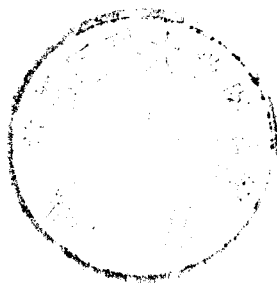


YK 720

白血病治疗学

陆道培 主编



A0290470

科学出版社

1994

(京)新登字 092 号

内 容 简 介

近 20 年来,白血病治疗已有较大进展,很多病人已可长期缓解或根治,但治疗白血病的技术难度与复杂性亦随之增高.本书由我国一些卓有成就并有丰富经验的血液病学专家撰写,反映了国际上的最新进展和我国在白血病治疗方面的贡献,是国内迄今唯一的一本有关治疗白血病的专著.全书共 18 章,比较系统和全面地论述了白血病的分类、化学治疗、放射治疗、骨髓移植、合并症的防治与支持治疗等.本书融科学性与实用性于一体,文词简洁、资料丰富翔实,非常适合各层次的内、儿科医师及白血病研究人员学习和参考.

白 血 病 治 疗 学

陆道培 主 编

责任编辑 张 国 金

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1992 年 1 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

1994 年 4 月第 二 次 印 刷 印张: 24 插页: 3

印数: 5 001—8 018 字数: 570 000

ISBN 7-03-002887-2/R·134

定价: 29.00 元

各章第一作者介绍

陆道培: 北京医科大学内科学教授, 博士生导师, 北京医科大学血液病研究所所长, 兼骨髓移植部主任, 北京医科大学人民医院内科主任与输血科主任, 中华医学会副会长, 《临床血液学杂志》主编

陈珊珊: 北京医科大学内科学教授, 博士生导师, 北京医科大学血液病研究所白血病细胞生物研究室主任, 中国实验血液学会常委

韩 锐: 中国医科大学药物研究所研究员, 博士生导师, 中国医学科学院药物研究所药理研究室主任, 中国抗癌协会抗癌药专业委员会主任

郑 缓: 北京医科大学血液病研究所副主任医师

王振义: 上海第二医科大学内科与病理生理学教授, 博士生导师, 上海市血液学研究所所长, 中华医学会血液学会副主任委员

达万明: 兰州军区总医院内科主任, 主任医师, 中国实验血液学会理事, 全军医学科学委员会委员

胡亚美: 首都医学院儿科学教授, 博士生导师, 北京儿童医院名誉院长, 中华医学会副会长, 中国科协常委

申文江: 北京医科大学放射科教授, 北京医科大学第一临床学院放射治疗科主任

王树桐: 北京医科大学血液病研究所教授, 该研究所前副所长, 北京医科大学人民医院内科主任, 中华医学会北京分会血液学会第一届主任委员

杨天楹: 中国医学科学院血液学研究所研究员, 协和医科大学教授, 博士生导师, 前该所血液内科主任, 《中华血液学杂志》副主编

王辨明: 同济医科大学内科学教授, 博士生导师, 前同济医科大学协和医院内科主任

殷慧君: 北京医科大学儿科学教授, 北京医科大学第二临床医学院儿科主任

郭乃榄: 北京医科大学内科学教授, 北京医科大学血液病研究所骨髓移植部副主任

蒋朱明: 协和医科大学、北京协和医院普通外科学教授, 博士生导师, 美国《营养杂志》国际编委

序 言

本书是我国介绍白血病治疗的第一本专著,亦是一代人研究白血病治疗的共同成果.我们希望这本书能起到承前启后的作用.

回想我在 34 年前刚开始从事血液病学的时候,急性白血病的治疗除了输血和护理之外,治疗方法少得可怜.极大多数急性白血病患者在半年内死亡.因此,家父——一位眼科医师,极力反对我从事白血病研究.照他的说法,治疗白血病的医师只能起到为通向“阎王爷”的道路开通行证的作用.有位血液病专家告诉我,他当时特别不好意思对同事与其他人谈到他是从事血液病学工作的.因为,无论白血病还是再生障碍性贫血患者都活不长,所以他感到羞愧.30 余年过去了,情况已经有了极大的改变,而且还在迅速好转.通过化疗、放疗、骨髓移植、生物反应调节剂等手段,已能使半数以上的急性白血病人长期存活或根治.这是临床学家、基础医学家、药学家等等共同努力的结果,其中亦包括大量患者的贡献.后者是因为白血病的治疗进展离不开临床经验与病理检查.在积累临床经验,提高认识与“制造知识”过程中必然会通过正确的和欠正确的,甚至有时是错误的医疗实践,必要时还需要病理解剖.因此,我们必须十分珍惜,并努力学习、整理已有的临床知识,以便今后能使更多的白血病患者得到根治.

对白血病治疗的进展,我国科学家是做出贡献的,其中包括在世界上首先临床应用三尖杉酯碱(由粗榧中分离所得)取得明显疗效,首先用全反式维甲酸诱导治疗急性早幼粒细胞白血病提高了缓解率,首先应用青黛及其提取物靛玉红治疗 CML 疗效明显,首先在骨髓移植中应用胎盘球蛋白与大蒜制剂取得成功,亦首先在亚洲成功骨髓移植.本书各章节均由国内有较高造诣与成就的血液病学专家撰写.上述内容亦都是他们的有关成果.但是,正如已故血液病专家 M.M.Wintrobe (1985) 所说:“科学的进步是通过很多人,而不是少数著名人士的工作来实现的.知识的整体在很多方面可以比作一个镶嵌品,只有一块块地互相以某种形式镶嵌起来才成为一件伟大的艺术品.”因此,本书亦应该是我国血液病专家们多年来共同努力的总结.

