维普资讯 http://www.cqvip.com

毛细胞白血病经白细胞干扰素治疗后的超微结构观察

第一医院内科 娄陵生 黎学先 吴茂城 胡妮妮

电 镜 室 李维信 徐 晨

摘 要 本文应用透射电镜观察1例毛细胞白血病，经用小剂量(1.5×10^4单位/日×27天)人白细胞干扰素治疗后的骨髓细胞超微结构改变，发现该药对毛细胞的损伤主要表现为核周间隙扩大，核膜崩解，糙面内质网扩大、泡状化及出现髓样结构等。对粒细胞系统及红细胞系统也有类似轻微改变。

关键词 毛细胞白血病；干扰素；超微结构

自1958年Bouroncle等应用透射电镜观察毛细胞白血病的超微结构特征后[1]，近30年来电镜观察已成为诊断、研究该病的一种重要手段。近几年来应用各种规格的α-干扰素治疗毛细胞白血病的报告日益增多[2,3,4]，但有关干扰素对毛细胞白血病细胞超微结构

IMMUNOGLOBULIN CLASS AND SUBCLASS SWITCHING DEFECTS IN COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY——I: OBSERVATIONS IN VITRO

Li Chengrong, Yang Xiqiang, Hans D. Ochs

(Children's Hospital)

Ability of immunoglobulin production of peripheral blood lymphocytes from 26 patients with common variable immunodeficiency was observed. The results showed that none of these cases can produce all kinds of Ig classes and subclasses, among these cases induced by PWM, no Ig production at all in 8, only IgM in 5, IgM-IgG3-IgG_1 in 7, IgM-IgG3-IgG_1-IgA_1-IgG2 in 2, no regulation for Ig production in 4 cases; as induced by EBV, no Ig production in 1, only IgM in 9, stagnated at the level of IgM-IgG3-IgG1 in 11, switching to IgM-IgG3-IgG1-IgA1 in 2, up to IgM-IgG3-IgG1-IgA1-IgG2 in 1, and only IgG3 in another case. There was no case produing IgG4 and IgA2. Such finding of the pattern of Ig production in vitro could imply that the expression of Ig CH genes is arrested by class switching defects along CH genes downstream from 5′ to 3′ sequence

KEY WORDS Common Variable Immunodeficiency; Immunoglobulin Class and Subclass Switching

维普资讯 http://www.cqvip.com

的影响，尚未见有文献报道。本文应用透射电镜观察1例用人白细胞干扰素治疗毛细胞白血病骨髓细胞的超微结构变化。

材料与方法

1. 临床资料

患者，女，47岁，因头昏、乏力一年余就诊，体检未见贫血及出血点，浅表淋巴结不肿大，肝脾无肿大。血红蛋白125g/l，血小板115×10⁹/l，白细胞12×10⁹/l，白细胞分类：中性分叶粒细胞0.27，淋巴细胞0.11，胞浆不规则突起的毛细胞0.45，其余为单核细胞和嗜酸性粒细胞。两次骨髓涂片检查毛细胞占0.52—0.56。经用透射电镜检查确诊为毛细胞白血病后，应用人白细胞干扰素(成都生物制品所生产)，每日肌注1.5×10⁴单位，连续27天，检查外周血，白细胞为12.6×10⁹/l，毛细胞减少至0.03，血红蛋白114g/l；骨髓检查见有核细胞仍增生活跃，粒:红=4:1，毛细胞占0.07，停用干扰素4天后，外周血毛细胞比例又增至0.25，再继续用干扰素20天后，白细胞计数12.5×10⁹/l，中性分叶粒细胞0.64，淋巴细胞0.30，单核细胞0.06。

2. 取材及观察方法

治疗前及治疗后27天分别抽取骨髓液0.5ml，经干素抗凝，离心后，吸取白细胞层置入用磷酸缓冲液配制的3.8%戊二醛中预固定30分钟，切小块经1%四氧锇化后固定2小时，酒精及丙醇脱水，环氧树脂618#包埋制备成超薄切片后，经醋酸铀及柠檬酸铅染色DX₄-10型电镜观察。

观察结果

本例治疗前的毛细胞超微结构特征，与文献报告基本相似[1,5,6]，多数毛细胞的核呈卵圆形，马蹄形，常见核的一侧有轻度凹陷，核也可呈不规则形，有时可见一个核仁。异染色质一般较多，多沿核膜分布及呈块状分布于核中央。胞质内有丰富的游离核蛋白体，糙面内质网呈长形狭窄的池散在分布。线粒体多呈卵圆形，散在或数个一起，少数线粒体内室空泡化。高尔基复合体位于近核膜凹陷处，呈3—4层扁平囊泡。泡浆中可见少量空泡。随机检查30个毛细胞，皆未见有核蛋白体—板层复合体。毛细胞表面有细长的毛状突起，长度超过3—4微米。突起基部较宽，细长突起有分枝吻合。

