

HEMOLYTIC ANEMIA I

ยุทธนา หมั่นดี *

Hemolytic Anemia คือ ภาวะซีด มี red blood cell (RBC) และ Hemoglobin (Hb) น้อย จากการแตกของ RBC เนื่องจากเหตุใดก็ได้ก็ตาม ทำให้อายุของ RBC ในกระแสเลือดสั้นกว่าปกติ (ปกติ 120 วัน) แต่ลักษณะของ RBC ยังคงเป็น normocytic normochromic ยกเว้นจำพวก hereditary hemolytic anemia ซึ่งเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เป็นมาแต่กำเนิด จะพบ abnormal RBC ได้ตามชนิดของมัน เมื่อมีการแตกทำลายของ RBC มากกว่าปกติ ร่างกายจะมีการปรับตัว โดยการผลิต erythropoietin มากขึ้น ช่วยกระตุ้นการผลิต RBC หรือ erythropoiesis ให้มากขึ้นกว่าปกติ อาจมากกว่าปกติถึง 6-8 เท่า ภายในเวลาเพียง 1 สัปดาห์ โดยกระตุ้นให้เกิด erythroid hyperplasia มีตัวอ่อนของ RBC ใน red bone marrow มากขึ้นกว่าปกติ ทำให้ myeloid : erythroid (M:E) ratio ต่ำกว่าปกติ (ปกติ 3:1) เกิด hypercellularity ใน red bone marrow เบียด fat cell ใน yellow bone marrow ให้ถดถอย ถ้าหากว่า bone marrow ทุกๆ จุดในร่างกายทำงานเต็มทีในการช่วยกันผลิต RBC ได้เพียงพอชดเชย

* ภาควิชาจุลทรรศนศาสตร์คลินิก

คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

การถูกทำลายได้ทันการณ์ การตรวจ CBC ก็จะไม่พบความผิดปกติ เรียกว่า compensated hemolytic anemia อาจจะพบ nucleated RBC ได้บ้างใน blood smear และพบ polychromasia หรือ reticulocyte มากกว่าปกติ ถ้าภาวะ hemolysis ยังไม่ได้รับการแก้ไขหรือรักษา อาจเกิดการผลิต RBC นอกไขกระดูกได้ที่เรียกว่า extramedullary hematopoiesis เช่น ใน liver, spleen, kidney, lymphnode และอื่นๆ ซึ่งแสดงภาวะเรื้อรังของ hemolytic anemia ผู้ป่วยจะมีอาการซีดชัดเจนเมื่อ

1. เกิดการทำลาย RBC อย่างรวดเร็วและรุนแรง จนไขกระดูกไม่สามารถปรับตัวได้ทันเรียกว่า hemolytic crisis

2. เกิดการหยุดผลิต RBC หรือผลิตได้น้อยของไขกระดูกทำให้มี RBC มาชดเชยได้น้อยลงอย่างรวดเร็ว เรียกว่า aplastic crisis

ในกรณีเป็นไม่มาก ซึ่งไม่พบภาวะซีด แต่จะพบว่าครึ่งชีวิตของ RBC (half-life) มีค่าต่ำกว่าปกติ (ปกติ 28 วัน) ตรวจโดยใช้ ^{51}Cr ติดฉลาก RBC ของผู้ป่วยแล้วฉีดกลับไปในกระแสเลือดผู้ป่วยตามเดิม แล้ววัด RBC ที่มีสารรังสี ตามระยะเวลาที่ผ่านไป ถ้าหาก half-life ของ RBC อยู่ระหว่าง 20-28 วัน จะไม่ค่อยพบว่ามีอาการ

ซิด แต่ต่ำกว่า 20 วัน อาการซิดจะเริ่มปรากฏให้เห็น และจะเห็นชัดเจนเมื่อต่ำกว่า 15 วัน

