

临床新技术著作系列
国家级继续教育参考用书

Ruijin Yiyuan Jixu Yixue Jiaoyu Congshu

白血病 MICM分型诊断

BAIXUEBING
MICM FENXING ZHENDUAN

上海第二医科大学附属瑞金医院
继续医学教育丛书

■ 主 编 熊树民
■ 副主编 胡翊群



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PUBLISHER

临床新技术著作系列

国家级继续教育参考用书

主 编 熊树民
副主编 胡翊群

白血病 MICM 分型诊断

BAIXUEBING MICM FENXING ZHENDUAN

上海第二医科大学附属瑞金医院
继续医学教育丛书



人民军医出版社

People's Military Medical Publisher

北 京

图书在版编目(CIP)数据

白血病 MICM 分型诊断/熊树民主编. —北京:人民军医出版社,2002.6

(临床新技术著作系列瑞金医院医学教育丛书/姚磊主编)

ISBN 7-80157-491-5

I. 白… II. 熊… III. 白血病—诊断 IV. R733.704

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 007662 号

人民军医出版社出版

(北京市复兴路 22 号甲 3 号)

(邮政编码:100842 电话:68222916)

人民军医出版社激光照排中心排版

三河市印务有限公司印刷

春园装订厂装订

新华书店总店北京发行所发行

*

开本:787×1092mm 1/16·印张:14·彩页 7 面·字数:301 千字

2002 年 6 月第 1 版 (北京)第 1 次印刷

印数:0001~4000 定价:35.00 元

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

内 容 提 要

本书是我国第一部有关白血病 MICM 分型诊断的专著,由长期工作在临床第一线具有丰富实践经验和理论水平的血液科专家集体编写。全书共分十章,深入浅出地从形态学、免疫学、遗传学和分子生物学等方面,叙述了白血病分型诊断的技术和应用;同时介绍了白血病细胞的凋亡、多药耐药性、电子显微镜的应用以及中医辨证分析等方面的知识。本书系作者多年临床实践经验的总结,同时参考了国内外细胞遗传学和分子生物学的最新研究成果,搜集了白血病 MICM 分型诊断的最新文献,反映了当前白血病 MICM 分型诊断的现状。

本书内容新颖,全面系统,叙述流畅,文字简明扼要。适合血液科医师、技术人员、研究生以及有关科研人员学习与参考。

责任编辑 姚 磊 陈 丹

序

《临床新技术著作系列·瑞金医院继续医学教育丛书》即将结集付梓,特略为数语,以为序。

现代医学数百年来发展,是与各个历史时期的社会、文化、生产和科技等条件密切相关的,尤其是伴随 20 世纪后叶发生的高新技术革命,包括医学在内的各项科学都大大扩展了工作领域。新的理论、设备、技术和药物不断涌现,大量新的研究途径和治疗方法也不断拓展,并通过科学实践证实、充实和发展了不少假说和学说。当前,随着社会经济的持续发展,人口平均寿命和健康水平有了很大提高,疾病谱和病因谱都有了很大变化;医疗制度的不断完善和健全,新型医患关系的建立等等,均对医疗服务质量和医学发展提供了新的机遇和挑战。如何将临床发现的问题,用科学实验、研究和总结的方法加以探索提高,使医学理论进一步深化;同时将基础研究的新成果尽快应用于临床并及时更新和拓广知识结构,是终日被繁重临床工作所困的医师面临的现实问题。继续医学教育不失为解决这一矛盾的有效对策,其以学习新知识、新理论、新技术和新方法为目标,旨在不断提高在职医务人员的专业工作能力和业务水平,以适应医学科学的发展,在当前医疗市场业已形成的激烈竞争的形势下立于不败之地。

在将我院建设成为国家级继续医学教育基地和多次成功举办各类国家级继续教育学习班的实践中,我们深感继续医学教育的重要性与提高教学质量的紧迫感。目前此类教育的形式和途径以短期培训为主,存在学员人数多、学习时间短、课程编排紧、边远地区人员往来有困难和所用教材良莠不齐等情况。有鉴于此,本院组织了一大批既有扎实理论基础,又有丰富临床经验的学者,其中许多是在各自领域内造诣甚深的知名专家和学科带头人,倾其所学,出版了这套丛书,祈能为我国的继续医学教育工作提供一套有价值的参考资料。

