

血液病理生理

上海第二医学院
生理教研组

目 录

第一节	红细胞的病理生理	1
一	红细胞的生成与破坏	1
(一)	红细胞的生成	1
(二)	红细胞的破坏	6
二	贫血	7
(一)	贫血分类	7
1.	急性或慢性失血所引起的贫血	7
2.	红细胞破坏过多过快所引起的贫血	7
3.	成熟红细胞的生成障碍所引起的贫血	8
(二)	各型贫血的病理生理	8
再生障碍性贫血		8
缺铁性贫血		15
巨幼红细胞性贫血		22
溶血性贫血		33
难治性贫血		67
三	红细胞增多症	72
第二节	血小板的病理生理	78
一	血小板减少症	78
二	血小板增多症	88
第三节	白细胞的病理生理	91
一	粒细胞减少症	91
二	粒细胞增多症	100
第四节	血液凝固与出血的病理生理	108
一	凝血因子	108
二	血液凝固原理	114
三	抗凝血系统	124
(一)	生理性抗凝物质	124
(二)	纤维蛋白溶解系统	125

(三)	纤维蛋白溶解过程 - - - - -	-128
(四)	抗纤维蛋白溶解作用 - - - - -	-133
四	血小板因素 - - - - -	-134
(一)	血小板生成 (见第二节) - - - - -	-134
(二)	血小板的结构 - - - - -	-134
(三)	血小板的代谢 - - - - -	-136
(四)	血小板功能 - - - - -	-140
五	出血的病理生理 - - - - -	-153
(一)	血管因素所引起的出血 - - - - -	-153
(二)	血小板量和质的异常所引起的出血 - - - - -	-158
1.	血小板数减少 - - - - -	-158
2.	血小板质的异常 - - - - -	-159
(三)	血液凝固障碍所引起的出血 - - - - -	-163
1.	凝血酶元酶生成障碍 - - - - -	-163
2.	凝血酶生成障碍 - - - - -	-164
3.	纤维蛋白形成障碍 - - - - -	-168
(四)	纤溶活力增强所引起的出血 - - - - -	-168
1.	原发性纤溶活性增强 - - - - -	-168
2.	继发性纤溶活性增强 - - - - -	-169
(五)	血液循环中存在抗凝物质引起的出血 - - - - -	-172
六	血液的高凝状态 - - - - -	-173
第五节	血液流变学的改变 - - - - -	-176
一	血液粘度 - - - - -	-176
(一)	影响血液粘度的因素 - - - - -	-176
(二)	血液粘度增高的后果 - - - - -	-179
(三)	血液粘度在各种疾病时的变化 - - - - -	-182
(四)	研究血粘度的临床意义 - - - - -	-185
二	红细胞沉降率 - - - - -	-185

血液系统的病理生理学

前言

血液是由二部分组成：有形成份及血浆。有形成份包括红细胞、白细胞及血小板，制造场所在骨髓，破坏部位是在肝脾等网状内皮系统组织。血浆中的成分很多，除了蛋白质成分外，还有许多营养和代谢的物质。此外，血液还必须保持一定的酸碱度和理化性质，才能保证其生理功能正常地进行。血液在循环中保持流动状态，但还必须通过止血功能，防止或制止出血。故血液系统的病理生理学范围较广，包括有形成分的增多或减少，造血组织的病理变化，血浆成分的改变以及止、凝血功能障碍等的病理生理学。

本章重点讨论：1. 血液有形成分的增多和减少；2. 止血和凝血功能障碍；3. 血液流变学的改变。

第一节 红细胞的病理生理

一 红细胞的生成与破坏

(一) 红细胞的生成

血液中的红细胞与其他白细胞一样是由骨髓中的多能干细胞分化形成的。在一定的条件下，多能干细胞分化为定向干细胞，然后沿着以下途径生长和成熟：定向干细胞→原幼红细胞→早幼红细胞→中幼红细胞→晚幼红细胞→网织红细胞→成熟红细胞。

红细胞的生成是在骨髓中进行的，故有核幼红细胞存在于骨髓。骨髓中也有一部分网织红细胞，另一部分网织红细胞及成熟红细胞存在于外周血中。正常时外周血中无幼红细胞。幼红细胞及成熟红细胞的总数、生成时间及转换时间见下表。

(表1)

