

溶血危象的识别与处理

张凤奎

〔关键词〕 溶血性贫血； 急性； 危象

溶血性贫血临床严重程度主要取决于红细胞破坏速率和新生红细胞代偿能力,患者可表现极轻微的代偿性溶血病,或明显贫血、脏器功能异常,甚或危及生命,临床表现和预后异质性极大^[1-2]。急性发生的严重溶血性贫血也称溶血危象,典型者表现为在数小时至数天内发生的血红蛋白明显下降,网织红细胞计数和间接胆红素、乳酸脱氢酶等其他红细胞破坏相关标志物也相应明显增多^[3-4]。溶血危象可由急性溶血起始,也可在慢性溶血性贫血的基础上由某些诱因急性加重,临床上应明确识别并妥善处理。

一、溶血危象的临床表现

溶血危象的发生多非常急骤。患者表现为进行性贫血加重、发热、黄疸、乏力、头晕、烦躁;胸痛、气短、呼吸急促;心跳加速、脉搏频数;尿色明显加深,严重者尿色呈浓红茶或红褐如酱油色;部分患者可出现腰酸背痛、恶心、呕吐、上腹绞痛。严重贫血患者面色恍白,虚

弱不适,神志淡漠,精神萎靡。大量急速溶血患者甚或发生心功能不全、血压下降、循环衰竭和急性肾功能衰竭等^[5-7]。

急性溶血患者前期常无明确贫血病史,而新发进行性贫血、黄疸、尿色加深,溶血的临床表现多非常典型、突出,需明确导致急性溶血的基础疾病。除溶血性贫血外,患者多还表现明显的基础疾病症状、体征和血液学特征。病史询问非常重要,应仔细询问患者上述症状是否曾经发生过,及近期用药史、感染史、心脏瓣膜和大血管手术史、结缔组织病病史等^[1-2,5],尤其应注意微血管病性溶血性贫血、药物诱发的免疫性溶血性贫血和葡萄糖 6 磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏等^[6]。

慢性溶血性贫血急性加重几乎均可追溯到相应诱因。感染、过度劳累、某些药物使用等是相对常见的溶血加重诱发因素^[2,6,8]。患者可表现为发热、咽痛、黄疸加重,脾脏较平素进一步增大,常伴脾区疼痛。慢性溶血急性加重溶血危象的临床表现与基础的溶血性贫血疾病类型有关,相对于急性溶血患者,通常症状表现较轻,但部分患者也可溶血明显加剧,出现血红蛋白尿或血红蛋白尿加重,尿液呈酱油色^[6,9],与急性溶血表现相似。

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2019.10.004

作者单位:300020 天津,中国医学科学院血液病医院血液学研究所贫血诊疗中心

[13] Catalan V, Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A, et al. Peripheral mononuclear blood cells contribute to the obesity-associated inflammatory state independently of glycemic status; involvement of the novel proinflammatory adipokines chemerin, chitinase-3-like protein 1, lipocalin-2 and osteopontin[J]. Genes Nutr, 2015, 10(3):460.
[14] Gardenghi S, Renaud TM, Meloni A, et al. Distinct roles for hepcidin and interleukin-6 in the recovery from anemia in mice injected with heat-killed Brucella abortus[J]. Blood, 2014, 123(8):1137-1145.
[15] Kim A, Fung E, Parikh SG, et al. A mouse model of anemia of inflammation; complex pathogenesis with partial dependence on hepcidin[J]. Blood, 2014, 123(8):1129-1136.
[16] Rossi JF, Lu ZY, Jourdan M, et al. Interleukin-6 as a therapeutic target[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(6):1248-1257.
[17] Song SN, Tomosugi N, Kawabata H, et al. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease[J]. Blood, 2010, 116(18):3627-3634.
[18] van Rhee F, Wong RS, Munshi N, et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(9):966-974.
[19] Schwoebel F, van Eijk LT, Zboralski D, et al. The effects of the anti-hepcidin Spiegelmer NOX-H94 on inflammation-induced anemia in cynomolgus monkeys[J]. Blood, 2013, 121(12):2311-2315.

