南方医科大学珠江医院
ZhuJiang Hospital of Southern Medical University
血液科 • Hematology

骨髓增殖性疾病和脾功能亢进

南方医科大学第二临床医学院内科教研室

黄睿 副主任医师

case 1

- 彭某，女性，51岁
- 主诉：胸闷、心悸3月
- 查体：颜面潮红，四肢末端皮肤红紫，浅表淋巴结未触及，胸骨无压痛，心肺未及明显异常，左肋下可触及脾脏，肝肋下未触及
- 辅助检查：血常规示三系升高，心电图、胸片未及异常

血常规

项目	结果	单位	参考区间
1 白细胞计数（WBC）	↑ 21.98	G/L	3.5~9.5
2 中性粒细胞绝对值（Neut#）	↑ 19.58	G/L	1.8~6.3
3 淋巴细胞绝对值（Lymph#）	1.69	G/L	1.1~3.2
4 嗜酸性粒细胞绝对值（Eos#）	0.18	G/L	0.02~0.52
5 嗜碱性粒细胞绝对值（Baso#）	↑ 0.07	G/L	0.0~0.06
6 单核细胞绝对值（Mono#）	0.46	G/L	0.1~0.6
7 中性粒细胞百分数（Neut%）	↑ 89.1	%	40~75
8 淋巴细胞百分数（Lymph%）	↓ 7.7	%	20~50
9 嗜酸性粒细胞百分数（Eos%）	0.80	%	0.4~8.0
10 嗜碱性粒细胞百分数（Baso%）	0.30	%	0.0~1.0
11 单核细胞百分数（Mono%）	↓ 2.10	%	3.0~10.0
12 红细胞计数（RBC）	↑ 6.91	T/L	3.8~5.1
13 血红蛋白（Hb）	↑ 185	g/L	115~150
14 红细胞比容（Hct）	↑ 0.58	L/L	0.35~0.45
15 平均红细胞容积（MCV）	84.2	fL	82~100
16 平均红细胞血红蛋白量（MCH）	↓ 26.8	pg	27~34
17 平均红细胞血红蛋白浓（MCHC）	319	g/L	316~354
18 红细胞体积分布宽度（RDW）	14.7	%	11.5~14.8
19 血小板计数（PLT）	↑ 797	G/L	125~350
20 平均血小板体积（MPV）	↑ 11.60	fL	7.4~10.4
21 血小板比积（PCT）	↑ 0.92	ml/L	0.11~0.28
22 血小板体积分布宽度（PDW）	15.4	GSD	15.2~17.4
23 网织红细胞绝对数（RET#）	111.9	G/L	23.2~137.0
24 网织红细胞百分数（RET%）	1.62	%	0.5~2.5
25 未成熟网织红细胞比例（IRF%）	↑ 16.6	%	0~6
26 低荧光网织红细胞比例（RETL%）	83.4	%	65.0~97.0
27 中荧光网织红细胞比例（RETM%）	14.4	%	0~40.0
28 高荧光网织红细胞比例（RETH%）	2.2	%	0~10
29 网织红细胞血红蛋白量（RETHE）	↓ 24.6	pg	28~36
30 网织血小板绝对数（IPF#）	↑ 16.7	G/L	2.3~12.7
31 网织血小板比例（IPF%）	2.1	%	0.8~6.2
32 有核红细胞绝对数（NRBC#）	0	G/L	
33 有核红细胞百分数（NRBC%）	0	/100WBC	

下一步诊治

初步诊断考虑什么？

准备做哪些检查？

治疗计划？

主要内容

- 真性红细胞增多症（PV）
- 原发性血小板增多症（ET）
- 原发性骨髓纤维化（PMF）
- 慢性髓细胞白血病（CML）
- 慢性中性粒细胞白血病（CNL）
- 慢性嗜酸性粒细胞白血病（CEL）
- 脾功能亢进

