

血液学

——进修医师讲座

江苏科学技术出版社

进修医师讲座

血液病学

陈悦书 林宝爵 主编

江苏科学技术出版社

编 写 者

陈悦书 林宝爵 张桂如 徐中和 刘蕴珊 顾庆礼 邹正辉 夏学鸣
毛玉文 陶瑞芳 邵景章 姚锡珍 阮长耿 周慧芳 陈重坤 王明华
严菊英 顾月珠 陆定伟 程大卫 彭大思 王焕姐 张澜生 林发榕
高锦声 冯增荣 许昌韶

血 液 病 学

陈悦书 林宝爵 主编

出版：江苏科学技术出版社

发行：江苏省新华书店

印刷：苏州印刷厂

开本 787×1092 毫米 1/16 印张 26 字数 638,000

1980 年 10 月第 1 版 1980 年 10 月第 1 次印刷

印数 1—3,000 册

书号 14196·051 定价 2.40 元

前 言

近年来,国内外关于血液学的研究有了很大发展,出现了许多深入的专题研究,如血液细胞学、血液生理学、血液病理及病理生理学、造血细胞动力学、血液生化学、血液遗传学、血液免疫学、转输血液、血液成分及代用品、临床血液学、工业卫生血液学等。同时,国内中西医结合治疗血液病的研究也已展开,并有所发现。

血液病如白血病、淋巴瘤、再生障碍性贫血、白细胞减少、血小板减少等都是成人、儿童常见的有些是相当严重的疾病。为了加强对这些病的防治工作,各级医院、特别是县医院的许多医师都希望能够专科进修血液学。苏州医学院血液病研究室在1965和1973年曾两次举办过血液学进修班,编写过讲义。最近又受卫生部委托再举办进修班。考虑到国内医师进修血液学的普遍需要,我们特将原进修班的讲义重新改写而成本书。

本书编写的指导思想是想给进修医师提供一本精炼实用、内容比较新颖的学习书籍,既有基础知识,也有临床诊断治疗方法,而且包括国内外的最新进展,以及实验室的各种方法。其中介绍的诊断治疗方法,尤其是实验室方法,基本上都是血液病研究室和我院兄弟科室已经开展、并有一定经验的。引用的文献大多在1977~1979年之间。本书除可供专业进修用外,也适合血液病医师、内儿科医师、血液病研究者、血液病检验人员阅读与参考。

本书的编写工作由苏州医学院、苏州医学院附属第一医院、苏州医学院附属儿童医院等单位的医务人员承担。由于我们的知识和经验有限,编写的时间较短,错误和缺点难免,希望同道和读者批评指正。

陈悦书 林宝爵

一九八〇年四月

目 录

第一部分 总 论

第 一 章 血液学的范畴及进展

.....陈悦书(3)

第 二 章 血细胞的生成、破坏和功能

第一节 概述.....陈悦书(5)

第二节 红细胞及血小板.....陈悦书(7)

第三节 白细胞.....陈悦书(9)

第二部分 血液病与血液学改变

第一篇 红细胞疾病

第 三 章 贫血概述.....顾庆礼(14)

第 四 章 缺铁性贫血.....陶瑞芳(19)

第 五 章 大红细胞性贫血.....顾庆礼(23)

第 六 章 再生障碍性贫血.....邵景章(29)

第 七 章 溶血性贫血

第一节 概述.....刘蕴珊(35)

第二节 异形红细胞所致的溶血性贫血.....刘蕴珊(41)

第三节 酶缺乏所致的溶血性贫血.....刘蕴珊(43)

第四节 血红蛋白病及地中海贫血.....刘蕴珊(47)

第五节 自身免疫性溶血性贫血.....刘蕴珊(53)

第六节 阵发性睡眠性血红蛋白尿.....毛玉文(57)

第七节 其他溶血性贫血.....刘蕴珊(59)

第 八 章 其他种贫血

第一节 慢性疾病的贫血.....林宝爵(61)

第二节 慢性肾功能衰竭的贫血.....林宝爵(62)

第三节 肝脏疾病的贫血.....林宝爵(64)

第四节 内分泌病的贫血.....林宝爵(65)

第五节 恶性肿瘤的贫血.....林宝爵(66)

第六节 骨髓病性贫血.....张桂如(67)

第七节 铁粒幼细胞性贫血.....林宝爵(69)

第 九 章 红细胞增多症.....徐中和(71)

第二篇 白细胞疾病

第 十 章 白血病

第一节 总论.....陈悦书(76)

第二节 急性白血病.....陈悦书(79)

第三节 慢性粒细胞白血病.....陈悦书(89)

第四节 慢性淋巴细胞白血病.....陈悦书(94)

第五节 特殊类型的白血病.....陈悦书(96)

第 十 一 章 类白血病反应.....徐中和(99)

第 十 二 章 淋巴瘤.....徐中和(102)

第 十 三 章 恶性组织细胞增生症
.....林宝爵(109)

第 十 四 章 组织细胞增生症X
.....彭大恩(111)

第 十 五 章 类脂质贮积病

第一节 脑甾脂单核—巨噬细胞病
(Gaucher 病).....彭大恩(116)

第二节 神经磷脂单核—巨噬细胞病
(Niemann-Pick 病).....彭大恩(117)

第 十 六 章 骨髓瘤及其它浆细胞病

第一节 多发性骨髓瘤.....顾庆礼(119)

第二节 其它浆细胞病.....顾庆礼(125)

第 十 七 章 骨髓纤维化.....林宝爵(128)

第 十 八 章 白细胞减少状态
.....邹正辉(130)

第 十 九 章 急性粒细胞缺乏症
.....邹正辉(134)

第 二 十 章 粒细胞功能缺陷

第一节 体液因素的主要异常.....林宝爵(138)

第二节 Chédiak-Higashi 综合症.....林宝爵(139)

第三节 骨髓过氧化物酶缺乏症.....林宝爵(139)

第 二 十 一 章 嗜酸性粒细胞增多症
.....邹正辉(140)

第 二 十 二 章 良性淋巴细胞增多症

第一节 传染性单核细胞增多症.....夏学鸣(142)

