

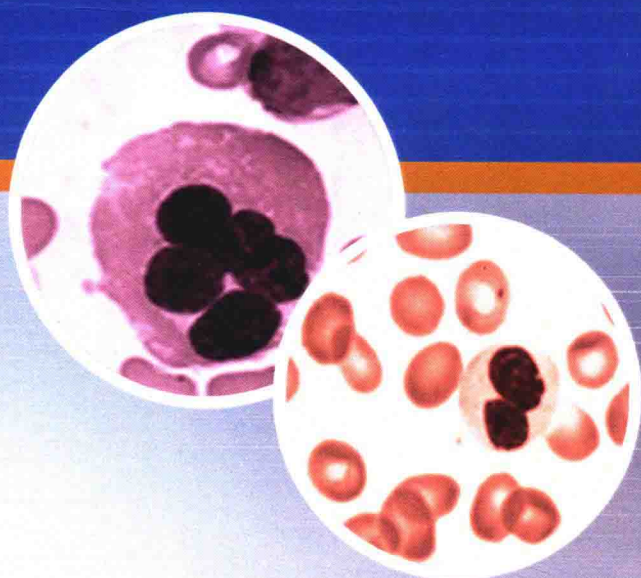


中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

供医学检验、卫生检验与检疫及其他医学类专业使用

临床血液与检验学

陈文明 王学锋 主编



科学出版社

中国科学院教材建设专家委员会规划教材

全国高等医药院校规划教材

供医学检验、卫生检验与检疫及其他医学类专业使用

临床血液与检验学

主 编 陈文明 王学锋
副主编 王清涛 胡建达 司维柯
编 委 (以姓氏笔画为序)

丁邦胜 安徽医科大学
王学锋 上海交通大学
王清涛 首都医科大学
毛红丽 郑州大学
宁 勇 湖北中医药大学
司维柯 第三军医大学
李 薇 吉林大学
李利红 首都医科大学
杨 超 湖北中医药大学
辛晓敏 哈尔滨医科大学
张亚莉 贵州医科大学

陈文明 首都医科大学
明 亮 郑州大学
岳育红 首都医科大学
金英玉 哈尔滨医科大学
周 睿 首都医科大学
胡建达 福建医科大学
侯毅鞠 吉林医药学院
袁忠海 吉林医药学院
黄慧芳 福建医科大学
崔 巍 北京协和医学院

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书共十三个章,包括了血液学概述和发展史;造血检验的基本理论和基本方法;红细胞检验的基本理论、基本方法和临床应用;白细胞检验的基本理论、基本方法和临床应用;血栓与止血检验的基本理论、基本方法和临床应用。本书力求先进性与实用性相结合,保证检验专业的学生使用本教材不仅可以学习到相关的理论知识,也可以指导未来的临床工作。

本书适用于医学检验专业,也可作为医院检验人员日常工作的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

临床血液与检验学 / 陈文明, 王学锋主编. —北京: 科学出版社, 2016.12

中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医药院校规划教材

ISBN 978-7-03-049424-5

I. ①临… II. ①陈… ②王… 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 (2016) 第 167647 号

责任编辑: 赵炜炜 李国红 / 责任校对: 彭 涛

责任印制: 张 伟 / 封面设计: 陈 敬

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京厚德则铭印刷科技有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016 年 12 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2017 年 1 月第二次印刷 印张: 20 1/2 彩插: 8

字数: 486 000

定价: 88.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

前 言

随着医学科学的发展，检验医学也得到飞速发展，与之相配套的医学教材更新也势在必行。作为医学检验专业的重要课程——《临床血液与检验学》，也需要有与现代医学发展相适应的教材。为满足临床血液学检验教学的需要，我们组织国内相关专业的知名专家（包括临床检验专业及临床血液专业）编写了本教材。

本教材力求先进性与实用性相结合，保证检验专业的学生使用本教材不仅可以学习到相关的理论知识，也可以指导未来的临床工作。同时本教材也可作为低年资检验医学专业、检验人员日常工作的参考书。

由于编者水平和经验所限，本教材不足或错误之处在所难免，敬请各位专家、同行及读者批评指正，以便再版完善。

陈文明

2016年8月8日于北京

目 录

第一章 血液学概述和发展史	1
第二章 血液学与临床的关系	4
第一节 血液学与疾病的关系	4
第二节 临床血液学与血液学检验的关系	5
第三节 血液学检验与循证医学的关系	5
第三章 造血检验的基本理论	7
第一节 造血器官	7
第二节 造血微环境	11
第三节 造血干(祖)细胞及骨髓间质干细胞	14
第四节 血细胞的发育与成熟	19
第五节 造血的调控	22
第四章 造血检验的基本方法	31
第一节 血象和骨髓象检验	31
第二节 细胞化学染色检验	59
第三节 骨髓活体组织检查	80
第四节 造血细胞培养检验	86
第五节 血液细胞染色体检验	90
第六节 造血细胞因子的检验	101
第七节 血液分子生物学检验	104
第八节 流式细胞术	110
第五章 红细胞检验的基本理论	122
第一节 红细胞膜的结构与功能	122
第二节 血红蛋白的结构与功能	128
第三节 红细胞代谢	130
第四节 红细胞的衰老和死亡	134
第六章 红细胞检验的基本方法	136
第一节 溶血的检验	136
第二节 红细胞膜缺陷的检验	138
第三节 红细胞酶缺陷的检验	139
第四节 血红蛋白异常的检验	141
第五节 铁代谢指标的检验	143
第六节 DNA合成代谢检验	145
第七节 免疫性溶血性贫血的检验	146
第八节 阵发性睡眠性血红蛋白尿症的检验	147
第七章 红细胞检验的临床应用	149
第一节 概述	149
第二节 红细胞生成减少性贫血中的应用	153
第三节 红细胞破坏增多性贫血中的应用	163

