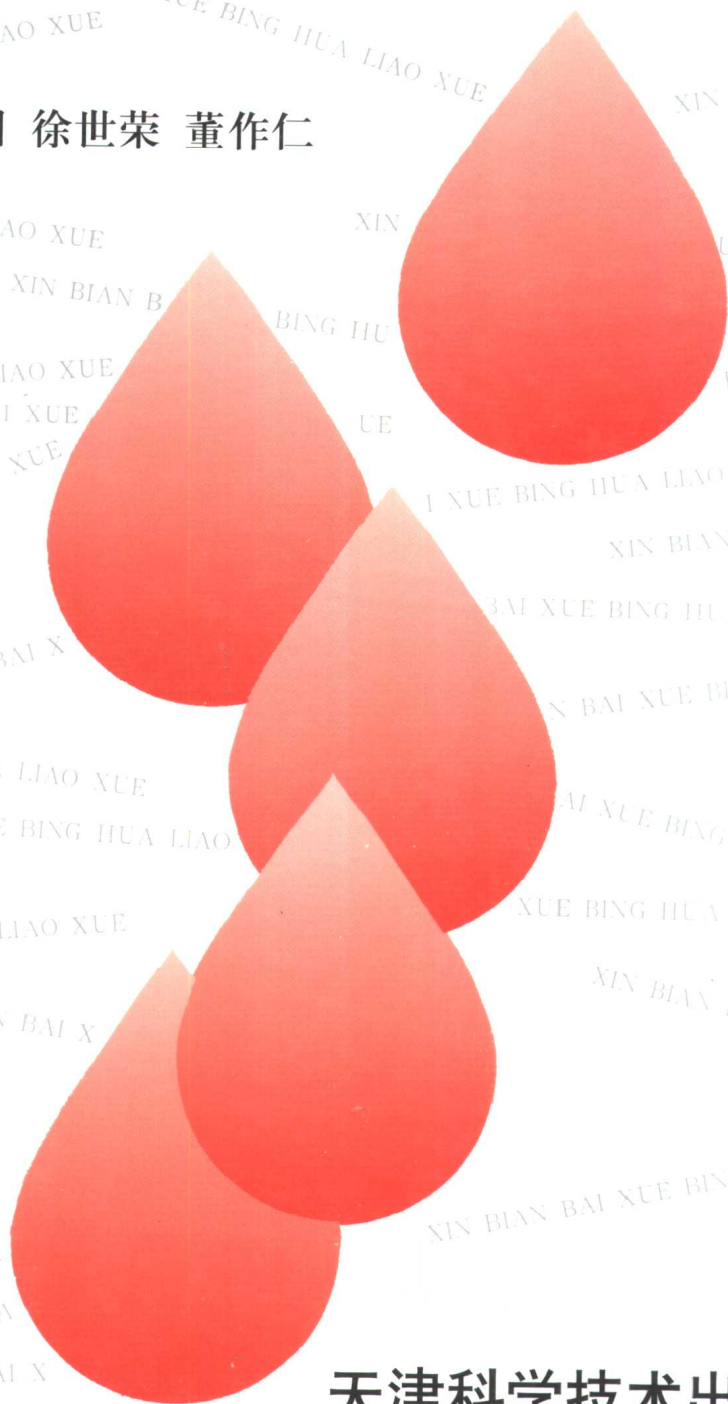


新编 白血病化疗学

主 编 姚尔固 徐世荣 董作仁



天津科学技术出版社

新编 白血病化疗学

主 编 姚尔固 徐世荣 董作仁
副主编 刘润生 林凤茹 刘凤珍
李彬之

天津科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

新编白血病化疗学/姚尔固等编著. - 天津:天津科学技术出版社,1999.6(2000.2重印)

ISBN 7-5308-2667-0

I.新… II.姚… III.白血病-药物治疗 IV.R733.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 21334 号

天津科学技术出版社出版、发行

出版人:王树泽

天津市张自忠路 189 号 邮编 300020 电话(022)27306314

石油管道报社印刷厂印刷

※

开本 787×1092 1/16 印张 17.25 字数 387 000

2000 年 2 月第 1 版第 2 次印刷

印数:2 501-4 500

定价:39.00 元

编著者名单

主 编 姚尔固 徐世荣 董作仁

副主编 刘润生 林凤茹 刘凤珍 李彬之

编 委 (按姓氏笔划为序)

卫俊萍 王福旭 任金海

任进民 刘凤珍 刘润生

李素民 李彬之 张学军

张宝玺 杜行严 林凤茹

罗建民 徐世荣 郭晓楠

郭稳捷 姚尔固 姚家莹

夏 岳 崔晓红 董作仁

樊德厚 潘 峻

序 言

白血病是危害人类健康、致命的恶性肿瘤,是我国重点研究的九大肿瘤之一。随着治疗策略的进展,造血干细胞移植的施行,支持治疗的加强,已使这原为“不治之症”能长期缓解、无病生存甚至治愈。我国是发展中国家,经济条件较差,绝大多数不能承受造血干细胞移植的高昂费用。化疗仍然是治疗白血病的主要手段。国内外资料一再提示,化疗能治愈白血病。河北医科大学第二医院血液科从 70 年代就以白血病为主攻方向,20 多年坚持不渝,积累了一些白血病诱导缓解和缓解后治疗的经验。为更好与海内同道切磋交流,提高我国白血病化疗水平,特总结我们的临床经验,参阅国内外近年有关文献,编写本书,力求新颖与实用,使白血病化疗能达到新的高度。

