

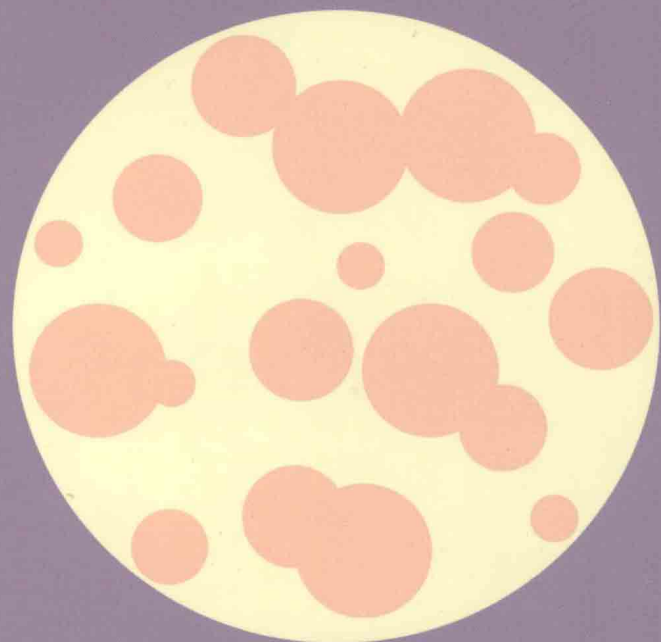
小儿血液病系列丛书

总主编 沈柏均 顾问 傅曾矩

小儿 红细胞疾病

Disorders
of Erythrocytes
in Children

张乐玲 主编

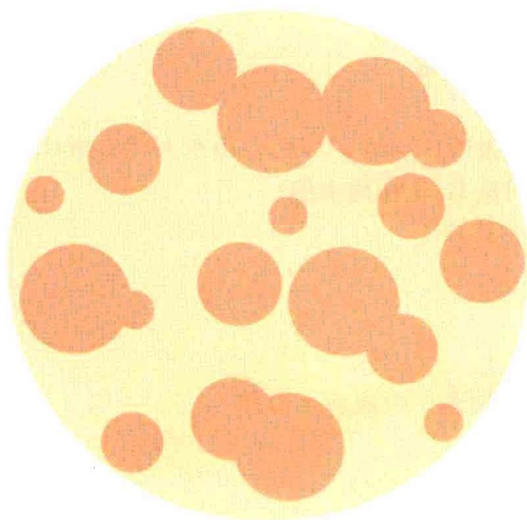


山东大学出版社

小儿血液病系列丛书

总主编 沈柏均

顾问 傅曾矩



小儿红细胞疾病

主编 张乐玲

山东大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

小儿红细胞疾病/张乐玲主编. — 济南: 山东大学出版社, 2008. 9

(小儿血液病系列丛书/沈柏均主编)

ISBN 978-7-5607-3647-1

I. 小…

II. 张…

III. 小儿疾病—红细胞—血液病—诊疗

IV. R725.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 135791 号

山东大学出版社出版发行

(山东省济南市山大南路 27 号 邮政编码: 250100)

山东省新华书店经销

山东新华印刷厂德州厂印刷

787×1092 毫米 1/16 26 印张 2 插页 606 千字

2008 年 9 月第 1 版 2008 年 9 月第 1 次印刷

定价: 78.00 元

版权所有, 盗印必究

凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页, 由本社营销部负责调换



总主编 沈柏均简介

沈柏均，男，1936年9月生，浙江上虞市人，1961年毕业于山东医学院医疗系，在山东大学齐鲁医院儿科工作至今。现任山东大学齐鲁医院教授、主任医师、博士生导师，山东省脐带血造血干细胞库主任，济南市儿科医学研究所顾问。期间于1976~1978年参加坦桑尼亚医疗队，1978年获外经部援外先进工作者称号；1981~1986年在澳大利亚墨尔本皇家儿童医院任访问学者，并兼任墨尔本留学生联合会主席；1986年回国后开展造血干细胞基础研究与临床工作；1992年始享受国务院特殊津贴；1996年被评为山东省科技拔尖人才、博士生导师、山东省优秀教师。曾任中华医学会全国儿科学会委员、中国抗癌协会儿科委员会委员、山东儿科学会副主任委员、中国制冷学会山东低温医学会主任委员、中国免疫学会山东分会副理事长等职。

