

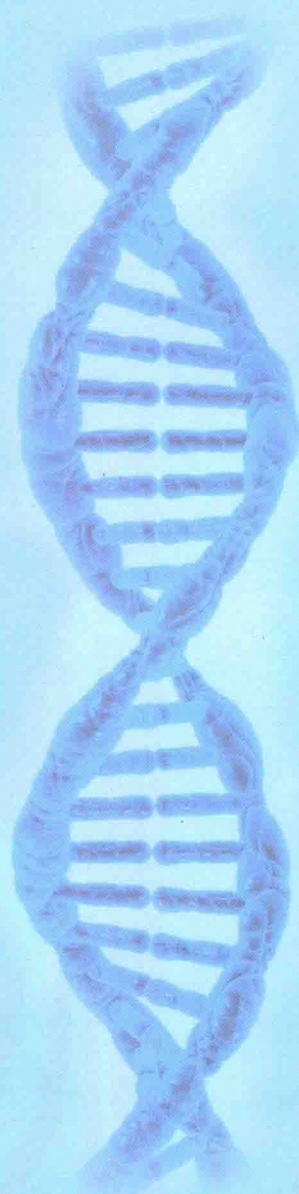
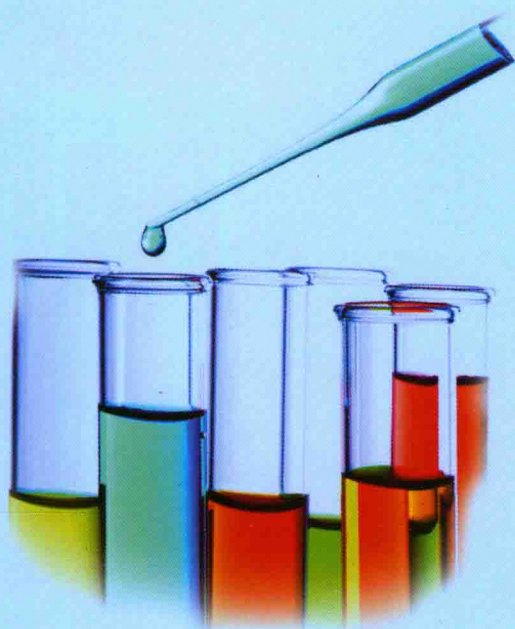


全国高等卫生职业教育高素质技能型
人才培养“十三五”规划教材

供医学检验技术等专业使用

血液学检验

尹利华 陈少华 范海燕◎主编



华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>



全国高等卫生职业教育高素质技能型
人才培养“十三五”规划教材

供医学检验技术等专业使用

血液学检验

主 编 尹利华 陈少华 范海燕

副主编 王 林 关 颖 宋艳荣

编 者 (以姓氏笔画为序)

王 林 湖南医药学院

尹利华 湖南医药学院

刘慧丽 漳州卫生职业学院

关 颖 郑州铁路职业技术学院

牟凤林 重庆三峡医学高等专科学校

宋艳荣 邢台医学高等专科学校

陈少华 广州医科大学护理学院

范海燕 山东聊城职业技术学院

秦 洁 邢台医学高等专科学校

黄 慧 广州医科大学护理学院

曾镇桦 福建医科大学附属漳州市医院



华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>

中国·武汉

内 容 简 介

本书是全国高等卫生职业教育高素质技能型人才培养“十三五”规划教材。

本书共分五篇,分别为造血细胞及其检验、红细胞疾病及其检验、白细胞疾病及其检验、血栓与止血及其检验、血液学检验技术实践训练。理论部分共十四章,在每章前都有对本章内容高度概括的“学习目标”,每章后都有“本章小结”和“能力检测”,便于学生抓住要点,掌握重点,理清思路以及课后复习和讨论。

本书可供高职高专医药院校医学检验技术等专业学生使用。

图书在版编目(CIP)数据

血液学检验/尹利华,陈少华,范海燕主编. —武汉:华中科技大学出版社,2017. 1

全国高等卫生职业教育高素质技能型人才培养“十三五”规划教材. 药学及医学检验专业

ISBN 978-7-5680-2053-4

I. ①血… II. ①尹… ②陈… ③范… III. ①血液检查-高等职业教育-教材 IV. ①R446. 11

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 160857 号

血液学检验

尹利华 陈少华 范海燕 主编

Xueyexue Jianyan

策划编辑: 荣 静

责任编辑: 张 琴 秦 璠

封面设计: 原色设计

责任校对: 张会军

责任监印: 周治超

出版发行: 华中科技大学出版社(中国·武汉) 电话: (027)81321913

武汉市东湖新技术开发区华工科技园 邮编: 430223

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: 17.5

字 数: 570 千字

版 次: 2017 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

定 价: 69.00 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

全国高等卫生职业教育高素质技能型 人才培养“十三五”规划教材 (药学及医学检验专业)

编委会

委 员(按姓氏笔画排序)

王 斌	陕西中医药大学	王文渊	永州职业技术学院
王志亮	枣庄科技职业学院	王喜梅	鹤壁职业技术学院
王德华	苏州卫生职业技术学院	孔晓朵	鹤壁职业技术学院
甘晓玲	重庆医药高等专科学校	叶颖俊	江西医学高等专科学校
仲其军	广州医科大学卫生职业技术学院	刘柏炎	益阳医学高等专科学校
刘修树	合肥职业技术学院	李树平	湖南医药学院
李静华	乐山职业技术学院	杨凤琼	广东岭南职业技术学院
杨家林	鄂州职业大学	张 勇	皖北卫生职业学院
陆艳琦	郑州铁路职业技术学院	范珍明	益阳医学高等专科学校
周建军	重庆三峡医药高等专科学校	秦 洁	邢台医学高等专科学校
钱士匀	海南医学院	徐 宁	安庆医药高等专科学校
唐 虹	辽宁医药职业学院	唐吉斌	铜陵职业技术学院
唐忠辉	漳州卫生职业学院	谭 工	重庆三峡医药高等专科学校
魏仲香	聊城职业技术学院		

