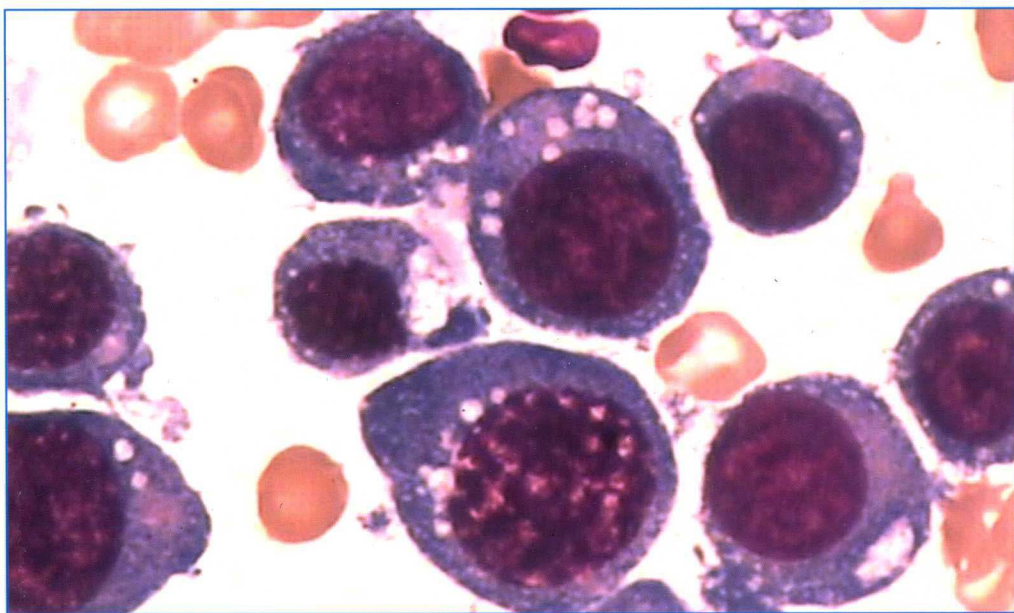


白血病

诊疗常规



主编 李金梅 周 晋



人民卫生出版社

白血病

诊疗常规



主编 李树刚 副主编 王 伟

人民卫生出版社

白血病

诊疗常规

主 编 李金梅 周 晋

副主编 张 莹 曹峰林 韩雪英 王 艳

编 委 (以姓氏笔画为序)

王 艳	王 巍	叶向梅	白 帆	刘亚波	刘旭军
刘志宇	刘秀华	刘述川	吕成芳	祁 森	李丽敏
李金梅	杨东光	杨昆鹏	宋 鹏	张 卓	张 莹
张迎媚	张茗文	张笑茜	陈 岩	范圣瑾	周 晋
周 倩	孟红彬	赵艳红	赵艳秋	胡 丹	侯宇航
侯金晓	费轶平	原 琳	徐孟媛	曹峰林	韩丽娜
韩雪英	蔡 莹				

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

白血病诊疗常规/李金梅等主编. —北京:人民卫生出版社,2013. 1

ISBN 978-7-117-16783-3

I. ①白… II. ①李… III. ①白血病-诊疗

IV. ①R733.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 309255 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!

白血病诊疗常规

主 编: 李金梅 周 晋

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: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 16 插页: 8

字 数: 399 千字

版 次: 2013 年 1 月第 1 版 2013 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16783-3/R · 16784

定 价: 49.00 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销售中心联系退换)

前 言

《白血病诊疗常规》一书在全体参编人员共同努力下,用了一年多时间编写完稿。我们以能为本专业乃至我国白血病诊疗的规范化、系统化、专业化作出一点贡献而备感欣慰。

为了缩小我国大型医疗机构和基层医院对白血病诊疗的差距;为了使我和全国白血病专家们几十年来与白血病抗争、搏斗取得的一点经验,国际上白血病的基础研究成果,我国学者对于亚砷酸单药治疗急性早幼粒细胞白血病的最新研究成果等理论与同仁们共享;为了基层医院白血病专科诊疗水平的提高;为了能给正在兴起的全科医师提供一些帮助,使白血病病人早日摆脱疾病困扰,我们编写了此书。