第二节 传染性淋巴细胞增多症.....夏学鸣(146)

第 二 十 三 章 脾功能亢进.....邹正辉(147)

第三篇 出血性疾病

第二十四章 出血性疾病概述

- 第一节 正常止血机制阮长耿(151)
- 第二节 出血性疾病的分类阮长耿(158)
- 第三节 出血性疾病的诊断阮长耿(159)
- 第四节 出血性疾病的治疗阮长耿(161)

第二十五章 血管病变所致出血

- 第一节 遗传性出血性毛细血管扩张症 ...邹正辉(162)
- 第二节 过敏性紫癜邹正辉(165)

第二十六章 先天性凝血因子缺乏或异常所致出血

- 第一节 血友病类出血性疾病彭大恩(167)
- 第二节 较少的遗传性凝血因子缺乏或异常彭大恩(172)

第二十七章 血管性假血友病阮长耿(174)

第二十八章 获得性凝血异常的疾病

- 第一节 维生素K依赖性凝血因子缺乏 ...陶瑞芳(177)
- 第二节 肝脏疾病所致的凝血异常陶瑞芳(178)
- 第三节 病理性的凝血抑制物陶瑞芳(179)

第二十九章 弥漫性血管内凝血与纤维蛋白溶解症顾庆礼(180)

第三十章 血小板数量异常所致出血

- 第一节 原发性血小板减少性紫癜夏学鸣(188)
- 第二节 继发性血小板减少性紫癜夏学鸣(192)
- 第三节 血栓性血小板减少性紫癜夏学鸣(194)
- 第四节 原发性出血性血小板增多症夏学鸣(196)

第三十一章 血小板质量缺陷所致出血

- 第一节 血小板病阮长耿(199)
- 第二节 血小板无力症(附:巨血小板病) ...阮长耿(201)

第四篇 其他血液病等

第三十二章 苯中毒与铅中毒对造血系统的影响

- 第一节 苯中毒的血液学改变林宝爵(204)
- 第二节 铅中毒的血液学改变林宝爵(205)

第三十三章 电离辐射对造血系统的影响陈悦书 林宝爵(207)

第三十四章 小儿血液病

- 第一节 新生儿溶血症(HDN).....彭大恩(213)
- 第二节 新生儿胎内出血彭大恩(217)
- 第三节 婴儿生理性贫血及未成熟儿贫血彭大恩(217)
- 第四节 Jaksch-Hayem 综合症彭大恩(218)
- 第五节 先天性再生低下性贫血彭大恩(219)
- 第六节 先天性白血病及新生儿骨髓增生性疾患伴唐综合症彭大恩(220)

第三十五章 血液病与遗传学

- 第一节 血液病的染色体研究高锦声(222)
- 第二节 基因突变所致的遗传性血液病 ...高锦声(233)
- 第三节 遗传性血液病的预防和治疗高锦声(245)

第三十六章 祖国医学对血液病的认识徐中和(248)

第三十七章 血型、组织相容性抗原

- 第一节 红细胞血型陈悦书(254)
- 第二节 HLA 系统(组织相容性抗原).....陈悦书(259)

第三十八章 血液成分的应用

.....张桂如 姚锡珍(261)

第三十九章 输血不良反应

.....张桂如 姚锡珍(264)

第四十章 骨髓移植

.....林宝爵 毛玉文(266)

第四十一章 放射性核素在血液学上的应用

- 第一节 血容量测定冯增荣(270)
- 第二节 铁代谢的检查冯增荣(272)
- 第三节 红细胞寿命的测定冯增荣(274)
- 第四节 脾功能测定冯增荣(275)
- 第五节 脾脏扫描冯增荣(276)
- 第六节 骨髓扫描冯增荣(276)
- 第七节 恶性贫血的诊断冯增荣(276)
- 第八节 放射性³²磷在血液病治疗上的应用冯增荣(277)

第四十二章 血液病的放射治疗

- 第一节 白血病的放射治疗许昌韶(278)
- 第二节 真性红细胞增多症的放射治疗 ...许昌韶(281)
- 第三节 恶性淋巴瘤的放射治疗许昌韶(281)
- 第四节 浆细胞肿瘤的放射治疗许昌韶(284)
- 第五节 组织细胞增生症x许昌韶(284)

第三部分 实验室检查

第四十三章 血液、骨髓细胞形态学

(附脾、淋巴结及肿瘤细胞检查)

.....周慧芳 顾月珠(285)

第四十四章 细胞化学检查

.....陆定伟 王明华(307)

脱氧核糖核酸染色(307) 核糖核酸染色(308) 糖原染色(309) 过氧化物酶染色(311) 苏丹黑染色(312) 硷性磷酸酶染色(313) 酸性磷酸酶染色(316) 非特异性酯酶染色(317) 铁粒染色(318) 热盐水溶解试验(319) 活体染色(320) 血红蛋白H色涵体染色(321)

第四十五章 溶血性检查

.....阮长耿 严菊英(324)

第一节 溶血的一般检查(324)

血清结合球蛋白含量的测定(325) 正铁白蛋白的测定(327) 血浆游离血红蛋白测定(328) 含铁血黄素尿检查(328) 正铁血红蛋白与硫化血红蛋白测定(329)

第二节 先天性溶血性贫血的检验(330)

红细胞渗透脆性试验(330) 自体溶血试验(333) 红细胞酶缺陷疾病的诊断(335) 氰化物-抗坏血酸盐试验(335) 正铁血红蛋白还原试验(336) 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的荧光“点”试验(338) 变性珠蛋白小体检查(339)

第三节 血红蛋白病的检验(340)

变性珠蛋白小体试验(341) 煌焦油蓝沉淀试验(341) 含血红蛋白F红细胞的染色(341) 红细胞镰变试验(342) 血红蛋白溶液的制备(343) 血红蛋白溶解度测定(344) 不稳定血红蛋白的过筛检查(345) 血红蛋白的吸收光谱测定(345) 抗硷血红蛋白测定(346) 氰化正铁血红蛋白硷变性试验(347) 醋酸纤维薄膜电泳测定HbA₂(347) 血红蛋白淀粉胶电泳分析(348) 血红蛋白的种间杂交试验(350)

