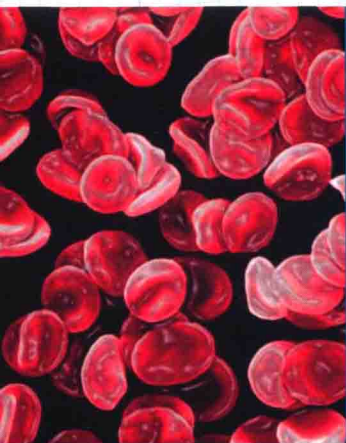




全国高等医药院校医学检验专业“十二五”规划教材

供医学检验等专业使用

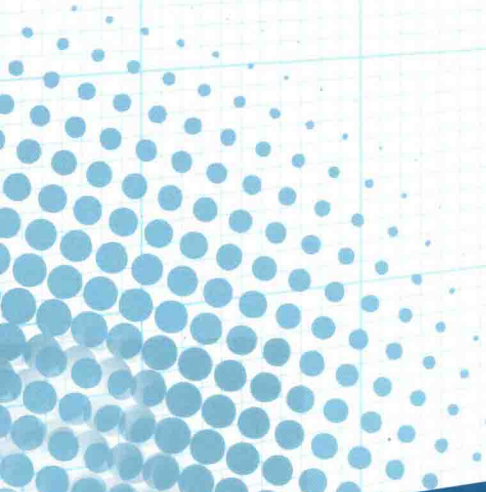
夏 薇 岳保红 ◆ 主编



临床血液学检验



LINCHUANG XUEYEXUE JIANYAN



华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>



全国高等医药院校医学检验专业“十二五”规划教材

供医学检验等专业使用

临床血液学检验

主 编 夏 薇 岳保红

副主编 刘孝武 欧阳丹明 郭旭霞 张亚丽

编 者 (以姓氏笔画为序)

王 丽	陕西中医学院
史 敏	河北医科大学
乔凤伶	成都中医药大学
刘 怀	九江学院临床医学院
刘孝武	河北工程大学医学院
李玉云	蚌埠医学院
何 鹏	泸州医学院
张亚丽	北华大学
欧阳丹明	湘南学院
岳保红	郑州大学第一临床学院
郝艳梅	蚌埠医学院
夏 薇	北华大学
高丽君	北华大学
郭旭霞	长治医学院
彭来君	浙江中医药大学附属第一医院
熊石龙	南方医科大学南方医院
薛素冰	河北北方学院



华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>

中国·武汉

内 容 简 介

本教材是全国高等医药院校医学检验专业“十二五”规划教材。

本教材共分五篇,分别为绪论、造血与造血检验、红细胞疾病与检验、白细胞疾病与检验和血栓与止血检验,下设二十一章。在每章前都有对本章内容高度概括总结的“学习要点”,每章后都有“思考题”和(或)“病例分析”,便于学生掌握重点、理清思路以及进行课后复习和讨论。本教材采用大量自制的模式图或表,以便更清晰、形象、生动地阐明有关概念、原理和机制等。

本教材可供高等医药院校医学检验等专业学生使用。

图书在版编目(CIP)数据

临床血液学检验/夏薇,岳保红主编. —武汉:华中科技大学出版社,2013.6
ISBN 978-7-5609-9209-9

I. ①临… II. ①夏… ②岳… III. ①血液检查-医学院校-教材 IV. ①R446.11

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 145034 号

临床血液学检验

夏 薇 岳保红 主编

策划编辑: 荣 静

责任编辑: 熊 彦 程 芳

责任校对: 封力煊

封面设计: 范翠璇

责任监印: 周治超

出版发行: 华中科技大学出版社(中国·武汉)

武昌喻家山 邮编: 430074 电话: (027)81321915

录 排: 华中科技大学惠友文印中心

印 刷: 武汉科源印刷设计有限公司

开 本: 880mm×1230mm 1/16

印 张: 21

字 数: 681 千字

版 次: 2014 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

定 价: 79.80 元



本书若有印装质量问题, 请向出版社营销中心调换
全国免费服务热线: 400-6679-118 竭诚为您服务
版权所有 侵权必究

全国高等医药院校医学检验专业 “十二五”规划教材

编委会

主任委员 尹一兵 徐克前

委员(按姓氏笔画排序)

王庆林	湖南师范大学医学院	陈育民	河北工程大学医学院
王晓娟	佛山科学技术学院医学院	郑芳	武汉大学医学院
尹一兵	重庆医科大学	姜倪	中山大学中山医学院
刘永华	包头医学院	胡志坚	九江学院临床医学院
刘晓斌	延安大学医学院	赵建宏	河北医科大学
权志博	陕西中医学院	夏薇	北华大学
邢艳	川北医学院	徐克前	中南大学湘雅医学院
阮萍	绍兴文理学院医学院	贾天军	河北北方学院
吴俊英	蚌埠医学院	陶元勇	潍坊医学院
吴晓蔓	广州医科大学	陶华林	泸州医学院
张展	郑州大学第三附属医院	高荣升	佳木斯大学检验医学院
李艳	吉林医药学院	梁统	广东医学院
肖露露	南方医科大学南方医院	曾照芳	重庆医科大学
陈昌杰	蚌埠医学院		

总序

ZONGXU

2011年《国家中长期教育改革和发展规划纲要(2010—2020年)》的颁发宣告新一轮医学教育改革的到来。教育部要求全面提高高等教育水平和人才培养质量,以更好满足我国经济社会发展和创新型国家建设的需要。近年来,随着科学技术的进步,大量先进仪器和技术的采用,医学检验也得到飞速发展。医学检验利用现代物理的、化学的、生物的技术和方法,为人类疾病的预防、诊断、治疗以及预后提供重要的信息。它在临床医学中发挥着越来越重要的作用。据统计,临床实验室提供的医学检验信息占患者全部诊疗信息的60%以上,因此医学检验已成为医疗的重要组成部分,被称为临床医学中的“侦察兵”。基于此,国家教育部2012年颁布的专业目录将医学检验专业人才培养定位于高水平医学检验技术人才的培养。

