



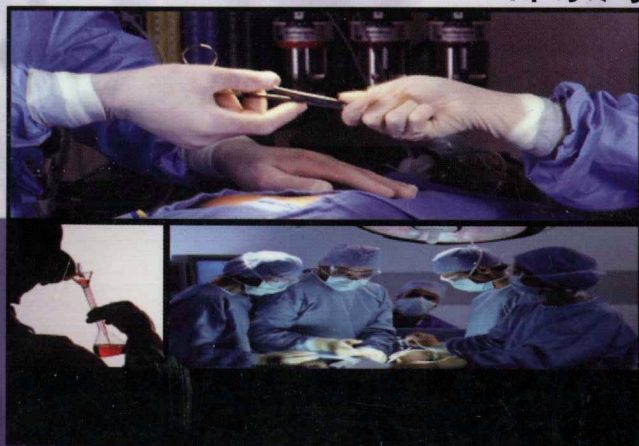
中国医师协会专科医师培养继续教育用书
《中国临床新难诊疗技术规范教程》系列丛书

造血系统疾病 临床诊疗规范教程

*Desk Reference
to the Diagnostics Criteria
and Therapeutics
of Hematopoietic System Diseases*

主 编 马 军 王建祥

邵宗鸿 黄晓军



北京大学医学出版社



中国医师协会血液病专业委员会成立十周年纪念册
【中国医师协会血液病专业委员会成立十周年纪念册】 贺建中, 等

造血系统疾病 临床诊疗规范教程

Hand Reference
in the Diagnosis, Prognosis
and Therapeutics
of Hematopoietic System Diseases

主编 马 军 王健雄

副主编 贺建中



北京人民卫生出版社

中 | 国 | 医 | 学 | 师 | 培 | 养 | 继 | 续 | 教 | 育 | 用 | 书
《中国临床新难诊疗技术规范教程》系列丛书

造血系统疾病临床诊疗规范教程

主 编 马 军 王建祥 (负责白血病部分)
邵宗鸿 (负责骨髓衰竭性疾病部分)
黄晓军 (总负责)

北京大学医学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

造血系统疾病临床诊疗规范教程/马军, 王建祥主编. —北京:
北京大学医学出版社, 2008

《中国临床新难诊疗技术规范教程》系列丛书

中国医师协会专科医师培养继续教育用书

ISBN 978-7-81116-425-1

I. 造… II. ①马…②王… III. 造血系统疾病—诊疗—规范—
教材 IV. R733.7-65

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 168786 号

造血系统疾病临床诊疗规范教程

主 编: 马军 王建祥 邵宗鸿 黄晓军

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京东方圣雅印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 靳新强 责任校对: 杜 悦 责任印制: 郭桂兰

开 本: 880mm×1230mm 1/32 印张: 20 插页: 4 字数: 551 千字

版 次: 2009 年 4 月第 1 版 2009 年 4 月第 1 次印刷 印数: 1-3000 册

书 号: ISBN 978-7-81116-425-1

定 价: 56.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

编委名单

(按姓氏笔画排序)

- | | |
|-----|--------------------|
| 马 军 | 哈尔滨血液病肿瘤研究所 |
| 王建祥 | 中国医学科学院血液病研究所 |
| 付 蓉 | 天津医科大学总医院 |
| 刘 宇 | 哈尔滨血液病肿瘤研究所 |
| 刘开彦 | 北京大学人民医院 |
| 安 刚 | 中国医学科学院血液病研究所 |
| 杨 敏 | 浙江大学医学院附属第一医院 |
| 何广胜 | 苏州大学附属第一医院血液科 |
| 张伯龙 | 哈尔滨血液病肿瘤研究所 |
| 沈志祥 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科 |
| 邱 林 | 哈尔滨血液病肿瘤研究所 |
| 邱录贵 | 中国医学科学院血液病研究所 |
| 邹德慧 | 中国医学科学院血液病研究所 |
| 邵宗鸿 | 天津医科大学总医院 |
| 陈书长 | 北京协和医院 |
| 陈立君 | 哈尔滨血液病肿瘤研究所 |
| 罗晓慧 | 哈尔滨市第一医院检验科 |
| 竺晓凡 | 中国医学科学院血液病研究所 |
| 屈晓燕 | 第二军医大学长征医院血液科 |
| 金 洁 | 浙江大学医学院附属第一医院血液科 |
| 侯 健 | 第二军医大学长征医院血液科 |
| 徐从高 | 山东大学齐鲁医院血液科 |
| 黄晓军 | 北京大学人民医院 |