第四节 阵发性睡眠性血红蛋白尿的检查(351)

酸溶血试验(351) 热溶血试验(351)

糖水溶血试验(352)

第五节 免疫性溶血性贫血的检查(352)

抗人球蛋白试验(352) 多-兰二氏试验(354) 冷凝集素测定(356)

第四十六章 出血性检查

.....阮长耿 程大卫(356)

第一节 主要试剂(356)

第二节 实验方法(358)

毛细血管脆性试验(358) 出血时间测定(359) 血小板粘附试验(361) 血小板聚集试验(361) 血小板第三因子利用试验(362) 血块退缩试验(364) 凝血时间测定(364) 白陶土部分凝血活酶时间测定(365) 凝血活酶生成试验(366) 简易凝血活酶生成试验(367) 第Ⅲ因子凝血活动度测定(368) 凝血酶原消耗试验(369) 凝血酶原时间测定(369) 二期法凝血酶原时间测定(370) 凝血酶时间测定(371) 纤维蛋白原测定(372) 第Ⅳ因子测定(373) 纤维蛋白溶解试验(373) 血浆素原测定(374) 副凝血试验(375) 纤维蛋白降解产物测定(375)

第四十七章 其他生化检查

.....顾庆礼 陈重坤(378)

血浆铁及总铁结合力测定(378) 血清溶菌酶测定(381) 血清核糖核酸酶测定(383)

第四十八章 血细胞的超微结构

.....陈悦书(385)

第一节 细胞超微结构的基本知识(385)

第二节 造血细胞的超微结构(390)

第三节 血液病中血细胞的超微结构(392)

第四十九章 染色体检查.....陆定伟(394)

第五十章 淋巴细胞的表面标记与转化试验

第一节 淋巴细胞表面标记王焕姐 林发椿(398)

第二节 淋巴细胞转化张澜生(404)

本书常用医学略语

英文略语 中文略语

AA 再障
 AGL 急粒
 AL 急白
 ALL 急淋
 AML
 AMML 急粒单
 AMoL 急单
 ANLL 急非淋
 APL 早幼粒
 ATP
 BFU-E
 CAMP
 CCNSA
 CCSA
 CFU-C
 CFU-E
 CFU-M
 CFU-S
 CGL 慢粒
 CLL 慢淋
 CR
 CSF
¹⁴C-UR
 DIC-FL
 DNA
 EL 红白
 Ep
 G-6-PD
 GVH
 HA 溶贫
 HD
 HL

中文名词或病名

再生障碍性贫血
 急性粒细胞白血病
 急性白血病
 急性淋巴细胞白血病
 急性髓性白血病
 急性粒-单核细胞白血病
 急性单核细胞白血病
 急性非淋巴细胞白血病
 急性早幼粒细胞白血病
 三磷酸腺苷
 红细胞系爆裂形成单位
 环腺苷酸
 细胞周期非特异性药物
 细胞周期特异性药物
 琼脂培养的集落形成单位,即粒-单核细胞系干细胞
 红细胞系集落形成单位
 巨核细胞系集落形成单位
 脾结节的集落形成单位
 慢性粒细胞白血病
 慢性淋巴细胞白血病
 完全缓解
 集落形成刺激因子
¹⁴碳标记尿嘧啶核苷
 播散性血管内凝血-纤维蛋白溶解综合征
 脱氧核糖核酸
 红白血病
 促红细胞生成素
 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶
 移植物抗宿主反应
 溶血性贫血
 何杰金病
 组织细胞淋巴瘤

HLA		组织相容性抗原
³ H-TdR		氚标记胸腺嘧啶脱氧核糖
HVG		宿主抗移植反应
LLPD		淋巴细胞淋巴瘤, 分化不良
LLWD		淋巴细胞淋巴瘤, 分化良好
LS		淋巴肉瘤
ML		混合细胞淋巴瘤
MPS	单核吞噬或单核巨噬系统	单核-吞噬细胞系统或单核-巨噬细胞系统
mRNA		信使核糖核酸
NHL		非何杰金淋巴瘤
NR		未缓解
PHA		植物血球凝集素
Plt		血小板
PNH		阵发性睡眠性血红蛋白尿
PR		部分缓解
RBC		红细胞
RCS		网状细胞肉瘤
RNA		核糖核酸
T $\frac{1}{2}$		半存期
UL		未分化细胞淋巴瘤
WBC		白细胞
	脾亢	脾功能亢进

注: 其他略语仅用于各章节者, 在各章节中交代。

第一部分 总 论

第一章 血液学的范畴及进展

血液病，一般是指原发于造血系统或主要累及造血系统的疾病。血液学是研究在正常以及病理状态之下，造血系统的状况和变化的科学。

近年来，医学发展的趋向是：各系统、各器官疾病的分工更细，研究更深入，更专业化；同时，学科与学科、专业与专业之间又发生联系，产生许多边缘分支。例如血液的细胞形态学、病理学、生物化学、免疫学、生理学、细胞动力学、细胞遗传学。研究的方法则趋向电子化、自动化，深入到超微结构、超微量的研究。但是目前在临床上，基本的临床与化验检查还是很重要的。

血液的细胞形态学、病理学 除了应用普通光学显微镜之外，还可利用相差显微镜观察活的血细胞，结合显微电影，成为“动态的血液学”。在显微电影中，可见幼红细胞收缩而放出细胞核，也可看见中国医学科学院血液学研究所长期培养的J6~2白血病细胞系有很强的活动力。用组织化学的方法可以将细胞内的核酸、糖原、脂类、各种酶半定量地染色。在荧光显微镜下，利用各种荧光素的结合，可以观察电离辐射对细胞的作用、肿瘤细胞与正常细胞的差异以及应用于荧光抗体法等。藉助于透射和扫描电镜，可以观察血细胞内部和表面的超微结构、病毒或病毒样体。可用同位素（如氟标记胸腺嘧啶脱氧核糖核苷）于放射自显影的技术，观察DNA的合成。近年的趋势是将超微结构与生化及功能相结合，将不同的方法相结合应用，如电镜细胞化学、电镜放射自显影、免疫电镜、高分辨率电镜配合理化方法等。

