

临床血液、骨髓细胞形态学 ——正常与病理特征

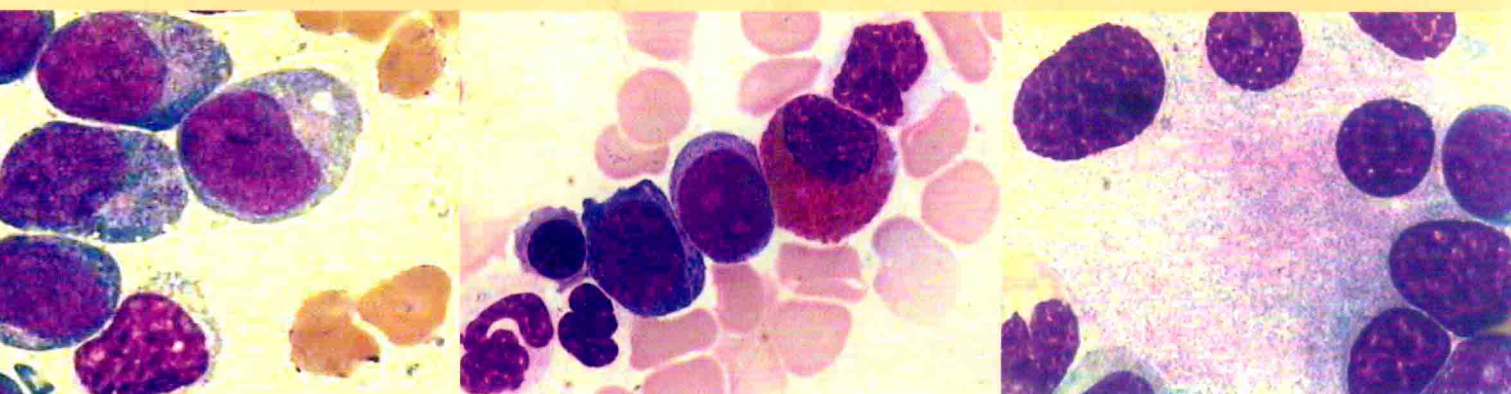
第2版

Pathology of Bone Marrow and Blood Cells

Second Edition

主编 [美] Diane C. Farhi

主译 岳保红 关方霞 赵杰



临床血液、骨髓细胞形态学

——正常与病理特征

第2版

Pathology of Bone Marrow and Blood Cells

Second Edition

主编 [美] Diane C. Farhi

编者 [美] Carolyn Chiling Chai

[美] Thuy-Lieu Thi Vo

主译 岳保红 关方霞 赵 杰

图书在版编目 (CIP) 数据

临床血液、骨髓细胞形态学：正常与病理特征（第2版）/（美）法尔希（Farhi, D. C.）主编；岳保红，关方霞，赵杰主译. —西安：第四军医大学出版社，2014.7

书名原文：Pathology of Bone Marrow and Blood Cells (Second Edition)

ISBN 978 - 7 - 5662 - 0565 - 0

I. ①临… II. ①法… ②岳… ③关… ④赵… III. ①骨髓细胞 - 血细胞 - 血液检查 - 研究
IV. ①R446.11

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 138509 号

图字：军 - 2014 - 33 号

© 2014 by Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business. All rights reserved.

This is a Simplified Chinese translation co-published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health, Inc., USA

Not for resale outside People's Republic of China (including not for resale in the Special Administrative Region of Hong Kong and Macau, and Taiwan).

本书限在中华人民共和国境内（不包括香港、澳门特别行政区及台湾地区）销售。

本书贴有 Wolters Kluwer Health 激光防伪标签，无标签者不得销售。

本书提供了药物的适应证、副作用和剂量疗程，可能根据实际情况进行调整。读者须阅读药品包括盒内的使用说明书，并遵照医嘱使用。本书的作者、编辑、出版者或发行者对因使用本书信息所造成的错误、疏忽或任何后果不承担责任，对出版物的内容不做明示的或隐含的保证。作者、编辑、出版者或发行者对由本书引起的任何人身伤害或财产损失不承担任何责任。

linchuang xueye、gusui xibao xingtaixue: zhengchang yu binglitezheng

临床血液、骨髓细胞形态学：正常与病理特征

出版人：富 明 责任编辑：土丽艳 王 雯

出版发行：第四军医大学出版社

地址：西安市长乐西路 17 号 邮编：710032

电话：029 - 84776765 传真：029 - 84776764

网址：<http://press.fmmu.edu.cn>

制版：绝色设计

印刷：陕西天意印务有限责任公司

版次：2014 年 7 月第 1 版 2014 年 7 月第 1 次印刷

开本：889 × 1194 1/16 印张：21 字数：630 千字

书号：ISBN 978 - 7 - 5662 - 0565 - 0/R · 1383

定价：209.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书，凡有缺、倒、脱页者，本社负责调换

谨以此书献给患者以及那些关心他们的人

译者名单

主 译 岳保红 关方霞 赵 杰
副主译 刘 帅 孙晓莉 贾 宇 魏园玉
译 者 (按姓氏笔画排序)
王 升 冯睿婷 吕书博 刘 帅 刘俊闪
刘素花 关方霞 孙云霞 孙晓莉 宋燕华
张 扬 张洪文 张晓飏 张晓娟 岳保红
赵 杰 贾 宇 高 娟 鲁会田 魏园玉
主 审 文建国

