

ZHIYEXING
BAIXIBAO
JIANSHAOZHENG

谭炳德 查永如 陈秉炯 编

职业性白细胞减少症

人 民 卫 生 出 版 社

职业性白细胞减少症

谭炳德 查永如 陈秉炯 编

人 民 卫 生 出 版 社

内 容 提 要

本书概述了人体血液生理，特别是白细胞的生成、释放和破坏等有关的基础理论。对职业性白细胞减少的病因、症状、诊断、预防和治疗也作了较详细的叙述。此外，还结合临床诊断介绍了实验技术和检查方法。本书可供职业病防治人员和厂矿基层医务人员参考。

职业性白细胞减少症

谭炳德 查永如 陈秉炯 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32开本 3¼印张 80千字

1982年10月第1版第1次印刷

印数：1—10,600

统一书号：14048·4257 定价：0.41元

前 言

在正常情况下，血液循环内血细胞的形态和数量变化是有规律性的。这种规律性最突出的表现之一是各类血细胞数量能在一定范围内维持相对恒定，这种相对恒定是由于它们生成和破坏之间保持一种动的平衡关系，而它们的生成和释放的调节对于保持这种动态平衡又有着极为重要的意义。

但是，血细胞的生成又经历着一个比较长的细胞增殖、分化、成熟和释放的动力过程，而造血细胞发育各阶段中的细胞动力学各过程会直接或间接地受到体液、环境、药物和射线等因素的影响。因此，一些理化因素作用于机体后，都会影响血细胞正常生成速率和功能。

职业性白细胞减少，是由于职业性原因，在生产过程中接触某些有毒害的理化因素，使机体受到损害，直接或间接地影响造血系统，干扰血细胞的生成和释放，破坏了它们之间的动态平衡，而在临床上出现白细胞减少。

随着工农业生产的发展，新的生产工艺不断出现，厂矿企业的广大工人使用化学原料和新的生产技术也日益增多，工业毒物和物理因素对工人健康影响则越来越普遍。目前，不少厂矿企业的生产工人有因职业原因而出现白细胞减少，而迫切要求防治的。

为了适应工农业生产发展的需要，更好地开展厂矿企业劳动卫生和职业病防治工作，几年来，我们收集了国内外有关的文献资料，并结合我们工作中的一些实践经验，编写此书，作为职业病防治人员和基层医务人员在工作中参考。

职业性白细胞减少症的防治研究，历史尚短，国内外对这一领域的卫生学、毒理学和临床医学等方面的研究还缺乏系统的经验和资料，职业性白细胞减少的治疗办法也还有待于改进和提高。为普及科学知识，开展群防群治，摸索职业性白细胞减少的规律和防治措施，在本书中我们着重系统地介绍血细胞的生成与衰老、白细胞的细胞形态、生理、生化等方面的基础理论，同时还从临床实际应用和研究技术方法等方面作一些扼要的介绍。

本书的编写过程，也是我们再一次学习的过程，为了尽量做到理论联系实际，我们还征求了厂矿企业和有关单位的意见，并得到很多同志热情的帮助和提供了不少宝贵的资料。本书定稿时，又蒙有关专家审阅，对此，我们都表示衷心的感谢。限于我们业务水平，本书肯定还存在不少缺点和错误，望读者提出宝贵意见，以便改正。

编 者

一九八〇年九月于广东省职业病防治院

目 录

前言	〔1〕
概述	1
第一章 血细胞的生成与衰老	4
第一节 血细胞的起源	4
第二节 血细胞的发育	6
第三节 血细胞的结构	8
第四节 细胞周期	11
第五节 血细胞的衰老	12
第二章 白细胞的生理形态	13
第一节 白细胞的分化与成熟	13
第二节 白细胞的细胞形态学	19
第三节 白细胞的功能	25
第四节 白细胞正常值及其影响因素	29
第三章 致病因素及临床表现	37
第一节 致白细胞减少的职业因素	37
第二节 发病机理	39
第三节 临床表现	41
第四章 诊断和鉴别诊断	49
第一节 诊断依据	49
第二节 鉴别诊断	53
第五章 职业性白细胞减少症的防治	58
第一节 预防	58
第二节 治疗	60

第三节 药物治疗的效果评价·····	69
第六章 流行病学调查及实验检查的方法·····	73
第一节 流行病学调查概要·····	73
第二节 常规检查与特殊检查方法·····	79
一、常规检查·····	79
二、特殊检查·····	80
(一) 骨髓粒细胞有效储备量和边缘池 粒细胞储备量的测定·····	80
(二) 免疫功能测定·····	82
(三) 其它·····	96
主要参考资料·····	110

