

188 例非霍杰金淋巴瘤化疗前后骨髓象变化分析

卢 萍¹, 宋 容², 吴立翔¹, 林一民^{1△} (重庆肿瘤研究所: 1. 检验科; 2. 病理科 400030)

【摘要】 目的 分析和探讨化疗对非霍杰金淋巴瘤患者骨髓的影响。**方法** 对 188 例非霍杰金淋巴瘤患者经 CHOP 方案化疗前后的骨髓象各系细胞比例及形态进行比较分析。**结果** 化疗对患者骨髓的影响较大, 188 例患者均出现不同程度的骨髓抑制, 179 例白细胞、115 例血小板、103 例巨核细胞比例降低明显; 63 例红细胞、123 例淋巴细胞、45 例单核细胞比例有不同程度降低或增高, 1 例患者发生再障、1 例患者出现骨髓纤维化; 细胞形态也发生变化, 186 例患者渡过了危险期, 骨髓系统得以恢复。**结论** CHOP 方案的化疗对患者骨髓可造成不同程度的损害, 其中影响最大的是粒细胞系统和巨核细胞系统, 在化疗的过程中要注意保护骨髓。

【关键词】 非霍杰金淋巴瘤; 骨髓涂片; CHOP 方案
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 17. 005 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)17-2124-02

Change of bone marrow in 188 patients with non-Hodgkin lymphoma before and after chemotherapy LUPing¹, SONG Rong², WU Li-xiang¹, LIN Yi-min^{1△} (1. Clinical Laboratory; 2. Pathology Department, Chongqing Cancer Institute, Chongqing, 400030, China)

【Abstract】 Objective To analyzed and discuss the chemotherapy effect of bone marrow of non-Hodgkin lymphoma patients. **Methods** Bone marrow's different kinds of cell's configuration and proportion were observed before and after CHOP chemotherapy. **Results** CHOP chemotherapy had a severity effect on patients, the patients appeared different degree bone marrow control. 170 cases of white blood cell, 115 cases of blood platelet, 103 cases of megacaryocyte proportion nakedness decreased. 63 cases of red blood cell, 123 cases of lymphocyte, 45 cases of monocyte proportion had decreased and increased. 1 case occurred aplastic anemia, 1 case occurred myelofibrosis. Cell configuration had changed too, but a majority of patients get through the danger period, and bone marrow had rebuilt. **Conclusion** CHOP chemotherapy can damage patient's bone marrow in different degrees, the primary effect is granulocyte system and megacaryocyte system. It should pay attention to protect bone marrow in CHOP chemotherapy.

【Key words】 non-Hodgkin lymphoma; bone marrow check; CHOP chemotherapy

淋巴瘤是一个恶性血液系统肿瘤, 随着环境污染的严重, 发病率不断增高, 医学上已有较为成熟的治疗方案^[1]。CHOP 方案是联合环磷酰胺、表柔比星、长春新碱、泼尼松对肿瘤细胞进行化学治疗^[2], 是现在淋巴瘤的常规、有效的治疗方案; 但由于 CHOP 方案的药品多、药量大, 容易引起一系列不良反应, 特别是骨髓抑制, 可引发一系列病理反应。以下特从本院 2 000 多例淋巴瘤患者中选取 188 例经 CHOP 方案治疗的患者, 对骨髓抑制进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2005 年 1 月至 2010 年 12 月肿瘤内科收治的 188 例初诊非霍杰金淋巴瘤的患者, 其中男 143 例, 年龄 18~58 岁, 平均 38 岁; 女 45 例, 年龄 21~61 岁, 平均 41 岁, 为免除因淋巴瘤细胞浸润带来的影响因素, 特选取淋巴瘤分期在 I~II 期的患者, 并排出有其他血液系统疾病或感染引起的骨髓系统改变, 测定外周血、血细胞参数基本都在正常范围内, 在进行 CHOP 方案治疗 2~3 个疗程后抽取骨髓进行涂片检测, 188 例患者均符合国内非霍杰金淋巴瘤诊断标准^[2]。