白血病治疗的重要性不但因为白血病的发病率在青壮年和儿童恶性肿瘤中居首位,而且还在于白血病的治疗进展必然会带动其他肿瘤治疗、支持治疗、器官移植等学科的发展.经过几十年来临床与基础科学家的共同努力,使白血病治疗的科学内容日益丰富,方法日益复杂,技术难度亦愈益提高,实际上已形成了一个相对独立的学科.因此,本书取名《白血病治疗学》.

无疑,白血病的分类、其细胞生物学以及治疗药物的药理学与白血病治疗的关系密切,因此在本书中亦分别专章介绍.为了便于读者参考和制订出更合理的新方案,本书将国内外近 10 余年来治疗急性髓性白血病的各种方案与其结果的详细资料汇集成本(见第五章).

本书所用名词有若干需要说明.这就是急性髓性白血病 (AML),亦称急性非淋巴细胞性白血病 (ANLL),二者在国际文献中通用.因为目前 FAB 分类法逐渐在国际上通用,我国亦基本采取 FAB 分类.因此,本书采用 AML 一词.这亦是由于髓系细胞有其共同的祖

细胞 (CFU-GEMM) 的缘故。同样理由, 本书采用慢性髓性白血病 (CML) 一词, 而不用慢性粒细胞性白血病 (CGL), 这是因为前者除了在国际上更通用之外, 它还更符合 CML 的病理生理。因为患者的髓系各系细胞, 包括粒、单核、红系与巨核细胞系中皆有恶性细胞, 并皆属于同一细胞克隆。随着人们对事物认识的深入, 反映事物本质的名词亦会随之改变, 更何况我们以前和我国目前某些地区一直在应用急性髓性和慢性髓性白血病的名词。

本书的主要对象是内、儿科临床医师, 而他们工作繁忙, 有可能只选择性地阅读其中一章。因此, 为方便读者, 书中涉及的重要的英文名词的缩写, 尤其是药名, 在每一章第一次出现时都注有中文全名。某些英文缩写还在表格下注明, 并在本书末附有中文与英文名词缩写对照表以便检索。某些在医务界已是多年常用的拉丁文, 如 I.M.、I.V.、tid 等的中文名称只在该检索表中列出。按有关规定, 书中涉及的英文地名与人名等是应该用标准中文译名的。但是除了该中文译名已为国内比较惯用的以外, 科学出版社应编者的要求同意在本书内采用原文。这是因为医师们都比较熟悉英文专有人名和地名, 采用原文比较符合日常应用习惯, 亦容易记忆, 我们征求到的意见亦是一致要求采用原文。

本书的出版除了编者所在单位的支持外, 十分感谢国内各著名专家在百忙中亲自认真执笔。此外, 本书还受到美国默沙东 (MSD) 药厂的重要支持。谨此向他们对我国学术事业的热忱致谢。本书的编写过程得到我所不少同事, 特别是童春容、周洁二位医师及张莉静、李雪洁二位的大力帮助, 使本书得以顺利出版, 在此一并致谢。

最后, 我愿借巴斯德的一句名言作为结语:

“未来是属于那些为正在受苦的人类贡献最多的人。”

陆道培

北京医科大学人民医院

北京医科大学血液病研究所

1991 年 8 月于北京

目 录

序言

第一章	白血病的分类	陆道培 童春容	(1)
第二章	白血病治疗总论	陆道培 王德炳	(23)
第三章	白血病治疗的生物学基础	陈珊珊	(40)
第四章	抗白血病药物及其药理	韩 锐	(55)
第五章	急性髓性白血病		(77)
	I. 化学治疗	陆道培 童春容 郑 缓	(77)
	II. 急性髓性白血病的化学治疗汇总资料附表	郑 缓 陆道培 童春容	(94)
第六章	急性早幼粒细胞白血病的维甲酸治疗	王振义	(152)
第七章	成人急性淋巴细胞白血病	达万明 陆道培	(170)
第八章	儿童急性淋巴细胞白血病	胡亚美 吴敏媛 诸美瞻	(188)
第九章	中枢神经系统白血病	申文江 黄晓军	(198)
第十章	骨髓增生异常综合征	王树桐	(215)
第十一章	慢性髓性白血病	杨天楹 钱林生	(227)
第十二章	慢性淋巴细胞、毛细胞与浆细胞白血病	王辨明 彭孝廉	(241)
	I. 慢性淋巴细胞白血病		(241)
	II. 浆细胞白血病		(250)
	III. 毛细胞白血病		(251)
第十三章	化学治疗的毒副作用及输血	殷慧君 陆道培	(264)
	I. 化学治疗的毒副作用		(264)
	II. 输血治疗		(278)
第十四章	感染合并症	郭乃榄 陆道培	(288)
第十五章	大剂量化疗/放疗病人的胃肠道外的营养支持	蒋朱明	(307)
第十六章	白血病的骨髓移植治疗(I)——适应症、预处理与移植技术	陆道培	(321)
第十七章	白血病的骨髓移植治疗(II)——合并症及其防治	陆道培	(335)
第十八章	白血病的骨髓移植治疗(III)——自体骨髓移植	达万明 陆道培	(352)
	本书英文缩写和简写词表		(366)
	体表面积计算图		(374)

第一章 白血病的分类

陆道培 童春容

一、白血病分类发展简述

为了能指导临床及科研实践,疾病的分类应有较好的重复性,并能反映疾病亚型的生物学及临床上的共同特征.随着科学技术的发展,如自动化技术、免疫学、细胞遗传学、生物化学、分子生物学、电子显微镜等的发展,人们对白血病的生物学特性有了越来越深入的了解,发现白血病是一组高度异质性的恶性血液病,对其分类也有了显著进展.

