

全国高等学校专科起点本科学历教育（专升本）教材

供医学检验等专业用

# 血液学检验

## ——理论与临床

主 编 冯文莉 · 副主编 许文荣 夏 薇



人民卫生出版社

全国高等医药院校教材出版规划会议审定 教育部备案 第1版

人民卫生出版社

# 血液学检验

## ——理论与临床

王 健 主编 王健 王健 王健 王健 王健

人民卫生出版社

全国高等学校专科起点本科学历教育(专升本)教材

供医学检验等专业用

# 血液学检验 ——理论与临床

主 编 冯 文 莉

副主编 许文荣 夏 薇

编 者 (按姓氏笔画为序)

冯文莉 (重庆医科大学)

许文荣 (江苏大学医学技术学院)

张 伶 (重庆医科大学)

孟秀香 (大连医科大学)

姚敏捷 (吉林军医学院)

夏 薇 (北华大学医学院)

覃 西 (海南医学院)

蒲晓允 (第三军医大学)

人民卫生出版社

**图书在版编目(CIP)数据**

血液学检验——理论与临床/冯文莉主编. —北京:  
人民卫生出版社, 2003

ISBN 7 - 117 - 05655 - X

I. 血… II. 冯… III. 血液检查 IV. R446.11

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 056579 号

**血液学检验——理论与临床**

**主 编:** 冯 文 莉

**出版发行:** 人民卫生出版社 (中继线 67616688)

**地 址:** (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

**网 址:** [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

**E - mail:** pmph @ pmph. com

**印 刷:** 北京通县永乐印刷厂

**经 销:** 新华书店

**开 本:** 850 × 1168 1/16 **印张:** 22.25 **插页:** 2

**字 数:** 544 千字

**版 次:** 2003 年 8 月第 1 版 2003 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

**标准书号:** ISBN 7 - 117 - 05655 - X/R · 5656

**定 价:** 27.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

# 出版说明

医学检验专业专科起点本科学历教育(专升本)是我国医学检验专业的重要组成部分,在成人医学类教育中有着较大的需求。为了提高“专升本”教育的质量、规范“专升本”的课程设置,卫生部教材办公室和全国高等医药教材建设研究会进行了认真广泛的调查研究,从全国各高等医药院校中组织了在本专业有丰富教学经验、仍工作在教学一线的专家教授编写并出版了这套教材。本套教材从“专升本”教学的目的出发,着重于检验的理论基础、结合临床实践、强调检验专业的新技术。

本套教材共6种,供医学检验专业“专升本”教育使用。由人民卫生出版社出版,2003年秋季供书。

## “专升本”规划教材目录

1. 临床医学检验基础  
主 编 邓福贵  
副主编 王 彩 贺志安
2. 血液学检验——理论与临床  
主 编 冯文莉  
副主编 许文荣 夏 薇
3. 生物化学检验——理论与临床  
主 编 李 艳  
副主编 张纯洁 林孟戈
4. 病原生物学检验——理论与临床  
主 编 许化溪  
副主编 包怀恩
5. 免疫学检验——理论与临床  
主 编 吴健民  
副主编 刘 辉
6. 新技术在医学检验中的应用  
主 编 胡翊群

## 前 言

为了适应我国高等医学检验教育改革的发展,满足多层次医学检验专业专门人才培养的需要,在卫生部教材办公室和高等学校医学检验专业教材评审委员会的领导和支持下,我们组织了国内部分高校在教学和医疗工作第一线的教师及临床工作者编写了《血液学检验——理论与临床》规划教材。本书主要供全国高等学校临床医学类医学检验专业专科起点本科学历教育(专升本)学生作教材使用,同时也可供广大临床医师和检验人员作为参考书。

本书分为四篇十五章。这四篇分别为“造血检验”、“红细胞疾病的检验与临床”、“白细胞疾病的检验与临床”和“血栓与止血障碍性疾病的检验与临床”。“造血检验”着重介绍造血及造血调控的理论和血细胞检验的基本技术和方法,其余各篇分别从血细胞检验的基础理论、实验方法及其在红细胞疾病、白细胞疾病和血栓与止血障碍性疾病中的临床应用等方面进行阐述。基本理论是实验方法的基础,实验方法又服务于临床,三者密切相联。

本书总结了国内教学和临床实践的经验,编写内容以医学检验专业专科为起点,力争达到本科生培养目标的要求。突出基础理论、基本知识、基本技能,既注意内容的系统性、科学性,又体现与专科所学知识的有机衔接,力求实用。尤其强调基础理论知识与临床实践的紧密结合,也注意反映本学科领域在国内外发展的水平、成就与方向,尽可能体现“专升本”教材的特色。

