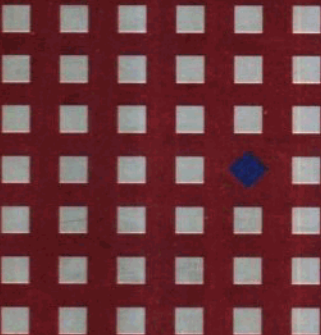
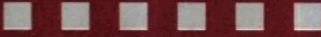


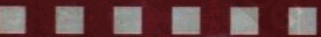


# 血液肿瘤学

沈志祥 欧阳仁荣 主编



人民卫生出版社



## 编者名单

(以姓氏笔画为序)

|      |                  |
|------|------------------|
| 于 汀  | 上海第二医科大学附属瑞金医院   |
| 王宝珍  | 上海医科大学附属中山医院     |
| 王燕婷  | 上海第二医科大学附属仁济医院   |
| 仇倩瑶  | 上海第二医科大学附属瑞金医院   |
| 石学耕  | 上海第二医科大学生物物理教研室  |
| 孙关林  | 上海第二医科大学附属瑞金医院   |
| 孙慧平  | 上海第二医科大学附属瑞金医院   |
| 任梅玉  | 上海第二医科大学附属新华医院   |
| 许福熙  | 上海医科大学附属肿瘤医院     |
| 吴 方  | 上海第二医科大学附属瑞金医院   |
| 吴 文  | 上海第二医科大学附属瑞金医院   |
| 杜心埤  | 上海第二医科大学病理解剖教研室  |
| 李秀松  | 上海第二医科大学附属瑞金医院   |
| 张 帆  | 上海第二医科大学病理解剖教研室  |
| 张 梅  | 上海第二医科大学病理解剖教研室  |
| 沈志祥  | 上海第二医科大学附属瑞金医院   |
| 张芬琴  | 上海第二医科大学附属瑞金医院   |
| 陈秋生  | 上海第二军医大学附属长征医院   |
| 陈芳源  | 上海第二医科大学附属仁济医院   |
| 陈国强  | 上海第二医科大学附属瑞金医院   |
| 陈 钰  | 上海第二医科大学附属瑞金医院   |
| 陈赛娟  | 上海第二医科大学附属瑞金医院   |
| 邵念贤  | 上海第二医科大学附属仁济医院   |
| 杨景文  | 上海第二医科大学附属第九人民医院 |
| 杨镜明  | 上海第二医科大学附属新华医院   |
| 欧阳仁荣 | 上海第二医科大学附属仁济医院   |
| 周 励  | 上海第二医科大学附属瑞金医院   |
| 顾龙君  | 上海第二医科大学附属新华医院   |
| 唐 晔  | 上海第二医科大学附属瑞金医院   |
| 唐惟瑜  | 上海医科大学附属肿瘤医院     |
| 徐建民  | 上海医科大学附属中山医院     |

|     |                |
|-----|----------------|
| 胡 炯 | 上海第二医科大学附属瑞金医院 |
| 阎 骅 | 上海第二医科大学附属瑞金医院 |
| 韩泽广 | 上海第二医科大学附属瑞金医院 |
| 韩洁英 | 上海第二医科大学附属仁济医院 |
| 曾晓颖 | 上海第二医科大学附属瑞金医院 |
| 谢 毅 | 上海医科大学附属华山医院   |
| 缪金明 | 上海第二医科大学附属仁济医院 |

# 前 言

---

恶性血液病和实体瘤一样是严重危害人民健康和生命的疾患。随着社会的发展和人类对健康、生命、生活质量的日益关注，恶性血液病防治正成为世界各国血液学专家的研究热点。

近年来，由于单克隆抗体、重组 DNA 技术、细胞遗传学和分子生物学等的理论和技术的飞速进展，恶性血液病的病因和发病机制等基础研究有了突飞猛进的发展，在病理分型和临床诊断也有了进一步提高和改进。恶性血液病的治疗已从既往的化学治疗、放射治疗和骨髓移植治疗进展到诱导分化治疗、生物治疗、靶基因治疗和外周血干/祖细胞移植治疗。恶性血液病的预后随着治疗方法的增多和治疗手段的改进，不少患者已能得到彻底的根治和治愈。外周血干/祖细胞移植不仅成了恶性血液病的有效治疗手段，而且已是部分实体瘤的重要治疗措施。

本书作者为上海第二医科大学和上海医科大学从事恶性血液病临床和基础研究的专家、教授，作者均具有丰富的实践经验，熟悉国内外的动态，并以自身的专长经验为基础，结合国内外最新进展，撰写成本书。为了让读者更好地了解基础理论与临床的联系。本书分为基础篇和疾病篇，使读者对恶性血液病有一个系统的全面了解。

