

骨髓细胞涂片会诊中存在的问题及影响因素^{*}

张 雪,刘曙光(首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心/儿童血液病与肿瘤分子分型北京市重点实验室/儿科学国家重点学科 100045)

【摘要】 目的 探讨骨髓细胞形态学检验及其会诊中存在的问题及影响因素。**方法** 对 2013 年来该院进行会诊的 165 例骨髓细胞涂片进行细胞形态学检验,同时对检验中存在的问题进行总结和分析。**结果** 会诊骨髓细胞涂片中,大部分涂片的患者临床信息不完整(57.58%)或缺失(29.70%);部分骨髓细胞涂片未染色(18.79%),经染色后部分涂片细胞形态无法观察(5.46%),被退回;部分骨髓细胞涂片取材稀释(5.12%)或制片不好(9.62%)。会诊骨髓细胞涂片中,病种复杂,以白血病(30.40%)及恶性肿瘤(20.95%)为主,也存在一些罕见病种。**结论** 患者临床信息完整性对骨髓细胞涂片的会诊结论有一定的影响。

【关键词】 骨髓细胞涂片; 细胞形态; 会诊

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.07.001 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)07-0877-03

Problems and factors of bone marrow smear consultation^{*} ZHANG Xue, LIU Shu-guang (Hematology Oncology Center/Beijing Key Laboratory of Pediatric Hematology Oncology/National Key Discipline of Pediatrics, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China)

【Abstract】 Objective To explore the problems in the bone marrow cell morphology test and its consultation. **Methods** 165 cases of bone marrow smears consulted in the hospital were inspected in 2013. The problems existing in the inspection were summarized and analyzed. **Results** In all of the bone marrow smears consulted, most of the patients' clinical information were incomplete (57.58%) or missing (29.70%). A part of the bone marrow smears were not stained (18.79%), in which some smears could not be observed after staining (5.46%) and be returned. A part of bone marrow smears were diluted (5.12%) or poorly smeared (9.62%). The diseases in the bone marrow smears consulted were complex, which were mainly leukemia (30.40%) and malignant tumor (20.95%), and some rare diseases also emerged. **Conclusion** The integrity of patients' clinical information would affect the results of bone marrow smear consultation.

【Key words】 bone marrow smear; cell morphology; consultation

骨髓细胞形态学检查方法简单,报告及时,结果直观,参考价值大,在血液系统及相关疾病诊断中发挥着相当关键的作用^[1]。但在实际工作中,骨髓细胞形态学检查往往受到骨髓取材、制作涂片、细胞染色、涂片保存及检验人员对细胞形态识别能力等多种因素影响^[2],特别是对于一些疑难病例和治疗效果不理想的病例,骨髓细胞形态学检查结果的准确性和客观性常会受到患者或临床医师的质疑。因此,将患者骨髓细胞涂片送往其他医院进行会诊,成为目前比较普遍的结果比对手段。但由于各地、各级医院对骨髓细胞形态学检查要求不统一,因此,对于会诊的骨髓细胞涂片,检验人员在骨髓细胞进行分类计数的同时,还要充分考虑到该会诊涂片在各环节中可能会出现的问题和影响因素。同时,由于检验人员无法直接得到要求会诊患者治疗期间的详细病历资料,仅能通过结合简单的病情摘要进行分析,增加了骨髓细胞形态学检验难度。本文探讨了骨髓细胞形态学检验及其会诊中存在的问题及影响因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 1~12 月其他医院送本院血液肿瘤

中心要求会诊的 165 例儿童骨髓细胞涂片,其中男 97 例,女 68 例,中位年龄 4.0 岁(0.1~16.0 岁)。

1.2 方法 (1)由专人接收、登记会诊骨髓细胞涂片,并进行统一管理。(2)会诊骨髓细胞涂片由专职负责骨髓细胞形态检验的人员进行细胞形态学常规检查,出具检验报告。(3)对会诊检验报告及检验人员提出的意见进行汇总、整理、分析。(4)将会诊骨髓细胞涂片、会诊检验报告发还要求会诊的医院。

2 结 果

2.1 会诊骨髓细胞涂片信息的完整性 165 张会诊骨髓细胞涂片均未提供原始检验报告。同时,会诊骨髓细胞涂片中,21 张(12.72%)在会诊骨髓细胞形态检查申请单中,注明患者临床信息完整,包括患者病史、临床诊断和血常规检查结果。95 张(57.58%)在申请单中注明患者临床信息不完整,其中 27 张(16.37%)申请单注明临床诊断及血常规检查结果;68 张(41.21%)申请单仅注明临床诊断结果。其余 49 张(29.70%)申请单无病史、临床诊断和血常规检查结果等相关信息,仅注明要求会诊骨髓细胞涂片。112 张(67.88%)骨髓细胞涂片标

