

杨崇礼 主编

骨髓增生异常综合征

Myelodysplastic syndromes

(白血病前期)



北京医科大学中国协和医科大学联合出版社

骨髓增生异常综合征

Myelodysplastic Syndromes

(白血病前期)

杨崇礼 主 编
包承鑫 冯宝璋
齐淑玲 宋玉华 著
顾孔书 杨崇礼

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

[京]新登字 147 号

**骨髓增生异常综合征
Myelodysplastic Syndromes**

(白血病前期)

杨崇礼 主 编

责任编辑:翁永庆

*

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

三河市新世纪印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

850×1168 毫米 1/32 印张 12.25 千字 327

1993 年第 12 月第一版 1993 年 12 月北京第一次印刷

印数:2000

ISBN 7-81034--/R

定 价:16.50 元

前　　言

60年代以来，我国学者遇到一些病例，既像白血病，又像再生障碍性贫血，但又不全像。经过复习文献与追查患者，才知道这就是所谓的骨髓增生异常综合征（Myelodysplastic Syndrome，MDS）。与此同时欧美学者们也十分重视这组病，法、美、英协作组曾两次召开会议讨论这组病的诊断与分类。这很可能是因为这组病易进展为白血病（即所谓白血病前期），但这种白血病又和一般的白血病不同，借此可以研究白血病的发病机理及疗愈原理。中国医学科学院血液学研究所自1979年以来组织了多学科的大协作，对MDS进行研究，有了一些体会。全国对这组病也踊跃的开展了工作，见于文献报告的病例已逾千例。为了总结经验我们编写了这本书。本书的特点一是“全”。凡是有关的材料尽量搜集齐全，凡涉及的问题都讲明来龙去脉。如MDS的主要问题为造血功能障碍，为阐明这种障碍，我们写了二章正常的“血细胞生成及调节”，同样也写了“正常的骨髓构造与功能”，“正常的止血功能”等。了解了正常，则便于了解病变。MDS的主要临床表现为贫血、出血、感染，这自然是由于造血功能障碍、止血功能障碍及免疫功能障碍。文献上关于造血功能障碍的研究较多，该章我们就写得充实。反之，止血及免疫功能障碍文献报道较少，我们就难以写得丰富些。为了材料的完整性、系统性，我们也只好拿出比较贫乏的材料。其次本书的特点是“新”，凡是关于血液病的杂志我们都尽量从中搜集有关材料，而且搜集到1992年10月份的文献。随着时间的推移，如发现了新的材料，我们力求补上，如MDS的治疗是1991年完稿的，当时还未看到关于红细胞生成素治疗MDS的报道。1992年陆陆续续有些报道，我们便在原来的材料上加了一节红细胞生成素的

治疗。本书的第三个特点是“理论结合实际”，本书除报道文献上最新的材料外，也力求介绍我们自己的经验。各个作者都是他所承担有关章节的专家，有各自深刻的体会，写来更为深入。此外，本书除报道国外的经验外，也报道国内的经验。书尾还写一章“我国对于MDS的研究”，以向世界展示我们国家的水平。

书成之后《血细胞的生成及调节》经吴克复教授审阅，《免疫功能的变化》经韩敬淑教授审阅，《MDS 染色体的改变》、《MDS 的癌基因和抑癌基因》及《MDS 的发病原理》经朱平教授审阅；李孝义、胡小莉、刘桂荣同志对手稿作了大量编排抄写工作，在此一并致谢！

虽然我们的本意想把书写好，但由于水平所限。缺点、错误在所难免。希望广大读者给予批评指正。如果此书能推动我国MDS研究工作的进一步发展，我们作者小组将感到无上的欣慰。

