

中华肿瘤临床诊治系列丛书

白血病

BAI XUE BING

名誉主编 陆道培
主 编 卞寿庚

中国医药科技出版社

中华肿瘤临床诊治系列丛书

白血病

名誉主编 陆道培
主 编 卞寿庚

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

内 容 提 要

本书为白血病学术专著，共 29 章。全书系统介绍白血病流行病学、病因学、细胞生物学、细胞遗传学和分子生物学，各型急、慢性白血病、骨髓增殖性疾病、骨髓增生异常综合征和多发性骨髓瘤的临床特点、诊断分型、化学治疗、诱导分化治疗、造血干细胞移植、支持治疗和基因治疗，以及残留白血病的检测。全书内容丰富，资料翔实，反映了近年来国内外的最新进展，且重点突出，切合实用，适合于内科、儿科临床医师，基层医务人员和医学院校师生学习参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

白血病/卞寿庚主编. —北京：中国医药科技出版社，
2003.9

(中华肿瘤临床诊治系列丛书)

ISBN 7-5067-2767-6

I. 白… II. 卞… III. 白血病-诊疗 IV R733.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 073990 号

*

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)

北京平谷区早立印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 $787 \times 1092 \text{mm}^{1/16}$ 印张 $35\frac{1}{2}$

字数 823 千字 印数 1—4000

2003 年 11 月第 1 版 2003 年 11 月第 1 次印刷

定价：78.00 元

本社图书如存在印装质量问题，请与本社联系调换 (电话：010-62244206)

编写者及单位

(按书中出现顺序排列)

邵宗鸿	中国医学科学院血液病医院
褚建新	中国医学科学院血液学研究所
吴克复	中国医学科学院血液学研究所
薛永权	苏州大学附属第一医院江苏省血液学研究所
王建祥	中国医学科学院血液病医院
钱林生	中国医学科学院血液病医院
陈辉树	中国医学科学院血液病医院
万岁桂	首都医科大学北京宣武医院
肖志坚	中国医学科学院血液病医院
单渊东	中国医学科学院北京协和医院
赵春华	中国医学科学院血液学研究所
呼莹	中国医学科学院血液学研究所
卞寿庚	中国医学科学院血液病医院
秘营昌	中国医学科学院血液病医院
刘世和	中国医学科学院血液病医院
顾龙君	上海第二医科大学附属新华医院/上海儿童医学中心
叶辉	上海第二医科大学附属新华医院/上海儿童医学中心
郝玉书	中国医学科学院血液病医院
张凤奎	中国医学科学院血液病医院
侯健	上海第二军医大学长征医院
孙关林	上海第二医科大学附属瑞金医院上海血液学研究所
韩明哲	中国医学科学院血液病医院
陆道培	北京大学人民医院血液病研究所
董陆佳	北京 307 医院移植科
赵耀中	中国医学科学院血液病医院
薛艳萍	中国医学科学院血液病医院
季林祥	中国医学科学院血液病医院

序

世界上多少人倾毕生心血于白血病的研究，然而其发病率仍居高不下。不但在青少年中居恶性肿瘤之首位，而且老年人中发病率亦逐渐提高。其原因虽然部分由于诊断水平的提高，但亦存在着疾病本身发病率的增高。有关专家应首应呼吁社会，教育群众，减少诱发白血病的因素。例如，曾用于治疗银屑病的药物乙双吗啉可继发急性早幼粒细胞白血病已有数百例报道。停止应用此药亦就不存在该药所继发的白血病问题。

白血病的性质与定义已是不争的事实。既然如此，对白血病的诊断亦应尽可能地及早确定。非要等到骨髓中的原始细胞达到 30% 已证明是错误的。同样，非等到原始与早幼粒细胞达到 20% 才诊断白血病亦不是高明的。诊断白血病首先在于确定体内是否存在白血病细胞。临床医师在确定白血病细胞的过程中细胞遗传学检查与分子生物学检查往往是非常重要的。如能早期诊断又何必拘泥于某些人为的标准而迟延？

