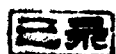


# 现代血液病学

(贫血及红细胞系疾病分册)

郝知非编著



# 现代血液病学

贫血及红细胞系疾病分册

郁知非 编著

浙江科学技术出版社

责任编辑：励慧珍

封面设计：潘孝忠

**现代血液病学**

**（贫血及红细胞系疾病分册）**

郁知非 编著

\*

浙江科学技术出版社出版

浙江新华印刷二厂印刷

浙江省新华书店发行

开本：787×1092 1/16 印张：23.75 插页：1 字数：687,000

1989年10月第 一 版

1989年10月第一次印刷

**ISBN 7-5341-0180-8/R·33**

定 价：10.00元

# 序

血液病学是近年来医学科学领域内——无论在广度和深度——发展最快的学科之一。新的研究成果，新的发现，不时涌现；新的概念，不断形成。它涉及到细胞学、生物化学、分子生物学、生物物理学、免疫学和遗传学等许多基础科学的广阔范围，与临床医学各科的关系更加密切。因此，本书在介绍笔者多年积累的重要经验的同时，重视收集国内外最新研究的重要成果，以及一些权威性的现代概念。希望对读者有所裨益。

本书主要供从事血液病工作的临床医生、研究人员、实验室工作者和本专业的研究生、进修人员、护士等阅读；亦可供其他临床各科，尤其是内科和儿科医生以及医科学生参考之用。

临床医生要对血液病作出正确处理，必须首先对正常造血系统的基本生理学和各种血液病的病理生理基础有足够的认识。本书从临床角度对各种血液病进行了系统阐述，重视基础理论的陈述，并尽量做到基础理论与临床知识相互渗入、结合。在多数疾病的临床部分陈述之前，先将有关的生化、生理和病理生理作一扼要介绍，内容较多者则另立章节。关于每种疾病的诊断和治疗，原理和具体措施并重，以求理论联系实际。

本书将分《贫血及红细胞系疾病》与《白细胞系、血小板及凝血因子疾病》两个分册先后出版。因限于篇幅，本书不包括实验室检查的操作方法。有关这方面的专著或手册之类，近年国内已有出版，可供参考。

本书所用计量单位基本上采用血液学标准国际委员会推荐的国际单位系统(SI units)。唯按照此系统血细胞计数和血红蛋白均以 $1(\text{升})$ 为单位。目前许多书本和杂志上虽均已采用，但在实际工作中和大家口头所说的仍都是传统的单位系统(即血细胞计数以 $\text{mm}^3$ 或 $\mu\text{l}$ 为单位，血红蛋白以 $\text{dl}$ 为单位)，改为SI单位系统反而很不习惯。故本书仍采用大家熟悉的传统的单位系统。

由于血液学的发展飞速，当本书与读者见面时，有些概念或诊断、治疗方法可能又有更新的内容；再者，编者学识有限，疏漏错误之处，在所难免，尚祈读者鉴谅，并予指正。

本书中的彩图数帧均系沈阳中国医科大学刘志洁教授按照真实细胞描绘。本书的出版得到许多同道们的关心和鼓励。在此一并致以衷心的感谢。

郁 知 非

1988. 7. 24

# 目 录

|                                    |        |
|------------------------------------|--------|
| 一、概述                               | ( 1 )  |
| 1. 红细胞的起源和生成                       | ( 1 )  |
| 2. 红系细胞的形态和生理特点                    | ( 6 )  |
| 3. 红细胞检查和骨髓检查                      | ( 8 )  |
| 4. 贫血                              | ( 18 ) |
| 二、造血功能衰竭的贫血                        | ( 33 ) |
| 5. 再生障碍性贫血                         | ( 33 ) |
| 6. 先天性再生障碍性贫血                      | ( 48 ) |
| 7. 纯红细胞再生障碍                        | ( 49 ) |
| 先天性纯红细胞再生障碍                        | ( 49 ) |
| 胸腺瘤伴发的纯红细胞再生障碍                     | ( 51 ) |
| 其他原因伴发的纯红细胞再生障碍                    | ( 52 ) |
| 三、铁代谢异常                            | ( 54 ) |
| 8. 缺铁性贫血                           | ( 54 ) |
| 9. 先天性转铁蛋白缺乏症                      | ( 68 ) |
| 10. 特发性肺含铁血黄素沉着症                   | ( 69 ) |
| 肺肾出血综合征                            | ( 71 ) |
| 11. 铁粒幼细胞贫血                        | ( 71 ) |
| 遗传性铁粒幼细胞贫血                         | ( 72 ) |
| 原发性获得性铁粒幼细胞贫血(PASA)                | ( 74 ) |
| 药物或毒物诱发的铁粒幼细胞贫血                    | ( 76 ) |
| 恶性肿瘤或其他疾病伴发的铁粒幼细胞贫血                | ( 77 ) |
| 12. 血色病                            | ( 77 ) |
| 四、巨幼细胞贫血                           | ( 82 ) |
| 13. 维生素B <sub>12</sub> 缺乏的巨幼细胞贫血   | ( 83 ) |
| 恶性贫血                               | ( 86 ) |
| 婴儿、儿童、青少年的维生素B <sub>12</sub> 缺乏症   | ( 91 ) |
| 胃切除后的巨幼细胞贫血                        | ( 91 ) |
| 肠道疾病引起的维生素B <sub>12</sub> 缺乏症      | ( 92 ) |
| 麦胶肠病及热带口炎性腹泻的巨幼细胞贫血                | ( 92 ) |
| 短二叶裂头绦虫寄生引起的巨幼细胞贫血                 | ( 92 ) |
| 营养不良和需要量增加引起的维生素B <sub>12</sub> 缺乏 | ( 93 ) |