概 述

血液是人体生命活动的基础，机体一切组织器官都需要血液供应营养才能进行生理活动。正常人的血液形态和数量在一定条件下是维持相对恒定的，这种恒定有赖于血细胞的生成与破坏的平衡。如果血细胞的大量破坏，超过了骨髓中补偿的能力，或因外在的某些原因加速了血细胞的破坏和使骨髓造血功能产生障碍，都会引起血细胞减少。

在血液系统中，白细胞是机体抗御内外环境有害因子的机构之一。它与机体其它各器官系统的关系甚为密切，而且共同接受神经、体液的调节，和受外界环境的影响。因此，全身各器官和组织的变化都可影响血液的成份，而血液的量与质的改变又可影响各器官和组织的功能。

维持白细胞的相对恒定是一个非常复杂的问题，涉及它的生成、释放、储存和分布等各个方面。近年来不少的研究都支持关于在白细胞生成调节中有液递因子参与的理论。已知在人体循环血浆中存在一种“白细胞增多的诱导因子”(Leucocytosis Inducing Factor, LIF)，这是一种不耐热的蛋白质，这种因子在调节白细胞从造血器官或其储存部位的释放过程中具有重要的生理功能。白细胞增多的诱导因子的作用是使骨髓中储备的粒细胞释放出来，在液递因子作用下，加速了骨髓中粒细胞的成熟或释放速率，使细胞释放时间缩短和骨髓中的血液增加，“集落刺激因子”(Colony Stimulating Factor, CSF)也是一种白细胞的液递因子，它是一种糖蛋白，存在成熟的粒细胞和单核细胞中，它的作用是刺激粒细

胞前体分裂或使骨髓中定向造血干细胞进入细胞增殖库；在正常人的循环血液中还存在着一种“促粒细胞生成因子”(Leucopoietin F.)，这种因子可使粒细胞增生，当循环血液中的白细胞数量减少时，“促粒细胞生成因子”的浓度增加，有的学者认为“促粒细胞生成因子”和人体内粒细胞的生成和释放有关。此外，还有中性粒细胞释放因子(NRF)、粒细胞抑素(Chalons)和粒细胞抗抑素等都是参与白细胞生成调节的。目前，已经发现很多调节白细胞生成的液递因子，而对这些因子的作用、化学特性以及它们之间的相互关系还不很清楚，可以推想，每种因子可以调节一种或多种有形成份生成过程中某一环节的可能性。

自从应用同位素 ^3H 胸腺嘧啶和氟磷酸二异丙酯(DF^{32}P)标记白细胞后，使我们对白细胞生成和细胞动力学有进一步的理解。成熟的白细胞寿命很短，它的补充与更新是通过造血细胞的繁殖和分化来实现的。成年人全身血液中粒细胞数约为 4.9×10^{10} 个，而每小时由血液进入组织的粒细胞约 4.8×10^9 个，粒细胞在血中停留的半衰期为6.7小时，正常人每公斤体重每天由骨髓产生 1.63×10^9 个粒细胞，重达100克左右。粒细胞透过毛细血管壁进入组织器官中，再不返回血管内，在组织中约4~5天后死亡，死亡细胞一部分被网状内皮系统清除，而大部分通过消化道、呼吸道等排出体外。一般来说，组织内的粒细胞约为血循环内的20倍，临床上常用的白细胞数据，仅反映血管内流动的数量而不是全身的总量。怎样才算白细胞减少呢？我们知道每个人的白细胞数量常常因生理状况、体质、种族、地区和年龄不同而异。一般来说，正常人白细胞总数范围在4,000~10,000个/立方毫米左右，多数在5,000~7,000之间。目前习惯把白细胞总数在

4,000 个/立方毫米以下称为白细胞减少。但也有一些正常人,其白细胞总数超过每立方毫米 10,000 个或低至每立方毫米 1,500~2,500 个而无任何临床症状。在我国正常人群白细胞数普查中,白细胞总数在 4,000 个/立方毫米以下的约占 2~3%。

外周血中的白细胞,主要是由中性粒细胞组成的,约占白细胞总数 50~70%。因此,白细胞减少症实际上是由于中性粒细胞缺少所引起。如果白细胞减少,中性粒细胞百分率和绝对值亦低于正常则称粒细胞减少症。当周围血中白细胞总数低于 2,000 个/立方毫米,并有中性粒细胞明显缺乏时,称粒细胞缺乏症。白细胞减少症和粒细胞缺乏症在临床上是指病变程度轻重不同的两组白细胞减少症。

