

湖南省肿瘤防治研究

(白血病专辑)

2

1979

湖南省卫生局肿瘤防治研究办公室

前 言

全国白血病防治研究协作会议于1978年10月13日至22日在广西南宁召开。有全国29个省、市、自治区和中国科学院、中国医学科学院及中医研究院等有关医疗、教学、科研单位的代表共182人及广西自治区白血病防治研究第三次协作会议的代表40人参加了会议。

会上总结交流了白血病防治研究工作的经验和体会，并讨论制订出全国白血病防治研究的八年规划。

现将全国白血病防治研究协作会议中的有关资料及我省白血病的防治研究情况进行综合整理，汇编成册，供同志们学习参考。

湖南省卫生局肿瘤防治研究办公室

1979年2月

目 录

全国白血病防治研究协作会议资料

全国白血病防治研究协作会议简报·····	(1)
白血病细胞的核酸代谢酶·····	(2)
白血病与免疫·····	(4)
白血病细胞染色体改变·····	(9)
有关慢性粒细胞白血病诊断问题的讨论·····	(11)
中枢神经系统白血病诊断的探讨·····	(14)
白血病的治疗·····	(16)
白血病治疗药物的概况·····	(26)
国内儿童白血病防治现状·····	(28)
流行病学·····	(28)
国内研究现状·····	(29)
展望·····	(40)

湖南省白血病资料

湖南省73~75年白血病死亡情况分析·····	(41)
肥大细胞性白血病·····	(43)
白血病前期五例报导·····	(48)
白血病前期·····	(54)
蟾酥治疗急性白血病13例近期疗效初步观察·····	(62)
蟾酥注射液治疗急性白血病9例的近期疗效观察·····	(66)
急性粒细胞型白血病的皮肤表现·····	(68)

脾血管肉瘤并微血管病性溶血性贫血·····	(70)
白血病42例临床分析·····	(74)
278例白血病的临床分析·····	(80)
73例白血病的临床分析·····	(84)
获得性 Pelger—Huët 氏异常演变为急性单核细胞型白血病一例报告·····	(89)
恶性网状细胞病诊疗的几个问题·····	(92)
白血肉瘤·····	(102)
漆姑草治疗亚急性粒细胞型白血病一例病情追访报告·····	(106)
漆姑草治疗急性白血病13例疗效观察·····	(107)
黄瓜香蒸鸡与中西医结合治疗再生障碍性贫血十六例·····	(108)

全国白血病防治研究协作会议标准草案

白血病分类·····	(110)
关于白血病前期的几点意见·····	(112)
中枢神经系统 (C N S) 白血病诊断标准草案·····	(114)
急性白血病疗效标准草案·····	(114)

全国白血病防治研究协作会议简报

全国白血病防治研究协作会议于一九七八年十月十三日至二十二日在广西南宁召开。广西壮族自治区党委和有关部门对这次会议的召开十分重视，区党委常委、文教办公室主任罗立斌同志，区文教办公室副主任孙卓夫同志和区卫生局副局长张如松同志到会并讲了话。自治区卫生部门的有关单位和同志为这次会议做了大量的工作。

参加这次会议的有来自全国二十九个省、市、自治区和中国科学院、中国医学科学院及中医研究院等有关医疗、教学、科研单位的代表共 182 人，广西自治区白血病防治研究第三次协作会议的代表 40 人也参加了会议。会议共收到交流资料 987 篇，推荐在大会上交流的有 36 篇。

这次会议是我国白血病防治研究史上一次规模空前的盛会，参加人数之多，代表面之广，交流材料之丰富，前所未有的。老、中、青血液学工作者欢聚一堂，畅谈在英明领袖华主席为首的党中央一举粉碎“四人帮”后的大好形势；总结交流了白血病防治研究工作的经验和体会；讨论制订出全国白血病防治研究的八年规划。老专家们精神振奋，中、青年血液学工作者干劲倍增，标志着我国白血病防治研究春天的到来。

会议认为：自一九七三年在苏州召开的全国白血病座谈会以来，各地在白血病防治研究方面做了大量工作，取得了较大的成绩。

在临床研究方面，对各型白血病的治疗，在开展中西医结合的同时，注意吸取了国外联合化疗的经验，较明显地提高了白血病的缓解率，延长了病人的生存期。

在基础理论研究方面，近几年来，对粒细胞、单核细胞白血病细胞系的培养及生物学特性的初步研究，动物白血病模型的建立及细胞免疫学和细胞遗传学的研究等方面已做了不少工作，并取得了一定的成绩。同时，已有一些单位开展了白血病细胞染色体、透射电镜和扫描电镜的观察。此外，造血干细胞、白血病细胞动力学和相关抗原的研究以及骨髓移植、免疫核酸的研究等也都已相继开展。

在药物研究方面，目前除国外常用的抗白血病药物基本都已能仿制外，还研制了一些新药。我国医药学科技工作者还从祖国医药宝库中发掘了对白血病有肯定疗效和很有前途的中草药三尖杉和靛玉红等。

但是，由于林彪、特别是“四人帮”的干扰破坏，我国白血病防治研究方面与国外正在缩小的差距又拉大了，其总的疗效与国外相比，仍有相当大的差距；尤其在基础理论研究方面差距更大，研究的队伍很小，力量薄弱，还有不少工作尚未开展，已做的一些工作也仅仅是开始，还有待于进一步深入；药品的产、供、销之间还不够协调，某些药品的数量与质量还远不能适应实际需要；研究的手段还相当落后，所有这一切都需要尽快加以解决。

