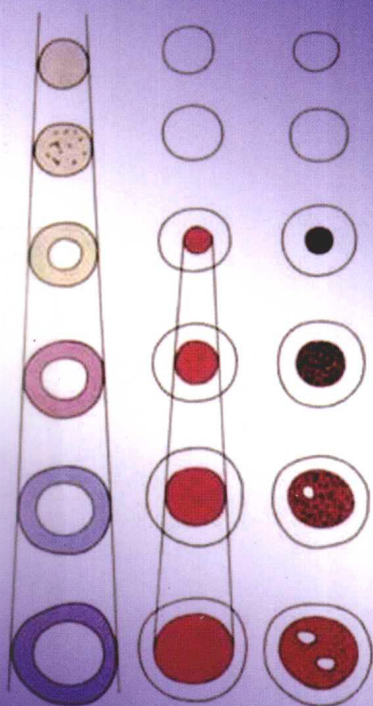
 全国高等医药院校医学检验专业规划教材


临床 血液学检验

(第2版)

LINCHUANG
XUEYEXUE
JIANYAN

主编 胡翊群 胡建达




 中国医药科技出版社

全国高等医药院校医学检验专业规划教材

临床血液学检验

第 2 版

 中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书是全国高等医药院校医学检验专业规划教材之一。全书在整合基础理论、实验室检查和疾病诊断的基础上,将全书简洁地合编为4章,着重介绍了造血与血细胞检验、红细胞疾病检验、白细胞疾病检验、止血与血栓检验,内容全面、系统,文字简练、易懂,图像直观、生动,便于师生教与学。

本书可供全国高等院校医学检验及相关专业本科、专科和成人教育(专升本)各层次学生用作教材,也可作为临床检验人员日常工作、继续教育和职称考试的参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

临床血液学检验/胡翊群,胡建达主编. —2版. —北京:中国医药科技出版社,2010.3

全国高等医药院校医学检验专业规划教材

ISBN 978-7-5067-4563-5

I. ①临… II. ①胡… ②胡… III. ①血液检查-医学院校-教材 IV. ①R446.11

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第023702号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲22号

邮编 100082

电话 发行:010-62227427 邮购:010-62236938

网址 www.cmstp.com

规格 A4

印张 24 $\frac{1}{4}$

字数 602千字

初版 2004年8月第1版

版次 2010年3月第2版

印次 2010年3月第2版第1次印刷

印刷 北京市松源印刷有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-4563-5

定价 65.00元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

全国高等医药院校医学检验专业规划教材建设委员会

主任委员 丛玉隆 (解放军军医进修学院)

副主任委员 (以汉语拼音为序)

樊绮诗 (上海交通大学)

胡丽华 (华中科技大学)

刘新光 (广东医学院)

吕建新 (温州医学院)

王 前 (南方医科大学)

吴忠道 (中山大学)

姚 智 (天津医科大学)

尹一兵 (重庆医科大学)

委 员 (以汉语拼音为序)

陈育民 (河北工程大学)

洪秀华 (上海交通大学)

胡建达 (福建医科大学)

胡翊群 (上海交通大学)

李咏梅 (北华大学)

刘 辉 (大连医科大学)

刘成玉 (青岛大学)

吕世静 (广东医学院)

王 辉 (新乡医学院)

徐克前 (中南大学)

姚群峰 (湖北中医学院)

张进顺 (河北北方学院)

吴俊英 (蚌埠医学院)

郑铁生 (江苏大学)

秘 书 长 王应泉 (中国医药科技出版社)

办 公 室 解秀兰 (中国医药科技出版社)

浩云涛 (中国医药科技出版社)

王宇润 (中国医药科技出版社)

出版说明

全国高等医药院校医学检验专业规划教材是由全国高等医药院校医学检验专业规划教材建设委员会组织规划,全国数十所医药院校积极参与编写和使用,中国医药科技出版社出版的全国性医学检验专业教材。本套教材是国内第一套四色印刷的医学检验专业教材,自2004年出版以来,由于其新颖独到的编排设计、图文并茂的四色印刷、与临床紧密结合的实用性,深受广大教师和学生的欢迎,获得了良好的市场效应,为我国的检验专业本科教育做出了重要贡献。

为适应我国医学检验专业本科教育发展的需要,全国高等医药院校医学检验专业规划教材建设委员会在调研和总结一版教材质量和使用情况的基础上,组织上海交通大学医学院、中山大学医学院、华中科技大学同济医学院、中南大学湘雅医学院、南方医科大学、温州医学院、青岛大学医学院、重庆医科大学、新乡医学院等数十所院校的教师共同进行第二轮规划教材的编写修订工作。

第二轮规划教材的编写修订工作,坚持紧扣教育部、卫生部对医学检验专业本科教育的培养目标,以新的医学检验专业教育纲要为基础,以临床实际需求为指导,着重强调培养目标与用人要求相结合的原则,注重体现“三基”(基本理论、基础知识和基本技能)、“五性”(思想性、科学性、先进性、启发性和适用性)。在继承上一版教材优点的基础上,有以下创新:①新增补《临床检验仪器》和六本配套实验指导教材,让本套教材体系更趋完善;②理论课教材每章前保留学习要点,部分教材章后增加病例分析和小结,加强系统性;③原中英文或英中文对照升级为汉英或英汉名词索引,便于查找;④新增大量彩图,版面设计更美观、更活泼、更趋人性化;⑤实验指导更注重全面提高学生动手能力和综合分析解决问题的能力,所选实验更新、更全、更实用。

