

基础输血学

Scientific Basis of Transfusion Medicine

Scientific Ba

杨成民 李家增 季阳 主编

中国科学技术出版社

Scientific Basis of Transfusion

Scientific Basis of Transfusion Medicine

icine

基础输血学

杨成民 李家增 季阳 主编

中国科学技术出版社

• 北 京 •

图书在版编目(CIP)数据

基础输血学/杨成民等主编. —北京:中国科学技术出版社, 2001. 10

ISBN 7-5046-3111-6

I. 基… II. 杨… III. 输血 IV. R457.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 045789 号

中国科学技术出版社出版

北京海淀区中关村南大街 16 号 邮政编码:100081

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

中国科学院印刷厂印刷

*

开本:787 毫米×1092 毫米 1/16 印张:45.5 字数:1100 千字

2001 年 10 月第 1 版 2001 年 10 月第 1 次印刷

印数:1—3000 册 定价:108.00 元

凡购买本社图书,如有缺页、倒页,请与本社发行部调换

本书

为获卫生部科技进步三等奖

《临床输血学》的

姐妹篇

主 编

- 杨成民 中国医学科学院输血研究所研究员
李家增 中国医学科学院血液学研究所研究员
季 阳 中国医学科学院输血研究所研究员

编 委

(按姓氏笔画排序)

- 王鸿利 上海市瑞金医院教授
田 丁 首都医科大学宣武医院教授、研究员
田兆嵩 广州市血液中心教授、主任医师
兰炯采 第一军医大学南方医院教授、研究员
刘开彦 北京大学人民医院血液研究所教授
刘景汉 解放军 301 医院教授
包承鑫 中国医学科学院血液学研究所研究员
陈 忠 苏州医科大学附属医院教授
陈槐卿 华西医科大学基础医学院教授、研究员
杨明清 四川省人民医院临床检验中心主任技师
杨崇礼 中国医学科学院血液学研究所研究员
何徐彭 徐州医学院附属医院副教授、副主任医师
高 峰 上海市血液中心教授、研究员
赵超英 第二军医大学长海医院副教授、副主任医师
法祥光 中国医学科学院血液学研究所研究员
胡开瑞 天津市血液中心主任技师
顾国浩 苏州医科大学附属医院教授
郭坤元 第一军医大学珠江医院教授

黄如欣 厦门市中心血站副主任技师
倪道明 北京生物制品研究所研究员
潘华珍 中国医学科学院基础医学研究所研究员
奚永志 军事医学科学院附属医院研究员
廖清奎 华西医科大学第二附属医院教授

学术秘书

李慧文 广东省血液中心
郑 鹏 中国医学科学院输血研究所

特邀编辑

刘晓明 中国医学科学院输血研究所
蔡 辉 中国医学科学院输血研究所

前 言

输血医学历经近 400 年历史的演变,正如本书概论中所说,是一个从神秘到科学,充满曲折、艰难,甚至以生命为代价而又赋予传奇色彩的漫长过程。

输血医学与血液学的发展紧密相关,两者相辅相成。输血医学既是血液学的姊妹篇,又具有其独特的研究对象和方法,在医学科学中具有不可替代的重要地位和作用。

输血医学是典型的生物医学与工程技术科学的结合,它的内涵十分广阔,目的也非常明确。从 17 世纪中期英国妇产科医师 Blundl 实施第一例给人输动物血以来,至 20 世纪后半期已发展成为医药科学中由多学科交织融合的新型医学分支——输血医学(Transfusion medicine)或输血学(Transfusion science)。

随着输血医学的迅速发展,国内外有关输血医学的专著和专业期刊亦相应地不断增加,它既及时地反映了输血医学领域里百花争艳的喜人面貌,又推动了输血医学更好地发展。本书是 1993 年底由杨天楹、杨成民、田兆嵩三位教授主编出版的《临床输血学》的姊妹篇,两本书在内容上相互衔接、互为补充。本书着重介绍现代输血医学的科学基础与新发展,由相关学科的著名专家、教授编著,内容比较全面、新颖,希望本书能够成为输血医学研究、医药院校教育、输血服务与临床输血方面的又一本有益的参考书。

