

血细胞

发生与调控学概论

主编 陈志伟 张际绯 许惠玉
主审 祝彼得

血细胞发生与调控学概论

主编 陈志伟 张际绯 许惠玉

主审 祝彼得

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

血细胞发生与调控学概论/陈志伟等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2008. 11

ISBN 978 - 7 - 117 - 10686 - 3

I. 血… II. 陈… III. 血细胞 - 概论 IV. R322. 2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 154591 号

血细胞发生与调控学概论

主 编: 陈志伟 张际绯 许惠玉

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010 - 67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010 - 67605754 010 - 65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 12.75 插页: 4

字 数: 302 千字

版 次: 2008 年 11 月第 1 版 2008 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 10686 - 3/R · 10687

定 价: 30.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010 - 87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

序

20 世纪中期以来,随着造血细胞动力学与造血干/祖细胞研究的兴起,以及现代免疫学、细胞生物学、分子生物学等学科领域之间的相互渗透,拓展了实验血液学的基础研究,并在与临床血液病治疗的结合中取得了丰硕的成果。

造血干细胞(HSC)生物学研究的迅速发展使 HSC 临床移植已成为白血病和其他肿瘤的主要治疗手段之一,如何深入开展各系造血祖细胞和淋巴系祖细胞的扩增、保存,以及在抗血细胞减少、细胞治疗等方面的应用基础研究,如何建立可供公众使用的干细胞储存库信息系统,这些具有重大科学意义和实际应用价值的问题均有待进一步研究阐明。

本书为广大医学研究工作者提供了一本实用的参考书,同时也可作为参考书为研究生的基础理论打下良好的基础。



2008 年 8 月

前 言

本书针对血细胞的基础理论和其调控功能的研究现状及发展趋势进行了全面阐述。全书分为十八章，力求内容新颖、结构合理、理论联系实际。

血细胞发生与调控学是一门年轻又富有朝气的新兴学科，谨以此书为关心这一领域发展的同行们提供一份参考和进一步研讨的材料。学习是为了发展与创新，希望这本书的出版对推进我国血液学的进步有所裨益。在此对祝彼得教授表示衷心的感谢。

尽管本书作者都是在各自领域中有丰富实践经验的科学工作者，但由于当今科学发展的惊人速度，难免在取材上有遗漏，在观点上有不妥之处。请同行及读者批评指正。

编者

2008年8月

目 录

第一章 胚胎时期造血器官的演变	1
第一节 卵黄囊造血期	1
第二节 肝、脾、胸腺和淋巴结造血期	4
第三节 骨髓造血期	6
第二章 骨髓的分布与结构	8
第一节 红骨髓的组织结构	8
第二节 骨髓-血屏障	10
第三节 骨与骨髓的关系	12
第三章 造血干细胞与血细胞的发生	13
第一节 血细胞起源的传统观点	13
第二节 多能造血干细胞的发现	13
第三节 多能造血干细胞的基本特征	15
第四节 多能造血干细胞的分化与祖细胞	17
第五节 多能造血干细胞的形态学特点	21
第六节 多能造血干细胞的来源	22
第七节 多能造血干细胞的调控	23
第八节 造血干细胞研究的医学意义	28
第四章 血细胞发生的形态及动力学特点	31
第一节 红细胞系的发生	31
第二节 粒细胞系的发生	34
第三节 单核细胞系的发生	38
第四节 淋巴细胞系的发生	39
第五节 巨核细胞-血小板系的发生	42
第五章 骨髓与血液检查项目及临床意义	45
第一节 骨髓细胞的正常值及其临床意义	45
第二节 血液检查项目及临床意义	46
第六章 血细胞发生的调节和影响因素	57
第一节 红细胞发生的体液调节	57

第二节	粒细胞系发生的体液调节	64
第三节	淋巴细胞系发生的体液调节	68
第四节	巨核细胞-血小板系生成的体液调节	71
第五节	其他有造血调节作用的细胞因子	74
第六节	血细胞生成的原料及其他重要因素	76
第七章	造血诱导微环境	78
第一节	造血诱导微环境存在的依据	78
第二节	造血诱导微环境的造血调控功能	80
第八章	血细胞的破坏清除	88
第一节	红细胞的清除	88
第二节	粒细胞的清除	89
第三节	血小板的清除	91
第九章	巨核细胞-血小板的发生	94
第一节	巨核系发育	94
第二节	血小板生成素与血小板	97
第十章	造血干细胞的调控	101
第一节	造血干/祖细胞及其调节	101
第二节	造血细胞的分化	113
第十一章	造血细胞凋亡的调控	116
第一节	细胞因子和造血细胞凋亡	116
第二节	白血病和淋巴瘤细胞中 <i>Bcl-2</i> 的表达	117
第十二章	淋巴系造血干细胞的调控	119
第十三章	内皮细胞与造血调控	123
第一节	内皮细胞的生物学特征	123
第三节	内皮细胞与造血调控相关的细胞因子	125
第十四章	脂肪细胞与造血的调控	130
第一节	脂肪细胞与淋巴系造血	130
第二节	脂肪细胞与红系造血	130
第三节	脂肪细胞与粒系造血	131
第四节	脂肪细胞与造血干/祖细胞	132
第十五章	激素与造血调控	133