从上世纪70年代起，沈柏均教授主攻小儿血液—肿瘤学，1970年在省内首先开展换血术。70年代末，率先开展胎儿骨髓象研究。1986年创建齐鲁医院低温医学研究室，配合临床进行造血干细胞移植术、人工受精、心脏瓣膜置换术等。1987年在省内首先开展自体骨髓移植术。1991年完成世界首例无血缘关系脐血移植术（中华器官移植杂志，1991，12：138），并应邀赴美国、加拿大及日本进行学术交流。这一成果被评为1993年国内医药科技十大新闻之一。沈教授首次提出了脐血移植HLA配型不如骨髓移植严格、多份脐血可混合移植等观点。1998年开始主持筹建山东省脐带血造血干细胞库。近十几年来承担国家自然科学基金项目3项，省部级项目4项；获省部级奖5项，获国家专利1项。1995年主编首部有关人类脐血的专著《人类脐血：基础与临床》；主编及参编《最新儿科手册》、《脑内移植》、《小儿血液病：基础与临床》等专著8部。其中，由天津科技出版社出版的《人类脐血：基础与临床》获北方10省市优秀科技图书一等奖。指导硕士研究生22名，博士研究生及博士后12名。



主编 张乐玲简介

张乐玲，女，山东大学齐鲁儿童医院副教授，副主任医师，济南市儿科医学研究所主任。1983年毕业于山东医学院（现山东大学医学院）医疗系，同年进入济南市儿童医院（现山东大学齐鲁儿童医院）从事临床与科研工作至今，具有丰富的临床经验。1999年至2000年入山东大学齐鲁医院学习，师从沈柏均教授主攻儿科血液专业，现主要从事干细胞基础与临床研究工作。主编及参编小儿血液病系列丛书《小儿红细胞疾病》、《小儿白细胞疾病》、《小儿出血性疾病》及《实用小儿呼吸系统疾病诊疗手册》、《婴儿早期教育与智能培养》等专著5部。

《小儿红细胞疾病》编委会

主 编 张乐玲

副主编 马丽霞 李 府 王红美 赵 春

鞠秀丽 于华凤 段春红

编 委 (按姓氏笔画为序)

王广新 王世富 王红莲 刘 霞

刘国玉 李 栋 牟青慧 孙念政

陈 红 张丽萍 杨晓梅 赵 平

赵 燕 董生凤 谭晓冬 戴云鹏

魏 伟

序 言

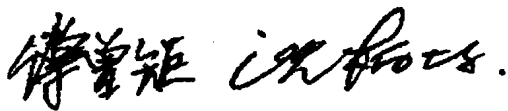
在临床医学中,血液学的发展最为迅速,显然这与血液系统的特殊结构有关。与其他器官不同,各种血液细胞无论在骨髓内或血液中,均独立存在,且取材容易。人们可以从成熟的功能细胞一直到原始的干细胞,一一加以研究。就单个细胞而言,可以从细胞膜、细胞浆内的细胞器,直到细胞核的DNA结构,层层加以检测。因此,作为现代医学的标志性进展——分子生物学,首先是从血液学找到突破口的。面对如此迅速发展的现代医学及浩瀚的专业信息,博采众长、汲取精华、总结经验、著书立说一直是我们多年的夙愿。

四十年前,我校儿科教研室成立血液学专业时仅有寥寥数人,而山东省大多数基层医院尚无儿科血液专业。如今仅我校各教学医院儿科专业已有血液病床位100余张,并配有无菌层流室,儿科血液专业医师已有30余人。他们中的大部分具有硕士、博士学位,医学基础知识扎实,长期拼搏在临床及科研一线,积累了丰富的经验。在此基础上我们收集了大量国内外的最新进展资料,再结合长期积累的经验,利用业余时间编写了“小儿血液病系列丛书”。这本《小儿红细胞疾病》就是其中之一。

本书分两大部分:总论和各论。总论部分重点介绍红细胞相关的基础知识,从胚胎期造血的新观点,到红细胞的生成、代谢、功能,直至破坏和衰亡。此外,还汇集了红细胞疾病诊治的共性部分,如红细胞疾病的各种常用实验诊断方法和红细胞疾病的相关治疗技术,如成分输血、干细胞移植术、脾切除术等。各论部分则以疾病为主线,对与红细胞有关的疾病,从病因、病理、发病机制、临床表现到诊断防治,都作了更为详尽的介绍。

