

白血病诊疗 临床实践

◎ 吴德沛 陈苏宁 主编 ◎



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

白血病诊疗临床实践

吴德沛 陈苏宁 主编



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

图书在版编目 (CIP) 数据

白血病诊疗临床实践/吴德沛, 陈苏宁主编. - 北京:
科学技术文献出版社, 2013. 2

ISBN 978 - 7 - 5023 - 7727 - 4

I. ①白… II. ①吴… ②陈… III. ①白血病 - 诊疗
IV. ①R733. 7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 027772 号

白血病诊疗临床实践

策划编辑: 丁坤善 责任编辑: 李蕊 责任校对: 张叻喏 责任出版: 张志平

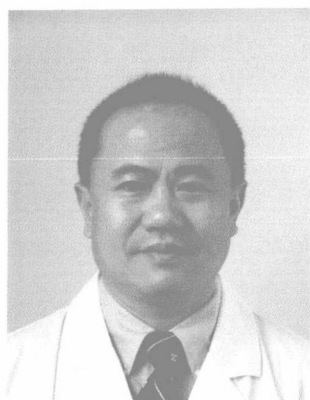
出 版 者 科学技术文献出版社
地 址 北京市复兴路 15 号 邮编 100038
编 务 部 (010) 58882938, 58882087 (传真)
发 行 部 (010) 58882868, 58882866 (传真)
邮 购 部 (010) 58882873
官 方 网 址 <http://www.stdp.com.cn>
淘 宝 旗 舰 店 stbook.taobao.com
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 北京厚诚则铭数码有限公司
版 次 2013 年 2 月第 1 版 2014 年 4 月第 2 次印刷
开 本 787 × 1092 16 开
字 数 801 千
印 张 33
书 号 ISBN 978 - 7 - 5023 - 7727 - 4
定 价 132.00 元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换。

主编简介



吴德沛，主任医师，教授，博士生导师。1958年10月出生，江苏徐州人，苏州大学附属第一医院血液科主任、江苏省血液研究所副所长，苏州大学临床医学研究院副院长。享受国务院特殊津贴，任中国医师协会血液科医师分会副会长、中华医学会血液学分会委员兼副秘书长、中华医学会血液学分会造血干细胞移植学组副组长、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会常委、亚太骨髓移植组织委员、江苏省医学会血液学

分会主任委员、江苏省医师协会血液科医师分会主任委员、江苏省血液病医疗质控中心主任、卫生部临床路径技术审核专家委员会专家、卫生部临床合理用药抗生素及抗肿瘤药物专家委员会委员等。

1982年本科毕业于苏州医学院，先后攻读并获得苏州医学院内科血液病学硕士和博士学位。曾赴法国 Nantes 大学医学中心及美国 M. D. Anderson 癌症中心进修造血干细胞移植技术。从事内科血液病临床工作30年，尤其擅长白血病等恶性血液病的现代诊治，并以造血干细胞移植为主要研究方向。近5年来，吴德沛教授共获国家科学技术进步奖二等奖1项，教育部科技进步二等奖1项、省市级奖项19项；主持国家“十一五”科技支撑计划1项、参加1项，参与国家科技重大专项课题（重大新药创制）项目2项、国家863项目3项、卫生部科研专项2项等，共承担各级课题18项；发表SCI论著26篇，核心期刊论著169篇。主编出版了《现代血液病诊断与治疗》、《血液病诊断图谱》和《临床造血干细胞移植》，并多次参编全国统编教材血液学部分，包括《内科学》（五年制）第6、7、8版、《内科学》（七年和八年制）第2版等。



陈苏宁，2003 年 7 月毕业于苏州大学，获内科学（血液病）博士学位，学位论文荣获 2005 年全国优秀博士学位论文提名。2003 年 8 月起于苏州大学附属第一医院血液科、江苏省血液研究所从事血液病的临床诊疗工作。2007 年 4 月—2009 年 2 月，获得德国洪堡基金会资助，作为洪堡学者于德国 DSMZ 从事白血病研究。目前担任苏州大学附属第一医院研究员、副主任医师、硕士研究生导师、血液研究室主任，中华医学

会血液学分会青年委员会委员、实验诊断学组委员，中国病理生理学会实验血液学分会委员，江苏省医学会血液学分会第六届委员会委员。在血液肿瘤的细胞和分子遗传学研究、新白血病细胞系的建立和鉴定等领域造诣深厚。先后主持美国白血病淋巴瘤协会（LLS）和国际华氏巨球蛋白血症基金会（IWMF）科研项目、国家自然科学基金面上项目、江苏省自然科学基金面上项目、江苏省卫生厅科研项目共 5 项，在《Leukemia》、《Haematologica》等国内外刊物发表论文 90 余篇，作为主要完成人之一先后荣获江苏省科技进步奖一等奖（2009 年）、苏州市科技进步奖一等奖（2009 年）和江苏省卫生厅新技术引进奖一等奖（2008 年）各一项。

