

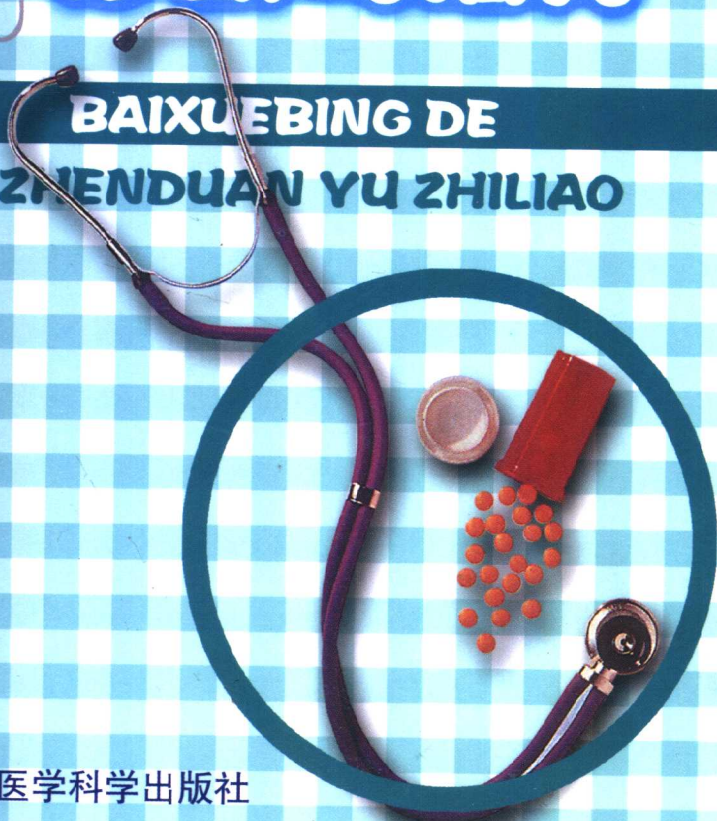
马梁明 主编

白血病的

诊断与治疗



BAIXUEBING DE
ZHENDUAN YU ZHILIAO



军事医学科学出版社

白血病的诊断与治疗

主编 马梁明

军事医学科学出版社
·北 京·

内容简介

本书对各类型白血病病因、发病机理、临床表现、最新诊断标准、鉴别诊断及各类型白血病治疗均作了详细的阐述,并结合近年来白血病的临床进展,着重介绍了白血病 MIC 分型诊断、造血干细胞移植、免疫治疗应用等新技术。内容翔实、丰富、实用。可供临床医师、检验科专业人员、医学院校师生参考。

* * *

图书在版编目(CIP)数据

白血病的诊断与治疗/马梁明主编

—北京:军事医学科学出版社,2002.6

ISBN 7-80121-435-8

I.白… II.马… III.白血病—诊疗 IV.R733.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 024083 号

* *

军事科学出版社出版

(北京市太平路 27 号 邮政编码:100850)

新华书店总店北京发行所发行

潮河印刷厂印刷 春园装订厂装订

*

开本:787mm×1092mm 1/32 印张:6 字数:132 千字

2002 年 7 月第 1 版 2002 年 7 月第 1 次印刷

印数:1-4000 册 定价:8.00 元

(购买本社图书,凡有缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换)

《白血病的诊断与治疗》编委会名单

主 编 马梁明

编 委 会
主 任 委 员 郭 政

编委会常务
副主任委员 王斌全

编 委 会 程牛亮 杜永成 张惠选
副主任委员 王爱珍 韩世范

策 划 贾林山

目 录

第一章 白血病总论	(1)
第一节 白血病的病因学	(1)
一、病毒因素	(2)
二、电离辐射	(2)
三、化学因素	(3)
四、遗传因素	(3)
五、其他血液病	(3)
第二节 白血病流行现状及流行特征	(5)
一、发病率与死亡	(5)
二、类型分布	(6)
三、年龄分布	(6)
四、性别分布	(6)
五、城乡分布	(6)
六、集积现象	(7)
第三节 白血病分类	(7)
一、AML 分类	(8)
二、ALL 分类	(18)
三、慢性髓系白血病的分类.....	(21)
第二章 急性白血病	(29)
第一节 急性淋巴细胞白血病	(29)
第二节 急性非淋巴细胞白血病	(56)
第三章 少见类型的急性白血病	(71)
第一节 急性嗜酸粒细胞白血病	(71)
第二节 急性嗜碱粒细胞白血病	(72)

