

血液学及输血讲座

国际血液学会18届会议

中国医学科学院血液学研究所
北京医学院附属人民医院血液组 译

译 者 的 话

今年8月(16日~22日),在加拿大蒙特利尔召开了国际血液学会18届会议和国际输血学会16届会议。会议期间,美国血液学会主持了血液学讲座,邀请一些有贡献的学者作报告,并将这些内容汇集成册。他们撰写的论文反映了血液学和输血范围内许多基本课题的现状和进展,大部分为目前研究十分活跃的领域。

考虑到这本论文集资料新鲜,涉及面较广,故由中国医学科学院血液学研究所和北京医学院附属人民医院的血液学工作者将其译成中文。除两篇目前对我们实用价值不大外,均全文译出;供内、外科医师和血液学、输血工作者参考。为便于深入了解原文,译文后附上原文的参考文献供读者查阅。由于我们水平有限,时间紧迫,译文可能有欠妥之处,请读者批评指正。

本集译成后,血液学研究所杨崇礼教授、吴景略教授对一、四、五、六、七、部分做了认真审校,谨致谢意。

译 者

1980年11月

C0131064



R55
XYX

64301

目 录

国际血液学会十八届会议概况..... (1)

一、红细胞

铁代谢..... (3)

成人和儿童巨幼细胞性贫血..... (7)

溶血性贫血..... (12)

红细胞凝集反应——抗大抗体相互作用的性质..... (19)

血红蛋白病..... (24)

~~难治性~~贫血和骨髓造血障碍综合症..... (28)

骨髓增生性疾病..... (33)

二、白细胞

诊断白血病细胞的形态学和非形态学的技术..... (35)

血液病的细胞遗传学..... (40)

急性白血病..... (44)

慢性粒细胞型白血病..... (50)

恶性淋巴瘤..... (53)

~~单克隆~~免疫球蛋白病..... (58)

三、肿瘤学

肿瘤学的若干问题..... (63)

四、止血

遗传性凝血疾病、诊断和治疗的进展..... (68)

抗血栓疗法..... (72)

免疫血液学和血液细胞成分的输注..... (77)

五、血库和输血

血浆成分及其衍生物..... (83)

六、儿科血液学

小儿血液病学—新生儿部分..... (90)

七、自动化和质量控制

血库自动化和质量控制..... (94)

凝血试验的自动化和质量控制..... (98)

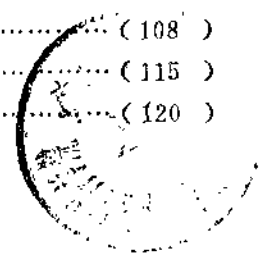
血液学标准化问题：血红蛋白计的校正和质量控制..... (102)

八、其它

与免疫和药物有关的血液疾病..... (108)

骨髓移植..... (115)

同位素在血液学的应用..... (120)



国际血液学会18届会议概况

1980年8月16日至22日，在加拿大蒙特利尔召开了国际血液学会18届会议。

参加会议的代表约5千人，以美国代表最多，约占2/5强，我国自国内去的代表5名，在美国和加拿大留学的同志参加会议的6名，但他们代表各自所在学习的国家。台湾代表一名，苏联代表1名。

论文摘要1634篇，另有讲座内容（Education program）27篇。

报告方式：一、讲座（Education program）

由在该专业最有权威的人士作一综述，讲明近来的进展，每人讲半小时左右。

一、讲演（Lectures）

三、讨论会（Symposium）

二、三也是由最有权威的人士（一人或二、三人）讲述该专题，着重讲他们自己的工作，也联系别人的工作，作系统讲解。

四、陈列会议（Poster Session）：把论文写成小字报贴在黑板上供人参观浏览，开会时作者作一扼要报告，供听众讨论。实际是用小字报代替了幻灯片，但比幻灯片不同的是可以长时间（一整天）陈列。每次会议，每个会场（半天）陈列10篇到20篇论文。

在很多会场同时进行报告，有四至三十八个会场。

论文内容：

一、讲座部分：共27个专题。分为红细胞及其疾病，白细胞及其疾病，关于肿瘤学的一些问题，止血、血库及输血，小儿血液学，血液学测量的自动化及免疫等，内容多侧重临床。这是美国血液学会每年为一般血液病临床医生开的课程，目的为介绍各专题的进展。此次也由美国血液学会举办，并入本届国际会议，现在我们已把它译成中文。

二、其它会议的论文内容：

1. 各种贫血及真性红细胞增多症：

贫血包括再生障碍性贫血，巨幼细胞贫血及内因子代谢，溶血性贫血，缺铁性贫血及铁代谢

2. 血红蛋白病及血红蛋白的遗传，生化等

3. 恶性血液病：

（1）各种淋巴瘤的分类：临床像、治疗

（2）各种白血病的分类，白血病细胞形态、化学、治疗等

（3）骨髓增生综合症：骨髓纤维化及慢粒等

（4）浆细胞病

（5）细胞遗传学

4. 血小板、凝血、血栓形成；血友病的诊断、治疗，纤维蛋白溶解等。

5. 血细胞的特性及功能：很多关于干细胞及在培养时其特性的报告。

6. 免疫：很多淋巴细胞功能的论述，此外有红细胞、白细胞及血小板的抗原、抗体；单克隆抗体、抗原与遗传，免疫与血液病等。免疫在本届会议的论文中比重最大。

7. 输血：包括各种血细胞的保存与输注，血浆成份的分离与输注，输骨髓的疗效等。

8. 其它：

(1) 血液学测量的自动化：输血试验室的自动化、血库的自动化、免疫血液学试验室的自动化

(2) 新生儿及儿童血液学

(3) 发展中国家的血液学训练

(4) 方法标准化

内容很多，由于专业所限，我自己了解不够，仅提出几个值得注意的问题。

1. 溶血性贫血的分类：过去讲述溶血性贫血的分类多谈先天性、后天性；或分为红细胞内在缺陷或外在环境的异常。现在由于对红细胞生理生化的了解深入了，溶血性贫血的分类也有了新的方法，现在分为：创伤性溶血，红细胞膜的病变（包括膜蛋白异常，脂质基质的异常）红细胞代谢异常（包括一磷酸己糖支路异常、糖酵解异常及核苷酸代谢异常等）。

2. 胎儿出生前的疾病诊断：

(1) 地中海贫血的诊断：取胎儿红细胞，检查血红蛋白有无 β 链，如有 β 链，则为正常胎儿或是地中海贫血症状，如无 β 链则为地中海贫血病儿；

(2) 血友病的诊断：取胎儿血测定血清中是否有Ⅷ因子抗原（用放射免疫方法），如无此抗原，胎儿即为严重血友病患者，应终止妊娠。

3. 急性白血病的疗效：急淋已有50%患者存活五年以上，目前要解决的问题为如何治疗睾丸及中枢神经系统的复发，急粒已有80%患者完全缓解，中数缓解期为24月，25%患者存活五年以上。白血病已向治愈的方向前进。