在本套丛书的内容编排上,既有白血病、内分泌学、胃肠道肿瘤、骨关节疾病等瑞金医院的传统优势学科,又纳入了基因诊断、营养支持、微创外科和放射诊断学等呈现蓬勃发展之势的新兴学科;既有手术操作和各专科(专病)诊疗规范等临床经验总结,又有分子生物学和免疫学技术等高新科技的实践指导和进展介绍;兼收各自领域的经典理论和国内外最新研究成果,并著作者自身的临床实践经验和前景展望,充分体现了覆盖面广、内容新、介绍全、立意高、可读性强等编写特色,在一定程度上也反映了瑞金医院医、教、研工作的全貌。

鉴于本套丛书内容颇为庞大,涉及领域广泛,参编人员众多,其中欠缺错误之处也在所难免,尚祈各界同仁不吝指正,以容再版时更正,使之不断改进提高。

李宏为 朱正纲

主编单位简介

上海第二医科大学附属瑞金医院

瑞金医院原名广慈医院,创建于1907年,是一所隶属于上海第二医科大学的三级甲等综合性教学医院。医院现有病床近1 600张,工作人员3 240名,其中具有高级技术职称的专业人员367人,包括中国工程院院士王振义教授和中国科学院院士陈竺教授等一大批国内外享有很高知名度的医学专家。医院设有32个临床科室,9个医技科室、6个市级研究所(包括内分泌学、血液学、消化外科学、伤骨科学、灼伤学、高血压)、10个实验室(包括卫生部及上海市人类基因组研究重点实验室、卫生部分泌与代谢病重点实验室、国家人类基因组南方研究中心、上海市人类基因组研究中心、上海市中西医结合防治骨关节病损实验室、上海市中西医结合骨折专病医疗协作中心等)、7个卫生部临床药理基地专业点(消化外科、心血管内科、内分泌科、血液科、烧伤科、伤骨科、高血压科),1个国家教委重点学科(内分泌科),4个上海市教委重点学科(内分泌科、消化外科、灼伤科、骨科),3个上海市医学领先学科(肾脏内科、消化外科、血液科)。瑞金医院拥有一批知名的临床科室,诸如血液科、内分泌科、高血压科、心血管科、肾脏科、消化内科、外科、烧伤科、伤骨科、儿科、放射科等。整体医疗水平不断提高,20世纪50年代成功地抢救严重烧伤病人邱才康,在大面积烧伤治疗方面始终处于世界先进行列;70年代率先在国内开展心脏、肝脏等器官移植手术;进入90年代,在白血病诱导分化治疗及分子生物学研究领域取得了重大进展。此外,在心导管介入治疗、胃肠道癌肿外科综合治疗、急性坏死性胰腺炎、微创手术、骨关节置换、关节镜手术、糖尿病诊断、眼科准分子激光术、多维影像诊断等领域均取得了国内领先或先进水平。

瑞金医院医学院是上海第二医科大学最大的临床教学基地,医学院设临床医学系、医学检验系、高级护理系和高级护理培训中心,每年承担医学系、检验系、高护系等历届近千名医学生的临床理论课与见习、实习教学任务。每年约有280名不同学制学生毕业,并接受30余名各国留学生和大批夜大学、高级医师进修班及来自全国各地医院的进修学员的临床教学任务。1997年以来,继续医学教育已成为瑞金医院临床教学工作的重要组成部分,我们共举办123项国家级、23项上海市级继续医学教育项目,近6400名学员参加,达到了学习交流临床医学新知识、新理论、新技术和新方法的目的。

在科研方面,医院近10年获得各类科研项目200余项、国际科研项目23项,加之自身的配套科研投入(近3年1800万元),累计科研经费1.9亿元。科研项目中包括了国家自然科学基金重大项目、重点项目、面上项目、国家科委863项目、S863项目、973项目、攀登计划、国家“八五”攻关项目、“九五”攻

