

骨髓增生 异常综合征

(白血病前期)

浦 权 编著

黄宗干 审

57.3
35
1

广西科学技术出版社

骨髓增生异常综合征

(白血病前期)

Myelodysplastic Syndromes

(Preleukemia)

浦 权 编

广西科学技术出版社

骨髓增生异常综合征

浦飞权 编

黄宗干 编

广西科学技术出版社出版

南宁市河堤路4号

广西新华书店发行

广西师范大学出版社印刷厂印刷

*

开本787×1092 1/32 印张4.375 字数 97,000

1990年2月第1版 1990年2月第1次印刷

印数：1—2000册

ISBN 7—80565—261—9

定价：1.55元

R·57

内 容 提 要

骨髓增生异常综合征，即白血病前期，是一种威胁人民健康的常见血液病。其发病率在国内外有日益增加的趋势，它是当前广大血液病工作者和内、儿科医生的主要研究课题之一。

本书是根据国内外有关最新文献，并结合编者的临床体会编写而成。全书共16节，能反映国外近年来对本病的主要研究成果与最新进展，每节后有参考文献，以便于广大科研人员与读者查考。

本书可供血液病专业人员，内、儿科医师及医学院校师生参考之用。

前 言

长期以来,人们对骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic Syndromes, MDS)的命名,处于相当混乱的局面,文献中用过的术语不下十余种。自1982年FAB协作组建议使用MDS一名,并将其分为五型以来,在世界范围内使本征的命名基本取得统一。

病名MDS不仅是前瞻性的、而且又是广义的。它是一组包括白血病前期和冒烟性白血病在内的特殊综合病征。MDS的病理基础是多能干细胞水平上的恶性变引起的分化障碍,而并非增生的异常,因此,“dysplasia”一词应译为“发育异常”较之“增生异常”更为妥切。鉴于国内文献中多年来已习惯采用“增生异常”一词,从“约定俗成”的观点来看,用惯了也未尝不可。

近年来,我国MDS的发病率与国外一样,也有日益增加的趋势。同时,本征也已受到国内广大血液学工作者的广泛兴趣与重视,并已积累了许多临床与实验室方面的经验。然而,迄今为止,有关本征的病因与发病机理尚未完全阐明,治疗上也无良策,不少问题有待进一步探索。为了更好地认识与攻克这种威胁人民健康的常见血液病,使我国在不远的将来对MDS的基础与临床研究方面迈出新步伐、作出新贡献,赶上世界先进水平,作者编写了本书。书中系统介绍当前此专题的主要研究进展,力求反映国内外近些年来的主要研究成果,它也是继《药源性血液病》和《骨髓活组织的检查与诊断》两书之后,作为拙编《实用血液病学》一书的第三本

补充，期望能在我国有关MDS的临床与科研工作中发挥一定的作用。

作者于1987年去美访问与考察期间，承蒙印第安那大学医学院Tricot教授为本书的编写提供了大量宝贵的资料；我室唐超生、周润华、邓梅英和莫东华诸医师为本书的编写和显微摄影予以大力协助；自治区卫生厅科技处的领导，不仅热情支持本书的出版，而且提供经费支持，使本书得以与读者见面。在此，对所有为本书出版作出贡献的同志们一并致以衷心的感谢！

编者才疏学浅，书中在内容与文字方面难免存在一些缺点和错误，尚望读者批评与指正。

编 者

1988年5月

目 录

一、定义和概念	(1)
二、命名演变和历史发展	(6)
三、病因和发病机理	(13)
(一) 病因	(13)
(二) 发病机理	(14)
四、临床表现	(19)
(一) 性别与年龄	(19)
(二) 症状	(20)
(三) 体征	(21)
五、血象和骨髓象的改变	(24)
(一) 血象	(24)
(二) 骨髓象	(27)
(三) 血象与髓象改变的一般规律	(31)
六、骨髓活检的研究	(33)
(一) 骨髓组织病理学改变	(34)
(二) ALIP 与预后的关系	(41)
七、血细胞组化染色的观察	(44)
(一) 铁染色	(44)
(二) 过碘酸 - Schiff氏 (PAS) 染色	(45)
(三) 碱性磷酸酶染色	(45)
(四) 过氧化物酶染色	(46)
(五) 酯酶染色	(46)
八、血液生化的改变	(48)

