

# 血液學的新觀念

# 血液學的新觀念

# 血液學的新觀念

# 血液學的新觀念

醫三屆 許書典

Hematology-Oncology Section  
Olin E. Teague Veterans' Center & College  
of Medicine, Texas A & M University

譯：莊峻鎧

## 內容要目：

### 第一部分—造血的新觀念

- 一、概說
- 二、基細胞存在的證據
- 三、基細胞的同源性
- 四、體液的影響
- 五、局部的環境
- 六、多能基細胞的贅生性疾患
- 七、多能基細胞缺乏或受損的疾病

### 第二部分—骨髓增生的疾病

- 一、定義與觀念
- 二、分類
- 三、所含細胞之類型
- 四、臨床意義

### 第三部分—特發性髓樣化生

- 一、定義
- 二、髓外造血
- 三、細胞來源
- 四、臨床表徵

## 第一部分、造血的新觀念

### 一、概說：

在人體內，大部分的組織主要由已分化的細胞構成。這些細胞在正常的情况下，很少增生或自我更新（self-renew）。但是胃腸的黏膜細胞、皮膚、和造血淋巴組織，却能不斷的增生和自我更新，同時進行分化作用。造血組織與血液細胞是屬於自我更新系統，這個系統包括繁殖、分化、成熟、增生、及老化細胞的異化作用。

基細胞（Stem cell）是一種能繁殖並分化成各式各樣特殊細胞系的細胞。在造血淋巴組織中，含有少許的基細胞，及來自基細胞的成熟細胞。造血基細胞是紅血球、白血球、血小板、甚至可能是淋巴球的始祖。

除了構成基質的支架外，造血組織內所含的多能自由基細胞（multipotent uncommitted stem cell）至少能分化成四個具有特殊功能的細胞系。每一個細胞系含有：

(一)可能繁殖的基細胞，其只能於該細胞系成熟。(二)一部份成熟且能繁殖的細胞。(三)一部份不繁殖的成熟細胞。(四)一部份不繁殖且不成熟的細胞。

這種細胞，目前尚無法以形態來鑑定它，因此在研究上造成困難。對於其存在及表現的判定，也因而受到了限制，只能依據其產生可辨識群落（colony）的能力來判定之。

在過去數年中，對成長中骨髓先驅細胞（precursor cell）的體外培養技術已發展出來。我們現在能於培養皿（petri dish）中培養紅血球、白血球、巨核細胞（megakaryocytes）及淋巴細胞系的先驅細胞。

目前有相當的證據顯示，在人及動物有多能性（multipotent）及單能性（unipotent）的基細胞存在。在動物已證明CFU-S，CFU-L-M的存在。人體內基細胞的存在，則來自慢性骨髓性白血病（CML）、真性紅血球過多症（P. vera）等病人造血細胞同源性的研究。

### 二、基細胞存在的證據：

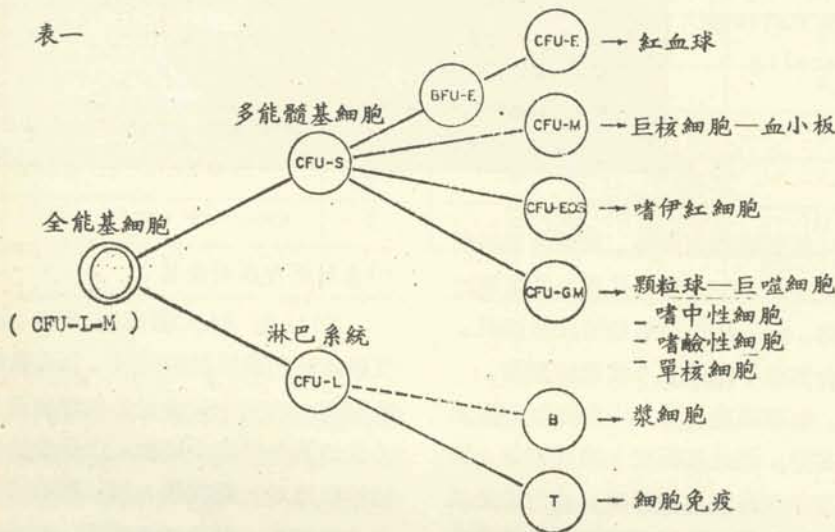
Till 和 McCulloch 報告，遭受嚴重輻射線照射的老鼠，以骨髓細胞注射，八至十天後可於其脾臟產生分散的造血細胞小結節。這些小結節包括紅血球、顆粒球、巨核細胞及未分化的細胞，有的為純粹某一種細胞構成，有的則是數種細胞混合在一起。這些結節叫做「脾臟群落」（Spleen colonies），而構成結節的細胞稱之為「脾臟群落構成單位」（Colony-forming unit-spleen, CFU-S）。大部分的群落是紅血球，但若再經過一段時間，則大部分的群落却是混合成份的。

