

# 贫血诊断思路

郝正栋 张连生

[关键词] 贫血; 诊断; 思路

贫血在临床上常见,常伴随多种疾病出现,涉及内科、外科、妇科、儿科、神经内科、肿瘤科等多个临床学科,是各科临床医生及全科医生经常面临的情况。如何透过贫血的现象,找到贫血的真正病因至关重要。对于一些常见病因所致的贫血,在基层医院即可确诊并予以恰当的治疗;对于一些较复杂疾病所致的贫血,可通过详细的病史采集、仔细的体格检查、必要的实验室检查及其他辅助检查确诊或转入上一级医院进一步检查;对于一些病因隐蔽的贫血,则需进行动态观察,直至找到病因。要达到上述要求,就需要初诊医生具有较全面的临床知识、清晰的临床思路和周密的综合分析能力。本文主要对贫血的诊断思路进行综述。

## 一、贫血诊断的确立

贫血是指外周血中单位容积内的血红蛋白(Hb)、红细胞计数、红细胞压积低于同年龄、性别和地区的正常值。临床上常以 Hb 浓度来代替,在我国海平面地区,成年男性 Hb < 120 g/L,成年女性(非妊娠) Hb < 110 g/L,妊娠妇女 Hb < 100 g/L 被认为是贫血。对于特殊人群如妊娠妇女、新生儿,由于血容量的增长多于红细胞增长,会相应出现妊娠生理性贫血、新生儿生理性贫血,则无需治疗。诊断贫血时既要考虑到低蛋白血症、充血性心力衰竭、脾脏大、巨球蛋白血症等引起血容量增加、血液稀释的因素,又要考虑到脱水、急性失血等引起血容量减少、血液浓缩的因素。

## 二、贫血原因的诊断步骤

贫血是多种不同原因或疾病所伴随的一种症状,而不是一个独立的疾病,所以贫血时既有一系列共同的一般表现如疲乏、困倦、软弱无力、皮肤黏膜苍白及心血管系统、中枢神经系统、消化系统、泌尿生殖系统的症状和体征,同时也有原发疾病自身的症状(有时原发疾病的症状较隐蔽),而且后者较前者更为重要。

贫血原因的诊断步骤包括以下几个方面:

1. 详细的病史采集:应详细询问患者贫血发生的时间、病程,包括:(1)有无出血史、黑便、酱油尿、痔疮出血,育龄妇女是否月经过多,生活饮食习惯、有无偏食等;(2)有无化学毒物、放射性物质或特殊药物接触史。化学毒物、特殊药物常可导致不同类型贫血,如苯及其衍生物、砷、杀虫剂均可导致再生障碍性贫血(AA);慢性铅中毒可导致铁粒幼细胞性贫血;慢性砷中毒和柳氮磺胺吡啶可导致巨幼细胞性贫血;苯、苯醌、苯肼及大剂量非那西丁、磺胺类药物可导致溶血性贫血;(3)家族史对诊断与遗传有关溶血性贫血很有帮助,如遗传性球形红细胞增多症、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏、地中海贫血等;(4)既往史中有无慢性炎症、感染,有无肝肾疾病;有无内分泌系统疾病、胃肠疾病、风湿性疾病、恶性肿瘤;(5)生活、工作环境,有异食癖者需考虑缺铁性贫血的可能;有“粪土”接触者的贫血需考虑有无钩虫病的可能;有无胃肠手术史,胃大部切除术后可发生巨幼细胞性贫血、缺铁性贫血。

2. 仔细的体格检查:为了寻找贫血的原因,全面仔细的体格检查在任何时候都非常重要,细致地体格检查发现的阳性体征是实验室检查及其他辅助检查所不能替代的。皮肤、黏膜黄染提示溶血的可能;淋巴结、肝脾肿大提示血液系统恶性肿瘤的可能;肛门指检指套染血提示痔疮及直肠肿瘤;指甲扁平或凹陷提示缺铁性贫血;舌质红、舌乳头萎缩而致表面光滑(牛肉舌)和神经系统深层感觉障碍提示巨幼细胞性贫血。