|                                             |         |
|---------------------------------------------|---------|
| 其他原因引起的维生素B <sub>12</sub> 缺乏 .....          | ( 93 )  |
| 14. 叶酸缺乏的巨幼细胞贫血 .....                       | ( 93 )  |
| 营养性大细胞贫血 .....                              | ( 97 )  |
| 妊娠期巨幼细胞贫血 .....                             | ( 97 )  |
| 婴儿期营养性巨幼细胞贫血 .....                          | ( 97 )  |
| 麦胶肠病及乳糜泻 .....                              | ( 98 )  |
| 热带口炎性腹泻 .....                               | ( 99 )  |
| 药物引起的叶酸缺乏 .....                             | ( 99 )  |
| 慢性溶血、恶性病和其他疾病引起的巨幼细胞增生 .....                | ( 100 ) |
| 15. 维生素B <sub>12</sub> 或叶酸治疗无效的巨幼细胞贫血 ..... | ( 100 ) |
| 抗代谢药物引起的巨幼细胞增生 .....                        | ( 100 ) |
| 红白血病和红血病 .....                              | ( 101 ) |
| 铁粒幼细胞贫血的巨幼细胞增多 .....                        | ( 101 ) |
| 遗传性乳清酸尿 .....                               | ( 101 ) |
| 五、溶血性贫血 .....                               | ( 102 ) |
| 16. 溶血性贫血 .....                             | ( 102 ) |
| 六、红细胞膜的先天性缺陷 .....                          | ( 110 ) |
| 17. 红细胞膜 .....                              | ( 110 ) |
| 18. 红细胞膜有先天缺陷的贫血 .....                      | ( 115 ) |
| 遗传性球形细胞增多症 .....                            | ( 115 ) |
| 遗传性椭圆形细胞增多症 .....                           | ( 120 ) |
| 遗传性口形细胞增多症 .....                            | ( 121 ) |
| 棘刺细胞增多症 .....                               | ( 122 ) |
| 先天性β脂蛋白缺乏症 .....                            | ( 122 ) |
| 肝病的棘刺细胞(靴刺细胞) .....                         | ( 122 ) |
| 遗传性棘刺细胞增多综合征 .....                          | ( 123 ) |
| 维生素E缺乏的棘刺细胞增多症 .....                        | ( 123 ) |
| 七、红细胞酶缺乏 .....                              | ( 124 ) |
| 19. 红细胞的能量代谢 .....                          | ( 124 ) |
| 红细胞酶缺乏的贫血 .....                             | ( 128 ) |
| 20. 葡萄糖 6 磷酸脱氢酶缺乏 .....                     | ( 128 ) |
| 药物诱发的溶血性贫血 .....                            | ( 132 ) |
| 蚕豆病 .....                                   | ( 136 ) |
| 感染诱发的溶血性贫血 .....                            | ( 138 ) |
| 新生儿黄疸 .....                                 | ( 138 ) |
| 遗传性非球形细胞溶血性贫血 .....                         | ( 140 ) |
| 21. 丙酮酸激酶缺乏 .....                           | ( 140 ) |
| 22. 其他红细胞酶缺乏 .....                          | ( 142 ) |
| 糖直接酵解途径中的酶缺乏 .....                          | ( 142 ) |
| 磷酸己糖旁路中的酶缺乏 .....                           | ( 144 ) |

|                                       |                |
|---------------------------------------|----------------|
| 非糖酵解的酶缺乏 .....                        | ( 145 )        |
| <b>异常血红蛋白 .....</b>                   | <b>( 147 )</b> |
| 23. 异常血红蛋白概述 .....                    | ( 147 )        |
| 24. 血红蛋白 S .....                      | ( 192 )        |
| 血红蛋白 S .....                          | ( 193 )        |
| 镰形细胞贫血 .....                          | ( 194 )        |
| 镰形细胞特性 .....                          | ( 199 )        |
| 血红蛋白 S—海洋性贫血 .....                    | ( 199 )        |
| 25. 血红蛋白 C、D、E .....                  | ( 200 )        |
| 血红蛋白 C .....                          | ( 200 )        |
| 血红蛋白 C 病 .....                        | ( 201 )        |
| 血红蛋白 C 特性 .....                       | ( 201 )        |
| 血红蛋白 S—C 病 .....                      | ( 201 )        |
| 血红蛋白 D .....                          | ( 202 )        |
| 血红蛋白 E .....                          | ( 202 )        |
| 血红蛋白 E 病 .....                        | ( 202 )        |
| 血红蛋白 E 特性 .....                       | ( 202 )        |
| 血红蛋白 E—海洋性贫血 .....                    | ( 203 )        |
| 26. 不稳定血红蛋白 .....                     | ( 203 )        |
| 27. 血红蛋白 M .....                      | ( 206 )        |
| 28. 氧亲和力改变的血血红蛋白 .....                | ( 210 )        |
| 氧亲和力增高的异常血红蛋白 .....                   | ( 210 )        |
| 氧亲和力减低的异常血红蛋白 .....                   | ( 213 )        |
| 29. 海洋性贫血概述 .....                     | ( 213 )        |
| 30. $\beta$ 海洋性贫血 .....               | ( 220 )        |
| 纯合子 $\beta$ 海洋性贫血 .....               | ( 220 )        |
| 杂合子 $\beta$ 海洋性贫血 .....               | ( 226 )        |
| $\delta\beta$ 海洋性贫血 ( F 海洋性贫血 ) ..... | ( 227 )        |
| $A_2F$ 海洋性贫血 .....                    | ( 228 )        |
| $\gamma\delta\beta$ 海洋性贫血 .....       | ( 228 )        |
| $\delta$ 海洋性贫血 .....                  | ( 228 )        |
| 血红蛋白 Lepore 综合征 .....                 | ( 228 )        |
| 遗传性胎儿血红蛋白持续存在综合征 .....                | ( 229 )        |
| 中间型海洋性贫血 .....                        | ( 230 )        |
| 31. $\alpha$ 海洋性贫血 .....              | ( 231 )        |
| 血红蛋白 Bart's 胎儿水肿综合征 .....             | ( 232 )        |
| 血红蛋白 H 病 .....                        | ( 232 )        |
| $\alpha$ 海洋性贫血特性 .....                | ( 234 )        |
| 血红蛋白 Constant Springs .....           | ( 235 )        |
| 血红蛋白 Q-H 病 .....                      | ( 235 )        |

