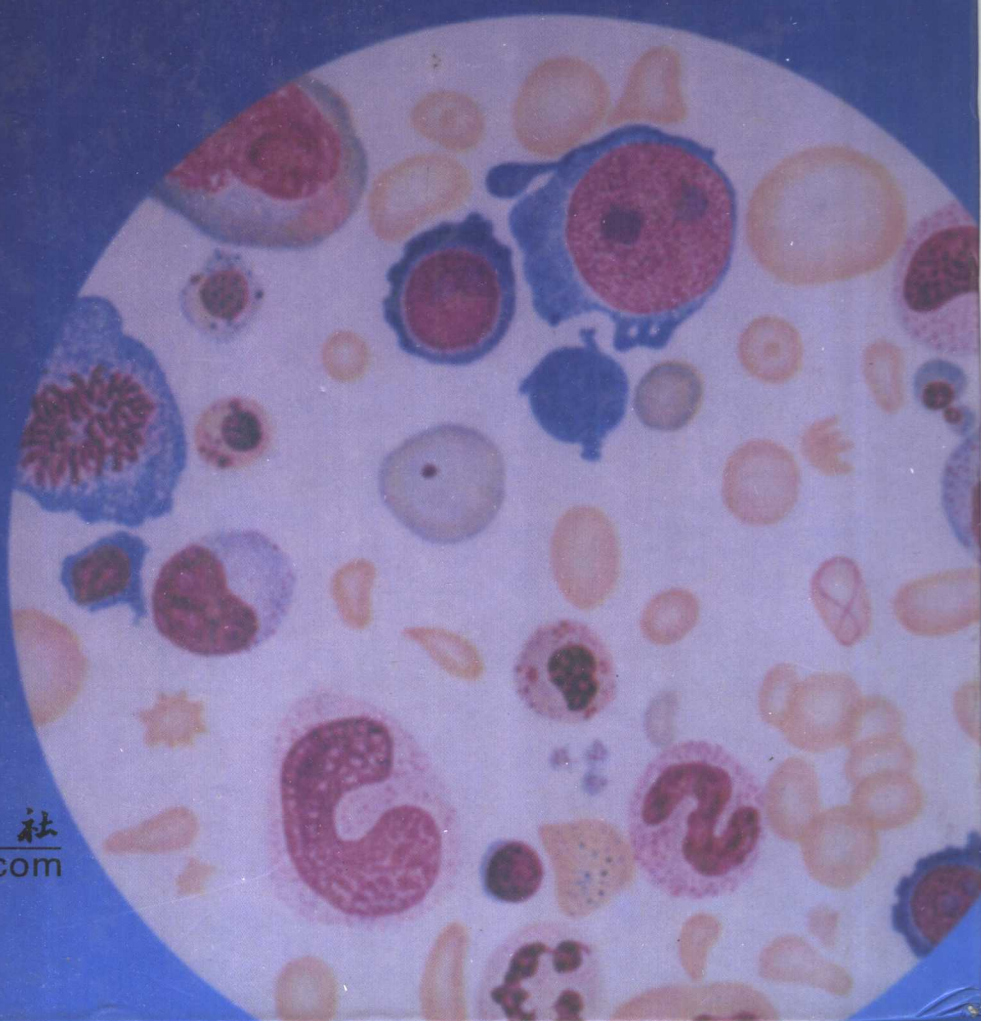


临床血液病学

罗绍凯 洪文德 李 娟 主编



科学出版社

www.sciencep.com

临床血液病学

罗绍凯 洪文德 李 娟 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

全书分为四部分:血液和造血系统疾病的基础知识、实验诊断和物理诊断;血液病的治疗,包括药物、手术、放疗、输血、免疫、基因等治疗以及造血干细胞移植;分述各种血液病的病因、发病机制、临床表现、诊断和治疗;与血液学相关的临床问题。全书内容丰富,资料新,编排合理,查阅方便,对临床实践有很强的指导意义。

读者对象:血液科、内科、儿科、影像科、病理科医生、医学院校师生。

图书在版编目(CIP)数据

临床血液病学/罗绍凯,洪文德,李娟主编. —北京:科学出版社,2003.1
ISBN 7-03-010245-2

I. 临… II. ①罗… ②洪… ③李… III. 血液病-诊疗 IV. R552

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 013675 号

责任编辑:吴铁双/责任校对:钟 洋

责任印制:刘士平/封面设计:卢秋红

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

源 海 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2003年1月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2003年1月第一次印刷 印张:39 1/2

印数:1—3 000 字数:988 000

定价:98.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈新欣〉)

编委名单

主 编 罗绍凯 洪文德 李 娟

副主编 彭爱华 温春光 童秀珍

编 委 (以姓氏笔画为序)

许多荣 李子平 李 娟 邹外一 陈运贤

张祥忠 张国材 林汉良 周振海 郑 冬

郑荣琴 罗绍凯 洪文德 原耀光 温春光

童秀珍 曾园山 彭爱华 谭恩勋

前 言

随着现代科学的飞速发展,特别是分子生物学、遗传学、免疫学、单克隆抗体及重组 DNA 的迅猛发展,血液病学从基础理论到临床实践,从发病机制到新的检验技术,新的药物及治疗方案日新月异。多学科互相促进,如造血干细胞与干细胞工程,各种造血因子与淋巴细胞因子,血栓止血与血管内皮功能,免疫与遗传、血液与肿瘤等学科相互影响,更使得血液学内容不断更新,丰富多彩。总结血液学基础研究和临床实践中的进展,反映新的理论及新的成果,是我们编写这本书的初衷。

