

护理实践能力提升丛书
实用专科护理培训用书

丛书主编 侯建全
丛书副主编 钱海鑫 刘济生

血液系统疾病护理 实践手册

主编 朱霞明 童淑萍



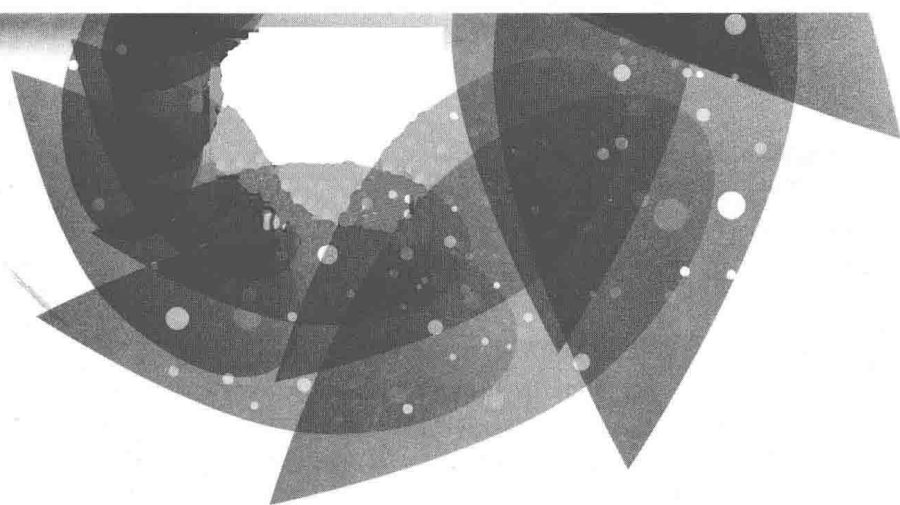
清华大学出版社



护理实践能力提升丛书
实用专科护理培训用书

血液系统疾病护理 实践手册

主编 朱霞明 童淑萍



清华大学出版社
北 京

内 容 简 介

本书从血液系统疾病病理生理、红细胞疾病、白细胞疾病、出凝血疾病、血液病常用诊疗技术、造血干细胞移植技术、用药指南等各方面给予了简明扼要、提纲挈领的系统阐述。编写时在结构上以系统常见疾病来划分章节，贯穿内科、外科治疗手段的护理，侧重于基础评估和具体可操作的护理实践指导，有利于知识发散与联系。本书适合全国各级医院临床护理人员使用。

本书封面贴有清华大学出版社防伪标签，无标签者不得销售。

版权所有，侵权必究。侵权举报电话：010-62782989 13701121933

图书在版编目（CIP）数据

血液系统疾病护理实践手册 / 朱霞明，童淑萍主编. — 北京：清华大学出版社，2016

（护理实践能力提升丛书）

实用专科护理培训用书

ISBN 978-7-302-43732-1

I. ①血… II. ①朱… ②童… III. ①血液病—护理 IV. ①R473.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2016）第 089169 号

责任编辑：李 君 王 华

封面设计：戴国印

责任校对：刘玉霞

责任印制：杨 艳

出版发行：清华大学出版社

网 址：<http://www.tup.com.cn>, <http://www.wqbook.com>

地 址：北京清华大学学研大厦 A 座 邮 编：100084

社 总 机：010-62770175 邮 购：010-62786544

投稿与读者服务：010-62776969, c-service@tup.tsinghua.edu.cn

质量反馈：010-62772015, zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn

印 装 者：北京嘉实印刷有限公司

经 销：全国新华书店

开 本：185mm×260mm 印 张：14 字 数：386 千字

版 次：2016 年 11 月第 1 版 印 次：2016 年 11 月第 1 次印刷

印 数：1~2000

定 价：60.00 元

产品编号：062717-01

护理实践能力提升丛书

实用专科护理培训用书

丛书主编 侯建全

丛书副主编 钱海鑫 刘济生

《血液系统疾病护理实践手册》

编者名单

主 编 朱霞明 童淑萍

副主编 刘明红 葛永芹 刘晓荣 赵素芳

王 婷 陆 茵

编 委 (按姓氏拼音排序)

鲍海霞	鲍增卫	陈 瑛	陈苏宁	崔小萍
范 勤	冯 赟	葛永芹	顾芙蓉	顾艳婷
韩朝娟	韩晓峰	黄晓宇	姬静荣	吉 莹
姜 媛	蒋 斐	李 芹	练婷婷	刘梦艳
刘明红	刘晓荣	卢 玲	陆 茵	毛燕琴
潘 洁	戚静怡	盛佳妮	孙 艳	汤 芳
王 娟	王 璇	王 珣	王 荧	王爱秋
王海慧	王维娟	卫 峰	吴丽萍	肖佳妮
徐海艳	徐小丽	张翠萍	张金花	张妍萍
赵素芳	郑佳佳	周爱萍	朱莉萍	朱霞明



总序言

伴随着医药卫生体制改革的不断深化，护理人员在健康服务体系中的作用越来越受到重视。中国护理事业发展规划纲要把完善毕业后教育体系，坚持以岗位需求为导向，促进理论与实践相结合，大力培养临床实用型人才，注重护理实践能力的提升作为重点任务，可见护理人员的临床实践能力是保障护理质量和优质服务的中中之重。

