

一九七八年全国第一次白血病 会议资料选编



广东省肿瘤防治办公室
广东省白血病防治研究协作组编印

一九七八年十一月

R733-56/500

目 录

白血病的流行病学与病因

我国白血病流行病学调查的初步报告.....	1
有关人类白血病的病因问题.....	10

白血病的基础理论

白血病的细胞遗传学.....	16
白血病细胞动力学的研究.....	22
白血病患者的免疫状态(综述).....	31
白血病的酶学研究(综述).....	37
骨髓的构造及其对造血的影响.....	43
扫描电子显微镜下正常血细胞和白血病细胞的表面结构.....	54
改良美兰法药敏试验在急性白血病治疗中的应用.....	56
白山云芝对急性白血病病人的免疫功能观察.....	60
155例白血病人尸检统计分析.....	64

白血病的实验诊断

白血病患者血中白血病细胞的分离.....	75
密度梯度离心法分离白血病细胞的临床应用价值.....	84
巨噬细胞电泳试验对白血病临床应用价值的初步观察.....	88

白血病的临床研究

慢性粒细胞白血病急变的临床分析及其诊断标准的商榷.....	92
关于白血病前期几个问题的商榷.....	99
获得性 Pelger—Huët 氏异常演变为急性单核细胞型白血病一例报告.....	104
急性白血病细胞学分类.....	108
23,048例白血病病例综合分析.....	117
中枢神经系统白血病 114 例临床资料分析.....	125
四十三例存活三年以上急性白血病资料综合分析.....	133
急性早幼粒细胞性白血病(综述).....	141
毛细胞性白血病(综述).....	146
T 及 B 细胞型白血病.....	150

白血病的治疗

脾切除治疗慢性粒细胞型白血病(综述).....	160
早期慢粒脾切除 8 例的疗效初步评价.....	163
靛玉红治疗慢性粒细胞白血病的临床研究.....	169

急性白血病诱导缓解的化学治疗—附 108 例分析.....	174
急性白血病的缓解期治疗(综述).....	183
白血病免疫治疗的进展.....	189
造血干细胞移植与全身照射在急性白血病治疗上的研究动向(综述).....	193
转移因子临床应用近期疗效观察.....	201
中西医结合防治急性白血病感染性并发症经验和体会.....	207

其他血液病

恶性淋巴瘤临床研究的进展.....	215
血清 I_gG , I_gA , I_gM 定量测定临床应用, 多发性骨髓瘤, 白血病等	
类白血病反应(综述).....	235
不增生性贫血与免疫的关系.....	250
血管免疫母细胞性淋巴结病 4 例报告.....	253
原发性巨球蛋白血症 2 例报告.....	259
良性高丙种球蛋白血症性紫癜 5 例报告.....	264

附 件:

一九七八年全国白血病会议附件:

一、白血病分类.....	268
二、关于白血病前期的几点意见.....	271
三、中枢神经系统(CNS)白血病诊断标准草案.....	273
四、急性白血病疗效标准草案.....	274

我国白血病流行病学调查的初步报告

中国医学科学院分院血液学研究所 褚建新

白血病流行病学研究, 与其他恶性肿瘤一样, 对探索其发病原因和发生规律, 据以制订防治措施, 降低发病率有着重要的意义。通过无产阶级文化大革命, 毛主席的革命卫生路线深入人心, 在敬爱的周总理的关怀下, 在各级党组织一元化的领导下, 依靠社会主义制度的优越性, 大搞群防群治, 我国肿瘤流行病学研究已取得了很大成绩; 白血病的流行病学研究也得到了迅速发展。根据我们初步搜集到的资料, 全国已有21个省、市、自治区进行过全省或部分地区白血病发病情况调查, 并开始对有关白血病的病因进行调查研究。不少医疗、教学和科研单位深入农村、厂矿, 开展白血病和其他血液病的现场防治研究取得了可喜的成绩。现就我国白血病流行病学研究情况结合国外资料, 综合报告如下。

一、白血病的发病率和死亡率

根据目前我国各地区白血病发病率和死亡率的调查结果(表1), 可以得出以下几点初步看法:

表1 我国各省、市自治区白血病的发病率和死亡率(/10万人口)

地 区	调 查 人 数	年 代	病例数	发 病 率	死 亡 率
天 津 市		1966~70	645	2.85~4.23	
河北省:					
望都县	176,934	1974~75	9	5.25	
饶阳县	226,454	1973~74	10	1.67~2.64	
磁 县	418,280	1974	8	1.95	
张北县	114,511	1973~74	2	1.8	
××煤矿	157,466	1974~75	17	10.79	
××矿区	381,571	1969~74	52		2.7
开 滦	467,320	1969~74	14		2.99
唐山沿海	315,750	1974~76	11	4.4	
山西省:					
阳 城 县	342,945	1974	7		2.04
晋东地区	3,846,446	1972~73	138		1.96
山西省(部分城乡)	305,699	1975~76	16	5.23[5.21]	
黑龙江省:					

