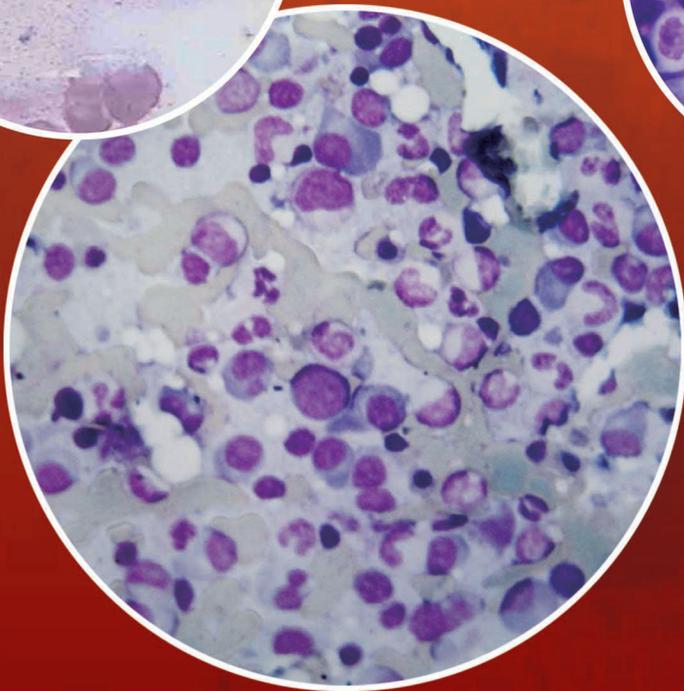
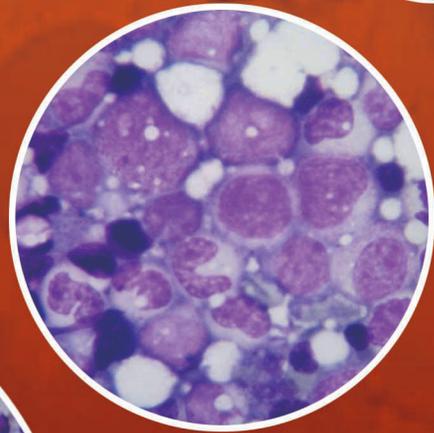
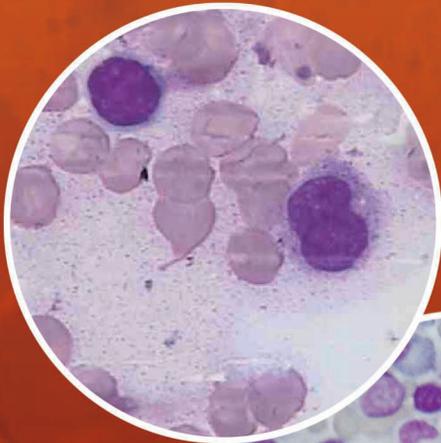
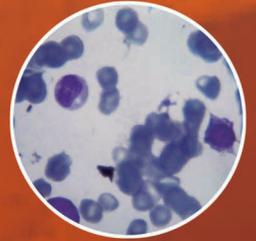


骨髓细胞学和病理学

卢兴国 主编



科学出版社

www.sciencep.com

骨髓细胞学和病理学

卢兴国 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书分为5篇,共45章,附有精心挑选的2000多幅细胞学和病理学彩图。第一篇总论,集中论述骨髓细胞学和病理学的诊断现状与思考,并归纳和回顾二三百年来历史;第二篇基础篇,介绍骨髓细胞学和病理学工作需要具备的细胞学、组织病理学和临床医学的基础知识;第三篇形态学篇,详尽介绍造血细胞(包括印片细胞、胞质突起与离体造血细胞、凋亡细胞)和组织形态学;第四篇诊断技术篇,详细介绍标本采集、骨髓涂片和印片细胞学及切片检查、细胞化学与免疫化学技术、细胞学和病理学诊断的质量管理;第五篇疾病篇,系统介绍各种原发和继发造血与淋巴组织疾病的临床特征和诊断标准,并对疑难少见病例进行剖析。本书突出全面、系统、新颖、实用的特点,并蕴含作者的深刻体会、学术见解和理论。

本书内容丰富,可供临床检验和骨髓病理工作者、临床医师、科研人员和医学院校师生参考。

图书在版编目(CIP)数据

骨髓细胞学和病理学 / 卢兴国主编. —北京:科学出版社,2008

ISBN 978-7-03-021315-0

I. 骨… II. 卢… III. 骨髓细胞-病理-诊断 IV. R446.11

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第031657号

策划编辑:黄敏 / 责任编辑:向小峰 农芳 / 责任校对:张怡君

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>

印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2008年8月第一版 开本:787×1092 1/16

2008年8月第一次印刷 印张:67 1/2

印数:1—2000 字数:1 618 000

定价:450.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈科印〉)

《骨髓细胞学和病理学》

编写人员

主 编 卢兴国
副主编 徐根波 马顺高 史 敏
编写人员 (按姓氏汉语拼音排序)
郭云武 黄 建 康可上 冷建杭
李早荣 林 丰 卢兴国 吕 萍
马顺高 吴 东 徐根波 朱 蕾

序 言

浙江大学医学院附属第二医院卢兴国主任以他不断求知、实践和总结的理念,成为突出的自学型学术人才,在血液细胞形态学领域做出了出色的业绩,最近由他主编的《骨髓细胞学和病理学》一书即是其中之一。该书既是一部很重要的学术著作,也是一本很好的学习读物,他做了20年的筹划和准备,又费了3年的时间和精力完成,非常不易,可敬可贺!

该书有六大鲜明的特色。其一是全面性,内容几乎全面涵盖了与骨髓细胞学和骨髓病理学诊断有关的原发性与继发性造血紊乱。其二是系统性,对疾病从定义、分子病理、临床特点,到细胞和组织形态学、免疫表型、遗传学和分子生物学,以及诊断思路、诊断标准和鉴别诊断等进行了叙述。其三是新颖性,诊断学基础方面,有机地从细胞和血细胞分子生物学开始介绍,并对临床医学要点进行了阐述;在介绍造血细胞形态学和组织形态学方面,有不少是崭新的内容,如胞质突起和分离形态学、凋亡形态学、不典型原幼细胞形态学、骨髓组织印片形态学等。其四是实用性,全书体现作者深厚的实践经验和深刻的工作体会。例如,在第四十五章还专门对罕见、疑难和误诊病例进行了评析。其五是学术性,诸如作者在实践中提出的“四片”(外周血涂片、骨髓涂片、骨髓组织印片和骨髓组织切片)联合进行优化组合检验的理论和诊断模式(符合循证医学的原则),巨核细胞核质连体分离和逸核形态学,造血细胞胞质突起和分离形态学,粒细胞成熟中胞核收缩的另一方式——凹陷性收缩,以及第一章中作者对骨髓细胞学和病理学诊断现状与思考论述的观点,都有鲜明的学术特色。其六是精美性,主编精选了骨髓细胞和组织彩色照片2000多幅,图文并茂,有很强的视觉和思维的互动效果。

出版前我喜读书稿,受益匪浅,欣然作序,并向同道们推荐和介绍。

王鸿利

2008年6月

于上海交通大学医学院附属瑞金医院

上海血液学研究所

前 言

1986年,我和我的老师,骨髓伤寒细胞的发现(1981)者——陈朝仕主任医师主编了一本内部出版的《骨髓检查与临床》。该书75万字,从细胞学叙述到相关的医学基础,又从形态学切入到临床医学。那时很多的医院细胞实验室几乎人手一册,一边阅片、一边阅读本书;也有省外血液学和形态学专家把此书作为他们举办学习班的教材。我深为前一场面感动,也受后一事例鼓舞。我和我的同事以学习、实践和总结的渐进及其交融作为工作的理念和乐趣。二十余载如一日矣!由我主要工作和具体设计指导而发表的论文160余篇(SCI收录5篇);主编《白血病与骨髓增生异常综合征形态学及其诊断》、《现代血液形态学理论与实践》、《造血和淋巴组织肿瘤现代诊断学》、《检验与临床诊断——骨髓检验分册》、《血液凝固纤溶的基础与临床》等七部,参编、合编或副主编著作六部;组织举办和主讲形态学学习班和研讨班25期;获浙江省科技进步奖三等奖3项,浙江省高校科研成果奖二等奖1项,浙江省医药卫生科技创新奖二等奖2项;还将骨髓细胞学诊断扩展到骨髓病理学诊断,把单一的骨髓涂片整合为血涂片、骨髓涂片、骨髓印片和骨髓切片,提出“四片”联检优化组合的新模式,等等。在适应新时期临床医学诊断需求的过程中,我们终于在原有基础上积累起新的题材,并逐步完成系统的新作——《骨髓细胞学和病理学》一书。

本书分5篇45章。第一篇(总论)共两章,纵论骨髓细胞学和病理学的诊断现状与对其的思考,并对二百年来的历史进行归纳和回顾;第二篇(基础篇)共8章(第三章至第十章),介绍骨髓细胞学和病理学诊断中需要具备的细胞学基础、组织病理学基础、血细胞学基础和临床医学基础,同时介绍造血肿瘤细胞遗传学和分子生物学,突出基础和相关学科融会的重要性;第三篇(形态学篇)共7章(第十一章至第十七章),详尽介绍造血细胞形态学(包括粒细胞、红细胞、巨核细胞、单核/巨噬细胞、淋巴细胞、印片细胞、胞质突起与离体造血细胞、凋亡细胞等)和骨髓组织形态学;第四篇(诊断技术篇)共6章(第十八章至第二十三章),详细介绍骨髓标本的采集、骨髓涂片细胞学检查、印片细胞学检查、切片组织学和细胞学检查、细胞和组织细胞化学与免疫化学染色技术、骨髓细胞学和病理学诊断的质量管理;第五篇(疾病篇)共22章(第二十四章至第四十五章),系统介绍WHO分类的各种造血和淋巴组织肿瘤、各型贫血及其相似疾病、特发性血小板减少症及其相关疾病、脾功能亢进、粒细胞缺乏症和白细胞减少症、其他造血和淋巴组织疾病,最后对一些疑难、罕见或误诊病例做出评析,以启迪读者。本书突出全面、系统、新颖、实用的特点,并蕴含我们在探索中的深刻体会、学术见解和理论;另一亮点是图文并茂,有精选的2000余幅细胞和组织彩色照片。相信它将是一本深受欢迎的重要的高级参考书。