本书内容包括血液病学的基础理论、临床病理、影像学诊断和临床实践知识。在基础理论部分,论述了造血组织和血细胞学、血细胞的发生、发育与分化;在血液系统疾病的病理学诊断和影像学诊断部分,详述了血液系统常见疾病的骨髓、淋巴结病理和影像学改变特点;在血液系统疾病各章,分别论述了各种疾病的病因、发病机制、临床表现、诊断和治疗,着重介绍有关方面的最新进展、新方法,尤其对近年来新开展的造血干细胞移植、血液病的免疫和基因治疗做了较详细和全面的介绍。全书内容丰富、观点新颖、具体实用,适合内科、儿科血液病学、临床影像学、病理学医务工作者、医学院校师生阅读参考。

本书由中山大学附属第一医院临床血液学专家以及从事血液学基础研究和血液学疾病诊断的病理学、影像学专家共同完成编写。

由于血液病学进展迅速,信息浩如烟海,加之时间所限,书中不足之处,请广大读者和专家指正。

主 编

2002.2

目 录

总 论

第一章 概 论	1	第八章 血液病的输血治疗	140
第二章 造血组织结构学	6	第一节 输血疗法	140
第一节 骨髓组织学	6	第二节 常用成分血特点和应用	143
第二节 脾和网状内皮系统组织学	7	第三节 执行输血规范及输血指南	144
第三节 淋巴组织学	9	第四节 红细胞疾病的输血治疗	145
第三章 血细胞的发生及形态学	11	第五节 白细胞疾病的输血治疗	152
第一节 血细胞的发生、发育与分化	11	第六节 骨髓增殖性疾病的输血治疗	157
第二节 正常血细胞形态学	12	第七节 出血性疾病的输血治疗	158
第四章 血液病常见症状的鉴别诊断	17	第八节 输血不良反应及输血相关合并症	162
第一节 长期不明原因发热	17	第九节 造血干细胞移植的输血治疗	168
第二节 贫血	26	第九章 血液系统疾病的免疫治疗	173
第三节 出血	31	第十章 血液成分单采术	187
第四节 骨痛和关节痛	38	第一节 血浆置换	187
第五节 浅表淋巴结肿大	42	第二节 血细胞清除术	190
第六节 脾大	49	第三节 应用血液成分分离机进行治疗时不 良反应及处理	193
第五章 淋巴结组织病理学	60	第十一章 血液病的基因治疗	195
第一节 淋巴结的结构与功能	60	第一节 血液病基因治疗的理论	195
第二节 淋巴结炎	66	第二节 血液系统相关疾病的基因治疗	196
第三节 淋巴结的瘤样增生	70	第三节 基因治疗的前景	203
第四节 恶性淋巴瘤	73	第十二章 血液病的造血干细胞移植治疗	204
第五节 白血病	98	第一节 造血干细胞移植新的研究领域	204
第六章 血液病的影像学诊断	105	第二节 骨髓移植	210
第一节 X线、CT、MRI 诊断	105	第三节 外周血造血干细胞移植	216
第二节 超声诊断	122	第四节 脐血造血干细胞移植	223
第七章 血液病与外科手术	128	第五节 造血干细胞移植的临床准备	231
第一节 外科手术诊断血液病	128	第六节 骨髓移植术中骨髓的采集处理与输注	234
第二节 血液病的手术治疗	129	第七节 造血干细胞移植的并发症及防治	237
第三节 血液病并发外科疾病的手术	133	第八节 移植排斥反应(GVHD)的诊断及 处理	243
第四节 围手术期的血液学改变	135	第九节 造血干细胞移植的全环境保护治疗	249

