

国家“十一五”重点图书

现代 血液病 诊断治疗学

XIANDAI
XUEYEBING
ZHENDUAN ZHILIAO XUE

◎主编 阮长耿 吴德沛
李建勇 王兆钺



 安徽科学技术出版社

国家“十一五”重点图书

现代 血液病 诊断治疗学

主 编 阮长耿 吴德沛
李建勇 王兆钺

编写人员(以姓氏笔画为序)

马 骁	王兆钺	王迎春	王雪明	包承鑫
孙雪梅	安广宇	阮长耿	刘 红	朱明清
朱 彦	刘 澎	朱霞明	陈子兴	张子彦
何广胜	张 日	陆 化	沈云峰	李玉峰
吴汉新	李扬秋	余自强	李建勇	吴竞生
张莉尼	李震宇	汪家敏	李彩霞	吴德沛
吴翼伟	周有宁	赵小娟	徐 卫	徐开林
夏利军	钱思轩	顾 健	唐晓文	常伟荣
曹祥山	葛 峥	蔡伟波	薛永权	



安徽科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

现代血液病诊断治疗学/阮长耿等主编. —合肥:安徽科学技术出版社, 2007. 1

ISBN 978-7-5337-3639-2

I. 现… II. 阮… III. 血液病-治疗 IV. R55

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 008377 号

现代血液病诊断治疗学

阮长耿 等主编

出 版 人: 朱智润

责任编辑: 吴萍芝 吴 玲

封面设计: 武 迪

出版发行: 安徽科学技术出版社(合肥市跃进路 1 号, 邮编: 230063)

电 话: (0551)2833431

网 址: www.ahstp.com.cn

E - mail: yougoubu@sina.com

经 销: 新华书店

排 版: 安徽事达科技贸易有限公司

印 刷: 安徽新华印刷股份有限公司

开 本: 787×1092 1/16

印 张: 35.25

字 数: 836 千

版 次: 2007 年 1 月第 1 版 2007 年 1 月第 1 次印刷

印 数: 3 000

定 价: 88.00 元

(本书如有印装质量问题, 影响阅读, 请向本社市场营销部调换)

前 言

血液病学一直是医学领域最活跃、进展最快的学科之一。如:对镰状细胞贫血的血红蛋白分子结构的鉴定,确定了医学上第一个分子病;叶酸拮抗剂治疗白血病开创了药物治疗恶性肿瘤的先河;全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病的成功,使诱导分化治疗恶性肿瘤成为现实;HLA的发现和配型技术极大地促进了骨髓移植及其他实体器官移植;对血小板膜糖蛋白的研究显著推动了对血小板病理生理意义的认识和抗血栓药物的研制。

实验研究和临床实践的紧密结合促进了血液病的诊断技术和治疗方案的不断更新。大量先进的技术手段如PCR、流式细胞术、血细胞体外培养与扩增等,从实验室走向临床。新的概念、诊断技术和治疗手段层出不穷,如:血液肿瘤的诊断在形态学基础上加入了细胞遗传学、分子生物学及免疫学的指标,肿瘤白血病的靶向治疗、抗肿瘤血管新生治疗、非清髓性造血干细胞移植的提出及应用等。

苏州大学附属第一医院江苏省血液研究所自1965年开始,先后举办卫生部血液病学进修班共23期,并由陈悦书和林宝爵2位教授在20世纪80年代和90年代主编的《血液病学》提供参考教材。我们在安徽科学技术出版社的支持下,联合兄弟单位专家编写了本书。全书分为基础血液病学、红细胞疾病、出血与血栓性疾病、恶性血液病、其他疾病的血液学改变、血液病诊疗技术六大部分。内容力求反映相关领域的最新进展,并注重临床实用性,以供血液学工作者、研究生及前来学习的卫生部血液病学进修班学员使用,也可供其他相关学科人员参考。编写者主要为活跃于临床和基础研究一线的中青年血液学工作者,他们有较丰富的基础研究和临床工作经验,熟悉国内、外动态,了解新的进展和观点,故所写内容能基本上反映目前血液病研究现状。

本书得以顺利完成是各位编者的辛勤工作和安徽科学技术出版社编辑帮助的结果,在此致以衷心的感谢!

