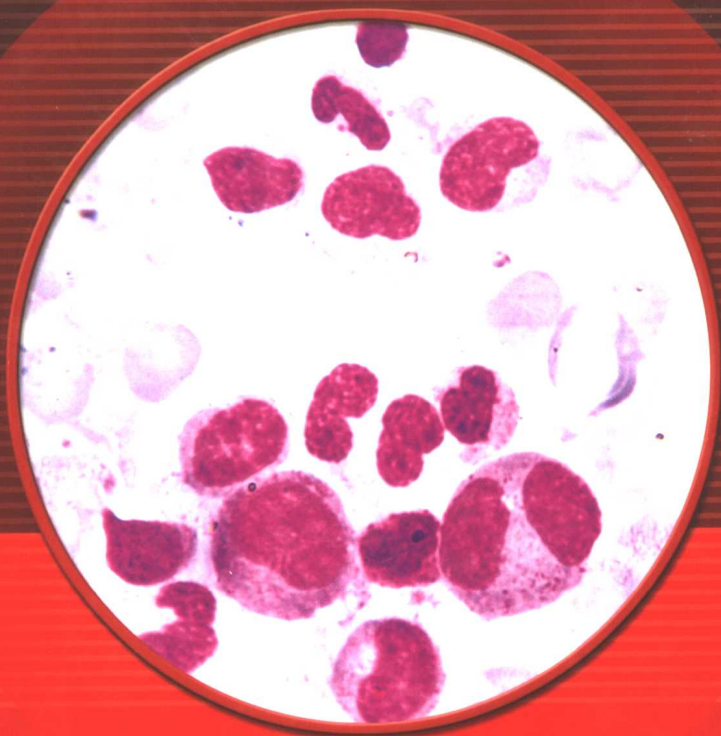




XIANDAI XUEYE XINGTAIXUE LILUN YU SHIJIAN

现代血液形态学 理论与实践

主编 卢兴国

副主编 李早荣 徐根波

上海科学技术出版社

现代血液形态学

理论与实践

主 编 卢兴国
副主编 李早荣 徐根波

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

现代血液形态学理论与实践 / 卢兴国主编. —上海:
上海科学技术出版社, 2003. 6
ISBN 7-5323-6911-0

I. 现... II. 卢... III. 血液 - 人体形态学 - 研究
IV. R331

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 042348 号

上海科学技术出版社出版、发行

(上海瑞金二路 450 号 邮政编码 200020)

上海精英彩色印务有限公司印刷

新华书店上海发行所经销

2003 年 8 月第 1 版 2003 年 8 月第 1 次印刷

开本 787×1092 1/16 印张 25 字数 565 千

印数: 1—4 200

定价: 90.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向承印厂联系调换

随着细胞遗传学、细胞免疫学、细胞分子生物学迅猛发展,血液形态学亦取得了长足进步。作者依据 30 余年的工作实践经验,以形态学为轴心,将形态学与临床、基础医学诸多学科最新进展有机结合,参照 FAB、MIC、MICM 分型方法,系统阐述了血细胞形态学、骨髓细胞形态学和血液系统疾病细胞形态变化等内容,对血液形态学进行新的诠释。书中还附有 100 余幅细胞图片,可供读者参考。

本书可为血液形态学工作人员、医学检验专业人员、临床内科医生和医学院校师生阅读、借鉴,相信会有很大收获。

主 编 卢兴国

副主编 李早荣 徐根波

编著者 (按姓氏笔画为序)

马顺高 卢兴国 朱 蕾 许晓华 李早荣

李振江 杨仲国 吴 茅 吴怡春 林 丰

周永列 孟兴法 赵小英 袁绍坤 徐根波

黄连生 康可上 鲁怀亚

近来基础医学的迅猛发展给血液形态学带来了深远的影响和新的机遇,一些新理论、新技术以及多学科的交叉渗透又丰富了血液形态学的内涵。由浙江大学医学院附属第二医院卢兴国、徐根波和中国人民解放军第117医院李早荣主编的《现代血液形态学理论与实践》应运而生,非常及时,十分必要。

