

再生障碍性贫血

PS567.1
ZAISHENG
ZHANGAIXING
PINXUE

何为贵 编
安徽科学技术出版社

再生障碍性贫血

何 为 贵

安徽科学技术出版社

再生障碍性贫血

何 为 贵

安徽科学技术出版社出版

(合肥市跃进路1号)

安徽省新华书店发行

安徽新华印刷厂印刷

*

开本 787×1092 1/32 印张2 字数 41,000

1980年10月第1版 1980年10月第1次印刷

印数 1—2,900

统一书号: 14200·20 定价: 0.19元

前 言

再生障碍性贫血(简称再障)是临床上较为常见的一种严重的血液系统疾病,长期以来治疗比较困难,病死率很高。作者根据多年临床经验和近年来国内外再障防治和科研的新成果,编写了这本小册子,其目的是给有关病员提供这方面的常识,指导他们正确地与疾病作斗争;同时也可为广大基层医务人员提供一些参考资料,以期有益于对本病的治疗和预防。

本书重点介绍再障的病因、临床表现和中西医结合疗法,并简述了其他因造血功能衰竭或异常而引起的贫血。

编写过程中,承蒙浙江医科大学林修基副教授等帮助审阅、修改,在此表示深切感谢。

何 为 贵

于安徽中医学院

目 录

关于血液的常识

一、血液的组成	1
二、关于贫血的概念	5

再生障碍性贫血

一、概述	8
二、病因	9
三、病理	10
四、发病机制	11
五、临床表现和分型	15
六、实验室检查	21
七、诊断与鉴别诊断	26
八、治疗	33
九、预后及其影响因素	48
十、预防	49

造血功能衰竭或异常的其他贫血

一、单纯红细胞性贫血	50
二、范可尼氏贫血(先天性全血细胞减少症)	51
三、肝炎后再障综合征	52
四、妊娠合并再障	53

附 录

骨髓检查基本知识介绍	54
再障疗效标准(草案)	59

关于血液的常识

一、血液的组成

血液是由血液有形成分和血浆组成的。血液中的有形成分可分为三类，即红细胞、白细胞和血小板。白细胞依据它们形态和细胞染色的特点不同，可分为嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞等。正常人血液中各种细胞都保持一定数目(表1)，超过或低于正常数字均为异常表现。但年龄不同、地区不同时，这个数字也有差别。

(一)血细胞的生理功能

1. 红细胞 红细胞是血液里重要有形成分之一，其内含血红蛋白。红细胞的主要功能是运输氧和二氧化碳。红细胞这种功能主要是通过血红蛋白来完成的。人体内由于循环和呼吸系统的作用，肺泡成为进行气体交换的场所，即氧气通过肺泡壁弥散进入血液，与红细胞内的血红蛋白结合，形成氧合血红蛋白；同时，血液里的二氧化碳，通过毛细血管壁弥散进入肺泡，并经呼吸运动而排出体外。经过肺泡气体交换的血液进入肺静脉后，即称为动脉血。这种血液通过血液循环供应机体各组织器官。组织器官新陈代谢所产生的二氧化碳和代谢废物又通过组织中的毛细血管进行交换，即血液释放大量的氧等物质供组织需要；组织中的二氧化碳等，

表 1 我国健康

项 目		北京地区(北京医学院)		
		例 数	平均数	正 常 范 围 (平均数±标准差)
红细胞数(万/立方毫米)	男	517	414.70	367.20~462.20
	女	584	383	334.50~431.50
血红蛋白(克/100毫升)	男	484	13.70	12.34~14.96
	女	595	12.70	11.36~13.92
红细胞比积(%)	男	112	47.30	43.10~51.50
	女	79	43.30	39.00~47.60
网织红细胞(%)	男、女	582	0.41	0.05~0.86
白细胞数(每立方毫米)	男	471	7,300	5,180~7,420
	女	593	6,600	4,750~8,450
白细胞分类(%)	男、女	1,029		
中性粒细胞: 杆状核		1029	3.00	2.04
中性粒细胞: 分叶核		1029	64.20	55.40~72.90
嗜 酸 粒 细 胞		1029	2.10	0~4.70
嗜 碱 粒 细 胞		1029	0.06	0~0.30
淋 巴 细 胞		1029	24.40	16~33
单 核 细 胞		1029	2.60	0.30~4.80
血小板计数(立方毫米)	直接法	673	15.30	9.00~22
	间接法			

