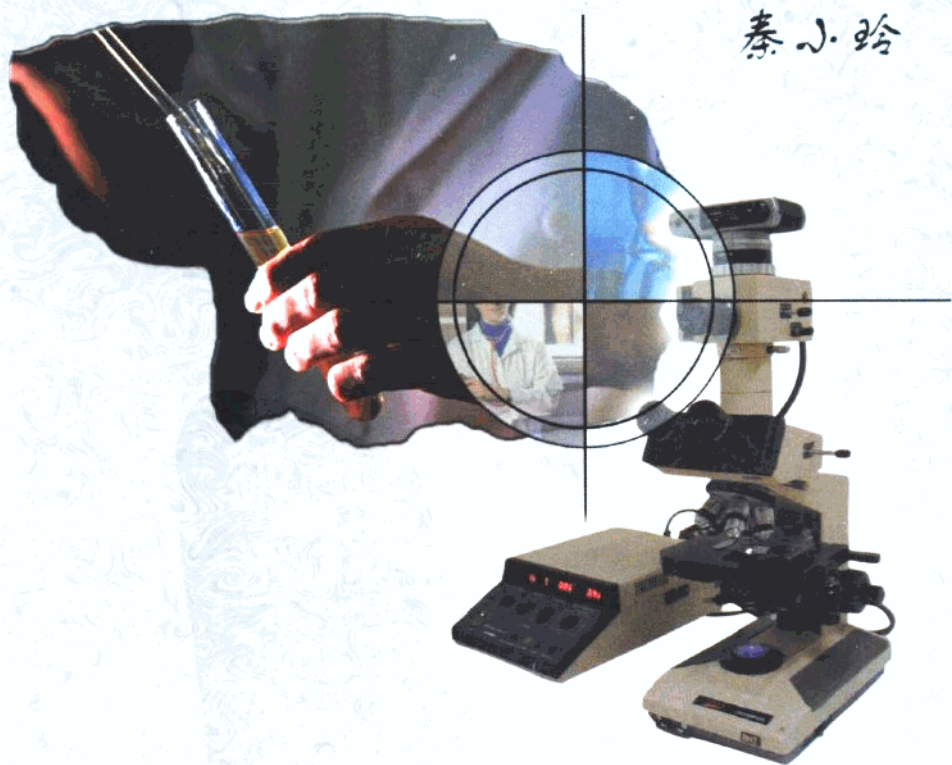


临床检验质量管理体系

LIN CHUANG JIAN YAN ZHI LIANG GUAN LI TI XI

骨髓细胞形态学 检验技术与临床

主编 丛玉隆 刘 源
秦小玲



天津科学技术出版社

临床检验质量管理体系

骨髓细胞形态学检验技术与临床

主编 丛玉隆 刘 源 秦小玲



天津科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

骨髓细胞形态学检验技术与临床/丛玉隆等主编.
天津:天津科学技术出版社,2002.14
(临床检验质量管理体系)
ISBN 7-5308-3201-8

I. 骨… II. 丛… III. 骨髓检查 IV. R446.11

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 079755 号

责任编辑:袁向远

张 跃

版式设计:雒桂芬

周令丽

责任印制:白彦生

天津科学技术出版社出版

出版人:王树泽

天津市张自忠路 189 号 邮编 300020 电话 (022)27306314

天津新华印刷一厂印刷

新华书店天津发行所发行

*

开本 787×1092 1/16 印张 12.25 字数 203 000

2002 年 4 月第 1 版

2002 年 4 月第 1 次印刷

定价:70.00 元

编委会名单

主编 丛玉隆 刘 源 秦小玲

编者 (按姓氏笔画顺序排列)

王 海 丛玉隆 付 岩 刘 源

刘 勋 张立文 秦小玲 蔡力力

黎晓晖

前 言

随着基础医学和临床医学的飞速发展,先进的高新技术与设备在国内的普及应用,检验医学作为古老而又新兴的综合性的边缘学科在疾病的诊疗过程中发挥着越来越重要的作用。当前医院检验科的作用与发展主要体现在医学实验室不断与临床相结合,促进循证检验医学的开展和实行全面实验室质量管理,为临床提供准确、及时的诊断指标两个方面。

为了促进学科的发展与建设,不断提高科室人员的学术素质和技术水平。自1995年开始,解放军总医院临床检验科从标准化、规范化、网络化及法制化等方面逐步建立全面质量管理体系,收到了明显的效果。