1.2 测定方法 骨髓涂片检查, 行骨髓穿刺术, 抽取骨髓 0.5 mL, 涂片, 瑞氏-吉姆沙染色, 低倍镜下观察增生程度, 油镜下计数 200~500 个有核细胞计算比例并观察细胞形态。

2 结 果

2.1 化疗前后骨髓增生程度改变 188 例淋巴瘤患者化疗前

骨髓涂片检测中骨髓有核细胞增生情况为增生活跃的 134 例, 明显活跃 29 例, 轻度降低 22 例, 降低 2 例, 极度活跃 1 例。化疗后骨髓涂片检查结果骨髓有核细胞增生情况为增生活跃的 22 例, 明显活跃 2 例, 轻度降低 95 例, 降低 65 例, 明显降低 4 例, 极度降低 1 例, 见表 1。

表 1 化疗前后骨髓有核细胞增生情况 (n)

时间	极度活跃	明显活跃	活跃	轻度降低	降低	明显降低	极度降低
化疗前	1	29	134	22	2	0	0
化疗后	0	2	22	95	65	4	1

2.2 化疗前后骨髓中各系细胞比例改变 骨髓中各有核细胞系统的改变结果如下: 化疗前粒细胞系统比例正常的 159 例, 范围在 42.5%~65.5%; 轻度降低 22 例, 范围在 40.5%~49.5%; 降低的 6 例, 范围在 30.5%~38.5%; 增高的 1 例, 为 69.5%。红细胞系统比例正常的 165 例, 范围在 15.5%~25.5%; 降低的 20 例, 范围在 10.5%~15.5%; 增高的 3 例, 范围在 23.5%~30.5%。淋巴细胞系统比例正常的 133 例, 范围在 15.5%~30.5%; 比例降低的有 53 例, 范围在 5.5%~10.5%; 比例增高的有 2 例, 范围在 42.5%~45.5%。单核细胞比例正常有 176 例, 范围在 0~5.5%; 增高有 12 例, 范围在 6.5~8.5%。化疗后的粒细胞系统比例正常的 18 例, 范围在 40.5%~55.5%; 轻度降低 91 例, 范围在 35.5%~39.5%; 降

△ 通讯作者, E-mail: lym_0001@yahoo. cn.

低的 79 例,范围在 21.5%~30.5%。红细胞系统比例正常的 125 例,范围在 15.5%~22.5%;降低的 18 例,范围在 9.5%~13.5%;增高的 45 例,范围在 21.5%~26.5%。淋巴细胞系统比例正常的 65 例,范围在 16.5%~35.5%;降低的有 45 例,范围在 3.5%~10.5%;增高的有 78 例,范围在 41.5%~56.5%。单核细胞比例正常的有 143 例,范围在 0~5.5%;增高的有 45 例,范围在 6.5%~11.5%,见表 2。

表 2 化疗前后骨髓各系细胞比例变化比较(n)

项目	化疗前				化疗后			
	正常	轻度降低	降低	增高	正常	轻度降低	降低	增高
粒细胞比例	159	22	6	1	18	91	79	
红细胞比例	165	—	20	3	125	—	18	45
淋巴细胞比例	133	—	53	2	65	—	45	78
单核细胞比例	176	—	—	12	143	—	—	45

注:—表示无数据。

2.3 化疗前后骨髓中巨核细胞和血小板分布改变 巨核细胞系统计数全片 50~88 个的 50 例,30~49 个的 65 例,10~29 个的 66 例,大于 88 个的有 4 例,小于 10 个的有 4 例。血小板分布状况油镜下多见的 1 例,油镜下易见的 26 例,油镜下血小板可见的 127 例,油镜下血小板偶见 32 例,油镜下少见的 2 例。化疗后巨核细胞系统计数全片 50~88 个的 34 例,30~49 个的 46 例,10~29 个的 105 例,小于 10 个的有 3 例。血小板分布状况油镜下多见的 0 例,油镜下易见的有 16 例,油镜下可见 56 例,油镜下偶见 98 例,油镜下少见的 15 例,难见的 3 例,见表 3、4。