3. 初步判定贫血的类型对明确贫血病因的价值:根据血常规中的平均红细胞体积(MCV)和平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)可将贫血分为小细胞性贫血、正常细胞性贫血和大细胞性贫血,是确定贫血类型和原因的第一要点:(1)大细胞性贫血:主要见于巨幼细胞性贫血、骨髓增生异常综合征;(2)小细胞低色素性贫血:主要见于缺铁性贫血、铁粒幼细胞性贫血、海洋性贫血及一些慢性病性贫血;(3)正细胞性贫血:可见于 AA、溶血性贫血、系统性疾病所致的贫血及部分

慢性病性贫血。慢性病性贫血是由于慢性炎症、肿瘤、风湿性疾病等慢性疾病导致体内铁代谢障碍、骨髓失代偿、红细胞寿命缩短而造成的贫血,慢性病性贫血是临床常见的贫血,其发生率仅次于缺铁性贫血。根据血常规中的 MCV 和 MCHC 初步判断的贫血类型即贫血的形态学分类,此分类的诊断能力是有限的,仅对巨幼细胞性贫血和缺铁性贫血两类贫血有一定的诊断价值,但也常需结合血清叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 及铁代谢指标确诊。对于其他原因的贫血特别是多数正细胞正色素性贫血,上述分类的帮助不大,同时形态学分类本身也是相对的,如大多数溶血性贫血是正细胞性的,但有些慢性溶血导致的贫血却是大细胞性的,需针对不同情况选择进一步检查。在形态学分类时参考红细胞体积分布宽度(RDW)进行分析对探讨贫血原因有一定帮助,RDW 是反映外周血中红细胞大小不等程度的客观指标,由血细胞分析仪测量而获得,在实际工作中参考 RDW 更能反映贫血病因学变化,如 AA 和恶性肿瘤所致的贫血均为正细胞正色素性贫血,但两者的 RDW 明显不同,AA 为正细胞均一性,而后者为正细胞非均一性,即 RDW 增大<sup>[1]</sup>。

4. 外周血红细胞形态可为贫血的性质判断提供线索:观察外周血红细胞形态方法简便易行,有时可为寻找贫血原因提供极有价值的线索,引导我们找到正确的思路。正常红细胞在瑞氏染色血片中为淡红色圆盘状,中心 1/3 处因双凹而薄以至着色较浅,称生理性中心淡染。红细胞形态异常主要包括:(1)红细胞大小不等、中心淡染区扩大:主要见于缺铁性贫血,也可见于铁粒幼细胞性贫血、海洋性贫血、慢性病性贫血等。(2)红细胞明显增大:主要见于巨幼红细胞性贫血,也可见于骨髓增生异常综合征及一些溶血性贫血等。(3)球形红细胞(胞体小、染色深、中心淡染区消失):这类细胞明显增多,>20% 时结合家族史可诊断遗传性球形细胞增多症,这类细胞轻微增多可见于自身免疫性溶血性贫血和个别感染所致的贫血。(4)椭圆形红细胞:一般血片中<15%,大量出现时可见于遗传性椭圆形红细胞增多症。(5)棘形红细胞:可见于遗传性棘形红细胞增多症、尿毒症。(6)镰状红细胞:见于镰状细胞性贫血。(7)口型红细胞:可见于肝病所致贫血、溶血性贫血。(8)靶形红细胞:见于海洋性贫血、较重的缺铁性贫血、铁粒幼细胞性贫血,脾脏切除后也可出现。(9)泪滴状红细胞:多见于骨髓纤维化,也可见于海洋性贫血、白血病。(10)红细胞碎片:为红细胞外形不规则,可呈三角形、盔形、帽形,如>2% 提示微血管病性贫血(弥散性血管内凝血、血栓性血小板减少、溶血尿毒症综合征)<sup>[2]</sup>。

5. 网织红细胞的值:网织红细胞是晚幼红细胞脱核后到完全成熟的红细胞之间的过渡型细胞(有学者称之为年轻红细胞),由于其胞浆中尚有核糖体等碱性物质,因而用煌焦油蓝进行活体染色后胞浆中见蓝绿色网状结构,称网织红细胞。正常值:百分比为 0.5%~1.5%,绝对值为 24 000~84 000/mm<sup>3</sup>。网织红细胞是反映骨髓造血功能的重要指标,对贫血的诊断、鉴别诊断及疗效观察均有重要参考价值:(1)溶血性贫血时由于代偿,网织红细胞明显增多;(2)AA、纯红 AA 时网织红细胞减少(绝对值<15 000/mm<sup>3</sup>);(3)缺铁性贫血、巨幼红细胞性贫血治疗后,网织红细胞于开始治疗后 5~7 天上升,10~14 天达到高峰;(4)溶血性贫血经有效治疗后,网织红细胞可从高值降至正常。