关项目、卫生部科研项目、国家教委留学生基金项目、上海市级科研项目等重大项目。医院拥有硕士生点 31 个、博士生点 15 个、博士后流动站专业点 15 个,有硕士生导师 186 名,博士生导师 45 名。医院的科研技术人员在国家杰出人才基金、国家教育跨世纪人才培养基金、上海市启明星计划、启明星后计划、上海市曙光计划、上海市卫生系统百名跨世纪优秀学科带头人计划中占有大量的份额。医院在国内外发表的学术论文总数 5500 余篇,据中国科技信息研究中心论文学术榜的统计结果,医院及个人学术论文的排名始终在全国的前十名以内,2000 年在 SCI 上医院个人发表论文的被引用次数最高为第二名。近十年中,医院共获国际专利 128 项,占全国各行各业专业总数的三分之一。获国家、卫生部、市级科研成果 174 项、专家奖 7 项,另获国际奖 9 项,如:美国灼伤协会伊文思奖,意大利惠特克国际烧伤奖,美国凯特林癌症奖,瑞士布鲁巴赫癌症研究奖,法国卢瓦茨奖和祺诺台尔杜加奖等。

瑞金医院积极开展对外交流与协作,每年接待来访外宾 1000 余人次。每年派往英国、日本、法国、比利时、澳大利亚、加拿大、美国、意大利、香港等 10 多个国家和地区留学、讲学及合作科研的人员有 120 人次,与美国、法国、日本、香港等国家和地区的一些大学、医学院、医院有密切联系,建立的科研合作包括:法国癌症基金会项目、法国血液血管研究所项目、法国科学研究中心 P. Marche 项目、美国 WAXMAN 癌症研究基金会项目、欧共体项目、日本文部省科学研究项目、日本横滨市立大学医学部项目、加拿大 Humet 项目、英国皇家癌症研究基金会项目、香港中文大学项目等;医院与 30 多个国家和地区有学术交流,曾举办了数十次大型学术活动,这些活动扩大了国际学术交流,也促进了医学新技术的发展。

在改革开放的大好形势下,在全国同行的关心与支持下,瑞金医院始终坚持“团结、严谨、求实、创新”的瑞金精神,“以病人为中心”的办院方针和“质量建院、人才立院、科教兴院”的办院宗旨,连续多年荣获全国卫生系统先进集体、全国创建精神文明行业先进集体、全国百佳医院和上海市文明单位等多个荣誉称号。瑞金医院将为在“十五”期间成为与国际大都市相匹配,具有国际先进水平的设施完善、管理现代、技术一流、服务优良的综合临床医疗、教学、科研中心而进一步努力。

编审委员会名单

学术顾问

(以姓氏笔画为序)

王振义	史济湘	朱大成	李国衡	张圣道	陈竺
陈家伦	林言箴	徐家裕	徐德隆	龚兰生	董德长

主任委员

李宏为

副主任委员

朱正纲 沈卫峰 于金德 陈生弟

委员

(以姓氏笔画为序)

王康孙	王鸿利	邓伟吾	叶纹	江浩	江石湖
朱鼎良	杨伟宗	杨庆铭	吴云林	沈霞	沈志祥
陈楠	陈凤生	陈克敏	陈舜年	陈赛娟	陆志檬
罗敏	罗邦尧	侍庆	周霞秋	倪语星	高颖
曹伟新	黄绍光				