《临床检验质量管理体系》是在总结了著者多年来科室管理体会的基础上,参考了国际有关实验室认可标准及校准和检验实验室能力的通用要求等文件编写而完成的,共6个分册;第一分册《质量管理体系与应用》介绍了全面质量管理体系的概念及建立方法,全面质量控制系统实验室管理、实验室认可的基本知识及科主任的工作方法并附有该科的《全面质量管理手册》供参考。其余5部分册分别为《血细胞分析技术与临床》、《体液及寄生虫学检验技术与临床》、《免疫学检验技术与临床》、《骨髓细胞形态学检验技术与临床》、《贫血、血栓及遗传学检验技术与临床》按照质量管理体系中有关作业指导书的要求介绍了“临床检验专业”各学科检验方法的原理、操作步骤、质量控制、标准化及规范化程序并加入了作者们多年来方法的科研成果与实践经验,供同道们参考。相信本书的出版对国内检验科学学科建设有所裨益。

由于编著者的水平有限,尽管我们在编写中是认真、努力的,但书中难免有不足之处,请老前辈、专家和同道们指正。由于本系列书籍包括了不同专业,为了保持各分册的特点和风格,对个别重复内容未作删除,以保持各篇的独立性,请读者谅解。在本系列第一册中有关我科的“全面质量管理手册”部分主要介绍我科在学科建设和科室管理的做法和体会。决非作为实验室认可的文件,更不是一个标

准化实验室的模板，仅供同道们在实际工作中参考。

愿与全国检验界老前辈、同道一起，推进我国检验医学的发展，共同探索，共同努力，欢迎大家提出宝贵意见。

丛玉隆

2002.1

于中国人民解放军总医院临床检验科

目 录

第一章 血细胞生理	(1)
第一节 血细胞的起源	(1)
第二节 造血干细胞、祖细胞和幼稚细胞的概念	(2)
一、造血干细胞	(2)
二、造血祖细胞	(6)
三、幼稚细胞	(6)
第三节 造血细胞生长因子及对造血的调控	(7)
一、造血因子的分类	(7)
二、造血细胞因子对造血的调控	(8)
第四节 血细胞的生成	(9)
一、出生前造血期	(9)
二、出生后的骨髓造血	(11)
第五节 细胞的增殖	(12)
一、细胞增殖的意义	(12)
二、细胞增殖的方式	(12)
三、细胞增殖周期	(13)
四、研究细胞增殖对医学实践的意义	(16)
第二章 血细胞形态学	(18)
第一节 血细胞成熟的形态学变化规律	(18)
第二节 正常血细胞形态学	(18)
一、红系细胞形态学	(18)
二、粒系细胞形态学	(20)
三、单核、巨噬细胞形态学	(21)
四、淋巴及浆细胞形态学	(23)
五、巨核细胞形态学	(25)

第三节 异常血细胞形态学	(26)
一、红细胞系统异常形态学	(26)
二、白细胞异常形态学	(29)
三、巨核细胞异常形态	(35)
四、其他细胞异常形态学	(36)
第三章 细胞化学染色技术与应用	(37)
第一节 过氧化物酶染色	(37)
一、原理	(37)
二、试剂	(37)
三、方法	(38)
四、正常参考结果	(38)
五、临床意义	(38)
第二节 中性粒细胞碱性磷酸酶染色	(38)
一、原理	(39)
二、试剂	(39)
三、方法	(39)
四、NAP 积分标准及计算	(40)
五、临床意义	(40)
第三节 酸性磷酸酶染色	(41)
一、原理	(41)
二、结果	(41)
三、临床意义	(42)
第四节 氯醋酸 AS-D 萘酚酯酶染色	(42)
一、原理	(42)
二、试剂	(43)
三、方法	(43)
四、结果	(43)
五、临床意义	(43)
第五节 中性非特异性酯酶染色	(44)
一、原理	(44)
二、试剂	(44)
三、操作方法	(44)
四、结果	(45)

