

2005 年全国小儿血液/肿瘤学术会议

论文汇编

《中国小儿血液》编辑委员会 主办
中华医学会北京分会 协办
浙江大学医学院附属儿童医院 承办
浙江省医学会 承办

2005 年 10 月 中国 杭州



数据加载失败，请稍后重试！

2005 年全国小儿血液/肿瘤学术会议

论文汇编

《中国小儿血液》编辑委员会 主办
中华医学会北京分会
浙江大学医学院附属儿童医院 协办
浙江省医学会 承办

2005 年 10 月 中国 杭州



数据加载失败，请稍后重试！

目 录

专题讲座

1. 儿童白血病生存素质(QOL)的研究及白血病管理.....胡亚美 (1)
2. 儿童急性淋巴细胞白血病的预后评估.....吕善根 (3)
3. 蛋白质组学技术在白血病研究中的应用.....竺晓凡 (8)
4. 我国儿童肿瘤概况.....王耀平 (11)
5. 儿童白血病/肿瘤免疫治疗的进展.....应大明 (15)
6. 血液肿瘤单克隆抗体靶向治疗的基础与临床研究.....汤永民 (22)
7. 地中海贫血诊断和治疗进展.....李文益 (26)
8. 再生障碍性贫血诊断与治疗研究进展.....谢晓恬 (31)
9. 建议建立我国小儿非高危急性淋巴细胞白血病降低化疗强度的经济诊治方案.....
.....吴梓梁 (37)
10. 防治儿童铁缺乏症的策略.....王如文 (41)
11. 造血生长因子的神经保护作用.....杨默 (46)
12. 脐血移植在儿科的应用.....吴南海 (50)
13. 急性白血病的化学治疗及相关脏器损伤.....金润铭 (54)
14. 儿童非霍奇金淋巴瘤的研究进展.....张永红 (60)
15. 儿童噬血细胞综合征.....卢新天 (64)

大会发言

16. 抗人CD14新克隆ZCH-7-2F9单链抗体原核表达载体的构建表达及活性鉴定.....
.....宁铂涛 汤永民 曹江等 (68)
17. Survivin 在儿童急性白血病骨髓及外周血中的表达及临床意义.....管贤敏 徐西华 (68)

18. 血管内皮生长因子及其受体在儿童急性白血病中的表达及临床意义.....李树军 柴作珍 石太新等 (69)
19. 丙戊酸诱导白血病细胞凋亡机理的实验研究.....薛红漫 李文益 郭海霞等 (70)
20. 人参总皂甙对白血病细胞株 k562 细胞凋亡基因 XIAP、Survivin 的影响及其机制探讨...陆羨 王晓鹏 蔡康荣 (71)
21. 姜黄素、红霉素逆转 k562/A02 细胞多药耐药机理的研究.....潘凯丽 常宏宇 马福成等 (71)
22. 儿童急性白血病 MDM2 基因的表达及其临床意义.....姬静璐 张宝玺 赵晓庆等 (72)
23. 32 例儿童伯吉特和伯吉特样淋巴瘤的临床研究.....张永红 段颜龙 杨菁等 (72)
24. 小儿急性白血病并发重症感染 45 例.....黄鼎新 陈激文 姚曙阳 (73)
25. Survivin 在儿童急性白血病中的定位表达及意义.....胡群 侯燕 刘爱国等 (73)
26. 儿童急性髓系白血病的疗效及预后相关因素分析.....竺晓凡 王华 陈玉梅等 (74)
27. 中枢神经系统白血病脑脊液铁蛋白检测的临床意义.....郭瑞官 (74)
28. 儿童急性淋巴细胞白血病的单中心研究及长期随访.....汤永民 宋华 石淑文等 (75)
29. 4 441 例住院患儿肿瘤性疾病分布特征.....王芳琳 严春香 胡家胜等 (75)
30. 传染性单核细胞增多症 120 例误诊分析.....王安生 何晓莲 赵鸿等 (76)
31. 恩丹西酮与异丙嗪联用防治儿童急性白血病化疗的胃肠道反应.....郑敏 (76)
32. 叶酸对大剂量甲氨蝶呤诱发 Wistar 大鼠小肠粘膜炎症干预作用的实验研究.....陈力军 张太娥 韩月芹等 (77)
33. 左旋门冬酰胺酶合并剂量应用的疗效观察及成本分析.....王君霞 戴永利 黄费祥等 (78)
34. 恶性肿瘤儿童合并卡氏肺囊虫肺炎的诊断与治疗.....李原 王菊香 钱江潮等 (78)
35. 阿米福汀对白血病患者在大剂量甲氨蝶呤化疗中的保护作用.....李欣 金润铭 张志泉等 (78)
36. 铁对白血病细胞 HL-60 线粒体膜电位的影响研究.....刘玉峰 王叨 (79)
37. 强化营养午餐改善学生缺铁性贫血的作用观察.....王如文 肖延风 张世民等 (79)
38. 天津市 6-24 月婴幼儿膳食铁及其儿童铁营养状况研究.....刘戊年 李楠 梁颖等 (79)
39. 不同剂量促红细胞生成素防治早产儿贫血临床观察.....张秀琴 严文康 何映星等 (80)
40. 儿童再生障碍性贫血骨髓血管生成状况及其意义的研究.....季健玲 刘红 徐美玉等 (80)
41. 32 例儿童重型再生障碍性贫血疗效分析.....余素明 杨清广 郭桂蓉等 (81)
42. 儿童自身免疫性溶血性贫血和 Evans 综合征复发及其相关因素分析.....景虹 蒋慧 陆正华等 (81)