虽然各位编者及审校者对所负责章节反复思考,但限于知识范围及相关研究进展迅速,本书亦可能存在不足和疏漏,敬请读者不吝赐教,以便再版时得到完善和提高。

阮长耿 吴德沛 李建勇 王兆钺

2006年10月

目 录

基础血液病学

第一章 造血组织	2
第一节 造血的发生	2
第二节 出生前后各类血细胞的变化	3
第三节 造血器官的结构与功能	4
第二章 干细胞和细胞因子与造血的调控	8
第一节 造血干/祖细胞	8
第二节 造血生长因子与受体及造血调控	10
第三章 血细胞与血管内皮的相互作用	15
第一节 黏附分子的分类	15
第二节 细胞黏附的机制	19
第三节 细胞间相互作用的病理意义	21
第四章 血液病的分子生物学	26
第一节 分子生物学的基本概念和基本理论	26
第二节 白血病发病的分子机制	33
第五章 血液病的细胞遗传学	45
第一节 白血病细胞遗传学发展史	45
第二节 白血病细胞遗传学的基本特征	46
第三节 慢性粒细胞白血病的染色体改变	47
第四节 慢性淋巴细胞白血病的染色体改变	49
第五节 急性髓细胞白血病的染色体改变	51
第六节 急性淋巴细胞白血病的染色体改变	55
第七节 治疗相关性白血病的染色体改变	57
第八节 骨髓增生异常综合征的染色体改变	59
第九节 AL染色体畸变的临床和生物学意义	62
第六章 血液病的细胞与分子免疫学	66
第一节 体液免疫与血液病	66
第二节 细胞免疫与血液病	69
第七章 临床流式细胞术	77

红细胞疾病

第八章 贫血概述	91
第九章 铁代谢异常性贫血	95
第一节 缺铁性贫血	95
第二节 铁粒幼细胞贫血	100
第十章 大细胞性贫血	106
第十一章 溶血性贫血	114
第一节 红细胞膜异常所致的溶血性贫血	116
第二节 酶缺陷所致的溶血性贫血	122
第三节 珠蛋白生成障碍性贫血与其他血红蛋白病	129
第四节 异常血红蛋白病	135
第五节 自身免疫性溶血性贫血	142
第十二章 阵发性睡眠性血红蛋白尿症	151
第十三章 再生障碍性贫血及有关疾病	156
第一节 再生障碍性贫血	156
第二节 先天性再生障碍性贫血	163
第三节 纯红细胞再生障碍性贫血	165
第十四章 慢性病贫血	171

出血与血栓性疾病

第十五章 出血性疾病总论	176
第一节 正常止血机制	176
第二节 出血性疾病的分类	180
第三节 出血性疾病的诊断	181
第四节 出血性疾病的防治	182
第十六章 血管病变所致的止血异常	184
第一节 遗传性出血性毛细血管扩张症	184
第二节 过敏性紫癜	187
第十七章 血小板减少所致的出血	192
第一节 特发性血小板减少性紫癜	192
第二节 其他免疫性血小板减少性紫癜	202
第三节 非免疫性血小板减少	207
第四节 血栓性血小板减少性紫癜	212
第十八章 血小板功能异常所致的出血	220
第一节 巨大血小板综合征	220
第二节 血小板无力症	223

第三节	其他先天性血小板功能异常	228
第十九章	先天性凝血因子缺陷	239
第一节	血友病	239
第二节	血管性血友病	248
第三节	其他凝血因子缺陷	253
第二十章	获得性凝血因子所致的出血	262
第一节	维生素K依赖性凝血因子缺乏	262
第二节	肝脏疾病所引起的凝血因子异常	263
第三节	病理性凝血抑制物	268
第二十一章	弥散性血管内凝血	274
第二十二章	易栓症	282
第一节	遗传性易栓症	282
第二节	获得性易栓症	293

