[3] 陈向芳, 林炜栋, 陆树良, 等. 胰岛素对糖尿病大鼠潜在皮肤病变防护作用的机理研究[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(45): 3176 - 3180.
[4] Cheng S X, Kupper T. A new rexinoid for cutaneous t-cell lymphoma [J]. Arch Dermatol, 2001, 137(5): 649 - 652.
[5] 张晓菲, 郝飞. 噻唑烷二酮类药物在皮肤病临床应用进展[J]. 临床皮肤科杂志, 2009, 38(4): 267 - 269.
[6] 王晓琳,邱宗荫,夏永鹏. 性别差异对实验性链脲佐菌素糖尿病大鼠造模的影响[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(17): 1668 - 1671.
[7] 林炜栋, 陆树良, 陈向芳, 等. 糖尿病大鼠皮肤的组织化学改变[J]. 中国病理生理杂志, 2005, 21(2): 230 - 233.
[8] 张晓菲,郝飞,杨景. 糖尿病大鼠早期皮肤改变与血清炎性介质变化[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(8): 787 - 789.
[9] 刘静, 王青. 糖尿病患者血清一些细胞因子, C 肽和胰岛素变化[J]. 第四军医大学学报, 2000, 21(6): S119 - S121.
[10] 姚辉, 林汉华, 于芳, 等. 2 型糖尿病大鼠血清 C 反应蛋白动态变化及罗格列酮干预后改变[J]. 临床儿科杂志, 2005, 23(8): 516 - 518.
[11] 尤巧英, 李成江, 李红, 等. 炎症因子与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病大血管病变的相关性研究[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(10): 804 - 807.
[12] 孔宪如, 董吉祥, 徐志刚, 等. 匹格列酮对 2 型糖尿病炎症标志物的影响研究[J]. 江苏医药, 2004, 30(9): 674 - 675.
[13] Da-Ros R, Assaloni R, Ceriello A. The preventive anti-oxidant action of thiazolidinediones: a new therapeutic prospect in diabetes and insulin resistance[J]. Diabet Med, 2004, 21(11): l249 - l252.
[14] Vicennati V, Vottero A, Friedman C, *et al*. Hormonal regulation of interleukin-6 production in human adipocytes [J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002, 26(7): 905 - 911.

(**收稿**:2009-11-11;**修回**:2009-12-17)
(编辑　栾　嘉)

文章编号:1000-5404(2010)10-1019-01

个案与短篇

急性早幼粒细胞性白血病误诊病例的骨髓细胞形态学鉴别诊断分析

彭贤贵,陈幸华,孔佩艳,张　曦,高　蕾,刘思恒,王　平　(400037 重庆,第三军医大学新桥医院血液科)

[关键词] 急性早幼粒细胞白血病;细胞形态学;误诊;鉴别诊断
[中图法分类号] R733.71　**[文献标志码]** B

我科 2007 年 10 月至 2009 年 8 月收治 4 例与急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocyticleukemia, APL)诊断有关的急性白血病外院骨髓细胞形态学报告均出现误诊情况,现报告如下。

1　资料与方法

1.1　病例资料

病例 1:男性,11 岁,因全血细胞减少,在他院就诊,骨髓报告提示 AML-M5。给予柔红霉素联合阿糖胞苷治疗,未缓解,转入我科。

病例 2:女性,4 岁,因全血细胞减少,在他院就诊,骨髓报告提示 AML-M5。给予维 A 酸治疗,未缓解,到我科就诊。

病例 3:男性,45 岁,因发热,全身大量瘀斑,贫血,血小板减少,在他院就诊,骨髓报告提示 APL,遂到我院购买维 A 酸,准备回他院治疗。接诊医生要求在我院重新做骨髓检查,发现诊断有误。随即患者入住我科。

病例 4:男性,20 岁,因发热,肝脾肿大,白细胞、血小板减少,在他院就诊,骨髓报告提示 APL。给予维 A 酸口服治疗 1 个月,未缓解,转到我科治疗。

1.2　方法

骨髓细胞形态学检查:镜检计数 500 个有核细胞。常规做 POX、NAE、NaF 抑制试验和糖元染色。染色体检查:G 带染色分析,计数 10 ~ 15 个分裂象。核型异常按人类细胞遗传学国际命名体制 6(ISCN)进行识别和描述。分子生物学检测:应用 FISH 技术。荧光显微镜下镜检,观察间期细胞的荧光标记,一红一绿两黄为典型融合基因表达。计数 200 个细胞,计算百分比。

