



国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材
专科医师核心能力提升导引丛书
供临床型研究生及专科医师用

第**2**版

血液内科学

Hematology

主 编 黄晓军 黄 河
副主编 邵宗鸿 胡 豫

 人民卫生出版社



国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材
专科医师核心能力提升导引丛书
供临床型研究生及专科医师用

血液内科学

Hematology

第 2 版

主 编 黄晓军 黄 河

副主编 邵宗鸿 胡 豫

编 者 (以姓氏笔画为序)

- | | |
|-----------------------|-------------------------|
| 王建祥 (中国医学科学院血液病研究所) | 陈方平 (中南大学湘雅医院) |
| 艾辉胜 (中国人民解放军三〇七医院) | 邵宗鸿 (天津医科大学总医院) |
| 刘代红 (北京大学血液病研究所) | 胡 豫 (华中科技大学同济医学院附属协和医院) |
| 江 倩 (北京大学血液病研究所) | 胡建达 (福建医科大学附属协和医院) |
| 许兰平 (北京大学血液病研究所) | 侯 明 (山东大学齐鲁医院) |
| 阮长耿 (江苏省血液研究所) | 侯 健 (第二军医大学长征医院) |
| 李 娟 (中山大学附属第一医院) | 黄 河 (浙江大学医学院附属第一医院) |
| 李军民 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) | 黄晓军 (北京大学血液病研究所) |
| 李建勇 (南京医科大学第一附属医院) | 常英军 (北京大学血液病研究所) |
| 肖志坚 (中国医学科学院血液学研究所) | 梁英民 (第四军医大学唐都医院) |
| 吴德沛 (苏州大学附属第一医院) | 路 瑾 (北京大学血液病研究所) |
| 宋永平 (郑州大学附属肿瘤医院) | 蔡 真 (浙江大学医学院附属第一医院) |
| 张连生 (兰州大学第二医院) | |



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

图书在版编目 (CIP) 数据

血液内科学/黄晓军,黄河主编.—2版.—北京:
人民卫生出版社,2014
ISBN 978-7-117-18739-8

I. ①血… II. ①黄…②黄… III. ①血液病-诊疗
IV. ①R552

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 040823 号

人卫社官网 www.pmph.com 出版物查询,在线购书
人卫医学网 www.ipmph.com 医学考试辅导,医学数
据库服务,医学教育资
源,大众健康资讯

版权所有,侵权必究!

血液内科学
第 2 版

主 编:黄晓军 黄 河
出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)
地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编:100021
E-mail: pmph@pmph.com
购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830
印 刷:北京人卫印刷厂
经 销:新华书店
开 本:850×1168 1/16 印张:21 插页:2
字 数:643 千字
版 次:2008 年 12 月第 1 版 2014 年 4 月第 2 版
2014 年 4 月第 2 版第 1 次印刷(总第 2 次印刷)
标准书号:ISBN 978-7-117-18739-8/R·18740
定 价:89.00 元
打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

主 编 简 介



黄晓军 教授,博士生导师,教育部长江学者特聘教授,国家杰出青年科学基金项目负责人。现任职务/兼职:北京大学血液病研究所所长,北京大学人民医院血液科主任,造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室主任,北大清华生命中心临床PI,北京大学医学部血液病学系主任,Asia Pacific Hematology Consortium(亚太血液联盟)主席,Asian Cellular Therapy Organization(亚洲细胞治疗组织)候任主席,第九届中华医学会血液学分会主任委员,中国医师协会血液科医师分会会长,原卫生部海峡两岸医药卫生交流协会血液专家委员会主任委员,中国病理生理学会实验血液学专业委员会副主任委员兼秘书长。

自1989年开始从事血液病临床及实验研究,在常见血液病的诊断和治疗方面具有丰富的经验,尤其在造血干细胞移植(HSCT)后的移植物抗宿主病(GVHD)、感染和复发等各种移植合并症的诊断和处理方面积累了丰富的临床诊疗经验,解决了许多疑难杂症。在真菌感染、移植免疫等领域都有较深的造诣。是第一个真菌感染治疗指南的执笔者及制订者之一。负责承担国家自然科学基金、国家“863”基金、“985”基金、北京大学211基金、卫生部基金、教育部博士点和“新世纪人才”等10余项基金。国内外发表论文近300余篇,综述25篇,专著20部。2013年获欧洲骨髓移植学会颁发的“欧洲骨髓移植圣安东尼成就奖”;2013年获第四届国际恶性血液病大会授予的“全球血液肿瘤学术研究杰出贡献奖”;2012年获中国抗癌协会科技奖二等奖;2011年获教育部“高等学校科学研究优秀成果奖”一等奖;2011年获中华医学科技奖“二等奖”;2009年获国家技术发明二等奖;2008年获中华医学科技一等奖。