前言

QIANYAN

本次教材的修订,除继续贯彻立足“三基”和体现“五性”的编写原则外,紧扣高职高专医学检验技术人才培养目标,在《血液学检验》第一版基础上,力求体现医学检验技术专业特点,以检测项目、检测技术为主线,反映近年来课程内容的进展和课程改革的成果。全书除绪论外,分“造血细胞及其检验”“红细胞疾病及其检验”“白细胞疾病及其检验”“血栓与止血及其检验”“血液学检验技术实践训练”五篇。与第一版相比,本书主要作了如下修订:①更新了部分内容,特别是白血病、骨髓增生异常综合征、淋巴组织等疾病的分型诊断,根据 WHO(2008)对白细胞疾病分类方法,将白细胞疾病的发生发展分为髓系肿瘤和淋巴组织肿瘤、其他白细胞疾病进行介绍;②整合、补充和删减了部分教材内容,如补充了血栓与止血检验方法的质量控制、删减了与临床基础检验重叠的新生儿同种免疫性溶血性贫血等;③在保持第一版教材编写体例的基础上,在每章内容前增加了学习目标,每章内容后增加了本章小结,以便于学生抓住要点,掌握重点,理清思路以及课后复习和讨论;④更换和增添了部分图和表,加强视觉效应以提高学习兴趣和学习效果;⑤增加了实践训练,是一部融血液学理论与血液学检验实验指导为一体的教材,具有较强的实用性。

本教材经过编者精心策划、反复讨论、认真编写、相互审阅、集体定稿。由于每人写作风格不同,使得本书文字的基调有不同特色。在本教材付梓之际,回顾近一年来在教学繁忙之际的编写工作,深感时间仓促,精力和水平有限,教材的错误和不足在所难免,敬请同行专家,以及使用本教材的师生和各位读者批评指正。本书保留了第一版教材大部分的内容和图表,为本版教材的修订奠定了良好的基础。同时在修订编写过程中得到了一些临床血液学检验专家的指导和帮助,同时湖南医药学院张申等教授提出了不少很好的建议,胡荣、陈玲群、米华等老师协助进行了书稿文字、图表整理,在此一并致谢。

尹利华 陈少华 范海燕

2016年12月

目录

MULU

绪论	/ 1
----	-----



第一篇 造血细胞及其检验

第一章 造血基础理论	/ 6
第一节 造血器官和微环境	/ 6
第二节 血细胞的生长发育	/ 10
第三节 造血的调控	/ 14
第四节 血细胞凋亡与细胞坏死	/ 17
第二章 造血细胞检验技术	/ 21
第一节 血细胞形态学检验技术	/ 21
第二节 血细胞化学染色技术	/ 45
第三节 骨髓活体组织检查技术	/ 54
第四节 造血细胞现代检验技术	/ 56



第二篇 红细胞疾病及其检验

第三章 贫血概述	/ 64
第一节 红细胞的生成与破坏	/ 64
第二节 贫血的分类与临床表现	/ 65
第三节 贫血的诊断	/ 67
第四章 铁代谢障碍性贫血	/ 70
第一节 概述	/ 70
第二节 缺铁性贫血	/ 73
第三节 铁粒幼细胞贫血	/ 75
第五章 DNA 合成障碍性贫血	/ 77
第一节 概述	/ 77
第二节 巨幼细胞贫血	/ 80
第六章 造血功能障碍性贫血与检验	/ 85
第一节 再生障碍性贫血	/ 85
第二节 再生障碍危象	/ 88
第三节 纯红细胞再生障碍性贫血	/ 89
第七章 溶血性贫血	/ 91
第一节 概述	/ 91
第二节 红细胞膜缺陷性溶血性贫血	/ 96
第三节 红细胞酶缺陷溶血性贫血	/ 104
第四节 血红蛋白病	/ 107
第五节 免疫性溶血性贫血	/ 113



第八章 继发性贫血及贫血鉴别诊断	/ 118
第一节 慢性系统性贫血	/ 118
第二节 骨髓病性贫血	/ 119
第三节 贫血的鉴别诊断	/ 120

▶ 第三篇 白细胞疾病及其检验

第九章 造血与淋巴组织肿瘤	/ 124
第一节 造血与淋巴组织肿瘤概述	/ 124
第二节 急性白血病的实验室检查	/ 131
第十章 髓系肿瘤	/ 138
第一节 急性髓系白血病	/ 138
第二节 骨髓增生异常综合征	/ 147
第三节 骨髓增殖性肿瘤	/ 152
第十一章 淋巴组织肿瘤	/ 161
第一节 前驱型淋巴细胞肿瘤(淋巴母细胞白血病/淋巴瘤)	/ 161
第二节 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤	/ 165
第三节 淋巴瘤	/ 166
第四节 浆细胞肿瘤	/ 169
第五节 少见类型淋巴细胞白血病	/ 173
第十二章 其他白细胞疾病	/ 178
第一节 中性粒细胞减少症和缺乏症	/ 178
第二节 类白血病反应	/ 180
第三节 传染性“单个核细胞”增多症	/ 181
第四节 脾功能亢进	/ 183
第五节 类脂质沉积病	/ 184
第六节 噬血细胞综合征	/ 186

▶ 第四篇 血栓与止血及其检验

第十三章 血栓与止血理论及检验	/ 190
第一节 血管壁的止血作用及检验	/ 190
第二节 血小板止血作用及检验	/ 193
第三节 血液凝固及检验	/ 199
第四节 抗凝物质及检验	/ 204
第五节 纤维蛋白溶解系统及检验	/ 208
第六节 血液流变学及检验	/ 214
第七节 血栓形成	/ 218
第八节 血栓与止血筛选试验的应用	/ 220
第九节 血栓与止血检验方法的质量控制	/ 223
第十四章 常见血栓与止血异常性疾病	/ 226
第一节 血管壁异常性疾病	/ 226
第二节 血小板异常性疾病	/ 229
第三节 凝血异常性疾病	/ 231
第四节 纤溶异常性疾病	/ 233
第五节 血栓性疾病	/ 235

