

再生障碍性贫血

刘永祥 韩学中 主编

人民军医出版社

R356 (78333

LIX

再生障碍性贫血

ZAISHENG ZHANGAIXING PINXUE

主 编

刘永祥 韩学中

编者 (按姓氏笔划)

王力坚 王绍绅 田庆生 刘永祥

刘丽梅 刘亚滨 陈 平 陈 泊

初俊杰 宜玉东 韩学中



C0127629



人民军医出版社

1986年·北京

再生障碍性贫血

刘永祥 韩学中 主编

●

人民军医出版社出版

(北京市复兴路22号甲3号)

北京孙中印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

全国各地新华书店经销

●

开本: 787×1092毫米1/32·印张: 7.875·插页: 1 字数: 173千字

1987年10月第1版 1987年10月第1次印刷

印数: 1—7,000

统一书号: 14281·096 定价: 1.85元

科支新书目: 153—193 D 1

ISBN 7—80020—019—1/R·19

2w84/23

内 容 提 要

全书共分11章：1~5章为再障的基础理论；6~10章为临床表现、治疗及实验检查；11章为附录，包括检验方法及正常值、有关再障的多选题、14例典型病例以及32幅光镜、电镜照片等。

本书内容体现了沈阳部队总医院30余年来在再生障碍性贫血诊断治疗方面的临床经验，并尽可能地反映国内外近年来有关该病的新动向。

本书有助于一般临床医生提高对再障的诊断水平，也适合专科医生和医学院校教师、学生参考。

前 言

再生障碍性贫血（简称再障）是一复杂病因引起的骨髓多能干细胞的增殖与分化障碍导致严重全血细胞减少为特点的综合病征。据国外资料统计，其发病率有逐年增加的趋势；其中急性再障的病死率高达78~80%，且多在半年内死亡。由于其严重的预后引起血液工作者广为重视。

再障自1888年Ehrlich首次报道以来至今在国内外已成为血液工作者急需要解决的问题、进行了大量的研究工作、得到了一些新的认识，如在病因、发病机理、临床分型和治疗、预后等方面都有很大的进展。例如在病因学方面发现继发性再障约一半以上，除药物、化学物质、农药和辐射线外，对感染、尤其是肝炎后再障提出了一些依据。在发病机理方面提出了造血干细胞损伤（种子Seed），骨髓微循环障碍（土壤Soil）和免疫机制受损等导致再障的学说，大大地推动了再障的治疗方法的更新。在临床分型方面，国外学者主张分为重症与非重症再障并提出了一些分型的标准，指明其预后是不同的。我国血液病学者主张根据发病急缓、临床及实验室所见，将再障分为急性与慢性二型，其预后意义各不相同，有的学者甚至提出急性与慢性再障是不同的两种疾病，认为不能用治疗慢性再障的方法去治疗急性再障。此外，对肝炎后再障提出了一些不同于一般再障的特点。近年来，随着造血干细胞研究的深入，以及细胞分子生物学、血液遗传学、血液免疫学的发展，使再障的研究、无论在深

度和广度上，都有很大的进步。特别是我国血液学者采用了中西医结合治疗再障，使其病死率有所降低。但目前对该病的真正病因和发病机理了解的还很不透彻，在治疗上还很棘手，急性再障的死亡率还十分惊人、而慢性再障治愈机会也不多，懂可带病生存。一些不典型的病例尤其继发于其它疾患的再障在诊断与鉴别诊断上还存在许多问题。所有这一切都需要我们专门对再障进行深入的探讨，为此作者收集了我院1956~1984年住院的310例再障病例，结合实验室研究并尽可能的反映国内外近年来的新动向编成此书，以期对再障这种血液病的研究，治疗以及提高医生们的认识有所帮助。

本书在编写过程中承蒙北京协和医院张之南教授、沈阳中国医科大学高鹏远教授赐教，特此致谢。

由于作者水平有限，本书中一定有许多错误和不妥之处，望同道们批评指正。

刘永祥

目 录

前 言	(1)
概 论	(1)
第一章 再生障碍性贫血造血干细胞病理生理	(3)
第一节 血细胞的生成	(3)
第二节 再生障碍性贫血的造血干细胞病理改变	(6)
第二章 再生障碍性贫血血细胞超微结构	(8)
第一节 血细胞电镜样品的制作方法	(8)
第二节 正常血细胞超微结构	(9)
第三节 再生障碍性贫血血细胞超微结构变化	(22)
第四节 再生障碍性贫血的异常红细胞扫描电镜所见	(25)
第三章 红细胞的生成与代谢	(26)
第一节 脱氧核糖核酸 (简称 DNA) 的合成	(27)
第二节 核糖核酸 (简称 RNA) 的合成	(28)
第三节 蛋白质和酶类的合成	(28)
第四节 血红蛋白的合成、结构与生理功能	(34)
第五节 红细胞膜的组成、结构及其生理功能	(39)
第四章 再生障碍性贫血的病因和发病机理	(43)
第一节 病 因	(43)
第二节 发病机理	(44)
第三节 药源性再障	(51)
第五章 再生障碍性贫血的病理学	(59)
第一节 再生障碍性贫血的组织病理学	(59)
第二节 再生障碍性贫血的免疫病理学	(68)

