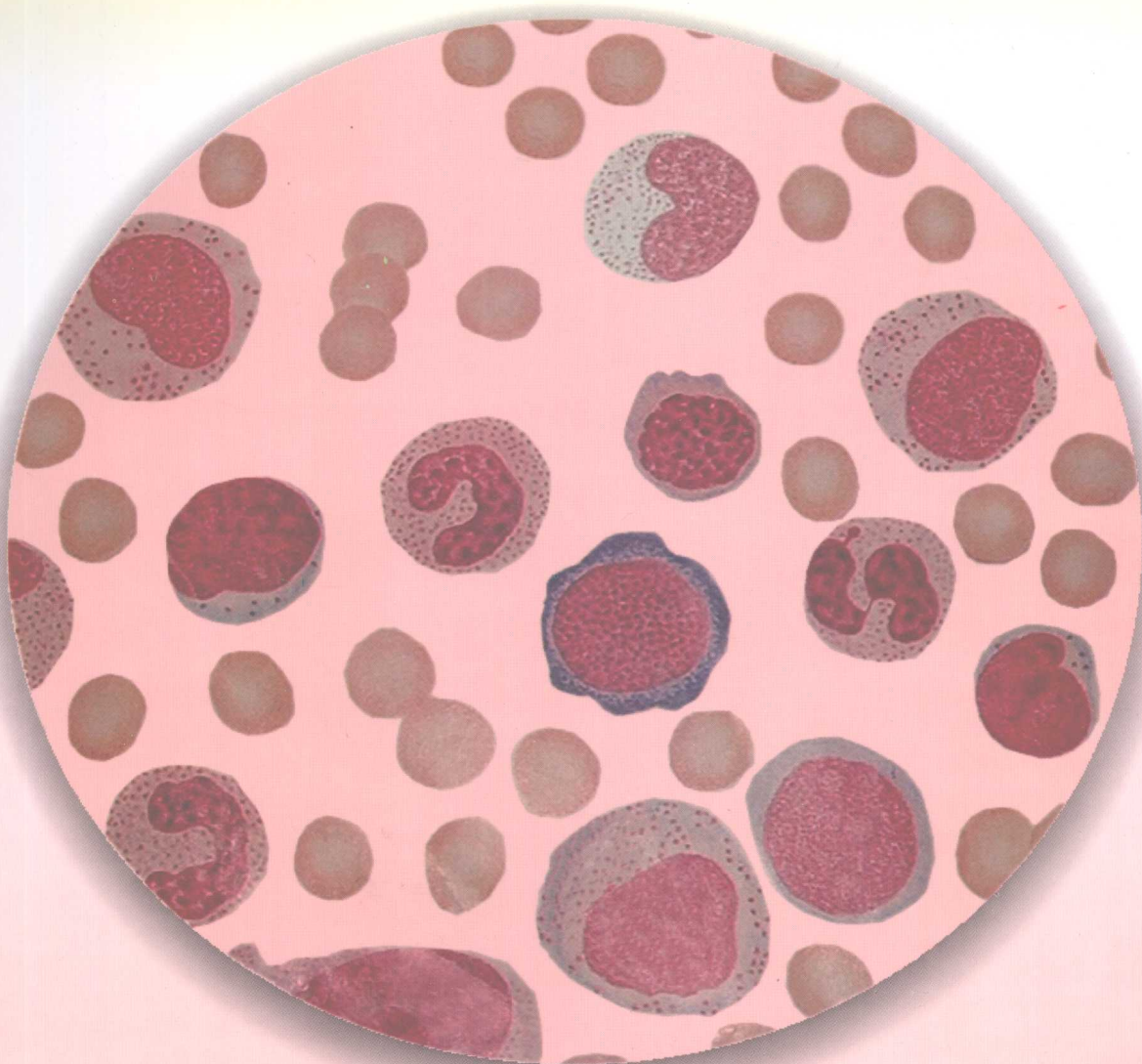


国家级血液病CME教材暨陕西省血液病诊疗质控培训丛书

血液病临床诊疗 新技术与新进展

主编 张梅



陕西科学技术出版社

血液病临床诊疗新技术与新进展

——国家级血液病 CME 教材暨陕西省血液病诊疗质控培训丛书

主编 张 梅

江苏工业学院图书馆
藏书章

陕西科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

血液病临床诊疗新技术与新进展/张梅主编. —西安:
陕西科学技术出版社, 2007. 3

ISBN 978 - 5369 - 4214 - 1

I. 血… II. 张… III. 血液病—诊疗 IV. R55

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 038430 号

出 版 者 陕西科学技术出版社
西安北大街 131 号 邮编 710003
电话(029)87211894 传真(029)87218236
<http://www.snstp.com>
发 行 者 陕西科学技术出版社
电话(029)87212206 87260001
印 刷 中共西安市委机关劳司印刷厂
规 格 787mm×1092mm 16 开本
印 张 24.25
字 数 400 千字
版 次 2007 年 3 月第 1 版
2007 年 3 月第 1 次印刷
定 价 38.00 元

