



当代世界医学

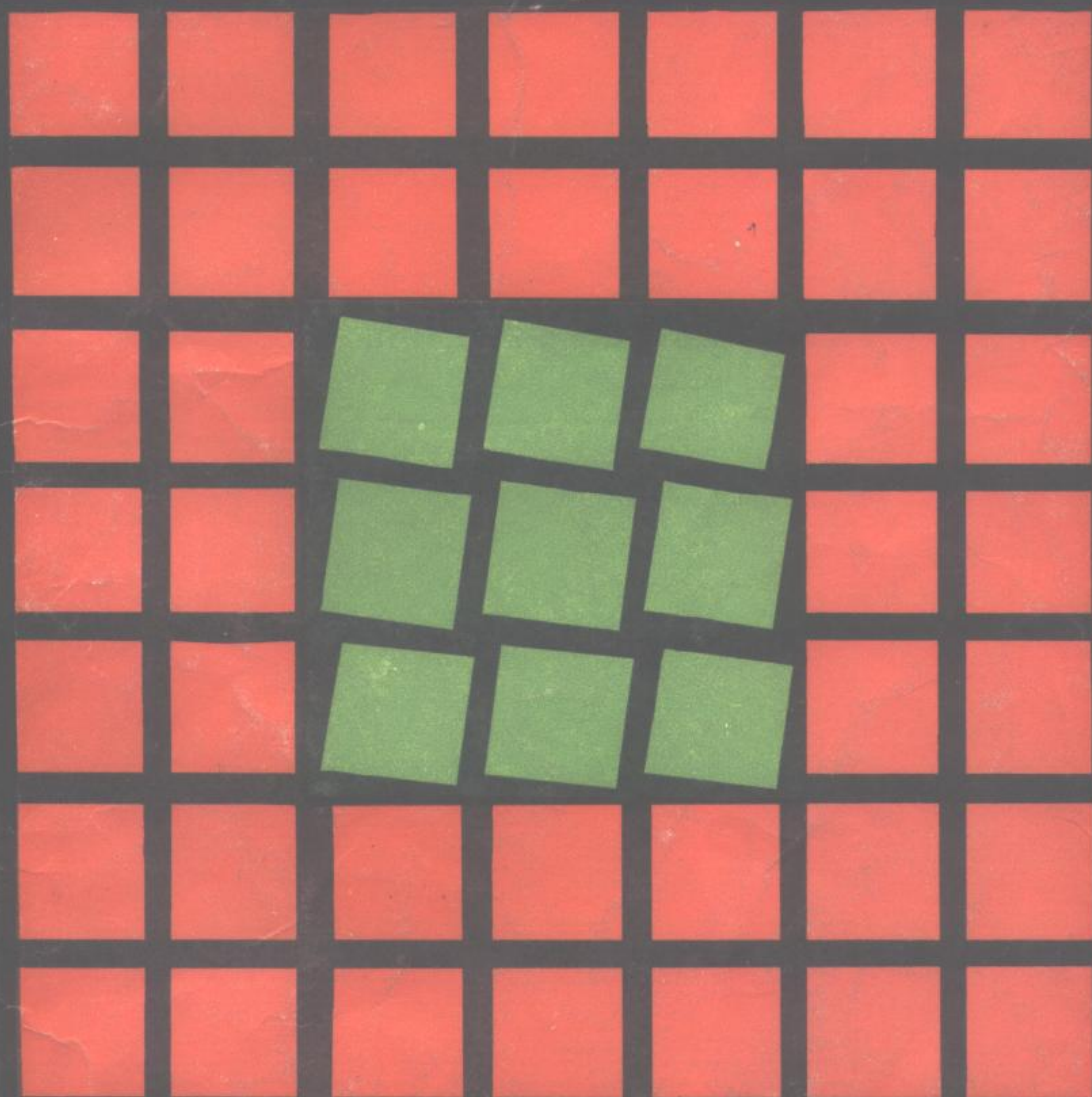
Modern World Medicine

上海铁道医学院

《当代世界医学》编辑委员会

主编

(1989)



人民卫生出版社

当代世界医学(1989)

上海铁道医学院 主编
《当代世界医学》编辑委员会

人民卫生出版社

内 容 提 要

《当代世界医学》(1989) 是向国内医药界介绍当代世界(包括中国)在临床医学及医学基础各科有实用价值的最新信息和成就。本书重点介绍血液、造血系统疾病,内分泌及心血管、代谢疾病等论述共30篇文稿,约13万字。读者阅读后可了解近年来世界医学在临床实用方面的进展、动态、信息,为从事医学临床、医药卫生的医师、研究及管理人员增长知识,获得启发。本书对当代世界医学知识作宏观介绍,与医学专业有联系的其他专业人员及对医学有兴趣爱好的读者也可从中得到新信息,开阔视野,增长医学知识。

当代世界医学(1989)

上海铁道医学院 主编
《当代世界医学》编辑委员会

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

人民卫生出版社印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 74印张 169千字

1990年7月第1版 1990年7月第1版第1次印刷

印数: 00,001—2,760

ISBN 7-117-01341-9/R·1342 定价: 4.75元

[科技新书目217—250]

上海铁道医学院

《当代世界医学》1989年编辑委员会

名誉主编 钱信忠

主 编 朱广杰

副 主 编 董绵国 杨虎川 艾裕和

(按姓氏笔划为序)

顾 问 丁 旺 丁光生 江绍基

张涤生 袁志雄 黄群华

童国璋 傅培彬

编 委 王 弼 冯子强 邓南伟

叶介清 叶恩赐 孙世正

李大文 李义清 李 素

任建方 余伟均 沈 谧

陈冠杰 陈德利 宋建云

吴保同 吴增常 巫善明

邱维勤 孟 荟 周正炎

祝寿嵩 胡诞宁 郭荻萍

贾谊诚 张学忠 张聿钊

张孝秩 顾振声 徐文渊

姚光弼 董赛珠 雷学熹

蔡梅雪 颜德馨 瞿风涛

Fejerskov O (丹麦)

Aronoff BL (美)

刘启承(美), 韦秀冰(美)

