

PINXUE

贫血

基础与临床

宋文秀 周振业 编著 杨天楹 审阅

JICHU YU
LINCHUANG

天津科学技术出版社

PINXUE

贫血

基础与临床

宋文秀 周振业 编著 杨天楹 审阅

JICHU YU
LINCHUANG

天津科学技术出版社

津新登字(90)003号

责任编辑:马洪

贫血基础与临床

宋文秀 周振业 编著

杨天楹 审阅

*

天津科学技术出版社出版

天津市张自忠路189号 邮编 300020

天津新华印刷二厂印刷

新华书店天津发行所发行

*

开本 787×1092毫米 1/16印张 22.25 插页 2 字数 513 000

1994年5月第1版

1994年5月第1次印刷

印数:1—2 000

ISBN 7-5308-1482-6

R·412 定价:32.00元

序

贫血是临床上常见的血液学改变,它并不是一种疾病,而是内、外、小儿、妇产各科中多种疾病引起的血液学变化,特别是血液系统的疾病尤为多见。随着新技术,如免疫学、遗传学、分子生物学的飞跃进展,贫血的发病机制、诊断和治疗也有迅速发展。

编者多年来在血液病临床实践与科学实验中,积累了丰富的经验,广泛收集国内资料,并吸取了国外新的研究成果,结合自己的体会,从基础理论,到临床疾病和试验检查较系统地列述了疾病的病因、流行病学、发病机制、病理生理、实验室检查、诊断、治疗、预防、试验原理及其临床意义等。内容新颖,文字简练,理论联系实际。

本书的出版,无疑将为临床各科医师、研究人员、实验室工作者、血液学专业的研究生、进修生、护理工作者等提供一本实用的参考书

杨天楹

中国医学科学院血液学研究所

1993年12月

前 言

近 30 多年,血液学的研究取得了突飞猛进的发展。国内自 80 年代以来,各地的血液病研究所、室如雨后春笋相继出现,全国和区域性血液学学术会议活动频繁,中华血液学杂志及其前身由季刊、双月刊改为 1985 年后的月刊,反映了我国血液学和血液病的研究进入了一个前所未有的历史新时期。

科研成果来之不易,自不待言,因此必须加以珍惜和推广。把散在的研究报道结合自己的工作经验加以整理,汇集于专业参考书中,实为推广使用科研成果的主要倡导和宣传形式,也是更新知识的主要手段。这就是本书的编写动机。参考国内外新近研究成果,博采众长,充分反映国内先进水平,是本书的宗旨。

贫血是血液病学的重要组成部分,并且与临床各科关系密切。对于各类贫血能及时准确地做出诊断,查明病因,采取最佳治疗方案,无疑对患者至关重要。而临床工作者为此则需要借助于能够反映新水平的专业参考书。

本书共分三篇,第一篇介绍基础理论,第二篇讨论各类贫血,第三篇是贫血的实验室检查原理及临床意义。增写后一篇是本书有别于其他血液病参考书的特点之一。鉴于书中内容有关量的概念,对于读者的理解、掌握和使用具有重要意义。因此,对各种疾病化验结果的“增高”或“减低”,尽可能介绍多种报道的数值范围及/或 P 值;在疾病的疗效分析中亦采用相似的表示方法。这是本书的特点之二。本书除了包括国外进展之外,比较全面地吸收了国内研究成果。脱稿后又进行了一次补充,使国内资料的收集截止于 1992 年年底。书中常用名词采用缩写,并力求文字简练,内容具体,以节省读者的时间和经济负担。为了避免重复,本书不介绍实验室检查方法。

承蒙中国医学科学院血液学研究所杨天楹教授在百忙中拨辰审阅书稿,并惠写序言。这是对我们的巨大支持和鼓励。在此谨致深切的谢

意。由于我们的水平有限,书中不妥甚或错误之处恐难免,尚望专家和读者同道批评指正。

周振业 宋文秀

于天津医科大学附属医院

1993年12月

目 录

第一篇 基础理论

第一章 血细胞的生成及破坏..... (1)	 (17)
一、胚胎期造血及生后造血 (1)	一、Hb 的命名 (17)
二、造血干细胞及其分化 (1)	二、正常 Hb 的种类 (18)
三、红系祖细胞和前体细胞 (2)	三、Hb 的结构 (18)
四、白细胞及血小板 (3)	四、Hb 的功能 (20)
五、造血调控因子及造血原料 (5)	五、Hb 的遗传学基础与生物合成 (21)
六、造血微环境 (6)	六、血红蛋白的合成与分解代谢 (23)
七、红细胞的衰老、破坏与消亡 (7)	
第二章 红细胞膜的结构与功能 (9)	第五章 铁代谢 (26)
一、红细胞膜的组成 (9)	一、铁的分布 (26)
二、红细胞膜的结构 (10)	二、铁的吸收和排泄 (27)
三、红细胞膜的脂质更新 (11)	三、骨髓和肝脏的铁代谢 (28)
四、红细胞膜的功能 (12)	四、铁蛋白 (29)
第三章 红细胞的能量代谢 (14)	五、运铁蛋白 (30)
一、无氧酵解通路 (14)	第六章 叶酸及维生素 B ₁₂ 的功能与代谢 (32)
二、磷酸己糖旁路 (16)	一、叶酸 (32)
三、2,3 二磷酸甘油酸支路 (16)	二、维生素 B ₁₂ (34)
第四章 血红蛋白的分子生物学及化学	