成人的血象

天津地区(输血及血液学研究所)			上海地区(上海第一医学院)		
例数	平均数	正常范围 (平均数±标准差)	例数	平均数	正常范围 (平均数±标准差)
753	483.50	429.10~537.90	149	537.50	492.50~582.50
449	433.20	383.10~483.20	161	481.90	440.80~523.00
753	14.20	12.73~14.31	148	14.39	13.31~15.47
449	12.47	11.32~13.62	156	13.17	11.31~14.41
732	47.36	43.73~50.79	149	47.53	44.53~50.53
436	41.45	38.62~44.68	161	42.76	39.62~45.90
1199	0.45	0~1.42	309	0.90	0.45~1.35
1,200	6,135	3,665~8,605	310	6,148	4,593~7,703
1,200			310		
1,200	52.64	42.64~62.64	310	1.05	0~2.72
			310	60.58	51.32~69.84
1,200	3.81	0~11.52	310	3.45	0~6.93
1,200	0.49	0~2.16	310	0.53	0~1.16
1,200	36.79	26.75~46.93	310	30.44	22.31~38.57
1,200	4.21	1.44~6.93	310	5.49	2.81~8.17
1198	19.54	12.21~26.87	309	19.76	14.12~25.40
			308	31.06	19.49~42.62

(摘自《诊断学基础》，人民卫生出版社，1964年)

通过弥散进入血液。其中一部分二氧化碳与血红蛋白结合，形成还原血红蛋白。由上述可见，机体是依靠红细胞内血红蛋白的功能来完成氧和二氧化碳交换的，因此，当红细胞和血红蛋白减少，或血红蛋白与氧结合的能力降低时，尽管肺的气体交换功能正常，仍会引起缺氧症，即血液性缺氧。

2. 白细胞 白细胞的重要功能是吞噬和消化由体外入侵的微生物和机体内各种坏死细胞；同时淋巴细胞和单核细胞在机体免疫过程中起了重要作用。因此，白细胞是机体防御系统的重要组成部分。当白细胞明显减少或功能减低时，机体就容易招致感染，或感染后不容易控制。

3. 血小板 血小板来自骨髓巨核细胞。血小板最重要的功能是参与生理性止血和凝血作用。因此，当血小板数量减少或血小板质发生缺陷，就会出现皮下粘膜和/或内脏出血。

(二)造血器官和血细胞生成

在正常情况下，人体的红细胞系统、粒细胞系统、巨核细胞系统、淋巴细胞系统及单核细胞系统(简称红系、粒系、巨核系、淋巴系、单核系)的细胞，只有在骨髓内才能生成；此外，还有淋巴结、脾脏及网状内皮系统可生成部分单核细胞和淋巴细胞。在一些病理情况下(如骨髓纤维化)可出现肝、脾等组织造血。

经过大量实验资料证实，所有血细胞均来源于骨髓中的多能性干细胞，后者并非过去所说的网状细胞。现在认为，网状细胞并不作为前体细胞直接产生血细胞，但它组成造血组织的基质，可能参于构成造血微循环，起着调节多能性干细胞的增殖和分化作用。

多能性干细胞具有多能的或单能的分化能力，又具有自

我更新(或称自我保持)的能力,经极长的、可以与机体寿命相比拟的静止期以后,仍能自我复制,但它的增殖活性很小。

多能性干细胞的一部分,在相应的体液刺激因子作用下,首先分化成定向干细胞,定向干细胞逐渐分化成各系统的子代细胞,乃至分化成各种成熟的血细胞。例如,红系定向干细胞在红细胞生成素的作用下,可逐渐分化为原始红细胞、早幼红细胞、中幼红细胞、晚幼红细胞和成熟红细胞;粒系定向干细胞在粒细胞生成素的作用下,可逐渐分化为原始粒细胞、早幼粒细胞、中幼粒细胞、晚幼粒细胞、带状核细胞、分叶核细胞,等等。

由上述可知,血液里血细胞数量和质量状态,取决于骨髓内细胞生成和分化状态,即是说,骨髓内细胞生成、分化正常,则血内各系细胞正常;反之,就会出现各种血液疾病。

二、关于贫血的概念

循环血液中红细胞数和/或血红蛋白的含量低于正常,或/和红细胞压积(一定量的抗凝全血,经离心沉淀后,下沉的红细胞与全血的体积之比值)低于正常的病理状态称为贫血。引起贫血的原因很多,许多原因不同的贫血常有类似的或特殊的临床表现和血细胞形态学上的变化,可以归纳为各种不同的综合征,如再障、缺铁性贫血等。