五、临床意义	(46)
第六节 酸性非特异性酯酶染色	(46)
一、原理	(46)
二、试剂	(46)
三、结果	(47)
四、方法	(47)
五、临床意义	(47)
第七节 糖原染色	(48)
一、原理	(48)
二、临床意义	(48)
第八节 铁染色	(49)
一、原理	(49)
二、临床意义	(49)
第四章 骨髓检查	(50)
第一节 骨髓检查的指征和禁忌证	(50)
一、骨髓检查的指征	(50)
二、骨髓穿刺禁忌证	(50)
第二节 取材	(51)
一、骨髓穿刺技术	(51)
二、注意事项	(52)
第三节 骨髓检查的步骤	(53)
一、骨髓液外观	(53)
二、制片	(53)
三、染色	(53)
四、显微镜检查	(54)
五、填写检验报告单	(55)
六、标本保存	(56)
第四节 骨髓象分析	(57)
一、正常骨髓象	(57)
二、骨髓有核细胞增生程度估计的标准及意义	(57)
三、粒细胞与有核细胞比例	(58)
四、粒系细胞改变	(59)
五、红系细胞改变	(62)

六、巨核系细胞改变	(64)
七、淋巴系细胞改变	(65)
八、单核系细胞改变	(65)
九、其他血细胞改变	(66)
十、骨髓象与血象综合分析的重要性	(67)
十一、骨髓象检验的注意事项	(68)

第五章 贫血的细胞形态学诊断 (69)

第一节 贫血的诊断标准与分类 (69)

第二节 缺铁性贫血细胞形态学特点与诊断标准 (70)

一、血象	(70)
二、骨髓象	(70)
三、其他检查	(71)
四、诊断标准	(71)
五、鉴别诊断	(72)
六、疗效标准	(72)

第三节 巨幼红细胞性贫血细胞形态学特点与诊断标准 (73)

一、血象	(73)
二、骨髓象	(73)
三、其他检查	(74)
四、诊断标准	(74)
五、鉴别诊断	(75)
六、疗效标准	(76)

第四节 溶血性贫血细胞形态学特点 (76)

一、血象	(76)
二、骨髓象	(76)
三、其他检查	(77)

第五节 再生障碍性贫血形态学特点与诊断标准 (77)

一、急性再生障碍性贫血	(77)
二、慢性再生障碍性贫血	(78)
三、其他检查	(79)
四、诊断标准	(79)
五、鉴别诊断	(80)
六、疗效标准	(81)

第六节 血象全贫血液病的鉴别	(81)
一、“增生性”再生障碍性贫血	(81)
二、没有血红蛋白尿表现的阵发性睡眠性血红蛋白症	(82)
三、没有病态造血的骨髓增生异常综合征	(83)
四、血清水平正常的巨幼细胞贫血	(84)
第六章 急性白血病的细胞形态学诊断	(85)
第一节 急性白血病的MIC分型	(85)
一、急性淋巴细胞性白血病	(85)
二、急性髓系细胞白血病	(88)
第二节 急性淋巴细胞白血病形态学特点	(95)
一、血象	(95)
二、骨髓象	(96)
三、其他检查	(97)
第三节 急性非淋巴细胞白血病	(98)
一、急性髓细胞白血病未分化型	(98)
二、急性原始粒细胞白血病未分化型	(98)
三、急性原始粒细胞白血病部分分化型	(100)
四、急性早幼粒细胞白血病	(101)
五、急性粒-单核细胞白血病	(104)
六、急性单核细胞白血病	(106)
七、急性红白血病	(107)
八、急性巨核细胞白血病	(108)
第四节 其他急性白血病细胞形态学诊断	(110)
一、嗜酸性粒细胞白血病	(110)
二、嗜碱性粒细胞白血病	(111)
三、浆细胞白血病	(112)
四、幼淋巴细胞白血病	(113)
五、淋巴瘤细胞白血病	(114)
六、大颗粒淋巴细胞白血病	(115)
七、急性混合型细胞白血病	(116)
第七章 慢性白血病细胞形态学诊断	(117)
第一节 慢性白血病的MIC分型	(117)

一、慢性淋巴细胞型白血病细胞形态学、免疫学、遗传学特点及临床应用	(117)
二、慢性粒细胞白血病细胞遗传学, 分子生物学研究进展	(125)
第二节 慢性粒细胞白血病细胞形态学特点	(131)
一、慢性期	(131)
二、加速期	(133)
三、急变期	(133)
四、其他检查	(133)
第三节 慢性淋巴细胞白血病细胞形态学特点	(134)
一、血象	(134)
二、骨髓象	(134)
三、其他检查	(134)
第四节 多毛细胞白血病细胞形态学特点	(135)
一、血象	(135)
二、骨髓象	(135)
三、其他检查	(136)
第八章 浆细胞病的细胞形态学诊断	(137)
第一节 多发性骨髓瘤细胞形态学特点	(137)
一、临床表现	(137)
二、实验室检查	(138)
第二节 巨球蛋白血症细胞形态特点	(140)
一、临床表现	(140)
二、实验室检查	(140)
第九章 骨髓增生异常综合征的细胞形态学诊断	(142)
第一节 骨髓增生异常综合征的 MDS 的特点	(142)
一、MDS 形态学分型	(142)
二、骨髓增生异常综合征的细胞形态特征	(143)
三、MDS 免疫标记研究	(143)
四、MDS 的细胞遗传学研究	(144)
第二节 骨髓增生异常综合征细胞形态学特点	(145)
一、血象	(145)
二、骨髓象	(146)