第二篇 各类贫血

第一章 贫血总论 (37)	二、先天性纯红细胞再生障碍 (94)
第二章 再生障碍性贫血 (48)	第六章 先天性红细胞生成障碍性贫血 (95)
第三章 先天性再生障碍性贫血 (88)	一、I 型 CDA (95)
一、Fanconi 贫血 (88)	二、II 型 CDA (95)
二、家族性再生障碍性贫血 (89)	三、III 型 CDA (96)
三、Schwachman 综合征 (89)	四、本病血片检查的某些特点 (96)
四、先天性角化异常症 (89)	第七章 缺铁性贫血 (97)
第四章 急性造血功能停滞 (90)	第八章 先天性运铁蛋白缺乏症 (111)
第五章 纯红细胞再生障碍 (92)	第九章 铁粒幼细胞贫血 (112)
一、获得性纯红细胞再生障碍 (92)	

第十章 特发性肺含铁血黄素沉着症	(117)	第二十三章 其他红细胞酶病	(185)
第十一章 输血性血色病	(119)	一、总论	(185)
第十二章 缺铜性贫血	(121)	二、各论	(185)
第十三章 巨幼细胞贫血	(123)	第二十四章 异常血红蛋白病	(189)
一、总论	(123)	一、异常血红蛋白	(189)
二、叶酸缺乏所致巨幼细胞贫血	(126)	二、血红蛋白 S 病	(192)
三、维生素 B ₁₂ 缺乏所致巨幼细胞贫血	(129)	三、血红蛋白 C、D、E 病	(195)
四、与叶酸或 B ₁₂ 无关的巨幼细胞贫血	(131)	四、不稳定血红蛋白病	(197)
[附]无巨幼细胞增多的大细胞性贫血	(133)	五、氧亲和性改变的血红蛋白病	(200)
第十四章 溶血性贫血概论	(134)	第二十五章 珠蛋白生成障碍性贫血	(204)
第十五章 遗传性球形红细胞增多症	(142)	一、总论	(204)
第十六章 遗传性口形红细胞增多症	(147)	二、 α 海洋性贫血	(206)
第十七章 遗传性椭圆形红细胞增多症	(150)	三、 β 海洋性贫血	(212)
第十八章 遗传性热异形红细胞增多症	(154)	四、其他海洋性贫血	(217)
第十九章 刺细胞增多症及棘细胞增多症	(155)	第二十六章 免疫性溶血性贫血	(222)
一、先天性 β 脂蛋白缺乏症	(155)	一、总论	(222)
二、肝脏病的刺细胞增多症	(155)	二、温抗体型自身免疫性溶血性贫血	(226)
三、其他刺细胞增多症	(156)	三、冷凝集素综合征	(235)
四、棘细胞增多症	(156)	四、阵发性冷性血红蛋白尿	(238)
第二十章 阵发性睡眠性血红蛋白尿	(157)	五、新生儿同种免疫性溶血病	(239)
第二十一章 6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏症	(169)	六、免疫性溶血性输血反应	(244)
一、总论	(169)	七、药物免疫性溶血性贫血	(245)
二、蚕豆病	(173)	第二十七章 其他溶血性贫血	(248)
三、药物性溶血	(177)	一、感染引起的溶血性贫血	(248)
四、感染诱发的溶血	(178)	二、微血管病性溶血性贫血	(249)
五、慢性非球形细胞溶血性贫血	(179)	三、行军性血红蛋白尿	(250)
六、新生儿高胆红素血症	(179)	四、创伤性心源性溶血性贫血	(251)
第二十二章 丙酮酸激酶缺乏症	(182)	第二十八章 骨髓增生异常综合征	(253)
		第二十九章 继发性贫血	(260)
		一、总论	(260)
		二、肾性贫血	(260)
		三、肝脏病贫血	(263)
		四、慢性感染和炎症贫血	(265)
		五、癌症贫血	(267)
		六、胃肠疾病贫血	(268)
		七、内分泌病贫血	(269)
		第三十章 妊娠期贫血	(271)

