

血液病

分子病理诊断学

主 审 陈协群
主 编 高广勋 董宝侠



第四军医大学出版社

血液病分子病理诊断学

主 审 陈协群

主 编 高广勋 董宝侠

副主编 朱华锋 顾宏涛 舒汨汨

编 者 (按姓氏笔画排序)

冯 娟 冯苗娟 辛晓丽

张 璇 侯丽萍 高 山

唐海龙 常子维 董 莹

图书在版编目 (CIP) 数据

血液病分子病理诊断学/高广勋, 董宝侠主编. —西安: 第四军医大学出版社, 2016. 1

ISBN 978 - 7 - 5662 - 0899 - 6

I. ①血… II. ①高… ②董… III. ①血液病 - 分子生物学 - 病理学 - 诊断学 IV. ①R552

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 010527 号

xueyebing fenzi bingli zhenduanxue

血液病分子病理诊断学

出版人: 富 明 责任编辑: 汪 英

出版发行: 第四军医大学出版社

地址: 西安市长乐西路 17 号 邮编: 710032

电话: 029 - 84776765 传真: 029 - 84776764

网址: <http://press.fmmu.edu.cn>

制版: 绝色设计

印刷: 西安市建明工贸有限责任公司

版次: 2016 年 1 月第 1 版 2016 年 1 月第 1 次印刷

开本: 787 × 1092 1/16 印张: 14.75 字数: 240 千字

书号: ISBN 978 - 7 - 5662 - 0899 - 6/R · 1706

定价: 50.00 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

前 言

近年来，血液学特别是血液系统恶性肿瘤学，成为当今世界医学研究中最引人注目的学科之一，血液病的研究进入了崭新的时代。血液系统恶性肿瘤的诊断已从形态学发展到分子生物学、基因学的高水平阶段，治疗也从单纯的化疗发展到分子靶向治疗、造血干细胞移植及细胞治疗等阶段。

未来血液病学的发展方向是探索新的治疗靶点、生物效应治疗和基因治疗等领域，这些对血液病分子病理诊断学的发展提出新的挑战。血液病学的发展，最终要依赖于诊断技术的进步。经典的细胞形态学诊断技术，结合流式细胞术、免疫标记、分子遗传学、基因组学及蛋白质组学技术等已经成为血液系统疾病精确诊断的必备技术，甚至成为某些疾病诊断的标准。

本书主要为内科学（血液病）专业的研究生、进修生、住院医师、血液病理医师及研究人员的参考用书，上篇主要内容为血液病形态学、细胞化学、免疫学、遗传学、分子生物学及其他诊断技术的理论基础及应用，下篇对血液系统常见疾病的病理学及分子遗传学等特点及诊断要点进行了系统描述。

由于本书编写时间仓促，加之编者水平有限，缺点和错误在所难免，望广大医务工作者和血液学同仁批评指正。

编 者

目 录

上篇 血液病分子病理诊断技术原理及应用

第一章 血液细胞基本形态	(3)
第一节 红细胞系统	(4)
第二节 粒细胞系统	(5)
第三节 单核细胞系统	(9)
第四节 淋巴细胞系统	(11)
第五节 浆细胞系统	(12)
第六节 巨核细胞系统	(13)
第七节 其他少见细胞	(15)
第二章 造血细胞形态学检查	(20)
第一节 外周血细胞形态学	(20)
第二节 骨髓细胞形态学	(21)
第三章 细胞化学染色技术	(32)
第四章 骨髓组织病理学检查	(41)
第一节 骨髓活检的意义	(41)
第二节 正常骨髓组织形态学	(42)
第三节 骨髓活检与标本处理	(47)
第四节 骨髓组织标本制作程序	(48)
第五节 骨髓组织免疫组化染色技术	(50)
第六节 骨髓活检增生程度分级	(50)
第七节 网状纤维增生的分级标准	(51)
第八节 骨髓组织切片观察内容及注意事项	(51)
第九节 骨髓活检报告	(54)

