

三代“黄人”为哪般？

孔明 2024-2-29

首都医科大学附属北京佑安医院

Case 1.

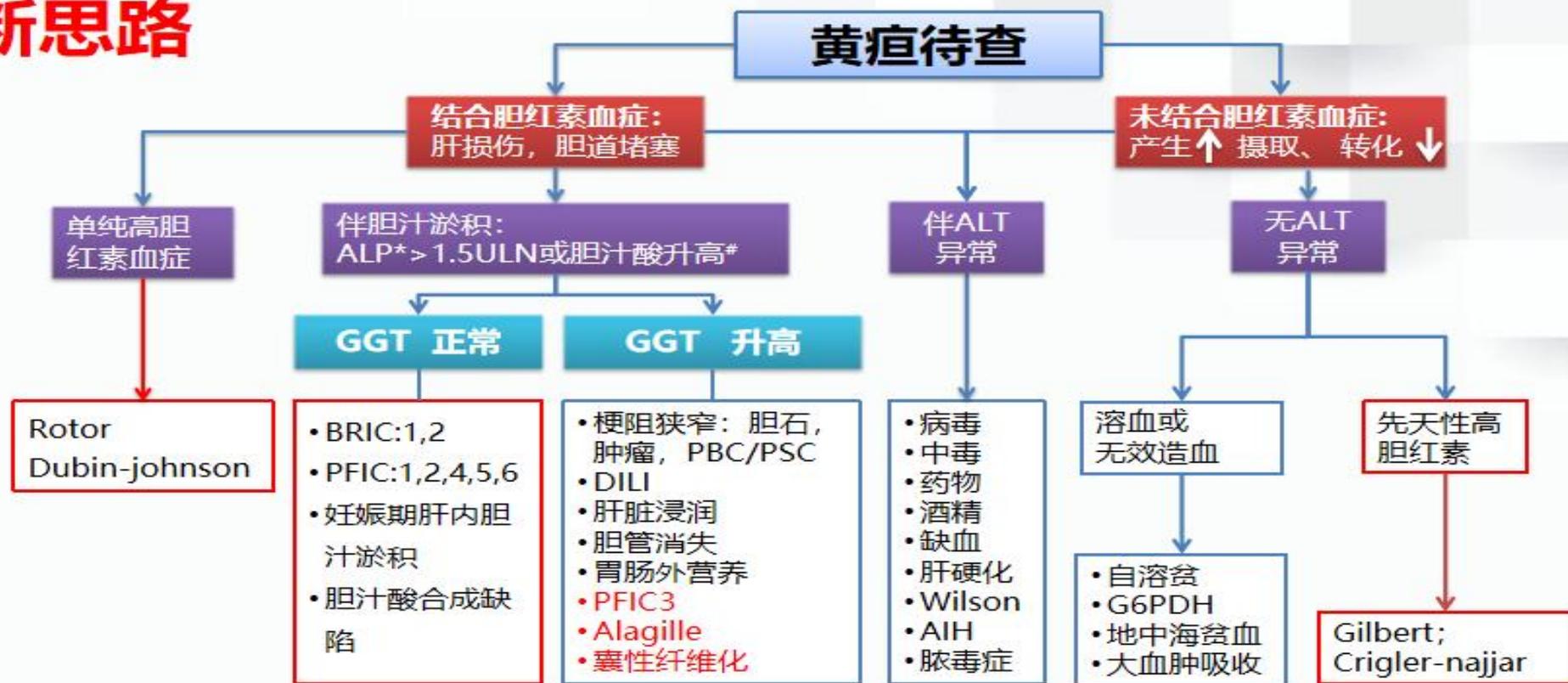
- 青年女性，23岁，主因“皮肤巩膜黄染20余年”于2023年7月就诊于门诊。
- 现病史：患者自幼皮肤及巩膜黄染，伴尿色加深，无皮肤瘙痒、无大便灰白，偶有乏力，无发热、恶心、呕吐、腹胀腹痛等不适，曾于当地医院化验“胆红素增高”（具体不详），为系统诊断和治疗。黄染常于“感冒”、“劳累”后加重，后可部分恢复。近期因劳累后再次黄染加重，为进一步诊治就诊于我院。
- 查体：神志清，一般情况良好，皮肤巩膜重度黄染，未见出血点、紫癜、瘀斑等异常，心肺（-），腹软，肝脏未触及，脾脏肋下3cm，质中，无触痛。下肢不肿，神经系统未见异常。
- 既往史：5年前因胆囊结石行腹腔镜下胆囊切除术。
- 个人史及家族史：生长发育正常；无烟酒嗜好；妈妈、姥姥均有黄疸病史（未系统诊治），父亲体健。

辅助检查

- 血常规：WBC $8.3 \times 10^9/L$, Hbg 94g/L, MCV 85fl, PLT $275 \times 10^9/L$, RET 14%;
- 肝功能：ALT 12U/L, AST 17U/L, TBIL 203.4 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 16.1 $\mu\text{mol/L}$, GGT 10U/L, ALP 120U/L, TBA 3.9 $\mu\text{mol/L}$, LDH 84U/L, 血脂, 凝血功能, 甲胎蛋白, CA199均正常;
- 自身免疫指标（自身抗体+免疫球蛋白）均阴性;
- 病毒性肝炎标记物（甲、乙、丙、丁、戊型肝炎、CMV、EBV）均阴性; 铜蓝蛋白正常;
- 直接抗人球试验 (-)
- 腹部超声：胆囊切除术后, 脾大

门诊考虑：黄疸原因待查

诊断思路



注：*儿童ALP常升高；#胆汁酸合成缺陷时胆汁酸正常

Kwo PY, et al. Am J Gastroenterol. 2017 Jan;112(1):18-35; DD Houlihan, et al. Investigation of jaundice. Medicine, 2011, 39(9):518-522 白洁, 郑素军, 段钟平. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(8):1680-1683.