整套丛书专家委员会

总 编：殷大奎 杨 镜

副 主 编：谢启麟

编辑部主任：梅春林

专家委员会主席：王忠诚院士 郭应禄院士 高润林院士

专家委员会委员：(按姓氏汉语拼音排序)

党耕町	丁宗一	顾 江	郭启勇
韩德明	胡大一	黄晓军	纪立农
贾赤宇	贾建平	康熙雄	郎景和
冷希圣	李世荣	李学旺	梁万年
刘景汉	刘 进	刘新光	栾文民
石远凯	唐 杰	万 峰	王 辰
王茂斌	王天佑	王 岩	于 欣
于学忠	张奉春	张澍田	张阳德
张玉琪	赵家良	郑志忠	支修益
朱学骏	朱宗涵		

序

为了配合专科医师培养和准入制度的建立，中国医师协会新难诊疗规范项目办公室，以专科医师培养标准为基础，组织编辑出版《中国临床新难诊疗技术规范教程》系列丛书。历时一年多的筹备和实施，终于陆续和广大临床医学工作者见面了。

在卫生事业深化改革、实现跨越式发展之年，中国专科医师培养从课题研究到全国试点工作的逐步开展，标志着我国的临床医学教育进入了一个新的发展阶段。本系列丛书作为专科医师培养继续教育用书，是专科医师培养教材的补充教材。针对临床疾病的新点、难点，推广规范的诊疗方案。指导专科医师在临床诊疗过程中使用规范的、科学的方法。因而集实用性、学术性、规范性于一身。考虑到携带的方便，特制成“口袋书”的版式，希望成为广大的专科医师临床诊疗工作中不可缺少的工具书。

诚然，本系列丛书由于编撰时间有限，和理想的水平还有一定的差距，需要一个实践、探索、总结、完善的过程，希望广大的医学工作者能提出宝贵的意见，使我们的工作有更大的改进。

本系列丛书在编辑出版的过程中得到了多位院士和专家的大力支持，并在百忙当中挤出时间完成了编写工作，在此向他们的辛勤劳动表示深深的谢意，感谢他们为中国专科医师培养事业作出的杰出贡献。

希望所有致力于医学教育的发展和人民健康的同道们，为专科医师培养事业继续做出不懈的努力！

《中国临床新难诊疗技术规范教程》

系列丛书 编辑部

前 言

白血病是十大恶性肿瘤之一，人类各年龄段均可患白血病。近年来，白血病发病率有增加趋势，严重危害人类健康。

人们对白血病的认识经历了较长的过程，从 FBA 分型到 MIC 分型，显示白血病有多种类型和亚型。因此在治疗前首先应该明确疾病的分型。如果盲目用药便会失之一毫谬之千里。随着科技的进步，许多治疗白血病的新药问世，尤其是靶向治疗药物需要确切的诊断才能有效的用药。当前一些临床工作者由于主观上不重视确切诊断的重要性或者客观上没有相应的诊断设备，在诊断不够完善的情况下进行治疗，往往会使患者错失最佳治疗时机，因此对白血病的诊断予以规范十分必要。

在白血病的治疗方面，许多新药物新疗法问世，使白血病患者由不可治转为长期缓解甚至治愈，如我国临床工作者首先发现的全反式维甲酸和亚砷酸可使 M_3 型白血病长期缓解并且获得治愈，这已得到国际的公认。近年来由于科学技术的发展，一些靶向治疗白血病的药已陆续问世，如格列卫、美罗华、抗 CD_{33} 抗体等，使更多的白血病患者获益。但是如果使用不当，可能达不到预期的疗效，因此，准确的临床诊断和恰当的用药才能得到理想的临床疗效。如欲达到这一目的，对白血病的临床诊断和治疗规范非常必要。白血病诊疗规范的建立可使临床工作者在诊疗白血病患者时有章可循、有据可依，因而使患者得到最大的效益，此外白血病临床诊疗规范还有助于更好地开展个体化治疗。

在骨髓衰竭性疾病的临床诊疗中也存在白血病治疗的类似问题，因此同样需要规范以使患者获得最佳疗效。

因此我们邀请国内有关专家撰写本书。由于相关领域迅速发

展，本书内容难免挂一漏万，希望读者不吝指教提出宝贵意见，以使本书日后如再版时更臻完善。

马 军

2009 年 1 月

目 录

第一部分 白血病

第一章 白血病概论	3
第一节 白血病的来源和历史	3
第二节 白血病的流行病学	6
第三节 白血病的病因学	12
第四节 白血病的细胞生物学	19
第五节 白血病的实验诊断	27
白血病的细胞学检验	27
白血病的流式细胞分析	64
第二章 急性髓系白血病	72
第三章 成人急性早幼粒细胞白血病 (APL) 治疗	146
第四章 慢性粒细胞白血病	184
第五章 成人急性淋巴细胞白血病	218
第六章 浆细胞病, 多发性骨髓瘤	271
第七章 儿童白血病	330
第一节 儿童急性白血病的概述	330
第二节 儿童急性淋巴细胞白血病	336
第三节 儿童急性髓系白血病	358
第四节 婴儿急性白血病	381
第八章 慢性淋巴细胞白血病	397
第一节 概述	397
第二节 B细胞幼淋巴细胞白血病	422
第三节 T细胞幼淋巴细胞白血病	423
第九章 造血干细胞移植	428