作为他们的导师,我们有幸应约审校和写序,从而享受了“先睹为快”的乐趣,颇感“青胜于蓝”的欣慰。因为特别专一的关系,此书增添了许多与红细胞相关的新内容,不失为一本新而全的小儿红细胞疾病参考书。也因为新而全的关系,又难免有些内容良莠不齐、新旧同存、深浅不一。另一方面由于此书参编者众,学识、经验及文字水平参差不齐,且时间仓促,某些先进技术和少见疾病的收集介绍还不够详尽,需留待以后逐步完善。如能得到小儿血液界同道的高见,则更是感激不尽。

山东大学教授、博士生导师



2008年7月于济南

前言

沈柏均教授是我的老师。德高望重的傅曾矩教授是沈柏均教授的老师,也是我的老师。他们用自己的勤劳和智慧,在我国的儿科血液学领域辛勤耕耘了大半生,凭着扎实的理论知识和丰富的临床经验取得了一系列科研成果,成为我省该领域的领军人物。虽然现在他们已年逾古稀,但是仍工作在临床和科研一线,与时俱进。几十年来,他们一直想把自己多年积累的经验总结成书,留给年轻的同行们。

今天在他们的精心策划、组织和指导下,在他们无私奉献、不断进取精神的感召下,作为学生的我,与他们的几代博士、博士后及临床科研的骨干人员一起撰写了这部《小儿红细胞疾病》专著。本书凝结了老师们多年的心血,更结合了现代一些先进的研究进展,希望对年轻的医生们有所裨益。小儿血液系统疾病种类繁多,我们选取了红细胞疾病部分进行了较系统的研究和探讨,力求全而新。

达尔文进化论的核心是结构决定功能,尤其小儿红细胞疾病很多与红细胞结构的改变有关,因此,了解小儿红细胞的基础知识对临床疾病的诊治很有必要。本书分别从红细胞的生成、分化、结构、功能、代谢到临床各相关病症均作了专业的介绍。各位编写人员花费大量的时间和精力,查阅国内外相关的参考资料,在内容安排上尽可能做到深浅有致。由于本书编撰者均为临床和科研一线人员,工作繁忙,时间仓促,经验所限,书中错误在所难免,真诚地希望各位老师、专家和同仁们批评指正。

在此,感谢老师的精心指导,感谢编写团队的团结协作。一并感谢吕欣博士、王晓蕾与肖琼硕士和张博暘同学对本书编辑及电脑技术的大力支持。特别感谢傅教授及沈教授的学生、现移居海外的王晨先生对本书出版的大力支持。

张乐玲
2008年7月于济南

目 录

第一部分 总 论

第一章 红细胞的发生、发育和凋亡	(3)
第一节 胚胎期造血	(3)
第二节 骨髓的结构和造血	(7)
第三节 红细胞的生成和小儿血象的特点	(10)
第四节 红细胞的能量代谢	(14)
第五节 红细胞的功能	(17)
第六节 红细胞的破坏和衰亡	(19)
第二章 红细胞疾病的实验诊断	(22)
第一节 红细胞计数	(22)
第二节 血红蛋白检测	(23)
第三节 红细胞形态检查	(25)
第四节 红细胞比容测定	(28)
第五节 红细胞参数均值和意义	(28)
第六节 红细胞沉降率	(30)
第七节 红细胞寿命检测	(32)
第八节 红细胞脆性试验	(33)
第九节 红细胞溶血试验	(35)
第十节 红细胞酶测定	(37)
第十一节 血红蛋白异常检测	(40)
第十二节 红细胞抗人球蛋白试验	(45)
第十三节 骨髓细胞学检查	(47)
第十四节 骨髓活检	(56)
第十五节 铁缺乏相关检测	(57)
第十六节 叶酸和维生素 B ₁₂ 的检测	(60)

第三章 红细胞疾病的治疗技术	(63)
第一节 成分输血术	(63)
第二节 换血疗法	(78)
第三节 造血干细胞移植术	(94)
第四节 红细胞疾病的光疗和放疗	(123)
第五节 脾切除术	(126)

