

內科講座

許國瑄 高鵬遠 主編



6

内 科 讲 座

——血液系统疾病

(第 6 卷)

主 编

许 国 瑄 高 鹏 远

编 者

(按姓氏笔划)

丁麟魁	刘志洁	许国瑄	毕 涉	李玉英
李书琴	李培基	宋今丹	宋瑞玲	何修祜
陈东启	陈耀华	陈维信	邵忠举	张永龄
张敦义	单书春	钟毓珍	高鹏远	袁毓贤
阎佩珩	盛卓人	谢海峰	韩树桐	霍士俊

丁麟魁 刘志洁 许国瑄 毕 涉 李玉英
李书琴 李培基 宋今丹 宋瑞玲 何修祜
陈东启 陈耀华 陈维信 邵忠举 张永龄
张敦义 单书春 钟毓珍 高鹏远 袁毓贤
阎佩珩 盛卓人 谢海峰 韩树桐 霍士俊

人 民 卫 生 出 版 社

内 科 讲 座
—— 血液系统疾病
(第 6 卷)

许国瑛 高鹏远 主编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版
(北京市崇文区天坛西里10号)

人 民 卫 生 出 版 社 印 刷 厂 印 刷

新 华 书 店 北 京 发 行 所 发 行

787×1092毫米16开本 32 $\frac{1}{2}$ 印张 24插页 752千字

1982年1月第1版第1次印刷

印数: 1-17,600

统一书号: 14048·4024 定价: 4.45元

出版说明

内科讲座系我社将陆续出版的一套大型临床参考书,主要介绍内科领域的临床经验、科研成果、医学进展,供有一定临床经验的内科医师学习提高用。本书内容新颖、实用、广泛。全套暂定15卷,即:

第1卷 内科基本理论与实践

第2卷 呼吸系统疾病

第3卷 心血管系统疾病

第4卷 胃肠疾病

第5卷 肝胆胰疾病

第6卷 血液系统疾病

第7卷 泌尿系统疾病

第8卷 内分泌系统疾病

第9卷 神经系统疾病

第10卷 精神病

第11卷 传染病

第12卷 寄生虫病

第13卷 变态反应疾病

第14卷 老年病

第15卷 肌肉和关节疾病

前 言

《内科讲座》血液分册是以内科医生和血液专业人员为对象而编写的一本血液学参考资料。

本《讲座》的内容，主要包括临床常见血液病的基本知识，以及近年来在血液学方面进展较大的一些课题，并且适当地编写了一些血液学基础方面的内容，如对造血干细胞和单核-巨噬细胞系统的认识，血细胞的超微结构和遗传工程等。对血型、免疫血液学、激肽和补体等也简要地予以介绍。此外，还编入了一些儿科血液病内容，供儿科医生参考。

编写时，力求反映血液学方面的新进展。同时，也介绍了我们自己的点滴临床经验。为了便于读者查阅，我们还参照国内外的有关资料，编写了“临床血液检验正常参考值”（附录）。新国际制在国外较新的书籍资料中均已广泛采用，为了便于读者参考，我们将新旧度量衡的对照数值附录于后，以利推广。

本《讲座》承蒙我校副校长潘绍周教授多方关怀与指导，并评阅部分初稿，内科富朴云副教授审阅部分初稿，王序副教授以及董为、赵连明、姚承璋等同志绘图，邵景旭同志照像，在此一并致谢。

由于编者水平有限，文中一定会存在某些缺点与错误，殷切希望广大读者和同志们提出批评与指正。

编 者

1981年3月
于中国医科大学

目 录

1. 造血干细胞与血液疾病·····	1
2. 单核-巨噬细胞系统·····	17
3. 血细胞的超微结构·····	28
4. 血细胞与免疫·····	52
5. 血液凝固、纤维蛋白溶解、激肽生成和补体的相互关系·····	69
6. 贫血的诊断·····	75
7. 缺铁性贫血·····	87
8. 急性造血功能停滞·····	96
9. 再生障碍性贫血·····	101
10. 小儿贫血·····	114
11. 溶血性贫血概论·····	127
12. 红细胞糖代谢酶缺陷所致溶血性贫血·····	137
13. 血红蛋白病·····	153
14. 新生儿溶血症·····	164
15. 微血管病性溶血性贫血·····	180
16. 溶血性尿毒综合征·····	185
17. 血栓性血小板减少性紫癜·····	191
18. 白细胞减少症和粒细胞缺乏症·····	198
19. 造血组织增生异常症(白血病前期)·····	207
20. 急性早幼粒细胞性白血病·····	215
21. 红白血病的诊断·····	223
22. 慢性粒细胞性白血病急性变·····	232
23. 亚急性粒细胞性白血病·····	240
24. 多毛细胞性白血病·····	244
25. 小儿急性白血病·····	255
26. 中枢神经系统白血病·····	267
27. 恶性组织细胞病·····	273
28. 急性白血病的化学疗法·····	281
29. 正常止血、凝血及抗凝血机理·····	291
30. 出血性疾病诊断概论·····	303
31. 血友病·····	316
32. 血小板功能障碍性疾病·····	329
33. 播散性血管内凝血(DIC)·····	337
34. 血液疾病与脾切除·····	349
35. 浆细胞病·····	359

多发性骨髓瘤	367
原发性巨球蛋白血症	381
重链病	387
36. 对嗜硷粒细胞的若干认识——附嗜硷粒细胞性白血病	392
37. 中医学对血液疾病的认识	402
38. 血型与临床	409
39. 输血不良反应	426
40. 大量输血的并发症	437
41. 骨髓移植	446
42. 放射性核素在血液学中的应用	454
43. 遗传工程研究概况	466
44. 骨髓检查	474
45. 淋巴结穿刺细胞学检查	494
附录一	506
(一) 国际制的词冠	506
(二) 常量、微量及超微量度量衡单位名称表	506
附录二	507
临床血液检验正常参考值	507
索引	511