此书力求比较全面、系统、基础结合临床,而突出实用。但唯恐会有疏漏、缺点,望专家和广大读者不吝赐教。

感谢人民卫生出版社对本书的大力促成。

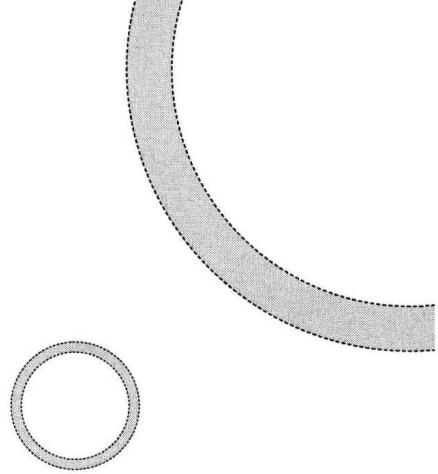
感谢全体编委的辛勤劳动。

李金梅

2012年10月

目 录

第一章 白血病概述	1
第一节 白血病的常见病因	1
第二节 白血病的流行病学	4
第三节 白血病的常规分类	5
第二章 白血病的常规检查	16
第一节 常规形态学检查	16
第二节 常见免疫分型	28
第三节 常规遗传学检查	32
第四节 分子生物学检查	40
第三章 白血病常见临床表现	49
第四章 白血病的常见并发症	54
第一节 感染	54
第二节 出血	66
第三节 弥散性血管内凝血	67
第四节 中枢神经系统白血病	71
第五节 肿瘤溶解综合征	76
第六节 白血病髓外并发症	77
第五章 白血病的常规治疗	82
第一节 常规支持治疗	82
第二节 白血病治疗的常规策略	86
第三节 化疗	87



第四节	干细胞移植	99
第五节	生物治疗	101
第六节	放射治疗	105
第七节	外科治疗	106
第八节	基因治疗	109
第六章	急性白血病的诊疗常规	112
第一节	急性淋巴细胞白血病	112
第二节	急性非淋巴细胞白血病	126
第七章	慢性白血病的诊疗常规	137
第一节	慢性粒细胞白血病	137
第二节	慢性淋巴细胞白血病	150
第三节	慢性中性粒细胞白血病	157
第八章	少见类型白血病的诊疗常规	160
第一节	低增生性白血病	160
第二节	急性未分化型和微分化型白血病	161
第三节	成人 T 细胞白血病	162
第四节	大颗粒淋巴细胞白血病 (LGLL)	166
第五节	肥大细胞白血病	167
第六节	急性杂合性白血病	168
第七节	淋巴瘤细胞白血病	170
第八节	毛细细胞白血病	172
第九节	嗜碱性粒细胞白血病	176

第十节 嗜酸性粒细胞白血病	177
第十一节 幼淋巴细胞白血病	179
第十二节 浆细胞白血病	181
第十三节 侵袭性 NK 细胞白血病	183

第九章 家族性和先天性白血病的诊疗常规 184

第一节 家族性白血病	184
第二节 先天性白血病	191

第十章 儿童及老年白血病的诊疗常规 194

第一节 儿童白血病	194
第二节 老年白血病	210

第十一章 治疗相关性白血病的诊疗常规 216

第十二章 骨髓增生异常性疾病的诊疗常规 220

第一节 骨髓增生异常综合征	220
第二节 真性红细胞增多症	227
第三节 原发性血小板增多症	231
第四节 原发性骨髓纤维化	236

参考文献 242

附图 251

第一章

白血病概述

白血病是在 1847 年由德国病理学家鲁道夫·菲尔绍首次发现的。白血病与实体肿瘤不同,不是生长在局部的赘生物,而是全身散播,可能侵犯各系统、器官和组织的恶性血液病。白血病是一类造血干细胞的克隆性恶性疾病。其克隆中的白血病细胞失去进一步分化成熟的能力而停留在细胞发育的不同阶段。在骨髓和其他造血组织中,白血病细胞大量增生积聚,并浸润其他器官和组织,使正常造血受抑制。临床上常有贫血、发热、感染、出血和肝、脾、淋巴结不同程度的肿大等表现。根据白血病细胞的成熟程度和自然病程,白血病可分为急性和慢性两大类。急性白血病的细胞分化停滞在较早阶段,多为原始细胞及早期幼稚细胞,病情发展迅速,自然病程仅数月。慢性白血病的细胞分化停滞在较晚阶段,多为较成熟幼稚细胞和成熟细胞及少见的毛细胞、幼淋巴细胞等。病情发展慢,自然病程为数年。慢性白血病分为慢性粒细胞白血病(简称慢粒白血病,CML 或 CGL)、慢性淋巴细胞白血病(简称慢淋白血病,CLL)。其次根据主要受累的细胞系可将急性白血病分为急性淋巴细胞白血病(简称急淋白血病,英文名 acute lymphatic leukemia,ALL)、急性非淋巴细胞白血病(简称急非淋白血病,英文名 acute non lymphatic leukemia,ANLL)。我国急性白血病比慢性白血病多见,其中急非淋白血病多见,其次为急淋白血病,慢粒白血病、慢淋白血病少见。男性发病率略高于女性。

第一节 白血病的常见病因

一、电离辐射

有确实证据显示各种电离辐射均可以引起人类白血病,包括 X 线和 γ 射线。X 线是 Roentgen 于 1895 年首先发现的,1911 年即有报告显示放射线工作者发生白血病,早在 20 世纪 30 年代 Furth 等就已开始探索关于放射线诱发白血病的机制。虽从放射线诱发的胸腺瘤组织中分离到反转录病毒,但这种病毒或是无致白血病作用,或是作用很弱,需在体内连续传代才能获得高致白血病的作用。因此,反转录病毒在放射线致白血病中的作用仍未确定。电离辐射引起 DNA 断裂,某些癌基因发生突变,在放射线诱发白血病中起重要作用。