4. 免疫与血液病：占论文的大部分，其中对淋巴细胞研究工作较多。

5. 骨髓移植：使75%严重再生障碍性贫血（相当我国的急性再生障碍性贫血，用内科方法治疗很难生效）存活，使65%的急性非淋白血病存活，50%的急淋白血病存活，使4例慢粒的 Pb^1 阳性细胞消失。

6. 测量方法的自动化：输血试验室和血库的自动化，免疫血液学实验室的自动化等。

7. 没有专题讨论白血病的病因。

会议的特点：

1. 参加会议很自由，交报名费就可参加，不须经过审查，无国籍、业务水平、身分等的限制。

2. 会议组织工作好，交报名费时即发给一口袋材料，有一本专门讲会议程序的书，讲明会场的地点、各会场的内容、旅游等工作的安排等，故七天的工作都安排的有条不紊。

3. 在会场中可自由出入，可吸烟、喝咖啡等，故全凭论文的内容来吸引听众。大家感兴趣的论文会场里座无虚席，不感兴趣的论文会场里听众寥寥无几，但开会、散会十分准时，并不自由拖延时间。

4. 1634篇论文都在会上以不同形式报告，大部份都排在陈列会议上报告，由于会场众多，每个讲者有足够的时间发言，已不用打铃催讲者下台的方式。

5. 工作人员服务好：大会有庞大的秘书处和服务处，工作人员态度和霭，服务周到，当我找人找物时，他们或陪同我到处寻问，或替我打电话寻找，直到问题解决才罢休。

以上值得我们组织学术会议时参考。

（下转第11页）

铁 代 谢

Clemenet Finch, James Cllk, Peter Dallman, Leif Hallberg, and June Halliday

目前,我们在瞭解参予铁代谢的蛋白质特性方面,已经取得重大进展,不久将可阐明人体中这种蛋白质的分子生物化学和生理学。其中值得注意的是对各种同族铁蛋白特性瞭解的进展和血浆铁蛋白敏感检查方法的建立^[1]。后者提供了一种铁储存的方便测量法,而且可能早期发现缺铁或铁负荷过多。近十年来关于运铁蛋白在体内铁交换的两个场所的作用方式,仍在继续争论^[2],但累积的证据说明:运铁蛋白分子的负荷量是不一律的,而铁则按其负荷量成比例地分配给组织受体部位。这个观点如果确实的话,就和铁动力学测量法相符合,即含两个原子铁的运铁蛋白的吸收率比含一个原子铁的运铁蛋白吸收率为高,类运铁蛋白参予铁的吸收,它从肠道到粘膜细胞往返运送铁质^[3]。

一、评价铁状况的方法

新技术发展的结果,使我们能够估测一个群体中的铁状况^[4]。铁储存量可以用血清蛋白水平,红细胞生成的供铁情况(即运铁蛋白饱和度和红细胞原卟啉含量)以及缺铁程度(即血红蛋白浓度)来评价(图1)。使用这些方法确定的西北美成年妇女人群铁状况,结果如图2^[5]。

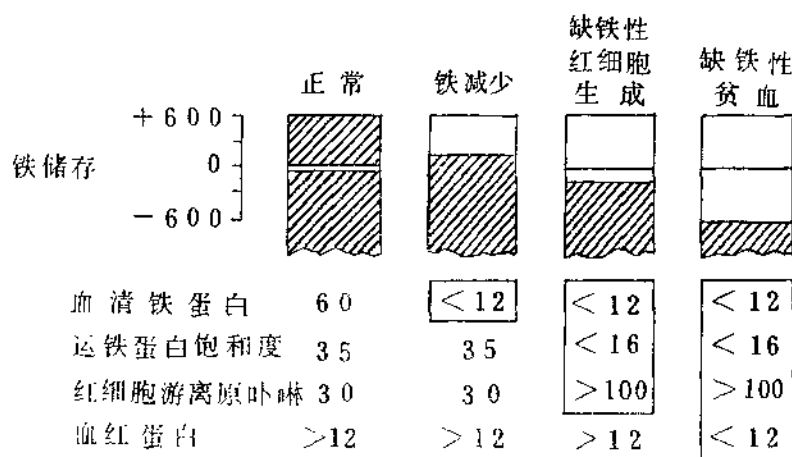


图1

对面临贫血患者鉴别诊断问题的临床医师来说,这三种铁状况测量法中的任何一种,对鉴定缺铁性红细胞生成一般是足敷使用的。但这些试验中,仅血清铁蛋白有助于区别缺铁与炎症性贫血。

二、缺 铁

铁代谢与健康有关的主要问题仍然在于世界的很大部分人口缺铁。高危险组是婴儿、儿童和育龄妇女。营养性缺铁性贫血通常是轻型的,症状是非特异的,诊断一般靠血常规检查。

缺铁的临床表现可以分为两类:(1)与贫血及阻碍向组织输送氧有关的临床表现。

(2) 与血红蛋白浓度无关的临床表现。只有当贫血严重时,才可能感觉无力和疲乏以及临床上可见的心跳和呼吸次数的增加。然而,当因重体力活动使氧的需要增加时,即使轻度贫血也能够出现体力不足的表现⁽⁶⁾。由缺铁引起的工作耐力低下可以是发展中国家生产率的一个重要的决定因素。在这些国家,缺铁的情形是常见的,而且往往是严重的。