造血干细胞与血液疾病

李 培 基

一、造血干细胞·····	2
(一) 造血干细胞的概念·····	2
(二) 造血干细胞的种类及其分化·····	2
1. 多能干细胞·····	3
2. 单能干细胞·····	4
(三) 造血干细胞存在的实验根据·····	5
1. 用造血组织移植法对干细胞的研究·····	5
2. 用促红素研究干细胞·····	6
3. 用组织培养方法研究干细胞·····	7
4. 对淋巴细胞系干细胞的研究·····	8
(四) 造血干细胞的前体细胞及其在分化上的相互关系·····	9
1. ERC (ESC) 与CFU-S 的相互关系·····	9
2. BFU-E、CFU-E 与 CFU-S 的相互关系·····	10
3. CFU-C 与 CFU-S 的相互关系·····	10
(五) 造血干细胞的形态·····	11
二、造血干细胞的临床意义·····	12
(一) 再生障碍性贫血·····	12
(二) 铁粒幼细胞性贫血·····	13
(三) 阵发性睡眠性血红蛋白尿症·····	13
(四) 慢性粒细胞性白血病·····	14
(五) 急性粒细胞性白血病·····	15
(六) 真性红细胞增多症·····	15
(七) 骨髓纤维化·····	15
(八) 药物对干细胞的影响·····	16
(九) 随年龄增长对干细胞的变化·····	16

在正常情况下，循环着的各种血细胞都有一定寿命，如成熟红细胞平均为 120 天左右，白细胞大约为 6~20 小时，血小板为 5~10 天。因此，在人的生命过程中，血细胞经常不断更新，由骨髓中原始血细胞不断发育、成熟加以补充。血细胞的这种破坏与生成是处于动态平衡之中。无论任何原因造成的血细胞生成与破坏的异常，都会引起血细

胞在数量上及质量上发生改变，从而导致疾病的发生。所以，对血细胞发生的了解与研究就具有重要的理论与实际的意义。

关于血细胞起源问题，约在半世纪前就提出了一些不同的学说，如 Maximow、Bloom 及 Jordan 等提出一元论。他们主张在最早的能够识别的各种血细胞的前体细胞称为原血细胞 (hemocytoblast)，它有分化为其他各种血细胞的能力。他们又认为淋巴细胞和原血细胞，从功能上看是相同的细胞。而原血细胞与淋巴细胞均来自骨髓及淋巴器官的原始网状细胞。认为血管内皮没有造血能力。在一元论的基础上，Sabin 等提出多元论，他们主张人体内各种血细胞都有自己单独的干细胞，如红细胞系干细胞、粒细胞系干细胞、淋巴细胞系干细胞及单核细胞系干细胞等。但是一元论与多元论争论的焦点是对淋巴细胞的分化能力的看法上面。多元论认为淋巴细胞是终末细胞，它不能进一步分化为其他各种血细胞，而一元论则认为淋巴细胞可以进一步分化为其他血细胞。这个争论一直延续很长时间。但是关于这些学说的理论基础，大多数是从形态学方面，以及从发生中各种血细胞的移行相方面论证的，究竟那个学说合适都还缺乏充分的实验论据。

1961 年 Till & Mc Culloch 用致死量放射线照射实验小鼠，然后行骨髓移植，成功地在脾脏形成脾结节，发现了多能干细胞，并给干细胞以定义。十多年来在实验动物鼠身上做了很多不同的实验研究，如以骨髓移植法为中心，进行了很多不同种类的实验，此外由于应用放射性生物学方法、染色体标记法、酶化学以及造血细胞体外培养等，在造血组织发生的研究方面有了飞跃的发展。使人们对造血组织发生的认识有了划时代的变化。现在认为，各种血细胞均起源于共同的干细胞，即使在成人，干细胞也在不断向各不同血细胞系分化以至成熟。干细胞的分化和成熟的异常，在各种血液疾病的发生及病理生理上，均具有重要意义，因此对干细胞的了解就显得十分重要。本文仅就造血干细胞的一般情况以及其与某些血液疾病的关系做一概述。

一、造血干细胞

(一) 造血干细胞的概念 从骨髓中原始血细胞发育到成熟血细胞需要经过数天多次的细胞分裂及分化的过程。在正常人体内，每天约新生红细胞 2×10^{11} 个，因此就需要新生原始红细胞 10^{10} 个。在人的一生中若这样不断新生着大量的血细胞，这就需要在血液中存在一种自我复制 (selfreplication) 能力很强的细胞作为血细胞的来源以补充衰老死亡的细胞，否则人体的造血便会枯竭。作为这样血细胞来源的细胞——造血干细胞，理论上应兼有二种能力：第一，它必须有强大的自我复制能力，可以产生和自己有相同功能的细胞，以保持干细胞有一稳定的贮存量；第二，这种细胞是处于未分化阶段的细胞，它不具备各系血细胞固有的性质——例如红细胞合成血红蛋白 (heme)，而是根据机体机能的需要，这种细胞有分化成为各不同系列血细胞的能力。只有具备这二个条件的细胞可称为造血干细胞 (haematopoietic stem cell)，简称干细胞。“造血干细胞”一词是从机能方面考虑而不是从形态方面下的定义。目前对造血干细胞的形态还缺乏明确的标准，但是它在造血的生理和病理方面的重要意义，无论是在基础理论还是在临床实践的研究方面都日益受到一些研究者的重视。

(二) 造血干细胞的种类及其分化 随着实验血液学的进展，根据许多实验资料及

临床观察证明,不论是在实验动物还是在人体内,确实存在着造血干细胞。有一些干细胞,由于测定方法不同而命名各异。兹根据现有的一些基础理论与临床实践的研究资料,将干细胞的种类及其分化过程图示(图 1-1)如下。并就各个干细胞的基本情况做一概述。

