

巨幼细胞性贫血\_血液内科疾病库 PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

[https://www.100test.com/kao\\_ti2020/611/2021\\_2022\\_\\_E5\\_B7\\_A8\\_E5\\_B9\\_BC\\_E7\\_BB\\_86\\_E8\\_c22\\_611455.htm](https://www.100test.com/kao_ti2020/611/2021_2022__E5_B7_A8_E5_B9_BC_E7_BB_86_E8_c22_611455.htm) 巨幼细胞性贫血

(megaloblastic anemia) 是由于脱氧核糖核酸(dna)合成障碍所引起的一组贫血，主要系体内缺乏维生素b12或叶酸所致，亦可因遗传性或药物等获得性dna合成障碍引起。本症特点是呈大红细胞性贫血，骨髓内出现巨幼红细胞系列，并且细胞形态的巨型改变也见于粒细胞、巨核细胞系列，甚至某些增殖性体细胞。该巨幼红细胞易在骨髓内破坏，出现无效性红细胞生成。约95%的病例系因叶酸或(和)维生素b12缺乏引起的营养性贫血，其早期阶段，单纯表现为叶酸或维生素b12缺乏者临床上并不少见。营养性巨幼细胞贫血具有地区性，我国以山西和陕西省等西北地区较多见，患病率可达5.3%；恶性贫血在我国则罕见。【诊断】(一)确定巨幼细胞性贫血主要依据血细胞形态学特点结合临床表现进行诊断。周围血象最突出表现为大卵圆形红细胞增多和中性粒细胞核分叶过多。mcv常大于100  $\mu\text{m}^3$ ，mch常大于32pg。中性粒细胞核分叶过多具有特征性，当血中5叶以上的中性粒细胞超过3%，或找到6叶以上的中性粒细胞，或计算100个中性粒细胞的核叶平均数超过3.5，或5叶以上和4叶以下中性粒细胞的比率超过0.17，均具有诊断价值。重症病例常呈全血细胞减少，网织红细胞减少。骨髓呈增生象，巨幼红细胞系列占骨髓细胞总数的30%~50%，其中巨原红及巨早幼红细胞可达半数以上，需注意在维生素b12或叶酸治疗开始6~24小时后即可找不到典型巨幼红细胞。中性粒细胞分叶过多要早于巨幼

红细胞出现，粒系巨型变在治疗后恢复要迟于巨幼红细胞。巨幼红细胞糖原染色阴性。（二）确定维生素b12或叶酸缺乏可用下列检查：1.确定维生素b12缺乏可用下列检查（1）血清维生素b12测定：常用微生物法及放射免疫法，后者的敏感度和特异度均高于前者，且测定方便。正常值为200～900pg/ml，低于100pg/ml诊断为缺乏。（2）尿甲基丙二酸测定：维生素b12缺乏使甲基丙二酰coa转变为琥珀酰coa受阻，使体内甲基丙二酸量增多并从尿中大量排出。正常人尿中仅排出微量（0～3.5mg/24h）。（3）维生素b12吸收试验（schilling试验）：空腹口服57钴标记的维生素b120.5 μg，2小时后肌注未标记的维生素b121mg，收集24小时尿测定排出的放射性。正常人应超过7%，低于7%表示维生素b12吸收不良，恶性贫血常在4%以下。如吸收不良，间隔5天重复上述试验，且同时口服60mg内因子，如排泄转为正常，则证实为内因子缺乏，否则为肠道吸收不良。如给病人服用抗生素后吸收有改善，提示肠菌过度繁殖与宿主竞争维生素b12所致。2.确定叶酸缺乏可用下列检查（1）血清及红细胞叶酸测定：可用微生物法和放射免疫法测定。正常血清叶酸浓度为6～20ng/ml，叶酸缺乏者常低于4ng/ml；正常红细胞叶酸浓度为150～600ng/ml，低于100ng/ml表示缺乏。红细胞叶酸可反映体内贮存情况，血清叶酸易受叶酸摄入量的影响，因此前者诊断价值较大。（2）尿亚胺甲酰谷氨酸（figlu）：排泄试验给患者口服组氨酸15～20g，收集24小时尿测定排出量。正常成人尿figlu排泄量为9mg/24h以下。叶酸缺乏时，组氨酸的中间代谢产物piglu转变为谷氨酸发生障碍，大量figlu在体内堆积随尿排出。3.有助于区别叶酸或维生素b12缺乏的其他检查（1）脱氧