该套教材主要供全国高等医药院校医学检验及相关专业的学生使用。全套教材书目如下:

- | | |
|-------------------|----------------------|
| 1. 临床检验基础(第2版) | 2. 临床检验基础实验指导★ |
| 3. 临床生物化学检验(第2版) | 4. 临床生物化学检验实验指导(第2版) |
| 5. 临床血液学检验(第2版) | 6. 临床血液学检验实验指导★ |
| 7. 临床微生物学检验(第2版) | 8. 临床微生物学检验实验指导★ |
| 9. 临床免疫学检验(第2版) | 10. 临床免疫学检验实验指导(第2版) |
| 11. 临床寄生虫学检验(第2版) | 12. 临床寄生虫学检验实验指导★ |
| 13. 分子诊断学(第2版) | 14. 分子诊断学实验指导★ |
| 15. 临床输血检验(第2版) | 16. 临床输血检验实验指导★ |
| 17. 临床实验室管理(第2版) | 18. 临床检验仪器★ |

注:★表示本轮规划教材建设的新增品种。

全国高等医药院校医学检验专业规划教材建设委员会

2010年1月

前言

本书是在第1版基础上,经过全国高等医药院校医学检验专业教材建设委员会严格、认真地遴选和审定,组成了由14所高等医学院校组成的第2版《临床血液学检验》编委会。在续聘了第1版编委中继续担任教学、科研、临床工作,同时十分关注教材建设的专家之外,在编委会中聘请了检验专业一线从事临床血液学检验教学的副教授以上的教师和临床血液科从事血液病诊治工作的主任医师等。

第2版《临床血液学检验》在编写风格上完全继承了第1版教材生动、有趣、文字简练、图文并茂的特点。为更好地整合基础理论、实验室检查和疾病诊断,第2版将全书简洁地合编为四章,分别针对红细胞检验、白细胞检验、止血与血栓检验和造血问题,以利于融会贯通,方便学习。

第2版《临床血液学检验》更换了大量图片和表格,希望让读者体会到本教材以形态学为主,统一文字和图谱的双重功能。由于造血淋巴系统肿瘤诊断分型进展较快,本版编写中特别依据WHO 2008版造血淋巴肿瘤分类标准,对本教材中涉及的恶性血液病部分做了认真修订。另外,为配合日趋成熟和得到推崇的PBL教学改革,我们在全书后面特设四个标准PBL教案,供读者教学参考或编写PBL教案讨论使用。虽然PBL教学材料应随课发送,但作为一种问题为引导的学习方式,即便全部呈现在大家面前,仍然可以自由发挥,读者尽可从不同角度讨论、分析、总结。本教材只为有一点启迪。

第2版《临床血液学检验》将第1版的每章要点改为对每节提出学习要求。学习要求不是为了统一教学大纲,只是想让学生知道我们认为学完本书应该达到的目标,并尽可能提出我们的要求。当然,这也是一种尝试,希望对学生理解内容能有所帮助。

在此,我们感谢读者对第1版教材的使用和对第2版教材的选择;感谢编辑、出版社和各参编学校的支持。鉴于编者的水平,不足之处难免,恳请读者指正,帮助我们不断进步。

编者
2009年12月

目 录

绪 论

一、血液学的组成	(1)
二、血液学的发展	(2)
三、血液系统的基本结构与功能	(4)
四、血液系统疾病的基本特点和相互关系	(6)
五、血液病的诊断步骤	(8)
六、血液病与其他疾病的关系	(8)

第一章 造血与血细胞检验

第一节 造血组织和造血调控	(10)
一、造血器官	(11)
二、造血微环境	(14)
三、造血干、祖细胞及骨髓间质干细胞	(17)
四、血细胞的增生和成熟	(21)
五、造血调控	(23)
六、血细胞凋亡	(26)
第二节 红细胞和红细胞检验	(33)
一、红细胞系统的形态	(33)
二、红细胞的结构与功能	(43)
三、红细胞检查	(52)
第三节 粒细胞和粒细胞检验	(63)
一、粒细胞系统的形态	(63)
二、粒细胞的结构与功能	(67)
三、粒细胞检查	(71)
第四节 单核-吞噬细胞和单核-吞噬细胞检验	(75)
一、单核-吞噬细胞系统形态学	(75)
二、单核-吞噬细胞功能	(79)
三、单核-吞噬细胞检查	(80)
第五节 淋巴细胞、浆细胞和淋巴细胞、浆细胞检验	(82)
一、淋巴细胞、浆细胞系统形态	(83)
二、淋巴细胞、浆细胞系统功能	(88)
三、淋巴细胞、浆细胞系统检查	(94)
第六节 巨核细胞和巨核细胞检验	(96)
一、巨核细胞的形态与功能	(96)
二、血小板的形态与功能	(99)