1. 多能干细胞

最近,由于对干细胞研究的显著进展,明确了在体内存在一种多能干细胞(pluri-potential or multipotential stem cell),它能分化为所有不同系列的血细胞。根据目前

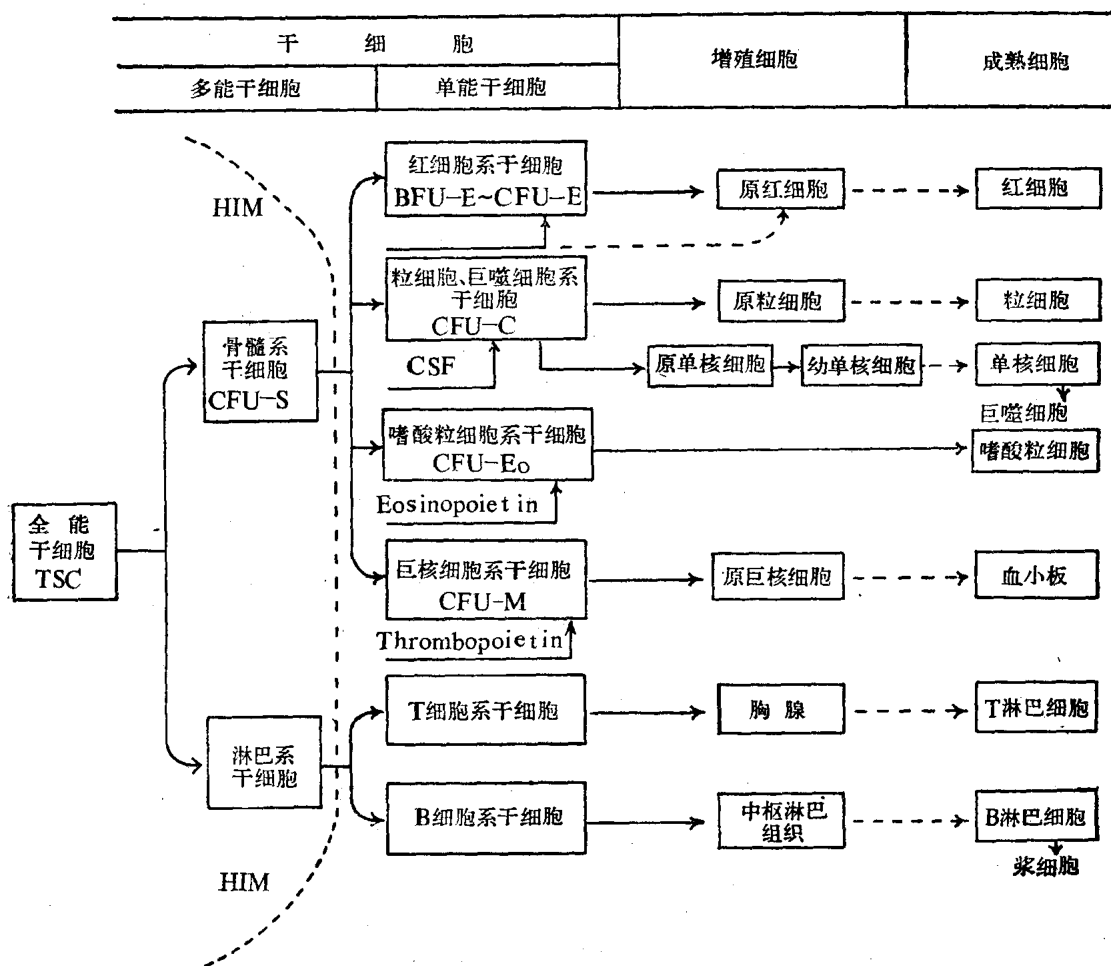


图 1-1 造血干细胞的分化及增殖模式图

1. TSC, Totipotent Stem cell (全能干细胞)
2. CFU-S, colony-forming unit in spleen (脾集落形成细胞)
3. BFU-E, burst-forming unit -erythroid (幼红细胞集落群形成细胞)
4. CFU-E, colony-forming unit -erythroid (幼红细胞集落形成细胞)
5. EP, Erythropoietin (促红素)
6. CFU-C, colony-forming unit in culture (培养集落形成细胞)
7. CSF, Colony-Stimulating factor (集落刺激因子)
8. CFU-M, colony-forming unit-megakaryocytic (巨核细胞集落形成细胞)
9. Thrombopoietin (血小板生成刺激素)
10. HIM, hematopoietic inductive microenvironments (造血诱导微环境)
11. CFU-Eo, colony-forming unit-eosinophil (嗜酸细胞集落形成细胞)
12. eosinopoietin (促嗜酸细胞生成素)

的资料概述如下。

(1) 骨髓系干细胞 骨髓系干细胞 (myeloid stem cell) 亦称脾集落形成细胞 (colony-forming unit-in spleen, 简称 CFU-S)。这种干细胞存在于骨髓内, 是红细胞、粒细胞、巨核细胞系列的共同干细胞。将骨髓的造血组织从静脉注入于经大量 X 射线全身照射的鼠体内 10~14 天后, 在照射鼠的脾脏表面可计算出被移植骨髓所产生各种血细胞的集落数。并采用 Till & McCulloch 的方法, 对脾集落形成细胞含量进行了测定, 对形成脾集落的起源细胞称为脾集落形成细胞 (CFU-S)。这种干细胞, 在小动物已可进行测定, 但在人体内, 关于 CFU-S 量的测定, 还一直没有获得成功。可是这种 CFU-S 的变动对理解各种血液病的病理生理是个很重要的问题。因此, 正期待着开展对人的骨髓 CFU-S 数量的测定。Worton 等和 Monette 等, 根据 CFU-S 增殖能力的不同, 又把 CFU-S 分成为 CFU-S₁ 及 CFU-S₂ 两个阶段。