若於注射後十至十四天，仔細分離脾臟內的群落，作成細胞懸浮液，再注射入經致死輻射量照射過的老鼠身上，則於該老鼠將長出新的群落。在這個動物實驗的研究中，明白的顯示出CFU-S的自我更新。因此一個骨髓細胞能形成包含三種細胞的群落。並且這些形成群落的細胞能增生

及自我更新。這些特性說明了它是多能造血基細胞。

淋巴球始祖並未出現於脾臟群落，但是證據顯示CFU-S和淋巴球始祖，共同來自一個更原始的基細胞——「淋巴球及髓細胞群落構成單位的共同始祖」(Lymphoid-myeloid Colony-forming unit Common progenitor, CFU-L-M)。請參看表1。

表一



基細胞的同源性 (Clonality) :

(一)所注射的細胞數目與形成群落的數目，成直線關係，顯示基細胞的同源性。

(二)含有由放射線誘導所產生特殊染色體記號的細胞，其所形成的群落中，百分之九十五至九十九的細胞含特殊不正常的染色體。這種特殊染色體記號同時存在於<sup>55</sup>Fe標示(即紅血球)及過氧化氫酶陽性(即白血球)的細胞上。

在慢性骨髓性白血病患者體內，一種叫做Philadelphia的特殊染色體記號，能於紅血球、顆粒球及巨核細胞發現，這表示所有這些細胞都

來自單一含Philadelphia染色體的惡性基細胞(malignant stem cell)。

(三)當吾人將含有經放射線誘導的染色體記號之骨髓細胞注射入缺乏基細胞的W/W<sup>v</sup>老鼠身上，則會產生下列三種結果：

1. 部分老鼠其骨髓、脾臟及胸腺細胞、CFU-S，以及植物血球凝集素(phytohemagglutinin

)刺激過的脾臟淋巴細胞，均含大量帶相同記號的細胞。因此造血細胞及造淋巴細胞的增生均來自單一原始基細胞(CFU-L-M)。

2. 在其他的老鼠，只有骨髓及CFU-S含有此記號。存在的基細胞只能分化成髓細胞。這個基細胞被認為是典型的CFU-S。

3. 第三種被發現僅有在胸腺細胞及PHA刺激過的脾臟細胞才含有染色體記號，這顯示存在的基細胞只限於分化為淋巴球。

從以上的研究，我們可以看出CFU-S, CFU-L-M及淋巴球始祖細胞的存在，及這些基細胞的同源性。在人類的骨髓移植給再生不

能性貧血(aplastic anemia)的病患，也提供證據顯示人類骨髓含有能製造紅血球、髓細胞、巨核細胞及淋巴球的基細胞。

4. 研究帶有性聯葡萄糖-6-磷酸去氫酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G-6-PD)位置的異合子，提供充分的證據顯示人們一些血液惡性病及癌症實際上是來自單一細胞的成熟或惡性轉變。G-6-PD是由性染色體所決定。根據Lyons的假說，X染色體在胚胎早期被抑制，因此一個具異合子性聯特性的個體，例如G-6-PD同酶(isozyme)A和B，將只含有A或B同酶的細胞，而無同時具有A、B同酶的細胞。若一細胞族群來自許多細胞，則二種同酶可能同時出現，但若細胞族群來自單一始祖(即同源)，則這細胞族群將只含一種同酶。若某些疾病，例如慢性骨髓性白血病，真性紅血球過多症，對具有G-6-PD同酶A、B異合子的病患研究顯示，血小板、紅血球及顆粒球只含一種同酶，而纖維母細胞(fibroblast)及淋巴球同時具有二種同酶。初步的研究發現慢性骨髓性白血病的非T淋巴球，可能也是同源。當以G-6-PD同酶決定時，顯示慢性骨髓性白血病的惡性轉移可能包括一個多能基細胞及淋巴系統共同始祖的基細胞。