这些转变都要求教材的及时更新,以适应新形势下的教学要求和临床实践。但是已经出版的医学检验教材缺乏多样性、个性和特色,不适应新的教学计划、教学理念,与临床实践联系不够紧密。已出版的相关教材与新形势下的教学要求和人才培养不相适应的矛盾日益突出,因此,加强相关教材建设已成为各相关院校的目标和要求,新一轮教材建设迫在眉睫。

为了更好地适应医学检验专业的教学发展和需求,体现最新的教学理念,突出医学检验的特色,在认真、广泛调研的基础上,在医学检验专业教学指导委员会相关领导和专家的指导和支持下,华中科技大学出版社组织了全国40所医药院校的近200位老师编写了这套全国高等医药院校医学检验专业“十二五”规划教材。本套教材由国家级重点学科的教学团队引领,副教授及以上职称的老师占85%,教龄在20年以上的老师占70%。教材编写过程中,全体参编人员进行了充分的研讨,各参编单位高度重视并大力支持教材的编写工作,各主编及参编人员付出了辛勤的劳动,这确保了本套教材的编写质量。

本套教材充分反映了各院校的教学改革成果和研究成果,教材编写体系和内容均有所创新,在编写过程中重点突出以下特点。

(1) 教材定位准确,体现最新教学理念,反映最新教学成果,紧密联系最新的教学大纲和临床实践,注重基础理论和临床实践相结合,体现高素质复合型人才培养的要求。

(2) 适应新世纪医学教育模式的要求,注重学生的临床实践技能、初步科研能力和创新能力的培养。突出实用性和针对性,以临床应用为导向,同时反映相关学科的前沿知识和发展趋势。

(3) 实验课程教材内容包括基础实验(基础知识、基本技能训练)、综合型实验、研究创新型实验(以问题为导向性的实验)等,所选实验项目内容新、代表性好、实用性强,反映新技术和新方法。

(4) 实现立体化建设,在推出传统纸质教材的同时,很多教程立体化开发各类配套电子出版物,打造为教学服务的共享资源包,为学校的课程建设服务。

本套教材得到了医学检验专业教学指导委员会相关领导专家和各院校的大力支持与高度关注,我们衷心希望这套教材能为高等医药院校医学检验教学及人才培养作出应有的贡献。我们也相信这套教材在使用过程中,通过教学实践的检验和实际问题的解决,能不断得到改进、完善和提高。

全国高等医药院校医学检验专业“十二五”规划教材

编写委员会

2013年6月

前言

QIANYAN

随着医学模式的转变和我国新一轮医学教育的不断推进、各种新的检验技术不断涌现,医学检验教育也得到了快速发展,其在临床疾病诊疗中的作用越来越重要。为了更好地适应医学检验教育发展,适应新形势下医学检验教学要求和临床实践需要,体现最新教学理念,突出医学检验特色,华中科技大学出版社在认真、广泛调研的基础上,组织编写了全国高等医药院校医学检验专业“十二五”规划教材。《临床血液学检验》是该系列教材之一。

“临床血液学检验”是医学检验专业的主干课程之一,经过几十年的实践和改革,初步形成了课程的特色和优势。作为特殊的知识载体和教学基本要素的教材,必须服务于课程的教学理念和教学需求,并不断适应课程建设和改革需要。本教材编写在坚持“三基五性”原则基础上,力求体现最新的教育教学理念和最新的教学思想,体现医学检验专业特点,反映近年来课程内容的进展和课程改革的成果,力争打造一本适应性广、实用性强,有特色、有创新、有超越的精品教材。

本教材共分五篇,分别为“第一篇 绪论”“第二篇 造血与造血检验”“第三篇 红细胞疾病与检验”“第四篇 白细胞疾病与检验”和“第五篇 血栓与止血检验”,下设二十一章。在教材内容的编写上,依据医学检验本科培养目标,坚持融传授知识、培养能力、提高素质为一体的原则,更新和补充了教材内容,注重体现新知识、新技术、新方法,反映学科的发展趋势,为可持续教育奠定基础。在第四篇“白细胞疾病与检验”中全面融入了 WHO 颁布的新的《造血与淋巴组织肿瘤 WHO 分类》内容并以此为主线进行编排,与国际标准全面接轨。在每章前都有对本章内容高度概括总结的“学习要点”,每章后都有“思考题”和(或)“病例分析”,便于学生掌握重点、理清思路以及进行课后复习和讨论。教材采用大量自制的模式图或表,以便更清晰、形象、生动地阐明有关概念、原理和机制等。针对“临床血液学检验”的课程特点,对典型病例提供了大量真实的形态学图片,有利于学生辨认和掌握有关特点,同时能更有效地激发学生学习的兴趣和热情。

本教材由国内部分从事教学和临床工作,有较高学术造诣和实践经验的专家、教授共同编写,经过精心策划、反复讨论修改和互相审阅、定稿,完成了本教材。虽经全体编委的共同努力,但教材的错误和不足在所难免,恳请各位专家和读者批评指正,以便不断修改完善。本教材编写过程中得到了许多临床血液学检验专家的指导和帮助,北华大学医学检验学院高爽、彭亮等老师在书稿后期整理过程中做了大量工作,在此一并致谢。