43. 骨髓涂片与活检对小儿再生障碍性贫血诊断价值的对比观察.....区小冰 张力 黄钰君等 (82)
44. G6PD 缺乏症患者地中海贫血基因缺陷的检测.....李德发 祖莹 孙平等 (82)
45. 住院患儿贫血影响因素病例对照研究.....蒋小梅 郑敏翠 石淑华等 (83)
46. SDF-1/CXCR4 与再生障碍性贫血发病免疫学机制的相关性研究.....朱洁 柴忆欢 (83)
47. 健脾生血颗粒降儿童血铅临床疗效观察.....徐辉甫 鲁芳 江琦 (84)
48. Lingzhi polysaccharides can activate human dendritic cells maturation.....Chan GCF Chan WK Law H et al (84)
49. 儿童特发性血小板减少性紫癜血小板功能研究.....王天有 张朝霞 鲁杰 (85)
50. Melatonin 对放射后小鼠血小板造血的保护作用刘爱国 杨默 胡群等 (85)
51. 马来酸罗格列酮对 BALB/C 鼠急性血小板减少治疗作用的研究秦巍 盛光耀 (86)
52. 儿童特发性血小板减少性紫癜患儿外周血 sCD40L 的水平及意义王西阁 王军 胡玉莲 (87)
53. 小儿原发性血小板增多症 4 例临床及实验室分析.....赵晓明 盛光耀 卢洁等 (87)
54. 巨和粒在小儿特发性血小板减少性紫癜中的临床应用.....石淑文 宋华 魏健等 (88)
55. 非血缘脐血移植治疗儿童血液病: 32 例分析.....沈柏均 姜夕锋 (88)
56. 胚胎干细胞诱导发育为树突状细胞及其生物学特性的研究.....何志旭 黄璟 吴倩倩 (89)
57. 应用无关供者骨髓移植成功治疗重型地中海贫血.....朱为国 封志纯 兰和魁等 (89)
58. 淋巴系恶性肿瘤儿童大剂量氨甲蝶呤剂量个体化的临床研究.....杨丽华 卢新天 卢炜等 (90)
59. 60 例儿童恶性淋巴瘤临床分析.....郭霞 李强 (91)
60. Xaf1 与 TNF α 协同诱导细胞凋亡机制的初步探索.....夏焱 方建培 李文益 (91)
61. 儿童异基因干细胞移植术后感染的初步研究.....王霞 张蓓 罗长缨等 (92)
62. 不同数量级儿童骨髓间充质干细胞在体外对 T 淋巴细胞的免疫调节作用及对造血干/祖细胞的扩增能力的研究卢俊 柴忆欢 (92)
63. 儿童嗜酸性淋巴肉芽肿 5 例报告并文献复习.....金玲 张永红 石慧文 (93)
64. 体外扩增脐血巨核前体细胞的研究.....李博 杨默 (94)
65. 小儿白血病诊断治疗中的伦理学问题.....刘志刚 刘小红 邓丁方 (94)

分组交流

白血病及肿瘤

66. 抗人 CD14 新克隆 ZCH-7-2F9 单抗轻重链可变区基因克隆与序列分析.....宁铂涛 汤永民 曹江等 (95)
67. 抗人 CD14 新克隆 ZCH-7-2F9 单链抗体原核表达载体的构建、表达及鉴定.....汤永民 宁铂涛 曹江等 (95)
68. 建立 Doxycycline 诱导表达 Xaf1 的肿瘤细胞株.....夏焱 陈纯 黄绍良 (96)
69. Survivin 反义寡核苷酸对 k562 细胞周期及 c-myc 的影响.....温贤浩 徐酉华 (97)
70. Survivin 反义寡核苷酸联合足叶乙甙对 k562 细胞凋亡的影响.....李建厂 徐酉华 (97)
71. 儿童急性白血病患者骨髓细胞中血管内皮生长因子及其受体的表达.....石太新 李树军 张文林等 (98)
72. 儿童急性白血病血管内皮生长因子的表达及其意义.....贾汝贤 唐成和 李树军 (98)
73. 儿童急性白血病血管内皮生长因子、增殖细胞核抗原的表达及其意义.....唐成和 李树军 石太新等 (99)
74. 儿童急性淋巴细胞白血病治疗相关并发症的诊断与治疗.....李原 王菊香 钱江潮等 (99)
75. VEGF 对人急性白血病细胞凋亡影响及相关基因及蛋白表达的临床与实验研究.....廖雪莲 谢晓恬 石苇等 (100)
76. 颈部神经母细胞瘤临床分析.....邹湘 (100)
77. 儿童急性白血病的免疫分型与临床的相关性研究.....刘玲 金润铭 (101)
78. 婴儿白血病 16 例分析丁甫月 李建新 (101)
79. 去甲氧柔红霉素联合治疗小儿白血病的体会.....杨慧敏 余灵 (102)
80. 儿童高白细胞急性早幼粒细胞型白血病.....赵国兴 程志 吴艺 (102)
81. 儿童急性白血病微小残留病检测的临床意义.....王宁玲 (103)
82. 米托蒽醌联合治疗儿童难治性复发性急性白血病的临床观察.....屠立明 (103)
83. 小儿急性淋巴细胞性白血病脑脊液神经元特异性烯醇酶测定的临床意义.....黄欣秋 (104)
84. 采用 Calcein-Am 和流式细胞术评价白血病细胞膜 P-gp 泵功能及其意义.....兰志建 汤永民 宁铂涛等 (104)
85. 儿童非霍奇金淋巴瘤 MDM2、p53 蛋白表达的研究.....刘壮 韩蕴丽 韦红英等 (105)

