



南方医科大学珠江医院

ZhuJiang Hospital of Southern Medical University

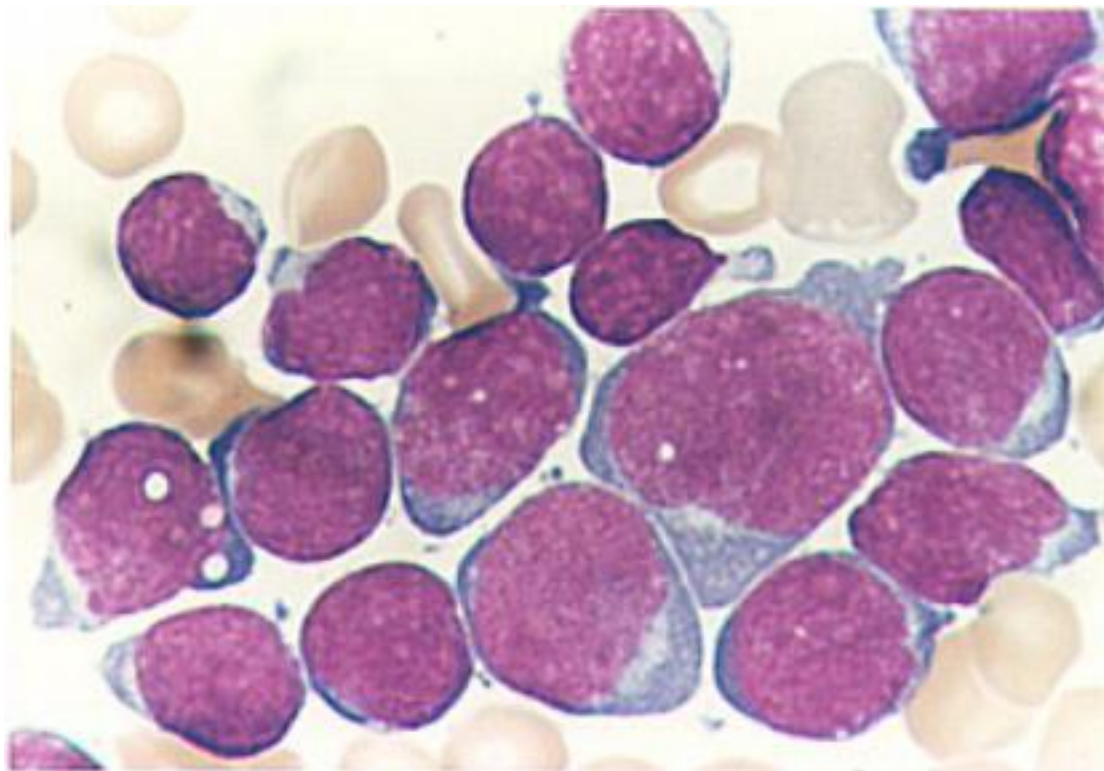
血液科 • Hematology

白血病

(LEUKEMIA)

南方医科大学第二临床学院

血液内科 李玉华



血常规：WBC 110G/L，
Hb 67g/L，PLT 11G/L。

诊断：急性淋巴细胞白血病

目录

CONTENTS



PART ONE

什么是白血病



PART TWO

为什么会得白血病



PART THREE

急性白血病分类



PART FOUR

临床表现



PART FIVE

诊断



PART SIX

治疗

1

PART ONE

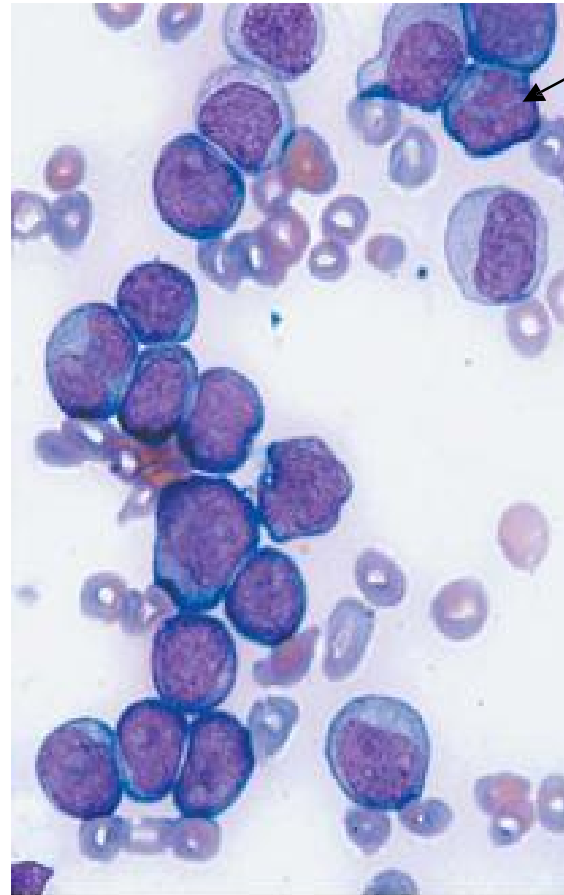
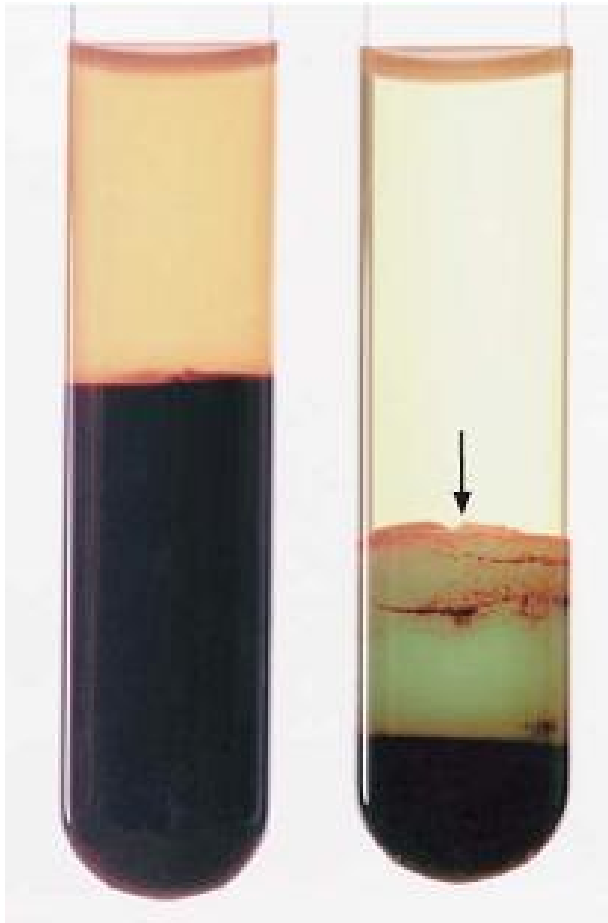
什么是白血病



