



主 编

- 沈志祥
- 王鸿利
- 胡翊群

L 临·床·诊·断·学
INCHUANG ZHENDUANXUE

血液 疾病

诊断学

上海科学技术出版社

临

床 诊 断 学

血液疾病诊断学

XUEYE JIBING ZHENDUAXUE

◎ 主 编 沈志祥 王鸿利 胡翊群

上海科学技术出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

血液疾病诊断学 / 沈志祥, 王鸿利, 胡翊群主编.
上海: 上海科学技术出版社, 2006. 5
(临床诊断学)
ISBN 7-5323-7488-2

I. 血... II. ①沈... ②王... ③胡... III. 血液病
—诊断学 IV. R552.04

中国版本图书馆CIP数据核字 (2004) 第024195号

上海世纪出版股份有限公司 出版、发行

上海科学技术出版社
(上海钦州南路71号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销

上海市印刷十厂有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 28.25

字数 620 千字

2006年5月第1版

2006年5月第1次印刷

定价: 86.00 元

如发生质量问题, 读者可向工厂调换

出版说明

科学技术是第一生产力。21 世纪,科学技术和生产力必将发生新的革命性突破。

为贯彻落实“科教兴国”和“科教兴市”战略,上海市科学技术委员会和上海市新闻出版局于 2000 年设立“上海科技专著出版资金”,资助优秀科技著作在上海出版。

本书出版受“上海科技专著出版资金”资助。

上海科技专著出版资金管理委员会

内 容 提 要

本书以理论为基础,以临床为中心,内容包括症状学、病史撰写和体格检查、常见血液病诊断、典型病例分析、血液病诊断技术等五部分,并附有血液病常用实验室检测参考值和常用缩略语。全书突出基本理论、基本知识和基本技能,具有很强的实用性和可操作性,对临床医生综合分析和逻辑思维能力的提高具有很大的裨益。

本书主要读者对象为临床血液科医生,也可作为临床各科医生和血液检验人员参考。

“临床诊断学”丛书编委会

主 编

于金德 王鸿利

副主编(以姓氏笔画为序)

王伟铭 王祖承 王耀平 方贻儒 邓伟吾

冯信忠 朱正纲 刘定益 汤希伟 吴明章

沈志祥 陆志檬 陈楠 陈生弟 陈舜年

林其德 侍庆 胡翊群 诸葛传德 谢斌

学术秘书

胡翊群(兼)

《血液疾病诊断学》编委会

主 编

沈志祥 王鸿利 胡翊群

编写人员(以姓氏笔画为序)

王 黎	王学锋	王鸿利	李军民	李秀青
庄 衍	刘元昉	杜心埏	吴 文	吴 方
邹丽芳	汪 雷	沈志祥	张苏江	张燕香
陈 颖	陈秋生	周荣富	郑 宇	赵慧瑾
胡钧培	胡翊群	钱 樱	徐 岚	徐颖洁
唐 玮	阎 骅	游建华	曾晓颖	窦红菊
熊树民				

“临床诊断学”丛书前言

诊断学是基础医学向临床医学过渡的一门学科,也是临床医学中最重要的基础学科。它作为医学生从基础理论步入临床实践的第一步,也作为临床医生知识更新和进修提高的关键学科。由于临床医学理论和技术的不断发展,越来越多的先进设备和仪器广泛应用,进一步促进了临床医学的发展。本丛书强调诊断学的基本理论、基本技能和基本知识的重要性,特别强调对临床资料、辅助检查结果综合分析和逻辑思维能力的培养和提高。

本丛书是一套完整的临床诊断学,以分册形式出版,每一分册为一个学科。每一分册的第一部分叙述本学科的总论,第二部分介绍本学科主要疾病的诊断和思维,第三部分剖析本学科的典型病例的诊断。它的特点是:①全面、系统:覆盖面达整个临床医学。②高质量、高水平:充分体现先进性、实用性和独特的思维方式。③纵横交叉:各分册诊断学都显示本学科的纵向发展和学科间的横向联系。④综合分析和逻辑思维:本丛书重视临床学科的综合分析和诊断思维的逻辑性。⑤本丛书是以临床学科为分册,重点突出本学科的诊断学特点。