表1：幼红细胞的类型、总数及生成时间

存在部位	红细胞类型	总 数 ($\times 10^9/\text{kg}$ 体重)	生成时间 (天)	转(更)换时间 (天)
骨 髓	原幼红细胞	0.10	0.83	
	早幼红细胞	0.48	0.83	
	中幼红细胞	1.47	1.25	
	晚幼红细胞	2.95		2.07
	骨髓网织红细胞	5.00		1.67
血液环	血网织红细胞	3.30		1.0~3.0
	成熟红细胞	330.0		120.0

幼红细胞中只有原幼红、早幼红及晚幼红细胞可以进行分裂，它们的生成时间(TG)各为0.83、0.83、1.25天。正常人骨髓中约有2.5%的原幼红，5%的早幼红和6%的中幼红细胞进行分裂。晚幼红细胞、骨髓网织红细胞、血网织红细胞及成熟红细胞的转换时间各为2.07、1.67、1.0~3.0、120天。

1. 红细胞生成所需要的物质

幼红细胞分裂时需要新的DNA合成，使核中的2DNA加倍为4DNA，然后分裂为2个各有2DNA的干细胞。DNA合成时需要叶酸及维生素B₁₂作为辅酶。幼红细胞在成熟过程中，其胞浆从嗜碱性的兰色转变为嗜酸性的红色，也即在胞浆中，RNA逐渐被新合成的血红蛋白所代替。血红蛋白合成时需要有铁。后者是血红素的组成成分，血红素与珠蛋白结合形成血红蛋白。因此，在红细胞生成过程中，除了需要蛋白质等原料外，必须有维生素B₁₂、叶酸和铁。

2. 红细胞生成的调节

(1) 促红细胞生成素的作用：

关于多能干细胞是怎样分化为定向干细胞，以及定向干细胞是怎样演变为原幼红细胞的？目前所知很少，但现知需要促红细胞生成素（促红素）的作用。促红素是一种糖蛋白，分子中含有涎酸，后者不

是活性中心，但可保护促红素在血浆中不被灭活。促红素分子量为39,000~70,000，纯的促红素的活性可达到10,000单位/毫克蛋白质。氨基酸成分中的色氨酸对其活性可能起重要作用。在电泳中位于 α 球蛋白带。

促红素主要产生于肾脏，有关其产生部位尚有争论。有人认为促红素产生于肾皮质入球小动脉的肾小球旁器，在贫血或缺氧时，肾小动脉收缩，血流量减少，刺激肾小球旁器，使促红素分泌增加。但用荧光抗体染色法进行研究，发现促红素存在于肾小球市上皮细胞。

Gordon 等的实验指出，将肾提取液与正常血浆孵育可形成具有促红细胞生成的活性物质，因此他们认为肾脏并不是直接产生促红素，而是产生一种酶，称为“肾脏促红细胞生成因子”（简称REF），此酶与一种存在于血浆中的、由肝脏产生的物质——促红素原起作用，形成具有活性的促红素。用荧光抗体染色法可证实REF弥散性地存在于肾脏各组织：肾皮质、髓质、肾小球本身甚至肾小管。这种说法并未得到一致的意见。有的学者认为肾脏确实能生成促红素，但其活性可能被一种脂类物质所抑制。无论如何，肾脏中存在一种促红素物质，这是已经取得的一致意见。

现已知道，下列因素和物质可使促红素的生成增多：①缺氧；②血管收缩药；如血管紧张素、去甲肾上腺素、5羟色胺、加压素，因都能使肾小动脉收缩，致肾缺氧；③睾丸酮类药物；④钴盐；⑤前列腺素及环腺甙酸。

近年来的研究指出，缺氧或缺血使促红素生成增多的机制可能是通过前列腺素及cAMP实现的，这二种物质在上述情况下产生增多。给红细胞增多的小鼠注射cAMP可使促红素增多。在给离体灌注的狗肾注射前列腺素时，可使肾中cAMP增高，促红素也增多；同样，注射前列腺素E₂可使这种小鼠促红素水平增高，红细胞的生成也增多。缩窄狗肾动脉可使前列腺素及促红素都增高。用荧光免疫技术进行的研究证实，在缺氧或缺血的情况下，肾髓质释放前列腺素E₂，后者使促红素增多。新形成的cAMP激活蛋白激酶，可能通过磷酸化作用，使促红素前体转变为促红素。