主 编 简 介

黄 河 浙江大学求是特聘教授,主任医师,博士生导师。亚太国际骨髓移植组织国际学术委员会常务委员,美国国家癌症协作网络亚洲共识委员会委员。现任浙江大学医学院党委书记、副院长、浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心主任、血液病研究所副所长,中华医学会造血干细胞学组副组长,中国造血干细胞捐献者资料库专家委员会副主任委员,中华医学会血液学分会委员,中国医师协会血液学分会常务委员,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会常务委员,中国病理生理学会实验血液学专业委员会委员,中国免疫学会血液免疫专业分会委员。



1984年起从事血液学、造血干细胞移植的临床、教学和基础研究,1997年在德国基尔大学血液病理所任高级访问学者。近5年承担国家重点基础研究发展计划(973项目)、国家高技术研究发展计划(863项目)、国家自然科学基金重点项目等20余项。以第一获奖人获国家科技进步奖二等奖1项,教育部高等学校科学研究优秀成果奖一等奖1项,省科技进步奖一等奖3项,二等奖1项,授权发明专利13项,主编与参与编写著作及教材7部。在*Blood*、*Leukemia*、*Biology of Blood and Marrow Transplantation*、*Bone Marrow Transplantation*等SCI收录杂志及国内一级期刊发表论文170余篇。近5年在美国血液学年会、美国血液与骨髓移植年会、欧洲血液与骨髓移植年会及亚太血液与骨髓移植会议等国际大型会议担任主席、特邀报告和口头报告41次,被国际权威杂志收录大会论文摘要百余篇。

全国高等学校医学研究生规划教材

第二轮修订说明

为了推动医学研究生教育的改革与发展,加强创新人才培养,自2001年8月全国高等医药教材建设研究会和原卫生部教材办公室启动医学研究生教材的组织编写工作开始,在多次大规模的调研、论证的前提下,人民卫生出版社先后于2002年和2008年分两批完成了第一轮五十余种医学研究生规划教材的编写与出版工作。

为了进一步贯彻落实第二次全国高等医学教育改革工作会议精神,推动“5+3”为主体的临床医学教育综合改革,培养研究型、创新性、高素质的卓越医学人才,全国高等医药教材建设研究会、人民卫生出版社在全面调研、系统分析第一轮研究生教材的基础上,再次对这套教材进行了系统的规划,进一步确立了以“解决研究生科研和临床中实际遇到的问题”为立足点,以“回顾、现状、展望”为线索,以“培养和启发研究生创新思维”为中心的教材创新修订原则。

修订后的第二轮教材共包括5个系列:①科研公共学科系列:主要围绕研究生科研中所需要的基本理论知识,以及从最初的科研设计到最终的论文发表的各个环节可能遇到的问题展开;②常用统计软件与技术介绍了SAS统计软件、SPSS统计软件、分子生物学实验技术、免疫学实验技术等常用的统计软件以及实验技术;③基础前沿与进展:主要包括了基础学科中进展相对活跃的学科;④临床基础与辅助学科:包括了临床型研究生所需要进一步加强的相关学科内容;⑤临床专业学科:通过对疾病诊疗历史变迁的点评、当前诊疗中困惑、局限与不足的剖析,以及研究热点与发展趋势探讨,启发和培养临床诊疗中的创新。从而构建了适应新时期研究型、创新性、高素质、卓越医学人才培养的教材体系。

该套教材中的科研公共学科、常用统计软件与技术学科适用于医学院校各专业的研究生及相应的科研工作者,基础前沿与进展主要适用于基础医学和临床医学的研究生及相应的科研工作者;临床基础与辅助学科和临床专业学科主要适用于临床型研究生及相应学科的专科医师。

