

新
编

白
血
病

XIN BIAN

BAI XUE BING

XI BAO XING TAI ZHEN DUAN XUE

细胞形态诊断学

刘新月 主编



华中科技大学出版社
<http://www.hustp.com>

新编白血病细胞形态诊断学

主 编 刘新月

主 审 宋善俊

副主编 陈万新

编 者 (按姓氏笔画为序)

刘新月 刘 军 陈万新

李立新 沈 蓉 张金玲

胡闲石 熊 蓓 樊丽华

编写秘书 熊 蓓

华中科技大学出版社
中国·武汉

图书在版编目(CIP)数据

新编白血病细胞形态诊断学/刘新月 主编. —武汉:华中科技大学出版社,2008年9月
ISBN 978-7-5609-4663-4

I. 新… II. 刘… III. 白血病-细胞诊断 IV. R733.704

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 090885 号

新编白血病细胞形态诊断学

刘新月 主编

策划编辑:胡章成

封面设计:范翠璇

责任编辑:荣 静

责任校对:张 琳

责任监印:周治超

出版发行:华中科技大学出版社(中国·武汉)

武昌喻家山 邮编:430074 电话:(027)87557437

录 排:华中科技大学惠友文印中心

印 刷:湖北新华印务有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:12.25

字数:300 000

版次:2008年9月第1版

印次:2008年9月第1次印刷

定价:50.00元

ISBN 978-7-5609-4663-4/R·101

(本书若有印装质量问题,请向出版社发行部调换)

内 容 提 要

现代白血病分型诊断方法,是综合细胞形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学等方法对白血病进行亚型分类的方法,其中,细胞形态学依然是最基本的方法。本书作者以细胞形态学为基础,将形态学与临床医学、基础医学诸多学科的最新进展有机结合,参照 FAB、MICM、WHO 分型方法,系统阐述了急、慢性白血病各个类型的骨髓细胞形态学变化。本书具备以下三个特点。①系统全面:从形态学角度对各种不同类型的白血病的血象及骨髓象特点进行详细描述,其中包括诸多少见亚型,并附有相应的细胞形态图片和解释,以便读者认识、掌握和运用。②新颖先进:不仅有常用的形态学内容,还参考了国内外免疫学、细胞遗传学和分子生物学的最新研究成果,搜集了白血病分型诊断的最新文献,反映了当前白血病分型诊断的现状。③理论联系实际:既有理论阐述,又充分联系各型白血病的临床诊治的实际,有很强的实用性。

本书是我国第一部反映白血病 WHO 分型诊断的形态学专著,可供血液病临床医师、技术人员和医学院校师生阅读、参考和借鉴。

前 言

近年来,随着生命科学的迅猛发展,免疫学、细胞遗传学及分子生物学理论及技术不断成熟,使诊断白血病的新技术和新方法不断出现,导致人们对白血病细胞生物学特性的认识、疾病的分类分型和诊治手段都发生了根本性的变化,血液病医务工作者面临着知识需要更新的挑战。

白血病的诊断大致经历了三个主要发展阶段。1976年,法国、美国、英国三国血细胞形态学专家协作组(简称FAB)依据光镜下的白血病细胞形态学特征和细胞化学染色结果提出了FAB分型方案,经过数次修改和补充,建立了统一的细胞形态学分型标准,成为国际上通用的白血病诊断标准。1986年,在FAB分型的基础上,又提出了形态学(morphology, M)、免疫学(immunology, I)、细胞遗传学(cytogenetic, C)和分子生物学(molecular biology, M)分型(简称MICM分型),从而形成了完整的白血病MICM分型诊断体系。这一分型诊断体系反映了现代科技在白血病诊断上的发展和应用。1997年,世界卫生组织讨论并通过了造血与淋巴组织肿瘤分类方案(简称WHO分类),其意图是将过去以形态学为主的分类系统与临床新进展结合起来,将已经证明具有临床医学、形态学、生物学和遗传学信息关联的疾病纳入一个临床实用的现行命名系统。这一分类反映了造血组织肿瘤分型的最新进展,并且突出了分子生物学检测与临床之间的关系。WHO造血和淋巴组织肿瘤分类是迄今为止较为科学合理的分类系统,代表了该领域疾病诊断的新水平。能否及早采纳和应用WHO分类,影响到实验室诊断的整体水平、临床治疗水平的改进和提高,以及国际的学术交流。为此,我们编纂了这本白血病细胞形态学图谱,旨在介绍和推广白血病的新型诊断分类系统。编者在细胞形态学的基础上,结合白血病诊断的新进展,对白血病的免疫学、细胞遗传学、分子生物学等相关检查及临床特征进行了重点描述,力求从形态诊断学角度最大限度地为临床提供诊断和鉴别诊断的依据,以提高白血病分型诊断的准确性,尽快与国际水平接轨。

