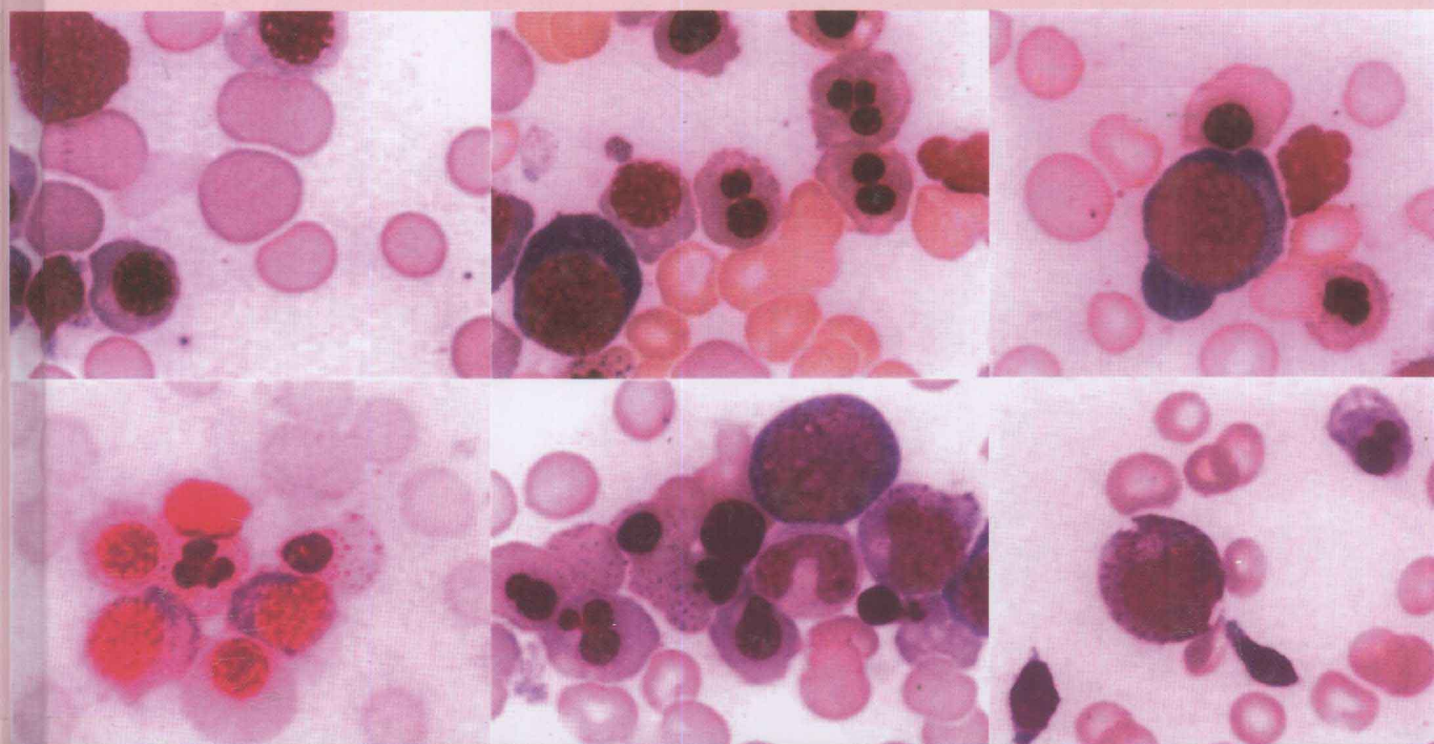


第3版

骨髓增生异常综合征

Myelodysplastic Syndrome

主编 浦 权



科学出版社

骨髓增生异常综合征

Myelodysplastic Syndrome

(第3版)

主 编	浦 权						
副主编	浦 杰	李 晓					
编 委	浦 权	浦 杰	李 晓	常春康			
	梁建英	杨梅如	石 军	陶 英			
秘 书	常春康						

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

骨髓增生异常综合征(MDS)是一种威胁人类健康的常见血液病,其发病率有日益增加趋势,较急性髓细胞白血病的发病率高3~4倍。推算我国每年约有30万例新增患者,故而受到广大血液学工作者的高度重视。近10多年来,本症在基础理论、诊断和治疗等各个方面均取得了长足进展。第3版系收集国际上大量有关的最新文献,结合编者的实践与体会编写而成。全书共23章,系统而又全面地论述了与本症相关的流行病学、病因学、细胞动力学、细胞遗传学、分子遗传学、免疫学、凋亡与干细胞生物学等基础理论的研究成果;第8章开始介绍与本症相关的所有临床问题,包括WHO 2008年和2009年修正分型诊断、新的治疗途径,以及各种疗法的最新进展。此外,书后附录中介绍了100个与MDS诊断和治疗相关的问题及其答案,不仅可供血液病医生在日常诊疗工作中参考,也可供患者及其家属在病员漫长的疗养生活中参考与借鉴。

本书内容新颖、资料丰富、结构严谨、文字流畅,适合于各层次的血液病专业人员,内科、儿科医生,血液病检验工作者,以及医学院校师生学习和参考。

图书在版编目(CIP)数据

骨髓增生异常综合征 / 浦权主编. —3版. —北京:科学出版社, 2011
ISBN 978-7-03-029617-7

I. 骨… II. 浦… III. 骨髓增生异常-综合征-诊疗 IV. R551.3

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第229753号

责任编辑:杨小玲 / 责任校对:郭瑞芝

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>

双青印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2011年1月第3版 开本:787×1092 1/16