全国高等学校第二轮医学研究生规划教材目录

1	医学哲学	主 编 柯 杨 张大庆 副主编 赵明杰 段志光 罗长坤 刘 虹
2	医学科研方法学(第2版)	主 编 刘 民 副主编 陈 峰
3	医学统计学(第4版)	主 编 孙振球 徐勇勇
4	医学实验动物学(第2版)	主 编 秦 川 副主编 谭 毅 张连峰
5	实验室生物安全(第2版)	主 审 余新炳 主 编 叶冬青
6	医学科研课题设计、申报与实施(第2版)	主 审 龚非力 主 编 李卓娅 副主编 李宗芳
7	医学信息搜集与利用(第2版)	主 编 代 涛 副主编 赵文龙 张云秋
8	医学实验技术原理与选择(第2版)	主 编 魏于全 副主编 向 荣 郭亚军 胡 汛 徐宁志
9	统计方法在医学科研中的应用	主 编 李晓松 副主编 李 康
10	医学科研论文撰写与发表(第2版)	主 编 张学军 副主编 王征爱 吴忠均
11	IBM SPSS 统计软件应用(第3版)	主 编 陈平雁 黄浙明 副主编 安胜利 欧春泉 陈莉雅
12	SAS 统计软件应用(第3版)	主 编 贺 佳 副主编 尹 平

- | | | |
|----|------------------|---------------------------------------|
| 13 | 医学分子生物学实验技术(第3版) | 主 编 药立波
副主编 韩 骅 焦炳华 常智杰 |
| 14 | 医学免疫学实验技术(第2版) | 主 编 柳忠辉 吴雄文
副主编 王全兴 吴玉章 储以微 |
| 15 | 组织病理技术(第2版) | 主 编 李甘地 |
| 16 | 组织和细胞培养技术(第3版) | 主 审 宋今丹
主 编 章静波
副主编 张世馥 连小华 |
| 17 | 组织化学与细胞化学技术(第2版) | 主 编 李 和 周 莉
副主编 周德山 周国民 肖 岚 |
| 18 | 人类疾病动物模型(第2版) | 主 审 施新猷
主 编 刘恩岐
副主编 李亮平 师长宏 |
| 19 | 医学分子生物学(第2版) | 主 审 刘德培
主 编 周春燕 冯作化
副主编 药立波 何凤田 |
| 20 | 医学免疫学 | 主 编 曹雪涛
副主编 于益芝 熊思东 |
| 21 | 基础与临床药理学(第2版) | 主 编 杨宝峰
副主编 李学军 李 俊 董 志 |
| 22 | 医学微生物学 | 主 编 徐志凯 郭晓奎
副主编 江丽芳 龙北国 |
| 23 | 病理学 | 主 编 来茂德
副主编 李一雷 |
| 24 | 医学细胞生物学(第3版) | 主 审 钟正明
主 编 杨 恬
副主编 易 静 陈誉华 何通川 |
| 25 | 分子病毒学(第3版) | 主 编 黄文林
副主编 徐志凯 董小平 张 辉 |
| 26 | 医学微生态学 | 主 编 李兰娟 |
| 27 | 临床流行病学(第4版) | 主 审 李立明
主 编 黄悦勤 |
| 28 | 循证医学 | 主 编 李幼平
副主编 杨克虎 |

- | | | |
|----|-------------|---|
| 29 | 断层影像解剖学 | 主 编 刘树伟
副主编 张绍祥 赵 斌 |
| 30 | 临床应用解剖学 | 主 编 王海杰
副主编 陈 尧 杨桂姣 |
| 31 | 临床信息管理 | 主 编 崔 雷
副主编 曹高芳 张 晓 郑西川 |
| 32 | 临床心理学 | 主 审 张亚林
主 编 李占江
副主编 王建平 赵旭东 张海音 |
| 33 | 医患沟通 | 主 编 周 晋
副主编 尹 梅 |
| 34 | 实验诊断学 | 主 编 王兰兰 尚 红
副主编 尹一兵 樊绮诗 |
| 35 | 核医学(第2版) | 主 编 张永学
副主编 李亚明 王 铁 |
| 36 | 放射诊断学 | 主 编 郭启勇
副主编 王晓明 刘士远 |
| 37 | 超声影像学 | 主 审 张 运 王新房
主 编 谢明星 唐 杰
副主编 何怡华 田家玮 周晓东 |
| 38 | 呼吸病学(第2版) | 主 审 钟南山
主 编 王 辰 陈荣昌
副主编 代华平 陈宝元 |
| 39 | 消化内科学(第2版) | 主 审 樊代明 刘新光
主 编 钱家鸣
副主编 厉有名 林菊生 |
| 40 | 心血管内科学(第2版) | 主 编 胡大一 马长生
副主编 雷 寒 韩雅玲 黄 峻 |
| 41 | 血液内科学(第2版) | 主 编 黄晓军 黄 河
副主编 邵宗鸿 胡 豫 |
| 42 | 肾内科学(第2版) | 主 编 谌贻璞
副主编 余学清 |
| 43 | 内分泌内科学(第2版) | 主 编 宁 光 周智广
副主编 王卫庆 邢小平 |