本书主要为白血病的化疗学,未包括其并发症等治疗,有的观点和方法在不断更新中,加之时间所限,虽再三审改,错误在所难免,敬请海内同道不吝赐教。

编 者

1998 年 9 月

目 录

第一章 白血病分型	(1)	二、Ph 染色体阴性 CGL	(19)
白血病分型基础	(1)	三、不典型慢性髓系白血病	(19)
一、细胞形态学	(1)	四、慢性粒-单核细胞白血病	(20)
二、细胞化学染色	(1)	五、慢性中性粒细胞白血病	(21)
三、细胞遗传学	(3)	六、幼年型慢性髓系白血病	(21)
四、细胞表面免疫表型	(4)	七、慢性嗜酸粒细胞白血病	(22)
五、分子生物学或基因分型	(4)	慢性淋巴系白血病分型	(22)
急性髓系白血病分型	(5)	一、FAB 分型	(22)
一、FAB 分型	(5)	二、慢性淋巴细胞白血病的变异问题	(29)
二、我国诊断分型	(6)	三、慢性淋巴细胞白血病分期	(31)
三、AML 的免疫分型	(7)	持续性多克隆 B 淋巴细胞增多症	(32)
四、AML 的 MIC 分型	(8)	第二章 白血病的化疗药物	(39)
五、AML 的分子生物学诊断	(8)	烷化剂	(39)
急性淋巴细胞白血病血型	(9)	一、环磷酰胺	(39)
一、FAB 分型	(9)	二、异环磷酰胺	(40)
二、我国分型标准	(9)	三、马法兰	(41)
三、ALL 的免疫分型	(9)	四、苯丁酸氮芥	(42)
四、ALL 的 MIC 分型	(11)	五、卡氮芥	(42)
五、伴嗜酸粒细胞增多的 ALL	(12)	六、洛莫司丁	(43)
.....	(12)	七、马利兰	(44)
六、颗粒型 ALL	(12)	抗代谢药	(44)
急性混合细胞白血病	(12)	一、甲氨喋呤	(44)
一、Gale 诊断标准	(13)	二、6-巯嘌呤	(45)
二、Catovsky 诊断标准	(13)	三、硫鸟嘌呤	(46)
三、Hoffbrand 诊断标准	(13)	四、氟达拉滨	(47)
四、解放军 307 医院诊断标准	(13)	五、阿糖胞苷	(47)
五、山东医科大学血液病研究室诊断标准	(14)	抗癌抗生素	(48)
六、河北医科大学第二医院血液病研究所诊断标准	(14)	一、柔红霉素	(48)
低增生(低细胞)急性白血病	(14)	二、阿霉素	(49)
Ph 染色体阳性急性白血病	(15)	三、阿克拉霉素	(50)
国际血液学标准化委员会急性		四、表阿霉素	(51)
白血病分型标准	(16)	五、吡喃阿霉素	(52)
一、主要细胞化学	(16)	六、去甲氧柔红霉素	(52)
二、细胞内表型	(17)	七、米托蒽醌	(53)
三、膜免疫表型	(17)	植物生物碱	(54)
慢性髓系白血病分型	(17)	一、长春新碱	(54)
一、慢性粒细胞白血病	(17)	二、长春酰胺	(55)
		三、三尖杉酯碱	(56)
		四、高三尖杉酯碱	(56)

五、足叶乙甙	(57)	五、骨髓抑制	(90)
六、威猛	(57)	六、化疗相关神经毒性及白质脑病	(90)
七、靛玉红	(58)	疗效标准	(91)
八、卫康醇	(58)	一、急性白血病疗效标准	(91)
九、羟基喜树碱	(59)	二、慢性粒细胞白血病疗效标准	(92)
酶类	(59)	三、慢性淋巴细胞白血病疗效标准	(93)
门冬酰胺酶	(59)	第四章 急性髓系白血病的化疗	(98)
维生素 A 衍生物	(60)	初治 AML 的化疗	(98)
全反式维甲酸	(60)	一、诱导治疗	(98)
其他	(61)	二、缓解后治疗	(101)
一、胺吡啶	(61)	三、AML 的预后因素	(102)
二、羟基脲	(62)	难治及复发 AML 的化疗	(105)
三、甲基苄胍	(63)	一、难治和复发 AML 的定义及诊断标准	(105)
四、三氧化二砷	(63)	二、难治及复发 AML 化疗方法与策略	(106)
五、干扰素	(64)	特殊类型 AML 的治疗	(108)
六、干扰能	(65)	一、急性早幼粒细胞白血病	(108)
第三章 白血病化疗学	(68)	二、高白细胞性 AML	(110)
白血病化疗生物学基础	(68)	三、急性巨核细胞白血病(M7)	(111)
一、正常及白血病干/祖细胞	(68)	四、急性嗜酸粒细胞白血病	(112)
二、白血病细胞动力学	(70)	五、急性嗜碱粒细胞白血病	(113)
三、细胞遗传学和分子生物学特征	(71)	六、肥大细胞白血病	(113)
急性白血病治疗总则	(73)	七、低细胞性 AML	(114)
一、分阶段联合化疗	(73)	八、老年性 AML	(114)
二、诱导分化治疗	(75)	九、治疗相关性 AML	(116)
三、个体化治疗	(76)	十、混合细胞白血病	(117)
四、中枢神经系统白血病防治	(77)	十一、再生耐药 AML	(119)
五、难治和复发急性白血病治疗	(77)	第五章 成人急性淋巴细胞白血病的	
慢性白血病治疗总则	(79)	化疗	(121)
一、慢性粒细胞白血病	(79)	初治 ALL 的化疗	(121)
二、慢性淋巴细胞白血病	(80)	一、诱导缓解治疗	(121)
影响疗效因素	(80)	二、缓解后治疗	(123)
一、年龄	(80)	复发或难治 ALL 的治疗	(124)
二、细胞遗传学因素	(81)	老年 ALL 的治疗	(127)
三、癌基因表达	(82)	Ph 染色体阳性的淋巴细胞白血病的	
四、抗凋亡基因	(84)	治疗	(128)
五、耐药性	(86)	成人 ALL 的预后因素	(128)
化疗的毒副反应和治疗相关综合征		第六章 急性早幼粒细胞白血病的	
及其对策	(88)	维甲酸治疗	(131)
一、急性肿瘤溶解综合征	(88)	维甲酸的药代动力学	(131)
二、呼吸窘迫综合征	(89)		
三、高血氨综合征	(89)		
四、微血管病溶血性贫血	(89)		