第二部分 各论

第四章 小儿贫血总论	(141)
第一节 贫血概述	(141)
第二节 小儿贫血的临床表现	(145)
第三节 小儿贫血的诊断	(146)
第四节 小儿贫血的治疗	(149)
第五节 小儿贫血的预防	(151)
第五章 新生儿红细胞疾病	(153)
第一节 新生儿失血性贫血	(154)
第二节 新生儿溶血性贫血	(158)
第三节 新生儿营养性贫血	(169)
第四节 新生儿再生不良性贫血	(170)
第五节 新生儿继发性贫血	(171)
第六章 失血性贫血	(174)
第七章 营养不良性贫血	(180)
第一节 铁缺乏状态	(180)
第二节 缺铁性贫血	(183)
第三节 营养性巨幼细胞性贫血	(201)
第四节 几种特殊类型巨幼细胞性贫血	(207)
第八章 先天性溶血性贫血	(212)
第一节 溶血性贫血总论	(212)
第二节 红细胞膜异常所致溶血性贫血	(221)
第三节 红细胞酶病	(230)
第四节 血红蛋白病	(240)

第九章 获得性溶血性贫血	(253)
第一节 新生儿溶血症.....	(253)
第二节 自身免疫性溶血性贫血.....	(253)
第三节 药物性免疫性溶血性贫血.....	(260)
第四节 阵发性睡眠性血红蛋白尿症.....	(263)
第五节 微血管病性溶血性贫血.....	(267)
第六节 溶血性贫血危象.....	(270)
第十章 骨髓造血功能障碍性疾病	(275)
第一节 再生障碍性贫血.....	(275)
第二节 先天性再生障碍性贫血.....	(292)
第三节 纯红细胞再生障碍性贫血.....	(295)
第四节 铁粒幼细胞性贫血.....	(300)
第五节 骨髓硬化性贫血.....	(304)
第六节 原发性骨髓纤维化.....	(306)
第七节 先天性红细胞生成异常性贫血.....	(309)
第八节 急性造血功能停滞.....	(310)
第十一章 骨髓增生异常综合征	(314)
第十二章 内科病性贫血	(326)
第一节 慢性疾病性贫血.....	(326)
第二节 肝病性贫血.....	(328)
第三节 结缔组织病性贫血.....	(330)
第四节 肾性贫血.....	(331)
第五节 内分泌疾病性贫血.....	(336)
第六节 恶性肿瘤性贫血.....	(340)
第七节 肺含铁血黄素沉着症.....	(342)
第八节 药物性贫血.....	(348)
第九节 脾功能亢进.....	(350)
第十节 雅克什贫血.....	(352)
第十三章 外科疾病性贫血	(357)
第一节 心源性机械性溶血性贫血.....	(357)
第二节 脾外伤.....	(358)
第三节 儿童便血.....	(359)

第十四章	微量(常量)元素与贫血	(362)
第一节	缺铁性贫血.....	(362)
第二节	血色素沉着症.....	(362)
第三节	缺铜性贫血.....	(365)
第四节	铅中毒性贫血.....	(368)
第十五章	红细胞增生性疾病	(371)
第一节	真性红细胞增多症.....	(371)
第二节	家族性良性红细胞增多症.....	(373)
第三节	继发性红细胞增多症.....	(374)
第十六章	红细胞恶性疾病	(376)
	红血病和红白血病.....	(376)
第十七章	卟啉病	(380)
第一节	急性间歇性卟啉病.....	(380)
第二节	ALA脱水酶缺陷性卟啉病.....	(382)
第三节	先天性红细胞生成性卟啉病.....	(382)
第四节	混合性卟啉病.....	(384)
第五节	原卟啉病.....	(385)
第六节	遗传性粪卟啉病.....	(386)
第七节	迟发性皮肤型卟啉病.....	(387)
第十八章	血红蛋白代谢异常性疾病	(389)
第一节	高铁血红蛋白血症.....	(389)
第二节	硫化血红蛋白血症.....	(393)
第十九章	小儿贫血的饮食治疗	(396)
第一节	小儿贫血食疗的原则与作用.....	(396)
第二节	常用的具有补血作用的食物.....	(397)
第三节	小儿贫血常用食疗方.....	(400)
第二十章	常见小儿贫血的中医治疗	(404)
第一节	小儿营养性贫血的中医治疗.....	(404)
第二节	再生障碍性贫血的中医治疗.....	(407)
第三节	溶血性贫血的中医治疗.....	(409)