苏州大学附属第一医院是一所有着一百三十余年历史的三级甲等综合性医院。医院历届领导都非常重视临床护理的发展，注重调动护理人员的积极性和创造性。医院的护理队伍也继承了前辈的优良传统，秉持“以人为本，病人至上”的理念，在护理工作中不断开拓进取，丰富护理服务内涵，提升护理专业价值。2011年，临床护理还入选国家级临床重点专科建设项目，充分显示了医院护理实力。在专科的建设和发展中，医院护理管理者把提高护士的临床护理能力，让年轻护士在较短时间内胜任临床工作作为重要任务之一，重视新护士培训、护理人才队伍建设。在多年实践的基础上，医院的护理管理者将各专科护理骨干和精英集结在一起，共同编写这套“护理实践能力提升丛书”，分享经验，以飨护理同仁。

丛书共分10个分册，围绕临床护理实践各个领域，凝聚了苏州大学附属第一医院护理专家们对各自专科领域的研究和学习成果，各分册间相互独立又彼此关联，涵盖了骨科、消化、神经、呼吸、心血管、血液、急诊急救护理等多个临床专科护理的内容，也对护理常规、护理质量评价标准和护理技术操作流程做了重新梳理。归纳起来，本丛书具有以下特色：① 内容丰富，涵盖面广。② 各分册采用流程图和表格的形式，对护理专科知识及技术操作标准加以解释，直观、清晰，使读者更易阅读，参考性强。③ 可成为临床护理人员重要的工作参考用书和年轻护士的培训用书。

感谢本丛书编写团队的辛勤付出，欢迎护理同仁批评指正。

苏州大学附属第一医院院长



2015年9月



前言

护理实践能力提升丛书之《血液系统疾病护理实践手册》，全面概括了血液系统疾病治疗过程中临床护理工作的重点和要点。在具体描述中运用文字、流程图等相结合的方法，便于年轻护士能准确快速地掌握疾病的观察重点，及时发现护理问题，并给予相应的护理措施；本书内容新颖、实用性强，能为血液病临床护士提供以满足临床护理工作需要的自我学习、工作指导和参考工具，具有一定的可操作性和运用性。

本书从血液系统疾病病理生理、红细胞疾病、白细胞疾病、出凝血疾病、血液病常用诊疗技术、造血干细胞移植技术、用药指南等各方面给予了简明扼要、提纲挈领的系统阐述。本书的编写凝集了几十位血液病专家及护理老师的心血，并经过了众多医疗、护理专家的指导和审阅，更加贴近临床的需要。

随着医学发展的日新月异，血液病专科从基础研究到临床分类、诊断标准等方面都不断有新的变化，再加上各种医疗新技术、新药及免疫治疗不断应用于临床，领域宽泛、发展迅猛。此书编写中难免有不足和错误之处，请各位同人不吝赐教，便于我们更好地提高下一版的学术水平。

编者

2016年5月



目录

第1篇 血液系统的病理生理

第2篇 血液系统疾病的护理

第1章 红细胞疾病..... 13

第1节 缺铁性贫血..... 13

第2节 巨幼细胞贫血..... 19

第3节 再生障碍性贫血..... 23

第4节 溶血性贫血..... 30

第5节 自身免疫性溶血性贫血..... 37

第6节 阵发性睡眠性血红蛋白尿... 40

第7节 真性红细胞增多症..... 44

第2章 出凝血性疾病 49

第1节 过敏性紫癜..... 49

第2节 特发性血小板减少性紫癜... 54

第3节 血栓性血小板减少性紫癜... 59

第4节 血友病..... 63

第5节 弥散性血管内凝血..... 67

第6节 原发性血小板增多症..... 72

第3章 白细胞疾病..... 76

第1节 急性髓细胞白血病..... 76

第2节 急性早幼粒细胞白血病..... 81

第3节 急性单核细胞白血病..... 86

第4节 急性淋巴细胞白血病..... 90

第5节 慢性粒细胞白血病..... 93

第6节 慢性淋巴细胞白血病..... 98

第7节 中性粒细胞减少和粒细胞
缺乏 102

第4章 其他血液病..... 107

第1节 原发性骨髓纤维化..... 107

第2节 骨髓增生异常综合征..... 110

第3节 霍奇金淋巴瘤..... 115

第4节 非霍奇金淋巴瘤..... 119

第5节 多发性骨髓瘤..... 123

第6节 POEMS 综合征 129

第7节 恶性组织细胞病..... 132

第8节 噬血细胞综合征..... 135

第9节 淀粉样变性..... 139

第3篇 常用诊疗技术

第5章 血液系统常见诊疗技术及专科

护理操作技术 147

第1节 骨髓穿刺术..... 147

第2节 腰椎穿刺术..... 148

第3节 白细胞清除术..... 150

第4节 外周血造血干细胞采集术... 151

第5节 成分输血..... 152

第6节 造血干细胞输注..... 157

第7节 经程控冷冻造血干细胞
输注..... 159

第8节 间充质干细胞输注..... 161

第9节 细胞免疫治疗..... 162

第10节 经外周静脉穿刺置入中心
静脉导管置入术 163

第11节 PICC 维护 166

第12节 PICC 置管并发症的预防及
处理 168

第6章 造血干细胞移植技术 173

第1节 造血干细胞移植前的护理... 173

第2节 造血干细胞移植中的护理… 176

第3节 造血干细胞移植后的护理… 180

第4节 造血干细胞移植后并发症
护理——出血性膀胱炎…… 182

第5节 造血干细胞移植后并发症
护理——肝静脉闭塞病…… 186

第6节 造血干细胞移植后并发症
护理——间质性肺炎…… 188

第7节 造血干细胞移植后并发症
护理——移植物抗宿主病… 192

第4篇 血液科常用药物

第5篇 血液系统常用评估量表

参考文献 211

第 1 篇

血液系统的病理生理

血液病学是研究血液系统及其相关疾病的临床学科。血液系统由血液和造血器官组成,血液包括血浆及悬浮其中的血细胞(红细胞、白细胞及血小板);造血器官则包括骨髓、胸腺、淋巴结、肝及脾等。