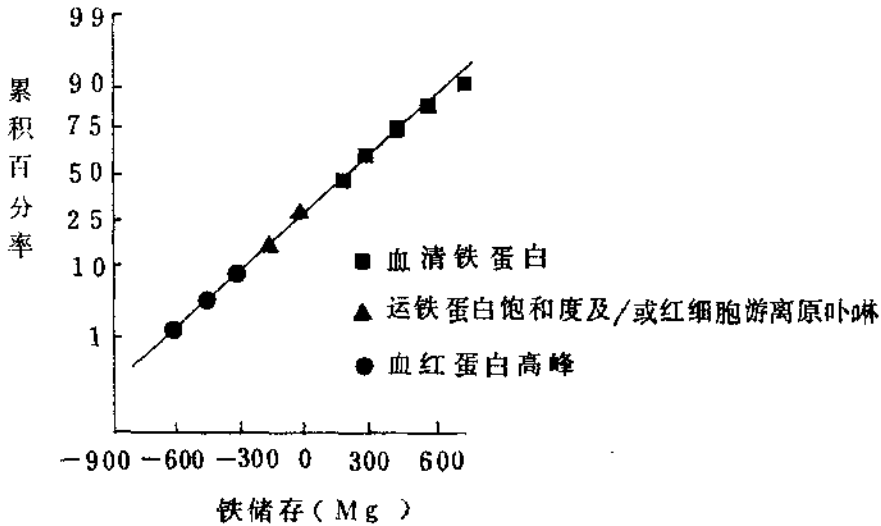


图 2

有越来越多的证据说明,先前未被认识的非贫血的组织缺铁的全身性表现,它对健康可能有明显的影响。根据动物实验,缺铁对需要铁的酶的浓度有严重的影响。在大鼠,引起贫血的最轻度的缺铁也被发现能降低肌肉和肠粘膜中的细胞色素C的浓度⁽⁷⁾。细胞色素C在细胞能量的氧化产生过程中有重要的作用。某些使组织铁化合物耗竭的因素是迅速生长、分化,以及细胞转化。组织缺铁的某些影响在人身上也已获证实。据报导,缺铁的儿童有下淋巴细胞百分比的减少,以及在培养中刺激的淋巴细胞的³H-胸腺嘧啶掺入受损。在这些患者中,纯化的蛋白衍生物及念珠菌抗原诱发的阳性皮肤反应发生率比富铁的对照组为低,这可能与淋巴细胞异常有关⁽⁸⁾。中性粒细胞功能异常包括体外杀灭大肠杆菌或金黄色葡萄球菌的能力降低。中性粒细胞对染料四氮唑兰的氧化还原作用也有缺陷。在给铁之后,中性粒细胞杀菌力的异常和对染料还原的缺陷在一周之内可被纠正,一般发生在血红蛋白浓度有明显改变之前。

烦躁和易怒似乎是儿童严重缺铁的特征,并且可能与他们的儿茶酚胺水平增高有关⁽⁹⁾。这两个症状用铁剂治疗可被迅速纠正。另外的实验提示甲状腺素代谢异常(在外周组织中T₄向T₃的转换减少)与儿茶酚胺的升高有关,并且表现维持体温的能力降低。

因为血红蛋白浓度能够通过输血而人为地控制,故缺铁的动物模型一直用于区别与贫血无关的全身性表现。例如缺铁大鼠在输血纠正贫血之后,其活动力还是低弱的。肌肉功能的异常是由于生成过量的乳酸盐,这可能是含铁线粒体酶(2-甘油磷酸氧化酯)耗竭的结果⁽¹⁰⁾。这些研究表明,缺铁的病理生理学可能比以前认识的更复杂。更深入地瞭解缺铁对组织的影响将可促进预防和治疗这一常见病的策略的发展。

三、饮食铁含量的增加

在世界人口中,缺铁流行的原因在于人对食物铁的摄取量比其他动物要少得多,而且对

食物铁的利用率也很低。近十年来应用体外标记铁研究已经表明复杂的食物中非血红素铁的生物利用率非常低，除非其中有维生素C或肉类等促进利用剂^{〔11〕}。

评价发展中国家人口的铁状况的方法和可能采取的方案已经由世界卫生组织制定^{〔12〕}。有选择地增加孕妇药物铁量的办法在普遍实行，对婴儿增加饮食铁的方案也被满意地普遍接受。在一般人的食物中可利用铁还很贫乏的时候，增加饮食中的铁含量是较好的办法。

在发达国家中，瑞典处于饮食铁含量增加的领先地位^{〔13〕}。在瑞典，育龄妇女缺铁的发生率已经从60年代中期的30%降至70年代的5—10%。该期间，饮食铁含量从3mg/100g面粉增而加到6.5mg/100g面粉。今天的瑞典，全铁摄取量的42%是来自饮食中增加的铁含量，而其中的88%是在谷物产品中。该饮食铁含量的较多的增加不能认作是为了治疗缺铁，而是以增加每单位能普通饮食中的铁含量，来调整育龄妇女所需铁量的一个尝试。该增加的铁量也不过重新使今天妇女的供铁量相等于其前代妇女的供铁量。因为50至80年前，妇女的能量消费是每天3000~3500大卡左右，然而今天它大约只有2000大卡。无疑存在着其他起作用的因素，例如避孕药的广泛使用，孕妇更普遍地预防性用铁剂，以及维生素C摄入量的增多。对铁营养学中这些因素有关作用的分析有待将来提出。

四、铁负荷过多

人的铁营养的调节涉及许多知识，如导致铁平衡失调的影响和判断缺铁与铁负荷过多的相对的危害性。铁负荷过多产生于不适应的粘膜铁吸收增多（特发性血色病和荷铁性贫血）长期过量的食铁（南非黑人）或输血（非肠道给铁，如再生障碍性贫血、难治性贫血和地中海贫血），当这些情况伴有肠道外的铁分布和特殊类型的组织损伤时就称作曲血色病^{〔14〕}。血色病最常见的两个原因是遗传性疾病即特发性血色病和伴有红细胞病理生成的铁负荷过多（地中海贫血和铁粒幼细胞贫血），其他原因很少见。

血色病的临床表现虽然不是特异的，但也有其特点，且已被清楚地描述了。症状包括嗜睡、体重下降、性欲低下、腹痛、关节痛或与糖尿发作有关的症状；最突出的体征是皮肤颜色的改变、肝大、睾丸萎缩、体毛脱落、关节病变以及心力衰竭。青年人初期的表现偶然可以是心力衰竭。肝病或肝癌的家族史也应当提醒临床医师注意特发性血色病的可能性。

血色病的诊断标准包括全身脏器实质铁储量增高的表现和组织损伤的现象。主要的实验室检查是运铁蛋白饱和度和血清铁蛋白水平。脏器实质的铁负荷过多与网状内皮系铁负荷过多不同，前者（对象是须少用维生素C而肾功能正常者）予肌注0.5克去铁胺（desferrioxamine）后，其24小时全尿铁含量一般超过4mg，以此与后者相鉴别。肝脏活检是确诊的试验，它是以组织学检查的方法证实脏器实质含铁的增加，并能明确组织损伤的程度。也可以测定肝铁的浓度。

铁负荷过多的鉴别诊断一般不很困难。荷铁性贫血包括骨髓增生低下的患者（他们过量铁的主要来源是输血）和骨髓增生活跃但有无效性红细胞生成的患者。血常规检查可发现红细胞生成的异常。鉴别诊断的主要困难是区分特发性血色病和合并铁过多的酒精性肝病。直至最近还认为少量的可染色的肝铁代表体铁储存过多，但现在认为可染色铁在正常肝脏和肝硬化患者的肝脏中是相当常见的。可染铁增多的酒精性肝硬化患者可以分成两组：（1）酒精性肝硬化有可染铁，但铁储存量相对正常者。这些患者肝铁的浓度很少超过正常限度的两倍，以静脉放血术测定其全身铁储量也很少超过3克。而静脉放血术治疗对这些患者并不延长生存期。（2）全身铁储量显著增多的酒精性肝硬化患者。最近对包括患者家族成员的研究指出，大多数这类患者是特发性血色病合并酒精中毒。静脉放血术治疗对这些患者是

