

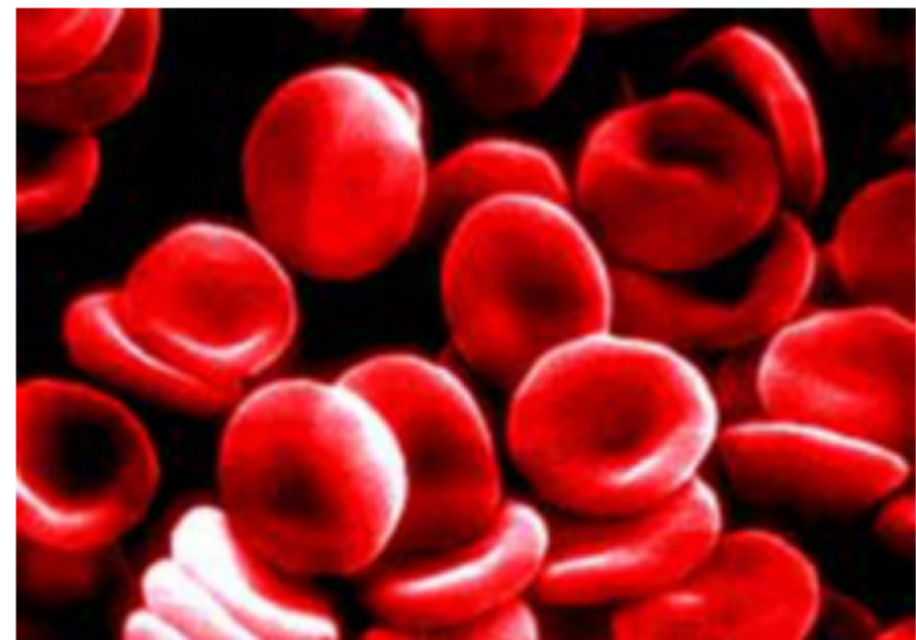


溶血性贫血

(Hemolysis Anemia HA)

南方医科大学第二临床医学院

内科学教研室：黄宇贤 副主任医师/博士/硕导



讲述内容

- 一、HA 概述
- 二、HA 分类
- 三、HA 病因和发病机制
- 四、HA 临床表现
- 五、HA 实验室检查
- 六、HA 诊断和鉴别诊断
- 七、HA 治疗

掌握内容

掌握溶贫的临床分类，血管内溶血与血管外溶血的临床表现、诊断步骤，实验室检查特点及治疗原则

概念

溶血性贫血：由于红细胞的内在缺陷或外在因素的作用，使红细胞破坏增加，寿命缩短，骨髓造血功能不足以代偿红细胞的损耗而发生的贫血。

溶血不等于贫血，溶血不一定都有黄疸
处于代偿期的溶血称为溶血性疾病

病因及分类

(一) 红细胞自身异常所致的HA

1.遗传性:

(1) 膜的缺陷: 遗传性球形细胞增多症

(2) 酶的缺乏: 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏

(3) 珠蛋白生成障碍: 即血红蛋白病

①肽链合成量的异常: 海洋性贫血

②肽链质的异常: 异常血红蛋白病

(4) 血红素异常: 血卟啉病

2.获得性: 阵发性睡眠性血红蛋白尿

(二) 红细胞外在因素

1. 免疫性因素:

(1) 自身免疫性溶血性贫血 (AIHA)

(2) 同种免疫性溶血性贫血:

① 新生儿溶血症; ② 血型不合的输血反应

2. 物理和机械损伤:

(1) 行军性血红蛋白尿症、人工心脏瓣膜

(2) 物理损伤: 大面积烧伤、放射损害

3. 化学药物和生物因素:

(1) 磺胺类、苯类、砷和铅等

(2) 疟疾、溶血性链球菌、支原体肺炎、蛇毒等

临床表现

(1) 急性溶血性贫血:

- ①起病急，病情重
- ②头痛、呕吐、高热
- ③腰背四肢酸痛，腹痛
- ④酱油色小便
- ⑤面色苍白与黄疸
- ⑥严重者有周围循环衰竭、少尿、无尿

(2) 慢性溶血性贫血：

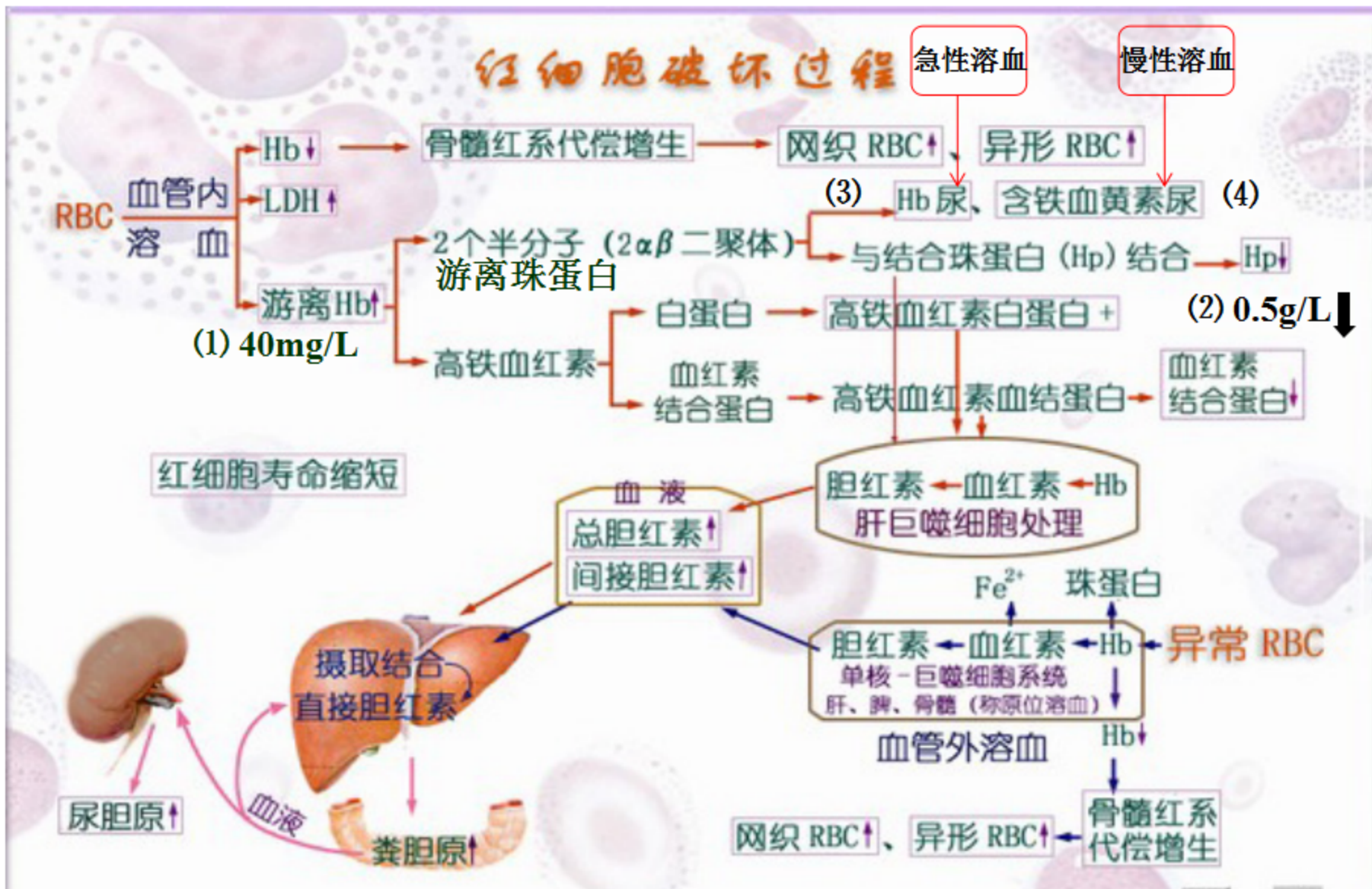
①起病缓慢，症状轻微。

②多有慢性贫血的症状如苍白、乏力、头晕、气短，也可无贫。

③轻度贫血、肝脾多肿大、黄疸三大表现。

④起病于婴幼儿的可有骨骼和面容改变。

红细胞代谢过程



实验室检查

1. 确定是否为溶血性贫血:

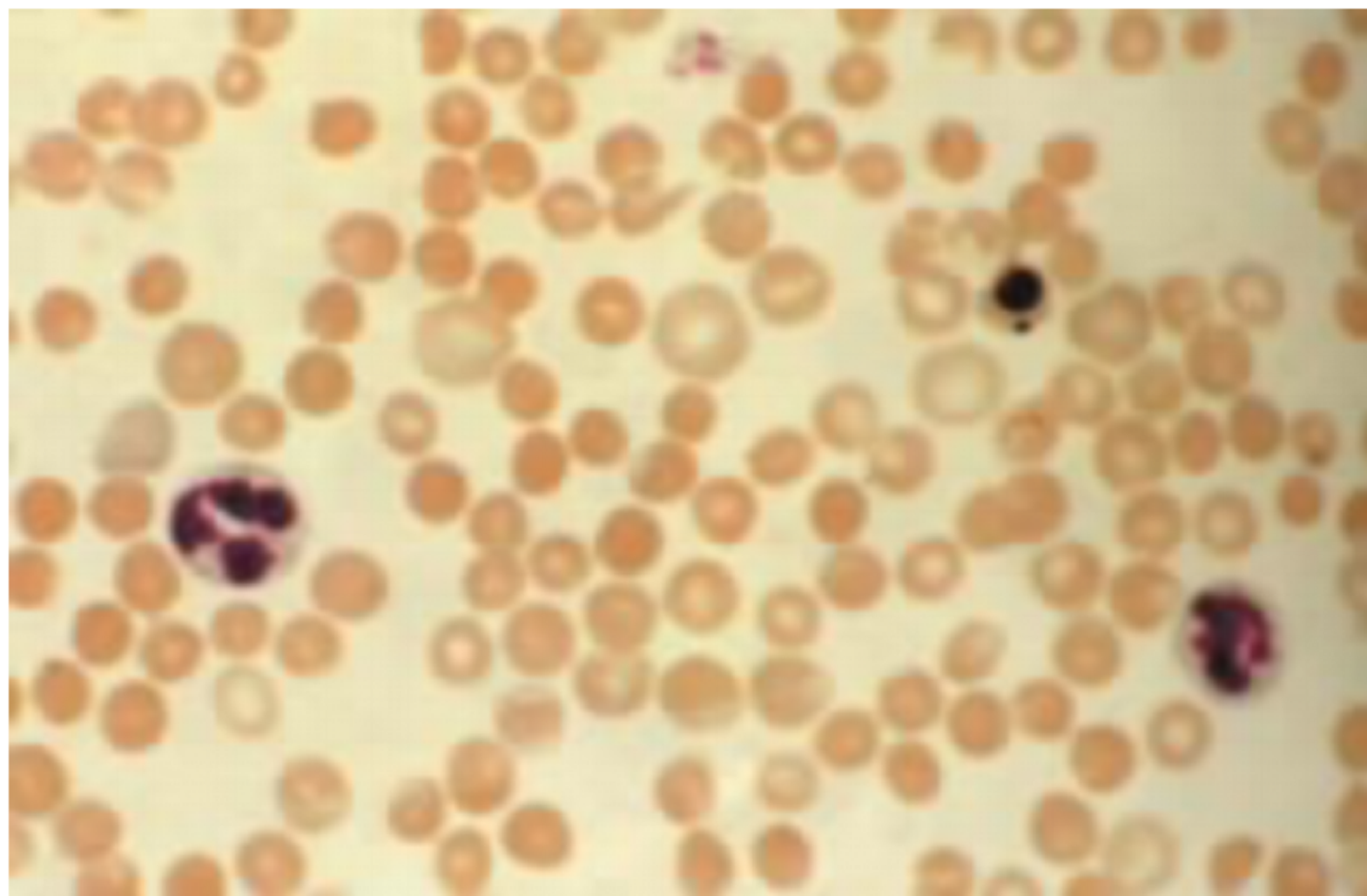
(1) 红细胞寿命缩短: ^{51}Cr 标记红细胞

(2) 红细胞破坏增多:

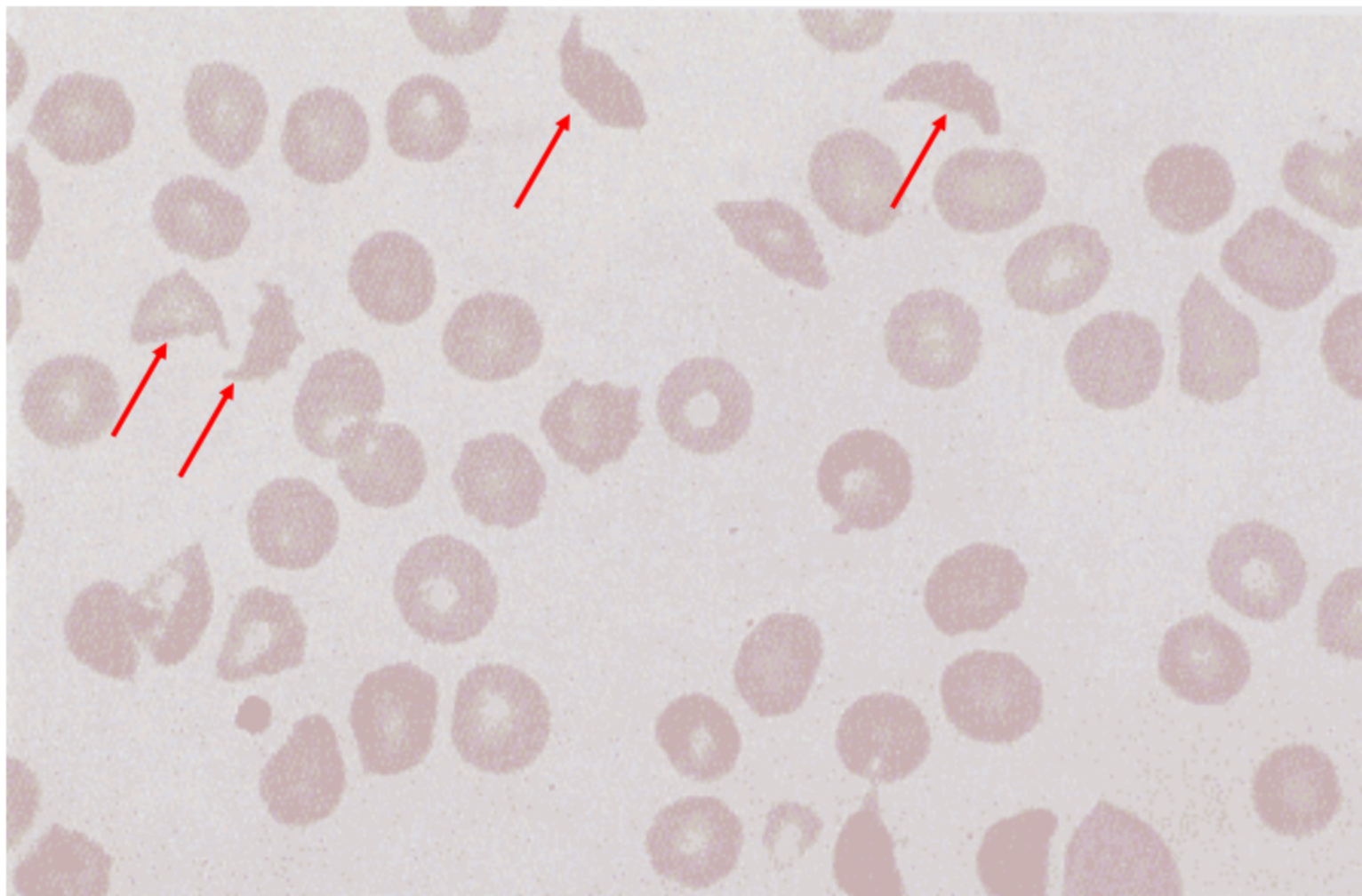
①RBC \downarrow 、Hb \downarrow ，且无出血

②临床表现: 皮肤、结膜有无黄染

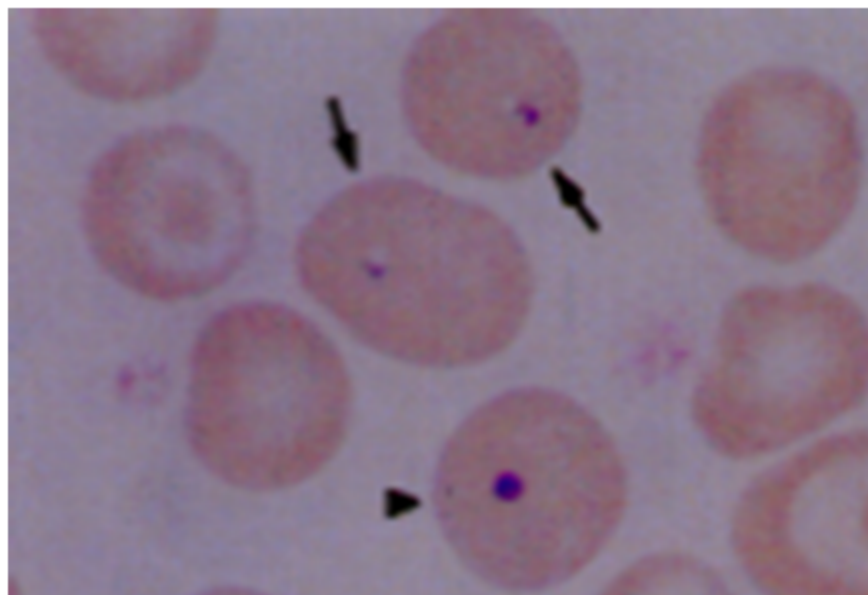
(3) 骨髓红系细胞增生，以中、晚幼红细胞增多为主，粒红比值减低或倒置。部分红细胞含有核碎片: Howell-Jolly小体、Cabot环



溶贫血象



红细胞碎片



Howell-Jolly小体



Cabot环

2.血管内溶血的检查:

- ① 血清中游离血红蛋白>40mg/L
- ② 血清结合珠蛋白< 0.5g/L
- ③ 血红蛋白尿: 尿常规示隐血阳性, 尿蛋白阳性, 红细胞阴性。酱油色。
- ④ 含铁血黄素尿, Rous试验阳性多见于慢性血管内溶血, 如PNH。

引起血管内溶血疾病：

血型不合输血、**PNH**、输注低渗溶液

药物：心得安、硫化砷

2.血管外溶血的检查:

- ① 溶血伴有黄疸时，以血清游离胆红素增高为主
- ② 尿常规：尿胆原增多，呈强阳性，而胆红素阴性。
- ③ 粪胆原及尿胆原排出增多。

常见疾病：遗传性球形细胞增多症、AIHA、MA、MDS

血管内溶血与血管外溶血的特征与鉴别

检查项目	血管内溶血	血管外溶血
红细胞形态异常	可见	常见
血浆游离血红蛋白增高	明显	无或轻度
血红蛋白原	常见	无
含铁血黄素尿	慢性者常见	无
珠蛋白	明显减少	轻度减少或正常
高铁血红蛋白	可出现	无
红细胞渗透脆性试验	阴性	阳性

3.进一步确定溶血的病因

- (1) Coombs试验 (AIHA)
- (2) Ham试验阳性、蛇毒因子溶血实验、流式检查 (PNH)
- (3) 血红蛋白电泳和地贫基因筛查：海洋性贫血
- (4) 异丙醇试验：不稳定血红蛋白病
- (5) G6PD活性测定：G6PD缺乏症：高铁血红蛋白还原试验和变性珠蛋白小体 (Heinz小体) 生成试验：
- (6) 红细胞特殊形态：靶形红细胞、盔形细胞、破碎细胞
- (7) 红细胞渗透脆性：增加：球形细胞↑
减低：海洋性贫血