三、其他检查	(146)
第三节 骨髓增生异常综合征诊断标准	(147)
一、诊断标准	(147)
二、疗效标准	(149)
第十章 恶性组织细胞病细胞形态学诊断	(150)
一、实验室检查	(150)
二、其他检查	(151)
第十一章 其他血液病细胞形态学诊断	(153)
第一节 原发性血小板减少性紫癜	(153)
一、临床特征	(153)
二、血象	(154)
三、骨髓象	(154)
第二节 传染性单核细胞增多症细胞形态学特点与诊断	(155)
一、临床特征	(155)
二、实验室检查	(156)
附录(骨髓细胞及血细胞检查报告单)	(158)

第一章 血细胞生理

随着科学技术的发展,在血液学研究中引入了细胞生物学、生物化学和免疫学研究的新的理论和技术,特别是近年来分子生物学研究技术的渗透,使造血与造血调控的知识日新月异。

造血是机体生命活动的重要部分。血细胞包括红细胞、白细胞和血小板。一个健康个体在生命过程之所以有相对恒定的血细胞数量,就是因为有非常完善的调节机制控制机体的造血系统,使造血组织不断地产生新的血细胞以替换那些衰老、退化、死亡的血细胞(一个健康成人每天大约生成 $2 \times 10^{10}/L$ 红细胞, $11.5 \times 10^{10}/L$ 中性粒细胞, $2 \times 10^{10}/L$ 血小板,总重量约为 200 克)。这个过程是通过调节造血干细胞的复制、分化及造血微环境的改变来完成的。本章扼要介绍这一过程。

第一节 血细胞的起源

早在 19 世纪末期,德国科学家 Ehrlich 就指出粒细胞来源于骨髓内无颗粒的原始细胞,淋巴细胞来源于淋巴结,而后 Naegeli (1900 年)撰文阐述未分化间质细胞是一种多潜能细胞,能直接分化为原粒与原淋巴细胞,中间无过渡型,即二元论。

1911 年 Papenheim 认为原网状细胞是一种固定的、未分化的多潜能细胞,所有血细胞皆起源于这种细胞,即古老“一元论”学说。随后又有三元论、多元论争论。

1961 年 Till 等在研究射线对造血细胞的损伤作用时,发现给纯系小鼠致死量 (9rad) 射线照射后,会导致血细胞数目急剧下降,最终因感染于两周后死亡,解剖可见脾脏严重萎缩。但经处理后,被照射的小鼠可免于死亡。具体方法是:在严格无菌条件下,取健康同系小鼠骨髓,以 200rad 射线照射,造成细胞染色体损伤,以此作为标记。在小鼠接受致死量射线照射后的 3~12 小时内,从尾静脉输入上述已经标记

的同系小鼠骨髓 10 万个, 8~10 天后, 剖检小鼠脾脏, 肉眼可见脾脏不但没有萎缩, 而且在脾脏的表面和深层布满很多圆形、凸起的结节, 被称为脾结节或脾集落形成单位(CFU-S)。实验证明, 以致死量射线照射过的小鼠如果能按上述输注同系鼠标记骨髓, 就能免于死亡而长期存活下去。取其 CFU-S 的细胞作染色体分析, 可见在每一个 CFU-S 内的各种细胞, 染色体的畸形变是一致的。说明这个 CFU-S 内的所有细胞是来自于同一个细胞。这种情况如同在固体培养基上生长的每一个细菌集落一样, 都是原始于同一个细菌。进一步分析可见, 每一个 CFU-S 内所包含的细胞系列亦不相同, 约半数为纯红细胞的集落, 脾脏深层的 CFU-S 中纯红细胞集落多于脾脏表层, 含多系列细胞的 CFU-S 可有红系、粒-单系、巨核系、嗜酸粒系等。在这种 CFU-S 内不管其他系列间所占比例如何, 却都是以红细胞占优势。为了证实干细胞学说, 可取纯红细胞的 CFU-S, 再输入经致死量射线照射的同系鼠体内, 又可重复上述结果。说明在纯红系细胞 CFU-S 内存在可以生成各种血细胞的细胞, 也就是造血干细胞。上述实验结果为现代造血理论新的一元论学说奠定了理论基础, 已被各国学者所接受。