该书共24章。第1章,介绍现代血液形态学检验的新见解;第2章至第4章,介绍粒系细胞、巨核细胞和核小体与热源形态学的理论与实践;第5章,介绍血细胞分析仪进展及其有关参数与临床的联系;第6章,全面介绍骨髓检查的再认识、新进展,以及密切结合临床的意义,同时对骨髓细胞形态学的质量要求和实验室的管理作了新的阐述;第8章至第11章详细阐述各种急性、慢性白血病及骨髓增生异常综合征的分型及其诊断的最新进展;第13章至第15章,从新的视角对缺铁性贫血、巨幼细胞贫血、溶血性贫血及其相关贫血的诊断和鉴别诊断进行了深入的介绍;第23章,对国际上普遍认为难以开展的骨髓细胞形态学室内质量评价作了详尽的介绍和总结。总之,此书新理论与实践并举,新进展与实用结合,实验与临床紧密联系,图文并茂,又包含了作者扎实的理论基础和丰富的实践经验,堪称佳作。

该书的出版,无疑为血液学检验医生、临床医生、研究工作者和大中专院校检验专业师生提供了一本实用而重要的参考书,国内罕有同类专著,值得出版、推荐、学习和应用。

上海第二医科大学附属瑞金医院

上海血液学研究所

王鸿利

2002年9月8日

前言

血液形态学检验是一门古老的但又经久不衰的特殊的临床检验学科。它在血液病的诊治和研究中一直是以最直接所见而见长的根本性方法。我们于1986年编辑了一本《骨髓检查与临床》，1992年正式出版了《骨髓增生异常综合征与白血病——形态学及其诊断》，其理论与实践紧密联系的实用性和社会效益有目共睹；从1985年起举办血液形态学习班已逾20期，积累了丰富的教学经验，拍摄、收集了数百张细胞形态幻灯片和上千张显微摄影彩色细胞照片，这些都为我们今日编著《现代血液形态学理论与实践》提供了各种要素。随着近十余年来细胞遗传学、细胞免疫学、细胞分子生物学等学科快速发展，血液形态学又取得了长足的进步。为了反映现代血液形态学的新内容，我们对当前认识较多的血液、骨髓细胞形态学及其相关内容进行了系统深入的阐述，注重实用性、基础性、新颖性。

本书的实用性充分体现在作者多年积累的实践经验、独到见解和具体应用上；基础性反映在形态学基础本身及其密切相关的各学科基础恰到好处地引用于指导形态学实践方面，对一些细胞形态学的定义、正常参考值、异常参考值及其临床意义进行探讨和规范，并穿插近100幅特殊的少见的细胞图片；新颖性则是以形态学为轴心，使形态学与临床、基础医学诸多学科最新进展(包括作者创见)有机结合；对国际上普遍认为难以开展的骨髓细胞形态学室间质量评价，以及它的必要性和可行性作了详尽的介绍和总结，此项工作为中国人民解放军第117医院和浙江省临床检验中心首创，具有国际领先水平。

此外，本书中引用的文献都标注出处，既向国际惯例靠拢，也便于读者根据原始资料对感兴趣的领域做进一步探讨。此书若能得到血液形态学工作者、检验医学工作者、临床内科和血液专科医生、大专院校师生的厚爱将是我们最大的欣慰！

著名血液学家和教育家王鸿利教授悉心为本书作序；杨崇礼、李家增、包承鑫、浦权、石武宗、吴金民、江玗玉、王振生、王世洞、张克奇、赵小英、林修基、林茂芳、曹德聪、陆永绥、所洪渐等教授一贯支持、关心或指导我们血液形态学的工作和发展；陈朝仕教授在20世纪50年代呕心沥血创建我院血液形态学实验室(骨髓室)，并将他自己丰富的经验和娴熟的技术传授于我们；张晓红、周方、陈丽荣、周君富、王学峰、谢鑫友、张伟民、刘建栋、孙关忠、孙长贵、徐莉民、岑东、刘忠民和俞锡林等教授，他们为本书完成给予了种种帮助，在此——致以最诚挚的谢忱！

在编著过程中，我们以严肃认真的态度查证每一个论点或数据，但是由于经验和视野有限，不妥或错误之处在所难免，诚请同行专家和读者批评指正。

浙江大学医学院附属第二医院 卢兴国

2002年10月

目 录

1	第1章 现代血液形态学的新认识
1	第一节 细胞形态学与其他学科的联系
7	第二节 细胞个体、群体性质与主观因素
8	第三节 细胞量、质变化的独立性和互补性
9	第四节 模糊形态学与量化问题
9	第五节 细胞形态学室内质量控制与读片制度
10	第六节 对诊断标准的认识
11	第七节 无症状性血液病的形态学认识
11	第八节 细胞形态学检验的其他认识
19	第2章 粒系细胞形态学
19	第一节 粒系细胞的生成、调节与分化抗原的表达
21	第二节 原粒细胞
26	第三节 早幼粒细胞
30	第四节 中幼粒细胞和晚幼粒细胞
32	第五节 杆状核和分叶核粒细胞
39	第3章 巨核细胞和血小板形态学
39	第一节 巨核细胞的生成与调控
40	第二节 巨核细胞正常形态学
43	第三节 巨核细胞参考值
44	第四节 巨核细胞量、质的一般异常
46	第五节 病态巨核细胞
51	第六节 白血病性原巨核细胞
52	第七节 巨核细胞逸核形态学
55	第八节 血小板
59	第4章 血细胞核小体和热源细胞形态学
59	第一节 细胞微核与血细胞核小体形态学
61	第二节 热源细胞形态学