第六章 再生障碍性贫血的临床表现	(81)
第一节 临床症状	(81)
第二节 临床分型	(84)
第三节 诊断	(86)
第四节 鉴别诊断	(88)
第五节 病程及预后	(89)
第七章 再生障碍性贫血实验室检查	(91)
第一节 血象	(91)
第二节 骨髓象	(93)
第三节 中性粒细胞碱性磷酸酶活性检查	(94)
第四节 铁动力学检查	(94)
第八章 再生障碍性贫血的治疗	(95)
第一节 内科治疗	(95)
第二节 脾切除治疗	(99)
第三节 干细胞移植治疗	(104)
第四节 免疫抑制剂治疗	(112)
第九章 少见类型再生障碍性贫血	(115)
第一节 先天性再生障碍性贫血	(115)
第二节 再生障碍性贫血-白血病综合征	(122)
第三节 再生障碍性贫血-阵发性夜间血 红蛋白尿综合征	(124)
第四节 肝炎-再生障碍性贫血综合征	(127)
第十章 再生障碍性贫血的预后	(130)
第十一章 附录	(133)
附录一 再生障碍性贫血有关化验检查	(133)
第一节 骨髓检查	(133)
第二节 血细胞的组织化学染色	(138)
第三节 溶血检查	(144)
第四节 再障发病机理的实验设计方法	(161)

第五节 常用检验参考值.....	(165)
附录二 再生障碍性贫血有关多选题.....	(172)
附录三 再生障碍性贫血的典型病例.....	(187)
附录四 图像.....	(214)
附录五 英文缩写字译注.....	(230)
参考文献.....	(234)

概 论

一、再生障碍性贫血的历史及名称

本病最初是Paul Ehrlich在1888年报道了1例21岁的女子,临床呈现重度的贫血,白细胞减少,尸体解剖见骨髓脂肪化。1904年Chauffard命名为再生障碍性贫血(Aplastic-anemia) 1922年Kaznelson称这类病例为纯再生障碍性贫血(reine aplastischen Anämie)以后不同学者曾有多种名称述本病,如无力或麻痹性贫血(Asthenische ad. Paralytische Anämie, Pappenheim),恶劣性贫血(Aregeneratorische Anämie, Hirschfeld),白血球缺乏性出血素质(Al-eukia hamorrhagica, Frank),全血减少性骨髓病(Panmyelophthise, Pappenheim, Frankl, Naegeli, Rohr),骨髓发育不全(Amyelie, Klemperer),萎缩性骨髓病(Panmyelopathia atrophica, Askanazy)全血细胞减少病(Panhamozytopenie, Glanzmann, Stodtmeister, Dameshek)及血细胞缺乏病(Azythämie, Bock),并曾经被称为Fanconi's贫血,Estren-Dameshek贫血, Diamond-Blackfan贫血等,直至1941年Bomford和Rhoads根据骨髓形态学对全血清减少进行分类,才使其混乱的命名得以澄清,由骨髓衰竭可表现出纯红细胞再生障碍性贫血,再生障碍性贫血危象,难治性正常母细胞性贫血及全血细胞减少等。现在,多数用再生障碍性贫血(Aplastic anemia)词称呼本病,简称“再障”。

二、发病率

有关再障的准确发病率较难以统计。该病近年来报导日渐增多,已不属于少见病范畴。根据Wallerstein等1939年调查在美国再障发病率为0.48/10万人口。Bottiger同Westersholin 1972年调查1.3/10万人口。日本1972年以前发病率为1.5~2.4/10万人口。而在1972~1974年增加至3.1~4.8/10万人口。我国黑龙江省1975年普查了100万人口,发病率为2.1/10万人口,同年河南省调查的发病率为1.87/10万。我国发病率较美国高而低于日本。从临床收治情况来看,近年来有增加趋势。该病多发生在青壮年。黑龙江省1984年综合各地的2810例再生障碍性贫血报导,青壮年占70%以上。我院统计310例再障,其年龄分布为14个月到70岁。11~35岁者222名占71.6%。男性患者219名,女性91名,男女之比为2.4:1,而日本男女之比为1:1。