一

什么是白血病？

起源于血液系统

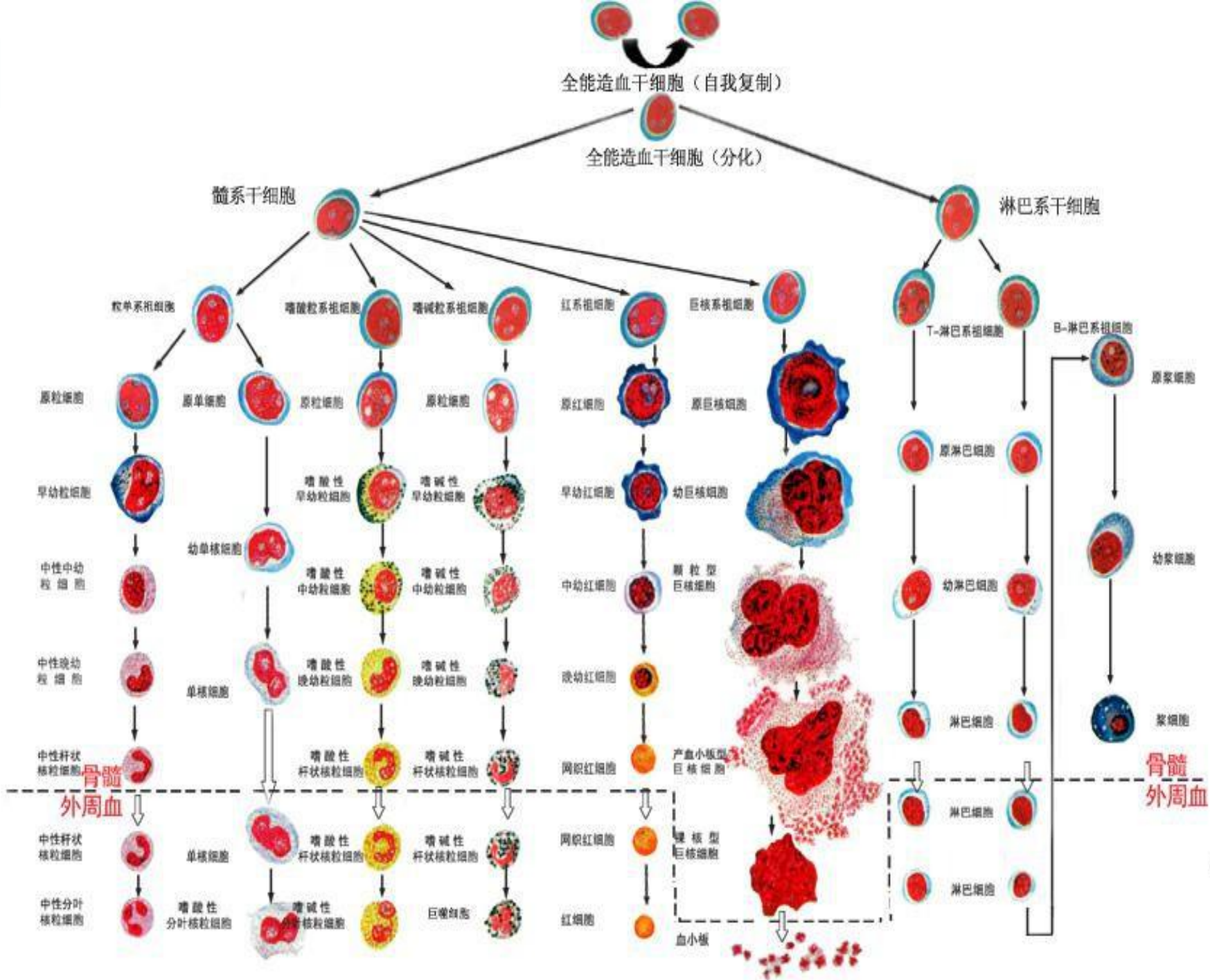


原始细胞



什么是白血病？