长期以来,人们主要根据白血病细胞恶变发生的细胞系列及成熟阶段进行分类.如图1-1(见书末彩图)所示,正常时所有的血细胞,如粒、单核、红、淋巴细胞,以及血小板均来自骨髓的造血干细胞.造血干细胞具有自我更新及分化增殖能力,进一步逐渐发展成熟为多向造血祖细胞(CFU-GEMM)、定向造血祖细胞(CFU-GM, CFU-E等)、形态学可辨认的原始细胞,最后为循环血中有功能的血细胞.不同型白血病是造血干/祖细胞分化受阻于不同阶段的结果,具有与其相对应的形态学、细胞化学、免疫学表型特征(当然不完全相同).与正常造血细胞不同,白血病细胞失去进一步分化成熟的能力,或增殖与分化能力不平衡,而阻滞在不同的阶段.以此为依据,可以对白血病进行分类.首先根据白血病细胞的成熟程度及病程将白血病分为急性和慢性两大类.急性白血病细胞分化阻滞在较早阶段,故大部分细胞为原始细胞及早幼粒细胞,而慢性白血病细胞具有较大程度的分化成熟能力,大部分细胞为更成熟的细胞.其次,根据白血病细胞恶变的细胞系列将白血病分为髓性及淋巴细胞性两大类,前者包括红、粒、单核、巨核细胞白血病,后者包括T、B淋巴细胞白血病.再次,根据白血病细胞的系列来源及阶段将各类白血病分成若干亚类.

光镜下细胞形态及细胞化学染色反应的观察是传统的白血病分类方法.1976年,法、美、英三国的部分血液学专家组成一白血病分类协作组(FAB协作组),主要根据光镜下白血病细胞形态及细胞化学染色反应提出了急性白血病的诊断标准及急性白血病主要类型的形态学分类意见(Bennett等,1976),以后进行了多次修改补充(Bennett等,1985a, 1985b, 1981, 1980),已逐渐为国际所公认.FAB的分类简单,易于在基层单位推广,对大多数病例能分类,而且,不同FAB亚型与治疗方法、治疗反应、预后等方面有较重要的关系.FAB的分类还对统一诊断、与不同单位研究资料比较及信息交流起了很大作用.但国内外不少学者认为,FAB的分类意见尚存在一些不完善之处,如急性红白血病(M6)的诊断标准太严格,急性巨核细胞白血病(M7)的诊断标准尚不太完善,完全根据原始细胞的计数标准(30%)来诊断急性白血病太机械等,因此一些实验室采用自己的诊断及分类标准.采用上述方法重复性也较差,只靠光镜下普通染色细胞形态的观察,不同观察者及同一观察者在不同时间观察的重复性只有60—70%,结合细胞化学染色的方法,其重复性也只能提高至89%,尚有相当部分的白血病细胞难以识别而被称为未分化型(undifferentiated)或未能分

类(unclassifiable). 尽管如此, FAB 分类仍为现代白血病各种分类的基础.

随着白血病细胞免疫学研究的进展, 尤其是越来越多的识别白细胞分化抗原(国际统一采用 CD 表示)的单克隆抗体(McAb)问世, 一些新技术如酶联免疫、荧光免疫、流式细胞仪等的发展, 使白血病免疫学标志的分析更为容易. 白血病免疫学分类方法逐渐从实验室向临床应用. 如图 1-1 所示, 不同系列的正常造血细胞, 在不同分化成熟阶段, 其免疫学标志有所不同. 一般说来, 白血病细胞与正常造血细胞的免疫学标志相近似. 因此, 分析白血病细胞的免疫学标志能判断其系列来源及成熟阶段. 积累的资料表明, 免疫学标志的分析大大提高了白血病分类的准确性及灵敏度. 结合细胞形态及细胞化学染色方法, 可将 90—99% 的急性髓性白血病(AML)与急性淋巴细胞白血病(ALL)区分开来(Second MIC, 1988), 其诊断重复性可提高至 99%, 有些白血病如急性巨核细胞白血病的诊断也需要免疫学的指标. 白血病尤其是淋巴细胞白血病的免疫学分类对揭示病因、指导治疗及判断预后有较大的作用, 如急性 B 细胞白血病(B cell-ALL)的预后比普通型急性淋巴细胞白血病(C-ALL)及急性 T 细胞系白血病的预后差; 成人 T 细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)的病因与 I 型嗜人类 T 淋巴细胞病毒(HTLV-I)明显相关等. 随着免疫学标志研究增多, 发现越来越多的混合型白血病. 即同一病人的不同白血病细胞或同一白血病细胞同时表达髓细胞及淋巴细胞的标志. 这些病例的预后也较差, 这对传统的按系列划分白血病提出了问题, 也为白血病发生机理的研究提供线索. 鉴于上述种种原因, 很多学者提出了白血病的免疫学分类方案.

随着对白血病特异性染色体异常研究的增多, 人们发现不同染色体异常的白血病有明显不同的生物学及临床特性. 一些染色体异常与白血病的形态学、病因、治疗反应、预后等明显相关. 如 t(15;17)仅见于 M3, M3v 的细胞, 大多数 M3, M3v 的患者(90%)有此染色体异常; -7, 7q-, 5q-与药物毒物接触史有关, 预后差; 有 t(9;22)染色体异常的 ALL 预后差等. 1982、1987 年, 第四届、第六届国际白血病染色体协作组提出了 AML 的染色体分类方案.