全书约160余万字,内容系统而有渐进性深度。本书的编写是一项浩大的工程,作为主编,我负责全书大部分的撰写任务,虽经20年准备,又倾力3年磨就此书,但错误仍难免,敬请各位读者指正。

卢兴国

2008年6月

目 录

第一篇 总 论

第一章 骨髓细胞学和病理学的诊断现状与思考	(3)
第一节 重视诊断方法的互补和模式的转变	(3)
第二节 重视细胞学和病理学诊断的基础	(5)
第三节 重视学以致用和经验的积累	(8)
第四节 加强细胞学和病理学诊断的质量管理	(8)
第五节 形态学的认识和新时期的研究	(9)
第六节 诊断标准的把握	(11)
第七节 责任与使命	(13)
第二章 骨髓细胞学和病理学发展史	(14)
第一节 无染色剂的血液形态学时代	(14)
第二节 染色的血液形态学时代	(14)
第三节 骨髓细胞学诊断时代	(16)
第四节 (骨髓)病理学诊断时代	(22)
第五节 细胞化学染色诊断时代	(24)
第六节 细胞免疫学(免疫化学)诊断时代	(26)
第七节 形态学与现代新技术诊断互补时代	(27)

第二篇 骨髓细胞学和病理学诊断基础

第三章 细胞分子生物学	(33)
第一节 细胞的结构与功能	(33)
第二节 细胞连接、细胞外基质与细胞黏附分子	(50)
第三节 细胞信号转导	(60)
第四节 细胞周期	(67)
第五节 细胞凋亡	(71)
第四章 血细胞分子生物学	(83)
第一节 中性粒细胞	(83)
第二节 嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞和肥大细胞	(91)
第三节 红细胞	(98)
第四节 血小板	(107)
第五节 B 淋巴细胞	(113)
第六节 T 细胞	(123)
第七节 NK 细胞和 NK-T 细胞	(137)
第八节 巨噬细胞	(140)

第九节 树突细胞	(148)
第五章 造血和淋巴组织的病理生理	(154)
第一节 机体发育与造血特点	(154)
第二节 骨髓的结构与造血微环境	(158)
第三节 淋巴组织与造血	(165)
第六章 造血与造血调节的病理生理	(177)
第一节 造血生长因子及其受体	(179)
第二节 调节造血的信号转导	(193)
第三节 调节造血的转录因子	(197)
第四节 造血调节的病理生理	(200)
第七章 血细胞与免疫学	(207)
第一节 免疫系统的细胞、组织和器官	(208)
第二节 抗原和免疫应答	(211)
第三节 免疫球蛋白	(212)
第四节 人类白细胞分化抗原和流式细胞仪检测	(220)
第五节 炎症反应和免疫病理学	(223)
第八章 造血肿瘤遗传学	(225)
第一节 造血系统疾病与遗传病类型	(225)
第二节 染色体的形态结构、记述符号与异常类型	(226)
第三节 染色体的带型与核型	(233)
第四节 细胞遗传学检查方法	(236)
第五节 造血肿瘤染色体畸变	(238)
第六节 白血病类型细胞遗传学	(240)
第七节 在造血肿瘤分型中的意义	(245)
第九章 造血肿瘤分子生物学	(247)
第一节 相关术语	(247)
第二节 相关技术	(254)
第三节 肿瘤相关基因与白血病	(255)
第四节 白血病染色体异常与(原癌)基因重排	(259)
第五节 白血病分子生物学表型与特征	(275)
第十章 骨髓检查临床基础和血液学检查评估	(284)
第一节 临床信息的意义	(284)
第二节 骨髓检查的适应证、禁忌证和检验单的填写要求	(294)
第三节 抗血液病药物及其对骨髓造血的影响	(295)
第四节 血液常规检查的意义评估	(303)
第五节 骨髓检查指标的评估和合理选择	(324)

第三篇 骨髓细胞和组织形态学

第十一章 粒系细胞形态学	(333)
第一节 粒系细胞的生成、调节与分化抗原表达	(333)
第二节 原始粒细胞	(334)

第三节	早幼粒细胞	(344)
第四节	中幼粒细胞和晚幼粒细胞	(359)
第五节	杆状核和分叶核粒细胞	(368)
第十二章	红系细胞形态学	(381)
第一节	红细胞的生成、调节与抗原表达	(381)
第二节	幼红细胞形态学	(382)
第三节	网织红细胞和红细胞	(399)
第十三章	巨核细胞和血小板形态学	(411)
第一节	巨核细胞的生成与调控	(411)
第二节	巨核细胞正常形态学	(412)
第三节	巨核细胞正常参考值	(419)
第四节	巨核细胞量质的一般异常	(419)
第五节	病态巨核细胞	(426)
第六节	白血病性原始巨核细胞	(430)
第七节	巨核细胞逸核现象形态学	(431)
第八节	血小板	(438)
第十四章	单核巨噬系细胞形态学	(441)
第一节	单核/巨噬细胞的生成、调节和分化抗原表达	(441)
第二节	单核/巨噬细胞形态学和病理意义评估	(442)
第十五章	淋巴系细胞形态学	(463)
第一节	淋巴细胞生成、调控和分化抗原表达	(463)
第二节	淋巴系细胞形态学和病理意义评估	(465)
第三节	浆细胞形态学和病理意义评估	(482)
第十六章	涂片其他细胞和骨髓印片细胞形态学	(497)
第一节	其他细胞形态学	(497)
第二节	胞质突起与分离形态学	(511)
第三节	不典型原、幼细胞	(518)
第四节	骨髓印片细胞形态学	(520)
第十七章	骨髓组织和细胞形态学	(525)
第一节	造血组织和细胞正常形态学	(525)
第二节	造血组织和细胞异常形态学	(535)

第四篇 骨髓细胞学和病理学诊断技术

第十八章	骨髓检查标本采集	(559)
第一节	标本采集前准备	(559)
第二节	采集标本——骨髓穿刺和涂片制备	(561)
第三节	标本采集——骨髓活检术和印片制备	(570)
第十九章	骨髓涂片检查	(574)
第一节	骨髓涂片染色技术	(574)
第二节	骨髓细胞学检查	(577)
第三节	细胞学特征描述和报告方式	(601)

第二十章 骨髓印片检查	(611)
第一节 骨髓印片的制备、染色和细胞学特点	(611)
第二节 骨髓印片的检查项目	(613)
第三节 骨髓印片细胞学特征描述与分析诊断	(619)
第二十一章 骨髓切片检查	(620)
第一节 骨髓组织塑料包埋切片和染色技术	(620)
第二节 骨髓组织学和细胞学检验	(625)
第三节 骨髓活检报告方式和诊断要求	(635)
第四节 疾病骨髓组织象	(636)
第二十二章 细胞或组织化学和免疫化学染色技术	(650)
第一节 细胞化学染色	(650)
第二节 细胞免疫化学染色	(671)
第三节 骨髓切片组织化学和免疫化学染色	(681)
第二十三章 骨髓细胞学和病理学诊断的质量管理	(686)
第一节 标本运送查对制度、标本分理和试剂质量	(686)
第二节 镜检前质量管理	(689)
第三节 镜检要求和质量管理	(690)
第四节 诊断报告要求和质量管理	(697)
第五节 骨髓切片、印片和血片检查的规范和管理	(698)
第六节 骨髓细胞和病理诊断实验室其他管理制度	(700)

第五篇 疾 病 篇

第二十四章 造血和淋巴组织疾病分类	(709)
第一节 造血和淋巴组织肿瘤 WHO 分类	(709)
第二节 造血和淋巴组织良性疾病分类	(718)
第二十五章 慢性骨髓增殖性疾病	(721)
第一节 概述	(721)
第二节 慢性粒细胞白血病	(722)
第三节 慢性中性粒细胞白血病	(727)
第四节 慢性嗜酸粒细胞白血病和高嗜酸粒细胞综合征	(729)
第五节 真性红细胞增多症	(732)
第六节 特发性血小板增多症	(738)
第七节 慢性特发性骨髓纤维化	(743)
第八节 慢性骨髓增殖性疾病不能分类型	(749)
第二十六章 骨髓增生异常综合征	(751)
第一节 概述	(751)
第二节 形态学和(分子)细胞遗传学	(753)
第三节 诊断标准和鉴别诊断	(759)
第四节 疗效标准与预后影响因素	(762)
第二十七章 骨髓增生异常-骨髓增殖性疾病	(765)
第一节 概述	(765)

第二节	慢性粒单细胞白血病	(767)
第三节	不典型慢性粒细胞白血病	(769)
第四节	幼年型粒单细胞白血病	(770)
第五节	MD-MPD 不能分类型	(773)
第六节	MD-MPD 分子生物学类型及其特征	(774)
第二十八章	急性髓细胞白血病	(777)
第一节	概述	(777)
第二节	AML 形态学	(779)
第三节	AML 分类类型	(782)
第二十九章	急性淋巴细胞白血病与前 B、T 淋巴组织肿瘤	(809)
第一节	急性淋巴细胞白血病	(809)
第二节	前 B 原始淋巴细胞白血病(ALL)/淋巴瘤	(813)
第三节	前 T 原始淋巴细胞白血病/淋巴瘤	(816)
第三十章	成熟 B 细胞肿瘤(白血性/播散性)	(818)
第一节	概述	(818)
第二节	慢性淋巴细胞白血病	(823)
第三节	B 幼淋巴细胞白血病	(828)
第四节	淋巴浆细胞淋巴瘤/Waldenstrom 巨球蛋白血症	(829)
第五节	多毛细胞白血病	(832)
第六节	浆细胞肿瘤及其变异型	(835)
第七节	Burkitt 淋巴瘤	(848)
第三十一章	成熟 T 和 NK 细胞肿瘤	(852)
第一节	概述	(852)
第二节	成熟 T 细胞肿瘤主要类型及变异型	(853)
第三节	NK 细胞肿瘤	(860)
第三十二章	B、T/NK 细胞其他肿瘤(淋巴瘤)	(865)
第一节	临床特点	(865)
第二节	形态学	(867)
第三节	组织免疫化学	(868)
第四节	细胞遗传学和分子生物学	(869)
第五节	诊断要点与疗效标准	(871)
第六节	WHO 分类中几种重要的淋巴瘤	(873)
第三十三章	组织细胞和树突细胞肿瘤	(878)
第一节	组织细胞和树突细胞肿瘤分类与病理生理	(878)
第二节	朗格汉斯细胞组织细胞增生症	(881)
第三节	脂质贮积病	(884)
第三十四章	肥大细胞增生症	(888)
第一节	肥大细胞增生症	(888)
第二节	系统性肥大细胞增生症及其变异型	(890)
第三十五章	再生障碍性贫血及其相似疾病	(895)
第一节	再生障碍性贫血	(896)
第二节	特殊类型再障	(901)

