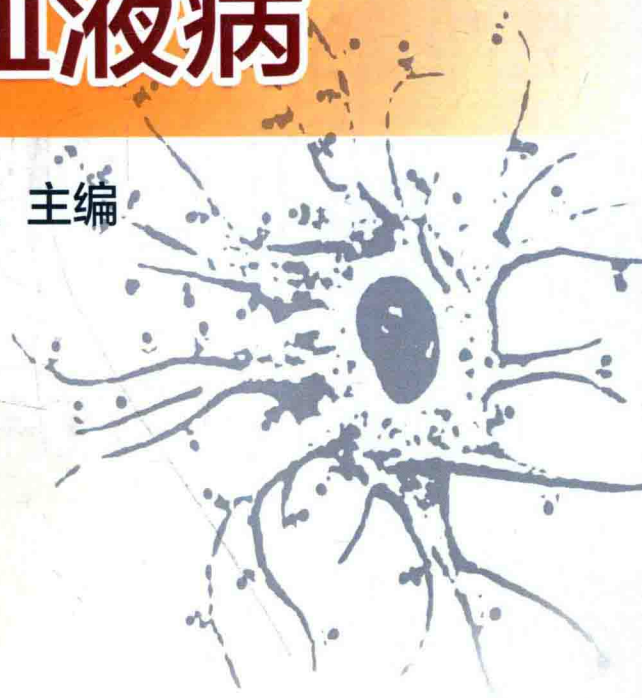


中医药诊治 恶性血液病

黄礼明 姚宇红 主编



科学出版社



中医药诊治恶性血液病

主 编 黄礼明 姚宇红

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书是一部系统而全面地介绍恶性血液病中医药诊治的专著。上篇部分从总体上阐述了恶性血液病的发病机制及治疗策略,阐述了恶性血液病的中医病因病机、辨证论治策略与方法,尤其对中医药治疗恶性血液病的增效减毒作用及中医药诊治恶性血液病微小残留病的理论与方法进行了深入细致的阐述。下篇部分对白血病、骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、真性红细胞增多症、多发性骨髓瘤、原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症、Waldenström 巨球蛋白血症等常见恶性血液病的流行病学、发病机制、临床表现、相关实验室检查、诊断与鉴别诊断、治疗、重要研究进展等进行了深入的阐述,并进一步对其中医病因病机、辨证论治进行了详细的阐述,收集整理了当代名医诊疗恶性血液病的经验。

本书可供中医、西医及中西医结合血液病专科医师、血液病专业研究生和血液病学研究工作者阅读参考。

图书在版编目(CIP)数据

中医药诊治恶性血液病 / 黄礼明, 姚宇红主编. —北京: 科学出版社, 2016. 3

ISBN 978-7-03-047779-8

I. 中… II. ①黄… ②姚… III. 血液病—中医治疗法 IV. R259.52

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 054361 号

责任编辑: 贾冬梅 刘 亚 曹丽英 / 责任校对: 郑金红

责任印制: 徐晓晨 / 封面设计: 陈 敬

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京京华虎彩印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016 年 3 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2016 年 3 月第一次印刷 印张: 21 1/2

字数: 593 000

定价: 98.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《中医药诊治恶性血液病》 编委会

主 编 黄礼明 姚宇红

副主编 田 杰 李秀军 唐志宇 马武开

参加编写人员 (按姓氏笔画排序)

马武开	贵阳中医学院第二附属医院
田 杰	贵阳中医学院第二附属医院
冯晓燕	贵阳中医学院第二附属医院
毕 爽	辽宁省抚顺市中心医院
朱国庆	贵阳中医学院第二附属医院
严鲁萍	贵阳中医学院第二附属医院
李秀军	贵阳中医学院第二附属医院
杨 源	贵阳中医学院第二附属医院
吴晓勇	贵阳中医学院第一附属医院
宋 娟	贵阳中医学院第二附属医院
张 岩	贵阳中医学院第一附属医院
陈 育	贵阳中医学院第一附属医院
陈 涛	贵阳中医学院第二附属医院
周义浪	贵阳中医学院第二附属医院
姚宇红	贵阳中医学院第二附属医院
唐志宇	重庆市永川市中医院
黄礼明	贵阳中医学院第二附属医院
谢昱伟	河北省沧州中西医结合医院

