

• 基层医生园地 •

骨髓涂片、印片与切片检查在基层医院诊断血液疾病中的应用

福建省尤溪县总医院血液内科 (尤溪 365100)

丁 静 黄世霜 胡延生

随着检验技术的突飞猛进,现在血液病的实验室诊断已经进入细胞形态学(M)、免疫学(I)、细胞遗传学(C)与分子生物学(M)整合诊断分型时代。但是,基层医院还未能开展流式细胞术、骨髓染色体核型分析与基因检测等。因此,需要充分利用现有条件来提高血液病的诊断准确率。在血液病实验室检查方面,基层医院完全有资源与能力做到的是细胞形态学检查;但是,目前基层医师大部分比较重视的还仅仅是骨髓穿刺液的细胞形态学检查,并没有真正重视骨髓组织印片与组织切片的细胞形态学观察。实际上,由于骨髓穿刺液涂片、骨髓活检组织切片与印片的细胞形态学观察既各有优势,又各有缺陷,只有联合应用这3种骨髓形态学检查方式,才有可能最大限度地减少基层医院血液病的漏诊率与误诊率。我院自2017年引入骨髓活检组织印片与切片技术,为初诊血液系统疾病的患者同步进行骨髓穿刺液涂片、骨髓活检组织印片及切片的细胞形态学检查。现对3种骨髓形态学检查应用的效果探讨如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:2018年1—12月我院收治的血象检查异常并进行骨髓穿刺液涂片、印片与切片病理形态学观察的患者55例,其中男21例,女34例,年龄18~92岁,中位年龄69岁。

1.2 检查方法:

1.2.1 骨髓穿刺液涂片:以髂后上棘为穿刺点取材,制作厚薄均匀的骨髓涂片,常规行瑞氏染色,采用低倍镜观察骨髓有核细胞增生程度,油镜视野下连续观察分类200个有核细胞。

1.2.2 骨髓活检组织印片与切片:在骨髓穿刺涂片后,更换穿刺点进行骨髓活检术(以便存留足够量的骨髓液,便于制作印片),取骨髓组织0.8~1.2 cm,组织取出后,首先置于载玻片上,取1~3张骨髓组织液印片,之后将骨髓活检组织置入10%福尔马林液。印片观察同骨髓穿刺液涂片。骨髓组织经固定及脱钙处理后切片,行HE染色,镜下观察。

1.3 评价指标:

1.3.1 诊断符合率:急性髓系白血病、慢性髓系白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增殖性肿瘤、骨髓增生异常综合征、骨髓纤维化、淋巴瘤,以上7种疾病的诊断标准按2017年WHO造血组织和淋巴肿瘤的分类;多发性骨髓瘤的诊断标准按2001年WHO的分类;急性造血功能停滞、巨幼细胞性贫血、慢性再生障碍性贫血、缺铁性贫血、溶血性贫血、地中海贫血、慢性病性贫血,以上7种疾病的诊断

按1972年WHO的诊断标准。

1.3.2 细胞形态学:良好的骨髓涂片一般有以下特征:1)涂片镜下可见骨髓的巨核细胞、浆细胞、网状细胞、组织嗜碱细胞、成骨细胞、破骨细胞等。2)分类计数粒细胞的杆状核与分叶核的比值明显大于外周血中两者比值。

良好的骨髓印片一般具有以下特征:1)印片具有骨髓组织印迹,可以区分造血区和非造血区,造血区粒系细胞和幼红细胞常呈区域性分布,非造血区充满了大小不一的油滴,其间可夹有少量有核细胞;2)印片上有核细胞保留了完整的细胞形态学结构,基本上可辨认出细胞类型^[1]。

良好的骨髓切片一般具有以下特征:1)有核细胞增生程度明显,骨髓造血细胞成分丰富、完整;2)细胞核与细胞浆染色对比清晰;3)可观察到组织结构的错位性和细胞的异型性^[1]。

1.3.3 骨髓有核细胞增生程度:骨髓涂片和印片的增生度按成熟红细胞与有核细胞之比分为5级,其中 $\leq 1:1$ 为极度活跃(5+); $1:1\sim 10:1$ 为明显活跃(4+); $10:1\sim 20:1$ 为增生活跃(3+); $20:1\sim 50:1$ 为增生减低(2+); $50:1\sim 200:1$ 为极度减低(1+)^[2]。

