

血液病学讲座

上册



上海市血液病进修班

1980年8月

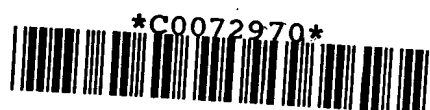
R552
~~S#S~~
SXJ

0 11115

90801

血液病学讲座

上册



上海市血液病进修班

1980年8月

前 言

受上海市卫生局的委托，自1978年以来，由上海第二医学院附属第三人民医院为本市负责主办了两届血液病学进修班。担任教学的老师有上海市一些主要医院的血液病学专家、教授及有多年实践经验的专科工作人员，其中有上海第二医学院附属第三人民医院、瑞金医院，上海第一医学院华山医院、中山医院，还有上海中医学院附属曙光医院、上海第二医学院同位素室，上海第二医学院附属新华医院，上海市第一人民医院，上海市中心血站等单位参加。

血液病学进修班的学员除来自本市外，还有一些兄弟省市的医务人员。

讲课内容比较丰富新颖，除供血液病学进修班学员应用外，也还可供血液病专科医师和其他学科临床工作者参考。故特请授课老师将讲稿加以整理，并充实新的内容和必要的图表，汇集成册出版。在编辑过程中，由于时间仓促，加之编辑水平有限，缺点和错误在所难免，请读者指正和批评，来信可寄上海市第三人民医院血液病学讲座编辑组。

本书蒙上海第二医学院印刷厂和文汇报社大力支持，承担印刷和制版工作，特此致谢。

编 者 1980年8月

0/0

目 录

(上 册)

血细胞形态学	1
1. 血细胞形态学概述.....	1
2. 红细胞系统.....	6
3. 粒细胞系统.....	12
4. 淋巴细胞系统和浆细胞系统.....	18
5. 单核细胞系统.....	23
6. 巨核细胞和血小板的形态学.....	25
7. 骨髓检查, 各种染色基本原理和在血液病诊断中的应用.....	30
红细胞系统疾病	48
8. 贫血概论.....	48
9. 贫血的常用实验室检查.....	53
10. 巨型贫血.....	58
11. 卟啉的基本概念.....	71
12. 低色素贫血的诊断.....	75
13. 缺铁性贫血.....	80
14. 溶血性贫血(概述).....	90
15. 红细胞膜的组成和结构.....	98
16. 各种畸形红细胞及其临床意义、产生原理.....	103
17. 免疫球蛋白和补体在溶血性贫血中的作用机制.....	108
18. 自体免疫性溶血性贫血.....	118
19. 红细胞酶缺陷引起的溶血性贫血.....	123
20. 血红蛋白和血红蛋白病.....	130
21. 血红蛋白尿.....	139
22. 阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH).....	143
23. 再生障碍性贫血.....	148
24. 慢性系统性疾病的贫血.....	154
25. 真性红细胞增多症.....	156

01094 - 80/10/29 - 5744-3.522

白细胞系统疾病	161
26. 白血病分类.....	161
27. 急性白血病细胞学分类.....	163
28. 急性淋巴细胞性白血病(急淋)的诊断和治疗.....	171
29. 急性非淋巴细胞性白血病(急非淋)的诊断和治疗.....	177
30. 慢性粒细胞性白血病(慢粒)的诊断和治疗.....	183
31. 慢性淋巴细胞性白血病(慢淋)的诊断和治疗.....	196
附：血细胞动力学在白血病治疗上的应用.....	203
32. 白血病的病原和发病机理.....	207
33. 骨髓增生综合征.....	219
34. 淋巴瘤的分类、临床诊断和治疗.....	226
35. 多发性骨髓瘤和其它付蛋白血症.....	235
36. 关于淋巴细胞的基本概念.....	245
37. 关于单核细胞的基本概念、组织细胞疾病.....	253

目 录

(下 册)

出血性疾病	259
38. 正常止血机制与抗凝机制.....	259
39. 出血性疾病的实验室诊断.....	273
40. 血管止血功能异常所引起的出血性疾病.....	282
41. 血管性假血友病.....	295
42. 特发性血小板减少性紫癜.....	299
43. 血小板功能缺陷性疾病.....	303
44. 缺乏凝血因子所致的出血性疾病.....	310
血友病类出血性疾病.....	310
维生素K依赖性凝血因子缺乏症.....	317
因子V缺乏症.....	320
因子Ⅱ缺乏症.....	322
因子Ⅲ缺乏症.....	323
DIC	324
45. 异常纤维蛋白原血症.....	332
46. 原发性纤维蛋白溶解症.....	335
其 他	340
47. 输血和输血反应.....	340
48. 遗传血液学.....	352
49. 骨髓移植.....	?
50. 职业中毒时的血液学变化.....	
51. 药物引起的血细胞减少.....	
52. 新生儿溶血病.....	
53. 放射性同位素在血液系统方面的应用.....	
54. 淋巴管造影.....	
55. 血液病和中医中药.....	
实验室检查	
组织化学染色.....	
过氧化物酶染色.....	
PAS 染色.....	
碱性磷酸酶染色.....	