版权所有 翻印必究

前 言

随着科学技术的进步以及各相关专业的的发展,近年来血液学领域也有了飞跃的发展,新理论、新技术不断涌现,血液病的诊疗水平有了极大的提高。为了满足广大医务工作者以及学生的需求,旨在概括血液病的诊疗常规以及反映血液学领域的最新进展,特编写此书。

全书分为两篇,第一篇重点对血液病临床诊疗的新技术、新进展分专题进行阐述;第二篇主要按红细胞疾病、白细胞疾病、淋巴增殖性疾病、骨髓增殖性疾病、浆细胞疾病、出凝血及血栓性疾病、其他血液疾病、特殊治疗和常规操作和检查技术分别做了条理性的阐述。

本书内容新颖、选题精炼、条理清晰、讲究实用、可操作性强,可供血液学专业及相关专业的广大医务工作者、教师、医学生及进修医师参考。本书是我省各大医院长期从事血液病的诊疗、教学和科研的专家、教授集体智慧的结晶。牵头单位西安交通大学医学院第一附属医院血液科创建于1964年,1997年成立西安医科大学血液学研究中心,1998年由国务院学位办批准为博士学位授予点,2002年成为西安交通大学医学院血液学研究所,2005年成为陕西省血液病诊疗质量控制中心,2006年申报国家药物临床试验研究基地和陕西省医疗优势专科,被授予中华骨髓库陕西省非血缘造血干细胞定点移植医院及采集医院。科室医疗技术力量雄厚,是西北地区最早开展骨髓移植的科室,目前已拥有国内一流的无菌层流仓8间、血细胞分离机2台、细胞培养等多种设施。多年来,科室每年举办国家级CME血液病学习班,承担留学生英语教学、七年制双语教学和医学生本科教学,拥有国家级精品课程《诊断学》和陕西省精品课程《内科学》骨干教师,先后招收、培养了近百名血液病专业的博士、硕士研究生,是一个集医疗、科研、教学为一体的血液学研究基地和中心,综合实力在西北地区居领先地位。

本书编写过程中得到各位血液病专家的大力支持和帮助,在此表示衷心的感谢!

由于时间紧迫,书中不足之处在所难免,敬请各位读者、老前辈及同仁们的批评、指正。

编者

2007年3月

血液病临床诊疗新技术与新进展

主 主 秘 编	编	张 梅		
	审	邵文斌	葛亚男	
	书	王晓宁	李 静	
	委	(按姓氏笔画排列)		
		曹星梅	陈 瑾	陈丽梅
		董昌虎	郭彩利	胡 凯
		贺鹏程	何爱丽	李 静
		梁英民	刘 心	刘华胜
		刘 利	刘 强	邵文斌
		孙秉中	王黎明	王怀宇
		王建利	王宝燕	王梦昌
		王晓宁	习杰英	张 梅

张海涛

目 录

第一篇

血液病临床诊疗新技术、新进展专题讲座

第一讲	慢性粒细胞白血病的治疗新进展	(3)
第二讲	多发性骨髓瘤	(11)
第三讲	急性白血病治疗的新进展	(26)
第四讲	非清髓性异基因造血干细胞移植的临床应用	(34)
第五讲	淋巴瘤	(38)
第六讲	异基因造血干细胞移植植入证据的检测	(44)
第七讲	造血干细胞的特性、动员、采集	(49)
第八讲	再生障碍性贫血的临床诊治进展	(56)
第九讲	出凝血机制及调节	(65)
第十讲	弥散性血管内凝血(DIC)新进展	(67)
第十一讲	造血干细胞移植治疗自身免疫性疾病	(71)
第十二讲	骨髓活检在血液病诊疗中的应用	(75)
第十三讲	肿瘤分子靶向治疗的现状及进展	(82)
第十四讲	白细胞减少和粒细胞缺乏症的诊治新进展	(90)
第十五讲	骨髓增生异常综合征的分型、诊断和治疗	(97)
第十六讲	急性早幼粒细胞白血病(APL)维甲酸耐药的机制、早期诊断及其对策	(106)
第十七讲	贫血的诊断与治疗进展	(113)
第十八讲	输血风险与安全输血	(119)
第十九讲	血友病的临床诊治进展	(129)
第二十讲	巨球蛋白血症治疗进展	(134)
第二十一讲	外周动脉血栓性疾病	(138)
第二十二讲	血栓性静脉炎	(149)
第二十三讲	骨髓纤维化临床诊治进展	(158)
第二十四讲	真性红细胞增多症治疗进展	(163)
第二十五讲	原发性血小板增多	(167)
第二十六讲	风湿病与血液病	(171)
第二十七讲	染色体核型分析在恶性血液病临床诊断中的应用	(178)
第二十八讲	实时定量 RT-PCR 技术检测白血病融合基因的临床应用	(184)
第二十九讲	血液科临床护理质量管理与实践	(188)
第三十讲	造血干细胞移植护理常规	(192)