夏 薇 岳保红

目录

MULU

▶ 第一篇 绪论	/ 1
第一章 临床血液学检验概述和发展史	/ 3
第二章 血液学与临床	/ 9
▶ 第二篇 造血与造血检验	/ 15
第三章 造血与造血调控	/ 17
第一节 造血器官与造血微环境	/ 18
第二节 血细胞的生长发育	/ 23
第三节 造血调控	/ 28
第四节 血细胞凋亡与自噬	/ 32
第四章 造血检验的基本方法	/ 37
第一节 血细胞形态学及细胞表型分化	/ 37
第二节 细胞化学染色检验	/ 62
第三节 骨髓活体组织检验	/ 71
第四节 造血细胞培养	/ 73
第五节 血细胞染色体检验	/ 74
第六节 流式细胞术	/ 78
第七节 血液分子生物学检验	/ 82
▶ 第三篇 红细胞疾病与检验	/ 87
第五章 红细胞疾病概述	/ 89
第一节 贫血概述	/ 89
第二节 贫血的诊断	/ 91
第六章 铁代谢障碍性贫血	/ 95
第一节 红细胞铁代谢及检验	/ 96
第二节 缺铁性贫血	/ 99
第三节 铁粒幼细胞贫血	/ 101
第七章 巨幼细胞贫血	/ 104
第一节 红细胞叶酸和维生素 B ₁₂ 代谢及检验	/ 105
第二节 巨幼细胞贫血	/ 107
第八章 造血功能障碍性贫血	/ 112
第一节 再生障碍性贫血	/ 112
第二节 单纯红细胞再生障碍性贫血	/ 115
第三节 急性造血功能停滞	/ 116
第九章 溶血性贫血	/ 118
第一节 溶血性贫血概述	/ 119



第二节	红细胞膜缺陷性溶血性贫血	/ 131
第三节	红细胞酶缺陷性溶血性贫血	/ 134
第四节	血红蛋白病	/ 137
第五节	免疫性溶血性贫血	/ 141
第六节	其他原因所致溶血性贫血	/ 144
第十章	继发性贫血	/ 146
第一节	慢性系统性疾病贫血	/ 146
第二节	慢性病性贫血	/ 147
第三节	骨髓病性贫血	/ 147

▶ 第四篇 白细胞疾病与检验 / 149

第十一章	白细胞疾病	/ 151
第一节	白细胞疾病概述	/ 151
第二节	白细胞疾病分类	/ 152
第十二章	急性白血病检验	/ 159
第一节	急性白血病概述	/ 160
第二节	急性髓细胞白血病	/ 166
第三节	前驱型淋巴细胞肿瘤(淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤)	/ 176
第四节	中枢神经系统白血病	/ 180
第十三章	淋巴细胞系统恶性肿瘤	/ 181
第一节	淋巴瘤	/ 182
第二节	慢性淋巴细胞白血病/小细胞淋巴瘤	/ 187
第三节	幼淋巴细胞白血病	/ 190
第四节	毛细胞白血病	/ 192
第五节	成人T细胞白血病/淋巴瘤	/ 193
第十四章	骨髓增生异常综合征	/ 196
第十五章	浆细胞肿瘤	/ 203
第一节	多发性骨髓瘤	/ 204
第二节	浆细胞白血病	/ 207
第三节	淋巴浆细胞淋巴瘤	/ 208
第四节	意义未明的单克隆免疫球蛋白病	/ 209
第十六章	恶性组织细胞病	/ 211
第十七章	骨髓增殖性肿瘤	/ 214
第一节	慢性粒细胞白血病	/ 215
第二节	真性红细胞增多症	/ 218
第三节	原发性血小板增多症	/ 220
第四节	原发性骨髓纤维化	/ 222
第五节	慢性嗜酸性粒细胞白血病,非特殊类型	/ 223
第十八章	其他白细胞疾病	/ 226
第一节	中性粒细胞减少症和粒细胞缺乏症	/ 227
第二节	类白血病反应	/ 228
第三节	传染性单核细胞增多症	/ 229
第四节	脾功能亢进	/ 231
第五节	类脂质沉积病	/ 231
第六节	噬血细胞综合征	/ 234

第五篇 血栓与止血检验	/237
第十九章 血栓与止血检验的基础理论	/ 239
第一节 血管壁的止血作用	/ 240
第二节 血小板的止血作用	/ 242
第三节 血液凝固	/ 249
第四节 抗凝血系统	/ 254
第五节 纤维蛋白溶解系统	/ 257
第六节 血栓的形成	/ 261
第二十章 血栓与止血实验室检查	/ 264
第一节 血管壁和血管内皮细胞的检验	/ 265
第二节 血小板检验	/ 267
第三节 凝血因子的检验	/ 271
第四节 抗凝系统检验	/ 275
第五节 纤溶活性检验	/ 279
第六节 血液流变学及检验	/ 283
第二十一章 出血与血栓性疾病及检验	/ 287
第一节 出血性疾病及检验	/ 288
第二节 血栓性疾病及检验	/ 301
第三节 抗血栓和溶栓治疗监测	/ 307
中英文名词对照索引	/ 311
参考文献	/ 320

第一章 临床血液学检验概述和发展史

【学习要点】 血液学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。血液学根据研究内容和范围不同可分为许多分支学科,包括血细胞生理学、血细胞形态学、血液生化学、血液免疫学、血液流变学、血液遗传学、实验血液学、血液细胞生物学和血液分子生物学等。临床血液学检验是以血液学的理论为基础,以临床血液病为研究对象,以检验学的实验方法为手段的新的临床分支学科。

显微镜的发明、血细胞计数板的使用和血细胞染色方法的建立,使血液学的研究进入了形态血液学阶段。红细胞 ABO 血型系统的确立开创了血型和输血研究的新时代。镰状细胞贫血患者血红蛋白分子结构的异常,使血液病的诊断逐步进入分子水平。