第四节 真性红细胞增多症中的应用	180
第八章 白细胞检验的基本理论	182
第一节 细胞动力学	182
第二节 细胞的功能	187
第三节 白细胞抗原	192
第九章 白细胞检验的基本方法	199
第一节 白细胞功能的检验	199
第二节 白细胞代谢产物及动力学检验	208
第三节 流式细胞仪检测 DNA 合成及含量	212
第四节 白细胞免疫标记检测	214
第十章 白细胞检验的临床应用	225
第一节 急性白血病分型系统的演变及诊断	225
第二节 急性淋巴细胞白血病中的应用	231
第三节 急性髓细胞白血病中的应用	234
第四节 慢性白血病中的应用	244
第五节 骨髓增生异常综合征中的应用	247
第六节 骨髓增殖性肿瘤中的应用	252
第七节 组织细胞病中的应用	261
第十一章 血栓与止血检验的基本理论	266
第一节 血管壁	266
第二节 血小板	267
第三节 血液凝固机制	270
第四节 抗血液凝固系统	273
第五节 纤维蛋白溶解系统	275
第六节 出血与血栓性疾病的分类	277
第七节 出血与血栓性疾病的诊断	278
第十二章 血栓与止血检验的基本方法	279
第一节 血管壁检测	279
第二节 血小板检测	281
第三节 凝血因子检测	285
第四节 抗凝系统检测	290
第五节 纤溶活性检测	294
第六节 血液流变学检测	297
第十三章 血栓与止血检验的临床应用	299
第一节 出血性疾病的应用	299
第二节 血栓性疾病中的应用	316
第三节 抗栓和溶栓性治疗中的应用	320
第四节 临床病例分析	321
参考文献	322
彩插	

第一章 血液学概述和发展史

一、血液学概述

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,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。近年来,血液学研究的内容不断地深入和扩大,拓展了许多新的领域,如血细胞生物学和血液分子生物学等。总体上血液学分为临床血液学、基础血液学、实验血液学和血液检验。

临床血液学 (clinical hematology) 以疾病为研究对象,基础理论和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和非血液病所致的继发性血液病。临床血液学重点研究血液疾病(如白血病、再生障碍性贫血、血友病、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。临床血液学也研究临床各种疾病,如肝脏病、肾脏病、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。

基础血液学 (principle and mechanism of hematology) 是研究血液的各组分,对血液学理论、基本概念的研究,是血液学诊断、质量、预防的基础,是指导血液学发展的纲领性成果的探索过程。

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。人们经常会把它和实验室开展的血液检验混为一谈。

血液检验 (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-检验-疾病相互结合的体系,且在实践过程中不断发展、完善和提高。

二、血液学发展史

血细胞的发现已有 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组成部分。随着光学显微镜精密度的提高以及染色技术水平的改进,使细胞形态更清晰易于鉴别,以便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的概念更加充实。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。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外周血液。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。类似技术也应用于淋巴组织内的血细胞形态观察。

血细胞数量的检测很大程度同样依赖于实验技术的发展和革新,如血细胞吸管(1852~

1867年)、血细胞计数板(1855年)、血红蛋白计数(1878~1895年)和细胞分类技术(1877~1912年)等。1953年,美国Coulter发明了世界上第一台血细胞计数仪,成为自动化血细胞分析的里程碑。

1. 对红细胞的认识 对红细胞功能的认识,最早开始于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年对此有了更为全面的了解。1935年了解了红细胞内有碳酸酐酶,能将大量二氧化碳转变为碳酸根离子,使之溶解于血液中;同时能将碳酸根离子转化为二氧化碳,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年以后明确了红细胞内的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,肯定了红细胞的寿命在120天左右。1900年红细胞血型的确立,开创了输血领域的新时代。在20世纪20年代已知红细胞在体外保存需要葡萄糖,30年代已将体外保存的血液用作输血。40年代血库开始逐步建立。对红细胞糖代谢的全面了解在1959年后。近年来,红细胞结构与脂肪、蛋白的关系方面的研究渐为深入。