原版序言

本书首次出版后,我们又获得了更多、更深入的相关信息,因此决定将这些新的内容加入进去进行再版,同时依然保持这本书简洁和通俗易懂的特点。

WHO 颁布的 2008 年版“造血和淋巴组织肿瘤分类”的内容(见附录 A)已经贯穿至本书中血液恶性肿瘤的有关章节中。这本书在疾病的分类上尽可能与 WHO 分类相一致,以期读者能够相对容易地阅读这两种出版物。由于我们遵循的 WHO 具体诊断标准(2008)在这本书出版时仍未被广泛地使用,因此我们并不采用其中的每一种恶性肿瘤的分类标准。

这次,我们仍然旨在撰写简明、通俗易懂的著作,帮助读者找到正确的疾病,进而在大量的著作中详细地掌握这些疾病。

在这本书中,我们给定每个疾病有限的信息,以期尽量减少相同内容的重复论述。

这本书主要写给解读外周血和骨髓检查结果的人员:普通病理学家、血液病理学家、血液病医生/肿瘤科医生。同时,我们考虑到这些领域实习生的需要,希望这本书对他们有所帮助。经验丰富的诊断专家可能希望用现有著作中更深入的参考文献来丰富这本书。由于读者并不是临床医生而是病理学家,且他们认为自己所在的领域是一个非常深奥的领域,因此我们并没有阐述与临床治疗相关的知识。

我们真诚地希望能够实现这些目标。对读者在这本书中可能发现的任何缺点和错误表示抱歉,欢迎读者提出改进的建议!

DIANE C. FARHI, MD

Quest Diagnostics

Tucker, Georgia

致谢

这次，我仍然真心感谢为这本书的出版做出贡献的人们。

我尤其要感谢我的合著者 Carolyn Chiling Chai 博士和 Thuy-Lieu Vo 博士，因为他们对这本书的出版做出了宝贵而及时的贡献。

除了感谢为这本书的第1次出版做出贡献的人外，我特别感谢为这次出版提供细胞学、病理学材料和宝贵的论述材料的有关人士，感谢：

美国佐治亚州亚特兰大儿童医学中心的 Sunita I. Park 博士提供儿科的病例。

瑞士巴塞尔大学病理学系的 Nina Hurwitz 博士提供 ATRA 在急性早幼粒细胞白血病中治疗效果的病理学材料。

美国科罗拉多州丹佛市的卡罗拉大学医学中心的 Xiayuan Liang 博士提供半乳糖唾液酸贮积症的病例。

德国汉诺威地区病理研究所的 H. Ostertag 博士提供脂膜样多囊性骨营养不良的病例。

美国密苏里州圣路易斯大学医学院的 William S. Sly 博士和 Jeffrey H. Grubb 博士提供黏多糖病Ⅶ的病理学材料。

美国佐治亚州塔克的 Quest 诊断公司 Raymond L. Kaplan 博士提供血液寄生虫的病理学材料。

非常感谢三位经验丰富的医学技术专家为插图的选择提供专业建议，他们是 Suzanne Jones [MT(ASCP)]、Evelyn Soler [MT(ASCP)]、Debra Velez [MT(ASCP)]，他们的努力使这本书更具有实用性，吸引更多的读者。

感谢编辑部主任 Heidi Pongratz 的专业指导，他在这本书的出版过程中非常有耐心且带给我们许多乐趣。

特别感谢我的母亲 Betty Cornett，从她身上我学会了坚持不懈。同时，也感谢我的孩子 Yosef、Ariela、Michael 以及其他在编写这本书过程中给予我鼓励和支持的人。

我要真诚地感谢上帝，他让我保持充沛精力，支持并鼓励我完成了这项工作。

DIANE C. FARHI, MD

Quest Diagnostics

Tucker, Georgia

中文版序言

Pathology of Bone Marrow and Blood Cells 的中译本《临床血液、骨髓细胞形态学——正常与病理特征》一书在岳保红、关方霞和赵杰教授带领的翻译团队的不懈努力下终于出版了。

原著图文并茂,关于血液、骨髓细胞和组织的形态学图片质量很高且具有权威性。原著融入了临床血液学及骨髓、血液形态学的新进展,系统、全面地介绍了血液及相关疾病的骨髓、血液形态学变化,包括在国内著作中不常见的非血液疾病时血液细胞的反应性改变和治疗药物效应引起的细胞形态学改变,其中血液肿瘤部分的内容以WHO 2008版的分型方案为主线来编写。

