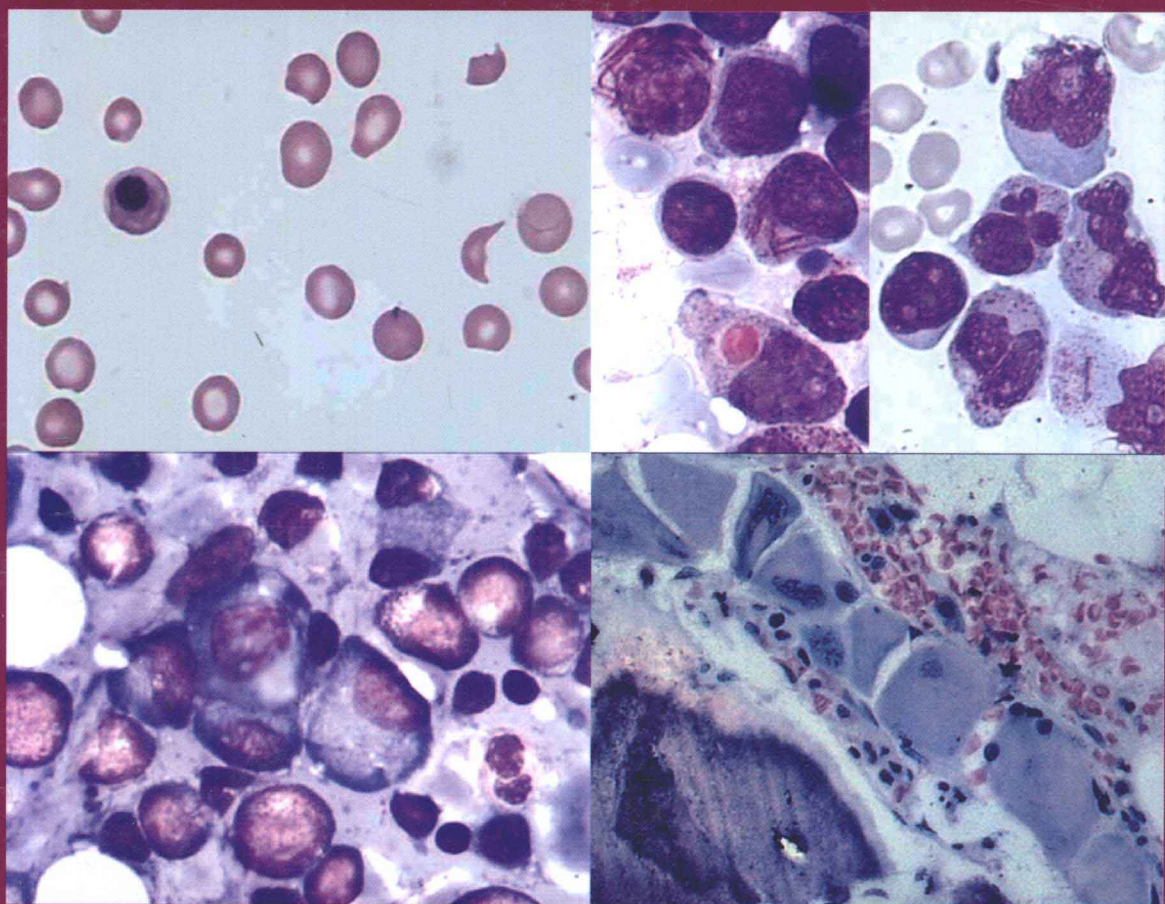


血液形态四片联检模式 诊断学图谱

主编 卢兴国

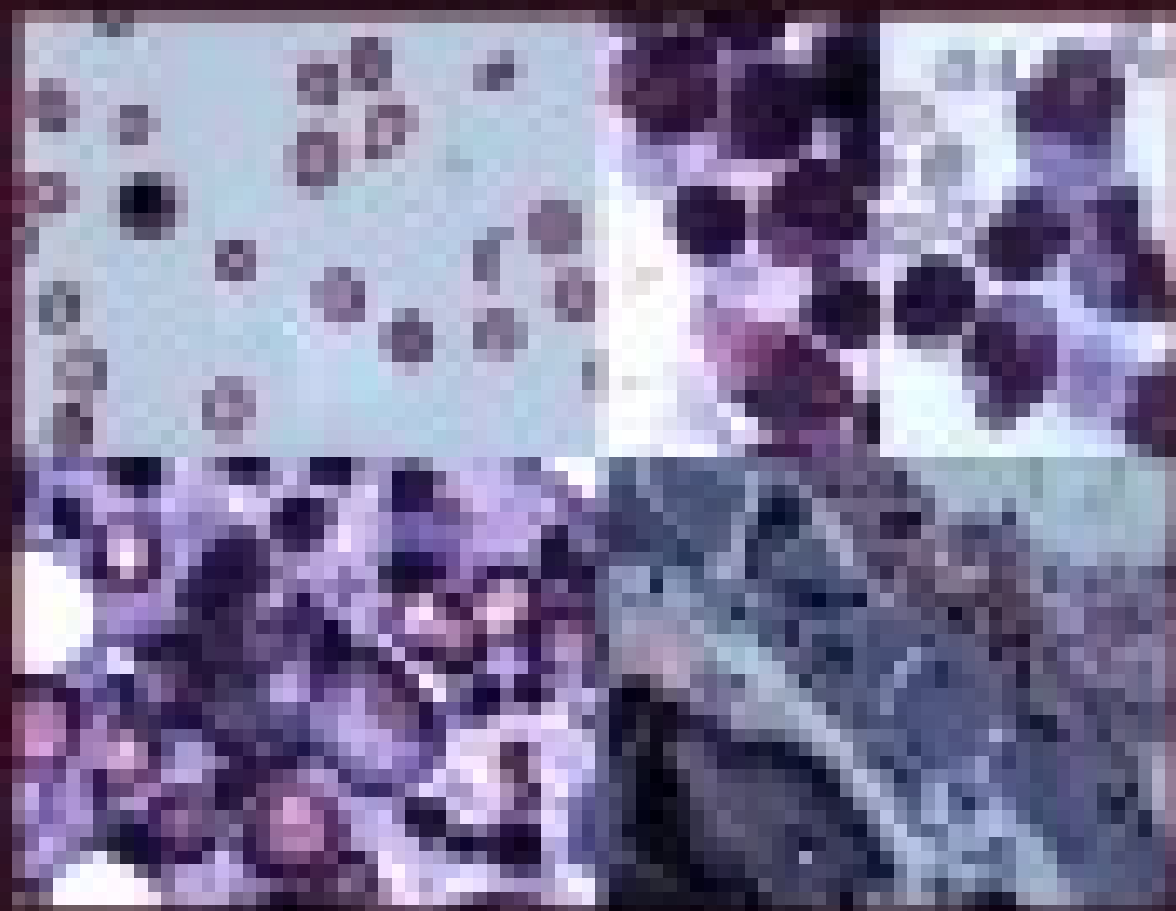


科学出版社

血液形态四片联检模式 诊断学图谱

张树林

张树林 张树英



人民卫生出版社

血液形态四片联检模式 诊断学图谱

主 编 卢兴国

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

内 容 简 介

为了适应当代医学发展的需要,为临床提供更多、更快、更佳和更可靠的血液病形态学诊断信息,本书介绍了创新性血液形态四片联检模式诊断,是一本紧跟时代、解决临床需求的实用性专著。四片联检,即为血片、骨髓涂片、骨髓印片和骨髓切片,同步采集标本,同步(前三片)和(或)先后(骨髓切片)进行方法上的互补(优化)和评估性诊断。本书作者精选了约 550 幅细胞和组织彩图,图文并茂地对“四片”中每一片的现状、四片联检模式诊断链的理论、方法学优缺点和相互之间互补的叠加价值、四片联检标本的一步采集、四片联检诊断案例的评析等,都做了详尽、通俗而精辟的论述。

四片联检创新模式简便、实用、快速,诊断优势凸显,即使基层医院血片、骨髓涂片和骨髓印片三片联检,也可以明显地提高血液形态学诊断的整体水平。书末还介绍了 2008 年版《造血和淋巴组织肿瘤 WHO 新分类及其标准》,便于人们更好地解读和应用。

本书可供血液科医师、临床检验和病理诊断工作者阅读和参考,也是其他内科医师、肿瘤科医师、学校师生和研究人员非常有价值的参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

血液形态四片联检模式诊断学图谱 / 卢兴国主编. — 北京:科学出版社, 2011. 2

ISBN 978-7-03-030081-2

I. 血… II. 卢… III. 血液检查-图谱 IV. R446.11-64

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 011758 号

责任编辑:沈红芬 肖 锋 / 责任校对:何艳萍

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