86. 三氧化二砷抑制人胃癌裸鼠皮下移植瘤生长及机制的研究..... 邬德东 肖延风 姚定珠等 (106)
87. 骨关节痛为早期表现的小儿白血病 15 例 谢跃琦 陈桂芳 (106)
88. CAG 方案治疗儿童难治性急性髓系白血病—附 2 例报告..... 王菊香 李原 (107)
89. 儿童骨髓增生异常综合征 3 例报告并文献复习..... 何政贤 陈美莲 王清文等 (107)
90. 小儿 T 细胞淋巴瘤伴噬血细胞综合征 2 例报告..... 张广舫 马玉红 翁治国等 (108)
91. 儿童高白细胞性急性早幼粒细胞白血病 1 例..... 王利 邹湘 (108)
92. 急性淋巴细胞白血病急粒变 1 例..... 黄俊琳 (108)
93. 多毛细胞型白血病伴恶性组织细胞增生症 1 例..... 兰科学 李红梅 (109)
94. 2 例植入式静脉输液港在白血病患者中的应用..... 吴丽芬 雷家英 徐木兰等 (109)
95. 左旋门冬酰胺酶引起儿童急性胰腺炎 8 例分析..... 钱江潮 王菊香 周海霞等 (109)
96. 左旋门冬酰胺酶致儿童急性胰腺炎、糖尿病、酮症酸中毒 1 例..... 余素明 孙婧 李乔俊等 (110)
97. 急性淋巴细胞白血病研究进展..... 郑胡镛 胡亚美 (110)
98. 小儿急性白血病发病机制研究进展..... 郭霞 李强 (113)
99. 两种不同的大剂量甲氨喋呤疗法在儿童急性淋巴细胞白血病中的应用..... 刘麒彦 (114)
100. 柔红霉素治疗小儿白血病的心脏毒性临床分析..... 李萍 胡宛如 (114)
101. 以骨侵犯为主的儿童霍奇金氏淋巴瘤 3 例..... 王彬 张永红 (114)
102. 急性白血病糖皮质激素耐药与逆转研究进展..... 何莉 刘云鹏 侯科佐 (115)

贫 血

103. 53 例急性溶血性贫血纠酸扩容预防肾衰治疗体会..... 王键 靳蓉 (115)
104. 住院儿童贫血转归影响因素研究..... 郑敏翠 石淑华 李婉丽等 (116)
105. 76 例小儿自身免疫性溶血性贫血临床分析..... 顾艳 陈力军 (116)
106. 遗传性球形红细胞增多症一个家系调查..... 邓燕艺 张华 卢桂森 (116)
107. 铁螯合剂对 k562 细胞铁池及凋亡相关基因表达的影响..... 贾国存 廖清奎 李丰益 (117)
108. 细胞因子与小儿慢性病贫血的关系研究..... 林雪峰 王忠 吴秀梅等 (117)
109. 健脾生血颗粒治疗婴幼儿缺铁性贫血(脾胃虚弱证)的临床研究..... 乐芹 刘丹 易志杰 (118)

110. 健脾生血颗粒治疗婴幼儿贫血的疗效观察.....马海侠 (118)
111. 乳母补铁治疗乳儿缺铁性贫血的研究.....牛丽萍 (118)
112. 健脾生血颗粒治疗小儿营养性缺铁性贫血临床观察.....高素君 (119)
113. 环孢素 A 治疗小儿重型再生障碍性贫血.....徐忠金 梁昌达 邹发东等 (119)
114. 电泳技术在地中海贫血诊断中的应用.....邱瑞霞 (119)
115. 抗胸腺细胞免疫球蛋白治疗儿童再生障碍性贫血的不良反应及其对策.....
.....吴蔚 沈和萍 宋华等 (120)
116. 以全血细胞减少伴肝脾淋巴结肿大为主要表现的艾滋病 1 例.....温晓梅 (120)
117. 促红细胞生成素治疗胎—母输血.....陈飒英 周湘 王君 (121)
118. 当归注射液对免疫诱导再生障碍性贫血小鼠骨髓细胞周期蛋白 D₂ 表达的影响.....
.....石清照 汪晖 徐之良等 (121)

出血性疾病

119. 小儿特发性血小板减少性紫癜临床特点.....乔丽津 贾万英 李静岩等 (122)
120. 维生素 K 预防新生儿出血症给药方案的探讨.....何新荣 何映谊 叶铁真 (123)
121. 小儿继发性血小板增多症 102 例临床分析.....何丽红 (124)
122. 婴儿急性特发性血小板减少性紫癜与巨细胞病毒感染的相关性探讨.....过毅 (124)
123. 特发性血小板减少性紫癜患儿细胞免疫功能的变化及临床意义.....
.....陈斯一 郑鑫 林新富 (124)
124. 穿琥宁引起血小板减少 3 例报告.....寇宏 (125)
125. 特发性血小板减少性紫癜患儿血小板参数的测定.....方亚晖 (125)
126. 过敏性紫癜患儿血管内皮生长因子的改变.....王强 董巍 (126)
127. 儿童血栓性血小板减少性紫癜 1 例报告.....杜小红 (126)
128. 水痘并发 ITP 1 例分析.....杨站 (126)