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| 九、卟啉病                   | ( 237 ) |
| 32. 卟啉病概述               | ( 237 ) |
| 先天性红细胞生成性卟啉病            | ( 240 ) |
| 红细胞生成性原卟啉病              | ( 242 ) |
| 急性间歇性卟啉病                | ( 245 ) |
| 混合性卟啉病                  | ( 248 ) |
| 遗传性粪卟啉病                 | ( 249 ) |
| 迟发性皮肤卟啉病                | ( 250 ) |
| 症状性卟啉病和卟啉尿              | ( 253 ) |
| 十、高铁血红蛋白血症及硫化血红蛋白血症     | ( 254 ) |
| 33. 高铁血红蛋白血症            | ( 254 ) |
| 遗传性高铁血红蛋白血症             | ( 255 ) |
| 中毒性高铁血红蛋白血症             | ( 257 ) |
| 34. 硫化血红蛋白血症            | ( 259 ) |
| 十一、阵发性睡眠性血红蛋白尿          | ( 261 ) |
| 35. 阵发性睡眠性血红蛋白尿         | ( 261 ) |
| 十二、免疫溶血性贫血              | ( 269 ) |
| 36. 免疫溶血性贫血概述           | ( 269 ) |
| 37. 温抗体自体免疫溶血性贫血        | ( 275 ) |
| 抗人球蛋白试验阴性的自体免疫溶血性贫血     | ( 280 ) |
| 38. 冷凝集素病               | ( 282 ) |
| 39. 阵发性冷性血红蛋白尿          | ( 284 ) |
| 40. 药物诱发的免疫溶血性贫血        | ( 286 ) |
| 半抗原型(青霉素型)              | ( 286 ) |
| 免疫复合物型(奎尼丁型)            | ( 286 ) |
| 自体免疫型( $\alpha$ 甲基多巴型)  | ( 287 ) |
| 非免疫性蛋白质吸附型(头孢菌素型)       | ( 287 ) |
| 41. 新生儿同种免疫溶血病          | ( 289 ) |
| 新生儿Rh溶血病                | ( 289 ) |
| 新生儿ABO溶血病               | ( 295 ) |
| 十三、机械损伤的溶血性贫血           | ( 297 ) |
| 42. 行军性血红蛋白尿            | ( 297 ) |
| 43. 微血管病性溶血性贫血          | ( 299 ) |
| 血栓性血小板减少性紫癜             | ( 300 ) |
| 溶血尿毒症综合征                | ( 302 ) |
| 成人溶血尿毒症综合征              | ( 303 ) |
| 播散性转移癌                  | ( 304 ) |
| 44. 创伤性心源性溶血性贫血         | ( 304 ) |
| 十四、化学物质、物理因素和微生物感染引起的溶血 | ( 306 ) |
| 45. 化学物质引起的溶血性贫血        | ( 306 ) |

|                   |         |
|-------------------|---------|
| 46. 物理因素引起的溶血性贫血  | ( 308 ) |
| 47. 微生物感染引起的溶血性贫血 | ( 308 ) |
| <b>十五、症状性贫血</b>   | ( 311 ) |
| 48. 慢性感染和炎症伴发的贫血  | ( 311 ) |
| 49. 肾功能衰竭的贫血      | ( 313 ) |
| 50. 肝病的贫血         | ( 316 ) |
| 51. 恶性肿瘤的贫血       | ( 317 ) |
| 骨髓转移癌的贫血          | ( 318 ) |
| 52. 全身性红斑狼疮的贫血    | ( 320 ) |
| 53. 内分泌疾病的贫血      | ( 321 ) |
| 粘液水肿的贫血           | ( 321 ) |
| 垂体功能减退的贫血         | ( 322 ) |
| 肾上腺皮质功能减退的贫血      | ( 322 ) |
| 性腺功能障碍的贫血         | ( 322 ) |
| 甲状旁腺机能障碍的贫血       | ( 323 ) |
| <b>十六、急性失血</b>    | ( 324 ) |
| 54. 急性失血性贫血       | ( 324 ) |
| <b>十七、脾机能亢进</b>   | ( 327 ) |
| 55. 脾机能亢进         | ( 327 ) |
| <b>十八、红细胞增多症</b>  | ( 330 ) |
| 56. 红细胞增多症概述      | ( 330 ) |
| 57. 真性红细胞增多症      | ( 332 ) |
| 58. 继发性红细胞增多症     | ( 339 ) |
| 高原性红细胞增多症         | ( 339 ) |
| 心血管疾病引起的红细胞增多症    | ( 340 ) |
| 慢性肺脏疾病引起的红细胞增多症   | ( 341 ) |
| 肺泡换气不足引起的红细胞增多症   | ( 341 ) |
| 异常血红蛋白引起的红细胞增多症   | ( 342 ) |
| 肾脏疾病引起的红细胞增多症     | ( 342 ) |
| 肿瘤引起的红细胞增多症       | ( 342 ) |
| 59. 相对性红细胞增多症     | ( 343 ) |
| 血液浓缩的红细胞增多症       | ( 343 ) |
| 假性红细胞增多症          | ( 343 ) |
| <b>十九、血型</b>      | ( 345 ) |
| 60. 血型            | ( 345 ) |
| ABO血型             | ( 347 ) |
| Rh血型              | ( 351 ) |
| Lewis血型           | ( 354 ) |
| P血型               | ( 354 ) |
| MN和Ss血型           | ( 355 ) |

