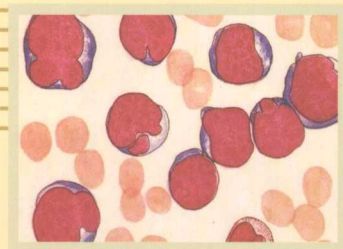
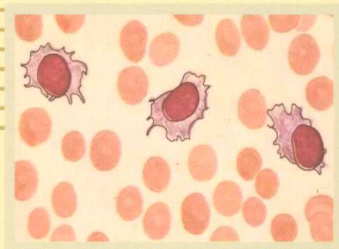


白血病

的诊断与治疗

主编 李金梅 成秉林 周 晋



人民卫生出版社

白血病的诊断与治疗

主 编 李金梅 成秉林 周 晋

副主编 韩雪英 张淑君 宋旭红

编 委 (以姓氏笔画为序)

马 明 王 巍 石雁梅 成秉林 李金梅
李恩有 肖建兵 宋旭红 张 莹 张淑君
周 晋 侯晓旭 姚宪义 韩雪英

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

白血病的诊断与治疗/李金梅等主编. —北京:

人民卫生出版社, 2008. 1

ISBN 978-7-117-09630-0

I. 白… II. 李… III. 白血病-诊疗 IV. R733.7

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第189730号

主 编 李金梅 副主编 林秉如 薛金梅

主 审 薛金梅 薛金梅 薛金梅 薛金梅

(科 技 画 像 步 骤 以 委 员 会)

薛金梅 林秉如 薛金梅 薛金梅 薛金梅
薛金梅 薛金梅 薛金梅 薛金梅 薛金梅
薛金梅 薛金梅 薛金梅 薛金梅 薛金梅

白血病的诊断与治疗

主 编: 李金梅 等

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京市后沙峪印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 19.5 插页: 4

字 数: 470千字

版 次: 2008年1月第1版 2008年1月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-09630-0/R·9631

定 价: 43.00元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

序

白血病的诊断与治疗

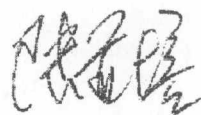
恶性肿瘤是危及人类生命的主要杀手之一,而在中青年与儿童所发生的恶性肿瘤中白血病居于首位。幸运的是,随着临床医学和基础医学的发展,白血病的长期生存率,甚至治愈率,已大为提高。可以说,在肿瘤内科的治疗中进展最为突出的是白血病的治疗。由于血液病患者的标本取材方便,检测手段多,包括形态学、细胞免疫学、分子生物学、细胞遗传学等各种手段对白血病的诊断和治疗起到重要的指导作用,因此白血病已经成为许多学科竞相研究的领域,也是恶性肿瘤治疗的一个典范。

既往某些类型的疾病没有被归为白血病,现在经研究认为应归类为白血病,骨髓增生异常综合征就是其中典型的例子。大多数骨髓增生异常综合征也是恶性克隆所引起的白血病,笔者认为可以归在特殊的白血病类型中。由于该综合征发病多在中老年,因此白血病的发病率在中老年不断增加。

近年来,在白血病的治疗中出现若干效果奇特的靶向治疗药物,包括急性早幼粒细胞白血病和慢性髓系白血病,这两种疾病的绝大多数患者因此而显著提高存活期。

在这种环境下我们欣喜地看到了本书的出版,深感本书有以下优点。第一,本书内容比较齐全,不仅包括了白血病的经典治疗方法,而且也包括现代分子生物学到形态学与临床诊断和治疗的新内容,内容丰富、条理清楚、观点新颖。当然,因为科学技术的发展日新月异,不可能要求每本书籍做到真正的“全”。第二,本书不仅包括了其他专家与文献中的经验,也包括了作者自己的经验,同时也包括了哈尔滨医科大学血液工作者几十年的经验。第三,本书结合临床,撰写得深入浅出,是一本值得学习的专著。