关于放射线诱发白血病发生的证据,主要是来自放射线工作者、医源性照射,特别是日本原子弹爆炸后幸存者中白血病发病情况的调查。据国外早年的调查资料显示,

1929—1942 年放射线科医生白血病的死亡率为非放射线科医生的 10 倍。自 1945 年 8 月 6 日在日本广岛、8 月 9 日在长崎投放原子弹后,国际放射线效应研究基金会(RERF)随访了 82 000 名原子弹爆炸后幸存者,以 27 000 名未受照射者为对照,证明白血病占幸存者发生肿瘤的比例最高。爆炸后 3 年,白血病的发病率逐年增高,5~7 年时达到高峰。至 21 年后其发病率才恢复到接近于整个日本的水平。

关于电离辐射对人的致白血病机制,已有资料证明电离辐射可引起染色体异常和 DNA 损伤,即使少于 10cGy 也能引起染色体的损伤,甚至存在许多年。根据肿瘤发生的多步骤观点,电离辐射更多原因是起启动作用,在以后的肿瘤增殖阶段还需一些因素参加。放射线引起的染色体损伤,进而产生癌基因活化,以及患者同时接触的化学物质,内源性的代谢产物和宿主的免疫系统都可能参与白血病的发生。另外有些报告认为接触微弱、低频电磁场与儿童肿瘤和白血病的发生有关。

二、化学物质

1. 自然环境中的化学物质

(1) 苯及其衍生物:苯是一种挥发的天然产物,通过肺和皮肤进入体内,具有高脂溶性,因而积聚在脂肪和脑组织内。根据 Forni 和 Vigliani 收集国际上报告的资料,至 1974 年苯引起的白血病至少有 150 例。在美国,Rinsky 等对 Ohio 橡胶工厂 1000 名工人的长期调查,发现急性白血病死亡率的相对危险值为 5.6,接触 5 年或 5 年以上者相对危险值达 21.0。除了苯以外,亚硝胺类物质、保泰松及其衍生物、氯霉素等诱发白血病的报告也可见到,但还缺乏统计资料。其他有机溶剂如甲苯、二甲苯也有致白血病的作用,苯致白血病机制尚不清楚,可能与染色体异常有关。苯致急性白血病以急性粒细胞白血病和红白血病为主。

(2) 吸烟:吸烟与肺癌的关系已得到大量流行病学调查证实。最近有报告认为嗜烟者中白血病的发病率略有增加,相对危险值为 1.5~2.0。有资料证明,烟草中含许多致癌物,如放射性物质、亚硝胺和苯等,吸烟者吸入的苯比不吸烟者高 10 倍。

(3) 饮酒:有资料表明,发现饮酒者白血病的相对危险性略有增加,但无统计学意义,表明酒精在白血病和淋巴瘤病因中无重要意义。

(4) 染发剂:Thun 等的大系列调查,未发现使用永久性染发剂与致死性癌症有相关性。

2. 化疗 治疗相关性白血病是指由于应用某些药物,特别是一些化疗药物所引起的白血病,也称继发性白血病。

(1) 拓扑异构酶Ⅱ抑制剂:属于这类药物的有表鬼臼毒素、蒽环类药物、米托蒽醌、羟哌嗪衍生物、乙双吗啉、ICRF-159 等。这是近些年发现的与白血病发生关系密切的药物。

(2) 烷化剂:据大量的临床调查,在用烷化剂,如氮芥、环磷酰胺、美法仑(马法兰)、苯丁酸氮芥、白消安(马利兰)、卡莫司汀(卡氮芥)、洛莫司汀(环己亚硝脲)等常继发骨髓增生异常综合征(MDS)和急性髓细胞白血病(AML)。乳腺癌、卵巢癌和肺癌化疗后易发生继发性白血病。

三、病毒因素

成人 T 细胞白血病(adult T lymphatic leukemia, ATL)是由人类 T 淋巴细胞病毒-I(human T lymphotropic virus-I, HTLV-I),HTLV-I 病毒是一种 C 型反转录 RNA 病毒,发现患者白血病细胞染色体 DNA 中含有 HTLV-I 前病毒,将正常脐血淋巴细胞与受感染细胞中提出的 HTLV-I 培养后,淋巴细胞发育成具有 ATL 细胞特有的细胞形态。另外 ATL 的血清均可检

出 HTLV-I 抗体。从而证明 HTLV-I 是 ALT 的病因。在 ALT 高发区内,40 岁以上健康人群中 HTLV-I 抗体阳性率达 6%~37%,而非流行区人群中抗体阳性率仅 0%~0.015%。HTLV-I 可以通过哺乳、性生活及输血传播。1984—1990 年我国发现 ATL 患者 11 例,多在沿海地区。