本书承蒙多位学者在繁忙中历时 4 年精心撰写,珠海劲业科技发展有限公司总经理、台湾学者阮天助先生资助,中国科学技术出版社的积极支持和李慧文等 4 位先生的技术加工,我们感谢他们对输血事业的热诚支持和为本书出版所做的出色工作。

由于本书内容涉及面较广,加之主编们的专业和水平受限,难免有不足或不当之处,敬请各位同道和读者提出宝贵意见,以便再版时补充和修正。

杨成民 李家增 季 阳

2001 年 4 月

目 录

第一章 概 论	(1)
第一节 古代传说	(1)
第二节 早期输血	(2)
第三节 理性输血	(3)
第四节 现代输血	(6)
第五节 输血展望	(13)
第二章 造血干细胞的生成及其造血因子的调控	(14)
第一节 造血细胞	(15)
第二节 造血干/祖细胞的检测新技术	(42)
第三节 造血干/祖细胞的富集	(46)
第四节 造血因子	(50)
第三章 红细胞	(70)
第一节 红细胞的寿命	(70)
第二节 红细胞膜的组成	(71)
第三节 红细胞膜的结构	(74)
第四节 红细胞的代谢	(76)
第五节 红细胞的功能	(78)
第六节 红细胞的老化	(80)
第七节 红细胞的抗原性	(87)
第四章 粒细胞的功能与输注	(94)
第一节 中性粒细胞的基本功能	(94)
第二节 中性粒细胞的损伤作用	(97)
第三节 中性粒细胞趋化信息的传递途径	(98)
第四节 中性粒细胞与组织损伤	(102)
第五节 粒细胞浓集、贮存与输注	(106)
第五章 血小板	(115)
第一节 血小板生成、分布、寿命及转归	(115)
第二节 血小板超微结构	(119)
第三节 血小板生化	(126)
第四节 血小板功能	(131)
第五节 血小板在止血过程中的作用	(138)
第六节 血小板血型	(139)
第六章 免疫细胞与补体系统	(144)
第一节 免疫细胞	(144)

第二节	补体系统·····	(153)
第七章	血型的分子生物学 ·····	(175)
第一节	红细胞血型·····	(176)
第二节	白细胞血型·····	(193)
第三节	粒细胞血型·····	(207)
第四节	血小板血型·····	(208)
第八章	凝血和纤溶系统分子生物学 ·····	(213)
第一节	凝血系统分子生物学·····	(213)
第二节	纤溶系统分子生物学·····	(232)
第九章	血液动力学与流变学 ·····	(242)
第一节	心脏的泵血功能·····	(242)
第二节	血液在大血管中的流动·····	(248)
第三节	血液在微循环中的流动·····	(253)
第四节	血液流变学基本概念·····	(257)
第五节	血液的黏度、黏弹特性参数和触变特性参数·····	(261)
第六节	血细胞流变学·····	(270)
第十章	血友病蛋白 A 和 B ·····	(280)
第一节	血友病 A·····	(280)
第二节	血友病 B·····	(290)
第三节	凝血因子Ⅷ抑制物·····	(296)
第十一章	造血细胞移植 ·····	(304)
第一节	造血细胞移植的历史和现状·····	(304)
第二节	移植免疫学·····	(305)
第三节	主要组织相容性复合物及其在移植中的作用·····	(306)
第四节	造血细胞移植的适应证·····	(313)
第五节	骨髓移植·····	(315)
第六节	外周造血干/祖细胞移植·····	(321)
第七节	移植后造血和免疫功能的恢复·····	(326)
第八节	移植相关并发症·····	(328)
第九节	移植后输血·····	(338)
第十节	脐血造血细胞移植·····	(341)
第十二章	合理输血 ·····	(348)
第一节	限制不必要的输血·····	(348)
第二节	尽量减少输血·····	(352)
第三节	大力提倡自体输血·····	(354)
第四节	用药物替代输血·····	(360)
第五节	积极开展成分输血·····	(362)
第十三章	宫内输血与新生儿输血 ·····	(365)