體液的影響 (Humoral effect) :

(一)紅血球生成素(erythropoietin)是一種於腎臟製造的糖蛋白(glycoprotein)。它作用於中間(單能)基細胞，誘導紅血球的增生與分化，並影響骨髓內網細胞(reticulocyte)之釋出。紅血球始祖可分為二類：

1. 較原始的一種產生突發的紅血球群落，這需要大量紅血球生成素的刺激。這種我們稱為「突發構成單位」(burst-forming unit, BFU-E)。

2. 另一種較分化的基細胞，來自BFU-E，並且產生小堆小堆的紅血球。它只需要微量的紅血球生成素刺激。這種我們稱為「紅血球群落構成單位」(erythroid colony-forming unit CFU-E)。

一些在體外無內在造紅血球活性的激素，其能於體外增進紅血球生成素之效力——包括雄性素(andro-gen)、類固醇(steroid)、生長激素(growth hormone)、甲狀腺素(thyroid hormone)。慢性腎衰竭(腎臟損傷kidney damage)患者將無足量的紅血球生成素，來刺激紅血球的增生與分化，因此尿毒病人常見貧血。甲狀腺官能不足症(hypothyroidism)或腎上腺不全(adrenal insufficiency)患者的血紅素常較正常人為低，這是因為他們缺乏甲狀腺或腎上腺素來增強紅血球生成素的活性。另外，男性的血紅素常較女性高，則是因為男性激素能增強血紅素生成素活性之故。

□ 群落刺激活性(colony-stimulating activity, CSA)

在老鼠培養系統中，單一細胞在「群落刺激活性」存在下增生。形成顆粒球及單核球—巨噬細胞(monocyte-macrophage)二者的群落。產生這些群落的細胞，我們稱做「培養中之群落構成單位」(colony-forming unit in culture CFU-C)。CSA是一種醣蛋白。巨噬細胞、單核球、活化的淋巴球及

內皮細胞(endothelial cell)皆能產生CSA。CFU-C在體外的成長完全依賴CSA的存在。形態上，CFU-C細胞類似中等大小的淋巴球。

抗內泌素(Chalone)是一種來自成熟顆粒球的低分子量物質，它的作用為抑制已分化而正在增殖的顆粒球先驅。成熟的顆粒球同時含有一種叫做「群落抑制活性」(colony-inhibiting activity, CIA)的物質，能抑制單核球之製造及釋出CSA。

□ 巨核細胞來自CFU-S。其始祖細胞(megakaryocyte-progenitor cell)對一種叫做「血小板生成素」(thrombopoietin)的激素起反應而增生。這種物質其確切本質目前還不太清楚。部份證據顯示，這種物質是由分裂原刺激過的淋巴球(mitogen-stimulated lymphocytes)所製造。

### 丙 局部環境

(一) 當CFU-S於脾臟形成群落時，大部分紅血球群落位於脾臟紅髓(red pulp)的表面。而顆粒球群落則沿著脾臟小樑(trabeculae)生長，巨核細胞群落在囊下生長，因此群落構成細胞在脾臟的位置決定了其分化為何種細胞系。

(二) 先將放射線照射過的骨髓實質，移植至經致死量放射線照射的老鼠脾臟。然後再將骨髓細胞懸浮液注射入這些老鼠身上。則在骨髓實質形成的群落大部份是顆粒球，在脾臟形成的群落大部份却是紅血球，而在這二種組織邊緣產生的群落是混合的。

(三) 對遺傳性貧血的突變種老鼠 $S_1/S_1^d$ 之研究，更進一步提供了微細

環境重要性的證據。這些老鼠有共同的基細胞，但其實質支持造血的能力有缺陷。移植研究顯示，這些老鼠的骨髓細胞能適度地植於經致死量放射線照射的老鼠，並且這些老鼠的貧血能以實質移植治療之。

六 多能性基細胞的贅生性疾患(moplastic disorder):