一、真性红细胞增多症

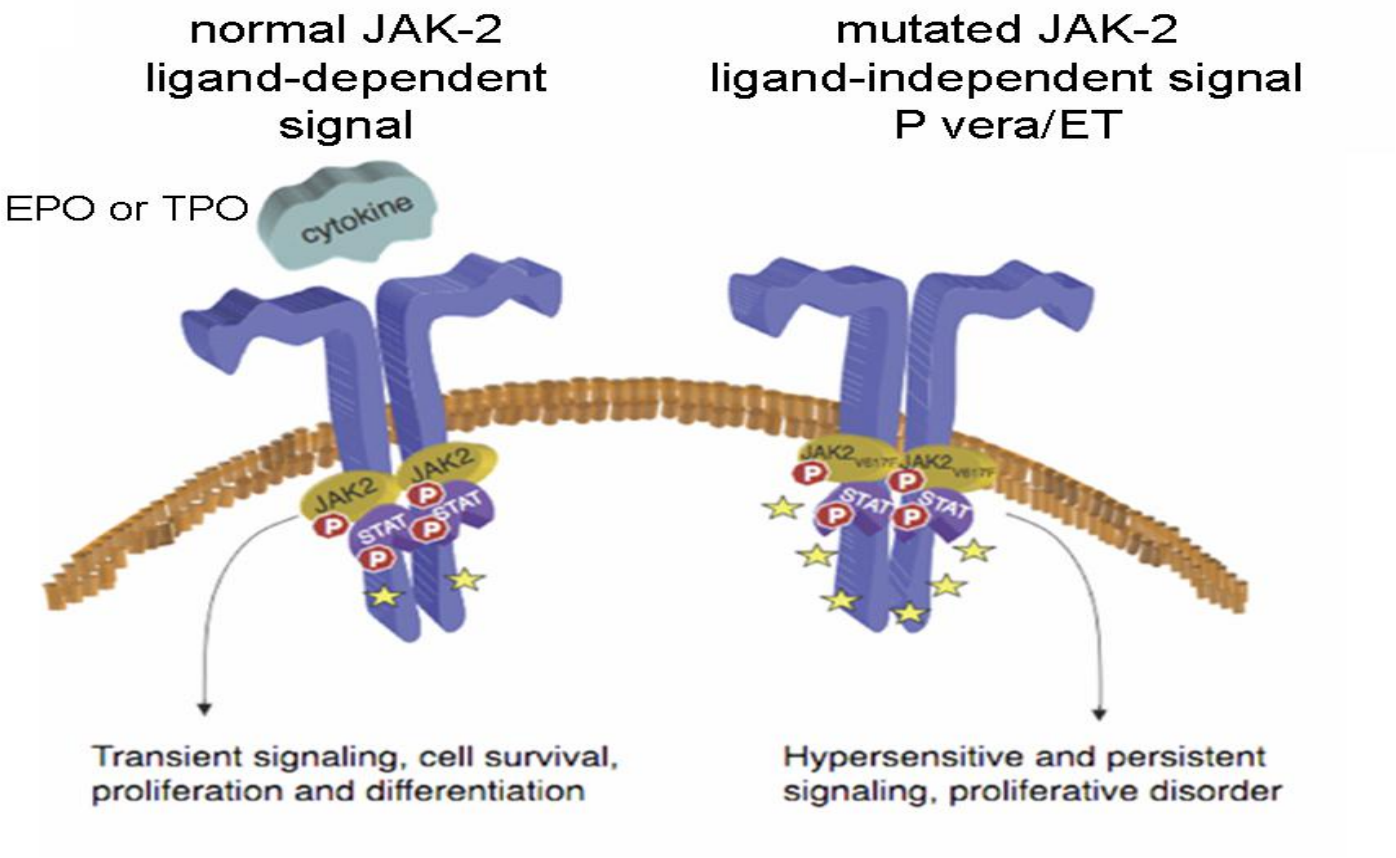
（Polycythemia vera,PV）

定义及发病机制

- 一种以获得性克隆性红细胞异常增多为主的慢性骨髓增生性疾病

- 红系祖细胞不依赖EPO产生内源性红系集落
- 90%-95%存在JAK2 V617F基因突变
- 染色体异常，可见于30-40%患者

发病机制-JAK2V617



JAK2基因突变，导致基因编码产物第617位氨基酸由缬氨酸突变为苯丙氨酸。这一变化导致JAK激酶相关的特异性的受体酪氨酸磷酸化活性持续增强，使红细胞对细胞因子如EPO的反应增强，持续激活JAK-STAT信号途径，从而使红细胞过度增殖，发生PV。

流行病学

- 发病率为1.9-2.6/10万，无明显的地区和国家差别
- 中老年发病较多，发病高峰50-60岁
- 青年和儿童少见
- 男性发病率高于女性

病理生理

- 红细胞过度增生引起全血容量增多和血液黏滞度增高，导致全身血管扩张、血流缓慢，可引起血管栓塞，以静脉血栓多见
- 由于血管扩张充血，血管内皮损伤和血小板功能异常，可出现出血表现

临床表现

A B

实验室检查

- **血液**

  红细胞容量增加、红细胞增多、白细胞增多、血小板增多、血液黏滞度增高

- **骨髓**

  各系造血细胞显著增生，粒红比例降低

- **血生化**

  血尿酸增高、EPO减少

诊断（2016年WHO标准）

主要指标

①红细胞容量大于正常预期值25%以上，HCT > 0.49（男），HCT大于0.48（女）；或Hb > 165g/L（男），> 160g/L（女）

