1793.
[3] Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer[J]. Am J Pathol, 1995, 147(1): 9 - 19.
[4] Presta M, Dell, Era P, Mitola S, *et al*. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis [J]Cytokine Growth Factor Rev, 2005, 16(2): 159 - 178.
[5] 夏钰弘, 杨国仪, 洪建刚, 等. IGFBP-3、bFGF、Ki-67 蛋白在非小细胞肺癌组织中的表达及意义[J]. 江苏医药, 2009, 35(1): 41 - 43.
[6] 向军俭, 李丹, 王宏, 等. bFGF 单克隆抗体抑制小鼠 Lewis 肺癌转移及血管新生[J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(6): 401 - 405.
[7] 林卫, 杨延林, 彭芝兰, 等. bFGF 单克隆抗体对卵巢癌移植瘤血管生成的抑制作用[J]. 现代妇产科进展, 2005, 14(4): 281 - 284.
[8] Zhao M, Gao F H, Wang J Y, *et al*. JAK2/STAT3 signaling pathway activation mediates tumor angiogenesis by upregulation of VEGF and bFGF in non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2011, 73(3): 366 - 374.
[9] Pardo O E, Wellbrock C, Khanzada U K, *et al*. FGF-2 protects small cell lung cancer cells from apoptosis through a complex involving PKC-epsilon, B-Raf and S6K2[J]. EMBO J, 2006, 25(13): 3078 - 3088.
[10] Pardo O E, Latigo J, Jeffery R E, *et al*. The fibroblast growth factor receptor inhibitor PD173074 blocks small cell lung cancer growth in vitro and in vivo[J]. Cancer Res, 2009, 69(22): 8645 - 8651.
[11] Kuhn H, Konrad J, Holtz S, *et al*. Enhanced expression of VEGF following bFGF inhibition in non small cell lung cancer cell lines[J]. Lung Cancer, 2006, 54(2): 149 - 153.
[12] Alessi P, Leali D, Camozzi M, *et al*. Anti-FGF2 approaches as a strategy to compensate resistance to anti-VEGF therapy: long-pentraxin 3 as a novel antiangiogenic FGF2-antagonist[J]. Eur Cytokine Netw. 2009, 20(4): 225 - 234
[13] Tokuda H, Adachi S, Matsushima-Nishiwaki R, *et al*. Enhancement of basic fibroblast growth factor-stimulated VEGF synthesis by Wnt3a in osteoblasts [J]. Int J Mol Med, 2011, 27(6): 859 - 864.

(**收稿**:2011-04-18;**修回**:2011-06-20)
(编辑 王小寒)

文章编号:1000-5404(2011)19-2007-01

个案与短篇

1 例 May-Hegglin 异常的漏诊与血细胞镜检

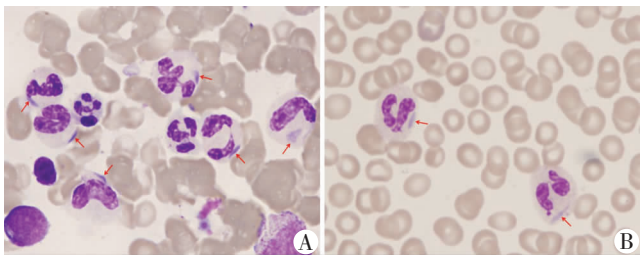
幸建英,刘 兰,向加林 (563003 贵州 遵义,遵义医学院附属医院检验中心)

[**关键词**] May-Hegglin 异常;漏诊;血细胞镜检
[**中图法分类号**] R558.04 [**文献标志码**] B

近年来血常规检验几乎完全依赖于血细胞分析仪,却忽略了血细胞的人工镜检技能,造成漏诊、误诊的事例,甚至引发医疗纠纷[1],笔者遇 1 例 May-Hegglin 异常(May-Hegglin anomaly, MHA)患者,多次因忽略细胞形态学检验而被漏诊,现报告如下。

