

脱氧核苷酸合成障碍性贫血及其实验诊断

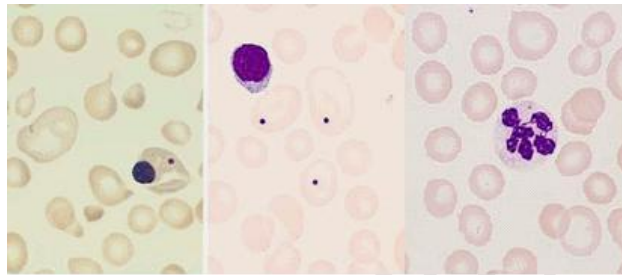
考点：维生素 B₁₂ 缺乏症和叶酸缺乏症的实验诊断

由于叶酸和（或）维生素 B₁₂ 缺乏所致的贫血又称为巨幼细胞贫血。

【血象与骨髓象特点】

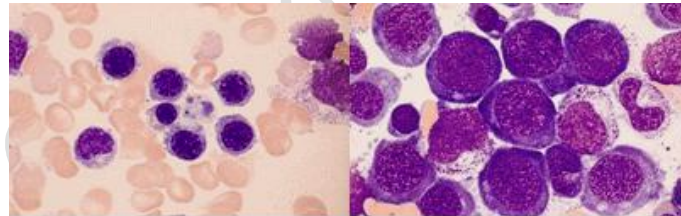
（1）血象特点

呈**大细胞正色素性贫血**，红细胞呈卵圆形。白细胞计数正常或偏低，**粒细胞出现巨形杆状核和核分叶过多**，5 叶者 > 5% 或 6 叶者 > 1%。

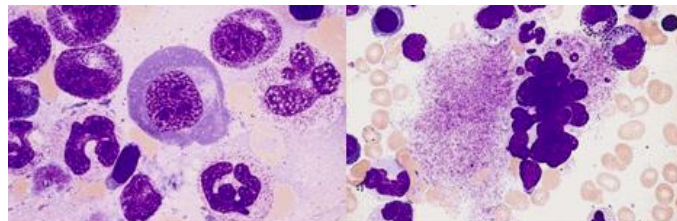


巨幼细胞贫血血象：红细胞大小不均，以大细胞为主，椭圆形和异形红细胞增多，可见幼红细胞及 H-J 小体。中性粒细胞核分叶过多。

（2）骨髓象特点：主要表现为**三系细胞巨幼样变**，尤其是红细胞系列出现早、中、晚巨幼红细胞常 > 10%，粒细胞和巨核细胞系统亦有**巨幼样变**。



巨幼细胞贫血骨髓象：左为正常对照，右为巨幼细胞贫血。病变的幼红细胞胞体大，核染色质细致疏松。呈“**核幼浆老**”现象。



巨幼细胞贫血骨髓象：左图视野中央为巨中幼红细胞；右图为分叶过多的颗粒型巨核细胞。

【维生素 B₁₂ 和叶酸含量变化】

（1）维生素 B₁₂ 缺乏症：血清维生素 B₁₂ 检测（放免法）< 74~103 pmol/L；红细胞叶酸检测（放免法）

$<227\text{nmol/L}$ 。

(2) 叶酸缺乏症：血清叶酸检测（放免法） $<6.91\text{nmol/L}$ ($<3\text{ng/ml}$)；红细胞叶酸检测（放免法） $\leq 227\text{nmol/L}$ (小于 $50\sim 100\text{ng/ml}$)。

造血功能障碍性贫血

考点：再生障碍性贫血的实验诊断

【概念与发病机制】

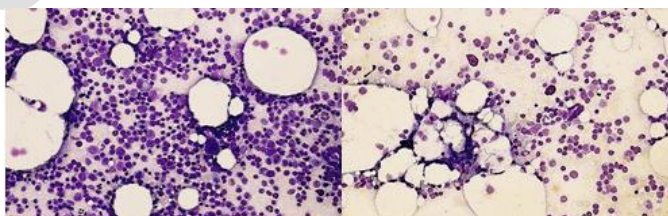
(1) 概念：是由多种原因致**造血干细胞减少和（或）功能异常**，从而引起红细胞、中性粒细胞、血小板减少的一种获得性疾病。临床表现为贫血、感染和出血。

