素(interferon- α , IFN- α)是分子靶向药物出现之前的首选药物。目前用于不适合 TKI 和 allo-



HSCT 的病人。常用剂量 300 万 ~ 500 万 $U/(m^2 \cdot d)$, 皮下或肌肉注射, 每周 3 ~ 7 次, 坚持使用, 推荐和小剂量阿糖胞苷 (cytarabine, Ara-C) 合用, Ara-C 常用剂量 10 ~ 20 $mg/(m^2 \cdot d)$, 每个月连用 10 天。CCyR 率约 13%, 但有效者 10 年生存率可达 70%, 约 50% 的有效者可以获得长期生存。主要副作用包括乏力、发热、头痛、食欲缺乏、肌肉骨骼酸痛等流感样症状和体重下降、肝功能异常等, 可引起轻到中度的血细胞减少。预防性使用对乙酰氨基酚等能够减轻流感样症状。

表 6-9-5 CML CP 的治疗反应定义

血液学反应 (HR)	完全血液学反应 (CHR)	PLT $< 450 \times 10^9/L$, WBC $< 10 \times 10^9/L$, 外周血中无髓系不成熟细胞, 嗜碱性粒细胞 < 0.05 , 无疾病的症状和体征, 可触及的脾大已消失
细胞遗传学反应 (CyR)	完全 CyR (CCyR)	Ph ⁺ 细胞 = 0
	部分 CyR (PCyR)	Ph ⁺ 细胞 1% ~ 35%
	次要 CyR (mCyR)	Ph ⁺ 细胞 $> 35\%$
分子学反应 (MR)	完全分子学反应 (CMR)	在可扩增 ABL1 转录水平下无法检测到 BCR-ABL1 转录本
	主要分子学反应 (MMR)	BCR-ABL1 ^{IS} $\leq 0.1\%$ (ABL1 转录本 $> 10\,000$)

注: IS, 国际标准化

(四) 其他药物治疗

1. 羟基脲 (hydroxyurea, HU) 细胞周期特异性化疗药, 起效快, 用药后两三天白细胞计数即下降, 停药后又很快回升。常用剂量为 3 g/d , 分 2 次口服, 待白细胞减至 $20 \times 10^9/L$ 左右时, 剂量减半。降至 $10 \times 10^9/L$ 时, 改为小剂量 (0.5 ~ 1 g/d) 维持治疗。需经常检查血象, 以便调节药物剂量。耐受性好, 单独应用 HU 的 CP 病人中位生存期约为 5 年。单独应用 HU 目前限于高龄、具有合并症、TKI 和 IFN- α 均不耐受的病人以及用于高白细胞淤滞时的降白细胞处理。

2. 其他药物 包括 Ara-C、高三尖杉酯碱 (homoharringtonine, HHT)、砷剂、白消安等。

(五) 异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT)

Allo-HSCT 是 CML 的根治性治疗方法, 但在 CML 慢性期不作为一线选择。Allo-HSCT 仅用于移植风险很低且对 TKI 耐药、不耐受以及进展期的 CML 病人。

进展期 CML 的治疗如下。

AP 和 BC 统称为 CML 的进展期。CML 进入进展期之后, 需要评估病人的细胞遗传学、分子学 BCR-ABL 水平以及 BCR-ABL 激酶区的突变。AP 病人, 如果既往未使用过 TKI 治疗, 可以采用加量的一代或者二代 TKI (甲磺酸伊马替尼 600 ~ 800 mg/d 或尼洛替尼 800 mg/d 或达沙替尼 140 mg/d) 使病人回到 CP, 立即行 allo-HSCT 治疗。BC 病人, 明确急变类型后, 可以在加量的 TKI 基础上, 加以联合化疗方案使病人回到 CP 后, 立即行 allo-HSCT 治疗。Allo-HSCT 干细胞来源不再受限于全相合供体, 可以考虑行单倍型相合亲缘供体移植。移植后需辅以 TKI 治疗以减少复发, 并可以行预防性供体淋巴细胞输注以增加移植物抗白血病效应。移植后复发可以用供体淋巴细胞输注联合或不联合 TKI 治疗以求再缓解。

进展期 CML 总体预后不佳, 明显不如 CP 的移植效果, TKI 可以改善移植预后。有报道 TKI 联合 allo-HSCT 治疗进展期 CML, 3 年 OS 达 59%。

除 allo-HSCT 外, 进展期 CML 还可采用单用 TKI, 联合化疗, 干扰素治疗或其他治疗, 疗效有限且不能持久。

【预后】

TKI 出现前, CML CP 病人中位生存期为 39 ~ 47 个月, 3 ~ 5 年内进入 BC 终末期, 少数病人 CP 可延续 10 ~ 20 年。影响 CML 预后的因素包括: 病人初诊时的风险评估; 疾病治疗的方式; 病情的演变。干扰素治疗的 OS 较化疗有所提高, 对干扰素的反应对预后预示作用。TKI 应用以来, 生存期显著延长。



第四节 慢性淋巴细胞白血病

慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)是一种进展缓慢的成熟 B 淋巴细胞增殖性肿瘤,以外周血、骨髓、脾和淋巴结等淋巴组织中出现大量克隆性 B 淋巴细胞为特征。CLL 细胞形态上类似成熟淋巴细胞,但免疫学表型和功能异常。CLL 均起源于成熟 B 细胞,病因及发病机制尚未完全明确。本病在西方国家是较常见的成人白血病,但在亚洲发病率显著下降。

【临床表现】

本病好发于老年人群,男性病人多见。起病缓慢,诊断时多无自觉症状,超过半数病人在常规体检或因其他疾病就诊时才发现。有症状者早期可表现为乏力、疲倦、消瘦、低热、盗汗等。60%~80%的病人存在淋巴结肿大,多见于头颈部、锁骨上、腋窝、腹股沟等部位。肿大淋巴结一般为无痛性、质韧、无粘连,随病程进展可逐渐增大或融合。CT 扫描可发现纵隔、腹膜后、肠系膜淋巴结肿大。肿大的淋巴结可压迫气管、上腔静脉、胆道或输尿管而出现相应症状。半数以上病人有轻至中度的脾大,肝大多为轻度,胸骨压痛少见。晚期病人可出现贫血、血小板减少和粒细胞减少,常并发感染。由于免疫功能失调,10%~15%的 CLL 病人可并发自身免疫性疾病,如自身免疫性溶血性贫血(AIHA)、免疫性血小板减少症(ITP)等。部分病人可转化为幼淋巴细胞白血病(PLL)、Richter 综合征(CLL 转化为弥漫大 B 细胞淋巴瘤或霍奇金淋巴瘤)。

【实验室检查】

1. 血象 以淋巴细胞持续性增多为主要特征,外周血 B 淋巴细胞绝对值 $\geq 5 \times 10^9/L$ (至少持续 3 个月)。大多数病人的白血病细胞形态与成熟小淋巴细胞类同,胞质少,胞核染色质呈凝块状。多数病人外周血涂片可见破碎细胞(涂抹细胞),少数病人细胞形态异常,胞体较大,不成熟,胞核有深切迹(Reider 细胞)。偶可见原始淋巴细胞。中性粒细胞比值降低。随病情进展,可出现血小板减少和贫血。

2. 骨髓象 有核细胞增生明显活跃或极度活跃,淋巴细胞 $\geq 40\%$,以成熟淋巴细胞为主。红系、粒系及巨核系细胞增生受抑,至晚期可明显减少。伴有溶血时,幼红细胞可代偿性增生。

3. 免疫学检查 免疫表型检查是目前 CLL 疾病诊断、预后分层和疗效监测的重要手段,目前大多使用流式细胞仪进行检测。CLL 细胞具有单克隆性,呈现 B 细胞免疫表型特征。细胞膜表面免疫球蛋白(sIg)为弱阳性表达,多为 IgM 或 IgM 和 IgD 型,呈 κ 或 λ 单克隆轻链型;CD5、CD19、CD79a、CD23 阳性;CD20、CD22、CD11c 弱阳性;FMC7、CD79b 阴性或弱阳性;CD10、cyclinD1 阴性。可应用免疫表型的积分系统与其他 B 细胞慢性淋巴增殖性疾病进行鉴别。CLL 病人中 60% 有低 γ 球蛋白血症,20% 抗人球蛋白试验阳性,8% 出现 AIHA。

4. 细胞遗传学检查 常规显带 1/3~1/2 的病人有克隆性核型异常。由于 CLL 细胞有丝分裂较少,染色体异常检出率较低,间期荧光原位杂交(FISH)技术能明显提高检出率,可检测到 $>80\%$ 的病人存在染色体异常。如 13q14 缺失(50%)、12 号染色体三体(20%)、11q22~23 缺失、17p13 缺失和 6q 缺失等。单纯 13q14 缺失提示预后良好,12 号染色体三体和正常核型预后中等,17p13 及 11q22~23 缺失预后差。

5. 分子生物学检查 50%~60%的 CLL 发生免疫球蛋白重链可变区(IgHV)基因体细胞突变,IgHV 突变发生于经历了抗原选择的记忆 B 细胞(后生发中心),此类病例生存期长;无 IgHV 突变者,起源于未经抗原选择的原始 B 细胞(前生发中心)。无 IgHV 突变的 CLL 细胞多数高表达 CD38、ZAP70,均与不良预后相关。5%~8%的初诊 CLL 存在 p53 基因突变(该基因位于 17p13),与疾病进展有关,对治疗有抵抗,生存期短。此外,近年来发现 CLL 中存在 SF3B1、NOTCH1、MYD88 等基因突变,可能与 CLL 发病和耐药相关。

【诊断与鉴别诊断】

结合临床表现,外周血 B 淋巴细胞绝对值 $\geq 5 \times 10^9/L$ (至少持续 3 个月)和典型的细胞形态和免



免疫表型特征,可以作出诊断。但需与下列疾病相鉴别:

1. 病毒感染引起的反应性淋巴细胞增多症 淋巴细胞增多呈多克隆性和暂时性,淋巴细胞计数随感染控制可逐步恢复正常。

2. 其他 B 细胞慢性淋巴增殖性疾病 侵犯骨髓的其他 B 细胞慢性淋巴增殖性疾病(如滤泡淋巴瘤,套细胞淋巴瘤,脾边缘区淋巴瘤等)与 CLL 易混淆,前者除具有原发病病史外,细胞形态学、淋巴结及骨髓病理、免疫表型特征及细胞遗传学与 CLL 不同。

3. 幼淋巴细胞白血病(PLL) 多见于老年病人,白细胞计数增高,脾大明显,淋巴结肿大较少,外周血和骨髓涂片可见较多的($>55\%$)带核仁的幼稚淋巴细胞。PLL 细胞高表达 FMC7、CD22 和 SmIg, CD5 阴性。幼稚淋巴细胞 $>10\%$ 而 $<55\%$ 的 CLL 称为 CLL 伴幼淋巴细胞增多(CLL/PL)。

4. 毛细胞白血病(HCL) 多数为全血细胞减少伴脾大,淋巴结肿大不常见,易于鉴别。但少数病人白细胞升高达 $(10\sim30)\times 10^9/L$ 。外周血及骨髓中可见“毛细胞”,即有纤毛状胞质突出物的 HCL 细胞,抗酒石酸的酸性磷酸酶染色反应阳性,CD5 阴性,高表达 CD25、CD11c、CD103 和 CD123,以及具有特征性的 *BRAFV600E* 突变。

【临床分期】

疾病分期目的在于选择治疗方案及预后评估。常用分期标准包括 Rai 和 Binet 分期(表 6-9-6)。

表 6-9-6 Rai 和 Binet 分期

分期	标准	中位存活期
Rai 分期		
0	血和骨髓中淋巴细胞增多	150 个月
I	0+淋巴结肿大	101 个月
II	I+脾大、肝大或肝脾均大	71 个月
III	II+贫血($Hb<110g/L$)	19 个月
IV	III+血小板减少($<100\times 10^9/L$)	19 个月
Binet 分期		
A	血和骨髓中淋巴细胞增多, <3 个区域的淋巴组织肿大*	>12 年
B	血和骨髓中淋巴细胞增多, ≥ 3 个区域的淋巴组织肿大	7 年
C	与 B 期相同外,尚有贫血(Hb :男性 $<110g/L$,女性 $<100g/L$)或血小板减少($<100\times 10^9/L$)	2 年

注:*5 个区域包括头颈部、腋下、腹股沟、脾、肝;肝、脾大专指体检阳性

【治疗】

CLL 为惰性白血病,并非所有病人在确诊后都需要立刻治疗。回顾性研究结果表明过早治疗并不能延长病人生存期,目前认为早期(Rai 0~II 期或 Binet A 期)病人无需治疗,定期随访即可。出现下列情况之一说明疾病处于活动状态,建议开始治疗:①疾病相关症状,包括 6 个月内无其他原因出现体重减少 $\geq 10\%$ 、极度疲劳、非感染性发热(超过 $38^{\circ}C$) ≥ 2 周、盗汗;②巨脾(肋下缘 $>10cm$)或进行性脾大及脾区疼痛;③淋巴结进行性肿大或直径 $>10cm$;④进行性外周血淋巴细胞增多,2 个月内增加 $>50\%$,或倍增时间 <6 个月;⑤出现自身免疫性血细胞减少,糖皮质激素治疗无效;⑥骨髓进行性衰竭;贫血和(或)血小板减少进行性加重。

既往 CLL 治疗多为姑息性,以减轻肿瘤负荷,改善症状为主要目的。近来随着新型药物的出现,治疗效果不断提升,发现治疗后获得完全缓解(CR)的病人生存期较部分缓解和无效者延长。

(一) 化学治疗

1. 烷化剂 苯丁酸氮芥(chlorambucil, CLB),对初治 CLL 单药治疗反应率 $50\%\sim 60\%$,但 CR 率不足 10% 。目前多用于年龄较大、不能耐受其他药物化疗或有并发症的病人。环磷酰胺的疗效与 CLB 相当,组成 COP 或 CHOP 方案并不优于单药。苯达莫司汀(bendamustine)是一种新型烷化剂,兼

具有抗代谢功能和烷化剂作用,单药治疗 CLL,不论是初治或复发难治性病人,均显示了较高的治疗反应率和 CR 率。

2. 嘌呤类似物 氟达拉滨(fludarabine, Flu),总反应率 60%~80%,CR 率达 20%~30%,中位缓解期约是 CLB 的 2 倍,但二者总生存期无差异。烷化剂耐药者换用 Flu 仍有效。嘌呤类似物联合烷化剂,如 Flu 联合环磷酰胺(FC 方案),优于单用 Flu,能有效延长初治 CLL 的无进展生存期,也可用于治疗难治性复发 CLL。克拉屈滨、喷司他丁也可用于 CLL 的治疗,疗效、副作用与氟达拉滨相近。

3. 糖皮质激素 主要用于合并自身免疫性血细胞减少时的治疗,一般不单独应用,但大剂量甲泼尼龙对难治性 CLL,尤其是 17p 缺失病人有较高的治疗反应率。

(二) 免疫治疗

利妥昔单抗(rituximab)是人鼠嵌合型抗 CD20 单克隆抗体,对于表达 CD20 的 CLL 细胞有显著的治疗作用,但因 CLL 细胞表面 CD20 表达较少、血浆中存在可溶性 CD20 分子,利妥昔单抗在 CLL 病人体内清除过快,需加大剂量或密度才能有效。与阿仑单抗相比,利妥昔单抗潜在的免疫抑制作用较弱。

(三) 化学免疫治疗

利妥昔单抗联合化疗药物可以产生协同抗肿瘤效应,提高病人治疗的总体反应率和生存率。FC 联合利妥昔单抗(FCR 方案)治疗初治 CLL,CR 率可高达 70%,总治疗反应率>90%,40%以上 CR 病人经 PCR 检测未发现微小残留病灶。

(四) 分子靶向治疗

CLL 细胞内存在 BTK、PI3K、Syk 等多种分子信号通路异常激活,针对以上信号通路的特异性抑制剂可能成为治疗 CLL 的药物。目前针对 BTK 通路的特异性抑制剂伊布替尼已经应用于 CLL 病人的一线 and 挽救治疗,单药伊布替尼一线治疗 CLL 的反应率达到 90%,11%的病人达到 CR,并且副作用较少。

(五) 造血干细胞移植

大多数 CLL 病人无需一线接受造血干细胞移植,但是高危或复发难治病人可作为二线治疗。Allo-HSCT 可使部分病人长期存活甚至治愈。但常规移植的相关并发症多,非清髓性移植(NST)可降低 CLL 移植相关死亡率,延长生存期。

(六) 并发症治疗

因低 γ 球蛋白血症、中性粒细胞缺乏及老龄,CLL 病人极易感染,甚至导致病人死亡,因此应积极治疗和预防。反复感染或严重低 γ 球蛋白血症病人可静脉输注免疫球蛋白。并发 AIHA 或 ITP 者可用糖皮质激素治疗。有明显淋巴结肿大或巨脾、局部压迫症状明显者,在化疗效果不理想时,也可考虑放射治疗缓解症状。

【预后】

CLL 是一种高度异质性疾病,从终身无需治疗到疾病短期快速进展,病程长短不一。CLL 病人多死于骨髓衰竭导致的严重感染、贫血和出血。CLL 临床尚可发生转化,如 Richter 综合征、PLL 等。近年来 CLL 的治疗发展迅速,单克隆抗体联合化疗的免疫化学治疗模式显著提高了病人的治疗反应率和生存率,而针对 B 细胞信号通路的特异性抑制剂等新型药物有望进一步提高临床疗效。

(吴德沛)



第十章 淋 巴 瘤



淋巴瘤(lymphoma)起源于淋巴结和淋巴组织,其发生大多与免疫应答过程中淋巴细胞增殖分化产生的某种免疫细胞恶变有关,是免疫系统的恶性肿瘤。

按组织病理学改变,淋巴瘤可分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)两大类。淋巴瘤是最早发现的血液系统恶性肿瘤之一。1832年 Thomas Hodgkin 报告了一种淋巴结肿大合并脾大的疾病,后 Wilks 将其命名为霍奇金病(HD),现称为霍奇金淋巴瘤(HL)。1846年 Virchow 从白血病中区分出一种称为淋巴瘤或淋巴肉瘤(lymphosarcoma)的疾病,后 Billroth 将此病称为恶性淋巴瘤(malignant lymphoma),即现在的非霍奇金淋巴瘤(NHL)。

我国淋巴瘤的总发病率男性为 1.39/10 万,女性为 0.84/10 万,发病率明显低于欧美各国及日本,HL 占有淋巴瘤的 8%~11%(国外约 25%)。我国淋巴瘤的死亡率为 1.5/10 万,排在恶性肿瘤死亡原因的第 11~13 位。欧美国家 HL 发病年龄呈双峰:第一个发病高峰年龄为 15~30 岁的青壮年,第二个高峰在 55 岁以上。

【病因和发病机制】

一般认为感染及免疫因素起重要作用,理化因素及遗传因素等也有不可忽视的作用。病毒学说颇受重视。

用免疫荧光法检查 HL 病人的血清,可发现部分病人有高效价抗 Epstein-Barr(EB)病毒抗体。HL 病人的淋巴结在电镜下可见 EB 病毒颗粒。在 20% HL 的 R-S 细胞中也可找到 EB 病毒。EB 病毒也可能是移植后淋巴瘤和 AIDS 相关淋巴瘤的病因。Burkitt 淋巴瘤有明显的地方流行性。非洲儿童 Burkitt 淋巴瘤组织传代培养中分离出 EB 病毒;80% 以上的病人血清中 EB 病毒抗体滴度明显增高,而非 Burkitt 淋巴瘤病人滴度增高者仅占 14%;普通人群中滴度高者发生 Burkitt 淋巴瘤的机会也明显增多,提示 EB 病毒可能是 Burkitt 淋巴瘤的病因。

日本的成人 T 细胞白血病/淋巴瘤有明显的家族集中趋势,且呈地区性流行。20 世纪 70 年代后期,一种逆转录病毒——人类 T 淋巴细胞病毒 I 型(HTLV-I)被证明是成人 T 细胞白血病/淋巴瘤的病因(见本篇第九章)。另一种逆转录病毒 HTLV-II 近来被认为与 T 细胞皮肤淋巴瘤(蕁样肉芽肿)的发病有关。Kaposi 肉瘤病毒(human herpes virus-8)也被认为是原发于体腔淋巴瘤的病因。边缘区淋巴瘤合并 HCV 感染,经干扰素和利巴韦林治疗 HCV RNA 转阴时,淋巴瘤可获得部分或完全缓解。

幽门螺杆菌(Hp)抗原的存在与胃黏膜相关性淋巴样组织结外边缘区淋巴瘤(胃 MALT 淋巴瘤)发病有密切的关系,抗 Hp 治疗可改善其病情,Hp 可能是该类淋巴瘤的病因。

免疫功能低下也与淋巴瘤的发病有关。遗传性或获得性免疫缺陷病人伴发淋巴瘤者较正常人为多,器官移植后长期应用免疫抑制剂而发生恶性肿瘤者,其中 1/3 为淋巴瘤。干燥综合征病人中淋巴瘤的发病率比一般人高。

第一节 霍奇金淋巴瘤

HL 主要原发于淋巴结,特点是淋巴结进行性肿大,典型的病理特征是 R-S 细胞存在于不同类型反应性炎症细胞的特征背景中,并伴有不同程度纤维化。

【病理和分型】

目前采用2016年WHO的淋巴造血系统肿瘤分类,分为结节性淋巴细胞为主型HL和经典HL两大类。结节性淋巴细胞为主型占HL的5%,经典型占HL的95%。显微镜下特点是在炎症细胞背景下散在肿瘤细胞,即Reed-Sternberg细胞(R-S细胞)及其变异型细胞,R-S细胞的典型表现为巨大双核和多核细胞,直径为25~30 μm ,核仁巨大而明显,可伴毛细血管增生和不同程度的纤维化。在国内,经典HL中混合细胞型(MCHL)最为常见,其次为结节硬化型(NSHL)、富于淋巴细胞型(LRHL)和淋巴细胞削减型(LDHL)。几乎所有的HL细胞均来源于B细胞,仅少数来源于T细胞。

(一) 结节性淋巴细胞为主型HL(NLPHL)

95%以上为结节性,镜下以单一小淋巴细胞增生为主,其内散在大瘤细胞(呈爆米花样)。免疫学表型为大量CD20⁺的小B细胞,形成结节或结节样结构。结节中有CD20⁺的肿瘤性大B细胞称作淋巴和组织细胞(L/H型R-S细胞),几乎所有病例中L/H细胞呈CD20⁺、CD79a⁺、bcl6⁺、CD45⁺、CD75⁺,约一半病例上皮细胞膜抗原阳性(EMA⁺),免疫球蛋白轻链和重链常呈阳性,不表达CD15和CD30。

(二) 经典HL(CHL)

1. 结节硬化型 20%~40%的R-S细胞通常表达CD20、CD15和CD30。光镜下具有双折光胶原纤维束分隔,病变组织呈结节状和“腔隙型”R-S细胞三大特点。

2. 富于淋巴细胞型 大量成熟淋巴细胞,R-S细胞少见。

3. 混合细胞型 可见嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞、原纤维细胞等,在多种细胞成分中出现多个R-S细胞伴坏死。免疫组化瘤细胞CD30、CD15、PAX-5呈阳性,可有IgH或TCR基因重排。

4. 淋巴细胞削减型 淋巴细胞显著减少,大量R-S细胞,可有弥漫性纤维化及坏死灶。

【临床表现及分期】

(一) 临床表现

多见于青年,儿童少见。

1. 淋巴结肿大 首发症状常是无痛性颈部或锁骨上淋巴结进行性肿大(占60%~80%),其次为腋下淋巴结肿大。肿大的淋巴结可以活动,也可互相粘连,融合成块,触诊有软骨样感觉。

2. 淋巴结外器官受累 表现为少数HL病人可浸润器官组织或因深部淋巴结肿大压迫,引起各种相应症状(见本章第二节)。

3. 全身症状 发热、盗汗、瘙痒及消瘦等全身症状较多见。30%~40%的HL病人以原因不明的持续发热为起病症状。这类病人一般年龄稍大,男性较多,常有腹膜后淋巴结累及。周期性发热(Pel-Ebstein热)约见于1/6的病人。可有局部及全身皮肤瘙痒,多为年轻女性。瘙痒可为HL的唯一全身症状。

4. 其他 5%~16%的HL病人发生带状疱疹。饮酒后引起的淋巴结疼痛是HL病人所特有,但并非每一个HL病人都是如此。

(二) 临床分期

目前广泛应用的分期方法是在Rye会议(1965)的基础上,经Ann Arbor会议(1971)修订后确定的。Ann Arbor分期系统经过Cotswold修订(1989)后将HL分为I~IV期。其中I~IV期按淋巴结病变范围区分,脾和韦氏环淋巴组织分别记为一个淋巴结区域。结外病变定为IV期,包括骨髓、肺、骨或肝脏受侵犯。此分期方案NHL也参照使用。

I期:单个淋巴结区域(I)或局灶性单个结外器官(IE)受侵犯。

II期:在膈肌同侧的两组或多组淋巴结受侵犯(II)或局灶性单个结外器官及其区域淋巴结受侵犯,伴或不伴横膈同侧其他淋巴结区域受侵犯(II_E)。

注:受侵淋巴结区域数目应以脚注的形式标明(如II₃)。

III期:横膈上下淋巴结区域同时受侵犯(III),可伴有局灶性相关结外器官(III_E)、脾受侵犯



(ⅢS)或两者均有(ⅢE+S)。

Ⅳ期:弥漫性(多灶性)单个或多个结外器官受侵犯,伴或不伴相关淋巴结肿大,或孤立性结外器官受侵犯伴远处(非区域性)淋巴结肿大。如肝或骨髓受累,即使局限也属Ⅳ期。

全身症状分组:分为A、B两组。凡无以下症状者为A组,有以下症状之一者为B组:

1. 不明原因发热大于 38°C ;
2. 盗汗;
3. 半年内体重下降10%以上。

累及的部位可采用下列记录符号:E,结外;X,直径10cm以上的巨块;M,骨髓;S,脾;H,肝;O,骨髓;D,皮肤;P,胸膜;L,肺。

【实验室检查】

1. 血液和骨髓检查 HL常有轻或中度贫血,部分病人嗜酸性粒细胞升高。骨髓被广泛浸润或发生脾功能亢进时,血细胞减少。骨髓涂片找到R-S细胞是HL骨髓浸润的依据,活检可提高阳性率。

2. 影像学及病理学检查 参照本章第二节。

【诊断与鉴别诊断】

参照本章第二节。

【治疗】

HL是一种相对少见但治愈率较高的恶性肿瘤,一般从原发部位向邻近淋巴结依次转移,是第一种用化疗能治愈的恶性肿瘤。治疗上主要采用化疗加放疗的综合治疗。较早时期MOPP方案化疗完全缓解率为80%,5年生存率75%,长期无病生存率50%。但有相当比例的病人出现第二肿瘤和不孕。ABVD方案(表6-10-1)的缓解率和5年无病生存率均优于MOPP方案,目前ABVD已成为HL的首选化疗方案。