恶性血液病

第二十三章	骨髓增生异常综合征	302
第二十四章	慢性骨髓增殖性疾病	311
第一节	真性红细胞增多症	311
第二节	慢性特发性骨髓纤维化	317
第三节	原发性血小板增多症	321
第二十五章	急性白血病	326
第一节	概述	326
第二节	急性髓细胞白血病的化疗	335
第三节	急性早幼粒细胞白血病的化疗	338
第四节	急性淋巴细胞白血病的化疗	340
第二十六章	慢性白血病	344
第一节	慢性髓细胞白血病	344
第二节	慢性淋巴细胞白血病	348
第二十七章	淋巴瘤	354
第一节	霍奇金淋巴瘤	354
第二节	非霍奇金淋巴瘤	361
第三节	AIDS相关淋巴增殖性疾病	372
第二十八章	浆细胞病	378
第一节	多发性骨髓瘤	378
第二节	其他浆细胞疾病	387
第二十九章	恶性组织细胞病	391

其他疾病的血液学改变

第三十章 肝脏疾病的血液并发症	396
第三十一章 肾脏疾病的血液并发症	399
第三十二章 妊娠与血液病	403
第三十三章 外科手术中的出血	409
第三十四章 肿瘤的血液学并发症	417
第一节 红细胞异常	417
第二节 白细胞异常	419
第三节 血小板异常	419
第四节 凝血异常	420
第三十五章 HIV感染的血液表现	422

血液病诊疗技术

第三十六章 贫血、全血细胞减少症的分类及鉴别诊断	430
第一节 病因及分类	430
第二节 常见血细胞减少症的鉴别诊断	432
第三十七章 出血性疾病的鉴别诊断	435
第三十八章 核医学在血液病诊断治疗中的应用	441
第一节 血液病的放射性核素显像	441
第二节 血液病的放射性核素治疗	448
第三十九章 白血病的靶向治疗策略	452
第一节 单克隆抗体、免疫毒素或免疫活性细胞对白血病的治疗	452
第二节 针对靶基因的反义核苷酸及核酶技术靶向治疗	453
第三节 针对端粒和端粒酶及其基因hTERT的靶向治疗	456
第四节 白血病的血管生成调控通路的靶向策略	457
第五节 针对酪氨酸激酶通路的治疗(Imatinib对CML)	458
第六节 染色质重塑转录治疗及转录因子靶向治疗	459
第四十章 造血干细胞移植	463
第一节 造血干细胞移植	463
第二节 非骨髓清除性造血干细胞移植	469
第三节 单倍体造血干细胞移植	472
第四节 造血干细胞移植的护理	477
第四十一章 微残留细胞克隆的检测及其临床意义	483
第四十二章 血液病免疫治疗	488
第一节 免疫抑制治疗	488
第二节 血液肿瘤的免疫治疗	494

第三节 细胞治疗	498
第四十三章 基因治疗	501
第一节 概述	501
第二节 基因转移系统	501
第三节 受体细胞	503
第四节 基因治疗在血液病中的应用	504
第四十四章 血型	507
第一节 红细胞血型	508
第二节 白细胞血型	511
第三节 血小板血型	517
第四十五章 输血治疗	518
第一节 全血输注	518
第二节 红细胞输注	519
第三节 血小板输注	519
第四节 粒细胞输注	520
第五节 新鲜冰冻血浆	520
第六节 冷沉淀	520
第七节 各类血液病的输血	521
第四十六章 血细胞分离机在临床上的应用	526
第一节 血细胞分离机的种类	526
第二节 血细胞分离机在临床上的应用	526
第四十七章 中性粒细胞缺乏患者的感染性并发症	531
第四十八章 Internet上血液学专业网及电子期刊	543
附录 常用英汉词语对照表	548

基础血液病学



第一章 造血组织

血细胞均有一定寿命,成人每日需更新 $1 \times 10^9 / (L \cdot kg)$ 以上的血细胞,这就要求造血组织有强大而系统的细胞产生能力。本章着重描述血细胞的发生及造血组织的结构。