第七节 骨髓检查	(106)
一、骨髓常规检查	(106)
二、细胞化学染色	(116)
三、骨髓活体组织检查	(129)
四、血细胞免疫标记技术	(131)
五、造血干、祖细胞培养	(139)
六、血细胞染色体检查	(141)
七、分子生物学检查	(150)
第二章 红细胞疾病检验	
第一节 红细胞疾病的分类	(154)
一、贫血的分类	(154)
二、贫血的诊断	(155)
第二节 铁缺乏和血红素合成缺陷贫血	(158)
一、缺铁性贫血	(158)
二、铁粒幼细胞贫血	(163)
第三节 巨幼细胞贫血	(164)
一、病因和发病机制	(164)
二、临床特征	(165)
三、实验室检查	(166)
四、诊断和鉴别诊断	(168)
第四节 造血功能障碍性贫血	(169)
一、再生障碍性贫血	(169)
二、单纯红细胞再生障碍性贫血	(171)
三、再生障碍危象	(173)
第五节 溶血性贫血	(174)
一、溶血性贫血的分类及诊断	(174)
二、遗传性球形红细胞增多症	(177)
三、遗传性椭圆形红细胞增多症	(178)
四、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	(179)
五、红细胞丙酮酸激酶缺乏症	(181)
六、自身免疫性溶血性贫血	(182)
七、阵发性睡眠性血红蛋白尿症	(183)
八、其他溶血性贫血	(184)
第六节 血红蛋白病	(185)
一、珠蛋白合成障碍性贫血	(185)
二、异常血红蛋白病	(190)
第七节 继发性贫血	(192)
一、慢性感染性贫血	(192)
二、慢性肝脏疾病所致贫血	(193)
三、慢性肾脏疾病所致贫血	(193)
四、内分泌疾病所致贫血	(193)

五、恶性肿瘤所致贫血	(194)
六、骨髓病性贫血	(194)
第三章 白细胞疾病检验	
第一节 白细胞疾病的分类	(195)
一、髓系肿瘤的分类	(196)
二、淋系肿瘤的分类	(198)
三、非恶性白细胞疾病的分类	(201)
第二节 急性白血病	(204)
一、病因与发病机制	(204)
二、临床特征	(204)
三、实验室检查	(204)
四、诊断与分型	(205)
五、急性髓细胞白血病各亚型的特征及诊断	(211)
六、急性淋巴细胞白血病的特征及诊断	(218)
第三节 骨髓增生异常综合征	(220)
一、临床特征	(220)
二、分类	(221)
三、实验室检查	(222)
四、诊断	(223)
第四节 淋巴细胞系统恶性肿瘤	(223)
一、淋巴瘤	(224)
二、慢性淋巴细胞白血病	(229)
三、幼淋巴细胞白血病	(231)
四、多毛细胞白血病	(233)
五、成人T细胞白血病	(234)
六、浆细胞疾病	(235)
七、恶性组织细胞病	(241)
第五节 骨髓增生性肿瘤	(244)
一、慢性粒细胞白血病	(244)
二、真性红细胞增多症	(248)
三、原发性血小板增多症	(250)
四、骨髓纤维化	(252)
五、嗜酸粒细胞增多综合征	(254)
第六节 非恶性白细胞疾病检验	(256)
一、中性粒细胞减少和缺乏症	(256)
二、类白血病反应	(259)
三、传染性单核细胞增多症	(261)
四、传染性淋巴细胞增多症	(265)
五、朗格汉斯细胞组织细胞增生	(266)
六、类脂质沉积病	(267)
七、脾功能亢进	(270)

第七节 造血干细胞移植	(272)
一、造血干细胞来源与干细胞移植的分类	(272)
二、造血干细胞的采集	(273)
三、造血干细胞移植中临床实验工作的作用	(275)
四、造血干细胞移植的相关并发症	(276)

第四章 止血与血栓检验

第一节 血栓形成机制	(278)
一、血管的止血作用	(278)
二、凝血因子	(281)
三、凝血机制	(284)
四、抗血液凝固系统	(285)
五、纤维蛋白溶解系统	(290)
第二节 血栓与止血的检验	(295)
一、血管壁和血管内皮细胞的检验	(296)
二、血小板功能的检测	(298)
三、凝血系统的检验	(304)
四、抗凝与纤溶系统的检验	(312)
第三节 原发性出血性疾病	(322)
一、遗传性血小板功能异常疾病	(322)
二、血友病	(323)
三、血管性血友病	(326)
四、凝血因子 XIII 缺陷	(327)
第四节 获得性出血性疾病	(328)
一、过敏性紫癜	(329)
二、特发性血小板减少性紫癜	(331)
三、肝病所致的凝血障碍	(334)
四、依赖维生素 K 凝血因子缺乏症	(336)
五、获得性抗凝物质增多	(336)
六、弥散性血管内凝血	(338)
第五节 易栓症	(341)
一、病因与发病机制	(341)
二、临床特征	(343)
三、实验室检查	(343)
四、诊断	(344)
附录 PBL 教案	(345)
案例一	(345)
案例二	(350)
案例三	(353)
案例四	(357)
参考文献	(361)
汉英名词索引	(362)

绪 论

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、增生、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, 促使血液学的研究内容和范畴不断地深入和扩大, 开拓了许多新的领域, 如血细胞生物学和血液分子生物学等。血液学已成为生理和病理等多专业工作者共同耕耘的园地, 血液学范围不断扩大, 血液学在医学整体中已成为分子细胞生物学的前驱。总体上血液学可分为临床血液学、基础血液学、实验血液学和血液检验。