2　结果

病例 1:在我院骨髓像细胞分类早幼粒细胞占 74.0%,形态学结论是 AML-M3v;染色体核型为 t(15;17), FISH 提示 PML/RAra 阳性率 92%,临床诊断 AML-M3v,行维 A 酸诱导治疗,1 个月后完全缓解。病例 2:在我院骨髓像细胞分类早幼粒细胞占 78.8%,形态学结论是 AML-M3b;染色体核型为 t(15;17), FISH 提示 PML/RAra 阳性率 71%,临床诊断 AML-M3b,考虑到以前用药史给予加大剂量维 A 酸诱导,并同时给予三氧化二砷治疗,1 个月后部分缓解。病例 3:在我院骨髓像细胞分类原始粒细胞占 60.2%、早幼粒细胞 11.2%,形态学结论是 AML-M2a;染色体核型为 +8,FISH 提示 PML/RAra0%,临床诊断 AML-M2a。行 TA 方案化疗,40 d 部分缓解。病例 4:在我院骨髓像查见大量的胞体大、颗粒增多的原始粒细胞,分类占 50.4%,形态学结论是 AML-M2;染色体为正常核型, FISH 提示 PML/RAra 阳性率 0%,临床诊断 AML-M2。行 TA 方案治疗 40 余天后部分缓解。

3　讨论

FAB 将 APL 分为 M3 和 M3v 两个亚型,M3 为经典的颗粒增多型 APL,M3v 为颗粒减少的变异型 APL。国内教科书仍将 M3 分为 M3a 和 M3b 两个亚型[1]。

M3 的异形早幼粒细胞形态变化主要有外形不规,出现伪足和瘤状突起;细胞质不均,易出现胞质芽,形成"内外浆";

(下转 1023 页)

[通信作者] 陈幸华,电话:(023)68774668,E-mail:xhchen888@yahoo.com.cn

参考文献：

[1] Stucki M, Jackson S P. MDC1/NFBD1: a key regulator of the DNA damage response in higher eukaryotes[J]. DNA Repair (Amst), 2004, 3(8/9): 953 - 957.
[2] Ozaki T, Nagase T, Ichimiya S, *et al*. NFBD1/KIAA0170 is a novel nuclear transcriptional transactivator with BRCT domain[J]. DNA Cell Biol, 2000, 19(8): 475 - 485.
[3] Lou Z, Minter-Dykhouse K, Franco S, *et al*. MDC1 maintains genomic stability by participating in the amplification of ATM-dependent DNA damage signals[J]. Mol Cell, 2006, 21(2): 187 - 200.
[4] Stewart G S, Wang B, Bignell C R, *et al*. MDC1 is a mediator of the mammalian DNA damage checkpoint[J]. Nature, 2003, 421(6926): 961 - 966.
[5] Goldberg M, Stucki M, Falck J, *et al*. MDC1 is required for the intra-S-phase DNA damage checkpoint[J]. Nature, 2003, 421(6926): 952 - 956.
[6] Lou Z, Minter-Dykhouse K, Wu X, *et al*. MDC1 is coupled to activated CHK2 in mammalian DNA damage response pathways[J]. Nature, 2003, 421(6926): 957 - 961.
[7] Coster G, Hayouka Z, Argaman L, *et al*. The DNA damage response mediator MDC1 directly interacts with the anaphase-promoting complex/cyclosome[J]. J Biol Chem, 2007, 282(44): 32053 - 32064.
[8] Rai R, Phadnis A, Haralkar S, *et al*. Differential regulation of centrosome integrity by DNA damage response proteins[J]. Cell Cycle, 2008, 7(14): 2225 - 2233.
[9] Eliezer Y, Argaman L, Rhie A, *et al*. The direct interaction between 53BP1 and MDC1 is required for the recruitment of 53BP1 to sites of damage[J]. J Biol Chem, 2009, 284(1): 426 - 435.
[10] Townsend K, Mason H, Blackford A N, *et al*. Mediator of DNA damage checkpoint 1 (MDC1) regulates mitotic progression[J]. J Biol Chem, 2009, 284(49): 33939 - 33948.
[11] 卜友泉, 杨正梅, 兰欢, 等. siRNA 介导的 NFBD1 表达沉默对 HeLa 细胞增殖与凋亡的影响[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2008, 24(10): 943 - 949.
[12] Bu Y, Suenaga Y, Ono S, *et al*. Sp1-mediated transcriptional regulation of NFBD1/MDC1 plays a critical role in DNA damage response pathway[J]. Genes Cells, 2008, 13(1): 53 - 66.
[13] 卜友泉, 宋方洲, 易发平, 等. 人 NFBD1 启动子的鉴定与初步分析[J]. 中国生物化学与分子生物学学报, 2007, 23(8): 631 - 637.
[14] 卜友泉, 宋方洲, 易发平, 等. 一个新的人 NFBD1 启动子的鉴定与分析[J]. 第四军医大学学报, 2007, 28(22): 2020 - 2024.
[15] Uchiumi T, Longo D L, Ferris D K. Cell cycle regulation of the human polo-like kinase (PLK) promoter[J]. J Biol Chem, 1997, 272(14): 9166 - 9174.
[16] Muller G A, Heissig F, Engeland K. Chimpanzee, orangutan, mouse, and human cell cycle promoters exempt CCAAT boxes and CHR elements from interspecies differences[J]. Mol Biol Evol, 2007, 24(3): 814 - 826.
[17] Badie C, Itzhaki J E, Sullivan M J, *et al*. Repression of CDK1 and other genes with CDE and CHR promoter elements during DNA damage-induced G(2)/M arrest in human cells[J]. Mol Cell Biol, 2000, 20(7): 2358 - 2366.
[18] Tanaka M, Ueda A, Kanamori H, *et al*. Cell-cycle-dependent regulation of human aurora A transcription is mediated by periodic repression of E4TF1[J]. J Biol Chem, 2002, 277(12): 10719 - 10726.
[19] Zhang J, Wang S, Kern S, *et al*. Nitric oxide down-regulates polo-like kinase 1 through a proximal promoter cell cycle gene homology region[J]. J Biol Chem, 2007, 282(2): 1003 - 1009.
[20] Haugwitz U, Wasner M, Wiedmann M, *et al*. A single cell cycle genes homology region (CHR) controls cell cycle-dependent transcription of the cdc25C phosphatase gene and is able to cooperate with E2F or Sp1/3 sites[J]. Nucleic Acids Res, 2002, 30(9): 1967 - 1976.

