



现 代 医 学 研 修 系 列

多发性骨髓瘤 及其相关疾病

主 编 侯 健 傅卫军
审 阅 孔宪涛 余润泉

上海科学技术出版社

多发性骨髓瘤及其相关疾病

主编 侯 健 傅卫军
审阅 孔宪涛 余润泉

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

多发性骨髓瘤及其相关疾病/侯健,傅卫军主编.
上海:上海科学技术出版社,2002.10
(现代医学研修系列)
ISBN 7-5323-6469-0

I. 多... II. ①侯...②傅... III. 多发性骨髓瘤
IV. R733.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 050281 号

上海科学技术出版社出版发行

(上海瑞金二路 450 号 邮政编码 200020)

苏州市望电印刷厂印刷 新华书店上海发行所经销

2002 年 10 月第 1 版 2002 年 10 月第 1 次印刷

开本 787×1092 1/16 印张 16.25 插页 5 字数 368 000

印数 1—3 100 定价: 40.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向本社出版科联系调换

出版说明

科学技术是第一生产力。21 世纪，科学技术和生产力必将发生新的革命性突破。

为贯彻落实“科教兴国”和“科教兴市”战略，上海市科学技术委员会和上海市新闻出版局于 2000 年设立“上海科技专著出版资金”，资助优秀科技著作在上海出版。

本书出版受“上海科技专著出版资金”资助。

上海科技专著出版资金管理委员会

推动科技出版事业
提高学术水平

為「上海科技書出版資金」題

徐巨迪

二〇〇〇年十月十日

内 容 提 要

本书是国内第一本有关多发性骨髓瘤及其相关疾病的专著。系统介绍了浆细胞疾病的流行病学,骨髓瘤细胞的起源、细胞遗传学及分子生物学,骨髓瘤的病理生理,多发性骨髓瘤的临床表现、诊断、分期、治疗和对并发症的处理。对多发性骨髓瘤的相关疾病,如意义未明的克隆丙种球蛋白病、孤立性浆细胞瘤与髓外浆细胞瘤、原发性巨球蛋白血症、重链病、冷球蛋白血症及其他浆细胞疾病也有较详细的论述。



主编简介

侯健,中国人民解放军第二军医大学附属长征医院血液科主任、教授,博士生导师。从事血液系统疾病临床和基础研究十余年。在多发性骨髓瘤的临床和研究领域有较深造诣。近年来主编或编写论著 80 余万字,发表学术论文 60 余篇。曾被评为上海市科技启明星、上海市新长征突击手、上海市卫生局“百名跨世纪优秀学科带头人”,并获上海市卫生系统银蛇奖。其学术任职包括:中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会委员、中华医学会上海血液学会委员、《中华血液学杂志》编委、《中国实验血液学杂志》编委、《中国内科年鉴》专业主编、《上海免疫学杂志》常务编委等。

参编人员名单

主 编 侯 健 傅卫军

编 者 (以姓氏笔画为序)

丁小萍 王东星 冯 丽 吕 鸣 李 翔 陈玉宝

陈秋生 姜 华 侯 健 袁振刚 傅卫军

审 阅 孔宪涛 余润泉

序 一

多发性骨髓瘤是造血系统常见恶性肿瘤之一,其发病率约占造血系统肿瘤的 10%,整个恶性肿瘤中的 1%。多数在 50 岁以后发病,40 岁以前只有 30%。随着我国人均寿命的延长,此病的发病率也在逐渐增高。以往对此病的认识不足,故易被漏诊或误诊。例如本病所引起的骨痛、腰背酸痛、胸痛,易被误诊为一般的神经痛;容易疲劳被误认为一般老年营养不良;手足麻木常被诊断为“血脉不和”;面色苍白容易认为是老年的原因;浮肿、蛋白尿被诊断为一般的肾炎。近十多年来,有关多发性骨髓瘤的发病机制、诊断方法和治疗,尤其是有关细胞遗传学、分子遗传学和分子免疫学方面的研究都有飞速的发展。一般内科学和血液学书本已不能满足医学院校师生和临床医生的参考要求,亟需有一本既能系统阐述本病,又能介绍本病最新进展的参考书。由中国人民解放军第二军医大学第二附属医院(即长征医院)侯健和傅卫军两位教授主编的《多发性骨髓瘤及其相关疾病》一书,就是在上述背景和要求下编写出版的。