一、血液学的组成

临床血液学 (clinical hematology) 是血液学基础, 也是血液学得以发展的内在动力。我国的临床血液学以《邓家栋临床血液学》为标志, 经过几十年的发展, 已为中国血液学树立了标杆。临床血液学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。临床血液学重点研究血细胞 (如白血病等)、造血组织 (如再生障碍性贫血等) 异常, 出血倾向 (如血友病等) 和血栓栓塞 (如深静脉血栓形成等) 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, 如肝脏病、肾脏病、冠心病、糖尿病、脑血管病、呼吸病、传染病、免疫病、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, 利用分子标志物对白血病进行免疫学分型和对血栓前状态进行精确诊断也取得了极大的进展。生理学家、生物化学家、免疫学家、遗传学家、肿瘤学家等与临床血液学家密切合作, 使临床血液学的预防、诊断和治疗水平不断提高, 同时, 临床血液学又为多基础学科解决了不少问题, 并开拓了新的领域。

基础血液学 (principle and mechanism of hematology) 是研究血液的各种组分, 是对血液学基本理论、基本概念的研究, 是血液病诊断、治疗、预防的基础, 是指导血液学发展纲领性成果的探索过程。在我国, 基础血液学奠基者非朱益栋教授莫属, 尤其在血栓止血领域, 他为此付出毕生精力。到目前为止, 能与国际上基础血液学研究相提并论的成果只有血液学领域中的一个方向, 即以王振义教授主编《血栓与止血——基础与临床》为标志, 在引领中国血液学教学、科研和临床工作方面都有极高的价值。

实验血液学 (experiments in hematology) 是根据各种血液学理论和学说进行的体内和体外实验, 或者是分子、蛋白水平的模式研究, 以证实理论和学说的正确性, 并为临床血液学研究提供必要的基础。这不仅是血液学研究的重要环节, 也是血液学与其他学科关联、与生命科学协同的重要途径, 也被认为是可独立展开研究的重要组成部分。遗憾的是, 直至今日, 我国还没有任何真正意义上的实验血液学, 却有太多的学者、教授将实验室开展的血液检验与其混为一谈。实验血液学的突破将是我国血液学真正跨入国际先进水平的标志。

血液检验 (practical laboratory hematology) 是以血液学的理论为基础, 以检验学的实验方法为手段, 以临床血液病为工作对象, 创建了一个理论 - 检验 - 疾病相结合、紧密联系的体系, 且在实践过程中不断发展、完善和提高。医学分子生物学的进展全面推动了血液分子细胞生物学的发展, 血细胞的分子和细胞学结构的研究及其在发病中的作用原理对血液疾病的理论和实践有了更深入的认识; 在方法学上, 多聚酶链反应等分子生物学研究方法在血液学检验和临床诊断中已广泛应用, 使认识和诊断疾病从原来的细胞水平上升到亚细胞水平, 把血液学检验提高到崭新的分子水平。公共信息平台的构建和先进实验仪器的快速发展打破了国家间的分界, 使中国的血液检验在标准化、实验室论证体系建设外, 一点也不落后于任何一个国家。近 10 多年来, 血液检验方面各类专著、教材层出不穷, 在数量上弥补了血液学其他领域研究的不足。

二、血液学的发展

血细胞的发现虽已有 150 ~ 300 年的历史, 但这些细胞的形态学至今还是血液学家研究的重要部分。随着观察血细胞的技术不断改进, 光学显微镜的精密度不断提高, 染色技术使细胞形态更清晰易于鉴别, 得以区分出各类白细胞且观察到各种血细胞的异常形态。特殊显微镜的发明使血细胞形态学的概念更加充实。目前应用的特殊显微镜有: 暗视野显微镜、位相显微镜、偏光显微镜、干涉显微镜以及电子显微镜等。19 世纪 60 年代后开始了解到血细胞产生于骨髓, 骨髓中有幼稚血细胞, 这些幼稚细胞成熟后才进入血液。1929 年发明了骨髓穿刺针, 骨髓可像血液一样被吸取和推成薄膜片, 在油镜下观察。从此骨髓细胞观察成为血细胞形态学研究的一个重要内容。类似技术也应用于淋巴组织内的血细胞形态观察。

血液学发展很大程度上是研究能力和实验技术的发展, 如血细胞吸管 (1852 ~ 1867 年)、血细胞计数板 (1855 年)、血红蛋白定量 (1878 ~ 1895 年) 和细胞分类技术 (1877 ~ 1912 年) 的发明。1953 年, 美国 Coulter 发明了世界上第一台血细胞自动计数仪, 迄今已有各种半自动化和全自动化血细胞计数分析仪不断问世, 并在世界范围内广泛应用, 大大推动了血细胞计数和分类计数的发展。

1. 对红细胞的认识 对红细胞功能的认识, 最先开始于 1871 ~ 1876 年, 已知红细胞有带氧功能且能在组织中参与呼吸作用, 1900 ~ 1930 年对此有更全面的了解。1935 年明确红细胞内有碳酸酐酶, 能将大量二氧化碳转变成碳酸根离子, 使之溶解于血液中; 同时也能将碳酸根离子转化成二氧化碳, 在肺泡中释放。这一发现不仅明确了红细胞的呼吸作用, 而且了解到红细胞和血液酸碱平衡有密切关系。1967 年以后明确红细胞内 2, 3 - 二磷酸甘油醛可作用于脱氧的血红蛋白分子, 有利于组织获得更多的氧。1946 年, 肯定红细胞寿命在 120 天左右。人体输血能较安全地开展, 是在 1900 年发现红细胞 ABO 血型之后。在 20 世纪 20 年代已知红细胞在体外保存需要葡萄糖, 30 年代已应用体外保存的血液作输血之用, 40 年代血库才开始逐渐建立。对红细胞糖代谢的全面了解是在 1959 年后。近 30 年来, 红细胞结构与脂肪、蛋白的关系已较明确。