- | | | | | |
|----|------------|-----|-----|---------|
| 44 | 风湿内科学(第2版) | 主 编 | 陈顺乐 | 邹和健 |
| 45 | 急诊医学(第2版) | 主 编 | 黄子通 | 于学忠 |
| | | 副主编 | 吕传柱 | 陈玉国 刘 志 |
| 46 | 神经内科学(第2版) | 主 编 | 刘 鸣 | 谢 鹏 |
| | | 副主编 | 崔丽英 | 陈生弟 张黎明 |
| 47 | 精神病学(第2版) | 主 审 | 江开达 | |
| | | 主 编 | 马 辛 | |
| | | 副主编 | 施慎逊 | 许 毅 |
| 48 | 感染病学(第2版) | 主 编 | 李兰娟 | 李 刚 |
| | | 副主编 | 王宇明 | 陈士俊 |
| 49 | 肿瘤学(第4版) | 主 编 | 曾益新 | |
| | | 副主编 | 吕有勇 | 朱明华 陈国强 |
| | | | 龚建平 | |
| 50 | 老年医学(第2版) | 主 编 | 张 建 | 范 利 |
| | | 副主编 | 华 琦 | 李为民 杨云梅 |
| 51 | 临床变态反应学 | 主 审 | 叶世泰 | |
| | | 主 编 | 尹 佳 | |
| | | 副主编 | 洪建国 | 何韶衡 李 楠 |
| 52 | 危重症医学 | 主 编 | 王 辰 | 席修明 |
| | | 副主编 | 杜 斌 | 于凯江 詹庆元 |
| | | | 许 媛 | |
| 53 | 普通外科学(第2版) | 主 编 | 赵玉沛 | 姜洪池 |
| | | 副主编 | 杨连粤 | 任国胜 陈规划 |
| 54 | 骨科学(第2版) | 主 编 | 陈安民 | 田 伟 |
| | | 副主编 | 张英泽 | 郭 卫 高忠礼 |
| | | | 贺西京 | |
| 55 | 泌尿外科学(第2版) | 主 审 | 郭应禄 | |
| | | 主 编 | 杨 勇 | 李 虹 |
| | | 副主编 | 金 杰 | 叶章群 |
| 56 | 胸心外科学 | 主 编 | 胡盛寿 | |
| | | 副主编 | 孙立忠 | 王 俊 庄 建 |
| 57 | 神经外科学(第2版) | 主 审 | 周良辅 | |
| | | 主 编 | 赵继宗 | 周定标 |
| | | 副主编 | 王 硕 | 毛 颖 张建宁 |
| | | | 王任直 | |

58	血管淋巴管外科学(第2版)	主 编 汪忠镐 副主编 王深明 俞恒锡
59	小儿外科学(第2版)	主 审 王 果 主 编 冯杰雄 郑 珊 副主编 孙 宁 王维林 夏慧敏
60	器官移植学	主 审 陈 实 主 编 刘永锋 郑树森 副主编 陈忠华 朱继业 陈江华
61	临床肿瘤学	主 编 赫 捷 副主编 毛友生 沈 铿 马 骏
62	麻醉学	主 编 刘 进 副主编 熊利泽 黄宇光
63	妇产科学(第2版)	主 编 曹泽毅 乔 杰 副主编 陈春玲 段 涛 沈 铿 王建六 杨慧霞
64	儿科学	主 编 桂永浩 申昆玲 副主编 毛 萌 杜立中
65	耳鼻咽喉头颈外科学(第2版)	主 编 孔维佳 韩德民 副主编 周 梁 许 庚 韩东一
66	眼科学(第2版)	主 编 崔 浩 王宁利 副主编 杨培增 何守志 黎晓新
67	灾难医学	主 审 王一镗 主 编 刘中民 副主编 田军章 周荣斌 王立祥
68	康复医学	主 编 励建安 副主编 毕 胜
69	皮肤性病学	主 编 王宝玺 副主编 顾 恒 晋红中 李 岷
70	创伤、烧伤与再生医学	主 审 王正国 盛志勇 主 编 付小兵 副主编 黄跃生 蒋建新

