



中华临床病理学丛书

PATHOLOGY OF BONE MARROW

骨髓病理学

■ 主编 陈辉树



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

中华临床病理学丛书

骨髓病理学

Pathology of Bone Marrow

主 编 陈辉树

R551.302

C446



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP) 数据

骨髓病理学 / 陈辉树主编. — 北京: 人民军医出版社, 2010.8
(中华临床病理学丛书)
ISBN 978-7-5091-3779-6

I. ①骨… II. ①陈… III. ①骨髓疾病—病理学 IV. ①R551.302

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 138668 号

策划编辑: 吴 磊 文字编辑: 王晓东 责任审读: 吴 然
出 版 人: 齐学进
出版发行: 人民军医出版社 经销: 新华书店
通信地址: 北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编: 100036
质量反馈电话: (010) 51927290; (010) 51927283
邮购电话: (010) 51927252
策划编辑电话: (010) 51927300-8751
网址: www.pmmp.com.cn

印、装: 三河市春园印刷有限公司
开本: 889mm × 1194mm 1/16
印张: 19.25 字数: 550 千字
版、印次: 2010 年 8 月第 1 版第 1 次印刷
印数: 0001 ~ 2500
定价: 268.00 元

版权所有 侵权必究
购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换

会员委员会丛书《骨髓》 内容提要

本书依据现代血液肿瘤诊断新模式，即基于形态学、免疫学、细胞遗传学和分子遗传学的诊断模式，参照《WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类》（第4版）的标准与国内公认的“血液病诊断及疗效标准”，结合作者多年的工作经验编写而成。内容包括血液肿瘤（如白血病、骨髓增殖性肿瘤、淋巴组织肿瘤等）、转移性非血液肿瘤疾病，以及常见的非肿瘤性疾病（如再生障碍性贫血、营养性贫血、溶血性贫血、类白血病反应和白细胞减少症、特发性血小板减少性紫癜、单核吞噬细胞系统疾病、脂质代谢异常、获得性免疫缺陷综合征）的骨髓改变、骨髓移植过程中的骨髓改变、少见类型血细胞异常疾病等，同时还介绍了常用的病理组织学、细胞学、组织化学、免疫组织化学及分子生物学技术。

本书内容丰富，图片资料珍贵，可作为血液病理学及相关临床、检验专业医师与技术人员的参考书。

《中华临床病理学》丛书编辑委员会

名誉主任委员

刘彤华院士 北京协和医院

主任委员

张乃鑫教授 天津医科大学

编委 (以姓氏笔画为序)

丁华野教授	北京军区总医院	范钦和教授	南京医科大学
王瑞琳教授	天津市天津医院	林汉良教授	中山大学中山医学院
马童丽丽教授	香港大学医学院	郑杰教授	北京大学医学部
刘宗石教授	香港中文大学医学院	张建民教授	东南大学中大医院
丛文铭教授	第二军医大学东方肝胆外科医院	周晓军教授	南京军区南京总医院
纪小龙教授	武警总医院	施作霖教授	福建省立医院
朱雄增教授	复旦大学肿瘤医院	徐庆中教授	首都医科大学宣武医院
朱世能教授	复旦大学上海医学院	龚西瑜教授	安徽医科大学
李甘地教授	四川大学华西医院	黄受方教授	北京市友谊医院
李维华教授	解放军总医院	黄啸原主任医师	北京市积水潭医院
吴浩强教授	香港中文大学医学院	廖松林教授	北京大学医学部
陈杰教授	北京协和医院	谭郁彬教授	天津医科大学

秘书

范钦和教授 南京医科大学

编著者名单

(以姓氏笔画为序)

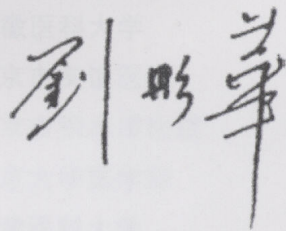
- | | |
|-----|--------------------|
| 于明华 | 中国医学科学院血液学研究所血液病医院 |
| 王慧君 | 中国医学科学院血液学研究所血液病医院 |
| 王 微 | 中日友好医院 |
| 方立环 | 中国医学科学院血液学研究所血液病医院 |
| 刘恩彬 | 中国医学科学院血液学研究所血液病医院 |
| 刘津华 | 中国医学科学院血液学研究所血液病医院 |
| 齐茸杰 | 北京中国同蓝博临床检验所 |
| 孙 琦 | 中国医学科学院血液学研究所血液病医院 |
| 孙福军 | 中国医学科学院血液学研究所血液病医院 |
| 李占琦 | 中国医学科学院血液学研究所血液病医院 |
| 杨晴英 | 中国医学科学院血液学研究所血液病医院 |
| 何 祎 | 中国医学科学院血液学研究所血液病医院 |
| 张培红 | 中国医学科学院血液学研究所血液病医院 |
| 陈辉树 | 中国医学科学院血液学研究所血液病医院 |
| 陈振萍 | 首都医科大学北京儿童医院 |
| 茹永新 | 中国医学科学院血液学研究所血液病医院 |
| 崔 雯 | 中国医学科学院血液学研究所血液病医院 |