由于 FAB 分类的局限性, 大量白血病免疫学、染色体研究资料的积累, 很多国家的血液病学专家认识到应综合多方面的信息进行白血病分类. 因而组成一白血病形态学(morphology)、免疫学(immunology)、细胞遗传学(cytogenetics)综合分类协作组(MIC 协作组), 并分别于 1985 年、1986 年讨论提出了急性白血病的 MIC 分类方案. 此方案比简单的形态学分类有更大的诊断及预后价值, 而且不封底, 新发现的染色体异常可不断加入分类中, 因此更合理, 正逐渐被国际所接受.

电子显微镜技术亦有助于白血病的分类. 电镜与细胞化学结合称为超微结构细胞化学, 与免疫学结合称为超微结构免疫学, 从而提高了识别白血病细胞的准确性. 一些光镜下染色反应阴性的细胞在电镜下可能阳性. 不同系列原始细胞的超微结构染色反应也不同, 如髓过氧化物酶(MPO)在原粒细胞的 A 颗粒粗面内质网、高尔基体和核膜均是阳性反应; 血小板过氧化物酶(PPO)在原巨核细胞的阳性反应分布于内质网及核膜, 而高尔基体及颗粒无阳性反应. 电镜下观察 PPO 反应是诊断 M7 的主要依据之一.

随着研究方法的增多, 对一些以前不能识别的未分化型或未能分型的白血病细胞也能识别. 1988 年美国国家癌症研究所(NCI)在 FAB 分类意见基础之上补充了急性白血病的诊断标准及类型(Cheson 等, 1990), 较以前的分类似乎更为合理, 故也在本章后文中予以介绍.

此外,很多学者在分子水平研究免疫球蛋白轻链、重链基因及 T 细胞受体基因的重排,研究 MPO、末端脱氧核苷酸转移酶(TdT)等基因的表达、转录、翻译,发现对白血病分类有一定的帮助.尚有学者研究一些酶与白血病各类型的关系(Hoffbrand 等, 1986; Drexler 等, 1984),发现不同系列、不同成熟阶段的白血病细胞表达不同的同工酶.如氨基己糖苷酯酶(hexosaminidase, Hex)有三种同工酶: A、B、I. 其中 Hex I 主要在早期造血细胞表达; 5'-核苷酸酶(5'-nucleotidase, 5'-NT)在 T-ALL 及 B cell-ALL 中的水平低,在 C-ALL 中的水平高; 核苷酸磷酸化酶(purinenucleoside phosphorylase, PNP)在 AML 中的水平高于 ALL; 腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)在 ALL 中的水平高于 AML.

将来的白血病分类可望是能揭示其多种生物学及临床特征的综合分类.

二、 白血病分类方案

目前国际及国内主要协作组的白血病的分类方案见表 1-1 和 1-2, 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 1-7. 现分述如下. 此外, 对上述协作组未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、急性全髓性白血病、慢性髓性白血病等本章亦作简单介绍.

表 1-1 慢性白血病的分类

髓 系 ¹⁾	淋巴细胞系(Bennett 等, 1989)
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)
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)	伴循环血绒毛淋巴细胞的脾脏淋巴瘤(SLVL)
慢性巨核细胞白血病	非何杰金氏淋巴瘤的白血病期(NHL-LP)
	伴周围血病变的淋巴浆细胞淋巴瘤(lymphoplasmacytic lymphoma with peripheral blood disease)
	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)
	Sézary 综合征

1) 无统一分类的白血病.

表 1-2 急性白血病的分类¹⁾

协作组 白血病	中国(1986)	FAB(1985)	NCI(1988)	MIC(1986, 1988)	其 他 ²⁾
AML	M1	M1		M2 / t(8;21)	急性肥大细胞白血病
	M2a	M2		M3 / t(15;17)	急性嗜碱性粒细胞白血病
	M2b			M5a / t(11q)	急性红血病
	M3a	M3		M4Eo / inv(16)	急性全髓性白血病
	M3b	M3v		M1 / t(9;22)	
	M4a			M2 / t(6;9)	
	M4b	M4		M1 / inv(3)	
	M4c			M5b / t(8;16)	
	M4E0	M4E0		M2Baso / t(12p)	
	M5a	M5a		M4 / +4	
	M5b	M5b		M? / +8	
	M6	M6		M? / -7	
	M7	M7		M? / 7q-	
			AUL	M? / 5q-	
			AMLL	M? / -Y	
			AML-MO	M? / +21	
ALL			低增生性 AML	M? / 9q-	
				M? / i(17q)	
				M? / 20q-	
				M? / +22	
	L1	L1		B 细胞系	
	L2	L2		early B-pre ALL, t(4; 11)	
	L3	L3		early B-pre ALL, t(9; 22)	
				C-ALL, 6q-	
				C-ALL, 近单倍体	
				C-ALL, t 或 del(12p)	
				C-ALL, t(9;22)	
				pre B-ALL, t(1;19)	
				pre B-ALL, t(9;22)	
				B cell-ALL, t(8;14)	
				B cell-ALL, t(2;8)	
				B cell-ALL, t(8;22)	
				B cell-ALL, 6q-	
				T 细胞系	
				early T-precursor ALL,	
				t 或 del(9p)	
				T cell-ALL, t(11;14)	
				T cell-ALL, 6q-	

1) 表中英文缩写见书末“本书英文缩写和简写词表”。

2) 协作组未归类的白血病。

表 1-3 急性白血病的细胞化学染色 (Dalton, 1987)