2. 对白细胞的认识

(1) 对粒细胞的认识 1892 ~ 1930 年已知中性粒细胞有趋化、吞噬和杀灭细菌的作用, 到 1986 年后才知道杀灭细菌的作用依赖于细胞内存在的过氧化物酶, 使自身体内的 H_2O_2 起氧化作用之故。嗜酸粒细胞的功能虽然至今还不十分清楚, 但早在 1949 年就知道嗜酸颗粒会转变成夏科 - 莱登结晶 (Charcot - Leyden crystal)。近年来得知嗜酸粒细胞内有阳离子蛋白, 具有杀死微小生物的作用。对嗜碱粒细胞功能也有一定的了解。嗜碱颗粒中有多种化学成分, 如组胺 (血清素) 等都是些参与过敏反应的物质。

(2) 对单核细胞的认识 单核细胞的吞噬功能在 1910 年后才有报道, 此类细胞不但能

吞噬一般细菌，而且能吞噬较难杀灭的特殊细菌（如结核杆菌、麻风杆菌），也能吞噬较大的真菌和单细胞寄生虫。故当时有人称之为“打扫战场的清道夫”。20世纪60年代后发现，单核细胞杀死和消化吞噬的物质，主要依靠单核细胞内大量存在的溶酶体。近年来更了解到单核细胞在免疫作用中也起了很大作用，能将外来物质消化后提取抗原供给淋巴细胞，同时又可调节淋巴细胞以及其他血细胞生长、增生或受抑功能。1924年，Aschoff曾提出所谓“网状内皮系统”（reticulo-endothelial system, RES）这一名称，1976年后已被否定而代以与单核细胞有关的“单核-吞噬细胞系统”（mononuclear phagocyte system, MPS）。现已知单核细胞只是该系统中一个较短暂留在血液内的细胞，以后进入各种组织转变成组织细胞。组织细胞内如已有吞噬物质，则称为巨噬细胞，目前有人称为吞噬细胞。

(3) 对淋巴细胞和浆细胞的认识 对淋巴细胞功能的认识主要在最近30年。过去认为淋巴细胞是淋巴系统中最末的一代，已经成熟到不能再分化，而且对它的作用也很不了解。1959年以来发现，淋巴细胞受到丝裂原和抗原刺激后又转化为抗原（免疫母细胞），并能再进行有丝分裂和增生。近年来更明确，淋巴细胞虽然形态都相似，但在功能上却显著不同：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，有的起诱导作用等。其实各类淋巴细胞还有更细的分工：1个淋巴细胞只对1~2种抗原起反应，抗原千千万万，可以想像淋巴细胞分工的复杂性。至于浆细胞是B淋巴细胞受到抗原刺激后转化出来的一种能分泌免疫球蛋白的细胞，这已在20世纪60年代得到肯定。T细胞还能产生多种细胞激活素（cytokine）。

3. 对血栓与止血的认识 1842年发现血小板，直至1882年才知道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黏附功能。它的作用机制和超微结构在近20年逐渐了解，现已知集聚和黏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及应用流式细胞仪观察群体血小板钙离子流的变化，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的认识，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。对活化蛋白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。对纤维蛋白溶解问题也取得新的认识和进展。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从分子水平上有了深入的认识。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的方法用于实验诊断出血性疾病和对血栓性疾病危险因素的检测以及抗凝溶栓治疗的监测。

4. 对造血干细胞的认识 造血干细胞是由胚胎干细胞发育而来，在造血微环境及造血因子等诱导下，增生、分化、发育成熟为各系血细胞，释放至外周血液执行其生物学功能。

造血与造血的调控是生命活动的重要部分，造血系统持续不断生成新的血细胞以替换那些衰老退变的细胞，以维持体内恒定的血细胞数量，从而保证生命活动中机体对各类血细胞

的需要。多年来,关于血细胞起源问题单元论及多元论争论不休。20世纪初,提出造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)的概念,当时对这种细胞的认识不甚清楚。直至1961年Till等用致死量放射线照射实验小鼠,然后进行骨髓移植,成功地在脾脏形成结节,发现了造血干细胞,即这类形成脾结节的原始细胞。之后采用天然性染色体及性别决定基因作为细胞遗传的标志,结合造血干细胞研究中的单个脾集落转移技术,研究结果表明脾集落生成细胞是一类多能造血干细胞。此后进一步深入研究,在实验血液学研究史上写了光辉的一页。1979年,体外培养人造血祖细胞成功,对造血干细胞、祖细胞有了崭新的认识。造血干细胞分化为各系祖细胞,进一步分化、成熟为各系成熟细胞。造血干细胞具有高度自我更新(自我复制)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。

20世纪末,由于造血干细胞、造血祖细胞检测技术的发展,使血液学研究深入到对造血和血液病发病机制的探索。为了进一步研究造血干细胞的分化性能,采用了天然的细胞标志纯化造血干细胞和发展体外造血干细胞培养技术,同时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新局面。