引进国外系统的、先进的血液学理念是血液学及血液病工作者的责任和义务。岳保红教授在美国留学期间非常关注该领域的理论著作,选择了这本原著介绍到国内,并做了大量细致、专业的工作。本书的出版对提高国内骨髓、血液细胞形态学工作者的理论和技术水平将会有一定帮助。



河南省肿瘤医院/肿瘤研究院
河南省血液病研究所
血液内科教授、博士生导师、国管专家

中文版前言

产生翻译这本书的想法是在 2010 年——我在美国佛罗里达大学医学院血液病理实验室(Hemepath Lab)做访问学者期间。当时该书出版不久,实验室的书柜里存有一本,偶然打开翻阅,内容很快吸引了我。该书非常系统、全面地介绍了血液及相关疾病的骨髓、血液细胞形态学变化,包括一些其他著作中不常见的内容,其中的血液肿瘤部分以 WHO 2008 版的分型方案为主线来编写。该书的文献引用量数量惊人,共有约 8500 条,可见原作者写作时下了很大的功夫。

我自 1992 年开始从事血液、骨髓细胞形态学诊断工作,见证了血液肿瘤从以细胞形态学为主的 FAB 分型到细胞形态学、细胞免疫学、细胞遗传学、分子生物学和临床指征综合在一起的 WHO 2008 版分型的过渡。新技术和新方法的融入并不能改变细胞形态学最基本的基础证据学地位。然而在与国内同行的接触中发现,不少人对细胞形态学认识的误区依然存在,具体表现在:①过分依赖主观对细胞形态学的辨析而忽视疾病自身这个客体;②过分强调细胞数量的变化而忽视造血过程和细胞质量的改变;③依赖单一的细胞形态学诊断而忽视综合信息诊断。究其原因,不排除与以疾病为主线介绍造血、血细胞在疾病过

程中的数量、质量改变及其深层次机制的书籍和资料欠缺有关系。

本书的书名之所以没有严格按照原版书籍翻译是考虑到中国的学科设置与欧美体系有所差别。欧美体系中实验医学、实验诊断学相关的内容统一归在病理学(Pathology)学科下面,与中国的病理学概念有所不同。欧美系统的临床病理学科相当于中国医院的病理科和检验科合并在一起的内涵。因此,为避免出现歧义,中文版书名进行了调整,以更适合中国国情。

这本书的顺利出版与许多人的辛勤工作是分不开的,其中我的研究生孙晓莉、贾宇、魏园玉以及我的同事刘帅做了大量的基础性工作,其他译者也承担了很多具体的工作,衷心感谢他们。本书的出版也得到了第四军医大学出版社的大力支持,在此一并致谢。

虽然我们很认真去做这件传递知识、传递信息的工作,但由于能力和时间有限,翻译中的瑕疵甚至错误在所难免,衷心希望各位同行加以指正,以利于我们今后的提高。

我受其他两位主译的委托为本书写中文版的前言,感谢他们对我的信任。

岳保红
2014.6

目 录

第一部分 一般特征	(1)
第一章 骨髓结构、形态和造血	(1)
第二章 骨髓取材、检查和报告	(14)
第三章 髓外造血	(25)
第二部分 先天性疾病	(29)
第四章 先天性造血疾病	(29)
第三部分 反应性病变	(63)
第五章 红细胞	(63)
第六章 中性粒细胞	(86)
第七章 嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞	(97)
第八章 单核细胞、组织细胞和贮积病	(102)
第九章 血小板和巨核细胞	(115)
第十章 肥大细胞	(121)
第十一章 淋巴细胞和浆细胞	(124)
第十二章 间质组织和细胞外间隙	(134)
第十三章 感染性疾病及其相关性问题	(147)
第十四章 全身性疾病	(164)
第十五章 治疗效应	(170)
第十六章 其他非肿瘤性疾病	(178)
第四部分 克隆性疾病	(185)
第十七章 造血系统肿瘤的危险因素	(185)
第十八章 急性髓细胞白血病	(190)
第十九章 前驱淋巴细胞肿瘤	(212)
第二十章 骨髓增生异常综合征	(224)

第二十一章	骨髓增殖性肿瘤及其相关性肿瘤	(237)
第二十二章	组织细胞和树突状细胞肿瘤	(254)
第二十三章	B 细胞肿瘤	(259)
第二十四章	霍奇金淋巴瘤	(277)
第二十五章	浆细胞肿瘤及其相关性肿瘤	(280)
第二十六章	T 细胞肿瘤	(291)
第二十七章	自然杀伤细胞肿瘤	(302)
第二十八章	非造血系统肿瘤	(306)

参考文献(见光盘)

附录 A	造血和淋巴组织肿瘤 WHO 分类 *	(311)
附录 B	中英文名词对照	(315)