衷心希望我们的工作能给从事血液病工作的相关人员带来帮助,但由于自身才疏学浅,加之医学发展的日新月异,书中不妥之处在所难免,敬请同道指正。

本书在编著过程中得到华中科技大学同济医学院超微病理教研室的阮幼冰教授、官阳教授的大力支持,在此表示诚挚的谢意。他们所提供的白血病超微图像资料为本书增色不少。

刘新月

2007年8月

于华中科技大学同济医学院附属协和医院
血液病研究所

目 录

第一章 骨髓细胞形态学检查基础	(1)
第一节 血细胞的起源及分化	(1)
第二节 骨髓细胞形态学检查的步骤及内容	(3)
第三节 正常血细胞的形态特征	(8)
第四节 常用血细胞化学染色	(28)
参考文献	(47)
第二章 分型进展	(49)
第一节 急性白血病分型进展	(49)
第二节 慢性白血病分型进展	(62)
第三节 骨髓增生异常综合征分型进展	(66)
参考文献	(67)
第三章 急性白血病	(69)
第一节 急性髓细胞白血病	(69)
第二节 急性淋巴细胞白血病	(95)
参考文献	(105)
第四章 慢性白血病	(106)
第一节 慢性粒细胞白血病	(106)
第二节 慢性淋巴细胞白血病	(115)
第三节 慢性粒-单核细胞白血病	(119)
第四节 慢性中性粒细胞白血病	(122)
第五节 不典型慢性粒细胞白血病	(125)
参考文献	(127)
第五章 特殊类型白血病	(129)
第一节 低增生性急性白血病	(129)
第二节 肥大细胞白血病	(130)
第三节 嗜酸性粒细胞白血病	(132)
第四节 嗜碱性粒细胞白血病	(134)
第五节 浆细胞白血病	(135)
第六节 大颗粒淋巴细胞白血病	(139)
第七节 幼淋巴细胞白血病	(142)
第八节 毛细胞白血病	(145)
第九节 急性全髓增殖症伴骨髓纤维化	(149)
第十节 急性髓细胞白血病伴多系增生异常	(152)
第十一节 淋巴瘤细胞白血病	(153)

第十二节 急性未定系列白血病·····	(158)
参考文献·····	(162)
第六章 骨髓增生异常综合征·····	(165)
参考文献·····	(182)
附录 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类一览表 ·····	(184)

第一章 骨髓细胞形态学检查基础

第一节 血细胞的起源及分化

一、血细胞生成和造血组织

凡是具有造血功能的组织器官,均可称为造血器官,机体造血器官随不同的生长发育阶段演变。人类可分为胚胎期造血和出生后造血。

(一) 胚胎期造血

胚胎期造血可分为三个造血期:中胚叶造血期,肝脾造血期和骨髓造血期。

(1) 中胚叶造血期(mesoblastic hematopoiesis)。大约从胚胎发育第2周末开始,在卵黄囊壁上的胚外中胚层出现了由间充质细胞聚集成簇形成的血岛。在第3周,卵黄囊血岛内层的细胞演变成为原始血细胞,即最早的造血干细胞,此时仅产生在形态上类似巨幼细胞的原始红细胞,称为第一代巨幼红细胞。血岛内不产生粒细胞和巨核细胞。自第6周起出现定型的正常幼红细胞,以后正常幼红细胞逐渐增多,完全代替了原始红细胞。随着胚胎的发育、胚内细胞团出现胚胎干细胞及胚胎内血液循环的建立,胚胎干细胞随血液循环迁移至最适宜的微环境中增殖、分化,即造血器官中的造血干细胞并非原位产生,而是由卵黄囊血岛的造血干细胞移植而来(种植学说)。至胚胎第9周时,卵黄囊逐渐停止造血。

(2) 肝脾造血期(hepatic hematopoiesis)。肝脾造血包括肝脏、脾脏、胸腺及淋巴结造血。其始于胚胎第6周,停止于胚胎第7个月。胚胎造血干细胞随着血流迁入肝内增殖,肝脏造血自胚胎第6周开始,在卵黄囊血岛造血功能衰退时达到高峰(16~20周)。在胚胎第3~6个月时,肝是主要的造血场所,主要产生有核红细胞,以合成胎儿血红蛋白(HbF)为主。至胚胎第4个月时,肝才产生粒细胞及少量的巨核细胞,至胚胎第5个月时,肝造血逐渐减少,至出生后停止。

胚胎第6~7周,胸腺产生淋巴细胞及少量的红细胞和粒细胞。

脾脏造血较肝脏造血略晚,约在第3个月时开始,首先以产生红细胞为主,以后产生粒细胞,第5个月时产生淋巴细胞和单核细胞,出生后成为产生淋巴细胞的器官。

淋巴结造血在胚胎第3个月开始并保持终身,主要产生淋巴细胞。在胚胎第5个月时,淋巴细胞即达到90%以上,并有一定数量的浆细胞。

(3) 骨髓造血期(medullary hematopoiesis)。在胚胎第3个月时,长管骨骨髓已开始造血,至胚胎第5个月时,骨髓逐渐代替肝脏而成为主要造血器官。最初,骨髓产生粒细胞,而肝脏仍造红细胞,以后,当肝脾造血功能退化时,骨髓即产生原红细胞和巨核细胞,但肝脏仍保持造血潜能,可以在特殊情况下产生血细胞。

(二) 出生后造血

出生后在生理情况下,人体的主要造血器官是骨髓。骨髓是唯一同时产生粒细胞、红细胞、巨核细胞的造血器官,同时也产生淋巴细胞及单核细胞。骨髓位于骨髓腔中,约占体重的4%~6%,是人体最大的造血器官。骨髓分为红骨髓(red bone marrow)和黄骨髓(yellow bone marrow)。胎儿及婴幼儿时期的骨髓都是红骨髓,大约从5岁开始,长骨骨干的骨髓腔内出现脂肪组织,并随年龄增长而增多,即为黄骨髓。成人的红骨髓和黄骨髓约各占一半。红骨髓主要分布在扁骨、不规则骨和长骨骨骺端的骨松质中,造血功能活跃。黄骨髓内仅有少量