2011年1月第二次印刷 印张:29

印数:1—1500

字数:684 000

定价:118.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前言

当医生提出“骨髓增生异常综合征”(MDS)或“骨髓增生异常瘤”(MDN)这一深不可测的诊断病名时,常使患者深感迷惑。典型的反应是:“医生你在说什么呀!”事实是,血液学术语 MDS 不仅是前瞻性的,而且又是广义的。它是一组包括白血病前期和冒烟性白血病在内的特殊综合病症。早在 1994 年,约 80 位血液和肿瘤学专家在美国芝加哥召开了第三届国际 MDS 骨髓专题讨论会,与会者一致认为,单纯以血细胞形态学为基础的 FAB 分型系统存在不少争议之处。自 1995 年起,欧洲病理学工作者协会和欧洲血液病理学会着手致力于制订一个新的 WHO 血液肿瘤分类方案的准备工作。随后,WHO 于 1997 年 11 月在弗吉尼亚召开了造血和淋巴组织恶性疾病分类和血液病理学讨论会,会上对 MDS 的 FAB 分型进行了全面修正。在此后的十多年间,有关 MDS 的生物学、分型、实验室检查和临床研究诸领域发展迅速,日新月异。但直至 2004 年前,国际上从未批准任何一种用于治疗 MDS 的药物。之后 4 年内,就有 4 种新药陆续被美国食品和药品监督管理局(FDA)批准上市供 MDS 治疗用,包括:5-氮(杂)胞苷、来那利度胺、地西秦平,以及一种专供治疗铁过度堆积的新型口服铁螯合剂“地拉罗司分散片”。自 2001 年 WHO 对 MDS 分型的第三个版本发表以来,本症在基础理论、遗传学和临床研究诸方面又取得了长足进展。致使 WHO 又重新协商制订了关于 MDS 和相关髓细胞系肿瘤分型的 2008 年第四个版本,并于 2009 年又再次作了修正与补充。本书第 3 版即是根据近年来 MDS 在基础理论、诊断分型和临床治疗等方面的主要研究成果编写而成。

近些年来,我们在日常诊疗工作中经常遇到不少 MDS 患者希望能了解罹患此征后的详情细节,诸如血和骨髓检验、病程和预后、日常生活与饮食调节的相关信息,以及各种治疗药物和血制品应用等对他(她)们生存和生活质量的影响。为此,我们在书后附录中介绍了 100 个与 MDS 诊断和治疗相关的问题及答案,以期不仅可供血液病医生在日常诊疗工作中参考,也可供 MDS 患者本人及其家属在病员漫长的疗养生活中参考与借鉴。

编者才疏学浅,本版在内容与文字方面难免存在不足,尚望读者批评指正,幸甚!

上海交通大学附属第六人民医院

血液科和血液病理研究室教授、主任医师

复旦大学兼职教授

上海道培医院血液病理实验室主任医师

苏州大学兼职教授

附属一院江苏省血研所血液病理室顾问

浦 权

2010 年 5 月

第2版前言

现代,老年人的血细胞减少症像男性老人中的前列腺癌一样常见。如果某人能长寿,那么,他(她)罹患血细胞减少的机会也将相应提高。近些年来,对“亚健康”妇女克隆性的研究证明,单克隆造血的发生率随年龄的增长而相应增多。其次,外观体弱的“亚临床型”老人,血液检查往往无明显的血细胞减少现象,但骨髓检验则可显示一系或多系血细胞病态造血的特点。把以上两者结合起来看,表明随着年龄的增长,骨髓干细胞池内造血干、祖细胞的绝对数已明显降低。与此同时,骨髓已处于寡克隆状态之中,相应地在细胞形态学上就出现“病态造血”的表现。是何原因最终会转型成增生性、隐潜性的骨髓增生异常综合征,对其进行探索是摆在血液学和病理学工作者面前的一项严峻挑战。

近20多年,在血液学临床工作中,骨髓增生异常综合征(MDS)是一组信息度非常不定的典型“灰区病”,故而是医学灰学领域的主要研究对象,并吸引广大血液学工作者的广泛关注。众所周知,不少MDS患者实系急性髓细胞白血病(AML)前期,由于白血病干细胞顺序细胞死亡(凋亡)的加速与增殖之间的动态平衡,使得某些MDS患者存活多年,甚至经10~15年仍维持原状。一旦此种平衡失控而致白血性克隆增殖加速,AML即随之而起。

已知,白血病前期MDS髓内包含非常异质性的细胞群体,其中多数属于转型祖代细胞的后裔,这与AML仅存在单一白血性原始细胞群完全不同。目前,MDS还不存在满意的动物模型,MDS克隆细胞的髓内过度凋亡是疾病的重要标志,而此种细胞株在组织培养中的“长命不朽”也是本征的重要病理特征。临床上,本病治疗的最终目标在于根除恶性克隆,才能使正常造血得以重建。但在过去20多年,MDS的治疗进展有限,不同亚型患者带有不同的分子异常,诸如失常的甲基化作用,早期凋亡作用的增强等。当前,某些治疗药物对某些MDS亚型显示有一定的疗效,对这些药物作用机制的深入了解,能促进特异性靶向治疗的进一步发展。人们期待着新的、更有效的综合治疗策略的来临!

本书系统而又全面地论述了近些年来世界范围内有关MDS基础理论和临床研究的各个方面。全书共28章,覆盖MDS的所有领域。能充分反映近些年来国际有关此专题的主要研究成果。

限于著者才疏学浅,书中难免存在某些缺点和错误,敬请读者批评与指正,幸甚!

