

骨髓活体组织检查

症状性贫血

(译文专辑)

吉林省人民医院《医学情报资料》编辑室

一九八六年五月

骨髓活体组织检查

正常骨髓血

(骨髓涂片)



上海医科大学病理学教研室编 上海科学技术出版社 1983年

骨髓活体组织检查

BONE MARROW BIOPSY

John R. Krause 著

王维立 王纪芳 译

序

1959年，我们在长老会大学医院 (Presbyterian-University Hospital) 首次进行了针刺骨髓活体组织检查。60年代，Maxwell Mesterman和Mallace Jensen (Westerman-Jensen针) 在该校，并与我的同事Lawrence D. Ellis医生一起，是骨髓活检重要性的早期倡议者。现在，我们拥有的骨髓活检标本数量已超过了15000。在过去的几年，我们在匹兹堡和国内其他地区举办了骨髓活检学习班。我们常讲，写下我们的经验，把我们积累的“物质财富”奉献于世。本书的目的就是把我们的夙愿付诸实现。

虽然，本书只写骨髓活检，但我决不想稍减骨髓抽吸的重要性。为了对疾病作最好的解释，诊断的材料愈多愈好，则该二种办法都是需要和有用的。另外，也决不能忽视周血涂片的检查。我认为骨髓抽吸和活检是相辅相成的，它们都能提供重要资料。抽吸涂片检查可了解细胞的微细结构，活检标本不能把浸润的不成熟细胞分成粒、淋巴或红系，而在抽吸涂片则易于鉴别。巨幼样变也以涂片观察为好。同样，大多数可提供证据的细胞化学染色也只能采用涂片。骨髓活检的最大用处是判定骨髓总的细胞结构和细胞与脂肪和结缔组织基质的解剖学关系。骨髓活检，除用于弥漫性骨髓受累的疾病外，重要的是判定产生局灶性病变的疾患，如非何杰金淋巴瘤、何杰金氏病、多发性骨髓瘤、转移性肿瘤、淀粉样变性、肉芽肿性疾病。骨髓活检也用于骨本身的检查，对囊状纤维性骨炎、骨硬化症或Paget's病可提供诊断资料。骨髓“干抽”时，可由于真正的低细胞结构、纤维变性或甚至充满细胞的

髓腔（高细胞结构），活检则可搞清这些。据我的经验，切片对铁贮的判定是较可靠的。而铁粒幼细胞和环形铁粒幼细胞则以在涂片上辨认为好。

本书并不是关于骨髓病理学的广泛论文集。它包含大多数实践病理医生和血液学医生能遇到的一些疾病，它将促使他们有效地利用骨髓组织学切片。

（下略）

J · R · K ·

目 录

序	
总则	(1)
骨髓的细胞结构和基质反应	(6)
红细胞系列	(12)
骨髓的铁贮	(18)
粒细胞、嗜酸细胞、嗜碱细胞、和肥大细胞	(23)
巨核细胞	(27)
骨髓增生性疾病	(30)
淋巴增生性疾病	(36)
何杰金氏病	(47)
浆细胞恶液质, 包括淀粉样变性	(50)
组织细胞浸润	(57)
转移性肿瘤	(60)
骨的非肿瘤性疾病	(62)
附录	(67)
骨髓活检程序、电镜标本的制备及各种细胞化学染色	(68)
附表	(70)
后记	(91)
症状性贫血前言	(92)
急性失血后贫血	(93)
感染的贫血	(94)

慢性肾功衰竭.....	(96)
恶性肿瘤.....	(103)
骨髓续发性癌的贫血.....	(106)
肝脏疾病.....	(110)
胶原性疾病.....	(113)
内分泌疾病.....	(120)
蛋白质营养不良.....	(123)
坏血病.....	(124)
附：贫血的治疗.....	(125)

1 总 则

引 言

1958年, McFarland 和Dameshek采用了 Silverman 针和简化了操作技术以后, 骨髓针刺活体组织检查(下称骨髓活检)才开始广泛用于临床实践。其后, Westerman 和Jensen改进了Silverman针, 使之较为耐用, 并采取较大和较完整的骨髓标本。又后, Jamshidi又介绍了较易使用的活检针, 可取得同样完整的标本。本书将介绍采用 Westerman-Jensen针的活检技术; 正确使用该针可取得较大的活检标本, 并能同时抽取骨髓供涂片检查。

