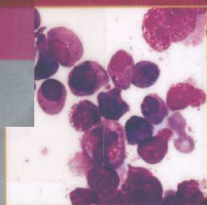




循证内科学丛书

血液内科

主 编 黄晓军 胡大一
副主编 刘玉兰 栗占国 高占成



 北京科学技术出版社



中华血液学杂志

血液内科

总主编 曹晓来 副主编 王卫平
编委 曹晓来 王卫平 曹建群 曹建明



中华医学会 中华医学杂志社

▶▶循证内科学丛书

血液内科

血液内科

—大学·厚积·博学— 主编
张洪岩

 北京科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

血液内科/黄晓军,胡大一主编. —北京:北京科学技术出版社,2010.3

(循证内科学丛书)

ISBN 978 - 7 - 5304 - 4461 - 0

I. 血… II. ①黄…②胡… III. 血液病 - 诊疗
IV. R552

中国版本图书馆CIP数据核字(2009)第214390号

血液内科

主 编:黄晓军 胡大一

责任编辑:李金莉

责任校对:黄立辉

责任印制:杨 亮

封面设计:耕者设计工作室

出 版 人:张敬德

出版发行:北京科学技术出版社

社 址:北京西直门南大街16号

邮政编码:100035

电话传真:0086 - 10 - 66161951(总编室)

0086 - 10 - 66113227(发行部) 0086 - 10 - 66161952(发行部传真)

电子信箱:bjkjpress@163.com

网 址:www. bkjpress. com

经 销:新华书店

印 刷:三河国新印装有限公司

开 本:889mm × 1194mm 1/32

字 数:300千

印 张:11

版 次:2010年3月第1版

印 次:2010年3月第1次印刷

ISBN 978 - 7 - 5304 - 4461 - 0/R · 1238

定 价:28.00元



京科版图书, 版权所有, 侵权必究。

京科版图书, 印装差错, 负责退换。

编者名单

主 编 黄晓军 胡大一
副主编 (以姓氏笔画为序)
刘玉兰 栗占国 高占成
编 者 (以姓氏笔画为序)
石红霞 卢锡京 刘代红 江 浩
江 倩 许兰平 陈 欢 陈育红
张晓辉 贾晋松 黄晓军 路 瑾
鲍 立

前 言

当今医学的发展,正在经历深刻的变革,面临着巨大的机遇和挑战。一方面,随着医学本身及相关学科的发展,新的诊疗技术和方法层出不穷,解决了许多以往无法克服的难题,为患者和医生提供了更多的选择。例如冠心病监护病房(CCU)的建立使急性心肌梗死的住院病死率由30%降至15%,静脉溶栓开展之后又降至10%以下,而经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)的应用使住院病死率进一步下降至5%左右。这是人类医学发展史上的重大进步。另一方面,许多根据动物实验的发现、临床经验或推理认为正确的治疗并没有经过循证医学的检验,即没有有力的证据证明治疗安全有效,有些甚至有害。逻辑推理并不永远是真理!另一个更为严重的问题是,对新技术和新方法的不规范、不合理使用、过度使用甚至是滥用,导致的伤残实际超过空难、车祸和地震灾害的后果,而未引起人们甚至医务界的震动和重视。例如盲目使用I类抗心律失常药物治疗心肌梗死和心力衰竭患者的室性早搏和非持续性室性心动过速导致的死亡,远远超过了美国民航史所有空难死亡人数和朝鲜、越南战争阵亡美国士兵的总和。人们感到很神奇的Swan-Ganz导管在实际应用中并未证实获得预期的价值。在我国十分流行的定期输液,稀释血液防血栓的做法没有任何可靠的证据,浪费资源,延误病情。医疗行为不规范,不仅浪费了有限的医疗资源,





造成了沉重的社会负担,更给患者带来痛苦。这是需要整个医疗界深思的!

如何从浩如烟海的医学文献中筛选出最有用的证据,如何规范使用技术,是临床医师面临的主要问题。这都需要循证医学(evidence based medicine, EBM)的指导。1992年,加拿大学者 Gordon Guyatt 第一次提出了循证医学的概念。另一位加拿大学者 David Sackett 对循证医学做出了准确的定义:“Evidence based medicine is the integration of best research evidence with clinical experience and patient values”,即循证医学是通过整合最佳的研究证据、医师的临床经验以及患者的意愿,制定最优的医疗决策。