总序

近年来,随着免疫组织化学和分子生物学等技术的发展,以及病理学家们的深入研究,深化、拓宽了人们对疾病本质的认识,发现了一些新的病种和一些疾病的新的病理类型,对于已知的疾病也有了許多新认识,临床病理学取得了相当大的进展。目前,任何一部诊断病理学巨著都难以容纳如此丰富的专业信息资源。广大病理医师渴望读到叙述详细、按系统分类的临床病理学专著,以便于解决实际工作中所遇见的问题。为此,我们先后与江西科学技术出版社和人民军医出版社共同组织国内临床病理学各方面的专家们,联手编写这套《中华临床病理学丛书》。本丛书各分册的主编、副主编和编委都是我国病理学界的老一辈专家和年富力强的中青年专家,他们在各自的专业领域理论造诣颇深,诊断经验丰富。因此,我相信这套丛书的出版会对我国广大病理医师的实际工作有所裨益,对推动我国临床病理事业的不断发展具有重要意义。

本丛书各分册均选辑了许多彩色图片,图伴文行,图文并茂,便于读者阅读和理解。

本丛书编辑委员会拟于近几年内相继推出软组织疾病、卵巢疾病、淋巴系统疾病、内分泌疾病、肝胆胰疾病、骨和关节疾病、神经系统疾病、消化道疾病、乳腺疾病、女性生殖道疾病的病理学等分册。鉴于近年来病理学的飞速发展,本丛书难免存在诸多缺憾,诚望读者的批评和建议,使这套丛书的编写进一步完善。



2010年6月

序 一

造血系统疾病属多发病，其中造血和淋巴组织肿瘤的发病率日益趋升，成为严重危害人体的重要恶性肿瘤。髓细胞系疾病（肿瘤和非肿瘤）原发于骨髓；淋巴组织肿瘤或是作为白血病原发于骨髓，或是以髓外实体瘤晚期累及骨髓；一些非造血和淋巴组织的恶性肿瘤（主要是癌）也可转移至骨髓。因此，骨髓检测对于诊断这些疾病具有重要乃至决定性意义。当前，国内急需这方面的专著。

陈辉树主任医师多年从事血液病理工作，尤其在骨髓活检病理学的诊断和研究方面，实践经验和研究成果丰富，居于国内前列。由陈辉树主任医师主持、组织多位专家编写的《骨髓病理学》内容新颖、图文并茂，体现了WHO关于血液和淋巴组织肿瘤最新分类要点和国内相关血液病诊断与疗效标准，是对我国血液病理学的新贡献，必将推动国内血液病理学，特别是血液和淋巴组织肿瘤临床病理学的发展。

张乃鑫

2010年6月

序 二

《骨髓病理学》作为《中华临床病理学丛书》之一即将与读者见面。类似本书的骨髓病理学专著国内尚无先例，因此这是十分有意义的尝试。病理组织形态改变是诊断很多血液病的主要依据之一，本书主编陈辉树教授多年来从事造血组织病理学研究，在工作中坚持遇到疑难标本与临床沟通的求真求实良好作风，积累了大量的资料与丰富的临床经验。本书的出版将为从事血液病临床和检验工作的读者提供有参考价值的资料。

本书的髓系部分基本上是以2008年《WHO造血与淋巴组织肿瘤分类》（第4版）为蓝本，结合作者的经验进行编写的，对WHO建议的国际统一分类也是一种很好的诠释和普及。本书的另一个特点是对常用的病理检测技术作了详细的描述，其中有不少是作者的改进和经验，特别有助于从事检验技术的读者参考应用。