由于恶性血液病领域研究的飞速发展，我们掌握的知识又有限，因此，本书的内容定有不足之处，祈望专家和读者予以批评和指正。

编 者

1999 年 5 月

# 目 录

## 第一篇 总 论

|      |                             |       |
|------|-----------------------------|-------|
| 第一章  | 血液系统恶性肿瘤发病机制                | (3)   |
| 第二章  | 血液系统恶性肿瘤的细胞生物学              | (12)  |
| 第三章  | 血液系统恶性肿瘤的分子生物学              | (15)  |
| 第四章  | 血液系统恶性肿瘤的基因治疗               | (34)  |
| 第五章  | 血液系统肿瘤细胞增殖动力学               | (45)  |
| 第六章  | 恶性肿瘤的药物治疗                   | (54)  |
| 第七章  | 肿瘤细胞的药物耐受性                  | (72)  |
| 第八章  | 白血病及肿瘤细胞诱导分化和分化治疗           | (88)  |
| 第九章  | 细胞凋亡和血液肿瘤                   | (109) |
| 第十章  | 造血干细胞移植的临床应用                | (130) |
| 第一节  | 造血干细胞的特征、表型、培养及体外扩增         | (130) |
| 第二节  | 骨髓移植                        | (139) |
| 第三节  | 外周血干细胞移植                    | (173) |
| 第四节  | 脐血造血干细胞移植                   | (180) |
| 第十一章 | 血液系统恶性肿瘤的放射治疗               | (187) |
| 第一节  | 放射治疗总论                      | (187) |
| 第二节  | 霍奇金病的放射治疗                   | (192) |
| 第三节  | 非霍奇金淋巴瘤的放射治疗                | (197) |
| 第四节  | 放射治疗在白血病的应用                 | (201) |
| 第十二章 | 血液肿瘤患者感染的预防和治疗              | (205) |
| 第十三章 | 血液肿瘤患者的输血治疗                 | (217) |
| 第一节  | 红细胞输注                       | (217) |
| 第二节  | 血小板输注                       | (224) |
| 第三节  | 粒细胞输注                       | (228) |
| 第十四章 | 治疗性血液成分单采                   | (232) |
| 第十五章 | 粒细胞(-巨噬细胞)集落刺激因子的生物学特性及临床应用 | (236) |
| 第十六章 | 血液肿瘤患者的止血功能异常和治疗            | (246) |
| 第十七章 | 骨髓活检在恶性血液病的应用               | (256) |

## 第二篇 各 论

|      |       |       |
|------|-------|-------|
| 第十八章 | 急性白血病 | (273) |
|------|-------|-------|

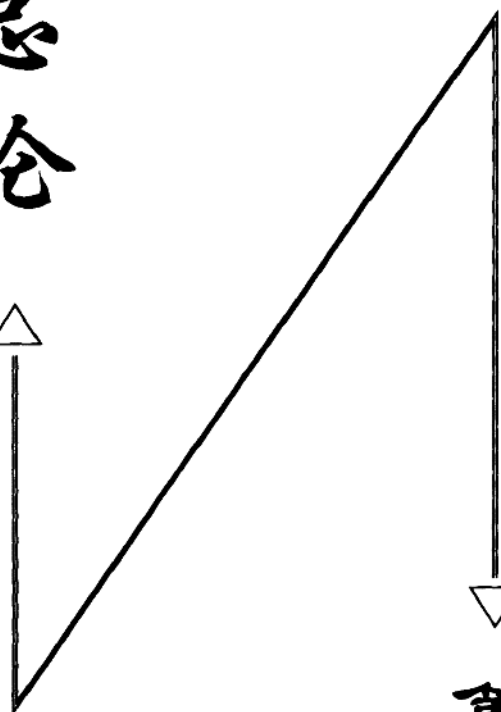
|                   |       |
|-------------------|-------|
| 第一节 急性淋巴细胞白血病     | (273) |
| 第二节 急性非淋巴细胞白血病    | (299) |
| 第三节 少见类型急性白血病     | (333) |
| 急性嗜酸粒细胞白血病        | (333) |
| 急性嗜碱粒细胞白血病        | (334) |
| 肥大细胞(组织嗜碱细胞)白血病   | (335) |
| 急性浆细胞白血病          | (336) |
| 幼稚淋巴细胞白血病         | (337) |
| 淋巴瘤样白血病           | (338) |
| 成人T细胞白血病          | (339) |
| 急性巨核细胞白血病         | (341) |
| 不能分型的急性白血病        | (343) |
| 全髓白血病             | (343) |
| 急性混合型白血病          | (345) |
| 第十九章 慢性白血病        | (349) |
| 第一节 慢性粒细胞白血病      | (349) |
| 典型慢性粒细胞白血病        | (349) |
| 不典型慢性粒细胞白血病       | (363) |
| 儿童、青少年慢性粒细胞白血病    | (364) |
| 第二节 慢性淋巴细胞白血病     | (366) |
| 第三节 毛细胞白血病        | (375) |
| 第二十章 淋巴瘤          | (384) |
| 第一节 霍奇金病          | (384) |
| 第二节 非霍奇金淋巴瘤       | (403) |
| 第二十一章 浆细胞病        | (426) |
| 第一节 多发性骨髓瘤        | (426) |
| 第二节 原发性巨球蛋白血症     | (439) |
| 第三节 未定性单克隆丙种球蛋白血症 | (446) |
| 第四节 重链病           | (449) |
| $\gamma$ -重链病     | (449) |
| $\alpha$ -重链病     | (451) |
| $\mu$ -重链病        | (453) |
| 第五节 淀粉样变性         | (454) |
| 第二十二章 骨髓增生性疾病     | (469) |
| 第一节 真性红细胞增多症      | (469) |
| 第二节 血小板增多症        | (476) |
| 原发性血小板增多症         | (476) |
| 继发性血小板增多症         | (479) |
| 第三节 骨髓纤维化         | (482) |