1 临床资料

患者,女性 ,40 岁 ,2008 年 2 月因煤气中毒,收住当地市人民医院,几天后治疗好转出院,在此期间发现血小板减低,并患有子宫肌瘤;2009 年 4 月因子宫肌瘤,到当地职工医院复检,患者主诉:发现子宫肌瘤 1 年。阴道 B 超提示:子宫实性占位,右附件囊性包块。查血常规:血小板(21×10^9/L)。内科会诊:血小板减少,建议骨穿。因患者恐惧骨穿,放弃继续检查出院。2010 年 4 月 23 日,患者感觉双乳疼痛,就诊于我院门诊。查血常规:WBC 7.3×10^9/L,Hb 125g/L,PLT 22×10^9/L。于当月 27 日行骨髓穿刺检验提示:粒系中幼粒及以下各阶段粒细胞胞质中均可见形如杜勒氏小体样的蓝色斑块物(图 1A),该蓝色斑块物相对杜勒氏小体规则有形,每细胞中可见 1 ~ 3 条甚至多条,1 ~ 4 μm,呈棒状、丝状、新月形等。含异常蓝斑的粒细胞可达 90% 以上,并在少量的嗜酸、嗜碱粒细胞及单核细胞中也可见;巨核细胞数不少(约 32 个/片),分类见有成熟停滞现象,血小板偏少,体积偏大,细胞质蓝染,偶见巨大血小板。其他系未见明显异常;血涂片分类:多数中性粒细胞胞质中仍见蓝色斑块样物(图 1B),其形态与髓片相似,血小板少见。以此同时血涂片作中性粒细胞碱性磷酸酶染色其:阳性率为 3%,积分为 5 分。骨髓报告意见示:大量粒细胞中易见蓝色斑块样物,形态相对规则有别于杜勒氏样小体,建议临床抗炎治疗追踪观察排除有无感染、病毒包涵体及寄生虫的可能,并要求作染色体分析排除有无基因疾病的可能。



A:髓片;B:血涂片;↑:异常包涵体

图 1 May-Hegglin 异常患者中性粒细胞异常包涵体 (瑞氏染色 ×1 000)

由于实验及患者经济条件所限我们分时间段对患者及家族成员血涂片瑞氏染色光镜下观察细胞形态,并计数异常包涵体粒细胞,经对患者在 1 周、1、2、3 个月及半年血涂片染色细胞学镜检结果:含异常包涵体粒细胞的百分率分别为 90%、92%、95%、96%、94%,没有减轻或消除的迹象。患者母亲及患者的 2 个女儿都有血小板数量的减少及形态的改变,异常包涵体粒细胞的百分率分别为 92%、95%、98%。患者哥哥及侄子均未见明显异常(图 2)。

(下转 2011 页)

[**通信作者**] 幸建英,电话:(0852)8608425,E-mail: xjianying119@163.com

参考文献：

[1] Akimoto T, Nonaka T, Ishikawa H, *et al*. Genistein, a tyrosine kinase inhibitor, enhanced radiosensitivity in human esophageal cancer cell lines *in vitro*: possible involvement of inhibition of survival signal transduction pathways[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 50(1): 195 – 201.

[2] Yan S X, Ejima Y, Sasaki R, *et al*. Combination of genistein with ionizing radiation on androgen-independent prostate cancer cells [J]. Asian J Androl, 2004, 6(4): 285 – 290.

[3] Yashar C M, Spanos W J, Taylor D D, *et al*. Potentiation of the radiation effect with genistein in cervical cancer cells[J]. Gynecol Oncol, 2005, 99(1): 199 – 205.

[4] Zhang B, Liu J Y, Pan J S, *et al*. Combined treatment of ionizing radiation with genistein on cervical cancer HeLa cells[J]. J Pharmacol Sci, 2006, 102(1): 129 – 135.

[5] Hillman G G, Singh-Gupta V. Soy isoflavones sensitize cancer cells to radiotherapy[J]. Free Radic Biol Med, 2011,51(2): 289 – 298.

[6] Banerjee S, Li Y, Wang Z, *et al*. Multi-targeted therapy of cancer by genistein[J]. Cancer Lett, 2008, 269(2): 226 – 242.

[7] Singh-Gupta V, Zhang H, Yunker C K, *et al*. Daidzein effect on hormone refractory prostate cancer *in vitro* and *in vivo* compared to genistein and soy extract: potentiation of radiotherapy[J]. Pharm Res, 2010, 27(6): 1115 – 1127.

[8] Nishi T, Shimizu N, Hiramoto M, *et al*. Spatial redox regulation of a critical cysteine residue of NF-kappa B *in vivo*[J]. J Biol Chem, 2002, 277(46): 44548 – 44556.

[9] Guan Z, Basi D, Li Q, *et al*. Loss of redox factor 1 decreases NF-kappaB activity and increases susceptibility of endothelial cells to apoptosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(1): 96 – 101.

[10] Naidu M D, Mason J M, Pica R V, *et al*. Radiation resistance in glioma cells determined by DNA damage repair activity of Ape1/Ref-1 [J]. J Radiat Res (Tokyo), 2010, 51(4): 393 – 404.

[11] Robertson K A, Bullock H A, Xu Y, *et al*. Altered expression of Ape1/ref-1 in germ cell tumors and over expression in NT2 cells confers resistance to bleomycin and radiation[J]. Cancer Res, 2001, 61(5): 2220 – 2225.