http://www.sciencep.com

天时彩色印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2011 年 2 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2011 年 2 月第一次印刷 印张:10 1/4

印数:1—2 000 字数:246 000

定价:98.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《血液形态四片联检模式诊断学图谱》

编写人员

主 编 卢兴国

副主编 马顺高

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

龚旭波 黄连生 卢兴国

马顺高 戎永楚 王炜琴

徐根波 朱 蕾 朱金平

序

血液病是一大类严重危害人类健康和生命的疾病,根据血细胞起源可以分为造血干细胞病、红细胞病、白细胞病以及出血性疾病四大类。近年来,血液病的发病率有逐年增高的趋势,尤其是白血病、淋巴瘤等一些恶性血液病的发病率正在快速上升。在我国,白血病的发病率在3/10万左右,一些地区高达6/10万,是儿童、青少年第一大恶性肿瘤。淋巴瘤的发病率在血液系统恶性肿瘤中排第二,仅次于白血病。我国恶性淋巴瘤发病率在男性已从第11位上升至第4位,女性则从第13位上升至第10位。

血细胞形态学是一门古老而又十分重要的科学,在血液病的诊断中仍然占有举足轻重的地位。本书介绍的血液形态学四片联检诊断新模式是将外周血涂片、骨髓涂片、骨髓印片和骨髓切片四种技术进行优化组合。作者根据数十年经验,逐一对四种不同制作的形态学涂片分析其优点与不足,进一步提出不同组合的优势,为临床实践者的诊断提出了极有价值的经验,是难能可贵的科学总结。

近年来,随着对血细胞生物学特性了解的不断深入,已鉴定出一些具有诊断和治疗价值的分子靶标,并且设计出相应分子靶向药物和个体化治疗方案,为血液病治疗提供了新的途径。本书为血细胞形态学和血液病相关分子标记的有机结合提供很好的基础。

我认识本书主编已有多多年。他师从王振生教授、陈朝仕教授等,勤奋好学,刻苦钻研,一贯耐心细致,积累了大量的临床经验。本书为作者多年的科研和实践经验总结。本书将成为血液专科医师及其他内科医师、实验诊断工作者、教学和研究人员提供非常有价值的参考用书。