第一节	血液发生和胎儿、新生儿血液学特点	(365)
第二节	新生儿溶血病的输血	(369)
第三节	新生儿失血性贫血的输血	(378)
第四节	新生儿肺炎心功不全时的输血	(380)
第五节	新生儿出血性疾病的输血	(380)
第六节	新生儿感染性疾病的输血	(383)
第十四章	外周血干细胞分离	(384)
第一节	血细胞分离机的类型及工作原理	(384)
第二节	Hemonetics V30 或 V50 型血细胞分离机分离外周血干细胞的技术方法与效果	(385)
第三节	Fenwal CS-3000 血细胞分离机分离外周血干细胞的技术方法和效果	(387)
第四节	COBE Spectra 血细胞分离机分离外周血干细胞的技术方法和效果 ..	(389)
第五节	分离外周血干细胞对供体健康的影响	(391)
第六节	使用血细胞分离机注意事项及影响因素分析	(397)
第十五章	输血传播的疾病与感染	(400)
第一节	输血传播疾病概述	(400)
第二节	输血传播的艾滋病	(402)
第三节	输血相关病毒性肝炎	(414)
第四节	输血相关梅毒	(424)
第五节	输血相关疟疾	(429)
第六节	输血相关 HTLV-I / II 感染	(431)
第七节	输血相关巨细胞病毒感染	(436)
第八节	输血相关弓形体病	(441)
第九节	其他输血相关疾病	(443)
第十六章	输血不良反应发生机制与防治	(444)
第一节	输血不良反应分类	(444)
第二节	常见的输血不良反应产生的原因、机制与防治	(445)
第十七章	输血相关性移植物抗宿主病	(456)
第一节	TA-GVHD 的历史发展与命名	(456)
第二节	TA-GVHD 的发病机制	(457)
第三节	BMTA-GVHD 的临床和病理学表现	(460)
第四节	TA-GVHD 临床和病理学表现	(461)
第五节	对 TA-GVHD 易感者和病例报道	(464)
第六节	TA-GVHD 病理遗传学	(466)
第七节	TA-GVHD 的诊断	(468)
第八节	TA-GVHD 的治疗	(469)
第九节	TA-GVHD 的预防	(470)

第十节	小结.....	(473)
第十八章	基因治疗	(476)
第一节	基因治疗的定义及治疗方略.....	(476)
第二节	基因转移载体.....	(478)
第三节	基因治疗的靶向性和可控性.....	(484)
第四节	造血干细胞基因治疗.....	(486)
第十九章	人脐血造血干细胞基础与临床	(493)
第一节	概述.....	(493)
第二节	脐血造血干细胞的生物学特性.....	(493)
第三节	脐血的免疫学特性.....	(496)
第四节	脐血库的建立.....	(497)
第五节	脐血的采集.....	(500)
第六节	脐血的浓缩.....	(502)
第七节	脐血的冷冻保存.....	(506)
第八节	脐血的解冻.....	(509)
第九节	脐血移植的临床应用.....	(509)
第二十章	休克的病理生理及防治	(521)
第一节	休克的病因、分类和病理生理	(521)
第二节	休克的临床分期和诊断.....	(526)
第三节	休克的预防和治疗.....	(530)
第四节	各类型休克的处理.....	(539)
第五节	高渗液抗休克.....	(541)
第二十一章	红细胞代用品及其作用原理	(547)
第一节	血液代用品的简史.....	(547)
第二节	红细胞代用品种类.....	(550)
第二十二章	现代生物技术在血浆制品研制中的应用	(569)
第一节	血浆蛋白分离.....	(569)
第二节	生物技术在血浆蛋白研究中的应用.....	(575)
第二十三章	血液制品的病毒灭活及其机理	(595)
第一节	血液制品病毒灭活的必要性.....	(595)
第二节	血液制品病毒灭活的基本要求.....	(598)
第三节	血液和血液制品病毒灭活的验证.....	(599)
第四节	血液制品病毒灭活/去除方法的种类	(602)
第五节	用于血浆蛋白制品的病毒灭活/去除方法及其机制	(603)
第六节	血浆的病毒灭活方法及其机制.....	(609)
第七节	血细胞制品的病毒灭活方法及其机制.....	(611)
第八节	病毒灭活效力的综合评估.....	(616)
第二十四章	新技术在输血学中的应用	(618)

