

A stylized illustration of a person's profile in brown silhouette, holding a large red teardrop in their palm. The background consists of horizontal bands of purple, blue, and orange.

王如文 主编

现代儿科
血液学
临床应用指导

新疆科技卫生出版社(K)

王毓文 主编

The book cover features a stylized illustration of a person's profile in shades of brown and blue. A large, vibrant red blood drop is shown falling from the mouth area. The background is a gradient of blue and purple. The title is written in large, bold Chinese characters.

现代儿科 血液学 临床应用指导

首都医科大学附属北京儿童医院

现代儿科血液学 临床应用指导

王如文 主编

责任编辑: 李 欢

封面设计: 王玉群

现代儿科血液学临床应用指导

王如文 主编

新疆科技卫生出版社(K)出版

(乌鲁木齐市延安路4号 邮政编码 830001)

新疆新华书店发行 中国农业出版社印刷厂印刷

850×1168 毫米 1/32 开本 9.65 印张 250 千字

1996 年 9 月第 1 版 1996 年 9 月第 1 次印刷

印数: 1—3000

ISBN7-5372-1307-0 / R.137 定价:22.80 元

主 编 王 如 文

编 者 王如文 王耀平 叶彼得 卢桂森 吕善根
应大明 吴 玥 李文益 李齐岳 沈柏均
苏承武 杨崇礼 张锦华 胡亚美 姚慧玉
赵新民 盛光耀 程少杰 程 岩

审 阅 胡 亚 美

麒麟(中国)公司一向热心于社会公益事业，对医学科技成果的推广应用尤为重视。

承蒙麒麟(中国)公司和林洸炜先生热情资助，鼎力玉成，使本书得以成为读者案头应用手册。特此志谢！

麒麟公司简介

日本麒麟啤酒公司（以下简称麒麟公司）正式创立于 1907 年，是日本目前最大的啤酒制造厂。

麒麟公司应用生物科技及啤酒相关领域之专业技术，积极拓展多元化的营业范围，包括医药、农产品、工程、餐饮及资讯系统等事业，并已获得重大的成就。

医药事业本部于 1982 年成立。1984 年与美国安进公司 (Amgen) 合资成立 Kirin-Amgen Inc.，共同研究开发了 EPO（红细胞生成素）及 G-CSF（粒细胞集落刺激因子）两种利用 DNA 重组技术之高科技药品。此二项药品 EPO（商品名 *ESPO*[®]，利血宝）及 G-CSF（商品名 *GRAM*[®]，惠尔血）已分别在 1991 年及 1992 年先后在日本上市，其优异之疗效及安全性获得高度的评价。1994 年麒麟公司应用其对造血因子先进的技术，又成功地开发了 TPO（血小板生长因子）。目前已拥有三大造血因子。为拓展海外市场，分别于 1991 年及 1992 年在南朝鲜及台湾成立子公司，开始 *GRAM*[®] 的销售。麒麟（中国）医药有限公司亦于 1993 年正式成立。1993 年 7 月 *GRAM*[®] 及 *ESPO*[®] 获得中国卫生部核准在中国销售之许可。1993 年 7 月麒麟（中国）医药有限公司与美国安进公司签订合作协议，共同在中国推广 EPO 及 G-CSF 两种药。

秉持“尊重生命，拯救生命，延长生命”的崇高理想，麒麟公司正投入巨额的研究开发费用，积极开发造血因子，抗肿瘤药物，心血管药物，抗过敏及免疫制剂，为人类的健康福祉作最大的贡献。

以源自中国古老的吉祥动物“麒麟”为公司名，日本麒麟公司将本着“取之社会，用之社会”之经营理念，由啤酒的麒麟至医药的麒麟，进一步为中国广大的患者及医师们提供最佳服务，麒麟公司期盼您的支持与指教。

目 录

1. 胚胎血细胞的生长和分化研究的进展	(1)
2. 造血生长因子的临床应用	(14)
3. 缺铁性贫血防治研究	(22)
4. 铁缺乏症妨碍儿童智力发展	(39)
5. 溶血性贫血的诊断、急症处理及遗传性溶血性 贫血的分子生物学	(49)
6. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	(66)
7. 血红蛋白病的临床诊断及分子基础	(76)
8. 小儿再生障碍性贫血	(90)
9. 骨髓增生异常综合征	(96)
10. 中国儿童白血病及恶性肿瘤概况	(114)
11. 儿童白血病的诊断	(119)
12. 儿童白血病治疗的进展	(133)
13. 儿童恶性淋巴瘤	(145)
14. 神经母细胞瘤	(155)
15. 朗格罕氏细胞组织细胞增生症	(163)
16. 儿童白血病及恶性肿瘤的社区管理	(182)
17. 血友病甲、乙	(190)
18. 血管性血友病	(212)
19. 血小板与血小板性出血	(225)
20. 特发性血小板减少性紫癜	(233)
21. 弥散性血管内凝血	(239)
22. 基因治疗在血液肿瘤学领域的应用研究	(248)