第二部分 骨髓衰竭性疾病

第十章	再生障碍性贫血·····	491
第十一章	先天性(遗传性)骨髓衰竭性疾病·····	499
第十二章	低危骨髓增生异常综合征·····	547
第十三章	阵发性睡眠性血红蛋白尿症·····	581
第十四章	意义未明的特发性血细胞减少与免疫相关性 全血细胞减少症·····	604

第一部分

白血病

第一卷

白鹿

第一章 白血病概论

第一节 白血病的来源和历史

一、白血病的历史

人们首次描述白血病迄今已经有 155 年了。首先有苏格兰的 Bennet 和德国的 Virchow 于 1845 年同时报道的两例患者的临床表现为进行性乏力、出血、白细胞增多、巨脾，当时诊断为白细胞增多症。1846 年 Fuller 首先诊断了 1 例白血病。美国于 1852 年首先报道了第一例白血病。我国协和医院邓家栋教授 1937 首先报道了我国第一例嗜酸细胞白血病。1877 年由于血液涂片标本的临床应用，使形态学检查成为诊断白血病的主要方法。组织化学的开展使白血病的分类得到了进步。当时主要分类为脾性白血病和淋巴细胞性白血病两种。1889 年 Ebstein 首先报道急性白血病。1900 年 Neumann 首先定义了急性白血病分为髓细胞性和淋巴细胞性两种。1960 年由于造血干细胞和染色体研究的进展，人们发现白血病是由于白血病干细胞所致的疾病，将它称为血液系统恶性肿瘤性疾病。

二、白血病干细胞来源

白血病是一种异质性疾病，1920 年造血发生从一元论发展为多元论产生了多种造血学说。1961 年 Mc Calloch 和 James 同时发现了小鼠集落形成单位 (CFU - S)，证实造血干细胞来源于一个多能造血干细胞，开创了造血干细胞发生的新纪元，1996 年又发现了白血病干细胞 (CFU - L)，证明了白血病来源于白血病细胞克隆。急性早幼粒细胞白血病 (APL) 的发病机制是早幼粒细胞

分化凋亡停止，而且必须为两种基因突变而发病（mixed lineage leukemia）的二次轰击学说。同时也证明了慢性粒细胞白血病（CML）、慢性骨髓增殖性疾病（chronic myeloproliferative disorders, CMPD）也是多能造血干细胞突变所致。所以证实了人白血病干细胞（LSC）的存在。

（一）针对白血病干细胞的靶向治疗

通过细胞培养和动物白血病模型的基因学研究已经发现了多种白血病致病基因，由而形成了针对白血病干细胞为靶向治疗的新的基因及基因产物的药物。

2001 年美国学者通过胚胎及孪生兄弟姐妹及细胞培养的方法证实了人白血病干细胞（LSC）的存在，并成功地分离出急性髓细胞白血病（AML）和慢性髓细胞白血病（CML）的恶性克隆干细胞。这些研究表明 LSC 在造血中也有一系列的组织等级，小部分 LSC 有自我更新的功能，大部分 LSC 细胞群处于静止期，所以化疗对大部分 LSC 无作用，这也是影响白血病的治疗疗效的主要原因。

关于 LSC 起源一般认为是来自多能造血干细胞（HSC）或祖细胞，这些 LSC 一般在干细胞水平或祖细胞水平发生基因突变而影响细胞的生存、凋亡和分化，由此导致细胞的恶性增殖而发生白血病。

1. 针对 LSC 的靶向治疗

由于分子生物学研究进展，应用免疫细胞反应表达发现 AML 的 LSC 恶性细胞群 $CD34^+$ 、 $CD38^-$ 、 $CD71^-$ 、 $HLA - DR^-$ 、 $CD90^-$ 、 $CD117^-$ 、 $CD123^+$ 。但只有针对 $CD90$ 、 $CD117$ 、 $CD123$ 这三种分化抗原的单克隆抗体进行的靶向治疗。另外发现 AML 的 LSC 上调编码 1RF-1 和 DAP 激酶的基因，所以根据 LSC 特殊分子生物学特点定出分子靶向治疗。