此专著的特点有三:①反映当代骨髓瘤研究的最新进展和成就,从分子免疫水平介绍本病的发病机制,最新的治疗方法,如新化疗方案、细胞因子的应用、抗血管增生药物的疗效、免疫疗法、干细胞移植等。②在过去及近年来研究成就的基础上,结合自己的经验和体会编写全书,而不是只引用文献上的或别人的材料。因为 20 多年来,长征医院一直从事于免疫学、异常蛋白质、骨髓瘤的诊断和发病机制等的研究,其成就全市及全国闻名,已积累了大量经验和资料。③在免疫学老一辈专家孔宪涛、血液学专家余润泉教授的指导下,由年轻一代的教授、博士执笔撰写,既能反映老一代专家所积累的丰富经验,又能体现年轻一代专家的朝气蓬勃、勇于创新、陈述最新进展和内容的特点。

相信本书的出版将会在骨髓瘤的基础研究和临床实践方面,提供一本极有参考价值的专著。

中国工程院院士
上海第二医科大学附属瑞金医院教授

王振义

2002 年 3 月

序 二

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是以浆细胞恶性增生,分泌单克隆免疫球蛋白,并伴有正常免疫球蛋白减少以及广泛溶骨病变和(或)骨质疏松为特征的肿瘤。它常见于中、老年人,随着年龄增加,其发病率也明显升高。既往曾误认为 MM 是一种少见疾病。近年来随着城市人口的老龄化和人们对此病认识水平的提高,MM 的病例数显著增加。最新研究资料表明,在美国 MM 的发病率仅次于非霍奇金淋巴瘤,位居血液肿瘤中的第二位(高于急性白血病)。随着我国人口的老龄化进程,MM 对人们的生命和生存质量已经构成越来越严重的威胁。

人类对 MM 的认识已有 150 年的历史。国外学者对该病从流行病学到病因学,从发病机制到诊断、治疗,从群体到分子水平均做过深入的研究,并有常设的学术组织,定期举行学术会议。目前,国外已经把治愈 MM 作为未来 20 年的奋斗目标。我国对 MM 的研究与国外先进水平相比,差距较大,主要表现在:①起步晚,主要工作开始于 20 世纪 70 年代。②深度和广度均有待提高。③无规模可言,学会中没有 MM 研究的分支机构。在刚刚结束的第七届国际 MM 研讨会上,中国与会者仅有 1 人(本次会议代表共 700 多人)。④认识不足,由于 MM 临床表现千变万化,可主要表现为骨折、肾功能不全、贫血、感染、胸腹水等,常常因此就诊于骨科、肾脏内科、呼吸科等,延误诊治。此外,MM 的诊断技术特别是 M 蛋白鉴定技术在我国尚未普及,MM 及其相关疾病常被误诊、漏诊,更谈不上正规、及时、有效地治疗。⑤缺乏资料,目前国内尚无一本介绍 MM 及其相关疾病的专著。

