

中南、西南第二次 白血病防治研究协作会资料选编

上

西藏自治区卫生局

一九七七年三月

前 言

在举国上下大赞大颂华主席，深揭猛批“四人帮”，抓纲治国，全国走向大治的大好形势下，中南、西南地区第二次白血病防治研究协作会于一九七六年十二月在河南省平顶山市召开。这次会议收到各种资料共199篇，为了进行交流，现将有关资料选编付印，分上、下两册。上册内容主要是白血病；下册内容包括再生障碍性贫血、恶性网质细胞病、多发性骨髓瘤等其他血液病。由于以前的白血病会议特别是一九七三年全国白血病座谈会（苏州会议）我区没有参加，白血病治疗方案的来源和疗效标准的评定均不甚了解，故此次将我们所收集到的这方面的资料共5篇一并编入。因篇幅关系，我们将有的文章进行了摘要概述。由于水平有限，编印仓促，谬误之处，请批评指正。

在编印过程中，承驻藏部队印刷厂及有关单位 and 同志的大力协助，仅此表示感谢。

编 者

一九七七年三月

目 录

上

中南、西南地区第二次白血病防治研究协作会议纪要.....	(1)
------------------------------	-----

白血病流行病学及病因学

我国白血病流行病学研究情况的综合报告.....	中国医学科学院分院 (5)
-------------------------	---------------

白血病前期的诊断和治疗

白血病前期.....	武汉地区血液病协作组 (9)
------------	----------------

白血病的实验研究

淋巴细胞转化试验在急性白血病患者中的初步观察	武汉医学院第一附属医院 (16)
白血病12例染色体观察.....	遵义医学院 (21)
骨髓细胞培养的进展.....	武汉医学院第一附属医院 (28)

白血病的 治 疗

中西医结合治疗急性白血病的临床观察.....	河南省人民医院 (33)
中西医结合治疗急性白血病46例初步体会.....	四川医学院 (37)
化疗与植物血凝素联合治疗急性白血病诱导缓解疗效初步观察 (摘要概述)	中山医学院第一附属医院 广东省医药工业研究所 (48)
转移因子应用于十例急性白血病的观察.....	昆明医学院 云南省一医院 (49)
转移因子应用于二例慢粒的近期观察.....	昆明医学院 云南省一医院 (51)

三尖杉四个酯碱治疗白血病96例疗效分析 (摘要概述)	
.....	中国人民解放军一八七医院 (52)
娃儿藤总碱治疗白血病临床疗效观察 (摘要概述)	
.....	广西壮族自治区白血病防治协作组 (54)
青黛治疗慢性粒细胞型白血病疗效原理的实验研究 (摘要概述)	
.....	中国医学科学院分院 (55)
青黛抗白血病作用有效成份的实验研究 (摘要概述)	中国医学科学院分院 (58)
急性白血病的化学治疗 (苏州会议资料)	浙江医科大学第一附属医院 (59)
细胞增殖动力学与急性白血病的化疗 (苏州会议资料)	上海药物研究所 (70)
白血病免疫治疗的进展 (苏州会议资料)	浙江医科大学第一附属医院 (85)

白血病的临床观察

急性白血病并发中枢神经系统病变的诊断与治疗	武汉医学院第一附属医院 (94)
急性白血病化疗与弥散性血管内凝血——附五例报告	
.....	武汉医学院第一附属医院 (99)
小儿白血病90例临床分析	武汉医学院第一附属医院 (103)
急性粒细胞型白血病的皮肤表现	湖南医学院第一附属医院 (109)
慢性粒细胞性白血病的研究进展	武汉市第八医院 (111)
慢性粒细胞型白血病急性变的诊断和防治	中山医学院第二附属医院 (121)
毛细胞白血病1例的报告	重庆医学院 (124)
附件一：白血病中西医结合分症施治的参考意见	(129)
附件二：关于白血病前期和白血病早期诊断的问题	(130)
附件三：一九七三年全国白血病座谈会 (苏州会议) 白血病治疗方案	(131)
附件四：一九七三年全国白血病座谈会 (苏州会议) 急性白血病疗效评定标准 (试行)	(137)
中南、西南地区1977年——1978年白血病防治协作计划	(139)

中南、西南地区第二次白血病防治 研究协作会议纪要

(1976·12·27)

(一)

在举国上下热烈欢庆英明领袖华国锋同志任中共中央主席、中央军委主席和粉碎王、张、江、姚“四人帮”反党集团的伟大胜利的大好形势下，中南、西南地区第二次白血病防治研究协作会议在河南省委、省卫生局和平顶山市委、市卫生局的领导和大力支持下，于1976年12月21日至27日在平顶山市召开。参加这次会议的有中南、西南九个省（自治区）和中国医科院分院等单位的医药科技人员和赤脚医生、红工医代表。还邀请了北京、华东、东北、华北、西北等协作区的代表和解放军代表共187人，其中列席代表35人，共收到经验交流资料199篇。中共平顶山市委书记赵风潮同志到会作了指示，协作组组长单位医科院分院党委副书记李彬如同志亲临会议指导。

