

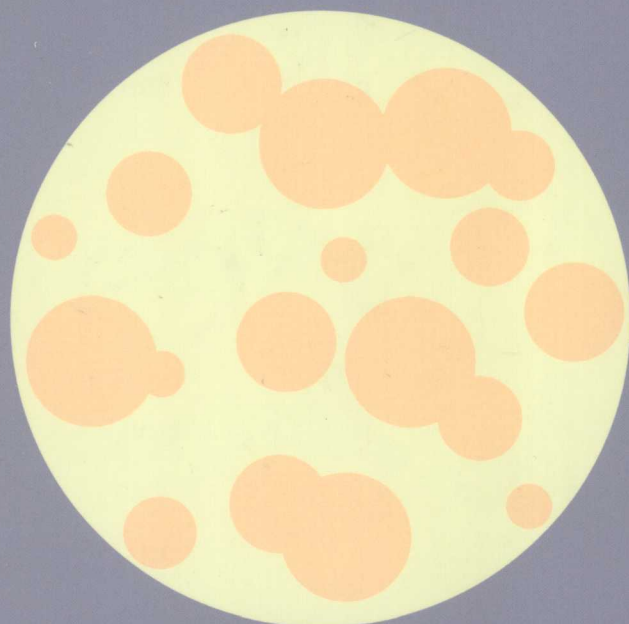
小儿血液病系列丛书

总主编 沈柏均 顾问 傅曾矩

小儿 白细胞疾病

鞠秀丽 主编

Disorders
of Leucocytes
in Children

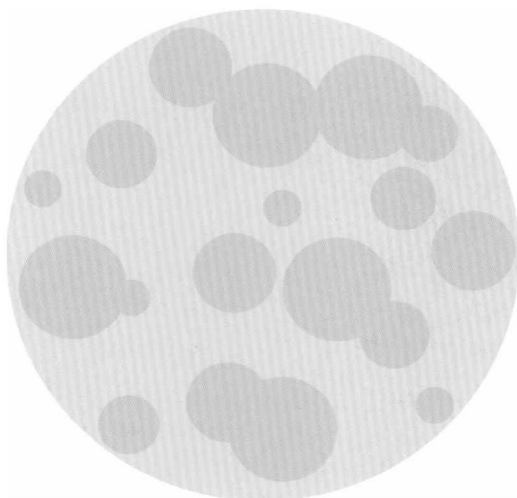


山东大学出版社

小儿血液病系列丛书

总主编 沈柏均

顾问 傅曾矩



小儿白细胞疾病

山东大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

小儿白细胞疾病/鞠秀丽主编. —济南:山东大学出版社,2009.2
(小儿血液病系列丛书/沈柏均主编)

ISBN 978-7-5607-3699-0

I. 小…

II. 鞠…

III. 小儿疾病—白细胞—血液病—诊疗

IV. R725.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 002488 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

山东新华印刷厂印刷

787×1092 毫米 1/16 25.75 印张 2 插页 590 千字

2009 年 2 月第 1 版 2009 年 2 月第 1 次印刷

定价:76.00 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

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博士、硕士学历,医学基础知识扎实,长期工作在临床及科研一线,积累了丰富的经验。在此基础上他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《小儿白细胞疾病》就是其中之一。

本书分两大部分:总论和各论。总论部分重点介绍白细胞相关的基础知识,从胚胎期造血的新观点,到白细胞的生成、代谢、功能,直至破坏和衰亡。此外,还汇集了白细胞疾病诊治的共性部分,如白细胞疾病的各种常用实验诊断方法和白细胞疾病的相关治疗技术,如干细胞移植术、生物治疗、化学治疗等。各论部分则以疾病为主线,对与白细胞有关的疾病,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,此书增添了许多与白细胞相关的新内容,不失为一本新而全的小儿白细胞疾病参考书。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。望小儿血液界同道提出高见,共同提高小儿血液病的诊疗水平。

山东大学教授、博士生导师

傅增钰 沈炳如

2008 年 12 月于济南

前言

血液疾病是一类常见、复杂并对儿童健康影响巨大的疾病。经过几代人的努力,我国儿童血液病的诊治水平有了很大的提高。近年来,分子生物学、免疫学、遗传学等的飞速发展,为小儿血液病学的长足进步奠定了基础。这里我们选取了包含多种恶性血液病的儿童白细胞疾病部分,结合目前研究的新进展进行了系统的论述,目的是为从事儿童血液病诊治的临床医生和相关工作者提供参考。