67	第5章 血细胞分析仪的应用
67	第一节 血细胞分析仪
71	第二节 贫血有关参数及其临床意义
76	第三节 血小板有关参数及其临床意义
80	第四节 白细胞有关参数及其临床意义
84	第五节 异常参数的复检
87	第6章 骨髓检查的实践与再认识
87	第一节 历史回顾
90	第二节 骨髓穿刺、活检与涂片标本制备
92	第三节 骨髓检查一般项目
95	第四节 骨髓细胞数量和形态分析
106	第五节 细胞化学和细胞免疫化学染色
107	第六节 骨髓检查与血象之间的关系
109	第七节 骨髓象分析与临床的联系
112	第八节 常见血液病骨髓检查的分析思路
115	第九节 细胞学特征描述、诊断与报告
117	第十节 骨髓检查送检单和图文报告的设计、要求
117	第十一节 细胞形态学检查的质量要求和检查室的管理
124	附一 浙江大学医学院附属第二医院骨髓检查送检单
125	附二 浙江大学医学院附属第二医院骨髓检查及PLS细胞图像诊断报告单
126	附三 浙江大学医学院附属第二医院外周血细胞检查及PLS图文诊断报告单
127	附四 浙江大学医学院附属第二医院肿瘤细胞检查及PLS图文诊断报告单
129	第7章 细胞化学染色和细胞免疫化学染色
129	第一节 细胞化学染色
138	第二节 细胞免疫化学染色
145	第8章 急性白血病分类、分型与诊断
145	第一节 急性髓细胞白血病FAB分型
148	第二节 急性淋巴细胞白血病形态学分型
150	第三节 急性白血病免疫学分型
154	第四节 急性白血病MIC分型
157	第五节 急性白血病MICM分型
164	第六节 世界卫生组织造血和淋巴组织肿瘤的急性白血病分型
173	第9章 慢性白血病分类、分型与诊断
173	第一节 慢性髓细胞白血病
179	第二节 慢性B(系)细胞白血病
182	第三节 慢性T系和NK细胞白血病

187	第10章 少见或特殊类型的急性白血病
187	第一节 急性混合细胞白血病
190	第二节 急性未分化细胞白血病
190	第三节 伴三系病态造血的急性髓细胞白血病
191	第四节 全髓白血病
192	第五节 低增生性急性白血病
194	第六节 肥大细胞白血病
195	第七节 嗜酸性粒细胞白血病
197	第八节 嗜碱性粒细胞白血病
198	第九节 继发性白血病
200	第十节 急性红血病
201	第十一节 淋巴瘤细胞白血病
203	第十二节 手镜型急性淋巴细胞白血病
204	第十三节 浆细胞白血病
205	第十四节 肿瘤性白血病
206	第十五节 其他急性白血病
211	第11章 骨髓增生异常综合征
211	第一节 概述
211	第二节 分类
213	第三节 临床表现
214	第四节 血象改变
215	第五节 骨髓检查
223	第六节 诊断与鉴别诊断
225	第七节 特殊类型
231	第12章 噬血细胞综合征与恶性组织细胞病
231	第一节 噬血细胞综合征
237	第二节 恶性组织细胞病
243	第13章 缺铁性贫血及其他伴缺铁的和形态相似的贫血
244	第一节 缺铁性贫血
254	第二节 其他伴缺铁的贫血和形态相似的贫血
261	第14章 巨幼细胞贫血及其他伴巨幼变和类巨变细胞的贫血
263	第一节 巨幼细胞贫血
280	第二节 其他伴巨幼变和类巨变细胞的贫血
285	第15章 溶血性贫血及其他伴溶血的贫血
285	第一节 溶血性贫血

