



中国医学百科全书

血液病学



上海科学技术出版社

中国医学百科全书

中国医学百科全书编辑委员会

上海科学技术出版社

中国医学百科全书

③ 血液病学

郁知非 主编

上海科学技术出版社出版、发行

(上海瑞金二路 450 号)

新华书店上海发行所经销 上海商务印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 12.75 字数 488,000

1985 年 9 月第 1 版 1992 年 12 月第 2 次印刷

印数 13,701—16,400

ISBN 7-5323-1307-7/R·353

定价: 8.70 元

(沪)新登字 108 号

《中国医学百科全书》编辑委员会

主任委员 钱信忠

副主任委员 黄家驷 季钟朴 郭子恒 吴阶平 涂通今 石美鑫 赵锡武

秘书长 陈海峰

副秘书长 施奠邦 冯光 朱克文 戴自英

委员 (以姓氏笔划为序)

丁季峰	土登次仁	马飞海	王懿(女)	王玉川	王世真	王用楫
王永贵	王光清	王叔咸	王季午	王冠良	王雪苔	王淑贞(女)
王鹏程	王德鉴	王翰章	毛文书(女)	毛守白	邓家栋	石茂年
石美鑫	卢惠霖	卢静轩	叶恭绍(女)	由崑	史玉泉	白清云
邝贺龄	冯光(女)	兰锡纯	司徒亮	毕涉	吕炳奎	曲绵域
朱潮	朱王葆	朱克文	朱育惠	朱洪荫	朱既明	朱霖青
任应秋	刘世杰	刘育京	刘毓谷	米伯让	孙忠亮	孙瑞宗
苏德隆	杜念祖	杨医亚	杨国亮	杨树勤	杨铭鼎	杨藻宸
李昆	李永春	李宝实	李经纬	李振志	李肇特	李聪甫
吴之理	吴执中	吴阶平	吴英恺	吴征鉴	吴绍青	吴咸中
吴貽谷	吴桓兴	吴蔚然	余瀛	宋今丹	迟复元	张祥
张世显	张立藩	张孝骞	张昌颖	张泽生	张学庸	张涤生
张源昌	陆如山	陈信	陈中伟	陈明进	陈国桢	陈海峰
陈灏珠	林巧稚(女)	林克椿	林雅谷	郁知非	尚天裕	罗元恺
罗致诚	季钟朴	依沙克江	周金黄	周敏君(女)	郑麟蕃	孟继懋
赵炳南	赵锡武	荣独山	胡传揆	胡熙明	钟学礼	钟惠澜
侯宗濂	俞克忠	施奠邦	姜春华	洪子云	夏镇夷	顾学箕
顾绥岳	钱惠	钱信忠	徐丰彦	凌惠扬	郭迪	郭乃春
郭子恒	郭秉宽	郭泉清	郭振球	郭景元	唐由之	涂通今
诸福棠	陶桓乐	黄量(女)	黄文东	黄耀桑	黄家驷	黄祯祥
黄绳武	曹钟梁	盖宝璜	梁植权	董郡	董承琅	蒋豫图
韩光	程之范	傅丰永	童尔昌	曾宪九	谢荣	谢少文
裘法祖	蔡荣	蔡翹	蔡宏道	戴自英		

序

《中国医学百科全书》的出版是我国医学发展史上的一件大事，也是对全人类医学事业的重大贡献。六十年代初，毛泽东同志曾讲过：可在《医学卫生普及全书》的基础上编写一部中国医学百科全书。我们深感这是一项重大而艰巨的任务，因此积极进行筹备工作，收集研究各种有关医学百科全书的资料。但由于十年动乱，工作被迫中断。粉碎“四人帮”后，在党和政府的重视和支持下，医学百科全书的编写出版工作又重新开始。一九七八年四月，在北京正式召开筹备会议，拟订了编写出版方案和组织领导原则。同年十一月，在武汉举行了第一次编委会，落实了三十多个主编单位，全国医学界的著名专家、教授和中青骨干都参加了编写工作。

祖国医学发展史中，历代王朝就有学者编纂各类“集成”和“全书”的科学传统，但系统、全面地编写符合我国国情和医学科学发展史实的大型的医学百科全书还是第一次。这是时代的需要，人民的需要，是提高全民族科学文化水平，加速实现社会主义现代化建设的需要。从长远来看，这是发展我国医药卫生事业和医学科学的一项基本建设，也是建设社会主义精神文明的重要组成部分。因此，编写出版《中国医学百科全书》是我国医学界的一项重大历史使命。

我国既有源远流长的祖国医学，又有丰富多彩的现代医学。解放以来，在党的卫生方针指导下，还积累了群众性卫生工作

和保健强身的宝贵经验，涌现了许多中西医结合防治疾病的科研成果。在我们广大的医药卫生队伍中，有一大批具有真才实学，又善于写作的专家，他们都愿意为我国科学文化事业竭尽全力，把自己的经验总结出来，编写出具有我国特点的医学百科全书。

《中国医学百科全书》是一部专科性的医学参考工具书，主要读者对象是医药院校毕业及具有同等水平的医药卫生人员，但实际需要查阅这部全书的读者将远远超过这一范围。全书内容包括祖国医学、基础医学、临床医学、预防医学和特种医学等各个学科和专业，用条目形式撰写，以疾病防治为主体，全面而精确地概述中西医药科学的重要内容和最新成就。在编写上要求具有高度的思想性和科学性，文字叙述力求言简意明，浅出深入，主要介绍基本概念、重要事实、科学论据、技术要点和肯定结论，使读者便于检索，易于理解，少化时间，开卷得益。一般说来，条目内容比词典详尽，比教材深入，比专著精炼。

为适应各方面的需要，《中国医学百科全书》的编写出版工作准备分两步走：先按学科或专业撰写分卷单行本，然后在此基础上加以综合，按字顺编排出版合订本。这两种版本将长期并存。随着学科发展的日新月异，我们并将定期出版补新活页。由于涉及面广，工作量大，经验不足，缺点错误在所难免，希望读者批评指正。

钱信忠

1982年11月

中国医学百科全书

血液病学

主 编：郁知非 （原浙江医科大学，现广州暨南大学医学院）

副 主 编：杨崇礼 （中国医学科学院血液病研究所）

杨天楹 （中国医学科学院血液病研究所）

特邀编委：邓家栋 （中国医学科学院）

编 委：宋少章 （中国医学科学院肿瘤研究所）

张 安 （中国医学科学院首都医院）

陈悦书 （苏州医学院）

潘瑞彭 （上海第二医学院）

编写说明

本书是《中国医学百科全书》的一卷,以条目形式编写,共 149 条,供各科临床医务工作者及医科学生参考之用。内容按造血器官(骨髓、淋巴系统、脾脏)的结构和功能,红细胞系、白细胞系、血小板系、出血和凝血疾病以及血型、输血、骨髓移植等的先后次序排列,重点在于血液病的临床知识。书末附有汉英、英汉血液病学词汇及索引。内容力求精简扼要而不损新颖、全面,但由于近年本门学科的进展极快,而本书的编写、审修和出版过程时间较长,虽屡经补充、修改,内容不够新颖、完善,甚至错误之处仍在所难免,尚祈读者原谅,并给以指正。