的幼稚血细胞,但仍保持着造血潜能,当机体需要时可转变为红骨髓进行造血。

红骨髓主要由造血组织和血窦构成。

(1) 造血组织。造血组织主要由网状结缔组织和造血细胞组成。网状细胞和网状纤维构成造血组织的网架,在网孔中充满不同发育阶段的各种血细胞,以及少量造血干细胞、巨噬细胞、脂肪细胞和间充质细胞等。

目前认为,造血细胞赖以生长发育的内环境,也就是造血诱导微环境(hemapoietic inductive microenvironment),极为重要。骨髓造血诱导微环境包括骨髓神经成分、微血管系统及纤维、基质以及各类基质细胞组成的结缔组织成分。基质细胞(stromal cell)是造血微环境中的重要成分,包括网状细胞、成纤维细胞、血窦内皮细胞、巨噬细胞、脂肪细胞等。一般认为,骨髓基质细胞不仅起支持作用,并且分泌体液因子,调节造血细胞的增殖与分化。发育中的各种血细胞在造血组织中的分布呈现一定规律。幼稚红细胞常位于血窦附近,成群嵌附在巨噬细胞表面,构成幼红细胞岛(erythroblastic islet);随着细胞的发育成熟而贴近并穿过血窦内皮,脱去胞核成为网织红细胞。幼稚粒细胞多远离血窦,当发育至晚幼粒细胞具有运动能力时,则借其变形运动接近并穿入血窦。巨核细胞常常紧靠血窦内皮间隙,将胞质突起伸入窦腔,脱落形成血小板。这种分布状况表明造血组织的不同部位具有不同的微环境造血诱导作用。

(2) 血窦。血窦由动脉毛细血管分支组成,其腔大而迂曲,最终汇入骨髓的中央纵行静脉。血窦形状不规则,窦壁衬贴有孔内皮,内皮基膜不完整,呈断续状,基膜外有扁平多突的周细胞覆盖,当造血功能活跃、血细胞频繁穿过内皮时,覆盖面减小。血窦壁周围和血窦腔内的单核细胞和巨噬细胞有吞噬、清除血流中的异物、细菌和衰老死亡血细胞的功能。

二、血细胞的起源及分化

各种血细胞均来源于骨髓的造血干细胞。造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)是一种组织特异性干细胞,由胚胎期卵黄囊的中胚层细胞衍生而来,相继移行至胚胎内的造血器官如肝、脾以至骨髓,通过不对称性有丝分裂,一方面维持数量不变,另一方面不断产生各系祖细胞,维持机体的正常造血功能。造血干细胞是各种血细胞与免疫细胞的起源细胞,可以增殖分化成为各种淋巴细胞、浆细胞、红细胞、血小板、单核细胞及各种粒细胞等。

多能造血干细胞(pluripotent hematopoietic stem cell, PHSC)是最原始的造血干细胞。20世纪60年代初,Till和McCulloch等应用脾集落形成细胞定量法,首先在小鼠体内证明其存在。他们给经放射线照射的小鼠输入同系鼠骨髓细胞,10~14 d后,小鼠脾内形成可见结节,它是由单一骨髓细胞分化而成的细胞集落,故又称之为脾集落形成单位(colony forming unit-spleen, CFU-S)。20世纪70年代,Johnson和Metcalf等应用鼠胎肝细胞体外培养法,证明具有CFU-S性质的干细胞可在体外培养成功。

造血干细胞的基本特性是:①有很强的增殖潜能,在一定条件下能反复分裂,大量增殖,但在一般生理状态下,多数细胞处于G₀期静止状态;②有多向分化能力,在一些因素的作用下能分化形成不同的祖细胞;③有自我复制能力,即细胞分裂后的子代细胞仍具原有特征,故造血干细胞可终身保持恒定的数量。

CFU-S可分化产生髓系造血干细胞和淋巴系造血干细胞。这两种细胞的自我更新能力有限,但可分化产生多系血细胞,称为定向多能造血干细胞。因为所有这类细胞都能在半固体培养基中呈集落样生长,亦称为集落形成细胞(colony-forming cell, CFC)或集落形成单位(colony-forming unit, CFU)。髓系造血干细胞又称为粒、红、单核、巨核系集落形成单位

(colony-forming unit of granulocyte, erythrocyte, monocyte, megakaryocyte, CFU-GEMM), 淋巴造血干细胞则称淋巴系集落形成单位(colony-forming unit of lymphocyte, CFU-L)。在不同造血生长因子的调控下,这两种细胞可以定向分化为某一特定细胞系,此时则命名为单能干细胞或祖细胞(progenitor)。根据其定向分化的细胞系的不同分别命名为粒系集落形成单位(CFU-G)、红系集落形成单位(CFU-E)、单核系集落形成单位(CFU-M)、巨核系集落形成单位(CFU-Meg)。每一祖细胞再分化产生形态学可分辨的造血前体细胞和成熟血细胞(粒细胞、红细胞、单核细胞和血小板)。

(1) 红系祖细胞。CFU-E 在促红细胞生成素的作用下,发育成原始红细胞→早幼红细胞→中幼红细胞→晚幼红细胞,脱核后成为成熟红细胞。在发育过程中,细胞体积变小,直径由 $18\sim 20\mu\text{m}$ 到 $7\mu\text{m}$ 。核随着细胞的发育而缩小,最后消失。胞质由蓝色变为红色,到成熟红细胞时,充满了血红蛋白,这时才具有红细胞的功能。从原始红细胞起,经过四次分裂,即 1 个细胞可变成 16 个红细胞,后者进一步分化增殖成熟,形成成熟红细胞。