钴盐可能刺激肾脏中的腺甙酸环化酶，使 cAMP 增多，后者激活 REF，使血浆中的促红素增多。

√(1) 促红素的作用机制

I. 对幼红细胞前体的作用：促红素并不作用于脾集落形成单位 (CFu-S)，而是作用于较分化的“促红素反应细胞”(ERC)。这种细胞至少有二种：(1)红细胞集落形成单位(CFu-E)及红细胞丛块形成单位(BFu-E)(erythrocytic Burst-forming Unit)。CFu-E 培养后可形成 8~32 个幼红细胞所组成的集落，48 小时达到最高峰，只要有少量促红素(0.01~0.25 单位)作用即可。BFu-E 形成大的细胞丛块，由数百至数千细胞组成，培养后 7-8 天最多，需要大量促红素(0.1~2.5 单位)。CFu-E 在出血时增多，过度输血后减少，能被胸腺嘧啶核甙破坏(75%)。放血或输血后 BFu-E 很少变化，胸腺嘧啶核甙对它的破坏作用小(30%)。BFu-E 存在于人类的血液及骨髓中，而 CFu-E 只存在于骨髓中。

II. 对幼红细胞的作用：促红素作用于 ERC 使其形成原幼红细胞。促红素作用于早期幼红细胞的依据有：(1)能使原幼红及嗜硷幼红细胞增殖、增多；(2)用放射自显影法进行研究时，可见促红素能使早期胚胎肝红系细胞的 RNA 合成增加；(3)可使网织红细胞增多；(4)使幼红细胞脱核加快，可以不通过晚幼红细胞阶段；(5)与正常骨髓细胞孵育时，在 24 小时内可使血红蛋白的合成增多。

III. 作用于 RNA 及 DNA 的合成。

IV. 作用于第二信使：① cAMP：cAMP 可使血红蛋白合成增加及在体外培养中使红细胞集落增多，cAMP 的作用可能是使幼红细胞前体对促红素的敏感性提高；② cAMP：促红素可使家兔骨髓及胎肝细胞中的 cGMP 增多，cGMP 的增多可能是有丝分裂的一种信号；③可作用于骨髓细胞的胞浆膜，产生一种胞浆蛋白中间产物，后者作用于核，刺激 RNA 的合成。

(2) 神经系统的作用

很早以来人们已认为神经系统对红细胞的生成具有调节作用，1 缺乏证据。近年来的研究指出，电刺激下丘脑或其附近的区域可使促

红素的生成增多，网织红细胞和红细胞增加。在下丘脑造成较大的病变时，缺氧所致红细胞生成增多的现象即被抑制。阿托品可防止刺激下丘脑所引起的网织红细胞增多以及缺氧所致的促红素生成增多。在生理情况下，下丘脑可能根据组织中氧的水平，通过神经垂体体液机制，或通过交感神经系统调节红细胞的生成。

(3) 激素的作用

① 雌激素：对红细胞生成起抑制作用。小剂量的雌激素可降低干细胞对促红素的反应性。大剂量雌激素能抑制促红素的生成。

② 甲状腺激素：有促进红细胞生成的作用。在体外，甲状腺素(T_4)能刺激血红蛋白 β 链开始合成及完成合成的阶段，但对 α 链只有刺激其完成合成的作用。甲状腺素可增加组织对氧的消耗，造成一种相对缺氧状态，使促红素生成增多，甲亢病人血浆中促红素可以增高。甲状腺素促进组织充分利用氧也可能是使红细胞生成增加的机制之一。

③ 雄激素：前已述及，睾丸酮促使肾脏产生促红素。现又发现雄激素对干细胞有直接作用。雄激素的代谢产物能促进集落形成单位(CFU)的细胞进入细胞增殖周期，进行分裂。注射雄激素后，可见原始红细胞的核分裂指数升高，对 3H -胸腺嘧啶核甙的摄入增多，DNA的合成加快。

④ 肾上腺皮质激素：可使红细胞量和血红蛋白增高，红细胞破坏减少，被吞噬的溶解的红细胞减少。但糖皮质激素能抑制缺氧所引起的促红素增多，也抑制原始红细胞对促红素的反应。

⑤ 垂体：动物实验证实，切除垂体可引起中度严重的再生低下性贫血。在人类垂体前叶功能减退时，一般都伴有程度不一的贫血。但大多数人认为垂体是通过其靶腺而影响造血功能的。