酸性磷酸酶染色	436
苏丹黑染色	436
酯酶染色	437
活体死前染色	439
铁染色	440
溶菌酶测定	441
溶血性疾病的一些检查方法	442
红细胞渗透脆性试验	442
自身溶血试验	444
诊断红细胞酶缺陷的实验方法	446
6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏的检查	446
高铁血红蛋白还原试验	446
简易比色法	446
光电比色法	446
微量组织化学洗脱法	447
血片高铁血红蛋白红细胞染色	447
高铁血红蛋白释放试验	448
G6PD 荧光法筛选试验	449
氰化物-抗坏血酸盐试验	449
PK (丙酮酸激酶) 荧光法筛选试验	450
GSSGR (氧化型谷胱甘肽还原酶) 荧光法筛选试验	450
TPI (磷酸三糖异构酶) 荧光法筛选试验	451
血红蛋白病的各种诊断试验	451
红细胞镰变试验	451
测定 HbH 及其他不稳定血红蛋白的试验	452
染色法	452
异丙醇试验	452
热稳定试验	452
血红蛋白电泳	453
血清血红蛋白测定	454
尿血红蛋白的测定	454
粪便血红蛋白的测定	455

血 细 胞 形 态 学

血 细 胞 形 态 学 概 述

一、血细胞形态学的基本概念及临床应用

血细胞形态采用直接观察血细胞数量和形态变化的方法来研究造血器官的结构和造血功能，是血液学中很早就开展的一门学科。一般形态学的检查方法简便实用，因而被普遍在临床上应用，是诊断造血系统疾病最基本的方法之一，在血液学中是一个重要的组成部分。

正常人的血液及造血器官中，各种血细胞的数量有一定的正常值范围，各种不同的血细胞以及细胞不同的发育阶段有一定的形态结构特点。根据质和量这二方面的特点，如果结合在一起分析，就能有助于我们判断造血功能是否正常。在造血系统的疾病中，如果造血的功能发生紊乱也能从血细胞形态学的变化中反映出来。因此，我们也同样可以根据这些血液形态学的变化做出各种血液病的诊断。形态学中血细胞的量变与质变是一个有机的统一体，我们必须要把二者同时加以重视，要分析形态学的全面的变化，而不是主观片面地凭一两个细胞或一些局部的变化下结论，这样才能使我们做出正确的血液病诊断。

血液形态学检查首先要重视的是取材和标本制备。这是整个检查中十分重要的工作，但往往被人忽视。应该看到取材及制备标本都直接影响到形态观察的结果，如果标本本身不理想，就不可能要求做出正确的形态学判断，甚至会造成假象，造成错误。

近年来随着基础医学的进展，血液学的范畴里开展了血液生理、病理、生化、遗传、免疫等许多新的研究题目。但是，血细胞形态学的研究则是血液学研究中最基本的一种方法。特别在临床血液病的诊断中，它的应用最广，实用价值也最大。

血细胞形态学检查新的进展包括了细胞化学、位相显微镜、荧光显微镜、电镜、骨髓活检、染色体检查、细胞培养、显微电影、同位素放射自显影等新的技术内容。这些新技术各自有其特点及特殊的用途，大大地丰富和发展了血细胞形态学，使血细胞形态的观察更为细致，深入。如位相显微镜可以观察不染色的活细胞和活的细胞的活动；细胞化学能在细胞染色后从看到的细胞内的化学结构，能研究细胞的代谢，电镜的检查更是形态学检查方面的一大突破，细胞被放大到几十万倍后，能看清楚细胞内光镜下无法看到的亚微结构。这些亚微结构的观察能把细胞结构和细胞功能的研究有机地连系在一起，把以前纯形态的“细胞学”发展到了了解细胞整体活动的“细胞生物学”。虽然如此，从临床实践的要求看，最为实用和应用最广的仍是一般常用的瑞氏染色。它是最基本的方法，因而也是这些新的研究的基础，常和这些新的研究方法结合在一起观察结果。一般血细胞形态学的检查，不仅应看成是实验室人员必须掌握的一门基本医疗技术，也必须要求临床医生也一样能全面地对它掌握，这样对许多血液病的临床诊断和治疗会有很大的帮助。

血液形态学的检查有其本身的独立性，也与临床资料有其密切的相关性。一般地说要把形态学的检查有机地密切地和临床资料结合，在综合分析的过程中才能得出更全面的结论。对观察疗效，判断预后，以及对理论机制研究都有重要的价值。

二、几种血细胞形态学的检查方法的简介

(一)瑞氏染色法:是血细胞形态学的常用和基本的方法,染液由一种硷性染料美兰和一种酸性染料伊红混合配制。细胞染色后见到的显色的成份,并非细胞原来的结构,而是反映细胞内不同结构成份在一定酸硷度溶液中对染料的特殊亲和性。如细胞核的核酸及蛋白质以及原始细胞的胞浆为酸性物质,与硷性染料美兰作用后染兰色,而硷性物质如血红蛋白则被伊红染红色。瑞氏染色在临床实验室内的应用最广泛,因而被看成是血细胞形态学基本内容,一般而言,除非特别指出,血细胞形态学中一般所描述的都是指的这种方法的内容而言。

(二)位相显微镜:目的用于观察未经染色的细胞内结构,也能观察到活细胞的活动。结合细胞培养,能观察到细胞的生长、分裂、成熟、衰老过程,以及细胞内结构的变化及细胞对各类刺激的反应。可采用显微摄影术或显微电影,就能将这些活动拍摄记录下来。