表 6-10-1 霍奇金淋巴瘤的主要化疗方案

方案	药物	用法	备注
MOPP	(M)氮芥	$4\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静注,第1天及第8天	如氮芥改为环磷酰胺 $600\text{mg}/\text{m}^2$ 静注,即为COPP方案
	(O)长春新碱	$1 \sim 2\text{mg}$ 静注,第1天及第8天	
	(P)丙卡巴肼	$70\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 口服,第1~14天	疗程间休息2周
	(P)泼尼松	$40\text{mg}/\text{d}$ 口服,第1~14天	
ABVD	(A)多柔比星	$25\text{mg}/\text{m}^2$	4种药均在第1天及第15天静脉注射1次,疗程间休息2周
	(B)博来霉素	$10\text{mg}/\text{m}^2$	
	(V)长春地辛	$6\text{mg}/\text{m}^2$	
	(D)达卡巴嗪	$375\text{mg}/\text{m}^2$	

1. 结节性淋巴细胞为主型 此型淋巴瘤多为ⅠA期,预后多良好。ⅠA期可单纯淋巴结切除等待观察或累及野照射 $20 \sim 30\text{Gy}$,Ⅱ期以上同早期HL治疗。

2. 早期(Ⅰ、Ⅱ期)HL的治疗 给予适量全身化疗,而放疗趋向于降低放疗的总剂量,缩小照射野的范围。化疗采用ABVD方案。预后良好组2~4疗程ABVD+受累野放疗 $30 \sim 40\text{Gy}$;预后差组4~6疗程ABVD+受累野放疗 $30 \sim 40\text{Gy}$ 。

3. 晚期(Ⅲ、Ⅳ期)HL的治疗 6~8个周期化疗,化疗前有大肿块或化疗后肿瘤残存做放疗。ABVD仍是首选治疗方案。化疗中进展或早期复发,应考虑挽救性高剂量化疗及HSCT。

4. 复发难治性HL的治疗 首程放疗后复发可采取常规化疗;化疗抵抗或不能耐受化疗,再分期为临床Ⅰ、Ⅱ期行放射治疗;常规化疗缓解后复发可行二线化疗或高剂量化疗及自体造血干细胞移植(auto-HSCT)。免疫疗法PD-1(programmed death1)可用于治疗复发性或难治性(R/R)经典型HL。

第二节 非霍奇金淋巴瘤

NHL 是一组具有不同组织学特点和起病部位的淋巴瘤,易发生早期远处扩散。WHO 新分类将每一种淋巴瘤类型确定为独立疾病,2008 年提出了淋巴组织肿瘤分型新方案,该方案既考虑了形态学特点,也反映了应用单克隆抗体、细胞遗传学和分子生物学等新技术对淋巴瘤的新认识和确定的新病种,该方案包含了各种淋巴瘤和急性淋巴细胞白血病,2016 年版分类中增加了一些新类型、对某些种类更名、细胞起源分类等(表 6-10-2)。比如,增加了“高级别 B 细胞淋巴瘤”,该种淋巴瘤包括两类:①高级别 B 细胞淋巴瘤,非特指型:该型取代了 2008 年版的“介于 DLBCL 和 Burkitt 淋巴瘤之间不能分类的 B 细胞淋巴瘤(BCLU)”的概念,特点是 *MYC*、*BCL2* 和(或)*BCL6* 重排阴性;②指伴有 *MYC*、*BCL2* 和(或)*BCL6* 重排的高级别 B 细胞淋巴瘤:即通常所说的“双重打击淋巴瘤”,如 BCLU 伴以上基因重排也归至该类。

表 6-10-2 淋巴组织肿瘤 WHO (2016) 分型

前驱淋巴性肿瘤	成熟 B 细胞来源淋巴瘤	成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤
母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤	慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤	T 幼淋巴细胞白血病
谱系未定的急性白血病	单克隆性 B 淋巴细胞增多症 [*]	T 大颗粒淋巴细胞白血病
急性未分化白血病	B 细胞幼淋巴细胞白血病	慢性 NK 细胞淋巴增殖性疾病
混合表型急性白血病,有/无重现性遗传学异常	脾边缘带淋巴瘤	侵袭性 NK 细胞白血病
前驱淋巴性肿瘤	毛细胞白血病	儿童系统性 EBV ⁺ T 细胞淋巴瘤 [*]
B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤,非特殊类型	脾 B 细胞淋巴瘤/白血病,不能分类	种痘样水疱病样淋巴组织增生性疾病 [*]
B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤伴重现性细胞遗传学异常	脾脏弥漫性红髓小 B 细胞淋巴瘤	成人 T 细胞淋巴瘤/白血病
T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤	毛细胞白血病变异型	结外 NK-/T 细胞淋巴瘤,鼻型
	淋巴浆细胞淋巴瘤	肠病相关 T 细胞淋巴瘤
	Waldenström 巨球蛋白血症	单形性向表皮肠道 T 细胞淋巴瘤 [*]
	单克隆免疫球蛋白沉积病 [*]	胃肠道惰性 T 细胞淋巴组织增生性疾病 [*]
	黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤(MALT 淋巴瘤)	肝脾 T 细胞淋巴瘤
	淋巴结边缘区淋巴瘤	皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤
	小儿淋巴结边缘区淋巴瘤	蕈样肉芽肿
	滤泡淋巴瘤	Sézary 综合征
	原位滤泡瘤 [*]	原发性皮肤 CD30 ⁺ T 细胞淋巴组织增生性疾病
	十二指肠球部滤泡淋巴瘤 [*]	淋巴瘤样丘疹病
	小儿滤泡淋巴瘤 [*]	原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤
	伴 IRF4 重排大 B 细胞淋巴瘤 [*]	原发性皮肤 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤
	原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤	原发性皮肤侵袭性亲表皮 CD8 ⁺ 细胞毒性 T 细胞淋巴瘤 [*]



续表

前驱淋巴性肿瘤	成熟 B 细胞来源淋巴瘤	成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤
	套细胞淋巴瘤	原发性皮肤肢端 CD8 ⁺ T 细胞淋巴瘤 [*]
	原位套细胞瘤 [*]	原发性皮肤 CD4 ⁺ 小/中型 T 细胞淋巴瘤组织增生性疾病 [*]
	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL), NOS	外周 T 细胞淋巴瘤, NOS
	生发中心 B 细胞型 [*]	血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤
	活化 B 细胞型 [*]	滤泡 T 细胞淋巴瘤 [*]
	富于 T 细胞/组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤	结内外周 T 细胞淋巴瘤, 呈 TFH 表型 [*]
	原发性中枢神经系统 (CNS) DLBCL	间变性大细胞淋巴瘤, ALK ⁺
	原发性皮肤 DLBCL, 腿型	间变性大细胞淋巴瘤, ALK ⁻ [*]
	EBV ⁺ DLBCL, NOS [*]	乳房植入物相关的间变性大细胞淋巴瘤 [*]
	EBV ⁺ 黏膜皮肤溃疡 [*]	
	DLBCL 相关慢性炎症	
	淋巴瘤样肉芽肿病	
	原发性纵隔 (胸腺) 大 B 细胞淋巴瘤	
	血管内大 B 细胞淋巴瘤	
	ALK ⁺ 大 B 细胞淋巴瘤	
	浆母细胞性淋巴瘤	
	原发性渗出性淋巴瘤	
	HHV8 ⁺ DLBCL, NOS [*]	
	Burkitt 淋巴瘤	
	伴 11q 异常的 Burkitt 样淋巴瘤 [*]	
	伴 MYC、BCL2 和 (或) BCL6 重排的高级别 B 细胞淋巴瘤 [*]	
	高级别 B 细胞淋巴瘤, NOS [*]	
	介于 DLBCL 和经典霍奇金淋巴瘤之间的不能分类的 B 细胞淋巴瘤	

^{*}表示与 2008 WHO 分类的不同之处; NOS 指“非特指型”

以下是 WHO (2016) 分型方案中较常见的淋巴瘤亚型:

1. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 是 NHL 中最常见的一种类型, 占 35% ~ 40%。多数为原发 DLBCL, 也可以由惰性淋巴瘤进展或转化而来。2016 年版 WHO 分型根据细胞起源, 把 DLBCL 进一步分为生发中心型与活化细胞型。

经过以蒽环类药物为基础的化疗, 有超过 70% 的 DLBCL 获得缓解, 但最终只有 50% ~ 60% 的病人获得长期无病生存。近年来, 应用新的药物, 如抗 CD20 单克隆抗体, 或对预后不良的病人给予强化疗, 明显改善了这类病人的预后。

2. 边缘区淋巴瘤 (marginal zone lymphoma, MZL) 边缘区指淋巴滤泡及滤泡外套之间的结构, 从此部位发生的淋巴瘤系 B 细胞来源, 属于“惰性淋巴瘤”的范畴。按累及部位不同, 可分为 3 种亚型: ①结外黏膜相关淋巴组织边缘区淋巴瘤 (MALT): 是发生在结外淋巴组织边缘区的淋巴瘤, 可有 t(11;18), 进一步可分为胃 MALT 和非胃 MALT 淋巴瘤; ②脾 B 细胞边缘区淋巴瘤: 临床表现为贫血和脾大, 淋巴细胞增多, 伴或不伴绒毛状淋巴细胞; ③淋巴结边缘区淋巴瘤: 是发生在淋巴结边缘区的淋巴瘤, 由于其细胞形态类似单核细胞, 亦称为“单核细胞样 B 细胞淋巴瘤”。

3. 滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 系生发中心淋巴瘤,为 B 细胞来源,CD10⁺,bcl-6⁺,bcl-2⁺,伴 t(14;18)。多见老年发病,常有脾和骨髓累及,属于“惰性淋巴瘤”,化疗反应好,但不能治愈,病程长,反复复发或转成侵袭性。

4. 套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL) 来源于滤泡外套 CD5⁺的 B 细胞,其特征性标志是细胞遗传学 t(11;14)(q13;q32)异常导致 Cyclin D1 核内高表达。临床上老年男性多见,占 NHL 的 6%~8%。本型发展迅速,中位存活期 2~3 年,属侵袭性淋巴瘤,化疗完全缓解率较低。

5. Burkitt 淋巴瘤/白血病 (Burkitt lymphoma/leukemia, BL) 由形态一致的小无裂细胞组成。细胞大小介于大淋巴细胞和小淋巴细胞,胞浆有空泡,核仁圆,侵犯血液和骨髓时即为 ALL L₃ 型。CD20⁺,CD22⁺,CD5⁻。t(8;14)与 MYC 基因重排有诊断意义,增生极快,是严重的侵袭性 NHL。在流行区儿童多见,颌骨累及是 its 特点;在非流行区,病变主要累及回肠末端和腹部脏器。2016 年版 WHO Burkitt 淋巴瘤新增加“伴 11q 异常的 Burkitt 样淋巴瘤”这一变型。Burkitt 淋巴瘤几乎所有的病例均有 MYC 基因重排。而这一变型无 MYC 重排并且有 11q 异常,过表达 PAFAH1B2。该变型主要发生于儿童及年轻人,主要表现为结内病变,形态学及免疫表型与经典 Burkitt 淋巴瘤类似。

6. 血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 (angioimmunoblastic T cell lymphoma, AITL) 是一种侵袭性 T 细胞淋巴瘤,占 NHL 的 2%。好发于老年人,临床表现为发热,淋巴结肿大,Coombs 试验阳性,伴多株高免疫球蛋白血症。预后较差,传统化疗和大剂量化疗加 HSCT 等治疗方法对于 AITL 预后改善的价值有限。

7. 间变性大细胞淋巴瘤 (anaplastic large cell lymphoma, ALCL) 属于侵袭性 NHL,占 NHL 的 2%~7%。好发于儿童。瘤细胞形态大小不一,可类似 R-S 细胞,有时可与 HL 混淆。细胞呈 CD30⁺,常有 t(2;5)染色体异常,ALK 基因阳性。免疫表型可为 T 细胞型,临床发展迅速。

8. 外周 T 细胞淋巴瘤 (非特指型) (peripheral T-cell lymphoma, PTCL) 是指起源于成熟的(胸腺后)T 细胞和 NK 细胞的一组异质性较大的恶性肿瘤。在中国,PTCL 发病例数占 NHL 的 25%~30%,显著高于欧美国家的 10%~15%。呈侵袭性,预后不良。

9. 蕈样肉芽肿/Sézary 综合征 (mycosis fungoides/Sézary syndrome, MF/SS) 常见为蕈样肉芽肿,侵及末梢血液者称为 Sézary 综合征。临床属惰性淋巴瘤类型。增生的细胞为成熟的辅助性 T 细胞,呈 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁻。

【临床表现】

无痛性进行性的淋巴结肿大或局部肿块是淋巴瘤共同的临床表现,NHL 具有以下特点:①全身性。淋巴结和淋巴组织遍布全身且与单核-巨噬细胞系统、血液系统相互沟通,故淋巴瘤可发生在身体的任何部位。其中淋巴结、扁桃体、脾及骨髓是最易受到累及的部位。常伴全身症状。②多样性。组织器官不同,受压迫或浸润的范围和程度不同,引起的症状也不同。③随年龄增长而发病增多,男较女为多;除惰性淋巴瘤外,一般发展迅速。④NHL 对各器官的压迫和浸润较 HL 多见,常以高热或各器官、系统症状为主要临床表现:咽淋巴环病变可有吞咽困难、鼻塞、鼻出血及颌下淋巴结肿大。胸部以肺门及纵隔受累最多,半数有肺部浸润或胸腔积液,可致咳嗽、胸闷、气促、肺不张及上腔静脉压迫综合征等。累及胃肠道的部位以回肠为多,其次为胃,临床表现为腹痛、腹泻和腹部包块,常因肠梗阻或大量出血施行手术而确诊。肝大、黄疸仅见于较晚期病例,原发于脾的 NHL 较少见。腹膜后淋巴结肿大可压迫输尿管,引起肾盂积水。肾损害主要为肾肿大、高血压、肾功能不全及肾病综合征。中枢神经系统病变累及脑膜、脊髓为主。硬膜外肿块可导致脊髓压迫症。骨骼损害以胸椎、腰椎最常见。表现为骨痛,腰椎或胸椎破坏,脊髓压迫症等。约 20% 的 NHL 病人在晚期累及骨髓,发展成淋巴瘤白血病。皮肤受累表现为肿块、皮下结节、浸润性斑块、溃疡等。

【实验室检查和特殊检查】

(一) 血液和骨髓检查

NHL 白细胞数多正常,伴有淋巴细胞绝对或相对增多。部分病人的骨髓涂片中可找到淋巴瘤细



胞。晚期发生淋巴瘤细胞白血病时,可呈现白血病样血象和骨髓象。

（二）化验检查

疾病活动期有血沉增速,血清 LDH 升高提示预后不良。如血清碱性磷酸酶活力或血钙增加,提示累及骨骼。B 细胞 NHL 可并发抗人球蛋白试验阳性或阴性的溶血性贫血,少数可出现单株 IgG 或 IgM,中枢神经系统累及时脑脊液中蛋白升高。

（三）影像学检查

诊断淋巴瘤不可缺少的影像学检查包括 B 超、CT、MRI 及 PET/CT。

1. 浅表淋巴结的检查 B 超检查和放射性核素显像,可以发现体检时触诊的遗漏。

2. 纵隔与肺的检查 胸部摄片可了解纵隔增宽、肺门增大、胸腔积液及肺部病灶等情况,胸部 CT 可确定纵隔与肺门淋巴结肿大。

3. 腹腔、盆腔淋巴结的检查 CT 是腹部检查的首选方法,CT 阴性而临床上怀疑淋巴结肿大时,可考虑做下肢淋巴造影。B 超检查的准确性不及 CT,重复性差,受肠气干扰较严重,但在无 CT 设备时仍不失为一种较好的检查方法。

4. 肝、脾的检查 CT、B 超、放射性核素显像及 MRI 只能查出单发或多发结节,对弥漫性浸润或粟粒样小病灶难以发现。一般认为有两种以上影像学诊断同时显示实质性占位病变时,才能确定肝、脾受累。

5. 正电子发射计算机断层显像 CT (PET/CT) 可以显示淋巴瘤病灶及部位。是一种根据生化影像来进行肿瘤定性定位的诊断方法。目前已把 PET/CT 作为评价淋巴瘤疗效的重要指标。

（四）病理学检查

选取较大的淋巴结,完整地取出,避免挤压,切开后在玻片上作淋巴结印片,然后置固定液中。淋巴结印片 Wright 染色后做细胞病理形态学检查,固定的淋巴结经切片和 HE 染色后做组织病理学检查。深部淋巴结可依靠 B 超或 CT 引导下穿刺活检,做细胞病理形态学检查。对切片进行免疫组化染色及 FISH 检测进一步确定淋巴瘤亚型。

免疫酶标和流式细胞仪测定淋巴瘤细胞的分化抗原,对 NHL 的细胞表型分析,可为淋巴瘤进一步分型诊断提供依据。细胞分裂中期的染色体显带检查对 NHL 某些类型的亚型诊断有帮助。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

进行性、无痛性淋巴结肿大者,应做淋巴结印片及病理切片或淋巴结穿刺物涂片检查。疑皮肤淋巴瘤时可做皮肤活检及印片。伴有血细胞数量异常、血清碱性磷酸酶增高或有骨骼病变时,可做骨髓活检和涂片寻找 R-S 细胞或 NHL 细胞,了解骨髓受累的情况。根据组织病理学检查结果,作出淋巴瘤的诊断和分类分型诊断。应采用单克隆抗体、细胞遗传学和分子生物学技术,按 WHO(2016)的淋巴瘤组织肿瘤分型标准(表 6-10-2)分型。

（二）分期诊断

根据组织病理学作出淋巴瘤的诊断和分类分型诊断后,还需根据淋巴瘤的分布范围,按照 Ann Arbor(1971 年)提出的 HL 临床分期方案进行分期。

（三）鉴别诊断

1. 与其他淋巴结肿大疾病相区别 局部淋巴结肿大需排除淋巴结炎和恶性肿瘤转移。结核性淋巴结炎多局限于颈的两侧,可彼此融合,与周围组织粘连,晚期由于软化、溃破而形成窦道。

2. 以发热为主要表现的淋巴瘤 与结核病、败血症、结缔组织病、坏死性淋巴结炎和嗜血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症等鉴别。

3. 结外淋巴瘤 与相应器官的其他恶性肿瘤相鉴别。

4. R-S 细胞 对 HL 的病理组织学诊断有重要价值,但近年报道 R-S 细胞可见于传染性单核细胞增多症、结缔组织病及其他恶性肿瘤。因此在缺乏 HL 的其他组织学改变时,单独见到 R-S 细胞不能确诊 HL。

【治疗】

NHL 多中心发生的倾向使其临床分期的价值和扩大照射的治疗作用不如 HL, 决定了其治疗策略应以化疗为主。

(一) 以化疗为主的化、放疗结合的综合治疗

1. 惰性淋巴瘤 B 细胞惰性淋巴瘤包括小淋巴细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤等。T 细胞惰性淋巴瘤指蕈样肉芽肿/Sézary 综合征。惰性淋巴瘤发展较慢, 化、放疗有效, 但不易缓解。I 期和 II 期放疗或化疗后存活可达 10 年, 部分病人有自发性肿瘤消退, 故主张观察和等待的姑息治疗原则。如病情有所进展, 可用苯丁酸氮芥或环磷酰胺口服单药治疗。

III 期和 IV 期病人化疗后虽会多次复发, 但中位生存时间也可达 10 年, 联合化疗可用 COP 方案或 CHOP 方案(表 6-10-3)。进展不能控制者可试用 FC(氟达拉滨、环磷酰胺)方案。

表 6-10-3 非霍奇金淋巴瘤的常用联合化疗方案

方案及药物		剂量和用法
CHOP 2~3 周一疗程	环磷酰胺	750mg/m ² , 静脉滴注, 第 1 天
	多柔比星	50mg/m ² , 静脉滴注, 第 1 天
	长春新碱	1.4mg/m ² , 静注, 第 1 天(最大剂量每次 2mg)
	泼尼松	100mg/d, 口服, 第 1~5 天
R-CHOP 2 周或 3 周一疗程	利妥昔单抗	375mg/m ² , 静脉滴注, 第 1 天
	环磷酰胺	750mg/m ² , 静脉滴注, 第 2 天
	多柔比星	50mg/m ² , 静脉滴注, 第 2 天
	长春新碱	1.4mg/m ² , 静注, 第 2 天(最大剂量每次 2mg)
	泼尼松	100mg/d, 口服, 第 2~6 天
EPOCH 2~3 周一疗程	依托泊苷	50mg/(m ² ·d), 持续静脉滴注, 第 1~4 天
	多柔比星	10mg/(m ² ·d), 持续静脉滴注, 第 1~4 天
	长春新碱	0.4mg/(m ² ·d), 持续静脉滴注, 第 1~4 天
	泼尼松	60mg/m ² , bid 口服, 第 1~5 天
	环磷酰胺	750mg/(m ² ·d), 静脉滴注, 第 5 天
ESHAP 3 周一疗程 用于复发淋巴瘤	依托泊苷	40mg/(m ² ·d), 静脉滴注 2 小时, 第 1~4 天
	甲泼尼龙	500mg/(m ² ·d), 静脉滴注, 第 1~4 天
	顺铂	25mg/(m ² ·d), 静脉滴注, 第 1~4 天
	阿糖胞苷	2g/m ² , 静脉滴注 3 小时, 第 5 天

注: 药物剂量仅供参考, 需按具体情况酌情增减

2. 侵袭性淋巴瘤 B 细胞侵袭性淋巴瘤包括原始 B 淋巴细胞淋巴瘤、原始免疫细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和 Burkitt 淋巴瘤等。T 细胞侵袭性淋巴瘤包括原始 T 淋巴细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤和周围性 T 细胞淋巴瘤等。

侵袭性淋巴瘤不论分期均应以化疗为主, 对化疗残留肿块、局部巨大肿块或中枢神经系统累及者, 可行局部放疗扩大照射(25Gy)作为化疗的补充。

CHOP 方案(表 6-10-3)为侵袭性 NHL 的标准治疗方案。CHOP 方案每 2~3 周为 1 疗程, 4 个疗程不能缓解, 应改变化疗方案。完全缓解后巩固 2 个疗程, 但化疗不应少于 6 个疗程。长期维持治疗并无益处。本方案的 5 年无病生存率(PFS)达 41%~80%。

R-CHOP 方案, 即化疗前加用利妥昔单抗(375mg/m²), 可获得更好的疗效, 是 DLBCL 治疗的经典方案。近 10 年随访结果表明, 8×R-CHOP 使 DLBCL 病人的总生存时间延长达 4.9 年。

血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤及 Burkitt 淋巴瘤进展较快, 如不积极治疗, 几周或几个月内即会死亡, 应采用强烈的化疗方案予以治疗。大剂量环磷酰胺组成的化疗方案对 Burkitt 淋巴瘤有治愈



作用,应考虑使用。新药组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂,是一全新作用机制的综合靶向抗肿瘤药物,其首个适应证为复发及难治性外周 T 细胞淋巴瘤,病人临床获益率 50% 以上,生存期明显延长。HDAC 抑制剂已成为肿瘤靶向治疗的研究新热点,已证实对肿瘤细胞迁移、侵袭、转移具有抑制作用和抗肿瘤血管生成作用。

3. 新药 免疫调节剂来那度胺联合化疗;西达本胺(chidamide)为 HDAC 抑制剂,治疗 T 细胞淋巴瘤;伊布替尼(ibrutinib)是 BTK 抑制剂,治疗 MCL 及 CLL。

全身广泛播散的淋巴瘤有白血病倾向或已转化成白血病的病人,可试用治疗淋巴细胞白血病的化疗方案,如 VDLP 方案(见本篇第九章)。

难治复发者的挽救方案:可选择 ICE(异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)、DHAP(地塞米松、卡铂、高剂量阿糖胞苷)、MINE(异环磷酰胺、米托蒽醌、依托泊苷)、HyperCVAD/MTX-Ara-C 等方案进行挽救治疗。

(二) 生物治疗

1. 单克隆抗体 NHL 大部分为 B 细胞性,90% 表达 CD20。HL 的淋巴细胞为主型也高密度表达 CD20。凡 CD20 阳性的 B 细胞淋巴瘤,均可用 CD20 单抗(利妥昔单抗)治疗。每一周期化疗前应用可明显提高惰性或侵袭性 B 细胞淋巴瘤的完全缓解率及无病生存时间。B 细胞淋巴瘤在 HSCT 前用利妥昔单抗做体内净化,可以提高移植治疗的疗效。

2. 干扰素 对蕈样肉芽肿等有部分缓解作用。

3. 抗 Hp 的药物 胃 MALT 淋巴瘤经抗 Hp 治疗后部分病人症状改善,淋巴瘤消失。

4. CAR-T(chimeric antigen receptor T-Cell)细胞免疫治疗 即嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法治疗复发性难治 B 细胞淋巴瘤取得疗效。

(三) HSCT

55 岁以下、重要脏器功能正常、缓解期短、难治易复发的侵袭性淋巴瘤、4 个 CHOP 方案能使淋巴瘤结缩小超过 3/4 者,可行大剂量联合化疗后进行自体或 allo-HSCT,以期最大限度地杀灭肿瘤细胞,取得较长期缓解和无病存活。

自体外周血干细胞移植用于淋巴瘤治疗时,移植受淋巴瘤细胞污染的机会小,造血功能恢复快,并适用于骨髓受累或经过盆腔照射的病人。

(四) 手术治疗

合并脾功能亢进者如有切脾指征,可行脾切除术以提高血象,为以后化疗创造有利条件。

【预后】

淋巴瘤的治疗已取得了很大进步,HL 已成为化疗可治愈的肿瘤之一。

HL I 期与 II 期 5 年生存率在 90% 以上,IV 期为 31.9%;有全身症状者较无全身症状者差;儿童及老年人的预后一般比中青年差;女性治疗的预后较男性好。

1993 年 ShiPP 等提出了 NHL 的国际预后指数(international prognostic index, IPI),将预后分为低危、低中危、高中危、高危 4 类(表 6-10-4)。年龄大于 60 岁、分期为 III 期或 IV 期、结外病变 1 处以上、需要卧床或生活需要别人照顾、血清 LDH 升高是 5 个预后不良的 IPI,可根据病例具有的 IPI 数来判断 NHL 的预后。

表 6-10-4 非霍奇金淋巴瘤的预后

预后	IPI 数	CR 率	2 年生存率	5 年生存率
低危	0 ~ 1	87%	84%	73%
低中危	2	67%	66%	50%
高中危	3	55%	54%	43%
高危	4 ~ 5	44%	34%	26%



第十一章 多发性骨髓瘤

浆细胞病(plasma cell dyscrasia)系指克隆性浆细胞或产生免疫球蛋白的B淋巴细胞过度增殖所引起的一组疾病,血清或尿中出现过量的单克隆免疫球蛋白或其轻链或重链片段为其特征。

本组疾病包括:多发性骨髓瘤、意义未明的单克隆免疫球蛋白血症、浆细胞瘤(包括孤立性浆细胞瘤和髓外浆细胞瘤)、浆细胞白血病、华氏巨球蛋白血症、重链病、轻链沉积病、原发性系统性轻链型淀粉样变性、POEMS综合征。

本章主要介绍多发性骨髓瘤。

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞恶性增殖性疾病。其特征为骨髓中克隆性浆细胞异常增生,绝大部分病例存在单克隆免疫球蛋白或其片段(M蛋白)的分泌,导致相关器官或组织损伤。常见临床表现为骨痛、贫血、肾功能损害、血钙增高和感染等。随着我国老龄人口的逐年增加,其发病率也逐年升高,现已达到2/10万左右,低于西方国家(约5/10万)。此病多发于中、老年人,男性多于女性,目前仍无法治愈。

