

诊疗经验

恶性贫血诱导假性血栓性微血管病 1 例并文献复习

李海涛¹ 廉欣² 李丹丹¹ 付金月¹ 卢冬雪¹ 张东阳¹ 范圣瑾¹¹哈尔滨医科大学附属第一医院血液内科重症监护病房,黑龙江哈尔滨 150001;²哈尔滨医科大学附属第一医院血液内科病房,黑龙江哈尔滨 150001

关键词 恶性贫血;假性血栓性微血管病

中图分类号 R556 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20260219

恶性贫血(pernicious anemia, PA)是一种因维生素 B₁₂ 缺乏导致的巨幼细胞贫血(megaloblastic anemia, MA)^[1],主要与自身免疫异常破坏胃壁细胞或内因子相关,影响维生素 B₁₂ 吸收进而引发贫血及神经损伤。胃底壁细胞分泌胃酸有助于分离出食物中的维生素 B₁₂,分泌的内因子(intrinsic factor, IF)与维生素 B₁₂ 结合帮助其在回肠末端吸收。PA 的自身免疫过程主要涉及抗胃壁细胞抗体和抗 IF 抗体,壁细胞逐渐被破坏,胃酸和 IF 分泌减少,形成慢性萎缩性胃炎、维生素 B₁₂ 缺乏症、巨幼细胞贫血^[2,3]。PA 常见于 60 至 70 岁中老年人群,发病率约为巨幼细胞贫血的 2%^[3],治疗方法主要补充维生素 B₁₂ 和叶酸。

原位溶血是指骨髓内未成熟的幼红细胞在释放入外周血液循环前即被破坏的现象,其本质属于血管外溶血,常见于 MA 及骨髓增生异常综合征等疾病。若幼稚红细胞在骨髓内过度破坏,导致大量红细胞碎片生成,超出巨噬细胞的清除能力,进而在外周血涂片可观察到破碎红细胞。重度 MA 可表现为血小板(platelet, PLT)减少、溶血性贫血、精神症状等临床表现,类似血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)的症状,称为假性血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA)。一项观察性队列研究显示,在 201 例维生素 B₁₂ 缺乏患者中,约 5% 表现为全血细胞减少,其中 2.5% 表现为假性 TMA^[4]。

本文报道 1 例慢性萎缩性胃炎诱发 PA,表现为类似 TTP 罕见综合征,但糖皮质激素和血浆置换无效,经补充维生素 B₁₂ 后,患者病情缓解,血象恢复正常,最终痊愈出院。该病例提示临床医生仔细鉴别诊断,避免对假性 TMA 患者实施不必要的免疫抑制或血浆置换治疗,从而改善预后并减少医疗资源浪费。

患者女性,57 岁,因“乏力 1 个月余,加重伴意识不清 1 d”于 2025 年 10 月 27 日收入急诊科。患者家属代诉 1 个月前无明显诱因出现乏力,伴心悸、尿色深、食欲不振和体重减轻。曾在当地医院就诊,血常规示血红蛋白 61 g/L,胃镜检查示胃黏膜变薄、皱襞变平坦、色泽变淡,诊断为“贫血、慢性萎缩性胃炎”,予以口服药物治疗(具体不详),症状不明

