

再生障碍性贫血_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_86_8D_E7_94_9F_E9_9A_9C_E7_c22_611459.htm 再生障碍性贫血

(aplastic anemia) 简称再障系多种病因引起的造血障碍，导致红骨髓总容量减少，代以脂肪髓，造血衰竭，以全血细胞减少为主要表现的一组综合征。据国内21省(市)自治区的调查，年发病率为0.74/10万人口，明显低于白血病的发病率；慢性再障发病率为0.60/10万人口，急性再障为0.14/10万人口；各年龄组均可发病，但以青壮年多见；男性发病率略高于女性。【诊断】1987年第四届全国再障学术会议修订的再障诊断标准如下：全血细胞减少，网织红细胞绝对值减少。一般无脾肿大。骨髓检查显示至少一部位增生减低或重度减低(如增生活跃，巨核细胞应明显减少，骨髓小粒成份中应见非造血细胞增多。有条件者应作骨髓活检等检查)。能除外其他引起全血细胞减少的疾病，如阵发性睡眠性血红蛋白尿、骨髓增生异常综合征中的难治性贫血、急性造血功能停滞、骨髓纤维化、急性白血病、恶性组织细胞病等。一般抗贫血药物治疗无效。【治疗措施】包括病因治疗、支持疗法和促进骨髓造血功能恢复的各种措施。慢性型一般以雄激素为主，辅以其他综合治疗，经过长期不懈的努力，才能取得满意疗效，不少病例血红蛋白恢复正常，但血小板长期处于较低水平，临床无出血表现，可恢复轻工作。急性型预后差，上述治疗常无效，诊断一旦确立宜及早选用骨髓移植或抗淋巴细胞球蛋白等治疗。(一)支持疗法凡有可能引起骨髓损害的物质均应设法去除，禁用一切对骨髓

有抑制作用的药物。积极做好个人卫生和护理工作。对粒细胞缺乏者宜保护性隔离，积极预防感染。输血要掌握指征，准备做骨髓移植者，移植前输血会直接影响其成功率，尤其不能输家族成员的血。一般以输入浓缩红细胞为妥。严重出血者宜输入浓缩血小板，采用单产或hla相合的血小板输注可提高疗效。反复输血者宜应用去铁胺排铁治疗。（二）雄激素为治疗慢性再障首选药物。常用雄激素有四类：17-烷基雄激素类：如司坦唑（康力龙，stanozolone）、甲氧雄烯醇酮、羟甲烯龙（oxymetholone）、氟甲睾酮（fluoxymetholone）、大力补（dianabol）等；睾丸素酯类：如丙酸睾酮、庚酸睾酮、环戊丙酸睾酮、十一酸睾酮（安雄）和混合睾酮酯（丙酸睾酮、戊酸睾酮和十一烷酸睾酮）又称quot；非17-烷基雄激素类：如苯丙酸诺龙和癸酸诺龙等；中间活性代谢产物：如本胆烷醇酮和达那唑（danazol）等。睾酮进入体内，在肾组织和巨噬细胞内，通过5 α -还原酶的作用，形成活力更强的5 α -双氢睾酮，促使肾脏产生红细胞生成素，巨噬细胞产生粒巨噬细胞集落刺激因子；在肝脏和骨髓质内存在5 α -还原酶，使睾酮降解为5 α -双氢睾酮和本胆烷醇酮，后两者对造血干细胞具有直接刺激作用，促使其增殖和分化。因此雄激素必须在一定量残存的造血干细胞基础上，才能发挥作用，急性、严重再障常无效。慢性再障有一定的疗效，但用药剂量要大，持续时间要长。丙酸睾丸酮50~100mg/d肌肉注射，康力龙6~12mg/d口服，安雄120~160mg/d口服，巧理宝250mg每周二次肌肉注射，疗程至少6个月以上。国内报告的有效率为34.9%~81%，缓解率19%~54%。红系疗效较好，一般治疗后一个月网织红细胞