序

中医学是中华民族的文化瑰宝，在几千年的历史长河中为中华民族的繁衍昌盛做出了杰出的贡献，中医药以其特有的认识疾病、治疗疾病的理论和方法，保障着中华民族的健康与生命。整体观念和辨证论治是中医学的基本特点，也是中医的精髓。辨证论治就是将望、闻、问、切四诊所搜集的症状、体征及其他资料，在中医理论指导下进行分析，辨清疾病的病因、病位、病性、病势，即所谓辨证，再确定相应的治疗方法，这就是审证求因，以因论治。血液系统疾病大多属疑难病，尤其急慢性白血病、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、真性红细胞增多症、特发性血小板增多症、原发性骨髓纤维化、Waldenstrom 巨球蛋白血症等恶性血液病，大多发病机制尚未完全阐明，虽随着现代分子生物学、遗传学、药理学、影像学、现代免疫学的迅速发展，基因工程及造血干细胞移植技术的广泛应用，恶性血液病从诊断到治疗都有长足的进步，仍难以治愈。恶性血液病与其他血液病的发生、发展变化有所不同，中医诊治恶性血液病自古有之，半个世纪以来，中医学对恶性血液病的诊治进行了深入的研究，采用中医、中西医结合的方法在临床实践中取得了可喜的成绩。恶性血液病可归属于中医学的“虚劳”、“急劳”、“热劳”、“髓毒劳”、“血证”、“温病”、“癥瘕”、“瘰癧”、“骨痹”、“骨蚀”、“石疽”、“恶核”、“失荣”、“痰核”、“疵瘤”等病证范畴。恶性血液病的发生归因于邪毒侵袭和正气虚弱两个方面，邪毒主要为温热毒邪以及由于各种因素所致的血瘀、痰凝，正气虚弱则主要为阴阳气血虚弱及脏腑功能低下。发病机制主要为先天不足，后天失养，脏腑功能失调，正气虚弱，邪毒内侵，病入营血，耗血伤髓。出血、痰凝、血瘀是病程中容易出现病理机转，邪毒内耗真气精血，阴阳失调，正气衰败，统摄无权或热迫血行而出血；痰瘀既作为病理产物出现于恶性血液病发病过程中的任何阶段，同时又可作为致病因素而加重出血或诱发感染，形成恶性循环，而致变证百出，缠绵难愈。正气素虚、邪毒耗伤正气、治疗药石损伤等常致恶性血液病患者表现为气血亏虚、阴阳失调、脏腑功能衰退等一系列虚证。由于体质的特殊性、邪毒的致病特点不同，不同的恶性血液病之间可以表现出复杂多样的病理改变及临床证候。总体上，恶性血液病是一组病情复杂、病情危重、虚实夹杂、治疗棘手的疾病。

黄礼明博士志静而虑潜，矢志岐黄，率其学术团队编撰了《中医药诊治恶性

血液病》一书，详细阐释了常见恶性血液病的发病机制、现代治疗方法及治疗难点。并对恶性血液病的中医发病机制、治疗策略、中医治疗优势及实验研究等进行了归纳总结，力图反映中医治疗恶性血液病之思路及经验。该书从中医药学的角度对恶性血液病多药耐药的机制及逆转进行了分析阐述，提出“毒蕴血瘀”是血液肿瘤多药耐药产生的病理基础，很有见地。该书还提出了恶性血液病残留病的病理机制在于“正气虚弱，余毒伏阴”，主张以“扶正透毒祛毒”方法治疗，辨证与辨病结合，发皇古义，追古熔新，大胆探索，引西润中，亦乃本书之特色，这对丰富恶性血液病诊治具有积极意义。阅者揽卷披阅之时，当可从中受益。睹阅书稿，强学力行，余嘉其志，乐之作序。



2016年2月

前 言

恶性血液病是一组恶性造血/淋巴系统疾病，是严重影响患者健康、生命、生活质量的血液疾病。随着社会经济的发展，自然环境的变化，化学物质不断出现，化学药物广泛使用，加之现代医学诊断水平的进步，恶性血液病的发生率或诊断率有增加的趋势。在科学技术发展日新月异的今天，新的治疗药物、治疗技术的开发运用，使恶性血液病的治疗效果有了很大的进步。但是恶性血液病的完全治愈仍然是今后相当长时期内业界的重要而艰巨的任务。中医药治疗恶性血液病的有效性已经得到临床实践和实验的证实，中医药与现代医学相结合治疗恶性血液病，对提高疾病的缓解率、改善患者的生活质量及生存时间都具有切实的效果。

本书是一部系统而全面地介绍恶性血液病中医药诊治的专著。首先从总体上阐述了恶性血液病的发病机制及治疗策略，阐述了恶性血液病的中医病因病机、辨证论治策略与方法，尤其对中医药治疗恶性血液病的增效减毒作用及中医药诊治恶性血液病微小残留病的理论与方法进行了深入细致的阐述。其后，对常见恶性血液病的流行病学、发病机制、临床表现、相关实验室检查、诊断与鉴别诊断、治疗、重要研究进展、中医病因病机、辨证论治进行了详细的阐述，收集整理了当代名医诊疗恶性血液病的经验。

本书的编撰注重中医学与现代医学相结合，理论联系实际，基础结合临床，力求做到全面、系统，重点突出、切合实用，以期对读者有所裨益。全书主要由有临床经验的教授、博士执笔撰写，共15章，深入浅出地予以论证，内容充实，理论与实践相结合。既有现代医学研究的最新发现，又突出中医学治疗白血病的相关理论、治疗方案、各家经验及中医药诊治前景，对于血液病及相关疾病的基础研究及临床医疗都有实际应用价值。

由于本书作者较多，各章节的文字体例、内容繁简或许不尽统一，有些地方可能有重复，也会有疏漏，缺点、错误亦在所难免，请广大读者不吝斧正。

作 者

2016年1月

目 录

上篇 总 论

第一章 恶性血液病的发病机制	2
第二章 恶性血液病的治疗策略	8
第三章 中医对恶性血液病病因病机的认识	17
第一节 中医血液学发展简史	17
第二节 恶性血液病的病因病机	20
第四章 恶性血液病的中医辨证论治策略与方法	29
第一节 恶性血液病的辨证思路和方法	29
第二节 恶性血液病的中医治疗策略与方法	39
第五章 中医药增效减毒作用	46
第一节 中医药在恶性血液病治疗中的增效作用	46
第二节 中医药防治恶性血液病化疗的毒副作用	51
第六章 中医药对抗多药耐药	65
第一节 恶性血液病多药耐药的发生机制	65
第二节 逆转多药耐药的措施	78
第三节 血液肿瘤多药耐药的中医发病机制	90
第四节 恶性血液病多药耐药的中医治疗	95
第七章 中医药治疗恶性血液病微小残留病	100
第一节 微小残留病的形成	100
第二节 微小残留病的免疫逃逸	103
第三节 微小残留病与恶性血液病的预后	112
第四节 微小残留病的检测	114
第五节 恶性血液病微小残留病的治疗	121
第六节 微小残留病的中医发生机制	124
第七节 微小残留病的中医治疗	131