会议以阶级斗争为纲，坚持党的基本路线，热情赞颂了英明领袖华主席的丰功伟绩，愤怒声讨了“四人帮”的反革命滔天罪行，进一步提高了阶级斗争、路线斗争和无产阶级专政下继续革命的觉悟。与会代表怀着极大的无产阶级义愤，列举了大量事实，愤怒声讨了“四人帮”反对和迫害伟大领袖毛主席、反对和陷害敬爱的周总理，反对以华主席为首的党中央，破坏社会主义革命和社会主义建设，妄图篡党夺权，颠覆无产阶级专政，复辟资本主义的反革命罪行，使大家进一步认识到王、张、江、姚“四人帮”是盘踞在我们党内的四条大毒蛇，是骑在中国人民头上的四个大恶霸，是钻进党中央的大阴谋家、野心家，是一个祸国殃民，罪大恶极的反党集团，是党内资产阶级的典型代表，是不肯改悔的正在走的走资派，是全国人民不共戴天的敌人。

正当我们面临着党变修、国变色的严重历史关头，以华国锋同志为首的党中央，以无产阶级革命家的雄伟气魄，英明果断，一举粉碎了“四人帮”篡党夺权的罪恶阴谋，挽救了革命，挽救了党，夺取了无产阶级反击资产阶级进攻的决定性胜利。使我们党在惊涛骇浪中转危为安，使我国历史避免了一场大灾难。赢得了全党全军全国人民的无限信赖和忠心爱戴，华主席不愧为毛主席亲自选定的接班人，不愧为把无产阶级革命事业推向前进的掌舵人，不愧为毛主席缔造的中国共产党的英明领袖。与会代表一致表示更

加热爱华主席，坚决拥护华主席，誓死保卫华主席。决心在以英明领袖华主席为首的党中央领导下，以抓革命、促生产的实际行动，把“四人帮”干扰破坏的损失夺回来。

会议期间，代表们怀着深厚的无产阶级感情，敬仰了大型彩色纪录片《伟大的领袖和导师毛主席永垂不朽》，缅怀毛主席对中国革命和世界革命立下的丰功伟绩，决心永远继承毛主席的革命遗志，把毛主席开创的无产阶级革命事业进行到底。

会议重温伟大领袖毛主席光辉的《六·二六指示》和敬爱的周总理对肿瘤工作的指示，总结交流了经验；讨论制订了1977~1978年的协作计划。兄弟协作区的代表并向大会介绍了宝贵经验，使大家受到很大启发。

(二)

自1975年5月第一次协作会议以来，各级党委加强了领导，在毛主席革命路线指引下，不断排除“四人帮”的破坏和干扰，本协作区的白血病防治研究工作又有了新的进展。

在白血病的流行病学调查和群防群治方面：

目前，已有广东、广西、湖南、湖北四个省（区）完成了全省（区）肿瘤死亡回顾调查，白血病的粗死亡率在1.00~3.06/10万人口之间。湖南省发现白血病死亡率由东北向西南逐步升高，贵州省调查发现东南地区的苗族和侗族的白血病少见。河南省白血病防治协作组调查了591例白血病的发病因素，提出病毒感染与化学药物是值得重视的线索。此外还发现了在3户家庭成员中同时出现有二个白血病患者现象。广西在肿瘤死亡回顾调查的基础上，建立了县以上的白血病防治研究协作组，举办了九期白血病学习班，还深入农村和工矿进行了一万五千人的白血病试点普查工作。中国医学科学院分院和河南医学院的血液病专业人员，贯彻落实毛主席光辉的《六·二六指示》，坚持开门办科研，走与工农兵相结合的道路，到河南省白血病相对高发区平顶山市的矿区和农村，在平顶山市委的统一领导下，与当地医务人员一起成立了协作组，建立了防治研究试点。一年多来作了大量的工作。会议期间与会代表参观了平顶山市白血病防治研究工作汇报展览。他们在坚持党的一元化领导，进行思想政治路线教育；坚持群众路线，普及血液病知识，建立防治网；坚持中西医结合，积极治疗现症病人；坚持“预防为主”，深入现场作病因调查；坚持现场——临床——实验室三结合，开展实验室研究等方面的体会受到了与会代表的重视。

白血病早期诊断方面：

在这次会议上，河南、贵州、四川等省共提出48例白血病前期病例报告，除回顾性病例调查外，还进行了前瞻性的动态观察，对白血病前期和早期白血病的认识较前提高了一步。

河南、广西、湖南等省在总结白血病前期病例的骨髓细胞形态学上作了比较细致的

对比观察。发现在疾病早期,有些病例的幼稚细胞已具有某些白血病细胞样改变。

有关染色体畸变在白血病早期诊断中的临床意义受到不少单位的重视。湖南、贵州等省在染色体分带和形态畸变的研究上积累了宝贵的资料。

为了寻找白血病的早期诊断方法,湖北采用周围血白细胞浓缩法提高了血幼稚细胞的检出率。四川提出了采用胎儿脐带血清加维生素B₁₂作培养基,用于染色体和淋巴细胞转化试验的简便方法取得较好效果,为基层的普及推广创造了有利条件。

医科分院对一例急粒病人的白血病细胞成功地进行了长期培养,为白血病的诊断、治疗及抗白血病药物的筛选等提供了有利的条件。

会议认为:对白血病前期和早期诊断应予充分重视。加强这方面的研究,是贯彻“预防为主”方针,猛攻白血病“三关”的重要关键之一。与会代表对白血病前期和早期白血病的诊断标准进行了讨论,但未得出统一的结论。会议呼吁临床与基础研究人员应加强对白前和早期诊断方法的研究。