第一节	放射性核素在输血学中的应用·····	(618)
第二节	流式细胞术在输血学中的应用·····	(626)
第二十五章	病毒核酸检测技术 ·····	(639)
第一节	分子杂交和聚合酶链反应技术·····	(639)
第二节	PCR 改进技术 ·····	(641)
第三节	其他核酸扩增技术·····	(649)
第四节	其他核酸检测技术·····	(653)
第五节	病毒血清学与核酸检测技术的比较·····	(657)
第二十六章	血液质量及成分输血 ·····	(660)
第一节	血液的质量·····	(660)
第二节	全血输注·····	(663)
第三节	红细胞输注·····	(667)
第四节	血小板输注·····	(670)
第五节	粒细胞输注·····	(673)
第六节	新鲜冰冻血浆·····	(674)
第七节	冷沉淀·····	(675)
第八节	血浆蛋白制剂的临床应用·····	(676)
第九节	新一代的成分输血·····	(678)
第二十七章	血液免疫学检验的质量保证 ·····	(682)
第一节	与质量保证有关的名词定义及意义·····	(682)
第二节	实施质量保证工作的基本条件·····	(686)
第三节	室内质控的开展·····	(689)
第四节	参加室间质量评价活动·····	(706)
第五节	网络共享资源与免疫检验质量保证·····	(709)

第一章 概 论

输血医学的演变,从神秘到科学,历经了近 400 年的历史,是一个充满曲折、艰辛、磨难,甚至以生命为代价而又有着许多传奇故事的漫长过程。

输血医学与血液学发展紧密相关,既相辅相成,又有其独特的研究对象和方法,在医药科学中有着不可替代的重要地位和作用。

输血医学是典型的医学与工程技术科学的结合,它的内容十分广泛,目的也非常明确。它是以医学遗传学、血液免疫学、血浆与血细胞生化学、生理学、细胞组织学,以及血液动力学与流变学等多个学科为基础,应用现代科学技术与工程方法研究血液各种成分分离体后的生化学、组织学与生理学的变化和对策;弄清通过血液可能发生的各种不良反应和传染的疾病并提出防治办法;研究开发与应用血液制品和血液代用品;不断革新采血、分血与临床输血的技术及用具,研究适当的临床输血指征等,最终达到临床最大限度的安全、有效、方便与经济输血的目的。这也是从事输血医学研究、临床输血服务工作者的根本任务和目标。

第一节 古代传说

早在史前人就留下了被箭刺伤而有血迹的画像,这就意味着人类开始意识到血液的存在,并从暴力角斗中看到流血和流血太多而导致的死亡。古人把血液与生命相联系,视血液为一种赋予生命的力量,在宗教仪式中或祭祀中被称颂被膜拜。哥伦布到达美洲前的印第安人,以放掉他们称之为“身体中强大力量”的血作为自我惩罚,罗马人以血浴祈祷灵魂的再生以求返老还童,埃及人进一步将血浴作为康复妙方,罗马人喝斗兽武士所流血液来增加勇气和力量。15 世纪后期有人用放血和饮血来治疗癫痫病、疯病、抑郁病和怪癖症等。传说中 Medea 为使他父亲 Aeson 返老还童,曾切开老人的喉咙,放出全部的血液,然后从口中灌入他用黑山羊血与“神草”等制做的液汁,果然这位老人的白发与白胡须变为青年时代的黑色,苍白的皮肤和衰弱的外貌也不见了。Aeson 被他自己的变化惊呆了,因为他回到了他 40 年前年轻时的模样。这虽然只是一个无法考证的美好传说,但充分表明古人认为血液对生命具有神奇的力量,正像《leviticus》中所言“肉体的生命在血液之中”,中国《内经》亦载有“生命中有灵魂”。传说有一位犹太医生于 1492 年为罗马教皇 Pope Innocent 八世输过三个 10 岁男孩的血液,结果三个男孩不久即死亡,教皇也未返老还童,最后还是与常人一样死亡。但这个故事被 Lindeboon 在 1954 年一篇综述中提出异议,他查阅了若干原始文献后认为,当时三个男孩被采血后立即死亡了,而教皇拒绝输血,并下令惩罚这位犹太医生,后者逃避而摆脱了处罚。Lindeboon 的结论是,这个传说可能只是历史上第一个试行输血的例证。