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| 原发性骨髓纤维化 .....                | (482) |
| 急性骨髓纤维化 .....                 | (488) |
| 继发性骨髓纤维化 .....                | (488) |
| 第二十三章 骨髓增生异常综合征 .....         | (492) |
| 第二十四章 恶性组织细胞病 .....           | (501) |
| 第二十五章 老年血液恶性肿瘤 .....          | (512) |
| 第二十六章 小儿血液恶性肿瘤 .....          | (519) |
| 第一节 小儿急性淋巴细胞白血病 .....         | (523) |
| 第二节 小儿急性非淋巴细胞白血病 .....        | (544) |
| 第三节 小儿恶性淋巴瘤 .....             | (555) |
| 小儿非霍奇金淋巴瘤 .....               | (555) |
| 小儿霍奇金病 .....                  | (564) |
| 第四节 组织细胞增生性疾病 .....           | (566) |
| 恶性组织细胞增生症 .....               | (566) |
| 郎格罕细胞组织细胞增生症 .....            | (570) |
| 第五节 神经母细胞瘤 .....              | (578) |
| 第二十七章 血液恶性肿瘤在神经系统的表现及治疗 ..... | (589) |
| 附录 英文缩写和简写词表 .....            | (601) |

总论



第一篇





# 第一章

## 血液系统恶性肿瘤发病机制

人类对血液系统恶性肿瘤的认识源于1666年,组织学家Malpighi在显微镜下首先初步认识了淋巴瘤。1832年,霍奇金将肿大的淋巴结组织进行解剖,阐明了其结构。17世纪末18世纪初,随着病理学的快速发展,将淋巴瘤分为霍奇金病(Hodgkin's disease, HD)及非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's disease, NHL)。20世纪初,细胞形态学的发展使血液系统恶性肿瘤得以进一步分类。血液系统恶性肿瘤从总体来说,包括白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤和恶性组织细胞病等。

目前,血液系统恶性肿瘤的发病率在世界癌症总体发病率中排列第六位。据北美健康中心调查显示:0~15岁血液系统恶性肿瘤患者的死亡率位于癌症总死亡率之首;15~34岁的男性血液系统恶性肿瘤死亡率仅次于自杀、他杀、意外死亡等,而女性血液系统恶性肿瘤死亡率则少于乳腺癌;55岁以上男性及75岁以上女性,血液系统恶性肿瘤的发病率明显增加,但心血管系统疾病的发病率及死亡率在此年龄组仍占首位。

血液系统恶性肿瘤的病因尚未完全明了,其发生与机体的内外环境有密切关系。外环境包括生活环境、物理因素、化学因素、病毒因素等,内环境包括机体免疫状态及遗传因素等。

### 一、环境因素及地理分布

人们普遍认为,80%的人类恶性肿瘤的发生都有环境因素的作用。环境因素如电离辐射、紫外线辐射、某些化学物和病毒等都可诱发肿瘤。在某些情况下,一些环境因素可作为促癌剂引发突变而致肿瘤的发生。血液系统恶性肿瘤的发生呈不同的地理分布。儿童期急性淋巴细胞白血病(急淋),非洲的发病率低于北欧及北美,并多见于人群密集的城市,且急淋发病往往与贫困相关。西方国家的NHL发病率高于亚洲并呈明显增加趋势。在美国,自1970年起,发病率每年增加3%~4%,其增长速度仅次于皮肤黑色素瘤及女性肺癌。Burkitt淋巴瘤,在乌干达,占NHL发病率的50%,并多发于4~8岁的儿童。这与当地多见的慢性营养不良导致免疫抑制及多发疟疾加上早期EB病毒感染有关。流行病学调查发现,随着社会经济条件的改善,Burkitt淋巴瘤在这些地区的发病率逐渐下降。HD在经济贫困地区以混合细胞型及淋巴细胞减少型为主,在经济富裕地区,则以结节硬化型为主。对非洲、古巴、斯堪的纳维亚的HD患者调查显示,环境因素较种族差异在HD的发病原因中更为重要。有文献报道,HD的家族直系亲属及学校成员中有高发现象,这可能与EB病毒感染有关。

生活环境中,人类的日常生活用品(如染发剂、汽车废气及生产农作物所使用的杀虫剂等)在血液系统恶性肿瘤的发生中也起着重要的作用。Mitelman等对162例生活于瑞

典的初发急性非淋巴细胞白血病(急非淋)患者调查发现:其中有52例曾有接触杀虫剂及石油等化学物质史,且75%以上曾接触化学物质的急非淋患者有染色体异常(未经接触化学物质的急非淋患者则为32%),79%染色体异常表现为-5/del(5q)、-7/del(7q)、+8及+21。

## 二、年龄因素

急淋的发病高峰位于儿童期,30岁时达最低峰,自40岁后逐年增高,其中以男性急淋尤甚。急非淋的发病于10~15岁时为最低峰,自40岁后每十年增长一倍。HD的发病呈两个峰,第一个峰起于10~14岁,于20~24岁达最高峰,于40~44岁下降。40.6%的HD患者发病于20~34岁,并以结节硬化型为主;另一个峰则起于50岁,之后逐年增加。NHL可见于任何年龄组,自40岁后逐渐增加。

## 三、物理因素

电离辐射可增加白血病的发病率。1945年,日本长崎和广岛原子弹爆炸后,辐射效应研究中心(RERF)对受辐射后的82000例幸存者以及未受辐射的27000例人员调查发现,白血病占辐射所致恶性肿瘤的比例最大。当地白血病的发病始于爆炸后2~3年,约于7年达到发病高峰,直至14年后仍有影响。

