

细胞毒药物对血液肿瘤细胞形态的影响及其临床意义

郑 岚¹, 郑 浩¹, 姚晓玲¹, 刘桂玲², 钟春生³

[摘要] **目的:**观察血液肿瘤病人应用细胞毒药物后其细胞形态学的改变及其临床意义。**方法:**收集应用细胞毒药物治疗的血液肿瘤病人的骨髓涂片,共 58 例。对骨髓涂片进行瑞氏染色,低倍镜下观察骨髓片,判断其增生程度,油镜下观察细胞形态学改变及有无异常细胞。**结果:**58 例病人应用细胞毒药物后,52 例(89.66%)骨髓细胞中一系或多系细胞形态发生变化,其中红系细胞形态发生改变 36 例(62.07%),粒系细胞形态发生改变 49 例(84.48%),巨系细胞形态发生改变 22 例(37.93%),6 例(10.34%)细胞形态学无明显变化。58 例中,血液学达完全缓解 39 例(67.24%),部分缓解 12 例(20.69%),未缓解 7 例(12.07%),其中完全缓解和部分缓解的病人细胞形态均可见一系或多系发生改变,未缓解的病人中仅 1 例未见细胞形态发生变化。**结论:**血液肿瘤病人应用细胞毒药物后,可通过其对细胞形态的影响和改变,及早发现不良反应,对于血液肿瘤病人制定更科学更有效的治疗方案、提高病人生活质量具有一定临床意义。

[关键词] 血液肿瘤;化疗;细胞毒药物;细胞形态学

[中图分类号] R 733.7

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.06.018

Effect of the cytotoxic drugs on the morphology of hematologic tumor cells, and its clinical significance

ZHENG Lan¹, ZHENG Hao¹, YAO Xiao-ling¹, LIU Gui-ling², ZHONG Chun-sheng³

(1. Department of Clinical Laboratory, 2. Department of Hematology; 3. Department of Oncology, The Third People's Hospital of Bengbu, Bengbu Anhui 233000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the cytotoxic drugs on the morphology of hematologic tumor cells, and its clinical significance. **Methods:** The bone marrow smears of 58 patients with hematological tumors treated with cytotoxic drugs were collected. Bone marrow smears were stained using Wright's staining, and observed under low power microscopy to judge the degree of proliferation. The morphological changes of cells and abnormal cells were observed under oil microscopy. **Results:** Among 58 patients treated with cytotoxic drugs, the morphological changes in one or more lines of bone marrow cells in 52 cases (89.66%) were found, which included the morphological changes of erythrocyte in 36 cases (62.07%), the morphological changes of granulocyte in 49 cases (84.48%), the morphological changes of mega-cell in 22 cases (37.93%) and no significant change in 6 cases (10.34%). The results of hematology examination in 58 patients showed that the complete remission in 39 cases (67.24%), partial remission in 12 cases (20.69%) and no remission in 7 cases (12.07%) were identified. The cell morphology changes in one or more lines in patients with complete remission and partial remission were found, and no cell morphology change in 1 case with no remission was detected. **Conclusions:** After the hematological tumor patients were treated with cytotoxic drugs, the adverse reactions can be detected as early as possible through the effects and changes of cell morphology, which has certain clinical significance in developing more scientific and effective treatment schemes and improving the quality of life in hematological tumor patients.

[Key words] hematologic neoplasms; chemotherapy; cytotoxic drug; cellular morphology

血液肿瘤的细胞毒药物治疗是一把“双刃剑”,在杀死血液肿瘤细胞的同时,对正常骨髓细胞形态也会产生不同的影响,其表现为对正常血细胞生成的抑制(量的改变)和细胞形态(质的改变)的改变。用于血液肿瘤治疗的化疗药物几乎都具有细胞毒

性,其在清除体内肿瘤细胞的同时,对正常的人体细胞也具有一定的毒性,因此在有效的血液肿瘤化疗中,不良反应几乎是不可避免的。细胞形态学检查由于方法简单、报告直观及时,在血液肿瘤疾病诊断及疗效判断中发挥重要作用,是诊断白血病、恶性肿瘤的一种重要方法^[1-2]。目前,国内外对于血液肿瘤病人应用细胞毒药物治疗后,药物对骨髓细胞影响的研究多停留在细胞数量的改变方面,而对骨髓细胞形态改变的研究和报道较少。基于此,本文对血液肿瘤病人应用细胞毒药物后细胞形态的改变进行分析,以期对血液肿瘤病人提供更加科学有效的