2. 对白细胞的认识 在19世纪末和20世纪初人们已认识到白细胞具有趋化、吞噬和杀灭细菌的作用。近40年来,对其功能和致病机制进行了研究。中性粒细胞灭菌作用依赖于细胞内存在的过氧化物酶,使自身体内的 H_2O_2 发生氧化作用。单核细胞杀灭和消化吞噬的物质,主要依靠单核细胞内大量存在的溶酶体,同时单核细胞在免疫过程中也发挥很大作用,能将外来物质消化后提取抗原供给淋巴细胞。同时可调节淋巴细胞及其他血细胞的生长、增殖或凋亡,1924年提出的“网状内皮系统”(reticulo endothelial system, RES)这一名称,1976年后已被否定,而取之以单核细胞相关的“单核-吞噬细胞系统”(mononuclear phagocyte system, MPS)。单核细胞只是该系统中的一个较短暂留在血液内的细胞,以后进入各种组织变成组织细胞,组织细胞如已有吞噬物质,则称为巨噬细胞或吞噬细胞。对淋巴细胞功能的认识是免疫学发展的一大飞跃。1959年以来发现淋巴细胞受丝裂原或抗原刺激后进行有丝分裂和增殖。淋巴细胞虽然形态相似,但功能显著不同。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。淋巴细胞还通过产生多种细胞因子参与和调节免疫反应。

3. 对血栓和止血的认识 对血栓和出血的认识开始于出血的问题。20世纪50年代后,对凝血机制的有了深入的认识。20世纪60年代以来的“瀑布学说”是公认的凝血机制。人们对血液凝固的研究不仅涉及止血问题,也更关注血管内血栓问题。20世纪70年代发现了凝血和纤溶相关因子,如蛋白C、蛋白S、抗凝血酶和 α_2 纤溶酶抑制物等。20世纪80年代,开始对纤维连接蛋白等黏附分子的研究,逐步阐明止血和血栓的分子机制。20世纪90年代至今,随着对组织因子途径抑制物、抗凝血酶、血栓和止血分子标志物等功能及作用机制研究的深入,更加完善了经典的“瀑布学说”。

血小板是血液中最小的细胞成分,在生理止血和血栓形成过程中发挥重要作用。自1842年发现血小板后,直至1882年才知道血小板具有止血和修补血管壁的功能。1923年知道血小板具有聚集和黏附功能。它的作用机制和超微结构在近40年来逐步为人们所认识,现已知聚集和黏附功能受到体内许多物质的影响,如肾上腺素、凝血酶、胶原等;而其中有些物质却又能在血小板内生成并通过微管分泌到血小板外,然后又作用于血小板。血小板超微结构的研究明确了血小板内各种亚结构,也明确了各种亚结构与上述物质的产生和分

泌有关。随着使用激光共聚焦显微镜进行单个血小板单层扫描分析单个血小板激活过程中钙离子浓度及应用流式细胞仪观察群体血小板钙离子流的变化,证实血小板激活过程中,血小板在外钙内流起重要作用。近年来,对血小板颗粒(platelet micro-particle, PMP)的研究成为热点,血液循环中的PMP能够反映血小板参与血栓形成和血液凝固的功能。血小板激活后释放的P-选择素可与白细胞和(或)单核细胞膜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。

4. 对造血干细胞的认识 1896年,细胞生物学家Wilson提出了干细胞的概念。1981年,Evans和Martin证实了胚胎干细胞是第一层次干细胞的假设。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,释放到外周血,执行其生物学功能。

多年来,关于血细胞起源问题,存在单元论和多元论两种理论。20世纪初,首次提出了造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)的概念。1961年,Till等通过小鼠实验,证实了多能造血干细胞的存在。1979年,体外培养人造血祖细胞获得成功,从而更加明确了各系造血祖细胞是由造血干细胞分化而来,造血祖细胞进一步分化、成熟为各系成熟细胞。造血干细胞具有高度自我更新及多向分化两个最基本的特征,是机体维持正常造血的主要原因。1984年,Civin首次发现造血干细胞表达CD34抗原,找到了分析检定造血干细胞的方法,从而使造血干细胞的基础研究和临床应用得到了迅速的发展。1990年,Thomas以骨髓干细胞移植治疗恶性疾病的重大突破获得诺贝尔生理学医学奖。

5. 对骨髓间质干细胞的认识 在骨髓中除了造血干细胞外,还存在着另外一类间质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC),也称间充质干细胞。它是一群中胚层来源的具有自我更新和多向分化潜能的多能干细胞,属于非造血组织的间质干细胞。1966年,Friedenstein等首次提出MSC的概念。MSC在再生医学和组织工程学中具有重要价值,近年来,此领域的研究备受关注。

6. 对造血调控的认识 近年来,在生理性和病理性造血调控研究方面取得明显进展,对血细胞的生成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,对阐述造血基质及造血系统疾病的诊断、治疗和病因等都有重要作用。细胞因子及其相互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、作用特点均已较为了解,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。造血微环境包括基质细胞、细胞外基质分子(ECM)、细胞黏附分子(CAM)及各种正负调控因子等。各种Integrins、Ig超家族分子等CAM间的相互识别,各种蛋白多糖(PGs)对细胞因子的富集作用,各类胶原、糖蛋白(Fn、Lm、Hn等)与造血细胞的定位、分化、成熟、释放等方面的研究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,推动了体外模拟造血的研究。