放射性射线也可致白血病,真性红细胞增多症的终末阶段可转化为急非淋或慢性粒细胞白血病(慢粒),但应用X射线或 $^{32}\text{P}$ 治疗可使急非淋和慢粒的发病明显增多。Smith和Doll对14111例接受骨盆放疗的强直性脊椎炎患者调查发现,有28例患者在接受放疗后发生白血病,其中,以发生急非淋居多,并多于放疗后3~5年发病。这比正常人群的白血病发病率要高5倍。另有调查显示,患有子宫颈癌及卵巢癌的妇女在接受放疗(特别是 $>4\text{Gy}$ )后,其发生急非淋的机率为不接受放疗患者的2倍,平均潜伏期为放疗后1.8~11年。由单纯放疗所致血液系统恶性肿瘤多为急性粒细胞白血病(急粒)及骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS),而急淋、慢粒很少发现,慢性淋巴细胞白血病(慢淋)则未曾有发现。放疗所致染色体异常多表现为-7及-5/5q-。值得注意的是对诊断性X线照射的调查显示,几乎未有继发性血液系统恶性肿瘤的发生。但对X线照射剂量与继发性血液系统恶性肿瘤发生的确切关系,及诊断性X线照射是否会引发其他继发性恶性肿瘤还有待于进一步研究。已有研究资料显示:①放射线可引发急性白血病,细胞基因畸变的程度与射线照射剂量相关;②放射剂量 $<0.25\text{Gy}$ 时,一般不会引起患者外周血象变化及临床症状,但即使 $<0.1\text{Gy}$ 的射线便足以使染色体发生突变;③在脱离放射线照射多年后,仍可检测出染色体异常。

自然环境中的辐射也可使血液系统恶性肿瘤发病率增加。在自然界,普遍存在于矿物质中的 $^{222}\text{Rn}$ 可通过空气中的细小颗粒而进入人体。倘若采用含有 $^{222}\text{Rn}$ 的物质作为建筑材料或作为农业中的肥料,则很可能使人们处于长期 $^{222}\text{Rn}$ 接触而引发白血病。另外, $^{222}\text{Rn}$ 及 $^{210}\text{Pb}$ 还可通过吸烟而逐渐蓄积于人体骨髓内。目前,国际上许多国家已经注意到 $^{222}\text{Rn}$ 与急非淋发病的相关性,并对人类的居住环境进行 $^{222}\text{Rn}$ 检测。另外,人为的环境辐射污染也是导致血液系统恶性肿瘤发病的重要原因之一。据美国的一项调查报告显示,人为因素造成的致癌占致癌总体因素的2.5%。流行病学调查显示,每年每500万人群中就

有 2 例因环境辐射污染而导致白血病。

血液系统恶性肿瘤的发生如同其他癌症一样，是多因素综合作用的结果，如放射线、化疗、机体内分泌代谢变化及免疫系统功能变化等。肿瘤的发生至少包括 3 个阶段：启动、促进及演变。Little 等认为，放射线致癌过程中，射线只是充当肿瘤形成的启动因子，在之后癌症发展的过程中并不起主要的作用。由此解释了射线导致癌症的发生需较长的潜伏期。小鼠实验发现，经致癌剂量的放射线照射后，是否进一步发展为白血病与病毒感染有关。

## 四、化学因素

### (一) 苯

已经证实，苯与血液系统恶性肿瘤的发病密切相关。早在 1966 年，由于某些工厂使用大剂量苯为原料之一，使工厂工人接触大量苯(30~650ppm)。数年后，这些工人中再生障碍性贫血(再障)、MDS、急性白血病发病率上升至 22/105(1971~1973 年)。6 年后，当改用其他制剂代替苯后，血液系统恶性肿瘤的发病率逐渐降至正常。苯中毒后，患者的骨髓可表现为高增生及低增生状态。高增生状态者，半数可在脱离苯后恢复正常，半数最终因血液系统并发症死亡。低增生状态者，52% 患者最终死于再障，24% 死于白血病。在中国，有近 200 家接触苯(接触剂量为 15~150ppm)的橡胶厂、油漆厂及有机化工厂，其血液系统恶性肿瘤的发病率较正常健康人群高 5~6 倍，临床潜伏期平均为 11.4 年，以急非淋发病多见。

苯存在于自然界，为脂溶性物质，通过皮肤及肺吸收，集聚于人体脂肪组织及神经组织。苯的毒性与其接触的剂量有关。在城市，仅汽车就可产生 1ppm 苯。国际环境健康中心调查显示，每 1000 人中，若持续接触苯 1ppm30 年，其最终死于癌症的人数超过未接触苯的 3~11 倍；若持续接触苯 10ppm，则其死于癌症的人数可增加至 50 倍。慢性苯接触的另一苯来源为吸烟，其中包括主动吸烟及被动吸烟。据估计主动吸烟者吸入的苯为 2mg/d，被动吸烟者为 0.2mg/d。每年吸烟多于 20 包者，其患急非淋机率较健康正常人群高 2~3 倍。美国退伍军人管理局对 293916 位退伍军人调查发现：24% 急非淋患者有吸烟史，慢粒患者中有吸烟史者易转为急性变。由此可见，虽然香烟中还含有尼古丁等其他致癌物，但其中苯可使血液系统恶性肿瘤发病率增高。