第十节 贫血骨髓组织病理学	(55)
第十一节 急性白血病骨髓组织病理学	(58)
第十二节 慢性粒细胞白血病骨髓组织病理学	(59)
第十三节 浆细胞白血病骨髓组织病理学	(60)
第十四节 慢性淋巴细胞白血病骨髓组织病理学	(61)
第十五节 骨髓增生异常综合征骨髓组织病理学	(62)
第十六节 骨髓增殖性肿瘤骨髓组织病理学	(64)
第十七节 淋巴增殖性疾病骨髓组织病理学	(66)
第十八节 多发性骨髓瘤骨髓组织病理学	(69)
第十九节 巨球蛋白血症骨髓组织病理学	(70)
第五章 流式细胞技术	(71)
第一节 流式细胞技术的原理	(71)
第二节 流式细胞技术的操作流程	(73)
第三节 流式细胞技术的应用	(75)
第四节 流式细胞技术在血液病诊断中的应用	(76)
第六章 血液细胞染色体检查	(91)
第一节 血液细胞染色体检查方法	(91)
第二节 染色体显带技术	(93)
第三节 染色体畸变	(98)
第四节 染色体核型描述	(99)
第七章 荧光原位杂交 (FISH) 技术	(102)
第一节 FISH 技术原理	(102)
第二节 FISH 技术的规范化操作流程	(105)
第三节 FISH 在血液病检测中的应用	(108)
第八章 分子生物学技术	(114)
第一节 聚合酶链式反应原理及应用	(114)
第二节 DNA 测序技术原理及应用	(118)

下篇 血液系统疾病分子病理学特点

第九章 贫血性疾病	(127)
第一节 贫血概述	(127)
第二节 缺铁性贫血	(129)
第三节 营养缺乏性巨幼细胞贫血	(132)
第四节 再生障碍性贫血	(134)
第五节 溶血性贫血	(138)
第十章 白血病	(150)
第一节 急性髓系白血病	(150)
第二节 急性淋巴细胞白血病	(159)
第三节 慢性粒细胞白血病	(164)
第四节 慢性淋巴细胞白血病	(167)
第十一章 多发性骨髓瘤	(170)
第十二章 巨球蛋白血症	(176)
第十三章 噬血细胞综合征	(179)
第十四章 骨髓增生异常综合征	(181)
第十五章 慢性粒单核细胞白血病	(186)
第十六章 骨髓增殖性肿瘤	(189)
第一节 真性红细胞增多症	(189)
第二节 原发性血小板增多症	(192)
第十七章 出血性疾病	(195)
第一节 过敏性紫癜	(195)
第二节 特发性血小板减少性紫癜	(196)
第三节 血友病	(197)
第四节 弥散性血管内凝血	(198)
第五节 血栓性血小板减少性紫癜	(201)
参考文献	(204)
彩图	(205)

上 篇

血液病分子病理诊断技术 原理及应用

第一章 血液细胞基本形态

血象与骨髓象的血细胞形态学检验是诊断血液系统疾病、观察疗效的主要手段之一，正常血细胞形态是观察血象与骨髓象检验的基础。

以下我们为大家逐一介绍瑞-姬染色时各系统、各阶段细胞在普通光学显微镜下的正常形态。

血细胞的发展是一个连续发展的过程，为了研究等目的，人为地将细胞划分为各个阶段。在细胞分类中，处于发育中间阶段的细胞一般划入下一阶段，血细胞发育过程中的形态变化一般遵循一定的规律（表1-1）。

表1-1 血细胞发展的一般规律

项目	原始→成熟	备注
细胞大小	大→小	原粒细胞比早幼粒细胞小，巨核细胞由小到大
核质比例	大→小	
核大小	大→小	成熟红细胞核消失
核形状	圆→凹陷→分叶	有的细胞不分叶
核染色质结构	细致→粗糙 疏松→紧密	
核染色质颜色	淡紫色→深紫色	
核膜	不明显→明显	
核仁	显著可见→无	
胞质量	少→多	淋巴细胞例外
胞浆颜色	蓝→红	深蓝→浅蓝
胞浆颗粒	无→有	粒细胞分化为3种颗粒，有的细胞无颗粒