第一部分

一般特征

第一章

骨髓结构、形态和造血

原著：Thuy-Lieu Thi Vo

Diane C. Farhi

译者：孙晓莉 岳保红

骨髓结构

骨髓是存在于中轴骨骨髓腔中的一种红色、柔软、呈半固态凝胶状的组织，来源于间质组织，主要由造血细胞和骨髓基质组成。骨髓腔受皮下层骨和皮质骨保护，而骨又被骨膜所覆盖（图1.1）。另外，骨髓中有一个很薄且精细、交错的骨小梁网络，在皮质骨的内表面和骨小梁的外表面排列着一层扁平而细长的骨内膜细胞。



图1.1 皮质骨和皮质下骨的骨膜、骨髓组织切片

幼儿的骨髓标本中含有大量软骨岛、成骨细胞和破骨细胞，并表现出活跃的骨重建活动。随着年龄的增长，软骨转变为骨，成骨细胞和破骨细胞的活动变弱直至难以识别。从年轻人至中年人，成骨细胞逐渐变得扁平，破骨细胞也逐渐减少至消失。在正常的老年人骨髓中很少发生骨重建活动。

骨髓由营养动脉和骨膜毛细血管网营养支持。营养动脉渗透进入骨质，其分支进入骨髓腔，主要由升支、降支、小动脉和小分支血管组成（图1.2）。营养动脉的较小分支进一步细化，最终形成一个窦状网络，主要由广泛扩张的薄壁血管组成，且与毛细血管静脉窦相接。

骨膜毛细血管网通过哈弗管与骨髓窦状血管相接。较小的静脉窦汇入大的中心静脉窦，中心静脉窦再相互交汇形成集合静脉，这些集合静脉和营养动脉一起并行穿过骨髓腔。

造血细胞和薄壁静脉窦之间有密切关联。静脉窦是骨髓中最主要的血管，它的内侧由内皮细胞排列而成，外侧由外膜的成纤维样基质细胞支持。血窦是造血细胞从骨髓中释放的主要路径，造血细胞成熟后迁移至血窦，再进入血液循环。组织



图1.2 正常动脉和神经,骨髓组织切片

学上,血窦常表现为空状结构,但有时含有分裂活跃的造血细胞和巨核细胞。

刺激红系或粒系细胞的生成会导致骨髓血流量的增加。毛细血管在骨髓中难以被鉴别,而在取自慢性高血压患者的骨髓标本中可见小动脉管壁增厚,数量增多,且缺乏淋巴管。

感觉神经和自主神经支配骨髓并与血管相伴随。目前,神经系统和造血之间的关系仍不清楚(图 1.2)。

骨髓形态学

在正常个体中,造血细胞和脂肪细胞占据了骨髓的大部分空间,而基质细胞和细胞外基质则只占非常小的一部分。骨髓中造血细胞与骨髓脂肪组织的比例通常反映骨髓细胞增生程度,又被定义为造血细胞占骨髓总量的百分比,这个值随个体年龄和骨髓解剖位置的不同而有显著的变异。一个健康中年人的髌骨部位骨髓细胞构成比约为 50%,年龄小一点的会大于 50%,而老年人则小于 50%。骨髓中脂肪组织的比例随着年龄而增加,主要是由脂肪细胞的数量和体积增长而来(图 1.3)。与髌骨和胸骨的骨髓细胞增生度相比,椎骨的细胞增生度比较高,肋骨较低。