浦 权

上海交通大学附属第六人民医院

上海市第六人民医院

2004.10

目 录

第 1 章 总论	1
第 1 节 概论	1
第 2 节 命名演变与发展	3
第 3 节 对 WHO 新分型的初步评价	13
第 2 章 骨髓增生异常综合症的病因学	15
第 3 章 骨髓增生异常综合症的基本病理机制	26
第 1 节 骨髓基质微环境异常	26
第 2 节 造血干细胞及其子代细胞的内在异常	29
第 4 章 骨髓增生异常综合症与凋亡	36
第 1 节 MDS 凋亡的生物学特征	36
第 2 节 凋亡的检测	37
第 3 节 MDS 凋亡的证据	38
第 4 节 MDS 凋亡的结局	42
第 5 节 MDS 凋亡增强的机制	43
第 6 节 与凋亡相关的一些问题	47
第 5 章 骨髓增生异常综合症的细胞遗传学	50
第 1 节 概论	50
第 2 节 不同亚型时畸变类型的比较	52
第 3 节 特异性染色体改变	54
第 4 节 细胞形态与染色体异常	61
第 5 节 染色体改变的临床意义	62
第 6 节 染色体改变与预后	64
第 6 章 骨髓增生异常综合症的分子遗传学	70
第 1 节 概论	71
第 2 节 肿瘤基因	74
第 3 节 肿瘤抑制基因	79
第 4 节 生长因子与受体	80
第 5 节 MDS 克隆性的分子分析	80
第 6 节 转型中凋亡的分子机制	81
第 7 节 转型中新的预测因素——遗传标记物	83
第 7 章 骨髓增生异常综合症的免疫学	88

第1节	免疫异常的临床证据	88
第2节	免疫异常的实验室证据	92
第3节	病态发育过程淋巴系统受罹的证据	97
第4节	MDS 免疫治疗的证据	101
第5节	淋巴细胞受罹模式	101
第8章	骨髓增生异常综合征的临床学	104
第1节	临床表现	105
第2节	血象的改变	109
第3节	血液生化与细胞功能的改变	111
第9章	骨髓增生异常综合征的细胞形态学及 2008 年前分型诊断	116
第1节	概论	116
第2节	MDS 的细胞形态学	117
第3节	MDS 的原始细胞	120
第4节	MDS 国际形态学工作组关于原始细胞和环形铁粒幼细胞定义及其计算的建议	122
第5节	血液细胞化学染色	124
第6节	MDS 的诊断与早年分型	125
第7节	MDS 的相关状态	138
第8节	关于 WHO 分型的一些新认识	139
第10章	骨髓增生异常综合征及相关髓细胞系肿瘤 WHO 2008 年和 2009 年修正分型	144
第1节	WHO 髓细胞系肿瘤新分型的修订背景及其原则	144
第2节	骨髓增生异常综合征的诊断与分类	148
第3节	骨髓增生异常性和骨髓增殖性肿瘤混合型	153
第4节	骨髓增殖性肿瘤和伴嗜酸粒细胞增多的髓细胞系肿瘤	154
第5节	急性髓细胞白血病和相关前体细胞肿瘤	157
第6节	系列不明急性白血病	162
第11章	骨髓增生异常综合征的骨髓组织病理学	165
第1节	概论	165
第2节	骨髓组织病理学改变	167
第3节	活检切片的组织形态学分类	169
第4节	涂片与切片组织学诊断中可能出现的问题	175
第5节	骨髓活检切片免疫组织形态学的研究	177
第6节	增生减退型 MDS 的骨髓组织病理学	180
第7节	继发骨髓纤维组织增生的 MDS	181
第8节	与 MDS 病理诊断相关的其他问题	181
第12章	增生减退型骨髓增生异常综合征	184
第1节	骨髓增生度的判断方法	184
第2节	增生减退型骨髓的定义	187

第 3 节	增生减退型 MDS	187
第 4 节	增生减退型 AML	189
第 5 节	Hypo-MDS、Hypo-AML 和 AA 之间的相互关系	191
第 13 章	治疗相关骨髓增生异常综合征	193
第 14 章	儿童骨髓增生异常综合征和幼年粒-单核细胞白血病	209
第 1 节	概论	209
第 2 节	儿童 MDS 的分类	214
第 3 节	幼年粒-单核细胞白血病	217
第 4 节	Down 综合征时的髓细胞白血病	221
第 5 节	骨髓增生异常综合征	223
第 15 章	骨髓增生异常综合征预后相关因素	231
第 1 节	概论	231
第 2 节	预后判定及预后积分系统的演变和发展	232
第 3 节	临床和生物学指标在判断预后中的价值	237
第 4 节	临床的预后指标	238
第 5 节	周围血检的预后指标	238
第 6 节	骨髓形态学的预后指标	240
第 7 节	FAB 和 WHO 分型与预后	243
第 8 节	染色体分析与预后	245
第 9 节	分子遗传学与预后	248
第 10 节	免疫表型与预后	249
第 11 节	体外骨髓培养与预后	250
第 12 节	关于判定预后的积分制	251
第 16 章	骨髓增生异常综合征的几个特殊问题	257
第 1 节	5q 综合征	257
第 2 节	纤维增生型 MDS	260
第 3 节	单纯血小板减少型 MDS (难治性血小板减少症)	262
第 4 节	伴特殊形态学特点的骨髓增生异常综合征	264
第 5 节	获得性非克隆性骨髓增生异常征	266
第 17 章	骨髓增生异常综合征治疗总论	269
第 1 节	MDS 与体外造血	269
第 2 节	MDS 支持、HGF 和铁螯合剂治疗的 NCCN 指导意见	270
第 3 节	危险因素的评价	271
第 4 节	MDS 治疗的目标与策略	273
第 5 节	MDS 疗效评定标准	275
第 6 节	支持与干预疗法	279
第 7 节	分化诱导剂	283
第 8 节	造血生长因子	288
第 9 节	细胞毒化疗	293