编辑工作小组

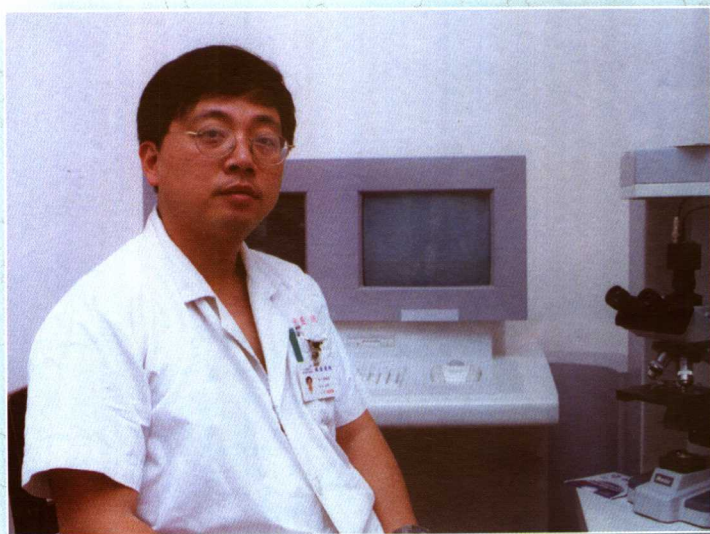
杜晓凤 沈以刚

白血病MICM分型诊断

主编 副主编



熊树民教授



胡翊群教授

主编、副主编简介

熊树民 女,出生于1944年。1967年毕业于上海医科大学医学系,现任上海第二医科大学附属瑞金医院、上海血液学研究所骨髓细胞室主任、瑞金临床医学院临床血液教研室副主任、教授、主任医师。从事血液学医、教、研工作。

1974年开始从事血液学临床工作,1991年以来重点进行骨髓细胞形态学、细胞化学染色及免疫分型等血液病实验诊断工作,并与细胞遗传学、分子生物学的研究相结合,使白血病分型更完善、更准确。在急性早幼粒细胞白血病(APL)细胞形态特点与基因关系的研究中,首先发现早幼粒细胞粗、细颗粒两种亚型分别与该病PML-RAR α 融合基因转录本L型和S型之间密切相关,为APL病理生理研究方面提供了有价值的资料;在研究氧化砷对APL的作用机制方面,血研所的基础研究发现了砷剂引起早幼粒细胞凋亡,而熊树民教授在观察患者骨髓象改变时最早提出了砷剂对细胞还有一定分化作用,以后研究证实了砷剂具有双向作用机制。主编及参编《现代血液学检验与临床实践》等医学专著14部;发表《急性早幼粒细胞白血病细胞形态学与基因异质性关系的研究》等论文56篇。

** ** ** ** ** ** ** **

胡炯群 男,出生于1962年。1985年7月毕业于上海第二医科大学医学系,1988年10月毕业于菲律宾大学公共卫生学院流行病学专业。先后作为住院医师、助教、讲师、副教授就职于上海第二医科大学附属瑞金医院内科、瑞士日内瓦大学日内瓦医

院血液肿瘤科和血栓室、上海第二医科大学检验系,现任瑞金医院临床血液教研室主任。

毕业后主要从事血液学临床、教学、科研及血液学检验工作。尤其对恶性血液病病理生理改变及血栓前状态研究颇为深入。主编及参编了《现代血液学检验与临床实践》、《诊断学题解》、《血液学和血液学检验》、《检验医学试题》、《中华检验医学大词典》、《血液学检验实验指导》等 20 余部规划教材或专著。以第一作者或通讯作者的名义在国内外核心期刊上发表论著 10 余篇,并参与指导多名硕士和博士研究生的毕业论文及实验工作。

编著者名单

主 编 熊树民

副主编 胡翊群

编 委 (以姓氏笔画为序)

王振义	牛 超	石学耕	朱 平	朱 琪
刘建湘	孙关林	杜心埏	陈国强	陈赛娟
孟秀琴	胡翊群	倪 麟	顾柏炜	徐 岚
曾 真	曾晓颖	赖忠彬	熊树民	

前 言

半个世纪以来,白血病的分型诊断主要是依靠血细胞形态学和细胞化学染色检查;近十余年来,随着免疫学、细胞遗传学的发展,白血病的分型诊断又发展到形态学(morphology, M)、免疫学(immunology, I)和细胞遗传学(cytogenetics, C)相结合的所谓 MIC 分型阶段;近年来,由于分子生物学的悄然崛起,又增添了崭新的分子生物学(molecular biology, M)分型的内容,即形成了完整的白血病 MICM 分型诊断体系。这一分型诊断反映了现代科技的发展和应用。

由上海瑞金医院和上海血液学研究所熊树民教授主编的《白血病 MICM 分型诊断》一书是在国家级继续医学教育学习班教材的基础上,经过作者全面整理和精心加工撰写而成。本书充分体现了以下 4 个特点。①全面系统:以形态学、免疫学、遗传学和分子生物学等方面的知识,全面覆盖了白血病分型诊断的技术和应用;②新颖先进:不仅有常用的形态学内容,而且有近年发展的细胞遗传学和分子生物学的内容,可谓非常新颖先进;③深入浅出:虽然作者将本书的内容由细胞形态学深入到分子生物学水平,但是叙述深入浅出,使读者看得懂、用得上;④理论联系实际:有较新和较深的遗传学和分子生物学理论,但又充分联系各型白血病的临床诊治的实际,实用性强。