第二章 血液学与临床的关系

第一节 血液学与疾病的关系

临床血液学 (clinical hematology) 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系统疾病所致的继发性血液病。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。血液学检验与临床联系密切, 检验人员不仅应正确掌握检验基础知识, 还要具备一定的临床基础知识, 才能较准确地判读检验结果, 对疾病作出诊断。

(一) 血液病合并非血液系统疾病

血液系统疾病常具有非血液系统表现的临床特征, 发病隐袭, 病状隐匿, 即使患病, 病人常不能自己察知, 多因其他疾病就医或健康体检时而被发现。例如巨幼细胞贫血, 可因神经系统症状而就诊于神经科, 因消化系统症状就诊于消化科; 轻型血友病因关节症状可能首次就诊于骨科; 多发性骨髓瘤可因肾衰竭就诊于肾脏科, 因骨痛或神经症状就诊于骨科或神经科; 皮肤性 T 细胞淋巴瘤多被皮肤科医师诊断, 如 Sezary 综合征和蕁样肉芽肿, 白血病也可有多种皮肤表现, 患者多因皮肤症状就诊于皮肤科; 粒细胞缺乏症和白血病有时可有严重喉头感染和水肿而入住五官科; 有经验的眼科医师可以从眼底检查中发现巨球蛋白血症的典型眼底改变。

(二) 非血液系统疾病合并血液病

许多非血液系统疾病可以出现血液系统的改变。红细胞异常增高可见于呼吸系统疾病、心脏病、某些肿瘤如小脑肿瘤、肾肿瘤等; 贫血可见于消化系统疾病、肾衰竭、肝炎后、自身免疫性疾病、恶性肿瘤和全身衰竭等; 白细胞增高多见于大多数感染情况, 白细胞显著增高称为“类白血病反应 (leukemoid reaction)”; 白细胞减少有时可提示伤寒杆菌和一些病毒性的感染, 白细胞显著减少可见于应用某些药物治疗之后, 如抗癌药物或药物过敏等; 出血现象可见于肝脏疾病、肾衰竭等; 肺外科手术、心血管外科手术、肝胆系统外科手术和妇产科的妊娠分娩前后、死胎、胎盘早剥以及内科严重感染都可出现弥散性血管内凝血 (DIC)。此类情况出血时不仅有血小板减少, 而且有多种凝血因子被消耗, 有时却为高凝状态, 常需血液学医师协助处理和研究。

非血液系统疾病可以同时存在血液系统疾病。外科医师在脾切除术后发现病人血小板显著增高, 实际是潜在骨髓增生性疾病 (myeloproliferative diseases); 妊娠伴有再生障碍性贫血、妊娠伴有原发性血小板减少性紫癜; 许多遗传性血液病常可于其他疾病就诊时发现, 如遗传性出血性疾病会给外科或妇产科医师带来麻烦; 血液系统肿瘤有时也会因同时有其他疾病而收入其他非血液科室。

第二节 临床血液学与血液学检验的关系

临床血液学和血液学检验 (clinical hematology and hematologic examinations) 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, 是一个理论-检验-疾病相互结合、紧密联系的新体系, 且在实践过程中不断发展、完善和提高。

血液学检验是临床检验的重要分支, 其主要任务是利用血细胞的检验技术、病理学技术、生物化学技术、免疫学技术、遗传学技术、分子生物学技术以及其他多种技术, 对血液系统疾病和非血液系统疾病所致的血液学异常进行基础理论的研究和临床诊治的观察, 一方面服务于临床, 另一方面推动和促进血液学的发展和提高。

临床血液学检验应与临床相结合, 既要了解某些血液病可通过某些特异性试验作出诊断, 又要了解血液病可以合并非血液系统疾病, 或非血液系统疾病出现血液学检验指标的改变, 使病情复杂化, 应将检验结果与临床资料结合起来综合分析, 才能得出正确的结论。

血液病的研究和诊治任务需要血液学基础研究人员、血液科医师和检验医师的密切联系和共同合作才能圆满完成。检验医师需要经过基础医学、临床医学和实验医学等的学习和培养, 使其不仅具有熟练的实验医学技能, 而且要有扎实全面的基础和临床医学的知识, 具有基础和临床之间进行沟通的能力。血液学检验人员应能正确掌握各项有关血液病诊断和监测病情的试验, 适应血液学及血液学检验的发展, 建立相关新试验, 能够从事血液学相关科研的实验工作, 具有一定程度的血液病临床知识, 能够根据试验结果及相关临床信息对疾病进行诊断。血液学检验医师应参与相关临床科室的查房和病例讨论工作, 以提高相关临床知识和经验, 充分发挥检验医师的作用, 做临床与检验的沟通桥梁。

第三节 血液学检验与循证医学的关系

(一) 循证医学

循证医学 (evidence-based medicine, EBM) 是慎重、准确和明智地应用目前可获取的最佳研究证据, 同时结合临床医师个人的专业技能和长期临床经验, 考虑患者的价值观和意愿, 完美地将三者结合在一起, 制定出具体的治疗方案。EBM 是运用最新、最有力的科研信息, 指导临床医生采用最适宜的诊断方法、最精确的预后估计和最安全有效的治疗方法服务于每位患者。

