



華夏英才基金學術文庫

黃禮明 馬武開 主編

白血病的中藥診治



科學出版社

www.sciencep.com

王 健 王 健 王 健

白血病的中医药诊治

中国中医药出版社
CHINA TRADITIONAL CHINESE MEDICINE PUBLISHING HOUSE



华夏英才基金学术文库

白血病的中医药诊治

黄礼明 马武开 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书是一部系统而全面地介绍白血病中医诊治前景的专著,对白血病的流行病学、国内外最新的基础理论研究成果、发病机制、相关实验室检查、临床表现、诊断及鉴别诊断、药物和非药物治疗做了全面而深入的阐述。全书内容丰富、资料新颖、编排合理、查阅方便,对临床实践有很强的指导意义。

本书可供中医、西医及中西医结合血液病专科医师阅读,也可供血液病专业研究生和从事血液病研究工作者学习参考。

图书在版编目(CIP)数据

白血病的中医药诊治 / 黄礼明, 马武开主编. —北京: 科学出版社, 2010. 4

(华夏英才基金学术文库)

ISBN 978-7-03-026901-0

I. 白… II. ①黄… ②马… III. ①白血病-中医诊断学 ②白血病-中医治
疗法 IV. R273.37

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 036761 号

策划编辑: 曹丽英 万 新 / 责任编辑: 杨 扬 曹丽英 / 责任校对: 李奕莹
责任印制: 刘士平 / 封面设计: 黄 超

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

新 蕾 印 刷 厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010 年 4 月第 一 版 开本: 787 × 1092 1/16

2010 年 4 月第一次印刷 印张: 17 1/4

印数: 1—1 500 字数: 402 000

定价: 58.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《白血病的中医药诊治》编写人员

主 编 黄礼明 马武开

副主编 严鲁萍 姚宇红

编 者 (按姓氏笔画排序)

马武开 王 雷 华 昭 孙晶晶

严鲁萍 钟 琴 姚血明 姚宇红

贾二涛 黄礼明

序

白血病是造血系统最常见的恶性肿瘤,也是我国“十大”常见恶性肿瘤之一。在全部恶性肿瘤中,其发病率排第6位,高居青少年恶性肿瘤之首。不仅如此,大多数急性白血病通常病情严重,发展迅速,缓解后易于复发,病死率很高,长期生存率更是不太乐观。迄今为止,白血病仍是严重威胁民众生命健康的重大疾病,因此,寻求更多有效、安全的治疗方法和药物,是横亘在相关专业领域从业人员面前的重大课题。

近半个世纪以来,伴随现代科技的快速发展,白血病化学治疗方法逐步改进,新的化疗药物不断推出,白血病的完全缓解率也不断提高,长期生存率亦有上升趋势。然而,化疗药物普遍存在副作用大、缓解后复发率高的弊端,并且反复化疗也使医疗费用不断增加,这不但给病人带来痛苦,也给家庭和社会增加沉重负担。

20世纪60年代以来,西方发达国家的专业人士,率先将骨髓干细胞移植技术运用于白血病的治疗领域,并取得了良好的效果,从而使白血病治疗手段更加丰富,治疗效果也推进到一个新的层次,成为根治白血病的重要手段之一。随着移植技术的逐步完善,应用领域逐渐拓展,干细胞移植术亦用于治疗其他难治性血液病,如再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、地中海贫血等。但是,进行骨髓移植,必须具备3个条件:一是要有合适的骨髓供体;二是要在合适的病况下;三是要有足够的治疗费用。上述3个必备条件,对90%以上的白血病患者而言,都是难以企及的。简言之,合适的供体极难寻找;白血病化疗是否获得完全缓解、全身健康状况是否适合;天价的治疗与维持费用,以及移植带来的排异反应和死亡风险,无一不让大多数患者望而却步。

中医药治疗白血病有很悠久的历史,积累了丰富的临床经验,疗效既获患者信任,也得到愈来愈多专业人员的认同。来自临床和实验室的各项数据均显示,中医药配合化疗治疗急性白血病,可以明显提高其完全缓解率,并减轻化疗药物的毒副反应,收获“增效减毒”之效。在急性白血病缓解期,中医药通过调节病人体内阴阳、气血与脏腑的功能,改善病体的免疫和修复能力,从而达到延长患者缓解期和带病生存时间,改善患者生存质量的目的。