2010年12月

前 言

血液形态学是一门古老的实用性科学,至今仍不缺其探究和实用诊断价值的内涵,细胞世界依然丰富和精彩!许多的细胞形态及其意义还是谜一样的难读。诸如巨核细胞胞核象与细胞成熟性和异常性;淋巴细胞的变异形态与细胞激活和凋亡;树突细胞的形态学认识及其临床意义的了解;原始细胞之类幼稚细胞嗜碱性胞质的突起形态与细胞生物行为;造血性凋亡细胞形态学的识别、检验和临床应用;幼稚细胞(包括浆细胞和变异细胞)脱落的嗜碱性胞质以及成熟细胞脱落的非嗜碱性胞质,它们的形态学及其功能状态;巨噬细胞等感染形态学与病原微生物的类型;骨髓切片中多形性巨核细胞与涂片形态的对照研究;细胞化学染色的重新评价和新方法的研究;细胞免疫化学染色的开展、改良(如 APAPP 方法中的显色剂对骨髓基质细胞亲染性着色而影响检验,需要方法改建)和完善(免疫表达形态学);同层次形态学方法的优化组合研究等,都需要我们在新时期用新思维做出不懈的努力和献身。

血液形态四片联检诊断模式,是我和我的同事,在血液形态学田园里长年的耕耘中,总结出的一种同层次方法学上的互补(优化)和创新。四片联检,为外周血涂片(血片)、骨髓涂片、骨髓组织印片(骨髓印片)和骨髓组织切片(骨髓切片),同步采集标本,同步(血片、骨髓涂片和骨髓印片)和(或)稍后(骨髓切片)进行检验诊断的互补。它符合循证检验医学原则,可以明显地提高血液形态学方法原先分散检验的诊断水平。

我们将长年累月不断观察和研究中积累的素材,撰写了本书。全书共八章。第一章介绍四片联检诊断模式概论,涉及“四片”中每一片形态学方法的现状、方法的互补及其四片联检的诊断链理论;第二至五章详细介绍血片与骨髓涂片,骨髓印片与骨髓涂片和骨髓切片,骨髓切片与骨髓涂片和骨髓印片,每片的长处和不足,以及互补对诊断的帮助;第六章介绍一步采集四片联检标本的方法及其程序;第七章介绍四片联检结合临床信息的重要性,结合临床常是形态学诊断的基础,四片联检同样需要加强与临床的融合;第八章介绍四片联检诊断案例评析,通过较为典型的病例介绍,可以加深读者对四片联检诊断模式的了解和应用。书中彩色图像约 550 幅,全由重庆天海显微镜计算机图像分析系统采集,图像清晰逼真,为图文并茂添彩。最后,还对 2008 年版《造血和淋巴瘤组织肿瘤 WHO 新分类及其标准》做了特别介绍,可以方便人们更好地解读和应用。

在此,谨向为我们启迪“四片联检诊断模式”心灵之门的骨髓穿刺针获取微小组织展片弥补骨髓涂片不足的最早实践和应用者——陈朝仕老师,惠予我们进一步拓展思路、添力增色的优化组合的最早实践和应用者——王鸿利老师,以及一直关爱我们成长并为本书悉心作序的郑树教授,致以最深切的谢意和敬意!同时,由衷感谢各位关心、支持和帮助我们工作的领导、同仁和朋友们!在编写过程中,我们虽敬业工作,但错误之处在所难免,诚请前辈、同事和读者指正。

卢兴国

2010年11月

目 录

第一章 四片联检诊断模式概论	(1)
第二章 骨髓涂片检查的长处和不足	(5)
一、骨髓涂片检查的长处	(5)
二、观察红细胞形态不及血片	(7)
三、观察异常淋巴细胞不及血片和骨髓印片	(9)
四、观察部分原幼细胞不及血片典型	(9)
五、评估有核细胞量不及骨髓印片和切片	(9)
六、不能观察组织结构	(12)
七、不易察觉肿瘤性早期病变	(15)
第三章 血片检查与骨髓涂片互补	(17)
一、异常红细胞	(17)
二、异常淋巴细胞	(26)
三、原始细胞	(35)
四、早期阶段幼红细胞	(37)
五、幼粒和幼红细胞	(37)
六、单核细胞	(39)
七、嗜酸粒细胞	(39)
八、浆细胞	(39)
九、巨核细胞	(40)
十、血细胞计数变化的诊断意义	(42)
第四章 骨髓印片与骨髓涂片和骨髓切片互补	(47)
一、骨髓印片的特点	(47)
二、评估有核细胞量的意义大于骨髓涂片	(48)
三、检出转移性肿瘤细胞阳性率高于骨髓涂片	(51)
四、检查原始细胞集积性增生和巨核细胞小簇比骨髓涂片佳	(53)
五、比骨髓涂片易于观察组织形态端貌	(54)
六、比骨髓涂片易于检出凋亡细胞	(57)
七、可以提供骨髓纤维化的某些依据	(57)
八、可提供骨髓切片形态学观察的某些参考	(59)
九、避免患者再次骨髓穿刺并利于临床及时诊治	(59)
十、骨髓印片检查的不足	(61)
第五章 骨髓切片与骨髓涂片和骨髓印片互补	(63)
一、评估有核细胞量的最佳指标	(63)
二、检查巨核细胞异形性的最佳指标	(63)
三、检查巨核细胞移位性结构的唯一指标	(65)
四、检查幼稚前体细胞异常定位的最佳指标	(66)
五、检查造血肿瘤细胞集积性异常增生的较佳指标	(67)