1959年作者首次采用针刺骨髓活检技术诊断了1例粟粒性结核, 其后的21年间已作了15000余例。骨髓活检对许多疾病具有肯定的诊断价值。据作者的资料, 18%的患者经活检切片即可明确诊断。当疑及播散性肉芽肿、恶性淋巴瘤、(包括多发性骨髓瘤)粉样变性、骨髓增生性疾病、再生障碍性贫血、骨髓转移癌、代谢性骨病、贮藏病、和骨髓铁贮的变化, 均可进行骨髓活检。对何杰金氏病和非何杰金淋巴瘤的临床分期, 进行骨髓活检(或多次活检)是不可缺少的。判定急性白血病、何杰金氏病、和非何杰金淋巴瘤的化疗效果, 连续活检可有帮助。另外, 对再生障碍性贫血、骨髓纤维化、骨髓转移癌、和恶性淋巴瘤患者, 多次连续活检可用于观察骨髓受累情况。

这种骨髓活检, 实际上并无禁忌证; 对严重的血小板减少症和许多其他出血性疾病患者进行活检, 并无明显出血发

生。穿刺部位的感染,仅偶见于粒细胞减少症患者,无因活检引起败血症者。也不会引起局部持续性疼痛或遗留残疾。

正确采取和制作的骨髓活检切片,只有结合临床表现、周围血液涂片、和骨髓抽吸涂片评价,才有充分的诊断价值;对血液病患者,结合骨髓活检切片和抽吸涂片二者,比单一评价,能使血液医生和病理医生明显提高诊断能力。

骨髓抽吸和骨髓活检标本的采取

胸骨、髂骨(后)上嵴、肋骨、腰椎、胫骨、和脊突是采取骨髓标本的较好部位。从细胞结构来看,上述任何部位均无明显优越性,则抽吸涂片可取自上述任何部位。但对骨髓活检,骨盆是最安全的部位,作者采用髂骨后上嵴作为骨髓抽吸和骨髓活检的常规部位。

有多种穿刺针可用于采取骨髓活检标本;最普遍和众所周知的有: Vim-Silverman、Westerman-Jensen、Jamshidi、和Johannah。用这些穿刺针,可取得骨的核心及其所包含的骨髓。骨髓抽吸也可通过 Westerman-Jensen、Jamshidi、和Johannah活检针连接注射器取得。

进行骨髓活检时,患者采取左或右侧卧位。首先,于穿刺部位备皮。皮肤和皮下组织,通过25号针头,用1或2%利多卡因(或奴夫卡因)进行浸润麻醉,形成5 mm至1 cm丘疹。换上21号针头,通过丘疹刺至骨膜,在大约1.5 cm直径的范围内注入2 ml左右的利多卡因或奴夫卡因。然后,用11号刀片,在活检部位作3 mm长皮肤切口,刺入带芯的活检针,通过皮肤和骨皮质,至骨髓腔内。注意:持针手的旋转运动,可使穿刺针易于向前推进。

当穿刺针进入骨髓腔时,进针的阻力常明显消失;这

时,可拔掉针芯,连接10或20ml的注射器,抽出1—2 cm³骨髓液。将0.5cm³放到玻片(用70%酒精洗过)上。速将玻片倾斜放置或用带吸管的小毛细管吸出过多的血液,结果剩下浅的、灰白的骨髓碎片和少量的血液。放在另张玻片上。通过滑动,拉开2张玻片,涂片即告制成。

骨髓抽吸完成后,随即插入骨髓的切割刀,直至骨髓腔内。再推进套管针,使骨髓组织陷入其内。最后拔出整个骨穿针,并用小刀片将标本取出。最理想的标本是,大约3/4吋长×1/16—1/8吋直径,重150mg。标本在空气中干燥后即可放入Zenker氏溶液中;若进行骨髓的细菌培养,可在此时取材,亦可采用抽吸的骨髓液。

标本取出后,立即放入Zenker氏液中固定;作者的有关固定和处理的具体操作,包括用于电镜的切片,均列于附录。作者对每一活检标本常规地制作6张切片,并均作HE、Giemsa、和铁染色。通常,病人活检后的护理是,穿刺部位加压(用压力绷带)60分钟左右,并需卧床休息。对有出血倾向或其他合并症的患者,需密切观察较长时间。骨髓活检后的患者很少有使用镇痛剂的必要。