造血干细胞移植

129. 选择性去除供鼠移植中表达 CD25⁺、CD69⁺活化抗原的同种异体反应 T 细胞减轻异
基因小鼠骨髓移植急性移植物抗宿主病 (GVHD) 的可能性研究.....邱慧英 柴忆欢 (127)

130. 非亲缘脐带血移植治疗儿童高危白血病成功 2 例……………汤永民 宋华 杨世隆等 (128)
131. 混合脐血移植的实验研究……………张丽萍 沈柏均 候怀水等 (128)
132. 脐血移植治疗儿童造血系统疾病 6 例报道……………陈静 顾龙君 董璐等 (129)

其他疾病及研究

133. 脐带血、新生儿和儿童外周血 T 淋巴细胞 Ag-NORs 检测及意义……………
……………夏光明 费书颖 许鹏飞等 (130)
134. 噬血细胞综合征临床分析……………文玲莉 (130)
135. 嗜酸性粒细胞性脑膜炎 1 例……………陈桂芳 孙嵩 冯小伟 (131)
136. 小儿噬血细胞综合征误诊原因分析—附 9 例病例……………张慧萍 陈群英 (132)
137. 儿童阵发性睡眠性血红蛋白尿症的临床及实验室特点研究……………
……………陆爱东 张乐平 刘桂兰等 (132)
138. 器官移植后噬血细胞综合征……………杨跃煌 (132)
139. 生命早期营养障碍致成年期代谢紊乱的分子机制……………周祖钊 (133)
140. EB 四项在儿童 EB 病毒感染相关疾病诊断中的运用……………刘勇 陈琴 薛红漫等 (133)
141. 儿童巨细胞病毒感染的血液学表现……………金玲 张永红 (134)

方案讨论

142. 我国小儿非高危急性淋巴细胞白血病协作网降低化疗强度的经济诊治方案……吴梓梁 (135)
143. 建议建立我国小儿非高危急性淋巴细胞白血病诊疗协作网及参与协作的议定书……
……………吴梓梁 (139)
144. 对我国小儿急性淋巴细胞白血病诊治的一点建议——我国小儿非高危急性淋巴细胞白血
病降低化疗强度的经济诊治方案 (CCALLRCI 2005) 及说明……………吴梓梁 (140)
145. 儿童铁缺乏症防治方案……………王如文 (144)
146. 建议建立我国小儿白血病化疗程序卡 (册) ………………吕善根 (146)

专题讲座

1. 儿童白血病生存素质 (QOL) 的研究及白血病管理

胡亚美 吴敏媛 段渊

北京儿童医院血液病中心 (100045)

一、生存素质 (QOL) 分析

随着儿童白血病联合化疗的不断改进, 将有越来越多的患儿获得长期缓解并最终达到治愈。化疗及放疗引起的副作用也日益引起人们的注意。

1. 对神经系统的影响 损害程度与放疗及鞘内注射 MTX 的累积量、持续时间有关。化疗与放疗可造成脑组织结构改变、智力下降、精神、运动异常和神经——内分泌异常。病理改变表现为亚急性白质脑病、化学性蛛网膜炎、急性坏死性脊髓白质和脑萎缩。头颅 CT 及核磁共振发现脑萎缩、脑室扩张、脑膜钙化等。临床表现轻重程度不一, 可表现为注意力不集中、记忆力减退、学习困难、听力下降、智商 (intelligence quotient, IQ) 减低, 语言构词困难、嗜睡、共济失调、癫痫发作, 甚至进行性痴呆等。发病年龄越小, 治疗引起的智能缺陷越大。北京儿童医院对 147 例化疗后的 ALL 患儿进行了智能测定, 发现患儿的语言 IQ、操作 IQ 和总 IQ 均低于正常对照组, 以语言 IQ 影响最大。损害程度与颅脑放射总量及 MTX 鞘注次数明显相关。这提示目前对于中枢神经系统白血病的预防措施有待进一步改善。

2. 对生长的影响 白血病患者放疗后生长发育较同龄儿落后, 这可能由于颅脑放疗引起继发性下丘脑——垂体功能不全、生长激素部分或严重缺乏。这种生长落后, 在停止化疗后其中部分病人能够赶上正常儿童。北京儿童医院对化疗后 ALL 病人生长状况研究发现, 患儿身高、骨龄明显低于同龄儿。影响程度与服用强的松、环磷酰胺的总量、MTX 鞘注量、颅脑放射量密切相关。并且发现颅脑放疗时的年龄越小、停药时间越长, 则影响越小。

3. 对性腺功能的影响 化疗、颅脑放疗及睾丸放疗严重损害性腺功能。北京儿童医院对于化疗后 ALL 患儿研究发现, 女性患儿的雌激素水平低于正常, 而 FSH、LH 增高, 青春期延迟, 甚至闭经。对于男性患儿, 单纯头颅放疗、化疗对青春期发育影响不大, 不会造成睾丸缩小。但睾丸放疗可严重损害睾丸功能, 使睾丸酮分泌减少。影响曲细精管的发育, 使精原细胞减少, 导致青春期发育损害, 程度与环磷酰胺的用量呈正相关, 与发病年龄、头颅放疗时的年龄呈负相关。损害随着停药时间的延长可逐渐恢复。研究还发现, 持续小剂量应用环磷酰胺对性腺功能的损害比间断大剂量应用环磷酰胺造成的损害更严重。北京儿童医院等单位已有白血病停药后正常生育的病例。对于白血病患者日后生育的问题尚有待进一步研究。