第六节 抗血栓和溶栓治疗监测	/ 237
----------------	-------

▷ 第五篇 血液学检验实践训练

实验 1 红细胞系统形态观察	/ 242
实验 2 粒细胞系统形态观察	/ 243
实验 3 淋巴细胞、浆细胞系统形态观察	/ 243
实验 4 单核细胞、巨核细胞系统形态观察	/ 244
实验 5 非造血细胞形态观察	/ 246
实验 6 骨髓细胞形态学检查	/ 247
实验 7 髓过氧化物酶染色	/ 248
实验 8 α -醋酸萘酚酯酶染色	/ 249
实验 9 过碘酸-希夫染色	/ 250
实验 10 中性粒细胞碱性磷酸酶染色	/ 251
实验 11 铁染色	/ 252
实验 12 缺铁性贫血的细胞形态学检查	/ 253
实验 13 巨幼细胞贫血的细胞形态学检查	/ 254
实验 14 再生障碍性贫血(简称再障)的细胞形态学检查	/ 254
实验 15 红细胞渗透脆性试验	/ 255
实验 16 酸化血清溶血试验	/ 256
实验 17 抗人球蛋白试验	/ 257
实验 18 急性髓系白血病无成熟型(FAB-M ₁)形态学检查	/ 258
实验 19 急性髓系白血病伴成熟型(FAB-M ₂)形态学检查	/ 259
实验 20 急性早幼粒细胞白血病(FAB-M ₃)形态学检查	/ 260
实验 21 急性粒-单核细胞白血病(FAB-M ₄)形态学检查	/ 260
实验 22 急性单核细胞白血病(FAB-M ₅)形态学检查	/ 261
实验 23 骨髓增生异常综合征(MDS)骨髓形态学检查	/ 261
实验 24 慢性粒细胞白血病(CML)形态学检查	/ 262
实验 25 急性淋巴细胞白血病(ALL)细胞形态学检查	/ 262
实验 26 多发性骨髓瘤(MM)骨髓象形态学观察	/ 263
实验 27 中性粒细胞型类白血病反应骨髓形态学检查	/ 264
实验 28 血浆凝血酶原时间(PT)测定	/ 264
实验 29 血浆活化部分凝血活酶时间(APTT)测定	/ 265
实验 30 特发性血小板减少性紫癜(ITP)形态学检查	/ 266
参考文献	/ 268

绪 论

学习目标

掌握:血液学检验的基本概念。

熟悉:血液学检验的任务及其学习方法。

了解:血液学及血液学检验发展简史。

一、血液学及血液学检验概述

血液学(hematology)是以血液和造血组织为主要研究对象的医学科学的一个独立分支学科。包括研究造血细胞的起源、增殖、分化和功能;血液和造血组织的组成、结构、形态、代谢、免疫和遗传;造血系统疾病的诊断和治疗。范围涉及生理学、生物化学、免疫学、遗传学、血细胞生物学、分子生物学以及临床医学等多门分支学科。随着基础医学学科的发展和实验技术的日新月异,血液学已经发展成为基础与临床紧密结合的综合性医学学科。

临床血液学(clinical hematology)是基础理论与临床实践相结合,并以造血系统疾病为主要研究对象的一门综合性临床学科。包括研究造血系统疾病的致病原因、发病机制、临床表现和诊疗措施,以及其他系统疾病所致的血液学异常。

血液学检验(hematologic laboratory science)是以血液学的理论为基础,以临床血液病为研究对象,以实验室多种检验技术和方法为手段,分析和研究血液、造血器官的病理变化及发病机制,从而为临床血液病的诊断、治疗和预后判断提供实验依据的一门综合性医学应用学科。它既属于血液学的范畴,又属于检验医学的一个分支。

二、血液学检验技术发展简史

血液学检验技术的发展是伴随着科学技术的进步和临床医学的发展而不断发展的。从最原始的手工法发展到目前的全自动分析方法,从细胞水平发展到分子水平,经历了几个世纪,它是一个漫长而曲折的过程。早在我国秦汉时期的医学《黄帝内经》一书中即有关于血液的记载。国外在公元前3—4世纪也有人提及,但多是从点滴的现象和不完整的观察中推测出来的。人类真正科学地研究血液始于16世纪末至17世纪初显微镜的问世和改进。人们用显微镜观察血液,在1673年、1749年和1842年先后发现了红细胞、白细胞和血小板,为近代血液学的研究奠定了基础。直到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,人们对疾病的认识开始由细胞水平进入到分子水平,使血液学疾病研究的整个格局和观念逐步发生了改变。

1. 细胞形态学检验 自1590年荷兰人Hans Jansen设计制造的最原始的显微镜在1673年被荷兰人Leeuwenhoek改进成为显微镜后,人类发现了血液中存在不同的细胞成分,并成为血液学研究的主要对象。19世纪中后期,血细胞计数板的发明、改进(1852年)和研究证明红细胞来源于骨髓组织(1868年)以及血细胞染色方法的建立(1880年),这三大进展使血液学的研究进入细胞形态血液学阶段。1929年发明了骨髓穿刺针,使骨髓细胞形态学观察成为血细胞形态学研究的一个重要内容。自20世纪后期以来,特殊显微镜的发明使血细胞形态学概念更加充实,特别是激光扫描共聚焦显微镜以及电子显微镜这



些被称之为“细胞 CT”的特殊显微镜应用,使形态血液学发展进入到超微形态学和功能形态学的新阶段。90 年代出现了多功能、多参数和多分类全自动血液分析仪,使血细胞检测发展成为血细胞分析流水线,开创了血细胞自动分析的新纪元。