下篇 各 论

第八章 白血病	140
第一节 急性白血病	140
第二节 慢性粒细胞白血病	161
第三节 慢性淋巴细胞白血病	183
第九章 骨髓增生异常综合征	197
第十章 恶性淋巴瘤	228
第十一章 真性红细胞增多症	252
第十二章 多发性骨髓瘤	271
第十三章 原发性骨髓纤维化	297
第十四章 原发性血小板增多症	309
第十五章 Waldenstrom 巨球蛋白血症	327

上篇 总 论

第一章 恶性血液病的发病机制

从理论上来说，所有恶性血液病都有其发病原因，但大多数恶性血液病的发病机制尚未完全阐明。为了便于理解恶性血液病的病因病机，现将已知与恶性血液病发病的有关机制，归纳如下。

一、辐射损伤

电离辐射致血液系统疾病的作用已在动物实验中得到证实，尤其是对于恶性血液病的致病作用。已有事实证明，白血病患者与长期射线接触密切相关：早期不加防护的放射线工作者，其白血病发病率比一般医生高 9~10 倍；强直性脊柱炎的患者采用放射性治好后，其白血病发病率比一般人高 10 倍；日本的广岛和长崎原子弹爆炸后，遭受辐射地区比未遭受辐射地区的居民的白血病发病率高 30 倍和 17 倍。1984 年，全国 26 个省、市、自治区调查 30 年内从事临床 X 线工作者 2 万余人，白血病的标化发生率是对照组的 3.5 倍，急性髓细胞白血病占 34.4%。研究表明，大面积和大剂量照射可使骨髓抑制和机体免疫力下降，DNA 突变、断裂、重组，从而导致白血病的发生。放射诱发的白血病一般以急、慢性髓系白血病（acute、chronic myeloid leukemia, AML、CML）为主，其次为急性淋巴细胞白血病（acute lymphocytic leukemia, ALL），慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphocytic leukemia, CLL）相对少见。原发性和继发性骨髓增生异常综合征（myelodysplastic syndrome, MDS）均可由放射线治疗导致染色体和基因的异常而发病。放射线接触如核爆炸及核反应堆意外的幸存者、接受放疗的肿瘤患者，非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma, NHL）的发病危险增高。电离辐射与骨髓瘤、骨髓纤维化（myelofibrosis, MF）的发病也有关，观察到部分 MF 患者曾暴露于电离辐射，日本原子弹爆炸辐射区的人群，MF 的发生率是未遭辐射人群的 18 倍。虽然多发性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）的发病机制仍未明确，但流行病学调查和临床资料表明可能与暴露于放射线等有关，但无直接证据。

二、遗传或基因因素

某些遗传性疾病如 Fanconi 贫血、I 型神经纤维瘤等其家系中 MDS/AML 的发病率明显高于一般人群。近年来，通过高分辨率染色体显带技术及分子生物学手段，肯定了染色体异常在白血病发病中的作用。其实，白血病的发生与其他肿瘤一样，是多因素、多基因、多步骤、多阶段的非常复杂的生物学现象^[1]。但其根本原因是外源性或内源性致癌诱发 DNA 损伤，使原癌基因突变或过度表达及抑癌基因失活，基因产物的质和量发生异常，导致正常细胞异常生长和分化^[2]。绝大多数白血病发病是由环境因素与细胞的遗传物质相互作用引起的。流行病学研究表明，不同种族白血病发病的情况有所差异，同时也存在家族性白血病聚集现象，均提示白血病可能有遗传因素。细胞、分子遗传异常是 AML 的致病基础，AML 约 60% 具有克隆性染色体数量、结构异常，更多的患者存在着与细胞增生、生存或分化有关的基因突变或表达异常。遗传学变异主要表现为抑癌基因丢失或突变失活、癌基因表达增高或突变激活等。AML 中常见 *Ras*、*KIT* 和 *Fli3* 等原癌基因激活突变，与细胞获得增生、生存优势有关，*TP53*、*Rb* 和 *Myc* 等抑癌基因失活突变，将使细胞周