编委会

主 编 吴德沛 陈苏宁

副主编 张 日 孙爱宁 仇惠英

编 委 (以姓氏笔画为序)

陈子兴 何广胜 陈 峰 胡绍燕

唐晓文 韩 悦 傅琤琤 谭 琪

编 者 (以书中出现先后为序)

梁建英 刘丹丹 王甜甜 王 谦

朱明清 潘金兰 路 丛 刘真真

李渭阳 王 俊 赵 晔 周莉莉

胡晓慧 胡璐萍 陈 佳 张彦明

赵世香 戴海萍 赵丙瑞 金 松

汪 娟 辛 雪

序 / PREFACE

白血病是一组临床上较为常见的恶性克隆性血液病，其发生与造血干细胞水平的基因突变有关。白血病的死亡率占恶性肿瘤的第六位（男）和第八位（女），在儿童及 35 岁以下成人中，居于第一位。我国急性白血病的发病率多于慢性白血病，其中以 AML 最多见，其次为 ALL 和 CML；急性白血病的发病类型与年龄有关，成人以 AML 多见，儿童 ALL 多见。

白血病的发病机制、诊断分型、治疗方法及预后判断都变化较大，针对急性早幼粒细胞白血病（APL）的 *PML/RAR α* 融合基因，可以利用全反式维甲酸和砷剂靶向结合分别作用于 *RAR α* 和 *PML* 以及凋亡相关基因 *BCL-2* 而发挥作用，从而诱导白血病细胞分化与凋亡；而以伊马替尼为代表的酪氨酸激酶抑制剂治疗 Ph^+ 白血病也取得了较好疗效。此外，还有抗 CD20 等多种针对分子表面标记物的单克隆抗体也在临床发挥了很大作用。同时，针对 *FLT-3*、*JAK-2* 等突变基因的靶向抑制剂也在临床试验中，有望日后能广泛用于临床。造血干细胞移植能够根治相当部分血液病。近年来，关于造血干细胞来源的多源过继免疫治疗的使用、预处理方案的优化、移植并发症处理的改良等，提高了移植的安全性和有效性，越来越多的白血病患者受益于该技术。

作为国家级血液病学重点学科，我们组织了部分专家及中青年医务人员编写了本书，希望对广大医务人员有所帮助。因时间仓促，作者知识及经验有限，错误难免，希望同行们能批评指正。

陸長耿

中国工程院院士
江苏省血液研究所所长
苏州大学附属第一医院教授

前言 / FOREWORD

白血病是造血系统恶性肿瘤，俗称“血癌”，在我国发病率为 3/10 万 ~ 4/10 万，是导致儿童和青年患者死亡的一号恶性肿瘤“杀手”。随着现代生物技术的迅速发展，人们对白血病的认识也逐渐深入。如白血病的诊断，急性白血病起先用 FAB 形态学加细胞化学的诊断标准，后升级为 MICM 分型诊断，现世界卫生组织（WHO）又制定了 WHO 分型，主要侧重于白血病遗传学特征，更利于患者的预后判断。再如白血病的治疗，因维甲酸和砷剂的应用，急性早幼粒细胞白血病已是可用药物治愈的白血病；靶向治疗药物伊马替尼的出现，慢性髓性白血病患者生存期得到明显延长。此外，造血干细胞移植技术的发展也大大改善了白血病患者的预后。

为提高白血病的现代诊治水平，苏州大学附属第一医院血液科暨江苏省血液研究所组织有关专家编撰了此书，期望为血液学医务人员提供一本能够系统性介绍白血病现代诊疗观念的参考书。本书主要分为基础理论和临床实践两大部分，前者主要介绍白血病的流行病学、发病机制和实验室诊断，后者主要涉及诊断分型和治疗进展。本书力求科学、简明，能够反映出目前血液学研究成果。但因水平和时间有限，书中不妥及错误之处有所难免，敬请读者批评指正。

