

粒细胞集落刺激因子应用后粒系细胞形态的变化分析

甄萍¹ 高志红¹ 姚新洁¹

[摘要] 目的:正确认识应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)后各阶段粒细胞的变化及形态特点,避免细胞形态学的错误判断。方法:分别采取 30 例应用 G-CSF 后的白细胞减少症患者的静脉血及骨髓制成血液涂片和骨髓涂片,常规进行瑞吉染色,以光学显微镜观察患者外周血涂片和骨髓涂片中粒系细胞的形态学变化及特点。结果:经 G-CSF 刺激后的患者血涂片中的粒细胞普遍存在核左移现象;骨髓中各阶段粒细胞的数量和形态都有较为明显的变化:细胞的体积增大,细胞质的含量较丰富而嗜碱性,细胞质中颗粒增多、颗粒粗大且嗜酸性。结论:应用 G-CSF 后,外周血和骨髓中的粒系细胞会发生一系列数量和形态上的变化,属用药反应,不同于病态造血。

[关键词] 粒细胞集落刺激因子;粒系细胞;细胞形态;病态造血

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2014.06.014

[中图分类号] R329.2 **[文献标志码]** A

Analysis of changes of myeloid cell morphology after application of G-CSF

ZHEN Ping GAO Zhihong YAO Xinjie

(Harrison International Peace Hospital, Hengshui, 053000, China)

Abstract Objective: To correctly understand the changes and of morphological characteristics of each stage of granulocytes after using granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), and avoid the wrong judgment. **Method:** Blood and bone marrow smears from venous blood and bone marrow of 30 patients with leucopenia after using G-CSF were stained by routine Raj staining, and morphological changes and characteristics of myeloid cells in the peripheral blood and bone marrow smear were observed by optical microscope. **Result:** After G-CSF stimulation, there were widespread nuclear left shift of granulocyte in the blood smear of patients. The number and morphology of various stages of granulocytes in bone marrow had more obvious changes: larger cell volume, higher cytoplasm content with basophilia, increased cytoplasmic granules with coarse grain and eosinophilia. **Conclusion:** After the application of G-CSF, there would be a series of number and morphology changes of granulocytes in the peripheral blood and bone marrow, which was a drug reaction, different from the morbidity hematopoiesis.

Key words G-CSF; granulocyte; cellular morphology; morbidity hematopoiesis

粒细胞集落刺激因子(G-CSF)是调节骨髓中粒系造血的主要细胞因子之一,它选择性作用于晚期粒系祖细胞,使晚期粒系祖细胞加快增殖和分化,促进粒系前体细胞成熟并释放到外周血中,使外周血中性粒细胞数量迅速增加。同时又能增加中性粒细胞功能,以增强机体防御机制,有效减少和控制感染性疾病的发生。这是近年来 G-CSF 用于临床治疗粒细胞减少症的依据。粒细胞减少症在临床上非常多见,因而 G-CSF 的应用也较普遍。我们仔细观察了应用 G-CSF 治疗前后的粒细胞减少症患者外周血及骨髓涂片中粒系细胞的数量及形态变化,并对其形态特点进行归纳与分析,以区别于原发粒系细胞疾病中的病态造血。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2010-01—2013-05 在外院诊断为粒细胞减少症,应用 G-CSF 治疗后又来我院就诊并接受骨髓

检查的 30 例患者,其中男 14 例,女 16 例;年龄在 18~64 岁。所有患者均在外院曾给予 G-CSF 200 $\mu\text{g}/\text{d}$ 皮下注射 1~2 次,根据来我院就诊接受骨髓检查的时间分为 A 组(停药 1 d)8 例,B 组(停药 3 d)11 例,C 组(停药 5 d)7 例,D 组(停药 7 d)4 例。

1.2 方法

取患者骨髓和血液,制成涂片,为便于比较,借阅患者在外院首诊时治疗前的骨髓及血液涂片,进行瑞吉染色,以光学显微镜观察血细胞及骨髓细胞的形态变化,同时计数 500 个骨髓细胞和 200 个血细胞,进行分类。比较分析应用 G-CSF 前后骨髓及血液涂片中粒系统细胞的变化。

2 结果

血涂片粒细胞变化 30 例患者用药前均有粒细胞比例减少,其中有 4 例患者的血涂片中可见中性中、晚幼粒细胞,为 1%~2%,余均为中性分叶核粒细胞,30 例患者血片中粒细胞形态大致正常。应用 G-CSF 后,A 组患者血细胞较前没有明显变化,其

¹衡水市哈励逊国际和平医院(河北衡水,053000)

余 22 例的粒细胞均有不同程度的增高和核左移,中性中、晚幼粒细胞易见,为 5%~12%,杆状核粒细胞比例较多,为 8%~16%,各阶段粒细胞均可见细胞质中颗粒增多且较粗大,似中毒颗粒,部分分叶核粒细胞体积较大,分叶较多。