第三节 相似疾病	(906)
第三十六章 缺铁性贫血及其他伴缺铁和形态相似性贫血	(908)
第一节 缺铁性贫血	(908)
第二节 其他伴缺铁的贫血和形态相似性贫血	(919)
第三十七章 巨幼细胞性贫血及其他伴巨幼变和类巨变性贫血	(922)
第一节 巨幼细胞性贫血	(922)
第二节 其他伴巨幼变细胞的贫血和类巨变细胞性贫血	(934)
第三十八章 溶血性贫血及其他伴溶血的贫血	(936)
第一节 溶血性贫血	(937)
第二节 伴溶血的其他贫血	(953)
第三十九章 铁粒幼细胞性贫血及其他铁过多和形态相似性贫血	(954)
第一节 铁粒幼细胞性贫血	(955)
第二节 其他铁过多性贫血和形态学相似性贫血	(960)
第四十章 继发性贫血和其他贫血	(962)
第一节 定义与分类	(962)
第二节 常见的继发性贫血	(962)
第三节 其他贫血	(966)
第四十一章 脾功能亢进和肝病所致造血异常	(968)
第一节 脾功能亢进	(968)
第二节 慢性肝病所致造血异常	(971)
第三节 急性肝病所致造血异常	(973)
第四十二章 特发性血小板减少性紫癜及其相关疾病	(975)
第一节 特发性血小板减少性紫癜	(976)
第二节 获得性低巨核细胞性血小板减少性紫癜	(979)
第三节 继发性血小板减少性紫癜	(979)
第四节 相似的紫癜病	(982)
第四十三章 白细胞减少症与粒细胞缺乏症	(984)
第一节 定义和类型	(984)
第二节 临床特征、形态学分型和诊断	(985)
第三节 纯粒细胞再生障碍	(987)
第四十四章 其他造血和淋巴组织疾病	(988)
第一节 白细胞增多症和类白血病反应	(988)
第二节 继发性或反应性骨髓细胞增多症	(991)
第三节 血液寄生虫病	(997)
第四节 骨髓转移性肿瘤和骨髓坏死	(1003)
第五节 慢性苯中毒性造血异常	(1005)
第六节 铅中毒性血液细胞学异常	(1008)
第七节 电离辐射性血液细胞学异常	(1009)
第四十五章 疑难和少见病例评析	(1011)
主要参考文献	(1050)
附录 英文缩写词表	(1053)

第一篇

总论

第一章 骨髓细胞学和病理学的诊断 现状与思考

骨髓细胞(造血细胞)学诊断是以骨髓抽吸物或骨髓液涂片(bone marrow aspiration smear, bone marrow smear)和骨髓组织印片(bone marrow biopsy imprint, bone marrow imprint)为标本,辅以外周血涂片(peripheral blood film, PB),进行的细胞学检验和分析评估;骨髓病理学诊断(组织学诊断)即骨髓活组织检查(bone marrow biopsy, BMB),简称骨髓活检,以骨髓组织切片(bone marrow biopsy section, bone marrow section)为标本,进行的骨髓组织(造血组织和细胞)形态学检验和分析评估。骨髓抽吸物涂片(骨髓液涂片)、骨髓组织印片和骨髓组织切片分别被简称为骨髓涂片、骨髓印片和骨髓切片。细胞化学染色(cytochemical staining)或组织化学染色(histochemistry staining)和细胞免疫化学染色(immunocytochemical staining)被包含在其内。所谓骨髓检查(bone marrow examination, examination of bone marrow),通常是传统形态学诊断的习惯性用术语,骨髓细胞学(bone marrow cytology)是传统形态学(conventional morphology)的主要内容。骨髓病理学中的组织结构和细胞学检查都属于形态学范畴,两者又可合称为造血形态学诊断。它既属于检验医学(laboratory medicine),又属于病理学诊断(pathological diagnosis)。

第一节 重视诊断方法的互补和模式的转变

传统形态学检查包括外周血细胞学检查、骨髓细胞形态学(bone marrow cellular morphology, bone marrow cytology)检查和细胞化学染色。但是,传统形态学方法随着时代的步伐也在悄悄地发生演变,我们在实践中总结出一种比较完善的形态学诊断模式(图 1-1):外周血涂片、骨髓涂片、骨髓印片和骨髓切片,包括包含在形态学中的细胞化学染色和新近项目——细胞免疫化学染色,简称“四片联检”(见第十章),由骨髓诊断科室采集标本一步到位、优化组合(相互补缺)、同步或分步完成诊断报告。由于提高了诊断效能,“四片联检”比原先分离检查显示出显著的优越性,可以降低各自分散检查的假阳性(false positive)和假阴性(false negative)诊断,结合临床特点和其他检查可以最大限度地达到确定诊断而排除其他可能性的目的。

形态学诊断方法学的特异性(specificity)和灵感度(sensitivity)总是一对严重的矛盾,而精密度(precision)也是一个问题。这是因为方法学中许多系统误差(systematic error)不能被轻易消除,如骨髓涂片细胞量的多少与抽吸骨髓液多少等因素有关,但要消除这一因素并非易事。所以,“寸有所长,尺有所短”可以鲜明地形容几种形态学方法存在的问题。消除这些欠缺的最好方法就是通过同层次的几种方法的优化组合。如脾功能亢进、骨髓增殖性疾病、反应性骨髓细胞增多症等,这是以有核细胞量为主要依据做出诊断的,骨髓涂片常因细胞量少而影响诊断,骨髓印片则因细胞量较真实、丰富而有益于诊

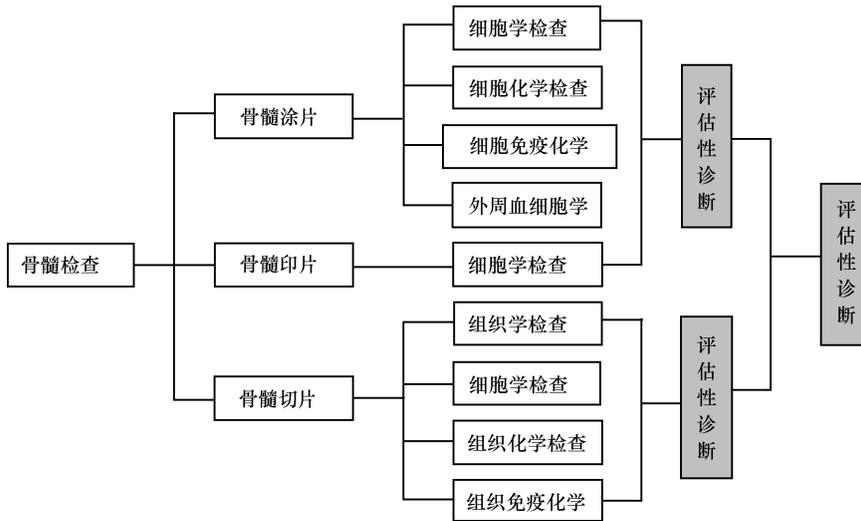


图 1-1 形态学检查组合的诊断模式

断,骨髓切片更是评估细胞量的金标准(gold standard)方法;肿瘤骨髓转移时,骨髓涂片标本也因穿刺等因素的影响,检出肿瘤细胞阳性率低于骨髓印片和骨髓切片;要察看骨髓组织结构变化和许多疾病的早期变化,骨髓切片标本能提供较为完善的信息,而骨髓印片只能提供一小部分,骨髓涂片更少。然而,骨髓活检虽是评估许多检验项目和疾病诊断的金标准,但是观察细胞形态仍明显不及骨髓涂片和骨髓印片,甚至不能观察一些细胞形态,诸如 Auer 小体、Howel-Jolly 小体、颗粒、吞噬物和细胞内外的血小板。骨髓活检对造血和淋巴组织肿瘤性疾病的检查评估和诊断有显著的优越性,但对特发性血小板减少症和多数继发性血小板减少症以及除再生障碍性贫血外的一般贫血的诊断则有较明显的不足。

“四片联检”的新模式含有现代形态学(current morphology)的内涵,符合循证检验诊断(evidence-based laboratory diagnostics)的原则,可细分为六个项目的检验与评价:外周血涂片细胞形态学、骨髓涂片细胞形态学、骨髓印片细胞形态学、骨髓切片组织和细胞形态学、细胞化学染色和细胞(或组织)免疫化学染色。这六个项目的优化组合,常以骨髓涂片为主进行诊断链上的互补,可提高诊断灵敏度和特异性,是解决造血和淋巴组织疾病临床期诊断简便、实用的方法,并随着几种方法诊断链的延长,疾病诊断率逐步提高(图 1-2)。然而,由于体制问题,这些项目的检查多被分属于两个科室:检验科和病理科。病理科作单一骨髓活组织检查,检验科做单一骨髓细胞学检查。这一现状严重影响造血形态学诊断的有机发展和诊断水平的提升。因此,建议改变体制结构,将同层次的骨髓活组织检查归入血液形态学或将血液形态学归入病理学诊断。同时,加强染色方法的开发,探究不同染色与细胞类型和功能之间的关系,加强实验室质量和能力的建设,体现实验诊断学诊断效能的发挥。

现在,造血和淋巴组织疾病的实验诊断可归纳为两个层次:其一是常规方法,即形态学检查;其二是现代新技术的应用,包括流式细胞仪的细胞免疫学、(分子)细胞遗传学、分子生物学检查。但综观现状和价值,各种实验室诊断技术互有长短,这两个层次上诊断方法

