

血液病危重病人诊治

张华治 叶欣 主编 张茂宏 主审

北京医科大学
中国协和医科大学
联合出版社

100053

血液病危重病人诊治

张华治 叶 欣 主编

张茂宏 主审



北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

C0165706



2148/06
[京] 新登字 147 号

图书在版编目 (CIP) 数据

血液病危重病人诊治/张华治等主编. -北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1994

ISBN 7-81034-404-8

I. 血… II. 张… III. 血液病-诊断-治疗 IV. R552

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (94) 第 07815 号

血液病危重病人诊治

张华治等 主编

责任编辑: 高秋萍

北京医科大学 联合出版社出版
中国协和医科大学

四方计算机照排中心排版

北京昌平精工印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092 毫米 1/32 印张 7.375 千字 164
1994 年 8 月第一版 1994 年 8 月北京第一次印刷

印数: 1—2000

ISBN 7-81034-404-8/R · 403

定 价: 9.50 元

主 编 张华治 叶 欣
副主编 李秀兰 黎爱华 王其新
孙兆刚 马 辉 乔同元

编 委 (按姓氏笔划)

马 辉	王其新	叶 欣	卢经民
孙兆刚	乔同元	刘明凤	李秀兰
张 红	张华治	张恩荣	周 丽
颜曙光	黎爱华	魏绪庭	

主 审 张茂宏

前 言

血液病是严重威胁人类健康的常见病和多发病，特别是白血病、重型再生障碍性贫血、血栓性疾病、出血性疾病、恶性组织细胞病、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤等，均是亟待攻克的医学难题。近 20 年来，血液病在流行病学、病因学、遗传学、病理学、诊断和治疗等方面均取得了令人瞩目的成就，如基因工程、单克隆抗体、流式细胞学、生物化学、放射免疫、CT、ECT、磁共振、成份输血、骨髓移植、新药的开发和使用、生物治疗和基因疗法等技术的开展和应用，使血液病防治研究有了较大的进展。我国独创的全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病已具有世界领先水平，在中医中药方面对血液病的治疗也积累了丰富的经验。与世界先进水平相比这方面虽然还有较大的差距，但是相信在不久的将来，一定能够赶上甚至超过世界先进水平。

长期工作在临床第一线的医务工作者，为挽救病人的生命付出了艰辛的劳动，由于时间和精力关系，无暇顾及浩如烟海的非本专业的最新医学信息和成果。作者本着新颖性、科学性、实用性的原则编写了这部学术著作，其中既有近年来国内外成熟的先进经验和最新成果，又有作者本身多年来的临床经验和教训。全书共分五章，约 15 万字，简明扼要地介绍了在白细胞疾病、红细胞疾病、出血和血栓性疾病、血液病并发症等方面对危重病人的诊治知识，反映了临床危重病人诊治的一个侧面——血液病危重病人的诊治。

将这部著作奉献给血液病专业医师、内科医师及医学院校的师生们，其目的是为了使同行能在较短的时间内掌握有关血液病危重病人的诊治知识，在实际临床工作中提供参考，同时为下一步总结出更成熟的诊治经验打下基础。

由于作者水平有限，如有不当之处，恳请不吝赐教给予批评指正。

本书承蒙中华医学会山东分会血液病学会主任委员、山东医科大学博士生导师张茂宏教授在百忙之中审阅全文，并给予真诚的指导，在此表示衷心感谢。

作 者

一九九三年十二月

目 录

第一章 白细胞疾病	(1)
第一节 急性白血病.....	(1)
第二节 中枢神经系统白血病	(15)
第三节 白血病感染的控制	(22)
第四节 粒细胞缺乏症	(28)
第五节 类白血病反应	(38)
第六节 恶性组织细胞病	(43)
第七节 移植物抗宿主病	(51)
第八节 急性放射病	(57)
第九节 急性骨髓纤维化	(62)
第二章 红细胞疾病	(67)
第一节 重型再生障碍性贫血	(67)
第二节 急性失血性贫血	(77)
第三节 贫血性心脏病	(81)
第四节 急性溶血性贫血 (溶血性危象)	(87)
第五节 急性间歇性卟啉病	(93)
第六节 急性造血功能停滞	(99)
第三章 出血性及血栓性疾病	(104)
第一节 急性原发性血小板减少性紫癜.....	(104)
第二节 弥漫性血管内凝血.....	(113)
第三节 血栓性血小板减少性紫癜.....	(122)
第四节 输血后紫癜.....	(128)