喜见很多白血病患者已健如常人。白血病已非不治之症。药物治疗、造血干细胞移植和免疫治疗都起着重要作用，但还远不是所有病人都能根治。但正如本书所记述的趋势，愈来愈多的病人将被根治。我们所面临的时代将是各种白血病被逐个根治的时代。

本书编者卞寿庚教授数十年来勤奋地从事白血病的临床与研究，再由于卞教授所在医院中的病人数量巨大，所以他经验丰富。今又邀请国内专家共同撰写本书，既结合实际，又有大量国内外近期文献，是我国血液学界的一件大喜事。深信本书的出版亦能大幅度地提高我国白血病的临床诊疗水平并能大大推动有关白血病的学术发展。



2003 年 11 月 25 日

前 言

人类对白血病的探索已有百余年历史，长期以来认为白血病是不治之症的阴影一直笼罩着医务界。但自 20 世纪 60 年代起，随着各类不同作用机制治疗药物的陆续发现，以及治疗策略方法的不断创新，今天白血病的缓解率、长期无病生存率明显提高，甚至相当比例的患者已可获治愈。与此同时，由于细胞生物学、分子生物学和其他相关学科的迅猛发展，不仅显著扩展和加深了人们对白血病的认识，而藉助于临床与基础的结合，也使白血病的诊断分类更趋精细合理，预后判断更加准确，治疗选择更为多样化，更具针对性和有效性。事实说明，人类在克服白血病的征途上确实迈进了一大步。

本书的编写目的是希冀在有限的篇幅内向读者介绍国内外白血病的研究进展，各型急慢性白血病、骨髓增殖性疾病、骨髓增生异常综合征和多发性骨髓瘤发病、诊断、分型和治疗的新观点和新方法。儿童和老年白血病各具不同的生物学特征，治疗处理与年轻成人患者有所差异；难治性白血病虽然现在各种治疗手段的疗效都不理想，却是大家关注的焦点；少见类型白血病、继发性白血病、家族性和先天性白血病国内的文献、著作过去较少涉及，可能某些基层医师不够熟悉；因此本书试就上述专题单列章次，分别论述，希望让读者有一个总体了解。治疗方法主要介绍化疗、诱导分化和凋亡疗法、造血干细胞移植和支持治疗的当前进展。白血病基因治疗的探索正方兴未艾，书中介绍了有关基本概念、方法及目前的研究概况。

本书的编撰理论联系实际，基础结合临床，力求比较全面、系统，并重点突出、切合实用，希望对读者有所裨益。全书由国内各领域多位专家共同执笔，谨此感谢他们的辛劳。但也因作者较多，因此各章节的文字体例、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，请大家不吝教正。

感承中国医药科技出版社对本书的大力促成。

卞寿庚

中国医学科学院血液病医院 教授 博士生导师

2003 年 3 月

目 录

第一章 白血病流行病学	(1)
第一节 发病率和死亡率	(1)
第二节 危险因素	(3)
第二章 白血病病因学	(6)
第一节 放射因素	(6)
第二节 化学因素	(9)
第三节 病毒病因	(15)
第四节 遗传因素	(19)
第三章 白血病细胞生物学	(26)
第一节 引言	(26)
第二节 白血病细胞的增殖、分化和凋亡	(31)
第三节 细胞因子、细胞内信号转导调控网络与白血病	(36)
第四节 白血病细胞的异质性	(43)
第四章 白血病细胞遗传学	(49)
第一节 发展简史	(49)
第二节 常用方法	(51)
第三节 白血病染色体改变的基本特征	(53)
第四节 慢性白血病的染色体改变	(54)
第五节 急性白血病的染色体改变	(56)
第六节 其他白血病和白血病相关疾病的染色体改变	(61)
第七节 染色体畸变的临床和生物学意义	(63)
第五章 白血病分子生物学	(68)
第一节 急性早幼粒细胞白血病	(68)
第二节 核心结合因子的异常	(76)
第三节 Bcr - Abl 与 t (9; 22) (q34; q11)	(80)
第六章 白血病形态学	(91)

