

贵州省血液学会2006学术年会

论文汇编



2006年6月23日贵阳

前 言

医学界作为一个不断发展的领域，面对的是一个变化的世界。医学事业的发展日新月异，新技术、新产品不断涌现，血液学也如雨后春笋般不断壮大，新理论、新思路层出不穷。自上个世纪 60 年代起，随着各类革命性治疗药物的问世，以及诊疗手段的不断创新，血液病的诊治已获得迅猛发展；而在分子生物学、遗传学和细胞生物学等相关学科的推动下，人类在战胜血液病的征途上又迈进了一大步。

阳光明媚的 2006 年初夏，贵州省第三届血液学会经酝酿和精心筹备，迎来了本学术年会，《论文汇编》即将与大家见面了，该论文集选载的 80 篇文章由多位国内知名的血液学专家、富有临床经验的教授、副教授以及一线的临床医生结合自己的经验编著，内容丰富，突出实用和临床实践，体现了专科特点，对指导临床诊疗、倡导规范用药起了重要作用，尤其是继续教育专辑对当前血液学基础和临床研究的热点问题进行了详尽的综述。相信该论文集的出版能使广大临床医生更易于把握新的医学研究动态与发展趋势，进一步提高血液病的诊疗水平，推动我省血液领域的科研和临床上一新的台阶。

由于该论文汇编的编排时间较紧，文中难免有所疏漏，诚请专家、读者予以批评指正。

中华医学会贵州省血液学分会 王季石

目 录

E

阵发性睡眠性血红蛋白尿症若干进展·····	林果为 (1)
急性淋巴细胞白血病治疗进展·····	刘 霆 (4)
急性髓细胞白血病诊断和治疗进展·····	王 椿 (15)
慢性髓性白血病治疗指南与格列卫治疗最新进展·····	李建勇 (19)
肿瘤耐药的研究及对策·····	王季石 (27)
人胎盘与脐动、脐静脉造血干/祖细胞及归巢相关粘附	
分子表达的比较研究·····	龚芳泽 (37)
VEGFP1 阳性的骨髓造血前体细胞支配着(肿瘤)转移前的龛位·····	龚芳泽 (39)
当代输血新概念·····	曾小菁 (40)
多发性骨髓瘤治疗进展·····	郭晓丽 (59)
中医药治疗慢性特发性血小板减少性紫癜·····	傅汝林 (65)
弥漫性血管内凝血·····	谢 东 (68)
恶性淋巴瘤的诊治进展·····	王季石 (69)

A

Bone Marrow Stem Cell Transplantation Restores Heme Oxygenase	
and Antioxidants Genes and Pancreatic Function in Type 1 Diabetes·····	王季石 (79)
Hematopoietic Stem Cell Function Markedly Decrease in Diabetic Rats and is	
Significantly Improved by Treatment with the Apolipoprotein Mimetic Peptide D-4F ·····	王季石 (80)
Tumor Cell Apoptosis Induced After Treatment With Adenovirally	
Expressed TRAIL in Vivo·····	王季石 (80)
耐药基因 MGMT 的克隆及导入人骨髓造血干细胞后抗药性的研究·····	李栋博 (82)
烷化剂耐药基因导入对真核细胞保护性作用的研究·····	李栋博 (83)
重组腺病毒载体介导细胞色素氧化酶 P450 2E1 转染大鼠骨髓间	
充质干细胞的表达及其影响·····	胡晓彦 (83)
转细胞色素氧化酶 P450 2E1 基因大鼠骨髓间充质干细胞体外抗肿	
瘤作用的研究·····	胡晓彦 (84)
人胎盘与脐动、脐静脉造血干/祖细胞及归巢相关粘附分子表达的比较研究·····	苏 蕊 (85)
解毒化瘀方含药血清逆转 K562/A02 细胞耐药的作用的研究·····	马武开 (86)
HO-1 的组织细胞保护作用及临床意义·····	梁 艳 (90)
白血病疫苗的研究进展·····	石 亮 (91)
Interaction of Pin1 with Nek6 and characterization of their expression	
correlation in Chinese hepatocellular carcinoma patients·····	陈 健 (94)
Pin1 与 Nek6 的相互作用·····	李 利 (94)
染色体技术 G 显带不良时的补救·····	张 惠 (95)
如何将 POX 染色与 PAS 染色结合起来, 提高恶性血液病诊断率·····	赵 蓉 (96)
PIN1 在肝癌中的表达·····	李 利 (97)
自身免疫性疾病行治疗性血浆置换术的护理体会·····	谢润兰 (99)

B

124 例慢性粒细胞性白血病患者不同方案疗效分析·····	卢英豪 (101)
粘蛋白 MUC1 基因在白血病中的表达和临床意义·····	何 婉 (104)

MIT. VP-16. Ara-C 联合治疗复发性与难治性急性淋巴细胞白血病	····· 张小梅 (108)
32 例急性白血病血常规六项参数动态观察的研究	····· 刘传才 (110)
NK 细胞型大颗粒淋巴细胞白血病临床研究	····· 李伟达 (115)
p27 ^{kip1} 、p57 ^{kip2} 、cyclinD1 在急性白血病的表达及其临床意义	····· 王凡平 (118)
慢性粒细胞白血病中乳腺癌耐药蛋白基因表达及其临床意义	····· 江雪杰 (121)
干扰素 α 1b 联合羟基脲治疗慢性粒细胞性白血病	····· 郑 方 (123)
应用 AS-PCR 检测骨髓增殖性疾病中 JAK2 ^{V617F} 点突变	····· 李伟达 (125)
88 例急性白血病的临床分析	····· 王 洪 (128)
急性白血病并发败血症 46 例分析	····· 俞 松 (130)
CAG 方案在骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病中的应用	····· 孙志强 (132)
81 例恶性血液病患者血清 EPO、TP0 的联合测定及意义	····· 任明强 (133)
血液系统疾病细胞遗传学分析	····· 孙志强 (138)
益气养血补肾方对化疗所致白细胞减少症影响的实验研究	····· 毕 莲 (140)
以 Ph 染色体阳性为特征的慢性中性粒细胞白血病 1 例及文献复习	····· 严鲁萍 (143)
急性淋巴细胞白血病治疗相关性糖尿病 1 例并文献分析	····· 刘小芳 (145)
嗜酸性粒细胞白血病并颅内出血 1 例	····· 王凡平 (146)
慢性淋巴细胞白血病患者长期随访临床分析	····· 刘小芳 (147)
急性巨核细胞白血病诊治探讨	····· 李辰蕊 (149)
甲磺酸伊马替尼治疗儿童慢性髓细胞白血病 1 例	····· 孙志强 (150)
急性巨核细胞白血病的研究进展	····· 李辰蕊 (151)
多药耐药 BCRP 基因及其在急性白血病中的研究进展	····· 江雪杰 (172)
白细胞分离术治疗高白细胞白血病临床疗效观察	····· 徐 伟 (175)
白血病口腔并发症的护理	····· 黄 毅 (177)