各 论

第十三章 缺铁性贫血	254	第二节 原发性血小板增多症	394
第十四章 铁粒幼细胞贫血	261	第三节 骨髓纤维化	396
第十五章 巨幼细胞性贫血	264	第二十九章 恶性淋巴瘤	400
第十六章 再生障碍性贫血	268	第一节 霍奇金淋巴瘤	400
第十七章 纯红细胞再生障碍性贫血	277	第二节 非霍奇金淋巴瘤	411
第十八章 特发性肺含铁血黄素沉着症	282	第三节 Castleman 病	427
第十九章 溶血性贫血	286	第四节 窦性组织细胞增生伴巨大淋巴结病	429
第一节 遗传性球形红细胞增多症	289	第三十章 浆细胞病	431
第二节 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	292	第一节 多发性骨髓瘤	431
第三节 珠蛋白生成障碍性贫血	296	第二节 未定性单克隆丙种球蛋白血症	441
第四节 自身免疫性溶血性贫血	300	第三节 重链病	442
第五节 阵发性睡眠性血红蛋白尿	307	第四节 原发性巨球蛋白血症	446
第二十章 急性失血性贫血	313	第三十一章 组织细胞增生性疾病	450
第二十一章 继发于慢性系统性疾病 贫血	315	第一节 朗格汉斯细胞组织细胞增生症	450
第一节 感染性贫血	315	第二节 恶性组织细胞病	456
第二节 肾脏疾病所致的贫血	316	第三节 脂质沉着症	463
第三节 消化系统所致的贫血	318	第四节 噬血细胞综合征	466
第四节 内分泌疾病所致的贫血	319	第五节 真性组织细胞淋巴瘤	469
第五节 恶性肿瘤性贫血	320	第六节 组织细胞坏死性淋巴结炎	470
第二十二章 白细胞减少和粒细胞缺乏	322	第三十二章 脾功能亢进	472
第二十三章 嗜酸粒细胞增多症	328	第三十三章 传染性单核细胞增多症	475
第二十四章 嗜碱粒细胞增多症	335	第三十四章 血管性紫癜	478
第二十五章 白血病	337	第一节 遗传性出血性毛细血管扩张症	478
第一节 急性白血病	339	第二节 过敏性紫癜	481
第二节 慢性粒细胞白血病	356	第三节 其他血管性紫癜	485
第三节 慢性淋巴细胞白血病	366	第三十五章 血小板减少性紫癜	490
第二十六章 骨髓增生异常综合征	375	第一节 原发性血小板减少性紫癜	490
第二十七章 类白血病反应	389	第二节 纯巨核细胞减少性血小板减少性 紫癜	504
第二十八章 骨髓增生性疾病	392	第三节 继发性血小板减少性紫癜	506
第一节 真性红细胞增多症	392	第三十六章 血小板功能障碍性疾病	520
		第一节 先天性血小板功能障碍性疾病	520
		第二节 获得性血小板功能障碍性疾病	526

第三十七章 遗传性凝血机制障碍性疾病	531	第三节 获得性凝血因子抑制物	550
第一节 血友病	531	第三十九章 血栓性疾病	554
第二节 血管性血友病	540	第一节 血栓形成性疾病	554
第三节 遗传性蛋白 C 缺陷症	543	第二节 血栓性血小板减少性紫癜	562
第三十八章 获得性凝血机制障碍性疾病	547	第四十章 弥散性血管内凝血	570
第一节 肝脏疾病所致凝血因子异常症	547	第四十一章 原发性纤维蛋白溶解症	589
第二节 获得性依赖维生素 K 凝血因子异常症	549	第四十二章 妊娠与血液病	595
		第四十三章 药物与血液病	601
名词索引	610		

总 论

第一章 概 论

血液学是一门与其他学科,如遗传学、免疫学、分子生物学、基因工程及干细胞工程等学科关系密切、交叉较多的临床学科,近些年来基础医学的进步,都极大地带动了血液学的迅速发展,使血液学以崭新的面貌、丰富的内容出现。

一、遗传学、分子生物学在血液学中的应用

用遗传学及分子生物学的近代理论和方法对血液学进行深入研究,使血液病的发病机制的阐明、诊断的建立、药效评价、治疗策略的制定、病情监测、疗效观察等达到新的高度,更加精确的水平。

1. 用于恶性血液病发病机制的研究

恶性血液病,如急性白血病、慢性白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等的发病有多种机制,其中染色体异常、致癌基因及抑癌基因在发病中的确切意义已得到证实。例如,急性早幼粒细胞白血病具有 $t(15; 17)$ 及 PML-RAR α 融合基因,是其发病的细胞生物学基础。慢性粒细胞白血病具有 $t(9; 22)(q34;q11)$ 异常 Ph' 染色体,其产生的融合基因 bcr/abl 的蛋白产物有异常增高的酪氨酸激酶活性,使得这种细胞凋亡受阻,细胞异常增殖而发病。慢粒急淋变常有抑癌基因 P53 点突变缺失,使得抑癌基因活性下降。急性淋巴细胞白血病, P16 基因纯合缺失多见;慢粒急淋变也易见到 P16 基因缺失;阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)患者红细胞异常克隆缺乏锚连膜蛋白中的 CD55(衰变加速因子)和 CD59(反应性溶血的膜抑制物)使其红细胞膜对补体敏感而发生红细胞破坏。

2. 用于药物作用机制阐明

全反式维 A 酸治疗早幼粒细胞白血病有 85% 的完全缓解率(CR),这是由于全反式维 A 酸作用于 M₃ 的 PML-RAR α 融合基因,它是维 A 酸的靶,能促使 M₃ 早幼粒细胞分化成熟。三氧化二砷(AsO₂O₃)对 M₃ 初治和复发后的治疗都有很好的疗效,其机制是(AsO₂O₃)使 M₃ 中的 bcl-2 基因表达下降,而 bcl-2 蛋白产物正是抑制细胞凋亡的根源。

3. 用于血液病的诊断、预测预后及指导治疗

1976 年 FAB 协作组提出的急性白血病分型标准,仍是当前临床实验室白血病分型的基础。国际 MIC 协作组分别于 1985、1986 年对急性淋巴细胞白血病和急性中幼粒细胞白血病提出了 MIC(Morphology Immunology Cytogenetics)分型方案。利用现代免疫技术使白血病分型提高了一

步。近年来,由于细胞遗传学检查方法的应用,尤其是高分辨分带技术的开展,提出了急性白血病分型应加上分子生物学检查资料,即 MICM 分型(MIC-Molecular)。