6. 判断溶血性贫血的检查:如发现患者有血红蛋白尿、含铁血黄素尿,皮肤、巩膜黄染,间接胆红素增高,尿胆原、粪胆原增高及网织红细胞增高等溶血方面的证据,可视情况进行 Coombs 试验、糖水试验、Ham 试验、蛇毒溶血试验、盐水渗透脆性试验、高铁血红蛋白还原试验、异丙醇试验及血红蛋白电泳、CD55/CD59 分子、FLARE 检测等。

7. 骨髓细胞学检查:在镜下观察有核细胞增生程度、各系列细胞间的比例、分类计数及有无异常细胞或寄生虫,可明确诊断骨髓被异常细胞浸润所致的贫血如白血病、多发性骨髓瘤、恶性组织细胞病、转移癌,也可诊断骨髓增生异常综合征。同时还可根据骨髓增生程度将贫血分为增生性贫血(包括巨幼细胞性贫血、缺铁性贫血、溶血性贫血、珠蛋白生成障碍性贫血及失血性贫血)及增生不良性贫血(AA、纯红 AA)。骨髓活检可进一步提高对骨髓增生异常综合征、AA 等贫血性疾病的检出率和诊断正确率。

8. 其他相关的辅助检查:如患者贫血不是由血液系统疾病所致,而是慢性病性贫血或系统性疾病所致,需酌情选择胃镜、胃肠造影、CT、磁共振、同位素检查、X 线、血生化及尿、大便常规的检查。

综上所述,在已知贫血及贫血程度后,可从形态学入手明确贫血的类型,再通过详细的病史询问、仔细的体格检查、必要的实验室检查及辅助检查等步骤寻找贫血的病因。贫血作为一种症状可与原有疾病相伴,而不是一个独立的疾病,可作为首发症状在原有疾病之前出现,还可在整个病程中以贫血为主要表现而原发疾病却较隐蔽不易被患者和医生发现,后者更需医生仔细研判检查结果、动态随访、综合分析。

### 三、血液系统常见贫血疾病

#### 1. 缺铁性贫血

缺铁性贫血是普遍存在的一种营养不良性贫血,世界卫生组织 2002 年世界卫生报告中指出铁缺乏是全球十大可预防危险因素之一(如不安全性行为、高血压、酗酒、肥胖等)<sup>[3]</sup>。

缺铁性贫血诊断要点包括:(1)具有贫血的基本表现:如疲乏、无力、头晕、活动后心悸、气促,体格检查见贫血貌、睑结膜苍白等;(2)有导致缺铁的病因,根据病史、体格检查及大便隐血试验、肝肾功能、免疫学检查、纤维胃镜、超声、CT、胸部 X 线检查等可对病因作出诊断;(3)具备小细胞低色素性贫血的特点;(4)具备铁缺乏的实验室检查依据,如血清铁、铁蛋白降低,总铁结合力、红细胞内游离原卟啉增高,骨髓细胞内、外铁减少或消失等;(5)铁剂治疗有效;(6)重视引起缺铁性贫血病因诊断<sup>[4]</sup>。

## 2. 巨幼细胞性贫血

巨幼细胞性贫血诊断要点:(1)有造成叶酸和(或)维生素 B<sub>12</sub> 缺乏的因素;(2)具有贫血的表现,常伴有舌炎[舌呈紫红色,伴疼痛、舌上皮脱落使舌面光滑(牛肉舌)、乳头消失、味觉丧失或出现“镜面舌”]、神经系统症状(如手足对称性麻木或蚁走感,多以下肢明显;也可出现下肢无力、共济失调、步态不稳、Romberg 征阳性、肌张力和腱反射减退等)等典型临床表现;(3)实验室检查符合大细胞性贫血伴白细胞和(或)血小板减少,中性粒细胞分叶过多。骨髓呈现典型的“巨幼变”;(4)叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 治疗有效;(5)诊断时注意事项:巨幼红细胞性贫血合并铁缺乏时,实验室检查缺乏典型表现;严重的巨幼红细胞性贫血合并感染时细胞内出现空泡易误诊为白血病;部分患者合并自身免疫性溶血性贫血时 Coombs 试验阳性;(6)重视引起巨幼细胞性贫血病因诊断<sup>[5]</sup>。