C

非霍奇金淋巴瘤患者肺耐药相关蛋白 (LRP) 的表达和临床意义	····· 陈 琦 (179)
非霍奇金淋巴瘤患者血管内皮生长因子、抗凋亡因子 Bcl-2 与多 药耐药关系的初步探讨	····· 杨 敏 (181)
非霍奇金淋巴瘤患者血管内皮生长因子与肺耐药相关蛋白的关系的初步探讨	····· 雷家琼 (183)
VTD 联合干扰素治疗多发性骨髓瘤 43 例临床疗效观察	····· 梅丽娜 (186)
沙利度胺治疗多发性骨髓瘤的临床疗效	····· 袁 红 (189)
24 例多发性骨髓瘤临床分析	····· 罗青松 (190)
多发性骨髓瘤引发嗜酸性粒细胞增多一例报道	····· 刘光华 (191)
低剂量沙利度胺致窦性心动过缓 1 例	····· 孙志强 (193)
Rosai-Dorfman 病 1 例并文献复习	····· 戚 路 (194)

D

加减归脾汤对特发性血小板减少性紫癜动物模型实验研究	····· 傅汝林 (196)
慢性特发性血小板减少性紫癜与抗幽门螺杆菌治疗的临床研究	····· 陈登科 (200)
奥曲肽+地塞米松治疗慢性特发性血小板减少性紫癜并消化道出血 17 例报告	····· 袁红 (201)
肝素诱导的血小板减少 2 例并文献复习	····· 袁 斌 (203)
环孢素 A 治疗难治性免疫性血小板减少性紫癜的临床观察	····· 黄竹筠 (206)
海洛因吸食者出现凝血功能障碍	····· 刘小芳 (208)
静脉输入生理盐水对凝血实验三项检测指标的影响	····· 李俐佳 (210)
升血小板胶囊联合泼尼松治疗特发性血小板减少性紫癜	····· 孙少媛 (213)
血小板生成素的临床研究进展	····· 刘传才 (215)

F

- 补肾调肝化瘀中药对再障大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 的影响.....吴晓勇 (221)
- 23 例纯红细胞再生障碍性贫血临床分析.....张小梅 (224)
- 生物制剂+雄性激素联合治疗骨髓增生异常综合征临床分析.....王 洪 (227)
- Evans 综合征 6 例报告.....徐 伟 (229)
- 骨髓增生异常综合征中病态造血的特点、表现及鉴别诊断.....刘咏梅 (231)
- 重症肌无力、胸腺瘤合并纯红再障至再障 1 例.....李辰蕊 (234)
- 系统性红斑狼疮并自身免疫性溶血性贫血及肢端坏疽 1 例.....苏林冲 (235)

E1

阵发性睡眠性血红蛋白尿症若干进展

林果为(复旦大学华山医院血液科)

4 阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria PNH) 是一种后天获得性溶血性疾病, 临床上较少见, 据日本统计, 发病率为 0.1-0.3/10 万。我国北方报道的病例要多于南方, 据牡丹江地区 5 个县市流行病学调查, 平均发病率为 0.12/10 万, 患病率 0.69/10 万。

[病因和发病机制的新认识]

1、良性克隆性疾病: PNH 系获得性造血干细胞良性克隆性疾病。异常克隆不具有自主无限扩增的特性, 部分病例可以自愈。由于位于 X 染色体上的 PIG-A 基因 ($X_{p22.1}$) 突变, 导致糖化肌醇磷脂 (GPI) 锚合成障碍。据报道已发现 100 多种基因突变, 基因突变具有异质性, 可累计多个编码区及剪接点, 一种异常细胞可有二种突变, 因此 PNH 患者可有一个以上的异常克隆。由于 PNH 血细胞克隆性异常发生在造血干细胞, 因此红细胞、中性粒细胞、单核细胞、T 和 B 淋巴细胞、NK 细胞和血小板等皆有 PNH 异常。

2、PNH 异常血细胞共同生化特点为 GPI 锚生成障碍: GPI 是在内质网中合成, 系由脂质部分和核心结构组成, 后者非常保守, 均为磷脂肌醇 (PI)-葡糖胺-甘露糖-3-磷酸乙醇胺构成, PNH 异常血细胞是在 GPI 生物合成过程的早期有代谢性的阻断, 即 N-乙酰葡萄糖胺转移至 PI 发生障碍, 造成 GPI 锚生成障碍。