本丛书主要为临床各科的住院医师、主治医师、主任医师知识更新和进修提高之用,也可供高等医学院校学生和教师在学与教中参考,还可供辅助诊断科室技术人员和医学研究机构的研究人员之用。本书在编写过程中,由于内容涉及面广,作者人数较多,加之编者学识所限,编写时间仓促,缺点在所难免,敬请专家和读者批评、指正。

编 者

2006.1

于上海交通大学附属瑞金医院

前 言

诊断学是临床医学的重要组成部分,也是临床有效治疗的基础。近年,随着基础医学、临床医学、实验医学和影像医学等的飞速发展,诊断学也有了长足的进展。临床医生必须要重视和掌握诊断学的知识和技能。

《血液疾病诊断学》是“临床诊断学”丛书中的一本。本书在一般诊断学的基础上,结合血液病的特征,重点突出了血液病的症状学、病史撰写与体格检查的特点、血液病的诊断技能、典型病例的诊断剖析以及血液病特有的诊断技术等。全书以诊断为中心,广泛联系病史、症状和体征等资料,紧密结合实验、影像和病理检查,通过临诊医生的相关知识、临床经验和逻辑思维,得出血液病的正确诊断和鉴别诊断。

本书在编写过程中得到上海第二医科大学附属瑞金医院领导、上海血液学研究所专家和上海科学技术出版社编辑的关心、支持,在此一并致谢。社会在进步,科学在发展,书中会有许多不尽人意的地方,缺点、错误在所难免,恳请专家、同道和读者批评、指正,以便再版时修改。

编 者

2006.1

于上海交通大学附属瑞金医院

目 录

绪 论	1
-----	---

第 一 章 血液病症状和体征	5
----------------	---

第 一 节 发热	5
第 二 节 贫血	7
第 三 节 出血	10
第 四 节 黄疸	11
第 五 节 淋巴结肿大	14
第 六 节 脾肿大	15
第 七 节 血红蛋白尿	16
第 八 节 白细胞减少	18

第 二 章 血液病病史缮写和体格检查	20
--------------------	----

第 一 节 病史缮写	20
第 二 节 体格检查	26

第 三 章 溶血性贫血	30
-------------	----

第 四 章 造血原料缺乏性贫血	57
-----------------	----

第 五 章 造血功能障碍性贫血	68
-----------------	----

第六章 恶性血液病形态学诊断 82

- 第一节 恶性血液病骨髓涂片形态学诊断 82
- 第二节 恶性血液病骨髓切片形态学诊断 94
- 第三节 恶性淋巴瘤淋巴结切片形态学诊断 102

第七章 急性白血病 114

第八章 特殊类型白血病 136

- 第一节 成人 T 淋巴细胞白血病 136
- 第二节 急性浆细胞白血病 139
- 第三节 幼淋巴细胞白血病 140
- 第四节 淋巴瘤细胞白血病 143
- 第五节 急性嗜酸性粒细胞白血病 144
- 第六节 急性嗜碱性粒细胞白血病 145
- 第七节 肥大细胞(组织嗜碱细胞)白血病 147
- 第八节 急性巨核细胞白血病 149
- 第九节 多毛细胞白血病 150

第九章 慢性白血病 156

- 第一节 慢性粒细胞白血病 156
- 第二节 慢性淋巴细胞白血病 166

第十章 骨髓增生异常综合征 172

第十一章 淋巴瘤 185

第十二章 浆细胞病 212

第十三章 恶性组织细胞增生症 230

第十四章 骨髓增生症 242

第一节 真性红细胞增多症 242

第二节 原发性血小板增多症 247

第三节 骨髓纤维化 254

第十五章 脂质贮积病 262

第一节 戈谢病 263

第二节 尼曼-皮克病 268

第三节 神经节苷脂贮积症 274

第四节 岩藻糖苷贮积症 279

第五节 其他 281

第十六章 出血性疾病 287

第一节 遗传性出血性毛细血管扩张症 287

第二节 过敏性紫癜 289

第三节 特发性血小板减少性紫癜 291

第四节 血小板无力症 294

第五节 巨血小板综合征 298

第六节 血小板第3因子缺乏症 300

第七节 获得性血小板功能异常症 301

第八节 血友病 306

第九节 血管性血友病 315

第十节 低(无)纤维蛋白原血症 319

第十一节	先天性因子 XIII 缺乏症	321
------	----------------	-----

第十七章 血栓性疾病 324

第一节	血栓前状态	324
第二节	心肌梗死	327
第三节	脑梗死	332
第四节	肺梗死	335
第五节	深静脉血栓形成	340
第六节	弥散性血管内凝血	344