(2) 粒-单核系祖细胞。CFU-G 和 CFU-M 在集落刺激因子的刺激下,分别分化成原始粒细胞和原始单核细胞,并最终发育成为成熟中性粒细胞和单核细胞。

(3) 巨核系祖细胞。CFU-Meg 在巨核细胞集落刺激因子和血小板生成素的诱导作用下,生成原始巨核细胞,并进一步发育成为成熟巨核细胞和血小板。

(4) 嗜酸粒系祖细胞和嗜碱粒系祖细胞。它们分别发育成成熟嗜酸性和嗜碱性粒细胞。

(5) T 淋巴系祖细胞和 B 淋巴系祖细胞。它们分别发育为 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞,其中 B 淋巴细胞受抗原刺激后分化为浆细胞。

(沈蓉)

第二节 骨髓细胞形态学检查的步骤及内容

一、骨髓穿刺术

(一) 骨髓细胞形态学检查适应证

- (1) 原因不明的发热、骨痛和恶病质。
- (2) 原因不明的肝、脾、淋巴结肿大。
- (3) 外周血检查发现红细胞、白细胞或血小板减少或增多。
- (4) 外周血出现幼稚细胞或异常细胞。
- (5) 需采骨髓作病原菌检查。
- (6) 确立白血病的细胞学类型,制订治疗方案,观察治疗效果,判断病情及预后。

(二) 骨髓穿刺禁忌证

血液凝固障碍性疾病如血友病、弥漫性血管内凝血等是进行骨髓穿刺的禁忌证,至于血小板减少则无论多么严重都不属于禁忌范围。

(三) 骨髓穿刺

1. 骨髓穿刺部位的选择

(1) 髂后上棘。髂后上棘骨质薄,骨髓腔大,骨髓液量多而易成功,为临床上首选的穿刺部位。

(2) 髂前上棘。此处采集骨髓较安全。肥臀者宜选髂前上棘,因肥臀者选髂后上棘麻醉困难,而且易因定位不准而导致穿刺失败。

(3) 胸骨穿刺。

(4) 胫骨穿刺。多为3岁以下患儿所选择。

(5) 定位穿刺。局部有症状者可直接穿刺有症状的部位。

2. 器材

消毒骨髓穿刺包一个,包内备有一枚骨髓穿刺针,5 mL和10 mL注射器各一副,一个6号针头,一块纱布,若干干棉球,一条孔巾,一把钳子。取骨髓活检标本时,需另备一副骨髓活检针。另外,还需准备一副无菌手套,2%利多卡因注射液一支(10 mL),2%碘酒,75%酒精,消毒棉签,若干载玻片。

3. 骨髓穿刺操作

1) 髂后上棘穿刺

① 体位。患者取侧卧位,两腿屈曲,尽量使腰骶部向后突出,躯干也屈曲,可做抱腿动作。幼儿可在家长的帮助下做此体位,也可取俯卧位,并在腹下垫一枕头。

② 定位。体形瘦的患者很容易定位,因为瘦者取以上体位后髂后上棘明显地突出于臀部,而稍胖或肥胖的患者,穿刺部位不容易显示,可以通过髂前上棘来寻找髂后上棘,因为髂前上棘和髂后上棘在同一个水平线上;也可以在腰骶骨之间旁开3~5 cm处定位,因为髂后上棘水平相当于腰5至骶1的水平。肥胖患者不好定位或不好穿刺时也可选择髂前上棘穿刺。定位后,在穿刺点上用指甲按“十”字形指痕。

③ 消毒铺巾。整个操作过程必须严格按照无菌操作原则。穿刺点定位后,用2%碘酒、75%酒精依次由穿刺点向外消毒,消毒的皮肤范围宜大,消毒完后铺上消毒孔巾。

④ 局麻。局部麻醉剂用2%利多卡因,一般用约4 mL。先在穿刺点皮肤表面做一皮丘,进到骨膜后以穿刺点为轴心,取左、右、上、下4个点进行推注。表皮和骨膜推注剂量要多,皮下脂肪组织可少量或不推注。

⑤ 进针穿刺。局麻后可轻轻按摩片刻,以加速局部麻醉剂的吸收,片刻后操作者用左手的拇指和食指固定穿刺部位的皮肤,右手持穿刺针于穿刺部位呈垂直角度缓慢进针,在达骨髓腔时有落空感。一般成人进针深度约为针尖达骨膜后再刺入0.5~1.0 cm。

⑥ 抽取骨髓液。穿刺针刺入骨髓腔后取出针芯,接上10 mL的干注射器抽吸骨髓。骨髓液较黏稠,常需用力抽吸,尤其是骨髓细胞极度增生者。当骨髓液出现于针管时,即停止抽吸。

⑦ 出针。抽出骨髓液后,放回针芯,并将整个穿刺针拔出。用棉球按压止血片刻后消毒,在穿刺部位敷上无菌纱布。

2) 髂前上棘穿刺

患者取仰卧位,常定位于髂前上棘后1.5~2.5 cm处,其他步骤同髂后上棘。需要注意的是,髂前上棘骨质坚硬,骨髓腔小,若偏位较明显、穿刺较深均易导致穿刺失败。

3) 胸骨穿刺

患者仰卧位,定位于胸骨柄第二肋间水平线上,即胸骨角下缘。在穿刺点上用指甲按“十”字形指痕,然后按常规进行局部消毒和局部浸润麻醉。成人从皮肤至胸骨深度为0.5~1.0 mm,胸骨外板厚0.95~1.35 mm,内板厚0.8~1.42 mm,骨髓腔内径为7.5~8.0 mm,故一般进针深度为0.8~1.0 cm。进针方式,从胸骨柄与胸骨体交界处以45°角(针柄斜向上腹)缓缓进针,穿刺针可固定时表示已进入骨髓腔。