在疾病的诊断过程中, 将个人的临床专业知识与现有的最好的证据结合起来进行综合考虑, 为每个病人做出最佳的医疗 (诊断、预防和治疗) 决策, 是对传统医学模式——经验医学 (opinion-based practice) 的挑战。传统医学是以经验医学为主, 即根据临床实践经验、临床资料和对疾病基础知识的理解来诊治病人。循证医学则强调任何医疗决策应建立在最佳科学研究证据基础上, 循证医学所要求的临床证据资料有 3 个主要来源: ①大样本的随机对照临床试验 (randomized controlled trial, RCT); ②系统性评价 (systematic reviews, SR); ③荟萃分析 (metaanalyses) 或称为汇部分析。这类证据可认为是评价临床治疗效果的金标准, 也是借以作出临床决策的可靠依据。临床医师应在认真采集病史和仔细体格检

查的基础上,得到最好的第一手资料(即证据),在此基础上综合分析,逻辑推理,从错综复杂的线索中找出主要矛盾,迅速、有效地查寻所需要的临床证据使医疗实践从经验医学向循证医学转化,为病人的诊治作出最佳、最科学的决策。

(二) 血液学检验与循证医学的关系

随着血液学的进展及高新技术的发展,血液学检验亦在不断赋予新的内涵,血液检验在血液病的诊断和治疗中发挥越来越重要的作用。

如何迅速有效地搜索出需要的、且符合实际的证据?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?如何选择高质量的诊断方法?这就需要血液学检验按照循证医学的原则,“以当今最好的证据为基础”,用临床流行病学的方法学规范临床血液学检验的研究设计和文献资料评价;用当今最好的检测技术和质量控制体系对检测结果进行严格的质量控制和评价;深入认识和评价诊断试验的科学性、诊断价值及临床适用性,以提供大量、充分、最佳的证据,结合每个患者的临床表现和疾病,谨慎而明确地予以应用,为疾病的早期正确诊断和有效治疗决策提供可靠的、最佳的证据。血液学检验实践循证的步骤如下:①循证问题,提出要解决的问题;②进行系统的文献查阅,全面收集和进行所有相关、可靠的大样本随机对照试验;③应用荟萃分析方法对文献、资料、数据进行严格的评价,评价其可靠性、真实性而得出全面、真实的评价结果;④进行调整,确定最佳方案进行临床实践;⑤在实践中发现新问题,对进行的临床实践作出后效评价,发布新的结论与实践结果,指导临床实践。在这种循证基础上得出的结论才能真正指导临床诊断和治疗、提高医学水平,这标志着血液学检验发展的新阶段。

第三章 造血检验的基本理论

第一节 造血器官

造血器官 (hematopoiesis organ) 是指能够生成并支持造血细胞分化、发育、成熟的组织器官。造血器官生成各种血细胞的过程称为造血 (hematopoiesis, hemopoiesis)。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。

血液中的造血细胞主要包括红细胞系统、粒细胞系统和巨核细胞系统的细胞, 其次还包括淋巴细胞系统、单核细胞系统、浆细胞系统等。人体的造血过程可分为胚胎期造血及出生后造血。不同的造血时期主要的造血器官各不相同。

一、胚胎期造血器官

胚胎期可相继分成三个不同的造血期: 中胚叶造血期、肝脏造血期和骨髓造血期。

(一) 中胚叶造血期

此期造血又称卵黄囊造血, 大约在人胚发育第 2 周末开始, 到人胚第 9 周时止。卵黄囊壁上的胚外中胚层细胞是一些未分化的、具有自我更新能力的细胞, 这些细胞聚集成团称血岛 (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原基。最初的血岛是实心的细胞团。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逐渐游离下来, 形成最早的造血干细胞。最初的原始血细胞为原红样细胞, 其分化能力有限, 仅仅能够产生类似于巨幼样的原始红细胞。且不能分化为成熟的红细胞, 细胞内含有一种 Hb-Gower 1, 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, 还可相继产生 Hb-Gower 2 和 Hb-Portland, 血岛内不含有粒细胞和巨核细胞。

在胚胎发育中, 早期胚胎的内细胞团 (inner cell mass, ICM) 可出现胚胎干细胞, 另外, 卵黄囊间质细胞及原始生殖细胞经过诱导后也可以成为胚胎干细胞。胚胎干细胞是全能干细胞 (totipotent stem cell), 具有分化为机体各器官细胞的能力, 也能分化出造血干细胞。随胚胎的发育, 原始血细胞随血液大量迁移到肝、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, 卵黄囊的造血功能逐渐退化, 由肝脏和脾脏取代其继续进行造血。