第一节 红细胞系统

红细胞系统共有五个阶段的细胞，包括原始红细胞、早幼红细胞、中幼红细胞、晚幼红细胞及成熟红细胞。各阶段细胞形态特点如图 1-1（见彩图 1）。

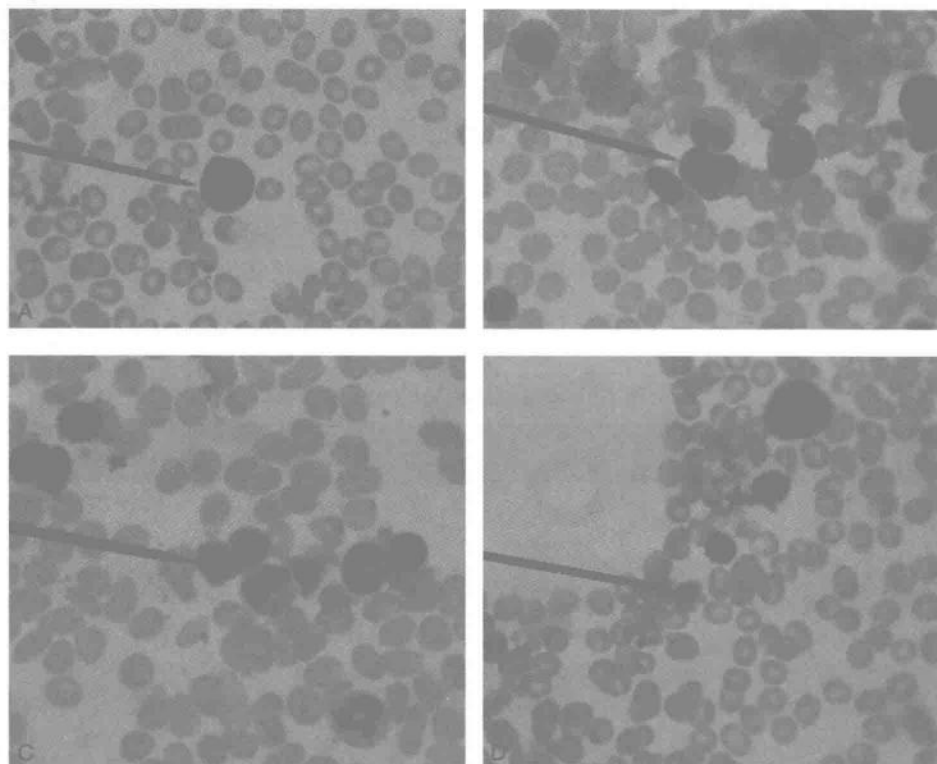


图 1-1 红细胞系统正常形态

A. 原始红细胞；B. 早幼红细胞；C. 中幼红细胞；D. 晚幼红细胞

一、原始红细胞 (pronomoblast)

原始红细胞胞体直径为 $15 \sim 25 \mu\text{m}$ ，圆形或椭圆形，常有瘤状突起；胞核圆形，居中，核染色质呈颗粒状（较粗），核仁明显；胞浆较多，深蓝色且不透明，在核周围常形成淡染区，胞浆中无颗粒。

二、早幼红细胞 (early normoblast)

早幼红细胞胞体直径为 $10 \sim 18\mu\text{m}$ ，圆形或椭圆形；胞核圆形，居中，核染色质浓集呈粗颗粒状，甚至小块状，核仁模糊或消失；胞浆略增多，不透明蓝色或深蓝色，无颗粒，瘤状突起及核周淡染区仍可见。

三、中幼红细胞 (polychromatic normoblast)

中幼红细胞胞体直径为 $8 \sim 15\mu\text{m}$ ，圆形；胞核圆形，居中，核染色质凝聚，呈块状，其副染色质明显且较透亮，犹如打碎墨砚状，无核仁；胞浆多，无颗粒，由于血红蛋白的形成逐渐增多而使胞浆颜色嗜多色（灰蓝色、灰红色）。

四、晚幼红细胞 (orthochromatic normoblast)

晚幼红细胞胞体直径为 $7 \sim 10\mu\text{m}$ ，圆形；胞核圆形，居中或偏位，核染色质进一步聚集呈数个大块或紫黑色团块状（俗称碳核）；胞浆多，淡红色或灰红色，无颗粒。

五、成熟红细胞 (erythrocyte)

成熟红细胞胞体直径平均为 $7\mu\text{m}$ ，两面呈微凹圆盘状，无核，胞浆淡红色或灰红色，中心部分可见淡染区。

第二节 粒细胞系统

粒细胞系统共有六个阶段细胞，包括原始粒细胞、早幼粒细胞、中幼粒细胞、晚幼粒细胞、杆状核粒细胞和分叶核粒细胞。粒细胞是由于胞浆中常有许多颗粒而得名的。颗粒从Ⅱ型原始粒细胞开始出现，称为非特异性颗粒（又称为A颗粒、嗜天青颗粒、嗜苯胺蓝颗粒），从中幼粒细胞开始出现特异性颗粒（即S颗粒），S颗粒有三种：嗜中性颗粒、嗜酸性颗粒及嗜碱性颗粒，因此根据特异性颗粒不同又将中幼粒细胞及以下阶段的细胞分为中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞，所以中幼粒细胞包括了中性中幼粒细胞、嗜酸性中幼粒细胞及嗜碱性中幼粒细胞，以下阶段细胞的分类以此类推。各阶段细胞形态特点如图1-2（见彩图2）。

