

侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)

中华内科杂志编辑委员会

近年来由于造血干细胞移植(HSCT)、实体器官移植的广泛开展、高强度免疫抑制剂和大剂量化疗药物的应用以及各种导管的体内介入、留置等,临床上侵袭性肺部真菌感染(invasive pulmonary fungal infections, IPFI)的发病率明显上升。IPFI 也日益成为导致器官移植受者、恶性血液病和恶性肿瘤患者以及其他危重病患者的死亡原因之一。IPFI 的诊断标准与治疗原则至今尚未统一^[1]。为了规范我国 IPFI 的诊断与治疗,中国侵袭性肺部真菌感染工作组经反复讨论,参照欧美国家的相关诊断与治疗指南^[2-7],结合中国国情,制订出我国 IPFI 的诊断标准和治疗原则(草案),供国内同道在临床实践中借鉴。

诊断标准

一、定义
IPFI 是不包括真菌寄生和过敏所致的支气管肺部真菌感染,分为原发性和继发性 2 种类型。引起 IPFI 常见的真菌主要是念珠菌属、曲霉属、隐球菌属、接合菌(主要指毛霉)和肺孢子菌等。IPFI 的诊断由宿主因素、临床特征、微生物学检查和组织病理学四部分组成。临床诊断 IPFI 时要充分结合宿主因素,除外其他病原体所致的肺部感染或非感染性疾病。诊断 IPFI 分确诊、临床诊断及拟诊 3 个级别。

二、确诊 IPFI
至少符合 1 项宿主因素(附录 1),肺部感染的 1 项主要或 2 项次要临床特征(附录 2)及下列 1 项微生物学或组织病理学依据。

- 1. 霉菌:肺组织标本用组织化学或细胞化学方法检出菌丝或球形体(非酵母菌的丝状真菌),并发现伴有相应的肺组织损害。肺组织标本、胸液或血液霉菌培养阳性,但血液中的曲霉菌属和青霉菌属(除外马尼菲青霉)真菌培养阳性时需结合临床,要排除标本污染。
- 2. 酵母菌:肺组织标本用组织化学或细胞化学方法检出酵母菌细胞和(或)假菌丝。肺组织标本、胸液或血液酵母菌培养阳性,或经镜检发现隐球菌。
- 3. 肺孢子菌:肺组织标本染色、支气管肺泡灌洗液或痰液中发现肺孢子菌包囊、滋养体或囊内小体。

三、临床诊断 IPFI
至少符合 1 项宿主因素(附录 1),肺部感染的 1 项主要

或 2 项次要临床特征(附录 2)及 1 项微生物学检查依据(附录 3)。

四、拟诊 IPFI
至少符合 1 项宿主因素(附录 1),肺部感染的 1 项主要或 2 项次要临床特征(附录 2)。IPFI 的各自诊断标准可简要概括为表 1。

表 1 IPFI 的诊断标准				
	宿主因素	临床特征	微生物学	组织病理学
确诊	+	+	+	+
临床诊断	+	+	+	-
拟诊	+	+	-	-

注: * 原发性者可无宿主因素, Δ 肺组织、胸液、血液真菌培养阳性(除外肺孢子菌)

临床处理程序与策略

一、IPFI 的临床处理程序
原发性 IPFI 多见于社区获得性感染,宿主可以没有真菌感染的危险因素,临床过程相对缓和,凶险程度较低,临床处理要求尽可能确诊后选择治疗(确诊治疗)。继发性 IPFI 大多为医院获得性感染,宿主存在比较明确的真菌感染高危因素,临床过程急骤和凶险,需综合分析和判断,及时行拟诊治疗(经验治疗)或临床诊断治疗。根据危险因素、病情严重程度与缓急推荐处理程序见图 1。