FAB 亚型	MPO>3%	SB>3%	PPO(EM)	α -NBE (强弥散>20%)	NASD-CAE>3%	PAS	MGP
L1	-	- (偶+)	-	- (可弱,局限+)	-	+ (块状)	+
L2	-	- (偶+)	-	- (可弱,局限+)	-	+ (块状)	+
L3	-	-	-	- (可弱,局限+)	-	- (罕见+)	+
M1	+	+	-	-	+/-	+/-	+/-
M2	+	+	-	-	+/-	+/-	+/-
M3	+	+	-	-	+/-	+/-	+/-
M4	+	+	-	+	+/-	+/-	+/-
M5	+/-	+/-	-	+	+/-	+/-	+/-
M7	-	-	+	-	-	+(粗颗粒)	

MPO: 髓过氧化物酶; SB: 苏丹黑; PPO(EM): 血小板过氧化物酶(电镜); α -NBE: 2-萘酚丁酸; PAS: 过碘酸雪夫氏反应; NASD-CAE: 萘酚 AS-D 氯醋酸酯酶; MGP: 甲(基)绿/哌若宁。

(一) 急性白血病的诊断标准

1. FAB 标准 (Bennett 等, 1985a; 1985b; 1982)

如图 1-2 所示,若骨髓有核红系细胞占全部有核细胞(ANC)的 50%以下,原始细胞(blast)大于/等于 30%,可诊断为急性白血病;如骨髓有核红系细胞大于/等于 50%,原始细胞占非红系有核细胞(nonerythroid cell, NEC)的比例大于/等于 30%,可诊断为急性红白血病(M6)。

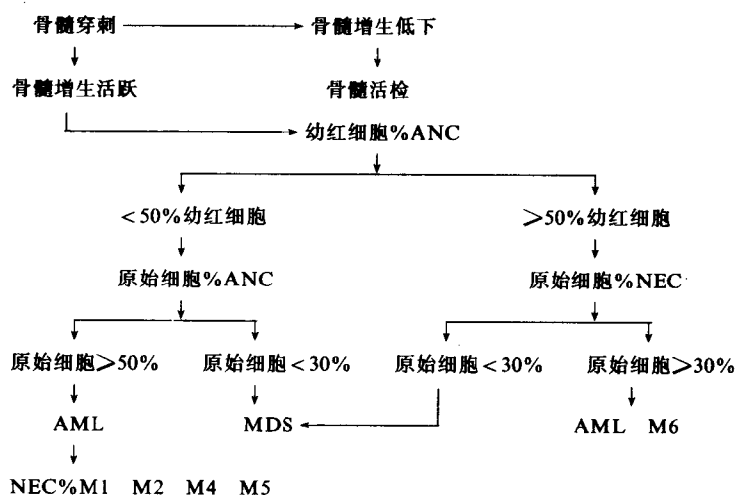


图 1-2 急性白血病与骨髓增生异常综合征的区分 (Bennett 等, 1985a)

注: ANC: 全部有核细胞; NEC: 非红系有核细胞; MDS: 骨髓增生异常综合征。

FAB 协作组对原始细胞作了以下定义: 原始细胞, 包括 I 型和 II 型, 在此处不包括原(始)红细胞. I 型为典型的原始细胞, 胞浆无颗粒, II 型原始细胞的胞浆可出现少许嗜天青颗粒, 核浆比例稍低. 除此, 其他特征同 I 型原始细胞. II 型原始细胞易和早幼粒细胞混淆, 如出现下列特征之一应划为早幼粒细胞: ①核偏心; ②核周可见高尔基区; ③核染色质更浓聚和 / 或成块; ④核浆比例低; ⑤胞浆颗粒多.

2. NCI 对 FAB 的补充标准 (Cheson 等, 1990)

(1) 原始细胞的定义: 原始细胞包括以下几型: ① I 型原始细胞: 同 FAB 标准; ② II 型原始细胞: 胞浆含 15 个以下细小的嗜天青颗粒, 余同 I 型; ③ III 型原始细胞: 胞浆的嗜天青颗粒比 II 型多, 其余核浆特征同上述两型原始细胞, III 型原始细胞多见于急性粒细胞白血病部分分化型(M2)伴 t(8;21)染色体异常, 也可见于一些骨髓增生异常综合征(MDS)及极少数急性粒细胞白血病未分化型(M1)病人; ④ M3 的异常早幼粒细胞; ⑤ 急性单核细胞白血病(M5)的原始和幼单核细胞; ⑥ M7 的原始巨核细胞.

原始细胞不包括原始红细胞及小巨核细胞.

(2) 若骨髓有核红细胞小于 50%, 骨髓原始细胞大于 / 等于 30%(ANC)和 / 或周围血原始细胞占白细胞的大于 / 等于 30, 可诊断为急性白血病. 如骨髓有核红细胞大于 / 等于 50%, 骨髓原始细胞 I 型+II 型占 NEC 的大于 / 等于 30%和 / 或周围血原始细胞占白细胞的大于 / 等于 30%, 可诊断为 M6.

(3) 如原始细胞计数不符合以上急性白血病的诊断标准, 而临床上高度怀疑时, 应经常追踪骨髓象、血象及临床发展, 如发展迅速或检查发现有 AML 特征性的染色体异常, 如 t(8;21), 可按急性白血病处理.

(二) AML 的分类

1. FAB 分类 (Bennett 等; 1985a; 1985b; 1980)

现行的 FAB 分类意见如下:

(1) 急性粒细胞白血病未分化型(M1): 骨髓原始细胞(I 型+II 型)占 NEC 的比例大于 / 等于 90%, 原始细胞过氧化酶或苏丹黑染色阳性率大于 / 等于 3%, 早幼粒及以下阶段粒细胞、单核细胞小于 10%.

(2) 急性粒细胞白血病部分分化型(M2): 骨髓 NEC 中, 原始细胞(I 型+II 型) 30—89%, 早幼粒及以下阶段粒细胞大于 10%, 单核细胞小于 20%.