由于本书的编写内容和体例在国内尚无先例，在内容的安排、材料的取舍、篇幅的分配等方面可能还不尽完善，希望在广泛听取专家和读者的评议后于再版时改进。

郝玉书

2010年6月

前言

病理学是基础医学与临床医学的桥梁，因为很多疾病的临床表现可以通过相应的病理变化获得解释。没有正确的诊断就没有正确的治疗，错误的诊断会造成严重后果，病理诊断关系到患者的治疗和预后评估。著名病理学家刘彤华院士强调“病理学诊断是疾病的最终诊断”是“金指标”。但是，由于病理诊断的准确性涉及到医师对病理变化的认识水平、对病变部位取材的准确性、标本固定及制片染色质量等因素，刘彤华院士认为目前常规病理诊断只有80%正确。15%~20%的病例病理诊断意见不一致。

近年来，世界卫生组织（WHO）基于形态学（morphology, M）结合免疫学（immunology, I）、细胞遗传学（cytogenetics, C）和分子遗传学（moleculagenetics, M）的“MICM”诊断模式（还包括临床特征），陆续制订了各系统肿瘤的分类。《WHO关于造血与淋巴组织肿瘤病理学与遗传学分类》，继2001年的第3版之后，于2008年出版了第4版。目前，WHO分类已应用于国内血液肿瘤的诊断实际工作中。本书编写参考WHO分类要点和国内相关血液病诊断与疗效标准，并结合作者们多年实际工作经验，体现了“MICM”诊断模式，力求图文并茂，旨在为血液病和相关领域的临床医师和病理医师、检验科医师等提供一部骨髓病理学临床用书。

本书共有21章，包括概述（血液病骨髓检查的发展过程及其临床意义）、骨髓的结构和功能、造血细胞分化成熟过程和骨髓组织学及细胞形态学、血液肿瘤和非肿瘤性疾病、常用血液病检查技术五部分。血液肿瘤部分包括概述、临床特点、骨髓病变特点、免疫表型、遗传学、诊断、鉴别诊断和预后等。全书收集400多张骨髓组织学、骨髓细胞学、细胞化学和免疫组化彩色图片。每章附有适量相关参考文献。

感谢《中华临床病理学丛书》编委会和人民军医出版社的举荐。感谢本书全体作者在十分繁忙的日常工作的情况下，仍以积极、热心、认真负责的精神，为编写本书所付出的辛劳。感谢于明华医生为本书提供全部骨髓与外周血细胞涂片的典型照片、崔雯副主任技师提供全部骨髓细胞化学的典型照片，王慧君医生提供流式细胞术免疫分型的照片，北京儿童医院陈振萍博士提供神经母细胞瘤骨髓转移的照片，陈辉树提供全部骨髓活检切片照片。感谢中国医科院血液学研究所血液病医院病案室赵芊、高洁等同志提供该院住院患者疾病分类的统计资料，感谢哈尔滨医科大学附属第一医院血液科祁森医生对本书编写工作的帮助。

书中难免疏漏、欠妥和错误，恳请读者和专家们不吝批评指正，谨在此表示感谢！

陈辉树

2010年7月

目 录

第1章 总论 /1

- 第一节 骨髓活检的临床意义 /1
- 第二节 骨髓活检病理诊断的程序及特点 /6
- 第三节 血液肿瘤病理诊断模式的变革 /11

第2章 骨髓组织的结构与功能 /13

- 第一节 造血组织的发生与骨髓组织形态学 /13
- 第二节 正常骨髓组织的细胞形态 /24
- 第三节 常见骨髓病理病变 /39

第3章 骨髓增生异常综合征 /45

- 第一节 概述 /45
- 第二节 骨髓增生异常综合征各亚型临床病理特点 /59
- 第三节 儿童骨髓增生异常综合征 /67

第4章 急性髓系白血病 /71

- 第一节 概述 /71
- 第二节 急性髓系白血病伴重现性遗传学异常 /75
- 第三节 急性髓系白血病伴骨髓增生异常相关性改变 /81
- 第四节 治疗相关性急性髓系白血病 /82
- 第五节 急性髓系白血病, 非特指型 /83
- 第六节 髓系肉瘤 /100
- 第七节 与DOWN综合征相关的骨髓增殖 /102
- 第八节 母(原始)细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤 /103

第5章 急性未定系列白血病 /108

- 第一节 概述 /108
- 第二节 各种急性未定系列白血病临床病理特点 /109

第6章 骨髓增殖性肿瘤 /117

- 第一节 概述 /117
- 第二节 慢性粒细胞白血病, *BCR-ABL1* 阳性 /118
- 第三节 慢性中性粒细胞白血病 /123
- 第四节 慢性嗜酸粒细胞白血病, 非特指型 /124
- 第五节 真性红细胞增多症 /129
- 第六节 原发性血小板增多症 /131
- 第七节 原发性骨髓纤维化 /133