期停滞, 凋亡受抑^[3]。与实体瘤不同, AML 还常伴有特异的染色体易位或基因重排。易位基因包括转录因子基因、造血发育必需基因、造血分化基因、同源功能基因及凋亡相关基因等, 以转录因子易位最为多见。易位形成融合基因, 编码融合蛋白, 使基因表达异常活跃, 表达产物的稳定性、定位和功能异常, 引起造血干、祖细胞恶性转化和增生、分化或凋亡障碍。AML 染色体和基因突变类型多达 200 多种, 以 $t(8; 21)(q22; q22)$; AML1-ETO、 $t(15; 17)(q23; q21)$; PML-RAR α 、 $inv(16)(p13; q22)$ 或 $t(16; 16)(p13; q22)$; CBF- β -MYH11 和 11q23 易位、MLL 基因重排最为多见, 占 AML 的 30% ~ 40%。急性早幼粒细胞白血病 (APL) 中涉及 RAR α 基因的变异易位还包括 $t(11; 17)(q23; q21)$; PLZF-RAR α 、 $t(5; 17)(q35; q21)$; NPM-RAR α 、 $t(11; 17)(q13; q21)$; NuMA-RAR α 和因 17q 中间缺失形成的 Statb5-RAR α 融合基因等。而与 11q23/MLL 基因易位相关的伴侣基因则多达 40 余种。AML 中以 $t(9; 11)(p22; q23)$; MLL-AF9、 $t(11; 19)(q23; p13.1)$; MLL-ELL 和 $t(6; 11)(q27; q23)$; MLL-AF6 等最为多见; MLL 基因的内部部分串联重复 (MLL-PTD) 也与 AL 发病有关。11q23/MLL 基因异常的白血病既可为 AML, 也可为 ALL; 以婴儿 AL、拓扑异构酶 II 抑制剂治疗相关的 AL 最常见, 少数为儿童或成人原发性 AL, 老年 AL 罕见。AML 中其他较少见的重现性易位还有 $t(6; 9)(p23; q34)$; DEK-CAN、 $t(16; 21)(p11; q22)$; TLS/FUS-ERG、 $t(3; 5)(q25.1; q35)$; NPM-MLF1、 $inv(3)(q21; q26)$ 或 $t(3; 3)(q21; q26)$; Ribophorin-EVII、 $t(8; 16)(p11; p13)$; MOZ-CBP、 $t(10; 11)(p13; q14)$; CALM-AF10 和 $t(9; 22)(q22; q22)$; BCR-ABL 等^[1]。不同细胞、分子遗传学特征的 AML 在致病机制、临床表现和预后等方面各有特点。AML 的发病是个多步骤的过程, 是多种不同治病机制相互协同作用的结果。2002 年 Gilliland 等提出 AML 的两类突变治病假说, 所谓 I 类突变是指 FLT3、RAS、c-kit 或 BCR-ABL 和 TEL-PDGFR 等遗传变异, 能引起细胞内固有信号传导通路的蛋白质激酶活性发生改变, 使造血干、祖细胞获得生存、增生优势; 而 AML1-ETO、CBF β -MYH11、PML-RAR α 、NUP98-HOXA9、MOZ-TIF2 和 MLL 基因重排等称为 II 类突变, 改变了与发育、分化有关的转录因子功能, 使细胞获得自我更新能力或分化阻滞。两类突变共同作用最终形成显性白血病。某些遗传性疾病, 如 Down 综合征患者有 21 号染色体三体, 其 AML 发病率比普通人群高 10 ~ 20 倍。白血病的遗传易感性可由以下事实推断: ①某些高危家庭中, 同胞之间患白血病的机会比一般正常人群高出 4 倍; ②同卵孪生子女, 一人患白血病, 另一人患白血病的机会比正常人高 25%; ③有特殊遗传综合征者, 白血病发病率增高, 如先天愚型 (Down 综合征)、Fanconi 贫血、遗传性毛细血管扩张性共济失调等^[4]。同样, 对于患有 Down 综合征患儿 ALL 的发病率是正常人的 20 倍, Klinefelter 综合征、Fanconi 贫血、Blom 综合征和多发性神经纤维瘤继发 ALL 的机会较高。APL 具有特异性细胞遗传学异常, 即 $t(15; 17)(q22; q12-21)$, 导致 15 号染色体上的早幼粒细胞白血病 (promyelocytic leukemia, PML) 基因和染色体上的维 A 酸受体 α (retinoic acid receptor- α , RAR α) 基因融合形成 PML-RAR α 融合基因, 其翻译产物 PML-RAR α 蛋白可以阻滞粒细胞分化和成熟, 同时异常早幼粒细胞凋亡不足, 这是 APL 发病的主要分子机制。成人费城染色体阳性 (Ph⁺) ALL 是由于 9 号染色体与 22 号染色体相互易位, 形成融合基因 $t(9; 22)(q34; q11)$, 使 ABL 蛋白激酶获得过度激活, 赋予细胞增生优势。此外, 在 ALL 还有许多肿瘤抑制基因在调节细胞周期上的异常, 如 $p16^{INK4A}$ 和 $p15^{INK4B}$ 的过甲基化等。

随着第二代测序技术的发展, 在 AML 中发现了一些新的基因突变, 其中 DNA 甲基转移酶 3A (DNMT3A) 突变是与表观遗传学相关的、与 AML 预后较差有关的基因事件; 在 1185 例 AML 的基因分析中, 研究发现与表观遗传学相关的 III 类突变与老年、高白细胞及较差的临床预后有关。AML 的发病是多步骤的, 涉及不同通路上不同分子事件的相互作用, 目前认为影响转录因子和信号传导通路的分子事件相互作用是 AML 完全发病的重要模式之一。