特邀编委 何家声 华积德 邹宜昌

陆树范 徐学儒 黄华楼

黄康健

目 录

造血系统肿瘤治疗进展·····	丁训杰·····	(1)
非何杰金氏淋巴瘤分类和治疗的近代概 念·····	Jens Ersboll & Henrik B Schultz·····	(6)
R-S细胞来源的近代观点·····	朱维佳·····	(10)
人类巨核细胞的研究进展·····	胡钧培·····	(13)
巨核细胞分化、成熟程度的判别·····	彭 淼·····	(17)
血小板与脂蛋白间的相互作用·····	张利伟·····	(21)
大剂量阿糖胞苷的中枢神经毒性反应·····	刘昆仑·····	(25)
白血病患者克隆药敏试验研究现状·····	章德扬·····	(27)
糖尿病研究新进展——第二届世界糖尿病研究学术 会议内容介绍·····		
高泌乳素血症·····	胡远峰·····	(33)
自由基与糖尿病·····	吴增常·····	(37)
胰岛素依赖性糖尿病的自身免疫机理·····	李 红 童钟杭·····	(42)
胰岛素依赖型糖尿病的免疫疗法·····	徐金根·····	(45)
糖尿病患者血液学变化的发病机理和临床意 义·····	张志利 何国芬·····	(48)
糖尿病昏迷及低血糖引起的抽搐·····	Eric S Orwoll & Rebecca L Orwoll·····	(51)
与骨代谢和骨质疏松有关的激素及因子·····	葛祖恺·····	(54)
影响人体骨密度的因素·····	童南伟 梁萃忠·····	(58)
糖皮质激素引起骨质疏松的治疗·····	杨定焯·····	(61)
甲状旁腺术后发生饥饿骨病综合征的临床和生化预测指 标·····	史京衡·····	(65)
Cushing 病·····	Allan R Brasier & Samuel R Nussbaum·····	(68)
Cushing 病的若干进展·····	钱熙国·····	(71)
钙拮抗剂在心血管疾病中的应用·····	童 伟·····	(76)
β -肾上腺素受体阻滞剂的临床应用·····	徐文渊·····	(81)
心脏直视手术后纵隔感染治疗新动向·····	傅文锦·····	(86)
原位杂交技术在临床上的应用·····	曹克坚 冯卓荣·····	(90)
肿瘤抑制基因和肿瘤表型抑制的研究·····	杜心埏·····	(92)
衰老理论与心血管系统老化·····	沈志祥·····	(97)
血清素与自杀及攻击行为·····	蒋曼玲 许士凯·····	(101)
平衡气血与抗衰老——衡法Ⅱ号抗衰老新方介绍·····	Roy A·····	(105)
性病治疗药物进展·····	艾裕和·····	(109)
	许士凯 汤德生 徐叔云·····	(111)

造血系统肿瘤治疗进展

丁 训 杰

一、干扰素

干扰素 (IFN) 是生物因子, 首先用于治疗恶性肿瘤。按细胞来源和抗原性质, IFN 分为 α 、 β 、 γ 等三类。近年来, 由于重组 DNA 技术的成功, 已有高纯度 IFN 并对 IFN 的结构, 生物学活性等有较深入了解。有二种 α IFN 已经广泛研究, 即 IFN- A_2a 和 IFN- A_2b , 从 1986 年起用于多毛细胞白血病治疗。

IFN 有抗病毒和抑制细胞增殖的效应。其作用机理, 可能由于 IFN 在细胞表面与特殊的膜受体结合而发挥其活性, 产生一系列反应, 包括蛋白质生成和某些酶的诱导作用。此外 IFN 减少某些肿瘤基因表达以及抑制生长因子的作用。IFN 又能阻止感染细胞中的病毒复制, 抑制细胞增殖。在免疫调节方面, IFN 可增强巨噬细胞吞噬活性, 促进淋巴细胞对靶细胞的细胞毒性^[1]。重组 IFN- α 的临床研究表面多毛细胞白血病 (HCL)、慢性粒细胞白血病 (CML) 稳定期及皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL) 伴有蕈样肉芽肿是敏感的。部分结节性分化不良的淋巴瘤经 IFN- α 治疗后, 缓解期及存活期可有所延长。

Talpaz 等 (1983) 用 IFN- α 治疗 CML, 在稳定期患者中 70% 取得血液学缓解, 与马利兰或羟基脲的疗效相仿。Talpaz 报道用重组 IFN- A_2a 长期治疗 5 例 CML, 经几个月后获得血液学缓解和 ph' 染色体的消失, 上述作用除 2 例外都能保持在 2 年以上^[2]。对增殖期及急变期 CML, IFN- A_2a 的效果很差, 故须争取早期治疗。IFN- γ 对恶性肿瘤的疗效迄今尚未经公认, 但对 CML 有作用。25% 患者经 IFN- γ 治疗后, 可获缓解, 并伴有 ph' 染色体的消失。

多毛细胞白血病对 IFN- α 很敏感, 其作用机理不详。部分提纯 IFN- α 和重组 IFN A_2 都有较高疗效。30 例患者用 IFN A_2a 治疗, 9 例获得完全缓解 (CR), 17 例部分缓解 (PR), 另 4 例血液学有改善。有腹膜后和纵隔淋巴结肿大者, 13 例中有 12 例复发。IFN A_2a 似对各期 HCL 都有效^[3]。药物需长期使用, 获得 CR 者疗效较 PR 为持久。

文献报告, IFN 对骨髓瘤的疗效不一。IFN α 及 IFN A_2a 都有效。IFN A_2a 对稳定型骨髓瘤有效率为 45% 而对复发型则仅 15%, 但大多患者的免疫球蛋白 (IgA 和 IgM) 都能恢复至正常水平, 提示 IFN A_2a 能刺激正常免疫功能。意大利学者认为 IFN 在紧接化疗后使用, 有进一步延长缓解期作用。

抗 IFN 抗体的问题, 无论 IFN- α 、IFN- β 或 IFN A_2a 患者都可能产生相应的抗体。这类抗体产生的因素和抗体发生后对疗效的影响尚不清楚。有些病例, 抗重组 IFN α 抗体的产生对临床疗效有暂时影响。较大剂量和较长时间应用 IFN, 均易产生抗体。今后应探索影响这些抗体产生的因素, 以便治疗前确立易于产生抗体的患者, 并及时采取预防措施。