表 3 化疗前后骨髓巨核细胞分布情况(n)

项目	化疗前	化疗后
全片巨核细胞数量大于 88 个	3	0
全片巨核细胞数量 50~88 个	50	34
全片巨核细胞数量 30~49 个	65	46
全片巨核细胞数量 10~29 个	66	105
全片巨核细胞数量小于 10 个	4	3

表 4 化疗前后骨髓血小板分布情况(n)

项目	化疗前	化疗后
散在、小簇血小板多见	1	0
散在、小簇血小板易见	26	16
散在血小板可见	127	56
散在血小板偶见	32	98
散在血小板少见	2	15
散在血小板难见	0	3

2.4 化疗前后骨髓中细胞形态改变 由于选择的淋巴瘤患者分期多为 I、II 期,患者的骨髓、外周血一般都未受侵犯,更少 有合并白血病,从形态上观察细胞都较为正常,在经过 2~3 个 疗程的化学治疗后,细胞的形态也发生了一些改变。粒细胞 的变化最大,粒细胞系统可以出现数量的减少或成熟的障碍, 数量减少可有分叶核粒细胞的增多,而上阶段的粒细胞比 例减少,类似造血系统老化;也可表现为整个粒细胞系统数 量的减

少。成熟障碍表现为分叶核粒细胞和杆状核粒细胞比例减少, 上阶段粒细胞比例增高,类似分化异常;另外嗜酸粒细胞所占 比例较化疗前有所降低,化疗后的粒细胞胞浆容易出现中毒颗 粒、空泡变性、核分叶过多等现象,这可能是药物毒性引起的, 这和感染引起的中毒性改变要相区别,后者有粒细胞数量绝对 增高和碱性磷酸酶积分增高。红细胞系统的变化较小,但也可 出现核浆发育不均衡的现象。淋巴细胞形态可有异常,胞浆可 有伪足出现,像多毛淋巴细胞,可有小于 5.0%的原幼淋巴细胞 出现,片尾蓝状细胞增多。单核细胞变化较小,在化疗后可 因粒细胞的减少和淋巴细胞一样显得相对增高,血小板在化疗 后明显减少,在骨髓中的分布从小簇聚集到散在分布,可出现 大血小板、小血小板、异形血小板,少数病例也可出现血小板增 多,但血小板功能却发生变化,巨核细胞可有裸巨核细胞增多, 颗粒巨核细胞增多,而产板巨核减少,巨核细胞胞浆也可出现 空泡变性、核分叶过多。

3 讨 论

化疗药物对骨髓的抑制源于对细胞的作用,在 CHOP 化 疗方案中的环磷酰胺,是双功能烷化剂及细胞周期非特异性药 物,可干扰 DNA 及 RNA 功能,尤以对前者的影响更大,它与 DNA 发生交叉联结,抑制 DNA 合成,对 S 期作用最明显。骨 髓抑制为其最常见的毒性,白细胞往往在给药后 10~14 d 最 低,多在第 21 天恢复正常,血小板减少比其他烷化剂少见,严 重程度与剂量有关。表柔比星属于抗生素类抗肿瘤药,为阿霉 素的分同异构体,作用机制是直接嵌入 DNA 核碱对之间,干 扰转录过程,阻止 mRNA 的形成,从而抑制 DNA 和 RNA 的 合成。表柔比星对拓扑异构酶 II 也有抑制作用,为一细胞周期 非特异性药物,对多种移植性肿瘤均有效,可引起骨髓抑制导 致白细胞及血小板减少。长春新碱能抗癌,具有使细胞分裂 (有丝分裂)在中期停止的作用,在临床医学上作为抗癌剂之一 而被应用,特别是对造血器官的肿瘤比较有效。长春新碱虽然 抗肿瘤作用良好,但不良反应大,主要是神经毒性,对骨髓也有 抑制作用^[3]。

骨髓抑制是指骨髓中的血细胞前体的活性下降。外周血 里的红细胞和白细胞都源于骨髓中的干细胞。血细胞的寿命 短,常常需要不断补充。为了达到及时补充的目的,作为血细 胞前体的干细胞必须快速分裂。化学治疗和放射治疗(radiation)以及许多其他抗肿瘤治疗方法,都是针对快速分裂的细胞,因而常常导致正常骨髓细胞受抑制^[3]。骨髓抑制是多数化 疗药的常见毒性反应,大多数化疗药均可引起有不同程度的骨 髓抑制,在作者观察的 188 例经 CHOP 方案治疗的患者中,2 ~3 个疗程对骨髓的增生程度影响是 100%,188 例患者骨髓 增生程度均有不同的降低,145 例骨髓增生程度在轻度降低至 极度降低。更有 1 例并发急性再生障碍性贫血,1 例患者出现 骨髓纤维化。粒细胞比例 100%的降低,虽然部分粒细胞比例 还在正常范围之内,但也从正常值的上限降到正常值的下限, 是骨髓中变化最明显的系统。因粒细胞平均生存时间最短,约 为 6~8 h,因此骨髓抑制常最先表现为白细胞比例下降。而红 细胞平均生存时间为 120 d,受化疗影响较小,下降通常不明 显。淋巴细胞系统和单核细胞系统也有轻度降低,但在粒细胞 系统明显降低的情况下反而相对增高^[4-6]。巨核细胞系统变化 明显,巨核细胞数量降低明显,血小板的产生也受影响,血小板 数量减少、分布异常,血小板平均生存时间约为 5~7 d,其下降 出现较晚、较轻。

作者观察的 188 例患者,都为非霍杰金(下转第 2127 页)

氧化酶法;而胆固醇(Ch)则采用胆固醇氧化酶的方法;三酰甘油(TG)采用 GPO-PAP 酶法。

1.4 不确定度(U%)来源^[5] (1)批内的因素;(2)批间的因素;(3)偏倚的因素。

1.5 不确定度(U%)公式^[6-7] $U\% = 2CV\%$ 。

2 结 果

本室 16 项生化检验项目(U%)计算值见表 1。

表 1 测定不确定度的评估表

检验项目	单位	平均值	标准差	批内 CV%	扩展不确定度 (U%)
K ⁺	mmol/L	4.25	0.05	1.19	2.38
Cl ⁻	mmol/L	112.00	1.48	1.33	2.65
Na ⁺	mmol/L	138.00	0.92	0.67	1.34
Ca ²⁺	mmol/L	2.28	0.05	2.09	4.17
ALT	U/L	38.00	2.43	6.40	12.80
AST	U/L	36.00	2.11	5.86	11.71
ALP	U/L	185.00	7.60	4.11	8.22
GGT	U/L	45.00	3.20	7.10	14.20
TP	g/L	58.50	0.86	1.47	2.93
Alb	g/L	30.60	1.10	3.61	7.21
P ⁴⁺	mmol/L	1.28	0.03	2.00	4.00
BUN	mmol/L	7.59	0.35	4.59	9.17
Cr	μmol/L	129.00	6.02	4.67	9.34
UA	μmol/L	285.00	19.55	6.86	13.72
Glu	mmol/L	7.12	0.14	2.03	4.06
Ch	mmol/L	4.56	19.55	6.86	3.87

3 讨 论

对不确定度进行测量是误差理论完善与发展的产物,是传统的误差评定办法在实际中的挑战。临床上使用准确度这一指标来反映所测定的结果是否是准确的,但准确度只是实际反映了测量结果与真值的一致程度,并且真值是没有办法知道的,不同批次的测定结果又会受到仪器精密度不一致所带来的负面影响,所以使用准确度这个指标难以用来具体地表示其结果是否是准确的。而应用 U%却能够具体地反映出测量结果是否准确,从而越来越被临床医学所接受。ISO 给予测量 U%的定义为:“表征较合理地赋予了被测量值的具体分散性,并与测量结果具有一定关联的参数,称之为测量的不确定度”^[8]。