90% 以上的 CML 患者受累细胞中可检测到 Ph 染色体即 $t(9; 22)(34; 11)$, 5% 的患者 Ph

染色体阴性,但可检测到 *BCR/ABL* 融合基因,即 95% 的患者 *BCR/ABL* (+)。正常细胞中 *ABL* 原癌基因编码一种产物 P145,它是一种活性低的酪氨酸激酶。而 *BCR/ABL* 融合基因转录产物为 85kb 的 mRNA,为 P210,较正常的 P145 有明显增强的酪氨酸激酶活性。P210 使细胞转为恶性的机制尚未完全阐述,先推测 P210 酪氨酸激酶活性明显增强后可以干扰造血干细胞的一系列细胞增殖、凋亡和黏附的细胞传导信号,使细胞增殖失控、抗细胞凋亡和不成熟的细胞提前释放到外周血,导致 CML 的发生^[1]; CML 是首次被证实具有特殊的、获得性染色体异常的肿瘤性疾病,9 号染色体长臂 (9q34) 上的 *ABL* 基因与 22 号染色体长臂 (22q11) 上的 *BCR* 基因相互易位形成短于正常的 22 号染色体,即 t (9; 22) (q34; q11),被称为费城染色体,是本病的标志性细胞遗传学特征。Ph 染色体上的 *BCR/ABL* 融合基因是致病的基础。*BCR* 基因上不同断裂点与 *ABL* 基因第 2 外显子 (a2) 形成了以下几种类型的融合基因:最常见的是位于 M-bcr 区 b2 与 b3 之间和 b3 与 b4 之间的两种断裂所形成的 b2a2 和 b3a2 型基因及少见的位于 μ -bcr 区的断裂所形成的 e19a2 型基因,分别编码 P210 和 P230 蛋白。异常的融合蛋白 (特别是 P210 蛋白) 具有超乎正常的酪氨酸激酶活性,干扰造血干细胞和 (或) 祖细胞一系列的细胞增生、凋亡和黏附信号,从而造成血细胞增生失控、抗凋亡及不成熟细胞提前释放至外周血中,导致 CML 的发生^[5]。对于 CLL,尽管多位散发性,但具有家族聚集的特点。CLL 第一代亲属间,发生慢性淋巴细胞白血病及其他淋巴增殖性疾病的风险是普通人群的 30 倍,而且,直系亲属中发病年龄较普通人群年轻,说明遗传因素促进 CLL 异常克隆增殖。同时 CLL 的发生与其他惰性淋巴细胞增殖性疾病相关,如淋巴浆细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症进展为 CLL 的风险是普通人群的 3 倍^[6]。一项研究表明,家族性患者 CLL 细胞常表达免疫球蛋白重链可变区基因 (*IgVH*),即使在同卵双胞胎中每个患者白血病细胞有不同的 *IgVH* 基因重排,表明 CLL 遗传学改变来源于体细胞突变。染色体异常合并白血病的机制尚不清楚,原因可能为受累基因所编码蛋白影响了基因的稳定性和 DNA 修复,或是有缺陷的染色体对致癌物质的敏感性增加,因而引起控制细胞增殖和分化的基因发生突变所致^[3]。近年来,人们认识到表观遗传学异常在白血病的发病机制中起着十分重要的作用。表观遗传学与遗传学相对应的概念,是指通过 DNA 甲基化和组蛋白修饰,在不涉及 DNA 序列变化的情况下,改变基因的功能,如基因沉默,这种改变是可逆的,还可以通过细胞有丝分裂而遗传。研究表明,细胞中某些重要靶点,如抑癌基因、细胞周期调节基因、分化调节基因和 DNA 修复基因的沉默都与白血病的发病有密切关系,由于这些基因沉默是可逆的,尽管存在这些可能的致病因素,但尚无一种因素能充分解释全部情况,例如,接触射线的人,发生白血病的只是极少数^[7]。因此,推测白血病的发生并非单一因素,可能是多种因素综合引起的,患者可能存在某些先天性的易感因素,正由于外界因素的存在,诱发白血病的发生。

在所有的霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma, HL) 患者中家族性 HL 的发病率不到 5%,但同卵双胞胎比异卵双胞胎的 HL 发病风险显著高,家族性 HL 患者发病高峰为 15 ~ 34 岁。NHL 的家族聚集现象已有报道,家族性 NHL 与遗传性的免疫缺陷有关。在具有白血病或淋巴瘤家族史的人群中,发生惰性淋巴瘤的风险增加 3.3 倍。此外,特定等位基因可增加 HL 易感性,携带 HLA-DLB1 位点 *DPBI * 0301* 等位基因可增加 HL 的危险性,携带 *DPBI * 0201* 等位基因则危险性下降^[8]。近来研究发现,骨髓瘤有 *c-myc* 基因重组,部分有高水平的 *N-ras* 基因蛋白质表达,被激活的癌基因蛋白质产物可能促使一株浆细胞无节制地增殖。在部分非家族性巨球蛋白血症患者中,6921-22.1 基因的缺失,表明可能存在遗传易感性。MDS 由于多种原因在易感个体中造成干、祖细胞的初始变故,这种受损的干、祖细胞逐渐对正常干、祖细胞形成生长或存活优势,成为单克隆造血,伴有基因组不稳定性,易于发生继发性细胞遗传学异常,加剧基因组不稳定性,继发 MDS5q-、7q-、20q- 等染色体异常,同时其相应的抑癌基因如 *p53*、*p15^{INK4B}* 的灭活,从而造成细胞周期失控和更加剧基因组不稳定性,终至转化为 MDS 后 AML^[9]。所以,大约有 50% 的 MDS 患者

具有染色体核型异常。部分患者出现原癌基因（如 *N-ras* 基因）突变及凋亡相关基因遗传表达^[10]。涉及 DNA 甲基化及组蛋白去乙酰化等表观遗传学的改变也与 MDS 发病有关。