全国高等学校第二轮医学研究生规划教材 评审委员会名单

顾 问

韩启德 桑国卫 陈 竺 赵玉沛

主任委员

刘德培

副主任委员 (以汉语拼音为序)

曹雪涛 段树民 樊代明 付小兵 郎景和 李兰娟 王 辰
魏于全 杨宝峰 曾益新 张伯礼 张 运 郑树森

常务委员 (以汉语拼音为序)

步 宏 陈安民 陈国强 冯晓源 冯友梅 桂永浩 柯 杨
来茂德 雷 寒 李 虹 李立明 李玉林 吕兆丰 瞿 佳
田勇泉 汪建平 文历阳 闫剑群 张学军 赵 群 周学东

委 员 (以汉语拼音为序)

毕开顺 陈红专 崔丽英 代 涛 段丽萍 龚非力 顾 晋
顾 新 韩德民 胡大一 胡盛寿 黄从新 黄晓军 黄悦勤
贾建平 姜安丽 孔维佳 黎晓新 李春盛 李 和 李小鹰
李幼平 李占江 栗占国 刘树伟 刘永峰 刘中民 马建辉
马 辛 宁 光 钱家鸣 乔 杰 秦 川 尚 红 申昆玲
沈志祥 谌贻璞 石应康 孙 宁 孙振球 田 伟 汪 玲
王 果 王兰兰 王宁利 王深明 王晓民 王 岩 谢 鹏
徐志凯 杨东亮 杨 恬 药立波 尹 佳 于布为 余祥庭
张奉春 张 建 张祥宏 章静波 赵靖平 周春燕 周定标
周 晋 朱正纲

前 言

《血液内科学》(第2版)是全国高等医药教材建设研究会、人民卫生出版社共同组织编写的研究生教材,该书的编者由长期从事血液内科工作、具有丰富的临床和教学经验以及对所编著章节有较深学术造诣的专家组成。

该书对象主要面对血液科的临床型研究生,目的是在临床型研究生临床技能、临床创新思维的培养过程中起到导航作用。相对于上一版,更注重对研究生提出问题、分析问题、解决问题能力的培养。各章节在注重解决临床实际的前提下,强调诊疗现状的剖析,在必要的地方辅以回顾和展望(即回顾-现状-展望),在陈述现状时着重针对目前血液疾病诊疗中的困惑、局限与不足以及诊疗实践中应注意的问题等现状深入分析;在回顾中主要涉及对血液疾病发病机制的认识过程以及诊断依据、治疗方案的发展过程的回溯,重在对这些发展沿革的点评并揭示其背后的启发意义;而在展望中主要针对血液领域的研究热点及发展趋势进行深入的分析评议。同时本书聚焦血液病学领域尚有争议的课题,从多个角度展示相关的研究进展,目的是激发读者的求知欲望,希望能为他们的进一步的深入学习起到抛砖引玉的作用。本书内容翔实、图文并茂,强调临床实用性,有较高的可读性,力争让研究生通过自学了解血液系统疾病的专业理论及学科发展的关键前沿问题,为下一步工作奠定基础。

本书也适用于本科毕业生、住院医师、社会同等学力人员使用,相信该书将对读者提高专业理论水平和指导临床实践有重要帮助。

本书得到了各位编者及其所在单位同事们的大力支持,他们利用大量业余时间参与并完成了编写工作,谨此一并致以衷心感谢。

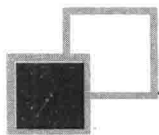
由于本次研究生教材采取了全新的撰写思路,对于各作者均是一个不小的挑战。尽管大家已经做了很大努力,但书中内容不当或错误之处仍在所难免,恳请广大读者批评与指正,以便再版时进一步修改和完善。