经过与会同志们的认真讨论，制订了1978~1985年全国白血病防治研究规划，为进一步加强专业对口交流与搞好协作，成立了六个专题协作组。会议认为，今后八年内我们的奋斗目标是：对已有一定基础的工作，如中西医结合、白血病的分型和诊断及实验白血病的研 究等方面要结合我国的特点，采用现代科学技术和方法，不断加以改进和提高，力争在1985年前，儿童急淋五年生存率达到50%，成人急白达30~40%；摸索出1~2种有苗头的早期诊断方法；研制出2~3种抗白血病新药；在实验白血病研究方面提出具有我们自己特点的见解。要特别重视和加强基础理论研究，对某些基础薄弱或尚未开展的重要课题，如病毒病因、免疫学、细胞动力学等方面，要积极组织力量，80年前打好基础，85年前做出一定水平的成果，在某些方面赶上和超过世界先进水平。为了实现上述目标，会议希望参加全国白血病协作组的各省、市、自治区的卫生主管部门，要切实加强对这一工作的领导，积极创造条件，组织人力，保证规划的落实。

会议要求，全国白血病协作组及各大区协作片和各专题协作组的负责单位，要切实负起责任，定期检查规划的执行情况，召开经验交流会，举办各种类型的学习班，以推动白血病防治研究工作的开展，各承担任务的单位，要克服一切困难，千方百计保证任务的完成，要认真搞好社会主义大协作。

会议建议立即成立中华血液学会以进一步促进我国血液学事业的发展。会议决定，1983年左右召开全国白血病第二次防治研究协作会议。

与会代表满怀信心地指出，尽管前进的道路上还会遇到这样或那样的困难，但坚信有毛主席革命路线的指引，有华主席为首的党中央的英明领导，有粉碎“四人帮”后的大好形势，有优越的社会主义制度，有已有的研究基础和一批从事此项研究工作的老、中、青积极分子，只要我们发扬艰苦奋斗的革命精神和实事求是的科学态度，团结协作，在白血病防治研究方面我们一定能够尽快赶上世界先进水平，为实现四个现代化贡献力量。

全国白血病防治研究协作会议

一九七八年十月二十二日于南宁

白血病细胞的核酸代谢酶

白血病核酸研究的主要目的在于阐明白白血病发生的分子原理。白血病细胞中酶的改变显著，特别是某些核酸代谢的酶。近年来发现一些核酸代谢酶不仅在理论上具有重要意义，而且在白血病的病因、诊断和治疗上也有实际应用的价值。

一、腺嘌呤核苷脱氨酶（ADA）

腺苷脱氨酶在人的绝大多数组织均存在，它催化腺嘌呤核苷脱氨生成次黄嘌呤核苷。血浆ADA活性升高，虽然见于肺癌等恶性肿瘤患者以及慢粒和急粒病例，但也见

于结核等炎性疾患，因此特异性不高。但近来在血液病方面见到一些有临床意义的报道。

1. 单核细胞型白血病患者中出现了与正常白细胞不同的活性带，而该活性带并不见于急淋和急粒病例。

2. 急淋和慢粒急变时，ADA酶活性升高十分显著，有助于慢粒急变的早期诊断。

3. ADA酶活性低下或缺乏是先天性免疫缺陷与慢淋的共同特点，并发现先天性免疫缺陷的患者白细胞中没有ADA，并同时伴有严重的淋巴细胞减少症。

二、核糖核酸酶 (RNase)

它是调节核酸代谢的重要因素，与肿瘤细胞的增生以及缺乏分化成熟能力有关。

1. 慢粒患者尿和血清RNase活性增高，并与白细胞数有平行关系。

2. RNase在白细胞中主要存在于分叶核粒细胞，急粒患者细胞酶活性只有成熟粒细胞的1/10，慢粒患者则约为后者的1/2，随着细胞的成熟，也伴有该酶活性的升高。

3. 用多聚胞嘧啶核苷酸代替常用的酵母核酸作底物时，有93%的多发性骨髓瘤患者血清中RNase活性增加。因此，此酶活性可以作为反应化疗药物治疗效果的有用指标。

三、末端脱氧核糖核苷酸转移酶 (TdT)

TdT是1960年在小牛胸腺中发现的。近几年的工作结果可以归纳如下：

1. 正常人的胸腺中具有较高的TdT活性，而骨髓中的酶活性很低，周围血中的淋巴细胞即使在PHA刺激后也没有TdT活性。作者认为含有TdT活力的细胞是与胸腺细胞同源的不成熟的淋巴细胞。

2. 绝大部分急淋患者的周围血中具有高活力的TdT。当患者治疗缓解后，TdT活性显著下降，病情复发时酶活性重新又上升至治疗前水平。因此TdT是原始淋巴细胞灵敏的生化标志。

3. 慢粒急淋变时也具有TdT活力，有助于早期预示急变及确定治疗方案。

4. 来源于急淋病人呈现T—细胞特性的细胞株TdT活性很高，而呈现B—细胞特性的细胞株没有TdT活性。故可用来鉴别B和T—细胞淋巴白血病，有利于确定合理的治疗方案。