2. 骨髓组织学检验 骨髓组织学检验又称骨髓活检。早在 20 世纪初期就已经建立并逐步改进,但直到 20 世纪 50 年代末才开始应用于临床。20 世纪 70 年代,对活组织采集工具及标本方法的采集进行了改进,运用不脱钙处理的塑料包埋技术,不仅能很好地显示细胞的细微结构,还可用来做免疫组化,弥补了骨髓涂片检查无法显示造血基质中造血细胞及其前体的空间定位的不足,有效地提高了血液病的综合诊断和研究水平。2001 年 WHO 在造血与淋巴组织肿瘤新分类中将骨髓组织病理学检查作为重要的检查内容,同时将病理形态学、免疫学、细胞遗传学与分子遗传学结合起来,形成 MICM 分型法,并作为血液病诊断中的常规诊断技术,促进和丰富了骨髓细胞形态学的内涵,为临床血细胞诊断学赋予了新的含义。

3. 细胞免疫学检验 细胞免疫标记技术方法的建立至今仅几十年的历史,但其发展非常迅速。1941 年 Coons 首先发明了免疫荧光技术,应用荧光抗体技术检查组织抗原。1945 年英国免疫学家 Coombs 等人建立了抗人球蛋白实验,为免疫血液学的建立和研究作出了重要贡献。1966 年 Nakane 等创立了免疫酶标技术定位和鉴定组织抗原,为细胞免疫化学的诊断提供了一条新的途径。20 世纪 70—80 年代,又相继建立了过氧化酶-抗过氧化酶法(PAP)、碱性磷酸酶-抗碱性磷酸酶法(APAAP)、亲和素-生物素-过氧化物(ABC 法)等众多酶学新技术,形成了细胞免疫化学;将过去单一的形态学描述改变为结构、功能和代谢为一体的动态观察,并可对细胞的属性、分化阶段和变异特点等进行鉴别,在白血病的免疫学分型诊断中具有重要参考价值。1975 年单克隆抗体的研制成功,为免疫细胞化学提供了大批不同的特异性抗体,白血病开始了免疫分型。同时免疫金银染色法、免疫电镜、原位 PCR 等技术也相继问世,使免疫细胞化学检测技术在基因及其表达产物的系统检测技术方面有了新的发展。白细胞分化抗原(CD)建立了统一命名,并用于细胞学免疫表型分析。进入 21 世纪,流式细胞仪(flow cytometer, FCM)作为一门生物检测技术,成为细胞学分析领域中其他任何技术无可替代的最先进的重要工具进入临床应用,对白血病/淋巴瘤免疫分型、外周血淋巴细胞免疫表型分型、血小板膜糖蛋白分析、红细胞和中性粒细胞膜 CD55 和 CD59 等检测项目进行分析,从而使细胞免疫表型的分析技术提高到更精确的水平。

4. 细胞遗传学检验 人类第一次将染色体异常与特定的肿瘤类型联系在一起进行思考,始于 1960 年 Nowell 和 Hungerford 在慢性粒细胞白血病(CML)(简称慢粒)患者的骨髓中首次发现的特异性染色体异常,即费城染色体(Ph)。从而为细胞遗传学在肿瘤细胞学上的应用,起到划时代的巨大作用。1968 年 Q 显带技术问世,为细胞遗传学检验技术的形成奠定了基础。1970 年,染色体带型显现技术出现,染色体分析的精确性得以提高,发现了过去所不能发现的染色体异常。1973 年建立了姐妹染色单体互换技术,为肿瘤细胞遗传学、染色体分子结构、DNA 的复制与损伤修复等研究提供分析手段。1976 年高分辨显带技术的出现,为染色体及其畸变提供更多的细节,显带技术因此成为微小的染色体结构变异的研究基础。1986 年荧光原位杂交技术(FISH)应用于人体染色体分析,解决了单独用细胞遗传学技术无法明了的染色体细微异常和变异,甚至不需要细胞培养和染色体制备,就可以分析任何增殖周期细胞的基因组改变,对基因定位和各种染色体病的临床诊断发挥了重要作用。20 世纪 80 年代造血和淋巴组织肿瘤染色体标记技术快速发展,证实白血病细胞遗传学表型与形态学类型、临床肿瘤治疗和预后以及肿瘤的生物学具有密切相关性,并成为诊治染色体病和血液病以及生物医学研究的重要方法,尤其在实现 WHO 关于造血系统肿瘤的新分类中起到至关重要的作用。

5. 分子生物学检验 20 世纪后期,细胞遗传学技术的发展为分子生物学技术的形成奠定了基础。1978 年美籍华裔科学家简悦威(Kan YM)等首次采用分子杂交技术成功地进行 α -珠蛋白生成障碍性贫血的基因诊断;1983 年 Mulis 等创立了快速的体外扩增 DNA 聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR),由于其能在体外快速及高效地从复杂 DNA 中特异地扩增目标 DNA 序列,使之迅速成为分子生物学及其相关领域的经典实验方法。随后 Saiki 等应用 PCR 法首次成功地扩增了人 β -珠蛋白的 DNA,并应用于镰刀状红细胞贫血的产前诊断。1985—1986 年人类相继成功实现了 GM-CSF、G-CSF 及 IL-3、IL-6 和 IL-11cDNA 分子克隆,开创了分子生物学理论和技术伴随具有造血/免疫调控功能的细胞因子一起切

入血液学领域的新时代,从此打开了本来一无所知的细胞因子的领域,用于临床和实验研究。20世纪90年代初基因芯片(DNA chip)技术也相继建立,彻底改变了传统的分子生物学方法只能对某一个或某几个基因进行研究的局限,使综合、系统分析某些生命现象成为可能。分子生物技术的应用,使传统形态学概念深入至分子或基因水平,造血和淋巴组织肿瘤检测迈入肿瘤分子血液学时代。同时造就了现代分子血液学、生物信息学、基因组学、蛋白质组学和基因芯片等新兴的基础学科的出现,引起血液学检验技术发生了革命性的变化。至今仍是现代临床血液学研究的前沿和热点。