292	第二节 其他伴溶血的贫血
295	第16章 粒细胞缺乏症与纯粒细胞再生障碍
295	第一节 粒细胞缺乏症
299	第二节 纯粒细胞再生障碍
301	第17章 肝病和慢性苯中毒所致的造血异常
301	第一节 病毒性肝炎相关再生障碍性贫血
302	第二节 急性病毒性肝炎所致的其他造血异常
303	第三节 慢性肝病所致的造血异常
305	第四节 慢性苯中毒所致的造血异常
311	第18章 血液寄生虫病
311	第一节 疟疾
313	第二节 黑热病
315	第19章 特殊或误诊病例
315	第一节 粒系细胞巨变为特征的巨幼细胞贫血
316	第二节 神经性厌食症所致营养不良性造血衰竭
317	第三节 粒细胞非特异性颗粒密集为特征的肺吸虫病
318	第四节 巨大双核、多核粒细胞为特征的粟粒性肺结核
318	第五节 巨噬细胞吞噬大量中性分叶核粒细胞为特征的巨细胞病毒感染
320	第六节 误诊为多发性骨髓瘤的肺吸虫病
321	第七节 成人神经母细胞瘤骨髓浸润
322	第八节 粒细胞染色质菊花样异常为特征的骨髓增生异常综合征
322	第九节 幼粒细胞型难治性贫血
324	第十节 以巨核细胞病态生成为特点的骨髓增生异常综合征
325	第十一节 慢性中性粒细胞白血病并多发性骨髓瘤
326	第十二节 误诊为难治性贫血的血行播散性肺结核
326	第十三节 误诊为骨髓增生异常综合征的巨幼细胞贫血
329	第20章 血液病常见临床表现的诊断意义
329	第一节 发热
331	第二节 贫血
333	第三节 淋巴结肿大
335	第四节 出血倾向
339	第21章 网织血小板的检测及其临床应用
339	第一节 网织血小板的检测
340	第二节 网织血小板的临床意义

345	第 22 章 流式细胞术在血液学中的应用与实践
345	第一节 流式细胞术临床应用的发展趋势
347	第二节 流式细胞术在白血病淋巴瘤免疫分型中的应用
352	第三节 流式细胞术检测残留白血病细胞的临床应用
355	第四节 流式细胞术检测多药耐药基因蛋白的临床意义
356	第五节 流式细胞术检测在细胞凋亡中的临床应用
357	第六节 流式细胞术在骨髓移植中的临床应用
361	第 23 章 骨髓细胞形态学室间质量评价与实践
361	第一节 骨髓细胞形态学室间质量评价目的和意义
363	第二节 开展骨髓细胞形态学室间质量评价的难度
363	第三节 室间质量评价疑难问题的解决办法
365	第四节 室间质量评价评分标准
367	第五节 室间质量评价要注意的问题
369	第六节 室间质量评价错报、误报原因分析
373	第 24 章 细胞图文分析报告的现状与应用
373	第一节 血细胞图像分析系统及其应用
376	第二节 血细胞图文报告与质量要求
377	附 录 英文缩写词表

第 1 章

现代血液形态学的新认识

血液形态学检验是一门古老的但又经久不衰的特殊的临床检验学科，在血液病的诊治和研究中一直是最直接所见为优点的根本性方法。近十余年来随着细胞遗传学、细胞免疫学、细胞分子生物学等学科快速发展，血液形态学亦取得了长足的进步。本章就血液形态学与其他学科的联系以及细胞形态学检验的一些再认识、新见解作一介绍。

第一节 细胞形态学与其他学科的联系

现代血液形态学检验的范畴包括早已纳入的细胞化学以及近几年正在逐渐应用的细胞免疫化学等染色技术。从事细胞形态学检验及其诊断的人员不但需要有熟练的和多专业的实验医学技术，而且要有较为扎实的基础医学和临床医学知识。科学的学科教育，多学科知识相互交叉、渗透会使形态学检验的经验得到累积和升华^[1, 2]。图 1-1 所示细胞形态学诊断与其他学科之间的联系，反映出两者的独立性和相关性，相互贯穿，相得益彰，非常有益于形态学的多因素分析。从形态学本身而言，当检验中发现的细胞量与质的异常对疾病临床期具有独特的意义(判断达 100%)时便作出肯定的诊断，而当所见的异常不具有决定意义时，或用百分比表示某一异常细胞的数量不足以说明患者的主要问题时，便愈需要其他学科知识和技术的补充与印证。这正如著名血液学家和教育家王鸿利所述^[3]：“随着医学检验专业的崛起和发展，血液学和血液学检验创建了一个理论—检验—疾病相结合、紧密联系的新体系，且在实践过程中不断发展、完善和提高……而血液学检验医生的任务和责任是重大的。”血液学检验医生兼有技师负责检验结果的正确性，又有医生负责解释检验结果的临床意义；细胞形态学及其诊断又是临床病理的一部分，主要是对血液病提出明确的细胞学诊断，并提供可能的病因学证据或线索，以及有关的预后因素。