四、逆向转录酶

逆向转录酶就是能够将遗传信息由RNA向DNA传递的一种酶。它是以RNA为模版指导DNA合成的DNA聚合酶。正常淋巴细胞和PHA刺激的正常淋巴细胞中检测不到酶活性。后来发现在大部分白血病患者（包括急淋、急粒、慢粒和慢淋）白细胞中有逆向转录酶活性。因此可利用此酶作为早期诊断的探索。白血病细胞的逆向转录酶活性比正常白细胞高得多，化疗后此比值急剧下降。据认为这一结果比形态学方法灵敏，可用于白血病的诊断和预后估计。此外，白血病前期逆向转录酶的出现对于白血病的诊断很有帮助。最近相继观察到一些血液病患者在体征、血象及骨髓象都未见形态学

异常的情况下从血浆或白细胞中检出了逆向转录酶活性，后来这些患者都发展为白血病。另外，在白血病的化疗中，较合理方案似应是化疗加逆向转录酶抑制剂。

摘自吴冠芸等 白血病细胞的核酸代谢（三）——一些值得
注意的核酸代谢酶

湖南医学院附一院血研室 李学渊摘

白血病与免疫

一、白血病患者机体的免疫状态

现已证实，人类白血病相关抗原的存在，同一白血病细胞表面往往同时具有几种抗原，包括与病毒有关的抗原或化学诱导的抗原，胚胎抗原或变异的正常抗原等。白血病患者对这些相关抗原产生免疫反应的根据是：

- ①疾病偶有“自然缓解”或感染诱发缓解；
- ②化疗后长期缓解；
- ③免疫疗法的良好效果；
- ④免疫学指标检出有相应的免疫反应等；

（一）体液免疫反应

宿主对白血病相关抗原的血清学反应。

1. 特异性反应

（1）同种抗白血病细胞抗体：是用同种白血病细胞研究白血病病人血清与白血病相关抗原的抗原—抗体反应。已发现白血病患者血清中有抗白血病细胞膜抗原的抗体，然而，同种免疫反应不能排除HL—A抗原的干扰。

（2）自身白血病细胞抗体：自身抗体是用自己的白血病细胞（多在急性期收集存液氮中备用）研究宿主血清对于白血病相关抗原的反应。国外一些材料证实，急性白血病患者有直接对抗自己白血病细胞的自身抗体，但较弱，且较少见，有的与临床阶段有一定关系，但尚无一定规律。也可能解释为特异性免疫功能障碍的一种表现。

（3）免疫复合物：血清免疫复合物是指抗原及抗体结合形成的可溶性物质，近年报导在多种肿瘤，包括白血病患者体内存在。这种复合物可能是肿瘤发展中的病理学改变造成，也可能是瘤细胞表面脱落的抗原与抗体结合形成的“封闭因子”。为肿瘤诊断和临床监护提供了新的可能性。

（4）封闭因子：肿瘤宿主对肿瘤抗原未能有效发挥免疫功能，其中重要的原因之一是出现了封闭因子。目前认为封闭因子可能是Ig—类的抗体，与瘤细胞抗原结合，夺去了致敏淋巴细胞与瘤细胞的结合点；或为可溶性肿瘤抗原与致敏淋巴细胞结合，封闭了致敏淋巴细胞对靶细胞的细胞毒作用；或为免疫复合物，其抗体部分是IgC₂；或为

针对细胞毒抗体的一种抗体。对于这些封闭因子的性质和确切的作用尚待进一步研究。

2. 非特异性反应

(1) 血清中免疫球蛋白: Ig 的变化不甚规律。Mc Keirey 报导 43 例白血病中, 14 例慢淋三种 Ig 均低, 以 IgM 及 IgA 为甚, 并认为是由于 IgA 及 IgM 急速分解所致。10 例慢粒及急淋 IgA 减低, 10 例急粒 IgG 增高。

(2) 补体 (C): 补体是由多种血清蛋白组成的一个复杂系统, 分为 9 种成分, 已知有生物膜损伤, 炎症和促进血凝三大功能。Yoshikanwa 等报导 94 例白血病患者血清的补体值, 39 例恶性期减低, 26 例缓解期回升, 长期生存 15 例正常, 慢性白血病 13 例中仅一例偏低, 其余均正常。与病情似相吻合。

其他抗体: 指患者对细菌、病毒等疫苗的反应性, 代表非特异性免疫功能。白血病患者产生循环抗体的机能不全。慢淋晚期机体产生抗体功能不全尤为显著, 可能系直接累及 B 细胞之故。

(二) 细胞免疫反应

抗原进入机体后, 至少有两种淋巴细胞亚群 (T—及 B—细胞) 参与免疫反应。T—细胞主要行使细胞免疫反应, B—细胞参与体液免疫反应。两者既分工又合作。

1. 特异性反应: 指宿主对于白血病细胞抗原的细胞免疫反应。

(1) 混合淋巴细胞培养反应 (简称 MLTR): 此系淋巴细胞识别和增殖的体外试验。淋巴细胞遇到抗原而发生返祖现象, 即转化反应。在白血病用之于检查病人淋巴细胞体外培养遇到自身瘤细胞刺激后的转化反应。用 MLTR 研究急性白血病, 已确定白血病细胞体外培养可引起自身白血病细胞的刺激反应, 然而, 反应特异性仍需进一步证实。

在临床上, 有人认为 MLTR 阳性可能反映 6 个月以内缓解。若减低可能即将到来复发。化疗期间 MLTR 受抑制, 停止化疗短期 (10~15 天) 后恢复正常, MLTR 回升是化疗疗效较好的预兆。