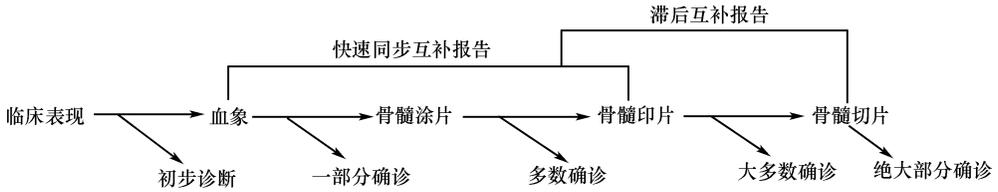


图 1-2 形态学检查诊断链

随着诊断链的延长,互补价值叠加使诊断变得明确和容易

的互补性也十分明显(图 1-3)。实践的反复检验和感悟,简便、快速的形态学诊断方法依然是临床诊断的基础。从整体上看,现代新技术、新方法是形态学方法不足的补充,使诊断精细化,并重在评估预后和个体化诊治。新技术除了本身的方法学问题(如过高灵敏度的假阳性)外,还需要密切结合临床和形态学诊断的信息,至今还不能替代经典形态学(细胞学和病理学)诊断的地位。此外,还有一个普遍的时效和经济问题。

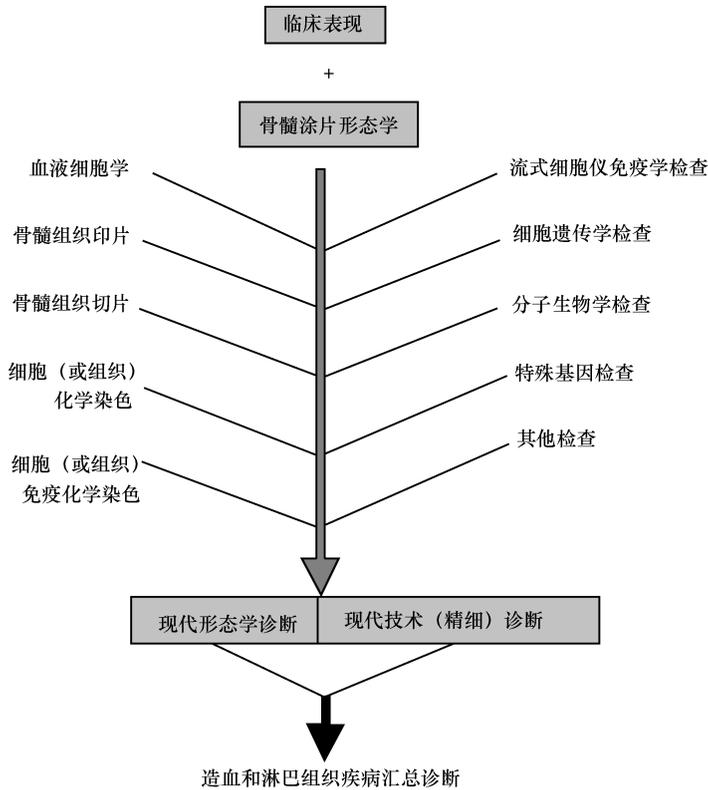


图 1-3 造血和淋巴组织疾病的诊断方法

第二节 重视细胞学和病理学诊断的基础

骨髓细胞学和病理学诊断是灵活性和难度均大的特殊性检验诊断,负责检验和诊断的检验医师或病理医师既要保证检验的准确性,又要协助临床解释检验结果的合理意义或疾

病的适当诊断。因此,要做好这一项工作,能对疑难病例的检验和诊断分析做到得心应手、融会贯通,就需要具备细胞学和病理学诊断的基础。它涉及多个学科,包括临床医学基础(见第十章和第四篇疾病篇)、细胞学基础(见第三章和第四章)、组织学基础(见第五章)、免疫学基础(见第七章)、遗传学基础(见第八章)、分子生物学基础(见第九章)等。这些基础学科的要求与临床医学是相同的(图 1-4),是指导细胞学和病理学诊断实践的理论。我国著名的血液病学家杨崇礼教授曾在“对瑞氏染色检查血细胞形态的评价”一文中鲜明地指出:“瑞氏染色观察的是细胞,扩展细胞学知识面,对细胞的生理、病理的了解至关重要;形态学的东西确需多观察,但还需要结合一定的理论去思索、去分析。”

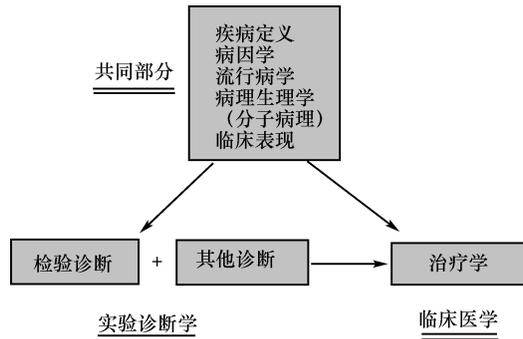


图 1-4 细胞学和病理学诊断的基础

临床医学是形态诊断的首要基础,它可以帮助我们回答形态学检验中的许多问题。结合临床尽可能多地做出诊断,发现的异常可以解释临床所见,而不是“请结合临床”或“请临床结合参考”、“供临床参考”将诊断推给临床。约 2/3 以上的形态学检查是需要结合临床所见做出符合性诊断的。如代偿性溶血性贫血与非代偿性贫血,形态学变化和溶血性实验室检查几乎一样,但前者无贫血,后者有贫血;特发性血小板减少症与继发性血小板减少症[如系统性红斑狼疮、干燥综合征(舍格仑综合征)、肝硬化等慢性肝病及慢性消耗性血小板减少症],它们的骨髓细胞学表现类似甚至完全一样(巨核细胞增多和生成血小板功能不佳),包括外周血液变化(部分病例也仅为血小板减少,而血红蛋白和白细胞无明显改变),病理学检查更无明显差异,但特发性血小板减少症无原发疾病,除了出血外,也常无明显的其他体征,而继发性者则不然;Still 病与慢性骨髓增殖性疾病常有相似细胞学和病理学所见,而不同的临床特点则成为鉴别诊断的重要参考;病态造血或异常增生是骨髓细胞学和病理学诊断中高频使用的术语,是评估髓系肿瘤及其类型和病变程度的指标,但它也见于重症的感染、慢性溶血和造血因子缺乏等疾病。临床资料,有时有趋向作用,诸如浆细胞骨髓瘤几乎都是 35~40 岁以上患者,对低于此年龄患者做出浆细胞骨髓瘤的诊断需要慎重;在慢性淋巴细胞白血病、多毛细胞白血病、真性红细胞增多症和特发性血小板增多症也有类似的年龄因素。又如遗传性溶血性贫血、Caucher 病和 Niemann-Pick 病好发于婴幼儿,而急性早幼粒细胞白血病(AML-M3)好发于青壮年,60 岁以上少见,70 岁以上罕见,不同于其他急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemias, AML)的流行病学。随着人们物质生活水平的提高,巨幼细胞性贫血由单纯营养性因素所致者已大幅减少,而慢性消化系统疾病伴发且年龄偏大患者则成为患这一贫血的主要群体。有的疾病有独特的脾肿大而无淋巴结肿大(如多毛

细胞白血病),有的形态学异常与职业或接触化学毒物(如接触苯)或辐射有关。

当今的免疫学、遗传学和分子生物学等新学科的发展给了淋巴组织(淋巴细胞)结构与功能与病理之间全新的诠释(见第三章、第四章和第五章),如果不通过各种途径充实和实践这些新内容,是难以对 WHO 分类中复杂的淋巴细胞白血病/淋巴瘤类型做出正确的理解和诊断的。分子生物学等技术在诊断上的最大意义在于解决形态学等基础检查不能定论的疑难病例,并发现可能存在的不同表型,以及临床疑似可能存在与治疗(或)预后有明显影响的亚型。另外,还具有两个重大的价值:其一是治疗问题,提供分子靶向治疗(molecularly target-based therapy, molecularly targeted therapy)的依据,如竞争性抑制 BCR-ABL 等非受体酪氨酸激酶活性癌性蛋白与 ATP 的结合,封闭底物酪氨酸残基磷酸化的 STI571(imatinib, glivec),被认为具有战略意义的代表性靶向药物;组蛋白脱乙酰化酶(histone deacetylase)与 AML1-ETO、PML-RAR α 等组成的复合物参与白血病的形成,为另一类白血病的分子病理,即组蛋白的乙酰化(histone acetylation)与脱乙酰化化学修饰过程,开发的组蛋白脱乙酰化酶抑制剂通过促进组蛋白乙酰化激活转录而抑制白血病细胞的增殖、诱导细胞成熟和凋亡。其二是对造血和淋巴组织肿瘤发病机制(分子病理)的深入了解,如急性白血病发生的分子病理,除了基因突变外,有两个分子类型:融合基因型(fusion gene type)和转录调控异常型(transcriptional dysregulation type)。AML 的发生,多是染色体易位、基因重排导致癌基因与易位处的某个基因形成融合基因,抑制了正常调控的靶基因功能而导致细胞增殖失控、分化成熟和凋亡障碍,涉及这组原癌基因(proto-oncogene)与伙伴基因(partner gene)形成的融合基因有 AML1-MTG8(AML-M2)、PML-RAR α (AML-M3)、CBF β -MYH11(AML-M4)、DEK-CAN(AML-M2、AML-M4)、MLL-AF9 等;而急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemias, ALL)的发生则多是染色体易位、基因重排导致原本处于相对静止状态的原癌基因激活而过度表达(癌基因异位高表达),使细胞失控而增殖和转化,涉及这组的原癌基因有 C-MYC(ALL-L3)、TAL1、LYL1、TTG1 和 TCL3(T-ALL)等(见第九章)。这是当今分子生物学的魅力所在,是细胞学和病理学诊断需要了解的内容。

细胞分子生物学(cell molecular biology)是分子生物学与细胞生物学汇合而成的新学科,研究的基因表达、细胞代谢、细胞运动、细胞通讯、细胞识别、细胞增殖和分化以及细胞凋亡的理论,是细胞学和病理学诊断的基础(见第三章和第四章),有助于我们加深理解细胞形态、组织结构与功能和病理之间(见第三章至第五章)的关系。如慢性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病和真性红细胞增多症,在血液和骨髓中的异常细胞均有凋亡途径障碍所致的蓄积性机制参与;骨髓增生异常综合征和巨幼细胞性贫血则是存在细胞凋亡过多的疾病。在细胞通讯和识别等应答中的信号转导(signal transduction)失控而引起的细胞增殖、细胞骨架重排和转化、细胞凋亡障碍是促发造血和淋巴组织肿瘤发生的又一重要原理,如慢性粒细胞白血病被认为是致癌性 BCR-ABL 融合蛋白(非受体酪氨酸激酶)使底物酪氨酸残基持续磷酸化,使核内靶基因转录增强而促发;细胞凋亡理论指导的实践又让我们认识一些造血和淋巴组织肿瘤高增殖和高凋亡的特征以及肿瘤性凋亡细胞的形态(见第十六章);受体酪氨酸激酶癌性蛋白(如原癌基因 C-KIT 突变和 FIT3 突变)均可经细胞膜受体使下游信号转导途径持续激活而促发造血和淋巴组织肿瘤;细胞因子介导的细胞内信号转导异常,如细胞膜受体对粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)特别敏感,持续激活 RAS-MAPK 和 JAK-STAT 信号