四、遗传

遗传因素和某些白血病发病有关。白血病患者中有白血病家族史者占 8.1%,而对照组仅 0.5%。近亲结婚人群中急性淋巴细胞白血病的发病率比期望值高 30 倍。某些染色体有畸变、断裂的遗传性疾病常伴有较高的白血病发病率。单卵孪生子,其中一个人发生白血病,另一个的发生率达 20%,比双卵孪生子者高 12 倍。Down 综合征有 21 号染色体三体改变,其白血病发病率达 50/10 万,比正常人群高 20 倍。此外,先天性再生障碍性贫血(Fanconi 贫血)、Bloom 综合征及先天性丙种球蛋白缺乏症等,白血病发病率均较高,前二者尚伴有染色体异常。

儿童急性淋巴细胞白血病患者中 50% 有一种特殊掌纹,称为 Sydney 线。白血病和 HLA 抗原型别有某种联系,如急性淋巴细胞白血病常伴 HLA-A2 和 A9 等。都说明遗传因素和白血病的发病有某种联系。

五、继发性白血病

某些血液病最终可以发展为急性白血病,如慢粒白血病、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化、骨髓增生异常综合征、阵发性睡眠性血红蛋白尿、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等。见表 1-1。

表 1-1 各种疾病继发的白血病

原发病	未经细胞毒剂治疗	曾经细胞毒剂治疗
真性红细胞增多症(PV)	AML	AML
特发性骨髓纤维化(IMF)	AML	ALL
多发性骨髓瘤(MM)	AML	AML
霍奇金病(HD)	ALL	AML、ALL、NHL、CLL
非霍奇金淋巴瘤(NHL)	ALL、CLL	AML
各种癌症如卵巢、乳腺癌等	AML、ALL、CML	
阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)	AML、CML	
单纯红细胞再生障碍性贫血	AML	
范可尼贫血	AML	
唐氏综合征	AML、ALL	
毛细血管扩张共济失调症	AML、CLL	
神经纤维瘤	AML、CML	
Bloom 综合征	AML	
先天性无丙种球蛋白血症	AML、ALL	
Wiskott-Aldrich 综合征	AML	
结缔组织病	CLL	
肾移植		AML
特发性再障与药物引起的再障	AML	
肝炎免疫抑制治疗		CML

第二节 白血病的流行病学

一、发病与死亡

白血病是一种常见的恶性肿瘤,在各年龄组恶性肿瘤死亡率中,白血病居第 6 位(男性)和第 8 位(女性),儿童及 35 岁以下成人中则居第 1 位。美国 1950—1967 年的统计资料表明,白血病、淋巴瘤、骨髓瘤三者占恶性肿瘤死亡率的 10%。丹麦 1947—1957 年的统计资料与其类似。美国于 1969—1971 年的发病调查发现,白血病发病率均值为 9.6/10 万。我国于 1976 年对全国各地多年来的白血病患者 27 000 例进行统计分析,发现我国的年发病率与死亡率约为 (2~4)/10 万,比欧美 [(4.3~9.0)/10 万] 低,与日本 [(3~4)/10 万] 相近(表 1-2)。

表 1-2 若干国家白血病死亡率的比较

国家	年份	死亡率(1/10 万)	国家	年份	死亡率(1/10 万)
丹麦	1965	9.0	前苏联	1967	4.3
瑞典	1965	8.6	美国	1967	7.6
挪威	1965	7.5	日本	1970	3.4
法国	1965	6.6	新加坡	1960	2.7
英国	1962	9.0	中国	1976	2~4

二、类型

在我国的白血病中,急性明显多于慢性,比例为 5.5 : 1。其中急性髓系白血病最多,为 1.62/10 万,其次为急淋白血病 0.69/10 万,慢粒白血病为 0.36/10 万,慢淋白血病少见 0.05/10 万,其他类型为 0.03/10 万。

三、年龄

成人急性白血病中以急粒白血病最多见。儿童中以急淋白血病较多见。慢粒白血病随年龄增长发病率逐渐升高。慢淋白血病发病在 50 岁以后才明显增多。

四、性别

白血病发病男性稍高于女性(1.18 : 1),即使在男女发病差别较不明显的儿童,其急性淋巴细胞白血病的发病率也高于女性(5 : 4)。在成人急性白血病中,男女比例约为 3 : 2,在慢性淋巴细胞白血病中,男女比例约为 2 : 1。

五、区域

我国以往曾有少数地区报道急性白血病的发病存在逐年上升的趋势。但经过长期观察,中国科学院血液病研究所认为,历年统计的结果虽然有波动,但基本上稳定在相似的水平上。我国以往曾有少数地区报道急性白血病在城市的发病率高于农村,在 1975—1977 年全国恶性肿瘤死亡的调查中也发现,白血病死亡率城市高于农村。但在日本,1972