一、血液病学发展简史

早在数千年前,人们已经认识到血液是维持生命的重要因素。但在 17 世纪以前的相当长时期内,人们对于血液的成分及其功能一无所知。16 世纪末至 17 世纪初显微镜的发明和不断改良为发现血细胞创造了条件。1673 年,荷兰微生物学家列文·虎克在显微镜下观察到了人的红细胞。1749 年,法国医生塞纳克观察到了白细胞。1841 年,英国医生乔治·格列佛发现了血小板。19 世纪中叶以后,血液病学进入了形态血液学的阶段。1880 年,德国免疫学家保罗·埃尔利希发明了血细胞染色法,为形态血液学奠定了基础。1900 年,奥地利医学家卡尔·兰德斯坦纳等发现了人血液中的同种凝集原和凝集素,从而确立了 ABO 血型系统和同型输血原则,成为现代输血医学的开端。1926 年,美国医生乔治·理查兹·迈诺特及威廉·帕利·墨菲成功使用牛肝治疗恶性贫血,从而将病理生理学的研究模式引入血液病学,结束了形态血液学的时代。而其后恶性贫血患者内因子缺陷的发现及叶酸、维生素 B₁₂ 的发现,成为医学史上通过病理生理学和生物化学的方法解决临床问题的典范。1949 年,通过对镰状细胞贫血患者血红蛋白分子结构的鉴定,确立了第一种分子疾病,由此开始了疾病分子生物学的先河。20 世纪 40 年代,氮芥和叶酸拮抗剂甲氨蝶呤钠应用于白血病和淋巴瘤患者的治疗,开启了肿瘤化疗的新时代。20 世纪 80 年代,全反式维 A 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可能。2001 年,酪氨酸激酶抑制剂甲磺酸伊马替尼被批准用于慢性髓细胞白血病,标志着进入了研发小分子化合物靶向治疗肿瘤的新时代。利妥昔单抗、硼替佐米等靶向药物的成功使用也从根本上改变了淋巴增殖性肿瘤及多发性骨髓瘤的治疗模式。异基因造血干细胞移植的技术体系日益成熟,成为多数血液病最重要的根治手段。近年来,随着单克隆抗体、重组 DNA 技术、细胞遗传学和分子生物学等基础医学的理论和技术的发展,血液病的病因、发病机制等基础研究有了新的发展,临床诊断、治疗也有了进一步的提高。血液病学的临床及研究也获得了突飞猛进的发展,尤其是恶性血液病的治疗已从既往的化疗、放疗和骨髓移植治疗进展到生物免疫治疗、靶基因治疗、表观遗传学修饰治疗及外周血、脐血干细胞的移植治疗等。

二、血液系统的生理特点

人体血液细胞由造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)发育分化而成,生成的部位具体包括骨髓、胸腺、淋巴结、肝、脾、胚胎及胎儿的造血组织。人类胚胎首先在第 25 天于卵黄囊开始造血活动,然后经血流迁移至肝、脾造血,自妊娠的第 40 天开始,第 50 天达到顶峰,第 40 周降至最低。骨髓造血开始于第 14 周,出生后行使人体全部造血功能。

1. 造血组织

(1) 骨髓:骨髓组织是一种海绵状-胶状或脂肪性组织,处于坚硬的骨髓腔内,为人体主要造血器官。正常成人骨髓总量为 2600~4000ml,分为红髓(造血组织)和黄髓(脂肪组织)两部分。初生时,红髓充满在全身的骨髓腔,随着年龄的增长,部分红髓逐渐转变为黄髓。成年人仅肱骨与股骨的骨髓、脊椎、胸骨、肋骨、骨盆、肩胛、颅骨仍为红髓。因此,成年人只有约 50% 的骨髓具有造血功能。在某些病理情况下,肝、脾、淋巴结等髓外器官也会造血,称髓外造血(extramedullary hematopoiesis)。红骨髓主要由造血组织和血窦构成。造血组织中,网状细胞及网状纤维构成网架,网孔中充满着不同发育阶段的各种血细胞。不同发育阶段的各种血细胞,在造血组织中的分布呈现一定的规律性。幼红细胞常围绕巨噬细胞靠近血窦旁成堆分布,

形成红系造血细胞岛。幼粒细胞常离血窦较远,当发育成熟时,以其变形向血窦移动,穿过内皮细胞间隙进入血窦腔。巨核细胞常紧贴血窦壁的内皮细胞间隙处,将其胞质突起伸入血窦腔,突起末端脱落成小块,进入血流,成为血小板。位于造血索中央的单核细胞多集中在动脉周围。