第二篇

血液系统常见疾病诊疗指南

第一章 红细胞疾病

第一节 缺铁性贫血	(199)
第二节 叶酸缺乏性巨幼细胞贫血	(202)
第三节 维生素 B ₁₂ 缺乏性巨幼细胞贫血	(204)
第四节 铁粒幼细胞性贫血	(206)
第五节 溶血性贫血	(209)
第六节 自身免疫性溶血性贫血	(213)
第七节 地中海贫血	(216)
第八节 红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷症	(220)
第九节 遗传性球形细胞增多症	(224)
第十节 阵发性睡眠性血红蛋白尿症	(227)
第十一节 再生障碍性贫血	(232)
第十二节 纯红细胞再生障碍性贫血	(235)

第二章 白细胞疾病

第一节 急性白血病	(237)
第二节 慢性粒细胞白血病	(242)
第三节 慢性淋巴细胞白血病	(245)
第四节 多毛细胞白血病	(250)
第五节 幼淋巴细胞白血病	(253)
第六节 骨髓增生异常综合征	(255)
第七节 传染性单核细胞增多症	(261)
第八节 类白血病反应	(263)

第三章 淋巴细胞增殖性疾病

第一节 淋巴瘤	(265)
第二节 巨球蛋白血症	(272)
第三节 Castleman 病	(275)
第四节 恶性组织细胞病	(278)

第四章 骨髓增殖性疾病

第一节 原发性血小板增多症	(281)
第二节 真性红细胞增多症	(284)
第三节 骨髓纤维化	(287)

第五章 浆细胞疾病

第一节 多发性骨髓瘤	(291)
第二节 髓外浆细胞瘤	(296)
第三节 POEMS 综合征	(297)
第四节 浆细胞白血病	(299)

第五节	意义未明单克隆免疫球蛋白血症	(301)
第六节	反应性浆细胞增多症	(303)
第七节	重链病	(304)
第六章	出凝血及血栓性疾病	
第一节	血友病	(306)
第二节	血管性血友病	(311)
第三节	弥散性血管内凝血	(315)
第四节	特发性血小板减少性紫癜	(320)
第五节	血栓性血小板减少性紫癜	(325)
第六节	过敏性紫癜	(328)
第七节	血栓性疾病	(331)
第七章	其他疾病	
第一节	脾功能亢进	(334)
第二节	高雪氏病	(337)
第三节	尼曼 - 匹克氏病	(339)
第四节	血色病	(342)
第八章	特殊治疗	
第一节	外周血干细胞采集	(344)
第二节	骨髓干细胞的采集	(349)
第三节	脐血干细胞的采集	(351)
第四节	骨髓移植	(353)
第五节	外周血干细胞移植	(361)
第六节	脐血干细胞移植	(369)
第七节	治疗性血液成分单采	(371)
第八节	血浆置换	(374)

第一篇

血液病临床诊疗

新技术、新进展专题讲座

第一讲 慢性粒细胞白血病的治疗新进展

第四军医大学西京医院血液科 孙秉中

一、引言

慢性粒细胞白血病(CML)是一种起源于骨髓多能造血干细胞的恶性增殖性疾病,在我国其发病率仅次于急粒及急淋而居第三位,在白血病中约占 20%,年发病率 1/105 人口。本病主要发生于青壮年,多在 30~50 岁之间,男性略多于女性。多数患者病情隐袭、起病缓慢,其主要临床特点为外周血粒细胞异常增高,脾肿大,骨髓粒细胞系统异常增生,以中、晚幼粒细胞增生为主,绝大多数慢粒具有特征的 Ph 染色体。慢粒的自然病程一般为 1~4 年,少数病人生存期可超过 5 年以上。整个病程可分为慢性期(CP)、加速期(AP)和急变期(BC),晚期 70% 患者发生急性变或因骨髓纤维化、全身衰竭等原因死亡。慢粒一直缺乏可靠有效的治疗方法,传统的治疗包括放疗、化疗等,都不能从根本上消除恶性细胞克隆,只起到减轻和控制症状的作用。在过去的 20 年中,随着免疫学、分子生物学研究的进展,特别是 Ph 染色体、BCR/ABL 融合基因的生物学特性与 CML 发病的分子机制逐渐被阐明,慢粒的治疗手段和策略有了很大的提高和进步,大大改变了慢性粒细胞白血病的治疗和预后,现就慢粒的治疗和治疗方法的选择介绍如下:

二、CML 的分子发病机理

CML 可能是目前分子发病机理研究最深入的恶性疾病之一。CML 的细胞遗传学特点是具有特征性的 Ph 染色体,Ph 染色体与慢粒的发病密切相关。它是第 9 号染色体长臂 3 区 4 带(9q34)与第 22 号染色体长臂 1 区 1 带(22q11)相互易位形成,即 $t(9;22)(q34;q11)$ 。