年调查的白血病城乡分布情况则相反,美国的资料也不能肯定白血病的发病率存在城乡差别。

六、集积现象

国外有少数地区曾报道白血病发病存在集积现象,但除非洲的伯基特淋巴瘤与日本的急性T细胞白血病外,此现象不能被多数血液学家所证实。目前认为,儿童白血病的发病可能有轻度的集积趋势,但并不能因此肯定白血病是一种人们所习惯看待的传染病。非洲的伯基特淋巴瘤分布在经过中非的一个带状地区,每年的中数温度在 60°C 以上,中数降雨量大于50cm。曾有人认为,伯基特淋巴瘤可能是以某种昆虫为媒介的疾病。有某些证据认为此病与疱疹病毒有关。但在其他地区极少能见到病理表现、发病年龄以及治疗反应与伯基特淋巴瘤相似的肿瘤。在日本,成人急性T细胞白血病于西南部的发病率较高,与疱疹病毒的血清流行病学调查的结果相符。

第三节 白血病的常规分类

白血病属于获得性克隆性疾病,发病机制是血液相关细胞增殖周期异常,出现克隆性增生,引发一系列临床表现。髓系肿瘤,发病机制是髓系造血干细胞突变、恶性克隆性增殖。按照克隆细胞的成熟程度,可划分为MPD、MDS/MPD、MDS、AML,我们常说的慢性粒细胞白血病、真性红细胞增多症、原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症被归纳于MPD(骨髓增生性疾病),慢性粒单核细胞白血病(CMML)因为同时具有病态造血和髓外化生特点,被归属于MDS/MPD(骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性疾病),急性淋巴细胞白血病在2008 WHO分类中对应的是B-前淋巴细胞性白血病、T-前淋巴细胞性白血病、伯基特淋巴瘤。此外,还有一些少见类型的白血病,如急性红血病、急性肥大细胞白血病、急性嗜碱性粒细胞白血病、急性全髓性白血病等。

一、AML 分类

(一) FAB 分类(Bennett 等,1985)

法、美、英三国协作组于1976年提出了急性非淋巴细胞白血病的形态学诊断标准,1985年又提出了修改建议,现归纳如下:

M₁:原粒细胞(I型+II型)在非红系细胞中占90%,此原粒细胞中至少有3%原粒细胞过氧化物酶或苏丹黑染色阳性,早幼粒细胞以下阶段的粒细胞或单核细胞<10%。

M₂:原粒细胞(I型+II型)在非红系细胞中占30%~89%,早幼粒细胞以下阶段至中性分叶核粒细胞>10%,单核细胞<20%;有的早幼粒细胞形态特点既不像原粒I型或II型,也不像早幼粒细胞(正常的或多颗粒型),核染色很细,有一两个核仁,胞质丰富,嗜碱性,有不等量的颗粒,有时颗粒聚集,这类细胞>10%时,亦属于此型。

M₃:骨髓中以多颗粒的早幼粒细胞为主。

M₄:有以下多种情况:

(1)骨髓中非红系细胞中原始细胞>30%,原粒细胞加早幼、中性中幼及其他中性粒细胞在30%~79%,不同成熟阶段的单核细胞(常为幼稚及成熟单核细胞)>20%。

(2)骨髓象如上所述,外周血中单核细胞系(包括原始、幼稚及单核细胞) $\geq 5 \times 10^9/\text{L}$ 。

(3) 外周血单核细胞系 $<5.0 \times 10^9/L$, 而血清溶菌酶以及细胞化学检查支持单核细胞系的细胞有显著增加。

(4) 骨髓象类似 M_2 , 而单核细胞系 $>20\%$, 或血清溶菌酶超过正常值 (11mg/L) 的 3 倍或尿溶菌酶超过正常值 (2.5mg/L) 的 3 倍。

(5) 骨髓象类似 M_2 , 而外周血单核细胞 $\geq 5 \times 10^9/L$ 时亦可划分为 M_4 。

M_{4EO} : 骨髓非红系细胞中嗜酸性粒细胞 $>5\%$, 这些嗜酸性粒细胞异常, 除有典型的嗜酸颗粒外, 还有大的嗜碱 (不成熟) 颗粒, 还可有不分叶的核, 细胞化学染色氯乙酸酯酶及 PAS 染色明显阳性。

M_5 又分两种亚型:

(1) M_{5a} : 骨髓非红系细胞中原单核细胞 I 型 + II 型 $\geq 80\%$ 。

(2) M_{5b} : 骨髓非红系细胞中原单核细胞 I 型 + II 型 $<80\%$, 其余为幼稚及成熟单核细胞等。

M_6 : 骨髓非红系细胞中原始细胞 (原粒细胞或原单核细胞) I 型 + II 型 $\geq 30\%$, 红细胞系 $\geq 50\%$ 。

M_7 : 原急性巨核细胞白血病。骨髓中原巨核细胞 $\geq 30\%$, 如原始细胞呈未分化型, 形态不能确定时, 应做电镜血小板过氧化物酶活性检查, 或用血小板膜糖蛋白 II_a/III_b 、 III_a 或 $VIII_R$: Ag, 可证明其为巨核细胞系。如骨髓干抽, 发现骨髓纤维化, 则需骨髓活体组织检查, 用免疫酶标技术证实有原始巨核细胞增多。