② 骨髓活检提示相对于年龄而言的全髓细胞高增生，包括显著的红系/粒系增生和多形性/大小不等的成熟巨核细胞增殖。

③存在JAK2 V617F突变或者JAK2外显子12的突变。

次要指标

血清EPO低于正常值

诊断标准

确诊要求

主要指标②在以下情况不要求：如果主要标准3和次要标准同时满足，且血红蛋白男性>185g/L, 女性>165g/L,或血细胞比容男性>0.55,女性>0.49。

符合3项主要标准，或前2项主要标准和次要标准可诊断PV。

鉴别诊断

①继发性红细胞增多症

慢性缺氧状态

大量吸烟

EPO分泌增多

②相对性红细胞增多症

脱水、烧伤、慢性肾上腺皮质功能减退

治疗原则

- 静脉放血

  200-400ml（每2-3天），目标： HCT < 0.45。

  注意：反跳性增高、加重缺铁、血栓形成

- 羟基脲

  核糖核酸还原酶抑制剂，10-20mg/kg，注意白细胞、血小板

- α-干扰素

  抑制细胞增殖、300WU/m2、3/w

治疗原则

- 预防血栓形成 拜阿司匹林
- JAK2抑制剂 芦可替尼（Ruxolitinib）
- 不建议使用药物

  白消安、美法仑、苯丁酸氮芥、放射性核素P

预后

- 10-15年以上
- 主要死因：出血、血栓
- 转化急性白血病，预后差

case 1

- 彭某，女性，51岁
- 主诉：胸闷、心悸3月
- 查体：颜面潮红，四肢末端皮肤红紫，浅表淋巴结未触及，胸骨无压痛，心肺未及明显异常，左肋下可触及脾脏，肝肋下未触及
- 辅助检查：血常规示三系升高，心电图、胸片未及异常