第二节 造血干细胞、祖细胞和幼稚细胞的概念

一、造血干细胞

利用电离辐射诱发染色体畸变作为细胞标志的研究, 一致认为造血组织中存在一类兼有淋巴系细胞和髓系细胞分化能力的多能干细胞, 称为多能造血干细胞(pluripotent hemotopietic stem cell, PHSC), 或淋巴-髓系干细胞。

多能造血干细胞是骨髓中从卵黄囊全能间叶细胞分化来的最原始的造血细胞, 它具有高度自我更新或自我复制的能力, 并有进一步分化为各系祖细胞的能力。造血干细胞经有丝分裂后, 正常稳定状态下约半数子细胞仍保持干细胞的全部特性称为自我更新。通过自我更新使干细胞池的大小维持不变, 且这种功能可一直保持到正常健康机体的生命终了。另一方面, 干细胞在有丝分裂过程中, 可能基因发生重排或易位, 使细胞特征发生改变而走上逐渐分化的途径。通过干细胞的这种向各系祖细胞分化的功能, 从而维持了机体的正常造血, 保证了机体在生命过程中对各类细胞的需要。利用造血干细胞的这两个重要的基本特性, 临床上应用造血干细胞移植治疗各种疾病, 并使正常造血功能得以重建。

(一) 造血干细胞的特点 造血干细胞由胚胎干细胞发育而来,它是所有血细胞的最原始的起源细胞,它具有三个重要特征:①高度自我更新或自我复制的能力;②进一步分化为各系祖细胞的能力;③绝大多数可长期维持在非增殖状态。这些特征随着干细胞的分化逐渐减弱和消失。造血干细胞通过不对称性分化由一个变为二个,其中一个仍然保持它自己的一切生物学特性从而保证体内干细胞数量不变,即自我更新;而另一个则分化为早期的造血祖细胞进入增殖池,后者在骨髓基质细胞和细胞因子等的调控下进一步增殖分化为各系造血祖细胞、前驱细胞和成熟细胞,它们释放入血后执行各自的功能直至衰老死亡。由此可见,血细胞的生成实际上是一个从造血干细胞连续增殖分化的“瀑布”样放大的过程。从功能上讲,造血干细胞或原始造血祖细胞在体外形成“爆”式集落(BFUs)和集落形成单位(CFUs),早期祖细胞形成多系或混合集落(粒系、红系、单核和巨核细胞系集落单位,CFU-GEMM, CFU-Mix)。多能造血祖细胞逐渐分化为各系定向祖细胞,如红系爆式集落形成单位(BFU-E)、红系集落形成单位(CFU-E)、巨核细胞系集落形成单位(CFU-MKE)、粒单细胞系集落形成单位(CFU-GM)、粒系细胞集落形成单位(CFU-G)及单核细胞系集落形成单位(CFU-M)等,进而分化为形态学可以辨认的各系各分化阶段的细胞(图 1-2-1)。

