

造血和淋巴组织肿瘤 现代诊断学

卢兴国 主编



科学出版社

www.sciencep.com

造血和淋巴组织 肿瘤现代诊断学

主编 卢兴国

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书是一部造血和淋巴组织肿瘤诊断学的重要专著,共四篇十八章,并附大量彩色照片。第一篇回顾了近二百年来卓著先驱者在造血和淋巴组织肿瘤诊断领域中的重大发现和走过的历程,同时对现状和将来加以评述;第二篇至第四篇共十七章,结合作者的实践详细介绍造血和淋巴组织肿瘤的重要分类分型(尤其是 WHO 新的分类与诊断标准)、应用细则和各种诊断方法,由浅入深,连接紧密,适于不同诊疗单位的不同需求。总之,以介绍现代诊断的理论和实践为目的,兼顾新近分子病理与临床特征和预后影响因素的联系,可供检验、血液、病理等临床和医技人员及医学院校师生参考。

图书在版编目(CIP)数据

造血和淋巴组织肿瘤现代诊断学/卢兴国主编. —北京:科学出版社, 2005. 9

ISBN 7-03-015700-1

I. 造… II. 卢… III. ①造血系统-肿瘤-诊断学②淋巴疾病:肿瘤-诊断学 IV. R733.04

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 062599 号

责任编辑:郑红 农芳 黄敏 / 责任校对:鲁素

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2005年9月第一版 开本:787×1092 1/16

2005年9月第一次印刷 印张:35 1/2 插页:28

印数:1—2 000

字数:835 000

定价:148.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈科印〉)

序 一

由浙江大学医学院附属第二医院卢兴国主编的《造血和淋巴组织肿瘤现代诊断学》一书是继他主编的《现代血液形态学理论与实践》之后的又一力作。本书的出版为医学百花园又增添了一朵鲜艳的花朵,不仅推动了传统血液形态学的发展,而且也大大地提高了造血和淋巴组织肿瘤的诊断水平。

现在,造血和淋巴组织肿瘤的实验诊断技术包括两个层次:其一,是应用常规方法,即细胞形态学(M)检查;其二,是应用现代技术,包括流式细胞仪的细胞免疫学(I)、细胞遗传学(C)、分子生物学(M)的检测。这两个层次的检验应用于造血和淋巴组织肿瘤的诊断,简称为 MICM 诊断和分型。形态学检查是诊断的基础,本书主编卢兴国在长期的工作实践中探索出一种新的诊断模式:外周血涂片、骨髓涂片、骨髓切片和印片,称之“四片联合检查”,另加细胞免疫化学染色,可谓是比较完善的形态学检查。它是以骨髓涂片为主进行多项检测的优化组合,可为临床提供最佳的诊断及鉴别诊断的依据。分子生物学等现代检查,是应用前沿学科的新技术,为进一步认识造血和淋巴组织肿瘤分子发病机制及其分子病理诊断,以及分子靶向治疗和个体化治疗提供依据。因此,本书是一本全面反映现代最新观点和新成果的专著。

这本书的另一特色是结合 WHO 造血和淋巴组织肿瘤的最新分类及其理论,以作者的实践经验和图文并茂的方式,系统、全面地介绍了白血病,骨髓增生异常综合征,骨髓增殖性疾病,骨髓增生异常-骨髓增殖性疾病,浆细胞骨髓瘤,B、T 和 NK 细胞淋巴瘤,组织细胞和树突细胞肿瘤的血象诊断、骨髓涂片诊断、骨髓切片和印片诊断、细胞化学染色诊断、细胞免疫学诊断、细胞遗传学诊断、分子和基因诊断。全书编写由浅入深、紧密连接,以适合不同层次医务人员的不同需求。此外,书中还介绍了分子病理与临床特征以及预后影响因素之间的关系,以加深对疾病的分子发病机制、诊断和治疗的理解,因而也是一本很有指导意义的临床参考书。

王鸿利

上海第二医科大学附属瑞金医院

上海血液研究所

2004年1月

序 二

临床上诊断血液系统和淋巴组织肿瘤除了临床表现外,实验室检查结果是更为重要的依据。目前,实验室检查主要依靠传统的形态学检查,虽还有骨髓组织切片检查、细胞免疫化学检查等技术,但几乎都分散在不同科室操作,检查结果缺乏综合性,不能较好地发挥对临床诊断的指导作用。鉴于此,本书作者科学地将这些技术与传统的形态学检验结合起来阐述,从标本采集到样本处理,提出了形态学诊断新模式——进行“四片”(血涂片、骨髓涂片、骨髓印片和骨髓切片)联检,加上细胞免疫化学染色,最后综合分析检查结果,力争较全面地反映机体病理状况,防止片面。