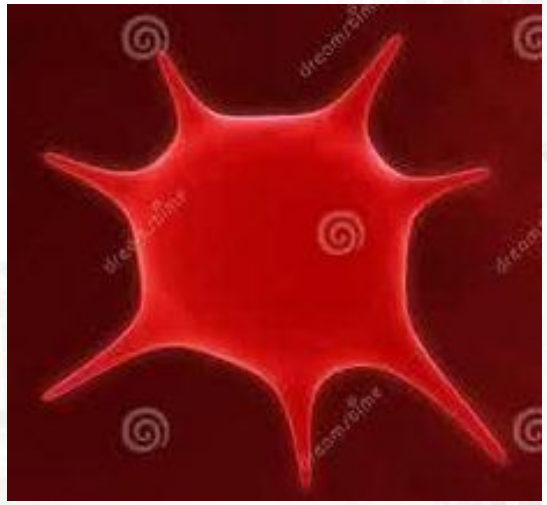
项目	结果	单位	参考区间
1 白细胞计数（WBC）	↑ 21.98	G/L	3.5～9.5
2 中性粒细胞绝对值（Neut#）	↑ 19.58	G/L	1.8～6.3
3 淋巴细胞绝对值（Lymph#）	1.69	G/L	1.1～3.2
4 嗜酸性粒细胞绝对值（Eos#）	0.18	G/L	0.02～0.52
5 嗜碱性粒细胞绝对值（Baso#）	↑ 0.07	G/L	0.0～0.06
6 单核细胞绝对值（Mono#）	0.46	G/L	0.1～0.6
7 中性粒细胞百分数（Neut%）	↑ 89.1	%	40～75
8 淋巴细胞百分数（Lymph%）	↓ 7.7	%	20～50
9 嗜酸性粒细胞百分数（Eos%）	0.80	%	0.4～8.0
10 嗜碱性粒细胞百分数（Baso%）	0.30	%	0.0～1.0
11 单核细胞百分数（Mono%）	↓ 2.10	%	3.0～10.0
12 红细胞计数（RBC）	↑ 6.91	T/L	3.8～5.1
13 血红蛋白（Hb）	↑ 185	g/L	115～150
14 红细胞比容（Hct）	↑ 0.58	L/L	0.35～0.45
15 平均红细胞容积（MCV）	84.2	fL	82～100
16 平均红细胞血红蛋白量（MCH）	↓ 26.8	pg	27～34
17 平均红细胞血红蛋白浓（MCHC）	319	g/L	316～354
18 红细胞体积分布宽度（RDW）	14.7	%	11.5～14.8
19 血小板计数（PLT）	↑ 797	G/L	125～350
20 平均血小板体积（MPV）	↑ 11.60	fL	7.4～10.4
21 血小板比积（PCT）	↑ 0.92	ml/L	0.11～0.28
22 血小板体积分布宽度（PDW）	15.4	GSD	15.2～17.4
23 网织红细胞绝对数（RET#）	111.9	G/L	23.2～137.0
24 网织红细胞百分数（RET%）	1.62	%	0.5～2.5
25 未成熟网织红细胞比例（IRF%）	↑ 16.6	%	0～6
26 低荧光网织红细胞比例（RETL%）	83.4	%	65.0～97.0
27 中荧光网织红细胞比例（RETM%）	14.4	%	0～40.0
28 高荧光网织红细胞比例（RETH%）	2.2	%	0～10
29 网织红细胞血红蛋白量（RETHE）	↓ 24.6	pg	28～36
30 网织血小板绝对数（IPF#）	↑ 16.7	G/L	2.3～12.7
31 网织血小板比例（IPF%）	2.1	%	0.8～6.2
32 有核红细胞绝对数（NRBC#）	0	G/L	
33 有核红细胞百分数（NRBC%）	0	/100WBC	

病例总结

- 血红蛋白185g/L
- 骨髓涂片：骨髓增生明显活跃，成熟红细胞密集分布
- 骨髓病理：骨髓造血组织增生极度活跃
- 可触及脾大
- JAK2-V617F突变