5. 对造血调控的认识 血细胞生成是造血干细胞经历连续增生与分化的结果。机体根据需要,有条不紊地调控造血干细胞的增生与分化,保持各类细胞数量的相对恒定。在这个复杂的细胞活动中,造血细胞与间质细胞之间通过受体与配体的相互接触,以及细胞因子与造血细胞受体之间的相互作用,并通过不同的信号转导通路启动或关闭一系列的基因而实现对造血细胞增生、分化与凋亡的调控。近年来,在生理性及病理性造血调控研究方面取得明显进展,对血细胞的发生从分子水平上有了进一步的了解。造血调控研究是造血的基础研究,它对于阐明造血机制以及造血系统疾病的诊断、治疗和病因分析等都有重要作用。细胞因子及其受体的互相作用与信号传导是造血调控研究的另一个热点领域。对各系血细胞的调节因子如SCF、G-CSF、GM-CSF、EPO、TPO、IL等的理化性质、氨基酸序列、作用特点均已有了较为详细的了解,细胞因子与受体的纯化、克隆、功能研究等不断地有新的进展。造血微环境中同时存在着造血细胞和间质细胞。它们之间的相互作用构成了造血调控的重要内容。造血微环境主要包括基质细胞、细胞外基质分子(ECM)、细胞黏附分子(CAM)及各种正负调控因子等,造血微环境对于造血干细胞的增生与自我更新,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。各种Integrins、Ig超家族分子、Selectins等CAM间的互相识别,各种蛋白多糖(PGs)如SHPG、CS、HC等对细胞因子的富集作用,各型胶原、糖蛋白(如Fn、Lm、Hn、TSP等)与造血细胞的定位、分化、成熟、释放等方面的研究也都取得了明显的进展。1973年,Dexter等建立了造血细胞体外长期培养体系,为体外模拟造血迈出了一大步。由骨髓细胞构造的贴壁细胞层对造血干细胞增生与分化的调控是通过造血微环境细胞分泌的细胞因子实现的。

造血调控的研究,一方面为认识生命科学的许多基本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十分重要的意义。

三、血液系统的基本结构与功能

血液是动物进化中产生的,随着生物进化出现循环系统而分成血液与组织液。血液系统是机体生命活动中不可缺少的组成部分,血液的有形成分是血细胞,包括:红细胞、白细胞和血小板;白细胞分为粒细胞(中性粒细胞、嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞)、单核细胞和淋巴细胞。血细胞执行着多种生理功能,并不断地消亡和更新,但其在外周血中的数量仍然保持于一定的范围内,这有赖于血细胞生成和需求的动态平衡。血液的无形成分中溶入了大量的蛋白质,与血细胞一起在机体中不停地运行,对维持机体的内环境稳定具有重要作用。

1. 细胞成分 血液的细胞成分包括红细胞、白细胞、血小板等统称为血细胞。如果将血液采集后立即与一定的抗凝剂混合，放入血细胞比容管中离心 30min (3000r/min)，可见血液分为三层：上层为淡黄色透明液体，即血浆，占总体积 50% ~ 60%；下层为红色的红细胞层，占总体积的 40% ~ 50%，即通常测定的血细胞比容；两层之间还有一层菲薄的白细胞和血小板层，通常称浅黄色层。从这种分层可知红细胞的相对密度大，白细胞和血小板次之，血浆相对密度最小。

2. 非细胞成分 血液的非细胞成分指血浆或血清。如果在血液上加抗凝剂，离心分离出的上清液为血浆；如果不加抗凝剂，几分钟后血液就会凝固成胶冻状的血块。在 37℃ 水浴中放置 30min 或更长时间后，血块回缩，体积变小，而挤出淡黄色液体，即为血清。血浆与血清的成分基本相同，血清只是缺少部分凝血因子如因子 I (纤维蛋白原)、因子 II (凝血酶原) 及凝血因子 V、VIII 等。

血液中水占 780 ~ 820g/L，而血浆含水 (910 ~ 920g/L) 较红细胞含水 (650 ~ 680g/L) 为多。水作为溶剂参与各种化学反应，参与维持渗透压和酸碱平衡，由于其比热大，有利于维持体温。血液中的无机物绝大部分是以离子的形式存在：在血浆中主要是钠、氯及碳酸氢根离子；在血细胞中主要是钾、碳酸氢根及氯离子。

血浆中维持一定的电解质浓度的重要意义在于：①参与调节组织中电解质成分，例如血浆钙离子水平可以影响骨髓的钙盐沉积或脱钙；②参与维护血浆渗透压和酸碱平衡；③保持神经 - 肌肉的兴奋性，特别是钠、钾、钙、镁离子更为重要。

血液中一些成分因进食后发生变动，故一般血液分析的采血应在空腹、安静条件下进行。血液成分的正常值常因测定方法不同而有差异，应予以注意。

3. 其他无机物和有机物 包括氧、二氧化碳、糖类、脂质、磷酸、中性脂肪、胆固醇、氨基酸、尿素、尿酸、肌酸、肌酐、乳酸、酮体、激素、维生素、各种生物活性物质等。其中有些是分解代谢的产物，有些是合成代谢成分，有些供能量消耗之用，有些为调节机体正常生命活动所需。血浆蛋白质是血浆中除水分外含量最多的一类化合物，正常含量为 60 ~ 80g/L。临床检验中常用硫酸铵或硫酸钠或亚硫酸钠盐析法，将血浆蛋白质分为清蛋白、球蛋白、纤维蛋白原 (fibrinogen) 等几部分，再进行定量测定。正常值为：清蛋白 38 ~ 50g/L，球蛋白 20 ~ 30g/L，两者比值即清球比 (A/G) 为 (1.5 ~ 2.5) : 1。用滤纸电泳或醋酸纤维素薄膜电泳可将血浆蛋白质分为清蛋白、 α_1 -球蛋白、 α_2 -球蛋白、 β -球蛋白、 γ -球蛋白及纤维蛋白原等六种成分。用聚丙烯酰胺凝胶电泳和免疫电泳等能分出更多种，近年已知血浆蛋白质有 200 多种。血浆蛋白质中有些成分含量甚微，其结构与功能还不清楚，所以对血浆蛋白质尚难作出十分恰当的分类。一种分类为：清蛋白、免疫球蛋白、糖蛋白、金属结合蛋白、脂蛋白、酶类等。此外，还有按生理功能进行分类的 (多功能蛋白质按其主要功能分类)，参见表绪论 - 1。

