

• 临床研究 •

病态造血细胞分析在 MDS 临床诊断中的应用研究

周以华

(江苏省盐城市大丰人民医院检验科 224100)

摘要:**目的** 探讨病态造血细胞应用于骨髓增生异常综合征(MDS)诊断的临床价值。**方法** 选取 2011 年 1 月至 2015 年 5 月该院收治的 MDS 患者 72 例作为观察组。另选取巨幼细胞性贫血(MA)60 例、特发性血小板减少性紫癜(ITP)56 例、慢性再生障碍性贫血(CAA)52 例、阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)16 例作为对照组。收集所有患者的临床资料,对患者外周血指标及骨髓细胞形态变化情况进行研究分析。**结果** 72 例 MDS 患者外周血和骨髓病态造血细胞比较,红系病态造血方面差异无统计学意义($P>0.05$)。粒系病态造血、巨核系病态造血、原幼细胞方面差异有统计学意义($P<0.05$)。通过与对照组比较发现,与 MDS 密切相关的病态造血细胞形态包括多核红细胞、环形铁粒幼细胞、环形核粒细胞、Pleiger-Huet 样畸形、小巨核细胞。**结论** MDS 患者一般会发生外周血及骨髓细胞形态学病态造血,但两者的变化关系较为复杂,难以依靠单种指标变化情况对患者进行确诊。通过外周血指标联合骨髓细胞形态学分析可发现特殊的病态造血现象,有助于提高 MDS 的诊断,减少误诊、漏诊的可能。

关键词: 外周血指标; 骨髓形态学; 骨髓增生活跃; 骨髓增生异常综合征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.21.042

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)21-3055-03

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组异质性克隆性造血干细胞疾病,其生物学特征是髓系细胞(粒系、红系、巨核系)一系或多系发育异常(或称病态造血)和无效造血,可以伴有原始细胞增多^[1]。该病主要发病于老年人群中,其他年龄阶段发生率较低。该病发生后如不能得到及时有效的治疗,极有可能引发白血病,从而带来更大影响^[2]。为提高对 MDS 的临床诊断效果,研究选取本院近年收治的 MDS 患者 72 例作为研究对象,其具体分析报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月至 2015 年 5 月本院收治的原发性 MDS 患者 72 例,其中男性患者 44 例,女性患者 28 例;所选患者中年龄最大为 79 岁,最小为 46 岁,中位年龄 62.5 岁;MDS 分型诊断根据为 2008 年世界卫生组织的分型标准。观察组包括难治性贫血(RA)28 例、环形铁粒幼细胞难治性贫血(RARS)2 例、伴多系发育异常难治性贫血(RCMD)18 例、难治性贫血伴原始细胞增多-I(RAEB-I)12 例、难治性贫血伴原始细胞增多-II(RAEB-II)8 例、MDS 未分类(MDS-U)2 例、MDS 伴单纯 5q- 2 例。另选取巨幼细胞性贫血(MA)60 例、特发性血小板减少性紫癜(ITP)56 例、慢性再生障碍性贫血(CAA)52 例、阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)16 例作为对照组。MA 患者的中位年龄为 41.0(12~70)岁,ITP 患者的中位年龄为 46.0(11~80)岁,CAA 患者的中位年龄为 40.0(15~64)岁,PNH 患者的中位年龄为 43.0(14~72)岁。

1.2 方法

1.2.1 外周血检查方法 采集患者静脉血 2 mL,进行抗凝处理后,应用贝克曼-库尔特全自动五分类血细胞分析仪对患者血液中白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、血红蛋白(Hb)、红细胞平均体积(MCV)、网织红细胞(Ret)进行测定,所有指标每日进行室内质量控制。WBC 和 PLT 同时进行手工计数。外周血涂片为新鲜采得,抗凝血液不超过 2 h,应用瑞氏-姬姆萨染液进行染色,观察 200 个细胞形态变化情况。所有患者涂片由 2 名检验师独立评估。

1.2.2 骨髓细胞学检查方法 所有患者在进行药物治疗前均进行骨髓常规穿刺,应用瑞氏-姬姆萨染色液进行骨髓涂片染色,然后应用低倍镜观察骨髓细胞增生情况。应用光学显微镜计数 200 个细胞,观察骨髓细胞的形态学改变情况。将全部骨髓片进行铁染色,计数环形铁粒幼细胞,细胞计数不小于 6 颗或不小于二分之一周的幼红细胞作为环形铁粒幼红细胞诊断标准。留取骨髓样本送苏州大学附属第一人民医院进行骨髓活检、染色体、流式细胞学及融合基因检测。