第一节	性激素与造血·····	133
第二节	甲状腺激素和甲状旁腺激素与造血调控·····	135
第三节	生长激素与造血调控·····	135
第四节	肾上腺皮质激素与造血调控·····	136
第五节	胸腺激素与造血调控·····	136
第六节	催乳素与造血调控·····	137
第七节	褪黑激素与造血调控·····	137
第十六章	基质金属蛋白酶与造血调控·····	138
第一节	MMPs 的分类和结构特点·····	139
第二节	MMPs 的调节·····	142
第三节	MMPs 与生理造血·····	145
第四节	MMPs 与异常造血·····	146
第五节	MMPs 与干细胞动员和 HSCs 移植·····	147
第十七章	造血干细胞的分离纯化与扩增·····	149
第一节	造血干细胞分离纯化·····	150
第二节	CD34 的分子生物学·····	151
第三节	造血干/祖细胞体外扩增·····	160
第十八章	造血祖细胞的培养·····	165
第一节	小鼠粒-单系祖细胞 (CFU-GM) 的体外培养·····	165
第二节	小鼠红系造血祖细胞 (BFU-E) 的体外培养·····	166
第三节	小鼠巨核系祖细胞 (CFU-Meg) 的体外培养·····	168
参考文献 ·····		170
中-英词汇对照 ·····		188
英-中词汇对照 ·····		192

第一章 胚胎时期造血器官的演变

新陈代谢是宇宙间不可抵抗的客观规律。各种血细胞都有一定的寿命，红细胞的寿命平均约 120 天，白细胞的寿命为数天、数周或数年。血细胞在执行功能活动中逐渐衰老、破坏、死亡。有资料表明，一个正常成年人，每天约有 10^{11} 个红细胞衰老死亡，同时有相近数量的粒细胞消逝。尽管如此，周围血中血细胞的数量和质量都保持着相对恒定。这种恒定是血细胞生成、释放、存活、丢失或死亡之间的动态平衡。若因某种原因致使平衡失调，就会导致疾病的发生。研究和了解造血器官、血细胞的发生及其调控，不仅对发育生物学、免疫学、肿瘤防治和放射医学有着深远的影响，而且对血液疾病的防治具有重要的理论和实际意义。

造血器官生成各种血细胞，人胚胎时期的卵黄囊、肝脏、脾脏、胸腺和骨髓均能造血；出生后，红骨髓是主要的造血器官。与人体不同，小鼠出生后脾脏仍然是一个造血器官。

血发生的个体发生是其种系发生的重演。一般认为血发生开始于胚外中胚层组织，特别是卵黄囊，然后迁往胚内的肝脏、脾脏、胸腺、淋巴结和骨髓。在哺乳动物，出生后造血器官的迁变仍在继续进行，表现为造血活动的向心性退化（centripetal regression of hemopoiesis）。因此，成年哺乳动物和人的血发生仅限于躯干骨，四肢骨已无造血能力。有学者认为，似乎所有间充质来源的组织在适宜的情况下均有造血潜能，但这种适宜的条件并不能经常出现，因此，这种造血潜能也难以成为现实。

最近，有学者对卵黄囊是否为胚胎发育的第一个造血中心提出异议，他们认为，卵黄囊只是一种过渡性的造血组织，在卵黄囊造血的同时，胚胎内也有造血现象。

第一节 卵黄囊造血期

最早的造血活动发生在体蒂、绒毛膜和次级卵黄囊紧贴内胚层的胚外间充质，称为第一代造血。部分间充质细胞聚集成团，称血岛（blood island）。血岛的细胞向两个方向分化，周边的细胞变扁，形成毛细血管内皮细胞，称为成血管细胞（angioblast）；中央的细胞变圆，强嗜碱性，与周边细胞脱离，形成原始成血细胞（hemoblast）或最早的多能造血干细胞。

近年对卵黄囊的研究发现，早期发育中的造血干细胞和内皮细胞表达许多共同的基因，提示早期造血干细胞和内皮细胞由一个共同的胚胎干细胞（成血管细胞）（hemangioblast）发育而来。目前认为，卵黄囊中血细胞的分化并不依赖内皮细胞的存在；然而，血岛的发生都需要相邻内胚层的存在。事实上，血岛的发生是中胚层和内胚层相互作用的结果。中胚层和外胚层体外共同培养并不导致血岛的形成，若将中胚层和内胚层细胞共同培养，则可诱导生成大量的血岛（图 1-1）。