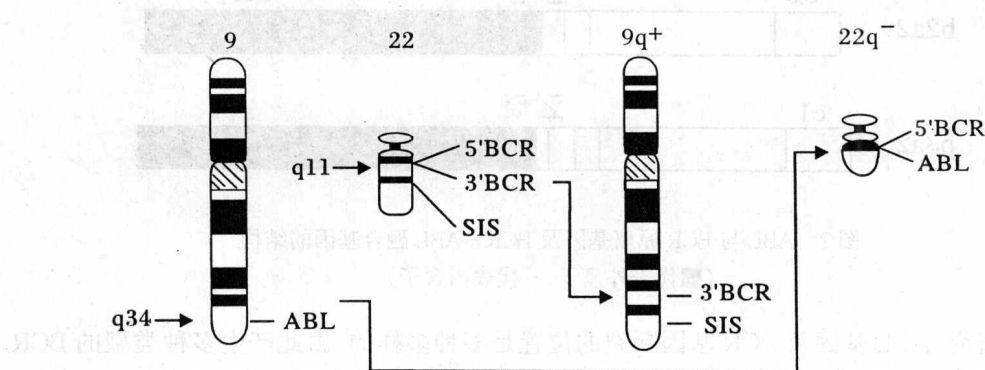


图 1 $t(9;22)$ 及 ABL、SIS、BCR 基因的变化

其后果是位于 9q34 的 c-abl 原癌基因在其第二外显子的 5'端发生断裂,并易位到 22q11 的 bcr(断裂点簇聚区)基因第二或第三外显子的 3'端(M-bcr)内产生重排,形成 bcr/abl 融合基因(5'-3'),构成了 CML 特征性的分子生物学标志(见图 1)。该基因转录出一个 8~8.5kb 的异常融合 mRNA,编码翻译成分子量为 210kD 的蛋白质。P210 蛋白比 c-abl 编码的 P145 蛋白具有更强的酪氨酸激酶(PTK)活性,使得细胞调控系统发生紊乱,影响细胞内的信号传导和黏附分子的功能,干扰细胞凋亡,出现粒细胞系统的恶性分化与增殖,导致慢粒发生。采用逆转录聚合酶链反应技术(RT/PCR),可检测 bcr/abl 融合基因转录的 mRNA,并以此作为慢粒的恶性克隆标记,进行慢粒的分子生物学诊断。RT/PCR 灵敏度高,可以从 106 个正常单个核细胞中检测出 1 个白血病细胞,故可用于监测化疗或作为骨髓移植后微小残留病变(MRD)的检测。

C-ABL 原癌基因长 230kb,共有 12 个外显子,由 5'端至 3'端依次为 1b、1a、2-11。其断裂点变化较大,多数位于第 1 个内含子,也可在第 2 个内含子,极少数在 1b 外显子的 5'端(见图 2)。因此,大多数 CML 患者中第 9 号染色体 1a 及其下游所有顺序转移到第 22 号染色体上。位于第 22 号染色体的 BCR 基因长 130kb,有 20 个外显子。BCR 基因断裂点集中于一个 5.8kb 的区域,称为主要断裂点簇集区(M-BCR),包括 12、13、14、15 号 4 个外显子及相应的内含子,也可按 M-BCR 四个外显子的序号命名融合基因,即 BCR2/ABL2(b2/a2)或 L6 型,BCR3/ABL2(b3/a2)或 K-28 型,二者仅差 75bp。BCR-ABL 融合 mRNA 约长 8.5kb,均产生 210kD 的蛋白质(P210),P210 比 C-ABL 编码的 P145 具有更强的酪氨酸激酶(TPK)活性,影响细胞内的信号传导和黏附分子的功能,干扰细胞凋亡,而使大量细胞停滞于趋于成熟的晚期,导致 CML 发生。

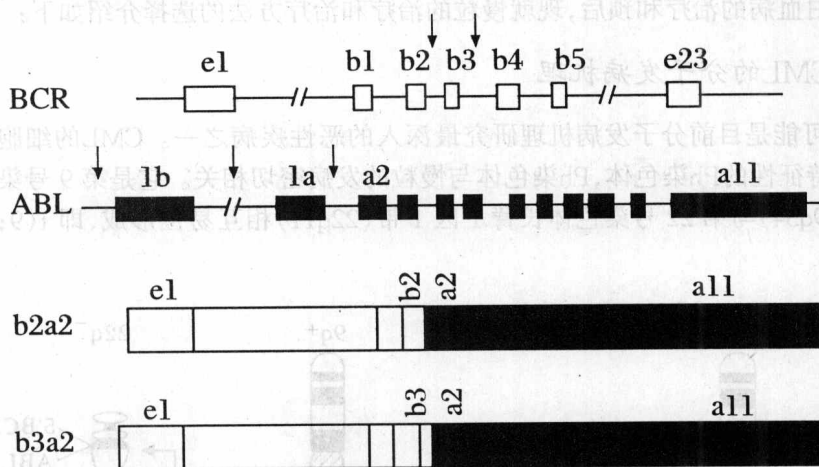


图2 ABL 与 BCR 原癌基因及 BCR-ABL 融合基因的结构
(■代表外显子,一代表内含子)