教材的编写得到卫生部教材办公室、上海第二医科大学和重庆医科大学的大力支持。也承蒙全国临床血液学和医学检验学专家,尤其是上海第二医科大学王鸿利教授、胡翊群教授的指导和帮助。本书采用青岛大学医学院管洪在教授、温州医学院王霄霞教授提供的实拍照片彩图,在此一并表示真诚的感谢。

本书为第一版,尽管编者已经尽力完成编写任务,由于水平和经验有限,不妥之处甚至错误在所难免,恳请同行专家、教师、学生和读者批评指正。

冯文莉

2003年6月

## 目 录

|    |   |
|----|---|
| 绪论 | 1 |
|----|---|

## 第一篇 造血检验

|                     |    |
|---------------------|----|
| 第一章 造血的基本理论         | 7  |
| 第一节 造血干/祖细胞         | 8  |
| 第二节 造血调控            | 11 |
| 第二章 血细胞检验的基本方法及临床应用 | 20 |
| 第一节 骨髓细胞学检验         | 20 |
| 第二节 血细胞化学染色检验       | 32 |
| 第三节 血细胞超微结构检验       | 42 |
| 第四节 骨髓组织病理学检验       | 47 |
| 第五节 血细胞染色体检验        | 52 |
| 第六节 造血干/祖细胞的分离纯化与培养 | 59 |
| 第七节 细胞因子检验          | 63 |
| 第八节 血液分子生物学检验       | 69 |
| 第九节 造血干/祖细胞移植检验     | 74 |

## 第二篇 红细胞疾病的检验与临床

|                    |    |
|--------------------|----|
| 第三章 贫血概述           | 81 |
| 第一节 贫血的概念和分类       | 81 |
| 第二节 贫血的临床表现及检验     | 86 |
| 第三节 贫血的实验诊断步骤      | 91 |
| 第四章 铁代谢障碍性贫血的检验与临床 | 92 |
| 第一节 概述             | 92 |
| 第二节 缺铁性贫血          | 96 |
| 第三节 铁粒幼细胞性贫血       | 99 |

|                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| <b>第五章 DNA 合成障碍性贫血的检验与临床</b> ..... | 101 |
| 第一节 概述 .....                       | 101 |
| 第二节 巨幼细胞性贫血 .....                  | 104 |
| <b>第六章 造血功能障碍性贫血的检验与临床</b> .....   | 109 |
| 第一节 概述 .....                       | 109 |
| 第二节 再生障碍性贫血 .....                  | 109 |
| <b>第七章 溶血性贫血的检验与临床</b> .....       | 115 |
| 第一节 概述 .....                       | 115 |
| 第二节 红细胞膜缺陷的检验 .....                | 121 |
| 第三节 红细胞酶缺陷症 .....                  | 127 |
| 第四节 珠蛋白合成异常 .....                  | 132 |
| 第五节 免疫性溶血性贫血 .....                 | 141 |
| 第六节 溶血性贫血的实验室鉴别诊断 .....            | 145 |
| <b>第八章 红细胞增多性疾病的检验与临床</b> .....    | 148 |

## 第三篇 白细胞疾病的检验与临床

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| <b>第九章 白细胞基础与检验</b> .....       | 151 |
| 第一节 白细胞生物化学与代谢及其检验 .....        | 151 |
| 第二节 白细胞功能及其检验 .....             | 156 |
| 第三节 白细胞动力学及其检验 .....            | 163 |
| 第四节 白细胞抗原及其检验 .....             | 171 |
| <b>第十章 白血病的检验与临床</b> .....      | 181 |
| 第一节 白血病概述 .....                 | 181 |
| 第二节 急性白血病 .....                 | 182 |
| 第三节 急性淋巴细胞白血病 .....             | 199 |
| 第四节 急性髓细胞白血病 .....              | 201 |
| 第五节 慢性白血病 .....                 | 211 |
| 第六节 微量残留白血病 .....               | 216 |
| 第七节 其他类型白血病 .....               | 217 |
| 第八节 骨髓增生异常综合征 .....             | 220 |
| <b>第十一章 其他白细胞疾病的检验与临床</b> ..... | 225 |
| 第一节 恶性淋巴瘤 .....                 | 225 |