显缓解。今日患者乏力加重伴行走不稳,突发意识不清伴躁动不安,否认黑便等出血表现,否认其他慢性疾病史。

急诊科血常规检查示大细胞性重度贫血、PLT 减低、头部 CT 检查发现左颞软化灶、腔隙性脑梗死,排除脑出血。患者于当日夜间收入血液重症监护病房(hematological intensive care unit, HCU)。入 HCU 时患者一般状态差,表现烦躁、言语思维混乱等精神症状,查体重度贫血外观,舌尖及舌边缘的乳头萎缩略光滑。实验室检查提示乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平明显高,胆红素升高以间接胆红素升高为主、触珠蛋白明显减低(0.07 g/L)、网织红细胞略升高、外周血涂片可见 3% 破碎红细胞、叶酸水平(15.56 ng/mL)及化学发光法检测的维生素 B₁₂ 水平(629.47 pg/mL)水平正常,新型冠状病毒 PCR 低拷贝(ΔCT 值 36)。给予患者输注 2 单位悬液红细胞后一般状态略有改善。直接库氏试验(Coombs test)IgG 和 C₃ 均阳性表明存在温湿自身抗体,或归因于病毒感染相关免疫活化,不能除外 TMA。PLASMIC 评分 5 分预测 TTP 相关 TMA 为中风险,亦不排除自身免疫性溶血性贫血和 EVANS 综合征的可能。因此启动经验性甲泼尼龙(1 mg/kg qd)和血浆置换治疗,同时应用肠外营养支持。

随后继发性 TMA 病因相关检查回报,包括抗核抗体、抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物质、抗血小板抗体等免疫检测结果均阴性,且无风湿免疫性疾病病史,排除风湿免疫性疾病相关 TMA;凝血检测大致正常且无出血,除外弥漫性血管内凝血相关 TMA;感染相关指标,包括降钙素原(0.11 ng/mL),病原学检测阴性,且患者无发热等感染相关症状和体征,因此不考虑脓毒症诱发的 TTP 样综合征。患者无相关既往史,排除肿瘤相关 TMA、妊娠相关 TMA(子痫和 HELLP 综合征)、恶性高血压病相关 TMA 等。原发性 TMA 病因相关检查回报,ADAMTS-13 活性略降低(44.3%),未检测到 ADAMTS-13 抑制物,因此首先排除 TTP;C5b-9(432 ng/mL)升高超过正常值上限 20%,以及 TMA 表现均为溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)诊断依据,但患者肾功能正常,因此不考虑罕见的 HUS。其他检查包括血清铁和铁蛋白、阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)相关检查和骨髓增生异常综合征(myelodys-

plastic syndromes,MDS)相关 FISH 等均未见异常,见附表 1 (扫描文前二维码查看详细数据资料)。

患者于 HCU 治疗第 3 天,精神症状改善,神清语利、可正确回答问题,但出现全血细胞减少,白细胞下降至 $2.07 \times 10^9/L$,PLT 呈下降趋势,且多次输血后血红蛋白上升不明显,考虑可能归因于 TMA,因此继续应用糖皮质激素和血浆置换治疗。进一步骨髓形态学回报骨髓增生明显活跃(有核细胞占 30.5%),红系统可见巨幼红细胞,粒系统可见巨大的中性杆状核粒细胞,巨核系统可见 63 个形态正常巨核细胞。结合患者有慢性萎缩性胃炎基础疾病,食欲差、进食量少导致营养不良的因素,怀疑巨幼细胞贫血,同时提示可能存在代谢相关 TMA,即 PA 相关假性 TMA。考虑到患者叶酸和维生素 B₁₂水平正常(已复测),因此进一步筛查 IF 抗体和抗壁细胞抗体,在结果回报前肠外应用水溶性维生素和脂溶性维生素组合。在治疗 3~9 d 时,患者血象呈好转趋势,白细胞恢复至正常范围,PLT 上升至 $66 \times 10^9/L$ 。

IF 抗体检测回报阳性(208.46 AU/mL),结合患者乏力、行走困难、舌炎、神经系统症状的临床表现、大细胞性贫血特征,综合判断符合 PA 的诊断标准。在 PA 继发性假性 TMA 中,ADAMTS13 活性通常无显著下降,维生素 B₁₂水平可能明显降低,可伴有 IF 抗体和/或壁细胞抗体阳性。此外,该类患者对糖皮质激素及血浆置换治疗通常反应不佳。这些特征是鉴别 PA 相关假性 TMA 与 TTP 的关键依据。患者精神症状主要与 PA 引发的神经髓鞘损伤及重度贫血导致的脑组织缺氧有关。LDH 水平升高提示存在溶血性贫血,机制为红细胞原位溶血。鉴于 PA 主要病因与自身免疫性疾病相关,患者可能出现直接抗人球蛋白 IgG 阳性。但抗血小板自身抗体阴性,且骨髓巨核细胞计数未显著增多,加之糖皮质激素及血浆置换治疗无效,上述特征与 Evans 综合征的诊断标准不符,因此可排除该病。在鉴别诊断后,给予患者肌肉注射维生素 B₁₂同时口服叶酸片。治疗策略调整后,患者 PA 病情得到有效控制,血象基本恢复正常。出院时的治疗方案包括继续肌肉注射维生素 B₁₂及口服叶酸,就诊消化内科针对性治疗慢性萎缩性胃炎,定期随访血常规。