(2) 淋巴系干细胞 淋巴系干细胞 (lymphoid stem cell) 与骨髓系干细胞是属于同级的多能干细胞, 为 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的共同干细胞, 存在于骨髓内。通过 X 线照射实验动物或对重症免疫不全患者行骨髓移植的实验, 已证实了它的存在。最近有报导 T 及 B 二种淋巴细胞在体外培养已获得成功。T、B 淋巴细胞从淋巴系干细胞分化后, 分别地在胸腺及消化管、淋巴系等中枢淋巴组织的影响下分化成熟。

(3) 全能干细胞 全能干细胞 (Totipotential stem cell), 它是骨髓系干细胞及淋巴系干细胞的前体细胞, 或称骨髓淋巴系干细胞 (myeloid-lymphoid stem cell)。它具有向所有不同系列血细胞分化的能力。这种干细胞在小鼠已证实它的存在, 但在人还没有得到证实。它在人体内存在的部位以及数量上的鉴定, 目前还没有获得成功。但是从以下事实启示我们在人体内也存在这种骨髓、淋巴系干细胞: 如再生障碍性贫血末期常常看到淋巴细胞减少; 在慢性粒细胞性白血病急性变时, 部分病例的原始细胞在形态上似原淋巴细胞, 且显示具有淋巴细胞特有的终末脱氧核糖核苷酸转移酶 (terminal deoxynucleotidyl transferase, 简称 TdT) 的活性, 这暗示 TSC 有异常的变化。关于这种干细胞的概念、命名等, 目前看法不一, 尚需从理论上与实践上深入研究。

2. 单能干细胞 单能干细胞 (Unipotential stem cell) 是由多能干细胞分化来的, 它是多能干细胞的子孙细胞。它不具备多能干细胞的多分化能力, 而只能向特定的细胞系方向分化。所以称为单能干细胞或定向干细胞 (committed stem cell), 如分化为红细胞系的前体细胞 (BFU-E) 及粒细胞系的前体细胞 (CFU-C) 等。

(1) 红细胞系干细胞 红细胞系干细胞 (erythroid stem cell) 是只能向红细胞系方向分化的定向 (单能) 干细胞。它分为两个阶段: 开始为幼红细胞集落群形成细胞 (Burst forming units erythroid, 简称 BFU-E), 它由 CFU-S 分化而来; BFU-E 进一步分化为幼红细胞集落形成细胞 (colony-forming units erythroid, 简称 CFU-E), 从 BFU-E 经 CFU-E 分化到原红细胞时必需有促红细胞生成刺激素 (erythropoietin, 简称促红素, EP) (糖蛋白) 存在。因此在检查红细胞系干细胞量的改变时, 常常应用 EP。对于红细胞系干细胞 CFU-E 的数量不论在动物及人骨髓均可以测定。而在各种疾病时, 它们在数量上的变化也是清楚的。但是关于 BFU-E 的测定以及 BFU-E 及 ERC (后述)、CFU-E 的关系及病态时的变动到目前还不清楚。

(2) 粒细胞-巨噬细胞系干细胞 粒细胞-巨噬细胞系干细胞 (granuloid-macrophage

stem cell) 从功能上说和红细胞系的 BFU-E 与 CFU-E 是同级的单能干细胞。Bradley & Metcalf 及 Sachs 等用体外骨髓培养已成功地得到了粒细胞及巨噬细胞的集落。对形成这个集落的起源细胞称为培养集落形成细胞 (colony forming unit in culture, 简称 CFU-C)。其分化时必需有集落刺激因子 (colony stimulating factor, 简称 CSF) 的存在, CSF 是含有许多不同因子的物质。推想 CFU-C 向粒细胞系或向单核细胞系分化时可能由于 CSF 的各种不同因子诱导的结果。在实验动物及人均可测定出 CFU-C, 其数量的变化和某些疾病有密切关系, 这是值得重视的。

(3) 巨核细胞系干细胞 巨核细胞系干细胞 (megakaryocytic stem cell) 又称为巨核细胞集落形成细胞 (colony-forming unit-megakaryocytic, 简称 CFU-M)。这种干细胞的培养已由 Metcalf 等获得成功。CFU-M 在分化过程中需要有一种促血小板生成刺激素 (thrombopoietin) 的存在。目前由于对 CFU-M 研究的尚不充分, 它的变动与临床的意义尚未被阐明。

以上是有关于细胞的一般概况, 至于一些细节将结合有关部分一并叙述。一般正常情况下, 血细胞的发生, 主要由单能干细胞增殖分化为成熟的血细胞, 以补充不断衰老死亡的细胞, 而多能干细胞几乎全部处于休止期 (dormant state) G_0 期状态。只有在严重的造血功能障碍 (如放射线损伤、化学因素) 只依靠单能干细胞不能应付时, 多能干细胞才发生增殖作用。

现在认为, 造血干细胞不是组织固定性的细胞, 而是能够自由地存在于血液中的一种造血细胞。通过氚标记胸腺嘧啶 (H^3 thymidine) 实验证明, 淋巴结的网状细胞, 其转换率较低; 而在照射后再生的淋巴结中没有看到带标记的网状细胞转变为淋巴结实质的游离成分。因此不能证明有关血细胞发生的传统看法, 即网状细胞是未分化的成分, 它有能力演变为原淋巴细胞或其他结缔组织成分。现在认为, 网状细胞有产生网状纤维的能力, 仅具有微弱的吞噬能力, 它已被排除在单核巨噬细胞系统 (MPS) 之外。因之, 网状细胞只作为血细胞发生中的微环境的一个组成部分。

(三) 造血干细胞存在的实验根据

1. 用造血组织移植法对干细胞的研究 应用造血组织移植法对于了解干细胞的基本知识是有重要作用的。根据 Jacobson (1949) 的实验原理, Lorenz、Loutit、Barnes 等将健康小鼠的骨髓细胞移植给超致死量照射的小鼠, 结果发现有延长寿命的效果。这种效果是由于供体 (donor, 提供骨髓的动物) 的骨髓造血干细胞在受体 (recipient, 被移植的动物) 的造血组织中增殖成熟的结果。这些事实, 用染色体分析 (Ford)、组织化学 (nowell)、免疫学的方法 (makinodan) 陆续地得到证实。根据这一实验方法证明胸腺及淋巴组织的干细胞也来源于骨髓。