[收稿日期] 2018-12-10 **[修回日期]** 2019-04-27

[基金项目] 蚌埠市医疗卫生类科技计划项目(20150315)

[作者单位] 安徽省蚌埠市第三人民医院 1. 检验科, 2. 血液内科, 3. 肿瘤内科, 安徽 蚌埠 233000

[作者简介] 郑 岚(1978-),女,副主任检验师。

治疗方案。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院 2013-2017 年住院应用细胞毒药物治疗后的血液肿瘤病人共 58 例,男 31 例,女 27 例,年龄 22~83 岁,其中急性髓细胞白血病(AML)21 例,急性淋巴细胞白血病(ALL)9 例,慢性粒细胞白血病(CML)11 例,骨髓增生异常综合征(MDS)7 例,多发性骨髓瘤(MM)3 例,慢性粒单核细胞白血病(CMML)2 例,淋巴瘤(NHL)5 例。所有病例参照 WHO 的血液病诊断及疗效标准(2016)。

1.2 化疗方案 首次化疗 AML 采用 DA、MA、IA 方案治疗(D:柔红霉素,M:米托蒽醌,I:去甲柔红霉素,A:阿糖胞苷);ALL 采用 VDP 方案治疗(V:长春新碱,P:泼尼松);CML 采用以马利兰或羟基脲联合伊马替尼方案治疗;MM 采用硼替佐米+TD 方案治疗(沙利度胺+地塞米松);MDS 和 CMML 采用地西他滨+小剂量 AML 方案;NHL 采用 CHOP 方案(环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松)治疗。

1.3 肿瘤细胞形态学观察

1.3.1 取材 骨髓取材,成年人一般取髂前、髂后上棘,次选胸骨、棘突部位;儿童可以穿刺胫骨。主治医生依据骨髓穿刺术标准操作规程进行骨髓标本的采集,涂片染色后镜检。涂片要求厚薄均匀,头、体、尾分明,以便于细胞形态的观察。涂片后迅速挥干,以免细胞变形。选取骨髓小粒多、涂片制备良好的骨髓片 2 张备用。

1.3.2 试剂 瑞氏染液:选用瑞氏粉 1.0 g,加入 10 mL 甘油研磨,溶解于 500 mL 优级纯的甲醇中,混匀后备用。磷酸盐缓冲液:磷酸二氢钾 0.3 g,磷酸氢二钠 0.2 g,加入 1 000 mL 蒸馏水中溶解,调至 pH 6.4~6.8,备用。

1.3.3 方法 在骨髓片头部边缘较厚处用铅笔标记病人的姓名和编号,涂片上滴加瑞氏染液 5~10 滴,染液覆盖整张骨髓片的髓膜,静置约 1 min,加入 2 倍量的磷酸盐缓冲液并与染液充分混匀,染色 10~15 min 后用流水从骨髓片的一侧缓缓地冲掉染液,晾干后镜检。应用光学显微镜对染色的骨髓涂片进行细胞学检查,观察血液肿瘤病人化疗后骨髓细胞形态的变化及有无异常细胞。

1.4 疗效评价 58 例病人根据各类型血液肿瘤评估标准在首次或数次化疗后进行疗效评估,其中 AML、ALL 病人在第 1 疗程结束后至第 2 疗程开始前行血液学、骨髓细胞学等相关检测;CML 病人在

化疗后 3 个月进行疗效评估;MDS 和 CMML 病人在化疗 2~4 个疗程后行疗效评估;MM 病人在化疗 4 个疗程后进行血液学、骨髓细胞学检查,另检测血尿免疫球蛋白、免疫固定电泳并结合临床表现;NHL 病人在完成 4 个疗程化疗后行血液学检查,依据骨髓病理、影像学检查并结合临床表现评价。

1.5 统计学方法 采用 Fisher's 确切概率法。

2 结果

2.1 各类型肿瘤病人细胞形态变化比较 58 例病人应用细胞毒药物治疗后,52 例骨髓细胞除幼稚细胞有减少外,各系细胞形态亦有一系或多系的病态变化,6 例病人细胞形态学无明显变化。各类型肿瘤病人骨髓细胞形态改变情况差异无统计学意义($P>0.05$)(见表 1)。