23. 造血干细胞移植的进展	(254)
24. 大部脾动脉栓塞的临床应用进展	(279)
25. 临床输血与成分输血	(287)

表 题 检 索

1. 胎儿免疫球蛋白及补体测定	(10)
2. 不同胎龄胎儿六种酶测定	(11)
3. 人类不同胎龄胎儿生长素、甲状腺素、促甲状腺素、胰岛素、 5-羟色胺测定值	(11)
4. 不同胎龄胎儿铁营养指标测定	(12)
5. 不同胎龄胎儿血清电解质测定值	(12)
6. 判定贫血的血红蛋白界值	(24)
7. 孕妇的营养需求	(30)
8. 两组孕妇所生婴儿4~6月龄时铁营养状况	(34)
9. 两组儿童营养素缺乏比较	(40)
10. 常见溶血性疾病自身溶血程度	(54)
11. 我国G6PD基因点突变类型	(62)
12. PK基因点突变	(63)
13. MDS与慢性再障的鉴别	(107)
14. 1990~1994年9医院儿童白血病及恶性肿瘤住院病例 统计	(116)
15. 1990~1994年19医院儿童白血病及恶性肿瘤年龄分布 ...	(117)
16. 1990~1994年19医院儿童白血病及恶性肿瘤住院病例治 疗统计	(117)
17. 1990~1995年北京儿童医院白血病及恶性肿瘤住院病例 统计	(118)
18. ALL的FAB分型	(122)
19. 我国对AML的分类标准	(123)
20. B-ALL免疫学分型	(124)

21. T-ALL免疫学分型	(124)
22. ANLL各亚型的细胞表面标志	(125)
23. Catovsky (1992)建议可按以下标志进行筛选	(125)
24. ALL染色体倍数改变	(127)
25. ALL临床分型评分标准	(130)
26. T-ALL的MIC分型	(131)
27. B-ALL的MIC分型	(131)
28. ANLL的MIC分型	(132)
29. 鞘内注射用药和剂量	(138)
30. 93例神经母细胞瘤的临床表现	(156)
31. NB细胞与原幼淋巴细胞、原早幼粒细胞的鉴别	(157)
32. LCH的临床分级法	(174)
33. FⅧ:C与出血程度的关系	(198)
34. 凝血活酶生成纠正试验的结果判断	(198)
35. 血管性血友病的诊断及鉴别要点	(220)
36. 血管性血友病与遗传性血小板功能异常性疾患的鉴别 ...	(221)
37. 库存量与受体HLA相合率(%)	(259)
38. 无关供者HLA配型技术	(260)
39. 骨髓和外周血祖细胞的比较	(263)
40. ABM与LAK区别	(266)
41. 活化骨髓与新鲜骨髓区别	(267)
42. 宫内移植的方法和结果	(276)
43. 筛选过的一个单位血发生输血相关感染的危险概率	(289)
44. 不同病情所期望的止血水平(%)	(299)

胚胎血细胞的生长 和分化研究的进展

近几年来虽然国际上在围产医学、胎儿学、围产新生医学方面发展很快，但在进入急剧发展阶段的生殖生理学、胚胎血液学领域内，从胎儿期到新生儿期这段过程仍是一个荒芜未开发的部分，尤其在胚胎血液领域内未知的东西很多，有些环节至今仍未阐明。例如游离干细胞从何而来，胚胎早期造血组织是否只是卵黄囊一个造血器官，何种造血组织一直持续到出生，并不断供给胎儿各造血组织多能干细胞和血祖细胞等问题仍未明了。虽然近 20 年来实验血液学发展很快，为研究血细胞生长发育提供了有用的方法和宝贵成果，但大多是生后和体外的研究，涉及胚胎细胞生长和分化研究的较少，研究对象大多数以动物为主，而人胚研究的不多。现将我本人的观察和国内外有关这方面研究进展简要综述如后。