## 3. 自身免疫溶血性贫血(AIHA)

AIHA 依据病因明确与否,分为继发性和原发性两类。无基础疾病者诊断为原发性 AIHA,有基础疾病则为继发性 AIHA。继发性 AIHA 常见病因包括淋巴瘤增殖性疾病、自身免疫疾病、感染、免疫缺陷、药物等,应重视引起继发 AIHA 病因<sup>[6-7]</sup>。

AIHA 诊断标准:(1)血红蛋白水平达到贫血标准。(2)检测到红细胞自身抗体。(3)至少符合以下 1 条:网织红细胞百分比 >4% 或绝对值 >120 × 10<sup>9</sup>/L;结合珠蛋白 <100 mg/L;总胆红素 ≥17.1 μmol/L(以非结合胆红素升高为主)。

## 4. 再生障碍性贫血(AA)

AA 是一种骨髓造血衰竭(BMF)综合征。AA 分为先天性和获得性。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 发病及进展中也可能发挥一定作用,如端粒酶基因突变,也有部分病例发现体细胞基因突变。先天性 AA 罕见,主要包括范可尼贫血(FA)、先天性角化不良(DKC)、先天性纯红细胞再生障碍(DBA)、Shwachmann-Diamond 综合征(SDS)等<sup>[8-9]</sup>。

AA 诊断标准:(1)血常规检查:全血细胞(包括网织红细胞)减少,淋巴细胞比例增高。至少符合以下 3 项中两项:Hb <100 g/L;PLT 计数 <50 × 10<sup>9</sup>/L;中性粒细胞绝对值(ANC) <1.5 × 10<sup>9</sup>/L。(2)骨髓穿刺:多部位(不同平面)骨髓增生减低或重度减低;小粒空虚,非造血细胞(淋巴细胞、网状细胞、浆细胞、肥大细胞等)比例增高;巨核细胞明显减少或缺如;红系、粒系细胞均明显减少。(3)骨髓活检(髂骨):全切片增生减低,造血组织减少,脂肪组织和(或)非造血细胞增多,网硬蛋白不增加,无异常细胞。(4)除外检查:必须除外先天性和其他获得性、继发性 BMF。

## 5. 骨髓增生异常综合征(MDS)

MDS 的诊断需满足 2 项必要条件和 1 项确定标准:(1)MDS 诊断必要条件:①持续 4 个月 1 系或多系血细胞减少(如检出原始细胞增多或 MDS 相关细胞遗传学异常,无需等待可诊断 MDS);②排除其他可导致血细胞减少和发育异常的造血及非造血系统疾病。(2)确定标准:①发育异常:骨髓涂片中红细胞系、粒细胞系、巨核细胞系中发育异常细胞比例 >10%;②环状铁粒幼红细胞占有核红细胞比例 ≥15% 或环状铁粒幼红细胞占有核红细胞比例 ≥5% 并伴有 SF3B1 突变;③原始细胞:骨髓涂片中达 5% ~ 19% (或外周血涂片中达 2% ~ 19%);④常见染色体异常或 FISH 检出有 MDS 诊断意义的染色体异常。(3)辅助标准(对于符合必要条件、未达到主要标准、存在输血依赖的大细胞性贫血等常见 MDS 临床表现的患者,如符合 ≥2 条辅助标准,诊断为疑似 MDS):①骨髓活检切片的形态学或免疫组化结果支持 MDS 诊断;②骨髓细胞的流式细胞术检测发现多个 MDS 相关的表型异常,并提示红系和(或)髓系存在单克隆细胞群;③基因测序检出 MDS 相关基因突变,提示存在髓系细胞的克隆群体。

常见需要与 MDS 鉴别的因素或疾病包括引起铁缺乏的因素(胃肠吸不良、严重营养不良、胃旁路手术、服用补锌药物者)和先天性铁粒幼红细胞贫血<sup>[10-11]</sup>。

## 6. 血液系统恶性肿瘤

血液系统恶性肿瘤如白血病、多发性骨髓瘤等可根据临床表现、经骨髓穿刺细胞形态学、细胞免疫分型等检查明确诊断。

# 自身免疫性溶血性贫血的诊疗现状

洪梅

〔关键词〕 自身免疫性溶血性贫血； 诊断； 治疗

自身免疫性溶血性贫血(AIHA)从疾病本身来说并不是一种肿瘤性疾病,但其治疗的困难性、复发性给患者和医生带来很大的困扰,特别是致命性贫血的发生常危及患者的生命,因此,对于 AIHA 诊断和治疗的深入认识极为重要。