การแบ่งกลุ่มของ hemolytic anemia อาจแบ่งได้หลายแบบแล้วแต่จะยึดหลักการใด เช่น แบ่งตามต้นตอของสาเหตุ หรือ จุดเกิดเหตุของการแตกของ RBC เป็น intracorpuscular defect หรือ intrinsic hemolytic anemias สาเหตุเกิดจากตัว RBC เอง และ extracorpuscular defect หรือ extrinsic hemolytic anemias สาเหตุเกิดนอกตัว RBC เป็นต้น แบ่งตามตัวกระทำทำให้ RBC แตก ได้เป็น immune hemolytic anemia เกิดจากปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน และ non-immune hemolytic anemia เกิดจากปฏิกิริยาอื่นๆ ที่นอกเหนือจากปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน แบ่งตามบริเวณที่ RBC แตกได้เป็น intravascular hemolytic anemia คือ RBC แตกภายในเส้นเลือด และ extravascular hemolytic anemia คือ RBC แตกภายนอกเส้นเลือดหรือใน reticuloendothelial system (RES) เช่น ม้าม และตับ เป็นต้น แต่การแบ่งแบบแรกเป็นที่นิยมมากที่สุด คือ แบ่งตามจุดที่เป็นสาเหตุได้ดังนี้ คือ

1. Intracorpuscular defects (Intrinsic hemolytic anemia)

1.1 Hereditary defects

1.1.1 Defect in RBC membrane

1.1.2 Defect in RBC enzymes

1.1.3 Hemoglobinopathies

1.1.4 Thalassemia

1.2 Acquired defects

1.2.1 Paroxysmal nocturnal

hemoglobinuria (PNH)

2. Extracorpuscular defects (Extrinsic hemolytic anemia)

2.1 Immune hemolytic anemia

2.1.1 Autoimmune hemolytic anemia (AIHA)

2.1.2 Drug induce hemolytic anemia

2.1.3 Cold hemagglutinin disease (CHD)

2.1.4 Hemolytic disease of newborn (HDN)

2.1.5 Hemolytic transfusion reaction (HTR)

2.2 Infection

2.2.1 Malaria

2.2.2 Clostridium perfringens (Welchii) etc.

2.3 Chemical and Toxin

2.4 Physical agent (Heat, Cold etc.)

2.5 Microangiopathic and Macroangiopathic hemolytic anemia

2.6 Hypersplenism

2.7 Others

การแบ่งตามสาเหตุที่ทำให้ RBC แตก ได้เป็น non-immune และ immune types ดังนี้

1. Non-immune hemolytic anemia

1.1 Membrane defects

Hereditary spherocytosis

Hereditary elliptocytosis
 Hereditary pyropoikilocytosis
 Hereditary hydrocytosis & xerocytosis
 1.2 Red cell enzyme deficiency
 Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency
 Pyruvate kinase deficiency
 Methemoglobin reductase deficiency
 1.3 Hemoglobin production deficiency and defects
 Thalassemia
 Hemoglobinopathies
 1.4 Infection
 Malaria and other blood parasites
 Other infection (bacterias, fungus, virus)
 1.5 Others
 Toxins
 Venoms
 Chemicals
 2. Immune hemolytic anemia
 2.1 Autoimmune
 Autoimmune hemolytic anemia (AIHA)
 Drug-induce hemolytic anemia (penicillin, quinine, alpha-methyldopa)
 Paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH)
 Cold hemagglutinin disease (CHD)

