

## 以神经系统为首发症状的巨幼细胞性贫血1例分析

凌利芬, 李振华\*, 朱新建, 黄晓丽, 陆学东

广东医学院附属深圳市第四(福田)人民医院, 广东 深圳 518033

## Analysis of a megaloblastic anemia case with initiated symptom of nervous system lesion

LING Li-fen, LI Zhen-hua, ZHU Xin-jian, HUANG Xiao-li, LU Xue-dong

Shenzhen Fourth Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Shenzhen 518033, Guangdong, P. R. China

Corresponding author: LI Zhen-hua, E-mail: lizhenhua2005@126.com

关键词: 巨幼细胞性贫血; 维生素B<sub>12</sub>; 血常规; 红细胞平均体积(MCV)

中图分类号: R556.2 文献标识码: B 文章编号: 1009-9727(2014)9-1150-02

巨幼细胞性贫血(简称巨幼贫)是由于叶酸及(或)维生素B<sub>12</sub>缺乏使DNA合成障碍导致细胞核发育障碍所致的骨髓三系细胞核浆发育不平衡及无效造血性贫血<sup>[1]</sup>。本病患者骨髓中三系细胞出现巨幼变为其特征,外周血表现为大细胞贫血并有中性粒细胞的核右移。除造血组织外,还可累及全身多种组织,故病人产生贫血外,还可有神经系统、消化系统等症状和体征<sup>[1]</sup>。多数患者及时补充维生素B<sub>12</sub>或叶酸后可获得满意的临床效果。巨幼细胞性贫血较少见,且易与其他疾病混淆,故临床上对该疾病常出现漏诊或误诊。最近收治1例巨幼细胞性贫血,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 患者,男,49岁,头晕3周,2周前始间断对答不切题,近日工作中,发现写字歪斜前来就诊,行头颅CT检查前出现恶心,随后出现晕厥,为进一步诊治收住院。查体:BP 188/119mmHg,神志模糊,反应迟钝,对答欠切题,记忆力减退,计算力下降,双上肢乏力,双手掌麻木,双眼球明显突出,眼球活动不配合,伸舌不能;地点定向力正常,口角无歪斜,咽反射存在。双上肢肌张力减弱,肌力Ⅲ级,双下肢肌张力增高,肌力检查不配合,刺激有伸缩活动,腱反射减弱,双下肢巴氏征(-)。感觉检查不能配合,脑膜刺激征(-)。2周前发现高血压,未规律服用降压药,有“甲状腺功能亢进症”病史20余年,曾口服抗甲亢药物及<sup>131</sup>I治疗。

## 1.2 实验室检查

1.2.1 门诊检查 血常规 WBC:  $15.4 \times 10^9/L$ , NEU%: 84.5%, LYM%: 12.3%, MONO%: 3.1%。RBC:  $3.12 \times 10^{12}/L$ , HGB: 142g/L, MCV: 132.4fl(参考值 82.0~95.0fl), 心肌损伤标志物正常, LDH: 285U/L(参考值 109~245U/L)。尿常规潜血(++), 肝功TBIL:  $40.3 \mu\text{mol/L}$ (参

考值  $5.1 \sim 25 \mu\text{mol/L}$ ), IBIL:  $35.9 \mu\text{mol/L}$ (参考值  $1.7 \sim 20 \mu\text{mol/L}$ ), 血脂 HDL:  $0.8 \text{mmol/L}$ (参考值  $0.9 \sim 1.91 \text{mmol/L}$ )。

1.2.2 入院检查 TCD, 胸片头颈部CTA, 肾上腺彩超, 腹部泌尿系彩超均未见明显异常。头颅MRI示双侧额顶叶脑白质多发缺血灶。脑电图示界限性脑电图(慢波稍增多)。甲功五项, 空腹血糖, CRP、ESR、血淀粉酶、抗甲状腺过氧化物酶、促甲状腺素受体抗体, AFP, CEA, CA125, CA199未见明显异常。尿淀粉酶:  $811 \text{U/L}$ (参考值  $0 \sim 500 \text{U/L}$ ), 0Am、8Am、4Pm 血皮质醇分别为  $123.6 \text{nmol/L}$ 、 $685.8 \text{nmol/L}$ 、 $526.2 \text{nmol/L}$ 。胃镜显示慢性浅表性胃炎。尿培养示溶血葡萄球菌。

## 2 临床结果分析

入院初次诊断为中毒性脑病, 泌尿系感染, 高血压3级, 给予营养心肌, 调脂, 降压, 抗感染, 护胃等治疗, 复查肝功, 尿淀粉酶未见异常, 血MCV  $128.6 \text{fl}$ 。由于病人出现神经系统症状住进神经内科, 多考虑神经系统疾病, 做了一系列检查, 未发现病因。该病人在门诊和入院都检查了血常规, 红细胞数均减少, 且红细胞体积明显增大, 但忽略了最基本的血常规报告, 检验科医生致电临床沟通, 建议抽血查贫血三项, 结果叶酸, 铁蛋白, 未见明显异常, 维生素B<sub>12</sub>明显减低, 为  $84 \text{pg/mL}$ (参考值  $180 \sim 914 \text{pg/mL}$ )。经血液科医生会诊, 进一步抽骨髓检查, 骨髓报告示增生活跃, 粒红比例降低:  $0.79:1$ , 粒系增生活跃, 部分细胞呈巨幼样变, 成熟粒细胞可见核分叶过多现象。红系增生明显活跃, 可见核浆发育不平衡, 以大红细胞为主, 形态不规则。巨核细胞增多, 血小板呈簇状分布。血片成熟红细胞大小不一, 以大细胞为主, 中心淡染区缩小, 未见有核红细胞。后拟诊为巨幼细胞性贫血合并神经系统病变, 给予叶酸片  $10 \text{mg tid}$ , 甲钴胺  $0.5 \text{mg tid}$  治