对血细胞、血浆成分和功能的研究,进一步阐明了血液各组分的的作用及机制;通过对血栓与止血的研究,建立了一系列的检验方法用于诊断出血性疾病、抗凝及溶栓治疗的监测,使分子标志物检测成为研究和诊断出血及血栓性疾病的重要方法;对造血干细胞和造血调控的研究,为造血干细胞移植、各种组织工程技术、基因治疗和再生医学研究提供了广泛的应用前景。

近年来,临床和实验室对血液及血液病的研究已进入分子水平,分子标志物检测已成为研究和诊断血液病,特别是白血病、出血及血栓性疾病的重要方法和依据。WHO 的分类使造血与淋巴组织肿瘤诊断从细胞水平上升到亚细胞水平及分子水平,对进一步研究造血和淋巴组织肿瘤的本质、发病机制、诊断和治疗具有重要意义。白血病干细胞的研究进展将对造血及造血系统肿瘤的发病机制及诊断、治疗发挥重要作用。

一、血液学和临床血液学检验概述

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。根据研究内容和范围不同可分为许多分支学科,包括:研究血细胞来源、增殖、分化和功能的血细胞生理学;研究血液中有形成分形态的血细胞形态学;研究血细胞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;研究血液流动性和血细胞变形性的血液流变学;研究血液病遗传方式和信息传递的血液遗传学;研究血液实验技术和建立实验方法的实验血液学等。近年来,随着医学基础学科的迅猛发展和实验技术的日新月异,使血液学的研究内容和范畴不断地深入和延伸,开拓了血液学研究的新领域,如随着细胞生物学和分子生物学的发展,产生了血液细胞生物学和血液分子生物学等。

临床血液学(clinical hematology)是一门基础理论与临床实践紧密结合的综合性学科,它的主要研究对象是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各种血液系统疾病的病因、发病机制、临床表现、诊断、鉴别诊断和治疗等,如白血病、再生障碍性贫血、血友病、深静脉血栓形成等。此外也研究临床其他各科疾病所引起的血液学异常,包括肝脏疾病、冠心病、脑血管疾病、肾脏疾病、呼吸系统疾病、妇产科疾病、传染病、糖尿病、免疫系统疾病、恶性肿瘤、遗传病以及外科手术、严重创伤、药物治疗等。

临床血液学检验(clinical laboratory hematology)是以血液学的理论为基础,以临床血液病为研究对象,采用各种实验室检查方法和技术手段来分析和研究血液、造血器官的病理变化,从而阐明原发和继发性血液病的发病机制,协助诊断、治疗和预后判断的一门学科。近年来,随着分子生物学技术的迅速发展,核酸分子杂交、聚合酶链反应、基因芯片及蛋白质组学技术等分子生物学技术和手段在血液学检验中被广泛应用,使实验室预防、诊断和治疗疾病从原来的细胞水平上升到分子及分子组学水平。不断发现的新的分子标志物如血细胞 CD 分子、融合基因和小分子非编码 RNA 等也对白血病及淋巴瘤等恶性血液病的精确



诊断与分型提供了特异性更强、灵敏度更高的分子水平的实验室指标。由于血液肿瘤分子生物学的发展推动了血细胞染色体检验技术的发展,20世纪80年代发展起来的染色体荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)在白血病的细胞遗传学诊断和检测微量残留白血病中发挥了重要作用。

二、血液学和临床血液学检验的发展

早在公元前3—4世纪就提出了“血液”的概念,当时对于血液的组成和功能的认识是从点滴的现象和不完整的观察中推测出来的,是片面的,甚至是唯心的。祖国医学中最早有关于血液的记载是在《黄帝内经》中,书中明确记载了血液以循环往复的方式在血管中运动。观察手段、研究技术的发明和改进是血液学赖以发展的基础和条件。16世纪末至17世纪初显微镜的问世和改进,开启了血液学科学、系统的研究之门。用显微镜观察血液,1673年发现了红细胞、1749年发现了白细胞、1842年发现了血小板,为近代血液学的研究奠定了基础。1855年血细胞计数板的发明和改进、1868年研究证明红细胞来源于骨髓以及1880年血细胞染色方法的建立,这三大进展使血液学的研究进入了形态血液学阶段。1900年红细胞ABO血型系统的确立开创了血型 and 输血研究的新时代。1945年Coombs建立了抗球蛋白实验,对免疫血液学的建立和研究做出了重要贡献。1949年发现了镰状细胞贫血患者血红蛋白的分子结构异常,提出了“分子病”的概念,使人们对疾病的认识逐步进入分子水平。

(一) 血细胞的研究

1880年, Ehrlich发明了血细胞染色法,为血细胞形态学奠定了基础。1902年Wright、Giemsa等改良了染色液,使细胞形态更清晰、更易于鉴别。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,对各类血细胞的鉴别更加容易,对各种血细胞的异常形态观察得更加清晰。1929年发明了骨髓穿刺针,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。

1. 血细胞计数与分类技术 血细胞数量的检测依赖于血细胞吸管(1852—1867年)、血细胞计数板(1855年)、细胞分类技术(1877—1912年)和血红蛋白计(1878—1895年)的发明。1953年,美国Coulter发明世界上第一台血细胞自动计数仪,结束了血细胞检测手工操作的历史,并在临床上迅速得到广泛应用。随着电子学技术、计算机技术的迅速发展,血液分析仪的研制水平不断提高,血细胞分析技术从半自动到全自动,检测项目由单项检测到多参数分析(可获得十至二十几项参数),由单纯的细胞计数发展到白细胞分类和自动打印细胞分布直方图,甚至还可作网织红细胞计数及其成熟指数分析。检验精确度高、检测速度快、操作简便是血液分析仪的优势。目前,很多血液分析仪已经向体积分布宽度、异常血细胞形态分类等方面发展,甚至有的仪器可以提供40~50种测量或计算参数。这些仪器可以通过对血细胞提供更多的参数并进行联合测定和分析,为临床疾病的诊断与治疗提供更有价值的实验室依据。