编者

目录/CONTENTS

第一章 白血病总论	(1)
第一节 白血病的历史	(1)
第二节 白血病的流行病学	(3)
第三节 白血病的病因学	(4)
第四节 白血病的生物学基础	(7)
第二章 白血病的诊断和分型	(32)
第一节 细胞形态学诊断	(32)
第二节 白血病的免疫学诊断	(45)
第三节 染色体分析和荧光原位杂交检测	(49)
第四节 白血病的分子遗传学特征	(64)
第三章 骨髓增生异常综合征	(81)
第一节 骨髓增生异常综合征流行病学及病理生理	(81)
第二节 骨髓增生异常综合征的诊断、分型及预后	(89)
第三节 骨髓增生异常综合征的治疗	(112)
第四章 急性髓细胞白血病	(134)
第一节 急性髓细胞白血病概论	(134)
第二节 急性髓细胞白血病治疗学	(145)
第三节 急性早幼粒细胞白血病	(159)
第五章 急性淋巴细胞白血病	(167)
第一节 急性淋巴细胞白血病	(167)
第二节 成人 ALL 诱导治疗	(176)
第三节 Ph 染色体阳性 ALL	(194)
第四节 青少年和年轻成人急性淋巴细胞白血病	(204)
第五节 造血干细胞移植在成人 ALL 中的作用	(209)
第六节 成人急性淋巴细胞白血病的挽救治疗	(214)
第七节 儿童急性淋巴细胞白血病	(222)

第六章 慢性髓性白血病	(241)
第七章 慢性淋巴细胞性白血病	(265)
第一节 慢性淋巴细胞性白血病的发病机制与诊断	(265)
第二节 慢性淋巴细胞性白血病的治疗	(279)
第三节 特殊类型的慢性淋巴细胞性白血病	(288)
第八章 其他少见白血病	(299)
第一节 毛细胞白血病	(299)
第二节 成熟 T 淋巴细胞增殖性白血病	(317)
第三节 Ph 阴性的骨髓增殖性肿瘤	(332)
第四节 慢性嗜酸性粒细胞白血病/高嗜酸细胞综合征	(353)
第九章 造血干细胞移植	(359)
第一节 异基因造血干细胞移植治疗急性髓系白血病	(359)
第二节 造血干细胞移植在急性淋巴细胞白血病治疗中的应用	(378)
第三节 造血干细胞移植在慢性淋巴细胞白血病中的应用	(389)
第十章 白血病并发症处理	(402)
第一节 急症处理	(402)
第二节 感染处理	(414)
第三节 成分输血	(426)
第四节 细胞因子	(433)
第五节 妊娠处理	(448)
第六节 白血病营养	(457)
第十一章 常用白血病治疗药物及其作用机制	(472)
第一节 抗代谢类	(472)
第二节 烷化剂类	(480)
第三节 抗肿瘤抗生素	(487)
第四节 生物碱类	(494)
第五节 酶类	(499)
第六节 铂类	(500)
第七节 糖皮质激素类	(502)
第八节 分子靶向药物	(504)
第九节 其他抗白血病药物	(511)



第一章

白血病总论

第一节 白血病的历史

一、对白血病认识的历史和早期发展过程

白血病是一组起源于造血干细胞的恶性克隆性疾病，作为一个独立疾病，对它本质的认识经过了一个 100 多年的长期过程才得以确认。对其诊断和治疗的指标和方法也是一个不断进步、修改和完善的过程。

最早病例的发现和描述有赖于现代物理光学的应用，1665 年伦敦的 Hooke 首次发明和报道了显微镜，使观察血液的成分得以实现。1674 年 Leeuwenhoek 首次应用显微镜描述红血球。法国解剖学家 Lieutaud 在 1749 年首次注意到白血球，英国皇家学会的 Hewson 首次发表关于淋巴系统的工作并描述了淋巴细胞。19 世纪上半叶，报道过一些病例血液里发生不寻常的改变，如细胞颜色发白，当时认为是血液中感染发炎而出现的脓。33 岁的 Royal Infirmary Edinburgh 的临床医学和病理系讲师 Bennett 首次在 1845 年的 Edinburgh Medical and Surgical Journal 发表了题为“Case of Hypertrophy of the Spleen and Liver in which Death took place from Suppuration of the Blood 的论文”，这是一个转折点。他观察到在患者 John Menteith 的血中发生了完全不同于化脓的改变。他画出了第一幅显微镜下的图像，充满了不同大小的圆球囊，内有一个大核和 2~3 个较小的颗粒。现在回顾，这实际是第一幅白血病患者血细胞的图像。按当时描述的临床症状，我们今天将做出 CML 的诊断。第二例白血病由 24 岁的病理学家 Rudolf Virchow 在柏林报道。他在 1847 年报道此病例时首次应用 Leukemia 这一名词作为诊断。1852 年已成为 Edinburgh 大学医学研究所教授的 Bennett 首次收集 35 例认为是白血病的病例加以发表，表明白白血病有很广泛的分布，并报道了美国首例白血病，结束了对诊断的争论。1868 年德国的病理解剖教授 Neumann 首次发现白血病患者的骨髓改变并将血液中的改变与骨髓改变联系起来。1877 年还是医学生的 Ehrlich 发明染色技术，因而能在一张薄的干玻璃涂片上清楚地看到细胞核、细胞浆和其他细节。早期认为白血病是慢性病，对症治疗。1865 年德国医生 Lissauer 报道对 CML 患者使用 1% 三氧化二砷获短暂疗效，成为当时对白血病显示疗效的第一种药物。1873 年在伦敦首次给白血病患者输血，使症状改善。