黄晓军

目 录

第一章 恶性血液病诊疗趋势	1	第一节 再生障碍性贫血的治疗	149
第一节 精确诊断为恶性血液病规范化 治疗奠定基础	1	第二节 免疫相关性血细胞减少	167
第二节 靶向药物为代表的多元化治疗 手段	3	第七章 慢性淋巴细胞白血病诊治的 新热点	176
第三节 分层治疗及个性化治疗	5	第一节 慢性淋巴细胞白血病的临床 表现、诊断及其思考	176
第二章 急性白血病	9	第二节 慢性淋巴细胞白血病 B 细胞 受体与微环境	181
第一节 急性髓系白血病的诊治进展	9	第三节 慢性淋巴细胞白血病的治疗及 思考	182
第二节 急性淋巴细胞白血病	24	第八章 淋巴瘤	194
第三节 急性早幼粒细胞白血病的诊治 进展	47	第一节 总论	194
第三章 慢性髓系白血病	66	第二节 弥漫大 B 细胞淋巴瘤的诊断和 治疗进展	199
第一节 酪氨酸激酶抑制剂为慢性髓系 白血病带来了什么	66	第三节 外周 T 细胞淋巴瘤诊疗现状及 挑战	211
第二节 酪氨酸激酶抑制剂治疗中如何 监测慢性髓系白血病	72	第九章 出血性疾病	222
第三节 酪氨酸激酶抑制剂时代,慢性 髓系白血病的治疗选择	76	第一节 原发免疫性血小板减少症诊治 要点与盲点	222
第四节 酪氨酸激酶抑制剂时代造血 干细胞移植在 CML 治疗中的 地位	80	第二节 ADAMTS13 与血栓性血小板 减少性紫癜	229
第四章 骨髓增生异常综合征	91	第三节 弥散性血管内凝血诊断与治疗 的思考	246
第一节 骨髓增生异常综合征的诊断	91	第四节 血友病基因治疗的挑战和 前景	252
第二节 骨髓增生异常综合征的去甲 基化治疗	98	第十章 血栓性疾病的早期诊断与靶向 治疗	260
第三节 骨髓增生异常综合征的造血 干细胞移植	104	第一节 明确血栓性疾病的发病机制和 危险因素	260
第五章 多发性骨髓瘤	113	第二节 血栓性疾病的早期诊断	262
第一节 多发性骨髓瘤的诊断及预后 评价	113	第三节 血栓性疾病早期诊断应思考 的问题	265
第二节 新药时代多发性骨髓瘤患者 治疗的选择	121	第四节 血栓栓塞性疾病治疗策略的 演进	266
第三节 难治愈复发的多发性骨髓瘤的 治疗选择	134	第五节 血栓性疾病靶向治疗研究	
第六章 骨髓衰竭性疾病	149		

进展	267	第三节 单倍型造血干细胞移植的	
第六节 血栓性疾病靶向治疗的思考	270	进展	291
第十一章 造血干细胞移植	272	第四节 无关供者及脐带血造血干细胞	
第一节 造血干细胞移植的现状与		移植的进展	297
挑战	272	第五节 从常规移植到微移植给我们	
第二节 造血干细胞移植的并发症及		带来的启示	314
共性科学问题	277		



第一章 恶性血液病诊疗趋势

血液系统恶性疾病是严重危害人类生命健康的重大疾病,近年来,血液疾病在发病机制、分子标记、靶向药物等方向均取得了长足的进步乃至重大突破,使恶性血液疾病逐渐由“不可治愈”变为“可治愈”疾病。规范化诊疗是迅速提高恶性血液病的治疗水平、改善患者预后的关键。①精确的诊断;②靶向药物为代表的多元化治疗手段;③分层治疗与个性化治疗结合的治疗策略;是构建规范化诊疗体系的核心内容,也是血液专业研究生培养的重点。