(2) 细胞介导细胞毒试验: 体外细胞毒试验表示宿主免疫活性细胞有识别肿瘤抗原和杀伤肿瘤细胞的能力, 提供了体外研究肿瘤特异性抗原和肿瘤特异性免疫反应的很好模型。可采用同位素释放法, 即 ^{51}Cr 标记的白血病细胞在培养中加入淋巴细胞时, 靶细胞被破坏, 测定其释放同位素的能力, 以判定淋巴细胞毒。

从国外资料看来, 白血病的淋巴细胞中介细胞毒反应阳性率太低。有人认为它不受化疗的影响, 与临床关系不大, 但也有报告与病情变化较符合的。Teshima (1976) 同时检测同一病人的 MLTR、细胞毒及皮肤迟发超敏反应, 未能出现一致的关系。

(3) 巨噬细胞移动抑制试验 (简称 MIF): 其原理是由免疫动物腹腔取出渗出液中的细胞, 其中必须含致敏淋巴细胞, 当体外与特异性抗原相遇时, 致敏淋巴细胞释放出巨噬细胞移动抑制因子, 而使巨噬细胞移动抑制。其结果一般与迟发型超敏反应相一致, 用以测定白血病抗原的特异性及免疫反应。1976 年 Gangel 报导 15 例慢性白血病缓解期用白血病膜抗原作 MIF, 采用自身抗原 9 例中 8 例阳性, 占 88.8%, 用同种抗原 49 例中 35 例阳性, 占 71.4%, 正常人为 22.2%, 出现了对外白血病抗原的特异性反应。

(4) 皮肤迟发型超敏反应: 该试验是将抗原注射到受试者皮内, 观察 24~72 小时中局部皮肤红肿等反应的范围。目前是一种有价值的在人体内唯一测定细胞免疫功能的

方法。

一些作者报导急性白血病对自己及同种白血病细胞膜抗原原有皮肤迟发型超敏反应，似与病情有关。即缓解期多为阳性，复发期或化疗期反应减低或无反应，免疫疗法可增强反应。在临床上，一般认为强的皮肤反应是肿瘤负荷减小的标志，也是良好疗效的预兆。

2. 非特异性反应

(1) 玫瑰花结试验：利用T及B细胞表面受体的差异鉴别此两种细胞。即：T细胞有绵羊红细胞受体，可与绵羊红细胞结合，形成E—玫瑰花结现象，而B—细胞缺如。但后者有C₃受体，可形成EAC—玫瑰花结现象，而与T细胞鉴别。近来，有作者提倡用活性玫瑰花，升温(29℃)玫瑰花及稳定玫瑰花等试验检查T细胞免疫功能，认为比E—玫瑰花形成细胞(E—RFC)总数更能表达T细胞功能。另一种动向是将T及B细胞检查法联合试验，这样可发现无标志及双标志细胞等。

Harrie 综合文献报导白血病患者化疗前机体免疫状态尚属完整。国内报导不全一致。如福建资料化疗前在正常范围内，四军大报导7例急淋及急粒亦属正常。山东医学院报导急、慢粒较低，7例急淋正常。沈医10例治疗前均低。血研所检查的50例各类白血病治疗前除5例急淋为正常偏低值外，其余均减低，且以3例慢淋为著。化疗对E—RFC有抑制作用，免疫疗法或采用扶正固本中药(如：白山芸之多糖，灵芝制剂等)均可使之恢复正常。

另一方面，国外将玫瑰花结试验多用于研究淋巴细胞型白血病的分类及白血病细胞来源等方面。一般认为，慢淋是B—细胞增殖的白血病，仅少数病例为T细胞。Brouet (1976)将100例急淋分三型：T细胞型占28%；B—细胞型仅占3%；非T—非B—细胞型占69%。有人认为E—RFC百分率高的患者白细胞数高，病情发展快。

(2) 淋巴细胞转化试验：这是体外测定淋巴细胞功能的一种试验。淋巴细胞体外培养遇到促有丝分裂素，则发生非特异“返祖”现象，即向幼稚阶段转化，用转化细胞百分率代表淋巴细胞功能。有三种分裂素：①对T细胞者：ConA(刀豆球蛋白A)、PHA(植物血凝素，但人的B细胞也对PHA反应)；②对B细胞者：LPS(革兰氏阴性细菌脂多糖)；③对T、B细胞者：PWM(美洲商陆)。白血病时因血中白细胞含有量差异较大，所含淋巴细胞数不同可影响转化率，故白血病患者不宜作全血法。血研所认为白细胞数1万/立方毫米以内者，全血法仍可靠。Hersh报导急淋比急粒的淋巴细胞转化率低，并初示转化率高者存活时间长。星崎报导44例急粒及急淋，缓解期为正常值，诱导期若正常，疗效好，若减低，预示疗效差。国内报导化疗前PHA淋巴细胞转化率不一致。福建11例，四军大7例急淋、急粒在正常值范围。相反，沈医10例，苏医25例，山东医学院11例，内蒙医学院11例均低或偏低。化疗抑制转化率，完全缓解后可恢复正常，国内报导一致。用扶正固本中药(如银耳多糖注射液等)转化率回升。解放军307医院报导2例急单用转移因子后，PHA转化率回升。