|                          |                        |     |
|--------------------------|------------------------|-----|
| 第二节                      | 多发性骨髓瘤·····            | 232 |
| 第三节                      | 恶性组织细胞病·····           | 236 |
| 第四节                      | 传染性单核细胞增多症·····        | 239 |
| 第五节                      | 白细胞减少症和粒细胞缺乏症·····     | 241 |
| 第六节                      | 骨髓纤维化·····             | 244 |
| 第七节                      | 脾功能亢进·····             | 246 |
| 第十二章                     | 白细胞疾病的实验室鉴别诊断·····     | 249 |
| <br>第四篇 血栓与止血障碍性疾病的检验与临床 |                        |     |
| 第十三章                     | 血栓与止血的基础与检验·····       | 257 |
| 第一节                      | 血管壁及其检验·····           | 257 |
| 第二节                      | 血小板及其检验·····           | 262 |
| 第三节                      | 凝血因子及其检验·····          | 272 |
| 第四节                      | 抗凝蛋白及其检验·····          | 281 |
| 第五节                      | 纤维蛋白溶解系统及其检验·····      | 288 |
| 第六节                      | 血栓形成及其检验·····          | 296 |
| 第十四章                     | 血栓与止血检验方法的评价与质量控制····· | 301 |
| 第一节                      | 血栓与止血检验方法的原理及分类·····   | 301 |
| 第二节                      | 血栓与止血检验方法学评价及筛选·····   | 302 |
| 第三节                      | 血栓与止血检验方法的质量控制·····    | 308 |
| 第十五章                     | 血栓与止血障碍性疾病的检验与临床·····  | 314 |
| 第一节                      | 概述·····                | 314 |
| 第二节                      | 出血性疾病的检验与临床·····       | 317 |
| 第三节                      | 血栓性疾病的检验与临床·····       | 328 |
| 第四节                      | 抗血栓和溶血栓治疗的检验与临床·····   | 332 |
| 附录一                      | 中英文对照索引·····           | 335 |
| 附录二                      | 参考书目·····              | 348 |

# 绪 论

## 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,包括研究血液中有形成分形态的血细胞形态学;研究细胞来源、增殖、分化和功能的血细胞生理学;研究血细胞组成、结构、代谢和血浆成分的血液生化学;研究血细胞免疫和体液免疫的血液免疫学;研究血液病遗传方式和信息传递的遗传血液学;研究血液流动性和血细胞变形性的血液流变学;研究实验技术和建立实验方法的实验血液学等。近年来,随着基础学科的飞速发展,实验技术的日新月异,血液学研究的内容涉及到血细胞生物学和血液分子生物学等其他学科。

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病所致的继发性血液病。重点研究血细胞(如白血病)、造血组织(如再生障碍性贫血)、出血倾向(如血友病)和血栓栓塞(如深静脉血栓形成)等的致病原因、发病机制、临床表现和诊治措施等。此外,也研究临床各科疾病,如肝病、肾病、冠心病、糖尿病、脑血管病、呼吸病、传染病、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。近年来,对与血液学基础、血液病发病有关的分子生物学研究是医学分子生物学中发展最早、最快、最活跃的领域。

血液学检验(hematologic examinations)是近20年来随着检验医学(laboratory medicine)的崛起和发展而形成的分支。它是采用各种实验室检查方法和技术分析研究血液和造血器官的病理变化,从而阐明血液系统疾病的发病机制,协助诊断、治疗和预后判断的一门科学。血液学检验是以血液学的理论作为基础,以检验医学的实验方法为手段,以血液病的实验室诊断为重点,实际上它是基础医学、检验医学和临床医学相互结合、紧密联系的全新体系。

综上所述,血液学、临床血液学和血液学检验都属于血液学的范畴,只是研究的对象有不同的侧重和分工而已。

## 二、血液学发展史

血液学的形成和发展经历了漫长而曲折的过程,但都离不开检测手段和研究技术的发明与创新。对血液学的研究最早始于显微镜问世后对血细胞形态的观察。从用显微镜观察血液中的红细胞(1673)、白细胞(1749)和血小板(1842)至今已有150~300年的历史,但这些细胞的形态学至今还是血液学研究的重要部分。血液学从医学科学中逐渐分支出来,大致是从19世纪末期,一直到20世纪50年代之前,它的研究范围大体包括形态学、病理生理学和临床观察等几个

方面。第二次世界大战结束以后,各基础学科飞速发展,新技术不断涌现,促使血液学的内容和范围急骤发展。一方面,原有的形态学和病理生理学内容,由于组织化学、电子显微镜和放射性核素示踪等新技术的引入,发展到了超微水平和动态研究的新阶段;另一方面,是在细胞、亚细胞和分子水平上将形态结构和功能结合起来进行深入的探索,又开拓了许多新的领域,如血细胞动力学、血液流变学、血液遗传学、免疫血液学、放射细胞学,等等。特别是近20年来,随着细胞学、生物化学、生物物理学、分子生物学和免疫学等基础学科的飞速发展,以及更多新技术的进入,血液学的发展更为迅速。临床血液学在与基础研究互相结合、互相促进的过程中,发展了许多新的诊断技术和有效的治疗方法。血液学的许多现象、机制和本质已经或正在得到阐明。今天的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。综上所述,血液学研究的主要趋势和特点体现在以下几个方面:

1. 血细胞生成及造血调控 20世纪70年代以来兴起的实验血液学,对造血和造血调控这个血液学的核心理论研究一直是重点。多年来,关于血细胞起源问题单元论及多元论争论不休,直至1961年Till和Mc Culloch建立了小鼠脾结节测定技术,首先获得了造血干细胞的客观证据,并发现造血干细胞具有高度自我更新及多向分化这两个最基本的特征,是机体赖以维持正常造血的主要原因。后来在体外培养中相继证实了粒-单核细胞集落生成单位(CFU-GM,1966)、红细胞集落生成单位(CFU-E,1971)及巨核细胞集落生成单位(CFU-Meg,1975)的存在。20世纪末,由于造血干细胞、造血祖细胞检测技术的进展,使血液学的研究深入到对造血和血液病发病机制的探索。对骨髓、脐血和外周血造血干/祖细胞的进一步分离纯化、生物学性能、长期培养、扩增的研究,为应用造血干细胞移植治疗白血病、再生障碍性贫血等打开了局面。此外,实验血液病近年来更关注血液病的病因发病学和实验治疗研究。如对造血干细胞生物学研究的进展,使干细胞成为一种理想的体内长期表达目的基因的宿主细胞,将有力地把基因治疗的基础研究推向一个新阶段。

血细胞生成是造血干细胞经历连续增殖与分化的结果。机体根据需要有条不紊地调控造血干细胞的增殖与分化,保持各类细胞数量的相对恒定。造血调控研究是造血的基础,血细胞生成及调控涉及生命科学中的许多问题,如细胞的定位、增殖、分化、迁移、发育、成熟、释放、衰老、凋亡和癌变等,血细胞的生成与调控涉及到器官、组织以及分子水平等多层次,其中最重要的是对造血干细胞的生长和分化调节。特别是造血微环境的结构和功能、细胞因子及其受体的相互作用与信号转导,也是造血调控的重要环节。造血微环境主要包括基质细胞、细胞外基质(ECM)以及各种正负调控因子及其受体的相互作用与信号转导、细胞与细胞、细胞与基质间的相互作用等。特别是其中的基质细胞,通过与干细胞直接接触和分泌细胞因子,对于造血干细胞的增殖与自我更新、造血细胞的迁移与定位、各系祖细胞的发育、分化与成熟等均具有十分重要的调控作用。近年来,随着蛋白质纯化和分析以及DNA重组技术的发展,目前多种细胞因子及其受体基因已被克隆,对它们的基因定位、氨基酸的序列和理化性质、作用特点等做了大量的研究,并制备出多种血细胞生成调节因子的活性制品,如SCF、G-CSF、GM-CSF、EPO、TPO、IL-2、IFN- $\gamma$ 等,为进一步研究其化学性质和分子结构以及生理学、药理学和临床应用提供了可能。这是血细胞生成调节机制研究中一项突破性进展。造血调控的研究一方面为认识生命科学的许多问题提供了重要的研究模型和理论;另一方面在血液系统疾病、恶性肿瘤、遗传性疾病等的发病机制、诊断、治疗和预后判断中均具有重要意义。

2. 对白细胞的认识 过去对白细胞偏重于单纯形态学研究,而对于其功能研究较少。1959年,发现淋巴细胞并非是一种短寿的终期细胞,它们能在丝裂原和抗原刺激后又进行有丝分裂和增殖。各种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。淋巴细胞还通过产生多种细胞因子(cytokine)参与和调节免疫反应。另外发现中性粒细胞杀灭细胞是依赖于细胞内的过氧化物酶,使自身体内的 $H_2O_2$ 起氧化作用(1986)。自60年代发现单核细胞中溶酶体能杀死和消化吞噬物后,近年来还了解到它还有抗原递呈功能,在免疫过程中起重要作用。1975年Kohler和Milstein创立了淋巴细胞杂交瘤和单克隆抗体技术,结合流式细胞仪(FCM)的应用,第一批抗T细胞单克隆抗体公布于世,并成功地在研究人T细胞分化发育和急性T淋巴细胞白血病(T-ALL)免疫分型诊断中得到应用。随后抗T细胞、B细胞、髓系细胞和血小板等单抗的研制迅速发展。并在1982年统一确定,将识别白细胞上同一抗原的单抗归为一个分化群(cluster of differentiation, CD)。白细胞表面存在许多组成性分子,这类细胞表面分子在白细胞分化过程中的不同阶段出现,故称为白细胞分化抗原(leucocyte differentiation antigens)。已发现的人类白细胞分化抗原的数量随着研究的深入而不断增加,目前已有约200个,并对其生理功能的了解也日益深入。抗人白细胞分化抗原CD系列单抗与FCM和多色荧光染料联合应用,很快成为研究血细胞免疫表型、分化发育、激活增生、生物学功能和恶变关系以及造血细胞分离纯化的强有力手段,大大促进了血液学和免疫学的发展。也有利于白血病、淋巴瘤的精细分型,治疗后微量残留细胞的检出及对多药耐药性的研究。