[20] van Eijk LT, John AS, Schwoebel F, et al. Effect of the anti-hepcidin Spiegelmer lexaptide on inflammation-induced decrease in serum iron in humans[J]. Blood, 2014, 124(17):2643-2646.
[21] Mayeur C, Kolodziej SA, Wang A, et al. Oral administration of a bone morphogenetic protein type I receptor inhibitor prevents the development of anemia of inflammation[J]. Haematologica, 2015, 100(2):e68-e71.
[22] Boser P, Seemann D, Liguori MJ, et al. Anti-repulsive guidance molecule c (RGMC) antibodies increases serum iron in rats and cynomolgus monkeys by hepcidin downregulation[J]. AAPS J, 2015, 17(4):930-938.
[23] Theurl I, Schroll A, Sonnweber T, et al. Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic inflammation in rats[J]. Blood, 2011, 118(18):4977-4984.
[24] Querbes W, Bogorad RL, Moslehi J, et al. Treatment of erythropoietin deficiency in mice with systemically administered siRNA[J]. Blood, 2012, 120(9):1916-1922.
[25] Richardson CL, Delehanty LL, Bullock GC, et al. Isocitrate ameliorates anemia by suppressing the erythroid iron restriction response[J]. J Clin Invest, 2013, 123(8):3614-3623.

(收稿日期:2019-05-08)

(本文编辑:周三凤)

二、溶血危象的实验室检查

在正常条件下,红细胞在外周循环中寿命约为 120 天,衰老红细胞通过单核巨噬细胞系统被破坏。溶血性贫血时,红细胞通过肝、脾等单核巨噬细胞系统(血管外)或直接在血液循环中(血管内)过早地被破坏^[1,4,10-12]。溶血危象是急性发生的严重溶血性贫血,其实实验室检查特征符合一般溶血性贫血特征,但程度更为严重、突出。患者贫血、网织红细胞增多、间接胆红素增高、乳酸脱氢酶水平明显升高。偶尔在某些溶血性贫血如少数自身免疫性溶血性贫血中,也可见网织红细胞不升高^[1,13]。

通常血管外溶血发生相对较缓慢,临床表现也相对轻微,而血管内溶血发生多较为急骤,患者常呈重症贫血征象。溶血危象除相对较轻者表现为血管外溶血加重外,更多呈急性血管内溶血或原有血管内溶血明显加重。

红细胞形状异常或表面结合抗体而被巨噬细胞过早地清除而发生病理性血管外溶血,外周血涂片常显示球形红细胞增多。血管内溶血时,破坏的红细胞直接将血红蛋白释放到血液循环中,游离血红蛋白与结合珠蛋白结合被单核巨噬细胞血红蛋白清除受体识别、内吞降解,使后者快速消耗,血浆浓度明显降低或消失。大量血管内溶血,血浆游离血红蛋白增多出现血红蛋白血症,并可由肾小球滤过出现血红蛋白尿。外周血涂片红细胞碎片增多是血管内溶血的重要提示。血红蛋白尿仅见于血管内溶血,且血红蛋白尿的发生提示严重的血管内溶血^[3,11]。

溶血危象患者贫血急性加重、网织红细胞增多,需注意与急性失血性贫血鉴别,应仔细询问患者病史,进行体格检查,并结合反映红细胞破坏增多的实验室证据,二者不难鉴别。慢性溶血性贫血急性加重还可见于一过性再生障碍性贫血危象(TAC)或儿童一过性幼红细胞减少(TEC),此二者是在原慢性溶血性贫血基础上感染微小病毒 B19 或其他病毒^[2,8,11],与外周网织红细胞不增高的溶血危象容易混淆。慢性溶血性贫血急性加重而黄疸减轻、缺乏血红蛋白尿、网织红细胞计数极度降低及骨髓穿刺检查有核红细胞明显降低,甚或见到巨大幼红细胞,与溶血危象明显不同。

三、急性溶血性贫血

通常急性溶血性贫血均表现为血管内溶血。临床重要而相对常见的急性溶血包括:(1)微血管病性溶血性贫血(MAHA):指通过富含血小板和纤维蛋白的微循环血栓时,红细胞被碎裂破坏^[14]。MAHA 患者外