贫血有几种分类方法,最常见的是按照病因学或形态学进行分类。但是,直至目前为止还无法确定哪一种分类法最完善。

(一)病因学分类法

1. 失血性贫血
 - (1) 急性失血性贫血
 - (2) 慢性失血性贫血
2. 因红细胞过度破坏引起的贫血
 - (1) 细胞外因素引起的贫血
 - (2) 细胞本身缺陷引起的贫血
3. 以红细胞损害为主要原因所产生的贫血
 - (1) 红细胞生成所需主要物质(铁、 B_{12} 、叶酸、蛋白质)缺乏所致的贫血
 - (2) 内分泌机能减退所致的贫血
 - (3) 物理或化学损伤所致的贫血
 - (4) 合并感染和各种慢性疾病(如肾病)所引起的贫血
 - (5) 骨髓病(白血病、何杰金氏病、骨髓纤维化、恶性肿瘤和骨髓肉芽肿病变)性贫血
 - (6) 合并有脾脏病变的(脾原性)贫血
 - (7) 特发性骨髓衰竭(再障、增生低下或难治性)性贫血

(二)形态学分类

形态学分类是依据红细胞平均体积(MCV)、红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)不同而加以分类(表2)。

1. 大红细胞性贫血
 - (1) 巨幼红细胞性贫血
 - (2) 混合细胞性贫血
2. 正红细胞性贫血
 - (1) 急性失血引起的贫血

(2)溶血性贫血

(3)其他主要是红细胞损伤所引起的贫血(不包括维生素B₁₂、叶酸和缺铁所引起的贫血)

3.小红细胞正色素性贫血(如亚急性和慢性感染引起血液生成不足所致的贫血)

4.小红细胞性低色素性贫血

(1)缺铁性贫血

(2)混合细胞性(地中海贫血、维生素B₆反应性、原发性高铁引起的)贫血

上述贫血性疾病的分类均有一定不足之处。一个贫血患者,其发病原因往往不单纯为一种原因,两种或两种以上原因的贫血决非罕见。例如孕妇巨幼红细胞性贫血,有时伴有缺铁性贫血,即所谓“二形性”贫血,因此,一般认为,贫血的分类一方面根据形态学分类,同时需要结合病因分类来考虑,这样才能对贫血作出准确的诊断。

表2 正常和异常红细胞平均体积(MCV)与
红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)

形态学分类	MCV(立方微米)	MCHC(%)
正常红细胞	82~92	32~36
大红细胞性贫血	94~160	32~36
正红细胞性贫血	82~92	32~36
小红细胞正色素性贫血	72~80	30~36
小红细胞性低色素性贫血	50~80	24~30

再生障碍性贫血

一、概 述

再生障碍性贫血，又称增生不良性贫血、原发性无反应性贫血、骨髓衰竭性贫血，是一种严重的进行性贫血。其特征为骨髓造血组织显著减少，造血功能部分或全部衰竭，导致血细胞生成障碍。

从文献报道来看，我国有的地区(如牡丹江)再障发病率为2.08/10万。住院病例数有逐年增多趋势，例如，贵阳医学院附属医院内科1953~1962年共收治13例，占同期住院总病例数的0.1%，1971~1979年共收80例，占0.9%。无论从住院病人或从发病率普查来看，各人群均有本病发生，但以从事化学、放射等有害物质的工作人员和采用有关化学药物治疗的人为多见。应特别指出的是：第二次世界大战后期两颗原子弹在日本爆炸时，除直接杀死数万人外，还造成数千人的再生低下性贫血，这已成为历史见证。这些，既提示了本病防治对象众多而广泛，又提示了随着工农业发展，特别是化学工业的发展与放射性物质的应用，本病发病率有升高的可能，因此，本病的防治工作日益显得重要。

二、病 因

(一)化学因素

1. 化学制剂 苯、三硝基甲苯、滴滴涕、有机砷、金制剂、有机磷、汽油等。

2. 化学药物 氯霉素、合霉素、磺胺类药物、链霉素、青霉素、保泰松、阿的平、环氯胍、氯奎、三甲双铜、苯妥英钠、眠尔通、氯丙嗪、乙酰唑胺、他巴唑、氯磺丙脲、胍苯达嗪和抗肿瘤药物等。

(二)物理因素

各种电离照射，如X线照射、同位素和核武器放射性损伤等均可引起本病。

上述化学和物理因素中，苯及其衍生物、抗肿瘤类药物、射线等，都要达到一定剂量，才可抑制造血功能，导致血细胞减少。另外一些药物之所以引起骨髓造血功能障碍，可能与药物剂量无关，而由变态反应等所致。

(三)生物因素

严重的细菌感染(如粟粒性结核、伤寒等)和病毒感染(如病毒性肝炎)引起再障已屡有报道。

消除致病因素是预防和治疗本病的一个重要方面。因此，区分原发性和继发性再障有重要临床意义。原发性和继发性再障住院病例数的构成比，各家报道很不一致(表3)。二者的区别主要根据发病时的直接病因因素，因此，医务人员应在