造血和淋巴组织肿瘤的各种实验室检查方法着眼不同,各有所长。如何才能做到有机联系、综合分析检测结果?作者积多年检验医学的实践经验,并充分吸收国内外许多相关新学科的成果和理论,对诸如分子生物学的分子病理和诊断及其与形态学和临床行为之间的关系进行精彩介绍,这在同类书中是不多见的。作者在这方面的尝试是临床检验医学领域中颇有价值的探讨。

形态学检验需要通过现代分子生物学等技术得以提升和深化,而分子生物学技术也离不开现代形态学检验所提供的正确的常规信息,两者互为印证和促进,相得益彰。对所涉及的每一种(类)造血和淋巴组织肿瘤,本书从外周血涂片、骨髓涂片、骨髓组织切片和印片、细胞化学和细胞免疫化学到细胞遗传学、分子遗传学和分子生物学的分子和基因水平上的诊断均详细介绍,处处显现出内容的系统、全面和连贯。

在造血和淋巴组织肿瘤分类方面,本书以 WHO 新分类为重点,兼顾其他重要分类。考虑到国内临床医师对 WHO 分类还不太熟悉,书中在白血病分类分型等章节中对 WHO 分类分型的应用细则、与 FAB 分类分型之间的关系、诊断要求和标准以及与临床行为之间的关系,做了详细的介绍,有助于临床医师和检验医师对此新分类的理解和运用。

本书阐述由浅入深,配有近 300 幅细胞染色照片,图文并茂,有较强的实用性和可读性,适合临床检验医学工作者和不同层次医务工作者作日常参考。

本书主编卢兴国从事临床检验工作 32 年,既有扎实的理论基础,又有丰富的实践经验,尤其在骨髓细胞形态学检验和血液病的实验室诊断方面颇有造诣;其他作者也都是这个领域的专家。因此,本书既是他们实践经验的结晶,也体现了从实践到理论的升华。我有幸在出版前读到本书,欣然为之作序。

陆永绥

温州医学院检验医学学院

2004 年 2 月

· iii ·

前 言

近十余年来,造血和淋巴组织肿瘤实验室诊断技术层出不穷,从传统形态学到现代形态学、从骨髓组织石蜡包埋到塑料包埋切片技术、从细胞化学染色到细胞免疫学化学染色、从细胞遗传学到分子生物学的分子和基因检查等诸多项目,使诊断从粗放到精细,使肿瘤分类从简单到系统,反映细胞生物学行为和临床特点。现在,造血和淋巴组织肿瘤的临床诊断主要包括两个层次的方法:其一是形态学检查(M),其二是现代技术检查,包括流式细胞仪的细胞免疫学(I)、细胞遗传学(C)、分子生物学(M)的检查。这两个层次上的结合简称 MICM 诊断。形态学是诊断的基础,随着时代的步伐,传统形态学也在悄悄地演变。我们总结出一种体现现代形态学内涵的诊断模式:外周血涂片、骨髓涂片、骨髓活组织切片和印片(印片是连接涂片和切片的简便快速检查),称之“四片联检”,外加细胞免疫化学染色。这一诊断模式,标本采集一步到位,以骨髓涂片为主进行取长补短优化组合,比各自分离检查具有显著的优越性。结合临床,它可以最大限度地达到确定诊断而排除其他可能性(否定诊断)的要求,为造血和淋巴组织疾病诊断中最简便实用、时效和经济,又符合时代和体现循证血液学检验医学的根本性方法。分子生物学等检查,是应用新学科的思维和技术,为人们提供进一步认识造血和淋巴组织疾病的分子病理与诊断,以及分子靶向疗法和个体化治疗。多学科渗透和交叉,又给形态学以重新的评估和矫正。以适应新的诊断时代,我们以 MICM 为主线,编著了《造血和淋巴组织肿瘤现代诊断学》一书。