⑥ 其他激素：胎盘催乳素及泌乳素有刺激红细胞生成的作用。

(4) 其他因素：

红细胞溶解物、血红蛋白或血红素有刺激红细胞生成的作用，溶血时骨髓中红细胞的生成代偿性活跃，这一现象可能与促红素的增多有关。

(二) 红细胞的破坏

1. 红细胞保持完整性所需要的条件

在正常情况下，红细胞随着血流在血液循环中运行，在其通过微循环的过程中，红细胞虽不断遇到机械性的损伤，但仍能保持其完整性和变形性（可塑性）。红细胞保持完整性所需要的条件是：

(1) 内在条件

① 红细胞的代谢正常：ATP 是红细胞保持其膜的完整性所必需的物质。由于成熟红细胞中没有线粒体，故红细胞的 ATP 只能通过无氧酵解和戊糖途径而获得。红细胞的能量——ATP 85%~90%来自糖酵解，10%~15%来自戊糖途径。

② 红细胞膜的结构正常（详见后文）。

③ 红细胞内的结构正常，也即血红蛋白，特别是珠蛋白的结构（量和质）必须正常（详见后文）。

(2) 外部条件

① 血液酸硷度必须保持正常。在酸性环境中，红细胞易破坏。

② 网状内皮系统的功能正常，功能亢进时可引起红细胞破坏过多。

③ 血液不存在红细胞凝集素或其他抗红细胞抗体。

2. 红细胞的生理性破坏

在生理情况下，红细胞的寿命为120天。在其衰老过程中红细胞的代谢和结构发生变化。(1)代谢方面：糖酵解的酶如己糖激酶，醛缩酶、丙酮酸激酶、磷酸果糖激酶、磷酸葡萄糖异构酶、甘油醛-3-磷酸脱氢酶以及戊糖旁路所需要的酶如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶，6磷酸葡萄糖脱氢酶等都减少，ATP的生成减少。2,3-DPG减少；(2)膜的改变：脂质减少，表面面积缩小，负电荷减少，红细胞内 K^+ 减少， Na^+ 增多；(3)血红蛋白的改变：高铁血红蛋白增多，血红蛋白A₂（氧化谷胱甘肽与血红蛋白A₂所形成的复合物）增多，对氧的亲合力增高；(4)物理性质的改变；密度增高，变形性减低，渗透压及机械脆性增高；(5)红细胞的体积缩小。这些变化都易使红细胞被破坏，但何种变化为主要原因，尚未阐明。

正常时，衰老的红细胞是在网状内皮系统（主要是脾和肝）中逐渐被破坏。

脾脏特别易于攫取稍有缺陷和损伤的红细胞并将其破坏，这与脾脏血管结构的特点有关。通过二方面的结构：(1)白髓：受损或衰老的红细胞从脾中央小动脉进入白髓的“边缘”区后，进一步向前运行受到阻碍；红细胞进入红髓后一方面进入壁上有巨噬细胞的脾窦内，另一方面可进入狭窄的脾索，后者与通过基底膜的小孔与脾窦相沟通。此小孔的直径只有3微米，只能让具有变形力的红细胞通过，无变形力者易受损伤。脾的血流大多通过脾窦运行，只有1-2%通过脾索。红细胞在脾内阻留过程中，处于PH较低的环境中，又缺乏葡萄糖作为代谢的原料，加上衰老的红细胞的一些内在的变化，故易在脾内破坏。

肝脏并不具有脾脏那种攫取稍有异常的红细胞的能力，但损伤较明显的红细胞能被肝脏的网状内皮系统细胞所阻留并予以破坏。但由于心输出血量只有5%通过脾脏，而通过肝脏者达35%，故肝脏对异常红细胞的清除力似较脾脏为大。

