

新进展

2002

血液病学

新进展

NEW PROGRESS

主编 沈志祥



人民卫生出版社

2002—血液病学新进展

主 编 沈志祥

副主编 李军民 曾晓颖

编 者 (以姓氏笔画为序)

王爱华 王 焰 史占忠 刘元昉
闫 骅 沈志祥 沈 杨 李军民
李秀青 吴 文 张苏江 张 莉
陈秋生 陈 钰 陈 瑜 郑 宇
姚一芸 胡钧培 徐颖洁 游建华
程 澍

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

2002 血液病学新进展/沈志祥主编. —北京:

人民卫生出版社, 2002

ISBN 7-117-05183-3

I . 2… II . 沈… III . 血液病-研究-进展

IV . R552

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 085587 号

2002——血液病学新进展

主 编: 沈 志 祥

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail : pmph@pmph.com

印 刷: 三河市潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 880×1230 1/32 印张: 15.75

字 数: 376 千字

版 次: 2002 年 12 月第 1 版 2002 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-05183-3/R·5184

定 价: 26.50 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前言

近年来,由于相关基础学科的飞速发展,对血液病的发病机制和治疗等方面的研究也取得了长足进展:新的更合理的血液疾病分类方法的建立;基础研究的发现日新月异;第一个人工合成的靶基因药物——格列卫的问世;单克隆抗体在临床上的广泛应用;非清髓性移植概念的确立及其在临床的应用等。当前血液病的治疗在既往化学治疗、放射治疗、造血干/祖细胞移植和诱导分化治疗的基础上,又出现了促凋亡治疗、生物治疗、免疫治疗和靶基因治疗。

参与编写本书的作者为上海第二医科大学附属瑞金医院从事血液病临床和基础研究的中青年医师、专家和教授,他们具有较丰富的临床经验和研究基础,熟悉国内外的动态,并以自身的专长经验结合国内外最新进展,撰写成本书。

本书介绍了血液肿瘤的最新分类;急性早幼粒细胞性白血病的砷剂和维甲酸治疗;霍奇金和非霍奇金淋巴瘤的最新分型、治疗进展,尤其对免疫治疗在淋巴瘤的应用进行了重点介绍;在多发性骨髓瘤方面,重点介绍了沙利度胺在多发性骨髓瘤中的应用;在干细胞移植方面,介绍了非清髓性移植和巨细胞病毒的防治;在出血性疾病方面,介绍了免疫性血小板减少机制的进展及血友病基因治疗的进展。本书也对基础研究的最新进展进行了介绍。

新进展进行了介绍，包括药物基因组学及其在血液病中的应用、血管新生与血液系统肿瘤等，为从事血液病、肿瘤研究及治疗的临床和研究人员提供了重要的参考资料。

本书适合从事血液专业、肿瘤专业及其他相关专业的各级临床医师、相关研究人员和医科大学师生。

由于编者水平有限，本书的内容可能会遗漏某些最新的研究成果，有的尚可能存在不足之处，希望广大读者和专家予以批评和指正。

编 者

2000 年 8 月

目 录

第一章	血液肿瘤的世界卫生组织 (WHO) 最新分类.....	1
第二章	单克隆抗体在急性髓细胞性白血病 治疗中的应用	19
第三章	砷剂治疗急性早幼粒细胞性白血病的临床和 作用机制	40
第四章	慢性粒细胞白血病的研究进展	68
第五章	慢性淋巴细胞性白血病的研究进展	104
第六章	骨髓增生异常综合征的分型和治疗进展	137
第七章	霍奇金淋巴瘤的治疗进展	172
第八章	非霍奇金淋巴瘤的分类进展	192
第九章	小 B 淋巴细胞疾病的遗传学和免疫学改变	235
第十章	淋巴瘤的免疫治疗	268
第十一章	多发性骨髓瘤的治疗进展	298
第十二章	沙利度胺治疗血液肿瘤	315
第十三章	免疫性血小板减少性紫癜发病机制 的研究进展	329
第十四章	遗传性血管性血友病 (vWD) 的研究进展	341
第十五章	血友病基因治疗的进展	350
第十六章	妊娠期血液肿瘤的处理	375