【病因和发病机制】

病因不明。遗传、电离辐射、化学物质、病毒感染、抗原刺激等可能与骨髓瘤的发病有关。尽管发病机制尚不清楚,但对MM分子机制的研究显示MM是一种由复杂的基因组改变和表观遗传学异常所驱动的恶性肿瘤。遗传学的不稳定性是其主要特征,表现为明显多变的染色体异常核型,同时骨髓瘤细胞与骨髓微环境的相互作用进一步促进了骨髓瘤细胞增殖和耐药的发生。

【临床表现】

1. 骨骼损害 骨痛为主要症状,以腰骶部最多见,其次为胸部和下肢。活动或扭伤后剧痛者有病理性骨折的可能。MM骨病的发生主要是由于破骨细胞和成骨细胞活性失衡所致。

2. 贫血 贫血为本病的另一常见表现。因贫血发生缓慢,贫血症状多不明显,多为轻、中度贫血。贫血的发生主要为红细胞生成减少所致,与骨髓瘤细胞浸润抑制造血、肾功能不全等有关。

3. 肾功能损害 蛋白尿、血尿、管型尿和急、慢性肾衰竭。急性肾衰竭多因脱水、感染、静脉肾盂造影等引起。慢性肾衰竭的原因是多方面的:①游离轻链(本周蛋白)被近曲小管吸收后沉积在上皮细胞胞质内,使肾小管细胞变性,功能受损,如蛋白管型阻塞,则导致肾小管扩张;②高血钙引起肾小管和集合管损害;③尿酸过多,沉积在肾小管,导致尿酸性肾病;④肾脏淀粉样变性,高黏滞综合征和骨髓瘤细胞浸润等。

4. 高钙血症 食欲缺乏、呕吐、乏力、意识模糊、多尿或便秘等,主要由广泛的溶骨性改变和肾功能不全所致。

5. 感染 正常多克隆免疫球蛋白及中性粒细胞减少,免疫力下降,容易发生各种感染,如细菌性肺炎和尿路感染,甚至败血症。病毒感染以带状疱疹多见。

6. 高黏滞综合征 头晕、眩晕、眼花、耳鸣、手指麻木、视力障碍、充血性心力衰竭、意识障碍甚至昏迷。血清中M蛋白增多,可使血液黏滞性过高,引起血流缓慢、组织淤血和缺氧。部分病人的M蛋白成分为冷球蛋白,可引起微循环障碍,出现雷诺现象。

7. 出血倾向 鼻出血、牙龈出血和皮肤紫癜多见。出血的机制:①血小板减少,且M蛋白包裹在血小板表面,影响血小板的功能;②凝血障碍:M蛋白与纤维蛋白单体结合,影响纤维蛋白多聚化,M蛋白尚可直接影响凝血因子的活性;③血管壁因素:高免疫球蛋白血症和淀粉样变性损伤血

管壁。

8. 淀粉样变性 少数病人可发生淀粉样变性,常见舌体、腮腺肿大,心肌肥厚、心脏扩大,腹泻或便秘,皮肤苔藓样变,外周神经病变及肝、肾功能损害等。心肌淀粉样变性严重时可猝死。

9. 神经系统损害 肌肉无力、肢体麻木和痛觉迟钝等。脊髓压迫是较为严重的神经受损表现。MM 的神经损害的病因包括骨髓瘤细胞浸润、肿块压迫、高钙血症、高黏滞综合征、淀粉样变性、单克隆轻链和(或)其片段的沉积等。

10. 髓外浸润 以肝、脾、淋巴结和肾脏多见,因骨髓瘤细胞的局部浸润和淀粉样变性所致。肝脾大一般为轻度。淋巴结肿大者较为少见。其他组织,如甲状腺、肾上腺、卵巢、睾丸、肺、皮肤、胸膜、心包、消化道和中枢神经系统也可受累。瘤细胞也可以侵犯口腔及呼吸道等软组织。MM 病人可以在诊断时即合并髓外浆细胞瘤,也可以在 MM 的治疗过程中,随着疾病的进展而出现。

【实验室和其他检查】

(一) 血象

多为正常细胞正色素性贫血。血片中红细胞呈缗钱状排列。白细胞总数正常或减少。晚期可见大量浆细胞。血小板计数多数正常,有时可减少。

(二) 骨髓

骨髓中浆细胞异常增生,并伴有质的改变。骨髓瘤细胞大小形态不一,成堆出现,核内可见核仁 1~4 个,并可见双核或多核浆细胞。

(三) 血 M 蛋白鉴定

血清中出现 M 蛋白是本病的突出特点。血清蛋白电泳可见一染色浓而密集、单峰突起的 M 蛋白,正常免疫球蛋白减少。进行 M 蛋白免疫分型时常常做以下检测:①血清蛋白电泳;②免疫球蛋白定量;③血清总蛋白、白蛋白定量检测;④轻链定量,轻链 κ/λ 比值;⑤血清免疫固定电泳;⑥血清游离轻链定量及受累与非受累游离轻链的比值。

(四) 尿液检查

尿常规可出现蛋白尿、血尿和管型尿。24 小时尿轻链、尿免疫固定电泳的检测。约半数病人尿中出现本周蛋白(Bence Jones protein)。本周蛋白即从病人的肾脏排出的轻链,或为 κ 链,或为 λ 链,分子量小,可在尿中大量排出。

(五) 血液学检查

1. 血钙、磷、碱性磷酸酶测定 因骨质破坏,出现高钙血症。晚期肾功能不全时血磷可升高。本病主要为溶骨性改变,血清碱性磷酸酶正常或轻度增高。

2. 血清 β_2 -微球蛋白 β_2 -微球蛋白与全身骨髓瘤细胞总数有显著相关性。在肾功能不全时会使病人 β_2 -微球蛋白增高得更加显著。

3. 血清总蛋白、白蛋白 约 95% 病人血清总蛋白超过正常,球蛋白增多,白蛋白减少与预后密切相关。

4. C 反应蛋白(CRP)和血清乳酸脱氢酶(LDH) CRP 可反映疾病的严重程度。LDH 与肿瘤细胞活动有关,反映肿瘤负荷。

5. 肌酐(Cr)和尿素氮(BUN) 伴肾功能减退时可以升高。

(六) 细胞遗传学

荧光原位杂交(FISH)可发现 90% 以上 MM 病人存在细胞遗传学异常。目前已明确一些与预后有关的染色体改变如 del(13)、亚二倍体、t(4;14)、del(17p)、t(14;16)、t(14;20)等提示预后差。

(七) 影像学检查

骨病变 X 线表现:①典型为圆形、边缘清楚如凿孔样的多个大小不等的溶骨性损害,常见于颅骨、盆骨、脊柱、股骨、肱骨等处;②病理性骨折;③骨质疏松,多在脊柱、肋骨和盆骨。为避免急性肾衰竭,应禁止静脉肾盂造影。有骨痛但 X 线上未见异常的病人,可做 CT、MRI 或 PET/CT 检查。



【诊断标准、分型、分期与鉴别诊断】

(一) 诊断标准

1. 有症状骨髓瘤(活动性骨髓瘤)诊断标准(表6-11-1) 需满足第1条及第2条,加上第3条中任何1项。

表 6-11-1 活动性(有症状)多发性骨髓瘤诊断标准

1. 骨髓单克隆浆细胞比例 $\geq 10\%$ 和(或)组织活检证明有浆细胞瘤
2. 血清和(或)尿出现单克隆 M 蛋白
3. 骨髓瘤引起的相关表现
(1) 靶器官损害表现(CRAB)
1) [C]校正血清钙 $> 2.75\text{mmol/L}^a$
2) [R]肾功能损害(肌酐清除率 $< 40\text{ml/min}$ 或肌酐 $> 177\mu\text{mol/L}$)
3) [A]贫血(血红蛋白低于正常下限 20g/L 或 $< 100\text{g/L}$)
4) [B]溶骨性破坏,通过影像学检查(X线片、CT或PET/CT)显示1处或多处溶骨性病变
(2) 无靶器官损害表现,但出现以下1项或多项指标异常(SLiM)
1) [S]骨髓单克隆浆细胞比例 $\geq 60\%$
2) [Li]受累/非受累血清游离轻链比 ≥ 100
3) [M]MRI检查出现 > 1 处 5mm 以上局灶性骨质破坏

注:^a校正血清钙(mmol/L)=血清总钙(mmol/L)- $0.025 \times$ 血清白蛋白浓度(g/L)+ 1.0 (mmol/L)

2. 无症状性骨髓瘤诊断标准(表6-11-2) 需满足第3条,加上第1条和(或)第2条。

表 6-11-2 无症状骨髓瘤(冒烟型骨髓瘤)诊断标准

1. 血清单克隆 M 蛋白 $\geq 30\text{g/L}$ 或24h尿轻链 $\geq 0.5\text{g}$
2. 骨髓单克隆浆细胞比例 $10\% \sim 60\%$
3. 无相关器官及组织的损害(无SLiM、CRAB等终末器官损害表现,及淀粉样变性)

(二) 分型

根据异常增殖的免疫球蛋白类型分为IgG、IgA、IgD、IgM、IgE型、轻链型、双克隆型及不分泌型。每一种又根据轻链类型分为 κ 型和 λ 型。

(三) 分期

按照传统的Durie-Salmon(DS)分期体系(表6-11-3)和国际分期体系及修订的国际分期体系(R-ISS)(表6-11-4)进行分期。

表 6-11-3 Durie-Salmon 分期体系

分期	分期标准
I期	满足以下所有条件: 1. 血红蛋白 $> 100\text{g/L}$; 2. 血清钙 $\leq 2.65\text{mmol/L}$ (11.5mg/dl); 3. 骨骼X线片:骨骼结构正常或骨型孤立性浆细胞瘤; 4. 血清或尿骨髓瘤蛋白产生率低:1) IgG $< 50\text{g/L}$;2) IgA $< 30\text{g/L}$;3) 本周蛋白 $< 4\text{g}/24\text{h}$;
II期	不符合I和III期的所有病人;
III期	满足以下1个或多个条件: 1. 血红蛋白 $< 85\text{g/L}$; 2. 血清钙 $> 2.65\text{mmol/L}$ (11.5mg/dl); 3. 骨骼检查中溶骨病变大于3处; 4. 血清或尿骨髓瘤蛋白产生率高:1) IgG $> 70\text{g/L}$;2) IgA $> 50\text{g/L}$;3) 本周蛋白 $> 12\text{g}/24\text{h}$
亚型	
A亚型	肾功能正常,肌酐清除率 $> 40\text{ml/min}$ 或血清肌酐水平 $< 177\mu\text{mol/L}$ (2.0mg/dl)
B亚型	肾功能不全,肌酐清除率 $\leq 40\text{ml/min}$ 或血清肌酐水平 $\geq 177\mu\text{mol/L}$ (2.0mg/dl)

表 6-11-4 国际分期体系 (ISS) 及修订的国际分期体系 (R-ISS)

分期	ISS 的标准	R-ISS 的标准
I	血清 β_2 -微球蛋白 $<3.5\text{mg/L}$, 白蛋白 $\geq 35\text{g/L}$	ISS I 期和非细胞遗传学高危同时 LDH 水平正常
II	介于 I 期和 III 期之间	介于 R-ISS I 期和 III 期之间
III	血清 β_2 -微球蛋白 $\geq 5.5\text{mg/L}$	ISS III 期同时细胞遗传学高危* 或者 LDH 水平高于正常

注: * 细胞遗传学高危指间期荧光原位杂交检出 $\text{del}(17p)$, $t(4;14)$, $t(14;16)$

(四) 鉴别诊断

MM 须与下列疾病鉴别。

1. 反应性浆细胞增多症 可由慢性炎症、伤寒、系统性红斑狼疮、肝硬化、转移癌等引起。浆细胞一般不超过 15% 且无形态异常, 免疫表型为 $\text{CD}38^+$ 、 $\text{CD}56^-$ 且不伴有 M 蛋白, IgH 基因重排阴性。

2. 意义未明的单克隆免疫球蛋白病 (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) 血清和(或)尿液中出现 M 蛋白, 骨髓中单克隆浆细胞增多但未达到 MM 诊断标准, 且无组织、器官损伤的证据。

3. 华氏巨球蛋白血症 (WM) 血清和(或)尿液中出现单克隆 IgM, 骨髓或其他组织中有淋巴样浆细胞浸润。FISH 常无 $t(11;14)$ 等 IgH 易位, 分子生物学检测常常有 MYD88 L265P 突变。

4. AL 型淀粉样变性 又称原发性系统性轻链型淀粉样变性, 是单克隆轻链变性、沉积造成的组织和器官的损伤。活检组织刚果红染色阳性。

5. 引起骨痛和骨质破坏的疾病 如骨转移癌、老年性骨质疏松症、肾小管酸中毒及甲状旁腺功能亢进症等, 因成骨过程活跃, 常伴血清碱性磷酸酶升高。如查到原发病变或骨髓涂片找到成堆的癌细胞将有助于鉴别。

【治疗】

(一) 治疗原则

1. 对有症状的 MM 应采用系统治疗, 包括诱导、巩固治疗(含干细胞移植)及维持治疗。无症状骨髓瘤暂不推荐治疗。

2. 对适合自体移植的病人, 诱导治疗中避免使用干细胞毒性药物, 避免使用烷化剂以及亚硝脲类药物。

(二) 治疗

有症状骨髓瘤的治疗:

1. 诱导治疗 病人的年龄(原则上 ≤ 65 岁)、体能及共存疾病状况决定其 HSCT 条件的适合性。移植候选病人诱导治疗不宜长于 4~6 个疗程, 以免损伤造血干细胞并影响其动员采集。初始治疗可选下述方案:

- 硼替佐米/地塞米松 (VD)
- 来那度胺/地塞米松 (RD)
- 来那度胺/硼替佐米/地塞米松 (VRD)
- 硼替佐米/多柔比星/地塞米松 (PAD)
- 硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松 (VCD)
- 硼替佐米/沙利度胺/地塞米松 (VTD)
- 沙利度胺/多柔比星/地塞米松 (TAD)
- 沙利度胺/地塞米松 (TD)
- 沙利度胺/环磷酰胺/地塞米松 (TCD)
- 长春新碱/多柔比星/地塞米松 (VAD)

不适合移植病人的初始诱导方案, 除以上方案外尚可选用以下方案:



- 美法仑/泼尼松/硼替佐米(VMP)
- 美法仑/泼尼松/沙利度胺(MPT)
- 美法仑/泼尼松/来那度胺(MPR)
- 来那度胺/低剂量地塞米松(Rd)
- 美法仑/泼尼松(MP)

2. 自体造血干细胞移植(auto-HSCT) 肾功能不全及老年并非移植禁忌证。相比于晚期移植,早期移植者无事件生存期更长。

3. 巩固治疗 为进一步提高疗效及反应深度,以强化疾病控制,对于诱导治疗或 auto-HSCT 后获最大疗效的病人,可采用原诱导方案短期巩固治疗 2~4 个疗程。

4. 维持治疗 可选用硼替佐米、来那度胺、沙利度胺单药或联合糖皮质激素。

5. 异基因造血干细胞移植 年轻、高危、复发难治病人可考虑 allo-HSCT。

6. 支持治疗

(1) 骨病的治疗:口服或静脉使用二膦酸盐,包括氯屈膦酸、帕米膦酸二钠和唑来膦酸。二膦酸盐适用于所有有症状的 MM 病人。有长骨病理性骨折、脊柱骨折压迫脊髓或脊柱不稳者可行外科手术治疗。低剂量放疗(10~30Gy)可以作为姑息治疗,用于不能控制的疼痛、即将发生的病理性骨折或即将发生的脊髓压迫。

(2) 高钙血症:水化、碱化、利尿,如病人尿量正常,则日补液 2000~3000ml,保持尿量>1500ml/d。使用二膦酸盐、糖皮质激素和(或)降钙素。

(3) 肾功能不全:水化、利尿,以避免肾功能不全;减少尿酸形成和促进尿酸排泄;有肾衰竭者,应积极透析;避免使用非甾体抗炎药和静脉造影剂;长期使用二膦酸盐需监测肾功能。

(4) 贫血:可考虑使用 EPO 治疗。

(5) 感染:如反复发生感染或出现威胁生命的感染,可考虑静脉使用免疫球蛋白;若使用大剂量地塞米松方案,应预防卡氏肺孢子虫病和真菌感染。

(6) 凝血/血栓:对接受以沙利度胺或来那度胺为基础的方案的病人,建议预防性抗凝治疗。

(7) 高黏滞血症:有症状者可行血浆置换。

【预后】

MM 自然病程具有高度异质性,生存期差别较大,中位生存期 3~4 年,有些病人可存活 10 年以上。影响预后的因素有:年龄、CRP 水平、血清 LDH 水平、骨髓浆细胞浸润程度、肾功能、ISS 及 R-ISS 分期及细胞遗传学异常等。

(周 晋)



第十二章 骨髓增殖性肿瘤



骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPNs)指分化相对成熟的一系或多系骨髓细胞克隆性增殖所致的一组髓系肿瘤性疾病。临床有一种或多种血细胞增生,伴肝、脾或淋巴结肿大。典型MPNs可分为慢性髓系白血病(CML)、真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)、原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET)、原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF),随病程进展部分可转化为其他疾病或各亚型之间相互转化。

本章着重介绍真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、原发性骨髓纤维化(PMF),它们又称为Ph染色体阴性的慢性骨髓增殖性肿瘤(MPNs)。

第一节 真性红细胞增多症

真性红细胞增多症(PV)简称真红,是一种以获得性克隆性红细胞异常增多为主的慢性MPNs。其外周血血细胞比容增加,血液黏稠度增高,常伴有白细胞和血小板增高、脾大,病程中可出现血栓和出血等并发症。

【发病机制】

为获得性克隆性造血干细胞疾病,90%~95%病人都可发现JAK2 V617F基因突变。

【临床表现】

中老年人发病居多,男性稍多于女性。起病缓慢,病变若干年后才出现症状,或偶然查血时发现。血液黏滞度增高可致血流缓慢和组织缺氧,可出现以下临床症状:

1. 神经系统表现 表现为头痛、眩晕、多汗、疲乏、健忘、耳鸣、眼花、视力障碍、肢端麻木与刺痛等症状,多因血液黏滞度增高所致。
2. 多血质表现 皮肤和黏膜红紫,尤以面颊、唇、舌、耳、鼻尖、颈部和四肢末端(指、趾及大小鱼际)为甚,眼结膜显著充血。
3. 血栓形成、栓塞和出血 伴血小板增多时,可有血栓形成和梗死,常见于脑、周围血管、冠状动脉、门静脉、肠系膜等。出血仅见于少数病人,与血管内膜损伤、血小板功能异常等因素有关。
4. 消化系统 嗜碱性粒细胞增多,释放组胺刺激胃腺壁细胞,可致消化性溃疡及相关症状。
5. 肝脾大 40%~50%病人有肝大、70%~90%有脾大,是本病的重要体征,脾大多为中、重度肿大,表面平坦,质硬,引起腹胀、食欲缺乏、便秘。若发生脾梗死,则引起脾区疼痛。
6. 其他 骨髓细胞过度增殖可导致高尿酸血症,少数病人出现继发性痛风、肾结石及肾功能损害;嗜碱性粒细胞增多可刺激皮肤有明显瘙痒症;因血容量增加,约半数病人合并高血压。

【实验室检查】

1. 血液检查 红细胞计数增高至 $(6 \sim 10) \times 10^{12}/L$, Hb增高至 $(170 \sim 240) g/L$,呈小细胞低色素性(由于缺铁),血细胞比容增高至0.6~0.8,用 ^{51}Cr 标记法测红细胞容量(red cell mass, RCM)大于正常值,男 $>36 ml/kg$,女 $>32 ml/kg$ 。网织红细胞计数正常,当脾大伴髓外造血时,外周血可有少数幼红细胞。白细胞增多至 $(10 \sim 30) \times 10^9/L$,常有核左移,中性粒细胞碱性磷酸酶积分增高。可有血小板增多,可达 $(300 \sim 1000) \times 10^9/L$ 。血液黏滞性为正常的5~8倍。
2. 骨髓检查 各系造血细胞都显著增生,脂肪组织减少,粒红比例常下降,巨核细胞增生常较明

显。铁染色显示贮存铁减少。

3. 血液生化检查 多数病人血尿酸增加。可有高组胺血症和高组胺尿症。血清维生素 B_{12} 浓度及维生素 B_{12} 结合力增加,血清铁降低,EPO 减少。

4. 基因检测 多数 PV 病人造血细胞存在 *JAK2 V617F* 基因突变。

5. 骨髓细胞体外培养 利用骨髓细胞体外培养确认是否有内源性红细胞集落(endogenous erythroid colonies, EEC)形成。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断(2016 年 WHO 标准)

1. 主要诊断指标 ①Hb,男性 $>165\text{g/L}$,女性 $>160\text{g/L}$,或者血细胞比容男性 >0.49 ,女性 >0.48 ,或者RCM超过平均正常预测值的25%。②骨髓活检提示相对于年龄而言的全髓细胞高增生,包括显著的红系、粒系增生和多形性、大小不等的成熟巨核细胞增殖。③存在*JAK2 V617F*突变或者*JAK2*外显子12的突变。

2. 次要诊断指标 血清EPO低于正常值。

主要标准②在以下情况不要求:如果主要标准③和次要标准同时满足,且血红蛋白男性 $>185\text{g/L}$,女性 $>165\text{g/L}$,或血细胞比容男性 >0.55 ,女性 >0.49 。

符合3项主要标准,或前2项主要标准和次要标准则可诊断PV。

(二) 鉴别诊断

1. 继发性红细胞增多症 ①慢性缺氧状态,如高原居住、肺气肿、发绀性先天性心脏病、肺源性心脏病、慢性风湿性心脏瓣膜病等;②大量吸烟使碳氧血红蛋白增高和异常血红蛋白病引起组织缺氧;③分泌EPO增多的情况,如肾囊肿、肾盂积水、肾动脉狭窄等或患肝癌、肺癌、小脑血管母细胞瘤、子宫平滑肌瘤等肿瘤时。

2. 相对性红细胞增多症 见于脱水、烧伤和慢性肾上腺皮质功能减退而致的血液浓缩。

【治疗】

治疗目标是避免血栓形成,控制疾病相关症状,延缓疾病进展。

1. 静脉放血 每隔2~3天放血200~400ml,直至血细胞比容 <0.45 。应注意:①放血后红细胞及血小板可能会反跳性增高,需用药物;②反复放血可加重缺铁;③老年及有心血管病者,放血后有诱发血栓形成的可能。

2. 血栓形成的预防 若无禁忌证存在,口服小剂量阿司匹林50~100mg/d长期预防治疗。

3. 降细胞治疗 对年龄 >40 岁者可考虑使用羟基脲10~20mg/(kg·d),维持白细胞 $(3.5\sim5)\times 10^9/\text{L}$;而对于年龄 <40 岁或妊娠期应使用干扰素300万U/ m^2 ,每周3次,皮下注射。

4. *JAK2*抑制剂 2014年12月,美国FDA批准芦可替尼用于对羟基脲无应答或不耐受的病人。

【预后】

可生存10~15年或以上。出血、血栓形成和栓塞是主要死因,个别可演变为急性白血病。

第二节 原发性血小板增多症

原发性血小板增多症(ET)为造血干细胞克隆性疾病,外周血血小板计数明显增高而功能异常,骨髓中巨核细胞增殖旺盛,50%~70%病人有*JAK2 V617F*基因突变。也称为出血性血小板增多症。

【临床表现】

起病缓慢,病人早期可能无任何临床症状,仅在做血细胞计数时偶然发现。出血或血栓形成为主要临床表现,可有疲劳、乏力,脾大。

【实验室检查】

1. 血液检查 血小板 $(1000\sim3000)\times 10^9/\text{L}$,涂片中血小板聚集成堆,大小不一,偶见巨核细胞碎



片。聚集试验中血小板对胶原、ADP 及花生四烯酸诱导的聚集反应下降,对肾上腺素的反应消失是本病的特征之一。白细胞增多,为 $(10 \sim 30) \times 10^9/L$,中性粒细胞碱性磷酸酶活性增高。如半固体细胞培养有自发性巨核细胞集落形成单位(CFU-Meg)形成,则有利于本病的诊断。

2. 骨髓检查 各系明显增生,以巨核细胞和血小板增生为主,巨核细胞体积较大,多为成熟型。骨髓活检有时伴轻至中度纤维组织增多。

3. 基因检查 半数以上的 ET 病人存在 *JAK2 V617F* 突变。

4. 细胞遗传学检查 有助于排除其他的慢性髓系疾病,如 Ph 染色体阳性有助于诊断 CML 等。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断

1. 主要标准 ①血小板计数持续 $\geq 450 \times 10^9/L$;②骨髓活检示巨核细胞高度增生,胞体大、核过分叶的成熟巨核细胞数量增多,粒系、红系无显著增生或左移,且网状纤维轻度(1级)增多;③不能满足 MDS、*BCR-ABL*⁺CML、PV、原发性骨髓纤维化(PMF)及其他髓系肿瘤的诊断标准;④有 *JAK2*、*CALR* 或 *MPL* 基因突变。

2. 次要标准 有克隆性标志或无反应性血小板增多的证据。

符合4项主要标准或前3项主要标准和次要标准即可诊断 ET。

(二) 鉴别诊断

1. 继发性血小板增多症 见于慢性炎症性疾病、急性感染恢复期、肿瘤、大量出血后、缺铁性贫血、脾切除术后或使用肾上腺素后。

2. 其他 MPNs (PV、CML、MF 鉴别见各章节)

【治疗】

年龄 <60 岁,无心血管疾病史的低危无症状病人无需治疗;而年龄 >60 岁,和(或)有心血管疾病史的高危病人则需积极治疗。

1. 抗血小板,防治血栓并发症 小剂量阿司匹林 $50 \sim 100\text{mg/d}$;ADP 受体拮抗剂(噻氯匹啶与氯吡格雷);阿那格雷。

2. 降低血小板计数 血小板 $>1000 \times 10^9/L$,骨髓抑制药首选羟基脲每日 15mg/kg ,可长期间歇用药。干扰素 300万 U/m^2 ,每周3次,皮下注射,可用于孕妇。血小板单采术(plateletpheresis)可迅速减少血小板量,常用于妊娠、手术前准备以及骨髓抑制药不能奏效时。

【预后】

进展缓慢,多年保持良性过程。有反复出血或血栓形成者,预后较差。少数病人可转化为其他类型的 MPNs。

第三节 原发性骨髓纤维化

原发性骨髓纤维化(PMF)是一种造血干细胞克隆性增殖所致的 MPNs,表现为不同程度的血细胞减少和(或)增多,外周血出现幼红、幼粒细胞、泪滴形红细胞,骨髓纤维化和髓外造血,常导致肝脾大。

【发病机制】

骨髓纤维化是骨髓造血干细胞异常克隆而引起的成纤维细胞反应性增生。增生的血细胞异常释放血小板衍化生长因子(PDGF)及转化生长因子(TGF- β)等,刺激骨髓内成纤维细胞分裂和增殖及胶原合成增多,并在骨髓基质中过度积聚,形成骨髓纤维化。肝、脾、淋巴结内的髓样化生是异常造血细胞累及髓外脏器的表现,不是骨髓纤维化的代偿作用。约50%的纤维化期 PMF 病人存在 *JAK2 V617F* 点突变。