周血涂片检查红细胞碎片明显增多。由于血管内血小板聚集和沉积,MAHA 伴随溶血性贫血常出现不同程度的血小板减少。根据微循环血栓形成的病因和病理机制不同,MAHA 伴有出凝血异常提示弥漫性血管内凝血(DIC);MAHA 伴有肾脏功能异常和(或)神经精神异常,提示血栓性血小板减少性紫癜(TTP),可进一步检测 ADAMTS13 水平^[15];儿童患者急性腹泻血样便随即出现肾功能不全和 MAHA,提示溶血尿毒症综合征(HUS)^[5,14],缺少前期腹泻病史的肾功能不全和 MAHA 提示不典型溶血尿毒症综合征(aHUS)^[5,14];妊娠女性溶血、肝酶升高和血小板极少提示 HELLP 综合征等。(2)某些类型温抗体自身免疫性溶血性贫血(AIHA):绝大多数 AIHA 呈慢性血管外溶血,IgM 温抗体型 AIHA 和 IgA 型 AIHA 常可导致补体系统持续激活,形成穿膜复合物破坏红细胞,引致严重的血管内溶血^[16-17]。(3)药物诱发的免疫性溶血性贫血:其中免疫复合物型可表现为急性血管内溶血^[2,10-11]。奎宁诱导的溶血是免疫复合物型血管内溶血的典型代表,药物诱导产生的 IgM 抗体与红细胞膜表面药物结合并启动补体活化,导致血管内溶血。其他可引致免疫复合物型溶血性贫血的药物还包括奎尼丁、非那西丁、氢氯噻嗪、利福平、磺胺类药物、异烟肼、胰岛素、美法仑、对乙酰氨基酚、胍苯哒嗪、丙磺舒、氯丙嗪、链霉素、氟尿嘧啶等。(4)血型不合溶血、慢性迟发性输血反应和大剂量丙种球蛋白输注^[18]。(5)心脏瓣膜替换尤其是机械瓣膜替换术后溶血性贫血。

四、慢性溶血性贫血的急性加重

慢性溶血多为血管外溶血,如先天性红细胞膜病、酶病和血红蛋白病;少数也可为获得性血管内溶血,如阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH),患者表现为持续性血管内溶血阵发性加重。这些慢性溶血性贫血在某些诱因条件下,原有的血管外溶血可明显加重,甚或发生血管内溶血。常见的引起溶血急性加重的诱因包括各种类型致病微生物感染,如感染导致遗传性球形红细胞增多症血管外溶血明显加重、PNH 急性溶血、血红蛋白尿发作、抗人球蛋白试验补体 C3 阳性温抗体型 AIHA 患者发生血管内溶血等^[9,19-20]。药物和化学物质是引起慢性溶血性贫血急性加重的另一常见诱因,其中 G6PD 缺乏患者溶血急性加重最为典型和常见^[5-6,8]。这些患者平素甚至可无任何溶血征象,当摄入蚕豆、接触萘球或某些药物时,患者红细胞中的血红蛋白发生氧化损伤和变性,在细胞内交联和沉淀,发生血管外和血管内溶血,呈溶血危象。

五、溶血危象的处理

溶血性贫血包括多种表现异质性极大的遗传性和获得性疾病,不同病因所致的溶血性贫血其治疗方法也明显不同。溶血危象依据其基础疾病和诱发溶血加重的病因不同,预后也极为不同。因此,溶血危象患者的治疗方案需依据溶血性贫血的病因和加重诱因详细制订。

溶血危象患者多需红细胞输注支持治疗,因其贫血严重,特别是出现严重的心肺功能异常时,足以危及生命,红细胞输注支持就不应过于迟疑。这种情况下即使没有完全相合的压积红细胞也应采用能够极力获得的最相合红细胞输注,同时在输注过程中密切观察病情变化^[1,5,9,13]。大量血管内溶血患者应注意重要脏器功能的保护和支持治疗,保证有效循环血量,碱化尿液,以减少肾脏功能损伤。

感染常作为溶血性贫血加重的诱因,应根据感染类型或可能的致病微生物选择适当的抗生素控制和清除感染。某些治疗药物可能诱发或加重免疫性溶血性贫血或 G6PD 介导的溶血性贫血,应停用并避免再次接触。

对于溶血危象患者,基础疾病的治疗也非常重要。AIHA 采用糖皮质激素、血浆置换和免疫抑制剂进行治疗。TTP 治疗须采用血浆置换,以逆转 vW 因子切割蛋白酶 ADAMTS13 缺乏,后者可导致过多的高分子量 vW 因子多聚体形成,启动弥漫性血小板血栓的发生。难治性 TTP 也可采用血浆置换联合利妥昔单抗(美罗华)或其他免疫抑制剂进行治疗。HUS 采用支持治疗和透析治疗。PNH 和 aHUS 采用抗补体 C5 抗体 Eculizumab 进行治疗,可阻断补体穿膜复合物的形成,阻止补体途径对 PNH 红细胞的破坏,有效地控制血管内溶血。