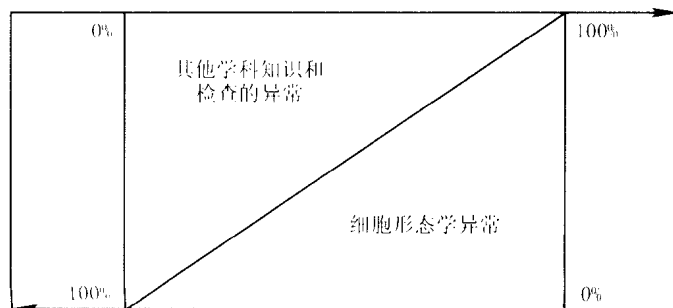


图 1-1 细胞形态学与其他学科知识的相互联系

一、与临床医学的联系

血液形态学检验与临床医学密不可分,诊断疾病有的依赖形态学,有的则以临床为主(只要排除其他因素便可诊断或只能对疾病严重性作出评价)。可以说没有掌握较全面的血液病临床表现和其他实验检查改变的意义是难以做出出色工作成绩的。如小细胞低色素性贫血是一类贫血的总称,包括缺铁性贫血、珠蛋白生成障碍性贫血、慢性感染性贫血、铁粒幼细胞贫血等。它们之间的鉴别诊断是临床和检验中经常提及的问题,甚至有些人认为这些疾病的红细胞形态相似,没有鉴别意义。然而,细胞形态学检验是结合临床等资料进行的,缺铁的红细胞大多表现显著性和典型性的低色素小细胞、细胞外铁缺乏、细胞内铁降低或消失,而非缺铁的细胞形态多相反,加之形态检查时可对已知的血象(缺铁性贫血多为单一血红蛋白降低,而铁粒幼细胞贫血和珠蛋白生成障碍性贫血多为三系或二系减少)和临床资料(缺铁性贫血大多无脾肿大,几乎都见于生长发育期、妊娠期、月经过多及消化道出血者,另有组织铁缺乏的特别症状等;而珠蛋白生成障碍性贫血患者常为生长发育较差,从小就有发作的贫血和脾肿大;感染性贫血患者有感染症状和体征等)进行分析。由此可知,细胞形态学结合临床和血象等资料进行相互参考、印证,对于区分缺铁的形态(贫血)还是非缺铁形态(贫血)有极其重要的意义。又如成熟的B细胞和T细胞白血病/淋巴瘤临床表现不同,前者常表现孤立性脾肿大,而后者除了脾肿大外常有淋巴结肿大、皮肤损害和高钙血症等表现^[4]。这些都反映出形态学检验需要不断充实临床知识,并在不断积累的经验上获得准确的结果。

此外,通过检查和分析患者的阳性体征,还可从复杂的病情或实验资料中找出问题所在或明确检验的目的,对于应考虑什么、鉴别什么做到心中明晰。如在外周血三系减少且无幼稚细胞的患者中,伴脾肿大时首先考虑脾功能亢进等,并可基本排除再生障碍性贫血,而无脾肿大时才考虑再生障碍性贫血、难治性贫血和急性白血病M₃。未见明显原因的脾肿大加白细胞显著增高首先考虑慢性粒细胞白血病或慢性淋巴细胞白血病,而不考虑类白血病反应等白细胞增多症,因类白血病反应几乎都有明确的病因和相关体征。急性白血病的脾肿大主要见于急性髓细胞白血病的M₂和急性淋巴细胞白血病,肿大程度为轻度至中度,巨脾仅为偶然见到。在贫血中,除再生障碍性贫血外,缺铁性贫血和难治性贫血也鲜有脾肿大的,而巨幼细胞贫血时脾肿大相当多见;溶血性贫血,尤其是遗传性溶血性贫血几乎都有脾肿大。出血症状和类型虽多,有瘀斑、黏膜出血、肌肉血肿、关节腔出血、血管性出血等,但是肢体,尤其是肢体内侧面瘀点可以看作是血小板过少所致的相关性体征;患者有大范围瘀斑时则要考虑弥散性血管内凝血(DIC)等,在急性白血病中很可能为M₃初诊时少见的显著出血症状;以单纯血小板显著减少伴肢体瘀点为主要体征者几乎都是特发性血小板减少性紫癜。