第三篇 贫血的实验室检查原理及临床意义

第一章 血液的一般检查	(274)	三、游离 Hb 及其结合蛋白	(310)
一、白细胞计数	(274)	四、红细胞寿命	(313)
二、白细胞分类计数	(275)	五、其他	(314)
三、红细胞计数	(276)	第七章 红细胞膜异常	(315)
四、血红蛋白测定	(276)	一、红细胞形态	(315)
五、网织红细胞计数	(277)	二、红细胞渗透脆性试验	(316)
六、红细胞压积	(279)	三、自溶血试验	(317)
七、红细胞平均值	(280)	四、酸化甘油溶血试验	(317)
八、红细胞容积分布宽度	(280)	五、热溶血试验	(318)
九、红细胞形态学检查	(280)	六、糖水溶血试验	(318)
第二章 骨髓	(285)	七、酸化血清溶血试验	(318)
一、骨髓涂片检查	(285)	八、蛇毒因子溶血试验	(319)
二、骨髓活检	(289)	第八章 红细胞酶异常	(320)
第三章 造血细胞培养	(290)	一、6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏	(320)
一、原理	(290)	二、丙酮酸激酶缺乏	(326)
二、粒-单系祖细胞	(291)	三、其他红细胞酶缺乏	(327)
三、红系祖细胞	(292)	第九章 珠蛋白结构异常	(329)
四、成纤维细胞集落形成细胞	(292)	一、红细胞镰变试验	(329)
五、T 淋巴细胞祖细胞	(293)	二、Hb S 胶溶试验	(329)
第四章 缺铁与铁负荷过度	(294)	三、还原型 Hb 溶解度试验	(329)
一、骨髓可染色铁	(294)	四、Hb C 试验	(329)
二、铁粒幼细胞	(294)	五、Heinz 小体生成试验	(329)
三、红细胞容积分布宽度	(295)	六、异丙醇沉淀试验	(330)
四、血清铁蛋白	(296)	七、热变性试验	(330)
五、红细胞碱性铁蛋白	(298)	八、血红蛋白电泳	(330)
六、血清铁	(299)	九、Hb 吸收光谱	(333)
七、总铁结合力及运铁蛋白饱和度	(300)	十、Hb 氧亲和性	(333)
八、游离红细胞原卟啉及血液锌原卟啉	(301)	第十章 珠蛋白生成障碍	(334)
九、铁治疗效应	(301)	一、靶形红细胞	(334)
十、铁吸收试验	(301)	二、Hb H	(334)
第五章 脱氧核糖核酸合成障碍	(302)	三、Hb Bart's	(334)
一、三系细胞的巨幼变及其形态特征	(302)	四、Hb F	(334)
二、叶酸缺乏症	(303)	五、Hb A ₂	(336)
三、维生素 B ₁₂ 缺乏症	(307)	六、Hb 肽链分析	(336)
第六章 红细胞破坏过度	(309)	七、肽链体外生物合成	(337)
一、红细胞代偿性增生	(309)	八、产前基因诊断	(338)
二、胆色素	(309)	第十一章 免疫性溶血	(339)
		一、概述	(339)
		二、不完全抗体搭桥法检测	(339)

三、不完全抗体 Zeta 电位降低法检测	(342)	五、同种免疫性溶血的检查	(343)
四、冷抗体检测	(343)	六、AIHA 患者的输血前检查	(344)
		第十二章 肝脾内红细胞清除率	(346)

第一篇 基础理论

第一章 血细胞的生成及破坏

一、胚胎期造血及生后造血

人类胚胎期造血可分为三个时期：

(1) 卵黄囊造血期：由胚胎25日开始，先在卵黄囊的中胚叶层形成血岛，出现多能造血干细胞，此时只能见到红系细胞。

(2) 肝脏造血期：此期除肝脏外还有脾、肾、胸腺及淋巴结等处参与造血。在妊娠第40天开始肝脏造血，第50天达顶峰，第40周降至最低。先出现红细胞，以后粒细胞和巨核细胞亦开始出现。卵黄囊血岛中的造血干细胞先在原位造血，继而经血流种植于肝脏和脾脏等处。妊娠第3月脾脏开始造血，可生成红系和粒系细胞，继之生成淋巴细胞和单核细胞。淋巴腺于妊娠第5月即生成淋巴细胞。

(3) 骨髓造血期：在3·5月即开始，以后随着肝脏造血功能的减退，出生时造血功能几乎全部转移至骨髓。骨髓中的造血干细胞亦非原位发生，而是由卵黄囊血岛中的干细胞种植于肝、脾，继之肝脾中的干细胞又种植于骨髓，并维持终生。

出生后在正常情况下红细胞、粒细胞、单核细胞及血小板均由骨髓产生；淋巴细胞则产生于淋巴组织，包括淋巴结、脾、胸腺及骨髓内的淋巴滤泡等。成人如发生髓外造血是异常表现。

二、造血干细胞及其分化

干细胞有多向分化潜能。造血干细胞(HSC)也就是多能(多向)造血干细胞(pluripotent hematopoietic stem cell, PHSC)。它具有高度自我更新(自我复制)的能力，这种能力一直保持到机体生命的终了；并且有分化为各系造血祖细胞的潜能。它不能用形态学方法识别，而是根据上述自我更新和多向分化的功能推断的。HSC是由不同年龄等级的干细胞所组成。最早的HSC，称为全能造血干细胞亦即淋巴-骨髓造血干细胞，它可分化为骨髓系多向干细胞或称髓系限制性干细胞(myeloid restricted stem cell)及淋巴系多向干细胞或称淋巴系限制性干细胞。二者再分化为多向及定向祖细胞(committed progenitor cell)，继之分化为各系前体细胞(precursor cell)；进而分化为功能细胞，被释放入外周血。功能细胞又称终末细胞，寿命短暂。HSC经过有丝分裂后，一部分直接子代细胞仍保持其干细胞的全部特征，维持其干细胞池的大小和质量；直接子代细胞的半数分化为祖细胞。HSC不仅有分化为红系、粒-单系、巨核系、嗜酸粒系及淋巴系祖细胞的能力，并且也是肥大细胞、嗜碱粒细胞来源的干细胞。HSC的分化如图1-1所示。

