

态的评价,特别是对隐性知识的评价。现本校通过在实验班级实施,跟踪调差用人单位和学生的反馈,不断总结,进一步完善,科学制定质量评价体系,有效监控教学质量和人才培养质量,采取过程性评价和终结性评价检测课程教学质量,通过岗位综合能力考核监控人才培养质量^[8],新的课程体系取得的效果比较好。

6 实践后思考

提高职业学校学生实践能力与创新意识,需要社会环境的配合,结合高职医学检验技术专业特点,要强化实践环节,提高学生的操作技能,必须依托行业企业办学^[9];提高职业学校学生实践能力与创新意识,需要加快师资队伍建设;提高职业学校学生实践能力与创新意识,需要很大设备投入。

参考文献

[1] 张琼,季平,张朝霞.五年制医学检验专业本科毕业生教学质量与培养状况调研分析[J].中国高等医学教育,2010(3):125-127.
[2] 姚春艳,张波,府伟灵.医学检验专业教学现状及人才培养思考

[J].国际检验医学杂志,2010,31(2):190-191.
[3] 林木生,张旺清,安长新.构建医学实验教学体系 培养学生创新能力[J].中国高等教育,2005(18):33-34.
[4] 郝坡,肖志勇,孟凡萍,等.创新人才培养模式 全面提高医学检验技术教学质量[J].卫生职业教育,2011,29(3):13-14.
[5] 李好蓉,秦洁,张洁莉,等.医学检验技术专业“1+3+3”教学模式探讨[J].中国高等医学教育,2010(12):104-105.
[6] 张松峰,梁建梅,田华,等.高职医学检验技术专业 GPS 课程体系的构建与实践[J].中国高等医学教育,2012(9):88-89.
[7] 张继瑜,王前,郑磊.突出实践和创新能力,培养实用型检验人才[J].检验医学教育,2008,15(2):1-4.
[8] 管洪在,吴春梅,郭小芳,等.医学检验专业的教学改革与实践[J].青岛大学医学院学报,2007,43(2):178-179.
[9] 黄泽智,曾铁功,马新华.高专医学教育考试模式的改革研究与探索[J].国际检验医学杂志,2010,31(5):517.

(收稿日期:2015-03-28)

• 医学检验教育 •

多发性骨髓瘤检验的临床实习带教体会

肖明锋,刘基铎,刘光平,袁 晴,黎允诗
(广州中医药大学第一附属医院检验科,广东广州 510405)

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.17.075 文献标识码:B 文章编号:1673-4130(2015)17-2608-02

多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)是浆细胞异常克隆性增生所致的一种恶性肿瘤。它的特点是以一种单克隆免疫球蛋白(包括 IgA、IgG、IgM、IgE 或 IgD)或游离的单克隆性轻链(κ 或 λ)过度增生。常见的临床表现有骨痛、贫血、感染及出血性疾病等。其临床表现复杂多样,大多数没有明显的特异性,很多患者以骨病、肝病、肾病等继发病前来就诊,容易造成临床的漏诊及误诊,从而延误患者的诊断和治疗^[1]。多发性骨髓瘤的诊断主要依据是实验室检查,其中以 M 蛋白呈阳性、骨髓中异常浆细胞大于 15%为临床诊断标准^[2]。近年来 MM 的检验方法有了很大的改进,为临床上的准确诊断、患者的治疗及预后判断提供了更多的实验室依据。做好 MM 检验的实习带教工作,让学生把在校学到的 MM 检验的理论知识与临床的实践工作结合起来,既能更加牢固的掌握专业知识,也能把知识向实际工作能力转化,是临床实习带教的关键。现将 MM 检验实习带教体会总结如下。

1 骨髓检查是基础

目前骨髓涂片和骨髓活检是诊断 MM 的基础和主要依据之一^[3]。国内的诊断标准为骨髓中浆细胞的比例>15%,并伴有异常浆细胞出现或病理组织活检证实为瘤细胞;国外诊断标准为骨髓中异常浆细胞的比例>10%或病理组织活检证实为瘤细胞^[4]。

1.1 骨髓细胞形态学检查 骨髓涂片经瑞姬染色,在油镜下分类计数 200 个有核细胞,判断浆细胞的比例。MM 多为增生性骨髓象,一般浆细胞的比例大于 15%,当浆细胞的比例小于 15%时,异常浆细胞所占的比例对诊断尤为重要。骨髓瘤细胞形态复杂多样,主要有以下几种形态特点^[5]:(1)浆细胞型:是最常见的一种,似浆细胞,大小不等,胞浆灰蓝色,核染色质呈粗网状,可见核仁,常见双核及多核瘤细胞;(2)火焰状型:胞体

