



一例肝硬化合并血小板减少的诊疗

单位：南昌大学第二附属医院

汇报人：罗磊





诊疗过程

目 录

CONTENTS



初步认识



随访追踪



心得体会





PART 01

初步认识



男性；21岁，主诉：反复腹胀不适1月，于2024年5月20日来院。

现病史：

患者自诉1月前无明显诱因出现腹胀，腹痛伴乏力不适，无发热、胸闷不适，就诊于当地医院，完善上腹部CT提示肝硬化，脾大，腹水，双侧胸腔积液，给与对症支持治疗后好转出院。出院后仍反复有腹胀不适，为进一步治疗及明确病因，门诊以“**肝硬化查因**”收治入院，自发病以来，神志清，精神尚可，饮食稍差，大小便未见异常，体重较前增加3kg。

既往病史：

既往体健，否认肺结核、病毒性肝炎、艾滋病等病史；否认高血压、糖尿病、冠心病、慢性肾脏病及类风湿关节炎病史，无手术、药物及食品过敏史；否认家族遗传病史。

体格检查：

体温36.6℃，血压121/52mmHg，脉搏80次/分，神志清，未见肝掌及蜘蛛痣；皮肤及巩膜无黄染，浅表淋巴结未触及肿大；双肺未闻及干湿啰音；**腹型膨隆，有轻压痛及反跳痛；移动性浊音可疑**；肠鸣音4次/分；**双下肢轻度水肿**；扑翼样震颤阴性。

- 肝功能：总蛋白59.31g/L，白蛋白31.65g/L，总胆红素43.02 $\mu\text{mol/L}$ ，直接胆红素18.48 $\mu\text{mol/L}$ ，谷丙转氨酶87U/L；总胆汁酸77.21 $\mu\text{mol/L}$ ，胆碱酯酶2420U/L；
- 凝血常规+D-二聚体测定：PTA 39.4%，INR 1.651，D二聚体定量9.71mg/L；
- 血常规+C-反应蛋白测定：CRP 41.84mg/L，白细胞计数 $2.77 \times 10^9/\text{L}$ ，中性粒细胞计数 $1.89 \times 10^9/\text{L}$ ，血红蛋白111g/L，血小板计数 $23 \times 10^9/\text{L}$ ；
- 降钙素原检测：1.97ng/mL；
- 肿瘤四项、甲功三项、肾功能、心肌酶、电解质常规、淀粉酶、脂肪酶、血脂、尿常规、粪便常规、隐血试验均未见明显异常。

- 输血四项：丙肝、梅毒、HIV抗体均未见明显异常；高敏HCV-DNA $<2.0E+01$ IU/ml；
- 乙肝五项：HBsAg阳性；高敏HBV-DNA $<2.0E+01$ IU/ml；
- EB病毒定量及巨细胞病毒定量均阴性；
- 免疫功能三项：IgG 19.60g/L；免疫球蛋白IgG4未见异常。
- 抗核抗体阳性(1:100)；自身免疫肝相关抗体、ANA、ANA3、ANCA谱均未见异常；
- 铜蓝蛋白：0.037g/L（参考范围0.2-0.6g/L）；铁代谢未见异常。

- 胸部CT平扫、全腹部CT平扫加增强提示：1、肝硬化；脾大；门脉高压；腹水；2、胆囊壁明显水肿、增厚；胸腔积液。
- 心脏彩超提示：左心功能射血分数：69%；三尖瓣轻度反流；左室收缩功能在正常范围内：
- 门静脉、肝静脉彩超未见异常。

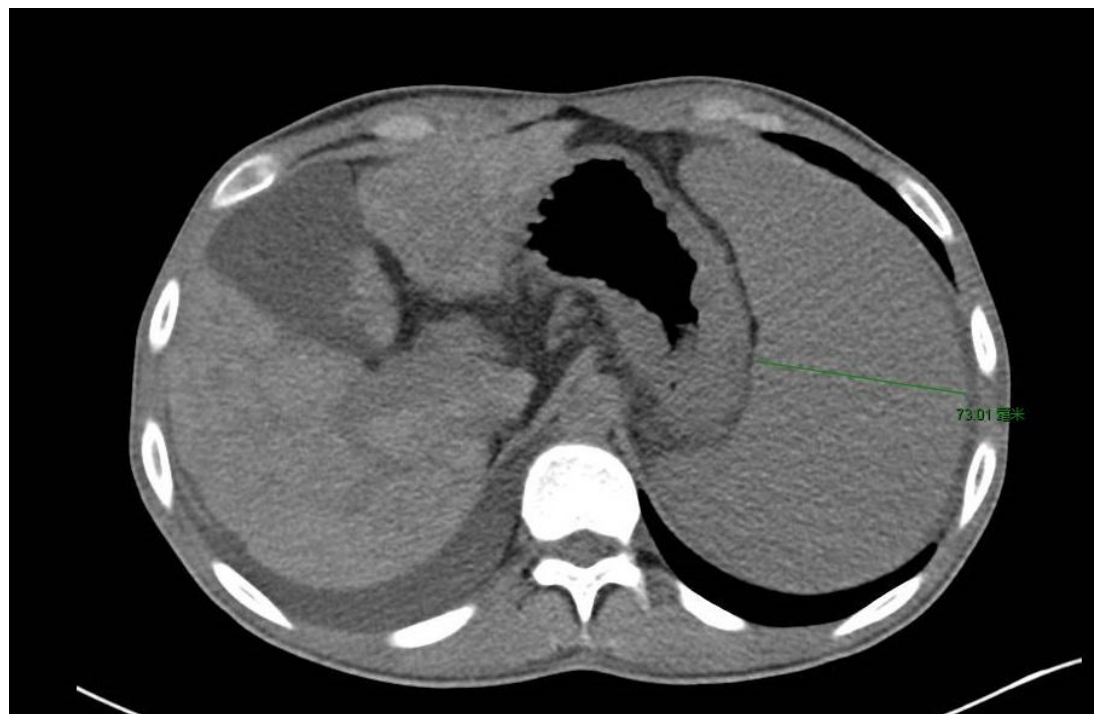
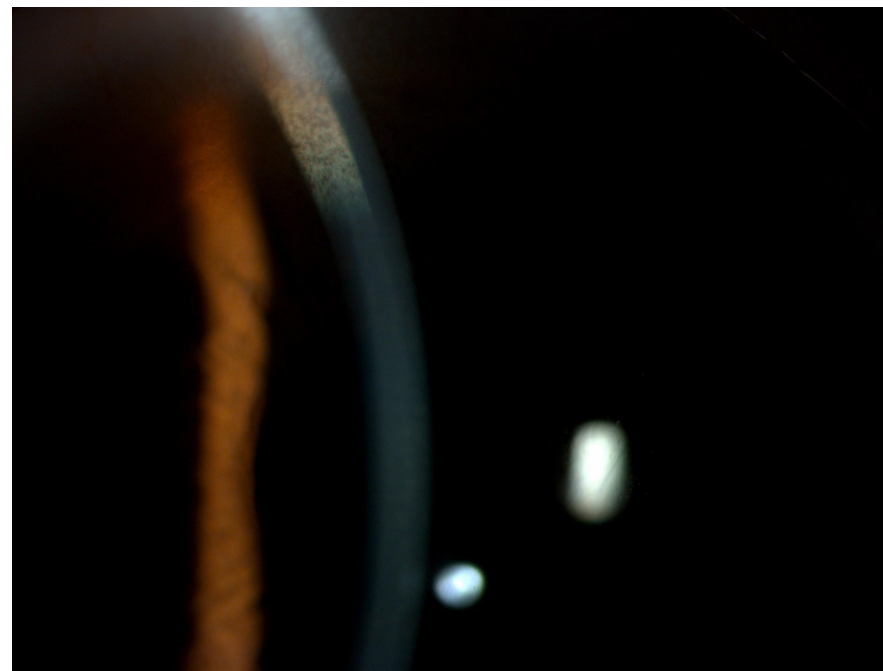
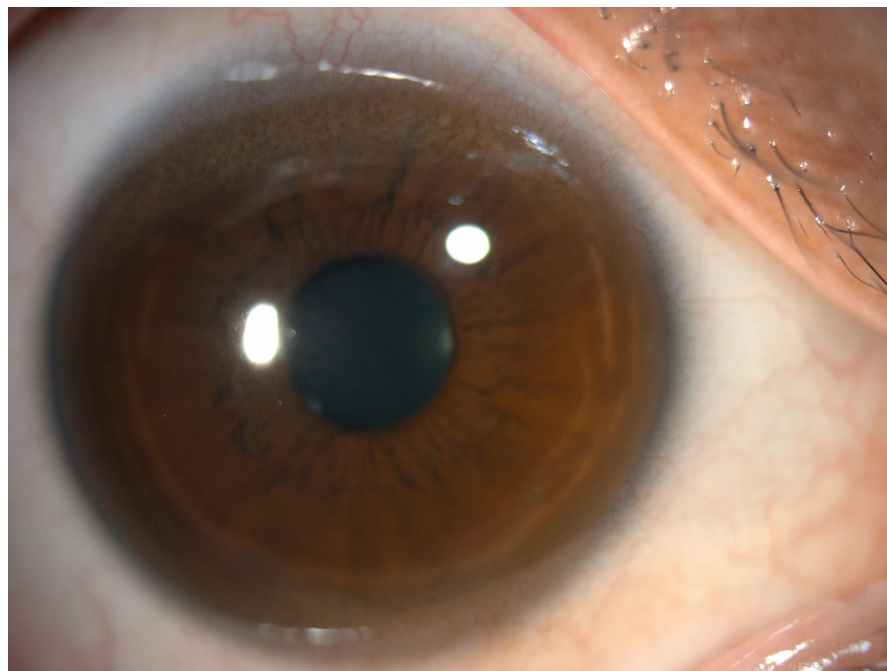
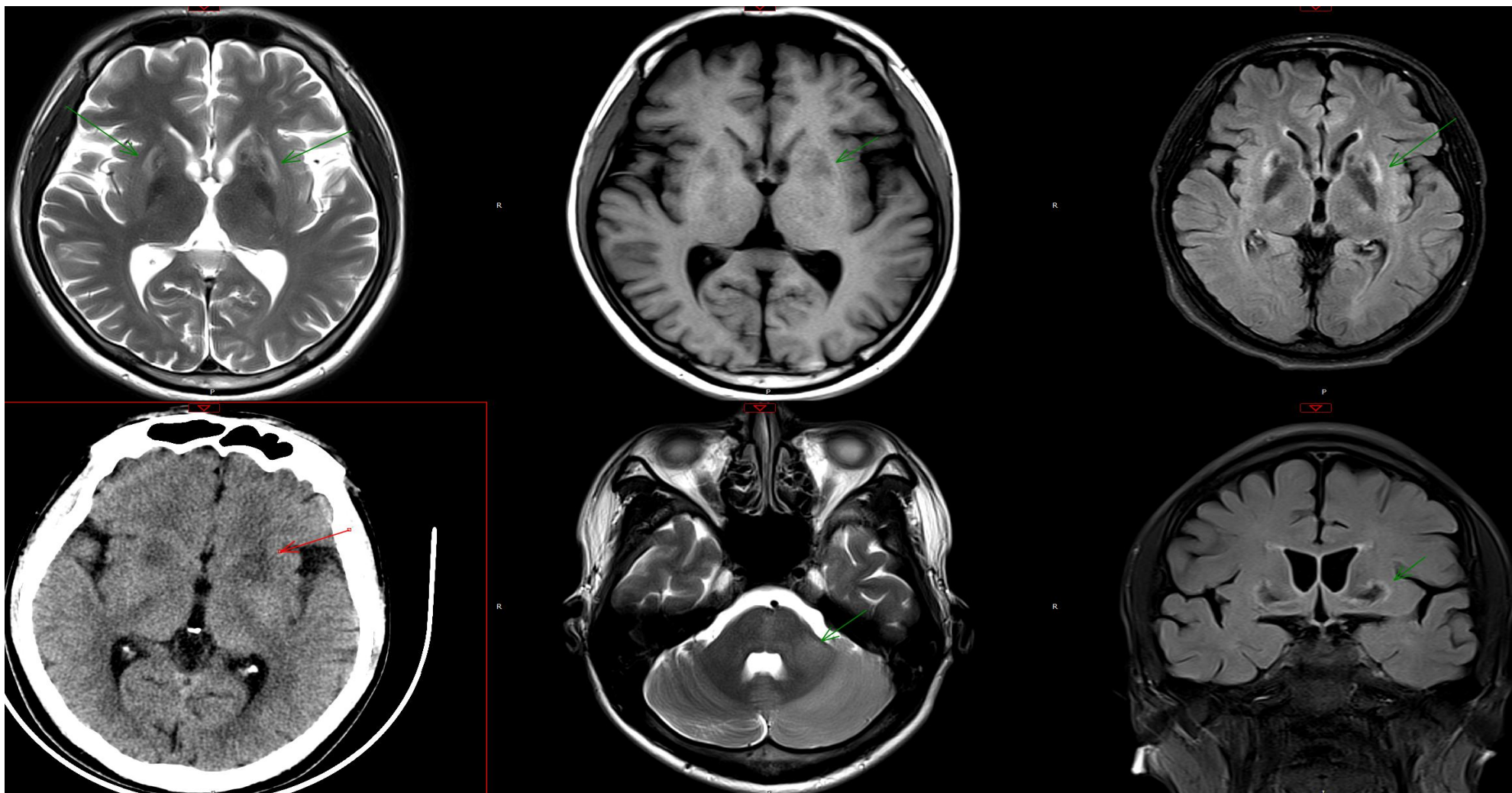