当然,白血病的治疗始终是东西方医学界共同面临的重大课题,探寻和完善中医药治疗白血病的有效途径,挖掘其内在规律,最终解决治疗白血病这一难题,仍然是摆在所有中医血液病工作者面前艰巨的任务。

黄礼明、马武开两位教授学养深厚、志远而虑纯,潜心岐黄之业,专治血液病多年,对中医药治疗白血病经验颇丰,尤其在中医药治疗白血病微小残留病变以

及中医药逆转白血病多药耐药方面,有深入研究。两位专家在此基础上,组织多名有经验的中医血液病学者,经过数年之搜集、整理,锱铢积累,精心剪裁,洋洋大观,终得二十余万言。此书杀青之际,吾得先睹为快,见其功力之厚,用心之勤,内容之丰富,实用之契合,庶可藏之名山,赠予识者。该书重点对微小残留白血病和多药耐药的形成机制、现代检测手段、中医发病机制、治疗策略、中医治疗优势及实验研究等进行了归纳总结,并对中医治疗优势和诊治前景,做了全面分析与评价,对白血病研究者或可借镜。书毕,二位索序于我。余感其志,喜其成,乐以为序。



2009年8月25日

前 言

白血病(acute leukemia, AL)是起源于造血干细胞的克隆性恶性疾病。其特征是骨髓中的白血病细胞(异常的原始细胞)大量增殖并浸润各种器官、组织,使正常的造血受到抑制。随着人类社会的进步,环境污染不断加重、新的化学物质和化学药物的增加,使白血病的发病率有升高之趋势,其不但居青少年恶性肿瘤之首位,而且在老年人中发病率亦逐渐提高。但是,随着单克隆抗体、重组 DNA 技术、细胞遗传学和分子生物学的理论、技术的迅速发展,白血病的诊断技术已经大大提高。在治疗上,由于抗白血病药物的合理应用、新药的不断发现、干细胞移植技术的成熟、中医药与现代医学的结合、支持治疗与对症治疗的不不断改进和加强,白血病患者的缓解率和无病生存期也得到了极大地提高。

本书是一部系统、全面介绍白血病中医诊治前景的专著,对白血病的流行病学、国内外最新的基础理论研究成果、发病机制、相关实验室检查、临床表现、诊断及鉴别诊断、药物和非药物治疗作了全面而深入的阐述。尤其是对中医药治疗白血病的优势,如中医药治疗微小残留白血病、中医药逆转白血病多药耐药的方法及前景进行了详尽的分析。

本书的编撰理论联系实际,基础结合临床,中医学与现代医学结合,力求更加全面、系统,做到重点突出、切合实用,希望对读者有所裨益。全书由教授、博士执笔撰写,共 5 章,结合作者数十年临床经验及研究成果,深入浅出地予以论证,内容充实,理论与实践相结合。既有现代医学研究的最新发现,又有中医学治疗白血病相关理论及治疗方案、名家经验及中医药诊治前景,对于从事血液病及相关疾病的基础研究及临床医疗都有实际应用价值。