(二) 肝脏造血期

此期始于胚胎第 6 周, 至胚胎第 7 个月逐渐退化。肝脏造血的发生是由卵黄囊血岛产生的造血干细胞 (hemopoietic stem cell, HSC) 随血流迁移到肝脏后种植到肝脏而引起造血的。3~6 个月的胎肝是体内主要的造血场所。此期肝造血的特点主要以生成红细胞为主,

约 90% 的血细胞为有核红细胞, 仍然为巨幼型, 但形态很快趋于正常。不再合成 Hb-Gower 1 和 Hb-Gower 2, 主要合成的血红蛋白是胎儿血红蛋白 F (HbF), 此为第二代幼红细胞。胚胎第 4 个月以后的胎肝才有粒细胞生成, 肝脏不生成淋巴细胞。

在肝造血的同时, HSC 经血流也进入胸腺、脾和淋巴结, 在这些器官相继发生造血。

脾脏也参与造血, 脾脏造血的发生约始于胚胎第 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。

于胚胎第 6 周胸腺开始参与造血, 在胚胎期产生淋巴细胞、少量的红细胞和粒细胞, 在胚胎后期胸腺成为诱导和分化 T 细胞的器官。

于胚胎第 7~8 周淋巴结开始出现造血, 淋巴结产生红细胞的时间很短, 自胚胎第 4

个月由肝脏、胸腺和骨髓发育成熟的 T、B 淋巴细胞迁入其中, 使其终身只产生淋巴细胞和浆细胞。

在胚胎肝脏造血最旺盛的第 4 个月, 骨髓已具有初步的造血功能, 以后逐渐取代肝脏造血, 胚胎第 5 个月肝造血逐渐减弱, 到出生时停止。

(三) 骨髓造血期

在胚胎第 3 个月长骨髓已开始造血, 随胚胎发育, 骨髓造血日趋发育。第 8 个月时, 骨髓造血已高度发育, 髓腔中呈现密集的造血细胞灶且各系造血细胞均可见到, 缺乏脂肪, 这时骨髓成为造血中心, 从此肝、脾造血功能减退, 骨髓造血迅速增加。胚胎时三个造血阶段不是截然分开, 而是互相交替此消彼长的, 各类血细胞形成的顺序分别是: 红细胞、粒细胞、巨核细胞、淋巴细胞和单核细胞。

骨髓造血为第三代造血, 此时, 红细胞中的血红蛋白除血红蛋白 F (HbF) 外, 已产生

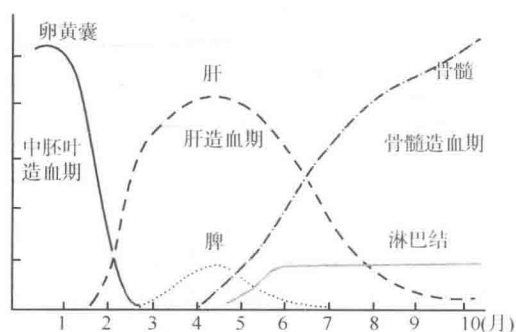


图 3-1 胚胎期的造血演变示意图

了少量的血红蛋白 A (HbA) 和少量的血红蛋白 A₂ (HbA₂)。骨髓是产生红细胞、粒细胞和巨核细胞的主要场所。同时骨髓也产生淋巴细胞和单核细胞, 因此骨髓不仅是造血器官, 也是一个中枢淋巴器官。

胚胎三个造血阶段不是截然分开, 而是互相交替此消彼长的 (图 3-1)。各类血细胞形成的顺序分别是: 红细胞、粒细胞、巨核细胞、淋巴细胞和单核细胞。

二、出生后造血器官

出生后造血分为骨髓造血和淋巴造血。人体主要的造血器官包括骨髓、胸腺、脾和淋巴结等。骨髓是正常情况下唯一的产生红系、粒系和巨核系三系细胞的场所, 同时也能生成淋巴细胞和单核细胞。而其他的造血器官包括胸腺、脾、淋巴结等淋巴组织成为终生制造淋巴细胞的器官。

(一) 骨髓造血

出生后在正常情况下,骨髓是唯一产生红细胞、粒细胞和血小板,也产生淋巴细胞和单核细胞的场所。骨髓位于骨松质的腔隙中,肉眼观是一种海绵样、胶状的组织,封闭在坚硬的骨髓腔内。健康成人骨髓组织重量为 1600~3700g,平均 2800g,约占体重的 3.4%~5.9%。骨髓按其组成和功能分为红骨髓(主要由造血细胞组成)和黄骨髓(主要由脂肪细胞组成),各自约占骨髓总量的 50%左右。

1. 红骨髓 是存在于长骨(如肱骨、股骨)的骨髓腔和扁平骨(如髌骨)的稀松骨质间的网眼中,是一种海绵状的组织,能产生血细胞的骨髓略呈红色,称为红骨髓(图 3-2,彩图 1)。人出生时,红骨髓充满全身骨髓腔,随着年龄增大,脂肪细胞增多,相当部分红骨髓被黄骨髓取代,最后几乎只有扁平骨骨髓腔中有红骨髓。此种变化可能是由于成人不需全部骨髓腔造血,部分骨髓腔造血已足够补充所需血细胞。成人的红骨髓主要分布在扁骨,不规则骨及长骨骨骺端的松质骨中,具有活跃的造血功能,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,胸骨、脊椎棘突和髌骨等处适用于成人。胫骨粗隆则适用于 2 岁以下的婴幼儿。当机体严重缺血时,部分黄骨髓可被红骨髓替代,骨髓的造血能力显著提高。