按切片中造血组织与脂肪组织面积的比例,将骨髓增生度分为5级;造血组织比例 $\geq 90\%$ 为极度活跃(5+); $60\%\sim 89\%$ 为明显活跃(4+); $40\%\sim 59\%$ 为增生活跃(3+); $10\%\sim 39\%$ 为增生减低(2+); $< 10\%$ 为增生极度减低(1+)。其中5+~4+为增生程度高;3+为增生程度正常;2+~1+为增生程度低^[2]。

1.4 统计学分析:应用SPSS 13.0软件处理数据,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 诊断符合率:55例患者中依据骨髓涂片确诊26例,符合率47.27%,其中急性髓系白血病3例(50%),慢性髓系白血病2例(50%),慢性淋巴细胞白血病1例(100%),骨髓增殖性肿瘤2例(40%),骨髓增生异常综合征1例(50%),多发性骨髓瘤2例(40%),骨髓纤维化1例(33%),淋巴瘤1例(33%),急性造血功能停滞1例(50%),巨幼细胞性贫血2例(66%),慢性再生障碍性贫血1例(100%),缺铁性贫血8例(80%),贫血原因待查10例中有1例确诊为骨转移癌(10%)。

55例患者中依据骨髓印片确诊33例,符合率60%,其中急性髓系白血病4例(66%),慢性髓系白血病3例(75%),慢性淋巴细胞白血病1例(100%),骨髓增殖性肿瘤3例(60%),骨髓增生异常综合征1例(50%),多发性骨髓瘤3例(60%),骨髓纤维化1例(33%),淋巴瘤1例(33%),急性造血功能停滞1例(50%),巨幼细胞性贫血2例(66%),慢性再生障碍性贫血1例(100%),缺铁性贫血10例(100%),贫血原因待查10例中确诊为骨转移癌2例(20%)。

55例患者最后经切片检查后确诊47例,符合率为85.45%,其中贫血原因待查8例,均经基因检测、流式细

胞学等其他相关检查后确诊为溶血性贫血 3 例,地中海贫血 3 例,慢性病性贫血 2 例。

55 例行骨髓穿刺检查中骨髓涂片诊断符合率 47.27%,印片诊断符合率 60%,切片诊断符合率 85.45%,经统计处理结果,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 18.09, P < 0.005$)。

2.2 细胞形态学分析:

2.2.1 骨髓涂片细胞成分及形态分析: 55 例行骨髓涂片检查中提示有核细胞增生减低者 32 例, 23 例有核细胞增生比例不同程度 (1.8%~21.8%) 增高, 其中急性髓系白血病确诊 3 例, 髓象表现为增生明显活跃, 原始细胞 $\geq 30\%$; 慢性髓系白血病确诊 2 例, 髓象表现为增生明显至极度活跃, 以粒系增生为主, 中晚幼粒细胞和杆状粒细胞增多, 原始细胞 $< 10\%$; 慢性淋巴细胞白血病确诊 1 例, 髓象表现为增生极度活跃, 可见成熟小淋巴细胞且 $\geq 40\%$; 骨髓增殖性肿瘤确诊 2 例, 髓象表现为骨髓增生明显活跃, 粒、红、巨核细胞明显增生, 明显活跃以红系为主; 骨髓增生异常综合征确诊 1 例, 髓象表现为骨髓有核细胞增多且形态异常伴原始细胞增多; 多发性骨髓瘤确诊 2 例, 髓象表现为增生活跃, 骨髓瘤细胞 $\geq 15\%$; 骨髓纤维化确诊 1 例, 髓象表现为三系增生低下, 见泪滴状红细胞; 淋巴瘤确诊 1 例, 髓象表现为增生活跃; 急性造血功能停滞确诊 1 例, 髓象表现为骨髓增生活跃, 可见原始细胞; 巨幼细胞性贫血确诊 2 例, 髓象表现为骨髓增生明显活跃, 红系呈巨幼样变, 巨幼红细胞 $> 10\%$; 慢性再生障碍性贫血确诊 1 例, 髓象表现为三系增生低下, 非造血细胞增多; 缺铁性贫血确诊 8 例, 髓象表现为红系增生明显活跃, 铁染细胞内外铁阴性; 贫血原因待查 (确诊骨转移癌) 1 例, 髓象表现为三系减低, 可见癌巢。