- 第八节 肥大细胞增生症 /136
- 第九节 骨髓增殖性肿瘤, 无法分类 /139

第7章 骨髓增生异常 / 骨髓增殖性肿瘤 /142

- 第一节 概述 /142
- 第二节 慢性粒-单核细胞白血病 /143
- 第三节 不典型慢性髓系白血病, *BCR-ABL1* 阴性 /145
- 第四节 幼年型粒-单核细胞白血病 /147
- 第五节 骨髓增生异常 / 骨髓增殖性肿瘤, 无法分类 /148

第8章 髓系及淋系肿瘤伴嗜酸粒细胞增多及 *PDGFRA*、*PDGFRB* 或 *FGFR1* 异常 /150

- 第一节 髓系与淋系肿瘤伴 *PDGFRA* 重排 /150
- 第二节 髓系肿瘤伴 *PDGFRB* 重排 /152
- 第三节 髓系与淋系肿瘤伴 *FGFR1* 异常 /153

第9章 淋巴组织肿瘤 /156

- 第一节 前体淋巴细胞肿瘤 / 白血病 /156
- 第二节 成熟淋巴细胞肿瘤 / 白血病 /162
- 第三节 其他小B细胞淋巴瘤 / 白血病 /164
- 第四节 伯基特淋巴瘤 / 白血病 /178
- 第五节 浆细胞性骨髓瘤 /180
- 第六节 其他淋巴瘤侵犯骨髓 /187

第10章 再生障碍性贫血 /201

- 第一节 重型再生障碍性贫血 /202
- 第二节 非重型再生障碍性贫血 /203
- 第三节 纯红细胞再生障碍性贫血 /204

第11章 营养性贫血 /206

- 第一节 缺铁性贫血 /206
- 第二节 巨幼细胞性贫血 /208

第12章 溶血性贫血 /210

- 第一节 自身免疫性溶血性贫血 /210
- 第二节 阵发性睡眠性血红蛋白尿 /212

第13章 类白血病反应与白细胞减少症 /214

- 第一节 类白血病反应 /214
- 第二节 白细胞减少症 /215

第14章 特发性血小板减少性紫癜 /217

第 15 章 单核吞噬细胞系统疾病 /219

- 第一节 噬血细胞综合征 /219
- 第二节 朗格汉斯细胞组织细胞增生症 /221
- 第三节 组织细胞肿瘤 /224

第 16 章 脂质代谢异常疾病 /229

- 第一节 戈谢病 /229
- 第二节 尼曼-匹克病 /231
- 第三节 蜡样组织细胞增生症 / 海蓝组织细胞增生症 /233

第 17 章 AIDS 的骨髓改变 /235

第 18 章 造血干细胞移植过程中的骨髓改变 /237

第 19 章 骨髓转移性肿瘤 /239

- 第一节 概述 /239
- 第二节 骨髓转移瘤的临床表现 /239
- 第三节 各种骨髓转移瘤的临床病理特点 /240

第 20 章 少见类型血细胞异常疾病 /246

- 第一节 先天性白细胞颗粒异常 /246
- 第二节 寄生虫感染血细胞形态异常 /247
- 第三节 荚膜组织胞浆菌病 /250

第 21 章 常用骨髓病理检查技术 /252

- 第一节 骨髓病理制片技术 /252
- 第二节 骨髓穿刺及骨髓活检技术 /258
- 第三节 细胞化学染色技术 /264
- 第四节 免疫分型技术 /270
- 第五节 常用分子生物学检测技术 /275
- 第六节 骨髓细胞电镜技术 /279