表 绪论 - 1 人血浆蛋白质的分类

种 类	举 例
(1) 载体蛋白	清蛋白、运铁蛋白、结合珠蛋白等
(2) 脂蛋白	HDL、LDL、VLDL 等
(3) 免疫球蛋白	IgG、IgM、IgA 等
(4) 补体系统蛋白质	C1 ~ C9 等
(5) 凝血和纤溶蛋白质	因子 VII、VIII、X、XII、凝血酶原，纤溶酶原等
(6) 酶	磷脂酰胆碱 - 胆固醇酰基转移酶等
(7) 蛋白酶抑制物	α_1 - 抗胰蛋白酶、 α_2 - 巨球蛋白等
(8) 功能不明蛋白质	β_2 - 糖蛋白 III、C - 反应蛋白等
(9) 过路蛋白	胰鸟素、CK、乙型肝炎表面抗原等

四、血液系统疾病的基本特点和相互关系

从20世纪50年代后期开始,我国血液学工作者在全国各地进行了一定规模的正常血液学数据调查工作。各组调查人数多在百例乃至数百例以上,千例以上的调查也不在少数。目前,累计抽样调查总例数已超过2万。为确定我国人群正常血液数值提供了可靠的资料。

1. 血液病的分类 对原发于造血组织的血液病,按血液组成的发病类型分类,通常分为红细胞疾病、白细胞疾病和出血与血栓性疾病三大类。

(1) 红细胞疾病 传统上按外周血红细胞数量的改变分为红细胞增多症和贫血,包括溶血性贫血、再生障碍性贫血、缺铁性贫血、巨幼细胞贫血、铁粒幼细胞贫血、失血性贫血等。

(2) 白细胞疾病 一般按疾病性质分为恶性白细胞疾病和反应性白细胞疾病,前者如白血病、淋巴瘤;后者如传染性单核细胞增多症、类白血病反应等。也有按外周血白细胞数量和分类比例的改变分为中性粒细胞增多、中性粒细胞减少、中性粒细胞形态异常,嗜酸粒细胞增多,淋巴细胞增多、淋巴细胞减少、异型淋巴细胞增多,单核细胞增多,浆细胞增多等。

(3) 出血与血栓性疾病 按血浆蛋白改变分为凝血因子缺乏,如血友病;凝血和血液凝固调节的缺陷,如易栓症等。也可为血小板数量和功能改变单列,如血小板减少症、血小板无力症等。

在特殊情况下,还有将有关血液系统疾病综合征单列分类,如PNH-再生障碍性贫血综合征、先天性再生障碍性贫血(Fanconi syndrome)、先天性纯红细胞再生障碍性贫血(Diamond-Blackfan syndrome)、骨髓-胰腺综合征(Pearson syndrome)、Schwachman-Diamond综合征、先天性白细胞颗粒异常综合征(Chediak-Higashi syndrome)、懒惰白细胞综合征(lazy-leukocyte syndrome)、C5功能不全综合征、高IgE综合征、18q-综合征、先天性胸腺发育不良(DiGeorge syndrome,第3、4对咽囊发育不良)、新生儿联合免疫缺陷病(Omenn syndrome)、POEMS综合征(Crow-Fukase syndrome, Takatsuki syndrome)、Gardner-Diamond综合征(自身红细胞过敏)、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)、嗜血细胞综合征(hemophagocytic syndrome)、Wiskott-Aldrich综合征、May-Hegglin异常、Trousseau综合征、Alport综合征(Epstien综合征)、血小板减少伴桡骨缺失综合征(TAR syndrome)、巨血小板综合征(Bernard-Soulier syndrome)、血管瘤-血小板减少综合征(Kasabach-Merritt syndrome)、血小板第3因子缺乏病、色素沉着性紫癜(Schamberg syndrome)、HELLP综合征、溶血性尿毒症综合征(hemolytic uremic syndrome)、高黏滞综合征(hyperviscosity syndrome)等。

2. 血液病的流行病学特点 血液病种类繁多,对全身或者说全身疾病对血液系统影响很大。同时,无论生理情况改变还是年龄、环境影响,都可以使同样的疾病表现出完全不同的特点。