习惯上HSC和祖细胞的书写，是以细胞培养中形成集落的细胞的缩写符号来表示。

常用缩写的含义为,CSF-S:脾集落形成单位(colony forming unit in spleen)或脾集落形成细胞,代表骨髓系多向干细胞。CFU-BL:B淋巴细胞祖细胞(前B细胞)。CFU-TL:T淋巴细胞祖细胞(前胸腺细胞,prothymocyte)。BFU-E:早期红系祖细胞即爆式红系祖细胞(burst forming unit erythroid)。CFU-E:晚期红系祖细胞。CFU-GM:粒-单系祖细胞。CFU-C:粒-单系祖细胞(CFU-Culture,培养集落形成细胞,为CFU-GM的旧名)。CFU-Meg:巨核系祖细胞。CFU-G:粒系祖细胞。CFU-M:单核系祖细胞。CFU-E₀:嗜酸粒系祖细胞。CFU-Bas:嗜碱粒系祖细胞。此外,在细胞培养中还有某些集落形成细胞属于多向及双向祖细胞,如CFU-mix:混合集落形成细胞,是多向祖细胞。CFU-GEMM:粒、红、巨核、巨噬系集落形成细胞。CFU-GEM:粒、红、巨核系集落形成细胞。还有CFU-GMM、CFU-EMM、CFU-GEE0、CFU-EEOM等多向祖细胞,CFU-EM、CFU-GE、CFU-GM、CFU-EE0等双向祖细胞。

细胞的增殖周期可分为四期:①G₁期:细胞分裂成两个后即进入此期,期中为去氧核糖核酸(DNA)合成作准备。②S期:为DNA合成期。③G₂期:此期复制染色体,把DNA平均分给未来的两个子细胞。④M期:即有丝分裂期,此期结束时增殖细胞分裂为2个细胞,进入G₁期。此外,不参加增殖的细胞处于静止期,称G₀期。这部分细胞在一定条件下可变成增殖细胞进入S期。正常情况下大部分HSC处于G₀期。当机体需要较多血细胞供应时,受能发的祖细胞即进行增殖与分化。祖细胞减少后干细胞池受到反馈刺激,HSC由休止状态进入分裂增殖。CFU-S约占骨髓有核细胞总数的0.5~1.0%。

HSC增殖与分化的调控是在造血组织中原位的近距离调控,发生在细胞与细胞相互作用之中。龕(niche)可用来比喻体内HSC周围的一个较固定并有调控活性的微环境或组织,它是由各种调控细胞组成的空间,适合于

细胞间相互作用及短距离调控因子的产生与传递。HSC周围有调控活性的细胞称为调控细胞或调控因子生成细胞。HSC(及祖细胞)的调控细胞主要是T淋巴细胞和巨噬细胞。HSC增殖的刺激因子是使G₀期的CFU-S迅速进入S期。故近年很多人认为G₀期很可能在G₁期的末期。抑制HSC增殖的调控因子是使G₂、M、G₁期细胞,以正常速度进行到G₁期末而转入G₀期,从而使S期细胞减少,增殖活力下降。

最近报道人HSC还有如下特点:高表达CD₃₄抗原,不表达HLA-DR和各系相关抗原;在流式细胞仪上表现为低或中度前角光散射(FLS)和低度垂直散射,形态类似小到中型淋巴细胞;大多数HSC处于高度静止期;豌豆凝集素(SBA)受体阴性;体外培养能形成母细胞集落形成单位(CFU-BL)、高增殖潜能集落形成单位(HPP-CFU)和启动长期骨髓培养;在体内能重建造血。

三、红系祖细胞和前体细胞

HSC数量的增殖主要发生在祖细胞阶段。祖细胞从多向→少向→单向的逐级分化,反映了它的“年龄结构”。如CFU-GEMM,由于它的自我更新能力有限,应属于多向祖细胞而非干细胞。祖细胞与干细胞的划分主要在于有无高度自我更新能力。各系祖细胞,特别是单向祖细胞以及前体细胞的增殖与分化,主要受体液因子的远距离调控。CFU-S在爆式集落刺激活性(burst promoting activity, BPA)和红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的刺激下,可分化为早期红系祖细胞(又称爆式红系祖细胞, BFU-E)及晚期红系祖细胞(CFU-E)。BFU-E还可分为早-BFU-E(P-BFU-E)和晚-BFU-E(m-BFU-E)两期,早-BFU-E分化只需BPA,晚-BFU-E分化除需BPA以外,还需较高浓度的EPO。至CFU-E再分化即无需BPA,而只需要EPO即可。用不同的培养

时间可发现 BFU-E 有不同年龄的亚群。用培养法观察 EPO 的反应曲线, EPO 0.2~0.4U/ml 时 CFU-E 的产率就可达较高水平, 而 BFU-E 则需在 EPO 2U/ml 时才达较高水平。可见 EPO 敏感细胞主要是指 CFU-E。BFU-E 在培养中形成的集落呈多中心爆发群样, 含有 100~1000 个左右细胞; 而 CFU-E 集落含 50 个以下细胞。BFU-E 可在外周血中存在, 而 CFU-E 在血液中不存在。此外, EPO 还参与诱导细胞内的血红蛋白(Hb)合成。