我国的医疗卫生事业的发展和改革都进入了一个关键时刻。坚持医疗卫生事业发展和改革的正确方向,必须高举三面旗帜:医学的公益性,医疗行为的规范化和预防第一的方针。实现医学的公益性,必须坚持医疗行为规范化,避免过度检查、过度医疗。推进医疗行为规范化,必须坚持循证医学的指导原则。坚持预防第一是解决看病难、看病贵的根本举措。做好预防工作,同样必须贯彻循证医学原则。

我们组织编写本书的目的就是进一步推动循证医学对内科疾病防治的科学化、规范化和现代化,实现医学的公益性,造福中国人民,造福人类的健康。

胡大一

目 录

第一章 总论	1
第二章 红细胞疾病	13
第一节 贫血概述	13
第二节 巨幼细胞性贫血	20
第三节 缺铁性贫血	27
第四节 溶血性贫血	32
第五节 再生障碍性贫血	39
第三章 白细胞疾病	55
第一节 白细胞减少和粒细胞缺乏症	55
第二节 急性髓性白血病	62
第三节 急性淋巴细胞白血病	88
第四节 慢性髓性白血病	112
第五节 慢性淋巴细胞白血病	125
第四章 骨髓增生异常综合征	136
第五章 骨髓增殖性疾病	154
第一节 真性红细胞增多症	154
第二节 原发性血小板增多症	165



第三节	骨髓纤维化	172
第六章	多发性骨髓瘤	181
第七章	淋巴瘤	206
第一节	霍奇金淋巴瘤	206
第二节	非霍奇金淋巴瘤	230
第八章	出凝血疾病	254
第一节	特发性血小板减少性紫癜	254
第二节	血友病	263
第三节	血管性血友病	269
第四节	弥散性血管内凝血	274
第五节	血栓性血小板减少性紫癜	285
第九章	血液系统与内科疾病	294
第一节	血液病的非血液系统表现	294
第二节	输血与输血反应	300
第十章	造血干细胞移植	311
第一节	HSCT 的适应证	311
第二节	造血干细胞移植的疗效	315
第三节	造血干细胞移植的合并症	320



造血系统疾病是指原发于造血系统或主要累及造血系统的疾病,俗称血液病。其他系统的疾病,如系统性红斑狼疮可有血液系统的表现(如白细胞减少),严格来讲,只能称其为血液系统表现,而不能称为血液病。循证血液病学是以循证医学为基础,收集血液病的临床资料,进行严格评价,以保证形成的诊断治疗建议具有证据来源的科学性和可靠性。

血液病学是指以血液病为中心的学科,其内容常随学科的发展而发展。近年来,由于基础医学的发展,细胞遗传学、分子生物学及免疫学的广泛渗入及应用,传统的血液病学有了迅猛的发展,研究范围明显扩大,现主要包括:①临床血液学;②血液细胞形态学和骨髓组织病理学;③血液遗传学;④血液免疫学;⑤血液流变学;⑥造血干细胞移植;⑦输血医学;⑧实验血液学;⑨血液生化学。

由于血液疾病常累及血液的多种成分,加之对疾病本质的不断深入了解,近年来有学者建议,可继续将造血系统疾病进一步分为:造血干细胞疾病、红细胞疾病、粒细胞疾病、淋巴/组织细胞疾病和血小板病等。

一、血液系统疾病的分类

血液系统疾病一般分为以下几类:

1. 红细胞疾病 红细胞数量改变如各类贫血、红细胞增多症等。红细胞量的改变也常伴质的变化。也有一些量的改变较少或不存在,而质的变化则较显著,如遗传性椭圆形红细胞增多症、血红蛋白合成缺陷的卟啉病等。





2. 白细胞疾病 白细胞数量的减少如药物、感染、免疫等因素引起的白细胞减少或粒细胞缺乏。白细胞增多大多是感染、炎症等引起。质的改变的有血液恶性肿瘤如白血病、淋巴瘤、骨髓瘤等。

3. 出凝血疾病 分为血小板异常、凝血功能障碍及血管壁异常三大类。血小板数量的异常以血小板减少性紫癜最为多见,此外尚有血小板增多。质的改变系血小板功能异常,例如血小板无力症等。先天性或获得性血友病是最常见的凝血因子缺乏性疾病。过敏性紫癜和遗传性出血性毛细血管扩张症是典型的由血管壁异常所导致的疾病。

近年来,血栓性疾病引起了临床的广泛重视,包括动脉血栓形成性疾病如心梗;静脉血栓形成性疾病如深静脉血栓;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以及血栓栓塞病如肺栓塞等。出血性疾病已逐渐被“止血与血栓”疾病所代替。上述各类疾病中一般可再分为遗传性与获得性两大类。