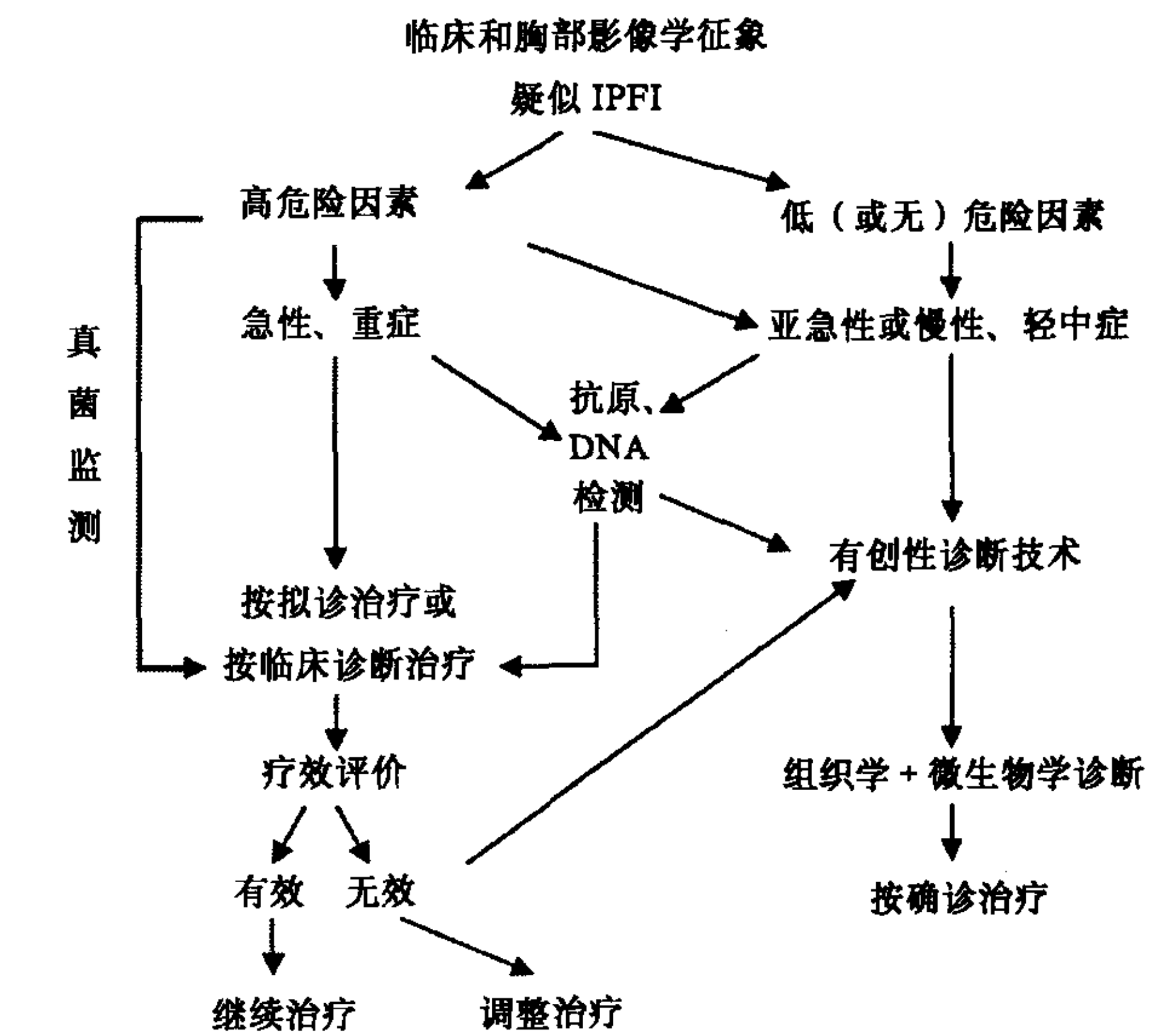


图 1 IPFI 临床处理程序

通信作者:周新,上海交通大学附属第一人民医院呼吸科, 200080, Email: xzhou53@163. com
何礼贤,复旦大学附属中山医院肺科,上海,200032, Email: lixianhe@yahoo. com. cn

二、IPFI 防治策略

1. 一般预防:有宿主因素特别是 HSCT 者,防止曲霉孢子经呼吸道吸入是预防 IPFI 的重要环节。无发病时应注意保护环境(有条件时应入住层流室),及时处理漏水、溢水,湿式清洁病房,不用布饰家具与地毯,不布置花卉与观赏植物。当院内有建筑施工或患者离开保护性环境时,应佩戴高保护性口罩。一旦有 IPFI 发病时应加强监测,评价和改进保护性环境,消毒污染物包括房间墙壁,清除感染源。除非出现医院感染暴发流行病例,不主张使用抗真菌药物预防。