(2) 淋巴器官:淋巴器官包括中枢淋巴器官及周围淋巴器官。前者指胸腺、胚胎及出生后的骨髓。淋巴细胞在胸腺分化成熟为 T 淋巴细胞,在骨髓内分化成熟为 B 淋巴细胞,通过血循环到外周淋巴器官,如淋巴结滤泡及脾白髓的生发中心以产生抗体。周围淋巴器官包括淋巴结、脾及沿消化道、泌尿生殖道、呼吸道分布的淋巴组织。

(3) 胸腺:胸腺来源于卵黄囊(胚胎早期)和骨髓(胚胎后半期与出生后)的淋巴系干细胞,在胸腺素与淋巴细胞刺激因子的作用下,在胸腺皮层增殖分化成为依赖胸腺的前 T 淋巴细胞。胸腺毛细血管周围包着一层较为完整的网状纤维组织,使皮层与血液循环之间形成屏障。这样的结构能防止血液循环中的抗原进入胸腺皮层,因而 T 细胞在皮层中受到屏障的保护,在无外界干扰的条件下生长成熟。前 T 细胞成熟后经过髓质进入周围淋巴组织的胸腺依赖区,再继续繁殖发育为 T 淋巴细胞。

(4) 脾:脾外包结缔组织被膜,由白髓、红髓和边缘区构成。大部分为红髓,由脾索和血窦构成,白髓是散布在红髓中的许多灰白色的小结节。脾索为 B 细胞繁殖、分化之处,故常含有许多浆细胞。血窦又称脾窦,其内皮细胞间有明显的间隙,窦壁内的基底膜样物质也不完整,便于窦内与相邻组织间的物质交换及血细胞的穿越。脾具有储存血液、阻留衰老的红细胞、产生抗体以及参与血细胞的生成与调节等作用,在胚胎时期脾是造血器官。

(5) 淋巴结:淋巴结分为皮质和髓质两部分,皮质由淋巴小结、副皮质区及淋巴窦所构成。淋巴小结由密集的 B 细胞构成,其间有少量 T 细胞和巨噬细胞。淋巴小结中心部称生发中心,在抗原作用下,在此转变为分裂活跃的大、中型淋巴细胞,并分化为能产生抗体的浆细胞。位于淋巴小结之间及皮质的部分为副皮质区,主要由 T 细胞构成。髓质由髓索及其间的淋巴窦组成。髓索内主要有 B 细胞、浆细胞及巨噬细胞,数量和比例可因免疫状态的不同而有很大的变化。髓质淋巴窦接受从皮质区淋巴窦来的淋巴液,并使淋巴循环通过输出淋巴管而离开淋巴结。

2. 造血与造血调控 血细胞的生成过程,包括 HSC 分化为多向祖细胞、再不断增殖逐步分化为各系祖细胞、然后成为各系前体细胞过程。这一过程是由 HSC 在造血微循环中经多种调节因子的作用逐渐完成的。

(1) 造血干细胞: HSC 是一种组织特异性干细胞,具有不断自我更新与多向分化增殖的能力。由胚胎期卵黄囊的中胚层细胞衍生而来。相继移行至胚胎内的造血器官、肝、脾以至骨髓,通过不对称性有丝分裂,一方面维持自我数目不变,另一方面不断产生各系祖细胞,维持机体的正常造血功能。是各种血细胞与免疫细胞的起源细胞,可以增殖分化成为各种淋巴细胞、浆细胞、红细胞、血小板、单核细胞及粒细胞等。

多能造血干细胞是最原始的造血细胞,可分化产生髓系干细胞和淋巴系干细胞。因为所有这类细胞都能在半固定培养中呈集落样生长,又称为集落形成细胞(colony-forming cells, CFC)或集落形成单位(colony-forming unit, CFU)。髓系造血干细胞又称粒、红、单核、巨核系集落形成单位(colony-forming unit of granulocyte, erythrocyte, monocyte, megakaryocyte; CFU-GEMM),淋巴系造血干细胞则称淋巴系集落形成单位(colony-forming unit of lymphocyte, CFU-L)。在不同造血生长因子的调控下,这两种细胞可定向分化为某一特定细胞系,此时则命名为单能干或祖细胞(progenitor),根据其定向分化的细胞系的不同而分别命名为粒系集落形成单位(CFU-G)、红系集落形成单位(CFU-E)、单核系集落形成单位(CFU-M)、巨核系集落形成单位(CFU-Meg)。每一祖细胞再分化产生形态学可分辨的造血前体细胞和成熟血细胞:粒细胞、红细胞、单核细胞和血小板。造血细胞等级结构模式所示:多能造血干细胞→定向多能造

血干细胞→祖细胞→成熟非增殖血细胞。

淋巴细胞的分化经历三个不同阶段：第一阶段在骨髓，由多能干细胞分化为淋巴系干细胞；第二阶段淋巴系干细胞迁延至胸腺分化为T细胞，迁延至骨髓则分化为B细胞；第三阶段在外周淋巴器官获得并发挥其免疫功能。

(2) 细胞因子：HSC分化与扩增的调控是决定骨髓和外周血中各细胞系比例的关键所在。HSC的存活、自我更新、增殖和分化都由造血调节因子控制。造血调节因子是一组调控细胞生物活性的蛋白，统称为细胞因子(cytokine, CK)。由体内多种细胞产生，具有很多重要的生理效应，影响很多疾病的病理生理变化，其生成障碍可使HSC不能顺利实现向终末血细胞的分化。同时它们还具有治疗的潜能。CK由于作用的不同可分为三种：①集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF)，又称细胞生长因子；②白细胞介素(interleukin, IL)；③造血负调控因子。各种因子相互作用，形成调控网络。