据研究,ABL 基因及 BCR 基因断裂的位置是多种多样的,由此产生多种类型的 BCR-ABL 基因,不同类型的 BCR-ABL 基因可能与临床不同的表型和预后有关。

三、慢粒治疗的血液学和细胞遗传学缓解标准

表1 慢粒治疗的细胞遗传学和血液学缓解标准

类 型	标 准
血液学反应:	
完全血液学反应(CHR)	症状、体征消失, $WBC < 10 \times 10^9/L$ $PLT < 500 \times 10^9/L$, 分类正常
部分血液学反应(PHR)	其中任何一项未能达到 CHR 要求者
细胞遗传学反应:	
完全细胞遗传学反应(CCR) *	Ph(+)细胞 0
部分细胞遗传学反应(PCR) *	Ph(+)细胞 1%~34%
微小细胞遗传学反应(Mi CR)	Ph(+)细胞 35%~90%
无反应(NCR)	Ph(+)细胞 100%

* 主要细胞遗传学反应(MaCR) = CCR + PCR, 即 Ph(+)细胞 > 34%。

四、化学治疗

传统化疗虽可使大多数 CML 趋向于稳定,取得一定程度的血液学缓解,但尚无肯定证据证明这些治疗能改变慢粒的预后,很多研究表明通常应用的化疗只能起到减轻症状,减少并发症等对症治疗的作用,不能从根本上消除恶性细胞克隆。

马利兰(busulfan, Bu)和羟基脲(hydroxyurea, Hu)是 CML 治疗最常用的化疗药物。马利兰是一种烷化剂,能抑制 DNA 的合成,阻碍细胞分裂。1953 年用于临床,马利兰可使 70% 左右慢性期慢粒患者的病情得到控制,并达到一定程度的血液学缓解,但并不能抑制 Ph 阳性细胞克隆,由于价格便宜,服用方便,曾被作为慢粒慢性期治疗的首选药物。羟基脲是一种核糖核酸还原酶抑制剂,属周期特异性药物,作用于 S 期。20 世纪 70 年代末问世以后,由于羟基脲具有作用迅速,副作用相对较轻等优点,故马利兰的治疗地位很快便被羟基脲所取代。羟基脲不仅应用于慢粒慢性期,对加速期甚至急变者也可使用,2000 年英国 CML 治疗协作组报道了对 690 例患者应用 Hu 和 Bu 进行的前瞻性随机对照研究,结果表明使用羟基脲治疗的慢粒中数存活期较马利兰略长,且急变率低,所以当前慢粒的治疗均以羟基脲作为首选药物。

阿糖胞苷(Ara-C)和高三尖杉酯碱(homoharringtonine, HHT): Ara-C 是一种抗嘧啶类代谢药,进入体内后转化为阿糖胞苷三磷酸,抑制 DNA 的合成。体外研究表明阿糖胞苷(Ara-C)对慢粒有选择性的抗白血病作用,可以诱导 CML 出现血液学和细胞遗传学缓解,但单独应用作用短暂,与 α -IFN 联合应用则有协同作用。HHT 是从三尖杉科植物三尖杉中提取的生物碱,治疗急性髓性白血病有较好疗效。最近美国、欧洲的一些临床和试验研究显示,高三尖杉酯碱可使慢粒的 Ph 阳性克隆减少,取得血液学缓解和部分细胞遗传学反应,但对慢粒生存期以及急变期的影响尚待进一步观察和随访。M. D. Anderson 癌症中心用 HHT 治疗 73 例晚期慢性期 CML,以 $2.5\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 连续输注 14 天作诱导缓解,然后每月维持治疗 7 天,中位疗程 6 个月,其中 67% 获得完全血液学缓解(CHR),细胞遗传学反应率 30%,主要细胞遗传学缓解(MaCR)占 15%,完全细胞遗传

学缓解(CCR)占2%。Ernst等联合应用HHT+Ara-C治疗慢性期CML44例,41例(93%)获得CHR,其中初始治疗的14例患者中,11例(84%)产生明显的细胞遗传学反应。以上资料表明HHT对CML有一定疗效,HHT有可能成为今后另一有效的治疗CML的一线药物。