转导途径被认为是促发幼年型慢性粒单细胞白血病发生的分子病理机制。

当前,从我国的检验医学的教学和继续教育看,还不能很好地反映这些内容与造血形态学诊断之间的密切互动和生动的事例性联系。一些体制和管理上的缺失,也是不少血液学检验医师和技师阅片单调、疾病了解不多不深、分析思路欠宽、诊断欠确切的原因,是造成进一步提升这一领域整体水平的瓶颈之一。

第三节 重视学以致用和经验的积累

干任何工作都有经验积累的过程,只有在积累了足够经验的基础上才会做到熟能生巧。不过骨髓细胞学和病理学诊断因剪难度高、剪灵活性大、剪要求知识面宽、剪规范性又较宽松,故工作的经验性尤其明显。经验性强的工作一有审视问题因果不全,便会容易产生主观性见解。也正因如此,加上每一位工作者在学校接受教学的系统性、全面性和连贯性的程度不同,以及对专业技术、专业理论和基础学科知识的掌握程度不一,以至于对一个细胞异常的评判、对一份标本的诊断,会出现多个结论。反之,人人也不应回避“干任何工作都会有差错的发生”,尽可能多地吸取教训,尽可能降低可能发生的差错率,则是我们目标。在骨髓细胞学和病理学诊断中,降低或消除主观性差错的最佳方法之一是不断地学习和有理论指导的实践。规范化操作只起缺乏灵活的定向作用,而人的潜能不易估量。当工作者积累了足够的学问和经验之后会有检验技术的提高和诊断水平的大幅提升,这是由形态学工作的特殊性决定的,与其他检验有所不同。细胞世界充满奥妙,细胞社会充满活力和生机,我们的工作天天会有新问题和新认知让每位参与者有所收获、有所感悟,但感悟的深浅又与掌握的技术和知识的程度相关。因此,细胞学和病理学诊断工作应重视学问、经验和解决问题的能力。我们建议加入这一领域的新成员应接受3~5年以上的培训和继续教育,有必要引入淘汰制;充实知识、拓宽视野后还需要反复的标本温习和实践思考。正如我国著名的血液学家和教育家王鸿利终身教授在最近出版的《实用实验诊断学》一书中所述:“检验诊断学……必须认真地学习,全面地掌握,积极地思维和灵活地应用。”作者还认为,温习标本的实践活动也是学以致用的好办法,是检验平时吸收和掌握新知识、新技术程度的自我鉴定。认识细胞、评估细胞意义是件既容易又不易的事,熟悉了是那么的简单;但在尚未掌握它的特性或鉴别相似细胞的要点之前又是那么的难;对疾病的认识和诊断的把握也一样。在不断地温习标本的过程中,能体会到曾在自己眼皮下溜过去的细胞,能发现自己和别人既往诊断分析评估中的问题。这就是收获和经验的积累过程。可以说学习是终生的,学校学的知识仅是一个初级的起步阶段,现在学到的也会日渐不敷。因此,不断地学习和消化(纠正既往不恰当的认识、弥补既往的不足)会使知识的深层次化和前沿化;又在增强自信和乐观的同时,会不断地获得进一步思考的武器;有了充实的理论做指导,就会在实践中不断地得到升华,使经验上升为科学知识。有了这样不断的感悟历程,形态学的主观性问题也会随之远去。

第四节 加强细胞学和病理学诊断的质量管理

通过骨髓检查进行造血细胞学和造血组织学的诊断和研究,长期以来是临床血液学的

重要手段。但是,由于骨髓检查的特殊性和灵活性,对其进行操作规范和质量管理的远远落于医学检验其他领域。这也是某种程度上强调学以致用和经验积累的原因。质量管理是保证检验结果可靠性的前提,是实验室管理的核心。对细胞学和病理学诊断进行规范管理包括了多个横向和纵向过程。前者包含临床医师有效选择检验项目,开具送检单,患者准备,标本采集、运送和保存,实验室接收标本与处理,染色与镜检分析,复核确认和解释检验结果,发出诊断意见报告并提出建议,接收临床反馈信息等内容。后者包括临床医师应掌握检验项目的实验诊断原理和意义;临床医师和检验医师应熟练掌握骨髓标本的正确采集和要求;护工应知道标本运送中需要注意的事项;检验医师或检验技师的技术培训、临床与病理培训,前者包括仪器、试剂、方法、室内室间质量控制诸多方面。但是,形态学诊断又不是一般的检验,其质量的重要方面还是细胞形态学标准和组织标本质量标准的制定、诊断标准的把握和实验室的管理(包括人力资源管理中的工作负荷界限)。诊断报告书不是单一检查结果的表述,制订报告发出前的两级镜检和复核制度很有必要。当前,在这方面所做的工作仍不足,我们对此进行一些探索的体会和建议见第二十三章。管理制度易订,细胞形态标准化和操作规范化不易,希冀广大的形态学工作者共同研讨,为我国骨髓细胞学和病理学检查和诊断的规范发展添砖加瓦。

第五节 形态学的认识和新时期的研究

在形态学的认识和辨别上,需要注意一般书本上描述的细胞形态学是侧重教学上的意义,为了解细胞形态的起点。可是,愈是典型愈可能不具有形态学上的普遍性,即多数细胞形态并不如此。实际上,在不同的病人、不同的厚薄涂片和观察的区域、获取细胞的环境和涂片的背景以及染色差异的标本中,细胞的大小变化和形状变化是显著的。细胞的阶段划分是人为的、机械的,细胞的演进则是自然的。因此,把握细胞的种类和阶段是需要一个适度的范围,通常对某一细胞或某一阶段甚至某一系列细胞的确定除了形态学特征外,还需要参考其他因素。细胞是一复杂异质的生物体,从细胞外貌而言,不乏类似形态,犹如生物学中的鲸鱼貌似鱼类,其实不是鱼,海豚也是似鱼非鱼,却又都是哺乳类动物。对此,我们在辨别细胞类型时既要清楚地认识这一问题,同时又要努力减少这一因素对评判的影响,尽可能加以综合评估并洞察它们的群体性质以逼近其自然状态,这才是我们最需要掌握的。强调细胞个体形态与群体细胞的关系,观察细胞整体并寻找与之相关的证据,目的是发现细胞群体(如一个或多个系列细胞)中存在的问题及异常细胞的总体性质,而常不是个别细胞的单独性质或一部分细胞之间的重叠。重叠问题是很普遍的一个现象,譬如,大多数维生素 B₁₂ 和叶酸缺乏的细胞巨幼变形态与骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)的病态造血之间是有一部分重叠的;重度的溶血性贫血以及感染性疾病,它们的骨髓象中可出现类似造血干细胞恶性克隆性疾病样的畸形粒系细胞和有核红细胞,但它们最重要的异常细胞的总体和临床性质不同,一小部分的细胞异常重叠多无举足轻重。又如维生素 B₁₂ 和(或)叶酸缺乏所致的巨幼细胞性贫血,在骨髓中表现的总体细胞异常(巨幼变)为数量众多(显著性)、形态改变严重(典型性)、系统和阶段显明(各期细胞巨幼变,以原始和早幼红细胞或早、中期幼红细胞为主)、旁证细胞显著(粒系晚幼和杆状核以及巨核细胞巨变等);而 MDS 和红(白)血病表现为总体巨幼变细胞数量不典型(不显著性)、形态

改变不严重(不典型性巨幼变为主,较多为胞核不明显增大而胞质量显著者,以及肿瘤性病变形态)、系统和阶段性不明显(MDS以中晚幼红细胞居多)、旁证细胞少(典型的旁系细胞巨变少,而非特异性形态异常显著),况且还有临床信息可资参考。由于已明确后一类总体细胞巨幼变予以维生素 B₁₂和(或)叶酸无效或不会产生明显效果,故可把这类病引起的形态学和病因学不同于巨幼细胞性贫血的细胞巨幼变称为类巨变(megaloblastoid),真正的巨幼变(megaloblast)形态描述应属于通常情况下的维生素 B₁₂和(或)叶酸缺乏相关者,并可通过简单的治疗而使细胞巨幼变消失。

又如白细胞减少症、特发性血小板减少症和贫血的部分患者中,三系血细胞异常互有重叠,而它们的临床表现和(或)血细胞减少的程度和侧重性不同。在急性白血病中,ALL与AML,AML中的M1与M2,M2与M4,M4又与M5,它们之间的原始细胞类型也可有一部分重叠。这与白血病细胞的异质性相一致,白血病分型诊断标准中所要求系列原始细胞的百分数不过是人为划定的一个比较适中的数值而已。

在前述的总体性质中,还可认识到细胞数量、质量的独立性和互补性的关系,细胞量变到质变的关系。所谓异常形态,其中的相当部分为正常形态的细胞数量增多。因此,形态学判断意义包括数量价值和形态价值两方面单独的或兼之的意义。对细胞量质变化的判断应按疾病及出现细胞异常的特性而论,有的是以量定之(符合量变到质变原理),有的以质定之,有的两者兼之(量不足惟有质变)。灵活、适度地运用这些关系有助于理清主次分步确定,它与科研的要求是有所不同的。如在骨髓涂片中原始细胞达到5%~10%时可先做出造血肿瘤结论(然后再进一步检查与诊断,下同),>20%时可明确为急性白血病,浆细胞比例>25%~30%时是恶性浆细胞病,此时可不必囿于原始细胞有无形态异常,浆细胞是原始还是成熟。但是,当骨髓中浆细胞比例在15%~20%以下时,要诊断浆细胞骨髓瘤惟有细胞质变的同时存在或有其他异常才行,且其细胞量(%)愈低愈需要细胞质变的程度。在MDS诊断中,对原始细胞不增多者惟有病态造血细胞(质变)的明显出现抑或经临床观察排除其他。骨髓中找到癌细胞,外周血中检出典型的不典型淋巴细胞(异型淋巴细胞)等,不论其量多少(结合临床)都可做出诊断的。不过这里数量上的差异可体现疾病的严重程度而常不能反映疾病的性质,这是由形态学的高特异性决定的。