2.2.2 骨髓印片细胞成分及形态分析: 55 例行骨髓印片检查中提示有核细胞增生减低者 5 例, 50 例有核细胞增生比例不同程度 (9.1%~63.6%) 增高, 其中急性髓系白血病确诊 4 例, 表现为增生明显活跃, 幼稚细胞明显增多; 慢性髓系白血病确诊 3 例, 表现为增生极度活跃, 中晚幼粒细胞和杆状粒细胞增多, 可见原始细胞; 慢性淋巴细胞白血病确诊 1 例, 表现为增生极度活跃, 可见大量成熟; 骨髓增殖性肿瘤确诊 3 例, 表现为骨髓增生活跃, 红系增生为主; 骨髓增生异常综合征确诊 1 例, 表现为有核细胞增多, 可见病态造血; 多发性骨髓瘤确诊 3 例, 表现为增生活跃, 骨髓瘤细胞呈弥漫性浸润; 骨髓纤维化确诊 1 例, 表现为增生低下, 见泪滴状红细胞; 淋巴瘤确诊 1 例, 表现为增生活跃; 急性

造血功能停滞确诊 1 例, 表现为增生活跃; 巨幼细胞性贫血确诊 2 例, 表现为骨髓增生明显活跃, 红系呈巨幼样变, 巨幼红细胞 $> 10\%$, 也可见粒系、巨核系巨型变; 慢性再生障碍性贫血确诊 1 例, 表现为三系增生低下, 见非造血细胞团; 缺铁性贫血确诊 10 例, 表现为红系增生明显活跃, 可见碳核小红细胞; 贫血原因待查 10 例中确诊骨转移癌 2 例, 印片提示有核细胞增生减低, 可见癌巢。

2.2.3 骨髓切片细胞成分及形态分析: 55 例行骨髓切片检查中提示有核细胞增生减低者 3 例, 52 例有核细胞增生比例不同程度增高 (9.1%~67.3%), 其中急性髓系白血病确诊 6 例, 表现为增生活跃, 见不规则幼稚细胞成片增生; 慢性髓系白血病确诊 4 例, 表现为骨髓增生极度活跃, 粒红比例明显升高, 中幼以下阶段为主; 慢性淋巴细胞白血病确诊 1 例, 表现为骨髓增生活跃, 小淋巴细胞呈弥漫性浸润, 形态较成熟, 核圆或不规则, 核仁不清, 浆细胞、组织细胞散在; 骨髓增殖性肿瘤确诊 5 例, 表现为骨髓增生明显活跃, 红系增生为主, 脂肪细胞减少, 尤其是静脉窦明显增多, 网状纤维增生, 骨小梁稀疏伴淋巴细胞和浆细胞弥漫浸润; 骨髓增生异常综合征确诊 2 例, 表现为造血组织面积正常, 红系细胞和巨核细胞分布在骨小梁旁区, 粒系聚集成簇分布在小梁间中心区, 且极易见; 多发性骨髓瘤确诊 5 例, 表现为可见成片的肿瘤异型浆细胞; 淋巴瘤确诊 3 例, 表现为增生活跃, 可见淋巴瘤细胞; 骨髓纤维化确诊 3 例, 表现为可见大量网状纤维组织增生; 急性造血功能停滞确诊 2 例, 表现为骨髓增生活跃; 粒红比例减小, 中幼及以下阶段为主; 巨幼细胞性贫血确诊 3 例, 表现为红系增生伴巨幼样变, 部分粒细胞及巨核细胞形态异常, 呈巨幼样变; 慢性再生障碍性贫血确诊 1 例, 表现为骨髓增生极度低下; 脂肪成分增生, 粒红系细胞少见, 以中晚幼及以下阶段; 巨核细胞未见, 淋巴细胞、浆细胞、组织细胞少量散在分布; 纤维组织未见增生; 缺铁性贫血确诊 10 例, 表现为骨髓增生活跃, 造血组织以红细胞系统增生为主, 可见同一发育阶段的幼红细胞造血岛, 并可见红细胞系统发育异常表现; 贫血原因待查 10 例中确诊骨转移癌 2 例, 可见瘤细胞不同程度的分化。