本书共分总论和各论两大部分,总论主要论述白细胞的起源和发育,白细胞的生物学特性和功能,白细胞抗原的功能和临床意义,白细胞疾病的实验室检查,白细胞疾病的综合治疗等。各论部分主要论述各种白细胞相关疾病的病因、临床表现、诊断和治疗进展。其中儿童白血病、淋巴瘤、单核巨噬系统疾病等是重点内容。

本书是在我的两位恩师傅曾矩教授和沈柏均教授的精心策划指导下完成的,他们渊博的知识、严谨的治学态度是我们全体编写人员遵从的榜样。在他们无私奉献、不断进取精神的感召下,以来自山东大学齐鲁医院和山东大学第二医院从事儿童血液专业医师为主的全体编者,查阅了大量的国内外资料,力求能给大家奉献一本内容丰富、新颖和全面反映儿童白细胞疾病基础与临床进展的工具书。但由于工作繁忙、水平和经验所限,书中不足之处在所难免,诚恳希望各位专家和同道批评指正。

在此,感谢老师的教诲和指导,感谢全体编写人员的努力工作。本书的出版还得益于王晨先生的大力支持,特别表示感谢。

鞠秀丽
2008年12月于济南

目 录

第一部分 总 论

第一章 白细胞的发生和发育	(3)
第一节 白细胞的胚胎发生	(3)
第二节 骨髓的结构和功能	(6)
第三节 白细胞生成的调节	(13)
第四节 白细胞的结构和功能	(19)
第二章 淋巴细胞的发生与发育	(26)
第一节 胸腺的结构与功能	(26)
第二节 淋巴结的结构与功能	(27)
第三节 细胞因子	(30)
第四节 淋巴细胞的结构和功能	(42)
第三章 染色体	(50)
第一节 人类体细胞染色体	(50)
第二节 染色体检测方法	(59)
第三节 染色体的临床应用	(62)
第四章 人类白细胞抗原	(68)
第一节 概 述	(68)
第二节 白细胞抗原与遗传	(73)
第三节 HLA 与临床疾病的关系	(75)
第四节 HLA 与器官移植	(78)
第五节 HLA 与成分输血	(80)

第五章 白细胞疾病的实验室诊断	(83)
第一节 血液细胞学检测	(83)
第二节 骨髓细胞学检测	(87)
第三节 染色体检测	(95)
第四节 白细胞功能检测	(97)
第五节 淋巴细胞功能检测	(99)
第六节 白细胞的超微结构	(104)
第七节 骨髓活体组织检查	(108)
第八节 造血细胞培养	(118)
第六章 白细胞疾病临床治疗技术	(123)
第一节 成分输血术	(123)
第二节 造血干细胞移植术	(130)
第三节 脾切除术	(156)
第四节 细胞因子方法	(162)
第五节 活化细胞方法	(168)
第六节 生物反应调节疗法	(180)
第七节 淋巴细胞灌注术	(186)
第八节 化学疗法	(191)

第二部分 各 论

第七章 急性髓系白血病	(205)
第一节 概 述	(205)
第二节 急性粒细胞白血病	(219)
第三节 急性单核细胞白血病	(220)
第四节 急性红白血病	(222)
第五节 急性早幼粒细胞白血病	(224)
第五节 急性巨核细胞白血病	(229)
第八章 急性淋巴细胞性白血病	(232)
第一节 病因和发病机制	(232)
第二节 临床表现与实验室检查	(236)
第三节 分 型	(239)
第四节 诊断与鉴别诊断	(246)
第六节 预 后	(261)