有助的。当诊断有怀疑时，静脉放血术应被采用，并以此法测量其铁储存量。

发现家族其他成员的铁负荷过多有助于特发性血色病的诊断，对受检个人也是重要的。为实用起见，所有年龄超过10岁的第一代亲属都应检查运铁蛋白饱和度和血清铁蛋白。如果这些试验中的任何一项出现异常，应该进行去铁胺（desferrioxamine）排铁试验，如果排铁量升高，再做肝脏活检。对较年轻的患者要在数年中作定期追查，因为青春期血清铁和铁蛋白正常不能排除以后患铁负荷过多。HLA分型在特发性血色病的遗传学调查中是有意义的，但与临床无多大关联。关于铁负荷过多的未能回答的问题是：标示险阨的脏器实质铁总量为何；组织损伤是如何产生的；以及除铁以外的其他因素在组织损伤中的重要性。

静脉放血术治疗已经改变了特发性血色病的预后和临床过程。除了在治疗早期发生心力衰竭死亡外，现在死亡率主要与以后发生肝癌有关。关于荷铁性贫血，有一些证据说明螯合物治疗能够遏止组织损伤。连续皮下注射去铁胺（desferrioxamine）正在获得广泛的经验，然而此法有益的程度还不清楚，也没有确立适于此法治疗的患者的标准。

（卞寿庚译 杨崇礼校）

参 考 文 献

1. Halliday JW and Powell JW: Serum ferritin and isoferritins in clinical medicine. In: Progress in Hematology, Volume XI, Elmer B. Brown(ed), Grune & Stratton, New York, pp. 229-266, 1979.
2. Modell B: Advances in the use of iron-chelating agents for the treatment of iron overload. In: Progress in Hematology, Volume XI, Elmer B. Brown(ed), Grune & Stratton, New York, pp. 267-312, 1979.
3. Huebers H, Huebers E and Rummel W: Mechanism of iron absorption: iron binding proteins and dependence of iron absorption on an elutable factor. In: Iron metabolism and its disorders, Workshop Conferences Hoechst, Volume 3, Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 13-21, 1975.
4. Cook JD and Finch CA: Assessing iron status of a population. Amer J Clinical Nutr 32: 2115-2119, 1979.
5. Cook JD, Finch CA and Smith NJ: Evaluation of the iron status of a population. Blood 48(3): 449-455, 1976.
6. Viteri FE and Torun B: anaemia and physical work capacity. In: Clinics in Haematology, Vol. 3, No.3., L. Garby(ed), W.B. Saunders and Company, London, pp.609-626, 1974.
7. Dailman PR: Tissue effects of iron deficiency. In: Iron in Biochemistry and Medicine, A. Jacobs and M. Worwood(eds), Academic Press, New York, pp. 437-475, 1974.
8. Dailman PR, Beutler E and Finch CA: Effect of iron-deficiency exclusive of anaemia. Brit J Haematol 40: 179-184, 1978.
9. Vorhess ML, Stuart MJ, Stockman JA and Oski FA: Iron-deficiency anemia and increased urinary norepinephrine excretion. J Pediatr 86: 542-547, 1975.
10. Finch CA, Gollnick PD, Hlastala MP, Miller LR, Dillman E and Mackler B: Lactic acidosis as a result of iron deficiency. J Clin Invest 64: 129-137, 1979.
11. Cook JD and Finch CA: Iron nutrition. West J Med 122: 474-481, 1975.
12. World Health Organization Technical Report Series No. 580. Control of Nutritional Anaemia with Special Reference to Iron Deficiency. Report of an IAEA, USAID, WHO Joint Meeting, 1975.
13. Hallberg L: Oral iron therapy—factors affecting the absorption. In: Iron deficiency. Pathogenesis, Clinical Aspects, Therapy, L. Hallberg, H.G. Harwerth and A. Vannotti(eds), Academic Press, London and New York, pp. 551-572, 1970.
14. Bothwell TH, Charlton RW, Cook JD and Finch CA: Iron metabolism in man, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1979.

成人和儿童的巨幼细胞贫血

Ralph Carmel, Bernard cooper, and Selwyn J. Baker

A. 儿童巨幼细胞贫血

引起儿童巨幼细胞贫血的各种疾病和他们的相对频率显著不同于成人。遗传的钴胺或叶酸代谢的异常在生命的头几个星期引起临床表现，但是，如果这种异常较轻，临床表现有时可出现得晚些。血清中有关维生素值正常或者升高常常是其特征。营养缺乏的表现常于数月后发生。和成人类似，饮食的叶酸缺乏比钴胺缺乏早出现临床表现（2—3月）。然而，如果婴儿出生时有贮存异常，营养性钴胺缺乏引起临床表现相对要快（6—12月），叶酸的吸收障碍在几个月之内引起症状，但钴胺吸收障碍可能需要6个月至几年才引起临床表现。

各种血细胞成份的寿命决定临床表现，因此，巨幼细胞贫血有时可出现中性粒细胞减少或血小板减少。在转钴胺酶Ⅰ缺乏时，口腔溃疡和感染可能是早期特征，同时也可能有免疫缺陷。虽然多数儿童由多种不同原因所致巨幼细胞贫血与成人的类似，但并不总是这样，特别在有代谢缺陷时。举一个显著的例子，即由于转钴胺酶Ⅱ缺乏或由于代谢缺陷先天性甲基丙二酸尿一同型胱氨酸尿所致的钴胺异常。虽然两者经常在出生后头几个星期内引起疾病，但前者有严重的巨幼细胞贫血，通常很少呈现神经症状，而后者常常有显著的神经症状常常很少或不出现巨幼细胞贫血。再者，值得注意的是叶酸代谢的几个缺陷伴有明显的神经缺乏，而成人叶酸的缺乏不出现神经系统症状。