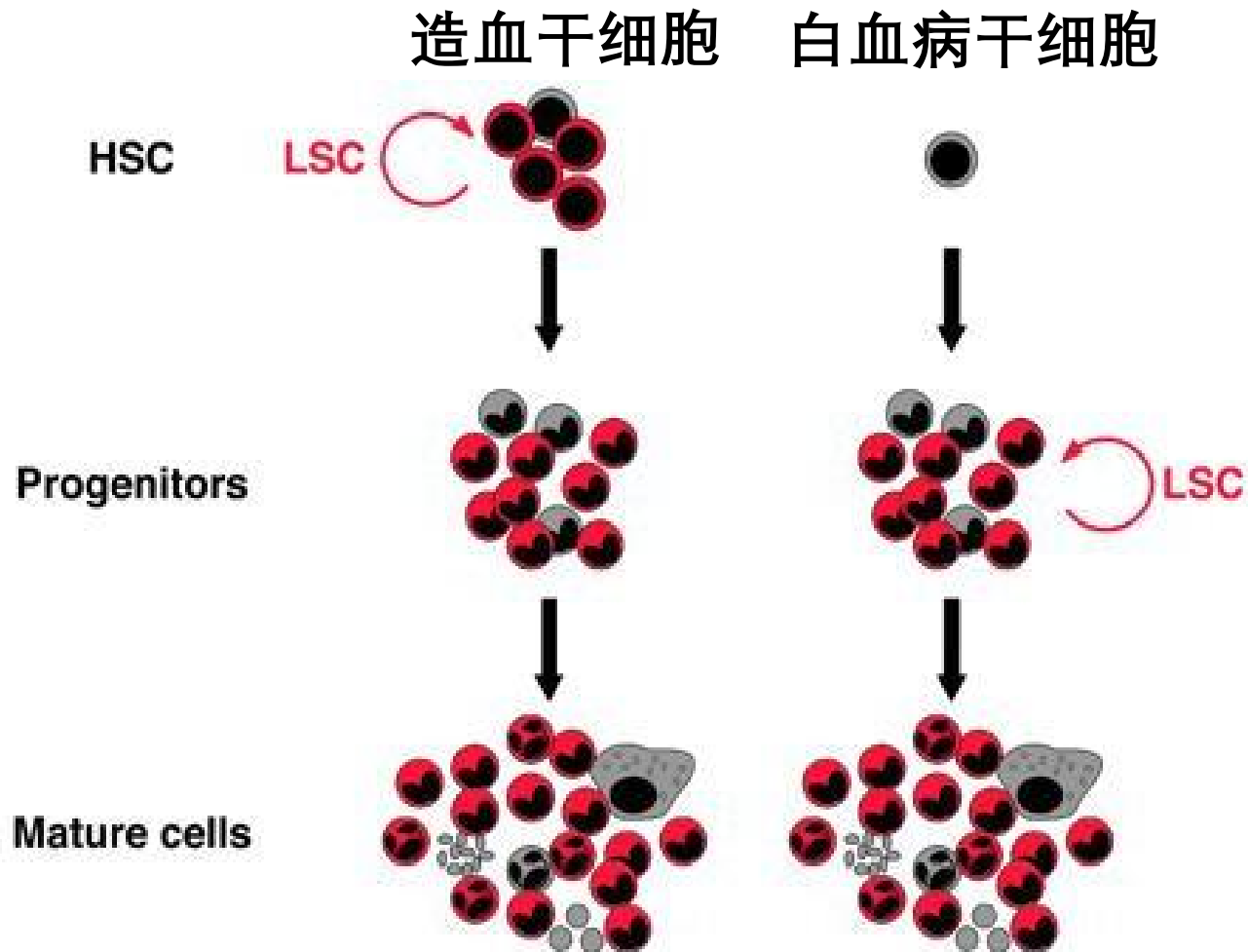
正常造血细胞形态发育图(核由大到小，包浆由蓝色变红色)