4) 胫骨穿刺

胫骨穿刺常为3岁以下患儿所选择,穿刺点在膝关节下3 cm处。

5) 定位穿刺

若有局部症状才可进行定位穿刺,取有症状部位进行穿刺,如疼痛及骨软化部位、X线所示的可疑病灶部位等,常用于多发性骨髓瘤、骨髓转移肿瘤等患者。

(四) 涂片和染色

骨髓液涂片的优劣直接影响细胞形态观察和分类。

(1) 涂片。骨髓涂片的制作方法 with 血片的制作方法基本相同,但因其有骨髓小粒和脂肪滴,且有核细胞较多,因此较血液黏稠,推片略难于血片,推片时角度要小一些,速度要慢一些,但要避免涂片过厚。

(2) 染色。进行细胞分类和形态观察时常用瑞氏-姬姆萨染色法或瑞氏染色法。确定细胞化学染色的方法由疾病的诊断和鉴别诊断的要求而定(详见本章第四节相关内容)。

(五) 镜下观察

1. 低倍镜检查

(1) 观察取材、涂片、染色是否良好。

(2) 判断骨髓增生度,根据有核细胞与成熟红细胞之比将骨髓细胞增生分为五级(见表1-1)。通常是在低倍镜检查时大体确定。必须注意避免将稀释或部分稀释标本当做未稀释标本而判定为有核细胞增生低下。骨髓稀释比例可根据骨髓小粒、油滴、骨髓特定细胞的多少、幼稚细胞和成熟细胞的大致比率,并参考血象和年龄情况而定。

表 1-1 骨髓细胞增生程度分级

增生程度	成熟红细胞:有核细胞	临床意义
增生极度活跃	1:1	多见于白血病
增生明显活跃	10:1	多见于白血病和增生性贫血
增生活跃	20:1	见于正常骨髓象及多种血液病
增生减低	50:1	见于再生障碍性贫血(AA)及多种血液病
增生明显减低	200:1	见于AA及低增生的各种血液病

(3) 观察巨核细胞(头尾上下边缘)的数量(7~35个)、成熟程度、产生血小板功能及血小板形态。

(4) 观察全片有无成堆或散在的异常细胞,如转移癌细胞、神经母细胞、Gaucher细胞和Niemann-Pick细胞等。

2. 油镜检查

进行油镜检查时应计数200~500个有核细胞。

(1) 分类计数,根据细胞形态逐一辨认。

(2) 计数粒红细胞比值(M:E),即所有的粒细胞与有核红细胞之比,正常值范围是2:1~4:1。

(3) 观察各细胞系的形态有无异常,核质发育是否平衡。

(4) 观察有无其他特殊细胞及寄生虫。

(5) 分类不明的细胞可以用文字描述、画图或拍照以留存作对比之用。

(六) 正常骨髓象

(1) 骨髓增生活跃(1:20)。

(2) M:E值正常(2:1~4:1)。

(3) 细胞分类,各细胞系比例正常,形态大致正常。

① 粒细胞系:占细胞总数的50%~60%,其中,原粒细胞小于2%,早幼粒细胞小于5%,中幼粒细胞小于15%,晚幼粒细胞小于15%,杆状核粒细胞多于分叶核粒细胞,嗜酸性粒细胞小于5%,嗜碱性粒细胞小于1%,细胞形态学正常,原粒细胞+早幼粒细胞+中幼粒细胞占粒细胞总数的20%左右,晚幼粒细胞+杆状核粒细胞+分叶核粒细胞占粒细胞总数的80%左右。

② 红细胞系:占细胞总数的20%,其中,原红细胞小于1%,早幼红细胞小于5%,中、晚幼红细胞约各占10%,细胞形态学正常。

③ 淋巴细胞系:占细胞总数的20%(儿童40%),以成熟型为主,原、幼淋巴细胞罕见。

④ 单核细胞系及浆细胞系:一般均小于4%,且为成熟细胞。

⑤ 巨核细胞系:1.5 cm×3 cm涂片,7~35个,其中以产板型细胞为主(20%~70%)。

⑥ 可见少量的非造血细胞,如网状细胞、内皮细胞、组织嗜碱细胞等。

⑦ 核分裂细胞不易见到,无特殊细胞及寄生虫。

(七) 注意事项

(1) 穿刺前应向患者解释穿刺的必要性和安全性,做好思想准备,解除患者的紧张和恐惧心理。

(2) 穿刺中严格遵守无菌原则,操作后应记录穿刺经过及患者有无不良反应。

(3) 穿刺部位需固定好,以免穿刺点偏位。

(4) 用于细胞形态学检查的抽吸量不可过多(少于0.2 mL),以免稀释,骨髓培养抽吸1 mL。

(5) 术前检查出凝血时间,对有严重出血患者应慎重,血友病患者禁止做骨穿,有创检查术需患者及其家属在同意书上签字。

(6) 骨髓抽出后应迅速涂片以免凝固。

(7) 胸骨穿刺需注意力度。

二、骨髓活检术

骨髓活检是用骨髓活检针在髂前上棘或髂后上棘取出一块宽约2 mm、长约5 mm的骨髓组织做病理切片检查。此方法安全可靠,不管骨髓何种情况均能成功。通过它不仅能全面了解骨髓增生度,更能从解剖学角度观察骨小梁、血管、脂肪和结缔组织基质间的关系。通过涂片与切片两种标本,进行骨髓二重检查诊断血液病,现已在临床广泛应用。