(一) 铁代谢.....	(48)
(二) 溶菌酶.....	(48)
(三) 血红蛋白异常.....	(49)
(四) 其它.....	(49)
九、细胞机能障碍.....	(51)
(一) 红细胞机能的异常.....	(51)
(二) 粒细胞机能的异常.....	(52)
(三) 血小板机能的异常.....	(53)
(四) 淋巴细胞机能的异常.....	(53)
十、细胞遗传学的研究.....	(55)
(一) 染色体异常的发生率.....	(55)
(二) 特异性染色体改变.....	(56)
(三) 非特异性染色体改变.....	(57)
(四) 染色体改变与预后.....	(57)
十一、体外骨髓培养的研究.....	(63)
(一) 粒-单系祖细胞	(64)
(二) 粒-单系集落刺激因子的改变	(66)
(三) 关于原始细胞祖细胞.....	(67)
(四) 红系祖细胞的变化.....	(67)
(五) 骨髓成纤维祖细胞的变化.....	(68)
十二、诊断问题.....	(71)
(一) MDS病态造血的一般特征.....	(71)
(二) 六项病态造血诊断指标的评价.....	(73)
(三) MDS时原始细胞的识别.....	(75)
(四) 骨髓活检组织病理指标的重要性.....	(76)
(五) MDS的诊断标准	(77)
(六) MDS的分型(期)标准	(79)

十三、几种特殊综合征	(82)
(一) 5q-综合征	(82)
(二) 治疗相关性MDS.....	(86)
(三) 单纯血小板减少型MDS.....	(91)
十四、预后因素	(95)
(一) 分型(期)与预后.....	(95)
(二) 有利于生存期的预后因素.....	(96)
(三) 不利于生存期的预后因素.....	(96)
(四) 与转化为AML有关的预后因素.....	(98)
(五) 一种判定预后的积分制.....	(98)
十五、治疗	(102)
(一) 治疗的目的.....	(102)
(二) 疗效评定标准.....	(103)
(三) 支持疗法.....	(104)
(四) 维生素治疗.....	(105)
(五) 男性激素.....	(106)
(六) 肾上腺皮质激素.....	(106)
(七) 脾切除.....	(107)
(八) 免疫抑制疗法.....	(107)
(九) 免疫刺激疗法.....	(107)
(十) 分化诱导剂.....	(107)
(十一) 小剂量阿糖胞苷.....	(111)
(十二) 进攻性化疗.....	(114)
(十三) 骨髓移植.....	(115)
(十四) 结语.....	(116)
(十五) 展望.....	(117)
十六、几个问题	(119)

(一) MDS是恶性血液病吗? (119)

(二) 关于MDS与AML间的划分标准..... (122)

(三) MDS与AML间的内在联系..... (124)

一、定义和概念

急性髓性白血病(Acute Myeloid Leukemia, AML)也即国内习用的急性非淋巴细胞白血病(Acute Nonlymphoblastic Leukemia, ANLL)的同义名,是一种以髓内原始细胞蓄积和正常造血功能衰竭为特征的克隆性恶性血液病。其时,白血病克隆仍保留自我复制的能力,但分化力障碍或几近消失,致使白血病细胞迅速扩张。在AML的发展过程中,通过回顾性分析证明,约25~50%的AML患者^[1],常于病前先出现一个进行性骨髓衰竭和造血功能异常的时期,此种血液异常状态即谓“白血病前期”(Preleukemia or Preleukemic Phase, PL);而“特发性获得性骨髓增生异常症”(idiopathic acquired myelodysplasia)或“白血病前期综合征”(Preleukemic Syndrome, PLS)为其同义名。恶性克隆保留一定程度的分化潜力,克隆的扩张比较缓慢,其主要临床表现为:骨髓增生活跃或明显活跃,伴有无效造血与病态造血的形态学证据,以及周围血细胞减少等特征^[2]。绝大多数的PL进展为AML,偶而也有转化为急性淋巴细胞白血病的报道。本症之诊断需在确认进入AML后对发作前的血液学异常进行回顾性分析后才能成立。至1976年, Linman等提出的PLS诊断标准是^[3]: (1)贫血; (2)周围血可见巨大红细胞; (3)骨髓巨幼红细胞生成和/或环形铁粒幼细胞增多,

(4) 异常巨核细胞和/或病态粒细胞生成; (5) 无确切白血病的证据; (6) 发病前6个月内未应用过细胞毒类药物。

从词义来看, PL和PLS均带有最终进入白血病的含义。事实上, 某些怀疑为PL之患者, 实际上并不必然发展进入白血病期, 其中不少(尤其是中、老年)患者, 常在尚未进入急性白血病之前, 已由于骨髓衰竭所致感染和/或出血等原因而遭致死亡^[4,5], 显然就不能说原本的诊断无效; 其次, 在前瞻性诊断为PL的患者中, 也绝不能排除误诊的可能性, PL的临床经过多变, 其中部分患者于2年内发展为急性白血病, 但也有经过10~15年后仍维持原状的报道。此外, PL这一术语, 已带有肯定进入白血病的含意, 易引起患者本人与家属的忧虑, 故有人提议放弃不用。

