

血液系统疾病 综合诊疗要点

(上)

刘 南等◎主编

血液系统 疾病综合诊疗要点

(上)

刘 南等◎主编

图书在版编目 (C I P) 数据

血液系统疾病综合诊疗要点/ 刘南等主编. -- 长春 :
吉林科学技术出版社, 2016. 4
ISBN 978-7-5578-0444-2

I. ①血… II. ①刘… III. ①血液病 -- 诊疗 IV.
① R552

中国版本图书馆CIP数据核字(2016) 第069591号

血液系统疾病综合诊疗要点

XUEYE XITONG JIBING ZONGHE ZHENLIAO YAODIAN

主 编	刘 南 朱爱萍 闫 慧 张洪霞 赵小强 潘志兰
副 主 编	胡俊强 熊 涛 许惠丽 张晓丽
	焦长林 鲍 颖 张晓南 杨 扬
出 版 人	李 梁
责任编辑	张 凌 张 卓
封面设计	长春创意广告图文制作有限责任公司
制 版	长春创意广告图文制作有限责任公司
开 本	787mm×1092mm 1/16
字 数	1047千字
印 张	43
版 次	2016年4月第1版
印 次	2017年6月第1版第2次印刷

出 版	吉林科学技术出版社
发 行	吉林科学技术出版社
地 址	长春市人民大街4646号
邮 编	130021
发行部电话/传真	0431-85635177 85651759 85651628
	85652585 85635176
储运部电话	0431-86059116
编辑部电话	0431-86037565
网 址	www.jlstp.net
印 刷	虎彩印艺股份有限公司

书 号 ISBN 978-7-5578-0444-2
定 价 170.00元

如有印装质量问题 可寄出版社调换

因本书作者较多,联系未果,如作者看到此声明,请尽快来电或来函与编辑部联系,以便商洽相应稿酬支付事宜。

版权所有 翻印必究 举报电话: 0431-86037565

主编简介



刘 南

1970年出生。菏泽市立医院血液内科主任，副主任医师；泰山医学院、济宁医学院、菏泽医学专科学校教授。任菏泽市血液病学会副主任委员；山东省中西医结合学会血液病分会委员；菏泽市血友病协会副会长。擅长对白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、贫血（再生障碍性贫血、溶血等）、出凝血疾病（血小板减少性紫癜、过敏性紫癜等）等血液病的诊治。从事血液病医疗、教学工作近20年，经验丰富。在国家级学术刊物上发表论文10余篇。主持完成7项科研项目，获菏泽市科技进步二等奖2项、三等奖4项。出版了《实用症状鉴别诊断学》、《急诊医学》等多部著作。



朱爱萍

1964年出生。安徽省安庆市第一人民医院血液肿瘤科主任，副主任医师。安徽省医学会血液学分会委员，安庆市抗癌协会副理事长。1988年毕业于皖南医学院医疗系，毕业至今在安庆市第一人民医院从事内科临床工作。撰写论文发表在《实用内科学杂志》、《皖南医学院学报》、《安徽省医药高等专科学校学报》等。



闫 慧

1981年出生。2001年毕业于河北医科大学高级护理专业，毕业后一直从事临床护理工作，于2009年担任护士长职务。荣获唐山市优秀护士，优秀技术能手等称号。先后发表论文3篇，参与编著1部。

编 委 会

主 编 刘 南 朱爱萍 闫 慧
张洪霞 赵小强 潘志兰

副主编 胡俊强 熊 涛 许惠丽 张晓丽
焦长林 鲍 颖 张晓南 杨 扬

编 委 (按姓氏笔画排序)

叶 红	长春中医药大学附属医院
朱爱萍	安徽省安庆市第一人民医院
庄 超	青岛市妇女儿童医院
刘 南	菏泽市立医院
闫 慧	唐山市人民医院
许惠丽	平顶山市第一人民医院
纪国超	濮阳市人民医院
杨 扬	长春中医药大学附属医院
张洪霞	潍坊市人民医院
张振江	濮阳市人民医院
张晓丽	平顶山市第一人民医院
张晓南	河南省安阳地区医院
张景利	牡丹江医学院红旗医院
庞延红	长春中医药大学附属医院
郑慧哲	牡丹江医学院