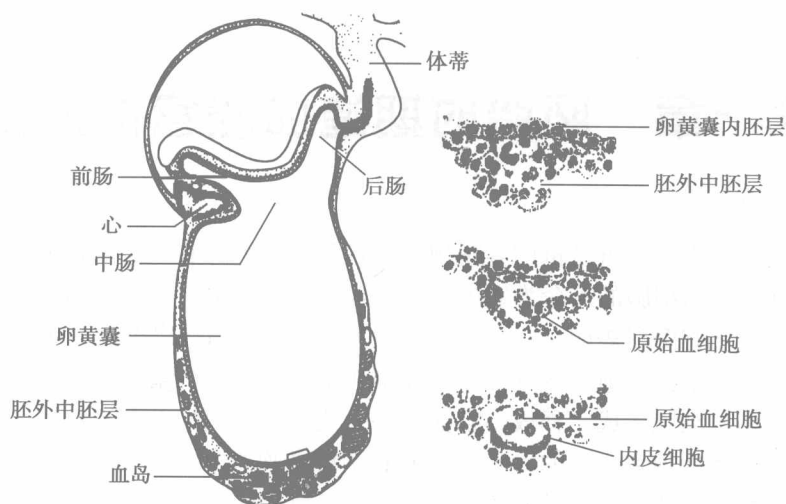


图 1-1 血岛的发生

原始血发生和定型血发生 (primitive and definitive hemopoiesis) 是胚胎时期两种不同的血发生形式。原始血发生所产生的原始成红细胞 (primitive erythroblast) 是有核红细胞, 胞体较大 (约 $200\mu\text{m}^3$), 胞质中细胞器缺失, 但充满胚胎性血红蛋白 (HbF), 细胞寿命较短, 对红细胞生成素 (erythropoietin) 不敏感。Wintrobe 认为, 它与巨幼红细胞相似, 因此时的胚胎缺乏维生素 B_{12} 和叶酸所致。原始血发生并不依赖胚胎的完整性, 如在全鼠胚器官培养中, 人为地诱导胚胎退化, 而卵黄囊红系造血依然继续进行。在大多数脊椎动物, 卵黄囊造血包含原始血发生和定型血发生两种形式, 但小鼠的卵黄囊造血仅为原始血发生。卵黄囊血岛造血主要在血管内。

现已证明, 原始红系血发生和定型红系血发生可能起源于一个共同的干细胞, 卵黄囊和肝脏的微环境对其发出不同的信息, 控制着干细胞的分化, 有证据表明, 胚胎中有体液因子作用于造血干细胞, 诱导定型血发生的启动。Metcalf 和 Moore 根据大量实验提出假设认为, 卵黄囊提供第一代造血干细胞, 这种干细胞从一种造血组织迁到另一种造血组织, 造血微环境决定造血干细胞的继续分化、发育。其主要依据如下: ①虽然卵黄囊仅制造红细胞, 但有实验证明, 卵黄囊也含有许多可在致死剂量照射的小鼠脾脏上形成红、粒、巨核和混合性集落的多能造血干细胞 (CFU-S)。卵黄囊还含有许多在体外能形成粒系细胞集落的粒-单系祖细胞 (CFU-GM)。但卵黄囊的微环境有利于红系的分化, 其他细胞系的分化不能表达。实验表明, 鸡胚的卵黄囊细胞可使亚致死剂量照射鸡胚重建造血。②卵黄囊细胞可以重建致死剂量照射的鼠胚和亚致死辐射的鸡胚的胸腺和次级淋巴器官造血, 提示卵黄囊细胞可以分化为淋巴细胞。染色体标记研究提示, 这些重建细胞属供体来源。③在尾芽期开始时, 切除中国林蛙 (*Rana Fusca*) 胚中的血岛, 其幼体则无红细胞生成。同样, 在胚胎发育早期切除卵黄囊血岛, 则可完全阻断卵黄囊以后其他造血器官的血发生, 从而提示卵黄囊时期的造血干细胞对以后肝脏和骨髓造血有着直接的关系。④随着鼠胚血循环的建立, 在血循环中可检测出较多的 CFU-S 和 CFU-GM; 当肝脏开始造血时, 血中的 CFU-S 和 CFU-GM 数量降低, 此发现与造血干