第十八章 典型病例诊断剖析 352

第一节	铁缺乏症	353
第二节	自身免疫性溶血性贫血	357
第三节	再生障碍性贫血	362
第四节	急性淋巴细胞白血病	369
第五节	急性髓细胞白血病	373
第六节	恶性淋巴瘤	378
第七节	多发性骨髓瘤	382
第八节	血友病 A	393
第九节	急性早幼粒细胞白血病并发弥散性血管内凝血	397
第十节	下肢深静脉血栓形成	403

第十九章 血液病诊断技术 410

第一节	骨髓穿刺活检术	410
第二节	淋巴结穿刺活检术	417

附 录 422

附录一	血液病常用检查参考值	422
附录二	血液病常用名词及略语	432

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。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。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。临床血液病的诊断需以临床资料(病史、症状、体征)为基础,再借助于辅助检查(检验、影像、病理)的结果,通过医生的积极思维,最终得出可靠的诊断。然而,实验室检查是血液病诊断中不可缺少的手段。

一、血液病诊断学发展史

(一) 对血细胞形态学的认识

科学地和系统地研究血液学和血液病诊断学开始于显微镜问世之后,用显微镜观察血细胞形态学,如血液中的红细胞(1673年)、白细胞(1749年)和血小板(1842年)等。随后出现了血细胞计数(1855年)、血红蛋白定量(1878~1895年)及白细胞分类计数(1877~1912年)。应用仪器做血细胞计数始于1953年,迄今已有各种半自动化和全自动化血细胞计数分析仪问世,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。

随着观察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而易于鉴别,以区分各类白细胞,并可观察到各种血细胞的形态异常。特殊显微镜如暗视野显微镜、位相显微镜、偏光显微镜、干涉显微镜和共聚焦显微镜等的发明使血细胞形态学概念更加充实。19世纪60年代后了解到骨髓是血细胞产生场所,骨髓中有幼稚血细胞,这些幼稚细胞通过分化、发育成熟后才进入血液。1929年发明了骨髓穿刺针,骨髓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。

(二) 对血细胞功能的认识

1. 对红细胞的认识 1871~1876年确定红细胞有带氧功能且能在组织中参与呼吸作用;1935年才知红细胞内有碳酸酐酶,能将二氧化碳转变成碳酸根离子,进而将碳酸根离子转化成二氧化碳,从肺泡中释放。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120d左右。

1900 年发现红细胞 ABO 血型。近 30 年来,红细胞结构与脂肪、糖、蛋白质的关系已较明确。

2. 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;嗜酸性粒细胞的功能虽然至今还不十分清楚,近年来得知嗜酸性粒细胞内有阳离子蛋白,具有杀死微小生物的作用;对嗜碱性粒细胞功能也有一定了解,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。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。近年来更明确单核细胞在免疫过程中起了很大作用。1976 年后提出“单核吞噬细胞系统”这一概念。对淋巴细胞的认识主要在最近 40 年。1959 年以来,发现淋巴细胞受到丝裂原和抗原刺激后转化为免疫母细胞,并能再进行有丝分裂和增殖;近年来更明确,淋巴细胞中的 B 淋巴细胞产生抗体,T 淋巴细胞起杀伤、辅助、抑制、诱导及产生多种细胞激活素(cytokine)的作用。浆细胞是 B 淋巴细胞受到抗原刺激后转化而来的一种能分泌免疫球蛋白的细胞,早在 20 世纪 60 年代就得以肯定。

(三) 对血栓与止血的认识

直至 1882 年才知血小板有止血功能和修补血管壁的功能,1923 年知道血小板有聚集功能和黏附功能,现已知有分泌活性物质的作用。

对止血与血栓的认识始于出血问题上。20 世纪 60 年代以后,“瀑布学说”成为公认的凝血机制。近年来随着研究工作的进展,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的深入研究,纤维蛋白溶解问题取得新的认识和进展。这些研究的进展与相应的实验方法建立密切相关。新近提出的分子标志物检测将是血栓前状态和易栓症研究的重要方法和依据。