赵小强	河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院
胡俊强	邢台医专第二附属医院
焦长林	郑州颐和医院
鲍颖	湖北医药学院附属襄阳医院
熊涛	荆州市中心医院
潘志兰	石家庄市第一医院
戴惠	长春中医药大学附属医院

前 言

近半个世纪以来,随着医学科学事业的蓬勃发展、血液学专业知识的深入和研究方法的改进,血液学取得了长足的发展。血液病学是理论与实践紧密结合的综合性学科,涉及范围广泛,与细胞学、生物化学、生物物理学、遗传学、免疫医学、分子生物学都有密切的关系。

本书逐步讲述了血液系统基础知识,血液学的组成、血液的生理生化基础及造血系统相关内容,又论述了血液病常用的检验方法,分类叙述了血液病常见的临床症状、贫血性疾病、出血性疾病、白血病、代谢性疾病、血液病常见综合征、造血干细胞移植的治疗以及血液系统常见疾病的护理。内容上体现科学性,突出实用性,希望能成为广大医务工作者的良师益友。

本书由于参编人数较多,文笔不尽一致,加上编者时间精力有限,虽经多次校稿,但疏漏之处在所难免,望广大读者提出宝贵意见和建议,以便修订。

编 者
2016 年 4 月

目 录

第一章 血液学绪论	1
第一节 血液学组成与发展	1
第二节 血液病患者评估	5
第三节 血液病治疗原则	9
第二章 造血系统概论	16
第一节 造血系统	16
第二节 造血与造血调控	18
第三节 造血系统疾病分类及常见的症状和体征	21
第四节 造血系统疾病的诊断方法	22
第五节 造血系统疾病的治疗方法	25
第三章 血液的生理、生化基础	28
第一节 血液的基本组成与理化特征	28
第二节 血细胞和血浆的生理功能	29
第三节 血凝、抗凝与纤维蛋白溶解	34
第四节 血型	37
第四章 血液病的常用检验及输血	40
第一节 红细胞检验	40
第二节 白细胞检验	49
第三节 血小板检验	56
第四节 血红蛋白测定	58
第五节 血液学其他检验	61
第六节 微血管和血小板功能	65
第七节 纤溶活性	70
第八节 DIC 诊断试验	78
第九节 骨髓细胞化学检验	81
第五章 血液病常见的临床症状	92
第一节 发热	92
第二节 黄疸	93
第三节 贫血	94

血液系统疾病综合诊疗要点

第四节	皮肤、黏膜出血	95
第五节	淋巴结肿大	96
第六节	脾肿大	97
第七节	血红蛋白尿	98
第八节	发绀	99
第六章	贫血性疾病	101
第一节	贫血概述	101
第二节	再生障碍性贫血	110
第三节	纯红细胞再生障碍性贫血	118
第四节	巨幼红细胞性贫血	123
第五节	缺铁性贫血	127
第六节	铁粒幼细胞性贫血	129
第七节	自身免疫性溶血性贫血	133
第八节	阵发性睡眠性血红蛋白尿	139
第九节	海洋性贫血	144
第十节	遗传性球形红细胞增多症	152
第十一节	葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	154
第十二节	丙酮酸激酶缺乏症	158
第十三节	血型不合所致的溶血性贫血	160
第十四节	急性失血后贫血	164
第十五节	血红蛋白病	168
第十六节	慢性病贫血	182
第七章	出血性疾病	189
第一节	出血性疾病概述	189
第二节	遗传性出血性毛细血管扩张症	200
第三节	过敏性紫癜	203
第四节	其他血管性紫癜	208
第五节	原发性血小板减少性紫癜	213
第六节	继发性血小板减少性紫癜	221
第七节	血小板功能障碍性疾病	230
第八节	血友病	238
第九节	血管性血友病	243
第十节	血栓性血小板减少性紫癜	245
第十一节	弥散性血管内凝血	256
第十二节	血栓形成与血栓栓塞性疾病	264
第八章	白血病及相关疾病	278
第一节	白细胞减少症和粒细胞缺乏症	278
第二节	急性淋巴细胞白血病	283
第三节	急性髓细胞白血病	291