(2) 发病机制：与造血干细胞受损、造血微环境损伤及免疫介导因素有关。



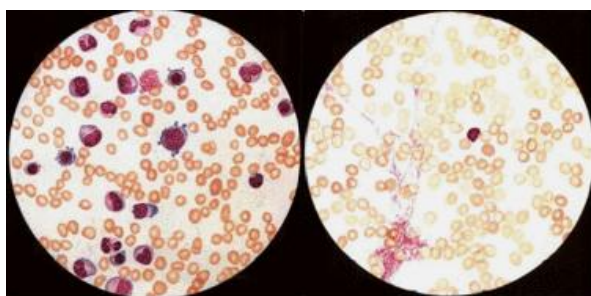
再生障碍性贫血临床表现-感染。左为 26 岁女性患者感染绿脓杆菌，致口腔疼痛、肿胀，不能正常闭合。右为另外一名患者，口腔发生严重的白色念珠菌感染。

【血象与骨髓象特点】**呈正细胞正色素性贫血，网织红细胞极低**，可有小细胞增多。中性粒细胞绝对值常低于 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ ，血小板计数早期减少。**骨髓各穿刺部位大多增生不良**，但也有个别部位呈暂时增生，**正常造血成分被脂肪组织取代**。三个细胞系减少，**骨髓巨核细胞减少**，全片不见或仅有数个，但淋巴细胞相对增多。

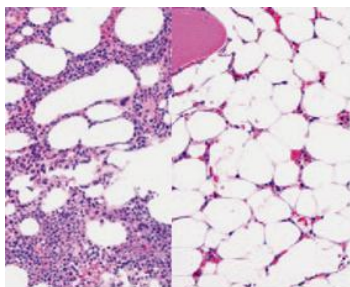


再生障碍性贫血骨髓小粒：左为正常对照，有核细胞较多。右为再生障碍性贫血，有核细胞少见，近似空网状。

再生障碍性贫血骨髓象：左为正常对照，可见各系各阶段的细胞增生。右为再生障碍性贫血，有核细胞增生极度低下，视野中只见到一个淋巴细胞。



骨髓病理组织学检验：骨髓增生减退，造血组织与脂肪组织容积比降低（小于 0.34）。造血细胞减少（特别是巨核细胞减少），非造血细胞比例增加，并可见间质水肿、出血甚至液性脂肪坏死。骨髓活检对再障的诊断具有重要价值。



再生障碍性贫血骨髓活检：左为正常对照，右为再生障碍性贫血。可见脂肪组织增多，期间散布着少量细胞。

【再障的诊断标准】如下：①全血细胞减少，网织红细胞绝对值减少；②一般无肝脾肿大；③骨髓至少 1 个部位增生减低或重度减低（如增生活跃，须有巨核细胞明显减少）及淋巴细胞相对增多，骨髓小粒非造血细胞增多（有条件者应做骨髓活检等检查）；④能除外引起全血细胞减少的其他疾病，如阵发性睡眠性血红蛋白尿症、骨髓增生异常综合征中的难治性贫血、急性造血功能停滞、骨髓纤维化、急性白血病、恶性组织细胞病等；⑤一般抗贫血药物治疗无效。

【急性与慢性再生障碍性贫血的鉴别诊断】见下表。

急性与慢性再生障碍性贫血的鉴别诊断

	急性	慢性
发病	急	慢
病程	<6 个月，6~12 个月为亚急	>1 年
全血细胞	↓↓↓	↓↓
网织红细胞	<1%	>1%
绝对值	$<15 \times 10^9/L$	$>0.5 \times 10^9/L$
粒细胞绝对值	$<0.5 \times 10^9/L$	$>0.5 \times 10^9/L$
血小板	$<20 \times 10^9/L$	$>20 \times 10^9/L$

	急性	慢性
骨髓象	多部位增生减低，三系造血细胞减少	三系或二系减少，至少一个部位增生不良或向心性萎缩，脂肪、晚幼红增多。巨核细胞明显减少
非造血细胞	↑ ↑ >70%	↑ ↑ <70%
脂肪细胞	↑ ↑	↑ ↑
HbF	↑	↑ ↑ ↑
免疫功能	受损重	受损轻
EPO ↑	不显著	显著