第二节 早期输血

早期输血史与输液和静脉给药的实施紧密相联,这首先要归功于一位美国医师哈维(William Harvey,1578~1657)提出血液循环理论。哈维查阅了大量文献,通过归纳推理,并经过自己实验的验证,在他所著《心动论》(De Mofu Cardis,1628)中首次提出血液循环理论。他在这部举世瞩目的论著中指出:“在心脏收缩时,血液由左心室射出进入大动脉系统,通过静脉又回心脏,再由右心室射入肺的小动脉系统。”继而又解释了心脏和血管中瓣膜的功能,表明血液循环是一个完整有序的封闭系统。这个划时代的理论大大推动了人们对已客观存在的血液方面的基本原理去进行系统的思考。开始对已被医学界普遍接受的 Galenius 和 Arstoteles 二位科学家的血液循环原理进行修正和否定。从此(1628年)奠定了静脉注射药物和液体的科学基础,开创了临床新疗法。同年,就有意大利人考尔(De Colle)报告输血的记载:“一名很健康的年轻男子血管中的热血可以通过一条管道送到一名年老者的血管中……此时血可以保持其温度与平衡性……因此,这位老者可以像年轻男子一样生活。”一位伟大建筑学家、天文学家和解剖学家 Wren(1632~1723)在 1656 年第一个采用上连羽毛管的动物膀胱作为注射器,给犬注射阿片剂与催吐剂,他与 Robert Boyle 开始了动物之间的输血研究。意大利医生 Folli 在 1654 年首先宣称“发明了输血”,1680 年出版的书记录了他用漏斗、金属管进行早期输血的实验,但未见真实实验结果的详细记载。英国牛津大学年轻的生理学家与医生 Richard Lower(1631~1691)参加了 Wren 的研究组,他们除研究给活体动物静脉输注阿片剂、催吐剂及其他药物外,也进行了输血的实验。Lower 于 1665 年首先将一只狗的颈动脉与另一只狗的颈静脉相连接,受血狗由另一个静脉放血,当供血狗因将血液输给受血狗出现昏迷、痉挛、死亡时,受血狗却恢复了健康,而且显得更有活力。1666 年 11 月 7 日出版的皇家学会哲学报道(Philosophical)正式宣布:“由一只狗向另一只狗输注血液的实验取得成功。”Lower 在 1666 年 7 月 6 日寄给 Boyle 的信中对这次试验的情况与方法做了细致的描述,Lower 等人也从这个开创性的成功试验中得到了启发,增强了他们将动物血输注人体的信念。1667 年夏,Lower 将羊血成功输入人体,同年 11 月 23 日他与 Edmund King 被英国皇家学会邀请,在众多学者面前将一名 22 岁名叫 Arthur Coga 的男子的肘前静脉与羊的颈动脉用管相接,给这位男子大约输入了 9~10 盎司(270~300mL)羊的血液。Coga 为此得了 20 个先令,而他的“不平衡”、“脑子有热”等不良症状也消失了。1 周后 Coga 出现在皇家学会面前,声称自己变成了新人。此事在 Pepy 日报上发表,震动了当时的社会。

但是法国哲学家、数学家和医师 Denis(1635~1704)对谁是第一个给人输血者提出了异议,他认为他才是第一例人体输血者,因为他在 Lower 给人体输血前几个月就在巴黎实施人体输血了。1662 年英国伦敦成立皇家学会,1666 年在路易十四世国王支持下,在法国巴黎也成立了科学院。新“科学院”以浓厚的兴趣调研了英国在输血研究方面的报告。Denis 于 1666 年初也开始了自己的输血研究,并于 1667 年 6 月 15 日将一只小羊羔的血成功地输给一位 15 岁的男孩,从时间上说,Denis 比 Lower 早 5 个月完成世界上第一例人体输血。Denis 对这次输血做了如下描述:“在这个月的 15 日,我们遇到一个十五六岁的青年,已受