年龄在35岁以下的血清球蛋白增高和(或)骨痛者可以基本排除多发性骨髓瘤,因多发性骨髓瘤(不包括疾病早期)有显著的易发年龄期。作者统计305例多发性骨髓瘤患者,35岁以下为0,36~39岁仅占2.6%,≥40岁占97.4%,高发年龄为50~70岁。在慢性淋巴细胞白血病、真性红细胞增多症和原发性血小板增多症等疾病中也有类似的年龄因素可供参考,加之它们很高的脾肿大发生率,两者结合起来思考十分有利于诊断。又如遗传性溶血性贫血、戈谢病和尼曼-皮克病好发于婴幼儿;急性白血病M₃高发于青年和壮年,60岁以上患M₃就少见,70岁以上罕见^[5],不同于其他急性髓细胞白血病的流行病学^[6]。慢性特发性血小板减少

性紫癜好发于中青年女性,60岁以后患病也较少。此外,淋巴结肿大、骨痛和发热等体征对于形态学诊断的参考意义均很大^[7]。职业病与细胞形态学异常也有一些相关关系,特别是慢性苯中毒所致造血异常^[8],近十余年来患病者显著增加,接触苯职业与造血之间的关系也为职业病学和血液学界所重视。

有一些血液病表现更为复杂和隐蔽,患者常就诊于其他科室。在神经科中,有以神经系统为首发症状,如年龄偏大、以神经末梢炎为早期症状的维生素B₁₂缺乏者,以脊髓浸润或下肢行走不便及瘫痪为首发症状的白血病患者,表现为眼眶底部肿瘤的造血系统肿瘤患者等;在皮肤科中,以皮肤病变(皮肤肿块、皮炎、皮疹、溃疡和红皮症)为首发症状的有成熟T细胞白血病/淋巴瘤、恶性组织细胞病和急性单核细胞白血病等患者,过敏性紫癜和特发性血小板减少性紫癜患者可以皮肤紫癜起病而就诊或入住皮肤科;也有一部分多发性骨髓瘤患者是以骨痛、腰痛或骨折等症状就诊于骨科,甚至少数病例是在临手术前1~2d或术后才做骨髓检查而确诊的。曾有一组报告,47例小儿急性白血病有32例(68%)误诊为其他疾病^[9],主要为急性白血病早期的骨关节肌肉剧痛而关节不肿或轻微肿大被误诊为类风湿关节炎^[10]。因此,对于尚无太多经验的血液检验医生和年轻临床医生,很容易忽视这些血液病与其他临床学科之间的关系。

总之,基于不充分的证据作出的诊断不可避免会出现一些错误,不吸收新东西或不加以消化地吸收新东西亦容易出错差,因此在细胞形态学检查中应仔细、全面审查和积极寻查对于该病例有意义的诊断线索,并了解许多疾病可引起血液细胞和骨髓细胞数量和质量的同样改变,尽可能降低漏诊、误诊的可能性和概率。

二、与细胞生化学、超微结构和微生物学的联系

在细胞形态学中融入其他相关学科知识,会加深对形态学的理解和认识,形态学的发现又会丰富相关学科的研究。在细胞生化学和超微结构方面,瑞氏-吉姆萨(Wright-Giemsa)染色胞质深蓝和核仁蓝染显示它们含有丰富的核糖核酸,为原始、幼稚细胞和恶性肿瘤细胞的形态特点之一,且蓝染愈深,细胞愈幼稚。例如原始细胞的核仁,原始红细胞的胞质,霍奇金病细胞、恶性组织细胞和转移性癌细胞的大或巨大核仁,都有这种染色特征。中幼红细胞和晚幼红细胞胞质的灰色、浅红色是细胞内游离核蛋白体合成的特殊蛋白质——血红蛋白的结果,从着色的深浅和胞质的多少可以衡量细胞是否正常,如缺铁性贫血胞质血红蛋白生成不足的小幼红细胞和巨幼细胞贫血中幼红细胞胞质血红蛋白相对过多的浓染形态。但是晚幼红细胞胞质完全正色素性,尤其胞质量同时增多而胞核不增大时往往为病态,如难治性贫血中的幼红细胞多是这种细胞。细胞胞质近核处透明感的淡染区常为高尔基区,多是原始、幼稚细胞开始成熟的标志,典型的有早幼粒细胞胞质中的浅染区。而浆细胞胞质内的浅红色区域则为合成免疫球蛋白的丰富的内质网^[11]。胞质浑厚常示有丰富的细胞器,同时表明该细胞处于幼稚阶段,胞质淡清薄层状为成熟细胞,如原巨核细胞及癌细胞胞质往往浑厚,淋巴细胞和单核细胞胞质则为淡薄。但当淋巴细胞和单核细胞受抗原刺激转化(细胞返幼)时又会出现胞质和胞核的形态变化,细胞外形会恢复尚未成熟的前体细胞的不典型形态,这也是细胞生化成分、超微结构及细胞功能在形态学上的体现。