第九章 骨髓增生异常综合征·····	(268)
第十章 慢性白血病·····	(278)
第一节 成人型慢性粒细胞白血病·····	(278)
第二节 幼年型粒—单核细胞白血病·····	(282)
第十一章 婴儿白血病·····	(286)
第一节 婴儿急性淋巴细胞白血病·····	(286)
第二节 婴儿急性髓系白血病·····	(289)
第十二章 霍奇金淋巴瘤·····	(292)
第十三章 非霍奇金淋巴瘤·····	(300)
第十四章 淋巴结良性肿大·····	(311)
第一节 概 述·····	(311)
第二节 淋巴结反应性增生·····	(313)
第三节 淋巴结炎性假瘤·····	(315)
第四节 淋巴结结核·····	(317)
第十五章 类白血病反应·····	(321)
第十六章 淋巴结炎症·····	(325)
第一节 亚急性坏死性淋巴结炎·····	(325)
第二节 肠系膜淋巴结炎·····	(327)
第三节 淋巴结炎·····	(330)
第十七章 中性粒细胞疾病·····	(336)
第一节 中性粒细胞减少症·····	(336)
第二节 粒细胞无力症·····	(342)
第三节 慢性肉芽肿病·····	(342)
第四节 髓过氧化酶缺乏症·····	(344)
第五节 Chediak-Higashi 综合征·····	(345)
第六节 其他中性粒细胞疾病·····	(347)
第十八章 嗜酸性粒细胞增多症·····	(349)
第一节 热带嗜酸性粒细胞增多症·····	(349)

第二节	过敏性肺炎·····	(350)
第三节	内脏幼虫移行症·····	(354)
第四节	嗜酸性粒细胞淋巴肉芽肿·····	(357)
第五节	特发性嗜酸性粒细胞增多症·····	(358)
第十九章	单核—巨噬细胞疾病·····	(360)
第一节	朗格汉斯细胞组织细胞增生症·····	(360)
第二节	嗜血细胞增生症·····	(368)
第三节	恶性组织细胞病·····	(373)
第二十章	淋巴增殖性疾病·····	(380)
第一节	传染性单核细胞增多症·····	(380)
第二节	传染性淋巴细胞增多症·····	(384)
第三节	血管免疫母细胞淋巴结病·····	(386)
第二十一章	先天性溶酶体病·····	(388)
第一节	高雪氏病·····	(388)
第二节	尼曼—匹克病·····	(394)
缩略词说明·····		(400)

第一部分

总 论

白细胞的发生和发育

外周血液中的有形成分包括红细胞、白细胞和血小板。这些分别具有细胞代谢、防卫和止血等特定功能的终末分化细胞均来自以骨髓为主的造血系统。在胚胎发育中,全能的胚源干细胞经过多造血器官的迁徙,为机体发育提供了原始的多能造血干细胞。多能干细胞经过不对称分裂和多向分化生成各种血细胞的祖细胞,进而通过一系列增殖分化为成熟血细胞,释放入外周血。本章将对白细胞的发生和发育作出全面阐述。

第一节 白细胞的胚胎发生

早期胚胎由背侧外胚层和腹侧内胚层组成,随着胚胎的发育,外胚层进一步分化为外胚层和中胚层两部分,使胚胎具有外、中、内三层结构,造血细胞均发生在中胚层。根据胚胎发育过程中造血中心的转移,可以把白细胞的发生分为三个不同的造血期,见图 1-1。