在编写过程中,乔崇年医师做了大量秘书工作,卞寿庚和欧阳仁荣医师在后阶段审稿过程中协助编辑工作。沈洁同志参加大量誊写工作。特此一并致以深切感谢。

血液病学分卷编辑委员会

一九八四年十二月

中国医学百科全书

血液病学

目 录

血液病学.....	1	高铁血红蛋白血症.....	58
血细胞的起源、生成和破坏.....	2	硫化血红蛋白血症.....	59
骨髓的结构和功能.....	7	卟啉病.....	59
淋巴系统的结构和功能.....	8	阵发性睡眠性血红蛋白尿.....	60
脾脏的结构和功能.....	10	自体免疫溶血性贫血.....	62
贫血.....	11	温抗体自体免疫溶血性贫血.....	62
再生障碍性贫血.....	15	冷凝集素综合征.....	64
先天性再生障碍性贫血.....	18	阵发性冷性血红蛋白尿.....	65
纯红细胞再生障碍.....	18	药物诱发的免疫溶血性贫血.....	65
缺铁性贫血.....	19	机械性溶血性贫血.....	66
铁粒幼细胞贫血.....	23	创伤性心源性溶血性贫血.....	66
转铁蛋白缺乏症.....	25	微血管病性溶血性贫血.....	66
特发性肺含铁血黄素沉着症.....	25	行军性血红蛋白尿.....	67
巨幼细胞贫血.....	25	化学物品及药物引起的溶血性贫血.....	68
维生素 B ₁₂ 缺乏的巨幼细胞贫血.....	26	烧伤引起的溶血性贫血.....	68
叶酸缺乏的巨幼细胞贫血.....	29	症状性贫血.....	69
溶血性贫血.....	31	感染性贫血.....	69
遗传性球形细胞增多症.....	34	慢性肾功能衰竭的贫血.....	69
遗传性椭圆形细胞增多症.....	35	恶性肿瘤的贫血.....	70
遗传性口形细胞增多症.....	36	肝病的贫血.....	70
棘形细胞增多症.....	36	内分泌疾病的贫血.....	71
红细胞酶缺乏的溶血性贫血.....	36	急性失血后贫血.....	71
葡萄糖 6-磷酸脱氢酶缺乏症.....	38	红细胞增多症.....	72
丙酮酸激酶缺乏症.....	40	真性红细胞增多症.....	73
异常血红蛋白.....	41	继发性红细胞增多症.....	74
血红蛋白 S.....	47	假性红细胞增多症.....	75
血红蛋白 C.....	48	中性粒细胞减少.....	75
血红蛋白 D.....	49	粒细胞缺乏症.....	76
血红蛋白 E.....	49	淋巴细胞减少.....	77
不稳定血红蛋白.....	49	中性粒细胞增多.....	77
血红蛋白 M.....	50	嗜酸粒细胞增多.....	78
氧亲和力改变的血红蛋白.....	51	淋巴细胞增多.....	78
海洋性贫血.....	52	单核细胞增多.....	78
β 海洋性贫血.....	53	中性粒细胞形态异常.....	79
δ 海洋性贫血.....	55	中性粒细胞功能缺陷.....	80
血红蛋白 Lepore 综合征.....	55	传染性单核细胞增多症.....	81
遗传性胎儿血红蛋白持存综合征.....	56	类白血病反应.....	82
α 海洋性贫血.....	56	白血病.....	83
血红蛋白 Constant Spring.....	57	急性淋巴细胞白血病.....	86
血红蛋白 Q.....	58	急性粒细胞白血病.....	90

急性粒单核细胞白血病及急性单核细胞白血病	93	骨髓增生性疾病	122
急性早幼粒细胞白血病	94	骨髓纤维化症	122
红白血病及红血病	94	脾机能亢进	124
急性未分化细胞白血病	94	出血性疾病	125
浆细胞白血病	94	正常止血机制	128
淋巴肉瘤细胞白血病	95	紫癜	133
嗜酸粒细胞白血病	95	血管性紫癜	133
嗜碱粒细胞白血病	95	遗传性出血性毛细血管扩张症	134
肥大细胞(组织嗜碱细胞)白血病	95	过敏性紫癜	135
巨核细胞白血病	95	血小板减少症	135
先天性白血病	95	特发性血小板减少性紫癜	137
白血病前期	96	血栓性血小板减少性紫癜	138
隐袭性白血病	96	血小板增多症	139
亚急性粒细胞白血病	96	血小板功能缺陷的疾病	140
慢性粒细胞白血病	96	血液凝固异常所致的出血性疾病	141
慢性粒细胞白血病转化	98	遗传性凝血因子缺乏	141
慢性淋巴细胞白血病	99	血友病甲	143
幼淋巴细胞白血病	100	血友病乙	145
多毛细胞白血病	100	血管性血友病	145
淋巴瘤	101	因子 XI 缺乏症	146
何杰金病	105	获得性凝血因子缺乏	147
非何杰金淋巴瘤	108	维生素K缺乏症	147
伯基特淋巴瘤	111	肝病引起的凝血障碍	147
蕈样肉芽肿	112	循环中抗凝物质	148
多发性骨髓瘤	113	播散性血管内凝血	149
浆细胞瘤	115	纤维蛋白及纤维蛋白原溶解症	150
巨球蛋白血症	115	红细胞血型抗原及抗体	151
冷球蛋白血症	116	白细胞抗原及抗体	152
重链病	116	血小板抗原及抗体	155
淀粉样变性	117	血液保存	156
良性单克隆丙种球蛋白病	118	输血及血液成分输血	158
恶性组织细胞病	118	血浆及血浆成分输血	161
组织细胞增生症	120	骨髓移植	163
葡萄糖苷脂病	121	汉英血液病学词汇	166
神经磷脂病	121	英汉血液病学词汇	175
海蓝色组织细胞增生症	122	索引	185

血液病学

血液病是指原发或主要发生于造血组织并以血液异常为其主要表现的疾病。血液病学是以研究造血组织和血液的生理和病理为中心的,基础与临床、理论与实践紧密结合的综合性学科。它广泛地涉及到细胞学、生物学、生物化学、生物物理学、病理生理学、免疫学、遗传学等很多基础学科以及临床医学的许多分科。

造血组织包括骨髓、单核-巨噬细胞系统和淋巴组织。血液由细胞成分和液体成分所组成。细胞成分包括红细胞、各种白细胞和血小板;液体成分为血浆,含有多种具有特殊功能的蛋白质以及其他化学物质。因此反映造血组织的病理生理的疾病,红细胞、白细胞和血小板的疾病,以及血浆各种成分异常的疾病均属造血系统疾病——即血液病的范畴。