二、克隆刺激因子

克隆刺激因子 (CSF) 是一种糖蛋白激素, 是血细胞生成的重要调控者, 临床实用潜力很大。鼠的 CSF 有四种主要成份: 多能祖细胞克隆刺激因子 (multi CSF 或称白细胞介素 3)、粒-巨噬祖细胞克隆刺激因子 (GM-CSF), 粒祖细胞克隆刺激因子 (G-CSF) 及巨噬祖细胞克隆刺激因子 (M-CSF 或 CSF-1)。上述相应的 CSF 都在人类中发现, 有的如 GM-CSF 已经克隆化。重组人 GM-CSF 技术解决后, 已有足够数量供临床和基础研究应用。除造血细胞的刺激作用外, CSFs 既影响造血祖细胞向一定方向分化, 又促进成熟细胞的功能性活力。每一种 CSF 都与特异受体相结合, 只有具有这类高度亲和力受体的细胞才与相应 CSF 起反应。每一种细胞可能具有不止一种高亲和力的受体, 所以各种 CSF 之间有一定交叉作用。

GM-CSF 的重要性在于对粒-单祖细胞及成熟细胞都有作用。人的重组 GM-CSF 不但刺激骨髓内粒-单祖细胞的生成, 并且形成多能祖细胞克隆, 具有向幼红、单核及巨核细胞分化的能力。GM-CSF 尚作用于化学趋向、细胞介导细胞毒性及过氧化物的产生作用以加强成熟粒细胞及巨噬细胞的杀伤作用。

克隆刺激因子已开始进入临床治疗领域而 GM-CSF 最引人注目。人的 GM-CSF 是一条单链多肽, 有 127 个氨基酸, 分子量约 22kd (14~34kd)。通过人重组技术, 已有足够 GM-CSF 可应用于多种造血系统疾病, 包括继发于获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 中的白细胞减少症, 以及骨髓增殖异常综合征 (MDS) 中的造血细胞无效性生成。白细胞减少是 AIDS 患者的反复感染和某些药物毒性反应的重要因素。经 GM-CSF 连续静脉滴注 14 天后, 周围白血细胞数明显增多, 程度与剂量有关, 主要为分叶核及杆状核粒细胞, 单核细胞也轻度增多。由于 GM-CSF 可使 AIDS 患者的白细胞数恢复, 促使学者进一步探索对放疗、化疗后肿瘤患者以及免疫抑制预处理后的器官移植患者应用 GM-CSF 的价值。

Vadham-Raj 等报道 8 例 MDS 用 GM-CSF 治疗^[4]。重组 GM-CSF 是多能祖细胞克隆刺激因子, 作用于造血过程的多种环节, 所以用于 MDS 较为合理。观察的 MDS 包括 1 例 RA, 3 例 RAEB 及 4 例 RAEB-T。GM-CSF 在动物实验中的半衰期较短, 所以采用连续静脉滴注 14 天, 间歇 14 天后再继续静滴 14 天; 剂量范围波动在每天 $1.5 \sim 25 \times 10^6 \text{u/m}$ 之间, 根据治疗反应不断调整。总结发现 GM-CSF 对粒细胞生成有重要效益, 嗜酸粒细胞以及单核和周围血淋巴细胞也都明显增生。一例患者白细胞自 1.5 增至 $106 \times 10^9/\text{L}$, 继发感染发生率减少, 一般情况好转。3 例患者显示多种系例血细胞反应, 包括血小板数及血红蛋白量增加。2 例经多个疗程 GM-CSF 注射后, 长达 20~27 周可不需红细胞和血小板输注。另一例可在 8 周内不需输注红细胞。毒性反应不明显。GM-CSF 的疗效是否可长期保持而不消失, 如患者骨髓内储备足够量的干细胞, 则白细胞增生作用常是持续性的。但如干细胞贮存不多白细胞增生的延续时间尚未有定论。所有重组 DNA 产物都有一定抗原性, 在克隆刺激因子治疗过程中是否会产生抗 GM-CSF 抗体也是未知数。重组粒-单祖细胞克隆刺激因子 (Rh GM-CSF)^[5] 也有用以治疗骨髓移植后所致的全血细胞减少症。92 例患者在自身骨髓移植后并未应用 Rh GM-CSF, 粒细胞升至 $500 \times 10^9/\text{L}$ 需 25 天, 从骨髓输入至最后一次血小板输注需 38 天, 住院天数为 41 天; 在严格对照下另 1 组接受每天 Rh CM-CSF

$>60\mu\text{g}/\text{m}^2$ 计 2 周, 上述各指标分别缩短至 14 天、21 天及 26 天。

此外, 文献中曾报道膀胱癌患者联合化疗后, 用 GM-CSF 注射预防粒细胞缺乏症, 继发感染也明显减少。近年又发现白细胞介数 1 在长期骨髓培养期间可刺激粘附细胞以维持 G-CSF 和 M-CSF 的产生。红细胞生成素已开始用于慢性肾功能衰竭贫血并取得显著疗效, 对慢性炎症性贫血 (如类风湿性关节炎) 也有效, 后者的贫血原因主要不是缺乏红细胞生成素。随着各种克隆刺激因子应用于临床并取得可喜成就, 预测几年后, CSF 治疗肿瘤性和炎症性疾病将逐渐取代成份输血疗法。

三、骨髓移植

对某些无法取得 CR 的急非淋白血病或缓解后复发患者, 骨髓移植已成为唯一可取得治愈的治疗方法。

1. 急非淋白血病 (AMLL) 自 1970~1975 年, 有 54 例晚期难治性急非淋患者经 HLA 配型的直系亲属骨髓移植, 6 例存活 12~16 年而未用任何抗白血病化疗。自 1975 年以后, 已有相当数量急非淋患者在复发后进行骨髓移植。第一次复发者是否要重新诱导缓解后再予移植, 迄今尚缺乏严格的临床对照资料。一般说年轻患者并有合适骨髓供者, 必须在第一次缓解期予以移植, 因为唯有移植后才能有较长期缓解的机会。对有移植相对禁忌的患者 (如肝功能障碍等) 以及年龄较大者, 可先用常规化疗, 随后长期严密监护, 一旦有早期复发征象或在第二次缓解时再予移植, 较为合理^[5]。