(1) 一般特点 流行病学调查和研究在中国开展的还很不够,很多数据一直沿用国外的研究结果。就血液细胞调查而言,结果表明,在我国辽阔的幅员内,除海拔2000mm以上的高原、高山区以外,正常血象数值几无明显差别。而与欧美人相较,我国成人红细胞平均数稍低 $[(3.0 \sim 5.0) \times 10^{12}/L]$,血红蛋白平均量也稍低(100~150g/L),其他项目则无明显不同。这种情形与在日本人中所见到的相似,可能主要反映种族的差异。对于我国新生儿、婴儿、儿童以及各少数民族的正常血象也进行了调查。若干血液系统疾病,如恶性贫血,发生率随年龄而增长。以5年为间距,白血病、淋巴瘤和骨髓瘤的发生率,显示了造血克隆性(肿瘤性)疾病的明显增长。虽然急性淋巴细胞白血病大约在3.5岁时有一高发期,中年以后发病率再度上升,但这并不影响总体鲜明的年龄依赖性发病率。这些研究并未提供年龄依赖性的原因,它们可能反映外部因素造成的累积性伤害,自身体细胞突变的积累效应,或这

些因素的某种组合。

(2) 循证医学特点 循证医学 (evidence - based medicine, EBM) 是近年来国际临床医学领域迅速发展并逐渐被广泛应用的学科。循证医学是寻求、应用证据的医学, 也有称之为实证医学、求证医学。寻找证据包括证据查询和新证据探索; 应用证据是将找到的最新、最佳的证据指导临床实践, 并验证这些证据的可靠性, 是新证据探索的基础, 故 EBM 的基本要素是证据, 其核心是追踪当前最好的外在证据以回答临床待解决的问题。在疾病的诊断过程中, 将个人的临床专业知识与现有的最好的证据结合起来进行综合考虑, 为每个病人做出最佳的医疗 (诊断、预防和治疗) 决策, 是对传统医学模式——经验医学 (opinion - based practice) 的挑战。与经验医学模式不同, EBM 强调以国际公认的大样本随机对照实验 (randomized - controlled trial, RCT) 和 RCT 的系统评价 (systematic reviews, SR) 及荟萃分析 (meta - analyses) 或称为趋势分析 (或汇总分析) 的结果作为评价诊断和某种治疗的正确性、有效性和安全性的最可靠依据。临床医师可在医学的信息海洋中迅速、有效地查寻所需要的临床证据, 使医疗实践从经验医学向循证医学转化, 为病人的诊治作出最佳、最科学的决策。

以血液诊断与循证医学的关系为例, 随着血液学学科的进展及高新技术的发展, 血液学诊断亦在不断赋予新的内涵, 实验项目的逐渐增多, 现代检验的开展, 检测手段的日新月异, 信息数量的成倍增长, 血液检验在血液病的诊断和治疗中发挥越来越重要的作用, 当今临床检验诊断在医疗实践中的意义及地位是以往任何时候都无法比拟的。如何从众多的资料中有效地搜索出需要的且符合实际的证据; 如何明确各实验项目对诊断的特异性和敏感性, 以筛选有效而经济的检测指标, 避免误用和滥用; 如何选择高质量的诊断方法; 这就需要按照循证医学“以当今最好的证据为基础”的原则; 用临床流行病学的方法学规范医学检验的研究设计和文献评价; 用当今最好的检测技术和质量控制体系对检测的结果进行严格的质量控制和评价; 深入认识和评价诊断试验的科学性、诊断价值及临床适用性, 以提供大量、充分、现今最佳的证据, 结合每个病人的表现和疾病, 谨慎而明确地予以应用, 为早期正确的诊断和有效的治疗决策提供可靠的、最佳的证据。这就是循证检验医学 (evidence - based laboratory medicine, EBLM), 对血液学检验的循证可称为循证血液检验医学 (evidence - based hemologic laboratory medicine, EBHLM)。在 EBHLM 中最佳证据来自于对诊断检验项目做系统性回顾研究。血液检验实践循证的步骤如下: ①循证问题, 提出要解决的问题; ②进行系统地文献查阅, 全面收集和进行所有相关、可靠的大样本随机对照试验 (RCT), 即设立对照、随机分组、盲法试验; ③应用荟萃分析 (meta - analysis) 方法对文献、资料、数据进行严格地评价 (critical appraised), 评价其可靠性、真实性而得出全面、真实的评价结果; ④进行调整, 确定最佳方案进行临床实践; ⑤在实践中发现新问题, 对进行的临床实践作出后效评价, 发布新的结论与实践结果, 指导临床实践。在这种循证基础上得出的结论才能真正指导临床诊断和治疗, 提高医学水平, 这标志着血液学检验发展的新阶段。尽快地学习并努力地实践循证血液学是医师的迫切任务。

(3) 新生儿血液学特点 新生儿代表了从受精和植入到子宫发生的发育过程的顶点。胚胎需要红细胞转运母体的氧气供给这种生长和发育。出生后血液循环和氧合作用即发生显著变化, 这种变化影响造血, 因为出生转变了生存方式。

(4) 老年血液学特点 造血系统受年龄影响, 65 岁以后表现尤为突出。随年龄的增长造血性骨髓容量持续下降, 但在外周血, 除男子平均血红蛋白浓度轻微下降外 ($\leq 1.0\text{g/dl}$), 粒细胞、单个核细胞、血小板计数并无明显的变化。中性粒细胞对外源性刺激的募集反应能力轻度下降, 但对感染的反应能力并未受到明显的影响。中性粒细胞的功能并不随机体的年龄增长而显著下降。尽管维生素 B_{12} 和叶酸的平均水平随年龄增长而降低, 但除个别明显维生素 B_{12} 及叶酸缺乏症患者外, 从血细胞计数看, 这种改变并不降低造血功能。老年人贫血的检