本书是我国第一部有关白血病 MICM 分型诊断的专著,对临床医师、技术人员和研究工作者的学习提高、知识更新和实际应用都有指导意义,出版后肯定会受到专家的赞扬和读者的欢迎。

王鸿利

目 录

第一章 白血病细胞检查的演进	(1)
第二章 白血病细胞形态学	(6)
第一节 传统血膜染色:Romanowsky 染色的变迁	(6)
第二节 各期正常血细胞形态	(10)
第三节 白血病细胞形态学分型	(16)
第四节 骨髓病理技术	(25)
第五节 骨髓病理学在白血病分型中的应用	(28)
第三章 白血病细胞化学染色	(37)
第一节 细胞化学染色技术及意义	(37)
第二节 细胞化学染色在白血病分型中的临床应用	(50)
第四章 白血病免疫学	(54)
第一节 白血病细胞的抗原及相应抗体	(54)
第二节 细胞免疫标记技术	(60)
第三节 免疫标记在白血病分型诊治中的应用	(70)
第四节 白血病细胞免疫表型流式细胞分型技术及意义	(79)
第五章 白血病细胞和分子遗传学	(99)
第一节 细胞遗传学及分子细胞遗传学技术及意义	(99)
第二节 荧光原位杂交在白血病中的临床应用	(103)

第三节	白血病细胞遗传学和分子生物学·····	(116)
第六章	白血病分子生物学 ·····	(126)
第一节	白血病的分子机制·····	(126)
第二节	基因操作的基本技术和应用范围·····	(129)
第三节	应用 PCR 技术检测白血病融合基因转录本·····	(139)
第七章	白血病细胞生物学 ·····	(143)
第一节	白血病细胞培养及白血病细胞凋亡技术·····	(143)
第二节	白血病细胞增殖抑制和诱导分化的实验研究·····	(156)
第三节	白血病细胞凋亡·····	(164)
第八章	白血病细胞多药耐药性 ·····	(181)
第一节	多药耐药的技术及意义·····	(181)
第二节	白血病耐药的临床应用·····	(185)
第九章	电子显微镜在白血病中的临床应用 ·····	(193)
第十章	白血病中医辨证分析 ·····	(201)
第一节	白血病病因病机·····	(201)
第二节	白血病辨证分型·····	(204)
第三节	白血病症状分析·····	(206)

第 1 章

白血病细胞检查的演进

白血病细胞的检查方法经过了形态学(morphology, M)、免疫学(immunology, I)、细胞遗传学(cytogenetics, C)、分子生物学(molecular biology, M)检查的漫长过程,目前已发展为综合这 4 大类检查结果将白血病按 MICM 进行分型的时代。MICM 分型不仅对白血病的诊断具有重要意义,而且为白血病的诊断、治疗、判断预后等都具有重要价值。回顾这一演进过程,将有助于了解这 4 大类检查的来源、内容和意义,在白血病的诊断、治疗和研究中,正确使用他们,并进一步发展他们。

一、白血病细胞的形态学检查

白血病细胞的形态学检查先后经过光学显微镜、组织化学、活组织染色、位相显微镜、透射和扫描电镜检查到目前的共聚焦扫描显微镜等发展阶段。

17 世纪,显微镜的发明和改良为观察血细胞创造了条件,但当时只能分辨红、白细胞,血小板;直到 1880 年, Ehrlich 发明了血细胞染色法,以后又经过 Romanowsky, Giemsa, Wright, Pappenheim 等人的改良,细胞学和血液学家才能借以对白血病细胞深入观察形态学特点,例如到 1857 年才认识急性白血病细胞;辨认原粒细胞仅始于 1900 年,1910 年证明和描述了巨核细胞和血小板。随着细胞学检查的深入开展,白血病细胞形态学观察也逐步细致起来,但用一般染色在显微镜下只能观察白血病细胞的形态,不能了解其功能和内部化学结构,因此一些学者又研究和发现了活体和细胞化学染色法。活体染色检查可以见到不同的白血病细胞有不同的活动规律,例如中性分叶核粒细胞具有活动的特点,而原粒细胞活动则少;活体检查法可见到线粒体,线粒体在原始细胞中很多,成熟细胞中少,原淋线粒体很少。此外在中性红活体染色下,还可以见到特殊颗粒,空泡。通过细胞化学染色,可以观察白血病细胞中的核酸、核糖核酸、糖原(PAS 反应)、脂类(苏丹黑)、酶(非特异性酯酶、酸性磷酸酶、过氧化物酶等)。这些染色称为细胞组织化学染色,这对

