

· 论 著 ·

196 例全血细胞减少症患者的骨髓象与临床病因分析

廖长风¹, 陈懿建²

(赣南医学院第一附属医院:1. 血液病实验室;2. 血液内科, 江西赣州 341000)

摘要:目的 探讨全血细胞减少症的临床病因,提高诊断的准确率。方法 对 196 例全血细胞减少症患者的骨髓象及临床资料进行回顾性分析。结果 196 例全血细胞减少症的病因以血液系统疾病为主,占 68.9%,主要为急性白血病(14.8%)、骨髓增生异常综合征(12.2%)、再生障碍性贫血(11.2%)、免疫相关性全血细胞减少症(10.2%);非血液系统疾病占 31.1%,主要为结缔组织疾病(10.7%)、慢性肝病(7.2%)、感染(6.2%)。结论 全血细胞减少症的病因复杂,需要密切联系临床进行综合分析,以明确病因,减少误诊和漏诊,提高其诊断的正确率。

关键词:全血细胞减少症; 骨髓检查; 病因分析; 血液系统疾病; 非血液系统疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.23.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)23-3398-03

Analysis of myelogram and clinical pathogenesis of 196 cases of patients with pancytopenia syndrom

Liao Changfeng¹, Chen Yijian²

(1. Laboratory of Hematopathy; 2. Department of Hematopathy, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000, China)

Abstract: Objective To explore the etiological spectrum of pancytopenia, in order to improve the diagnostic accuracy.

Methods Retrospectively analysed myelogram and clinical data of 196 cases of patients with pancytopenia syndrom. **Results** The dominant cause of pancytopenia syndrom in 196 cases of patients was hematological diseases(accounted for 68.9%), including acute leukemia (14.8%), myelodysplastic syndrome (12.2%), aplastic anemia(11.2%) and immune-related pancytopenia(10.2%); while non-hematologic diseases accounted for 31.1%, including connective tissue diseases(10.7%), chronic liver disease(7.2%) and infection(6.2%). **Conclusion** Etiology of pancytopenia syndrom is complex, which should be comprehensively analysed with closely contacting clinics, in order to clarify the cause, reduce misdiagnosis and missed diagnosis and improve the diagnostic accuracy.

Key words: pancytopenia syndrom; bone marrow examination; etiological analysis; hematological diseases; non-hematologic diseases

全血细胞减少症是临床上一种较常见的血液学表现,并不是一种独立的疾病,而是一组高度异质性疾病在某一侧面的共同表现,其病因复杂,涉及多种疾病,外周血细胞形态学检查和骨髓细胞形态学检查有助于临床诊断^[1]。现对本院血液科 2011 年 7 月至 2015 年 6 月收治的 196 例全血细胞减少症患者的外周血细胞形态、骨髓细胞形态特点及临床病因进行回顾性分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 7 月至 2015 年 6 月本院血液科初诊为全血细胞减少症的血液系统疾病疑似患者 196 例,男 109 例,女 87 例;年龄 14~89 岁,平均(46±12)岁。诊断前未接受过干扰血象的特殊治疗(如化、放疗),均经血常规检查、外周血涂片检查、骨髓涂片检查及其他辅助检查。临床表现:全部患者均有不同程度的头昏、乏力,不同程度的贫血,其中贫血伴发热 79 例,鼻出血、牙龈出血 21 例,皮肤出血点、瘀斑 43 例,月经量增多 5 例,淋巴结肿大 14 例,脾肿大 9 例,肝肿大 12 例,胸骨压痛 6 例。诊断标准为外周血检查至少 2 次全血细胞减少症,并符合以下标准^[2]:外周血白细胞计数小于 $4.0 \times 10^9/L$,血小板计数小于 $100 \times 10^9/L$,女性红细胞计数小于 $3.5 \times 10^{12}/L$,男性红细胞计数小于 $4.0 \times 10^{12}/L$,女性血红蛋白低于 110 g/L,男性血红蛋白低于 120 g/L。