六、评估肿瘤浸润性结构的最佳指标	(70)
七、评估骨髓纤维化的唯一直接指标	(74)
八、观察部分病态造血细胞优于骨髓涂片和印片	(74)
九、可以观察骨髓涂片不能观察的一些特殊结构	(77)
十、骨髓切片检查的不足	(77)
第六章 一步采集四片联检标本	(87)
一、标本采集前准备	(87)
二、骨髓穿刺和骨髓涂片制备	(88)
三、骨髓活检术和骨髓印片制备	(97)
四、血片采集	(99)
第七章 四片联检结合临床信息的重要性	(100)
一、特定场合的性别和年龄	(100)
二、主诉和病史	(101)
三、地域和社会背景方面的因素	(102)
四、黏膜和皮肤表现	(103)
五、脾、肝和淋巴结肿大	(105)
六、出血	(106)
七、骨痛	(108)
八、发热	(108)
九、其他的相关症状和体征	(109)
十、患病前基础数据和个体状况	(110)
十一、初筛是血液病还是非血液病	(111)
第八章 四片联检案例评析	(113)
案例 1 血片异形红细胞、骨髓低增生与原始细胞增多	(113)
案例 2 白细胞减低、骨髓涂片细胞减少和印片淋巴细胞增多	(115)
案例 3 血三系减少、骨髓再障和印片淋巴细胞增多	(117)
案例 4 慢性支气管炎、梅毒、球蛋白增高和浆细胞轻度增多	(119)
案例 5 骨髓涂片无殊、骨髓印片检出簇状异常细胞	(121)
案例 6 临床疑诊再障、骨髓涂片符合再障	(123)
案例 7 幼粒细胞血象和骨髓印片残留巨核细胞	(125)
案例 8 血片检出异常红细胞和骨髓涂片细胞少见	(127)
案例 9 骨髓涂片细胞少见、印片检出原始样异常小簇细胞	(128)
案例 10 骨髓涂片细胞减少、印片小淋巴细胞增多	(130)
案例 11 骨髓涂片基本正常,印片早中幼粒细胞集积现象,切片早期复发	(131)
案例 12 血片和骨髓涂片淋巴细胞轻度增高	(133)
案例 13 血片原始细胞 >0.20 ,骨髓涂片原始细胞 <0.20	(134)
案例 14 发热、血细胞减少和骨髓切片检出类上皮肉芽肿	(136)
案例 15 全身皮疹伴瘙痒 10 年,骨髓涂片细胞减少和印片细胞增多	(137)
案例 16 血小板增多 10 年,骨髓涂片细胞减少,印片细胞增多	(139)
主要参考文献	(141)
附录 造血和淋巴组织肿瘤 WHO 新分类及其标准(2008)	(144)

第一章 四片联检诊断模式概论

当前,我国进行的传统细胞形态学诊断主要依靠骨髓穿刺液涂片(简称骨髓涂片)检查。外周血涂片(简称血片)虽一直提倡,但现状是经常被轻视和疏忽。骨髓组织印片(简称骨髓印片)细胞学检查几乎不开展。骨髓活检,即骨髓组织切片(简称骨髓切片),由于体制或其他原因,几乎不与骨髓涂片和(或)血片进行同步的检验诊断。骨髓涂片大多在临床检验科,少数在独立的或附属于血液内科的血液学实验室进行;骨髓切片几乎都在病理科进行。这些项目被分属于不同科室或部门,几乎都是单项目的或骨髓涂片和(或)血片进行有限的细胞形态学诊断,而忽视了这些方法之间的内在联系。一些原本薄弱的血细胞检验部门,在血细胞分析仪自动化的特定环境影响下,更是放松了对血细胞形态学的检验诊断,影响了血液形态学的有机发展和诊断水平的提升。在国外,血液形态学检验诊断的方法、技术和现状,与我国基本相似。2008年,国际血液学标准化委员会(ICSH)报告的骨髓标本和报告标准化指南(Int J Lab Hematol, 2008, 30: 349—364)中,强调完整的形态学诊断常常需要骨髓涂片和骨髓切片(包括细胞化学染色),有时还需要与血片的综合检查;同时强调当骨髓穿刺因干抽等不成功时,应做骨髓印片细胞学检查。ICSH的这一报告虽然提到了一些方法的综合和骨髓印片的应用,但还是局限的。

此外,前述的几种形态学方法学的特异性(specificity)和灵感度(sensitivity)还是一对严重的矛盾体,而精密度(precision)也是一个问题。这是因为方法学中许多系统误差(systematic error)不能被轻易消除,比如骨髓涂片有核细胞量的多少与诸多因素有关,但在现实中要消除这些因素并非易事。“尺有所短,寸有所长”,可以鲜明地形容这些形态学方法中存在的问题。因此,寻找和探索符合循证检验医学原理的细胞形态学互补诊断价值的方法,推动形态学检验诊断的发展,显得非常必要。

我们在长期的形态学诊断实践中,发现消除前述的一些方法欠缺的最好方法就是通过同层次的几种检查在同一实验室进行优化的互补。于是,在2003年,我们正式提出比较完善的紧跟时代发展需要的形态学诊断新模式——血液形态学四片联检互补诊断。四片,即由血片、骨髓涂片、骨髓印片和骨髓切片组成,包括细胞化学染色和细胞免疫化学染色,也可以细分为六个项目的检验诊断与评价(图1-1)。四片联检由骨髓检验诊断科室或临床科室同步采集标本、一步四片到位(图1-2),常以骨髓涂片为主进行诊断上的互补,同步(骨髓涂片、骨髓印片、血片)和(或)分步(骨髓切片)进行染色和检查,最后完成评估性诊断报告。