骨髓涂片粒细胞变化,用药前有 6 例患者骨髓粒系分叶核粒细胞比例较少,其他各阶段细胞比例大致正常,余 24 例患者粒系各阶段细胞比例大致正常,每病例各阶段粒细胞形态大致正常。用药后各病例均有粒系增生旺盛的表现,各阶段粒细胞比例均有增高,尤以中幼粒细胞比例增高较明显,并且有较为典型的形态学变化:细胞体积较大,细胞核亦较大,往往可见较大的核仁,但染色质较粗糙,细胞质的量较丰富且偏蓝色,细胞质中的颗粒明显增多,颗粒的体积明显增大,可达正常大小颗粒的数倍,颗粒呈圆形、椭圆形或粗短的杆形,着紫红色,分布不均,往往成堆出现在近核区域,细胞质中可见发达的高尔基区(苍白区)。晚幼粒以下阶段细胞也有体积增大,细胞质中颗粒增多,颗粒粗大,颗粒着色较深等与中幼粒细胞相似的变化。然而在我们观察的病例中,D 组患者骨髓中有此特点的细胞明显少于其他病例。

3 讨论

G-CSF 是调节骨髓中粒系造血的主要细胞因子之一,选择性作用于粒系晚期造血祖细胞,通过调节其细胞的周期状态影响造血,促进其增殖、分化,并可增加粒系终末分化细胞的功能,这是近年来细胞因子用于临床治疗的依据^[1],故 G-CSF 常用于治疗因各种原因引起的粒细胞减少症或粒细胞缺乏症患者,促使粒细胞在较短时间内恢复,减少感染机会。但经 G-CSF 治疗后快速生成的粒细胞在形态上与正常机体自然生成的粒细胞有所不同,这可能与治疗剂量较大,而其他协同造血因子相对较少有关。

有研究证明 G-CSF 除能在粒系细胞的形成中发挥重要作用外,还能增强成熟粒细胞的功能^[2],正常情况下,中性粒细胞胞质中含有两种颗粒,约 20% 是嗜天青颗粒,瑞吉染色时着紫红色,体积较大,它是一种溶酶体,含酸性磷酸酶、髓过氧化物酶和多种酸性水解酶,能消化吞噬的细菌和异物。中性颗粒约占 80%,瑞吉染色时着粉红色,体积较小,是一种分泌颗粒,内含溶菌酶、吞噬素,吞噬素也称防御素,具有杀菌作用,能消化其摄入的病原体及其他异物。我们发现,应用 G-CSF 后生成的中性

粒细胞的体积增大,细胞质中颗粒增多且粗大,这或许是其功能增强的形态学直观表现,而中性粒细胞中粗大的颗粒着色较深,说明嗜天青颗粒增多,这是否意味着这种粒细胞发挥功能的方式有别尚有待研究。

不成熟的造血细胞一般不能穿过髓窦进入血液循环,而 G-CSF 在体内还能动员干祖细胞进入细胞周期,并且释放到外周血中^[1],说明 G-CSF 可改变髓血屏障的结构,所以在应用 G-CSF 后的血液中出现中性粒细胞核左移,甚至见到较多的中、晚幼粒细胞也就不足为奇,非病理现象。

有报道应用 G-CSF 后部分患者早幼粒细胞比例明显增高^[3],我们的观察中,仅在 A 组病例的骨髓中发现早幼粒细胞比例稍高,余者骨髓中早幼粒细胞虽易见,但比例尚属正常,未见外周血液中出现早幼粒细胞的病例。而对 D 组患者的观察发现,其外周血中、晚幼粒细胞已较少见,骨髓各阶段粒系细胞的比例大致正常,而且绝大部分粒系细胞的形态也大致正常,这与粒系细胞的发育周期和 G-CSF 在体内的衰变期是相符的,说明应用 G-CSF 后,粒系细胞的形态变化是 G-CSF 的应用所致,是暂时的变化。

观察发现,应用 G-CSF 后,骨髓或血液中明显增多的中幼粒细胞,甚至晚幼粒细胞,体积大,胞质中颗粒多且粗大,颗粒嗜酸,胞质嗜碱,或许会引起观察者在细胞阶段划分上的个人偏差,计数为早幼粒细胞,但此种中、晚幼粒细胞胞体较规则,核形也较规整,染色质较粗糙且无折叠,胞质中高尔基体发达,这些均为细胞发育较成熟的形态特点,有别于病理的多颗粒早幼粒细胞,为避免形态学误诊为 AML-M₃,除了需形态诊断者细心观察外,充分了解患者病史、临床表现及用药史尤为重要,这也是目前提倡实验室与临床相结合所要求的,而且骨髓细胞染色体及 PML-RaRa 融合基因的检查也有助于避免误诊。

参考文献

- [1] 张之南,杨天楹,郝玉书. 血液病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:2-48.
- [2] METCALF D. Hematopoietic cytokines [J]. Blood, 2008,111:485-491.
- [3] 林桂真,陈美莲,黄仁魏,等. 粒细胞集落刺激因子应用后骨髓粒系系统细胞形态学改变及其临床意义[J]. 广东医学,2005,26(4):487-488.

(收稿日期:2013-08-01)