白血病中西医结合治疗方面:

各地报导可供分析的病例有200余例,治疗效果有所提高。根据四川、河南等地的资料,成人急性白血病中西医结合治疗的总缓解率为74.9~82.7%,中数生存期已提高到9个多月。四川报导生存期在2年以上的病例已提高到17.2%,经验证明,中西医结合治疗比单纯化疗效果好,进一步坚定了走中西医结合道路的信心。

会议在批判国外化疗“全部杀灭”的形而上学观点同时,贵州省在会上介绍了急性白血病的中西医结合治疗,在发作期应以攻为主、扶正为辅,缓解期应是全面扶正、兼清余邪的经验。会议在贵州、四川、云南、河南、广东等省提出的分型方案基础上,通过协商讨论,提出了一个分为“湿热”、“瘀血”和“气血双虚”三型,并根据不同情况辨证施治、随症加减的初步意见,供各地今后试用。四川提出联合化疗中使用同步化的一个方案,经治疗5例慢粒效果显著。广东报导了三尖杉酯碱治疗白血病90例的临床观察,完全缓解率为23.3%,总缓解率达76.7%。在免疫治疗方面,云南和广东分别采用转移因子和植物血凝素治疗急白均认为有提高疗效和防治感染的作用。

有关慢粒的研究,医科分院对133例系统随访的慢粒患者预后因素进行了分析,提出早期诊断,早期中西医结合治疗对延长生存期防止急性变的重要性。

贵州省采用中医活血化瘀的治疗方法使一例白前病人的病情明显好转。

抗白血病药物的研究:

对当归芦荟丸治疗慢粒主要成份之一青黛的研究,近一年来又有新的进展。四川、河南等地在临床上进一步肯定了疗效。医科分院从免疫机能、核酸代谢、染色体和超微结构改变方面进行了疗效原理研究,认为青黛治疗慢粒的作用不同于马利兰等化疗药物。对于青黛的研究,大家认为有必要加强协作,进一步分离有效成份并提高临床疗效。此外,广西完成了娃儿藤总碱有效成份的分离鉴定,认为对急性白血病有一定疗效。湖南、贵州对漆姑草,云南对臭灵丹的临床试用也都取得一定疗效,值得进一步扩大试用。在合成药方面,山柑柑碱,二去水卫矛醇等在完成实验室初步药理工作后正开

始在临床试用。

会议还交流了再生障碍性贫血中西医结合治疗、护理和发病原理方面的经验。

(三)

会议在认真总结经验的基础上，经过充分讨论协商，制订了1977—1978年的协作计划（见附件）。大家一致认为：白血病是血液系统的一种恶性肿瘤，主要侵犯青少年，占其恶性肿瘤的首位，目前它的病因还不清楚，早期诊断和根治方法还没有解决，死亡率很高，严重的危害着人民的生命健康，为了进一步贯彻落实毛主席光辉的《六·二六指示》和周总理对肿瘤工作的指示，必须进一步加强党的领导，坚持以阶级斗争为纲，坚持党的基本路线，继续深入揭批“四人帮”，批判反革命修正主义卫生科研路线，努力学习马列主义和毛主席著作，发扬自力更生，艰苦奋斗的革命精神，坚持开门办科研的方向，贯彻预防为主方针，走中西医结合的道路，要深入广大农村和厂矿白血病高发区，建立防治研究试点，充分发动群众，开展群防群治，实行领导、群众、专业人员相结合，现场、临床、实验室相结合开展社会主义大协作，围绕白血病的病因、早期诊断和根治方法等关键性技术问题，狠抓“三早”，猛攻“三关”，力争今后两年，在白血病防治研究方面有新的突破，作出显著成绩，进一步提高缓解率，降低死亡率，千方百计地延长病人生命，保障劳动人民健康，更好地为农业学大寨，工业学大庆服务。

为了保证协作计划的胜利完成，必须在各级党委的一元化领导下，加强各省（区）各学科、各单位之间的社会主义大协作。根据协作计划的要求，讨论成立了流行病学和病因学、早期诊断、中西医结合治疗和抗白血病药物研究等四个专题小组，并推选出分院、湖北、贵州、广西为专题组的召集单位，分别负责本专题组的计划落实，检查总结，互通情报，交流经验。

会议建议中南、西南地区第三次白血病防治研究协作会议于1978年第三季度在广西召开。

与会代表一致认为：这次会议开得很好，学习了许多宝贵经验，受到了深刻的路线教育，增强了攻克白血病的信心。是一次大赞大颂英明领袖华主席，愤怒声讨“四人帮”的路线教育会，是一次丰富的经验交流会，也是一次向白血病进军的动员会。

当前，革命生产形势一派大好，让我们紧密地团结在以华主席为首的党中央周围，坚决响应华主席在全国第二次农业学大寨会议上发出的战斗号召，力争早日攻克白血病，为实现四个现代化作出新的贡献。