2.3 骨髓有核细胞增生程度: 如表 1 所示, 骨髓组织印片与切片相比较, 骨髓有核细胞增生程度分布差异无统计学意义; 与印片、切片相比较, 骨髓穿刺液涂片的有核细胞增生程度偏向减低一侧 ($\chi^2 = 66.43, P < 0.005$)。

表 1 3 种检查项目的骨髓有核细胞增生程度分布 [例 (%)]

检查项目	极度活跃	明显活跃	活跃	减低	极度减低
涂片	1 (1.8%)	10 (18.2%)	12 (21.8%)	20 (36.4%)	12 (21.8%)
印片	5 (9.1%)	35 (63.6%)	10 (18.2%)	3 (5.5%)	2 (3.6%)
切片	10 (18.2%)	37 (67.3%)	5 (9.1%)	2 (3.6%)	1 (1.8%)
χ^2 值	8.44	32.92	3.45	28.94	16.28
P 值	< 0.05	< 0.005	> 0.05	< 0.005	< 0.005

3 讨论

血液系统疾病仅依据患者的临床表现、血象做出初步诊

断较困难, 完善骨髓涂片细胞形态检查是诊断血液系统疾病最基本和最经典的方法, 但是单纯的骨髓涂片细胞形态检

查, 观察到的有核细胞增生情况受到多方面的限制, 诊断率较低。本文 55 例患者经涂片检查有 32 例细胞形态提示有核细胞增生减低, 无法判断出最终诊断结果, 其相应的骨髓印片和切片的有核细胞增生程度与之相比较, 则会提高到 1~2 个级别, 甚至 3~4 个级别。在随后的骨髓印片检查中, 仅有 5 例细胞形态提示有核细胞增生减低, 但仍有 8 例无法得到最终诊断结果, 最后经切片、流式细胞学、基因检测, 确诊为溶血性贫血 3 例, 地中海贫血 3 例, 慢性病性贫血 2 例。骨髓涂片、印片、切片, 三者诊断符合率上差异有统计学意义。

血细胞数量与功能缺陷是很多疾病所共有的表现, 而对血液系统疾病常常是主要原因。采用骨髓穿刺涂片细胞形态学检查, 取材、制片与染色方便, 细胞形态清晰, 出示诊断报告时间短, 因此容易在基层医院开展。但是, 骨髓穿刺液涂片易受穿刺技术、“干抽”与“血稀”等影响, 使得标本不能真实反映骨髓情况, 导致临床误诊、误治。病理切片的形态学观察本来源于一块完整的骨髓组织, 不仅可以更加准确地判断骨髓造血细胞增生程度, 而且能够对造血血细胞与血管、骨小梁、脂肪等组织的解剖关系进行观察, 对局灶性病损或弥漫性受累进行区别。骨髓活检组织印片兼有涂片和切片的特征; 与骨髓穿刺液涂片比较, 骨髓印片可以更加客观地评估骨髓有核细胞增生程度; 与骨髓组织病理切片相比, 骨髓印片中细胞的形态特征会更清晰。

总之, 在基层医院目前还无法推广开展流式细胞术、细胞遗传学与分子生物学检测的情况下, 将骨髓穿刺液涂片与骨髓活检组织印片、切片三者的形态学观察结合起来, 三者优势互补, 可弥补彼此不足, 将有利于最大限度地提高基层医院的血液病诊断水平。

参考文献

[1] 龚旭波, 卢兴国, 徐根波, 等. 骨髓印片在骨髓细胞学检验中的应用价值 [J]. 中华医学杂志, 2010, 22 (90): 1531-1536.
 [2] 范贤斌, 朱蕾, 卢兴国, 等. 骨髓涂片、印片和切片联检在诊断慢性骨髓增殖性疾病中的意义 [J]. 实验与检验医学, 2008, 3 (26): 281-283.