第五节	溶血性尿毒综合征·····	(133)
第六节	血栓形成与抗血栓治疗·····	(139)
第四章	血液病并发症的处理·····	(149)
第一节	严重的代谢紊乱·····	(149)
第二节	恶性血液病引起的浆膜腔积液·····	(155)
第三节	骨髓移植支持治疗及其常见并发症防治··	(161)
第四节	血液病急腹症·····	(174)
第五节	恶性肿瘤疼痛的处理·····	(179)
第六节	输血反应及处理·····	(187)
第七节	脾切除术在血液病中的应用·····	(196)
第八节	几种压迫综合征·····	(201)
第五章	血液病危重病人常用诊疗术·····	(208)
第一节	造血组织穿刺与活检·····	(208)
第二节	腰椎和颈椎穿刺术·····	(211)
第三节	胎肝造血细胞悬液的临床应用·····	(213)
第四节	光量子血液治疗·····	(214)
附录一 ·····		(217)
附录二 ·····		(226)

第一章 白细胞疾病

第一节 急性白血病

急性白血病 (acute leukemia) 是造血系统的恶性肿瘤, 是国内十大高发的恶性肿瘤之一, 也是儿童和青少年发病率及病死率最高的恶性肿瘤, 老年人也较常见。其特点为骨髓中产生和聚着大量幼稚和异常的白细胞, 这些异常细胞引起骨髓正常造血功能的抑制和衰竭, 可进入血液循环和侵犯其他脏器。目前认为白血病细胞的分裂增殖比正常造血前体细胞更加缓慢, 合成 DNA 需要更多的时间, 其发病不是因为快速的细胞增殖, 而是白血病细胞大量积累, 与正常造血细胞增殖相竞争, 而使白血病细胞具有更大的分化、增殖和浸润的优势。白血病的年发病率为 $2.4/10$ 万 $\sim 5.0/10$ 万, 据国内 1986~1988 年 3 年流行病学调查结果, 年发病率为 $2.71/10$ 万, 其中急性淋巴细胞白血病 (ALL) 24.6% , $0.67/10$ 万; 急性非淋巴细胞白血病 (ANLL) 58.9% , $1.60/10$ 万; 慢性粒细胞白血病 (CGL) 13.4% , $0.36/10$ 万; 慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 1.7% , $0.05/10$ 万。ANLL 与 CGL 以成人为主, ALL 在 $0\sim 9$ 岁为发病高峰, 20 岁前随年龄增长发病率下降, 30 岁后发病率相对稳定, CLL 主要见于成人和老年人。

一、病因

白血病的病因相当复杂, 目前尚不完全清楚, 病毒可能是主要的致病因素, 其它如放射、化学物质或药物、遗传因

素等都可能是致病的辅助因子。各种因素都可引起细胞遗传学改变,产生异常的细胞克隆。免疫功能的改变降低了机体对白血病或肿瘤细胞的监护功能,与发病有直接关系。另外其它血液病如真性红细胞增多症、骨髓纤维化、原发性血小板增多症、MDS、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等疾病发展到晚期特别容易发生急性白血病(AL),其内在关系有待于进一步阐明。现在有一种白血病发病假说,即人类白血病病毒感染者,先天有易患白血病的遗传素质,加上后天因素如放射线、化学物质等刺激使核DNA不稳定,在此条件下可致病毒性序列组合入宿主细胞的基因组,这样就可能产生一种新的细胞克隆。这种新的细胞克隆可能不活动,但当机体免疫功能平衡失调时,干细胞复制受到刺激,就会有恶性细胞克隆发生和扩增的危险,以至骨髓中出现白血病细胞,最终引起白血病的发生。

二、诊断及分型

(一) ALL

1. 形态、免疫、细胞遗传学(MIC)分型

(1) 形态分型:法国、美国、英国(FAB)协作组将ALL分为L₁、L₂和L₃三型。L₁型以小细胞为主,形态结构较一致,此型儿童最为常见;L₂型细胞体积较大,形态不等,成人较常见;L₃型类似Burkitt淋巴瘤,较为少见。

(2) 免疫分型:ALL可分为非T与T细胞型两大类。非T细胞型约占ALL的80%,可分为普通型(CALL)、前前B细胞型(Pre、Pre-B)、B祖细胞型(B progenitor)、前B细胞型(Pre-B)与B细胞型5个亚型。T细胞型约占ALL的15%,分为I、II、III型(早期、中期和成熟胸腺细胞型)。此外还有一种不具有T或B型特征的无标记(Null)型,占