血液的免疫学和病毒学 血液中的淋巴细胞、单核细胞、中性及嗜酸粒细胞、免疫球蛋白、补体系统、干扰素等在机体的复杂的免疫机制中，都有重要作用。血细胞血型，如红细胞血型、组织相容配型HLA系统、B细胞抗原、中性粒细胞和血小板的特异性抗原以及血浆蛋白型，都已成为研究专题。免疫性血液病的范围已有所扩大，包括同族免疫引起的新生儿溶血病，输血的免疫性反应，自身免疫性血液病，如溶血性贫血、血小板减少、单纯红细胞再生障碍性贫血、部分原发性再生障碍性贫血、恶性贫血等。已发现5种免疫球蛋白(Ig)及其亚型，也发现不少Ig异常的疾病。免疫学问题，如HLA配型、移植物被排斥(HVG)、继发性疾病(GVH)是骨髓移植成败的重要问题。有相当的实验证据提示白血病相关抗原的存在。免疫治疗已应用于白血病和淋巴瘤。关于白血病与C型致癌RNA病毒之间以及非洲淋巴瘤与EB病毒之间的关系，已做了不少的研究。

血液生化学 “分子性疾病”的概念很早就建立在血液学范畴内建立。迄今已发现300多种异常血红蛋白。某些溶血性贫血是由于红细胞内酶活性缺乏所致，较常见的是G-6-PD活性缺乏，目前已知约120种G-6-PD的变异型。已证明较常见的甲型血友病和血管性假血友病也是分子疾病，Ⅷ因子是一个较复杂的大分子。还有异常纤维蛋白原症也是分子病。在血液凝固、抗凝及纤溶系统，都发现许多因子，它们互相起着促进或拮抗制约的作用。对于正常白细胞和白血病细胞的生化也进行了不少研究。一些酶的研究，如硷性磷酸酶、溶菌酶、核糖核

酸酶(RNase)、腺嘌呤核苷脱氨酶(ADA)、末端脱氧核糖核苷酸转移酶(TdT)、逆转录酶(RT)等,对疾病的发病原理研究、诊断或指示病情都很有意义。

血液的遗传学 目前对遗传学基础(化学基础、染色体、核型、基因)及新技术方面〔分带技术如G带、Q带、C带、R带,姐妹染色单体互换(SCE),高分辨率染色体等〕都有了很大的进展。运用体细胞杂交、连锁分析和原位杂交等技术已把200多个基因定位于人的特定染色体,构成基因图。例如血型Rh在第1号染色体,HLA在第6号,ABO在第9号,G-6-PD和甲型血友病在X染色体。许多遗传性出血性或溶血性疾病的遗传方式已经明确。对地中海贫血和血红蛋白病的遗传也有较深入的研究。例如,在 β^+ 地中海贫血,分子性缺陷为 β -链mRNA的减少;在 α^0 地中海贫血则为两个 α -链基因的缺失。自从在慢性粒细胞白血病(慢粒)找到特征性的Ph¹染色体后,对各类型白血病、慢粒急变以及其他造血系统肿瘤的染色体变化,都进行了大量研究,对发病原理和诊断有所帮助。例如慢粒急变中,常出现另一Ph¹染色体,+8号染色体或出现i17q染色体。放射损伤引起的染色体改变,是比较敏感的指标,并从而可以估计所接受的剂量。中性粒细胞的小鼓槌和单核细胞的性染色质可以帮助性别的鉴定。

血液的生理学与病理生理学 对我国各地区、各民族的血液常数、包括血型,已有了调查资料。关于血细胞的生成、功能、破坏及其调节机制;关于血细胞的形态、功能和生化的关系,例如中性粒细胞的趋化、吞噬、杀伤和消灭细菌的复杂过程,又如凝血或发炎过程与补体及激肽系统的关系,都已有较深入的研究。造血细胞动力学已成为血液学的一个新分支。它研究造血干细胞,原始血细胞、幼稚血细胞的增殖、分化、成熟和释放的动力过程,研究血细胞发育各阶段中的细胞运动速率,以及体液、环境、药物、射线等因素对它的影响或调节。它应用体内外细胞培养的方法,特别还应用同位素研究DNA、RNA、铁、维生素B₁₂、叶酸等的代谢,了解了正常的造血动力学,又进一步研究各种血液病中动力学的改变。

输血 这是平时和战备都需要的。宜避免应用全血的浪费。有计划的血液综合利用是现代的趋势。应研究血液有形成份和血浆成份的分离、保存和临床应用,包括冰冻低温和超低温保存血液和骨髓细胞。有形成份如红细胞、白细胞、血小板,血浆成份如白蛋白、球蛋白或免疫球蛋白、纤维蛋白原、第Ⅷ因子、凝血酶原复合物(含Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ、X因子)等已被分离应用。已证实APO₄-ACD血液有较长的保存期。已经研究:转输全血及其成份的作用、有效时间、可能的并发症及防治方法;胎盘血、尸体血、胎儿肝脾组织悬液的采集应用;各种血浆代用品(右旋糖酐、羟乙基淀粉、明胶类、聚乙烯吡咯酮,其他代用品如动物血清等)的制备和应用。人工血的研究也有进展。塑料输血器也有待进一步研究改善。

临床血液学 其内容包括各类贫血、红细胞增多症、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、白细胞减少症、各类出血性血凝固性疾病的病因、发病原理、临床和血液学等表现、诊断及治疗方法;各类血液病的分布调查;不同血液病的相互关系。它也包括各种“非血液病疾病”(包括传染病、寄生虫病、职业病、肝脏病、肾脏病、内分泌病及外科妇产科等疾病)的血液成份或出血凝血机制的明显改变。

新的技术:如血细胞分离机的出现使白细胞、血小板的转输较为方便。利用激光设计的细胞分析和分离仪能每秒钟对数千细胞分类记载其直径、体积、DNA、蛋白质等。流式细胞荧光计能按细胞的荧光强度自动画出许多曲线将细胞分类。