2. 靶向预防:当艾滋病患者外周血 CD_4^+ $< 200/\mu l$ 或出现口咽部念珠菌病时,应用复方磺胺甲唑(SMZ-TMP)预防肺孢子菌肺炎。推荐方案:口服 SMZ-TMP 2 片(每片含 SMZ 400 mg、TMP 80 mg),1 次/d。疗程持续至外周血 CD_4^+ $> 200/\mu l$ 后 3 个月。当外周血 CD_4^+ $< 50/\mu l$ 时亦可用氟康唑或伊曲康唑口服预防隐球菌病。对异体或自体 HSCT 受者,推荐口服 SMZ-TMP 2 片,1 次/d,预防性用药。于移植前 2~3 周开始服药,至植入后 6 个月;若持续接受免疫抑制剂或慢性移植抗宿主病患者,预防用药应予继续。对实体器官移植受者,术后可用氟康唑 100 mg/d,或伊曲康唑口服液 200 mg/d,预防真菌感染,疗程视病情而定。

3. 拟诊治疗:即通常所谓经验性治疗,应综合考虑广谱、有效、安全和效价比等因素选择抗真菌药物,参考附录 4。

4. 临床诊断治疗:亦称先发治疗(pre-emptive therapy)。对在有宿主因素的患者开展系统性连续监测,包括每周 2 次胸部摄片或 CT 扫描或真菌培养,或真菌抗原检测。如发现阳性结果,按临床诊断 IPFI,立即开始抗真菌治疗。药物选择参考所检测到的真菌种类而定。

5. 确诊治疗:即靶向治疗。针对真菌种类进行特异性抗真菌治疗。药物选择要参考药物抗菌谱、药理学特点、真菌种类、临床病情和患者耐受性等因素后选定。

常见 IPFI 的抗真菌治疗

1. 支气管-肺念珠菌病:白念珠菌感染应用氟康唑,参考病情严重程度确定剂量。亦可选择伊曲康唑、两性霉素 B(或含脂制剂)、卡泊芬净(中国食品药品监督管理局尚未批准其用于念珠菌治疗)、伏立康唑。目前非白念珠菌对氟康唑的耐药率有上升趋势,实验室在培养分离出念珠菌后应鉴定出菌种。各种念珠菌感染的推荐治疗用药参见表 2。疗程视治疗反应而定,要求肺部病灶基本吸收方能停药。

2. 侵袭性肺曲霉病:传统治疗为两性霉素 B(或含脂制剂)。但目前通常选用伊曲康唑治疗,危重患者亦可选择伏立康唑或卡泊芬净。必要时可联合 2 种不同类型的抗真菌药物治疗。

3. 肺隐球菌病:播散型肺隐球菌病或病变虽然局限,但宿主存在免疫损害时,推荐两性霉素 B 联合氟胞嘧啶或氟康唑治疗,疗程 8 周至 6 个月,轻症患者可用两性霉素 B 或氟康唑 400 mg,1 次/d,持续 8~10 周。不伴脑膜炎的非艾滋

表 2 念珠菌感染的抗真菌药物选择

菌种	推荐药物
白念珠菌	氟康唑、伊曲康唑、两性霉素 B、卡泊芬净
光滑念珠菌	两性霉素 B、伏立康唑、卡泊芬净、伊曲康唑*、氟康唑*
近平滑念珠菌	氟康唑、伊曲康唑、两性霉素 B、伏立康唑、卡泊芬净
热带念珠菌	氟康唑、伊曲康唑、两性霉素 B、伏立康唑、卡泊芬净
克柔念珠菌	卡泊芬净、伏立康唑、伊曲康唑*、两性霉素 B
季也蒙念珠菌	氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、卡泊芬净
葡萄牙念珠菌	氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、卡泊芬净

注:* 剂量依赖性敏感

病患者可选择伊曲康唑口服液 400 mg/d,疗程视病情适当延长。

4. 肺毛霉病:目前惟一有效的治疗是两性霉素 B 联合氟胞嘧啶。控制和治疗基础疾病特别是糖尿病酸中毒和中性粒细胞减少对肺毛霉病的治疗十分重要。对于肺部局限性病变者,如能承受手术,可行外科手术治疗。

5. 肺孢子菌肺炎:

(1) 急性重症患者[呼吸空气时 $PaO_2 \leq 70$ mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)]; SMZ-TMP(按 SMZ 75 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ + TMP 15 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹) 静脉滴注,分 2 次给药,每次滴注 6~8 h,疗程 21 d。SMZ-TMP 给药前 15~30 min 开始使用糖皮质激素,可口服泼尼松 40 mg 2 次/d,连用 5 d,随后 40 mg/d 连用 5 d,然后 20 mg/d 连用 11 d,或等效剂量静脉激素制剂。另选方案为:泼尼松 + 克林霉素(600 mg,每 8 h 静滴 1 次) + 伯氨喹(含基质)30 mg/d \times 21 d,口服(注意伯氨喹溶血不良反应);或喷他脒 4 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 静脉滴注 \times 21 d。

(2) 非急性轻中症患者(呼吸空气时 $PaO_2 > 70$ mm Hg): SMZ-TMP 2 片,每 8 h 口服 1 次,连用 21 d;或氨苯砞 100 mg 每天一次顿服 + TMP 15 mg/kg 分 3 次口服,连用 21 d。另选方案为:克林霉素 300~450 mg、每 6 h 口服 1 次 + 伯氨喹(含基质)15 mg/d 口服,连用 21 d。

附录 1 宿主因素:(1)外周血中性粒细胞减少,中性粒细胞计数 $< 0.5 \times 10^9/L$,且持续 > 10 d;(2)体温 $> 38^\circ C$ 或 $< 36^\circ C$,并伴有以下情况之一:①之前 60 d 内出现过持续的中性粒细胞减少(> 10 d);②之前 30 d 内曾接受或正在接受免疫抑制剂治疗;③有侵袭性真菌感染病史;④患有艾滋病;⑤存在移植抗宿主病的症状和体征;⑥持续应用类固醇激素 3 周以上;⑦有慢性基础疾病,或外伤、手术后长期住 ICU,长期使用机械通气,体内留置导管,全胃肠外营养和长期使用广谱抗生素治疗等。

附录 2 临床特征:主要特征:(1)侵袭性肺曲霉感染的胸部 X 线和 CT 影像学特征为:早期出现胸膜下密度增高的结节实变影,数天后病灶周围可出现晕轮征,约 10~15 d 后肺实变区液化、坏死,出现空腔阴影或新月征;(2)肺孢子菌肺炎的胸部 CT 影像学特征为:两肺出现毛玻璃样肺间质病变征象,伴有低氧血症。次要特征:(1)肺部感染的症状和体征;(2)影像学出现新的肺部浸润影;(3)持续发热 96 h,经积极的抗菌治疗无效。

附录 3 微生物学检查:(1)合格痰液经直接镜检发现菌丝,真菌培养 2 次阳性(包括曲霉属、镰刀霉属、接合菌);(2)支气管肺泡灌洗液经直接镜检发现菌丝,真菌培养阳性;(3)合格痰液或支气管肺泡灌洗液直接镜检或培养新生隐球菌阳性;(4)支气管肺泡灌洗液或痰液中发现肺孢子菌包囊、滋养体或囊内小体;(5)血液标本曲霉菌半乳甘露聚糖抗原(GM)(ELISA)检测连续 2 次阳性;(6)血液标本真菌细胞壁成分 1,3- β -D 葡聚糖抗原(G 试验)连续 2 次阳性;(7)血液、胸液标本隐球菌抗原阳性。

血液标本真菌抗体测定作为疾病动态监测指标有临床意义,但不能用于早期诊断。血液标本各种真菌 PCR 测定方法,包括二步法、巢式和实时 PCR 技术,虽然灵敏度高,但容易污染,其临床诊断价值有待进一步研究。

附录 4 侵袭性真菌感染(IFI)的治疗药物简述:

1. 两性霉素 B 去氧胆酸盐及其含脂制剂:多烯类抗真菌剂,抗真菌谱包括除土曲霉及癣菌外的多数致病真菌。(1)适应证:可用于曲霉、念珠菌、隐球菌、组织胞浆菌等引起的感染。(2)药代动力学:几乎不被肠道吸收,需要静脉给药。血浆蛋白结合率高,可通过胎盘屏障,脑脊液的浓度低,血浆半衰期为 24 h,肾脏清除很慢。(3)用法与用量:静脉给药,0.5~1 mg/kg,开始先以 1~5 mg(或 0.02~0.10 mg/kg)给药,视耐受情况每日或隔日增加 5 mg。避光缓慢静滴(不短于 6 h)。(4)注意事项:两性霉素 B 制剂具有严重的肾脏毒性,需对患者进行严密的肾功能及血钾水平监测,应避免与其他肾毒性药物合用。另外,应注意两性霉素 B 在输液中的反应,可于静滴前给予解热镇痛、抗组胺药和输液中加用小量糖皮质激素。