第三节	肥大细胞(组织细胞)白血病	(73)
第四节	急性浆细胞白血病	(73)
第五节	淋巴肉瘤白血病	(74)
第四章	慢性白血病	(76)
第一节	慢性粒细胞白血病	(76)
第二节	慢性淋巴细胞白血病	(83)
第三节	毛细胞白血病	(90)
第四节	幼淋巴细胞白血病	(92)
第五章	骨髓增生异常综合征	(95)
第六章	造血干细胞移植	(100)
第一节	造血干细胞移植现状	(100)
一、	国际骨髓移植登记处(IBMTR)	(100)
二、	美国西雅图哈清森肿瘤 研究中心(FHCRC)	(101)
三、	欧洲骨髓移植协作组(EBMT)	(101)
四、	国际自体骨髓移植登记处(IABMTR)	(102)
五、	亚州太平洋地区骨髓移植 协作组(APBMTG)	(102)
六、	我国骨髓移植的现状特点	(103)
第二节	造血干细胞移植的适应证	(103)
一、	恶性疾病的治疗	(103)
二、	非恶性疾病的治疗	(105)
第三节	造血干细胞移植前的准备	(106)
一、	骨髓移植受者的准备	(106)
二、	造血干细胞移植供者的选择	(110)
第四节	造血干细胞移植的预处理	(114)
一、	全身照射	(115)

二、造血干细胞移植预处理方案	(116)
第五节 干细胞移植感染的预防及治疗	(120)
一、干细胞移植早期感染	(121)
二、干细胞移植中期感染	(125)
三、干细胞移植晚期感染	(127)
四、干细胞移植早期其他并发症	(128)
五、慢性移植物抗宿主病	(139)
第六节 干细胞移植植入的证据	(143)
一、红细胞抗原	(144)
二、红、白细胞同工酶	(144)
三、细胞遗传学标记	(145)
四、同种异型免疫球蛋白	(146)
五、人类白细胞抗原	(146)
六、分子遗传学标记	(147)
第七节 自体干细胞移植	(149)
一、自体干细胞移植的优点	(149)
二、自体干细胞移植的临床应用	(149)
三、自体干细胞移植的方法	(150)
四、自体干细胞移植对白血病的疗效	(152)
第八节 脐带血造血干细胞移植	(153)
一、脐带血造血干细胞的生物学特性	(154)
二、脐带血造血干细胞移植的临床应用	(154)
三、脐带血造血干细胞移植前景	(157)
第九节 非骨髓清除性预处理方案进行异基因造血 干细胞移植	(158)
一、移植物抗恶性肿瘤及供体淋巴细胞输注	(159)
二、移植物抗恶性肿瘤效应的机制	(160)

三、移植物抗恶性肿瘤效应	(161)
四、非清除性预处理方案	(161)
五、非骨髓清除性异基因移植的初步结果	(163)
六、应用非清除性预处理方案指征	(164)
第十节 造血干细胞移植的护理	(165)
一、空气层流洁净病房的准备	(165)
二、全环境保护	(166)
三、预处理的护理	(167)
四、骨髓液的输注	(168)
五、骨髓移植后各阶段的护理	(169)
六、锁骨下静脉导管的护理	(172)
七、心理护理	(173)
参考文献	(175)
附录	(178)