在诊断分类方面,目前除临床观察之外,还应用细胞形态学、化学、免疫学、染色体等技术

综合地来分类白血病和淋巴瘤。近年来也有一些新被注意或认识的疾病,如毛细胞白血病、幼淋巴细胞白血病、铁粒幼红细胞贫血、不同类型的先天性红细胞生成异常性贫血、轻链病、不同类型的重链病、血管-免疫母细胞性淋巴结病、淋巴细胞的酶缺陷病等。

在治疗方面,应用细胞动力学、分子药理学、支持治疗(血小板、白细胞的转输,有层流无菌空气的生活岛,预防性抗菌素治疗、新的抗菌素)、免疫治疗、放射治疗等,使白血病、淋巴瘤的疗效大大提高,在小儿初治急性淋巴细胞白血病和 Hodgkin 病接近突破。国外生产了阿糖胞苷、柔红霉素、阿霉素、争光霉素、Vindesine。国内研究生产了三尖杉酯硷、高三尖杉酯硷,对急性非淋巴细胞白血病有效;从中药青黛提取的靛玉红对慢粒有效。

(苏州医学院血液病研究室 陈悦书)

第二章 血细胞的生成、破坏和功能

第一节 概 述

造血最初开始于胚胎第一、二月,在卵黄囊的血岛上(中胚层期)。在胚胎第 2~5 月,造血转到以胎儿肝脏为主,脾和胸腺也参加了造血(肝脏期)。胚胎第 5 月以后,骨髓逐渐成为主要造血组织。出生后,造血组织主要为骨髓和周围淋巴组织。骨髓生产红、粒、单核细胞和血小板,淋巴组织生产淋巴细胞。淋巴网状(LR)系统指保持机体防御能力的组织,包括固定或活动的而且有吞噬能力的细胞(粒细胞、单核细胞及巨噬细胞)和有免疫活性的细胞(淋巴细胞)。现已明确,内皮细胞并无造血或防御功能。以往所称网状内皮系统(RES),现建议改名为单核-吞噬细胞系统(MPS)或单核-巨噬细胞系统,主要功能为吞噬、抗菌及免疫等。

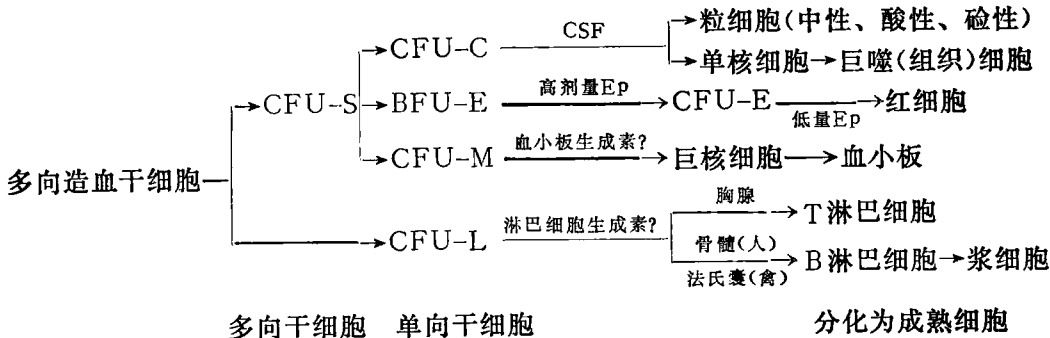


图 2-1 造血干细胞和造血学说模式图

近年用牛血清白蛋白密度梯度离心法,可分离造血干细胞,形状象小淋巴细胞,不同点如:细胞略大,核仁 1~2 个而且大;核染色质较细,分散而不浓密;未见高尔基器、内质网、溶酶体。造血干细胞在骨髓最多,其次在脾脏,也存在于血液的白细胞层,正常腹腔的洗液,也存在于胎儿肝脏。

造血的过程和调节,包括增生与分化是很复杂的。多向和单向干细胞都能增生,干细胞池的增大似乎主要在单向干细胞这一阶段。骨髓体外培养证明干细胞的分化需要特殊因素如

CSF、EP等。体内的分化则依靠细胞类型、可溶性的刺激和抑制因素以及诱导造血微环境之间的互相作用。例如,近来的实验提示,胸腺对CFU-S的分化,T淋巴细胞对CFU-C、BFU-E的分化,都有重要影响。粒细胞产生的抑素(Chalone)对粒系有抑制作用。在细胞培养中,细胞数增多会发生细胞接触抑制。干细胞之间也有互相作用(如干细胞竞争)。诱导造血微环境(包括微循环和神经)也很重要。经致死量照射的小鼠若注射以骨髓,脾脏的细胞团主要为红系,而髓性者则多见于骨髓。

红细胞及血小板,自造血组织释出后,都留在血管内(除了在巨脾内隔离),而粒及单核细胞都是途经血循环,转移到血管外(组织内)执行其任务。现已证实淋巴细胞不是终末细胞,经抗原或致分裂物质刺激可转化为原始细胞。此外,淋巴细胞还在淋巴和血液两个系统之间循环。

所谓“细胞周期”(所需时间简称 T_c)分为 G_1 、S、 G_2 、M几个阶段。于分裂后期(G_1 期),细胞核含二倍体DNA,此期仅进行RNA和蛋白质的合成。于S期细胞主要合成DNA至原来的二倍,也合成RNA及蛋白质。M期为分裂期,细胞通过早、中、晚、末四个分期完成分裂,成为二个子代细胞。不进入细胞增殖周期而暂时处于休息的阶段称为 G_0 期。各期的时间($T_c = T_{G_1} + T_s + T_{G_2} + T_m$)在不同系列细胞的不同阶段,有些差异。正常粒细胞与粒性白血病细胞也有不同。在正常粒细胞, T_c 为18~50小时, T_s 约12小时, T_{G_1} 约1~2.5小时。 G_1 期的时间变化最大。随着急粒白血病的发展,原粒处于 G_0 期者增多,生长分数下降,原粒细胞的平均 T_{G_1} 和 T_c 明显延长,分别可达76和100小时。各类各个抗白血病药物对白血病细胞各期作用不同(见页表)。CCSA对在细胞增殖周期的细胞作用较大,而对 G_0 期细胞作用很少, G_0 期细胞则需用CCNSA来杀伤。