临床医生的工作十分繁忙,本书作者在繁忙的工作之余,能够勤奋写书,成此专著,令人钦佩。



中国工程院院士
2007年7月3日

前言

经过多年努力,《白血病的诊断与治疗》书稿业已完成,我们全体参编人员以能为本专业的发展尽微薄之力而备感欣慰。

写此书的初衷,是笔者在近三十年的血液病临床治疗工作中发现,血液病初发患者有每年递增的趋势,而有些基层医院对血液病认识不足,知识陈旧,由于诊断不清而导致治疗有误;再者是随着科学技术的瞬息万变,白血病诊断与治疗也在日新月异地进步,从而萌生了出版此书的决心。此书包括白血病经典的诊断与治疗,也包括现代分子生物学、形态学与临床诊断治疗的新内容,还包括全国同仁与专家见诸于文献中的经验。此书如果能为基层医院的血液病工作者及血液病研究专科的同仁们在实际工作中提供参考,笔者将欣慰不已。

在此,笔者要感谢我国血液病诊断与治疗的奠基人陆道培院士,他在百忙之中抽出时间审阅此书,并作序给予支持鼓励,使我们各位编者都备受鼓舞。

笔者唯恐才疏学浅、心余力拙,有不当之处敬请专家、读者赐教,笔者将不胜感谢!

李金梅

2007年8月8日

目 录

CONTENTS

第一章 白血病总论

- 第一节 白血病的病因学 1
- 第二节 白血病流行现状及流行特征 4
- 第三节 白血病分类 5

第二章 白血病的实验室诊断基础

- 第一节 形态学特征检查 17
- 第二节 白血病的免疫分型 30
- 第三节 白血病的细胞遗传学检查 35
- 第四节 白血病的分子生物学检查 44

第三章 白血病的临床表现

第四章 白血病的并发症

- 第一节 感染 61
- 第二节 出血 73
- 第三节 弥散性血管内凝血 74
- 第四节 中枢神经系统白血病 80
- 第五节 肿瘤溶解综合征 85
- 第六节 白血病髓外并发症 86

第五章 白血病治疗

93

- 第一节 支持治疗 93
- 第二节 白血病治疗的基本策略 97
- 第三节 化疗 97
- 第四节 干细胞移植 111
- 第五节 生物治疗 113
- 第六节 放射治疗 117
- 第七节 外科治疗 119
- 第八节 基因治疗 121

第六章 急性白血病

126

- 第一节 急性淋巴细胞白血病 126
- 第二节 急性非淋巴细胞白血病 140

第七章 慢性白血病

152

- 第一节 慢性粒细胞白血病 152
- 第二节 慢性淋巴细胞白血病 166
- 第三节 慢性中性粒细胞白血病 175

第八章 少见类型白血病

180

- 第一节 低增生性白血病 180
- 第二节 急性未分化型和微分化型白血病 182
- 第三节 成人T细胞白血病 183
- 第四节 大颗粒淋巴细胞白血病 187
- 第五节 肥大细胞白血病 188
- 第六节 急性杂合性白血病 190
- 第七节 淋巴瘤细胞白血病 192
- 第八节 毛细胞白血病 194
- 第九节 嗜碱性粒细胞白血病 198
- 第十节 嗜酸性粒细胞白血病 200
- 第十一节 幼淋巴细胞白血病 203

第十二节 浆细胞白血病 206

第九章 家族性白血病和先天性白血病

210

第一节 家族性白血病 210

第二节 先天性白血病 217

第十章 儿童及老年白血病

222

第一节 儿童白血病 222

第二节 老年白血病 240

第十一章 治疗相关性白血病

249

第十二章 骨髓增生异常性疾病

254

第一节 骨髓增生异常综合征 254

第二节 真性红细胞增多症 262

第三节 原发性血小板增多症 267

第四节 原发性骨髓纤维化 272

第十三章 多发性骨髓瘤

281

彩插 303

第一章

白血病总论

白血病是一类造血干细胞的克隆性恶性疾病。其克隆中的白血病细胞失去进一步分化成熟的能力而停留在细胞发育的不同阶段。在骨髓和其他造血组织中,白血病细胞大量增生积聚,并浸润其他器官和组织,使正常造血受抑制。临床上常有贫血、发热感染、出血和肝、脾、淋巴结不同程度的肿大等表现。首先,根据白血病细胞的成熟程度和自然病程,白血病可分为急性和慢性两大类。急性白血病的细胞分化停滞在较早阶段,多为原始细胞及早期幼稚细胞,病情发展迅速,自然病程仅数月。慢性白血病的细胞分化停滞在较晚阶段,多为较成熟幼稚细胞和成熟细胞及少见的毛细胞白血病、幼淋巴细胞白血病等,病情发展慢,自然病程为数年。慢性白血病分为慢性粒细胞白血病(简称慢粒白血病, CML 或 CGL),慢性淋巴细胞白血病(简称慢淋白血病)。其次,根据主要受累的细胞系可将急性白血病分为急性淋巴细胞白血病(简称急淋白血病, acute lymphatic leukemia, ALL)、急性非淋巴细胞白血病(简称急非淋白血病, acute nonlymphocytic leukemia, ANLL)。