3. 对血栓与止血的认识 1842年发现血小板,直至1882年才知它有止血功能和修补血管壁的功能,1923年知道血小板有集聚功能和粘附功能。它的作用机制和超微结构在近20年逐渐了解,现已知其集聚和粘附功能受到体内许多物质的影响,例如肾上腺素、凝血酶、胶原、前列腺素等;而其中有些物质却又能在血小板内生成并通过微管分泌至血小板外,然后又作用于血小板。血小板超微结构的研究进展明确了血小板内各种亚结构,并且也明确了这些亚结构与上述一些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断层扫描,分析单个血小板激活过程中钙离子浓度,应用流式细胞仪观察群体血小板钙离子流变化,证实血小板激活过程中血小板外钙内流起重要作用,为临床工作中血栓性疾病的诊断及抗血小板药物的研究建立了重要的方法学基础。

对止血与血栓的认识开始于出血问题上。例如血友病早在2000年以前犹太人法典中已有记载。20世纪50年代以后,对凝血机制有了深入认识,到了60年代,“瀑布学说”已成为公认的凝血机制。60年代以后逐渐认识到血栓形成比止血缺陷对人类健康威胁更大,对血液凝固的研究不仅涉及止血问题,而且也涉及血管内血栓问题。近年来随着研究工作的深入,不仅在凝血因子方面有了新的发现,同时对体内抗凝蛋白,如蛋白C、蛋白S、抗凝血酶和组织因子途径抑制物等也加深了研究。活化蛋白C抵抗(activated protein C resistance, APCR)的研究与临床应用,使血栓与止血实验诊断工作进入了新阶段。纤维蛋白溶解问题也取得了新的认识和进展。分子标志物检测将是研究和诊断血栓前状态和易栓症的重要方法和依据。

对于凝血、纤溶和血小板等在血栓形成中的作用也在分子水平上有了深入认识。随着分子生物学、分子免疫学等学科的发展,在血栓和止血方面已发展和建立了一系列方法用于实验诊断出血性疾病和检测血栓性疾病的危险因素,以及抗凝溶栓治疗的监测。

4. 从 1949 年 Pauling 等发现镰状细胞贫血患者(HbS)的特点是其分子结构的异常而提出“分子病”的概念起,已搞清楚了血红蛋白的全部四级结构,现已发现异常血红蛋白达 340 余种,大大增进了关于血红蛋白分子遗传学的了解。近年来,分子生物学和遗传工程技术研究,使对血友病、珠蛋白合成障碍性贫血等的产前诊断取得一定突破,血友病 B 的基因治疗进展较快,已经在临床进行初步实验。

5. 恶性血液病的治疗研究 1963 年 van Rood 和 van Leeuwen 首次提出了白细胞抗原系统等位基因理论,揭开了人类白细胞抗原(HLA)的序幕;HLA 与移植的研究为骨髓移植打下了基础。现已从异基因骨髓移植发展到自体骨髓移植,从骨髓移植发展到外周造血干细胞及脐血移植;从 HLA 配型相合的亲属发展到不相关供者配型相合的供髓,并建立了骨髓库、脐血库、国际联网。使白血病的治疗,特别是慢性髓细胞白血病的造血干细胞移植已成为治疗该病的最好方法。现在已扩大到实体瘤应用自体外周血干细胞移植治疗。

特别值得一提的是,近年来上海第二医科大学利用全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病,是我国首创用分化剂治疗恶性肿瘤取得成功的事例。这种方法目前在国内外已广泛采用。进一步研究表明,介导凋亡也是其重要的作用机制。