什么是白血病？

发生在干细胞水平

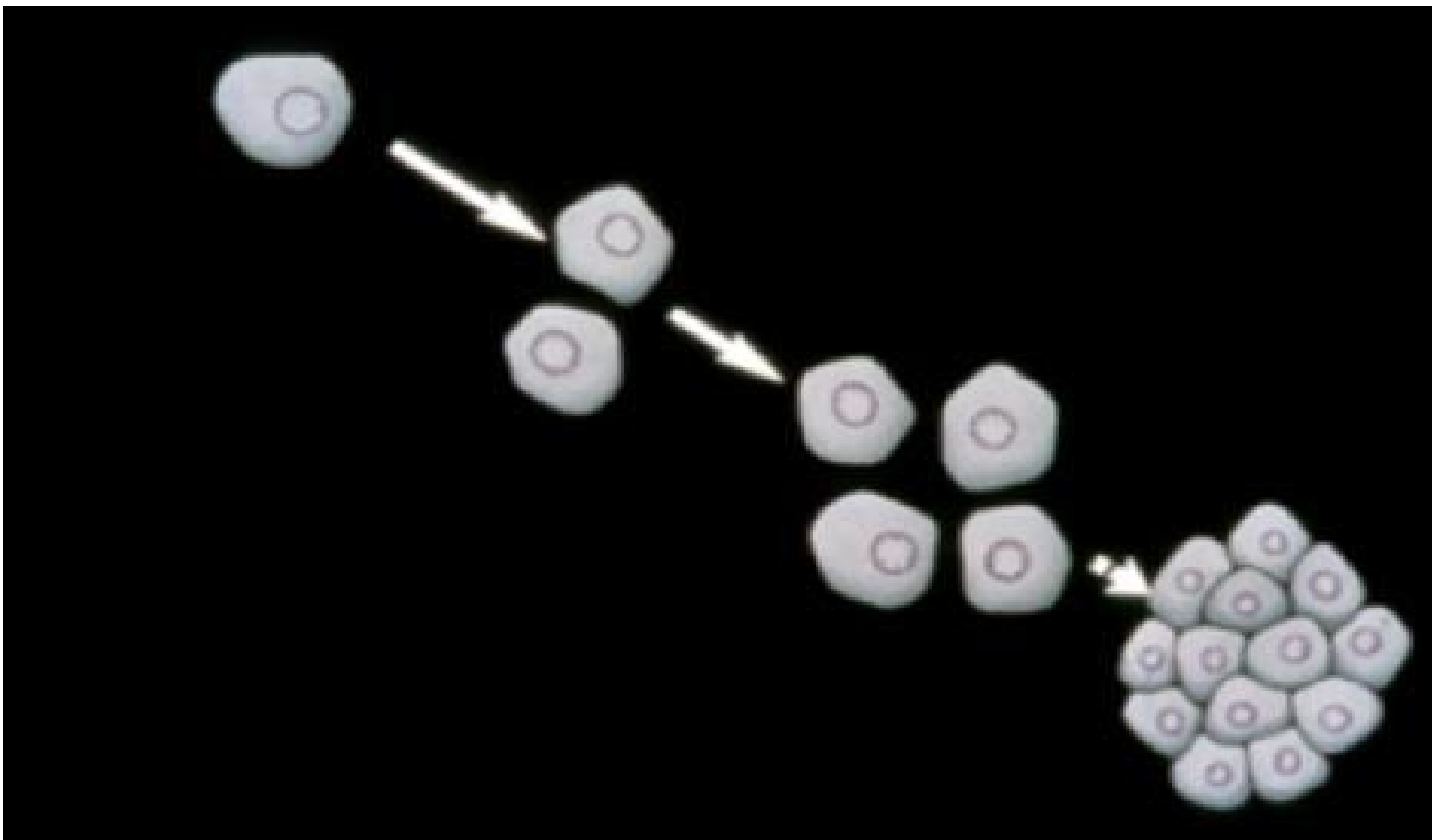




一

什么是白血病？

克隆增殖性疾病





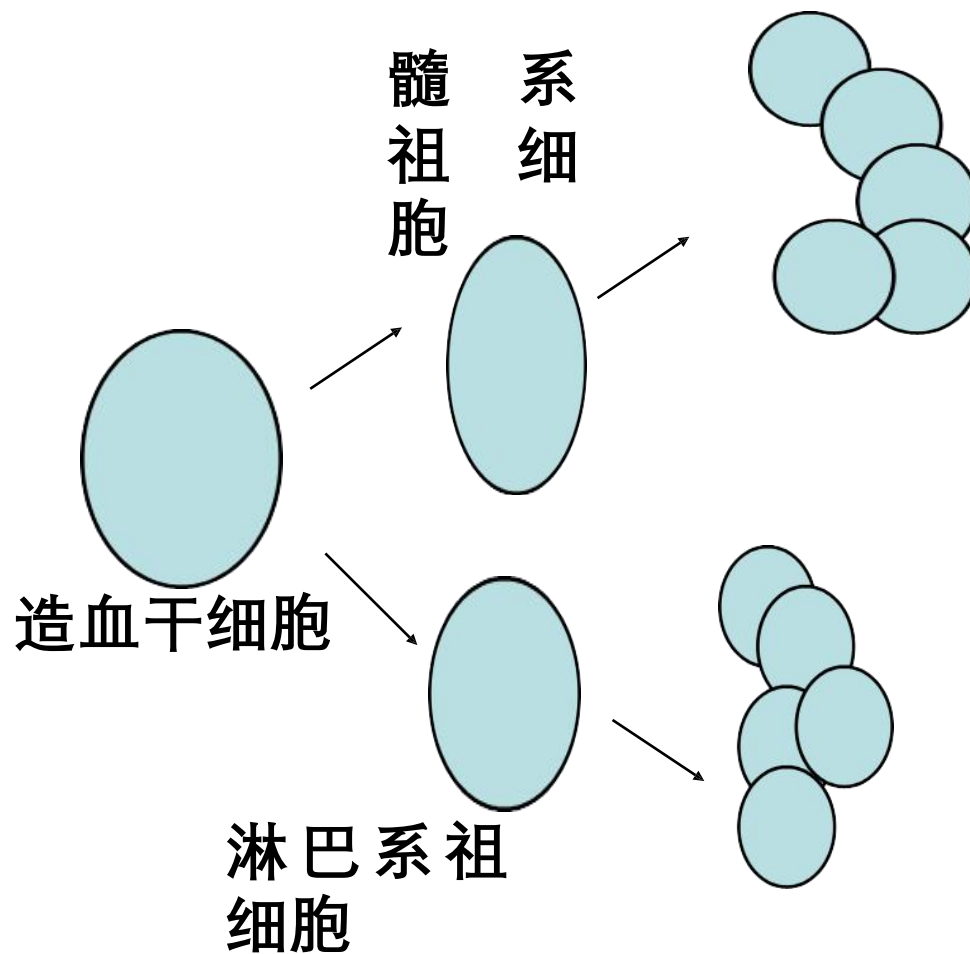
白血病--概念





一 白血病—分类


- 根据分化程度和自然病程
 - 急性白血病
 - 慢性白血病
- 根据受累的细胞：
 - 淋巴细胞白血病
 - 非淋巴细胞白血病





一 白血病—发病情况

- 发病率2.76/10万，死亡率占**第1位**（儿童及35岁以下成人），占第6、8位（成人）