苯的毒性作用是通过其在肝脏中的代谢产物在骨髓中集聚，最后导致基因突变。其作用机制可能与烷化核苷酸、形成诱变因素及导致人类基因突变有关。已有研究发现，有一特异抑制物可抑制苯对骨髓的毒性反应，但其在人类的作用及应用还有待于进一步研究。

### (二) 其他化学制剂

除苯以外还有许多化学制剂与血液系统恶性肿瘤发生相关。如日常生活中接触杀虫剂可致急性白血病、MDS、NHL、HD、骨髓瘤及毛细胞白血病等；职业接触某些挥发性有机物质工人患白血病及淋巴瘤的危险性明显增高；染发剂也有致白血病作用。来自瑞典及意大利的一项调查报告显示：在有接触化学物质(包括有机化合物、杀虫剂、汽油等)史的急非淋患者中，至少有 92% 的患者经检测发现有染色体异常，相比较无类似接触史患者的染色体异常仅占 60%。但这些化学物质导致血液系统恶性肿瘤发生的确切机制目

前尚未完全了解清楚。

近年来,农业中所使用杀虫剂的致癌毒性已愈来愈受到人们的重视。杀虫剂本身不仅可诱发癌症,而且可通过食物链起到其致瘤作用。据有关调查发现,在每3例使用一种称为1,3-二氯丙烯农药的农民中,可能有2例患淋巴瘤,1例患MDS继而转化为急非淋。另有调查发现,从1971~1985年,在69513位农民中,频繁接触杀虫剂者患NHL的机率较不接触者高2倍以上。

### (三) 化疗药物

国际抗癌研究中心调查发现,对人类致癌的第一类致癌物(包括中间体)有50种,其中50%为药物。致癌药物中最主要的一类为具有烷化作用的抗癌药物。临床实践显示,化疗药物可有效治疗肿瘤,但同时也可引起血液系统恶性肿瘤的发生(也称治疗相关性肿瘤)。早在20年前,人们已发现使用细胞毒药物治疗恶性肿瘤可产生MDS及继发性血液系统恶性肿瘤,而MDS有可能进一步转化为急非淋,染色体检查可有11q23或21q22异常,预后较差。通常情况下,患者在接受化疗后4~6年间发生治疗相关性肿瘤,发病率为6%~12%,并与所使用的化疗药物种类及剂量相关。个别患者可在化疗后12年发病。治疗相关性肿瘤发病的潜伏期可因强化治疗而缩短。有资料显示,化疗10年后治疗相关性肿瘤的发病不再有明显增加。临床上,治疗相关性肿瘤首先表现为贫血及全血细胞减少。其中,1/3~1/2患者骨髓表现为高增生状态;1/3患者表现为低增生状态并可有骨髓纤维化。随着病程的进一步发展,1/2患者于6个月后发展为急非淋,1/2患者死于感染或出血。芝加哥大学报道,97%(48位中有47位)继发性MDS患者有染色体异常,其中87%患者有5号及7号染色体异常。

化疗药物中,苯丁酸氮芥、环磷酰胺、白消安、马法兰、塞替派等具有烷化活性的药物为治疗相关性肿瘤的主要致癌因素。其中,环磷酰胺较其他药物的致癌毒性相对小,但环磷酰胺与塞替派联合使用的致癌性则明显增强。化疗药物的致癌性与其使用剂量及时间相关。75%~96%治疗相关性肿瘤的患者有5号或(和)7号染色体部分(或全部)丢失。美国曾对68例因化疗或职业性接触化学物质而发生白血病的患者检测发现,除了2号染色体及X染色体外,均有染色体结构和数目异常,表现为-7、-5、-8、-17、-21染色体异常。染色体结构异常多位于3、5、22、9、12、7号染色体,其中7号染色体最易受累,断裂点位于7q22。其次为5号染色体受累(断裂点位于q22-31)及11号染色体受累(断裂点位于q23)。对9例化疗后慢粒患者检测发现,8例患者有典型的ph'染色体。统计学研究发现,烷化剂化疗与患者骨髓增生不良、5号或(和)7号染色体及3号或(和)12号染色体异常明显相关。

化疗联合放疗对继发性血液系统恶性肿瘤发生的作用,目前颇有争议。但对包含有烷化剂的联合化疗合并放疗的临床调查显示,化疗、放疗的剂量及疗程均与继发性血液系统恶性肿瘤的发生相关。

由此可见,在应用化疗药物治疗前有必要对其致癌性作一正确评估。如真性红细胞增多症的治疗:①静脉放血简单、安全、疗效迅速,短期内血容量可恢复正常,无继发性治疗相关性白血病的危险。但单纯放血仍有较多的出血及血栓现象。②放射核素<sup>32</sup>P治疗后经长期随访,有14%患者发生急性白血病,是接触相同放射剂量及时间的正常人群白血病发病率的20~40倍。同时,可引起非血液系统恶性肿瘤的较高发病率。③在应用化