二、原发性血小板增多症

（Essential thrombocythemia,ET）



定义及发病机制

- 造血干细胞克隆性疾病，以血小板增多为主要表现的骨髓增生性疾病
- 50%-70%存在JAK2V617F基因突变

临床表现

- 早期无明显症状
- 疲乏、乏力
- 血栓与出血
- 脾大

实验室检查

- **血液**

  血小板明显升高，1000-3000G/L

  聚集试验：

  胶原、ADP、花生四烯酸诱导聚集反应降低，肾上腺素反应消失

  白细胞升高

  CFU-Meg形成

- **骨髓**

  各系显著增生，以巨核细胞和血小板为主

诊断

主要标准

1. PLT持续＞450G/L
2. 骨髓活检提示巨核细胞高度增生，胞体大，核过分叶的成熟巨核细胞数量增多，粒系，红系无显著增生或左移，且网状纤维轻度增多；
3. 不能满足MDS，BCR-ABL+CML,PV,PMF及其他髓系肿瘤的诊断标准；
4. JAK2，CALR，或MPL基因突变。

次要标准

有克隆性性标志或无反应性血小板增多的证据

符合4项主要标准或前3项主要标准和次要标准即可诊断ET。

鉴别诊断

继发性血小板增多症

①慢性炎症

②急性感染恢复期

③肿瘤

④大量出血后

⑤脾切除术后

⑥使用肾上腺素后

其他MPNs

治疗原则

年龄 < 60岁，无心血管疾病史的低危无症状病人无需治疗

年龄 > 60岁，有心血管疾病史的高危患者需积极治疗

- 抗血小板聚集

  阿司匹林、氯吡格雷、阿那格雷

- 羟基脲

  核糖核酸还原酶抑制剂，15mg/kg

- 血小板单采术

  1/d×3d、主要用于妊娠、术前、骨髓抑制药无效

治疗原则

- α-干扰素

  抑制细胞增殖、300WU/m2、3/w，孕妇

- JAK2抑制剂

- 不建议使用药物

  白消安、放射性核素P

预后

- 进展缓慢
- 良性过程
- 反复出血及血栓形成者，预后差
- 10%出现转化

三. 原发性骨髓纤维化

Primary myelofibrosis,PMF

定义及发病机制

- 一种以克隆性骨髓纤维组织为主的骨髓增生性疾病
- PDGF、TGF-β刺激原纤维细胞增殖
- 肝、脾、淋巴结内髓样化生
- JAK2V617F基因突变
- 中位发病年龄60岁，起病隐匿

