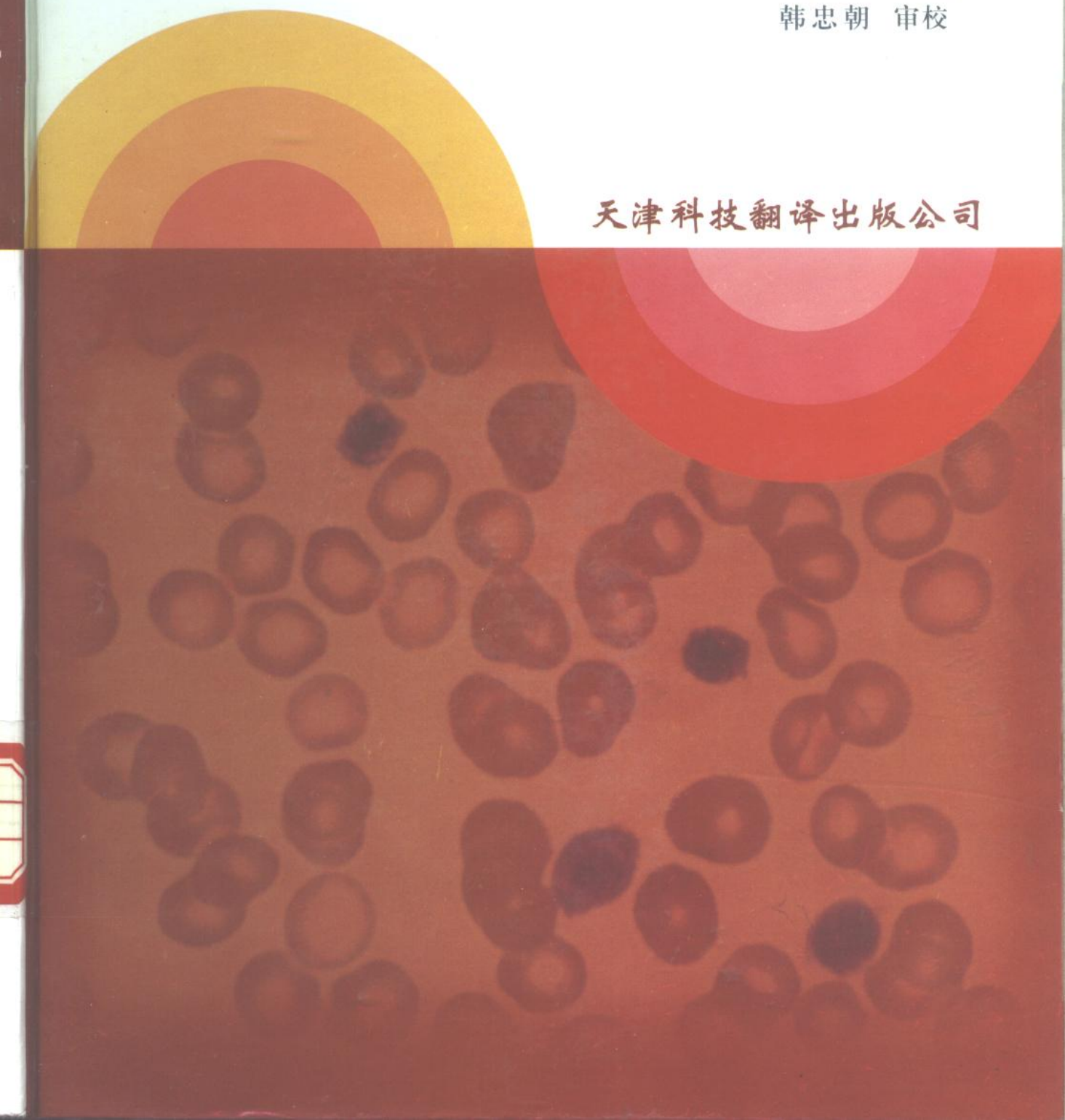


再生障碍性贫血

(第二版)

杨崇礼 主编
韩忠朝 审校

天津科技翻译出版公司



R556.5
YOL
22.02

112391

再生障碍性贫血

第二版

杨崇礼 主编
韩忠朝 审校



天津科技翻译出版公司

解放军医学图书馆 (书)