第一节 白血病的病因学

一、放射因素

自 1895 年 Roentgen 发现 X 线以来,至今已 100 余年。最早报告放射线工作者发生白血病是在 1911 年,早在 20 世纪 30 年代就已开始探索关于放射线诱发白血病的机制,虽然从放射线诱发的胸腺瘤组织中分离到逆转录病毒,但这种病毒或是无致白血病作用,或是作用很弱,需在体内连续传代才能获得高致白血病的作用。因此,逆转录病毒在放射线致白血病中的作用仍未确定。电离辐射引起 DNA 断裂,某些癌基因发生突变,在放射线诱发白血病中起重要作用。

放射线诱发白血病发生的证据,主要是来自放射线工作者、医源性照射,特别是日本原子弹爆炸后幸存者中白血病发病情况的调查。据国外早年的调查资料显示,1929 ~ 1942 年放射科医生白血病的死亡率为非放射科医生的 10 倍。自 1945 年 8 月 6 日在日本

广岛、8月9日在日本长崎投放原子弹后,国际放射线效应研究基金会(RERF)随访了82 000名原子弹爆炸后幸存者,以27 000名未受照射者为对照,证明了白血病在幸存者发生的肿瘤中比例最高。

关于电离辐射对人的致白血病机制,已有资料证明电离辐射可引起染色体异常和DNA损伤,即使少于10cGy也能发现染色体的损伤,并延续多年。根据肿瘤发生的多步骤观点,电离辐射最可能的原因是起到了启动作用,在以后的肿瘤增殖阶段还需一些其他因素参加。放射线引起的染色体损伤,进而产生癌基因活化,以及患者同时接触的化学物质、内源性的代谢产物和宿主的免疫系统,都可能参与白血病的发生。另外有些报告认为接触微弱、低频电磁场与儿童肿瘤和白血病的发生有关。

二、化学因素

1. 环境中某些化学物质与人类白血病发生的关系

(1) 苯与白血病:苯是一种挥发的天然产物,通过肺和皮肤进入体内,具有高脂溶性,因而积聚在脂肪和脑组织内。根据Forni和Vigliani收集国际上报告的资料,至1974年苯引起的白血病至少有150例。在美国,Rinsky等对Ohio橡胶厂1000名工人的长期调查,发现急性白血病死亡率的相对危险值为5.6,接触5年或5年以上者相对危险值达21.0。除了苯以外,其他有机溶剂如甲苯、二甲苯也有致白血病的作用,苯致白血病机制尚不清楚,可能与染色体异常有关。

(2) 吸烟与白血病:吸烟与肺癌的关系已得到大量流行病学调查证实。最近有报告认为嗜烟者中白血病的发病率略有增加,相对危险值为1.5~2.0。有资料证明,烟草中含许多致癌物,如放射性物质、亚硝胺和苯等,吸烟者吸入的苯比不吸烟者高10倍。

(3) 饮酒与白血病:有资料表明,发现饮酒者白血病的相对危险性略有增加,但无统计学意义,表明酒精在白血病和淋巴瘤病因中无重要意义。

(4) 染发剂与白血病:Thun等的大系列调查,未发现使用永久性染发剂与致死性癌症有相关性。

2. 治疗相关性白血病 治疗相关性白血病是指由于应用某些药物,特别是一些化疗药物所引起的白血病,也称继发性白血病。

(1) 拓扑异构酶Ⅱ抑制剂:属于这类药物有表鬼臼毒素、蒽环类药物、米托蒽醌、羟哌嗪生物、乙双吗啉、ICRF-159等。这是近些年发现与白血病发生明显关系的药物。

(2) 烷化剂:据大量的临床调查,在用烷化剂,如氮芥、环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀等常继发骨髓增生异常综合征(MDS)和AML。