（**收稿**:2010-01-06;**修回**:2010-01-22）
（编辑 汪勤俭）

（上接 1019 页）

A 颗粒增多,大小混杂,伴融合及覆盖细胞核现象;Auer 小体易见,有柴捆状改变;核畸形变显著,可见类三角形、花蕾样、龟甲状,分叶状胞核等形态变化;染色质变粗,核仁可见,部分不清晰。细胞化学染色 MPO 强阳性。

M3v 的异常早幼粒细胞细胞质大多数缺乏颗粒或颗粒稀疏细小,细胞质染色呈强弱不等嗜碱性染色。MPO 染色 M3v 与典型的 M3 相似,呈强阳性。颗粒稀少的中性粒细胞一般 MPO 阳性低或缺乏,但是白血病性早幼粒细胞的 MPO 却阳性强度极高,这一点可以帮助鉴别颗粒稀少的异型早幼粒细胞。

APL 中的 M3b 型和 M3v 型容易与 AML-M5 中的 M5b 型在骨髓形态学诊断上混淆不清,出现误诊。本组病例 1 和病例 2 即发生的此类错误。异形早幼粒细胞与原始幼稚单核细胞在形态学上有一定的相似性,但仔细观察,两者的特征差异也十分明显。单核细胞外形不规,但少见瘤状突起;细胞质内颗粒细小,分布均匀稀疏,无融合及覆盖细胞核现象;无柴捆状 Auer 小体出现;染色质细致如网;核畸形变明显,但多以折叠扭曲为主。另外,M5b 的 MPO 染色在强度和阳性率均弱于 M3。选用脂酶双染色有助于单核细胞和幼稚粒细胞的鉴别[2]。

胞体大颗粒粗多的原始粒细胞容易被误判为早幼粒细胞,进而将 AML-M2a 误诊为 APL。本组病例 3 即是。要避免这种错误的发生,一是要掌握早幼粒细胞可识别的形态学特征。二是可以借用 MDS 细胞形态学国际工作组(IWGM-MDS)对原始髓细胞的划分原则来区分原始粒细胞和早幼粒细胞[3,4],即不管原始细胞中颗粒的多少,只要没有高尔基器发育,均被认为是原始粒细胞。按照这一原则可以明确原始细胞和早幼粒细胞之间的界限,避免将 M2a 误诊为 APL。

参考文献：

[1] 许文荣,王建中. 临床血液学与检验[M]. 第 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2007: 260.
[2] 熊树民. 血液肿瘤骨髓诊断图谱[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2003: 22.
[3] Mufti G J, Bennett J M, Goasguen J, *et al*. Diagnosis and Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts[J]. Haematologica, 2008, 93(11): 1712 - 1717.
[4] 徐双年,陈洁平,刘建平,等. 三氧化二砷与全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病疗效比较的系统评价[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(21): 2098 - 2102.

（**收稿**:2010-03-30;**修回**:2010-04-15）
（编辑 栾 嘉）