|                           |                |
|---------------------------|----------------|
| Li血型 .....                | ( 355 )        |
| Kell血型 .....              | ( 356 )        |
| Duffy血型 .....             | ( 356 )        |
| Kidd血型 .....              | ( 357 )        |
| Lutheran血型 .....          | ( 357 )        |
| <b>二十、输血反应和并发症</b> .....  | <b>( 358 )</b> |
| <b>61. 输血反应和并发症</b> ..... | <b>( 358 )</b> |
| 发热反应 .....                | ( 358 )        |
| 过敏反应 .....                | ( 359 )        |
| 血型不合引起的溶血反应 .....         | ( 359 )        |
| 污染血引起的输血反应 .....          | ( 363 )        |
| 循环负荷过重 .....              | ( 364 )        |
| 大量输血引起的并发症 .....          | ( 364 )        |
| 血栓静脉炎 .....               | ( 365 )        |
| 空气栓塞 .....                | ( 365 )        |
| 疾病传播 .....                | ( 365 )        |
| 含铁血黄素沉着症和血色病 .....        | <b>( 367 )</b> |

# 一、概 述

## 1 红细胞的起源和生成

### 红细胞的起源和生成部位

胎儿期的造血过程可以分为三个阶段。

人类胚胎发育至大约 2~3 周时,卵黄囊中的中胚层细胞形成一细胞簇,称为“血岛”。血岛外周的细胞联合成原始的血管系统,同时中心的细胞分化成干细胞,其中部分细胞分化为原始的幼红细胞,含有胚胎血红蛋白。这种细胞形态颇似巨幼(红)细胞,但与以后骨髓中的幼红细胞不同,并不成熟为红细胞。在胚胎发育至 8 周时,血岛开始退化。这第一代的原始红细胞至第 12~15 周时,在循环中完全消失。

自第 9 周开始,造血组织在肝脏中已经确实存在。在肝窦中出现一堆堆的造血细胞,很快扩大范围。这些造血细胞体积较小,其形态更象正常的幼红细胞。从此时起,肝脏成为产生血细胞的主要场所,但脾脏、淋巴结和胸腺亦能产生少量血细胞。至胎儿 5~6 个月时,肝脏的造血功能达到顶点,此后,逐渐衰退,但一直持续至胎儿出生后。

骨髓的造血功能始于胎儿第 4 个月,但起初造血组织很少,须至 30 周后始成为主要的造血器官。在正常、足月的婴儿出生后不久,骨髓已成为产生红细胞、粒细胞和血小板的唯一场所。部分淋巴细胞和单核细胞虽然亦能由肝脏和骨髓产生,但大部分在脾脏、淋巴结和淋巴组织中产生。

在婴儿出生时,几乎每一块骨都有造血组织,能产生血细胞。但以后骨髓中造血组织的分布范围越来越缩小,而代之以脂肪组织,称为黄骨髓。在成人中,长骨中的造血组织只限于其两端,但当机体对血细胞的需要增高时(例如溶血或大量失血后),长骨的黄骨髓中仍能出现造血组织。扁骨,包括胸骨、肋骨、颅骨、脊柱骨和髌骨,终身保持其活跃的造血功能。在成人中造血功能,除淋巴细胞外,只限于骨髓,但骨髓也产生淋巴细胞。髓外造血在胎儿出生后不久即停止;只有在不正常的情况下,肝脏和脾脏能恢复其胎儿期的造血功能。

### 干细胞

从六十年代起,根据动物实验的研究结果,有充分证据表明在成年的哺乳动物中各系血细胞(红细胞、粒细胞、血小板以及淋巴细胞)皆由骨髓中的造血多能干细胞分化而来。这种多能干细胞在骨髓中数量很少,仅占骨髓有核细胞的 0.5~1.0% 左右。其形态过去曾长期错认为即是 Ferrata 细胞。近年用密度漂浮分离法才显示造血干细胞是一些体积小、胞浆少、核圆形、染色质细致、核仁明显、能动的细胞,与正常的小淋巴细胞颇相似。在血液中有少量这种细胞存在,其数量约为  $1\sim 5$  个/ $10^5$  有核细胞。在某些情况下,例如全身放射后或在抗原的刺激下,血液中干细胞的数量增加。

干细胞有两大重要功能,即自我复制和分化成各种不同功能的血细胞。自我复制即一个

细胞增殖为两个完全相同的细胞。增殖的目的是补充因分化而减少的干细胞,使干细胞能保持恒定的数量作为储备。进行分化的干细胞先分化成各系血细胞的定向干细胞(*committed stem cell*),亦称祖细胞(*progenitor*),由此再发育成各系血细胞。因分化而减少的干细胞仍由干细胞自我复制而补充。向分化方向发展的干细胞不能自我复制。当体内有大批血细胞被破坏或在某种情况下需要补充足够数量的血细胞时,干细胞能加速其增殖速度,使更多的干细胞进入细胞分裂周期,部分细胞进行分化以增多骨髓细胞的数量。在正常情况下,造血干细胞的数量保持稳定,这表示自我更新、分化和血细胞死亡三者之间保持着动态的平衡。