鉴于PL最突出的特点是周围血液里的血细胞减少和骨髓增生非常活跃之间的矛盾, 且骨髓涂片上显示有三种髓系(即红系、粒-单系和巨核系)细胞成分发育异常的形态学证据, 故在1975年9月于巴黎召开的PL命名座谈会上, 提出采用“造血增生异常症”(hemopoietic dysplasia)这一术语。继而, FAB协作组又建议采用“骨髓增生异常综合征”(myelodysplastic syndrome, MDS)一名, 并对MDS的诊断标准与分型也作了详细的描述^[6]。在目前情况下, 使用这一术语看来是比较恰当的^[2]。

这里必须说明的是, 在造血系统内发育这一生物学现象, 应包括增殖(细胞分裂)、成长(胞体增大)、分化(多潜能转化为单潜能)和成熟这几个相互连续而又不可分割的阶段^[2]。而MDS的病理基础是在多能干细胞水平上的恶性变引起的分化障碍^[7], 并非增生的异常; 因此, “dysp-

lasia”一词应译为“发育异常”较之“增生异常”就更为妥切。鉴于国内文献中多年来已习惯应用“增生异常”一词，从“约定俗成”的观点来看，用惯了也未尝不可。

在国外文献中，对以下一组术语的概念已作了如下一些规定^[8]，可供在临床工作中参考与借鉴：

(1) 凡骨髓内二系以上造血细胞具有发育异常（病态造血）的形态学证据时，不管髓象中原始细胞是否过多（已确诊AML者例外），除外其它原因引起的病态造血后，均称MDS；

(2) 骨髓涂片中原始细胞不过多（ $<5\%$ ）的MDS，也就是Linman和Bagby提出的“PLS”，两者之含义相同，都可以在实际工作中试用；

(3) 骨髓涂片中原始细胞过多（ $>5\%$ ）的MDS，也就是过去Rheingold等^[9]提出的“冒烟性白血病”（Smouldering Leukemia），两者之含义相同；

(4) 当骨髓原始细胞 $>30\%$ 的病例，应考虑为AML，而不诊断MDS。

由上可见，MDS这一术语不仅是前瞻性的，而且又是广义的，它是一组包括PL(PLS)和冒烟性白血病在内的特殊综合病征。此外，最近文献中也有使用复合性的“白血病前期性MDS”（Preleukemic MDS）这一术语^[10]，但并未获得广泛的采用。

目前，MDS的早期诊断还比较困难，主要根据周围血细胞的减少和骨髓发育异常形态学表现二者间的结合。不少作者对FAB协作组提出的诊断标准持有疑义，因为除了MDS外，其它许多疾病骨髓三系造血细胞也可显示某种程度的病态造血现象，故而有可能将所有无法解释的血细胞减少症和

骨髓涂片上的发育异常现象均视为MDS，从而有使MDS成为“字纸篓”(waste-basket)的危险。因此，临床医生在诊断MDS时，应持非常慎重的态度。

到目前为止，尚无一个公认的MDS诊断标准，在命名与诊断上仍比较混乱。某些研究强调^[11,12]，细胞遗传学和体外骨髓培养的检查对本症的诊断和预后的判断具有一定意义，但另一些作者对此则持有疑义^[13,14]。此外，有关MDS的病因学、发病机理以及治疗诸方面，至今进展也很有限。一般认为，MDS是一组异质性疾病，对本病的自然发展规律尚难以预料，某些患者的生存期很长，反之，不少患者将在诊断成立后的1年内死亡。目前的问题是，何以在MDS的进程中，会出现如此悬殊的差异，迄今尚未完全解决。再则，在预后良好与预后不良这两组患者间，目前仍缺乏完全可靠的预测指标。所有这些，均有待国内、外的同道们继续进行深入的研究才能最终解决。

参 考 文 献

1. Tricot G et al. Thrombocytopenia as presenting symptom of preleukemia in 3 patients. *Scand J Haematol* 1982; 28: 243.
2. 浦权编著. 实用血液病学. 第一版. 科技文献出版社. 1985: 467.
3. Linman JW & Bagby GC Jr. The preleukemic syndrome (hemapoietic dysplasia). *Cancer* 1978; 42: 854.
4. Mufti GJ et al. Myelodysplastic syndromes. A scoring system with prognostic significance. *Br J Haematol* 1985; 59: 425.