第四节	骨髓增生异常综合征	298
第五节	传染性单核细胞增多症	306
第六节	慢性粒细胞白血病	309
第七节	中性粒细胞白血病	322
第八节	慢性嗜酸性粒细胞白血病/高嗜酸性	325
第九节	真性红细胞增多症	330
第十节	慢性特发性骨髓纤维化	334
第十一节	原发性血小板增多症	339
第十二节	低增生性急性白血病	342
第十三节	成人 T 淋巴细胞白血病	346
第十四节	急性混合细胞白血病	352
第十五节	中枢神经系统白血病	355
第十六节	浆细胞白血病	358
第十七节	毛细胞白血病	362
第十八节	幼淋细胞白血病	369
第十九节	大颗粒淋巴细胞白血病	373
第二十节	慢性髓细胞白血病	375
第二十一节	慢性淋巴细胞白血病	379
第二十二节	霍奇金淋巴瘤	387
第二十三节	非霍奇金淋巴瘤	406
第九章	代谢性及脂质贮积病	435
第一节	血色病	435
第二节	原发性系统性淀粉样变性	436
第三节	卟啉病	447
第四节	戈谢病	449
第五节	尼曼 - 皮克病	450
第十章	药物与血液病	451
第一节	药物性再生障碍性贫血	451
第二节	药物性溶血性贫血	456
第三节	药源性粒细胞减少症和粒细胞缺乏症	459
第四节	药源性血小板减少	464
第十一章	血液病常见综合征	470
第一节	POEMS 综合征	470
第二节	噬血细胞综合征	474
第三节	朗格汉斯细胞组织细胞增生症	480
第四节	Sézar 综合征	487
第十二章	易栓症	489
第一节	遗传性易栓症	489
第二节	获得性易栓症	497

血液系统疾病综合诊疗要点

第三节 抗栓治疗..... 500

第十三章 造血干细胞移植..... 508

第一节 概述..... 508

第二节 原理..... 516

第三节 适应证..... 522

第四节 造血干细胞移植的常用技术..... 528

第五节 并发症..... 537

第六节 疗效..... 555

第七节 自体造血干细胞移植..... 563

第八节 非血缘供者造血干细胞移植..... 571

第九节 单倍体相合造血干细胞移植..... 573

第十四章 血液系统疾病的护理..... 590

第一节 急性白血病..... 590

第二节 淋巴瘤..... 593

第三节 多发性骨髓瘤..... 597

第四节 再生障碍性贫血..... 601

第五节 弥散性血管内凝血..... 602

第六节 过敏性紫癜..... 603

第七节 血友病..... 604

第八节 静脉血栓形成..... 605

第九节 全血及血液成分输注..... 609

第十节 造血干细胞移植的护理..... 614

第十一节 白细胞减少症..... 622

第十二节 白细胞增多症..... 625

第十三节 红细胞增多症..... 628

第十四节 重度贫血症..... 632

第十五节 血小板减少症..... 637

第十六节 血栓性血小板减少性紫癜..... 642

第十七节 骨髓增生性疾病..... 646

第十八节 脾功能亢进..... 654

第十九节 血液科疾病健康指导..... 657

参考文献..... 670

第一章

血液学绪论

血液学 (hematology) 是医学科学的一个独立分支。它的主要研究对象是血液和造血组织, 包括研究血液中有形成分形态的血细胞形态学; 研究细胞来源、增殖、分化和功能的血细胞生理学; 研究血细胞组成、结构、代谢和血浆成分的血液生化学; 研究血细胞免疫和体液免疫的血液免疫学; 研究血液病遗传方式和信息传递的遗传血液学; 研究血液流动性和血细胞变形性的血液流变学; 研究实验技术和建立实验方法的实验血液学等。近年来, 随着基础学科的飞速发展, 实验技术的日新月异, 促使血液学的研究内容和范畴不断地深入和扩大, 开拓了许多新的领域, 如血细胞生物学和血液分子生物学等。血液学已成为生理和病理多种专业工作者共同耕耘的园地, 血液学范围不断扩大, 血液学在医学整体中已成为分子细胞生物学的前驱。总体上血液学可分为临床血液学、基础血液学、实验血液学和血液学检验。