自 1922 年德国学者 W. Schulty 首先报道伴有坏死性咽喉炎的粒细胞减少症以来,临床上对白细胞减少症也越来越为人们所认识,认为白细胞减少是临床上反映多种病因所致的一组综合征。随着血液细胞生理、生化、超显微形态结构、放射性同位素标记细胞以及免疫机理研究的发展,对白细胞减少的认识又有了新的进展。

白细胞减少的原因很多,且是非常复杂的。有的是因家族遗传出现常染色体 (Autosome) 遗传疾病造成慢性、周期性或再生低下性粒细胞减少;有的因受放射性物质、药物和化学毒物的作用,增加了骨髓储备消耗或影响核蛋白合成而造成粒细胞增殖成熟障碍;有的由于原因不明的脾脏肿大而引起脾亢或因肝炎、肝硬化、结缔组织疾患和病毒性感染,使血中产生白细胞抗体,使粒细胞在外周血被破坏过多;有的由于细菌及内毒素的作用,使白细胞分布异常或免疫机理变异而出现暂时性或永久性白细胞减少。所有这些,当我们

进行职业性白细胞减少症诊断时，都必须予以鉴别。

职业性白细胞减少是厂矿工人长期接触有害物质，使机体产生危害，并主要表现为血液系统受损的常见疾患。根据我们的调查，有些厂矿职工白细胞减少可达5~10%左右。值得注意的是，目前也有不少白细胞减少患者，不是直接从事有毒物质生产的工人，而是居住在工厂附近因工业生产对周围环境污染而受影响的广大居民。加之近年来原因不明或是非职业性的白细胞减少症较多，造成了临床上的诊断困难。尽管如此，对职业性白细胞减少症的患者，若能及早发现，去除病因，积极给予治疗，其效果是好的。职业性白细胞减少症是可以预防的，例如在许多生产苯或用苯做原料的单位，由于不断改进生产过程中的密闭化措施，使工作场所的苯浓度控制在国家规定范围以下，并注意对作业工人进行定期体格检查，及时处理疑似患者，大大地减少了苯造成的白细胞减少的发病率。因此，大搞技术革新、以无毒或低毒原料代替高毒原料，注意密闭和通风装置以及加强消除工业“三废”的防治措施等等。所有这些对于预防职业性白细胞减少都具有重要的意义。

第一章 血细胞的生成与衰老

第一节 血细胞的起源

人体的血细胞主要来源于网状内皮系统，包括骨髓、肝、脾、胸腺及淋巴结等造血组织。一般来说，人类血细胞的生成可分为胚胎及胎儿造血期和生后造血期两个阶段。

一、胚胎及胎儿造血期

人类的血细胞从胚胎的第3~4周开始形成。根据其造血的不同阶段又可分为如下三个时期：

(一) 中胚叶期 (Mesoblastic phase) 此期造血发生于胚胎的第一、二个月。中胚叶的间叶细胞是造血系统的起源。起初，血细胞在胚体外的卵黄囊膜上形成很多“血岛”，至胚胎发展到第9周，这些“血岛”减退，“血岛”细胞的外缘细胞发展成为血管壁的原始内皮细胞，以后继续发展而成为原血细胞。

(二) 肝脏期 (Hepatic phase) 此期造血发生于胚胎的第2~5个月，是由肝细胞间多性能的间质细胞承担。首先产生红细胞，以后产生粒细胞及巨核细胞。在胎儿发育至三个月左右，除肝脏为主要造血场所外，脾脏亦参与造血，开始生成红细胞及粒细胞。至胎儿发育至五个月后便停止生成上述细胞，但保留生成淋巴细胞及单核细胞的功能。

(三) 骨髓期 (Myeloid phase) 此期造血从胚胎的第五个月开始。最初以造白细胞为主，以后随着胎龄逐渐增长，肝脏造血机能逐渐减退，骨髓迅速担负起造红细胞和血小板的任务。

上述三个造血阶段不是截然分割，而是彼此起伏，互相交错的。各种血细胞形成的顺序为：红细胞系、粒细胞系、巨核细胞、淋巴细胞和单核细胞。

二、生后造血期

在正常情况下，婴儿出生后造血机能主要局限于骨髓，特别是红细胞、粒细胞和血小板等三种主要血细胞均在骨髓内形成。骨髓是一种海绵状、胶状的脂肪性组织，骨髓总量约占体重5%，骨髓分为红髓（造血细胞）和黄髓（脂肪细胞），