团结起来，争取更大的胜利！

我国白血病流行病学研究情况的综合报告

中国医学科学院分院（大会发言稿）

白血病流行病学研究，与其它恶性肿瘤一样，对探索其发病原因和发病规律以便制订防治措施，降低发病率有着十分重要的意义。根据初步搜集到的资料，全国已有26个省、市、自治区进行过全省或部分地区白血病发病情况调查，调查人口数达2亿，并开始对有关白血病的病因进行调查研究，现将我们初步搜集到的资料，就我国白血病流行病学研究情况，作一综合报告。

研 究 方 法

一、白血病发病情况的调查：

1. 死亡率的调查：即采用死亡病人回顾的方法，调查某一地区一定时间（一般为三年）一定人群中死于白血病病人的人数，以十万人口计算出白血病的死亡率。由于目前病人就诊条件和白血病死亡推断上的困难，尚不能完全反映白血病的实际死亡率。

2. 发病率的调查：即调查某地区在一年或数年内发生白血病的例数，以本地区本年度平均人口数求出10万人口的白血病死亡率（调查人口数应在十万以上）。有的单位采取深入现场，发动基层医务人员、赤脚医生，在普及白血病一般知识的基础上，采用报病与查病相结合的方法，观察一年至数年内白血病的发病率。

3. 现病调查：一般采用领导、群众、专业队伍三结合的办法通过层层办学习班，深入调查区，发现现症病人（对病人的发现是根据白血病的常见症状：①贫血②出血③发烧④肝、脾、淋巴结肿大⑤胸骨压痛和骨关节疼痛。具有上述二项者作血片检查，可疑者作骨髓检查。）现病调查只能反映白血病发病情况的一个片断，不能代表某地区的白血病发病率。

二、白血病病因的调查：

1. 回顾性调查：即以白血病患者及其家属与对照人群为对象，通过询问病历和既往史，就可疑因素进行比较性调查分析，以探讨白血病发病的可疑线索。

2. 前瞻性调查：即对暴露于已知某些致病因素（如放射因素，化学致癌因素等）的人群进行血液学的调查研究，以论证有关因素对人类致白血病的规律。

3. 白血病集积现象分析：即用统计学的方法，论证白血病在时间和空间上有无微小流行的发生，以探讨在人群中是否有生物因素（病毒）传播的可能性。

4. 动物白血病和人白血病发生关系的流行病学调查,其目的在探讨动物和人有无共同的致白血病因素。

我国白血病流行情况

一、发病率和死亡率及其地区分布:

我国已有26个省市自治区进行了近二亿人口的调查,调查年代大部分是七十年代,白血病病例已近二万人。

据目前我国白血病发病率和死亡率调查的结果可以得出以下几点初步看法。

1. 我国各地都有白血病的发生,发病率和死亡率最低为1/10万,最高为10.79/10万。

2. 白血病是一种散发流行的恶性肿瘤,在目前调查中未发现明显高发地区,白血病发病率和死亡率在5/10万以上的地区不少。

3. 根据我国目前白血病发病率的调查,如以3/10万计算,可以大致推算出我国每年有3万人左右发生白血病,由于白血病死亡率高,也就是说每年约有3万人死于白血病,这是摆在我们血液病工作者面前的一项艰巨任务。

4. 在各地恶性肿瘤回顾性调查资料中,白血病占整个恶性肿瘤的位次,最高为第三位,最低为第十位,多数是六、七位,说明白血病是常见恶性肿瘤之一。

5. 与国际白血病发病率的比较,我国白血病发病率与日本相近似,而明显低于欧美各国(丹麦9.0/10万,法国6.6/10万,美国7.6/10万)。

二、年代变化:

根据部分地区关于白血病发病率和死亡率年代变化的情况来看,虽然有些地区白血病发病率各年有些波动,有些地区略有增加,有些地区略有减少,基本上稳定在同一水平上。

三、年龄分布:

根据白血病患者各年龄组发病专率的分布来看,一般呈现两个高峰,第一个高峰为儿童时期,第二个高峰为老年时期。

从白血病患者平均死亡年龄来看,一般为20—30岁,较其他恶性肿瘤平均死亡年龄为小。在青壮年患恶性肿瘤中,白血病常占首位。是儿童青壮年常见的一种恶性肿瘤。

四、性别差异:

男性稍多于女性,也与日本统计相近似。

五、白血病的类型:

根据我国14461例白血病类型的分析,以急粒为最多见,慢淋甚少。急性与慢性白血病的比值,急性白血病比慢性白血病高2倍以上,且有逐年增加的趋势。与国际上白血病类型比较,我国与亚洲一些国家相近似,而与欧美一些国家则有明显不同,后者慢性

与急性比值较小,甚至慢性多于急性,是否与种族有关,值得进一步研究。

六、城乡差别:

目前因积累资料不多,尚难定论,日本统计农村比城市高。

七、与季节的关系:

有些统计资料,注意到白血病发病率与季节的关系,但未见有规律的变化,部分资料认为冬季发病较多,似与上呼吸道感染有关,还有待进一步探索。

白血病病因的流行病学研究

白血病病因的流行病学研究已提供了病毒、化学和放射作为环境致白血病因素的证明,在我国,目前正在对白血病流行病学的原因作调查,现将国内外进展情况综述如下:

一、白血病集积现象的分析

Ressler等认为,白血病集积现象本身并不能说明白血病病毒病因,因为其他因素(如放射接触,各种环境致白血病因素)也可引起白血病集积的发生。牡丹江地区发现一工厂在100米居住范围内,出现了五例白血病。常州市25775名纺织工人肿瘤调查中,三年内发现9例白血病,这些资料对进一步探讨白血病的病因是很有意义的。

二、病毒病因:

在动物中的研究证明,自然条件下动物中白血病病毒的传播有二种形式,纵向传播(病毒由双亲通过生殖细胞传给子代)和横向传播(病毒借相互接触而传播),自然发生的小鼠白血病病毒似乎是借纵向传播而感染宿主。而猫白血病病毒最主要的途径是横向传播。

在人类,白血病病毒横向传播的流行病学研究产生了有争论的结果,目前也未提供更新的线索。在国外,数百例妊娠妇女的白血病病例报告中,仅有2例,其所生的孩子同时发生白血病。总之,尽管白血病的病毒病因在一些哺乳动物中得到肯定的证明,但离阐明人类白血病病毒病因还有很大的距离。

三、放射因素:

放射在诱发人白血病的作用已为长期的流行病学研究所证明,这些资料主要是来自以下人群组的研究①医源性放射②自然性放射和③核灾害,关于这方面的具体资料在国内外许多综述中已详述及。

根据日本原子弹爆炸后幸存者中白血病发病的剂量效应曲线分析,影响白血病发生的适当范围为 $1.5/10^8$ /年,也就是说一个一百万的群体每人照射1rem的剂量,被照射的群体平均有1.5例白血病(rem为剂量当量单位)。

关于照射至临床上发生白血病的潜伏期,这个时间最好估计的是日本广岛资料,因为所有人都是同时照射的,从白血病发生高峰是51年和52年的事实来看,潜伏期大约为7年。

从放射诱发白血病的类型来看,急性慢性均可发生,但缺乏慢性淋巴细胞性白血病,其原因尚不清楚。

四、化学因素:

目前,关于化学物质引起的白血病都是个例报导,这些物质都具有引起骨髓增生减低的特点,骨髓增生的结局有三:恢复正常;发生再障;发生白血病。

目前认为,苯与白血病的发生有肯定的关系,1928—1974年国外报导了150例苯引起白血病的病例。氯霉素引起再障早就于应用初期报导过。平顶山市50例再障1/3病例在发病前一年内应用过氯霉素,但引起白血病的报告尚不多见。但应引起重视。在国外的资料中尚有用保泰松引起白血病的报导,此外还有细胞毒药物和羟基睾丸素与白血病的发生有关。但观察的数量很少,尚不能定论。国内还有长期接触农药、砷剂等化学物质发生白血病的报导。

为了判明使用农药和白血病的因果关系,有人认为需要考虑以下几点①服药剂量相当大②在用药时无白血病征象,③缺乏其他已知或可疑的致白血病因素④接触药物和发生白血病的间隔在18个月以上。鉴于目前化学物质致白血病的作用原理和规律尚未阐明,以上几点仅有某些参考价值。

五、遗传因素:

白血病遗传因素的流行病学研究包括三个方面,

家族的调查,双生子的调查和先天性疾病和白血病发生关系的调查。这些方面的调查除考虑遗传因素在白血病发生中的作用外,尚不能除外在共同的环境中接触共同的致白血病因素的可能性。有人在未经选择的913例病例中,68例家族中有两个或多个患白血病(7.4%)。

先天性疾病伴发白血病偶有报告,先天性疾病伴发的都伴有染色体的异常。

最近国外有人调查了急性白血病儿童的双亲细胞免疫和体液免疫的状态,发生急性白血病儿童的母亲血中单核细胞数比对照组明显为低,鉴于单核细胞与巨噬细胞的功能在抗肿瘤疾病时可能有特殊作用,因此这一发现对研究机体免疫状态在白血病发病中的作用有着一定的意义。

六、在祖国医学中十分重视精神因素在疾病发生和发展中的作用,认为七情可致病:

平顶山市血液病协作组在90例白血病人中,发现2例白血病人发病前有明显的精神刺激,值得进一步积累资料。

七、动物白血病和人类白血病的关系:

研究这一类关系,是试图证明动物白血病病毒是否可能传染给人,目前尚未得到可靠的证据,实验证明猫的白血病病毒可感染人的细胞,国外有人调查了三百例白血病儿童和831名任意选择的儿童作为对照,发现与病猫接触的儿童白血病发病率明显增高,而与健康猫接触的儿童和没有与猫接触的儿童白血病发病率无明显区别。但从血清流行病学研究,目前尚未能将猫白血病与人联系起来。

白 血 病 前 期

武汉地区血液病协作组

近年来国内外有关白血病前期（以下简称“白前”）的病例报导日渐增多，但所报导的病例多为临床观察，而且是局限于回顾性的，这主要是由于目前用我们现有的临床和实验室检查条件，还不能确切的作出“白前”的诊断，然而“白前”又是一个涉及急性白血病早期诊断的实际问题。遵照伟大领袖毛主席关于“应当积极地预防和医治人民的疾病”的教导，如何重视和研究“白前”所存在的困难，肯定会有利于急性白血病的防治，为此复习国内外有关资料，结合我们有限的临床实践，以供参考。