第二军医大学附属长征医院自 20 世纪 70 年代开展 MM 及其相关疾病的免疫诊断以来,结合国情及国外最新进展情况建立了区带电泳、免疫电泳、免疫双扩散、双环双扩散、免疫比浊、免疫荧光、流式细胞仪分析等系列诊断方法,可以对此类疾病的 19 种亚型进行诊断和鉴别诊断,其中 7 种亚型为国内首先报道(IgA 半分子病国际上至今仅报道 5 例)。之后,他们又从细胞、蛋白质和核酸水平对 MM 的发病机制进行了系统的研究,提出多项与国外学者不同的观点。在此基础上,该单位又开展 MM 的细胞遗传学和分子遗传学研究,希望藉此阐述国人与西方人种在发病遗传背景方面的异同。此外,在临床工作中他们开展了以干细胞移植为基础的多发性骨髓瘤的免疫治疗工作,以期通过大剂量化疗和干细胞移植,使患者得到最大程度的缓解,再调动特异性细胞免疫清除体内残留病灶,最终达到治愈的目的。总之,针对多发性骨髓瘤这一免疫细胞的肿瘤,长征医院从免疫学着手在临床和基础领域对 MM 进行了较为系统的研究,共发表论文 80 余篇,获得国家、军队和上海市各类科技成果奖 10 余项。

当然,攻克多发性骨髓瘤及其相关疾病还需几代人的努力。为此需要我国血液学、临床免疫学工作者的共同努力。为了提高我国在这一领域的整体水平,首要任务应是缩小与国际先进水平的差距,并开展有中国特色的基础与临床研究,因此有必要出版一本有关 MM 的专著。

长征医院血液科侯健教授主编的《多发性骨髓瘤及其相关疾病》是国内第一本有关此领域的专著。该书在基础方面详细叙述了浆细胞的发育、分化,免疫球蛋白及其基因等与疾病密切相关的理论知识。在临床方面对多发性骨髓瘤及其相关疾病的临床表现、诊断、鉴别诊断、治疗和预后判断等内容作了详尽的介绍。本书有以下特点:一是从基础到临床的内容都非常系统、详实和全面;二是反映了国际上近年来在多发性骨髓瘤及其相关疾病研究方面的最新成果;三是非常实用,如 M 蛋白鉴定等内容,有一定条件的单位可开展有关工作;四是在介绍不同治疗方案时,不仅叙述不同方案如何应用,同时还介绍了相应的循证医学资料,使读者不仅知其然,而且知其所以然;五是结合自己的研究和临床工作进行写作,这在书中的许多章节中均有突出反映。

本人在初阅全稿后,欣然为序,并期望在 21 世纪中,经过我们的共同努力,在多发性骨髓瘤的研究中有所突破。

上海第二医科大学仁济医院教授

欧阳仁荣

2002 年 3 月

前 言

人们对于多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的认识已有 150 年的历史。1850 年英国医生 William Macintyre 收治了一名 45 岁的男性患者。其主诉为胸、背及耻骨部间歇性疼痛 12 个月。由于体检时发现患者有浮肿, Macintyre 医生对患者的尿液进行检查, 发现尿液为酸性, 浑浊, 相对密度高, 但不含糖。尿液加热时变清, 冷却后又变浊。由于不能确定患者的尿液中含何种物质, Macintyre 医生便将患者的尿液送到 St George 医院的 Henry Bence Jones 医生那里, 请他帮助鉴定。当时年仅 31 岁的 Henry Bence Jones 医生已是一位有名望的病理化学家。他证实了 Macintyre 医生的观察, 并发现加入硝酸可使患者尿液产生沉淀, 这种沉淀加热后可溶解, 冷却后又出现。他误认为该沉淀是白蛋白的氧化物, 这种蛋白尿在诊断此种新的疾病中有特异性。尽管 Macintyre 医生首先描述了患者尿液的特性, 但由于 Henry Bence Jones 强调了它在骨髓瘤诊断中的作用, 故这种特殊的蛋白被称为 Bence Jones 蛋白。100 多年后, Edelman 和 Galley 才准确无误地阐明 Bence Jones 蛋白是骨髓瘤细胞分泌的一种免疫球蛋白或其降解片段。