早年认为各系血细胞可能起源于同一造血干细胞的学说,现已得到动物实验研究和骨髓细胞培养的支持。1961年 Till及McCulloch 将小鼠给以致死剂量的放射,以尽量破坏脾脏和骨髓的造血系统细胞,只剩下基质,然后静脉注入同基因的骨髓细胞悬液。最初,脾脏内形成的细胞集落很小,集落中的细胞为未分化的干细胞。5天后,特异性的分化已经发生,在脾脏的表面和主质中可以看到散在的集落。8~10天后,集落更多更大。这些细胞集落是注入的造血干细胞在人为的特殊的诱发造血的微环境中增殖和分化的结果。这样产生的细胞集落即称为集落形成单位—脾(*colony-forming unit-spleen*, 简称CFU-S)。集落的数量与所注射骨髓细胞的增殖能力密切相关,故计数集落数量可作为CFU-S 间接的定量测定法。在早期约60%的CFU-S 中只含有红系细胞,约20%只含有中性粒细胞,约15%只含有巨核细胞。但注射10天以后,同一集落中可出现不止一系的血细胞。这说明一个多能造血干细胞能大量增殖,并分化成主要各系的血细胞。用标记染色体检查法亦能证明每一集落中所有的血细胞都起源于一个干细胞。CFU-S 是否能分化成淋巴细胞,开始不能确定,因为在CFU-S集落中不能找到淋巴细胞,但用标记染色体方法发现在脾集落细胞中及淋巴结、胸腺和脾新生的淋巴细胞中见到同样的标记染色体。因此,认为在多能干细胞CFU-S之前,还有一个更原始的多能干细胞,称为CFU-LH(*colony forming unit-lymphoid hemopoietic*)或全能造血干细胞(*totihemopoietic stem cell*, THSC),它既能分化成CFU-S,也能分化成淋巴干细胞。过去曾认为骨髓的纤维细胞亦起源于造血干细胞,但现在已经否定。上述的情况虽是从动物(小鼠)实验中得出的结果和结论,但推测人类各系血细胞的来源和发展与小鼠的情况是相同的。

另外一种研究干细胞的方法是组织体外培养方法。培养基必须是半固体,并含有刺激干细胞生长的因子。在这种培养系统对粒系细胞有刺激作用的因子称为集落刺激活性(CSA)或集落刺激因子(CSF)。这种因子可由“饲养细胞”提供,例如一层新生的动物肾细胞能产生一种刺激因子,使骨髓干细胞在7~10天形成粒细胞克隆。对人的干细胞培养,CSA最好的来源是血液中的白细胞。白细胞膜的组分中含有丰富的CSA。CSA有几种分子形式,例如CSA I分子量为60 000~70 000;CSA II为35 000;CSA III为15 000;CSA IV为13 000。CSA I、II、III均为糖蛋白,CSA IV是一种厌水肽。刺激红系细胞在培养中生成、形成集落的因子即红细胞生成素。

体外培养最早取得成功的一类造血干细胞现称为粒系定向干细胞,原称集落形成单位—培养(*colony forming units-culture*, CFU-C)。在培养早期,CFU-C分化成粒系细胞,但以后有部分细胞转化为单核细胞,故称CFU-GM(GM即*granulocyte-monocyte*)。在体外培养中,以后发育成为红系细胞的早期定向干细胞集落称为红系“爆增”形成单位(*burst-forming unit, erythroid*, BFU-E),再发展为晚期红系集落形成单位(*colony-forming unit, erythroid*, CFU-E),CFU-E发育成原红细胞,最后成为红细胞。

根据实验研究的结果,当前对于干细胞逐步分化演变的概念见图1-1。

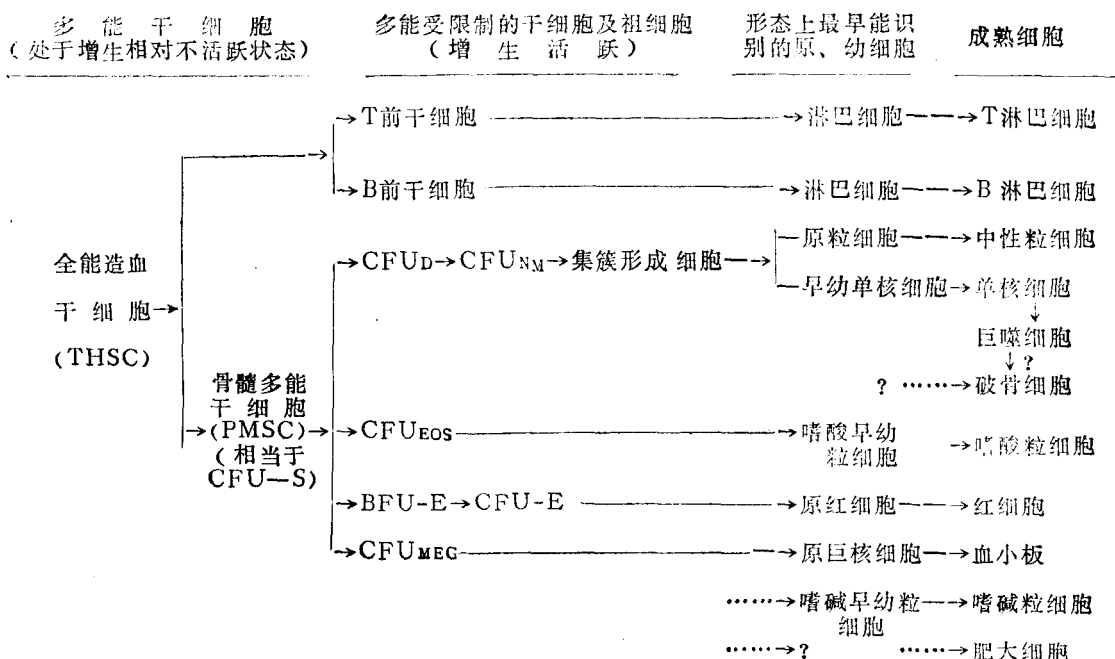


图1-1 造血干细胞的发育过程简图

(根据Wintrobe MM et al: Clinical Hematology, 8th ed, Lea & Febiger, Philadelphia, 1981)