2.2 Alloimmune
 Hemolytic disease of newborn (HDN)
 Hemolytic transfusion reactions (HTR)
 วิธีการตรวจหาภาวะ hemolysis (RBC แตก) แบ่งออกเป็น 2 ขั้นตอน คือ
 1. การหาอัตราการแตกของ RBC (Determine rate of RBC destruction)
 2. การหาต้นเหตุของการแตกของ RBC (Determine cause of hemolysis)
 1. การหาอัตราการแตกของ RBC ซึ่งมีสองแนวทาง คือ การทำลาย RBC เพิ่มขึ้น และการสร้าง RBC เพิ่มขึ้น
 1.1 การตรวจหาภาวะการทำลาย RBC เพิ่มขึ้น (Tests for increase red blood cell destruction) ที่นิยมใช้กันมากที่สุด ได้แก่ การตรวจหา serum unconjugated (indirect) bilirubin (Ind.bili) ถ้าค่าสูงกว่า 3-4 mg/dl (ปกติ 0.2-1 mg/dl) แสดงว่ามี hemolysis และแสดงถึงการย่อยสลาย (catabolism) ของ heme จาก RBC ที่แตกสลาย โดยการจับกินของ RES แต่ Ind.Bili. ตรวจได้ไม่ไว (insensitive) เช่นเดียวกับ stercobilinogen และ urobilinogen, Ind.bili. เมื่อจับกับ albumin (alb.) ไม่สามารถผ่าน glomerular filter ใน kidney ได้ ลักษณะนี้จะเกิดอาการตัวเหลืองตาเหลือง (jaundice) ชนิด "acholuric" การตรวจที่ความไวมาก (very sensitive) ได้แก่ serum haptoglobin (sc.hep.) ซึ่งจะลดลงอย่างชัดเจน (ค่าปกติ 40-340 mg/dl) ไม่ว่า

จะเป็น hemolysis ชนิด intravascular หรือ extravascular ก็ตาม และยังแสดงถึงความสามารถในการกำจัด hemoglobin-haptoglobin complex ได้อย่างรวดเร็วโดย RES แต่การลดลงของ Se.hep. ก็อาจเกิดจากโรคอื่นๆ ได้ เช่น hepatocellular disease เนื่องจาก heptoglobin ผลิตจาก liver เมื่อ liver cell เสียไป การผลิตก็ลดลง หรือในชาวผิวดำเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมของเขาเองที่ผลิต heptoglobin ได้น้อย (deficiency of heptoglobin) ใน acute inflammation และ malignancy บางชนิดแม้การผลิต จะมากแต่ก็พบ Se.hep. ต่ำมากก็ได้ เพราะถูกใช้ไปมาก และไม่เกี่ยวข้องกับ hemolysis

การตรวจอื่นๆ ที่บ่งบอกภาวะการแตกของ RBC ภายในเส้นเลือดได้แก่ hemoglobinemia, hemoglobinuria และ hemosiderinuria มีค่าสูงกว่าปกติ การตรวจ hemoglobinemia ต้องระมัดระวังการเจาะเก็บเลือด เพราะการเจาะไม่ดี การเก็บเลือดไม่ดี ภาชนะบรรจุเลือด และหลอดทดลองไม่สะอาดหรือไม่แห้ง อาจเกิด RBC แตกได้ โดยเป็นการแตกในห้องปฏิบัติการแบบนี้ เป็นค่าปลอม ไม่ได้เกิดจาก โรคของผู้ป่วย แต่เกิดจากความผิดพลาดในการตรวจ ตรวจไตที่ hemoglobin binding capacity ของ se. hep. เต็มที่สูงสุดแล้ว Hb จะผ่าน glomerulus ในรูป alpha-beta chain dimers แล้วกลับมา รวมกันเป็น alpha₂-beta₂ tetramer ใหม่ ในขณะที่ถูกดูดกลับใน tubule ถ้าเกินความสามารถในการดูดกลับได้หมด Hb ก็จะออก