1961 年 Till 和 McCulloch 在给 900~1000 拉得放射线照射的动物, 并显示有遗传型贫血症 Wv/W 的小鼠, 用同系小鼠骨髓细胞浮游液, 从静脉注射移植 (图 1-2)。约 7~10 天后, 在受体动物的脾脏中形成肉眼可见的造血细胞集落, 称为脾结节 (图 1-3)。对构成这个集落的起源细胞称为脾集落形成细胞 (CFU-S), 这些集落的数目与移植细胞数成正比例 (图 1-4), 而没有移植的小鼠几乎所有造血细胞均死亡, 脾脏变薄萎缩, 根本不出现集落。

其次将带有异常染色体的骨髓 (经放射线照射的骨髓细胞, 染色体发生异常改变),

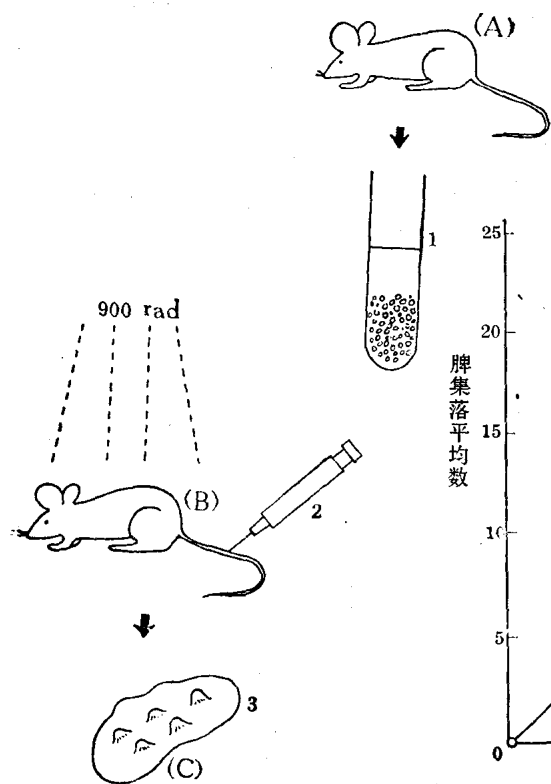


图 1-2 脾集落形成法

1. 供体小鼠(A) 的骨髓或脾细胞混悬液;
2. 将A鼠骨髓细胞(1)移植于受体小鼠(B) (900rad照射);
3. 移植骨髓细胞后, 在B鼠的脾脏(C) 形成集落(脾结节)

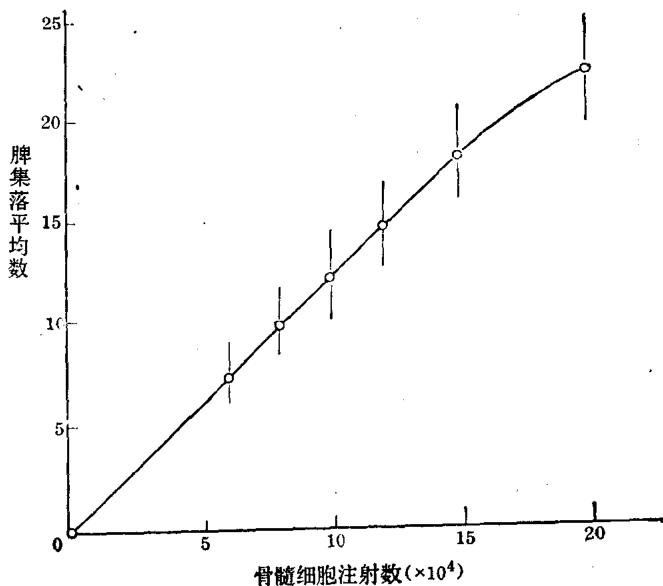


图 1-4 移植骨髓细胞数和集落数的关系

进行再移植而形成的集落, 在同样的集落之中, 从细胞分裂像看到了一些相同的异常染色体。这是有力的证据, 说明一个脾集落是由一个细胞分裂而来。

此外对 CFU-S 具有多分化能干细胞的性质也作了实验, 证明了上述事实。例如, 从脾集落中采取全部为红细胞系的集落细胞, 给超致死量照射小鼠行细胞再移植, 在 7~10 天后, 于受体动物的脾脏形成的集落不仅含有红细胞而且还含有其他系列的血细胞成分。从此事实说明 CFU-S 有增殖分化为各种不同系列血细胞的能力。

对脾集落的形态学作了进一步研究, 可见由纯幼红细胞形成的集落占全部集落数的 50~60%; 纯白细胞系占全部集落数的 15~20%; 纯巨核细胞系占全部集落数的 4~5%; 各种细胞混合存在的集落约占全部集落数的 10%。CFU-S 不仅存在于骨髓, 也存在于周围血中, 但不存于淋巴组织与胸腺, 它在鼠骨髓细胞有核细胞 10^5 中有 10 个; 在脾细胞 10^5 中有 1 个; 在周围血, 白细胞 10^5 中有 0.2 个。

2. 用促红素研究干细胞 Reissmann、Stohlman 及 Ersler (1950) 等实验证明, 骨髓红细胞的生成受到一种体液性激素——促红素调节着。促红素是一种糖蛋白 (glycoprotein), 含有 11% 的涎酸 (Sialic acid), 分子量为 60,000。它的生成过程是由肾脏的球旁细胞分泌的一种促红细胞生成因子, 后者作用于肝细胞所产生的促红素原, 使之转变为有活性的促红细胞生成刺激素, 简称促红素, 以促进红细胞的生成。在临床某些肾脏