1.3 统计学处理 将数据纳入 SPSS19.0 统计软件中进行分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 比较。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外周血指标变化情况 28 例患者中性粒细胞(ANC) $<1.8 \times 10^9/L$,占总数的 38.89%;36 例患者 $PLT < 100 \times 10^9/L$,占总数的 50.00%;72 例患者 $Hb < 100 g/L$,占总数的 100.00%;70 例患者 $MCV > 110 fL$,占总数的 97.22%;18 例患者 $Ret < 0.5\%$,占总数的 25.00%。外周血指标同时 3 项减少的患者有 40 例(占 55.56%);外周血指标同时 2 项减少的患者有 22 例(占 30.56%);另有 10 例外周血指标只减少 1 项(占 13.89%)。

2.2 骨髓象变化情况 本研究所选取的 72 例 MDS 患者中,骨髓增生极度活跃 4 例(占 5.56%);骨髓增生显著活跃 42 例(占 58.33%);骨髓增生活跃 24 例(占 33.33%);骨髓增生减低 2 例(占 2.78%)。

2.3 外周血和骨髓病态造血细胞比较 红系病态造血包括大红细胞(后简称巨大红)、异形红细胞、多核红细胞(后简称多核红)、核分叶异常、环形铁粒幼红细胞。粒系病态造血包括双核粒细胞、环形核粒细胞(后简称环形核)、缺颗粒型粒细胞、Pleiger-Huet 样畸形(后简称 Pelger)、粒细胞细胞质空泡形成。巨核系病态造血包括巨大血小板、畸形血小板、多圆核巨核细胞(后简称多核巨核)、单圆核巨核细胞及淋巴样小巨核细胞(后简称小巨核)。72 例 MDS 患者外周血和骨髓病态造血细

胞比较,红系病态造血方面差异无统计学意义($P>0.05$)。粒系病态造血、巨核系病态造血、原幼细胞方面差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.4 观察组与对照组骨髓病态造血细胞变化比较 MDS 与 MA 比较,红系病态造血巨大红、粒系环形核、巨核系多核巨核无显著变化,但红系多核红、粒系 Pelger、巨核系小巨核 MDS 变化比例增高。MDS 与 PNH 比较,红系病态造血巨大红、巨核系多核巨核无显著变化,但是红系多核红、粒系环形核和 Pelger、巨核系小巨核 MDS 变化比例增高。MDS 与 ITP 比较,巨核系多核巨核无显著变化,其他有显著变化。MDS 与 CAA 比较,病态造血在红系、粒系、巨核系变化差异显著。见

表 2。

表 1 MDS 患者外周血和骨髓病态造血细胞比较[n=72,n(%)]

组别	红系病态造血	粒系病态造血	巨核系病态造血	原幼细胞
外周血	68(94.44)	12(16.67)	14(19.44)	6(8.33)
骨髓	70(97.22)	50(69.45)	38(52.78)	20(27.78)
χ^2	0.86	20.16	8.71	15.69
P	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 观察组与对照组骨髓细胞病态造血指标比较[n(%)]

组别	n	巨大红	多核红	环形核	Pelger	多核巨核	小巨核
MDS	72	36(50.00)	18(25.00)	17(23.61)	29(40.27)	11(15.27)	55(76.8)
MA	60	32(53.33)	7.5(12.50)	16(26.66)	1(1.66)	9(15.00)	1(1.66)
PNH	16	8(50.00)	1(6.25)	1(6.25)	1(6.25)	2(12.50)	1(6.25)
CAA	52	0(0.00)	0(0.00)	1(1.92)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
ITP	56	2(3.58)	1(1.78)	1(1.78)	1(1.78)	8(14.28)	0(0.00)

3 讨 论

MDS 是一种临床常见髓系疾病,该病以骨髓衰竭、髓细胞分化增多以及成熟异常为主要特征。MDS 的发病原因可为原发性,也可能受到长期化疗、放疗等因素影响而发病。该病主要发生于老年人群,而在其他年龄阶段发病率相对较低^[3]。本研究所选取的 72 例 MDS 患者中,骨髓增生极度活跃 4 例(占 5.56%);骨髓增生显著活跃 42 例(占 58.33%);骨髓增生活跃 24 例(占 33.33%);骨髓增生减低 2 例(占 2.78%)。28 例患者 ANC $<1.8\times10^9/L$,占总数的 38.89%;36 例患者 PLT $<100\times10^9/L$,占总数的 50.00%;72 例患者 Hb $<100\text{ g/L}$,占总数的 100.00%。可见患者骨髓增生总体较为活跃,在临床上主要表现为白细胞减少、贫血、血小板减少或全血细胞减少。本研究 MCV $>110\text{ fL}$ 有 35 例(占 97.22%),外周血及骨髓出现巨大红。如果患者长期保持血常规检查,其 MCV 有助于 MDS 诊断,且伴随着 Hb 的逐渐下降,MDS 患者 MCV 有 1 个不断增加的变化过程^[4]。72 例 MDS 患者外周血和骨髓病态造血细胞比较,红系病态造血方面差异无统计学意义($P>0.05$)。粒系病态造血、巨核系病态造血、原幼细胞方面差异有统计学意义($P<0.05$)。因此,在外周血指标检查中,一旦发现异形红细胞、巨大红、缺颗粒型粒细胞,Pleger,巨大、畸形血小板、原幼细胞,须进行更加细致的形态学观察,进一步为骨髓细胞形态诊断 MDS 提供依据。