二、血液病实验诊断

(一) 常用实验

1. 贫血检查 血象中红细胞、血红蛋白和血细胞比容减低是贫血的诊断指标;红细胞参数(MCV、MCH、MCHC、RDW)是贫血分类诊断的筛选试验。①缺铁性贫血:呈低色素小细胞性,红细胞中央浅染区扩大,骨髓铁减少,结合血清铁、总铁结合力和铁蛋白等测定可以确诊。②再生障碍性贫血:呈正常细胞性贫血、血象和骨髓象三系细胞减少,网织红细胞减少,骨髓增生低下,伴非造血细胞增多,骨髓活检造血细胞减少、脂肪细胞增多。③溶血性贫血:正常细胞性贫血,网织红细胞增高,结合红细胞渗透脆性试验、自身溶血试验和酸溶血试验、变性珠蛋白小体生成试验、高铁血红蛋白还原试验和氯化物-维生素 C 试验、血红蛋白电泳、HbF 和 HbH 包涵体生成试验、抗球蛋白试验、冷热溶血试验和冷凝集试验可以帮助鉴别诊断。④巨幼细胞贫血:呈大细胞性贫血,“三系”血细胞体积增大,结合维生素 B₁₂ 和叶酸测定可得以诊断。

2. 急性白血病检查 法国、美国和英国协作组(FAB)将急性白血病分为淋巴细胞性

(ALL)和髓细胞性(AML);又将 ALL 分为 L_1 、 L_2 、 L_3 等 3 个亚型,将 AML 分为 $M_0 \sim M_7$ 等 8 个亚型。在此基础上,分类诊断又以细胞形态学(M)为基础,结合免疫学(I)和细胞遗传学(C)检查,构成 MIC 分类体系,已在世界范围广泛应用。最近,里昂会议(2001 年)通过了 WHO 提出的 ALL 和 AML 的分类建议,其中 ALL 分类以免疫学(I)和细胞遗传学(C)检查为基础,AML 则以细胞遗传学(C)和分子生物学(M)检查为基础,因此,综合应用 M、I、C、M 检查,构成 MICM 分类体系,将成为今后急性白血病分类的诊断方法。

3. 血栓与止血检查 出血时间(BT)和血小板计数(PLT)是一期止血缺陷的常用试验,其异常对血管性和血小板性出血有筛选作用。血浆凝血酶原时间(PT)和活化的部分凝血活酶时间(APTT)是二期止血缺陷的常用试验,其异常对凝血因子缺陷性出血有筛选意义。D 二聚体(DD)和纤维蛋白(原)降解产物(FDP)测定是纤溶系统的常用试验,其异常对纤溶活性亢进有筛选价值。此外,PLT、PT 和 APTT 这三项试验,必要时结合 BT 测定,对评估患者外科手术前止血功能是否异常也起筛选作用。

(二) 现代实验

有条件的实验室需深入地开展血液学的现代实验。

1. 流式细胞仪的应用 流式细胞仪(FCM)是一种快速对单细胞作定量分析的技术,其在血液学的实验诊断中发挥重要作用。①结合单克隆抗体可将白血病细胞分为造血祖细胞系、B 淋巴细胞系、T 淋巴细胞系、髓细胞系、巨核细胞系、红细胞系和混合细胞白血病。此外,FCM 可检出微小残留病和慢性粒细胞白血病急性变的细胞来源。②FCM 分析单个血小板或血小板亚群的膜糖蛋白(GP),可用于诊断巨大血小板综合征(CD42a、CD42b)、血小板无力症(CD41、CD61)以及血栓性疾病、血栓前状态等。③根据红细胞膜所缺乏的糖化肌醇磷脂连接蛋白(CD55、CD59),可用于诊断阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)。