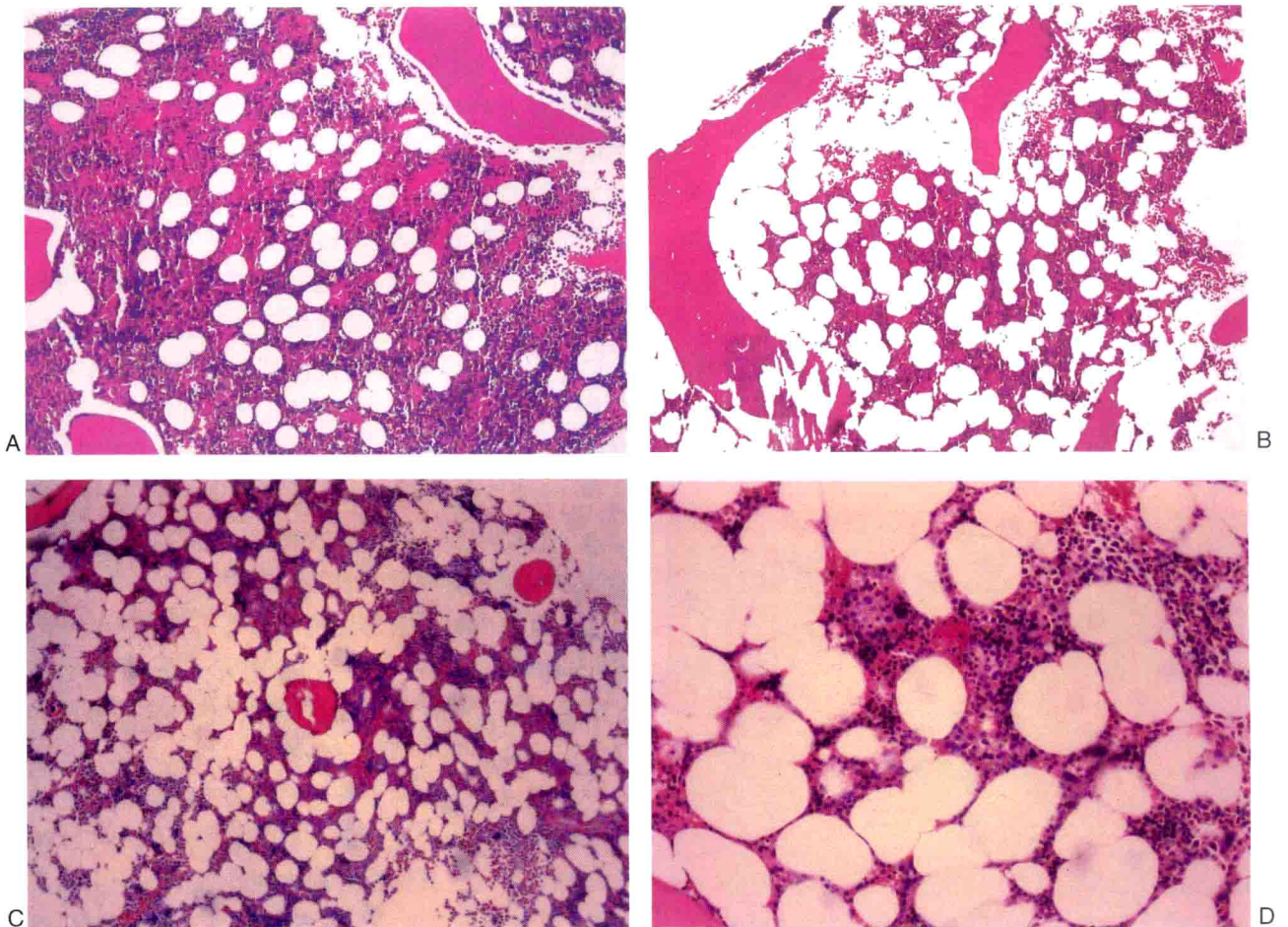


图1.3 骨髓的细胞增生程度。A. 19岁;B. 32岁;C. 60岁;D. 78岁

在正常骨髓中,造血细胞的解剖位置是呈规律性分布的。在皮质下区域,骨髓细胞逐渐减少至消失。未成熟的粒系前体细胞邻近骨小梁、远离血窦,而逐渐成熟的粒系细胞存在于骨髓腔中心,一旦它们成熟且需要释放,即直接穿过内皮细胞胞浆进入血窦,从而进入血液循环。

巨核细胞毗邻血窦壁,其胞质突起穿过内皮细胞胞浆进入血窦,达到释放血小板进入血液循环的目的。

红系前体细胞位于血窦附近而远离骨小梁,以小集落形式,即红系造血岛呈现,由不同成熟阶段的细胞组成。一些集落中心有一个组织细胞。成熟红细胞直接穿过内皮细胞之间的间隙进入血窦。某些集落可能在骨髓涂片上保持完整的状态。目前认为骨髓细胞构成和定位的改变与严重感染和克隆性造血疾病有关。

造血

造血的一般特征

所有造血细胞都来源于全能造血干细胞,它具有自我更新和分化的能力,可分化形成多能造血干细胞和多能间质干细胞。在正常骨髓中,全能造血干细胞含量极少,大约占造血细胞总数的0.05%,与造血前体细胞、逐渐成熟的过渡期细胞及可辨认的成熟细胞混在一起。多能造血干细胞分化为髓系干细胞和淋巴系干细胞。淋巴系干细胞再定向分化为T淋巴细胞、B淋巴细胞(包括浆细胞)、自然杀伤细胞。髓系干细胞可分化为中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞(巨噬细胞)、肥大细胞、红系细胞和巨核细胞。这种分化是通过不断丧失增殖能力和逐渐获得系别特异性而形成的。

多能间质干细胞可分化成为脂肪细胞、成骨细胞、破骨细胞、软骨细胞、内皮细胞和成纤维细胞(网状细胞)。

造血组织的发育

当妊娠第3周末中胚层形成时,卵黄囊出现,血岛开始胚胎造血,而在妊娠第3个月结束时,这

种形式的胚胎造血减退至很低的水平。在这期间,来源于中胚层的造血干细胞主要包括多能干细胞和初期原始红细胞,后者是一种有核红细胞,能够合成胚胎血红蛋白、Hb Portland($\xi 2\gamma 2$)、Hb Gower I ($\xi 2\xi 2$)和 Hb Gower II ($\alpha 2\xi 2$)。