三、血液学检验存在的问题与发展趋势

造血细胞检验在临床上起着十分重要的作用,但是,由于疾病的复杂性,单用形态学观察和细胞化学方法对细胞认识有一定的局限性,有些疾病的形态学变化无明显特征;有些检测方法的标准化及有效的质量控制手段存在的明显不足,影响了测定结果的可比性;有些病例暂时因为实验方法的敏感性和特异性或疾病自身的原因尚不能明确诊断等,至于对疾病发生机制的进一步阐释,更面临着许多困难。

血液学检验技术的发展趋势:①造血细胞形态学、细胞化学、细胞培养、染色体及分子生物学检查技术结合临床表现仍是今后对疾病作出准确诊断的发展趋势。②在传统造血检验的基础上充分应用流式细胞技术及其他免疫学技术、细胞遗传学和分子生物学检验技术、各种芯片技术,是现代造血细胞检验的特色。③干细胞的分离、纯化和鉴定,干细胞临床应用监测;造血调控相关基因的表达产物;细胞之间信息交流、细胞内的信号转导分子的分析以及与疾病之间的关系探讨成为当代造血检验的发展方向。④随着自动化的发展,以计算机控制的中心实验室可能将临床化学、免疫学和血液学检查合为一体,互联网将使更大区域间的数据交换成为可能。⑤新技术新方法将挑战目前经典的经验技术、方法和工作模式,培养一批具有多种相关学科的知识 and 操作能力来适应日益发展的高级血液学检验人才势在必行。

四、本书概要与学习方法和要求

(一) 本书概要

本书分五篇共14章,第一篇造血细胞及其检验,着重介绍正常血细胞形态学检验和血细胞化学染色技术;第二篇红细胞疾病及其检验,介绍贫血的分类、诊断;细胞形态学密切相关的贫血及溶贫的实验室诊断和贫血的鉴别诊断;第三篇白细胞疾病及其检验,介绍髓系、淋巴系肿瘤以及其他白细胞性疾病分型、特征和实验室检查;第四篇血栓与止血及其检验,介绍其基本理论和检测方法以及常见出血性疾病诊断和治疗性监测;第五篇血液学检验技术实践训练,介绍本课程开设的实验项目的操作方法和注意事项等。

《血液学检验》是医学检验技术专业的专业核心课程之一。本课程主要是学习血液学和骨髓中血细胞形态学和各种血液病的细胞学诊断,以及溶血、出血和血栓性疾病的病理生理和实验室诊断与治疗监测的方法。课程的某些内容如外周血液的细胞计数和分类、新生儿同种免疫性溶血性贫血、血液流变学的检测;血浆中各种化学成分的测定以及抗体的相关理论和检测方法分别归属于“临床基础检验”“临床生物化学检验”“免疫学检验”课的范畴,但本课程的一些内容与它们有密切的关联,需要运用它们的一些操作技术(包括现代检验技术)等,其相关理论不再重述,同时有关部分实验操作,也因内容存有重叠或被现代仪器所取代而不再作详细介绍或仅作梗概的介绍,使学生有一个基本的概念。

(二) 学习血液学检验的方法和要求

1. 注重基础理论学习与实践 血液学检验技术是一门综合性、实践性很强的医学应用学科,涉及的知识和技术面很广。学习时要把已经学过的细胞学、组织学、细胞遗传学等基础理论知识与本课程联系起来,检验和临床结合起来进行思考与实践。检验的目的是为诊断疾病提供依据,既要了解某些血液病可以通过某些特异性试验作出诊断,又要了解到血液病与非血液系统疾病既可同时存在又可相互转化,或者非血液系统疾病出现血液学检验指标的变化,使病情复杂化时,应该把检验结果和临床资料结合起来,综合分析,有时还要进行动态观察,才能得出正确的结论。同时训练自己在长期的实践中不断学习、不断积累经验、不断提高有关的基础、临床和检验的知识。



2. 注重细胞的全面综合分析 细胞形态学辨认是本门课程实验教学内容的重中之重。由于各种血液病既有其规律性,又因患者的个体差异和在病程中因病情变化或治疗的影响使血细胞形态学变化错综复杂,每种细胞形态变化很大,因此,不能满足于识别典型的单个细胞。应注意掌握细胞群体的共性特征和变化谱,并在充分理解血细胞发生、发展规律和形态学的共性和个性特征的基础上,将理论上的描述和观察到的实物,在显微镜下仔细观察、反复对照,不断思考和总结,把镜下观察到的实物形态变成自己切身和直观的经验体会,逐步积累起自己的经验,切不可死记硬背。特别要注意不要单凭细胞某一特点进行判断,应抓住整个涂片的细胞学特征,反复地进行观察、分析和比较,进行全面的综合分析,作出细胞学的准确诊断。

3. 注重操作规范及方法学评价 在溶血、血栓止血内容的学习中,功能性检验多,运用的多是生物学、生物化学和免疫学等方面的基础理论知识和检测方法。要求既要熟悉各项试验的原理、临床意义和影响因素,又要深入地理解溶血和止血的生理学和病理生理学方面的基础理论和知识,并在检验技术中操作正规,熟悉地掌握基本技术,保证检验结果准确可靠。学会如何评估和选择灵敏度高、特异性好的检验方法,以及分析影响实验结果的因素等,这些都必须予以高度重视。

(尹利华)

本章小结

血液学检验技术是研究血液、造血器官的病理变化的一门综合性医学应用学科。血液学及血液学检验技术的发展经历了一个漫长而曲折的过程,是伴随着科学技术的进步和临床医学的发展而不断发展的。近年来随着现代科学的飞速发展和大量新技术不断渗入,它的内容和应用急剧扩大和深化,对血液学及血液学检验的进步起到了巨大的推动作用。血液学检验技术既属于血液学范畴,又属于检验医学的一个分支,涉及的知识和技术面很广,在学习这门课程过程中必须注意:①注重基础理论学习与实践;②注重细胞的全面综合分析;③注重操作规范及方法学评价。

能力检测

1. 血液学检验的概念是什么?
2. 如何学好血液学检验课程?