(二) 我国的分类 (王志澄, 1987)

在上述 FAB 分类的基础上, 我国于 1986 年 9 月在天津召开白血病分类分型讨论会上以 1980 年白血病分类为基础, 提出以下修改建议。原始细胞的形态分两型: I 型: 典型原粒细胞, 胞质中无颗粒。II 型: 有原粒细胞的特性, 胞质量较少, 有少量细小颗粒。原单核细胞和原淋巴细胞的形态分型与原粒细胞类似。

1. 急性髓细胞白血病微分化型 (M_0) 原始细胞在光镜下类似 L_2 型细胞, 核仁明显, 胞质透明, 嗜碱性, 无嗜天青颗粒及 Auer 小体, 过氧化物酶 (MPO) 及苏丹黑阳性细胞 $<3\%$; 在电镜下, MPO (+), CD33 或 CD13 等髓系标志可呈 (+), 淋巴系抗原通常 (-), 但有时 $CD7^+$ 、 $TdT^{(+)}$; 部分急非淋白血病可表现 $CD7^+$ 、 $TdT^{(+)}$ 。

2. 急性粒细胞白血病未分化型 (M_1) 骨髓中原粒细胞 $\geq 90\%$ (非红系细胞), 早幼粒细胞很少, 中幼粒细胞以下阶段不见或罕见。

3. 急性粒细胞白血病部分分化型 (M_2) 分以下两种亚型:

M_{2a} : 骨髓中原粒细胞为 $30\% \sim 90\%$ (非红系细胞), 单核细胞 $<20\%$, 早幼粒细胞以下阶段 $>10\%$ 。

M_{2b} : 骨髓中原始及早幼粒细胞明显增多, 以异常的中性中幼粒细胞增生为主, 其胞核常有核仁, 有明显的核质发育不平衡, 此类细胞 $>30\%$ 。

4. 急性颗粒增多的早幼粒细胞白血病 (M_3) 骨髓中以颗粒增多的异常早幼粒细胞增生为主 $>30\%$ (非红系细胞), 其胞核大小不一, 胞质中有大小不等的颗粒。可分为两种亚型:

M_{3a} (粗颗粒型): 嗜苯胺蓝颗粒粗大, 密集甚至融合。

M_{3b} (细颗粒型): 嗜苯胺蓝颗粒密集而细小。

5. 急性粒 - 单核细胞白血病 (M_4) 按粒系和单核细胞系形态不同, 可包括下列四种类型:

M_{4a}:原始和早幼粒细胞增生为主,原、幼单核和单核细胞 $\geq 20\%$ (非红系细胞)。

M_{4b}:原、幼稚单核细胞增生为主,原始和早幼粒细胞 $>20\%$ (非红系细胞)。

M_{4c}:原始细胞兼具粒细胞系,又具单核细胞系形态特征者 $>30\%$ (非红系细胞)。

M_{4EO}:除上述特点外,还有粗大而圆的嗜酸颗粒及着色较深的嗜碱颗粒,占 $5\%\sim 30\%$ (非红系细胞)。

6. 急性单核细胞白血病(M₅) 分为以下两种亚型。

(1) 未分化型(M_{5a}):骨髓中原单核(I型+II型)(非红系细胞) $\geq 80\%$ 。

(2) 部分分化型(M_{5b}):骨髓中原始和幼稚单核细胞(非红系细胞) $>30\%$,原单核细胞(I型+II型) $<80\%$ 。

7. 红白血病(M₆) 骨髓中红细胞系 $>50\%$,且有形态学异常,骨髓非红细胞系原粒细胞(或原始+幼稚单核细胞)I型+II型 $>30\%$;若血片中原粒细胞或原单核细胞 $>5\%$,骨髓非红系中原粒细胞或幼稚单核细胞 $>20\%$ 。

8. 急性巨核细胞白血病(M₇) 外周血中有原始巨核(小巨核)细胞;骨髓中原始巨核细胞 $\geq 30\%$;原始巨核细胞有电镜或单克隆抗体证实;骨髓细胞少,干抽活检有原始和巨核细胞增多,网状纤维增加。

(三) NCI 分类(Cheson 等,1990)

1988年8月,美国NCI赞助召开会议讨论了AML的诊断、分型等问题,会议在FAB分型的基础上,补充了以下几型:

1. 急性未分化型白血病(AUL) 原始细胞缺乏任何系列细胞的特异性标志(标志阳性细胞小于 20%),TdT也为阴性。

2. AML-M₀ 采用传统的形态学及细胞化学染色未能肯定有髓系分化特征。

电镜示过氧化物酶染色阳性颗粒和(或)下列免疫学标记至少一个为阳性(CD13、CD3、CD14),淋巴细胞系标志阴性,电镜下PPO染色阴性。

3. 急性髓淋混合细胞白血病(AMLL) 经免疫学、分子学、生物化学等方法证实,白血病细胞同时存在髓系及淋巴细胞系特异性标志。

AMLL的诊断标准尚不统一,至少存在三种类型的AMLL。

(1) 双表型(biphenotype):白血病细胞均一,每个细胞能同时表达淋巴系细胞及髓系细胞标志。

(2) 双系型(bilineage):白血病细胞不均一,部分细胞表达淋巴系细胞,另一部分细胞表达髓系细胞标志。

(3) 在同一患者可见到淋巴细胞系及髓系细胞形态的白血病细胞。

有学者将同时存在T、B淋巴细胞系标志白血病的病例称为急性混合细胞白血病或急性双表型白血病。

4. 低增生性急性髓性白血病 骨髓原始细胞 $\geq 30\%$ (ANC),但骨髓活检示造血细胞容积 $<30\%$ 。

(四) MIC 分类(Second MIC,1988)

1986年9月,FAB协作组成员Bennett(美)、Berger(法)、Catovsky(英)等以及免疫学家Foon(美)、细胞遗传学家Sandberg(美)和荷兰、比利时、日本、瑞典等国学者,对急性非淋巴细胞白血病的形态学、免疫学及细胞遗传学分型进行了讨论,提出如下MIC分型标准。首先根据细胞形态、细胞学染色及免疫学标志区分AML与ALL,见表1-3。

表 1-3 细胞系列标志 (Second MIC, 1988)

粒系	单核系	红系	巨核系	B 细胞系	T 细胞系
过氧化物酶		血型糖蛋白 A	血小板糖蛋白	SmIg	CD5
CD34	ANAE ± F		II _b /III _a /I _b	CyIg	CD3
CD13	CD34	Spectrin		CD19	CD2
CD7	CD13			CD20	CD7
	CD14				

ANAE ± F: α-萘酚醋酸酯酶 ± 氟化钠; 血型糖蛋白 A: Glycophorin A; SmIg: 细胞表面免疫球蛋白; CyIg: 细胞质免疫球蛋白; CD2、CD7: 尚可在少数 AML 的细胞上表达

在 AML 的 MIC 分类中,其免疫学标志分析在诊断 AML 或进一步确定 AML 的诊断中以下三种情况尤为重要:①形态学及细胞化学染色方法不能肯定白血病细胞的系列来源;②可能有不只一系的细胞;③形态像淋巴系细胞,但缺乏淋巴细胞的免疫学标志。分析中除使用抗髓系细胞系的单抗外,尚应同时采用抗 T、B 淋巴细胞的单抗。一般来说,AML 的免疫学类型与 FAB 亚型无明显相关性,但少数类型有一定相关性,如 M₄/M₅ 表达 CD14, M₃ 缺乏 HLA-DR 抗原。

AML 的染色体异常有独立的预后价值。根据染色体异常是否与形态学相关,可以分为两类。

(1) 与形态学相关的特异性染色体异常。见表 1-4。

表 1-4 AML 的 MIC 分类:核型 - 形态相关性 (second MIC, 1988)

核型	频率 (%)	FAB 亚型	MIC 建议的命名
t(8;21) (q22;q22)	12	M ₂	M ₂ /t(8;21)
t(15;17) (q22;q12)	10	M ₃ 、M _{3v}	M ₃ /t(15;17)
t/del(11) (q23)	6	M _{5a} (M _{5b} , M ₄)	M _{5a} /t(11q)
inv/del(16) (q22)	5	M _{4EO}	M _{4EO} /inv(16)
t(9;22) (q34;q11)	3	M ₁ (M ₂)	M ₁ /t(9;22)
t(6;9) (p21-22;q34)	1	M ₂ 或 M ₄ 伴嗜酸性粒细胞增多	M ₁ /t(6;9)
inv(3) (q21;q26)	1	M ₁ (M ₂ , M ₄ , M ₇) 伴有血小板增多	M ₁ / inv(3)
t(8;16) (p11;p13)	<0.1	M _{5b} 伴吞噬细胞增加	M _{5b} /t(8;16)
t/del(12) (p11-13)	<0.1	M ₂ 伴嗜碱性粒细胞增多	M ₂ Baso/t(12p)
+4	<0.1	M ₄ (M ₂)	M ₄ /+4

1) t(8;21) (q22;q22): 主要见于年轻人,50 岁以上的患者罕见,与 10% 的 M₂ 病例明显有关。染色体异常的粒细胞显示一定程度的分化成熟,形态学特征为:原始细胞大,含异常粗大的颗粒,原始细胞及以下更成熟的粒细胞常含细小 Auer 小体。根据形态学特征可预测有此类染色体异常。t(8;21) 几乎只见于 M₂。在 M₂ 的染色体异常中,t(8;21) 占 40%。98% 的 t(8;21) 伴有附加染色体异常,大多数为性染色体缺失,其次是 9q⁻。MIC 建议的命名为 M₂/t(8;21)。

