

血液科疾病临床治疗 与合理用药

吴 平等◎编著

血液科疾病临床治疗 与合理用药

吴 平等◎编著

图书在版编目 (C I P) 数据

血液科疾病临床治疗与合理用药 / 吴平等编著. --
长春 : 吉林科学技术出版社, 2017.9
ISBN 978-7-5578-3254-4

I. ①血… II. ①吴… III. ①血液病—诊疗②血液病
—用法 IV. ①R552②R973

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第234045号

血液科疾病临床治疗与合理用药

XUEYEKE JIBING LINCHUANG ZHILIAO YU HELI YONGYAO

编 著 吴 平等
出 版 人 李 梁
责任编辑 刘建民 韩志刚
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 889mm×1194mm 1/16
字 数 340千字
印 张 25
印 数 1—1000册
版 次 2017年9月第1版
印 次 2018年3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 永清县晔盛亚胶印有限公司

书 号 ISBN 978-7-5578-3254-4
定 价 78.00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: 0431-85677817

主 编

吴 平 孙思勤 梁春耕

王丽萍 冯 鑫

副主编 (按姓氏笔画排序)

许京淑 杜国明 张永田

胡媛媛 董沙沙 董莎莎

编 委 (按姓氏笔画排序)

王丽萍 (承德医学院附属医院)

冯 鑫 (潍坊滨海经济技术开发区人民医院)

冯桂芳 (山东省昌乐县人民医院)

许京淑 (恩施土家族苗族自治州中心医院)

孙思勤 (山东省邹城市人民医院)

杜国明 (山东省德州市庆云县东辛店南杜卫生室)

李 春 (山东省临沂市蒙阴县人民医院)

吴 平 (山东省肥城市中医医院)

张永田 (山东省济宁市第一人民医院)

胡媛媛 (湖北省枣阳市第一人民医院)

梁春耕 (石家庄平安医院)

董沙沙 (山东省济宁市第一人民医院)

董莎莎 (山东省济宁市第一人民医院)



吴平

主管药师，毕业于山东医科大学药学系，现工作于山东省肥城市中医医院药剂科。先后发表学术论文六篇，主编著作两部，获得国家发明专利两项。



孙思勤

男，中共党员，毕业于济宁医学院，邹城市人民医院血液科主治医师，济宁医学会血液专业委员会委员。2017年评为“邹城好医生”。在齐鲁医院血液科进修学习一年，发表论文三篇。在血液科工作十多年，擅长内科常见病、多发病的诊断与治疗，尤其是对再生障碍性贫血、ITP、骨髓增殖性疾病、淋巴瘤、白血病等血液相关性疾病的诊断与治疗积累了丰富的临床经验。



梁春耕

副主任医师，石家庄中医药学会血液学分会副主委，河北省中医院学会血液学分会常委秘书。2005年“二号再生胶囊治疗特发性血小板减少性紫癜临床与实验研究”获河北省中医药学会科学技术二等奖；2006年“中药治疗骨髓增生异常综合征”获河北省中医药学会科学技术奖一等奖；2007“年中药治疗骨髓增生异常综合征”获河北省中医药学会科学技术奖；2010年“再生方治疗骨髓增生异常综合征”获河北省科学技术成果奖。参与省市级科研课题五项，荣获省科技进步奖一项、省卫生厅科技进步奖两项、市科技进步奖两项。发表学术论文十余篇。从事中西医结合治疗血液病的诊治工作二十余年，先后到北京协和医院血液科、中国医科院天津血液病研究所、北京301医院、北京307医院、北京西苑医院进修学习。擅长中西医结合治疗再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、免疫性血小板减少症和各种急慢性白血病。



王丽萍

女，1984年5月出生，满族，河北承德人。2006年毕业于锦州医学院临床医学专业，医学学士学位，2010年毕业于辽宁医学院临床检验诊断专业，取得医学硕士学位，研究方向为基因的诊断与治疗。2010年至今就职于承德医学院附属医院，先后从事临床检验临床生化及微生物工作，2014年于北京协和医院进修微生物相关诊断技术，目前主要从事临床输血检验工作。主研课题已完成一项，在研课题一项，发表核心论文十余篇，参编著作六部。

P 前言

Preface

血液病的临床应用研究日新月异,血液内科作为临床医学领域十分重要的学科,近年来得到了快速的发展,尤其是随着检验技术的进一步完善,其检查与诊断水平都获得了较快的提高和发展。为了满足血液内科专业人员以及基层医务工作者的临床需要,我们在参阅国内外相关研究进展的基础上,结合临床经验编就了《血液科疾病临床治疗与合理用药》一书。

本书是一本血液内科的临床著作,主要介绍了血液内科疾病的基础知识、诊断、治疗与合理用药,包括血液病常见症状与体征、体格检查、临床血液检验、常见血液疾病的诊治等。本书还阐述了血液病的中医治疗和中西医结合治疗的研究进展。为从事血液疾病、肿瘤研究及治疗的临床工作者提供了重要的参考资料。本书可供从事血液疾病专业及其他相关专业的各级临床医师、相关研究人员和医学院师生参考阅读。

近年来,血液病领域研究发展迅速,我们所掌握的知识有限,本书的内容中一定会遗漏某些最新的研究成果,有的尚可能存在不足之处,希望广大读者和专家予以批评和指正,谢谢。

《血液科疾病临床治疗与合理用药》编委会

2017年8月

C 目录

Contents

第一章 血液病及造血器官概述	(1)
第二章 儿童血液病和老年血液病的特点	(6)
第三章 血液病常见症状与体征	(15)
第一节 发 热	(15)
第二节 黄 疸	(16)
第三节 淋巴结肿大	(17)
第四节 脾 大	(18)
第五节 贫 血	(20)
第六节 出血倾向	(23)
第四章 血液病的体格检查	(25)
第五章 临床血液检验	(28)
第一节 供血者血液标本检查	(28)
第二节 受血者血液标本检查	(29)
第三节 血样本的处置和记录	(30)
第四节 红细胞血型抗体筛检和鉴定	(31)
第五节 交叉配血试验	(32)
第六节 输血技术	(33)
第七节 输血相关免疫检查	(38)
第八节 输血反应与输血传播性疾病	(42)
第九节 血红蛋白测定	(44)
第十节 红细胞形态检查	(48)
第十一节 白细胞检验的基本方法	(55)
第六章 血液病诊断	(65)
第一节 血液病诊断特点	(65)
第二节 血液病诊断基本功	(66)
第三节 血液病诊断方法	(67)
第四节 血液病鉴别诊断	(68)

第七章 血液系统用药	(69)
第一节 药动学的相互作用	(69)
第二节 药效学的相互作用	(73)
第三节 液体制剂	(74)
第四节 止血药	(92)
第五节 促凝血药	(96)
第六节 促白细胞增生药	(100)
第七节 抗贫血药	(102)
第八节 血浆和血容量扩充药	(105)
第九节 药物的不良反应	(107)
第十节 药品和药品管理	(111)
第十一节 药品管理法律法规	(115)
第八章 红细胞异常疾病	(125)
第一节 缺铁性贫血	(125)
第二节 铁粒幼细胞性贫血	(127)
第三节 先天性转铁蛋白缺乏血症	(129)
第四节 血色病	(130)
第五节 原发性肺含铁血黄素沉着症	(132)
第六节 巨幼细胞性贫血	(134)
第七节 维生素 C 缺乏性贫血	(136)
第八节 再生障碍性贫血	(138)
第九节 红细胞酶缺乏所致红细胞疾病	(142)
第十节 地中海贫血	(145)
第十一节 阵发性睡眠性血红蛋白尿	(149)
第十二节 红细胞增多症	(153)
第九章 白细胞增多症	(154)
第一节 中性粒细胞增多症	(154)
第二节 嗜酸性粒细胞增多综合征	(156)
第三节 嗜碱性粒细胞增多症	(158)
第四节 传染性单核细胞增多症	(159)
第五节 传染性淋巴细胞增多症	(162)
第十章 出血性疾病	(164)
第一节 遗传性血小板功能异常	(164)
第二节 特发性血小板减少性紫癜	(167)
第三节 过敏性紫癜	(171)
第四节 非过敏性紫癜及其他紫癜	(174)

第五节	药物及其他血小板减少	(177)
第六节	血栓性血小板减少性紫癜	(181)
第七节	血友病	(182)
第八节	获得性凝血因子异常	(186)
第九节	遗传性毛细血管扩张症	(190)
第十节	遗传性凝血因子异常	(193)
第十一节	纤维蛋白原缺乏症	(195)
第十一章	骨髓增生异常性疾病	(198)
第一节	骨髓增生异常综合征	(198)
第二节	真性红细胞增多症	(200)
第三节	原发性血小板增多症	(204)
第四节	原发性骨髓纤维化	(206)
第十二章	浆细胞病	(210)
第一节	多发性骨髓瘤	(210)
第二节	重链病	(216)
第三节	原发性单克隆免疫球蛋白血症	(218)
第四节	浆细胞瘤	(220)
第五节	巨球蛋白血症	(221)
第十三章	血栓病	(226)
第一节	血栓病概述	(226)
第二节	药物与血栓形成	(229)
第三节	遗传性易栓症	(231)
第十四章	淋巴瘤	(236)
第一节	恶性淋巴瘤	(236)
第二节	假性淋巴瘤	(243)
第三节	淋巴瘤样肉芽肿病	(244)
第四节	窦性组织细胞增生伴巨大淋巴结病	(245)
第五节	坏死增生性淋巴结病	(246)
第六节	Castleman 病	(248)
第七节	药物诱发假性淋巴瘤反应	(250)
第十五章	血液系统急危重症	(252)
第一节	弥散性血管内凝血	(252)
第二节	急性溶血性贫血	(257)
第三节	急性粒细胞减少症	(260)
第四节	急性白血病	(262)
第五节	急性原发性血小板减少性紫癜	(267)

第六节 急性输血反应和输液反应·····	(269)
第十六章 小儿造血系统疾病·····	(273)
第一节 小儿造血和血象特点·····	(273)
第二节 小儿贫血概述·····	(274)
第三节 小儿营养性贫血·····	(278)
第四节 小儿溶血性贫血·····	(284)
第五节 小儿出血性疾病·····	(291)
第六节 小儿急性白血病·····	(300)
第七节 朗格汉斯细胞组织细胞增生症·····	(308)
第八节 噬血细胞淋巴组织细胞增生综合征·····	(311)
第九节 溶血危象·····	(313)
第十节 再生障碍危象·····	(314)
第十一节 凝血功能监测·····	(315)
第十二节 造血功能监测·····	(318)
第十三节 凝血功能维护·····	(319)
第十四节 造血功能维护·····	(321)
第十五节 凝血功能替代·····	(322)
第十六节 造血功能替代·····	(323)
第十七节 造血干细胞移植概论·····	(326)
第十八节 造血干细胞移植技术·····	(327)
第十九节 造血干细胞移植并发症·····	(329)
第二十节 小儿术中输血补液·····	(331)
第十七章 中医血液病·····	(337)
第一节 血 证·····	(337)
第二节 急性白血病的中医治疗·····	(348)
第十八章 血液病的中西医结合治疗·····	(353)
第一节 概 述·····	(353)
第二节 血液病眼底改变·····	(356)
第三节 血液病并发急性感染·····	(357)
第四节 中西医结合治疗白血病·····	(362)
第五节 中西医结合治疗特发性血小板减少性紫癜·····	(371)
第六节 中西医结合治疗再生障碍性贫血·····	(377)
第七节 中西医结合治疗贫血·····	(384)
参考文献·····	(391)

第一章

血液病及造血器官概述

血液病是指血液系统的疾病,发病率高,疾病种类多样性,是一大类威胁人类健康的复杂性疾病。其复杂性表现在一是致病因素复杂,涉及生物遗传学、环境生物学、环境物理学、环境化学、饮食健康等很多因素;二是疾病的表现形式多种多样,甚至十分凶险,如各种白血病死亡率高等特征。因此,对血液病学的研究、诊断和治疗是医学领域一项十分艰巨的任务。

血液病主要包括血液细胞生成障碍性疾病如再生障碍性贫血;造血因子营养缺乏性疾病如叶酸、维生素 B_{12} 、铁缺乏等引起的营养缺乏性贫血;血液细胞恶性增生引起的血液恶性肿瘤如各种类型的白血病;骨髓造血细胞异常导致的骨髓异常增生综合征;组织细胞异常增生如恶性组织细胞增生病;恶性肿瘤细胞骨髓内转移;由遗传因素引起的血液系统性疾病如髓系白血病、淋巴系恶性肿瘤、特发性血小板减少性紫癜、地中海贫血、遗传性球形红细胞增多症、遗传性镰刀状红细胞增多症、遗传性口形红细胞增多症、阵发性睡眠性血红蛋白尿、葡萄糖-6-磷酸酶缺乏症、丙酮酸酶缺乏症;自身免疫性因素引起的血液性疾病如温抗体自身免疫性贫血、阵发性冷性血红蛋白尿、新生儿同种免疫溶血性贫血以及某些寄生虫如黑热病原虫感染、疟原虫感染、血丝虫感染、弓形虫感染等疾病。

大多数血液病常表现为血液细胞质量和数量的改变,目前血液细胞增生的异常仍然是血液系统疾病的最主要内容。

要研究血液病,首先要了解机体内血液细胞的发生、发展及生理病理特征。血液细胞是维持机体正常生理功能的重要组成部分,血液细胞数量或质量的变化都能直接影响到机体等正常生理功能甚至生命安全。所以,血液细胞质和量的变化是临床血液病发生、发展以及转归好坏的根本所在。在临床血液病的研究中,血液细胞学也始终是本学科研究的重点和核心部分。

血液细胞是由造血干细胞在不同造血器官中的特定造血微环境影响下,经多次分化而成的多种具有不同形态和不同功能的细胞。但其基本结构是相同的,都具有细胞膜、细胞质、细胞核三大部分。血液细胞包括红细胞、白细胞、血小板,每一种血液细胞都具有自身的成熟演变规律。

人类的造血器官随机体的生长发育而发生演变,总之具有造血功能的器官或组织均属于造血器官。出生前造血器官以骨髓外造血为主,胎儿后期逐渐转为骨髓造血。出生后则主要造血部位为骨髓。出生后初期,全部骨髓均为造血部位,随年龄增长而逐渐减少,儿童及成人期红髓为造血活跃组织,黄髓为有潜在造血能力的场所。肝、脾称为髓外造血器官,由胚胎时造血活跃部位转为潜在造血部位。出生后淋巴细胞、单核细胞、浆细胞可继续在肝、脾内形成,而其余血液细胞的形成于出生后数日即停止,但一旦因严重溶血、失血或骨髓受其他细胞浸润而致造血功能不足时,则可恢复造血功能,称之为髓外造血。髓外造血部位常将所形成的血细胞在形成后随即送至周围血液,故髓外造血之特点为周围血有幼稚粒细胞和幼稚红细胞。根据胚胎发育过程中造血中心的转移,可把出生前造血器官分为中胚叶造血胚胎期造血器官、肝脏造血期造血器官和骨髓造血期造血器官。

一、胚胎期造血器官

(一)中胚叶造血期

于胚胎第3~9周,先于胚胎卵黄囊上形成很多血岛,血岛早期是实心的细胞团,以后逐渐形成中空腔壁,血岛外缘细胞衍变为内皮细胞,连接形成血管壁,血岛内细胞变为原血细胞,也可认为是可产生各种细胞的造血干细胞。腔内液体则为原始血浆,与原血细胞构成原始血液。

(二)肝脏造血期

胚胎第6周起,卵黄囊造血开始消退,而以肝造血所代替。肝内造血细胞成为胎儿的有核红细胞,以后发育为成熟红细胞、粒细胞、巨核细胞。

在肝脏造血期,胎儿脾脏于肝造血后1~2个月也开始参与,主要造血红细胞,至出生后则停止,但造血淋巴细胞、单核细胞的功能一直维持到出生后。

胸腺和淋巴结在胚胎后期参与淋巴细胞的形成,胸腺在胚胎后半期迅速增长,至出生后的最初两年内改变最为迅速,以后相对缓慢至青春期后逐渐退化,胸腺内淋巴细胞离开胸腺后分布于淋巴结及其他淋巴组织和脾脏。

(三)骨髓造血期

于胚胎第3个月骨髓开始造血,初期骨髓中以造血细胞为主,长骨骨髓造血后即可见红系细胞,之后逐渐产生粒细胞系统、巨核细胞系统,同时骨髓也可产生单核细胞和淋巴细胞,而肝脏造血则逐渐消退。出生后骨髓成为造血红细胞、粒细胞、巨核细胞的重要器官,而淋巴细胞的生成主要在脾和淋巴结。胎儿出生前各造血器官造血功能演变规律见图1-1。

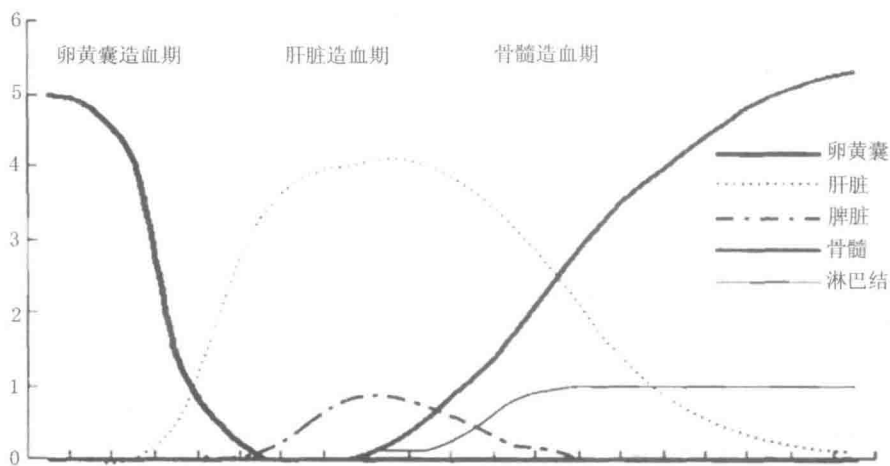


图1-1 出生前各造血器官造血功能演变规律图

二、出生后造血器官

正常情况下,出生后骨髓为主要造血部位,同时还有淋巴器官造血,如淋巴结、胸腺、脾脏、扁桃体等。

(一)骨髓

骨髓是一种海绵样胶状脂肪组织,封闭于全身坚硬的骨髓腔内,它是由血管、神经、网状纤维和基质组成。成人全身骨髓腔中骨髓总量为1600~3700g,平均2600g,相当于体重的4.6%,其中有红髓和黄髓。红髓具有强大的造血功能,富含血细胞、血管,呈红色而得名。随年龄增长,骨髓中脂肪细胞逐渐增多,最终使部分骨髓变为黄色,叫黄髓。

新生儿至5岁以下的儿童,全身骨髓几乎均为红髓,造血功能最为旺盛;5~6岁以后,骨髓内脂肪细胞首先在长管状骨腔内增长,因此骨髓组织逐渐变为黄髓;至18~20岁时,红骨髓仅分布于扁

平骨如颅骨、胸骨、肋骨、肱骨和股骨的近端,再有腰椎、突骨和髌骨等。四肢骨的脂肪化发生迅速,股骨在出生后一年半左右几乎被红髓占据,以后黄髓逐渐由下端增加,至成年期则上1/3为红髓,下2/3为黄髓,此种状态持续到60岁左右。骨髓脂肪化是以躯干为中心呈向心性发展,此种现象已成为公认的规律。

骨髓中脂肪组织极不稳定,必要时可被红髓所代替,使黄髓转变为红髓,恢复造血功能,因此婴幼儿代偿能力较差,在造血增加时,需髓外造血方可代偿,髓外造血主要为肝、脾、淋巴结,因此常伴有肝脾肿大。而成人造血代偿时,首先使黄髓转变为红髓,然而才有肝脾增大且程度较轻。

1. 骨髓组织结构

骨髓组织由海绵状的支架组织、骨髓实质和血窦组成。

(1) 支架组织:由网状结缔组织构成,内含网状细胞、网状纤维、胶原纤维。网状细胞的细胞突起彼此连接成网,网状纤维沿网状细胞体和突起分支交织成网,形成支架组织,基质填充于网眼内,支架组织在骨髓与骨交界处移行于胶原纤维层。

(2) 骨髓实质:由骨髓基质和各发育阶段的血细胞组成。目前认为骨髓基质主要是多能造血干细胞,有人认为可能还有巨核细胞、单核细胞、淋巴细胞的胞质脱落的碎片分解而成的胶原基质。基质黏稠度较高,富含蛋白质、脂类、糖原、黏多糖和碱性磷酸酶。这些组成了造血微环境。研究证明骨髓基质与血细胞的生成、发育和释放有密切关系。如中性黏多糖增多,有利于红细胞的生成与成熟、酸性黏多糖浓度增高并能持续,有利于粒细胞的生成;在骨髓内发育成熟的血细胞需要释放到血循环中时,基质黏稠度降低,有利于成熟细胞移动,部分基质和血细胞一起进入血液,成为血浆成分来源之一。骨髓中还有少量的由网状细胞分化形成的脂肪组织和散在的淋巴小结。

(3) 血窦:骨髓中有巨大的毛细血管,称血窦。进入骨髓中的滋养动脉进入髓腔后,经3~4次分支形成动脉性毛细血管与骨髓窦状隙相连,然后汇成静脉离开骨髓。

2. 骨髓实质细胞的成熟与释放

(1) 红细胞:Bessis发现在骨髓中各阶段幼稚红细胞成群存在,其中心为1~2个巨噬细胞,两者共称为红细胞造血岛或“红细胞护卫现象”,其位于血窦附近,是红细胞生成的功能单位和解剖单位,实质上也是一个细胞克隆。相差显微镜下可见中心的巨噬细胞胞质围绕幼稚红细胞快速运动,密切地与幼稚红细胞接触。而幼稚红细胞也随其成熟进程,逐渐离开巨噬细胞的主体,贴近血窦壁,准备脱核,成为网织红细胞。体外观察红细胞脱核约需10分钟,在脱核之前,晚幼红细胞先增加其波状运动,经过几次收缩把核挤到胞质的一极,而后脱出。电镜下脱出的细胞核仍围以薄层胞质,而后被吞噬细胞吞噬。脱去核的红细胞可以运动,通过内皮细胞的菲薄胞质进入血窦。

(2) 粒细胞:在骨髓中各阶段幼稚粒细胞也形成一个造血岛,其中心也有一个巨噬细胞,形状不如红细胞造血岛规则。粒细胞造血岛位于造血索的中央,远离血窦,当细胞成熟后,由于粒细胞有活跃的运动功能,能移向血窦,伸出伪足,冲破内皮细胞的胞质,进入血窦。

(3) 巨核细胞:是骨髓中最大的细胞,紧贴在血窦壁上。此处窦壁常只有一层很薄的内皮细胞的胞质,巨核细胞胞质的周边部分可冲破此处的窦壁伸入窦内。当血小板自巨核细胞的胞质分离后直接进入血流,血小板的脱落可按机体的需要而调整。

(4) 淋巴小结:骨髓中有少数散在的淋巴小结,它是由成熟的淋巴细胞、网状细胞、浆细胞和组织巨细胞组成。淋巴细胞可自血窦壁进入血流。

(5) 单核细胞:单核细胞不像其他细胞集聚成造血岛,而是散在于造血细胞之间,并在造血组织中游走。

3. 血细胞进入血窦的调节机制

正常情况下血窦内皮细胞完整,血液严格的在血管系统内循环。红细胞、粒细胞及血小板进入血窦是通过内皮细胞联合处的胞质,而淋巴细胞是通过内皮细胞的联合处。当细胞进入血窦时形成的孔道仅为3~4 μm ,而细胞的直径都在4 μm 以上,故当通过窦壁时,细胞必须变形。由于有核红细胞的核十分坚

硬,不能变形,因此不能进入血窦。粒细胞、淋巴细胞核较软,可以变形,能随细胞质进入血窦。当机体需要红细胞增加时,由于大量红细胞反复穿越窦壁孔进入血窦,使窦孔扩大,此时有核红细胞可进入血流。此外,在溶血时,血窦外皮细胞对血窦壁的覆盖有所减少,这也增加了红细胞进入血窦的机会。血细胞进入血窦后内皮细胞即收缩,使窦孔闭合,窦孔较大时由血小板形成血栓堵塞血窦孔。

(二)淋巴结

淋巴结与淋巴管相通,沿淋巴管分布于机体防御的重要部位,如颈、腋窝、肘、股等部位。它是淋巴回流中的重要滤器,可以防止细菌、异物等的扩散。

1. 淋巴结结构

淋巴结表面有致密的结缔组织形成的被膜,被膜伸入淋巴结内形成许多小梁,成为淋巴结的支架。被膜中有许多淋巴管,数量少,一般1~2条。淋巴结实质主要由淋巴组织和淋巴窦构成,周围部分较致密,染色深称皮质。中央部分较疏松,染色浅称髓质。皮质由淋巴小结、弥散淋巴组织和淋巴窦构成。淋巴小结又称淋巴滤泡,是淋巴组织密集构成的球形结构。小结中央染色较浅,常见细胞分裂现象,故称生发中心。髓质由淋巴索和淋巴窦构成,淋巴索是淋巴组织密集构成的条索,条索彼此相连成网,在条索和小梁之间是髓窦。

2. 淋巴结的功能

在病菌和异物抗原刺激下,生发中心和淋巴索的B淋巴细胞在巨噬细胞的协助下被激活,导致浆细胞生成,产生抗体,发生体液免疫;而皮质中的散在淋巴组织则主要含来自胸腺的T淋巴细胞,其被激活发育成细胞毒性淋巴细胞,分布到周身发生细胞免疫。这些免疫信息储存到记忆淋巴细胞中,有利于第二次免疫应答。

(三)脾脏

脾脏既是单核吞噬细胞系统中最重要的一部分,又是血循环通路上最大的淋巴器官,它具有储血、造血、滤血、调节血流、破坏血细胞及排除异物等重要功能。

脾的重量为90~120 g,长约10 cm,厚3 cm。外面被膜是较厚的致密结缔组织。被膜中含有弹力纤维和少量平滑肌纤维。结缔组织伸入脾实质形成小梁。并与脾门处伸入的小梁连接成网,从而构成脾的支架。脾实质可分白髓和红髓两部分。

1. 白髓

主要由密集的淋巴组织构成,它有两种形态,一为周围淋巴鞘,二为脾小结。

淋巴鞘呈长筒状,包绕中央动脉周围,鞘内网状组织中有大量小淋巴细胞、巨噬细胞和一些浆细胞。紧靠中央动脉周围的主要是T淋巴细胞,是脾脏的胸腺依赖区。

脾小结位于淋巴鞘内一侧。脾小结常有生发中心,其中主要是B淋巴细胞。白髓周边向红髓移行的区域称边缘区。这里有较多的巨噬细胞、血管及淋巴细胞,有很强的吞噬滤过作用。

2. 红髓

充满白髓之间,由脾窦和脾索构成,因含有许多红细胞呈红色而得名。脾窦即脾血窦,窦壁内皮细胞之间有裂隙,连接不牢固,其膜不完整,这些都有利于血细胞从脾索进入脾窦。脾索主要由网状结缔组织构成,网眼中含有各种血细胞、巨噬细胞和浆细胞,这些游离细胞可穿过内皮进入脾窦。

3. 脾脏的功能

(1)造血:胚胎期一段时间内,可产生各种血细胞和血小板,出生后便停止,只产生淋巴细胞和单核细胞。在某些情况下,脾仍能发挥其造血潜能,称为髓外造血。

(2)储血:脾储血量相当丰富,一般可储200 mL左右,在机体急需时,脾被膜收缩,将储血送到血循环以补充血量。

(3)滤血:脾因系网状内皮组织,故能吞噬清除血中异物颗粒等。衰老的红细胞几乎都在脾脏破坏,故有称脾脏是埋藏红细胞的坟墓。并且其还有除去红细胞内的有形粒子,如铁颗粒、豪一焦小体、海氏小体及原虫等作用。

(4)参与免疫反应:脾脏有丰富的淋巴细胞和巨噬细胞,这些细胞都参与免疫。T、B淋巴细胞各自所占比例为:B淋巴细胞占0.50~0.65,T淋巴细胞占0.35~0.50。有报道脾的巨噬细胞可以合成Ⅷ因子,因此可以想象它和血友病有一定关系。

(四)胸腺

胸腺是一个很重要的淋巴器官,其重量有明显的年龄变化。初生时为10~15 g,青春期时为30~40 g,其后逐渐退化,淋巴细胞减少,脂肪组织增多,至老年仅有15 g左右。胸腺表面有结缔组织被膜,结缔组织伸入胸腺实质成为胸腺隔,把胸腺分成许多不完全分隔的小叶。小叶周边为皮质,小叶深部为髓质。并以桥粒相连接,形成细胞网。网状细胞之间充满密集的淋巴细胞。

1. 皮质

主要由淋巴细胞和上皮性网状细胞构成,网状细胞呈星状多突,相邻细胞的胞突彼此接触,并以桥粒相连接,形成细胞网。网状细胞之间充满密集的淋巴细胞。

2. 髓质

淋巴细胞较少,属小淋巴细胞。上皮性网状细胞较多而显著,形态多种多样。细胞之间由桥粒连接,胞质中有颗粒和泡状结构。有人认为可能是其分泌物。髓质内有散在的胸腺小体,又叫 Hassall 小体。它是由数层乃至十几层扁平状上皮性网状细胞同心环抱形成。

3. 功能

胸腺产生并向周围淋巴器官输送 T 淋巴细胞。造血干细胞经血流迁入胸腺后,先在皮质增殖分化成淋巴细胞。增殖后的淋巴细胞大部分在皮质内死亡,小部分细胞继续发育,进入髓质,成为近于成熟的 T 淋巴细胞。这些细胞穿过毛细血管后微静脉的管壁,经血流迁移到周围淋巴器官的特定区。由于全身淋巴器官的发育和机体的免疫力不能缺少 T 淋巴细胞,所以胸腺就成了周围淋巴器官正常发育和机体免疫功能所必需的器官。不过当 T 淋巴细胞充分增殖发育,并已迁到周围淋巴器官之后,胸腺的重要性就逐渐降低了。

(五)扁桃体

扁桃体外面是黏膜上皮,深面底部有结缔组织被膜包裹,内面凹陷,形成10~20个隐窝,隐窝周围有密集淋巴小结及弥散淋巴组织。生发中心有暗区、明区及小结冠。小结冠朝向复层鳞状上皮,淋巴细胞常侵入上皮,淋巴小结的细胞主要是B淋巴细胞。

扁桃体的功能主要是产生淋巴细胞和抗体,从而防御病菌及其他异物。

(胡媛媛)

第二章 儿童血液病和老年血液病的特点

一、儿童血液病的特点

世界卫生组织第 153 号公告证实:甲醛致癌,诱发儿童白血病。相比成年人,儿童身体免疫力差但呼吸量却是成人的两倍,持续高温使新居内的家具、墙壁涂料、地板漆等释放出更多的甲醛等有害气体,对比成人,同样环境中儿童吸入的有害气体更多,可见环境致癌因素对儿童的危害更大。

小儿癌症发病率不高,15 岁以下小儿 10 万人中平均每年约 10 人发病,白血病占 4 人。小儿白血病与成人不同,几乎都是急性白血病,慢性白血病不到 5%。急性白血病约 80% 为急性淋巴细胞白血病(ALL),急性髓性白血病(AML)只占 20%。小儿没有慢性淋巴细胞白血病,全是慢性髓性白血病。小儿期白血病细胞具有特殊的生物学特征。

(一)小儿 ALL 的特征与治疗

1. ALL 细胞根据 FAB 形态学分类

L1 占 80%~85%,L2 占 15%,L3 占 1%~3%。L1 预后好。L3 细胞具有成熟的 B 细胞表面抗原,与伯基特淋巴瘤相同。

2. 免疫学与分子生物学方面的特征

B 前驱细胞系有 CD₁₉、HLA-DR、CD₁₀(cAIIa),其他 B 细胞相关抗原阳性,小儿 ALL 中 80%~85% 属于此种改变。已确认有三个亚型,即早期前 BALL(细胞表面及细胞浆内均看不到 Ig)、前 BALL(细胞浆内可见 Ig)、成熟 B 细胞 ALL(细胞表面有 Ig)。早期前 B 型约三分之二对化疗药敏感。前 B 型中有 t(1;19)(q23;p13)染色体异位者,预后差。成熟 B 细胞 ALL 只占 1%,取 FAB L3 的形态。1 岁以内婴儿白血病免疫学及分子生物学方面的特征不够明显。T-ALL 在细胞表面表达 CD₂、CD₇、CD₅ 和 CD 抗原。在约 15% 小儿 ALL 可以见到。临床主要特征为男性小儿、年长儿、白细胞增加、纵隔肿瘤。

3. 很多病例表达了 B 或 T 前驱细胞系特异性标志

淋巴系和髓系标志可同时在一种白血病细胞内出现,将此现象称为混合型白血病。

4. 染色体异常

最近由于检测技术的提高,发现很多 ALL 病例出现染色体异常,其中超二倍体(染色体数>50,或者 DNA 指数 1.16 以上)的病例预后良好。二倍体染色体数虽无异常,但形态有异常时,预后差。最近,分子生物学解析发现,约 20% ALL 表达 t(12;21)的病例预后好。用 FISH 和 PCR 法寻找染色体异位,发现 t(4;11)和 t(9;22)同属预后不良组,其中 t(4;11)(q21;q23)在婴儿白血病的 70% 中可见到,并有 MLL 基因参与,危险率高达 5 倍。

5. 病期与预后因素

ALL 不像恶性淋巴瘤和其他实体肿瘤那样具有标准的病期分类。但根据目前疗效、远期随访、临床症状、实验室检查等可以判定预后状态,以便选择合适的治疗措施。小儿 ALL 预后,与诊断时年龄、末梢血白细胞数密切相关。另外,与有否中枢神经系统白血病与肿瘤形成、血小板改变、血红蛋白值、FAB 分类、细胞表面标志、DNA 量、染色体异常、初期治疗反应等亦有关。总之,年龄与白细胞计数是两个重要的独立因素。

很多研究小组的资料证实:小儿发病最多的是 B 前驱细胞系 ALL,年龄 1~9 岁,白细胞每微升 5 万个以下的病例是标准危险组,并区别于其他高危险组。标准危险组又可分低、中危险组。标准危险组 4 年无症状生存率超过 80%,也有 10 年以上者,至少有 60%~70% 的治愈率。

6. 化学疗法

近年急性白血病的疗效不断提高,利用多种设施检查并进行比较对照。方法是将初次发病的治疗与以往发病者对比,判定两者的疗效。靠严密的对照试验,除外各种误差,数年后将两种疗法的生存率做单纯比较,能客观、迅速地开发出新的有效治疗方案。各地要设有不同区域的协作组。在日本不仅审查研究方案,而且建立了监督体系。治疗分诱导缓解、中枢神经系统白血病(CNSL)预防疗法、巩固强化及维持疗法。治疗强度取决于预后因素与危险度。ALL 维持治疗期 2~3 年。

(1)诱导缓解疗法:长春新碱(VCR)和泼尼松龙(PSL)诱导缓解成功率 80%~90%,加上天冬酰胺酶和正定霉素(DOX)共四种药,缓解率可达 95%。上述治疗可减少复发率,但多种药联合应用毒性强。VCR、PSL、天冬酰胺酶是标危组诱导疗法的常规。通常诱导治疗 4 周。开始治疗 1~2 周骨髓象仍有 25%以上的原始细胞,末梢血中也有残存,预后不良。关于 B-ALL,近年有人采用短期杀灭疗法,大量使用环磷酰胺、氨甲蝶呤和阿糖胞苷(Ara-C)。杀灭疗法对标危组有效,无症状生存率达 60%~80%。

(2)中枢神经系统白血病的预防:诱导缓解成功后要早期防治 CNSL。常规方法为头部放疗、氨甲蝶呤(MTX)鞘内注射。标危组只用 MTX、PDN 或者 Ara-C 三种鞘内注射,不做头部放疗。发现可导致晚期智力低下、身材矮小等内分泌紊乱。年长儿 T 细胞型是高危组,白细胞增高,肿瘤形成,必须进行头部放疗及鞘内注射。

(3)巩固强化疗法:CNSL 预防与强化同时进行,不用交叉耐药性药物,标危组用 DOX 治疗时要防止产生心脏毒性。

(4)维持疗法:连续强化疗法后继续维持治疗 2~3 年。常规治疗为 6-巯基嘌呤(6-MP)连用数日,MTX 每周口服 1 次。作者小组采用两者大量间歇疗法,疗效尚可。该方法能预防睾丸等髓外白血病,每月也进行 VCR 和 PDN 冲击治疗。维持治疗时要注意药物的不良反应,同时必须监测服药情况。

(5)复发病例的治疗:复发病例的预后受复发时期左右。化疗中及治疗终止 1 年以内复发,对后来的化疗等反应差,预后不良。治疗终止 1 年以后再复发预后较好。不少病例于第二次强化后能维持较长缓解期。根据复发的不同部位、程度,选择不同的药物。早期骨髓复发者,其后长期生存率约 20%,晚期复发长期生存率为 40%~65%。因此,早期复发者劝其进行骨髓移植。再诱导缓解后最好选 HLA 一致的同胞的同种骨髓移植。另外,也可以选择与骨髓库 HLA 一致的同种骨髓移植和自家骨髓移植、末梢血干细胞移植。

最近因加大了化疗力度,已很少发生髓外复发。单独中枢神经复发约 10%,预后不良。单独睾丸复发在 1%以下。强烈的全身化疗、鞘内注射、头部放疗能提高生存率。有人认为治疗中睾丸单独复发病例 3 年无症状生存率为 39%,晚期复发率为 85%。完成 3 年化疗后行睾丸活检证实睾丸复发,预后同样良好。

(二)小儿 AML 的特征与治疗

小儿 AML 约占小儿急性白血病的 20%,75%~80%能诱导缓解。5 年无症状生存率约 40%,有关预后因素不如 ALL 明确,判断有否染色体异常极为重要。虽 7 单体性诱导缓解不成功,而 t(15;17)、t(8;21)、inv(16)预后较好。inv(16)和 11q23 异常多见于 CNSL 浸润。依托泊苷(鬼臼乙叉苷)治疗复发 AML 常有 11q23 异常。t(9;11)以外的预后差。末梢白细胞>2 万/微升者疗效更差。

单核细胞白血病、红白血病、巨核细胞白血病等或奥尔体阳性病例的预后,尚需探讨。先天愚型易合并巨核细胞白血病。其他 AML 合并先天愚型预后较好。

1. AML 分类

按 FAB 分类: $M_0 \sim M_7$ 。 $M_0 \sim M_7$ 为 CD_{13} 或 CD_{33} 阳性,髓过氧化物酶(MPO)阳性细胞 3%以下,ALL、AML 都缺乏特异性。 M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_6 、 M_7 占 50%~60%,单核细胞白血病 M_4 和 M_5 占 40%。AML 各型治疗相似,与 ALL 用药量及治疗方法完全不同。MPO、PAS、苏丹黑、酯酶染色等能鉴别判定白血病细胞。

CD_{33} 、 CD_{13} 、 CD_{14} 、 CD_{41} (血小板 A)、 CD_{15} 、 CD_{11b} 、 CD_{36} 、glycophorin A 等单克隆抗体为 BAML 所