全书分四篇十八章,书中附有 300 余幅细胞彩色照片。第一篇总论,回顾近 200 年来卓著先驱者在造血和淋巴组织肿瘤诊断领域中的重大发现和走过的历程,同时对现状和将来加以评述;第二篇共十一章,结合自己的实践介绍白血病重要分类分型(尤其是 WHO 最新分类分型)的标准和应用细则、白血病的血象诊断、骨髓涂片诊断、骨髓切片和印片诊断、细胞化学诊断、细胞免疫学诊断、细胞遗传学诊断、分子和基因诊断,由浅入深,章与章之间紧密连接,以适用于不同诊疗单位工作者的不同需要;第三篇和第四篇各三章,以同样的体会和方式,分别对骨髓增生异常综合征,骨髓增殖性疾病,骨髓增生异常-骨髓增殖性疾病,浆细胞骨髓瘤,B、T 和 NK 细胞肿瘤(淋巴瘤),组织细胞和树突细胞肿瘤进行详述。本书以介绍造血和淋巴组织肿瘤现代诊断的理论和实践为目的,同时兼顾新近分子病理与临床特征和预后影响因素的联系,我们相信它将会是一本重要的参考专著。

衷心感谢德高望重的王鸿利终身教授和陆永绥教授为本书赐序,李早荣、曹德聪和赵小英教授精心审阅书稿;衷心感谢刘志洁、黄文源、浦权、丛玉隆、江观玉、张苏展、陈鹏、毛建山、俞锡林、王炜琴、陈丽荣、魏红权、刘建栋、谢鑫友、陈哲等诸位教授和老师,惠予我们

工作上以及本书完成和出版中的大力支持！同时真诚欢迎读者对浅作存在的不足提出批评或建议！

卢兴国

浙江大学医学院附属第二医院

2004年2月

目 录

序一
序二
前言

第一篇 总 论

第一章 造血和淋巴组织肿瘤诊断的回顾与展望	(3)
第一节 无染色的血液形态学时期	(3)
第二节 染色的血液形态学时期	(4)
第三节 骨髓细胞形态学诊断时期	(6)
第四节 骨髓组织学诊断时期	(10)
第五节 细胞化学染色诊断时期	(12)
第六节 细胞免疫学(免疫化学)诊断时期	(13)
第七节 细胞遗传学诊断时期	(15)
第八节 分子和基因诊断时期	(18)
第九节 现状与展望	(21)

第二篇 白血病的现代诊断

第二章 白血病分类分型和标准	(45)
第一节 骨髓增生性和细胞成熟性分型	(45)
第二节 急性髓细胞白血病分类	(46)
第三节 急性淋巴细胞白血病分类	(57)
第四节 慢性髓细胞白血病分类	(64)
第五节 慢性 B 淋巴系细胞白血病分类	(69)
第六节 慢性 T 和 NK 系淋巴细胞白血病分类	(73)
第三章 白血病血象诊断	(76)
第一节 白细胞数与白血病	(76)
第二节 白细胞分类与白血病	(79)
第三节 原幼细胞形态与白血病	(83)
第四节 中晚阶段细胞异常与白血病	(89)
第五节 白细胞直方图与白血病	(92)
第六节 细胞化学染色和免疫细胞化学染色与白血病	(95)

第七节	血红蛋白和血小板与白血病	(95)
第八节	白血病患者血象特点	(95)
第九节	白血病相似疾病血象特点	(104)
第四章	白血病骨髓涂片诊断	(108)
第一节	急性白血病初诊骨髓检查	(108)
第二节	白血病化疗后骨髓检查	(118)
第三节	急性白血病骨髓象	(119)
第四节	慢性白血病骨髓象	(134)
第五节	白血病相似疾病骨髓象	(138)
第六节	白血病骨髓检查图文诊断报告及其要求	(141)
第五章	白血病骨髓切片和印片诊断	(143)
第一节	骨髓切片和印片与骨髓涂片的互补价值	(143)
第二节	骨髓活检标本的获取和切片技术	(146)
第三节	正常骨髓组织学	(153)
第四节	骨髓切片和印片观察项目、特征描述与报告	(157)
第五节	白血病骨髓组织象	(160)
第六节	其他恶性疾病骨髓组织象	(163)
第七节	病例分析	(166)
第六章	白血病细胞化学染色诊断	(174)
第一节	髓过氧化物酶和苏丹黑 B 染色	(174)
第二节	酯酶染色 (NAE、CE、NBE 和 ANAE)	(176)
第三节	Phi 小体染色	(178)
第四节	5'核苷酸酶染色	(179)
第五节	阿尔新蓝染色	(180)
第六节	胶体铁染色	(181)
第七节	甲苯胺蓝染色	(182)
第八节	β 葡糖醛酸糖苷酶染色	(182)
第九节	酸性磷酸酶染色	(183)
第十节	过碘酸 Schiff 染色	(184)
第十一节	中性粒细胞碱性磷酸酶染色	(186)
第十二节	白血病类型与细胞化学染色选项	(187)
第十三节	电镜细胞化学染色	(188)
第七章	白血病细胞免疫化学诊断	(190)
第一节	造血和淋巴组织肿瘤常用的细胞标记物	(190)
第二节	单克隆抗体的合理选择	(199)
第三节	细胞免疫化学染色方法	(201)
第四节	细胞免疫化学检查的应用评价	(207)
第五节	WHO 淋巴组织肿瘤分类的免疫表型	(216)