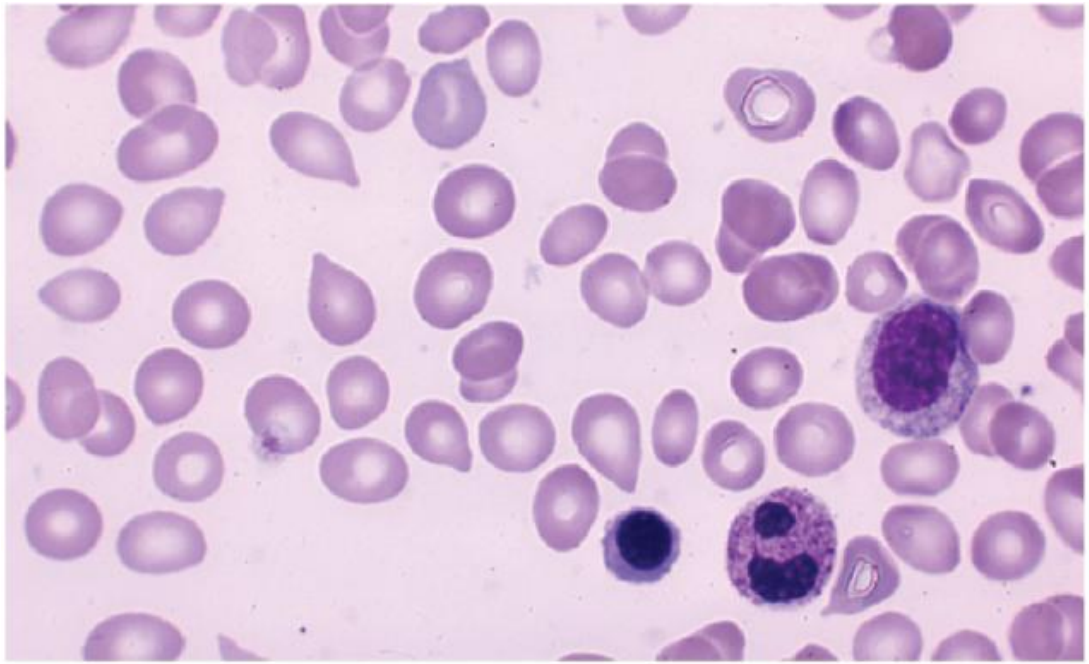
临床表现

- 乏力
- 左上腹不适、食欲减退、体重下降
- 贫血表现
- 低热、出汗、心动过速
- 血栓及出血
- 脾大、肝大

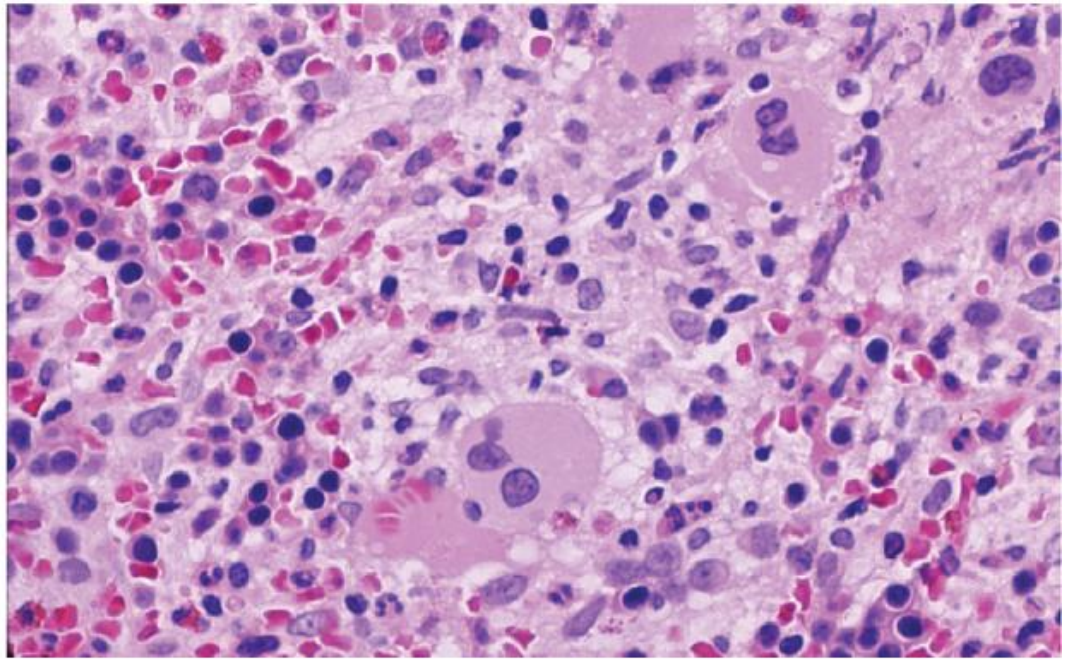
实验室检查

- **血液**
  幼红细胞、泪滴形红细胞
  白细胞增多，中幼及晚幼粒细胞
  晚期三系低下
- **骨髓**
  干抽，早期有核细胞增生，后期增生低下
  骨髓活检示非均一胶原纤维增生
- **肝脾穿刺**
  髓外造血，巨核细胞、幼稚细胞
- **X线**
  盆骨、脊柱、长骨近端骨质硬化征象