尿嘧啶核苷抑制试验：取骨髓细胞或经植物血凝素激活的淋巴细胞加脱氧尿嘧啶核苷孵育后再加入3h标记的胸腺嘧啶核苷，一定时间后测定掺入细胞核中dna的3h量。正常骨髓细胞或激活淋巴细胞能利用脱氧尿嘧啶核苷合成dna，3h标记的胸腺嘧啶核苷掺入量就少（小于正常对照的12%）。当叶酸或（及）维生素b12缺乏时，脱氧尿嘧啶核苷利用障碍，3h-胸腺嘧啶核苷掺入量增多。如事先加入叶酸或维生素b12来纠正其抑制率的减弱，则有助于区别叶酸或维生素b12缺乏。（2）诊断性治疗：试用生理剂量的叶酸（0.2mg/d）或维生素b12（1 μg/d）治疗10天，观察用药后患者是否有临床症状改善，网织红细胞升高，巨幼红细胞形态迅速好转以及血红蛋白上升，从而达到诊断目的。由于应用生理剂量故有助于鉴别叶酸或维生素b12缺乏。（三）营养性巨幼细胞性贫血是一个逐渐发展过程，经历叶酸或维生素b12储备减少、代谢异常，最后才引起缺乏性贫血。了解其发展顺序有助于正确理解各项实验室检查的结果。如叶酸缺乏在第2~3周：血清叶酸水平降低；第6~8周：中性粒细胞呈现分叶过多；第13~14周figlu排泄试验阳性；第17周：红细胞叶酸水平降低；第18周：红细胞呈大卵圆形；第19周：骨髓细胞呈现巨型变；第20周：出现贫血。（四）巨幼细胞性贫血如合并缺铁性贫血，其红系的巨型改变可被掩盖而不典型，周围血液可见两种类型红细胞，有称为“二形性贫血”，但该时粒系的巨型改变则不易被掩盖，可资鉴别。巨幼细胞性贫血时，血清铁、运铁蛋白饱和度、血清和红细胞碱性铁蛋白均增高，如降低则表示有缺铁。【治疗措施】（一）补充治疗 根据缺啥补啥的原则，应补充足量直到补足应有的贮存量。维生素b12

缺乏可应用肌肉注射维生素b12，每天100 μg，连续2周，以后改为每周2次，共4周或直到血红蛋白恢复正常，即初6周的治疗，维生素b12总量应在2000 μg以上。以后改为维持量，每月100 μg，也可每2~4月给予1mg，但以每月给予一次维持量复发机会少。有神经系统症状者维生素b12剂量应稍大，且维持治疗宜2周一次，凡神经系统症状持续超过1年者难以恢复。凡恶性贫血、胃切除者、imerslund综合征及先天性内因子缺陷者需终身维持治疗。维生素b12缺乏单用叶酸治疗是禁忌的，因会加重神经系统的损害。叶酸缺乏者可口服叶酸，每日3次，每次5mg，对肠道吸收不良者也可肌肉注射甲酰四氢叶酸钙3~6mg/d，直至贫血和病因被纠正。如不能明确是哪一种缺乏，也可以维生素b12和叶酸联合应用。也有认为对营养性巨幼细胞性贫血，两者合用比单用叶酸效果为佳。补充治疗开始一周网织红细胞升高达到高峰，2周内白细胞和血小板恢复正常，约4~6周贫血被纠正。（二）其他辅助治疗 上述治疗后如贫血改善不满意，要注意有否合并缺铁，重症病例因大量红细胞新生，也可出现相对性缺铁，都要及时补充铁剂。严重病例补充治疗后，血钾可突然降低，要及时补钾，尤对老年患者及原有心血管病者。营养性巨幼细胞贫血可同时补充维生素c、b1和b6。（三）病因治疗 应积极去除病因，治疗原发疾患。【病因学】（一）维生素b12缺乏症 1. 摄入不足，需要量增加 单纯摄入不足引起者甚罕见，仅见长期严格素食者。需要量增加见于妊娠、婴幼儿、溶血性贫血、感染、甲状腺机能亢进及恶性肿瘤等。2. 吸收障碍 系维生素b12缺乏症的主要原因。有： 缺乏内因子。见于恶性贫血，存在内因子的抗体：阻断抗体和结合抗体，前者阻止维生

素b12与内因子结合，后者能和内因子-维生素b12复合体或单独与内因子结合，以阻止维生素b12吸收。内因子缺乏也见于胃全部或大部切除及胃粘膜腐蚀性破坏，胃全切除术后发生巨幼细胞性贫血时间平均为5年，约30%~40%的次全胃切除者有维生素b12吸收不良。罕见病例有分泌无活力的内因子。