病晚期所以发生贫血，由于促红细胞生成因子合成障碍，是其因素之一。通过 Alpen 及 Flanowicz 等实验说明了 EP 的作用机理，当动物出血或者缺氧时，红细胞生成旺盛，并不是因为原红细胞及幼稚红细胞分裂亢进所引起，而是由于促红素作用于原红细胞前阶段的细胞——BFU-E 乃至 CFU-E，并向原红细胞方向分化的结果。通过实验，给动物造成红细胞增多症的模型，这时血液中虽然红细胞增多，但 Ep 的生成低下，骨髓中原红细胞消失。对这样动物注射 EP 如图 1-5 所示，在 24 小时内出现原红细胞，逐渐向成熟阶段演变出现幼红细胞，到第 4 天网织细胞增加，该事实证明，EP 作用于原红细胞以前的干细胞，促其向原红细胞方向分化。称该细胞为促红素敏感细胞 (erythropoietin sensitive cell, 简称 ESC) 或促红素反应细胞 (erythropoietin responsive cell, 简称 ERC)。

Stephenson、Gregory (1971) 在 EP 存在条件下，把骨髓细胞放在甲基纤维素 (methyl cellulose) 中或者血浆凝块上培养，成功地获得了幼红细胞和红细胞的集落。在大量 EP (10~100 倍) 存在下，长时间培养时，可获得大型的集落，它是幼红细胞集落的集团 (约有 1,000 个以上的幼红细胞)，这个细胞集团的特殊形态犹如空中爆发的火花，对构成此集落的干细胞称为幼红细胞集落群形成细胞 (burst forming unit-erythroid)；在少量 EP 存在下，短期培养时可获得小型的集落，对构成此集落的干细胞称为幼红细胞集落形成细胞 (CFU-E)，它是由 8~50 个小型细胞构成的致密的细胞团块，此集落很容易和白细胞的集落区别开来 (图 1-6)。现已证明 BFU-E 是接近 CFU-S 分化阶段的细胞，而 CFU-E 是接近原红细胞分化阶段的细胞。一些研究者的实验已证明，EP 不仅作用于原红细胞以前未分化的前体细胞促其分化，而且对已经分化到各阶段的幼红细胞也促进其向成熟阶段发育 (图 1-5)。

3. 用组织培养方法研究干细胞 Pulzmik 和 Sachs (1965)、Bracley 和 Metcalf (1966) 分别独立地用固体培养基 (软琼脂) 的方法，对造血干细胞作了定量培养。其原理是用二层琼脂层，上层种植骨髓细胞，下面稍硬的琼脂层中放有集落刺激因子 (CSF)。小鼠骨髓细胞培养 7 天，在软琼脂层中 1 个细胞可增殖到 4000 个细胞。用肉眼即可看到造血细胞的集落。这些集落可分出：纯粒细胞型，巨噬细胞样单核细胞型及混合型的

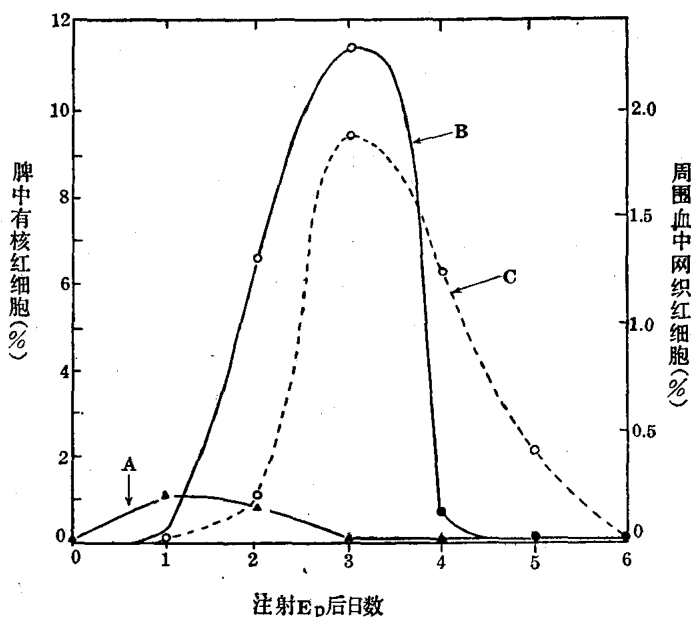


图 1-5 对红细胞增多症的鼠注射 EP 后，显示红血细胞系细胞的变化

A. 原红细胞 proerythroblast B. 幼红细胞 erythroblast
C. 网织红细胞 reticulocyte

(图1-7)。对于形成这样集落的起源细胞称为培养集落形成细胞(Colony forming unit in culture, 简称 CFU-C)。

通过染色体的实验, 也证明在体外培养的集落是由一个细胞增殖而来。若把从体外培养的集落中取来的细胞作骨髓移植时, 在被移植的动物脾脏不能形成脾结节。但若把这种细胞再行体外培养时, 可以形成集落, 由这个事实说明CFU-C不具有CFU-S那样的性质。

