

急性早幼粒细胞白血病诊断和 治疗期间的细胞形态观察

吴侠 张时民 张红娟

作者单位:066000 秦皇岛市,秦皇岛市第一医院检验科(吴侠 张红娟)

100730 北京市,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院检验科(张时民)

通讯作者:张时民, E-mail:zhshmin@126.com

【摘要】 目的 探讨细胞形态学检验在急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 诊断和治疗中的应用。方法 APL 患者骨髓及外周血细胞通过瑞-姬染色进行形态学观察,检测其治疗过程中细胞形态的变化。结果 治疗初期,APL 患者外周血 WBC 逐渐升高,第 12 天达到最高峰,应用药物治疗后,WBC 逐渐下降。应用亚砷酸治疗一个疗程,连续监测 APL 患者的骨髓象和血象变化,患者疾病仍未完全缓解。一个月后,继续治疗一个疗程,患者疾病完全缓解。结论 APL 治疗过程中,细胞形态的观察对亚砷酸疗效的判定及对疾病缓解或恶化监测有一定帮助。

【关键词】 急性早幼粒细胞白血病;细胞形态学;治疗;亚砷酸

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2012.04.011

Observation of cell morphous on acute promyelocytic leukemia during diagnosis and therapy stages

WU Xia¹, ZHANG Shi-min², ZHANG Hong-juan¹. ¹Department of Clinical Laboratory, The NO.1 hospital of Qingdao, Qingdao 066000, China ²Department of Clinical Laboratory, Peking Union, Medical College Hospital, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective To explore the diagnosis and therapy of cell morphology inspection to acute promyelocytic leukemia (APL) patients. **Methods** Marrow and peripheral blood cells from APL patients were performed morphology observation after Wright-Giemsa staining. And the cell morphological change in treatment were monitored. **Results** The peripheral WBC of APL patients were gradually raised in the early treatment, and the maximum value was appeared in the twelfth day. After drug treatment, WBC decline gradually. Application of arsenious acid therapy for a period of treatment, the continuous monitoring of APL patients with bone marrow and blood cells smear change, the disease was still not completely remission. Continue to treat a period of treatment after a month, patient's disease was completely remission. **Conclusion** During process of APL patients treatment, cells morphology observation aids in judgment of arsenious acid treatment and the disease remission or aggravation.

【Key words】 Acute promyelocytic leukemia; Cell morphology; Therapy; Arsenious acid

急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 临床上除有发热、感染、贫血和浸润等急性白血病的症状外,还具有广泛严重的出血。起病较凶险,常伴有弥漫性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 的发生,如不及时诊断救治,死亡率高达 20%~30%。所以对 APL 的早期确诊就显得非常重要。APL 的诊断一般从骨髓细胞形态学上可以辨认和初步诊断,所以骨髓细胞学检查是首要诊断步骤。

APL 患者的治疗采用亚砷酸诱导分化早幼粒细胞方案,在治疗期间多次进行骨髓细胞学形态观察,可以通过细胞形态的改变,进而辅助判断化疗效果,

这对疾病缓解或恶化的判定会有一定帮助。本文跟踪观察一例 APL 患者,探讨其治疗过程中 APL 细胞形态学变化的特征。

1 资料与方法

1.1 临床资料 患者男,45 岁,乏力半月余,咽痛,身体突发大片淤斑于 2012 年 6 月 26 日入院,当天血常规检查结果:WBC $6.5 \times 10^9/L$ 、HGB 67 g/L PLT $6 \times 10^9/L$ 。为明确病因行骨髓穿刺检查。骨髓涂片检查结果诊断为 APL。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 血常规采用 EDTA-K₂ 抗凝血标本,用法国 ABX 公司生产的 ABX-PENTRA120

型血细胞分析仪进行测定。

1.2.2 骨髓及血细胞形态检查 骨髓涂片分别做瑞-姬染色、过氧化物酶(peroxidase, POX)染色。骨髓涂片瑞-姬染色后见颗粒增多的异常早幼粒细胞占 88.5%, 细胞大小不等, 可见瘤状突起及内外浆。胞浆内充满粗大的嗜苯胺蓝颗粒, 胞核可见扭曲, 分瓣, 染色质细致, 细颗粒状, 核仁 1~2 个(图 1)。POX 染色强阳性(图 2)。



图 3 治疗前外周血象(瑞-姬染色, 1000x)

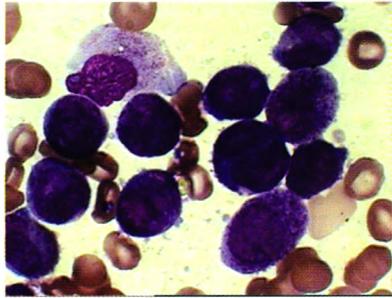


图 1 治疗前骨髓片(瑞-姬染色, 1000x)