在病理形态学上的“类”本身常常是不能确切定义的模糊概念。正常组织和炎症,瘤样增生和肿瘤,同一储备细胞起源的不同类型肿瘤之间,同一类型肿瘤的良、恶性之间以及分级、分型、分期的区分都没有绝对分界。作为良、恶性的中介,本身是模糊的。造血形态学诊断中由定性到量化也是一个亟须探索、发展和规范的问题。病态造血形态学,现在还有在使用的“明显与不明显”,“易见与不易见”,“多见与少见”以及颗粒增多、少许和缺如等,都是不易确切定义的模糊概念。如由健康人经MDS到急性白血病是一个渐进的过程,临床上或检验诊断上所划定的不过是一个比较认可的界限,其中包含的中介部分是模糊的。这种客观模糊性是形态学诊断差异产生的主要原因。它反映到人们意识中,可形成模糊思维造成诊断的不稳定性。因此,在形态学研究中逐渐推出的形态学积分法(如ALL形态学积分标准)、病态造血细胞量化比例等,是克服模糊形态学不足的补充。形态学量化和积分方法应从两个方面考虑:细胞数量意义和细胞质量意义,同时又应根据它们意义的大小,即特异性和灵敏性予以不同的分值,这样可以恰当地缩小误差。

人们认识骨髓细胞已有百年以上,了解骨髓组织形态学也有半个多世纪,而且层出不

穷现代新技术对形态学研究造成一定的冲击。但是,我们认为迄今仍不缺形态学探究和实用诊断价值的内涵,造血细胞的世界依然精彩,许多的细胞形态及其意义还是谜一样地难读。譬如巨核细胞胞核象与细胞成熟性和异常性;淋巴细胞的变异形态与细胞激活和凋亡;树突细胞的形态学认识及其功能的关系;基质细胞形态学的重新认识与造血;原始细胞之类幼稚细胞嗜碱性胞质的突起形态与细胞生物行为;造血性凋亡细胞形态学的识别、检验和临床应用;幼稚细胞(包括浆细胞和变异细胞)脱落的嗜碱性胞质以及成熟细胞脱落的非嗜碱性胞质,它们的形态学及其功能状态;细胞表面形态与基础学研究的关系;巨噬细胞等感染形态学与病原微生物的类型;慢性感染性疾病形态学;非感染性细胞空泡形态学的临床评估;骨髓切片中多形性、异形性巨核细胞与涂片形态的对照研究;骨髓切片嗜碱粒细胞、肥大细胞和嗜酸粒细胞染色与涂片中的比较研究;骨髓定居型巨噬细胞与造血功能;模糊形态学;定量形态学;细胞化学染色的新评价和新方法的开展;细胞免疫化学染色的开展、改良(如 APAPP 方法中的显色剂对骨髓基质细胞等亲染性着色而影响检验需要方法改建)和完善(免疫表达形态学);化疗后造血和淋巴组织肿瘤细胞核质变化与凋亡的关系等(见第二篇形态学各章),都需要我们不懈地努力和发掘。从横向看,形态学还可进行核象形态学和胞质形态学研究。按疾病而分,重要的有感染形态学、热源形态学、无形态变化的肿瘤形态学等,也都有待深入的探索。我们应继承和发扬老一辈形态学家的优良传统,以新时期、新思维继续形态学的研究。细胞学和病理学依然是一门实用性见长的科学,我们目睹各种各样肿瘤细胞总比用间接方法(间接反应)得出的结论要踏实得多,百闻不如一见可以恰当地比喻这两者之间的关系。这就是形态学的金标准吧。经过历史的沉淀,并随着新方法的应用和相互结合,形态学仍会光耀。

第六节 诊断标准的把握

当前,不少造血和淋巴组织疾病诊断的标准是理想的,除了临床表现和实验室检查外,参考了前沿研究的新成果。可是,这样标准虽为系统全面但又不泛模式化。理想的高精细度的标准在灵活性和实用性方面尚有不足,同时在患者保护意识不断增强的时代有时也会惹来一些麻烦。若从这一着眼点看,那只有两个结果:要么减少理想的诊断标准,要么可能招致麻烦。事实上,这都不利于医患的利益。

因此,在制定诊断标准中对其中的每一项目更应考虑它的特殊性、灵活性和普遍性。对于众多处于基层医疗单位来说,标准的实用和灵活的可掌握性应该体现,尤其临床特征和实验室检查具有较强特征性而能做出合理有力的解释者。例如,临床、血象和骨髓象典型的慢性粒细胞白血病是可以明确诊断的,至于是否需要检查 Ph 染色体和 BCR-ABL 融合基因,应视医患双方的条件、心理和所处的研究状态而定;在 AML 的形态学诊断中亦然,表现典型者不一定非做细胞免疫表型全套检查,才符合白血病的分类分型诊断。此外,在实验室指标的异常界定中也存在类似的问题。以百分数定义的细胞诊断数值可以说是一个呆板性指标,而在实际工作中它常需结合细胞成熟性、细胞群体异常特性和临床特点。如粒细胞缺乏症骨髓中早幼粒细胞可达到 30% 以上,胞质也有许多较为密集的嗜苯胺蓝颗粒,但其细胞成熟性、细胞群体异常特性和临床特点不同。若以这一主要诊断指标的百分数异常看问题,加之缺乏经验,就造成现在还有零散报告被误诊为急性早幼粒细胞白血病

病例的原因。

我们认为采取灵活的分步诊断或动态诊断,按需要检查是比较符合细胞学和病理学诊断或临床上的实际需求。一位好的临床医生能运用最恰当的检验做出诊断,而不是检查越多越好,更需要正确看待高精仪器和简单检查方法之间的各自的局限性和实用性。总之,造血和淋巴组织疾病的诊断标准可以分为两个档次:一是精细和理想的诊断;二是可以明确的而不够精细的诊断。在一般性诊治中能做到明确诊断就行。

近年来,我国在应用造血和淋巴组织肿瘤 WHO 标准中,因其分类疾病和诊断体系复杂(由不同实验室参与,最后汇总评价),有不易把握之感。这需要反复解读 WHO 造血和淋巴组织肿瘤的分类、原有病名的取舍归类、新疾病类型(病名)的添加和界定、诊断标准,疾病分子病理、细胞生物行为、临床行为与疾病类型、肿瘤亚型与治疗 and 预后的关系(见第五篇);充分理解不同疾病中不同项目的重要性的价值,理清分子遗传学等现代技术检测与形态学之间的关系。在 WHO 分类中,形态学诊断依然是疾病诊断的基础,分子遗传学总体侧重于疾病的预后判断和个体化治疗的评估上。但是,WHO 形态学诊断不是单一的骨髓涂片,它还包括了骨髓切片等组织学(病理学)诊断。形态学诊断中,其一是基本诊断(或称大类诊断),如诊断 AML 与骨髓增生异常综合征(MDS)原始细胞($>20\%$ 与 $<20\%$)、ALL 与原始淋巴细胞淋巴瘤(lymphoblastic lymphoma, LBL)原始淋巴细胞($>25\%$ 与 $<25\%$)界定;其二是病种确诊,如原始细胞 $>5\% \sim 9\%$ 为原始细胞增多难治性贫血(refractory anemia with excess of blasts, RAEB)-1(RAEB-1), $10\% \sim 20\%$ 为 RAEB-2,多系病态造血细胞占各自系列的 $\geq 10\%$ 和原始细胞 $<5\%$ 为伴多系病态造血难治性血细胞减少症(refractory cytopenia with multilineage dysplasia, RCMD)标准,原始细胞 $>20\%$ 而多系病态造血细胞占各自系列的 50% 以上是多系病态造血 AML 的条件。骨髓增殖性疾病(myeloproliferative diseases, MPD)和骨髓增生异常-骨髓增殖性疾病(myelodysplastic/myeloproliferative diseases, MD-MPD)亦以形态学检验(有核细胞量、原始细胞和病态造血细胞三大评估指标)提供主要诊断依据,分子遗传学检查多是鉴别诊断或预后评估的指标(见第二十五章至第三十四章)。

展望国情,需要完善检测技术。作者认为我们提倡的四片联检加免疫化学染色,非常符合 WHO 的形态学要求,可以明显提升原有的诊断水平。所以,应以 WHO 分类中复杂的理念和要求做好细胞学和病理学诊断,提高疾病的认识。比如,AML 被 WHO 分为五类。按诊断要求,首先掌握定义的原始细胞(包括 M3 早幼粒细胞);其次是评估原始细胞量,血片或骨髓 $\geq 20\%$ 为 AML($<20\%$ 为 MDS);接着同 FAB 一样,评判骨髓增生还是低增生。低增生 AML 很少见,标准为原始细胞 $>20\%$,造血容积 $<20\%$;最后是类型诊断。第一类为重现性染色体异常 AML,因有良好化疗效果和预后并与形态学有关,被单独归类。对此型,抓住形态学特征,虽通过完善的形态学而只能明确 FAB 的 M3、M4Eo 和 M2,但仍可预示较多患者有相应异常染色体和良好预后,而伴嗜碱粒细胞增多和病态细胞的 M4、M2、典型 M5a 和 M5b,为形态学不良类型,提示存在预后不良的染色体。第二类为多系病态造血 AML,为形态学定义和诊断,最常见于 FAB 的 M2,其次为 M4 和 M5b。第三类为治疗相关 AML,是患者有接受细胞毒和放疗史结合形态学等检查而定义的,形态学结合临床可以基本诊断。第四类为不另做分类型,定义为不符合上述三类标准者。不过,形态学检查在先,加之几乎都处于不同实验室,虽在缺乏分子遗传学信息前不能下精确结论,但按

形态学做出 FAB 分类也符合这一类型的要求和范畴(不另做分类 AML 包括 FAB 的 M0、M1、M2、M4、M5、M6、M7,以及急性嗜碱粒细胞白血病、急性髓系白血病伴骨髓纤维化和髓系肉瘤)。第五类为未明系列和双系急性白血病,由形态学和免疫学诊断。因此,如有可能,建立和完善与形态学互动的流式细胞仪、分子遗传学等新技术相结合的一个部门的实验室,更能增强检查的系统性和互补性。