鉴别粒、淋、单核细胞有着十分重要的意义。

第二次世界大战结束以后,随着各国经济的恢复和发展,组织化学和细胞化学技术的不断改进,20 世纪 40 年代末 50 年代初,位相显微镜特别是透射电镜的发明和应用,使人们对白血病细胞的观察,达到超微结构水平,并进入功能和形态学结合新阶段。1944 年 Blackman 编绘的小儿血液图谱问世,1949 年已有较系统和详尽的图谱,Custer 血液及骨髓图谱。国外又出版了临床血液学和细胞学图谱。1954 年,法国的 Bessis 出版了血细胞电镜检查图谱。新中国成立以前,国内还没有一本系统的血液学和白血病细胞的专著。新中国成立以后,原上海第一医学院(现复旦大学医学院)编写了《实验诊断学》,对血细胞和白血病细胞作了描述和介绍。到 1965 年,原广慈(瑞金)医院检验科主任徐福燕教授编写了《临床血液细胞学》专著,1967 年沈阳医学院依 Wright 及 Giemsa 染色,编写了《血液学和细胞学图谱》,这是我国血细胞形态学和白血病细胞描述较为详尽的两本重要著作,从而白血病细胞的形态学检查标准有了初步的依据。1976 年法、美、英三国的白血病形态学专家,根据各自的经验和标准,对白血病的骨髓和血片进行复查,通过商讨,订出了急性白血病的 FAB 分型法,1985 年经过修改和补充,提出了急性白血病的分型(FAB 型)和诊断标准,现已为世界各国血液学和细胞形态学家普遍采用。1980 年全国白血病分类分型讲座会通过了白血病分型建议,1986 年全国白血病分类分型协作组,综合国内外关于白血病分型的新进展,对急性白血病分型的形态学诊断标准作了规定,并已沿用至今。以上所述的国内外分类分型法,都是依据细胞形态的特点,包括细胞化学染色而制订的。包括细胞化学在内的、以 Wright、Giemsa 染色为基础的细胞形态学(即 M)是白血病诊断的主要依据,并用于指导分类、分型、判断预后。如急性淋巴细胞与急性非淋巴细胞白血病的治疗不同,预后也不相同。急性非淋巴细胞白血病中, M_3 治疗效果较好,预后也较好。少数情况下需要依靠电镜检查,才能最后确定白血病的细胞类型,如毛细胞白血病细胞,有时显微镜下不能鉴别,在电镜检查下可见多毛的形态特点。位相显微镜、活体染色、扫描电镜检查,在常规检查中已少用或不用,在研究工作中仍应用。最近发展的激光聚焦扫描显微镜,有助于对白血病的深入研究。

二、白血病细胞的免疫检查

(一)各系白细胞免疫表型

随着免疫学的进展,人们认识到各种肿瘤细胞都有能被免疫 T 细胞或抗体识别的分子结构,称为肿瘤抗原。肿瘤抗原不仅与肿瘤细胞的性质有关,而且与其生长成熟程度有关,而这些抗原与其相应的正常细胞又有密切关联。白血病细胞与其他肿瘤细胞一样,髓系、淋巴系、单核系、巨核细胞的免疫表型不同,但所表达的抗原与其同期正常细胞的抗原相同。白血病细胞的免疫表型常以 CD(分化群抗原)表示。有关各系细胞免疫表型以及他们的特点参阅第四章。

(二)急性白血病的免疫分型

始于 20 世纪 80 年代早期,除通过免疫分型进一步将髓系、单核系、淋巴系细胞白血病分型外,主要是能进一步将急性 B 细胞系白血病,分为急性早期 B 前体细胞白血病