细胞通过血循环从一个造血器官迁到另一个造血器官假设相吻合。⑤体外培养7天的鼠胚,可见这些胚胎具有正常卵黄囊造血及活跃的心脏跳动,血循环中可见造血干细胞和大量 CFU-GM;若切除鼠胚的卵黄囊再进行体外培养,虽然鼠胚心跳如前,但在血循环和发育肝脏中,既未见红细胞的发育,也未见 CFU-GM 的形成。在培养基中加入集落刺激因子(CSF)也未见 CFU-GM 的生成;但若同时加入卵黄囊,则可见 CFU-GM 生成,提示卵黄囊是提供造血干细胞而不是生长因子。若用一细胞不能通过的滤膜将卵黄囊与胚胎隔开,则血发生仍然不能重建。这一试验是证明卵黄囊来源的细胞直接导致胚内血发生的有力证据。

然而,近年的研究提示,在卵黄囊造血的同时,胚内也有造血现象。鸡-鹌鹑嵌合体试验证明,造血干细胞除来自胚外卵黄囊外,也可来自胚体内部。有学者认为,成体造血干细胞最终来源于胚胎的背主动脉区,他们发现在鼠胚主动脉区、性腺和中肾(AGM)区存在有 CFU-S₈ 和 CFU-S₁₁ 两种造血干细胞,并在数量上超过卵黄囊。

小鼠卵黄囊造血大约开始于第8天胚胎,于第9天之前血细胞开始进入血循环,卵黄囊造血从第8天持续到第10天。在人类,卵黄囊造血大约存在于胚胎第6周前,然后开始衰退,大约在第10周,卵黄囊造血已不能检测出。

伴随着卵黄囊造血,在人体内最先出现的血红蛋白称为胚胎血红蛋白(embryonic hemoglobin),它是由两条 α 链和两条 ϵ 多肽链与含铁血红素结合而成。胚胎血红蛋白在体内仅存在1~2个月。其后,胚胎血红蛋白为胎儿血红蛋白(fetal hemoglobin)代替。胎儿血红蛋白由两条 α 链和两条 γ 链与含铁血红素组合而成,此类血红蛋白持续存在于其后的胚胎时期。出生后不久,成人血红蛋白(adult hemoglobin)才出现。成人血红蛋白除含有两条 α 链外,其主要不同点在于含两条 β 链或两条 σ 链。与成人血红蛋白相比,胚胎血红蛋白和胎儿血红蛋白对氧有更高的亲和力,这与胎儿生活在宫内相对缺氧的条件相适应,以确保胎儿有足够的氧供应。此外,在生长因子的调节方面,与胚胎红系造血不同,胎儿红系造血受红细胞生成素(EPO)调控。体外培养研究亦发现,胎儿红系祖细胞比成人红系祖细胞对EPO更敏感,而对其他一些细胞调节因子(如IL-3或GM-CSF),成年祖细胞敏感性更高。实验研究证明,胚胎发育过程中所合成的Hb类型的改变,伴随着红细胞生成部位的变换。胚胎Hb可能合成于卵黄囊系统的细胞;肝脏、脾脏所生成的红细胞主要合成胎儿Hb(HbF);当骨髓成为主要造血场所时,成人Hb(HbA)合成显著增加。有学者认为,Hb合成类型的变化是由于在人类发育过程中,某些基因在某一段特定时间表现出活性。人类 α 珠蛋白基因位于第16号染色体上, β 珠蛋白基因则位于第11号染色体上, γ 、 σ 及 ϵ 珠蛋白基因与 β 基因连锁存在。出生后,胎儿血红蛋白迅速减少,出生后4~6个月胎儿血红蛋白消失。由于遗传上的缺陷,控制着血红蛋白中珠蛋白合成的基因有异常,可产生各种分子结构有变异的血红蛋白和珠蛋白链的合成减少。分子结构有变异的血红蛋白称为异常血红蛋白。若异常血红蛋白的生理功能不正常并出现临床症状,这种情况称为血红蛋白病(hemoglobin disease)。

第二节 肝、脾、胸腺和淋巴结造血期

一、肝脏造血

在鼠胚发育的第 10 天, 虽然此时卵黄囊红系造血仍在高峰期, 但是血发生已从胚外向胚内肝脏迁移。大约第 13 天, 小鼠卵黄囊失去造血功能, 不再含有造血细胞。在人胚, 大约在第 6 周, 即可检测出肝脏血发生。9~24 周的胎儿, 造血中心已由卵黄囊转移到肝脏, 肝脏已是主要的造血器官。肝脏造血期以红细胞生成为主, 但所生成的为次级幼红细胞, 然而有学者认为肝脏造血时最初生成的仍为初级幼红细胞, 只是时间非常短暂, 逐渐转为生成次级幼红细胞。肝脏造血以红细胞生成为主, 早期很少生成粒细胞和巨核细胞, 妊娠第 16 周后的胎儿肝脏才有明显的巨核细胞和粒细胞生成。红/粒比例为 5:1。粒细胞和巨核细胞的生成说明肝脏微环境和卵黄囊不同。肝的造血干细胞来源于卵黄囊, 它们散在于肝细胞索中。