顽固高烧折磨了2个多月,医生不得不给他放血20多次,以期放掉多余的热量。患者在得这个病之前,记忆力良好,精神愉快,活动敏捷,但从发热恶化之后,他的机智几乎全部消失,记忆力完全消退,长时间嗜睡。我把这些变化归因于大量失血所造成。为挽救他的生命,想起为之输动物血。”

Denis 最初做了两例给人输动物血获得成功。第三例由于其他原因死亡,第四例出现了一系列严重副反应而死亡。据记载 Anthony du Mauroy, 34 岁, 男性, 患有间隙性狂躁症, Denis 和他的助手 Paul Emmerez 先给患者放血 10 盎司, 然后输小牛股动脉血 5~6 盎司。病情未见好转, 次日又重复输了一次。第二次输后患者出现了典型的输血反应: 他的脉搏加快, 随之满头大汗, 主诉肾脏剧痛, 胃部不适, 次日排尿呈黑暗色。2 个月后狂躁症复发, 他的妻子再次请求输血治疗, Denis 开始不同意, 但在她再三请求下答应了。病人于次日晚死亡, 妻子将此事状告法庭, 企图敲诈 Denis 钱财, 而 Denis 拒绝并反告了她, 经检查死因证明是这位妻子用砒霜毒害了她的丈夫。Denis 判无罪, 妇人被判入狱。但是同时法庭判决: “不经巴黎医学会批准, 今后不能给任何人输血。”10 年后, 法国、英国先后下令禁止输血或在人体进行输血试验。如此持续了 150 年, 输血研究与输血实践由此开始衰落。

如上所述, 早期输血不是建立在理性基础之上, 也不是用于失血或贫血的治疗, 而是带有浓厚的宗教或迷信的色彩, 以为输血可能改变行为或使人返老还童, 如年幼的狗血会使老狗显得更年轻活跃, 狮子血可使胆怯者变得勇敢, 给 Coga 输绵羊血以期获得“镇静”。人间的悲伤、妒嫉、愤怒、忧郁、不安及所有激奋情绪均会给人们生活带来麻烦, 当时人们认为“兽类生活较稳定”, “其血液所含杂质少一些”, 更少受上述各种精神因素的困扰, 这种观念也是当时将动物血输给人的一个起因。

第三节 理性输血

人们在早期输血中经历的欢乐和磨难, 也促使人们去思考、去总结。在法国和英国禁止输血 150 年后, Leacock 大胆地重新开始输血试验, 特别是英国 Guy's 医院的生理学家和妇产科医师 James Blundell (1790~1877) 经过细致的科学试验和临床输血实验, 把输血建立于理性的基础之上, 由此早期的、传奇式的输血开始步入有一定科学基础的理性输血时代。

Blundell 医师在临床工作中, 频频看到不少产妇由于产后出血而死亡。在 1818 年她写到: “几个月前我被请去看一位妇女, 她正由于子宫出血而虚弱无力, 尽管医务人员用尽当时能用的治疗办法, 她仍在 2 小时内死去。后来每想到这一忧伤情景, 我总禁不住地设想, 如果输血, 那位病人很可能得救。还有, 血管或许能方便及时地通过注射器得以充盈。”她第一个设计出注射型输血器材; 她进行并详细地描述了一系列动物实验; 她发现动脉放血致死的动物能经过静脉或动脉输血而逆转; 又发现给一只小狗静脉注入 5drams (20mL) 空气不会致死, 但异种输血往往出现致命的结果! 因此, Blundell 第一个明确指出: “只有人血才能输给人”的科学结论。Ponfick 和 Landais 通过精心设计的对照试验, 证实了异种输血的致命性, 鉴定出血尿来源于供血者的红细胞, 同时揭示了绵羊红细胞在离体人血清中能发生溶血。这些划时代的结论也由 Dumas 和 Prevost 在法国实验所证实。他们给放了血的动物输入异种血液, 产生短暂的效应后, 动物会在 6 天内死亡。这些重要科学研究为 Blundell 的临床输血