二、造血系统疾病临床特征

血液系统疾病因所累及的细胞成分不同,可产生相应的症状及体征,如红细胞质量的变化会导致贫血等症状与体征,白细胞质量的变化可能导致患者出现感染的症状与体征,凝血因子的异常导致出血及血栓等相关问题,其他组织器官的疾病也可产生血液和造血器官的异常表现。血液系统疾病的临床症状与体征多无特异性,常见的如贫血、出血、淋巴结和肝脾肿大并非出现于某个或某类疾病。临床医生应熟悉和掌握各种血液病的细微差别、特征及伴随现象。

血液系统疾病的常见临床表现如下:

1. 贫血 贫血是造血系统疾病最常见的症状,由多种原因所致,具有共同的病理基础——血液携氧能力降低致使各组织系统发生缺氧。一般表现为皮肤黏膜苍白,临床多以观察指(趾)甲、口唇黏膜和睑结膜等处较可靠。血红蛋白的水

平和下降速度以及贫血的原因决定着患者临床表现的严重程度,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;严重者甚至发生贫血性心脏病或心功能衰竭。此外,患者常有头疼、眩晕、眼花、耳鸣、注意力不集中、记忆力下降、四肢乏力、精神倦怠等症状,食欲减退、恶心、腹胀、便秘以及腹泻等表现。

2. 出血倾向 血液病出血的特点多为全身性,而非局部性。另一个特点是出血程度和引起出血的创伤可能极其不成比例,甚至可没有创伤史。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。凡有自发性广泛或局部皮肤、黏膜、关节、肌肉出血,外伤、手术后出血不止,或家族成员有出血史者,均提示有凝血机制异常的可能。

3. 发热 发热多由白细胞减少继发感染所致,也可因血液肿瘤本身所致。白血病、淋巴瘤、再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征等,由于白细胞数量与质量异常易合并感染。非感染性发热是由于未成熟的白细胞的生长与迅速破坏,致蛋白质分解作用增强,基础代谢率增强,坏死物质的吸收等。周期性高热是霍奇金病的典型症状之一。此外,造血系统疾病也可因直接侵犯体温调节中枢可造成该中枢功能失调导致高热;特别是胸骨、脊柱骨、盆骨、四肢骨的疼痛,常与血液病有关。尤其是小儿因骨腔储备力小,骨痛症状突出并呈锐痛型。发生急性白血病时,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。急性髓性白血病病变可侵犯颅骨、眼窝,形成绿色瘤(chloroma),表现眼球突出、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。骨髓瘤患者的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,骨路疼痛常是最早期的主要症状,胸椎、腰椎多见,胸廓



次之。下肢长骨较多出现病理性骨折,扁平骨上可触及大小不等的骨髓瘤结节。

4. 脾肿大 血液病中,脾大常见于:

(1)异常细胞的浸润及恶性增生:在各种急慢性白血病中,由于未成熟白细胞的浸润及异常增殖而致,尤以慢性髓性白血病(CML)明显,脾脏可重度甚至极度肿大达盆腔。此外,淋巴瘤、恶性组织细胞病患者均可有不同程度的脾大。

(2)髓外化生:常见于骨髓纤维化时,脾脏因髓外造血而肿大。

(3)脾功能亢进:临床较常见,表现为一种或多种血细胞减少而致骨髓造血细胞相应增生。

(4)类脂质贮存病:由于类脂质代谢障碍,各种类脂质贮积于脾脏而肿大,如戈谢病(Gaucher disease)、尼曼-匹克病(Niemann-Pick disease)、莱特勒-西韦病(Letterer-Siwe disease)。

此外,溶血性贫血也可有轻度脾大。

5. 淋巴结肿大 是血液病的常见体征之一,常见于造血系统的恶性肿瘤,如白血病和淋巴瘤等。应对肿大的淋巴结进行仔细检查,注意其部位(全身浅表淋巴结均肿大还是局部某个或某些区域肿大),并检查其数量、大小、硬度、表面温度以及与邻近组织的关系。问诊时,应尽量明确它们的出现时间、肿大速度以及是否伴有红、肿、痛和其他全身症状。在鉴别诊断时,应考虑与急慢性感染引起的淋巴结炎、淋巴结结核、淋巴结转移癌等鉴别。造血系统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脏器,这是淋巴瘤临床分期的主要依据。淋巴瘤患者的淋巴结可为轻度到明显肿大,硬度如橡皮,早期一般可移动,晚期可与邻近组织粘连,较固定,一般无明显触痛,除非生长太快或继发感染。白血病(特别是急、慢性淋巴细胞白血病)患者,可有不同程度的淋巴结肿大。