表 2 肝硬化的常见病因

肝炎病毒感染	
慢性乙型肝炎、丙型肝炎	➤ 丙肝抗体、戊肝、甲肝抗体阴性；乙肝五项：2阳性；HBV-DNA、EB和巨细胞病毒DNA：阴性；
酒精性肝病	
非酒精性脂肪性肝病	➤ 既往无长期饮酒史，CT未提示脂肪肝；
药物或化学毒物	➤ 无明确的药物使用史
对乙酰氨基酚、抗结核药物（异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等）、抗肿瘤化疗药物、部分中草药（雷公藤、何首乌、土三七等）、抗风湿病药物等	
毒草、四氯化碳等	
寄生虫感染	
血吸虫病、华支睾吸虫病等	➤ 血常规：嗜酸性粒细胞未见异常；CT未见典型血吸虫影像学表现
遗传、代谢性疾病	➤ 铜蓝蛋白0.037g/L；血糖及铁代谢均未见异常；
血色病、肝豆状核变性、肝淀粉样变、α - 抗胰蛋白酶缺乏、糖原累积症、半乳糖血症、高酪氨酸血症、肝性卟啉病	
循环障碍	➤ 上腹部CT平扫加增强：1、肝硬化；脾大；门脉高压；腹水；心脏、门静脉及肝静脉彩超未见异常
布 - 加综合征、右心衰竭	
自身免疫性肝病	➤ 免疫功能五项：IgG 19.60g/L；IgG4未见异常；抗核抗体1:100，自身免疫性肝炎相关抗体未见异常；
PBC、原发性硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎	
隐源性肝硬化	



- 微量元素：铜482.50ug/L；24小时尿铜含量81.8ug/24h（15-60ug）；青霉胺激发试验:24小时尿铜1875ug/24h
- 直接抗人球蛋白试验和间接抗人球蛋白试验：阴性。

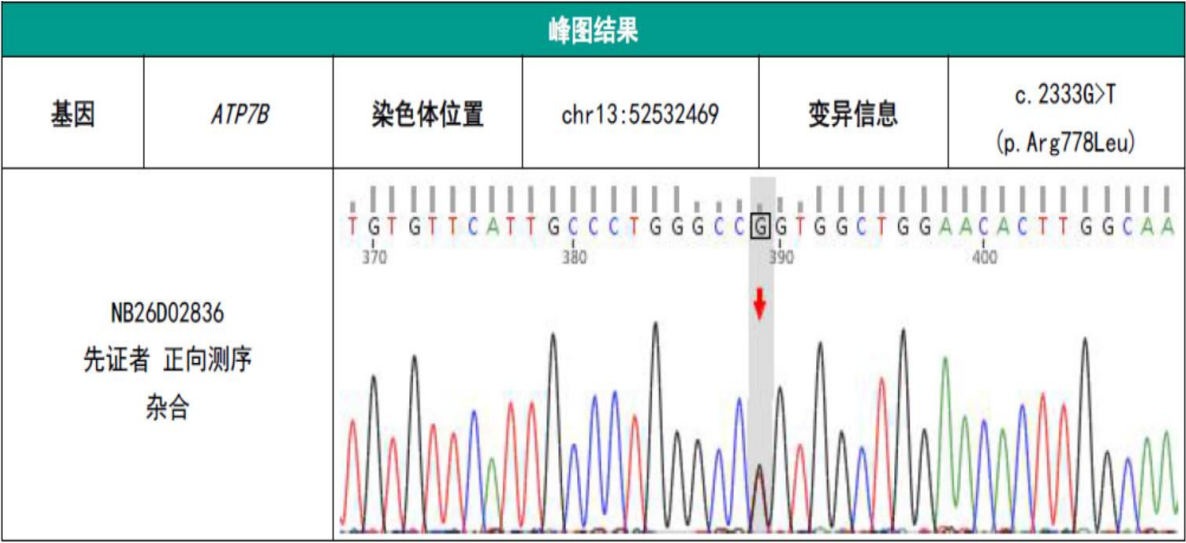
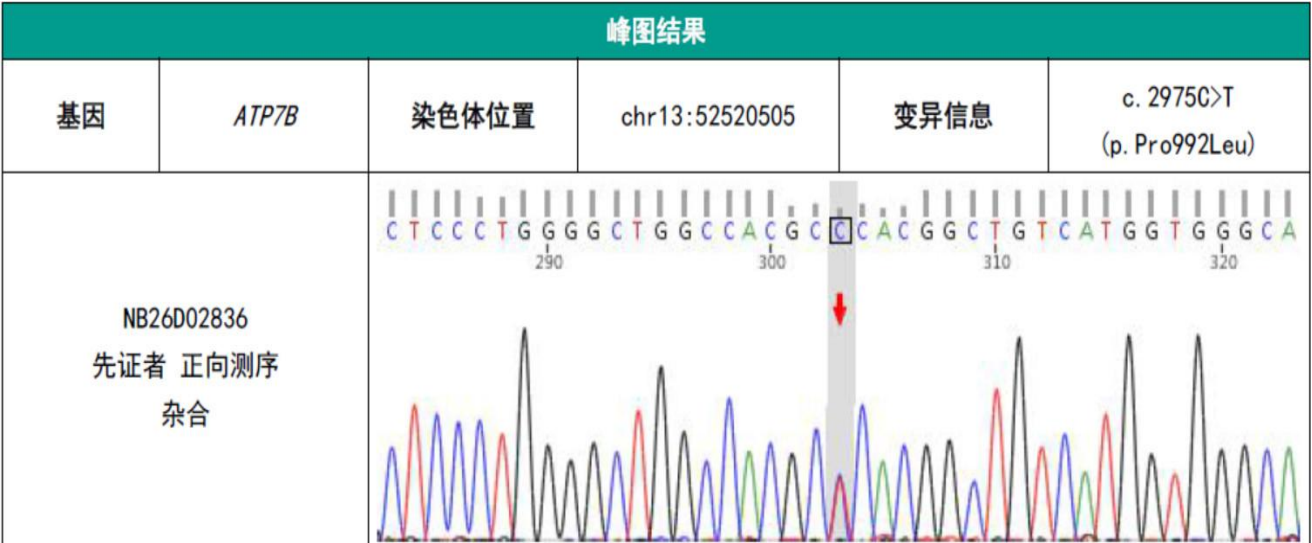


➤ 头颅MRI平扫：双侧豆状核见对称性斑片状稍长T1稍长T2信号，DWI呈边缘弧形稍高信号，符合肝豆状核变性。

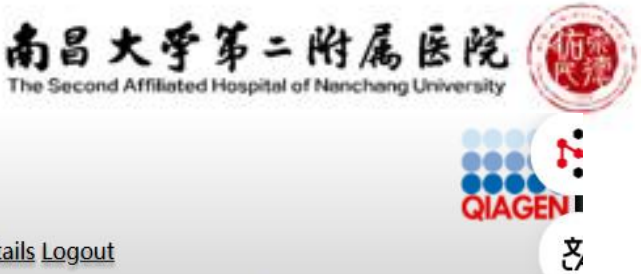


ATP7B基因测序结果

基因	染色体位置	变异信息	合子类型	疾病名称	遗传模式	变异来源	变异分类
ATP7B	chr13:52520505	NM_000053.4:c.2975C>T(p.Pro992Leu)	杂合	Wilson病[MIM:277900]	AR	NA	致病变异
ATP7B	chr13:52532469	NM_000053.4:c.2333G>T(p.Arg778Leu)	杂合	Wilson病[MIM:277900]	AR	NA	致病变异



人类基因突变数据库



The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff

[Home](#) [Search help](#) [Statistics](#) [New genes](#) [What is new](#) [Background](#) [Publications](#) [Contact](#) [Register](#) [Login](#) [LSDBs](#) [Other links](#) [Edit details](#) [Logout](#)

Gene symbol

Symbol:

Missense/nonsense

Gene Symbol	Chromosomal location	Gene name	cDNA sequence	Extended cDNA	Mutation viewer
ATP7B (Aliases: available to subscribers)	13q14.3	ATPase copper transporting beta (Aliases: available to subscribers)	NM_000053.4	Not available	Available to subscribers

Mutation type	Number of mutations	Mutation data by type (register or log in)
Missense/nonsense	649	Get mutations
Splicing	86	Get mutations
Regulatory	17	Get mutations
Small deletions	158	Get mutations
Small insertions	78	Get mutations
Small indels	11	Get mutations
Gross deletions	25	Get mutations
Gross insertions/duplications	0	No mutations
Complex rearrangements	1	Get mutations
Repeat variations	0	No mutations
Get all mutations by type	Available to subscribers	
Public total (HGMD Professional 2023.4 total)	1025 (1344)	

➤ <https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/all.php>

Accession Number	Codon change	Amino acid change	Codon number	Genomic coordinates & HGVS nomenclature	Phenotype	Reference
CM960124	CGG-CAG	Arg-Gln	778	Available to subscribers 	Wilson disease	Chuang.(1996) J Med Genet 33, 521 Additional report available to subscribers Additional report available to subscribers Additional report available to subscribers Additional report available to subscribers Additional report available to subscribers Functional characterisation report available to subscribers Additional report available to subscribers Additional report available to subscribers Additional report available to subscribers Additional report available to subscribers Additional phenotype report available to subscribers Additional report available to subscribers Additional report available to subscribers
CM051387	CCC-CAC	Pro-His	992	Available to subscribers 	Wilson disease	Kumar (2005) Clin Genet 67, 443 Additional report available to subscribers Additional report available to subscribers

Wilson病诊断标准

2021年肝豆状核变性诊断标准

诊断要点推荐如下。

- 1.神经和(或)精神症状。
- 2.原因不明的肝脏损害。
- 3.血清铜蓝蛋白降低和(或)24 h尿铜升高(I 级推荐,B级证据)。
- 4.角膜K-F环阳性(I 级推荐,B级证据)。
- 5.经家系共分离及基因变异致病性分析确定患者的2条染色体均携带ATP7B基因致病变异(I 级推荐,B级证据)。

符合(1或2)+(3和4)或(1或2)+5时均可确诊 Wilson 病;符合 3+4 或 5 但无明显临床症状时则诊断为 Wilson 病症状前个体;符合前 3 条中的任何 2 条,诊断为“可能 Wilson 病”,需进一步追踪观察,建议进行ATP7B 基因检测,以明确诊断。

2+3+4, 可确诊Wilson病

2022年肝豆状核变性诊断标准

表 2 2001 年莱比锡第 8 届 Wilson 病国际会议的诊断标准
(Leipzig 评分系统)