三 贫血的分类及其后果

(一) 贫血的分类

贫血是指单位容积中的红细胞数及血红蛋白量低于正常。根据发病机理，贫血可分为以下三大类：

1. 急性或慢性失血所引起的贫血。

2. 红细胞破坏过多、过快所引起的贫血：即溶血性贫血。又可分为两大类。

(1) 红细胞内原因所引起的溶血性贫血：

① 红细胞膜先天性或获得性缺陷所引起的溶血：如遗传性球形红细胞增多症、阵发性睡眠性血红蛋白尿。

② 红细胞代谢所需要的酶的缺陷：

I. 缺乏糖酵解的酶，如缺乏己糖激酶、丙酮酸激酶等。

II. 缺乏戊糖途径所需要的酶，如缺乏葡萄糖6磷酸脱氢酶、6

磷酸葡萄糖^醛脱氢酶，谷胱甘肽还原酶等。

④. 血红蛋白异常（血红蛋白病）如地中海贫血、血红蛋白S、C、D、E病等。

(2) 红细胞外原因所引起的溶血性贫血

① 免疫性：血循环中存在某种破坏红细胞的凝集素、溶血素或其他抗体，如原发性或继发性自身免疫性溶血性贫血，输不合型血所引起的溶血，阵发性冷性血红蛋白尿。

② 非免疫性：如感染、生物、物理或化学因素所引起的溶血、脾功能亢进、红细胞破碎综合征（微血管病性溶血性贫血）等。

3. 由于成熟红细胞的生成障碍所引起的贫血

(1) 缺乏造血所需要的物质：如缺铁性贫血，缺乏维生素B₁₂或叶酸所引起的巨幼红细胞性贫血等。

(2) 由于造血组织萎缩或破坏所引起的贫血：如再生障碍性贫血，纯红细胞性再生障碍性贫血，白血病、多发性骨髓瘤、肿瘤转移至骨髓、骨髓纤维化所引起的贫血等。

(3) 由于调节功能障碍所引起的贫血。

① 促红素形成减少所引起的贫血，如慢性肾功能衰竭。

② 激素不足所引起的贫血：如垂体前叶功能减退症、粘液性水肿所引起的贫血。

(4) 由于造血物质的利用障碍所引起的贫血：如慢性感染，难治性贫血，铁粒幼红细胞性贫血等。

现将再生障碍性贫血、缺铁性贫血、巨幼红细胞性贫血、溶血性贫血、难治性贫血的病理生理重点介绍如下。

三 各型贫血的病理生理

（一）再生障碍性贫血

1. 发病原因

再生障碍性贫血（以下简称再障）是一种以骨髓造血功能低下或障碍及全血细胞减少为主要表现的疾病，其发病原因有二种：

(1) 原发性：原因不明，多见于青壮年，50-80%的再障属于此类。少数为先天性或家族性。

(2) 继发性：系由物理、化学、生物因素所致，或继发于其他疾病。

① 物理因素：主要是射线。

② 化学因素：有机溶剂如苯、二甲苯、汽油，杀虫剂如DDT，很多化学药物如抗肿瘤药或免疫抑制药（如环磷酰胺、硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、氮甲嘌呤等）、抗菌素（如氯霉素、链霉素、自力霉素、更生霉素等）、磺胺药、抗甲状腺药（地巴唑、甲基硫氧嘧啶等）、镇痛退热药（保太松、消炎痛、非那西丁等）、治糖尿病药（氯磺丙脲、D860等）、重金属药（金、砷、汞制剂），甚至有因服海群生、环氯肌、糖精而发生再障的报告。

③ 生物因素：如严重的细菌感染、肝炎病毒感染、黑热病等。

④ 其他疾病：如长期的严重贫血未经治疗，慢性肾功能衰竭，垂体前叶功能减退等。

2. 发病机制

(1) 正常骨髓造血组织的结构、血液供应和神经支配

骨髓组织是由血管、神经、网状内皮系统细胞、分化及未分化的幼稚造血细胞及脂肪组织所组成。骨髓的造血功能与血液供应有着密切的关系。骨髓中的血液循环有其特殊的地方，进入骨髓腔的小动脉分支后形成毛细血管网，然后血液倾入一复杂的静脉窦系统（见图1），