第十七章	维 A 类化合物及其临床应用	392
第十八章	血液肿瘤患者重症粒细胞缺乏合并 感染的治疗	403
第十九章	非清髓性移植治疗血液系统恶性肿瘤	425
第二十章	血管新生与血液肿瘤	452
第二十一章	药物基因组学及其在造血系统 肿瘤中的应用	476

第一章

血液肿瘤的世界卫生组织(WHO)最新分类

为了有世界范围内统一的血液系统肿瘤分类标准,便于治疗和学术交流,1995年,在血液病理学协会和欧洲血液病理学家协会的联合组织下,开始了为期5年的更新与修订世界卫生组织(WHO)关于血液系统肿瘤最新分类的计划。来自全世界的50多位病理学家参与了修订工作,另有40多位血液学专家和肿瘤学专家组成了临床顾问委员会(CAC),以确保该分类法在临床的实用性。1997年11月在弗吉尼亚的Airlie House,所有的CAC成员、WHO的病理学家及两大协会的执行委员会成员参加了关于分类的讨论会,并对分类中的大部分问题达成共识,残留的问题将在以后几年的会议中陆续解决。最后的分类意见由WHO发表。

WHO血液系统肿瘤新的分类主要依据细胞系来源确定肿瘤的类型,包括四种类型:髓系肿瘤、淋巴系肿瘤、组织细胞肿瘤和肥大细胞肿瘤。在每一类型内,根据细胞形态学、免疫表型、遗传学特点和临床特点来确定不同的病种。新的分类虽有不足之处,但它代表国际上认定和处理独特疾病能力的一个重要进展;同时,它还为确定新病种的诊断、命名留有余地。WHO新的分类已经引起血液肿瘤学、病理学及有关专业医师的广泛重视,并将在今后的工作中促进对血液肿瘤的统一认

识、协作与交流。

【髓系肿瘤】

在 FAB 分类中髓系肿瘤包括 3 类：急性髓系白血病 (AMLs)，骨髓增生异常综合征 (MDSs) 及骨髓增殖性疾病 (MPDs)。新的 WHO 分类建议将髓系肿瘤分为 4 类：骨髓增殖性疾病 (MPDs)，骨髓增生异常综合征 (MDSs)，骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病 (MD/MPDs)、急性髓系白血病 (AMLs)。各类髓系肿瘤，根据细胞形态学、免疫表型、遗传学特点和临床特点，又进一步被分类。

一、骨髓增殖性疾病

骨髓增殖性疾病 (MPDs) 是一类“有效的”造血干细胞克隆增殖性疾病。表现为外周血一系或多系血细胞增多，肝脾肿大，骨髓中成熟的血细胞增多，且无病态造血。它包括以下几类 (表 1)。

表 1 骨髓增殖性疾病 (MPDs) 的 WHO 分类

慢性粒细胞性白血病 (CML), Ph 染色体阳性 [t(9;22)(q34;q11), BCR/ABL]

慢性中性粒细胞性白血病

慢性嗜酸性粒细胞性白血病/高嗜酸性粒细胞综合征

慢性特发性真性红细胞增多症

原发性血小板增多症

骨髓增殖性疾病, 不能分类的

二、骨髓增生异常综合征

骨髓增生异常综合征 (MDSs) 是克隆性病态造血性疾病。过去, MDSs 被分为 5 型：难治性贫血 (RA)，难治性

贫血伴环形铁粒幼红细胞增多型 (RARS), 难治性贫血伴原始细胞过多型 (RAEB), 难治性贫血伴原始细胞过多转化型 (RAEB-T), 慢性粒-单核细胞性白血病 (CMML)。而新的 WHO 分类已将后两种剔除。因为 RAEB-T 中原始细胞占 20%~30%, 与原始细胞占 30% 以上的 AML 比较, 两者在预后及治疗上相似。目前, 分类组专家已达成一致协议, 应将 AML 的诊断标准降低为 20% 以上的原始细胞数, RAEB-T 的命名也随之不复存在了。慢性粒-单核细胞性白血病 (CMML), 因其兼有骨髓增殖及增生不良的特点, 是归在 MPD 还是 MDS 中, 存在争议。最后讨论的结果, 将其另立一类, 归为骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病 (MD/MPDs)。

