

· 临床研究 ·

骨髓活检与涂片联检对 153 例全血细胞减少诊断价值的临床意义

杨再林,符刚[△],陈洁平,张勇,徐双年,白海雁,杨丽莎,黄兴琴,蒋玲琳

(第三军医大学西南医院血液病中心,重庆 400038)

摘要:目的 探讨骨髓活检切片与骨髓涂片同步观察对全血细胞减少症诊断的临床意义。方法 对 153 例全血细胞减少症患者,采用骨髓穿刺涂片、骨髓活检同步取材,涂片用瑞氏染色,骨髓活检采用塑料包埋、苏木精-姬姆萨-酸性品红染色,同时观察其骨髓涂片和骨髓活检切片。结果 153 例中男 67 例,女 86 例,年龄 3~83 岁。血液系统疾病 138 例(90.2%),非血液系统疾病 15 例。骨髓活检切片诊断符合率 87.58%,高于骨髓涂片 71.90%。骨髓活检切片总误诊率为 4.58% 低于骨髓涂片 25.36%。骨髓活检增生程度的判断优于骨髓涂片。结论 骨髓活检更能客观地反映骨髓组织的真实情况,特别是在恶性血液系统疾病所致全血细胞减少的诊断、鉴别诊断等方面的价值更优于涂片。骨髓活检与涂片二者联合检测能有效提高全血细胞减少症的诊断准确性。

关键词:全血细胞减少;骨髓检查;活组织检查;针吸

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.30.009

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)30-3037-02

Diagnostic value of bone marrow biopsy and marrow smear in 153 patients with pancytopenia

Yang Zailin, Fu Gang[△], Chen Jieping, Zhang Yong, Xu Shuangnian, Bai Haiyan, Yang Lisha, Huang Xingqin, Jiang Linglin

(Center of Hematology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of simultaneously detection of bone marrow biopsy and bone marrow smear in the diagnosis of pancytopenia. **Methods** We took the bone marrow biopsy and aspiration simultaneously in 153 clinical pancytopenia cases. For sections, plastic embedding and Hematein-Giemsa-Fuchsim (HGF) staining were done. For smears, Wright staining was done. Then they were observed under microscopy. **Results** Age of the 153 clinical cases (67 males and 86 females) ranged from 3 to 83 years, 138 cases of hematological diseases, accounting for 90.2%. The other 15 cases were diagnosed of non-hematologic diseases. The accuracy rate of sections (87.58%) was higher than that of smears (71.90%). Total misdiagnostic rate of sections (4.58%) was lower than that of smears (25.36%). As for the evaluation of bone marrow hyperplasia degree, section was also superior to smears. **Conclusion** Bone marrow biopsy and section method is more objective than smear method for revealing the true condition of the bone marrow, especially in the diagnoses and differential diagnoses of malignant pancytopenia. The combination of these two methods will increase the accuracy rate for the diagnosis of pancytopenia.

Key words: pancytopenia; bone marrow examination; biopsy, needle

全血细胞减少是临床很常见的血液学异常,不同疾病引起的全血细胞减少程度不同,治疗和预后也截然不同,因此结合血液学和其他检查结果及时做出正确的诊断非常重要。其中骨髓活检不仅能较全面、客观地反映骨髓增生程度、细胞形态、分布及其空间结构情况,还能观察骨髓及其基质间的解剖关系,因而越来越受到重视。在 WHO(2001)造血与淋巴组织新分类中将骨髓活检作为重要的检查内容^[1],使骨髓活检及涂片联合检测在血液病诊断中的应用即将或正在成为常规诊断技术。本文采用 153 例全血细胞减少患者同步取材的骨髓活检及涂片检查结果并结合临床分析,探讨骨髓活检及涂片联合检测在全血细胞减少症中的临床诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院 2010 年 8 月至 2011 年 3 月 153 例患者,男 67 例,女 86 例,年龄 3~83 岁。均以全血细胞减少同步行骨髓活检及涂片检查。全部病例均符合全血细胞减少诊断标准^[1]。白血病、骨髓增生异常综合征(MDS)、再生障碍性贫血(AA)、骨髓纤维化、巨幼细胞性贫血(MgA)等造血系统疾病的诊断均按参考文献标准^[2]进行。