第 10 节	MDS 的铁过载及其处理	294
第 11 节	MDS 不同预后组处理总结	296
第 18 章	骨髓增生异常综合征生物靶向和其他新的治疗途径	299
第 1 节	概论	299
第 2 节	造血抑制 T 细胞: 免疫抑制治疗	301
第 3 节	外遗传基因调节: 低甲基化制剂	302
第 4 节	DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂	306
第 5 节	高三尖杉酯碱	307
第 6 节	玛洛泰靶向治疗	307
第 7 节	氧化性损伤保护剂	308
第 8 节	抗血管生成剂	310
第 9 节	受体酪氨酸激酶抑制剂	313
第 10 节	法尼醇转移酶抑制剂: 靶向生存信号	314
第 11 节	组蛋白脱乙酰基酶抑制剂	315
第 12 节	促分化相关制剂	316
第 13 节	靶向 PDF-受体和 FGF-受体融合基因	317
第 14 节	砷剂	317
第 19 章	骨髓增生异常综合征贫血的治疗	320
第 1 节	MDS 时贫血的机制	320
第 2 节	MDS 时贫血的治疗	323
第 20 章	骨髓增生异常综合征全血细胞减少的免疫调节及其处理	333
第 1 节	MDS 和再生障碍性贫血间的关系	333
第 2 节	MDS 时造血衰竭的起源	334
第 3 节	MDS 时免疫介导过程的证据	338
第 4 节	MDS 时免疫抑制的实验性治疗	341
第 5 节	免疫抑制剂治疗反应的预测和疗效标准	346
第 21 章	骨髓增生异常综合征的造血生长因子治疗	349
第 1 节	概论	349
第 2 节	细胞因子对造血的影响	350
第 3 节	粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的应用	361
第 4 节	粒细胞-集落刺激因子的应用	364
第 5 节	白介素类的应用	366
第 6 节	体内 HGF 对集落生成细胞的影响	369
第 7 节	体内 HGF 对恶性细胞克隆的影响	370
第 22 章	骨髓增生异常综合征的化学治疗和自身干细胞移植	373
第 1 节	概论	373
第 2 节	化学治疗	374
第 3 节	影响化疗结果的预后因素	379
第 4 节	自身干细胞移植	380

第 23 章 骨髓增生异常综合征异基因干细胞移植治疗	384
第 1 节 概论	384
第 2 节 MDS 时异基因干细胞移植的实施	386
第 3 节 MDS 时异基因干细胞移植的时机	392
第 4 节 影响异基因干细胞移植结果的相关因素	394
第 5 节 治疗相关（继发性）MDS 的移植	395
第 6 节 无关供者的应用问题	396
第 7 节 移植前诱导化疗的争议	397
第 8 节 为改善移植结果的新途径	398
第 9 节 几个特殊问题	401
第 10 节 结语与瞻望	402
附录 100 个与 MDS 诊断和治疗相关的问题	405

第1章 总 论

第1节 概 论

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 是由于全潜能干细胞水平上的恶性变所致分化障碍的一组克隆性、异质性造血干细胞病。临床以病态发育的血细胞形态学、细胞遗传学异常, 外加在多数病例中有原始细胞数不同程度的增多和血细胞减少症 (cytopenia) 的存在为主要特征。典型 MDS 通常累及若干主要造血细胞系统, 包括: 粒细胞系、单核细胞系、红细胞系和巨核细胞系。此外, 少数病例在形态学和遗传学上亦可累及其他相关细胞系, 即肥大细胞、树突状细胞和淋巴细胞。MDS 的造血干细胞显示增殖增强的同时, 细胞却保持一定程度的分化。一系或多系血细胞显示病态发育 (dysplasia), 所有三系 S 期细胞均示凋亡增强以及无效造血, 进而导致外周血细胞减少症和骨髓增生异常活跃共存。

在血液学领域内, 骨髓增生异常综合征 (MDS) 是一种信息度非常不定的典型“灰区病” (grey zone disease), 故而是“医学灰学领域”的主要研究对象之一。

按国际惯例, 在系统论和控制论中, 以颜色显示信息度, 凡信息确定 (已知) 的为白色; 信息不确定 (未知) 的为黑色; 部分确定、部分又不确定的为灰色。灰学就是以信息不完全确定的灰色系统为主要研究对象, 运用特定的方法去研究和描述信息不完全确定的疾病或系统, 并进行预测、决策和控制的一种崭新理论。

急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一组以髓内原始细胞进行性蓄积和正常造血功能衰竭为特征的克隆性恶性血液病。其时, 白血病细胞克隆仍保持自我复制力, 但分化力障碍或几近消失, 致使白血病细胞迅速扩张。在 AML 的发展过程中, 通过回顾性分析证明, 25%~50% 的 AML 患者于病前常先出现一个进行性骨髓衰竭和造血功能异常的时期, 此种血液异常状态即谓“白血病前期” (preleukemia 或 preleukemic phase, PL)。Saarni 和 Linman 于 1973 年首次发表了关于“白血病前期性贫血” (preleukemic anemia) 的文献回顾。早年国外文献中用以描述 MDS 的同义名很多, 包括: 伴假性再生障碍性贫血的白血病前期性贫血 (preleukemic anemia with pseudoaplastic anemia)、白血性贫血 (leukanemia)、难治性正幼细胞性贫血 (refractory normoblastic anemia)、Di Guglielmo 综合征、全骨髓增生症 (panmyelosis)、特发性获得性骨髓增生异常症 (idiopathic acquired myelodysplasia)、白血病前期性急性白血病 (preleukemic acute leukemia)、白血病先驱状态 (herald state of leukemia)、冒烟性急性白血病 (smoldering acute leukemia)、急性冒烟性白血病 (acute smoldering leukemia)、冒烟性髓细胞白血病状态 (smoldering myeloid leukemic states)、白血病前期性贫血 (preleukemic anemia)、白血病