造血细胞动力学是一个新的学科分支。它研究血细胞的增殖、分化、成熟、释放、分布和归宿;血细胞发育各阶段中的细胞运动速率,以及神经体液、环境、药物、射线等因素对细胞的影响;并研究揭示血细胞的生成、破坏和调节的过程。

用以研究本章内容的方法,多种多样,除了一般组织学细胞学检查(甚至某器官的系统切片)之外,例如:

一、放射性核素的应用 如用 3H -TdR, ^{14}C -UR分别标记DNA及RNA作放射自显影等检查;用 ^{59}Fe 、 ^{51}Cr 铬酸钠、 ^{15}N 甘氨酸标记红细胞;用 $DF^{32}P$ 、 ^{51}Cr 标记白细胞与血小板;在扫描方面,用 ^{59}Fe 扫描红系骨髓,用 ^{99m}Tc 、 ^{113m}In 或 ^{198}Au 等放射性胶体扫描骨髓及脾脏的MPS,用 ^{51}Cr 或 ^{99m}Tc 标记而用热破坏的红细胞测定脾功能,用枸橼酸 ^{67}Ga 扫描恶性肿瘤转移;用 ^{59}Fe 做铁动力学,用 ^{58}Co 或 $^{57}Co-B_{12}$ 及 3H -叶酸研究巨幼红细胞性贫血,用 ^{14}C 胆红质测定血红蛋白分解代谢等等。

二、用脾结节法研究CFU-S,用体外琼脂培养研究CFU-C,用体内扩散盒培养研究造血干细胞,体外测定CFU-E,测定Ep等。

三、应用细胞学、组织学及放射性核素进行各种计算。例如,骨髓细胞总数的测定,外周血粒细胞总数(TBGP),分裂指数,标记指数,细胞增殖周期各期的时间如 T_c 、 T_s 、 T_m ,粒细胞的更新率,血浆铁更新率,增殖池或成熟储存池中的细胞数等等。

四、其它 如应用电离辐射、放血、输血、白细胞或血小板清除术、脾切除、注射各种组织提取物、内毒素、本胆烷醇酮等,观察其变化,以及应用共生连体(Parabiotic)动物进行观察。

正常人骨髓和外周血中红、粒、巨核系细胞的实验数据见下表(2—1)。骨髓的细胞分裂指

数为 8.86/1,000 细胞, 幼红细胞占 6.15, 幼粒占 2.54。

表 2—1 正常人骨髓和外周血中红、粒、巨核系细胞的实验数据

细 胞	细 胞 数 10 ⁹ /公斤±1 S.D.	在骨髓和外周 血中的比例	骨髓中增 殖细胞与 非增殖细 胞的比例	外周血中的更新 率×10 ⁷ 个/公斤 体重/小时
红系细胞				
骨髓有核红细胞	3.4±0.9	3 : 100	1 : 4	9.1
骨髓网织红细胞	4.6±1.1			
外周血网织红细胞	3.1±1.1			
外周血红细胞	264.0±47.3			
粒系细胞				
骨髓粒细胞	13.0±5.7	33 : 1	1 : 3.2	9.3
外周血粒细胞	0.4±0.1			
巨核系细胞				
巨核细胞	0.016±0.008	1 : 1000	1 : 1	9.7
血小板	15.1±3.8			

第二节 红细胞及血小板

一、红细胞 (RBC)

人的红细胞动力学模型见下图：

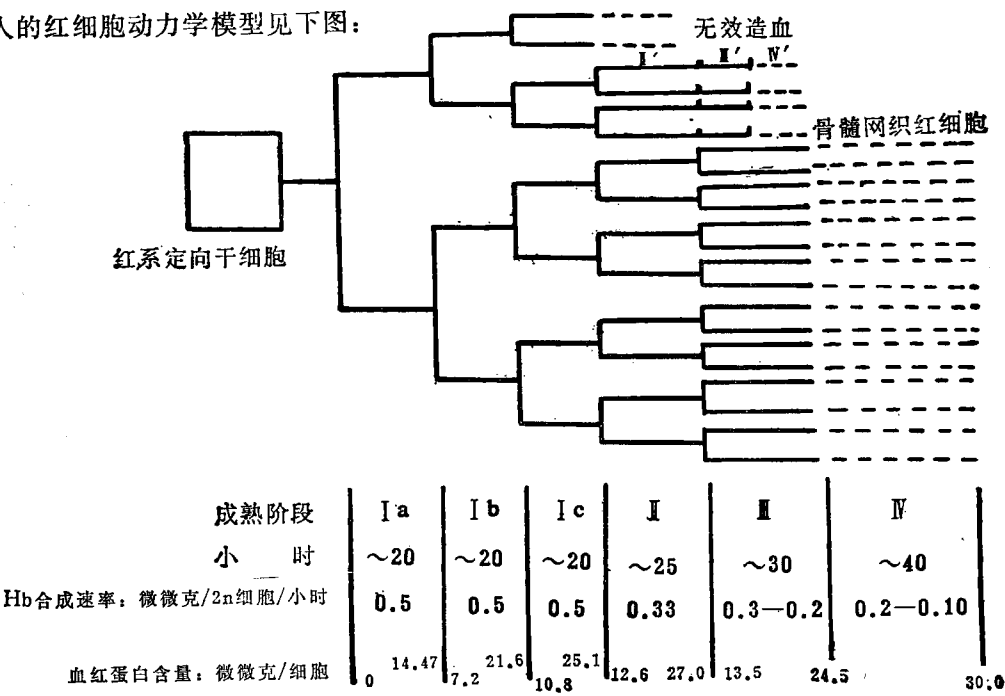


图 2—2 人红细胞生成的动力学模型

红细胞动力学可做铁动力学研究,测定红细胞寿命(直接用 ^{51}Cr 测定,或间接地从铁动力学来测定等),生产率和红细胞总量,绝对网织红细胞计数,骨髓的细胞数及粒/红比例,粪便尿胆原定量等。应用 ^{59}Fe ,可测铁清除率,铁的吸收,计算血浆铁更新率(PITR),红细胞的铁更新率(RBCITR),骨髓的铁更新率(MITR), ^{59}Fe 的合入红细胞,以及测定铁进入骨髓(骶骨)、肝、脾、心(心前区)并画成曲线。近年新的改进是用 ^{59}Fe -转铁蛋白做实验。