Bence Jones 蛋白的发现使得人们可以利用它作为疾病的直接标志物来诊断多发性骨髓瘤。20 世纪 40 年代后期, 人们发现用乌拉坦(urethane, 又名尿烷, 氨基甲酸乙酯)治疗多发性骨髓瘤可使患者血和尿中的 Bence Jones 蛋白减少。60 年代早期, 美法仑(melphalan)被采用, 多发性骨髓瘤的治疗才较为正规。之后 20 年, 美法仑一直是治疗多发性骨髓瘤的主要药物。特别是它与泼尼松龙(prednisolone)的联合应用使得该病的疗效取得不少进展, 但多发性骨髓瘤仍然被认为是一种不可治愈的疾病。直到 80 年代, 人们才开始用大剂量化疗联合自身或异体骨髓移植治疗多发性骨髓瘤, 以期达到治愈的目的。这一方法之所以不像在白血病中采用得那么早, 主要是因为多发性骨髓瘤的患者大多年龄较大, 难以耐受大剂量化疗和放疗。但无论如何, 越来越多的患者正得益于这种新的治疗方法。

来自美国的最新统计资料表明: 在血液系统肿瘤中, 多发性骨髓瘤的发病率已超过急性白血病, 仅次于非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL), 位居第二。在来自非洲的美国人中, 它是导致死亡的十大肿瘤之一。就死亡率而言, 多发性骨髓瘤的发展速度在肿瘤中位居第四。尽管目前我国尚无有关多发性骨髓瘤的流行病学资料, 但随着我国人口老龄化的发展, 多发性骨髓瘤的发病也有逐年增高的趋势, 它必将对我国人口的健康素质构成越来越严重的威胁。因此, 加强对多发性骨髓瘤的研究应引起我国血液学工作者的高度重视。

近年来, 细胞遗传学、分子遗传学以及分子免疫学中许多新的方法被引入多发性骨髓瘤的研究。国际学术界在多发性骨髓瘤的基础和临床研究取得了不少令人瞩目的成果。相比之下, 我国多发性骨髓瘤的研究与国际水平的差距则很大。

首先, 自 10 年前发现 IL-6 在体内和体外均是骨髓瘤细胞的关键性生长因子以来, 以 IL-6 为中心的细胞因子网络失调与多发性骨髓瘤临床特征的关系引起了人们的瞩目。

IL-6 及其受体系统的异常表达是骨髓瘤细胞异常增生以及导致溶骨病变和患者体液免疫抑制的最主要的原因之一,其他细胞因子可通过调节 IL-6 及其受体系统影响多发性骨髓瘤的进展与转归。但异常表达的 IL-6 究竟是骨髓瘤细胞本身分泌(自分泌学说),还是由骨髓微环境中产生(旁分泌学说)尚有争议。我室的实验结果提示自分泌和旁分泌机制均参与多发性骨髓瘤的发病。近年来,国外学者的研究还表明,除细胞因子之外,骨髓瘤细胞表面的许多黏附分子异常表达不仅能促进 IL-6 的失调表达,而且在骨髓瘤前体细胞向骨髓归巢过程中起重要作用。

其次,根据基础免疫学对 B 淋巴细胞发育分化的研究,采用分子生物学技术基本证实,骨髓瘤起源于 B 记忆细胞或前浆细胞,骨髓瘤细胞与其前体细胞具有相同的 VDJ 基因。转化事件很可能发生在 B 细胞中免疫球蛋白基因已完成体细胞突变,进行类别转换时或之后,其地点就在淋巴结的次级淋巴滤泡的生发中心。

第三,研究发现 90% 以上的骨髓瘤细胞系和 75% 以上新鲜分离的瘤细胞存在免疫球蛋白重链基因(IgH)的易位,但其伙伴染色体不定。最常见的易位模式有 t(11;14), t(4;14) 和 t(14;16)。不同易位模式的多发性骨髓瘤其生物学特性和临床特点不同。易位常引起伙伴染色体上癌基因的失调表达。但目前尚有约 50% 的有关癌基因未获阐明。国人与西方人群遗传背景不同,多发性骨髓瘤的发病率低于欧美和非洲黑种人,多发性骨髓瘤的临床特点也有所不同(如 IgD 骨髓瘤比例高,高血钙少见等)。凡此种提示我国患者 IgH 易位的模式及其累及的癌基因均可能与国外患者不同。加强此领域的研究,不仅能进一步阐明我国多发性骨髓瘤的发病特征,而且有可能发现新的癌基因或阐明已知基因的新功能,对于基础和临床工作均意义重大。此外,除了伙伴染色体上不同的癌基因被激活之外,易位对于 IgH 本身的影响及其在多发性骨髓瘤发病中的作用也值得探讨,因为它毕竟是各种易位所累及的共同因素。