三、病毒因素

成人T细胞白血病(adult T lymphatic leukemia, ATL)是由人类T淋巴细胞病毒-I(human T lymphocy-totropic virus- I, HTLV- I)感染引起。HTLV- I病毒是一种C型逆转录RNA病毒,发现患者白血病细胞染色体DNA中含有HTLV- I前病毒,将正常脐血淋巴细胞与受感染细胞中提出的HTLV- I培养后,淋巴细胞发育成为具有ATL细胞特有的

细胞形态。另外,ATL 的血清均可检出 HTLV- I 抗体。从而证明 HTLV- I 是 ATL 的病因。在 ATL 高发区内,40 岁以上健康人群中 HTLV- I 抗体阳性率达 6% ~ 37%,而非流行区人群中抗体阳性率仅 0 ~ 0.015%。HTLV- I 可以通过哺乳、性生活及输血传播。1984 ~ 1990 年我国发现 ATL 患者 11 例,多在沿海地区。

四、遗传因素

家族性白血病占白血病的 0.7/100。单卵双生子,其中一人发生白血病,另一人的发生率达 1/5,比双卵双生子高 12 倍。Down 综合征(唐氏综合征)有 21 号染色体 3 体改变,其白血病发病率达 50/10 万,比正常人群高 20 倍。此外,先天性再生障碍性贫血(Fanconi 贫血)、Bloom 综合征及先天性丙种球蛋白缺乏症等患者,白血病发病率均较高,前二者尚伴有染色体异常。

五、其他血液病

某些血液病最终可以发展为急性白血病,如慢粒白血病、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化、骨髓增生异常综合征、阵发性睡眠性血红蛋白尿、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等(表 1-1)。

表 1-1 各种疾病继发的白血病

原发病	未经细胞毒剂治疗	曾经细胞毒剂治疗
真性红细胞增多症(PV)	AML	AML
特发性骨髓纤维化(IMF)	AML	ALL
多发性骨髓瘤(MM)	AML	AML
霍奇金病(HD)	ALL	AML、ALL、NHL、CLL
非霍奇金淋巴瘤(NHL)	ALL、CLL	AML
各种癌症如卵巢癌、乳腺癌等	AML、ALL、CML	
阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)	AML、CML	
单纯红细胞再生障碍性贫血	AML	
范可尼贫血	AML	
唐氏综合征	AML、ALL	
毛细血管扩张共济失调症	AML、CLL	
神经纤维瘤	AML、CML	
Bloom 综合征	AML	
先天性无丙种球蛋白血症	AML、ALL	
Wiskott-Aldrich 综合征	AML	
结缔组织病	CLL	
肾移植		AML
特发性与药物引起的再障	AML	
肝免疫抑制治疗		CML

第二节 白血病流行现状及流行特征

一、发病率与死亡率

白血病是一种常见的恶性肿瘤,占癌症发病率的5%。在各年龄组恶性肿瘤死亡率中,白血病居第6位(男性)和第8位(女性),儿童及35岁以下成人中则居第1位。美国1950~1967年的统计资料表明,白血病、淋巴瘤、骨髓瘤三者占恶性肿瘤死亡的10%。丹麦1947~1957年的统计资料与其类似。美国于1969~1971年的发病调查发现,白血病发病率均值为9.6/10万。我国于1976年对全国各地多年来的白血病27000例进行统计分析,发现我国的年发病率与死亡率约为2~4/10万,比欧美(4.3~9.0/10万)低,与日本(3~4/10万)相近(表1-2)。

表1-2 若干国家白血病死亡率的比较

国 家	年 份	死亡率(1/10 万)
丹 麦	1965	9.0
瑞 典	1965	8.6
挪 威	1965	7.5
法 国	1965	6.6
英 国	1962	9.0
前苏联	1967	4.3
美 国	1967	7.6
日 本	1970	3.4
新加坡	1960	2.7
中 国	1976	2~4

二、类型分布

我国的白血病患者中,急性明显多于慢性者,比例为5.5:1。其中急性髓系白血病最多,为1.62/10万,其次为急淋白血病(0.69/10万)、慢粒白血病(0.36/10万),慢淋白血病少见(0.05/10万),其他类型白血病为0.03/10万。