两性霉素 B 含脂制剂:目前有 3 种制剂:两性霉素 B 脂质复合体(ABLC)、两性霉素 B 胆固醇复合体(ABCC)[亦称两性霉素 B 胶体分散体(ABCD)]和两性霉素 B 脂质体(L-AmB),因其分布更集中于单核-吞噬细胞系统如肝、脾和肺组织,减少了在肾组织的浓度,故肾毒性较两性霉素 B 去氧胆酸盐降低。(1)适应证:IFI 的经验及确诊治疗;无法耐受两性霉素 B 去氧胆酸盐的患者;肾功能严重损害不能使用两性霉素 B 常规制剂的患者。(2)药代动力学:非线性动力学,易在肝脏及脾脏中浓集,肾脏中则较少蓄积,清除半衰期为 100~150 h。(3)用法与用量:推荐剂量 ABLC 为 5 mg/kg,ABCD 为 3~4 mg/kg,L-AmB 为 3~5 mg/kg。亦主张从低剂量开始逐渐增量,缓慢滴注,如耐受性良好,滴注时间可缩短至 1~2 h。各种制剂的具体使用要求参见说明书。(4)注意事项:该药肾毒性显著降低,输液反应也大大减少,但仍需监测肝、肾功能。

2. 伊曲康唑:三唑类抗真菌剂,抗真菌谱包括曲霉、念珠菌属、隐球菌属和组织胞浆菌等主要致病真菌,对镰刀霉活性较低,对接合菌感染无效。(1)适应证:曲霉、念珠菌属、隐球菌属和组织胞浆菌等引起的确诊、临床诊断及拟诊 IFI 的治疗(静脉注射剂和口服液序贯使用);曲霉和念珠菌感染的预防治疗(口服液)。(2)药代动力学:采用 β -环糊精技术的口服液比胶囊剂的生物利用度大幅提高。蛋白结合率为 99%。血浆半衰期为 20~30 h。在肺、肝脏、肾脏、肌肉及骨骼等组织中的浓度则比血药浓度高 2~3 倍,脑脊液中含量很低。经肝 P_{450} 酶系广泛的代谢,代谢产物经胆汁和尿液排泄,其中羟基伊曲康唑具有与伊曲康唑同等的抗真菌活性。(3)用法与用量:IFI 确诊、临床诊断和拟诊患者的治疗:第 1~2 天:200 mg,静滴,每天 2 次;第 3~14 天:200 mg,静滴,每天 1 次,输注时间不得少于 1 h;之后序贯使用口服液,200 mg,每天 2 次,直至症状改善及影像学上病灶基本吸收。IFI 的预防治疗:口服液每天 5 mg/kg,疗程一般为 2~4 周。(4)注意事项:长期治疗时应注意对肝功能的监护,应

避免与其他肝毒性药物合用。可能存在药物之间相互作用,详见说明书。

3. 氟胞嘧啶:氟胞嘧啶类化合物,属抑菌剂。对隐球菌和念珠菌包括非白念珠菌有良好抗菌作用,其他真菌则多耐药。(1)适应证:敏感念珠菌和隐球菌所致的严重感染。单独应用易导致耐药,多与两性霉素 B 联合使用。(2)药代动力学:口服生物利用度 78%~90%,达峰时间 2 h。血清蛋白结合率低。药物广泛分布于各器官组织,脑脊液浓度可达血液浓度的 50%~100%。清除半衰期 2.4~4.8 h,90% 以上以原形自尿中排出。(3)用法与用量:每天 100~150 mg/kg,口服分 4 次,静滴分 2~4 次给药。成人一般每次 2.5 g,滴速 4~10 ml/min。肾功能不全者需减量。(4)注意事项:监测血液和肝脏不良反应。严重肾功能不全及对本品过敏者禁用,孕妇慎用,哺乳妇女不宜使用。阿糖胞苷可使本品抗真菌作用失活。本品不宜与骨髓抑制药物同时使用。