4. 对其它脏器的损害 葱环类药物如柔红霉素 (DNR) 有心脏毒作用, 过量可造成心脏发

育停滞。化疗期间常造成肝功能损害,多数在停化疗后能够恢复,如合并病毒性肝炎则较难恢复。部分病人在获得完全缓解后会出现肥胖,可能与颅脑放疗有关。

5. 继发肿瘤 化疗后长期生存的患儿发生肿瘤的机会是同龄正常儿童的 6-8 倍。继发肿瘤可发生在不同类型。其类型多样,报道有 100 多种,以血液系统肿瘤多见。目前发现颅脑放疗后,发生颅脑肿瘤的机会是正常对照组的 7 倍,且多数为神经胶质瘤。

越来越多的白血病患者获得长期缓解和治愈,如何提高 QOL,使病人今后优质生存的问题变得日益迫切。真正的治愈患者在体力、发育、功能及精神、心理等方面恢复正常,并能适应社会生活。因此需要对化疗、放疗的后期效应进行研究。研究如何减少化疗、放疗对脏器的损害;减轻对内分泌、生长发育的影响;研究化疗对患儿心理发育的影响;如何提高学习能力、智力;如何增强患儿自信心。正确对待社会竞争、工作、结婚、生育等生活问题;如何防止继发肿瘤的发生等。这些研究将为今后制定更合理的方案,选择更有效的药物等提供依据。

二、社会与心理问题

现代治愈的概念已不仅仅是达到生物学治愈(即临床治愈),而且还要达到心理学和社会学治愈。因此,白血病的社会心理问题日益受到人们的重视。

白血病将造成患儿及其家庭巨大的心理压力和精神创伤,改变他们今后的生活方式。不同年龄的患儿对白血病的心理反应不同。5 岁以下儿童主要担心与父母分离,以及治疗引起的疼痛。年长患儿更关心治疗对身体的影响,如脱发。患儿对自己患病常感到不解,少数患儿(尤其复发病人)由于绝望而自暴自弃,拒绝治疗。

家长对白血病的最初反应是极度的恐惧,随之而可能产生绝望情绪,茫然不知所措,继而对孩子患病感到不解和自责,想方设法寻找原因。由于急切需要治疗,常导致乱投医。多数人仍然错误地认为白血病是不治之症,所以一旦获得缓解,往往又会怀疑当初是否诊断错误,个别病人甚至因此自动停药。家长对于患儿的同胞以及今后生育的孩子是否也会患白血病极为关心。多数家长对患儿有自责感和负罪感,这往往导致对患儿的百般依从和溺爱,而这又将造成患儿日后的社会适应性障碍。多数患儿和家长经过一段时间,心理逐渐适应。在停药前或停药后的相当长的一段时间,由于担心复发,又将承受巨大的心理压力。长期沉重的精神、心理压力常常使家庭矛盾激化,甚至导致父母离婚,这又将使患儿受到更大的心理打击。

社会上对白血病的错误观点及心理反应,也会加重患儿的精神创伤。文献报道半数的白血病患者家庭成员需要心理治疗。白血病患者在入托、入学、升学、以及日后的就业,恋爱、结婚、生育等方面容易受到歧视。家长、亲戚和朋友出于对患儿的“关心”,经常过多地限制患儿的活动。这往往使患儿失去进取心,易于满足,性格多内向,社会交往减少。研究证实,体力和精神活动与白血病的病程之间无明显关系。因此,在患儿身体条件许可的情况下,应鼓励患儿学习或上学,尽量做一些家务,参加社会活动。

医务人员应及时发现患儿的心理变化,理解和解决这些心理问题、倾听患儿和家长的诉说,给予真诚的安慰,满足他们的合理愿望。

三、白血病管理

北京儿童医院自 1980 年开始采取定期举办白血病联欢会的办法,使康复儿童与治疗期的患儿接触、交谈,对于增强患儿和家长战胜疾病的信心,纠正错误的观念、有非常良好的效果。截止 2000 年,共举办了十届白血病康复儿童联欢会,深受患儿和家长的好评,也受到媒体的普遍

关注。

目前白血病仍是一种治疗非常困难的恶性肿瘤,治疗费用昂贵,非一般家庭能够承受。因此需要全社会对白血病患者关心和支持,社会各界应当正确看待白血病患者,给予充分理解,温暖和关怀,帮助患儿和家长树立战胜疾病的信心。

今后我们应该加强以下白血病管理工作:

1. 病例档案管理:白血病追踪大表、电子病历、肿瘤登记。
2. 家庭服务中心:如义工。为白血病家庭提供护理、心理辅导和其他服务。
3. 临床心理服务:如社工。为白血病患者及其家长提供心理辅导。定期进行游戏治疗和个别心理辅导。
4. 宣传和社会资讯:如基金会工作。在社会上大力宣传儿童白血病相关科普知识,以得到社会在经济、就业、上学等方面的广泛支持和理解。
5. 疗养和教育体系:如临终心理关怀,白血病患者教育等。提供与治疗相配合的个体化文化教育。

四、儿童白血病的国际互联网

1997 年对全国十九家大型医院的综合分析表明,儿童 ALL 的长期无病存活率仅为 45.83%,远远低于国内领先和国际水平。其中有经济原因、诊治水平原因,也有文化观念等问题。因此必须建立儿童白血病的国际互联网。以统一治疗方案,进行全国培训以及加强学术交流等,从而全面提高我国儿童白血病的诊治水平。

2. 儿童急性淋巴细胞白血病的预后评估

吕善根 刘英

解放军总医院 (100853)