MDS 红系、粒系、巨核系中可见显著病态造血,但临床意义不同。2008 年,世界卫生组织根据外周血指标和骨髓象特点把 MDS 分为 RCUD(RA、RN、RT)、RARS、RCMD、RAEB-1、RAEB-2、MDS-U、MDS 伴单纯 5q- 共 7 大亚型^[5]。骨髓涂片中判断各系发育异常的定量标准为一系病态细胞需占该系血细胞 10% 以上,此为 MDS 的确定诊断标准之一^[6]。有证据表明,MDS 中的异常细胞源自恶性克隆,较少由正常细胞转化而来^[7]。恶性克隆与正常克隆比较更容易发生异常改变,但某

些患者中病态造血并非来自恶性克隆。因此,病态造血反映 MDS 的本质,但不是 MDS 的特异表现。病态造血是 1 个复杂机制,可能受多种因素影响。多种疾病均出现病态造血,如 MA、ITP、PNH、CAA 及其他溶血性疾病,药物中毒,酗酒,某些传染病(如肺结核、人免疫缺陷病毒、真菌),肝脏疾病,系统性红斑狼疮,重金属中毒^[8]。因此,诊断 MDS 时需排除上述情况。为研究各种病态造血在 MDS 中的诊断价值,本研究比较了 MDS 中病态造血的细胞与 MA、PNH、ITP、CAA 中的异常细胞,这些患者也存在造血细胞减少及病态造血。巨幼细胞性贫血临床表现有全血细胞减少和骨髓涂片显著的病态造血,可能误诊为 MDS,尤其是 RCMD 亚型^[9]。本研究显示,MDS 与 MA 比较,红系病态造血巨大红、粒系环形核、巨核系多核巨核无显著变化,但红系多核红、粒系 Pelger、巨核系小巨核变化较大,有辅助诊断价值。PNH 是 1 种获得性造血干细胞病,临床表现以慢性持续性血管内溶血,并常伴有全血细胞减少为特征。MDS 同属于造血干细胞克隆性疾病,在某些情况下,两者难于区分。本研究显示,MDS 与 PNH 比较,红系病态造血巨大红、巨核系多核巨核无显著变化,但是红系多核红、粒系环形核和 Pleger、巨核系小巨核 MDS 变化比例增高。ITP 是较常见的出血性疾病,由血小板免疫性破坏过多所引起。伴有巨核细胞增生异常的 MDS 易误诊为 ITP,但 ITP 在红系和粒系中少见病态造血和小巨核,因此容易区分。CAA 骨髓中巨核细胞数量减少,罕见巨核细胞形态异常。研究中有 2 例 MDS 骨髓增生减低,骨髓涂片中可见发育异常的粒、红、巨核系细胞,可见原始细胞,特别是小巨核,在其外周血片中可见发育异常的中性粒细胞,以上发现有助于“MDS 合并骨髓增生低下”的诊断。近年来,随着细胞遗传学、流式细胞术、骨髓单个核细胞免疫表型分析和第 2 代测序技术等新诊断技术在临床的推广应用,MDS 诊断已进入新时代。但由于缺乏特定的生物学和遗传学标志物,MDS 诊断仍依赖于外周血及骨髓

细胞形态学检查。在临床工作中,应避免将非克隆性疾病引起的病态造血误诊为 MDS。本研究表明,与 MDS 密切相关的异常形态包括多核红、环形铁粒幼红细胞、环形核、Pleiger、小巨核。若发现上述病态造血细胞,需引起足够重视,进一步结合骨髓活检、染色体、流式细胞学及融合基因检测作出准确的诊断。

综上所述,MDS 患者常发生外周血及骨髓形态学病态造血,但两者的变化关系较为复杂,难以依靠单种指标变化情况对患者进行确诊,而通过外周血指标联合骨髓形态学分析可发现特殊的病态造血现象,有助于提高 MDS 的诊断,减少误诊、漏诊的可能。

参考文献

[1] 张之楠,沈梯.血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007:157-163.