患者初诊时或住院时尽力予以查清。

表3 再障住院病例中原发与继发性的例数比较

作 者	报道 年代	病例 总数	原 发 性		继 发 性		合计(%)
			例数	%	例数	%	
张 之 南	1962	122	117	95.9	5	4.1	100
Sanchez-Medel	1963	83	31	37.3	52	62.7	100
Lewis	1965	60	32	53.3	28	46.7	100
Frederish	1972	58	31	53.5	27	46.5	100
西 苑 医 院	1975	85	55	64.7	29	35.3	100
张 锐 发 等	1979	101	24	23.8	77	76.2	100

三、病 理

(一)造血功能障碍

常见红髓显著减少并为脂肪组织所替代。急性型骨髓损伤迅速而广泛，多波及长骨、扁平骨及短骨；慢性型骨髓损伤呈渐进性、“向心性”发展过程，先损伤髂骨，后损伤脊柱棘突、胸骨。从血细胞生成过程来看，急性型血细胞成熟障碍发生在较早阶段。一般认为细胞损害是在多能性干细胞水平，而不是在定向干细胞水平。

慢性型除成熟障碍发生在多能性干细胞水平外，尚有骨髓血细胞成熟停滞在较晚阶段，主要是晚幼红向成熟红细胞发育障碍。故骨髓中的晚幼红细胞和网状细胞有时反而相对增多。慢性型的脂肪髓中，约有半数可出现散在性增生灶，这是造血细胞和非造血细胞的一种代偿性增生现象。

(二) 出 血

出血分布极为广泛，除皮肤粘膜出血外，尚可发生在各内脏器官。毛细血管排列不整齐，管袢畸形，收缩不良，脆性和通透性增加，血小板数量减少、形态及功能异常等，均与出血有关。血小板减少与出血有关，但不一定成比例。

(三) 感 染

再障病人血液中粒细胞、丙种球蛋白和裂解素的减少，以及淋巴组织萎缩，是机体防御功能降低的重要因素。感染途径主要是呼吸道、皮肤、粘膜和泌尿道，此外，消化道溃疡也是感染途径之一。

(四) 其 他

本病淋巴组织(脾、淋巴结、扁桃体等)有不同程度的萎缩。肾上腺皮质及睾丸曲细精管常有萎缩。网状内皮组织常有含铁血黄素沉着。脑垂体前叶呈继发性嗜酸性粒细胞增多。

四、发病机制

(一) 射线和化学药物引起细胞损伤学说

射线和化学药物为什么能引起本病呢？六十年代人们认为可能与这些致病因素抑制了细胞核的去氧核糖核酸的合成有关。但是他们并不能解释肿瘤患者应用抗代谢药物阻滞了吡啶或核酸的形成后，为什么发生再障并非多见；再如应用氯霉素的病人中，再障的发生率仅约为1/10万，而且发病率

与氯霉素剂量并非完全成比例。例如，有人仅服用氯霉素0.5~1克即可引起再障，而有的严重感染患者连续大剂量(2~3克/日)应用多日，并未发生再障，这又如何解释呢？目前认为氯霉素引起再障，是因氯霉素对骨髓有两种不同的毒性作用：一种毒性作用主要影响红系，这是一种可逆性损害，与剂量有关，只有当血中浓度超过100微克/毫升时，才能对骨髓细胞DNA、RNA及血红蛋白的合成表现明显的抑制，引起骨髓细胞分化和线粒体蛋白合成极度抑制；另一种毒性作用是抑制骨髓DNA合成，与剂量无关，而与氯霉素基质分子结构有关，即是说氯霉素基质分子结构与嘧啶核苷酸相似，二者可发生竞争性抑制，所以，即使是治疗量的氯霉素也可阻断信使RNA(mRNA)与核糖体结合，从而抑制蛋白质合成。此外，有资料提示本病还与遗传因素或对氯霉素“过敏”有关。

(二)多能性干细胞受损学说

这种学说认为，多能性干细胞在正常情况下处于潜伏静止状态，这样就避免了多能性干细胞因分化而耗竭。如果各种致病因素损伤不在多能性干细胞水平时，经过一个细胞周期，就能恢复机体的造血功能。再障的发病主要是由于多种致病因素损伤骨髓多能性干细胞，引起了多能性干细胞的衰竭所致。同种异体骨髓移植术治疗本病，实际上就是在这种学说指导下输入多能性干细胞。多能性干细胞能在受体内增殖分化，使部分病人获得治愈，亦进一步验证了这种学说。

(三)骨髓微环境破坏学说

骨髓里的毛细血管床有许多扩张段(窦状隙)，其内层为