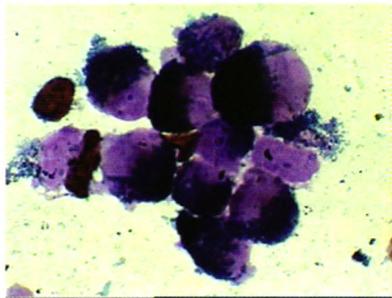


图 2 治疗前骨髓片(POX 染色, 1000x)

外周血 WBC $5.92 \times 10^9/L$, 血涂片瑞-姬染色后显微镜下观察, 其中异常早幼粒细胞占 56%, 形态特征与骨髓细胞形态相同(图 3)。

1.2.3 诊断及缓解标准 APL 的诊断标准及治疗后缓解标准依据 2007 年《血液病诊断及疗效标准》第 3 版^[1]。

1.2.4 治疗方案 诱导分化方案为亚砷酸 10 mg/d, 维持 28 d。

2 结果

2.1 治疗期间外周血 WBC 浮动变化情况 在 28 d 的化疗过程中, 初期患者外周血 WBC 逐渐增加, 至 12 d 达到最高峰, 应用其他药物对抗患者高白状态, 至 28 d, 外周血 WBC 数量较少。见图 4。

2.2 治疗第 10 天 骨髓中早幼粒细胞占 84.5%, 核浆发育不平衡。与初次诊断的细胞形态相比, 细胞胞体较大, 胞浆中异常颗粒减少, 出现少量紫红色的细小嗜中性颗粒, 胞核较大, 染色质为细颗粒状, 少量聚集成粗颗粒状, 核仁可见(图 5)。此阶段外周血 WBC 数量升高为 $69.63 \times 10^9/L$, 细胞形态与骨髓细胞形态相同。此阶段的细胞形态与异常早幼粒细胞区别不大, 不易辨别细胞分化程度(图 6)。

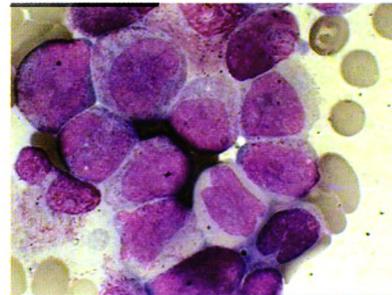


图 5 治疗第 10 天骨髓片(瑞-姬染色, 1000x)

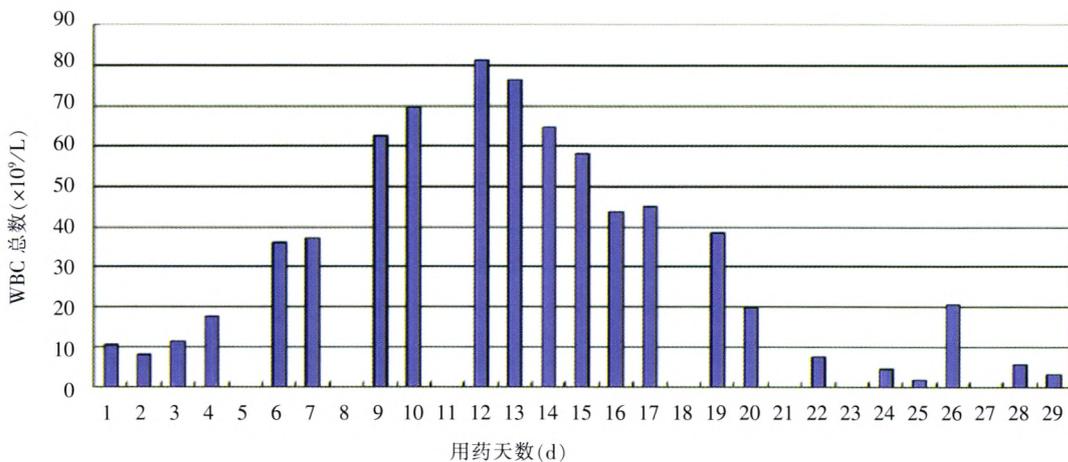


图 4 患者治疗期间外周血白细胞浮动变化图

注: 第 5、8、11、18、21、23、27 天用药剂量及病情几乎没有变化, 因此没有进行血常规检测

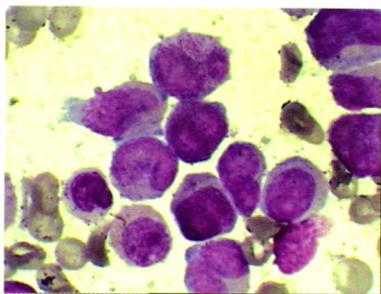


图 6 治疗第 10 天血片(瑞-姬染色,1000×)