第一章 白血病总论

白血病是一类造血干细胞的克隆性恶性疾病。其克隆中的白血病细胞失去进一步分化成熟的能力而停留在细胞发育的不同阶段。在骨髓和其他造血组织中,白血病细胞大量增生积聚,并浸润其他器官和组织,使正常造血受抑制。临床上常有贫血、发热感染、出血和肝、脾、淋巴结不同程度的肿大等表现。根据白血病细胞的成熟程度和自然病程,白血病可分为急性和慢性两大类。急性白血病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,自然病程仅数月。慢性白血病的细胞分化停滞在较晚阶段,多为较成熟幼稚细胞和成熟细胞及少见的毛细胞白血病、幼淋巴细胞白血病等。病情发展慢,自然病程为数年。慢性白血病分为慢性粒细胞白血病(简称慢粒白血病, CML 或 CGL),慢性淋巴细胞白血病(简称慢淋巴细胞病)。其次根据主要受累的细胞系列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,英文名 acute lymphatic leukemia, ALL)、急性非淋巴细胞白血病(简称急非淋白血病,英文名 acute nonlymphatic leukemia, ANLL)。

第一节 白血病的病因学

人类白血病的病因尚未查明。可能与下列因素有关。

一、病毒因素

成人 T 细胞白血病(英文名 adult T - lymphatic leukemia, ATL)是由人类 T 淋巴细胞病毒 - I(human T - lymphocytotropic virus - I, HTLV - I)所引起。日本西南部、加勒比海地区及中部非洲为 ATL 的高发区。已从 ATL 的恶性 T 细胞中分离出了 HTLV - I 病毒——一种 C 型逆转录 RNA 病毒,发现患者白血病细胞染色体 DNA 中含有 HTLV - I 前病毒,将正常脐血淋巴细胞与受感染细胞中提出的 HTLV - I 培养后,淋巴细胞发育成为具有 ATL 细胞特有的细胞形态。另外 ATL 的血清均可检出 HTLV - I 抗体。从而证明 HTLV - I 是 ATL 的病因。在 ATL 高发区内,40 岁以上健康人群中 HTLV - I 抗体阳性率达 6% ~ 37%,而非流行区人群中抗体阳性率仅 0% ~ 0.015%。HTLV - I 可以通过哺乳、性生活及输血传播。1984 ~ 1990 年我国发现 ATL 患者 11 例,多在沿海地区。

二、电离辐射

接触 γ 射线达到一定剂量后,可以使慢性粒细胞白血病与急性髓细胞白血病的发病率增加。日本广岛及长崎受原子弹袭击后,幸免者中白血病发病率比未受照射的人群高 30 倍和 17 倍。照射剂量(100 ~ 900 cGy)与白血病发病率密切相关,多为急淋、急粒或慢粒白血病。此外,过去对强直性脊柱炎用放疗治疗,真性红细胞增多症用 X 射线或 ^{32}P 治疗,这些患者中白血病发病率也较对照组高。研究表明,全身或大面积照射,可抑制骨髓和使机体免疫力缺陷,染色体发生断裂和重组,染色体双股 DNA 有可逆行断裂。放射科医师在没有

足够的防护以前,死于白血病的比较常见。自从改进了防护以后,虽危险已降低,但白血病的发病率仍然高于其他科的医师。

三、化学因素

苯的致白血病作用已经肯定。如早年制鞋工人(接触含苯胶水)的发病率高于正常人群的3~20倍。抗肿瘤药中的烷化剂可以引起继发性白血病,特别在淋巴瘤或免疫系统缺陷的肿瘤中多见。乙双吗啉致白血病作用近年报道多见,该药是乙亚胺的衍生物,具有极强的致染色体畸变的作用。氯霉素、保泰松也有致白血病作用。化学物质所致的白血病,多为急非淋白血病。在出现白血病之前,往往先有一个白血病前期阶段,常表现为全血细胞减少。

四、遗传因素

家族性白血病约占白血病的0.7/100。单卵孪生子,如果一个人发生白血病,另一个的发生率达1/5,比双卵孪生子者高12倍。Down综合征(唐氏综合征)有21号染色体3体改变,其白血病发病率达50/10万,比正常人群高20倍。此外,先天性再生障碍性贫血(Fanconi贫血)、Bloom综合征及先天性丙种球蛋白缺乏症等,白血病发病率均较高,前二者尚伴有染色体异常。某些遗传性疾病易发生白血病列表于1-1。

五、其他血液病

某些血液病最终可以发展为急性白血病,如慢粒白血病、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化、骨髓

增生异常综合征、阵发性睡眠性血红蛋白尿、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等。见表 1-1。