第一篇

造血细胞及其检验

第一章 造血基础理论

学习目标

掌握:造血器官、血细胞的起源;血细胞发育演变的一般规律。
熟悉:造血干细胞、祖细胞的特征;各阶段造血器官的造血过程。
了解:造血微环境和造血的调控。



第一节 造血器官和微环境

造血(hematopoiesis)是指造血器官生成各种血细胞的过程。能够生成并支持造血细胞分化、发育、成熟的组织器官称为造血器官(hematopoietic organ)。人体的造血器官起源于中胚层的原始间叶细胞,主要包括骨髓、胸腺、淋巴结、肝脏和脾脏等,其造血过程根据胚胎发育阶段的不同可分为胚胎期造血与出生后造血,不同的造血期其主要的造血器官与造血特点各不相同。所有的血细胞皆由造血干细胞发育而来。造血微环境是造血干细胞赖以生存的内环境,造血细胞定居在适宜的造血微环境后,在各种调控因素的作用下,完成造血细胞增殖、分化、成熟和凋亡等过程。

一、造血器官

(一) 胚胎期造血

根据发育过程中造血中心的转移,胚胎期造血可分为中胚层造血、肝脏造血及骨髓造血。

1. 中胚层造血 中胚层造血又称卵黄囊造血,是人体唯一的血管内造血。人胚发育第2周末时,胚外中胚层的间质细胞在内胚层细胞的诱导下开始分化,这些具有自我更新能力的细胞,在卵黄囊壁上聚集成团,称为血岛(blood island)。血岛是人类最初的造血中心,是血管和原始造血发生的部位。最初的血岛为实心的细胞团,血岛周边部分的间质细胞分化成为扁平的内皮细胞,逐渐发育形成原始的血管壁。血岛中央部分的细胞游离出来,形成最早的造血干细胞。最初的原始血细胞形态上类似巨幼样的原始红细胞,不能分化发育为成熟红细胞,细胞内含 Hb-Gower1,称为第一代巨幼红细胞。约在第7周,红细胞形态才趋于正常,相继产生 Hb-Gower 2 和 Hb-Portland,血岛内无粒细胞和巨核细胞。

随着胚胎的发育,卵黄囊的造血微环境已无法满足造血需求,原始血细胞开始随血液大量迁移至肝、脾和淋巴组织等部位,在适宜的微环境中发生增殖、分化。至胚胎第6周,卵黄囊的造血功能开始退化,逐渐由肝脏和脾脏取代其继续进行造血,如图 1-1。

2. 肝脏造血 肝脏造血大约始于胚胎第6周。肝脏造血的发生是由卵黄囊血岛产生的造血干细胞随血流迁移并种植于肝脏所致,是胚胎3~6个月造血的主要场所。此期造血特点主要是以生成红细胞为主,仍然为巨幼型红细胞,但不再合成 Hb-Gower1 和 Hb-Gower2,主要合成胎儿血红蛋白 F(HbF),此为第二代幼稚红细胞(简称幼红细胞)。至胚胎第4个月,开始生成粒细胞,肝不生成淋巴细胞。在肝造血的同时,造血干细胞经血流同时进入胸腺、脾和淋巴结,这些器官也相继发生造血。

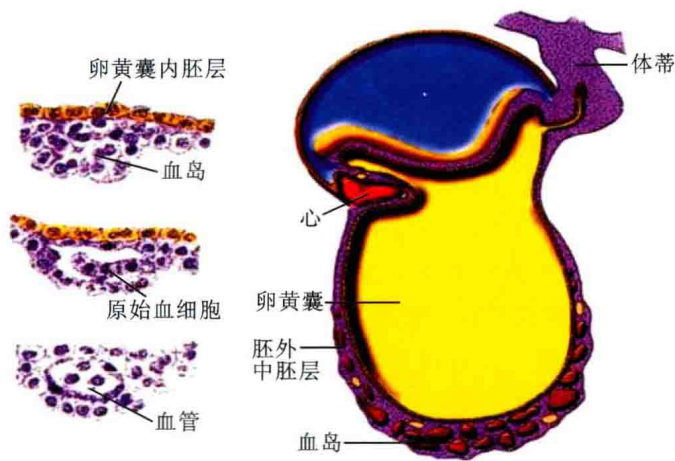


图 1-1 卵黄囊血岛形成

脾造血始于胚胎第 5 周,胚胎肝脏的造血干细胞经血流入脾,在此增殖、分化和发育。此时主要产生红细胞和粒细胞,第 5 个月后又产生淋巴细胞和单核细胞,以后红细胞和粒细胞生成明显减少,至出生后脾仅产生淋巴细胞。

胸腺造血约始于胚胎第 6 周,在胚胎期主要产生淋巴细胞和少量红细胞、粒细胞,胚胎后期成为诱导和分化 T 细胞的器官。

淋巴结造血始于胚胎第 7~8 周,在胚胎早期可产生红细胞,但时间很短,自胚胎第 4 个月由肝脏、胸腺和骨髓发育成熟的 T、B 细胞迁入其中,使其终身只产生淋巴细胞和浆细胞。

3. 骨髓造血 骨髓中的造血干细胞主要来自于肝脏、部分源于脾,并维持终生。自胚胎第 14 周骨髓开始造血,5 个月以后成为胚胎期的造血中心。至此肝、脾造血功能减退,骨髓造血迅速增加。骨髓造血为第三代造血,此时红细胞中的血红蛋白除 HbF 外,还有少量的 HbA、HbA₂ 生成。骨髓主要生成红细胞、粒细胞和巨核细胞,此外也生成淋巴细胞和单核细胞,因此骨髓不仅是造血器官,也是重要的中枢淋巴器官。人胚胎期造血器官及造血特点如表 1-1。