第一节 白血病细胞形态学特征·····	(91)
第二节 白血病病理形态学特征·····	(94)
第三节 白血病的形态学分型·····	(103)
第七章 白血病的免疫分型·····	(114)
第一节 方法学介绍·····	(114)
第二节 急性白血病的免疫分型·····	(118)
第三节 慢性白血病 (淋巴细胞型) 的免疫分型·····	(123)
第四节 白血病免疫分型的临床应用·····	(126)
第八章 白血病的临床特征·····	(132)
第九章 白血病的治疗学基础·····	(141)
第一节 白血病细胞增殖动力学·····	(141)
第二节 抗白血病药物的作用机制·····	(143)
第三节 抗白血病药物的临床药理学·····	(146)
第四节 抗白血病药物的毒性·····	(147)
第五节 抗白血病药物的耐药机制·····	(150)
第六节 支持治疗的进展·····	(152)
第七节 白血病治疗的基本策略·····	(153)
第八节 抗白血病新药展望·····	(153)
第十章 微小残留白血病 (MRD) 的发现及其意义·····	(156)
第一节 概述·····	(156)
第二节 慢性粒细胞白血病 MRD 的检测 ·····	(158)
第三节 急性淋巴细胞白血病 MRD 的检测 ·····	(161)
第四节 急性髓细胞白血病 MRD 的检测 ·····	(164)
第五节 淋巴瘤 MRD 的检测 ·····	(168)
第十一章 急性淋巴细胞白血病·····	(171)
第一节 病因学·····	(171)
第二节 临床表现·····	(172)
第三节 分型诊断·····	(174)
第四节 预后因素·····	(177)
第五节 治疗·····	(180)
第十二章 慢性淋巴细胞白血病·····	(191)

第十三章	急性髓系白血病	(206)
第一节	临床表现	(206)
第二节	分型	(208)
第三节	预后因素	(210)
第四节	治疗	(212)
第十四章	慢性髓系白血病和骨髓增殖性疾病	(223)
第一节	慢性髓系白血病	(223)
第二节	原发性骨髓纤维化	(234)
第三节	真性红细胞增多症	(238)
第四节	原发性血小板增多症	(243)
第十五章	少见类型白血病	(252)
第一节	低增生性白血病	(252)
第二节	急性未分化型和微分化型白血病	(252)
第三节	双表型急性白血病	(254)
第四节	嗜酸粒细胞白血病	(255)
第五节	嗜碱粒细胞白血病	(256)
第六节	成人 T 细胞白血病	(256)
第七节	毛细胞白血病	(258)
第八节	幼淋巴细胞白血病	(262)
第九节	大颗粒淋巴细胞白血病	(263)
第十节	淋巴瘤细胞白血病	(265)
第十一节	肥大细胞白血病	(266)
第十二节	浆细胞白血病	(267)
第十六章	家族性白血病和先天性白血病	(272)
第一节	家族性白血病	(272)
第二节	先天性白血病	(285)
第十七章	儿童白血病	(292)
第一节	流行病学和病因学	(292)
第二节	生物学特征和临床分型	(293)
第三节	临床表现和诊断	(298)
第四节	治疗	(304)
第五节	白血病复发	(312)
第六节	婴儿急性白血病	(313)