【临床表现】

中位发病年龄为60岁,起病隐匿,偶然发现脾大而就诊。常见症状包括贫血和脾大压迫引起的



各种症状:乏力、食欲减退、左上腹疼痛。代谢增高所致的低热、盗汗、体重下降等。少数有骨骼疼痛和出血。严重贫血和出血为本病的晚期表现。少数病例可因高尿酸血症并发痛风及肾结石。

90%的病人存在不同程度的脾大,巨脾是本病的特征性表现,质硬、表面光滑、无触痛。肝大占50%~80%,因肝及门静脉血栓形成,可致门静脉高压症。

【实验室和其他检查】

1. 血液检查 正常细胞性贫血,外周血有少量幼红细胞。成熟红细胞形态大小不一,常发现泪滴形红细胞,有辅助诊断价值。白细胞数增多或正常,可见中幼及晚幼粒细胞,甚至出现少数原粒及早幼粒细胞,中性粒细胞碱性磷酸酶活性增高。晚期白细胞和血小板减少。血尿酸增高。

2. 骨髓检查 穿刺常呈干抽。疾病早期骨髓有核细胞增生,特别是粒系和巨核细胞,但后期显示增生低下。骨髓活检可见大量网状纤维组织,根据活检结果可将PMF分为4级(表6-12-1)。

表 6-12-1 骨髓纤维化分级

分级	所见特征
MF-0	无交叉分散的线型网硬蛋白,与正常骨髓一致
MF-1	许多交叉松散的网硬蛋白网,尤其在血管周围区域
MF-2	广泛交叉的弥漫而密集的网硬蛋白增多,偶见常由胶原构成的灶性厚纤维束和(或)局灶性骨硬化
MF-3	广泛交叉的弥漫而密集的网硬蛋白增多,以及由胶原构成粗糙的厚纤维束,通常伴有骨硬化

3. 细胞遗传学及分子生物学检查 无Ph染色体。半数以上PMF有JAK2 V617F突变。

4. 脾穿刺检查 表现类似骨髓穿刺涂片,提示髓外造血,巨核细胞增多最为明显且纤维组织增生。

5. 肝穿刺检查 有髓外造血,肝窦中有巨核细胞及幼稚细胞增生。

6. X线检查 部分病人X线检查平片早期可见骨小梁模糊或磨玻璃样改变,中期呈现骨硬化现象,晚期在骨密度增高的基础上出现颗粒状透亮区。磁共振成像对PMF的早期诊断敏感度很高,有多个斑点、斑片状低信号灶。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断(2016 WHO诊断标准)

WHO 2016分型将PMF分为纤维化前期(pre-PMF)和纤维化期(overt-PMF),对应诊断标准如下。

pre-PMF确诊需要满足以下3项主要标准及至少1项次要标准。

1. 主要标准 ①骨髓活检有巨核细胞增生和异型巨核细胞,常常伴有网状纤维或胶原纤维化,或无显著的网状纤维增多(\leq MF-1),巨核细胞改变必须伴有以粒细胞增生且常有红系造血减低为特征的骨髓增生程度增高;②不能满足PV、CML(*BCR-ABL*融合基因阳性)、MDS或其他髓系肿瘤的诊断标准;③有JAK2 V617F、*CALR*、*MPL*基因突变,若无上述突变,则存在其他克隆性增殖标志(如*ASXL1*、*EZH2*、*TET2*、*IDH1/IDH2*、*SRSF*、*SF3B1*),或不满足反应性骨髓网状纤维增生的最低标准。

2. 次要标准(以下检查需要连续检测两次) ①贫血非其他疾病并发;②白细胞计数 $>11 \times 10^9/L$;③可触及的脾大;④血清LDH水平增高。

Overt PMF确诊需要满足以下3项主要标准及至少1项次要标准。

1. 主要标准 ①有巨核细胞增生和异型巨核细胞,伴有网状纤维和(或)胶原纤维化(MF-2或-3);②和③同pre-PMF。

2. 次要标准(以下检查需要连续检测两次) ①~④同pre-PMF;⑤骨髓病性贫血。

(二) 鉴别诊断

本病必须与各种原因引起的脾大相鉴别。此外,血液系统肿瘤如CML、淋巴瘤、骨髓瘤等以及恶性肿瘤骨髓转移,均有可能引起继发性骨髓纤维组织局部增生,也应与本病鉴别。



【治疗】

对于无临床症状、病情稳定、可持续数年的病人不需要特殊治疗。

1. 支持治疗 贫血和低血小板需要输红细胞和血小板,长期红细胞输注应注意铁过载,配合铁螯合剂治疗。EPO 水平低者可用重组人 EPO。雄激素可加速幼红细胞的成熟与释放,但改善贫血效果不肯定。

2. 缩小脾脏和抑制髓外造血 白细胞和血小板明显增多、有显著脾大而骨髓造血障碍不很明显时可用沙利度胺、来那度胺、阿那格雷、羟基脲、美法仑等。部分病人可以改善症状,但不能改变自然病程。

干扰素 α 和 γ 对有血小板增多的骨髓纤维化疗效较好。

活性维生素 D_3 抑制巨核细胞增殖,并有诱导髓细胞向单核及巨噬细胞转化的作用。

3. 脾切除 指征:①脾大引起压迫和(或)脾梗死疼痛难以忍受;②无法控制的溶血、脾相关性血小板减少;③门静脉高压并发食管静脉曲张破裂出血。但是,脾切除后可使肝迅速增大,应慎重考虑。

4. JAK2 抑制剂 芦可替尼是 JAK2 抑制剂,用于治疗中度或高风险的骨髓纤维化,包括 PMF、PV 或 ET 继发的骨髓纤维化,已在国内上市。

5. HSCT 是目前唯一有可能根治本病的方法,但年龄过高和相关并发症失败率高,近年采用减低剂量预处理(RIC)方案提高了成功率。

【预后】

确定诊断后中位生存期为 5 年。近 20% 的病人最后演变为急性白血病。死因多为严重贫血、心力衰竭、出血或反复感染。

(周 晋)



第十三章 脾功能亢进

脾功能亢进(hypersplenism)简称脾亢,是一种临床综合征,其共同表现为脾大,一系或多系血细胞减少而骨髓造血细胞相应增生;脾切除后血象可基本恢复,症状缓解。根据病因明确与否,脾亢分为原发性和继发性。

【病因】

原发性脾亢病因未明,较为少见。继发性脾亢常见病因有如下几类:

1. 感染性疾病 传染性单核细胞增多症、亚急性感染性心内膜炎、病毒性肝炎、粟粒型肺结核、布鲁氏菌病、血吸虫病、黑热病及疟疾等。
2. 免疫性疾病 Felty 综合征、系统性红斑狼疮等。
3. 充血性疾病 充血性心力衰竭、缩窄性心包炎、Budd-Chiari 综合征、肝硬化、门静脉或脾静脉血栓形成等。
4. 血液系统疾病 ①溶血性贫血:遗传性球形红细胞增多症、自身免疫性溶血性贫血、珠蛋白生成障碍性贫血及镰状细胞贫血等。②恶性血液病:各类急慢性白血病、淋巴瘤、淀粉样变性等。③骨髓增殖性肿瘤:真性红细胞增多症、原发性骨髓纤维化。
5. 脾脏疾病 脾囊肿、脾血管瘤等。
6. 脂质贮积病 戈谢病、尼曼-匹克病和糖原沉积症。
7. 其他 恶性肿瘤转移、药物因素、髓外造血等。

【发病机制】

脾功能亢进引起血细胞减少的机制尚未明确,可能与以下因素有关:

1. 过分吞噬 脾有滤血功能。脾是单核-巨噬细胞系统的组成部分,血液缓慢流经红髓中巨噬细胞构成的网状过滤床,然后再通过静脉窦内皮间的小裂孔($2 \sim 5 \mu\text{m}$)回到循环中,在此过程中,血液中的细菌、异物或表面覆盖了抗体及补体的细胞,被巨噬细胞识别并吞噬。另一方面,血流中衰老、受损、变形能力差的细胞因不能通过裂孔被阻留下来,亦被巨噬细胞识别吞噬。各种原因引起脾大时,经过红髓的血流比例增加,流动更为缓慢,脾的滤血功能亢进,正常或异常的血细胞在脾中阻留或破坏增加,使循环血细胞减少,并可引起骨髓造血代偿性加强。
2. 过分阻留 正常人脾内无储存红细胞的功能,仅有约 $1/3$ 的血小板及少量白细胞(主要为淋巴细胞)被阻留于脾。当脾显著增大时,阻留作用明显加强, $50\% \sim 90\%$ 的血小板、 30% 的红细胞以及更多的淋巴细胞被阻留于脾,致外周血细胞减少。
3. 血流动力学异常 脾大常伴随血浆容量增加,脾血流量增加,使脾静脉超负荷,从而引起门静脉压增高。后者又可使脾进一步肿大,脾血流量增加,形成恶性循环。
4. 免疫异常 正常时脾参与抗原加工与抗体形成,脾大时单核-巨噬细胞会过度合成各种自身抗体,例如抗红细胞抗体、抗血小板抗体等。

临床上脾大和全血细胞减少可能是上述发病机制各环节共同作用的结果。

【临床表现】

1. 脾大 几乎所有病人查体时都发现不同程度脾大,但也确有少数病人脾未能扪及,需进一步经各种影像学检查方法才能确定。轻至中度的脾大常无症状,明显增大时可产生腹部症状,如饱胀感、牵拉感及因胃肠受压而出现的消化系统症状。如有左季肋部与呼吸相关的疼痛及摩擦感,常提示

脾梗死。

2. 血细胞减少 红系、粒系、巨核三系均可累及,相应出现贫血、感染、出血等临床表现。临床症状严重程度与血细胞减少程度有关。

3. 原发病的表现

【实验室和影像学检查】

1. 血象 血细胞可一系、两系乃至三系同时减少,但细胞形态正常。早期以白细胞和(或)血小板减少为主,晚期常发生全血细胞减少。

2. 骨髓象 增生活跃或明显活跃,外周血中减少的血细胞系列在骨髓常呈显著的增生。部分病人可出现血细胞成熟障碍,这与外周血细胞大量破坏,相应系列细胞过度释放有关。

3. 影像学检查 超声、CT、MRI 及 PET-CT 均可明确脾脏大小,同时还可提供脾脏结构的信息,有助于脾囊肿、肿瘤和梗死的鉴别。此外,可根据门静脉宽度作门静脉高压的诊断。

【诊断】

1991 年国内制定诊断标准:①脾大:绝大多数病人根据体检即可确定,少数体检未扪及或仅于肋下刚扪及脾大者,还需经过超声和 CT 等确定。②外周血细胞减少:可一系减少或多系同时减少。③骨髓造血细胞增生:呈增生活跃或明显活跃,部分病人出现轻度成熟障碍。④脾切除后外周血象接近或恢复正常。⑤⁵¹Cr 标记的红细胞或血小板注入人体内后行体表放射性测定,脾区体表放射性为肝区的 2~3 倍。诊断以前 4 条依据最重要。

【治疗】

原发性脾亢者可采用脾区放射治疗、脾部分栓塞术或脾切除。对于继发性脾亢者,应首先治疗原发病,若无效且原发病允许,可以考虑脾切除或脾部分栓塞术,以前者最常用。脾切除指征:①脾大造成明显压迫症状;②严重溶血性贫血;③显著血小板减少引起出血;④粒细胞极度减少并有反复感染史。

脾切除后常见并发症是血栓形成和栓塞、感染,因此需严格掌握手术适应证。

(高素君)



第十四章 出血性疾病概述

人体血管受到损伤时,血液可自血管外流或渗出。此时,机体将通过一系列生理性反应使出血停止,此即止血。止血过程有多种因素参与,并包含一系列复杂的生理、生化反应。因先天性或遗传性及获得性因素导致血管、血小板、凝血、抗凝及纤维蛋白溶解等止血机制的缺陷或异常而引起的以自发性或轻度损伤后过度出血为特征的疾病,称为出血性疾病。

【正常止血机制】

1. 血管因素 血管收缩是人体对出血最早的生理性反应。当血管受损时,局部血管发生收缩,导致管腔变窄、破损伤口缩小或闭合。血管收缩通过神经反射及多种介质调控完成。

血管内皮细胞受损后在止血过程中有下列作用:①表达并释放血管性血友病因子(vWF),导致血小板在损伤部位黏附和聚集;②表达并释放组织因子(TF),启动外源性凝血途径;③基底胶原暴露,激活因子XII(FXII),启动内源性凝血途径;④表达并释放血栓调节蛋白(TM),调节抗凝系统。

2. 血小板因素 血管受损时,血小板通过黏附、聚集及释放反应参与止血过程:①血小板膜糖蛋白Ib(GPIb)作为受体,通过vWF的桥梁作用,使血小板黏附于受损内皮下的胶原纤维,形成血小板血栓,机械性修复受损血管;②血小板膜糖蛋白IIb/IIIa复合物(GP IIb/IIIa),通过纤维蛋白原互相结合而致血小板聚集;③聚集后的血小板活化,分泌或释放一系列活性物质,如血栓素 A_2 (TXA $_2$)、5-羟色胺(5-HT)等。

3. 凝血因素 上述血管内皮损伤,启动外源及内源性凝血途径,在磷脂等的参与下,经过一系列酶解反应形成纤维蛋白血栓。血栓堵塞于血管损伤部位,使出血得以停止。同时,凝血过程中形成的凝血酶等还具有多种促进血液凝固及止血的重要作用。

止血机制及各相关因素的作用见图6-14-1。

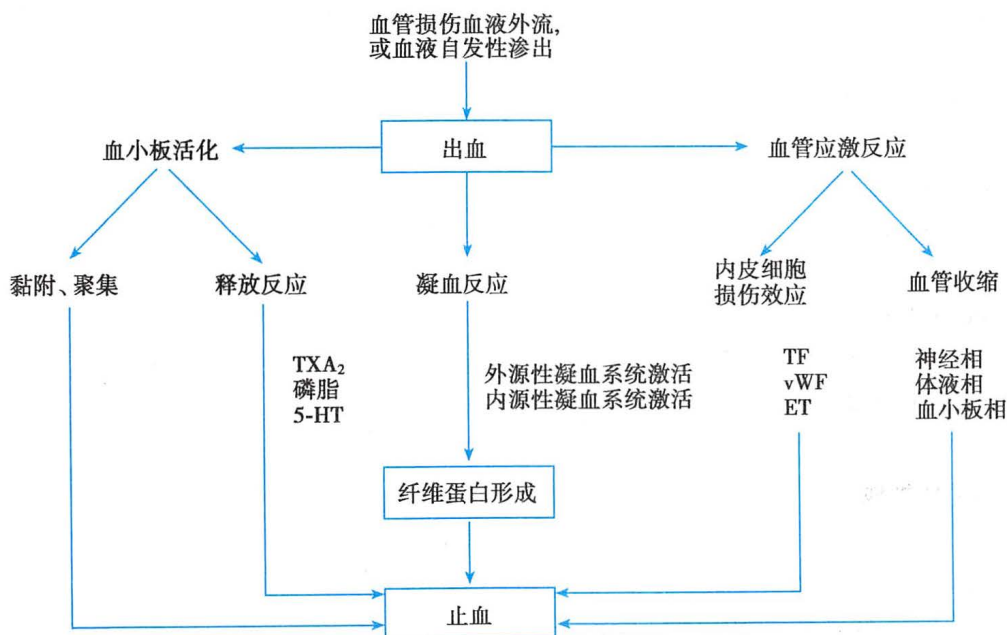


图6-14-1 止血机制及主要相关因素的作用

TXA $_2$:血栓素 A_2 ;5-HT:5-羟色胺;TF:组织因子;vWF:血管性血友病因子;ET:内皮素

【凝血机制】

血液凝固是无活性的凝血因子(酶原)被有序地、逐级放大地激活,转变为有蛋白降解活性的凝血因子的过程,即所谓的“瀑布学说”的一系列酶促反应。凝血的最终产物是血浆中的纤维蛋白原转变为纤维蛋白。

(一) 凝血因子

目前已知直接参与人体凝血过程的凝血因子有 14 个,其命名、生成部位、主要生物学特征及正常血浆浓度等见表 6-14-1。

表 6-14-1 血浆凝血因子的名称及特性

凝血因子	同义名	合成部位	与维生素 K 的关系	血浆中浓度 (mg/L)	被硫酸钡吸附	血清中	储存稳定性	半衰期 (h)
I	纤维蛋白原	肝、巨核细胞	-	2000 ~ 4000	-	无	稳定	72 ~ 120
II	凝血酶原	肝	+	100 ~ 150	+	无	稳定	60 ~ 70
III	组织因子, 组织凝血活酶	组织、内皮细胞、单核细胞	-	0				
IV	钙离子			90 ~ 110			稳定	稳定
V	易变因子(前加速素)	肝	-	5 ~ 10	-	无	不稳定	12
VII	稳定因子(前转变素)	肝	+	0.5	+	有	不稳定	3 ~ 6
VIII	抗血友病球蛋白 (AHG)	肝、脾、巨核细胞	-	0.1 ~ 0.2	-	无	不稳定(冷冻稳定)	8 ~ 12
IX	血浆凝血活酶成分 (PTC), christmas 因子	肝	+	4 ~ 5	+	有	稳定	18 ~ 24
X	Stuart-Prowe 因子	肝	+	8 ~ 10	+	有	尚稳定	30 ~ 40
XI	血浆凝血活酶前质 (PTA)	肝	-	5	+	有	稳定	52
XII	接触因子, Hageman 因子	肝	-	30	-	有	稳定	60
XIII	纤维蛋白稳定因子	肝、巨核细胞	-	10 ~ 22	-	无	稳定	240
PK	激肽释放酶原(前激肽释放酶)	肝	-	50	-	有	稳定	35
HMWK	高分子量激肽原	肝	-	70	-	有	稳定	150

(二) 凝血过程

经典凝血学说认为,凝血过程依其启动环节不同分为外源性(以血液与 TF 接触为起点,也称 TF 途径)和内源性(以 FXII 激活为起点)两种途径,在活化的因子 X (FXa) 之后直至纤维蛋白形成是共同通路。

1. 凝血活酶生成

(1) 外源性凝血途径:血管损伤时,内皮细胞表达 TF 并释入血流。TF 与因子 VII (FVII) 或活化的因子 VII (FVIIa) 在钙离子 (Ca^{2+}) 存在的条件下,形成 TF/FVII 或 TF/FVIIa 复合物,这两种复合物均可激活因子 X (FX), 后者的激活作用远远大于前者,并还有激活因子 IX (FIX) 的作用。

(2) 内源性凝血途径:血管损伤时,内皮完整性破坏,内皮下胶原暴露,FXII 与带负电荷的胶原接触而激活,转变为活化的因子 XII (FXIIa)。FXIIa 激活因子 XI (FXI)。在 Ca^{2+} 存在的条件下,活化的因子

XI(FXIa)激活FIX。活化的因子IX(FIXa)、因子VIII:C(FVIII:C)及磷脂在 Ca^{2+} 的参与下形成复合物,激活FX。

上述两种途径激活FX后,凝血过程即进入共同途径。在 Ca^{2+} 存在的条件下,FXa、因子V(FV)与磷脂形成复合物,此即凝血活酶。

2. 凝血酶生成 血浆中无活性的凝血酶原在凝血活酶的作用下,转变为蛋白分解活性极强的凝血酶。凝血酶形成是凝血连锁反应中的关键,它除参与凝血反应外,还有如下多种作用:①反馈性加速凝血酶原向凝血酶的转变,此种作用远远强于凝血活酶;②诱导血小板的不可逆性聚集,加速其活化及释放反应;③激活FXII;④激活因子XIII(FXIII),加速稳定性纤维蛋白形成;⑤激活纤溶酶原,增强纤维蛋白溶解(简称纤溶)活性。

3. 纤维蛋白生成 在凝血酶作用下,纤维蛋白原依次裂解,释出肽A、肽B,形成纤维蛋白单体,单体自动聚合,形成不稳定性纤维蛋白,再经活化的因子XIII(FXIIIa)的作用,形成稳定性交联纤维蛋白。血液凝固过程见图6-14-2。

现代凝血学说认为,凝血过程分为两个阶段,首先是启动阶段,这是通过外源性凝血途径(TF途径)实现的,由此生成少量凝血酶。然后是放大阶段,即少量凝血酶发挥正反馈:激活血小板,磷脂酰丝氨酸由膜内移向膜外发挥磷脂作用;激活FV;激活FVIII;在磷脂与凝血酶原存在条件下激活FXI(FXI作为TF途径与内在途径连接点)。从而生成足量凝血酶,以完成正常的凝血过程。

【抗凝与纤维蛋白溶解机制】

除凝血系统外,人体还存在完善的抗凝及纤溶系统。体内凝血与抗凝、纤维蛋白形成与纤溶维持着动态平衡,以保持血流的通畅。

(一) 抗凝系统的组成及作用

1. 抗凝血酶(AT) AT是人体内最重要的抗凝物质,约占血浆生理性抗凝活性的75%。AT生成于肝及血管内皮细胞,主要功能是灭活FXa及凝血酶,对其他丝氨酸蛋白酶如FIXa、FXIa、FXIIa等亦有一定灭活作用,其抗凝活性与肝素密切相关。

2. 蛋白C系统 蛋白C系统由蛋白C(PC)、蛋白S(PS)、血栓调节蛋白(TM)等组成。PC、PS为维生素K依赖性因子,在肝内合成。TM则主要存在于血管内皮细胞表面,是内皮细胞表面的凝血酶受体。凝血酶与TM以1:1形成复合物,裂解PC,形成活化的PC(APC),APC以PS为辅助因子,通过灭活FV及FVIII而发挥抗凝作用。

3. 组织因子途径抑制物(TFPI) 为一种对热稳定的糖蛋白。内皮细胞可能是其主要生成部位。TFPI的抗凝机制为:①直接对抗FXa;②在 Ca^{2+} 存在的条件下,有抗TF/FVIIa复合物的作用。

4. 肝素 为硫酸黏多糖类物质,主要由肺或肠黏膜肥大细胞合成,抗凝作用主要表现为抗FXa及凝血酶。作用与AT密切相关:肝素与AT结合,致AT构型变化,活性中心暴露,变构的AT与因子Xa或凝血酶以1:1结合成复合物,致上述两种丝氨酸蛋白酶灭活。近年研究发现,低分子量肝素的抗FXa作用明显强于肝素钠。此外,肝素还有促进内皮细胞释放组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、增强纤溶活性等作用。

(二) 纤维蛋白溶解系统的组成与激活

1. 组成 纤溶系统主要由纤溶酶原及其激活剂、纤溶酶激活剂抑制物等组成。

(1) 纤溶酶原(PLG):一种单链糖蛋白,主要在脾、嗜酸性粒细胞及肾等部位生成,血管内皮细胞也有纤溶酶原表达。

(2) 组织型纤溶酶原激活物(t-PA):人体内主要的纤溶酶原激活剂,主要在内皮细胞合成。

(3) 尿激酶型纤溶酶原激活物(u-PA):最先由尿中分离而得名,亦称尿激酶(UK)。主要存在形式为前尿激酶(pro-UK)和双链尿激酶型纤溶酶原激活物。

(4) 纤溶酶相关抑制物:主要包括 α_2 -纤溶酶抑制剂(α_2 -PI)、 α_1 -抗胰蛋白酶(α_1 -AP)及 α_2 -抗纤



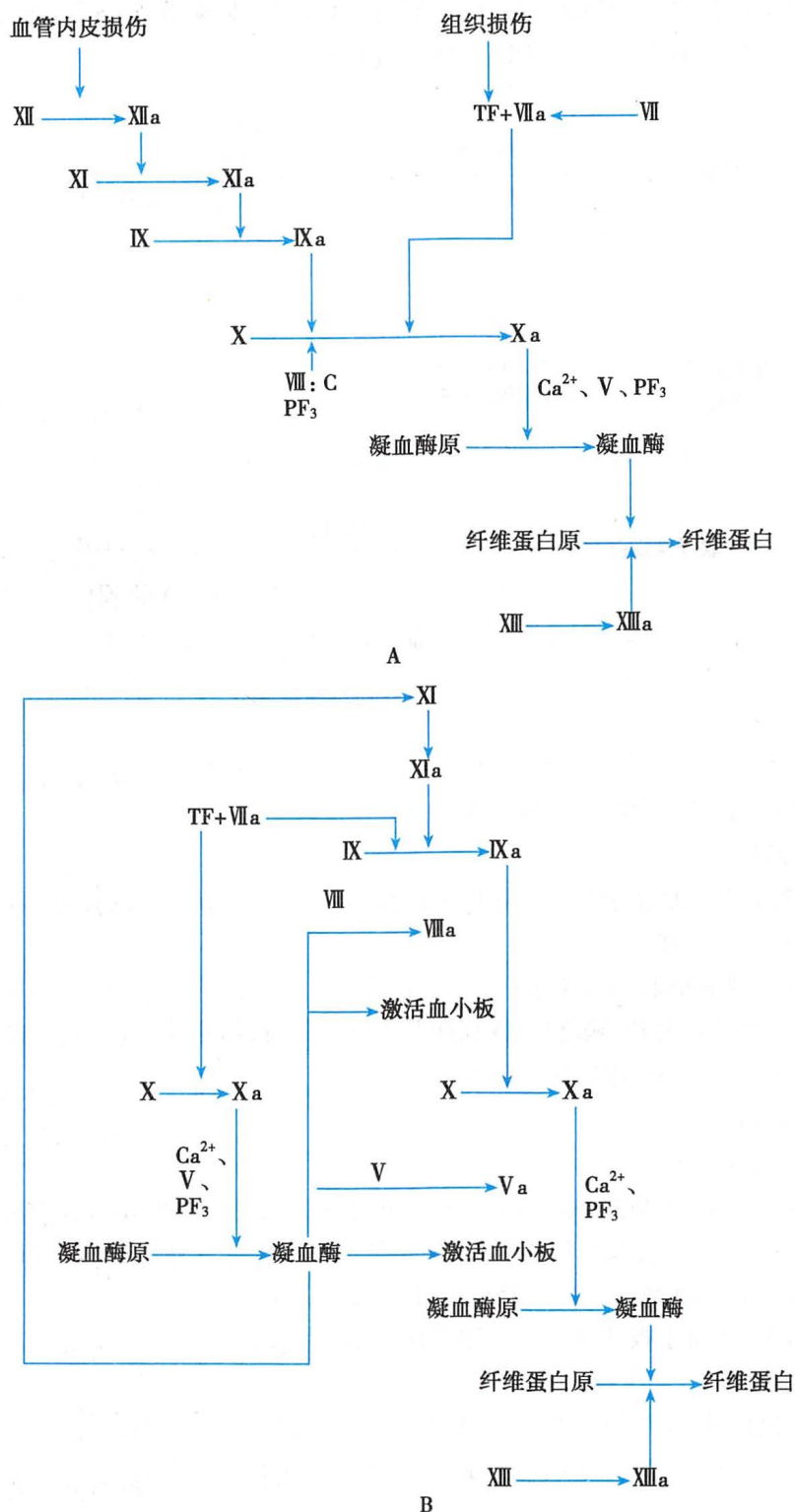


图 6-14-2 血液凝固过程模式图

A. 传统的瀑布式凝血反应模式图; B. 现代的瀑布式凝血反应模式图

溶酶(α_2 -AP)等数种。有抑制 t-PA、纤溶酶等作用。

2. 纤溶系统激活

(1) 内源性途径: 这一激活途径与内源性凝血过程密切相关。当 FXII 被激活时, 前激肽释放酶经 FXIIa 作用转化为激肽释放酶, 后者使纤溶酶原转变为纤溶酶, 致纤溶过程启动。