三、年龄分布

成人急性白血病中以急粒白血病最多见。儿童中以急淋白血病较多见。慢粒白血病随年龄增长发病率逐渐升高。慢淋白血病发病在50岁以后才明显增多。

四、性别分布

白血病发病男性稍微高于女性(1.18:1),即使在男女发病差别较不明显的儿童,男性急性淋巴细胞白血病的发病率也高于女性(5:4)。在成人急性白血病中,男女之比约为3:2,在慢性淋巴细胞白血病中,男女之比约为2:1。

五、城乡分布

我国以往曾有少数地区报道急性白血病的发病存在逐年上升的趋势。但经过长期观察,中国科学院血液病研究所认为,历年统计的结果虽然有波动,但基本上稳定在相似的水平上。我国以往曾有少数地区报道急性白血病在城市的发病率高于农村,在1975~1977年全国恶性肿瘤死亡的调查中也发现,白血病死亡率城市高于农村。但在日本,1972年调查的白血病城乡分布情况则相反,美国的资料也不能肯定白血病的发病率存在城乡差别。

六、集积现象

国外有少数地区曾报道白血病发病存在集积现象,但除非洲的伯基特淋巴瘤与日本的急性T细胞白血病外,此现象不能被多数血液学家所证实。目前认为,儿童白血病的发病可能有轻度的集积趋势,但并不能因此肯定白血病是一种人们习惯性看待的传染病。非洲的伯基特淋巴瘤分布在经过中非的一个带状地区,每年的中数温度在60℃以上,中数降雨量大于500mm,曾有人认为,伯基特淋巴瘤可能是以某种昆虫为媒介的疾病。有些证据认为此病与疱疹病毒有关。但在其他地区极少能见到病理表现、发病年龄以及治疗反应与伯基特淋巴瘤相似的肿瘤。成人急性T细胞白血病在日本西南部的发病率较高,与疱疹病毒的血清流行病学调查的结果相符。

第三节 白血病分类

目前国际及国内主要协作组的白血病分类方案见表1-3和表1-4,第六届国际白血病染色体协作组提出的AML染色体分类方案见表1-5。此外,对上述协作组工作分类的一些少见类型的白血病,如急性红血病、急性肥大细胞白血病、急性嗜碱性粒细胞白血病、急性全髓性白血病、慢性髓性白血病等,本节也作简单介绍。

表1-3 慢性白血病的分类

髓系	淋巴系(Bennett等,1985)
慢性髓性白血病(CML)	B细胞系:
Ph染色体阳性的慢性髓性白血病	B细胞慢性淋巴细胞白血病(B-CLL)

续表

髓系	淋巴系 (Bennett 等, 1985)
(ph ⁺ CML)	混合性慢性淋巴细胞白血病
Ph 染色体阴性的慢性髓性白血病 (Ph ⁻ CML)	B 幼淋巴细胞白血病 (B-PLL)
婴幼儿型慢性髓性白血病 (Juv-CML)	毛细胞白血病 (HCL)
慢性嗜酸性粒细胞白血病 (CEL)	毛细胞白血病变异型 (HCL-V)
慢性嗜中性粒细胞白血病 (CNL)	伴循环绒毛淋巴细胞的脾脏淋巴瘤 (SLvL)
慢性巨核细胞白血病	非霍奇金淋巴瘤的白血病期 (NHL-LP)
	伴周围血病变的淋巴浆细胞淋巴瘤
	浆细胞白血病 (PCL)
	T 细胞系:
	T 细胞性慢性淋巴细胞白血病 (T-CLL)
	T 幼淋巴细胞白血病 (T-PLL)
	成人 T 细胞白血病淋巴瘤 (ATLL)
	Szary 综合征

表 1-4 细胞系列标志 (Second MIC, 1988)

粒系	单核系	红系	巨核系	B 细胞系	T 细胞系
过氧化物酶		血型糖蛋白 A	血小板糖蛋白	SmIg	CD5
CD34	ANAE ± F		II _b /III _a /I _b	CyIg	CD3
CD13	CD34	Spectrin		CD19	CD2
CD7	CD13			CD20	CD7
	CD14				