第一节 精确诊断为恶性血液病 规范化治疗奠定基础

规范化治疗应建立在对治疗有指导意义的精确诊断基础上,而非仅仅停留在经验层面。精确诊断核心是对疾病本质的深入认识而非简单地对疾病归类。实验室检查技术和发病机制研究的进展极大地提高了我们的认知水平,使得精确诊断成为可能。在详细询问病史和体格检查上,一名好的血液科临床医师应选择最恰当的实验室检查,并紧密结合临床以明确诊断。

血液病初步实验室检查以细胞形态学、生化指标等为主,分子诊断技术的发展则使血液病诊断逐步发展到精确诊断,除在血红蛋白病、血友病等单基因血液病中建立诊断体系外,更重要的是对于恶性血液病等多基因复杂疾病的诊断提供了帮助。例如急性白血病是一类异质性较强的恶性血液肿瘤,其诊断主要经历了三个发展阶段:20世纪70~80年代以血细胞形态学(M, morphology,)为基础的FAB分型;20世纪90年代逐渐加入细胞免疫学(I, immunology)和细胞遗传学(C, cytogenetic)的细胞学诊断;以及2001年融入分子生物学(M, molecular)后,形成以WHO诊断标准为代表的MICM综合诊断体系。单纯依靠形态学分类不能揭示恶性血液病的发病机制,也不能提供治疗方案的优化选择和预后信息参考,而分子诊断技术在血液病应用的

不断进步则很好地解决了这些问题。以下将分别介绍恶性血液病精确诊断的进展。

一、细胞免疫学(I)

不同发育阶段的血细胞表面和胞质核可出现不同的抗原,该过程受到严密的基因调控,存在明显的规律性。白血病等细胞经常出现异常的抗原表达模式,利用单克隆抗体(mono-antibody, MoAb)识别这些标记物,通过流式细胞仪(flow cytometry, FCM)等方法可以进行定性或定量,从而识别异常的血细胞、微环境细胞为精确诊断提供有效信息。细胞免疫学检测经历了从相对定量到绝对定量,从单色到多色荧光检测(目前常用8色以上),从细胞膜成分到细胞内成分等技术的进步,成为血液疾病诊断不可或缺的手段。

恶性血液病免疫分型是细胞免疫学的核心应用,如常见的白血病免疫学标记如下:

髓系(粒单核、红系、巨核): MPO、CD117、CD13、CD33、CD65、CD14、CD15、CD64。

B淋巴细胞系: CD79a、CyCD22、Cy IgM、CD19、CD20、CD10、TdT、CD24。

T淋巴细胞系: CD3、TCR- $\alpha\beta$ 、TCR $\gamma\delta$ 、CD2、CD5、CD8、CD10、TdT、CD7、CD1a。

特定的疾病免疫表型与细胞形态、细胞遗传学等存在一定的相关性,因此每一种免疫表型都不能孤立地形成诊断。

形态学难以辨识的残存血液恶性肿瘤细胞(minimal residual disease, MRD)是患者复发的重要原因,多参数FCM是检测MRD的两种主要方法之一。白血病相关的免疫表型(LAIP)是指正常骨髓和外周血不表达或者低表达的免疫表型,包括①跨系列或交叉抗原表达;②跨期或者不同期抗原共表达;③抗原表达量的异常;④细胞形态的色散光(FSC/SSC)异常。LAIP是FCM检测MRD的主要标志,灵敏度 $10^{-3} \sim 10^{-5}$,适用于98%的急性淋巴细胞白血病(ALL)及80%~90%的急性髓细胞白血病。

FCM 目前也广泛用于非恶性血液疾病的诊断。阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)是一种以溶血为主要临床表现的疾病,以检测补体溶血为基础的传统诊断方法如酸化血清溶血试验(Ham 试验)、糖水试验等,缺乏足够敏感性和特异性。分子诊断技术的发展揭示了其发病机制:PNH 是一种血细胞表面 GPI 锚链蛋白缺失,细胞抵抗补体攻击能力减弱,进而发生溶血的克隆性疾病。由此,可以通过 FCM 检测 GPI 锚链蛋白如 CD55、CD59 表达的缺失情况对 PNH 进行早期诊断和分型;利用 FCM 直接标记 GPI 锚链蛋白的“FLAER 技术”出现可以检测微小 PNH 克隆,并避免由于自身抗体覆盖胞膜 GPI 锚链蛋白形成的假性 PNH 克隆,有助于鉴别诊断和疾病进展判断。

二、细胞遗传学(C)