1879年 Gower 首次发表 154 例的白血病流行病学调查,开始提出有急性表现并使临床医师的注意很快集中到急性白血病,普遍认为急性白血病是传染所致。1917年 Gordon Ward 第一次发表 1457 例各型白血病的可靠的普查,并讨论了传染的理论和遗传的可能性。当恶性贫血发现了特效治疗后,白血病成为最重要的血液病。1942年在二战期间,美国 Rhoads 首次应用氮芥对白血病进行化疗。以后在 1946~1948 年陆续发明了马利兰,白消安和甲氨喋呤等,逐步开始了对白血病的化疗。

综上所述,白血病的症状首先在 1845 年被描述和报道,1847 年被命名。此后它作为一种有别于其他血液和淋巴增殖的疾病就受到注意,一直到 1957 年才被正式确定作为一种单一的疾病。在国际疾病分类 (ICD) 第七次修订时将白血病分为淋巴性和髓性两种。1967 年 ICD 第八次修订时将白血病的主要亚型急性淋巴细胞性白血病 (ALL)、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、急性髓细胞性白血病 (AML) 和慢性髓细胞性白血病 (CML) 等分列出来。以后又主要根据细胞形态形成 FAB 分类法。在此基础上全世界的血液学家都能对白血病作出诊断,并对不同国家,地区的不同人群进行普查。

二、近代医学对白血病的认识

光学显微镜对骨髓细胞的形态观察,骨髓涂片的应用,大大推动对白血病的诊断,加深认识造血系统和造血细胞的结构、组成和功能、生物化学、组织化学染色,进一步推动对白血病的诊断。细胞遗传学染色体分析,首先认识了白血病特异性染色体改变,例如 1960 年芝加哥的 Jennet Rowley 首次报道慢粒白血病 CML 中的非随机性染色体改变 $t(9;22)/Ph$ 染色体。1950 年代起发明并开始应用单一的细胞毒性药物如氮芥对白血病化学治疗,随着阿糖胞苷等化学合成药物和长春新碱等植物类药物的出现由单一药物化疗发展到多种药物联合化疗,显著提高了疗效。开发出的一系列效果较好的化疗药物组成各种化疗方案。显著提高了白血病的诊断和治疗水平,使白血病的研究开始了新阶段,提高到现代水平。

现代生物科学的进步和交叉对肿瘤、白血病的研究产生了巨大的推动,特别是细胞生物学、免疫学、遗传学、分子生物学、生物化学、生物物理学、实验动物学、信息学的理论和实验技术广泛应用于白血病研究中,使白血病细胞的生物学特性得到深刻的认识。例如细胞的体外培养技术和白血病细胞株的建立,像 MELC、HL-60、K562、U937、KG1、THP1、HEL、NB4 等具有各种特性的白血病细胞株,为研究白血病的特性和发生机制提供了方便的、均一的用之不竭的实验材料,用以了解白血病细胞的增殖,分化和凋亡等各种表型的异常改变。又如各种细胞集落的培养技术,如 CFU-S、CFU-C、CFU-GM、CFU-GEMM、BFU-E、CFU-M 等,为研究白血病细胞的克隆性和克隆来源提供了技术手段,并由之逐渐明确了造血干细胞的概念,使白血病研究在整个肿瘤研究中占有前驱的地位而发挥引领作用。

近 20 年来以分子生物学为代表的现代生命科学在各领域内的重大发现无不对白血病的研究产生深远的影响。其中包括癌基因和抑癌基因的发现,细胞周期调控的分子机制,各种造血因子及其受体介导的信号通路,端粒和端粒酶活性, DNA 的断裂和修复,白血病细胞的衰老和凋亡等,使人们对白血病发生的分子机制,以及白血病发生过程中可能起作用的基因有了深刻的认识,许多相关基因及蛋白质成为诊断白血病的特异性分子标记,并成为靶向



治疗白血病的靶分子。近年来,造血细胞与环境的相互作用,造血细胞对环境刺激的反应,致凋亡的细胞内信号传递通路中的介质和功能,白血病细胞的基因组学,转录因子在造血和白血病发生中的作用,染色质的重塑,转录的表观遗传学调控等最新的前沿热点都出现在白血病研究领域内。必将使我们更深刻地认识白血病形成和进展的过程和分子机制,终将破解白血病发生之谜。