进一步检查：

□外周血涂片：可见中等量破裂红细胞，球形红细胞及嗜多色性红细胞易见。

英文		中文名称		结果	单位	参考范围	英文		中文名称		结果	单位	参考范围
1	RET%	网织红细胞百分比		14.03	↑%	0.8-2.0	16	RBC	*红细胞		3.08	↓ ×10 ¹² /L	3.50-5.00
2	RET#	网织红细胞绝对值		431.50	↑ ×10 ⁹ /L	24.0-84.0	17	HGB	*血红蛋白		94	↓ g/L	110-150
3	CHr	网织红细胞血红蛋白含量		36.8	↑ pg	29.0-35.0	18	HCT	*红细胞压积		25.8	↓ %	35.0-50.0
4	WBC	*白细胞		6.48	×10 ⁹ /L	3.50-9.50	19	MCV	*平均红细胞体积		83.8	fl	82.0-97.0
5	LY%	淋巴细胞百分比		28.8	%	20.0-40.0	20	MCHC	*平均红细胞血红蛋白		363	↑ g/L	320-360
6	MONO%	单核细胞百分比		2.5	↓ %	3.0-8.0	21	MCH	*平均红细胞血红蛋白		30.4	pg	27.0-32.0
7	NEUT%	中性粒细胞百分比		66.2	%	50.0-75.0	22	CHCM	单个细胞血红蛋白浓度		380	↑ g/L	320-360
8	EOS%	嗜酸性粒细胞百分比		1.3	%	0.5-5.0	23	CH	单个细胞血红蛋白		31.5	pg	27.0-32.0
9	BASO%	嗜碱性粒细胞百分比		0.2	%	0.0-1.0	24	RDW	红细胞体积分布宽度		21.8	↑ %	0.0-15.0
10	LUC%	未染色大细胞百分比		0.9	%	0.0-4.0	25	HDW	血红蛋白分布宽度		47.7	↑ %	20.0-30.0
11	LY#	淋巴细胞绝对值		1.86	×10 ⁹ /L	0.80-4.00	26	PLT	*血小板		277	×10 ⁹ /L	100-350
12	MONO#	单核细胞绝对值		0.16	×10 ⁹ /L	0.12-0.80	27	PCT	血小板压积		0.28	%	0.11-0.28
13	NEUT#	中性粒细胞绝对值		4.29	×10 ⁹ /L	2.00-7.50	28	PDW	血小板体积分布宽度		46.4	%	35.0-75.0
14	EOS#	嗜酸性粒细胞绝对值		0.09	×10 ⁹ /L	0.02-0.50	29	MPV	平均血小板体积		9.9	fl	7.0-13.0
15	BASO#	嗜碱性粒细胞绝对值		0.01	×10 ⁹ /L	0.00-0.10							

注：球形红细胞及嗜多色性红细胞易见

进一步检查：

□红细胞渗透脆性增加

2057606723		北京协和医院		红细胞渗透性EOF(含对	
血液科门诊				病案号：	
姓名：	年龄：23 岁	性别：女	ID号：	[Redacted]	
科别：血液科门诊	诊断：溶血性贫血	样本：血	样本号：		
英文	中文名称	结果	单位	参考范围	
1 STH(c)	开始溶血(对照)	0.48	%		
2 STH(p)	开始溶血(病人)	>0.60	%		
3 CTH(c)	完全溶血(对照)	0.28	%		
4 CTH(p)	完全溶血(病人)	0.32	%		

进一步检查：基因检测

北京协和医院血液科

中国医学科学院 北京协和医学院 **北京协和医院** 检验报告单

红细胞疾病 (Erythrocyte Disorders) 突变基因筛查检测报告

姓名		性别	女	年龄	23	病人ID	
编号		病区	血液科门诊	床号		病案号	
样本类型	外周血	接收日期	2023/8/3	临床诊断	溶血性贫血		

NGS测序Panel:
 ABCB10, ABCB7, ABCG5, ABCG8, AGL, AK1, AK3, AK4, AK5, ALAD, ALAS1, ALAS2, ALDOA, ANK1, ATP1F1, BMP2, BMP6, BPGM, BRCA2, BRCC3, BRIP1, C15orf41, CDAN1, CISD2, CMPK1, CMPK2, CPOX, DKC1, DMT1, DMTN, DNAJC21, EGLN1, ENO1, ENO3, EPAS1, EPB41, EPB42, EPOR, EPM2A, ERCC4, ERCC6L2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBP1, FBP2, FECH, FTH1, G6PC, G6PD, GAA, GALT, GAR1, GATA1, GBA, GBE1, GCLC, GLRX5, GPI, GPX1, GSR, GSS, GYS1, GYS2, HAMP, HBA1, HBA2, HBB, HEPH, HFE, HK1, HK3, HMBS, HPX, HSPA9, IRP, KCNE5, KCNN4, KIF23, KLF1, LAMP2, LARS2, MAN2B1, MANBA, MEFV, NE O1, NFE2, NHLRC1, NHP2, NOP10, NPC1, NPC2, PALB2, PANK2, PC, PFKL, PGD, PGK1, PIEZO1, PKLR, PKM, PNP, PPOX, PUS1, PUS1, R AD51C, RHAG, RHCE, RPL11, RPL13A, RPL17, RPL18, RPL26, RPL27, RPL35A, RPL5, RPS10, RPS15A, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS28, RPS29, RPS4X, RPS4Y1, RPS7, RTEL1, RTEL1, SAMD9, SAMD9L, SBDS, SEC23B, SH2B3, SLC11A2, SLC19A2, SLC25A37, SLC 25A38, SLC2A2, SLC37A4, SLC39A14, SLC40A1, SLC4A1, SLX4, SMPD1, SP1, SPTA1, SPTB, SRP72, STEAP3, STOM, TBPL1, TERC, TE RT, TFR1, TFR2, TINF2, TMPRSS6, TPI1, TRNT1, UBA52, UBE2T, UGT1A1, UROD, UROS, VHL, VPS13A, WFS1, WRAP53, XK, YARS1