细胞遗传学通过监测细胞染色体变化来预测其生物学效应:①数量异常,如整倍体异常和非整倍体异常;②结构异常,如断裂、缺失、重复、异位和倒位等。重现性的细胞遗传学异常及对应的基因融合,例如 $t(8;21)$ 及其对应的 *AML1-ETO* 融合基因,是目前白血病 WHO 诊断分类的主要标准之一,同时这些特定的染色体核型也是对血液恶性疾病进行危险分层,估计患者预后的重要依据。

G-显带技术是最早、也是目前最广泛采用的常规染色体核型分析手段,即对有丝分裂中期的细胞染色,显微镜获取染色体影像进行分析。G-显带方法简单,可以提供全部染色体的数目和结构异常信息,但对于复杂的染色体异常,或较小片段的缺失重复不易判断。

近年来,荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)日渐成为检测特异染色体异常的主要手段,它利用与待检测区域 DNA 序列互补的荧光探针与目的染色体序列杂交,在荧光显微镜下观察探针的荧光信号来判断突变。FISH 所需时间更短,间期细胞也能进行检测,多在常规染色体核型分析后对特定区域进行精确诊断,或者利用特定疾病的探针组合进行初诊筛查。如中华医学会组织国内 50 多家单位进行 FISH 探针组合在骨髓增生异常综合征(MDS)、多发性骨髓瘤(MM)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)等恶性血液病中诊断和预后分层的多中心研究,发现 *del(p53)/1q21* 对 MM、*Del(17p)* 对 CLL 等诊断分层指标的意义。

比较基因组杂交(comparative genomic hybridization, CGH)是进一步改进的染色体荧光原位杂交

技术,在不了解染色体结构及其可能存在异常情况下,通过比较样本基因组和对照基因组的 DNA 拷贝数差异(copy number alterations, CNA),仅需微量 DNA 即可检测基因组遗传物质增加、减少或缺失异常。如大约 40% 的 MDS 患者具有正常的染色体核型,但是其疾病异质性很强,不易诊断分层;2011 年 Thiel 等采用 CGH 芯片研究该群患者发现:存在 *4q24,5q31.2,7q22.1* 等染色体微小异常的患者较其他患者预后更差,可以对这部分患者采用优化的治疗策略。另外,CGH 标本也不限分裂中期或者间期的新鲜细胞,其 DNA 可从石蜡包埋标本甚至福尔马林固定标本提取。

三、分子生物学(M)

分子生物学诊断,俗称“基因诊断”,是将特定基因变化与临床进程和预后紧密联系的精确诊断方法。细胞遗传学诊断与分子生物学诊断关系紧密,前者侧重染色体等遗传物质本身改变,后者侧重这些遗传物质转录及转录后的功能变化,二者有交叉和很强的互补性。分子生物学诊断主要包括特异性基因、非特异性基因、非编码基因、表观遗传学修饰、单核苷酸多态性等。

特异性基因,主要指对恶性血液病诊断分类具有关键识别作用的关键致病基因,一般均由特定的重现性细胞遗传学异常所致,其动态监测也是指导分子靶向治疗的重要依据,如慢性粒细胞白血病(CML)中 C-ABL 与 BCR 融合形成的 BCR-ABL,急性早幼粒白血病(APL)中维 A 酸 A 受体 α 与 *PML* 基因融合形成的 *PML-RAR α* 。对于相同的致病位点,绝对定量的分子生物学方法,如实时定量聚合酶链式反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, Real-time qPCR)检测敏感度较细胞遗传学方法更高,更适合用于 MRD 检测。

非特异性基因,主要在一类恶性血液病中广泛表达、一般不用于疾病分类的基因,例如 *WT-1*、*PRAME* 在急性髓细胞白血病(AML)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、MDS 等恶性血液病中均有表达,对于缺乏特异性基因的疾病的初诊危险分层、MRD 检测具有重要意义。

非编码基因(non-coding RNAs, ncRNAs),如长度 22bp 左右的 microRNA 及长度 200bp 以上的 LncRNA,本身不编码功能蛋白质,但可在转录、转录后多种层面上调节靶基因功能从而发挥重要的生物学作用。近年来,细胞和循环中的非编码基因是分子生物学诊断标记的一个主要进展。例如细胞