附录 A 髓系肿瘤免疫分型诊断抗体组合推荐表 /284

附录 B 非霍奇金淋巴瘤免疫表型抗体 /287

附录 C T 和 NK- 非霍奇金淋巴瘤免疫表型 /290

附录 D 霍奇金淋巴瘤免疫表型 /291

第1章 总论

第一节 骨髓活检的临床意义

一、骨髓活检的历史沿革

1903年, Pianese G等首先报道了由外科医师在股骨骨髓做骨髓活检 (bone marrow biopsy, BMB); 此部位取材操作极不方便, 对患者损伤也较大。1908年, Ghedini等报道在胫骨上1/3处做BMB; 此处取材虽方便, 但不能反映正常造血的基本状况, 因为随着年龄增大, 造血组织首先从四肢远段逐渐呈向心性萎缩, 只有扁平骨 (如盆骨或髌骨、肋骨、胸骨和颅骨) 及椎骨在一生中始终保持活跃的造血功能。后来发展为常规在髌后或髌前上棘做BMB, 或者从胸骨取材 (因胸骨较薄, 此部位现仅限于做骨髓穿刺)。由于BMB应用石蜡包埋切片、HE染色观察造血细胞的胞质颗粒、胞核染色质细微结构不清楚, 使各系不同分化与成熟阶段的造血细胞胞质、胞核染色程度差异的显示不理想, 加之各系各阶段的造血细胞的组织学分布有时不均匀, 不能在组织切片中准确地分类计数, 而很多血液病主要是根据各系、各阶段造血细胞的数量增减变化进行诊断的, 因此, 单纯的BMB在血液病诊断中的应用受到较大限制。1929年 Arinkin MJ等报道了骨髓穿刺 (bone marrow aspiration, BMA) 涂片Romanowsky染色识别各种造血细胞并诊断血液病的技术。该技术不仅能清楚显示各种造血细胞的形态, 而且为准确地进行骨髓细胞分类计数提供了形态学基础, 并沿用至今。现在BMA广泛采用Wright染色而不是Romanowsky染色, BMB已由内科 (主要为血液科) 医师用Islam活检针、Jamshidi活检针或国产活检针取材。BMB和BMA这两种骨髓检查方法的建立和常规应用, 使血液病的基础和临床研究 (尤其血液病诊断学研

究) 得以迅速发展。

BMB对于血液病诊断的上述局限性, 阻碍了它在血液病诊断中的应用和骨髓病理学研究的发展。BMB检查在血液病诊断中曾被视为可有可无而未受重视。一般, 血液科医生是依据BMA结果及其他化验诊断血液病的, 只有在考虑骨髓转移瘤或骨髓纤维化时才做BMB。1971年 Burkhardt R等报道了用塑料包埋代替石蜡包埋制片的技术, 使外科活检病理组织制片方法学有了历史性突破 (这实际上是从电镜标本树脂包埋技术得到的启示)。Tevelde J等于1977年报道了用甲基丙烯酸羟甲基酯 (MMA) 作为骨髓组织包埋剂对15例再生障碍性贫血BMB切片的研究结果, 但由于MMA的毒性、操作复杂和费时, 不宜用于常规临床病理诊断工作。Brinn NT于1979年采用甲基丙烯酸羟乙酯 (GMA, 又称HEMA) 包埋剂包埋骨髓活检组织进行薄切片, 不需脱去包埋介质 (GMA为水溶性) 可做各种染色。随后, Moosavi H于1981年报道了不脱钙BMB的GMA塑料包埋技术, Beckstead JH等还用MMA和GMA混合液包埋不脱钙骨髓进行各种酶组化、免疫组化和原位杂交检测。塑料包埋半薄切片由于可以不脱钙, 甚至不脱水, 无需石蜡包埋时的加温、浸蜡、二甲苯透明、脱蜡等程序, 而且设备简单, 无环境污染, 为研究骨和骨髓的组织病理学开辟了新领域。塑料包埋切片的细胞收缩小, 细胞质、细胞核的细微结构清楚。采用B5或重铬酸钾、升汞和甲醛 (PCF) 混合液固定的骨髓塑料包埋切片, 胞质颗粒清楚, 容易识别粒、红、巨核及单核系各阶段细胞, 甚至可见异常早幼粒细胞胞质内的Auer小体, 1 μm 切片可见毛细胞白血病细胞的核糖体板层复合物, 可直接进行白血病分

型。BMB可观察骨髓组织结构、真实的骨髓增生程度、病变组织的分布状态和骨髓转移瘤的网状纤维分布方式,还可观察淀粉样变性、胶样变性、骨髓纤维增生、骨髓坏死等特殊病变以及特殊类型淋巴瘤(如血管内大B细胞淋巴瘤、亲窦性生长的肝脾T细胞淋巴瘤侵犯骨髓)、低增生性白血病、白血病伴骨髓纤维化、急性全髓增殖伴骨髓纤维化、毛细胞白血病和骨髓增生异常综合征等。BMB在骨髓增殖性肿瘤(MPN)中的原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症、慢性嗜酸粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病急性变、肥大细胞增生症、MPN无法分类(MPN-U)及骨髓转移瘤等的诊断与鉴别诊断中尤其具有独到的优势。结合患者临床表现及相关资料进行BMB临床病理诊断的平均符合率为94%(80.4%~100%)(表1-1)。