目前认为，MM 的发生和发展是一个多步骤过程，其间发生了一系列细胞遗传学和基因改变。MM 细胞起源于生发中心后，经历过抗原选择的记忆 B 细胞或浆细胞，在骨髓瘤发生早期已存在遗传学改变，包括 *IgH* 基因易位、多种染色体三体相关的超二倍、13 号染色体序列丢失和 *Cyclin D₁* 基因遗传表达^[8]。这些改变没有明显促进浆细胞增生，但是增加了其对增殖刺激的敏感性。MM 的发生和进展还经历“二次打击”：包括 MAPK/STAT3 途径（*N-ras*、*K-ras*、*FGFR3*）和 NF κ B 途径的激活突变、*c-myc* 基因异常表达，以及和 p53 途径的失活突变等^[12]。MM 的发病具有遗传倾向性，不同人种 MM 的发病率不同，约有一半 MM 患者存在染色体异常，另外，*c-myc* 致癌基因表达常见增高，而 *H-ras* 致癌基因和 *P53* 抑癌基因都常出现点突变现象。真性红细胞增多症（polycythemic vera, PV）是一类克隆性骨髓增生性疾病，其病因和发病机制不详，最近认为与 JAK2V617F 突变有关。2005 年以来，研究者在几乎所有（90% 以上）的 PV 发现了 JAK2V617F 突变的分子学特征，即位于 14 号外显子（编码氨基酸序列的 1849 位氨基酸）上的 *JAK2* 基因中的 G 变为 T，从而导致密码子 617 上的缬氨酸被苯丙氨酸所取代。JAK2V617F 是一种组成性激活酪氨酸激酶，当其与促红细胞生成素受体（EPO-R）、促血小板生成素受体（TPOR）或粒细胞集落刺激因子受体（G-CSFR）在细胞系中共同表达时，可以不依赖细胞因子，有效激活下游的 JAK-STAT 信号通路，从而导致细胞过度增殖，产生 PV 样表现^[13]。动物模型同样支持 JAK2V617F 在 MPN 发病机制中的重要作用。小鼠通过移植方式表达 JAK2V617F 后，发生了 PV 样病变——红细胞增多、血清低 EPO 水平、脾大、髓外造血、粒细胞增多、巨核细胞增生、延缓的 MF 和贫血。近年来，超过半数的原发性骨髓纤维化（PMF）患者和继发于原发性血小板增多症（ET）的 MF 患者，以及几乎所有继发于 PV 的 MF 患者中，均检测到 JAK2V617F 突变。PMF 的许多临床表现与具有该突变基因的造血细胞克隆扩增程度有关。

三、免疫因素

MDS 的发生发展是一个多步骤过程，由于环境、职业或生活中的毒害因素或自发性突变，在易感个体中造成造血干、祖细胞初始变故，这种受损的干细胞可诱发免疫反应，导致 T 细胞介导的自身免疫骨髓抑制，进一步损害造血细胞的增生和成熟。持续性自身免疫性攻击诱发单个核细胞和基质细胞过多产生肿瘤坏死因子、IFN- γ 等细胞因子，后者诱发造血细胞过度凋亡，导致无效造血^[14]。有部分患者 T 细胞、B 细胞异常，部分 MDS 患者可产生异源性抗体或自身抗体，出现 T 细胞克隆性增殖，增殖的克隆性 T 细胞能抑制髓系造血干细胞增殖与分化，采用抗淋巴细胞球蛋白（ALG）治疗能使部分低增生性 MDS 患者获得缓解。在大多数 CLL 患者存在 B 细胞异常克隆，表现为白血病细胞泛表达 B 细胞表面抗原 CD19、CD20，CD20 抗原的表达水平显著低于正常循环 B 淋巴细胞。慢性淋巴细胞白血病 B 细胞也表达 CD27 抗原，CD27 抗原属于肿瘤坏死因子受体家族，通常主要表达记忆 B 细胞。此外，慢性淋巴细胞白血病细胞基因表达情况与受到抗原刺激脾边缘区 B 细胞具有相似性。B 淋巴细胞单克隆性增殖可能与抗原持续刺激，T、B 细胞调节异常，细胞因子调控异常有关。CLL 细胞具有分泌多种细胞因子的能力，如 TNF- α 、TGF- β （转移生长因子 β ）、IL-7、IL-5、IL-2 等，这些因子具有直接或间接刺激 CLL 白血病细胞增生或防止 CLL 细胞凋亡的作用，同时具有抑制正常淋巴细胞和骨髓造血有关的细胞增生作用，因而细胞因子与 CLL 患者的发病和疾病进展均相关^[15]。多年的研究认为，淋巴细胞是高等动物主要的免疫活性细胞。T 细胞和 B 细胞分别在淋巴结的副皮质区和淋巴滤泡中经特定抗原刺激后，逐步转化为不同类型的淋巴瘤细胞。免疫受抑制可增加 NHL 的发病风险，最好的例证是艾滋病（AIDS）的