1. 钴胺疾病

a. 营养性的，多发生于缺乏钴胺母亲的儿童，这样的母乳喂养可能是一个重要的促进因素。印度曾有很多病例报导，而西方也有一些报导。一个值得注意的事实是母亲自己通常很少或没有钴胺缺乏的表现，特别是因限制饮食所致的钴胺减少时。

b. 代谢缺陷，钴胺肯定减少，为了作为各种相适的辅酶作用而转变成甲基钴胺和钴胺腺苷。最常见的缺陷（实际是一组缺陷，大剂量钴胺对其中之一缺陷有效）是甲基丙二酸单酰辅酶A转位酶，是一种钴胺依赖酶。可是，巨幼细胞贫血并不发生于这种障碍。一个不常见的缺陷是甲基丙二酸尿一同型胱氨酸尿却常发生巨幼细胞贫血。有这种病时，除了转位酶之外，同型胱氨酸转甲基酶也受到了影响。其特殊的代谢障碍还不清楚，但至少是包括两种不同临床表现和不同严重程度的疾病。在近几年曾报导几个儿童有转钴胺酶Ⅰ—血浆运钴胺蛋白缺乏。这些患儿都存在严重的巨幼细胞贫血或有时伴有感染或免疫缺陷。最近一例其转钴胺酶Ⅱ能结合钴胺，（因此，常规试验就出现“正常”）但没有适宜地输送它。

c. 吸收障碍，在先天基础上钴胺的吸收可能以两种方式遭受损害。胃内因子（IF）分泌可能缺乏，而在其它方面胃功能和形态完全正常，被称为“先天性恶性贫血”。它不像成人恶性贫血那样伴有免疫现象，也不合并内分泌病。一个病人分泌一种功能异常的内因子分子。其次，更常见的一种是“先天性选择性钴胺吸收障碍”，（Imerslund-Crabbe综合征），在这种疾病时钴胺的肠吸收能力减弱，但肠的其它方面好象是完全正常。这种病经常伴有蛋白尿。所有这些先天性疾病一般都在3岁以前出现症状。偶而，也很难以理解，疾病直至数年之后才出现。

成人常见的后天钴胺吸收障碍的原因也见于儿童。特别值得提出的是“青少年的恶性贫血”。这是一种难与典型的成人具有萎缩性胃炎的恶性贫血区分的疾病，常常合并有内分泌病和免疫现象。此病常发生在20岁以上。

2. 叶酸疾病

a. 营养性的，象成人一些叶酸缺乏可以和营养不良同时发生。此症主要发生于山羊奶喂养的儿童。有时巨幼细胞贫血发生在金孩病(Kwashiokor)，特别是在它的治疗期间。早产儿叶酸贮存较少，血清和肝的叶酸水平较低，所以初生头几个星期容易患巨幼细胞贫血。曾经研究过预防性补充叶酸的临床效果但其结果尚不肯定。

b. 代谢缺陷，曾经报导过各种叶酸依赖酶的缺陷。因为叶酸酶的障碍并不直接涉及胸腺核苷酸合成酶的合成，所以多数情况下不发生巨幼细胞贫血。然而智力减退和有时其它神经症状似常发生。研究最多的是甲基四氢叶酸还原酶的缺乏，在那种情况下甲基四氢叶酸减少，严重型常常在婴儿期致命。但大剂量叶酸、甲硫氨酸和其它营养物质对这种疾病有效。二氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶的缺乏常有报导，但没有证明是儿童独特的缺陷。而且原先曾考虑与叶酸有关的疾病的某些儿童经过再研究结果有其它的异常。

c. 营养吸收障碍、和成人一样，这可能是一种后天的疾病和由一组类似的原因所致或是遗传的障碍。

3. 其它原因：巨幼细胞贫血可发生于乳清酸尿，其发病年龄2—7月。此病有时也可发生于Lesch—Nyhan综合征，曾报导过一例对硫胺素反应良好的巨幼细胞贫血。

因此，对儿童时期的巨幼细胞贫血不能简单从事，因为血清中维生素水平可能引入误解，家族的调查可能无显著异常，（由于隐性遗传，）为了查明这种缺陷须仔细分析所有资料并对儿童和婴儿进行适宜的治疗。

B. 成人巨幼细胞贫血

在北半球恶性贫血可解释为由于内因子生成的减少而引起的钴胺缺乏。这是成人最主要的钴胺缺乏的原因。热带脂肪泄(Sprue)多发生在从热带来的移民中，（例如在美国的波多黎各人和在英国的印度人）在很多调查中构成钴胺缺乏的第二个多见的的原因，其次为胃切除术后状态，肠道细菌过度增殖和小肠的各种疾病。胰腺功能不全虽然常常引起异常的先令试验(Schilling test)很少引起钴胺缺乏。饮食缺乏所致钴胺缺乏较少见，但是在这样一个特殊组中如印度去英国的移民中（特别是妇女）有可能构成一个显著的疾病。

在热带脂肪泄是钴胺缺乏的重要原因，这是南亚洲、菲律宾、印度尼西亚、南非、加勒比海群岛的地方病，除了回肠细胞的异常之外还有内因子缺乏因素，肠道细菌污染和钴胺缺乏本身在某些情况下可能促进钴胺吸收障碍。常常并存叶酸缺乏（有些地区例外，如海地）当脂肪泄是轻微的时候巨幼细胞贫血可能是主要发现而其它表现可能不明显。当这些病人移往非地方病区如美国，正确的诊断可被忽视。在某些地方如象印度南方，热带脂肪泄问题可能因印度人摄取的钴胺缺乏食物进一步加重。钴胺缺乏的饮食作为钴胺缺乏的唯一原因的频率是难于确定的，因为有经常发生脂肪泄的区域以及其它引起缺乏的原因，然而某些病人除了摄取贫乏的食物之外似乎无其它原因。不发达国家的人民和西方人用同样的饮食，前者吃了缺乏钴胺的饮食也可有叶酸低水平但不同于西方人。恶性贫血在北欧、北美和欧洲人定居的国家之外则很少见。可是它确实发生在其它地区并从南非得到证实，例如，南非的证据提示它可能比原先想的那些地方更普遍。

叶酸缺乏，在西方和其它地方最常见的是营养性的，老年人，年青的、妊妇、酒精中毒

者，他们吃得少容易得这种病。吸收障碍是常见的原因。特别是在热带脂肪泄的地方病区。在世界的一些不发达地区，由于叶酸缺乏引起巨幼细胞贫血的特殊因素还没有充分阐明。

有关恶性贫血的讨论

因为在欧洲或在北美恶性贫血是钴胺缺乏的最常见的原因而且因为它常常伴随自身抗体，所以在钴胺缺乏的病情检查中抗内因子抗体测定 (anti-IF antibody) 成为近来一个非常有用的诊断技术。抗内因子抗体有两种类型，但仅封闭型 “blocking” 是值得检查的，因为另一型很少单独发生。在多数系统调查中病人的55—70%有抗内因子抗体。如果排除了因注射维生素 B₁₂ 人为的影响所引起，假阳性是极少的。因此，就能有理由确信，在一个钴胺缺乏的病人发现了这种抗体就可建立恶性贫血的诊断。另一方面检查抗壁细胞的抗体 (anti-parietal cell antibody) 没有诊断价值。

最近曾证实在美国黑人妇女中恶性贫血发生年龄比较早，他们中21%在40岁以下。在南非黑人中也有类似的发现。在黑人妇女中抗内因子抗体特别常见，发生率约占病例的90%。