地 区	调 查 人 数	年 代	病例数	发 病 率	死亡率(%)
牡丹江地区	1,011,653	1974~75	46	4.5[5.0]	
辽宁省:					
鞍山市(66个厂矿)	191,283	1974~76	24	4.18	
鞍山市(7个公社)	256,562	1974~75	11	4.3	
铁 岭	101,690	1974~75	4	3.9	
盖 县	743,516	1971~75	44		1.05
抚顺市(6个工厂)	43,552	1971~75	7		3.21
抚顺市(3个公社)	91,548	1971~75	10		2.18
山东省:					
全 省	20,994,188	1970~74			1.88(1.60~2.88)
青 岛 市		1970~74			4.69
阳 谷 县	113,145	1970~74	12		2.21
上 海 市		1959~72	4092		2.090~3.652
江苏省:					
全 省		1973~75	6,305		3.80[3.78]
南京地区		1974	107	4.2	
盐城地区	6,415,295	1971~75	1227		3.83(3.14~4.53)
南通地区	6,615,016	1968~72	1087		3.74
常州地区		1957~72	121		2.19
武进地区		1957~72	369		2.25
常州市(纺织工人)	25,775	1969~72	9		34.92
安徽省:					
蚌埠市	455,395	1972~74	市区15 郊区14		1.75
浙江省:					2.87
肖山县	1,020,000	1972~74	111		3.64[3.73]
仙君县	360,000	1970~74	47		2.76
福建省:					
三明地区	2,000,000	1973~75	216		3.83[4.11]
福州地区	48,450	1968~71	4		0.83/万
泉 州 市		1967			5.17
河南省:					
平顶山市	308,785	1972~74	54		5.82(3.58~7.09)
平顶山市	370,035	1975	21		5.7
安阳地区	6,356,286	1969~71	383		2.06(1.38~2.71)
湖北省:					
全 省	33,710,000	1971~73	2908		2.32(0.35~4.52)
麻 城 县	911,614	1974	31		3.40
钟 祥 县	770,000	1971~73	94		3.97
郟阳地区	2,300,000	1971~73			1.2(1.1~1.5)
襄阳地区	5,000,000	1971~73			2.4(2.1~2.6)
湖南省:					

地 区	调 查 人 数	年 代	病例数	发 病 率	死 亡 率(%)
全 省	47,000,000万	1973~75	4431		3.06[3.0]
广东省:					
全 省	45,000,000	1970~72	3212		2.34
南海区	9,228,732(3年)	1970~72	174		1.98
广西壮族自治区:					
全自治区		1971~73	736		1.0
宁夏回族自治区:					
银川市		1972~74	35		5.13~5.73
甘肃省:					
玉门地区	131,176	1971~75	21		3.64
白银区	121,966	1972~75	24		5.22
武威县	430,000	1970~74	0		
四川省:					
宜宾地区	220,387	1970~75	43		2.36
射洪县	800,000	1974~75	19		2.21
乐山五通桥区	45,972	1970~72	2		6.47
苗儿石地区	11,000	1971~75	3		5.44
贵州省:					
瓮安县	200,000	1972~74	25		2.1~3.4
云南省:					
11个县	2,606,940	1973~75	133		1.06[1.75]

[]内为调整发病率和死亡率

()内为变动范围

1. 我国各地都有白血病的发生,其发病率和死亡率最低少于1/10万,最高为10.79/10万,大多数地区为3/10万左右。以此比率推算,我国每年有三万人左右死于白血病。

2. 白血病是一散发流行的恶性肿瘤,在目前的调查中尚未发现明显高发地区。在调查人口在10万以上,白血病发病率和死亡率在5/10万以上的地区,有河北省××煤矿(10.79)和望都县(5.25),河南省平顶山市(5.7),黑龙江省牡丹江地区(5.0),福建省三明市(5.33),广西省梧州市(5.54),广东省佛山地区斗门县(5.11)、珠海县(5.12)、江门市(5.09),山西部分城乡(5.21),甘肃省白银区(5.22)等;常州市纺织工人25,775人的调查,计算白血病的死亡率为34.92/10万,在这些人群中无白血病集积现象,值得引起注意。

3. 在各地各种恶性肿瘤的回顾性调查资料中,白血病占各种恶性肿瘤的位次,最高为第三位(贵州省瓮安县),最低为第十位(辽宁盖县),多数为第六或第七位。说明白血病也是我国常见的恶性肿瘤之一。

4. 与国际白血病死亡率比较,我国白血病的死亡率与日本、新加坡相近似、而明显低于欧美各国(表2)。Лесевев, B.H等(1975)统计分析了苏联Соци和Туансе两城1960~1971年白血病的发病率,平均年发病率为13.43/10万,有3年高达20.0以上,是苏联白血病发病较高的地区。

表2

一些国家白血病死亡率比较

国 别		年 代	死亡率(/10万)
丹 麦		1965	9.0
瑞 典		1965	8.6
挪 威		1965	7.5
法 国		1965	6.6
英 国		1962	6.0
苏 联		1967	4.3
美 国		1967	7.6
日 本		1970	3.4
新 加 坡		1960	2.7
中 国		1976	2~4

二、年 代 变 化

根据部分地区关于白血病发病率和死亡率年代变化的情况来看(表3),虽然有些地区白血病发病率和死亡率各年有所波动,有些地区略有增加,但基本上稳定在同一水平上。最近年来,许多国家白血病发病率也倾向于稳定,但有些国家有缓慢增加(如丹麦、瑞典、荷兰、西德、日本等)。在一些资料中,根据白血病占住院人数的百分比推断白血病有逐年增加的趋势,看来不甚可靠,因为白血病患者住院百分比要受许多人为因素的影响。