肝造血部位在血窦外肝细胞索中, 新生的红细胞穿过血窦壁进入血窦, 成为无核红细胞, 直径 $8\mu\text{m}$, 较正常红细胞稍大。应用体外琼脂培养技术, 证明胎肝内存在着丰富的 CFU-GM, 具有向粒系分化的巨大潜能。在第 4~5 个月的胎肝中, CFU-GM 产率和总量都达到了最高水平, 以后趋于降低。与成年骨髓相比, 小鼠胎肝 CFU-GM 具有同样分化活性, 其分化依赖于集落刺激活性 (图 1-2)。

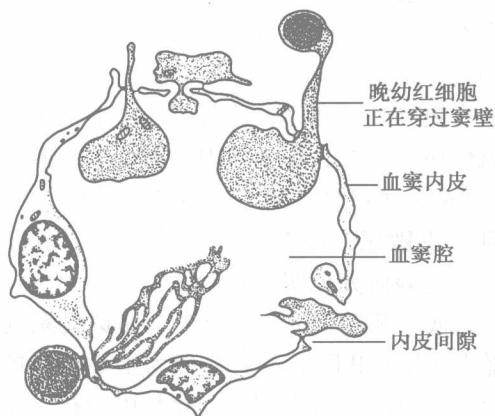


图 1-2 晚幼红细胞排核及穿血窦内模式图

肝脏中可检测出 CFU-S 的存在, 这是胎肝移植治疗某些造血障碍或免疫缺陷疾病、重建造血功能和免疫功能的物质基础。肝中的 CFU-S 体积较大, 增生较快, 对辐射有较高的敏感性, 其倍增时间较短, 在扩散盒中生长迅速, 对致死性照射的小鼠具有有效的保护作用。第 10 天大鼠胚胎肝内出现 CFU-S, 此后数量递增, 卵黄囊的 CFU-S 则相应减少, 乃至消失。

从卵黄囊造血转变为肝脏造血时, “原始成红细胞” 相继消失, 代之以 “定型成红细胞”。“定型成红细胞” 表面出现受体, 能对红细胞生成素的刺激发生增生分化反应。肝红系祖细胞 (CFU-E) 对红细胞生成素 (EPO) 的敏感性与骨髓和脾中的 CFU-E 不同。胎儿体内肯定已有 EPO 的存在, 并有实验证明胎儿体内的 EPO 不是由母体产生而来, 胎儿体内 EPO 的产生部位不是肾, 而是肝。在肝造血期, 红系血发生受 EPO 的调控, 因为用抗 EPO 抗体可以明显影响红系造血。肝造血早期 (如小鼠妊娠的第 11 天), 在体外就可以检测出红系血发生对 EPO 的反应。有实验表明, 胎肝中也可能含有部分对 EPO 依赖程度较小的红系造血干细胞, 因此, 有学者认为, 随着胚胎的发育, 红系祖细胞对 EPO 依赖性逐步增强。

卵黄囊造血期的红系血发生不依赖 EPO，而肝的红系血发生对 EPO 的敏感性增强，直到完全依赖 EPO。或者说，有对 EPO 呈不同敏感性和依赖性的亚群存在，到胎儿末期，红系血发生完全依赖 EPO 的存在。

近年来，通过形态学的检查，特别是单克隆抗体技术的应用和细胞表面标志识别手段的进展，提示胎肝组织不但存在淋巴细胞，而且淋巴细胞还在肝脏内进一步发育成熟。

肝脏在整个胚胎期均有造血功能，出生后肝产生全血细胞的功能基本消失。然而在某些特殊的病理情况下，肝仍然表现出它的造血潜能，重新产生红细胞和粒细胞，称为髓外造血。小鼠出生后，肝脏造血（红、粒、巨核和前 B 细胞）功能仍可维持 2 周之久（表 1-1）。