作 者

1992年12月14日

目 录

前言	(1)
第一章 定义、历史和分类.....	(1)
一、骨髓增生异常综合征的定义.....	(1)
二、历史.....	(1)
三、分类.....	(5)
(一)以发病原因分类	(5)
1. 原发性	(5)
2. 继发性	(5)
(二)从骨髓中原始细胞的多少及外周 血中原始细胞的有无来分类	(5)
1. 难治性贫血	(5)
2. 环状铁粒幼细胞增多的难治性贫血	(5)
3. 原始细胞增多的难治性贫血	(6)
4. 转变中的原始细胞增多的难治性贫血	(6)
5. 慢性粒-单核细胞白血病	(6)
6. 急性白血病	(6)
(三)Bagby 分类法	(8)
(四)形态学、免疫学、细胞遗传学分类法	(10)
(五)Beris 分类法	(10)
(六)结合骨髓活检及涂片分类法	(11)
第二章 流行病学	(13)
第三章 MDS 的特征——病态造血	(15)
一、病态造血的表现	(15)
(一)病态红细胞生成	(15)

1. 光镜下的表现	(15)
2. 电镜下的表现	(16)
(二)病态粒细胞生成	(22)
1. 光镜下的表现	(22)
2. 电镜下的表现	(25)
(三)病态巨核细胞生成	(25)
1. 光镜下的表现	(26)
2. 电镜下的表现	(29)
二、病态造血形成的机制	(35)
(一)关于病态巨核细胞	(36)
1. 正常巨核细胞的形态学	(36)
2. 巨核细胞的倍体分析	(38)
(二)关于多核红细胞及多核粒细胞	(39)
三、病态造血的鉴别诊断	(41)
(一)与巨幼细胞贫血的鉴别诊断	(41)
1. 红细胞系统	(41)
2. 粒细胞系统	(42)
3. 巨核细胞系统	(43)
(二)与骨髓增生的鉴别诊断	(44)
1. 红细胞系统	(44)
2. 粒细胞系统	(44)
3. 巨核细胞系统	(44)
四、病态造血的意义	(45)
附:白血病性巨核细胞	(48)
五、总结	(51)
第四章 骨髓的正常结构与功能	(54)
一、骨髓的构造	(54)
(一)骨髓的血管系统	(54)
(二)骨髓的实质细胞	(59)
1. 巨核细胞	(60)

2. 红细胞造血岛	(63)
3. 粒细胞造血岛	(65)
4. 淋巴小结	(65)
5. 单核细胞	(65)
(三)骨髓的神经	(65)
(四)骨髓的脂肪细胞	(68)
(五)骨髓的基质	(69)
二、骨髓微环境对于造血的影响	(70)
(一)骨皮质对于造血的影响	(70)
(二)骨髓血流对于造血的影响	(71)
(三)网状内皮细胞对于造血的影响	(72)
1. 调节造血组织	(72)
2. 造血岛中心的网状细胞	(72)
3. 网状细胞也能诱导造血细胞的分化	(73)
(四)骨髓的基质对于造血的影响	(73)
(五)骨髓神经对于造血的影响	(73)
第五章 MDS 骨髓的病理学	(75)
一、骨髓的整体病变	(75)
二、骨髓切片病理学的变化	(75)
(一)增生程度	(75)
(二)病态红细胞生成	(75)
(三)病态巨核细胞生成	(76)
(四)病态粒细胞生成	(77)
(五)其他	(80)
1. 浆细胞	(80)
2. 肥大细胞	(80)
3. 淋巴滤泡	(80)
4. 巨噬细胞	(80)
5. 网状纤维	(80)
6. 骨骼的变化	(80)