综上所述,溶血危象可见于病因和诱因明显不同的急性溶血性贫血或慢性溶血性贫血急性加重,严重危及患者的生命。作为临床急症,尽快明确诊断,积极施以支持治疗、祛除诱因和病因治疗对挽救生命非常重要。

参 考 文 献

- [1] Go RS, Winters JL, Kay NE. How I treat autoimmune hemolytic anemia [J]. Blood, 2017, 129 (22) : 2971-2979.
- [2] Naik R. Warm autoimmune hemolytic anemia [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2015, 29 (3) : 445-453.
- [3] Barcellini W, Fattizzo B. Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia [J]. Dis Markers, 2015, 2015 : 635670.
- [4] Park SH. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia: classic approach and recent advances [J]. Blood Res, 2016, 51 (2) : 69-71.
- [5] Boutboul D, Touzot F, Szalat R. Understanding therapeutic emergencies in acute hemolysis [J]. Intensive Care Med, 2018, 44 (4) : 482-485.
- [6] Dela Cruz M, Khalid MM, Mostafa A, et al. Hemolytic Crisis following Naphthalene Mothball Ingestion in a 21-Month-Old Patient with Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Deficiency [J]. Care Rep Pediatr, 2019, 2019 : 1092575.
- [7] Gladwin MT, Kanias T, Kim-Shapiro DB. Hemolysis and cell-free hemoglobin drive an intrinsic mechanism for human disease [J]. J Clin Invest, 2012, 122 (4) : 1205-1208.
- [8] Haley K. Congenital Hemolytic Anemia [J]. Med Clin North Am, 2017, 101 (2) : 361-374.
- [9] Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2015, 2015 : 385-391.
- [10] Ladogana S, Maruzzi M, Samperi P, et al. Diagnosis and management of newly diagnosed childhood autoimmune haemolytic anaemia. Recommendations from the Red Cell Study Group of the Paediatric Haemato-Oncology Italian Association [J]. Blood Transfus, 2017, 15 (3) : 259-267.
- [11] Lieberman HA, Weitz IC. Autoimmune hemolytic anemia [J]. Med Clin North Am, 2017, 101 (2) : 351-359.
- [12] Rother RP, Bell L, Hillmen P, et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease [J]. JAMA, 2005, 293 (13) : 1653-1662.
- [13] Hill A, Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 2018 (1) : 382-389.
- [14] Scully M. Thrombocytopenia in hospitalized patients: approach to the patient with thrombotic microangiopathy [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2017, 2017 (1) : 651-659.
- [15] Hassan S, Westwood JP, Ellis D, et al. The utility of ADAMTS13 in differentiating TTP from other acute thrombotic microangiopathies: results from the UK TTP Registry [J]. Br J Haematol, 2015, 171 (5) : 830-835.
- [16] Ito T, Tojo N, Takashiro K, et al. IgM-mediated Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: An Autopsy Report [J]. Intern Med, 2019, 58 (7) : 999-1002.
- [17] Wouters D, Zeerleder S. Complement inhibitors to treat IgM-mediated autoimmune hemolysis [J]. Haematologica, 2015, 100 (11) : 1388-1395.
- [18] Moineuddin IA, Millward P, Fletcher CH. Acute Intravascular Hemolysis Following an ABO Non-Identical Platelet Transfusion: A Case Report and Literature Review [J]. Am J Case Rep, 2019, 20 : 1075-1079.
- [19] Berentsen S. Role of Complement in Autoimmune Hemolytic Anemia [J]. Transfus Med Hemother, 2015, 42 (5) : 303-310.
- [20] Berentsen S, Sundic T. Red blood cell destruction in autoimmune hemolytic anemia: role of complement and potential new targets for therapy [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015 : 363278.

(收稿日期:2019-08-16)

(本文编辑:周三凤)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对“通讯作者”有关事宜的声明

本刊对文章内注明有通讯作者的稿件,其有关稿件相关的一切事宜(包括邮寄稿件收稿单、退稿、退修稿件、校样、版面费、稿费)均与通讯作者联系。如文内未注明通讯作者的文章,有关稿件的一切事宜均与第 1 作者联系,特此声明!