考点：纯红细胞再生障碍性贫血（PRCA）的实验诊断

【概念】

是由于单一红细胞系生成障碍所引起的贫血。

【血象与骨髓象特点】

（1）血象：呈正细胞正色素性贫血，Hb 小于 100~120g/L，网织红细胞小于 1%，绝对值减少，Hct 下降。MCV、MCH、MCHC 多在正常范围内。白细胞和血小板形态正常。

（2）骨髓象：增生活跃，少数低下，红细胞系成熟停滞在早幼红细胞前阶段，幼红细胞极少或缺如，粒红比例明显增加，少数巨核细胞增加。

例题 • A1

血清铁降低见于

- A、肝脏疾病
- B、感染
- C、巨幼细胞性贫血
- D、慢性溶血
- E、铁负荷过量

【答案】B

例题 • A1

缺铁性贫血时，红细胞与血红蛋白之间的关系表现为

- A、红细胞与血红蛋白平行减少
- B、红细胞减少比血红蛋白减少更明显
- C、血红蛋白减少比红细胞减少更明显
- D、红细胞数量减少，而血红蛋白在正常范围内
- E、红细胞数量增加，但血红蛋白明显减少

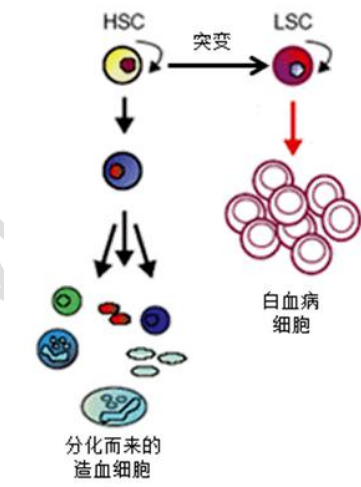
【答案】C

白血病概述

考点：白血病特点

【概念】

白血病（leukemia）属于造血系统的恶性肿瘤，是一组高度异质性的恶性血液病，其特点为白血病细胞呈现异常增生分化成熟障碍，并伴有凋亡减少。临床出现不同程度的贫血、出血、发热及肝脾、淋巴结肿大，可危及生命。



【按白血病细胞分化程度分类】

项目 名称	骨髓中增生的细胞阶段	骨髓中原始细胞数量	自然病程
急性白血病	原始细胞（或原始加幼稚）	>30%	短于 6 个月
慢性白血病	接近成熟阶段细胞	<10%	数年

【按白血病细胞形态分类】

可分为淋巴细胞型、粒细胞型、单核细胞型。还有少见类型：红血病、红白血病、巨核细胞、嗜酸性

粒细胞、嗜碱性粒细胞、组织嗜碱细胞、浆细胞、多毛细胞及分类不明等型白血病。

【临床分类】

(1) 急性白血病：急性淋巴细胞白血病、急性粒细胞白血病、急性单核细胞白血病等。

(2) 慢性白血病：慢性粒细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性单核细胞白血病等。

(3) 少见类型白血病：嗜酸性粒细胞白血病、嗜碱性粒细胞白血病、组织嗜碱细胞白血病、多毛细胞白血病等。

(4) FAB 形态学分类：1976 年法 (F)、美 (A)、英 (B) 三国协作组提出将急性白血病分为急性淋巴细胞白血病 (L1、L2、L3) 和急性非淋巴 (髓) 细胞白血病 (M0~M7) 两大类及其亚型。

随着免疫学和细胞遗传学的发展，国际上在白血病 FAB 分型的基础上，结合其**形态学 (morphology)、免疫学 (immunology) 和细胞遗传学 (cytogenetics)** 特征，提出了白血病另一种新的分型方法，即 **MIC 分型**。

分子生物学技术的崛起与发展，人类基因组的破译，使其对染色体易位形成融合基因的检出更能反映急性白血病的生物学本质，从而提出了白血病的 **MICM (Morphological, Immunological, Cytogenetics, Molecular biology)** 分型方案，使白血病的诊断从细胞水平上升到亚细胞水平及分子水平。

这不仅对进一步认识白血病的本质及研究其发病机制和生物学特性有重要意义，而且对指导临床治疗和疗效及预后的判断亦具有十分重要的意义。

最近，世界卫生组织 (WHO) 联合血液病理学会和欧洲血液病理工作者协会提出了一个造血组织和淋巴组织肿瘤的新分类方案，即髓系肿瘤 WHO 分类。该方案应用了 MICM 分型技术，结合临床资料，力求更能反映疾病的本质，成为国际上一种新的分型诊断标准。