临床血液学的研究对象有各类贫血,红细胞和血红蛋白的异常,各型白血病和各种白细胞的病理变化,各类出血性疾病和凝血机制的缺陷,以及血浆各种成分的异常等。

产生血液病的原因很多,如遗传因素、感染、营养和代谢异常、药物及化学毒物、物理因素(放射、烧伤等)、变态反应、肿瘤、身体其他系统的疾病,以及其他未明的原因等。

血液病的发展是和与医学有关的各基础学科和其他临床医学学科的发展史密切联系的。物理学、化学和生物学的新发现以及各种新技术的创造和应用往往是推动并加速血液学发展的重要因素和动力。在西方自然科学兴起以前,宗教家和哲学家对人的血液和健康及生命的关系曾有过种种的假设和推测,但这些假设和推测都具有浓厚的迷信和神秘的色彩。十七世纪显微镜的发明初次提供了客观地观察血液有形成分的有用工具。红细胞(Leuwenhoek, 1673)、白细胞(Senac, 1749)和血小板(Donne, 1842)相继被发现。十九世纪中叶始有人设计可用以计数血细胞的方法,并逐步加以改进(Vierordt, 1852; Gramer, 1855; Hayem, 1875等)。随后,测定血中血红蛋白含量的方法也建立了(Gowers, 1878; Sahli, 1895)。这就为临床不同程度的贫血和白细胞、血小板数值的变化,以及治疗效果的观察提供了客观的定量数据。十九世纪后期,血细胞染色法的发明(Ehrlich, 1880)开辟了形态学研究的新途径。直至本世纪初,形态学的研究一直是血液学的主要内容。染色液得到了改进(Romanovsky, 1891; May and Grunwald, 1902; Giemsa, 1902; Wright, 1902)。特殊的细胞染色法(如过氧化物酶及其他化学染色、活体染色等)相继建立,为细胞化学和组织化学的研究奠定了基础。随着物理学(光学、电子学等)的进步和精密仪器的创造(如相差、荧光和电子显微镜等)人们又能进一步观察血细胞和造血组织的超微结构。

历史上早就有人设想并试图对大量失血的人进行输血,但只有在本世纪初红细胞血型(Landsteiner, 1900)

的发现才奠定了安全输血的基础。在第一次世界大战期间(1913~1918)输血对抢救战伤及其他原因引起的大量失血病人发挥了很重要的作用,随后输血的方法即逐渐被广泛应用于临床并得到改进。本世纪四十年代初Rh血型系统(Levine, 1940)及其后更多血型系统的发现大大推动了血细胞免疫学的研究,至今被查出的红细胞抗原因子已达400种以上。到了五十年代白细胞抗原又被发现(Dausset, 1954),它的重要性,特别是对于组织和器官移植的HLA配型,很快就受到重视。同时,红细胞和白细胞血型系统在人群中的分布,对人类遗传学和人类学的研究也有重要意义。过去人们早知道粒细胞在防御感染性疾病中的重要性,而淋巴细胞则未被重视。最近二十余年来(Gowans等, 1960年前后),它已逐渐成为免疫学研究的十分重要的对象。人们对于B细胞和T细胞的不同作用和临床上的意义已有日益深入的了解。

三十年代中期维生素K和维生素K缺乏症的发现推动了关于凝血因子和凝血机理的大量研究。血小板在止血和凝血过程中的作用以及多种凝血因子的相互关系和作用逐步得到阐明。血友病和其他出血性疾病的临床和实验研究已取得了很大成绩,提高了诊断与治疗的水平。

Cooley在1925年即已报道过以其名字命名的溶血性贫血病例。镰形细胞贫血也早已有人报道(Herriek, 1910)。后者的血红蛋白特性则是在三十余年前才被Pauling (1949)所阐明。Pauling的工作开辟了分子生物学的新纪元。从那时起关于血红蛋白分子结构的研究有了迅速的进展,同时血红蛋白病(包括镰形细胞贫血及多种海洋性贫血)的分类和性质的研究亦日益深入。最近二十年来临床和实验血液学家、生物化学家、免疫学家、遗传学家及其他科学工作者还通过对这类分子生物学和分子细胞学的研究,特别是关于红细胞的膜、酶、抗原抗体、血红蛋白的化学结构以及影响红细胞寿命的种种因素的研究,提供了大量的关于各种溶血性疾病的性质和机理的资料,对诊断和治疗作出了贡献。

“恶性贫血”在1926年以前曾经是不治之症。Minot等(1926)首次报道用肝治疗此症的成功经验。这是一个划时代的重要贡献,因为它开创了应用科学实验,即病理生理学的方法于临床研究的新时期。Castle (1928)根据一系列精心设计和严谨的实验研究的结果提出了“外因子”、“内因子”的概念,推动大量生物化学的研究,终于导致在四十年代中期发现维生素 B_{12} 和叶酸,并证明其有促进造血功能的作用。Castle的概念也因此而得到证实。

关于造血功能的研究,近三十年来也有很大的进展。前人设想的“红细胞生成素”的存在已被证实。利用动物实验和细胞培养的方法对于各类血细胞从干细胞分化和成熟过程的研究已经取得大量有用的资料。细胞动力学的研究正在向前发展中。

多年来白血病一直是血液病中一个深受重视的课题。在第二次世界大战以前,放射疗法曾经是治疗慢性白血病的主要手段之一。四十余年来陆续有各种化学药物应

用于治疗急性和慢性白血病。根据细胞动力学的研究,针对白血病细胞的分化成熟阶段而采用不同的化学药物和药物的不同组合,治疗效果有了很大的提高。在治疗措施中,防治感染受到重视。近年来由于免疫学研究的进展,免疫治疗又为白血病提供了一个可能有用的方法。目前少数痊愈的病人已有报道,较多的病人取得了较长时期的缓解。关于白血病的研究和治疗的任何新成就都将为解决其他肿瘤产生重大的影响。

从血液病学的发展史,结合近年基础医学(生物化学、免疫学、分子生物学、遗传学等)的蓬勃发展和新技术的不断出现,展望未来,可以预期,有许多当前尚未解决的问题将逐步得到阐明和答案,同时血液病的诊断、治疗和预防也必将有新的突破。

(邓家栋)

血细胞的起源、生成和破坏

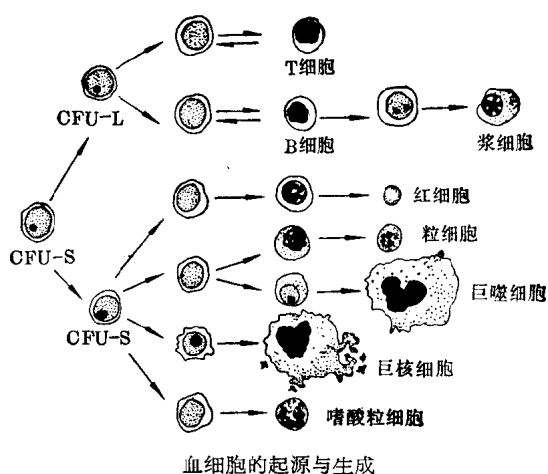
在机体的造血组织中,血细胞经历了一个较长的细胞增殖、分化、成熟和释放的过程而生成血液的各种有形成分。一个体重 50kg 的成人,每天约有 1.3×10^{11} 个红细胞、 4.3×10^{10} 个粒细胞、 1.3×10^{11} 个血小板生成,同时也有相同数量的细胞死亡。因此,血细胞的生成及破坏处于一个动态平衡的过程。

血细胞的起源 血细胞发生的传统学说有一元论、二元论及多元论等,这些学说虽各有分歧,但都推测认为各原始血细胞起源于网状细胞。自六十年代应用脾结节等实验技术以来,已有充分证据证明,各种血细胞均起源于多能造血干细胞(pluripotent hematopoietic stem cell, CFU-S)而非网状细胞。

从人类胚胎第 3 周起造血活动即开始出现,可相继分为中胚叶期(卵黄囊造血)、肝脏期和骨髓期。现已证实,胚胎期各器官的造血功能,都是由胚胎间叶细胞在卵黄囊血岛最先形成 CFU-S, CFU-S 在卵黄囊血岛发生后,先就地造血,然后经血流迁移至肝脏和脾脏造血,胎儿至第四个月时脾脏中的 CFU-S 又经血流迁移至骨髓,引起骨髓造血并维持终生。