第七节	治疗相关性白血病	(314)
第八节	儿童慢性粒细胞白血病	(315)
第十八章	老年急性白血病	(318)
第一节	老年急性白血病发病率	(318)
第二节	老年急性白血病的特点	(318)
第三节	老年急性白血病的治疗	(320)
第十九章	难治性白血病	(326)
第一节	难治性急性白血病判断标准	(326)
第二节	白血病耐药的主要机制	(327)
第三节	难治性急性白血病的治疗	(331)
第四节	难治性慢性白血病的治疗	(340)
第二十章	继发性白血病	(345)
第一节	病因	(345)
第二节	各种肿瘤发生继发性白血病的潜伏期和风险率	(346)
第三节	发病机制	(349)
第四节	临床表现和实验室检查	(350)
第五节	诊断与治疗	(351)
第二十一章	骨髓增生异常综合征	(358)
第二十二章	多发性骨髓瘤	(379)
第一节	流行病学	(379)
第二节	骨髓瘤前体细胞的起源	(379)
第三节	骨髓瘤细胞归巢	(380)
第四节	细胞因子异常与多发性骨髓瘤的病理生理	(381)
第五节	细胞遗传学和分子生物学	(383)
第六节	临床表现	(385)
第七节	诊断与鉴别诊断	(386)
第八节	分期和预后因素	(389)
第九节	常规化疗	(391)
第十节	造血干细胞移植治疗	(393)
第十一节	多发性骨髓瘤化疗的进展	(396)
第二十三章	白血病诱导分化疗法和凋亡疗法	(401)
第一节	白血病诱导分化疗法	(401)

第二节 白血病诱导凋亡疗法·····	(422)
第二十四章 自体造血干细胞移植·····	(429)
第一节 自体造血干细胞移植和异基因造血干细胞移植的比较·····	(429)
第二节 自体造血干细胞移植的种类·····	(431)
第三节 自体造血干细胞移植的实施计划·····	(433)
第四节 造血干细胞的采集和保存·····	(435)
第五节 自体造血干细胞移植的预处理方案·····	(438)
第六节 移植物体外净化技术·····	(440)
第七节 自体造血干细胞移植的临床效果·····	(444)
第八节 自体造血干细胞移植的免疫治疗·····	(448)
第二十五章 异基因造血细胞移植·····	(457)
第一节 历史回顾·····	(457)
第二节 异基因造血细胞移植 (Allo - HCT) 定义和分类·····	(459)
第三节 Allo - HCT 的适应证·····	(460)
第四节 Allo - HCT 的常用预处理方案及其毒副作用·····	(460)
第五节 造血细胞移植供者·····	(464)
第六节 异基因骨髓造血细胞移植·····	(465)
第七节 异基因外周血造血细胞移植·····	(466)
第八节 去除 T 细胞的 Allo - HCT·····	(468)
第九节 供者淋巴细胞输注·····	(469)
第十节 低预处理强度或非清髓性移植·····	(472)
第十一节 脐带血造血细胞移植·····	(474)
第十二节 无血缘供者造血细胞移植·····	(476)
第十三节 移植植物抗宿主病 (GVHD)·····	(479)
第十四节 慢性移植植物抗宿主病及其他移植后期合并症·····	(482)
第十五节 植入失败·····	(485)
第十六节 造血细胞移植后感染与治疗·····	(487)
第二十六章 支持治疗——输血及成分输血·····	(493)
第一节 全血及红细胞输注·····	(493)
第二节 血小板输注·····	(498)
第三节 粒细胞输注·····	(501)
第四节 血浆和血浆衍生物的输注·····	(502)
第二十七章 支持治疗——感染的防治·····	(505)
第一节 感染的易感因素·····	(505)

第二节 感染的病原体·····	(506)
第三节 感染的预防·····	(508)
第四节 感染的治疗·····	(510)
 第二十八章 白血病的出血和处理·····	(520)
第一节 白血病出血的机制·····	(520)
第二节 白血病出血的治疗·····	(525)
 第二十九章 造血系统肿瘤的基因治疗·····	(539)
第一节 基因转移方法·····	(539)
第二节 基因治疗的靶细胞·····	(542)
第三节 血液系统恶性肿瘤的基因治疗·····	(546)

第一章 白血病流行病学

白血病流行病学是以人群为背景,研究白血病的发生、分布规律及危险因素,为白血病防治提供依据的科学。由于其研究“群体”,有人称之为“宏观医学”,所得规律在一定时间、一定地区多具有普遍性;由于其研究“人”——白血病患者和非患者,所得结论对人类白血病研究将更有指导意义。近年,随着白血病临床及基础研究的深入,该领域愈来愈受到重视。