儿童急性淋巴细胞白血病 (ALL) 的治疗在过去三十年已取得了显著进步,联合化疗、造血干细胞移植和支持治疗使急淋患儿的 5 年无病生存率 (EFS) 接近 80%。然而挑战依然存在,20% 左右患儿由于高度耐药而复发,另外 25% 患儿接受了过于强烈的化疗。因此,近 10 年儿童急淋治疗努力的目标是改善和修订儿童急淋的预后评估系统,实施基于肿瘤生物学特征和宿主基因蛋白表达的个体化治疗。本文着重介绍目前用于预后评估的危险因素及临床意义。

一、临床因素

对于 B 细胞性急淋白血病,发病年龄和初诊时白细胞数是两个最具有预后意义的临床因素。国际肿瘤组 (NCI) 将发病年龄 1~9 岁和 $WBC < 50 \times 10^9/L$ 的 B 细胞性急淋患儿划入标危组,而发病年龄 ≥ 10 岁和 $WBC \geq 50 \times 10^9/L$ 者划入高危组。现代化疗强度的改善相当程度上降低了这两个因素的影响作用。儿童肿瘤组 (CCG) 通过强化的 BFM 治疗方案使急淋青少年患者获得了良好预后。对于 T 细胞急淋白血病患者,年龄和白细胞的预后价值不大,仅将 $WBC \geq 100 \times 10^9/L$ 作为强烈中枢神经系统指向治疗的指征。另外初诊时中枢神经系统或睾丸白血病、T 淋巴细胞表型、肝脾淋巴结肿大、纵隔肿块等均为预后不良的临床因素,但其预后价值均可随化疗强度的增加而降低。

二、白血病细胞的细胞遗传学特征

分析细胞遗传学改变有助于了解白血病的发病机理和预后。常见细胞遗传学异常包括染色体数目改变、染色体移位和原癌基因的异常表达等。它们通过改变造血细胞的自我更新、增殖和分化机制导致造血干细胞或定向祖细胞向白血病细胞转化。

1/3 急淋患儿有染色体数目的增加。染色体数目>50 的超二倍体急淋细胞 97% 以上含有 3~4 条 21 号染色体, 21 号染色体上有叶酸转运子的拷贝基因, 叶酸转运子的高表达导致甲氨蝶呤的活性代谢产物聚谷氨酸酯在超二倍体细胞内的高度累积, 因此超二倍体细胞对基于甲氨蝶呤的化疗具有异常的敏感性, 这类病人的预后非常好, 5 年 EFS 为 75%~90%。美国 COG 研究显示 4、10 和 17 三体也是预后好的独立指标, 这类病人 7 年 EFS>90%, 机理尚不清楚。染色体<45 的假二倍体为预后不好的指征, 尽管含有 45 条染色体的患者的预后与正常核型患者无区别, 而染色体 33~44 和染色体<28 的患者 5 年 EFS 只有 40% 和 28%。

1/3 急淋患儿表达染色体易位形成的融合基因, 其中生物学特性明确的有 4 个。最常见的为 t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1, 25% 急淋患儿表达该融合基因。一般认为 t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1 阳性的 ALL 患儿首次完全缓解期长且早期复发率低, 但 Seeger 等研究发现部分 t(12;21) 阳性的 ALL 患儿晚期复发, 复发后对化疗依然敏感, 易获二次缓解。研究表明这类白血病细胞对左旋门冬酰胺酶(L-ASP) 高度敏感。St Jude 儿童研究医院用基于 L-ASP 的强烈化疗使 t(12;21) 阳性的 ALL 患儿获得较好的预后。t(1;19)(q23;q13) 易位形成的 E2A-PBX1 融合基因多见于胞浆(重链(c)) 阳性的前 B 急淋, 过去认为 t(1;19)/E2A-PBX1 阳性急淋患儿发病时常伴有高白细胞数、LDH 高及中枢神经系统白血病发病率高, 因而预后不佳。但近年来由于强烈化疗的应用, 这部分患儿的预后明显改观, 5 年 EFS 接近 90%。

位于 11q23 的 MLL 基因可和 30 多种基因发生易位, 统称 MLL 基因重排, 见于 6% 的急淋患儿, 其中最常见的是 t(4;11)(q21;q23)/MLL-AF4, 绝大多数婴儿白血病表达该融合基因。一个最近的大宗病例研究显示任何 MLL 基因重排的 ALL 患儿预后都不好, 长期 EFS 只有 20%~25%, 尤其 MLL 基因重排的婴儿比 1 岁以上患儿预后更差。t(4;11)(q21;q23) 阳性婴儿的白血病对阿糖胞苷相对敏感。3%~5% 儿童急淋表达 t(9;22)/BCR-ABL, 为预后最差的一类, 尤其是初诊 WBC $\geq 50 \times 10^9/L$ 、发病年龄 ≥ 10 岁或对强的松治疗反应不佳的患儿建议第一次缓解后即行异基因造血干细胞移植, 以减少复发, 提高总体生存率。t(4;11)/MLL-AF4 和 t(9;22)/BCR-ABL 这种年龄相关的预后差异可能与继发基因事件、恶性转化细胞的发育阶段、宿主的药效学特征有关。