据文献报道,80% AML 及 ALL 有染色体核型异常,而染色体核型异常与基因异常密切相关。APL(M_3)有特殊的染色体易位 $t(15;17)(q22;q12-21)$ 而有融合基因 PML-RAR α , 这种类型 M_3 对全反式维 A 酸治疗完全缓解率高。APL 中有 10% 缺乏这种 $t(15;17)$ 及 PML-RAR α 融合基因,对维 A 酸治疗反应不好。近年来发现有 $t(11;17)$ 形成 PLZF/RAR 融合基因,这种类型 M_3 对 ATRA 治疗反应不好。90% 的 $M2b$ 型白血病细胞可发现 $t(8;21)(q22;q22)$ 。这种类型白血病对化疗反应较好。 M_4Eo 具有 $inv(16)(p13;q22)$ 其融合基因为 CBF β -MYH 11 , 预后较好。而其他类型 AML 其细胞染色体异常,如 M_2 、 M_4 $t(11;17)(q23;q25)$ 融合基因 MLL-AF17 等则预示治疗反应不好,临床工作依据白血病细胞生物特征即 MICM 分型,对预后较好的,可先选择化疗,而对染色体分型示预后不良者,有条件应尽早选择造血干细胞移植。

4. 用于微小残留病的检测

微小残留病(MRD)是白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等恶性克隆性血液病经化疗,甚至造血干细胞移植后,残留在患者体内的残存微小病灶,是疾病复发的祸根。如能早期检测发现,采取预防措施,对预防复发有重要意义。用形态学方法检测体内白血病细胞敏感度为 5% ~ 0.01%, 而用 PCR 方法可达 10^{-5} ~ 10^{-7} , 大大提高了检测(MRD)的灵敏度。

5. 其他

分子生物学方法在 HLA 配型、造血干细胞移植、基因治疗等领域都有十分重要的意义,并具有广阔的应用前景。

二、治疗学中的新理论、新模式

再生障碍性贫血的发病机制至今尚未完全了解,治疗上进展缓慢。再障发病与多种因素有关。可能是由于造血干细胞质量缺陷;造血微环境异常包括骨髓基质细胞功能缺陷;目前国际上多数学者认为,70% 再障患者体内免疫功能紊乱,在发病中起重要作用。临床实践中,用抗胸腺(或淋巴)细胞球蛋白或加用 CsA 对重型再障治疗有一定疗效。以 CsA 加雄性激素治疗慢性再障已在普遍应用,对大部分病人有一定疗效。

白血病、淋巴瘤与其他实体瘤相似,常用的治疗办法是化疗、放疗。放疗是以杀伤白血病、淋巴瘤细胞为目的,正常造血细胞在化疗、放疗时也受到打击,导致白细胞减少,血小板减少及严重贫血, M_3 型白血病化疗后引起 DIC 等一系列严重的临床问题。现在用全反式维 A 酸治疗 M_3 是通过使早幼粒细胞向晚幼粒、杆状粒、分叶粒方向分化发育成熟,这是诱导分化的机制。As $2O_3$ 治疗 M_3 也有显著疗效,特别是对维 A 酸治疗失效者仍有作用。bcl-2 过多表达抑制细胞凋亡。As $2O_3$ 作用机制是调控 BCL-2,使其下调,而诱导凋亡,且在低浓度时也有诱导分化作用。诱导分化,诱导凋亡是一种新的治疗模式,使 M_3 治疗效果显著提高,病死率明显下降。

三、联合化学治疗

对急性、慢性白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤及恶性组织细胞病等,首选的基本的治疗办法

仍是根据近代细胞增殖周期理论和药物,以几个抗肿瘤药物联合的化学治疗,可以使许多患者疾病得到控制,达到缓解,甚至达到治愈。而且只有在化疗使疾病得到控制,达到完全缓解肿瘤负荷量很低时,进行自体或异体造血干细胞移植才能取得较好的疗效。近代的化学治疗,随着治疗经验的积累及新药的出现,无病长期生存率不断提高。

急性淋巴细胞白血病(ALL)常用的联合化疗方案有:长春新碱、泼尼松、柔红霉素(VDP);长春新碱、泼尼松、柔红霉素、天冬酰胺酶(VDLP)等。小儿完全缓解率(CR)可达 80%~90%,而成人 CR 只有 30%~69%。

对急性中幼粒细胞白血病(AML),常用的药物及联合方案很多,目前主张大剂量联合化疗诱导缓解,再进一步巩固治疗。AML 诱导缓解方案以大剂量阿糖胞苷(Ara-C)为基础,如 Ara-C + DNR(柔红霉素),Ara-C + IDA(伊达比星,去甲氧柔红霉素)。Ara-C + DNR 的 CR 约为 65%,Ara-C + DNR + 6MP(硫唑嘌呤),米托蒽醌 + Ara-C,如果加上 VP16 可提高疗效。Ara-C 剂量大比普通剂量好。巩固治疗是 CR 后要达到长期无病生存或治愈的重要一步。目前巩固包括四类:短期的,以标准的 Ara-C 为基础的巩固化疗;大剂量 Ara-C 巩固化疗 1~4 个疗程以上;大剂量化疗、放疗加自体造血干细胞移植;大剂量化疗、放疗加异基因造血干细胞移植。