第一节 发病率和死亡率

白血病发病率是白血病流行病学的一项主要研究内容。20世纪70年代以前,人们多把白血病作为一个整体看待,其年发病率为2/10万至9.3/10万,以北美、斯堪的那维亚半岛及大洋洲各国居民最高(6.7/10万~9.3/10万),英国及东欧各国居民次之(3.6/10万~6.6/10万),亚洲及南美各国居民较低(2.4/10万~5.0/10万)。有人估测我国20世纪70年代白血病年发病率为3/10万~4/10万,且以浙江、江苏、福建和上海为最高。

70年代以后,人们逐渐重视对白血病亚型的研究。1982年,国际癌症研究中心(IARC)根据10余个国家的登记,公布了各白血病亚型的年发病率:急性淋巴细胞白血病(ALL) 0.6/10万~1.9/10万,慢性淋巴细胞白血病(CLL) 0.1/10万~3.1/10万,急性髓细胞白血病(AML) 0.7/10万~3.1/10万,慢性髓细胞白血病(CML) 0.7/10万~2.3/10万。1985年,Cartwright等报道英国6个地区白血病年发病率:ALL 0.7/10万~1.1/10万,AML 2.1/10万~2.4/10万,CML 0.2/10万~0.9/10万,CLL未见报道。1986年,Linnet报道美国Carolina及Baltimore地区AML年发病率,分别为1.49/10万~2.31/10万和2.62/10万~4.27/10万。1986~1988年,我国22省(市、自治区)进行了白血病年均发病率调查,总发病率为2.76/10万,ALL 0.69/10万,CLL 0.05/10万,AML 1.85/10万(M_1 0.20/10万; M_{2a} 0.47/10万; M_{2b} 0.19/10万; M_3 0.35/10万; M_4 0.12/10万; M_5 0.43/10万; M_6 0.08/10万; M_7 0.01/10万),CML 0.36/10万,特殊类型 0.03/10万。显然,我国CLL少见,AML多发,AML又以 M_{2a} 型为主;“ M_{2b} ”为我国学者发现并首次报道的特殊类型白血病,现证实与国外所谓“t(8,21)型白血病”类同,具有AML1/ETO融合基因,其发病率与 M_1 型相似。1996年Vineis等报道了IARC登记的世界166个地区的髓细胞白血病和淋巴细胞白血病男、女最高和最低发病率:髓细胞白血病男性最高5.8/10万,最低0.4/10万;女性最高5.3/10万,最低0.3/10万。淋巴细胞白血病男性最高8.1/10万,最低0.5/10万;女性最高4.2/10万,最低0.3/10万。近年,随着单克隆抗体在临床上的应用和白血病免疫学分型的研究进展,人们发现急性淋巴细胞白血病可分为T-ALL及B-ALL,

两者又可分为若干亚型。英国 Greaves 等曾对世界各地的急性淋巴细胞白血病的免疫学分型进行了流行病学调查,发现各地区 ALL 的免疫学类型分布不同,儿童与成人之间亦有显著差异。白血病各亚型的分布有如下规律:

1. 地区分布

CLL 在北美发病率最高 (0.9/10 万 ~ 3.1/10 万), 欧洲、大洋洲、非洲 (尼日利亚) 及以色列次之 (0.1/10 万 ~ 2.7/10 万), 南美及东亚最低 (0.1/10 万 ~ 0.4/10 万); AML 在发达国家 (美国、英国、瑞士、原西德等) 发病率较高 (2/10 万 ~ 4/10 万), 而在发展中国家 (巴西、印度与非洲国家) 发病率较低 (0.2/10 万 ~ 0.7/10 万); 其他各型白血病地区间发病率差异不大。我国 1986 ~ 1988 年的调查结果表明: 油田和煤矿等污染区白血病发病率较高, 而村镇较低; 全国白血病呈散发趋势, 南、北方无明显差别。地区分布特点提示某种病因线索 (如环境、遗传等), 但目前尚不能排除地区间医疗质量 (如诊断水平及登记体制) 优劣的影响。