1.2 方法 取患者静脉血 2 mL(乙二胺四乙酸三钾抗凝)上机进行血常规分析,然后涂片做常规瑞氏染色,分类 100~200

个有核细胞,从数量、百分比、形态学改变上对红细胞、白细胞及血小板进行分析;196 例患者行卧位骨髓穿刺术后,取骨髓穿刺液 0.2 mL 涂片,选厚薄适中、涂片均匀、有骨髓颗粒的骨髓涂片做常规瑞氏染色,分类 200~500 个有核细胞,全片计数巨核细胞,观察各系血细胞的形态及有无异常细胞。必要时进行细胞化学染色如过氧化物酶染色、中性粒细胞碱性磷酸酶染色、铁染色、糖原染色和非特异酯酶染色等^[3]。

1.3 统计学处理 采用 Excel2003 进行数据处理,计数资料以例数或百分率表示。

2 结果

2.1 引发全血细胞减少症的主要病因 以血液系统疾病为主 135 例,占 68.9%(135/196),主要为急性白血病 29 例(14.8%)、骨髓增生异常综合征 24 例(12.2%)、再生障碍性贫血 22 例(11.2%)、免疫相关性全血细胞减少症 20 例(10.2%);非血液系统疾病 61 例,占 31.1%(61/196),主要为结缔组织疾病 21 例(10.7%)、慢性肝病 14 例(7.2%)、感染 12 例(6.2%)。见表 1。

2.2 主要疾病骨髓象特征分析 急性白血病 29 例(14.8%),骨髓检查增生活跃或极度活跃,白血病细胞大于或等于 30%,可出现白血病裂孔现象;骨髓增生异常综合征 24 例(12.2%),骨髓检查增生活跃,粒、红、巨系至少有一系病态造血大于 10%;再生障碍性贫血 22 例(11.2%),骨髓检查增生减低,造血细胞明显减少,非造血细胞百分比大于 50%,网织红细胞绝

对值减低;免疫相关性全血细胞减少症 20 例(10.2%),骨髓检查增生活跃,以中幼红细胞增生为主,易见核分裂象和“红细胞造血岛”;巨幼细胞性贫血 9 例(4.6%),骨髓检查增生活跃或明显活跃,粒、红、巨三系细胞均出现巨幼样变;非霍奇金淋巴瘤 7 例(3.6%),骨髓检查增生活跃,淋巴瘤侵犯骨髓者较多见;溶血性贫血 6 例(3.1%),骨髓检查表现为增生性贫血,增生活跃,红细胞过度破坏和生成活跃,见大量红细胞碎片,红系百分比大于 50%;结缔组织疾病 21 例(10.7%),骨髓检查增生活跃,各系无明显异常;慢性肝病 14 例(7.2%),骨髓检查增生活跃,骨髓象均无特殊改变;感染 12 例(6.2%),骨髓检查增生活跃或明显活跃,粒系核左移,可见中毒颗粒或空泡,单核、巨噬、浆细胞增多,中性粒细胞碱性磷酸酶(NAP)积分增高;脾功能亢进 5 例(2.6%),骨髓检查增生活跃,粒、红、巨三系轻度成熟障碍。

表 1 196 例全血细胞减少症患者病因分布

病因	n	构成比(%)
血液系统疾病		
再生障碍性贫血	22	11.2
阵发性睡眠性血红蛋白尿症	2	1.0
急性白血病	29	14.8
骨髓增生异常综合征	24	12.2
毛细胞白血病	2	1.0
非霍奇金淋巴瘤	7	3.6
多发性骨髓瘤	3	1.5
骨髓转移癌	5	2.6
恶性组织细胞病	1	0.5
骨髓纤维化	3	1.5
巨幼细胞性贫血	9	4.6
缺铁性贫血	2	1.0
溶血性贫血	6	3.1
免疫相关性全血细胞减少症	20	10.2
非血液系统疾病		
慢性肝病	14	7.2
恶性肿瘤骨髓浸润	2	1.0
脾功能亢进	5	2.6
结缔组织疾病	21	10.7
感染	12	6.2
甲状腺功能减退	4	2.0
甲状腺功能亢进	3	1.5
合计	196	100.0