位相显微镜检查要有特殊设备。显微镜在物镜及聚光器内装有特殊的位相环,当直射光通过位相环后变成环形的光。其结果是使直射光的光相移动 $\frac{1}{4}$ 波长与衍射光的光相成为一致,同时又因直射光的强度减弱与衍射光相接近,就把“光相差”变成了“强度差”,增加了直射光与衍射光的干涉效应,从而产生显著的明暗迹象。

(三)荧光显微镜:采用特殊的光原(包括碳弧光,高压汞灯或溴钨光灯源)。产生的强光源经过滤色光片后把可见光滤去,仅使波长在4000埃以下的紫外线透过。紫外线为不可见光,但如经过细胞某些成份后,如能吸收其中部分能量,就能把不可见光波转变为可见光波,即发生荧光。本身能发荧光的称为自发荧光,本身不发荧光,但能有选择性吸收不同荧光性物质的称为荧光染色,发生荧光的染料称为荧光染料。荧光显微镜的目镜上装滤色片,可以使有色光透过而滤去紫外线,以保护视力。血细胞一般不产生或仅偶然产生微弱的自发荧光。检查血细胞常用的荧光染料是吖啶橙,核内DNA物质被染成黄绿色,浆内RNA染成橙红色。

(四)细胞化学染色:是细胞学和化学两者结合的形态学方法,目的在于在细胞原位上,显示化学结构成份,为定性或半定量。

对细胞化学染色反应的要求,包括:

1. 要能保持细胞结构,而又不影响显示化学成份。
2. 要求快速的化学反应,使显示的化学物质不产生移位。
3. 由于细胞内仅含微量成份,要求采用显色深的强烈化学反应。
4. 化学反应物质应在细胞上产生颗粒性沉淀,显色稳定,并能长时间保留,以利于重复观察。

目前这种方法存在的问题是:①由于细胞化学物质的含量过少,不易显示,敏感度不够;②化学成份可因试剂对结构吸附弥散或溶解的作用而影响结果;③化学反应可受条件影响,产生差异对某些化学反应的性质不够了解;④对临床意义了解尚不充分,对有些结果有分歧意见。

细胞化学可染色的物质包括:①蛋白质:可显示其中的某些氨基酸及功能基;②核酸:包括核糖核酸及脱氧核糖核酸;③糖类:如糖元、粘多糖、糖脂等;④脂类:中性脂肪、磷脂、固醇等;⑤酶:包括水解酶(如磷酸酶、脂酶、肽酶)氧化酶(如细胞色素氧化酶、过氧化酶)及激活酶等;⑥无机盐:如铁、钴等。

临床上常用的细胞化学染色方法,是核糖核酸、脱氧核糖核酸、糖元、苏丹黑及脂肪染色、酸性磷酸酶、脂酶、碱性磷酸酶、过氧化物酶等的染色。

细胞化学在血液学中的应用的意义为:①研究血细胞的化学成份及代谢功能;②协助血液病的诊断及鉴别诊断;③观察血液病的疗效及判断预后;④探索血液病的发病机制。

(五)电镜检查:有扫描电镜及超高压透射电镜二种,它的出现和应用对细胞学的进展是一个重大的突破。透射电镜的分辨能力可达到 $2\sim 3$ 埃左右,把细胞放大到几十万倍,能观察到一般光学显微镜中所无法观察到的细胞内亚微结构。亚微结构目前分为膜相结构及非膜相结构两类。前者包括:细胞膜(质膜)、内质网、高尔基复合体、核膜、线粒体、溶酶体、微粒体;非膜相结构包括:核糖体、中心体、微管、微丝、细胞基质、核仁、染色体(染色质)及核基质。电子显微镜的观察改变了不少过去已知的细胞结构概念。过去一直把细胞理解为一个封闭的结构。把细胞膜、细胞质(或细胞浆)及细胞核看做是三部分固定的“三部结构”。近来通过电镜,看到膜的构造不仅是一层界膜(或称质膜)而是包含着许多的膜系结构。这些膜相结构,互相接通、互相有连系。细胞膜系也同样能够把细胞核和细胞外的环境互相接通,而细胞核只不过是细胞内部份膜系对一部分核物质的集中,使之有利于增加保护核内DNA物质的稳定性。膜系结构均有相似的基本结构,在细胞机能活动的重要性方面,能保护结构内的各种酶分子不混杂在一起,发挥“区域化”的作用。综上所述,细胞形态学经过电镜观察对细胞的结构及其组成有了全部新的概念。

三、人体造血器官及血细胞形态学的取材问题:

人体造血分胚胎期及出生后两个阶段。

胚胎期造血又分①间叶造血期,②肝脏造血期及③骨髓造血期。

出生后唯一的造血器官是骨髓。淋巴结、淋巴组织及网状内皮组织有参与造血机能的活动。因此成人血细胞形态学检查标本的来源主要为血液和骨髓。

骨髓检查的部位包括髂骨、棘突及胸骨,以髂后上棘部位穿刺最方便安全。其髓腔大,含骨髓较多,取材满意、广泛应用。棘突穿刺不如髂骨容易固定,并不常用。胸骨穿刺有一定危险;如穿通胸骨后壁可损及纵隔器官。慢性型再生障碍性贫血中红骨髓的容量明显减少,不同的部位骨髓增生的情况可不相同,其受损以髂骨在先,损害也最重,胸骨及棘突比髂骨容易穿刺到较多骨髓的标本。此外不同的部位也可出现局灶性增生。在恶网、淋巴瘤及其他肿瘤细胞骨髓浸润的病例,病灶可呈局灶性分布,而病例仅在某些穿刺部位为阳性。对这类病例,特别是临床诊断高度认为可疑时,要采取多部位多次穿刺,或者在认为可能有病变的部位进行穿刺,并把涂片中的细胞形态学变化结合在一起仔细分析,才能真实地反映出造血增生的情况,发现病变,肯定诊断。对于一些特殊的病例,如骨髓纤维化等,骨髓穿刺多数为“干抽”,这类病例必须做骨髓活检才能诊断出来。淋巴结的检查主要用于诊断淋巴瘤、淋巴结转移癌、淋巴结核等一些淋巴结肿大,累及淋巴组织的病例。淋巴结穿刺,手续方便、涂片中找到阳性病理细胞,诊断即肯定。凡临床认为可疑、而穿刺涂片阴性,或不能确定诊断者,则必须进一步做淋巴结活组织病理检查,对诊断加以肯定或否定。

脾脏也参与造血功能,但脾穿刺危险性甚大,容易造成内脏破裂或出血。故除非有特殊指征为例外,目前一般已避免不做。

四、血细胞的起源与造血干细胞

原始血细胞由中胚层分化的原始细胞演变而来,在造血器官中不断地增殖分裂。当存在

一定的条件时细胞出现分化,然后发育、成熟为各类的血细胞。所谓细胞分化,指的是细胞在发育过程中出现一种特殊的变化,分化的细胞中,细胞的形态结构和功能出现新的特点。在原始未分化的细胞中,其发育的方向不固定,具有发育为各种细胞的可能性;俟细胞分化后,只沿一特殊种类细胞的方向发育。成熟细胞的分裂可为有丝分裂及无丝分裂。

关于血细胞的发生和起源,存在新旧造血理论的更替。传统的血发生理论有多种学说,包括一元论、二元论及多元论等。一元论认为所有的血细胞起源于共同的原始血细胞;二元论者认为血细胞的来源有骨髓成份及淋巴成份两种;多元论者更主张各系统的血细胞都各自起源于不同的原始细胞。虽然以上的观点有分歧、但是他们基于形态学观察的基础,都承认上述各种原始血细胞均起源于骨髓或淋巴组织中的网状细胞。随着新的研究方法的发展,以上理论已被否定。新的研究认为网状细胞并不具有分化为血细胞的功能;各种血细胞起源于骨髓中的多能干细胞, (multipotential stem cell)。

关于多能干细胞的存在问题又经动物脾集落形成及染色体标记的实验证明。实验将纯系小鼠进行致死量的X线照射,使其骨髓的造血功能全部破坏,然后用同系小鼠的骨髓细胞进行移植,以重建造血功能。对欲进行移植的骨髓细胞在体外用适当剂量X线照射,使其细胞染色体带有某种标记。接受移植的小鼠在造血恢复的过程中,脾的表面出现肉眼可见的小结节,称为脾集落(splenic Colony)。每个集落内均含有红、粒、单——巨噬细胞及血小板四个系统,细胞成份都带有相同的染色体标记,表示集落中的细胞成份均来源于一个细胞,形成一个克隆(Clone),也称为脾集落形成单位(colony forming unit-spleen)简称为CFU-S。

关于淋巴细胞来源于多能干细胞的问题:在以上实验中,如果连续进行CFU-S细胞的移植,在第二、三批小鼠中就出现免疫功能,淋巴细胞的染色体也带有标记,表示淋巴细胞也起源于CFU-S,由多能干细胞分化而成。人的多能干细胞虽不能用动物脾集落及染色体的方法直接证明。但用琼脂半固体培养方法可以证明在骨髓及血液中含有粒、单-巨噬细胞系统的集落形成单位,称为组织培养集落形成单位(Colony forming unit-Culture)简称CFU-C。此外,在临床上也发现慢性粒细胞性白血病的标志Ph¹染色体不仅存在于粒细胞,也见于红、单核、巨核细胞,表明异常的ph¹染色体发生于它们共同的干细胞。

关于多能干细胞的形态,目前的研究还比较粗浅,在脾集落的实验中,将小鼠的多能干细胞分离,发现其数量甚少,仅占造血细胞的0.5%左右。光镜下其形态类似小淋巴细胞,难以分辨。细胞的核呈圆或椭圆形,凹痕较淋巴细胞浅,染色质细而分散,干细胞中未见到淋巴细胞可见的高尔基器、内质网、溶酶体,成丛的核糖体在干细胞中甚少,线粒体比淋巴细胞少。从猴与人取得的资料相比较也为相似,其研究有待进一步深入。

五、血细胞的成熟及其形态的演变

多能干细胞分裂增殖,分化成定向干细胞后,即发育成为各类血细胞。血细胞成熟过程中,由于细胞成份的变化,形态发生演变。为了便于学习和实际应用,人为地划分成不同的阶段。1960年4月我国血液学工作者召开会议提出方案,统一命名。

血细胞在种类方面:分红、粒(中性、嗜酸、嗜硷)、巨核、淋巴、单核等不同系统。

在细胞成熟程度上,分原始、幼稚(粒、红系统进一步分早、中、晚)及成熟阶段。

1. 血细胞成熟过程中形态演变的一般规律:(瑞氏染色)

胞体 由大→小(巨核细胞、早幼粒细胞例外)