(3) 造血微环境：造血微环境是指局限在造血器官或组织内的、具有特异性结构及生理功能的环境。由造血器官中的基质细胞、基质细胞分泌的细胞外基质和各种造血调节因子组成。造血细胞能在其中进行自我更新、增殖、分化、归巢和移行。

三、血液病的分类

血液病指原发或主要累及血液和造血器官的疾病，包括各类贫血，红细胞及血红蛋白的异常，各种良、恶性白细胞疾病，各类出、凝血性疾病以及血浆中各种成分发生异常所致疾病。一般分为以下几类：

1. 红细胞疾病 量的改变如各类贫血、红细胞增多症等，质的改变如遗传性椭圆形红细胞增多症、高铁血红蛋白血症、血红蛋白合成缺陷的卟啉病等。

2. 白细胞疾病 量的减少有先天性或药物、感染、免疫等因素引起，量的增多大多是急性感染、炎症、出血、溶血等引起。质的改变如血液系统恶性肿瘤：各类急慢性白血病、淋巴瘤、骨髓瘤等。

3. 出凝血性疾病 可分为血小板异常、凝血功能障碍及血管壁异常三大类。血小板量的异常包括血小板减少症，增多有原发性血小板增多症；质的改变如血小板无力症等。凝血功能障碍中有凝血因子缺乏，如各类血友病等；抗凝物质的增多也可以引起出血，如抗磷脂抗体或抗因子Ⅷ抗体等。血管壁异常可分为免疫因素引起的过敏性紫癜和遗传性出血性毛细血管扩张症等。

4. 血栓性疾病 可分为动脉血栓形成性疾病，如心肌缺血和梗死、脑动脉栓塞、肠系膜动脉栓塞、肢体动脉栓塞。静脉血栓形成性疾病，如深部静脉血栓形成性疾病等。微循环血栓形成性疾病，如弥散性血管内凝血、血栓性血小板减少性紫癜等。

5. 脾功能亢进 感染、肿瘤、门静脉高压等原因引起脾大、脾功能亢进，进一步导致血细胞减少，通常为全血细胞减少。

四、血液病常见症状与体征

1. 贫血 贫血是血液病最常见的症状。一般表现为皮肤黏膜苍白，尤以面色苍白最为常见。临床多以观察指(趾)甲、口唇黏膜和睑结膜等处较可靠。贫血的严重程度和发展的速度以及贫血的原因，决定其临床表现的严重性，轻者可无任何感觉，重者可有心血管和呼吸系统功能障碍的表现，如心慌、气短等，并在劳动时加重；严重者甚至发生贫血性心脏病或心力衰竭，此外患者常有头痛、眩晕、眼花、耳鸣、注意力不集中、记忆力下降以及四肢乏力、精神倦怠等症状，重者可有低热、食欲减退、恶心、腹胀、便秘、腹泻等表现。

2. 发热 血液病发热多属感染性发热，原因主要为白细胞特别是中性粒细胞的减少，此外

细胞免疫和体液免疫功能下降、皮肤黏膜屏障的破坏也是感染的主要原因。非感染性发热是由于未成熟的白细胞的生长与迅速破坏,致蛋白分解作用增强;基础代谢率增强;坏死物质的吸收等,常见为淋巴瘤引起的发热。

3. 出血 血液病出血的特点多为周身性,而非局部性的。临床以自发性皮肤、黏膜紫癜为主者是毛细血管型出血的特征;而外伤后深部组织出血与血肿形成,以及非损伤性关节积血或皮肤黏膜持续渗血不止,则是凝血机制异常型出血的特征。

4. 黄疸 急性溶血时,由于红细胞大量破坏临床常出现重度溶血反应,表现为寒战、高热、肌肉酸痛、头痛、呕吐等,常有酱油色血红蛋白尿,严重病例可并发急性肾功能不全。体征可见巩膜、黏膜、皮肤均呈黄染,贫血貌。慢性溶血者临床经过缓和,常呈轻度或波动性黄疸、贫血、肝脾大。溶血所产生的黄疸多为间接胆红素升高。

5. 骨痛 急性白血病时,骨髓腔内充满白血病细胞,腔内压力增加,引起骨骼疼痛。胸骨压痛是白血病的典型症状,具有很高的诊断价值。急性髓细胞白血病病变可侵犯颅骨、眼窝,形成绿色瘤(chloroma),表现为眼球突出、复视、脑神经麻痹等症状。亦可侵犯胸骨、肋骨、脊柱,当骨皮质受累时向外隆起形成结节。骨髓瘤患者异常浆细胞无限增生浸润骨骼,影响骨皮质血流供应,致弥漫性骨质疏松或局限性骨质破坏,骨骼疼痛常是最早期的主要症状。

6. 脾大 血液病的脾大常见于异常细胞的浸润及恶性增生,在各种急慢性白血病时由于未成熟白细胞的浸润及异常增殖而致,尤以慢性髓细胞白血病明显,脾可重度甚至极度肿大达盆腔。此外淋巴瘤、噬血细胞综合征患者均可有不同程度的脾大。溶血性贫血、原发性免疫性血小板减少症也可有轻度脾大。