3、PNH 血细胞 GPI 连接蛋白缺乏: 凡通过 GPI 连接到细胞表面的膜蛋白, 同称 GPI 连接蛋白, 研究证明 PNH 血细胞缺乏这类膜蛋白不是由于不能形成这些蛋白, 而是因为 GPI 生成障碍, 这些蛋白无从连接在膜上。PNH 血细胞所缺乏的 GPI 连接蛋白有: (1) 补体调节蛋白, 如衰变加速因子 (DAF 或 CD55)、膜攻击复合物抑制因子 (MIRL 或 CD59)、补体 C_8 结合蛋白 (HRF 或 C_8bp) 及膜辅助蛋白 (MCP); (2) 粘附分子, 如淋巴细胞功能相关抗原-3 (LFA-3 或 CD58)、Blast-1/CD48、CD67、CD66; (3) 酶类, 如红细胞乙酰胆碱脂酶 (AChE)、中性粒细胞碱性磷酸酶 (NAP) 及 5' 外核酸酶 (CD73); (4) 受体类, 如中性粒细胞 III 型 Fc 受体 (FCRIIIb 或 CD16)、单核细胞分化抗原 (CD14)、尿激酶型纤溶酶原激活物受体 (u-PAR); (5) 血型抗原, 如 CD55 携带的 Comcr 抗原、AChE 携带的 y^t 抗原。其中以补体调节蛋白 CD55 和 CD59 最为重要, 血细胞表面 CD55 与 $C3b$ 或 $C4b$ 结合, 以防止补体继续激活放大, CD59 可防止 $C9$ 的聚合及膜攻击复合物 $C5b-9$ 的形成, CD59 比 CD55 更为重要。由于血细胞 CD55 和 CD59 缺失, 最终导致异常血细胞对补体敏感而破溶。

4、异常细胞克隆的维持和扩增: 单独 PIG-A 基因突变不是发病的唯一原因, 检出 PNH 异常克隆和 PIG-A 基因突变可见于许多血液病, 包括再生障碍性贫血 (检出率 22%), 骨髓增生异常综合征 (23%), 淋巴增生性疾病 (9.2%), 浆细胞病 (12.9%), 甚至正常献血员中亦可检出。PNH 克隆只有在骨髓受到损伤, 正常造血细胞受到抑制时, 才得以扩增, 从而发病。PNH 患者骨髓具有正常及异常造血

细胞同时存在 (CD59⁺及 CD59⁻两群), 两群细胞体外生长能力均较正常为低, 但 PNH 患者的异常造血细胞具有一定增殖优势, 这是因为 PNH 细胞具有抗凋亡能力, 具有 GPI 锚连蛋白的正常细胞易被 T 细胞识别而杀伤, 缺乏 GPI 锚连接蛋白的造血细胞则可逃逸。

[我国 PNH 病例的临床表现的特点]

PNH 患者临床可分为两种类型: 溶血性 PNH 和低增生性 PNH, 后者包括再障-PNH 综合征。据北京协和医院统计, 78% 患者病程中先后出现血红蛋白尿, 但以血红蛋白尿发作为症状仅占 15.9% 的病例, 多数于发病后半个月至 17 年才发现, 中位发生时间为 1.2 年, 另有 21.3% 的病例始终无血红蛋白尿。血红蛋白尿发作可分为频发 (发作间隔小于 2 个月)、偶发 (发作间隔大于 2 个月) 和不发 (观察 2 年不发这), 三者比例为 1.3: 1.7: 1。

PNH 和再障关系相当密切, 可以互相转化且可并存。在 PNH 患者中约有 30% 病例与再障相互转化, 绝大部分病例系在再障过程中或痊愈后经过一段时间转为 PNH。再障患者经过抗淋巴细胞 (或胸腺细胞) 球蛋白 (ALG 或 ATG) 治疗后, 再障好转, 而有 10%~31% 转为 PNH。检测白细胞表面 GPI 连接蛋白, 约有 30%~50% 再障患者可检出具有 PNH 特征的细胞, 提示再障患者本来就有转变为 PNH 可能, 能否转化取决于残存正常造血细胞多少和 PNH 克隆能否取得生长优势。少数 (5%) 患者经过一段时间也可转为再障。另有一些患者可同时具有 PNH 和再障两者的特点。以上这些情况统称 PNH-再障综合征, 据国内统计约占 PNH 病例的 16.5%。如先为再障后发生 PNH 者生存率要高于先发生 PNH 而后形成再障者。目前认为原发性再障、骨髓增生异常综合征-难治性贫血 (MDS-RA)、和 PNH 都具有毒性 T 淋巴细胞克隆的扩增, 有人认为在免疫因素致使骨髓衰竭时, 机体发生基因突变, 以避免造血细胞遭受免疫损伤而发生骨髓衰竭。因此, PNH 也可视为患者自身对再障和 MDS 的“自然疗法”。

东西方国家 PNH 病例的临床表现有所不同, 西方国家溶血性 PNH 病例要显著多于低增生性 PNH, 且并发血栓形成 (肝静脉、肠系膜静脉、脑静脉、下肢深静脉) 要比东方国家多, 欧美统计 PNH 病例合并血栓形成高达 23%~50%, 而我国只占 11%, 日本统计仅占 6.2%。且我国 PNH 病例发生血栓形成以肢体浅静脉为主, 内脏深静脉极少见 (如肝静脉栓塞所致布加综合征)。血栓形成是 PNH 患者主要死亡原因。东方国家低增生性 PNH 要显著高于西方国家, 日本统计低增生性 PNH 要占总病例数 37.8%。并且 PIG-A 基因突变类型也有所不同, 欧美以碱基缺失为主, 尤为大片段缺失, 染病则以碱基取代为主。

[实验诊断的评价]

1、过筛试验: 尿潜血和含铁血黄素染色 (Rous 试验) 可视为过筛试验。嘱患者每日留尿 4 次 (清晨、午睡后、傍晚、夜间) 连续 4 天查尿潜血, 2/16 次阳性, 排除血尿及其他原因血红蛋白应疑及本病。Rous 试验阳性率 73%, 是诊断慢性血管内溶血的重要指标, 应连续查 3 次, 将尿液离心沉淀, 用福尔马林固定尿沉渣中脱落的肾曲管上皮细胞, 再做铁染色可提高阳性率。