2. 针对 LSC 表面分子的靶向治疗

现已上市的单克隆抗体药物如 $CD20$ 、 $CD25$ 、 $CD33$ 均是根据细胞表面免疫表型作为靶点的肿瘤分子靶向治疗方法。抗 $CD33$ 是

治疗 AML 最有效的单克隆抗体, 在 AML 中由于 CD33 可以高表达, 而部分增殖的 LSC 也表达 CD33, 所以 CD33 可针对 AML 的 LSC 表达进行抑制性治疗使 AML 得到缓解。2004 年美国学者又采用了细胞因子与细胞毒药物融合的方法来治疗 AML。特别应用 IL-3 融合到白喉毒素, 可以针对 AML 的 LSC 靶点进行治疗取得了体外抑制的好效果。因此确定 LSC 细胞群的表面靶抗原是今后的治疗研究方向。

在 APL 主要是由于造血祖细胞向下分化过程中出现了分化凋亡障碍而导致。应用全反式维甲酸 (ATRA) 和三氧化二砷 (ATO) 的靶向治疗可使 APL 患者完全缓解 (CR)。另外: ATRA 和 ATO 对 APL 的 LSC 也有诱导分化、凋亡作用, 所以临床应用 ATRA 和 ATO 双诱导治疗可使 75% APL 获得临床治愈。

3. 靶向 LSC 特异分子的靶向治疗

2004 年全世界已经有 20 个实验室分析出了 LSC 的分子特点。各国学者均考虑针对某种特异的靶点诱导 LSC 凋亡, 已设计出了 13 种针对 LSC 细胞群的分子药物。主要是抑制酪氨酸激酶 (FLT3) 的小分子抑制剂。

另外采用针对 LSC 的蛋白酶抑制剂可杀伤 LSC 细胞群。采用蛋白酶抑制剂+蒽环类药物可抑制 LSC 的 NF- κ B, 可使 LSC 高敏感达到杀伤作用。蛋白酶抑制剂可以阻断 LSC 的生存传导信号而抑制 PI3 激酶的信号传导通路, 从而抑制阻断 LSC 的增殖分化使白血病发展停止。

虽然对 LSC 的研究已取得了较多进展, 白血病的治疗也有了新的飞跃, 但是由于对 LSC 独特的生物学特点还不完全清楚, LSC 是怎样演变和转化为白血病的机制还有很多的谜, 所以必须开展对 LSC 的分子生物学机制的深入细致研究, 找出针对 LSC 特异性的药物治疗使白血病得到根本的治愈。

第二节 白血病的流行病学

一、白血病的发病率及死亡率

白血病的发病率和死亡率各国均不同。综述世界各国文献的报道,白血病的发病率大约为 3.2~9.8/10 万人口。其中北美、斯堪的那维亚半岛发病率为 6.7~9.8/10 万人口,发病率最高,东欧及西欧发病率为 3.6~6.6/10 万人口,亚洲及南美洲发病率为 2.4~5.1/10 万人口,为最低。IARC 公布了 37 个国家的年龄调整死亡率,男性的死亡率 2.5~8.0/10 万人口,以美国、加拿大、芬兰、丹麦及以色列居高,为 7.0~8.0/10 万人口,女性死亡率为 0.9~5.5/10 万人口。日本白血病死亡率男性为 3.8/10 万人口。日本女性为 2.7/10 万人口,明显低于男性。

各类型白血病的死亡率,美国:ALL 1.7~7.0/10 万人口,AML 2.6~7.6/10 万人口。日本:ALL 1.2~4.1/10 万人口,AML 1.7~4.2/10 万人口。男性白血病死亡率为 3:1~4.0/10 万人口,女性为 2.1~3.0/10 万人口。

白血病登记由世界卫生组织 (WHO)、国际癌症研究中心 (IARC) 提倡的国际疾病分类法 (ICD) 进行。恶性肿瘤登记其中以 International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) 为主。目前,我国白血病的分类为 FAB 和 2000 年 WHO 分类。

二、白血病的国际分类及各亚型发病率

1982 年 IARC 根据 14 个国家的白血病类型颁布了白血病各亚型的年发病率。急性淋巴细胞白血病 (ALL) 0.6~1.9/10 万人口,急性髓细胞白血病 (AML) 0.7~3.1/10 万人口,慢性髓细胞白血病 (CML) 0.7~2.3/10 万人口,慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 0.1~3.1/10 万人口,多发性骨髓瘤 (MM) 0.1~2.8/10 万人口。美国东部和西部白血病小组统计 ALL 0.7~1.4/10 万人口,AML 1.4~4.2/10 万人口,CML 0.2~0.8/10 万人口,CLL