在 1990 年进行的临床基因治疗,是将腺苷脱氨酶(ADA)基因转移到淋巴细胞,然后回输到病人体内,以治疗重症联合免疫缺陷病(SCID)。对于治疗血红蛋白病和血友病等遗传性血液病,基因治疗可能是治愈的唯一途径,而对于白血病等恶性血液疾病,基因治疗则可能成为传统放疗和化疗外的一种全新的治疗途径。90 年代已有大量有关白血病基因治疗的实验研究,主要是将有关基因导入体内或细胞内,达到抑制白血病细胞生长或提高原有治疗方法的疗效的目的。但基因治疗在临床广泛应用还需克服诸多困难。

近年来由于单克隆抗体、重组 DNA、细胞遗传学和分子生物学等理论和技术的飞速发展,血液病的发病机制等基础研究有了突飞猛进的发展,血液病治疗也从既往的化学治疗、放射治疗、造血干/祖细胞移植治疗和诱导分化治疗进展到促凋亡治疗、生物治疗、免疫治疗和靶基因治疗。

### 三、血液学检验的基础与临床

#### (一) 血液学与疾病的关系

血液学主要是研究血液成分与造血系统的组成、生理生化及相应的血液疾病的病理生理变化。人体血液内主要由红细胞、白细胞、血小板等有形成分和无形成分——血浆所组成,血浆中主要含有白蛋白、球蛋白、凝血因子、多种酶等大分子化合物及大量小分子有机和无机化合物。血液内的血红蛋白(hemoglobin, Hb)与氧的运输、转铁蛋白(transferrin, Tf)与铁的运输有关,各种抗体和细胞因子参与免疫反应、造血调控等。血液通过血管循环全身,各种组织都与血液密切接触,一旦这些物质发生质或是量的改变,就会影响血液发挥正常的生理功能,严重的将导致血液病的发生。而全身各系统的疾病也可以反映到血液变化中。

1. 血液疾病的特点 血液病指所有原发于血液和造血组织的并以血液学异常为主要表现的疾病,如多种遗传性或后天性的病因可使血液和造血组织发生器质性或功能性异常,这类血液病称原发性血液病,多有其独特的血液学发病原理和临床表现。其中血细胞异常所致的贫血、白血病等,造血组织及造血调控异常所致的疾病如再生障碍性贫血等,血栓栓塞与止血障碍性疾病

等是研究的重点。另一类是继发性血液病,是其他器官或组织的病变,通过某些机制累及血液和造血组织而出现血液异常,其转归常取决于原发疾患。由于血液与人体各种组织相互依存、相互影响的特殊解剖和生理关系,确定了在血液或造血器官发生病变时可能发生各个组织器官疾病的症状和体征;同样,各个组织器官的疾病也可产生血液和造血器官的异常表现。故血液的这些特点决定了:

(1)血液病的代表性症状和体征往往缺乏特异性:如皮肤粘膜苍白、组织缺氧、出血倾向、肝、脾、淋巴结肿大以及发热和容易感染等。故应详细询问有关症状发生和发展的具体细节、特征及伴随现象等,对于判断是否为血液病和可能是何种血液病,以及指导进一步实验室检查都能提供重要的线索。

(2)实验诊断在血液病的诊断中占有突出地位:由于血液系统不是一个实体器官,其诊断不像内科疾病那样依赖于影像学及特殊的临床特征。又因血液病的症状和体征缺少特异性,多数情况下确定诊断要依赖实验室检验,如外周血细胞的精确计数和细致的形态学观察是每例血液病患者必不可少的检查。骨髓象检查对很多血液病能够提供重要的诊断依据。但各种实验室检查必须在病史和体格检查的指导下有目的、有选择地进行,检查的结果也要结合临床情况加以评价。

(3)继发性血液学异常相当多见:几乎全身所有器官和组织的疾病都能引起血液系统的变化,如红细胞异常增多可见于呼吸系统疾病、心脏病、某些肿瘤如小脑肿瘤和肾肿瘤等。贫血可见于消化系统疾病、肾衰竭、肝炎病毒感染、自身免疫性疾病、恶性肿瘤和全身衰竭等。白细胞增多几乎见于大多数感染情况,甚至出现类白血病反应(leukemoid reaction),白细胞减少有时提示发生了伤寒杆菌和某些病毒感染,白细胞显著减少可见于应用某些药物治疗之后,如化疗药、解热镇痛药等。出血现象可见于肝脏疾病、肾衰竭等。弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)则几乎渗透到各个学科,如肺外科手术、心血管外科手术、肝胆系统外科手术、妇产科的妊娠分娩前后、死胎、胎盘早剥以及内科疾病合并严重感染等。

(4)非血液系统疾病可以同时合并存在血液系统疾病:例如妊娠合并再生障碍性贫血、妊娠合并原发性血小板减少性紫癜等,外科医师脾切除术后发现病人血小板持续显著增高,实际上是潜在的骨髓增殖性疾病(myeloproliferative diseases)。