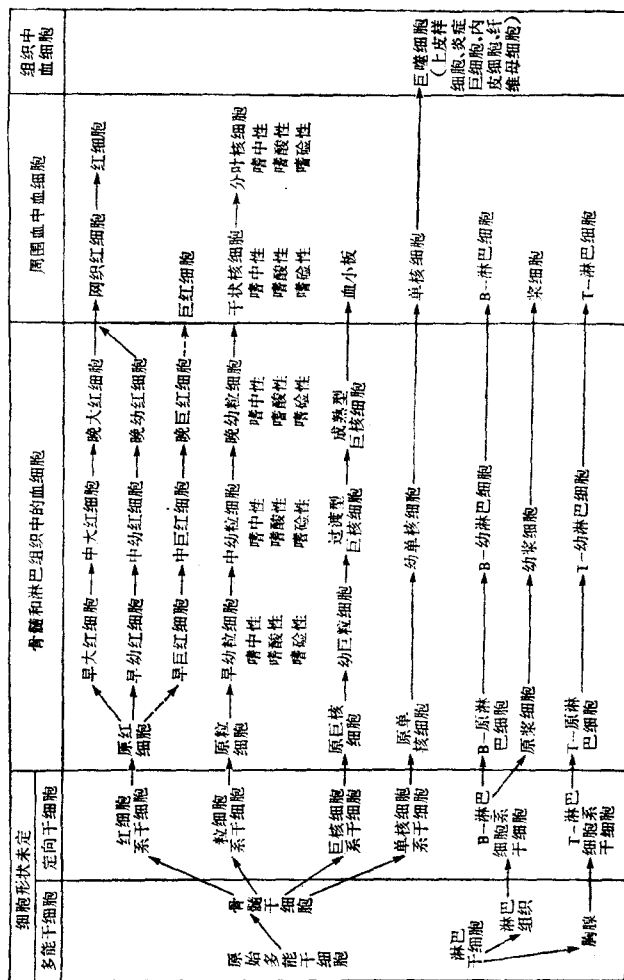
新生儿及3~4岁的幼儿，全身骨髓均有造血功能，此时红髓充满全身的骨骼腔内。随着年龄的增长，部分骨髓进入休止状态，逐渐为黄髓所代替，且呈向心性变化，即远端的红髓先变成黄髓，至18~20岁时，红髓仅分布于颅骨、肋骨、胸骨、肩胛骨、锁骨、脊椎骨及骨盆等扁骨，以及肱骨、股骨的部分。红髓的水平至肱骨的上 $\frac{1}{2}$ 和股骨的上 $\frac{1}{2}$ ，也就是头盖骨、胸骨、肋骨、肩胛骨和脊椎骨等仍为红髓。此种状态持续至60岁左右，至老年时其造血机能才稍减退。但当疾病时，造血器官受刺激，黄髓可再度转为红髓而再次造血，对骨髓刺激的反应性以脊椎骨为显，胸骨次之，胫骨、股骨等则极弱。

第二节 血细胞的发育

各种血细胞在造血器官内的发育过程，很多学者认为起源于网状内皮系统。但对血液细胞成份进一步的发育过程的问题，即是否由一种或多种原始细胞演化而来，过去争论不少。如一元论者认为，所有血细胞均由同一种原始细胞演化而来；二元论者认为，淋巴细胞起源于原始淋巴细胞，而其它血细胞则起源于原粒细胞；三元论者认为二元论中的单核细胞产生于网状内皮细胞；多元论者认为多种血细胞分别起源于不同的原始细胞。近十年多来，由于对造血干细胞功能和形态的研究，使对造血干细胞和各类定向干细胞间的相互关系比较清楚，目前已证明各级分化细胞来自同一多能干细胞，故对一元论学说，基本已趋统一。

所谓一元论的造血理论，系指所有的血细胞皆起于一种共同的、原始的、多变性的网状内皮细胞，这一原始细胞目前称为原始干细胞 (Stem cell)，由原始干细胞进一步分化

表 1 血细胞的分化与成熟



表注: (→) 表示正常, (→) 表示异常

为粒细胞、红细胞、单核细胞、浆细胞、巨核细胞和淋巴细胞系统，最终再分化为外周血液的几种主要有形成分。

造血细胞是由多能性干细胞分化而来，这种多能性干细胞可分化为骨髓干细胞及淋巴干细胞，以后转化为单能性干细胞，由于这些单能性干细胞各具有专一的分化系统，亦称为定向干细胞，而分别向红、粒、巨核、单核及淋巴细胞等原始阶段细胞分化，而后依次逐渐成熟（见表1）。