(2) 外源性途径: 血管内皮及组织受损伤时, t-PA 或 u-PA 释入血流, 裂解纤溶酶原, 使之转变为纤溶酶, 导致纤溶系统激活。

作为一种丝氨酸蛋白酶,纤溶酶作用于纤维蛋白(原),使之降解为小分子多肽 A、B、C 及一系列碎片,称之为纤维蛋白(原)降解产物(FDP)。纤溶过程见图 6-14-3。

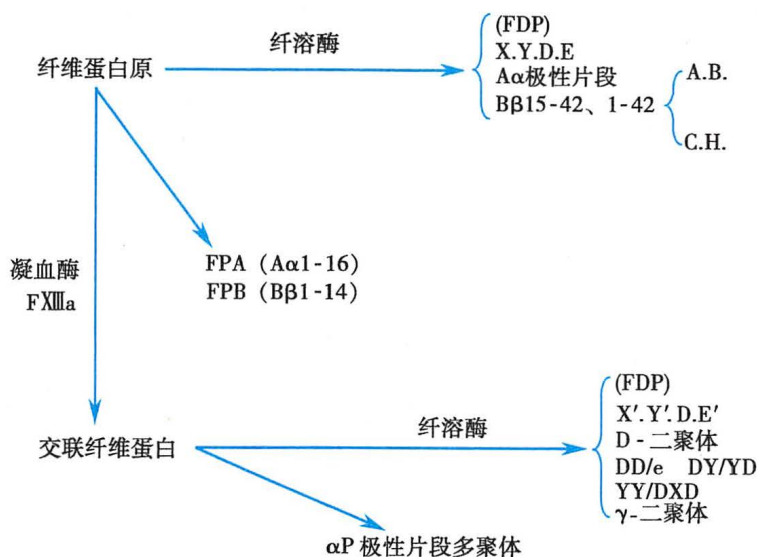


图 6-14-3 纤溶过程示意图

【出血性疾病分类】

按病因及发病机制,可分为以下几种主要类型。

(一) 血管壁异常

1. 先天性或遗传性 ①遗传性出血性毛细血管扩张症;②家族性单纯性紫癜;③先天性结缔组织病(血管及其支持组织异常)。

2. 获得性 ①感染:如败血症;②过敏:如过敏性紫癜;③化学物质及药物:如药物性紫癜;④营养不良:如维生素 C 及维生素 PP 缺乏症;⑤代谢及内分泌障碍:如糖尿病、Cushing 病;⑥其他:如结缔组织病、动脉硬化、机械性紫癜、体位性紫癜等。

(二) 血小板异常

1. 血小板数量异常

(1) 血小板减少:①血小板生成减少:如再生障碍性贫血、白血病、放疗及化疗后的骨髓抑制;②血小板破坏过多:发病多与免疫反应等有关,如免疫性血小板减少症(ITP);③血小板消耗过度:如弥散性血管内凝血(DIC);④血小板分布异常:如脾功能亢进等。

(2) 血小板增多(伴血小板功能异常):原发性血小板增多症。

2. 血小板质量异常

(1) 先天性或遗传性:血小板无力症,巨大血小板综合征,血小板颗粒性疾病。

(2) 获得性:由抗血小板药物、感染、尿毒症、异常球蛋白血症等引起。获得性血小板质量异常较多见,但未引起临床上重视。

(三) 凝血异常

1. 先天性或遗传性

(1) 血友病 A、B 及遗传性 FXI 缺乏症。

(2) 遗传性凝血酶原、FV、FVII、FX 缺乏症、遗传性纤维蛋白原缺乏及减少症、遗传性 FXIII 缺乏及减少症。

2. 获得性 ①肝病性凝血障碍;②维生素 K 缺乏症;③抗因子 VIII、IX 抗体形成;④尿毒症性凝血异常等。

(四) 抗凝及纤维蛋白溶解异常

主要为获得性疾病:①肝素使用过量;②香豆素类药物过量及敌鼠钠中毒;③免疫相关性抗凝物



增多;④蛇咬伤、水蛭咬伤;⑤溶栓药物过量。

(五) 复合性止血机制异常

1. 先天性或遗传性 血管性血友病(vWD)。
2. 获得性 弥散性血管内凝血(DIC)。

【出血性疾病诊断】

病人的病史和临床表现常可提示出血的原因和诊断。

(一) 病史

1. 出血特征 包括出血发生的年龄、部位、持续时间、出血量、有否出生时脐带出血及迟发性出血、有否同一部位反复出血等。一般认为,皮肤、黏膜出血点、紫癜等多为血管、血小板异常所致,而深部血肿、关节出血等则提示可能与凝血障碍等有关。

2. 出血诱因 是否为自发性,与手术、创伤及接触或使用药物的关系等。

3. 基础疾病 如肝病、肾病、消化系统疾病、糖尿病、免疫性疾病及某些特殊感染等。

4. 家族史 父系、母系及近亲家族有否类似疾病或出血病史。

5. 其他 饮食、营养状况、职业及环境等。

(二) 体格检查

1. 出血体征 出血范围、部位,有无血肿等深部出血、伤口渗血,分布是否对称等。

2. 相关疾病体征 贫血,肝、脾、淋巴结肿大,黄疸,蜘蛛痣,腹水,水肿等。关节畸形、皮肤异常扩张的毛细血管团等。

3. 一般体征 如心率、呼吸、血压、末梢循环状况等。

病史及体检对出血性疾病的诊断意义见表 6-14-2。

表 6-14-2 常见出血性疾病的临床鉴别

项目	血管性疾病	血小板疾病	凝血障碍性疾病
性别	女性多见	女性多见	80% ~ 90% 发生于男性
阳性家族史	较少见	罕见	多见
出生后脐带出血	罕见	罕见	常见
皮肤紫癜	常见	多见	罕见
皮肤大块瘀斑	罕见	多见	可见
血肿	罕见	可见	常见
关节腔出血	罕见	罕见	多见
内脏出血	偶见	常见	常见
眼底出血	罕见	常见	少见
月经过多	少见	多见	少见
手术或外伤后渗血不止	少见	可见	多见

(三) 实验室检查

出血性疾病的临床特点仅有相对的意义,大多数出血性疾病都需要经过实验室检查才能确定诊断。实验室检查应根据筛选、确诊及特殊试验的顺序进行。

1. 筛选试验 出血过筛试验简单易行,可大体估计止血障碍的部位和机制。

(1) 血管或血小板异常:出血时间(BT),血小板计数等。

(2) 凝血异常:活化部分凝血活酶时间(APTT),凝血酶原时间(PT),凝血酶时间(TT),纤维蛋白原浓度(FBG)等。

2. 确诊试验 出血过筛试验的敏感性与特异性较差,此外,某些出血性疾病的过筛试验结果正常,如因子Ⅲ缺乏、纤溶抑制物缺乏和某些血管性出血疾病等。出血过筛试验异常还可能由于基础疾病或因素所致,在严重的肝功能损伤、尿毒症、口服抗凝药时,也可发生血管、血小板及凝血异常。在



出血过筛试验异常且临床上怀疑有出血性疾病时,应进一步选择特殊的或更精确的实验检查以确定诊断。

(1) 血管异常:血 vWF、内皮素-1(ET-1)及 TM 测定等。

(2) 血小板异常:血小板数量、形态,血小板黏附、聚集功能,血小板表面 P-选择素(CD62)、直接血小板抗原(GP II b/IIIa 和 I b/IX)单克隆抗体固相检测等。

(3) 凝血异常

1) 凝血第一阶段:测定 FXII、XI、X、IX、VIII、VII、V 及 TF 等抗原及活性。

2) 凝血第二阶段:凝血酶原抗原及活性等。

3) 凝血第三阶段:纤维蛋白原、异常纤维蛋白原、纤维蛋白单体、FXIII 抗原及活性测定等。

4) 抗凝异常:①AT 抗原及活性或凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)测定;②PC、PS 及 TM 测定;③FVIII:C 抗体测定;④狼疮抗凝物或心磷脂类抗体测定。

5) 纤溶异常:①鱼精蛋白副凝(3P)试验、FDP、D-二聚体测定;②纤溶酶原测定;③t-PA、纤溶酶原激活物抑制物(PAI)及纤溶酶-抗纤溶酶复合物(PIC)测定等。

一些常用的出、凝血试验在出血性疾病诊断中的意义见表 6-14-3。

表 6-14-3 常用的出、凝血试验在出血性疾病诊断中的意义

项目	血管性疾病	血小板疾病	凝血异常性疾病		
			凝固异常	纤溶亢进	抗凝物增多
BT	正常或异常	正常或异常	正常或异常	正常	正常
血小板计数	正常	正常或异常	正常	正常	正常
PT	正常	正常	正常或异常	正常或异常	正常或异常
APTT	正常	正常	正常或异常	正常或异常	正常或异常
TT	正常	正常	正常或异常	异常	异常
纤维蛋白原	正常	正常	正常或异常	异常	正常
FDP	正常	正常	正常	异常	正常

(四) 诊断步骤

按照先常见病、后少见病及罕见病、先易后难、先普通后特殊的原则,逐层深入进行程序性诊断。

①确定是否属出血性疾病范畴;②大致区分是血管、血小板异常,抑或为凝血障碍或其他疾病;③判断是数量异常或质量缺陷;④通过病史、家系调查及某些特殊检查,初步确定为先天性、遗传性或获得性;⑤如为先天或遗传性疾病,应进行基因及其他分子生物学检测,以确定其病因的准确性质及发病机制。

【出血性疾病的防治】

(一) 病因防治

主要适用于获得性出血性疾病。

1. 防治基础疾病 如控制感染,积极治疗肝、胆疾病、肾病,抑制异常免疫反应等。

2. 避免接触、使用可加重出血的物质及药物 如血管性血友病、血小板功能缺陷症等,应避免使用阿司匹林、吲哚美辛(消炎痛)、噻氯匹定等抗血小板药物。凝血障碍所致如血友病等,应慎用抗凝药,如华法林、肝素等。

(二) 止血治疗

1. 补充血小板和(或)相关凝血因子 在紧急情况下,输入新鲜血浆或新鲜冷冻血浆是一种可靠的补充或替代疗法,因其含有除 TF、Ca²⁺以外的全部凝血因子。此外,如血小板悬液、纤维蛋白原、凝血酶原复合物、冷沉淀物、因子 VIII 等,亦可根据病情予以补充。

2. 止血药物 目前广泛应用于临床者有以下几类:



(1) 收缩血管、增加毛细血管致密度、改善其通透性的药物:如卡巴克络、曲克芦丁、垂体后叶素、维生素 C 及糖皮质激素等。

(2) 合成凝血相关成分所需的药物:如维生素 K 等。

(3) 抗纤溶药物:如氨基己酸(EACA)、氨甲苯酸(PAMBA)等。

(4) 促进止血因子释放的药物:如去氨加压素(1-脱氨-8-右旋精氨酸加压素,DDAVP)促进血管内皮细胞释放 vWF,从而改善血小板黏附、聚集功能,并有稳定血浆 FⅧ:C 和提高 FⅧ:C 水平的作用。

(5) 重组活化因子Ⅶ(rFⅦa):rFⅦa 是一种新的凝血制剂。rFⅦa 直接或者与组织因子组成复合物,促使 FX 的活化与凝血酶的形成。

(6) 局部止血药物:如凝血酶、巴曲酶及吸收性明胶海绵等。

3. 促血小板生成的药物 多种细胞因子调节各阶段巨核细胞的增殖、分化和血小板的生成,目前已用于临床的此类药物包括 TPO、白介素-11(IL-11)等。

4. 局部处理 局部加压包扎、固定及手术结扎局部血管等。

(三) 其他治疗

1. 免疫治疗 对某些免疫因素相关的出血性疾病,如 ITP、有高滴度抗体的重型血友病 A 和血友病 B 等,可应用糖皮质激素、抗 CD20 单抗等免疫治疗。

2. 血浆置换 TTP 等,通过血浆置换去除抗体或相关致病因素。

3. 手术治疗 包括脾切除、血肿清除、关节成形及置换等。

4. 中医中药 传统医学称出血性疾病为“血证”,中药中有止血作用的药物在临床上也时有应用。

5. 基因治疗 基因治疗有望为遗传性出血性疾病病人带来新的希望。

(胡 豫)



第十五章 紫癜性疾病

紫癜(purpura)性疾病约占出血性疾病总数的1/3,包括血管性紫癜(vascular purpura)和血小板性紫癜(thrombocytic purpura)。前者由血管壁结构或功能异常所致,如遗传性出血性毛细血管扩张症、过敏性紫癜、单纯性紫癜、老年性紫癜、感染性紫癜、坏血病等。血小板性紫癜由血小板疾病所致,如血小板减少,包括再生障碍性贫血、白血病、脾功能亢进、免疫性血小板减少症和血栓性血小板减少性紫癜等;血小板功能异常,包括血小板病、血小板无力症、原发性血小板增多症以及尿毒症、异常球蛋白血症、阿司匹林和双嘧达莫等引起的继发性血小板功能异常。临床上以皮肤、黏膜出血为主要表现。

第一节 过敏性紫癜

过敏性紫癜(allergic purpura)又称 Schönlein-Henoch 综合征,是一种常见的血管变态反应性疾病,因机体对某些致敏物质产生变态反应,导致毛细血管脆性及通透性增加,血液外渗,产生紫癜、黏膜及某些器官出血。可同时伴发血管神经性水肿、荨麻疹等其他过敏表现。

本病多见于青少年,男性发病率多于女性,春、秋季节发病较多。

【病因】

致病因素甚多,与本病发生密切相关的主要因素如下。

(一) 感染

1. 细菌 主要为 β -溶血性链球菌,以呼吸道感染最为常见。
2. 病毒 多见于发疹性病毒感染,如麻疹、水痘、风疹等。
3. 其他 寄生虫感染,以蛔虫感染多见。

(二) 食物

主要是动物异体蛋白引起机体过敏所致,如鱼、虾、蟹、蛋、鸡肉、牛奶等。

(三) 药物

1. 抗生素类 如青霉素及头孢菌素类抗生素等。
2. 解热镇痛药 如水杨酸类、保泰松、吲哚美辛及奎宁类等。
3. 其他药物 如磺胺类、阿托品、异烟肼及噻嗪类利尿药等。
4. 其他 如花粉、尘埃、疫苗接种、虫咬及寒冷刺激等。

【发病机制】

发病机制不明,与免疫异常有关,各种刺激因子如感染源、过敏原等激活具有遗传易感性病人的T细胞,使其功能紊乱,致B细胞多克隆活化,分泌大量IgA、IgE和TNF- α 、IL-6等炎症因子,形成IgA免疫复合物,引发异常免疫应答,导致系统性血管炎,造成组织和脏器损伤。

病理改变主要为全身性小血管炎。皮肤小血管周围中性粒细胞、嗜酸性粒细胞浸润,间质水肿,血管壁纤维素样坏死;肠道黏膜可因微血管血栓出血坏死;肾小球毛细血管内皮增生,局部纤维化和血栓形成,免疫荧光检查可见IgA为主的免疫复合物沉积。

【临床表现】

多数病人发病前1~3周有全身不适、低热、乏力及上呼吸道感染等前驱症状,随之出现典型临床

表现。

1. 单纯型过敏性紫癜(紫癜型) 最常见,主要表现为皮肤紫癜,局限于四肢,以下肢及臀部多见,躯干极少累及。紫癜常成批反复出现、对称分布,可同时伴发皮肤水肿、荨麻疹。紫癜大小不等,初呈深红色,按之不褪色,可融合成片,数日内渐变成紫色、黄褐色、浅黄色,经7~14天逐渐消退。

2. 腹型过敏性紫癜(Henoch purpura) 除皮肤紫癜外,因消化道黏膜及腹膜脏层毛细血管受累,病人出现腹痛、呕吐、腹泻及便血等症状。其中腹痛最为常见,常为阵发性绞痛,多位于脐周、下腹或全腹,可并发肠套叠、肠梗阻、肠穿孔及出血性小肠炎。腹部症状与紫癜多同时发生,偶可发生于紫癜之前。

3. 关节型过敏性紫癜(Schönlein purpura) 除皮肤紫癜外,因关节部位血管受累而出现关节肿胀、疼痛、压痛及功能障碍等表现。多发生于膝、踝、肘、腕等大关节,呈游走性、反复性发作,经数日而愈,不遗留关节畸形,多发生在紫癜之后。

4. 肾型过敏性紫癜 在皮肤紫癜的基础上,因肾小球毛细血管袢炎症反应而出现血尿、蛋白尿及管型尿,偶见水肿、高血压及肾衰竭等表现。肾损害多发生于紫癜出现后2~4周,亦可延迟出现。多数病人能完全恢复,少数病例因反复发作而演变为慢性肾炎和肾功能不全。

5. 混合型过敏性紫癜 皮肤紫癜合并上述两种以上临床表现。

6. 其他 少数病人还可因病变累及眼部、脑及脑膜血管而出现视神经萎缩、虹膜炎、视网膜出血及水肿,以及中枢神经系统相关症状、体征。

【实验室检查】

(一) 血、尿、大便常规检查

1. 血常规检查 白细胞正常或增多,中性粒细胞和嗜酸性粒细胞可增高;血小板计数正常。

2. 尿、大便常规检查 肾型和混合型可有血尿、蛋白尿、管型尿;合并腹型者大便潜血可阳性。

(二) 血小板功能及凝血相关检查

除出血时间(BT)可能延长外,其他均正常。

(三) 血清学检查

肾型及合并肾型表现的混合型病人,可有程度不等的肾功能受损,如血尿素氮升高、内生肌酐清除率下降等。血清IgA、IgE多增高。

【诊断与鉴别诊断】

1. 诊断要点 ①发病前1~3周常有低热、咽痛、全身乏力或上呼吸道感染史;②典型四肢皮肤紫癜,可伴腹痛、关节肿痛及血尿;③血小板计数、功能及凝血相关检查正常;④排除其他原因所致的血管炎及紫癜。

2. 鉴别诊断 本病需与下列疾病鉴别:①遗传性毛细血管扩张症;②单纯性紫癜;③原发性免疫性血小板减少症;④风湿性关节炎;⑤肾小球肾炎;⑥系统性红斑狼疮;⑦外科急腹症等。

【防治】

(一) 消除致病因素

防治感染,清除局部病灶(如扁桃体炎等),驱除肠道寄生虫,避免可能致敏的食物及药物等。

(二) 一般治疗

1. 一般处理 急性期卧床休息,消化道出血时禁食。

2. 抗组胺药 如盐酸异丙嗪、氯苯那敏(扑尔敏)、阿司咪唑(息斯敏)、氯雷他定(开瑞坦)、西咪替丁及静脉注射钙剂等。

3. 改善血管通透性的药物 如维生素C、曲克芦丁、卡巴克络等。

(三) 糖皮质激素

主要用于关节肿痛、严重腹痛合并消化道出血及有急性肾炎或肾病综合征等严重肾脏病变者。常用泼尼松1~2mg/(kg·d),顿服或分次口服。重症者可用甲泼尼龙5~10mg/(kg·d),或地塞米



松 10 ~ 15mg/d, 静脉滴注, 症状减轻后改口服, 疗程一般不超过 30 天, 肾型者可酌情延长。

(四) 对症治疗

腹痛较重者可予阿托品或山莨菪碱(654-2)口服或皮下注射; 关节痛可酌情用止痛药; 呕吐严重者可用止吐药; 伴发呕血、血便者可用质子泵抑制剂如奥美拉唑等治疗。

(五) 其他

如上述治疗效果不佳或近期内反复发作者, 可酌情使用: ①免疫抑制剂: 如硫唑嘌呤、环孢素、环磷酰胺等; ②抗凝疗法: 适用于肾型病人, 初以肝素钠 100 ~ 200U/(kg · d) 静脉滴注或低分子量肝素皮下注射, 4 周后改为华法林 4 ~ 15mg/d, 2 周后改为维持量 2 ~ 5mg/d, 疗程 2 ~ 3 个月; ③中医中药: 以凉血、解毒、活血化瘀为主, 适用于慢性反复发作和肾型病人。

【病程及预后】

本病病程一般在 2 周左右, 多数预后良好, 少数肾型病人预后较差, 可转为慢性肾炎或肾病综合征。

第二节 原发性免疫性血小板减少症

原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenic, ITP) 既往也称为特发性血小板减少性紫癜, 是一种复杂的多种机制共同参与的获得性自身免疫性疾病。该病的发生是由于病人对自身血小板抗原免疫耐受, 产生体液免疫和细胞免疫介导的血小板过度破坏与血小板生成受抑, 导致血小板减少, 伴或不伴皮肤黏膜出血。本节主要讲述成人 ITP。

ITP 的发病率为(5 ~ 10)/10 万人口, 男女发病率相近, 育龄期女性发病率高于男性, 60 岁以上人群的发病率为 60 岁以下人群的 2 倍, 且出血风险随年龄增长而增加。

【病因和发病机制】

病因迄今未明, 发病机制如下:

1. 体液免疫和细胞免疫介导的血小板过度破坏 50% ~ 70% 的 ITP 病人血浆和血小板表面可检测到一种或多种抗血小板膜糖蛋白自身抗体。自身抗体致敏的血小板被单核-巨噬细胞系统吞噬破坏。另外, ITP 病人的细胞毒 T 细胞可直接破坏血小板。

2. 体液免疫和细胞免疫介导的巨核细胞数量和质量异常, 血小板生成不足 自身抗体还可损伤巨核细胞或抑制巨核细胞释放血小板, 造成 ITP 病人血小板生成不足; 另外, CD8⁺ 细胞毒 T 细胞可通过抑制巨核细胞凋亡, 使血小板生成障碍。血小板生成不足是 ITP 发病的另一个重要机制。

【临床表现】

1. 症状 成人 ITP 一般起病隐袭, 常表现为反复的皮肤黏膜出血如瘀点、紫癜、瘀斑及外伤后止血不易等, 鼻出血、牙龈出血、月经过多亦很常见。严重内脏出血较少见。病人病情可因感染等而骤然加重, 出现广泛、严重的皮肤黏膜及内脏出血。部分病人仅有血小板减少而没有出血症状。乏力是 ITP 的另一常见临床症状, 部分病人有明显的乏力症状。出血过多或长期月经过多可出现失血性贫血。

2. 体征 查体可发现皮肤紫癜或瘀斑, 以四肢远侧端多见, 黏膜出血以鼻出血、牙龈出血或口腔黏膜血疱多见。本病一般无肝、脾、淋巴结肿大, 不到 3% 的病人因反复发作, 脾脏可轻度肿大。

【实验室检查】

1. 血常规检查 血小板计数减少, 血小板平均体积偏大。可有程度不等的正常细胞或小细胞低色素性贫血。

2. 出血及血小板功能检查 凝血功能正常, 出血时间延长, 血块收缩不良, 束臂试验阳性。血小板功能一般正常。

3. 骨髓象检查 骨髓巨核细胞数正常或增加, 巨核细胞发育成熟障碍, 表现为体积变小, 胞质内



颗粒减少,幼稚巨核细胞增加,产板型巨核细胞显著减少(<30%);红系、粒系及单核系正常。

4. 血清学检查 血浆血小板生成素(thrombopoietin, TPO)水平正常或轻度升高。约70%的病人抗血小板自身抗体阳性,部分病人可检测到抗心磷脂抗体、抗核抗体。伴自身免疫性溶血性贫血病人(Evans综合征)Coombs试验可呈阳性,血清胆红素水平升高。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断要点

①至少2次检查血小板计数减少,血细胞形态无异常;②体检脾脏一般不增大;③骨髓检查巨核细胞数正常或增多,有成熟障碍;④排除其他继发性血小板减少症。

(二) 鉴别诊断

需排除假性血小板减少症及继发性血小板减少症,如再生障碍性贫血、脾功能亢进、MDS、白血病、系统性红斑狼疮、药物性免疫性血小板减少症等。

(三) 分型与分期

1. 新诊断的ITP 指确诊后3个月以内的ITP病人。

2. 持续性ITP 指确诊后3~12个月血小板持续减少的ITP病人。

3. 慢性ITP 指血小板减少持续超过12个月的ITP病人。

4. 重症ITP 指血小板 $<10\times 10^9/L$,且就诊时存在需要治疗的出血症状或常规治疗中发生新的出血症状,需要采用其他升高血小板药物治疗或增加现有治疗的药物剂量。

5. 难治性ITP 指满足以下3个条件的病人:①脾切除后无效或者复发;②仍需要治疗以降低出血的危险;③除外其他原因引起的血小板减少症,确诊为ITP。

【治疗】

ITP为自身免疫性疾病,目前尚无根治的方法,治疗的目的是使病人血小板计数提高到安全水平,降低病死率。

(一) 一般治疗

出血严重者应注意休息,血小板 $<20\times 10^9/L$ 者,应严格卧床,避免外伤。止血药的应用及局部止血见本篇第十四章。

(二) 观察

如病人无明显的出血倾向,血小板计数高于 $30\times 10^9/L$,无手术、创伤,且不从事增加病人出血危险的工作或活动,发生出血的风险较小,一般无需治疗,可观察和随访。

(三) 新诊断病人的一线治疗

1. 糖皮质激素 一般为首选治疗,近期有效率约80%。

(1) 泼尼松: $1.0\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,分次或顿服,血小板升至正常或接近正常后,1个月内尽快减至最小维持量($\leq 15\text{mg}/\text{d}$),在减量过程中血小板计数不能维持者应考虑二线治疗。治疗4周仍无反应者,应迅速减量至停用。

(2) 大剂量地塞米松(HD-DXM): $40\text{mg}/\text{d}\times 4$ 天,口服用药,不需要进行减量和维持,无效者可在半个月后重复一次。治疗过程中要注意监测血压、血糖变化,预防感染,保护胃黏膜。

2. 静脉输注丙种球蛋白(IVIg) 常规剂量 $0.4\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 5$ 天或 $1.0\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 2$ 天。主要用于:①ITP的紧急治疗;②不能耐受糖皮质激素治疗的病人;③脾切除术前准备;④妊娠或分娩前。其作用机制与封闭单核-巨噬细胞系统的Fc受体、抗体中和及免疫调节有关。IgA缺乏、糖尿病和肾功能不全者慎用。

(四) ITP的二线治疗

对于一线治疗无效或需要较大剂量糖皮质激素($>15\text{mg}/\text{d}$)才能维持的病人,可选择二线治疗。

1. 药物治疗

(1) 促血小板生成药物:主要用于糖皮质激素治疗无效或难治性ITP病人。常用药物包括:重组



人血小板生成素(rhTPO)、非肽类TPO类似物——艾曲泊帕(eltrombopag)及TPO拟肽——罗米司亭(romiplostim)。起效较快,耐受性良好,副作用轻微,但停药后疗效一般不能维持,需要个体化维持治疗。另外要注意骨髓纤维化及血栓形成的风险。