较大,边缘不整,胞浆量较多,呈火红色。多见于 IgA 型的 MM;(3)巨大瘤细胞型:圆形或椭圆形,胞体较大,胞浆量较多,呈灰蓝色,周边不整,似波浪形,核常偏位,核染色质呈粗网状,可见一圆形大核仁;(4)淋巴样型:形态似淋巴细胞,胞浆量少,但具有浆细胞的特点,如核圆,偏位,可见空泡等;(5)网状型:胞体大,形态似网状细胞,边缘不规则,胞浆量丰富,呈淡蓝色,可见细小的紫红色颗粒,核圆形,核染色质呈疏松呈网状,可见核仁;(6)不规则型:胞体大小不等,形态多样,有地图形、桑椹形等,胞核可见折叠、分叶等。这么多的形态,学生在实习阶段不一定都能接触到,所以需要通过图谱和幻灯片教学比较学习,讲解不同类型 MM 常出现的骨髓瘤细胞形态,加深学生对不同骨髓瘤细胞形态的印象。

1.2 骨髓组织病理学检查 虽然病理学检查不在检验科进行,但是同样要对学生强调其重要性。由于骨髓涂片细胞学检查取材量少,并受取材部位的限制,骨髓瘤细胞在骨髓中呈非弥散性浸润,骨髓瘤细胞的检出率受到一定影响,有时需要多次骨穿才能检出,而且难以客观的反映 MM 患者骨髓病变的实际情况^[6]。而骨髓活检取材量多,且可客观反映浆细胞的异常增生和分布特征,对 MM 诊断很有帮助。在 MM 的诊断上,病理活检有其明显的优势,浆细胞骨髓涂片中呈局灶性分布,容易漏检,骨髓活检更易发现骨髓瘤细胞,而且在不同病理类型的 MM 中,浆细胞数量也不同,通过骨髓活检能有效弥补骨髓涂片的不足,并能准确对 MM 进行病理学分型。两种检查相结合,能对 MM 进行较准确的诊断和分型。

2 注意临床上不同检验方法之间的比较和联系

M 蛋白也称副蛋白、骨髓瘤蛋白、M 成分,是单克隆免疫球蛋白缩写。M 蛋白是由浆细胞或单克隆 B 淋巴细胞大量增殖产生具有相同结构的免疫球蛋白分子或其片段^[7],血液或体

液中检出 M 蛋白成分是诊断 MM 条件之一。目前,临床上检测 M 蛋白的方法主要有免疫固定电泳、血清蛋白电泳、免疫球蛋白定量、本周氏蛋白检测等,这些方法的优缺点,不同方法学之间的比较和联系,以及在临床上的应用,是诊断 MM 的重点,也是实习带教的重点内容。

2.1 血清蛋白电泳 血清蛋白电泳(SPE)是检测 M 蛋白最简单的方法之一,可以获得血清中蛋白质尤其是球蛋白的全貌,并对血清中异常的蛋白进行筛选^[8]。由于单克隆免疫球蛋白的类型及分子大小的不同,所以在电场中泳动的速率不同,导致单克隆成分可出现在不同的位置,如 A1、A2 或 B 区(IgA、轻链型)、C 区(IgG、IgM 型)^[9]。血清蛋白电泳是早期筛查 M 蛋白的较敏感方法,且收费较低,是临床上最常用的方法之一。

2.2 免疫固定电泳 免疫固定电泳对 M 蛋白的检出敏感性为较高,达到 25 mg/L^[10],能检测出非常少量的 M 蛋白成分,可用于 MM 的早期诊断及治疗。免疫固定电泳还能直观的判断 M 蛋白的类型,尤其在少见类型的 MM 的诊断中(如 IgD、IgE、轻链型),免疫固定电泳法明显优于血清蛋白电泳,是对血清蛋白电泳的有效补充。免疫固定电泳的敏感性和特异性都较好,是临床上 M 蛋白检测最常用的方法。目前,免疫固定电泳主要采用琼脂糖凝胶电泳的技术,而随着毛细管电泳技术的普及,缩短了它的检测时间,提高了检测的敏感性。

2.3 免疫球蛋白定量 检测的方法有免疫扩散法、火箭免疫电泳法、散射比浊法,其中临床上以速率散射比浊法最为常用和准确。MM 患者出现单克隆免疫球蛋白增高,仅限于某一类别或亚类的免疫球蛋白,而其他类别或亚类的免疫球蛋白合成常会受到抑制,但原发性巨球蛋白血症(primary maroglobulinemia, WM)时单克隆 IgM 含量增高可不伴有 IgA 和 IgG 含量的降低,对于这些比较特殊的情况,带教过程应向学生重点强调。此外,免疫球蛋白定量结果也常用于 MM 和意义未明的单克隆免疫球蛋白症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)的鉴别,另外,其在 MM 分期、病情判断和疗效监测中也具有重要的价值。

2.4 本周氏蛋白 本周氏蛋白是一种异常的尿蛋白,该蛋白在一定的酸性条件下加热,40~60℃可出现沉淀,至 100℃时沉淀消失,再冷却又可出现沉淀。该方法简便易行,基层医院都可开展,但敏感性较差,结果也不够准确,假阴性率高^[11]。本周氏蛋白检测可作为 MM 诊断的一个依据,但尿本周氏蛋白阴性不能排除 MM。