由于作者较多,各章节的文字体例、内容繁简或许不尽统一,疏漏、缺点、错误之处亦在所难免,请广大读者不吝斧正。

编 者

2009 年 8 月 27 日

目 录

序

前言

第一章 现代医学诊治白血病	(1)
第一节 白血病总论	(1)
第二节 急性髓细胞白血病概述	(13)
第三节 急性早幼粒细胞白血病的治疗进展	(19)
第四节 急性髓细胞白血病治疗进展	(22)
第五节 急性淋巴细胞白血病概述	(28)
第六节 伴 t(9;22)/bcr-abl 异常的 ALL 研究进展	(34)
第七节 T 细胞急性淋巴细胞白血病研究进展	(37)
第八节 急性淋巴细胞性白血病治疗进展	(40)
第九节 慢性粒细胞白血病概述	(46)
第十节 慢性粒细胞性白血病的治疗进展	(52)
第十一节 慢性淋巴细胞白血病概述	(61)
第十二节 慢性淋巴细胞白血病的治疗进展	(64)
第十三节 特殊类型白血病	(71)
第十四节 化疗药物外渗的预防与处理	(80)
第二章 中医药诊治白血病	(84)
第一节 概论	(84)
第二节 急性白血病	(97)
第三节 慢性粒细胞性白血病	(105)
第四节 慢性淋巴细胞白血病	(111)
第五节 中医药在白血病治疗中的增效作用	(114)
第六节 中医药防治白血病化疗的不良反应	(119)
第三章 白血病多药耐药的现代研究进展	(133)
第一节 白血病多药耐药的机制	(133)
第二节 抗白血病多药耐药的措施	(147)
第三节 难治性白血病与多药耐药	(154)
第四节 白血病多药耐药的中医发病机制	(162)
第五节 白血病多药耐药的中医治疗	(167)
第六节 中医药逆转白血病多药耐药的研究进展	(171)

第四章 中医药诊治微小残留白血病的研究及应用前景	(181)
第一节 现代医学对微小残留白血病的研究	(181)
第二节 中医学对微小残留白血病的研究	(200)
第三节 中医药诊治微小残留白血病的研究评述	(208)
第五章 中医药治疗白血病经验荟萃	(218)
第一节 白血病的中医诊疗思路	(218)
第二节 常见证候治验	(229)
第三节 经方验方荟萃	(243)
附录 中英文缩略词对照	(258)

第一章 现代医学诊治白血病

第一节 白血病总论

一、概 述

白血病(leukemia)是一类造血干细胞的恶性克隆性疾病。其克隆中的白血病细胞增殖失控、分化障碍、凋亡受阻,而停滞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殖,并浸润其他器官和组织,而正常造血受抑制。

根据白血病细胞的成熟程度和自然病程,将白血病分为急性和慢性两大类。急性白血病(acute leukemia, AL)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,自然病程仅几个月。慢性白血病(chronic leukemia, CL)的细胞分化停滞在较晚的阶段,多为较成熟幼稚细胞和成熟细胞,病情发展缓慢,自然病程为数年。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(简称急淋白血病或急淋, acute lymphoblastic leukemia, ALL)和急性非淋巴细胞白血病(简称急非淋白血病或急非淋, acute nonlymphoblastic leukemia, ANLL)。CL 则分为慢性粒细胞白血病(简称慢粒白血病或慢粒, chronic myeloid leukemia, CML)、慢性淋巴细胞白血病(简称慢淋白血病或慢淋, chronic lymphoblastic leukemia, CLL)及少见类型的白血病,如毛细胞白血病(hair cell leukemia, HCL)、幼淋巴细胞白血病(prolymphocytic leukemia, PLL)等。

白血病是一种恶性克隆性疾病,是多能干细胞或早期的祖细胞(髓系或淋系)突变而引起的造血系统恶性血液肿瘤。它是由血细胞中,主要是白细胞某一系的细胞异常肿瘤性增殖,并在体内各组织、器官,如骨髓、肝、脾、淋巴结等广泛浸润,外周血中白细胞有质和量的异常,红细胞和血小板减少,导致贫血、出血、感染和浸润等征象的一种疾病。

二、流行病学

20 世纪 70 年代以前,人们多把白血病作为一个整体看待,其年发病率为 $2/10$ 万至 $9.3/10$ 万,以北美、斯堪的那维亚半岛及大洋洲各国居民发病率最高($6.7/10$ 万~ $9.3/10$ 万),亚洲及南美各国居民较低($2.4/10$ 万~ $5.0/10$ 万)。

70 年代以后,人们逐渐重视对白血病亚型的研究。1982 年,国际癌症研究中心(LARC)根据 10 余个国家的登记,首次公布了各白血病亚型的年发病率:ALL $0.6/10$ 万~ $1.9/10$ 万,CLL $0.1/10$ 万~ $3.1/10$ 万,AML $0.7/10$ 万~ $3.1/10$ 万,CML $0.7/10$ 万~ $2.3/10$ 万。