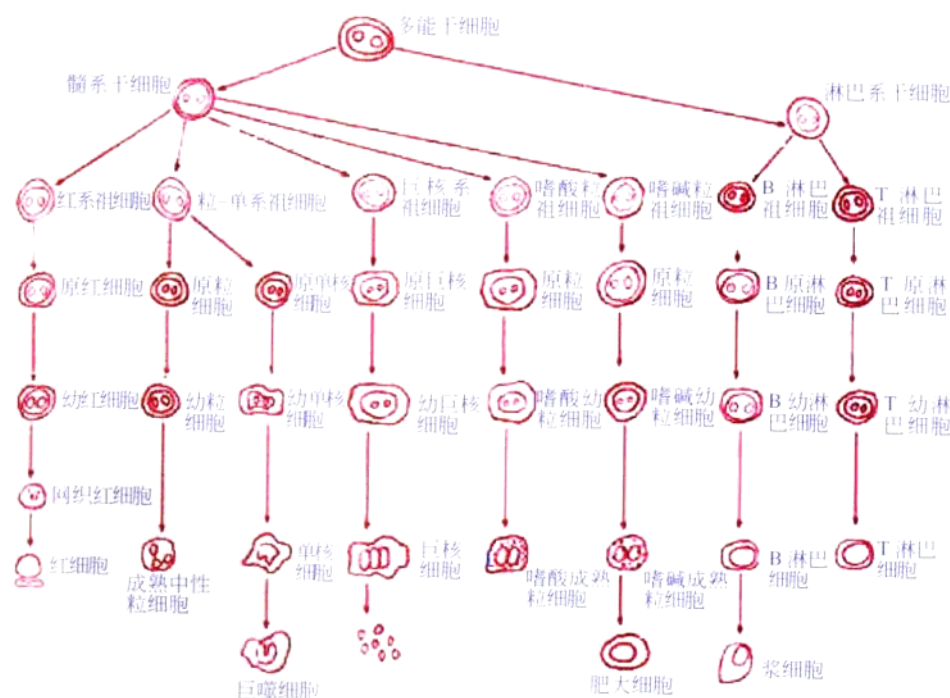


图 1-2-1 造血干细胞逐级分化示意图

(二) 造血干细胞的不均一性 造血干细胞不是均一的细胞群体, 而是由不同年龄等级的干细胞组成。应用摄影定位方法, Magli等发现第8天形成的脾结节在72小时内都会消失, 第11天开始又重新形成新的脾结节, 第14天这些新的结节已历历在目。Hodgson等称这种延迟出现的脾结节为“前CFU-S”(Per-CFU-S)。14天的CFU-S称P+CFU-S或CFU-S₁, 8天的CFU-S称CFU-S₂, 进一步研究证实两者的生物学特性有着明显的差异, 见表1-2-1。正常情况下, CFU-S₁处于Go期或慢周期。Schofield认为Go期是造血干细胞的染色体组进行基因自我修整的过程, 凡处于周期中连续不断增殖或加

表 1-2-1 骨髓中不同年龄造血干细胞

特性	CFU-S ₁	CFU-S ₂
周期状态	非周期性、慢周期	较快周期
自我更新能力	较CFU-S ₂ 强3~4倍	较差
沉降速率(mm/h)	4.00	4.25
密度(g/cm ³)	1.070	1.075
细胞直径(μm)	6~8	7~9
脑θ抗原	—	+
在长骨髓中的分布	轴心附近	外缘

速增殖的造血干细胞, 如连续多次再移植或经多次细胞毒剂的作用, 其自我更新能力也随之减弱, 而处于静止期的CFU-S则有较大的自我更新的潜能。有人已证实CFU-S₁比CFU-S₂的自我更新能力大3~4倍, 前者脑θ抗原阴性, 沉降速率和密度均低于后者, 即CFU-S₁的世代年龄较CFU-S₂小。利用染色体标志和单个脾结节转移技术, 不但进一步证实脾结节的生成起源于单个细胞的增殖和分化, 且证明这类细胞也有重建髓系及淋巴系细胞的功能。对骨髓、胎肝及外周血等来源的CFU-S细胞的功能的比较表明, 有些脾结节生成细胞具有造血干细胞的基本特性, 即重建造血或自我更新的能力, 另一些虽能在被照射小鼠脾脏生成脾结节, 却失去了造血干细胞的基本特性。综上所述, 提示造血干细胞的不均一性。

(三) 造血干细胞的表面抗原 研究造血干细胞及其子细胞表面抗原的演化规律, 有助于从分子水平上阐明细胞分化与成熟的调控机理。

早在1964年就有人发现T细胞与脑组织之间存在交叉反应。Golub等用脑组织免疫家兔制备了高活性抗淋巴细胞血清, 发现后者对造血干细胞(CFU-S)也有很强的毒性。将抗鼠脑血清孵育后的小鼠骨髓细胞输注给致死量射线照射的小鼠, 则失去了骨髓移植细胞原有的重建造血和提高动物存活的效果。进一步的工作指出, 以上兔抗鼠脑干细胞的作用是可以分开的。如上述血清经胸腺细胞吸附后, 失去了对T细胞的毒性, 然而仍保留着对造血干细胞的毒性。因而, 说明存在于CFU-S上的是一类不同于T细胞抗原或θ抗原的新抗原, 称为S抗原。正常小鼠骨髓细胞与不