CFU=集落形成单位, S=脾, D=扩散盒, NM=中性粒-单核-巨噬细胞, EOS嗜酸粒细胞, E=红细胞, MEG=巨核细胞, BFU=爆发形成单位。

## 红细胞生成

在红细胞生成过程中,原红细胞一般经过早幼和中幼红细胞4次有丝分裂成为晚幼红细胞。晚幼红细胞不再分裂,最后已固缩的核被排出细胞外,成为网织红细胞。排出的核被巨噬细胞所吞噬。从原红细胞成熟为网织红细胞约需72小时。网织红细胞被释放进入外周血循环,在血循环和脾脏内再经过1~2天时间,细胞内的网织物消失,成为完全成熟的红细胞。一个原红细胞可以产生16个成熟红细胞(图1-2),但在正常情况下,约有10~15%的幼红细胞未达成熟阶段即被破坏(红细胞无效性生成)。在循环血液中的红细胞每日约有1%被破坏,同时也有相同数量的新生红细胞从骨髓进入血循环作为补充。据此,一个正常成人在每24小时内所产生的红细胞估计为 $2.1 \times 10^{10}$ 个,或每小时产生 $9 \times 10^9$ 个。

## 红细胞生成所需的物质

红细胞的内容含有水约81%,血红蛋白28%,脂质7%,碳水化合物、电解质、酶蛋白和代谢产物共3%。

红细胞的生成需要很多种物质为原料,其中大多数需要量很小,在体内代谢池中均可获得。因此,在正常情况下,这些物质的供给不致缺乏,但在不正常的情况下,某些物质的缺乏可以影响造血功能而发生贫血。下列各种物质亦为红细胞生成所需,值得提出。

一、金属类:铁、微量铜和钴。

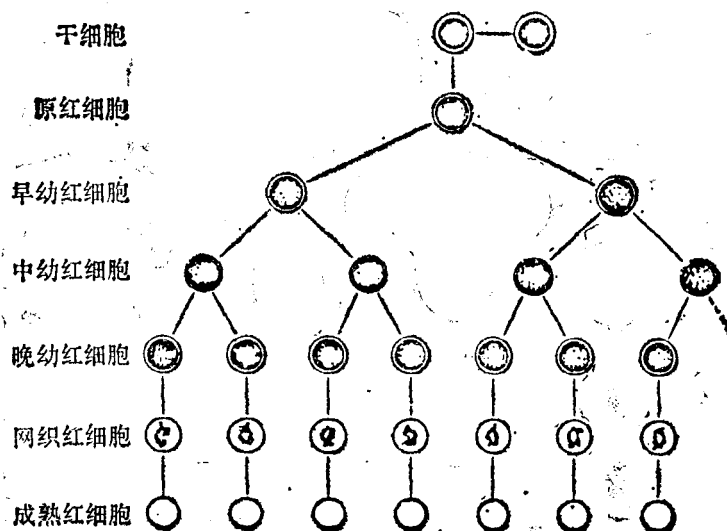


图 1—2 红细胞增生和成熟过程示意图

一个原红细胞可以分裂 2 次成为早幼红细胞，故最多可以产生 16 个成熟红细胞。本图只画出原红细胞一次分裂。虚线 (.....) 表示骨髓内细胞死亡 (即红细胞无效性生成)。

二、维生素类：维生素 B<sub>12</sub>、叶酸、维生素 C、维生素 B<sub>6</sub> (吡哆醇)、核黄素、泛酸。

三、氨基酸。

四、激素和体液类：红细胞生成素、雄激素、甲状腺素、环腺苷酸等。

**铁** 与原卟啉结合成血红蛋白是红细胞中不可缺少的成分 (详见缺铁性贫血一章)。缺铁时血红蛋白的合成减少，可发生缺铁性贫血，这是贫血中最常见的一种。

**铜和钴** 都是造血需要的微量元素。在动物 (例如猪) 中，这种金属的缺乏可致贫血。其作用可能是对原卟啉的合成起催化作用。铜对人类红细胞的生成也是不可缺少的，但因所需量极微，在日常饮食中含有足够的铜，体内有足够量铜的储备，因此在临床上罕有因缺铜而发生贫血者。钴是维生素 B<sub>12</sub> 分子中不可缺少的成分之一。没有证据人类的贫血有因钴缺乏而发生者。钴盐 (氯化钴) 曾用来治疗骨髓造血功能低下的贫血，有时能使血红蛋白上升。但是因其毒性，现已不再采用。

**维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸** 对核酸的合成都有重要作用，缺乏时可影响在发育中有核红细胞的脱氧核糖核酸 (DNA) 代谢，使正常的有核红细胞变成巨幼细胞而出现巨幼细胞贫血 (详见巨幼细胞贫血一章)。

**维生素 C** 与红细胞生成是有关系的，但其作用机制不甚清楚。它与叶酸代谢有关。维生素 C 缺乏与巨幼细胞贫血的发生也有一定关系。

**维生素 B<sub>6</sub> (磷酸吡哆醛)** 对血红素合成也是不可缺少的原料之一，与叶酸代谢和 DNA 合成也有密切关系。吡哆醇代谢异常可致铁粒幼细胞贫血，部分病例用大剂量吡哆醇治疗有效。不过，这种病人并无缺少吡哆醇的证据。缺乏吡哆醇的猪可发生铁代谢紊乱和严重的低色素性贫血。

**核黄素** 对正常的红细胞生成可能也是需要的。在人类中实验性的核黄素缺乏可致骨髓红系细胞增生减低，正常细胞、正常色素性贫血和网织红细胞减少，而用核黄素治疗后，骨髓象和血象均能恢复正常。

烟酸和泛酸缺乏在动物中可致贫血，但在人类中尚未见有同样情况。

**维生素E** 缺乏在恒河猴等动物的实验研究中可以引起贫血。在早产儿中有一种溶血性贫血用生育酚(tocopherol)治疗可以有效。在成人中尚无证据表示维生素E与红细胞生成有关。

**氨基酸** 血红蛋白中的珠蛋白和细胞膜中的蛋白质部分都必须由氨基酸合成。不过，红细胞似有优先利用体内可利用的氨基酸以合成它所需要的蛋白质。故在临床工作中很少有因单纯缺乏蛋白质而发生贫血的情况，除非蛋白质缺乏非常严重。不过，蛋白质缺乏如此严重，其他造血必需的物质必定也会缺乏。非洲所见的恶性营养不良病(kwashiorkor)伴发的贫血即属此类。