(3) 急性早幼粒细胞白血病(M3): 含大量的异常早幼粒细胞. 异常早幼粒细胞的特征是核常为肾形或双叶, 胞浆完全被密集甚至融合的粗大颗粒占据, 常掩盖胞核, 用 Romanowsky 染色, 这些颗粒为亮粉红色、红色或紫色. 有些异常早幼粒细胞的胞浆充满灰尘样细小颗粒. 典型的细胞含束状的 Auer 小体, 散乱分布在胞浆.

变异型急性早幼粒细胞白血病(M3v): 其特点是周围血几乎每一早幼粒细胞核均为双叶、多叶或肾形, 大多数细胞无或仅含少许嗜天青颗粒, 但至少部分细胞具典型 M3 的胞浆特征. 骨髓细胞形态更接近典型 M3 的特征. 与典型 M3 不同, M3v 的白细胞计数常明

显升高(可达 $200 \times 10^9 / L$), 而典型 M3 的白细胞计数常略高于正常或低于正常. 与典型 M3 一样, M3v 易出现 DIC 并发症, 染色体多有 t(15;17) 异常.

(4) 急性粒单核细胞白血病(M4): 符合下列条件之一:

①骨髓 NEC 中, 原始细胞大于 / 等于 30%, 骨髓原粒及原粒以下阶段的粒细胞大于 / 等于 30% 至小于 80%; 不同分化程度的单核细胞大于 20%; 周围血单核细胞大于 / 等于 $5 \times 10^9 / L$.

②骨髓检查同上, 血单核细胞系小于 $5 \times 10^9 / L$, 但血或尿溶菌酶高于正常值 3 倍以上, 或单核细胞酯酶染色证实单核细胞系大于 20%.

③骨髓细胞形态检查符合 M2, 但有下列条件之一:

a. 血单核细胞大于 / 等于 $5 \times 10^9 / L$.

b. 血或尿溶菌酶大于正常值 3 倍.

c. 单核细胞酯酶染色证实骨髓 NEC 中, 单核细胞大于 20%.

伴嗜酸性粒细胞增多的粒单核细胞白血病(M4Eo): 符合上述 M4 的条件, 但骨髓异常嗜酸性粒细胞增多, 常大于 / 等于 5%(NEC).

异常嗜酸性粒细胞的特点是: 除含大的特异性嗜酸性颗粒外, 尚含大的嗜碱性颗粒, 可为单个未分叶核; 与正常嗜酸性粒细胞不一样, 异常嗜酸性粒细胞的氯醋酸酯酶染色及糖原染色强阳性. 电镜下更易区分此种细胞.

(5) 急性单核细胞白血病(M5): 骨髓 NEC 中, 单核系细胞(原单、幼单或单核)大于 / 等于 80%.

M5a: 骨髓原单核细胞占单核系细胞的大于 / 等于 80%.

M5b: 骨髓原单核细胞占单核系细胞的小于 80%.

(6) 急性红白血病(M6): 骨髓有核红系细胞大于 / 等于 50%, 骨髓 NEC 中原始细胞大于 / 等于 30%.

(7) 急性巨核细胞性白血病(M7): 骨髓原巨核细胞大于 / 等于 30%(ANC), 原巨核细胞经电镜下血小板过氧化酶(PPO)染色阳性或血小板特异性单克隆或多克隆抗体检查证实.

2. 我国的分类 (王志澄, 1987)

在上述 FAB 分类的基础上, 我国于 1986 年 9 月在天津召开白血病分类分型讨论会, 在 1980 年白血病分类建议基础上, 提出以下修改建议.

原粒细胞的形态分为二型: I 型, 典型原粒细胞, 胞浆中无颗粒. II 型, 有原粒细胞的特征, 胞浆量较少, 有少量细小颗粒.

原单核细胞和原淋细胞的形态分型与原粒细胞类似. 会议还强调原始及幼稚细胞的百分比是相对的. 具体分型为:

(1) 原粒细胞白血病未分化型(M1): 骨髓中原粒细胞大于 / 等于 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.

(2) 原粒细胞白血病部分分化型(M2a): 骨髓 NEC 中原粒细胞大于 30% 至小于 90%, 单核细胞小于 20%, 早幼粒细胞以下阶段大于 10%.

原粒细胞白血病部分分化型(M2b): 骨髓中异常的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, 此类细胞大于 30%.

(3)颗粒增多的早幼粒细胞白血病(M3):骨髓中以颗粒增多的异常早幼粒细胞增生为主,大于30%(占NEC),其胞核大小不一,胞浆中有大小不等的颗粒,可分为二型:

①粗颗粒型(M3a):颗粒粗大,密集甚或融合的嗜苯胺蓝颗粒;

②细颗粒型(M3b):嗜苯胺蓝颗粒密集而细小.

(4)粒—单核细胞白血病(M4):按粒和单核细胞系形态不同,可包括下列四种类型:

①M4a 原始和早幼粒细胞增生为主,原幼单和单核细胞大于20%(占NEC);

②M4b 原单核细胞增生为主,原始和早幼粒细胞大于20%(占NEC);

③M4c 原始细胞既具粒系又具单核系特征大于30%(占NEC);

④M4Eo,除上述特点外,有嗜酸颗粒粗大而圆,着色较深的嗜酸粒细胞,占1—30%.

(5)单核细胞白血病(M5):分以下二型:

①未分化型(M5a):骨髓NEC中原始单核细胞大于/等于80%;

②部分分化型(M5b):骨髓NEC中原始和幼稚单核细胞大于30%,原单核细胞小于80%.