疗药物治疗的最初的 5 年中,以羟基脲取代苯丁酸氮芥可降低治疗相关性肿瘤的发生。

## 五、病 毒

人类 T 细胞白血病病毒(human T cell leukemia virus, HTLV)是首次被证明为人类 RNA 肿瘤病毒,并可直接导致人类具有 T 细胞特征的白血病。许多间接证据表明,某些病毒可间接引发血液系统恶性肿瘤。其中尤以逆转录病毒及疱疹病毒为甚。逆转录病毒为 RNA 肿瘤病毒,由于该病毒颗粒内皆含有逆转录酶,故称之为逆转录病毒。其诱发肿瘤的类型非常广泛,主要有致白血病、肉瘤、淋巴瘤及乳腺癌等。HTLV 及艾滋病的病原体人类免疫缺陷病毒(HIV)经研究发现也属于逆转录病毒科。逆转录病毒致癌机制为:逆转录病毒与宿主细胞膜表面特殊受体结合,通过细胞吞噬作用进入细胞浆内。逆转录病毒去除包膜,暴露或释放病毒 RNA(V-RNA),并在逆转录酶作用下,以 V-RNA 为模板,转录成互补 DNA(CDNA)。后者经转运入细胞核内并整合入宿主细胞基因组中,转录成全长的逆转录病毒 RNA。全长的逆转录病毒 RNA 部分作为病毒的基因组,待包装成新的病毒颗粒,部分通过剪接成编码 env 蛋白的 mRNA,利用宿主细胞质中蛋白质合成装置,翻译合成 gag 蛋白或 gag-pol 蛋白质。这些结构蛋白质与基因可包装成新的病毒颗粒,以芽殖式离开宿主细胞。由此可见,逆转录病毒可转录宿主 DNA,其所含的癌基因来自于宿主细胞 DNA。RNA 肿瘤病毒按其传播方式及诱癌时间长短可分为二种:①内源性病毒:为 RNA 病毒感染机体后,其遗传信息整合入宿主细胞染色体中,并作为正常细胞的一部分通过性细胞由亲代垂直传给子代细胞。正常情况下,由于宿主细胞的调节性控制,病毒处于静止状态,对机体无害。外界因素,如化学因素、物理因素等,可促使内源性病毒的表达而诱发肿瘤。②外源性病毒:为机体由外界以横向或水平传播方式感染。这类病毒与动物白血病、淋巴瘤等发病直接相关。

### (一) HTLV

1977 年,日本学者报道了多发于日本南部地区的具有特殊细胞形态和临床表现的新型白血病,并命名为成人 T 细胞白血病(adult T-cell leukemia, ATL)。1980 年,日本 Miyoshi 等采用 ATL 患者的外周血白血病细胞与正常婴儿脐血中的白细胞共同培养,建成了 MT1~MT4 等细胞株,并分离出 C 型逆转录病毒,称为成人 T 细胞白血病病毒(ATLV)。同年,美国 Gallo 等在皮肤型 T 细胞白血病(Sézary 综合征)患者的血液及淋巴结中分离出一种病毒,命名为 HTLV。病理学研究发现,美国发现的病例与日本的 ATL 是属于同一类型疾病。分子生物学研究证实,ATLV 与 HTLV 的核苷酸序列具有同源性。HTLV 是第一个经证实的人类 RNA 肿瘤病毒。目前已知 HTLV 包括 5 个亚型:HTLV-I~HTLV-V。ATL 细胞具有辅助 T 细胞特征,其细胞膜含有 CD25/IL-2 受体。临床上表现为高钙血症,病变多累及皮肤及其他脏器。潜伏期最长达 40 年。

HTLV 的致癌机制:已知 HTLV-I 病毒为外源性病毒。其基因组由 9032 个核苷酸组成,为无缺损性逆转录病毒。在 HTLV-I 病毒基因组的 env 基因及 3'末端 LTR 之间,一段有 1500 个核苷酸组成的片断,称为 px 区域,可能与细胞转化有关。HTLV-I 病毒基因组的排列为 5'-LTR-gag-pol-env-px-LTR-3'。1984 年,Haseltine 应用分子生物学方法证明 X 区域为一种新的基因, tat 基因(transacting transcriptional gene),能编码分子量为 40000 的蛋白质(p40<sup>+</sup>)。tat 基因编码产物可激活启动子,加强转录和分化,促使细胞

分裂,进而达到不可控制程度而发生白血病。对 ATL 白血病细胞进行染色体检测,未发现特有的改变。

HTLV 的血清流行病学调查显示,在日本南部,患者血清中抗 HTLV- I 病毒抗体阳性率为 87%,加勒比地区为 100%。对患者健康家属检测血清抗 HTLV- I 抗体,在日本阳性率为 47%,加勒比地区为 20%,美国为 14%。HTLV 的传播,有人认为可能通过非洲猴传播给人类,随奴隶转移至美洲而传播开来。而日本的高发病率则认为与船舶运输有关。HTLV 不仅可传染至人类,还可传染兔、猴等其他动物。其传播途径可能与哺乳、输血及性行为有关。

## (二) EB 病毒

EB 病毒属于  $\gamma$  疱疹病毒科。已经证明 EB 病毒与 Burkitt 淋巴瘤、鼻咽癌、多发性 B 细胞淋巴瘤、HD 及传染性单核细胞增多症的发病相关。EB 病毒基因组为双链 DNA 分子,分子量为  $(101 \pm 3) \times 10^3$  KD,含 172kb,不含癌基因。EB 病毒感染人类 B 淋巴细胞有两种形式:①产毒性感染:EB 病毒在少数 B 淋巴细胞内,借助宿主细胞 RNA 聚合酶,合成一系列抗原,然后合成病毒 DNA,组合并释放出完整的病毒颗粒。同时,部分宿主细胞因代谢被抑制而溶解死亡。但存活的经病毒感染的宿主细胞可使机体成为终身 EB 病毒携带者。②非产毒性感染:病毒感染宿主细胞后,病毒基因组不表达或仅少量表达,无病毒颗粒产生,成为潜伏状态。鼻咽癌、淋巴瘤等肿瘤细胞内 EB 病毒也以这种潜伏感染方式存在,表明此状态可能与细胞恶变有关。EB 病毒的感染机制为,由于 B 淋巴细胞表面存在有 EB 病毒特异性受体, B 淋巴细胞作为 EB 病毒感染的靶细胞经 EB 病毒感染后转化(转化率为 10%~100%)。被转化的 B 淋巴细胞多数处于潜伏状态,外界因素,如紫外线、尿嘧啶及其他感染,可激活 EB 病毒基因,使病毒进入复制周期,产生完整的病毒。