2) t(15;17)(q22;q12):t(15;17) 几乎只见于 M₃。至少 90% 的 M₃ 患者有此异常染色体。1/3 的患者附加有 +8 染色体异常。MIC 建议的命名为 M₃/t(15;17)。

3) t/del(11) (q23): 这包括凡是累及 11q23 的染色体异常,其中最常见为 t(9;11),其次

是 t(11;19)(q23;p13),t(10;11)(p11-15;q23),t(11;17)(q23;q21-25)。此类染色体异常特征性地累及单核细胞,约 50% 见于 M₅,部分也见于 ALL。有 11q23 染色体异常的急性白血病变见于先天性及婴幼儿型急性白血病。MIC 建议的命名为 M_{5a}/t(11q)。

4) inv/del(16)(q22):此类染色体异常与 M_{4EO} 明显相关,MIC 建议的命名为 M_{4EO}/inv(16)。患者化疗后缓解率高,但以后中枢神经系统受累多见,常常表现为颅内白血病团块。

5) t(9;22)(q34;q11):t(9;22) 又称 Ph 染色体,主要见于慢性髓性白血病(CML),很少见于 AML。在 AML 中主要见于 M₁。与 CML 的染色体不同,AML 的染色体异常仅见于部分细胞,有相当部分的细胞为正常的二倍体细胞,且随着白血病缓解,Ph 消失。而 CML 的 Ph 染色体几乎见于 100% 的 CML 细胞,治疗缓解后一般仍存在。MIC 建议的命名为 M₁/t(9;22)。

6) t(6;9)(q21-22;q34):大多数 t(6;9) 见于 M₂ 或 M₄,与骨髓的嗜碱性粒细胞明显相关。约 20% 的病例曾有骨髓增生异常综合征(MDS)的病史。MIC 建议的命名为 M₂/t(6;9)。

7) inv(3)(q21;q26):可见于 M₁,M₂,M₄,M₇,亦见于由 MDS 所演变而来的 AML。有此染色体异常白血病的血小板的相对值或绝对值升高(本病患者的血小板值常大于 400 × 10⁹/L)。MIC 建议的命名为 M₁/inv(3)。

8) t(8;16)(p11;p13):见于 M_{5b}。据报告,有此种异常的病例,其吞噬细胞明显增多。MIC 建议命名为 M_{5b}/t(8;16)。

9) t/del(12)(p11-13):部分见于 M₂ 或 M₄。在 M₂ 病例中,至少部分原始细胞含一些嗜碱颗粒,此种颗粒在电镜下更易辨认。MIC 提议的命名为 M₂Baso/t(12p)。

10) +4:主要见于 M₂ 或 M₄。MIC 建议的命名为 M₄/+4。
(2) 与形态学无相关的染色体异常。见表 1-5。

表 1-5 AML 的 MIC 分类:无特异形态相关的染色体异常

核型改变	频率(%)	建议的 MIC 命名	核型改变	频率(%)	建议的 MIC 命名
+8	8	M ₂ /+8	+21	1	M ₂ /+2
-7	4	M ₂ /-7	9q ⁻	<0.1	M ₂ /9q ⁻
7q ⁻	3	M ₂ /7q ⁻	i(17q)	0.1	M ₂ /i(17q)
5q ⁻	8	M ₂ /5q ⁻	20q ⁻	<0.1	M ₂ /20q ⁻
-y	1	M ₂ /-y	+22	<0.1	M ₂ /+22

1) +8:是 AML 染色体异常中的最常见的形式。孤立的 +8 见于 8% 的 AML 病例,常见于 M₁,M₄,M₅。+8 伴其他附加染色体异常在 M₃ 较常见。

2) -7,7q⁻:-7(单倍体 7)是 AML 染色体异常中第二常见形式。但孤立的改变仅见于 4% 的 AML 病例,主要见于 M₂,M₄,-7,7q⁻ 与细胞毒化疗与毒物接触史明显相关。-7 者预后较差。

3) 5q⁻:见于 8% 的 AML 患者。在孤立的 5q⁻ 中,有 25% 的病例继发于细胞毒物。
4) -Y:在 AML 中的意义尚不清。

5) +21,9q⁻,i(17q),+22:是少见的 AML 染色体异常。深入探讨其意义有待积累更多的病例。MIC 的会议报告上指出,由于 AML 的染色体异常与很多临床特征有关,而且一些染色体异常可见于多种 FAB 亚型,因此,今后采用细胞遗传学作为独立的分类依据会比其他分类标准更好。今后应着重研究特异性染色体异常与治疗反应、生存期、免疫学、细胞化学、流行病学等重要参数的关系,尤其对那些少见的亚型,这些方面的研究更有意义。