表3

我国白血病发病率(/10万人口)的年代变化

地 区	年					份				
	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975
上 海 市	2.97	2.91	3.07	2.97	3.65	2.93	2.64			
天 津 市	2.85	4.23	4.23	3.88	4.13					
河 南 平 顶 山 市							3.58	6.81	7.09	5.7
贵 州 瓮 安 县							3.4	3.7	2.1	
湖 北 省						2.11	2.38	2.47		
广 西 壮 族 自 治 区					0.89	0.99	1.12			
山 东 省					1.60	1.76	1.87	1.87	2.28	
江 苏 盐 城 地 区						4.53	3.14	3.40	4.16	3.89
福 建 三 明 地 区								3.98	3.57	3.95
宁 夏 银 川 市							5.73	3.13	4.58	

三、年 龄 分 布

根据白血病患者各年龄组发病专率的分布来看,各年龄组都有发病。江苏省的统计资料表明,0~5岁组白血病死亡率较高,随即有所降低,40岁以后上升明显,75岁以后又出

现下降趋势(表4);上海市的资料也有类似情况。从国外资料来看,急性白血病在儿童期和壮年期呈现高峰,慢性白血病则以老年为多见。Freedman(1974)分析了英国南部三个地区260万儿童白血病的发病率,发现0~4岁组比5~14岁组的白血病发病率约高一倍,此外,0~4岁组1971~1972年白血病的发病率比前二个五年略有增加(表5)。

表4 江苏省1973~1975年白血病性别、年龄组死亡率(/10万)

年 龄 组 (岁)	男	女	合 计
0~	4.13	3.69	3.92
5~	2.70	2.30	2.51
10~	2.72	2.34	2.53
15~	4.09	3.23	3.68
20~	4.19	2.89	3.55
25~	3.30	2.82	3.06
30~	3.68	3.19	3.44
35~	4.68	3.51	4.10
40~	5.04	4.53	4.78
45~	5.02	4.46	4.74
50~	5.68	5.40	5.54
55~	6.85	4.83	5.79
60~	7.47	5.86	6.61
65~	7.83	5.67	6.63
70~	7.90	5.19	6.30
75~	6.70	4.91	5.58
80~	3.80	3.85	3.84
合 计	4.14	3.46	3.80

表5 英国南部儿童白血病的发病率(1/10万)

年 龄 组 (岁)	1961~1965年	1966~1970年	1971~1972年
0~4	4.84	4.61	5.42
5~14	2.91	2.63	2.63

白血病患者平均死亡年龄较其他恶性肿瘤患者平均死亡年龄为小,一般为20~30岁。在各年龄组各种恶性肿瘤构成比中,白血病在儿童和青年的恶性肿瘤中列居第一位。特别在儿童时期,白血病约占全部恶性肿瘤的40~50%。Hartmann(1975)统计了1457例儿童各种肿瘤,白血病占544例(37.3%),列居首位。在青壮年时期,根据湖南省的资料,16~20岁年龄组中白血病占其他恶性肿瘤的47%,湖北省的资料,15~19年龄组白血病占42.58%,江苏省的资料,15~44岁组白血病死亡数占恶性肿瘤的第三位(女性,13.82%)和第四位(男性,11.23%)。值得注意的是,根据空军、海军医院住院肿瘤病人的统计资

料，白血病在军人中占居恶性肿瘤的首位。由此可见，白血病确是儿童和青年中最常见的一种恶性肿瘤。

四、性 别 差 异

从几组大系列的统计资料来看，男性稍多于女性(表6)，与日本统计的资料相近(男3.9/10万，女3.0/10万，男:女为1.30:1)。

表6 白血病病人的性别比较

地 区	病 例 数	男:女
上 海 市	4090	1.1~1.6:1
天 津 市	3030	2.11:1
湖 南 省	4431	1.35:1
广 东 省	3212	1.33:1
广 西 壮 族 自 治 区	736	1.30:1
江 苏 省	6305	1.20:1

五、白 血 病 类 型

根据我国14,461例白血病类型的分析(首都医院, 1973), 急性白血病明显多于慢性, 急性与慢性之比值为3.40:1, 在急慢性白血病中均以粒细胞型白血病为最多见。与国际白血病类型分布比较, 我国与亚洲一些国家相近似, 而与欧洲一些国家有明显不同, 后者慢性白血病与急性白血病比值较小, 甚至慢性多于急性, 特别是慢性淋巴细胞型白血病明显多于亚洲地区(表7)。这些差异是否与种族有关, 值得研究。

表7 一些国家白血病类型分布比较(%)

国 别	例 数	急 性					慢 性			
		粒	淋	单	其他	计	粒	淋	其他	计
中 国	14461	36.2	21.2	11.2	11.4	80.0	18.0	2.0	—	24.0
日 本	3454	56.8	8.7	6.7	5.9	78.1	19.2	2.6	—	21.8
印 度	178	21.3	17.4	12.3	4.4	55.4	39.8	4.4	—	44.2
新 加 坡	168	27.3	15.4	1.8	29.4	74.3	23.2	1.8	—	25.0
英 国	647	10.8	22.3	8.8	—	41.9	26.1	32.0	—	58.1
东 德	3493	—	—	—	—	31.3	28.3	40.4	—	68.7
苏 联	733	44.7	—	10.1	—	54.8	21.8	20.7	2.5	45.2