第二节 白血病的流行病学

目前国际普查资料表明,全世界各国家,各民族的所有人群中都有白血病发生。总的发病率的性别差别是男高于女。两性的白血病患者的发病率呈现不同民族和地域的梯度分布。北美、澳大利亚和新西兰的白人发病率最高,西欧、北欧及西班牙次之,南欧和以色列犹太人发病率为中度,发病率最低在日本大阪,中国上海和印度孟买。各亚型发病率的分布,其中 ALL 和 AML 与白血病总体分布类似,都以北美和北欧最高,亚洲最低。不过成人 T 细胞白血病(ATLL)特殊分布在成人 T 细胞病毒流行区,如日本西南部、牙买加、特立尼达和中西非洲以及南美某些地方。CML 的发病率在全球差别最小,而 CLL 的发病率差别比任何其他亚型都大,北美白人发病率最高,黑人和欧洲白人次之,而西班牙和亚裔发病率很低,而在亚洲 CLL 的发病率极低。白血病最高的人口死亡率在北美、西欧和大洋洲,在男性为每年 $4.8/100\ 000 \sim 7.4/100\ 000$ 人,女性为每年 $3.2/100\ 000 \sim 4.6/100\ 000$ 人。在亚洲和拉丁美洲较低,男性为每年 $3.7/100\ 000 \sim 4.5/100\ 000$ 人,女性为每年 $2.8/100\ 000 \sim 3.5/100\ 000$ 人。根据普查的流行病学资料分析,可以看出与白血病的发病相关的因素有:电离辐射(包括日本原子弹爆炸受害幸存者、核武器实验场工作人员、核电站等核设施事故的受害者、暴露于电离辐射射线下的职业工作人员和医务人员、因良性或恶性病接受放射治疗的患者和暴露于环境中的放射性物质的人员如放射性矿的矿工等)、化学物质接触(如工业有机溶剂、农业肥料、杀虫剂、除草剂以及因恶性病接受化疗所用的许多细胞毒性化疗药物,特别是细胞拓扑酶抑制剂以及化学武器的受害者等)、病毒感染(如人类 T 细胞病毒)和家族的遗传因素。但对白血病发病的真正的高危因素还是了解得很少。不过从同卵双生子的研究发现,双生子往往有较高的儿童白血病共发率(concordance rate in identical twins),约达 5%,涉及 *MLL* 融合基因的婴儿 ALL/AML 的同卵双生之间的共发率可高达 50% 以上。虽然这还不足以证明白血病的遗传性,但在最近报道的一项研究中却发现在胎儿出生前的胎盘脐带血中就已经出现某些具有婴儿或小儿血液病所特有的染色体易位和融合基因的血细胞克隆,如婴儿 ALL 中往往出现的 *MLL* 融合基因和小儿 AML 具有的 *TEL-AML1* 或 *AML1-ETO* 融合基因。应用实时 PCR 检测这些细胞出现的阳性率可高达 $10^{-4} \sim 10^{-3}$,这一出现频率比真正白血病发病诊断时的危险性还要高 100 倍。但婴儿出生后不一定立即发病,而可携带隐匿型白血病克隆(covert leukemic clone)多年,直至另一件独立的基因分子改变才真正临床发病(overt leukemia)。这就证明了白血病细胞克隆的起源可早至胚胎发育的早期。而真正临床发病至少需经过另一次“打击”的“两次打击”理论。这对进一步了解白血病发生的病理过程,自然病史和病因都有重要的意义。



作为与白血病发病密切相关的骨髓增生异常综合征（MDS）和慢性骨髓增殖性疾病（CMDs），2008 年发表了基于北美中心癌症登记协会（NAACCR）和流行病监控终端（SEER）的数据库得出的美国 2001 年到 2003 年的 MDS 和 CMDs 的发病率，并估计了全国每年的新诊断和报道的病例数及其发展趋势。普查的范围涉及美国 82% 的人口，并分解到各州和各个年龄组。结果显示 MDS 和 CMDs 的发病率分别为每 100 000 人口中 3.3 和 2.1 人，并呈逐年递增的态势，并且这一水平可能是被低估了。最近发布的全球恶性肿瘤的统计数字提供的数字如下：在发展国家，男女的全年白血病新增病例数均排在十种主要肿瘤之外，全年白血病的死亡数分别为 48 600 和 38 700，分别排在主要恶性肿瘤的第 9 位和第 8 位。而在发展中国家，男女的全年白血病新增病例数分别是第 7 位（116 500）和第 10 位（93 400），全年白血病的死亡数分别为第 7 位（95 100）和第 9 位（75 100）。我国 2004~2005 年对十种最常见的恶性肿瘤死亡率的普查显示白血病在男、女性中的死亡率分别为 4.24/100 000 和 3.39/100 000，分别位于这十种中的第 6 位和第 8 位。