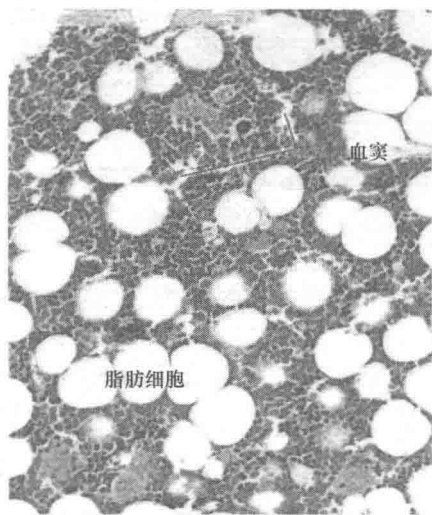


图 3-2 红骨髓(HE 染色)

红骨髓主要由结缔组织、血管、神经及造血实质细胞组成。骨髓内有丰富的血管系统,其中血窦是最突出的结构。血窦内是成熟的血细胞,血窦间是各种造血细胞,在骨髓中,造血细胞的分布是有一定区域性的。红细胞和粒细胞常常呈岛状分布,形成红细胞造血岛和粒细胞造血岛。红细胞造血岛位于血窦附近。有核红细胞随着成熟逐渐远离巨噬细胞,贴近血窦壁,准备脱核,成为网织红细胞并通过内皮细胞胞质进入血窦;粒细胞造血岛远离血窦,位于造血索中央。因粒细胞有活跃的运动功能,成熟后移向血窦,穿过血窦壁进入血流;巨核细胞伸出伪足,紧贴在血窦壁上,此处窦壁仅为一层内皮细胞,巨核细胞胞质的伪足伸入血窦内,当血小板从巨核细胞的胞质分离后即可直接被释放进入血流;单核细胞散在于造血细胞之间;淋巴细胞、组织细胞和浆细胞等组成的淋巴小结,往往散在分布于造血索中。

2. 黄骨髓 成人的一些骨髓腔中的骨髓含有很多脂肪细胞,呈黄色,且不能产生血细胞,称为黄骨髓(图 3-3,彩图 2)。人出生时,全身骨髓腔内充满红骨髓,随着年龄增长,骨髓中脂肪细胞增多,相当部分红骨髓被黄骨髓取代,最后几乎只有扁平骨松质骨中有红骨髓。此种变化可能是由于成人不需全部骨髓腔造血,部分骨髓腔造血已足够补充所需血细胞。当机体严重缺血时,部分黄骨髓可转变为红骨髓,重新恢复造血的能力。

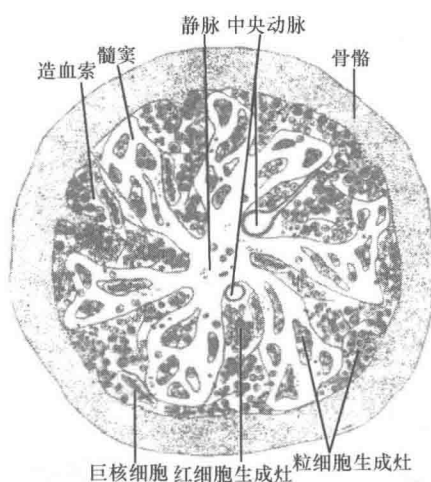


图 3-3 黄骨髓

黄骨髓含大量脂肪组织, 没有直接造血的功能。6岁前后, 长骨髓腔内的红骨髓逐渐转化为黄骨髓, 只存在于成人长骨骨干的骨髓腔内。在患某种贫血症时, 黄骨髓可重新转化为具有造血功能的红骨髓。6岁前后长骨髓腔内的红骨髓逐渐转化为黄骨髓, 红骨髓仅保留于椎骨、肋骨、胸骨及肱骨和股骨。

(二) 淋巴器官造血

淋巴器官根据发生和功能不同可分为中枢淋巴器官和周围淋巴器官, 主要由淋巴组织构成, 包括淋巴结、脾和胸腺。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(如扁桃体), 是淋巴细胞聚集和免疫应答发生的场所。在骨髓内,

造血干细胞分化形成淋巴干细胞, 淋巴干细胞再分化成 T、B 淋巴祖细胞。B 淋巴祖细胞在骨髓内发育; T 淋巴祖细胞随血流迁移至胸腺、脾和淋巴结内发育成熟。

1. 胸腺 (thymus) 胸腺位于胸骨后, 左右两叶, 是中枢淋巴器官。胸腺的大小和结构随年龄的增长有明显改变。胸腺在胚胎期至两岁内发育最快 (10~15g)。两岁至青春期仍继续增大 (30~40g), 但速度减慢, 青春期以后胸腺退变萎缩 (约 10g), 脂肪组织增多。尽管成人胸腺退变, 它仍然是保持免疫潜能所必需的。