(3) 皮肤迟发型超敏试验(简称CDH)：这是一种体内测定细胞免疫功能的简便指标。所用抗原有二类：①生物抗原：选择一般人已接触过的抗原，再次注入皮内，48~72小时观察局部红肿情况，常用者为OT、PPD、SK—SD、皮肤真菌素等；

②化学抗原：二硝基氯苯（DNCB）或二硝基氟苯（DNFB）为半抗原，进入皮肤后和组织蛋白结合才能起抗原作用，故需二次致敏，但个体差异性较小。国外选用多种抗原判定。有人认为皮肤真菌素对白血病检测结果与病情更相符合。国内吉林医大报导25例急性白血病中6例恶化时SK—SD皮试转阴性。沈医10例治前OT皮试低，缓解期回升，死亡前下降，与病期一致。血研所所查20例慢粒SK—SD皮试治前低，青黛治疗缓解后回升至正常，化疗组虽无明显抑制，但缓解后回升不如青黛组，认为SK—SD皮试可作为慢粒白血病免疫功能的指标，而OT皮试则不敏感。

（4）巨噬细胞吞噬功能：巨噬细胞在肿瘤免疫的感应阶段可吞噬、浓缩、处理、储存抗原，在效应阶段可特异地杀伤瘤细胞并吞噬消灭之。新近，用同位素标记乳胶颗粒来探测巨噬细胞的非特异性吞噬功能。巨噬细胞从血液中分离或用皮肤窗法（Skin Window）收集，前者需血量大，后者需人工擦伤皮肤，病人痛苦较大。近几年来，我国日坛医院改用中药斑蝥发泡，可获丰富的巨噬细胞液，病人无痛苦。吞噬物改为鸡红细胞，简便易得，尚可观察消化程度。血研所采用此法检查36例白血病及46例健康人，在5例急粒中2例吞噬功能轻度减低，另3例正常（为缓解期），3例急淋，2/3例慢淋及淋巴瘤、红白血病各1例均明显减低，22例慢粒正常或正常低值。4例系统观察，缓解期恢复正常，发作前有下降趋势。

综上所述，一般地讲，白血病患者有机体免疫功能的缺损，有的损害程度与病情、治疗及预后等有相应的关系。一般认为，肿瘤引起的免疫缺损有两类：一类是特异性免疫缺损，可引起早播；另一类是非特异性免疫缺损，导致肿瘤后期的转移。目前，国外多集中于白血病的特异性免疫缺损的研究，不仅可进一步证实白血病相关抗原，而且也是提供早期诊断，鉴别诊断及进一步分型的良好途径。

在这次会议的资料中，广东报导成人急性白血病患者免疫状态的初步观察。他们用旧结核菌素（OT）皮肤试验、植物血凝素（PHA）皮肤试验、淋巴细胞转化率和玫瑰花形成试验（FRFC）作为细胞免疫指标；IgA、IgG、丙种球蛋白定量和总补体测定作为体液免疫指标。结果表明，治疗前淋转和ERFC与正常人比较相差不显著，说明机体细胞免疫功能尚属正常。但OT试验和PHA皮试（与正常人比较相差显著）的结果却表示机体存在细胞免疫功能不足，两者不呈正相关。他们又以淋转和PHA皮试作为观察指标，对7例于治疗前和诱导期作了自身显著性差异测定比较，表明相差不显著。对3例患者检测了IgA、IgG、丙种球蛋白和总补体，结果看出，在化疗前除1例IgA稍偏低外，其余均在正常范围。化疗后，2例IgA、IgG均有所下降，2例在间歇期又有所提高。

福建报导了白血病患者免疫反应的探讨。他们对41例急性白血病患者，12例慢粒及2例慢淋患者测定周围血淋巴细胞对PHA的转化反应及血清Ig水平。结果治疗前的急白患者转化率明显降低，缓解期则正常。未缓解时除红白血病外，其他三类急白患者转化率低于正常对照，以急淋为最严重。经化疗后虽有一定上升，仍低于正常，但在化疗间歇期大部分表现正常。急白患者的血清Ig水平，治疗前及缓解期基本正常。未缓解时的急单患者可见三类血清Ig上升，急粒患者仅见IgG上升，其他二类急白患者未见明显改变。化疗未见有抑制血清Ig的作用。免疫状态与预后有一定关系，初步认为：转化率

降低、血清 IgG 及 IgA 持续高水平应视为预后不良之征兆。慢粒及慢淋患者转化率均见降低，至于有关这二类慢性白血病患者血清 Ig 水平的变化有待进一步观察。

二、白血病的免疫治疗

1969 年 Mathé 提出用免疫方法治疗人类白血病并认为是一个较好的有效措施。主动免疫治疗方面有非特异性和特异性之分。前者使用与肿瘤抗原无关的材料，后者则应用肿瘤细胞或其提取物作为抗原进行免疫治疗，现今在临床实践中二者常为人们并用，其效果比分别单独使用为佳。主动非特异性免疫治疗是用某些微生物制品作为刺激剂，如卡介苗、病毒疫苗等，最近又有人提出用化学制品如左旋咪唑。