一、原始粒细胞 (myeloblast)

原始粒细胞胞体直径为 $10 \sim 20\mu\text{m}$ ，圆形或椭圆形；胞核圆形或类圆形，居中或略偏位；核染色质呈细颗粒状，排列均匀，平坦如一层薄沙，核仁明显，胞浆少，蓝色，颗粒无或有少许细小颗粒 (< 20 个)。根据颗粒有无将原始粒细胞分为I型和II型：I型为典型的原始粒细胞，胞浆中无颗粒；II型除具有典型的原始粒细胞特点外，胞浆中还有少量嗜天青颗粒。

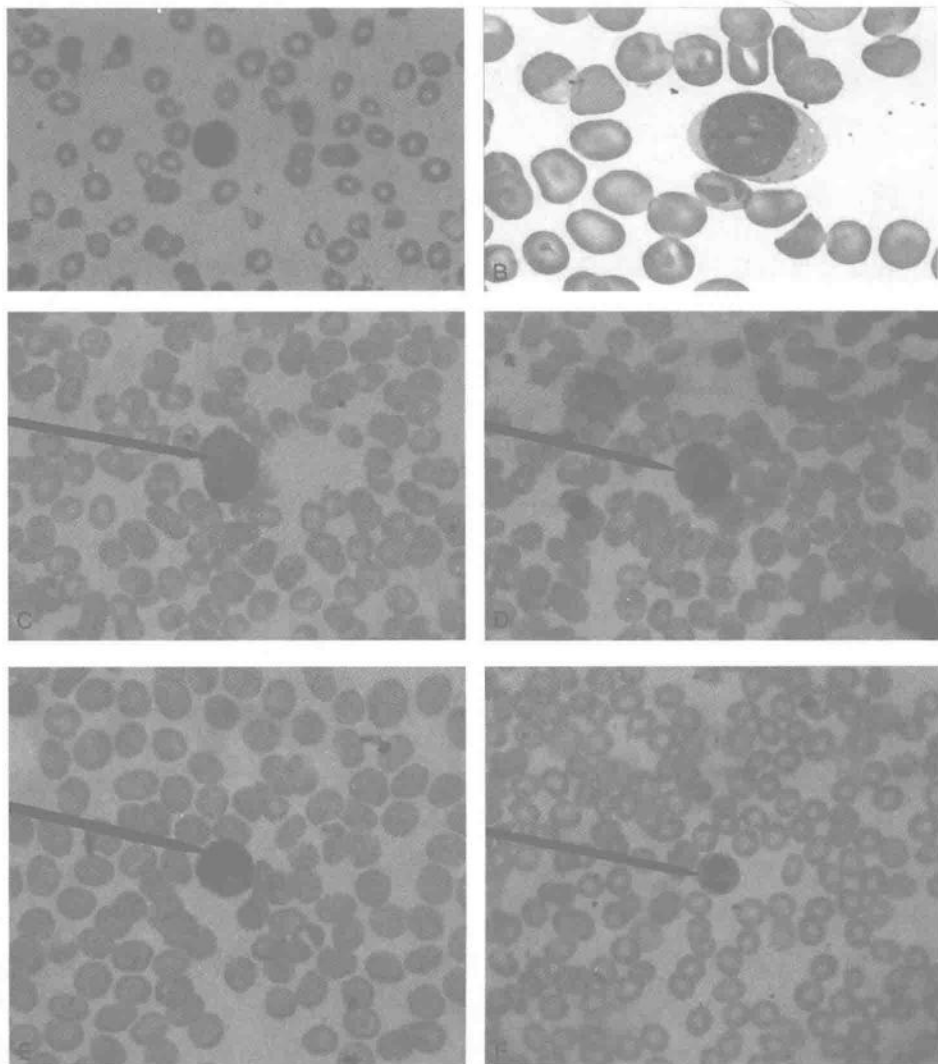


图 1-2 粒细胞正常形态

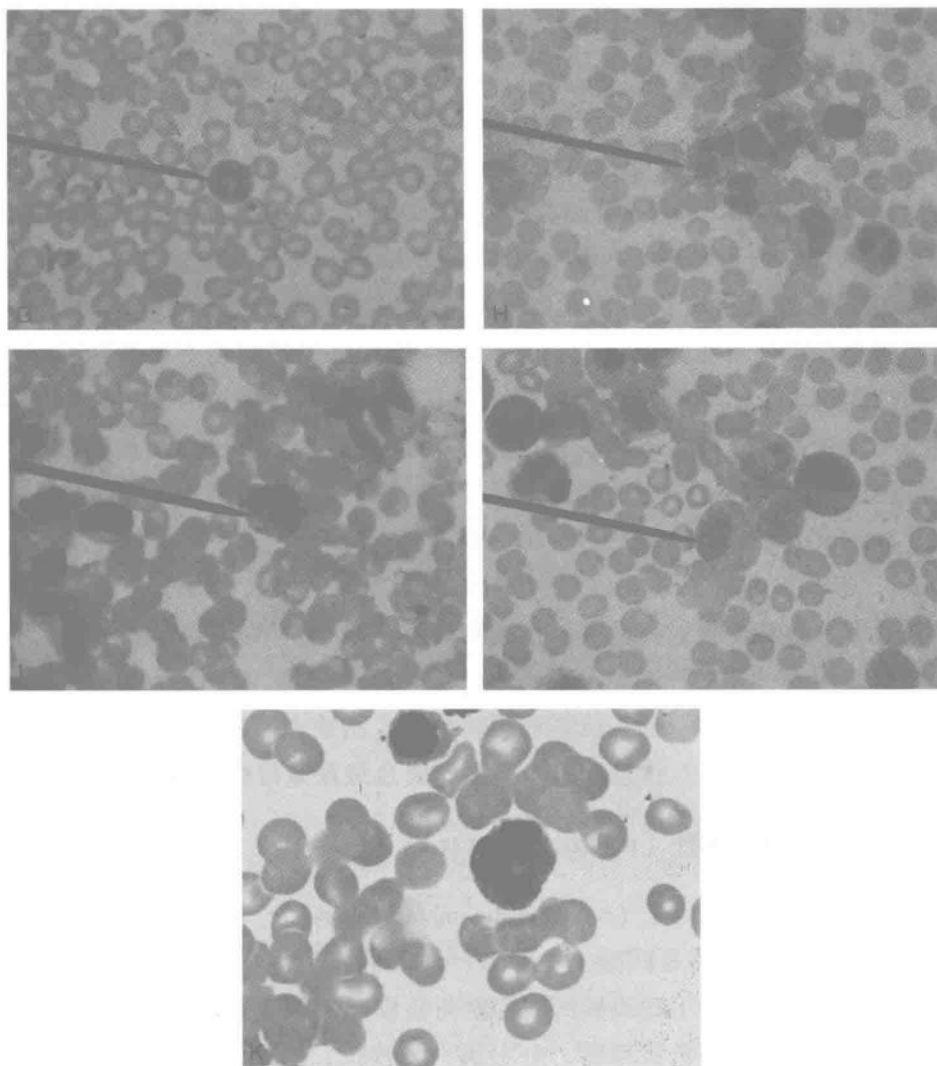


图 1-2 (续)

A. 原始粒细胞 I 型; B. 原始粒细胞 II 型; C. 早幼粒细胞; D. 中幼粒细胞; E. 晚幼粒细胞;
F. 杆状核粒细胞; G. 分叶核粒细胞; H. 嗜酸性杆状核粒细胞; I. 嗜碱性中幼粒细胞; J. 嗜酸性
晚幼粒细胞

二、早幼粒细胞 (promyelocyte)

早幼粒细胞胞体直径为 $12 \sim 25 \mu\text{m}$, 较原始粒细胞大, 圆形或椭圆形。胞核大, 圆形、椭圆形或一侧微凹陷, 常偏一侧, 核染色质开始聚集, 较原始粒细胞粗, 核仁有或无。胞浆量较多, 呈蓝色或深蓝色, 胞浆内含数

量不等的紫红色非特异性颗粒，其颗粒分布不均匀，常近核一侧先出现，也有少许覆盖在核上，常在中央近核处有透亮的高尔基区。

三、中幼粒细胞 (myelocyte)