第一节 血液学组成与发展

一、血液学的组成

(一) 临床血液学

临床血液学 (clinical hematology) 是血液学基础, 也是血液学得以发展的内在动力。我国的临床血液学以《邓家栋临床血液学》为标志, 经过几十年的发展, 已为中国血液学树立了标杆。临床血液学是以疾病为研究对象、基础理论与临床实践紧密结合的综合性临床学科, 主要包括来源于血液和造血组织的原发性血液病以及非血液病所致的继发性血液病。临床血液学重点研究血细胞 (如白血病等)、造血组织 (如再生障碍性贫血等), 出血倾向 (如血友病等) 和血栓栓塞 (如深静脉血栓形成等) 的致病原因、发病机制、临床表现和诊治措施等。此外, 也研究临床各科疾病; 如肝病、肾病、冠心病、糖尿病、脑血管病、呼吸病、传染病、免疫病、产科病、恶性肿瘤、遗传病等以及外科手术、严重创伤、药物治疗等所引起的血液学异常。近年来, 利用分子标志物对白血病进行免疫学分型和对血栓前状态进行精确诊断也取得了极大的进展。生理学家、生物化学家、免疫学家、遗传学家、肿瘤学家等与临床血液学家密切合作, 使临床血液学的预防、诊断和治疗水平不断提高, 同时, 临床血液学又为多基础学科解决了不少问题, 并开阔了新的领域。

(二) 基础血液学

基础血液学 (principle and mechanism of hematology) 是研究血液的各种组分, 是对血液学基本理论、基本概念的研究, 是血液病诊断治疗预防的基础, 是指导血液学发展纲领性成果的探索过程。在我国, 基础血液学奠基者非朱益栋教授莫属。尤其在血栓止血领域, 他为此付出毕生精力。到目前为止, 能与国际上基础血液学研究相提并论的成果只有血液学领域中的一个方向, 即以王振义教授主编《血栓与止血——基础与临床》为标志。在引领中国血液学教学、科研和临床工作方面都有极高的价值。

(三) 实验血液学

实验血液学 (experiments in hematology) 是根据各种血液学理论和学说进行的体内和体外实验, 或者是分子、蛋白水平的模式研究, 以证实理论和学说的正确性, 并为临床血液学研究提供必要的基础。这不仅是血液学研究的重要环节, 也是血液学与其他学科关联、与生命科学协同的重要途径, 也被认为可独立展开研究的重要组成部分。遗憾的是, 我国还没有任何真正意义上的实验血液学, 却有太多的学者、教授将实验室开展的血液学检验与其混为一谈。实验血液学的突破将是我国血液学真正跨入国际先进水平的标志。

(四) 血液学检验

血液学检验 (practical laboratory hematology) 是以血液学的理论为基础, 以检验学的实验方法为手段, 以临床血液病为工作对象, 创建了一个理论—检验—疾病相互结合、紧密联系的体系, 且在实践过程中不断发展、完善和提高。医学分子生物学的进展全面推动了血液分子细胞生物学的发展, 血细胞的分子和细胞学结构的研究及其在发病中的作用原理, 对血液疾病的理论和实践有了更深入的认识; 在方法学上, 多聚酶链反应等分子生物学研究方法在血液学检验和临床诊断中已广泛应用, 使认识和诊断疾病从原来的细胞水平上升到亚细胞水平, 将血液学检验提高到崭新的分子水平。公共信息平台的构建和先进实验仪器的快速发展打破了国家间的分界, 使中国的血液学检验在标准化、实验室论证体系建设外, 一点也不落后于任何一个国家。近十多年来, 血液学检验各类专著教材层出不穷。在血液学研究领域已严重失衡, 只在数量上弥补了血液学其他领域研究的不足。