CFU-S 是产生血液有形成分的祖细胞,它既能不断地推进自我更新,在造血组织中维持着干细胞库的恒定数量,同时又具有向骨髓红系、粒系及单核系、巨核细胞系和淋巴系分化的能力,从而维持正常机体的恒定造血(见图)。

1961 年, Till 和 McCulloch 发现,将正常小鼠的骨髓细胞输注给受致死剂量射线照射的小鼠, 8~10 天后,受体小鼠脾脏上可以生成肉眼可见的,由骨髓红系、粒系和巨核系细胞组成的脾结节。以后用标记染色体技术证明,每个脾结节中的全部细胞都起源于单一的细胞。因此,这种脾结节生成细胞被称为脾集落形成细胞(colony forming unit-spleen, CFU-S)即多能造血干细胞。近年来,应用标记染色体、免疫学和细胞动力学等实验方法所进行的动物实验和临床观察证明,淋巴细胞也是由 CFU-S 所产生的。



CFU-S 主要存在于骨髓等造血组织中,也有少量循环于外周血中。CFU-S 的数量较少,约占骨髓有核细胞总数的 0.5~1.0%。在正常情况下,大部分 CFU-S 处于休止状态。当机体需要较多血细胞供应时,CFU-S 就开始增殖,成为定向干细胞(committed stem cell),再发展成原始红细胞、原始粒细胞、原始单核细胞、原始巨核细胞或原始淋巴细胞。每个进入分化的干细胞离开干细胞库,经过有限的几次分裂开始成为分化的血细胞,并释放入外周血发挥其生理功能。同时,干细胞库在继发的反馈刺激作用下,CFU-S 由休止状态进入细胞分裂,维持了干细胞库的稳定。CFU-S 的增殖与分化受某些细胞(如 T 淋巴细胞、干细胞本身)、微环境以及细胞表面药物受体、环化酶系统和神经体液等多种因素的控制和调节。

一般认为 CFU-S 在形态上很象淋巴细胞。但与通常的小淋巴细胞比较,CFU-S 具有体积略大,核仁明显,核染色质疏松,细胞器较少的特点。目前,已有越来越多的证据表明,CFU-S 是一个非均一的细胞群体,难以划分出单一的一种细胞形态。对 CFU-S 细胞群体密度分离的研究发现,CFU-S 可划分出几个不同的亚群,不仅它们之间的物理性质不同,而且分化能力以及对药物的敏感性也有差异。还有一种意见认为,小淋巴细胞中有一部分是 CFU-S,在某种情况下能被激活转化。

红细胞的生成、破坏及其调节 CFU-S 在造血诱导微环境的影响下分化为定向干细胞。造血诱导微环境包括造血干细胞所在环境中的微血管系统(主要为血管),神经系统和造血间质等部分,通过体液因子对造血干细胞的增殖和分化起着特殊影响。红系定向干细胞在红细胞生成素(erythropoietin, Ep)的刺激下分化为原始红细胞。

随着红系细胞的不断成熟,红系定向干细胞向原始红及早幼红细胞方向不断增殖、分化。根据骨髓细胞分裂指数以及核素测定的人骨髓原始红及早幼红细胞增殖时间各为 20 小时,中幼红细胞为 30 小时,晚幼红细胞不具有合成 DNA 的能力,因此属于非增殖性细胞。

红细胞的生成可分为二类:一类为正常的红细胞生成。

由一个红系定向干细胞分化来的原始红细胞连续4次分裂,经历了早幼红、中幼红、晚幼红和网织红等阶段,最后生成16个成熟红细胞(图中只画出一半);另一类则为“无效造血”,或为加速成熟的过程。

随着红系细胞的不断成熟,每个有核红细胞中血红蛋白的含量不断增加,而DNA的含量却不断减少。在中幼红细胞分裂后的子细胞中,血红蛋白的含量超过了 $13.5\mu\text{g}$ 时,细胞就失去了继续分裂的能力而成熟为晚幼红细胞,并进入脱核阶段。脱出的裸核大部分被单核-巨噬细胞所吞噬或在脾脏中碎裂溶解。

成熟红细胞的释放是骨髓红细胞造血的最后一个过程。电镜观察证明:红细胞通过骨髓血窦壁、内皮细胞联合处而进入血液。

正常成人每天约生成 1.3×10^{11} 个网织红细胞,骨髓网织红细胞的数量为 $5.0 \times 10^9/\text{kg}$,血网织红细胞为 $3.3 \times 10^9/\text{kg}$ 。血网织红细胞与骨髓网织红细胞的比例约为0.59~0.77。成熟时间约为24~48小时。

采用核素标记测定正常红细胞的生存时间为100~130天,平均为120天,红细胞衰老时,红细胞内已糖激酶、磷酸葡萄糖异构酶和三磷酸腺苷等逐渐失去活力,使依赖这些酶和三磷酸腺苷的代谢过程产生障碍。此外,磷酸己糖旁路的衰竭也导致血红蛋白结构与功能的改变。衰老的红细胞渗透性增强,变形性能减弱,形态上逐渐由盘状变成球形,最后在脾、肝等脏器被单核-巨噬细胞所吞噬、破坏而消灭。

一个70kg体重的正常男性,骨髓总重量为体重的3.4~5.9%,约3,000g,大致与肝重相当。每日循环的红细胞数约为 26×10^{12} ,相当于750g血红蛋白。红细胞生存时间为120天,每天约有1/120的红细胞死亡,6.25g血红蛋白分解(释放21mg铁,250mg胆红素)。因此,每日也有相应的红细胞及血红蛋白生成。

在骨髓红细胞生成过程中,除了正常的红细胞生成以外,还存在着另一类无效造血,即幼稚红细胞在增殖和成熟过程中,由于某种原因,在骨髓内“原位”溶血,或进入循环后几小时即死亡,称为红细胞无效性生成。在正常人,红细胞无效性生成约占总造血的10%,但在某些贫血如巨幼细胞贫血、海洋性贫血、铁粒幼细胞贫血等病理状态时,无效红细胞造血明显增加。

缺氧本身并不直接作用于骨髓,而是引起红细胞生成素的释放,进而刺激造血功能。在红细胞的生成调节中,红细胞生成素是起着重要作用的一种体液调节因子。

红细胞生成素(Ep)是一种糖蛋白,分子量约60,000~70,000,在血清蛋白电泳中位于 α 球蛋白的区带上。肾脏是生成Ep的主要器官。此外,肝脏可能也产生Ep。但也有认为肾脏本身并不直接生成Ep,而是在肾脏细胞的线粒体中存在着具有酶特性的肾脏红细胞生成因子(erythropoietin),它释放入血后可使存在于血浆中的Ep前体或不具有Ep活性的红细胞生成素原(erythropoietinogen)转变为Ep。

骨髓组织有神经纤维的分布,并且终止于骨髓细胞的

附近。其作用可能是通过神经垂体激素或通过植物神经系统影响血管运动、改变血窦大小及血流速度以及加速Ep的释放。

其他能影响红细胞生成的物质尚有雄激素。雄激素对红系造血所起的作用主要是刺激Ep的产生。它对肾脏红细胞生成素原的刺激作用在缺氧时尤为明显。雄激素可能还具有增加Ep敏感细胞数目的作用。体内注射睾酮或在骨髓细胞的体外培养体系中加入睾酮都有驱使 G_0 期CFU-S进入DNA合成期的作用,此外也可直接作用于红细胞的生成。