第一节 造血的发生

造血细胞均发生于胚胎中胚层,根据造血中心的转移,出生前造血可分为卵黄囊造血期、胎肝造血期和骨髓造血期。骨髓造血出现后,骨髓成了机体终身造血的场所。

一、卵黄囊造血期

卵黄囊造血期大约从人胚胎第3周开始,第4周结束。造血中心是由紧贴内胚层的中胚层细胞血岛构成的。内胚层为造血细胞的形成和发育提供了一个诱导的微环境。卵黄囊血岛主要生成红细胞。卵黄囊血岛的原始细胞分化能力有限,不能支持受致死剂量辐照小鼠的造血功能重建。而在发育至卵黄囊血岛中有血管形成后,再移植这些原始细胞可以重建小鼠的造血功能。目前的解释是,形成血管系统后,机体的全能干细胞得以迁移至此。全能干细胞在相应的微环境中生成造血干细胞,如迁移至肝脏,开始了胎肝造血;迁移至脾脏、胸腺及骨髓,诱导为全能造血干细胞,再分化形成各类造血细胞。卵黄囊造血于胚胎第10周左右停止,完全由胎肝造血取代。

二、胎肝造血期

胎肝造血开始于胚胎第6周,第5个月时逐渐减少,出生时停止。胎肝造血干细胞来源于卵黄囊血岛造血干细胞和胚胎内迁移来的全能干细胞。胎肝造血期尚有脾、肾、胸腺和淋巴结参与造血。在此阶段,血容量逐渐扩大,但早期的肝脏仅生成红细胞,至第4个月,才明显有粒细胞生成。肝脏不生成淋巴细胞。

胸腺造血始于胚胎第9周左右,迁移至胸腺的干细胞在胸腺素等微环境诱导下,分化为前T淋巴细胞,主要在胎儿后期完成,出生后迅速终止。前T淋巴细胞可以终生在周围淋巴组织中增殖发育为T淋巴细胞,维持细胞免疫功能,故虽然胸腺在青春后期萎缩,但机体的细胞免疫功能不会受影响。

胎肝造血干细胞和胸腺的前T淋巴细胞迁移至脾脏,第3个月开始了脾脏造血。先是以红细胞为主,后逐渐有巨核细胞与粒细胞生成。第5个月,出现淋巴细胞和单核细胞造血,而红细胞和粒细胞生成很快减少,以后脾脏一直是淋巴细胞造血器官。

第3个月末,淋巴结参与造血,起初有少量红细胞生成,后成为淋巴细胞和浆细胞的产生场所。

三、骨髓造血期

骨髓造血于胚胎第10周开始发生,但在胚胎第5个月后才逐渐以骨髓造血为主,此时称为骨髓造血期,肝脏与脾脏造血同时开始减少。骨髓从此成为红细胞、粒细胞、单核细胞和巨核细胞的主要产生场所,也生成淋巴细胞,支持机体的终生造血。

第二节 出生前后各类血细胞的变化

一、红细胞

自卵黄囊血岛产生的红细胞均为不脱核的巨幼型低色素第1代巨幼型红细胞(megaloblast),先后合成3种胚胎血红蛋白:Hb Gower 1($\zeta_2\epsilon_2$)、Hb Gower 2($\alpha_2\epsilon_2$)和Hb Portland($\zeta_2\gamma_2$)。这些血红蛋白与氧的结合力高,利于胎儿从母体循环中获取氧。

肝造血早期也是产生第1代巨幼型红细胞,但前者很快减少,被第2代正常型幼稚红细胞(normoblast)取代(约第3个月末)。肝造血期以红细胞造血为主,50%以上为正常型幼稚红细胞,至骨髓造血期,脱核的红细胞逐渐增多,随之红细胞寿命亦延长,血红蛋白含量增加。胎肝造血期和骨髓造血期的红细胞造血开始受促红细胞生成素影响。

胎肝造血期胚胎血红蛋白停止合成,转为胎儿血红蛋白(HbF),结构为 $\alpha_2\gamma_2$ 。HbF于胚胎第6周开始合成,由于血红蛋白 γ 链合成增加,而 ϵ 链及 ζ 链很快关闭,至13周红细胞中均为HbF。自第35周始,HbF合成下降,逐渐为骨髓造血期生成的HbA($\alpha_2\beta_2$)所取代。血红蛋白 β 链合成自第4个月开始,并很快增加。 δ 链也有少量合成,形成HbA₂($\alpha_2\delta_2$)。