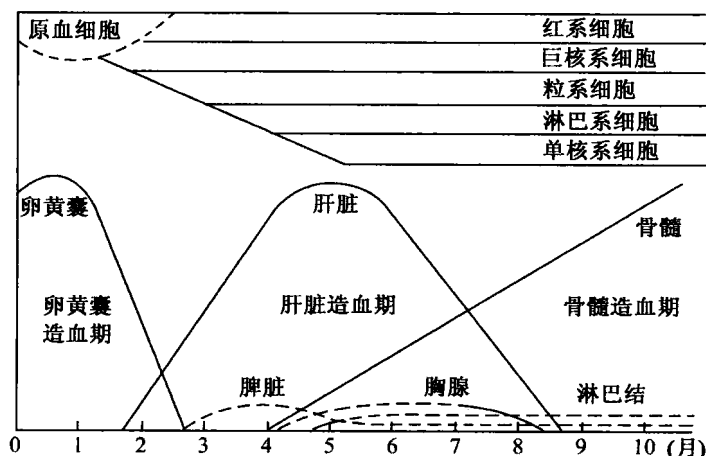


图 1-1 胚胎造血过程示意图

一、卵黄囊期

人胚发育到第2周末,在卵黄囊壁上的胚外中胚层细胞,局部聚集成团,称血岛(blood island)。血岛是血管和原始造血细胞发生的原基,血岛周边的细胞分化为扁平的血管内皮,内皮细胞是心血管形成的基础。中央部分的细胞变成圆形的、游离状态的原始血细胞,功能上称作造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)。最初的原始血细胞为原红细胞样细胞,胞体巨大,染色质疏松,胞质嗜碱性,核仁数个,线粒体不发达,巨幼样外观,但不能分化为成熟的红细胞。原始血细胞只能合成胎儿血红蛋白(HbF)。血岛内不含粒细胞和巨核细胞。卵黄囊的造血有两个波峰,第一个内在造血峰较短,6周后新血管变得肉眼可见,就开始了第二个外在性的造血峰,胚胎的幼稚红细胞通过循环到达卵黄囊,卵黄囊就有混合的原始和次级造血。人胚胎于第5周末,其卵黄囊与原肠断离,逐渐退化,至第7周,成为直径小于5mm的小囊,残存于胎盘表面。至胚胎第9周时,这种造血活动已明显减少,代之以肝脏造血,可见中胚层造血期主要是在胚胎的前两个月。

二、肝脏期

妊娠第5周开始出现肝窦,不含有血液,当肝窦形成网与两侧的卵黄静脉形成的丛相连接时,肝脏开始造血,并逐渐扩大造血容量,至第4~5个月肝脏已成为主要的造血器官。胎肝的原始造血细胞可能由卵黄囊血岛中的造血细胞迁移而来,也可能由肝脏内未分化多能性间叶细胞直接分化形成。胎肝造血主要是产生红系细胞,其次是粒系细胞,巨核细胞很少。

造血细胞分布在肝窦、肝细胞索之间,而汇管区内很少。但粒系造血细胞主要分布在汇管区而肝窦很少,巨核细胞常伴随红系在一起。8周的胚胎已可见少量粒系细胞,12周以后的胚肝见有不同阶段的粒系细胞如中性晚幼粒细胞,较早期约相当于原粒至早幼粒阶段的细胞等。15周后的胚肝粒系造血逐渐增多,单核细胞、淋巴细胞所占比例低,数量少,一般在肝窦中出现。妊娠7周出现T细胞,8周出现B细胞,到13周其数量并未超过所有造血细胞的1%。造血开始时期,其百分率可达到游离的非肝细胞的69%,6周后其百分率逐渐减少。有报道,在各胚龄的胚肝中均可见到巨噬细胞。8~9个月的胎肝造血细胞已明显减少,而巨核细胞几乎难以见到。胎胚造血细胞的密集程度随妊娠日期的不同而有变化,8周造血细胞尚不密集,9~14周造血细胞逐渐较为密集,15~21周胚肝造血更为旺盛,24周略有降低,26~29周造血有减弱趋势,40周的胚肝内除了幼稚红细胞,其他系造血细胞已较少见。尽管胎肝在第4个月造血最旺盛,但骨髓已具有初步的造血功能,为以后取代肝脏的造血功能奠定了基础。

在妊娠2个月后胚胎脾开始造血,但以产生淋巴细胞、单核细胞为主,是否能生成粒、红、巨三系造血细胞仍有不同看法。胚胎脾脏造血可能很短暂,于胚胎5个月停止造血,但产生淋巴细胞和单核细胞的功能将保持终生。

脾组织的发生开始于胃系膜背侧的增厚,在妊娠第5周或第6周时由间叶成分组成。约在妊娠3个月时,具有脾的特征。脾间叶形成了被膜、小梁及髓索,在间叶中出现了窦腔,以后与血液循环建立联系。胚胎中期脾循环是在一个血管的“封闭系统”和血窦的“开

放系统”之间进行的。第8周时,造血干细胞和淋巴前体细胞通过血流迁移到间叶窦中。妊娠9周时的胚脾,白髓脾小结尚未见发育,红髓的发育亦未完善,仅在细胞间隙中出现少数原始幼红细胞。13周时白髓初步形成,在红髓亦可见零星淋巴细胞及少许幼红细胞,15周时白髓发育已较好,红髓脾窦中亦见有淋巴细胞及不很密集的幼红细胞。直至22~23周时的胚脾其白髓发育已完好。29周和足月的胚脾发育已趋完善,但在造血方面未见明显增强。

人胚脾白髓和红髓上均有淋巴细胞分布,其超微结构因细胞的成熟度而异。幼稚淋巴细胞,胞核/胞质比值较小,核形不规则,核染色质稀疏,有一两个核仁;胞质中线粒体少,间质透亮清晰,内质网极少。淋巴细胞的一些特殊超微结构发生变化,核膜的一部分向外突出形成囊状结构——核袋形成。囊腔中含有致密较均匀的细颗粒状结构。