(6)红白血病(M6):骨髓中红系大于50%,且常有形态学异常.骨髓NEC中原粒细胞(或原始+幼单核细胞)大于30%;若血片中原粒(或原单)细胞大于5%,骨髓NEC中原粒细胞(或原始+幼单核细胞)大于20%.

(7)巨核细胞白血病(M7):

诊断标准:

①外周血有原巨核(小巨核)细胞;

②骨髓中原巨核细胞大于30%;

③原巨核有电镜或单克隆抗体证实;

④细胞少,往往干抽,活检有原始和巨核细胞增多,网状纤维增加.

3. NCI分类 (Cheson 等, 1990)

1988年8月,美国NCI赞助召开会议讨论了AML的诊断、分型等问题.会议在FAB分型的基础上,补充了以下几型:

(1)急性未分化型白血病(undifferentiated acute leukemia, AUL):原始细胞缺乏任何系列细胞的特异性标志(标志阳性细胞小于20%),TdT也为阴性.

(2)AML-MO:采用传统的形态学及细胞化学染色未能肯定有髓系分化特征.电镜示过氧化酶染色阳性颗粒和/或下列免疫学标志至少一个为阳性(CD13, CD33, CD14),淋巴细胞系标志阴性,电镜下PPO染色阴性.

(3)急性髓淋混合细胞白血病(AMLL, mixed lineage, hybrid, biphenotypic, bilineal):经免疫学、分子学、生物化学等方法证实,白血病细胞同时存在髓系及淋巴细胞系特异性标志.

AMLL的诊断标准尚不统一,至少存在三种类型的AMLL:

①双表型(biphenotypic):白血病细胞均一,每个细胞能同时表达淋巴系细胞及髓系细胞标志.

②双系型(bilineal):白血病细胞不均一,部分细胞表达淋巴系细胞,另一部分细胞表达髓系细胞标志.

③在同一病人可见到淋巴细胞系及髓系细胞形态的白血病细胞。

有学者将同时存在 T、B 淋巴细胞系标志白血病细胞的病例称为急性混合细胞白血病或急性双表型白血病。

(4)低增生性急性髓性白血病。骨髓原始细胞大于 / 等于 30%(ANC), 但骨髓活检示造血细胞容积小于 30%。

4. MIC 分类 (Second MIC, 1988)

1986 年 9 月, 第二届国际 MIC 研究协作组讨论提出了 AML 的 MIC 分类方案。

首先根据细胞形态, 细胞化学染色及免疫学标志区分 AML 与 ALL(各系细胞的标志见表 1-4)。其形态学采用修改后的 FAB 方案(见前)。在 AML 的 MIC 分类中, 其免疫学标志分析的作用在于诊断 AML 或进一步确定 AML 的诊断, 在以下三种情况尤其重要: ①形态学及细胞化学染色方法不能肯定白血病细胞的系列来源; ②可能有不只一系的细胞; ③形态象淋巴系细胞, 但缺乏淋巴系细胞的免疫学标志。分析中除使用抗髓系细胞系的单抗外, 尚应同时采用抗 T、B 淋巴细胞的单抗。一般说来, AML 的免疫学类型与 FAB 亚型无明显相关, 但少数类型有一定相关, 如 M4 / M5 表达 CD14, M3 缺乏 HLA-DR 抗原。

表 1-4 细胞系列标志 (Second MIC, 1988)

粒 系	单 核 系	红 系	巨核系	B 细胞系	T 细胞系
过氧化酶(Pox)		血型糖蛋白 A ²⁾	血小板糖蛋白	SmIg ³⁾	CD5
CD34	ANAE ± F ¹⁾		IIb / IIIa / I b	CyIg ⁴⁾	CD3
CD13	CD34	Spectrin		CD19	CD2 ⁵⁾
	CD13			CD20	CD7 ⁵⁾
	CD14				

1) ANAE ± F = α -萘酚醋酸酯酶 ± 氟化物抑制。

2) 血型糖蛋白 A = Glycophorin A。

3) SmIg = 细胞表面免疫球蛋白。

4) CyIg = 细胞浆免疫球蛋白。

5) CD2, CD7 尚可在少数 AML 的细胞上表达。

AML 的染色体异常有独立的预后价值。根据染色体异常是否与形态学相关, 可以分为以下两大类:

(1) 与形态学相关的特异性染色体异常(见表 1-5):

① t(8;21)(q22;q22): 主要见于年轻人, 50 岁以上的病人罕见, 与 10% 的 M2 病例明显有关。染色体异常的粒细胞显示一定程度的分化成熟。形态学特征为: 原始细胞大, 含异常粗大的颗粒, 原始细胞及以下更成熟的粒细胞常含细小 Auer 小体。根据形态学特征可预测有此类染色体异常。t(8;21) 几乎只见于 M2。在 M2 的染色体异常中, t(8;21) 占 40%。80% 的 t(8;21) 伴有附加染色体异常, 大多数为性染色体缺失, 其次是 9q-。MIC 建议的命名为 M2 / t(8;21)。

② t(15;17)(q22;q12): t(15;17) 几乎只见于 M3 及 M3v。至少 90% 的 M3 及 M3v 病人

有此异常染色体. 1/3 的病例附加有+8 染色体异常. MIC 建议的命名为 M3 或 M3v / t(15;17).