维甲酸作用机制	(132)	四、脂质体 ATRA	(149)
一、PML-RAR α 融合蛋白是 RA		五、HPR	(149)
直接作的靶分子	(133)	六、新维甲类化合物	(149)
二、ATRA 对凝血障碍改善的机制	(134)	第七章 儿童急性白血病的化疗	(154)
三、ATRA 的抗白血病活性	(135)	急性淋巴细胞的化疗	(155)
四、ATRA 引起白细胞增高的机制	(135)	一、高危急淋化疗	(155)
ATRA 治疗 APL	(136)	二、标危急淋化疗	(156)
一、ATRA 剂量	(136)	三、复发及难治性急淋化疗	(159)
二、ATRA 与其他药物联合应用	(136)	急性非淋巴细胞白血病的化疗	(161)
三、ATRA 缓解后治疗	(137)	一、初治常用的化疗方案	(161)
四、复发 APL 的 ATRA 治疗	(138)	二、复发难治急非淋的化疗	(162)
ATRA 治疗 APL 疗效差的可能原因		第八章 慢性髓系白血病的化疗	(165)
及对策	(138)	慢性粒细胞白血病	(165)
一、ATRA 疗效差的可能原因	(139)	一、慢性期的治疗	(165)
二、克服 ATRA 耐药的对策	(139)	二、加速期的治疗	(168)
非 t(15;17)APL	(140)	三、急变期的治疗	(168)
一、t(11;17)APL	(140)	其他慢性髓系白血病	(168)
二、t(5;17)APL	(140)	一、慢性中性粒细胞白血病	(168)
三、t(8;17)APL	(141)	二、慢性粒——单核细胞白血病	(169)
四、t(1;17)APL	(141)	三、临床表现不典型的慢性粒细胞白血病	
五、t(7;17)APL	(141)		(170)
六、t(3;15)APL	(141)	慢性粒细胞白血病疗效标准	(171)
七、t(X;15)APL	(141)	一、血液学缓解标准	(171)
八、复合易位的 APL	(141)	二、细胞遗传学反应	(171)
九、NK 细胞标志阳性的髓系白血病	(141)	第九章 慢性淋巴系白血病的化疗	(173)
ATRA 治疗非 APL 的白血病	(142)	慢性淋巴细胞白血病的化疗	(173)
ATRA 治疗相关综合征	(143)	一、临床表现	(173)
一、维甲酸综合征	(143)	二、临床分期	(173)
二、高白细胞综合征	(144)	三、化疗	(173)
三、高组胺综合征	(145)	四、慢淋变异的治疗	(176)
四、高颅压综合征	(145)	五、疗效判定标准	(176)
五、维甲酸胚胎病	(146)	多毛细胞白血病的化疗	(176)
六、血栓栓塞综合征	(146)	一、治疗指征	(176)
七、可逆性骨髓纤维化	(147)	二、治疗方法	(177)
八、精神障碍综合征	(147)	三、疗效判定标准	(178)
九、高钙血症	(147)	幼淋巴细胞白血病的化疗	(178)
十、皮肤损害	(147)	一、治疗	(178)
十一、血小板增多	(147)	二、疗效判定标准	(179)
其他维甲类制剂	(148)	大颗粒淋巴细胞白血病的化疗	(179)
一、9-顺式维甲酸	(148)	伴有绒毛淋巴细胞脾淋巴瘤的化疗	
二、维甲类苯甲酸衍生物	(148)		(180)
三、ATRA 维生素 E 酯	(149)		

第十章 骨髓增生异常综合征的诊断

与治疗 (182)

诊断与分型 (182)

一、病态造血现象 (182)

二、分型 (182)

三、诊断 MDS 应注意的问题 (183)

特殊类型 MDS (188)

一、无巨核细胞性血小板减少性紫癜及

难治性血小板减少症 (188)

二、老年特发性大红细胞性贫血 (188)

三、中间型 RA (188)

四、低增生 MDS 或低细胞性 (188)

五、具有骨髓增殖性病特征的 MDS (189)

六、伴嗜酸粒细胞增多的 MDS(MDS-EO)

..... (192)

七、网织红细胞增高的 MDS (192)

八、2Oq 综合征 (193)

九、MDS 髓外病变——粒细胞肉瘤 (193)

十、P 190^{bcr/abl}重排的 MDS (193)

十一、伴有自身免疫现象的 MDS (193)

儿童 MDS (194)

预测 MDS 预后的积分系统 (195)

一、Lille 积分系统 (195)

二、Bournemouth 积分系统 (195)

三、Dusseldorf 积分系统 (195)

四、Morel 核型积分系统 (195)

五、FAB 积分系统 (196)

六、Sanz 积分系统 (196)

七、Mufti 积分系统 (196)

八、Morra 积分系统 (196)

九、Goasguen 的积分系统 (196)

十、Worsleg 的 CMML 积分系统 (196)

十一、Guerci 的 RAEB 积分系统 (197)

十二、国际预后积分系统 (197)

MDS 的治疗 (197)

一、细胞因子治疗 (197)

二、化疗 (201)

三、分化诱导治疗 (203)

四、其他药物治疗 (205)

疗效标准 (205)

一、第四届全国血细胞学术会议 MDS

疗效标准草案 (205)

二、国内疗效标准 (205)

三、Petti 等标准 (205)

四、Juneja 等 5q 综合征疗效标准 (206)

五、Reran 等标准 (206)

六、法国与欧洲 CMML 小组关于 CMML

疗效标准 (206)

七、Ferrero 等标准 (206)

八、河北医科大学第二医院疗效标准 (207)

九、Harada 等 RA 疗效标准 (207)

十、Harada 等对 RAEB/RAEBT 疗效标准

..... (207)

十一、吴昌平等标准 (207)

十二、陈萍等标准 (207)

十三、中日友好医院维胺酸治疗

MDS 疗效标准 (207)

第十一章 白血病患者、多药耐药性

及其逆转 (212)

MDR 的机理和临床意义 (212)

一、多药耐药基因/P-糖蛋白(mdr-1/p-gp)

介导的 MDR (212)

二、多药耐药相关蛋白(MRP)基因

介导的 MDR (213)

三、肺多药耐药相关蛋白(LRP)基因

介导的 MDR (214)

四、拓扑异构酶(TOPO)介导的 MDR

..... (216)

五、谷胱甘肽 S 转移酶介导的 MDR (216)

六、蛋白激酶 C(PKC)介导的 MDR (216)

七、抗凋亡基因 bcl-2 介导的 MDR (217)

克服 MDR 的策略和方法 (217)

一、针对药物溢出泵的耐药逆转 (217)

二、针对酶类或细胞代谢改变所致

MDR 的逆转 (218)

三、MDR 的生物治疗的研究 (219)

四、改变药物剂型或结构 (219)

第十二章 微小残留白血病 (221)

微小残留白血病的检测意义 (221)

一、早期预测复发 (221)

二、评价自体骨髓移植的净化效果 (221)

三、作为白血病完全缓解或治愈的新标准

..... (221)

微小残留白血病的检测方法 (222)