近几年来将氟阿糖腺苷(fludarabine)用于治疗急性中幼粒细胞性白血病,尤其对复发难治的病例疗效很好。

慢性中幼粒细胞白血病治疗有了新的见解,适合异基因造血干细胞移植者,应积极安排。药物治疗可选用羟基脲,干扰素 α 定期加用小剂量 Ara-C,疗效得到提高。而 STI571(Glivec)的面市,更为慢性中幼粒细胞白血病治疗带来了新的手段。

四、免疫调节剂及单克隆抗体的应用

干扰素目前用得最多的是 IFN α -2 β 或 IFN α -2 α ,IFN 具有抗细胞增殖、免疫调节等作用,在血液病治疗中,效果较好。在慢性粒细胞白血病治疗中,IFN 可使 Ph' 染色体慢性粒克隆株减少。对无适合供髓者而无法进行异基因骨髓移植者,现在主张用羟基脲、Ara-C 加上干扰素治疗。干扰素治疗多发性骨髓瘤、毛细胞白血病、原发性血小板增多症、原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多症、低分化淋巴瘤都有一定疗效。

环孢菌素 A(CsA)除用于骨髓移植预防和治疗 GVHD 外,对一些免疫机制介导的血液病也有疗效。如用 CsA 治疗难治性原发性血小板减少、原发性自身免疫性溶血、再障、纯红再障等,疗效也很好。

用于治疗的单克隆抗体已逐渐增多。目前已在临床上使用的有:

(1) Rituximab:是抗 B 淋巴细胞抗原 CD 20 的抗体,是人鼠嵌合抗体。目前主要用于治疗低度恶性淋巴瘤,如加上联合化疗 CHOP,可治疗侵袭性淋巴瘤。

由于它具有抗 B 淋巴细胞作用,对某些 B 淋巴细胞功能亢进可能是其发病原因的疾病近年来试用 Rituximab 治疗的报告正在增多,在这方面有用于治疗原发性自身免疫性血小板减少症,原发性自身免疫性溶血性贫血,严重免疫介导的纯红再障。

(2) Muromonab-CD3:抗 CD3 抗体为人用鼠源性抗 T 淋巴细胞 T_H 抗原单克隆抗体,通过阻断总 T 淋巴细胞膜上分子量约 20 000 的 CD3 而起作用。用于治疗和预防肾、骨髓移植后的急性排斥反应。

(3) Daclizumab(抗 CD 25 抗体):是重组抗 IL-2 受体的抗体,90% 为人 Ig₁,因而引起免疫反应少。

(4) Infliximab:用于抗肿瘤坏死因子(TNF- α)抗体,已在临床试用于治疗难治性急性(GVHD)、类风湿关节炎等。

(5) 抗 IL-6 抗体:B-E8,法国 Diaclone 公司生产。1mg 可对抗 6000U IL-6。用于治疗 B 淋巴细胞增生性疾病。

(6) 无修饰性 CD 33 抗体:CD 33 抗原在大多数早期髓系细胞和 90% AML 患者中表达。临床试用对高白血病细胞负荷的 AML 作用有限,但对减少白血病患者的微小残留病有一定作用。

五、细胞因子的应用

多种细胞因子的临床应用,对血液病治疗开创了一个新局面,过去束手无策的难题有了解决的办法。

重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF),粒单-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)治疗药物或放疗引起的白细胞减少或粒细胞缺乏效果很好。临床上用于治疗常规化疗或大剂量化疗后白细胞减少或粒细胞缺乏症,以 G-CSF 或 GM-CSF 治疗效果确切,为大剂量化疗创造了有力的支持。对染色体 5 及 7 缺失的病人,用氟达拉滨(fludarabine)加 Ara-C 诱导治疗,加入 G-CSF 能改善预后。但也有报告对急性非淋巴细胞白血病给予大剂量 Ara-C + DNR,再加 G-CSF 或 GM-CSF 有增加原发耐药的问题。

骨髓移植、大剂量化疗及放疗后,白细胞降至零时,使用 G-CSF 或 GM-CSF 对减少感染,缩短病程,促进恢复都有十分好的作用。外周血干细胞移植,G-CSF 或 GM-CSF 作干细胞动员剂,对推动外周血干细胞移植的开展起了决定性作用。

红细胞生成素(EPO)治疗继发于肾病、多发性骨髓瘤等的贫血,有良好的改善作用。最近提出综合使用 EPO、G-CSF、环孢素 A 及抗胸腺细胞球蛋白治疗再生障碍性贫血,是一个有效的联合方案。

IL-2、IL-3、IL-11 的临床推广应用,已给临床带来了新的疗法。促血小板生成素(TPO)、IL-11 的临床使用,将给血小板减少带来有效的治疗对策。

六、异基因和自体造血干细胞移植

造血干细胞移植是当前根除恶性克隆、重建正常造血和免疫功能惟一有效的办法。异基因骨髓移植(Allo-BMT),用 HLA 配型相符的同胞供髓者治疗 AML 首次缓解后进行,无病生存率为 45% ~ 70%,相关死亡率为 20% ~ 40%。而对 ALL 长期无病生存率只有 30% ~ 50%,Allo-BMT 治疗慢粒疗效可达 60% ~ 90%。但是 Allo-BMT 仍存在许多问题,如亲属供髓者不容易找到,且年龄要在 50 岁以下;骨髓移植后一系列并发症,如感染、移植物抗宿主病(GVHD)、肝静脉闭塞症(HVOD)、间质性肺炎等抵消了它的优点。