1 胚胎期血细胞的生长和分化

早期胚胎由背侧外胚层和腹侧内胚层组成。随着胚胎发育，外胚层进一步分化为外胚层和中胚层两部分，使胚胎成为内、中、外三层结构。造血细胞均发生在中胚层，根据胚胎发育过程中造血中心的转移，可把胚胎时期的造血相继分为 3 个阶段。

1.1 胎膜造血期（中胚层造血期）

胎膜包括羊膜、卵黄囊、绒毛膜、尿囊和脐带，是胚胎的附属结构，具有保护、营养供给、呼吸与排泄等机能。在胚胎早期是血细胞生成、分化、转输和不断补给胎儿血液多能干细胞的所在。在胎膜造血中卵黄囊和绒毛膜起到主导作用，其它造血器官功能期很

短，不久即退化。

1.1.1 卵黄囊造血 人类卵黄囊的血管内造血于1940年已被细致地观察过，此期造血在整个胚胎造血中较短，最初为胚胎外造血。卵黄囊造血始于2~3胚周，停止于人胚第9周。卵黄囊壁上的造血岛是最初的造血中心，它源于中胚层细胞，因为解剖结构上内胚层与卵黄囊紧贴，成为卵黄囊的外衬，所以靠近内胚层的中胚层细胞沿卵黄囊壁形成造血岛，有的甚至移行到体蒂和胎盘、绒毛膜、尿囊等处，因而有胚内和胚外血岛之分。

在细胞的个体发生中，胚内血岛更具有实际意义，因为中胚层细胞与内胚层的密切接触对血细胞的初期发育十分重要。Harris指出内胚层似乎为血细胞的分化创造了一种必要的微环境，与骨髓中的多能干细胞对其所在微环境颇为相似。但胚内血岛造血时间很短并于第8~9周停止，而胚外血岛有的可持续到出生且增生活跃。

由于中胚层间质细胞在卵黄囊壁上形成血岛，最初是实心，以后血岛上细胞分化为两部分并逐渐形成中空的小腔，腔壁为血岛的外缘细胞所衍变并分化成平行内皮细胞，成为血管壁的原始内皮细胞终而形成毛细血管。中央间质细胞则从细胞团分离下来成为游离的原始细胞。胚胎时期，游离的原始细胞可以从固定的中胚层间质细胞在胎盘的内分泌性集落刺激因子EPO、GM-CSF刺激下形成原始干细胞和定向干细胞。原始血细胞是一种具有多向分化潜力的细胞，成为第一代造血多能干细胞，从而开始卵黄囊造血。此干细胞游离于血管中，多数分化为原始幼细胞，类似巨幼红细胞，在光镜下大量的原始红细胞集聚成堆于小血管内，未发现粒系、巨核系及淋巴细胞。有的文献报道电镜下观察到极少数巨核和粒系细胞，笔者未在电镜下观察到上述现象。

此种原始细胞能大量迁移到肝脏、脾脏、胸腺、骨髓、淋巴组织等处，在各自不同的微环境和各类刺激因子作用下发育为不同的定向干细胞群，建立继发的造血中心。此现象在血细胞的个体发生中十分重要。如果早期切去卵黄囊会产生影响以后造血器的发育。

近来研究证明卵黄囊造血岛确含有多能干细胞，在此则主要为生成红细胞场所。

1.1.2 绒毛膜中胚层造血 胚泡外周的滋养层是绒毛膜外胚层的原基，在胞泡植入子宫过程中，发生胚外中胚层附贴于其内，表面滋养层细胞增殖很快，形成许多突起叫子部绒毛。这些初级绒毛可分为两层细胞，内层细胞界限分明，排列整齐称轴胞滋养层；外层界限不清、细胞彼此融合成网状称合胞滋养层。至第3周胚外中胚层开始形成初级绒毛，成为绒毛囊轴心的结缔组织。中胚层细胞形成血岛，属胚外血岛，始于第3周末至出生。它与卵黄囊一起生成第一代多能干细胞，过程相同，但造血时间长。笔者观察55例30~69天绒毛膜组织切片，在胚龄为30~48天45例中观察到衬在滋养层和羊膜腔外面壁层的绒毛膜均有造血灶，在光镜下看到细胞间有成堆的细胞。此等细胞胞体大，核呈圆形，核质极细致，胞浆少而呈蓝色，与卵黄囊外膜的造血岛原始细胞相同，有的堆集成血岛。