所谓“白前”通常是指发生急性白血病之前有一段时间的血液学异常，往往这一阶段的临床征象和目前的实验室检查缺乏特殊性，在临床上亦不易明确诊断；因此容易与其他血液疾病相混淆。

早在1949年，Hamilton-Paterson曾将类似贫血的白血病患者称为“白血病前期贫血”，至1953年Block等开始提出“白血病前期”的名称，同时详细报导12例患者的临床和血液学检查材料，其中有11例经过3~27个月后发生急性白血病。兼之日本在第二次世界大战时受原子弹袭击后，部分受过照射的人群中出现了粒细胞的异常变化，其中有些人最后发生了急性白血病。这些血液学改变的临床特点，引起了更多人的注意。近年来吾国各省、市、自治区的医学资料中有关报导亦渐多见。一般都是在明显的白血病发生后，将以往的血液学改变作了比较细致的临床对比观察和血液学的研究。虽然这些报导都是回顾性的，但可以看出部分患者在明确诊断白血病之前，确实存在着一些血液学的异常变化。其中以不明原因的贫血、白细胞减少和/或血小板减少，骨髓呈各种不同程度的增生，以及粒细胞系列成熟停滞等。但这些异常现象究竟是白血病的早期表现，抑或根本是两类不相关的疾病，而只是在疾病过程中才转变为白血病；这二者变化过程是存在一个突变，或是逐渐演变而成的，还没有一致的认识。由于目前在血液学检查上还存在着一定程度的局限性，特别是临床上所作的骨髓检查，仅只是全身骨髓中的一点极小部分，而且所采取的骨髓液又是很微量的标本。当然在一般情况下，这样非常小量的局部骨髓象是可以代表全身的，但是在“白前”那样的特殊情况下，尤其是异常血细胞的量变程度还不够明显时，这样非常小量的骨髓液，的确难以达到目前沿用的异常细胞的数量为指标的白血病诊断标准。早在20多年前已经有人发现在胸骨穿刺结果正常的患者，却在棘突穿刺中出现大量原粒细胞，这些灶性增生，亦是造成“白前”诊断困难的原因之一。正是由于以上所存在的具体困难，所以在文献上对于“白前”的命名也不一致，一般的报导上多直接命名为“白血病前期”。亦有一些人将其称为“潜伏性

(Smouldering) 白血病”、“难治性贫血”、“骨髓增生综合症”、或“原粒细胞过多的再生障碍性贫血”等。甚至有人将其体内虽然有少量白血病细胞存在,尚不足以引起白血病症状出现的病例,称为“低百分率瘤细胞白血病”;亦有将骨髓中有增殖的原始细胞聚集的病例,称为“非典型白血病”。鉴于目前所有文献中的病例,都是在确诊为白血病之后回顾以前所见的资料才诊断为“白前”,故认为“白前”这个病名比较确切,亦是一般人所容易接受,并且有利于今后对“白前”的认识和研究(至于在观察期间如何命名,尚待商榷)。

发 生 率

有关“白前”的发生率,各家报告不一,缺乏准确统计数字。Boggs报导322例急性白血病中有“白前”21例(6.5%), Bernard报告345例中有14例(4.06%), Kamada报告的136例中有6例(4.4%)。然而, Saarni在132例粒细胞单核性白血病中,有52例(69例)的病例在发生白血病之前,已发现有难以肯定的血液学异常,经过十多年的追踪观察,其中肯定有“白前”证据的竟占41例(31%),这是“白前”发生率最高的一篇报导。约计国外的资料,“白前”发生率约占急性白血病的10%左右。国内有关“白前”的报导,在各地医学资料汇编中,如北京协和医院对283例白血病进行观察,发现不典型白血病20例(7.0%),北医人民医院在24例中有“白前”表现者7例(16.7%)。河南在752例中有3例,福建在250例中有12例,此外个案病例报告不在少数。一般认为小儿的“白前”较为少见,但从最近国内报导来看,武医一院儿科在65例急性白血病中有2例,北医人民医院儿科21例中有2例,天津儿童医院和河北新医大二院等均报导了小儿的“白前”病例。但是Roath报告的580例和国内有些地区的大宗报告中,并未提及“白前”的发生率。各家所报导的“白前”病例,大多数是急性粒细胞性白血病、急性粒单核细胞性白血病、急性单核细胞性白血病或红白血病;其中有关急性淋巴细胞性白血病的“白前”病例报导者较少。国内有天津市、福建三明地区、湖南、河南和武汉等地报告少数的急淋“白前”的病例。

由此可以看出,“白前”的发生率绝不是我们想象地那样低,同时亦可以估计在急性白血病发作之前,是存在着一段逐渐发展过程的时间,绝不象过去那样简单地认为是突然发作的。只是由于“白前”阶段的血液学资料不够完整,加之医疗观点上和思想方法上认识不足、检查技术条件的限制,患者就诊的时间以及追踪观察病例选择的严格程度认真与否,都是造成漏诊的因素。有待今后的重视。