NGS测序说明：本次测序实验包括了如卟啉病、血色病、铁粒幼细胞贫血、范可尼贫血、先天性角化不良、PK酶缺乏症、G6PD酶缺乏症、遗传性球形红细胞增多症、糖原贮积病等红细胞疾病相关基因的外显子区域与部分内含子区域，但患者可能携带其他未包括在本实验中的基因突变。因此本检测提供的信息有其局限性，临床应用时应结合其他检测结果、临床表现综合考虑。

NGS测序结果

基因名称 Gene	转录本 Transcript	染色体 Chromosome	外显子 Exon	碱基改变 Nucleotide	氨基酸改变 Amino Acid	基因型 GeneType	疾病相关性预测 Clinical	蛋白质功能预测 SIFT
SPTB	NM_001355436.2	14q23.3	exon4	c.459_460insTTC CTCTACCCCCC	p.Ile154Phefs*40	het	Likely pathogenic	-

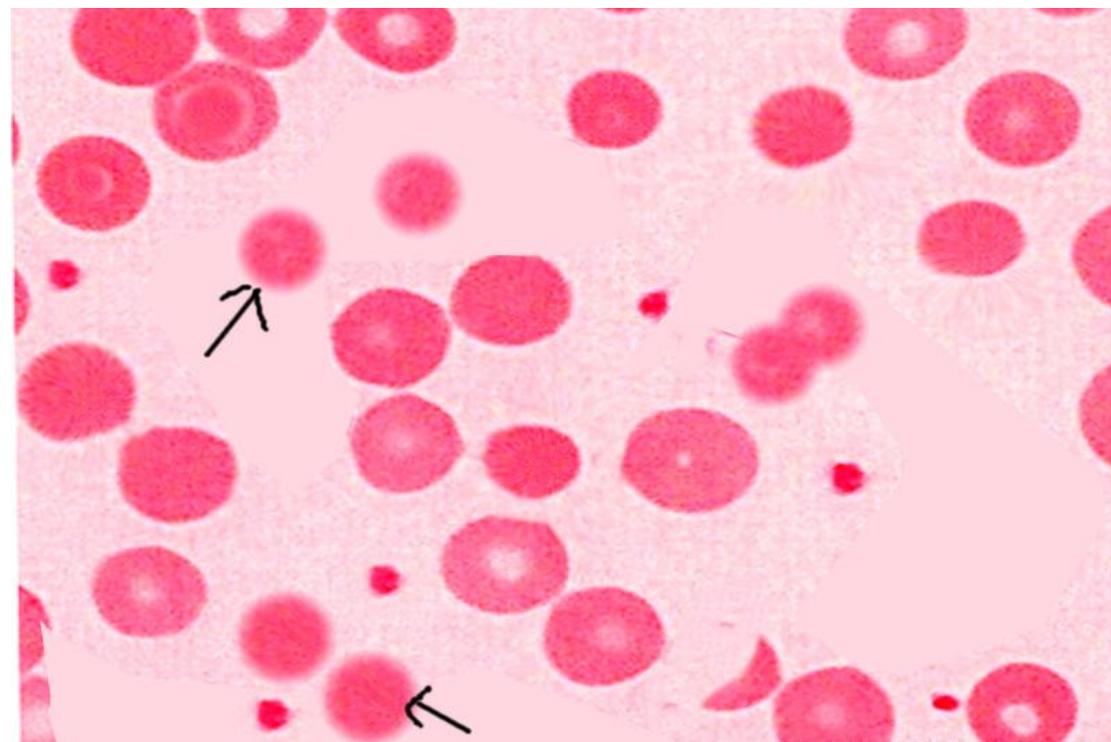
疾病预测分析

基因名称 Gene	可能相关疾病Disease	疾病信息Information
SPTB	球形红细胞增多症	球形红细胞增多症是可导致慢性溶血性贫血的一类疾病，其特点为血液中包含大量不规则形状的红细胞(多数为球形)。常染色体显性遗传。ACMG分级PVS1。

基因名称	转录本	染色体	外显子	碱基改变	氨基酸改变	基因型	疾病相关性预测
SPTB	NM_001355436.2	14q23.3	exon4	c.459_460insTTC CTCTACCCCCC	p.Ile154Phefs*40	het	Likely pathogenic

遗传性球形红细胞增多症

- 遗传性球形红细胞增多症（Hereditary spherocytosis, HS），是一种红细胞膜蛋白结构异常所导致的遗传性溶血性疾病。
- 主要表现为贫血、黄疸、脾肿大
- 诊断依据是血液中球形红细胞增多
- 遗传方式主要是常染色体显性遗传，男女都可发病



HS主要临床、实验室特征和分类

	Mild	Moderate	Moderately severe	Severe*
Haemoglobin (g/L)	Normal	>80	60-80	<60
Reticulocytes	<6%	>6%	>10%	>10%
Bilirubin (μmol/L)	17.1-34.2	>34.2	>34.2-51.3	>51.3
Peripheral smear	Some spherocytes	Spherocytes	Spherocytes	Microspherocytes and poikilocytosis
OF (fresh blood)	Normal or slightly increased	Increased	Increased	Increased
OF (incubated blood)	Increased	Increased	Increased	Increased
Splenectomy	Rarely†	If physical ability is decreased or in some cases†	Necessary (at >5 years)	Necessary (at >2-3 years)
Transfusions	0-1	0-2‡	>2	Regular
SDS-PAGE (protein deficiency)	Normal	Sp, Ank+Sp, band 3, protein 4.2	Sp, Ank+Sp, band 3	Sp, Ank+Sp, band 3
Heredity	AD	AD, de novo mutation	AD, de novo mutation	AR

AD=autosomal dominant. Ank=ankyrin-1. AR=autosomal recessive. OF=osmotic fragility. SDS-PAGE=sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis. Sp=spectrin. *Patients depend on regular transfusions. †Adults undergoing cholecystectomy or with pronounced jaundice. ‡Some patients need one or two transfusions during infancy.