2.3 治疗第 17 天 骨髓中早幼粒细胞未见,中幼粒以下阶段细胞均可见,以中晚幼粒细胞为主。细胞核与浆发育极不平衡。细胞大小不等,胞浆丰富,充满嗜中性颗粒,核染色质聚集成小块状,核仁偶见(图 7)。此阶段外周血 WBC 数量降为 $45.0 \times 10^9/L$,血细胞形态与骨髓细胞形态相同(图 8)。此阶段细胞与早幼粒细胞差别较大,容易辨认。表明用药有效。

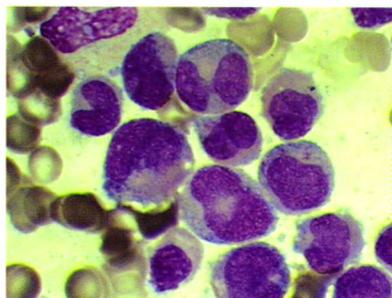


图 7 治疗第 17 天骨髓片(瑞-姬染色,1000×)

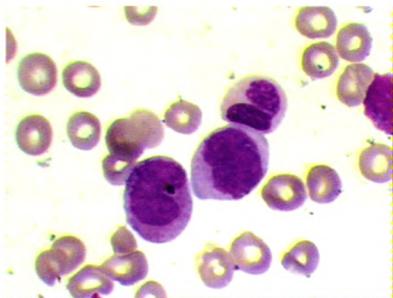


图 8 治疗第 17 天血片(瑞-姬染色,1000×)

2.4 治疗第 20 天 骨髓中以晚幼粒以下阶段细胞为主,细胞核浆发育不平衡,细胞大小不等,胞浆丰富,充满紫红色嗜中性颗粒,核染色质成大块状,核仁消失(图 9)。此时骨髓细胞形态与初诊时早幼粒细胞差别巨大。此阶段的外周血 WBC 继续下降,数量降为 $19.82 \times 10^9/L$,粒细胞染色质成块状,胞浆粉红色,成熟阶段细胞较多(图 10)。说明部分粒细胞已达到正常代谢。

2.5 治疗第 26 天 骨髓各阶段细胞均可见到,可见细胞核浆发育不平衡(图 11)。外周血 WBC 数量轻微反弹上升,但与第 20 天相比变化不大,细胞形

态以成熟阶段细胞为主,可见核浆发育不平衡(图 12)。

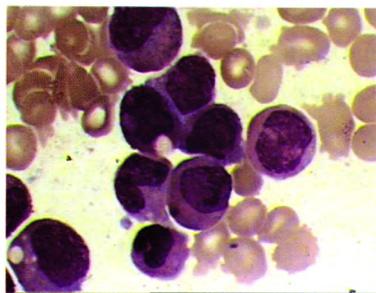


图 9 治疗第 20 天骨髓片(瑞-姬染色,1000×)

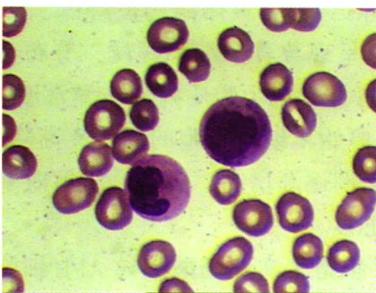


图 10 治疗第 20 天血片(瑞-姬染色,1000×)

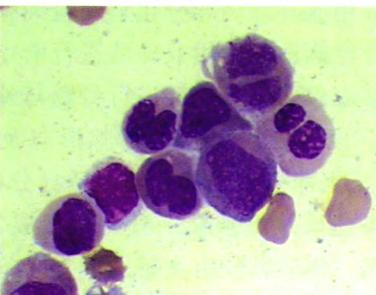


图 11 治疗第 26 天骨髓片(瑞-姬染色,1000×)

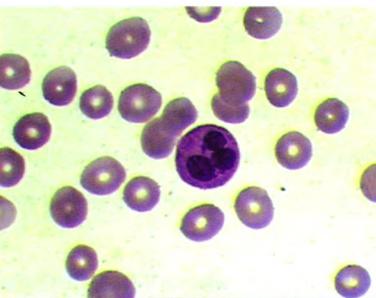


图 12 治疗第 26 天血片(瑞-姬染色,1000×)