感染时有细胞量和质的异常,如中性粒细胞和单核细胞增多,中毒性颗粒和空泡形成,出

现异型淋巴细胞、多形性多核叶细胞(花样T细胞)、有吞噬的和不见吞噬的形态各异的巨噬细胞增多等。虽然细胞学变化复杂,但有的已明确细胞形态与病原微生物感染之间的相关关系,诸如异型淋巴细胞与病毒感染,伤寒细胞或戒指样巨噬细胞与沙门菌属(如伤寒杆菌)感染^[12],胞核花样的T细胞与人类T细胞白血病病毒I型(human T-cell leukemia virus type I, HTLV-I)感染,伯基特(Burkitt)细胞白血病/淋巴瘤细胞与EB(Epstein Barr)病毒感染,以及B₁₉小病毒感染与急性造血停滞(感染的靶细胞为红系祖细胞,形态学异常的主要表现为骨髓中幼红细胞锐减,但出现巨大的原红细胞、早幼红细胞或其前体细胞)的关系。也有认为EB病毒感染与免疫缺陷相关淋巴瘤细胞形成有关^[13],EB病毒与多发性骨髓瘤的发病也有一些联系^[14],等等。随着微生物学(尤其是病毒)检验的不断完善和普及,将会有一些针对性意义的特指的细胞被认识。近年研究还表明,丙型肝炎病毒又是一种亲淋巴细胞病毒,感染丙型肝炎病毒与B细胞的形态学改变直至恶性增殖性疾病(B系细胞的淋巴瘤、多发性骨髓瘤等)的发生可能有关^[15,16]。另有证据说明一些慢性疾病与感染病原微生物有关^[17],除了前述的HTLV-I和EB病毒外,人乳头状瘤病毒感染与妇科病理中的挖空细胞(核大、异形,胞质空泡,有时仅为少量胞质贴附胞核)^[18]有关,此也可对血细胞形态学有一些启示。在细胞形态学检查中常见难以认定某疾病的患者血细胞减少或增加,其血细胞和骨髓细胞常可见很多细小或显明而大的空泡,有的出现胞体、胞核巨大而异质的粒-单核系细胞等。这中间是否存在一部分尚不明且尚未引起注意的病原微生物感染所致的慢性病变的形态学改变呢?很值得深究。此外,在一些发热患者的骨髓和外周血涂片中有时可见淋巴细胞胞体和胞核,尤其是胞质呈蝌蚪样、拖尾状伸展,我们称这种形态的细胞为变异淋巴细胞,可能与病毒感染或某抗原或细胞因子刺激有关,也值得关注。

三、与细胞分子生物学和细胞免疫学的联系

细胞遗传学的发展,发现了较多血液病有特定形态与其相应的染色体异常之间的关系。分子生物学与形态关系的研究更使细胞形态学的视野得到了进一步的扩展^[19]。过去曾有认为胞体大而规则、胞核偏位、胞质颗粒多而无Auer小体的M₃,经分子生物学研究后已被除外^[20]。因这种曾经认为的M₃没有M₃特有的PML-RAR α 基因重排,且这种白血病中多颗粒早幼粒细胞形态也同样见于粒细胞缺乏症和给予粒系或粒-单核系集落刺激因子后。这种早幼粒细胞胞质颗粒与M₃早幼粒细胞的颗粒有着显著的形态差异。前者为密集或较密集的嗜阿尼林蓝颗粒,后者则为染浅紫红色密集的细颗粒或与密集的染深紫红色的粗大颗粒混杂。骨髓涂片可见微小巨核细胞的急性淋巴细胞白血病又往往与BCR-ABL融合基因(Ph染色体)有关^[21],骨髓异常嗜酸性粒细胞增多的急性髓细胞白血病常伴有CBF β -MYH11等^[22]。分子生物学技术的不断进步必须引起检验医学的高度重视^[23]。细胞免疫学的发展不但提高了一些白血病分型的正确性^[24],而且更重要的是促进了成熟T细胞、自然杀伤(NK)细胞和B细胞白血病/淋巴瘤的形态学认识^[4]。B细胞胞体、胞核多为规则,胞质多较丰富,但缺乏嗜碱性;T细胞则多为胞核不规则,胞质嗜碱性且量较少,有类似小单核细胞的形态;NK细胞为含有特别明显颗粒的大淋巴细胞(large granular lymphocyte, LGL)。近20余年发展起来的红细胞免疫学^[25],发现红细胞免疫与红细胞成熟有关,也可给予形态学工作某些启示。如在实验中已