骨髓细胞的细胞学特征

Giemsa 染色能够鉴别粒细胞、淋巴细胞、和浆细胞系列。各种骨髓细胞的细胞学特征如下:

中性中幼粒和晚幼粒细胞,经Giemsa 染色,胞浆略呈粉红色。最成熟的中性粒细胞的体积较小,胞浆不着色或呈极淡的粉红色。原粒和早幼粒细胞具有蓝色的胞浆,不能与原红细胞区分,但后者具有与较成熟的幼红细胞聚集成群存

在的倾向。嗜酸性粒细胞的特征是，胞浆深红色，是骨髓中染色最鲜艳的细胞，则易于辨认。

较成熟的幼红细胞，通过核染色强度，可加以辨认：核染如此深，以至在任何程度均不倍透过光线。胞浆不着色，但胞膜界限常清楚。这类细胞常成群存在，则能在中倍镜下辨认。

淋巴细胞是在最难于辨认的细胞之列，但可成群存在。这样，小而圆形的核上的染色质弄上污点（玷污）的性质，与少量蓝色胞浆一起，是小而成熟的淋巴细胞的普遍特征。较幼稚的淋巴细胞，具有较大的圆形或分叶的核，但胞浆只是蓝色的边。

浆细胞，在HE染色时，难于同中幼粒细胞鉴别，但用Giemsa染色，这种细胞具有偏位的、深染的核和蓝色的胞浆，并有接近于核的核周的淡染的Golgi区。与浆细胞的该区形成对比的是，成骨细胞的类似区是圆形的，并不在核的附近。这些淡染区，由于在周围胞浆中的核糖体数目增多，并正是这些核糖体吸收Romanovsky染色的甲基蓝部分，则易细辨认。浆细胞常位于血管周围，成骨细胞则围绕骨小梁。成骨细胞，在积极造骨时有数量增多的倾向，并在这种情况下，与多核的成骨细胞一起，破骨细胞也可增多。

巨核细胞，作为骨髓中最大的细胞和具有很特殊的分叶核。是易于辨认的较成熟的巨核细胞核变得较小并深染。用HE染色，较幼稚细胞的胞浆略呈粉红色，较成熟细胞的胞浆较少但较深染。骨髓中第2类大细胞是破骨细胞，具有多个核而不象巨核细胞具有多分叶的核，在这些细胞的Golgi区是不清楚的。

骨髓报告

作者对每一个进行骨髓活检患者的评价，均包括周围血液、骨髓抽吸涂片、和骨髓活检本身的检查。所有这三方面的评价，对患者总的评定都是重要的。

在评价每一个患者时，建议采用系统的方法，并在病情的检查上按一定的方式进行。因为它强调必须检查骨髓的所有方面，而不只是明显异常的病灶和忽略任何有关和附带的所见，这样特别适用于训练实习医生。

首先检查周围血液，包括红细胞形态学（大小、形状、包涵体等）、白细胞数量和形态学、和血小板（数量和形态学）。周血的检查，在解释骨髓的所见上，常有相当帮助。其次是骨髓抽吸或涂片的检查。并为教学目的，对每一涂片都进行分类计数，若仅计数小范围的抽吸涂片，须注意可能发生的变异性。要求仔细检查每张涂片，分类计数300只细胞，实际是在紧接骨刺（bonespicule）的细胞区进行。分类计数的结果是有关整个涂片的印象，也联系于骨髓活检。最后是骨髓活检切片检查。由于作者采用的方法取得的标本较好，则作者标本的细胞结构和粒/红比值，与抽吸涂片的这些项目相比，均较有代表性，还有许多其他优点，将在本书内讨论和评价。作者在骨髓涂片或骨髓活检上的系统方法包括：（1）细胞结构（cellularity）；（2）粒/红（M/E）比值；（3）粒系的成熟；（4）红系（正常幼红细胞性/巨幼红细胞性）的成熟；（5）嗜酸细胞、嗜碱细胞，包括肥大细胞；（6）巨核细胞；（7）存在的其他细胞：淋巴细胞、浆细胞、组织细胞；（8）基质的异常（内芽肿、