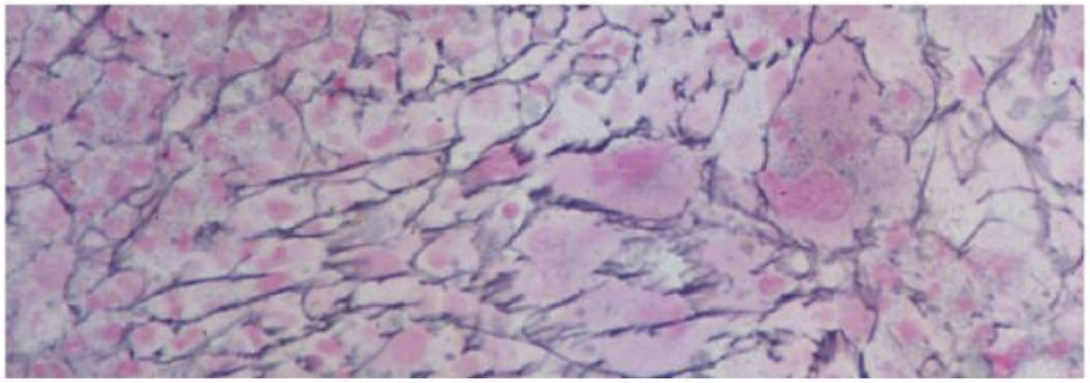
实验室检查



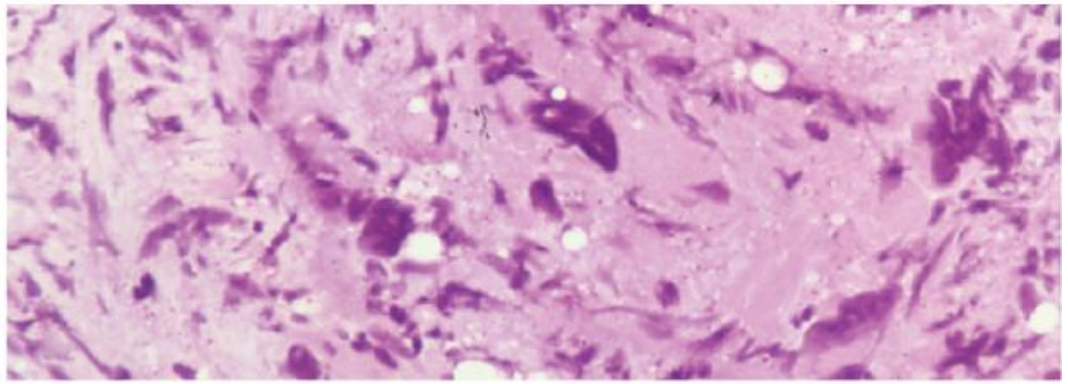
A



B



C



D

诊断标准（2016WHO诊断标准）

纤维化前期（pre-PMF）

确诊需要满足3项主要标准及至少1项次要标准

主要标准

① 骨髓活检示巨核细胞增生及异型性明显，伴网状纤维和或胶原纤维化，或无显著的网状纤维增多，巨核细胞改变必须伴有以粒细胞增生且常有红系造血减低为特征的骨髓增生程度增高。

② 不能满足PV, CML（BCR-ABL融合基因阳性），MDS或其他髓系肿瘤的诊断标准。

③ 有JAK2 V617F, CALR, MPL基因突变，若无上述改变，则存在其他克隆性增殖标志(ASXL1,EZH2,TET2;IDH1/IDH2,SRSF,SF3B1)，或不满足反应性骨髓网状纤维增生的最低标准。