一、细胞遗传学方法	(222)	淋巴瘤化疗	(242)
二、免疫学方法	(222)	一、HD 的化疗	(242)
三、分子生物学方法	(223)	二、NHL 的化疗	(243)
第十三章 多发性骨髓瘤的化疗	(227)	三、难治及复发淋巴瘤的化疗	(246)
MM 的诊断和鉴别诊断	(227)	四、淋巴瘤白血病的化疗	(248)
一、意义未明的单克隆免疫球		五、干扰素	(248)
蛋白血症(MGUS)	(228)	病程和预后	(249)
二、冒烟型 MM 和惰性 MM	(228)	疗效标准	(249)
三、典型 MM	(228)	附录	(250)
四、孤立性骨浆细胞瘤	(229)	一、KIEL 分类	(250)
五、我国诊断标准	(229)	二、原发性皮肤恶性淋巴瘤分类	(250)
六、美国国家卫生研究院肿瘤研究所		三、原发皮肤淋巴瘤 EORTC 分类与 KIEL	
MM 诊断标准	(229)	及 REAL 分类的比较	(251)
七、MM 的鉴别诊断	(230)	四、国际淋巴瘤研究组分类	(253)
八、分期	(230)	第十五章 恶性组织细胞病的化疗	(256)
MM 的治疗	(231)	恶组的免疫学进展	(256)
一、第一线化疗方案	(231)	恶组分类新认识	(257)
二、第二线化疗方案	(232)	恶组的诊断及鉴别诊断	(257)
三、复发难治性 MM 的治疗	(232)	一、临床表现	(257)
四、MM 与多药耐药及逆转	(234)	二、实验室检查	(257)
五、干扰素 α	(235)	三、病理学诊断	(258)
六、阻断 IL-6 的药物	(235)	四、国内诊断标准	(258)
疗效标准	(236)	恶组的化疗	(259)
一、美国西南肿瘤研究组(SWOG)的		一、化疗方案	(259)
疗效标准	(236)	二、支持治疗	(260)
二、河北医科大学第二医院疗效标准	(236)	三、预防控制感染	(260)
第十四章 淋巴瘤及其白血病期的化疗		四、细胞因子及干细胞回输	(260)
.....	(238)	恶组的疗效标准及预后因素	(261)
淋巴瘤分型	(238)	一、国内疗效标准	(261)
一、形态学分型	(238)	二、国外疗效标准	(261)
二、免疫学分型	(240)	三、病程与预后因素	(261)
三、淋巴瘤临床分期	(241)		

第一章 白血病分型

白血病是一组高度异质性的恶性血液病,俗称血癌,其分型有重要预后意义。随着生物化学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学的发展,可以从细胞形态学、细胞化学、细胞遗传学、免疫学细胞标记甚至分子水平基因重排等对白血病分型,使白血病的诊断分型更为准确。细胞形态学结合细胞化学可使白血病分型准确性达到 89%,如加上细胞免疫学标志则可提高至 99%。尽管如此,光学显微镜下,瑞氏和姬姆萨染色细胞形态学仍然是白血病分型的基础。

正常时,外周血所有的血细胞,红、粒、单核、淋巴细胞和血小板均来自骨髓的多能造血干细胞。具有自我更新及增殖分化能力的造血干细胞逐渐成熟为多向造血祖细胞(CFU-GEMM),定向造血祖细胞(CFU-GM、CFU-E、CFU-Meg 等),经形态学可辨认的原始细胞(原粒、原红、原单核、原巨核)、幼稚阶段(早幼粒、早幼红、幼单核、幼淋巴、幼巨核)逐渐成熟,最后由骨髓释入外周血,成为有功

能的各种血细胞。白血病细胞与正常造血细胞不同,不能进一步分化成熟,增殖与分化失去平衡,阻滞在造血干细胞/祖细胞分化发育的不同阶段,而有种种白血病。按白血病细胞形态、分化成熟程度及病程分为急性和慢性两大类。急性白血病细胞分化成熟阻滞在早期阶段,大部分细胞为原始细胞及早幼粒或幼稚细胞,病程进展快;慢性白血病细胞有一定分化成熟能力,大部分细胞为较成熟的细胞,病程进展慢。然后,根据白血病细胞系列,分为髓系(非淋巴系)及淋巴系两大类,前者有红、粒、单核、巨核细胞白血病;后者为淋巴细胞白血病。最后,再根据白血病细胞系列来源及其分化成熟程度,进一步将髓系和淋巴系白血病分为若干亚型。细胞形态学及细胞化学染色(M)的分析是白血病分型经济又简便的基本方法,如引入免疫学(I)、细胞遗传学(C)则为 MIC 分型,甚至加上分子生物学成为 MICM 分型,将使白血病分型诊断更加准确。

白血病分型基础

一、细胞形态学

形态学是白血病分型的基础,髓系各系列原始细胞及淋巴系原始细胞都有其形态学特点。骨髓中原始细胞 $> 30\%$,加上其伴随细胞形态, $60\% \sim 70\%$ 白血病仅靠形态学即可分类。至于白血病细胞形态学的特点将在以下各节分类中适当加以描述,此处不赘述。Hirsch-Ginsberg 等提出外周血原始细胞 $> 30\%$ 或绝对值 $> 3.5 \times 10^9/L$ 而在骨髓中 $< 30\%$,病程转归与急性白血病相似,不诊断为

骨髓增生异常综合征,应诊断为外周白血病(Peripheral leukemia),值得商榷。

二、细胞化学染色

当细胞形态学对白血病分型发生困惑时,可进行一组细胞化学染色,使白血病分型的准确性增加至 89%。临床上常用的有较高鉴别细胞类型价值的细胞化学染色有以下几种。

(一)髓过氧化物酶(MPO)或过氧化物酶(POX)

白细胞 POX 颗粒染成蓝色或棕色或黑色颗粒为阳性,对髓系特别是粒细胞系白血病和淋巴系白血病有重要鉴别价值。

粒细胞系统:原粒细胞一般为阴性,有的原粒细胞可阳性,若阳性率>3%,有助于诊断急性粒细胞白血病。早幼粒细胞以下各期随细胞逐渐成熟,阳性程度逐渐加强。嗜中性和嗜酸粒细胞阳性,而嗜碱粒细胞阴性。

单核细胞系统:弱阳性也可阴性,其阳性颗粒小,弥散分布于胞浆中。

淋巴细胞、红细胞、巨核细胞和血小板均为阴性。

(二)苏丹黑 B 染色(SBB)

苏丹黑可溶解于细胞浆脂类颗粒中呈黑色反应,其阳性反应及意义与 POX 同。

(三)过碘酸—雪夫糖原染色(PAS)