开始上升，随后血红蛋白上升，2个月后白细胞开始上升，但血小板多难以恢复。部分患者对雄激素有依赖性，停药后复发率达25%~50%。复发后再用药，仍可有效。丙酸睾酮的男性化副作用较大，出现痤疮、毛发增多、声音变粗、女性闭经、儿童骨成熟加速及骨骺早期融合，且有一定程度的水钠潴留。丙睾肌注多次后局部常发生硬块，宜多处轮换注射。

17 烷基类雄激素男性化副反应较丙睾为轻，但肝脏毒性反应显著大于丙睾，多数病人服药后出现谷丙转氨酶升高，严重者发生肝内胆汁瘀积性黄疸，少数甚至出现肝血管肉瘤和肝癌，但停药后可消散。

（三）骨髓移植 是治疗干细胞缺陷引起再障的最佳方法，且能达到根治的目的。一旦确诊严重型或极严重型再障，年龄<20岁，有hla配型相符供者，在有条件的医院应首选异基因骨髓移植，移植后长期无病存活率可达60%~80%，但移植需尽早进行，因初诊者常输红细胞和血小板，这样易使受者对献血员次要组织相容性抗原致敏，导致移植排斥发生率升高。对确诊后未输过血或输血次数很少者，预处理方案可用环磷酰胺每天50mg/kg连续静滴4天。国内已开始应用异基因骨髓移植治疗严重再障，并已有获得成功报道。凡移植成功者则可望治愈。胎肝细胞悬液输注治疗再障国内已广泛开展，有认为可促进或辅助造血功能恢复，其确切的疗效和机理尚有待于进一步研究。

（四）免疫抑制剂 适用于年龄大于40岁或无合适供髓者的严重型再障。最常用的是抗胸腺球蛋白（atg）和抗淋巴细胞球蛋白（alg）。其机理主要可能通过去除抑制性t淋巴细胞对骨髓造血的抑制，也有认为尚有免疫刺激作用，通过产生较多造血调节因子促进干细胞增殖，此外可能对造血干细胞本身还有直接

刺激作用。剂量因来源不同而异，马alg10~15mg/（kgd），兔atg2.5~4.0mg/（kgd），共5天，用生理盐水稀释后，先皮试，然后缓慢从大静脉内滴注，如无反应，则全量在8~12小时内滴完；同时静滴氢化考的松，1/2剂量在alg/atg滴注前，另1/2在滴注后用。患者最好给予保护性隔离。为预防血清病，宜在第5天后口服强的松1mg/（kgd），第15天后减半，到第30天停用。不宜应用大剂量肾上腺皮质激素，以免引起股骨头无菌性坏死。疗效要1个月以后，有的要3个月以后才开始出现。严重型再障的有效率可达40%~70%，有效者50%可获长期生存。不良反应有发热、寒颤、皮疹等过敏反应，以及中性粒细胞和血小板减少引起感染和出血，滴注静脉可发生静脉炎，血清病在治疗后7~10天出现。环孢菌素a（csa）也是治疗严重型再障的常用药物，由于应用方便、安全，因此比alg/atg更常用，其机理可能选择性作用于t淋巴细胞亚群，抑制t抑制细胞的激活和增殖，抑制产生IL-2和干扰素。剂量为10~12mg/（kgd），多数病例需要长期维持治疗，维持量2~5mg/（kgd）。对严重再障有效率也可达50%~60%，出现疗效时间也需要1~2月以上。不良反应有肝肾毒性作用、多毛、牙龈肿胀、肌肉震颤，为安全用药宜采用血药浓度监测，安全有效血浓度范围为300~500ng/ml。现代免疫抑制剂治疗严重型再障疗效已可和骨髓移植相近，但前者不能根治，且有远期并发症，如出现克隆性疾病，包括mds、pnh和白血病等。（五）中医药治宜补肾为本，兼益气活血。常用中药为鹿角胶、仙茅、仙灵脾、黄芪、生熟地、首乌、当归、苡蓉、巴戟、补骨脂、菟丝子、枸杞子、阿胶等。国内治疗慢性再障常用雄激素合并中医补肾法治疗。