2. 时间分布

1978 年, Linos 等分析了美国 Olmstead 地区 1935 ~ 1974 年白血病发病率, 40 年间 ALL、CLL、CML 无明显差异, AML 在 50 岁以上人群中逐年增多趋势。1980 年, Gordis 等分析了 Baltimore 地区 1960 ~ 1974 年急性白血病在 19 岁以下人群中的发病率, 所见与 Linos 的结果近似。IARC 白血病登记表明, 自 1970 年至 1985 年多数欧、美国家的白血病发病率保持稳定, 个别国家有增高趋势, 如丹麦由 13.1/10 万增至 15.5/10 万, 苏格兰由 7.4/10 万增至 10.5/10 万, 美国 Detroit 的白人由 13.6/10 万增至 16.8/10 万。我国 1986 ~ 1988 年白血病发病率大致相似 (2.80/10 万、2.92/10 万、2.59/10 万)。白血病季节发病高峰, 多数作者认为在冬、春季, 我国的 AML 及 CML 均在第 1 季度多发; 当然, 也有人未发现季节高峰。

3. 种族分布

种族不同, 白血病发病率不同。在美国, ALL 白人儿童的发病率为 2.0/10 万 ~ 2.6/10 万, 黑人儿童仅 0.7/10 万 ~ 1.0/10 万; AML 在白人儿童为 0.5/10 万 ~ 0.6/10 万, 黑人儿童为 0.2/10 万 ~ 0.3/10 万。俄罗斯族白血病发病率 6.6/10 万, 而吉尔吉斯族为 3.5/10 万。以色列犹太人白血病发病率为 6.1/10 万, 非犹太人为 5.3/10 万。

4. 性别分布

各种白血病在男性发病率皆高于女性。Linet 综合了美国 20 世纪 50 至 80 年代的报告, 男女发病率比, ALL 为 1.2 ~ 1.6:1, CLL 为 2.1 ~ 3.5:1, AML 为 1.3 ~ 2.4:1, CML 为 1.4 ~ 1.7:1。我国 1986 ~ 1988 年白血病年均发病率, 男性 2.98/10 万, 女性 2.52/10 万; 各型白血病在 50 岁以后人群中男性发病率都高于女性。

5. 年龄分布

ALL 年龄别发病率在美国有两个高峰: 一在小于 5 岁的儿童 (3.8/10 万), 二在大于 70 岁的老人 (3.7/10 万); 欧洲有同样的趋势; 非洲黑人儿童 5 岁以下 ALL 并不多发; 相反, 在中国 ALL 主要见于儿童和青少年。CLL 主要高发于 60 岁以上的老者, 最高可达 28.3/10 万 (尤其在欧、美)。AML 在 30 岁以前发病率低 (0.8/10), 之后发病率上升, 至 70 岁以后发病率达 14.8/10 万。CML 主要发生于中老年人。总之, 整体地看, 白血病有与

其他恶性肿瘤类似的特征，即年龄增加，发病增多；具体地看，则不同白血病有其不同年龄分布特征，这提示了白血病的异质性。

白血病的死亡率反映白血病对人类健康的危害程度。1961年，Newill等调查了美国纽约市的白血病死亡率：淋巴细胞白血病 1.7/10 万 ~ 7.0/10 万，髓细胞白血病 2.6/10 万 ~ 7.6/10 万。IARC 曾公布了 37 个国家 1970 ~ 1971 年白血病年龄调整死亡率：男性 2.5/10 万 ~ 8.0/10 万，以美国、加拿大、芬兰、丹麦及以色列居首（7.0/10 万 ~ 8.0/10 万），东亚、南美等国较低（2.5/10 万 ~ 3.5/10 万）；女性 0.9/10 万 ~ 5.5/10 万，地区分布与男性发病率分布相同。我国 1973 ~ 1975 年白血病死亡率：男性 2.8/10 万，女性 2.2/10 万。1981 ~ 1982 年天津市白血病死亡率为 3.55/10 万。1995 年，Tominaga 等报道了日本 1950 ~ 1990 年白血病年龄调整死亡率：男性 1950 年为 1.9/10 万，1955 年为 2.5/10 万，1960 年为 3.0/10 万，1970 ~ 1990 年一直徘徊在 4.0/10 万左右；女性 1950 年为 1.1/10 万，1955 年不足 2.0/10 万，1960 年为 2.5/10 万，1970 ~ 1990 持续在 3.0/10 万左右。