当估计不准确度(U%)时,工作人员应当非常熟悉地分析过程以及条件的影响因素,并且要考虑到他们对不确定度(U%)的贡献。主要包括分析下列因素:样本的运输,是否加入了保护剂,离心以及基质效应,样本的稀释等。然而在许多

种情况之下,通过应用一定的措施,实际中可以将这些因素对总 U%的影响降低到最大分量的 1/3。

值得一提的是,采样因素在国际上是通常不被考虑的,因为这个因素所影响到的结果并不是所需要测定的 U%。U%评估的一个前提就是实验室内必须具备一系列行之有效的控制措施以及质量保证体系,才能够确保过程中的稳定以及在控。这些措施包括了合格的人员,以及对设备与试剂的正确校准及维护,使用已经经过确认的方法,适当的参考物质以及文件化测量的程序,并使用符合规定的控制程序。在这种状态下,运用实验室的室间以及室内方法来确认所要研究的数据,进一步分析影响要测定的分量,评估不准确度(u%)。本文中测量不确定度值基本反映本室实验条件下检测结果的准确性和分散性。

参考文献

[1] 刘小娟,江咏梅,王泓,等. 临床生化检验测量不确定度的初步研究[J]. 重庆医学,2007,36(11):1086-1087.
[2] 陈孝红,杨红英,邵文琳,等. 利用室内质控和室间质评资料计算测量不确定度[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(2):194-195.
[3] 黄永富,许文荣,曹兴建,等. 全自动生化分析仪检测系统过程能力与不确定度的研究[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(7):650-652.
[4] Dogra N, Giordano J, France N. Cultural diversity teaching and issues of uncertainty: the findings of a qualitative study[J]. BMC Med Educ, 2007, 7(1):8.
[5] 陈文祥,申子瑜,杨振华,等. 临床检验中的测量不确定度[J]. 中华检验医学杂志,2007,30(9):967-971.
[6] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:57.
[7] 黄建良. 临床生化检验测量不确定度的评定[J]. 中国健康月刊,2011,30(3):274-275.
[8] Yalamati P, Jones BJ, Twomey PJ, et al. Appropriateness of the national academy of clinical biochemistry recommendation of repeating HbA1c analysis for extreme results in clinical practice[J]. Ann Clin Biochem, 2009, 46 (pt 2):165-166.

(收稿日期:2012-03-15)

(上接第 2125 页)
淋巴瘤的Ⅰ、Ⅱ期的患者,经 CHOP 方案的治疗也不过 2~3 个疗程,但都引起了骨髓不同程度的变化,而在院中的患者有Ⅲ、Ⅳ期的患者,会有更长的治疗疗程,那么骨髓的监测和维护是减少其他并发症的必要手段^[7]。

参考文献

[1] 陈幸华. 非霍奇金淋巴瘤内科治疗策略[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2010,4(4):1-5.
[2] 叶欧江,张军. 改良 CHOP 治疗非霍杰金淋巴瘤疗效观察[J]. 中国实用医学,2011,11(6):82-83.
[3] 张之南. 血液诊断和疗效标准[M]. 3 版. 北京. 科学出版社,1988:232.

[4] 王微,陈辉树. T 淋巴细胞与外周血嗜酸粒细胞增多相关性[J]. 中华血液血杂志,2007,8(4):285-288.
[5] 黄洪辉,钟济华. rhG-CSF 急性白细胞化疗后中性粒细胞形态、功能、表型的影像[J]. 中国实验血液学杂志,2005,13(6):1033-1037.
[6] 徐淑云,卞如康. 药理实验方法学[M]. 3 版,北京:人民卫生出版社,2007:1248.
[7] 李莉,陈世梅,易珑,等. 恶性肿瘤患者放化疗发生重度骨髓抑制的临床护理对策[J]. 肿瘤预防与治疗,2010,23(5):424-426.

(收稿日期:2012-05-21)