2. 急性淋巴细胞白血病 (ALL) 与急非淋一样, ALL 患者在耐药性复发期进行移植, 获得长期存活率约 15%。据西亚图报道, 在第二次缓解期进行移植, 约 40% 可获长期无病存活。有报道小儿 ALL 在第二次缓解期移植的疗效最好, 获 3 年以上无病存活期约占 64%。由于小儿 ALL 和近年来部分成人 ALL 的化疗效果较为满意, 因此在第一次缓解期即予骨髓移植并不合理, 除非是高危病例, ph^+ 染色体阳性或白细胞显著增高者。ALL 在第一次缓解期即予移植者有 40~55% 获得长期无病存活。

3. 慢性粒细胞白血病: 骨髓移植是唯一有望取得痊愈的疗法。慢粒急变期进行移植者, 14~16% 患者可望取得 3 年无病存活期; 增殖期移植者为 15~28%, 慢性稳定期移植者为 49~56%。长期存活与病程长短密切相关。慢粒诊断 1 年内移植者, 几乎 70% 患者可有长期存活机会; 如移植推迟 1~3 年, 长期存活者将减少 40~50%。所以当前认为 50 岁以下的慢粒患者, 具有 HLA 相配的直系亲属供髓者, 应争取在诊断后 1 年内进行移植。

4. 淋巴瘤: 大剂量化疗、放疗预处理后进行移植, 即使对耐药复发淋巴瘤者, 存活期达 3 年者可有 18%。如果在第一次复发或第二次缓解期进行移植, 无病存活者可达 40~45%。长期存活似与病理类型无密切关系。

5. 白血病前期: 文献报道以骨髓移植治疗 20 例白血病前期, 发病与以往治疗无关, 也未伴有骨髓纤维化, 获无病长期存活达 1~7 年者计 13 例。其它疾病经骨髓移植而可获长期存活者尚有毛细胞白血病、多发性骨髓瘤等。

自身骨髓移植是解决供髓来源和避免移植物抗宿主病最好方法^[6]。存在问题是体外净化尚未满意解决, 致使移植后有肿瘤细胞重复植入的危险。Kersey 曾比较了 ALL 同种异体和自身骨髓移植长期存活率, 自身移植似稍逊于同种异体者, 2 年无病存活期在前者是 20%, 而后者则是 27%。自身移植有较高复发率, 但并发症很少。ANLL 及

淋巴瘤经自身骨髓移植也有获得较长无病存活期者,但最终结果不如同种异体骨髓移植。

探索几种骨髓移植预处理的新方案:①单克隆抗体-标志放射核素 (^{131}I) 偶合物,利用单克隆抗体作用于肿瘤或宿主免疫细胞,仅特异性地杀死靶细胞而正常组织可免遭损害。西亚图曾在临床试用 3 例取得较令人鼓舞的初步结果;②氨基磷酸偶合物络合剂,可被 α 射线放射核素所标志,半衰期甚短,且可静脉注射。这类偶合物局限于骨髓而全身作用甚轻微。这种局部作用可经骨髓移植而逆转。

四、单克隆抗体

近年来应用单克隆抗体(单抗)治疗造血系统肿瘤,至少有以下四种方式:①直接激活免疫系统以杀灭肿瘤细胞。因为单抗可触发或加强补体介导的或抗体依赖、细胞介导的细胞毒作用;②单抗作为载体,与放射核素、细胞毒素或药物等结合成导向物,破坏肿瘤细胞;③高度特异的单抗,用以调控肿瘤细胞的生长及分化;④利用单抗产生抗基因型疫苗。

在治疗慢性淋巴细胞白血病或皮肤 T 细胞淋巴瘤时,单抗产生一种正反两方面作用,即既破坏肿瘤细胞,也同时影响正常淋巴细胞^[7]。因而白血病或淋巴瘤细胞减少常是暂时现象,在骨髓、淋巴结或其它脏器内很少见到持久性肿瘤抑制作用。类似现象也见于急性淋巴和急性粒细胞白血病的单抗疗程中。在皮肤 T 细胞淋巴瘤,如果单抗间歇地应用,皮肤浸润病变及淋巴结肿大较持久的缓解作用。单抗抗肿瘤的作用机理还不清楚,可能是细胞毒作用或抗增殖作用。

利用单抗治疗恶性肿瘤只少有问题尚待解决^[8]:①肿瘤细胞抗原可能脱落或通过分泌作用(如 B 细胞肿瘤所分泌的 Ig)而成游离状态。循环的高浓度 Ig 可能干扰抗基因型单抗的治疗作用;②由于肿瘤抗原的调整(modulation)而自表面脱落,阻扰单抗与肿瘤细胞表面相接触;③鼠单抗可在人体内产生人抗鼠抗体,可能中和单抗,明显降低效应;④肿瘤细胞抗原表达的异质性,致使单抗不能与所有存在的抗原部位相结合,似与细菌对抗体耐药性产生的作用机理相类似。当单抗杀死敏感的携有特异靶抗原的细胞株,抗原阴性的细胞株乘机进行大量增殖,导致免疫选择作用,使单抗治疗归于失败。

克服上述各种阻扰因素,关键是增加单抗的效能,例如以单抗为载体与毒素、细胞毒药物或放射核素相结合对肿瘤进行导向治疗。导向治疗的初步临床试用结果尚令人鼓舞。Rosen 发现鼠 T_{101} 单抗,标志 ^{131}I ,对皮肤 T 细胞淋巴瘤的抗肿瘤效应;所有患者初治都有效果,其中 3 例再次治疗也有效。部分患者皮肤浸润及淋巴结肿有所缓解,几乎所有患者慢性瘙痒症消失。抗基因型单抗,标志放射核素,也已在 B 细胞淋巴瘤进行试探性治疗^[9]。抗基因型单抗仅与 B 肿瘤细胞上的 Ig 基因型有反应而对正常细胞无影响。一例晚期加速期 B 细胞淋巴瘤,对常规化疗都发生耐药,经 8 次 IgG_2b 抗基因型单抗静脉滴注后,完全缓解达 6 年之久。另一报道 10 例淋巴瘤治疗后与 5 例获部分缓解。Basham 等报道抗基因型单抗与重组人 α 干扰素 (A_2a) 联合治疗鼠 B 细胞淋巴瘤,发现显著的体内抗肿瘤作用。所以合理的联合治疗可能部分解决抗原的异质性问题。理论上较有兴趣的是设法以人单抗替代鼠单抗或通过遗传工程,组成嵌合体单抗,可能减少或完全消除单抗的免疫原性(immunogenicity)问题。这类技术在近年来已有很大进展。