(一) 适应证

(1) 骨髓增生异常综合征、骨髓纤维化症(原发性、继发性)、增生低下型白血病、骨髓转移癌、再生障碍性贫血、多发性骨髓瘤等。

(2) 骨髓硬化症及一些白血病患者在骨髓增生极度活跃时,骨髓穿刺术常不成功,造成“干抽”现象(即抽不出骨髓液),此时采用骨髓活检术做病理检查即可弥补不足。

(3) 骨髓活检术对患恶性肿瘤累及骨髓或再生障碍性贫血的病人的诊断具有重要意义。对经骨髓穿刺涂片检查后不能明确诊断者,也宜进一步做骨髓活检。

(二) 操作步骤

(1) 定位。选用髂前上棘或髂后上棘,具体定位同骨髓穿刺。

(2) 操作过程。常规消毒铺巾局部麻醉后,用骨髓活检针穿刺达骨皮质部,拔出针芯,在针座后端连接1.5 cm或2.0 cm的接柱,再插入针芯,顺时针方向旋转进针约1 cm,再左、右、

上、下轻轻摇动针管,即可离断骨髓组织。再反复旋转退针,取出骨髓活检组织,置入 10% 甲醛液中固定,供病理切片使用。穿刺部位应用干棉球压迫数分钟,再盖以无菌敷料。

(三) 涂片和染色

(1) 制片。常规制 4~5 张 2~3 μm 厚的切片,以及 2 张 5 μm 厚的切片备用。

(2) 染色。常用 HGF 三色染色法(苏木素-姬姆萨-酸性品红染色法)、MGG 染色法(梅格-姬姆萨染色法)及 HE 染色法(苏木素-伊红染色法)。

(3) 读片。

① 在低倍镜下观察染色是否满意,可根据需要装上网形目镜测微器。

② 以 Chalkley 计点法算出切片内三种主要组织构形的测定值,即造血组织所占 Vol% (正常平均为 40 ± 9),脂肪组织的 Vol% (正常平均为 28 ± 8)以及骨小梁的 Vol% (正常平均为 26 ± 5),进而判断骨髓的增生度。

③ 观察切片内红细胞系、粒细胞系和巨核细胞系三系造血细胞的分布与定位,有无幼稚细胞的过度增生及位置异常,算出粒红细胞比值(M:E),正常切片内 M:E 值介于 2:1~6:1 之间。

④ 进行巨核细胞的形态观察与描述,并计算 10 个低倍镜视野内巨核细胞的总数,再算出在每个低倍镜视野(LPF)下的平均个数,正常值为 8~15 个/LPF。

⑤ 注意淋巴细胞、浆细胞和嗜酸性粒细胞的形态改变,有无增生及成簇现象,有无位置异常,并注意观察全片有无淋巴样小结。

⑥ 进行肥大细胞的观察与描述,正常值为 11~24 个/ cm^2 。

⑦ 全面观察骨小梁,注意有无骨内膜细胞、成骨细胞以及破骨细胞的增生,有无骨小梁萎缩、变细和侵蚀破坏,有无骨样组织和新生编织骨的形成。

⑧ 观察有无间质异常,如有无脂肪细胞坏死、血管系统的异常、红细胞渗出、间质水肿、肉芽肿和胶状变性等。

⑨ 贫血患者应做常规铁染色的检查,并进行含铁血黄素的判断。

(四) 骨髓活检切片的观察内容

(1) 骨膜组织与骨皮质。

(2) 骨小梁、骨髓造血组织、脂肪的全面结构观察。

(3) 骨小梁是否正常,有无骨质疏松(骨质溶解),有无骨软化、骨硬化。

(4) 骨重建情况的判定,观察成骨细胞、破骨细胞和骨细胞的变化。

(5) 造血组织与脂肪组织的比例是否正常,红细胞、粒细胞和巨核细胞的发育与成熟情况。

(6) 间皮构形的评估:包括脂肪、纤维组织血管构形、铁质、吞噬细胞、淋巴样细胞、浆细胞和肥大细胞等。

(7) 有无人为事件。

(8) 有无外来恶性细胞。

(9) 结语与诊断。

(五) 注意事项

(1) 开始进针不要深,如进针太深,则不易抽取骨髓组织。

(2) 一般不宜用骨髓活检穿刺针吸取骨髓液涂片,因为此针管内径大,换接注射器时吸取骨髓液量不易控制,易混血。

第三节 正常血细胞的形态特征

各系血细胞在发育过程中形态变化的一般规律如下。①胞体由大变小,但巨核细胞的胞体则是由小变大。②胞核由大变小,红细胞的核最后消失,粒细胞的核由圆形逐渐变成杆状乃至分叶状,巨核细胞的核由小变大呈分叶状;核内染色质由细疏逐渐变粗密,核仁由明显渐至消失;核的着色由浅变深。③胞质的量由少逐渐增多,胞质嗜碱性逐渐变弱,但单核细胞和淋巴细胞仍保持嗜碱性;胞质内的特殊结构如红细胞中的血红蛋白、粒细胞中的特殊颗粒均由无到有,并逐渐增多。④细胞分裂能力从有到无,但淋巴细胞仍有很强的潜在分裂能力。