2. 红细胞 在血细胞的功能方面,早在1871—1876年人们对红细胞功能就有了一定认识,即红细胞有携氧功能且能在组织中参与呼吸作用。20世纪30年代发现红细胞内有碳酸酐酶,能将大量 CO_2 转变成 HCO_3^- ,使之溶解于血液中;同时也能将 HCO_3^- 转化成 CO_2 ,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。近几十年来,红细胞结构与脂肪、蛋白质的关系已较明确,红细胞膜结构及分子标志物研究更加清晰。1901年发现红细胞ABO血型,使人体安全输血成为可能。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,应用体外保存的血液进行临床输血;20世纪40年代开始逐渐建立血库。近年来,实行了成分输血,各种红细胞血液制品在输血中占有重要地位。

3. 白细胞 1892—1930年已知中性粒细胞有趋化、吞噬和杀灭细菌的功能,到1986年后才知道细胞内存在过氧化氢酶催化自身体内的 H_2O_2 而起到氧化杀菌作用。早在1949年已发现嗜酸性颗粒会转变成夏科-莱登结晶(Charcot Leyden crystal)。近年来研究证明嗜酸性粒细胞内有阳离子蛋白,阳离子蛋白储存于类晶体颗粒基质中,是一种强碱性蛋白质,具有杀死微生物的作用,其在血浆中增高,可以作为嗜酸性粒细胞活化的一个标志。近年来对嗜碱性粒细胞功能也有一定了解,嗜碱性颗粒中有组胺、肝素、5-羟色胺等多种参与过敏反应的物质。对淋巴细胞功能的认识主要在近60年。以往认为淋巴细胞成熟后不再分化,是终末细胞,对其功能也不甚了解。1959年以来发现淋巴细胞受到抗原和丝裂原刺激后又可

转化为免疫母细胞,并能再进行有丝分裂和增殖。近年来的研究进一步明确,淋巴细胞分为 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞两大类,虽然形态都相似,但在功能上却显著不同。B 淋巴细胞的主要功能是产生抗体。T 淋巴细胞的功能有的是起杀伤作用,有的是起辅助作用,有的起抑制作用,有的起诱导作用等。T 淋巴细胞可分泌一些细胞因子,如白细胞介素-2、转移因子、干扰素等来调控免疫反应和直接杀伤有害的抗原性物质。随着基因重组技术和生物工程技术的不断发展,目前多种细胞因子已经应用于临床。各类淋巴细胞根据抗原不同,分工极细。一个淋巴细胞只对 1~2 种抗原起反应,但抗原的种类却千千万万,因此淋巴细胞有极其复杂的分工。20 世纪 60 年代发现了浆细胞,肯定了 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就是浆细胞。1910 年后发现了单核细胞的吞噬功能。单核细胞能吞噬细菌甚至是较难杀灭的特殊细菌(如结核杆菌、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”。1924 年 Aschoff 认为血窦、淋巴窦的内皮细胞,脾、淋巴结及骨髓内的网状细胞,结缔组织内的巨噬细胞等均有较强的吞噬能力,并认为它们均来源于网状细胞,因而将全身各处具有强吞噬能力的细胞命名为“网状内皮系统”。近年来实验结果表明人网状内皮系统的细胞,其形态、功能、发生、来源并不完全相同,内皮细胞、网状细胞并没有很强的吞噬能力,也不发育成吞噬细胞,而机体内所有的吞噬细胞,除粒细胞以外均来自血液中的单核细胞,因而提出了不包括网状细胞及内皮细胞的“单核吞噬细胞系统”的新概念。现已知单核细胞只是该系统中一个在血液内短暂停留(12~32 h)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,则称为吞噬细胞。在不同组织的吞噬细胞其名称也各不相同:如在肝中的吞噬细胞被称为 Kupffer 细胞、在神经系统中的吞噬细胞被称为小胶质细胞、在骨中的吞噬细胞被称为破骨细胞。20 世纪 60 年代后发现,单核细胞杀死和消化吞噬的物质,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系统也起了很大作用,能将外来物质消化后递呈抗原给淋巴细胞,同时又可分泌多种细胞因子调节淋巴细胞以及其他血细胞生长、增殖或受抑。

(二) 血栓与止血的研究

1. 血小板 1842 年 Gtilliver 首次在显微镜下发现了血小板,1882 年发现了它的止血功能和修补血管壁功能,1906 年确认血小板是从骨髓中巨核细胞脱落下的小块胞质,每个巨核细胞可产生 3000~4000 个血小板。1923 年发现了血小板有聚集和黏附功能,近 40 年来,逐步认识了血小板的结构、作用机制和功能。现已知血小板的聚集和黏附功能受到体内许多物质的影响,如凝血酶、肾上腺素、前列腺素、胶原等,其中有些物质能在血小板内生成并释放至血小板外,然后作用于血小板本身,形成正反馈作用。血小板超微结构的研究使人们对血小板内各种亚结构有了清晰的认识,并且明确了上述一些物质的产生和分泌与这些亚结构直接相关。使用激光共聚焦显微镜分析单个血小板激活过程中 Ca^{2+} 浓度,应用流式细胞仪观察群体血小板 Ca^{2+} 流变化,有力证实了血小板激活过程中血小板外钙内流起重要作用,为血栓性疾病的预防、诊断、治疗及抗血小板药物的研究奠定了基础。近年来还发现血小板被激活后,以伪足断裂方式形成血小板颗粒(platelet microparticle, PMP)或以出芽方式形成囊泡。检测血循环中的血小板颗粒的数目可较完整地反映血小板参与血液凝固的情况。血小板被激活后释放的 P-选择素是已知的反应血小板活化和释放反应最特异的指标,可通过流式细胞术结合单克隆抗体进行特异检测。P-选择素与白细胞和(或)单核细胞膜上受体结合形成血小板-白细胞聚集物和(或)血小板-单核细胞聚集物,可作为反映动脉血栓形成的特异性标志物之一。