临床症状与体征	评分	其他检查	评分
K-F 环		肝组织铜定量 (无胆汁淤积情况下)	
阳性	2 分	正常 < 50 μg/g (0.8 μmol/g)	-1 分
阴性	0 分	50 ~ 249 μg/g(0.8 ~ 4.0 μmol/g)	1 分
神经系统症状和 / 或 典型脑部 MRI 异常		> 250 μg/g (> 4.0 μmol/g)	2 分
严重	2 分	罗丹宁染色阳性颗粒 [*]	1 分
轻微	1 分	尿铜定量 (无急性肝炎情况下)	
无异常	0 分	正常	0 分
血清铜蓝蛋白 (g/L)		1 ~ 2×ULN	1 分
正常 (> 0.2)	0 分	> 2×ULN	2 分
0.1 ~ 0.2	1 分	正常但 D- 青霉胺激发试验 > 5×ULN	2 分
< 0.1	2 分	基因检测	
Coombs 阴性溶血性 贫血		两条染色体均检测到突变	4 分
有	1 分	仅 1 条染色体检测到突变	1 分
无	0 分	未检测到突变	0 分

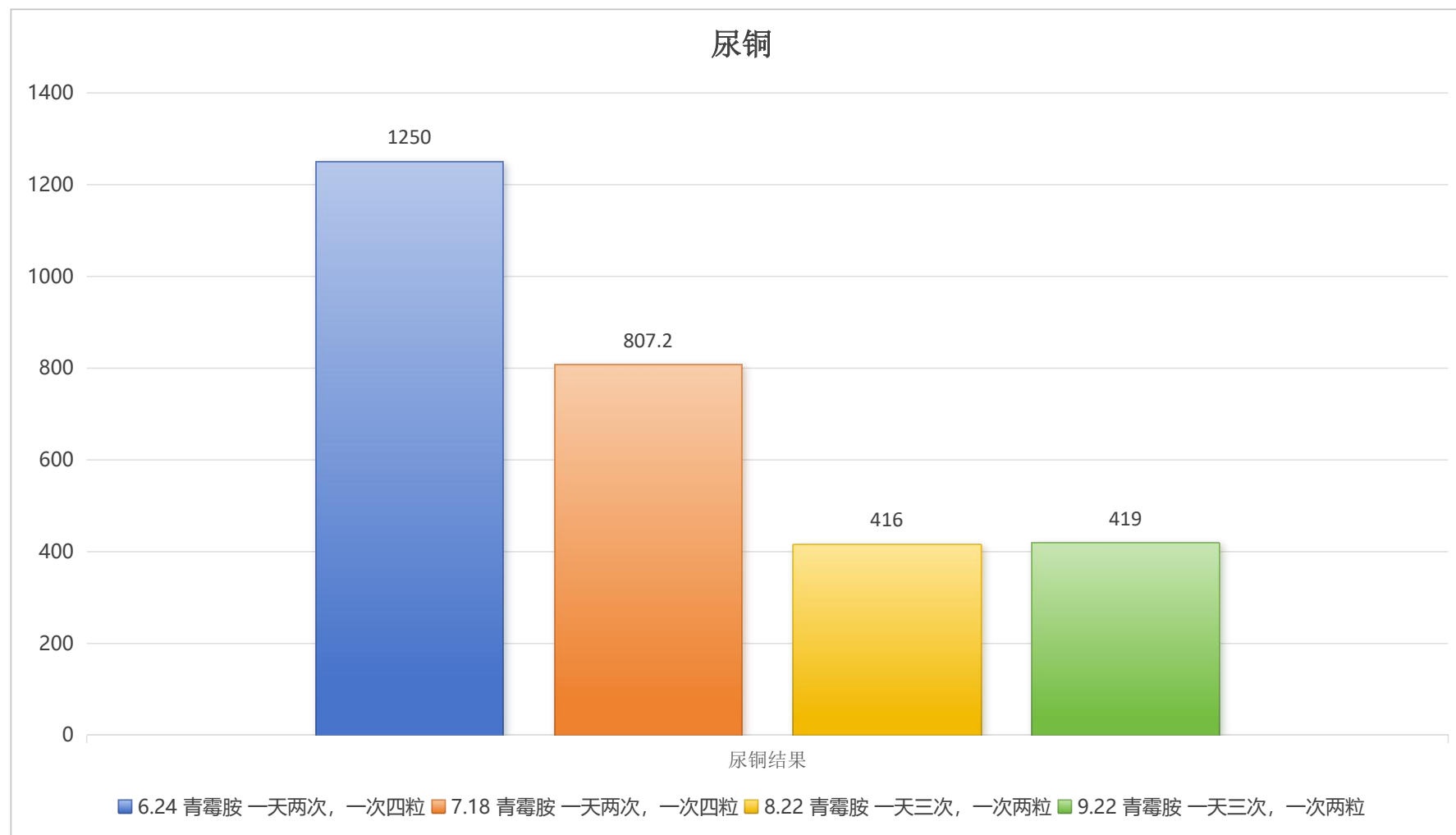
注：总分 ≥ 4 分可确诊；总分 3 分为疑似诊断，需进一步检查；总分 ≤ 2 分基本不考虑诊断；^{*}：肝铜定量不可及时；ULN：正常值上限

2+1+2+2+1=8分, 明确Wilson病

- 青年男性患者，因反复腹胀1月来院；无家族遗传病史
- 铜蓝蛋白显著低于正常；K-F环阳性；头颅MRI提示肝豆状核病变
- 肝功能：ALB 31.65g/L，TBIL 43.0 μ mol/L，ALT 87U/L，CHE 2420U/L；
- 免疫功能五项：IgG 19.6g/L；抗核抗体1:100，余抗体均未见异常；
- 病毒性肝炎相关抗体、其他病毒均未见异常；
- 上腹部CT平扫加增强：1、肝硬化；脾大；门脉高压；腹水；2、胆囊壁明显水肿、增厚；心脏彩超、门静脉彩超及肝静脉彩超未见异常

诊断：1、肝硬化失代偿期，肝豆状核变性；2、自发性腹膜炎；3、脾功能亢进症：血小板减少；白细胞减少；4、凝血功能异常；

治疗：1、哌拉西林他唑巴坦抗感染（4.5g Q8h）；双环醇（2片 Tid）护肝、维生素k、血浆、呋塞米及螺内酯利尿、芪胶升白等对症支持治疗；2、启动青霉胺治疗。



➤ 长期青霉胺维持，尿铜结果稳步下降，提示控制良好（200-500ug/24h）

PART 02

随访追踪





- 肝功能：总蛋白71.0g/L，白蛋白37.4g/L，总胆红素32.4 $\mu\text{mol/L}$ ，直接胆红素8.0 $\mu\text{mol/L}$ ，谷丙转氨酶45.9U/L，ALP 81U/L；
- 凝血常规+D-二聚体测定：凝血酶原活动度 43.8%，INR 1.54，D二聚体定量0.17mg/L；
- 血常规+C-反应蛋白测定，白细胞计数 $3.6 \times 10^9/\text{L}$ ，中性粒细胞计数 $2.3 \times 10^9/\text{L}$ ，血红蛋白139g/L，血小板计数 $9 \times 10^9/\text{L}$ ；
- 9月10日加用阿伐曲泊帕，3片，每天一次，升血小板治疗
- 9月16日血常规：血小板计数 $34 \times 10^9/\text{L}$ ；

血常规: WBC: $3.04 \times 10^9/L$; PLT: $21 \times 10^9/L$;

凝血功能: PTA 49.5%, 国际标准化比率1.58

肝功能: 白蛋白 $39.3g/L$; TBIL $36.2\mu mol/L$; DBil $10\mu mol/L$; ALT $44.1U/L$; GGT $84.0U/L$,

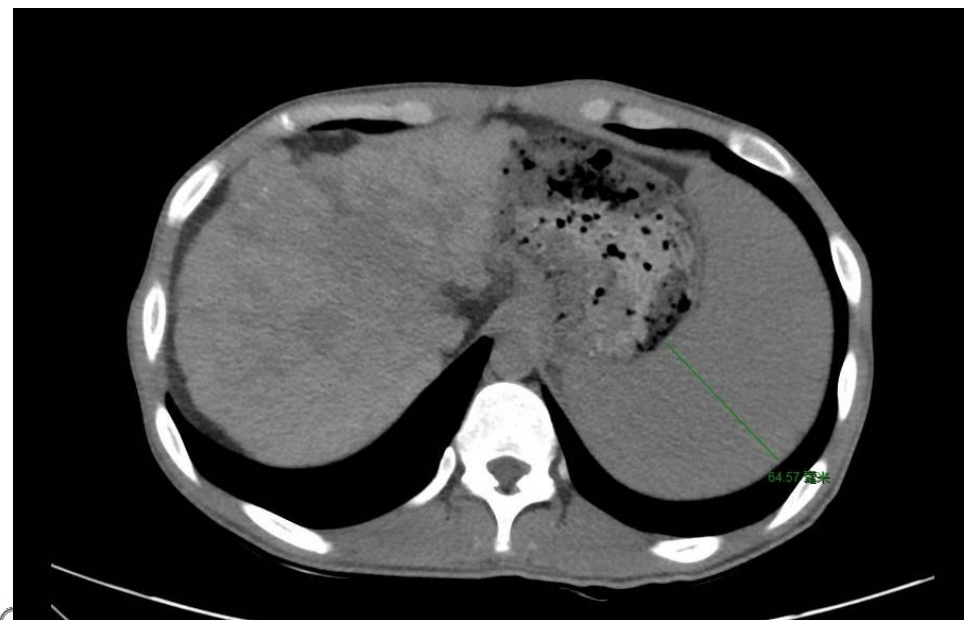
2024-09-24 24小时尿铜浓度 $209.9ug/L$; 尿铜 $426.1ug/24h$;

血清铜蓝蛋白: $0.046g/L$;

肝癌三项: 甲胎蛋白异质体L $318.29ng/ml$, 甲胎蛋白 $132.70ng/ml$, 甲胎蛋白异质体比率13.78%

结核抗体、T-SPOT及PPD试验: 均阴性。

心脏彩超: 二尖瓣、三尖瓣、主动脉瓣微量反流。



胸部CT平扫:1.两肺散在增殖、钙化小结节, 随诊复查; 心包少量积液。2.所示肝硬化、脾大、胆囊窝少量积液。
2024-09-23上腹部CT平扫+增强扫描:肝硬化伴多发再生结节、部分不典型增生结节, 脾大、门脉高压、腹水。

➤ 2024年9月23日血常规：白细胞计数 $3.03 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞比例67.1%，中性粒细胞计数 $2.04 \times 10^9/L$ ，血红蛋白106g/L，**血小板计数 $7 \times 10^9/L$** ；



- ◆ **血小板生成减少：AA？肿瘤骨髓转移？**
- ◆ **血小板破坏增加：感染？ITP？免疫相关？**
- ◆ **血小板分布异常：脾功能亢进？**
- ◆ **血小板消耗增加：药物？溶血？DIC？**
- ◆ **其他原因？EDTA相关？**

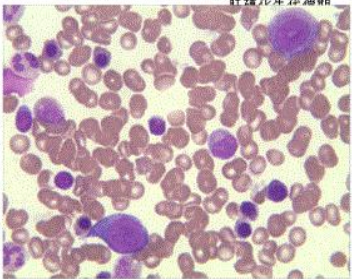
国家感染性疾病临床医学研究中心, 北京医学会肝病学会, 中国老年学和老年医学学会转化医学分会. 肝病相关血小板减少症临床管理中国专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(11):1137-1148.