胞核 由大→小(成熟红细胞无细胞核)

核染色质：由细疏→粗密→固缩(如红系或淋巴系统)

核形态：粒细胞系统 由圆→分叶

红细胞系统 成熟时细胞核排出

单核系统 圆、椭圆→折叠

核仁：从有→无，多→少，清楚→模糊→消失

胞质：由少→多，嗜硷性由强→弱→无

粒系统特殊颗粒 由无→少→多

红系统血红蛋白 由无→少→多

细胞分裂：由有→无

2. 电镜形态的演变：可以更进一步说明普通形态的变化：

(1) 染色质及核仁的变化：原始幼稚细胞中以电子密度低的常染色质(Euchromatin)占优势，呈细的颗粒或细丝，成熟后变为粗密成块的异染色质(Heterochromatin)。常染色质中的DNA为活动的DNA，参与RNA及蛋白质合成，异染色质中的DNA处于相对静止状态。异染色质的逐渐增加说明DNA的复制及RNA的合成逐渐降低。核仁的主要成份RNA、细胞内的mRNA及tRNA都在核仁内合成，核仁从有到无反映了细胞内蛋白质合成的能力下降。

(2) 细胞器的变化：各系统的原始细胞有大量的游离核糖体和线粒体，早幼阶段仍很丰富、自中幼阶段开始减少，晚幼阶段仅少量存在。粗面内质网及高尔基器在各系统原始阶段细胞发育均较差，早幼阶段充分发育，以后逐渐退化。粒系统在成熟中出现颗粒，红系统细胞在成熟中出现铁蛋白小体(Siderosome)，巨核细胞形成血小板。

六、学习细胞形态学的方法及几项注意事项：

(一)识别细胞时要按照顺序进行观察，包括细胞的大小，形态(边缘是否整齐，有无伪足突出)，浆的多少和色泽，颗粒的有无，颜色、大小、多少和分布情况；核的大小、形状，核染色质结构及染色，核仁的有无，数目、大小，形态和染色。

(二)原始细胞的形态分化特点少。在鉴定属于何种系统时要寻找与该细胞形态接近而较为成熟的细胞作为推测的旁证。有时要用细胞组织化学染色协助鉴别。

(三)幼稚细胞的形态可属于早晚两个阶段的“过渡”，对这类细胞要按照主要的特点全面分析，一般将之划分在一个较成熟的阶段。正常情况下核浆发育平衡。核浆的发育紊乱主要见于一些病理情况，多见的是核的发育落后于浆。

(四)要注意涂片的质量(包括推片和染色)是否满意。要选择涂片较好的地方观察。要了解全面的形态学变化。染色好的标本，红细胞呈桔黄或粉红色，染液偏酸或硷，染色过深或过淡均影响读片的质量。在染色推片不太满意的标本上要分析细胞形态的变化是细胞本身的变化，还是受标本制备时的影响。

(五)检查要有科学态度，要严肃认真、一丝不苟，实事求是，忌主观片面，对“分类不明”的细胞要注明，不放过，加以仔细描述，必要时进行读片会诊，明确诊断。

(六)要重视把血液形态学检查的结果与临床资料相结合，注意临床诊断中要求肯定什么，否定什么；有那些是临床资料中没有提出的线索和发现，有那些资料要临床进一步补充。

骨髓片的检查最好同时有血片参考，这样可对造血变化的全貌能有更全面的了解。

(张国楨)

红 细 胞 系 统

一、概述

随发育成熟红细胞浆内形成血红蛋白而呈现红色。红细胞的数量是血细胞中最的一种，形态在平面上是圆形，静止状态下是两面凹的圆盘形，外面有一层膜，其中包裹着血红蛋白。

人体各组织的机能活动都要依靠红细胞，因它是携氧的工具。每1克血红蛋白能携氧1.34毫升，它的功能是将肺内毛细血管内的氧输送至全身组织，并将组织中的二氧化碳输送至肺。每一个红细胞在它生命期中由肺到组织要反复循环5~10万次。此外红细胞内所含的无机盐类物质(K^+ , Na^+)还可调节机体的酸碱平衡。

正常的情况下，周围血液中只有成熟的红细胞，而不会出现有核的红细胞，因骨髓窦能阻挡幼红细胞进入血循环，而在骨髓中就可见到各阶段的幼红细胞。红细胞系统也和其他各系细胞一样分为原始阶段、幼稚阶段和成熟阶段。其幼稚阶段又分为早幼红细胞，中幼红细胞、晚幼红细胞。成熟阶段又分为不完全成熟的网织细胞和完全成熟的红细胞。

最早的原红细胞由干细胞分化而来。红细胞的增殖和发育可人为地分成两期：

第一期：定向分化期，就是多能干细胞经过增殖分化为定向干细胞，由此再发育成为原红细胞。

第二期：发育成熟期，原红细胞经过数次的增殖(3~5次的丝状分裂)，伴以核、浆的逐渐变化而成熟。

成熟红细胞的寿命一般在120天左右，衰老死亡后被网状细胞吞噬。

红细胞增殖与成熟的调节，目前了解较清楚的是红细胞的生成刺激素(Erythrocyte stimulating Factor 简称EsF)主要产生于肾脏输入输出小动脉附近的旁器，是一种低分子的糖蛋白，电泳时在 α_1 与 α_2 球蛋白之间。EsF可直接加速干细胞分化为原红细胞，并加速幼红细胞的成熟，脱核和释放。EsF可在血浆和尿中测得，再生障碍性贫血因利用减低使血中EsF浓度升高，而在溶血时因利用增加则血中浓度减低。