2. 血栓与止血理论 对止血与血栓的认识开始于出血问题上。早在 2000 年以前犹太人法典中已有关于血友病的记载。20 世纪 50 年代以后人们对凝血机制有了深入的了解;20 世纪 60 年代“瀑布学说”已成为公认的凝血机制。随后各种先天性凝血因子缺乏症或功能异常症的发现,明确了参与止血反应的各种成分。进入 20 世纪 70 年代,随着生物化学等技术的进步,各种因子的结构与功能研究得更加具体,并发现了一些新的与凝血及纤溶相关的因子,如 α_2 -纤溶酶抑制物以及蛋白 C 系统等。20 世纪 80 年代,对止血与血栓的认识进入到了分子阶段,如对纤维连接蛋白等黏附分子的研究等。在分子水平对血管内皮细胞、血小板、血液凝固、抗凝系统、纤维蛋白溶解系统等进行研究,逐步阐明了止血与血栓的分子机制。近些年传统的瀑布学说也被不断完善和补充,如一些研究对内源性凝血途径的作用提出了质疑。内源性凝血途径曾被认为是生理性凝血过程的主导,Ⅺ因子、前激肽释放酶及高分子质量激肽原等参与的接触激



活是内源性凝血途径的起始步骤,如果上述因子缺乏临床上应该出现出血倾向,但临床病例观察研究表明,因子Ⅻ、前激肽释放酶及高分子质量激肽原先天性缺乏患者几乎无出血症状。相反,体内缺乏上述因子易导致血栓形成倾向。这些新的发现可以解释原瀑布学说无法解释的一些问题,也使得我们对经典凝血学说做出新的修正和补充。随着对各种止血与血栓分子标志物功能及作用机制研究的深入,对于凝血、纤溶、内皮细胞和血小板等在血栓形成中的作用也在分子水平上有了深入认识,进一步拓宽了止血与血栓的研究领域。随着分子生物学、分子免疫学等技术的发展,已发展和建立了一系列的检验方法用于诊断出血性疾病、血栓性疾病、抗凝及溶栓治疗的监测。分子标志物检测已成为研究和诊断出血及血栓性疾病的重要方法和理论依据。

(三) 造血干细胞及间质干细胞研究

1896年细胞生物学家 Wilson 在他的经典著作《The Cell in Development and Inheritance》中首次提出了干细胞的概念。但胚胎干细胞作为第一层次干细胞的假设一直到 1981 年才得到证实。Evans 和 Martin 分别用不同方法从小鼠囊胚和桑葚胚中的内细胞团中分离出胚胎干细胞(embryonic stem cell, ES),并成功地用于体外培养。由于胚胎干细胞在医学应用上存在着免疫排斥以及伦理窘境等壁垒,科学家正在研究用其他途径来源的细胞代替胚胎干细胞。近年来,科学家利用体细胞,如皮肤成纤维细胞通过基因转移技术成功地将细胞再编程而使其获得胚胎干细胞样的多向分化潜能,这种细胞称为诱导性多潜能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPS)。iPS 同 ES 一样都能在特定的条件下分化为一定的组织类型细胞,这两种多能干细胞成为临床许多疾病细胞治疗、基因治疗的载体,为器官组织移植和再生医学的研究提供了更广阔的空间。

1. 造血干细胞 造血干细胞是由胚胎干细胞发育而来,通过造血微环境及造血因子等的诱导分化为各系祖细胞,又进一步增殖、分化、发育、成熟为各系列血细胞。成熟的血细胞释放至外周血或其他组织执行其生物学功能。多年来,关于血细胞起源问题一直争论不休。20 世纪初,形态学家已经观察到产生血细胞的各种原始细胞,但还不清楚这些细胞是怎样产生出来的。20 世纪 20—30 年代出现了多元论和单元论等不同的造血理论,造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)的概念被提出。1961 年 Till 等用小鼠实验首次证明了造血干细胞的存在。进一步的研究证明,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的主要原因。正是由于 HSC 的高度自我更新和多向分化的能力,许多科学家开始研究如何将造血干细胞作为“种子细胞”进行移植以达到治疗疾病的目的。最初是对急性辐射损伤的研究,研究发现输注正常骨髓细胞可以修复重度以上急性放射病的造血损伤,但除孪生同胞供者外,异体骨髓移植均告失败。1958 年, Dausset 发现了人类白细胞抗原(HLA),从此开始用 HLA 相合的同胞供者的骨髓进行异基因移植治疗白血病。1969 年,美国科学家 Thomas 首次成功地在不同个体之间移植了骨髓,这项成功为一些严重的遗传性疾病,如地中海贫血、白血病、再生障碍性贫血和一些免疫性疾病的治疗找到了一种有效治疗方法,为骨髓移植治疗白血病和急性放射性损伤奠定了基础。Thomas 也因骨髓干细胞移植治疗恶性疾病的巨大贡献获得诺贝尔生理学医学奖,推动了干细胞的研究。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。分析鉴定造血干细胞的方法是美国科学家 Civin 1984 年首先发现的,他提出表达 CD34 抗原的细胞就是移植后重建造血功能的干细胞。随着多种 CD 单克隆抗体的获得,流式细胞技术的应运而生,以及 G-CSF 分子克隆获得成功等使造血干细胞的分离、鉴定、扩增、保存和移植等基础和临床应用研究得到了迅猛发展。