**激素和体液因子**并不成为红细胞的组成部分，但对红细胞的生成有调节作用。

### 红细胞生成的调节

**红细胞生成素(erythropoietin, Ep)** 是一种特异的激素，能刺激红细胞生成活动。它是一种比较耐热的糖蛋白，其分子量为46 000。它由一种肾脏分泌的因子(erythrogenin)作用于一种血浆因子Ep的前体红细胞生成素原(erythropoietinogen)而成。肾以外的其他器官和组织也能产生这种肾脏因子，但产量很少，影响不大。肾组织中氧张力的降低能刺激红细胞生成素的产生。溶血比失血更能引起血液中红细胞生成素浓度增高的反应，故溶血后的某些产物可能也有引起这种激素释放的作用。贫血或氧亲和力高的异常血红蛋白不能正常释放氧，造成的组织缺氧均能刺激Ep的产生增加。相反，组织间氧充足对Ep的产生有反馈作用。

Ep刺激红细胞生成的作用如下：

(1) 增加定向发展为红系细胞的干细胞，结果骨髓中红系细胞数量和比例增多。在长期大量Ep刺激的作用下，红系造血组织可扩张至长骨的脂肪组织内，甚至髓外组织。在婴幼儿中由于长期造血组织的大量增生，常使骨髓腔扩大，骨皮质变薄，形成骨畸形。

(2) 增加幼红细胞内血红蛋白的合成。

(3) 缩短幼红细胞成熟所需时间。

(4) 促使网织红细胞提前进入外周血液。

**雄激素** 有刺激红细胞生成的作用。多种动物阉割后产生的轻度贫血，用雄激素治疗一般可得到纠正。在实验动物接受雄激素后，可以观察到<sup>59</sup>Fe组合成血红蛋白的速度加快。成人男女两性间血红蛋白浓度和红细胞计数的差别，大概与雄激素刺激的效果有关。类无睾的男性常有轻度贫血，用睾酮治疗可使贫血得到纠正。性腺功能减退的男性以及骨髓造血功能低下的贫血患者，不论男女，经用睾酮治疗后，红细胞生成均可明显提高。正常老年男性给予大剂量睾酮，亦能使红细胞容量增多。睾酮刺激造血功能主要是通过提高红细胞生成素的产生。此外，对干细胞可能也有直接刺激作用，并缩短其细胞增殖周期。

相反，有许多证据表示雌激素对红细胞生成有抑制作用。

**甲状腺素** 对红细胞生成有刺激作用。甲状腺机能减退患者常有轻度贫血，单独用甲状腺素治疗有效，但效应缓慢。甲状腺素对骨髓的红细胞生成并不起直接刺激作用，可能因改变组织对O<sub>2</sub>的需求、间接通过红细胞生成素而起作用。

**垂体激素** 垂体功能减退患者常有中等度贫血。垂体切除的动物亦有类似的贫血。垂体和激素替代治疗可使这种贫血得到完全或部分纠正。这种贫血之发生与代谢率降低、缺少睾酮和

红细胞生存素的产生减少有关。

**肾上腺皮质激素** 这种激素对红细胞生成看来也有一些影响。慢性肾上腺功能减退(阿狄森病)患者的红细胞容积常有轻度减少。

**环腺苷酸(cAMP)** 有证据表明在啮齿类动物中cAMP有刺激红细胞生成作用。由于其作用可被Ep抗体阻断,故其作用可能在于刺激Ep的生成。在兔骨髓培养时氨基 $\gamma$ 酮戊酸合成酶的活性增高,故可能对骨髓亦有直接的刺激作用。

## 2 红系细胞的形态和生理特点

### 未成熟红细胞

从形态上可以识别的原红细胞至网织红细胞,在逐渐成熟的过程中,各阶段的细胞在形态上发生一系列的变化。这些变化显示下述总的特点:

1. 细胞体积由大变小。

2. 胞浆从不含有血红蛋白至含有越来越多的血红蛋白。用Romanowsky法染色,胞浆从深蓝色变成紫色,最后变成粉红色。胞浆中的核糖核酸(RNA)是嗜碱的,被染成深蓝色。血红蛋白是嗜酸的,被染成粉红色。当血红蛋白含量较少时,红色与蓝色相混,故变成浅紫色。

3. 核的成熟。随着细胞渐趋成熟,核逐渐缩小,其缩小程度甚于胞浆,核仁消失,染色质从细致变成粗糙、块状、浓缩,染色加深。

**原红细胞** 这是可识别的未成熟红系细胞中最幼稚者。体积较大,直径约 $25\mu\text{m}$ ,圆形或略带椭圆形。胞浆比例少,不含有血红蛋白,染成深蓝色(比原粒细胞更深),染色不均匀,在核的周围常有染色较浅的一圈。在细胞边缘每可见到圆形或略尖的突出。核大,约占整个细胞的80%,位于细胞中央;染色质条纹细致、网状,染成紫红色;含有1~5个核仁。

**早幼红细胞** 细胞直径约 $10\sim 16\mu\text{m}$ ,胞浆比例比原红细胞增多,染成深蓝或浅蓝色。核稍缩小,但仍较大;染色质条纹稍变粗,染色加深,核仁消失。

**中幼红细胞** 细胞直径约 $8\sim 14\mu\text{m}$ 。胞浆呈紫色,由深变浅。核更加缩小,很圆,位于细胞中央;染色质粗,更加浓缩,染成深紫蓝色;无核仁。

**晚幼红细胞** 直径约 $8\sim 12\mu\text{m}$ 。胞浆染色浅红或略带紫红色。核小;染色质早期呈块状,晚期固缩,染成一团紫黑色,结构难以辨认;核偏位,有时核呈分叶状,最后被排出细胞外。

**网织红细胞** 圆盘形,无核,比正常成熟的红细胞略大。用Romanowsky法染色,胞浆染成略带浅紫的粉红色。如果将活细胞作煌焦油蓝染色,在胞浆中可见到染成灰蓝色的点状和线状的网状物质(线粒体及核糖体)。这种网状结构在晚幼红细胞中即已存在。在网织红细胞离开骨髓后,在外周血和脾脏中经过1~2天,这种网状物质完全消失,成为完全成熟的红细胞。

**超微结构:**在电镜下,在原红细胞核周围的浅染圈中可以见到发育较差的高尔基体及少数线粒体。当细胞渐趋成熟,这些结构亦减少。中心体比较小,含有两个中心粒,常被高尔基泡所包围。在胞浆中有很多集合的多核糖体散处其间。当细胞更趋成熟,多核糖体即减少。

光滑的内质网很少,只有在较幼稚的细胞中见到。在早期的幼红细胞中可见到饮液细胞(*pinocyte*)的小泡样结构。这种现象认为与铁蛋白和可能其他物质的摄入有关。在各阶段幼红细胞的胞浆中到处均可见到单个的铁蛋白分子。在晚期晚幼红细胞的胞浆中还可见到聚集成颗粒的铁蛋白分子。这种弥散分布的铁蛋白小粒是正常铁粒幼细胞所特有,与病理性的铁粒幼细胞不同。

### 成熟红细胞

**构造** 正常红细胞无核。混悬于血浆中的红细胞在光学显微镜下观察时呈两面凹的圆盘形,因含有血红蛋白,故有浅淡、均匀的柠檬黄色调。在 Romanowsky 法染色的涂片中呈浅红色,周边染色深于中央。其大小比较一致,但略有差异,其半径平均约为 $7.2\sim 7.9\mu\text{m}$ 。在病理情况下,大小可以相差很多。

红细胞由于其膜的弹性大,加上其特殊的构形,面积相对地大而内容比较少,因此,可塑性大、变形性能强。当其在通过狭窄的、比其直径小得多的毛细血管时,能变成细长的圆柱形,而回到宽敞处,又回复其原形。在体外观察下,其圆盘形与口形细胞及棘皮细胞处于动态的平衡。口形细胞为一侧呈半球形,另一侧凹形的白样细胞(在干片中,细胞中间有一条裂隙,故称口形细胞)。棘皮细胞在表面有棘状突出。红细胞膜基本上由两层磷脂组成,有胆固醇固定。在外层的表面有树枝样的糖蛋白分子,带有血型抗原的粘多糖和吸附的蛋白质。这些糖蛋白分子的另一端嵌入磷脂层中。有一些蛋白质分子则贯穿整个磷脂双分子层。在磷脂双分子层的内面有一层收缩蛋白(*spectrin*),它赋予红细胞具有构形改变的性能。(参阅红细胞膜概述章)

**生理功能** 红细胞的生理功能主要是运载血红蛋白,血红蛋白的功能则是吸收肺泡内的 $\text{O}_2$ 、输送至组织,将组织中的 $\text{CO}_2$ 输送至肺排出。红细胞由于其特殊的赋形、较大的面积,对气体的迅速交换非常有利。血红蛋白能与 $\text{O}_2$ 迅速结合成氧化血红蛋白,这一反应是可逆的。在肺泡内空气的氧分压高于静脉血的氧分压,肺内红细胞的血红蛋白即与 $\text{O}_2$ 结合;在组织内氧分压低于动脉血中的氧分压,血红蛋白即将 $\text{O}_2$ 释放至组织。血红蛋白分子与氧结合时,形成氧化血红蛋白,但血红蛋白中的铁原子( $\text{Fe}^{2+}$ )并不氧化成 $\text{Fe}^{3+}$ 。血红蛋白与氧的亲合力受红细胞pH及2,3-二磷酸甘油酸(2,3-DPG)浓度的影响。pH越低,2,3-DPG浓度越高,血红蛋白与氧的亲合力越低,使血红蛋白更易释放氧。每1g正常成人血红蛋白(HbA)能与1.34ml  $\text{O}_2$ 结合,它的携氧能力比血浆高100倍以上。

**代谢活动** 红细胞之所以能够保持其功能完整,主要与其不断的代谢活动有关。成熟红细胞本身的呼吸活动很低,所消耗的氧极少。它最主要的两种代谢活动是:①糖的分解,②谷胱甘肽代谢。红细胞内葡萄糖的代谢有两种途径。约90%通过 Embden-Meyerhof 途径(EMP),即糖无氧酵解途径。通过一系列酶的作用(详见第19红细胞的能量代谢),葡萄糖最后转变成丙酮酸或乳酸。在此过程中,葡萄糖所产生的物质及其作用如下:

(1) 每1分子葡萄糖产生2分子三磷酸腺苷(ATP),所产生的能对维持离子通过胞膜的选择性交换,使红细胞保留 $\text{K}^+$ ,排出 $\text{Na}^+$ ,至为重要。

(2) 产生中间产物2,3-DPG,此物能与还原血红蛋白结合,影响血红蛋白与 $\text{O}_2$ 的结合,因而使氧化血红蛋白在组织中释放 $\text{O}_2$ 。

(3) 产生中间产物——烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADH)。这是一种辅酶,能使红细胞内的高铁血红蛋白还原成血红蛋白。