(2) 抗CD20单克隆抗体(rituximab,利妥昔单抗):为一种人鼠嵌合型抗体,可清除体内B淋巴细胞,减少抗血小板抗体的产生。常用剂量为 $375\text{mg}/\text{m}^2$,每周1次,共4次,平均起效时间4~6周。

(3) 其他二线药物:因缺乏足够的循证医学证据,需个体化选择用药,包括:

1) 免疫抑制药物:①长春碱类:长春新碱 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ (最大剂量2mg)或长春地辛4mg,每周1次,共4次,缓慢静脉滴注;②环孢素:主要用于难治性ITP,常用剂量 $5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,分次口服,维持量50~100mg/d,用药期间应监测肝、肾功能;③其他:如硫唑嘌呤、环磷酰胺、吗替麦考酚酯等。

2) 达那唑:0.4~0.8g/d,分次口服,起效慢,需持续使用3~6个月,与肾上腺糖皮质激素联合可减少后者用量。

2. 脾切除 在脾切除前,必须对ITP的诊断进行重新评价。只有确诊为ITP,但常规糖皮质激素治疗4~6周无效,病程迁延6个月以上或糖皮质激素虽有效,但维持量 $>30\text{mg}/\text{d}$ 或有糖皮质激素使用禁忌证者,可行脾切除治疗。近期有效率为70%左右。无效者对糖皮质激素的需要量亦可减少。

术前2周应给病人接种多价肺炎双球菌疫苗、流感嗜血杆菌和脑膜炎双球菌二联疫苗。术后每5年重复接种肺炎双球菌疫苗,每年接种流感疫苗。

(五) 急症处理

适用于伴消化系统、泌尿生殖系统、中枢神经系统或其他部位的活动性出血或需要急诊手术的重症ITP病人($\text{PLT}<10\times 10^9/\text{L}$)。

1. 血小板输注 成人按每次10~20U给予,根据病情可重复使用(200ml循环血中单采所得血小板为1U血小板)。

2. 静脉输注丙种球蛋白(IVlg) 剂量及用法同上。

3. 大剂量甲泼尼龙 $1.0\text{g}/\text{d}$,静脉滴注,3~5天为一疗程。

4. 促血小板生成药物 如rhTPO、艾曲泊帕及罗米司亭等。

5. 重组人活化因子Ⅶ(rhFⅦa) 应用于出血较重、以上治疗无效者。

病情危急者可联合应用以上治疗措施。

第三节 血栓性血小板减少性紫癜

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是一种较少见的以微血管病性溶血,血小板减少性紫癜,神经系统异常,伴有不同程度的肾脏损害及发热典型五联征为主要临床表现的严重的弥散性微血管血栓-出血综合征。

【发病机制】

TTP的发生至少要有两个必需条件:①广泛的微血管内皮细胞损伤;②血管性血友病因子裂解酶(ADAMTS13)缺乏或活性降低。血管内皮损伤可在短期内释放大分子多聚体(UL-vWF)。ADAMTS13活性降低或缺乏,可使这种超大分子量的vWF不被降解。聚集的UL-vWF促进血小板黏附与聚集,在微血管内形成血小板血栓,血小板消耗性减少,继发出血,微血管管腔狭窄,红细胞破坏,受累组织器官损伤或功能障碍,从而导致TTP的发生。

【病因与分类】

根据病因可分为遗传性TTP和获得性TTP。

1. 遗传性TTP 是由ADAMTS13基因突变或缺失,导致酶活性降低或缺乏所致,常在感染、应激或妊娠等诱发因素作用下发病。



2. 获得性 TTP 根据诱发因素是否明确,又分为原发性(特发性)TTP 和继发性 TTP。原发性 TTP 病人存在抗 ADAMTS13 自身抗体,或存在抗 CD36 自身抗体,刺激内皮细胞释放过多 UL-vWF。继发性 TTP 可继发于感染、药物、自身免疫性疾病、肿瘤、骨髓移植和妊娠等多种疾病。

【临床表现】

任何年龄都可发病,多为 15~50 岁,女性多见。出血和神经精神症状为该病最常见的表现。以皮肤黏膜和视网膜出血为主,严重者可发生内脏及颅内出血。神经精神症状可表现为头痛、意识紊乱、淡漠、失语、惊厥、视力障碍、谵妄和偏瘫等,变化多端;微血管病性溶血表现为皮肤、巩膜黄染,尿色加深;肾脏表现有蛋白尿、血尿和不同程度的肾功能损害;发热见于半数病人。并非所有病人均具有五联征表现。

【实验室检查】

1. 血象检查 可见不同程度贫血,网织红细胞升高,破碎红细胞 $>2\%$;半数以上病人血小板计数在 $20\times 10^9/L$ 以下。

2. 血生化检查 血清间接胆红素升高,血清结合珠蛋白下降,乳酸脱氢酶升高,血尿素氮及肌酐不同程度升高。

3. 出凝血检查 出血时间延长,APTT、PT 及纤维蛋白原检测多正常。vWF 多聚体分析可见 UL-vWF。

4. 血管性血友病因子裂解酶活性分析 遗传性 TTP 病人 ADAMTS13 活性低于 5%,部分获得性 TTP 病人的 ADAMTS13 活性显著降低且抑制物阳性。

【诊断与鉴别诊断】

1. 诊断要点 临床主要根据特征性的五联征表现作为诊断依据。血小板减少伴神经精神症状时应高度怀疑本病。血涂片镜检发现破碎红细胞、vWF 多聚体分析发现 UL-vWF、ADAMTS13 活性降低均有助于诊断。

2. 鉴别诊断 需与溶血尿毒症综合征(HUS)、弥散性血管内凝血(DIC)、HELLP 综合征、Evans 综合征、系统性红斑狼疮(SLE)、PNH 及子痫等疾病鉴别。

【治疗】

本病病情凶险,病死率高。对高度疑似和确诊病例,应尽快开始积极治疗。

1. 血浆置换和输注新鲜冷冻血浆 血浆置换为首选治疗,置换液应选用新鲜血浆或新鲜冷冻血浆(FFP)。

由于 TTP 病情凶险,诊断明确或高度怀疑本病时,应即刻开始治疗。遗传性 TTP 病人可输注 FFP。

2. 其他疗法 糖皮质激素、大剂量静脉免疫球蛋白、长春新碱、环孢素、环磷酰胺、抗 CD20 单抗等对获得性 TTP 可能有效。对高度疑似和确诊病例,输注血小板应十分谨慎,仅在出现危及生命的严重出血时才考虑使用。

(侯 明)



第十六章 凝血障碍性疾病

凝血障碍性疾病是凝血因子缺乏或功能异常所致的出血性疾病。凝血障碍性疾病大致可分为先天性或遗传性和获得性两类。前者与生俱来,多为单一性凝血因子缺乏,如血友病等;后者发病于出生后,常存在明显的基础疾病,多为复合性凝血因子减少,如维生素 K 依赖凝血因子缺乏症等。

第一节 血友病

血友病(hemophilia)是一组因遗传性凝血活酶生成障碍引起的出血性疾病,包括血友病 A 和血友病 B,其中以血友病 A 较为常见。血友病以阳性家族史、幼年发病、自发或轻度外伤后出血不止、血肿形成及关节出血为特征。血友病的社会人群发病率为(5~10)/10 万。我国血友病登记信息管理系统数据显示,国内血友病 A 病人占 80%~85%,血友病 B 病人占 15%~20%。

【病因与遗传规律】

1. 病因 血友病 A 又称 FⅧ缺乏症,是临床上最常见的遗传性出血性疾病。FⅧ在循环中与 vWF 以复合物形式存在。前者被激活后参与 FX 的内源性激活;后者作为一种黏附分子参与血小板与受损血管内皮的黏附,并有稳定及保护 FⅧ的作用。

FⅧ基因位于 X 染色体长臂末端(Xq28),当其因遗传或突变而出现缺陷时,人体不能合成足量的 FⅧ,导致内源性途径凝血障碍及出血倾向的发生。

血友病 B 又称遗传性 FIX 缺乏症。FIX 为一种单链糖蛋白,被 FXIa 等激活后参与内源性 FX 的激活。FIX 基因位于 X 染色体长臂末端(Xq26-q27)。遗传或突变使之缺陷时,不能合成足够量的 FIX,造成内源性途径凝血障碍及出血倾向。

2. 遗传规律 血友病 A、B 均属 X 连锁隐性遗传性疾病。其遗传规律见图 6-16-1。

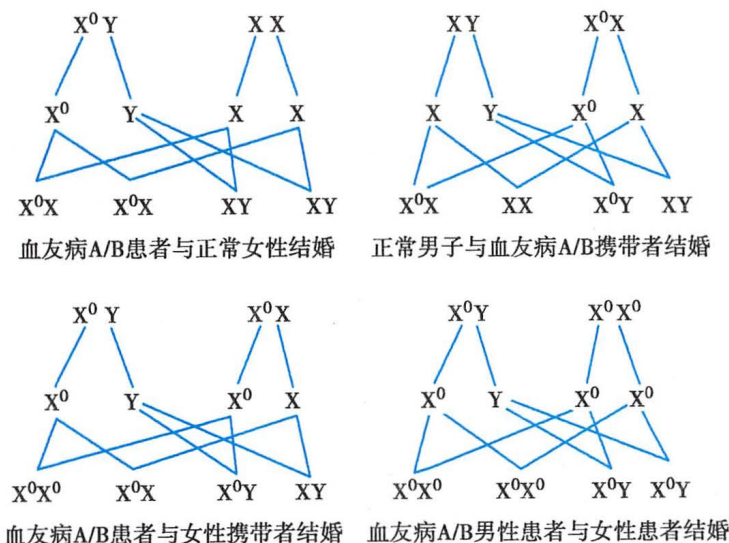


图 6-16-1 血友病 A、B 遗传规律

注:XY 正常男性;XX 正常女性; X^0Y 血友病 A/B 男性病人; X^0X 血友病 A/B 女性携带者; X^0X^0 血友病 A/B 女性病人

【临床表现】

1. 出血 出血的轻重与血友病类型及相关因子缺乏程度有关。血友病 A 出血较重,血友病 B 则较轻。按血浆 FVIII:C 的活性,可将血友病 A 分为 3 型:①重型:FVIII:C 活性低于 1%;②中型:FVIII:C 活性 1%~5%;③轻型:FVIII:C 活性 6%~30%。

血友病的出血多为自发性或轻度外伤、小手术后(如拔牙、扁桃体切除)出血不止,且具备下列特征:①与生俱来,伴随终身;②常表现为软组织或深部肌肉内血肿;③负重关节如膝、踝关节等反复出血甚为突出,最终可致关节肿胀、僵硬、畸形,可伴骨质疏松、关节骨化及相应肌肉萎缩(血友病关节)。

2. 血肿压迫症状及体征 血肿压迫周围神经可致局部疼痛、麻木及肌肉萎缩;压迫血管可致相应供血部位缺血性坏死或淤血、水肿;口腔底部、咽后壁、喉及颈部出血可致呼吸困难甚至窒息;压迫输尿管致排尿障碍;腹膜后出血可引起麻痹性肠梗阻。

【实验室检查】

1. 筛选试验 出血时间、凝血酶原时间、血小板计数及血小板聚集功能正常,APTT 延长,但 APTT 不能鉴别血友病的类型。

2. 临床确诊试验 FVIII 活性测定辅以 FVIII:Ag 测定和 FIX 活性测定辅以 FIX:Ag 测定可以确诊血友病 A 和血友病 B,同时根据结果对血友病进行临床分型;同时应行 vWF:Ag 测定(血友病病人正常),可与血管性血友病鉴别。

3. 基因诊断试验 建议对病人进行基因检测,以便确定致病基因,为同一家族中的携带者检测和产前诊断提供依据。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断参考标准

1. 血友病 A

(1) 临床表现:①男性病人,有或无家族史,有家族史者符合 X 连锁隐性遗传规律;②关节、肌肉、深部组织出血,可呈自发性,或发生于轻度损伤、小型手术后,易引起血肿及关节畸形。

(2) 实验室检查:①出血时间、血小板计数及 PT 正常;②APTT 延长;③FVIII:C 水平明显低下;④vWF:Ag 正常。

2. 血友病 B

(1) 临床表现:基本同血友病 A,但程度较轻。

(2) 实验室检查:①出血时间、血小板计数及 PT 正常;②APTT 重型延长,轻型可正常;③FIX 抗原及活性减低或缺乏。

(二) 鉴别诊断

主要应与血管性血友病鉴别,见本章第二节。

【治疗与预防】

治疗原则是以替代治疗为主的综合治疗:①加强自我保护,预防损伤出血极为重要;②尽早有效地处理病人出血,避免并发症的发生和发展;③禁用阿司匹林、非甾体类抗炎药及其他可能干扰血小板聚集的药物;④家庭治疗及综合性血友病诊治中心的定期随访;⑤出血严重病人提倡预防治疗。

(一) 一般治疗

止血处理见本篇第十四章。

(二) 替代疗法

目前血友病的治疗仍以替代疗法为主,即补充缺失的凝血因子,它是防治血友病出血最重要的措施。主要制剂有基因重组的纯化 FVIII、FVIII 浓缩制剂、新鲜冷冻血浆、冷沉淀物(FVIII 浓度较血浆高 5~10 倍)以及凝血酶原复合物等。

FVIII 及 FIX 的半衰期分别为 8~12 小时及 18~24 小时,故补充 FVIII 需连续静脉滴注或每日 2 次;FIX 每日 1 次即可。

FVIII及FIX剂量:每千克体重输注1U FVIII能使体内FVIII:C水平提高2%;每千克体重输注1U FIX能使体内FIX:C水平提高1%。最低止血要求FVIII:C或FIX水平达20%以上,出血严重或欲行中型以上手术者,应使FVIII或FIX活性水平达40%以上。

凝血因子的补充一般可采取下列公式计算:

FVIII剂量(U)= 体重(kg)×所需提高的活性水平(%)÷2。

FIX剂量(U)= 体重(kg)×所需提高的活性水平(%)。

血友病病人反复输注血液制品后会产生FVIII或FIX抑制物,其发生率约为10%。通过检测病人血浆FVIII或FIX抑制物滴度可确定,主要通过免疫抑制治疗(包括糖皮质激素、静脉注射人免疫球蛋白等)及旁路治疗来改善出血,后者包括使用凝血酶原复合物及重组人活化因子VII(rhFVIIa)。rFVIIa具有很好的安全性,常用剂量是90μg/kg,每2~3小时静脉注射,直至出血停止。

(三) 其他药物治疗

1. 去氨加压素(desmopressin, DDAVP) 是一种半合成的抗利尿激素,可促进内皮细胞释放储存的vWF和FVIII。常用剂量为0.3μg/kg,置于30~50ml生理盐水中快速滴入,每12小时1次。由于水潴留等,此药在幼儿慎用,2岁以下儿童禁用。

2. 抗纤溶药物 通过保护已形成的纤维蛋白凝块不被溶解而发挥止血作用。常用的有氨基己酸和氨甲环酸等。泌尿系统出血时禁用。避免与凝血酶原复合物同时使用。

(四) 家庭治疗

血友病病人的家庭治疗在国外已广泛应用。除有抗FVIII:C抗体、病情不稳定、小于3岁的患儿外,均可安排家庭治疗。血友病病人及其家属应接受有关疾病的病理、生理、诊断及治疗知识的教育,家庭治疗最初应在专业医师的指导下进行。除传授注射技术外,还包括血液病学、矫形外科、精神、心理学、物理治疗以及艾滋病和病毒性肝炎的预防知识等。

(五) 外科治疗

有关节出血者应在替代治疗的同时,进行固定及理疗等处理。对反复关节出血而致关节强直及畸形的病人,可在补充足量FVIII或FIX的前提下,行关节成形或人工关节置换术。

(六) 基因疗法

目前已有临床试验成功地将FVIII及FIX合成的正常基因,通过载体转导入人体,以纠正血友病的基因缺陷,生成具有生物活性的FVIII或FIX。

(七) 预防

由于本病目前尚无根治方法,因此预防更为重要。血友病的出血多数与损伤有关,预防损伤是防止出血的重要措施之一,医务人员应向病人家属、学校、工作单位及本人介绍有关血友病出血的预防知识。对活动性出血的病人,应限制其活动范围和活动强度。一般血友病病人,应避免剧烈或易致损伤的活动、运动及工作,减少出血危险;建立遗传咨询,严格婚前检查、产前诊断是减少血友病发生的重要方法。

第二节 血管性血友病

血管性血友病(von Willebrand disease, vWD),亦称为 von Willebrand 病,是临床上常见的一种常染色体遗传性出血性疾病,多为显性遗传。以自幼发生的出血倾向、出血时间延长、血小板黏附性降低、瑞斯托霉素诱导的血小板聚集缺陷,及血浆vWF抗原缺乏或结构异常为特点。其发病率为(1~10)/1000人。获得性血管性血友病可在多种疾病的基础上发生,少数病人可无基础疾病。

【病因和发病机制】

vWF主要存在于内皮细胞、巨核细胞及血小板,其主要生理功能是:①与FVIII:C以非共价键结合成vWF-FVIII:C复合物,vWF增加FVIII:C稳定性、防止其降解,并促进其生成及释放;②vWF在血小板



与血管壁的结合中起着重要的桥梁作用。血小板活化时, vWF 的一端与血小板膜糖蛋白 I b 结合, 另一端则与受损伤血管壁的纤维结合蛋白及胶原结合, 使血小板能牢固地黏附于血管内皮。根据 vWD 发病机制, vWD 可分为 3 种类型: 1 型和 3 型 vWD 为 vWF 量的缺陷, 2 型 vWD 为 vWF 质的缺陷。2 型 vWD 又可分为 2A、2B、2M 和 2N 四种亚型。

vWF 基因位于 12 号染色体短臂末端, 当其缺陷时, vWF 生成减少或功能异常, 伴随 FVIII:C 中度减低, 血小板黏附、聚集功能障碍。

获得性血管性血友病涉及多种发病机制。最常见的是产生具有抗 vWF 活性的抑制物, 主要为 IgG; 其次为肿瘤细胞吸附 vWF, 使血浆 vWF 减少; 另外, 抑制物可与 vWF 的非活性部位结合形成复合物, 加速其在单核-巨噬细胞系统的破坏。

【临床表现】

出血倾向是本病的突出表现。与血友病比较, 其出血在临床上有以下特征: ①出血以皮肤黏膜为主, 如鼻出血、牙龈出血、瘀斑等, 外伤或小手术(如拔牙)后的出血也较常见; ②男女均可发病, 女性青春期病人可有月经过多及分娩后大出血; ③出血可随年龄增长而减轻, 此可能与随着年龄增长而 vWF 活性增高有关; ④自发性关节、肌肉出血相对少见, 由此致残者亦少。

【实验室检查】

1. 出血筛选检查 包括全血细胞计数、APTT/PT、血浆纤维蛋白原测定。筛选检查结果多正常或仅有 APTT 延长且可被正常血浆纠正。

2. 诊断试验 血浆 vWF 抗原测定(vWF:Ag), 血浆 vWF 瑞斯托霉素辅因子活性(vWF:RCO)以及血浆 FVIII 凝血活性(FVIII:C)测定。有一项或一项以上诊断试验结果异常者, 需进行以下分型诊断试验。

3. vWD 分型诊断试验 包括: ①血浆 vWF 多聚体分析; ②瑞斯托霉素诱导的血小板聚集(RIPA); ③血浆 vWF 胶原结合试验(vWF:CB); ④血浆 vWF 因子 VIII 结合活性(vWF:FVIII B)。

对有明确出血史或出血性疾病家族史病人, 建议分步进行上述实验室检查, 以明确 vWD 诊断并排除其他出血相关疾病。

【诊断与分型】

(一) 诊断要点

1. 有或无家族史, 有家族史者多数符合常染色体显性或隐性遗传规律。
2. 有自发性出血或外伤、手术后出血增多史, 并符合 vWD 临床表现特征。
3. 血浆 vWF:Ag<30% 和(或)vWF:RCO<30%; FVIII:C<30% 见于 2N 型和 3 型 vWD。
4. 排除血友病、获得性 vWD、血小板型 vWD、遗传性血小板病等。

(二) 鉴别诊断

本病根据 vWF:Ag 测定可与血友病 A、B 鉴别, 根据血小板形态可与巨血小板综合征鉴别。

(三) 分型

vWD 分型诊断参见表 6-16-1。

表 6-16-1 血管性血友病的常见分型

类型	特 点
1 型	vWF 量的部分缺乏
2 型	vWF 质的异常
2A 型	缺乏高-中分子量 vWF 多聚体, 导致血小板依赖性的功能减弱
2B 型	对血小板膜 GPIIb 亲和性增加, 使高分子量 vWF 多聚体缺乏
2M 型	vWF 依赖性血小板黏附能力降低, vWF 多聚体分析正常
2N 型	vWF 对因子 VIII 亲和性明显降低
3 型	vWF 量的完全缺失

【治疗】

在出血发作时或围术期,通过提升血浆 vWF 水平发挥止血效果,并辅以其他止血药物。应根据 vWD 类型和出血发作特征选择治疗方法。反复严重关节、内脏出血者,可以采用预防治疗。

1. 去氨加压素 (DDAVP) 通过刺激血管内皮细胞释放储备的 vWF,提升血浆 vWF 水平。适用于 1 型 vWD;对 2A、2M、2N 型 vWD 部分有效;对 3 型 vWD 无效;对 2B 型 vWD 慎用。推荐剂量: $0.3\mu\text{g}/\text{kg}$,稀释于 30~50ml 生理盐水中,缓慢静脉注射(至少 30 分钟)。间隔 12~24 小时可重复使用,但多次使用后疗效下降。DDAVP 副作用有面部潮红、头痛、心率加快等,反复使用可发生水潴留和低钠血症,需限制液体摄入;对有心、脑血管疾病的老年病人慎用。

2. 替代治疗 适用于出血发作或围术期的各型 vWD 病人,以及 DDAVP 治疗无效病人。选用血源性含 vWF 浓缩制剂或重组 vWF 制剂,如条件限制可使用冷沉淀物或新鲜血浆,存在输血相关疾病传播风险。使用剂量以 vWD 类型和出血发作特征而定。剂量标定以制剂的 vWF:RCo 单位数或 FVIII:C 单位数为准。

3. 其他治疗 抗纤溶药物:6-氨基己酸首剂 4~5g,静脉滴注;后每小时 1g 至出血控制;24 小时总量不超过 24g。氨甲环酸 $10\text{mg}/\text{kg}$ 静脉滴注,每 8 小时一次。抗纤溶药物偶有血栓形成危险,血尿禁用,牙龈出血时可局部使用。此外,局部使用凝血酶或纤维蛋白凝胶对皮肤、黏膜出血治疗有辅助作用。

(胡 豫)

第十七章 弥散性血管内凝血



弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)是在许多疾病基础上,致病因素损伤微血管体系,导致凝血活化,全身微血管血栓形成,凝血因子大量消耗并继发纤溶亢进,引起以出血及微循环衰竭为特征的临床综合征。

【病因】

(一) 严重感染

是诱发 DIC 的主要病因之一。

1. 细菌感染 革兰阴性菌感染如脑膜炎球菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌感染等,革兰阳性菌如金黄色葡萄球菌感染等。

2. 病毒感染 流行性出血热、重症肝炎等。

3. 立克次体感染 斑疹伤寒等。

4. 其他感染 脑型疟疾、钩端螺旋体病、组织胞浆菌病等。

(二) 恶性肿瘤

是诱发 DIC 的另一主要病因之一,近年来有上升趋势。常见者如急性早幼粒细胞白血病、淋巴瘤、前列腺癌、胰腺癌及其他实体瘤。

(三) 病理产科

见于羊水栓塞、感染性流产、死胎滞留、重度妊娠高血压综合征、子宫破裂、胎盘早剥、前置胎盘等。

(四) 手术及创伤

富含组织因子的器官如脑、前列腺、胰腺、子宫及胎盘等,可因手术及创伤等释放组织因子(TF),诱发 DIC。大面积烧伤、严重挤压伤、骨折也易致 DIC。

(五) 严重中毒或免疫反应

毒蛇咬伤、输血反应、移植排斥等也易致 DIC。

(六) 其他

如恶性高血压、巨大血管瘤、急性胰腺炎、重症肝炎、溶血性贫血、急进性肾炎、糖尿病酮症酸中毒、系统性红斑狼疮、中暑等。

【发病机制】

1. 组织损伤 感染、肿瘤溶解、严重或广泛创伤、大型手术等因素导致 TF 或组织因子类物质释放入血,激活外源性凝血系统。蛇毒等外源性物质亦可激活此途径,或直接激活 FX 及凝血酶原。

2. 血管内皮损伤 感染、炎症及变态反应、缺氧等引起血管内皮损伤,导致 TF 释放进而启动凝血系统。

3. 血小板活化 各种炎症反应、药物、缺氧等可诱发血小板聚集及释放反应,通过多种途径激活凝血。

4. 纤溶系统激活 上述致病因素亦可同时通过直接或间接方式激活纤溶系统,致凝血-纤溶平衡进一步失调。

由炎症等导致的单核细胞、血管内皮 TF 过度表达及释放,某些病态细胞(如恶性肿瘤细胞)及受

损伤组织 TF 的异常表达及释放,是 DIC 最重要的始动机制。凝血酶与纤溶酶的形成是 DIC 发生过程中导致血管内微血栓、凝血因子减少及纤溶亢进的两个关键机制(图 6-17-1)。

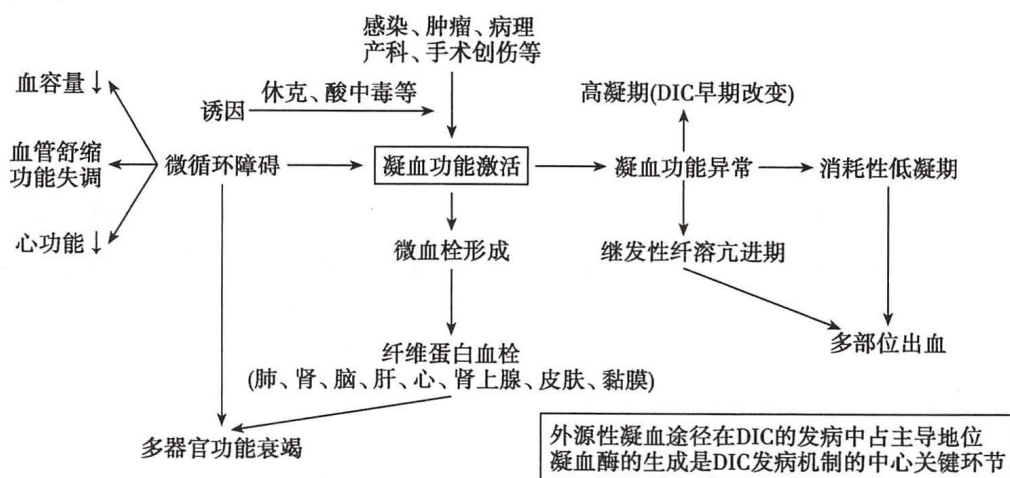


图 6-17-1 DIC 的发病机制和病理生理

【病理及病理生理】

1. 微血栓形成 微血栓形成是 DIC 的基本和特异性病理变化。其发生部位广泛,多见于肺、肾、脑、肝、心、肾上腺、胃肠道及皮肤、黏膜等部位。主要为纤维蛋白血栓及纤维蛋白-血小板血栓。