二、血液学的发展

血细胞的发现虽已有 150 ~ 300 年的历史, 但这些细胞的形态学至今还是血液学家研究的重要部分。随着观察血细胞的技术不断改进, 光学显微镜的精密度不断提高, 染色技术使细胞形态更清晰、易于鉴别, 得以区分出各类白细胞, 且观察到各种血细胞的异常形态; 特殊显微镜的发明使血细胞形态学概念更加充实。目前应用的特殊显微镜有: 暗视野显微镜、位相显微镜、偏光显微镜、干涉显微镜以及电子显微镜等。从 19 世纪 60 年代后开始了解到血细胞产生于骨髓, 骨髓中有幼稚血细胞, 这些幼稚细胞成熟后才进入血液。1929 年发明了骨髓穿刺针, 骨髓可像血液一样被吸取和推成薄膜片, 在油镜下观察。从此骨髓细胞观察成为血细胞形态学研究的一个重要内容。类似技术也应用于淋巴组织内的血细胞形态观察。

血液学发展很大程度上是研究能力和实验技术的发展, 如血细胞吸管 (1852—1867 年)、血细胞计数板 (1855 年)、血红蛋白定量 (1878—1895 年) 和细胞分类技术 (1877—1912 年)。1953 年, 美国 Coulter 发明世界上第一台血细胞自动计数仪, 迄今已有各种半自

动化和全自动化血细胞计数分析仪不断问世,并在世界范围内广泛应用,大大推动了血细胞计数和分类计数的发展。

(一) 红细胞的认识

对红细胞功能的认识,最先开始于 1871—1876 年,已知红细胞有带氧功能且能在组织中参与呼吸作用,1900—1930 年对此有更全面的了解。1935 年才知红细胞内有碳酸酐酶,能将大量二氧化碳转变成碳酸根离子,使之溶解于血液中;同时也能将碳酸根离子转化成二氧化碳,在肺泡中释放。这一发现不仅明确了红细胞的呼吸作用,而且了解到红细胞和血液酸碱平衡有密切关系。1967 年以后明确红细胞内 2,3 二磷酸甘油醛可作用于脱氧的血红蛋白分子,有利于组织获得更多的氧。1946 年,肯定红细胞寿命在 120 天左右。人体输血能较安全地开展,是在 1900 年发现红细胞 ABO 血型之后。在 20 世纪 20 年代已知红细胞在体外保存需要葡萄糖,20 世纪 30 年代已应用体外保存的血液作输血之用,20 世纪 40 年代血库才开始逐渐建立。对红细胞糖代谢的全面了解是在 1959 年后。近 30 年来,红细胞结构与脂肪、蛋白的关系已较明确。

(二) 白细胞的认识

1. 对粒细胞的认识 1892—1930 年已知中性粒细胞有趋化、吞噬和杀灭细菌的作用,到 1986 年后才知道杀灭细菌的作用依赖于细胞内存在过氧化物酶,使自身体内的 H_2O_2 起氧化作用之故。嗜酸性粒细胞的功能虽然至今还不十分清楚,但早在 1949 年就知道嗜酸颗粒会转变成夏科-莱登结晶 (Charcot - Leyden crystal)。近年来得知嗜酸性粒细胞内有阳离子蛋白,具有杀死微小生物的作用。对嗜碱性粒细胞功能也有一定了解。嗜碱颗粒中有多种化学成分,如组胺 (血清素) 等都是些参与过敏反应的物质。

2. 对单核细胞的认识 单核细胞的吞噬功能在 1910 年后才有报道,此类细胞不但能吞噬一般细菌,而且能吞噬较难杀灭的特殊细菌 (如结核分枝杆菌、麻风杆菌),也能吞噬较大的真菌和单细胞寄生虫。故当时有人称之为“打扫战场的清道夫”。20 世纪 60 年代后发现,单核细胞能杀死和消化吞噬物质,主要依靠单核细胞内大量存在的溶酶体。近年来更了解到单核细胞在免疫作用中也起了很大作用,能将外来物质消化后提取抗原供给淋巴细胞,同时又可调节淋巴细胞以及其他血细胞生长、增殖或受抑功能。1924 年 Aschoff 曾提出所谓“网状内皮系统” (reticulo - endothelial system, RES) 这一名称,1976 年后已被否定而代以与单核细胞有关的“单核吞噬细胞系统” (mononuclear phagocyte system; MPS)。现已知单核细胞只是该系统中一个较短暂留在血液内的细胞,以后进入各种组织转变成组织细胞。组织细胞内如已有吞噬物质,则称为巨噬细胞,目前有人称为吞噬细胞。