参 考 文 献

1. Gutterman JU. The role of interferon in the treatment of hematologic malignancies. Seminars in Hematol 1988, 25:3
2. Talpaz M, et al. Blood 1987, 69:1280
3. Quesada JR, et al. Blood 1986, 68:493
4. Vadhan-Raj S, et al. N Engl J Med 1987, 317:1545
5. Appelbaun FR. Marrow transplantation for hematologic malignancies, A brief review of current status & future prospects. Seminars in Hematol 1988, 25, 3, suppl 3, p16~22
6. Kersey JH, et al. N Engl J Med 1987, 317:461
7. Dillman RO, et al. J Clin Oncol 1984, 2:881
8. Houghton A, et al. Monoclonal antibodies in the treatment of hematopoietic malignancies. Sem in Hematol 1988, 25, 3, suppl 3, p 16
9. Miller RA, et al. N Engl J Med 1982, 306:519

非何杰金氏淋巴瘤分类和治疗的近代概念

Jens Ersboll & Henrik B Schultz

非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 是一组多相性肿瘤, 来自 B 或 T 淋巴细胞在分化途径中的各种新生性细胞株。有不同的形态和临床表现, 瘤细胞的免疫表型与形态表现也不一致, 应用 DNA 重组技术对肿瘤进行分类, 其表现的不一致性更大。虽然在免疫学、细胞遗传学和分子生物学方面已有许多进展, 不少临床学家仍喜爱一种简单的预后分类, 但这种偏重实效的分类缺少可重复性, 对改进治疗措施的帮助不大。本文综述讨论 NHL 的分类; 宿主-肿瘤-治疗之间的相互关系和预后, 滤泡性 NHL 的自然发展和处理; 大细胞 NHL 的化疗; 和淋巴母细胞和小无裂细胞 NHL 的治疗。

一、NHL 的分类

分类应有精确的科学性, 可重复性和易于临床应用以及技术方法简易、省时。Rappaport 将 NHL 分为滤泡和弥漫 2 型, 再按细胞学分为 6 个亚型。Lukes-Collins 和 Kiel 的分类则是根据免疫表型。目前被广泛应用的是被称为“工作公式” (Working Formulation, WF) 的一种分类法 (见表), 但 WF 不包括外周 T 细胞肿瘤和 Ki-1 淋巴瘤。Finsen 研究所推荐将 NHL 分为下列五型:

表 NHL 工作公式

低度恶性	
A. 小细胞性	SL
B. 滤泡性, 小裂细胞占优势	F-SC
C. 滤泡性, 大小裂细胞混合性	F-M
中度恶性	
D. 滤泡性, 大细胞占优势	F-L
E. 弥漫性, 小裂细胞性	D-SC
F. 弥漫性, 大、小细胞混合性	D-M
G. 弥漫性, 大细胞性	D-L
高度恶性	
H. 大细胞, 免疫母细胞性	IB
I. 淋巴母细胞性	LB
J. 小无裂细胞性	SNC
其他 (略)	

1. 滤泡性淋巴瘤 (B 细胞 NHL): 根据小裂细胞与大细胞的比例再分为 F-SC、F-M、和 F-L。大细胞超过 25% 者, 预后变差。滤泡性表达 B 系抗原; SmIg (IgM, IgD, IgG 或 IgA), Ia, 常有 CALLA (CD10); 但 CD5 表达者极少。染色体变化: 60~85% 有 t (14; 18) (q32; q21)。89% 病例有 bcl-2 重组。

2. 小淋巴细胞性淋巴瘤 (B 细胞 NHL): 此型弥漫性生长或形成假滤泡。没有

外周淋巴细胞增多。如出现浆细胞性分化并无预后意义。免疫表型: SmIg (IgM, IgD), Ia, 一般表现 CD₅, 但表现 CD₁₀ 者罕见。染色体变化: 12 三倍体, t(11:14)。常累及骨髓及胃肠道。

3. 弥漫型小裂细胞淋巴瘤 (B 细胞 NHL): 此型包括小淋巴细胞、小裂细胞混合型 (即中间型淋巴细胞) 和 mantle 巨淋巴瘤。免疫表型为 CD₅+, CD₁₀-, 有 SmIg (IgM 或 IgD), Ia。21% 病例累及 Waldeyer 氏环, 46% 有结外累及。

4. 弥漫型大细胞性淋巴瘤 (B 细胞 NHL): 此型最常见, 80~85% 有 B 系抗原表达, WF 分为 3 个形态学亚型: 其中 D-M 和 D-L 来自滤泡中心细胞, IB 为非滤泡中心来源。此型形态学争论颇多, 但化疗角度无再分类的必要。伴有硬化者常同时有从隔累计。免疫表型: 全部表达 CD₂₀ (Pan-B 标志), 大部分有 Ia, 其他 B 系抗原和 SmIg 表达不一。

5. 小无裂细胞淋巴瘤 (早 B 细胞 NHL): 来自生发中心, 或回归生发中心的细胞, 小裂细胞核的外形较规则, 染色质细, 核仁小而多。此型可分为 Burkitt 氏型和多形性非 Burkitt 氏型。免疫表达 B 系抗原 CD₁₀ 和 Ia。染色体异常: t(8, 14)(q24, q32); t(2:8); t(8:22)。常过度表达在 8q²⁴ 的癌基因 C-myc。并影响 14q32 的重链; 2p12 的 K 链和 22q11 的入链。

6. 淋巴母细胞淋巴瘤 (前体细胞 NHL): 细胞类似急淋的母细胞。WF 分为曲核和非曲核。85% 属 T 系, 11% 为前-B 细胞型, 其余为 CD₁₀ 和 Ia 阳性, 或更成熟的 B 系胞型。此型又可分为 5 个亚型: ① T 细胞, 无 CD₁₀ 表达, 约占 61%, 表现典型的 Sternberg 氏肉瘤特点, 患者年轻, 有纵隔肿块; ② T 细胞伴 CD₁₀ 表达, 常累及皮肤; ③ T 细胞伴有 CD₁₀ 表达, 多为女性, 治疗效果差; ④ 前 B 细胞, 无从隔肿块, 常有皮肤累及, 预后较好; ⑤ 极少见的 B 细胞的淋巴母细胞型。