到了妊娠第6周,胚胎出现了肝脏造血,在妊娠前3个月结束时,它成为最主要的造血形式。在肝脏造血早期,主要生成造血干细胞和红系细胞。巨核细胞在胚胎发育第12周出现,成熟中性粒细胞则在胚胎发育第16周以后出现。在妊娠第3个月左右,肝脏造血活动达到高峰,然后从第7个月开始逐渐下降直至出生。肝脏造血期开始生成无核的红细胞,其体积比出生后生成的红细胞大。

骨髓造血开始于妊娠第16周末左右,到第26周时,骨髓成为主要造血场所。在第2个三个月期,胎儿的造血器官还包括脾脏、胸腺和淋巴结,虽然后两种器官主要产生淋巴细胞。从出生以后,骨髓始终是最主要的造血器官。年幼时,造血发生在大部分骨髓腔,包括长骨远端。成年时,造血则仅发生在扁骨(骨盆、头骨、肋骨、骶骨、肩胛骨、锁骨)和长骨近端(股骨和肱骨)。

使胚胎期造血器官发生改变的信号调节还未被充分了解。目前尚不清楚这一改变是由于造血细胞从一个器官迁移至另一器官所致,还是因为活化和分化的原始多能间质细胞已存在于这些器官。

调控

根据血容量和循环中各系血细胞的半衰期计算可得,一个成年人每天大约生成2000亿个红细胞、1000亿个白细胞和1000亿个血小板。当机体需要量增加时,产生血细胞的速率可增加很多倍。

血细胞的成熟是发生在骨髓微环境(microenvironment)中的一个复杂但有序的过程,此过程涉及细胞间相互作用、特异的生长激素以及各种细胞因子(cytokine)。这些因素共同参与造血细胞的增殖、分化、活化和归巢。

细胞因子主要是由基质细胞产生的糖蛋白家族。它们能够与受体分子结合,对原始干细胞、定向祖细胞和成熟细胞发挥刺激或抑制作用。细胞因子可在其生成部位,也可在循环的血液中发挥作用,通常作用于多个系别的细胞。

除了细胞因子,黏附分子对造血调控也是必需的。重要的黏附分子包括免疫球蛋白超家族、整合素和选择素。这些黏附分子介导并促进细胞间相互作用以及造血细胞和细胞外基质的相互作用,影响造血细胞的诱导、分化和功能。黏附分子还调控骨髓中造血细胞的贮存与释放。

促红细胞生成素

促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)由位于7号染色体上的一段基因编码。在妊娠期胎儿期间,它主要由肝脏产生;出生后,则由肾皮质的肾小管旁间质细胞分泌。促红细胞生成素在血液中的含量与组织的氧合状态呈负相关。正常情况下,它的含量水平在20U/L;然而,在贫血或动脉低氧血症情况下,其含量可达到20000U/L。促红细胞生成素主要通过降低细胞周期抑制剂的水平和增强细胞周期素的转录来促进红系祖细胞的增殖,并通过增加抗凋亡蛋白BCLX来维持红系祖细胞的生存。机体对外源性促红细胞生成素的反应很容易通过外周血网织红细胞(reticulocyte)数量的增加体现出来,这是促红细胞生成素促使骨髓中红细胞大量生成和提前释放导致的。

最初认为促红细胞生成素是作用于红系的特异性激素,现在在中枢神经系统的神经元和神经胶质细胞以及视网膜上也发现促红细胞生成素的信使RNA及其受体。

粒细胞集落刺激因子(G-CSF)

粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor,G-CSF)是由17号染色体上的基因编码的一种分子质量为19.6ku的糖蛋白。它由内皮细胞、成纤维细胞和巨噬细胞产生,主要作用是维持中性粒细胞前体细胞的生存,刺激其增殖,促使其分化为成熟中性粒细胞。此外,它还能导致中性粒细胞从骨髓提前释放,并增强中性粒细胞的吞噬能力,促进其产生超氧阴离子,增强其杀菌力。应用G-CSF会导致中性粒细胞产生中毒颗粒,并促使未成熟粒细胞释放入外周血(核左移)。它也能通过激活中性粒细胞产生金属蛋白酶,从而动员造血干细胞从骨髓释放。

由活化的单核细胞产生的炎性细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)和

白细胞介素-6(IL-6)能够刺激G-CSF的生成,这也是有炎症或感染的患者白细胞增多的原因之一。

血小板生成素

血小板生成素(thrombopoietin,TPO)主要由肝脏产生,少量由肾脏和骨骼肌生成,是巨核细胞生成的主要调控因子,通过增强细胞周期素D和抗凋亡分子BCLX的表达,抑制细胞周期抑制剂p27Kip来促进巨核系祖细胞的生长和增殖。血小板生成素对于造血干细胞的增殖和生存也是必需的,其通过增强一些转录因子[如信号转导分子、转录激活因子、同源盒B4(homeobox B4)和同源盒A9(homeobox A9)]的表达或核定位,以及促进血管内皮生长因子的分泌来介导对干细胞的作用。