- 年龄分布：儿童——ALL
成人——AML ALL



PART TWO

2 为什么会得白血病



二

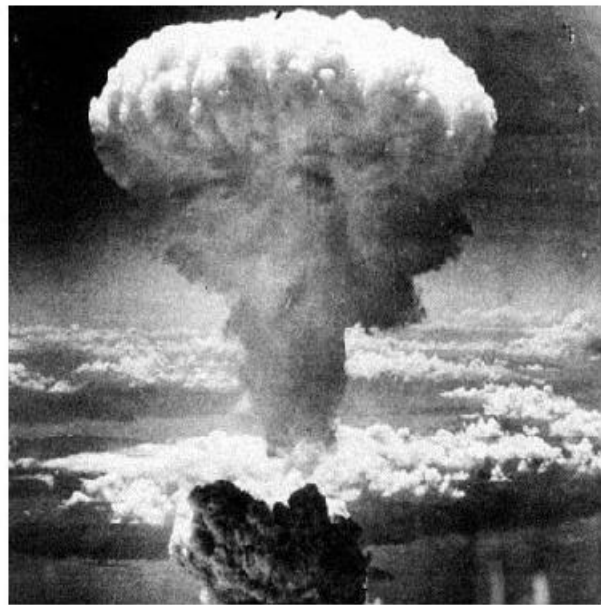
为什么会得白血病——病因和发病机制





二 病因—物理因素

- 放射工作者 (x γ 射线)
- 日本广岛长崎 原子弹 核辐射





二

病因—化学因素

- 苯 甲醛 油漆 生胶
- 药物：化疗药；氯霉素等



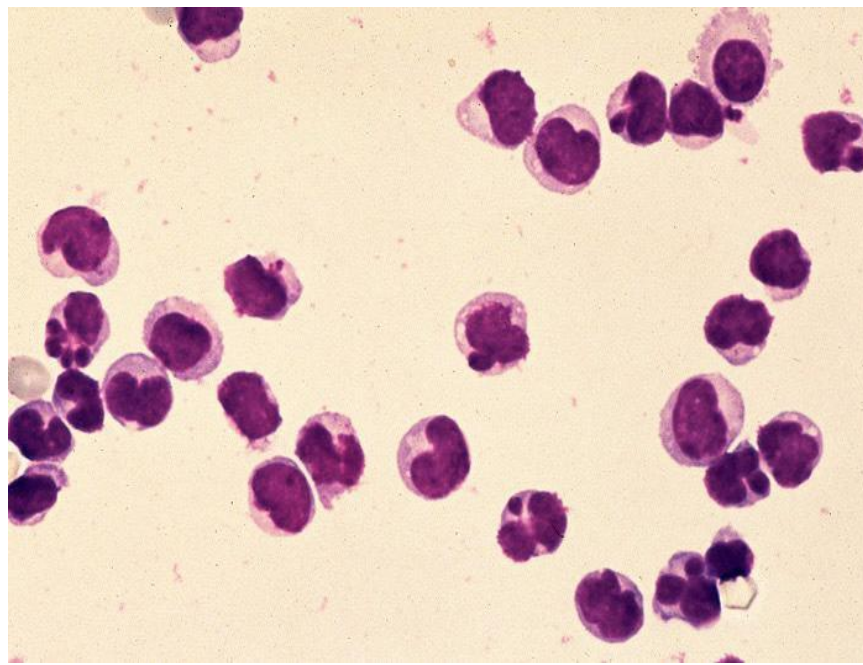
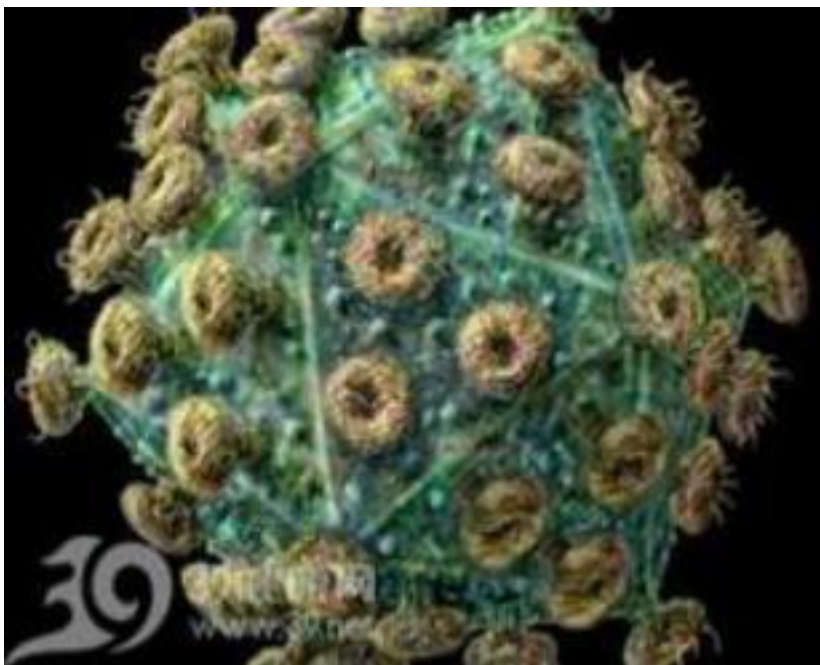