ANAE ± F: 茶酚醋酸酯酶 ± 氟化钠;

血型糖蛋白 A: Glycophorin A;

SmIg: 细胞表面免疫球蛋白;

CyIg: 细胞质免疫球蛋白;

CD2, CD7: 尚可在少数 AML 的细胞上表达

表 1-5 AML 的 MIC 分类: 核型 - 形态相关性 (second MIC, 1988)

核型	频率 (%)	FAB 亚型	MIC 建议的命名
t(8;21)(q22;q22)	12	M ₂	M ₂ /t(8;21)
t(15;17)(q22;q12)	10	M ₃ , M ₃ V	M ₃ /t(15;17)
t/del(11)(q23)	6	M _{5a} (M _{5b} , M ₄)	M _{5a} /t(11q)
inv/del(16)(q22)	5	M ₄ Eo	M ₄ Eo/inv(16)
t(9;22)(q34;q11)	3	M ₁ (M ₂)	M ₁ /t(9;22)
t(6;9)(q21-22;q34)	1	M ₂ 或 M ₄ 伴嗜酸性粒细胞增多	M ₁ /t(6;9)
inv(3)(q21;q26)	1	M ₁ (M ₂ , M ₄ , M ₇) 伴有小板增多	M ₁ /inv(3)
t(8;16)(p11;p13)	<0.1	M _{5b} 伴吞噬细胞增加	M _{5b} /t(8;16)
t/del(12)(p11-13)	<0.1	M ₂ 伴嗜碱性粒细胞增多	M ₂ Baso/t(12p)
+4	<0.1	M ₄ (M ₂)	M ₄ /+4

一、AML 分类

(一) FAB 分类(Bennett 等,1985)

法、美、英三国协作组于 1976 年提出了急性非淋巴细胞白血病的形态学诊断标准,1985 年又提出了修改建议,现归纳如下。

M_1 :原粒细胞($I + II$ 型)在非红系细胞中占 90%,此原粒细胞中至少有 3% 原粒细胞过氧化酶或苏丹黑染色阳性,早幼粒细胞以下阶段的粒细胞或单核细胞 $< 10\%$ 。

M_2 :原粒细胞($I + II$ 型)在非红系细胞中占 30%~89%,早幼粒细胞以下阶段至中性分叶核粒细胞 $> 10\%$,单核细胞 $< 20\%$;有的早幼粒细胞形态特点既不像原粒 I 型或 II 型,也不像早幼粒细胞(正常的或多颗粒型),核染色很细,有一两个核仁,胞浆丰富,嗜碱性,有不等量的颗粒,有时颗粒聚集,这类细胞 $> 10\%$ 时,亦属于此型。

M_3 :骨髓中以多颗粒的早幼粒细胞为主。

M_4 :有以下多种情况:

(1)骨髓中非红系细胞中原始细胞 $> 30\%$,原粒细胞与早幼、中性中幼及其他中性粒细胞在 30%~79%,不同成熟阶段的单核细胞(常为幼稚及成熟单核细胞) $> 20\%$ 。

(2)骨髓象如上所述,外周血中单核细胞系(包括原始、幼稚及单核细胞) $\geq 5 \times 10^9/L$ 。

(3)外周血单核细胞系 $< 5.0 \times 10^9/L$,而血清溶菌酶以及细胞化学支持单核细胞系的细胞有显著增加者。

(4)骨髓象类似 M_2 ,而单核细胞系 $> 20\%$,或血清溶菌酶超过正常(11mg/L)的 3 倍或尿溶菌酶超过正常(2.5mg/L)的 3 倍。

(5)骨髓象类似 M_2 ,而外周血单核细胞 $\geq 5 \times 10^9/L$ 时亦可划分为 M_4 。

M_4Eo :骨髓非红系细胞中嗜酸性粒细胞 $> 5\%$,这些嗜酸性粒细胞异常,除有典型的嗜酸颗粒外,还有大的嗜碱(不成熟)颗粒,还可有不分叶的核,细胞化学染色氯乙酸酯酶及 PAS 染色明显阳性。

M_5 又分两种亚型:

(1) M_{5a} :骨髓非红系细胞中原单核细胞 $I + II$ 型 $\geq 80\%$ 。

(2) M_{5b} :骨髓非红系细胞中原单核细胞 $I + II$ 型 $< 80\%$,其余为幼稚及成熟单核细胞等。

M_6 :骨髓非红系细胞中原始细胞(原粒细胞或原单核细胞) $I + II$ 型 $\geq 30\%$,红细胞系 $\geq 50\%$ 。

M_7 :原急性巨核细胞白血病。骨髓中原巨核细胞 $\geq 30\%$,如原始细胞呈未分化型,形态不能确定时,应作电镜血小板过氧化酶活性检查,或用血小板膜糖蛋白 II_b/III_b 、 III_a 或 $VIII_R:Ag$,可证明其为巨核细胞系。如骨髓干抽,发现骨髓纤维化,则需骨髓活体组织检查,用免疫酶标技术证实有原巨核细胞增多。

(二)我国的分类(王志澄,1987)

在上述 FAB 分类的基础上,我国于 1986 年 9 月在天津召开白血病分类分型讨论会



上以 1980 年白血病分类为基础,提出以下修改建议。原始细胞的形态分两型:Ⅰ型:典型原粒细胞,胞浆中无颗粒。Ⅱ型:有原粒细胞的特性,胞浆量较少,有少量细小颗粒。原单核细胞和原淋巴细胞的形态分型与原粒细胞类似。

1. 急性髓细胞白血病微分化型(M_0) 原始细胞在光镜下类似 L2 型细胞,核仁明显,胞浆透明,嗜碱性,无嗜天青颗粒及 Auer 小体,髓过氧化物酶(MPO)及苏丹黑阳性细胞 $<3\%$;在电镜下,MPO(+),CD33 或 CD13 等髓系标志可呈(+),淋巴系抗原通常为(-),但有时 $CD7^+$ 、 TdT^+ ;部分急非淋白血病可表现 $CD7^+$ 、 TdT^+ 。

2. 急性粒细胞白血病未分化型(M_1) 骨髓中原粒细胞 $\geq 90\%$ (非红系细胞),早幼粒细胞很少,中幼粒细胞以下阶段不见或罕见。

3. 急性粒细胞白血病部分分化型(M_2) 分以下两种亚型:

M_{2a} :骨髓中原粒细胞为 $30\% \sim 90\%$ (非红系细胞),单核细胞 $<20\%$,早幼粒细胞以下阶段 $>10\%$ 。

M_{2b} :骨髓中原始及早幼粒细胞明显增多,以异常的中性中幼粒细胞增生为主,其胞核常有核仁,有明显的核浆发育不平衡,此类细胞 $>30\%$ 。

4. 急性颗粒增多的早幼粒细胞白血病(M_3) 骨髓中以颗粒增多的异常早幼粒细胞增生为主 $>30\%$ (非红系细胞),其胞核大小不一,胞浆中有大小不等的颗粒。可分为两种亚型:

M_{3a} (粗颗粒型):嗜苯胺蓝颗粒粗大、密集甚至融合。

M_{3b} (细颗粒型):嗜苯胺蓝颗粒密集而细小。

5. 急性粒-单核细胞白血病(M_4)按粒系和单核细胞系形态不同,可包括下列四种类型:

M_{4a} :原始和早幼粒细胞增生为主,原、幼单核和单核细胞 $\geq 20\%$ (非红系细胞)。

M_{4b} :原、幼稚单核细胞增生为主,原始和早幼粒细胞 $>20\%$ (非红系细胞)。

M_{4c} :原始细胞既有粒细胞系又有单核细胞系形态特征者 $>30\%$ (非红系细胞)。

M_{4Eo} :除上述特点外,还有圆而粗大的嗜酸颗粒及着色较深的嗜碱颗粒,占 $5\% \sim 30\%$ (非红系细胞)。

6. 急性单核细胞白血病(M_5)分为以下两种亚型。

M_{5a} (未分化型):骨髓中原单核(Ⅰ型+Ⅱ型)(非红系细胞) $\geq 80\%$ 。

M_{5b} (部分分化型):骨髓中原始和幼稚单核细胞(非红系细胞) $>30\%$,原单核细胞(Ⅰ型+Ⅱ型) $<80\%$ 。

7. 红白血病(M_6) 骨髓中红细胞系 $>50\%$,且有形态学异常,骨髓非红细胞系原粒细胞(或原始+幼稚单核细胞)Ⅰ+Ⅱ型 $>30\%$;若血片中原粒细胞或原单核细胞 $>5\%$,骨髓非红系中原粒细胞或幼稚单核细胞 $>20\%$ 。