表1-1 2003—2005年2 037例血液肿瘤性疾病BMBPE临床病理诊断符合率*

病种	例数	符合率(%)
慢性特发性骨髓纤维化	119	100.0
骨髓转移瘤	171	100.0
慢性粒细胞白血病	21	100.0
慢性淋巴细胞白血病	429	97.4
真性红细胞增多症	102	96.1
急性淋巴细胞白血病	73	95.9
淋巴瘤侵犯骨髓	209	95.7
急性髓系白血病	123	93.4
原发性血小板增多症	571	92.6
骨髓增生异常综合征	219	89.1
共计	2037	94.0

注: *BMBPE: 骨髓活检塑料包埋切片

BMB标本塑料包埋制片时间与石蜡包埋制片时间基本相同,在收到BMB标本后第3天甚至更短时间即可发出诊断报告。中国医学科学院血液病医院自1985年应用BMB塑料包埋切片进行血液病诊断以来,标本量逐年增多,由1985年的253例增至2008年的7 721例(图1-1)。笔者通过接受进修生、举办学习班、全国学术会议交流和在“健康在线——好医生”网站上承办国家继续教育项目等方式推广BMB塑料包埋切片病理诊断技术;血液病专家蒲权教授也在国内广泛推广此项技术。据了解,目前全国绝大多数二级以上有血液科的医院或血液病专科医院都开展了此项技术。石蜡包埋BMB(包括免疫组化)诊断血液病也较过去明显增多。总之,BMB已成为诊断血液病的常规病理诊断技术,从而改变了百余年来单纯依靠骨髓涂片诊断血液病模式和历史。

尽管如此,国内外很多医院仍然主要以传统的石蜡包埋切片、HE染色做BMB病理诊断。其中的原因是多方面的,最主要的是目前在塑料包埋切片上还不能像石蜡切片那样做各种免疫组化或做回顾性免疫组化染色研究。其次塑料包埋切片免疫组化染色的质量还不够稳定,尤其是淋巴细胞抗原较难保护和显示。在BMB标本塑料包埋切片免疫组化染色技术尚未用于血液病常规病理诊断前,可同时取两块活检组织,一块做塑料包埋用于形态学观察,另一块用石蜡包埋做免疫组化染色,或者取足够长(1.5cm以上)的BMB标本一分为二,一半做塑料包埋切片苏木素-姬姆萨-伊红(H-G-E)染色,另一半做石蜡包埋切片免疫组化染色。