除上述五型外还有: ① 外周 (胸腺后) T 细胞 NHL, 单靠形态学对诊断少有帮助, 要依赖其他特征 (如累及部位, 病因 HTLV-1 及免疫表型), 属于此类的有: Lennert 氏淋巴瘤, 血管免疫母细胞淋巴腺病, T 区淋巴瘤, 多形性小细胞淋巴瘤, 免疫母细胞性淋巴瘤及 Ki-1 阳性大未分化细胞淋巴瘤, ② Ki 阴性淋巴瘤 Ki-1 (CD₃₀) 是 R-S 细胞伴同抗原, 仅 1~2% B 细胞 NHL 表达 CD₃₀, 前体细胞淋巴瘤不表达, 28% 胸腺后 NHL 有表达。表达 CD₃₀ 的淋巴瘤形态表现为未分化大细, 位于副皮质区, 窦内播散。在未用抗体识别之前, 被归类于恶组, 未分化癌, 非淋巴性肉瘤或何杰金氏肉瘤, 免疫表型除 CD₃₀ 外, 全部表达 2a; 58% 表达 T 细胞表型, 多数表达 2L-2 受体 (CD 25), 表示 T 细胞被激活, 患者年龄轻, 肿瘤恶性程度高。

二、宿主-肿瘤-治疗之间的相互作用和预后

许多因素可预示 NHL 患者的治疗结果和预后。这些预后性因素可归纳为三组: ① 肿瘤的特性 (肿瘤范围, 增生活性, 肿瘤进展); ② 宿主的特性; ③ 治疗。近来治疗的作用又重新受到重视, Devita 等认为剂量大小是最重要的因素。影响治疗的各种因素, 包括肿瘤范围 (如 Ann Arbor 分期, 累及部位的多少和体积), 增生活力 (复制细胞的数量, 核分裂活力或 Ki-67 反应) 和患者情况 (年龄及状态)。乳酸脱氢酶 (LDH) 水平和 B 症状的出现是肿瘤细胞量和增生活力的共同反映。其他值得注意的因素是肿瘤的进展, 这是指肿瘤在发展过程中出现新遗传特性的亚群, 自发性变异产生抗药性是肿

瘤进展的一个主要方面。肿瘤进展还包括滤泡性 NHL 中大细胞百分率增高,获得某些核型异常或淋巴瘤播散到特定的部位。多数情况下,肿瘤进展不能直接测出,须用探索性治疗才能测得。获得完全缓解 (CR) 的速度影响 CR 持续的时间和生存期。增加其剂量或强化化疗合并自身骨髓移植可缩短获得完全缓解的时间。

年龄无疑是一个重要的预后因素,但年老者预后差的原因仍有争议。滤泡性 NHL 多死于间发病。大细胞淋巴瘤须要冲击性化疗,但老年患者不调整剂量则会增加治疗的毒性,但第一疗程减少 50% 剂量,暗示 CR 率很低。由于滤泡性 NHL 淋巴瘤平均年龄为 65 岁,因此如用大多数患者能接受的减少剂量的方案,会不同程度影响年轻病员的痊愈。大细胞 NHL 在 I、II 期主要预后因素是患病部位的数量和最大肿块的大小 (>10cm),I 期组和 II 期组的 5 年无病生存率分别为 82% 和 55%。在 III、IV 期,肿瘤范围小者伴高 CR 率和低复发率,5 年生存期达 70~87%。肿瘤范围大,高增生活力或情况差者,CR 率低 (37~50%),5 年生存率为 15~24%。对高危患者,通常用的二种化疗 (m-BACOD/M-BACOD 和 CHOP-Bleo) 并不合适。

NHL 的治疗策略:

文献上的治疗方案,对五个主要类型淋巴瘤没有一个是合适的。

常规治疗对进展性滤泡性淋巴瘤 (F-SC, F-M) 和小细胞 NHL 是持续口服烷化剂,对 D-SC 亚型没有标准的治疗方案,多数患者用联合化疗。对 III、IV 期大细胞 NHL (F-L, D-M, D-L, IB) 一般用 CHPO, 淋巴瘤细胞淋巴瘤治疗与急淋相同,包括中枢神经系 (CNS) 的预防。SNC 淋巴瘤用致良的 CHOP 方案加 CNS 预防。放疗用于 I、II 期淋巴瘤 (不论何种亚型),伴有高增生活力者可合用化疗。

三、滤泡性淋巴瘤的自然发展和处理

滤泡性淋巴瘤的恶性性质已无疑问,但对治疗仍有争论。滤泡性 NHL 占全部 NHL 的 25%,用化疗后平均随访 11 年的病例中,10 年无瘤生存者占 30%。F-SC 9 年内无复发, F-M 6 年内无复发。指出至少有些患者用环磷酰胺,长春新碱,强的松可能得到治愈。复发患者中 56% 有肿瘤进展 (转变为大细胞 NHL 和/或播散到不典型的结外部位),10 年生存者仅 13%,而稳定复发者 (组织学图象不变,局限于淋巴结) 10 年生存率为 77%,肿瘤进展的危险因素包括不典型结外病变,IV 期,伴 B 症状和巨大腹块,比治疗前因素更重要的是治疗反应差,获得 CR 者则表示肿瘤进展被阻止或延缓。滤泡性 NHL 自然发展病程是从 F-SC 到 D-L 淋巴瘤,对全部年轻患者应立即进行治疗,而“观察与等待”的方法不能阻止这个转变。

决定最佳治疗方案是困难的,烷化剂加长春新碱和强的松比单独用烷化剂能提高完全缓解率。从生存期和无病生存期来看,联合化疗包括 CHOP 或 m-BACOD 并非最佳方案。极强的 ProMACE-MOPP 加上全淋巴结照射,中位缓解期超过 45 个月,在等待与观察组改用进攻性性治疗者 CR 仅 43%,而在疾病开始时即予治疗者可达 78%。放疗对滤泡性 NHL 有效,在 I、II 期及局限性 III 期进行全淋巴结照射,有高的长期的无病生存率,对 F-SC 和 F-M 应用 α -干扰素可能是一种有希望的药物。

大细胞淋巴瘤的化疗:

大细胞淋巴瘤占 NHL 的 55%,病例的 80% 为 II~IV 期,中位数年龄为 65 岁。此型传统在早期用放疗。目前先用低毒性化疗。再放疗比单独放疗效果好。近期研究用