7. 淋巴结肿大 淋巴结肿大分全身淋巴结肿大和局部淋巴结肿大,按原因包括炎症、肿瘤及自身免疫性疾病等,是血液病的常见体征之一。在问诊时应尽量明确它们出现的时间、肿大的速度以及是否伴有红、肿、痛和其他全身症状。淋巴结的数量、大小、硬度、表面温度,以及与邻近组织的关系对明确诊断非常重要。造血系统的恶性肿瘤所致的淋巴结肿大早期可以是局部的,随着疾病的发展,肿瘤逐渐扩散到身体其他区域的淋巴结及其他器官。无痛性淋巴结肿大是淋巴瘤的重要特点。

五、血液病的诊断方法

血液病学是临床和实验室结合极为紧密的学科,血液病也是各类疾病中最高度依赖于实验室诊断的疾病之一,血液学领域取得的诸多进展离不开血液病实验诊断的发展。随着生物医学技术的发展和各学科间的相互渗透,血液病的实验室诊断技术发展迅速,已从单纯的形态学诊断发展为形态学、免疫学、生物化学、细胞生物学、细胞遗传学和分子生物学等多种方法、多项技术和多个学科相互融合的实验诊断体系。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)以法美英(FAB)白血病分类标准(1976)和修订的欧美淋巴瘤分类系统(1994)为基础,融入血液病学临床和实验研究的诸多进展,将细胞形态学与临床、细胞遗传学、免疫学和分子生物学等特征相结合,推出了WHO造血和淋巴组织肿瘤的分型系统(2001和2008)。白血病和淋巴瘤诊断和分型的这一变化,充分体现了血液病依赖于实验室检测、分型越来越细、治疗趋向个体化的趋势。

血液病的诊断首先必须重视询问病史,详细体检,在此基础上,运用专业知识,做出判断分析,再选择必要的检查以明确诊断。病史的询问重点包括发热,出血,肝、脾、淋巴结增大,既往血液病病史等。血液病的主要实验检查方法如下:

1. 血细胞计数和白细胞分类计数 血细胞计数包括红细胞、白细胞和血小板计数以及白细胞分类,是造血系统疾病诊断最基础的工作。血液分析仪已基本取代传统的人工显微镜计数法进行血常规检测,这类仪器可同时测出红细胞(red blood cell, RBC)总数、血红蛋白含量(hemoglobin,

Hb)、血细胞比容(hematocrit, Hct)、红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)、平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)、平均血红蛋白含量(mean corpuscular hemoglobin, MCH)、平均血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)、血小板总数(platelets, PLT)、血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)、平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)、白细胞(white blood cell, WBC)总数、白细胞分类(differential count, DC),有的仪器尚可检测网织红细胞计数(reticulocyte, Ret)。上述仪器虽可提供多项指标,但对白细胞、红细胞及血小板形态病理变化的分析仍需经涂片染色显微镜检查确立。

2. 骨髓检查

(1) 骨髓涂片检查。骨髓细胞形态学检验包括骨髓常规检查和骨髓特殊染色检查。骨髓细胞形态学检查在血液病诊断及疗效评定中有重要作用,用以了解造血细胞生成的质和量的变化,是许多血液病诊断的重要依据。骨髓穿刺的临床意义主要包括两方面:协助诊断疾病,主要是血液系统疾病;观察疗效及定期复查。骨髓涂片检查首先观察骨髓增生程度,以成熟红细胞与有核细胞的比值表示。增生极度活跃见于白血病,尤其是慢性髓细胞白血病;增生明显活跃,见于白血病、增生性贫血;增生活跃见于正常骨髓或某些贫血;增生减低见于造血功能低下;增生极度减低见于造血功能明显低下,如再生障碍性贫血。其次,为各系细胞比例是否正常,是否有异常细胞。如发现有原始细胞增多,则考虑急性白血病,尚需进一步免疫分型明确细胞起源。在检查骨髓时,最好同时进行血涂片的观察。

(2) 骨髓活组织检查。血液病的骨髓检验早期一般凭骨髓抽取物涂片细胞形态学分析作为判定骨髓病变的主要依据。进入20世纪80年代后,人们逐渐认识到恶性血液病的骨髓检查,必须经由抽取物涂片与活检切片的紧密结合。骨髓涂片不能了解骨髓增生的全貌,可选择骨髓活检术取骨髓组织作切片进行病理组织学检查作补充。目前国际上对骨髓活检标本的处理有3种主要途径:一是脱钙的石蜡包埋;二是不脱钙的塑胶包埋;三是不脱钙最适切割温度(optimal cutting temperature, OCT)冰冻切片。对每份骨髓切片标本常规进行以下染色,必要时配合切片组织化学染色和切片免疫酶染色技术以协助诊断。染色方法包括苏木素-吉姆萨-酸性品红(hematoxylin Giemsa acid fuchsin, HGF)染色(2~3 μm 厚)和格莫瑞(Gomori)网硬蛋白纤维染色(5 μm 厚)。对于再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、骨髓纤维化、骨髓硬化症、恶性肿瘤的骨髓转移等的诊断,骨髓活组织检查有较大帮助。骨髓原位免疫组织化学染色对于部分血液病患者的诊断具有重要意义。但塑料包埋技术处理后的标本进行免疫组织化学检测的效果欠佳,可结合石蜡包埋技术进行骨髓活检标本的免疫检测。