7. 细胞外基质	(80)
三、骨髓切片与骨髓涂片的比较	(81)
四、Bartl 及 Frisch 结合骨髓活检及涂片对 MDS 的分类	(82)
(一)红细胞系病变著明	(82)
1. 铁粒幼细胞增多的 MDS	(82)
2. 巨幼样细胞增多的 MDS	(82)
(二)粒细胞系病变著明	(82)
1. 增生型 MDS	(82)
2. 原始细胞增多的 MDS	(83)
(三)基质病变著明	(83)
1. 不增生型 MDS	(83)
2. 纤维化的 MDS	(83)
3. 炎性 MDS	(83)
五、我们对 MDS 骨髓的病理观察	(84)
(一)骨髓小粒	(84)
(二)骨髓基质糖类	(84)
(三)骨髓基质的超微结构	(86)
六、总结	(89)
第六章 血细胞的生成及调节(一)	(92)
一、造血干细胞	(92)
(一)脾结节生成细胞	(92)
(二)人多向祖细胞	(94)
(三)粒系-单核系祖细胞	(94)
(四)红系祖细胞	(96)
(五)巨核祖细胞	(98)
1. 爆式巨核祖细胞	(98)
2. 巨核祖细胞	(98)
3. 低密度巨核细胞祖细胞	(98)
(六)淋巴系祖细胞	(99)

1. T 淋巴祖细胞	(99)
2. B 淋巴祖细胞	(100)
二、造血调节因子	(100)
(一)造血调节因子分类	(100)
(二)较特异刺激血细胞生长的细胞因子	(101)
1. 髓系生长因子	(101)
2. 红细胞生成素	(105)
3. 血小板生成刺激因子	(106)
(三)白细胞介素	(106)
1. IL-1	(106)
2. IL-2	(107)
3. IL-3	(108)
4. IL-4	(108)
5. IL-5	(108)
6. IL-6	(108)
7. IL-7	(109)
8. IL-8	(109)
9. IL-9	(109)
10. IL-10	(109)
11. IL-11	(109)
(四)干扰素	(111)
三、造血微环境	(111)
1. 体外基质的构成	(113)
2. 体内基质的构成	(114)
3. 基质中各种成分之间的作用	(114)
4. 基质的功能	(114)
第七章 血细胞的生成及调节(二)	
C-kit 原癌基因与干细胞因子	(119)
一、W 位点及 S1 位点的突变	(119)
(一)W/W ^y 小鼠造血功能减低的机制	(120)

(二)S1/S1 ^d 小鼠造血功能减低的机制	(121)
二、C-kit 受体在造血组织中的表达.....	(121)
(一)C-kit 受体在小鼠造血组织中的表达	(121)
(二)C-kit 受体在人造血组织中的表达	(122)
三、干细胞因子对于造血细胞的作用	(124)
(一)对干细胞和早期祖细胞的作用.....	(124)
1. 干细胞及早期祖细胞的分离及其名称.....	(124)
2. 观察 SCF 对造血干细胞或早期祖细胞作用的 方法.....	(124)
3. 观察的结果.....	(125)
(二)rhu SCF 对人红系祖细胞的作用	(127)
(三)rhu SCF 对人粒细胞的作用	(128)
(四)rhu SCF 对人巨核细胞的作用	(128)
(五)SCF 对肥大细胞的作用	(129)
四、干细胞因子在体内的作用	(130)
五、C-kit 受体和 SCF 与先天性纯红再生障碍性 贫血发病的关系	(133)
六、C-kit 受体和 SCF 与其他血液病的关系	(134)
七、总结	(136)
第八章 MDS 血细胞生成的病变	(139)
一、造血干细胞及祖细胞的病变	(139)
(一)多向祖细胞.....	(139)
(二)粒-单祖细胞	(140)
1. 和血象的关系.....	(140)
2. 和 FAB 分型的关系	(140)
3. 和染色体异常的关系.....	(141)
4. 和预后的关系.....	(142)
5. MDS 的 CFU-GM 生长特性	(143)
(三)红系祖细胞.....	(145)
(四)巨核祖细胞.....	(146)