(六) 造血细胞因子和联合治疗 再障是造血干细胞疾病引起的贫血，内源性血浆epo水平均在500u/l以上，采用重组人epo治疗再障必需大剂量才可能有效，一般剂量是不会取得任何效果。重组人集落刺激因子包括g-csf、gm-csf或il-3治疗再障对提高中性粒细胞，减少感染可能有一定效果，但对改善贫血和血小板减少效果不佳，除非大剂量应用。但造血细胞因子价格昂贵，因此目前仅限于重型再障免疫抑制剂治疗时的辅助用药，如应用alg / atg治疗重型再障，常因出现严重粒细胞缺乏而并发感染，导致早期死亡。若该时合并应用rhg-csf可改善早期粒缺，降低病死率。联合治疗可提高对重型再障治疗效果，包括alg / atg和csa联合治疗，csa和雄激素联合治疗等，欧洲血液和骨髓移植组采用alg、csa、甲基强的松龙和rhg-csf联合治疗，对重型再障有效率已提高到82%。【病因学】再障的发病可能和下列因素有关：(一) 药物 药物是最常见的发病因素。药物性再障有两种类型：和剂量有关，系药物毒性作用，达到一定剂量就会引起骨髓抑制，一般是可逆的，如各种抗肿瘤药。细胞周期特异性药物如阿糖胞苷和甲氨蝶呤等主要作用于容易分裂的较成熟的多能干细胞，因此发生全血细胞减少时，骨髓仍保留一定量的多能干细胞，停药后再障可以恢复；白消安和亚硝脲类不仅作用于进入增殖周期的干细胞，而且也作用于非增殖周期的干细胞，因此常导致长期骨髓抑制难以恢复。此外，苯妥英钠、吩噻嗪、硫尿嘧啶及氯霉素等也可以引起与剂量有关的骨髓抑制。

和剂量关系不大，仅个别患者发生造血障碍，多系药物的过敏反应，常导致持续性再障。这类药物种类繁多，常见的有氯(合)霉素、有机砷、阿的平、三甲双酮、保泰松、金

制剂、氨基比林、吡罗昔康（炎痛喜康）、磺胺、甲矾霉素、卡比马唑（甲亢平）、甲巯咪唑（他巴唑）、氯磺丙脲等。药物性再障最常见是由氯霉素引起的。据国内调查，半年内有服用氯霉素者发生再障的危险性为对照组的33倍，并且有剂量-反应关系。氯霉素可发生上述二种类型的药物性再障，氯（合）霉素的化学结构含有一个硝基苯环，其骨髓毒性作用与亚硝基-氯霉素有关，它可抑制骨髓细胞内线粒体dna聚合酶，导致dna及蛋白质合成减少，也可抑制血红素的合成，幼红细胞浆内可出现空泡及铁粒幼细胞增多。这种抑制作用是可逆性的，一旦药物停用，血象即恢复。氯霉素也可引起和剂量关系不大的过敏反应，引起骨髓抑制多发生于服用氯霉素后数周或数月，也可在治疗过程中突然发生。其机理可能是通过自身免疫直接抑制造血干细胞或直接损伤干细胞的染色体所致。这类作用往往是不可逆的，即使药物停用。凡干细胞有遗传性缺陷者，对氯霉素的敏感性增加。（二）化学毒物 苯及其衍化物和再障关系已为许多实验研究所肯定，苯进入人体易固定于富含脂肪的组织，慢性苯中毒时苯主要固定于骨髓，苯的骨髓毒性作用是其代谢产物所致，后者可作用于造血祖细胞，抑制其dna和rna的合成，并能损害染色体。改革开放以来，乡镇企业兴起，由于不注意劳动保护，苯中毒致再障发病率有所上升。苯中毒再障可呈慢性型，也可呈急性严重型，以后者居多。（三）电离辐射 X线、γ线或中子可穿过或进入细胞直接损害造血干细胞和骨髓微环境。长期超允许量放射线照射（如放射源事故）可致再障。（四）病毒感染 病毒性肝炎和再障的关系已较肯定，称为病毒性肝炎相关性再障，是病毒性肝炎最严重的并发症之一，