血液中血小板生成素的水平与外周血中血小板的数量以及骨髓中巨核细胞的数量呈负相关。血小板生成素含量的调控非常精细和复杂。在有严重的血小板减少时,骨髓中的基质细胞能极大地促进血小板生成素的产生。另外,炎症介质比如IL-6可促进肝脏血小板生成素的生成,这是在各种炎症和感染情况下血小板反应性增多的机制之一。另一方面,成熟血小板和巨核细胞表面存在血小板生成素受体,能够通过结合清除血液中的血小板生成素。因此,通过吸附该激素是血小板数量和血小板生成素之间呈负相关的原因之一,这也解释了为什么输注血小板会延迟化疗所致血小板减少的恢复。

粒-单核细胞集落刺激因子(GM-CSF)

粒-单核细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor,GM-CSF)是分子质量为20ku的糖蛋白,由5号染色体长臂上的一个基因编码,由活化的T淋巴细胞、IL-1激活的间质细胞和活化的巨噬细胞产生,能刺激中性粒细胞、巨噬细胞和嗜酸性粒细胞的形成。某些情况下,也可以诱导红细胞和巨核细胞的形成。另外还能增强宿主中性粒细胞、巨噬细胞和嗜酸性粒细胞的防御功能。

单核细胞集落刺激因子(M-CSF)

单核细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor,M-CSF)是单核-巨噬细胞特异

性生长因子,由1号染色体长臂上的一个基因编码,由内皮细胞、成纤维细胞和单核细胞产生。它可促进单核巨噬细胞的形成,对成熟单核细胞有显著作用。M-CSF也能刺激单核细胞相关的其他细胞因子(包括干扰素、IL-1和肿瘤坏死因子)的产生,还能增强巨噬细胞的抗体依赖性细胞介导细胞毒效应。

白细胞介素 1(IL-1)

白细胞介素 1(interleukin-1,IL-1)也被称为内热型致热源、淋巴细胞活化因子和血细胞生成素-1,主要由活化的巨噬细胞和单核细胞产生,成纤维细胞和内皮细胞也能生成少量。IL-1在宿主抵抗感染和炎症的免疫防御过程中发挥了重要作用,在淋巴细胞的分化和激活以及淋巴因子的产生中扮演重要角色。IL-1能刺激肝脏合成急性时相反应蛋白,增强一些生长因子对造血祖细胞的作用,还能促进造血生长因子(如GM-CSF、G-CSF)的生成。

白细胞介素 3(IL-3)

白细胞介素 3(interleukin-3,IL-3)由5号染色体长臂上一段基因所编码,与GM-CSF协同作用于早期造血前体细胞。IL-3能刺激中性粒细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、红细胞和巨核细胞集落的形成,对成熟的单核细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞和嗜碱性粒细胞发挥生物效应,但不作用于成熟中性粒细胞。

白细胞介素 4(IL-4)

白细胞介素 4(interleukin-4,IL-4)基因也位于5号染色体上,由T细胞、自然杀伤细胞、嗜碱性粒细胞和肥大细胞产生,对T、B细胞和巨噬细胞的生长发育起作用。IL-4最初被命名为“B细胞刺激因子-1(BSF-1)”,它对B细胞的功能有多种效应,包括上调IgG和IgE,诱导II型主要组织相容性抗原的表达。另外,IL-4还能刺激胸腺细胞和T淋巴细胞的增殖(以前被称为“T细胞生长因子-2”活性)。IL-4还能够刺激造血细胞如肥大细胞、巨噬细胞和巨核细胞的生长,以及与促红细胞生成素(EPO)协同作用促进红系祖细胞的生长。IL-4还显示出具有抑制外周血单核细胞表达

IL-1和肿瘤坏死因子- α 的作用。

白细胞介素 5(IL-5)

白细胞介素 5(interleukin-5,IL-5)基因位于5号染色体上,由T辅助细胞和肥大细胞产生。它能够刺激B细胞生长,促进免疫球蛋白的生成。它在嗜酸性粒细胞的增殖和活化中发挥关键作用。

白细胞介素 6(IL-6)

白细胞介素 6(interleukin-6,IL-6)同IL-1和G-CSF一样,能够促进干细胞从细胞周期的G₀期进入G₁期。然而,一旦细胞离开G₀期,IL-6刺激细胞增殖作用就不再发挥了。

白细胞介素 7(IL-7)

白细胞介素 7(interleukin-7,IL-7)参与T淋巴细胞、B淋巴细胞和自然杀伤细胞成熟过程的某些阶段。

白细胞介素 11(IL-11)

白细胞介素 11(interleukin-11,IL-11)基因位于19号染色体,属于IL-6超家族,在各种正常组织上都有表达,包括成纤维细胞、间质细胞、内皮细胞、成骨细胞和内皮细胞。IL-11也被称为脂肪形成抑制因子(AGIF),能够与各种细胞因子协同作用刺激干细胞和祖细胞的增殖。除了促红细胞生成素,IL-11不需其他任何造血生长因子的存在即可直接刺激红系祖细胞的生长。此外,IL-11也可激活活化B淋巴细胞和巨核细胞。