2、补体溶血试验: 常用的有 Ham 试验, 其阳性率 79%, 但其特异性高; 糖水试验阳性率 88%, 但易出现假阳性; 蛇毒因子溶血试验阳性率 81%; 补体溶血敏感试验可以检测红细胞破溶所需补体量, 将 PNH 红细胞分为 I 型 (补体敏感度正常)、II 型 (中度敏感)、III 型 (高度敏感)。以补体溶血试验诊断 PNH, 总的评价是灵敏度不高, 有时应用 Ham 诊断 PNH, 需要反复检测多次, 甚至 6、7 次, 始能获得一次阳性。

3、直接检测 GPI 锚连接蛋白：以流式细胞术检测 GPI 锚连接蛋白缺失细胞数是诊断 PNH 最直接、最敏感的方法，Ham 试验可检出 1%PNH 细胞，流式细胞术直接检测锚连蛋白缺失，可检出 0.1%PNH 异常细胞，大大提高了检出 PNH 的灵敏度，CD59 的灵敏度要高于 CD55。PNH 克隆累计造血细胞，其检出次序为：粒细胞→单核细胞、红细胞→淋巴细胞。CD59⁺粒细胞最早被检出，具有早期诊断价值，且受输血影响少。骨髓出现比外周血早，网织红细胞略早于红细胞，淋巴细胞 PNH 克隆的检出在粒细胞、红细胞 PNH 克隆消失后仍可维持多年。因此，建议流式细胞术检测血细胞 CD59/CD55 应同时测定红细胞、粒细胞和淋巴细胞。由于流式细胞术检测血细胞 CD59/CD55 缺失细胞灵敏度高，因此，CD59⁺或 CD55⁺血细胞被检出只能说明存在异常细胞，是否可以确诊 PNH，尚需借助于 Ham 试验。流式细胞术检测 CD59/CD55 的临床价值在于：当检测为正常的可以排除 PNH。嗜水气单胞菌毒素溶血试验原理系毒素与 GPI 蛋白连接，破溶正常细胞，毒素作用后细胞留存率与 CD59⁺率一致。

[治疗的进展]

1、传统治疗方法：传统治疗方法是采用非特异性综合治疗，包括避免易引起溶血发作的诱因（感染，药物如铁剂、阿司匹林、鲁米那、磺胺等，食醋，浓茶，手术，造影，剧烈运动，输全血等），采用强的松、大剂量维生素 E 以减轻溶血，骨髓增生不良可使用雄激素（达那唑），若有缺铁证据可给予小剂量铁剂（普通剂量的 1/5~1/10），缺乏叶酸应予补充。输血宜用盐水洗涤或冷冻红细胞，右旋糖酐静脉滴注可用于急性发作。维生素 E 和亚硒酸钠可防止细胞膜氧化损伤，中药当归提取物阿魏酸钠杨梅根皮提取物“防溶灵”也有类似作用。采用化疗药物抑制异常克隆，应用宜慎重。传统方法不能根治 PNH。

2、新疗法：新疗法是具有特异作用，提高了 PNH 的疗效。这些方法包括：

(1) 骨髓移植 (BMT)：是唯一能治愈本病的方法。由于本病系良性疾病，且部分病例可自愈，而 BMT 具有风险，因此目前认为 BMT 的指征为 PNH 合并骨髓增生低下，且反复发生严重血管栓塞性并发症的患者。常用预处理方案为 CTX/TBI 或美法仑/CTX。国外报道 60 例异基因 BMT 75%获得造血功能恢复并长期生存。自身造血干细胞移植，外周血采集造血干细胞，去除异常细胞，扩增正常造血干细胞回输，但患者的正常造血干细胞并非真正正常。非清髓性造血干细胞移植及 HLA 相合无关供者 (MUD) 均有成功报道。

(2) Eculizumab：是一种人源性 C₅ 单抗，可抑制 C₅ 转化酶，阻止膜攻击复合物的形成。11 例依赖输血的 PNH 患者，Eculizumab 600mg 每周静滴一次×4 周，4 周后 900mg 隔周一次，直至 12 周，溶血控制，可以基本不输血，使生活质量改善，是安全有效治疗溶血性 PNH 的方法。

(3) 免疫抑制剂 (ATG、ALG、CsA)：适用于低增生性 PNH 的治疗。正如前述，不论 PNH 或再障都有毒性 T 淋巴细胞克隆的扩增，但并非针对 GPI 锚蛋白。但需要注意的是 ATG 或 ALG 作为抗体与人血细胞表面抗原结合形成免疫复合物易激活补体。环孢素 A (CsA) 应用比较安全。

(4) 基因治疗：许多学者试图将 PIG-A 基因转入造血干细胞，以纠正患者锚连蛋白缺陷。Nishimura 等 (2001 年) 以逆转录病毒为载体，可将 PIG-A 基因有效并稳定地转入来自 PNH 患者的缺失 PIG-A 基因的多种细胞株及骨髓单个核细胞，使其恢复 GPI 锚连蛋白的表达，另外，也可以转入外周血中 CD34⁺细胞。但采用基因治疗是否回加重骨髓衰竭，尚待进一步研究

急性淋巴细胞白血病治疗进展

刘霆(四川大学华西医院血液科)

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是一组生物学和预后不同的异质性疾病。既往公认的预后不良因素包括: 年龄; 发病时白细胞计数; 不易或未能达到完全缓解; 特异的染色体异常; 以及免疫表型等。近年来在分子生物学上的进展为临床上根据细胞遗传学特征更为准确地识别 ALL 预后不同的分组, 并根据其危险度调整治疗策略, 使治疗更加个体化和高效低毒。新的治疗策略使成人 ALL 的完全缓解率几乎与儿童 ALL 的缓解率相似, 达到 80%, 但与 80% 的儿童 ALL 能够治愈相比, 成人 ALL 的长期无病生存率仍相当低, 仅 30%~40%。因此, 如何延长 DFS, 仍然是成人 ALL 治疗的主要难点。