第四,美国学者报道,在多发性骨髓瘤患者骨髓的树突细胞中检测到人类八型疱疹病毒(human herpesvirus-8, HHV-8, 又称卡波西肉瘤相关病毒), HHV-8 可以编码人 IL-6 高度同源物的病毒 IL-6(vIL-6), 促进骨髓瘤细胞的增生并阻止其凋亡。此外, HHV-8 还产生多种免疫调节分子,参与多发性骨髓瘤的发病。上述结果得到一些实验室的证实,但也受到许多来自欧洲国家同行的挑战,因为他们并未发现患者受到 HHV-8 的感染。当前有关 HHV-8 与多发性骨髓瘤相关性的研究,首先要解决的是检测 HHV-8 方法(包括血清学、免疫组织化学和分子生物学方法)的标准化问题。其次,多发性骨髓瘤中 HHV-8 感染如果确实存在,则应着重阐明它究竟是一种机会感染还是导致多发性骨髓瘤的始动因素,在不同国家和地区其感染率是否确实存在差异。此外,尚须对多发性骨髓瘤中的 HHV-8 进行鉴别,以确定其基因组与卡波西(Kaposi)肉瘤相关病毒是否完全相同,抑或是其亚型之一。

第五,最新的研究表明,随着病程的进展,多发性骨髓瘤患者骨髓血管增生明显增加。这一病理改变可能与骨髓瘤细胞以及基质细胞表达具有血管增生活性的黏附分子和细胞因子有关。一种抗血管增生剂沙利度胺(thalidomide)的二期临床试验结果表明,它不仅对于初治的多发性骨髓瘤有效,对于复发性和难治性多发性骨髓瘤,其有效率也可达到 60%。

第六,在治疗方面,大剂量化疗联合造血干细胞移植已使患者的缓解率明显提高。但

是,由于微小残留病的存在和多种药物耐药的产生,多发性骨髓瘤的复发率仍然很高,这一现状严重影响患者的无病生存和治愈。为此,人们想到在干细胞移植使疾病得到最大程度缓解的基础上,采用免疫治疗的方法清除体内残留病灶,达到长期无病生存乃至治愈的目的。值得指出的是,多发性骨髓瘤是发生在免疫效应细胞即浆细胞的恶性肿瘤,免疫功能的紊乱既是其重要的动因,又是其严重的后果。从免疫学角度设计多发性骨髓瘤的治疗方案,应该是非常可取的思路之一。采用免疫学方法治疗多发性骨髓瘤不仅理论上可行,在实际工作中已初显成效,是值得继续探索的方向之一。但免疫治疗也有其局限性,在肿瘤负荷很大时免疫细胞数量和功能有限,难以完全杀灭肿瘤。因此,清除骨髓瘤细胞的残留病灶应是免疫治疗的主攻方向。免疫治疗的方法很多,从实际效果看,结合异体干细胞移植的供者淋巴细胞输注以及独特型诱导的特异性细胞免疫似最有希望。我国是一个人口大国,病例资源十分丰富,及早进行有计划的前瞻性的临床研究对于提高我国在这一领域的学术地位,探索新的有效的治疗途径意义重大。

最后,人们在获得大量相关的新知识(如细胞因子对细胞的调控,癌基因与抑癌基因的结构与功能等)的基础上,正努力试图把它们用于多发性骨髓瘤的治疗,以造福于患者。如造血干细胞研究的最新进展使运用外周血干细胞代替骨髓进行移植成为可能。干扰素和抗IL-6单克隆抗体的应用,基因治疗等新技术的应用和新方法的开展无疑也将给多发性骨髓瘤患者带来福音。