(5)血液系统的疾病常具有非血液系统表现的临床特征:例如巨幼细胞性贫血可因神经系统症状而就诊于神经科,因消化系统症状而就诊于消化科。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而就诊于肾脏科,因骨痛或神经症状就诊于骨科或神经科。皮肤T细胞淋巴瘤常被皮肤科医师诊断。白血病可有多种皮肤表现,粒细胞缺乏症和白血病有时可有严重的喉头感染和水肿,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。

2. 血液制品的临床应用 血液含有有形成分(红细胞、白细胞、血小板)和无形成分(白蛋白、球蛋白、凝血因子)。根据不同的临床需要,可以选择有针对性的血液成分进行输注,以达到挽救病人生命和特效治疗的目的。例如,对于急性大失血的病人,可输全血、红细胞悬液或血浆;对于粒细胞缺乏症患者,可以作粒细胞输注;对于血小板重度减少的患者,可以作血小板输注;对于免疫缺陷病人,可以静脉输注丙种球蛋白;对于血友病A的病人,可以输注抗血友病球蛋白制剂;对于肝脏疾病出血和手术出血的病人,可以输注凝血酶原复合物等。这种补充(替代)治疗

可获得显著疗效,已广泛应用于临床。

## (二) 血液学检验与临床

血液学检验实际上是检验医学的一个分支,它的任务是利用血细胞的检验技术、超微结构技术、病理学技术、生物化学技术、免疫学技术、遗传学技术、细胞生物学技术、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,从而推动和促进血液学和临床血液学的发展和提高。假如没有上述各种检验技术的发展,难以设想会有血液学和临床血液学的提高。因此,血液学检验是一门不可缺少的重要学科。

血液学的检验涉及基础医学和临床医学,由于学科间的交叉、渗透不断增多,血液学的基础理论研究随着实验手段的不断更新而迅速发展,如血细胞的分子学结构研究及其在发病中的作用机制,使人们对血液疾病的理论和实践有了更深入的认识。而本身实践性很强的血液学,也被越来越多地引进的各种新的检测方法和检验项目赋予新的内涵。现代血液学以日益更新的实验医学为依托,一改传统的检测手段,以其准确、快速和组合检验为特点,能够对疾病的诊断、疗效监测和预后判断提供更为科学准确的客观资料和信息量。

血液学检验和临床具有不可分割的密切联系,因此检验人员应具备一定的临床基础知识,才能较为准确地判读检验结果,协助疾病的诊断。同时由于实验室检查是诊断血液病的主要手段,而用于血液系统的实验室检查项目很多,这就要求检验人员应能正确掌握各项有关血液疾病检测项目的试验原理,并对结果有较全面的了解。特别是近年来各种自动化仪器不断涌现,更应了解仪器所提供的数据的意义、限度以及影响因素,才能把这些数据正确运用于临床诊断或疗效的评价之中;还应适应血液学的发展,建立有关新试验和引进新技术,为血液病的诊断、治疗、疗效监测以及预后判断提供更有价值的实验室资料。

(冯文莉)

## 第一篇 造血检验

## 第一章

## 造血的基本理论

造血(hematopoiesis)是指血细胞在造血系统生成和发育的过程,是生命活动的重要部分。造血主要涉及造血器官、造血干/祖细胞、造血调控因子以及造血调节等。能够生成并支持造血细胞分化、发育和成熟的组织器官称造血器官,主要包括骨髓、胸腺、淋巴结、肝、脾等。造血过程又分为胚胎期造血和出生后造血两个不同的造血时期。

根据人体胚胎发育过程中造血中心的迁移,胚胎期造血又分为:①中胚叶造血期,始于人胚发育第2周末,止于人胚第9周;②肝造血期,始于胚胎第6周,至胚胎第7个月;③骨髓造血期,始于胚胎第14周,但作为造血中心则是在第5个月以后。胚胎时三个造血期不是截然分开的,而是互相交替此消彼长的。

正常情况下,出生后造血主要在骨髓,其次是淋巴器官,包括胸腺、脾、淋巴结等。骨髓是出生后唯一产生红细胞、粒细胞和血小板的场所,也产生淋巴细胞和单核细胞。根据造血状态骨髓可分为红骨髓(有活跃造血功能的骨髓)和黄骨髓(脂肪化的骨髓),二者比例大约各占50%。