当 CFU-E 分化成红系前体细胞阶段时, 即具有形态学识别的特征。随着细胞的不断成熟, 有核红细胞中 Hb 的含量不断增加, 成为晚幼红细胞时即失去继续分裂的能力, 并进入脱核阶段。脱核后余下的胞浆即是网织红细胞。脱出的核主要被单核-巨噬细胞所吞噬, 或在脾脏中碎裂溶解。骨髓内红细胞生成的解剖学单位是幼红细胞岛(EI)。岛的中央有 1 或 2 个巨噬细胞, 四周围绕不同阶段的幼红细胞。巨噬细胞伸出许多胞浆突起, 迅速在幼红细胞周围移动, 与之密切接触, 对其发育进行监护或提供某种营养物质。当幼红细胞发育成熟后即脱离巨噬细胞。EI 的结构较脆弱, 抽吸骨髓时由于负压而往往发生解体。偶尔骨髓涂片中可见 1 或多个幼红细胞与巨噬细胞或其碎片相并列, 为 EI 的残余。原红、早幼红及中幼红细胞的增殖时间分别为 0.83、0.83、1.25 天。晚幼红、骨髓网织红、血网织红及成熟红细胞的更新时间分别为 2.07、1.67、1.0~3.0、120 天。血液网织红细胞及成熟红细胞的数目分别为 $3.10 \times 10^9/\text{kg}$ 及 $307 \times 10^9/\text{kg}$ 体重。人体骨髓内原红细胞到网织红细胞的成熟时间约需 5 天, 网织红细胞在骨髓内的停留时间为 2.8 天。

红系前体细胞在成熟过程中胞体由大变小。胞浆中的核糖核酸(RNA)由多变少以至消失, 继之伴有 Hb 的出现和增多, 故在染色涂片中胞浆颜色的变化呈蓝→浅蓝→灰→粉红。胞核中的 DNA 定位于核的染色质, 染色

质由疏松细致变为浓密固缩。核仁很快即消失。刚脱核后的未成熟红细胞, 胞浆内还有一部分残余的 RNA, 此类细胞用 Romanowsky 染液被染成浅灰色, 称为多嗜性红细胞。用活体染色 RNA 被凝聚成“网状”结构, 称为网织红细胞。

由于造血干细胞可能存在的缺陷或幼红细胞增殖周期延长、成熟障碍等原因, 骨髓内生成的红细胞约有 10% 在原地溶血, 或进入循环后几小时内死亡。这属于正常情况下的无效性红细胞生成。

红细胞在骨髓造血区发育成熟后, 须穿越造血池与循环池之间的髓血屏障(marrow-blood barrier), 才能被释放入血循环。成人每天约有 2×10^{11} 红细胞穿越此屏障; 血循环中的造血干细胞及营养物质也须穿越这个屏障进入造血区。这一屏障对发育中血细胞的限制性隔离, 对成熟红细胞的调控性释放及微粒物质穿膜性进出, 都起着重要作用。髓血屏障存在于由毛细血管通入的管腔膨大的静脉窦(血窦)之间。血窦相连成网状系统, 并聚合成集合静脉(集合窦), 然后向心性汇通中央静脉(中心窦)。集合窦接收血窦的成份运向中心窦, 构成屏障的功能单位。髓血屏障的吞噬功能由窦周巨噬细胞完成, 它能清除幼红细胞挤出的细胞核, 还能吞噬形态完整但有缺陷的红细胞及衰老红细胞。电镜观察证明血窦有孔隙存在, 造血活跃时窦壁孔隙增多。血窦的内皮在细胞穿越时开一个小孔, 细胞通过后该孔即闭合。膜孔直径 2—3 μm , 最大 6 μm 。因之穿越的红细胞必须脱去僵硬的核并且变形后才能通过。新生儿有些未成熟细胞逸出骨髓是由于髓血屏障尚未发育成熟。一些骨髓浸润性疾病的血象可出现幼粒及幼红细胞, 确信此时髓血屏障已受到损伤。

四、白细胞及血小板

(一) 粒细胞系

CFU-S 在粒-单系集落刺激因子 (GM-CSF) 作用下分化为 CFU-GM。根据粒系各阶段细胞的特点可划分出祖细胞池、生长成熟池 (包括骨髓中原始至中幼粒细胞的增殖池及晚幼至分叶粒细胞的非增殖池) 和功能池 (包括循环池和边缘池)。CFU-GM 有较高的增殖能力。它分化为原粒细胞后, 原粒和早幼粒细胞各分裂一次, 中幼粒细胞分裂二次, 最后成为 16 个晚幼粒细胞即不再分裂。

从骨髓释放入血液的粒细胞, 进而逸入组织。粒细胞在血液中的存留时间约 9.5 日, 半减期 6.3 日。它主要在毛细血管丰富的脏器 (肺、肝、脾、消化道等) 随机离开血管进入组织。在组织中生存 1~2 天后死亡。

(二) 单核细胞系

单核-巨噬细胞来源于共同的祖细胞即 CFU-GM, 后者分化为原、幼及成熟单核细胞, 最后成为组织中的巨噬细胞, 包括结缔组织、肝、脾、肺、淋巴结、骨髓、浆膜腔和骨骼等处的游离和固定的巨噬细胞。在人骨髓中, 幼单细胞经二次分裂成熟为单核细胞。当机体遇到炎症、抗原等刺激而增加对单核-巨噬细胞的需要时, 单核细胞及不成熟巨噬细胞都可发生增殖。血液中的单核细胞随机逸入组织即不再返回, 单核细胞在血液中的寿命约 3 天。它进入组织后转化为巨噬细胞, 后者有一定的增殖能力。