第一部分

总 论

第一章

红细胞的发生、发育和凋亡

小儿造血及血象随年龄而异,血细胞的数量和质量变化较大。这些变化显然与个体发育的内环境及生存外环境的改变有关,但详细转换机制至今不明。

造血器官起源于中胚叶,小儿在胚胎期及出生后的不同发育阶段,造血的主要部位各不相同,随着胚胎发育的过程,造血中心转移。小儿造血可分为胚胎期造血和生后造血。

现就小儿造血,特别是红细胞造血相关的特点简要分述如下。

第一节 胚胎期造血

根据造血出现的时间、部位和成分,胚胎期造血又分为三个阶段:血细胞的生成始自卵黄囊的血岛,称为中胚叶造血期;然后出现肝、脾等器官造血(肝、脾造血期);最后迁移至骨髓(骨髓造血期)。胚胎造血分期及持续时间如图 1-1 所示。

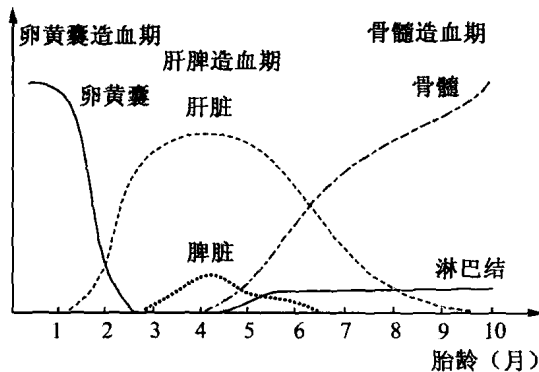


图 1-1 胚胎造血分期

(Snell R S, et al; Clinical Embryology for Medical Students)

一、中胚叶造血期

中胚叶造血期又称卵黄囊造血期。胚胎的发育有赖于血管—血液的形成,其中特别是为胚胎提供氧气的红细胞尤为重要。所以在胚泡(blastocyst)植入后,胚胎自第2周末就在卵黄囊壁上的胚外中胚层细胞分裂增殖形成许多血岛。这些血岛的细胞,分成内外两部分,边缘的细胞形成血管网的原始内皮细胞。中间的细胞游离至管腔,变成原始血细胞,染色呈强嗜碱性,初始不含血红蛋白,在人类从受孕18天开始出现血红蛋白而成为原始红细胞(primitive erythroid cells)。此种细胞与永久造血期(definitive hematopoiesis)的同类红细胞相比有以下特点:(1)在血管网内分化;(2)在循环中保持有核状态;(3)对红细胞生成素(EPO)更为敏感,成熟更快;(4)寿命短;(5)体积较大,核染色质粗糙,与巨幼红细胞相似,平均细胞体积(MCV) $>450\text{fl}/\text{cell}$;(6)所含血红蛋白为Portland, Gower I, Gower II。

由于在卵黄囊最早发现这类易于辨认的原始红细胞,所以既往认为卵黄囊壁上的血岛是人类最初的造血中心。以后的研究发现卵黄囊血岛原始红细胞出现之前,在主动脉性腺中肾区(aorta-gonad-mesonephros site, AGM)已可培养出造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSC)。因此有人认为AGM才是最早的造血组织。该区的成血—血管母细胞(hemangioblast)先向卵黄囊转移,后向肝脏转移,再向骨髓转移,先后形成三个不同的造血期。

二、肝、脾造血期

胚胎各期造血的过程是一个渐变的过程,并无绝对的界限。卵黄囊造血6~8周后开始退化,血岛明显减少,而在胚胎第5周时,胎肝即可发现爆式红系集落形成单位(BFU-E),稍后即出现红系集落形成单位(CFU-E)。胚胎第6周时肝脏的窦状隙出现造血细胞。肝脏制造的红细胞与卵黄囊制造的原红细胞不同,它的胞体较小,胞核的结构与骨髓的原红细胞近似,称为定型的原红细胞。它可分化成无核的红细胞,经血窦壁进入血流。红系祖细胞分化与肝脏巨噬细胞密切相关,主要通过受体和JAK2激酶进行红细胞生成素(EPO)信号传导。此期的幼红细胞仅能合成胎儿型血红蛋白,进入血液循环前排出细胞核。另外,胎肝含有大量造血干/祖细胞,第7~15周时肝脏细胞的60%是造血细胞,在第9~24周时达高峰,以红系造血为主,只产生少量不成熟髓系、巨核系和淋巴细胞(见图1-2)。

此阶段还有脾、肾、胸腺和淋巴结等参与造血。脾脏自第5个月有淋巴细胞形成,而造红细胞和粒细胞的活动减少,并逐渐消失,而造淋巴细胞的功能可维持终身,至出生时成为淋巴细胞的器官(见图1-3)。第6~7周的人胚已有胸腺,并开始有淋巴细胞形成,胸腺主要产生T淋巴细胞,胸腺印片中淋巴细胞占有核细胞的97%。一般认为胸腺的淋巴祖细胞来源于卵黄囊和骨髓。24周后肝脏造血逐渐减少,至妊娠8~9个月时胎儿肝脏内造血细胞已明显减少。

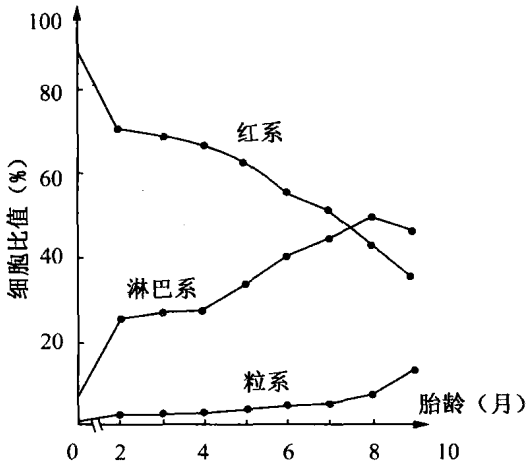


图 1-2 不同胎龄肝脏印片 3 系血细胞变化
(刘乃施等. 中华血液学杂志, 1989, 10: 526)

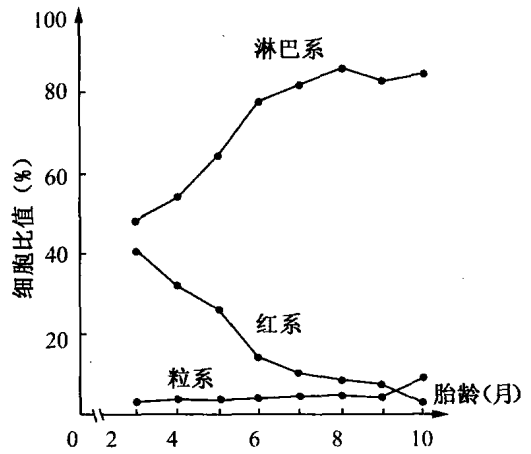


图 1-3 不同胎龄脾印片 3 系血细胞变化
(刘乃施等. 中华血液学杂志, 1989, 10: 526)

三、骨髓造血期

骨髓造血期开始于人胚第 3 个月, 此时长骨骨髓出现造血细胞, 以后逐渐增多, 至第 5 个月以后始成为造血中心, 从此肝脾造血渐减退。至胚胎 7 个月时, 红髓充满髓腔, 造血功能迅速增加, 成为红细胞、粒细胞和巨核细胞的主要生成器官, 同时也生成淋巴细胞和单核细胞。胚胎发育过程中骨髓内各种血细胞的构成见表 1-1。我们曾用印片技术对胎儿期骨髓象进行系列研究, 发现有以下五个特点: ①造血红髓发育迅速, 早期即可见各系各期血细胞, 第 6 个月之后, 骨髓细胞成分和比例比较稳定; ②3 个月胎儿的骨髓成分以成骨细胞为主, 以后随着造血细胞的增多, 成骨细胞急剧减少; ③粒系成分随着胎儿发育其数量逐渐增加, 但始终未达到生后水平; ④红系和淋巴系增生增长迅速, 第 7 个月二者略有下降; ⑤在整个胎儿期, 骨髓细胞成分中粒/红之比始终倒置(见图 1-4)。