^{*} 基金项目:国家十二五科技重大专项基金(2011ZX09302-007-01)。

作者简介:张雪,男,主管技师,本科,主要从事临床血液学检验工作。

注患者姓名;48 张(29.09%)骨髓细胞涂片未标注患者姓名,仅有涂片编号;5 张(3.03%)骨髓细胞涂片无任何标注。93 张(56.36%)骨髓细胞涂片标注骨髓取材时间;72 张(43.64%)骨髓细胞涂片未标注骨髓取材时间。见表 1。

2.2 会诊骨髓细胞涂片染色情况 165 张会诊骨髓细胞涂片,其中 134 张(81.21%)骨髓细胞涂片为染色涂片;31 张(18.79%)骨髓细胞涂片为未染色涂片。染色骨髓细胞涂片,其中 11 张(6.67%)染色偏浅;2 张(1.21%)染色偏深。未染色骨髓细胞涂片,经 Wright 染色^[3]后,其中 9 张(5.46%)涂片细胞染色效果不好,细胞形态无法辨别,被退回;其余 22 张(13.33%)涂片染色良好。实际会诊骨髓细胞涂片 156 张。见表 1。

2.3 会诊骨髓细胞涂片取材及制片情况 实际会诊 156 张骨髓细胞涂片,其中 133 张(85.26%)涂片取材及制片良好;8 张(5.12%)涂片取材稀释;15 张(9.62%)涂片制片欠佳,其中 7 张(4.49%)涂片制片较厚、有核细胞未均匀分布,4 张(2.56%)涂片有核细胞明显集中在涂片尾部,3 张(1.92%)涂片成熟红细胞因制片原因形态皱缩变形严重,1 张(0.64%)涂片有严重划痕痕迹。见表 1。

2.4 会诊骨髓细胞涂片检验诊断结论 骨髓细胞涂片检验诊断中不包括因细胞染色效果不好被退回的 9 张涂片和取材稀释的 8 张涂片,实际统计为 148 张细胞涂片。148 张骨髓细胞涂片中,急性白血病(AL)45 例(30.40%),其中包括:急性淋巴细胞白血病(ALL)21 例(14.19%),其中 ALL 初诊 9 例

(6.08%),ALL 骨髓部分缓解 7 例(4.73%),ALL 骨髓缓解 5 例(3.38%);急性粒细胞白血病部分分化型(M2)6 例(4.05%);急性早幼粒细胞白血病(M3)2 例(1.35%);急性粒-单核细胞白血病(M4)4 例(2.70%);急性单核细胞白血病(M5)5 例(3.38%);疑似急性巨核细胞白血病(M7)2 例(1.35%);慢性粒细胞白血病(CML)4 例(2.70%);慢性粒-单核细胞白血病(CMML)1 例(0.68%)。疑似骨髓增生异常综合征(MDS)4 例(2.70%)。恶性肿瘤 31 例(20.95%),其中包括:肿瘤骨髓侵犯 14 例(9.46%),其中考虑淋巴瘤骨髓侵犯 4 例(2.70%);考虑神经母细胞瘤(NB)骨髓侵犯 5 例(3.38%);不能确定肿瘤来源 5 例(3.38%);临床确诊淋巴瘤但骨髓未见侵犯 7 例(4.73%);临床确诊 NB 但骨髓未见侵犯 10 例(6.76%)。良性白细胞疾病 17 例(11.48%),其中包括:中性粒细胞减少症 6 例(4.05%);嗜酸性粒细胞增多症 9 例(6.08%);传染性单核细胞增多症 2 例(1.35%)。噬血细胞综合征(HPS)7 例(4.73%)。贫血性疾病 14 例(9.46%),其中包括:缺铁性贫血(IDA)5 例(3.38%);感染性贫血 4 例(2.70%);再生障碍性贫血(AA)2 例(1.35%);纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA)3 例(2.03%)。原发性血小板减少症(ITP)13 例(8.79%)。糖脂代谢性疾病 3 例(2.03%),其中包括:葡萄糖脑苷脂病 2 例(1.35%)和神经鞘磷脂病 1 例(0.68%)。骨髓坏死 2 例(1.35%)。不明确检验诊断仅进行形态描述性说明 12 例(8.11%),其中包括:有分类不明细胞 8 例(5.41%);骨髓细胞涂片未见明显异常 4 例(2.70%)。

表 1 会诊骨髓细胞涂片综合统计[n(%)]