近年来有关多发性骨髓瘤的研究进展远不止于此,限于篇幅不再一一叙述。与国际先进水平相比,我们无论在基础研究方面还是在临床领域均存在很大差距,其深度和广度均有待提高。例如,我国在多发性骨髓瘤的流行病学、细胞和分子遗传学等领域几近空白,在其治疗、预后等方面也缺乏源自我国患者的第一手资料。

凡此种种均使人感到,多发性骨髓瘤在基础与临床领域的进展既让人欢欣鼓舞,又令人目不暇接。古人云:“见贤则思齐。”为了尽快缩小与国际先进水平的差距并迎头赶上,我们在老一辈专家们的指点和支持下,试尝编写了这本《多发性骨髓瘤及其相关疾病》。我们的意图是在系统阐述有关基本概念的基础上,着重介绍国内外在这一领域的最新进展。在介绍这些进展时,我们力求做到兼顾基础与临床,使本书对于基础研究和临床工作均有帮助。在内容安排上,第一至第五章分别阐述多发性骨髓瘤的流行病学与病因学、骨髓瘤细胞的起源、多发性骨髓瘤的细胞遗传学和分子生物学、细胞因子与多发性骨髓瘤的病理生理、人类八型疱疹病毒与多发性骨髓瘤。第六至第十二章介绍多发性骨髓瘤的临床特征与分期、诊断、鉴别诊断与监测、放疗和化疗、并发症与支持疗法、细胞因子在多发性骨髓瘤治疗中的应用,以及造血干细胞移植和基因治疗。最后几章介绍多发性骨髓瘤相关性疾病。附录是多发性骨髓瘤国际大事记。在编写过程中,我们自始至终地得到孔宪涛教授、余润泉教授的关心和指导,并对书稿进行了逐字逐句的审阅。上海第二医科大学瑞金医院、上海血液学研究所王振义院士和上海第二医科大学仁济医院、中华医学会上海血液学会主任委员欧阳仁荣教授在百忙中为本书作序。对于老一辈专家的关怀和厚爱,我们谨表示衷心的感谢,并以此在以后的工作中鞭策自己。此外,我们在介绍多发性骨髓瘤及其相关疾病的基础知识和国内外进展的前提下,力争做到将各章节的编写与自己的研究工作相结合。这些工作曾得到国家自然科学基金、上海市启明星基金、上海市“百人计划”基金、上海市“曙光计划”基金、全军“九五”课题基金等项目的资助。与其他肿瘤相类似,多发性骨髓瘤也是一种多因素参与