(陈 泊)

第一章 再生障碍性贫血

造血干细胞病理生理

第一节 血细胞的生成

人在胚胎发育中，造血活动最初发生在卵黄囊的血岛上。妊娠40天后，由于卵黄囊的血流速度过快，不适合血细胞的生存，此时卵黄囊的造血开始衰退，而肝脏进入活跃的造血阶段。妊娠4个月后，由于血细胞的增殖和分化旺盛，肝脏受造血微环境的限制，已不能容纳正常的造血活动，肝脏造血随之减弱，此后骨髓取而代之，并使造血活动维持到终生。有人将卵黄囊造血、肝脾造血、骨髓造血分别称之为第一、二、三代造血。

在人体中，各种血细胞都有一定的寿命，例如成熟红细胞平均为120天左右，大部分白细胞为十几天，血小板为8~10天。因此血细胞需要不断地增殖和分化来补充死亡的血细胞，才能维持生成和破坏之间的动态平衡。以人的红细胞为例，它在血液中的寿命大约为120天，因此，在一个正常成年人中，每天大约有 10^{11} 个红细胞衰老死亡，机体必须补充相应数量的红细胞来维持血细胞的平衡。欲维持机体内血细胞的平衡靠什么？是否靠哪些形态上可以识别的幼稚骨髓细胞（例如，原始红细胞、原始粒细胞，原始巨核细胞……）？实验表明，这些形态上可以识别的幼稚细胞并不能保持其幼稚的性质。它们在细胞分裂过程中逐渐成熟，而本身已不复

存在了。那么，在造血组织中一定存在着这样一类细胞群，它们能自我更新或自我复制，并不断向骨髓各系血细胞分化，以维持机体正常的造血功能。这个细胞群，我们称之为造血干细胞 (Haemopoietic Stem Cell)。

造血干细胞这个名词在血液学中早已提出，但对其进行实质的研究，还是近20年来的事情。

1961年Till和McCulloch两位学者发现将正常的小鼠骨髓细胞输注给受致死剂量X射线照射的小鼠，经8~10天后，受体小鼠脾脏上生成了肉眼可见的由骨髓红系、粒系、巨核系细胞或者混合组成的脾结节，叫做脾结节形成单位或脾造血灶形成单位，缩写为CFU-S。采用染色体标记技术进一步证明，每个脾结节中的细胞都是起源于单一细胞、通过增殖分化而形成的。因此，这种脾结节生成细胞称为造血干细胞，或多向性造血干细胞。

一、造血干细胞的基本特征

(一) 细胞数量少，约占骨髓有核细胞总数的0.5%。

(二) 造血干细胞主要存在于造血组织中，也有少量循环于外周血。

(三) 具有多项分化的能力，即在一定的环境条件下，造血细胞具有向各系血细胞分化的能力。

(四) 具有自我更新的能力，即经过1个细胞周期活动之后，可以产生2个与分裂前性质相同的造血干细胞。造血干细胞具有自我更新和多向分化这两个最基本的特性，是机体赖以维持正常造血活动的主要原因。

必须指出：造血干细胞在分化为形态上可以识别的幼稚血细胞之前，经历了一个发育中间阶段，在这个阶段，细胞已经失去了造血干细胞所具有的自我更新和多向分化的能

力，它们只能朝一个方向分化，在调控因子的作用下进行有限的细胞增殖活动。这种特定阶段的细胞，过去称为定向干细胞 (Committed Stem Cell)，现在，已比较普遍地称之为祖细胞。

粒系祖细胞：动物和人的造血细胞在适当的刺激因子 (CSF) 作用下，可以在体内琼脂扩散盒或体外琼脂和甲基纤维素培养体系中生成主要由粒细胞、单核-巨噬细胞，或两者混合组成的细胞团，命名其为 CFU-C (见附图 1)。在上述体外培养条件下生成的细胞团也是起源于单一细胞，这种细胞就是粒系祖细胞。

红系祖细胞：造血干细胞在向红系方向分化的过程中，经历了一个受红细胞生成刺激素 (E_p) 作用的阶段，这个阶段中的细胞称为红系祖细胞， E_p 可以影响这些细胞的增殖活动，刺激血红蛋白的合成，并加速向红系细胞分化。