发生率不到1.0%，占再障患者的3.2%。引起再障的肝炎类型至今尚未肯定，约80%由非甲非乙型肝炎引起，可能为丙型肝炎，其余由乙型肝炎引起。肝炎相关性再障临床上有两种类型：急性型居多数，起病急，肝炎和再障发病间期平均10周左右，肝炎已处于恢复期，但再障病情重，生存期短，发病年龄轻，大多系在非甲非乙型肝炎基础上发病；慢性型属少数，大多在慢性乙型肝炎基础上发病，病情轻，肝炎和再障发病间期长，生存期也长。其发病机理仍不清楚。肝炎病毒对造血干细胞有直接抑制作用，还可致染色体畸变，并可通过病毒介导的自身免疫异常。病毒感染尚可破坏骨髓微循环。

（五）免疫因素 再障可继发于胸腺瘤、系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎等，患者血清中可找到抑制造血干细胞的抗体。部分原因不明的再障可能也存在免疫因素。

（六）遗传因素 fanconi 贫血系常染色体隐性遗传性疾病，有家族性。贫血多发现在5~10岁，多数病例伴有先天性畸形，特别是骨骼系统，如拇指短小或缺如、多指、桡骨缩短、体格矮小、小头、眼裂小、斜视、耳聋、肾畸形及心血管畸形等，皮肤色素沉着也很常见。本病hbf常增高，染色体异常发生率高，dna修复机制有缺陷，因此恶性肿瘤，特别是白血病的发生率显著增高。10%患儿双亲有近亲婚配史。

（七）阵发性睡眠性血红蛋白尿（pnh） pnh和再障关系相当密切，20%~30%fnh可伴有再障，15%再障可发生显性pnh，两者都是造血干细胞的疾病。明确地从再障转为pnh，而再障表现已不明显；或明确地从pnh转为再障，而pnh表现已不明显；或pnh伴再障及再障伴pnh红细胞，都可称谓再障-pnh综合征。

（八）其他因素 罕有病例报告，再障在妊娠期发病，分娩

或人工流产后缓解，第二次妊娠时再发，但多数学者认为可能是巧合。此外，再障尚可继发于慢性肾功能衰竭、严重的甲状腺或前（腺）脑垂体功能减退症等。【发病机理】（一）造血干细胞减少或有缺陷 大量实验研究证实造血干细胞缺乏或有缺陷是再障的主要发病机理。至少有一半以上的再障系造血干细胞缺乏所致。患者骨髓祖细胞的体外培养显示cfu-gm、bfu-e、cfu-e及cfu-gemm测定均显著减少，并发现cfu-c形成的细胞丛/集落比值升高。同基因骨髓移植成功，正常造血功能很快恢复，都说明再障发病机理主要是造血干细胞缺乏或有缺陷。如用白消安先造成动物干细胞损伤，再用氯霉素即可引起cfu-s和cfu-c进一步减少而发生再障，说明很可能是先有干细胞的缺陷，然后在许多环境因素作用下发生再障。（二）造血微环境的缺陷 造血微环境的概念包括造血组织中支持造血的结构成分，也包括造血的调节因素。造血细胞是在基质细胞形成的网状支架中增殖和分化。基质细胞群包括成纤维细胞、网状细胞及巨噬细胞等，基质细胞在体外培养可形成cfu-f。造血干细胞被基质细胞包绕后才能增殖。少数再障病人骨髓体外培养不能形成cfu-f，而cfu-gm却正常，说明这些病人的发病机制为微环境缺陷。造血的调节因素包括许多体液因子和细胞之间的相互调节作用。部分再障病人存在造血干细胞体液和细胞调节机制的异常，包括抑制性t细胞增多而辅助性t细胞减少，自然杀伤细胞活力减低，造血负调控因子如干扰素、肿瘤坏死因子和白介素-2等的增多，camp的含量减低等，都可能介入再障造血干细胞的增殖和分化紊乱。（三）造血干细胞的免疫抑制 继发于系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎的再障，血清中存在有对造血