一、急性淋巴细胞白血病的经典治疗

目前, ALL 化疗的主要内容仍然是序贯地进行诱导缓解、巩固治疗、和至少持续 2 年的维持治疗。治疗的目的是恢复正常造血, 预防耐药克隆的出现, 对庇护所如中枢神经系统 (CNS) 的预防, 以及通过缓解后的巩固治疗清除 MRD。

1. 诱导缓解治疗: 成人 ALL 最常用的诱导缓解方案包括长春新碱、泼尼松、蒽环类, L-门冬酰胺酶。长春新碱加类固醇激素 CR 率为 40~65%, 但中位缓解时间仅为 3~7 个月, 加入蒽环类药物使 CR 率提高到 72~92%, 中位缓解时间约为 18 个月。用地塞米松 (DX) 替代泼尼松, 表现出更强的抗白血病活性和脑脊液中更高的药物水平。上述联合用药方案已经能够获得相当高的缓解率, 在上述方案的基础上再加上环磷酰胺 (CTX)、阿糖胞苷 (Ara-C) 和其他药物难以证实 CR 率是否会有进一步的提高。但强力的诱导缓解治疗可能会对疾病缓解时间和长期生存产生积极的影响。如在 T-ALL 加用 Ara-C 和 CTX, 在成熟 B-ALL 分次应用 CTX 和用大剂量甲氨喋呤 (MTX)。在诱导缓解治疗期间, 生长因子的应用能减轻骨髓抑制, 并使强力化疗方案能够及时实施。

2. 巩固治疗: 包括改良的诱导缓解方案, 序贯的巩固治疗方案, 和造血干细胞移植。由于各个临床研究中, 巩固化疗的疗程数、化疗时间, 方案中各药物

的组合各不相同,很难评价治疗方案中各组成成分的作用。目前的治疗策略倾向于根据亚型和疾病危险分组调整巩固治疗方案。HyperCVAD是一个强力的化疗方案,分次给予CTX、大剂量Ara-C和MTX。与较早期使用的化疗方案相比,Hyper-CVAD方案诱导缓解率(91%对75%, $p<0.01$)和生存率(39%对21%, $p<0.01$)更高。英国医学研究会(MRC)进行的一项临床研究中,病人随机地在第5周时接受一个疗程的早期强化治疗,或者在第20周时接受一个疗程的晚期强化治疗,或者两者都接受。尽管5年DFS只有轻度增加,但早期的强化治疗预防了疾病的复发。德国多中心的临床试验根据亚型和危险分组进行强力的巩固治疗。标危B-ALL组接受大剂量MTX, T-ALL接受CTX和Ara-C治疗,高危B-ALL则接受大剂量MTX加大剂量Ara-C。在高危组,第二个疗程的诱导缓解方案用大剂量Ara-C(3g/m², 4次)加米托蒽醌方案。标危组的CR率为87%,中位缓解持续时间为57个月,5年的生存率为55%。但强力的诱导/巩固治疗似乎并没有提高高危组的CR率和DFS。与其他高危组病例仅获得19%的持续CR率相比,注意到Pro-B ALL病例能获得41%的持续CR率。在GIMEA的临床试验中,ALL病例随机地接受CR后早期强化或维持治疗。在388例病例中,201例只接受维持治疗,而187例先接受巩固治疗,然后接受维持治疗。随访8年时,巩固-维持治疗组有36%的病例,单用维持治疗组有37%的病例仍处于缓解中。由于治疗毒性和依从性的问题,只有35%的随机分到强力巩固治疗组的病例在预期的时间表内完成了他们的治疗,似乎强力的CR后治疗并不影响持续CR率。增加巩固治疗的力度导致的结果不一,且在某些临床试验中患者对其依从性受到质疑。是否有特殊的疾病亚群从这种治疗中获益仍有待于进一步研究。

3. 维持治疗: 方案包括每日口服6-巯基嘌呤(6-MP), 每周一次给予MTX, 定期给予长春新碱和泼尼松, 持续2-3年。延长维持治疗时间超过3年, 并无任何优势。但省略维持治疗与DFS率降低有关。强力的维持治疗剂量与传统的维持治疗剂量相比, 并无任何明显的优势。在T-ALL和成熟B-ALL病例, 维持治疗的益处仍受到质疑。因为这些病例对短期的强力化疗方案治疗反应好, 并且缓解超过1年后很少有复发的。

4. 中枢神经系统(CNS)白血病的预防: ALL诊断时很少有中枢神经系统的侵犯(<10%), 但如果不予CNS的预防治疗, 50~75%的病例在1年时发生CNS的病变。CNS的预防明显地减少了CNS的病变。CNS的预防包括鞘内化疗(MTX、Ara-C、

DX), 大剂量全身化疗 (MTX、Ara-C、L-asparaginase) 和颅脊髓放疗 (XRT)。头颅XRT的作用目前尚有争议。它可能会产生的神经系统副作用包括惊厥、痴呆、智力障碍、儿童生长停滞以及其他并发症。最近研究提示联合鞘注和大剂量全身化疗, 不需头颅XRT能够有效地预防CNS白血病, 即使是那些伴有发生CNS侵犯高危因素的患者, 也能有效地预防。基于Hyper-CVAD方案的治疗经验, CNS的预防在低危组给予4次鞘注治疗, 在高危组给予8次鞘注治疗, 成熟B-ALL或Burkitt淋巴瘤/白血病需给予16次鞘注治疗。对伴有颅神经根受累的病例颅底XRT治疗有效。

5. 造血干细胞移植: HLA相配的相关供者的干细胞移植 (SCT) 已经被应用于治疗各种类型的成人ALL。在CR1后用HLA相配的异基因SCT治疗的生存率约为50%。然而, 对如何最有效地应用异基因SCT治疗成人ALL仍存在很大的争议。对移植失败病例的分析提示了SCT治疗AML和ALL的主要区别。AML病例在CR1或CR2接受异基因SCT, 最可能导致移植失败的原因是治疗相关的死亡, 包括并发感染和移植物抗宿主病 (GVHD), 因复发所导致的移植失败在AML病例中是少见的。然而, ALL的病例除了面临同样的治疗相关的死亡危险, 即使对那些移植后存活下来的患者, 仍然存在复发的高度危险性, 而且极少有病例在CR2或疾病更晚的时期进行移植获得治愈。此外, 异基因SCT后复发的病例用供者淋巴细胞输注, 在73%的CML病例和29%的AML病例中可以诱导再缓解, 而ALL病例则疗效甚微。缺乏GVL作用可能是成人ALL在CR2或更晚时间接受异基因SCT有较高的复发率和相当低的长期DFS的原因。