次要标准

① 贫血非其他疾病并发

② 白细胞计数 >11G/L

③ 可触及的脾大

④ 血清LDH水平升高

诊断标准（2016WHO诊断标准）

纤维化期（overt-PMF）

确诊需要满足3项主要标准及至少1项次要标准

主要标准

① 有巨核细胞增生和异型巨核细胞，伴有网状纤维和（或）胶原纤维化（MF-2或-3）

②、③ 同pre-PMF

次要标准

①、②、③、④ 同pre-PMF

⑤ 骨髓病性贫血

鉴别诊断

①其他骨髓增殖性疾病

②恶性肿瘤骨髓转移

③淋巴瘤

④骨髓瘤

⑤继发性骨髓纤维组织局部增生

治疗原则

- 无临床症状、病情稳定、可持续数年的患者不需要特殊治疗
- 纠正贫血、血小板低　（输血、司坦唑醇、EPO）
- 小剂量反应停和激素　（反应停 50mg/d、泼尼松 30mg/d）
- 羟基脲　降低白细胞及血小板、改善脾大
- 活化维生素D3　抑制巨核细胞增殖
- JAK-2抑制剂
- 脾切除

  脾大压迫、脾梗死疼痛

  溶血无法控制

  食管静脉曲张破裂出血
- 异基因造血干细胞移植术

预后

- 中位生存期5年
- 20%转化急性白血病，预后差
- 主要死因：严重贫血、心力衰竭、出血、感染

四. 脾功能亢进

Hypersplenism

脾脏

脾脏是淋巴系统中最大的器官，能够帮助抵抗感染。它位于左上腹部，并被下部肋骨保护着。脾脏的主要功能之一是提供巨噬细胞与淋巴细胞这两类细胞的增殖场所，它们起着清洁血液以及保护人体免受疾病侵害的作用：巨噬细胞通过除去细菌、残骸以及破损的红细胞而过滤血液；淋巴细胞则消灭入侵的微生物。

被囊
是包裹在脾脏外部的坚韧外被，提供支持并且帮助形成脾脏的内部结构

概述

- 脾亢是一种综合征
- 临床表现为脾大
- 一种或多种血细胞减少而骨髓造血细胞相应增生
- 脾切除后症状缓解

脾脏功能

- 是单核-巨噬细胞系统的组成部分
- 吞噬血液中含有细菌、异物或表面覆盖了抗体及补体的细胞
- 阻留血流中衰老、受损、变形能力差的细胞
- 有限的储血功能

发病机制

- 脾大
- 红髓血流比例增加，脾的滤血功能亢进
- 血细胞在脾中破坏增加
- 骨髓造血代偿性加强
- 脾血流量增加可导致门脉高压，进一步加重脾大，恶性循环。

病因

- 感染性疾病：传单、肺结核、血吸虫病等
- 免疫性疾病：SLE、结节病等
- 淤血性疾病：充血性心衰、肝硬化等
- 血液系统疾病：溶贫、浸润性脾大等
- 脾的疾病：脾淋巴瘤、脾囊肿、血管瘤等
- 原发性脾大
- 脂质贮积病：戈谢病、尼曼-匹克病等
- 其他：恶性肿瘤转移、药物、髓外造血等

临床表现

- 血细胞减少症状：贫血、出血、感染。
- 脾大症状：腹胀、纳少。
- 原发疾病症状
- 脾梗死：左季肋部与呼吸相关的疼痛及摩擦感，提示脾梗死。

实验室检查

- 早期血象以白细胞及血小板减少为主，晚期三系减少
- 细胞形态正常
- 骨髓为增生骨髓象，但可出现成熟障碍

诊断

- 脾大
- 血象一系或多系减少
- 增生骨髓象
- 脾切除后血象接近或恢复正常

治疗

- 原发疾病的治疗
- 切脾指征：脾大造成明显压迫症状
  - 严重的溶血性贫血
  - 血小板减少引起的出血
  - 白胞减少引起的反复感染
- 脾切除并发症：血小板增多、血栓形成、严重感染

总结

- 真性红细胞增多症（PV）
- 原发性血小板增多症（ET）
- 原发性骨髓纤维化（PMF）
- 慢性髓细胞白血病（CML）
- 慢性中性粒细胞白血病（CNL）
- 慢性嗜酸性粒细胞白血病（CEL）
- 脾功能亢进

Thanks!