表 1-5 AML 的 MIC 分类: 核型—形态相关性

(Second MIC, 1988)

核型改变	频率(%)	FAB 亚型 ¹⁾	建议的 MIC 命名
t(8;21)(q22;q22)	12	M2	M2 / t(8;21)
t(15;17)(q22;q12)	10	M3.M3V	M3 / t(15;17)
t / del(11)(q23)	6	M5a(M5b, M4)	M5a / t(11q)
inv / del(16)(q22)	5	M4Eo	M4Eo / inv(16)
t(q;22)(q34;q11)	3	M1(M2)	M1 / t(9;22)
t(6;9)(p21—22;q34)	1	M2 或 M4 嗜碱细胞增多	M1 / t(6;9)
inv(3)(q21q26)	1	M1(M2,M4,M7) 伴血小板增多	M1 / inv(3)
t(8;16)(p11;p13)	<0.1	M5b 伴吞噬细胞增加	M5b / t(8;16)
t / del(12)(p11—13)	<0.1	M2 嗜碱细胞增多	M2Baso / t(12p)
+4	<0.1	M4(M2)	M4 / +4

1) 此栏括号内示较少相关.

③ t / del(11)(q23): 这包括凡是累及 11q23 的染色体异常, 其中最常见为 t(9;11), 其次是 t(11;19)(q23;p13), t(10;11)(p11—15;q23), t(11;17)(q23;q21—25). 此类染色体异常特征性地累及单核细胞, 约 50% 见于 M5a, 部分也见于 ALL. 有 11q23 染色体异常的急性白血病常见于先天性及婴儿型急性白血病. MIC 建议的命名为 M5a / t(11q).

④ inv / del(16)(q22): 此类染色体异常与 M4Eo 明显相关, MIC 建议的命名为 M4Eo / inv(16). 患者化疗后缓解率高, 但以后中枢神经系统受累多见, 常常表现为颅内白血病团块.

⑤ t(9;22)(q34;q11): t(9;22) 又称 Ph 染色体, 主要见于慢性髓性白血病(CML), 很少见于 AML. 在 AML 中主要见于 M1. 与 CML 的 Ph 染色体不同, AML 的染色体异常仅见于部分细胞, 有相当部分的细胞为正常的二倍体细胞, 且随着白血病缓解, Ph 消失. 而 CML 的 Ph 染色体几乎见于 100% 的 CML 细胞, 治疗缓解后一般仍存在. MIC 建议的命名为 M1 / t(9;22).

⑥ t(6;9)(p21—22;q34): 大多数 t(6;9) 见于 M2 或 M4, 与骨髓的嗜碱性细胞明显相关. 约 20% 的病例曾有骨髓增生异常综合征(MDS)的历史. MIC 建议的命名为 M2 / t(6;9).

⑦ inv(3)(q21; q26): 可见于 M1, M2, M4, M7, 亦见于由 MDS 所演变而来的 AML. 有此染色体异常白血病的血小板的相对值或绝对值升高(常高于本病患者常见的血小板值或大于 $400 \times 10^9 / L$). MIC 建议的命名为 M1 / inv(3).

⑧ t(8;16)(p11;p13): 见于 M5b. 据报告, 有此种异常的病例, 其吞噬红细胞的吞噬细胞明显增多. MIC 建议的命名为 M5b / t(8;16).

⑨ t / del(12)(p11—13): 部分见于 M2 或 M4. 在 M2 病例中, 至少部分原始细胞含一些嗜碱颗粒, 此种颗粒在电镜下更易辨认. MIC 提议的命名为 M2Baso / t(12p).

⑩ +4: 主要见于 M2 或 M4. MIC 建议的命名为 M4 / +4.

(2) 与形态学无相关的染色体异常(见表 1-6).

表 1-6 AML 的 MIC 分类: 没有特异形态相关的染色体异常
(Second MIC, 1988)

核型改变	频率(%)	建议的 MIC 命名
+8	8	M? / +8
-7	4	M? / -7
7q-	3	M? / 7q-
5q-	3	M? / 5q-
-Y	1	M? / -Y
+21	1	M? / +21
9q-	<0.1	M? / 9q-
i(17q)	<0.1	M? / i(17q)
20q-	<0.1	M? / 20q-
+22	<0.1	M? / +22

① +8: 是 AML 染色体异常中的最常见的形式. 孤立的+8 见于 8% 的 AML 病例, 常见于 M1, M4, M5. +8 伴其他附加染色体异常在 M3 较常见.

② -7, 7q-:-7(单倍体 7)是 AML 染色体异常中第二常见形式. 但孤立的改变仅见于 4% 的 AML 病例, 主要见于 M2, M4. -7, 7q-与细胞毒化疗与毒物接触史明显相关. -7 者预后较差.

③ 5q-: 见于 8% 的 AML 病人. 在孤立的 5q-中, 有 25% 的病例继发于细胞毒物.

④ -Y: 在 AML 中的意义尚不清.

⑤ +21, 9q-, i(17q), +22: 是少见的 AML 染色体异常. 深入探讨其意义有待积累更多的病例.

MIC 的会议报告尚指出, 由于 AML 的染色体异常与很多临床特征有关, 而且一些染色体异常可见于多种 FAB 亚型, 因此, 今后采用细胞遗传学作为独立的分类依据会比其他分类标准更好. 今后应着重研究特异性染色体异常与治疗反应、生存期、免疫学、细胞化学、流行病学等重要参数的关系, 尤其对那些少见的亚型, 这些方面的研究更有意义.

5. 第四、六届国际白血病染色体协作组提出的染色体分类方案 (Fourth International Workshop on Chromosome in Leukemia, 1984; Arthur 等, 1989)

1980 年至 1982 年期间, 美国等 13 个国家的 15 个单位观察了 716 例 AML 病人治疗前的染色体核型、临床及其他血液学特征, 以后追踪观察至 1987 年. 第四届、第六届国际白血病染色体协作组分别于 1982 年、1987 年对此资料进行了分析, 表明染色体核型是非继发性 AML(de novo AML)的一个重要而独立的预后指标, 因而提出了三种 AML 的染