六、城 乡 差 别

在有些统计资料中注意到白血病发病率的城乡差别：南京地区白血病的发病率，市区为5.95/10万，郊区为2.89/10万；甘肃省白银区白血病死亡率为5.22/10万，但4年间农村仅见2例白血病；鞍山市比较了厂矿和公社白血病的发病率，但未发现有明显差别（厂矿为4.18，公社为4.30）。因此，白血病的发生率城市是否高于农村，尚须积累更多的资料来证明。国外资料也未获得一致性的结果，平山雄（日本，1972）的统计资料表明，白血病的死亡率以农村为高（如以郡部为100%，城市仅为88.2%）；Mairose等（德国，1975）分析了军队士兵中死于白血病患者地区的分布，通过对照观察，发现白血病患者生活在农村的百分率高2.1倍；Stark和Oleinick（美国，1966）分析了1950~1959年间21,000名儿童白血病，发现城市白种人儿童白血病死亡率高于农村，但非白种人儿童白血病则相反。

七、与 季 节 的 关 系

有些统计资料注意到白血病发病率和死亡率与季节的关系，但未见规律性变化。如福建晋江地区分析了500例急性白血病，第一季度占27.6%，第二季度占23.8%，第三季度占21.8%，第四季度占26.8%，未发现与季节有何关系；辽宁地区分析了1031例白血病，虽未见与季节有明显关系，但指出个别医院每年冬初（10~11月）急性白血病较多，认为与此时上呼吸道感染开始流行似有关系，患者多因感冒来院就诊；贵阳医学院对172例白血病发病情况作了分析，指出四季均有发病，似乎冬季发病稍多（占31.8%）。国外报导的资料，也未获得一致性的结果。美国报告的资料表明，儿童白血病以冬春两季常见；英国有些报告则认为，白血病发生的季节高峰在夏季。由于病毒感染性疾病常与季节有关，而白血病的病毒病因研究，目前已受到广泛重视。因此，白血病发生与季节的关系值得进一步观察。

八、白血病集积现象(Leukemia Clustering)的分析

自从Heath等(1963)报导在芝加哥郊区Niles城1957年秋至1960年冬发现7例儿童白血病以来，人们对于白血病病例在时间和空间上的集积现象，引起了某些兴趣，并提出了不同的统计方法进行分析。Хохлова, М.П.(1974)对苏联立陶宛北部七个地区1963~1970年共计205例白血病进行了统计分析，采用的方法是Knox氏法，即在许多病例中可能成对的病例之间来判断地区和时间的间隔。结果表明，白血病的发生有地区和时间上的集积；并认为这可能与某种生物学因素，特别是病毒有关。平山雄(1972)分析了日本冈山市和静冈市五年间白血病死亡分布的情况，都发现有时一空集积的趋势，就是说时间间隔为一年，距离单位在1,250米以内（冈山市）或600米以内（静冈市），白血病发生有集积现象；因而认为白血病的发生可能是由于“水平传播”而不是“垂直传播”；Imad Kemmoona (1974)报导了一个小乡村（总人口为415人）在4年4个月内发现6例急性白血病（年发病率

达321/10万), 6例都有白血病接触史, 认为可能是由于同一致白血病作用所致; 国内牡丹江地区白血病协作组(1975)在调查中发现一工厂在100米住居范围内有5例急性白血病的发生, 也支持白血病的发生存在集积现象。最近, Smith等(1976)用新的统计方法分析了6岁以下的小儿急性淋巴白血病病例, 作者将这些病例在临床发病前假定为“易感”期, 发病前后为“传染”时期, 以4公里为“接触”范围, 分析结果未证明白血病小儿出生的时间和地点有时一空集积现象。因此, 关于白血病的集积现象, 尽管获得了一些阳性结果, 但由于目前缺乏血清流行病学调查的证明, 尚不能提出结论性的看法。

九、动物白血病和人类白血病的关系

由于某些动物白血病病毒病因研究的进展, 有些作者研究了动物白血病和人类白血病的关系, 试图证明动物白血病病毒是否可能传播给人。有关这方面的研究, 最引人注意的是猫白血病病毒, 因为这种病毒不仅可以在猫群中进行横向传播(Essex等, 1977), 而且在细胞培养中已证明可以感染人的细胞。Bross和Gibson(1970)调查了300例白血病儿童(1~14岁)和831名任意选择的儿童作为对照, 发现与病猫接触的儿童, 白血病发生率明显增加(年龄调查相对危险率为2.24, $P < 0.01$), 而与健康猫接触的儿童或没有与猫接触的儿童, 白血病发生率无明显区别。但血清流行病学研究, 目前尚未能将猫白血病与人联系起来。

关于禽类白血病病毒与人类的关系, 根据血清流行病学研究未获得阳性结果, 特别是接受过活的鸡胚疫苗(包含白血病病毒)的人群, 白血病发生率并不增高; 在第二次世界大战期间注射过鸡胚生长的黄热病疫苗的人所作的随访调查, 和900名接种过早期麻疹疫苗(含鸡白血病病毒)婴儿随访八年都未见有白血病或其他肿瘤的发生。

牛白血病也发现含有C型白血病病毒, 而且主要是通过横向传播的。有作者报告, 从事牛奶场工作的父子都患了淋巴细胞型白血病。但Denk等(1965)的流行病学调查并不支持牛白血病和人白血病有相关的假设。作者比较了东德、丹麦和奥地利牛白血病和人白血病的发生率: 牛白血病的发生率, 东德为145/10万, 丹麦为10~16/10万~40/10万, 奥地利仅见个别病例; 而人白血病的发生率, 东德(男人)为5.6/10万, 丹麦9.2/10, 奥地利6.8/10万。可见两者之间无相关关系。国内内蒙古自治区对牧区进行了肿瘤普查, 在10,292人中发现恶性肿瘤21例, 患病率为204.04/10万, 但未有发现白血病, 说明在牧区白血病并不多见。