红细胞寿命,网织红细胞绝对计数, ^{59}Fe 合入红细胞,红细胞产生率,RBCITR代表“有效性红细胞造血”。骨髓的细胞数及粒/红比例、PITR、MITR、粪和尿的尿胆原定量、内生一氧化碳等代表“总红细胞造血”。“总红细胞造血”-“有效性红细胞造血”=“无效性红细胞造血”。无效性造血在正常人可达20~30%。在恶性贫血、地中海贫血、再障贫血等,无效性红细胞造血增加。无效性红细胞造血表示骨髓内幼红细胞的早期死亡。

红细胞的生成——人的红细胞动力学模型(见图2-1、2-2)

红细胞生成素(Ep, erythropoietin, 又称ESF)的生产被组织的氧需要及供应所调节,组织缺氧会增加Ep的产生。它主要在肾脏产生,认为被骨髓造血所利用,促使BFU-E变为CFU-E,再变为原红细胞,促进其增殖、分化并利用铁质。原、早、中幼红细胞能增殖,晚幼红细胞不能增殖,但血红蛋白量继续增加,最后失去细胞核而成为网织红细胞。雄性素能使Ep水平增高,使红细胞数上升;雌性素会降低Ep,而使红细胞生成减少。Ep缺乏或减少的贫血,如尿毒症的贫血,蛋白质缺乏的贫血,某些内分泌(如去性腺或垂体)的贫血。肝和间脑也生成些Ep。前列腺素E或cAMP会加强Ep的作用。Ep为一不能透析、相对稳定的 α 球蛋白。它含有唾液酸,它的生物活性会被神经氨酸苷酶、胰或胃蛋白酶等所破坏。铁、维生素 B_{12} 、叶酸、维生素 B_6 、泛酸、维生素E、蛋白质等都为红细胞所需要。

红细胞的功能——完成内呼吸,即完成气体交换。在携氧方面,红细胞内含血红蛋白,比血红蛋白在血浆内,效率提高很多。血红蛋白在肺里放出二氧化碳而与氧结合,在组织里,则放出氧而带走二氧化碳。血红蛋白有三个重要性质:(1)与氧的亲合力随着血红蛋白氧饱和度的增高而增加。(2)合作性互作用,也称血红素—血红素之间的作用,使氧解离曲线呈“乙”状。(3)还原血红蛋白比氧合血红蛋白能结合更多的质子,称为Bohr效应,反映为随着pH上升,对氧的亲合力向左移。细胞内的2,3-二磷酸甘油酸(2,3-DPG)是控制氧亲和力的主要因子之一。一般地说,对氧亲和力和细胞内2,3-DPG水平成反比。还原血红蛋白/氧合血红蛋白比例的增高,pH的增高都与2,3-DPG的增高相关。2,3-DPG也是贫血状况下的重要适应机制。

红细胞的破坏——红细胞的寿命约100~120天。衰老的红细胞内的酶活性及能量减少,在血循环内碎裂,在MPS(在人类以骨髓、脾脏较重要)中破坏(被隔离和吞噬,在隔离时,红细胞变球形,其脆性增加,细胞内血红蛋白降解)。在分解代谢,每克血红蛋白放出3.47毫克铁和35毫克胆红素。

红细胞的调节——除上述的Ep起重要的调节作用之外,中枢神经系统,内分泌腺(甲状腺、肾上腺、性腺、垂体)脾功能等都是调节因素。甲状腺影响造血可能是间接地通过对代谢的作用。皮质醇似有刺激红细胞造血的作用。甲状旁腺、前列腺素 E_2 似能增加CFU-S的DNA合成。垂体生长激素对体外红系集落形成有刺激作用。间脑视丘下区受刺激能引起Ep的释放。类肾上腺素能药物也能刺激CFU-S的DNA合成。

二、血小板(Plt)血小板是从成熟的巨核细胞的胞浆经血浆膜(Plasma membrane)凹

入将之分界,胞浆突出碎入骨髓窦状隙而成。正常人骨髓含有 6×10^8 个巨核细胞/公斤体重,每个巨核细胞约能释放 2,000~7,000 血小板。从原巨核细胞到颗粒性巨核细胞的过渡时间约 60 小时,血小板的寿命约 9~10 天。骨髓生产血小板的速度相当稳定,约 35×10^9 /升/天。血小板总数为 $(15.1 \pm 3.8) \times 10^9$ 个/公斤。血小板的贮存池较小,估计不过血量之 1~2 倍,大概在肺和脾脏。血小板主要被用于血液凝固及维持血管壁的完整。衰老的血小板被 MPS (尤其是脾脏) 所清除破坏。输入的血小板大约 30% 阻留于脾脏中。

可用同位素(^{51}Cr , DF^{32}P , ^{14}C -5 羟色胺)标记血小板来研究外周血小板动力学,用铁动力学、红与巨核的比例来计算巨核细胞数,再加特殊切片,来计算巨核细胞的面积。

血小板在止血(血液凝固及维持血管壁完整)、动脉血栓形成、创伤的愈合和粥样硬化发生中都有重要作用。

血小板的调节似乎是通过体液刺激。血小板减少者及有骨髓增生性疾病的人,都有刺激血小板生成的因子,会刺激巨核细胞的前身细胞,增加巨核细胞的核倍体和细胞浆,从而使血小板增多增大。血小板的寿命在原发性或自身免疫性血小板减少症中缩短,在真性红细胞增多症伴有血小板增多或原发性血小板增多症中则有延长。