第八章 白血病细胞遗传学诊断	(222)
第一节 血液病与遗传病类型	(222)
第二节 染色体的形态结构、记述符号与异常类型	(224)
第三节 染色体的带型与核型	(231)
第四节 细胞遗传学检查方法	(241)
第五节 白血病的染色体畸变	(245)
第六节 白血病类型的细胞遗传学表现	(254)
第七节 细胞遗传学在白血病分型诊断中的意义	(258)
第八节 细胞遗传学与白血病治疗和预后方面的意义	(265)
第九章 白血病分子生物学诊断	(269)
第一节 分子生物学的有关常用术语	(270)
第二节 分子生物学常用技术	(276)
第三节 肿瘤相关基因与白血病	(280)
第四节 白血病染色体异常与(原癌)基因重排	(287)
第五节 白血病分子生物学表型与特征	(311)
第六节 分子生物学在白血病分型诊断中的意义	(320)
第七节 基因芯片在白血病和淋巴瘤诊断中的意义	(326)
第十章 白血病诊断要点及鉴别诊断	(330)
第一节 不伴成熟的 AML(M1)和伴成熟的 AML(M2)	(330)
第二节 急性早幼粒细胞白血病(M3)	(333)
第三节 急性粒单细胞白血病(M4)	(337)
第四节 急性单核细胞白血病(M5)	(338)
第五节 急性红(白)血病(M6a和M6b)	(339)
第六节 急性巨核细胞白血病(M7)	(341)
第七节 微分化急性髓细胞白血病(M0)	(341)
第八节 伴多系病态造血的 AML	(342)
第九节 治疗相关白血病	(344)
第十节 急性淋巴细胞白血病(ALL)	(344)
第十一节 急性混合系列细胞白血病	(346)
第十二节 慢性粒细胞白血病(CGL)	(346)
第十三节 慢性淋巴细胞白血病(CLL)	(350)
第十四节 浆细胞白血病	(351)
第十五节 多毛细胞白血病(HCL)	(353)
第十六节 慢性 T 系和 NK 细胞白血病	(354)
第十一章 少见和特殊类型白血病	(357)
第一节 急性未分化细胞白血病	(357)
第二节 肥大细胞白血病及其相关疾病	(358)
第三节 嗜碱粒细胞白血病	(363)

第四节	治疗相关白血病	(365)
第五节	手镜型急性淋巴细胞白血病	(367)
第六节	淋巴瘤细胞白血病	(368)
第七节	全髓白血病	(371)
第八节	低增生性急性白血病	(372)
第九节	肿瘤性白血病	(374)
第十节	粒细胞巨核细胞白血病	(375)
第十一节	颗粒型急性淋巴细胞白血病	(375)
第十二节	骨髓系标记阳性的 ALL 和伴淋系标记阳性的 AML	(375)
第十二章	白血病临床初诊与疗效标准和预后影响因素	(377)
第一节	白血病流行病学和病因学	(377)
第二节	临床表现与初步诊断	(379)
第三节	白血病化疗及疗效标准	(382)
第四节	造血干细胞移植	(385)
第五节	预后影响因素	(389)