前期 (preleukemia, PL) 和白血病前期综合征 (preleukemic syndrome, PLS) 等。由于恶性克隆保留有一定程度的分化潜力, 故克隆扩张比较缓慢。乏力、苍白和黏膜出血是文献复习中最为常见的临床表现。在外周血红细胞检查中, 红细胞大小不均症、异形红细胞症、大红细胞症和血片内检出有核红细胞是最为常见的血象改变。最常报道的白细胞异常是出现幼稚粒细胞、单核细胞增多, 以及假性 Pelger-Huet 细胞。约 2/3 被回顾的病例中伴血小板减少。最常报道的骨髓检查所见是骨髓增生异常活跃, 少数也可增生减退, 以红系增生异常为主, 粒系细胞成熟左移, 以及多系巨幼细胞变 (multilineage megaloblastic changes), 伴有无效造血与病态造血的典型形态学证据, 以及外周血顽固性血细胞减少等特征。但与巨核细胞系相关的质的形态学异常在 1973 年以前的文献中罕有被讨论。

根据文献回顾, Saarni 和 Linman (1973 年) 提出, 这些患者所遭致的原发性骨髓病变与急性白血病迥然不同, 主要是以确切的进行性外周血细胞减少, 骨髓增生异常活跃, 前体细胞成熟障碍, 外加最终易进展至急性髓细胞白血病 (AML), 偶尔也有转化为急性淋巴细胞白血病 (ALL) 为主要特征。可见本症的诊断需在确认进入 AML 后对发作前的血液学异常进行回顾性分析后才能成立。

从词义来看, PL 和 PLS 均带有最终转化为白血病的含义。事实上, 某些怀疑为 PL 的患者, 最终并不必然转化为白血病, 其中不少患者常在尚未进入急性白血病之前, 已由于骨髓衰竭所致感染和 (或) 出血等原因而遭致死亡, 显然就不能说原本的诊断无效; 其次, PL 的临床经过多变, 其中部分患者于 2 年内发展为急性白血病, 但也有经过 10~15 年后仍维持原状的报道。此外, PL 这一术语已带有肯定进入白血病的含义, 易引起患者本人及其家属的忧虑。

鉴于 PL 最突出的特点是周围血液中的血细胞减少和骨髓增生非常活跃之间的矛盾, 且骨髓涂片上显示有 3 种髓系细胞成分发育异常的形态学证据, 故在 1975 年 9 月于巴黎召开的 PL 命名座谈会上, 提出采用“造血增生异常症” (hemapoietic dysplasia) 这一术语。继而, FAB 协作组于 1982 年又建议采用“骨髓增生异常综合征” (myelodysplastic syndrome, MDS) 一名, 并对 MDS 的诊断与分型标准作了详细的描述。

这里必须说明的是, 在造血系统内发育这一生物学现象, 应包括增殖 (细胞分裂)、成长 (细胞增大)、分化 (多潜能转化为单潜能或于起始等价细胞内具有不同特性) 和成熟这几个相互连续而又不可分割的阶段。而 MDS 这一所谓“灰区” (grey zone) 病, 其病理基础是多能干细胞水平上的恶性变所致分化障碍, 绝非增生的异常。因此, “dysplasia” 一词应译为“发育异常”, 较之“增生异常”就更为妥切。鉴于国内文献中多年来已习惯应用“增生异常”一词, 从“约定俗成”的观点来看, 用惯了也未尝不可。

在国外文献中, 对以下一组术语的概念已作了如下一些规定, 可供临床工作中参考与借鉴。

(1) 凡骨髓内二系以上造血细胞具有发育异常 (病态造血) 的形态学证据时, 不管髓象内原始细胞是否过多 (已确诊 AML 者例外), 除外其他原因引起的病态造血之后, 均属 MDS 范畴。

(2) 骨髓涂片内原始细胞不过多 ($<5\%$) 的 MDS, 也就是 Linman 和 Bagby 提出的白血病前期 (PL) 或白血病前期综合征 (PLS), 两者的含义相同, 都可以在实际工作中

试用。

(3) 骨髓涂片中原始细胞过多 ($>5\%$) 的 MDS, 也就是过去 Rheingold 等提出的“冒烟性白血病” (smoldering leukemia), 两者的含义基本相同。

(4) 1976 年和 1982 年, 法、美、英三国 (FAB) 协作组规定, 骨髓原始细胞 $>30\%$ 的病例应划入 AML, 而不诊断为 MDS。

(5) 1997 年世界卫生组织 (WHO) 提出, 过去 FAB 协作组将原始细胞 $>30\%$ 作为 MDS 和 AML 间的划分界限, 但事实证明, 原始细胞介于 $20\% \sim 30\%$ 的 RAEB-T 患者, 与 $>30\%$ 的 AML 病例, 具有相似的临床表现和预后, 故建议将原始细胞 $>20\%$ 作为定义 AML 的诊断下限。

由上可见, MDS 这一术语不仅是前瞻性的, 而且又是广义的, 它是一组包括 PL (PLS) 和冒烟性白血病在内的特殊综合病征。文献中也有使用复合性的“白血病前期性 MDS (preleukemic MDS)”这一术语, 但未获广泛采用。