二、红细胞形态学

(一)正常红细胞的形态特征

1. 原红细胞(Pronormoblast)：直径15~20微米，外形圆或有伪足呈瘤状突出，核、浆比值大，浆内RNA丰富呈不透明的深兰色。沿核周有明显的环核淡染区。核圆居中，有时偏边，核膜清楚，核染质呈粗粒状，具1~5个核仁，核仁界限不清。在正常骨髓中原红细胞占0~1.9%。

2. 早幼红细胞(Basophilic Normoblast)：直径10~18微米，圆形或椭圆，有时亦有瘤状突出，浆内RNA更丰富，呈嗜硷性深兰色，核周仍有环核淡染区。核圆居中，随着细胞成熟染色质逐渐凝集常呈放射状排列，副染色质渐趋明显呈条纹状分布，核仁消失或可见痕迹。正常骨髓中早幼红细胞占0~2.8%。

3. 中幼红细胞(Polychromatic Normoblast)：直径8~15微米，圆形，浆呈多染性，

灰紫微带红色。核圆，随成熟而渐缩小，染色质凝集成块，呈放射状排列，副染色质清楚。核仁消失。中幼红细胞在正常骨髓中占 3.5~14%。

4. 晚幼红细胞 (Orthochromatic Normoblast)：直径 7~12 微米，形圆，浆内充满血红蛋白，呈淡红色。核圆，核染色质浓缩成核块，副染色质消失。晚幼红细胞在正常骨髓中占 2~12%。

幼红细胞脱核后即为成熟红细胞，其脱核有三种方式，①细胞核直接逸出，②细胞核溶解，③细胞核分裂成碎片后溶解或逸出。经显微电影拍摄的记录，可见到在胞核脱出以前细胞浆显示活跃的运动和震颤，并放出许多赘生物，通过不断的运动和震颤核就被排出，过程约需 10 分钟。脱核后如有核小块遗留于红细胞内称为豪胶小体 (Howell Jolly's body)。核膜的残余称卡波环 (Cabot's Ring)。

5. 成熟阶段的红细胞包括：

(1) 不完全成熟的红细胞，其中又包括：

① 网织红细胞 (Reticulocyte) 直径约 10 微米左右，用煌焦油兰作活体染色可见红细胞基质中含有兰色网状物质。此种物质系未成熟红细胞基质的核糖体 (Ribosomes)、线粒体以及其他成份 (RNA 的凝聚)。随细胞的成熟网状物质渐消失，周围血液网织红细胞的变化可作为反映骨髓机能状态的指标。在正常血液中网织红细胞约占 0.5~1.5%，大于 2% 显示造血活跃，在溶血性贫血时可达 60~80%，如网织红细胞减少显示骨髓增生不良。

② 具有核遗物的红细胞，遗留有核染质的称豪胶氏小体，存在于正常胚胎和新生儿血液的红细胞中，也可见于中，晚幼红细胞的浆内，在增生性贫血的红细胞中也常易找到。留有核膜残余的卡波环，在红细胞中呈环状或 8 字形，也在增生性贫血中见到。

(2) 完全成熟的红细胞 (Erythrocyte) 直径平均是 7.5 微米 (干燥涂片)，在正常情况下大小是接近一致呈双凹圆盘形。血浆中形略大，直径是 8~8.5 微米。厚度 1.9~2.16 微米，平均容积 (M.C.V) 82~92 立方微米。从容积、厚度、直径可判断红细胞的形状。如红细胞是球形则体积不大，直径较小，甚至小于 6 微米。而厚度可达 2.94 微米，使中心点距细胞表面较远，因此对细胞内部物质的交换有一定的影响，中心吸氧量就比表层少。正常红细胞的双凹圆盘形有利于吸氧和内外物质的交换，并使膜具有可塑性，在血液动力学条件不同的情况下，可暂时变形，成旋转状而通过小于红细胞直径的微循环以执行其生理功能。

(二) 幼红细胞形态的病理变化

1. 巨幼红细胞：与核酸代谢紊乱有关，维生素 B₁₂ 与叶酸均为 DNA 合成中的重要辅酶，而 DNA 的合成则是核分裂前期所必需的步骤。当 DNA 增加至两倍核才能分裂。所以维生素 B₁₂，叶酸缺乏 (参见“巨幼红细胞性贫血”章) 可引起核成熟障碍及丝状分裂延缓，甚至停顿使核染质不凝聚而呈疏松状，RNA/DNA 的比值升高，血红蛋白形成较多，细胞体积增大，出现胞核发育迟于胞浆而形成原巨幼红细胞→早巨幼红细胞→中巨幼红细胞→晚巨幼红细胞→巨红细胞。其形态学特征有：①较同阶段的正常幼红细胞为大；②胞浆呈现早期血红蛋白化，于巨早幼红细胞甚至巨原红细胞阶段，胞浆之一部分已开始显出灰紫色的血红蛋白，嗜硷性程度不如正常原红、早幼红细胞为深。巨中幼红细胞，巨晚幼红细胞亦同样，且浆内较易发现豪胶氏小体；③核染质呈疏松点状，以巨原红细胞，巨早幼红细胞为最明显，有时染色质的排列似纸烟横断面的烟丝状结构或花纹状。可见双核或多核细胞。巨中幼红细胞，巨晚幼红细胞的核染色质也远较同阶段的正常幼红细胞为疏松，较少凝集成块状。