检验诊断	临床信息			染色情况		制片	
	完整	不完整	缺失	染色	未染色	良好	欠佳
AL	5(3.03)	25(15.15)	15(9.09)	42(25.45)	3(1.82)	42(26.93)	3(1.92)
MDS	0(0.00)	4(2.42)	0(0.00)	4(2.42)	0(0.00)	3(1.92)	1(0.65)
恶性肿瘤	4(2.42)	18(10.91)	9(5.45)	28(16.97)	3(1.82)	29(18.59)	2(1.28)
良性白细胞疾病	4(2.42)	12(7.28)	1(0.61)	16(9.70)	1(0.61)	14(8.98)	3(1.92)
HPS	2(1.21)	3(1.82)	2(1.21)	6(3.64)	1(0.61)	7(4.49)	0(0.00)
贫血性疾病	3(1.82)	8(4.84)	3(1.82)	11(6.67)	3(1.82)	11(7.05)	3(1.92)
ITP	2(1.21)	6(3.64)	5(3.03)	9(5.45)	4(2.42)	12(7.69)	1(0.65)
糖脂代谢性疾病	0(0.00)	2(1.21)	1(0.61)	2(1.21)	1(0.61)	3(1.92)	0(0.00)
骨髓坏死	0(0.00)	0(0.00)	2(1.21)	1(0.61)	1(0.61)	2(1.28)	0(0.00)
不明确检验诊断	0(0.00)	6(3.64)	6(3.64)	9(5.45)	3(1.82)	10(6.41)	2(1.28)
涂片稀释	0(0.00)	5(3.03)	3(1.82)	6(3.64)	2(1.21)	6(3.84)	2(1.28)
涂片退回	1(0.61)	6(3.64)	2(1.21)	0(0.00)	9(5.44)	—	—

注:骨髓细胞涂片制片情况中不包括因细胞染色效果不好被退回的 9 张涂片,实际统计为 156 张细胞涂片;—表示无数据。

3 讨 论

在会诊骨髓细胞涂片时,完整的患者临床信息是会诊的重要参考依据之一。在实际检验过程中,对于缺少临床信息或者临床诊断不明确的病例,检验人员往往对检验诊断做出“疑似”“不排除”等不明确的检验结论。如 14 例肿瘤骨髓侵犯涂片中,仅有 6 例注明临床诊断或影像学诊断,对于另外 8 例,检验人员仅根据骨髓细胞特点进行诊断,因此其中 6 例不能确定肿

瘤来源,建议其进行其他相关检查。对于一些慢性、恶性疾病,会诊申请单中是否注明病史,直接影响检验人员的诊断,如 MDS。而在会诊申请单中,患者血常规信息最容易被忽视。在实际工作中,血常规信息对骨髓取材情况,以及骨髓特点的分析起到直接或间接的提示作用,如判断骨髓细胞涂片是否稀释,检验人员可以参考血常规结果,间接分析骨髓细胞涂片为增生减低或稀释。会诊骨髓细胞涂片中,8 张取材稀释骨髓细

胞涂片均未提供血常规结果,检验人员只能通过工作经验进行判断。同时,检验人员可以结合血常规结果,更有针对性地观察骨髓细胞涂片,提高检验效率。

本研究中,165 张会诊骨髓细胞涂片,仅 12.72% 的会诊申请单提供了完整的患者临床信息,57.58% 的申请单患者临床信息不完整,29.70% 的申请单未提供任何患者临床信息。因此,在会诊骨髓细胞涂片时,检验人员基本依靠所掌握的细胞形态学知识和工作经验对会诊骨髓细胞涂片进行分类计数和形态学描述,并提出相应的检验结论,但由于部分病例缺少患者临床信息,检验结论依据相对不足。同时,在实际工作中,骨髓细胞形态学检查对某些疾病的诊断往往需要其他相关检查的支持和佐证,如果不提供患者临床信息,其结论的准确性可能会出现偏差,甚至不能提供明确的检验结论。

所有会诊骨髓细胞涂片均未提供原始检验报告,对于会诊骨髓细胞涂片是否应该提供原始检验报告,本研究认为需要商榷。如果不向检验人员提供原始检验报告,检验人员可以不受原始报告结论的影响,通过独立分析细胞形态特点,提出检验结论,避免从客观上干扰检验人员的判断能力,影响会诊效果,但是也增加了检验人员的工作难度。反之,如果检验人员参考原始检验报告,可以根据原始报告中提出的问题进行重点观察,确定原始报告结论是否准确,同时把会诊结果与原始检验报告进行比对,并结合原始报告检验结论,提出更明确的会诊结论。但是,如果会诊人员工作经验不足,易受原始报告结论影响,干扰其对细胞形态的识别,甚至造成误诊。