[12] Freitas S, Moore D H, Michael H, *et al*. Studies of apurinic/apyrimidinic endonuclease/ref-1 expression in epithelial ovarian cancer: correlations with tumor progression and platinum resistance[J]. Clin Cancer Res 2003, 9(13): 4689 – 4694.

[13] Fishel ML, Jiang Y, Rajeshkumar NV, *et al*. Impact of APE1/Ref-1 Redox Inhibition on Pancreatic Tumor Growth[J]. Mol Cancer Ther, 2011, Jun 23. [Epub ahead of print].

[14] Wang D, Luo M, Kelley M R. Human apurinic endonuclease 1 (APE1) expression and prognostic significance in osteosarcoma: enhanced sensitivity of osteosarcoma to DNA damaging agents using silencing RNA APE1 expression inhibition[J]. Mol Cancer Ther, 2004, 3(6): 679 – 686.

[15] Raffoul J J, Banerjee S, Singh-Gupta V, *et al*. Down-regulation of apurinic/apyrimidinic endonuclease 1/redox factor-1 expression by soy isoflavones enhances prostate cancer radiotherapy *in vitro* and *in vivo*[J]. Cancer Res, 2007, 67(5): 2141 – 2149.

[16] Singh-Gupta V, Joiner M C, Runyan L, *et al*. Soy isoflavones augment radiation effect by inhibiting APE1/Ref-1 DNA repair activity in non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(4): 688 – 698.

（**收稿**:2011-04-03;**修回**:2011-07-13）

（编辑 汪勤俭）

（上接 2007 页）

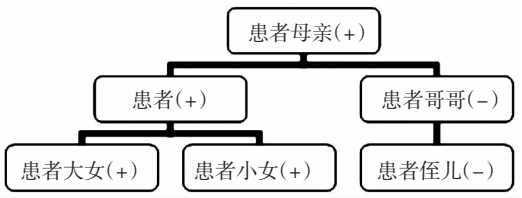


图 2 May-Hegglin 异常患者家族成员 May-Hegglin 异常显示

2 讨论

May-Hegglin 异常(May-Hegglin anomaly,MHA)是一种少见的常染色体显性遗传性疾病,常有血小板减少、巨大血小板和粒细胞包涵体等三联征表现。在粒细胞胞质中找到 May-Hegglin 包涵体,在家庭成员中有类似的发现,结合临床病史作出诊断并不难[2];目前检测粒细胞包涵体的方法,主要是采用血涂片瑞氏-吉姆萨染色后光学显微镜下直接镜检、透射电镜和间接免疫荧光等方法;Naris 等在光镜下观察外周血白细胞包涵体描述其形态为 2 ~ 4 μm 大小,多呈纺锤形、杆状、长条形或新月牙形,多数包涵体靠粒细胞的周边分布,粒细胞质中大多含 1 个,少数可含 2 ~ 3 个。通过对患者及家族成员血细胞形态的追踪观察,其结果与上述描述相符合,结合临床资料,考虑为家族性 MHA 遗传病。

MHA 在临床上极易误诊和漏诊,主要原因是粒细胞胞质中的包涵体易被忽略,在某些情况下由于染色原因使其包涵体着色较淡,如检验人员粗心大意,极易造成漏诊;另因 MHA 是一种罕见疾病,也有部分工作人员错把 MHA 误认为感染引起的杜勒氏小体;杜勒氏小体,体积较小,常呈圆形界限不清的云雾状;而 MHA 包涵体则较清晰,界限清楚并相对有形。在感染有杜勒小体形成时常常伴有中毒颗粒、空泡变性、核固缩等中毒表现,一般没有巨大血小板的出现,当感染得到控制后小体就会消失。但 MHA 患者的蓝斑小体为终生存在[3]。

此病例自 2008 年 2 月至 2009 年 4 月间,几度进出多家医院。原本行血常规涂片检查就能发现的病例,多次被遗漏,最终在特殊的骨髓穿刺检查中才得以发现。提醒我们:细胞形态学诊断仍是临床血液学疾病诊断的基础,应该重视血细胞形态学检查以及对罕见病例的认识。

参考文献：

[1] 吴兴福, 朱红楠. 血液细胞形态学检验中应注意的问题[J]. 临床检验杂志, 2010, 28(5): 396 – 397.

[2] 张广森, 易彦, 徐敏, 等. 一个 May-Hegglin 异常家系非肌性肌球蛋白重链 9 基因突变位点的鉴定[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(13): 918 – 920.

[3] 郝冀洪, 朱芸. 遗传性 May-Hegglin 异常的实验室检查[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(6): 708 – 709.

（**收稿**:2011-04-03;**修回**:2011-05-02）

（编辑 邓强庭）