结 语

一、无产阶级文化大革命以来, 在毛主席革命卫生路线的指引下, 我国白血病流行病学的调查研究得到了迅速发展。全国已有21个省、市、自治区进行全部和部分地区白血病发病情况调查, 累计白血病病例数达27,000余例。调查资料表明, 白血病是一散发流行的恶性肿瘤, 我国各地区都有白血病的发生, 发病率和死亡率多数地区为3/10万左右, 比欧美为低, 而与日本相近似。按此率推算, 我国每年大约有三万人死于白血病, 对于本病防

治的研究是摆在我国血液病工作者面前的一项艰巨任务。

二、根据部分地区关于白血病发病率和死亡率年代变化的调查，虽然有些地区白血病的发病率和死亡率各年有所波动，有些地区略有增加，但基本上稳定在同一水平上。白血病占各种恶性肿瘤的位次，一般为第六或第七位，但在儿童和青年罹患的恶性肿瘤中，白血病则列居第一位。说明白血病是危害儿童和青年最常见的一种恶性肿瘤。

三、我国白血病类型的分析：急性多于慢性，急性与慢性之比值为3.40:1，在急性白血病中以急粒为最多，慢性白血病中以慢粒为最多。白血病类型分布的特点与日本等一些亚洲国家的报告相近似，而与欧洲一些国家有明显不同，这些差异的原因尚不清楚。

四、关于白血病发生的城乡差别，与季节的关系，与动物白血病的关系，以及白血病的集积现象分析，虽然通过大量的调查研究，发现了一些有意义的线索，如关于白血病的集积现象，提示人们考虑是否由于同一致白血病因素（特别是病毒因素）所致？已引起人们的注意。但总的来说，对上述问题的调查尚未获得一致性的结论。

五、今后关于白血病流行病学和病因学的研究，我们认为：第一，应在现有的基础上，选择有一定人口数量和发病较高的地区，通过发动群众，建立白血病发病和死亡报告制度，逐年进行统计分析，以后了解白血病的发生规律；第二，通过白血病患者的病因回顾调查和现场专题致白血病因素的调查研究，为探讨白血病的发病因素提供更多的线索，第三，加强基础的理论研究，为病因调查和早期发现病人提供有效的方法。

我们相信，在英明领袖华主席为首的党中央领导下，在揭批“四人帮”反革命罪行的革命形势推动下，我国白血病的防治研究工作一定能够取得更大的成绩。

有关人类白血病的病因问题

浙江医科大学附属第一医院 郁知非

了解疾病的病因是治疗和预防的关键。近年世界各国致力于癌症病因的探讨,而对白血病的研究尤其受到重视。白血病的病因目前尚未完全阐明。但近年来各方面的研究对白血病的病因、发生以及传染等问题有不少启示。现对这些有关问题作一扼要综述。

放射因素 在人类中证据最确实的白血病致病因子是电离辐射。在日本广岛和长崎于1945年经原子弹爆炸后,在爆炸的次中心范围的幸存者中,经过了三年的潜伏期后,白血病的发病率逐年升高,到6~7年时到达高峰,到14年后,该地白血病的发病率仍比日本其他各地的发病率为高。白血病的类型与当地最多见的白血病类型相同,可发生急粒、慢粒或其它较少见类型,但未发现慢淋白血病。这表明一次大剂量电离辐射能诱发白血病。有些国家报告骨髓炎病人经大剂量X线放射治疗后,同样经过平均约6年的时间,白血病在这些病人中的发病率比一般人口中的发病率高约10倍,白血病的类型几乎都是慢粒。但是因胸腺肿大(婴儿时期)、慢性感染、癌症而接受外部放射治疗和甲状腺机能亢进而接受³²磷内部放射治疗的病人,白血病的发病率虽然也比一般人高,但没有象骨髓炎病人的发病率这样高。用X线或/³²磷治疗的真性红细胞增多症病人,白血病的发病率也明显增高(约16%),似乎这种病人比正常人对电离辐射的致白血病影响要敏感得多。有一些何杰金氏病患者到最后发生急粒白血病,有人认为急性白血病可以是何杰金氏病天然病史的一部分,但这种病人大多曾经强烈的放射治疗,有的还接受过化疗,故认为过去的放射治疗和化疗对急粒白血病的发生可能也有关。经常暴露于放射作用的工作人员的白血病发病率也比一般人口中的发病率高。不过,一般病人因诊断或治疗而与放射接触因而发生白血病患者是极少见的。许多调查研究都报告因宫颈癌而接受镭或外部X线放射治疗,并不或极少会增加得白血病的机会。但因人工绝经而盆腔接受小剂量放射治疗者以后得白血病及照射部位发生癌的机会要多一些。该报告者(Smith 1977)认为这可能因宫颈癌的放射治疗时,放射剂量较大而集中,周围骨髓受到放射的范围较小,附近被放射到骨髓细胞大部分被照死,而远处的骨髓细胞因所受放射剂量较小,其影响不足以诱发白血病。至于人工绝经所用的放射剂量较小,分布较均匀,对骨髓细胞的致死作用小,而对活的骨髓细胞发生白血病的作用更“有效”。