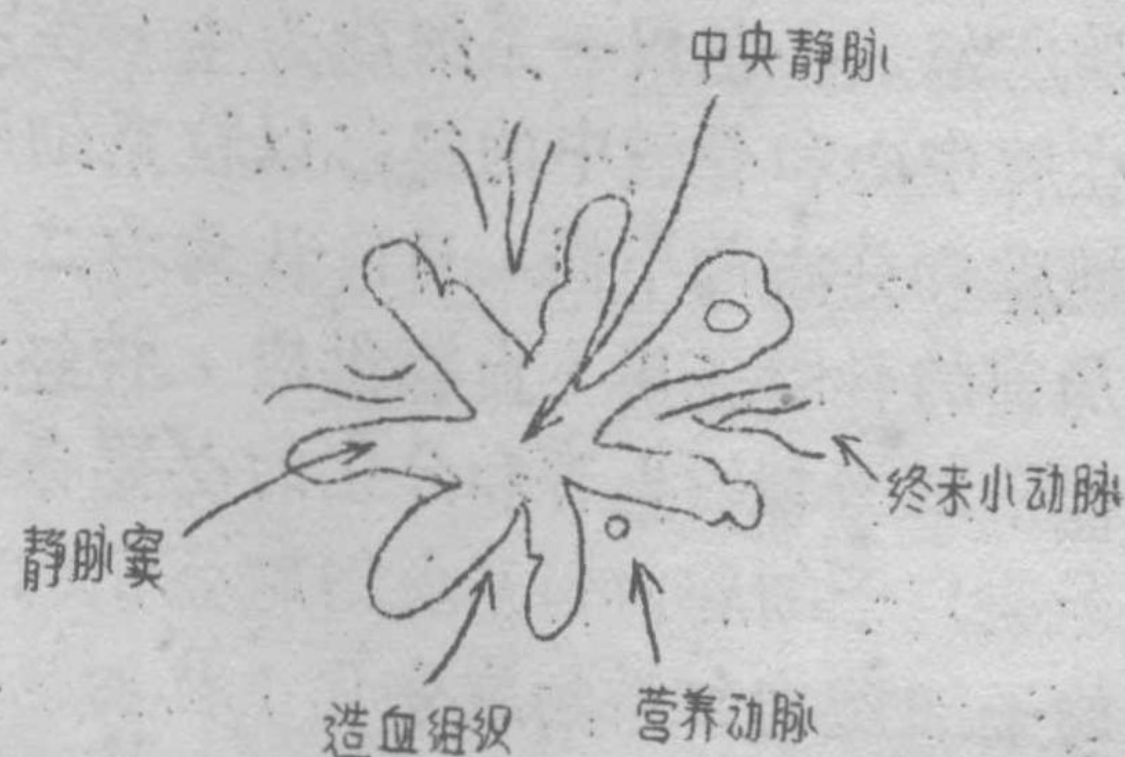


图1 骨髓血液循环图解

这些静脉窦汇合入中央静脉，造血细胞位于静脉窦系统的外侧。在电镜下，静脉窦壁可分为三层：(1)内层为被复细胞(Lining cell)或内皮细胞，较完整；(2)中层为基底膜，呈时断时续状，有的地方缺如；(3)外层为外膜细胞，也呈时断时续状，有的地方外膜细胞较少。造血细胞位于静脉窦之间的组织，窦壁有小孔。成熟的血细胞通过小孔进入静脉窦，被送入血液循环。这种筛状屏障对阻止和调节幼稚细胞和成熟细胞进入血液循环起重要作用。实验证明，若使骨髓中的血管供应增多，则造血功能也随之活跃起来。用放射线或机械因素损伤骨髓造血组织后，内皮细胞的再生和血管的重建先于此组织的恢复。内皮组织若发生不可逆性损伤，则即使在骨髓的其他部位仍有干细胞存在，受损伤骨髓的造血组织仍不能重建。这说明血液循环对造血功能有重要意义。

骨髓中的神经分布十分丰富，有的神经纤维与造血组织(造血岛)密切接触，可能接受由于造血细胞增生所产生的压力信号，并将信号传导到营养骨髓的血管壁上，调节血流以保证造血细胞的正常增殖和成熟。

(2) 微环境及生成素对于细胞生存^长和分化的作用

现在已有许多实验研究的结果说明骨髓中的多能干细胞可分化成各系血细胞。用放射线先将小鼠的造血组织破坏，然后由静脉注射移植骨髓细胞。在最初几天内，小鼠的脾脏出现少数小的多能干细胞(未分化干细胞)集落。5天后，在脾脏表面肉眼可见分散的集落，在脾实质及骨髓中在显微镜下也可见到骨髓造血细胞的集落。每一集落都是由造血细胞所组成，但以一系细胞为主。在脾表面的集落以红系细胞为主，而在脾中心和骨髓中的集落以粒系细胞和巨核细胞系为主。关于集落的性质和分布的不同，目前认为有二种因素在起作用：

(1) 微环境：即局部的骨髓基质、血液供应，神经支配、周围的细胞等等，是保证多能干细胞能够生存和分化的必要条件；(2)生成素

(Poietin)：是决定干细胞向何系血细胞分化的重要因素。促红素使对促红素敏感的干细胞向红系细胞分化；粒细胞生成素(Granulopoietin)使相应的敏感干细胞向粒系细胞分化，促血小板生成

素使有关的敏感干细胞向巨核细胞和血小板分化。这些生成素的作用方式尚不清楚，但可能对于休止期(G_0)的多能干细胞进入 $G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow M$ 期起调节作用，或使新形成的干细胞分化，使其转变为原始细胞，然后成熟为相应的血细胞。