1. 中性中幼粒细胞 (neutrophilic myelocyte) 胞体直径为 $10 \sim 20\mu\text{m}$ ，圆形。胞核一侧开始扁平，呈半圆形，常偏于一侧，占胞体的 $1/2 \sim 2/3$ ，核染色质聚集呈索块状，无核仁，胞浆多，呈蓝色、淡蓝色，内含细小、大小较一致、分布密集的中性颗粒，呈淡紫红色或淡红色。中性颗粒常在近核处先出现，而非特异性颗粒常分布在细胞边缘区域，由于中性颗粒非常细小，在普通显微镜下不易看清中性颗粒大小及形态，因此在中性中幼粒细胞胞质中常只能在近核处看到浅红色区域。

2. 嗜酸性中幼粒细胞 (eosinophilic myelocyte) 胞体直径为 $15 \sim 20\mu\text{m}$ ，胞核与中性中幼粒细胞相似。胞浆内常布满粗大、大小一致、圆形、排列紧密的嗜酸性颗粒，呈橘黄色或灰黄色，并有立体感及折光性。

3. 嗜碱性中幼粒细胞 (basophilic myelocyte) 胞体直径为 $10 \sim 15\mu\text{m}$ ，胞核椭圆形，轮廓不清楚，核染色质较模糊，胞浆内及核上含有数量不多、粗细不等、形态不一、排列混乱、呈深紫黑色或深紫红色的嗜碱性颗粒。

四、晚幼粒细胞 (metamyelocyte)

1. 中性晚幼粒细胞 (neutrophilic metamyelocyte) 胞体直径为 $10 \sim 16\mu\text{m}$ ，圆形。胞核明显凹陷，呈肾形、马蹄形或半月形，其核凹陷程度与假设核直径之比小于 $1/2$ 或核凹陷程度与假设圆形核直径之比为 $1/2 \sim 3/4$ ，胞核常偏一侧。核染色质粗糙，呈小块，无核仁，胞浆多，充满中性颗粒，A 颗粒少或无，胞浆呈淡蓝色，但由于胞浆中充满中性颗粒而常看不到胞质的颜色。

2. 嗜酸性晚幼粒细胞 (eosinophilic metamyelocyte) 胞体直径为 $10 \sim 16\mu\text{m}$ ，胞浆中充满嗜酸性颗粒，其他方面基本同中性晚幼粒细胞。

3. 嗜碱性晚幼粒细胞 (basophilic metamyelocyte) 胞体直径为 $10 \sim 14\mu\text{m}$ ，胞核呈肾形，轮廓不清楚，胞质内及核上有少量嗜碱性颗粒，胞质淡蓝色或呈淡红色。

五、杆状核粒细胞 (stab granulocyte)

1. 中性杆状核粒细胞 (neutrophilic stab granulocyte) 胞体直径为 $10 \sim 15\mu\text{m}$, 圆形。胞核凹陷程度与假设核直径之比大于 $1/2$ 或核凹陷程度与假设圆形核直径之比大于 $3/4$, 核弯曲呈粗细均匀的带状, 也可见核呈“S”形、“U”形或“E”形。核染色质粗, 呈块状, 胞浆丰富, 呈淡蓝色, 胞质充满中性颗粒而无 A 颗粒。

2. 嗜酸性杆状核粒细胞 (eosinophilic stab granulocyte) 胞体直径为 $11 \sim 16\mu\text{m}$, 胞质中充满嗜酸性颗粒, 其他特点基本同中性杆状核粒细胞。

3. 嗜碱性杆状核粒细胞 (basophilic stab granulocyte) 胞体直径为 $10 \sim 12\mu\text{m}$, 胞核呈模糊杆状, 胞质内及核上有少许嗜碱性颗粒。

六、分叶核粒细胞 (segmented granulocyte)

1. 中性分叶核粒细胞 (neutrophilic segmented granulocyte) 胞体直径为 $10 \sim 14\mu\text{m}$, 圆形。胞核分叶状, 常分 $2 \sim 5$ 叶, 叶与叶之间有细丝相连或完全断开, 有时核虽分叶但叠在一起, 致使连接的核丝被隐蔽, 这时核常有粗而明显的切痕。其他特点基本同中性杆状核粒细胞。