细胞中糖类或多糖类物质染色红或紫色颗粒,也可为均质状或团块状。对鉴别髓系与淋巴系白血病、红血病、红白血病、溶血性贫血和巨幼红细胞贫血有重要意义。

粒细胞系 原粒细胞阴性,早幼粒细胞以下细胞随细胞成熟而阳性增强,成熟中性粒细胞最强,一般呈细小颗粒密布于胞浆中。

淋巴细胞系 原淋巴细胞糖原含量虽比成熟淋巴细胞低但仍丰富,颗粒一般粗大甚至为团块状,偶可呈细颗粒。

单核细胞系 为少数细小、弥散分布的阳性颗粒。

红细胞系 一般正常各期幼红细胞为阴性,病理性幼红细胞如红白血病为阳性,从分散颗粒至大而多的颗粒,也可呈弥漫性浅红色至深红色。

巨核细胞系 呈阳性反应,可自弥散性着色至小颗粒或块状阳性颗粒。经唾液消化,一般不被消化或部分消化,提示其不含或少含糖原,阳性反应为其他多糖类物质所致。

(四)非特异性酯酶染色(NSE)

NSE 染色阳性为胞浆中有棕黑色颗粒,近核处较强,对鉴别粒系、单核系和淋巴系白

血病有价值。

单核细胞系 强阳性可被氟化钠明显抑制而转阴。

粒细胞系 多为弱阳性,氟化钠抑制作用不明显。

淋巴细胞一般为阴性。

(五)酸性 α -醋酸萘酯酶染色(ANAE)

ANAE 染色阳性者呈暗紫色颗粒,对鉴别髓系、T 淋巴系和 B 淋巴系有意义。

粒细胞系 呈均匀、弥散性淡红或深红色反应,不被氟化钠抑制。

单核细胞系 染色反应与粒系同但被氟化钠抑制。

淋巴细胞系 T 淋巴细胞多阳性,为红色点状颗粒,局灶性分布,边缘清楚或不清楚。B 淋巴系多为阴性。

(六) α -丁酸萘酯酶染色(α -NBE)

α -NBE 染色阳性表现为弥漫性暗红色,对单核细胞白血病的诊断特异性较强。

单核—巨噬细胞系为强阳性。

粒细胞系 阴性或弱阳性,部分急性早幼粒细胞白血病可强阳性。

淋巴细胞、巨核细胞及嗜酸粒细胞弱阳性或阴性。

(七)甲苯胺蓝染色

甲苯胺蓝具有强异色性,在有酸性粘多糖特别是酸性含硫的粘液物质存在,颜色从蓝变为红色,对嗜碱粒细胞有特异性。在嗜碱粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病嗜碱粒细胞急性变及早幼粒细胞白血病有嗜碱粒细胞分化的确定上有价值。

(八)玫瑰红—耐尔蓝染色

河北医科大学第二医院血液病研究所首创用玫瑰红染酸性粘多糖,以淀粉酶消化骨髓涂片,此染色可使巨核细胞浆着粉红色,核着深蓝色,对诊断巨核细胞白血病及鉴定骨髓增生异常综合征的小巨核细胞有一定价值。

巨核细胞系 各期巨核细胞及小巨核细

胞核着深蓝色,胞浆着强的弥漫性粉红色。

粒系、红系、单核系、淋巴系等核均着浅蓝色,胞浆为奶黄色。嗜酸粒细胞核着浅蓝色,胞浆着亮桔红色。

(九)酸性磷酸酶染色(ACP)

ACP 染色阳性显示胞浆有棕黄至棕黑色颗粒,对诊断单核-巨噬细胞系病、多毛细胞白血病以及鉴别高雪氏细胞和尼曼-匹克细胞有一定价值。

单核细胞、组织细胞呈阳性反应。高雪氏细胞阳性,尼曼-匹克细胞和海蓝组织细胞为阴性。

红细胞系亦有反应,但随细胞成熟而减弱,成熟红细胞为阴性。

粒细胞和巨核细胞反应不定。

淋巴细胞系 T 淋巴细胞、多毛细胞、浆细胞等呈阳性反应。多毛细胞白血病细胞 ACP 阳性能抗酒石酸。

(十)碱性磷酸酶染色(ALP)

ALP 染色阳性为胞浆中出现灰色或棕黑色沉淀,主要用于慢性粒细胞白血病与类白血病反应的鉴别,前者 ALP 明显下降,积分常为零,后者则相反;用于鉴别骨髓增生异常综合征,阵发性睡眠性血红蛋白尿症和再生障碍性贫血的鉴别,前二者减低,后者增高;用于鉴别急性白血病,淋巴性者 ALP 积分正常或增高,粒细胞系则明显减低。

(十一)5'-核苷酸酶染色(5'-N)

5'-N 染色以胞浆中有棕黑色沉淀为阳性。粒细胞一般阴性,嗜酸粒细胞、浆细胞、组织细胞可阳性;巨核细胞阳性较强,可用于诊断巨核细胞白血病。

(十二)其他

阿利新蓝染色、胶体铁染色、罗丹尼蓝染色及墨汁吞噬试验等亦有助于白血病分类。

目前,细胞化学染色不下数十种,常用的 MPO(POX)、SBB、NSE(α -NBE)、ACP 和 ALP 等,以上所列举的其他染色可根据需要选用。多数白血病以形态学和细胞化学染色

即可明确类型。

三、细胞遗传学

细胞遗传学的发展,特别是染色体高分辨分带技术在白血病分型上有一定意义。近来的研究表明绝大多数血液恶性病如 97% 的急性髓系白血病(AML)。90% 的急性淋巴细胞白血病(ALL),95% 的慢性粒细胞白血病(CGL),100% 的伯基特淋巴瘤和 93% 非伯基特淋巴瘤都有非随机的染色体畸变。畸变类型多达百种以上,以易位特别相互易位最为多见,其次为缺失,而重复、倒位、等臂染色体等少见。这些畸变中有某些特异性染色体重排与某些白血病/淋巴瘤相关,和一定临床与细胞学亚型有特殊关联,而成为诊断分型、预后判断、检测微小残留病变的有用指标。