显示红细胞会发生变形嵌包肿瘤细胞而伸展伪足甚至嵌包或融合肿瘤细胞碎片, 实验中常见的和形态学检查中偶尔可见的红细胞围绕有核细胞的花环或红细胞黏附, 以及部分裂解的或破碎的红细胞, 都是与红细胞免疫有关的形态。

四、与造血细胞培养技术和病理组织学的联系

细胞培养技术的建立, 使人们找到了所有血细胞起源于造血干细胞的证据, 并与细胞免疫学等学科技术相结合, 建立起造血干细胞分化和成熟的新模型(图1-2)^[26-28]。血液细胞是经淋巴系通路(common lymphoid progenitors, CLPs)和髓系通路(common myeloid progenitors, CMPs)的不断分化成熟而生成。根据细胞形态和功能把血细胞分为淋巴细胞和髓细胞两大系列。髓细胞系中除了粒系、单核/巨噬细胞系、红系、巨核系外, 还证明嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞, 甚至树突细胞(dendritic cell, DC)都由髓细胞共同祖细胞或多向祖细胞经各自的祖细胞发育的^[27, 29-31]。淋巴细胞系中, 除了T细胞、B细胞和NK细胞外, 也证明有一个淋巴系DC^[30]。DC是参与免疫应答的专职抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC), 是来源于造血干细胞的一种白细胞, 广泛分布于机体各组织、器官, 可分为淋巴系和髓系两个类型, 经前期细胞、幼稚细胞、中间细胞最后发育为成熟DC^[32], 但是血液和骨髓中的DC目前尚基于细胞表型分析和功能评判的限制, 形态学仍限定于单个核的(类似)淋巴细胞和单核细胞或单核样组织细胞。朗格汉斯细胞组织细胞增生症(langerhans cell histiocytosis, LCH)已替代过去所称的组织细胞增生症X(1987年国际组织细胞协作会组建议), 它为DC(髓系)的增殖性疾病, 形态学特征为胞核有深凹的沟或分叶状、折叠和切迹, 胞质浅染嗜酸性并可见树枝状突起, 细胞免疫化学染色CD1a阳性^[33]。

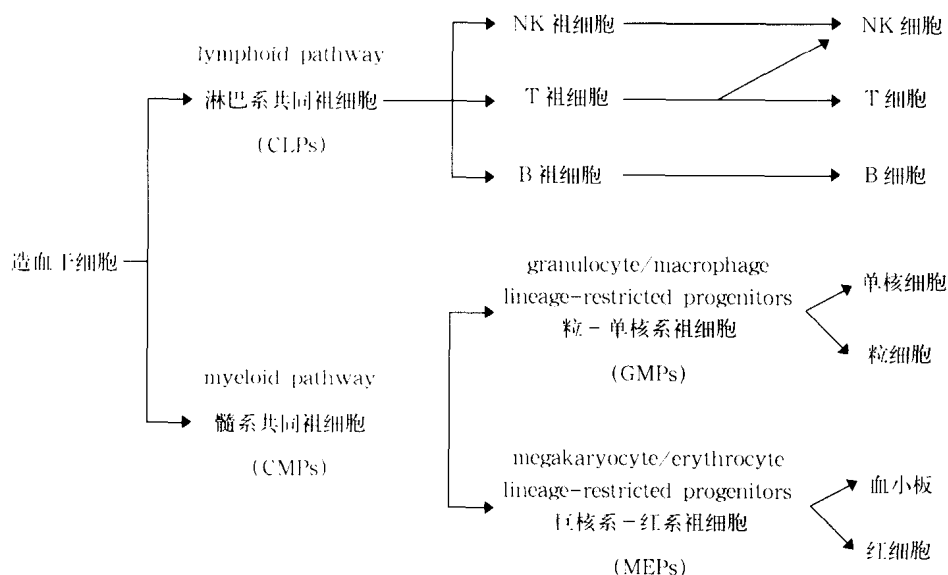


图1-2 造血细胞生成的主要通路