患者 NHL 发病增高。其他的免疫缺陷状态如类风湿性关节炎和器官移植可增加 NHL 的发病风险。近年来发现,遗传性或获得性免疫缺陷患者伴发淋巴瘤者较正常人为多,器官移植后长期应用免疫抑制剂而发生恶性肿瘤者,其中 1/3 为淋巴瘤。干燥综合征患者的淋巴瘤发病率比一般人群高。在许多免疫缺陷的 NHL 病例中,发病风险与 EBV 感染有关。免疫异常可介导纤维组织增生,而与 MF 密切相关。部分 MF 患者血清中可检出各种自身抗体,如抗核抗体、类风湿因子、抗心磷脂抗体;Coombs 试验阳性,循环免疫复合物、补体活性及免疫球蛋白增多;骨髓中浆细胞样淋巴细胞增多。有人认为免疫复合物可通过 Fc 受体与血小板结合,促使其释放 PDGFD 等细胞因子,导致纤维组织增生,故考虑部分 MF 为与克隆性造血干细胞疾病无关的另一种免疫异常疾病,成为自家免疫性 MF。某些细胞因子,如 IL-6 作为 MM 细胞极为重要的生长因子与骨髓瘤疾病的形成和恶化有密切关系。

四、化学物质

在白血病的致病作用中,已知很多化学物质有致病作用,如工业中广泛应用的苯;药物中的抗癌剂(尤其是烷化剂)、乙双吗啉、氯霉素、保泰松、安定镇静药、溶剂及杀虫剂均可诱发白血病,已发现烷化剂和多柔比星可以导致 AML,前者常导致 5 号或 7 号染色体长臂缺失,后者可作用于 DNA 拓扑异构酶 II,引起 11q 异常、t(15;17)或 t(8;21)。长期接触苯和甲苯的人群,易引起造血干细胞突变,发病前常有骨髓增生不良和全血细胞减少病史。中国一组流行病学调查显示,生产苯工厂的职工发生白血病的危险是普通人群的 5~6 倍,自接触至发病,即潜伏期,平均为 11.4 年。吸烟者患白血病的危险是普通人群的 2~3 倍,烟草中含苯、乌拉坦、亚硝酸胺,吸烟每日超过 40 支者发生 AML 后发现 5 号和 7 号染色体异常。对于 HL 发病的风险因素中,长期接触除锈剂的人群,发病率也显著升高。大量研究表明,接触杀虫剂、除锈剂、地表水的硝酸盐、苯氧乙酸、氯仿和溶剂,尤其是苯,NHL 的发病风险也增高^[16]。一个研究揭示,应用染发剂引起的 NHL 在 NHL 病例中约占 20%。

五、病毒及细菌感染

研究表明,鸡、小鼠、猫、牛和长臂猿等动物的自发性白血病与病毒作用密切相关,已分离出相应的白血病病毒,并已证明此类病毒属于逆转录病毒,在电镜下呈 C 型形态,故也称 C 型 RNA 病毒,其致白血病的机理是通过逆转录酶作用合成 DNA,并使之整合到宿主细胞 DNA 中,从而改变了宿主细胞的生物学特性,使正常干细胞转变为恶性细胞株。但是长期以来在人类并没有迹象表明,白血病患者的血液能感染健康人而致白血病。1980 年从人 T 细胞白血病中分离出一株新的病毒(HTLV)与 1976 年日本所发现的成人 T 淋巴细胞白血病病毒(ATLV)是同一种病毒。这是人类对于白血病病因研究中的一个新突破。尽管引起人类白血病尚没有直接证据,然而通过间接实验发现 Burkitt 淋巴瘤和成人 T 细胞白血病/淋巴瘤(adult T-cell leukemia/lymphoma, ATL)的发生与病毒感染有关,已证实 Burkitt 淋巴瘤细胞中含 EB 病毒(疱疹家族 DNA)的基因组插入,说明 EB 病毒是本病的致病原,不过淋巴瘤的发生更可能是一个多步骤的过程。ATL 已肯定是由人 T 淋巴细胞病毒 I 型所致。在发展中国家,大部分 HL 病例为 EBV 阳性,在我国,HL 组织中的 EBV 检出率为 48%~57%;在发达国家,有 40%~50% 的 HL 病例与 EBV 感染有关,这些病例主要为儿童和老年人,而在青年结节硬化型 HL 患者中较少见。另外,HL 是发生于人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)阳性人群的最常见的 AIDS 相关肿瘤,在 HIV 感染的患者中,HL 的发生率增高 2.5~11.5 倍;高度恶性 NHL,尤其免疫母细胞型和 Burkitt 淋巴瘤

的发生率是非 AIDS 患者的 2 倍。人类疱疹病毒-8 (HHV-8) 与一种及少见的 NHL 即 PEL (特征性体腔淋巴瘤/原发性渗出性淋巴瘤, primary effusion lymphoma) 有关; 肝炎病毒 C (HCV) 感染可增加 B 细胞 NHL 的发病风险, 尤其是免疫细胞瘤和生长在肝脏和大涎腺的淋巴瘤。病毒与 MM 的发病有关已在多种动物实验中得到证实, 早期有报告 EB 病毒与人 MM 的发病有关, 近年来有报道 HHV-8 与 MM 的发病有关, 但需进一步研究; 卡波西肉瘤相关疱疹病毒、人类疱疹病毒-8 (KSHV/HHV-8) 可在大多数 MM 树突细胞中存在, 这一病毒在 MM 发病机制中的作用尚未明了。