第三篇 骨髓增生异常综合征和骨髓增殖性疾病的现代诊断

第十三章	骨髓增生异常综合征	(395)
第一节	血象	(395)
第二节	骨髓象	(396)
第三节	骨髓组织象	(401)
第四节	细胞化学和细胞免疫化学	(403)
第五节	细胞遗传学	(404)
第六节	分子生物学	(410)
第七节	诊断与鉴别诊断	(413)
第八节	疗效标准与预后影响因素	(420)
第十四章	骨髓增殖性疾病	(424)
第一节	真性红细胞增多症	(425)
第二节	特发性血小板增多症	(430)
第三节	慢性特发性骨髓纤维化	(436)
第四节	慢性中性粒细胞白血病	(441)
第五节	嗜酸粒细胞白血病与高嗜酸粒细胞综合征	(444)
第六节	骨髓增殖性疾病,不能分类型	(447)
第十五章	骨髓增生异常-骨髓增殖性疾病	(449)
第一节	MD-MPD 形态学	(449)
第二节	MD-MPD 分子生物学类型及其特征	(452)

第四篇 其他造血和淋巴组织肿瘤的现代诊断

第十六章	浆细胞骨髓瘤	(459)
-------------	---------------	--------------

第一节	浆细胞肿瘤分类分型	(459)
第二节	浆细胞骨髓瘤的临床特点	(461)
第三节	血象、骨髓涂片、印片和切片	(463)
第四节	细胞免疫化学	(467)
第五节	细胞遗传学和分子生物学	(470)
第六节	诊断要点与鉴别诊断	(474)
第七节	分期和疗效标准及预后影响因素	(478)
第十七章	B、T 和 NK 细胞肿瘤——淋巴瘤	(482)
第一节	概述	(482)
第二节	分类分型	(483)
第三节	血象、骨髓象和病理组织象	(487)
第四节	组织(细胞)免疫化学	(489)
第五节	细胞遗传学和分子生物学	(491)
第六节	诊断要点与鉴别诊断	(498)
第七节	疗效标准与预后影响因素	(502)
第八节	WHO 分类淋巴瘤的重要类型	(504)
第九节	NK 细胞肿瘤	(512)
第十八章	组织细胞和树突细胞肿瘤	(517)
第一节	恶性组织细胞病	(517)
第二节	朗格汉斯细胞组织细胞增生症	(523)
第三节	脂质贮积病	(530)
英文缩写词表		(539)
彩图		
附一 浙江大学医学院附属第二医院骨髓和外周血涂片形态学检查报告单		
附二 浙江大学医学院附属第二医院骨髓塑料包埋法活组织检查报告单		

第一篇 总 论

第一章 造血和淋巴组织肿瘤诊断的回顾与展望

造血和淋巴组织肿瘤包括髓系肿瘤(骨髓增殖性疾病、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常-骨髓增殖性疾病、急性髓细胞白血病等),淋巴系肿瘤[B细胞肿瘤、T细胞和NK细胞肿瘤、霍奇金淋巴瘤(本书将霍奇金病统称为霍奇金淋巴瘤)],组织细胞和树突细胞肿瘤,以及肥大细胞病等。这些疾病几乎全是恶性疾病,其发病率在世界总体癌症中排名第六位。造血和淋巴组织肿瘤与其他实体瘤有两个显著的不同之处:其一,由于造血器官不同于其他肿瘤,血细胞生成释放又有特殊性,大多表现弥散性或全身性;其二,标本的采集、保存和操作都比较容易,人们可以通过骨髓或血液检查找到它们的变化,在诊断和治疗的观察上具有简便性和可操作性。诊断和治疗是临床的根本,近几年来造血和淋巴组织肿瘤在这两方面都取得了非常瞩目的成就,甚至成为肿瘤学研究的一个良好楷模。就诊断学而言,造血和淋巴组织肿瘤诊断的新方式、新方法不断涌现并不断地演变,从传统形态学到现代形态学(包括从骨髓组织石蜡包埋到塑料包埋切片技术,从细胞化学染色到细胞免疫学化学染色),从血液细胞数量自动分析到流式细胞仪的免疫表型分析,从细胞遗传学检查到分子细胞遗传学和分子生物学的分子水平和基因水平诊断,构成动态发展又有密切关联和互补的形态学(morphology, M)、免疫学(immunology, I)、遗传学(cytogenetic, C)、分子生物学(molecular biology, M)诊断(简称MICM诊断),后者又有分为分子水平[(molecule level, M),也泛指分子生物学]和基因水平[(gene level, G),也有指特殊基因]诊断,即组成MICM(G)诊断,使诊断从粗放到精细,使分类从简单到系统(如能反映肿瘤生物学行为和临床特点的WHO造血和淋巴组织肿瘤分类)。然而,其中的演变又凝聚了一个个先驱者的智慧和曲折。因此,回顾历史有助于我们借鉴,更好地把握未来的发展趋向。