ALL 的 5%~10%。

(3) 细胞遗传学分型：染色体异常与白血病类型之间的关系大致为：

B-ALL	t(8;14), t(2;8), t(8;22), 6q ⁻	L ₃
T-ALL	t(11; 14)	L ₁ 或 L ₂
C-ALL	6q ⁻ 或 del(12p), t(9; 22)	L ₁ 或 L ₂
Null-ALL	t(4; 11)	L ₁ 或 L ₂
Pre-B-ALL	t(1; 19), t(9; 22)	L ₁ 或 L ₂

2. 临床分型

美国儿童癌症研究组 (CCSG) 将符合①年龄 2~9 岁；② WBC < 10 × 10⁹/L；③ FAB 分型 L₃ < 10%；④ 女性不考虑血小板计数，男性血小板 ≥ 100 × 10⁹/L 四项者定为低危组，其余均为高危组。

西德 BFM 则将 ALL 分为标危、中危和高危三组。其计算方法为，评分 = 0.2log (幼稚细胞 + 1) + 0.06 × 肝 cm + 0.04 × 脾 cm。评分 < 1.2 者为标危 (标危中又分低标危 < 0.8 和高标危 0.8~1.2)；1.2~1.7 者为中危；> 1.7 者为高危。

国内 1986 年将 ALL 分为标危与高危两组，其评分相加 ≥ 3 者为高危组；< 3 者为标危组 (表 1-1)。

(二) ANLL

FAB 协作组 1985 年根据骨髓中白血病细胞的形态学特点，将 ANLL 分成 7 个类型。

M₁ 型：未分化的原粒细胞占非幼红细胞 90% 或以上。原粒细胞不含或含很少数目的嗜苯胺蓝颗粒，这种含颗粒原粒细胞 < 10%，早幼粒至分叶核各阶段的粒细胞或单核细胞 ≤ 10%。

M₂ 型：较成熟型，未分化的原粒细胞占非幼红细胞的

表 1-1 ALL 的评分

项 目	评分
外周血 WBC $>25 \times 10^9/L$	3
B 细胞型	3
T 细胞型	2
合并 CNS-L	2
肝和/或脾 $>5cm$	1
淋巴结直径 $>2cm$	1
纵隔肿物	1
L_2 或糖原染色 (-)	1
年龄 $<2, >10$ 岁	1

30%~89%，含嗜苯胺蓝颗粒的原粒细胞 $>10\%$ ，可含有 Auer 小体，单核细胞 $<20\%$ ，早幼粒至分叶核的粒细胞 $>10\%$ 。

M_3 型：以含有较多粒细胞为主（多颗粒早幼粒细胞）。

M_4 型：原始细胞占非幼红细胞的 30% 以上，其中各分化阶段的粒细胞占 30%~80%，各分化阶段的单核细胞占 20% 以上，但至多不超过 80%，如果骨髓象疑似 M_2 而外周血中单核细胞计数 $\geq 5 \times 10^9/L$ ，仍诊断为 M_4 。

M_5 型：单核系细胞（包括原单、幼单或成熟单核细胞）占非幼红细胞的 $\geq 80\%$ 。它又可分为两个亚型即 M_{5a} ：原单占所有单核系细胞比例为 $\geq 80\%$ ； M_{5b} ：原单细胞占所有单核系细胞比例为 $<80\%$ 。其余细胞主要为幼单和成熟单核细胞。

M_6 型：骨髓中 $\geq 50\%$ 的有核细胞为幼红细胞，非幼红细胞中 $\geq 30\%$ 细胞为原粒细胞。

M_7 型：原巨核细胞白血病，巨核系细胞占有骨髓有核细胞比例为 $\geq 30\%$ ，原巨核细胞呈高度多形性，细胞大小不一，有些完全不像典型的成熟巨核细胞。

三、治疗

(一) AL 的治疗原则和策略

AL 的治疗比较复杂,也比较难于掌握,因此应在何时何地及由哪个医院进行治疗的问题显得十分重要。现代的 AL 化疗和支持治疗变得越来越复杂,治疗本身的危险性很大,而且死亡率很高,如果没有相当的技术水平和设备条件,确难胜任。治疗开始时白血病细胞的负荷量与疗效密切相关,若施以不恰当的、无效的治疗,耽误了时间,使白血病细胞数量加大,会给后来的治疗带来很多困难。不恰当治疗或药物配伍欠妥或剂量不足,不但不能使 AL 得到缓解,而且还可能使白血病细胞产生抗药性,这也会使下一步治疗更加困难。另外,无效的治疗会导致感染、出血、贫血进一步加重,病情更加恶化从而延误时机。综上所述,凡是技术力量不够、条件设备不足的医疗单位,为了病人的利益,不宜冒然进行治疗。目前在发达国家,AL 的治疗都集中在专家群集的治疗中心,对基层医疗单位只要求迅速作出诊断,尽快把 AL 病人转到有良好条件的医疗单位进行治疗,这是非常可取的经验。