总之,BMB(不论塑料包埋或石蜡包埋切片)与BMA在血液病诊断中是互为补充、相辅相成的,

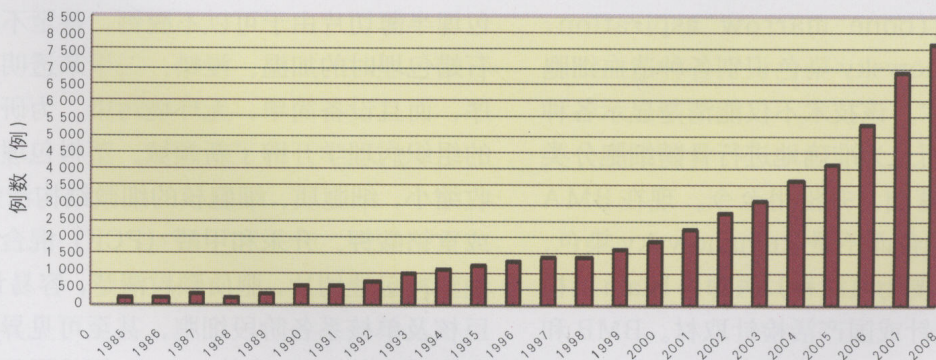


图1-1 中国医学科学院血液病医院 1985—2008年骨髓活检标本量统计情况

两种骨髓检查技术同时应用能显著提高血液病诊断的准确性。在WHO淋巴系与髓系肿瘤分类中,BMB组织学检查已成为重要诊断指标或条件。

BMB 不仅可用于血液病的诊断与研究,也常用于普通内科、外科、肿瘤科等疾病的诊断与研究。除血友病外,BMB 基本没有禁忌证和合并症。

二、骨髓活检在全血细胞减少鉴别诊断中的意义

全血细胞减少 (pancytopenia) 在血液病临床上十分常见,是多种伴有外周血红细胞、白细胞、血小板同时减少疾病的临床表现,并非独立的疾病。临床诊断标准:外周血红细胞男性 $<4.0\times 10^{12}/L$ 、女性 $<3.5\times 10^{12}/L$,白细胞 $<4.0\times 10^9/L$,血小板 $<100\times 10^9/L$ 。根据病理发生机制分为骨髓不增生性全血细胞减少(如再生障碍性贫血)和骨髓增生性全血细胞减少(呈无效造血状态,如骨髓增生异常综合征、部分急性白血病,原发性骨髓纤维化、淋巴瘤、骨髓转移瘤、脾功能亢进等)两大类。仅根据外周血检查和 BMA 细胞学检查不易明确全血细胞减少的原因,必须同时做BMB(包括免疫组化染色)及其他相关检查(流式细胞术免疫分型、遗传学分析、血清免疫电泳等)才能确诊绝大部分导致全血细胞减少的具体疾病。我们统计了2005—2006年4 015例BMB病例,临床表现为全血细胞减少者663例(16.5%)(表1-2)。主要为造血系统疾病,其中最常见为再生障碍性贫血(53.2%,353/663例),其次为骨髓增生异常综合征(14.6%,97/663例),再次为急性白血病(7.7%,51/663例)。淋巴瘤侵犯骨髓伴全血细胞减少者占1.7%(11/663例)。因此,对患者应常规做BMB,因为全血细胞减少,除脾功能亢进外,绝大多数与骨髓的病理变化有关,故此类疾病应从“根”(骨髓)上查原因,而不是从“枝”(外周血)上查原因。

三、骨髓活检在骨髓穿刺干抽或稀释时的诊断意义

骨髓穿刺抽吸骨髓液做涂片并行Wright染色进行骨髓细胞分类是血液病的传统基本诊断方法。骨髓增生极度活跃、细胞黏附紧密(如急性白血病、骨髓增殖性肿瘤等)或骨髓网状纤维或(和)胶原纤维增生明显(如原发性骨髓纤维化、骨髓转移瘤

表 1-2 663 例全血细胞减少患者骨髓活检病理诊断结果

病名	例数	比例 (%)
再生障碍性贫血	353	53.2
骨髓增生异常综合征	97	14.6
急性白血病	51	7.7
巨幼细胞性贫血	20	3.0
原发性骨髓纤维化	19	2.9
淋巴瘤侵犯骨髓	11	1.7
自身免疫性疾病	8	1.2
脾功能亢进	7	1.1
溶血性贫血	5	0.8
急性造血功能停滞	4	0.6
特发性血小板减少性紫癜	3	0.5
再生障碍性贫血-阵发性睡眠性血红蛋白尿综合征	3	0.5
浆细胞骨髓瘤	2	0.3
缺铁性贫血	2	0.3
其他(未确诊)	78	11.8
合计	663	100.0

伴骨髓纤维化、骨髓增殖性肿瘤伴骨髓纤维化等)时可发生“BMA干抽”(即BMA不能抽吸出骨髓液)而无法作涂片分类诊断。BMA稀释是指BMA液作涂片时仅见外周血成熟分叶核、杆状核白细胞,而无骨髓幼稚粒、红系细胞,也不能用于诊断。骨髓稀释有可能因骨髓不增生(如再生障碍性贫血)、骨髓组织结构严重破坏(如多发性骨髓瘤等)所致,或是针头穿破血管而抽吸外周血细胞(主要为成熟细胞)之故。BMB是以环钻的方法取出骨髓组织块(1.5~2.5)cm $\times$ 0.2cm,不存在干抽与稀释的问题。BMB组织可先在洁净玻片上滚动组织而形成印片,同样可以制备Wright染色涂片进行骨髓细胞分类。因此,BMB标本既可观察骨髓组织结构做病理组织学诊断,又可做骨髓细胞学分类诊断。而且骨髓印片和BMB石蜡切片均可做免疫组化染色。就诊断意义来说,引起骨穿干抽和稀释的疾病大多是BMB易于诊断的血液系统肿瘤和再生障碍性贫血等。