应用血浆凝块作为体外培养或体内扩散盒培养中的支持物质，使造血细胞在上述培养环境和外源性 E_p 的刺激下，生成由数个至数十个红系细胞组成的细胞团，称为 CFU-E (见附图 2)。如果提高培养体系中的 E_p 浓度和延长培养时间，则可以生成由更多红系细胞组成的大型或爆增型细胞团，叫做 CFU-E。BFU-E 和 CFU-E 是红系祖细胞群中两类性质不完全相同的细胞亚群，它们在分化中的大致顺序是：CFU-S $\rightarrow$ BFU-E $\rightarrow$ CFU-E $\rightarrow$ 红细胞。

二、造血干细胞的增殖 (Proliferation) 分化 (differentiation)

虽然造血干细胞具有自身复制和分化两种功能，但大部分造血干细胞是处于静止状态 (Go 期) 只在身体需要时，其中一部分细胞进行分化成熟，另一部分细胞进行分裂，以

维持其数目的相对恒定。从造血干细胞到各系统的成熟细胞，其分化过程是一个连续的过程，见图1。

第二节 再生障碍性贫血的 造血干细胞病理改变

再生障碍性贫血患者的骨髓呈现不同程度的增生低下，甚至增生极度低下，当然也有部分骨髓增生活跃的再障，说明有局限性的造血增生灶。近年来，国内外学者致力于研究再障的发病机理。尤其是造血干细胞异常的学说已被大多数学者承认。实验研究结果表明再障病人骨髓的红细胞系、粒细胞系、巨核细胞系的祖细胞，即BFU-E、CFU-E、CFU-C、CFU-M均减少。说明再障的发生是由于骨髓造血干细胞CFU-S发生异常所致。作者曾对60例再障进行了CFU-C和CFU-E的测定，结果发现CFU-C的平均值为4.1个，CFU-E为0.3个，与正常对照组比较，差异非常显著，($P < 0.01$)，正常对照组CFU-C平均为74个，CFU-E为25个。此外，造血祖细胞如发生异常也可导致再障。例如当从CFU-S分化而来的CFU-E出现异常时，则发生纯红细胞再障(Pure red Cell aplasia)，这说明只在一个血细胞系发生障碍。相反地，真性红细胞增多症的病人，其骨髓和外周血中红系祖细胞，BFU-E和CFU-E明显增高而造成红系统异常增生的病理改变。

再障可引起干细胞减少，后者又可以导致再障，两者互为因果关系。但是，造血干细胞减少的病理改变在再障病人中往往并非独立存在，研究结果表明造血微环境(Haemopoietic microenvironment)是干细胞赖以生存的生理环

境，有人把这个小环境叫做龕（niche），它是诱导血细胞增殖和分化的重要环境，如果这个微环境受到损伤，势必影响干细胞的生存，而导至干细胞异常引起再障。此外，造血干细胞的增殖分化还受体内免疫因素的调控，有人证明T、B淋巴细胞对造血干细胞的增殖和分化均有调控作用，如果免疫异常自然会引起干细胞异常而导致再障。值得强调的是，某些体液因子如：CSF、EP、血小板生成素等，均可直接引起干细胞数量的改变，特别是某些药物及化学因子的靶细胞就是干细胞，即直接杀伤干细胞造成干细胞减少引起再障。造血干细胞对某些射线是相对敏感的，这些射线可直接杀伤干细胞。总之，无论是造血干细胞，还是各系造血祖细胞，其数量和质量异常均可引起再障，这一点应广泛引起人们的重视。深入了解再障的干细胞病理改变，对于揭露本病的发病机理及临床治疗等均有着十分重要的意义。

（初俊杰）

第二章 再生障碍性贫血

血细胞超微结构

血细胞是机体重要组成部分，血细胞病理变化反映着全身生理病理过程。当前许多医学基础科学和新技术方法都与血细胞有关。光镜的观察不能满足研究者的需要。近年来其超微结构已引起国内外血液工作者和电镜工作者的重视，促使进展较快。但再生障碍性贫血血细胞病理超微结构报道尚少，此书仅收集部分国内外资料，结合作者所观察的再生障碍性贫血有关病例典型标本介绍如下：

第一节 血细胞电镜样品的制作方法

一、骨髓穿刺采集标本

以无菌操作技术任选髂骨，胸骨或脊突穿刺。取骨髓液0.5~1ml注入含有肝素液20单位的细玻璃试管中，立即混匀防止凝固。

二、透射电镜标本制作

将上述盛有标本的试管置离心机中，以每分钟1500转，离心20分钟，用细滴管除去上清液。

(一) 用PBS配制的3.8%戊二醛(pH7.2~7.4)固定30分钟，用带钩的细玻棒取出腊黄层，置于上述新鲜的戊二醛固定液中，继续固定30~60分钟。

(二) 经上固定后之白细胞团块切成1mm³的小块，放