(五)其他	(147)
二、造血调节因子的病变	(148)
(一)多向祖细胞刺激因子	(148)
(二)粒-单集落刺激因子	(149)
(三)红细胞生成素	(150)
(四)巨核细胞集落刺激因子	(150)
(五)抑制因子及细胞	(150)
三、造血微环境的病变	(151)
(一)成纤维细胞集落	(151)
(二)骨髓形态学的变化	(160)
第九章 MDS 造血功能的病变——生化学改变	(165)
一、MDS 铁代谢的改变	(165)
(一)铁代谢动力学	(166)
(二)铁代谢与 MDS 临床的关系	(170)
二、MDS 核酸代谢的改变	(172)
(一)嘌呤核苷酸的合成	(173)
(二)脱氧嘌呤核苷酸的合成	(176)
(三)影响嘌呤核苷酸合成的因素	(177)
1. 代谢调节	(177)
2. 抗代谢物的抑制作用	(177)
(四)嘧啶核苷酸的合成	(178)
(五)嘧啶脱氧核糖核苷酸的合成	(178)
(六)影响嘧啶核苷酸合成的因素	(178)
1. 代谢调节	(179)
2. 抗代谢物的抑制作用	(179)
(七)MDS 患者核酸代谢的异常改变	(180)
三、MDS 叶酸及维生素 B ₁₂ 的代谢变化	(182)
四、MDS 的酶学改变	(184)
(一)红细胞的酶学改变	(184)
(二)白细胞系的酶学异常	(186)

1. 生理情况下白细胞的代谢及其有关的酶	(186)
2. MDS 患者白细胞中酶活性的改变	(188)
(三) 血小板的酶学改变	(189)
五、MDS 的其他生化学改变	(189)
(一) MDS 患者红细胞的异常血红蛋白	(189)
(二) MDS 患者红细胞膜血型抗原的变化	(191)
(三) MDS 患者 β_2 -微球蛋白的变化	(193)
(四) 唾液酸的变化	(193)
第十章 MDS 的染色体改变	(198)
一、概论	(198)
二、骨髓细胞染色体检查法	(200)
(一) 核型分析	(200)
(二) 姐妹染色单体分化和互换技术	(201)
(三) 克隆性染色体异常结果判断	(204)
三、急性白血病的染色体改变	(204)
四、MDS 染色体改变及姐妹染色单体分化和互换	(206)
(一) MDS 的染色体的改变	(206)
1. 染色体异常检出率	(206)
2. 常见染色体异常	(207)
(二) MDS 骨髓细胞周期变化	(207)
第十一章 MDS 的癌基因和抑癌基因	(211)
一、癌基因的概念	(211)
二、癌基因产物、生长因子及其受体	(213)
(一) 生长因子概念	(213)
(二) 生长因子信号及其细胞内传递途径	(214)
1. 生长因子与其受体的结合	(214)
2. 信号放大系统和第二信使	(214)
3. 细胞效应阶段	(215)
4. 细胞最后的反应	(215)
三、抗癌基因或抑癌基因	(216)

(一)抗癌基因的概念.....	(216)
(二)抗癌基因存在的证据.....	(216)
1. 染色体不稳定性与肿瘤发生.....	(216)
2. 细胞杂交试验.....	(217)
四、急性白血病和MDS癌基因与抗癌基因	(218)
第十二章 免疫功能的变化.....	(239)
一、淋巴细胞的变化	(239)
二、NK细胞的变化	(242)
三、粒细胞的异常	(243)
四、白细胞诱导抑制活性	(244)
五、抗体依赖性细胞介导细胞毒	(244)
六、总结	(244)
第十三章 正常和MDS的止血功能	(247)
一、血液凝固与止血的生理学	(247)
(一)血浆凝血因子和血液凝固.....	(247)
(二)纤维蛋白溶解系统.....	(249)
(三)凝血与纤溶的抑制物.....	(251)
(四)血小板.....	(251)
1. 血小板超微结构.....	(252)
2. 血小板的基本功能.....	(253)
(五)血管内皮细胞.....	(257)
二、MDS的止血功能异常	(258)
第十四章 临床表现之一	
(症状、体征、化验、诊断)	(262)
一、症状与体征	(262)
(一)贫血.....	(262)
(二)出血趋势.....	(262)
(三)发热及感染.....	(262)
(四)肝、脾、淋巴结肿大.....	(267)
二、血象	(267)