目前, MDS 的早期诊断还比较困难, 主要以周围血液和骨髓抽取物涂片的血细胞形态学改变为依据。MDS 的血液学特点是周围血表现一系、二系或三系血细胞的减少, 骨髓象显示增生活跃或极度活跃, 少数也可呈增生减退, 或因髓内伴网硬蛋白纤维增生而致“干抽”或“血抽”, 引起假性增生低下, 再加上二系或三系造血细胞的发育异常 (病态) 为主要特征。不少作者对 FAB 协作组提出的诊断标准持有疑义, 因为除了 MDS 外, 其他许多血液病骨髓三系造血细胞也可显示某种程度的病态造血现象。故有可能将所有无法解释的血细胞减少症和骨髓涂片上的发育异常现象均视为 MDS, 从而有使 MDS 成为“字纸篓” (wastebasket) 的危险。因此, 临床医生在诊断 MDS 时, 应持非常慎重的态度。这里, 存在一个如何去确认骨髓“增生异常” (dysplasia) 的问题。严格来说, “增生异常”是一个组织病理学术语, 它意味着每系细胞不仅形态学上统一性的丧失, 而且形态与内部结构的统一性也完全丧失。

有关 MDS 的病因学、发病机制和治疗诸方面, 至今进展仍很有限。一般认为, MDS 是一组异质性疾病, 对本病的自然发展规律尚难以预料, 某些患者生存期很长, 反之, 不少患者将在诊断成立后的 1 年内死亡, 另有约 10% 患者可达自然缓解。目前的问题是如何在 MDS 的进程中, 会出现如此悬殊的差异, 迄今尚未完全解决。

第2节 命名演变与发展

当前, MDS 这一术语主要用在 AML 发病前, 经数月乃至数年的获得性血液学异常状态时。由于 MDS 的原发病理损害发生在全潜能干细胞 (pluripotent stem cell) 水平上, 故文献中偶尔也有急性淋巴细胞白血病患者起病前存在 PL 或 MDS 阶段的散发性病例报告, 其时常以再生障碍性贫血为主要表现。但一般公认多数 MDS 实系 AML 早期。

在 AML 起病前, 人们对其先驱性造血功能异常这一现象的认识由来已久。

早在 1900 年, Von Leube 就记载了于 AML 发病前, 可先有一难治性血细胞减少期。

1938 年, Rhoads 和 Barker 推荐应用“难治性贫血” (refractory anemia) 这一术语, 赖以描述一组病因不明, 且对抗贫血治疗无效的综合征患者。在以后的一些年中, 学者们试图明确划分此组贫血的不同类型, 并提出了不同的诊断术语。

1949年,法国 Hamiltown-Paterson 也注意到了白血病的早期表现。并采用了白血病前期性贫血 (preleukemic anemia) 一词。

至于白血病前期 (preleukemia, PL) 这一概念最早由 Blook 等于 1953 年提出,在他们所报道的 12 例患者中,11 例表现有贫血,9 例伴有中性粒细胞减少或血小板减少,10 例骨髓涂片示增生明显活跃,与此同时,粒系细胞成熟停滞,多数患者还表现有红系细胞增生极为活跃的现象。

1956 年, Björkman 报道了成年型获得性难治性铁粒幼细胞性贫血 (acquired refractory sideroblastic anemia, ARSA) 4 例,患者表现有慢性难治性贫血,骨髓增生非常活跃,涂片内显示大量的幼红细胞,且多数幼红细胞的胞质内可见普鲁士蓝染色阳性的铁颗粒,常围绕在核周排列。另 2 例为特发性,病程经过良性;2 例有类风湿性关节炎病史,其中 1 例在铁粒幼细胞性贫血诊断后的 9 个月时转化为 AML。

1963 年, Rheingold 等使用“冒烟性白血病” (smoldering leukemia) 这一术语描述伴骨髓衰竭症状与体征的患者。其时,髓象内原始细胞明显增多,但又未达到诊断为 AML 的水平。此类患者临床经过比较缓慢,某些病例可保持长期稳定。

至 1970 年,联邦德国的 Dreyfus 提出了伴原始粒细胞过多的难治性贫血综合征。之后, Miescher 等 (1974 年) 和 Geary 等 (1975 年) 相继报道了慢性粒细胞-单核细胞白血病,对其临床表现和血细胞形态学特征均作了详细的描述。

1973 年,在 Saarni 和 Linman 所报道的 34 例 AML 患者中,各例均有血液学异常期的过去史。对其临床、实验室所见和形态学异常均作了详细记录,并将此种造血异常期命名为“白血病前期综合征” (preleukemic syndrome, PLS),患者的症状与体征无特异性,在表现血细胞显著减少的同时,骨髓增生异常活跃,红系和粒系细胞的成熟障碍,且伴有许多不典型巨核细胞为特征。此后,不少学者对 PLS 的前瞻性研究表明,约 50% 病例于 3~4 年内将转化为典型的白血病,另约 1/3 病例死于与骨髓衰竭有关的各种并发症,其余患者可带病生存,往往于 3~4 年内无白血病迹象。Bagby 等强调,PLS 这一术语,仅在至少显示二系细胞病态造血、且伴血细胞减少的患者中才适用,临床上,还应注意排除以下疾患:①无叶酸和 (或) 维生素 B₁₂ 缺乏所致大细胞性贫血的证据;②诊断前 3 个月内未用过细胞抑制性药物;③骨髓原始细胞 < 5%,无 Auer 小体,未达到明确诊断为 AML 的水平。

现在看来,PL 或 PLS 这一术语至少存在以下两方面的缺点:

第一,并非所有本征患者最终均进展为 AML,而 PL 或 PLS 一词确带有肯定将进入白血病的含义,易引起患者及其亲属的忧虑。

第二,此术语易与那些有导致白血病转化倾向的疾患间出现混淆,尤其是特定的先天性和某些儿科疾患,诸如染色体断裂综合征 (Bloom 综合征、Fanconi 贫血和运动失调毛细血管扩张症)、婴幼儿遗传性粒细胞缺乏症 (Kostamnn 综合征) 以及某些向 AML 转化可能性较大的获得性血液病,如再生障碍性贫血、药物与化学制品相关性骨髓增生减退、阵发性睡眠性血红蛋白尿、铁粒幼细胞性贫血和真性红细胞增多症等。