第七节 责任与使命

细胞学和病理学诊断是需要高人文素质和高技术的医疗行为工作。细胞学和病理学诊断的医疗行为可以概括为如果检验医师或病理医师不基于现有医学知识和技术作出的判断可能对患者造成危害的行为。所以,我们的工作首先是具备高尚的职业品质,其次是精湛的技术。当你如果有意愿干这一行,就应有甘于寂寞的准备,有乐于奉献的精神。著名血液学家和教育家王鸿利教授曾在《血液学和血液学检验》一书中所述:“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-疾病相互结合、紧密联系的新体系,且在实践过程中不断发展、完善和提高……而肩负的血液学检验医师的任务和责任是重大的。”当你既然选择了这一行,并且有了良好的素质条件,还需要具备过硬的技术和扎实的相关学科知识,对给出的诊断作出解释(包括对治疗和预后的影响,人体危害度评估),这就意味着你需要勤奋学习和实践。从科学和社会两个方面,仔细、谨慎、负责,尽可能满足临床和患者的需求,这是我们的基本服务和工作乐趣。

处在每个部门、职能科室和特定的场合,不可避免地会出现一些心理偏向。如有的工作者已经检出某细胞异常,而在报告异常的程度上和数量上避重就轻、多一事不如少一事的心理较浓,生怕惹事;有的因与临床配合不佳,在形态学检验中的思路会被临床的初步诊断所左右;有的在检查分析之前形成诊断概念,会牵强附会地在检查中寻找支持它的变化。另有一些经验娴熟者偶尔会因过度自信而一时缺乏周全考虑造成判断失误;或工作繁忙,缺乏仔细检查和评估而仓促得出偏见性结论;有时也会因过分牵强考虑特殊的例外性、罕见性而失策。这些就包含了职责和心理因素。因此,在工作中应理性地认识自我,从多方面看待自己给出的结论的重要性和严肃性。细胞学和病理学检验是多项目、多因素分析,应从不同角度审视和论证诊断参数(diagnostic parameters)和其他因素中的异常关系。一句话或许有益于工作,“从一点看往往是对的,而放到整体上去衡量可能是片面的”,可避免一些医事上的短暂惯性思维和行为。

在做好诊断的同时,应有意识地积累形态学标本,可供教学之用,还可供不断地进行温习、总结和研究。这既是我们的职责,也是我们高瞻远瞩且有支点和攀点的任务;也需要做好对本专业历史的了解(见第二章),更好地把握我们的今天和明天。

(卢兴国)

第二章 骨髓细胞学和病理学发展史

历史是知识沉淀的宝藏。回顾骨髓细胞学和病理学的发展史可以感知先驱们的智慧及其走过的路,会让我们明白一些事由,有益于我们对专业进行深度的了解和拓展。

第一节 无染色剂的血液形态学时代

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。世界上第一位正式描述人红细胞和鱼类红细胞中的核结构是荷兰人Leeuwenhoek(1674)。Donne(1801~1878)和Andral(1797~1876)先驱者们开始描述妊娠性贫血和铅中毒时的红细胞改变,强调应用显微镜观察血液的量和质的变化,并提出常见于年轻女子的萎黄病(chlorosis),即缺铁性贫血的红细胞明显比正常人红细胞为小。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观察到当时还不知道是白血病而呈脓样的血液中有许多“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,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,white blood),基于它的希腊文并转变成德文即为白血病(leukamie)。1852年英国的Bennett用血液检查诊断患者生前的白血症(leucocyt-themia or white cell blood),即白血病(leukemia)。这些可谓是最早的血液形态学诊断(hematic morphological diagnosis),是血液形态学诊断的萌芽时代。1857年,德国的Friedeich学者详细描述(急性)白血病,但急性白血病病名由1889年Ebstein提出。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(cytopathology)。

第二节 染色的血液形态学时代

自1856年开始,Erb及其后的先驱者(如Ehrich、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 erythro-

cytes)或活体染色(supravital stain)识别网织红细胞(reticulocytes),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。在之后的20年中,对染色细胞染料不断探索,1898年,Ehrlich 和 Lazarus 介绍了一个由 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 等发明的复合染料是划时代的,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或噬菌性细胞(phagocytic cells),并取名为巨噬细胞(macrophages)。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(light microscopy)技术得到了飞速的发展。Romanowsky 等(1891)用改良的甲基蓝(methylene blue)染色有助于鉴定疟原虫,用改良的甲基蓝混合染色液区分着色的白细胞,同年,Malachowski 等报告用多彩的甲基蓝溶液类似的染色方法辨别白细胞。Ehrlich 等(1898)将镜检标本应用于不同的贫血和白血病病人的研究,并于1900年鉴别了分叶核细胞和细胞内的颗粒,命名为分叶核粒细胞。对细胞形态学认识的飞跃,使人们认识到应用合成性染料作为诊断试剂的重要性。近一二十年来,纺织染料染血和骨髓细胞又引起了人们的兴趣,新染料染色方法不断推出,期待某种染料与不同功能细胞特异性之间的关系,如巨核细胞、辅助性T淋巴细胞(helper T lymphocyte, Th)及T淋巴细胞亚群检测等(Erenpreiss J, 2001;李顺义,2005)。碱性蓝148是一种噁嗪类纺织染料,Th的核和胞质可染为深红至紫红色,而其他血细胞不见这种着色。碱性蓝141甲醇溶液和碱性蓝141碱性缓冲液双染色可用于区分Th细胞和细胞毒性T淋巴细胞或抑制性T淋巴细胞(Tc/Ts),Th细胞体积小,核与胞质呈深蓝色,Tc/Ts细胞比Th细胞大,核与胞质呈绿色,在核附近或凹陷处出现特征性红色颗粒。

Wright(1902)、Giemsa(1902)、Jenner(1899)、Leishman(1901)和 MacNeal(1922)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着。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,及细胞的结构、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 学者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,被 Howell(1894)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 2-1),才解决了长期悬而不决的血细胞造血的学说之争,髓系中,红细胞、中性粒细胞、嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞、肥大细胞、单核-巨噬细胞和(或)树突细胞、血小板,都有各自的祖细胞分化经原始细胞而逐渐成熟;淋系中,B 细胞、T 细胞、NK 细胞和树突细胞也各有自己的祖细胞分化和成熟。造血理论的确立,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,尽管造血干细胞还限于生物学定义,但对造血干细胞广泛的多潜能分化性、高度自我更新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)或骨髓移植疗法,还促发了再生医学(regenerative medicine)的起步。骨髓标本已成为一种稀缺资源。

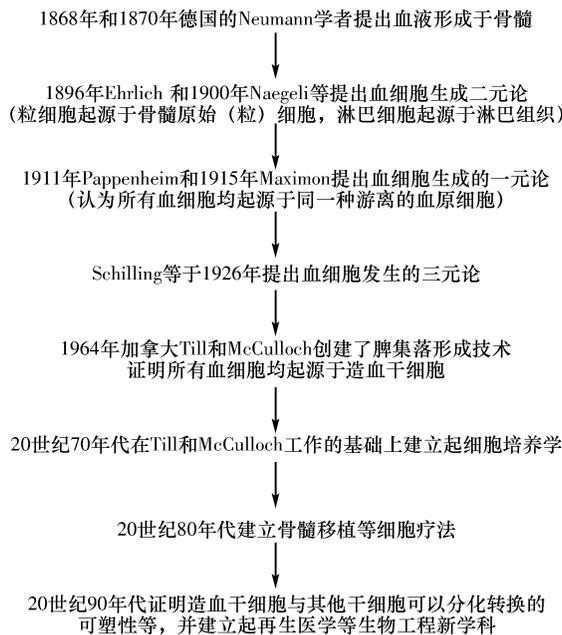


图 2-1 造血理论的完善及其衍生的医学

第三节 骨髓细胞学诊断时代

骨髓穿刺术 1903 年由 Wolff 首创于动物试验,同年 Pianess 应用于人体。1929 年,德国 Arinkin 首次打破仅仅在患者死后获取骨髓标本的方法,用改进的简便的胸骨穿刺吸引

法,在住院病人身上获取胸骨骨髓涂片进行直接的细胞形态学诊断,为骨髓检查奠定了基础。血液形态学诊断也由外周血进入到两者相辅的骨髓形态学诊断为主的时代。由于血液病诊断找到了根本性方法,从20世纪20年代起,血液形态学进入了一个创新时期,同时也带动了临床血液学的快速发展。

首先是各种各样的造血细胞和非造血细胞相继被发现和鉴定,随之是各种血液系统疾病被认识和发现,血液肿瘤被进一步分类和鉴定。1877年,Quincke描述恶性贫血外周血异形红细胞的形态(poikilocytes),Naegeli于1923年在巨幼细胞性贫血的外周血涂片中认识中性多分叶核粒细胞及其意义,1932年,Tempka和Braun认识骨髓巨变晚幼粒细胞。1916年,Lee等报告网织红细胞作为红系增生评估的方法。再生障碍性贫血的认识始于1888年Ehrlich报道的一例死于严重贫血和中性粒细胞减少的孕妇,他的尸检结果显示骨髓基本上没有血细胞生成;1904年,Chauffard提出“再生障碍性贫血(aplastic anemia)”病名,并于1934年被认识到是一种独立的疾病,外周血为全血细胞减少(pancytopenia),骨髓为全血系列不再生,故在当时又称为全骨髓癆或全骨髓发育不全(panmyelophthisis)。1942年,Lyngar认识到患有遗传性球形红细胞增多症儿童发生的贫血危象常由红细胞生成减少引起,而不是由于溶血增加所致;1948年,Owren用“再生障碍危象”这一术语用于描述骨髓中的一过性红系再生障碍;1939年,Opsahl首先发现慢性红系再生障碍(获得性慢性纯红细胞再生障碍)与胸腺瘤有关,这一重要发现促进了这一造血障碍现代概念的形成,即本病主要是一种获得的T细胞或B细胞自身免疫性疾病,多见于成人;而急性红系再生障碍(获得性急性纯红细胞再生障碍或一过性红系再生障碍)主要是B19小病毒(1975年,在输血用血液乙肝抗原的筛检中偶然发现)感染对红系祖细胞的致命损伤(也可是药物和化学物品的细胞毒性或免疫性损伤)所致,多见于儿童。1904年,Dresbach首先报道遗传性椭圆形红细胞增多症。遗传性口形红细胞增多症最早由1961年Lock描述,我国于1983年报道此病。遗传性球形红细胞增多症最早在1817年由两个比利士医生(Vanlair和Masius)描述,是一组以球形、炸面圈状和渗透脆性增加的红细胞为特征的异质性溶血性疾病。与之相对的“遗传性(或先天性)非球形红细胞增多症”术语为1950年Crosby命名,它是指在无应激条件下发生的慢性溶血性贫血,见于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose 6-phosphate dehydrogenase, G6PD)缺乏及其他各种红细胞酶缺乏性所致的溶血性贫血。镰状红细胞最早由1910年芝加哥的Herrick内科医师在一位贫血的非洲病人血液中发现的;1927年后,人们才认识到表现正常的红细胞在氧张力下降时转变为镰状红细胞;1947年,在世界上第一个证明镰状细胞贫血为分子异常的疾病,从而开创了疾病的分子生物学诊断。20世纪40~50年代,开始有散发的伴有红细胞包含体的溶血性贫血病例报道,称为先天性变性珠蛋白小体贫血,到20世纪60年代人们才认识到这种红细胞中有不正常的血红蛋白(不稳定血红蛋白),红细胞内的包含体是自发形成的,并改称为不稳定血红蛋白病(hemoglobinopathies associated with unstable hemoglobin)。1881年,Fleischer军医首先发现一位德国士兵在长途行军后发生了血红蛋白尿,随后相继报告长跑后出现血红蛋白尿的病例,并取名行军性血红蛋白尿(march hemoglobinuria),但直到1964年,Davidson的报告才有了对这一现象的合理解释:长时间足部用力导致红细胞破坏(血红蛋白尿、贫血和红细胞碎片)。几乎在同时期,发现和阐明长跑以及剧烈运动后的运动员(运动性血红蛋白尿或运动性贫血,1958)、微血栓形成(微血管性溶血性贫血,1962)、植入人工瓣