巨幼红细胞在正常骨髓系中不能发现，仅见于巨幼红细胞性贫血，红、白血病或应用抗核酸代谢药物治疗后。

2. 侏儒型幼红细胞：与铁代谢密切相关，铁是血红素的重要组成部分，循环中红细胞的铁占体内总铁量的65%（成人总铁量约为4克）；正常食物中铁含量每日约为12~16毫克，每日吸收为0.6~1.5毫克，每日排泄量约0.5~1毫克；如铁摄入不足，吸收障碍，利用不佳，过度损耗或需要量增加都可以使血红蛋白合成不足，幼红细胞发育障碍，引起缺铁性贫血。幼红细胞的形态特征有：①体积变小，中、晚幼红细胞更明显。②胞浆边缘残缺不全呈毛刺状，中、晚幼红细胞着色呈嗜硷性或多色性，核与浆发育明显不平衡。③核形圆或不规则呈梅花形或分叶状，核染色质致密结块。

3. 副原红细胞：其形态特征①胞体大，伪足多。②浆丰富，着色变化不大。③核形不规则呈凹陷褶皱或切迹，核染色质疏松。此类细胞见于红血病，红、白血病。

（三）成熟红细胞形态的病理变化：

1. 大小的变化：

（1）小红细胞： $M、C、V < 82$ 立方微米，直径 < 6 微米，苍白区扩大，见于缺铁性贫血。

（2）大红细胞：形态较正常为大，直径 > 8.5 微米， $M、C、V > 95$ 立方微米，见于巨幼红细胞性贫血，急性失血性贫血、溶血性贫血。骨髓极度增生时释放较多新生红细胞；或加速增殖时幼红细胞提前脱核所致。

2. 形态的变化：

（1）球形红细胞(Spherocyte)体积(M、C、V)正常，直径 < 6 微米，厚度增加，中央淡染区消失。此类细胞气体交换差，渗透脆性较高。球形红细胞增多见于遗传性球形红细胞增多症，获得性或自身免疫性溶血性贫血，前者可能与红细胞膜异常有关，使 Na^+ 易于进入细胞内并把水份带入，因而红细胞膨胀成为球形。后者表面吸附抗体(抗人球蛋白试验阳性)易被单核、巨噬细胞吞噬，吞噬后膜缺少而变球形。

（2）椭圆形红细胞(ovalocyte)：轻型呈卵圆形，中型呈椭圆形，重型呈棒状。此类细胞早期时也是圆形，变形机理不明。本型细胞增多见于遗传性椭圆形细胞增多症或地中海贫血。

（3）靶形红细胞(Target cell)系低色素性双凹红细胞，中间很薄，固定染色后才形成，中央部分存留血红蛋白的靶心，细胞边缘有一圈较狭的血红蛋白。面积与体积之比大，低渗盐水中伸展性大，不易破损，故渗透脆性试验明显减低。靶形红细胞也可因人为涂片造成；在缺铁性贫血中也可出现。多见于地中海贫血，血红蛋白C、D、E病等。

（4）镰形红细胞(Sickle cell)：需在缺氧环境下(镰变试验)才能形成，此时红细胞呈丝条状、镰刀状，长径可达20余微米，宽2.3微米。当红细胞再接触氧气，镰刀形红细胞又复变圆。镰变试验阳性者见于镰形红细胞性贫血。

（5）皱缩红细胞(Crenated erythrocyte)：常见于人为因素，无病理性意义。在溶血早期，化学物接触或抽血后过久以及涂片干燥缓慢，均可出现。其形态为体积缩小边缘呈刺毛状。

（6）不规则收缩的红细胞：体积缩小，边缘呈锯齿状，或呈凹陷或具切迹。见于铅、樟脑、苯胍等化学物中毒，尿毒症，癌转移。

（7）钻细胞、月芽细胞(Burr Cell)：在红细胞上有刺样突起，尖锐而长，见于尿毒症、

胃癌、溃疡病出血，播散性血管内凝血等。

(8) 棘细胞(Acanthrocyte)红细胞边缘有较大的突起。见于肝病，溶血性贫血，肝素治疗后血象，亦见于遗传性及获得性 β -脂蛋白缺乏症。

(9) 裂细胞(Schizocyte)：红细胞外形不规则呈碎裂状。有呈刺芒状、帽状、盔形细胞。裂细胞见于播散性血管内凝血，晚期肿瘤，恶性高血压及尿毒症等。

(10) 泪滴状红细胞(Tear Cell)：红细胞的一端渐成尖状如泪滴，见于骨髓纤维化或地中海贫血。

(11) 口细胞(Stomatocyte)：红细胞中央苍白区呈扁平口形，见于遗传性口形细胞增多症，溶血性贫血及肝病。

3. 染色的变化：

(1) 多染性红细胞：红细胞不呈红色而被染成兰紫色。这种嗜硷性物质为幼红细胞残留的核糖体、线粒体等成份，推测可能为中幼红细胞过早脱核而形成，见于幼红细胞增生性骨髓象。