甘精胰岛素和预混胰岛素治疗 2 型糖尿病的临床效果比较

福建省仙游县总医院 (仙游 351200) 张明谦

2 型糖尿病临床多见, 给患者的身心健康带来不良影响; 长期的高血糖状态容易导致患者出现慢性功能障碍, 如心脏、血管神经等受到的损伤将严重影响患者的生活质量^[1-2]。因此, 及时采取有效措施, 帮助患者控制症状, 改善预后是临床急需开展的工作之一。以往, 我院多为患者作单一的口服用药治疗, 不能很好地控制血糖。为此, 笔者以 2018 年以来收治的 80 例 2 型糖尿病患者为观察对象, 使用甘精胰岛素和预混胰岛素进行治疗, 旨在探讨两种药物的临床应用效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 以 2018 年 1 月至 2019 年 1 月我院收治的 80 例 2 型糖尿病患者为观察对象, 纳入患者符合 WHO 制定的诊断标准, 且符合胰岛素的使用指征, 排除肿瘤及肝脏损伤。将患者随机分为观察组和对照组各 40 例。观察组男 23 例, 女 17 例, 年龄 50~80 (61.28±2.63) 岁, 病程 4~52 (32.58±1.03) h; 对照组男 29 例, 女 11 例, 年龄 51~79 (63.24±1.27) 岁, 病程 5~48 (29.67±1.25) h。两组患者的年龄、病程, 性别具有可比性, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。该项目经院伦理委员会批准, 且患者家属知情同意。

1.2 治疗方法: 1) 对照组给予预混胰岛素 (国药准字 H20133107, 诺和诺德 (中国) 制药有限公司), 每次 4 IU, 每日 3 次, 三餐前注射。2) 观察组给予甘精胰岛素 (国药准字 J20140052, 赛诺菲北京制药有限公司) 治疗, 每天 12 IU, 晚上睡前注射 1 次。患者早餐前测定空腹血糖, 之后在患者进食 100 g 或者口服 75 g 葡萄糖, 于第一口进食起计算时间, 2 h 之后测量患者餐后 2 h 血糖。根据血糖值监测结果及时调整用药, 记录出现的不良反应。实时对患者进行健康宣教, 增加糖尿病相关知识; 告知患者合理饮食, 适当锻炼, 戒烟酒, 养成良好生活习惯; 遵医嘱用药, 使增强对治疗的信心, 提高治疗的依从性。

1.3 观察指标: 分析对比两组不同药物治疗后的空腹血糖、餐后 2 h 血糖值, 以及可能出现的不良反应。正常空腹血糖值是 3.9~6.1 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 <7.8 mmol/L。如果患者空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L, 或者餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L 则为高血糖; 如果患者空腹血糖值 ≤ 3.9 mmol/L, 则患者出现低血糖。观察治疗后患者低血糖的发生情况、达标时间、胰岛素用量对比。

1.4 统计学方法: 本组数据均经 SPSS 18.0 软件处理分析。符合正态分布的计量资料其表现形式为平均值±标准差, 组间及组内比较采用 *t* 检验; 计数资料用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组空腹血糖和餐后 2 h 血糖比较: 治疗前两组空腹血糖和餐后 2 h 血糖比较无明显变化, 治疗后观察组空腹血糖和餐后 2 h 血糖较对照组明显降低 (表 1)。

表 1 两组患者治疗前后空腹血糖和餐后 2 h 血糖比较 (n=40, $\bar{x}\pm s$)

组别	空腹血糖		餐后 2 h 血糖	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	8.2±2.5	6.82±1.9	13.5±4.8	7.43±2.8
对照组	8.5±2.8	8.35±3.4	13.6±5.0	9.85±5.1
<i>t</i> 值	1.642	9.752	2.641	8.296
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.2 两组低血糖的发生情况、达标时间、胰岛素用量对比: 观察组的低血糖的发生情况、达标时间、胰岛素用量少于对照组。观察组出现低血糖 1 例 (2.5%), 达标时间 (7.15±