(3) 流式细胞术(flow cytometry, FCM)检查。FCM是结合了近代细胞生物学、分子生物学、分子免疫学、单克隆抗体技术以及激光技术、电子计算机技术等多学科高度发展、交叉形成的一门高新技术。它借鉴了荧光显微镜技术与血球计数原理,应用荧光染料、激光技术、单抗技术以及计算机技术的最新成果,将荧光显微镜的激发光源改为激光,使之具有更好的单色性与激发效率,大大提高了检测灵敏度,同时将固定的标本台改为流动的单细胞悬液,采用计算机进行自动数据处理,因而显著提高了检测速度与统计精确性,而且从一个细胞中可以同时测得多种参数,为生物医学与临床检验学的发展提供了一个全新的视角和强有力的手段。它以高能量激光照射高速流动状态下被荧光素染色的单细胞或微粒,测量其产生的散射光和发射荧光的强度,能对大量的单个细胞(含细胞组分)同时进行多个物理和化学参数检测,成为当代最先进的细胞定性和定量分析技术。

FCM有如下几个特点:①所有组织细胞均可用于分析;②极短时间内可分析大量细胞;③可同时分析单个细胞的多种特征,在短时间内即可获得单细胞的多种信息,使细胞亚群的识别、计数更为准确;④定性或定量分析细胞。

血液系统包括多种细胞成分,它们在机体中行使各自的生理功能,而且不断消亡和更新,从而保持数量和功能的相对恒定。这些血细胞均来源于造血干细胞,造血干细胞既能自我复制以维持其数目相对恒定,同时向各系列不断增生、分化成熟以维持各系列成熟血细胞数目的相对稳定。血液恶性肿瘤是造血干/祖细胞于分化过程的不同阶段发生分化阻滞、凋亡障碍和异常增殖而引起的一组异质性疾病。正常造血细胞不同阶段的抗原表达是受一系列基因严密控制的,在一定分化阶段哪些抗原表达及抗原表达量的多少存在着明显的规律性。造血干细胞在分化、发育、成熟过程中,细胞膜、细胞质或细胞核抗原的出现,表达增多与减少甚至消失均与细胞的发育阶段密切相关,且表现出与细胞系列及其分化程度相关的特异性。因此,这些抗原的表达与否可作为鉴别和分类血细胞的基础。FCM 技术可应用单克隆抗体血细胞表面或胞内抗原,具有敏感性高、信息量大等优势,可更快速准确地反映肿瘤细胞的来源和分化阶段,鉴别其类型,一些特异性抗原的表达水平还能用来帮助研究疾病的进展和判断预后。除了血液系统恶性肿瘤外,一些良性血液疾病如再生障碍性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿等也常常伴有淋巴细胞亚群的紊乱或某些特异性抗原的过表达或缺乏,FCM 在这些疾病的诊断、鉴别诊断和疗效检测等方面也有着非常重要的价值。

不同细胞表达的抗原谱不同,据此可进行免疫表型分析,从而推测出所要研究细胞的起源。利用流式细胞仪进行免疫表型分析,具有快速、准确、定量的优点,极大地推动了白血病的诊断、分型及微小残留病(minimal residual disease, MRD)的监测;有助于了解免疫分型与临床进程、疾病预后和治疗反应的关系;有助于正确选择化疗药物,并为靶向药物的研制创造条件。

(4) 细胞遗传学及分子遗传学检查。细胞遗传学及分子遗传学检查主要包括常规染色体检查及荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)。细胞遗传学检查对血液病的诊断、预后判定及发病机制的研究具有重要意义。如急性早幼粒细胞白血病有染色体 t(15; 17),明确诊断就需此核型异常或它相应的融合基因 PML-RAR α 阳性。骨髓细胞染色体制备方法包括短期培养法、直接法、同步法以及高中期相法等。短期培养法是指骨髓经有核细胞计数后按一定的细胞密度 [(1~3) $\times 10^6$ /ml] 接种到培养基内,经过 24 小时或 72 小时培养后再收获细胞制片。直接法是指骨髓自体内取出后不经培养立即予以各种处理后制片。

FISH 技术是 20 世纪 80 年代在细胞遗传学、分子生物学和免疫学相结合的基础上发展起来的一种新技术。它利用已知核酸序列作为探针,以荧光素直接标记后与靶 DNA 进行杂交,在荧光显微镜下观察杂交信号,从而对标本中待测核酸进行定性、定位和定量分析。FISH 技术极大地提高了核型分析的敏感性、准确性和可靠性,成为细胞遗传学分析的重要检测手段。FISH 技术利用 DNA 变性后双链解开变成单链,在适宜的温度和离子浓度下退火后可与互补 DNA 链形成稳定异源双链的原理。目前 FISH 技术种类甚多,已衍生成一个系列,包括间期 FISH、全染色体涂染(whole chromosome painting, WCP)、比较基因组杂交(comparative genomic hybridization, CGH)、光谱核型分析(spectral karyotyping, SKY)、多色 FISH(multiplex-FISH, M-FISH)。但基本方法都包括染色体制备、探针制备、变性、杂交、杂交后洗涤、荧光检测和荧光显微镜观察 6 个步骤。间期 FISH 由于不受细胞分裂象质量、数量的影响,明显提高了染色体异常检出率,特别是对于低增殖肿瘤如慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)、多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)等。因此它成为应用最为广泛的一种 FISH 技术。血液病的染色体异常包括数量和结构的异常,数量异常分为整倍体异常和非整倍体异常;结构异常有断裂、缺失、重复、易位和倒位等。