干细胞的自身抗体。部分原发性再障患者的t淋巴细胞可抑制正常造血祖细胞的生长，去除t淋巴细胞可使粒系和红系集落生长恢复正常。部分患者骨髓移植虽未成功，由于应用了大量免疫抑制剂，自身造血功能却获得恢复。凡此都说明部分再障的发病机理存在有抑制性t淋巴细胞的作用。【病理改变】（一）再障的骨髓病变主要是造血组织减少，红骨髓总容量减少，代以脂肪组织。正常成人骨髓造血组织与脂肪组织比例约为1：1，再障时多在2：3以上。造血灶中造血细胞（指粒、红和巨核细胞系统）减少，而“非造血细胞”（指淋巴、浆、组织嗜碱和网状细胞）增多。骨髓中有血浆渗出、出血、淋巴细胞增生、局灶性纤维化及间质病变。急性再障骨髓病变发展迅速而广泛；慢性再障则呈渐进性，先累及髌骨，然后是脊突与胸骨。慢性再障尚存在代偿性增生灶，后者主要是幼红细胞增生伴成熟障碍。红系细胞不仅数量减少，还有质的缺陷。超微结构观察发现成熟红细胞有异型，花瓣样外形；幼红细胞浆内有髓样变，核浆发育不平衡，核膜孔扩大等改变。红细胞内抗碱血红蛋白和游离原卟啉增多。丙酮酸激酶等红细胞酶活力降低。以上都说明红细胞有质的异常。铁动力学检查示血浆铁增高、铁粒幼细胞和组织铁增多、血浆铁清除延迟和红细胞摄取铁明显降低，提示红细胞生成率减低。部分患者尚有无效性红细胞生成或骨髓内原位溶血。（二）骨髓以外脏器的病变尸检见皮肤、粘膜出血外还有内脏出血，多见于心、胃肠、肺。脑出血发生率为52.6%。出血的主要原因是血小板减少和血管壁的异常，后者可见甲皱微血管的形态和功能改变。血小板质也有异常，小型血小板占50%，外形不规则、突起少、浆透明、颗粒

少；血小板粘附性、聚集和第3因子也明显低于正常。血中出现类肝素，蛋白c抗原含量及抗凝血酶活性增高。再障患者易并发各种感染，以革兰氏阴性杆菌包括大肠杆菌、绿脓杆菌及金黄色葡萄球菌为主。细菌入侵途径，除皮肤、粘膜外，胃肠道屏障功能降低或因出血及粘膜溃疡，也是重要入侵部位。机体防御功能的减退和粒细胞及单核细胞的减少，以及淋巴组织的萎缩都有密切关系，后者以急性再障为显著，导致不同程度的细胞及体液免疫异常。反复输血者可见含铁血黄素沉着，甚至发生继发性血色病。本症死亡原因主要为颅内出血、心力衰竭、肺水肿及各种严重感染。【临床表现】分先天性和获得性两大类，以获得性居绝大多数。先天性再障甚罕见，其主要类型为fanconi贫血。获得性再障可分原发和继发性两型，前者系原因不明者，约占获得性再障的50%；又可按临床表现、血象和骨髓象不同综合分型，分为急性和慢性两型；国外按严重度划分出严重型再障，后者划分标准须血象具备以下三项中之二项：中性粒细胞绝对值 $< 500 / \text{mm}^3$ ，血小板数 $< 2 \text{万} / \text{mm}^3$ ，网织红细胞（红细胞压积纠正值） $< 1\%$ ；骨髓细胞增生程度低于正常的25%，如 $< 50\%$ ，则造血细胞 $< 30\%$ 。其中中性粒细胞绝对值 $< 200 / \text{mm}^3$ 者称极重型再障。1987年第四届全国再障学术会议上将急性再障称重型再障Ⅰ型，慢性再障后期发生急变者称重型再障Ⅱ型。（一）急性型再障起病急，进展迅速，常以出血和感染发热为首起及主要表现。病初贫血常不明显，但随着病程发展，呈进行性进展。几乎均有出血倾向，60%以上有内脏出血，主要表现为消化道出血、血尿、眼底出血（常伴有视力障碍）和颅内出血。皮肤、粘膜出血广泛而严