1.2 方法

1.2.1 骨髓涂片 髂后上棘取材,Wright 染色,必要时进行

铁染色、过氧化物酶(POX)等组织化学染色。

1.2.2 骨髓切片 同步在相同部位不同穿刺点进行骨髓活检术,取 0.3 cm×(0.3~1.0)cm 的骨髓组织块。经 Bouin 液固定 1~2 h,乙醇梯度脱水,用 Hemapun865 普通塑料包埋,切片,3 μm 厚切片作苏木精-姬姆萨-酸性品红(HGF)染色,5 μm 厚切片做网硬蛋白纤维(Gomori)染色。必要时进行 Masson 染色。

1.3 观察内容

1.3.1 诊断符合率与误诊率

1.3.2 骨髓增生程度 骨髓涂片与骨髓活检增生程度的判定均采用中国医学科学院血液病研究所制定的骨髓增生程度 5 级分类法^[3]。

1.3.3 间质改变 包括网硬蛋白纤维异常增生等。

1.4 统计学处理 用统计软件 SPSS13.0 进行统计分析,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分类确诊 血液系统疾病 138 例,占 90.20%,其中 AA 25 例,MDS 49 例,急性白血病(AL)26 例,MgA 17 例,骨髓转移癌 2 例,淋巴瘤 5 例,溶血性贫血 2 例,多发性骨髓瘤(MM) 3 例,急性造血功能停滞 1 例,恶性组织细胞病 1 例,骨髓纤维

[△] 通讯作者, Tel:(023)68765198; E-mail: fugangdavid@163.com。

化(MF)6例。非血液系统疾病 15 例,占 9.80%。其中全血细胞减少以 MDS 最为常见,MDS、AA 及 AL 共占 65.35%。

2.2 骨髓涂片与活检诊断符合率的比较 在全血细胞减少的 153 例患者中,骨髓涂片的诊断符合率为 71.90%(110/153),骨髓活检切片的诊断符合率为 87.58%(134/153),骨髓活检切片诊断符合率高于骨髓涂片检查,差异有统计学意义($P < 0.05$)。49 例 MDS 患者中,35 例通过骨髓涂片提示 MDS,诊断符合率为 71.43%。45 例通过骨髓活检确诊,诊断符合率为 91.84%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。25 例 AA 患者中,20 例骨髓涂片提示 AA,诊断符合率为 80%。23 例通过骨髓活检确诊,诊断符合率为 92%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。6 例骨髓纤维化患者全部通过骨髓活检确诊,诊断符合率为 100%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 骨髓涂片与骨髓活检误诊率的比较 由于方法本身的局限性,骨髓涂片共误诊 35 例,其中主要为 MDS、AA、骨髓纤维化及淋巴瘤骨髓转移的误诊,总误诊率为 25.36%。骨髓活检共误诊 7 例,主要为 MDS、AA 的误诊,总误诊率为 4.58%;差异有统计学意义($P < 0.05$)。误诊率分别为 14.29%、6.12%。差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 骨髓涂片与骨髓活检增生程度的比较 骨髓活检增生程度的判断优于骨髓涂片。增生程度为Ⅳ级以上(包括Ⅳ级)者,涂片 46 例(30.07%),活检 72 例(47.59%);增生程度Ⅱ级以下(包括Ⅱ级)者,涂片 78 例(50.98%),而活检为 58 例(37.91%)。差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 骨髓活检切片间质改变 骨髓活检切片还可以观察间质的改变。其中 7 例 MDS,2 例 AL,2 例骨髓转移癌,5 例淋巴瘤,1 例 MM,均合并中度至重度网硬蛋白纤维异常增生,2 例合并淋巴细胞、浆细胞浸润。

3 讨论

全血细胞减少症是很多疾病的共有表现,可由造血系统疾病所致,也可由非造血系统的多种疾病引起。本研究结果显示,造血系统疾病是引起全血细胞减少的主要原因,临床最常见的疾病为 MDS,其次是 AA、AL 等。