一、红细胞系

正常红细胞系统,按照发育顺序,一般分为:原始红细胞→早幼红细胞→中幼红细胞→晚幼红细胞→网织红细胞→成熟红细胞。

(一) 正常红细胞系发育过程中的特点

- (1) 胞核由大逐渐变小,至细胞成熟时完全消失。
- (2) 胞质中的丰富核酸逐渐转变为脱氧核酸,同时血红蛋白逐渐增多,因而胞质颜色由蓝色→橙红色→粉红色。
- (3) 胞质中自始至终不出现特异性颗粒。
- (4) 幼稚红细胞仅见于骨髓,待成熟后才输入血液。

(二) 正常红细胞系统形态

1. 原始红细胞(proerythroblast)

原始红细胞在正常成人骨髓中约占有核细胞的 0.5%(0~2%)。占有核红细胞的 2%~4%(见图 1-1)。

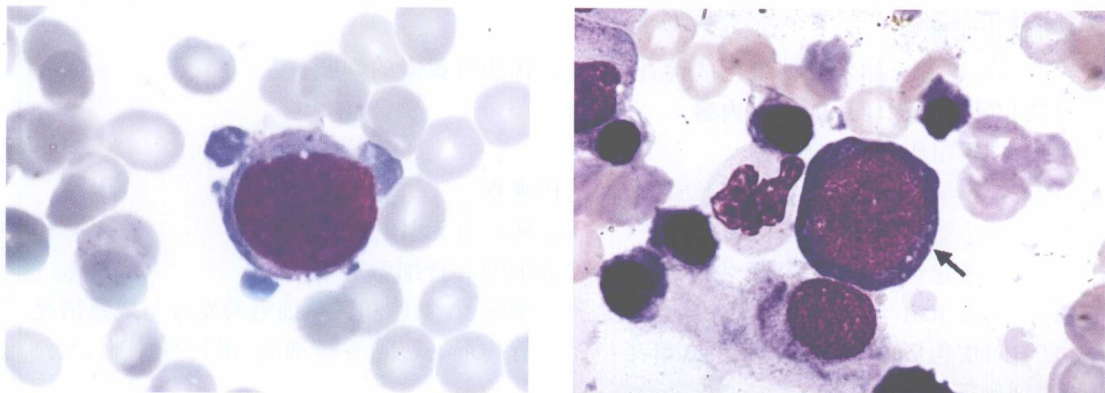


图 1-1 原始红细胞

【胞体】

胞体呈圆形或椭圆形,直径为 15~20 μm ,约为红细胞的 2~3 倍。

【胞核】

胞核较大,约占整个细胞的 4/5,呈圆形或椭圆形,多位于中央,染色质为细颗粒组成的网状,比原始粒细胞的染色质粗密,呈紫红色,核仁 1~3 个,不清晰,呈浅蓝色。

【胞质】

胞质量少,呈不透明的蓝色,浓厚不均,近核周围染色较浅,为“环核带”,有时可在核边缘

见到一块无色区,为“初浆”,边缘偶有伪足状突起,无颗粒,但有时由于核酸丰富,自行凝集,形成假颗粒状。

2. 早幼红细胞(basophilic erythroblast)

早幼红细胞在正常骨髓中约占核细胞的 1.5%(0.5%~4%)(见图 1-2)。

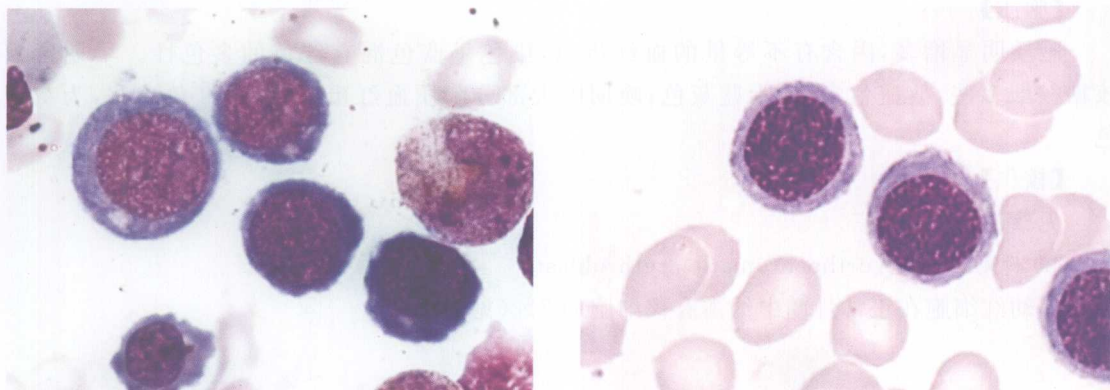


图 1-2 早幼红细胞

【胞体】

胞体呈圆形,较原始红细胞略小,直径为 $10\sim 18\ \mu\text{m}$,约为成熟红细胞的 1.5~2.5 倍。

【胞核】

胞核呈圆形,占细胞的 2/3 以上,边缘呈紫红色,核染色质较原始红细胞粗糙紧密,呈粗颗粒状甚至浓集成块。

【胞质】

胞质较丰富,呈深蓝色,不透明,有时其蓝色较原始红细胞更深。

【核仁】

核仁已消失。

3. 中幼红细胞(polychromatic erythroblast)