Table 3: Classification of hereditary spherocytosis

- ✓ 贫血、脾大、黄疸
- ✓ 溶血、巨幼细胞危象
- ✓ 胆结石
- ✓ 罕见表现：腿部溃疡、痛风、慢性皮炎、髓外造血肿瘤、血液系统恶性疾病、血管样条纹
- ✓ 神经肌肉疾病、肌病
- ✓ 心血管疾病
- ✓ 脊髓小脑变性
- ✓ 网织红细胞增多
- ✓ 球形红细胞
- ✓ 平均红细胞血红蛋白浓度和红细胞分布宽度增加
- ✓ 高密度细胞的比例增加
- ✓ 渗透性脆性增加
- ✓ 直接抗球蛋白试验均为阴性
- ✓ 遗传性：显性遗传75%，非显性遗传约25%
- ✓ 对脾切除术的反应良好

红细胞膜疾病外周血涂片

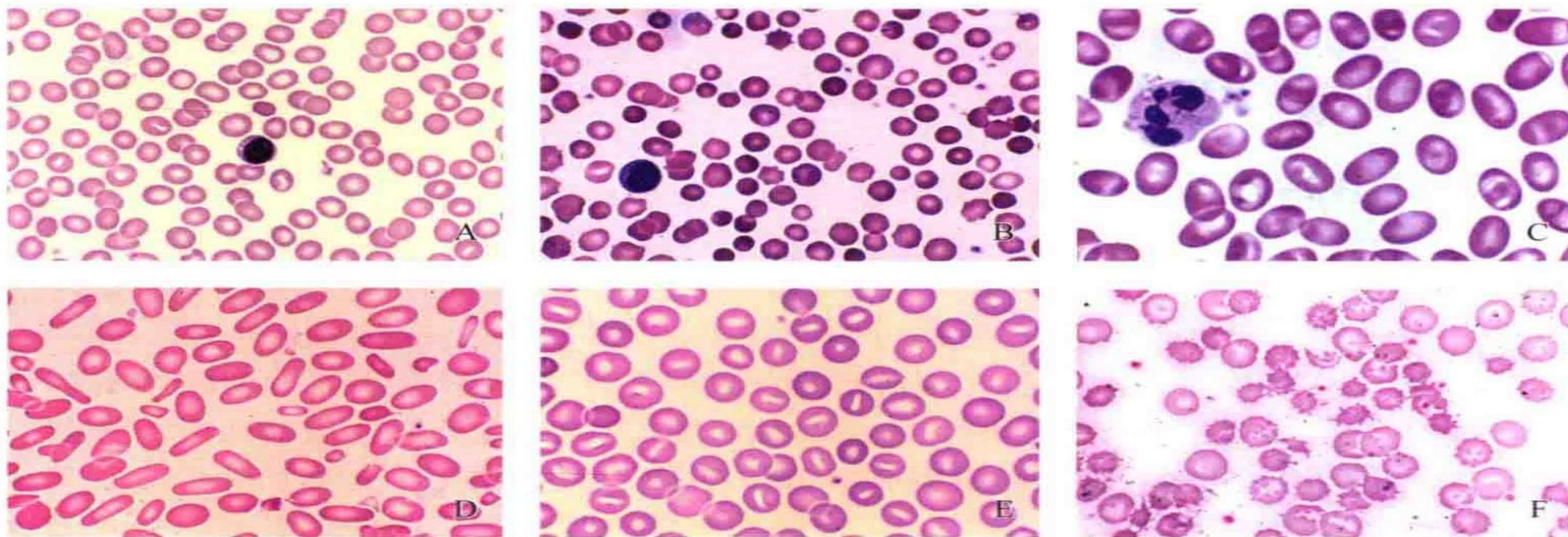
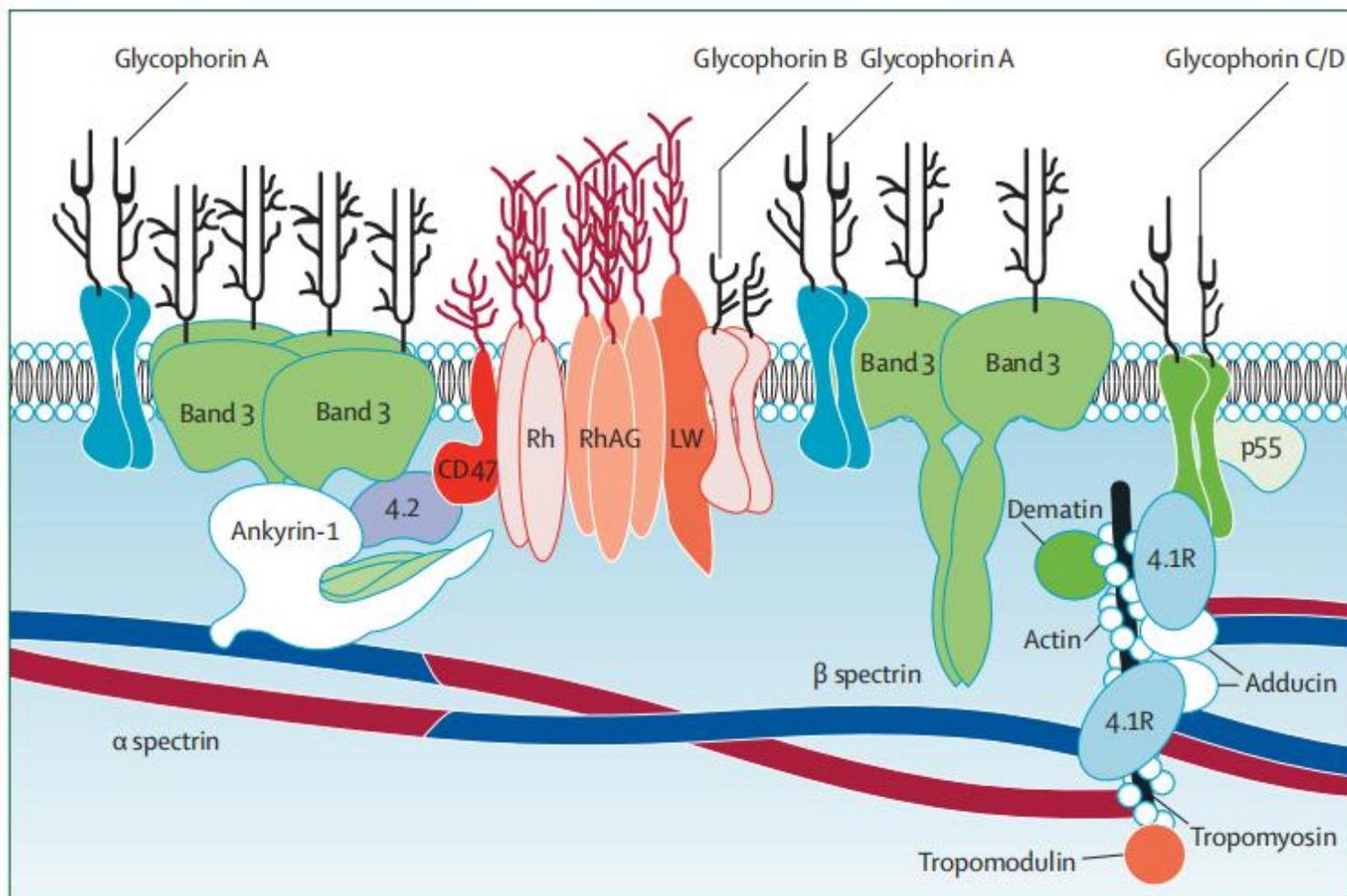