(一) 慢性骨髓性白血病(chronic myelogenous leukemia)。

(二) 真性紅血球過多症(polycythemia rubra vera)。

(三) 骨髓纖維變性—髓樣化生(myelofibrosis-myeloid metaplasia)。

(四) 夜間發作性血紅素尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)。

(五) 可能還包括：急性骨髓性白血病(acute myelocytic leukemia)和前白血球病狀態(preleukemic stage)。

七 多能基細胞缺乏或受損的疾患：

(一) 再生不能性貧血(aplastic anemia)。

(二) 週期性嗜中性白血球減少症(cyclic neutropenia)。

(三) 化學療法或放射線誘導之骨髓抑制(chemotherapy or irradiation-induced myelosuppression)。

四 Blackfan-Diamond 症候群。

(五) 純粹紅血球成形不全(pure red cell aplasia)。

(六) 可能還包括某些嗜中性白血球減少症(neutropenia)。

## 第二部分、骨髓增生的疾病 (MPD)

### 一定義與觀念：

(一)其為人體多能基細胞，或多能基細胞與淋巴球基細胞之共同基細胞的贅生變性 (neoplastic transformation)。

(二)為多能先驅細胞的異常行為，其有多種表現，且伴隨紅血球、顆粒球及巨核細胞甚或纖維母細胞，各種不同程度且無法控制之增生。

(三)患者可能介於一個疾病與另一疾病之間。Dameshek 提出「骨髓增生的疾病」(myeloproliferative disorder, MPD) 這個名詞，來描述這種與慢性顆粒性白血病、真性紅血球過多症、特發性髓樣化生 (agnogenic myeloid metaplasia)、巨核細胞白血病 (megakaryocytic leukemia)、紅血球白血病 (erythroleukemia) 等有密切關係的症候群。每一種症候群或其變異型乃根據其性狀及增生位置等來鑑定。

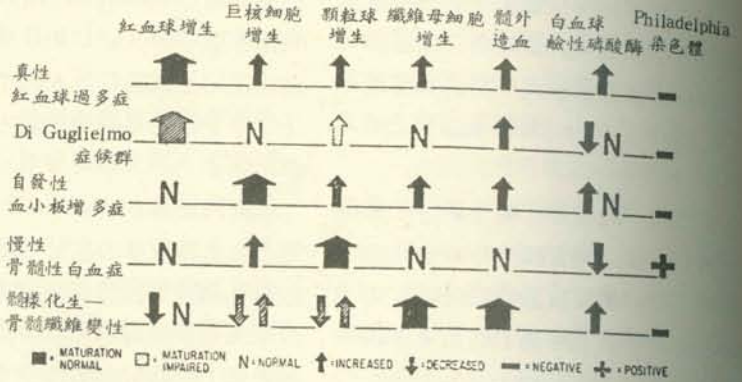
### 二分類：

根據其所包含主要的細胞種類或增生位置，可將骨髓增生的疾病分類如下：(請參考表1)

表1 骨髓增生的症病分類

所含細胞種類	常用之診斷名詞
(一)紅血球系列	1 真性紅血球過多症；2 Di Guglielmo 症候群
(二)巨核細胞	自發性血小板增多症，出血性血小板增多症
(三)顆粒球系列	慢性顆粒性白血病
(四)纖維母細胞	骨髓纖維變性 (急性與慢性)
(五)成骨細胞、蝕骨細胞	骨硬化症 (osteosclerosis)
(六)髓外造血	髓樣化生，特發性髓樣化生 (agnogenic myeloid metaplasia)

表二



關於MPD該包括那些疾病，尚有各種不同的意見。

### 三MPD所含細胞之類型：

所有骨髓增生的疾病，可能表現出骨髓、血球、脾臟或其他器官之增殖、發育障礙或化生。雖然有重複，但每一種症候群總有一個典型的臨床症狀、實驗室發現及過程。複雜的改變及經常的相互聯結常隨時間之進行而發生。請參閱表2。

在這些疾病發生之初，每一種疾患都有某種細胞的增生佔優勢。其他骨髓內成份，此時多少也有點增加。隨時間的進行，骨髓內網狀纖維 (reticulin fiber) 增加，終於導致骨髓的纖維化。因而造血作用出現於骨髓以外的器官，如肝臟、脾臟、淋巴結。有些病例終至變成急性白血病

慢性骨髓性白血病的病患，其骨髓內的網狀或膠原纖維 (reticulin or collagen fiber) 增加，這表示實質細胞的增生。特發性髓樣化生為MPD的終極結果。

總而言之，骨髓增生的疾病之觀念，來自以下的觀察：

- 1 不僅僅影響骨髓內的單一細胞系。
- 2 許多這種疾病常發展為另一種疾病。
- 3 造血組織內，發生與胚胎學的關係 (phylogenetic and embryologic relationships) 至為密切。