【急性白血病的临床特征】由于异常的克隆细胞增殖失控，凋亡受阻，致使白血病细胞在骨髓中大量增生积聚，正常的造血受抑制，临床上表现为**胸骨压痛、肝脾淋巴结肿大，同时出现不同程度的贫血、出血和感染症状**。

考点：急性白血病分型

1、细胞形态学分型

(1) FAB 协作组分型

分为急性淋巴细胞白血病 (acute lymphocytic leukemia, ALL) (L1、L2、L3) 和急性非淋巴 (髓) 细胞白血病 (acute myeloblastic leukemia, AML) (M0~M7) 两大类及其亚型。



(2) 我国分型：1986 年天津会议上又进行了修改，见下表。

中国急性白血病分型标准

亚型	分型标准
M ₀	急性髓细胞白血病微分化型，原始细胞 $\geq 30\%$ ，无 T、B 淋巴系标记，至少表达一种髓系抗原，免疫细胞化学或电镜 MPO 阳性
M ₁	原始粒细胞白血病未分化型，骨髓中原始粒细胞 $\geq 90\%$ (NEC)，早幼粒细胞很少，中幼粒细胞以下阶段不见或罕见 POX 或 SB (＋) 的原始细胞 $> 3\%$
M ₂	原始粒细胞白血病部分分化型
M _{2a}	骨髓中原始粒细胞 30%～89% (NEC)， 单核细胞$< 20\%$ ，早幼粒以下阶段 $> 10\%$

M _{2b}	骨髓粒系明显增生，异常原始及早幼粒细胞明显增多，以 异常的中性中幼粒细胞 增生为主，其胞核常有 1～2 个大核仁，核质发育显著不平衡， 此类细胞$> 30\%$ (NEC)
M ₃	急性早幼粒细胞白血病，骨髓中以颗粒增多的异常早幼粒细胞增生为主， $> 30\%$ (ANC)，其胞核大小不一，胞质中有大小不等的颗粒，可见束状的 Auer 小体
M _{3a}	粗颗粒型：嗜苯胺蓝颗粒粗大，密集甚或融合
M _{3b}	细颗粒型：嗜苯胺蓝颗粒密集而细小

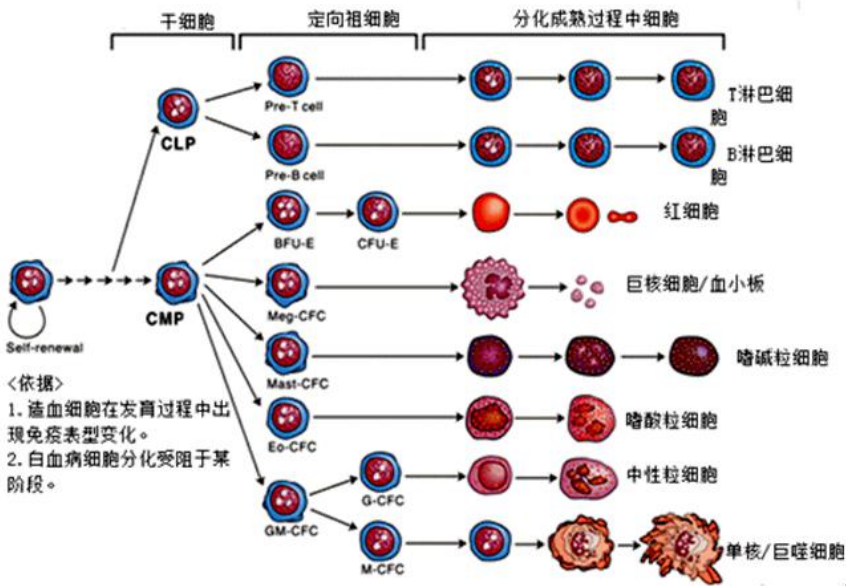
M ₄	急性粒—单核细胞白血病
M _{4a}	以原始及早幼粒细胞增生为主，原、幼单及单核 $> 20\%$ (NEC)
M _{4b}	以原、幼单核细胞增生为主，原粒＋早幼粒细胞 $> 20\%$ (NEC)
M _{4c}	具有粒系又具有单核系特征的原始细胞 $> 30\%$ (ANC)
M _{4Eo}	除上述特征外，有颗粒粗大且圆、着色较深的嗜酸性粒细胞，