3. 对淋巴细胞和浆细胞的认识 对淋巴细胞功能的认识主要在最近 30 年。过去认为淋巴细胞是淋巴系统中最末的一代,已经成熟到不能再分化,而且对它的作用也很不了解。1959 年以来发现,淋巴细胞受到丝裂原和抗原刺激后又转化为抗原 (免疫母细胞),并能再进行有丝分裂和增殖。近年来更明确,淋巴细胞虽然形态都相似,但在功能上却显著不同: B 细胞产生抗体; T 细胞中有的起杀伤作用,有的起辅助作用,有的起抑制作用,有的起诱导作用等。其实各类淋巴细胞还有更细的分工: 一个淋巴细胞只对 1~2 种抗原起反应,抗原千千万万,可想象淋巴细胞分工的复杂性。至于浆细胞是 B 淋巴细胞受到抗原刺激后转化出来的一种能分泌免疫球蛋白的细胞,这已在 20 世纪 60 年代得到肯定。T 细胞还能产

生多种细胞激活素 (cytokine)。

(三) 血栓与止血的认识

1842 年发现血小板, 直至 1882 年才知道它有止血功能和修补血管壁的功能, 1923 年知道血小板有集聚功能和黏附功能。它的作用机制和超微结构在近 20 年逐渐了解, 现已知集聚和黏附功能受到体内许多物质的影响, 例如肾上腺素、凝血酶、胶原、前列腺素等; 而其中有些物质却又能在血小板内生成并通过微管分泌至血小板外, 然后又作用于血小板。血小板超微结构的研究进展明确了血小板内各种亚结构, 并且也明确了这些亚结构与上述一些物质的产生和分泌有关。随着使用激光共聚焦显微镜进行单个血小板断层扫描分析单个血小板激活过程中钙离子浓度、应用流式细胞仪观察群体血小板钙离子流变化, 证实血小板激活过程中, 血小板外钙内流起重要作用, 为临床工作中血栓性疾病的诊断及抗血小板药物的研究建立了重要的方法学基础。

对止血与血栓的认识开始于出血问题上。例如, 血友病早在 2000 年以前犹太人法典中已有记载。20 世纪 50 年代以后, 对凝血机制有了深入的认识, 到了 20 世纪 60 年代, “瀑布学说”已成为公认的凝血机制。20 世纪 60 年代以后逐渐认识到血栓形成比止血缺陷对人类健康威胁更大, 对血液凝固的研究不仅涉及止血问题, 而且也涉及血管内血栓问题。近年来随着研究工作的深入, 不仅在凝血因子方面有了新的发现, 同时对体内抗凝蛋白, 如蛋白 C、蛋白 S、抗凝血酶和组织因子途径抑制物等也加深了研究, 活化蛋白 C 抵抗 (activated protein C resistance, APCR) 的研究与临床应用, 使血栓与止血实验诊断工作进入了新阶段。纤维蛋白溶解问题也取得新的认识和进展。分子标志物检测, 将是研究和诊断血栓前状态和易栓症的重要方法和依据。

(四) 造血干细胞的认识

造血干细胞是由胚胎干细胞发育而来, 在造血微环境及造血因子等诱导下, 增殖、分化、发育成熟为各系血细胞, 释放至外周血液执行其生物学功能。造血系统持续不断生成新的血细胞以替换那些衰老退变的细胞, 以维持体内恒定的血细胞数量, 从而保证生命活动中机体对各类血细胞的需要。多年来, 关于血细胞起源问题单元论及多元论争论不休。20 世纪初, 提出造血干细胞 (hematopoietic stem cell, HSC) 的概念, 当时对这种细胞认识不甚清楚。直至 1961 年 Till 等用致死量放射线照射实验小鼠, 然后进行骨髓移植, 成功地在脾脏形成结节, 发现了造血干细胞, 即这类形成脾结节的原始细胞。后采用天然性染色体及性别决定基因作为细胞遗传的标志, 结合造血干细胞研究中的单个脾集落转移技术, 研究结果表明脾集落生成细胞是一类多能造血干细胞。此后进一步深入研究, 在实验血液学研究史上写了光辉的一页。1979 年, 体外培养人造血祖细胞成功, 对造血干细胞、祖细胞有了崭新的认识。造血干细胞分化为各系祖细胞, 进一步分化、成熟为各系成熟细胞。造血干细胞具有高度自我更新 (自我复制) 及多向分化这两个最基本的特征, 是机体赖以维持正常造血主要原因。20 世纪末, 由于造血干细胞、造血祖细胞检测技术的进展, 使血液学研究深入到对造血和血液病发病机制的探索。为了进一步研究造血干细胞的分化性能, 采用了天然的细胞标志纯化造血干细胞和发展体外造血干细胞培养技术, 同时为应用造血干细胞移植治疗白血病、再生障碍性贫血等打开了新局面。