表 1-1 鼠胚造血活动的演变（天）（妊娠 21 天）

	开始出现	增殖终止	消失
卵黄囊	8	10	13
肝	10	15（生后）	逐渐消失
脾	15	逐渐（生后）	永不消失
骨髓	17 ~ 18	不	永不消失

二、脾 脏 造 血

继肝脏造血之后，脾脏表现出短暂的造血功能。小鼠脾脏造血始于胚胎第 15 天。小鼠肝脏造血大约在出生后 2 周以内停止，而脾脏造血可以持续更长时间。事实上，小鼠脾脏造血甚至可保持终身。在人类，大约在第 12 周胚胎就可检测出脾脏造血。有人认为，脾脏造血首先亦是以红系占优势，稍后，粒系造血相当活跃，第 20 周时，还可出现淋巴细胞和单核细胞，以后红系和粒系造血减少，至出生时成为终身造淋巴细胞器官。脾造血与胎肝相同，也伴随 CFU-S 和 CFU-GM 的出现，脾脏造血干细胞池的扩增速度较肝脏为慢（肝脏造血干细胞倍增时间是 7 ~ 8 小时，而脾脏是 24 小时），但较骨髓快。人类脾脏产生全血细胞的功能在出生后亦基本消失，但在异常和病理情况下，仍可表现出髓外造血的潜能。小鼠胚胎期的脾脏造血是粒系造血占优势，脾脏造血期的 CFU-S 可能来源于肝脏，淋巴细胞则可能来源于胸腺。胎脾造血首先发生在红髓区的脾索，生成的血细胞，其中主要是红细胞，在成熟的最后阶段才迁移到脾窦内。在鸡胚，卵黄囊是脾脏造血干细胞的来源。

三、胸 腺 造 血

胸腺是发生最早的中枢淋巴器官。人胚 6 ~ 7 周时已出现胸腺，并开始淋巴细胞的生成。胸腺中的淋巴细胞来源于卵黄囊、肝脏或骨髓。这些迁移而来的淋巴干细胞经胸腺素的诱导，分化为具有细胞免疫功能的前 T 细胞，前 T 细胞能保持终生在周围淋巴组织中增殖发育成 T 淋巴细胞。所以，青春期后虽然胸腺萎缩，但是不会影响机体的细胞免疫功能。

胚胎期的胸腺亦可以生成少量的红细胞和粒细胞，但持续时间很短。

四、淋巴结造血

16 周胎儿的淋巴结接受来自肝脏和骨髓的造血干细胞和来自于胸腺的淋巴干细胞，从此，淋巴结就成为终生造淋巴细胞和浆细胞的淋巴器官。胎儿期，淋巴结亦参与短时间红系造血。

第三节 骨髓造血期

骨髓造血期一般指人胚第 8 周到第 4 个月，随全身长骨的骨化，造血干细胞迁入骨髓，开始了骨髓造血期。肝、脾等的造血功能退居次要位置。骨髓不仅产生红细胞、粒细胞、巨核细胞-血小板、单核巨噬细胞和 B 淋巴细胞（鸟的 B 淋巴细胞在腔上囊生成），而且还保存着一定数量的造血干细胞。这些功能持续终生。出生后，骨髓成为人体的主要造血器官，成年人具有造血功能的红骨髓主要分布在颅骨、椎骨、肋骨、骨盆和长骨的近端等部位。肝脏、脾脏在出生后的造血功能基本消失，但在某些病理状况下，如严重贫血等，仍能产生红细胞和粒细胞，这种现象叫做髓外造血。在这个阶段一些淋巴器官如胸腺、脾脏、淋巴结等仍具有产生淋巴细胞的功能。淋巴结造淋巴细胞的功能持续终生。

在进行过程中，骨髓是出现最迟的造血器官。无脊椎动物均缺乏骨骼，也无骨髓；鱼类也没有骨髓。具有造血功能的骨髓首见于两栖类，但两栖类骨髓造血是暂时性和季节性的。在爬行类，骨髓承担了更多的造血功能；鸟类的骨髓才成为血生成的主要部位。在哺乳类，骨髓是血发生中最主要和最重要的器官，灵长类的骨髓是成体造血的唯一器官。

骨髓是出生前最后出现的一个造血器官。器官培养研究提示，含血管间充质和钙化软骨或骨基质之间有着相互依赖的关系，把这两种成分共同培养时，骨可形成骨髓腔，加入 EPO 和甲状腺素后，骨髓可以行使造血功能。小鼠第 17 ~ 18 天胚胎的骨髓开始造血，人骨髓造血大约始于第 20 周胚胎。也有工作证明，有些骨髓造血可早在第 12 ~ 15 周。在大鼠和小鼠胚胎，骨髓造血仅限于粒系，出生后才有红细胞生成；而人胚骨髓既可制造粒细胞，也可制造红细胞。在鸡胚，骨髓承担红系和粒系造血，但红系血发生部位在血管内，粒系造血部位在血管外，血窦内皮将这两种造血灶分隔开，这已为细胞标记试验所证实。在鸟类，这种分隔模式持续至孵出后。哺乳类红系血发生部位转移到血管外。在鸟类，血管内红细胞发生最终生成有核红细胞，而在哺乳类，血管外红细胞发生的结果是产生无核红细胞。这种关系是骨髓-血屏障的基础之一。在不同性别联体鸡胚（parabiotic chick embryo）试验中，借助于染色体的研究，证明循环中的造血干细胞种植在骨髓的基质中。