肿瘤坏死因子- α 和肿瘤坏死因子- β (TNF- α , - β)

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)由单核细胞、T细胞和自然杀伤细胞产生,对淋巴细胞的增殖、分化和凋亡是必不可少的。

Delta-like(dlk)

Delta-like(dlk)又称为表皮生长因子样蛋白,是含有表皮生长样序列的跨膜蛋白组。它在神经内分泌肿瘤和前脂肪细胞系中高度表达,对脂肪的形成起负调控作用。另外,在干细胞因子(SCF)的存在下,它可作为造血祖细胞增殖的生长抑制剂,也可影响B淋巴细胞增殖和神经内分泌的分化。

Hox同源盒基因

Hox 同源盒基因(hox homeobox gene)定位在7号染色体上,并分别表达在造血细胞早期发育阶段的不同亚群上。其中最受关注的是Hox4基因,在胚胎发生过程中,该基因表达在造血细胞生长、分化的场所中胚层和胎肝上。这些基因也在骨髓CD34阳性细胞中较原始的细胞亚群上表达,而且随着细胞的成熟,表达也逐渐减弱。它能够增强造血干细胞的增殖潜力和自我更新能力。

GATA-2

GATA-2是未成熟造血细胞分化不可缺少的一种转录因子。

干细胞白血病基因(SCL或tal-1)

在具有红系分化潜能的造血细胞群上均能检测到干细胞白血病基因(stem cell leukemia gene, SCL或tal-1)mRNA,它与红系分化有密切关系。

造血微环境

造血微环境(hematopoietic microenvironment, HM)是一个有序的复杂结构,有支持造血组织和调控造血的作用。造血微环境由基质细胞、辅助细胞(T淋巴细胞和单核细胞)、细胞外基质和细胞因子组成。胚胎卵黄囊、胎儿肝脏和骨髓为子宫内造血提供了微环境。

基质细胞

骨髓基质细胞(bone marrow stromal cell)由脂肪细胞、成骨细胞、破骨细胞、内皮细胞和成纤维样网状细胞组成。虽然这些细胞来源于多能干细胞,但它们不发展为造血细胞,故不能在正常外周血中见到。基质细胞和它们的产物(细胞外基质)为造血细胞的生长发育、成熟和增殖提供了一个最适环境。

脂肪细胞

脂肪细胞(adipocyte, fat cells)是骨髓中最大的细胞,直径为80~90 μm ,胞浆中充满脂肪,核小

而致密且偏位,与造血细胞和其他基质细胞密切接触。在正常成年人中有大量脂肪细胞,占骨髓空间的30%~70%。脂肪细胞量与造血细胞量成反比。当机体需要时,骨髓中造血细胞和脂肪细胞的比例会迅速发生转变,关于造血细胞和脂肪细胞之间的转换机制还不太清楚。

成骨细胞和破骨细胞

在骨髓活检切片上,成骨细胞(osteoblast)和破骨细胞(osteoclast)沿骨小梁分布。成骨细胞来源于骨内膜细胞,参与类骨质沉积和新骨形成。成骨细胞胞体狭长,有偏位的单个细胞核,胞浆体积不等。在骨髓涂片上,成骨细胞常成簇分布,呈椭圆形或狭长形,每个细胞直径为20~50 μm ,含一个偏位的细胞核,可见一个或多个核仁。成骨细胞与浆细胞形态特征相似,但比浆细胞体积大,高尔基体远离细胞核,且核染色质要比浆细胞细致。成骨细胞在正常成人骨髓中很少见。破骨细胞是来源于单核细胞系的多核巨细胞,参与骨的吸收和重塑,其直径大于100 μm ,有丰富的淡蓝色胞浆,其中含有大量嗜苯胺蓝颗粒。儿科患者、Paget病和甲状腺功能亢进患者的骨髓标本中常可见到破骨细胞。破骨细胞与巨核细胞形态有些相似,但每个破骨细胞中的各个核大小一致,彼此分离。与成骨细胞一样,正常骨髓中也很少见破骨细胞(图1.4)。

内皮细胞

内皮细胞(endothelial cell)呈细长形,核扁平,染色质致密,胞浆中等量。在骨髓中,邻近的内皮细胞相互重叠排列在血窦内表面。血窦内皮细胞控制着造血干细胞的运输和归巢,提供细胞接触点,并产生细胞因子来调控造血。

血窦内皮细胞在造血细胞选择性释放入血液循环中起重要作用。在正常情况下,只有成熟细胞可以穿过骨髓静脉窦壁进入血液循环。在血细胞的这个穿壁过程中,成熟血细胞穿入血窦内皮细胞,形成一个迁移孔,进入血窦腔。这个穿壁过程通常发生在内皮细胞连接处附近,内皮细胞这个部位的胞质相对较薄。另外,巨核细胞胞质突起穿过血窦内皮细胞,此称为“前血小板过程”,然后释