中幼红细胞在正常骨髓中约占核细胞的 11%,是正常骨髓中最常见的一种有核红细胞(见图 1-3)。

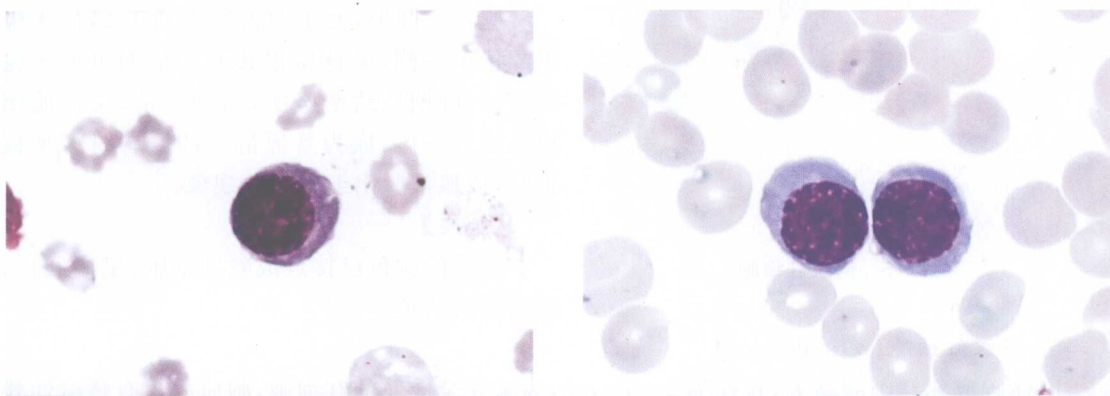


图 1-3 中幼红细胞

【胞体】

胞体呈圆形或卵圆形,较早幼红细胞小,直径 $10\sim 15\ \mu\text{m}$,约为成熟红细胞的 $1.5\sim 2$ 倍。

【胞核】

胞核占细胞的 $1/2\sim 2/3$,呈圆形或椭圆形,染色质很致密,呈小团块,如车轮状。

【胞质】

胞质明显增多,因含有不等量的血红蛋白,染色呈蓝色混有红色的多色性。早期者因核糖核酸多些,故蓝色多些,为蓝灰色;晚期因大部分胞质血红蛋白化,故红色多些,为灰蓝色。

【核仁】

无核仁。

4. 晚幼红细胞(orthochromatic erythroblast)

晚幼红细胞在正常骨髓中约占有核细胞的 7% (见图 1-4)。

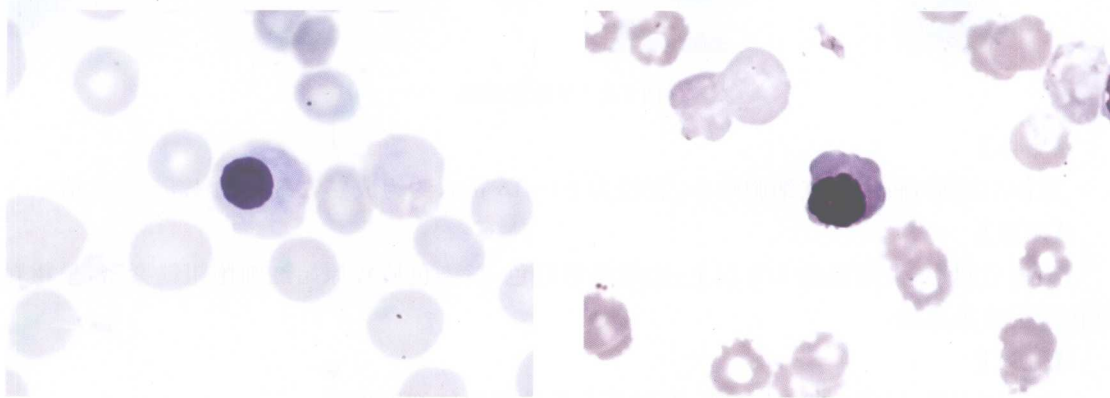


图 1-4 晚幼红细胞

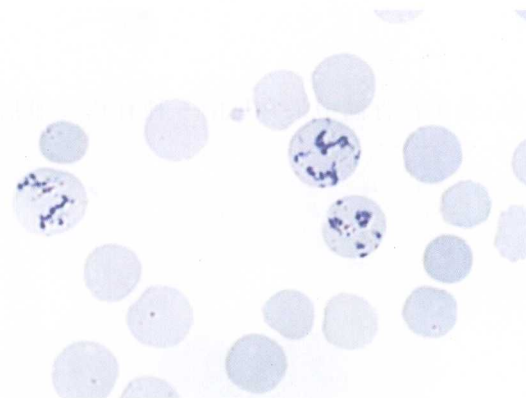


图 1-5 网织红细胞

【胞体】

胞体呈圆形,较小,直径为 $7\sim 10\ \mu\text{m}$,大小已接近成熟红细胞。

【胞核】

胞核呈圆形,大小约占细胞的 $1/2$,位于中央或偏于一侧,染色质很致密。早期可见车轮状痕迹,晚期核致密坚实,结构不清,染色质团块已混为一体,成为紫黑的一团。有时可见核破碎,或核被脱出细胞外的现象。

【胞质】

胞质的颜色已接近成熟红细胞,呈橘红色,或略带淡蓝色。

5. 网织红细胞(reticulocyte)

胞体较成熟红细胞略大,直径为 $8\sim 10\ \mu\text{m}$,为未完全成熟的红细胞,胞质内含有嗜碱性残余物质(见图 1-5)。在正常人血细胞中占 $0.5\%\sim 1.5\%$,新生儿可达 6% 。