的,经多过程积累而成的病理过程。对其规律的认识不可能一蹴而就,但相信在广大血液学工作者的辛勤努力下,我国多发性骨髓瘤的研究必将取得应有的进展。

由于编写者学术水平的限制,本书肯定存在这样或那样的不足,甚至明显的错误。我们诚恳地期待广大读者的批评指教。

侯 健

2001 年 6 月 22 日于上海

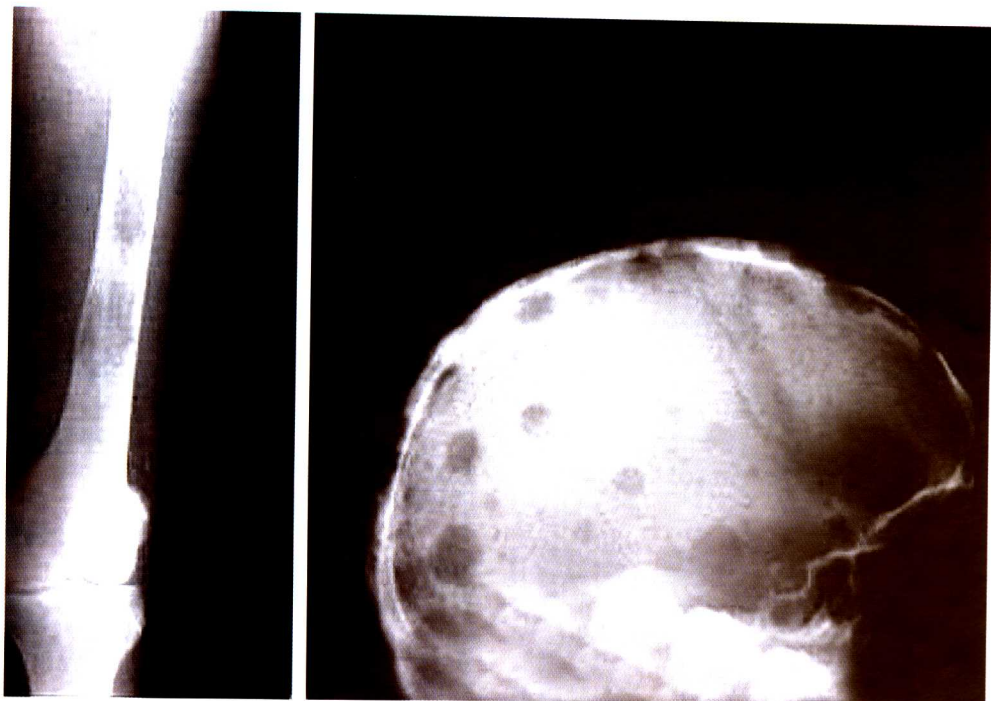


图 7-1 多发性骨髓瘤患者肱骨及头颅的X线摄片

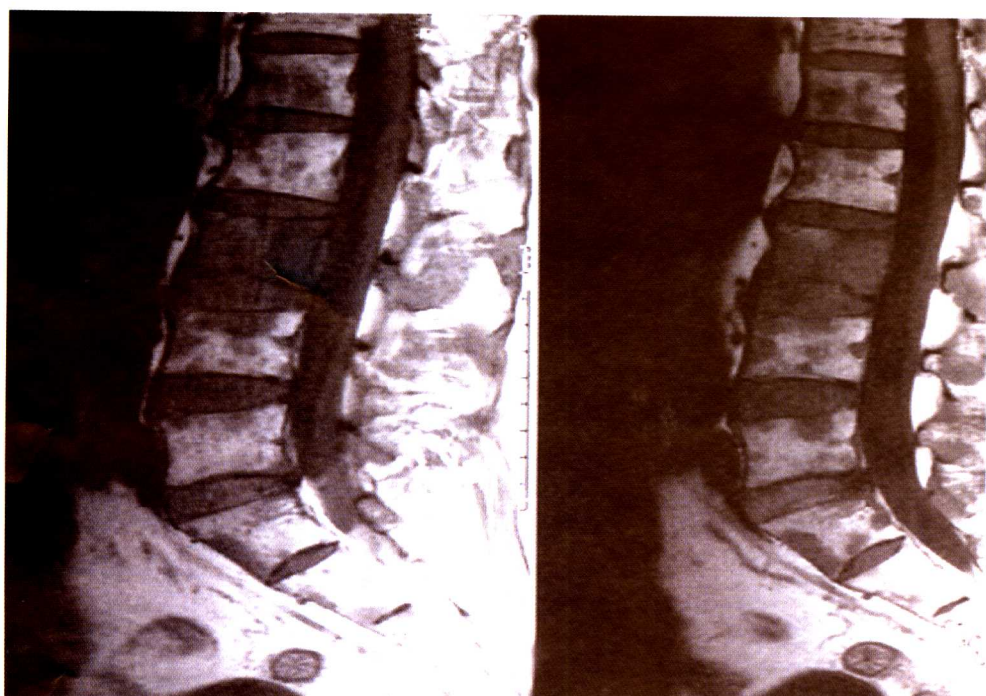