第二节 危险因素

严格地讲，目前白血病的病因研究实际是危险因素研究，因发现的所谓“病因”无不是白血病的“伴随异常”或“相关现象”。按郭霍学说尚不能称之为病因。白血病的危险因素可归纳为生物、物理、化学三类。

（一）生物因素

1. 遗传

动物实验表明，易发生白血病的大鼠往往有某些基因易受白血病致病因子（放射线、病毒）的影响。家族调查发现：白血病在某些家族有聚集性，同一家族的白血病往往类型相同；单卵双胎中一个患白血病则另一人患同型白血病的机会相当高；近亲婚配的人群中 ALL 发病率比期望值高 30 倍；白血病患者中有家族史者为对照的 16 倍。各种白血病均有一定比例的染色体异常，而伴染色体异常疾病（Fanconi 贫血、Down 综合征、Bloom 综合征等）常有较高的白血病发生率。HLA 抗原及血型与白血病也有一定的联系。我国曾有人先后报道 10 余例先天性白血病。这些均说明遗传因素影响白血病的发生。

2. 感染

在 20 世纪初，人们就怀疑白血病与病原微生物感染有关。研究证明，逆转录病毒可使鸡、牛、猫、鼠、猴等动物发生淋巴细胞系统肿瘤及白血病。由 CML 或 CLL 患者喂养的牛白血病前期发病率显著高于正常人喂养的牛。Burkitt 等发现 Burkitt 淋巴瘤与 EB 病毒有关。20 世纪 70 年代后期，日本学者报道成人 T 细胞白血病（ATL）在日本西南部流行。20 世纪 80 年代，在西印地安及加勒比海地区又发现了该病的第 2 个流行区，并从患者淋巴细胞及 ATL 细胞系中分离出 ATL 病毒（ATLV/HTLV-I）。我国曾进行过 ATL 血清流行病学调查，并在福建沿海发现 ATL 小流行区，所见 HTLV-1 抗体阳性者一部分为日本人及其配偶或子女，另一部分与日本人无关。

3. 免疫

免疫缺陷或抑制可增加患白血病的风险。Spector 等报道 12 例低丙种球蛋白血症患者

中7例发展为白血病。11例严重联合免疫缺陷患者,5例继发白血病。某些自身免疫性疾病(如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮)患白血病的危险度为3~7。淋巴瘤化疗后有0.17%~2.4%的患者发展为白血病;多发性骨髓瘤也可继发白血病。相反,卡介苗接种可降低白血病的发病率和死亡率。

(二) 物理因素

与白血病相关的物理因素主要是放射线。1945年长崎、广岛原子弹爆炸后,白血病明显多发,至1978年共发生189例。Gilbert等发现核工厂工人白血病死亡率增加。真性红细胞增多症及强直性脊柱炎患者所受放疗剂量与白血病发生率呈正相关。母亲孕期、父亲孕前接受X线照射愈多愈增加小儿患白血病的机会。我国1950~1980年间27011名医用X线诊断工作者白血病发病率是非X线医务工作者(25782名)的3.5倍;发病高峰是在从事放射工作后10~14年。1986~1988年天津市146例新发白血病例的对照研究表明,接受X线检查次数10年内超过10次者患白血病的相对危险度为2.17。另外,电磁场与白血病也有一定联系。有人发现,暴露于电磁场的工人白血病发病率及死亡率均高;儿童白血病患者中出生地或死亡地接近高压电场者比非白血病儿童多。