诊断标准的发展,最初起步于 1974~1975 年间,那时有 7 位主要的血液学家 (Bennett J. M, Catovsky D, Daniel M. T, Flandrin G, Galton D. A. G, Gralnick H. R 和 Sultan C. S) 结合而组成了法、美、英 (FAB) 协作组,致力于急性白血病的命名与分

类。至1976年, FAB协作组基于“PL”一词缺陷的考虑, 推荐使用“骨髓发育异常或骨髓增生异常综合征”(dysmyelopoietic or myelodysplastic syndrome, DMPS of MDS)这一术语。与AML相比, DMPS或MDS无即刻施行化疗的指征, 患者表现为骨髓增生非常活跃。当时FAB组提议将本征分为两型: 其一称为“伴原始细胞过多的难治性贫血”(refractory anemia with excess of blasts, RAEB); 而另一则称为“慢性粒细胞-单核细胞白血病”(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)。继而, FAB协作组在其1976年的初次报告中, 规定RAEB的诊断标准是: 髓内红系细胞增生异常活跃, 红系病态造血明显, 有无环形铁粒幼细胞不定, 外周血中性粒细胞减少, 低颗粒和(或)无颗粒的粒细胞, 单核细胞绝对值 $<1 \times 10^9/L$, 单核细胞形态常不典型, 但血涂片内原始与幼稚单核细胞罕见。髓象示增生异常活跃, 原始与早幼粒细胞介于10%~30%; 规定CMML是以外周血单核细胞增多($>1 \times 10^9/L$), 骨髓增生异常活跃伴以10%~30%的原始细胞和早幼粒细胞, 幼单核和单核细胞增多, 以及血清溶菌浓度升高为特征。

经过5年的实践, FAB协作组在观察了大量病例的基础上, 进而又于1982年明确提出了确诊MDS的形态学特点, MDS时原始细胞的定义, MDS五种不同亚型的诊断标准以及对AML定义的修正意见, 从而结束了过去的混乱局面, 为在世界范围内深入研究本症提出了统一的概念和依据, 发挥了重要的推动作用。此处先对以下问题作一扼要介绍。

首先, FAB协作组对MDS中所用原始细胞的定义作了修正: MDS时的原始细胞, 主要指粒系中的原粒细胞, 而那些可以辨认的幼单核细胞、原红细胞、原巨核细胞以及正常形态的早幼粒细胞, 则不包括在原始细胞范畴之内, 但在观察时需加以注意。按FAB组的意见, 只有将MDS时原始细胞的定义加以修正, 才有助于对不同类型的MDS作出鉴别, 也有利于临床预后的预测。

其次, FAB协作组根据血象和髓象内原始细胞数量、骨髓内环形铁粒幼细胞的多寡以及周围血单核细胞的增多与否, 将MDS分为五种亚型, 即: ①难治性贫血(RA); ②伴环形铁粒幼细胞增多的难治性贫血(RARS), 也称获得性特发性铁粒幼细胞性贫血(AISA); ③原始细胞过多的难治性贫血(RAEB); ④慢性粒细胞-单核细胞白血病(CMML); ⑤转化中的原始细胞过多的难治性贫血(RAEB-T)。

1982年, FAB组已充分认识到: “显然, 外周血(PB)和骨髓(BM)中的形态学表现, 符合MDS诊断的范围(已非1976年首次报道的骨髓生成异常综合征)非常广泛, 即在向原始细胞期转型的危险性有很大的变异, 而且, 转型的危险性与形态学特征关系非常密切。”此外, 1976年时所规定的两个广义术语(RAEB和CMML)无法与预测向AML进展的确切特点联系起来。基于这一理由, FAB协作组开始检查了更多的MDS病例(经1976年标准确认), 赖以决定究竟形态学特点对于按照MDS转型至AML的可能性去决定不同亚型是否有用。从而在1980~1982年间, 就导致FAB组提出了一直沿用至今的上述5种MDS亚型。1982年的修正内容是:

(1) RAEB的定义改为骨髓原始细胞 $>5\% \sim 20\%$, 而外周血原始细胞 $<5\%$;

(2) 加进了RAEB-t亚型, 按FAB组的经验, 认为此型较之RAEB向AML转化的危险性更高。规定RAEB-t亚型时外周血原始细胞 $\geq 5\%$, 骨髓内原始细胞 $\geq 20\% \sim 30\%$; 或者于外周血或骨髓粒系前体细胞内检出Auer小体。

(3) 规定凡骨髓原始细胞 $>30\%$ 的病例应诊断为 AML;

(4) 增加了 RARS 亚型, 认为此型患者较 RA 时预后稍差, 规定 RARS 外周血原始细胞 $<10\%$, 骨髓原始细胞 $<5\%$, 以及髓内环形铁粒幼细胞 $>15\%$ 。

(5) 在诊断与分析 MDS 病例时, 必须记录包括特异性细胞形态学特点和组织化学特点, 诸如:

1) 骨髓与外周血原始细胞 (%)

2) 红系细胞病态造血特点:

环形铁粒幼细胞 (%)

有核红细胞

多核

核分叶

核/质同步异常

幼红细胞 (%)

3) 巨核系细胞病态造血特点:

微巨核细胞

巨大单个核型

多个小核型

数量减少

4) 粒系细胞病态造血特点:

核形异常

胞浆颗粒减少

Auer 小体

5) 单核细胞增多

6) 增生异常活跃/增生减退

当时 FAB 分类系统不仅为 MDS 的深入研究开启了里程碑, 而且为 MDS 生物学的深入研究打下了坚实的基础。并且, 自 1982 年发表后, FAB 分类系统在世界范围内积累了丰富的临床经验。但通过多年的临床实践, 有人提出 FAB 组的 MDS 分型界线是人为的、不合理的。事实上, MDS 只有早期、中期和晚期之分, 而无型别之分。各亚型(期)相互间有密切的联系, 某些 MDS 患者病程中可经历典型的由 RA $\rightarrow$ RARS (AISA) $\rightarrow$ RAEB $\rightarrow$ RAEB-T $\rightarrow$ AML 的连续转变过程, 即经历不同的分期。至于 CMML 似可看作 RA、AISA 或 RAEB 各期中伴有周围血单核细胞增多的特殊亚类, 不是独立的分期。诊断时可注明为伴单核细胞增多的 RA 或 RAEB 等。综上所述, MDS 中的这些亚型不是独立的型, 实际是同一疾病的不同分期而已。

此外, 在 FAB 协作组的同一报告中, 对 AML 的定义也提出了修正意见。由于 FAB 组明确阐明了 RAEB-T 这一新亚型(分期), 因此, 对过去 AML 时骨髓原始细胞的下限必须加以修正。FAB 组在 1976 年提出的初次报告中, 有关 AML 时原始+早幼粒细胞的最低值定为 50% , 而原始细胞的百分数无特异性, 也无明确的规定。如今已修正为 I 型+II 型原始细胞 $>30\%$ 。不管有无 Auer 小体, 将足以诊断为 $M_1 \sim M_6$ 中的任何一个 AML 亚型。此 30% 的界限也适用于 M_6 , 但不同 AML 亚型细胞成熟特点的界限仍不变。

1985年, May等通过对MDS患者不同实验指标与FAB协作组5种亚型之间关系的研究, 提出了以六型分法替代FAB组的五型分法: 即在RA、AISA、RAEB、CMML和RAEB-T五种亚型以外, 再加上“特发性巨幼红细胞增多”这一第六亚型, 其 $Hb > 120g/L$, $MCV > 105fl$ 。但这一修正意见未获公认。

1992年, Bartl等在回顾与前瞻性地研究了1975~1991年间收治的495例MDS患者的临床特点, 骨髓抽吸物涂片和骨髓活检塑料包埋切片的基础上, 认为以抽吸涂片细胞形态与活检切片的组织病理相结合, 较之FAB协作组以骨髓涂片与外周血片为基础的分类, 更能可靠而精确地诊断MDS。提出了以红系受累占优势的变异型: 铁粒幼细胞性MDS和类巨幼细胞性MDS; 以髓系受累占优势的变异型: 增殖型MDS和原始细胞性MDS; 以及以基质受累占优势的变异型: 增生减退型MDS、纤维增生性MDS和炎症性MDS的七型分法, 以替代FAB组的五型分法。

众所周知, MDS是一类全潜能干细胞水平上的恶性变所致分化障碍而引起的细胞株病。故其发病涉及紊乱的干细胞及其周围造血微环境间的交互作用而引起的无效分化。此种异常发育即能导致3种主要骨髓结构与形态的变异, 即细胞增生异常, 骨髓结构破坏和骨髓基质的改变。由此可见, FAB协作组提出的单纯以骨髓抽取物涂片结合外周血片为依据的纯形态学分类标准, 无疑在不远的将来要有所修正。可以预言, 只有以涂片细胞形态与切片组织病理相结合的分类系统, 才能全面而精确地诊断MDS。近些年来的现实充分证明本书作者推断的准确性。

尽管取得了以上令人鼓舞的进展, 但FAB分类系统并非完善无缺的。低增生性MDS、儿童型MDS、治疗相关MDS, 以及难以列入的某些一过性类型(transitional forms), 使用FAB分类系统尚无法圆满解决。然而, 毕竟这些实体仅占已报道MDS病例中的极少部分。此外, 有关生存的判定内部变异很大, 某些患者经稍许治疗甚或不治疗可存活数年。因此, 对患者危险程度的区分必须要有另一更为客观的预后判定标准。

基于以上实际需求, 1982~1996年期间, 一些学者探索了为较好判定MDS患者生存的预测积分系统或称积分制(scoring systems), 这些研究证明:

(1) FAB亚型、诊断时的年龄(对应于60岁), 骨髓原始细胞量($<$ 或 $\geq 5\%$)、外周血细胞减少症(特别是血小板计数 $\leq 100 \times 10^9/L$), 在多变量回归分析中明显表现出与生存有关。

(2) RA和RARS低危亚型患者的生存, 较之RAEB和RAEB-t高危患者明显为好。

(3) 幼稚髓系前体细胞异常定位(abnormal localization of immature myeloid precursors, ALIMP)的检出与生存、FAB亚型、AML转化, 以及骨髓原始细胞的有无明显相关。

(4) RA与RARS类似, 均显示向AML转型的频率增高。

20世纪80年代后期至90年代整个阶段中, 在MDS临床转归的预测中, 细胞遗传学分析应用就更为广泛。当时仅少数几个研究机构正规地探索了临床和细胞遗传学指标, 在判定MDS患者预后预测中的价值。基于这一理由, Grenberg等对来自日本、美国、英国和欧洲几个中心的816例原发性MDS患者进行了临床、血液学和细胞遗传学的变量分析。其中, 单变量分析证明, 生存的主要变量预测因素是: FAB分型、髓内原始细胞百分率、血细胞减少数、细胞遗传学模式、年龄和性别。向AML进展的变量预测因素是: