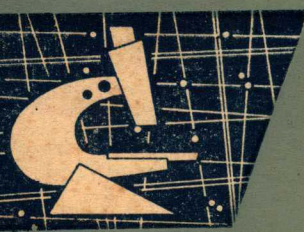


· 内部资料 ·

溶血性贫血



河北省医院

毛 主 席 语 录

列宁为什么说对资产阶级专政，这个问题要搞清楚。这个问题不搞清楚，就会变修正主义。要使全国知道。

抓革命，促生产，促工作，促战备。

古为今用，洋为中用。

应当积极地预防和医治人民的疾病，推广人民的医药卫生事业。

前 言

在学习无产阶级专政理论的群众运动推动下，卫生革命不断深入，形势一片大好。在院党委的正确领导和支持下，我们编写了“溶血性贫血”专题小册子。

由于我们学习马列主义、毛泽东思想不够，业务水平不高，临床经验不足，因而在内容上肯定会存在不少缺点和错误，希同志们给予批评指正。

本册封面是由河北新医大学第四医院王其彰医师代为设计，谨在此致以谢意。

河北省医院内科、检验科

1975年6月

目 录

溶 血 性 贫 血

第一部分 总论

第一节 溶血性贫血的分类	(1)
--------------	-------

第二节 溶血机制	(3)
----------	-------

一、红细胞的糖代谢过程	(3)
-------------	-------

二、正常红细胞的破坏及血红蛋白的代谢	(4)
--------------------	-------

三、血管内溶血	(7)
---------	-------

四、血管外溶血	(8)
---------	-------

五、病理情况下红细胞的破坏机制	(8)
-----------------	-------

第三节 溶血性贫血的实验室检查	(9)
-----------------	-------

一、确定红细胞破坏增加的证据	(9)
----------------	-------

二、红细胞代偿增生的表现	(10)
--------------	--------

三、其它特殊检查	(10)
----------	--------

第一节 红细胞本身异常引起之溶血性贫血	(11)
---------------------	--------

红细胞膜缺陷引起之溶血性贫血	(11)
----------------	--------

一、遗传性球形红细胞增多症·····	(11)
二、遗传性椭圆形红细胞增多症·····	(14)
三、口形红细胞增多症·····	(15)
四、阵发性睡眠性血红蛋白尿·····	(15)
酶缺乏引起之溶血性贫血·····	(20)
一、先天性非球形细胞性溶血性贫血·····	(20)
二、伯氨喹啉型溶血性贫血·····	(22)
三、蚕豆病·····	(25)
血红蛋白病·····	(26)
一、正常血红蛋白·····	(26)
二、异常血红蛋白综合征·····	(28)
三、地中海贫血·····	(30)

第二节 红细胞外在异常引起溶血性贫血····· (36)

血浆中 β —脂蛋白的缺乏(棘状细胞增多症)·····	(36)
自身免疫性溶血性贫血·····	(37)
药物免疫性溶血性贫血·····	(41)
症状性(非免疫性)溶血性贫血·····	(43)
体外因素引起的溶血性贫血·····	(45)
被动性获得性抗体引起的溶血性贫血·····	(45)
新生儿溶血病·····	(45)
血型不合输血引起的溶血性贫血·····	(47)

附录一 溶血性贫血的实验室检查法····· (49)

红细胞脆性试验·····	(49)
尿含铁血黄素试验·····	(52)
红细胞自溶血试验及纠正试验·····	(52)
变性珠蛋白小体检查·····	(53)
血浆游离血红蛋白测定·····	(54)

蔗糖溶血试验·····	(56)
酸溶血试验·····	(58)
热溶血试验·····	(59)
冷溶血试验·····	(59)
麦根齐 (<i>Mackenzie</i>) 氏试验 ·····	(60)
抗人球蛋白试验·····	(61)
简易不稳定血红蛋白测定·····	(64)
不稳定血红蛋白定量测定——热变性试验·····	(65)
微量高铁血红蛋白还原试验·····	(66)
红细胞G-6-PD缺乏玻片检查法 ·····	(68)
红细胞G-6-PD缺陷简易检查法 ·····	(69)
红细胞谷胱甘肽 (<i>GSH</i>) 含量及稳定性试验 ·····	(69)
抗硷血红蛋白F (<i>Hb-F</i>) 测定 ·····	(72)
血红蛋白F酸洗脱试验·····	(73)
红细胞镰变试验·····	(74)
血红蛋白溶解度测定·····	(74)
血红蛋白H包含体检查·····	(75)
血红蛋白电泳检查·····	(76)
PH8、6 醋酸纤维膜电泳·····	(76)
淀粉胶电泳·····	(78)
PH6、5 电泳·····	(80)
常见异常血红蛋白的主要特征·····	(80)
附录二 名词注释 ·····	(82)
附录三 中英文名词及缩写对照 ·····	(84)
主要参考文献 ·····	(88)

溶 血 性 贫 血

第一部分 总 论

溶血性贫血（以下简称溶贫）在临床上并非少见。近年来由于生物化学及检验技术的进展，对溶贫的认识有了很大的提高。其特点为红细胞寿命缩短，破坏加速，且超过造血组织的代偿能力以致发生贫血。

第一节 溶贫的分类

根据近代观点，一切溶血的发生无非是红细胞本身缺陷或外在环境的影响而引起。有内在缺陷的红细胞输给正常人时其寿命缩短，而将正常人红细胞输给患者时其寿命正常。当红细胞外在环境发生异常时，患者红细胞输给正常人其寿命正常，而正常人红细胞输给患者则其寿命缩短。根据这一概念溶贫可分为两大类（见表1）。

表1 溶 贫 的 分 类

一、红细胞内在异常（*有时合并外因参与）：

（一）膜缺陷：

球形红细胞增多症

椭圆形红细胞增多症

口形红细胞增多症

阵发性睡眠性血红蛋白尿*

(二)酶缺陷:

1. 红细胞无氧糖酵解通路(EMP)中酶的缺陷:

丙酮酸激酶缺乏

磷酸丙糖异构酶缺乏

葡萄糖磷酸异构酶缺乏

己糖激酶缺乏

磷酸甘油酸激酶缺乏

磷酸果糖激酶缺乏

2.3——二磷酸甘油酸变位酶缺乏

2. 红细胞磷酸己糖旁路中酶活力或辅酶缺乏:

6——磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏

6——磷酸葡萄糖酸脱氢酶缺乏

谷胱甘肽还原酶缺乏

谷胱甘肽合成酶缺乏

谷胱甘肽过氧化酶缺乏

(三)血红蛋白病——珠蛋白中 α 或 β 链质的缺陷:

凝聚的血红蛋白(*S*、*C*、*D*、*I*)

不稳定血红蛋白(*Zurch*、*Kölin*等)伴有变性珠蛋白小体形成

(四)地中海贫血—— α 或 β 链合成中量的缺乏(可能合并质的缺陷)

(五)其它类型

二、红细胞外在异常(溶血因素作用于有缺陷的红细胞):

(一)血浆中 β -脂蛋白的缺乏

(二)免疫机制,特发性或并发于其它疾病:

温型抗体:免疫球蛋白*G(rG)*,常具有抗*Rh*特异性。

寒型抗体:免疫球蛋白*M(rM)*,具有抗*I*或*i*特异型。免疫球蛋白*G(rG)*,具有抗*P*特异性。

(三)并发于其它疾病(症状性,非免疫性):

各种原因脾肿大、癌、肝脏病、肾脏病、周围血管病、心脏病

(四)体外因素:

物理因素、感染因素、化学因素

被动性获得性抗体:

新生儿溶血症

血型不合输血

——录自: Cecil-Loeb: *Textbook of Medicine*. P.1485,
13th ed.1971——

第二节 溶血机制

一、红细胞的糖代谢过程:

正常成熟红细胞不含有糖元, 为了维持其不断的代谢, 必需经常摄取血浆中的葡萄糖。正常葡萄糖在红细胞内的代谢途径有两条:

(一) 无氧糖酵解途径 (亦称直接糖酵解途径或 *Embden-Meyerhof Pathway* 简称 “EMP”) : 该代谢途径占红细胞内葡萄糖代谢的 89%。基本反应途径可分四个阶段 (见图 1) :

1. 己糖磷酸化阶段: 从葡萄糖开始, 经己糖激酶等一系列酶反应而生成 1, 6-二磷酸果糖 ($F1, 6P$)。在此阶段中一分子葡萄糖经过二次磷酸化生成一分子 $F1, 6P$, 因此消耗了 2 分子 ATP 。

2. 己糖磷酸分解阶段: 即由 $F1, 6P$ 经醛缩酶催化分解为 2 分子磷酸丙糖——3-磷酸甘油醛 ($GA-3P$) 和磷酸二羟丙酮 ($DHAP$)。它们可以相互转化并成一平衡反应。醛缩酶亦系可逆的。有人认为遗传性球形红细胞增多症可能与醛缩酶缺乏有关。

3. 磷酸丙糖的氧化产能阶段: 即从 $GA-3-P$ 脱氢反应开始至生成丙酮酸止。这阶段主要特点是经过氧化, 从 $GA-3-P$ 脱下的氢, 使氧化型二磷酸吡啶核苷酸 (DPN^+) 还原, 生成还原型二磷酸吡啶核苷酸 ($DPNH$)。同时由代谢反应产生能量, 以高能磷酸键的形式转移给 ADP 而生成 ATP 。一般一分子 $GA-3-P$ 经氧化生成丙酮酸, 可产生 2 分子 ATP 。

4. 丙酮酸还原阶段: 即丙酮酸接受 $DPNH$ 转移来的 2 个氢原子, 而被还原和生成乳酸, 至此酵解完成全部反应过程。总括起来, 1 克分子葡萄糖经酵解生成乳酸, 本应生成 4 克分子 ATP , 但在酵解第一阶段消耗了 2 克分子 ATP , 实际上只净生成 2 克分子

ATP。

(二) 磷酸己糖旁路或磷酸戊糖旁路(亦称 *Warburg-Dickens* 途径)(见图 1): 该代谢途径占红细胞内葡萄糖代谢的 11%。磷酸己糖旁路是从酵解中间产物—6—磷酸葡萄糖 ($G-6-P$) 开始进行代谢的。6—磷酸葡萄糖脱氢酶 ($G-6-PD$) 使 $G-6-P$ 变成 6—磷酸葡萄糖酸, 同时使 TPN^+ 还原为 $TPNH$ 。 $TPNH$ 提供给红细胞以重要的还原能力, 它是氧化型谷胱甘肽 ($GSSG$) 还原为还原型谷胱甘肽 (GSH) 的辅酶, 又能在高铁血红蛋白还原酶的共同作用下使高铁血红蛋白变为氧合血红蛋白。在正常红细胞中仅有极微量 ($< 1\%$) 的高铁血红蛋白。同时 GSH 与 $GSSG$ 保持平衡状态。 GSH 与红细胞稳定性密切相关。一些人推测它可能稳定红细胞的 SH 基酶, 并可保护一些蛋白质酶类及辅酶, 使之免受氧化。

二、正常红细胞的破坏及血红蛋白的代谢:

正常红细胞的生存期约为 100~120 天。红细胞的生理性破坏主要是由于衰老所致。红细胞衰老时, 糖酵解酶活力降低导致糖酵解减弱。红细胞大约生存至 60 天以后 ATP 含量开始降低, 低含量的 ATP 将使红细胞出现如下后果: (1) 葡萄糖利用不佳; (2) 红细胞内钠及镁浓度增加; (3) 红细胞内钾浓度降低; (4) 红细胞膜的脂质降低; (5) 高铁血红蛋白增高, GSH 下降; (6) 红细胞形态发生改变; (7) 最终导致红细胞在网状内皮系统中被溶解破坏。这是典型的生理性破坏。每天生理性破坏约占红细胞总量的 1%, 同时又有新的红细胞由骨髓生成使循环中红细胞量保持一定的稳定。

衰老红细胞在网状内皮系统被破坏后, 释出血红蛋白。血红蛋白是一种结合蛋白, 分子量为 68,000, 是由 4 个分子的亚铁血红素与 1 分子珠蛋白结合而成。亚铁血红素为含有两价铁的第Ⅱ型原卟啉。亚铁血红素呈红色占血红蛋白的 4%。珠蛋白无色, 占血红蛋白的 96%。(见图 2)。

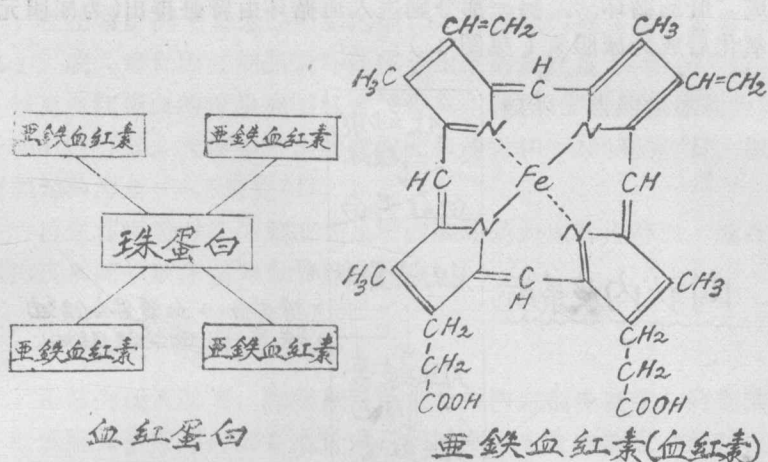


图2. 血红蛋白模式图

血红蛋白被释出后分解的第一步是亚铁血红素中的一个甲烯桥裂开成为直键的胆红素—铁—珠蛋白复合物，称为胆绿蛋白；继之珠蛋白及铁相继被裂解出去。珠蛋白和铁分别储存于蛋白池及铁池而重新被人体利用。珠蛋白及铁被移去后即形成胆绿素，经还原作用变为胆红素。胆红素进入血流后与白蛋白结合成为稳定的复合物。它溶于脂肪，不溶于水称为游离胆红素或未结合胆红素（未与葡萄糖醛酸结合，经酒精处理后它才能与偶氮对氨苯磺酸反应呈红色即胆红素定性试验间接阳性故亦称间接胆红素）。此种胆红素不能通过肾小球而出现于尿中。游离胆红素进入肝脏后与血浆白蛋白分离，再与葡萄糖醛酸结合形成葡萄糖醛酸胆红素（结合胆红素），系水溶性，它与偶氮对氨苯磺酸反应立刻呈红色，即胆红素定性试验直接阳性，故亦称直接胆红素。直接胆红素随胆汁排入肠内，经细菌还原作用变成尿胆元（或粪胆元）。大部分尿胆元随粪便排出（为粪胆元）经氧化后成为粪胆素。一小部分尿胆元重新通过门脉循环回吸收入肝。重新进入肝内的尿胆元一部分再随胆汁排入肠道

形成“肝肠循环”。另一部分则进入血循环由肾脏排出(为尿胆元)经氧化后成为尿胆素(见图3)。

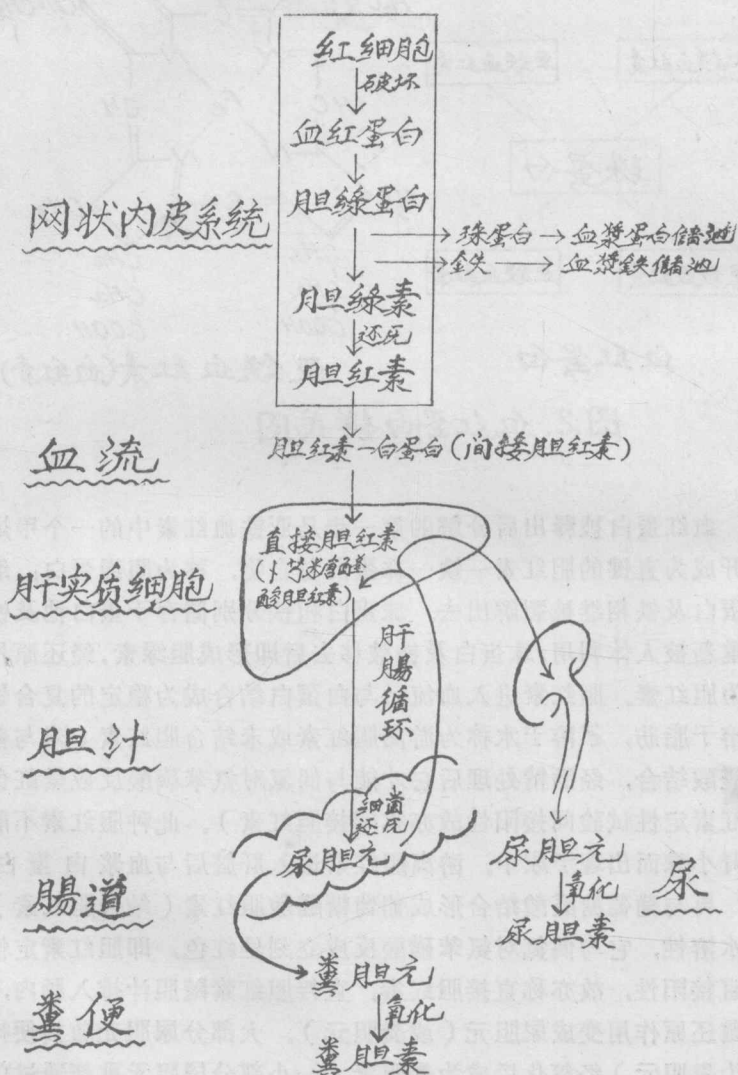


图3. 胆红素代谢图

在正常情况下衰老红细胞的破坏是在网状内皮系统（血管外溶血）。成人每日因红细胞破坏而释放出来的血红蛋白约 6~7 克（每克血红蛋白约可生成胆红素 35 毫克），故胆红素的生成约为 200~250 毫克/日。大便中排出的粪胆元量约为 40~280 毫克/日，尿中尿胆元约为 0~3.5 毫克/日。

溶血性疾患时红细胞或在血管内破坏是为血管内溶血，或在网状内皮系统中破坏是为血管外溶血。

三、血管内溶血：

正常生理情况下，除极微量外血管内溶血很少发生。病理情况下红细胞大量破坏，如在血管内进行时则为血管内溶血。此时大量血红蛋白出现在血中（血红蛋白血症）。正常血浆中只有微量游离血红蛋白（一般 < 4 毫克%）。大量溶血时则增多。过多的游离血红蛋白则与血浆中的结合珠蛋白（简称 *HP*）相结合形成血红蛋白—珠蛋白（*Hb-HP*）复合体。*HP* 是由基因控制，属于遗传蛋白系统，电泳中与 α_2 球蛋白近似，分子量 31 万占总蛋白的 1%。*HP* 的量是以每 100 毫升血浆中能结合游离血红蛋白克数表示之。正常为 40~160 毫克游离血红蛋白结合量/100 毫升血浆。1 分子的 *HP* 可结合 2 分子游离血红蛋白。它在肝脏中合成约需 2 周。当急性溶血发作时，血中 *HP* 量很快下降常达到 0 水平。此种 *Hb-HP* 复合体很快在血中消失被网状内皮系统移走。约 5~7 天后 *HP* 量恢复正常（血浆中 *HP* 的减少或消失可做为一项很好的溶血指标）。*Hb-HP* 复合体分子量很大，不能从肾脏排出。当大量游离血红蛋白在血中出现超过 *HP* 所能结合的能力时，则过多的游离血红蛋白将自肾脏中排出（血红蛋白尿）。游离血红蛋白在肾脏排出过程中，一部分被回吸收，在回吸收中一部分在肾曲管上皮细胞中被分解为卟啉、铁及珠蛋白。其中一部分铁被重吸入身体，一部分铁随尿排出是为含铁血黄素尿。血浆中游离血红蛋白除上述一部分与结合珠蛋白结合以及另一部分在肾曲管中被回吸收外，其余部分的血红

白去路有二：(1)在网状内皮系统中分解为胆色素；(2)在血循环中分解为高铁血红素再与血浆中白蛋白结合即为变性血红白蛋白，进一步再分解为胆色素。

HP减低可见于急性或慢性溶血，急性或慢性肝脏疾患，传染性单核细胞增多症以及先天性无结合珠蛋白血症。增多见于组织坏死，组织增殖如炎症以及某些转移肿瘤。故HP正常或高于正常不能除外溶血，低于正常时则应除外肝脏病，传染性单核细胞增多症以及先天性缺乏外才可提示溶血之存在。

血管内溶血之特点为：血中游离血红蛋白量增多，HP降低，间接胆红素增高，出现变性血红白蛋白血症，血红蛋白尿以及尿中出现含铁血黄素。

血管内溶血见于血型不合输血，阵发性睡眠性血红蛋白尿，阵发性寒冷性血红蛋白尿，阵发性行军性血红蛋白尿，伯氨喹啉型溶贫以及自身免疫性溶贫等。

四、血管外溶血：

病理情况下如红细胞破坏是在网状内皮系统中进行则为血管外溶血。见于遗传性球形红细胞增多症，镰状红细胞增多症等。其与血管内溶血主要不同点为血浆中无过多的游离血红蛋白故无血红蛋白尿。

五、病理情况下红细胞的破坏机制：

很多溶血性疾患的溶血确切机制尚不十分清楚。据最近研究可能有下列三种情况：

(一)红细胞膜的异常：

1. 红细胞改变形状的能力丧失：正常红细胞通过微循环时可以改变形状以利其通过。当红细胞糖元酵解中各种激酶缺乏影响ATP的产生则使红细胞膜的完整性受到破坏而失去其变形能力造成溶血。