(2) 嗜硷性红细胞：红细胞呈深兰色，系早幼红细胞脱核而形成，见于严重贫血。

(3) 嗜硷性点彩：在红细胞的均匀基质中散布细小兰色颗粒。此种颗粒系变性的硷性物质的沉淀。见“职业中毒时血液学变化”一章。正常人嗜硷性点彩细胞仅0.01%，增生性贫血多见，铅中毒更明显增多。

4. 红细胞的包涵体：

(1) 海因氏小体(Heinz body)：经硫酸尼罗兰染色10分钟后，阳性者在红细胞内出现一个或数个的兰色球状具较强折光性的小体，见于苯肼，苯胺，二硝基苯等中毒，也见于伯氨喹啉型药物性溶血性贫血、G-6pD缺乏症、不稳定血红蛋白病。

(2) 血红蛋白“H”包涵体：血液加入氧化还原染料煌焦油兰，在37℃孵浴后Hb-H因氧化变性发生沉淀，呈颗粒状并具较强折光性的小体均匀而弥散地分布在红细胞内，被染成灰兰色，Hb-H病的红细胞中含有包涵体的红细胞可达50%。轻型 α -地中海贫血偶见Hb-H包涵体。

三、红细胞系统的超微结构

未成熟的红细胞在骨髓组织中，分布呈典型的岛屿状，岛屿的中央是一个巨噬细胞，周围是未成熟的红细胞，巨噬细胞的细胞质形成一些细长的突起，向外延伸而界于未成熟红细胞之间。

1. 原红细胞：胞体较大，核内染色质疏松，核仁清晰，常位于核的边缘，细胞质中富于聚核蛋白体。线粒体常呈卵圆或圆形。粗面内质网较少，高尔基体一般不大，其附近偶见少许颗粒，颗粒的直径为0.3~0.5微米，周围有单层的界膜，内含中等电子密度的无定形物质。见图2-1。

2. 早幼红细胞核内的染色质开始浓集，有时仍可看到核仁，但不很清楚。细胞质中仍含有较多的聚核蛋白体，其间可看到少量无定形物质，即新合成的血红蛋白。微管、微丝经常可以见到。此外细胞质中还可发现铁蛋白，表现为高电子密度的颗粒状物质。颗粒的直径约100~110埃。铁蛋白可游离于细胞质中，或密集在直径0.3~0.5微米的空泡内，或位于胞饮小泡之中。铁蛋白分子量约为500,000，是机体储存铁的一种重要形式。

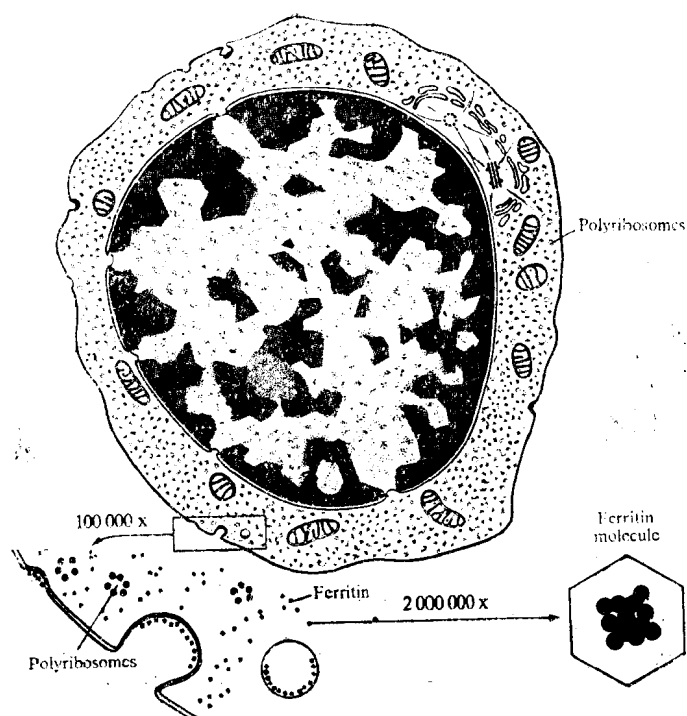


图 2—1 原红细胞

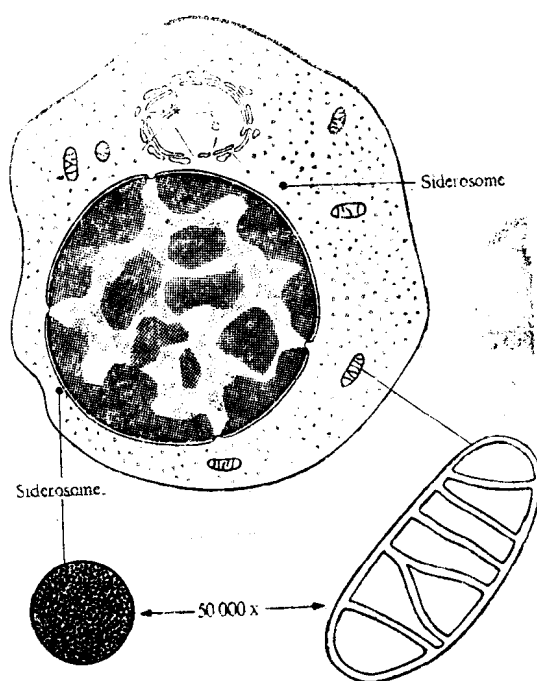


图 2—2 铁粒幼红细胞