近年来，鉴于化疗尚有一定不足之处而免疫疗法单用又很难达到消灭恶性细胞的要求，因而出现免疫化学综合治疗的各种方案，国外应用较广。在急淋白血病方面，Mathé 等得到最优异的成果。他们在约十年的过程中，比较了各种化疗的方案，前后已有 12 组病人，在取得缓解后大半单用卡介苗作为维持药物。他们最近的结论是在诱导出缓解后，通过预防脑内复发的措施后，一般只要再用化疗巩固 9 周即可开始免疫治疗。他们认为免疫维持治疗有下列优点：①至今已有 279 例，还没有因免疫疗法而死亡的，而且感染大大减少。②单用化疗维持到四年后仍有复发而用免疫疗法没有复发。③用免疫疗法不会对化疗产生耐药性。在急粒白血病方面可以 Powles 等的报导作为代表。他们最近报导 30 例，结果如下：15 例用化疗加卡介苗和瘤苗(分开接种)，15 例同样，只卡介苗与瘤苗合并在一起接种。结果后者到 66 周已全部复发，而前者到 72 ~ 134 周仍无复发者。到底什么机理尚不清楚。

最近我国工作者已在小鼠实验性白血病中试用异种的免疫核糖核酸，并初步取得了一定的疗效。今年解放军总医院试用抗急性淋巴细胞型白血病免疫 RNA 作为辅助措施治疗 7 例急淋白血病，其结果尚不能作出肯定的评价。

三、骨髓移植治疗急性白血病

在这方面，国内外过去进行过大量的工作，但由于没有解决组织配型问题，很少有成效。最近由于移植免疫学的迅速进展，近年来也有较好结果的报道，兹列表如下：

病 种	总 数		活 存		最长活存(年)	
	双生	同胞	双生	同胞	双生	同胞
急淋白血病	6	52	3	11	6	6
急粒白血病	8	10	3	7	5	5

文献报导白血病患者移植了组织相容性的骨髓后，一般移植抗宿主的反应较少而轻，而且最近几年可能由于采取了改进的化疗措施，移植后复发也较少。主要死亡原因是由于治疗时病已很重，而且容易得感染，主要是在移植后一年内死亡。如果能活存两年，以后即不再死亡。认为用本法后现在可能有 15% 基本上痊愈。

湖南医学院附一院血研室 李学渊综合整理

白血病细胞染色体改变

一、慢性粒细胞性白血病 (CML)

1. Ph' 染色体: 常见的 Ph' 染色体是第 22 号染色体长臂大部分与第 9 号染色体易位, 简写成 $t(9:22)(q34;q11)$, $t(Ph')$ 。CML 的病人只有 Ph' 改变而无其他染色体异常者占 $2/5$ 。 Ph' 染色体也可能是第 22 号染色体与其他染色体间的易位。计有与 $2q$, $9q$, $10q$, $13p$, $16p$, $17q$, $18q$, $21q$, $22p$, $22q$ 等易位者, 以上这些不典型的 Ph' 染色体占 8%。此外尚有 Ph' 丢失部分不知去向者。广西医学院的一例 CML 病人 20 个细胞中有 Ph' 者 10 个占 50%。贵阳医学院 8 例 CML 病人中 7 例有 Ph' 者, 他们发现一例 CML 合并胃癌的病人腹水细胞中有 Ph' 染色体。

2. $Ph'(+)$ 合并其他染色体异常: 计有 $t(Ph')-y$; $t(Ph')+8$; $t(Ph')+8+22q-$; $t(Ph')+$ 其他染色体异常。

3. y 丢失:

正常人 60 岁以下 y 丢失者少见, 60 岁以上 y 丢失者 2%。而 CML 病人 y 丢失者占 5~10%。CML 病人有 y 丢失者比无 y 丢失者预后好。如有人报导二例 CML 并有 y 丢失者生存期 4.2 年及 2 年, 一例无 y 丢失者生存期 10 个月。

4. CML 病人: $Ph'(+)$ 者比 $Ph'(-)$ 者生存期长。

作 者	$Ph'(+) $ 者生存期	$Ph'(-) $ 者生存期
Ezdini (1970)	40 月	18 月
Rowley (1976)	42 月	15 月
Cervenka 等 (1973)	45 月	18 月

二、慢粒急变

1. 双 Ph' 出现;

2. 常伴有其他异常, 如 $No 8$ 增多, $No 17$ 异常出现 $47 xy + 8$, $9q- \cdot 22q-50 xxy + 8 + 19 + 22q$, $22q - No 8$ 三体等。

有人认为 $Ph'(+)$ 的 CML 合并有更多的核型变化提示急变可能。贵阳医学院的 6 例 CML 急变的病人中 4 例出现双 Ph' 染色体。

三、慢性淋巴细胞型白血病 (CLL)

1. Ch' 染色体出现: Gunz (1963) 在新西兰 Christchurch 一个家族中发现。 Ch'

染色体是No22短臂丢失(22p-)。

2. 假二倍体: Goh.K.O (1967) 检查10例CLL病人的236个细胞发现96个细胞有假二倍体占40%, 而正常人少见。贵阳医学院也发现CLL病人的细胞中有假二倍体。

3. 异常染色体: 大A, 大D, 小的中央着丝点的染色体, No2, 6 单体等均有报道。贵阳医学院发现CLL细胞中有大A (M₁), 大D (M₂), A₂三体, 及 47xx+21q+ 的细胞系。

四、急性白血病

1. 核型: 首都医院报导 31 例病人中有核型异常者占53.2%, 正常者46.8%。急粒以亚二倍体为主, 也有假、正、超二倍体。急淋以超二倍体为主。超二倍体的数目可大于90个, 而急粒者多在50个左右, 与文献报导一致。