纤维变性、坏死、脂肪的浆液性萎缩等)；(9)含铁血黄素含量；(10)血管异常(如淀粉样蛋白沉积)；(11)骨的改变(Paget氏病、肾性骨营养不良等)。

作者试图把所有有关的检查结果：形态学特征、辅助的可利用的实验室和临床资料，均用于诊断。在诊断之后，作者可附加补充说明，主要是涉及到鉴别诊断或不能明确诊断时。同时也可提出进一步检查的意见。

2 骨髓的细胞结构和基质反应

骨髓的细胞结构

骨髓的细胞成分，一般可分为二类：成熟的脂肪组织(黄骨髓)造血成分(红骨髓)。按照通常习惯，所谓骨髓的细胞结构，指的是造血成分，则低细胞性骨髓是指造血成分的数量减低，而脂肪细胞的数量可正常、增多、或减少。红骨髓包含有红、粒和巨核细胞系列，也混有淋巴细胞、浆细胞、肥大细胞、和网状细胞。

人类新生儿的骨髓，几乎完全由红骨髓所构成，实际上无或仅有很少的脂肪细胞。随着新生儿的成熟，多数部位的红骨髓逐渐消失，在正常成人，红骨髓主要见于颅骨、胸骨、锁骨、肋骨、肩胛骨、椎骨、骨盆、和长骨的近端。骨髓的细胞结构状态，取决于骨的部位、标本的大小、和患者的年龄；象髂前上嵴比肋骨具有较多的造血组织，但少于胸骨。10岁以下正常人髂前上嵴的骨髓标本，红骨髓大约占80%。到30岁，大约降至50%，此后相对稳定。70岁，骨髓标本红骨髓的含量降至30%左右。

作者的活检，几乎均取自髂后上棘，据作者的经验，取自该部位活检的正常细胞结构，大约为30—75%。然而，在一个标本上细胞结构也可有相当大的差别；这样，在一个总的看来是正常细胞性骨髓，见到一个低细胞性或高细胞性区域并非异常。标本的大小是极端重要的，象骨髓这样大的器官，当从单一活检标本作出结论时，必须有适当的比例。作者从骨髓切片看细胞结构，他们认为这比涂片较有代表性和准确。低细胞性抽吸（干抽），可能是由于真正的低细胞结构（如在再障），并也可能是继发于纤维变性（骨髓纤维化）或甚至高细胞性骨髓（白血病），此时细胞是如此拥挤，以至难于抽出。骨髓活检则常对“干抽”给以明确答案。

低细胞性骨髓

取自低细胞性骨髓的活检，标本的大部分（通常75%）由成熟的脂肪细胞组成。这类标本的淋巴细胞、浆细胞、肥大细胞、和网状细胞常明显增多；这种增多除偶为绝对增多外，多为相对性增多。某些低细胞性骨髓的原因列于表2.1。人工现象，不应误认为是低细胞结构；制作标本时，可产生组织的脱失，使组织切片出现大裂隙。真正低细胞性骨髓的造血间隙决无空白，最常被脂肪细胞或网硬蛋白（reticulin）和胶原纤维占据。骨髓间隙内的急性出血，可在活检时产生；它可冲毁正常造血成分，则在这些部位判定细胞结构将不可能。

高细胞性骨髓

高细胞性骨髓含有75%或更高的细胞结构。增高的细胞

结构,可能由于单细胞系或所有细胞系列的增生。在后者,细胞维持正常比例和分布,表2·2列出了某些高细胞性或高增生性骨髓的常见原因。对任何细胞系的高细胞结构,都应查明是绝对还是相对的改变。下面将讨论高增生性骨髓的实例。

纤维变性

骨髓的纤维组织增生,叫做骨髓纤维化。实际上,纤维变性可分为二型:网硬蛋白纤维变性和胶原纤维变性。网硬蛋白纤维变性,指的是存在很细的胶原纤维——HE或 Giemsa染色是不可见的,但银染色易见。正常时,网硬蛋白集中在血管和骨刺的周围,则进行总的类型判定时须除外这些部位。网硬蛋白的存在,可分为0—+++度,正常是0—+。随着纤维变性的程度增重,网硬蛋白纤维变为较丰富和较厚。胶原性纤维变性,通常表示纤维变性的晚期,此时的胶原纤维显示为融合的间质。三色染色可证实胶原性纤维的存在。骨髓纤维化(网硬蛋白或胶原性),可作为原因不明性髓样化生的主要部分出现,但也存在于广泛的其他不同疾患:甲状腺亢进症、肾脏疾病、白血病、转移癌、和炎症性反应。骨髓纤维化的医源性原因包括化疗和放疗。这些疾病将在本书的其他部分讨论。