临 床 表 现

关于“白前”的临床表现,从现有的资料来看,还缺乏特异的症状和体征。其中较突出的以贫血为最多见。次之为出血倾向,如皮肤紫癜或瘀斑、牙龈出血;其他如肝、脾

脏轻度肿大，局限性淋巴结肿大，或偶有胸骨叩痛等。因此在确切诊断之前，往往多被误诊为其他疾病。国内以再生障碍性贫血、血小板减少症、脾功能亢进，巨幼红细胞性贫血等，其中误诊为再生障碍性贫血的最多。在儿童病例中，常因发热和骨骼疼痛，而误诊为感染性贫血、风湿热等。

实 验 室 检 查

“白前”实验室的主要改变是血液学方面的异常，其中包括量和质的改变，临床上表现为难治性贫血，白细胞减少，或全血细胞减少等。

一、血象：

红细胞：一般多为正细胞性贫血，红细胞大小不匀，并有异形的卵圆形的大红细胞，血象上类似维生素B₁₂和叶酸缺乏症，但临床上对这类药物并无疗效。所以常称为“难治性贫血”。绝大多数报导的病例中，周围血中可以出现少量有核红细胞，河南报导3例有2例找到有核红细胞。北医人民医院的10例中有5例，其中一例的最高值达288个/100个白细胞。湖南5例中有3例找到有核红细胞；武汉总医院采用周围血液浓缩法，在3例“白前”中均找到有核红细胞。另有少数病例，可见多染性和嗜硷性点彩红细胞；以及血红蛋白充盈不足的红细胞。网织红细胞计数一般在正常范围，或者轻度增高，其中仅个别病例偶有高达10%左右。

白细胞：多数病例的白细胞计数减少，少数增多，亦有报导为中性粒细胞减少，而淋巴细胞相对增多者，中性粒细胞的形态可有非特异性改变，如核分叶过度、胞浆内有空泡形成，有些粒细胞缺乏颗粒，甚至可见巨型中性粒细胞或获得性Pelger-Haet样核异常（核分节呈假性退化、核短厚、核叶呈哑铃形、核染质丰富）。关于周围血中幼稚粒细胞的问题，各家报导的情况不一，Saarni报导34例中有3/4的患者周围血出现少量幼粒细胞，但未见棒状小体，而北医人民医院10例的血片均未见幼粒细胞。湖南和贵州等地的病例，在未明确诊断之前亦未找到幼粒细胞。河南曾报导一例在发生白血病前二个月，周围血中已发现中幼及晚幼粒细胞，但当时的二次骨髓象并无白血病征象，关于这一点在国内的“白前”病例中偶有所见。武汉部队总医院的4例均见到中幼及晚幼粒细胞，经血液浓缩检查后均找到原粒细胞。这说明血液浓缩法对幼粒细胞的检出率，显然比一般的血涂片为高，在今后观察“白前”的临床实践中，或许有一定的意义。

单核细胞增多在“白前”病例中也甚常见，国外报导约有1/4的病例单核细胞绝对值增加，甚至有超过800/立方毫米，也有少数病例的相对值增多至10~40%，或在疾病过程中发生单核细胞进一步增多。Saarni的34例中有15例（占44%）可找到幼单核细胞，因此有人认为单核细胞增加，若超过500/立方毫米以上，则有发生急性白血病的可能；武汉曾见一例单核细胞逐渐增高至23%，最后发展成急性白血病。这对单核细胞增高者，值得进一步观察和注意。

国内外报导的“白前”病例，大多数有血小板减少，且有人提到血小板巨型变及各

种畸形血小板，和颗粒异常以及着色不良的血小板等。但国内对血小板形态的观察，很少叙及。

二、骨髓象

“白前”的骨髓象可以呈增生活跃状态。通常是某一系列细胞的增生为多。其中以红细胞系列的增生较为显著，往往有粒红比例缩小或倒置现象。亦有整个骨髓细胞系列都过度增生者。因此，有人把“白前”作为“骨髓增生综合症”来看待。最近 Krauze-Taworska在342例急性白血病中，发现有8例在发生典型急性白血病之前3~56个月，骨髓呈衰竭状态，其中有6例主要在红细胞系列表现为再生不良或再生低下。另外 Fainshtein报导316例增生低下性贫血者，其中有7例经9个月~8.6年后发生急性白血病；根据他们的观察：这些“白前”病例的骨髓象是先由增生低下状态逐渐转变成明显活跃（类似慢粒血象）经过1~6.5个月发展成急性白血病。北医9例“白前”骨髓象中有4例增生低下；Kamada的5例表现为某一系列细胞造血障碍或低下现象；武汉有一例再障，经治疗缓解后半年，发展成急性白血病。但天津血研所报导的病例，均未发现再生障碍性贫血转变成白血病的情况。这或者可以说明：“白前”骨髓之所以有不同的增生程度，可能是与患者就诊时的病情不同；以及采取骨髓的部位不同等因素有关。据现有的报导资料来看，“白前”虽然没有特异性临床症状，但其中最突出的仍为贫血，在骨髓方面所表现的主要亦在红细胞系列造血机能的障碍，其机理未明。

红细胞系列：如上所述，在多系列细胞造血机能障碍中，以红细胞系列的成熟停滞现象最为明显。Saarni组中88%病例的红细胞有巨幼样改变；国内报导的病例亦有类似现象，临床上似维生素B₁₂或叶酸缺乏症，但实际上有人测定患者的血清中这二种物质的含量并不低，用维生素B₁₂或叶酸治疗亦未见疗效。有少数病例报告的骨髓象中可见双核或三核的幼红细胞，及多叶核畸形的晚幼红细胞；亦有报导如纯红细胞性再生不良的骨髓象。此外，还有人发现骨髓内有铁贮存增加，以及明显的铁粒幼红细胞和环形铁粒幼红细胞。