表 1-1 胚胎发育过程中骨髓各种血细胞的构成

细胞种类	胎 龄(周)						成 人
	11~12	13~14	15~16	17~18	19~20	21~22	
早幼红细胞	1.7±1.1	3.2±1.2	2.4±0.6	3.3±2.0	2.1±0.4	2.0±0.9	6.2±2.1
晚幼红细胞	11.8±7.1	14.7±3.9	12.7±3.0	16.2±1.4	18.9±7.6	16.0±3.3	23.9±5.3
早中幼粒细胞	8.8±5.0	14.1±2.2	15.3±2.5	17.9±1.6	13.1±4.2	13.0±2.5	16.3±2.2
晚幼粒细胞	3.7±1.4	5.8±1.6	7.1±0.8	6.9±1.1	7.7±3.7	7.2±4.9	6.9±1.9
分叶形粒细胞	9.0±2.3	9.8±1.6	13.5±5.6	9:6±3.8	14.8±4.9	14.9±8.5	17.0±2.4
嗜酸性粒细胞	1.4±0.4	2.7±1.2	3.9±0.8	5.0±0.7	3.9±0.2	6.3±1.6	4.2±1.0
嗜碱性粒细胞	0.2±0.2	0.2±0.1	0.2±0.1	0.1±0.1	0.0	0.2±0.2	0.3±0.1
单核细胞	0.6±0.2	0.7±0.4	1.1±0.2	0.7±0.2	0.7±0.3	0.9±0.3	1.1±0.4

小儿红细胞疾病

续表

巨核细胞	0.5±0.2	0.7±0.6	1.0±0.5	1.4±0.9	0.7±0.3	1.2±0.4	0.6±0.2
淋巴细胞	3.6±0.5	11.0±3.6	17.5±4.0	18.7±2.3	14.3±7.5	19.5±6.2	8.0±2.0
浆细胞	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.3±0.8
网状细胞	15.7±4.4	8.5±2.8	6.9±2.4	4.5±0.7	3.4±1.0	4.1±1.6	3.9±1.0
内皮细胞	14.5±4.0	8.7±2.0	6.0±2.2	5.2±0.8	2.6±1.4	3.7±0.9	3.0±0.7
骨内膜细胞	5.0±1.2	2.5±1.8	2.4±0.8	1.7±1.0	2.5±1.0	2.9±1.4	1.0±0.5
成骨细胞	18.8±4.2	9.8±4.9	4.8±2.5	2.0±1.4	1.7±1.9	1.3±0.7	0.5±0.4
破骨细胞	1.5±0.4	0.6±0.2	0.3±0.4	0.2±0.3	0.0	0.0	0.0
巨噬细胞	0.4±0.2	0.6±0.6	0.3±0.2	0.5±0.3	0.4±0.2	0.6±0.4	0.5±0.2
原始细胞	1.2±0.4	2.6±1.1	2.5±0.5	2.0±0.6	1.5±0.4	1.5±0.5	1.2±0.2
分类不明细胞	1.3±0.3	3.4±1.4	2.1±1.2	2.8±1.4	2.4±0.3	3.3±0.7	2.6±0.5
丝分裂期细胞	0.4±0.2	0.7±0.4	0.8±0.1	0.9±0.6	0.6±0.4	1.4±0.3	1.1±0.4
粒/红比	1.9±0.5	1.9±0.8	2.7±0.6	2.0±0.3	2.1±1.2	2.5±1.0	1.5±0.4

(Carbonell F, et al; Acta Anat 1982, 113:371)

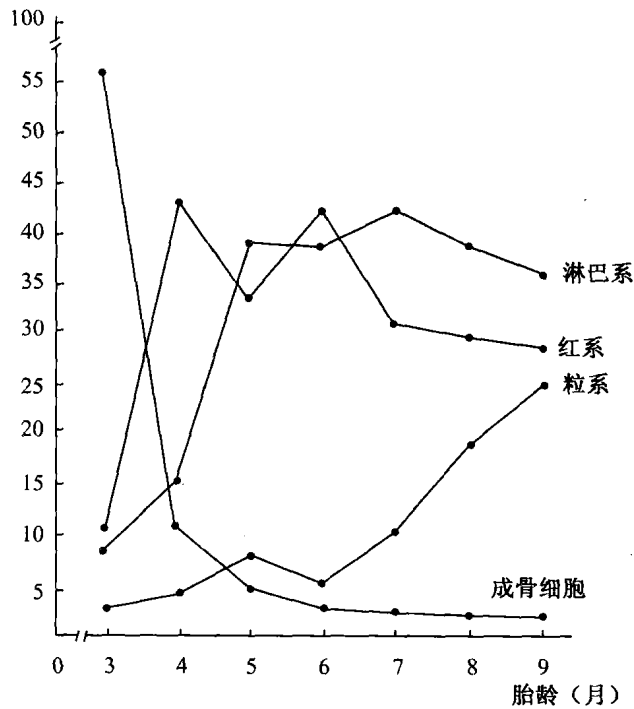


图 1-4 胎儿骨髓象发展图