小肠疾病，如小肠吸收不良征群、口炎性腹泻、节段性回肠炎、回肠切除后、小肠淋巴瘤及硬皮病等。小肠病变常同时有叶酸和铁的吸收减少。此外，尚有罕见的家族性选择性吸收不良症（Imerslund综合征）。某些药物，如对氨柳酸钠、新霉素、苯妥英等，影响小肠内维生素b12的吸收。阔节裂头绦虫寄生在较高小肠部位，手术盲袋形成及回肠憩室炎因其中细菌繁殖，都可夺取食物中维生素b12，引起吸收减少。胃泌素瘤和慢性胰腺炎可引起维生素b12吸收障碍，系

由于维生素b12和r结合蛋白结合转变为和内因子结合发生障碍。3.利用障碍 如tc 缺乏或存在异常的维生素b12结合蛋白及应用一氧化氮，均可影响维生素b12转运和利用。（二）叶酸缺乏症

1.摄入不足，需要量增加 见于婴儿、儿童及妇女妊娠期。营养不良性主要由于新鲜蔬菜及动物蛋白质摄入不足所致。需要量增加尚见于慢性溶血、骨髓增殖症、恶性肿瘤、甲状腺机能亢进及剥脱性皮炎等。慢性酒精性肝硬化，叶酸摄入和贮存都减少，酗酒使叶酸摄入减少。2.肠道吸收不良 如小肠吸收不良综合征、热带口炎性腹泻、短肠综合征、小肠疾病及某些药物作用（抗癫痫药如苯妥英、扑米酮等，及口服避孕药等）。3.利用障碍 叶酸对抗物如氨甲喋呤、乙胺嘧啶和甲氧苄氨嘧啶都是二氢叶酸还原酶的抑制剂，导致叶酸利用障碍。4.丢失过多 如从血液透析过程丢失。（三）

维生素b12或叶酸治疗无效的dna合成障碍 包括许多抗代谢药如6-巯嘌呤、氟尿嘧啶、羟基脲及阿糖胞苷等的治疗；某些遗传性疾病如乳清酸尿症、lesch-nyhan综合征、亚氨甲基转移酶或n5-甲基四氢叶酸转移酶的缺乏；尚有维生素b6反应性巨幼细胞性贫血和维生素b12反应性巨幼细胞性贫血。【发病机理】〔维生素 b12和叶酸代谢〕（一）维生素b12代谢 维生素b12为含钴的维生素，化学名钴胺（cobalamin），仅由某些微生物所合成，人体所需的维生素b12主要从动物性食物，如肉类、肝、鱼、蛋和乳制品等中摄取。成人每天需要量约2.5  $\mu\text{g}$ ，一般饮食中的供给量已远超过需要量。正常成人体内含维生素b12总量约为2~5mg，其中约2mg贮存在肝内，因此单纯因食物中含量不足而导致缺乏者极为罕见。具有代谢活性的钴胺有两种：甲基钴胺和腺甙钴胺。药用维生素b12系氰钴胺，它必需在体内转变为活性形式才能被组织所利用。甲基钴胺系蛋氨酸合成酶的辅酶，蛋氨酸系体内合成蛋白质的必需氨基酸，且s-腺甙蛋氨酸又是体内许多重要酶反应的甲基提供者。腺甙钴胺是l-甲基丙二酰辅酶a变位酶的辅酶，促使l-甲基丙二酰辅酶a转变成琥珀酰辅酶a。食物中的维生素b12游离后，和胃液中的r结合蛋白形成稳定的复合物，当后者进入十二指肠又被消化，维生素b12游离后和内因子相结合。内因子是种糖蛋白，分子量50,000，由胃壁细胞所分泌，与盐酸分泌量成正比。维生素b12-内因子复合物可防止蛋白酶的消化而进入远端回肠，和回肠绒毛刷状缘的粘膜受体结合，结合后的复合物被摄取进入回肠粘膜细胞；内因子被破坏，维生素b12和另一种运载蛋白--运钴胺蛋白 相结合。维生素b12运钴蛋白 复合体被分泌入血液循环，即可被肝、骨髓和其

他组织细胞所摄取。虽然从肠道吸收的维生素b12均和运钴胺蛋白相结合，但实际上循环的维生素b12大多数是和运钴胺蛋白I结合，后者是一种和胃r结合蛋白较类似的糖蛋白，部分由白细胞分泌。这是由于和运钴胺蛋白相结合的维生素b12在血中清除极快，而和运钴胺蛋白I结合的维生素b12则须要数天才能清除。