二 病因—生物因素

HTLV病毒（人类T淋巴细胞病毒 I 型）

EBV病毒

HIV病毒





二

病因—遗传因素

家族性发病倾向：基因 环境





二

病因—其他血液病



霍奇金淋巴瘤患儿：示颈部和双腋下巨大肿块

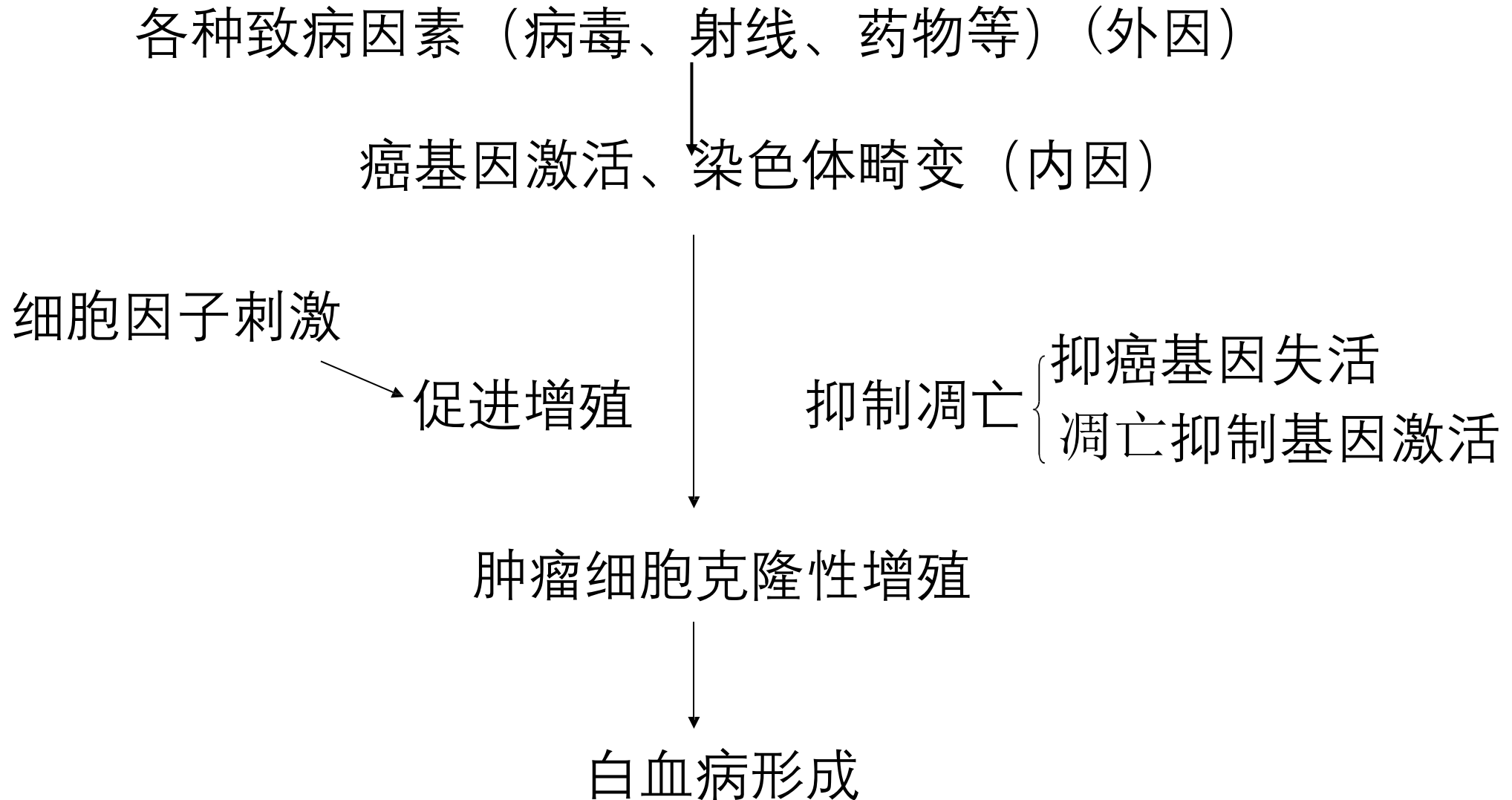


NHL、MM、MDS、PNH等



二

发病机制



3

PART THREE

急性白血病分类



三

急性白血病FAB分类

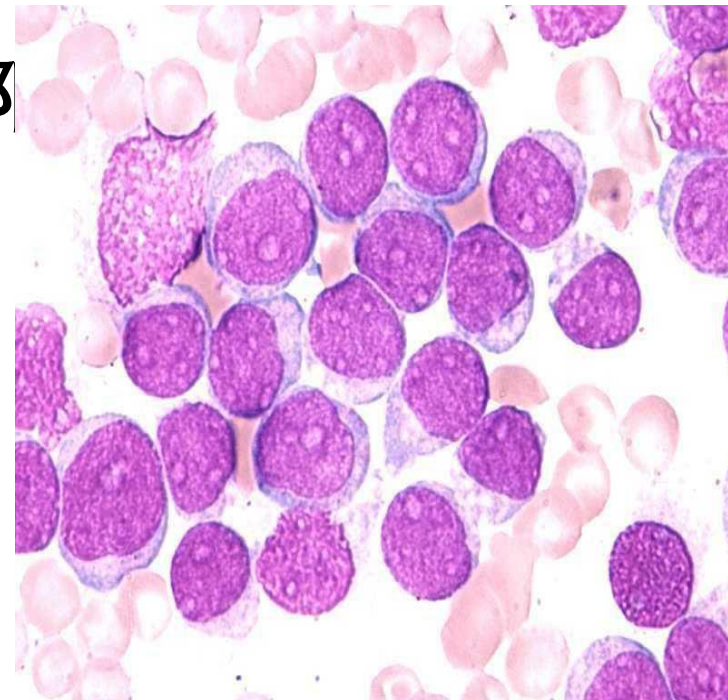
AL	AML	M0	急性髓细胞白血病微分化型
		M1	急性髓细胞白血病未分化型
		M2	急性髓细胞白血病部分分化型
		M3	急性早幼粒细胞白血病
		M4	急性粒-单细胞白血病 急性单