2. 嗜酸性分叶核粒细胞 (eosinophilic segmented granulocyte) 胞体直径为 $11 \sim 16\mu\text{m}$, 胞核多分为两叶, 胞浆充满嗜酸性颗粒, 其他特点基本同中性分叶核粒细胞。

3. 嗜碱性分叶核粒细胞 (basophilic segmented granulocyte) 胞体直径为 $10 \sim 12\mu\text{m}$, 胞核可分为 $3 \sim 4$ 叶或核轮廓不清楚, 胞浆常较少, 胞质内及核上有少许嗜碱性颗粒, 胞质呈淡蓝色或淡红色。如果嗜碱性颗粒覆盖在核上而使核结构不清楚, 可统称为嗜碱性分叶核粒细胞。

第三节 单核细胞系统

单核细胞系统包括原始单核细胞、幼稚单核细胞和成熟单核细胞。各阶段单核细胞形态学特点如图 1-3 (见彩图 3)。

一、原始单核细胞 (monoblast)

原始单核细胞胞体直径为 $14 \sim 25\mu\text{m}$, 圆形或不规则, 有时可有伪足。

胞核圆形或不规则，可有折叠、扭曲。核染色质细致、疏松，呈细丝网状，核仁清晰，胞浆较多，蓝色或灰蓝色，不透明、毛玻璃样，可有空泡，无颗粒。

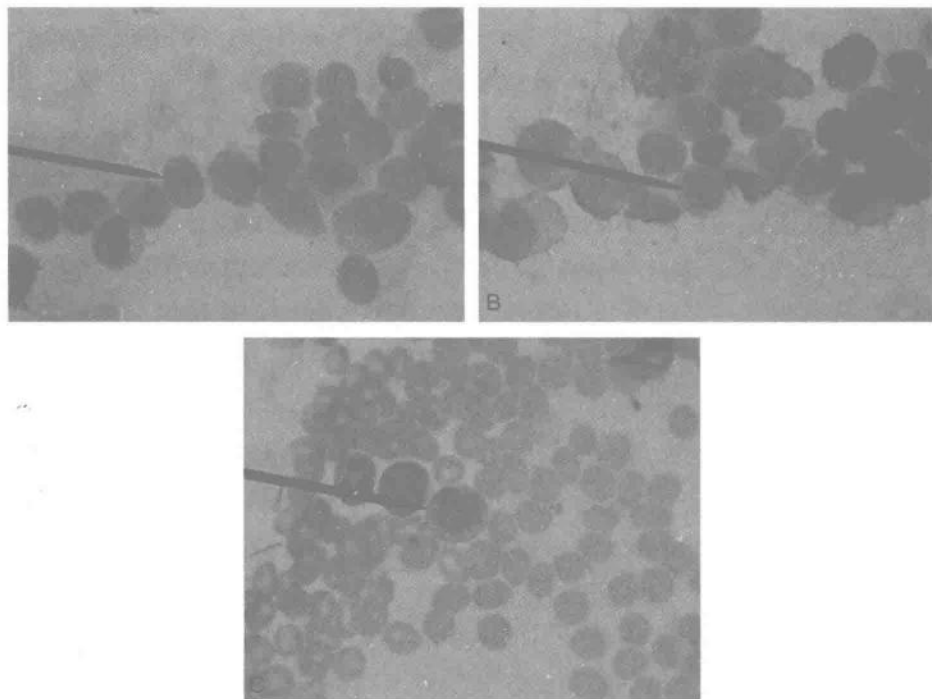


图 1-3 单核细胞系统正常及异常形态

A. 原始单核细胞；B. 幼稚单核细胞；C. 成熟单核细胞

二、幼稚单核细胞（premonocyte）

幼稚单核细胞胞体直径为 $15 \sim 25 \mu\text{m}$ ，圆形或不规则，有时可有伪足。胞核不规则，有扭曲、折叠、分叶。核染色质开始聚集呈丝网状，核仁隐约或无，胞浆增多，灰蓝色、不透明，可见细小的嗜天青颗粒和空泡。

三、单核细胞（monocyte）

单核细胞胞体直径为 $12 \sim 20 \mu\text{m}$ ，圆形或不规则，可见伪足。胞核不规则，有扭曲、折叠（马蹄形、“S”形、分叶形、笔架形等），核染色质疏松，呈条索状或小块状，无核仁，胞浆多，呈浅灰蓝色或略带红色，半透明如毛玻璃样，胞质内可见细小、分布均匀的嗜天青颗粒，常有空泡。