恶性贫血的两个常见并发症特别值得注意。两者都可能是很难发现的，一个是缺铁，当病人还没有治疗巨幼细胞贫血时它可能被 (所有标准) 掩蔽。在 LAC—usc 医疗中心有 10% 的恶性贫血病人有缺铁并发。然而又有 21% 在治疗后的几星期者数月发生缺铁。在多数病例中缺铁的原因尚未能查明。第二个常见的并发症是甲状腺疾病。在 LAC—usc 医疗中心，20% 恶性贫血病人在诊断前或在诊断恶性贫血后的短时期内临床上有明显的甲状腺疾病。多数病人常常是一种甲状腺低功。但是检查甲状腺兴奋激素 (TSH) 值发现一个增加到 14% 高水平。这些患者的甲状腺功能在临床和化学方面是正常的，不过他们中的几个随后变成甲状腺低功，这表明在所有恶性贫血的病人检查 TSH 可能是一个有用的手段。

C. 大红细胞增多

大红细胞增多常提供诊断巨幼细胞贫血的第一线索，两种事实加强了它的用处，大红细胞增多是一个早期标志，因为它常比贫血先发生，现在广泛应用电子计数器提供红细胞指标，不管你需要与否它都给提供并做得很准确。此刻我们已经就要广泛应用 “erythrograms” (单个红细胞体积的分布曲线) 但这些衡量大红细胞增多的用处似乎小于小细胞贫血。

为了有效使用平均红细胞体积 (MCV) 我们需要评定大红细胞增多的定义和它发生的各种情况。Wintrobe 规定正常的 MCV 是 82—92 fl，虽然这可能需要改进，一般应用 Coulter 计数器惯用基线规定 MCV > 100 fl 就可叫大红细胞，而新生儿正常 MCV 有 95 fl 或更多。生后几个月正常 MCV 降至高 70's 而在 1½ 岁之后缓慢上升至低 80's。但直至青春期才达到以上正常范围，因此，一个 MCV 90 fl 能够表明新生儿就是小红细胞、儿童大红细胞以及成年人正常红细胞。也有证据，老年人趋向于较成人 MCV 范围还高。

有高 MCV 病人的调查与发病原因的频率不一致，这是因为在正常值内波动，尤其重要的研究组别是不同的。下面提出大红细胞增多病因学的总的看法。

a. 酒精中毒和肝脏疾病，在多数系统检查中这是大红细胞增多的最常见的原因。尽管许多明显酒精中毒的人也显现叶酸缺乏，但酒精引起 MCV 升高其机制与叶酸或钴胺足量无关。有人曾提出一个高 MCV 作为酒精中毒的诊断标准，许多有大红细胞增多的肝病是来源于酒精中毒，但其它型肝脏疾病也可导致大红细胞增多。

b. 巨幼细胞贫血，大多数这种病人 MCV 增高，同时 MCV 不高的病人同时存在缺铁最多占 10% 左右，但是，多数系统检查巨幼细胞贫血仅仅只占全部高 MCV 病人的一小部份，一般说来，MCV 越高以巨幼细胞贫血可能性越大。所以在—个研究中 MCV > 125 fl 的病人

75%是巨幼细胞贫血。

c. 恶性疾病, 这是高MCV常见的第三个原因, 然而很可能在多数病例中关键因素是化疗, 很多化疗药和免疫抑制药引起大红细胞增多。

d. 急性失血或溶血, 这种大红细胞增多常常是属于应激性的(stress)网织红细胞增多。

e. 心肺疾病, 肺阻塞性疾病, 特别是与吸烟有关, 吸烟者比不吸烟者有较高的MCV。

f. 原发造血疾病, 这些病中最引入注意的是再生障碍性贫血。但大红细胞增多也发生在难治性贫血, 多发性骨髓瘤, 而且偶见于白血病病人。

g. 甲状腺功能低下。

h. 原因不明, 在很多调查中原因不明占一大部份。

i. 人工因素, 最常见的是由于冷凝集素的存在引起。

(张源慧译、张英俊校)

参 考 文 献

1. Baker SJ: Vitamin B 12 and tropical sprue. *Br J Haematol* 23 (Suppl): 135-146, 1972.
2. Baker SJ: Nutrition and diseases of the blood. The megaloblastic anaemias, in *Progress in Food and Nutrition Sciences* (Vol.1), Pergamon Press, London, 1975, PP. 421-459.
3. Baker SJ, Demaeyer EM: Nutritional anemia: understanding and control. *AM J Clin Nutr* 32: 368-417, 1979.
4. Britt RP, Harper C, Spray GH: Megaloblastic anaemia among Indians in Britain. *Quart J Med* 40: 499-520, 1971.
5. Carmel R: Macrocytosis, mild anemia, and delay in the diagnosis of pernicious anemia. *Arch Intern Med* 139: 47-50, 1979.
6. Carmel R, Johnson CS: Racial Patterns in Pernicious anemia. Early age at onset and increased frequency of intrinsic factor antibody in black women. *N Engl J Med* 298: 647-650, 1978.
7. Carmel R, Bedros A, Mace JW, et al: Congenital methylmalonic aciduria-homocystinuria with megaloblastic anemia: observations on response to hydroxocobalamin and on the effect of homocysteine and methionine on the deoxyuridine suppression test. *Blood* 55: 570-579, 1980.
8. Chanarin I: Disorders of vitamin B12 and folate in childhood, in the *Megaloblastic Anaemias*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1979(2nd ed), pp. 430-456.
9. Cooper BA: Megaloblastic anaemia and disorders affecting utilization of vitamin B12 and folate in childhood. *Clin Haematol* 5: 631-659, 1976.
10. Davidson RJL, Hamilton PJ: High mean red cell volume: its incidence and significance in routine haematology. *J Clin Pathol* 31: 493-498, 1978.
11. Erbe RW: Inborn errors of folate metabolism. *N Engl J Med* 293: 753-757, 1975.
12. Finkelstein JD: Methionine metabolism in mammals: the biochemical basis of homocystinuric metabolism. *Metab* 23: 387-398, 1974.
13. Hattersley PG: Macrocytosis of the erythrocytes. *JAMA* 189: 997-999, 1964.
14. Haurani FI, Hall CA, Rubin R: Megaloblastic anemia as a result of an abnormal transcobalamin II (Cardeza). *J Clin Invest* 64: 1253-1259, 1979.
15. Higginbottom MC, Sweetman L, Nyhan WL: A syndrome of methylmalonic acidur-