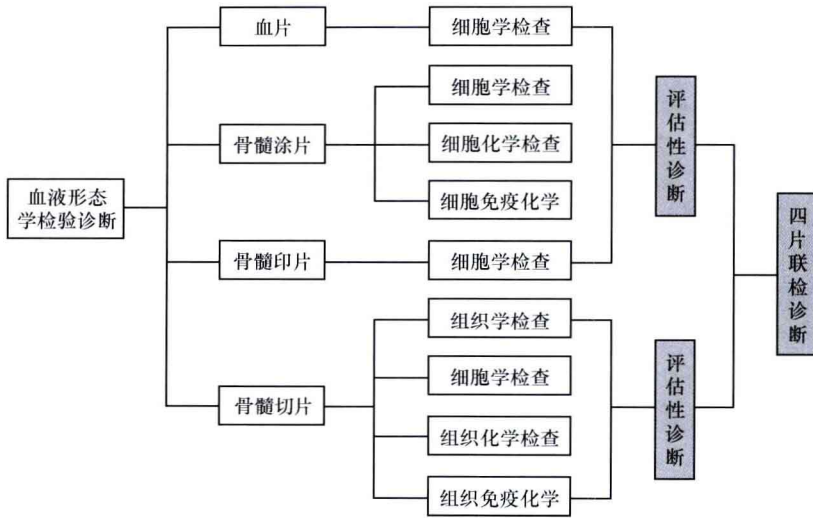


图 1-1 四片联检诊断模式的组成

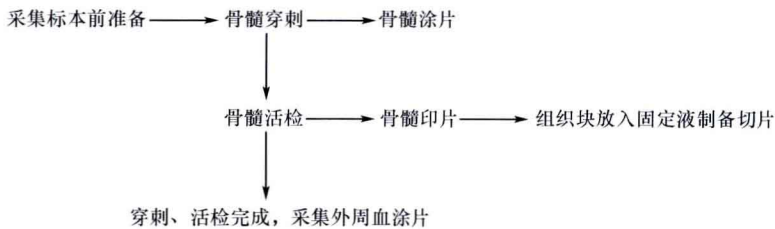


图 1-2 四片联检标本同步采集顺序

四片联检中的每一片都有各自的长处和各自的不足,但这些检查都是同层面同性质的工作方法,各自都需要相互映照,故互补价值十分显著。只有通过互补,才能全面地了解和评价血液病理(图 1-3),从而提升血液形态学诊断的整体水平。

由于提高了诊断效能,四片联检比原先分离检查显示出明显的优越性,可以降低各自分散检查的假阳性(false positive)和假阴性(false negative)结果或诊断,结合临床和其他检查可以最大限度地达到明确诊断而排除其他可能性的目的。四片联检模式是解决造血和淋巴组织疾病临床期诊断简便、实用的一条互补诊断链,随着诊断链的延长,疾病诊断率逐步提高(图 1-4);它是符合时代的形态学常规诊断方法,可以使造血和淋巴组织肿瘤 WHO 分类得到更好的应用,诸如骨髓涂片诊断骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)、骨髓增生异常-骨髓增殖性肿瘤(myelodysplastic/ myeloproliferative neoplasms, MDS-MPN)有显著欠缺,骨髓印片检查能提供较可靠的有核细胞评估而有益于诊断,骨髓切片更能提供细胞增殖性、原始细胞增生状态、巨核细胞异常(如核叶异常和结构错位)的证据。