Table 3 Differential diagnosis of HRT			
病因	疾病	临床特征	实验室/影像检查
血小板生成减少	AA ^[16]	全血细胞减少,网织红细胞计数减少,淋巴细胞比例增高;多部位骨髓增生减低或重度减低;小粒空虚,非造血细胞比例增高;巨核细胞明显减少或缺如;红系、粒系细胞均明显减少;骨髓活检全切片增生减低,造血组织减少,非造血细胞增多,网硬蛋白不增加,无异常细胞	血常规、骨髓穿刺、骨髓活检、TPO 水平检测、血小板抗体检测、TEG
	肿瘤骨髓转移 ^[17]	临床症状为骨痛、脊髓压迫、病理性骨折、出血;血液系统改变多见于血细胞减少,包括一系或二系血细胞减少,最常见的是贫血,其次是TP	骨髓涂片、骨髓活检、TPO 水平检测、PET-CT、免疫细胞化学、流式细胞仪、分子测定和荧光原位杂交
	营养不良	由于摄入的造血物质不足,长期营养不良很有可能会引起巨幼细胞性贫血等症状	维生素 B12、叶酸、TPO 水平检测
	药物诱导的非免疫性TP	发病前应有确切的应用引起血小板减少的药物(化疗、肿瘤靶向、免疫治疗等药物)停药后血小板减少所致症状与	血常规、TPO 水平检测
	血小板分布异常	存在脾肿大和全血细胞减少,骨髓巨核细胞功能未受损,形态无异常改变	血常规、B超、MRI等辅助检查、TPO 水平检测
血小板消耗增加	药源性血小板减少症(DITP)	用药(抗生素、肝素等)后出现血小板减少,停药后血小板计数恢复;重新用药后血小板再次减少	血常规、抗核抗体、HIT 抗体检测、TEG、TPO 水平检测
	溶血性贫血 ^[21] 、阵发性睡眠血红蛋白尿	慢性溶血多表现贫血、黄疸和脾肿大三大特征,可并发胆石症和肝功能损害。急性溶血发病急骤,短期大量溶血引起寒战、发热、头痛、呕吐、四肢腰背疼痛及腹痛,继之出现血红蛋白尿,严重者可发生急性肾衰竭、周围循环衰竭或休克,其后出现黄疸、面色苍白和其他严重贫血的症状和体征	血常规、骨髓涂片、抗人球蛋白试验、蔗糖溶血试验、流式细胞术检测、酸化血清溶血试验等进行溶血筛查
	弥漫性血管内凝血 ^[22]	有多部位的出血倾向,皮肤瘀斑、紫癜、咯血、消化道出血等症状	凝血酶原时间、部分活化凝血酶原时间、凝血酶时间、纤维蛋白原、D-二聚体、纤维蛋白降解产物、TPO 水平检测、血小板抗体检测
	其他	EDTA 相关假性TP ^[23]	患者并无血小板减少,减少的表象是因为血小板与抗凝剂在体外反应而聚集于抗凝管中;通过新鲜样本或检查外周血涂片重复血小板计数检查

骨髓穿刺细胞涂片结果



细胞名称		血片		髓片	
		(%)	平均值	标准差	(%)
粒细胞系统	原始细胞		0.08	±0.01	
	原始粒细胞		0.64	±0.33	1.00
	早幼粒细胞		1.57	±0.60	1.50
	中性	中幼	6.49	±2.04	5.50
		晚幼	7.90	±1.97	8.00
		杆状核	23.72	±3.50	7.50
		分叶核	9.44	±2.92	6.00
	嗜酸	中幼	0.38	±0.23	
		晚幼	0.49	±0.32	0.50
		杆状核	1.25	±0.61	
	嗜碱	分叶核	0.86	±0.61	1.00
		中幼	0.02	±0.05	
		晚幼	0.06	±0.07	
		杆状核	0.06	±0.09	
红细胞系统	分叶核		0.03	±0.05	
	原始红细胞		0.57	±0.30	
	早幼红细胞		0.92	±0.41	1.50
	中幼红细胞		7.41	±1.91	30.50
	晚幼红细胞		10.75	±2.36	23.50
	早巨幼红细胞				
	中巨幼红细胞				
淋巴细胞	晚巨幼红细胞				
	粒系: 红系		3.00	±1.00	0.56:1
	原始淋巴细胞		0.05	±0.09	
	幼稚淋巴细胞		0.47	±0.84	
	成熟淋巴细胞		22.78	±7.04	10.50
单核细胞	异型淋巴细胞				
	原始单核细胞		0.01	±0.04	
	幼稚单核细胞		0.14	±0.19	
浆细胞	成熟单核细胞		3.00	±0.88	3.00
	原始浆细胞		0.004	±0.02	
	幼稚浆细胞		0.104	±0.16	
其他	成熟浆细胞		0.71	±0.42	
	异常细胞				
	组织细胞		0.16	±0.21	
巨核细胞	分类不明细胞		0.05	±0.09	
	原始巨核细胞		0-3		
	幼稚巨核细胞		0-10		6
	颗粒巨核细胞		10-30		16
	产板巨核细胞		40-70		
化学染色	裸核巨核细胞		0-30		3
	计数(个)				200
	NAP积分值		NAP阳性率		
细胞内铁	POX阳性率		PAS		
	细胞内铁		细胞外铁		
	NBE		NBE-NaF		



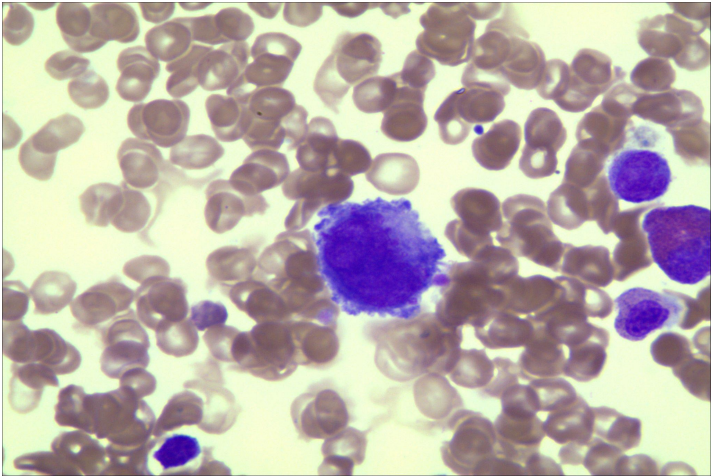
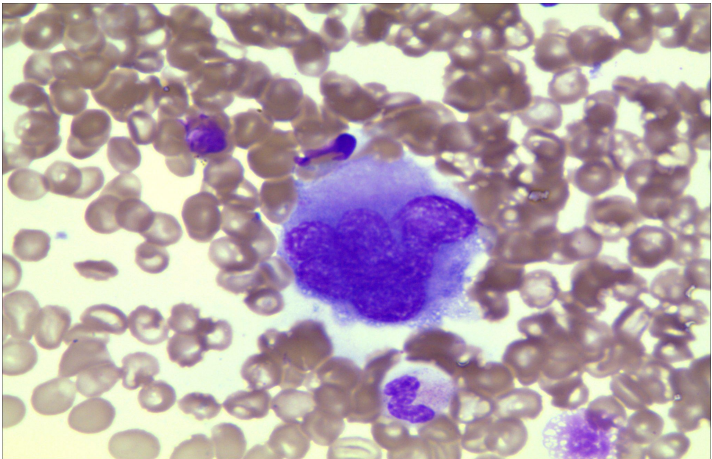
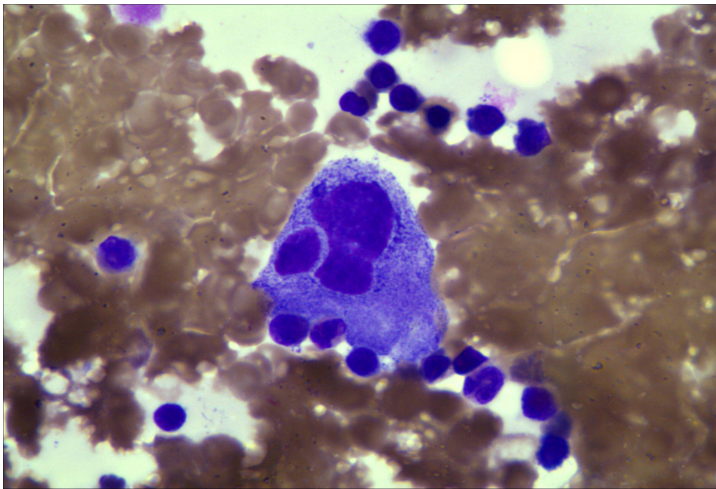
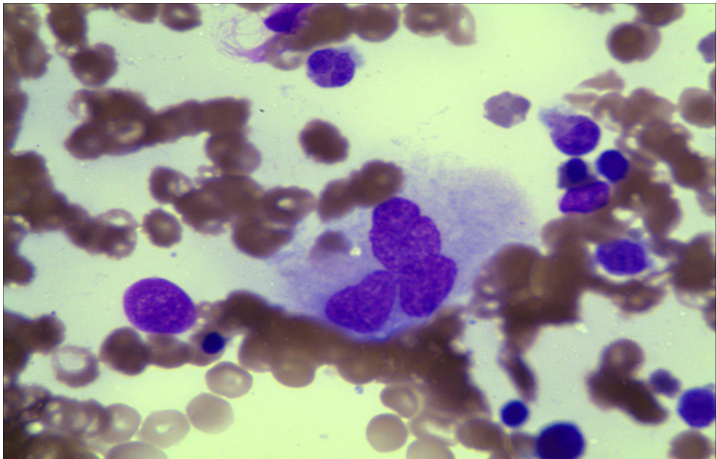
结果分析:

髓象:

- 取材、涂片、染色良好。
- 骨髓增生活跃，粒:红=0.56:1。
- 粒系增生活跃，比例减低，占31.0%，以中下阶段粒细胞为主，形态未见明显异常，嗜酸性粒细胞可见。
- 红系增生活跃，比例明显增高，占55.5%，以中、晚幼红细胞为主，形态未见明显异常；成熟红细胞大小稍不等。
- 淋巴及单核细胞未见明显异常。
- 阅全片未见巨核细胞275个，分类25个，其中幼稚型巨核细胞6个、颗粒型巨核细胞16个、裸核型巨核细胞3个，血小板少见。

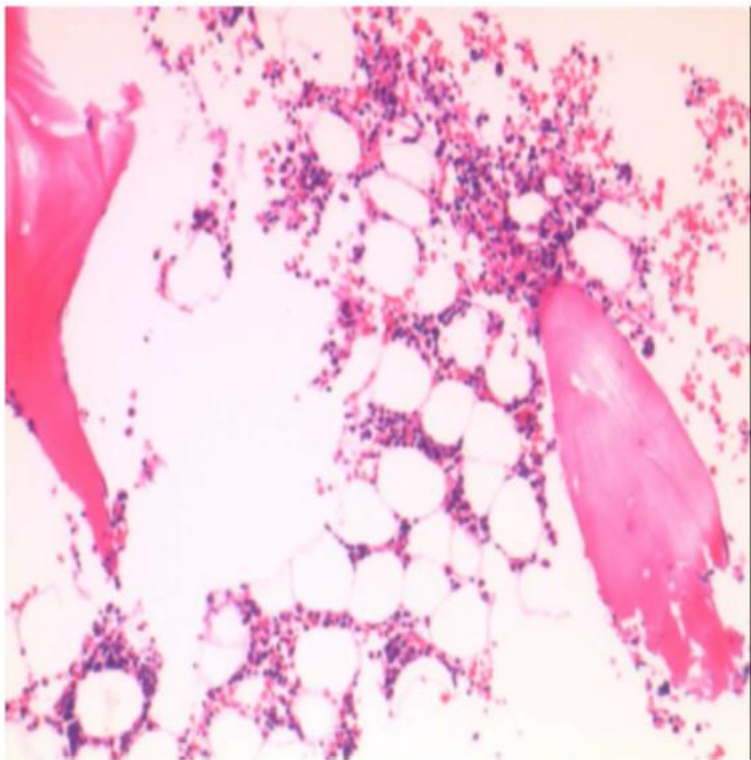
诊断意见:

骨髓增生活跃，粒红比例倒置，粒系比例减低，红系比例明显增高，粒、红两系形态未见明显异常，巨核系成熟障碍伴血小板减少，请结合临床及其他检查。



骨髓涂片分析：骨髓增生活跃，粒红比例倒置，红系比例明显增高，粒、红系形态未见明显异常；巨核系成熟障碍伴血小板减少

（全片275个巨核细胞，分类25个，其中幼稚巨核细胞6个，颗粒巨核细胞16个，裸核巨核细胞3个，血小板少见）



镜检所见:

- 1、骨髓中造血成分约占40%，脂肪约占60%；
- 2、粒系增生轻度低下，以中、晚幼及以下阶段细胞为主，未见明显幼稚前体细胞异常定位；
- 3、红系增生轻度低下，以中、晚幼阶段细胞为主，可见红系造血岛；
- 4、巨核细胞数量略减少，以分叶核细胞为主；
- 5、少量淋巴细胞、浆细胞散在分布；
- 6、未见纤维组织增生。

结论:

骨髓增生轻度低下（相对患者年龄），粒系、红系分化成熟，**巨核细胞数量略减少，未见明显异型增生及原始细胞增多**，请结合临床及其他实验室检查，随诊复查。

- 血小板抗体：**GPIIb阳性**；GPIX、GPIb、GPIIIa、GMP140均阴性
- 血涂片：镜下血小板少见，白细胞及红细形态胞未见异常；
- 肝素抗凝血仍提示血小板低，血涂片提示血小板低，不支持EDTA相关血小板减少。
- 叶酸、维生素B12：未见异常，暂不支持巨幼细胞性贫血
- 溶血指标：直接和间接抗人球蛋白试验；网织红细胞均未见异常；暂不支持溶血性贫血和PNH
- 凝血功能：纤维蛋白原1.75g/L，D二聚体0.31mg/l，暂不支持DIC。
- 免疫：抗核抗体1:100；类风湿因子、抗磷脂抗体等其他相关抗体阴性；甲状腺功能正常；
- 感染指标：血常规+c反应蛋白，降钙素原均未异常，不支持感染

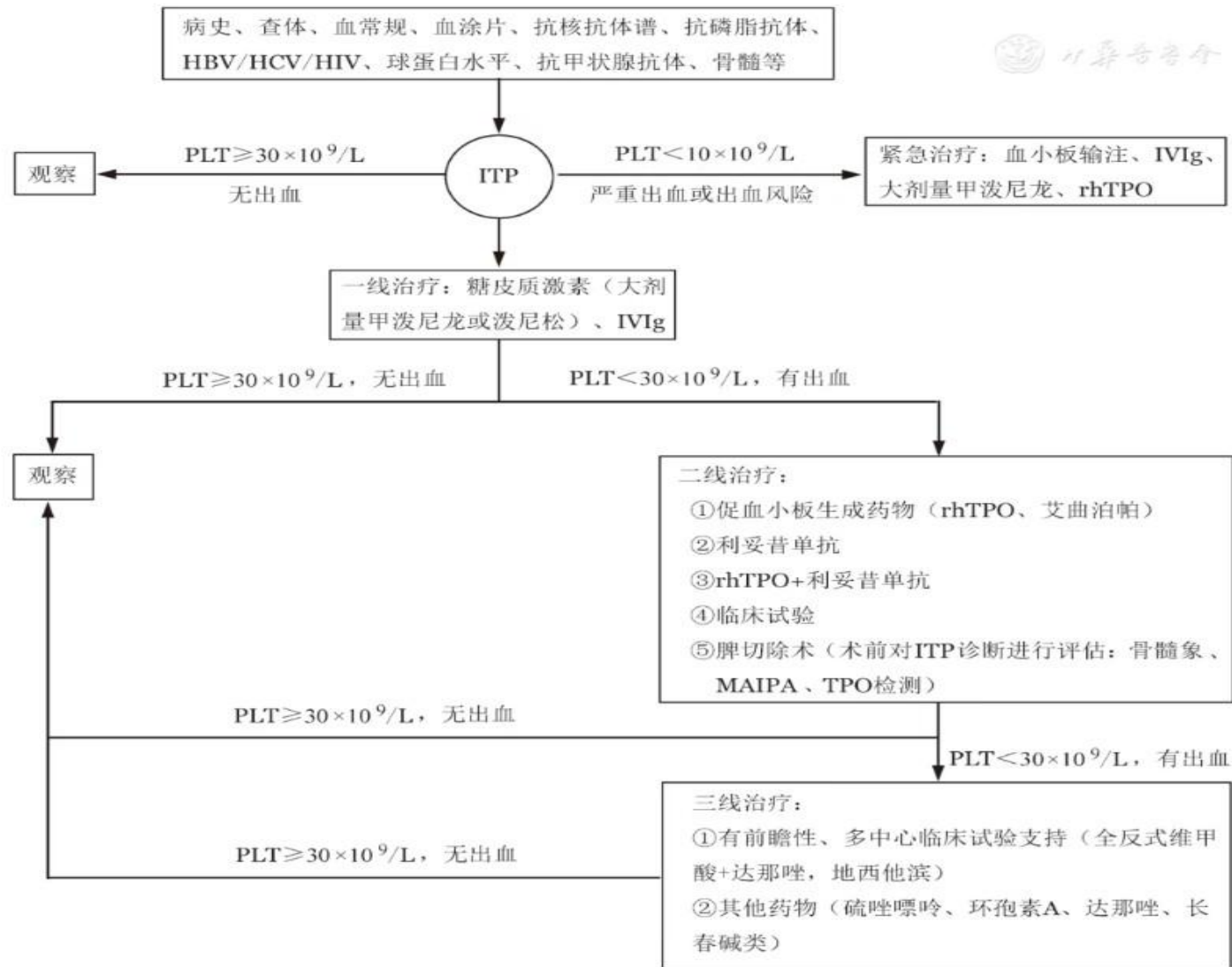


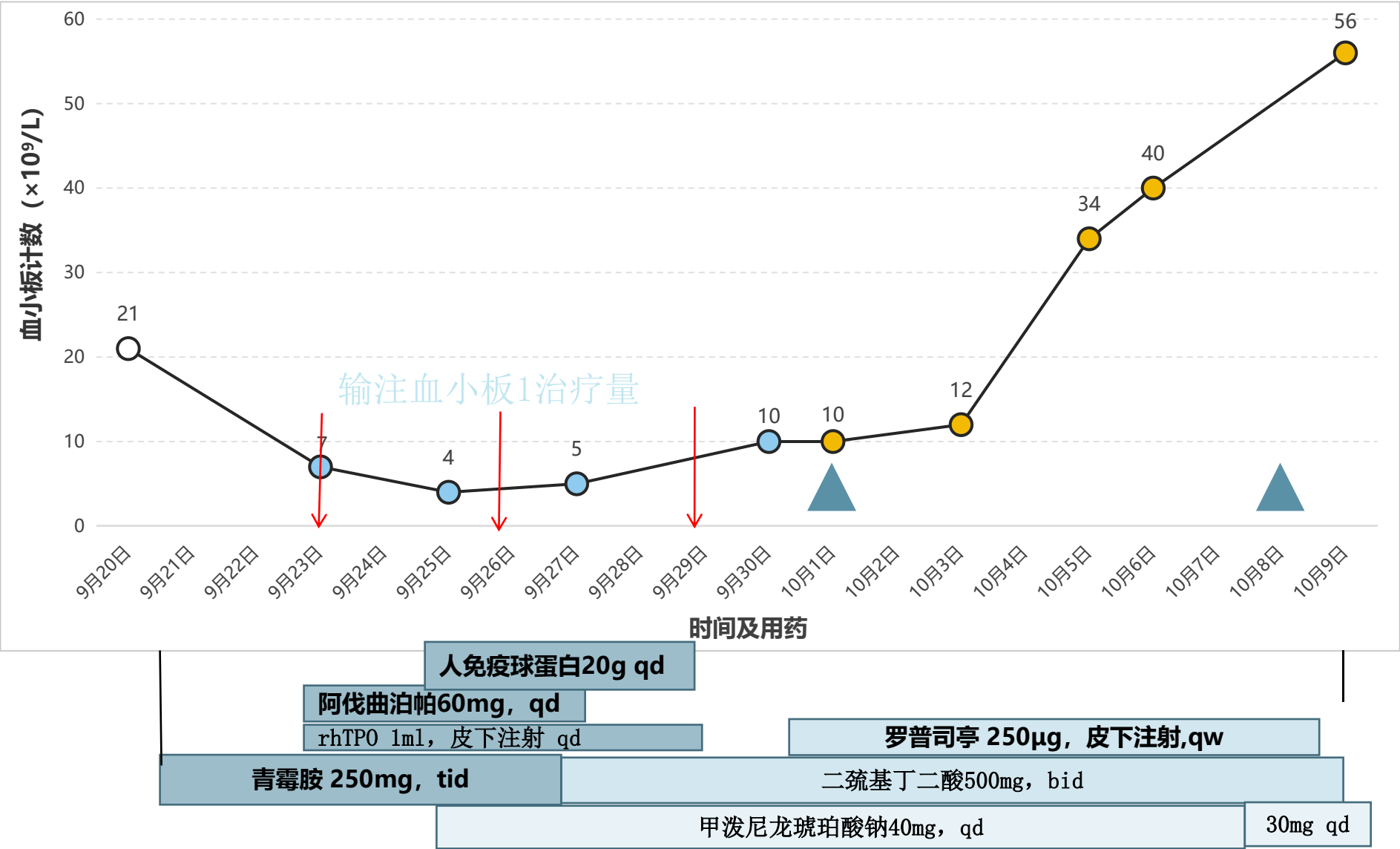
- ◆ 血小板生成减少：AA？肿瘤骨髓转移？
- ◆ 血小板破坏增加：感染？**ITP?** 免疫相关？
- ◆ 血小板分布异常：**脾功能亢进?**
- ◆ 血小板消耗增加：**药物（青霉胺）?** 溶血？DIC？
- ◆ 其他原因？EDTA相关？

是一种获得性自身免疫性出血性疾病，主要特征为无明确诱因的孤立性外周血血小板计数减少。ITP临床表现为无症状的血小板减少、皮肤黏膜出血、内脏器官出血、颅内出血等。

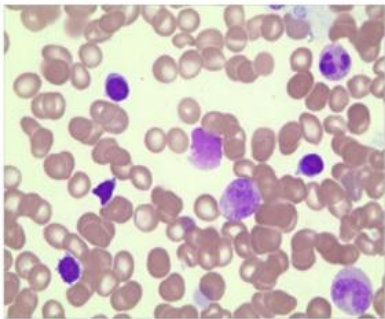
原发性免疫性血小板减少症的诊断目前缺乏“金标准”诊断试验，**仍基于临床排除法**。其诊断要点如下：

- 1) 至少连续2次血常规检查提示血小板计数减少，外周血涂片镜检血细胞形态无明显异常。
- 2) **脾脏一般不增大。**
- 3) 骨髓细胞形态学：巨核细胞增多或正常，伴成熟障碍。
- 4) **须排除其他继发性血小板减少症**：自身免疫性疾病、甲状腺疾病、淋巴系统增殖性疾病，骨髓增生异常综合征（MDS）、再生障碍性贫血（AA）、各种恶性血液病、肿瘤浸润、**慢性肝病、脾功能亢进**、普通变异型免疫缺陷病（CVID）、感染、疫苗接种等所致继发性血小板减少；血小板消耗性减少；药物所致血小板减少；同种免疫性血小板减少；妊娠期血小板减少；先天性血小板减少及假性血小板减少。
- 5) 特殊检查：①**血小板糖蛋白特异性自身抗体，如抗GPIIb、GPIIIa等**；②血清血小板生成素（TPO）水平测定。