众所周知,95% 以上的 CGL 有标导 Ph 染色体 t(9;22)。t(15;17)为急性早幼粒细胞白血病(APL)的标志核型,对全反式维甲酸(ATRA)治疗反应好。t(8;21)见于多数 AML-M₂ 型。16 号染色体倒位与 AML-M₄E₀ 明显相关。有的染色体畸变伴有某些血液学特点。有 3 号染色体倒位的急性白血病多伴有血小板数正常或增高及形态异常;有 t(6;9)或 12 号染色体易位或缺失的 AML 多有嗜碱细胞增多;有 t(8;21)的 AML-M₂ 常有三系病态造血现象而酷似骨髓增生异常综合征;t(8;16)多见于 AML 的 M₄/M₅ 亚型,有明显吞噬红细胞现象,易发生脑膜白血病;有 t(1;22)的婴儿 AML-M₇ 亚型易发生骨髓纤维化;t(4;11)多见于 ALL,患者有此易位者外周血原始细胞高,脏器肿大,中枢神经系统受累及预后差;11 号染色体异常多见于 AML-M₄/M₅,亦可见于 ALL 和混合型急性白血病。

要知道有标志染色体的白血病类型还是少数,而且有的标志染色体不是某一些白血病所特有,而且染色体变化与分子生物学改变有时不相吻合。Ph 染色体亦可见于 AML

和 ALL;有的 CGL 无 Ph 染色体但分子水平有 BCR/ABL 融合基因。有的 APL 无 t(15;17),但分子水平有 PML/RAR α 融合基因;有的形态学与典型 APL 无异,但无 t(15;17)也无 PML/RAR α 融合,却有其他异常核型如 t(11;17)有 PLZF/RAR α 融合基因,对 A-TRA 治疗反应差。这些就限制了细胞遗传学在白血病分型中的应用。

四、细胞表面免疫表型

白血病细胞表面免疫表型涉及白血病免疫分型,以其能区分细胞起源,划分分化发育阶段,对提高白血病分类准确性,预后评估及指导治疗等有重要意义。白血病免疫分型需要一组单克隆抗体,要选用细胞系列相关好的以及细胞分化发育过程中出现较早的,如鉴别 AML 和 ALL 可选用髓系单克隆抗体 CD33(My9)、CD 13(My7)、CD15(My1)及 CD14;对 T 淋巴细胞有 CD2、CD3、CD4、CD7、CD8;对 B 淋巴细胞有 CD10、CD19、CD20、CD22;对红系细胞为血型蛋白 A(GPA);对巨核细胞系则为 CD41、CD42 等。要明确、没有一种表面抗原是白血病细胞所特有,只是反映分化发育的阶段和系列特异性,正常血细胞有的白血病细胞也有。因此,免疫表型不能单独用于诊断白血病。

北京医科大学血液学研究所用流式细胞术单免疫荧光标记检测 128 例 AML 和 83 例 ALL 及 17 例 CGL 急变患者骨髓细胞的免疫标记发现:①AML 中仅 53.1% 为纯髓系表型;18% 伴有淋巴系抗原表达;8 例(6.2%)为纯淋巴系表型,其中 5 例形态学为 APL,3 例经 PCR 检测证实有 PML/RAR α mRNA,余 3 例为 M₅;13.3% 仅表达 HLA-DR;9.4% 对所用 10 种抗体无反应(裸型);②83 例 ALL 中 78.3% 纯淋巴系表型,12% 伴有髓系抗原表达;③CGL 急变无裸型。这些进一步说明各系列血细胞的同源性,髓系和淋巴系抗原可共同存在于早期细胞分化中一个阶段,白血病细胞不遵循正常白细胞发育

分化规律,保留了早期血细胞某些特性而异常表达,反映了免疫表型的异质性,AML 的异质性大于 ALL。

中国医学科学院血液学研究所检测 104 例白血病细胞膜表面白细胞共同抗原 CD45RA 和 CD45RO 发现 87% 的 B-ALL 呈 CD45RA⁺/RO⁻,70% T-ALL 为 CD45RA⁻/RO⁺,78% B-CLL 为 CD45RA⁺/RO⁺。故 CD45RA/RO 抗原为 B-ALL 和 T-ALL,ALL 与 B-CLL 间的鉴别一种补充手段,对 AML 亚型鉴别无价值。

总之,白血病的免疫分型仍然在形态学的基础上,综合细胞遗传学甚至分子生物学,特别是无各亚型特异标志者,综合分析才能使白血病分型准确无误,免疫分型多用于 AML 与 ALL 的鉴别,ALL 亚型的区分和混合型白血病,巨核细胞白血病、未分化急性白血病、AML-M₀ 的诊断。

五、分子生物学或基因分型

基因分型是近年兴起的白血病新分型方法,不但特异性强、敏感性高而且基因水平的改变常可在细胞增殖克隆分化的早期出现,因而对分化停滞在早期而常规方法甚至 MIC 分型有困难的白血病能精确分类。有的 CGL 或 APL 无标志染色体,但分子水平已有基因的融合重排。由于检测手段较复杂,未能广泛开展多用于检测完全缓解后微小残留病变。

免疫球蛋白重链基因(IgH)和 T 细胞受体基因(TCR)分别是辨识 B 淋巴系和 T 淋巴系的克隆标记。MPO 在髓细胞的嗜天青颗粒中为髓系特异性标志,MPO mRNA 的表达在 MPO 细胞化学反应阳性前出现。有 t(9;22)易位的 CGL 为 22 号染色体长臂断裂集中区(BCR)一部分与 9 号染色体长臂的原癌基因 ABL 融合成 BCR/ABL 基因,转译出 210KD(P210)蛋白,而 20%~40% 的 ALL 可有 t(9;22)但其 BCR/ABL 融合基因编码 190KD(P190)蛋白。有 t(15;17)的

APL 为 15 号染色体长臂上早幼粒细胞白血病(PML)基因与 17 号染色体长臂上维甲酸受体 RAR α 基因融合成 PML/PAR α ; 而 t(11;17)的 APL 为 11 号染色体长臂上早幼粒细胞白血病锌指(PLZF)基因与 17 号染色体长臂上的 RAR α 形成 PLZF/RAR α 融合基因;t(5;17)的 APL 为 5 号染色体长臂上的核磷素(nucleophosmin, NPM)基因与 17 号染色体长臂上的 RAR α 融合成 NPM/RAR α 基因。t(8;21)M₂ 为 8 号染色体上的 AML1 基因与 21 号染色体上的 ETO 融合成 AML1/ETO 融合基因。

t(1;22)(p12;q13)的婴儿 M₇, 有 1P13 上的 N-ras 与 22q13 上的 c-sis 癌基因易位激活。N-ras 活化使巨核细胞系恶性变, c-sis 激活可使编码血小板生长因子(PDGF)的 β 链增加, 以致骨髓纤维化。

至于急性未分化细胞白血病(AUL)一般指细胞分化停滞在早期阶段, 无髓系和淋巴系形态学、细胞化学、免疫学等特征, 但以分子生物学基因分析手段可将 AUL 大多数分别归入 AML-Mo、早期 ALL 或粒/淋混合型白血病,