白血病在我国被列为十大高发恶性肿瘤之一。在恶性肿瘤所致的死亡率中,白血病居第 6 位(男性)和第 8 位(女性),但在儿童及 35 岁以下成人中则居第 1 位。1986~1988 年,我国在 22 个省、自治区和直辖市进行了白血病年均发病率调查,总发病率为 $2.76/10$ 万,其中 ALL $0.69/10$ 万,CLL $0.05/10$ 万,AML $1.85/10$ 万(M_1 $0.20/10$ 万; M_{2a} $0.47/10$ 万; M_{2b} $0.19/10$ 万; M_3 $0.35/10$ 万; M_4 $0.12/10$ 万; M_4 $0.43/10$ 万; M_6 $0.08/10$ 万; M_7 $0.01/10$ 万),CML $0.36/10$ 万,特殊类型 $0.03/10$ 万。由此可看出 AML 多发,而 AML 各个亚型中又以 M_{2a} 型为主;白血病整体发病率与亚洲其他国家相近,但明显低于欧美($6/10$ 万~ $9/10$ 万)。各类型的发病情况我国以急性白血病多于慢性

白血病,与欧美国家相反。尤其是 CLL 更少,占白血病总数的 5%,而在欧美国家则占 25%~30%。

近年来,随着单克隆抗体在临床上的应用和白血病免疫学分型的研究进展,人们发现急性淋巴细胞白血病可分为 T 淋巴细胞白血病(T-ALL)及 B 淋巴细胞白血病(B-ALL),二者又可分为若干亚型。英国的 Greaves 等曾对世界各地的急性淋巴细胞白血病的免疫学分型进行了流行病学调查,发现各地区 ALL 的免疫学类型分布不同,儿童与成人之间亦有显著差异。白血病各亚型的分布有如下规律。

1. 地区分布

CLL 及 AML 在世界各地发病率差异较为明显。CLL 于北美发病率最高(0.9/10 万~3.1/10 万),欧洲、大洋洲、非洲(尼日利亚)及以色列次之(0.1/10 万~2.7/10 万),南美及东亚最低(0.1/10 万~0.4/10 万);AML 在发达国家(美国、英国、瑞士、原西德等)发病率较高(2/10 万~4/10 万),而在发展中国家(巴西、印度与非洲国家)发病率较低(0.2/10 万~0.7/10 万);其他各型白血病地区间发病率差异不大。我国 1986~1988 年的调查结果表明:油田和煤矿等污染区白血病发病率较高,而村镇较低;全国白血病呈散发趋势,南、北方无明显差别。

2. 时间分布

1978 年,Linos 等分析了美国 Olmstead 地区 1935~1974 年白血病发病率,40 年间 ALL、CLL、CML 无明显差异,AML 在 50 岁以上人群中逐年增多趋势。LARC 白血病登记表明,自 1970~1985 年多数欧美国家的白血病发病率保持稳定,个别国家有增高趋势,我国 1986~1988 年白血病发病率大致相似(2.80/10 万、2.92/10 万、2.59/10 万)。

3. 种族分布

种族不同,白血病发病率不同。在美国,ALL 白人儿童的发病率为 2.0/10 万~2.6/10 万,黑人儿童仅 0.7/10 万~1.0/10 万;AML 在白人儿童为 0.5/10 万~0.6/10 万,黑人儿童为 0.2/10 万~0.3/10 万。俄罗斯族白血病发病率为 6.6/10 万,而吉尔吉斯族为 3.5/10 万。

4. 性别分布

各种白血病在男性发病率皆高于女性。Linnet 综合美国 20 世纪 50~80 年代的报道,男女发病率比,ALL 为 1.2:1~1.6:1,CLL 为 2.1:1~3.5:1,AML 为 1.3:1~2.4:1,CML 为 1.4:1~1.7:1。我国 1986~1988 年白血病年均发病率,男性 2.98/10 万,女性 2.52/10 万;各型白血病在 50 岁以后人群中男性发病率都高于女性。

5. 年龄分布

ALL 年龄发病率在美国有两个高峰:一是 <5 岁的儿童(3.8/10 万),二是 >70 岁的老人(3.7/10 万);欧洲有同样的趋势;非洲黑人儿童 5 岁以下 ALL 并不多发;相反,在中国 ALL 主要见于儿童和青少年。CLL 主要高发于 60 岁以上的老年人,最高可达 28.3/10 万(尤其在欧美国家)。AML 在 30 岁以前发病率低(0.8/10 万),之后发病率上升,至 70 岁以后发病率达 14.8/10 万。CML 主要发生于中老年人。