2. 造血祖细胞培养和造血调控因子的检测 人造造血祖细胞可用体外培养技术获得,该技术对诊断和研究各种白血病、再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征(MDS)和骨髓移植等有着重要价值。在给化疗药物前后,分别检测造血祖细胞数量的变化,或与体外给予化疗药物后的造血祖细胞相比较,就可了解人体对化疗药物的敏感性、耐药性、有效性和不良反应。

造血祖细胞的正常生成、更新,需一系列造血调控因子的参与,检测这些调控因子对了解 and 诊断造血细胞的生成、增殖和分化都有重要的生理和病理意义。例如:①造血细胞生成因子:有红细胞生成素(EPO)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF、M-CSF、GM-CSF)、巨核细胞集落刺激因子(Meg-CSF)及多系集落刺激因子(IL-3)。②白细胞介素:包括 IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-7 及 IL-11 等。

3. 血细胞染色体检查的应用 血细胞染色体检查是血液学检查的重要内容,也是诊断血液病的重要手段,对研究某些遗传性血液病和恶性血液病(如白血病)的发病机制均有重要价值,也为遗传咨询和优生优育等提供有意义的信息。如最具代表性的特异标志染色体见于慢粒的 Ph 染色体 $t(9;22)(q24;q11)$ 、急性早幼粒细胞白血病 $t(15;17)(q22;q21)$ 、Burkitt 淋巴瘤的 $t(8;14)(q24;q32)$ 等,均已成为急性白血病 MICM 分型的主要标志之一。此外,血液恶性肿瘤的染色体可发生畸变,其异常频率在 ALL 为 90%,AML 为 93%。应用

荧光原位杂交(FISH)技术检测克隆性原发性 MDS 染色体异常频率为 40%~70%,继发性可高达 90%,2001 年已被 WHO 列为诊断 MDS 的重要指标之一。

4. 分子生物学检测的应用 分子生物学技术已深入到血液病的诊断和发病机制的研究,且具高度特异性。例如,90%的 AML-M_{2b} 型白血病可出现特异的染色体易位 t(8;21)(q22;q22),染色体交互易位形成 AML1-ETO 融合基因;AML-M₃ 型白血病有独特的染色体易位 t(15;17)(q22;q21),染色体交互易位形成 PML-RAR α 融合基因;AML-M_{4E} 患者伴染色体倒位,inv(16)(p14;p22),形成 CBF β -MYH11 或 MYH11-CBF β 融合基因等。

近年,上海第二医科大学瑞金医院应用变性梯度凝胶电泳(DGGE)等方法,对血友病 A 内含子 22 倒位检出率近 50%;对非内含子 22 倒位患者联合应用限制性内切酶片段长度多态性(RFLP)和短重复序列(STR)等方法,检出率达 95%;应用 STR 方法检测血友病 B,检出率达 99.99%。此外,对 15 例血友病携带者作产前诊断,准确率达 100%。

5. 基因芯片技术检测的应用 生物芯片(biochip)技术包括基因(DNA)芯片和蛋白质芯片两种,主要是通过平面微细加工技术构建的微流体分析单元和系统,以实现对细胞、蛋白质、核酸及其他生物组分进行准确、快速和大信息量的检测,具有高度平行性、多样性、微型化和自动化等特点。新近,Falus 等将基因芯片技术应用于 β 珠蛋白基因的检测,以诊断 β 珠蛋白生成障碍性贫血已获成功,基因芯片技术的高度自动化和准确性使其成为对珠蛋白生成障碍性贫血进行基因诊断的有效方法。

三、血液病的影像诊断

除实验诊断外,影像诊断对血液病也有重要作用。例如,血液病理学检查包括骨髓病理、淋巴结病理和脾病理等,对恶性淋巴瘤、骨髓纤维化和骨髓增生性疾病等都有决定性诊断价值。放射性核素检查红细胞寿命、血流动力学以及骨髓象、脾显像等,对溶血性贫血、脾功能亢进、骨髓病变、骨髓转移癌等也有积极的诊断意义。多普勒超声检查对深静脉血栓形成(DVT),肺扫描对肺梗死,CT/MRI 对内脏型淋巴瘤、血栓形成、血友病假瘤等的诊断也有帮助。

四、血液病实验的任务

现代血液病实验室常隶属于血液科和(或)检验科。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,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,血液病实验学是一门不可缺少的重要学科。

(王鸿利)