## 一、概述

AIHA 是由于机体免疫调节异常,产生自身抗体或(和)补体,结合在红细胞膜上,导致外周红细胞破坏加速,超过骨髓造血的代偿能力而发生的一组很难根治的溶血性贫血,为免疫相关性血细胞减少综合征病谱中的一员。AIHA 发生机制相当复杂。患者体内 T、B 淋巴细胞构成比例失调、免疫耐受和免疫调节功能紊乱、细胞表面信号分子表达异常、淋巴细胞分泌因子和抗体综合作用导致免疫系统全面失衡均可促发 AIHA 和其他自身免疫性疾病。

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2019.10.002

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科

AIHA 根据抗人球蛋白试验(AGT)及自身抗体的热范围分为温抗体型、冷抗体型[包括冷凝集素综合征(CAS)和阵发性冷性血红蛋白尿症(PCH)]及混合型。依据红细胞自身抗体检测结果,分为自身抗体阳性型和自身抗体阴性型。自身抗体阴性型 AIHA 临床符合溶血性贫血,应排除其他溶血性贫血,同时免疫抑制治疗有效<sup>[1]</sup>。

临床上 AIHA 的病因可能是特发性/原发性(50%)或继发于淋巴增殖综合征(20%)、自身免疫性疾病(20%)、感染及肿瘤。疾病的临床过程具有极大的异质性,包括缓慢进展、爆发型和快速进展的致命性贫血。主要影响疾病异质性的临床因素是溶血类型[血管内和(或)血管外],包括自身抗体的类型、温度、补体激活速率、致敏红细胞破坏情况<sup>[2]</sup>。

国外资料显示 AIHA 的年发病率为(0.8~3.0)/100 000<sup>[3-4]</sup>,与白血病的发病率相近。温抗体型 AIHA 为最常见类型,成人多见,女性多于男性。原发性免疫缺陷病的儿童也常伴有 AIHA。迄今尚未发现 AIHA 有罹患倾向、遗传易感性和年龄预选。

## 四、其他常见非血液系统疾病与贫血

除血液系统疾病外,有许多引起贫血的非血液系统疾病,主要包括:(1)妊娠贫血;(2)胃肠手术后贫血;(3)慢性萎缩性胃炎与贫血;(4)人工心脏瓣膜手术后贫血;(5)感染或慢性病性贫血;(6)儿童缺铁性贫血;(7)老年性贫血;(8)免疫风湿性疾病贫血;(9)肿瘤性贫血;(10)药物性贫血;(11)慢性肾衰竭与贫血;(12)内分泌疾病与贫血<sup>[12]</sup>。

综上所述,必须明确贫血的病因诊断才能进行精准治疗,使患者受益。因此,需要练就扎实的內科学基本功,通过详细地询问病史、全面的体格检查、仔细分析辅助检查结果,方能做出正确诊断,否则将导致误诊误治。

## 参 考 文 献

[1] Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? [J]. Int J Lab Hematol, 2016, 38 Suppl 1: 123-132.

[2] 王霄霞. 外周血细胞形态学检查技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010. 36-51.  
[3] 邹尧, 竺晓凡. 缺铁性贫血[J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(2): 158-160.  
[4] Camaschella C. Iron-deficiency anemia. [J]. New Engl J Med, 2015, 372(19): 1832-1843.  
[5] Wickramasinghe SN. Diagnosis of megaloblastic anaemias [J]. Blood Rev, 2006, 20(6): 299-318.  
[6] Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adult [J]. Blood, 2010, 116(11): 1831-1838.  
[7] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 自身免疫性溶血性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(4): 265-267.  
[8] Young NS. Current Concepts in the Pathophysiology and Treatment of Aplastic Anemia[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2006, 108(8): 76-81.  
[9] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(1): 1-5.  
[10] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[S]. 4th edition, IARC; Lyon, 2017.  
[11] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(2): 89-97.  
[12] Chm M, Wuillemin WA. Prevalence and causes of anemia in a city general practice[J]. Praxis, 2008, 97(13): 713.

(收稿日期: 2019-08-25)

(本文编辑: 周三凤)