此外，在红细胞系列中。中幼红细胞到成熟红细胞的表面多呈棍棒状突起，突起末端较膨大。这种棍棒状突起，可出现在细胞局部表面，数量少，形状简单。也可波及整个细胞表面或大部，形成高度曲折的迷路网图形(图2)。突起根部常有大空泡及线粒体。上述改变以网织红细胞最多见，个别中幼红细胞也有此改变。

经用人白细胞干扰素治疗27天后，电镜下所见骨髓毛细胞普遍出现程度不等的超微结构损伤改变。轻度的损伤表现为核周间隙局部扩大，此处核膜可崩解，糙面内质网池扩大，(图3.4)，毛状突起基部胞质常见有大空泡。严重的损伤改变表现为核周间隙显著扩大，核膜广泛崩解，甚至核质突出。胞质内有大片溶解空化区及出现髓样结构。最后导致细胞的坏死崩解。此外，红细胞系及粒细胞系的幼稚细胞也有损伤改变。

讨　论

关于毛细胞白血病的治疗，目前已趋向应用干扰素或2去肋间型霉素(Pentostotin)取代脾切除术。一般应用重组α或α_2干扰素、每日肌注剂量为2.5×10^6单位。但对干扰素的最适剂量及作用机理等问题尚未阐明。一般采用的小剂量为1×10^6单位/日α-干扰素每周三天。本例采用的剂量仅为1.5×10^4单位/日，显著低于国外用药量。经连续用药27天后，临床上未发现明显副作用，外周血及骨髓中毛细胞比例明显减少，接近完全缓解，骨髓未被抑制。提示小剂量干扰素有一定治疗作用。体外研究已证实不同干扰素对

维普资讯 http://www.cqvip.com

造血祖细胞集落形成的抑制强弱不同，一般认为对CFu-C/CFu-E的抑制与剂量呈正相关[6,8]，剂量越大，集落数越少，但细胞簇数可增加，而且集落内各细胞比例也发生变化，其中原粒、早幼粒增加，而成熟的杆状粒、分叶粒细胞减少，提示干扰素的治疗剂量不宜过大。根据所见文献，尚未见有应用人白细胞干扰素治疗毛细胞白血病的报道。本例经人白细胞干扰素治疗，停药4天后，毛细胞比例上升，再用药后又减少，此与其它种类干扰素治疗毛细胞白血病的表现相似。

应用人白细胞干扰素 1.5×10^{4}单位/日×27天后，血象及骨髓象基本缓解，此时毛细胞超微结构主要是一些细胞的膜性结构成分退变，即核膜崩解，内质网扩大，出现髓样结构及胞质内空泡。线粒体的改变不明显。以上结果提示人白细胞干扰素主要通过损伤毛细胞的生物膜，导致细胞肿胀和溶解性退变。由于仅观察1例，且仅观察治疗一个阶段，故对所致毛细胞损伤的超微结构改变过程尚需作进一步观察。

应用干扰素后，人体造血细胞超微结构的改变，尚未见到报告。文献报告该药对白血病及其他恶性肿瘤有治疗作用，但对药物的剂型、剂量、机制还不清楚。本例用小剂量人白细胞干扰素后，所见毛细胞及正常造血细胞的超微结构变化，作出初步观察。对探讨上述问题也待进一步研究。

关于毛细胞白血病患者的红细胞系列所呈现的棍棒状突起改变，国内外皆有报道[5,6]。Ghadially指出红细胞系列的幼红细胞棍棒状突起改变系非特异性的，我们在其它血液病中也见到这种改变，故同意此观点。

参 考 文 献

[1] Bouyonol BA, et al. Blood 1968; 13: 609

[2] Ratain MJ, et al. Blood 1985; 65: 644

[3] Golomb HM, et al. J Clin Oncol 1986; 4: 900.

[4] Cheson BD & Martin A. Am Int Med 1987; 106: 871

[5] Ghadially EN, et al. Cancer 1972; 29: 444

[6] 李维信，等. 中华血液学杂志 1983; 4(6): 343

ULTRASTRUCTURAL STUDY ON A CASE OF HAIR CELL LEUKAEMIA TREATED WITH HUMAN LEUKOCYTE INTERFERON

Lou Ling Sheng, Li Wei-xin et al

(Department of Internal Medicine, The First Hospital)

A female patient with hair cell leukaemia was treated with human leukocyte interferon at a daily dose of 1.5×10^{4} for 27 days. The bone marrow cells were studied with electron microscopy. The follow up investigation of the bone marrow hair cells revealed that there were widening of the perinuclear space, disintegration of nuclear membrane, vacuolization as well as expansion of the rough endoplasmic reticulum

KEY WORDS Hair cell leukaemia; Human leukocyte interferon; Ultrastructure in hair cell leukaemia