砷剂治疗慢性粒细胞白血病已有悠久的历史,1865年Lissauer即报道了用砷剂治疗慢粒。近年来随着亚砷酸的开发和应用,其对慢粒的治疗已引起了人们的重视。哈尔滨医大张春等用亚砷酸治疗50例CML,将亚砷酸10ml加入5%葡萄糖注射液250~500ml中静滴,每日一次,28天为一疗程,间隔7天进行下一疗程。50例中39例达CR(78%),4例PR(8%),无效7例,治疗组未见骨髓抑制及其他毒副作用。

Sokal等采用联合化疗DOAP(柔红霉素+长春新碱+阿糖胞苷+强的松)方案治疗慢粒,30%~50%患者的Ph(+)细胞受到短期抑制,但未能明显减少进入加速期的发生率。20世纪90年代以来国内报告应用COAP方案治疗慢性期CML,该方案具有血液学缓解出现快之特点,但缓解持续时间短,我院及国内一些单位的治疗经验也证明了这一点。联合化疗可以迅速地改善血液学表现,甚至可以一过性抑制Ph(+)克隆,但总的生存期延长不明显,并不优于羟基脲及马利兰治疗组,表明慢粒慢性期患者治疗不宜单纯强调血液学缓解。过于积极的强烈化疗不但不能延长生存期,反而易促使慢粒的病情加速发展或提早出现急性变。

五、干扰素- α 治疗

IFN- α 已成为治疗Ph阳性而无法进行异基因干细胞移植(SCT)患者的首选治疗。许多研究显示与常规化疗相比,IFN- α 可诱导持久的细胞遗传学反应并延长慢性期和生存的时间。意大利、德国、英国和日本的研究表明,干扰素治疗的病人的生存率明显高于化疗的病人,用干扰素者5年生存率为50%~59%,获得MaCR的病人中5年生存率达90%以上,而用马利兰或羟基脲者仅为29%~44%。干扰素可预计延长生存时间20个月以上。研究还显示,IFN- α 的剂量偏小不利于血液学和细胞遗传学缓解。但IFN- α 的最佳应用剂量尚无定论,为了解决治疗的毒性、费用及效率问题,对于小剂量(3MU,5次/周)与大剂量(5MU/($m^2 \cdot d$))的比较,目前英国和荷兰正在进行前瞻性研究。

部分单用IFN- α 治疗慢性期慢粒的资料见表2。

表2 IFN- α 治疗慢性期慢粒的疗效

研究组	例数	剂量(MU/ m^2)	CHR(%)	CCR(%)	中数生存期(M)
Alimena	65	2.5	46	—	—
Ohnishi	80	4.0	39	7.5	65
Mahon	101	5	78	32	60
Ozer	107	3.2	59	13	66
Hehlman	133	3~4	31	7	66
ISCG-CML	218	4.3	62	8	72
MDACC	274	5	80	26	89
Allan	293	2	68	6	61
Guilhot	324	5	54	7	60

体外研究表明阿糖胞苷(Ara-C)、高三尖杉酯碱(HHT)对慢粒有选择性的抗白血病作用,可以诱导 CML 出现血液学和细胞遗传学缓解,但单独应用作用短暂,而与 IFN- α 联合应用则有协同作用,可进一步提高疗效,并且能够减少联用药物的剂量,减轻其不良反应。一些 IFN- α 联合小剂量 Ara-C 治疗慢性期 CML 的研究报告见表 3。我们体会对于 CML 慢性期患者,可先用羟基脲治疗以取得血液学缓解,然后采用 IFN- α 联合 Ara-C(20mg/(m²·d),皮下注射,每月治疗 10 天)的治疗方案,最短治疗应不少于 12 个月,以期获得更好的疗效,治疗中应定期监测 Ph 染色体和 bcr-abl 融合基因的变化,如治疗 1 年仍不能取得细胞遗传学完全缓解,应考虑采用其他治疗方法。有研究报道在骨髓移植前应用 IFN- α 超过 6 个月,可能影响骨髓移植的成功率,对此结果虽尚有异议,有研究认为在停用干扰素 3~6 个月后再行骨髓移植,不会影响成功率。

表 3 IFN- α 联合小剂量 Ara-C 治疗慢性期 CML 的疗效

研究者	例数	CHR(%)	CCR(%)	存活率%(年)
Arthur	30	93	33	76(6)
MDACC	45	84	20	78(5)
Thaler	84	54	18	74(3)
CALGB	88	72	15	72(4)
MDACC	93	95	30	84(5)
Guilhot	322	67	15	88(3)

IFN- α 剂量 3~5MU/m², Ara-C 20~50mg/(m²·d)。

有关干扰素治疗的最佳持续时间尚未见有前瞻性研究报道,也没有回顾性分析。但是对那些没有或仅有很低的细胞遗传学反应的患者,进行持续治疗可能没有任何作用,应该停止使用,更换其他治疗;对获得部分细胞遗传学反应者或达到并维持稳定的完全细胞遗传学反应者,是否应适当停止治疗及停止治疗的最佳时机目前仍不清楚。意大利协作组认为以下情况可停用干扰素治疗:治疗持续 6 个月以上未取得完全血液学缓解(CHR);治疗 1 年以上未取得微小细胞遗传学反应(MiCR);治疗 2 年以上未取得主要细胞遗传学反应(MaCR);细胞遗传学反应消失。干扰素治疗 2 年后如达细胞遗传学稳定缓解,可停药;如仍保持稳定的部分细胞遗传学反应(PCR),可继续进行干扰素治疗。