在妊娠15~23周的胚脾均可见到各型较成熟粒系细胞,包括晚幼粒细胞、杆状核、中性分叶核及嗜酸性粒细胞,后者除含有结晶杆状物的特异颗粒外,其核型表现有单个核、双核及呈8字形的核。

于妊娠15、19、23周时的脾索见到单核细胞,胞体稍大,核似马蹄形或有明显的褶皱,异染色质在核周边浓密,胞质中有成堆的颗粒,外有单膜围绕且在膜内侧有一腔隙。脾索上还可可见巨噬细胞。

胚胎胸腺与胚胎脾一样是淋巴细胞生成的器官,主要产生淋巴细胞,并促进T淋巴细胞分化发育成熟,也有报道胸腺还能产生粒系细胞。胸腺细胞所产生的某些因子始终是具有造血调控作用的。在妊娠第6周末,这些由内胚叶来源的细胞形成显著的囊,以后变成由间叶围绕的上皮芽。双侧胸腺原基的最下终末部分表浅地连接,在8周时开始形成一个定形的器官。胸腺上皮转变成星形细胞的网眼,彼此由桥粒链接。单核的血细胞的前体就在此网眼中增生,于第3月末时胸腺发育成富含小淋巴细胞的致密的皮质和含有胸腺小体的较疏松的髓质。还有起自周围间叶的被膜和小梁的形成及很多基础小叶。至此完成了胸腺的发育过程,从此时起胸腺已是一个活跃的造淋巴细胞器官。13周人胚胸腺皮质区的胸腺细胞已呈密集灶状分布,在髓质区胸腺细胞稍稀疏而上皮性网状细胞的数量多,15周时见胸腺小体。胚胎胸腺还可以有其他系的造血,29周有巨噬细胞和中性、嗜酸性粒系细胞等。

三、骨髓期

一般胚胎第3~4个月,不同部位的骨在同一胚龄时处于不同的造血发育时期,而同一部位骨在不同胚龄所见造血发育时相也不同。胫骨、肱骨、股骨、桡骨、尺骨、锁骨在10~11周造血,肋骨、椎骨在12~13周造血,胸骨在22~23周才造血。人胚长骨在8~9周时部分长骨已有骨髓间质形成,10~11周的人胚其长骨骨髓已开始造血。随全身长骨的骨化,造血干细胞迁入骨髓,开始了骨髓造血期并成为造血中心,从此肝脾造血逐渐减退,骨髓造血功能迅速增加,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3个月,长骨的骨髓已出现造血细胞,5个月则更加明显,7个月时所有骨髓腔均充满造血组织,于8个月后骨髓增生呈极度活跃。长骨骨髓开始造血后就可见红系细胞,

除原红细胞较少外,早幼、中幼、晚幼红各阶段的细胞均可见到。在长骨骨髓开始造血时所见的粒系细胞较少,且不典型。约在妊娠 12~13 周时,可见相当于原粒、早幼、中幼和晚幼粒各个阶段的细胞,原粒细胞不易察见。在妊娠 88 天所见的原粒细胞,略呈椭圆,核染色质甚稀疏,胞核一端稍向内陷,该处胞质中有电子致密的小颗粒一堆,并有十余个线粒体,核糖体呈纤细小梅花瓣状。14 周时人胚骨髓可见自早幼至成熟的不同发育阶段的粒细胞,所见晚幼粒系细胞灶。15~16 周时,粒系细胞明显地趋向成熟的分化。嗜酸性中、晚幼粒细胞,其胞核略呈圆形,胞质内满布电子致密大小不等的圆形或梭形颗粒,部分颗粒中心出现电子致密的杆状物。此时,亦见到嗜碱性粒系细胞,核呈两叶,核周边染色质浓集,特异颗粒大而量多,个别颗粒解聚,周边不整齐,膜内侧有腔隙。常可见粒系细胞以网状细胞为中心共同组成小灶。