(一)全血细胞减少.....	(267)
(二)白细胞.....	(271)
(三)血小板.....	(271)
三、骨髓象	(271)
四、一些特殊的表现	(275)
(一)关于 RAS	(275)
(二)关于 CMML	(276)
(三)有些患者表现.....	(277)
1.反复发作多发性软骨炎.....	(277)
2.尿崩症.....	(278)
3.急性骨髓纤维化.....	(279)
4.伴自身免疫性溶血性贫血.....	(279)
5.伴甲状腺功能亢进.....	(280)
6.儿童 MDS 的特点	(280)
五、诊断与鉴别诊断	(282)
(一)诊断标准.....	(282)
(二)鉴别诊断.....	(283)
1.再生障碍性贫血.....	(283)
2.溶血性贫血.....	(284)
3.巨幼细胞性贫血.....	(284)
4.原发性血小板减少性紫癜.....	(284)
5.骨髓增生性疾病及非造血组织恶性肿瘤.....	(284)
六、总结	(285)
第十五章 临床表现之二	
(演变过程及预后).....	(287)
一、演变过程	(287)
(一)临床演变过程.....	(287)
(二)MDS 演变过程中造血功能的变化	(290)
二、MDS 的预后	(294)
(一)总的分析.....	(294)

(二)骨髓形态学与预后.....	(297)
1. 骨髓的增生程度.....	(297)
2. 红/粒.....	(297)
3. 粒系统增生.....	(298)
4. 巨核细胞系统.....	(298)
5. 病态细胞生成.....	(298)
6. ALIP 与预后	(299)
7. 骨髓的纤维组织增多或纤维化.....	(299)
(三)血象与预后.....	(299)
1. 原始细胞%.....	(299)
2. 血细胞数目的变化与预后.....	(299)
(四)祖细胞与预后.....	(300)
(五)细胞遗传学与预后.....	(300)
(六)外周血 CD34 ⁺ 细胞与预后	(300)
(七)积分系统.....	(300)
1. Mufti 积分系统(Bournemouth 积分系统)	(301)
2. Varela 积分系统	(301)
3. Dutcher 积分系统	(302)
4. Aul 积分系统	(303)
5. Mangi 等积分系统.....	(303)
6. Sanz 积分系统	(303)
三、MDS 的长期存活者.....	(304)
四、总结	(305)
第十六章 治疗.....	(308)
一、诱导分化剂	(308)
(一)顺式维甲酸.....	(308)
(二)全反式维甲酸.....	(309)
(三)维生素 D ₃	(310)
(四)干扰素.....	(310)
二、刺激造血药	(313)

(一)雄激素	(313)
1:Najean 和 Pecking 治疗法	(313)
2:康力龙	(313)
3:丹那坐	(314)
(二)皮质激素	(314)
1.强地松龙	(315)
2.强地松	(315)
3.大剂量甲基强地松龙	(316)
(三)精氨酸血红素	(316)
(四)集落刺激因子	(316)
1.GM-CSF 及 G-CSF	(317)
2.白细胞介素 3	(319)
(五)红细胞生成素	(320)
三、化疗	(321)
(一)小剂量阿糖胞苷	(321)
1.小剂量阿糖胞苷并用诱导分化剂	(323)
(二)小剂量阿克拉霉系	(324)
(三)小剂量三尖杉酯碱	(324)
(四)Idarubicin	(325)
(五)大剂量单药治疗	(325)
(六)联合化疗	(325)
四、骨髓移植	(326)
五、多药耐药性	(328)
六、治疗方法的选择	(329)
七、总结	(330)
第十七章 继发性 MDS 和白血病	(337)
一、引起继发性 MDS 和白血病(2MDS/AL)的疾病	(337)
二、引起继发性 MDS 和白血病的药物	(338)
(一)氮芥及卡氮芥	(338)
(二)瘤可宁	(339)