		M5	核细胞白血病 急性红白血病
		M6	急性巨核细胞白血病
	M7		
	ALL	L1	小淋巴细胞为主
		L2	淋巴细胞大小不等
		L3	以大淋巴细胞为主，大小较一致



三

ANLL--FAB分类

- 急性髓细胞白血病微分化型(M0)
原始细胞>30%, 无Auer小体, MPO β
<3%
CD33、CD13阳性



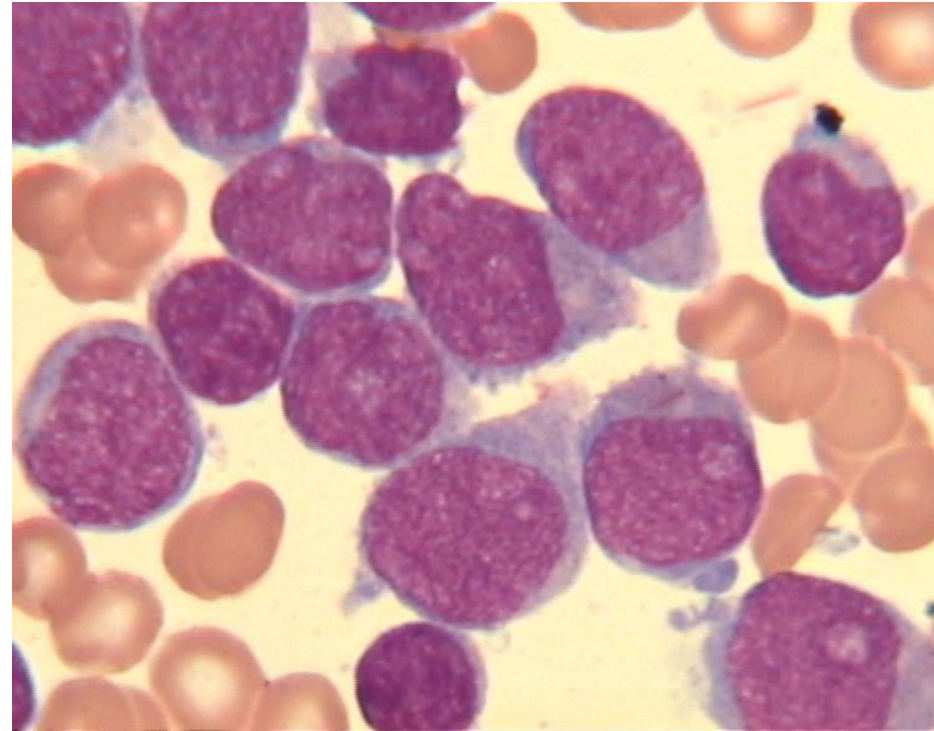


三

ANLL--FAB分类

急性粒细胞白血病未分化型（M1）骨髓象

粒系过度增生，**异常原粒细胞 > 90% (NEC)**，较易见AUER小体，偶见少量成熟中性粒细胞而呈白血病裂孔现象，其形态为：胞体较小，胞浆量少淡蓝色无颗粒，或有少数颗粒，染色质细致，核仁较多且明显，篮状细胞易见，MPO阳性。