胎儿淋巴结的造血功能与骨髓的造血几乎同时出现,主要与淋巴细胞及单核细胞生成、发育和转化有关,一般不具粒系、红系、巨核三系造血细胞生成的能力,但出生后也是髓外造血常见的部位。妊娠 3 个月出现最初的淋巴结。次级淋巴结是在周缘淋巴管发育时发育,其发育的特征是淋巴管丛伴有淋巴细胞所在的间叶组织。当淋巴细胞由静脉毛细管移出形成淋巴细胞簇,出现了周围淋巴管,就形成了淋巴窦。在 12~14 周时,这些很早的淋巴结中可以区别出小和大的淋巴细胞以及少数嗜酸性的祖细胞。淋巴结内很少含有非淋巴系的细胞,偶尔可见聚集成团的红系、粒系或巨核系细胞。此类细胞可从血中迁移来或从邻近的疏松结缔组织中来。

第二节 骨髓的结构和功能

骨髓(bone marrow)位于骨髓腔中,是人体最大的造血器官,呈海绵状,胶状或脂肪性组织,被骨小梁相隔。骨髓分为红骨髓和黄骨髓两种,婴幼儿时期骨髓腔充满红色骨髓,内含大量发育中的红细胞,造血十分活跃。大约 5 岁以后,长骨骨干的骨髓腔内出现黄色骨髓,该转变过程是黄髓从远端向心性扩展,逐渐代替红骨髓,至成年人仅肱骨的上 1/3 和股骨的上 1/3、颅骺骨、胸骨、肋骨、肩胛骨、脊柱和髌骨髓腔内仍为红骨髓。黄骨髓内有少量的幼稚血细胞,故仍保持着造血潜能,当机体需要时可转变为红骨髓进行造血。骨髓腔的体积出生时占体重的 1.4%,约 65g,成年则为体重的 3.5%~4.6%,约 1600~3700g,平均 2800g,相应的血容量出生时占体重的 8%,而成年时仅为体重的 7%。

骨髓组织主要由造血细胞、非造血细胞、血窦、血管和神经组成(见图 1-2)。造血细胞分布在网状细胞、网状纤维共同构成的网状支架中,包括粒单细胞系、红细胞系、巨核细胞系和淋巴细胞系。非造血细胞包括巨噬细胞、脂肪细胞、成纤维细胞及未分化间充质细胞等,与血窦内皮共同组成造血微环境。

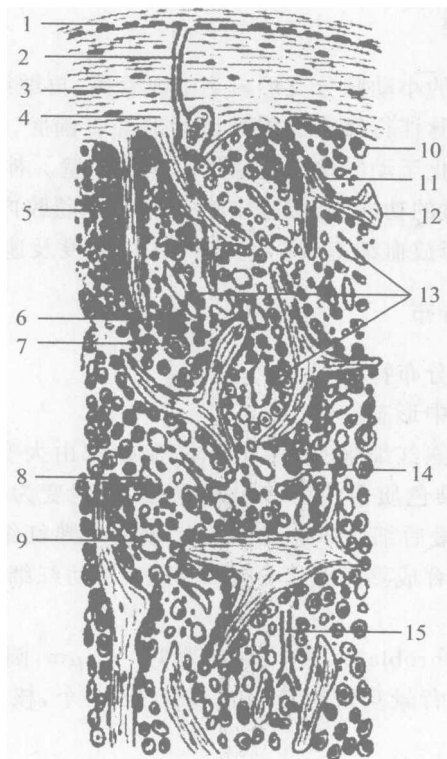


图 1-2 骨髓的组织结构

1. 骨外膜细胞; 2. 血管; 3. 骨皮质; 4. 骨细胞; 5. 幼粒细胞增生区; 6. 红系细胞岛; 7. 小动脉; 8. 巨核细胞; 9. 脂肪细胞; 10. 成骨细胞; 11. 骨原细胞; 12. 骨小梁; 13. 血窦; 14. 小动脉; 15. 毛细血管