MDS 可伴有染色体异常, 其中伴 5 号染色体长臂缺失者, 预后良好, 不易进展至白血病, 称 5q⁻ 综合征, 故新的分类将它单独列为一型。近来研究还发现, MDS 即使原始细胞不足 5%, 但有粒系及巨核系病态造血时, 预后不良, 易进展至白血病。鉴于它与仅累及红系的一般难治性贫血预后完全不同, 故新的分类将它单独列开, 归为难治性血细胞减少症, 有多个细胞系病态造血。以下 (表 2) 是骨髓增生异常综合征 (MDSs) 的 WHO 分类。

表 2 骨髓增生异常综合征 (MDSs) 的 WHO 分类

难治性贫血, 仅有红系病态造血 (RA)
难治性贫血伴环形铁粒幼红细胞增多 (RARS)
难治性血细胞减少症, 有多个细胞系病态造血
难治性贫血伴原始细胞过多型 (RAEB)
5q ⁻ 综合征
骨髓增生异常综合征, 无法归类的

三、骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病 (MD/MPDs)

另有一些疾病既有骨髓增殖的特点,又伴有骨髓病态造血。例如慢性粒-单核细胞性白血病 (CMML),一部分患者有骨髓增殖表现,中性粒细胞及单核细胞增多,白细胞计数 $\geq 13\ 000/\mu\text{l}$,伴脾肿大,称 MP-CMML;另一部分患者骨髓似 RAEB 加单核细胞增多的表现,白细胞计数 $< 13\ 000/\mu\text{l}$,且无脾肿大,称 MD-CMML。比较两者的细胞遗传学、癌基因突变、体外克隆生长及临床预后,差异不大。故它们是一个疾病群体的两种表现,将这一疾病归为 MDS 或 MPD 均不合适。此外,在慢性粒细胞性白血病 (CML) 中,有一部分患者无 Ph 染色体及 BCR/ABL 融合基因,且常伴有多系病态造血,预后明显比 Ph^+ 患者差,称不典型慢性粒细胞性白血病 (aCML),有必要将它从 CML 中区分出来。最后讨论认为,将这类疾病单独列为骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病 (MD/MPDs)。其中儿童 CMML 的生物学特点有别于成人 CMML,命名为幼年粒单核细胞性白血病 (JMML),也归入 (MD/MPDs) 中。以下 (表 3) 是骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病 (MD/MPDs) 的 WHO 分类。

表 3 骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病 (MD/MPDs) 的 WHO 分类

慢性粒-单核细胞性白血病 (CMML)

不典型慢性粒细胞性白血病 (aCML), 无 Ph 染色体及 BCR/ABL 融合基因

幼年粒单核细胞性白血病 (JMML)

四、急性髓系白血病在对急性髓系白血病 (AMLs) 的分类

讨论围绕以下几点展开: ①FAB 分类结合形态学与细胞

组化特点, 将急性髓系白血病 (AMLs) 分为 $M_0 \sim M_7$ 共 8 型。近年来分子生物学及细胞遗传学的飞速发展, 使人们对血液肿瘤尤其是 AML 的认识进一步深入。研究发现, AML 中存在一些重复出现的染色体异常, 它们与细胞形态学及疾病的临床过程相关, 但除了 $t(15; 17)$ 与 M_3 存在一致性外, 其他染色体异常无法与 FAB 分类统一起来。②鉴于骨髓原始细胞占 20%~30% (相当于 RAEB-T) 与占 30% 以上 (AML) 比较, 两者预后相似, 故考虑应将 AML 的诊断标准下调至原始细胞 20% 的界限, 并剔除 RAEB-T 的命名。③部分 AML 患者常伴有多系病态造血, 部分为 MDS 转化而来, 部分先无 MDS 病史, 它们的预后均较差, 应单独考虑。④烷化剂及其他治疗药物相关的 AML, 不同于原发 AML, 常伴染色体异常, 预后不良, 应单独考虑。

讨论结果, 新的 WHO 分类进一步将 AMLs 分为 4 个群体: ①有重复出现的染色体易位的 AMLs; ②AML 伴多个细胞系病态造血; ③治疗相关的 AML 和 MDS; ④AML 无法归类的。详见表 4。