国际骨髓移植登记处比较了125例接受强力缓解后化疗的ALL病例和484例接受HLA相配的相关同胞SCT的ALL病例, 9年的DFS在化疗组为32%, 而在移植组为34%。治疗失败的原因各不相同, 疾病复发率在化疗组为66%, 而在移植组为30%, 治疗相关的死亡是导致移植失败的主要原因。另一个国际多中心临床试验 (MRC/ECOG) 中, 所有ALL病例接受2个疗程的诱导治疗, CR后有HLA相合供者的病例接受异基因SCT (170例), 其他病例 (264例) 接受标准的巩固/维持治疗2.5年, 或者接受自体SCT。结果显示, 异基因SCT组5年DFS为54%, 而化疗/自体SCT组为34% ($p=0.04$)。在标危病例组, 异基因SCT治疗的5年DFS为66%, 化疗/自体SCT组为45% ($p=0.06$)。高危病例组的5年DFS则分别为44%对26%。这一研究提示无论ALL的危险分组情况, 在CR1后进行异基因SCT能获得比化疗更好的

疗效。自体SCT的疗效明显比异基因SCT差。与单独应用化疗治疗相比,其在延长DFS上也无优势。

二、费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病的治疗

Ph+ALL的发生率与年龄显著相关,在ALL中总的发生率为20%~30%,随年龄增长发生率增高,美国西南肿瘤研究组报道,18岁以下的儿童患者中Ph+ALL小于3%,25岁以下可升至6%,25-35岁中达14%,36-55岁中占33%,55岁以上可高达53%。尽管60%的病例能获得CR,但大多数病例会复发,其5年的DFS低于10~20%。即便应用强力的化疗方案如Hyper-CVAD治疗,其总的生存率并无提高。在CALGB的一个研究中,Ph+ALL病例的CR率为79%,而5年的持续CR率仅为8%。

对所有获得CR的Ph+ALL病例均建议进行SCT。国际ALL临床研究组比较了Ph+ALL病例接受SCT和化疗的疗效。167例病例接受SCT,其中40例为相配的相关供者,23例为相配的无关供者,7例为自体SCT。77例病例接受持续化疗。SCT组的治疗相关死亡率较化疗组高,相配的相关供者为37%,相配的无关供者为43%,自体SCT为14%,化疗为8%。5年的疾病复发危险性,异基因SCT组低于自体SCT/化疗组(29%对81%)。5年生存率,异基因SCT组为43%,而自体SCT或化疗为19%。如果异基因造血干细胞移植失败,进一步的治疗罕有效果。Ph+ALL患者进行自体造血干细胞移植后长期存活的报道很少,采用净化的自体骨髓移植或外周血干细胞移植后的无病生存率为22%,平均持续时间52个月。但如果不是在第一次缓解期进行的移植,没有患者能长期存活。

伊马替尼是一种选择性BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂,用于治疗Ph+ALL显示出良好的应用前景。一个国际多中心II期临床试验评价了伊马替尼在治疗复发和耐药的Ph+ALL中的安全性和疗效。伊马替尼最初的剂量为400mg/d,以后提升到600-1000mg/d口服。56例病例中,48例为复发和耐药的Ph+ALL,8例为CML急淋变。60%的病例获得血液学反应,19%的病例获得完全的血液学缓解。Wassmann等报道应用伊马替尼挽救治疗68例复发和耐药的Ph+ALL病例的结果。在治疗第14天检测骨髓原始细胞低于5%的病例中,92%的病例获得了完全的血液学或骨髓的反应。而在治疗第14天骨髓中原始细胞大于5%的病例则对伊马替尼耐药。伊马替尼对复发和耐药的Ph+ALL有明显的抗白血病活性,能使其获得血液学或骨髓反应,但其持续时间较短,很快发生继发耐药,这反映了其单药治疗的局限性,必须与其

他药物联合应用以克服耐药。M. D. Anderson肿瘤中心研究了在初发Ph+ALL病例中联合应用伊马替尼和Hyper-CVAD的疗效。8个疗程的诱导缓解和巩固治疗，每个疗程的第11~14天给予伊马替尼，8个疗程结束后给予伊马替尼400mg/d口服，作为维持治疗1年。初步的研究结果显示这种联合治疗是安全的，并且疾病的缓解率较高，但其对长期DSF的作用尚不清楚。

采用伊马替尼联合诱导化疗和巩固化疗治疗新发的Ph+ALL患者，以期望提高治疗的疗效和预防继发性耐药。Thomas等最近报道一个II期研究结果，他们将伊马替尼（每个周期的第11-14天）与Hyper-CVAD化疗联合用于治疗Ph+ALL患者。进入研究的26个疾病处于进展的患者中，有25个（96%）在平均21天后达到了完全缓解，提示伊马替尼与同时进行的化疗有协同作用。部分患者在分子水平上巢式PCR检测骨髓细胞bcr-abl转为阴性。加用了伊马替尼没有增加药物的治疗相关性。日本成人白血病研究组进行的一项前瞻性研究也有类似的结果，伊马替尼在诱导治疗一周后与化疗同时给予，在巩固治疗阶段，伊马替尼与大剂量MTX或Ara-C交替用药。完全缓解率为95%，而且随治疗时间延长bcr-abl转阴率显著提高，达到73%，最早在治疗后2个月就出现分子水平上bcr-abl转阴。一年无事件发生率（EFS）和总的存活率（OS）分别是78%和88%，联合用药的耐受性与单用化疗无明显差异。在这些研究中，给予伊马替尼并没有对之后的造血干细胞移植产生不良的副作用。