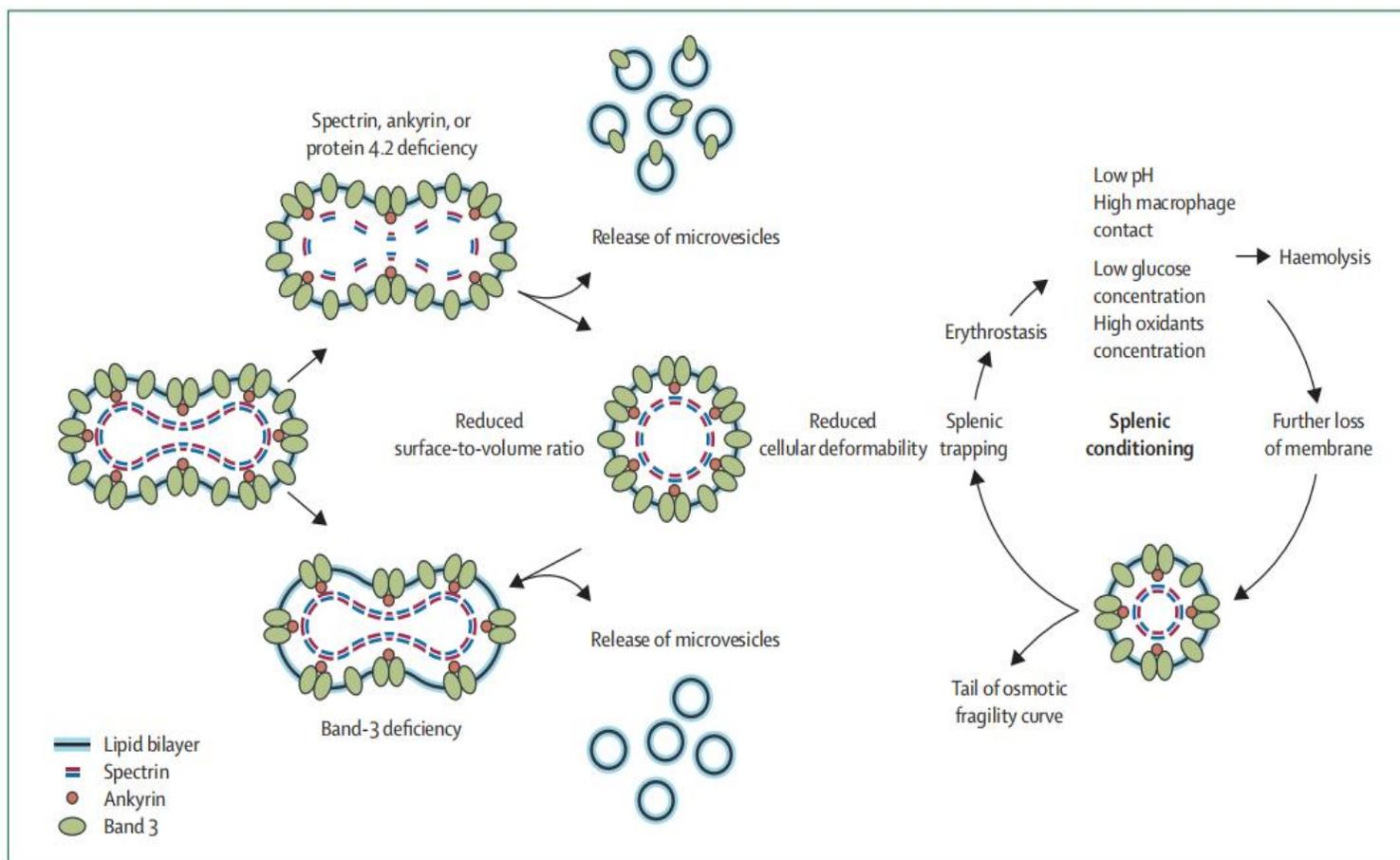
图 13-1 红细胞膜疾病外周血涂片。A. 正常人；B. 遗传性球形红细胞增多症 (HS)，可见大量球形红细胞；C. 东南亚卵圆形红细胞增多症 (SAO)，可见大卵圆形红细胞及横嵴；D. 遗传性椭圆形红细胞增多症 (HE)，可见长椭圆形红细胞及少数异形红细胞；E. HSt，可见杯状口形红细胞；F. 先天性 β -脂蛋白缺乏症，可见棘形红细胞 (资料来源: Lichtman's Atlas of Hematology, www.accessmedicine.com)