表 1-1 人胚胎期造血器官及造血特点

造血器官	造血时间	造血特点
中胚层造血	人胚 2 周末~9 周	人体唯一的血管内造血,可形成第一代巨幼红细胞,产生 Hb-Gower1、Hb-Gower2 和 Hb-Portland,同时产生少量 HbF
肝脏造血	人胚 6 周~出生时	形成第二代幼红细胞,4 个月时可形成粒细胞
脾造血	人胚 5 周~出生后	首先产生红细胞,之后产生粒细胞,5 个月可以形成淋巴细胞和单核细胞,出生后只产生淋巴细胞
胸腺造血	人胚 6 周~7 周	主要形成淋巴细胞,也可以产生红细胞和粒细胞
淋巴结造血	人胚 7 周~出生后	终生形成淋巴细胞和浆细胞
骨髓造血	人胚 14 周~出生后	出生后唯一产生粒、红、巨核细胞的场所,也可产生淋巴细胞、浆细胞和单核细胞。除产生 HbF 外,还可产生 HbA 和 HbA ₂

胚胎期造血的三个时期不可截然分开,而是互相交替、此消彼长的(图 1-2)。各类血细胞生成的顺序依次为:红细胞、粒细胞、巨核细胞、淋巴细胞和单核细胞。

(二) 出生后造血

出生后人体造血主要分为骨髓造血和淋巴器官造血。在正常情况下骨髓是唯一能产生红系、粒系和巨核系细胞的场所,也生成淋巴细胞和单核细胞。胸腺、脾和淋巴结则为终生制造淋巴细胞的器官。

1. 骨髓造血 骨髓被封闭于坚硬的骨髓腔中,肉眼观呈海绵样或胶状。是人体最大、最重要的造血器官。健康成人骨髓约占体重的 4.5%(3.4%~5.9%),平均重量为 2800 g(1600~3700 g)。骨髓按其

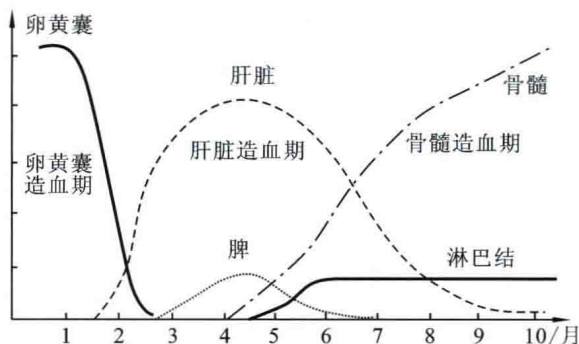


图 1-2 胚胎期造血部位示意图

组成和功能分为红骨髓和黄骨髓。成年后红骨髓占全部骨髓的 50% 左右。

(1) 红骨髓:红骨髓具有活跃的造血功能,因含有大量的造血细胞而呈红色。不同年龄的人群红骨髓的分布不同,5 岁以下的儿童全身的骨髓腔内均为红骨髓,5~7 岁后,长骨的骨髓中开始出现脂肪细胞。随年龄的增长,红骨髓由远心端向近心端逐渐开始脂肪化,至 18 岁时,红骨髓仅存在于扁骨、短骨及长管状骨的近心端,如颅骨、胸骨、脊椎骨、肋骨、髌骨以及肱骨和股骨的近心端。因此在做骨髓穿刺或活检时,成人适宜选择髌骨、胸骨、脊椎棘突等处,胫骨粗隆则适宜 2 岁以下的婴幼儿。红骨髓主要由结缔组织、血管、神经及造血实质细胞组成,由网状纤维和网状细胞构成立体网架,各发育阶段的血细胞分布于网孔中。红骨髓内有丰富的血管系统,血窦是最突出的结构。血窦内是成熟的血细胞,血窦间则充满各发育阶段的造血细胞。血窦壁构成了骨髓造血组织与血液循环间的重要屏障,称骨髓-血屏障,骨髓内成熟的血细胞要想进入外周血循环必须穿越血窦壁,因此骨髓-血屏障在造血过程中具有重要的支持与调控作用。

骨髓中造血细胞的分布具有一定的区域性,红细胞和粒细胞常呈岛状分布,形成红细胞造血岛和粒细胞造血岛。红细胞造血岛(也称幼红细胞造血岛)位于血窦附近,其中心有 1~2 个巨噬细胞,周围是各个阶段的幼红细胞,随着成熟逐渐远离巨噬细胞,贴近血窦壁,成熟后进入血窦;粒细胞造血岛常远离血窦,位于造血索中央,成熟后逐渐移向血窦,穿过血窦壁进入血流;巨核细胞常紧贴于血窦壁上,将其伪足伸入血窦内,当血小板成熟后从巨核细胞的胞质分离出来直接释放进入血流;单核细胞往往散布于造血细胞之间;淋巴细胞、组织细胞和浆细胞等则组成淋巴小结,散在分布于造血索中。

(2) 黄骨髓:骨髓中的造血细胞被脂肪细胞替代后成为黄骨髓。健康成人黄骨髓约占骨髓总量的 50%。黄骨髓在正常情况下不再参与造血,但仍保留造血的潜能。健康人的骨髓造血具有较强的代偿能力。当机体需要时(如急性失血或溶血时)可重新转变为红骨髓恢复造血功能。因此骨髓造血具有较强的代偿能力。

2. 淋巴器官造血 淋巴器官可分为中枢淋巴器官和周围淋巴器官。中枢淋巴器官包括骨髓和胸腺,是淋巴细胞产生、增殖分化和成熟的场所。周围淋巴器官包括脾、淋巴结和弥散的黏膜淋巴组织,是淋巴细胞聚集和发生免疫应答的具体场所。在骨髓内的造血干细胞分化为淋巴系干细胞,淋巴干细胞再分化成 T、B 细胞祖细胞。B 细胞祖细胞在骨髓内继续分化成为成熟的 B 细胞,T 细胞祖细胞则随血流迁移至胸腺、脾和淋巴结内发育成熟。