三个疗程的 CHOP, 然而用 30Gy 的照射用于 I~II 期无 B 症状无巨大肿瘤者, CR 率可达 99%, 无瘤生存率达 84%, 新的化疗法用于进展性 NHL, CR 可达 80~85%, 对肿瘤范围小者更有效。在 III、IV 期用 CHOP 方案, CR 率达 50~60%, 但复发率高, 仅 30% 病例持续无瘤生存。对大细胞的 NHL 环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松为联合化疗的主要药物, 可加入联合化疗而不增加骨髓毒性的药物是博来霉素和用甲酰四氢叶酸解救的甲氨喋呤。如加用鬼臼乙叉甙甲基苄肼或阿糖胞苷须减少环磷酰胺和阿霉素的剂量。新的方案用上列九种药物中的 6~8 种, 效果比 CHOP 好。

对肿瘤范围大, 治疗反应慢的高危患者, 首先治疗方案是大剂量化疗加自身骨髓移植。

淋巴母细胞和所有小无裂细胞淋巴瘤的治疗:

此两亚型成人少见, 仅占 NHL 的 3~5%, 主要来自儿童病例。此两型多累及 CNS。CNS 复发的危险因素除组织学之外是: 40 岁以下, IV 期, 特别是骨髓, 骨, 皮肤和胃肠道的累及, CNS 复发总伴随全身复发, 最主要预防措施是有效的联合化疗。

对 LB 患者, 化疗用长春新碱, 阿霉素, 环磷酰胺, 和强的松作为诱导方案。有些方案还包括 L-门冬酰胺酶和大剂量氨甲喋呤。CNS 预防用鞘内氨甲喋呤, 阿糖胞苷或二者均用, 常再加脑脊髓照射。诱导治疗的续以强化巩固治疗, 在某些方案中, 亦用口服氨甲喋呤及 6-巯基嘌呤作为维持治疗。此型虽然 CR 率高 (80~100%), 但三年生存率仅 40~60%。

对小无裂细胞淋巴瘤, 用大剂量环磷酰胺, 合并阿霉素, 长春新碱和强的松。对大块肿瘤外科切除和放疗仍有必要。局限性病变者 90% 无瘤生存期 2~3 年, 病变广泛者预后差, 3 年生存者仅 30%。第一线治疗后部分缓解者用大剂量化疗及自身骨髓移植效果很好。最近的研究: 应用此方案者, 无瘤生存 2 年者占 88%。

〔杜心堉 余怀勤 摘译自 Eur J Haematol 1989; 48(42):15~19

钱炳寰校〕

R-S细胞来源的近代观点

朱 维 佳

1832年 Hodgkin 首先描述了何杰金氏病的临床特征。60年代以后,由 Sternberg (1898)、Reed (1902) 描述其细胞特征。R-S细胞(Reed-Sternbers cell)是诊断何杰金氏病必不可少的形态学依据。但其来源及本质众说纷纭、含糊不清。曾有许多假设,有认为 R-S 细胞来自T淋巴细胞; B淋巴细胞; 巨噬细胞; 网状细胞和一些性质未明的细胞等不同意见。

在病理中用古老的形态学及组织化学观察典型的 R-S 细胞体积大(25~50 μ 或更大),外形不规则。核成双或多个,体积大,外形不规则,可有切迹或分成多叶^[1,2],核内染色质疏松呈空泡状,围绕核仁。核仁为一个或多个^[2],嗜酸性染色,核膜厚;胞浆丰富,轻度嗜碱性或双性^[2,3]。组织化学显示: R-S 细胞含酸性磷酸酶,非特异性酯酶^[4]。电镜下 R-S 细胞没有吞噬的细胞器(即溶酶体和吞噬空泡)^[5]。但这些仅描述了 R-S 细胞形态而不能分析细胞的来源。近50年来随着免疫学的发展及细胞遗传和细胞培养的广泛应用,对 R-S 细胞的来源有了下列一些初步的认识。

细胞免疫 取自脾脏和淋巴结组织的标本,用单克隆抗体标记,结果是:①Sternberg 细胞对抗T淋巴细胞的抗体几乎都不能标记^[5,6]。如抗体 OKT-1 或者 anti-Len 1 (CD5) OKT 3 或者 anti-Len 4 (CD3), OKT 4 或者 anti-Len 3a (CD4), OKT 6 或者 anti-Len 6 (CD1), OKT 8 或者 anti-Len 2 (CD8)。然而将近50%病例的 R-S 细胞对 anti-Tac (CD25) 即白细胞素受体 α 抗体有反应。100%的 R-S 细胞对 OKT 9 (转铁蛋白受体抗体)有反应。也有报道一部分 R-S 细胞对 OKT 11 (CD2-羊红细胞受体抗体)有反应^[7,8];② R-S 细胞对抗B淋巴细胞抗体也几乎均不能被标记。如 B₁ 抗体或者 anti-Len 16 (CD 20), B₂ 抗体或者 anti-CR₂ (CD 21), B₄ 抗体或者 anti-Len 12 (CD 19)。解释为 R-S 细胞胞浆内虽然可检测到 IgG^[9],但此免疫球蛋白并非单克隆,而是同时显示 kappa 和 lambda 二种轻链^[10]。Pappema (1985) 虽证实 R-S 细胞胞浆内 Ig 及 J 链^[11],但没有表面 Ig 表达的 HLA-DR (Ia 样) 抗原。这些都不同于B淋巴细胞。然而 Hsu (1987) 和 Strauchen (1986) 分别报道有很少一部分病例的 R-S 细胞对 B₁ 抗体 (CD 21) 标记有弱反应^[6,12];③Hans G (1988) 证实 80~100%标本中的 R-S 细胞对 anti-Len M₁ (CD 15) 起反应。CD 15 为特异性人类粒、单抗体,主要对循环粒细胞、单核细胞及某些上皮组织起反应^[12~14];④Hsu (1985) 和 Strauchen (1986) 证实 R-S 细胞对抗单核-巨噬细胞抗体不起反应。如 OKM 1 或者 Mac 1 (CD 11), Mo 2 或者 Len M3 (CD 14)^[6,12]。

以上述的一些结果,归纳 R-S 细胞起反应的单克隆抗体有以下几类:①Anti-Tac (CD 25) 白细胞素 α 受体抗体。它在有活性的T淋巴细胞, T淋巴细胞性淋巴瘤及T淋巴细胞性白血病的T淋巴细胞呈现阳性反应。对一些B淋巴细胞性淋巴瘤及B淋