综上所述,从宏观上来看,白血病具有与其他恶性肿瘤类似的随着年龄增加,发病随之增多的特征,但是从微观来看,不同亚型的白血病有其明显的因年龄差异而存在的分布特征,这无疑提示了白血病的特异性。

三、病因及发病机制

目前对于白血病的病因尚未阐明,但比较公认的是该病的发生与物理、化学和生物等因素有关,其中病毒的致病作用尤为引人注目。

(一) 生物因素

1. 遗传

家族性白血病约占白血病的 7%。调查中发现:白血病在某些家族有聚集性,同一家族中所患的白血病往往类型相同;在单卵孪生子,如果一个人发生白血病,另一个人的发病率则高达 1/5,双卵孪生子为 1/800。近亲婚配的人群中 ALL 发病率比期望值高 30 倍;白血病患者中有家族史者为对照组的 16 倍。各种白血病均有一定比例的染色体异常,而伴染色体异常疾病(Fanconi 贫血、Down 综合征、Bloom 综合征等)常有较高的白血病发生率。HLA 抗原及血型与白血病也有一定的联系。此外,癌基因的点突变、活化和抑制癌基因失活、丢失也是重要的发病机制,我国曾有人先后报道 10 余例先天性白血病。这些均说明遗传因素影响白血病的发生。

2. 病毒

成人 T 细胞白血病(ATL)是由 I 型人类 T 细胞白血病/淋巴瘤病毒(HTLV-I)引起。这是一种 C 型逆转录 RNA 病毒,在日本西南部、加勒比海等 ATL 高发区 40 岁以上健康人群中 HTLV-I 抗体阳性率可达 6%~37%,而非流行区中仅 0~0.015%。研究证明,逆转录病毒可使鸡、牛、猫、鼠、猴等动物发生淋巴细胞系统肿瘤及白血病。由 CML 或 CLL 患者喂养的牛,白血病前期发病率显著高于正常人喂养的牛。病毒感染机体后,作为内源性病毒整合并潜伏在宿主细胞内,一旦在某些理化因素作用下即被激活表达而诱发白血病,或作为外源性病毒由外界以横向方式传播感染,直接致病。

3. 免疫

免疫缺陷或抑制可增加患白血病的风险。Spector 等报道 12 例低丙种球蛋白血症患者中 7 例发展为白血病。11 例严重联合免疫缺陷患者,5 例继发白血病。某些自身免疫性疾病(如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮)患白血病的危险度为 3~7。淋巴瘤化疗后有 0.17%~2.4% 的患者发展为白血病;多发性骨髓瘤也可继发白血病。相反,卡介苗接种可降低白血病的发病率和死亡率。

4. 基因或蛋白质变异

应用荧光原位杂交技术,在急性白血病细胞中检测到端粒酶 hTERT (telomerase reverse transcriptase) 和 hTERC (the telomerase RNA gene) 基因的倍增,显示其与 AL 的癌变有关。研究发现,慢性 B 细胞白血病患者有 13q14.3 位点缺失,如 miR-15a 和 miR-16-1 两个 miRNA 基因常呈低表达或缺失,相信与该型白血病的致病机制有关。亦有报道指出慢性骨髓细胞白血病的发展与 c-myc 基因和 bcl-2 蛋白质的过表达有关。利用表面-增强激光解吸/电离飞行-时间质谱技术发现 C-端截断泛蛋白在 ALL 的细胞株中呈差异表达,相信其与 ALL 的成因有关。