讨论 PA 诱导假性 TMA 和 TTP 均是罕见的严重并发症,临床上具有相似之处,但治疗策略完全不同,TTP 治疗通常需要血浆置换和免疫抑制等,而 PA 需要补充维生素 B₁₂,因此鉴别诊断非常重要。本文报道 1 例伴慢性萎缩性胃炎的 PA 患者入院时表现类似 TTP 样综合征,包括明显的精神症状、PLT 减少和溶血性贫血表现,由于叶酸和维生素 B₁₂检测水平在正常范围内,从而忽视了对 PA 早期进一步诊断和治疗,启动了 TTP 的早期经验性治疗,包括血浆置换和糖皮质激素,但疗效并不佳。实际上,伴 IF 抗体的 PA 患者可表现为假性正常甚至升高的维生素 B₁₂水平,这是由于在化学发光法检测维生素 B₁₂时,试剂中使用纯化 IF 作为维生素 B₁₂结合蛋白,抗 IF 抗体可与试剂中的 IF 结合,阻断其与血清中维生素 B₁₂的正常结合,未被结合的维生素 B₁₂浓度被误判为升高,出现假性正常或升高的结果,可能延误 PA 的诊

断。Hirakata^[5]、Ghammad^[6]和 Brochado^[7]分别报道了正常维生素 B₁₂水平的 PA 病例。2022 年,Abosheishaa 等^[8]报道 1 例怀疑 TTP 综合征的溶血性贫血患者,输注红细胞后血红蛋白并无改善,在补充维生素 B₁₂后 TTP 综合征得到显著改善,强调了鉴别诊断中考虑 PA 相关维生素 B₁₂缺乏症的重要性,有助于避免不必要的治疗。还有研究报道,假性 TMA 患者有较高的 LDH 水平,而网织红细胞计数可轻度升高,还可伴有高同型半胱氨酸水平以辅助鉴别 PA 相关假性 TMA^[9~11]。本文报道的 PA 诱导的假性 TMA,虽临床表现与真性 TTP 相似,但二者在实验室指标及治疗反应上存在差异。PA 诱导的假性 TMA 其 PLT 通常维持在 $30 \times 10^9/L$ 以上,可见大细胞特征,肌酐水平通常正常,Coombs 试验可出现阳性,ADAMTS13 活性无明显降低、叶酸水平及维生素 B₁₂水平可降低,IF 抗体和壁细胞抗体可能阳性,对糖皮质激素和血浆置换治疗无反应而补充维生素 B₁₂有反应,上述特征是与 TTP 鉴别的关键点。建议对临床高度怀疑 TMA 并伴有慢性胃炎的患者,常规检测血清 B₁₂水平、IF 抗体和壁细胞抗体,以帮助鉴别 PA 相关假性 TMA。怀疑 TMA 并伴有慢性胃炎患者应鉴别少见的 PA 诱导假性 TMA,这对指导正确的治疗策略至关重要。