自体骨髓移植(ABMT)近 10 年来发展迅速,其优点是不必寻找供髓者,无 GVHD,病者年龄可放宽到 50 岁左右,无病生存率为 35% ~ 50%;但是,相关死亡率仍在 10% ~ 20%,复发率较高。自体外周血干细胞移植近年发展迅速,其优点是造血和免疫重建快,对实体瘤如乳腺癌、卵巢癌、肺癌等有一定疗效,短期内可重复分离,易于推广。

为克服造血干细胞移植中的存在问题,研究工作不断深入并取得成效。如供者淋巴细胞输注(DLI),对 CML 造血干细胞移植后复发有明显疗效。非骨髓灭绝性造血干细胞移植,开辟了造血干细胞移植中的新理论和新的模式,为不能接受强烈预处理方案患者带来了接受治疗机会。

半相合造血干细胞移植的深入研究和开发利用,脐血移植的开发研究都初见成效,应用前景广阔诱人。

七、出血性疾病的进展

分子生物学的进展使许多出血性疾病的诊断可达基因水平,如血友病的诊断,可精确到第几位氨基酸改变(蛋白质水平),第几位核苷酸改变(基因水平)。

对血小板结构和功能的深入研究以及免疫技术的进步,使抗血小板药物不断出现,疗效不断提高,如抗 GP II b/III a 单抗系列产品对阻止血小板聚集疗效显著。

随着对凝血机制、血管内皮结构和功能、抗凝、纤溶系统的深入研究和基因工程技术的发展,使治疗出血性疾病和血栓性疾病的新药不断出现,如重组凝血因子Ⅷ、重组血栓调节蛋白、重组水蛭素、重组人组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)、重组人纤溶酶原激活物(rh-PA)等,极大地提高出血性疾病和血栓性疾病的治疗效果。

血小板生成素和 IL-11 的临床应用,使各种临床疾病伴血小板减少时有新的有效的治疗。

对白细胞抗原、红细胞抗原、血小板抗原的不断认识,在移植前组织配型、减少无效红细胞输注和血小板输注等方面起着决定性的作用。

八、其他

外科手术中的血液学问题、血液病的手术治疗、妊娠期血液病的处理、成分输血等各个方面都有很多进展。

由于近代血细胞分离机普遍应用,治疗性血液成分单采自动化,血浆置换和治疗性血细胞单采过程既方便又安全。

(洪文德 罗绍凯)

参考文献

- 董陆佳. 2001. 基因产物靶向药物 STI 571 治疗慢性粒细胞白血病——第 42 届美国血液学会资料介绍. 中华血液学杂志, 8: 446 ~ 448
- 张鹏, 王树圳, 胡龙虎等. 2000. 三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病七年总结——附 242 例分析. 中华血液学杂志, 2: 67 ~ 70
- Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, et al. 1995. Williams Hematology, 5th ed. New York: The McGraw-Hill Co

第二章 造血组织结构学

人体的血细胞都有一定的寿命,如红细胞平均寿命约 120 天,血小板一般为 10 天左右,白细胞为数天、数周或数年。因此,不断有血细胞衰老、死亡,与此同时不断由造血干细胞形成新的血细胞补充,使外周血循环中血细胞数量和质量保持动态平衡。一旦血细胞的死亡与生成间的平衡发生紊乱,就可能出现病理状态。造血干细胞最早起源于人胚第 3 周初的卵黄囊血岛,后经血流迁移入胚胎肝、脾和骨髓,它可增殖和分化为各种血细胞。胚胎早期是由肝和脾负责造血;从胚胎后期至生后终身,骨髓成为主要的造血器官。

第一节 骨髓组织学

骨髓位于所有的骨髓腔中,约占体重的 4.5%,是人体最大的造血器官。骨髓分为红骨髓和黄骨髓。新生儿的骨髓均为红骨髓,进行着活跃的造血。18 岁时几乎所有的肢体骨的骨髓腔中均是黄骨髓,但在关节周围仍见有局灶性红骨髓。躯干骨和脊椎则终生保持红骨髓。当机体需要大量血细胞时,黄骨髓可转变为红骨髓进行造血。红骨髓造血功能活跃,主要由造血组织和血窦构成。

一、造血组织

主要由网状组织和造血细胞组成。网状细胞和网状纤维构成造血组织的立体网架,网孔中充满不同发育阶段的各种血细胞、少量造血干细胞和基质细胞等。

(1) 基质细胞:包括有网状细胞、成纤维细胞、血窦内皮细胞、巨噬细胞等,它们是造血诱导微环境中的重要成分。基质细胞不仅起支持作用,而且分泌体液因子,调节造血细胞的增殖与分化。造血细胞是依赖这种微环境生长、发育的。