三、宿主的遗传药理学

除了研究上述白血病细胞的获得性基因突变对预后的影响外, 宿主的遗传性基因变异也不容忽视。遗传药理学即是利用基因型—表型的方法研究药物代谢基因的多态性是如何导致个体间药代动力学和药效学的差异, 而后者可直接影响预后。巯嘌呤甲基转移酶(TPMT) 是研究药物代谢基因多态性对急淋白血病患儿预后影响的最好例子之一。6-巯基嘌呤(6-MP) 通过其活性代谢产物 6-TGN 发挥细胞毒作用, 是儿童急淋维持治疗的核心药物之一。TPMT 是 6-MP 代谢的关键酶, 通过将 6-MP 甲基化以减少 6-TGN 的形成, 降低 6-MP 的毒性。TPMT 的活性属常染色体共显性遗传, 活性具有多态性, 1/300 为缺陷, 属纯合子, 大约 10% 为中度活性, 属杂合子。绝大部分 TPMT 活性的降低或缺陷是由于等位基因含有至少 1 个单核苷酸多态性(SNP),

SNP 加速了蛋白的降解。纯合子不能灭活 6-MP, 活性产物 6-TGN 高度累积, 服用标准剂量的 6-MP 就有可能产生威胁生命的骨髓抑制等毒副作用。St Jude Children's Research Hospital Protocol Total XII 分析了 182 例急淋儿童的 TPMT 单核苷酸多态性对 6-MP 治疗效应和毒性反应的影响, 结果显示: 因骨髓抑制而需降低 6-MP 剂量的发生率在 TPMT 缺陷型纯合子为 100%、杂合子为 35%, 而野生型仅为 7%。该研究显示 6-MP 的剂量强度影响患者的长期 EFS, TPMT 缺陷型服用相等或较低剂量的 6-MP 可产生比野生型更大的疗效, 从而具有更好的 EFS。也有研究显示 TPMT 的单核苷酸多态性对颅脑放疗和拓扑异构酶抑制剂的疗效会带来不利影响, 增加放疗后脑肿瘤和拓扑异构酶抑制剂诱导的急性髓细胞白血病的发生率。

四、早期治疗反应

早期治疗效应, 即反映白血病细胞在诱导化疗期间的清除速度, 是白血病细胞对化疗药物的敏感性和宿主的药效学/遗传药理学等多项因素综合影响的结果。可通过形态学方法和微小残留病的定量检测进行评估。

德国 BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) 组检测儿童急淋患者经 $60\text{mg}/\text{m}^2$ /天泼尼松及 1 次地塞米松鞘内注射后, 第 8 天外周血中白血病细胞数, 若 $>1000/\text{mm}^3$, 定为泼尼松不良效应。Schrappe 等统计按德国 BFM-90 方案化疗的儿童急淋患者 5~8 年无病生存率 (EFS) 为 78%, 而泼尼松不良效应组仅 38%。因此, 德国 BFM-90、BFM-95 组将泼尼松不良效应与发病年龄、初诊时白细胞数、 $t(9;22)$ 、 $t(4;11)$ 、初诊时中枢神经系统和睾丸白血病及免疫表型等一起作为儿童急淋白血病患者分组标准, 分为标危组 (SRG)、中危组 (MRG) 和高危组 (HRG)。但是, 泼尼松反应仅适用于诊断时外周血原幼淋细胞 $>1000/\text{mm}^3$ 的患者, 而且该方法不敏感。15%~20%泼尼松反应良好的标危患者骨髓中原幼淋细胞在诱导化疗 14 天仍 $>5\%$, 并复发。美国儿童肿瘤组 (CCG) 将诱导化疗第 14 天的骨髓反应作为评价早期治疗效应的方法。根据骨髓涂片中原幼淋细胞百分数分为 $M_1 (<5\%)$ 、 $M_2 (5\% \sim 25\%)$ 、 $M_3 (>25\%)$ 。Gaynon 等统计欧美 15 个试验组 1 万多例患者的数据, 显示: M_3 组复发率是 M_1 组的 2.7 倍, M_2 组复发率是 M_1 组的 1.8 倍。然而骨髓涂片法只能在 100 个骨髓单个核细胞 (MNC) 中检测到 1 个白血病细胞, 而且不能区分白血病细胞与骨髓造血重建过程中的正常造血祖细胞。所谓临床完全缓解, 即骨髓中原始幼稚淋巴细胞 $<5\%$, 此时体内白血病细胞负荷 $\leq 10^{10}$ 。Panzer-Grumayer 等的报告显示: 诱导后 15 天骨髓象呈 M_1 的部分患者可复发, M_2 或 M_3 的部分患者也可持续完全缓解。由上可见, 诱导化疗第 8 天的外周血反应及诱导化疗第 14 天的骨髓反应只能一定程度上而非完全精确地评估白血病细胞负荷, 由此判断的早期治疗效应虽能初步预测儿童急淋的复发风险, 但不足以作为制订个体化化疗方案的依据, 还需进一步进行微小残留病 (MRD) 的检测。Pui 等研究显示 MRD 和 $t(9;22)/\text{BCR-ABL}$ 、 $t(4;11)/\text{MLL-AF4}$ 具有独立预后价值。