	占 5%~30%（此类细胞常伴有粗大而多的嗜酸颗粒）
--	----------------------------

M ₅	急性单核细胞白血病 ，以分化程度分两亚型
M _{5a}	未分化型，骨髓原单核细胞≥80%（NEC）
M _{5b}	部分分化型，骨髓原始和幼稚单核细胞>30%（ANC）。原始单核细胞<80%（NEC），其余为幼单和单核细胞增多
M ₆	红白血病 ，骨髓中红细胞系≥50%，常有形态学异常，红系 PAS 阳性，原粒细胞（或原单+幼单核细胞）>30%（ANC），或血片中原粒（或原单）细胞>5%，骨髓中原粒（或原幼单核）细胞≥20%（ANC）。部分病例红系 30%~50%，而异常幼红细胞（巨幼样变，双核、多核、核碎裂）>10%也可诊断
M ₇	巨核细胞白血病 ，外周血有原巨核（小巨核）细胞；骨髓中原巨核细胞>30%；原巨核由电镜、细胞化学或单克隆抗体证实；骨髓细胞少时往往干抽，活检有原始和巨核细胞增多，网状纤维增加

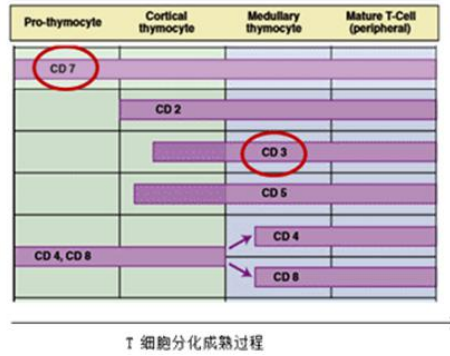
2、免疫学分型

利用单克隆抗体检测相应白血病细胞的免疫标志，可明确区分 ALL 和 AML，并可进一步鉴定亚型。



【T 细胞】

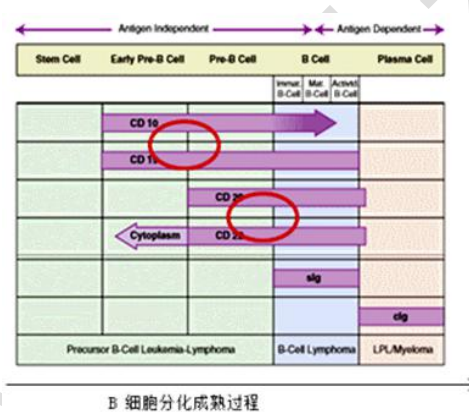
绵羊红细胞受体（Es）及细胞表面分化抗原 CD7、CD2、CD3、CD4、CD8、CD5 为 T 细胞标记。



CD7 为出现早、且贯穿表达整个 T 细胞分化发育过程的抗原。目前认为 CD7、CyCD3 属于检测 (T-ALL) 的最敏感指标。但 CD7 与 AML 有 5%~10% 的交叉反应，只表达 CD7 不能诊断 T-ALL。CD5 与部分 B 淋巴细胞有交叉反应，CD25 为激活的 T、B 细胞的标记。

【B 细胞】

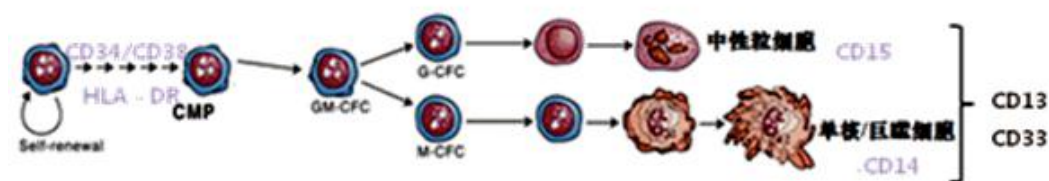
成熟 B 细胞特征性的标记是细胞膜表面免疫球蛋白 (SmIg) 及小鼠红细胞受体 (Em)，Em 为早期成熟 B 细胞标志。B 细胞分化抗原原有 CD10、CD19、CD20、CD21 和 CD22 等。