4. 氟康唑:三唑类抗真菌剂,抗真菌谱包括念珠菌属(主要为白念珠菌,对光滑念珠菌的活性逐步降低,对克柔念珠菌几乎无活性)和隐球菌属,对曲霉感染无效。(1)适应证:非粒细胞减少者的深部念珠菌病;艾滋病患者的急性隐球菌性脑膜炎;侵袭性念珠菌病的预防。(2)药代动力学:口服迅速吸收,进食对药物吸收无影响。蛋白结合率低,易穿透血脑屏障。肾脏清除,血浆半衰期为 20~30 h,血中药物可经透析清除。(3)用法与用量:侵袭性念珠菌病:200~400 mg/d,若氟康唑治疗 5 d 后,患者仍不能退热,或出现其他症状,则应换用伊曲康唑等其他药物(表 2)。念珠菌病的预防:50~400 mg/d,疗程不宜超过 3 周。(4)注意事项:最常见的不良事件来自胃肠道,长期治疗者亦需监测肝功能,可能存在药物相互作用(详见说明书)。

5. 伏立康唑:三唑类抗真菌剂,抗真菌谱包括念珠菌属、隐球菌属、曲霉属、镰刀霉属和荚膜组织胞浆菌等致病真菌,对接合菌(毛霉、根霉)无活性。(1)适应证:免疫抑制患者的严重真菌感染,如侵袭性曲霉病、氟康唑耐药念珠菌引起的侵袭性感染、镰刀霉感染等。(2)药代动力学:呈非线性药代动力学,蛋白结合率为 58%,组织分布容积为 4.6 L/kg。代谢受基因多态性调控,因而在亚洲人群中的药代动力学参数差异较大;经静脉给予 3 mg/kg,清除半衰期为 6~9 h。(3)用法与用量:负荷剂量:静脉给予 6 mg/kg,每 12 h 1 次,连用 2 次。输注速率不得超过每小时 3 mg/kg,在 1~2 h 内输完。维持剂量:静脉给予 4 mg/kg,每 12 h 1 次。治疗不耐受者将维持剂量降至 3 mg/kg,每 12 h 1 次。(4)注意事项:中至重度肾功能不全患者不得经静脉给药。患者在用药后发生短暂视觉障碍的比例可达 30%。可能存在药物间相互作用,详见说明书。

6. 卡泊芬净:棘白菌素类抗真菌剂,抗真菌谱包括多种致病性曲霉菌属和念珠菌属,对肺孢子菌有抗菌活性,但目前临床资料尚少。对新生隐球菌和镰刀霉属、毛霉等无活性。(1)适应证:侵袭性曲霉病。(2)药代动力学:血药浓度与剂量呈等比例增长,蛋白结合率 >96%,组织分布以肝脏为高。经肝脏及肾脏排泄,脑脊液中几乎不能检出,清除半衰期为 40~50 h。(3)用法与用量:侵袭性曲霉病:第 1 天 70 mg/d,之后 50 mg/d,输注时间不得少于 1 h,疗程依病情而定。(4)注意事项:严重肝功能受损者应避免用药,可能存在药物间相互作用,详见说明书。

参 考 文 献

- 1 中华内科杂志编辑委员会. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案). 中华内科杂志, 2005, 44: 554-556.

- 2 Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2000, 30:696-709.
- 3 Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis, 2002, 34:7-14.
- 4 Denning DW, Kibbler CC, Barnes RA, et al. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. Lancet Infect Dis, 2003, 3:230-240.
- 5 Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis, 2004, 38:161-189.
- 6 Slavin MA, Szer J, Grigg AP, et al. Guidelines for the use of antifungal agents in the treatment of invasive *Candida* and mould infections. Intern Med J, 2004, 34:192-200.
- 7 Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2000, 30:710-718.

中国侵袭性肺部真菌感染工作组名单:中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院感染科(王爱霞),复旦大学附属华山医院感染科(翁心华),上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸科(邓伟吾),四川大学附属华西医院呼吸科(陈文彬),复旦大学附属中山医院呼吸科(何礼贤、胡必杰),北京大学第三医院呼吸科(姚婉贞),中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院呼吸科(蔡柏蔷),中山大学附属第一医院呼吸科(谢灿茂),南京军区总医院呼吸科(施毅),中国医科大学附属第一医院感染科(陈佰义),上海交通大学附属第一人民医院呼吸科(周新),中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院检验科(徐英春),北京大学第一医院真菌和真菌病研究中心(李若瑜)

(收稿日期:2006-05-25)

(本文编辑:胡朝晖)