骨髓坏死

骨髓坏死是许多疾病的少见并发症,广义地说,这些疾病可归于三类:感染性、血液学的和肿瘤性。讨论过的这类疾病有:各种感染(特别是Gram阴性菌引起者)、镰形细胞病、白血病(特别是急性淋巴细胞白血病)、淋巴瘤、和骨髓的转移癌。渐进性坏死也见于抗肿瘤治疗之后。

所有骨髓坏死病例的骨髓组织学特征是，细胞边缘不清的坏死性造血细胞存在于无定形的嗜酸性物质的背景上。肿瘤患者发生骨髓坏死的活检标本，可见或见不到成堆的坏死性肿瘤细胞。某些病例的活检标本存在骨髓坏死，是潜在性肿瘤的首发症状。骨髓的受累具有多灶性倾向。该症的自然病史是不肯定的；治愈全靠骨髓正常造血成分的再生。这些病例，小的纤维变性瘢痕可能是既往骨髓坏死的唯一证据。当骨髓坏死迁延时，可能产生广泛的纤维变性。

骨髓坏死的主要临床症状是骨痛，通常是严重的。其他有关症状，如发热和全血细胞减少，可继发于主要的疾病，并非骨髓坏死本身的直接结果。对骨髓坏死，别无特殊的实x室和x-射线检查的异常。放射性同位素检查有助于受累范围的判定。

骨髓坏死的发病机理，虽然提出过许多学说，但仍不清楚；多数学说集中于小血管的关闭，按多数提出者的意见，骨髓坏死是局部组织乏氧的结果。在某些病例，变性的肿瘤细胞释放的化学因子可引起骨髓坏死。化疗药物，通过直接的细胞毒效应也可引起骨髓坏死。

骨髓坏死的预后，取决于骨髓受累范围和主要疾病；对癌症患者是不祥之兆。急性淋巴细胞白血病患者的骨髓坏死提示预后不良。在镰形细胞病则可导致致命性的脂肪栓塞。

骨髓的明胶性变

骨髓的明胶性变，也叫明胶性变性和血清性萎缩，最迟，在19世纪80年代已经认识。该症倾向是局灶性的。大体上，受累的骨髓部分是柔软的，并含灰—粉红至黄色的明胶

性物质。HE染色的切片呈低细胞性骨髓，并脂肪细胞较小和数量较少。脂肪组织的萎缩程度是不定的，空隙被无细胞结构的、高倍镜下呈颗粒或原纤维样外观的、淡蓝至粉红色物质所占据。这些物质，在电镜下判定是居细胞外，组化检查证实是大量的酸性粘多糖和或多或少的纤维蛋白。

过去认为，骨髓的明胶性变与许多疾病有关，如结核、恶性疾病、慢性肾脏疾病、溃疡性结肠炎、和神经性厌食，事实上，该症通常与能引起严重体重丧失和恶液质的疾病有关。恶液质，在骨髓明胶性变的发病机理上起着重要作用，这已在限制进食的实验动物身上能产生同样病变的实验研究上得到支持。然而，由于并非所有恶液质患者均见骨髓明胶性变，则在该症的发病机理上，可能也有其他原因在起作用。

对明胶性变具特征性的基质在骨髓广泛蓄积，被认为是代偿性改变，这是在饥饿时，动员出来的骨髓脂肪细胞充满了空隙的结果。骨髓明胶性变患者的尸检，在象心包等其他脂肪组织沉积部位也呈类似改变。

明胶性变的鉴别诊断，应包括脂肪坏死和淀粉样变性。泡沫样组织细胞的缺乏，有助于这些疾患与脂肪坏死的鉴别，和对淀粉样蛋白特殊染色的阴性结果，可防止与淀粉变性的可能混淆。

肉芽肿

肉芽肿，是指一种叫做上皮样细胞的增大的巨噬细胞的结节性集团；它无或可有慢性炎症性细胞围绕，它无或可含巨细胞，和无或可呈中心性坏死。组织学结构的破坏和干抽，是在骨髓抽吸涂片上肉芽肿检出率较低的原因。