2. 染色体改变: 计有No7 单体, 7q-, No7 消失, No8 增多或易位, No9增多, No17q+。此外有染色体外观模糊、碎裂等。

3. 染色体数目与预后: Janet发现急粒病人核型正常者87%治疗后缓解, 中数生存期18月; 而核型异常者只 20% 能缓解, 中数生存期 2 个月。Harvey发现急粒病人在病程中才出现染色体改变者生存期为18个月。而原来已有改变者生存期只 2 个月, 因而染色体改变与预后有关。

4. 染色体外观模糊与预后: 首都医院 33 例病人中, 急粒病人细胞外观模糊者多, 而急淋病人细胞外观模糊者少, 治疗后有效者模糊率减低, 如CR期(完全缓解期)模糊率可降到0%, 但治疗无效者模糊率始终很高, 说明染色体外观模糊可作为预后的指示。

5. 核型与预后, 首都医院观察到亚二倍体者 8 例均有疗效, 中数生存期 1 年 4 个月。正常核型者17例, 8 例有疗效, 中数生存期 1 年。超二倍体和染色体变形、碎裂者均无缓解, 中数生存期分别为 7 月和 5 月。可见亚二倍体和正常核型者预后好, 而超二倍体和染色体变形、裂碎者预后差。

五、早幼粒白血病 (APL)

据Colomb, Rowley, Sakurai 等报导, 早幼粒时染色体有如下改变: No17 的长臂丢失, 或No17 丢失部分嵌入No15长臂上, 成为 del[(17)q11, q21或q22] 或No15 [46xy 嵌入 (15:17) q22; q212], 据有人推测 17q21, q22可能含有白细胞从早幼发展到中幼的控制点, 17q的丢失而使酶缺损从而白细胞发育停滞。

六、多发性菌病瘤

主要为A组染色体改变如 1:6, 1:15, 3:5 之间的易位。而 1 号染色体改变形成巨大标记染色体。Houston 建议称这种大标记染色体为 MG 染色体 (Monoclonal Gammopathy)。

七、结束语

①Ph' 染色体目前公认为CML的标记染色体,在临床上可协助诊断,但亦有某些其他病种亦可有Ph'染色体出现。而Ch'染色体目前认为不是CLL 标记染色体,而只是易感个体和易感家系的一种表现。

②急性白血病时染色体改变多样化,其中一些改变虽可作为预后指标,但还没有找到非常特异性的改变。因而用于诊断上尚有困难。

③目前的工作主要在染色体核型分析方面,今后尚待用新技术作进一步的研究。

湖南医学院附一院血研室 曹萍综合整理

有关慢性粒细胞白血病诊断问题的讨论

慢性粒细胞白血病(简称慢粒)是常见白血病类型之一。慢粒在河南、新疆医学院及兰州军区总医院的病例报告中占各类型白血病的首位。其他大部分资料中慢粒仅次于急性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病而居第三位。据医科分院一组16972例白血病分析,慢粒占18.1%。上海市1973年综合分析慢粒发生率占白血病的17%。广州地区1962~1971年10年中白血病2597例,其中慢粒404例,居第三位。

一、慢粒的诊断标准探讨:

据上海第二医学院附属瑞金医院对100例慢粒病人的分析,初步认为慢粒的诊断标准应符合:

1. 周围血白细胞计数 >1.5 万/立方毫米;
2. 血象中呈典型的粒细胞左移,原粒+早幼粒 $<10\%$,淋巴细胞 $<15\%$ 。
3. 骨髓象中粒细胞系统以中间阶段增生为主。但原粒+早幼粒 $<15\%$,嗜碱性粒细胞增多。
4. 碱性磷酸酶(AKP)积分消失或低于20分,但需排除合并感染和应用激素等因素。
5. Ph' 染色体阳性,但阴性也不能完全排除诊断。
6. 脾脏肿大,但脾不肿大的慢粒也可存在。

二、慢粒急变:

慢性急变发生率可达13~80%,一般在50~60%,据上海一组76例慢粒急变率为55.3%,河北一组103例慢粒观察2年半,其中急变者27例(26.2%)。

1. 急变的主要症状体征及实验室检查:

(1) 发热：一般 38°C 以上，未能发现任何原因，各种抗菌素治疗无效。
(2) 进行性贫血。
(3) 出血或出血症状加重者：顽固性的出血与血小板减少相配合，皮肤与内脏均可出血。

(4) 剧烈骨骼疼痛：尤以胸骨疼痛具有意义。

(5) 脾脏突然增大。

(6) 实验室检查：血片中白细胞增高，其特点为持续增高，或跳跃性增高。原粒+早幼粒 $>10\%$ 。骨髓象中一般原粒+早幼粒超过 15% ，或超过血片的一倍以上。

但是一些不典型病例，临床表现类似慢粒急变，但外周血及骨髓象的改变没有急变的表现，若作肝、脾、淋巴结、皮肤结节活检等，或作脑脊液穿刺检查，可发现急变的病理改变。这种现象被称为“局部细胞危象”，属于急变的范围。当急变发生在慢粒的早期，或慢粒一开始即以急变形式表现。若无慢粒病史，其临床与病理表现难与急性白血病相鉴别。但巨脾，中性粒细胞及嗜碱粒细胞计数绝对值高，提示原先为慢粒。