· 病例报告 ·

原发性血小板增多症转变为急性髓系白血病一例

陈况 黄细莲 钱申贤

患者女, 39 岁。因体检发现脾大, 血小板增多于 1999 年 2 月入院。入院体检: 全身皮肤未见出血点, 浅表淋巴结无肿大, 胸骨无压痛, 肝肋下未及, 脾肋下 7 cm。血象 WBC $11.2 \times 10^9/L$, RBC $5.45 \times 10^{12}/L$, Hb 145 g/L, PLT $848 \times 10^9/L$, 分类: 杆状 0.05, 分叶 0.68, 单核 0.05, 淋巴 0.22。肝肾功能正常。中性粒细胞碱性磷酸酶阳性率 100%, 积分 160。骨髓象: 有核细胞增生明显活跃, 粒系 0.628, 红系 0.228, 粒: 红 = 2.8:1, 粒系增生明显活跃, 晚幼粒细胞比值增高, 其余各阶段比值正常。嗜酸嗜碱比值增高。全片见巨核细胞 276 个, 其中颗粒型 180 个, 产板型 82 个, 裸核 14 个, 血小板呈大堆分布。诊断: 原发性血小板增多症(ET)。给予马利兰 6 mg/d, 后因出现停经而改服羟基脲 0.5~3 g/d, 根据血象调整剂量, 2004 年 8 月, 患者因血象正常而停药羟基脲。患者 10 月间, 因乏力、活动后气促伴关节肌肉疼痛 1 周再次就诊, 血象 WBC $7.7 \times 10^9/L$, RBC $2.13 \times 10^{12}/L$, Hb 69 g/L, PLT $54 \times 10^9/L$, 分类未见幼稚细胞。骨髓象: 有核细胞增生极度活跃, 粒系 0.798, 红系 0.16, 粒: 红 = 4.9:1, 粒系增生极度活跃, 原粒、早幼粒细胞比值明显增高, 占 0.384, 以异常增多的中幼粒细胞为主, 占 0.39, 此类细胞核浆发育不平衡, 核染色质疏松, 胞体较大, 胞质丰富。红系各阶段比值及形态大致正常, 淋巴细胞受抑。全片见巨核细胞 33 个, 血小板散在分布。过氧化酶染色: 强阳性, 占 45.1%, 特异性酯

酶染色: 强阳性。诊断: 急性髓系白血病(M_{2b})。予高三尖杉酯碱 3 mg/d, 1~3 d, 阿糖胞苷 150 mg/d, 1~7 d, 化疗结束半个月复查骨髓: 增生活跃, 原粒 + 早幼粒 0.185, 中幼粒 0.23, 未达缓解。患者后因反复继发口腔、肺部感染, 拒绝行第二次化疗, 感染加重、病情恶化而死亡。

讨论 ET 是骨髓增生性疾病的一种, 系克隆性多能干细胞疾患。其特征为骨髓中巨核细胞过度增生, 血中血小板数量异常增多并可伴有质量异常。临床上主要表现为出血倾向和血栓形成。本病发病率不高, 起病缓慢, ET 转化为 AML 极为少见, 约占所有 ET 病人的 1%~4.5%。一般认为, 化学治疗如烷化剂或羟基脲、 ^{32}P 均可加速本病向白血病的转化, 其原因为这些药物可导致染色体细胞遗传学改变: 如 17 号染色体短臂缺失常发生于羟基脲治疗的病人, 从而更易导致白血病的发生。但国外也有报道, 未经治疗的 ET 患者也可转化为 AML 者, 故也有认为 ET 转化白血病是 ET 疾病的自然发展过程。本例患者年龄 < 60 岁, 血小板 < $1500 \times 10^9/L$, 无临床症状, 属低危组, 5 年后转化为 AML, 其原因与服用药物有关还是自发转变尚难确定。羟基脲、 ^{32}P 的使用可降低高危患者出血及血栓形成等并发症, 但对无症状的 ET 患者是否有必要给予化学治疗仍有争议。此外, 该患者转变为 AML 后对化疗不敏感, 化疗效果欠佳, 提示此种转化可能为 ET 终末期, 预后不佳。

(收稿日期:2005-12-29)

(本文编辑:李敬东)

作者单位: 310006 杭州市第一人民医院内科

通信作者: 黄细莲, Email: hxly22003@yahoo.com.cn