2. 红细胞膜的蛋白硫氢基受到阻断致使红细胞膜的渗透性发生改变导致渗透性肿胀及溶血。

3. 红细胞膜酯类物质异常引起红细胞形态改变而出现很多棘细胞可促使红细胞破坏。

4. 血清蛋白附着于红细胞膜上：在某些情况下如免疫疾患，血清蛋白质， γ -球蛋白或补体附着于红细胞膜上通过免疫过程而发生溶血。

(二) 血红蛋白的异常：血红蛋白异常可增加红细胞粘稠度，影响血液流动导致溶血。

(三) 物理因素：在血液循环中红细胞遇到物理性损害可引起破坏。例如细胞膜被过度牵扯，温度过高或烧伤等。有人在体外观察当温度超过 49°C 时红细胞膜变为不稳定并可裂解成多个碎片。严重烧伤患者可见球形红细胞增多。当红细胞在表浅（皮肤）循环中受到创伤（如长跑或长途行军）可引起溶解。此外微血管病性溶贫，弥漫性血管内凝血，栓塞性血小板减少性紫癜均可使红细胞破裂溶解。

第三节 溶贫的实验室检查

红细胞的过度破坏以及代偿性增生为确定溶贫的重要依据，再进一步配合一些特殊检查则可确诊溶贫的临床类型（详细的实验室检查法见附录一）。

一、确定红细胞破坏增加的证据：

(一) 贫血。

(二) 黄疸指数增高，间接胆红素增加，胆红素定性试验间接阳性。

(三) 血红蛋白尿。

(四) 尿中尿胆元及粪中粪胆元增加。

(五) 含铁血黄素尿。

(六) 血中发现变性珠蛋白小体。

(七) 血中结合珠蛋白降低或消失。

二、红细胞代偿性增生的表现：

(一) 网织红细胞增高。

(二) 末梢血像：成熟红细胞大小不等形态异常，并出现幼红细胞，嗜多色性、点彩红细胞及红细胞碎片。

(三) 骨髓：增生明显活跃，以红细胞系统为主。粒/红比率减少甚至倒置。除可见成熟红细胞大小不等，形态异常，嗜多色性及点彩红细胞外，在红细胞内并可见染色质微粒及环状体。铁粒幼细胞增多。

三、其它特殊检查：

(一) 红细胞脆性试验。

(二) 热溶血试验。

(三) 酸溶血试验。

(四) 抗人球蛋白试验。

(五) 自溶血试验及纠正试验。

(六) 糖水试验。

(七) 血红蛋白电泳。

(八) $G-6-PD$ 测定。

(九) 谷胱甘肽含量及稳定试验。

(十) 高铁血红蛋白还原试验。

(十一) 冷溶血试验。

(十二) 放射性同位素 C^{51} 测定红细胞寿命。

(十三) Rh 因子及冷凝抗体测定。

第二部分 各 论

第一节 红细胞本身异常引起之溶贫

红细胞膜缺陷引起之溶贫

一、遗传性球形红细胞增多症

本病有不同的名称如：先天性溶贫，先天性溶血性黄疸，慢性无胆色素尿黄疸，慢性家族性黄疸，家族性溶贫以及遗传性球形红细胞增多症（简称HS）等。以HS之命名似更能说明该病之本质。本病之特点为有遗传障碍慢性过程伴有急性发作，球形红细胞显著增多，网织红细胞增多，红细胞对机械损伤和低渗盐溶液脆性增加，有不同程度贫血、黄疸和脾肿大，脾切除效果好。

病因及发病机理：

为常染色体显性遗传，男女均可得病，亦均能传递疾病。多有家族史，北京儿童医院自1955~1963年所见的34例中18例双亲之一的血液检查发现球形细胞和红细胞脆性增加，其中9例每家姐妹兄弟三人全患此病。有人报告约25%无家族史。多数患者在幼儿时即发病，少数至成年才被发现。发病机理仍不十分清楚。近年研究认为本病由于红细胞本身遗传性的内在缺陷，细胞膜的功能发生障碍致使钠盐进入细胞内的渗透性增加。正常时为维持细胞内钠的浓度主要依靠“钠泵”机制，而“钠泵”的能量来源为ATP。当钠盐进入细胞内增加时则须加速“钠泵”机制，致使红细胞内的ATP过度消耗，因此糖酵解率加速以补偿ATP的过多消耗。但红细胞