165 张会诊骨髓细胞涂片,134 张(81.21%)为染色涂片;31 张(18.79%)为未染色涂片。目前,骨髓细胞涂片长期保存应为染色涂片,而未染色涂片在短时间内可以染色使用,但易受温度、湿度、保存时间等因素影响,其染色效果往往不如新鲜骨髓细胞涂片染色效果好。会诊骨髓细胞涂片不建议使用未染色涂片,首先未染色涂片不是原始检验报告使用的骨髓涂片,虽然细胞涂片来源相同,但在制片时骨髓中部分细胞在不同涂片中有可能分布不一致,如 ITP 中的巨核细胞、肿瘤骨髓侵犯中的肿瘤细胞,造成原始检验报告和会诊检验报告可比性差,甚至出现检验结论不一致的情况。其次,未染色涂片在保存和运输中容易造成损毁。本研究中,未染色涂片,有 9 张(5.45%)经染色后,细胞形态无法辨别,考虑涂片在保存、运输中细胞蛋白质、核酸变性,影响 Wright 染液对细胞着色。在染色涂片中,存在染色偏深或偏浅现象,考虑与不同医院检验人员染色技术和观察习惯差异有关。

实际会诊骨髓细胞涂片中,8 张(5.12%)会诊骨髓细胞涂片取材稀释,因无原始检验报告比较,不排除原始报告诊断骨髓增生减低的情况。在骨髓细胞形态学检验工作中,骨髓稀释和骨髓增生减低的判断,往往凭借检验人员的工作经验进行,易造成偏差,前者常由于骨髓穿刺时混入大量血液造成骨髓稀释,不能真实反映骨髓增生程度和骨髓细胞各阶段真实情况^[2],而后者是由于患者骨髓增生不良或抑制,造成有核细胞数量减少。因此,鉴别骨髓细胞涂片是否稀释,需要检验人员

长期的经验积累和对骨髓细胞涂片特点的准确认识和把握。同时,多部位骨髓穿刺取材也是鉴别骨髓增生减低与骨髓稀释的方法,但对患者创伤较大,操作时应慎重。实际会诊骨髓细胞涂片中 15 张(9.62%)制片欠佳,其直接影响检验人员对骨髓细胞形态的识别。因此,加强专业练习、提高骨髓制片能力,是保证骨髓细胞形态学检验准确性的重要因素之一。

会诊骨髓细胞涂片,病种相对复杂,其中以白血病和恶性肿瘤为主,分别占 30.40% 和 20.95%,而一些少见或罕见疾病也均有发现,如 MDS、骨髓坏死、糖脂类代谢病等。在会诊中,有 12 例不能明确检验诊断,均无临床资料提示,同时患者骨髓细胞形态特点不明显,因此,仅进行细胞形态描述。

目前,骨髓细胞形态学检验专职人员相对较少,而细胞形态学检查具有专业性和经验性强的特点,检验人员对骨髓细胞各阶段形态特点及标准的把握,对疾病发生、发展过程中骨髓细胞特点的掌握,均不同程度地影响检验人员辨别细胞的能力,影响骨髓细胞涂片检验结论。因此,检验人员扎实的理论基础和长期工作经验的积累,是提高骨髓细胞形态学诊断水平的重要保证。而实验室内对疑难细胞涂片的讨论学习,检验人员的定期培训和考核^[4],以及积极参加骨髓读片会,也是提高实验室检验水平,强化检验人员综合素质,统一实验室诊断标准的必要手段和方法,这也是血液实验室管理中的重点、难点^[5]。同时,各医院实验室通过定期交流比对^[6],做到骨髓细胞涂片检查报告的标准化、规范化、统一化,并逐步做到辨认细胞形态上的标准统一,提高骨髓细胞形态学诊断总体水平。

参考文献

- [1] Zini G, Bain B, Bettelheim P, et al. A European consensus report on blood cell identification; terminology utilized and morphological diagnosis concordance among 28 experts from 17 countries within the European LeukemiaNet network WP10, on behalf of the ELN Morphology Faculty [J]. Br J Haematol, 2010, 151(4): 359-364.
- [2] 张雪, 李蓓, 陈振萍, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病骨髓细胞形态学检查多中心综合比较及评价 [J]. 检验医学, 2014, 29(8): 843-847.
- [3] Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon, France: IARC Press, 2001: 78.
- [4] 陈丽娟, 何海峰, 张发展, 等. 实验室内部质量控制方法的探讨 [J]. 现代测量与实验室管理, 2008, 16(4): 34-35.
- [5] 丛玉隆. ISO15189 认可现场评审引发的对细胞形态学检验问题的思考 [J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(7): 725-728.
- [6] 朱伟, 许文荣. 血细胞形态学检验质量控制 [J]. 临床检验杂志, 2008, 26(1): 1-2.