胸腺的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皮质内增殖并在胸腺素的作用下, 被诱导分化为免疫活性细胞, 然后进入髓质, 释放入血并迁移到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。T 细胞成熟后可进入血液和在周围淋巴器官中定居、增殖并参与细胞免疫应答。

2. 脾 脾是周围淋巴器官, 在胚胎期已参与造血。脾实质部分由红髓和白髓组成。脾切面大部分呈红色, 称红髓。其间散布着灰白色的结节, 称白髓。红髓由脾窦和脾索构成。脾窦即脾血窦, 是一种静脉性血窦, 宽 12~40μm, 形态不规则, 相互连接成网, 窦壁由一层长杆状的内皮细胞平行排列而构成。内皮细胞之间常有不完整的基膜及环行网状纤维围绕, 故血窦壁如同一种多孔隙的栅栏状结构, 形成许多 2~5μm 宽的间隙, 脾索内的血细胞可经此穿越进入血窦。由于窦壁间隙狭小, 血细胞必须变形后才能流回血窦。如果血细胞有异常, 如球形红细胞, 由于变形能力差, 不容易穿越窦壁流回血窦, 在血窦外侧滞留, 而被巨噬细胞吞噬。可以形成血管外溶血。

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。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。边缘区是白髓和红髓之间副皮质的一部分, 内有 T、B 淋巴细胞及较多巨噬细胞。当有外来抗原时, 参与免疫反应。所以, 脾不仅有造血功能, 还有免疫、清除、储血、滤血等多种功能。

出生后正常情况下脾脏除制造淋巴细胞外, 不再参与制造其他细胞, 脾脏是 T 细胞、

B 细胞分化成熟的主要场所之一，脾具有造血、储血、滤血和免疫反应等多种功能。

3. 淋巴结 淋巴结是周围淋巴器官，在胚胎期已参与造血。淋巴结（图 3-4，彩图 3）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；皮质深层和滤泡间隙为副皮质区，主要是由胸腺迁移而来的 T 细胞聚集的场所，因此又称胸腺依赖区。髓质在淋巴结中央，由髓索和髓窦组成；髓索主要含 B 细胞和浆细胞，以及巨噬细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞等。髓窦中则有许多巨噬细胞和网状细胞，对淋巴液起滤过作用。出生后淋巴结只产生淋巴细胞和浆细胞，淋巴细胞可以经血流向组织、淋巴器官迁流，又再返回血流，不断地进行淋巴细胞再循环。

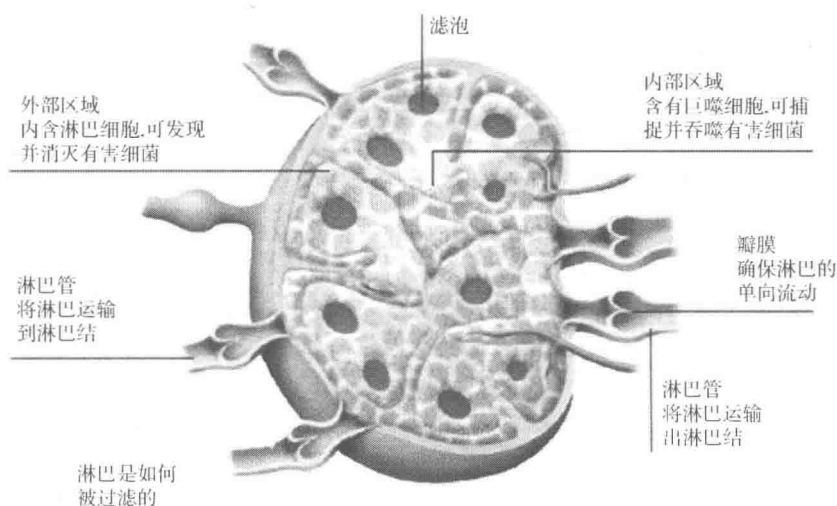


图 3-4 淋巴结

（三）髓外造血

正常情况下，胎儿出生 2 个月后，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，但在疾病或骨髓代偿功能不足时，如骨髓纤维化、骨髓增生性疾病及某些恶性贫血时，这些组织又可重新恢复其造血功能，称为髓外造血（extramedullary hemopoiesis, 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，特别是常见于儿童，这种代偿作用有限且不完善。由于肝、脾、淋巴结等组织无骨髓-血屏障（marrow-blood barrier, MBB）结构，幼稚细胞不经筛选即可进入外周血循环，导致外周血中常出现较多幼稚血细胞及细胞碎片。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，常可导致相应器官肿大。

第二节 造血微环境

造血微环境（hematopoietic microenvironment, HIM）是一个复杂的系统，由骨髓基质细胞（stromal cell）（主要包括成纤维细胞、脂肪细胞、内皮细胞、巨噬细胞等）、微血管、神经和基质细胞分泌的细胞因子等构成，是造血细胞定居、增殖、分泌和发育的场所，是