探索和理性输血的应用和发展奠定了一个科学基础。

首例有完整记载的人血输给人发生在 1818 年 9 月 26 日,患者是一位 30 多岁极度虚弱的男性,由于肉瘤而患幽门梗阻,Blundell 在 30~40 分钟给病人输了 12~14 盎司他人的血液,开始出现了明显的好转,但两天后病人死亡。Blundell 继续又进行了 9 例输血,5 例成功,其中 4 例是产后出血,1 例是截肢手术中出血的男孩。4 例失败中有 3 例是濒死病人,1 例是产后失血患者。

Blundell 为实施临床输血还发明了采血和输血工具,其中一个叫“推注器”(Impellor)(图 1-1),将供血者血液收集到一个保温杯中,通过与杯子相连接的注射器将血液推注给受血者。另一个叫“重力器”(gravitator),一个容纳供血者血液的瓶子,连接一条垂直的长管,利用重力输注血液(图 1-2)。此后又有不少学者设计和改进了各种形式的输血和采血装置。

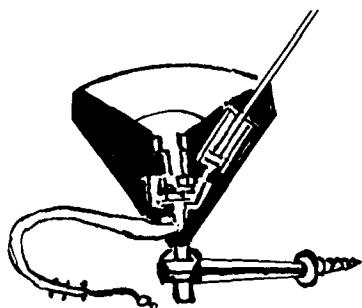


图 1-1 Blundell 推注式输血器

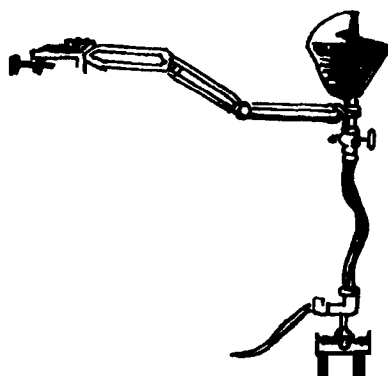


图 1-2 Blundell 重力输血器

例如 Alexis Carrel(1873~1944)在 1903 年发明了动物之间的直接输血技术,即分别将供血动物的动脉和静脉相缝合。这种直接输血法在当时是一个突破性的贡献,Carrel 因此得到了 1912 年诺贝尔医学奖。Bernheim 又发明了两个小管在一起套接连接动静脉。德国人 Beck 继而发明了连有三根管子的转盘机(mill),其中一根管子与供血者静脉相连,另一根管子与受血者静脉相连,第三根管子用于在输血前将装置灌满生理盐水。转盘机每转动一周输血量约为 10mL。Unger(1915)设计出联有三通的注射器。这些直接输血技术的出现与发展无疑对推动临床输血发挥了不可磨灭的作用,直至第一次世界大战中一直在使用。荷兰 Borst 教授设计了可重复使用,兼有采血、保存和输血的玻璃瓶用具。

Blundell 等在输血研究和临床输血探索中,在不知道血型的情况下,他们感到最大的困扰是血凝块,他们认为这可能是输血中发生死亡事故的主要原因,这也限制了他们进一步开展临床输血的尝试。因此,Blundell 对临床输血适应证提出:“只限于那些除了从静脉输血之外而无生存希望的病人”。由此而奇迹般的推动了抗凝血技术的发展。法国科学家 Provost 与 Dumas1821 年提出脱纤维蛋白血不凝固。1835 年 Bischoff 给濒临死亡的动物输此种血液获得成功。Braainard 1860 年第一次试用于人体自体输血无不良反应。但 13 天后病人死于伤口感染。1774 年英国解剖学家 Hewson 发现中性盐有抗凝血作用。1869 年产科医生 Branton-Hicks 以磷酸盐作为血液抗凝,在产后出血的妇女中进行一系列的输血探索。许多病人由于处于危机状态,最后全部死亡。遗憾的是,他们未留下输血中出现症状的详细记载。