3 注意与其他类型浆细胞疾病的鉴别

MM 骨髓象的特点是浆细胞比例增多及出现异常浆细胞,在带教的过程中,要向学生讲解在诊断 MM 时要注意与其他浆细胞增多的疾病的鉴别,如 WM、MGUS、反应性浆细胞增多症(reactive plasmacytosis, RP)等这些疾病浆细胞比例小于 15%,且多为正常的成熟浆细胞,并举实例说明有助于学生的理解和应用。如有报道^[12],1 例因淋巴结肿大住院患者,入院检查显示骨髓涂片浆细胞比例高达 32%,其中大多数为正常成熟浆细胞,可见少量幼稚浆细胞,诊断意见为高度怀疑 MM,后经病理活检确诊为非霍奇金淋巴瘤,结合临床表现及其他实验室检查考虑 RP。明确诊断经治疗后,再次复查骨髓涂片,浆细胞数恢复正常。因此,带教中要向学生强调诊断疾病的全面性,不能检测到异常浆细胞就认定为 MM,多角度,多方面分析疾病,把不同的检验方法综合应用起来,这是作为一人合格检验人的关键。

4 培养学生自学先进技术的意识和能力

随着对高科技的深入研究及其在医学检验领域的应用,各种 MM 检验技术层出不穷。近年来随着流式细胞术及单克隆抗体的快速发展,流式细胞免疫表型(flow cytometric immunophenotyping, FCI)分析已成为 MM 诊断和分型的重要依据,它能准确、快速的反映 MM 细胞的生物学特性,提高了 MM 的诊断水平,并指导临床治疗和判断预后。最近研究发现^[13],由于在细胞数很少的情况下,FCI 也能精确定量浆细胞的数量,并区分出异常浆细胞,因此,FCI 不仅能够从浆细胞疾病中区分诊断出 MM,还能用于治疗后患者骨髓中微小残留 MM 细胞的检测。据报道,造血干细胞移植治疗后,浆细胞表型正常的 MM 患者比浆细胞表型异常的患者预后要好,提示 FCI 分析对 MM 患者的治疗及预后判断有着重要的意义和参考价值^[14]。同时,分子生物学和遗传学检查可以发现 MM 患者的染色体异常及基因改变,应用多色光谱核型分析、原位荧光免疫杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)和比较基因组杂交技术可发现几乎所有 MM 患者的染色体异常,从分子水平对 MM 患者进行诊断治疗,这将是未来发展的方向。因此,带教过程要有意识的培养学生自学先进技术的意识和能力,这对于实习学生工作后专业水平和技术能力的提高以及医学检验学科的建设与发展,都将起到积极的推动作用。

参考文献

- [1] 冯小芬. 多发性骨髓瘤 11 例误诊临床分析[J]. 误诊误治. 2008, 5(30):123.
- [2] 张之南, 沈澍. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京: 科学出版社, 2007:232.
- [3] 侯健. 多发性骨髓瘤诊断的思考[J]. 临床血液学杂志, 2009, 22(1):1-2.
- [4] 卢兴国. 造血和淋巴组织肿瘤现代诊断学[M]. 北京: 科学出版社, 2005:467-478.
- [5] 沈志祥, 王鸿利, 胡翊群. 血液疾病诊断学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006:212-229.
- [6] 何吉琼. 多发性骨髓瘤的诊断进展及临床意义[J]. 现代医药卫生, 2005, 21(2):163-164.
- [7] 侯健. M 蛋白的鉴定及结果分析[J]. 中华血液学杂志, 2002, 23(10):559-560.
- [8] 叶文娟. 多发性骨髓瘤的实验室诊断及分型[J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(12):61-62.
- [9] 王彩云, 杨敬芳, 田亚平. SEBIA 电泳仪及其配套试剂测定血清蛋白电泳的方法学评价[J]. 现代检验医学杂志, 2003, 18(2):6.
- [10] 万唐, 章敏, 龚金莲, 等. 血清蛋白电泳对多发性骨髓瘤诊断的临床应用[J]. 中国卫生检验杂志, 2007, 17(10):1825.
- [11] 董喜环. 免疫固定电泳技术在多发性骨髓瘤诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(10):902.
- [12] 沈利民, 张建富, 王永韧, 等. 130 例多发性骨髓瘤临床特点与细胞形态学分析[J]. 实用医技杂志, 2007, 14(9):1123-1125.
- [13] Yuan CM, Stetler-Stevenson M. Role of flow cytometry of peripheral blood and bone marrow aspirates in early myeloma[J]. Semin Hematol, 2011, 48(1):32-38.
- [14] Caraux A, Klein B, Paiva B, et al. Circulating human B and plasma cells. Age-associated changes in counts and detailed characterization of circulating normal CD138- and CD138+ plasma cells[J]. Haematologica, 2010, 95(6):1016-1020.