มาใน urine ด้วย ซึ่งตรวจพบได้ โดยวิธี spectroscopic (การวัดความดูดกลืนแสงที่ 520 nm) หรือใช้ dipstick ที่ตรวจหา heme หรือข้อมตะกอนปัสสาวะด้วยสี Prussian blue ที่ สามารถข้อมเหล็ก (iron) ได้ ในรูปของ hemosiderin และ ferritin ใน renal tubular cell ที่หลุดออกมาได้, free plasma Hb จะถูก oxidized เป็น methemoglobin มีเหล็กเป็นชนิด ferriheme (hemin) จับกับ alb. เป็น methemalbumin ตรวจได้โดยวิธี Schumm's test ซึ่งเป็นวิธี spectroscopic แต่วิธีนี้ไม่มีความไว (insensitive) กว่าจะให้ผลบวกได้ต้องเป็นระดับ mild hemolysis ขึ้นไป การตรวจสอบการรอดชีวิตของ RBC ด้วยการติดฉลากด้วย ⁵¹Cr อาจมีความจำเป็นใน การยืนยันภาวะการแตกของ RBC มากกว่าปกติ

1.2 การตรวจหาภาวะการสร้าง RBC เพิ่มขึ้น (Test for increase red blood cell production) ไชกระดูจะปรับตัวต่อสู้ hemolysis โดยการสร้าง RBC มากขึ้น และปล่อย young RBC ในรูปของ reticulocytes หรือ polychromasia ออกสู่กระแสเลือดมากขึ้น ตัวอ่อนของ RBC เหล่านี้จะ มี RNA เหลืออยู่ เมื่อข้อมด้วย supravital stain เช่น สี new methylene blue หรือ brilliant cresyl blue จะติดสีโทนฟ้า (basic dye) เป็นเส้นสายภายใน RBC แต่ถ้าข้อมด้วย Romanowsky stain จะ ติดสีแดง ผสมฟ้าหรือออกโทนม่วงฟ้า เรียก polychromasia ซึ่ง reticulocyte count (reti) ปกติมี 0.5-2.5% หมายถึงในแต่ละวัน

ในสภาวะปกติประมาณ 1% ของ RBC ถูกทำลายไปเพราะ หมดอายุและมีตัวอ่อนเจริญเติบโตขึ้นมาทดแทนในจำนวนใกล้เคียงกัน โดย RBC มีชีวิตในกระแสเลือดประมาณ 120 วัน reti. จะมีค่าสูงขึ้นเสมอ เมื่อมี hemolysis ซึ่งเป็นการปรับตัวตามปกติของไขกระดูก การเพิ่มขึ้นของ reti. ในกระแสเลือดจะถูกบดบังด้วย RBC เดิมที่มีอยู่มากกว่า และถ้า hemolysis รุนแรงและ เรื้อรัง reti. อาจออกจากไขกระดูกเร็วกว่า และมากกว่าปกติมาก ทำให้มี premature reticulocyte และ nucleated RBC (NRBC) ออกมาด้วย ทำให้การนับ reti. เกิดความผิดพลาดได้ เรียกว่า shift reticulocyte count การแก้ไขความผิดพลาดทำได้โดยใช้ค่า reticulocyte production index (RPI) โดยการเปลี่ยนค่า Hct ให้เป็นปกติคือ 45% แล้วนำค่า reti.count. หาค่า reticulocyte maturation time (rmt) โดยประมาณว่าที่ Hct 45% rmt 1.0 วัน, Hct 35% rmt 1.5 วัน, Hct 25% rmt 2.0 วัน และ Hct 15% rmt. 2.5 วัน ดังสูตร

$$RPI = \frac{\% \text{ reticulocyte count}}{\text{rmt}} \times \frac{\text{Hct}}{45}$$

ค่า RPI ระหว่าง 2.5-3.0 แสดงว่ามี hemolysis แต่จะต้องไม่มีภาวะเลือดออกหรือ hemorrhage ในผู้ป่วย ซึ่งจะเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ RPI สูงได้เช่นกัน RPI เป็นวิธีตรวจสอบหา hemolysis ที่ดี แต่ก็มี ความไวต่ำ โดยตรวจไม่พบว่า RPI สูงใน hemolysis ขนาดน้อยๆ