(二) 叶酸代谢 叶酸是一种水溶性b族维生素，化学名蝶酰谷氨酸 (pteroylglutamic acid)。叶酸在新鲜绿叶蔬菜中含量最多，肝、肾、酵母和蘑菇中也较多。食物烹调、腌制及储存过久等均可被破坏，尤其是加水煮沸，损失量尤大。食物中的叶酸以蝶酰多聚谷氨酸的形式存在，要经过胆汁和小肠中的 $\gamma$ -谷氨酰羧肽酶 ( $\gamma$ -glutamyl carboxypeptidase) 水解成蝶酰单谷氨酸和二谷氨酸始能吸收，吸收部位主要在近端空肠。吸收的叶酸，以n5-甲基四氢叶酸的形式存在于血中，和白蛋白疏松结合运输，通过叶酸受体被摄取进入细胞内，在维生素b12依赖的蛋氨酸合成酶作用下形成四氢叶酸而发挥作用；亦可再度成为多谷氨酸盐储存，后者可避免叶酸逸出细胞外。成人每日需叶酸50~200  $\mu$ g，储存于肝细胞内，储存量仅5~10mg，因此营养性巨幼细胞贫血主要由叶酸缺乏引起。四氢叶酸是体内转移“一碳基团”，包括甲基 (-ch<sub>3</sub>)、甲酰基 (-cho)、甲烯基 (-ch<sub>2</sub>)、次甲基 (-ch) 及羟甲基 (-ch<sub>2</sub>oh) 等的过程中起辅酶作用。丝氨酸是一碳基团的来源，它和四氢叶酸作用形成n5,10-甲烯基四氢叶酸和甘氨酸；另一来源系在组氨酸分解代谢中的亚氨甲酰谷氨酸和四氢叶酸作用生成n5-亚氨甲酰四氢叶酸和谷氨酸。这些辅酶型叶酸携带各种一碳基团从而参与体内一些重要生化反应：如参与胸腺嘧啶核苷酸和嘌呤的合成，尿嘧

嘧啶脱氧核苷酸（dUMP）和N<sup>5</sup>,10-甲烯基四氢叶酸形成胸腺嘧啶脱氧核苷酸（dTMP）和二氢叶酸。dTMP是合成DNA重要原料：参与嘌呤环中碳2及8的合成；参与蛋氨酸的合成，系将N<sup>5</sup>甲基四氢叶酸的甲基转移到同型半胱氨酸，形成蛋氨酸（图1）。维生素B<sub>12</sub>和叶酸是细胞合成DNA过程中的重要辅酶，维生素B<sub>12</sub>和叶酸缺乏，导致DNA合成障碍。维生素B<sub>12</sub>缺乏导致DNA合成障碍是通过叶酸代谢障碍引起的（图1），维生素B<sub>12</sub>缺乏，细胞内N<sup>5</sup>甲基四氢叶酸不能转变成其他形式的活性四氢叶酸，并且不能转变为聚合形式的叶酸以保持细胞内足够的叶酸浓度。维生素B<sub>12</sub>和叶酸缺乏，胸腺嘧啶脱氧核苷酸减少，DNA合成速度减慢，而细胞内尿嘧啶脱氧核苷酸（dUMP）和脱氧三磷酸尿苷（dUTP）增多。胸腺嘧啶脱氧核苷三磷酸（dTTP）减少，使尿嘧啶掺入DNA，使DNA呈片段状，DNA复制减慢，核分裂时间延长（S期和G<sub>1</sub>期延长），故细胞核比正常大，核染质呈疏松点网状，缺乏浓集现象，而胞质内RNA及蛋白质合成并无明显障碍。随着核分裂延迟和合成量增多，形成胞体巨大，核浆发育不同步，核染质疏松，所谓“老浆幼核”改变的巨型血细胞。【病理改变】巨型改变以幼红细胞系列最显著，具特征性，称巨幼红细胞系列。巨幼红细胞形态巨大，核染质疏松，呈点网状结构。巨原红细胞核仁大而蓝，巨晚幼红细胞核染质浓集差，核常靠边缘可呈分叶状，浆内充满血红蛋白。成熟红细胞巨大而厚，常呈卵圆形，缺乏中心苍白区，并伴大小不等、嗜多色性或含有嗜碱性点彩、卡波氏环或豪-胶小体等。巨型改变也见于粒和巨核细胞系列，尤以晚幼粒细胞为突出。晚幼粒和杆状核粒细胞形态巨大，核形肿大，畸形，核染质疏松，胞质中颗粒较粗，