重，且不易控制。病程中几乎均有发热，系感染所致，常在口咽部和肛门周围发生坏死性溃疡，从而导致败血症。肺炎也很常见。感染和出血互为因果，使病情日益恶化，如仅采用一般性治疗多数在一年内死亡。（二）慢性型再障 起病缓慢，以分血为首起和主要表现；出血多限于皮肤粘膜，且不严重；可并发感染，但常以呼吸道为主，容易控制。若治疗得当，坚持不懈，不少患者可获得长期缓解以至痊愈，但也有部分病人迁延多年不愈，甚至病程长达数十年，少数到后期出现急性再障的临床表现，称为慢性再障急变型。【辅助检查】（一）血象 呈全血细胞减少，贫血属正常细胞型，亦可呈轻度大红细胞。红细胞轻度大小不一，但无明显畸形及多染现象，一般无幼红细胞出现。网织红细胞显著减少。（二）骨髓象 急性型呈多部位增生减低或重度减低，三系造血细胞明显减少，尤其是巨核细胞和幼红细胞；非造血细胞增多，尤为淋巴细胞增多。慢性型不同部位穿刺所得骨髓象很不一致，可从增生不良到增生象，但至少要有有一个部位增生不良；如增生良好，晚幼红细胞（炭核）比例常增多，其核不规则分叶状，呈现脱核障碍，但巨核细胞明显减少。骨髓涂片肉眼观察油滴增多，骨髓小粒镜检非造血细胞和脂肪细胞增多，一般在60%以上。（三）骨髓活组织检查和放射性核素骨髓扫描 由于骨髓涂片易受周围血液稀释的影响，有时一、二次涂片检查是难以正确反映造血情况，而骨髓活组织检查对估计增生情况优于涂片，可提高诊断正确性。硫化^{99m}锝或氯化¹¹¹铟全身骨髓照相可反映全身功能性骨髓的分布，再障时在正常骨髓部位的放射性摄取低下甚至消失，因此可以间接反映造血组织减少的程度和部位。（四）其

他检查造血祖细胞培养不仅有助于诊断，而且有助于检出有无抑制性淋巴细胞或血清中是否有抑制因子。成熟中性粒细胞碱性磷酸酶活力增高，血清溶菌酶活力减低。抗碱血红蛋白量增多。染色体检查除fanconi贫血染色体畸变较多外，一般再障属正常，如有核型异常须除外骨髓增生异常综合征。【鉴别诊断】再障必须和下列疾病相鉴别：（一）阵发性睡眠性血红蛋白尿 尤其是血红蛋白尿不发作时极易误诊为再障。本病出血和感染较少见，网织红细胞增高，骨髓幼红细胞增生，尿中含铁血黄素、糖水试验及ham试验呈阳性反应，成熟中性粒细胞碱性磷酸酶活力低于正常，均有助于鉴别。（二）骨髓增生异常综合征（myelodysplastic syndrome, mds）fab协作组将mds分为五型，其中难治性贫血型易和不典型再障相混淆。mds虽有全血细胞减少，但骨髓三系细胞均增生，巨核细胞也增多，三系中均可见有病态造血，染色体检查核型异常占20%~60%，骨髓组织切片检查可见“现象”。（三）低增生性急性白血病 多见于老年人，病程缓慢或急进，肝、脾、淋巴结一般不肿大，外周呈全血细胞减少，未见或偶见少量原始细胞。骨髓灶性增生减低，但原始细胞百分比已达白血病诊断标准。（四）纯红细胞再生障碍性贫血 溶血性贫血的再障危象和急性造血停滞，可呈全血细胞减少，起病急，有明确诱因，去除后可自行缓解，后者骨髓象中可出现巨原红细胞。慢性获得性纯红再障如有白细胞和血小板轻度减少，需注意和慢性再障作鉴别。【预防】1. 对造血系统有损害的药物应严格掌握指征，防止滥用。在使用过程中要定期观察血象。2. 对接触损害造血系统毒物或放射性物质的工作者，应加强各种防护措施，定期进行血象检查。3.

大力开展防治病毒性肝炎及其他病毒感染。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