3 讨 论

全血细胞减少症是一种高度异质性疾病在外周血的共同表现^[4],其病因约有 40 多种,可分为血液系统疾病和非血液系统疾病两大类。本研究中 196 例全血细胞减少症患者血液系统疾病占 68.9%,非血液系统疾病占 31.1%,与蒋锐等^[5]报道相似。本组资料引起全血细胞减少症的主要血液系统疾病有急性白血病、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血和免疫相关性全血细胞减少症,与王莉等^[6]报道有一定的差异。临床上

全血细胞减少症一般首先考虑为再生障碍性贫血,有研究报道其所占百分比在 24.0%~36.0%^[7],但本组资料仅占 11.2%,且以急性白血病为主,其原因可能与地域环境,患者年龄构成,人群饮食习惯不同等有关。(1)急性白血病主要是由于异常克隆增生抑制了骨髓正常造血功能,导致正常细胞增生受抑制,本组病例临床表现为出血、贫血,肝、脾、淋巴结肿大,骨髓象表现为增生活跃或极度活跃,白血病细胞大于或等于 30%,可出现白血病裂孔现象,外周血很少见到幼稚细胞,本组病例中以 M3 型居多,异常早幼粒细胞大于或等于 30%;(2)骨髓增生异常综合征病因起源于造血干细胞,由于骨髓细胞病态造血,原位溶血,外周血细胞无效生成,而导致外周血一系、两系或三系减少,本组病例表现为骨髓增生活跃或明显活跃,小部分增生低下,粒、红、巨系至少有一系病态造血大于 10%为其骨髓象的主要特征;(3)再生障碍性贫血是全血细胞减少症最常见的病因,由于骨髓中造血微环境或造血干细胞受损,机体免疫缺陷紊乱,导致骨髓造血功能衰竭,本组病例经多部位骨髓穿刺或活检,必要时行胸骨穿刺,骨髓象表现为增生减小,造血细胞明显减少,非造血细胞百分比大于 50%,网织红细胞绝对值减低;(4)免疫相关性全血细胞减少症则是由于自身免疫系统异常,血细胞破坏过多,骨髓生成血细胞不少,但外周血细胞减少,本组病例骨髓象表现为增生活跃,以中幼红细胞增生为主,易见核分裂象和“红细胞造血岛”,骨髓单个核细胞 Coomb 试验阳性,与刘红等^[8]研究报道相符;(5)巨幼细胞性贫血是由于造血原料不足,造血物质缺乏,增生活跃或明显活跃,三系细胞均出现巨幼样变,本组病例以中老年为主,且以叶酸和维生素 B₁₂ 同时缺乏多见,可能与患者饮食习惯和本地区经济相对落后有关;(6)溶血性贫血由于红细胞破坏过多,红细胞寿命缩短,生成活跃,红系百分比大于 50%,本组病例中骨髓片中可见大量红细胞碎片,且形态各异,红细胞脆性试验异常;(7)其他如非霍奇金淋巴瘤和恶性组织细胞白血病则是由于淋巴瘤侵犯骨髓,骨髓中组织细胞吞噬了血细胞,脾肿大,功能亢进,血细胞在脾脏中受吞噬破坏作用,导致外周血细胞减少^[9]。

非血液系统引起全血细胞减少症主要有结缔组织疾病、慢性肝病、感染、脾功能亢进、甲状腺功能减退和恶性肿瘤骨髓浸润,与李薇等^[10]报道相一致。(1)结缔组织疾病:本组有 21 例,占 10.7%,可能是由于机体产生了对骨髓造血细胞的自身抗体,自身抗体和补体结合在骨髓单个核细胞膜上,而引起骨髓髓内造血细胞破坏,骨髓无效造血,分化、释放等功能异常,自身抗体还可直接作用于骨髓引起造血障碍,少数病例可见浆细胞增多^[11];(2)慢性肝病:本组有 14 例,肝脏疾病可引起脾功能亢进,主要为肝硬化引起脾亢,其次为肝炎病毒直接破坏血细胞,也可能肝脏不能提供造血所需的营养成分,不能对骨髓毒性物质进行解毒,并可以阻碍血细胞的生成;(3)感染:可能是感染毒素直接抑制造血干细胞,或感染时介导自身免疫异常对血细胞破坏增加,或损伤造血微环境等因素有关,骨髓检查增生活跃或明显活跃,粒系核左移,可见中毒颗粒或空泡, NAP 积分增高^[12];(4)脾亢:脾功能亢进时脾脏肿大、淤血,过多的血细胞在脾索内滞留、破坏,骨髓多增生活跃或明显活跃,红系增生,粒系、巨核系有成熟障碍;(5)内分泌疾病:如甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进也可表现为全血细胞减少症,但此时患者全身表现明显,内分泌相关检查可明确诊断^[13];此外,恶性肿瘤引起全血细胞减少症,可由肿瘤细胞转移到骨髓引起造血面积减少,而无骨髓转移的恶性肿瘤,可能与骨髓营养不良、中毒、肿瘤介导的免疫反应等因素有关^[14]。(下转第 3402 页)