小剂量雌激素可减低红系定向干细胞对Ep的反应,在很大剂量时可能有抑制Ep生成的作用。甲状腺素可促进红细胞造血,可能是增加组织对氧的需求而间接起作用的。肾上腺皮质激素和生长激素可能也是同样的机理继发性地作用于红细胞造血。

环腺苷酸(cAMP)在啮齿类动物已证明有刺激红系造血的作用。由于其作用可被Ep抗体所阻断,因此其作用可能在于刺激Ep的生成。此外,通过cAMP引起兔骨髓培养中氨基 γ 酮戊酸合成酶活性的增加,表示可能对骨髓具有直接的作用,但铁的摄入或血红素的总合成并未见增加。

此外,溶血产物、血红蛋白或血红素注射入体内只能刺激红细胞的生成,这被认为是红细胞破坏释放的终末产物对红细胞造血的反馈调节,可能代表一种毒性的或药理因子作用于Ep的生成。

粒细胞的生成、破坏及其调节 粒细胞定向干细胞(colony forming units-culture, CFU-C)能分化成原始粒细胞,但其转化的机理尚不清楚。一般认为,一个CFU-C分化为原始粒细胞后,在原始粒和早幼粒阶段各分裂一次,中幼粒细胞分裂二次,最后成熟为16个晚幼粒细胞。在稳定的造血状态下,粒细胞从骨髓生成,释放入血液并进而逸入组织。在骨髓、血液和组织之间存在着动态的平衡。

粒细胞在外周血中的过渡时间很短,正常人标记粒细胞在外周血中减少一半的时间($T_{1/2}$)为6~7小时,因而过渡时间约为9~10小时,而骨髓向外周血输出粒细胞的速率 $163 \times 10^7/\text{kg} \cdot \text{d}$,相当于骨髓粒细胞的生成速率。

粒细胞主要在毛细血管丰富的脏器(肺、肝、脾、消化道等)以随机方式离开血管进入组织。粒细胞一旦进入组织就不再返回血液并在其中死亡,或经呼吸道和消化道粘膜表面随分泌液而排出。在组织中粒细胞的生存时间为1~2天。在正常造血的情况下,从造血干细胞到晚幼粒细胞大约要经历140小时,到成熟的粒细胞并出现在外周血中大约要经历284~367小时。

正常人外周血粒细胞的数目维持恒定,粒细胞数目维持恒定的状态受着下列各因素的调节:干细胞向粒系细胞的输入速率;幼稚粒细胞在成熟过程中的分裂次数和细胞周期时间;粒细胞从骨髓储备池进入外周血的速率;粒细胞在边缘池和循环池之间的分布;粒细胞从血液逸

出至组织的速率;成熟粒细胞的生存时间。

在上述环节的调节中,除细胞间直接的相互作用外,还通过各种体液因子发挥作用。其中包括刺激物和抑制物可以特异地影响和控制其生长的动力过程。在骨髓粒细胞生成方面,当前研究较多的有:

集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF): CSF 是一种能在体外刺激粒细胞和巨噬细胞增殖的体液因子,其体外作用的靶细胞是粒系定向干细胞。CSF 广泛存在于各种动物的血清和尿中,不具有明显的种系和组织特异性。从人尿中分离的 CSF 是一种糖蛋白,分子量约为 45,000。人 CSF 的最主要来源为外周血白细胞,特别是单核细胞。此外,巨噬细胞、肺泡和腹膜上皮细胞、附着于骨髓腔壁的基质细胞以及肝脏巨噬细胞等也是产生 CSF 的来源。淋巴细胞在与抗原或有丝分裂原反应时也释放出 CSF。细菌内毒素能增加 CSF 的释放。CSF 只对粒细胞和单核-巨噬细胞的生长有刺激作用。动物实验证明,CSF 可以缩短细胞周期时间,增加细胞分裂次数并且具有加速骨髓粒细胞成熟和释放的作用。

外周血白细胞增多诱导因子(leukocytosis inducing factor, LIF):是调节外周血中性粒细胞数量的一种体液因子,其生化性质还不明了。当它在体液中的浓度或活力增高时,可以加速骨髓中性粒细胞的成熟或释放速率,并使贮藏池的中性粒细胞向循环池粒细胞转移,但并不直接作用于骨髓的粒细胞生成。

抑素(alone):是由成熟粒细胞释放的一种低分子量的物质,对增殖的粒系细胞有抑制 DNA 合成的作用,主要作用于定向干细胞阶段,但对 CFU-S 的增殖并无明显的直接抑制作用。

乳清脂褐质(lactoferrin):是一种与铁结合的糖蛋白,存在于成熟粒细胞的特殊颗粒中。近年来发现,它是一种粒细胞生成的生理性负反馈调节剂。体外实验证明,它能抑制粒-巨噬细胞克隆的形成。此外,在体内对小鼠的粒细胞造血也有调节抑制作用。

机体对粒细胞生成和释放的控制存在着完善的反馈调节系统。体内一方面不断地产生 CSF,同时损伤的细胞也不断地释出 CSF,CSF 作用于 CFU-S 可以促进粒细胞和巨噬细胞的生成,后者对损伤组织或细胞起着清理的作用,从而降低 CSF 水平,这样 CSF 就可能在应激条件下对粒细胞和巨噬细胞生成的要求以及在正常时保持生成的稳定发挥着调节的作用。此外,通过负反馈的调节作用,成熟粒细胞的增多也具有抑制粒细胞进一步生成的作用。至于外周血粒细胞的数目则又受二个反馈调节环的制约,其中一个作用较缓慢,控制着干细胞向粒系的输入;另一个作用较快,控制着骨髓粒细胞的释放,从而对外周血粒细胞的数目进行调节。

单核细胞的生成、破坏及其调节 单核细胞的生成与造血组织密切相关。骨髓是生成单核细胞的重要部位。

外周血中的单核细胞实际上处于一个细胞系列的中间阶段,其最初阶段的细胞是在正常骨髓中尚不能辨认的

原单核细胞,以后经过幼单核细胞及单核细胞阶段,最后成为组织中的巨噬细胞(包括在结缔组织、肝、脾、肺、淋巴结、浆膜腔和骨髓等处游离和固定的巨噬细胞),因此单核细胞也称为单核-巨噬细胞。

对急性粒单核细胞白血病和慢性粒细胞白血病的观察表明,单核巨噬细胞与粒细胞有着共同的祖细胞。此外,对骨髓细胞的体外培养发现,随着培养时间的延长,CFU-C 细胞团中单核巨噬细胞的比例逐渐增长,甚至在培养后期细胞团中的绝大部分细胞成为单核巨噬细胞,反映了单核细胞与骨髓粒系细胞之间存在的联系。但是,对于从骨髓 CFU-S 向粒系或向单核细胞定向分化的水平阶段及其调节因素,目前尚不清楚。