AL 治疗应在有效的支持治疗的基础上,首选化疗,尽快使白血病达到完全缓解(CR),CR 后必须继续治疗,尽可能延长缓解期和无病生存期。AL 化疗可分为诱导缓解和缓解后治疗两个阶段。

(二) ALL 的治疗

1. 标危 ALL 治疗

(1) 诱导方案

①VP 方案: VCR $1\sim 2\text{mg}/\text{m}^2 \cdot \text{w}^{-1}$, 静注; Pred $40\sim 60\text{mg}/\text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1}$ 。4 周左右可达 CR, CR 率可达 95% 左右。在此方案的基础上加用 CTX、DNR、L-ASP 等药物虽提高 CR

率的幅度不大，但对延长缓解时间，减少复发作用极大。

②VCP 方案：VCR、Pred 同前；CTX $600\sim 800\text{mg}/\text{m}^2$ 于治疗第一天静注或每日 $75\text{mg}/\text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1}$ 共口服 4 周，若治疗第 5 天血象无明显变化或治疗 4 周骨髓未达 CR，则应更换化疗方案。

③VMP 方案：VCR、Pred 同前；6-MP $75\sim 100\text{mg}/\text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1}$ ，2~7 天。

④VDLP 方案：VCR $1.5\text{mg}/\text{m}^2 \cdot \text{w}^{-1}$ ，共 4 周；Pred $40\text{mg}/\text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1}$ ，4 周；DNR $30\text{mg}/\text{m}^2$ ，从第 1 周开始每周 1 次，共 3 次；L-ASP $6000\text{U}/\text{m}^2$ ，从第 5 天开始每周 3 次，共 9 次。

(2) 巩固治疗

可以继续应用原诱导方案 4 周或 8 周，若诱导时未用 L-ASP，可在此时应用。另外，还可以 CTX $1000\text{mg}/\text{m}^2$ （第 1 天）；6-MP $60\text{mg}/\text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1}$ ，共 4 周；Ara-C $75\text{mg}/\text{m}^2$ 于 CTX 静注后 1 天，每周 4 次，连用 4 周。

2. 高危 ALL 治疗

(1) 诱导缓解

①COAP 方案：VCR、Pred 基本同前；CTX $400\text{mg}/\text{m}^2$ 于治疗第 1、14 天各静注 1 次；Ara-C $100\text{mg}/\text{m}^2$ ，12 小时 1 次，肌注或静脉滴注，连用 5~7 天，休息 7~9 天为一疗程。

②CODP 方案：VCR、Pred 同前；CTX $800\text{mg}/\text{m}^2$ 于治疗第 1 天静注；DNR $40\text{mg}/\text{m}^2$ 于第 2、3 天各静注 1 次。

③VDLP+MTX 方案：VDLP 同标危 ALL；极大剂量 MTX $33600\text{mg}/\text{m}^2$ 于开始治疗第 3 天应用，持续 24 小时静滴，并用解救剂。

④POAP 方案：同 COAP，但将 CTX 换成 6-MP 或 6-

TG, $75\text{mg}/\text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1}$, 连用 7 天, 休息 7 天为一疗程。

⑤还可采用 VP-16、VM26 组成其它方案, 大剂量 Ara-C 也可应用。

(2) 巩固治疗

用原方案或选用标危 ALL 方案进行治疗 4~8 周。

总之, 无论是标危, 还是高危组病人, 目前主张应在 ≤ 4 周达到 CR, 否则 CR 期和生存期将会受到严重影响。

3. CNS-L 的预防 (另有章节叙述)

4. 缓解后治疗

(1) 标危组病人

于巩固与 CNS-L 预防后 2 周左右开始用 6-MP 或 6-TG, $60\sim75\text{mg}/\text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1}$; MTX $20\text{mg}/\text{m}^2$, 每周 1 次口服或静注, 每月 3 次; 另一周用原诱导方案加强。每 3~6 月用 AODP、CODP 或 COAP 加强, 反复至持续 CR 3 年后停药。

(2) 高危组病人

COAP 方案用药 1 周休息 1 周, 每隔 2 月再用原诱导方案强化 1 次。半年后应用 COAP 1 周, 休 1 周, 以后用 6-MP 与 MTX 2 周, 定期用 AODP、CODP 等加强。全疗程 4 年。