2. การหาต้นเหตุของการแตกของ RBC ต้นเหตุหรือตัวกระทำทำให้ RBC แตก อาจแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ใหญ่ๆ คือ non-immune hemolytic anemia และ immune hemolytic anemia การตรวจสอบว่า เกิดจากกลุ่มใด non-immune หรือ immune ใช้

การตรวจ Coombs test (antiglobulin test) ซึ่งมีสองแบบ คือ direct Coombs test (DCT) ตรวจหา antibody ที่จับบน RBC อยู่แล้วในร่างกายผู้ป่วย (in vivo) และ indirect Coombs test (ICT) ตรวจหา antibody ใน serum ว่าสามารถจับกับ RBC คนปกติในหลอดทดลอง (in vitro) ได้หรือไม่ ถ้าผลข้างใดอย่างหนึ่งหรือทั้งสองอย่าง positive น่าจะเกิดจาก immune

Blood smear ของผู้ป่วยในกลุ่ม hemolytic anemia นี้ มักจะมีความผิดปกติให้เห็นดังนี้

Spherocytes

Hereditary spherocytosis
Acute oxidant injury (HMP shunt defects during hemolytic crisis, oxidant drugs, and oxidant chemicals)

Clostridium welchii septicemia
Severe burns, thermal injuries
Spider, bee, snake venoms
Severe hypophosphatemia

Bizarre Poikilocytes

Red cell fragmentation syndromes (micro-and macro-angiopathic hemolytic anemia)

Hereditary elliptocytosis in neonates

Hereditary pyropoikilocytosis

Elliptocytes

Hereditary elleptocytosis

Thalassemia

Stomatocytes

Hereditary stomatocytosis and related disorders

Stomatocytic elliptocytosis

Irreversible Sickle Cells

Sickle cell anemia

Symptomatic sickle syndromes

Intraerythrocytic Parasites

Malaria

Babesiosis

Prominent Basophilic Stippling

Thalassemia

Hmoglobinopathies

Pyrimidine-S-nucleotidase deficiency

Spiculated or Crenated Red Cell

Acute hepatic necrosis (spur cell anemia)

Uremia

Infantile pyknocytosis

Abetalipoproteinemia

McLeod blood group

Target Cells

Hemoglobins S, C, D and E

Thalassemia

Hereditary xerocytosis

Normal Morphology

Emden-Meyerhof pathway defects

HMP chunt defects

Adenosine deaminase hyperactivity with low red cell ATP

Unstable hemoglobin

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Dys-erythropoietic anemias

Copper toxicity (Wilson's disease)

Cation permeability defects

Erythropoietic porphyria

Vitamin E deficiency

Hypersplenism

แหล่งที่เกิด Hemolysis

แบ่งได้เป็นสองแหล่ง คือ แรกในกระแสเลือดหรือในหลอดเลือด เรียกว่า intravascular hemolysis แรกนอกกระแสเลือดหรือนอกเส้นเลือดใน RES เช่น spleen, liver, bone marrow เรียกว่า extravascular hemolysis

1. Intravascular hemolysis หมายถึง RBC แตกสลายภายในเส้นเลือด ทำให้มี free Hb อยู่ใน plasma จับกับ haptoglobin เป็น complex ลอยไปในกระแสเลือด เมื่อผ่านตับจะถูก metabolized เป็น bilirubin ขับออกสู่ไตได้เล็กผ่านทางท่อน้ำดี โดยปกติ

จะพบใน circulation ได้ แต่ก็อาจจะออกมาถูก
จับทำลายโดยม้ามหรือตับ

Erythrocyte Survival Test (EST)

EST มีประโยชน์ในการค้นหา
hemolysis ในกรณีอาการไม่รุนแรง เนื่องจาก
การตรวจชนิดอื่นๆ มักตรวจไม่พบทั้งชนิด
intra และ extra-vascular hemolysis