(3) 再障发生机理的学说：

成人骨髓组织约占总体重的3.4~5.9%，可达1600~3700克。有核造血细胞约为 1.8×10^9 /公斤体重。再障时，骨髓中的造血组织呈灶性或弥散性减少，脂肪组织增多，红骨髓减少而黄骨髓增加。为什么会发生以上的病理变化？目前有三种学说：

① 土壤学说：认为再障的发生是由于微环境发生了病理变化，使“这种土壤”不利于细胞的生成和分化所致。动物实验证明，若在短时期内以高能量的x线照射，则骨髓造血组织都被破坏，留下少数处于休止期的干细胞。若动物不死亡于急性粒细胞缺乏所引起的严重感染，则当急性阶段渡过后，骨髓造血功能可以完全恢复，因为骨髓组织虽然受损，但微环境的组织未被彻底破坏，剩下的干细胞能在此“微环境”中逐步得到再生，造血组织得以重建。第二次世界大战时，日本长崎曾受原子弹爆炸的破坏，在倖存者中很少发生再障，因都死亡于急性骨髓功能衰竭。相反，长期接触中等量的放射线时反而可以引起再障和慢性骨髓衰竭，因可造成微环境结构的深刻变化。给再障患者用骨髓移植的方法进行治疗时，有的即使组织配型良好，但输入的骨髓组织仍不能生成，除了移植排斥反应以外，有人认为是由于原来骨髓的微循环不适宜于移植骨髓生存的缘故。前已述及，骨髓血液供应增加时，造血功能也可因而活跃，说明微环境与造血功能之间有密切关系。

② 种子学说：认为再障的发生是由于干细胞受损所引起的，以氯霉素为例，这种抗菌素引起再障的发生率约为1/1~2万。再障时骨髓红系幼稚细胞中可见空泡，长期服用氯霉素后，在粒细胞和血小板系统的幼稚细胞中也可见到空泡样变，这可能与线粒体内的蛋白合成受到抑制有关。电镜下可以见到骨髓细胞的线粒体基质发生凝固。此外，氯霉素还能抑制线粒体上的细胞色素，抑制线粒体的氧化反应。

氯霉素还可抑制DNA的合成。以上这些毒性反应是造成干细胞严重受损引起再障的原因。肝炎病毒和苯引起的再障也是由于干细胞受损所致，已证明苯可抑制造血细胞合成DNA和RNA。近年来应用骨髓移植的方法治疗再障、阵发性睡眠性溶血性贫血取得良好效果的事实，支持种子学说。

③ 免疫学说：这种学说认为再障可能是由于免疫作用使骨髓微循环受到破坏所致。有的再障病人骨髓中淋巴细胞和浆细胞增多，过去认为这可能是代偿性增强的表现，但近年来有人认为这是免疫反应的表现。因为有的再障病人用肾上腺皮质激素治疗有效，有的病人甚至用环磷酰胺等免疫抑制药治疗取得缓解，这都说明免疫机制可能参与有些再障病人的发病。病毒性肝炎引起再障的机制也有人认为与病毒激发自身免疫反应有关，但这种看法尚待进一步证实。

④ 促红素问题：再障时，由于贫血，缺氧，故一般说来促红素的形成是增多的。但有的再障病人，应用睾丸酮类药物的效果较好，这种药物可促进促红素的形成。Fanconi贫血是一种先天性的再障伴有其他畸形如肾发育不全、小头畸形、无桡骨等，雄激素治疗也有效。因此，促红素在再障中的作用尚待进一步弄清。

3. 临床表现的发生机理

(1) 贫血，这是由于造血功能低下所造成的。此外，有的再障病人，骨髓中红系细胞并不减少，但铁的转换率增高，说明骨髓中制造的红细胞在未释放到外周血中以前已被破坏，也即有原位溶血，这也是造成贫血的原因之一。

(2) 易感染：再障时粒系细胞减少，单核细胞也减少，故这种病人容易发生细菌或病毒感染，引起口腔炎，脓皮病，肺炎，尿路感染、肛周脓肿、败血症等。

(3) 出血：再障者易发生出血，其发生机制可以是：

I. 血小板生成减少，这是主要的原因；II. 血小板功能障碍，再障时常见血小板较少，体积小，形状不规则，胞浆内颗粒减少。故除血小板减少外，血小板收缩可以不佳，凝血酶元的消耗少；III 毛细血管脆性增加。再障时，血清素（5-羟色胺）含量较正常值低，