00210916

图书在版编目(CIP)数据

再生障碍性贫血 / 杨崇礼主编 .—2 版 .—天津:天津
科技翻译出版公司,2000.11
ISBN 7-5433-1262-X

I .再… II .杨… III .再生障碍性贫血-治疗
IV .R556.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 75619 号

ZW84/34 07

出 版:天津科技翻译出版公司

出 版 人:边金城

地 址:天津市南开区白堤路 244 号

邮政编码:300192

电 话:(022)87893561

传 真:(022)87892476

E - mail:tsttbc@public.tpt.tj.cn

印 刷:天津宝坻第二印刷厂

发 行:全国新华书店

版本记录:787×1092 16 开本 24.625 印张 610 千字

2000 年 11 月第 2 版 2000 年 11 月第 1 次印刷

印数:1—2000 册

定价:46.00 元

(如发现印装问题,可与出版社调换)

编著名单

(以书中出现顺序排列)

- | | |
|-----|------------------------|
| 杨崇礼 | 中国医学科学院中国协和医科大学血液学研究所 |
| 邵宗鸿 | 中国医学科学院中国协和医科大学血液病学研究所 |
| 郑以州 | 中国医学科学院中国协和医科大学血液学研究所 |
| 杨保青 | 深圳市中心医院 |
| 张大龙 | 深圳市人民医院 |
| 韩敬淑 | 中国医学科学院中国协和医科大学血液学研究所 |
| 和虹 | 中国医学科学院中国协和医科大学血液学研究所 |
| 包承鑫 | 中国医学科学院中国协和医科大学血液学研究所 |
| 储榆林 | 中国医学科学院中国协和医科大学血液学研究所 |
| 严文伟 | 中国医学科学院中国协和医科大学血液学研究所 |
| 宋鲁燕 | 中国医学科学院中国协和医科大学血液学研究所 |
| 秘营昌 | 中国医学科学院中国协和医科大学血液学研究所 |
| 李克 | 中国医学科学院中国协和医科大学血液学研究所 |

技术协助

- | | |
|-----|-----------------------|
| 李孝义 | 中国医学科学院中国协和医科大学血液学研究所 |
| 卢学春 | 中国人民解放军 464 医院 |
| 刘慧英 | 中国人民解放军 464 医院 |
| 刘桂荣 | 天津市第一中心医院 |

主编小传



杨崇礼,1947年北京医科大学医疗系毕业。五十余年来一直在中国医学科学院、中国协和医科大学血液学研究所从事血液病的诊疗、科研及教学工作。其中对再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征及白血病的诊疗作了长期且卓有成效的工作,同时还擅长疑难病例的诊断。

主要工作成绩有:①报告了多种血液病血细胞形态学的特点,规范了血细胞形态学的观察步骤,报告书写方法及标本保管方法,自60年代已在全国推广。②诊治病人数万例,发现了一些新的病例,如亚急性粒细胞白血病;硫化血红蛋白症;高铁血红蛋白症等。③对再生障碍性贫血发病率、发病原理、分型、诊断标准及治疗方法进行了深入的研究,使慢性再障的治愈加缓解率从30%上升至80%,急性再障从1年存活率为0升至治愈加缓解率为50%,其诊断标准及疗效标准已在全国推广多年。

撰写论文150余篇,编写专著“再生障碍性贫血”、“骨髓增生异常综合征”、“血液病造血组织病理学图谱”等8部,获国家级成果二项,卫生部级成果五项,医科院级成果三项,曾被选为中华血液学学会副主委,中华血液学杂志副主编。现仍奋斗在血液病的诊疗、科研及教学的工作岗位上。

摘 要

本书论述了再生障碍性贫血的定义、历史、流行病学、病因学、病理学、发病(贫血、发热及感染以及出血)机制、临床表现、诊断及鉴别诊断、治疗,以及与再障有关的一些疾病。为了说明贫血、发热及感染以及出血的发生原因,特详细地叙述了正常的造血功能、免疫功能及止血功能。在治疗章除介绍众多的治疗方法外,其中特详细的介绍了治疗原则、雄激素及免疫抑制剂的应用。本书理论与实践并重,并以最新理论指导临床实践。

献给我的老师及众多
提供材料的患者！

感谢

中国医药公司深圳分公司及深圳人民医院张大龙主任
海正药业股份有限公司及丁立市场总监共同资助本书出版

第一版序言

再生障碍性贫血(以下简称再障)是主要危害青壮年健康的一组骨髓造血功能衰竭综合征。本病在我国不为少见。

过去,再障被认为属于“不治之症”,患者除靠输血维持外没有特殊治疗方法,因此死亡率很高。近三十年来,经过国内外血液学工作者长期深入探索之后,今天不仅对本病的发病原因、发病机制、骨髓造血干细胞衰竭的本质等有了较深刻的了解,治疗方面也创造出如大剂量雄激素、抗淋巴细胞球蛋白和骨髓移植等有效方法,以致许多患者获得长期生存乃至治愈。

几乎与国际上同时,中国医学科学院血液学研究所从 1957 年起也对再障开展了广泛的实验和临床研究。其范围涉及本病造血系统的病理生理和病理解剖,骨髓细胞的形态和功能,造血调节,机体免疫状态,血液和血细胞的生化改变,出、凝血机制,以及发病率和生存率调查,临床诊断、鉴别诊断,急、慢性分型,中西医结合治疗和疗效原理等,积累了相当的经验。现在,我所几位临床医师和研究工作者在总结本所多学科研究经验的基础上,结合国内外有关研究动态写成此书,殷期与同行切磋交流,并提供广大内科医师、儿科医师和血液病专业人员用作参考。

再障的研究虽然已经取得若干进展,但目前的水平还远非尽善尽美。例如,本病造血衰竭与造血干细胞损害、骨髓微环境缺陷、机体免疫功能异常之间的确切关系还没有真正阐明;有关本病的流行病学、早期诊断、分型、治疗和疗效原理等方面也还有不少疑难,亟待深入解决;再障与阵发性睡眠性血红蛋白尿等其他血液病之间的内在联系也还需要进一步探寻等。

随着现代工业发展,人们接触各种化学物品、药物或射线等有害因素的机会增多,可以预期再障的发病率亦将逐年增加。因此,本病的研究当具有广泛的社会意义和现实意义。此外,由于再障是一种全造血组织疾病,相信对本病造血衰竭过程的深入研究,也会助益于人体正常造血生理的阐明。

中国医学科学院血液学研究所所长 陈文杰

第一版 编者的话

再生障碍性贫血是造血组织衰竭的疾病。近年来国际上对其发病机制、治疗方法及疗愈原理的研究已取得明显进展。国内许多单位及我所也作了大量实验及临床研究,致使对本病的认识水平有所提高,治疗手段更加丰富。

为普及有关再障基础和临床知识,提高本病的诊治研究水平,我们总结我所近三十年经验,并广泛搜集国内外文献,汇总写成此书,以期为广大内科医师、儿科医师和血液病专业人员在工作中参考。

文中我们引用了我所多位同事及兄弟单位的材料,我所多位同事提供了图片,照相室协助制图,一些同志帮助抄写,在此向大家表示感谢。

本书蒙陈文杰所长细心审阅、指导,并惠赠序言,谨致谢意。

限于我们的水平,书中可能有不少缺点与错误,尚祈读者不吝教正。

编 者

第二版序言

再生障碍性贫血(简称再障)是一种难治性血液病,年发病率国际上报道在 5/10 万至 14/10 万人口之间,我国平均为 7.4/100 万人口。重型再障的病死率在 80 年代为 80%~90%,慢性再障约为 24%,严重危害人民的生命与健康。90 年代以来,随着医学科学的发展和新的诊断与治疗技术的产生,再障特别是重症再障的疗效大大提高,病死率明显下降,认为本病属于“不治之症”的看法已成为过去。

由中国医学科学院血液学研究所血液病医院(简称血研所)杨崇礼教授主编,血研所其它十多名长期从事再障研究和临床治疗的专家参与编写的《再生障碍性贫血》再次出版,为我国血液学工作者提供了一本实用性很强的参考书和工具书。本书内容广泛,包括流行病学、病因学、病理学、预防、临床学以及相关基础理论与技术。全书介绍的诊断技术与治疗方法大多为作者们实践过,证明是切实可行的,不少是作者们的科研成果,并把自己的经验融合其中,反映出许多新思想和新观点,具有强烈的创新意识,是一本代表了我国再障研究最新和最高水平学术专著。它的再次出版必将受到广大血液学工作者的欢迎和厚爱。我衷心祝贺这一重大成就,并盼在此基础上做出更大贡献。

中国医学科学院协和医科大学血液学研究所所长 韩忠朝

2000 年 1 月

第二版编者的话

本书第一版于 1987 年出版,至今已有十余年了。这期间在国际、国内以及我们医科院血液学研究所有关再障方面的理论和临床都有了很大的进展,原来的书已远远不能反映现实的情况,急需再版,故组织我所的同志们编写了第二版《再生障碍性贫血》。本书大的轮廓和原来的相似,但很多章节是重新编写的,比原来的内容丰富得多。本书的特点:一是“全”,凡是有关材料尽量搜集齐全,凡涉及的问题都讲明来龙去脉,如再障的主要问题是贫血、免疫功能异常及止血障碍,为了讲清问题,编写了“血细胞的生成及调节”、“免疫学基础”及“正常的止血功能”;为讲明再障的骨髓、脾脏、淋巴结的病理变化,编写了“骨髓、脾脏及淋巴结的正常结构及功能”。其次是“新”,我们尽量从“网”上查找有关材料,尽量查阅血液病及有关杂志的最新文献,查到 1998 年,个别章节包括了少量 1999 年的文献,如白细胞介素,1999 年文献报告至白细胞介素-18,我们紧跟文献,也写到白细胞介素-18。最后的特点是“实”,本书除介绍国际上的新知识,更注重介绍我们国家、我们单位的经验,各章节聘请有实践经验的专家书写,以便理论结合实际。但本书的缺点是由于作者较多,相关章节有的地方重复,也可能有遗漏。本书第五章第一节“造血干/祖细胞及造血微环境”承齐淑玲及姜学英教授审阅,第五章第四节“造血干细胞因子及 c-kit 原癌基因”承褚建新教授审阅,全书承我们所长韩忠朝教授审阅,并承赐“序”,在此一并致谢。虽然我们力求把书写好,但由于水平有限,缺点、错误在所难免,希望广大读者、专家给予批评指正。

编者 杨崇礼

2000 年 1 月

目 录

第一章 定义和历史

- 一、定义 (1)
- 二、历史 (1)

第二章 流行病学

- 一、发病率及其分布 (3)
 - (一)发病率 (3)
 - (二)发病率分布 (3)
- 二、患病率、死亡率、病死率及生存率 (5)
 - (一)患病率 (5)
 - (二)死亡率 (5)
 - (三)病死率 (5)
 - (四)生存率 (5)
- 三、危险因素 (5)
 - (一)药物及化学物质 (5)
 - (二)电离辐射 (5)
 - (三)病毒感染 (6)

第三章 病因学

- 一、化学物质 (7)
- 二、药物 (8)
 - (一)氯霉素 (9)
 - (二)其他药物 (10)
- 三、电离辐射 (10)
- 四、生物因素 (12)
- 五、其他原因 (13)

第四章 病理变化

- 一、正常骨髓的构造 (16)
 - (一)骨髓的血管系统 (16)
 - (二)骨髓的实质细胞 (18)
 - (三)骨髓的神经 (22)
- 二、骨髓微环境对造血的影响 (22)
 - (一)骨皮质对造血的影响 (22)
 - (二)骨髓血流对造血的影响 (22)
 - (三)网状内皮细胞对造血的影响 (23)
 - (四)骨髓细胞外基质对造血的影响 (24)
 - (五)骨髓神经对造血的影响 (24)

三、再障骨髓的病理变化	(24)
(一)骨髓总体的变化	(24)
(二)骨髓造血细胞的变化	(28)
(三)骨髓活检的发现	(28)
(四)骨髓的脂肪组织	(32)
(五)医学科学院血液学研究所的研究	(33)
四、正常脾脏的结构和功能	(46)
(一)脾脏的结构	(46)
(二)脾脏的功能	(47)
五、再障时脾脏的病理变化	(48)
六、正常淋巴组织的结构和功能	(51)
(一)淋巴系统的组成	(51)
(二)淋巴结的结构与功能	(53)
七、再障淋巴结的病理变化	(54)
八、再障中枢神经系统病变与出血	(55)
九、再障其他脏器的出血	(55)
十、再障消化道的病变	(55)
十一、再障其他脏器的病变	(57)
第五章 血细胞的生成及调节	
第一节 造血干细胞及造血微环境	(59)
一、造血干细胞及祖细胞	(59)
(一)脾结节生成细胞	(59)
(二)人多向祖细胞	(60)
(三)粒-巨噬系祖细胞	(60)
(四)红系祖细胞	(61)
(五)巨核系祖细胞	(62)
(六)淋巴系祖细胞	(63)
(七)高增生潜能集落形成细胞	(63)
(八)长期培养始动细胞	(63)
(九)鹅卵石区-形成细胞	(64)
(十)c-kit ⁺ , CD34 ⁺ 细胞	(64)
二、造血微环境	(64)
(一)造血微环境的存在及其早期的研究	(64)
(二)骨髓基质细胞	(65)
(三)造血微环境的细胞外基质	(67)
第二节 CD34 ⁺ 细胞	(72)
一、CD34 单抗的发现和其在造血细胞及其他细胞的表达	(73)
二、CD34 的功能	(74)
(一)对造血细胞粘附于骨髓基质细胞的作用	(74)

(二)与造血细胞分化的关系	(74)
(三)作为标志研究细胞的分化	(74)
三、CD34 ⁺ 细胞的临床应用	(75)
第三节 集落刺激因子	(76)
一、髓系生长因子	(76)
(一)白细胞介素-3	(76)
(二)粒巨集落刺激因子	(79)
(三)粒细胞集落刺激因子	(79)
(四)巨噬细胞集落刺激因子	(79)
(五)髓系生长因子对成熟细胞功能的调节	(80)
(六)髓系生长因子的受体	(80)
(七)髓系生长因子间的关系	(80)
二、红细胞生成素(Epo)	(80)
(一)Epo 的构造	(80)
(二)Epo 生成的部位及调控	(81)
(三)Epo 的作用	(82)
(四)Epo 受体	(84)
(五)Epo 与临床	(85)
三、血小板生成素(Tpo)	(85)
(一)Tpo 的发现及生成	(85)
(二)Tpo 的作用	(86)
(三)Tpo 在体内的作用	(87)
第四节 c-kit 原癌基因及干细胞因子	(88)
一、W 位点及 SL 位点的突变	(89)
二、干细胞因子(SCF)	(89)
(一)SCF 的生成	(90)
(二)SCF 的结构	(90)
(三)SCF 的造血功能	(90)
三、c-kit 受体	(95)
(一)c-kit 受体的结构	(95)
(二)c-kit 受体的细胞分布	(95)
(三)c-kit 受体表达的调控	(95)
(四)可溶性 c-kit 受体	(96)
四、c-kit 受体和 SCF 与血液病的关系	(97)
(一)与临床表现的关系	(97)
(二)与治疗的关系	(98)
第五节 Flt3 及其配体	(99)
一、Flt3 的发现	(99)
二、Flt3 的构造	(99)

三、Flt3 的受体及其配体在染色体的定位	(100)
四、鼠和人造血组织 Flt3 及 Flt3 配体的表达	(100)
五、SCF 和 Flt3L 在体内促进造血的作用	(105)
(一)小鼠及其他动物	(105)
(二)人类	(106)
六、总结	(108)
第六节 白细胞介素(ILs)	(109)
一、白细胞介素-1(IL-1)	(109)
二、白细胞介素-2(IL-2)	(110)
三、白细胞介素-3(IL-3)	(110)
四、白细胞介素-4(IL-4)	(110)
五、白细胞介素-5(IL-5)	(111)
六、白细胞介素-6(IL-6)	(111)
七、白细胞介素-7(IL-7)	(111)
八、白细胞介素-8(IL-8)	(112)
九、白细胞介素-9(IL-9)	(112)
十、白细胞介素-10(IL-10)	(113)
十一、白细胞介素-11(IL-11)	(113)
(一)IL-11 的造血作用	(113)
(二)IL-11 对非造血组织的作用	(114)
(三)临床前研究	(116)
十二、白细胞介素-12(IL12)	(118)
十三、白细胞介素-13(IL13)	(118)
十四、白细胞介素-14(IL14)	(119)
十五、白细胞介素-15(IL15)	(119)
十六、白细胞介素-16(IL16)	(119)
十七、白细胞介素-17(IL17)	(119)
十八、白细胞介素-18(IL18)	(120)
第七节 雄激素与造血	(122)
一、雄激素刺激造血的机制	(122)
(一)对红细胞生成的作用	(122)
(二)对粒细胞生成的作用	(122)
(三)对巨核细胞生成的作用	(122)
二、雄激素的代谢	(122)
(一)5 α -双氢睾酮(5 α -DHT)的生成及作用	(122)
(二)5 β -双氢睾酮(5 β -DHT)的生成及作用	(122)
三、多种雄激素刺激造血的作用及其区别	(122)
四、雄激素的受体	(124)
五、雄激素的作用与受体的关系	(125)

六、5 β -DHT 的临床应用	(125)
第八节 造血的负调节	(126)
一、造血负调节因子	(126)
(一)铁蛋白类	(126)
(二)干扰素	(126)
(三)肿瘤坏死因子	(127)
(四)转化生长因子	(128)
(五)其他负调节因子	(128)
二、细胞的凋亡	(129)
(一)凋亡与坏死	(129)
(二)细胞凋亡的调控	(130)
第六章 再生障碍性贫血造血功能的异常	
一、干/祖细胞与再障	(132)
(一)CFU-GM 的改变	(132)
(二)CFU-E 及 BFU-E 的改变	(133)
(三)CFU-S 及 CFU-mix 的改变	(134)
(四)CD34 ⁺ 细胞及长期骨髓细胞培养始动细胞的改变	(134)
(五)鹅卵石区形成细胞(CAFC)的改变	(134)
二、造血微环境与再障	(136)
(一)形态学的改变	(136)
(二)CFU-F 的改变	(137)
(三)用长期骨髓细胞培养法研究干/祖细胞与造血微环境的关系	(138)
三、造血调节因子与再障	(140)
(一)集落刺激因子	(140)
(二)红细胞生成素	(142)
(三)混合集落刺激活性	(142)
(四)血小板生成素	(143)
(五)干细胞因子与 c-kit 原癌基因	(144)
(六)Flt3 配体及 Flt3 受体	(144)
四、再障的负调节	(147)
(一)再障细胞调节作用的异常	(147)
(二)血清负调节因子的异常	(149)
(三)骨髓细胞的凋亡与再障	(151)
五、再障造血功能的其他异常	(152)
(一)造血功能的改变	(152)
(二)造血调节因子的改变	(155)
(三)免疫功能的改变	(156)
第七章 免疫学基础	
第一节 免疫应答的细胞基础	(162)

一、人类免疫系统由无数的淋巴细胞组成	(162)
二、B 淋巴细胞负责体液免疫, T 淋巴细胞负责细胞免疫	(162)
三、淋巴细胞在初级淋巴器官中发育, 在次级淋巴器官中与外来抗原反应	(163)
四、细胞表面标志可区别及分离 T 及 B 细胞	(163)
五、免疫系统按克隆选择学说而工作	(163)
六、绝大多数抗原刺激许多不同的淋巴细胞克隆	(164)
七、绝大多数淋巴细胞继续循环	(164)
八、免疫记忆是由克隆膨胀及成熟	(165)
九、对于自身抗原不反应是由于获得了免疫耐受性	(166)
第二节 参与免疫反应的成员	(168)
一、免疫细胞概况	(168)
二、免疫细胞	(168)
(一) 单核/巨噬细胞概论	(168)
(二) 树突状细胞	(170)
(三) B 淋巴细胞	(174)
(四) T 淋巴细胞	(184)
(五) 裸淋巴细胞	(202)
三、免疫分子	(206)
(一) 免疫球蛋白	(206)
(二) 补体	(211)
(三) 主要组织相容性复合物	(219)
四、细胞因子	(224)
第八章 再生障碍性贫血的免疫发病机制	
一、再障的免疫抑制治疗提示异常免疫参与了再障发病	(227)
二、再障患者 T 淋巴细胞的变化	(227)
(一) 再障动物模型的建立	(227)
(二) 淋巴细胞增多及 T 淋巴细胞亚型比例失常	(227)
(三) T 淋巴细胞功能的变化	(228)
(四) T 淋巴细胞的直接造血抑制作用	(228)
(五) 细胞因子与再障	(228)
(六) 致敏 T 淋巴细胞克隆与再障的关系	(228)
三、再障 T 淋巴细胞与造血细胞凋亡	(229)
(一) T 淋巴细胞与造血细胞凋亡的关系	(229)
(二) T 淋巴细胞的凋亡	(230)
四、其他免疫细胞与再障	(230)
第九章 正常和再生障碍性贫血的止血功能	
一、正常的凝血与止血	(234)
(一) 血浆凝血因子和血液凝固	(234)
(二) 纤维蛋白溶解系统	(235)