由于疾病初期临床表现不典型,容易误诊,故须结合血液学和其他检查结果进行综合诊断,其中骨髓穿刺涂片形态学和骨髓活检病理学检查是诊断及鉴别全血细胞减少的常用检查方法,尤其是骨髓涂片因取材、制片、染色方便,操作简单,结果报告周期较短,诊断迅速,在国内各级医院得到了广泛的开展。但由于骨髓细胞与基质的黏附力大小不同,细胞塞实程度不一,纤维化的有无及程度不同,因此,骨髓穿刺涂片容易受到穿刺技术、干抽和稀释的影响,导致涂片标本不能反映骨髓的真实情况,容易人为导致增生程度减低。一些恶性血液病或其他疾病的异常细胞在骨髓间质内呈灶性或骨髓腔内深层分布,骨髓穿刺可能吸不出这些异常细胞。因此骨髓穿刺涂片检查不能很好地反映骨髓细胞及组织的全貌^[4]。而活检切片则不受这些因素影响,不仅可以更精确地判断骨髓造血细胞的增生程度,还能观察造血细胞与骨小梁、血管、脂肪和结缔组织基质的解剖关系,区分弥漫性受累或局灶性病变,达到诊断疾病的目的。特别是伴有骨髓纤维化的恶性血液系统疾病,就只能通过活检切片才能诊断^[5]。

本研究表明,骨髓活检在对 MDS、AA、淋巴瘤骨髓转移、骨髓纤维化等恶性血液系统疾病的诊断方面价值更大。在全血细胞减少的 153 例患者中,骨髓涂片的诊断符合率为 71.90%(110/153),骨髓活检切片的诊断符合率为 87.58%

(134/153),高于骨髓涂片,与文献^[6]报道较一致。在 MDS 和 AA 诊断上,骨髓活检也均高于骨髓涂片。6 例骨髓纤维化的患者均是通过骨髓活检确诊。在误诊率方面,骨髓涂片共误诊 35 例,其中主要为 MDS、AA、骨髓纤维化的误诊,总误诊率为 25.36%;骨髓活检切片共误诊 7 例,其中主要是增生减退 MDS,总误诊率为 4.58%。在判断骨髓增生程度方面,骨髓活检也明显优于骨髓涂片。在观察骨髓间质改变方面,骨髓活检切片有明显的优势,在部分 MDS、AL、骨髓转移癌、淋巴瘤、MM 等恶性血液系统疾病时,骨髓活检切片可见网硬蛋白纤维异常增生或伴有骨髓纤维化及淋巴细胞、浆细胞浸润等异常的骨髓间质改变等。本研究结果中,5 例骨髓活检证实淋巴瘤骨髓浸润患者中,仅 2 例通过骨髓涂片检出,2 例经活检证实其他骨髓转移癌的患者中有 1 例骨髓涂片未检出转移癌细胞。表明在肿瘤骨髓转移发生时,骨髓活检阳性率明显高于骨髓涂片,与 Moid 和 Depalma^[7]报道相一致。根据资料统计,约有 60% 骨髓转移瘤病例是在明确原发性肿瘤部位前发现的^[8-9]。当原发肿瘤开始生长时,具有转移潜能的瘤细胞已可能发生转移^[8-9]。近年来有研究表明,转移瘤细胞分泌抑制性细胞因子或通过细胞间的相互接触而抑制骨髓基质细胞释放造血刺激因子,使正常造血功能减低^[10],对于首先以骨髓转移瘤导致以血细胞减少为临床表现而就诊的患者来说,骨髓活检对于查找原发瘤起关键作用,多次、多部位活检并辅以免疫组化检查(可发现 1/20 万的瘤细胞)可提高阳性率 20%~30%^[11]。