极少数无免疫学标志及基因变化者才是真正的 AUL。一组 9 例 AUL 形态学为 ALL 者 4 例, MPO 等染色均阴性, 不表达 T 系和 B 系抗原, 其中 4 例有 12%~40% 细胞表达 MPO mRNA(3 例还同时表达 CD33), 故此 4 例应诊断为 AML-Mo。另 5 例中 3 例表达 IgH mRNA, 未检出 CD₃ ϵ mRNA 为更早期的 B-ALL; 余 2 例 IgH mRNA 阴性其中 1 例表达 CD₃ ϵ mRNA 为前 T-ALL, 另 1 例无任何相关系列标志属于真正的 AUL。军事医学科学院附属医院研究 69 例急性白血病 MPO mRNA、IgH mRNA 和 CD₃ ϵ mRNA 的基因表达并同时分析白血病的免疫表型认为 MPO mRNA 和 CD₃ ϵ mRNA 敏感性高, 特异性强, 对诊断早期 AML 和 T-ALL 有重要意义; IgH mRNA 对识别更早期 B-ALL 有一定作用。

白血病细胞形态学、细胞化学、细胞遗传学、细胞免疫学及细胞分子生物学在白血病分型中各有所长, 而形态学、细胞化学是分型的基础, 由于简便易行, 世界各国仍然奉行。对有疑义者可进行其他检查, 综合分析才能使白血病分型诊断更加准确与完善。

急性髓系白血病分类

一、FAB 分类

早在 1976 年, 法、美、英三国部分著名血液学专家组成白血病分型协作组(FAB), 根据普通光学显微镜下白血病细胞形态及细胞化学染色提出急性髓系白血病(AML)诊断标准及分型, 其后多次修改与补充, 尽管不完善, 但简便易行, 具有重要预后意义, 为国际广大血液学工作者所接受, 广为应用, 归纳如下。

Mo 急性微分化髓细胞白血病, 1987 年 Lee 等首先提出, 1991 年 FAB 协作组列入。骨髓中原始细胞 I 型加 II 型在非红系细胞中 $\geq 90\%$, 形态学不符合 FAB 分型中任何一型, 无 Auer 小体, 如有应诊为 M1; 常规细

胞染色 POX、SBB 阴性或阳性率 $< 3\%$, 如 $> 3\%$ 应诊为 M1; PAS 及 NSE 阴性或弱阳性。免疫表型无淋巴系分化抗原, 而髓系分化抗原 CD13、CD14、CD15、CD33 至少一种阳性; 或超微结构 MPO 阳性, 血小板过氧化物酶 PPO 阴性或阳性。细胞遗传学无 Ph、t(15;17)、t(8;21)或 16 号染色体异常等。如分化抗原、MPO 及 PPO 均阴性应诊为急性未分化细胞白血病(AUL)。

M₁ 急性粒细胞白血病, 原始细胞 I 型加 II 型在非红系细胞中 $\geq 90\%$, 至少 3% 细胞 POX 或 SBB 阳性; 其余 $< 10\%$ 为早幼粒细胞以下的粒细胞或单核细胞。

M₂ 急性粒细胞白血病, 原始细胞 I 型

加Ⅱ型在非红系细胞中 $>30\%$ 而 $<90\%$,早幼粒细胞以下至中性粒细胞 $>10\%$ 。如早期粒细胞形态不像原始细胞Ⅰ型或Ⅱ型,也不像早幼粒细胞,核染色质较细,有1~2个核仁,胞浆丰富,嗜碱性,有不等量颗粒,有时颗粒聚集,这类细胞 $>10\%$,单核细胞 $<20\%$ 亦属此型。

M₃ 急性早幼粒细胞白血病,以多颗粒早幼粒细胞为主。以细颗粒为主形态似单核细胞者为变异型 M_{3v}。

M₄ 急性粒-单核细胞白血病,有多种情况。骨髓中非红系原始细胞 $>30\%$,原粒细胞加早幼粒、中幼粒及其他粒细胞在 $30\% \sim <80\%$,不同成熟阶段的单核细胞(常为幼稚及成熟单核细胞) $>20\% <80\%$ 者;骨髓象如前,外周血中单核细胞系包括原始、幼稚和成熟单核细胞 $\geq 5 \times 10^9/L$ 者;外周血单核细胞系 $<5 \times 10^9/L$,而血清溶菌酶以及细胞化学支持单核细胞系,数量相当显著者;骨髓象似 M₂,单核细胞 $>20\%$,或血清溶菌酶超过正常3倍,或尿溶菌酶超过正常3倍者;骨髓象似 M₂,外周血单核细胞系 $\geq 5 \times 10^9/L$ 者均划入 M₂。

M_{4Eo} 急性粒-单核细胞白血病伴异常嗜酸粒细胞增多,除骨髓象符合 M₄ 外,嗜酸粒细胞 $>5\%$ 。此种嗜酸粒细胞除有嗜酸颗粒外,还有大的不成熟的嗜碱颗粒,核常不分叶,细胞化学染色 PAS 明显阳性,氯乙酸酯酶染色也明显阳性。

M₅ 急性单核细胞白血病分 a、b 两亚型。骨髓中非红系细胞中原始单核细胞 $\geq 80\%$ 为 M_{5a}; $<80\%$,多为幼稚单核及单核细胞为 M_{5b}。

M₆ 红白血病,骨髓象中红细胞系 $\geq 50\%$,非红系中原始细胞Ⅰ型加Ⅱ型 $\geq 30\%$ 。

M₇ 急性巨核细胞白血病,骨髓象中原始巨核细胞 $\geq 30\%$,如原始细胞呈未分化型而不能确定,应作超微结构 PPO 或用血小板

膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa、或Ⅲa或ⅦR;Ag以证明为巨核细胞系。如骨髓干抽,有骨髓纤维化则需骨髓活检标本有原始巨核细胞增多经免疫标记证实。

二、我国诊断分型

目前仍沿用1986年天津白血病分型讨论会提出的分型诊断标准。原粒细胞分二型:Ⅰ型为典型原粒细胞,胞浆中无颗粒;Ⅱ型有Ⅰ型特征,但胞浆中有少量细小颗粒。原单核细胞形态也分为Ⅰ型和Ⅱ型,标准与原粒细胞同。