CD19 反应谱系广，从早前 B 细胞至前浆细胞，是鉴别全 B 系的敏感而又特异的标记。胞浆 CD22 (CyCD22) 先于膜表达，且出现很早，髓系均不表达，证明 CyCD22 用于检测早期 B 细胞来源的急性白血病是相当特异而敏感的。

浆细胞由成熟 B 细胞分化而成，失去了 SmIg，但胞质有 Ig 形成，胞质表达 CyIg⁺、浆细胞抗原 PC-1⁺ 和 PCA-1⁺。

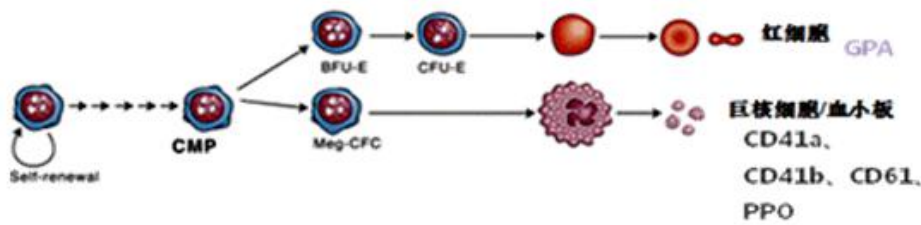
【粒-单核细胞】



粒-单细胞有些共有的标记如 CD11b、CD31~CD36、CD64、CD68 等，这些标记在淋系无交叉表达 (个别

除外)。CD33、CD13 反应谱系较广，亦可表达在细胞质中，且十分稳定。CD14 为单核细胞特异的。胞质中 CD13 (CyCD13)、CD14 (CyCD14)、CD15 (CyCD15) 表达早于膜表面表达，且特异性更强。髓过氧化物酶 (MPO) 为髓系所特有。

【巨核细胞】巨核细胞系分化发育过程中，其特异性标记主要有 CD41a (GP IIb/IIIa)、CD41b (IIb) 和 CD61 (IIIa) 以及血小板过氧化物酶 (PPO) 等。



【红细胞】红细胞表面有多种抗原存在，构成独立的血型系统。与红白血病的免疫分型有关的主要是血型糖蛋白 A、H 和 CD71 (转铁蛋白受体)。

【干细胞和祖细胞】CD34 为造血干细胞标记，无系的特异性。CD38 为造血祖细胞的标记。HLA-DR 属非特异性抗原，它可表达于干细胞、祖细胞、各分化阶段的 B 细胞及激活的 T 细胞。

临床上对细胞免疫标记的检测可用于急慢性白血病和淋巴瘤的分型和诊断、微量残留病的诊断、免疫调节功能的判断以及病态巨核细胞的研究等。(见下表)。

急性髓细胞白血病 FAB 分型与免疫标志

抗体	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
HLA-DR	+	+	-	+	+	+/-	+/-
CD34	+	+/-	-	+/-	+/-	-	+/-
CD33	+	+	+	+	+	+/-	+/-
CD13	+/-	+	+	+	+	-	未报告
CD14	-	+/-	-	+	+	-	未报告
CD15	-	+	+/-	+	+	+/-	未报告
血型糖蛋白 A	-	-	-	-	-	+	-
血小板 GP	-	-	-	-	-	-	+

3、细胞遗传学分型

MIC 建议名称如下：M2/t (8; 21); M3/t (15; 17); M5a/t (11q); M4Eo/inv (16); M1/t (9; 22); M2/t (6; 9); M1/inv (3); M5b/t (8; 16); M2Baso/t (12p); M4/+4。

急性淋巴细胞白血病及其实验诊断

考点：形态学检查

考点：其他检查

考点：形态学检查

1、血象

红细胞及血红蛋白低于正常，一般为正细胞正色素性贫血，血片中遇见少量幼红细胞。白细胞计数多数增高，可正常或减少。分类中原始及幼稚淋巴细胞增多，可达 90%。血小板计数低于正常，晚期明显减少。

2、骨髓象

骨髓增生极度或明显活跃，少数病例呈增生活跃，以原始和幼稚淋巴细胞为主，大于 25%，伴有形态异常核型不规则。粒细胞系统增生受抑制，红细胞系统增生也受抑制。巨核细胞系显著减少或不见，血小板减少。退化细胞明显增多，篮细胞（涂抹细胞）多见，这是急淋的特征之一。按 FAB 形态学分类：急淋可分为 L1、L2、L3 三种亚型。（见下表）