这可能是血小板减少所致，故毛细血管镜检查时有时可见毛细血管的数目、长度、排列均有异常，对针刺反应异常。

处理原则：

(1) 治疗、去除病因和对症治疗。

(2) 刺激骨髓造血组织。

① 雄激素：有效率为50%左右。雄激素可增加促红素的生成。后者在体内可转化成活性产物，刺激血红素的合成，雄激素也有可能直接作用于干细胞，使干细胞从G₀期进入增殖期产生更多的对促红素敏感的细胞。

② 植物血凝素：能刺激骨髓细胞进行有丝分裂和增殖，但效果不如雄激素，且易引起过敏反应。

③ 其他：如氯化钴可能有促进促红素形成增多的作用，但效果不肯定。

(3) 改善微环境

① 作用于神经系统：如应用士的宁兴奋脊髓前角细胞及进入骨髓腔的神经纤维，改善微环境的血液循环。有人研究用活血化瘀药改善微环境的循环来治疗再障。

② 免疫抑制疗法：有的患者如系免疫机制引起的微环境损害，则可应用肾上腺皮质激素，甚至可用环磷酰胺等药抑制免疫反应，以改善微环境，使之有利于干细胞的生存和分化。

(4) 种植同种异体干细胞：骨髓移植，最好用孪生兄弟姐妹的骨髓，成功率高。个别病人单纯输入骨髓细胞也可使再障取得缓解。有的病人单纯作骨髓移植后，异体的骨髓暂时存活，以后仍被排斥，但本身的造血组织却可因而恢复，这可能是由于输入异体骨髓后，使微环境得到改善，有利于自身骨髓中干细胞的生存和增殖。

(5) 脾切除：对慢性再障，骨髓有增生灶的患者可以采用，疗效可达50%，其机理是减少红细胞的破坏。

纯红细胞性再生障碍性贫血

不伴有白细胞和淋巴细胞再生障碍的再障称为纯红细胞性再障。可分为二类。

1. 急性获得性纯红细胞性再障

大多数病例发生在球形红血胞增多症、阵发性睡眠性血红蛋白尿及其他溶血性贫血发生溶血危象时。

发病前常有感染（如病毒感染，肺炎支原体感染、上呼吸道感染，胃肠道炎）或服药史（如巴比妥、苯妥因钠、磺胺、砷剂、异菸肼、阿斯匹林、氯磺丙脲等）其发病机理认为与免疫机制有关，如病毒所引起者可能是病毒所致的免疫，致使红细胞大量被破坏，骨髓中发生原位溶血，故除外周血中红细胞减少外，还有骨髓幼红细胞缺乏，有时可见早期幼红细胞，但成熟障碍，网织红细胞明显减少，而粒系细胞及巨核细胞正常。叶酸、维生素C及蛋白质相对缺乏可能参与此类再障的发生机制。激素治疗对有的病人有效。

2. 慢性纯红细胞性再障：有二种：

(1) 先天性缺陷：如见于Diamond及Blackfan综合征。出生后即有明显的贫血，有肝脾肿大，可伴有其他先天性畸形如斜眼、指骨和肋骨畸形、突眼、软骨发育不全、双输尿管畸型伴肾盂积水等。发病机理不明。

(2) 获得性慢性纯红细胞性再障。

多发生在中年人，但也可发生在老年人，30~50%的患者伴发胸腺瘤。慢性病毒性肝炎，药物（如苯妥因钠砷剂、磺胺、氯霉素）也可引起本病，其发生机制是：

① 免疫机制：大多数人认为本病的发生机制是血浆中存在一种抑制红细胞生成的抗体，有的患者骨髓中的幼红细胞上可见到IgG抗体，在体外，可证明血浆中存在一种抑制物能抑制血红素的合成。Krantz认为这种病人血浆中有一种细胞毒性因子，存在于IgG，可能是一种抗体或免疫复合体物需有补体存在才能发挥作用。

Peshle等在获得性慢性纯红细胞性再障的患者血液中发现一种IgG型抑制物，能中和促红素而不作用于骨髓红系细胞，患者血及尿中的促红素活力明显下降或消失。但有的病人无这种抑制物。除了伴发胸腺瘤的病人必须用切除术治疗胸腺瘤方可取得缓解外，本病的其他患者，用环磷酰胺，6巯基嘌呤或加强的松治疗，多数在2个月之