M₁ 急性粒细胞白血病未分化型,骨髓中原粒细胞(Ⅰ+Ⅱ型)为非红系细胞中 $\geq 90\%$,早幼粒细胞很少,中幼粒细胞以下阶段不见或罕见。

M₂ 急性粒细胞白血病部分分化型,分二亚型。M_{2a}:骨髓中原粒细胞(Ⅰ+Ⅱ型) $>30\% \sim <90\%$ (非红系细胞),早幼粒细胞以下阶段 $>10\%$,单核细胞 $<20\%$;M_{2b}:骨髓中异常原粒及早幼粒细胞明显增多,以异常中幼粒细胞增多为主,其胞核常有核仁,有明显核浆发育不平衡,此类细胞 $>30\%$ 。

M₃ 急性早幼粒细胞白血病,骨髓中以颗粒增多的异常早幼粒细胞增生为主, $>30\%$ (非红系),其胞核不大而胞浆中有大小不等的颗粒,可分二型:M_{3a}嗜天青颗粒粗大密集或融合;M_{3b}嗜天青颗粒细小不密集。

M₄ 急性粒-单核细胞白血病,依原粒和单核细胞系形态和比例不同,可分为四种亚型:①M_{4a} 原粒和早幼粒细胞增生为主,原、幼单核和单核细胞 $>20\%$ (非红系细胞);②M_{4b} 原幼单核细胞增生为主,原粒和早幼粒细胞 $>20\%$ (非红系细胞);③M_{4c} 原始细胞既具有粒系又具有单核细胞系形态特征者 $>30\%$;④M_{4Eo} 除上述特征外,有嗜酸粒细胞增多,5%~30%,嗜酸颗粒粗大而圆,着色较深并有嗜碱性颗粒。

M₅ 急性单核细胞白血病,分二亚型:

①未分化型 M_5a :骨髓中原单核细胞(I + II型)占非红系细胞 $\geq 80\%$;②部分分化型 M_5b :骨髓中原单核细胞(I + II型) $< 80\%$ 。

M_6 红白血病,骨髓中红系 $> 50\%$ 且有形态学异常,原粒细胞(I + II型)或原单核加幼单核细胞 $> 30\%$ 者;或血片中原粒细胞(I + II型)或原单核细胞 $> 5\%$,骨髓中非红系细胞中原粒细胞(或原单核 + 幼单核细胞) $> 20\%$ 者。

M_7 巨核细胞白血病,分二亚型:①未分化型:外周血有原巨核(小巨核)细胞,骨髓中原巨核细胞 $> 30\%$,有组化、电镜或单克隆抗体证实为巨核系,骨髓造血细胞少时往往干抽,活检有原始巨核细胞增多,网状纤维增加;②分化型:骨髓及外周血中以单圆核和多圆核等病态现象的巨核细胞为主。

无论 FAB 或我国 AML 分类并不完善,如急性嗜酸粒细胞白血病,急性嗜碱粒细胞白血病、急性红血病等也是髓系细胞恶性病,分类中均未包括。传统认为 M_6 为 DiGuglielmo 综合征的一个阶段,早期为红血病,中期为红白血病(M_6),晚期为 AML。Hirsch - Ginsberg 等将 M_6 分为三组:①病态红系增生,红系 $\geq 50\%$,非红系原始细胞 $< 30\%$ 为骨髓增生异常综合征(MDS);②FAB 分型 M_6 ,红系 $\geq 50\%$,非红系原始细胞 $\geq 30\%$;③真正原红白血病(红血病),红系中原红加早幼红细胞 $\geq 30\%$ 。他们认为只有第三组才是真正的红白血病,而其他二组按原始细胞百分数和形态分别归属为 MDS 或 AML 相应类型,无论红系细胞有无病态造血现象。河北医科大学第二医院血液病研究所观察一组 M_6 后认为红细胞系为髓系细胞之一系,其恶性增生应与白血病一样属 AML 一型。红血病虽少见,多数患者就诊时已符合 M_6 ,但未将原红和早幼红细胞百分数考虑在内。在 DiGuglielmo 综合征演进过程中异质性明显。忽视原红与早幼红细胞的百分数,势必将红血病及向 M_6 过渡的早期划为 MDS。

为此,建议将 M_6 分为 a、b 二亚型, M_6a 指非红系原始细胞(I + II型) $\geq 30\%$,而红系细胞中原红 + 早幼红细胞 $< 30\%$ 或 $> 30\%$; M_6b 指非红系原始细胞(I + II型) $< 30\%$,但原红加早幼红细胞为红系细胞中 $\geq 30\%$ 。Garand 等也认为 FAB— M_6 未能包括成熟受阻于分化早期的红细胞增多而不伴非红系原始细胞增多,以往称为隐匿型或早期红白血病的病例。这些原始细胞表达红系特异性抗原与红系特异性单克隆抗体反应,超微结构有铁蛋白颗粒,体外培养异常红系克隆分化表达 γ 球蛋白 mRNA,并有红系特异性 δ -氨基- γ -酮戊酸合成酶和 GATA-1 转录因基因,支持这些早期红细胞分化成熟阻滞在 CFU-E 阶段为微分化红系细胞。细胞形态类似早幼红或未分化细胞,有嗜碱性蓝染胞浆,可有空泡及 MPO 阴性的嗜天青颗粒,集中在 Golgi 区,有明显核仁,骨髓中中幼红和晚幼红细胞 $\leq 10\%$ 甚或缺如。免疫表型 B 系、T 系及髓系抗原阴性,CD34 阴性,CD36 强阳性(巨核细胞、血小板、单核-巨噬细胞弱表达,淋巴与粒系不表达)。染色体常见多见于 M_6 和治疗相关性 AML 中的 5 号染色体异常,也可有 8 号染色体异常,此型应作为 M_6 的变异型。

FAB 协作组将 M_5 根据形态学分为 M_5a 和 M_5b 。实践中有的原单核与早期幼单核很难鉴别。Budde 等提出新的免疫组化法,可精确区分 M_5a 和 M_5b 。溶酶体酶为单核细胞合成,早期限于 Golgi 区,也不表达单核特异抗原 CD68 和 MAC387;随分化成熟,溶酶体酶弥散分布于胞浆中,并出现 CD68 和 MAC387,故 M_5a 其溶酶体酶分布呈局灶性阳性,CD68 和 MAC387 阴性,而 M_5b 溶酶体酶呈弥漫性阳性,CD68 阳性,MAC387 反应不定。

三、AML 的免疫分型

白血病细胞是一群高异质性、抗原表达不遵循正常细胞分化发育阶段的消长规律,