细胞名称		血片		髓片	
		(%)	平均值	标准差	(%)
粒系细胞系统	原始细胞		0.08	±0.01	
	原始粒细胞		0.64	±0.33	0.50
	早幼粒细胞		1.57	±0.60	
	中性	中幼	6.49	±2.04	8.00
		晚幼	7.90	±1.97	12.00
		杆状核	23.72	±3.50	15.50
		分叶核	9.44	±2.92	22.00
	嗜酸	中幼	0.38	±0.23	
		晚幼	0.49	±0.32	
		杆状核	1.25	±0.61	
	嗜碱	中幼	0.86	±0.61	0.50
		晚幼	0.02	±0.05	
		杆状核	0.06	±0.07	
	嗜碱	分叶核	0.06	±0.09	
		分叶核	0.03	±0.05	
红细胞系统	原始红细胞		0.57	±0.30	
	早幼红细胞		0.92	±0.41	0.50
	中幼红细胞		7.41	±1.91	11.50
	晚幼红细胞		10.75	±2.36	19.00
	早巨幼红细胞				
	中巨幼红细胞				
	晚巨幼红细胞				
淋巴细胞	粒系: 红系		3.00	±1.00	1.89:1
	原始淋巴细胞		0.05	±0.09	
	幼稚淋巴细胞		0.47	±0.84	
	成熟淋巴细胞		22.78	±7.04	8.00
单核细胞	异型淋巴细胞				
	原始单核细胞		0.01	±0.04	
	幼稚单核细胞		0.14	±0.19	
浆细胞	成熟单核细胞		3.00	±0.88	1.00
	原始浆细胞		0.004	±0.02	
	幼稚浆细胞		0.104	±0.16	
其他	成熟浆细胞		0.71	±0.42	1.50
	异常细胞				
	组织细胞		0.16	±0.21	
巨核细胞	分类不明细胞		0.05	±0.09	
	原始巨核细胞		0-3		
	幼稚巨核细胞		0-10		
	颗粒巨核细胞		10-30		
	产板巨核细胞		40-70		
化学染色	裸核巨核细胞		0-30		
	计数(个)				200
	NAP积分值			NAP阳性率	
	POX阳性率			PAS	
	细胞内铁			细胞外铁	
NBE	NBE			NBE-NaF	

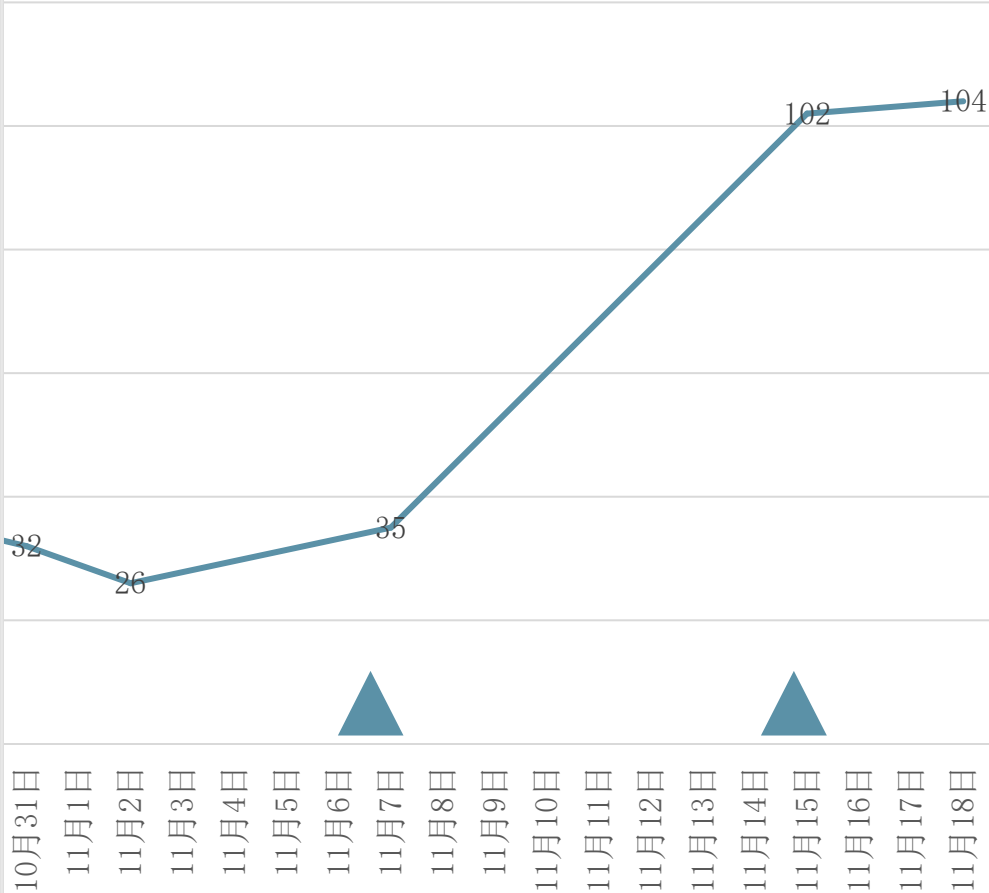


结果分析:

1. 取材良好, 涂片、染色良好。
2. 骨髓增生活跃, 粒:红=1.89:1。
3. 粒系增生活跃, 占58.6%, 以中下阶段细胞增生为主, 形态未见明显异常。嗜酸、嗜碱性粒细胞可见。
4. 红系增生活跃, 占31.0%, 以中、晚幼红细胞为主, 形态未见明显异常; 成熟红细胞大小稍不等。
5. 淋巴细胞比例稍减低, 占8.0%, 形态未见明显异常。单核系细胞未见明显异常。
6. 巨核细胞增生明显活跃, 阅全片检见约134个巨核细胞, 分类25个, 其中幼巨3个, 颗粒巨17个, 产板巨3个, 裸巨2个; 血小板散在少见。

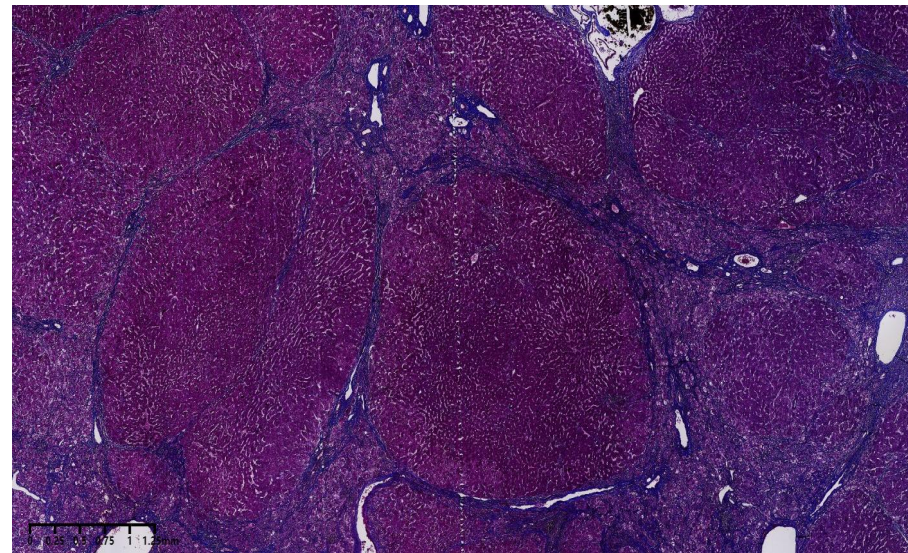
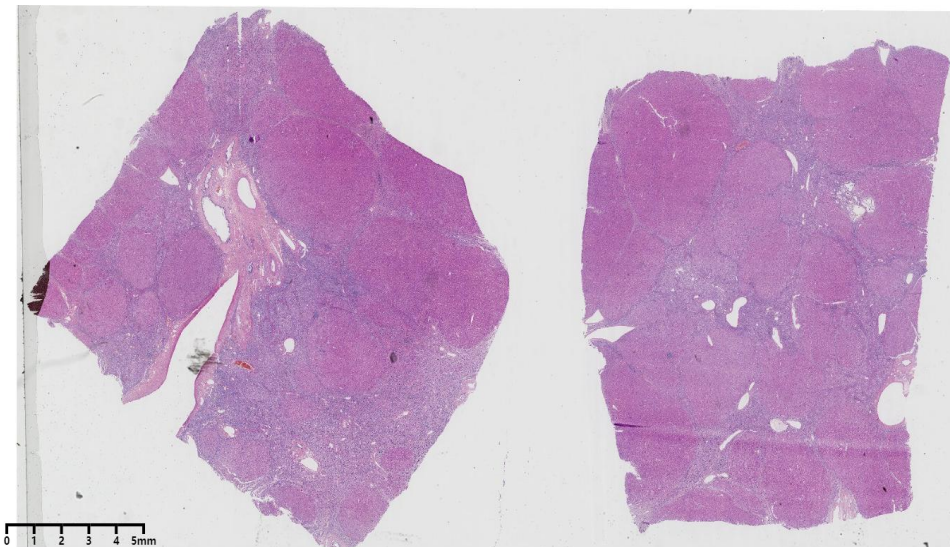
诊断意见:

骨髓增生活跃, 粒红比例减低, 粒红两系增生活跃, 巨核细胞增生明显活跃伴产板障碍, 血小板减少, 请结合临床及其他检查。

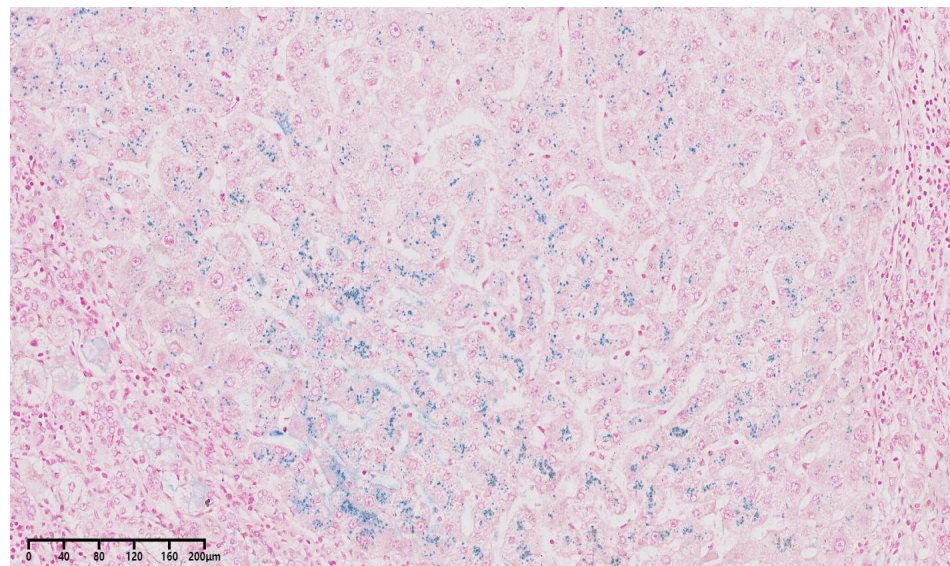


二酸500mg, bid

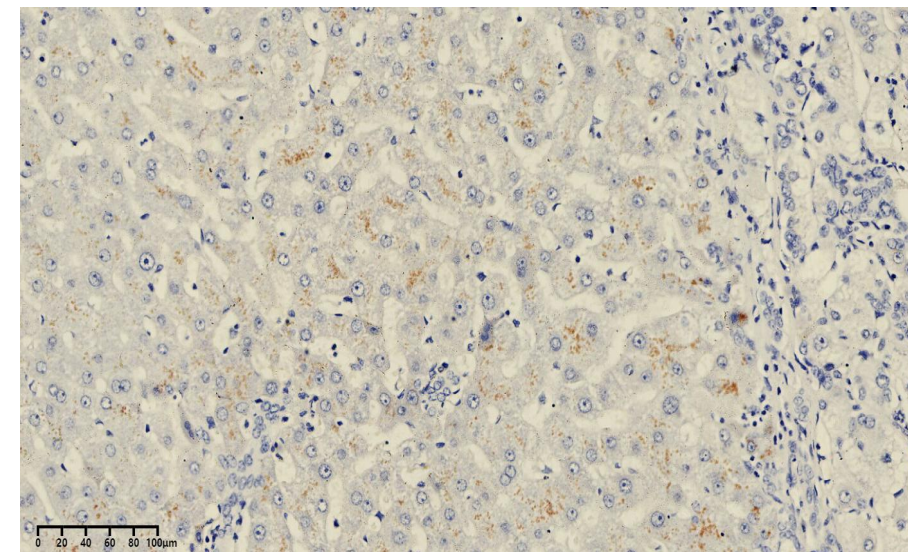
30mg, qd、每周减少1片



铁
染
色

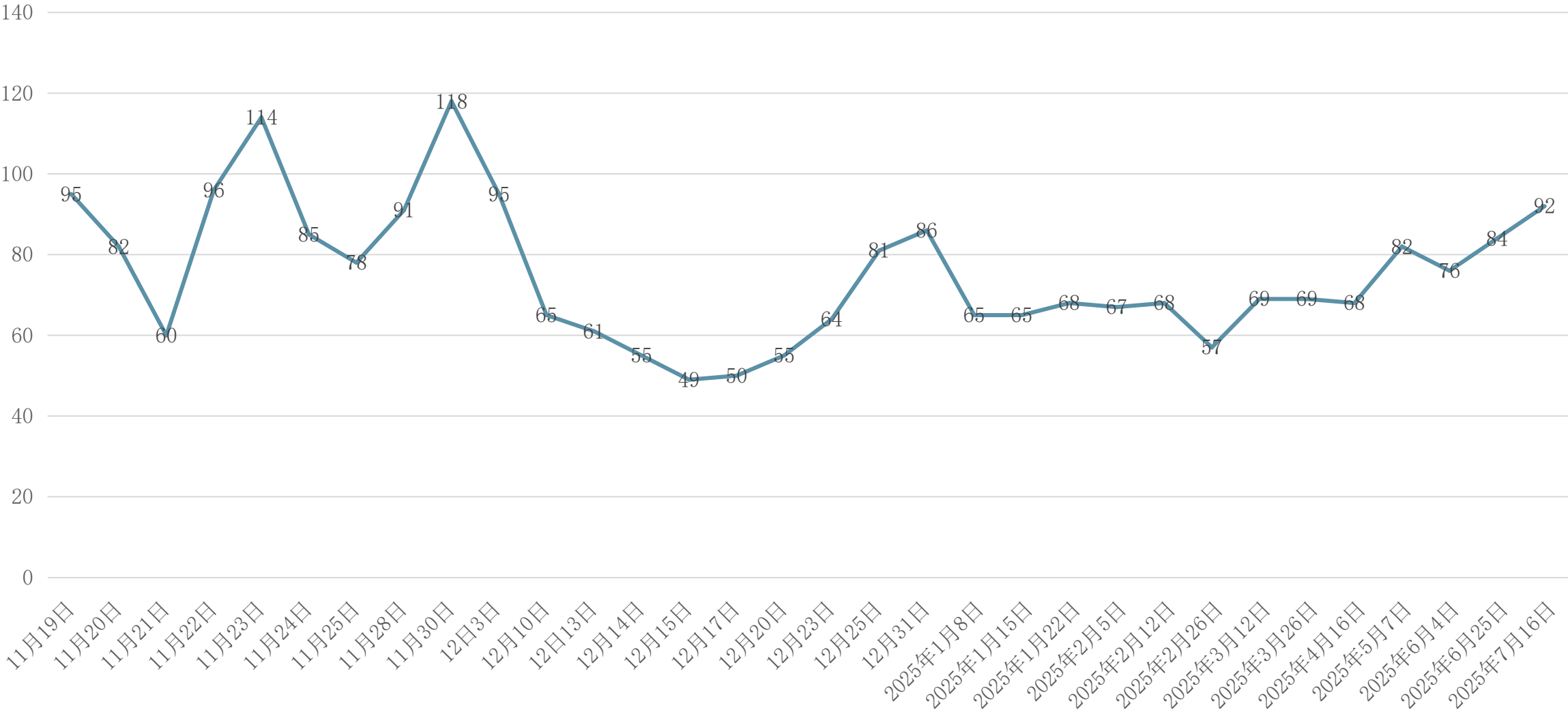


铜
染
色



病理结果：结合临床，符合肝豆状核变性，结节性肝硬化（G3S4）

后续的升血小板随诊



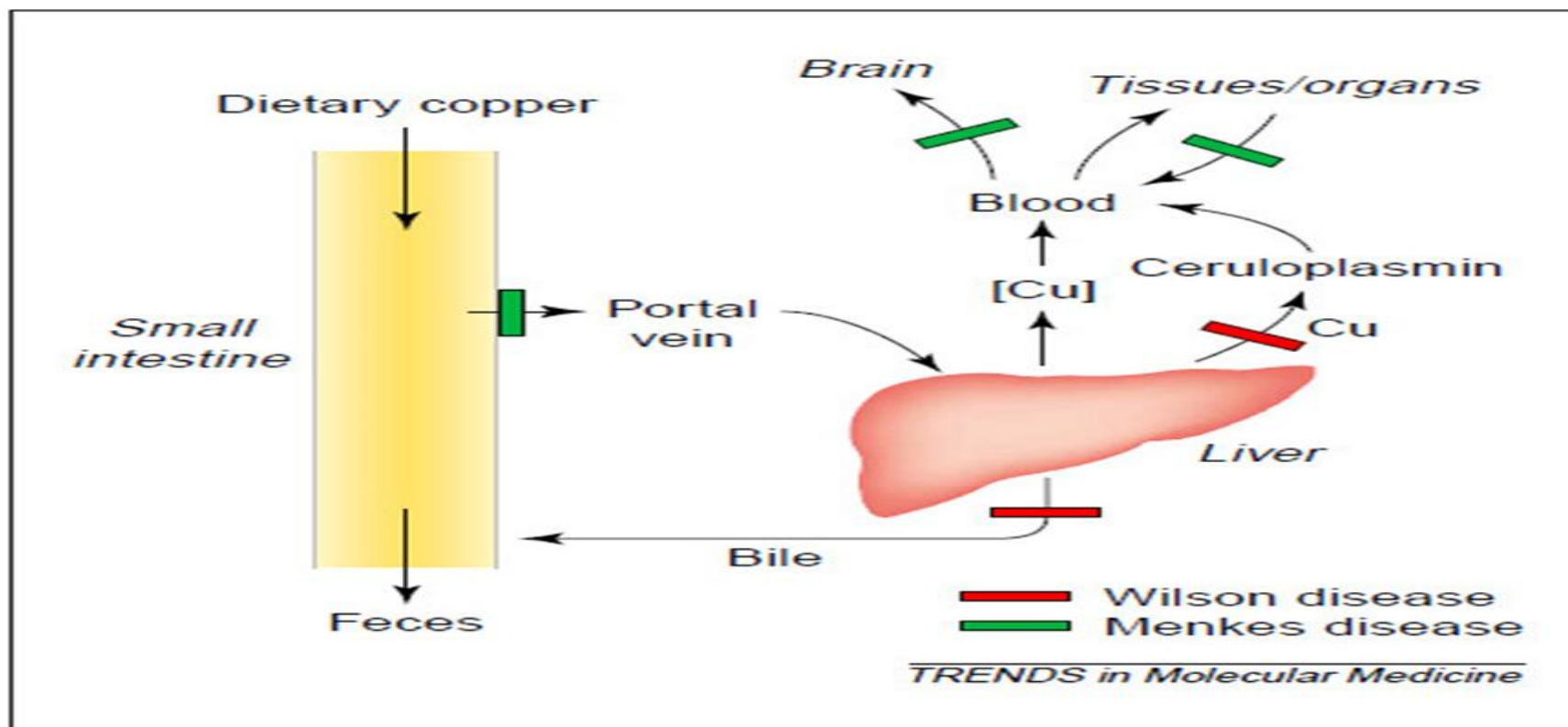
PART 03

心得体会



肝豆状核变性又称Wilson 病（Wilson disease, WD），是因铜转运ATP酶 β （ATP7B）基因突变而导致的铜代谢障碍性疾病。该病临床表现复杂，主要为肝脏和神经系统病变，易漏诊、误诊。

WD 可在任何年龄发病，主要以儿童、青少年多见，5~35 岁多发，发病年龄 < 10 岁的患者多以肝病症状首发。



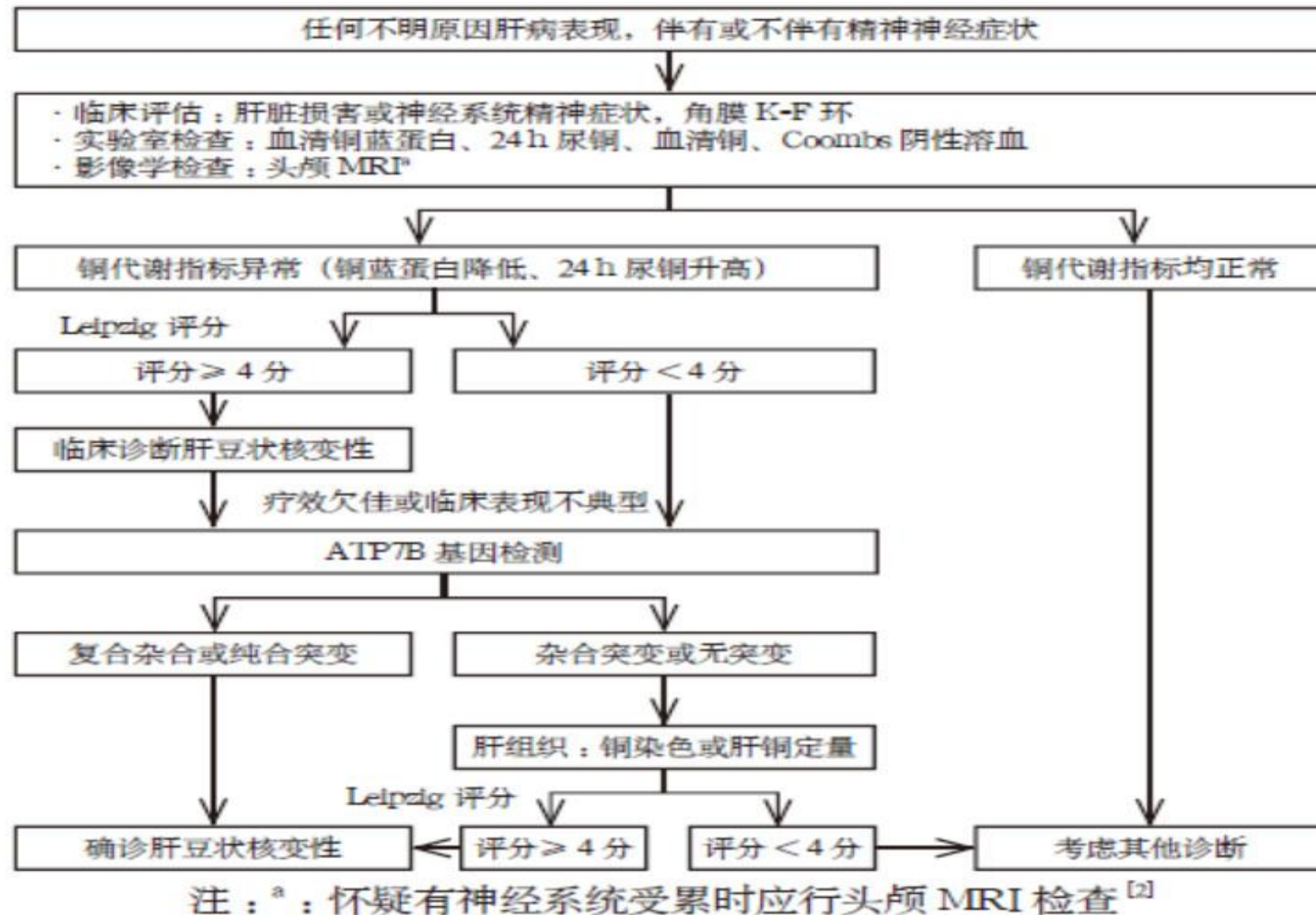
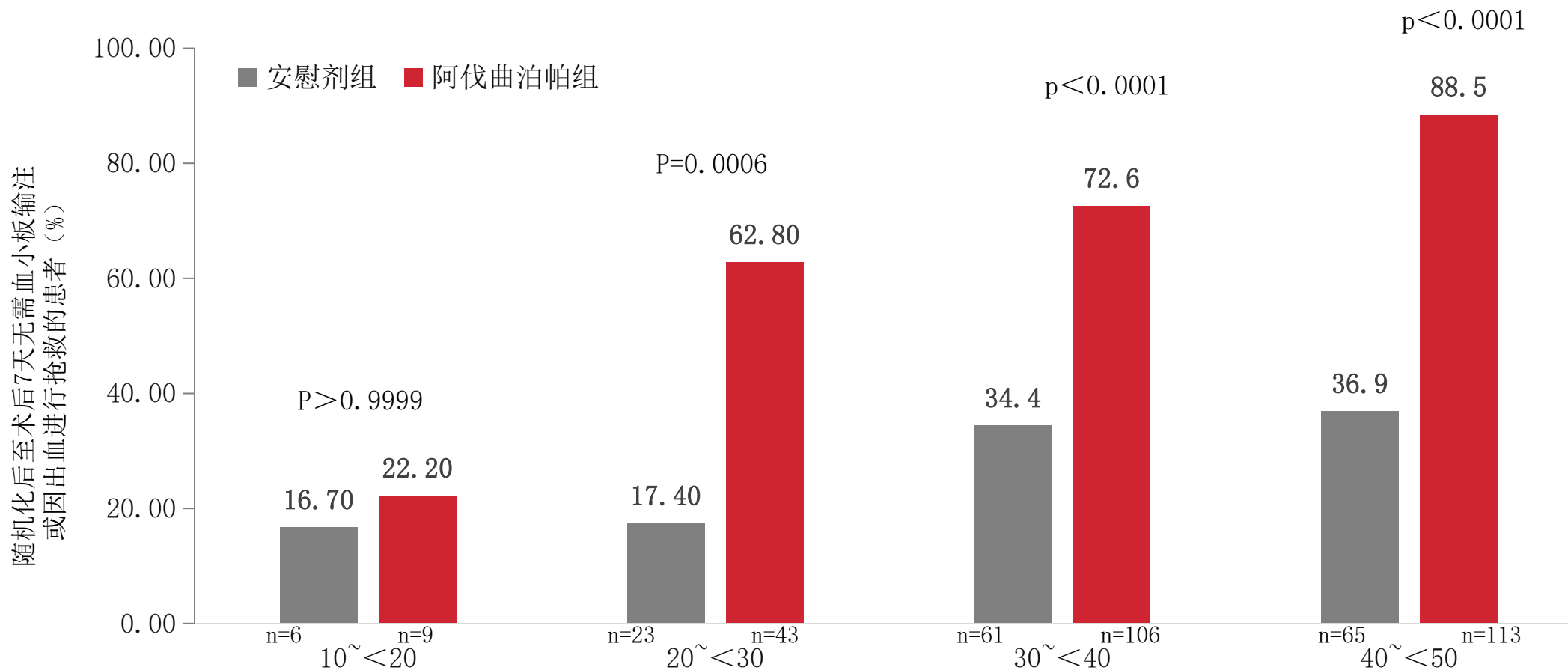