CFU-C 仅具有粒细胞祖先细胞的特性。

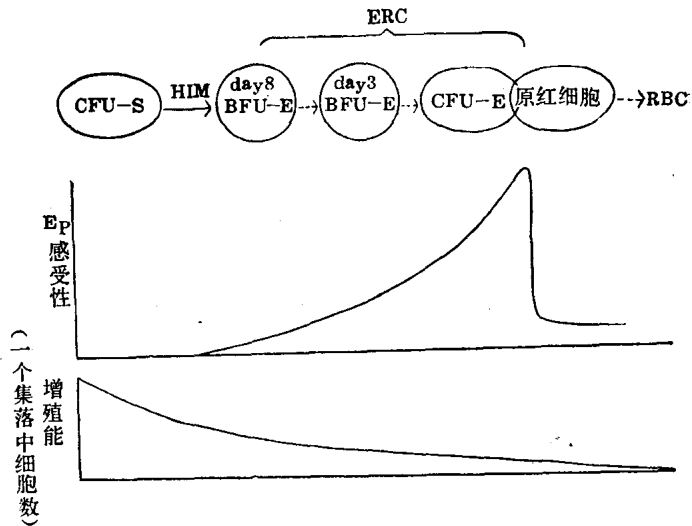


图 1-6 幼红细胞分化过程和对EP的感受性及其增殖能的变化

4. 对淋巴细胞系干细胞的研究 随着实验免疫学的进展, 不少研究者从不同角度对淋巴细胞的起源作了许多实验研究, 并提出了新的见解。Miller (1961) 的著名实验, 唤起了人们对胸腺的注意, 他用去胸腺的新生小鼠所作的试验证明了周围血液及淋巴组织中的淋巴细胞是来源于胸腺。Barnes (1959) 从细胞遗传学方法着手, 以亚致死量X射线照射动物, 在自然恢复的数只小鼠的淋巴组织和骨髓中, 发现很多相同的异常染色体, 这种异常染色体是由放射线照射而诱发的。从这个事实启发我们考虑, 胸腺、淋巴结、脾及骨髓中所含有的分化了的细胞是来自于它们共同的前体细胞。Trentin 等进一步利用二个阶段移植法, 证明再移植的脾集落不仅在被X线照射的鼠脾内产生各种造血系的集落, 而且也在胸腺及淋巴结中增殖, 并且看到淋巴组织的再生, 而且这些实验动物个体至少产生四种不同的抗体。另方面通过 Wu 等人的标记染色体试验, 它把一个脾集落中含有标记染色体的干细胞, 移植在被X线照射的鼠内, 并追查这些标记的干细胞在胸腺、淋巴结、脾及骨髓中的再形成过程。而且这个鼠的个体也恢复了对绵羊红细胞 (SRBC) 抗体的产生能力。并且得出, 胸腺与淋巴结中的某些细胞的前体细胞和造血的 CFU-S 具有相同的结论。从这个实验说明, 脾集落中未成熟的细胞不仅产生红、白细胞系及巨核细胞系的细胞, 也产生淋巴细胞。Nowell 的实验对此提供了有利的证据。它把用X线照射选择诱发异常标记染色体的细胞再移植于照射的鼠体内, 并对脾集落进行染色体分析。同时对同一小鼠血液中的淋巴细胞作 PHA 反应及混合淋巴细胞培养, 并对反应增殖的细胞是否存在标记染色体进行了解。结果, 鼠的干细胞即使很少, 但红细胞系的幼红细胞以及对同种移植抗原发生反应而增殖的细胞均有相同标记的染色体, 事实说明, 两者均由共同的前体细胞发展而来。淋巴细胞的干细胞分化为T淋巴细胞及B淋巴细胞。

此外, 从标记抗原追踪淋巴细胞的分化过程来看, Order 及 Waksman 的实验说明淋巴细胞或者免疫活性细胞的发生和其他造血细胞相同, 是由骨髓的造血干细胞发展而来。在胸腺的造血干细胞经胸腺素 (thymosin) 的诱导作用而分化为T淋巴细胞。至

于B淋巴细胞是否能在肝、骨髓及消化道等处的淋巴组织内分化，仍有待于今后进一步实验的证明。总之，在淋巴系干细胞的研究方面尚有许多问题不清，有待进一步研究。

（四）造血干细胞的前体细胞及其在分化上的相互关系 关于各系列原始血细胞的前体细胞在形态学上目前还没有解决，对于这些前体细胞从各个方面试图在机能上做一些分类（图1-1）。但是，实验所获得的各不同系列原始血细胞的前体细胞在分化上及机能上的相互关系如何，还需要深入探讨，进行仔细而广泛的研究。下面仅就目前的认识做一简介。

1. ERC (ESC) 与 CFU-S 的相互关系 在有关 CFU-S 报道的十年前，关于红细胞生成的调节因子 (EP) 就已被证实。Alpen 等实验说明 EP 是调节因子，它作用于造血干细胞，而引起造血干细胞向原红细胞方面分化，对 EP 发生反应的干细胞称为 ERC 或 ESC。但是，ERC 和 CFU-S 是什么关系呢？是否为同一阶段的细胞呢？Bruce 等将动物放于低氧状态下剖析 ERC 与 CFU-S 的动态变化。此时动物体内 Ep 生成亢进，引起 ERC 的分化，因此，ERC 在体内出现一时性减少。但是 CFU-S 并不立刻减少，待数天后才看出变化。由此推测 ERC 与 CFU-S 并不是同一分化阶段的细胞。平嶋邦猛又作了进一步实验研究，如图1-8所示，当骨髓移植后定居于脾脏的 CFU-S 要成为 ERC 需要三天时间，第4天分化为原红细胞，第5天分化增殖为幼红细胞。由此可以看出移植到受体脾脏的 CFU-S 呈现步调一致的定时分化、增殖现象。同时也说明 CFU-S 是早于 ERC 前阶段的造血干细胞。

此外，从放射性的敏感性方面进行探讨。平嶋用X射线150拉德 (rad) 对 C3H/He 系的小鼠行全身照射，检查周围血几乎没有变化，幼红细胞虽然减少，但1~2天后又