5. ALL 复发的治疗

骨髓、睾丸或 CNS-L 复发后, 其中位生存期分别为 10、18 和 20 个月。骨髓外复发将导致骨髓复发。骨髓、骨髓外复发者仅有 25% 左右得到长期存活。

(1) 单纯 CNS-L (另有章节叙述)

(2) 睾丸复发

睾丸复发在 CCR 三年的男孩中占 8%~33%, 因此目前主张 CCR 2~3 年后或停药前进行双侧睾丸活检以尽早发现睾丸白血病。其治疗多采用直线加速器或 ^{60}Co 局部放疗, 共

20~24Gy, 于15日内照射完毕。放疗开始后3天至2周内睾丸明显缩小, 3~4周内完全恢复正常, 若恢复不明显则应将放疗量加大至30Gy。睾丸白血病发生后, 多数病人于5~14月发生骨髓复发, 平均存活期仅15个月。

(3) 骨髓复发和难治病例的治疗

第一次复发的病例经第一次诱导化疗有效的药物或换用其他药物作再次诱导方案治疗, 约50%病人可获CR₂。在维持治疗尚未结束时即复发者, 缓解机会较少。

①大剂量MTX: 开始时用200mg/m², 逐渐加大剂量, 在数周内加至6000mg/m², 每次用药后应给四酰四氢叶酸解救, CR率可达33%~75%。

②大剂量Ara-C: 以往Ara-C 3g/m² q^{12h} × 12, 现可将Ara-C减为0.5~1g/m² q^{12h} × 8, 同时加用或不用DNR或L-ASP, 约可使30%病例达CR。

③L-ASP+MTX: L-ASP 6000U/m², 肌肉注射, 第0天; MTX 60mg/m², 静脉注射, 第10天; L-ASP 6000U/m², 肌注; 以后每隔9~10天用MTX→L-ASP, 每一疗程MTX剂量较原来增加25%~50%, 出现轻度毒性时用该量维持, 并以25%的量递减。用此方案可获得64%~68% CR率。要注意在MTX用药后再用L-ASP有增强作用, 反之在L-ASP后用MTX可减弱药物作用。

④还可以试用VM₂₆、VP-16、MTZ、IDR和红比腓等药物。

(三) ANLL 的治疗

1. 缓解诱导

(1) DA方案: 是目前较为通用的方案之一, DNR 30~75mg/m² · d⁻¹, 静注, 第1、2、3或1、3、5天; Ara-C 100

$\sim 200\text{mg}/\text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1}$ ，静滴第1~7天。此方案中DNR的剂量应因人而异，ADM与DNR可以互换，但老年人应慎用ADM以免发生心脏意外。应强调的是，Ara-C必须作连续静脉滴注。此方案的CR率为65%~75%。最近DA方案多采用“3+10”用药方法（DNR $\times$ 3，Ara-C $\times$ 10），这方法1个疗程达CR的病人与“3+7”相比，缓解速度快，所需支持疗法少，住院时间短。

(2) HA方案：H/H₂ 3~6mg/d，静滴，第1~7天；Ara-C 150~300mg/12h，静滴，第1~7天。多数病例2~3个疗程达CR，CR率为60%~65%，在此方案基础上再加入VCR Pred或6-TG也可以。这个方案目前国内应用较广泛，与DA方案相比疗效基本相同，另外DA方案无效者用HA方案可能有效，反之亦然，两者可以互换。

(3) DAE方案：DNR、Ara-C同上；VP-16 200~250mg/ $\text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1}$ 静滴第1~7天。与DA方案比较其CR率基本相同，但CR期及生存期明显延长。

(4) MA方案：Ara-C 150~300mg/ $\text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1}$ ，第1~7天；MTZ（米托蒽醌）10~12mg/ $\text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1}$ 静注，第1~5天。

(5) 维甲酸：是维生素A的代谢产物，能促进白血病细胞的分化。国内主要应用全反式维甲酸治疗ANLL中的M₃，50~100mg/ $\text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1}$ ，口服至达到CR，CR率为88%左右，但CR期较短，必须用其他强化疗方案进行巩固、强化治疗或交替使用。它的主要优点为，不诱发弥漫性血管内凝血（DIC），很少引起骨髓抑制。主要副作用为维甲酸综合征，如口唇皮肤干燥、脱屑，恶心呕吐，神经症状、关节或骨痛等症状，少部分病人可出现肝功能异常。

(6) COAP方案：同ALL治疗。