与造血干细胞的形成与分化受微环境影响不同,红细胞血红蛋白的合成及产量由红细胞内在的基因生物钟控制,各结构基因按一定时间次序开启和关闭,即血红蛋白的产生虽看起来与造血中心的转移相关,但实际与造血部位无关,由相应的胎龄决定。将不同胎龄的造血干细胞输注支持辐照后小鼠的造血及体外培养得到的均是相应时间段的血红蛋白,无论处于何种造血微环境。

二、白细胞

至胎肝造血期才有白细胞生成,但此时粒细胞产量仍很少。粒细胞的大量产生始于骨髓造血期,中性粒细胞从胚胎第10周开始出现,第13周即占骨髓细胞的30%~40%。胎儿血液循环中粒细胞于第11周出现,至第5个月迅速增加。

胚胎第9周开始产生淋巴细胞,第13周可以分出T、B淋巴细胞亚群。

三、巨核细胞

巨核细胞产生始于胚胎第6周的卵黄囊和胎肝,第10周的脾脏和第13周的骨髓亦有巨核细胞产生。骨髓造血后,巨核细胞主要由骨髓生成,并很快以骨髓为终生的产生场所。血小板于第11周出现于胎儿血液循环中,后逐渐增加并维持于成人的水平。

第三节 造血器官的结构与功能

一、骨髓的结构与功能

骨髓是一种胶状富含脂肪的组织,婴幼儿期骨髓腔中均为造血功能活跃的红骨髓,自5岁左右起,红骨髓呈向心性萎缩,逐渐为黄骨髓(脂肪髓)取代。至成人时,仅肱骨和股骨的上1/3、扁骨(包括颅骨、胸骨、肋骨、肩胛骨、脊椎骨、骶骨及髌骨)中保留红骨髓。

骨髓主要由造血细胞和作为造血微环境的血管、神经和基质细胞构成。

骨髓血运丰富,长骨有从骨干进入的营养动脉、从骨髓进入的骺动脉和干骺端动脉,扁骨与不规则骨有营养动脉和骨膜动脉。动脉从骨髓腔的中心(中央动脉)呈放射状向周边伸展,达造血组织后分为毛细血管,与血窦相连。集合静脉由血窦向心汇合形成中央静脉。

经骨髓刮除法观察骨髓造血结构发现静脉血窦系统是造血微环境的基础结构,血窦由内皮细胞、基底膜和外膜网状细胞构成,但只有内皮细胞是完整的,基底膜和外膜网状细胞存在多处缺失。

用Dexter体外培养法发现造血细胞的增殖、分化有赖于黏附细胞构成的贴壁滋养层。贴壁细胞有成纤维细胞、前脂肪细胞、内皮细胞、巨噬细胞及网状细胞。鉴于基质细胞在造血中的重要作用,人们对不同来源和不同类型的基质细胞进行了大量的研究。虽然名称各异,但总体来说,基质细胞可分为两类:一类是巨大的扁平黏附细胞,胞质丰富,能形成巨大的突起而彼此相连,呈网状结构。黏附细胞能黏附造血干/祖细胞,形成体外造血岛。该类细胞有分泌胶原蛋白的能力和脂肪化的趋势,可能来源于外膜网状细胞。另一类是扁平贴壁细胞,它们之间的连接少,不能形成网状结构,不能黏附造血干/祖细胞和支持体外造血岛形成,但该类基质细胞可以分泌多种造血因子。