(5) 分子生物学检测。恶性血液肿瘤是造血细胞的恶性克隆性疾病,大多数血液肿瘤患者可检出克隆性的染色体异常。近年来,随着血液病细胞和分子遗传学研究的进展,一些再现性染色体易位的生物学特征和致白血病机制相继被阐明,为白血病的个体化治疗提供了新的靶

点,显著改善了部分特殊细胞遗传学类型白血病患者疗效。如伴有 $t(15;17)(q22;q21)$ 的急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 中, PML-RAR α 融合基因发现和分子靶向药物全反式维 A 酸及三氧化二砷的应用,使得 APL 的治愈率达到 90% 以上;同样,慢性髓细胞性白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML) 中 $t(9;22)(q34;q11)$ 形成 BCR-ABL 融合基因,针对其 ATP 结合位点设计的靶向药物——甲磺酸伊马替尼——的问世也彻底改变了 CML 的治疗模式。

尽管细胞遗传学的技术有了显著的进步,聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 和 FISH 的应用进一步提高了异常核型和融合基因的检出率,仍有部分血液肿瘤患者不能检出核型异常。近年来,分子遗传学研究的进展使得大多数血液肿瘤患者可以检出基因水平的异常,如 FLT-3 基因的内部串联重复 (internal tandem duplication, ITD) 或点突变,CEBP α 、NPM1、NOTCH1、IKZF1、TET2 和 IDH1 等基因的突变等。鉴于染色体异常、融合基因和基因突变在白血病的诊断、分型、预后判断、MRD 监测和个体化治疗中的重要指导意义,在 2008 年最新修订的 WHO 白血病分型建议中,伴有 $t(8;21)(q22;q22)$ 、 $t(15;17)(q22;q21)$ 、 $inv(16)(p13q22)$ 、 $t(9;11)(p22;q23)$ 、 $t(6;9)(p23;q34)$ 、 $inv(3)(q21q26.2)$ 、 $t(1;22)(p13;q13)$ 、NPM1 基因突变和 CEBP α 基因突变的急性髓细胞白血病 (acute myelogenous leukemia, AML) 被列为 9 种新的 AML 亚型,而伴有 $t(9;22)(q34;q11)$ 、 $t(v;11q23)$ 、 $t(12;21)(p13;q22)$ 、超二倍体、 $t(1;19)(q23;p13.3)$ 和 $t(5;14)(q31;q32)$ 的急性 B 淋巴细胞白血病 (B cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL) 则被归为 6 种新的 B-ALL 亚型。因此,采用 PCR、反转录聚合酶链反应 (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 等分子生物学技术对血液肿瘤患者携带的融合基因、基因突变和高表达的肿瘤相关基因进行定性和定量检测有着重要的临床指导意义。

近年来,一些新的分子生物学手段的应用也为上述血液肿瘤遗传学标志的检测提供了便利。血液肿瘤患者的遗传学异常复杂多变,在这些患者初次诊断时进行常见遗传学异常的大范围筛选对于明确患者的诊断、指导治疗、筛选 MRD 监测标志和判断预后有着极为重要的意义。常规的 PCR 和 FISH 技术仅能对单个的遗传学标志进行检测,难以实现多个目标的同时检测。多重 RT-PCR 方法可在一次实验中同时检测多种常见白血病融合基因,有力地弥补了染色体核型分析的不足,提高了隐匿性染色体易位的检出率,为进一步定量监测奠定了良好的基础。

实时定量 PCR 的原理是在 PCR 中引入了荧光标记分子,通过监测荧光信号的积累来观察整个循环过程,对每一反应时刻的荧光信号进行实时分析,计算出 PCR 产物量。由于荧光信号的强弱同扩增产物的量成正比,从而实现了真正意义上的定量。实时定量 PCR 不需要传统 PCR 技术的后期处理步骤,重复性好,准确可靠,既保持了经典 PCR 灵敏、快速的特点,又克服了传统 PCR 技术不能准确定量和假阳性污染的缺点,并能动态的监测患者的病程进展。

(6) 组织病理学检查 除骨髓活检外还有淋巴结活检、脾活检以及体液细胞学病理检查。淋巴结活检主要用于淋巴结肿大的疾病,如淋巴瘤的诊断及其与淋巴结炎、转移癌的鉴别;脾活检主要用于脾显著增大的疾病的诊断;体液细胞学检查包括胸水、腹水和脑脊液中瘤细胞(或白血病细胞)的检查,对诊断、治疗和预后判断均有价值。

(7) 影像学检查 影像学检查对淋巴瘤的诊断以及淋巴瘤的分期具有重要意义,对 MM 及朗格汉斯细胞组织细胞增生症也有重要价值。特别是目前广泛应用的正电子发射层析术 (positron emission tomography, PET) / 计算机断层扫描术 (computer tomography, CT), 对淋巴瘤诊断、疗效判定具有重要意义。磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 在检出局灶性骨髓浸润方面具有优越性,补充了骨髓涂片和骨髓活检的不足,能帮助判定恶性血液病脊柱压缩性骨折的病因。