称巨晚幼粒和巨杆状核粒细胞。分叶核分叶过多，常在5叶以上，甚至达16叶，称巨多叶核粒细胞。巨核细胞体积也增大，核分叶过多，并且核间可不相连接。血小板生成障碍，可见巨大和形态不规则的血小板。骨髓呈增生象，但血象为全血细胞减少，其主要病理生理改变为无效性红细胞、粒细胞和血小板生成，称为髓内溶血。巨幼细胞和大型红细胞的生存期均较正常为短，可出现血清胆红素增高、结合珠蛋白降低、乳酸脱氢酶增高，特别是ldh1和ldh2（来自幼红细胞）增高。血清溶菌酶增高反映幼粒细胞的破坏。维生素b12还参与神经组织的代谢。维生素b12缺乏，蛋氨酸合成减少，后者导致胆碱和含磷脂的胆碱合成障碍，并且由于腺甙钴胺缺乏，导致大量甲基丙二酰辅酶a及其前身丙酰辅酶a的堆积。合成异常脂肪酸进入神经脂质，从而导致脱髓鞘病变，轴突变性，最后可导致神经原细胞死亡。神经系统可累及周围神经、脊髓后侧索及大脑。【临床表现】维生素b12和叶酸缺乏的临床表现基本相似，都可引起巨幼细胞性贫血、白细胞和血小板减少，以及消化道症状如食欲减退、腹胀、腹泻及舌炎等，以舌炎最为突出，舌质红、舌乳头萎缩、表面光滑，俗称“牛肉舌”，伴疼痛。维生素b12缺乏时常伴神经系统表现，如乏力、手足麻木、感觉障碍、行走困难等周围神经炎、亚急性或慢性脊髓后侧索联合变性，后者多见于恶性贫血，小儿和老年患者常出现精神症状，如无欲、嗜睡或精神错乱。叶酸缺乏可引起情感改变，补充叶酸即可消失。维生素b12缺乏尚可影响中性粒细胞功能。主要临床类型有：（一）营养性巨幼细胞性贫血 以叶酸缺乏为主，我国以西北地区较多见，主要见于山西、陕西、河南诸省，常有营养缺乏病史，新

鲜蔬菜摄入少又极少荤食，加上饮食和烹调习惯不良，因此常伴有复合性营养不良表现，如缺铁、缺乏维生素b1、b2、c及蛋白质。本病好发于妊娠期和婴儿期。1 / 3妊娠妇女有叶酸缺乏，妊娠期营养不良性巨幼细胞性贫血常发生于妊娠中末期和产后，感染、饮酒、妊娠高血压综合征以及合并溶血、缺铁及分娩时出血过多均可诱发本病。婴儿期营养不良性巨幼细胞性贫血好发于6个月到2岁的婴幼儿，尤其应用山羊乳及煮沸后的牛奶喂养者，母亲有营养不良、患儿并发感染及维生素c缺乏易发生本病，维生素c有保护叶酸免受破坏的作用。

（二）恶性贫血系原因不明的胃粘膜萎缩导致内因子分泌障碍，维生素b12缺乏。好发于北欧斯堪的纳维亚人。多数病例发生在40岁以上，发病率随年龄而增高，但也有少数幼年型恶性贫血，后者可能和内因子先天性缺乏或异常及回肠粘膜受体缺陷有关。恶性贫血的发病可能和自身免疫有关，90%左右病人血清中有壁细胞抗体，60%病人血清及胃液中找到内因子抗体，有的可找到甲状腺抗体，恶性贫血可见于甲状腺机能亢进、慢性淋巴细胞性甲状腺炎、类风湿性关节炎等，胃镜检查可见胃粘膜显著萎缩，有大量淋巴、浆细胞的炎性浸润。本病和遗传也有一定关系，患者家族中患病率比一般人群高20倍。脊髓后侧索联合变性和周围神经病变发生于70% ~ 95%的病例，也可先于贫血出现。胃酸缺乏显著，注射组胺后仍无游离酸。

（三）药物性巨幼细胞性贫血这组药物包括前述干扰叶酸或维生素b12吸收和利用的药物以及抗代谢药等。药物性巨幼细胞性贫血可分二大组：一组是用叶酸或维生素b12治疗有效者，另一组是应用上述药物无效者。

【预防】加强营养知识教育，纠正偏食习惯及不正确的

烹调习惯。婴儿应提倡母乳喂养，合理喂养，及时添加辅食。孕妇应多食新鲜蔬菜和动物蛋白质，妊娠后期可补充叶酸。在营养性巨幼细胞贫血高发区应积极宣传改进食谱。对慢性溶血性贫血或长期服用抗癫痫药者应给予叶酸预防性治疗，全胃切除者应每月预防性肌肉注射维生素b12一次。

100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问  
[www.100test.com](http://www.100test.com)