聚乙二醇(PEG)干扰素,是一种被修饰的干扰素,系将聚乙二醇以共价键方式连接到 IFN-a 分子上,其主要优点是半衰期较非修饰的干扰素长,只需每周给药 1 次,初步试验表明其毒性小、疗效好,应用方便。目前应用于临床的 PEG 干扰素有 PEG-Intron 和 PEG-Roferon。

六、信号传导抑制剂 STI571

STI571(伊马替尼 imatinib, 格列卫 Gleevec/Glivec)是由瑞士巴塞尔的 Novartis 公司研制的一种酪氨酸激酶抑制剂,能够竞争性地抑制 ATP 或底物与酪氨酸激酶催化中心结合,选择性地拮抗蛋白质酪氨酸激酶的活性,阻止酪氨酸激酶活化而发挥靶向治疗作用。由于该药临床试验疗效显著,仅在 II 期临床试验的基础上, FDA 破例接受了该药的申报资料,并启动加速审评程序在受理新药申请后的 2 个半月内,于 2001 年 5 月 10 日批

准上市。继美国之后,格列卫已获准在世界 30 多个国家上市。

Ⅱ期临床研究结果显示,28 所中心 532 名对 IFN- α 产生耐药性和不能耐受的慢性期患者,剂量为 400mg/d 治疗 3 个月,结果 88% 的患者达到 CHR,49% 的患者达到 MCR,其中 30% 的患者达到 CCR,19% 的患者达到 PCR(部分细胞遗传学缓解),血液学缓解和细胞遗传学缓解一般在 1~3 个月内出现。

有 235 名慢粒加速期(CML-AP)患者参加的Ⅱ期临床研究中,剂量为 400~600mg/d,结果总血液学反应(HR)率 63%,28% 的患者达到 CHR,出现缓解的中位时间为 1 个月。21% 的患者达到 MCR,其中 14.5% 的患者达到 CCR,6.8% 的患者达到 PCR。24% 的患者返回到慢性期。

260 名慢粒急变期(CML-BC)患者中,2/3 的患者曾针对 CML 加速期或急变期进行过各种治疗。格列卫剂量为 400~600mg/d,结果总血液学反应(HR)率为 26%,维持至少 4 周以上。13.5% 达到 MCR,其中 CCR 占 5%。治疗反应出现迅速,达到 HR 的中位时间为 1 个月,达到 CR 的中位时间为 2.6 个月。有 19% 的患者返回到慢性期。

以上研究结果令人鼓舞,提示格列卫可用治疗不同病期的 CML 患者,而以慢性期疗效最好,加速期和急变期的疗效明显较慢性期差,有的急变期初始治疗时有效,但很快产生耐药。格列卫的耐药可见于慢粒各期,但以加速期、急变期更易发生,剂量增加可克服部分患者耐药。

在接受格列卫治疗的病人中 8% 在治疗 18 个月时出现获得性耐药。最近的一项研究表明慢粒早期和晚期获得性耐药的发生率分别为 15% 和 25%。获得性耐药大多数与 BCR/ABL 激酶的再活化相关,其原因可为 BCR-ABL 基因的扩增或为 BCR/ABL 激酶区点突变(已发现至少有 13 种 ABL 激酶区点突变),其中 BCR-ABL 激酶区点突变是最常见获得耐药的原因。

临床研究显示,如果格列卫治疗 3 个月后不能获得完全血液学反应(CHR);治疗 6 个月后不能获得明显细胞遗传学反应;治疗 1 年后不能获得主要细胞遗传学反应(MaCR),均应视为治疗失败。影响格列卫疗效的因素较多,慢粒慢性期患者,凡年龄大于 60 岁、白细胞数 $>100 \times 10^9/L$ 或骨髓原始细胞 $>15\%$ 、脾大于 10cm、病程超过 3 年者,细胞遗传学反应率较低;慢粒加速期、急变期患者,或伴有 Ph 染色体以外的其他附加染色体异常者如双 Ph 染色体、17 号染色体等生存期明显缩短;格列卫治疗前血小板明显增高,血红蛋白明显降低和 Ph 染色体阳性细胞高于 65% 者复发率显著性增高,此外对格列卫耐药也是复发和治疗无效的重要原因。