本组结果还提示,在全血细胞减少的误诊中主要为 AA 和 MDS 及二者之间的误诊,就 MDS 误诊 AA 而言,骨髓涂片误诊率高于骨髓活检。就 AA 误诊率而言,骨髓涂片误诊率也高于骨髓活检,与林金盈等^[12]报道较一致。故在 AA 和 MDS 引起的全血细胞减少的诊断与鉴别诊断时,骨髓活检有独到的诊断价值,分析其原因主要与骨髓活检对骨髓增生度、幼稚前体细胞异常定位结构、网硬蛋白纤维增生等方面的判断均优于骨髓涂片有关^[13]。而在少部分因非血液系统疾病所致的全血细胞减少的诊断方面,骨髓活检与骨髓涂片比较差异无统计学意义。

总之,骨髓活检切片在全血细胞减少症的诊断及鉴别诊断中具有重要的临床意义,尤其在骨髓涂片取材因“干抽”、“稀释”不能明确诊断时,以及 MDS、AA、淋巴瘤骨髓转移、骨髓纤维化等恶性血液系统疾病的诊断方面更具有优势。但是骨髓活检也有其不足之处,如与 FAB、WHO 标准不能衔接;切片检查对细胞巨幼样变也不如涂片明确;不能用百分比来明确表示各种细胞所占的比例;骨髓活检标本处理过程相对较骨髓涂片复杂、费时;对单个细胞形态识别不及涂片等^[14]。

参考文献:

- [1] 周小鸽,陈辉树. 世界卫生组织肿瘤分类、造血与淋巴瘤组织肿瘤病理学和遗传学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:7-113.
- [2] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007.
- [3] 陈文杰,陈辉树. 造血系统疾病临床病理学[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1997:147-148.
- [4] Croucher PI, Apperley JF. Bone disease in multiple myeloma[J]. Br J Haematol, 1998, 103(5):902-905.
- [5] 陶英,杨梅如,刘慧芝,等. 骨髓增生异(下转第 3041 页)

呈递细胞,通过呈递 MHC 限制性肿瘤相关抗原肽激活肿瘤杀伤性 T 细胞在细胞免疫中起重要作用。研究发现,急性白血病细胞抗原诱导的 DC 较未经同一抗原诱导的 DC 更有助于激活体内特异性细胞毒性 T 细胞杀伤活性;同一个体外周血来源的 CIK 和 DC 共同培养后,CIK 的增殖倍数和杀伤肿瘤细胞活性均显著增加^[9-10]。由于急性髓细胞白血病患者接受自体造血干细胞移植后免疫系统功能低下,输注体外诱导活化的 DC-CIK 细胞既激活了抗原负载 DC 的 MHC 限制性抗原呈递、激活特异性 CTL 杀伤效应,又发挥了 CIK 非 MHC 限制性 T 细胞的杀伤作用,为患者体内提供了更多的效应细胞,有助于清除 MRD,降低复发率。本研究中对采用 DC-CIK 与不采用 DC-CIK 治疗的两组患者进行观察发现,采用 DC-CIK 治疗组出院后随访 6~24 个月时,OS 和 DFS 均高于同期不采用 DC-CIK 治疗的对照组,其中随访 24 个月后两组患者 OS 和 DFS 差异有统计学意义($P < 0.05$),证实 DC-CIK 用于治疗 AML 具有提高患者生存和延长无病生存时间等明显优势^[4]。

肿瘤生物治疗与传统的化、放疗方法相比具有不良反应较小、靶向特异性好等优点,并可与化、放疗相结合提高治疗效果,降低复发率。白血病冻融抗原负载 DC-CIK 治疗是一种新型的过继性免疫细胞治疗方法,可在较短时间内获得大量的自体肿瘤的免疫效应细胞。本文通过对 50 例接受自体外周血移植的急性髓细胞白血病患者输注白血病冻融抗原负载 DC-CIK 细胞治疗随访观察提示,对急性髓细胞白血病患者采用自体外周血移植联合自身白血病细胞冻融抗原负载的 DC-CIK 细胞输注治疗不良反应小,能激活自身免疫系统发挥免疫细胞杀伤活性,在清除移植后微小残留病方面疗效明确,提示该治疗手段具有良好的应用前景。

参考文献:

- [1] Michallet AS, Chelghoum Y, Thiebaut A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia in complete remission; the Edouard Herriot Hospital experience[J]. *Hematology*, 2006, 11(3):157-164.
- [2] de Witte T, Hagemeijer A, Suci S, et al. Value of allogeneic

versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial[J]. *Haematologica*, 2010, 95(10):1754-1761.