巴细胞性白血病中的B淋巴细胞,组织细胞性淋巴瘤中的组织细胞呈现阳性反应。而对无活性的T淋巴细胞、B淋巴细胞和单核细胞均无反应。R-S细胞对CD 25有反应似乎反映了R-S细胞是一种被激活的细胞^[6];②OKT 9转铁蛋白受体抗体。主要对剧烈增生的细胞如生发中心、胃肠道上皮、淋巴母细胞和肿瘤细胞有反应。对R-S细胞呈现反应。对交叉网状细胞及组织细胞亦有表达^[15];③Anti-T200 (CD 45)普遍对白细胞起反应;故R-S细胞呈现阳性反应意义不大^[6];④抗HLA-DR对HLA-DR起反应的细胞广泛存在于淋巴结、脾脏等器官,包括单核-巨噬细胞,交叉网状细胞。何杰金氏病早期由于R-S细胞和交叉网状细胞均位于副皮质区,且对HLA-DR均有反应,有认为其二者存在着一定的联系。但单克隆抗体显示R4/32抗体及NA 1/34抗体对交叉网状细胞有反应,对R-S细胞无反应^[16],且交叉网状细胞对anti-Tac无反应;⑤抗Ri-1 (CD 30)抗体对所有的R-S细胞、30%淋巴瘤、T或B淋巴细胞来源及混合性大细胞性淋巴瘤、淋巴样丘疹、血管免疫母细胞性淋巴瘤腺瘤及健康组织副皮质区的细胞均有反应。同时可有白细胞素2受体的表达。

由此可见,R-S细胞的Ri-1抗原的表达与被激活的T或B淋巴细胞来源的恶性增生有关。事实上R-S细胞多数具有T淋巴细胞表达标记,仅少数具有B淋巴细胞表达标记。与何杰金氏病四型的关系是^[17]:结节硬化型、混合细胞型和淋巴细胞消退型均来自于T淋巴细胞(CD4为阳性);淋巴细胞为主型来自激活的B淋巴细胞。

于是,对R-S细胞的来源就得出两种假设,即来自未证实的小细胞或者来自于激活的T或B淋巴细胞。

基因重组的研究 T淋巴细胞、B淋巴细胞及R-S细胞的基因重组可以是多样性的,基因重组的研究的结果各不相同。Griesser (1987)收集的17个标本有T受体或Ig基因的基因重组,被认为何杰金氏病是淋巴细胞来源的肿瘤^[18]。Knowles(1986)实验结论为R-S细胞不显示任何克隆和基因重组(包括B链、T受体及Ig基因)。而另有18个何杰金氏病的组织标本中3个有非常弱的BT链(细胞的1%)。但这种BT链在R-S细胞内没有发现^[19]。由于在哪些病例中大量细胞(>总细胞数的25%)没有克隆重组,因此这种少量单克隆细胞看来是反应性淋巴细胞。

关于R-S细胞的体外培养 由于R-S细胞只占细胞群的0.1~1%,因此体内研究R-S细胞很困难。但在体外培养中,由于R-S细胞不再具有其如同体内生长的自然环境,如许多相互作用的现象,特别是与邻近的淋巴细胞相互作用消失了。所以在这方面的解释是相当困难的。

R-S细胞在体外生长相当慢而且困难,然而通过一些研究,得到了一些结果但也是各不相同的。Kaplan (1977)培养出象R-S细胞,具有吞噬性质、有粘附作用、有Fc受体片段、没有淋巴细胞的标记^[20]。Olsson (1983)得到连续细胞系,这些细胞有非特异性酯酶、酸性磷酸酶。对anti-Len M₂有反应。因此认其为巨噬细胞来源^[21,22]。Pappema (1985)建立连续细胞系,其具有B淋巴细胞表型,则认为是B淋巴细胞来源^[11]。Diehl (1982)及Stein (1985)分别建立了细胞株,都与Ri-1反应,但无巨噬细胞特性^[5,15,17,23~25]。

以上研究表明,R-S细胞的来源尚不完全明了。Diehl (1985)认为R-S来自未成熟多能细胞,在某一分化期、在不同的环境下,可发展到淋巴或单核细胞^[5]。

总之,目前的结论是 R-S 细胞是被激活的 (即 Ki-1 阳性, Tac 阳性) 而且具有 HLA-DR 抗原的恶性肿瘤细胞。

参 考 文 献

1. Dorfman RF et al. Natl Cancer Inst Monogr 1973; 36:221~238
2. Dreyfus B. Hematologie. Flammarion. 1983 Paris
3. Sultan C. Flammarion 1983, Paris
4. Ree HJ et al. Hum Pathol 1980; 12:49~59
5. Diehl V et al. Cancer Surv 1985; 4:399~419
6. Hsu SM et al. Am J Pathol 1985; 118:209~217
7. Verbi W. Eur J Immunol 1982; 12:81~86
8. Hans G et al. Leukemia 1988; 2(6):371~376
9. Taylor CR. Eur J Cancer 1976; 12:61~75
10. Landaas T et al. Int J Cancer 1977; 20:717~722
11. Poppema S et al. Cencer 1985; 55:683~690
12. Strauchen J et al. Am J Pathol 1986; 123:293~300
13. Frierson H. Innes D. Arch Pathol Lab Med 1985; 109:1024~1028
14. Hsu SM Jaffe ES. Am J Clin Pathol 1984; 82:29~32
15. Sutherland R et al. Proc Natl Acad Sci USA 1981; 78:4519~4575
16. Stein H et al. Hematol Oncol 1983; 1:88~104
17. Stein H et al. Blood 1985; 66:848~858
18. Griesser H et al. Int J Cancer 1987; 40:157~160
19. Knowles D et al. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83; 7942~7946
20. Kaplan H Gartner S. Int J Cancer 1977; 19:511~525
21. Olsson L. Int J Radiol Oncol Biol Phys 1985; 11:37~48
22. Olsson L Behnke O. Cancer Surv 1985; 4:421~438
23. Diehl V et al. Cancer Treat Rep 1982; 66:615~632
24. Diehl V et al. J Cancer Res Clin Oncol 1981; 101:111~124
25. Stein H et al. Int J Cancer 1982; 30:445~459