四、骨髓活检在骨髓转移瘤诊断中的意义

骨髓转移瘤是髓外原发性恶性肿瘤(上皮来源、间叶来源或神经外胚层来源等)经血道(主要为间叶性肿瘤)或淋巴道(主要为上皮性肿瘤)扩

散至骨髓并形成与原发瘤性质(或免疫表型)相同、形态相似的继发性肿瘤。骨髓转移瘤不是血液病,但可致血液异常,出现一系或多系血细胞减少的体征(参见第19章骨髓转移瘤),如不做BMB,80%以上的病例会不同程度被误诊。骨髓涂片中的转移瘤细胞形态不同于骨髓粒、红、巨核系细胞的形态,骨穿细胞形态报告常将其归入“分类不明细胞”(无助于临床诊治),提示须行BMB诊断。诊断骨髓转移瘤是BMB诊断的强项,BMB是诊断骨髓转移瘤的金标准。结合患者临床资料和免疫组化染色等,BMB可以推测、推断转移性瘤细胞的来源,甚至推断原发瘤所在部位(如乳腺癌、前列腺癌、肝癌等)。因此,BMB可用于临床各科。骨髓转移瘤可引发一些血液病样的临床表现,导致临床进行了若干无关检查。例如,转移瘤细胞破坏骨髓(或骨质),导致骨痛、溶骨或生骨性改变,易误诊为多发性骨髓瘤;转移瘤细胞夺取骨髓造血细胞的营养,加之继发骨髓纤维化导致不同程度血细胞减少,易误诊为再生障碍性贫血;转移性黏液细胞癌的黏液进入血液导致溶血,易误诊为自身免疫性溶血性贫血等。临床医师若将骨髓转移瘤列入相关的诊断思路,只需做一项简单的BMB,便可明确诊断。而且,骨髓转移瘤只要诊断明确,就可做相应的化疗,原因是骨髓转移瘤不一定都能找到原发瘤。Frich B报道,72%的骨髓转移瘤患者找不到原发灶;而中国医学科学院血液病医院的报道为74%的患者未找见原发瘤。

五、骨髓活检在低增生性骨髓增生异常综合征和低增生性白血病诊断中的意义

骨髓低增生是指造血细胞增生程度 $<35\text{volum}\%$ 者,骨髓增生异常综合征(MDS)和急性白血病的诊断主要依据骨髓原始细胞所占比例。BMA涂片能否真实反映骨髓中原始细胞增生比例情况直接关系到血液病的诊断。BMA干抽或BMA稀释有可能使低增生性MDS和低增生白血病(据笔者经验,多为急性单核细胞白血病)被漏诊或误诊(多误诊为再生障碍性贫血)。低增生性MDS被误诊为再生障碍性贫血多因其伴有少量骨髓纤维增生(如MDS伴骨髓纤维化)所导致的幼稚细胞抽吸困难;低增生性白血病误诊为再生障碍性贫血,也可因骨髓脂肪细胞增生(油脂增多)或网状纤维增生所致的骨髓幼稚细胞抽吸困难。所以,当BMA发现幼稚细

胞增多又不够相应的诊断标准时,必须做BMB,以免漏诊或误诊。

六、骨髓活检在淋巴瘤侵犯骨髓的诊断和治疗中的意义

一般来说,中枢性淋巴细胞肿瘤多原发于骨髓,尤其是B急性淋巴细胞白血病(因为骨髓是B细胞分化发育的第一场所)。T细胞的分化发育部位除骨髓外,主要是在胸腺,所以T急性淋巴细胞白血病既可原发于骨髓,也可原发于胸腺,患者初诊时常有纵隔肿物。外周性淋巴细胞肿瘤均原发于髓外部位(因骨髓原发性淋巴瘤罕见报道,而骨的原发性淋巴瘤则较多见),外周性淋巴细胞肿瘤属于血液肿瘤。发生在髓外(淋巴和非淋巴组织或器官)的淋巴瘤经血液转移到骨髓时,称淋巴瘤侵犯骨髓(LBMI)(或淋巴瘤骨髓转移),临床上属于第IV期(晚期)。

1980年以前,BMB仅以细胞学和石蜡包埋切片进行光镜观察,淋巴瘤侵犯骨髓的检出率较低,霍奇金淋巴瘤(HL)侵犯骨髓的病例占0%~32%,NHL为16%~75%;1990年以后,组织学(尤其BMB塑料包埋切片)与细胞学相结合,并结合免疫组化染色、分子生物学检测及PET-CT等,LBMI的检出率明显升高,HL为0%~75%,B-NHL为8%~100%。

(一) 骨髓活检在淋巴瘤分期中的应用

Vinciguerra的资料显示,62例非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者中未作BMB前列为I、II和III期者分别为9、12和41例,BMB后则分别有4、9和27例改为IV期(表1-3),表明BMB对于淋巴瘤确切分期和选择治疗方案有重要意义。2008年中国医学科学院血液病医院淋巴瘤中心曾对淋巴瘤不同程度(轻度、中度、重度)侵犯和无骨髓侵犯与预后(5年整体存活率)的关系作了研究(图1-2)。结果无侵犯组存活率最高,重度侵犯组存活率最低,差异显著。通过BMB病理组织学观察、免疫组化染

表1-3 62例NHL骨髓活检前后临床分期的变化

活检前临床分期	例数	活检后改为IV期例数
I	9	4
II	12	9
III	41	27