表 1-1 各种疾病继发的白血病

原 发 病	未经细胞毒剂治疗	曾经细胞毒剂治疗
真性红细胞增多症(PV)	AML	AML
特发性骨髓纤维化(IMF)	AML	ALL
多发性骨髓瘤(MM)	AML	AML
霍奇金病(HD)	ALL	AML、ALL、NHL、CLL
非霍奇金淋巴瘤(NHL)	ALL、CLL	AML
各种癌症如卵巢、乳腺癌等	AML、ALL、CML	
阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)	AML、CML	
单纯红细胞再生障碍性贫血	AML	
范可尼贫血	AML	
唐氏综合征	AML、ALL	
毛细血管扩张共济失调症	AML、CLL	
神经纤维瘤	AML、CML	
Bloom 综合征	AML	
先天性无丙种球蛋白血症	AML、ALL	
Wiskott - Aldrich 综合征	AML	
结缔组织病	CLL	
肾移植		AML
特发性与药物引起的再障	AML	
肝炎免疫抑制治疗后		CML

第二节 白血病流行现状及流行特征

一、发病率与死亡

白血病是一种常见的恶性肿瘤,占癌症中发病率的5%。在各年龄组恶性肿瘤死亡率中,白血病居第6位(男性)和第8位(女性),儿童及35岁以下成人中则居第1位。美国1950~1967年的统计资料表明,白血病、淋巴瘤、骨髓瘤三者占恶性肿瘤死亡的10%。丹麦1947~1957年的统计资料与其类似。美国于1969~1971年的发病调查发现,白血病年发病率均值为9.6/10万。我国于1976年对全国各地多年来的白血病27000例进行统计分析,发现我国的年发病率与死亡率约2~4/10万,比欧美(4.3~9.0/10万)低,与日本(3.4/10万)相近(表1-2)。

表1-2 若干国家白血病死亡率的比较

国 家	年份	死亡率(1/10万)
丹 麦	1965	9.0
瑞 典	1965	8.6
挪 威	1965	7.5
法 国	1965	6.6
英 国	1962	9.0
苏 联	1967	4.3
美 国	1967	7.6

续表

国 家	年份	死亡率(1/10 万)
日 本	1970	3.4
新加坡	1960	2.7
中 国	1976	2~4

二、类型分布

在我国的白血病中,急性明显多于慢性者,比例为5.5:1。其中急性非淋白血病最多为1.62/10万,其次为急淋白血病(0.69/10万),慢粒白血病为(0.36/10万),慢淋白血病少见(0.05/10万),其他类型者为0.03/10万。

三、年龄分布

成人急性白血病中以急粒白血病最多见。儿童中以急淋白血病较多见。慢粒白血病虽年龄增长发病率逐渐升高。慢淋白血病发病在50岁以后才明显增多。

四、性别分布

白血病发病男性稍微高于女性(1.18:1),即使在男女发病差别较不明显的儿童,其急性淋巴细胞白血病的发病率也高于女性(5:4)。在成人急性白血病中,男女之比约为3:2,在慢性淋巴细胞白血病中,男女之比约为2:1。

五、城乡分布

我国以往曾有少数地区报道急性白血病的发病存在逐年

上升的趋势。但经过长期观察,中国科学院血液病研究所认为,历年统计的结果虽然有波动,但基本上稳定在相似的水平上。我国以往曾有少数地区报道急性白血病在城市的发病率高于农村,在1975~1977年全国恶性肿瘤死亡的调查中也发现,白血病死亡率城市高于农村。但在日本,1972年调查的白血病城乡分布情况则相反,美国的资料也不能肯定白血病的发病率存在城乡差别。

六、集积现象

国外有少数地区曾报道白血病发病存在集积现象,但除非洲的伯基特淋巴瘤与日本的急性T细胞白血病外,此现象不能被多数血液学家所证实。目前认为,儿童白血病的发病可能有轻度的集积趋势,但并不能因此肯定白血病是一种人们所习惯看待的传染病。非洲的伯基特淋巴瘤分布在经过中非的一个带状地区,每年的中数温度在60℃以上,中数降雨量大于50 cm。曾有人认为,伯基特淋巴瘤可能是以某种昆虫为媒介的疾病。有某些证据认为此病与疱疹病毒有关。但在其他地区极少能见到病理表现、发病年龄以及治疗反应与伯基特淋巴瘤相似的肿瘤。在日本,成人急性T细胞白血病于西南部的发病率较高,与疱疹病毒的血清流行病学调查的结果相符。