(五) 造血调控的认识

血细胞生成是造血干细胞经历连续增殖与分化的结果。机体根据需要有条不紊地调控造血干细胞的增殖与分化,保持各类细胞数量的相对恒定。在这个复杂的细胞活动中,造血细胞与间质细胞之间通过受体与配体的相互接触,以及细胞因子与造血细胞受体之间相互作用,并通过不同的信号转导通路启动或关闭一系列的基因而实现对造血细胞增殖、分化与调亡的调控。近年来,在生理性及病理性造血调控研究方面取得明显进展,对血细胞的发生从分子水平上有了进一步的了解。造血调控研究是造血的基础研究,它对于阐明造血机制以及造血系统疾病的诊断、治疗和病因分析等都有重要作用。细胞因子及其受体的互相作用与信号传导是造血调控研究的另一个热点领域。对各系血细胞的调节因子如 SCF、G-CSF、GM-CSF、EPO、TPO、IL 等的理化性质、氨基酸序列、作用特点均已有较为详细的了解,细胞因子与受体的纯化、克隆、功能研究等不断地有新的进展。造血微环境中同时存在着造血细胞和间质细胞。它们之间的相互作用构成了造血调控的重要内容。造血微环境主要包括基质细胞、细胞外基质分子 (extracellular matrix, ECM)、细胞黏附分子 (cell-adhesion molecules, CAM) 各种正负调控因子等,造血微环境对于造血干细胞的增殖与自我更新,造血细胞的迁移与定位,各系祖细胞的发育、分化与成熟等均具有十分重要的调控作用。各种 Integrins、Ig 超家族分子、Selectins 等 CAM 间的互相识别,各种蛋白多糖 (PGs) 如 SHPG、CS、HC 等对细胞因子的富集作用,各型胶原、糖蛋白 (如 Fn、Lm、Hn、TSP 等) 与造血细胞的定位、分化、成熟、释放等方面的研究也都取得了明显的进展。1973 年 Dexter 等建立了造血细胞体外长期培养体系,为体外模拟造血迈出了一大步。由骨髓细胞构造的贴壁细胞层对造血干细胞增殖与分化的调控是通过造血微环境细胞分泌的细胞因子实现的。造血调控的研究一方面为认识生命科学的许多基本问题提供了重要的研究模型和理论;另一方面在血液系统疾病、恶性肿瘤、遗传性疾病等的发病机制、诊断、治疗和预后判断中均具有十分重要的意义。

(张景利)

第二节 血液病患者评估

怀疑患者有血液系统异常时,应该系统全面了解病史并作体检,获得尽可能多的关于患者疾病的发病和演变过程信息,患者一般健康状况和以往的病史有助于了解疾病的发生和进展,以及遗传和环境因素的影响。医师认真体检时,通过床边观察,仔细寻找疾病体征,获得组织器官异常的证据。皮肤改变,肝、脾或淋巴结肿大等体征对疾病诊断有很大帮助。外周血、骨髓、影像和活体组织检查都是必不可少的。血液系统疾病并不少见,但更多看到的是继发于其他疾病的血液系统改变。例如,贫血的体征和症状以及淋巴结肿大既是血液病的常见临床发现,也是继发性疾病经常可以产生的血液病的体征和症状。尤其当结缔组织疾病患者出现贫血的体征和症状,并有明显的淋巴结肿大时,通常可发现造血和淋巴系统以外的其他系统的原发性病变。