(二) 物理因素

与白血病相关的物理因素主要是放射线。1945 年日本长崎、广岛原子弹爆炸后,白血病明

显多发,至 1978 年共发生 189 例。距爆炸中心 1km 内白血病发病率为正常人的 100 倍,在 2km 处则为 2.6 倍。治疗真性红细胞增多症及强直性脊柱炎时患者所受 X 线及³²P 等放疗剂量与白血病发生率呈正相关。母亲孕期、父亲育前接受 X 线照射愈多愈增加小儿患白血病的概率。我国 1950~1980 年间 27 011 名医用 X 线诊断工作者白血病发病率是非 X 线医务工作者(25782 名)的 3.5 倍;发病高峰是在从事放射工作后 10~14 年。1986~1988 年天津市 146 例新发白血病例的对照研究表明,接受 X 线检查次数 10 年内超过 10 次者患白血病的相对危险度为 2.17。另外,电磁场与白血病也有一定联系。有人发现,从事暴露于电磁场工作的工人白血病发病率及死亡率均高;儿童白血病患者中出生地或死亡地接近高压电场者比非白血病儿童多。研究表明,全身或大面积照射,可使骨髓抑制和机体免疫力缺陷,染色体发生断裂和重组,染色双股 DNA 有可逆性断裂。

(三) 化学因素

与白血病有关的化学物质主要包括苯及某些药物(烷化剂、氯霉素、乙双吗啉、保泰松等)。苯与白血病的关系早已引起人们的关注,在 1967~1983 年对土耳其制鞋工人的调查中即发现其年白血病发病率为 13/10 万人,明显高于一般人群(6/10 万人)。Viglian 等亦曾报道意大利苯作业工人白血病发病率比一般人群高 20 倍,且随苯接触量的增加而增加,其致白血病作用已经肯定。烷化剂与白血病的关系也比较肯定,如甲基苄肼、马利兰等药物已经证明可以在实验室引起白血病,而且这些药物在用于治疗人类其他肿瘤时并发白血病的机会也会增加。上海市 309 例儿童白血病中 34% 病前有服氯霉素史。1987 年以来,乙双吗啉类药物在我国诱发白血病的病例也屡见报道;经调查发现,用过乙双吗啉者发生白血病的危险度为对照组的 30.26 倍。

四、白血病分型

(一) FAB 分型

1975~1976 年,法国、美国、英国 7 位血液学学者在伦敦、巴黎先后观察了大量的外周血及骨髓标本,讨论并制订了急性白血病分型方案,称为 FAB 分型。将急性白血病分为 ALL 和 AML,ALL 分为 3 个亚型(ALL-L1~ALL-L3),AML 分为 6 个亚型(AML-M₁~AML-M₆),后又经多次修改及补充,1985 年将急性巨核细胞白血病划分为 M₇ 型,1991 年又提出 AML 微分化型(AML-M₀ 型)。FAB 分型方法在国外已被广泛采用。目前国内的诊断标准与国外的 FAB 分型基本上相吻合。

1. 急性非淋巴细胞白血病

根据 FAB 分型方法将 AML 分为 8 型以及其中所包括亚型,诊断标准如下:

(1) 急性髓细胞白血病微分化型(M₀):①形态学上呈原始细胞特征,胞质大多透亮或中度嗜碱,无嗜苯胺蓝颗粒及 Auer 小体,核仁明显,类似 ALL-L₂ 型。②细胞化学 MOP 及 SBB 染色阳性率 < 3%。③免疫学检查髓系标志 CD33 和(或)CD13 可呈阳性;淋巴系抗原阴性,分别有 CD7 阳性,TdT 阳性。④电镜 MPO 阳性。

(2) 急性髓细胞白血病未分化型(M₁):骨髓中原粒细胞(I + II 型) ≥ 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) 急性髓细胞白血病部分分化型(M_2):分两个亚型。① M_{2a} :骨髓中原粒细胞($I + II$ 型) $>30\%$, $<90\%$ (非红系细胞),单核细胞 $<20\%$,早幼粒细胞以下阶段 $>10\%$;② M_{2b} :骨髓中异常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。可分两个亚型,①粗颗粒型(M_{3a}):嗜苯胺蓝颗粒粗大,密集甚或融合;②细颗粒型(M_{3b}):嗜苯胺蓝颗粒密集而细小。