8. 急性巨核细胞白血病(M_7) 外周血中有原巨核(小巨核)细胞;骨髓中原巨核细胞 $\geq 30\%$;原巨核细胞有电镜或单克隆抗体证实;骨髓细胞少,干抽,活检有原始和巨核细胞增多,网状纤维增加。

(三) NCI 分类 (Cheson 等, 1990)

1988 年 8 月,美国 NCI 赞助召开会议讨论了 AML 的诊断、分型等问题,会议在 FAB 分型的基础上,补充了以下几型:

1. 急性未分化型白血病(AUL) 原始细胞缺乏任何系列细胞的特异性标志(标志阳性细胞小于20%),TdT也为阴性。

2. AML-M₀ 采用传统的形态学及细胞化学染色未能肯定有髓系分化特征。

电镜示过氧化酶染色阳性颗粒和(或)下列免疫学标记至少一个为阳性(CD13、CD3、CD14),淋巴细胞系标志阴性,电镜下PPO染色阴性。

3. 急性髓淋混合细胞白血病(AMLL) 经免疫学、分子学、生物化学等方法证实,白血病细胞同时存在髓系及淋巴细胞系特异性标志。

AMLL的诊断标准尚不统一,至少存在三种类型的AMLL。

(1)双表型(biphenotypic):白血病细胞均一,每个细胞能同时表达淋巴系细胞及髓系细胞标志。

(2)双系型(bilineal):白血病细胞不均一,部分细胞表达淋巴系细胞标志,另一部分细胞表达髓系细胞标志。

(3)在同一患者可见到淋巴细胞系及髓系细胞形态的白血病细胞。

有学者将同时存在T、B淋巴细胞系标志的白血病病例称为急性混合细胞白血病或急性双表型白血病。

4. 低增生性急性髓性白血病(ANC) 骨髓原始细胞 $\geq 30\%$,但骨髓活检示造血细胞容积 $< 30\%$ 。

(四)MIC分类(Second MIC,1988)

1986年9月,FAB协作组成员Bennett(美)、Berger(法)、Catovsky(英)等以及免疫学家Foon(美)、细胞遗传学家Sandberg(美)和荷兰、比利时、日本、瑞典等国学者,对急性非淋巴细胞白血病的形态学、免疫学及细胞遗传学分型进行了讨论,提出如下MIC分型标准。首先,根据细胞形态,细胞学染色及免疫学标志区分AML与ALL(见表1-4)。

在AML的MIC分类中,其免疫学标志分析在诊断AML或进一步确定AML的诊断中以下三种情况尤为重要:①形态学及细胞化学染色方法不能肯定白血病细胞的系列来源;②可能有不止一系的细胞;③形态像淋巴系细胞,但缺乏淋巴细胞的免疫学标志。分析中除使用抗髓系细胞系的单抗外,尚应同时采用抗T、B淋巴细胞的单抗。一般来说,AML的免疫学类型与FAB亚型无明显相关,但少数类型有一定相关,如M₄/M₅表达CD14,M₃缺乏HLA-DR抗原。

AML的染色体异常有独立的预后价值。根据染色体异常是否与形态学相关,可以分为两类。

1. 与形态学相关的特异性染色体异常(见表1-5)

(1)t(8;21)(q22;q22):主要见于年轻人,50岁以上的患者罕见,与10%的M₂病例明显有关。染色体异常的粒细胞显示一定程度的分化成熟,形态学特征为:原始细胞大,含异常粗大的颗粒,原始细胞及以下更成熟的粒细胞常含细小Auer小体。根据形态学特征可预测有此类染色体异常。t(8;21)几乎只见于M₂。在M₂的染色体异常中,t(8;21)占40%。98%的t(8;21)伴有附加染色体异常,大多数为性染色体缺失,其次是9q⁻。MIC建议的命名为M₂(8;21)。

(2)t(15;17)(q22;q12):t(15;17)几乎只见于M₃。至少90%的M₃患者有此异常染