不同溶血性疾病实验室检查

病因学诊断	溶血部位分类	筛查试验	确诊试验
遗传性球形红细胞增多症	血管外	红细胞形态观察	红细胞渗透脆性试验
阵发性睡眠性血红蛋白尿	血管内	尿Rous试验 蔗糖溶血试验	酸溶血试验 (Ham) 蛇毒溶血因子试验
自身免疫性溶血性贫血	血管外和血管内	红细胞形态观察	抗人球蛋白试验
新生儿溶血症	血管内	游离血红蛋白 尿隐血试验	抗人球蛋白试验 孕妇产前抗体检查 血型鉴定
葡萄糖6磷酸 脱氢酶缺乏	血管外和血管内	高铁血红蛋白 还原试验 硝基四氮唑蓝试验 Heinz小体生成试验	红细胞G-6-PD活性测定 G-6-PD荧光斑点试验 基因分析
珠蛋白合成 障碍性贫血	血管外	红细胞形态观察 医学教育网收集整理	红细胞镰变试验
血红蛋白病	血管外	红细胞包涵体试验 异丙醇沉淀试验 Heinz小体生成试验	血红蛋白电泳 珠蛋白肽链分析 基因分析
微血管病性 溶血性贫血 (如DIC、TTP)	血管内	红细胞形态观察 血小板计数 血浆游离血红蛋白	有关DIC的检查

诊断

溶血性贫血的诊断可分成三步：

- ① 首先明确有无溶血，应寻找红细胞破坏增加的证据；
- ② 确定溶血部位
- ③ 查明溶血原因，则需经过病史、症状、体征以及实验室等资料的综合分析来作判断。

治疗

- 1.去除诱因及病因：积极寻找病因，治疗原发病最为重要。
- 2.糖皮质激素：为治疗温抗体型AIHA的主要药物。强的松1-2mg/kg.d，有效后逐渐减量，小剂量维持3-6月。82%患者可获早期全部或部分缓解，但仅有13%~16%患者在撤除激素后能获长期缓解。

3.脾切除: 遗传性球形红细胞增多症, 有效率为60%。术后复发病例再用激素治疗, 仍可有效。

免疫抑制剂:

①激素和脾切除都不足以导致缓解者;

②脾切除有禁忌;

③激素量需10mg/d以上才能维持缓解者。

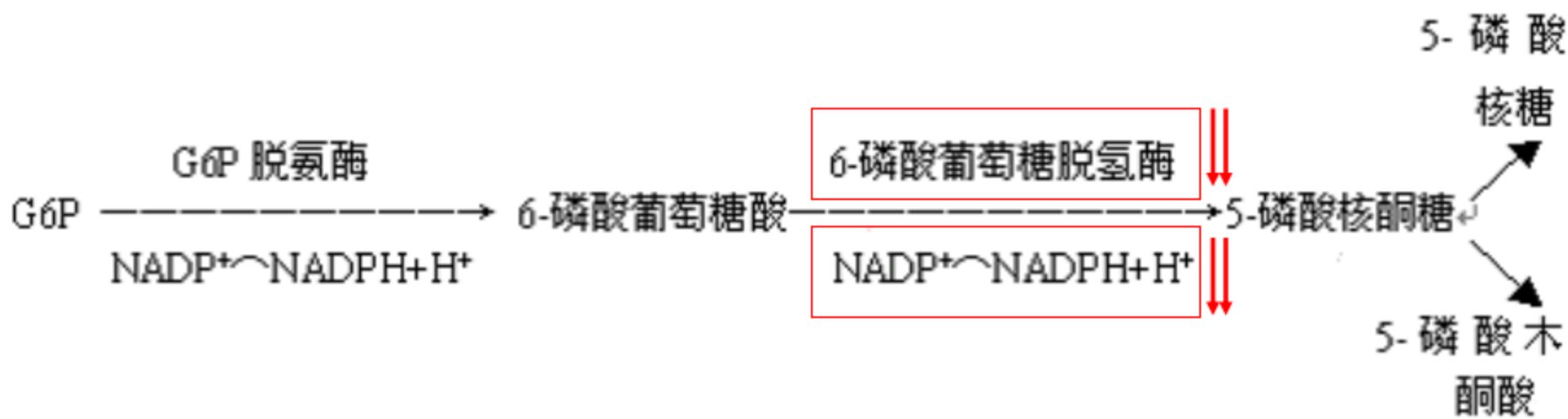
常用药物: 环胞素、硫唑嘌呤、环磷酰胺、氨甲蝶呤。

4. 输血：洗涤红细胞(去白) AIHA、PNH

5. 其他疗法：大剂量丙种球蛋白静脉注射或血浆置换术都可取得一定疗效，但作用不持久，有待进一步观察。

6. 中医中药治疗：AIHA、PNH

红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症



NADPH+H⁺是谷胱甘肽还原酶的辅酶，对维持还原型谷胱甘肽 (GSH) 的正常含量，有很重要的作用，GSH能保护某些蛋白质中的巯基，如红细胞膜和血红蛋白上的SH基，因此缺乏6-磷酸葡萄糖脱氢酶的人，因NADPH+H⁺缺乏，GSH含量过低，红细胞易于破坏而发生溶血性贫血。

临床类型:

1. 蚕豆病



多为婴幼儿及儿童，蚕豆成熟季节多发；病情轻重差别较大，表现为急性血管内溶血，严重者出现心力衰竭、休克，甚至急性肾衰。

2. 药物诱发HA

摄入或接触氧化剂（如水溶性VitK、磺胺、解热镇痛剂等）后发生溶血，严重者可引起核黄疸。

实验室检查

一、确定溶血性贫血的检查：游离胆红素增高、尿胆原阳性

二、证明G6PD缺陷的检查

1. 变性珠蛋白小体（海因小体） 非特异性筛查试验

2. 高铁血红蛋白还原试验

还原率 $> 75\%$ 为正常，为 $74\% \sim 31\%$ 杂合子， $< 31\%$ 为显著缺陷

3. G6PD活性测定：最可靠最常用

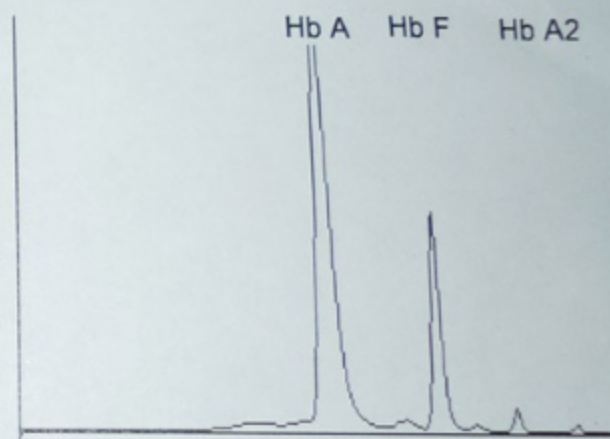
性别: 女
年龄: 25岁

科别: 妇科门诊(妇)
床号:

申请医生: f04
申请时间:

临床诊断:
报告时间: 11-04-20 14:48

项目	结果	参考值	单位
Hb A(Hb A)	0.50		
Hb F	73.70	↓ 96.5-97.5	%
Hb G?	1.30	=<0.5	%
Hb A2(Hb A2)	22.10		%
亨氏小体检测	2.40	↓ 2.5-3.5	%
G6PD检测(G6PD)	-	阴性(-)	
	2300	成人:1300-3600 儿童:1700-4000 脐血:2500-5800	U/L