(5) 急性粒-单核细胞白血病(M_4):依原粒和单核细胞系形态不同,包括四种亚型。① M_{4a} :原始和早幼粒细胞增生为主,原单和单核细胞 $>20\%$ (非红系细胞);② M_{4b} :原、幼单核细胞增生为主,原始和早幼粒细胞 $>20\%$ (非红系细胞);③ M_{4c} :原始细胞既具粒系,又具单核细胞系形态特征者 $>30\%$;④ M_{4E} :除上述特点外,有粗大而圆的,嗜酸颗粒着色较深的嗜酸粒细胞,占 $5\% \sim 30\%$ 。

(6) 急性单核细胞白血病(M_5):分两个亚型。①未分化型(M_{5a}):骨髓中原始单核细胞($I + II$ 型)(非红系细胞) $\geq 80\%$;②部分分化型(M_{5b}):骨髓中原始和幼稚细胞 $>30\%$ (非红系细胞);原单核细胞($I + II$ 型) $<80\%$ 。

(7) 红白血病(M_6):骨髓中红细胞系 $>50\%$,且常有形态学异常的原始粒细胞($I + II$ 型)(或原始+幼单核细胞) $>30\%$;血片中原粒($I + II$ 型)(或原单)细胞 $>5\%$,骨髓非红系细胞中原粒细胞(或原始+幼单核细胞) $>20\%$ 。

(8) 急性巨核细胞白血病(M_7):外周血有原巨核(小巨核)细胞;骨髓中原巨核细胞 $>30\%$ 。原巨核细胞由组化电镜或单克隆抗体证实;骨髓造血细胞少时往往“干抽”,活检有原始和巨核细胞增多,网状纤维增加。

2. 急性淋巴细胞性白血病

1980年9月,在江苏省苏州市召开了全国白血病分类分型讨论会,对急性淋巴细胞白血病的分型标准提出如下建议。

(1) L1型:原始和幼稚淋巴细胞明显增生,比例增高,以小淋巴细胞为主(直径 $<12\mu m$ 为主);核圆形,偶有凹陷与折叠,染色质较粗,结构较一致,核仁少,不清楚;胞浆少,轻或中度嗜碱。

(2) L2型:原始和幼稚淋巴细胞明显增生,比例增高,淋巴细胞大小不一,以大细胞为主(直径可大于正常小淋巴细胞2倍以上, $>12\mu m$ 为主);核形不规则,凹陷与折叠易见,染色质较疏松,结构不一致,核仁较清楚,一个或多个;胞浆量较多,轻或中度嗜碱。

(3) L3型:原始和幼稚淋巴细胞明显增生,比例增高,但细胞大小较一致,以大细胞为主;核形较规则,染色质呈均匀细点状,核仁一个或多个,较明显,呈小泡状;胞浆量多,深蓝色,空泡常明显,呈蜂窝状。

(二) MIC 分类

对白血病细胞遗传学的研究,尤其是染色体高分辨技术的应用等,也发现了各类白血病的遗传学特征。20世纪80年代以来,国际上已提出研究白血病的最新分类法,即结合形态学(M)、免疫学(I)和遗传学(C)的MIC分类法(见表1-1-1至表1-1-3)。

表 1-1-1 AML 的 MIC 分型与 FAB 亚型相关的核型

核型变化	FAB 亚型	MIC 提议的命名
t(8;21)(q22;q22)	M ₂	M ₂ /t(8;21)
t(15;17)(q22;q12)	M ₃ , M _{3a}	M ₃ /t(15;17)
t/del(11)(q23)	M _{5a} (M _{5b} , M ₄)	M _{5a} /t(11q)
inv/del(16)(q22)	M ₄ E ₀	M ₄ E ₀ /inv/(16)
t(9;22)(q34;q11)	M ₁ (M ₂)	M ₁ /t(9;22)
t(6;9)(p21-22;q34)	M ₂ 或 M ₄ 伴嗜碱粒细胞增多	M ₂ /t(6;9)
inv(3)(q21;q26)	M ₁ (M ₃ 、M ₄ 、M ₇)伴血小板数升高	M ₁ /inv(3)
t(8;16)(p11;p13)	M _{5b} 伴吞噬细胞增多	M _{5b} /t(8;16)
t/del(12)(p11;13)	M ₂ 伴嗜碱粒细胞增多	M ₂ Baso/t(12p)