三、血液病的实验室检查

实验室检查是血液病诊断的重要环节。尽管现代实验技术不断发展、检查方法日趋增多,临床医师仍必须首先重视询问病史和详细体检,在这些资料基础上,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。一位好的临床医师应该是能运用最恰当的检查做出诊断,而不是检查越多越好。其次,必须正确对待高、精仪器和简单检验方法之间的关系。目前,我国的血液系统疾病同其他系统疾病一样,基本诊断方法仍然主要依靠详细的询问病史、全面的体格检查结合有针对性的实验检查进行临床分析。

病史询问是血液系统疾病临床诊断的基础,许多病例误诊并非由于缺乏高端诊断技术,常常是因病史询问不详细,忽视了重要的线索,导致临床思维不正确所致。

实验室检查对血液病的确诊很重要。很多血液病需要实验室检查予以确诊,如患者面色苍白不一定有贫血,淋巴结肿大不一定是淋巴瘤。在治疗过程中,疗效的观察也离不开实验室检查。例如溶血时临床出现发热、腰痛、黄疸及反复感染不易控制,常应考虑粒细胞缺乏或功能缺陷的可能;鼻出血、牙龈渗血或月经过多常可能是出血性疾病的首发表现。

尽管血液系统疾病的临床表现缺乏特异性,例如溶血时会伴有发热,但发热不仅仅见于溶血。必须强调的是,全面体格检查中,应注意有无与造血系统疾病相关的体征,如淋巴结及肝脾肿大、四肢皮肤及口腔黏膜瘀点和瘀斑、关节或深部肌肉血肿等。此外,还应注意纵隔宽度,以及有无胸骨压痛、骨质破坏、眼球突出和牙龈肿胀等。

实验室检查是血液系统疾病诊断的重要环节。正确的血细胞计数,包括红细胞、粒细胞及血小板计数及血涂片中血细胞形态学的详细观察,仍然是最基本的诊断方法。骨髓血检查是血液病诊断中必不可少的步骤,用以了解造血细胞



生成的质和量的变化。对于急性白血病、巨幼细胞贫血和粒细胞缺乏症等,骨髓细胞形态学检查的结果常起决定性作用。细胞化学方法可将细胞内核酸、糖原、脂类及各种酶类作半定量染色,以协助确定细胞来源和性质。骨髓活检对某些疾病(如再生障碍性贫血与骨髓异常增生综合征、骨髓增殖性疾病)的诊断与鉴别诊断意义重大。近年来,WHO 越来越强调骨髓检查对包括白血病诊断的意义。淋巴结和肿物的穿刺涂片、印片及切片的细胞形态学和组织病理学检查是淋巴瘤的确诊依据。高分辨率透射电镜及扫描电镜的应用促进了对病变血细胞的超微结构的深入了解。

其他常规实验室检查包括:①各种凝血试验用以测定血浆凝血因子、纤溶及抗凝系统活力;②溶血试验及血红蛋白电泳可以诊断各种溶血性贫血;③各种红细胞酶(如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶)测定可检测红细胞酶的缺陷情况;④血清铁蛋白及血清铁测定可了解体内贮铁和铁代谢情况;⑤血液免疫学检查如抗人球蛋白试验、红细胞血型 and 免疫蛋白电泳检查以及酶标法测定各种细胞因子等。

影像学检查如超声显像、电子计算机体层显像(CT)、磁共振显像(MRI)及正电子发射计算机体层显像(PET)等,对血液病的诊断也有很大的帮助。应用放射性核素测定红细胞寿命,进行脾、淋巴系统及骨显像扫描等,对某些血液病的诊断也具有重要价值。

四、细胞遗传学分析

细胞遗传学分析(cytogenetic analysis)多采用G显带法、R显带法或原位荧光杂交(FISH)法。白血病、淋巴瘤及其他血液恶性疾病经常有获得性、克隆性染色体异常。常见的染色体异常分为染色体数量异常和结构异常(如缺乏、重复、倒位、异位、等臂或环型染色体等),有些与白血病或淋巴瘤的形态学、临床特征一致性极强,称为标志性染色体,如 $t(15;17)$ 与急性早幼粒细胞性白血病(APL), $t(9;22)$ 与CML等。