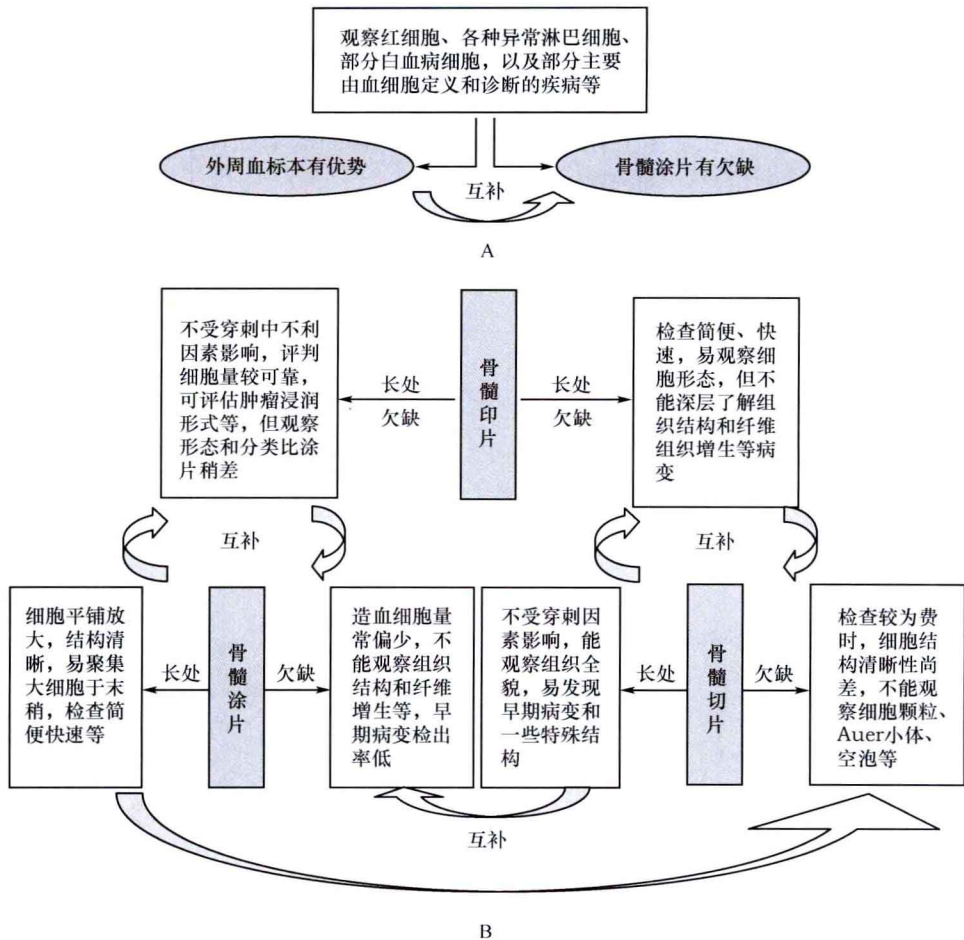


图 1-3 四片联检中每一片的优缺点和互补性

A. 外周血涂片与骨髓涂片互补; B. 骨髓涂片与印片和切片互补

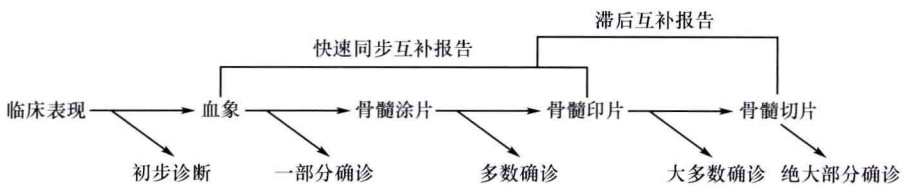


图 1-4 四片联检诊断链

随着诊断链的延长,互补价值叠加使诊断变得明确和容易

优化组合诊断是医学检验在循证医学原则指导下的发展方向,四片联检即是符合循证检验诊断(evidence-based laboratory diagnostics)原则的优化组合模式。血液形态学四片联检诊断模式也是将经典的、传统的方法及实践经验和现代思维结合起来,符合我国国情可行的创新方法,含有现代形态学(current morphology)的内涵。我们认为,应改变我国多数由

病理科做单一骨髓活检而检验科做单一骨髓涂片检查的现状,避免因检查分离而造成的评估力降低。即使基层医院形态学检验中不能进行骨髓切片检查,前三片(血片、骨髓涂片、骨髓印片)联检,也能拓展分析思路,增加诊断信息的依据,能在原来的诊断水平上提升到一个新的层次。对患者而言,同步骨髓印片检查的开展还可以避免许多因骨髓穿刺不成功或其标本不理想的再次穿刺。在临床上,形态学仍是血液病诊断的基础,四片联检进一步提供的简便、快速、可靠的诊断信息,其重要性不言而喻。

第二章 骨髓涂片检查的长处和不足

四片联检中,骨髓涂片是主要的。与血片相比,骨髓涂片检查时,除了可以深一层次了解造血外,还可以从临床医生开具的骨髓检验单上,以及骨髓标本采集前后,获得更多的临床信息,便于结合临床作出恰当的或正确的解释和评估,可以弥补血常规检验分析诊断的欠缺。

一、骨髓涂片检查的长处

与骨髓印片和骨髓切片相比,骨髓涂片因推片使细胞在载玻片上平铺而放大、染色后细胞色彩基本明亮、结构清晰(图 2-1)。骨髓涂片检查方法简便、快速,并以观察细胞形态、细胞数量、细胞比例上变化,同时可以做多项细胞化学和免疫细胞化学检查(图 2-2)见长,而骨髓印片在这些方面有不及之处,骨髓切片更有欠缺(图 2-1、图 2-2)。骨髓涂片另一个长处是在涂片尾部易于浓集大细胞(如巨核细胞、转移性肿瘤细胞、骨髓瘤细胞、大原始细胞),而便于观察和检查、定性和评判,这也是其他方法不能比拟的。故长期以来,骨髓涂片检查都是血液疾病诊断和治疗疗效评估的主要项目。但是以骨髓涂片进行细胞学检查和分析的不足之处也为人们所认识。