形成神经元纤维缠结,这种作用已经由基因学支持与验证,证实是参与患者痴呆病情发生与进展的关键性因素。(2) β -淀粉样蛋白沉积会引起患者神经元坏死或凋亡, β -淀粉样蛋白水解产生神经毒性作用,加速细胞膜氧化,破坏细胞正常功能,增加通透性,从而激活多种酶(蛋白酶、激酶、酯酶等)参与细胞内自由基生成,进一步加剧细胞损伤,尤其是在叶酸和蛋氨酸缺乏的细胞环境中,这种损伤作用更为严重。(3)氧化应激作用是高 Hcy 参与 AD 的另一种作用机制,AD 患者超氧化物歧化酶活性增强,抑制谷氨酰胺活性,致使脂质过氧化物加速积累,从而增加氧化应激作用的发生概率和风险,致使自由基淤积导致细胞老化甚至死亡等,过氧化脂质产生的丙烯醛等醛类与蛋白、磷酸等结合在神经细胞内沉积导致智力障碍。(4)除此之外,高 Hcy 水平也会直接损伤大脑神经元,其对神经皮层的神经元有直接毒性作用,在参与心脑血管病变的过程中导致患者出现认知损伤,高 Hcy 水平带来的脑梗死还会进一步加剧患者痴呆程度。还有临床研究显示,HHcy 可导致患者海马沟回萎缩,从而破坏海马沟回的记忆功能,加重痴呆程度。高 Hcy 水平导致患者 AD 发病的机制与其加剧神经元氧化损伤、内皮细胞损伤等显著相关,尤其是 Hcy 的升高会导致血清中维生素 B₁₂ 与叶酸减少,二者共同作用将会损伤海马神经元 DNA 的修复功能,增加其对淀粉样 β -肽毒性的敏感性^[8-9]。伴有 HHcy 的患者将会通过激活 N-甲基-D-天门冬氨酸盐受体而使其具有神经细胞毒性,导致海马神经元死亡,对患者智力、记忆力造成负面影响,导致痴呆症状的发生^[10-11]。AD 患者病情严重程度也会直接显示在 Hcy 水平上,轻重患者 Hcy 水平有所差异^[12],可以说 HHcy 是导致 AD 患者发病概率增加的独立危险因素。因此,AD 患者的临床治疗要从 HHcy 入手,积极补充维生素 B₁₂ 和叶酸,抑制 Hcy 水平的异常升高,避免高 Hcy 水平对患者神经功能的损伤作用,并通过监测 Hcy 水平更好地指导临床治疗。

综上所述,HHcy 是导致 AD 患者发病的独立危险因素,

(上接第 3399 页)

综上所述,引起全血细胞减少症的病因复杂,大部分由造血系统疾病引起,但非造血系统疾病也不容忽视。针对全血细胞减少症患者,临床医生要有正确的临床判断和鉴别诊断思路,骨髓检查是确诊和明确病因的重要方法之一,它可观察骨髓内三系细胞的增生情况,有无病态造血及异常细胞,从而明确病因,同时要结合患者病史、症状、体征、辅助检查等临床资料综合分析,先考虑血液系统疾病,再考虑非血液系统疾病,从而减少误诊和漏诊,提高诊断的正确率,及时进行对症治疗。

参考文献

- [1] 曹隽. 全血细胞减少症的病因分析[J]. 中国医药指南, 2012, 10(23): 239-240.
- [2] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 184-205.
- [3] 许文荣, 王建中. 临床血液学检验[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 63-84.
- [4] 刘丽, 胡小平. 全血细胞减少症 168 例骨髓象及病因分析[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(34): 8472.
- [5] 蒋锐, 王龙, 向永胜, 等. 全血细胞减少 130 例病因分析[J]. 临床荟萃, 2014, 29(5): 565-566.