在一个前瞻性随机的多中心试验中评估了伊马替尼单药用于新发的年老Ph+ALL患者的疗效。年老患者（平均年龄67岁）被随机分成两组，分别接受4周的伊马替尼（600mg/d）治疗和诱导化疗。完成诱导治疗并且达到CR或PR的患者再接受联合用药巩固治疗。伊马替尼诱导治疗的效果显著优于化疗，患者的CR、PR分别为93%和7%，总的有效率100%。相比之下，化疗组中有46%的患者治疗失败。伊马替尼组的严重感染并发症更加少，没有在诱导治疗阶段死亡的患者。

异基因造血干细胞移植之前低水平的bcr-abl转录是有利的低风险因素。巩固化疗时加用伊马替尼可能会增加PCR检测转阴的患者，而且也可能降低造血干细胞移植前的复发率。在一个I/II期研究中，伊马替尼与中等剂量的Ara-C、米托蒽醌联合使用，伊马替尼的剂量逐渐加大。初步的试验结果提示伊马替尼剂量达800mg/d时会产生过大的药物毒性。与以前的试验对照组相比，联合治疗时伊

马替尼剂量在600mg/d上对分子水平的转阴率没有进一步的提高,提示在诱导治疗阶段给予伊马替尼可能会有更加显著的疗效。

Tee等报道了伊马替尼联合化疗之后进行异基因造血干细胞移植的可行性,29例成人新发的Ph+ALL患者在完成诱导治疗后进行异基因造血干细胞移植,另有一组31例患者进行异基因造血干细胞移植但没有给予伊马替尼。比较两组患者的治疗结果,在疾病缓解后造血干细胞移植之前,伊马替尼组的复发率明显低于对照组(3.5%比49.3%, $p=0.002$)。伊马替尼组中有更大一部分患者处于持续完全缓解并接受了移植,从而疾病复发率更低,无病生存率更高(76%比38%, $p=0.001$)。在急性的移植相关毒性反应和死亡率方面,两组没有差别。这些试验结果提示伊马替尼的治疗可能会提高造血干细胞移植对Ph+ALL患者的治愈率。对于不适合异基因造血干细胞移植的Ph+ALL患者来说,伊马替尼联合低剂量 α 干扰素可能有助于延长血液和分子水平上的缓解。

复发或难治性Ph+ALL的治疗:Ph+ALL在治疗上的一个主要困难是疾病复发。尽管异基因造血干细胞移植成功的可能性较小,但是对于一部分患者来说移植后可能治愈疾病,所以应该把移植作为一种治疗方法。目前复发的Ph+ALL患者中,大多数已经接受过伊马替尼的治疗,最终难免治疗失败。对于伊马替尼治疗失败的患者,还没有较好的挽救治疗方案,目前最好的方法是将这些患者纳入新的临床试验中。最近研制的第二代酪氨酸激酶抑制剂(AMN107和BMS354825)正在进行II期临床试验。疾病复发时,在诊断方面应该包括对bcr-abl上酪氨酸激酶的突变进行分析,因为新一代酪氨酸激酶抑制剂对于多数白血病细胞中的T315I突变无抑制作用。

三、儿童和年轻患者急性淋巴细胞白血病的治疗

儿童急性淋巴细胞白血病患者采用加强的化疗方案已经取得成功,大多数儿童前B-ALL患者诱导缓解率可达90%以上,5年无病生存率接近80%。近期的研究提示对年轻患者采取较儿科治疗方案更为强烈的治疗,其治疗效果更好,另外,对T-ALL分子机制的新的认识亦引发了新的治疗策略。

前B-ALL患者治疗效果与年龄相关,治疗效果最好的是1-5岁的儿童,其EFS率高于80%。15-18岁的青少年患者EFS率降至60%,而成人的EFS率更低,仅40%。相反,T-ALL约占10岁以上ALL患者的95%,其平均EFS率60%,与年龄不相

关。提示ALL患者治疗效果的最重要的指标是原始淋巴细胞的基因和分子特征。细胞遗传学异常包括染色体突变或染色体数目变异,其中最重要的细胞遗传学异常是费城染色体(表1)。

表1 儿童和成人ALL患者细胞遗传学亚群和生存率比较

	出现频率 (%)		5年DFS (%)	
	成人	儿童	成人	儿童
TEL/AML1 t (12;21)	1-3	20-25	罕见	90
MLL/AF4 t (4;11)	5-7	22	0	20
BCR/ABL t (9;22)	25-30	5	<10	20-40
Hyperdiploid	5	25	10-40	80-90
Normal karyotype	30	9-37	40	70-87

CALGB和儿童癌症组 (CCG) 通过序贯试验比较了1988-1998年收治的16-21岁患者的资料。将CALGB收治的103例患者和不同的CCG中心收治的196例患者进行对照,两组病例在年龄、性别、免疫分型、白细胞计数、细胞遗传学异常等方面均较好匹配。尽管两组的CR率相似 (CCG96%; CALGB93%), 但6年EFS率明显不一致, CCG研究中为64%, 而CALGB研究中仅38%。荷兰的研究者对15-21岁患者的研究报道与之相似。接受儿科方案治疗的患者5年DFS率为69%, 而接受成人方案治疗的患者仅为34%。意大利亦有研究报道, 14-18岁患者接受成人方案化疗效果不如强烈的儿科方案好。

Dana-Farber癌症研究所 (DFCI) 对所有ALL患者采用同样的治疗方案。在15-18岁的患者, 其治疗结果相对较好, 5年EFS为77%。在这些研究中, 所有的儿童 (1-18岁) 的EFS为83%。年龄在18-50岁的成人治疗方案与儿科高危组的方案相同, 主要的目的为证实强烈的儿科方案在新诊断的成人ALL中应用的可行性以及药物的毒性。到2005年7月, 34例符合条件的成人患者完成了诱导缓解治疗。中位年龄为31岁 (19-48岁)。33%为T细胞型, 18%Ph+。70% (27/34) 达到完全缓解。