1.1.3 羊膜造血 胚泡的内细胞群在内胚层的背面排列成羊膜囊，除羊膜囊底部构成胎盘以外，其余部分是胚外中胚层，以后和衬在外面的薄层中胚层共同形成羊膜，最后会合于体蒂。羊膜的早期中胚层和后体蒂均有造血灶。羊膜造血与卵黄囊造血时间相同，但持续时间短，在构成脐带表面一层结构后失去造血功能。

1.1.4 脐带造血 体蒂是接连早期胚胎与绒毛膜的中胚层构造，是脐带的原基，体蒂也是羊膜腔、卵黄囊和绒毛膜的胚外中胚层以及胚内中胚层互相连接的桥梁，是胚内外中胚层的集合地，形成胚内、外血岛及许多毛细血管，最后形成连接胚胎的胎盘脐带。体蒂造血逐渐减弱，但脐血内多能干细胞一直持续至出生。

1.1.5 尿囊 人类尿囊是从后肠袢到体蒂的盲管，并不发达，尿囊上的中胚层也生成血细胞和血管，这些尿囊血管经体蒂和绒毛膜血管相连而成脐血管，把胚内外血岛多能干细胞群转送到胎儿血液循环。

1.2 胎盘造血

胎盘造血主要是胎儿面的那部分。胎泡滋养层在植入过程中形成网状的初级绒毛，伸入胚外中胚层后成为次级绒毛，滋养层及其在中胚层组成绒毛膜，绒毛之间有腔隙。至第2周末母体的血管被侵蚀，血入腔隙，绒毛浸润于母血中。绒毛在第3周由于中胚层的产生并进入假绒毛的突起中，构成绒毛中轴。此时假绒毛则变成真绒毛（次级绒毛），并在中胚层间扩充组织产生造血岛而开始造血。造血开始时间在第3周末，一直持续至出生。组织学上由卵黄囊造血岛移行到胎盘。

胎盘造血国内未有明确报道，而国外1974年 Goldspink 简单提到。笔者对此作了初步探讨：我们采取胎儿部分的胎盘血作单克隆抗体 CD_{34} 测定， CD_{38} 测定。单抗 CD_{34} 是多能干细胞的特异的抗体， CD_{38} 是血的祖细胞特异抗体。经测胎盘血、脐带血、胎儿血、母血的 CD_{34} 与 CD_{38} 百分比值（试剂是天津血液研究所提供，用荧光免疫法检测），5个月胎盘血 CD_{34} 31.4%，脐血 21.30%，胎儿血 27.92%，母血 1.87%；6个月胎盘血 CD_{34} 19.09%、 CD_{38} 36.90%，脐带血 CD_{34} 9.45%、 CD_{38} 39.58%，胎儿血 CD_{34} 10.42%、 CD_{38} 34.54%，母血 1.90%；8个月胎盘血 CD_{34} 9.71%、 CD_{38} 57.4%，脐带血 CD_{34} 12.71%、 CD_{38} 19.12%，胎儿血 CD_{34} 10%、 CD_{38} 12.14%，母血同上。从测定结果来看：胎盘 CD_{34} 、 CD_{38} 总合值明显高于脐带血和胎儿血，母血最低，胎盘 CD_{34} 在5、6个月胎龄最高，随胎龄增加而减弱，一直持续至出生，而 CD_{34} 、 CD_{38} 细胞总合值逐渐增高，到8~9个月胎龄占 66.85%。也就是说在胚胎整个时间中，胎盘有源源不断的 CD_{34} 和 CD_{38} 细胞供给胎儿，使胎儿血液中有很高数量的干细胞，不断地种置到肝脏、脾脏、胸腺、淋巴结及骨髓，为生后骨髓造血提供大量的干细胞的种子。

胎盘造血在组织学上早已肯定，在血液实验学方面，笔者测定

值 CD_{34} 、 CD_{38} 的总和明显高于胎儿和母血，那么这么多的干细胞从何而来？一不是母血，因母血中 CD_{34} 只有 1.87%，也不是胎儿血反流到胎盘，因胎儿血 CD_{34} 明显低于胎盘。因此只有胎盘和脐带中胚层间隙中的大量造血岛，它们从胚胎 3 周开始到 8~9 周后逐渐替代卵黄囊造血，生成大量的多能干细胞和定向干细胞不断补充给胎儿造血组织以满足造血需要。