化学因素 人类的癌肿很大一部分都是环境中的化学物质所引起的。这一事实直到最近才被认识到。其中最重要的有煤渣、工业用油、染料以及近年日益受到重视的聚氯乙烯。动物实验证明某些氢碳化合物如甲基胆蒽具有致白血病作用。从理论上考虑。任何具有骨髓毒性的化学物质均可能是潜在的致白血病物品,因骨髓功能抑制伴发的细胞损坏都有使细胞转变成肿瘤细胞的可能。但实际上目前已证实确能使人类白血病发病率增高的

化学物品只有苯，常常在工业生产中经过较大剂量的接触后发病。在土耳其与苯有慢性接触的皮鞋制作工人中白血病的发病率高达13/100,000(Aksoy等, 1974)。氯霉素也可能诱发白血病，但还缺乏肯定的证据。某些抗肿瘤药物常被视为有诱发白血病的潜在可能。其他许多化学物品如安眠镇静药、溶剂、抗菌素、止痛药、杀昆虫药等虽亦能引起各种造血组织的反应，但是否具有致白血病作用尚未肯定。

遗传因素 遗传因素可以影响白血病的发病数。在单合子孪生子中，如一人患白血病，另一人得白血病的机会是每5人中有一人，比双合子孪生子的发病率高12倍。在白血病患者的兄弟姐妹中，白血病的发病率也比一般人中的发病率高4倍。这些情况可能与遗传成分有若干相似有关，但也可能与环境中若干相同的因素有关，或者两者都有关系。

某些环境因素和内在因素影响人类白血病的发生率，其中包括个体的遗传组成。现已积累不少证据表明染色体的缺陷能导致白血病。例如患先天性痴呆症(Down氏综合症)、先天性全血细胞减少症(Fanconi氏再生障碍性贫血)、精小管发育不良症(Klinefelter综合症)先天性非双倍体共济失调毛细血管扩张症及先天性远端血管扩张性红斑症(Bloom氏综合症)的病人，白血病的发病率均比一般人为高。所有这些疾病都有染色体的变化。

环境中的因素如电离辐射、慢性苯中毒也常伴有染色体的断裂，苯中毒甚至可产生 Ph^1 染色体。在90%的慢粒白血病患者中，可见到 Ph^1 染色体，(这是第22号染色体、它的长臂缺失约一半，易位至第9号染色体)。这种异常染色体不但存在于粒系细胞中，而且也存在于红系细胞和巨核细胞中，可能也存在于单核细胞中，但不存在于淋巴细胞、皮肤细胞和原始纤维细胞中。这表明这种异常的累及是有选择性的，它只累及体内某些细胞系统。当孪生子中的一人发生慢粒白血病并有 Ph^1 染色体时，没有白血病的另一人并无此种异常染色体，说明这种染色体不是先天性的，而是后天获得的。

在急性白血病人中可见到明显的染色体畸变者仅约半数，且其畸变类型很不一致，在疾病缓解时，畸变消失，当其再出现时常预兆复发。在慢粒白血病患者中尚未能显示有异常的染色体。

病毒因素 在自然条件下，鸡和某些哺乳动物可以自发发生白血病，并经实验证明病毒传染可以致病。已经证实C型RNA病毒与许多动物包括鸡、小鼠、猫、牛、羊及多种灵长类动物的造血系统肿瘤有关。许多实验证明在易感白血病的纯种小鼠中分离出的病毒能引起白血病。根据动物实验的资料推测病毒在人类中引起白血病的可能很大。因此，人类白血病的病毒病因学近年来受到了很大的重视。

在动物中致癌的病毒可以分成两大类：DNA肿瘤病毒和RNA肿瘤病毒。许多证据都表明引起白血病的病毒是C型RNA肿瘤病毒。有一类病毒被发现存在于正常细胞的基因中，受到宿主的控制。这类病毒常被称为“内源性病毒”，有人称之为“一类C型病毒”。这类病毒没有致癌作用，至少在其宿主身上。但是如果这类病毒的“病毒基因”在某些条件下(放射作用、化学物质、遗传或传染性病毒)发生突变，则亦可导致不正常的细胞分化和生长控制的改变。另一类病毒称为“外源性病毒”，亦称二类C型病毒。在这类病毒的RNA基因体中至少会有一些核苷酸的顺序与其宿主的显然不同。宿主如果失去对一类病毒的控制或因环境因素的影响，它可以发生基因方面的改变而变成具有传染性的(包括对其原来的宿主)二类病毒。不管是一类转变为二类的病毒，还是本来就是二类病毒，这种病毒都能

将致白血病的信息传递给其他细胞，在某些例子中成为白血病天然的原发病因。所以二类病毒通常是致癌的，并且有传染性。鸡、猫、小鼠和某些灵长类动物的白血病和肉瘤的病毒因子即属此类。

不少研究者在病人的淋巴结活检材料、血细胞和血浆中用电子显微镜检查，据云找到C型RNA肿瘤病毒颗粒，但有时在正常人的血细胞或血浆中也可找到同样的病毒，因此这种发现还难以使人信服。但是近年用分子生物学的方法对白血病细胞中存在着C型RNA病毒或源自C型RNA病毒的物质，提供了新的证据。这些重要的证据归纳起来有如下几点：