5. Juneja SK et al. Haematological features of primary myelodysplastic syndromes (PMDS) at initial presentation, A study of 118 cases. *J Clin Pathol* 1983; 36 : 1129.
6. Bennett JM et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51 : 189.
7. Tricot G et al. Low dose cytosine arabinoside (Ara-C) in myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1984; 58 : 231.
8. Tricot G. The myelodysplastic syndromes (The preleukemic syndrome). Leuven, Katholieke Universiteit Leuven. 1984 : 11-12, 129-140.
9. Rheingold JJ et al. Smouldering acute leukemia. *N Engl J Med* 1963; 268 : 812.
10. Koeffler HP. Preleukaemia. *Clin Haematol* 1986; 15 (3) : 829.
11. Todd WM & Pierre RV. Preleukemia : A long term prospective study of 326 patients. *Blood (suppl 1)* 1983; 4 : 1849.
12. Coiffier B et al. Dysmyelopoietic syndromes. A search for prognostic factors in 193 patients. *Cancer* 1983; 54 : 83.
13. Rosenthal DS & Moloney WC. Refractory dysmyelopoietic anemia and acute leukemia. *Blood* 1984; 63 : 314.
14. Francis GE et al. Use of bone-marrow culture in prediction of acute leukaemic transformation in preleukemia. *Lancet* 1983; 1 : 1409.

二、命名演变和历史发展

目前，骨髓增生异常综合征（MDS）这一术语，主要用在急性髓性白血病（AML）发病前，经数月甚至数年的获得性血液学异常状态时。文献中偶而也有急性淋巴细胞白血病患者起病前存在白血病前期（PL）或MDS阶段的散发性病例报告，其时常以再生障碍性贫血为主要表现^[1]。但一般仍公认MDS实系AML之早期^[2]。临床上，并非所有MDS患者最终均转化为AML，内有部分患者进入明确的AML期之前，往往因与骨髓衰竭相关的感染和/或出血而导致死亡。

在AML起病前，人们对其先驱性造血功能异常这一现象的认识由来已久。

早在1900年，Von Leube就已记载了于AML发病前，可先有一个难治性血细胞减少期。

1938年，Rhoads和Barker推荐应用“难治性贫血”（refractory anemia）这一术语，赖以描述一组病因不明、且对抗贫血治疗无效的综合征患者^[3]。在以后的一些年中，学者们试图明确划分此组贫血的不同类型，并提出了不同的诊断术语。

1949年，法国Hamiltown-Paterson也注意到了白血病的早期表现，并采用了白血病前期性贫血（Preleukemic anemia）一词。

至于白血病前期 (Preleukemia, PL) 这一概念最早由Block等于1953年提出^[4]，在他们所报道的12例患者中，11例表现有贫血，9例伴有中性粒细胞减少或血小板减少，10例骨髓涂片示增生明显活跃，与此同时，粒系细胞成熟停滞，多数患者还表现有红系细胞增生极为活跃的现象，仅例显示骨髓增生低下。

1956年，Björkman^[5]报道了成年型获得性难治性铁粒幼细胞性贫血 (Acquired refractory sideroblastic anemia, ARSA) 4例，患者表现有慢性难治性贫血，骨髓增生非常活跃，涂片内显示大量的幼红细胞，且多数幼红细胞之胞浆内可见普鲁士蓝染色阳性的铁颗粒，常围绕在核周排列。另2例为特发性，病程经过良性；另2例有类风湿性关节炎的病史，其中之1例在铁粒幼细胞性贫血诊断后的9个月时转化为AML。随后，Rheingold等 (1963)^[6]使用“冒烟性白血病” (Smouldering Leukemia) 这一术语描述伴骨髓衰竭症状与体征的患者。其时，髓象内原始细胞明显增多，但又未达到诊断为AML的水平。此类患者临床经过比较缓慢，某些病例可保持长期稳定。

至1970年，西德的Dreyfus提出了伴原始粒细胞过多的难治性贫血这一综合征^[8]。之后 Miescher等 (1974) 和 Geary等 (1975) 相继报道了慢性粒-单核细胞白血病，对其临床表现和血细胞形态学特征均作了详细的描述。

1973年，在Saarni和Linman^[9]所报道的34例AML患者中，各例均有血液学异常期的既往史，对其临床、实验室所见和形态学异常均作了详细记录，并将此种造血异常期命名为“白血病前期综合征” (Preleukemic Syndrome, PLS)，患者的症状与体征无特异性，在表现血细胞显著减