- ia, homocystinuria, megaloblastic anemia and neurologic abnormalities in a vitamin-B12-deficient breast-fed infant of a strict vegetarian, *N Engl J Med* 299: 317-323, 1978.
16. Issacs PET, Kim YS: The contaminated small bowel syndrome, *Am J Med* 67: 1049-1057, 1979.
 17. Kapadia CR, Bhat P, Jacob E, et al: Vitamin B 12 absorption, A study of intraluminal events in control subjects and patients with tropical sprue, *Gut* 16: 988-993, 1975.
 18. Klipstein FA (ed): Symposium: Malabsorption and malnutrition in the tropics, *AM J Clin Nutr* 21: 939-1127, 1968.
 19. Klipstein FA: Folate in tropical sprue, *Br J Haematol* 23 (Suppl): 119-133, 1972.
 20. Lindenbaum J: Aspects of vitamin B 12 and folate metabolism in malabsorption syndromes, *Am J Med* 67: 1037-1048, 1979.
 21. Mahoney MJ, Rosenberg LE: Inborn errors of cobalamin metabolism, in *Cobalamin: Biochemistry and Pathophysiology* (Babor BM, ed), John Wiley, New York, 1975, PP.389-402.
 22. Mcphedran P, Barnes MC, Weinstein JS, et al: Interpretation of electronically determined macrocytosis, *Ann Intern Med* 78: 677-683, 1973.
 23. Prentice AG, Evens IL: Megaloblastic anaemia with normal mean cell volume, *Lancet* ~~ii~~ 1: 606-607, 1979.
 24. Samloff IM, Kleinman MS, Turner MD, et al: Blocking and binding antibodies to intrinsic factor and parietal cell antibody in pernicious anemia, *astroenterol* 55:575-583, 1968
 25. Tomkins AM, Smith T, Wright SG: Assessment of early and delayed responses in vitamin B 12 absorption during antibiotic therapy in tropical malabsorption, *Clin Sli Molec Med* 55: 533-539, 1979.
 26. Wellcome Trust Collaborative Study: Tropical Sprue and Megaloblastic Anaemia, Churchill Livingstone, London, 1971.
 27. Wu A, Chanarin I, Levy AJ: Macrocytosis of chronic alcoholism, *Lancet* 1: 829-830, 1974.
-

(上接第2页)

会议除报告论文外,还组织了骨髓、血片展览, (Slide Bank)及各种新仪器、新书籍的展览会,由世界各著名厂商展出,其中有一种仪器已把血片、骨髓片录相,贮存在电子计算机中,可放映在电视荧光屏上,为教授形态学提供了很大方便。由法国形态学家Bessis设计而制)。

总之,与国外相比我们的基础理论研究工作薄弱,如对于血红蛋白生成的研究,控制其生成的基因位点,单克隆抗体的研究都做的很少,临床工作虽然做了很多,但疗效还不及国外。白血病及再生障碍性贫血的疗效都和国外有很大差距,因此我们急须快马加鞭,迎头赶上。急须一个安定而有秩序的环境。

(杨崇礼)

溶血性贫血

H. Franklin Bunn, James S. Wilby, Jean Rosa, and Michael C. Brain

A 绪言

红细胞结构看起来似乎简单。成熟红细胞由一层膜构成，其内含高浓度的血红蛋白，多种酶类和代谢的中间产物，但是没有细胞器。它的代谢过程与之相适应，而且红细胞的精密结构有牢固性和变形性二种特性，这些特性使它能在120天的寿命中迂曲的旅行300英里。红细胞必须足够牢固，以便在5000,000次通过心脏时足以耐受血流的高压和冲击，但它还要有足够的弹性，以通过微循环的小孔，它的直径是细胞直径的1/3。

循环的红细胞的寿命由它的变形性来决定，而红细胞的变形性决定于以下3个独立的变量：

1. 它的膜的粘滞弹性 (Viscoelastic Properties)
2. 表面积与体积之比，和
3. 细胞内血红蛋白的浓度和血红蛋白凝集成的聚合物或沉淀物

毫不奇怪人红细胞结构异常会引起一系列疾病，这就是溶血性贫血，本讲座着重阐明下列主要问题：

- a. 创伤性 (微血管病性) 溶血性贫血
- b. 红细胞膜的疾病
- c. 红细胞代谢的疾病

根据上述病理生理原则，我们将考虑每个溶血性贫血，并将复习这些疾病在诊断和治疗上的最新进展。

B 创伤性 (小血管病性) 溶血性贫血

Brain和Dacie 1962年第一次引用了“微血管病性溶血性贫血”，这个词在阐明重要的获得性溶血性贫血的病理生理学和形态学的关系中很有用的。最初对这组病的描述实际上是集中于血栓性血小板减少性紫癜，溶血性尿毒症性综合症 (HVS)，弥漫性血管内凝血 (DIC) 以及少数弥漫性癌瘤和恶性高血压。此外类似的红细胞形态 (碎片形、盔形，片岩形) 常和心脏的创伤有关，在人工移植的主动脉瓣的病人中常见，在主动脉瓣狭窄的病人中少见。现在创伤性溶血很少遇到，因为目前猪瓣膜已大量代替了人工瓣膜。最近几年来，小血管病性和创伤性溶血的概念已扩展到各种不同的临床疾病中去，包括增生性主动脉瓣下狭窄，动脉移植和多尿症。

溶血性一尿毒症性综合症 (HVS) 可能包括不同的病因。在美国 HVS 一般散发在儿童，后果较好 (<5%死亡率)。家族性 HVS 和反复发作的 HVS 死亡率比较高。这些类型的 HVS 的病因还不清楚，世界上热带地区的 HVS 病例成群发生，可能是由于传播因子包括沙门氏杆菌和一些病毒因子引起的。早期报告微活体网 (Microtabobiotc) 为其病因，但一直没有被证实。孟加拉国最近报告 207 例志贺氏杆菌性痢疾患者中有 19 个 HVS 的儿童患者。半数 HVS 患者有循环的免疫复合物和内毒素血症。

血栓性血小板减少性紫癜 (TTP) 仍然存在很多问题不能进展，这是因为缺少病因学和

发病学知识以及没有对这种流行的疾病的可靠的治疗方法。本病发展到一定阶段，很容易做出诊断，误诊不常发生，因为有微血管病性溶血的血象和血小板减少，但没有神经系统和肾脏的表现。最近的报告对于齿龈活检协助诊断的价值提出疑问，测定血清 LDH 对追踪疾病的活动性可能有用。

已有各种治疗方式应用于 TTP 中。但是它们的疗效还不清楚，因为报告的是成功比失败的多，但是没有医疗中心能积累足够的病例，所以疗效不能肯定。实际上，所有 TTP 病人，一旦确定诊断，且常常在诊断之前就用大剂量类固醇治疗。例如，1977 年，报告了 50 例存活病人，其中一半是用大剂量类固醇和脾切除治疗。不必怀疑病例的数量（以此方法治疗的病人的数量）和这些严重的血小板减少的病人手术的危险性。二年前，Amorsi 和 Karpatkin 回顾了 TTP 病人中用抗血小板治疗的合理性和疗效。他们搜集了 18 例病人，他们单独或合用阿斯匹林、二吡啶达吗（dipyridamole）右旋糖酐，亚砷吡啶啉（Sulfindryragone）有效。最近来自一些中心的报告指出：换血治疗，去除血浆再输入血浆法在治疗 TTP 病人中比类固醇和脾切除更有效。