หลักการคือใช้

radioactive

chromium (^{51}Cr) ติดฉลาก RBC ของผู้
ป่วยในหลอดทดลอง ^{51}Cr จะถูกจับไว้ใน
RBC แล้วฉีดกลับไปใน circulation ของผู้
ป่วยผ่านเส้นเลือดดำ แล้วจะเลือกผู้ป่วย
ออกมาตรวจวัดปริมาณรังสี ตามกำหนดเวลา
เป็นช่วงๆ โดยเริ่มจาก 24 hr. หลังฉีดเลือด
เข้าไป ถ้า ปริมาตรรังสีลดลง 1% หลังจาก
หักการสลายตัวตามธรรมชาติของ ^{51}Cr ที่
เรียกว่าครึ่งชีวิต half life ($T_{1/2}$) ออกแล้ว
ถือว่า RBC survival ปกติ โดยจะมี RBC ตาย
ไป และปล่อยออกมาใหม่ประมาณวันละ
1% (normal reticulocyte count ประมาณ
0.5-2.5%) และจะพบว่าครึ่งชีวิตของ RBC
(ปริมาณ RBC ที่มีรังสีลดลงครึ่งหนึ่งของ
จำนวนที่ฉีดเข้าไป) จะอยู่ประมาณ 25-32 วัน
ดังนั้น EST จึงสามารถ ใช้ ทำนาย blood
loss หรือความจำเป็นในการ transfusion ได้ดี
นอกจากวิธีนี้ยังใช้สืบค้นหาแหล่งแตก
สลายของ RBC ได้ด้วย โดยใช้เครื่อง
scanning for radiation ก็จะพบว่า ^{51}Cr
สะสมอยู่ในอวัยวะ ได้มาก เช่น ม้ามหรือตับ
แสดงว่าอวัยวะนั้นเป็นแหล่งทำลาย RBC

อีกวิธีหนึ่งในการหาค่า EST คือการใช้
เลือด donor ที่เข้ากันได้กับผู้ป่วย infuse เข้า
ไปใน กระแสเลือดผู้ป่วยในปริมาณที่
กำหนดไว้ แล้วจะเลือกผู้ป่วยออกมาตรวจ
ตามระยะเวลา 24 ชม. ต่อครั้ง แล้วใช้ anti-
serum ที่ทำปฏิกิริยาต่อเลือด donor เท่านั้น ดู
ว่าเลือด donor ลดลงไปเป็นจำนวนเท่าใด ก็
จะสามารถหาค่า $T_{1/2}$ ของ RBC ได้แต่วิธี
นี้ใช้กับผู้ป่วย extrinsic defect ไม่ได้
เพราะ hemolytic agent ส่วนใหญ่ มักจะ
ทำลาย RBC ทั้งของผู้ป่วยและ donor ไป
พร้อมๆ กัน ในทางกลับกัน ถ้าทดลองนำ
RBC ของผู้ป่วย infuse เข้าไปในคนปกติ ถ้า
วัด $T_{1/2}$ ของ RBC ได้ปกติ แสดงว่า RBC
ของผู้ป่วยนั้นมีส่วนประกอบภายในปกติดี
(intrinsic normal) ถ้าวัด $T_{1/2}$ ของ RBC
ได้ต่ำกว่าปกติ แสดงว่า RBC ของผู้ป่วยมี
ส่วนประกอบภายในผิดปกติ (intrinsic
defect) ดังนั้นวิธีการหา EST ยังคงมี
ประโยชน์มากในการอธิบายพยาธิสภาพของ
ผู้ป่วย hemolytic anemia

Hereditary Defects of Red Cell Membrane

Biochemical and Structure of Red
Cell Membrane ความรู้เกี่ยวกับ
biochemical และ Structure ของผนัง RBC
ช่วยให้เข้าใจคุณสมบัติของ RBC ดังนี้