膜(创伤性心源性溶血性贫血)后出现红细胞碎片和贫血的主要原因,并将这几种贫血合称为机械性溶血性贫血(红细胞机械性损伤所致的溶血性贫血)。1941年,Gruneberg最早描述鼠血液中含铁的红细胞和幼红细胞的铁粒细胞(siderocytes);1943年,Doniach发现切脾后病人外周血中有含铁的红细胞;1945年,Pappenheimer则注意到在切脾后病人的外周血中含有嗜碱性颗粒红细胞;1947年,Dacie等将这种比铁为淡的细小颗粒取名为Pappenheimer小体。1954年,Kaplan等将胞质中含铁颗粒的幼红细胞称为铁粒幼(红)细胞(sideroblast),并发现溶血性贫血、地中海性贫血和巨幼细胞性贫血比正常幼红细胞有更多的铁颗粒和铁粒幼红细胞,随之有更多的学者注意到一些病人的铁颗粒常常粗大并环核排列,1957年,Caroli等首次发表伴低色素性贫血的血色病(hemochromatosis)患者环形铁粒幼细胞的电镜图,那些细胞线粒体大小和形状变形和膜断裂。在那时,家族性铁粒幼细胞性贫血(Cooley,1945)和伴骨髓铁粒幼细胞性慢性难治性贫血(chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow),即获得性特发性铁粒幼细胞性贫血(Bjorkman,1956),也称铁利用障碍性或铁利用不良性贫血(sideroachrestic anemia),也随之被发现和阐明。

白血病首次于1845年英国学者Bennett和德国细胞病理学家Virchow等描述,分为以脾肿大为主的脾型白血病(慢性粒细胞白血病)和以淋巴结肿大为主的淋巴型白血病(慢性淋巴细胞白血病),这是最早的白血病分型。细胞染色方法由Ehrlich所建立,由那时起才在临床分型的基础上出现细胞系列分类,1900年前后将白血病分为粒细胞型和淋巴细胞型,证明原来提出的脾性白血病或髓性白血病是粒细胞型白血病。后来增加红白血病和红白血病、单核细胞型等(见:卢兴国主编.2005.造血和淋巴组织肿瘤现代诊断学.北京:科学出版社)。1938年,Naegli还曾将单核细胞白血病描述为Naegli型(粒单核细胞白血病)和Schilling型(纯单核细胞白血病)。1906年,Auer在急性粒细胞白血病细胞的胞质中发现条状小体,称为Auer小体,它是髓系肿瘤急性髓细胞白血病的标记,这一观点至今未变。

多毛细胞白血病(hairy cell leukemia,HCL)于1958年Bouroncle等首先报告,1966年,Schrek描述该病是以外周血或骨髓中异常单个核细胞胞质有显著细长不规则突起为特征的多毛细胞浸润,并具有好发于40岁以上、全血细胞减少和脾肿大的临床特点。1976年,Takatsuki和Uchiyama首次报告由人类T细胞白血病病毒I型(human T cell leukemia virus-I, HTLV-I)感染CD4T细胞并导致肿瘤转化的成人T细胞白血病/淋巴瘤(adult T cell leukemia/lymphoma, ATLL),该患者的瘤细胞形态独特,胞核呈费解的三叶草形状(clover leafed)或花瓣样,故异常T细胞又名花细胞(flower cell)、多形态性多形核叶细胞(pleomorphic, polylobed cells)。1976年,FAB协作组提出以血液形态学包括细胞化学为基础的FAB分类,将急性白血病分为急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemias, AML)和急性淋巴细胞白血病(acute lymphoid leukemias, ALL)两大类型若干亚型,几经修订又成为白血病的基础性分类。1989年,FAB协作组将慢性淋巴细胞白血病分为成熟T系和B系细胞白血病,慢性白血病随之也被分为髓细胞和淋巴细胞白血病两大类型。1987年,Brito-Babapulle等报告伴三系病态造血的AML,从而将AML分为三种情况:一开始初发(无MDS病史)便为典型的大量原始细胞生成的AML(de novo AML),也称原发急性白血病;一开始初发(无MDS病史)但外周血细胞减少、骨髓有多系细胞病态造血的AML;由MDS转变而来并有骨髓病态造血的AML。20世纪80年代后期提出的白血病MIC分型也是以骨髓涂片诊断为基准的,可见骨髓细胞学检查的重要性。1999年、2000年和2001

年,急性白血病 FAB 分类又成为 WHO 髓系肿瘤白血病分类组成的一部分(图 2-2)。

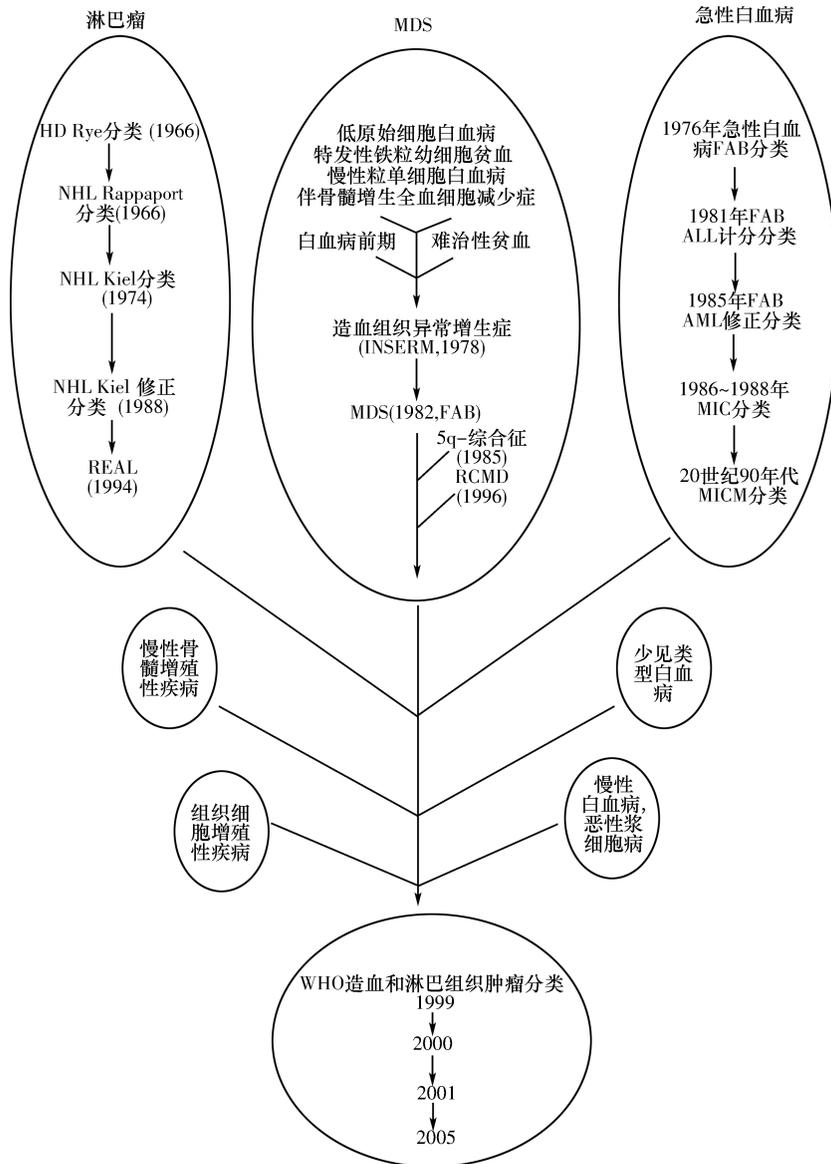


图 2-2 造血和淋巴组织肿瘤分类的演变

HL 为霍奇金淋巴瘤; NHL: 非霍奇金淋巴瘤; REAL: 修订的欧美淋巴瘤组织肿瘤分类; MDS: 骨髓增生异常综合征; RCMD: 多系病态造血难治性血细胞减少症; ALL: 急性淋巴细胞白血病; AML: 急性髓细胞白血病; MIC: 形态学、细胞免疫学和细胞遗传学; MICM: 形态学、细胞免疫学、细胞遗传学和分子生物学

1892 年, Vaquez 最先描述真性红细胞增多症, 1903 年, Osler 总结本病的特点是慢性贫血、红细胞增多和中度脾肿大; 患者的主要主诉是虚弱、眩晕、头痛和便秘。特发性骨髓纤维化 (idiopathic myelofibrosis, IMF) 是以脾肿大、血中出现幼稚粒细胞和有核红细胞、出现扭曲的 (distorted) 泪滴形红细胞以及与造血改变相关的骨髓纤维化为特征, 由 1879 年 Heuck 以“2 例白血病和奇特的血液和骨髓所见”为标题最先予以描述; 1938 年, Mettier 和 Rusk 取名骨髓纤