### 四臨床意義：

雖然「骨髓增生的疾病」常被臨床醫師用來代表某些骨髓及脾臟的慢性增生疾病，事實上並無充足的理由可以表示這些疾病是由共同原因引起。至於這些疾病之相同處，可以解釋為骨髓能於不同疾病情況下表現自我。

很少證據支持骨髓增生的疾病，是由於體液控制 (humoral regulator) 之失調所致這種說法。例如，在真性紅血球過多症時，紅血球生成素被抑制，這表示紅血球生成素與此病之發生無關。

### 第三部分、特發性髓樣化生

一定義  
特發性 agnogenic 表示原因不明。

髓樣 (myeloid) 表示髓 (顆粒) 細胞或整個骨髓。

化生 (metaplasia) 表示在一個器官或組織中, 原本組織學上或功能上不重要的細胞之增生。

換言之, 特發性表示這個疾病原因尚不明白。髓樣化生表示骨髓細胞在正常成人不應產生造血細胞的器官增生的現象 (亦即髓外造血)。

#### 髓外造血 (Extramedullary hematiopoesis) :

在胚胎時期, 造血作用是胚胎結締組織或實質的功能。紅血球首先於卵黃囊 (yolk sac) 的血島 (blood island) 中被製造出來, 接著於肝臟、脾臟、淋巴結及胸腺造血。肝臟的造血作用能延續至出生以後。骨髓的造血作用始於懷孕第五個月, 在第八個月以前, 其已成為造血的主要場所。

髓內及髓外造血 (medullary and extramedullary hematiopoesis) 這二個名詞, 分別表示

血球的製造是在骨髓內或在骨髓以外的器官。骨髓以外的器官, 可能保有應付各種刺激而造血的能力。這種髓外造血或髓樣化生於二種情況下會發生:

1 血球需要量增加, 而單靠骨髓增生無法滿足時。例如: 嚴重的溶血性貧血, 此時髓樣化生即發生。

2 對感染、結核病、惡性腫瘤或化學毒品 (產生組織破壞及壞死) 等的反應。

3 另外還有一些不明原因。例如: 骨髓增生的疾病。此種髓樣化生為非反應性, 因此有時稱之為特發性髓樣化生。

骨髓纖維變性 (myelofibrosis) 及髓樣化生二者, 通常併存於由上述 2、3 所造成疾病之患者。

#### 三、細胞來源:

以 G-6-PD 同酶研究, 發現特發性髓樣化生為一種多能基細胞的疾病, 並且來自單一來源。

#### 四、臨床表徵:

(一) 年齡: 五十歲至七十歲

(二) 性別: 男女相等

參考表 3、4、5

維生素 B<sub>12</sub> 結合蛋白質增加。組織胺於血液及尿中亦增加。尿酸增加並有續發性痛風 (Secondary gout)。

LAPA score 不一定, 但通常是正常或增加。周邊血液抹片有重大發現:

1 往未成熟顆粒球方向移動。出現骨髓母細胞 (myeloblast) 及前骨髓細胞 (promyelocyte), 但通常少於百分之五 (這些未成熟細胞的出現, 並不一定表示存活期減少或轉變為白血病)。

2 紅血球的大小及形狀改變, 並有許多淚滴形 (tear drop form)。

3 嗜多種色素 (polychromasia) 及有核細胞為其特徵, 通常伴隨網狀細胞數目的增加。

4 血小板可能增加, 並且看起來大而古怪。巨核細胞之碎片也可能看到。

淚滴血球畸形症 (teardrop poikilocytosis), 白紅母細胞景觀 (leukoerythroblastic picture) 及大血小板或巨核細胞碎片, 同為骨髓纖維變性同時伴隨髓樣化生的特徵。

症狀	早期(註一)	中期(註二)	晚期(註三)
無症狀	69%	42%	26%
倦怠	16	40	64
體量減輕	7	21	23
呼吸困難	9	19	29
出血	9	19	16
脾臟移植	4	14	26
痛風	4	12	16
腎結石	2	7	23
下痢	4	5	10
發熱	2	5	19

(註一): 脾臟 < 8 公分

(註二): 脾臟 8 - 16 公分

(註三): 脾臟 > 16 公分

資料來源: Ward and Block Medicine 50 : 357, 1971

表 4 診斷時之物理學發現

徵候	發生率(%) (註四)	發生率(%) (註五)
脾腫大	100%	98%
< 8 公分	16	
8 - 16 公分	49	
> 16 公分	35	
肝腫大	54	75
瘀斑	26	
淋巴結腫大	10	22
黃疸、水腫、腹水	8 - 10	4

(註四): 資料來源: Ward and Block, Medicine 50 : 337 1971.