基质细胞产生的细胞外基质也是造血微环境的重要组成部分,各种胶原蛋白构成细胞外基质的骨架,其中间以造血细胞和其他细胞外基质,如由硫酸二糖构成的硫酸类肝素、软骨素及透明质酸等各类糖胺聚糖,糖胺聚糖再经O-糖苷键或N-糖苷键结合形成蛋白聚糖,糖基化蛋白也是细胞外基质成分之一。细胞外基质中还有各种正性造血调节因子和负性造血调节因子,黏附分子和细胞外基质对这些细胞因子也有黏附聚集作用。干细胞因子与巨噬细胞集落刺激因子在细胞外基质中也有黏附分子样作用。凝血酶蛋白分子中有 β 整合素的结合氨基酸序列,许多造血干/祖细胞如CFU-GEMM、CFU-GM、BFU-E等借此与之相连,研究发现凝血酶敏感蛋白区也多为造血功能旺盛部位。纤维粘连蛋白(fibronectin, FN)分子中部有RGD(Arg-Gly-Asp)氨基酸序列,能与整合素 $\alpha_5\beta_1$ 相结合;分子的C端为硫酸类肝素结合区,能与其他黏附分子结合;此外还有EILDV(Glu-Ile-Leu-Asp-Val)氨基酸序列,可与整合素 $\alpha_4\beta_1$ 结合。膜表面有上述分子的造血细胞即可结合于FN处, FN对骨髓中红系祖细胞和胸腺中T细胞的分化成熟非常重要。层粘连蛋白与血细胞释放入血有关。各分化阶段的造血细胞通过细胞表面各种黏附分子的配受体与细胞外基质中黏附分子相互发生作用而迁移,并定位于细胞因子浓度各异的造血调控区而实现造血细

胞发育的调节。

近来对内皮细胞在造血调控中作用的研究也取得了显著的进展。内皮细胞作为髓-血屏障的主要成分,是造血细胞出髓和“归巢”的门户。造血干/祖细胞首先与内皮细胞相互识别、黏附,随后发生跨膜迁移,与基质细胞和细胞外基质进一步结合而在造血微环境中定位。内皮细胞表面表达有细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、内皮细胞细胞间黏附分子-1(VCAM-1)及E-选择素(E-selectin)等。不同来源和状态下的造血细胞和内皮细胞的黏附特性各异。人骨髓内皮细胞对CD34⁺、CD38⁻、HLA-DR⁻细胞的黏附率较脐静脉内皮细胞高些。此黏附作用不被ICAM-1、VCAM-1的单抗所抑制,但CD34单抗有部分抑制作用,说明CD34作为黏附分子参与了这一过程。VLA-4、E-selectin及CD18、CD31单抗可以抑制外周血动员后的CD34⁺细胞与骨髓内皮细胞和脐静脉内皮细胞的黏附,说明上述分子也参与了迁移。SDF-1可促进骨髓内皮细胞表达黏附分子VCAM-1,增加造血干/祖细胞的跨膜迁移。

内皮细胞还可以分泌各类造血生长因子,如集落刺激因子、白介素及白血病抑制因子(leukemia inhibitor factor, LIF)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子- β (transforming-growth factor- β , TGF- β)等造血负调控因子。因此,内皮细胞可以支持造血干/祖细胞的扩增和增殖。

骨髓神经束与动脉伴行,沿动脉壁呈网状分布并终止于血管平滑肌。部分毛细血管亦与一些无鞘神经纤维接触。也有一些神经纤维在骨皮质与中央静脉间平行分布,并与血窦相作用。目前,神经网络与造血的关系令人瞩目。P物质(substance P, SP)和神经激肽(neurokinin, NK)是两个被研究得比较充分的分子。SP和NK-A主要是通过骨髓基质细胞作用而对造血进行调节。SP能通过刺激骨髓基质细胞分泌SCF而促进鹅卵石区形成细胞(cobblestone area-forming cells, CAFCs)的形成。生理浓度的SP在有或无IL-3、GM-CSF存在时即可促进髓系和红系造血祖细胞的增殖。SP还可以促进IL-1、IL-2、IL-3、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 、GM-CSF和SCF的释放。SP刺激基质细胞分泌IL-1和表达IL-1R, IL-1与IL-1R结合后能进一步诱导骨髓基质表达SP的受体NK-1。NK-A可刺激骨髓基质细胞分泌TGF- β 、MIP-1 α 而抑制CFU-GM集落的形成。近来,在CD34⁺细胞上已发现SP和NK-A的受体: NK-1、NK-2,故SP和NK-A也可能对CD34⁺细胞有直接作用。