[2] 刘亚琳,刘海波,王雯娟,等.高白细胞急性白血病的骨髓和外周血细胞学特点分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2013,21(3):562-566.

[3] 许文荣,王建中.临床血液学与检验[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2007:286-292.

• 临床研究 •

[4] 张立,随红.儿童骨髓增生异常综合征外周血及骨髓形态学改变对诊断的意义[J]. 中国临床实用医学,2008,2(1):45-46.

[5] 尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2015:53-56.

[6] 隗佳,陈燕.63 例骨髓增生异常综合征患者预后的积分分析[J]. 中国实验血液学杂志,2008,16(2):305-311.

[7] Northup JK, Gadre SA, Ge Y, et al. Do cytogenetic abnormalities precede morphological abnormalities in a developing malignant condition[J]. Eur J Haematol, 2007, 78(2):152-156.

[8] Invernizzi R, Quaglia F, Porta MG. Importance of classical morphology in the diagnosis of myelodysplastic syndrome [J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2015, 7(1): e2015035.

[9] 张华海,刘津华,赵轼轩,等.骨髓增生异常综合征骨髓细胞结构异常与贫血和粒细胞减少相关性研究[J]. 中国实验血液学杂志,2011,19(1):81-84.

(收稿日期:2016-03-15 修回日期:2016-05-25)

贝克曼库尔特样品处理系统常见故障的处理

高颖斐¹, 沈秀芬¹, 周涛¹, 李美玲¹, 段胜波¹, 张强^{2△}

(1. 昆明医科大学第二附属医院检验科 650101; 2. 云南省肿瘤医院体检中心, 昆明 650118)

摘要:目的 迅速准确地找到故障原因并解决,减少故障发生,保障工作顺利进行。方法 认真执行保养程序,通过在工作中仔细观察、分析现象,总结经验。加强和临床的沟通、培训工作,减少因条形码粘贴、质量等问题引起的故障。结果 故障率减少,处理故障所需的时间缩短,保证样本能顺利及时检测。结论 仪器定期进行维护保养可减少故障的发生,保证设备正常运行,延长使用寿命;确保样本的及时处理,降低样本周转时间(TAT);加强临床对条形码工作的重视能大幅度减少故障的发生率。

关键词:样品处理系统; 故障; 维护; 条形码

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.21.043

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)21-3057-03

昆明医科大学第二附属医院于 2012 年引进贝克曼库尔特样品自动处理系统 Power Processor,在数据管理软件 Date Management 2(DM2)下将样本前处理部分、样本分析部分、样本分析后存储部分、信息数据管理系统 4 个不同功能的模块组合,通过条形码技术^[1],实现样本管理条码化,检验申请无纸化,数据传输网络化,优化了实验室操作流程,推进了实验室信息化标准化建设。自动化样本信息录入、分类、离心、开盖、上样、存储样本,减少了样本进入检验科后的分析前人工处理环节,降低了分析前误差(如错号、漏号等识别错误)^[2-3],同时减少了对操作人员的生物危害机会。

通常,当硬件模块发生错误时,闪光信号灯和声音警报被激活,受影响模块的小键盘显示屏将显示错误代码。此时可以根据使用手册上的故障代码表找出故障原因,进行对症处理。大多数报警在按下暂停/运行(PAUSE/RUN)按钮后即可恢复正常运转,现将无法解决时可执行的处理措施报道如下。

1 条码读取错误

1.1 故障提示 条码无效、DM2 没有从实验室信息系统

(LIS)接收到样本信息、样本未在正确位置、条码阅读器不工作或标签没有正对条码阅读器。

1.2 故障处理 (1)检查样本管,查看条形码标签是否可读,轻轻擦拭外表以除去可能附着的污物,并使条码平整。当样本管条形码模糊、破损或污染时,将导致条码阅读器无法读取样本 ID。(2)重新打印条码。(3)确认样本信息是否已接收并上传。(4)按下 PAUSE/RUN 按钮,同时给出现故障的条码阅读器处正在旋转的样本施加轻微的阻力,降低其旋转速度,适当提高条码阅读器的分辨率。(5)检查条码阅读器灯是否亮起及运载器是否旋转。(6)若某一位置经常报警,但条形码并无显著缺陷,可能是该位置条码阅读器位置发生了微小变化,应进行适当微调。(7)以上措施无效后脱机处理采样管。

1.3 原因分析 为减少因条码质量引起的报警,工作人员会首先人工筛选,但仍有某些条码看上去无误的样本会被仪器拣出,分析原因可能与采用一维条码有关。一维条码是由“条”和“空”连续排列组成,条码信息由条和空之间的不同宽度和位置来传递^[4]。每个模块前的条码阅读器主要用以扫描和解码采

△ 通讯作者, E-mail: 798095310@qq.com.