(三) 化学因素

与白血病有关的化学物质主要包括苯及某些药物(烷化剂、氯霉素、乙双吗啉、保太松等)。苯与白血病的关系早已引起人们的关注。Aksoy等调查了土耳其制鞋工人1967~1983年白血病发病率(13/10万人年),明显高于一般人群(6/10万人年)。Viglian等报道意大利苯作业工人白血病发病率比一般人群高20倍。Rinsky等回顾性前瞻美国1165名橡胶工人(1950~1981年),其白血病标化死亡率比(SMR)高达337,且随苯接触量的增加而增加。与苯有关的白血病以AML多见。烷化剂与白血病的关系也比较肯定,如甲基苄肼、马利兰、马法兰等可以在实验室引起白血病,而且用于治疗人类其他肿瘤时并发白血病的机会增加。美国内科学会登记了氯霉素和(或)保太松所致骨髓抑制151例,其中因氯霉素所致者中3例发生了白血病。上海市309例儿童白血病中34%病前有服氯霉素史。1987年以来,乙双吗啉类药物诱发白血病屡见报道;天津地区1986~1988年白血病流行调查发现,用过乙双吗啉者发生白血病的危险度为对照组的30.26倍。

总之,流行病学研究表明,白血病作为一组异质性的造血系统肿瘤发病率虽低,危险却大,且可能是多种危险因素所致。随着群体流行病学、临床流行病学逐步向分子流行病学扩展,白血病的病因及病理机制研究可能会有更大的突破。

(邵宗鸿)

参 考 文 献

1. 王继先,李本孝,张景源.我国医用诊断X线工作者白血病危险度分析.中华血液学杂志,1989,10:622-624.
2. 吕联煌,叶榆生,黄淑桦,等.福建省沿海地区人类T淋巴细胞白血病病毒小流行区的发现.中华血液学杂志,1989,10:225-227.
3. 邵宗鸿,杨崇礼,李孝义,等.天津地区白血病流行病学调查.中华血液学杂志,1989,10:625-

627.

4. 杨崇礼, 邵宗鸿, 张晓波, 等. 关于白血病流行病学的一些问题. 中华血液学杂志, 1989, 10: 654 - 655.
5. 舒晓鸥, 高玉堂, Brinton LA. 上海市区 309 例儿童白血病例对照研究 (I). 肿瘤 1989, 8: 193 - 195.
6. 曾毅, 蓝祥英, 王必嫦, 等. 中国二十八省 (市、自治区) T 细胞白血病病毒抗体 (HTLV - I) 血清流行病学调查. 中华血液学杂志, 1986, 7: 471 - 473.
7. Austin H, Zelell E, Cole P. Benzene and leukemia: A review of the literature and a risk assessment. Am J Epidemiol, 1988, 127: 419 - 422.
8. Bovin JF, Waxweiler RA, Beaumont JJ, et al. A case control study of leukemia at a naval nuclear shipyard. Am J Epidemiol, 1986, 123: 993 - 997.
9. Fleming AF. Possible aetiological factors in leukemias in Africa. Leuk Res, 1988, 12: 33 - 39.
10. Linet MS, McCaffrey LD, Morgan WF, et al. Incidence of aplastic anemia in a three country area in South Carolina. Canc Res, 1986, 46: 426 - 429.
11. Rinsky RA, Smith AB, Homong R, et al. Benzene and leukemia: An epidemiologic risk assessment. N Engl J Med, 1987, 316: 1044 - 1048.
12. Stern FB, Hutchison GB, Evans FB. Leukemia after radiotherapy for first primary cancers of various anatomic sites. Am J Epidemiol, 1986, 123: 980 - 984.
13. Tominaga S. Recent trends in cancer in Japan and the world. Jpn J Cancer Chemother, 1995, 22: 1 - 3.
14. Vineis P. Incidence and time trends for lymphomas, leukemias and myelomas: Hypothesis generation. Leuk Res, 1996, 20: 285 - 288.
15. Yang CL, Zhang XB. Incidence survey of leukemia in China. Chin Med Sci J, 1991, 6: 65 - 68.