格列卫治疗的不良反应在慢粒的不同病情阶段无显著性差别,主要有恶心、呕吐、腹泻、皮疹、头痛、骨骼疼痛、肌痛或肌肉痉挛、面部浮肿;贫血、粒细胞减少、血小板减少;大剂量时可有下肢浮肿及液体滞留等。肝肾功能障碍、重度骨髓抑制,以及妊娠、哺乳期者禁用。以上不良反应大都能够耐受,不良反应与剂量相关,治疗应从一般剂量开始。逐渐增加到最大的耐受量。

靶向治疗药物格列卫的出现,为慢粒的治疗开辟了一条崭新的途径,但还存在很多问题需要进一步研究和解决,诸如对于 CML 是否能够诱导稳定的分子水平缓解,能否治愈 CML,与其他非移植方案比较能否延长患者的生存期,以及耐药逆转、联合用药等。

七、造血干细胞移植(HSCT)

异基因骨髓移植(allo-BMT):尽管 STI-571 治疗 CML 取得较高的细胞遗传学缓解率,但只有 10% 慢性期病例能达到分子水平缓解,且一部分病人出现耐药,因而同胞兄妹或无关供者 HLA 匹配的骨髓移植治疗仍是目前唯一有可能治愈 CML 的方法,但由于受供体及患者年龄的限制,只有 20%~30% 的患者有可能接受这种治疗。慢粒的 allo-BMT 应在慢性期取得缓解后尽早进行,年龄以 50 岁以下为宜,据统计移植后 3~5 年的无病存活率为 40%~60%,复发率约 20%。加速期、急变期或第二次获得慢性期进行骨髓移植的疗效均差,其 3~5 年无病存活率分别为 30%、10% 及 20%。由于移植技术的进步,治疗相关性死亡率近年来逐渐下降,慢粒慢性期、加速期和急变期的移植相关性死亡率分别为 31%、41% 和 46%;慢粒慢性期 allo-BMT 死亡的主要原因构成比分别为 GVHD 29%、感染 26%、间质性肺炎 13%、复发 12%、VOD 12%、出血 5%、其他 9%。因此,对年龄适合又有 HLA 相合的同胞供髓者,异基因骨髓移植应是 CML 的首选治疗,多数学者主张应在确诊后 1 年内进行,移植前应用过干扰素者只要停用 3 个月以上不会影响移植效果。

自体干细胞移植(ASCT):包括自体骨髓移植(ABMT)或自体外周血干细胞移植(APBSCT)。治疗 CML 的目的,在于延长慢性期或使晚期患者重新回到慢性期,以延长患者的生存时间。研究证明慢粒患者骨髓中存在 Ph(+)及 Ph(-)两种造血克隆。近年来,应用 IFN- α 联合化疗药物(HHT、Ara-C 等)可使 10%~30% 的慢粒患者出现 Ph(-)造血,在患者获得完全细胞遗传学缓解时采集外周血或骨髓进行 ASCT,有可能延长慢粒患者的生存期甚或获得治愈的机会。近年来,欧洲一些骨髓移植中心对一些有不良预后因素又无 HLA 匹配的慢粒患者在早期进行 ASCT,取得了一定的效果。一份对 95 例慢性期慢粒进行 ASCT 的研究报道,其中 55 例干细胞来源于诊断时采集的外周血,86 例移植的骨髓或外周血干细胞未经净化处理,诊断到移植的时间为 7 个月,移植后 12 个月时完全血液学缓解率为 $83.3\% \pm 7.5\%$,36 个月时细胞遗传学缓解率(Ph+ 细胞 $> 65\%$)达 $38.6\% \pm 13.0\%$,可评价患者 4 年急变率 $31.5\% \pm 14.0\%$,总的 4 年生存率为 $83.3\% \pm 10.0\%$,表明慢粒慢性期末净化的 ASCT 能延长患者的生存期。

非清除性异基因造血干细胞移植(NST):NST 是采用骨髓非清除性预处理方法的移植,它可以减少常规异基因移植时大剂量化疗、放疗所造成的相关并发症和病死率,适宜于因年龄过大或伴随其他疾病而不适合应用骨髓清除性治疗的患者。NST 系通过相对较低的放、化疗剂量进行非清髓性预处理,产生免疫耐受,使供者造血干细胞植入,再利用植入的异基因免疫活性细胞诱导产生 GVL 效应,以根除白血病细胞。NST 是一种安全可靠的治疗手段,具有相关毒性和死亡率低,并发症少,造血重建迅速之特点。由于预处理方案剂量减小,复发率增高,但采取 DLI、STI-571、IFN- α 或二次移植治疗仍可使复发的患者获得长期存活。

供体淋巴细胞输注(DLI):DLI 可使大部分在异基因造血干细胞移植后复发的 CML 患者再次获得缓解。其机理可能是淋巴细胞介导的 GVL。应用 DLI 约 60% 发生急性和慢性 GVHD,20% 因 GVHD 死亡。降低 DLI 输注致 GVHD 的风险,可采用选择性去除 CD8 淋巴细胞、逐步增加供体淋巴细胞输注的剂量、采用基因修饰方法导入含有自杀基