在正常情况下,单核细胞的增殖仅见于幼单核细胞阶段,但当遇到抗原、炎症等刺激时,单核细胞及不成熟的巨噬细胞都可以发生增殖;在 CSF 刺激下体外培养的单核细胞,分裂后可直接变为不成熟巨噬细胞而不须经过单核细胞的中间阶段。骨髓储存单核细胞的容量很小,因此单核细胞的成熟过程不仅存在于骨髓,还继续于外周血中。大部分直接从原单核细胞演化来的单核细胞迅速离开骨髓,只有小部分单核细胞留在骨髓内数小时或数天。正常人骨髓幼单核细胞的增殖时间为 29 小时,DNA 合成时间约占 10 小时。骨髓中幼单核细胞的通过时间约为 55 小时,相当于二个增殖周期的时间亦即经历二次的分裂。

外周血液中的单核细胞总体($8.1 \times 10^9/\text{kg}$)也包含了循环池($1.8 \times 10^9/\text{kg}$)和边缘池($6.3 \times 10^9/\text{kg}$)二个部分,后者约为前者的三倍。单核细胞离开外周血的过程是一个随机过程,一旦离开血液进入组织即不再返回。正常单核细胞生成速率平均为 $7 \times 10^8/\text{h} \cdot \text{kg}$ 。根据对人急性单核细胞白血病患者研究的结果,血液单核细胞在血中的生存时间约为 3 天,白血病单核细胞则平均为 6 天。

单核细胞进入组织后转化为巨噬细胞。正常时,在组织中巨噬细胞也具有一定的增殖活性,但大多数处于休止状态。巨噬细胞的生存时间尚未确定,可能与细胞发育所在的部位有关。有些细胞在体外可生存几个月。

关于单核细胞生成的调节,在体外培养中,只有在 CSF 刺激下才有 CFU-C 细胞团的生长,其中也包括了粒细胞或巨噬细胞。此外,单核巨噬细胞本身也是 CSF 的重要来源,在粒和单核细胞的生成上发挥着调节的作用。除了 CSF 以外,皮质激素能阻断单核细胞从骨髓向血液释放,并加速离开外周血,使血液中单核细胞的数目明显下降。

血小板的生成、破坏及其调节 血小板系包括造血组织中的巨核细胞和循环于外周血中的血小板两个部分。

巨核细胞由骨髓 CFU-S 分化生成。它在骨髓中的成熟次序为原巨核细胞→幼巨核细胞→颗粒型巨核细胞。其总的成熟时间约需 4~5 天。

巨核细胞在成熟过程中,细胞和细胞核的体积不断增大,胞浆内出现大量颗粒,由这种成熟的、带有多核的巨核细胞的胞浆中脱落下来的碎片就是血小板,它们通过

骨髓中的血窦进入外周血。血小板首先在脾内停留二天左右,这种血小板不能与循环血小板交换,以后再进入血循环。骨髓中巨核细胞数量的多少直接关系到外周血中血小板的生成数量。巨核细胞在正常人骨髓有核细胞中的比例 $<1\%$ 。正常人每公斤体重的骨髓中含有 6×10^6 个巨核细胞,每个巨核细胞约能释放2,000~7,000个血小板。

血小板大部分(约75%)被体内脾、其次是肝和骨髓的单核-巨噬细胞所吞噬破坏,其余衰老的血小板在循环过程中被破坏。

动物实验示外周血血小板减少,可使巨核细胞数量及体积增加,分裂增多,血小板生成及输出增加;而输入血小板为正常的4~10倍时则可发生相反的改变。上述结果表明,在体内存在着调节血小板水平,改变其生存速率的反馈机理。这种调节作用很可能是通过体液因子起作用的。

在血小板减少症的患者和动物的血浆或尿中都存在着一种能够使正常动物血小板增多的活性物质(血小板生成素 thrombopoietin)。血小板生成素可能是一种糖蛋白,主要作用于CFU-S向巨核细胞系定向干细胞分化的阶段,此外也通过影响其成熟速率作用于新形成的巨核细胞本身。由于血小板有吸附血小板生成素的作用,因此它在血中的浓度可随血小板数的增高而降低,继而影响骨髓中血小板的生成速率。

此外,脾脏也起着调节血小板在体内分布与破坏的作用,脾肿大时常伴有血小板的减少。

淋巴细胞的生成、破坏及其调节 淋巴细胞不是一种终末细胞,而是一种不活跃的或处于休止状态的细胞,它具有与抗原起特异反应的能力,称为免疫活性细胞。淋巴细胞可分为胸腺依赖淋巴细胞(参与细胞免疫)和骨髓依赖淋巴细胞(参与抗体生成)两种类型。机体中每日均有一定数量的淋巴细胞消亡,同时又有一定数量的淋巴细胞生成,因而体内淋巴细胞的数量维持着相对的恒定。

由CFU-S向淋巴细胞分化需经过淋巴系定向干细胞(colony forming unit-lymphocyte, CFU-L)阶段。淋巴系定向干细胞并不具有免疫活性。这一类细胞在体内分化为二支。一支经血液到达胸腺,在胸腺素作用下增殖、分化、成熟。其中大部分细胞即在胸腺内死亡,只有1~5%的细胞离开胸腺,成为具有免疫活性的T淋巴细胞而定位于淋巴结的副皮质区和脾脏的中央动脉周围。另一支则在腔上囊或其相当器官(如“肠淋巴样组织”)的影响下定位于淋巴结的生发中心和髓质以及脾脏的生发中心和红髓,称为B淋巴细胞。

淋巴系统由淋巴细胞及网状结缔组织组成。从发育与功能的角度出发,淋巴系统可分为干细胞池,初级淋巴器官和次级淋巴器官三个部分。

(1) 干细胞池: 出生后淋巴系统的干细胞来源于骨髓CFU-S,可通过血流至淋巴系统的各个器官。在胸腺分化为T淋巴细胞,在腔上囊或其相当器官则分化为B淋巴细胞。为了保持淋巴细胞的不断生成,维持机体淋巴

细胞数的相对恒定,干细胞必须不断增殖并自我更新以保持干细胞库的恒定。

(2) 一级淋巴器官(中枢淋巴器官): 包括胸腺、腔上囊或骨髓为淋巴系定向干细胞聚集之所,在此分化、增殖成为淋巴细胞,并向远处部位输送。

(3) 二级淋巴器官(外周淋巴器官): 包括淋巴结、脾脏、消化道及呼吸道粘膜下的淋巴组织,是已分化了的T淋巴细胞和B淋巴细胞集中的器官,其功能并不依赖于初级淋巴器官的存在。

血液中的淋巴细胞只是代表过渡池中的细胞,并不反映全身淋巴细胞总量。据测定,人胸导管引流在最初60天可取得 3.5×10^{11} 淋巴细胞,以后约每天生成 0.8×10^9 个。由于这些淋巴细胞只代表淋巴细胞的一部分,因此成人淋巴细胞总数可超过 10^{12} ,或总重1kg以上,约占人体重的1.5%。

骨髓中的淋巴细胞大部分为典型的小淋巴细胞,主要由骨髓的造血干细胞生成,其中还包括CFU-S和CFU-L。另有小部分来自胸腺等部位。骨髓淋巴细胞的生成十分活跃,新形成的细胞在骨髓内显示迅速的增殖并部分成熟,而且其生成并不需要抗原的刺激,也不依赖于外周淋巴器官的改变。骨髓内淋巴细胞对胸腺嘧啶核苷的再利用率很高,反映了这些淋巴细胞大部分是“无效”生成,亦即在它们还未离开其产生处所之前即在原位死亡解体,从而提供了子代淋巴细胞DNA合成的原料。