第 17 天鼠胚的骨髓中，可能检测出 CFU-S 和 CFU-GM 的存在，其数目进行性增多。它们的倍增时间为 34 小时，明显较卵黄囊和胎肝造血干细胞的倍增时间长。在生后第 1 周，肝脏、脾脏造血功能下降，骨髓造血功能明显增强，此时，人体 CFU-S 总数的 50% ~ 60% 和 CFU-GM 总数的 65% ~ 70% 定居到骨髓。在生后 1 周末，CFU-GM

的发生率增加了 3~5 倍，而 CFU-S 的发生率保持恒定。CFU-S 和 CFU-GM 均可通过血液循环种植在骨髓基质中。人的骨髓造血干细胞可能来源于肝脾，鸡胚的骨髓造血干细胞可能来源于卵黄囊；在小鼠，胎肝被认为是发育中骨髓造血干细胞的来源。有学者认为，肝脏造血的迅速下降是因为造血干细胞迁移到骨髓所引起的。

出生后，骨髓中淋巴细胞所占的比例一度增加（47%），粒系与红系所占比例相对降低（44%）。1 岁以后直至成年，骨髓中红系与粒系细胞基本保持在 70% 以上，淋巴细胞约占 20%，骨髓中的粒/红比例由出生后 4:3 逐渐降低，1 岁以后直至成年，其比例基本保持在 2:6（图 1-3）。

（陈志伟）

第二章 骨髓的分布与结构

骨髓位于骨髓腔中，分为红骨髓和黄骨髓两种。新生儿所有的骨髓都是红骨髓，进行着活跃的造血。红骨髓呈红色是由于骨髓中含有大量的红细胞和不同成熟程度的红系前体细胞。红骨髓中经常可见局灶性脂肪灶。Emery 和 Fallett (1964) 证明，甚至在出生前黄骨髓就开始出现，最早出现在趾骨；目前公认，黄骨髓从周围开始，逐渐向中央发展。18 岁时，几乎所有的肢体骨的骨髓腔中均是黄骨髓，但在关节周围仍可见到局灶性红骨髓。而躯干骨和脊椎则终生保持红骨髓。黄骨髓主要由脂肪细胞组成，在显微镜下可见少量的幼稚血细胞团，其造血功能微弱。黄骨髓的黄色是由存在于脂肪细胞中的胡萝卜素所致。在成人，红骨髓主要存在于扁骨和不规则骨，如胸骨、脊椎骨、肋骨、锁骨、髌骨和颅骨的板障；在青年时期，红骨髓还可见于股骨和肱骨的近端骨骺处。有些部位的骨髓腔内红骨髓和黄骨髓兼而有之，并随机体的状态和需要以及各种影响因素而相互转变和替代。在人类，仅需少量的红骨髓即可满足机体造血活动的需要，故大部分骨髓腔均为脂肪细胞所占据；而在一些小动物，如小鼠，为满足身体造血需要，全部骨髓，甚至脾脏均要行使造血功能，故骨髓中脂肪罕见。骨髓中的脂肪细胞含量除随机体造血功能不同而异外，亦随动物的种类和年龄不同而异。

豚鼠的骨髓量大约为 (7.014 ± 0.358) ml，其中大约 1/7 是脂肪。新生儿骨髓重约 65g，半岁时约 90g，7~8 岁时急剧增多，成人骨髓是人体最大器官之一，总重量与肝脏重量相当，约 1 600~3 700g，平均 2 800g，占体重的 3.5%~4.6%，其中红、黄骨髓各占一半。Hudson (1959) 指出，动物骨髓总量的约 50% 位于四肢骨，30% 在躯干，20% 在颅骨。在兔子，骨髓总量的 47% 在后腿，18% 在前腿，6% 在肋骨、胸骨和锁骨，9% 在头部，20% 在椎骨。在人类，骨髓的一半分布在四肢骨，其中上肢骨髓占 11.44%，下肢骨髓占 38.76%。因此，有学者认为从一根骨的骨髓量可以计算整个骨骼中的骨髓总量。有实验证明，长骨骨髓的一个重要特征是脂肪偏于集中在骨髓的中央形成核心，而红骨髓则分布于近骨的周围部分，有学者认为，与骨髓中心区相比，近骨内膜的骨髓富含血液供应。

成人各部位的红骨髓的功能状态不一致。椎骨、胸骨、髌骨等处的红骨髓造血功能较为活跃，其中以椎骨为最。胸骨柄上部前侧可以是黄骨髓，髌骨等处红骨髓中可有局部脂肪灶。临床进行骨髓穿刺检查和判断结果时，应予注意。