第三节 白血病分类

目前国际及国内主要协作组的白血病的分类方案见表1-3和表1-4,第六届国际白血病染色体协作组提出的AML染色体分类方案见表1-5。此外,对上述协作组工作

分类的一些少见类型的白血病,如急性红血病、急性肥大细胞白血病、急性嗜碱细胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性髓性白血病等本节也作简单介绍。

一、AML 分类

(一) FAB 分类 (Bennett 等, 1985)

法、美、英三国协作组于 1976 年提出了急性非淋巴细胞白血病的形态学诊断标准, 1985 年又提出了修改建议, 现归纳如下。

M₁: 原粒细胞 (I + II 型) 在非红系细胞中占 90%, 此原粒细胞中至少有 3% 原粒细胞过氧化酶或苏丹黑染色阳性, 早幼粒细胞以下的阶段粒细胞或单核细胞 < 10%。

M₂: 原粒细胞 (I + II 型) 在非红系细胞中占 30% ~ 89%, 早幼粒细胞以下阶段至中性分叶核粒细胞 > 10%, 单核细胞 < 20%; 如有的早幼粒细胞形态特点既不象原粒 I 型或 II 型, 也不象早幼粒细胞 (正常的或多颗粒型), 核染色很细, 有一二个核仁, 胞浆丰富, 嗜碱性, 有不等量的颗粒, 有时颗粒聚集, 这类细胞 > 10% 时, 亦属于此型。

表 1-3 慢性白血病的分类

髓 系	淋巴系 (Bennett 等, 1985)
慢性髓性白血病 (CML)	B 细胞系:
Ph 染色体阳性的慢性髓性白血病 (Ph ⁺ CML)	B 细胞慢性淋巴细胞白血病 (B-CLL) 混合性慢性淋巴细胞白血病
Ph 染色体阴性的慢性髓性白血病 (Ph ⁻ CML)	B 幼淋巴细胞白血病 (B-PLL)
婴幼儿型慢性髓性白血病 (Juv-CML)	毛细胞白血病 (HCL)

髓 系	淋巴系(Bennett 等,1989)
慢性嗜酸性粒细胞白血病(CEL)	毛细胞白血病变异型(HCL-V)
慢性嗜中性粒细胞白血病(CNL)	伴循环绒毛样淋巴细胞的脾脏淋巴瘤(SLVL)
慢性巨核细胞白血病	非霍奇金淋巴瘤的白血病期(NHL-LP)
	伴周围血病变的淋巴浆细胞淋巴瘤
	浆细胞白血病(PCL)
	T 细胞系:
	T 细胞性慢性淋巴细胞白血病(T-CLL)
	T 幼淋巴细胞白血病(T-PLL)
	成人 T 细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)
	Sezary 综合征

M₃:骨髓中以多颗粒的早幼粒细胞为主。

M₄:有以下多种情况:

(1)骨髓中非红系细胞中原始细胞>30%,原粒细胞加早幼、中性中幼及其他中性粒细胞在30%~79%,不同成熟阶段的单核细胞(常为幼稚及成熟单核细胞)>20%。

(2)骨髓像如上所述,外周血中单核细胞系(包括原始、幼稚及单核细胞) $\geq 5 \times 10^9/L$ 。

(3)外周血单核细胞系 $< 5.0 \times 10^9/L$,而血清溶菌酶以及细胞化学支持单核细胞系的细胞有显著数量者。

(4)骨髓像类似M₂,而单核细胞系>20%,或血清溶菌酶超过正常 $[(11 \pm 4) \text{mg/L}]$ 的3倍或尿溶菌酶超过正常(2.5mg/L)的3倍。

(5)骨髓像类似M₂,而外周血单核细胞 $\geq 5 \times 10^9/L$ 时亦