- * HbA2降低常见于 α -地贫、 δ -地贫或缺铁性贫血，亨氏小体+常见于 α -地贫，建议 α -地贫基因检测
- * HbA2升高、HbF升高常见于 β -地贫，建议 β -地贫基因检测。
- * 若见Hb异常条带，建议家系调查及遗传咨询。

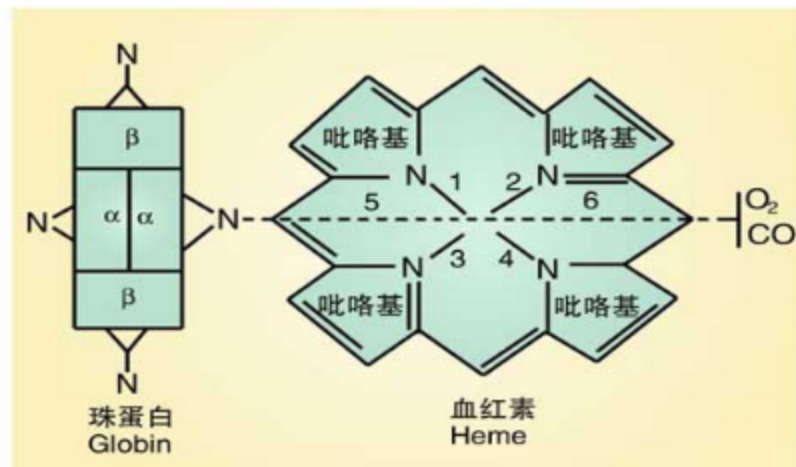
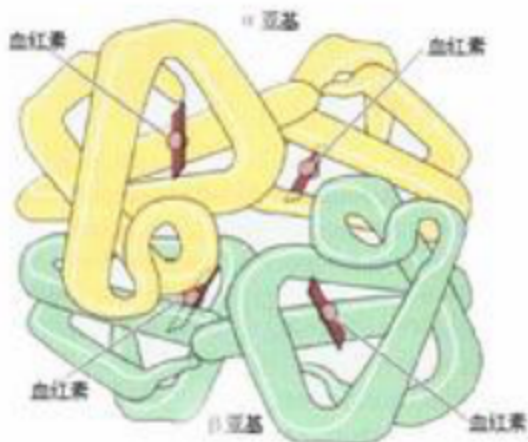
注：因检测方法的局限性，请结合其他检查结果综合分析或遗传咨询

治疗措施:

1. 脱离诱因: 停止服用可疑药物及食物
2. 对症支持治疗: 纠正水电解质紊乱、保肝退黄、护肾护胃、抗氧化等
3. 糖皮质激素治疗:

血红蛋白病

血红蛋白分子是由4条多肽链通过弱键联结而组成的四级结构



血红蛋白组成示意图

血红蛋白的合成发生了障碍而致的溶血性贫血。

华南、西南地区很常见，该病在广东的发生率为5 ~ 6 %。

地中海贫血

地贫类型:

α 地贫: 血红蛋白的 α 链合成减少而引起的贫血称为 α 地中海贫血。

(1) 静止型: $-\alpha/\alpha \alpha$

(2) 标准型: $--/\alpha \alpha$

(3) HbH病: $--/-\alpha$

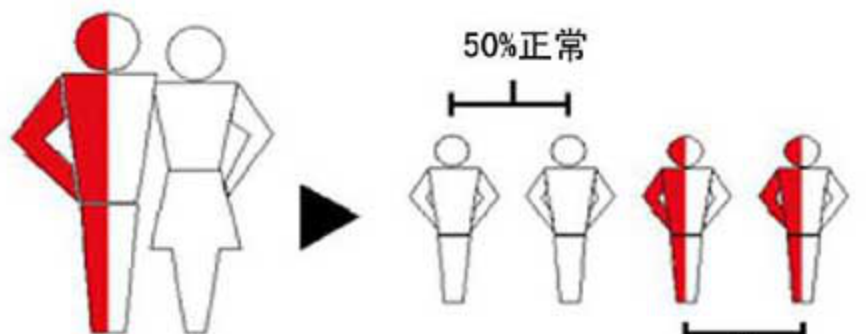
(4) Bart胎水肿综合征: $---/--$

β 地贫： 血红蛋白 **β** 链合成减少而引起的贫血称为 **β 地中海贫血**。

(1) 轻型：临床症状轻。**HbF < 5%**，父母一方为 **β 地贫杂合子**。

(2) 中间型：中度贫血，脾大。**HbF > 10%**。

(3) 重型：贫血进行性加重，影响发育，特殊面容，**HbF 30% ~ 35%**，父母双方 **β 地中海贫血**。

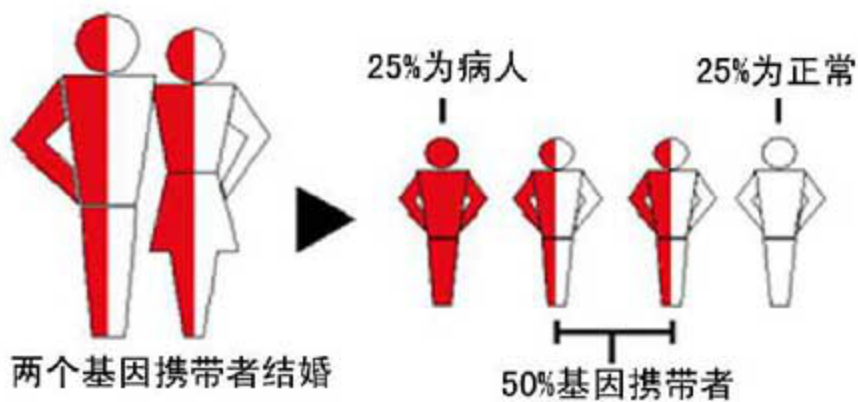


基因携带者与正常人结婚



这名儿童，正身患重型地中海贫血病

- 面色苍白，消瘦无力
- 骨骼变形、鼻梁下塌、脸形特殊
- 需要定期输血



两个基因携带者结婚

beta 地中海贫血遗传模式图

性别: 女
年龄: 29 岁
联系电话:
临床诊断: 孕25W

门诊/住院号:
房/床号:
申请医生: 肖瑞芬
医院标识:

标本情况: 无肉眼可见异常
采样时间: 2011-03-23 16:50:00
接收时间: 2011-03-24 22:44:13

项 目	检测方法	结 果
地中海贫血基因分型(全套)		
α -地中海贫血1基因(SEA)	PCR法	基因缺失, α -地贫1基因杂合子 ($-/\alpha\alpha$)
α -地中海贫血2基因(3.7/4.2)	PCR法	未检测到缺失。
β -地中海贫血基因分型(17种突变)	反向点杂交	未检测到突变。

建议与解释:

※ α -地中海贫血为常染色体隐性遗传病, 是 α 珠蛋白基因缺失或缺陷使 α 珠蛋白链的合成受到部分或完全抑制而引起的溶血性贫血。广东省的 α 地中海贫血携带率为8.53%。

※本实验使用GAP-PCR法检测3种常见缺失($-\alpha$ 3.7, $-\alpha$ 4.2, $-\text{SEA}$), 本中心验证过的基因型有($-\alpha$ 3.7/ $\alpha\alpha$) ($-\alpha$ 4.2/ $\alpha\alpha$) ($-/\alpha\alpha$) ($-\alpha$ 3.7/ $-$) ($-\alpha$ 4.2/ $-$), 灵敏度为100%(对22例用本方法检测为基因缺失型的标本, 再用测序方法进行验证, 结果一致), 特异性为100%(对50例血常规及血红蛋白电泳检测均为正常的体检标本, 用本方法检测均未发现 α -地贫基因缺失)。

※检测结果如出现基因缺失, 建议咨询遗传或临床专家。

※本实验的局限性为本方法仅检测3种中国人常见缺失, 但不排除其它缺失及突变的发生, 余值风险为3.97%。

※基因位点常用名与国际命名法的对应关系如下: $-\text{SEA}$ (Z84721.1:g.26264_45564del119301)

$-\alpha$ 3.7 (Z84721.1:g.34164_37967del)、 $-\alpha$ 4.2 (暂无国际命名法) ※

※ β -地中海贫血为常染色体隐性遗传病, 是 β 珠蛋白基因突变导致 β 珠蛋白合成抑制而引起的溶血性贫血。突变能导致 β^+ (β -珠蛋白能合成但合成量减少)和 β^0 (β -珠蛋白完全不能合成)。广东省的 β 地中海贫血携带率为2.54%。

※本实验使用PCR结合反向斑点杂交法, 检测17个常见突变位点 (β^0 包括Int, CD41-42, CD31, CD14-15, CD17, CD71-72, IVS-I-1, CD43, CD27/28; β^+ 包括IVS-II-654, -28, -29, -30, -32, CAP, IVS-I-5, β E)。本中心验证过的突变位点: D41-42, CD14-15, IVS-II-654, -28, -29, CD71-72, CD17, β E, CAP, Int, CD27/28等常见位点, 灵敏度为100%(对27例用本方法检测为基因突变标本, 再用测序方法进行验证, 结果一致); 特异性为100%(对74例血常规及血红蛋白电泳检测均为正常的体检标本, 用本方法检测均未发现 β -地贫基因突变)。

※检测结果如有基因突变, 建议咨询遗传或临床专家。

※本实验的局限性为本方法主要检测17个中国人常见突变位点, 但不排除其它突变的发生, 余值风险为2.02%。

治疗措施:

1. 防范大于治疗：婚前筛查、产前诊断。
2. 对症支持治疗：预防溶血、输血治疗、保证发育、去铁治疗。
3. 骨髓移植治疗：供者难找、费用高，可用半相合造血干细胞移植

自身免疫性溶血性贫血

因免疫识别功能紊乱，产生红细胞自身抗体，吸附于红细胞表面，使红细胞破坏加速所引起的溶血性贫血。

临床分型 { 温抗体型AIHA 冷抗体型AIHA
原发性 继发性

继发性病因：感染、结缔组织病、淋巴增殖性疾病、药物等

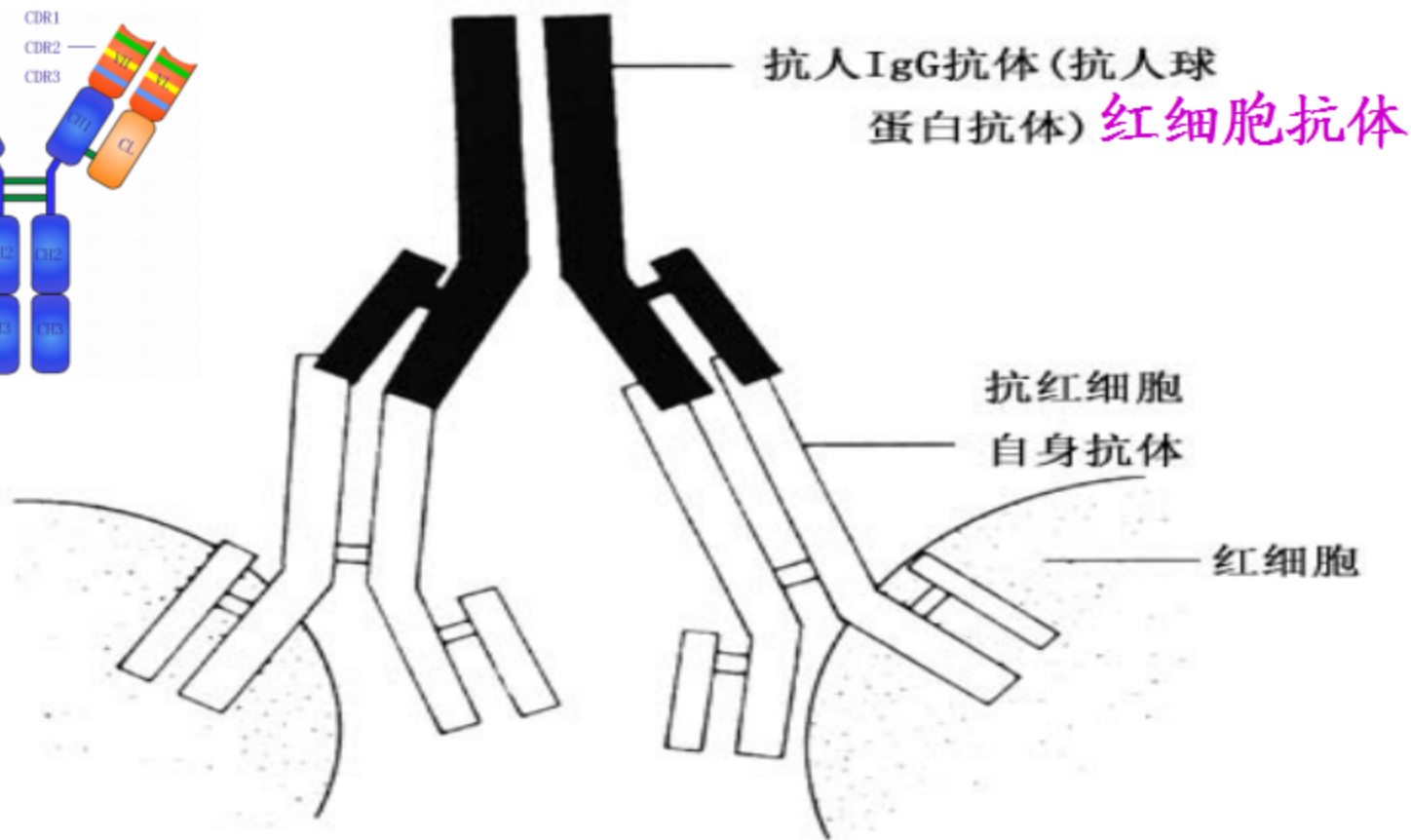
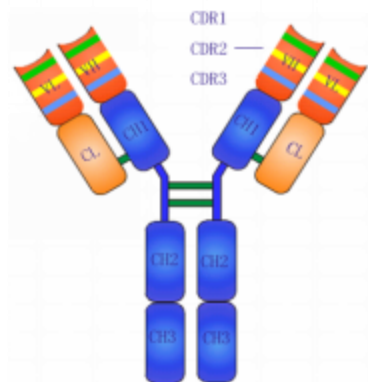
温抗体型AIHA