第三节 白细胞

一、粒细胞

粒细胞的生成和破坏 从单核细胞(可能还有 T 淋巴细胞)生产的集落刺激因子(CSF)在体外培养中能使 CFU-C 向原粒细胞分化。粒系细胞的生成和动力学见图 2—3。

增殖池(核分裂池)包括原粒、早幼粒、中幼粒细胞。成熟池(包括晚幼粒及杆状核)及贮存池(分叶核)合称非增殖池。按动力学模型,原粒和早幼粒各分裂一次,中幼粒细胞分裂两次,

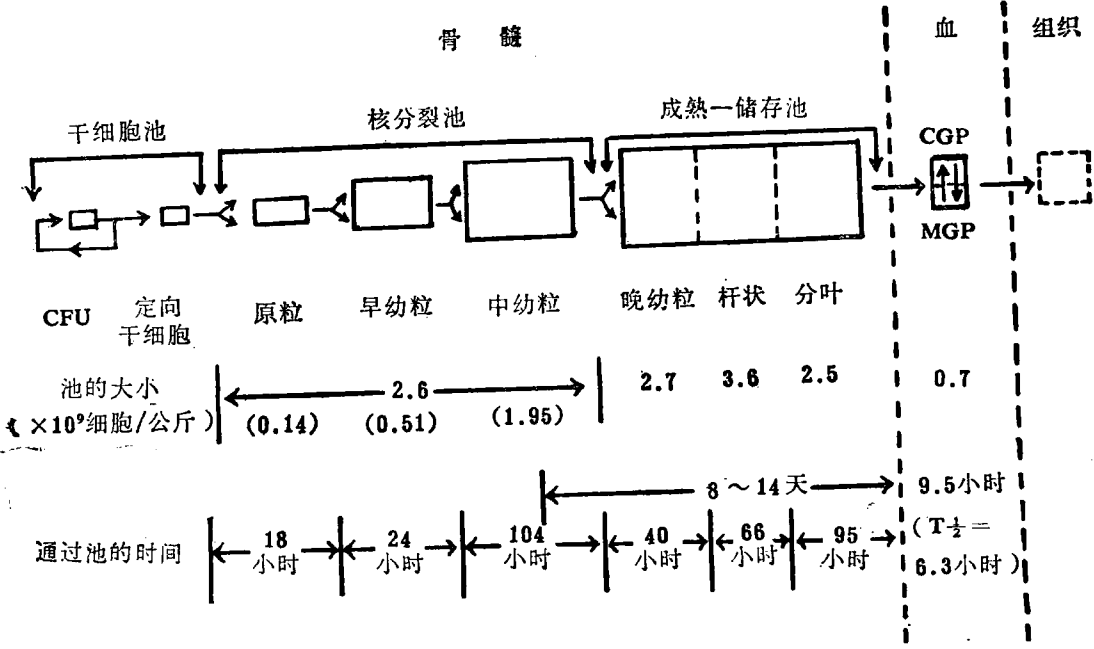


图 2—3 人的中性粒细胞的产生和动力学模型

最后成熟为 16 个晚幼粒细胞。在周围血中,包括循环粒细胞(CGP)及边缘粒细胞池(MGP)。

各学者所得实验数据有些出入。根据 Wintrobe (1974), 增殖池有 2.6×10^9 细胞/公斤体重, 非增殖池 7.8×10^8 细胞/公斤体重, 循环池 30.9×10^7 细胞/公斤体重, 边缘池 34.6×10^7 细胞/公斤体重。周围血粒细胞更新率(GTR) = 6.79×10^7 /公斤/小时。从骨髓增殖池释放到血循环的时间约 8~14 天。粒细胞存在于血循环的时间约 6~10 小时, 可视为途经血循环至目的地去的时间, 从而离开血循环进入发炎部位、渗液及体液(胃肠液、尿液、支气管液)。在肝、脾、肺、淋巴结中, 也有粒细胞的破坏。在组织中粒细胞的寿命约 1~2 天。

粒细胞的调节 机制较复杂, 尚未弄清。有反馈控制。当任何情况引起血液粒细胞减少时, 血清有一白细胞增多诱导因子 (Leukocytosis inducing factor, LIF) 能加速骨髓释放粒细胞。单核、巨噬细胞生产 CSF 促进粒系细胞生成, 但也生产前列腺素 E (PGE)。粒细胞生产乳铁蛋白。PGE 和乳铁蛋白对粒系细胞生成有调节性抑制作用。粒细胞内还有细胞类型特异性的抑素 (Chalone, 已初步试用于白血病)。还有其它临床情况的影响见表 2—2。

表 2—2 临床情况中中性粒细胞动力学的改变

	血 液 池			T _{1/2}	骨 髓	
	TNP	CNP	MNP		生成	释放
粒细胞增多:						
运 动	—	↑	↓	—	—	—
肾上腺素	—	↑	↓	—	—	—
本胆烷醇酮	↑	↑	↑	—	—	↑
内毒素—早期	—	↓	↑	未定	—	—
晚期	↑	↑	↑	未定	—	↑
类固醇—急用	↑	↑	↑	↑	—	↑
长期	↑	↑	↑	↑	—	—
感染—早期	—	—	↑	—或↑	—	↑
明显期	↑	↑	↑	—或↑	↑	↑
粒细胞减少:						
脾功能亢进						
①边缘化性粒细胞减少	—或↑	↓	↑	—或↑	—	↑?
②真性粒细胞减少	↓	↓	↑	—或↓(罕)	↓	↓
血液透析						
①粒细胞减少期	—	↓↓	↑↑	—	—	—
②恢复期	↑	↑	↑	—	—	↑

注: TNP = 中性粒细胞总量池
CNP = 中性粒细胞循环池
MNP = 中性粒细胞边缘池

粒细胞的功能 粒细胞的趋化因子包括补体活化产物、纤溶和激肽生成系统、胶原产物、细菌生长和病毒感染组织的产物。淋巴因子也是嗜酸、嗜硷粒细胞和淋巴细胞的趋化因子。过