C 红细胞膜疾病

近些年来，对于人类红细胞膜的结构的了解取得了重大进展。特别是有关红细胞膜的蛋白质的结构与功能的知识深入了。蛋白质大约是红细胞膜干重的一半。在去污剂中例如十二烷基硫酸钠（SDS）中，根据分子大小用电泳的方法很容易分离出来，这些蛋白质为方便起见分成二组：完正的膜蛋白镶嵌在脂质双层中和包括：

(a) 带了一种大量糖蛋白，做为阴离子管道，输送进出红细胞的氯化物和重碳酸盐。

(b) 血型糖蛋白（glycophorin），一种糖蛋白含有大量碳水化合物，位于膜的外表面，有某些血型抗原；和

(c) 其它的转运蛋白（transport proteins），钠钾 ATP 酶，钙-ATP 酶和一些能使糖容易在细胞内和细胞外弥散的缝隙。

内在蛋白质与内表面的脂质双层形成相互作用的网，收缩蛋白（带 1 和 2）是高分子量的棒样蛋白（rod like proteins），带 5 肌动样蛋白（actin-like protein）结合带 2.1 也称抛锚蛋白（ankyrin）它象“锚”一样固定着收缩-肌动蛋白，形成脂质双层，这种外在蛋白是由 ATP 相关的蛋白质激酶所磷酸化。但是这种转移后变化（posttranslational modification）的功能还不清楚。这种收缩-肌动蛋白的细胞骨架（Cytoskeleton）是红细胞形态和变形性的重要决定因素。因此，应该全面检查这些蛋白质来探索红细胞膜疾病的分子发病学。

一些类型的溶血性贫血看来和收缩蛋白的异常有关。最明显的例子是在一些纯种小鼠中患严重的球形红细胞型溶血性贫血，这种红细胞膜蛋白的电泳分析显示收缩蛋白明显异常或缺乏。人的先天性球形红细胞增多症（HS）也常有收缩蛋白的异常。和上述小鼠不同在 SDS 凝胶电泳上收缩蛋白没有显示异常。但 Lux 和他的同事们已经看到人类 HS 红细胞的收缩蛋白对于由尿素和热引起的变性非常敏感。这些作者也认为先天性椭圆形红细胞增多症病人红细胞的收缩蛋白也有类似不稳定性。最后，Zarkowski 等研究了一组儿童的先天性热异形红细胞增多症（prroipoikilocytosis）证实有收缩蛋白异常的缺陷。因为收缩蛋白含有大分子多肽（ $2.15 - 2.4 \times 10^6$ 道尔顿），因此对正常和异常蛋白结构的准确分析很难做到。

HS 红细胞的变形性的异常是由于表面积与体积之比减少和细胞内血红蛋白浓度增加而引起。虽然这种细胞的细胞骨架蛋白质异常（如上所述），但是 HS 膜的内在变形性本质上接

近正常红细胞膜。最近的研究认为HS的基因（假如它不是杂合子病）与Gm免疫球蛋白在8或12染色体的位点密切相联。

一组先天性（常染色体显性遗传）溶血性贫血有明显的过渡的强阳离子通透性，这组病已被命名为先天性口形细胞增多症（Hereditary Stomatocytosis）。在一些病例中细胞内钾的丢失超过获得的钠，导致水的净丢失，和平均红细胞浓度增加（干燥红细胞desiccocytes），看来象血片中的靶形细胞。在另外一些病例中，钠的获得超过钾的丢失，使红细胞内含过多的水，从而产生中心浅染区有裂缝的口形红细胞。Mentger证实：化学试剂、交联蛋白质（dimethyl adlpimidate）能够在体外纠正增加的阳离子通透性，这在体外进一步证实，先天性口形细胞增多症也有红细胞的细胞骨架的异常。

红细胞膜的脂质基质异常也可以损伤红细胞的变性型。肝硬化患者可以有严重的溶血性贫血，大量胆固醇沉积在红细胞膜上，导致形成有特殊形态的刺状细胞（Spur cells）。值得注意的是先天性 β -脂蛋白缺乏症的病人其含有过多的脂的红细胞有类似形态，但是很少溶血。

阵发性睡眠性血红蛋白尿（PNH）是造血干细胞疾病的原形（Prototype）。早期的报告还没有证实红细胞的膜蛋白有异常。PNH和再生障碍性贫血的关系未明。PNH的临床特征和实验室指标的出现可以发生在再生障碍性贫血之前和之后。大部分再生障碍性贫血患者糖水试验阳性，但是酸性血清溶血试验阴性。类似的发现主要可在少数骨髓髓样化生一骨髓纤维化（MM）患者中遇到。一些变成再生障碍性贫血的PNH病人已经成功地用骨髓移植进行了治疗。与其它造血系统单克隆疾病（例如象CML、PV和MM）比较有所区别，PNH很少变成急性白血病。威胁生命的血栓性栓塞症的合并症在PNH中广泛存在。最近在泰国的大系列病例中发现他们的发病率意外的低。

近来，Ballas复习了红细胞膜其它异常的知识，包括无Rh因子（Rh Null）病和肌肉萎缩病（muscular dystrophies）

D 红细胞代谢病

红细胞代谢病有先天性酶缺陷病也有获得性异常。先天性酶缺陷病可以进一步分成以下几类：一磷酸己糖旁路的酶异常；糖分解酶异常和核苷酸代谢的酶异常。红细胞酶缺陷主要表现为细胞的二个独特特征：它的长存活期和不能合成蛋白质。假如一种酶异常是比较不稳定的，那么这种缺陷可出现在红细胞中而不表现在其它组织中。就是说，不是用这种组织的特异性同工酶来解释的缺陷仅表现在红细胞中，今天描述的是大多数而不是全部酶缺陷病的特征，当一种酶特别不稳定，合成减少或功能障碍时，它们的缺陷则可以表示在其它组织中，有以下例子：

（a）地中海贫血合并G6PD缺陷时，（Mediterranean type of G6PD deficiency）中性粒细胞功能障碍。

（b）严重的谷胱甘肽合成酶（羟脯氨酸尿）缺陷引起的广泛的临床表现。

（c）严重的细胞色素 b_5 还原酶（心肌黄酶I—高铁血红蛋白还原酶）缺陷的患者智力发育不全和神经系统表现。

很多红细胞缺陷病是常染色体隐性遗传的疾病。由于这种基因的出现率多半很低，纯合子一般在有血缘的配偶中出现，所以很多红细胞酶缺陷病实际上是二种酶缺陷病混合的杂合子。这在丙酮酸激酶缺陷中特别常见。

1. 一磷酸己糖旁路中酶异常