骨髓中的干细胞在没有抗原刺激的情况下,在24~48小时内分化为抗体生成细胞前体。在骨髓中生成的淋巴细胞大部分是免疫上不成熟的无标记(null)细胞。骨髓淋巴细胞成熟为B淋巴细胞的过程开始于骨髓,在外周组织中逐渐完成。B淋巴细胞成熟的标记为膜表面免疫球蛋白(IgM、IgD、IgG)、补体(C)和受体Fc受体的依次出现以及成熟为浆细胞后Ig的分泌等。

胸腺: 胸腺的淋巴细胞早在胚胎时期即由骨髓造血干细胞迁移而来,这种迁移终生都可发生,但在成年期明显减少。在胸腺中,维持淋巴干细胞增殖所需要的造血干细胞数目较少,因而在到达胸腺后,可能进行了多次连续的增殖。胸腺是体内淋巴细胞生成非常活跃的地方。胸腺皮质部淋巴细胞的有丝分裂率较其他外周淋巴器官高5~10倍。胸腺小淋巴细胞系通过其中占10%的中淋巴细胞和大淋巴细胞的分裂而生成。

在新生和成年小鼠,增殖的胸腺淋巴细胞DNA合成期约为6.5~7.0小时,增殖时约9.5小时。几乎绝大部分在胸腺生成的淋巴细胞在原地死亡。只有1~5%的细胞或通过输出淋巴管或直接进入胸腺静脉而离开胸腺。从胸腺输出的淋巴细胞以后可在淋巴结、脾和肠淋巴组织中被发现,其中包括许多寿命长的细胞,能从血至淋巴再循环。

由胸腺生成的T淋巴细胞是由种植在胸腺的干细胞在胸腺环境中进行分化而开始的。在成熟过程中约经6~8次分裂,逐渐从皮质向髓质迁移,同时伴有细胞表面抗原的改变,细胞进入循环或淋巴管后在外周淋巴组织进

一步成熟,在抗原作用下变为抗原激活的T细胞,并增殖为各种效应细胞亚群。

外周淋巴结构:淋巴结、脾及其他外周淋巴结构中的淋巴细胞生成与胸腺及骨髓明显不同。这些组织分担了对抗原反应的功能,并最终完成免疫反应。脾脏主要通过血流到达的抗原起反应。肠道淋巴组织则对从肠道来的抗原起反应,而淋巴结则通过对来自许多组织,特别是皮肤表面经输入淋巴管而到达的抗原起反应。

在外周淋巴结构中,淋巴细胞的生成发生于淋巴滤泡的生发中心和其他区域。脾脏淋巴滤泡中大部分新生成的细胞似乎也在原位解体死亡。淋巴结受抗原刺激可加速淋巴细胞生成,明显增加新细胞的数量,并经输出淋巴管而流出。在淋巴结中被刺激分裂的细胞,依其刺激抗原的性质,可以是胸腺或非胸腺依赖细胞或二者兼有。据推算,一个正常腋窝淋巴结每小时可产生 0.5×10^6 个细胞,但受皮肤同种异体移植抗原刺激后,可增加至 2.6×10^6 个细胞。这种产量的提高是由于细胞生成增加而不是由于增殖时间缩短所致。

除生发中心外,其他部位也有明显的淋巴细胞生成。分裂的细胞一般在脾脏和淋巴结的胸腺依赖区,受引起迟发性超敏反应的抗原,特别是移植抗原等的刺激而明显增加。经过几次细胞分裂以后,最终生成小淋巴细胞的新一代。

从皮质淋巴滤泡生发中心的数目以及髓质部浆细胞的浓度来判断,全身淋巴似乎都处在活动之中,以肠道淋巴组织的生发中心最为活跃。

外周血的淋巴细胞:外周血的淋巴细胞虽然形态上都属于小淋巴细胞,但实际上都包含了不同来源、大小、寿命、迁移方式、免疫特性和不同超微结构特点 of 细胞群体。

正常哺乳动物的外周血淋巴细胞分裂指数很低,其中只有少量的淋巴细胞处于增殖周期中,而胸导管内淋巴细胞的分裂指数稍高于外周血,淋巴液中各种细胞大小的多样性分布较血液中所见更为明显,处于活跃的淋巴细胞较血液中的为多。外周血中的小淋巴细胞大多有很长的寿命,受抗原刺激转化后的淋巴细胞,在性质和形态上都和转化前的细胞明显不同。正常人存在着二类淋巴细胞群。20%的细胞平均寿命3~4天,其余的平均寿命为100~200天。某些小淋巴细胞可生存1.5~20年之久。

淋巴细胞被抗原激活后可转化为其他细胞类型。如B淋巴细胞转化为浆细胞前体;T淋巴细胞转化为大型嗜派若宁细胞而参与免疫反应。此时,淋巴细胞的寿命决定于所遇到抗原的机会及对抗原的反应。对于来自肠道的淋巴细胞,由于早期即和抗原相遇和反应,因此寿命短促。对于未能与适合抗原相遇的淋巴细胞最后可消耗而死亡。但淋巴细胞破坏的场所还不很清楚。在淋巴组织中,特别是胸腺和淋巴滤泡的生发中心,可发现有淋巴细胞的破坏,表现为巨噬细胞内吞噬有许多淋巴细胞的核碎片。此外,淋巴细胞破坏的另一个可能场所是消化道

的肠腔。

淋巴细胞的再循环:从淋巴管二个主干进入静脉的淋巴细胞存在着从血至淋巴广泛的再循环现象。这种淋巴细胞是经过淋巴结的输出淋巴管进入胸导管,由胸导管回到血流再回到淋巴结,这种现象被称为淋巴细胞的再循环。它具有加强免疫反应,充实淋巴组织,并可使进入体内的抗原与抗原反应细胞广泛接触的作用。这种血液-淋巴-血液的再循环可以重复进行。达数百次之多。淋巴细胞的再循环主要见于直接参与免疫反应的器官内,参与再循环的淋巴细胞群体主要是T淋巴细胞,并不包括造血干细胞。

有关影响淋巴细胞生成的调节因素目前还了解得很少。控制体内淋巴细胞总量的主要因素与所接触抗原的数量密切相关。此外,下列因素亦能影响淋巴细胞的生成。

动物进食后肠道的淋巴结增大,突出于粘膜表面,分裂细胞增多,而长期饥饿可使生发中心完全消失,髓索和淋巴窦的淋巴细胞数目减少。

多种内分泌因素与淋巴组织的生成有关。胸腺在应激状态下体积可以出现急速缩小。血中肾上腺皮质激素水平和骨髓、淋巴结、胸腺内淋巴细胞分裂指数呈相反的现象。人的胸腺和淋巴结在肾上腺功能不足时容积也增加。肾上腺皮质激素对T细胞的前体细胞及未成熟B细胞的溶解作用或抑制功能较强,对成熟的T、B细胞及浆细胞的影响较小。垂体切除后胸腺萎缩,特别是迅速分裂的皮质细胞改变尤为明显,而授予生长激素,上述情况又可逆转,并使淋巴器官和胸腺重量增加。甲状腺增生的患者,血清中免疫球蛋白增高,淋巴结肿大。正常动物在切除甲状腺后,细胞与体液免疫功能都大为减弱。睾酮也有加速骨髓和胸腺淋巴细胞转变为T淋巴细胞的作用。胸腺素(thymosin)具有调节机体细胞免疫能力的作用。去胸腺动物短时间内可见血和淋巴组织中淋巴细胞明显减少,并失去细胞免疫和对某些抗原的体液免疫反应能力。目前已从牛胸腺中纯化了二种在化学和生物学性质上很相似的多肽——胸腺生成素(thymopoietin) I和II。此外还分离出一种无种属特异性的能诱导T淋巴细胞分化的胸腺多肽,这种胸腺多肽同时也能诱导B淋巴细胞的成熟。