疗。10d后神志清楚,对答切题,无恶心、呕吐,无饮水呛咳、无肢体抽搐,一般情况尚可。查体:神情,双侧瞳孔等圆等大,对光反射灵敏,双眼球明显突出,伸舌居中,咽反射存在,四肢肌张力不高,肌力V级,双巴氏征(-)。无偏身感觉减退。出院医嘱:继续服用叶酸片10mg tid,甲钴胺0.5mg tid,多沙唑嗪缓释片4mg qd,呋喃妥因100mg tid,左氧氟沙星100mg bid,一周后复诊,注意监测血压,如有不适,及时就诊。

### 3 讨论

维生素B<sub>12</sub>缺乏时,间接导致DNA合成障碍和神经髓鞘合成障碍,进而出现伴有神经精神异常的巨幼细胞性贫血。由于该病以神经系统病变为临床特征而就诊,容易误诊为神经系统性脑病而忽略了最基本的病因而误导治疗。巨细胞性贫血在血液常规中可以筛查,主要表现红细胞体积增大(MCV>100fl),红细胞数减少,血红蛋白减少或正常。大红细胞贫血伴粒细胞分叶过多是巨幼贫初筛条件<sup>[2]</sup>。血常规检查简单、方便且经济,对于巨幼细胞性贫血的诊断有重要辅助意义,且可避免不必要的检查,浪费医疗资源。此外加强检验科医生跟临床医生的沟通,早期发现血液改变的症状,对于防止神经系统病变演化为不可逆的地步有重要作用。血常规的改变对于疗效观察也具有重要的指示作用。由于骨髓无效造血增加,髓内溶血而出现溶血性黄疸,检查血液生化可发现病人间接胆红素增高,LDH增高。该病人有慢性浅表性胃炎疾病,消化功能障碍,影响维生素B<sub>12</sub>摄入吸收,食物性维生素B<sub>12</sub>吸收障碍约占巨幼贫发生因素的30%~55%<sup>[3-4]</sup>,该患者有甲状腺功能亢进症20余年病史,曾服用治疗甲亢药物治疗,虽然此次检测甲状腺抗体正常,但长期甲亢患者由于过量甲状腺激素的分泌,代谢升高,消耗营养物质多,因此对维生素B<sub>12</sub>的需求量也会增加,应适当补充<sup>[5]</sup>。获得性吸收不良,且本身机体对维生素B<sub>12</sub>的需求量增加就容易造成体内B<sub>12</sub>缺乏。维生素B<sub>12</sub>在造血系统中主要是促进红细胞成熟,且参与DNA(脱氧核苷酸)合成,对于中枢神经和外周神经功能的完整性,以及维持消化功能等有重要影响。

在我国以缺乏叶酸所致的营养性巨幼细胞性贫血多见,因内因子缺乏的恶性贫血在我国极为罕见(北欧多见)。恶性贫血系由于原因不明的胃体粘膜显著萎缩,胃壁细胞减少,内因子缺乏致维生素B<sub>12</sub>吸收障碍,从而导致巨幼细胞性贫血的发生,且伴有神经系统病变,其中以亚急性脊髓联合变性多见<sup>[6]</sup>。典型病例临床诊断并不难,该病例因条件限制不能检测抗胃壁细胞抗体和抗内因子抗体,其他均符合营养性巨幼细胞性贫血的诊断。营养性巨幼贫治疗预后较好,患者通过口服维生素B<sub>12</sub>一周症状可好转。维生素B<sub>12</sub>又名钴胺素,人类主要通过动物食品摄入,成人每日需要量为25μg,人体内贮存45mg,可供自身3~5年之用,一般情况下不会出现维生素B<sub>12</sub>缺乏现象,除非素食者或者见于代谢率加快或者生长迅速群体等,例如甲亢,感染,恶性肿瘤,妊娠,婴幼儿等,因此应该加强这一类人群维生素B<sub>12</sub>的供给,加强饮食结构<sup>[7]</sup>。若有消化性溃疡,胃炎等消化系统疾病可导致叶酸和维生素B<sub>12</sub>摄入减少或吸收障碍,因此,巨幼细胞性贫血的发生与消化系统疾病密切相关,要注意防治消化系统疾病,加强膳食结构可预防巨幼贫的发生<sup>[8]</sup>。

### 参考文献

- [1] 许文荣,王建中,王鸿利,等.临床血液学与检验[M].第4版.北京:人民卫生出版社,2007:185.
- [2] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].第2版.北京:北京科学出版社,1998:89-92.
- [3] Chan CW, Liu SY, Kho CS, et al. Diagnostic clues to megaloblastic anaemia without macrocytosis [J]. Int J Lab-Hematol, 2007, 29(3):163-171.
- [4] Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults [J]. QJM, 2009, 102(1):17-28.
- [5] 陆基宗.认识B族维生素系列之一保血液、护神经的维生素B12[J].家庭医药, 2012, 9: 16.
- [6] 尹曙明,姚建凤,顾同进,等.恶性贫血一例[J].上海医学, 2001, 4(4): 附页1.
- [7] 王建中,丛玉隆.检验与临床诊断—血液病分册[M].第1版.北京:人民军医出版社, 2007:48-49.
- [8] 李国杰,徐慧敏.巨幼细胞性贫血的临床观察与分析[J].临床医学, 2009, 29(2):82-83.

收稿日期:2014-04-14 编辑:谢永慧