第三节 白血病的病因学

一、患者本身的内因：家族遗传性缺陷所致的易感性、单核苷酸多态性（SNP）、基因组的不稳定性以及出生时母亲的感染等

绝大多数在白血病中观察到的遗传性改变都是造血细胞（即体细胞）的获得性改变，但遗传性的基因突变或正常基因的变异有可能导致白血病的易感性。虽然目前尚无直接的证据表明遗传直接导致白血病的发生，也不像乳腺癌和前列腺癌那样有明显的家族遗传倾向，但通过家族分析可以看出遗传因素会影响白血病的易感性。这主要是指遗传因素所致的遗传不稳定性导致基因的突变率较高，含突变基因的细胞形成克隆的机会也较大。目前已知许多遗传性综合征或肿瘤的患者，其白血病发生的高危因素大大增加。例如 Fanconi anemia、Schwachmann-Diamond syndrome、familial platelet disorder（FPD）、Blackfan-Diamond syndrome、Bloom syndrome、Ataxia telangiectasia、Li-Fraumeni syndrome、Neurofibromatosis 等。这些综合征一般也呈现多种恶性肿瘤的高风险，并涉及保持基因组 DNA 完整和修复功能的一些基因，如 *TP53*、*ATM*、*FACC* 等。在含有第 21 对染色体 3 体的 Down's syndrome 患者，白血病的发病率高于正常 30 倍，而特别是 FAB-M₇ 型巨核细胞白血病的发病率提高了 200 倍。位于该染色体上的 *AML1* 基因对白血病的发生具有特别重要的作用。该基因编码的转录核心结合因子亚单位（CBF α_2 ）对正常的造血具有根本的作用，它的突变可使白血病发生的易感性增高。在某些遗传综合征，如 FPD（familial platelet disorders）中发现有 *AML1* 的突变或丢失，而单一位点的丢失便足以使之发生 FPD 并对白血病易感。随着人类基因组的草图完成，人类总共约有 1 400 000 个单核苷酸多态性（SNPs）位点。将来可以进行分子流行病学的研究，将正常人群与白血病或其他恶性肿瘤患者比较他们之间某些基因 SNPs 发生的频率，以此了解环境所致的基因变异与白血病发生之间的关系。



二、患者的外部因素：职业环境，生活方式

1. 物理因素（光、电磁波、放射线电离辐射） 致白血病的物理因素中最肯定的是暴露于放射线的照射。在大自然中人们一般会暴露于自然界的放射线照射背景中，包括宇宙射线，地球上土壤和矿物产生的射线和氡。最大的人造放射源是医用放射源，包括核医学中应用的各种放射线同位素。其他的职业性暴露（如在核电站工作或核武器实验基地等）和核事故（如美国三里岛核电站事故和前苏联切尔诺贝利核电站事故）也作用于不同的专业人群以及普通公众。基于对日本原爆幸存者的研究，全身暴露于 1 Gy 放射线急性照射而致一生中发生白血病的风险约为 0.85%，白血病的发病风险与原爆时受的辐射剂量呈正比，也与距原爆中心的距离呈反比。而终生持续暴露于 1 mSv/y 的放射线而导致白血病的风险为 0.065%。低剂量和低剂量率时放射线照射的致白血病的风险还难以估计。放射线的电离辐射主要引起 DNA 链的断裂，而非基因突变。大多数单链 DNA 断裂能很快修复，但双链 DNA 断裂往往导致染色体的重排、易位、倒位、插入或缺失。如果这些改变并不致命，而 DNA 的断裂又修复不当，则很容易产生变异的细胞克隆，并通过持续的积累和筛选而产生肿瘤细胞克隆。目前报道的由电离辐射导致的白血病主要是 CML 和 AML，某些亚型 ALL 以及某些白血病前期状态，如 MDS，提示这些白血病起源于被放射线损伤的造血干细胞。而放射线造成的 CLL，淋巴瘤和骨髓瘤则被认为起源于受损的成熟淋巴细胞。对于目前公众越来越关心的非电离的电磁场（如高压线周围、手机等）是否会引起白血病的问题，迄今没有实验证据表明这些非电离的电磁场会导致染色体改变和 DNA 断裂，因此，并不认为这些因素会导致白血病。