慢粒急变一般可分为二型：一型为渐进性骨髓增生加速，病情为渐进性恶化，不明原因发热，脾进行性增大，白细胞持续上升，同时血小板与血红蛋白下降，嗜碱性细胞增加。绝大部分病例周围血液中原始细胞少于 20% 。此时对以往有效的治疗无反应。此型进展较缓，病程常在6个月以上，有长至18个月者。另一型为突然发作的急性变，白细胞迅速增加，出现大量原始细胞，称为原始细胞危象，患者病情进展迅速，多在几周内死亡。

慢粒的慢性期，中性粒细胞碱性磷酸酶(AKP)积分显著降低或消失。当慢粒急变时AKP积分升高，故AKP升高对于慢粒急变的诊断，具有一定价值。但应注意到少数慢粒急变患者AKP积分不增高；而且AKP升高不在急变的极早期出现。

急变时，除原来 Ph' 染色体仍持续存在外，尚有其他染色体畸变，如超二倍体、假二倍体、低二倍体、双倍 Ph' 型，附加的染色体：C组或F组，E组缺失，以及异常的大型近端着丝点染色体与亚中部着丝点染色体等。

总之，慢粒急变的临床表现，症状和体征以及实验室检查均为复杂多变。

2. 慢粒急变的细胞类型：

自1960年发现约 90% 慢粒病人有 Ph' 染色体，可作为慢粒的标记，其后发现 Ph' 染色体不仅见于中性粒细胞，也见于嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞、单核细胞、红细胞及巨核细胞，近来也发现淋巴细胞亦可有 Ph' 染色体。从 Ph' 染色体累及几个细胞系统推测这些细胞系来自同一个多能干细胞。病人经化疗完全缓解后，受累的细胞系统可恢复正常， Ph' 染色体也随之消失，这提示慢粒是多能干细胞变异的多能干细胞病。急变时可能又获得另一个异常细胞系或染色体缺陷。慢粒急变可发生在干细胞衍化的不同阶段，因而有不同的细胞类型。

据河北新医大27例慢粒急变细胞类型分析：

(1) 粒细胞型17例

①小原粒细胞型：细胞大小如淋巴细胞，浆少，兰色或灰兰色，有的有小伪足状突出，核染色质较原始淋巴细胞为细致，核仁 $2\sim 3$ 个，糖元染色阴性。有6例。

②早幼粒细胞型：早幼粒细胞在40%以上，原始粒细胞在5%以上。此种早幼粒细胞体积较大，胞浆丰富，浆内充满大小不一的嗜苯胺兰颗粒，核大，核染色质较疏松，多数可见核仁，有6例。

③粒细胞型：与一般急性粒细胞型白血病相似，有5例。原始粒细胞常为圆形，核大，染色质呈细沙状，无聚集。核仁2~3个为多，胞浆多，呈兰色有透明感，无颗粒，过氧化酶染色阴性。

(2)单核细胞型：4例，均为粒—单核细胞混合型，幼稚细胞浆兰色或灰兰色，较丰富，有嗜苯胺兰颗粒，易见伪足状突出，核较大，多折迭扭曲，核染色质疏松，核仁1~2个，成熟单核细胞亦多见。

(3)红白血病型：2例，除为原始粒细胞，早幼粒细胞增多外，红细胞系亦增生，分别为22.2%，37.6%，形态与一般红白血病相似，粒细胞过氧化酶染色强阳性，幼红细胞糖元反应较强，多有颗粒。

(4)淋巴细胞型：3例，原始细胞核比较大，胞浆少，兰色，无颗粒，核染色质较粗，核仁1~4个，破碎细胞易见。组化染色显示糖元强阳性，过氧化酶，脂酶，碱性磷酸酶均阴性。

(5)组织细胞型：1例，原始细胞大小均匀，胞浆丰富，兰色，有多数小空泡或呈泡沫状，无颗粒。核圆形或肾形；核染色质细致网状，核仁1~2个。过氧化酶，糖元染色均阴性。

此外尚有嗜碱性粒细胞型，亚急性粒细胞型以及分类不明性等急变类型。且个别病例原粒细胞可见Auer小体。

3. 急变细胞类型和临床及治疗的关系：

按急变的细胞类型来看，淋巴细胞型者多有淋巴结肿大，骨与关节疼痛。各种粒细胞型者也多见骨与关节疼痛。早幼粒细胞型者多有出血，红白血病型者也多出血。慢粒急性变时细胞形态与治疗效果也有密切关系，据报告细胞形态类似急淋者按急淋的治疗方案治疗缓解者较多，以原粒型者效果最差。

4. 慢粒急变诊断标准的探讨（参考标准）：

(1)病情在原有基础上恶化，主要表现在：不明原因体温升高38℃以上，达一周以上。顽固性骨痛，进行性贫血以及出血等。

(2)已缩小的脾脏，肝脏又进行性肿大。

(3)周围血中原粒+早幼粒>10%，骨髓象原粒+早幼粒>15%，应考虑急变早期之可能如继续上升至>20%结合临床应考虑诊断为急变。

(4)对各种抗慢粒药物无效者。

(5)出现骨髓外白血病浸润病变，经活检证实（如皮肤、乳房、脑膜等）。

(6)染色体改变：双倍Ph'、亚二倍体、多二倍体的出现。

以上各点以发热、脾脏进行性肿大，出血倾向为重要，而骨髓的表现有肯定意义。并应注意急变的细胞形态特点。AKP积分>正常值的50%对诊断急变有参考意义。有条件的单位可进一步作细胞培养。

5. 慢粒急变与治疗的关系：