(1) 胸腺:胸腺是中枢淋巴器官,其主要功能是产生淋巴细胞和分泌胸腺素。来自于骨髓的造血干细胞在胸腺素的诱导下,分化成为具有免疫活性的淋巴细胞,然后进入髓质,释放入血并迁移至周围淋巴器官的胸腺依赖区,成为胸腺依赖淋巴细胞即 T 细胞。后者可进入血液并在周围淋巴器官中定居,增殖分化,参与细胞免疫应答。

(2) 脾:脾为周围淋巴器官,是 T、B 细胞分化成熟的主要场所之一,具有造血、储血、滤血和免疫反应等多种功能。脾实质由红髓、白髓和边缘区组成。

红髓由脾窦和脾索构成。脾索由网状结缔组织构成支架,网中充满各种细胞,包括巨噬细胞、淋巴细胞、粒细胞、红细胞和少量浆细胞,是脾滤过血液的重要场所。脾窦也称脾血窦,是一种静脉性血窦,相互交连吻合成网。窦壁由一层杆状的内皮细胞平行排列而成,形似一种多孔隙的栅栏状结构(间隙 2~5

μm),脾索内的血细胞可经此穿越进入血窦。由于窦壁间隙狭小,血细胞必须经变形后才能流回血窦。当血细胞出现异常,如球形红细胞、椭圆形红细胞等,细胞变形能力下降,不易穿过血窦壁流回血窦,而在血窦外滞留,从而被巨噬细胞吞噬,形成血管外溶血。白髓由脾动脉周围淋巴鞘和脾小结构成。淋巴鞘沿中央动脉分布,包围在中央动脉周围,是脾的胸腺依赖区,区内主要是T细胞。脾小结位于脾动脉周围淋巴鞘内一侧,内有生发中心,主要含B细胞,是脾脏B细胞依赖区。边缘区位于白髓周围,与红髓交界,含有T、B细胞及大量巨噬细胞,当有外来抗原时,边缘区的细胞将参与免疫反应。

(3) 淋巴结:是重要的周围淋巴器官,出生后淋巴结只产生淋巴细胞和浆细胞。淋巴结由被膜、皮质和髓质组成。B细胞在淋巴结皮质区的生发中心增殖、发育。髓质在淋巴结中央,由髓索和髓窦组成。髓索主要含B细胞、浆细胞、巨噬细胞、肥大细胞和嗜酸性粒细胞等。髓窦中有许多巨噬细胞和网状细胞,对淋巴液起滤过作用。淋巴细胞经血流向组织、淋巴器官迁流,又再返回血流,不断地进行淋巴细胞再循环。

(三) 髓外造血

正常情况下,出生2个月后的婴儿,骨髓以外的组织如肝、脾、淋巴结等不再制造红细胞、粒细胞和血小板,但在某些病理情况下,如骨髓纤维化、骨髓增生性疾病以及某些恶性贫血时,这些组织又可重新恢复造血功能,称为髓外造血(extramedullary hematopoiesis, EH)。髓外造血是机体对血细胞需求明显增高或对骨髓造血障碍的一种代偿,这种代偿有限且不完善,常见于儿童。由于肝、脾、淋巴结等组织无骨髓-血屏障(marrow-blood barrier, MBB)结构,幼稚细胞不经选择即可进入外周血循环,导致外周血中常出现较多幼稚粒细胞(简称幼粒细胞)、有核红细胞及细胞碎片。髓外造血部位除肝、脾、淋巴结外,也可累及胸腺、肾上腺、腹腔的脂肪、胃肠道等,常导致相应器官肿大。

二、造血微环境

造血微环境(hematopoietic microenvironment, HIM)是造血细胞赖以生长发育的内环境,它是由骨髓基质细胞(stromal cell)、微血管、神经和基质细胞分泌的细胞因子(cytokine)等构成。对造血干细胞的自我更新、定向分化以及造血细胞增殖、分化、成熟调控等起重要的作用。

(一) 骨髓的微血管系统

骨髓的微血管系统由营养血管、动脉、小动脉和毛细血管等构成,是造血微环境的主要组成部分。骨髓的营养动脉不断分支形成微血管、毛细血管,毛细血管再注入静脉窦,并汇集成集合窦,然后注入中心静脉。静脉窦和集合窦统称为骨髓血窦。血窦密布于整个骨髓腔,彼此相连构成复杂的网状系统,血窦内是成熟的血细胞,血窦间则为骨髓实质,即造血索。

完整的血窦壁由内皮细胞、颗粒状基底膜和外皮细胞构成。但绝大部分血窦壁仅由一层内皮细胞构成。血窦壁在平时并无孔隙,当血细胞通过时,则形成临时通道。造血活跃时,窦壁孔隙增多,有利于发育成熟的血细胞释放入血。因此窦壁细胞一方面起到造血细胞的支架作用,另一方面也对血容量起着调节作用。

由于窦壁孔隙直径小于血细胞直径,因此只有具备变形能力的血细胞才能穿越窦壁进入外周血循环。正常情况下红细胞系只有无核的网织红细胞与成熟红细胞才可穿越窦壁,而其他阶段的红细胞会由于细胞核较坚固不易变形而被阻止通过;成熟的白细胞只有排列成线状才能通过;巨核细胞只有胞质可穿过窦壁释放血小板。人体每天约有 2×10^{11} 个红细胞、 1×10^{10} 个粒细胞、 4×10^{11} 个血小板及一定数量的单核细胞与淋巴细胞穿过血窦壁进入血循环。

(二) 骨髓的神经

骨髓的神经来源于脊神经,与骨髓动脉伴行,其分支呈网状缠绕于动脉壁,神经纤维终于动脉壁的平滑肌。但很细的无鞘神经纤维与毛细血管的某些部位接触或在造血细胞之间终止。骨髓神经调节血管的舒缩,改变血窦的大小及血流速度的快慢,调节血细胞的释放。另外骨髓血管内皮细胞中含有P物质的神经激肽受体,可受神经纤维末端的神经介质P物质作用,刺激造血祖细胞的生长。