2. 间质干细胞 1966 年 Friedenstien 等首先提出间质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)的概念。MSC 来源于中胚层细胞,作为干细胞的一员,同样具有自我更新和多向分化潜能。MSC 主要存在于骨髓基质中,它们不同于骨髓造血干细胞,属于非造血组织的间质干细胞。研究证明,骨髓 MSC 具有多向分化的潜能,可分化成为多种组织和细胞,包括骨、软骨、脂肪、肌肉、神经细胞、胰岛细胞和心肌细胞等。骨髓 MSC 在骨髓造血中起着重要的支持作用,所以也有人称之为骨髓基质细胞(bone marrow stromal cell)。因为 MSC 在体外培养过程中比较容易贴壁并形成纤维样克隆,又称之为成纤维细胞集落形成单位(colony forming unit-fibroblast, CFU-F)。MSC 在骨髓中含量极少,仅占骨髓有核细胞的 0.001%~0.01%,但具有分离纯化容易、体外扩增迅速及可长期传代培养等特点,而且 MSC 在不同的诱导环境下能分化成多种组织细胞,加之 MSC 的独特的造血支持、免疫调控作用,使 MSC 在组织工程(tissue

engineering)、细胞治疗、基因治疗和再生医学(regeneration medicine)中有广泛的应用前景。MSC 和 HSC 一样都存在成体干细胞的可塑性,有研究证明它们都是诱导性多潜能干细胞的来源细胞,这些研究都将极大地推动 MSC 的基础和临床应用。

(四) 造血调控的研究

造血调控研究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。机体通过造血调控机制调控造血干细胞的增殖与分化,以维持体内各类细胞数量和比例的相对恒定,从而保证生命活动中机体对各类血细胞的需要。造血调控是一个复杂的过程,是造血细胞与造血微环境相互接触,通过与微环境中间质细胞、细胞因子相互作用,并通过不同的信号转导通路启动或关闭一系列的基因,实现对造血细胞增殖、分化与凋亡的调控。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 molecule, CAM)及各种正负调控因子等,它们与造血细胞之间的相互作用构成了造血调控的重要内容。20 世纪 60 年代,随着造血干细胞研究的不断深入,对造血微环境也有了进一步的认识。1971 年,Knospe 等对再生障碍性贫血的发病机制提出“种子”与“土壤”病变的学说。研究发现骨髓纤维化等一些血液系统疾病的发生和发展也与造血微环境的缺陷有关。近年来,各种整合素(integrin)、Ig 超家族分子、选择素(selectin)等细胞黏附分子间的互相识别,各种蛋白多糖如 SHPG、CS、HC 等对细胞因子的富集作用,各型胶原、糖蛋白(如 Fn、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,为体外模拟造血微环境支持造血迈出了一大步。20 世纪 50 年代,人们就已经发现了促进红细胞增殖的细胞因子——促红细胞生成素,并于 20 世纪 80 年代真正投入临床应用治疗一些贫血,为细胞因子的研究和应用首开先河。随后,各系血细胞的调节因子如 EPO、SCF、G-CSF、GM-CSF、TPO、IL 等的理化性质、氨基酸序列、作用特点被逐步了解,细胞因子与受体的纯化、克隆、功能研究等也不断地有了新的进展。目前,细胞因子及其受体的互相作用与信号转导是造血调控研究的一个热点领域。1966 年,骨髓间质干细胞被科学家所认识,发现其对造血的调控是通过旁分泌和直接作用实施的。随着分子生物学和细胞生物学的发展,从分子水平研究生理性及病理性造血调控取得了明显进展。近年来的研究发现一组非编码小 RNA(microRNA, miRNA),其结构为 19~24 个核苷酸,在转录后和翻译水平上调控 mRNA,在正常造血和病态造血中发挥了重要作用。在造血干、祖细胞分化为成熟血细胞的过程中都有相应的 miRNA 的参与,同时 miRNA 表达谱将为恶性血液病如白血病等的诊断及预后判断提供分子标志和治疗靶标。对造血调控的研究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,对血液系统疾病、恶性肿瘤、遗传性疾病等的发病机制、诊断、治疗和预后判断的研究也具有十分重要的意义。

(五) 造血与淋巴组织肿瘤的研究

1. 白血病干细胞 1994 年 Lapidot 等从人类急性髓系白血病(AML)中分离出 CD34⁺ CD38⁻ 表型细胞群体,发现将它们移植到 NOD/SCID 裸鼠能够导致白血病,而把这群细胞称为 SCID leukemia-initiating cell(SL-IC),即白血病干细胞(leukemia stem cells, LSCs)。LSC 是指白血病细胞中存在的一种数量较少且具有自我更新能力和分化潜能的细胞。人们对 LSCs 的研究不断深入,发现 LSCs 是白血病的发生、发展、耐药、复发及预后的影响因素之一。多数研究者认为 LSCs 的起源是正常造血干、祖细胞长期突变积累的结果。研究表明 LSCs 不仅能够表达正常造血干细胞表面标志,还表达 CD123, CD44, CD96, c-型凝集素分子-1(c-type lectin-like molecule-1, CLL-1)。LSCs 具有多向分化和自我增殖的能力,细胞增殖调控与 Notch、Shh 和 Wnt 等细胞信号传导通路有关。LSCs 有自我保护、化学药物和放射损伤的抵抗特性,对于常规的化疗药物不敏感,是白血病复发的根源。因此,如何靶向治疗 LSCs 成为血液恶性肿瘤治疗的关键,也成为血液学研究的一个热点。