图 7-2 多发性骨髓瘤患者腰椎的MRI图像

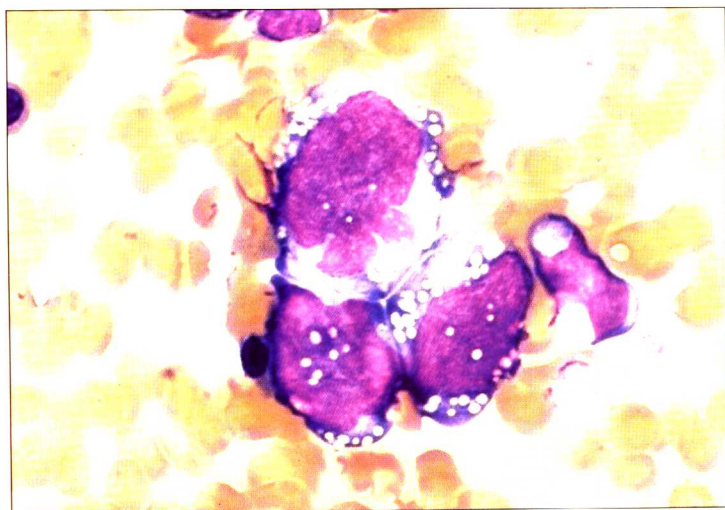


图 7-3
多发性骨髓瘤患者骨髓象 ($\times 100$)
浆细胞胞质内见有大量空泡

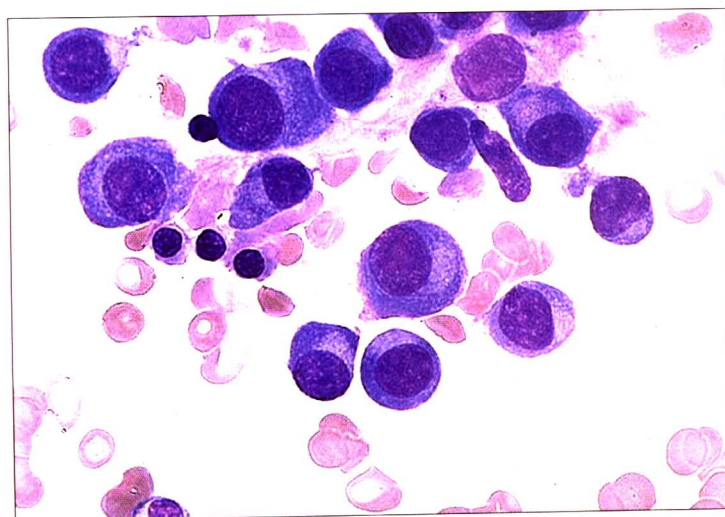


图 7-4
多发性骨髓瘤患者骨髓象 ($\times 50$)
见大量浆细胞浸润

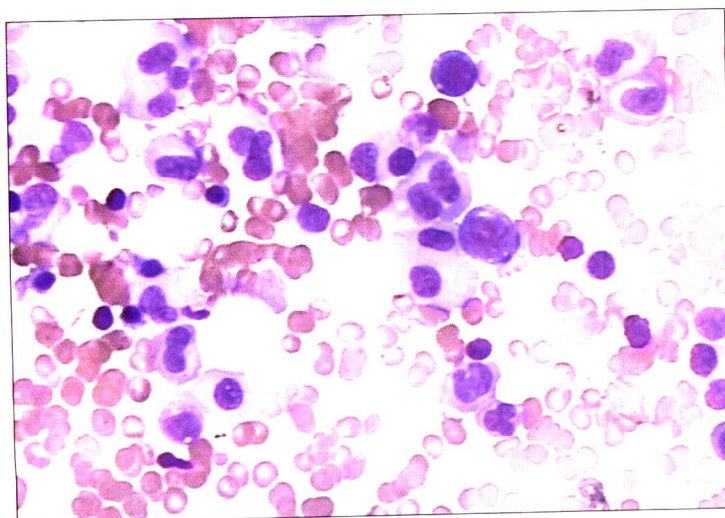


图 7-5
多发性骨髓瘤患者骨髓象 ($\times 10$)
见大量异常浆细胞伴有核畸形