EB 病毒可经唾液、输血及性生活传播。世界各地人群均有 EB 病毒感染。在发展中国家,EB 病毒感染高峰多位于 15~19 岁。在经济状况较好地区,EB 病毒感染的高峰可稍有推迟。儿童 EB 病毒感染常由于少儿入托时受传染。EB 病毒多通过口咽部上皮细胞感染。感染后的病毒可终身呈潜伏状态。潜伏状态的病毒基因可表达一种分子量为 60kD 的蛋白质,存在于感染的细胞膜上。其生物学功能可能是作为 CTL 靶抗原,引起特异性细胞免疫或影响淋巴细胞增殖,呈 ras 癌基因样作用而诱导正常细胞癌变。当机体状态发生改变时,EB 病毒被激活、复制,甚至转化机体的细胞至永生化。由此可见,导致机体状态改变的其他因素的共同作用,特别是机体的免疫系统功能,在肿瘤的发生及发展中起着重要的作用。EB 病毒感染的患者不一定最终都发生肿瘤。研究发现,当机体的免疫机制受损,如化学、免疫治疗及获得性免疫缺陷时,EB 病毒在体内被激活而大量增殖直至恶变,其增殖的机制可能与 EB 病毒编码的反式调节因子有关。

总之,EB 病毒感染的作用可归纳为以下几点:①EB 病毒可诱导多克隆 B 淋巴细胞增殖,其诱导作用可因其他因素(如疟疾等)刺激而加强。②EB 病毒导致的 B 淋巴细胞增殖过程发生 IgH 基因重排,其中包括与 c-myc 基因相关的畸变及易位。③EB 病毒感染可使正常机体修复及排除突变基因的功能减弱甚至消除。④免疫缺乏可延迟机体去除转化细胞的作用。⑤EB 病毒导致的基因重排使转化细胞无限增殖,最终导致淋巴瘤的发生。

## 六、遗 传

除了外界因素外,机体本身的因素与血液系统恶性肿瘤发生的关系也不容忽视。特别是机体的免疫系统及遗传背景,不仅影响机体对恶变细胞的识别及排斥,且影响机体对损伤 DNA 的修复及致癌剂(或致癌前体)生物转化的速率。大量事实证明,血液系统恶性肿瘤的发生与基因的异常有密切的关系:①约 5%的人类癌肿呈现家族遗传性;②所有肿瘤(包括大多数没有遗传因素的肿瘤)的发生都是体细胞突变的结果,肿瘤的进展也涉及多种基因的表达;③已知多种致癌因子,如病毒、电离辐射、化学致癌剂等都有共同的作用机制,即导致基因突变;④癌肿中发生的基因突变常累及与细胞增殖分化和其他细胞基本生命活动有关的基因。临床上,血液系统恶性肿瘤的发生与遗传有关的证据已愈来愈多。遗传相关的血液系统恶性肿瘤多表现为淋巴系统恶性肿瘤,如淋巴瘤及急淋。当患者有免疫系统功能缺陷时,其发病往往与 EB 病毒感染有关。如 Burkitt 淋巴瘤及慢粒,一般认为这两种肿瘤的发生与染色体易位点的 DNA 活化序列与癌基因位点类似和重合有关。如 Burkitt 淋巴瘤,活化免疫球蛋白 DNA 序列与 c-myc 癌基因毗邻,诱发癌基因不正常表达。

从分子生物学进一步分析发现,癌基因及抗癌基因在致癌过程中起着核心作用,表明遗传与血液系统恶性肿瘤的发生密切相关。癌基因,也称细胞癌基因(c-onc)或原癌基因(proto-onc),是存在于人类或动物以及肿瘤病毒中固有的一类基因,是细胞内参与生长和分化的调节基因,在外界因子作用下被激活而表达。癌基因是生命活动所必须的高度保守的“管家基因”。正常细胞通过其细胞膜及膜表面受体与其周围的环境或细胞-细胞间相互作用,将细胞外的信号转导至细胞内,并进一步转入细胞核内,翻译成相应的酶或功能蛋白质,从而造成细胞反应。癌基因表达混乱时,通过细胞内磷酸化反应使激素/生长因子受体机制、G 蛋白转导及其他基因转录破坏,促使人类或动物正常细胞发生转化及恶变。抗癌基因,也称抑癌基因,为一种生长调节基因。Sager 将抑癌基因扩大定义为:凡是由于它们的存在与表达,使机体不能形成肿瘤的那类基因。