(三) 淋巴细胞系

淋巴细胞可分为胸腺依赖淋巴细胞 (T 细胞) 和骨髓依赖淋巴细胞 (B 细胞), 分别参与细胞免疫和体液免疫 (抗体生成)。因此又可称为免疫活性细胞。现知这两种细胞在祖细胞阶段已分化形成, 即淋巴系干细胞分化成为 T 和 B 两种淋巴细胞的祖细胞。淋巴系统由淋巴细胞及网状组织组成, 可分化为干细胞池、初级淋巴器官和次级淋巴器官三个部分:

(1) 干细胞池: 来源于全能造血干细胞的淋巴系干细胞, 通过血流至胸腺分化为 CFU-

TL, 至腔上囊及其相当器官分化为 CFU-BL。干细胞池保持着量的恒定。

(2) 初级淋巴器官 (中枢淋巴器官): 包括胸腺、腔上囊及骨髓, 为淋巴系祖细胞聚居、分化、增殖和成熟的场所。骨髓中淋巴细胞大部分是小淋巴细胞。骨髓淋巴细胞的生成十分活跃, 尤其是大淋巴细胞。但生成的淋巴细胞绝大部分在原位死亡解体, 属于无效生成。胸腺的淋巴细胞是由骨髓造血干细胞经血流迁移而种植在胸腺后进行分化而来。它生成并输出 T 淋巴细胞至外围淋巴器官。胸腺生成的淋巴细胞绝大部分在原位死亡, 只有 1~5% 的细胞离开胸腺, 进入循环或淋巴管后在外围淋巴组织进一步成熟。

(3) 次级淋巴器官 (外围淋巴器官): 包括淋巴结、脾、消化道及呼吸道粘膜下的淋巴细胞集团, 是分化的 T 细胞和 B 细胞聚居的器官。淋巴结及脾与骨髓及胸腺的淋巴细胞生成明显不同。次级淋巴组织分担了对抗原反应的功能, 最终完成免疫反应。其淋巴细胞生成依赖于抗原刺激水平。外周血中淋巴细胞只代表过渡池中的细胞, 包含了不同来源、大小、寿命、迁移方式、免疫特性的细胞群体。20% 的小淋巴细胞寿命为 3~4 天, 其余为 100~200 天, 某些小淋巴细胞可生存 1.5~20 年之久。淋巴细胞被抗原激活后可转化为其他类型细胞, 如 B 细胞转化为浆细胞前体细胞, T 细胞转化为大型嗜派若宁细胞而参与免疫。

(四) 巨核细胞系

CFU-S 在巨核系集落刺激因子 (M-CSF) 调控下分化为 CFU-Meg。后者的染色体数目范围很大, 包括 2 倍体 (2N, 代表 46 条染色体) 和多倍体细胞。2 倍体 CFU-Meg 发生 DNA 胞内复制而又不能分裂时, 则形成四倍体, 继之以同样方式发展成其他多倍体细胞。CFU-Meg 经过 DNA 复制可从 8N 发展到 16N 及 32N。血小板生成素能刺激 CFU-Meg 合成 DNA。骨髓巨核细胞有 2/3 是 16N, 8N 和 32N

约各占1/6。俟 CFU-Meg 发育为巨核系前体细胞时即失去增殖能力。这些细胞的胞浆不断成熟,逐渐有颗粒及血小板形成。从原巨核细胞至巨核细胞成熟释出血小板约需7天;血小板的寿命为8~11天。正常人血小板约2/3在外周循环,1/3储留于脾内。

五、造血调控因子及造血原料

造血受控于一组糖蛋白,包括各种集落刺激因子(CSF)和一些淋巴因子。造血细胞每一阶段的增殖与分化,都受刺激因子与抑制因子的正负调节和控制。淋巴细胞是产生调控因子的主要细胞,还有多种细胞也可分泌造血调控因子。整个调控系统目前还未弄清。

(一)EPO

是一种酸性糖蛋白激素。分子量34000~39000。由166个氨基酸组成;糖部分由4条 N-乙酰基乳糖胺连结的寡糖链组成。分子中唾液酸部分对 EPO 有保护作用,如失去则 EPO 将迅速被肝脏清除。人类 EPO 基因位于第7号染色体上。胎儿期 EPO 由胎肝脏枯否细胞产生,生后由肾脏产生。当机体严重缺氧时肝脏仍可参与 EPO 合成。最近研究提示巨噬细胞也参与 EPO 的合成。产生 EPO 的关键因素是缺氧。机体缺氧超过4小时后,血 EPO 可急剧上升,甚至超过正常基线的1000倍。但如果机体已建立代偿机制(2,3DPG 增高,Hb 合成增加),即便缺氧因素未除去(如在高原),EPO 也可下降并维持在较低水平。体内 EPO 的分泌规律为:上午8时血 EPO 浓度最低,下午4时上升,晚8时达顶峰。EPO 半衰期约4~12小时,主要代谢器官在肝脏,也有少量经肾脏排出。EPO 可从尿中提纯或通过基因重组生产,用于治疗肾性贫血有良好效果。它通过靶细胞膜表面的受体发挥作用。幼红细胞表面的受体数约为950~2500/细胞,至成熟红细胞则减至450/细胞。EPO 主要作用是促进