注:带括号者相关性小。

表 1-1-2 B-ALL 的 MIC 分型

类型和核型变化		细胞标志						FAB 亚型
		CD19	TdT	Ia	CD10	CyIg	SmIg	
早 B 前体-ALL		+	+	+	-	-	-	L1、L2
早 B 前体-ALL	t(4;11)							
	t(11;19)							
	t(12;21)							
	t(9;22) ^b							
	t(17;19)							
	t(5;14)							
普通型-ALL		+	+	+	+	-	-	L1、L2
普通型-ALL	6q-							
普通型-ALL	近单倍体							
普通型-ALL	t 或 del(12p)							
普通型-ALL	t(9;22)							
前- B-ALL		+	+	+	+	+	-	L1
前- B-ALL	t(1;19)							
前- B-ALL	t(9;22)							
B-ALL		+	-	+	+/-	-/+	+ ^d	L3
B-ALL	t(8;14)							
B-ALL	t(2;8)							
B-ALL	t(8;22)							
B-ALL	6q-							

表 1-1-3 T-ALL 的 MIC 分型

类型和核型变化	细胞表面标志			FAB 形态学
	CD7	CD2	TdT	
早 T 前体-ALL	+	-	-	L1、L2
早 T 前体-ALL	t 或 del(9p)			
T 细胞 ALL ^a	+	+	+	L1、L2
T 细胞 ALL	t(11;14)			
	t(1;14)			
	t(7;11)			
	t(7;19)			
	t(10;14)			
	t(8;14)			
	t(7;10)			
	t(1;7)			
	6q-			

(三) WHO 分类

1997 年世界各国的近百名血液病理学与临床血液学专家共同制定了造血组织肿瘤新的 WHO 分类作为一种新的国际标准,用于造血组织肿瘤(包括髓系肿瘤、淋巴系肿瘤、肥大细胞肿瘤及组织细胞肿瘤)的诊断。对髓系肿瘤的分类,新 WHO 分类在 FAB 基础上,借鉴了淋巴系肿瘤 REAL 分类的基本原理,强调各种髓系肿瘤均是独立的疾病实体,每种髓系肿瘤须由其形态特征、免疫表型、遗传学特征及临床特征来共同确定。此外,FAB 分类中将 >0.30 的原始细胞数定为 AML 的诊断标准,近来研究表明,有 $0.20 \sim 0.30$ 原始细胞数的患者,其预后与 >0.30 者完全相同,故 WHO 分类规定:

- (1) 血或骨髓原始粒(或单核)细胞 $\geq 20\%$,可诊断为 AML。
- (2) 当患者被证实有克隆性重现性细胞遗传学异常 t(8;21)(q22;q22)、inv(16)(p13;q23)或 t(16;16)(p13;q22)以及 t(15;17)(q22;q12)时,即使原始细胞 $<20\%$,也应诊断为 AML。
- (3) 伴有多细胞系病态造血的 AML 及相关治疗性 AML 和 MDS,分别单独划分为独立亚类。
- (4) 骨髓中幼稚淋巴细胞 $>25\%$ 时诊断 ALL。

1. WHO 分类中,AML 分为四类

(1) 伴有重现性遗传学异常的 AML:其中包括 AML 伴有 t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO);AML 伴有骨髓异常嗜酸粒细胞, inv(16)(p13;q23)或 t(16;16)(p13;q22), (CBF β /MYH11); APL[AML 伴有 t(15;17)(q22;q12), (PML/RAR α)及变异型];AML 伴有 11q23 (MLL)异常。

(2) 伴有多系病态造血的 AML:包括继发于 MDS 或 MDS/MPD;无先期 MDS 或 MDS/MPD。

(3) 治疗相关性 AML 和 MDS:包括烷化剂相关型;拓扑异构酶 II 抑制剂相关型(某些可为淋巴细胞型)。

(4) 不另作分类的 AML:包括急性髓系白血病微分化型、急性髓系白血病无成熟型、急性髓系白血病有成熟型、急性粒单核细胞白血病、急性原始单核细胞/急性单核细胞白血病、急性红白血病(红系/粒单核系和纯红系白血病)、急性巨核细胞白血病、急性嗜碱粒细胞白血病、急性全髓增殖症伴骨髓纤维化、髓系肉瘤。