表 4 急性髓系白血病 (AMLs) 的 WHO 分类

有重复出现的染色体易位的 AMLs

AML 伴 $t(8; 21)(q22; q22)$, AML1(CBF- α)/ETO

急性早幼粒细胞性白血病 [$t(15; 17)(q22; q11-12)$ 及变异型, PML/RAR α]

AML 伴骨髓中异常嗜酸性粒细胞 [$inv(16)(p13q22)$ 或 $t(16; 16)(p13; q11)$, CBF β /MYH11]

AML 伴 11q23(MLL)异常

AML 伴多个细胞系病态造血

先前有骨髓增生异常综合征病史

先前无骨髓增生异常综合征病史

治疗相关的 AML 和 MDS

烷化剂相关的

鬼臼毒素相关的

其他类型

AML 无法归类的

AML 微分化型(M_6)

AML 未分化型(M_1)

AML 部分分化型(M_2)

急性粒单核细胞性白血病(M_4)

急性单核细胞性白血病(M_5)

急性红白血病(M_6)

急性巨核细胞性白血病(M_7)

急性嗜碱性粒细胞性白血病

急性全髓增生伴骨髓纤维化

当然,新的 AMLs 分类仍有不尽如人意之处,各分类间存在交叉。比如治疗相关 AML 可先前有 MDS,有些染色体易位可同时出现在治疗相关 AML 及多系病态造血的 AML 中。随着研究的进一步深入,不久的将来还会对此分类进行更好的修订。

【淋巴系肿瘤】

1994 年修订的欧美淋巴瘤分类 (REAL 分类),是根据形态学、免疫表型、遗传特征及临床特点对疾病进行分类的。WHO 在此基础上结合几年来运用 REAL 分类的经验,略作修改,制定了新的 WHO 淋巴系肿瘤的分类。修订包括一些

命名的改变, 变异型、亚群的分类, 假定型的确定等。分类将淋巴系肿瘤主要分为 T/NK 细胞肿瘤、B 细胞肿瘤及霍奇金病。

一、T/NK 细胞、B 细胞肿瘤

T/NK 细胞、B 细胞肿瘤可进一步分为: 前 T、B 细胞即淋巴母细胞肿瘤 (急性淋巴细胞性白血病和淋巴母细胞淋巴瘤) 及成熟 (外周) T、B 细胞肿瘤。成熟 T、B 细胞肿瘤依据主要临床表现 (播散/白血病型, 原发结外、结内为主) 再进一步划分, 在此基础上又再分为几个亚群。以下 (表 5、表 6) 分别是 T/NK 细胞、B 细胞肿瘤的 WHO 分类。

表 5 T/NK 细胞肿瘤的 WHO 分类

前 T 细胞肿瘤

前 T 淋巴母细胞淋巴瘤/白血病 (前 T 细胞急性淋巴细胞性白血病)

成熟 (外周) T/NK 细胞肿瘤

T 细胞幼淋巴细胞性白血病

T 细胞大颗粒淋巴细胞性白血病

侵袭性 NK 细胞性白血病

成人 T 细胞淋巴瘤/白血病 (HTLV-1⁺)

结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型

肠病型 T 细胞淋巴瘤

肝脾 γ/δ T 细胞淋巴瘤

蕈样霉菌病/Sézary 综合征

皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤

血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤

外周 T 细胞淋巴瘤, 无法归类的

间变性大细胞淋巴瘤, T/null 细胞, 原发皮肤型

间变性大细胞淋巴瘤, T/null 细胞, 原发系统型

表 6 B 细胞肿瘤的 WHO 分类

前 B 细胞肿瘤

前 B 淋巴母细胞淋巴瘤/白血病(前 B 细胞急性淋巴细胞性白血病)

成熟(外周)B 细胞肿瘤

B 细胞慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

B 细胞幼淋巴细胞性白血病

毛细胞白血病

淋巴浆细胞样淋巴瘤

套细胞淋巴瘤

滤泡淋巴瘤

结外黏膜相关淋巴组织(MALT)边缘带 B 细胞淋巴瘤

结型边缘带 B 细胞淋巴瘤(+/-单核细胞样 B 细胞)