一、病史

在当今技术手段驱动的医疗环境下,仔细询问病史和体检收集信息的重要性已然大不如

前,但病史和体检仍然是对任何临床疾病进行评估的第一步。

(一) 症状和体征

1. 体重减轻 很多严重疾病的常见伴随症状,包括原发性血液病,但大多数血液病并不表现明显的体重减轻。很多消耗性疾病,如肿瘤扩散和结核病引起贫血。极度消瘦时,应该怀疑相关疾病,而贫血可能并不是原发性异常。

2. 发热 侵袭性淋巴瘤和急性白血病常见的早期表现是发热,是由于释放的致热原性细胞因子如白细胞介素引起的。化疗引起的造血细胞减少或伴有免疫缺陷导致的感染也通常是引起发热的原因。不明原因的发热,应该考虑淋巴瘤,特别是霍奇金淋巴瘤。原发性骨髓纤维化、急性白血病、晚期骨髓增生异常综合征和其他淋巴瘤也可引起发热。极少数严重恶性贫血或溶血性贫血患者也可出现发热。严重溶血,免疫缺陷或中性粒细胞减少患者并发的菌血症可伴有寒战。夜间盗汗提示低度发热,可见于淋巴瘤或白血病患者。

3. 疲劳、不适和虚弱 这是非特异性的,对其评估也非常复杂和困难。在有严重疾病的患者,这些症状可能是发热、肌肉消耗或其他相关情况引起的。中度或重度贫血患者经常出现疲劳、不适或虚弱,这些症状也可见于血液系统恶性肿瘤。缺铁,甚至并没有明显贫血的缺铁也可出现疲劳或虚弱。

4. 乏力 伴随贫血或恶性疾病过程而出现的消耗表现,常出现全身无力或体能下降。局部身体乏力也可能由血液系统疾病并发神经系统异常所致。维生素 B₁₂ 缺乏(如恶性贫血)患者可出现下肢无力,伴有麻木、麻刺感、步态不稳。单克隆免疫球蛋白血症可出现外周神经病引起的肢体无力。白血病、骨髓瘤或淋巴瘤患者出现一个或多个肢体虚弱,可能表明有中枢或外周神经系统侵入。血液系统恶性肿瘤可引起继发性肌病,通常表现为近端肌肉群无力。脚下垂或腕下垂可见于铅中毒,淀粉样变,系统性自身免疫性疾病,或由于长春新碱治疗引起的并发症。

5. 神经系统

(1) 头痛:贫血或者红细胞增多症可导致轻微至严重头痛。血液系统疾病患者可由于白血病或淋巴瘤细胞侵入或压迫大脑,隐球菌或分枝杆菌机会性感染中枢神经系统而导致头痛。血小板减少或者其他出血性疾病导致颅内出血或蛛网膜下腔出血可引起突然的剧烈头痛。

(2) 感觉异常:见于恶性贫血引起的外周神经病变,或继发于血液恶性肿瘤或淀粉样变性的外周神经病变。长春新碱治疗也可引起感觉异常。

(3) 意识模糊:可伴发于颅内肿瘤或感染,也伴发于高热引起。意识模糊见于重度贫血、高钙血症,或高剂量糖皮质激素治疗。意识模糊或明显智力衰退可能是恶性贫血的表现。急性间歇性卟啉病或用大剂量糖皮质激素治疗可引发明显的精神病症状。意识障碍可由于中枢神经系统出血,或白血病和淋巴瘤产生的颅内压增高所引起。重度贫血,红细胞增多症,由血浆单克隆免疫球蛋白引起的血液黏滞度过高,或者白血病性高白细胞血症,特别是慢性粒细胞白血病等,也可伴意识障碍。

6. 颈部 颈部无痛性肿大为淋巴瘤的特征,但一些其他疾病也可引起类似症状。淋巴瘤患者肿大的淋巴结可因继发感染或迅速增大而产生疼痛或触痛。疼痛或触痛性淋巴结病常见于炎性反应,如传染性单核细胞增多症或化脓性淋巴结炎。淋巴瘤肿大可压迫并阻塞上腔静脉引起颈、面部弥漫性肿胀。

7. 胃肠系统 食欲减低是常见症状但通常无特异性诊断价值。高钙血症和氮质血症可