粒细胞系列：亦呈增生和成熟停滞现象为多。原粒和早幼粒细胞一般均在正常范围内，亦有少数病例的原粒细胞偏高者；William曾报告一例在发生白血病的7年前，原粒细胞已经高达8%。这只是很个别的例子而已。通常在中性粒细胞减少的患者中，骨髓内常缺乏成熟的粒细胞，因而其他阶段的幼粒细胞相对增多。另有些“白前”病例的髓片幼粒细胞很类似单核细胞，即所谓类单核现象。亦有原粒细胞胞浆可呈伪足样伸展，核可不规则；幼粒细胞呈核凹陷、皱折和分叶，中性中幼及晚幼粒显示内、外浆，外浆多无颗粒。Kamada根据长期观察的经验，很重视粒细胞核的畸变，并且着重指出有些双核幼稚型和双核成熟型粒细胞，可能是核已分裂而胞浆未分裂的分裂异常细胞；细胞体较大、胞浆丰富、常缺乏颗粒，并见有核桥形成。Kamada认为这种双核的粒细胞，很可能是表示将要发生急性白血病的预兆，值得他们今后注意。此外，嗜酸性粒细胞亦可出现双核者。Saarni报导的病例中，有85%患者的中幼粒细胞有不同程度的增多。由于目前所报导的“白前”病例，都是髓原性的，因此对于骨髓活体粒细胞（在相

差显微镜下)的核仁状态、颗粒分布、细胞活动度以及细胞的吞噬能力等,均未提及,有待今后的观察。

巨核细胞:“白前”的巨核细胞可以增多、正常或减少。北医人民医院曾报导一例骨髓巨核细胞增多者,在一张涂片中即有839个;但国内在1964年以前的5篇报导中,6例“白前”的巨核细胞均减少。一般认为巨核细胞质的改变,更为重要。其表现为细胞体变小、核仁明显、多见单核、亦可有双核、胞浆内可有粗大嗜天青颗粒,几无血小板形成。这种异型巨核细胞,在Saarni的34例“白前”患者中占86%(29例),而巨核细胞增多者占56%(19例)。Smith观察的“白前”患者巨核细胞质和量的变化,主要亦是巨核细胞的畸变;并报告一例在发现异常巨核细胞后9个月发生了白血病,因此认为骨髓巨核细胞的变异,可能有助于“白前”的诊断。这种巨核细胞在电子显微镜下所见的除胞浆很少、内有一个大的高尔基体和多量线粒体外,胞浆外缘还有胞突。

三、其它:

组织化学:关于“白前”患者血细胞组织化学染色的报导不多,仅散见于个案报告中。一般认为中性粒细胞的硷性磷酸酶积分明显降低,偶有极个别偏高者;过氧化酶染色常阴性;亦有报告患者粒细胞中锌的含量降低。此外尚有红细胞生存期缩短(铬⁵¹标记法),铁⁵⁹结合进血红蛋白的速率降低。其他如过碘酸糖元染色,血清和尿中溶菌酶浓度测定等,对“白前”的诊断帮助不大。

染色体:关于染色体畸变在“白前”病例中的临床意义,仍有一些争论。Saarni收集的资料中约有50~60%的“白前”患者骨髓细胞有染色体畸变;虽然这些改变并无一定的规律性,但以C组染色体的畸变为最多见,其他组染色体亦偶有发现。其畸变以丢失或增多而表现为非整倍体,亦可有结构上的异常,如染色体边缘模糊、小型染色体等。Bauke报导一例染色体虽为二倍体,但边缘明显模糊的患者,经过3个月后又发生急性白血病;另有4例非整倍体者,其中有2例发生白血病。Nowell曾报导16例染色体畸变的“白前”患者,有8例在3个月内发生致命性白血病;而染色体无异常的26例中,仅4例发生白血病。他人亦有类似的报导。Liker对一组有染色体异常的血液病患者中,经6个月至5年的追踪观察,6例中仅1例发生类似嗜酸性粒细胞性白血病。由于有少数正常人的骨髓细胞染色体也可以出现非整倍体,而且在某些贫血患者骨髓染色体中,也可以发现有结构上的异常。因此,对于染色体的畸变,只能表明有可能发生白血病的趋势,但不一定都发生白血病,反之,染色体无明显改变的患者,亦不能排除白血病的发生。关于染色体分带在“白前”病例中的临床意义如何,未见报导。

骨髓细胞培养:近年来有人应用琼脂双层半固体培养法观察“白前”患者的骨髓细胞增殖情况,发现其形成集落细胞的能力明显降低,表现为集落密度稀少,甚至不形成集落或形成许多类似急性粒细胞性白血病那样的小小细胞簇。在液体培养基中,亦同样地表现为细胞成熟程度上有停滞现象,这些患者约在4~18个月后发生急性白血病。关于“白前”骨髓细胞培养的病例报导虽然不多,但至少可以表达出骨髓干细胞的增殖和分化能力的缺陷程度,对今后“白前”的识别可能有临床上的意义。