红系祖细胞的增殖分化及幼红细胞的成熟,加速网织红细胞的释放及提高红细胞膜的抗氧化酶功能。CFU-E 的生长主要受 EPO 的调控,晚期 BFU-E 也与 EPO 有关。

(二)白介素-1(IL-1)

白细胞介素简称白介素(interleukin, IL), IL-1由巨噬细胞生成,具有促进成纤维细胞和胸腺细胞的增殖,增强巨噬细胞杀伤肿瘤细胞的活性,诱导贴壁细胞生成 CSF 的作用。

(三)白介素-2(IL-2; T 细胞生长因子, TCGF)

主要由 T 辅助细胞生成, T 细胞的体外增殖必须有 IL-2 参与。

(四)白介素-3(IL-3; BPA; Multi-CSF)

主要由 T 细胞生成,存在于美洲商陆分裂素(pokeweed mitogen, PWM)刺激的人白细胞条件培养液中。可促进 CFU-mix 及 BFU-E 等的生长(图1-1)。最近报道它具有广谱效应,作用于较早阶段细胞。几乎所有中性粒细胞、嗜酸粒细胞和单核细胞均有 IL-3 受体。在体外 IL-3 可促进干细胞增殖与分化,使之成为定向细胞包括粒、巨噬、嗜酸、巨核、肥大细胞和红细胞等。

(五)白介素-4

由 T 辅助细胞经刀豆球蛋白 A (ConA) 刺激后生成,最初称 B 细胞刺激因子-1 (BCSF-1)。可刺激 B 细胞和 T 细胞的增殖与分化,活化静止期 B 细胞从而增强其分泌 IgG 和 IgE 的功能。同时它是肥大细胞的重要生长因子。

(六)白介素-5

是由人或小鼠的 T 细胞生成的另一类生长因子,称为 B 细胞生长因子-I (BCGF-I),可促进激活的 B 细胞生长,刺激 B 淋巴细胞性白血病细胞的增殖或诱导免疫球蛋白的分泌。它也促进嗜酸粒细胞的增殖并向终末细胞分化,故又称嗜酸粒细胞分化因子。

(七)白介素-6

对早期造血干细胞的增殖有重要作用。能诱导经激活后的正常 B 细胞或 Epstein-Barr 病毒转化的 B 细胞分泌抗体,曾被称为 B 细胞刺激因子-2(BCSF-2)。当它被测序后,发现它与人成纤维细胞释放的抗病毒活性的 26-KD 蛋白质相当,因而又称为干扰素 β_2 (IFN β_2)。

(八)白介素-7

它可在间质培养中产生促进前 B 细胞分化的生长因子,还对早期髓系细胞和 T、B 淋巴细胞有生物活性。

(九)GM-CSF

即粒-单系集落刺激因子(粒-巨噬细胞集落刺激因子),主要来源于 T 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、单核细胞、内皮细胞、成纤维细胞。GM-CSF 受体较广泛地存在于多系造血细胞表面。可促进由中性粒细胞及单核细胞组成集落的生长;对中性粒细胞的存活及功能有调节作用,还作用于成熟的嗜酸粒细胞及单核-巨噬细胞。

(十)G-CSF

即粒系集落刺激因子。正常情况下由骨髓基质细胞产生。应激情况下主要由 IL-1 刺激后的成纤维细胞、淋巴细胞、激活后的巨噬细胞及内皮细胞产生。对中性粒细胞有促进增殖、刺激其功能及延长在体外存活时间的作用。G-CSF 受体主要存在于中性粒细胞,且成熟细胞的受体多于未成熟细胞。

(十一)M-CSF

即单核系集落刺激因子(巨噬细胞集落刺激因子),又称 CSF-1。是一种糖蛋白,以糖基化二聚体的形式存在于人的多种组织中。由骨髓基质细胞产生。人尿 M-CSF 分子量为 45000~60000。可促进粒单系祖细胞发育为单核-巨噬细胞,IL-3、G-CSF 等能协同 M-CSF 发挥作用,且对单核-巨噬细胞有趋化作用,从而调节其功能。

(十二)B 细胞分化因子(BCDF)

由 PWM 激活的 T 细胞产生,可诱导激

活的 B 细胞分化为浆细胞。

(十三)干扰素(interferon, IFN)

由 T 细胞产生,可活化巨噬细胞的细胞毒活性,抑制体外粒系造血。

(十四)雄激素、垂体激素、甲状腺素

对红细胞生成亦有调节作用。动物阉割后产生的轻度贫血用雄激素治疗可纠正。成人男女 Hb 水平的差别与雄激素的刺激有关。垂体功能减退或甲状腺机能减退患者常有中度或轻度贫血。