目前常用的 MRD 检测方法主要有克隆性抗原受体基因重排的实时定量聚合酶链反应 (PCR) 扩增和白血病相关免疫表型的多参数流式细胞仪 (multiparameter flow cytometry, 简称 MP-FCM) 检测两种。急淋白血病是基于单细胞水平的恶性克隆性增殖, 而多能干细胞向 T、B 细胞分化时均要进行 TCR 或 Ig 基因重排, 重排方式在每个淋巴细胞互不相同, 但在单个细胞克隆中是完全相同的。因此每例急淋白血病患者抗原受体基因重排均有高度特异性, 为 PCR 检测 MRD 提供了特异的克隆标志。IgH、TCR γ 、TCR β 和 TCR δ 在 B 系-ALL 的表达率分别为 95%、84%、55% 和 33%, 在 T 细胞 ALL (T-ALL) 的表达率分别为 14%、68%、91% 和 89%, 两系相关 (both

lineage-associated) 和系不相合 (lineage inappropriate) 抗原受体基因重组可鉴定几乎所有急淋。Kwan 等用实时定量 PCR 快速精确地分析了 6 例急淋白血病患者骨髓中的 MRD, 认为该方法可用于 MRD 的临床常规检测。PCR 检测 MRD 结果可由于克隆演化或寡克隆形成呈假阴性, 也可因污染死亡细胞或白血病细胞碎片的 DNA 而出现假阳性。MP-FCM 通过白血病细胞与正常细胞抗原表达量的差异及白血病细胞的异常表型 (即膜、胞浆、核抗原在白血病细胞联合表达, 而在正常骨髓和外周血细胞不表达) 检测 MRD。Weir 等用 CD19-APC/CD45-perCP/CD20-PE/CD10-FITC 和 CD19-APC/CD45-perCP/CD9-PE/CD34-FITC 两组四色抗体联合能够快速可靠区分正常祖 B 细胞与前 B-ALL 细胞, 可检测 99% 前 B-ALL 患者的 MRD。与 PCR 相比, FCM 为单个细胞水平的检测, 定量快速精确, 并可区分活细胞与死亡、凋亡细胞。同样由于免疫表型的演化出现假阴性结果。Neale 等用两种方法同时检测 62 例临床完全缓解的 B-ALL 患儿的骨髓 MRD, 显示: 两种方法的结果具有高度一致性, 两者联用几乎可检测所有急淋患者。

MRD 重新界定了儿童急淋白血病的缓解标准, 即分子或免疫水平缓解, 此时骨髓中白血病细胞 (0.01%, 体内白血病细胞负荷 (10⁸)。Panzer-Grumayer 等用实时定量 PCR 分析 68 例经 BFM 方案诱导均达临床完全缓解的急淋白血病患者第 15 天骨髓的 MRD。MRD 水平分为 $\geq 10^{-2}$ 、 10^{-3} 、 $\leq 10^{-4}$ 三个级别。MRD 分析将 15 天骨髓分类划分的 M1、M2、M3 三组患者分为两类: 一类 MRD $\leq 10^{-4}$, 5 年 EFS 达 100%; 二类 MRD 为 10^{-3} 或 $\geq 10^{-2}$, 其中部分患者持续完全缓解, 部分患者复发。可见, 诱导化疗第 15 天骨髓的 MRD 分析可鉴别出具有迅速早期治疗效应、预后好、不需强烈化疗的患者。另类患者预后的判断还需 MRD 动态检测。van Dongen 等通过实时定量 PCR 对 240 例按德国 BFM 方案化疗的急淋白血病患者进行 MRD 动态检测。选取治疗期间和治疗后 9 个时间点, 观察结果显示: 最初两个时间点, 即诱导治疗结束时及巩固治疗开始前的 MRD 结果具有独立预后意义。基于这两个时间点的 MRD 水平将患者分为标危 (low risk, LR)、中危 (intermediate risk, IR)、高危 (high risk, HR) 三组。MRD-LR 组: 诱导治疗结束时的 MRD $\leq 10^{-4}$, 即达分子水平缓解; MRD-IR 组: 巩固治疗开始前的 MRD (10^{-3}); MRD-HR 组: 巩固治疗开始前的 MRD $\geq 10^{-3}$ 。MRD-LR 组患者 3 年复发率仅 2%, 而 MRD-IR 组为 23%, MRD-HR 组为 75%。Van Dongen 认为诱导治疗结束时 MRD 检测有助于识别预后好、可降低化疗强度的低危患者; 巩固治疗开始前 MRD 检测有助于识别预后差、需强烈化疗, 包括造血干细胞移植的高危患者。中危患者预后的判断则依赖于 MRD 在以后的时间点, 尤其化疗开始后 1 年的结果。化疗开始后 1 年 MRD 转阴患者与 MRD 持续阳性患者的 3 年复发率为 9% 对 86%。Couston-Smith 等通过 MP-FCM 对 389 例临床完全缓解的儿童急淋白血病患者进行 MRD 动态检测。结果显示: ① 临床完全缓解患者有不同的白血病细胞清除动力学模式: 49% 在诱导缓解治疗 2 周、26% 在治疗 6 周, MRD (10^{-4} , 即诱导治疗结束时达临床完全缓解患者中 75% 同时达免疫水平缓解; 13% 在维持治疗 14 周、4% 在维持治疗 32 周仍可检测到 MRD, 即未达免疫水平缓解。② 诱导缓解治疗结束时达临床完全缓解而 MRD $\geq 10^{-2}$ 的患者具有相当高的复发率, 其预后与诱导失败者类似。③ 诱导缓解完成时 MRD 阳性而维持治疗 14 周仍阳性的患者 4 年累积复发率为 68% (16%; 14 周转阴的 4 年累积复发率为 7% (7%)。与此相似, 81 例 MRD 14 周阳性而 32 周转阴的患者中 2 例复发, 而 4 例 MRD 在 32 周仍阳性的患者全部复发。提示: 诱导缓解治疗结束时 MRD 阳性患者, 若在治疗头 10 个月内 MRD 转阴, 仍能有相对好的预后。总之, 诱导缓解治疗第 15 天的骨髓