(1) 逆转录酶的生化证据：遗传信息通常是由DNA传递常RNA的，但是在逆转录酶的作用下，遗传信息可以从RNA传递到DNA，再由DNA传递到RNA。在致癌病毒中存在着逆转录酶。在人类白血病细胞中已找到一种逆转录酶，这是一种病毒特异性的蛋白质——DNA聚合酶，这种酶与某些动物的C型病毒的类似分子有关(Gallo等，1970)。经过提纯，这种酶的生化特点与病毒的酶一样，例如Spiegelman等的研究表明这种酶是高分子量70S的RNA(从鸟和小鼠白血病病毒中分离出的RNA主要是70S RNA，一般认为70S的RNA含有病毒的基因体)。后来一些研究报道几乎在所有白血病病人中都能找到这种逆转录酶，甚至在缓解期亦然(Baxt, 1972)，但Gallo等只能在约30%白血病病人中找到这种酶。

(2) 逆转录酶的免疫学证据：某些急粒白血病病人的逆转录酶与长臂猿白血病及绒毛猴肉瘤病毒的抗原性质关系密切：用这种动物的C型病毒的逆转录酶制备的抗血清与人类白血病细胞中分离出的逆转录酶能发生交叉免疫反应(Todaro及Gallo, 1973)。不过，这种反应只出现于约30%的急粒病人中，而在其他白血病中没有得到同样的结果。上述的交叉免疫反应曾得到其他研究者的证实(Gallagher等，1974)。

(3) 与病毒有关的蛋白质(P30蛋白质)：近年发现白血病细胞中有一种蛋白质，其抗原性质与灵长类白血病病毒的主要结构蛋白质中的一种——P30蛋白质关系密切(Sherr及Todaro, 1975)。有些研究发现人类白血病细胞表面有几种与病毒有关的蛋白质。

(4) 与病毒有关的核苷酸顺序：用同位素标记的分子杂交法显示人类白血病细胞胞浆中某些核酸含有小鼠白血病RNA病毒有关的核苷酸顺序(Baxt等，1972；Hehlmann等，1972)。其后，进一步发现这种核酸与绒毛猴白血病病毒中的RNA更加相似。但是所有这些与病毒有关的顺序，在正常白细胞中却没有找到过(Baxt等，1972；Baxt等，1974)。

这些发现都说明与动物C型RNA病毒的基因体有关的(不论是完全的或部分的)信息存在于某些、可能是所有人类白血病细胞中。这些发现虽然不能说明这些信息(内源的或因感染而获得的)的起源，但是在有些病例中能查出与二类灵长类致癌病毒有关的分子，这一事实提示这些信息可能是获得的。

(5) C型病毒的分离或释放：虽然在人类白血病细胞中可以找到C型病毒的信息和成份，但完整的病毒极少找到。这可能是因病毒存在着缺陷或其生长受到抑制。最近，用特殊技术进行的白血病细胞培养，从一个急粒病人的两次血液标本和一次骨髓标本的培养液中分离到含有逆转录酶的颗粒(Gallagher及Gallo, 1975)。这种病毒颗粒能感染很多细胞，含有两种成份，一种与绒毛猴的病毒密切相关，另一种(HL23V病毒)与狒狒的内源

性C型病毒密切相关。在此病人未经培养的新鲜血细胞中也发现有与绒毛猴病毒有关的逆转录酶。用电子显微镜检查,在培养细胞上还可见到C型病毒的出芽。不过,对这一发现,最近有人表示有些怀疑,他们认为在培养过程中加入一种“生长因素”时,污染的可能必须考虑。因此,上述发现的重要意义不免减弱(Rapp及Reed, 1977)。此外,有人用人白血病细胞短期培养法发现有病毒样的小颗粒暂时被释放出来,这种小颗粒含有主要与绒毛猴病毒有关RNA的顺序(Mak等, 1975)。虽然没有观察到这种小颗粒能从细胞膜上长出芽来,也未能显示其具有生物学活性,但这些小颗粒可能代表过去在这些细胞胞浆中所识别的未成熟的病毒样颗粒。有人从一个淋巴肉瘤患儿分离出一种与绒毛猴病毒有关的病毒(Noostrer等, 1975)。从一个慢淋病人也曾分离出类似的病毒(Gabelman等, 1975)。这些分离出的类似C型病毒颗粒,如能将其性能特点查明,将有助于阐明白血病的病毒病因学。

发病机理 电离辐射、化学物质、遗传因素都能导致白血病细胞的发生。但一般认为还没有足够的理由令人相信白血病的发生有多种分子机理:无论是辐射、化学物质或遗传因素所诱发的或是象大部分病例那样找不出任何诱因的白血病,其最终分子途径大概是相同的,并涉及来自致癌病毒(或C型RNA肿瘤病毒)的信息。

当前,一般认为即使病毒被证明是人类白血病的致病因子,单纯的病毒感染看来仍不足以引起白血病的发生。前面已经提到基因素质与白血病的发病关系至为密切。有人提出某种特异的病毒基因体参与了易感细胞的基因结构,使本来正常的细胞变成白血病细胞。对白血病的易感性可能是遗传上异常或放射作用或化学物质引起了染色体不稳定的结果。不少证据表明宿主的免疫机能缺陷与白血病也有一定关系。免疫防御力的障碍使宿主对白血病病毒特别易感,免疫监视的缺陷又使瘤细胞容易得到立足之地并更易繁殖。这种情况在慢淋白血病尤为明显。总之,内在因素和外来因素的交织对白血病的发生是必需的。近年有人报告正常人的骨髓组织移植入白血病病人身体后,经过一段时间移植入的正常白细胞也变成了白血病细胞,这可能说明病人在免疫防御力发生障碍的条件下,易感的移植细胞内致白血病因子(病毒)得以被激活或则这种因子由病人转移给移植细胞(Fialkow等, 1971; Thomas等, 1975)。