1. Membrane deformability คือการ
เปลี่ยนรูปร่างได้ตามสิ่งแวดล้อม
2. Surface/volume ratio คืออัตราส่วน
ระหว่างพื้นที่ผิวกับปริมาตรของ RBC

3. Cytoplasmic viscosity คือความหนืดของส่วนประกอบภายใน RBC

การเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติเหล่านี้ในหลายๆ ระดับ มีต้นเหตุจาก hereditary defect ของ red cell membrane และเป็นต้นเหตุให้เกิด Hemolysis ได้ Red cell membrane ประกอบด้วย lipid bilayer รวมตัวกับ protein เป็น complex, lipid มีน้ำหนักประมาณครึ่งหนึ่ง อีกครึ่งหนึ่งเป็น protein และ glycoprotein ในส่วนของ lipid ส่วนใหญ่เป็น cholesterol และ phospholipid ที่มี polar head หันออกด้านนอกของผิว bilayer ทั้งสองด้าน มี hydrophobic fatty acyl side chains ผิวดันในของ bilayer phospholipid จะกระจายตัวอย่างสมดุลระหว่าง bilayer โดยมี choline phospholipid (sphingomyelin และ phosphatidyl choline) อยู่ด้านนอก (External) มี aminophospholipid (phosphatidylethanolamine และ phosphatidylserine) อยู่ด้านใน (Internal) มี protein และ glycoprotein เกาะกับ lipid bilayer โดยใช้ส่วนที่เป็น hydrophobic เหมือนกันเกาะกันไว้ และมี integral membrane protein สอดแทรกทะลุ lipid bilayer โดยมีบางส่วนโผล่ออกนอก cell ด้าน external บางส่วนโผล่อยู่ใน cell ด้าน internal บางส่วนแทรกอยู่ระหว่าง lipid bilayer, protein ส่วนอื่นๆ นอกจากที่กล่าวมานี้ ส่วนใหญ่จะอยู่ด้านใน cell โดยเกาะเกี่ยวกับ membrane ตรง integral membrane protein หรือส่วน head ของ inner

aminophospholipids เรียกว่า peripheral membrane protein และมีการสานกันเป็นร่างแหได้ inner membrane เรียกว่า membrane skeleton หรือ cytoskeleton การเรียกชื่อ protein เหล่านี้จะเรียกตามน้ำหนักโมเลกุล โดยทราบจากการ run ใน sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) เปรียบเทียบกับ protein น้ำหนักโมเลกุลมาตรฐาน membrane skeleton ประกอบด้วย network เป็น spectrin, actin และ protein 4.1; spectrin เป็น dimer ของ 2 subunit คือ alpha (α) และ beta (β) (MW 240,000 และ 220,000 ตามลำดับ) 2 dimer จะจับกันแบบ head to head ชนิด noncovalent bond เป็น tetramer ตัว spectrin เกาะเกี่ยวกับ actin ซึ่งเป็นสายสั้นๆ ตรงบริเวณ tail ของ tetramer, network ทั้งหมดนี้ยึดติดกับ membrane โดย ankyrin ซึ่งเกาะกับ beta spectrin และ ต่อกับ protein band 3 ซึ่งเป็น transmembrane protein สำหรับ alpha spectrin จะต่อกับ protein 4.1 และต่อกับ glycophorin A ซึ่งเป็น transmembrane protein เช่นกัน ทำให้ network ดังกล่าวยึดติดกับ membrane ได้ การเรียกชื่อ defect ต่างๆ เกี่ยวกับ membrane skeleton ถ้าเป็นการใส่ superscript + และ 0 หมายถึง partial และ complete deficiency ตามลำดับ เช่น HE[4.1⁰] หมายถึง homozygous hereditary elliptocytosis เกิดจากการไม่มี protein 4.1 หากเกิดจาก defect ของ skeleton protein interaction การขีดเส้นใต้ หมายถึง protein