2. 凝血功能异常 ①高凝状态:为 DIC 的早期改变。②消耗性低凝状态:出血倾向,PT 显著延长,血小板及多种凝血因子水平低下。此期持续时间较长,常构成 DIC 的主要临床特点及实验检测异常。③继发性纤溶亢进状态:多出现在 DIC 后期,但亦可在凝血激活的同时,甚至成为某些 DIC 的主要病理过程。

3. 微循环障碍 毛细血管微血栓形成、血容量减少、血管舒缩功能失调、心功能受损等因素造成微循环障碍。

【临床表现】

DIC 的临床表现可因原发病、DIC 类型、分期不同而有较大差异。

1. 出血倾向 特点为自发性、多发性出血,部位可遍及全身,多见于皮肤、黏膜、伤口及穿刺部位;其次为某些内脏出血,严重者可发生颅内出血。

2. 休克或微循环衰竭 为一过性或持续性血压下降,早期即出现肾、肺、大脑等器官功能不全,表现为肢体湿冷、少尿、呼吸困难、发绀及神志改变等。休克程度与出血量常不成比例。顽固性休克是 DIC 病情严重、预后不良的征兆。

3. 微血管栓塞 可发生在浅层的皮肤、消化道黏膜的微血管,但临床上较少出现局部坏死和溃疡。而由于深部器官微血管栓塞导致的器官衰竭在临床上却更为常见,可表现为顽固性的休克、呼吸衰竭、意识障碍、颅内高压和肾衰竭等。

4. 微血管病性溶血 表现为进行性贫血,贫血程度与出血量不成比例,偶见皮肤、巩膜黄染。

5. 原发病临床表现

【诊断】

(一) 国内诊断标准(2012 版)

1. 临床表现

(1) 存在易引起 DIC 的基础疾病。

(2) 有下列一项以上临床表现:①多发性出血倾向;②不易用原发病解释的微循环衰竭或休克;③多发性微血管栓塞的症状、体征,如皮肤、皮下、黏膜栓塞性坏死及早期出现的肺、肾、脑等脏器衰竭。



2. 实验检查指标 同时有下列3项以上异常:①血小板 $<100 \times 10^9/L$ 或进行性下降,肝病、白血病人血小板 $<50 \times 10^9/L$ 。②血浆纤维蛋白原含量 $<1.5g/L$ 或进行性下降,或 $>4g/L$,白血病及其他恶性肿瘤 $<1.8g/L$,肝病 $<1.0g/L$ 。③3P 试验阳性或血浆 FDP $>20mg/L$,肝病、白血病 FDP $>60mg/L$,或 D-二聚体水平升高或阳性。④PT 缩短或延长 3 秒以上,肝病、白血病延长 5 秒以上,或 APTT 缩短或延长 10 秒以上。

(二) 中国 DIC 诊断积分系统 (CDSS)

为进一步推进中国 DIC 诊断的科学化、规范化,统一诊断标准,中华医学会血液学分会血栓与止血学组于 2014 年起通过多中心、大样本的回顾性与前瞻性研究,建立了中国 DIC 诊断积分系统 (Chinese DIC scoring system, CDSS) (表 6-17-1)。该系统突出了基础疾病和临床表现的重要性,强化动态监测原则,简单易行,易于推广,使得有关 DIC 诊断标准更加符合我国国情。

表 6-17-1 中国 DIC 诊断积分系统 (CDSS)

积分项	分数
存在导致 DIC 的原发病	2
临床表现	
不能用原发病解释的严重或多发性出血倾向	1
不能用原发病解释的微循环障碍或休克	1
广泛性皮肤、黏膜栓塞,灶性缺血性坏死、脱落及溃疡形成,或不明原因的肺、肾、脑等脏器功能衰竭	1
实验室指标	
血小板计数	
非恶性血液病	
$\geq 100 \times 10^9/L$	0
$(80 \sim 100) \times 10^9/L$	1
$< 80 \times 10^9/L$	2
24 小时内下降 $\geq 50\%$	1
恶性血液病	
$< 50 \times 10^9/L$	1
24 小时内下降 $\geq 50\%$	1
D-二聚体	
$< 5mg/L$	0
$5 \sim 9mg/L$	2
$\geq 9mg/L$	3
PT 及 APTT 延长	
PT 延长 $<3s$ 且 APTT 延长 $<10s$	0
PT 延长 $\geq 3s$ 且 APTT 延长 $\geq 10s$	1
PT 延长 $\geq 6s$	2
纤维蛋白原	
$\geq 1.0g/L$	0
$< 1.0g/L$	1

注:非恶性血液病:每日计分 1 次, ≥ 7 分时可诊断 DIC;

恶性血液病:临床表现第一项不参与评分,每日计分 1 次, ≥ 6 分时可诊断 DIC

PT:凝血酶原时间;APTT:部分激活的凝血活酶时间

【鉴别诊断】

1. 重症肝炎 鉴别要点见表 6-17-2。



表 6-17-2 DIC 与重症肝炎的鉴别要点

	DIC	重症肝炎
微循环衰竭	早、多见	晚、少见
黄疸	轻、少见	重、极常见
肾功能损伤	早、多见	晚、少见
红细胞破坏	多见(50% ~ 90%)	罕见
FⅧ:C	降低	正常
D-二聚体	增加	正常或轻度增加

2. 血栓性血小板减少性紫癜(TTP) 鉴别要点见表 6-17-3。

表 6-17-3 DIC 与血栓性血小板减少性紫癜的鉴别要点

	DIC	TTP
起病及病程	多数急骤、病程短	可急可缓、病程长
微循环衰竭	多见	少见
黄疸	轻、少见	较重、极常见
FⅧ:C	降低	正常
vWF 裂解酶	多为正常	多为显著降低
血栓性质	纤维蛋白血栓为主	血小板血栓为主

3. 原发性纤维蛋白溶解亢进症 鉴别要点见表 6-17-4。

表 6-17-4 DIC 与原发性纤溶亢进症的鉴别要点

	DIC	原发性纤溶亢进症
病因或基础疾病	种类繁多	多为手术、产科意外
微循环衰竭	多见	少见
微血管栓塞	多见	罕见
微血管病性溶血	多见	罕见
血小板计数	降低	正常
血小板活化产物	增高	正常
D-二聚体	增高或阳性	正常或阴性
红细胞形态	破碎或畸形	正常

【治疗】

(一) 治疗基础疾病及消除诱因

如控制感染,治疗肿瘤,病理产科及外伤;纠正缺氧、缺血及酸中毒等,是终止 DIC 病理过程的最为关键和根本的治疗措施。

(二) 抗凝治疗

抗凝治疗是终止 DIC 病理过程、减轻器官损伤、重建凝血-抗凝平衡的重要措施。一般认为,DIC 的抗凝治疗应在处理基础疾病的前提下,与凝血因子补充同步进行。临床上常用的抗凝药物为肝素,主要包括普通肝素和低分子量肝素。

1. 使用方法

(1) 普通肝素:急性 DIC 10 000 ~ 30 000U/d,一般 12 500U/d 左右,每 6 小时用量不超过 5000U,静脉滴注,根据病情可连续使用 3 ~ 5 天。

(2) 低分子量肝素:与肝素钠相比,其抑制 FXa 作用较强,较少依赖 AT,较少引起血小板减少,出血并发症较少,半衰期较长。生物利用度较高。常用剂量为 75 ~ 150IUa Xa(抗活化因子 X 国际单



位)/(kg·d),一次或分两次皮下注射,连用3~5天。

2. 适应证与禁忌证

(1) 适应证:①DIC早期(高凝期);②血小板及凝血因子呈进行性下降,微血管栓塞表现(如器官功能衰竭)明显的病人;③消耗性低凝期但病因短期内不能去除者,在补充凝血因子情况下使用。

(2) 禁忌证:①手术后或损伤创面未经良好止血者;②近期有大咯血或有大量出血的活动性消化性溃疡;③蛇毒所致DIC;④DIC晚期,病人有多种凝血因子缺乏及明显纤溶亢进。

3. 监测 普通肝素常用APTT作为其血液学监测指标,肝素治疗使其延长为正常值的1.5~2.0倍时即为合适剂量。普通肝素过量可用鱼精蛋白中和,鱼精蛋白1mg可中和肝素100U。低分子量肝素常规剂量下无需严格血液学监测。

(三) 替代治疗

适用于有明显血小板或凝血因子减少证据,已进行病因及抗凝治疗,DIC未能得到良好控制,有明显出血表现者。

1. 新鲜冷冻血浆等血液制品 每次10~15ml/kg。

2. 血小板悬液 未出血的病人血小板计数低于 $20\times 10^9/L$,或者存在活动性出血且血小板计数低于 $50\times 10^9/L$ 的DIC病人,需紧急输入血小板悬液。

3. 纤维蛋白原 首次剂量2.0~4.0g,静脉滴注。24小时内给予8.0~12.0g,可使血浆纤维蛋白原升至1.0g/L。由于纤维蛋白原半衰期较长,一般每3天用药一次。

4. FⅧ及凝血酶原复合物 偶在严重肝病合并DIC时考虑应用。

(四) 纤溶抑制药物

临床上一般不使用,仅适用于DIC的基础病因及诱发因素已经去除或控制,并有明显纤溶亢进的临床及实验证据,继发性纤溶亢进已成为迟发性出血主要或唯一原因的病人。常用药物见本篇第十四章。

(五) 溶栓疗法

由于DIC主要形成微血管血栓,并多伴有纤溶亢进,因此原则上不使用溶栓剂。

(六) 其他治疗

糖皮质激素不作常规应用,但下列情况可予以考虑:①基础疾病需糖皮质激素治疗者;②感染-中毒休克并且DIC已经有效抗感染治疗者;③并发肾上腺皮质功能不全者。

(胡 豫)



第十八章 血栓性疾病

血栓形成(thrombosis)是指在一定条件下,血液有形成分在血管内(多数为小血管)形成栓子,造成血管部分或完全堵塞、相应部位血供或血液回流障碍的病理过程。根据血栓组成成分可分为血小板血栓、红细胞血栓、纤维蛋白血栓、混合血栓等。按发生血栓形成的血管类型可分为动脉血栓、静脉血栓及微血管血栓。

血栓栓塞(thromboembolism)是血栓由形成部位脱落,在随血流移动的过程中部分或全部堵塞某些血管,引起相应组织和(或)器官缺血、缺氧、坏死(动脉血栓)及淤血、水肿(静脉血栓)的病理过程。

以上两种病理过程所引起的疾病,临床上称为血栓性疾病。

【病因和发病机制】

本类疾病的病因可分为遗传性因素和获得性因素,后者又包括多种生理性状态、疾病以及药物因素(如肝素、避孕药、抗纤溶药物、门冬酰胺酶等)。血栓形成的发病机制十分复杂,迄今尚未完全阐明,但有关血栓形成的基本条件及机制,Virchow提出的血栓形成“三要素”即血管壁异常、血液成分改变、血流异常的理论至今仍适用。下列是近年来围绕“三要素”对血栓形成发病机制研究的一些认识。

(一) 血管壁损伤

血管内皮细胞能生成和释放一些生物活性物质,分别具有抗血栓形成和促血栓形成作用。当血管内皮细胞因机械(如动脉粥样硬化)、化学(如药物)、生物(如内毒素)、免疫及血管自身病变等因素受损伤时,其抗栓和促栓机制失衡,如血小板活化因子释放增多促进血小板的黏附、聚集和活化;内皮素-1增多,前列环素 I_2 减少导致血管壁痉挛;TF表达增高使促凝活性增强;抗凝活性下降;纤溶机制异常。上述因素均促进血栓的形成。

(二) 血液成分的改变

1. 血小板数量增加,活性增强 凡是血管内皮损伤、血流切变应力改变、某些药物和各种疾病(如肺源性心脏病)都可导致血小板功能亢进,活性增强,从而形成血栓;临床上,血小板数量增多,特别是超过 $800 \times 10^9/L$ 时可有血栓形成倾向,如骨髓增殖性肿瘤。

2. 凝血因子异常 包括疾病引起的纤维蛋白原增加,不良生活习惯等原因引起的因子Ⅶ活性增高,手术、创伤使凝血因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ升高等均促使血栓形成。

3. 抗凝系统减弱 包括遗传性或获得性的抗凝蛋白含量及活性异常:①抗凝血酶(AT)减少或缺乏;②蛋白C(PC)及蛋白S(PS)缺乏症;③由FV等结构异常引起的活化蛋白C抵抗(APC-R)现象。

4. 纤溶活力降低 临床常见有:①纤溶酶原结构或功能异常,如异常纤溶酶原血症等;②纤溶酶原激活剂(PA)释放障碍;③纤溶酶活化剂抑制物过多。这些因素导致人体对纤维蛋白的清除能力下降,有利于血栓形成及增大。

(三) 血液流变学异常

各种原因引起的血液黏滞度增高、红细胞变形能力下降等,均可导致全身或局部血流淤滞、缓慢,为血栓形成创造条件。如高纤维蛋白原血症、高脂血症、脱水、红细胞增多症等。

【临床表现】

(一) 易栓症(thrombophilia)

是指存在易发生血栓的遗传性或获得性缺陷。遗传性易栓症的特点是有血栓家族史,无明显诱因的多发性、反复的血栓形成,年轻时(<45 岁)发病,对常规抗血栓治疗效果不佳,较常见的是遗传性

蛋白 C 缺陷症。获得性易栓症可见于恶性肿瘤、肾病综合征及抗磷脂综合征。

（二）不同类型血栓形成的临床特点

1. 静脉血栓 最为多见。常见于深静脉如腓静脉、股静脉等。主要表现为：①血栓形成的局部肿胀、疼痛；②血栓远端血液回流障碍：如远端水肿、胀痛、皮肤颜色改变等；③血栓脱落后栓塞血管引起相关脏器功能障碍，如肺栓塞等。

2. 动脉血栓 多见于冠状动脉、脑动脉、肠系膜动脉及肢体动脉等。临床表现有：①发病多较突然，可有局部剧烈疼痛，如心绞痛、腹痛、肢体剧烈疼痛等；②相关供血部位组织缺血、缺氧所致的器官、组织结构及功能异常，如心肌梗死、心力衰竭、心源性休克、心律失常、意识障碍及偏瘫等；③血栓脱落引起脑栓塞、肾栓塞、脾栓塞等相关症状及体征；④供血组织缺血性坏死引发的临床表现，如发热等。

3. 微血管血栓 多见于 DIC、TTP 等。临床表现往往缺乏特异性，主要为皮肤黏膜栓塞性坏死、微循环衰竭及器官功能障碍。

【诊断】

本病的诊断要点如下：

1. 存在血栓形成的高危因素 如动脉粥样硬化、糖尿病、肾病、恶性肿瘤、妊娠、肥胖、易栓症、近期手术及创伤、长期使用避孕药等。

2. 各种血栓形成及栓塞的症状、体征

3. 影像学检查 临床上以彩色多普勒血流成像最为常用，是安全、无创、可重复的血栓筛查手段；血管造影术以往一直是诊断血栓形成的“金标准”；近年来，CT 血管成像（CTA）及 MR 血管成像（MRA）也能直接显示全身大部分血管的栓子，一定程度上可取代血管造影术，尤其对于病情严重、老年病人和有动、静脉插管禁忌证者更为合适；此外，放射性核素显像也是检测血栓的方法之一。

4. 血液学检查 可根据上述血栓形成机制的三大要素，结合病人病情择项进行检查。对于反复及多发血栓形成的病人，还应进行家系调查，考虑做易栓症筛查和分子诊断。

【治疗】

（一）去除血栓形成诱因，治疗基础疾病

如防治动脉粥样硬化，控制糖尿病、感染，治疗肿瘤等。

（二）抗血栓治疗

临床上，根据血栓形成发生的部位和时程，采取不同的治疗措施：

1. 溶栓治疗和介入溶栓 主要用于新近的血栓形成或血栓栓塞。应选择性应用于有肢体坏疽风险的深静脉血栓形成（DVT）病人、血流动力学不稳定的肺栓塞等。动脉血栓最好在发病 3 小时之内进行，最晚不超过 6 小时；静脉血栓应在发病的急性或亚急性期实施，最晚不超过 2 周。通过静脉注射溶栓药物或应用导管将溶栓药物注入局部，以溶解血栓，恢复正常血供。常用溶栓药物有尿激酶（UK）、链激酶（SK）、组织型纤溶酶原激活剂（t-PA）等。

溶栓治疗的监测指标有：①血纤维蛋白原（Fbg），维持在 1.2 ~ 1.5 g/L 水平；②血 FDP 检测，其在 400 ~ 600 mg/L 为宜；③APTT 和 TT 为正常对照的 1.5 ~ 2.5 倍。

2. 静脉血栓治疗原则 抗凝以普通肝素（unfractionated heparin, UH）和低分子量肝素治疗为首选，对肝素过敏或肝素诱导血小板减少症（heparin-induced thrombocytopenia, HIT）病人，则选用其他抗凝药物如阿加曲班等，总疗程一般不宜超过 10 日；长期抗凝以华法林治疗为主，也可考虑戊聚糖类，以及凝血酶或 FXa 的直接抑制剂等新型抗凝药物（如达比加群、利伐沙班、依度沙班、阿哌沙班）。抗凝治疗使用剂量应谨慎、个体化，一般以 APTT 值监测肝素治疗值，以 INR 监测华法林的治疗剂量。静脉血栓形成抗凝治疗的疗程可参考经典的 ACCP 方案。

3. 动脉血栓治疗原则 需持续抗血小板治疗。临床上，阿司匹林、氯吡格雷和血小板膜糖蛋白 II b/III a（GP II b/III a）拮抗剂是当前抗血小板药物的主体。



4. 对陈旧性血栓经内科治疗效果不佳而侧支循环形成不良者,可考虑手术治疗,即手术取出血栓或切除栓塞血管段并重新吻合或行血管搭桥术。

5. 易栓症治疗原则 急性期治疗与一般血栓形成相似;根据不同病因,急性期后应长期(6~12个月)或终身抗凝预防复发,同时注意长期用药的不良反应如出血;易栓症病人在暴露于其他血栓形成危险因素时应考虑预防性抗凝治疗。

(三) 对症和一般治疗

包括止痛、纠正器官衰竭、扩张血管、改善循环等。可应用降黏药物、钙通道阻滞剂、血管扩张剂及中草药制剂等辅助药物。

(胡 豫)

第十九章 输血和输血反应



输血是一种治疗方法,广泛用于临床各科,对改善病情、提高疗效、减少死亡意义重大。

【输血种类】

(一) 按血源分类

分自体、异体输血两种。

1. 自体输血 当病人需要时,输入自己预先贮存或失血回收的血液,称为自体输血。

自体输血有3种形式:①稀释式自体输血:为减少手术中的血细胞丢失,在手术前采出病人一定量的血液,同时补充晶体液和胶体液,使血液处于稀释状态,采出的血液于手术后期回输给病人;②保存式自体输血:把自己的血液预先贮存起来,待将来自己需要时回输;③回收式自体输血:采用自体血回收装置,回收自己在外伤、手术中或手术后的失血,并将之安全回输。

自体输血适应证:①拟择期手术而预期术中需输血者(术前无贫血);②避免分娩时异体输血的孕妇;③有严重异体输血反应病史者;④稀有血型或曾配血发生困难者;⑤边远地区供血困难而可能需要输血者;⑥预存自体血以备急需时用的健康人。

自体输血禁忌证:①可能患败血症或正在使用抗生素者;②肝、肾功能异常者;③有严重心、肺疾病者;④贫血、出血和血压偏低者;⑤曾在献血中或献血后12小时内发生虚脱或意识丧失者;⑥采血可能诱发自身疾病发作或加重者。

自体输血有下列优点:①可避免血液传播疾病;②避免同种异体输血引起的同种免疫反应及可能的差错;③可节约血源,缓解血液供需矛盾。

2. 异体输血 当病人需要时,输入与病人血型相同的他人(多数为献血员)提供的血液或血液成分,称为异体输血,即通常泛指的“输血”。本章以后讨论的内容主要基于此类输血。

异体输血适用于多种临床需血状态。

(二) 按血液成分分类

可分为输全血及成分血两大类。

1. 输全血 安全输入定量源于异体或自体的全部血液成分,即输全血。全血制品包括新鲜血和库存血。此种输血主要为病人补充红细胞和血浆,特别是库存全血几乎不含或微含血小板、粒细胞(库存时间愈长,含量愈微),某些凝血因子也会因库存而降解。因要顾及起效速度和节约血源,输全血不是被提倡的输血形式。

2. 成分输血 分离或单采合适供体的某种(或某些)血液成分并将其安全地输给病人,称为成分血输注。成分血制品包括:红细胞(浓缩红细胞、洗涤红细胞、冷冻保存的红细胞、红细胞悬液)、血小板、浓缩粒细胞悬液、血浆、血浆冷沉淀物及各类血浆成分(白蛋白、球蛋白、纤维蛋白原、因子Ⅷ、凝血酶原复合物)等。成分输血的有效成分含量高、治疗针对性强、效率高、节约血源,是今后发展的方向。

(三) 按输血方式分类

出于治疗的需要,输血可采用非常规方式,如加压输血、加氧输血和置换输血等。

1. 加压输血 当病人发生急性大出血时,可采用加压输血,即通过物理方法(适度挤压输血袋、抬高输血袋距病人的垂直距离、注射器加压等)加压,快速输血。

2. 加氧输血 贫血病人合并急性呼吸窘迫综合征时,为改善体内缺氧状态,可采用加氧输血。必须保证体外氧合红细胞的加氧过程不污染、不损伤红细胞。氧合红细胞通过静脉输给病人,即所谓

的加氧输血。

3. 置换输血 当病人血浆内出现某些异常物质(如抗凝物、溶血素、胆红素、M蛋白、外源性有害物质等),且其量远超过病人的自体净化能力时,应予血浆置换。即用血浆单采设备单采出病人一定量的血浆(成人每次2000~3000ml),并同时补充相应量的正常人血浆(可予1/4晶体液);血浆置换往往需要每日一次,连续数日。该方法在TTP/溶血尿毒症综合征(HUS)时列为首选。

某些新生儿溶血可行换血治疗。

4. 常规输血 相对于上述非常规输血方式,不加压、不加氧、不置换式输血或血液成分,即常规输血。

【输血程序】

完成一次输血治疗,程序上至少包含申请输血、供血、核血、输血、输血后评价。

1. 申请输血 申请输血主要由医护人员完成。主管医师应严格掌握输血适应证,并向病人或家属说明输血可能发生的不良反应及经血传播疾病的可能性,病人或家属同意后在《输血治疗同意书》上签字;无家属签字的无自主意识病人的紧急输血,应报医院职能部门或主管领导同意备案并记入病历;主管医师逐项填写《临床输血申请单》,主治医师核准签字。护理人员持《临床输血申请单》和贴好标签的试管,当面核对病人姓名、年龄、病案号、病室、床号、血型 and 诊断后采集血样。再由医护人员或专门人员将受血者血样与《临床输血申请单》送交输血科(血库),双方逐项核对后完成科室输血申请。

2. 供血 地方血站(血液中心)根据当地医疗需血情况,依据国家相关法规,制定有关血源、采血、贮血、检血、供血计划并完成之。对所供血必须严格质检,保证各项指标符合国家有关规定。

3. 核血 医院输血科(血库)接受当地血站或血液中心供血后,应及时核对所供血的质、量、包装、血袋封闭、标签填写、贮存时间、运送方式等是否符合国家有关规定;并进一步核检供血是否符合《临床输血申请单》的要求,如成分(全血或何种成分血)、量、血型、处理方式(如洗涤、冻存、浓缩)等。供、受者血型鉴定是医院输血科的一项重要任务。常见的血型系统包括ABO血型、Rh血型和其他血型系统(如Lewis、Kell、Duffy、Kidd、I/i、MNSsU等),需要进行正定、反定技术鉴别。为防止供、受者罕见血型失配,还应做“交叉配血”:直接交叉相容配血实验(供者红细胞+受者血清)、间接交叉相容配血实验(受者红细胞+供者血清),观察是否发生凝集反应,并填写交叉配血实验报告单。当确信供血各项指标均符合要求且全部核血记录完整无误时,方可向科室发血。

4. 输血 科室医护人员到输血科领血时,应与输血科人员共同查对《临床输血申请单》、交叉配血实验报告单、血袋标签和血液外观等,双方确信无误并办好签字手续后方能发血、领血。血到科室后,由2名医护人员再次逐项核对供血是否符合相应的《临床输血申请单》要求,确定各项指标符合要求且记录完整;治疗班护士到受血者床头再次核实受血者姓名、年龄、性别、血型、疾病诊断、科室床号、住院号等项目后,采用标准输血器和严格无菌技术执行输血医嘱。输血过程中,医护人员均应密切观察受血者反应(包括神志、体温、呼吸、脉搏、血压等)和病情变化,若有异常,严重者应立即停止输血,迅速查明原因并作相应处理,同时妥善保管原袋余血、记录异常反应情况并报输血科和医务科。

5. 输血后评价 输血结束后,护士应认真检查受血者静脉穿刺部位有无血肿或渗血,并做相应处理,应将输血有关化验单存入病历。主管医师要对输血疗效作出评价,还要防止可能出现的迟发性溶血性输血反应等。

【输血适应证】

基于不同的治疗目的,输血可作为不同的治疗手段,也就有不同的适应证。

1. 替代治疗 这是输血在临床上最早、最主要的用途。其适应证为原发性、继发性血液成分(包括各种血细胞成分和血浆成分)减少性或缺乏性疾病,如各类贫血、血小板减少、血浆凝血因子缺乏(包括各类血友病等)、低白蛋白血症、低转铁蛋白血症、低丙种球蛋白血症等。当这些血液成分减少到一定的程度时,机体将无法代偿,进而影响脏器的功能乃至生命,故不得不“缺什么补什么”,即“替



代”性输血(血液成分)治疗。

2. 免疫治疗 自20世纪80年代以来,人们发现自身抗体介导的组织损伤性疾病(如ITP、AIHA、免疫相关性全血细胞减少等)用静脉输注人丙种球蛋白治疗有效。

近年来,白血病患者经同种allo-HSCT后,定期输注一定量的供者外周血淋巴细胞(DLI),可发挥供者淋巴细胞抗宿主残留白血病的作用。

3. 置换治疗 凡血液中某些成分(如M蛋白、胆红素、尿素氮等)过多或出现异常成分(如溶血素、毒物等),使内环境紊乱,进而危及病人生命时,均可采用“边去除、边输注”的置换输血治疗。这仅是一种“救急疗法”,意在治“标”,应结合针对病因的治疗措施方能取得较好疗效。

4. 移植治疗 广义地讲,HSCT受者在完成预处理(放/化疗)后所接受的造血干细胞(源于异体或自体骨髓、外周血等)移植,即在特定条件下的“成分输血”。

【输血不良反应】

输血不良反应是指在输血过程中或之后,受血者发生了与输血相关的新的异常表现或疾病,包括溶血性和非溶血性两大类。

(一) 溶血性不良反应

输血中或输血后,输入的红细胞或受血者本身的红细胞被过量破坏,即发生输血相关性溶血。溶血反应仅占输血反应的0.1%,然而一旦发生,病死率较高。输血相关性溶血分急、慢性两类。输血前进行不规则抗体检验,可显著降低溶血发生率(不规则抗体,一般是将抗-A、抗-B、抗-AB排除在外的其他抗体,较为多见的Rh和P系统就属于此类)。