红细胞膜的简化横截面



红细胞膜是一种动态的流体结构。它的脂质双层主要由磷脂和胆固醇组成，脂质双层中嵌入了完整的蛋白质，这些蛋白质横跨膜和细胞质侧的膜骨架。与细胞膜结构的完整性有关的跨膜蛋白主要有带3蛋白（Band 3），Rh相关的糖蛋白（RhAG），血型糖蛋白C（Glycophorin）等。细胞膜骨架网络又称细胞骨架。长丝状的收缩蛋白（又称血影蛋白）由 α 亚基和 β 亚基构成，两个亚基链呈现反向平行排列形成异二聚体，两个异二聚体头-头连接成四聚体。在丝状结构的两端有连接复合体，由肌动蛋白（actin），4.1R蛋白，内收蛋白（adducin），dematin，原肌球蛋白（tropomyosin），原肌球调节蛋白（tropomodulin）组成。

红细胞膜疾病的病理生理效应



细胞膜及其骨架为红细胞提供了变形能力，即在微循环过程中发生实质性变形而不破碎或失去完整性的能力，以及承受动脉循环剪切应力的能力。有两个因素与遗传性球形红细胞增多症的病理生理效应有关——固有的红细胞膜缺陷和健全的脾脏，后者可选择性地保留、损伤和清除有缺陷的红细胞。

主要的人类红细胞膜蛋白和基因缺陷

	Protein	Gene	Location	Exons	Aminoacids	Molecular weight×10 ³ (gel/calculated)	Oligomeric state
SDS-PAGE band 1	α-spectrin	SPTA1	1q22-q23	52	2429	240/281	Heterodimer/tetramer
SDS-PAGE band 2	β- spectrin	SPTB	14q23-q24.1	32	2137	220/246	Heterodimer/tetramer
SDS-PAGE band 2.1	Ankyrin-1	ANK1	8p11.2	42	1880	210/206	Monomer
SDS-PAGE band 2.9	β-adducin	ADD2	2p13.3	16	726	97/80	Heterodimer/tetramer
SDS-PAGE band 3	Band 3 (AE1)	SLC4A1	17q21	20	911	90-100/102	Dimer/tetramer
SDS-PAGE band 4.1R	Protein 4.1	EPB41	1p33-p34.2	>23	588	80+78*/66	Monomer
SDS-PAGE band 4.2	Protein 4.2	EPB42	15q15-q21	13	691	2/77	Dimer/trimer
SDS-PAGE band 4.9†	Dematin	EPB49	8p21.1	15	383	48+52/43	Trimer
	p55	MPP1	Xq28	12	466	46+55/53	Dimer
SDS-PAGE band 5‡	β-actin	ACTB	7pter-q22	6	375	43/42	Oligomer
	Tropomodulin	TMOD	9q22	9	359	43/41	Monomer
SDS-PAGE band 6	G3PD	GAPD	12p13	9	335	35/36	Tetramer
SDS-PAGE band 7§	Stomatin	STOM	9q33.2	7	288	31/32	..
	Tropomyosin	TPM3	1q31	13	239	27+29/28	Heterodimer
SDS-PAGE band PAS-1¶	Glycophorin A	GYP A	4q31.21	7	131	36/14	Dimer
SDS-PAGE band PAS-2¶	Glycophorin C	GYP C	2q14-q21	4	128	32/14	..
SDS-PAGE band PAS-3¶	Glycophorin B	GYP B	4q31.21	5	72	20/8	Dimer
	Glycophorin D	GYP D	2q14 q21	4	107	23/11	..