(註五): 資料來源: Rosenthal and Moloney, Postgraduate Med.

45 : 136, 1969.

表5 診斷時之血液學發現

	平均
血紅素(克/100毫升)	10.6
有核紅血球	100%
白血球(立方毫米)	18,000
< 4,000	13%
4,000 ~ 10,000	31%
> 10,000	56%
血小板	
低	22%
正常	49%
高	29%

雖然沒有 philadelphia 染色體出現，但其他染色體異常，例如C群染色體可能出現。

在早期骨髓經常含大量細胞，伴隨著髓細胞及巨核細胞活性之增加，纖維化相對的較少。隨著時間的進行，纖維化增加。骨髓吸引(bone marrow aspiration)經常得到乾穿刺(dry tapping)的結果。通常需要針式活組織檢法(needle biopsy)來評估纖維化的程度。

在診斷上，對任何貧血、脾腫大，同時有白紅母細胞及乾穿刺骨髓吸

引之病患，皆需考慮此病。

X光發現：大約1/3患者有骨硬化而在例行X光檢查中被發現。骨硬化為對稱性，常見於脊椎骨、骨盆、肋骨、鎖骨及股骨、肱骨的幹骺部(metaphyseal portion)。

過程：當此病進行下去，脾臟會愈來愈大，肝臟也可能出現同樣的情形。罹病時間大致可以脾臟大小來估計，大約每年向下延伸一公分。脾臟可能梗塞而導致右上腹痛。

貧血變得非常嚴重，因為：

1. 失血而致鐵缺乏。
2. 葉酸缺乏。
3. 血漿體積增加致血液稀釋。
4. 脾臟功能過旺。

大部分病患終需輸血。

血小板過多若未經治療，可能導致嚴重栓塞或出血性併發症，門靜脈高血壓可能因為肝靜脈栓塞(Budd-Chiari syndrome)或進行性肝纖維化而引發。

大部分患者變得更衰弱，因而感染機會增加。從大量統計得知，自診斷後，病人的存活期平均只有四、五年。最主要的死亡原因是心臟病、急性白血病、出血及感染。

治療：通常無法令人滿意，只止於減輕症狀而已。放射療法、烷基藥物(alkylating agent)可減小脾腫、白血球過多及代謝過高症。若脾臟太大或引起嚴重貧血時，則必須切除脾臟。雄性素用於刺激紅血球生成素偶或有效。(本文承吳健誼醫師校稿，特此致謝)

### 參考資料

1. Quesenberry P, Levitt L: Hematopoietic stem cells. N. Eng J Med 301:755-760, 819-822, 868-872, 1979.
2. Laszlo J: Myeloproliferative Disorders (MPD): Myelofibrosis, myelocclerosis, extramedullary hematopoiesis, undifferentiated MPD and hemorrhagic thrombocytopenia. Semin Hematol 12: 409-432, 1975.
3. Hematology. Ed. Beck, William S, second edition. The MIT press page 1-17, 1977.
4. Cecil Textbook of Medicine, Ed. Beeson, McDermont, Wyngaarden; fifteenth edition. Saunders, Chapter 498, 1 & 499, 1979.
5. Till JE, McCulloch EA: A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. Radiat Res 14:213-222, 1961.
6. Abramson S, Miller RG, Phillips RA: The identification in adult bone marrow of pluripotent and restricted stem cells of the myeloid and lymphoid systems. J Exp Med 145:1567-1579, 1977.

## 綠杏31期收支帳目表：

### (-)收入

上期移交	63,364.80
刊物費	84,000.00
課外活動組補助費	20,000.00
捐款	109,829.45
廣告	5,800.00
合計	335,194.25

### (=)支出

製版印刷整紙張費	245,000.00
發行費	6,973.00
專欄製作費	1,990.00
校友聯絡郵雜費	5,629.00
文具用品費	1,571.00
編輯聯絡費	12,075.00
北極星詩社補助費	3,000.00
編研會補助費	2,000.00
稿費	12,300.00
合計	290,538.00

結餘 44,656.25

綠杏31期

社長 黃以信  
總務 石玲君