由于引起红细胞破坏的自身抗体在37℃温度下对红细胞膜抗原的亲合力最强而得名，这种自身抗体主要是IgG型，其次为非凝集性IgM，偶有IgA型。

温抗体型是AIHA中最常见的类型，可见于任何年龄，以中青年女性多见。

病因

免疫紊乱 → 红细胞抗体 → ADCC



抗人球蛋白抗体与抗红细胞自身抗体相结合示意图

临床表现

临床表现:

1. 发病较缓慢，可先有头昏、软弱，渐出现贫血，可呈反复发作
2. 贫血：为主要表现，一般为慢性轻至中度贫血，而稳定期可无贫血
3. 黄疸：肝脾可呈轻至中度肿大
4. 继发性者，有原发病的表现，易忽视本病
5. 急性发病者，多见于儿童，偶见成人，呈急性溶血的表现
6. 特殊类型：AIHA伴血小板减少性紫癜，称为Evans综合征

实验室检查

实验室检查:

1. 血红蛋白减少，其程度不一；网织红细胞增多；血涂片：可见球形红细胞增多及体积较大的红细胞和有核红细胞
2. 骨髓象以红细胞系增生为主
3. 血清胆红素：一般在 $42.75 \sim 85.50 \mu\text{mol/L}$ ($2.5 \sim 5\text{mg}\%$) 之间，以间接胆红素为主
4. 抗人球蛋白试验（Coombs试验）：直接阳性，间接大多阴性。少数Coombs试验呈阴性，但激素治疗有效。

治疗

(一) 去除病因、治疗原发病：应积极控制感染，立即停用可能相关的药物。继发于某些肿瘤（如卵巢肿瘤等），可行手术切除

(二) 糖皮质激素：温抗体型AIHA的首选药物治疗。对激素疗效最好的是原发性自身免疫性溶血性贫血或SLE病人

(三) 免疫抑制剂：用于对糖皮质激素治疗无效或必须依赖大剂量泼尼松维持者，或切脾后无效或复发的患者

(四) 脾切除：糖皮质激素治疗无效，或需要10mg / 天泼尼松长期维持血红蛋白一定水平者，或不能耐受激素副作用者，可考虑脾切除

（五）其它治疗：

1. 大剂量免疫球蛋白静脉滴注：对温抗体型AIHA可能有效，但价格昂贵，只有短暂疗效
2. 血浆置换术：用于治疗无效的危重病例
3. 达那唑（danazol）：用于治疗难治性AIHA

（六）支持治疗

1. 输注洗涤红细胞：输全血可提供大量补体，有加重本病溶血的危险。当严重贫血危及生命时，输注洗涤红细胞，必须严密观察病情
2. 补充叶酸：由于骨髓代偿性造血旺盛，有叶酸相对不足

阵发性睡眠性血红蛋白尿（PNH）

PNH是一种由于造血干细胞磷酸酰肌醇糖苷**A（PIG-A）**基因突变所致的疾病，表现为后天获得性红细胞膜内在缺陷的慢性血管内溶血性贫血，临床上主要以慢性血管内溶血性和血红蛋白尿为特征，可伴有全血细胞减少或反复血栓形成。