表 1 各类型肿瘤病人化疗后细胞形态变化情况[n ;百分率(%)]

肿瘤类型	n	化疗后细胞形态变化	化疗后细胞形态无变化	P
AML	21	19(90.48)	2(9.52)	$>0.05^*$
ALL	9	6(66.67)	3(33.33)	
CML	11	10(90.91)	1(9.09)	
MM	3	3(100.00)	0(0.00)	
MDS	7	7(100.00)	0(0.00)	
CMML	2	2(100.00)	0(0.00)	
NHL	5	5(100.00)	0(0.00)	
合计	58	52(89.66)	6(10.34)	

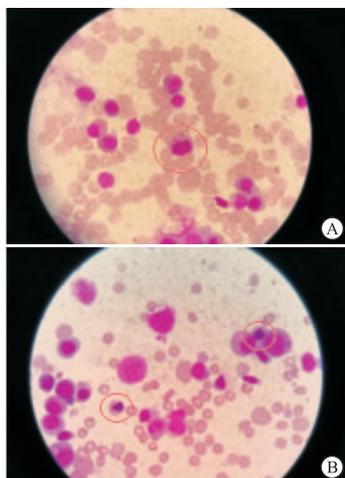
* 示 Fisher's 确切概率法

2.2 各类型肿瘤病人各系细胞形态改变情况 58 例中,红系细胞形态发生改变 36 例(62.07%),粒系细胞形态发生改变 49 例(84.48%),巨系细胞形态发生改变 22 例(37.93%),细胞形态未见改变 6 例(10.34%)(见表 2)。

表 2 各类型肿瘤病人应用细胞毒药物后各系细胞形态变化(n)

肿瘤类型	n	粒系形态变化	红系形态变化	巨系形态变化	细胞形态未见改变
AML	21	17	13	9	2
ALL	9	5	3	2	3
CML	11	10	8	4	1
MM	3	3	1	1	0
MDS	7	7	5	3	0
CMML	2	2	1	1	0
NHL	5	5	5	2	0
合计(%)	58	49(84.48)	36(62.07)	22(37.93)	6(10.35)

2.2.1 红系细胞形态改变 表现为:(1)类巨幼样改变,细胞体积增大,细胞核增大不明显,核染色质稍显疏松或无变化,细胞质中血红蛋白着色较深;(2)多核幼红细胞,细胞体积增大较明显,可见双核及多核,大小不定,多见于早幼红和中幼红阶段;(3)畸形核幼红细胞,细胞体积稍增大,可见核碎裂、核出芽、花瓣核和分叶核等,多见于中幼红和晚幼红阶段;(4)成熟红细胞变化,可见成熟红细胞大小不均、形状各异、口形、泪滴形、球形红细胞增多、胞质着色不均匀及空泡,嗜多色性、碱性点彩以及H-J小体(见图1)。