图 1 肝豆状核变性的诊断流程



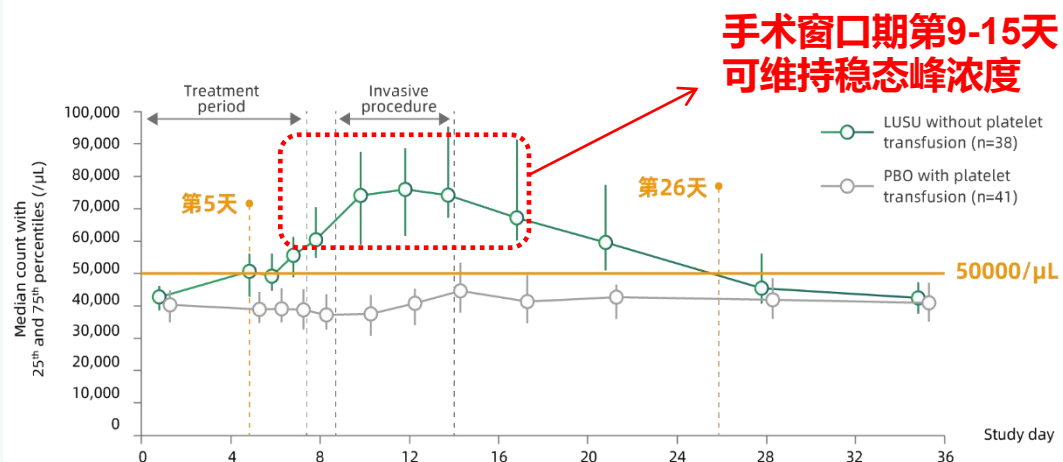
阿伐曲泊帕治疗不同基础血小板水平的应答率



ADAPT-1 & ADAPT-2研究合并基线血小板计数队列，随机化后至术后7天无需血小板输注或因出血进行抢救的患者比例。

稳可达®—III期L-PLUS 1

血小板计数随时间的变化

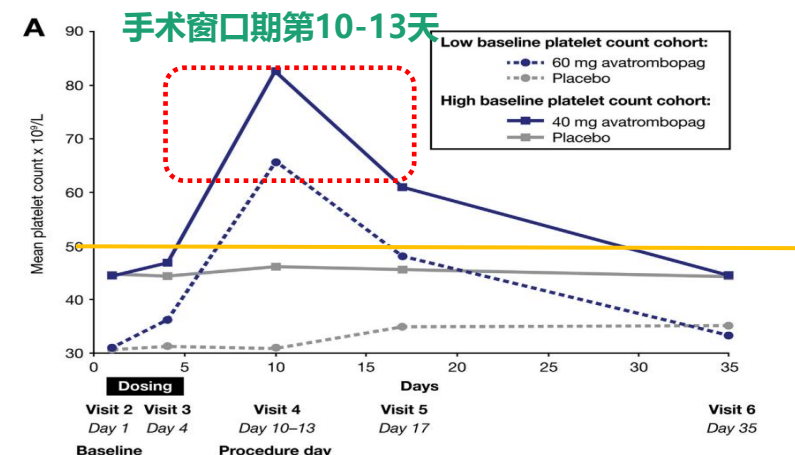


在未接受血小板输注的患者中，稳可达®组($t_{1/2}$ 约27h，分子量：**591.54**)的中位血小板计数在**3-5天起效**，**5天后**达到50000/ μ L以上，**持续21天**

L-PLUS 1是一项日本多中心、随机、双盲、对照、III期研究，纳入2013年10月到2014年5月的96名患者，主要终点是侵入性手术前不需要输注血小板的患者比例¹

阿伐曲泊帕—III期ADAPT-1

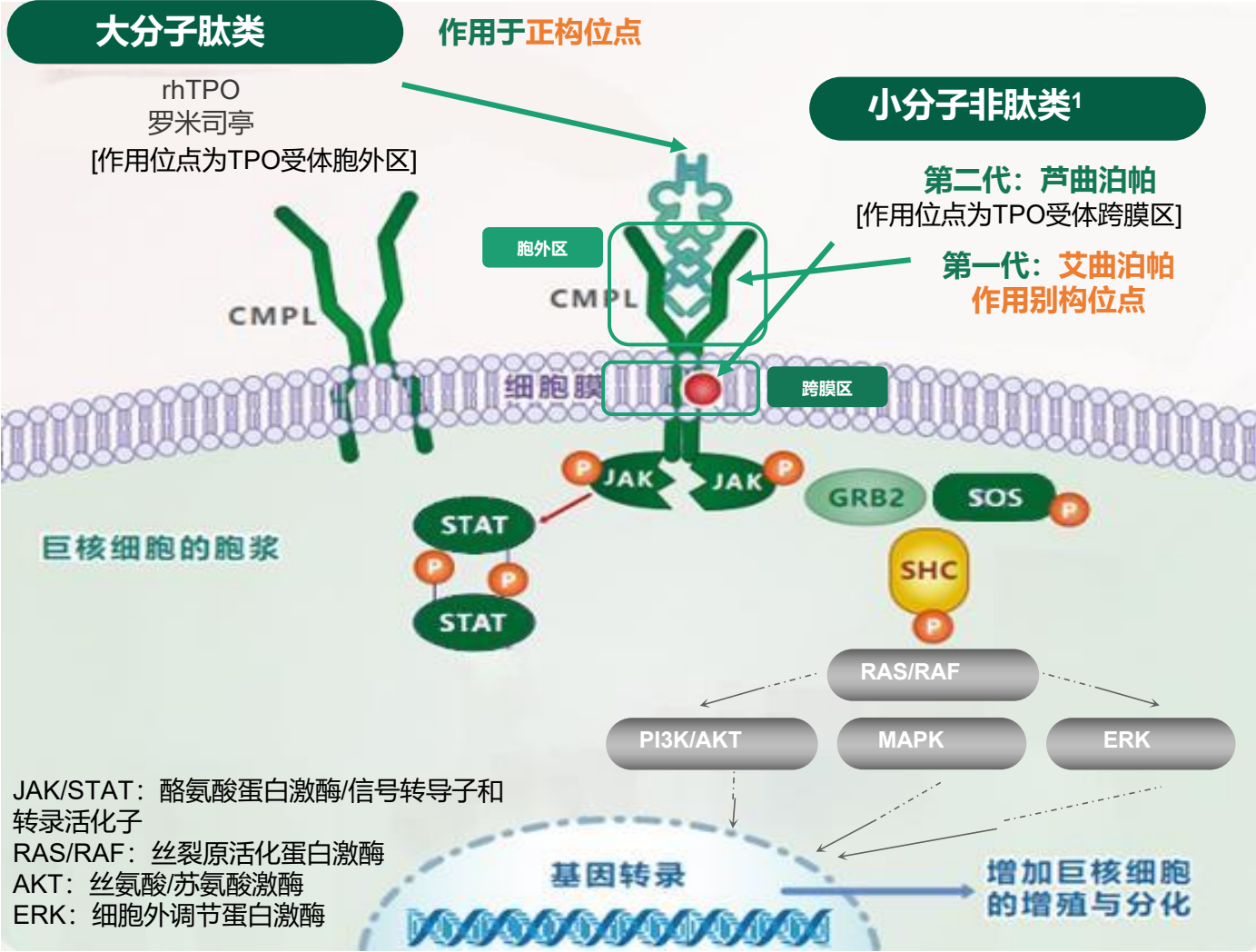
血小板计数随时间的变化



阿伐曲泊帕($t_{1/2}$ 约19h，分子量：**765.73**)给药后血小板计数增加的时间过程，仅高基线组达到50000/ μ L以上，然后在第35天恢复到基线水平

ADAPT-1是一项全球多中心、随机、安慰剂对照、III期试验，纳入2014年2月到2017年1月的231名患者，主要终点是在侵入性操作后7天不需要血小板输血或出血抢救措施的患者比例²

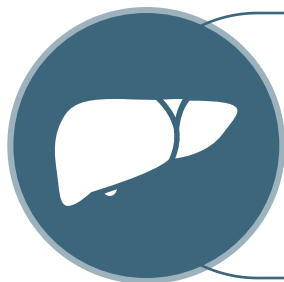
TPO和TPO-RA作用机理



1. 不同TPO-RA药物作用位点存在细微差异
2. 罗普司亭、rhTPO存在与内源性TPO竞争性抑制
3. 小分子TPO-RA与内源性TPO有叠加效应
4. 不同类的TPO-RA进行转化，依然有效

- TPO-RA不具有内源TPO同源性序列，不会引起交叉反应产生中和抗体
- TPO-RA靶向作用于巨核细胞前体或巨核细胞上TPO受体的跨膜域，刺激下游JAK/STAT、AKT、ERK等信号通路的转导，诱导其增殖和分化以增加血小板的产生，
- rhTPO则与内源性TPO在胞外竞争结合TPO受体，刺激下游信号通路转导。缺点:临床给药途径尚不便捷，起效较慢，疗效持续时间较短；
- 小分子非肽类作TPO-RA用于TPO受体的跨膜区，不影响内源性TPO与TPO受体结合位点的结合（非竞争性结合），具有潜在的叠加升血小板效应
- TPO-RA不干扰内源性TPO生成与活性

1. Waleed Ghanima, et al. Haematologica . 2019 Jun;104(6):1112-1123.
2. 芦曲泊帕说明书.



- 肝豆状核变性是罕见病中的常见病，任何肝损害都需要警惕该病；



- 慢性肝病相关血小板减少需要全面评估病因



- 对于慢性肝病合并重度血小板下降，可考虑联合用药



感谢各位专家批评指正！

• 南昌大学第二附属医院 •