脾边缘带 B 细胞淋巴瘤(+/-绒毛淋巴细胞)

弥漫大 B 细胞淋巴瘤

纵隔大 B 细胞淋巴瘤

血管内大 B 细胞淋巴瘤

原发渗出性淋巴瘤

Burkitt's 淋巴瘤/Burkitt's 细胞白血病

浆细胞骨髓瘤/浆细胞瘤

在 T/NK 细胞、B 细胞肿瘤的分类中,讨论围绕下列问题展开。

(一) 前淋巴细胞肿瘤

前淋巴细胞肿瘤包括急性淋巴细胞性白血病(ALL)和淋巴母细胞淋巴瘤。它们是否为同一疾病的不同临床表现?讨论认为它们是生物学上的同一疾病,分别表现为骨髓血液累及和实体瘤形成。过去 ALL 按 FAB 分为 L₁、L₂、L₃,但这一分类不能反映免疫表型、遗传特点及临床特点,显然已

不合适。其中的 I_3 ，其实相当于 Burkitt's 淋巴瘤的白血时期。此外，染色体异常在 ALL 预后中的重要作用已引起关注，有必要在分类中加以考虑。这就有了新的 ALL 分类（表 7）。

表 7 急性淋巴细胞性白血病 (ALL) 的 WHO 分类

前 B 细胞急性淋巴细胞性白血病 (细胞遗传学亚型)

$t(9;22)(q34;q11)BCR/ABL$

11q23 MLL 重组

$t(1;19)(q23;p13)E2A/PBX1$

$t(12;21)(p12;q22)ETV/CBF\alpha$

前 T 细胞急性淋巴细胞性白血病

Burkitt's 细胞白血病

(二) 成熟淋巴细胞肿瘤

1. 成熟 (外周) T/NK 细胞肿瘤 不同的 T/NK 细胞肿瘤可包含多种细胞组分 (小细胞、大细胞、间变细胞)；免疫表型在不同的 T/NK 细胞肿瘤间存在重叠；细胞遗传学与 T/NK 细胞肿瘤之间也无特定关系。所以，细胞大小、免疫表型、细胞遗传学在区分不同 T/NK 细胞肿瘤上的意义不大。WHO 委员会认为，应根据临床综合征来定义和分类外周 T/NK 细胞肿瘤，因为研究发现，临床综合征和肿瘤的主要发生部位，常是决定不同外周 T/NK 细胞肿瘤生物学行为的重要因素。新的 WHO 分类将外周 T/NK 细胞肿瘤按临床表现 (播散/白血病型、结外为主型、结内为主型) 进一步分类。表 8 为外周 T/NK 细胞肿瘤，播散/白血病型及其变异型。表 9 为结外为主的外周 T/NK 细胞肿瘤及其变异型和亚型。表 10 为结内为主的外周 T/NK 细胞肿瘤及

其变异型。

表 8 外周 T/NK 细胞肿瘤，播散/白血病型及其变异型

T 细胞幼淋巴细胞性白血病，形态学变异：

小细胞型

脑形细胞

T 细胞大颗粒淋巴细胞性白血病

侵袭性 NK 细胞性白血病

Sezary 综合征

成人 T 细胞性白血病/淋巴瘤 (HIV-1⁺)，临床变异型：

急性型

淋巴瘤样

慢性型

冒烟型

霍奇金样

表 9 外周 T/NK 细胞肿瘤，结外为主型及其变异型和亚型

结外 NK/T 细胞淋巴瘤，鼻型

肠病型 T 细胞淋巴瘤

肝脾 γ/δ T 细胞淋巴瘤

皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤

蕈样霉菌病及变异型

变形性骨炎样网状细胞增多症

MF-相关的滤泡粘蛋白沉积症

肉芽肿性松弛性皮肤病

原发皮肤 CD30⁺T 细胞淋巴增殖性疾病

淋巴瘤样丘疹病，A 型和 B 型(尚不属于肿瘤)

原发皮肤的间变性大细胞淋巴瘤 T/null 细胞型

介于两者间的损害(尚不属于肿瘤)