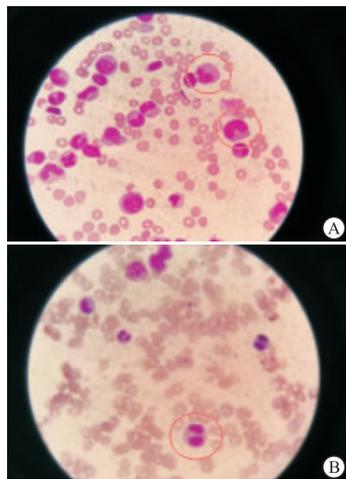


A: 畸形核幼红细胞; B: 花瓣核幼红细胞
图1 红系细胞病态改变

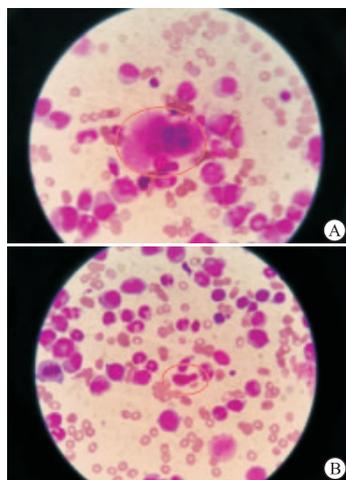
2.2.2 粒系细胞形态改变 表现为:(1)类巨幼样改变,细胞体积增大,细胞核增大肿胀,染色质疏松,细胞质丰富,胞质颗粒减少;(2)细胞核分叶过多,细胞体积增大,细胞核分叶过多,一般在5叶以上,多为6~9叶;(3)双核幼粒细胞,可见幼粒细胞双核,对称或并行排列,多见于中晚幼粒细胞;(4)环形幼粒细胞,幼粒细胞中间内陷呈空洞状或内陷后进一步收缩呈环形核;(5)其他,还可见细胞胞质中紫红色颗粒增粗增多、减少或缺失,细胞变性、溶解、碎片、核碎裂、核桥、鼓槌小体的形成、核畸形及核染色质浓集等现象(见图2)。

2.2.3 巨核系细胞形态改变 主要表现为单圆巨核细胞、多圆巨核细胞及淋巴样小巨核细胞,还可见到巨大血小板及畸形血小板(见图3)。

2.3 各类型肿瘤病人血液学缓解情况 结果显示,58例中达血液学完全缓解共39例(67.24%),部分缓解12例(20.69%),病情未缓解7例(12.07%)(见表3)。其中完全缓解和部分缓解病人的骨髓细胞形态均可见一系或多系细胞形态发生改变,未缓



A: 幼粒细胞巨幼样改变; B: 双核中幼粒细胞
图2 粒系细胞病态改变



A: 多圆巨核细胞; B: 大血小板
图3 巨核细胞病态改变

解的病例中仅1例检见细胞形态改变。

表3 各类型肿瘤病人应用细胞毒药物后血液学缓解情况(n)

肿瘤类型	n	完全缓解	部分缓解	未缓解
AML	21	16	3	2
ALL	9	6	0	3
CML	11	8	2	1
MM	3	1	2	0
MDS	7	4	2	1
CMMML	2	1	1	0
NHL	5	3	2	0
合计(%)	58	39(67.24)	12(20.69)	7(12.07)

3 讨论

近年来,恶性肿瘤发病率呈逐年上升趋势。据WHO 2014年《世界恶性肿瘤报告》,2012年全球出现1400万恶性肿瘤新发病例,预计未来20年将上升到每年2200万^[3]。血液肿瘤的发生率也有递增

趋势,且复发率及死亡率均较高。根据流行病学的调查显示,在我国城市居民中血液肿瘤的死亡率正在逐年增长,已经成为我国人口致死的主要病因之一。从生物学层面分析,血液肿瘤的化疗药物对病人均具有危害性影响,属于细胞毒药物。其主要分为五大类:作用于细胞的 DNA;干扰核酸的生物合成;影响核酸的转录;抑制拓扑异构酶作用;影响微管蛋白的合成。细胞毒药物包括细胞周期特异性和非特异性药物,是通过干扰影响细胞的 DNA、RNA 和蛋白质的合成、复制或转录过程,造成细胞死亡的一类药物。它们在体内作用强度高,具有较大的刺激性,表现在抑制正常血细胞的生成^[4]及细胞形态学上的变化。血液肿瘤的化疗药物对骨髓细胞具有高度的毒性^[5],在治疗的同时,对正常细胞也有一定的不良反应,尤其是对分裂、增殖较快的细胞作用更加明显,如造血细胞、胃肠道黏膜上皮细胞等。这些不良反应存在着个体差异,因化疗方案的不同,病人的反应也不尽相同。临床医生可采取一定的预防和干预措施以减轻或控制这些不良反应的产生,甚至可避免发生药物毒性反应。

本研究通过观察 58 例血液肿瘤病人应用细胞毒药物后细胞形态的变化发现:其中 52 例病人化疗后骨髓细胞除幼稚细胞有减少外,各系细胞可见一系或多系的细胞形态发生变化,6 例病人细胞形态学无明显改变。58 例中红系细胞形态发生改变 36 例(62.07%),粒系细胞形态发生改变 49 例(84.48%),巨系细胞形态发生改变 22 例(37.93%),细胞形态未见明显改变 6 例(10.34%)。血液肿瘤病人细胞毒药物使用后出现骨髓形态学改变具有不同的表现形式,58 例病人在细胞毒药物化疗后进行疗效评估,达到血液学完全缓解和部分缓解的病例中可见一系或多系骨髓细胞形态发生变化,未缓解的病例中仅一例检见细胞形态异常变化,说明细胞毒