2. 化学因素（化学物质、化疗药物、食品、氧自由基） 不同的职业和生活习惯或生活方式常常使人们暴露于某些化学物质，这些化学物质比较肯定地被认为与诱导白血病的发生有密切的关系。大多数与化学物质相关的白血病是 AML，且首先表现为 MDS。一个世纪以前，人们就已确认暴露于苯是导致骨髓毒性和再生不良的职业病。这些患者中的一些人以后发生了白血病。1988 年的一篇综述总结了 11 项研究的结果，显示暴露于苯与白血病的发生密切相关。几年后，18 项基于社区的研究和 16 项基于工业行业的研究都证实和强调了苯的致白血病作用及其重要性。苯的代谢，降解产物苯酚和氢醌都作用于正常造血过程，其机制值得进一步深入研究。除了最早报道的制鞋工人以外，其他所有应用含苯溶剂的职业都具有罹患白血病的风险。实际上在许多行业里广泛使用的石油制品都具有风险，因为石油制品中常规含有少量的苯。但至今尚未证实在汽油加油站的工作人员有白血病高发的风险，只是小部分在石油炼油厂的工人发生白血病的风险增加了。流行病学的风险评估表明白白血病的风险随着苯在体内储积量的增加而呈对数级增加。近来还发现，暴露于苯不但引起 AML 和 MDS，还与其他恶性血液病，如非霍奇金淋巴瘤有关。不同个体对苯的毒性的易感性不同，其致白血病的风险增加与肝脏内高 CYP2E1 酶活性和低还原 GSH 转移酶活性，以及低或紊乱的 NQO1 还原酶活性有关。此外骨髓细胞内的高髓过氧化酶活性会增加苯的风险性。所以，苯必须明确作为一种致白血病的化学物质而在各行业中引起高度警惕，避免暴露其中。流行病学也研究了广泛的其他化合物的致白血病效应，如农场工人接触的除草剂和杀虫剂，



橡胶工业使用溶剂中的四氯化碳和二硫化碳，保健行业使用的氧化乙烯等，但均未得出明确的结论。人们日常生活的生活方式和嗜好也被认为可能具有诱发白血病的风险。例如吸烟、使用染发剂、妊娠妇女食物中的生物黄酮类添加剂等都可能增加母亲或婴儿患白血病的风险。近年来国内随着城市化而人们不断迁入新居，但新居装修材料中的有机溶剂未充分挥发即入住，使居民慢性暴露于含苯的有机溶剂气雾中而增加了诱发白血病的风险。此外，随着汽车进入家庭，新购置的家庭轿车的内装修在车内密闭的小空间内形成的气体也值得注意，特别是婴幼儿在这样的车内应加强通风。

在治疗用药物方面，约 50 年前，即有小系列的报道提出某些药物的使用与骨髓造血紊乱、再生不良以及白血病相关。主要有两大类的药物比较肯定：一是氯霉素；二是保泰松。它们都能损害骨髓的造血功能，并增加引发白血病的风险性。此外，许多恶性肿瘤患者接受化疗后，这些化疗药物具有诱发白血病的风险，这些治疗相关的白血病，即 t-AML 往往首先以 MDS 的表现开始，即 t-MDS，以后转变成 AML。这些化疗药物主要是烷化剂和拓扑酶 II 的抑制剂，如环磷酰胺和依托扑昔等。所以在应用这些药物治疗原发肿瘤时也需高度警惕将来的风险。

3. 生物因素（病毒感染） 20 世纪早期就已经了解病毒可以使鸟类（鸡）发生白血病。此后数十年间不断发现鸟类白细胞增多病毒（Avian leucosis virus, ALV）感染引起鸡的白血病，并可以传播。又过了数十年后，直到陆续发现能使小鼠、猫和小牛患白血病和淋巴瘤的病毒后，才使人们意识到病毒可能与哺乳类的恶性肿瘤相关。上世纪 80 年代后对逆转录病毒（retrovirus, RV）即 RNA tumor virus 和 DNA tumor virus 的注意和深入研究直接导致了在病毒基因组中具有恶性转化能力的癌基因（oncogene）的发现。越来越多的在正常组织细胞中与逆转录病毒中癌基因（v-onc）同源的基因（c-onc）的异常活化被认为是各种实体肿瘤发生的重要分子机制之一。MuLV 在小鼠引发白血病，FeLV 可使猫获得白血病，BoLV 使牛得白血病，GaLV 可在猩猩中引发白血病。目前已发现病毒也是人类白血病/淋巴瘤的病因之一。与此相关的病毒主要有 HTLV 和两种疱疹病毒（EBV 和 HHV-4）以及 Kaposi 肉瘤疱疹病毒（KSHV/HYHV-8）。这些逆转录病毒感染宿主细胞后，携带的 v-onc 基因片段会以原病毒（provirus）的形式随机整合到宿主的基因组 DNA 中，并在宿主基因组顺式元件（如基因的启动子，增强子等）的主导和调控下异常表达，从而使宿主细胞获得恶性表型。这些整合在宿主基因组中的病毒成分会随着生殖细胞传给子代，或在体细胞中随着细胞分裂而不断播散。另一种病毒致白血病的可能机制是，病毒感染造血细胞后以原病毒形式插入某些重要功能的基因的上游或附近，由于原病毒两端的长末端重复序列（LTR）具有很强的启动子活性，此病毒 LTR 在启动病毒基因转录时会异常激活这些宿主基因组内原本不活跃的重要基因，影响细胞的生物学特性（如增殖、分化、凋亡等）而产生白血病的恶性表型。当前应用生物信息学方法分析人类造血干细胞（HSC）基因组中存在许多原病毒的整合位点，这些位点在染色体上并非随机分布，较多整合在活化转录的基因的启动子处或前方呈开放构型的染色质处，这些累及的基因多涉及细胞的增殖，发育和分化。这更暗示着病毒在白血病发生过程中可能发挥的作用。实际上已出现的典型例子证实了这种可能性。当丹麦的学者应用逆转录病毒对 SCID 患儿施行基因治疗时，由于病毒载体插入 LMO-2 基因附近而将之