二、淋巴细胞组织

(一) 胸腺

胸腺随着年龄增长逐渐增大,但青春期后,随着性成熟开始退化萎缩。胸腺由与被膜相连的结缔组织分隔为数个胸腺小叶,每个1~2 mm,周边为皮质,由大量淋巴细胞构成,其间为上皮网状细胞。迁移入胸腺的干细胞定位于此,并分化发育为淋巴细胞,同时向内皮质及髓质引流,在此过程中逐渐成熟。髓质位于胸腺的中央,由成熟胸腺细胞和上皮细胞构成。上皮细胞以同心圆形式在髓质中形成胸腺小体(Hassall's corpuscles),中央可能是一些分化终末期的胸腺上皮细胞,均已角化或透明变性。

由被膜而来的结缔组织和上皮网状细胞组成了胸腺的基本构架。上皮网状细胞可分泌胸腺素、胸腺生成素和胸腺肽等,促进淋巴干细胞向T淋巴细胞分化发育。

胸腺细胞在胸腺内经MHC- I类抗原、MHC- II类抗原选择,2%左右与自身MHC相适

应的胸腺细胞得以保留,其余则通过自杀机制被淘汰。

(二) 淋巴结

淋巴结外为结缔组织被膜,淋巴管走行其内。被膜向内延伸成小梁,小梁与网状组织(网状细胞和网状纤维)构成淋巴结的基本组织结构。

淋巴结组织由皮质、髓质、淋巴管及血管组成。

皮质位于被膜下,由外而内分为:皮质淋巴窦、浅层皮质区、淋巴小结和深层皮质区。淋巴窦内主要是巨噬细胞、并指状树突细胞及淋巴细胞。浅层皮质区又称为周围皮质区,主要是B淋巴细胞。淋巴小结又称淋巴滤泡,由致密淋巴组织构成,细胞成分主要为B淋巴细胞。初级淋巴小结无生发中心,次级淋巴小结有生发中心。淋巴小结可分为帽区、亮区及暗区。帽区位于淋巴小结顶部,由新生的小淋巴细胞形成,朝向抗原的来处,细胞密集。生发中心位于帽区下方的淋巴小结中部,靠近帽区,染色淡者称为亮区;靠近副皮质区,染色深者称为暗区。暗区是幼稚的淋巴细胞,嗜碱性强,随着细胞成熟分化,逐步过渡至亮区和帽区。淋巴小结中尚存在巨噬细胞和树突细胞,参与B淋巴细胞功能和免疫应答的调控。

深层皮质区,也称为副皮质区,主要由T淋巴细胞组成,是胸腺依赖区。深层皮质区由周围区和中央区构成。周围区是一薄层弥散淋巴组织,含有T、B淋巴细胞。血液淋巴细胞在此经毛细血管、高内皮微静脉进入淋巴结。中央区是胸腺依赖区,主要由T淋巴细胞组成。

髓质由髓索和髓质淋巴窦构成,位于淋巴结中央。髓索内主要是B淋巴细胞,还含有浆细胞、巨噬细胞与肥大细胞等。髓质淋巴窦与髓索相间而排,含有网状细胞和巨噬细胞,有滤过淋巴液的功能。

(三) 脾脏

脾脏被膜也是致密结缔组织,与来源于脾门的结缔组织一起向脾实质伸展成小梁,构成脾脏的纤维支架,其间为网状组织,淋巴细胞、巨噬细胞及浆细胞等位于网状组织中。脾实质主要是红髓,白髓散在分布红髓上,两者之间是边缘区(红髓与白髓的移行区)。

白髓是由淋巴细胞围绕脾动脉及其分支形成的动脉周围淋巴鞘和脾小结所构成。髓质淋巴窦主要是T淋巴细胞,是胸腺依赖区,相当于淋巴结的深层皮质区。脾小结主要是B淋巴细胞,结构和功能与淋巴结类似。

红髓由脾索和脾窦构成。脾索由网状细胞和网状纤维构成网状结构,其中有淋巴细胞、各类血细胞、巨噬细胞及鞘动脉、鞘毛细血管和毛细血管。

从功能角度看,脾索可分为滤过区和非滤过区。滤过区毛细血管开放于脾索,血液流动减缓,随后进入脾窦。衰老受损的红细胞、血小板在此被巨噬细胞吞噬,而变形力好的红细胞由此经脾窦内皮再进入血液循环。其他部分脾索是B淋巴细胞区,有小淋巴细胞、中淋巴细胞及浆细胞,是非滤过区。