参 考 文 献

- 1 Habtie TE,Zemariam AB,Dagnaw BW,et al. The immunomodulatory effect of vitamin B₁₂ in pernicious anemia: A systematic review[J]. Oxid Med Cell Longev,2025,26:8463993.
- 2 Thain A,Visser P,Hart K,et al. Patient-reported characteristics of pernicious anaemia: a first step to initiate James lind alliance priority setting partnership driven research [J]. BMC Prim Care,2025,26(1):348.
- 3 Yocum AD,Patel M,Palocko B,et al. Primary neurologic symptoms: Have you considered pernicious anemia[J]. J Emerg Med,2023,64(2):217-219.
- 4 Andr s E,Affenberger S,Zimmer J,et al. Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency [J]. Clin Lab Haematol,2006,28(1):50-56.
- 5 Hirakata K,Ishii Y,Yoshida T,et al. A case of diagnosed pernicious anemia and subacute combined degeneration of the spinal cord with abnormally elevated serum vitamin B₁₂ [J]. Rinsho Shinkeigaku,2025,65(2):120-124.
- 6 Ghammad W,Sarthou A,Dutkiewicz M,et al. Pernicious anemia with false normal vitamin B₁₂ levels caused by intrinsic factor antibodies interference: a case report [J]. Ann Biol Clin (Paris),2023,0(0).
- 7 Brochado AI,Marques Dias J,Azevedo Ferreira M,et al. Pernicious Anemia With Spuriously Normal B₁₂ Levels [J]. Cureus,2023,15(11):e48937.
- 8 Abosheishaa H,Nassar M,Ghallab M,et al. Pernicious anemia and vitamin B₁₂ deficiency presenting as pseudothrombotic microangiopathy and developing secondary thrombocytopenia after treatment: A case report [J]. Cureus,2022,14(12):e32095.
- 9 Ganipiseti VM,Maringanti BS,Lingas EC,et al. Adult vitamin B₁₂ deficiency-associated pseudo-thrombotic microangiopathy: A systematic review of case reports [J]. Cureus,2024,16(3):e55784.
- 10 Veit K. Pseudothrombotic microangiopathy and vitamin B₁₂ deficiency in pernicious anemia [J]. Proc (Bayl Univ Med Cent),2017,30(3):346-347.
- 11 Akpan I,Akhdar G,Dawson K,et al. Vitamin B₁₂ deficiency in thrombotic thrombocytopenic purpura-like cases [J]. Eur J Case Rep Intern Med,2024,11(10):004714.

(2025-11-18 收稿 2026-01-20 修回)

附表 1 住院期间治疗策略和实验室检查

实验室检查	Day 1	Day 3	Day 5	Day 7	Day 9	Day 15	正常值范围
	TPE 2000mL	TPE 2000mL	TPE 2000mL	/	/	/	
	甲强龙 1mg/kg	甲强龙 1mg/kg	甲强龙 30mg	/	/	/	
		维生素组合	维生素组合	维生素组合	叶酸+Vb12	叶酸+Vb12	
WBC(×10 ⁹ /L)	4.5	2.07	3.29	4.78	7.57	9.8	3.69-9.16
HGB(g/L)	46	45	55	62	64	90	113-151
MCV(fL)	123.6	117.3	107.4	107.1	109.3	118.1	82.6-99.1
MCH(pg)	43.4	40.9	36.9	36.7	37.2	38	26.9-33.3
MCHC(g/L)	351	349	344	343	340	321	322-362
PLT(×10 ⁹ /L)	54	37	35	44	66	394	98-300
RET(%)	1.58	2.3	4.12	5.63	9.37	6.78	0.5-1.5
TBIL(umol/L)	49.95	69.5	30.3	19.2	14.9	13.4	0-21
IBIL(umol/L)	30.48	51.1	23	14.2	10.7	9.1	0-13
肌酐(umol/L)	75	68	49	/	37	/	41-73
INR	1.23	/	1.05	1	1.09	/	0.7-1.3
LDH(U/L)	2097	887.7	532.9	440.8	440	441	120-250
破碎红细胞(%)	3	/	/	2	/	/	< 2

注：HGB：血红蛋白；IBIL：间接胆红素；INR：国际标准化比值；LDH：乳酸脱氢酶；MCH：平均红细胞血红蛋白含量；MCHC：平均红细胞血红蛋白浓度；MCV：平均红细胞体积；PLT：血小板；RET：网织红细胞；TBIL：总胆红素；Vb12：维生素 B12；WBC：白细胞