- [3] Venditti A, Maurillo L, Buccisano F, et al. Pretransplant minimal residual disease level predicts clinical outcome in patients with acute myeloid leukemia receiving high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation[J]. *Leukemia*, 2003, 17(11):2178-2182.
- [4] 童春容, 耿彦彪, 陆道培. 自体细胞因子诱导的杀伤细胞治疗急性白血病的临床研究[J]. *北京医科大学学报*, 2000, 32(5):473-477.
- [5] Freeman SD, Jovanovic JV, Grimwade D. Development of minimal residual disease-directed therapy in acute myeloid leukemia[J]. *Semin Oncol*, 2008, 35(4):388-400.
- [6] Linn YC, Hui KM. Cytokine-induced killer cells: NK-like T cells with cytolytic specificity against leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2003, 44(9):1457-1462.
- [7] Linn YC, Lau LC, Hui KM. Generation of cytokine-induced killer cells from leukaemic samples with in vitro cytotoxicity against autologous and allogeneic leukaemic blasts[J]. *Br J Haematol*, 2002, 116(1):78-86.
- [8] Büchler T, Michalek J, Kovarova L, et al. Dendritic cell-based immunotherapy for the treatment of hematological malignancies[J]. *Hematology*, 2003, 8(2):97-104.
- [9] Mohty M, Olive D, Gaugler B. Leukemic dendritic cells: potential for therapy and insights towards immune escape by leukemic blasts[J]. *Leukemia*, 2002, 16(11):2197-2204.
- [10] Costello RT, Rey J, Fauriat C, et al. New approaches in the immunotherapy of haematological malignancies[J]. *Eur J Haematol*, 2003, 70(5):333-345.

(收稿日期:2011-04-17 修回日期:2011-05-20)

(上接第 3038 页)

- 常综合征骨髓涂片和活检形态学诊断的比较[J]. *上海医学检验杂志*, 2002, 17(5):305-307.
- [6] 张延清, 董家蓄, 王京华, 等. 骨髓活检病理学检测在血液病诊断和鉴别诊断的价值[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2010, 44(4):396-398.
- [7] Moid F, Depalma L. Comparison of relative value of bone marrow aspirates and bone marrow trephine biopsies in the diagnosis of solid tumor metastasis and Hodgkin lymphoma[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2005, 129(4):497-501.
- [8] Zach O, Ltrrz D. Tumor cell detection in peripheral blood and bone marrow[J]. *Curt Opin Oncol*, 2006, 18(1):48-56.
- [9] 张谦, 张信国, 谢品浩, 等. 骨髓活检在骨髓转移癌病理诊断中的价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2009, 17(3):551-553.
- [10] 夏大云, 张守勇. 骨髓活检组织切片和骨髓涂片在骨髓转

移性肿瘤中的应用[J]. *临床输血与检验*, 2009, 11(1):80-81.

- [11] 莫东华, 莫汉有, 王晓桃, 等. 100 例骨髓转移癌骨髓组织病理学的观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2007, 12(10):773-774.
- [12] 林金盈, 任咏薇, 曾维平, 等. 同步对比骨髓活检与涂片在全血细胞减少症鉴别诊断中的作用[J]. *中国实验血液学杂志*, 2004, 12(2):228-230.
- [13] 浦权, 杨梅如. 血液病骨髓诊断病理学[M]. 北京:科学出版社, 2002:181-197.
- [14] 刘瑜, 万楚成, 夏云金, 等. 骨髓活检切片与涂片同步分析对诊断骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病意义的探讨[J]. *检验医学*, 2005, 20(6):579-581.

(收稿日期:2011-04-17 修回日期:2011-05-20)