加强对高 Hcy 水平的关注有助于防治 AD。

参考文献

- [1] 陈薇, 李小明, 胡汉宁, 等. 老年性痴呆患者血浆同型半胱氨酸、镁离子水平变化及与年龄的相关性分析[J]. 微循环学杂志, 2012, 22(3): 44-46.
- [2] 徐雅琴, 张钧华, 柯杨, 等. 牛磺酸对同型半胱氨酸致人血管内皮细胞损伤的拮抗作用[J]. 中华医学杂志, 2000, 80(2): 70-71.
- [3] Kruman II, Kumaravel TS, Lohani A, et al. Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease[J]. J Neurosci, 2002, 22(5): 1752-1762.
- [4] 王文霞, 臧卫周, 冯艳, 等. 阿尔茨海默病的影响因素研究[J]. 医药论坛杂志, 2005, 26(17): 42-43.
- [5] 李荣娟, 闫福岭. 高同型半胱氨酸血症在老年性痴呆发病中的作用[J]. 现代医学, 2005, 33(3): 195-198.
- [6] 马启信, 朱爱琴, 于梅花. 高同型半胱氨酸血症对高海拔地区阿尔茨海默病影响的观察[J]. 高原医学杂志, 2009, 19(2): 24-27.
- [7] 张耀东, 徐勇. 中国人群老年性痴呆发病危险因素的荟萃分析[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(9): 1173-1175.
- [8] 赵萃瑜, 梁红霞. 阿尔茨海默病的血管性危险因素分析[J]. 山东医药, 2010, 50(11): 84-85.
- [9] 孙亚男, 张本恕. 阿尔茨海默病与血管性痴呆的共性研究进展[J]. 国外医学: 老年医学分册, 2007, 28(5): 207-211.
- [10] 张灏, 张宝荣. 同型半胱氨酸与阿尔茨海默病的相关研究进展[J]. 国外医学: 老年医学分册, 2007, 28(6): 261-264.
- [11] 杨丹, 李怀苏, 张蓓. 老年性痴呆患者血清肿瘤坏死因子 α 和同型半胱氨酸的观察[J]. 四川医学, 2012, 33(6): 1017-1018.
- [12] 柯晓燕, 张颖冬, 沈伟, 等. 老年性痴呆 52 例血浆同型半胱氨酸水平的研究[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2002, 22(5): 386-388.

(收稿日期: 2015-09-02)

- [6] 王莉, 董家蕾, 高海燕, 等. 骨髓检查在全血细胞减少中的诊断价值(附 500 例病因分析)[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2011, 45(1): 83-85.
- [7] 聂玉玲, 富玲, 王晓敏. 全血细胞减少症 300 例病因分析[J]. 血栓与止血学, 2010, 16(5): 222-223.
- [8] 刘红, 赵挺, 周淑亚, 等. 全血细胞减少症 136 例病因分析[J]. 陕西医学杂志, 2014, 43(7): 923-924.
- [9] 蔡颖, 曹永跃, 马亮, 等. 222 例临床全血细胞减少患者的回顾性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(3): 319-321.
- [10] 李薇, 肖佩玲, 周明. 141 例全血细胞减少症患者病因分析[J]. 中国当代医药, 2010, 17(15): 19-20.
- [11] 刘彤华. 194 例全血细胞减少症的病因诊断与鉴别诊断[J]. 吉林医学, 2012, 33(1): 154-155.
- [12] 徐建丽, 刘颖, 江明. 全血细胞减少 139 例病因分析[J]. 吉林医学, 2011, 32(21): 4412-4413.
- [13] 王景昌. 非造血系统疾病全血细胞减少 208 例临床分析[J]. 临床荟萃, 2011, 26(12): 1071-1072.
- [14] 胡英华. 骨髓检查在恶性肿瘤白细胞减少病因诊断中的重要意义[J]. 中国医师杂志, 2013, 15(11): 1572-1574.

(收稿日期: 2015-08-28)