1. 急性输血相关性溶血 指在输血中或输血后数分钟至数小时内发生的溶血。常出现高热、寒战、心悸、气短、腰背痛、血红蛋白尿甚至无尿、急性肾衰竭和DIC表现等,严重者可导致死亡。实验室检查提示血管内溶血。该类溶血的原因有:①供、受血者血型不合(ABO血型或其亚型不合、Rh血型不合);②血液保存、运输或处理不当;③受血者患溶血性疾病等。处理该类溶血应及时、周全,如:立即终止输血,应用大剂量糖皮质激素,碱化尿液、利尿,保证血容量和水、电解质平衡,纠正低血压,防治肾衰竭和DIC,必要时行透析、血浆置换或换血疗法等。

2. 慢性输血相关性溶血 又称迟发性输血相关性溶血,常表现为输血数日后出现黄疸、网织红细胞计数升高等。多见于稀有血型不合、首次输血后致敏产生同种抗体、再次输该供者红细胞后发生同种免疫性溶血。处理基本同急性输血相关性溶血。

(二) 非溶血性不良反应

1. 发热 非溶血性发热是最常见的输血反应,发生率可达40%以上。其主要表现是输血过程中发热、寒战。暂时终止输血,用解热镇痛药或糖皮质激素处理有效。造成该不良反应的原因有:①输入的血液制品中含有致热原,包括药物及其他各种有机或无机的杂质,细菌性或病毒性致热原,以及病人机体免疫反应中白细胞破裂释放的内源性致热原等;②受血者多次受血后产生同种白细胞和(或)血小板抗体。预防该不良反应的常用方法是:输血前过滤去除血液中所含致热原、白细胞及其碎片。使用白细胞过滤器有助于减少非溶血性发热反应的发生率。

2. 过敏反应 输血过程中或之后,受血者出现荨麻疹、血管神经性水肿,重者为全身皮疹、喉头水肿、支气管痉挛、过敏性休克等。过敏反应是由IgA同种免疫、异型变异原、不同个体间IgG重链抗原性存在差异等引起的,也有部分过敏反应见于先天性IgA缺乏的个体。处理该不良反应时,一要减慢甚至停止输血,二要抗过敏治疗,发生支气管痉挛时需解痉治疗、喉头水肿伴有严重呼吸困难者需做气管切开、有循环衰竭时应用抗休克处理。

3. 传播疾病 经输血传播的感染性疾病主要有各型病毒性肝炎、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、巨细胞病毒感染、梅毒感染、疟原虫感染,及污染血导致的各种可能的病原微生物感染。该类不良反应的预防主要是:控制献血员资质及血液采集、贮存、运送、质检、输注等环节的无菌化。

4. 输血相关性急性肺损伤(TRALI) 是献血者血浆中存在的组织相容性抗原抗体(抗-HLA)



或中性粒细胞特异性抗体引起中性粒细胞在输血者的肺血管内聚集、激活补体,导致肺毛细血管内皮损伤和肺间质水肿等一组临床病症,是输血所致的严重不良反应之一,死亡率很高。应立即给予对症支持治疗,积极抢救,严密观察病人生命体征,尽早给予肾上腺皮质激素治疗。

5. 血小板输注无效(PTR) 血小板输注还会发生因各种因素导致的小血小板输注无效(PTR), PTR 的发生不仅增加了输注成本,更影响了病人的血小板输注效果,直接危害病人的健康。引起 PTR 的原因有很多,其中输血次数、输注量、器官移植、妊娠等因素可刺激机体产生血小板抗体,导致 PTR,尤其是反复输血为主要原因。血小板抗体阳性病人更容易引起 PTR 的发生,因此对反复输血的病人进行血小板抗体的检测对后续配型输注具有重要的指导意义。

6. 其他 一次过量输血可引起急性心功能不全、左心衰竭、肺淤血等。多次输血或红细胞,可致受血者铁负荷过量。反复异体输血,可使受血者产生同种血细胞(如血小板、白细胞等)抗体,继之发生无效输注、发热、过敏甚至溶血反应。异体输新鲜全血(富含白细胞),可发生输血相关性移植物抗宿主病。大量输入枸橼酸钠(ACD)抗凝血或血浆,会螯合受血者的血浆游离钙,若不及时补钙,则可加重出血。大量输注库存血时尚可出现酸碱失衡、枸橼酸中毒、高血钾等,需引起注意。

【输血规范】

应严格执行《中华人民共和国献血法》和原卫生部颁布的《医疗机构临床用血管理办法》《临床输血技术规范》。

(邵宗鸿)

第二十章 造血干细胞移植



造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是指对病人进行全身照射、化疗和免疫抑制预处理后,将正常供体或自体的造血细胞(hematopoietic cell, HC)注入病人体内,使之重建正常的造血和免疫功能。HC 包括造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)和祖细胞(progenitor)。HSC 具有增殖、分化为各系成熟血细胞的功能和自我更新能力,维持终身持续造血。HC 表达 CD34 抗原。

经过 60 余年的不断发展,HSCT 已成为临床重要的有效治疗方法,全世界每年移植病例数都在增加,移植病人无病生存最长的已超过 30 年。1990 年,美国 E. D. Thomas 医生因在骨髓移植方面的卓越贡献而获得诺贝尔生理学或医学奖。

【造血干细胞移植的分类】

按 HC 取自健康供体还是病人本身,HSCT 被分为异体 HSCT 和自体 HSCT(auto-HSCT)。异体 HSCT 又分为异基因移植(allo-HSCT)和同基因移植。后者指遗传基因完全相同的同卵孪生者间的移植,供受者间不存在移植物被排斥和移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)等免疫学问题,此种移植概率不足 1%。按 HSC 取自骨髓、外周血或脐带血,又可区分为骨髓移植(bone marrow transplantation, BMT)、外周血干细胞移植(peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT)和脐血移植(cord blood transplantation, CBT)。按供受者有无血缘关系而分为血缘移植(related transplantation)和无血缘移植(unrelated donor transplantation, UDT)。按人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)配型相合的程度,分为 HLA 相合、部分相合和单倍型相合(haploidentical)移植。

【人白细胞抗原(HLA)配型】

HLA 基因复合体,又称主要组织相容性复合体,定位于人 6 号染色体短臂(6p21),在基因数量和结构上具有高度多样性。与 HSCT 密切相关的是 HLA-I 类抗原 HLA-A、B、C 和 HLA-II 类抗原 DR、DQ、DP。如 HLA 不合,GVHD 和宿主抗移植物反应(host versus graft reaction, HVGR)风险显著增加。遗传过程中,HLA 单倍型作为一个遗传单位直接传给子代,因此,同胞间 HLA 相合概率为 25%。过去 HLA 分型用血清学方法,现多采用 DNA 基因学分型。无血缘关系间的配型,必须用高分辨分子生物学方法。HLA 基因高分辨至少以 4 位数字来表达,如 A*0101 与 A*0102。前两位表示血清学方法检出的 A1 抗原(HLA 的免疫特异性),称低分辨;后两位表示等位基因,DNA 序列不一样,称高分辨。过去无血缘供者先做低分辨存档,需要时再做高分辨,现在中华骨髓库入库高分辨资料比例明显增加。

【供体选择】

Auto-HSCT 的供体是病人自己,应能承受大剂量化放疗,能动员采集到未被肿瘤细胞污染的足量造血干细胞。通常情况下,allo-HSCT 的供体首选 HLA 相合同胞(identical siblings),次选 HLA 相合无血缘供体(matched unrelated donor, MUD)、单倍型相合亲缘供体或脐带血干细胞。若有多个 HLA 相合者,则选择年轻、健康、男性、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)阴性和红细胞血型相合者。

过去我国实行独生子女政策,同胞供者日益减少,单倍型相合亲缘供体、MUD 等替代供体逐步成为移植的主要干细胞来源,具体供体的选择应充分考虑病人的病情和移植风险,权衡利弊。中国造血干细胞捐献者资料库建立于 1992 年,截至 2016 年底,库容量已突破 230 万人份,累计捐献 6000 余例。随着 HLA 配型等移植相关技术的提高,无血缘 PBSCT 的疗效已接近 HLA 相合同胞供体,但目前能找到相合供体的病人比例仍不足 50%,且一般需耗时 2~3 个月。脐带血中的 HC 和免疫细胞均相对不成熟,故 CBT 对 HLA 配型要求较低,术后 GVHD 发生概率和严重程度也较低,但因细胞总数有限,造

血重建速度较慢,不植活者相对多,对大体重儿童和成人进行 CBT 尚有问题。单倍型相合亲缘供体移植为几乎每一位需要 allo-HSCT 的病人均提供了干细胞来源,十多年来获得了重大进展,在一定程度上解决了 HLA 屏障对供体的限制,我国造血干细胞移植工作者在这一技术体系的发展中作出了令人瞩目的成绩。

【造血细胞的采集】

Allo-HSCT 的供体应是健康人,需检查除外感染性、慢性系统性疾病等不适于捐献情况并签署知情同意书。造血干细胞捐献过程是安全的,不会降低供者的抵抗力,不影响供体健康,采集管道等医疗材料不重复使用,不会传播疾病。

1. 骨髓 骨髓采集已是常规成熟的技术。多采用连续硬膜外麻醉或全身麻醉,以双侧髂后上棘区域为抽吸点。按病人体重, $(4 \sim 6) \times 10^8/\text{kg}$ 有核细胞数为一般采集的目标值。为维持供髓者血流动力学稳定、确保其安全,一般在抽髓日前 14 天预先保存供者自身血,在手术中回输。供受者红细胞血型不一致时,为防范急性溶血反应,需先去除骨髓血中的红细胞和(或)血浆。对自体 BMT,采集的骨髓血需加入冷冻保护剂,液氮保存或 -80°C 深低温冰箱保存,待移植时复温后迅速回输。

2. 外周血 在通常情况下,外周血液中的 HC 很少。采集前需用 G-CSF 动员(mobilization),使血中 $\text{CD}34^+$ HC 升高。常用剂量为 $\text{G-CSF}(5 \sim 10) \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分 1~2 次,皮下注射 4 天,第 5 天开始用血细胞分离机采集。采集 $\text{CD}34^+$ 细胞至少 $2 \times 10^6/\text{kg}$ (受者体重)以保证快速而稳定的造血重建。Auto-PBSCT 病人采集前可予化疗[环磷酰胺(CTX),依托泊苷(VP-16)等]进一步清除病灶并促使干细胞增殖,当白细胞开始恢复时,按前述健康供体的方法动员采集造血干细胞。自体外周造血干细胞的保存方法同骨髓。

3. 脐带血 脐带血干细胞由特定的脐血库负责采集和保存。采集前需确定新生儿无遗传性疾病。应留取标本进行血型、HLA 配型、有核细胞和 $\text{CD}34^+$ 细胞计数,及各类病原体检测等检查,以确保质量。

【预处理方案】

预处理的目的是:①最大限度地清除基础疾病;②抑制受体免疫功能以免排斥移植物。预处理主要采用全身照射(total-body irradiation, TBI)、细胞毒药物和免疫抑制剂。根据预处理的强度,移植又分为传统的清髓性 HSCT 和非清髓性 HSCT(nonmyeloablative HSCT, NST)。介于两者之间的为降低预处理强度(RIC)的 HSCT。在 NST 中,预处理对肿瘤细胞的直接杀伤作用减弱,主要依靠免疫抑制诱导受者对供者的免疫耐受,使供者细胞能顺利植入,形成稳定嵌合体(chimerism),继而通过移植物中输入的或由 HSC 增殖分化而来的免疫活性细胞,以及以后供体淋巴细胞输注(donor lymphocytes infusion, DLI)发挥移植物抗白血病(graft-versus-leukemia, GVL)作用,从而达到治愈肿瘤的目的。NST 主要适用于疾病进展缓慢、肿瘤负荷相对小,且对 GVL 较敏感、不适合常规移植、年龄较大(>50 岁)的病人。NST 预处理方案常含有氟达拉滨(fludarabine)。对大多数病人,尤其是年轻的恶性肿瘤病人仍以传统清髓性预处理为主。常用的预处理方案有:①TBI 分次照射,总剂量为 12Gy,并用 CTX $60\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 连续 2 天;②静脉用白消安 $0.8\text{mg}/(\text{kg} \cdot 6\text{h})$ 连用 4 天,联合 CTX $60\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 连用 2 天;③BEAM 方案(BCNU+VP-16+Ara-C+Mel),用于淋巴瘤;④HD-Mel 方案(Mel $200\text{mg}/\text{m}^2$),用于 MM。自体移植和同基因移植治疗恶性病因无 GVL 作用,预处理剂量应尽量大些,且选择药理作用协同而不良反应不重叠的药物。

【植活证据和成分输血】

从 BMT 日起,中性粒细胞多在 4 周内回升至 $>0.5 \times 10^9/\text{L}$,而血小板回升至 $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ 的时间多长于 4 周。应用 G-CSF $5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,可缩短粒细胞缺乏时间 5~8 天。PBSCT 造血重建快,中性粒细胞和血小板恢复的时间分别为移植后 8~10 天和 10~12 天。CBT 造血恢复慢,中性粒细胞恢复时间多大于一个月,血小板重建需时更长,约有 10% 的 CBT 不能植活。而 HLA 相合的 BMT 或 PBSCT,植活率高达 97%~99%。GVHD 的出现是临床植活证据;另可根据供、受者间性别,红细胞血型和 HLA



的不同,分别通过细胞学和分子遗传学(FISH 技术)方法、红细胞及白细胞抗原转化的实验方法取得植活的实验室证据。对于上述三者均相合者,则可采用短串联重复序列(STR)、单核苷酸序列多态性(SNP)结合 PCR 技术分析取证。

HSCT 在造血重建前需输成分血支持。血细胞比容 ≤ 0.30 或 Hb $\leq 70\text{g/L}$ 时需输红细胞;有出血且血小板小于正常或无出血但血小板 $\leq 20\times 10^9/\text{L}$ (也有相当多单位定为 $\leq 10\times 10^9/\text{L}$)时需输血小板。为预防输血相关性 GVHD,所有含细胞成分的血制品均须照射 25~30Gy,以灭活淋巴细胞。使用白细胞滤器可预防发热反应、血小板无效输注、GVHD 和 HVGR、输血相关急性肺损伤,并可减少 CMV 和 EBV 及 HTLV-I 的血源传播。

【并发症】

HSCT 的并发症及其防治,是关系移植成败的重要部分。并发症的发生与大剂量放化疗的毒副作用及移植后病人免疫功能抑制、紊乱有关。虽然多数并发症病因明确,但在某些并发症,多种因素均参与疾病发病过程。此外,病人可同时存在多种并发症表现。Allo-HSCT 的并发症发生概率和严重程度显著高于 auto-HSCT。

(一) 预处理毒性

不同的预处理产生不同的毒副作用。早期毒副作用通常有恶心、呕吐、黏膜炎等消化道反应,急性肝肾功能受损、心血管系统毒性作用也不少见。糖皮质激素可减轻放射性胃肠道损伤。口腔黏膜炎常出现在移植后 5~7 天,严重者需阿片类药物镇痛,继发疱疹感染者应用阿昔洛韦和静脉营养支持,一般 7~12 天“自愈”。移植后 5~6 天开始脱发。氯硝西泮或苯妥英钠能有效预防白消安所致的药物性惊厥。美司钠(mesna)、充分水化、碱化尿液、膀胱冲洗和输血支持可以防治高剂量 CTX 导致的出血性膀胱炎。

移植后长期存活的病人也可因预处理发生晚期并发症,主要包括:①白内障:主要与 TBI 有关,糖皮质激素可促进其发生;②白质脑病:主要见于合并 CNSL 而又接受反复鞘内化疗和全身高剂量放、化疗者;③内分泌紊乱:甲状腺和性腺功能降低、闭经、无精子生成、不育、儿童生长延迟;④继发肿瘤:少数病人几年后继发淋巴瘤或其他实体瘤,也可继发白血病或 MDS。

(二) 感染

移植后由于全血细胞减少、粒细胞缺乏、留置导管、黏膜屏障受损、免疫功能低下等原因,感染相当常见。常采取以下措施预防感染:①保护性隔离,住层流净化室;②无菌饮食;③胃肠道除菌;④免疫球蛋白输注支持;⑤病人、家属及医护人员注意勤洗手、戴口罩等个人卫生。移植后感染一般分为 3 期,早期为移植后 1 个月内,中期为移植后 1 个月到 100 天,晚期为移植 100 天后,各期感染的特点和致病菌有所差别。后期病人的感染风险取决于免疫功能的恢复水平。

1. 细菌感染 移植早期病人易感因素最多,发热可能是感染的唯一表现,通常没有典型的炎症症状和体征。治疗应依照高危粒细胞缺乏病人感染治疗指南,尽早进行广谱、足量的静脉抗生素治疗,并及时实施血培养或疑似感染部位的病原学检查,根据感染部位或类型、病原学检查结果和所在医疗单位细菌定植和耐药情况进行调整。移植中后期病人骨髓造血功能虽基本恢复但免疫功能仍有缺陷,尤其是存在 GVHD、低免疫球蛋白血症的病人仍有较高的感染风险。

2. 病毒感染 移植后疱疹类病毒感染最为常见。单纯疱疹病毒感染应用阿昔洛韦 5mg/kg,每 8 小时 1 次静脉滴注治疗有效。预防时减量口服。为预防晚期带状疱疹病毒激活(激活率为 40%~60%),阿昔洛韦可延长使用至术后 1 年。EBV 和 HHV-6 感染也不少见,并分别与移植后淋巴细胞增殖性疾病和脑炎密切相关。

CMV 感染是最严重的移植后病毒性感染并发症,多发生于移植后中晚期。CMV 感染的原因是病人体内病毒的激活或是输入了 CMV 阳性的血液制品。对供受体 CMV 均阴性的病人,必须只输 CMV 阴性的血液。CMV 病可表现为间质性肺炎(interstitial pneumonia, IP)、CMV 肠炎、CMV 肝炎和 CMV 视网膜炎。对其治疗除支持治疗外,还需抗 CMV 病毒治疗,可选药物有更昔洛韦、膦甲酸钠。

3. 真菌感染 氟康唑 400mg/d 口服预防用药大大降低了白念珠菌的感染。但近年来其他类型真菌感染的发生率明显增多,侵袭性真菌感染,尤其是曲霉菌、毛霉菌感染的治疗仍相当有挑战性。根据诊断结果可选择伊曲康唑、伏立康唑、卡泊芬净、米卡芬净、两性霉素 B 等药物。

4. 卡氏肺孢子虫病 移植前一周起即预防性服用复方磺胺甲噁唑(SMZco),每天 4 片,每周用 2 天至免疫抑制剂停用,可显著预防肺孢子虫病。

(三) 肝窦阻塞综合征(sinusoidal obstruction syndrome, SOS)

因血管内皮细胞损伤,移植可导致 SOS、植入综合征、毛细血管渗漏综合征、弥漫性肺泡出血和血栓性微血管病等各类临床综合征。SOS,原称肝静脉闭塞病,其临床特征为不明原因的体重增加、黄疸、右上腹痛、肝大和腹水。发病率约 10%,确诊需肝活检。主要因肝血管和窦状隙内皮的细胞毒损伤并在局部呈现高凝状态所致。高峰发病时间为移植后 2 周,一般都在 1 个月内发病。高强度预处理、移植时肝功能异常,接受了 HBV 或 HCV 阳性供体的干细胞是 SOS 的危险因素。低剂量肝素 [100U/(kg·d)]持续静滴 30 天和前列腺素 E₂、熊去氧胆酸预防 SOS 有效。SOS 的治疗以支持为主,包括限制钠盐摄入,改善微循环和利尿治疗,轻、中型 SOS 可自行缓解且无后遗症,重型病人预后恶劣,多因进行性急性肝衰竭、肝肾综合征和多器官衰竭而死亡。

(四) 移植物抗宿主病(GVHD)

GVHD 是 allo-HSCT 后特有的并发症,是移植治疗相关死亡主要原因之一,由供体 T 细胞攻击受者同种异型抗原所致。产生 GVHD 需 3 个要素:①移植物中含免疫活性细胞;②受体表达供体没有的组织抗原;③受体处于免疫抑制状态,不能将移植物排斥掉。即使供、受者间 HLA 完全相合,还存在次要组织相容性抗原不相合的情况,仍有 30% 的机会发生严重 GVHD。产生 GVHD 的危险因素包括:供、受体间 HLA 相合程度,有无血缘关系,性别差异,年龄,基础疾病及其所处状态,预处理方式,GVHD 预防方案,移植物特性,感染,组织损伤等。

GVHD 可分为急性 GVHD(acute GVHD, aGVHD)和慢性 GVHD(chronic GVHD, cGVHD)两类,经典 aGVHD 发生于移植后 100 天内,cGVHD 发生于 100 天后。但目前认为 GVHD 的判定除依据发生时间外,更应强调临床表现(表 6-20-1)。aGVHD 主要累及皮肤、消化道和肝脏这 3 个器官,表现为皮肤红斑和斑丘疹、持续性厌食和(或)腹泻、肝功能异常(胆红素、ALT、AST、ALP 和 GGT 升高)等。组织活检虽有助于确诊,但临床诊断更为重要,不能因等待辅助检查而延迟治疗。

表 6-20-1 移植物抗宿主病的分类

分 类	HSCT 或 DLI 后 症状出现时间	aGVHD 特征	cGVHD 特征
aGVHD			
典型 aGVHD	≤100 天	有	无
持续性、复发性或迟发性 aGVHD	>100 天	有	无
cGVHD			
典型 cGVHD	无时间限制	无	有
重叠综合征	无时间限制	有	有

aGVHD 的临床严重程度分 I ~ IV 度(表 6-20-2,表 6-20-3)。I 度不需全身治疗,II ~ IV 度影响生存及预后,需迅速积极干预。aGVHD 治疗效果不理想,因此,其预防就显得更为重要,主要方法有两种:免疫抑制剂和 T 细胞去除。常用的药物预防方案为环孢素(CsA)联合甲氨蝶呤(MTX)。CsA 通过对钙调磷酸酶的作用而阻断 IL-2 的转录,从而阻断 IL-2 依赖性的 T 细胞增殖和分化。CsA 先用 2~4mg/(kg·d)静脉滴注,待消化道反应过去后改为口服,维持血药浓度在 150~250ng/ml。血清肌酐>177μmol/L(2mg/dl)时需停药;移植 40 天后每周减少 CsA 剂量 5%,一般至少应用 6 个月。MTX 15mg/m²于移植后 1 天,10mg/m²于 3 天、6 天和 11 天,共静脉滴注 4 次。此外,他克莫司(tacrolimus,



FK-506)、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)、ATG 等也可作为预防用药。从移植物中直接去除 T 细胞也是有效预防 GVHD 的方法,但可增加植入失败、移植后复发和感染风险。

表 6-20-2 急性移植物抗宿主病时组织器官的受累程度

受累程度	皮肤(体表面积 计算按烧伤面积表计算)	肝 血总胆红素 $\mu\text{mol/L}$ (mg/dl)	消化道 成人每天腹泻量(ml)
+	斑丘疹<25% 体表面积	34 ~ 51 (2 ~ 3)	500 ~ 1000
++	斑丘疹占 25% ~ 50% 体表面积	51 ~ 103 (3 ~ 6)	1000 ~ 1500
+++	全身红皮病	103 ~ 257 (6 ~ 15)	>1500
++++	水疱和皮肤剥脱	>257 (>15)	严重腹痛和(或)肠梗阻

表 6-20-3 急性移植物抗宿主病的临床分级

临床分级(度)	皮肤	肝	消化道	ECOG 体能
I (轻)	+ ~ ++	0	0	0
II (中)	+ ~ +++	+	+	+
III (重)	++ ~ +++	++ ~ +++	++ ~ +++	++ ~ +++
IV (极重)	++ ~ ++++	++ ~ ++++	++ ~ ++++	++ ~ ++++

重度 aGVHD 治疗较困难。首选药物为甲泼尼龙 $1 \sim 2\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。其他二线药物有 ATG、抗 T 细胞或 IL-2 受体的单克隆抗体、抗肿瘤坏死因子抗体、MMF、FK-506、西罗莫司等。

移植后生存期超过 6 个月的病人,20% ~ 50% 合并 cGVHD。cGVHD 好发于年龄大、HLA 不全相合、无血缘移植、PBSCT 和有 aGVHD 者。cGVHD 可累及全身所有器官和组织,临床表现类似自身免疫病。治疗以免疫抑制为主,但需预防感染。

【移植后复发】

部分病人移植后复发,复发概率与疾病危险度分层、移植时本病状态和移植类型等因素有关。多数复发发生于移植后 3 年内,复发者治疗较困难,预后也较差。移植后监测病人微小残留病灶水平,对持续较高水平或有增高的高危病人及时调整免疫治疗强度、联合 DLI、输注 CAR-T 等治疗有可能降低复发率。二次移植对少数复发病例适合。

【主要适应证】

HSCT 的适应证随 HSCT 技术的日益成熟和相关疾病治疗的发展进步在不断调整中。目前,病人年龄上限逐渐放宽,NST 几乎不受年龄限制。病人具体移植时机和类型的选择需参照治疗指南和实际病情权衡。

1. 非恶性病 ①SAA:对年龄<50 岁的重或极重型再障有 HLA 相合同胞者,宜首选 HSCT。②PNH,尤其是合并 AA 特征的病人。③其他疾病:HSCT 能够治疗先天性造血系统疾病和酶缺乏所致的代谢性疾病,如 Fanconi 贫血、镰形细胞贫血、重型珠蛋白生成障碍性贫血、重型联合免疫缺陷病等;对难治性获得性自身免疫病的治疗也在探索中。

2. 恶性病 ①造血系统恶性疾病:HSCT,尤其是 allo-HSCT,是血液系统恶性肿瘤的有效治疗手段,具体详见各病有关章节。一般而言,AML、ALL、MDS 多采用异体移植;淋巴瘤、骨髓瘤多采用自体移植,但也可进行异体移植。②对放、化疗敏感实体肿瘤也可考虑做 auto-HSCT。

【生存质量及展望】

HSCT 的成功开展使很多病人长期存活。大多数存活者身体、心理状况良好,多能恢复正常工作、学习和生活。10% ~ 15% 的存活者存在社会心理问题,cGVHD 是影响生存质量的主要因素。由于我国独生子女家庭众多,因此研究开展无血缘关系供体移植、单倍型相合亲缘供体移植及脐带血干细胞移植意义重大。随着移植技术的不断改进及相关学科不断发展,HSCT 必将能治愈更多的病人。

(吴德沛)



推荐阅读

1. 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准. 3 版. 北京:科学出版社,2007.
2. 林果为,王吉耀,葛均波. 实用内科学. 15 版. 北京:人民卫生出版社,2017.
3. Kaushansky K, Lichtman M, Prchal J, et al. Williams Hematology. 9th ed. New York: McGraw-Hill company, 2015.
4. 王振义,李家增,阮长耿,等. 血栓与止血基础理论与临床. 3 版. 上海:上海科学技术出版社,2004.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon (France): IARC Press, 2017.