因此,细胞遗传学检查对某些血液恶性肿瘤的诊断具有重大价值。另外,出现染色体克隆性异常不仅可以鉴别恶性与良性疾病,也可判断某些疾病的预后并作为微小残留疾病(MRD)的追踪。常见血液恶性肿瘤的染色体异常见表1-1。

表1-1 血液恶性肿瘤的染色体异常及涉及基因

疾 病	染色体异常	涉及的基因
CML	t(9;22)(q34;q11)	ABL,BCR
CML 加速期或急变期	t(9;22), 伴 +8, +Ph, +19, 或 i(17q)	ABL,BCR
AML-M2	t(8;21)(q22;q22)	ETO,AML1
AML-M3,M3V	t(15;17)(q22;q11~12)	PML,RARA
AMMoL-M4Eo	inv(16)(p13q22) 或 t(16;16)(p13;q22)	MYH11,CBFB
AMMoL-M4, AMoL-M5	t(9;11)(p22;p23)	AF9,MLL
治疗相关的 AML	-7 或 del(7q), -5 或 del(5q)	
ALLB 细胞型	t(12;21)(p12;q22)	TEL,AML1
	t(9;22)(q34;q11)	ABL,BCR
	t(1;19)(q23;p13)	PBX1,TCF3(E2A)
	t(8;14)(q24;q32)	MYC,IGH
	t(4;11)(q21;q23)	AF4,MLL
Burkitt 淋巴瘤	t(8;14)(q24;q32)	MYC,IGH
FL	t(14;18)(q32;q21)	BCL2,IGH
DLCL	t(3;22)(q27;q11)	BCL6,IGL
	t(3;14)(q27;q32)	BCL6,IGH
	t(3q27)	BCL6
MCL	t(11;14)(q13;q32)	CCND1,IGH
LPL	t(9;14)(p13;q32)	PAX5,IGH
SLL	t(14;19)(q32;q13.3)	IGH,BCL3
MALT 淋巴瘤	t(11;18)(q21;q21)	
T-cell NHL		
(Ki-1+) NHL ALCL	t(2;5)(p23;q35)	ALK,NPM
B 细胞 CLL	t(11;14)(q13;q32)	CCND1,IGH
	t(14;19)(q32;q13)	IGH,BCL3
	t(2;14)(p13;q32)	IGH
	t(14q32)	
	del(13q)	
	+12	

注:ALL,急性淋巴细胞白血病;AML,急性髓性白血病;CLL,慢性淋巴细胞白血病;CML,慢性髓性白血病;FL,滤泡性淋巴瘤;DLCL,弥漫性大细胞淋巴瘤;MCL,套细胞淋巴瘤;LPL,淋巴浆细胞淋巴瘤;SLL,小淋巴细胞淋巴瘤;MALT,黏膜相关淋巴组织;ALCL,间变大细胞淋巴瘤。

五、流式细胞术检测

流式细胞术(flow cytometry, FCM)是20世纪70年代发展起来的集计算机技术、激光技术、细胞免疫学、细胞化学于一体的高科学技术。它通过对细胞DNA单倍体、细胞周期分析或细胞表面分子的检测指导血液病的诊断和治疗,并用于预后分析和MRD追踪,具有快速、高效、敏感、可定量分析、重复性好等优点,是血液系统疾病常用的诊断手段之一,有以下几方面用途。

1. 白血病细胞的免疫分型 是利用单克隆抗体检测白血病细胞膜上和胞浆内的抗原,通过分析其表达类型,了解其所属的细胞系列及其分化程度。1982年后,来自世界不同实验室的单克隆抗体按其识别抗原的特异性被统一以CD命名,临床普遍应用归纳为以下几种主要类别。

干/祖细胞:CD34, CD38, HLA-DR, CD117, CD123, TdT;

髓系:CD11b, CD13, CD14, CD15, CD33, CD64, cMPO;

红系:CD71, GlyA;

巨核系:CD41, CD61;

B细胞:CD10, CD19, CD20, CD22, CD23, κ , λ , CD79a;

T细胞:CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, cCD3;

NK细胞:CD16, CD56;

浆细胞:CD138, CD38 + CD45⁻, CD56 + CD45⁻。

2. 红细胞疾病 如阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH),白细胞膜上CD55、CD59减少或缺乏,FCM能敏感地检测,有利于PNH的诊断。

3. 微小残白血病检测 根据首次发病时白血病细胞表达的白血病相关抗原标志,在治疗缓解后进行定期监测,评价疗效深度,指导个体化治疗。

4. 其他 如NK、LAK、造血干细胞的检测及分离,细胞凋亡及细胞周期的分析。