关于急性白血病细胞缺陷的性质,有一种学派(以Gallo为代表)认为急粒白血病是原始粒细胞在成为成熟的多形核粒细胞的分化过程中发生了生理性异常的结果,或则是干细胞与定向原始粒细胞之间发生了生理性异常的结果。细胞动力学方面的研究显示人类白血病细胞大体上并非以异常的速度复制DNA和进行核分裂的无限制增生的细胞;相反,这些细胞是以与正常原始细胞差不多速度来合成DNA和进行分裂的。基于这种理由,这一学派强调白血病细胞的出现是分化“阻滞”所造成,这种假设得到了Sachs等(1974)及Metcalf等(1967)所进行的观察的支持。他们把某些细胞在培养中释放出来的一种称为“集落刺激活性”(CSA)的蛋白因子,加到白血病细胞的体外培养液中,观察到能促使白血病细胞变为成熟的粒细胞。据此,认为急粒白血病的表现型异常是可逆的,白血病细胞对这种假定有调节功能的分子能发生反应和分化。但是这种物质在体内不起作用。另外一些人认为白血病细胞的分化停滞是不可逆的,至少大部份细胞是如此的。近年,从某种人胚细胞培养基中发现另一种新的“因子”(Gallagher, 1975)。这种因子对急粒白血病细胞来说

是完全特异的, 它能促使至少部分急粒白血病细胞在人工培养中不断生长和成熟。这种因子对急淋和慢淋白血病细胞、正常骨髓或正常周围血细胞均无作用。

白血病细胞是否可以看作仅仅是分化中断的正常原始细胞, 也有不少人持有不同意见。例如人类白血病细胞内含有一种多聚腺嘌呤的核 RNA 在核苷酸顺序上与正常细胞有显著差别(Torelli, 1973)。有人发现在几个急淋病人的白血病细胞内有脱氧核苷酸转移酶的活性, 而在正常淋巴细胞中没有发现这种酶的活性 (Mc Caffery等, 1973)。白血病细胞对CSA及Gallgher等发现的因子的反应与正常细胞不同, 也表示白血病细胞与正常细胞的性质是不同的。近年还从急粒白血病细胞表面分离出一种特异的抗原, 而正常细胞没有, 这种抗原与细胞功能的改变可能有关(Brown等, 1975)。

现在普遍认为放射作用和某些化学物质引起的染色体损坏与白血病的发生是有关系的。这些物质引起染色体的损坏在一般情况下是要造成细胞死亡的。但在某些情况下, 骨髓的造血干细胞可能生存得更好, 大量增生或不受控制正常生长的调节作用而独立生长。Ph¹染色体阳性的细胞是一种突变的细胞株, 它们生长繁殖, 将其潜在的生殖能力传给其后代, 经过若干代, 终于成为造血组织中的主要成份而排挤正常的造血组织。待到慢粒白血病在临床上和血液学上能作出诊断时, 骨髓中所有的粒细胞几乎都已是 ph¹ 阳性者。幼稚的红细胞和巨核细胞系虽然也有 ph¹ 染色体, 但血液学的改变比较少, 可是在个别病例中可以见到红细胞增多, 血小板过多或过少的表现。当慢粒白血病发生缓解或急变时, 原粒细胞中仍可找到 ph¹ 染色体。近年发现 ph¹ 染色体偶而也可出现于少数急性白血病的细胞中, 而这种细胞的形态更象原始淋巴细胞。有人认为这种急性白血病是没有慢性期表现的慢粒白血病的急变期 (Peterson等, 1976)。有一些慢粒病例发生急变时, 血液和骨髓中出现的原始细胞状似淋巴样细胞, 用治疗急淋白血病的标准化疗方案(长春新碱+强的松)治疗这种病例往往能得到较高的缓解率。根据这种细胞的形态学 (Mathe等, 1967)、细胞化学(Hammouda等1964; Shaw等, 1975)、生化 (SmyTh等1975; Sarin等1976)免疫学 (Janossy等1976)及体外生长特点 (Moore, 1975)等各种发现, 现一般认为这种细胞很可能源自淋巴系统。有人认为慢粒白血病是造血系统多能干细胞的细胞株疾病, 这种细胞株既能分化为粒系细胞, 也能分化为淋巴系细胞(Boggs, 1974)。

流行病学:

在动物中, 白血病病毒横的传染可能是白血病天然的传播方式。无论是同种繁殖的还是野生的小鼠均可从外界感染到白血病病毒, 这已得到证实(Gardner等, 1976)。由此推测, 人类白血病也可因感染而发生的可能必须考虑。在人类中白血病是怎样传播的, 现在还不清楚。横的传播现在还没有证据, 不过人类白血病的潜伏期可能很长, 而且变异很大, 因而使正确的评价困难。虽然有一些报导急性白血病病例偶而有“集结”的现象, 但是详细的流行病学调查还没有证据能说明白血病的分布与传染病的分布相似 (Miller, 1966)。即使与白血病病人密切接触也没有证据表示白血病能够经接触而传染。夫妇中有一人患白血病, 在他们的配偶中白血病的发病率并不特别高 (Milhams, 1965)。患白血病的妇女生下的孩子的白血病发病率也并不高于一般孩子 (Fraumeni, 1964)。哺乳和输血都没有能传染白血病的证据 (Miller, 1968)。

近年对动物特别是猫是否会将白血病病毒传播给人, 受到了关注和重视, 并促进了这