异常激活,使三例患儿发生了T淋巴细胞性白血病。虽然病毒被高度怀疑为人类白血病的病因之一,但迄今真正获得因果关系的实验证据的只有HTLV-1/2确实能引起成人T淋巴细胞性白血病(ATL)。这种白血病主要分布在日本西南部鹿儿岛附近,以及加勒比和中南部非洲等地,并呈现特殊的临床侵袭性表现。此外,EBV诱导淋巴瘤也获得比较肯定的实验证据。

近年来对人类全基因组的测序发现,在人类基因组内存在许多RV的原病毒整合位点,其在染色体上的分布并非随机,其中慢病毒(HIV)较多整合在活化转录的基因前,而小鼠白血病病毒(MLV)较多整合在接近基因转录起始位点和CpG岛。这些基因多涉及细胞的增殖,分化和发育。研究提示RV较容易整合在开放构型的染色质处。病毒的整合酶(integrase)蛋白是选择病毒在宿主基因组中的整合位点的主要决定者,而病毒结构中的Gag蛋白也参与整合位点的选择。以RV为转基因载体高频率地整合到靶细胞基因组中涉及增殖,发育和分化的基因附近并导致插入性肿瘤或细胞癌前的克隆性扩增。靶细胞的特异性基因表达态势会导引RV原病毒的整合。以生物信息学分析HSC中超过4000个整合的原病毒附近的转录因子结合位点(TFBSs),发现RV整合的基因组区域富于组织细胞特异性TFBSs,而与相关基因或其转录起始点的相对位置和距离无关。分析MLV和HIV在HSCs中整合位点周围的DNA序列显示MLV integrase和LTR是病毒选择富于TFBSs的人类基因组整合点的决定因素。今后,病毒感染作为白血病的密切相关事件还将受到关注,还需要更多的深入研究以获得确凿的证据。最近,实验证明在人类白血病中迄今发现的可传播的逆转录病毒HTLV-1,其病毒蛋白p30能靶向MRE11/RAD50/NBS1(MRN)复合物,抑制保守的同源重组(homologous recombination, HR)的细胞DNA修复机制,而有利于易于出错的非同源末端连接(non-homologous end join, NHEJ)通路的DNA修复机制,导致在基因组范围内的突变积累更多,恶性转化的风险更大。

第四节 白血病的生物学基础

一、白血病细胞的共同生物学特征

白血病细胞最早被关注的特征是细胞形态学的改变,在光学显微镜下,通过染色可以依据细胞的形态学特征(如细胞的大小、细胞核的形状、核浆比例、有无核仁等)将白血病细胞从正常骨髓细胞中鉴别出来。随着现代生物学知识和技术的进步,特别是细胞生物学在血液学领域的应用,使人们认识到白血病细胞不仅外貌形态上的改变使之有别于正常造血细胞,作为恶性血液病,白血病细胞具有恶性细胞普遍具有的共同的细胞生物学特征。其主要细胞表型包括无限增殖潜能,不同程度的分化阻滞,由于细胞凋亡机制缺陷所致的细胞永生性,以及向远处迁移和向周边组织侵袭等四大特点。近年来恶性(白血病)细胞的克隆性起源也被认为是一项重要生物学特征。现代生命科学(包括细胞和分子遗传学,分子生物学和免疫学等)对临床医学,特别是临床血液学和实验血液学的交叉和渗透,极大地深化了我们对白血病发生和进展的分子机制的认识。大量的实验证据表明,造血干/祖细胞内部