参考文献

1. 黄晓军. 血液病学. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 71-188
2. 沈杨, 陈赛娟. 急性白血病基因突变与多步骤发病机制和临床相关性. 中国科学: 生命科学, 2013, 43 (1): 39-45
3. 林果为, 欧阳仁荣, 陈珊珊, 等. 现代临床血液病学. 上海: 复旦大学出版社, 2013: 856-892
4. 王季石. 新编实用血液病学. 贵阳: 贵州人民出版社, 2011: 166、167
5. Zhang S, Kipps T J. The Pathogenesis of Chronic Lymphocytic Leukemia. Annu Rev Pathol, 2014, 9: 103-118
6. 张之南, 郝玉书, 赵永强, 等. 血液病学. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 328-356
7. 陈竺, 陈赛娟 主译. 威廉姆斯血液病学. 第八版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1067-1890
8. 王吉耀. 内科学. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 810-834
9. Valeria V, Ramon V T, Heesun J R, et al. Pathogenesis of myelodys-plastic syndromes: an overview of molecular and non-molecular aspects of the disease. Blood Res, 2014, 49 (4): 216-227
10. Saft L, Karimi M, Ghaderi M, et al. p53 protein expression independently predicts outcome in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with del (5q). Haematologica, 2014 Jun, 99 (6): 1041-1049.
11. Wong YF, Micklem CN, Taguchi M, et al. Longitudinal Analysis of DNA Methylation in CD34+ Hematopoietic Progenitors in Myelodysplastic Syndrom, 2014 Oct, 3 (10): 1188-1198.
12. Avet-Loiseau H, Attal M, Moresu P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroup Francophone du Myelome. Blood, 2007, 109: 3489-3495
13. Chole J. The JAK2V617F mutation in Polycythemia Vera and other myeloproliferative disorders: one mutation for three disease? Hmatology (american society of hematology annual meeting), 2008: 69-75
14. Chamuleau M E, Westers T M, van Dreunen L, et al. Immune mediated autologous cytotoxicity against hematopoietic precursor cells in patients with myelodysplastic syndrome. Haematologica, 2009, 94 (4): 496-506
15. García-Muñoz R, Llorente L. Chronic lymphocytic leukaemia: could immunological tolerance mechanisms be the origin of lymphoid neoplasms? Immunology, 2014, 142 (4): 536-550
16. Leah S, Maria E L. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and Meta-analysis. Int J Environ Res Public Health, 2014, 11 (4): 4449-4527

第二章 恶性血液病的治疗策略

恶性血液病是严重影响人类身体健康的主要原因。半个世纪以来，对于其治疗有了长足的进步，使患者的生存期明显延长，生活质量有一定程度的提高。随着基础研究对恶性血液病的生物学特性逐步深入，为临床治疗策略提供了循证医学证据，尤其是分子基因的改变为靶向治疗找到了突破点，微小残留病（MRD）的认识和检测方法、手段的改进为生物免疫学的治疗指出了目标和前景。因此，针对不同的恶性血液病，正确的诊断、分型、分期是制订治疗策略的基础，同时结合患者的年龄、体质、分子遗传学、是否耐药进行预后风险分析，治疗前确定最佳个体化的治疗策略^[1]。

一、化 疗

化疗是恶性血液病最常用的基本治疗方法。恶性肿瘤的药物治疗始于20世纪40年代，当时有少数白血病及淋巴瘤患者经氮芥（HN2）或叶酸拮抗剂甲氨蝶呤钠治疗，取得了短暂的疗效。进入20世纪50年代，通过动物筛选化疗药物，陆续有部分烷化剂（如环磷酰胺）、抗代谢药（硫鸟嘌呤、6-TG等）及植物碱类药物问世，使得白血病和恶性淋巴瘤的治疗有了令人鼓舞的疗效，建立了评价新药的标准，包括疗效、毒性及最高耐受量。到20世纪60年代末期，大部分目前常用的化疗药物都已经被发现，包括长春新碱、多柔比星、阿糖胞苷、博来霉素等。随着细胞动力学研究的进展，人们开始运用细胞动力学和药物代谢动力学的概念来设计化疗方案，产生了联合化疗方案，使得部分恶性血液病的疗效得到进一步提高。

化疗的原则是早期开始、剂量要充分、细胞周期特异性和非特异性药物联合及间隙的方法，目的是最大限度地在短期内消灭尽可能多的恶性肿瘤细胞，解除对于正常造血的抑制。化疗期间要加强对患者的支持治疗，包括成分血的支持，心、肝、肾等脏器的保护，尤其尽量减少消化道的不良反应，维持水电解质及热量的平衡。长期、反复无止境的化疗会增加毒性，损伤免疫功能，增加感染和继发第二肿瘤的机会。遗传学不同预后的AML患者，开始一般采用标准的蒽环类抗生素加阿糖胞苷（DA）方案，达到完全缓解（CR）后除了造血干细胞移植治疗以外，用不同的方案进行巩固化疗，最好使用3~4个疗程大、中剂量阿糖胞苷的化疗，1年半或2年后可以停止治疗。对于NHL患者使用CHOP方案，HL患者使用ABVD或MOPP方案，一般认为6~8个疗程即可。更换治疗的策略，疗程再多也不会有效果，而且许多患者因为治疗过度而死亡。

另外，特别要注意某些药物的毒性作用。蒽环类药物的心脏毒是剂量依赖性的和非依赖性的，有急性、亚急性、慢性和迟发性毒性。大剂量甲氨蝶呤的肝脏毒性，长春新碱的神经系统毒性都是很显著的。总之，化疗是重要的治疗方法，但要掌握正确的策略，治疗的强度要适当，恰到好处，同时密切关注药物的毒副作用^[2]。

二、靶 向 治 疗

靶向治疗是指研究与肿瘤发病密切相关的分子机制或肿瘤细胞表面的特殊分子，进而针对性