2.6 治疗第 28 天 (一个疗程) 骨髓中原始粒细胞+早幼粒细胞 $\leq 5\%$,但外周血 WBC $3.27 \times 10^9/L$,HGB 61 g/L,PLT $61 \times 10^9/L$,提示还未达到完全缓解标准^[1]。一个月后,患者入院继续亚砷酸治疗 28 d,外周血回升至 WBC $4.28 \times 10^9/L$,HGB 121 g/L,PLT $431 \times 10^9/L$,达到完全缓解状况。至发稿时患者仍呈现完全缓解状态,预示治疗效果良好、成功。

3 讨论

APL 是造血系统恶性克隆增生性疾病,其特点

是早幼粒细胞异常增殖伴分化受阻^[2]。APL 的发病机制与其他白血病不同,且临床表现较凶险。通过骨髓细胞形态学检验准确诊断 APL,及时通知临床,及时用药对抗 DIC 的发生,可以为患者争取到最佳的治疗时间,从而增加患者生存的机会。所以首先从形态学上正确辨认 APL 是极其重要的。有条件的话还可采用免疫组化分析及融合基因染色体检查等方法进行确认。此外 APL 还需与其他髓系白血病进行鉴别诊断。

在 APL 患者骨髓细胞中,由于 PML-RAR α 与 PML 形成异二聚体,核体结构被解体,表现为 PML-RAR α 蛋白呈现数百个细小颗粒,分布于胞核和胞质内^[3],形态上表现为胞质内颗粒异常增多。随着治疗的进展,原始早幼粒细胞的比例逐渐降低,中晚幼粒细胞的比例逐渐增高,到完全缓解时其骨髓细胞形态大致正常。

文献^[4]报道证实亚砷酸诱导 APL 细胞完成分化是治疗 APL 的重要机制之一。目前国内在 APL 的治疗上也多采用亚砷酸诱导分化早幼粒细胞方案。本文研究患者经确诊后采用亚砷酸进行治疗,治疗期间持续观察血象变化,定期进行骨髓与外周血细胞涂片检查。该患者用药之后细胞形态及外周血的 WBC 数量变化都很大。随着细胞诱导分化的深入,细胞的核染色质从细颗粒一直到聚集成大块状,核仁从有到无,胞浆颗粒由大量的异常嗜苯胺蓝颗粒至完全变化为粉红色的特异性颗粒。核染色质与浆

发育不同步造成核浆发育不平衡。

APL 治疗过程中,外周血细胞的数量形态变化每天都有较大差异。定期观察 APL 患者的骨髓及外周血细胞形态变化,可以初步监测用药疗效,便于临床及时调整治疗方案。

另外,每个患者对砷剂的不良反应的耐受程度不尽相同,有些患者通过临床支持疗法能够坚持整个化疗过程,则可以达到完全缓解,有些患者不能耐受砷剂的毒性,就需要调整治疗方案。临床治疗过程中随着早幼粒的诱导分化,会出现 WBC 过高的现象,为了对抗这种症状,临床还会选用其他药物对抗化疗过程中出现的各种症状,使 WBC 数量逐渐达到正常范围,但这些药物的应用,不会改变细胞的形态变化,对于引起的其他指标变化,本文不做探讨。

4 参考文献

- 1 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准.第 3 版.北京:科学出版社,2007.
- 2 周海燕,王宠伟.PML 蛋白、POD 结构及其抗体在 APL 诊断的研究进展.中国热带医学,2009,9:563-565.
- 3 孟红彬,周晋.亚砷酸治疗急性早幼粒细胞白血病的最新研究进展.中国急救医学,2012,32:164-167.
- 4 沈志祥.2002 血液病学新进展.第 1 版.北京:人民卫生出版社,2002:41.

(收稿日期:2012-10-12)

(本文编辑:张志成)

(上接第 206 页)

13 Jiao YL, Zhang BC, You L, et al. Polymorphisms of KIR gene and HLA-C alleles: possible association with susceptibility to HLA-B27-positive patients with ankylosing spondylitis. J Clin Immunol, 2010, 30:840-844.

14 Hiby SE, Walker JJ, O'Shaughnessy KM, et al. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia

and reproductive success. J Exp Med, 2004, 200:957-965.

15 Saito S, Takeda Y, Sakai M, et al. The incidence of pre-eclampsia among couples consisting of Japanese women and Caucasian men. J Reprod Immunol, 2006, 70:93-98.

(收稿日期:2012-08-25)

(本文编辑:杨军)

消 息

欢迎订阅《实用检验医师杂志》

《实用检验医师杂志》2009 年 12 月创刊,刊号:CN 11-5864/R,ISSN 1674-7151,季刊,国内外公开发行,邮发代号:6-245,10.00 元/期,全年定价 40 元。欢迎单位和个人在当地邮局或《实用检验医师杂志》编辑部订阅,也可通过中国医师协会检验医师分会网站(www.cmdal.org; www.cmdal.com)信箱订阅。