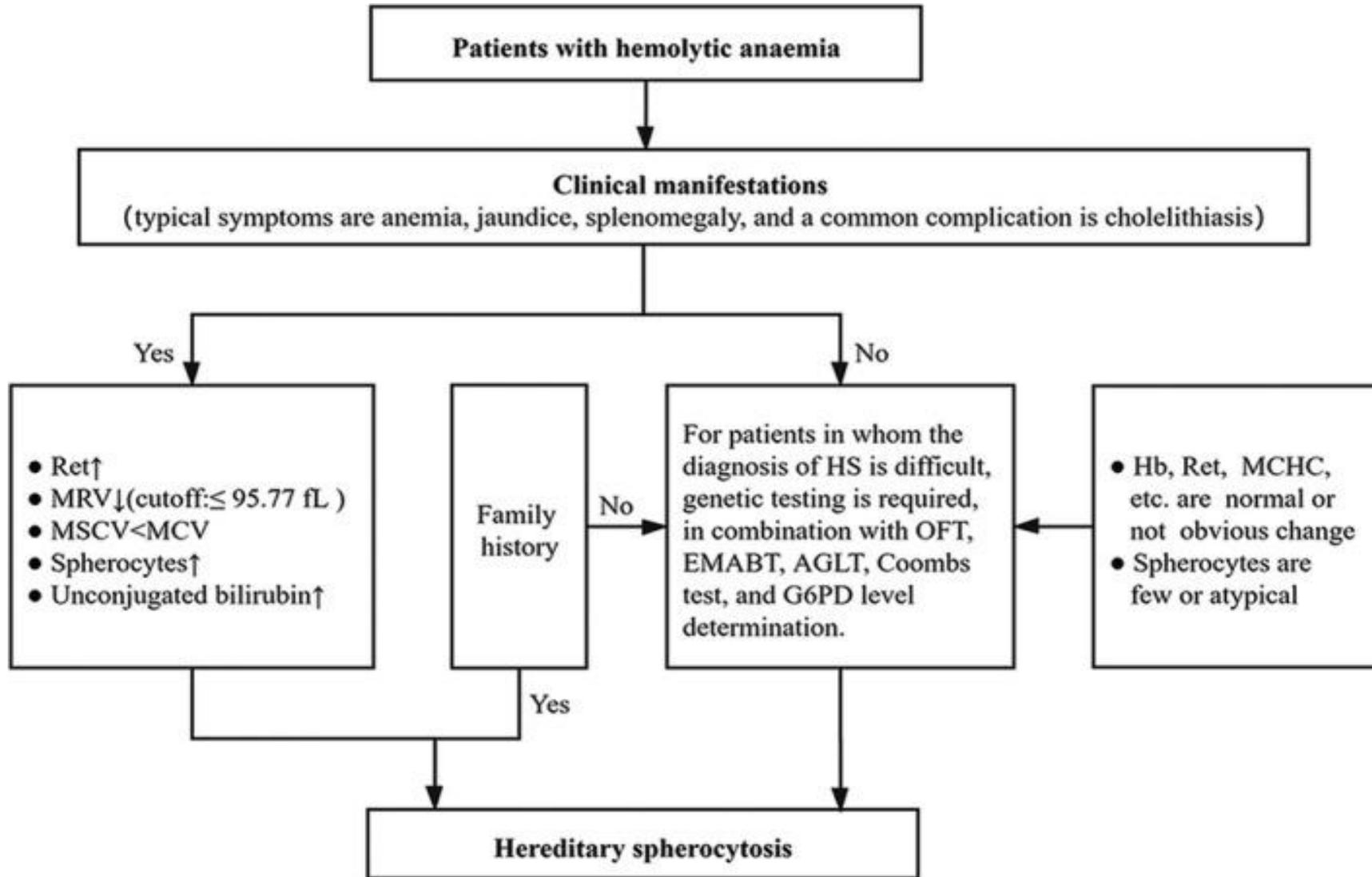
AE1=anion exchange protein-1. G3PD=glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. PAS=periodic acid Schiff reagent. SDS-PAGE=sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis. *Protein 4.1 is a doublet of 4.1a and 4.1b on SDS-PAGE gel. †Band contains both dematin and p55; ‡Band contains β actin and tropomodulin. §Band contains stomatin and tropomyosin. ¶Glycophorins are visible only on PAS-stained gels. ||Glycophorins C and D arise from alternative translation initiation sites.

遗传性球形红细胞增多症的分子学和临床特征

	Patients with HS	Heredity	Prevalent mutations	Protein reduction	Disease severity	Peripheral blood smear
Ankyrin-1	USA and Europe 40-65%; Japan 5-10%	AD, AR, de novo	AD or de novo: null mutation; AR: mis-sense and promoter mutations	Spectrin and ankyrin-1 15-50%	Mild to moderate	Spherocytes
Band 3	20-35%	AD	Functionally null mutation	Band 3 15-35%	Mild to moderate	Spherocytes, occasional mushroom-shaped or pincered cells
α spectrin	<5%	AR	α -LEPRA allele and null mutation	α spectrin 50-75%	Severe	Spherocytes, contracted cells, and poikilocytes
β spectrin	15-30%	AD, de novo	Null mutation	β spectrin 15-40%	Mild to moderate	Spherocytes, 5-10% acanthocytes
Protein 4.2	USA and Europe <5%; Japan 45-50%	AR	Mis-sense (prevalence of 4.2 Nippon)	Protein 4.2 95-100%	Mild to moderate	Spherocytes, ovalostomatocytes

AD=autosomal dominant. AR=autosomal recessive. HD=hereditary spherocytosis. LEPRA=low-expression allele Prague.