脾脏除了免疫功能外,还有过滤功能、储存功能和调节血容量功能等。

参考文献

- [1] 何广胜,邵宗鸿.FL的生物学作用和临床应用展望[J].临床血液学杂志,2000,13:141-143.
- [2] 杨崇礼.造血器官[M]//邓家栋.临床血液学.上海:上海科学技术出版社,1985:52-61.
- [3] Beutler E,Lichtman MA,Coller BS,et al.Williams Hematology[M].第6版.北京:人民卫生出版社,2001:29-102.

(何广胜)

第二章 干细胞和细胞因子与造血的调控

血细胞的生成是一个较长的从造血干细胞向各期子代细胞不断增殖、逐级分化、成熟和释放的动力过程。随着个体胚胎期的发育与成熟,造血中心逐渐从卵黄囊向肝、脾与骨髓转移过渡,并最终定居于骨髓。出生后骨髓成为唯一的造血组织。整个血细胞的生成过程,就是造血细胞在形态上经历不同分化阶段的过程,该过程受到各种细胞因子及造血微环境的影响与调节。

第一节 造血干/祖细胞

外周血液中除淋巴细胞以外的血细胞都有一定的寿命,如红细胞的寿命大约为120天,意味着一个正常成年人每天大约有 10^{11} 个红细胞衰老死亡,同时有同样数量的红细胞新生,从而维持体内生理性造血平衡。由此引起人们产生这样的假设,即造血组织中存在着一类能自我更新或自我复制,并不断向骨髓各系血细胞分化的原始造血干细胞。20世纪60~70年代,Till和McCulloch等人建立的小鼠脾集落形成单位(colony forming unit-spleen, CFU-S)技术,首次证实了造血干细胞的理论假设。现在已知,根据造血细胞的功能与形态特征,一般可将体内血细胞分成造血干细胞、造血祖细胞和形态上可以辨认的细胞三个细胞池。

一、造血干细胞

1961年,加拿大多伦多大学Till和McCulloch等人发现,将正常小鼠的骨髓细胞输注给受致死剂量X线照射的小鼠,10天后,受照小鼠脾脏上出现了肉眼可见的结节,显微镜下可见结节由红系、粒-巨噬系和巨核系细胞或三者混合组成。染色体显带和单个脾结节移植技术证明,脾结节细胞均起源于单一细胞,这类生成脾结节的原始细胞即称为脾结节生成细胞,或多能造血干细胞,它是目前唯一能被测试的一类造血干细胞。这类细胞处于造血细胞发育谱系的顶端,在体内数量极少,仅占骨髓有核细胞总数的0.5%左右,主要存在于骨髓造血组织中,也有少量衰老的造血干细胞循环于外周血中。造血干细胞具有自我更新和多向分化两个最基本的特性。近年来,随着分子生物学、免疫学、细胞生物学、激光工业及电子计算机技术的高速发展,基因转染与免疫分型技术被广泛应用于造血干细胞发育、自我维持与分化等生物学功能的研究。1988年,美国斯坦福大学有人根据细胞表型标志,利用单克隆抗体与CD分化抗原特异性结合的原理,进行造血干细胞的分离和纯化浓集,发现小鼠源性造血干细胞表面具有Thy-1表型标志,简称为Thy-1^{low}Lin⁻。Thy-1^{low}Lin⁻干细胞脾集落生成效率很高,并可在体内及体外分别生成胸腺集落生成单位(CFU-T)和CFU-Pre-B集落。后来又有人证实造血干细胞表面具有干细胞抗原-1(stem cell antigen-1, Sca-1)表达,应用Sca-1标志,又将Thy-1^{low}Lin⁻细胞进一步分为Thy-1^{low}Lin⁻Sca⁺和Thy-1^{low}Lin⁻Sca⁻两个亚群,这两个亚群细胞中都含有CFU-S。