第一节 红骨髓的组织结构

红骨髓主要由造血组织和血窦构成。造血组织主要由网状结缔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网架，网孔中充满不同发育阶段的各种血细胞，以及少量造血干细胞、巨噬细胞、脂肪细胞和间充质细胞等（图 2-1）。

目前认为,造血细胞赖以生长发育的内环境也就是造血诱导微环境(hemopoietic inductive microenvironment, HIM)极为重要。骨髓造血诱导微环境包括骨髓神经成分、微血管系统及纤维、基质以及各类基质细胞组成的结缔组织成分。基质细胞(stromal cell)是造血微环境中的重要成分,包括有网状细胞、成纤维细胞、血窦内皮细胞、巨噬细胞和脂肪细胞等。一般认为,骨髓基质细胞不仅起支持作用,并且分泌体液因子,调节造血细胞的增殖与分化。发育中的各种血细胞在造血组织中的分布呈现一定规律。幼稚红细胞常位于血窦附近,成群嵌附在巨噬细胞表面,构成幼红细胞岛(erythroblastic islet);随着细胞的发育成熟而贴近并穿过血窦内皮,脱去胞核成为网织红细胞。幼稚粒细胞多远离血窦,当发育至晚幼粒细胞具有运动能力时,则借其变形运动接近并穿入血窦。巨核细胞常常紧靠血窦内皮间隙,将胞质突起伸入窦腔,脱落形成血小板。这种分布状况表明造血组织的不同部位具有不同的微环境造血诱导作用(图2-2)。

血窦由动脉毛细血管分支而成。血窦腔大而迂曲,最终汇入骨髓的中央纵行静脉。血窦形状不规则。窦壁衬贴有孔内皮,内皮基膜不完整,呈断续状。基膜外有扁平多突的周细胞覆盖,当造血功能活跃,血细胞频繁穿过内皮时,覆盖面减小。血窦壁周围和血窦腔内的单核细胞和巨噬细胞,有吞噬清除血流中的异物、细菌和衰老死亡血细胞的功能。

红骨髓主要分布于骨髓腔中,亦有少量红骨髓存在于哈弗斯管内。它主要由血窦和造血组织构成,造血组织位于血窦之间。

在管状骨,营养动脉进入骨髓腔,沿骨长轴走行,称中央动脉,动脉发出分支自中央向骨髓周边呈放射状排列,在骨髓周边连于血窦,有许多小动脉进入骨组织营养骨,其中有些血管可以再返回骨髓与血窦相连通。丰富的血窦彼此相接成网,并聚合成集合静脉,辐射状向中央走行,汇入中央静脉,中央静脉与动脉相伴,沿骨长轴走行,从营养孔出骨髓腔,因此,在长骨横切面上,常见一个或多个小动脉位于中央,一些细动脉分支自中央向红骨髓周围辐射,连于血窦,血窦也呈放射状排列,与中央静脉通连。

血窦形状不规则,管径大小不等,视血液充盈程度而定。一般较粗大,直径25~35 μm ,窦壁由内皮、基膜和周细胞组成。血窦之间充满造血组织。造血组织由网状组织构成支架,网孔中充满不同发育阶段的各类血细胞,此外,还有未分化的间充质细胞、巨噬细胞、脂肪细胞、浆细胞和肥大细胞等(图2-3)。

造血组织基质的主要细胞成分是网状细胞和巨噬细胞。网状细胞胞体呈星状,核较大,染色质细小疏松,核仁明显,相邻网状细胞的胞突常相互吻合,共同构成支架。网状细胞胞质的显著特点是核周区具有大量核糖体和粗面内质网,提示网状细胞能进行活跃的蛋白质合成,过去曾认为网状细胞能分化成为原始血细胞,现已趋于否定。目前认为,网状细胞不仅起支持作用,而且是血细胞发生的诱导微环境,可以活化、诱导和调节造血干细胞的增殖和分化发育。尽管近年来通过染色体标记技术已证明肝脏内的造血细胞(hemopoietic stem cell, HSC)可迁移到骨髓中并增殖分化,但仍有学者认为,目前并不能完全否认骨髓中固定的基质细胞也能像胚胎发育早期一样分化出游离的HSC。基质中的巨噬细胞包括窦周巨噬细胞和中央巨噬细胞。窦周巨噬细胞位于血窦周围,其功能与骨髓-血屏障有关;中央巨噬细胞连同发育中的红细胞,构成幼红细胞岛。中央巨噬细胞伸出细长突起,包围发育中的红细胞,部分红细胞几乎2/3的表面均为巨噬细