遗传性球形红细胞增多症的诊断过程



AGLT:acidified glycerol lysis test

EMABT:eosin-5'-maleimide binding test

G6PD:glucose-6-phosphate dehydrogenase

Hb:hemoglobin

MCHC:mean corpuscular hemoglobin concentration

MCV:mean corpuscular volume

MRV:mean reticulocyte volume

MSCV:mean sphered cell volume

OFT:osmotic fragility test

Ret:reticulocyte absolute count

遗传性球形红细胞增多症的治疗

- 脾切除是中重度患者标准治疗方法；
- 应注意脾切除相关问题：免疫功能下降、血栓等；
- 脾大部分切除可保留脾脏部分功能，效果仍需进一步验证。

Table 1. Classification of spherocytosis and indications for splenectomy (modified from Bolton-Maggs et al 2011(1); Eber et al, 1990 (14) (copyright 1990 Elsevier)

	Trait	Mild	Moderate	Severe
Haemoglobin (g/l)	normal	110-150	80-120	60-80
Reticulocyte count, %	normal (< 3%)	3-6	> 6	> 10
Bilirubin (lmol/l)	< 17	17-34	> 34	> 51
Spectrin molecules per erythrocyte (% of normal)*	100	80-100	50-80	40-60
Splenectomy	No required	Usually not necessary during childhood	Necessary during school age before puberty	Necessary (delay until 6 years if possible)

本患者诊断及治疗随访

□最终诊断：遗传性球形红细胞增多症

□治疗：2023-10-10行腹腔镜下脾切除术；

□随访：术后恢复良好，指标变化如下；

无发热等不适，病情平稳，2023-10-17出院。

日期 \ 指标	10-10	10-11	10-12	10-13	10-14	10-15	10-16
TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	189.33	117.21	80.79	57.53	38.33	33.84	27.52
DBIL ($\mu\text{mol/L}$)	32.27	9.78	8.64	6.54	9.29	10.51	8.91
IBIL ($\mu\text{mol/L}$)	157.06	107.43	72.15	50.99	29.04	23.33	18.61
Hbg (g/L)	76	114	112	121	120	119	121
PLT ($\times 10^9/\text{L}$)	265	259	310	325	356	414	435

Case 2.

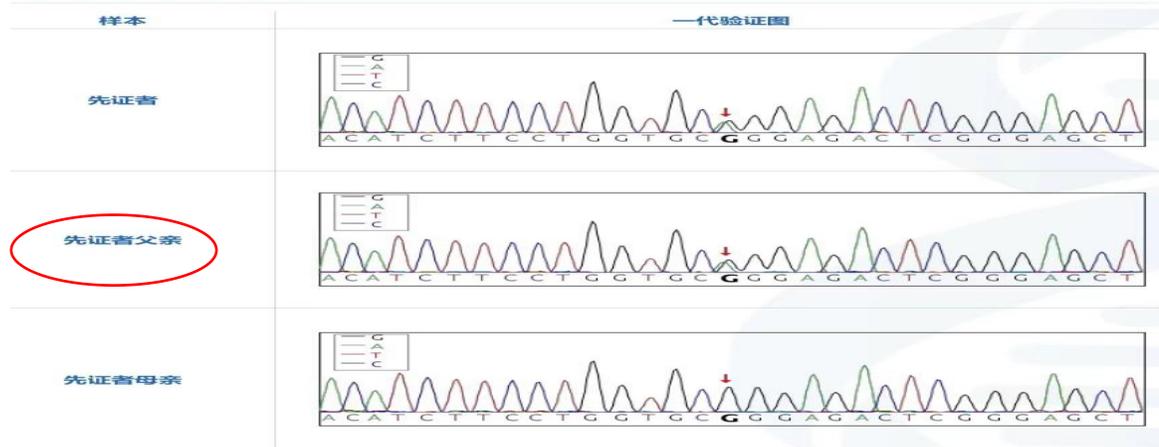
19岁男性，间接胆红素升高10余年，无贫血，TBIL 265 μ mol/L, DBIL 7 μ mol/L, RET 7%

无胆囊结石病史，有高胆红素家族史

NGS测序

基因	染色体位置	HGVS (转录本)	相关疾病 (遗传模式)	MA F	致病性 分析	变异携带状态 (变异深度/总深度)
PIEZO1	chr16:887821 16	c.7463G>A/p.Arg 2488Gln (NM_001142864. 4)	1,伴或不伴假高血 钾症和/或围产期水 肿型遗传性脱水遗 传性裂红细胞症1 型(AD) 2,遗传性淋巴水肿 III型(AR)	0.000 0064	可能致 病	先证者 杂合 (80/156)
PIEZO1	chr16:887988 65	c.2869C>T/p.Gln 957* (NM_001142864. 4)	1,伴或不伴假高血 钾症和/或围产期水 肿型遗传性脱水遗 传性裂红细胞症1 型(AD) 2,遗传性淋巴水肿 III型(AR)	-	可能致 病	先证者 杂合 (77/161)

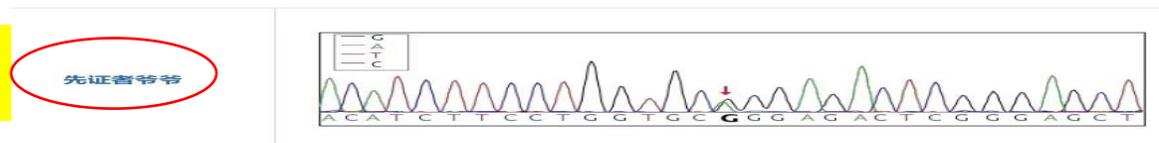
检测基因	位置	变异位点	样本	变异携带状态
PIEZO1	chr16:88782116	c.7463G>A	先证者	杂合
			先证者父亲	杂合
			先证者母亲	野生型
			先证者爷爷	杂合



家系验证

第 7 页

遗传性口形（裂）红细胞增多症？



未结合胆红素升高的诊断思路



总结

- 黄疸病因复杂，思路清晰、多学科、全方位的鉴别诊断很重要
- 遗传性球形红细胞增多症等红细胞膜病变：难在认识
- 治疗需综合考虑，充分权衡获益和风险
- 长期随访，健康指导有必要



首都医科大学附属北京佑安医院
Capital Medical University Hospital, Capital Medical University

A楼

门诊

谢谢

孔明

kbstef@163.com