(十五)红细胞生成需要的原料

包括氨基酸,微量元素:铁、铜、钴,维生素类:叶酸、维生素 B_{12} 、维生素 B_6 (吡哆醇)、维生素 C、核黄素。

六、造血微环境

造血诱导微环境(HIM)简称造血微环境。一个造血干细胞(HSC)向哪个细胞系分化,取决于它所处的 HIM。不同的 HIM 诱导 HSC 向不同的方向分化。HIM 可使 HSC 定居、定向(commitment)和增殖;血细胞的成熟似非其功能。HIM 对红细胞生成有调节作用。造血组织缺氧时使酸性粘多糖显著增加。这样的 HIM 可促进 HSC 核分裂,但不能使其分化。组织中氧分压升高时,其粘多糖趋于中性,此种 HIM 有利于红细胞生成,使定向的红系细胞成熟。

HIM 包括①由小动脉、毛细血管、血窦及静脉组成的微血管部分;②由纤维、基质和细胞组成的结缔组织部分;③与血管系统和结缔组织伴随的神经纤维。每个 HSC 增殖分化所依赖的局部环境是骨髓基质,也就是说 HIM 的特性存在于固定的骨髓基质中。抑制基质形成的因子可抑制造血细胞的增殖;加速基质产生的因子将促进造血细胞的增殖,骨髓基质含有成纤维细胞、内皮细胞、脂肪细胞和网状细胞;及细胞外基质蛋白,如 I、II、IV 型胶原、纤维结合蛋白、laminin 和

hemonectin。基质细胞以成纤维细胞最为重要。胶原是基质中主要大分子物质,骨髓成纤维细胞含有丰富的Ⅲ型和Ⅰ型胶原。巨噬细胞释放的白介素-1可刺激成纤维细胞的生长。把培养的成纤维细胞移植在肾包膜下,在局部可形成支持宿主造血细胞生长的造血腔。移植了成纤维细胞,基本上等于移植了HIM。骨髓的成纤维细胞集落形成细胞(CFU-F)属于密度较低、极易粘附的细胞群。在液体培养中静置30分钟有85~100%细胞粘附在培养瓶底壁。骨髓中HIM与培养中的骨髓贴壁细胞十分近似。实验证明,CFU-S在体外增殖和分化依赖事先建立的贴壁细胞层。如在硅化培养瓶中培养而阻止了贴壁细胞层的建立,则干细胞的增殖将不能维持。电镜观察液体中长期培养的骨髓,可见CFU-S紧密地附在贴壁细胞层之内,说明贴壁细胞与造血细胞的密切关系,前者支持后者的增殖。

贴壁细胞的粘附性与纤维结合蛋白(fibronectin)有密切关系。纤维结合蛋白是1974年发现的一种大分子糖蛋白,存在于细胞的外基质、体液(如血液)及细胞膜表面。能与多种因子结合而影响细胞的粘附、运动、吞噬等多种特性。已知基质中纤维结合蛋白有促进血细胞贴壁的功能。未完全分化的细胞能通过其表面的受体使纤维结合蛋白与细胞内骨架连成一体,并受其影响而贴壁。细胞成熟过程中此种受体逐渐消失,到分化末期绝大多数细胞变成悬浮生长。

laminin及hemonectin是两种糖蛋白。前者是内膜下基底膜的组成成分之一,对红系早期细胞是一重要诱导分化因子,并与粒系早期细胞在骨髓中的发育有密切关系。后者在骨髓培养中可促进造血细胞的产生和向成熟细胞分化;粘附于hemonectin的细胞绝大多数是粒系早期细胞。

七、红细胞的衰老、破坏与消亡

成熟红细胞由于衰老而死亡,平均寿命为120天。每天约有 2.7×10^{11} 个红细胞消亡,6.25gHb分解(按70kg体重男性计)。正常情况下,红细胞被释出骨髓以前的原位溶血不超过10%。用密度梯度离心分离出的低密度红细胞,存活时间长,为年轻红细胞;高密度红细胞存活时间短,是老化红细胞。研究表明,老化红细胞有以下生化和物理改变。

(一)代谢机能的减退

成熟红细胞不能合成蛋白质,无修复能力。各种酶活性逐渐消耗,特别是醛缩酶、丙酮酸激酶及己糖激酶的降低,可视为老化红细胞的标志。糖酵解酶活性的减低,使三磷酸腺苷(ATP)生成减少,钠泵、钙泵能源不足,导致细胞内 K^+ 减少和 Ca^{++} 增多。

(二)抗氧化能力减低

老化红细胞的超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶等明显降低;6-磷酸葡萄糖脱氢酶(G-6PD)的减少使还原型辅酶Ⅱ(NADPH)的生成减少。这些都使红细胞的还原机制减弱而易受氧化损伤,使Hb、酶蛋白、膜蛋白和膜脂质的正常结构和功能发生改变。高铁Hb的还原受阻可使之进一步氧化形成血色原,后者可与膜蛋白结合。老化红细胞的膜脂质不饱和脂肪酸的氧化产物丙二醛(MDA)含量增高,MDA与膜脂质及蛋白质的交联产物脂褐质(lipofuscin)的增多更为显著。

(三)膜结构的改变

老化红细胞膜表面的神经氨酸(糖蛋白中的一种糖链末端基)减少,此与巨噬细胞对衰老红细胞的识别与吞噬有关。老化红细胞膜可出现新抗原,后者与免疫球蛋白(Ig)结合,由巨噬细胞通过其IgFc受体识别。国内的研究证明,与Ig结合的新抗原基团可能就是与吞噬识别有关的乙酰氨基半乳糖。老