(2) 造血干细胞:是生成各种血细胞的原始细胞,又称多能干细胞。在出生后主要存在于红骨髓,其次是在脾和淋巴结。有关造血干细胞的形态结构,多数学者认为类似小淋巴细胞。造血干细胞的基本特性是:①有很强的增殖潜能;一定条件下,能反复分裂、大量增殖。但在一般情况下,多处于 G_0 期(静息状态)。②有多向分化能力;在一定的微环境和某些因素的调节下,能增殖分化为各类血细胞的祖细胞,称造血祖细胞。它也是一种具有增殖能力的细胞,但已失去多向分化能力,只能向一个或几个血细胞系定向增殖分化,故也称定向干细胞。③有自我复制能力;即细胞分裂后的子代细胞仍具有原来的特性,使造血干细胞终身保持恒定的数量。

造血干细胞学说是 20 世纪 60 年代初提出的,后为大量研究所证实。最初研究者们将小鼠骨髓细胞悬液输入受致死量 X 线(约 9Gy)照射的同系小鼠体内,使后者重新获得造血能力而免于死亡。重获造血能力的原因是脾内出现许多小结节状的造血灶,称为脾集落。脾集落主要有红细胞系、粒细胞系和巨核细胞系三种。如将脾集落细胞分离后再输给另外一些受致死量 X

线照射的同系小鼠体内,仍能形成多个脾集落。人们发现,脾集落生成数与输入的骨髓细胞数成正比关系,这表明骨髓中有一类能重建造血组织的原始血细胞。为确定一个脾集落的细胞是否起源于同一个原始血细胞,他们又将移植的骨髓细胞经小剂量 X 线照射后出现畸变染色体,将此种带标志的细胞输给受致死量 X 线照射的小鼠。结果发现,每个脾集落中的所有细胞均带有畸变的染色体,表明每个集落的细胞是来自一个原始血细胞。每个脾集落为一个脾集落生成单位,它代表由一个造血干细胞生成的血细胞群。

在造血组织中,发育中的各种血细胞是按一定的规律分布。如幼稚红细胞常位于血窦附近,随着细胞的发育而逐渐接近血窦,大多在穿过血窦内皮时脱去胞核成为网织红细胞。幼稚粒细胞多数远离血窦,当发育至晚幼粒细胞时,以其变形运动能力接近并进入血窦腔。巨核细胞常紧贴血窦内皮间隙处,将其胞质突起伸入血窦腔,并脱落形成血小板。血细胞的分布规律表明,造血组织的不同部位具有不同的微环境诱导造血。

二、血窦

血窦由进入红骨髓的动脉毛细血管继续分支而成。血窦腔较大而不规则,其中的血液最终汇入骨髓的中央纵行静脉。血窦壁衬附着有孔内皮细胞,其基膜不连续。血窦壁周围还有巨噬细胞,其伪足常从内皮细胞之间伸入血窦腔内,吞噬血流中的异物、细菌及衰老死亡的血细胞。

第二节 脾和网状内皮系统组织学

一、脾

脾是人体最大的周围淋巴器官,位于血液循环的通路上。它具有两个主要功能:①清除血液中的微粒物质,包括衰老的红细胞;②对侵入血液内的抗原起免疫应答,为机体提供淋巴细胞和抗体。这两种功能也可以由机体其他器官来行使,故脾切除后尽管会影响机体对疾病的抵抗能力,但不会危及生命。

(一) 脾的组织结构

脾的被膜较厚,其表面覆有间皮。被膜结缔组织伸入脾实质内形成许多分支的小梁,构成粗大的支架。被膜和小梁内含有许多散在的平滑肌细胞,其收缩可调节脾内的血量。小梁之间的网状组织构成脾实质的微细支架。脾实质是由白髓、边缘区和红髓三部分构成。

1. 白髓

主要由密集的淋巴细胞构成。在新鲜脾的切面上呈分散的灰白色小点状,故称白髓,它包括动脉周围淋巴鞘和淋巴小结两种结构。

(1) 动脉周围淋巴鞘:是围绕在中央动脉周围的弥散淋巴组织,由大量 T 淋巴细胞和少量巨噬细胞与交错突细胞等构成。当发生细胞免疫反应时,动脉周围淋巴鞘内的 T 淋巴细胞分裂增殖,鞘也随之增厚。

(2) 淋巴小结:又称脾小体,主要由大量 B 淋巴细胞构成,常有生发中心。在健康人脾内很少见淋巴小结。当抗原随血流侵入脾引起体液免疫反应时,淋巴小结大量增多,它出现于动脉

周围淋巴鞘的一侧。

2. 边缘区

位于白髓和红髓交界处,是一个极为重要的区域。该区含有 T 和 B 淋巴细胞,但以 B 淋巴细胞为主,并含有较多的巨噬细胞。中央动脉分支而成的毛细血管的末端在白髓和边缘区之间膨大形成血窦,称边缘窦,它是淋巴细胞从血流进入脾内淋巴组织的重要通道。淋巴细胞从边缘区再转移到白髓和红髓,故此区是脾内捕获、识别抗原和诱发免疫反应的重要部位。

3. 红髓

约占脾实质的 2/3,分布于被膜下、小梁周围和白髓之间,因含有大量血细胞,故在新鲜脾切面上呈现红色。红髓由脾索及脾血窦组成。

(1) 脾索(splenic cord):由富含血细胞的索状淋巴组织构成,在脾血窦之间相互连接成网。脾索内含微动脉,其毛细血管末端多开口于脾索内,也有的直接通入脾血窦。脾索内除有 B 淋巴细胞和浆细胞外,还有许多巨噬细胞,可吞噬异物、衰老的红细胞及血小板等。脾索是脾过滤血液和产生抗体的主要场所。