癌基因与抑癌基因在致癌过程中起核心作用。有理由推测所有人类肿瘤的发生是由于这些位点上发生遗传性及后生性改变而引发的。大多数显性遗传性癌易感病例都有抑癌基因的突变。如白血病及实体瘤中点突变导致 c-ras 基因家族活化,Burkitt 淋巴瘤中染色体易位所致 c-myc 基因表达增高,急性早幼粒细胞白血病 t(15;17)及 t(11;17)易位导致 PML-RAR $\alpha$  融合基因及 PLZF-RAR $\alpha$  融合基因的表达等。Ph 染色体是 1960 年 Nowell 和 Hungerford 在慢粒患者中首先发现的。90%的慢粒患者均可找到 Ph 染色体,它是慢粒的重要标志。Ph 染色体是由于染色体 t(9;22)易位形成的,染色体断裂点位于 t(9;22)(q34.1;q11.21),此染色体易位的结果使位于 q34 上 abl 原癌基因易位至 22q11 的 bcr 基因 3'端形成 bcr-abl 融合基因。导致 abl 活化、癌变。

### (一) Burkitt 淋巴瘤中 myc 基因活化

Burkitt 淋巴瘤多见于东非及中非的原已受 EB 病毒感染的儿童。EB 病毒通过淋巴细胞表面受体感染 B 淋巴细胞,引起 B 淋巴细胞多克隆性增殖。在反复感染刺激后,高度增殖的 B 淋巴细胞可逃避 T 淋巴细胞的调控,发生 Ig 基因重排,从而增加染色体易位的可能性。一旦发生原癌基因 c-myc 与免疫球蛋白重链基因易位,即可引起 c-myc 基因活

化,从而产生 Burkitt 淋巴瘤中所见的单克隆恶性增殖。Burkitt 淋巴瘤细胞中有染色体易位,75%为 t(8;14)、20%为 t(8;22)、5%为 t(2;8)易位。这些染色体易位使位于 8 号染色体 q24 的原癌基因 c-myc 与 14 号染色体的 q32 上的免疫球蛋白重链(IgH)基因的 C 区、22 号染色体 q11 的  $\lambda$  基因的 C 区及 2 号染色体上 p11-12 的反基因 V 区或 C 区发生交换,使 c-myc 基因活化,表现为 c-myc 过高表达或中度持续表达。研究发现使基因 c-myc 活化的机制可能为:①逆转录病毒作用使 c-myc 发生大段缺失,这段缺失去除了 c-myc 的第一号外显子,而该外显子对于 c-myc 的正常表达调控至关重要。②逆转录病毒片断插入 c-myc 附近区域从而影响其正常调控。③基因增幅,即基因拷贝数增加。在许多肿瘤细胞系中,可见染色体增幅,表现为均染色区(HSR)及双微小体(DM)。④基因易位。

总之,Burkitt 淋巴瘤的发生可归纳为:①Burkitt 淋巴瘤多流行于非洲地区,但在其他地区可见有散在的发病。由此认为,流行区域的 Burkitt 淋巴瘤与 EB 病毒感染有关。非流行区域的 Burkitt 淋巴瘤发病机制则可能有其他致病因素存在;②EB 病毒感染不仅可引起 B 淋巴细胞多克隆增殖,而且可使 c-myc 表达失调;③其他感染因素,如疟疾,可协同 EB 病毒加重 Burkitt 淋巴瘤的发生;④c-myc 持续高表达在 Burkitt 淋巴瘤的发生中具有重要作用,但由于其编码的蛋白顺序无结构异常,故须有其他因素参与;⑤c-myc 的持续表达还受细胞环境的影响;⑥Burkitt 淋巴瘤的发生与机体的免疫调节失控及 myc 蛋白持续表达相关。

## (二) 滤泡性淋巴瘤中 bcl-2 基因的过度表达

65%~85%滤泡状淋巴瘤及 20%~30%弥漫性 B 细胞淋巴瘤的瘤细胞中存有一种特异的染色体易位 t(14;18)(q32;q21),即 14 号染色体上的 IgH 基因与 18 号染色体上 bcl-2 基因并列,导致 bcl-2 基因过度表达。通过对转基因小鼠实验发现,bcl-2 基因过度表达可使小鼠淋巴组织中分离的 B 淋巴细胞在体外培养时,细胞寿命较正常 B 淋巴细胞明显延长。异常增生的 B 淋巴细胞使转基因小鼠最终发生淋巴瘤。目前已知 bcl-2 基因为凋亡抑制基因,bcl-2 产物为细胞凋亡抑制因子。机体的生长调控除了细胞增殖分化外,还存在细胞凋亡,两者的平衡调节保证了机体的正常发育和生长。实验还发现,转入 bcl-2 及 c-myc 基因小鼠的生存率明显低于只转入 bcl-2 或 c-myc 基因的小鼠。已知,c-myc 基因的表达对细胞的生长调节有两方面的作用,一为 c-myc 基因参与细胞的增殖、分化及细胞周期的调节;二是 c-myc 基因亦能启动凋亡程序。研究发现 bcl-2 可抑制 c-myc 所致的凋亡。由此可见,c-myc 和 bcl-2 基因协调作用使细胞易于向恶性转化。

(唐 晔 沈志祥)

## 参 考 文 献

1. Mitsuo K, et al. High occurrence of primary malignant neoplasms in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma, their siblings, and their mothers. *Cancer*, 1996, 78 : 1119
2. Adeline S, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in an asian population. *Cancer*, 1996, 77 : 1899
3. Jean, et al. A familial T-cell lymphoma with v $\sigma$  phenotype and an original location. *Cancer*, 1996, 77 : 1571
4. P de Nully Brown, et al. Long-term survival and development of secondary malignancies in patients with