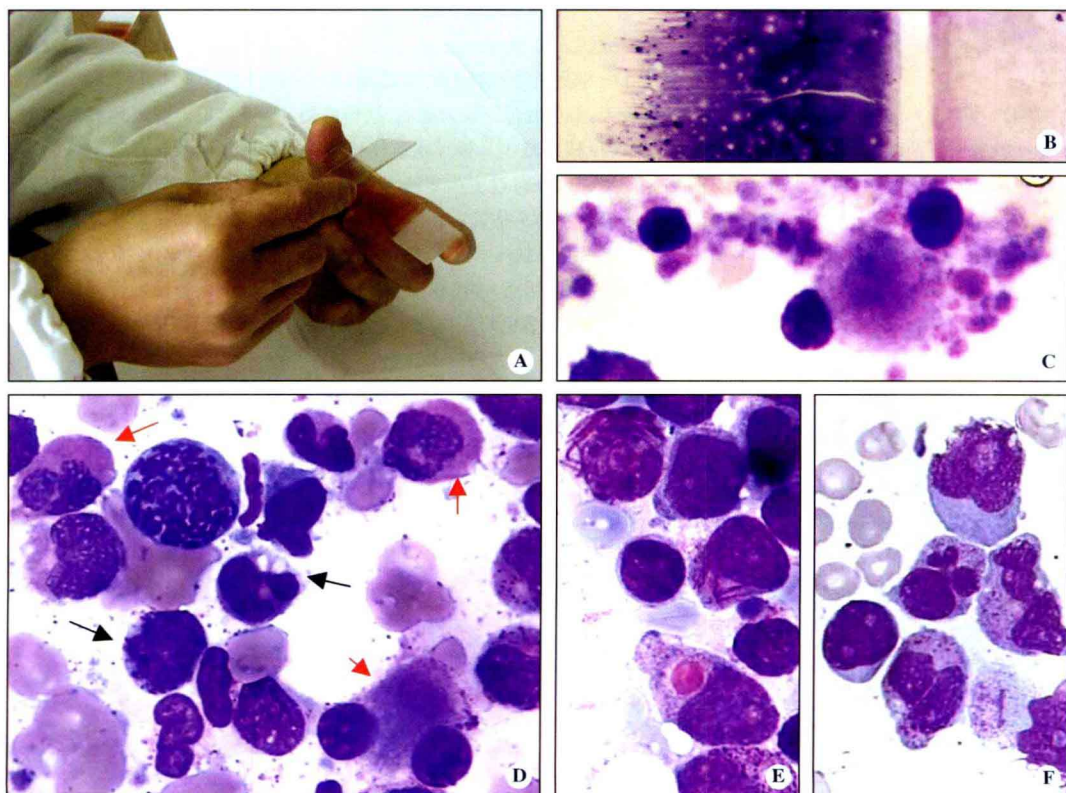


图 2-1

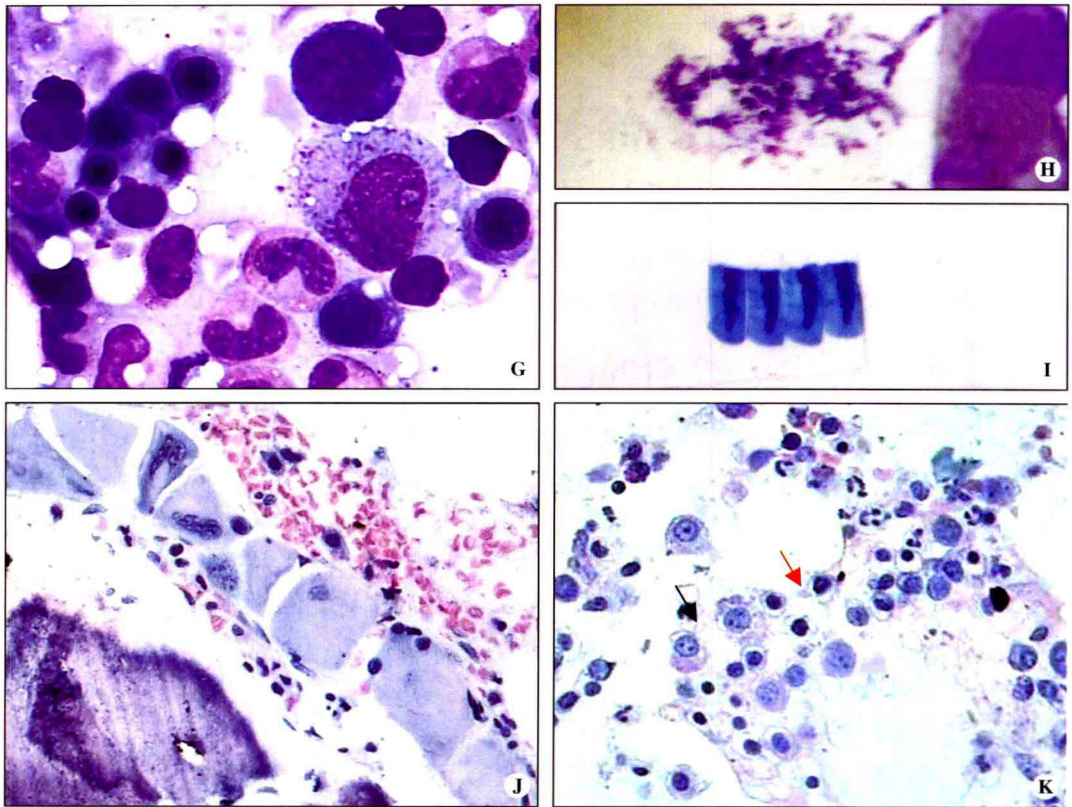


图 2-1(续) 骨髓涂片特性、细胞结构清晰性与骨髓印片和切片比较

骨髓涂片因推片(A),细胞被散开(B)、平铺而放大,染色后色彩较为靓丽、结构清晰(C~F),可以清晰地观察细胞中间颗粒密集凸起排挤胞核和撕拉状分离的异常巨核细胞(C),极性状逸核和胞质颗粒增多而凸起排挤胞核的病态巨核细胞(D右下红色箭头指处),中性粒细胞特异性颗粒过多而非特异性颗粒缺乏的病态粒细胞(D左右上方红色箭头指处),粒细胞空泡和紫黑色颗粒(D中和偏左箭头指处),颗粒过多早幼粒细胞颗粒、Auer小体和大的圆形包含体(E),胞核畸形粒细胞(F);骨髓印片为组织的印制标本(H),细胞分布不均,细胞清晰性不及推片(G);骨髓切片为超薄切片(I),显示的是细胞和组织结构的不同切面,如巨核细胞和红细胞(J),细胞结构清晰性明显比骨髓涂片和印片为差,可以大体识别诸如早中幼粒细胞(K黑色箭头指处)、中晚幼粒细胞(K红色箭头指处),但不能观察红细胞、血小板和细胞内含物