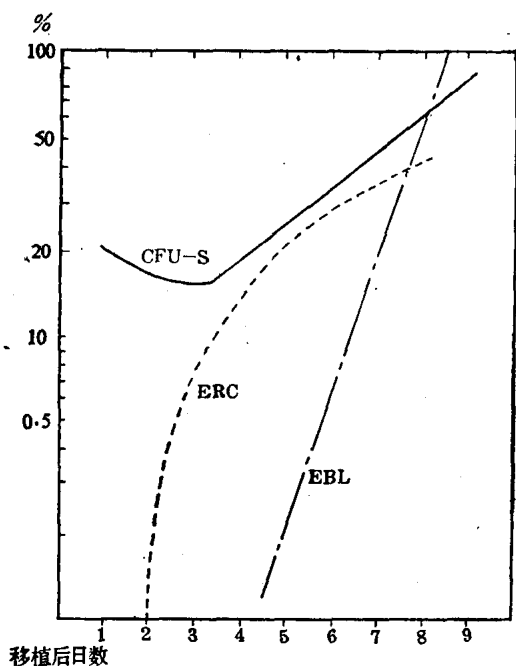


图 1-8 CFU-S、ERC及EBL 移植后增殖情况
EBL(erythroblasts) 幼红细胞

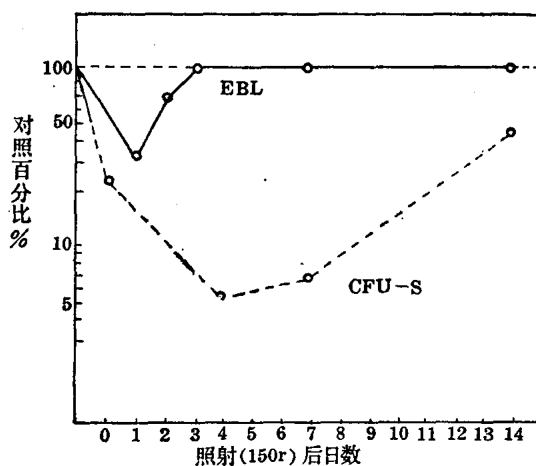


图 1-9 X线照射 (150rad) 后，幼红细胞及
CFU-S 的生成障碍恢复过程

恢复了正常，但是干细胞（CFU-S）的恢复即使在 14 天以后，也只能恢复到照射前值的 50% 左右。要恢复到正常还需要 3 周的时间（图 1-9）。

2. BFU-E、CFU-E 与 CFU-S 的相互关系 BFU-E、CFU-E 与 CFU-S 的相互关系如图 1-1 所示。从多能干细胞 CFU-S 向红细胞系第 1 阶段分化为 BFU-E。然后从 BFU-E 分化到 CFU-E。这种推测的论据有以下几点：

当小鼠患红细胞增多症（人工造型）时，EP 的产生被抑制，CFU-E 极度减少，而 BFU-E 的数量几乎没有变化。如给动物放血造成贫血时，CFU-E 虽然增加了，而 BFU-E 的数量却稍减少。由此可见，CFU-E 的变化近似原红细胞的变化；而 BFU-E 的变化近似 CFU-S 的变化。此外，从脾集落中观察 CFU-S、BFU-E 和 CFU-E 之间在数量上的相互关系：BFU-E 的数与 CFU-S 的数是密切相关的；而 CFU-E 的数和 CFU-S 的数彼此毫不相关。此外，从 DNA 合成期（S 期）细胞的比例数来看，CFU-E 占 70%，BFU-E 占 25~30%；而粒细胞系的前体细胞（CFU-C）与此相似，比 CFU-S（约 10%）要稍高些，可参考表 1-1。此外，从沉降速度上看，BFU-E 与 CFU-E 也有明显差别（参考表 1-1）。BFU-E 沉降速度接近于 CFU-S 的速度，而 CFU-E 沉降速度快于 BFU-E。可以推测 BFU-E 比 CFU-E 是更处于未成熟而接近于 CFU-S 的阶段。

鼠及人的 BFU-E 存在于骨髓及周围血液中，而 CFU-E 则不存在于周围血液中。在鼠可看到 BFU-E 从骨髓向脾脏移动，推测和造血有关。至于 ERC 和 BFU-E 或 CFU-E 相互之间究竟是个什么关系？做为对 EP 发生反应而分化了的细胞，从形态上看认为它不是幼红细胞的所谓 ERC，这样看来，可以看做是从 BFU-E~CFU-E 为止的一个总称。但有的资料指出 ERC 类似 CFU-E，例如 ERC 在 S 期的细胞比例有 80%。总之，在对 ERC 的命名还有出入的今天，应从 BFU-E~CFU-E 的广义上来理解较为合适。（图 1-6）。

3. CFU-C 与 CFU-S 的相互关系 CFU-S 为骨髓系的多能干细胞，而 CFU-C 是从 CFU-S 向粒细胞、巨噬细胞系方向分化的原粒、原单核的前体细胞，它是单能干细胞。通过 Till & McCulloch 的骨髓移植试验及体外培养试验，更好地说明了这个问题。Becker 利用染色体的实验证明了一个集落中的所有细胞是由一个细胞分化增殖而来。并且看到了，由骨髓移植而定居于脾脏的一些细胞，并不是无限制增殖，而是进行正常具有调整血细胞生成的功能。下面仅从几个方面来阐明 CFU-S 与 CFU-C 之间的差别。

从分化能力上，CFU-S 为多分化能干细胞，而 CFU-C 为单分化能的干细胞。CFU-C 仅能分化为粒细胞系及巨噬细胞系原始细胞的前体细胞。从对放射线感受性来看，对 D₀ 剂量（与对照群相比给与只生存 37% 集落的必要放射量）的感受性，鼠的 CFU-S 约为 95 拉德（rad），而 CFU-C 则约为 160 拉德；从氚（³H）胸腺嘧啶自杀试验（³H-thymidine suicide technique）来了解 CFU-S 与 CFU-C 的细胞增殖周期。当用休息期鼠骨髓（resting mouse marrow）时，CFU-S 在 S 期不存在；而 CFU-C 在 S 期有 20~40%；当用再生骨髓（regenerating marrow）时，CFU-S 及 CFU-C 在 S 期均为 70~80%；其次用鼠骨髓作悬液培养（suspension culture），并逐日进行脾集落法和体外培养集落法的实验。目的在于观察 CFU-S 和 CFU-C 的生长动力学，CFU-S 在进