第一节 无染色的血液形态学时期

1590年,Jansen父子发明显微镜,1665年,Hook应用自制的简陋显微镜发现细胞(cell),1838~1839年,德国植物学家Schleiden和动物学家Schwann创建细胞学说(cell theory),成为19世纪自然科学的三大发现之一。对于血液细胞的研究,在19世纪早期,已能区分血液中的红细胞和无色的白细胞,但在1850年以前,由于尚未发现染色血液细胞的染料,鉴定外周血细胞还是仅仅基于传统光学显微镜(conventional light microscopy)的直接观察。1839年前后,Donne观察到血液中有许多当时还不知道是白血病而呈脓样的“黏液状小球”。1841年,Craigie偶见一例发热、脾肿大和白细胞增多症的患者,3年后他又发现类似病例并让他的同事Bennett等于1845年报告了对该例患者尸检的致死原因——血液中大量脓样成分。同年德国著名的病理学家Virchow将尸检的脾脏放大发现血管中充满了无处不在的类似脓的球体,即在显微镜下观察到的所谓“无炎症的脓毒血症”是“无色血球”(colorless corpuscles)的过剩,球体有大有小,大的有颗粒,有一种为圆形、马鞍形或花瓣形的核,红“血球”很少,而在正常人中也有无色的小球,主要为有色的“红血球”,并于1847年提出这是一

种“无色血球”增多的疾病,取名为白血(*weisses blut* or *white blood*),而基于它的希腊文并转变成德文即为白血病(*leukämie*)。1852年,英国的Bennett用血液检查诊断患者生前的“白血症”(leucocythemia or *white cell blood*),即白血病(*leukemia*)。这些可谓是最早的血液形态学诊断,是血液形态学诊断的萌芽时代。1857年,德国的Friedeich学者描述急性白血病,1858年,Virchow提出一切的病理现象都是基于细胞的损伤,一切细胞只能来自原来的细胞,并建立起细胞病理学诊断。

第二节 染色的血液形态学时期

自1856年开始,Erb及其后的先驱者(如Ehrlich,Howell等)报告了他们发现的用某些合成染料染色血液,用这一染色技术描述细胞,不但发现了年轻红细胞(*young erythrocyte*)或网织红细胞(*reticulocyte*),还依据不同的染料或化合物染色的色泽特性鉴别出一个又一个的血液细胞和骨髓细胞,推动了血液形态学诊断的快速发展。

在19世纪下半叶德国的染料工业亦得到了迅速的发展,许多合成染料非常有益于病理学家的研究。1879年,德国科学家Ehrlich应用纺织染料的混合物染色固定血涂片,根据染色特征发现了许多白细胞类型,以及恶性贫血的巨幼红细胞和失血后的幼红细胞。在此后的二十年中,对染色细胞的染料不断探索,于1898年,Ehrlich和Lazarus介绍了一种由橘黄G(*orange G*),甲基绿(*methyl green*)和酸性品红(*acid fuchsin*)的混合物,他们称之三酸混合染色液,用于外周血涂片染色,能清晰地区分白细胞的不同种类。Ehrlich等发明的复合染料有划时代意义,并基于这一独特的染色特点,辨认了中性粒细胞、嗜酸粒细胞和嗜碱粒细胞,鉴别了淋巴细胞与大多数表现为大而单个核的单核细胞,还首次阐述了骨髓中一种少见的谜一样的肥大细胞;同时期的Metchnikoff在感染病人中鉴定出吞噬性细胞(*phagocytic cell*)并把它取名为巨噬细胞(*macrophage*);1914年,Ascheff和Kiyono提出网状内皮系的概念,又丰富了血液形态学的内涵,共同奠定了血液形态学的基础。

在Ehrlich的混合染色剂作为诊断试剂普及的年代里,德国的光学工业和显微镜技术得到了飞速的发展。Romanowsky等(1891年)用改良的亚甲蓝(*methylene blue*)染色有助于鉴定疟原虫,用改良的亚甲蓝混合染色液区分着色的白细胞,同年Malachowski等报告用多彩的亚甲蓝溶液类似的染色方法辨别白细胞。Ehrlich等(1898年)将镜检标本应用于不同的贫血和白血病人的研究,使人们认识到应用合成性染料作为诊断试剂的重要性。