2. 造血与淋巴组织肿瘤分类 1976 年, FAB(法/美/英)协作组制订了急性白血病和 MDS 的形态学分型方案,即 FAB 分型方案。FAB 分型方案主要依据细胞形态学特征将急性白血病分为急性淋巴细胞性白血病和急性非淋巴细胞性白血病两大类及其亚型,此分型法对急性白血病的诊断、治疗和预后判断等方面发挥了重要的作用,这种分型法已被世界各国广泛采用。FAB 分型简单、实用,但它也存在一定的主观性、局限性和不确定性,近几十年在此基础上进行了不断的修改和完善。基于细胞形态学



(morphology)、结合免疫学(immunology)、细胞遗传学(cytogenetics)的特点,提出了 MIC 分类方案。随后,很快在 MIC 分型的基础上结合分子生物学(molecular biology),提出了更为全面的 MICM 分型,为临床治疗和预后观察提供了更有利的实验数据。世界卫生组织 2001 年以全书的形式公布了造血系统肿瘤和淋巴组织肿瘤分类,被称为 WHO 造血系统肿瘤和淋巴组织肿瘤新分类。经过几年的实践和完善,在 2001 年分类基础上,2008 年 22 个国家多位专家重新制定了 WHO 新分类标准。2008 年新 WHO 分类与传统 FAB 分型的主要区别在于对急性白血病和淋巴组织肿瘤的分类是以生物学同源性与疾病发生本质特性进行界定的,如对淋巴细胞肿瘤的分类主要是根据细胞的来源(B 淋巴细胞或者 T 淋巴细胞)和细胞发育的阶段(前驱细胞或者成熟细胞)来进行分类,因此,将淋巴细胞白血病和淋巴瘤归在一起进行分类。WHO 的分类使造血与淋巴组织肿瘤诊断从细胞水平上升到亚细胞水平及分子水平,对进一步研究造血和淋巴组织肿瘤的本质、发病机制、诊断和治疗具有重要意义。

思考题

1. 临床血液学检验的基本概念是什么?
2. 简要叙述血液学及临床血液学检验新进展。

(夏 薇)

第二章 血液学与临床

【学习要点】 血液系统疾病是原发于造血系统的疾病或影响造血系统伴发血液异常改变,以贫血、出血、发热为特征的疾病。凡涉及造血系统病理、生理,并以其为主要表现的疾病,都属于血液系统疾病范畴。通常分为红细胞疾病、白细胞疾病和血栓与出血性疾病三大类。血液病种类繁多,对全身各组织、器官影响很大,同样全身疾病对血液系统亦有很大影响,同时,无论生理情况改变还是年龄、环境影响,都可以使同样的疾病表现出不同的特点。

血液系统的疾病往往更多借助于实验室检查,根据病史、体格检查的结果指向,选择适当的检查项目进行检测,结合患者病情进行综合分析,最终进行诊断。全身各系统的疾病可以反映在血液变化中,血液系统疾病也可影响其他器官和组织的功能。具体表现在血液病可合并非血液系统疾病、非血液系统疾病亦可合并血液病。

循证医学是寻求、应用证据的医学。循证血液检验医学是对血液学检验的循证,包括:如何从众多的信息中选出重要的且符合实际的科学证据?如何明确各实验项目对诊断的特异性和敏感性,以筛选有效而经济的检测指标,避免误用和滥用?如何选择高质量的诊断方法等。转化医学是将生物学基础研究最新成果转化为临床医学技术,把临床实践的实际情况反馈给实验室,为实验室进一步开发新的研究项目提供线索的一个双向过程。即从实验室到病房(bench to bedside),从病房到实验室(bedside to bench)。血液学检验就是血液学的实验医学。血液学检验工作的主要任务是要提供快速、准确、特异的分析技术、检测指标和数据,为临床诊断和治疗服务。学习并努力地实践循证血液检验医学和转化医学是检验工作者的重要任务。

一、血液系统疾病

血液系统疾病是原发于造血系统的疾病或影响造血系统伴发血液异常改变,以贫血、出血、发热为特征的疾病。凡涉及造血系统病理、生理,并以其为主要表现的疾病,都属于血液系统疾病范畴。引起血液系统疾病的因素很多,如化学因素、生物因素、物理因素、免疫因素、遗传因素、污染等,都可以成为血液系统疾病发病的诱因或直接原因。由于这些原因很多是近几十年现代工业的产物,从而使血液病的发病率有逐年增高的趋势。我国血液学工作者从20世纪50年代后期开始在全国各地进行了一定规模的正常血液学数据调查工作。目前,累计抽样调查总例数已超过2万。这一调查为确定我国人群正常血液数值提供了可靠的资料,为血液病的普查、预防、诊断、治疗奠定了基础。

(一) 血液病的分类

对原发于造血组织的血液病,按血液组成成分的病理改变分类,通常分为红细胞疾病、白细胞疾病和出血与血栓性疾病三大类。

1. 红细胞疾病 一般按外周血红细胞及血红蛋白数量的改变分为红细胞增多症和贫血,包括真性红细胞增多症、缺铁性贫血、铁粒幼细胞贫血、巨幼细胞贫血、溶血性贫血、失血性贫血、再生障碍性贫血等。

2. 白细胞疾病 白细胞疾病是血液系统疾病中种类最多的一组疾病。一般按疾病性质分为恶性白细胞疾病和反应性白细胞疾病。前者如白血病、恶性淋巴瘤;后者如传染性单核细胞增多症、脾功能亢进、类白血病反应等。按照细胞来源不同可分为髓系和淋巴系两大类。按照外周血白细胞数量和分类比例的改变分为中性粒细胞增多、中性粒细胞减少、中性粒细胞形态异常,嗜酸性粒细胞增多,淋巴细胞增多、淋巴细胞减少、异型淋巴细胞增多,单核细胞增多,浆细胞增多等。

3. 出血与血栓性疾病 按血浆蛋白改变分为凝血因子缺乏,如血友病;凝血和血液凝固调节的缺陷,