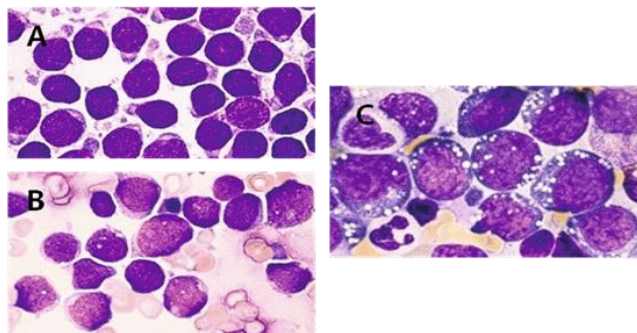
急性淋巴细胞白血病的 FAB 分型

注：小细胞：直径≤12 μm；大细胞：直径>12 μm

细胞学特征	第 1 型（L1）	第 2 型（L2）	第 3 型（L3）
细胞大小	小细胞为主，大小较一致	大细胞为主，大小不一致	大细胞为主，大小较一致
核染色质	较粗，每例结构较一致	较疏松，每例结构较不一致	呈细点状均匀
核形	规则，偶有凹陷或折叠	不规则，凹陷或折叠常见	较规则
核仁	小而不清楚，少或不见	清楚，1 个或多个	明显，一个或多个，呈小泡状
胞质量	少	不定，常较多	较多
胞质嗜碱性	轻或中度	不定，有些细胞深染	深蓝
胞质空泡	不定	不定	常明显，呈蜂窝状

急性淋巴细胞白血病不同亚型的骨髓象

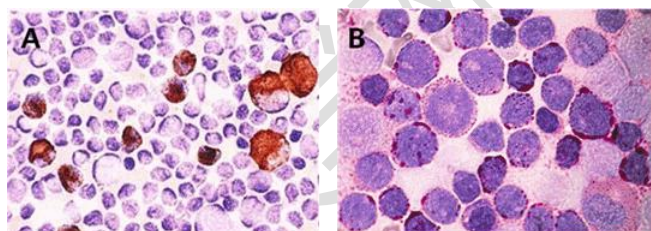
A、ALL-L1 B、ALL-L2 C、ALL-L3



考点：其他检查

1、细胞化学染色

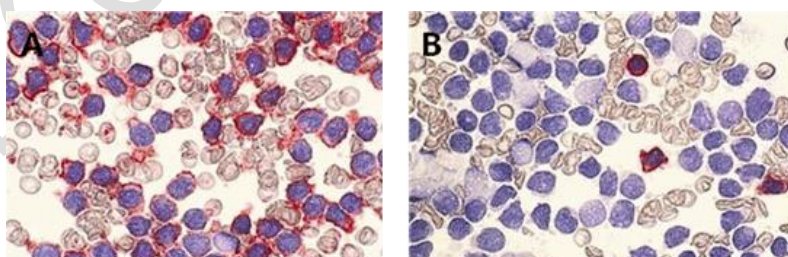
- (1) 过氧化物酶（POX）与苏丹黑（SB）染色：各阶段淋巴细胞均阴性，阳性的原始细胞小于 3%。
- (2) 糖原（PAS）染色：约 20%~80%的原始淋巴细胞呈阳性反应。
- (3) 酸性磷酸酶（ACP）染色：T 细胞阳性，B 细胞阴性。
- (4) 其他：非特异性酯酶及溶菌酶均呈阴性反应。



急性淋巴细胞白血病细胞化学染色

A、POX 染色阳性率<3%；B、PAS 染色阳性反应

2、免疫学检测：根据膜表面标记，将 ALL 分为 T 系 ALL 和 B 系 ALL 及其各自的亚型。



急性 B 淋巴细胞白血病细胞免疫化学染色

A、CD19 100%细胞为阳性 B、CD3 为阴性（与 A 图为同一患者）

3、染色体及分子生物学检验：大约 90%的急淋有克隆性核型异常，其中 66%为特异性染色体重排。

染色体数目异常可有超二倍体、亚二倍体、假二倍体及正常二倍体。

染色体结构异常可见非特异性结构重排 6q-、t/del（9p）、t/del（12P）和特异性结构重排。