所有血细胞均由骨髓造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)在造血微环境、细胞因子等的诱导下增殖、分化、发育而来。细胞的发育过程是连续的,造血干细胞首先增殖分化形成各系造血祖细胞,然后继续向下分化成为形态可辨认的各种原始细胞,再进一步发育、成熟,形成具有特定功能的终末细胞。由一个原始细胞经过数代的有丝分裂,形成数个成熟细胞的过程称为血细胞的增殖。在这种增殖中,母细胞有丝分裂后形成的子细胞同时都趋向分化成熟。子细胞还可以进一步增殖,每增殖一次就趋向于进一步分化。“分化”是发育过程中细胞失去某些潜能同时又获得新的功能的过程。血细胞的成熟是指原始细胞经幼稚细胞到成熟细胞的发育过程。“成熟”包含在整个细胞发育过程中,细胞的每一次有丝分裂和分化都伴有细胞的成熟。在血细胞的发育过程中,各阶段细胞的形态演变是遵循一定规律的。



有关造血器官,血细胞的增殖、发育、成熟、成熟演变规律以及血细胞的命名等内容已在专科教材中阐述,本章主要介绍造血干/祖细胞及造血的调控。

## 第一节 造血干/祖细胞

### 一、造血干细胞

人类胚胎干细胞和胚胎生殖细胞系的建立被美国时代周刊列为 20 世纪世界十大科技成就之首,并认为胚胎干细胞(embryonic stem cell,ESC)和人类基因组将同时成为新世纪最具发展和应用前景的领域。

胚胎干细胞是胚胎发育早期囊胚(受精后约 5~7 天)的内细胞团中未分化的细胞,它具有高度的分化潜能,可进一步分裂、分化发育成为完整个体,可以无限增殖并分化成为多种细胞类型,从而可以进一步形成机体的任何组织或器官,因而这些细胞又被称为全能干细胞。由于人 ESC 具有其他哺乳动物 ESC 的一般特性,能够在适宜条件下分化成构成人体的任何一种组织,因此人 ESC 能够为组织工程研究提供可靠的细胞来源,同时能够在人早期胚胎发生、细胞组织分化以及基因调控等研究领域发挥重要作用。因此,这一领域的研究突破将极大地推动整个生命科学的进展。胚胎干细胞可被诱导分化形成各种组织干细胞和血液组织干细胞,它们具有分化出多种组织细胞的潜能,但却失去了发育成完整个体的能力,也称多能干细胞。血液组织中干细胞又分化为造血干细胞、间质干细胞(mesenchymal stem cell,MSC)和血管干细胞,后两种细胞为非造血干细胞。

在骨髓中存在两类干细胞,即造血干细胞(HSC)和间质干细胞(MSC)。目前研究认为骨髓间质干细胞是骨髓基质细胞的祖细胞,进一步形成的骨髓基质细胞参与构成造血干/祖细胞生存的微环境,在造血调控中起十分重要的作用。同时间质干细胞在一定条件下也可以分化形成多种造血外组织,特别是中胚层和神经外胚层发育而来的组织细胞,如成骨细胞、成软骨细胞、脂肪细胞、成肌细胞和神经细胞以及神经胶质细胞等。70 年代 Friedenstein 利用骨髓贴壁层细胞培养形成了成纤维细胞和其他间质组织细胞。近年来对 MSC 的研究取得了较大的进展,对其生物学特性也有了一定的了解。研究认为 MSC 大约占骨髓有核细胞的 0.001%~0.01%,在无造血细胞和分化刺激存在的情况下贴壁生长。MSC 中大约有 20% 的  $G_0$  期细胞,表明其强大的增殖能力。作为干细胞中的一种,MSC 具有自我更新能力和多向分化能力,可形成多种组织细胞。MSC 在体外经 20~25 次传代后,其表型和分化潜能不会发生明显的改变。MSC 是骨髓造血微环境的重要成分,对造血起十分重要的作用。它可分泌 IL-6、IL-7、IL-8、IL-11、IL-12、IL-14、IL-15、白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor,LIF)、M-CSF、Flt-3 配体、SCF 等多种细胞因子,对造血调控有重要作用。体外与 CD34<sup>+</sup>造血细胞长期培养证实,MSC 具有支持长期培养起始细胞(long-term culture initiating cell,LTC-IC)的功能。在 IL-3、IL-6、SCF 或 LIF、Flt-3 存在时,MSC 能够促进外周血 CD34<sup>+</sup>细胞增殖和逆转录病毒介导的基因转染,在 CD34<sup>+</sup>细胞被转染的同时 MSC 也被转染并表达。MSC 既容易从骨髓中获得,又易在体外扩增,因此在干细胞移植和基因治疗中作为载体 MSC 比 HSC 显示出更大的优势。有研究显示,MSC 在移植后造血重建中起重要的促进作用。