第三节 血细胞的结构

血细胞与其它组织细胞的结构是基本类同的。分细胞核、细胞膜和细胞质等三部分。

一、细胞核

细胞核是调节细胞的生长、繁殖、蛋白质综合及与遗传特性有关的重要物质，主要成分是核蛋白（核酸与蛋白质的复杂化合物）。核酸分为脱氧核糖核酸（DNA）及核糖核酸（RNA）两种。DNA主要存于核染色质内，RNA主要存在于核仁内。细胞的分裂主要决定于DNA的含量，只有DNA的量增加到一定数值，细胞才能分裂。蛋白质及RNA的合成是受DNA控制的。DNA的遗传特性是通过RNA在蛋白质上表现出来，DNA的量随细胞成熟而增多。细胞核又可分为核膜、核染色质和核仁等。

（一）核膜 核膜为双层结构，外层有突起伸入胞浆，膜上有许多小孔，使细胞核和细胞质相互沟通以交换物质。

（二）核染色质 核染色质以颗粒的形式附着在核网上，而附着在核网交叉处的颗粒比较粗大。核染色质主要是由DNA合成，所以在细胞分裂及遗传上起着极重要的作用。

（三）核仁 核仁是RNA的合成中心，与细胞质蛋白质

合成有关。

二、细胞膜

细胞膜是细胞质与外界隔离的一层膜，它是由外层的细胞质浓缩而成的。其主要的化学成分是类脂质及蛋白质，类脂质成分主要有卵磷脂及脑磷脂，部分为胆固醇。它们能够调节细胞膜的渗透性，以控制细胞内外物质交换。细胞膜的蛋白质部分的主要作用是保持细胞外形，并且有弹性及支持的机械力量。

三、细胞质

细胞质是粘稠、透明、无色的胶状液体，在细胞质内还有细胞器，这是具有一定形态结构和生理功能的成形小体。细胞器又包括线粒体、内质网、高尔基体、中心体和溶酶体。

(一) 线粒体 线粒体的形态随着细胞种类和发育过程而有所区别，幼小者比成熟者粗大，形态有线丝状、杆状、颗粒状、球形、椭圆形等。它是细胞代谢的动力站，主要化学成分为蛋白质和 20 多种酶，对中间代谢有重要意义的三羧循环、氧化磷酸化、脂肪酸氧化都是在线粒体中进行的。在代谢过程中产生大量的三磷酸腺苷，以供给细胞代谢活动所需要的能量。线粒体具有敏感特性，因此各种病理因素都能够改变线粒体的形态。线粒体的溶解常伴随细胞的病理变化和死亡。随着细胞的成熟，线粒体逐渐减少，成熟红细胞内则无线粒体。

(二) 内质网 内质网是由膜形成的网状结构，呈小管状或囊泡状。它是细胞的循环系统。与细胞的分泌和吞噬功能有关。

(三) 高尔基体 高尔基体呈疏松的网状结构，环绕在中

心体或核的周围，它是细胞的内外重要交通口，控制细胞分泌和排出。细胞水分、渗透压、离子交换都是通过高尔基体调节的。

(四) 中心体 中心体与细胞核分离有关。当细胞开始分裂时，细胞内的中心体的两个中心粒就互相分开各位于细胞的一端，最后各处于一新的子细胞中。

(五) 溶酶体 溶酶体是细胞质中富于水解酶的一种颗粒状成分。它的特点是含有多种水解酶，如酸性磷酸酶、 β -葡萄糖苷酸酶、组织蛋白酶、酸性核糖核酸酶、酸性脱氧核糖核酸酶、酸性脂肪酶等等。其周围有一完整的界限膜包绕，显然这个膜能抵抗内部多种酶的消化作用，并可保护细胞的其它部分。

溶酶体一般为球形，内部结构变异很大。它的最简单形式是初级溶酶体，内部电子密度较高。以后初级溶酶体可与细胞摄取颗粒性物质或液体而形成的吞噬泡或吞饮泡合并，也可与细胞内衰老的或受损的细胞器所形成的自噬泡合并，成为次级溶酶体，并在膜内把摄取的物质或被包绕的细胞器消化分解，变为可被细胞重新利用的物质。

细胞、组织受损后，受损的细胞器可被溶酶体清除。坏死的组织也可被溶酶体释出的多种酶消化分解，这在一定的条件下有利于损伤的修复。

溶酶体在某些疾病的发生、发展过程中具有重要的意义。例如由于遗传缺陷使溶酶体中缺乏某种水解酶，则相应物质不被分解而在细胞内蓄积，就可引起先天性溶酶体病。

某些药物如可地松、氯丙嗪可增强溶酶体膜的稳定性，阻止水解酶的释放；而另一些药物如甲种维生素等可使溶酶体膜的通透性增强。