一、造血细胞在骨髓组织中的分布

不同阶段的造血细胞在骨髓组织中的分布有一定的规律性,这与其所需微环境的不同有关。幼稚粒系细胞呈造血岛状,一般贴近骨小梁生长,随着粒系细胞不断发育成熟而逐步离开骨小梁,向小梁之间中央部迁移。当粒细胞发育成熟后,通过运动不断向血窦移动,穿过血窦内皮间隙进入血液循环。红细胞岛多围绕血窦增生,当发育成熟时,穿过血窦内皮细胞间隙脱核于窦外,成为网织红细胞或成熟红细胞后进入血液循环。巨核细胞系也多靠近血窦或贴在血窦壁外膜上,发育成熟后其胞质通过内皮间隙进入血窦腔,胞质脱落便形成血小板进入血流,也可大部分巨核细胞的胞质进入血流。巨核细胞主要在骨髓内释放血小板,少数是在脾脏。肺脏也是释放血小板的重要场所,Aschoff 于 1893 年首先观察到肺血管内的巨核细胞。肺静脉中的血小板显著高于肺动脉中的血小板,说明大循环中的巨核细胞通过肺循环时被过滤。每分钟 40000 个巨核细胞经过大循环进入肺循环,所产生的血小板约占血小板总量的 7%,肺循环中的巨核细胞释放血小板是由于呼吸运动时肺泡被动性伸展、收缩、挤压的机械作用,促进巨核细胞胞质的脱落。

二、骨髓的血管与神经

经骨皮质进入骨髓腔的小动脉分支形成毛细血管网,再继续分支形成血窦,然后汇集于小静脉。小静脉与小动脉伴行经骨皮质穿通管离开骨髓腔。骨髓的神经来自脊神经,与动脉伴随进入骨髓腔终止于动脉壁平滑肌纤维及血窦壁。神经纤维对骨髓腔的压力反应很敏感,有反馈调节造血的功能,当细胞增生活跃时骨髓腔内压增加,作为信号作用于血管壁上,控制血流量及释放血细胞,调节细胞增生的幅度及速度。

三、各系细胞形态与分布

(一)红系细胞形态与分布特点

1. 红系细胞成熟过程中形态变化

从原红细胞发育为成熟红细胞的过程,胞体、胞核都由大变小;胞质由嗜碱性(蓝色)变为嗜酸性(红色);胞核染色质由浅淡、疏松的原红细胞变为浓染、凝集的晚幼红细胞。核仁从有(1~3个)到无,最后细胞核脱出成为无核的成熟红细胞,但胞体及胞核始终是圆形的。从原红细胞至发育成熟需经历早幼红细胞、中幼红细胞、晚幼红细胞、网织红细胞及成熟红细胞几个阶段。

(1)原红细胞(proerythroblast):胞体大小为 $15\sim 22\mu\text{m}$,圆形,核圆形,居中,淡染,染色质细致,或颗粒不清楚,背景呈浅灰蓝色。核仁1~3个,核膜清楚,胞质嗜碱性,无颗粒,常见核分裂相。

(2)早幼红细胞(basophilic erythroblast):胞体大小为 $14\sim 18\mu\text{m}$,圆形,核圆形居中,核仁1~2个,染色质细致有凝集趋势,深浅不一,在切片中因胞质已有少量血红蛋白而嗜双色,或部分嗜酸性,可见核分裂。原红细胞经四次分裂成为早幼红细胞。

(3)中幼红细胞(polychromatophilic erythroblast):胞体大小为 $10\sim 14\mu\text{m}$,圆形,核圆居中,无核仁,染色质凝集,粗块状或龟背状,胞质因血红蛋白增多,核糖体减少而嗜酸性。

(4)晚幼红细胞(normoblast):胞体大小为 $7\sim 10\mu\text{m}$,圆形,核圆居中,无核仁,染色质凝集浓染,看不清颗粒,均质状,胞质因充满血红蛋白而呈嗜酸性,不再分裂。从原红细胞发育成晚幼红细胞需7天。网织红细胞在涂片用特殊染色才可识别,网织红细胞成熟为成熟红细胞约需48小时。

2. 红系造血岛

红系造血细胞在正常情况下多靠近血窦旁呈岛状或簇状分布,是由一个系定向细胞(lineage committed cell)发生的红系克隆。典型的造血岛中心有一两个巨噬细胞,有人称为抚育细胞(nurse cell),在小鼠骨髓更为明显。它可向幼红细胞输送铁,以供给合成血红蛋白的原料。反之,它又可将多余的铁送回巨噬细胞内。正常造血岛总是由不同成熟阶段的幼红细胞组成的,直径为5~10个细胞大小,如出现同一阶段幼红细胞大片状分布,其中不混杂其他阶段或其他系列的细胞时,则表明红系细胞成熟停滞,称“热点”(hot spot)现象。正常造血岛中原红细胞较少、早幼红细胞次之、中晚幼红细胞较多,而“热点”现象则以同一阶段原红细胞或早幼红细胞成片分布最常见。“热点”一方面可能是由于营