此期测定 6 个月胎龄胎儿胎盘血 CD_{23} （激活 B 和部分前 B 细胞抗体）， CD_{27} （激活 T 和成熟 T），分别为 16.18%，32.71%；而脐血为 9.52%，28.44%；胎儿血为 10.69%，16.79%，胎盘血均高于脐血和胎儿血值。故可推论胎盘除了生成各种血祖细胞外，还生长 B 淋巴和 T 淋巴细胞，用来补充早期卵黄囊不能产生淋巴细胞的不足。

在脐血研究中提出的结论也可证明胎盘有造血功能：①脐血中含有多能造血干细胞和各种类型的定向造血祖细胞。②脐血中的红细胞集落（BFU-E）及 CFU-GM 比成人高 10~20 倍。③脐血的 CFU-GM 对集落刺激因子（CSF）更为敏感。④脐血的 CFU-GM 有更强的增殖能力，每个集落平均所含的细胞数更多。⑤脐血有内源性集落刺激因子，如 EPO、GM-CSF 等。此研究证明脐血有大量的干细胞为成人的 10~20 倍，与笔者测定数字相符。从上述资料和笔者研究的结果证明了胎盘有造血功能，也证实了 1974 年 Goldspink 从组织学上提出造血理论是确切的。

1.3 肝脏及其它脏器造血期

1.3.1 肝脏造血 一般认为肝脏造血时间较长，自 6 胚周开始，一直持续到出生。据笔者观察胚胎时期肝脏发育大而快，其重量随胎龄增长而增加（10~12 孕周重量为 5.03 ± 0.83 克；14~16 周为 15.57 ± 10.28 克；17~20 周 20.12 ± 3.7 克；21~24 周 26.3 ± 8.06 克；25~32 周 58.46 ± 22.77 克；33~40 周 98.76 ± 41.51 克）。肝脏开始造血是 4 胚周，于 16~20 胎周时达到高峰，而红系占 80%~90%，并以早、中幼红细胞增生为主。粒系占 1%~

4%，淋巴细胞和巨核细胞很少。造血功能于 28 胎周开始减弱，30 胎周明显减退，血细胞只占 1%~5%，于 32 胎周肝脏基本停止造血，个别延续到出生。

肝脏造血细胞的来源，最初认为在肝脏本身，即发生于肝细胞原基——内胚层，或静脉窦内皮细胞，或散在于肝细胞间未分化间质细胞。后有证明，肝脏中造血干细胞是外源性的，来自胎膜造血岛，特别是卵黄囊、绒毛膜、胎盘的多能干细胞群流，不断流到肝脏。这些细胞从卵黄囊等处迁移到肝脏后，在肝细胞的原基——内胚层附近发育，在内源性 EPO 刺激因子作用下和内胚层细胞为之创造了合适的微环境。以造红系细胞为主，最初生成的仍为巨幼型第一代幼稚红细胞，但很快被第二代幼稚红细胞取代。16~20 周人胚肝组织切片看到肝细胞间有大量的造血灶，血细胞普遍而密集，仍以幼稚红系细胞为主，可见散在和小范围内呈灶性的粒细胞、巨核细胞、淋巴细胞占 1%~2%，这与既往文献资料不同。

1.3.2 脾脏造血 脾脏造血在胚胎时期较肝脏造血晚且短暂，脾脏在胚胎时发育慢而小，随胎龄而增长（10~12 周为 0.35 ± 0.15 克；至 33~40 孕周为 8.66 ± 3.31 克），远较肝脏重量轻。传统资料认为脾脏造血发生于人胚 70 天，也就是第 3 个月。而笔者作 30~65 天人胚组织切片，发现 46 天人胚脾在脾动脉周围有大量的幼稚血细胞，以幼稚红细胞为主，也有一些原始的胞体大，胞浆少，核质极细致的原始血细胞。脾间质内可见点状造血灶。8~12 胚周时脾、脾小结内见少量的淋巴细胞，脾窦及间质有大量造血灶，主要以幼稚红系细胞为主，有少量幼稚淋巴细胞，未见其它血细胞。13~24 周胚脾，脾脏小结数量增加，小结内淋巴细胞逐渐增多，而间质内的红系幼稚细胞逐渐减少，幼稚淋巴细胞上升。24 周胚脾间质内红系细胞造血灶基本消失，代之以淋巴细胞，至出生时成为终生造淋巴细胞的器官。

脾脏中血细胞的发生及干细胞的来源一直被认为是胸腺。现在看法是脾脏中血细胞的发生来源于胎膜造血岛的多能干细胞群流注