药物在杀死肿瘤细胞时,对正常细胞也有一定的毒副作用,会影响正常细胞的生长和繁殖。

既往人们只注意到细胞毒药物影响了细胞数量,忽视了其对细胞形态的改变,化疗后多以血细胞数量和骨髓幼稚细胞的减少作为判定疗效的标准,对化疗后细胞形态学的变化未引起足够重视。黄川英^[6]认为白血病化疗后骨髓细胞形态学变化一是未见缓解,与治疗前的形态表现基本相同,属于无效。二是体现在部分缓解和完全缓解的程度上,细胞毒药物对骨髓细胞形态的改变明显,说明治疗效果显著;而细胞形态学改变不明显的,一般临床治疗效果也不理想,要考虑寻找其他治疗方案。能否通过细胞形态的改变及早发现和及时处理控制化疗药物的毒副作用及疗效判断成为目前研究的热点。本研究发现,细胞毒药物使用后细胞形态的变化(粒、红、巨三系)能早期直接反映血液肿瘤病人的骨髓细胞对细胞毒药物的敏感性,有利于判断疗效,通过细胞毒药物对血液细胞形态改变的充分认识,有助于给予血液肿瘤病人制定更科学更有效的诊治方案,并为临床治疗中早期发现及控制不良反应提供依据,进而提高治疗效果和改善病人的生存质量。

[参 考 文 献]

- [1] 姜萍萍. 急性白血病的骨髓细胞形态的诊断价值[J]. 中华伤残医学, 2015, 23(17):116.
- [2] 张雪, 李蓓, 陈振萍, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病骨髓形态学检查多中心综合比较及评价[J]. 检验医学, 2014, 29(8):843.
- [3] 张森, 田劭丹, 刘莉, 等. 恶性肿瘤病人体质特点及化疗后白细胞减少症体质原因分析[J]. 吉林中医药, 2017, 37(1):14.
- [4] 汪变红, 张明智. 化放疗骨髓抑制机制及防治研究进展[J]. 肿瘤基础与临床, 2013, 26(2):162.
- [5] 卢萍, 宋荣, 吴立翔, 等. 188 例非霍杰金淋巴瘤化疗前后骨髓象变化分析[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(17):2124.
- [6] 黄川英. 白血病化疗时血及骨髓的细胞形态学改变探讨[J]. 药学与临床, 2013, 7(1):108.

(本文编辑 卢玉清)

(上接第 760 页)

- [9] 刘大勇. 急性冠脉综合征患者血清同型半胱氨酸和 C-反应蛋白水平检测的临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(9):23.
- [10] 邱清芳. 肌钙蛋白 I 与超敏 C 反应蛋白联合检测在冠心病临床诊断中的应用[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(1):150.
- [11] 朱旭, 郑利平. 冠心病患者血清超敏 C 反应蛋白、肌钙蛋白、血脂水平变化及临床意义[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7):258.
- [12] 张健瑜, 梁茜, 蔡炜标, 等. 探讨高敏肌钙蛋白 T 在急性冠脉综合征中的应用价值[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(3):13.
- [13] MENNE C, BNLMEELLI C, TWERENBOLD R, *et al.* Patients with acute coronary syndrome and normal high-sensitivity troponin

[J]. *Am J Med*, 2011, 124(12):1151.

- [14] 雷鸣, 胡超杰, 黄吉敏. 血清同型半胱氨酸与冠心病的相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 15(20):31.
- [15] KANG HJ, STEWART R, BAE KY, *et al.* Predictive value of homocysteine for depression after acute coronary syndrome[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(42):69032.
- [16] 艾民, 刘广学, 颜昌福, 等. 急性冠脉综合征血清同型半胱氨酸水平与 GRACE 评分的相关性研究[J]. 四川医学, 2017, 38(6):612.
- [17] 武春艳. 同型半胱氨酸与急性冠脉综合征关系的探讨[J]. 中国实用医药, 2016, 11(4):19.

(本文编辑 刘畅)