(2) 脾血窦:形状不规则,相互连接成网。窦壁由长杆状的内皮细胞纵向平行排列而成,内皮细胞间常有明显的间隙,其外表有不完整的基膜及环行网状纤维围绕,故血窦壁如同一种多孔隙的栏栅状结构。血窦外侧有较多的巨噬细胞,其突起可通过内皮间隙伸向窦腔。

(二) 脾的血液通路

脾动脉从脾门入脾后分支进入小梁,称为小梁动脉。小梁动脉再分支离开小梁进入动脉周围淋巴鞘内成为中央动脉,并在动脉周围淋巴鞘内不断分支形成毛细血管供应白髓,其末端膨大形成边缘窦。中央动脉的末端分支成许多微动脉,最后形成动脉毛细血管,毛细血管末端的大部分扩大成喇叭状开放于脾索,少部分则直接与血窦连通。血窦汇入髓微静脉,再汇入小梁内的小梁静脉,最后在门部汇成脾静脉出脾。

(三) 脾的功能

1. 滤血

脾索和边缘区是脾内滤血的重要结构。当血液中的异物颗粒、病原体及衰老死亡的血细胞(特别是红细胞)流经上述部位时,可被其中的巨噬细胞吞噬清除。巨噬细胞何以能识别衰老的红细胞?有人认为,当红细胞衰老时,其表面抗原均会暴露于血循环中的自体抗体,而巨噬细胞则可与这些抗体结合,从而启动吞噬过程。当红细胞被巨噬细胞吞噬后,由溶酶体消化分解。血红蛋白分解代谢的终产物胆红素由血液转运到肝,以通过消化道排泄;而蛋白质水解产生的氨基酸则返回机体的氨基酸池;大部分铁被骨髓重新利用。当脾肿大或功能亢进时,红细胞破坏过多,可引起贫血。脾切除后,血内的异形衰老红细胞大量增多。

2. 免疫

血液的病原体如细菌、疟原虫和血吸虫等进入脾后,可引起脾的淋巴细胞发生免疫反应。

3. 造血

胚胎早期,脾能产生各种血细胞。自从骨髓开始造血后,脾渐变为一种淋巴器官,在抗原刺激下能产生大量淋巴细胞和浆细胞。但脾内仍含有少量造血干细胞,当人体严重缺血或某些病理状态下,脾还可恢复造血功能。

4. 储血

人脾约可储血 40ml,主要储存在脾血窦或脾索内。脾肿大时其储血量也增大,当机体需血时,脾内平滑肌的收缩可将所储的血排入血循环,脾随即缩小。

二、网状内皮系统

20 世纪初就有人提到,血液的单核细胞与淋巴器官和结缔组织中的巨噬细胞有密切关系,认为是一类细胞,构成巨噬细胞系统。1924 年,Aschoff 把机体内所有能吞噬活体染料的细胞,如结缔组织中的巨噬细胞、网状细胞、淋巴窦和血窦的内皮细胞及其他吞噬细胞归为一类,认为它们都是起源于网状细胞,故称为网状内皮系统。

此后,许多研究表明,网状细胞和内皮细胞没有明显的吞噬功能,在发生来源方面也与巨噬细胞不同,也不能转变成吞噬细胞。因此, van Furth(1972)建议将该系统的网状细胞和内皮细胞排除,改称为单核-吞噬细胞系统。该系统包括结缔组织的巨噬细胞、肝的枯否细胞、肺的尘细胞、神经组织的小胶质细胞、骨组织的破骨细胞、表皮的朗格汉斯细胞和淋巴组织内的交错突细胞等。它们均来源于骨髓内的幼单核细胞,幼单核细胞分化为单核细胞进入血流,后者从不同部位穿出血管壁进入其他组织内,分别分化为上述各种细胞。

单核-吞噬细胞系统的成员在人体内分布广,细胞数量多,形态多样。其功能意义不仅是吞噬作用,还有许多其他重要功能,如处理抗原和向淋巴细胞呈递抗原,分泌淋巴因子等。当单核-吞噬细胞系统功能失调时,可引发多种疾病。

第三节 淋巴组织学

淋巴组织是含有大量淋巴细胞的网状组织,即网状细胞和网状纤维构成网状支架,在网眼中含有大量淋巴细胞和一些巨噬细胞。根据全身淋巴组织的形态不同,可将其分为弥散淋巴组织和淋巴小结。

一、弥散淋巴组织

淋巴组织与周围组织无明显的分界,也没有一定的外形轮廓,其中的淋巴细胞弥散性分布。主要是 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞,还有浆细胞、巨噬细胞和肥大细胞等。常见有毛细血管后微静脉,它是淋巴细胞从血液进入淋巴组织的重要通道。淋巴组织内及其周围有许多毛细淋巴管,淋巴细胞可经此进入淋巴和血液循环,并经毛细血管后微静脉再入淋巴器官或淋巴组织。在抗原的刺激下,弥散淋巴组织的区域扩大,可出现淋巴小结。