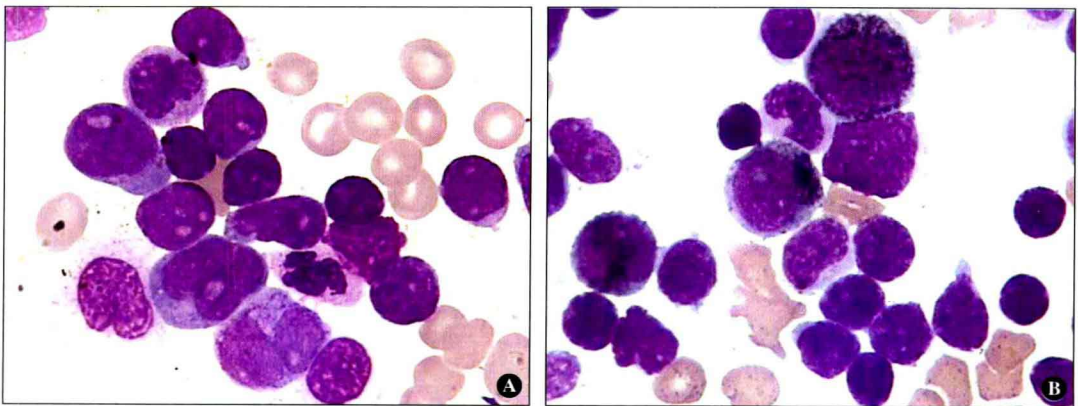


图 2-2

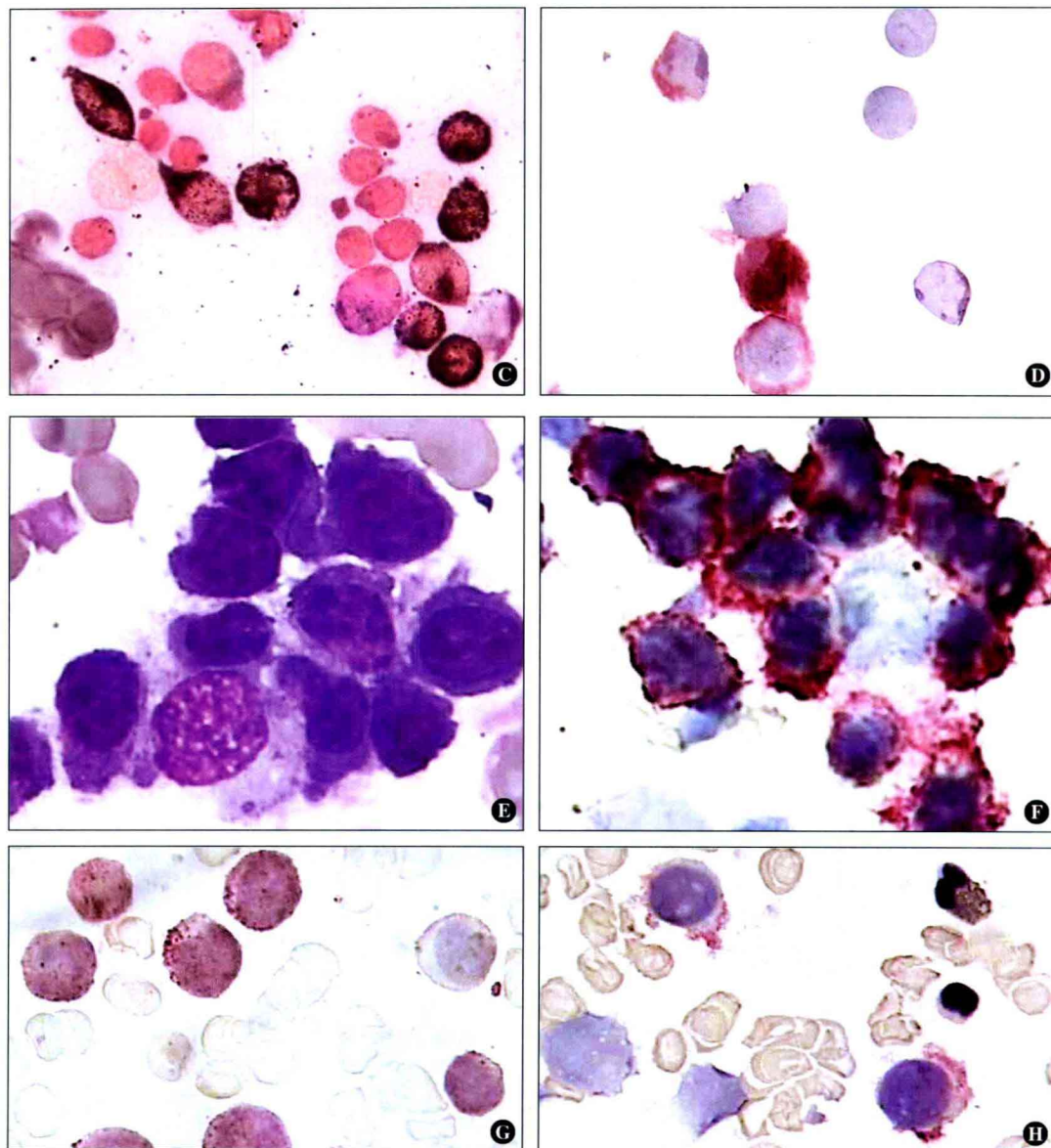


图 2-2(续) 骨髓涂片检查可以同时做多项细胞化学染色和细胞免疫化学染色

原始淋巴细胞和原始粒细胞混合的急性白血病(A)及其细胞化学染色 MPO(B)、SBB(C)和抗 MPO(D),大的原始粒细胞均呈阳性反应,小的原始淋巴细胞全为阴性;与其他肿瘤细胞容易混淆的浆细胞(E)和同一病例的 CD38 染色阳性浆细胞(F);AML-M1 的抗 MPO 染色阳性原始粒细胞(G)和慢性粒细胞白血病巨核细胞急变的两只 CD41 染色阳性原始巨核细胞(H);这些需要确认的细胞化学和细胞免疫化学染色信息,一般都不能通过骨髓印片和塑料包埋的骨髓切片标本完成检查

二、观察红细胞形态不及血片

骨髓涂片由于骨髓液黏稠性大、含有油脂,有核细胞又多,制成的涂片标本的整体质量比血片逊色。由于骨髓涂片在细胞均匀性和厚度把握上都比血片为难,故相当多的骨髓