Wright(1902年)、Giemsa(1902年)、Jenner(1899年)、Leishman(1901年)和MacNeal(1922年)对Romanowsky混合物染色剂作了改进,Ehrlich的混合染色剂被Romanowsky型混合物染色剂所替代。由于Romanowsky型混合物染色剂具有良好的染色效果,直到现在其基本的配方仍被广泛使用。这一混合染色剂由甲基蓝、伊红和天青(*azure*)组成,依据染色后细胞的大小和形状以及色彩深浅进行鉴别,使得细胞类型的辨别变得清晰和容易,促进了现代血液病理学的发展。由于可以对健康与疾病之间的外周血细胞进行鉴定,促进了血液实验学的普及,同时也引起了人们对比较血液学(*comparative hematology*)和群体细胞形态学、结构、功能与调控的重视。

各种细胞染色方法的建立,对血细胞了解的深入,相继创立了造血的不同学说。1868年

和1870年,德国的Neumann提示骨髓是白细胞生成的场所,红细胞来源于骨髓有核红细胞,认为白血病是骨髓部位的病变,并记载骨髓性白血病。1896年,Ehrlich研究血细胞起源,认为粒细胞来源于骨髓无颗粒的原始细胞,而淋巴细胞起源于淋巴结,1900年,Naegeli等描述原始粒细胞并把它作为其他血细胞的祖细胞而认为具有潜能的原始细胞,支持Ehrlich的观点,提出了血细胞发生的二元论。1869年,Bizzozero和Neumann在他们的关于骨髓基础研究中就清楚地描述一种巨大细胞,1894年被Howell取名为巨核细胞,1906年,Wright证明1842年Donne发现的血小板由巨核细胞生成。1911年Pappenheim和1915年Maximon分别对二元论提出异议,他们认为所有血细胞均起源于同一种游离的血原细胞,提出血细胞起源的一元论学说。Schilling等于1912年描述并命名单核细胞,与Reschad一起于1913年首次报告单核细胞白血病,于1926年提出血细胞发生的三元论(trialistic theory)。1964年,加拿大Till和McCulloch创建了脾集落形成技术,阐明所有血细胞均起源于造血干细胞(图1-1-1),才解决了长期悬而不决的血细胞造血的学说之争,同时促进了细胞培养学和造血干细胞病理生理研究的兴起,对造血干细胞广泛的多潜能分化性和可塑性的认识以及细胞培养技术的多学科渗透,不但建立起细胞疗法(cytotherapy),也促发了再生医学(regenerative medicine)或发生医学的起步。

19世纪70年代,发现造血细胞生长所需的集落刺激活性(colony stimulating activity),

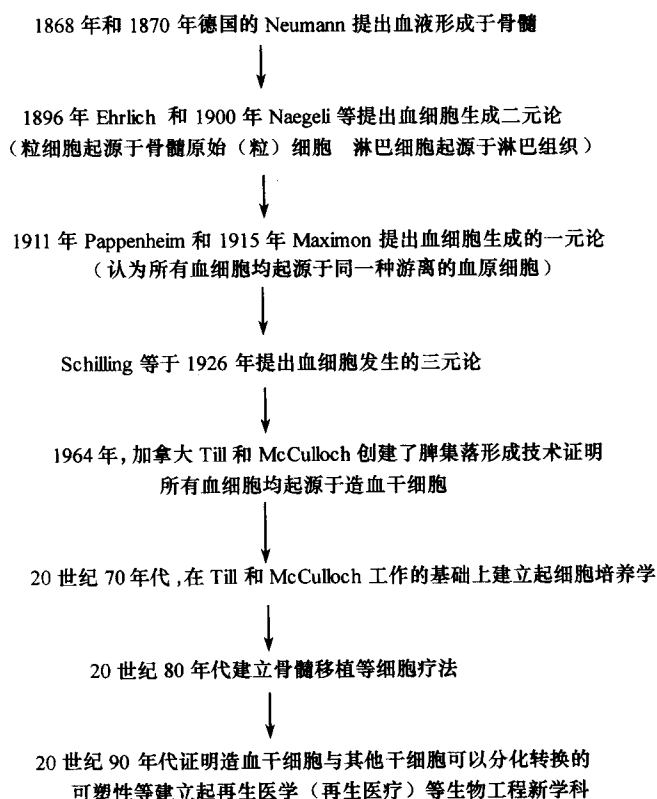


图 1-1-1 造血理论的完善及其衍生的医学