瑞士生理学家 Arthus 和 Pages、比利时人 Hustin、阿根廷人 Agots 分别于 1890 年、1914 年发现枸橼酸钠的抗凝血作用。1915 年 Lewisohn 研究了枸橼酸盐的毒性并提出了枸橼酸钠抗凝血的适宜浓度。Weil 的研究提示这种抗凝血液在冰箱冷藏保存的可行性。以上研究和发现极大地推动了临床理性输血的进展。此后, Rous 和 Turner 研制的抗凝血溶液在第一次世界大战中被广泛应用。1936~1939 年的西班牙内战期间, 由共和军组织的一只百名输血队伍, 曾用枸橼酸钠—葡萄糖抗凝血 9 000L 来救治战伤者。1943 年 Loutit 和 Mollison 又发展出酸性枸橼酸钠葡萄糖溶液 (ACD), ACD 不仅抗凝血效果良好, 而且延长了血液体外保存的有效期, $(4\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 下能保存 21 天。从此, 基本上中止了直接输血法, 开创了间接输血法。ACD 溶液在第二次世界大战末期开展战伤救治输血中发挥了重要作用。与西班牙内战的同时, Fantus 在美国芝加哥 Cook County 医院内建立了第一个血库 (blood bank)。

血液抗凝问题解决之后, 在输血中仍时常发生致命的事故。遗憾的是, 当时没有血型方面的知识, 将这些死亡仍归因于血管内凝血。实际上它们可能是输入不相容的血液引起致命性溶血反应。因此, 在 19 世纪之末, 输血既不安全, 亦难以获得应有效果。但是, 这些惨痛的挫折, 却促进了一些更为重大的创新。

输血医学以一项真正的、里程碑式的发现开始进入 20 世纪。1900 年维也纳大学助教 Karl Landsteiner (1868~1943) 观察到一些人的血清能凝集另外一些人的红细胞, 这项研究于 1901 年发表在 Wiener Klinische Wochenschrift 上。第一次揭示了同种个体在血细胞上的差异。在该文中 Landsteiner 写到: “在一些例子中 (group A), 其血清能与另一组 (group B) 的红细胞相凝集, 但是, B 组红细胞不与 A 组红细胞起反应。同时, A 组的红细胞会与 B 组血清相凝集。第三组 (group C) 的血清凝集 A 和 B 组的红细胞, 而 C 的血红细胞却不受 A 和 B 血清的影响。血红细胞看上去天然地不对存在于相同血清中凝集素敏感。”

Landsteiner 对 A、B、C (后来将 C 改名为 O) 血型的发现, 对安全、有效输血做出了划时代的贡献。为此, 他获得了 1930 年诺贝尔医学奖。此后他又相继发现了 M、N、P、Rh 等血型系统, 赢得了“血型之父”的美名。但将 Landsteiner 这一伟大的发现转变为输血实践却经历了 10 年时间。他的学生 Decastello 和 Sturi 在维也纳又观察了 155 例, 证实了 Landsteiner 的发现, 同时也发现其中 4 例的血清不与 A、B、O 红细胞相凝集, 而这 4 例红细胞却与 A、B、O 三型的血清相凝集。这就是 A、B、O 血型系统中的第四种血型, 被定名为 AB 型。

在 Landsteiner 发现血型之初, 临床输血仍采用 Carrel 发明的血管吻合直接输血法, 在操作中出现不少致命的溶血性反应, 遗憾的是人们仍未明确这些致命反应与血型的关系。直到 Reuben Ottenberg 1913 年提出了血液相容性试验的必要性之后, 才逐步弄清了真相。

Ottenberg 是纽约 German 医院的内科医生, 从 1906 年起开始对输血感兴趣。他应用了 Landsteiner 的发现, 开始了输血前血液相容性试验研究。1913 年他发表了一项研究报告, 结论性的提示: “预先进行血液相容性试验对防止输血‘事故’是势在必行”。另外, 他与 Von Dungern 和 Hirozfeld 共同观察到血型的孟德尔式遗传, 也最先认识到供血者血中抗体相对不重要、因而“O”型血具有“普遍”可用性。Ottenberg 因这些研究成果堪称为输血医学发展的先驱者。

此后几十年中, 血液免疫学取得了新的进展, M、N、P 血型系统在 1927~1947 年间被发现和报告。Rh 系统由于 1 例不常见的输血反应而被发现。1939 年 Cevine 和 Stetson 报告了 1 位 O 型妇女输了她丈夫的 O 型血后, 发现她的血清可凝集她丈夫的红细胞, 这位妇女生