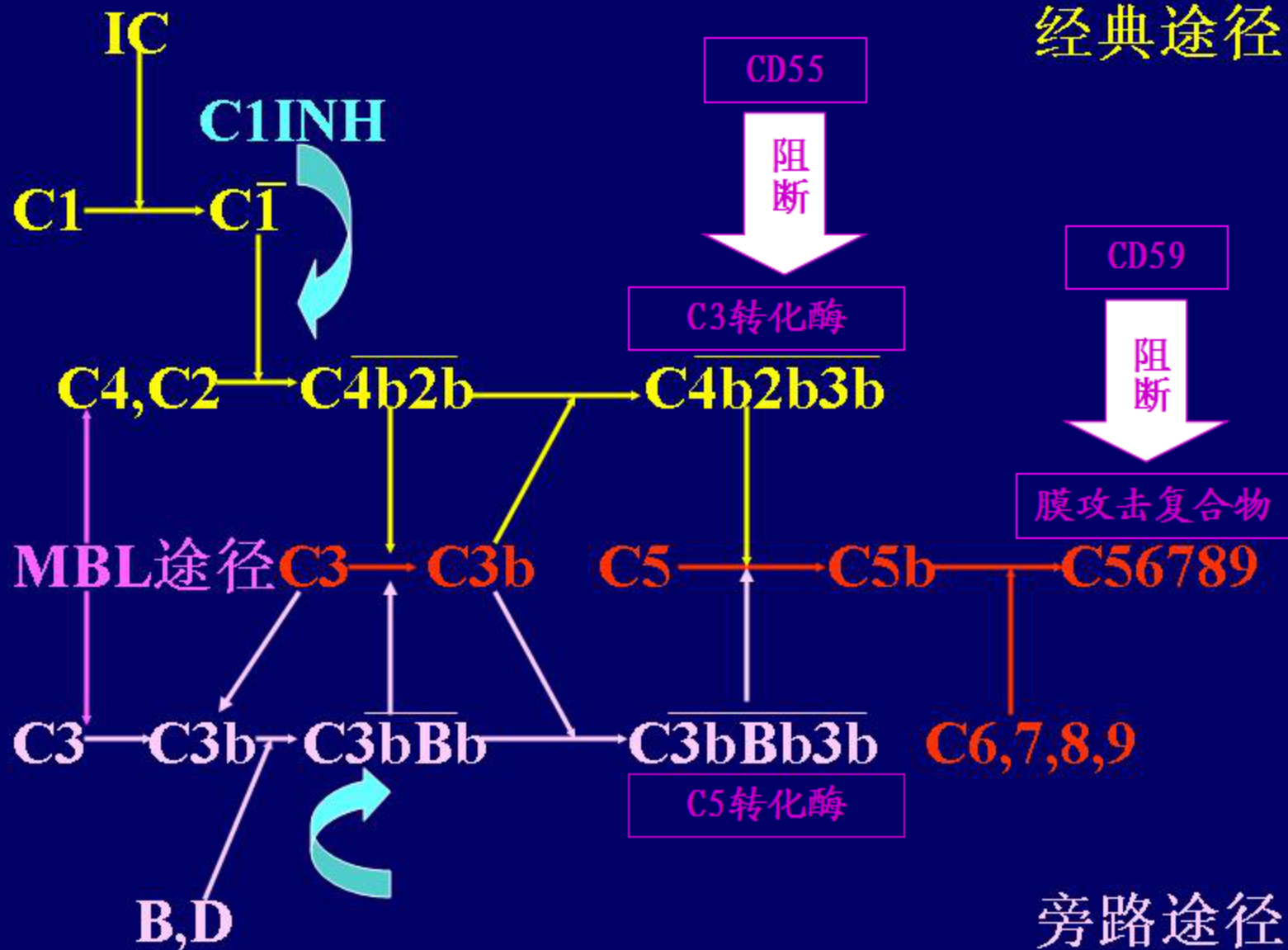
发病机制

造血干细胞的PIG-A基因位于X染色体上，是糖基磷脂酰肌醇（glycosyl-phosphatidyl-inositol,GPI）生物合成基因。

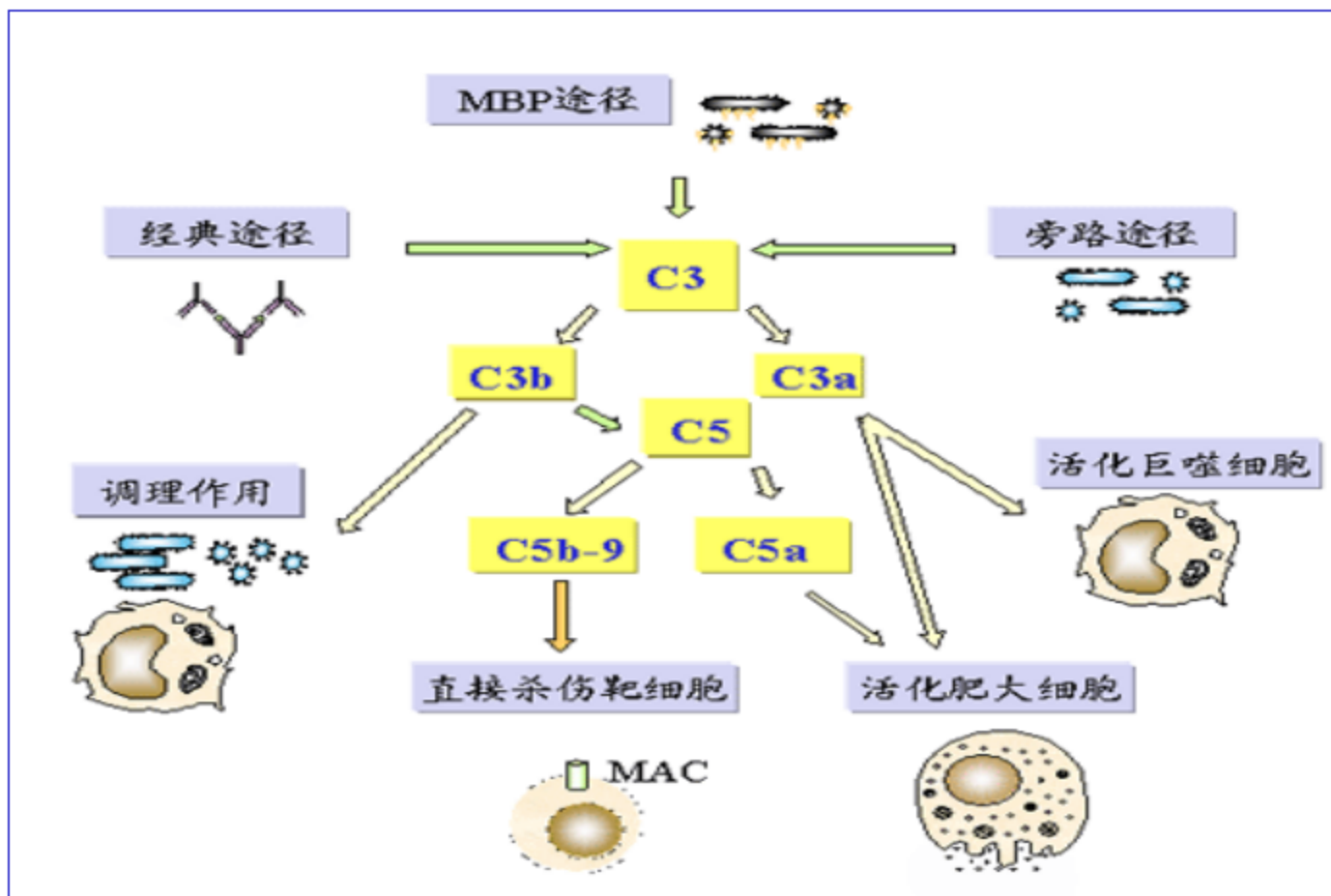
GPI的功能是将某些蛋白固定在细胞膜上，其中有两种蛋白即补体调节蛋白（衰变加速因子CD₅₅）和膜攻击复合物的抑制因子（CD₅₉）依赖GPI固定在细胞膜上。这两种蛋白能保护红细胞免受补体攻击。

由于PIG-A基因突变而导致造血干细胞膜上GPI缺乏，使其锚定蛋白异常。随着造血干细胞的分化发育成熟，不同血细胞均带有GPI锚定蛋白减少或缺乏。引起红细胞对补体的敏感性增强而溶血。

GPI锚连膜蛋白：以CD55、CD59为主



PIG-A基因突变——GPI缺失——补体敏感性增强——溶血



诊断要点

(一) 临床表现

- 1.慢性血管内溶血，间断Hb尿（酱油色小便）
- 2.以贫血为主，血栓栓塞症状，感染
- 3.再障-PNH综合征

PNH不同时间尿样



(二) 实验室检查:

1. 血象: 血红蛋白减低, 全血细胞减少
2. 骨髓象: 红系增生
3. 酸化血清溶血试验 (Ham试验): +
4. 蔗糖溶血试验: +
5. 蛇毒因子 (cobra venom factor, CoF) 溶血试验: +
6. 含铁血黄素尿 (Rous试验): +
7. 膜蛋白异常的检测: CD₅₅和CD₅₉缺乏
8. 染色体核型异常: +8

治疗

(一) 预防急性溶血发作的诱因

(二) 急性溶血的处理:

1. 去除诱因

2. 糖皮质激素

3. 抗氧化药物: 保护细胞膜: 还原型谷胱甘肽、维生素E等

4. 预防急性肾衰竭: 碱化尿液

5. 抗补体单克隆抗体: Eculizumab (抗C5单克隆抗体)

6. 血栓形成的防治

(三) 贫血的治疗: 雄激素、叶酸、补充铁剂、
输注洗涤红细胞

(四) 异基因骨髓移植



Thank, You

谢谢!



Thank, You