T-ALL发病多见于年龄较大的儿童, 青少年和青年。尽管在成人中疗效较前B

细胞ALL好,但复发或难治的T-ALL对标准化疗方案耐药,仅少数可再次获得缓解。因此,新的靶向治疗可能会改善许多T-ALL患者的治疗效果。目前已经发现T-ALL有5种不同的T细胞癌基因(HOX11, TAL1, LYL1, LM01, LM02)异常表达,这5个癌基因与胸腺细胞发育特定时期提示发育停止的基因表达信号相关,因此,他们对于发病机理和治疗可提供重要的信息。有HOX11突变的患者治疗效果较好,对药物高度敏感,OS率大于90%。最近还发现T-ALL中NOTCH1信号传导通路调控异常。NOTCH1的表达是正常的T细胞祖细胞发育所必需的,在动物模型中NOTCH1的功能区突变可以产生T-ALL。这提供了采用NOTCH分泌酶抑制因子治疗复发或难治的T-ALL,或T细胞淋巴瘤母细胞淋巴瘤的基础。

四、成人急性淋巴细胞白血病的治疗

与儿童相比,成人ALL的临床试验研究未获得更令人鼓舞的结果。目前成人CR率约80%,5年DFS仅30-40%。MRC对儿童及成人患者均采用相同的方案化疗,发现DFS和OS率均仍有明显差异,从而提出简单地将儿科方案用于成人并不适合。

CALGB在经典诱导方案的基础上增加环磷酰胺,采用5药联合诱导化疗,在巩固阶段采取了德国BFM多中心临床试验的方案,中位年龄39岁,CR率达86%,3年DFS 46%,3年总生存率50%。在随后的一项研究中,将患者随机分为增加G-CSF组及安慰剂组,结果显示前者CR率显著提高(87%对77%),但3年DFS(41%)和OS(43%)无明显改变。最近一项用A-B-C方案的研究,特点是诱导缓解时柔红霉素剂量加大,随后用大剂量甲氨喋呤和阿糖胞苷巩固治疗,CR率仅78%,中位生存时间19个月。OS降低的部分原因可能与这些研究对象的年龄增加有关,其中位年龄为40岁,而CALGB研究中中位年龄是32岁。在CALGB研究中,小于30岁的患者的CR率可达94%,DFS率51%,OS率69%,而30-59岁的患者的CR率为85%,DFS率和OS率分别为43%和39%。CALGB的研究证实了以下较为重要的几点。第一,成人患者对L-门冬酰胺酶的耐受性较好。第二,T-ALL患者的确较前B-ALL预后好,尤其有纵隔肿块时。尽管T-ALL与前B-ALL患者的CR率相似,但T-ALL的OS率可达62%,而前B-ALL的OS率仅为38%。第三,无论是前B-ALL,或者T-ALL患者,其免疫表型中同时表达异常髓系抗原并不影响总体预后。

MD安德森癌症中心采用了Hyper-CVAD方案,方案是将环磷酰胺、长春新碱、阿霉素及地塞米松周期与甲氨喋呤、阿糖胞苷周期交替应用,中位年龄40岁,92

%的患者达到CR, 5年DFS和OS率均为38%。另一方面, 年轻患者治疗效果好于年长患者, 例如小于30岁的患者CR率达98%, OS率54%, 而30-49岁的患者的CR率和OS率分别为89%和42%。法国LALA-94多中心试验证实CR率为84%, 3年EFS率仅37%。英国医学研究委员会(MRC)和德国多中心临床试验也有与之相似的研究结果。

四川大学华西医院血液科2004年9月-2006年4月采用Hyper-CVAD方案共治疗33名患者, 年龄14~60岁, B-ALL22例(其中Ph+ALL 5例), T-ALL4例, NHL7例(其中淋巴瘤母细胞性5例, Burkitt2例)。16例为初治病例, 17例为复发/难治性病例。CR在初治患者为87.5% (14/16), 复发/难治病例为43.75% (7/16), Ph+患者为60.0% (3/5), 治疗相关死亡在三组分别为12.5% (2/16), 31.25% (5/16) 和40.0% (2/5)。

五、老年急性淋巴细胞白血病患者治疗

儿童, 成人, 老年组ALL的临床和生物学特征有巨大的差异, 特别是年龄和细胞遗传学的异常决定了ALL生物异质性, 并且为治疗结果分别提供了重要、独立的预后因素。与儿童/成人组比较, 老年患者较少出现外周淋巴结肿大(21%比51%)或纵隔肿块(1%比14%)或脾肿大(26%比45%), 但肝肿大或中枢系统浸润无明显差异。体重减轻多见于老年患者, 而发热, 感染和出血则不常见。最明显的差异是免疫表型和染色体核型。B-ALL占老年组的89%, 而年轻成人组为66%。相反, T-ALL仅占老年患者的8%, 而年轻成人组为29%。随着年龄的增长, ALL患者出现Ph染色体阳性的机率上升, 55岁以上可高达53%, 并且这一群体对常规化疗疗效差。

老年患者疗效差的根本原因依然是分子生物学特性的不同。CD10 (CALLA) 阳性的B-ALL是成人和儿童ALL中最常见的免疫表型, 在儿童这种类型的ALL通过化疗就可达到很高的治愈率; 但成人病例中这一类型有50%的为费城染色体阳性, 这就解释了为什么CD10+的成人ALL比儿童ALL预后更差。此外, 其他的特殊染色体异常如: t(4; 11)、t(19; -)、t(11; -); 或ALL伴有髓细胞表型, 或null细胞表型; 都多见于成人和老年患者。与年龄相关的药理学和药动学变化, 基础疾病和多种内科疾患, 营养状况, 以及由此相关的复杂的治疗方案都会影响到老年患者的疗效。造血干细胞的储备能力随年龄的增加而减少, 使老年患者化