近年来注意到巨噬细胞具有分泌调整各种免疫功能参数的淋巴细胞刺激物的作用。在巨噬细胞培养液中,含有一种致分裂活性的因子。它不仅能刺激胸腺细胞的分裂,并能增加它们对植物血凝集素的效应。它还能诱导T淋巴细胞的成熟,使未成熟胸腺细胞发育为成熟的胸腺细胞。

此外,还发现脾脏能释放一种单一抑制淋巴细胞生成的体液因子——“淋巴细胞抑素”。当切脾后,可见淋巴细胞增多并伴有骨髓小淋巴细胞比例的升高,表明正常时由脾释放的体液抑制因子解除后加速了淋巴细胞的生成。

(万景华)

骨髓的结构和功能

骨髓的结构 骨髓分为红髓(造血髓)和黄髓(脂肪髓)。人出生时,红髓充满全身的骨髓腔内,随着年龄的增长,红髓渐变为黄髓,从远端呈向心性扩展,至成年时,红髓的水平至肱骨和股骨的上部,颅骨、胸骨、肋骨、肩胛骨及髂骨仍为红髓。人的红髓内也夹杂一些脂肪细胞,约占50%。肉眼观察,骨髓是一种海绵状、胶状或脂肪性的组织。成人骨髓的重量为1,650~3,748g,平均约2,600g,占体重的3.4~5.9%,平均为4.6%。骨髓由血管、神经、网状组织及基质等组成,其间充以实质细胞(造血细胞)。

骨髓的血管 骨髓有丰富的血管。处于中央部位的营养动脉在骨髓腔中分出分支,自中心向骨髓周边作放射状排列,在骨内膜下又分成很多小的分支,形成毛细血管网。很多毛细血管先进入骨皮质,成为骨骼的小动脉,但有些毛细血管终止于骨髓的周边,连接于血窦。血窦彼此相连接,形成复杂的网状结构,并聚合成为集合静脉,向长轴的中心延伸,故也为放射状排列,最后进入中央静脉。中央静脉沿骨髓腔长轴中心延伸,与营养动脉相伴,并从营养孔离开骨髓腔。在血窦之间充满了骨髓的实质,称为造血素,这可以是造血组织,但也可以夹杂脂肪或胶质。脂肪常处于骨髓的周边。

电镜下骨髓中较大的动脉与其它脏器的动脉结构类似。中等大和小动脉由长形细胞和弹力纤维组成,较大动脉有数层长形细胞。随动脉直径逐渐缩小,其弹力纤维和长形细胞也逐渐减少,最终成为毛细血管。毛细血管由内皮细胞、颗粒状基底膜及外皮细胞组成。中央静脉亦由这样三层组成,惟直径较大,外皮细胞附近有细胞外纤维。完整的血窦壁亦由此三层组成。内皮细胞层是连续的,内皮细胞是扁平而狭长的细胞,于细胞核的部位胞浆较多,自此向两侧伸出的细胞浆甚少,构成非常薄的窦壁(见图)。细胞浆内有各种细胞器,包括线粒体、粗面内质网、光滑内质网、游离核糖体、中心小体、微小管和吞噬体等。核长形,有致密的异染色质,有小的致密的核



大鼠骨髓×4120

示完整的血窦,窦壁很薄。En. 内皮细胞
Pv. 外皮细胞 S. 血窦

仁。胞浆中有微纤维,说明细胞可以收缩。外皮细胞在血管壁的分布是断续的,有丰富稀薄的胞浆,伸出很长的突起,围绕于造血细胞之间(细胞浆内有各种细胞器,也有微纤维,说明细胞可以收缩),基底膜也是断续的,是一层无定形的颗粒状物质,可有胶原纤维。由于基底膜和外皮细胞是断续的,故血窦壁的厚薄有很大变化,有的地方只有一层(内皮细胞),有的地方有二层(内皮细胞及基底膜),有的地方有三层(内皮细胞、基底膜及外皮细胞)。内皮细胞的30~65%为外皮细胞所覆盖。外皮细胞分出分支围绕于血细胞,也叫作网状细胞。平时血窦壁无孔,只在血细胞通过时临时形成一个过道。

骨髓的实质细胞 血窦与血窦之间充满着造血细胞,造血细胞并非弥散存在而有一定的部位关系。

巨核细胞: 是正常骨髓中最大的细胞,紧贴在窦壁上。此处窦壁常只有一层很薄的内皮细胞,巨核细胞的胞浆可伸入窦壁内皮细胞之间的空隙。因此,当血小板自巨核细胞的胞浆分离后可直接进入血流。

红细胞造血岛: Bessis 等发现在骨髓中各阶段幼稚红细胞聚集成群,中心为1~2个巨噬细胞,称为红细胞造血岛,是红细胞生成的功能和解剖的单位,而且是一个克隆。红细胞造血岛位于血管窦的外面。当有核红细胞逐渐成熟时,它就离开了巨噬细胞的主体,贴近血窦壁,准备脱核,成为网织红细胞。脱出的细胞核及有缺陷的幼红细胞被巨噬细胞所吞噬。网织红细胞可以运动,通过薄的内皮细胞的胞浆进入血窦。

粒细胞造血岛: 骨髓中各阶段幼稚粒细胞也形成造血岛,其中心也有一个巨噬细胞,只是形状不及红细胞造血岛规则。粒细胞造血岛位于造血素的中央,远离血窦。由于粒细胞有活泼的运动,成熟后可移向血窦,伸出伪足,穿过血窦壁,进入血流。

淋巴小结: 在骨髓切片中可见到淋巴小结,由淋巴细胞、网状细胞、浆细胞和巨噬细胞组成,5%有生发中心,16%的淋巴小结形状不规则,弥散存在。

单核细胞: 位于造血素的中央,似乎集中于动脉周围。

骨髓的神经 骨髓的神经来源于脊神经,和动脉共同自营养孔进入骨髓腔,与营养动脉平行分布至动脉、血窦、静脉及造血细胞之间。有的纤维终止在骨内膜,有的进入哈维管。

骨髓的功能 骨髓的主要功能为生成造血干细胞。造血干细胞有自我更新的能力,并能分化为各系的血细胞。最原始的造血干细胞称为全能干细胞,由此分化为多能干细胞(CFU-S)及淋巴系干细胞。多能干细胞又分化为骨髓各系的定向干细胞,即红系定向干细胞(CFU-E,如生成的集落较大则称为BFU-E),粒、单定向干细胞(CFU-C),及巨核细胞系定向干细胞(CFU-M)。淋巴系定向干细胞分化为各亚群淋巴细胞。各系的定向干细胞再增殖成熟为各系的血细胞。干细胞分化为那一系的定向干细胞与其所处的环境可能有关,有证据提示“诱导造血的微环境”(hemopoietic inductive microenvironment)能影响造血干细胞分化的方向,例如多能