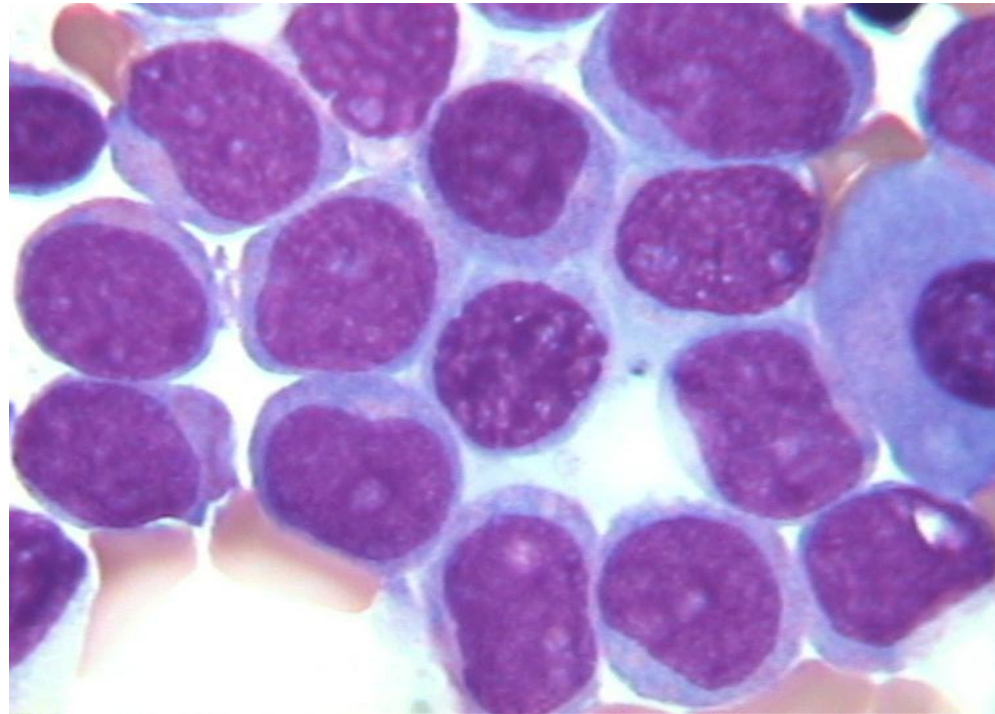


三

ANLL--FAB分类

急性粒细胞白血病部分分化型 (M2) 骨髓象

粒系细胞异常增生，M2A亚型原粒 $> 30\% - < 90\%$ (NEC)，早幼粒以下阶段有细胞 $> 10\%$ ，在M2B亚型原粒及早幼粒增多，但以异常中幼粒细胞明显增多为其特征且 $> 30\%$ ，MPO均为阳性。



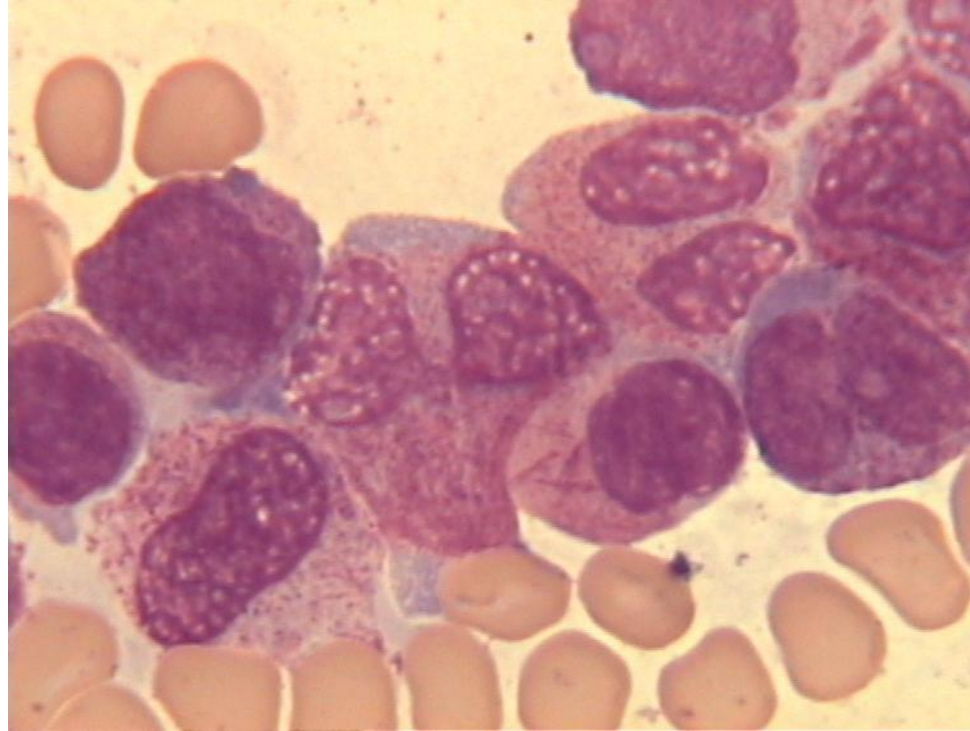


三

ANLL--FAB分类

急性早幼粒细胞白血病（M3）骨髓象

异常颗粒增多早幼粒细胞为主，**>30% (NEC)** 形态特点为：胞体大小不一，胞浆量多，呈灰蓝色，部分呈伪足状突起，浆中充满紫红色颗粒，可见柴捆状**AUER**小体，核染色质细致，核仁易见。





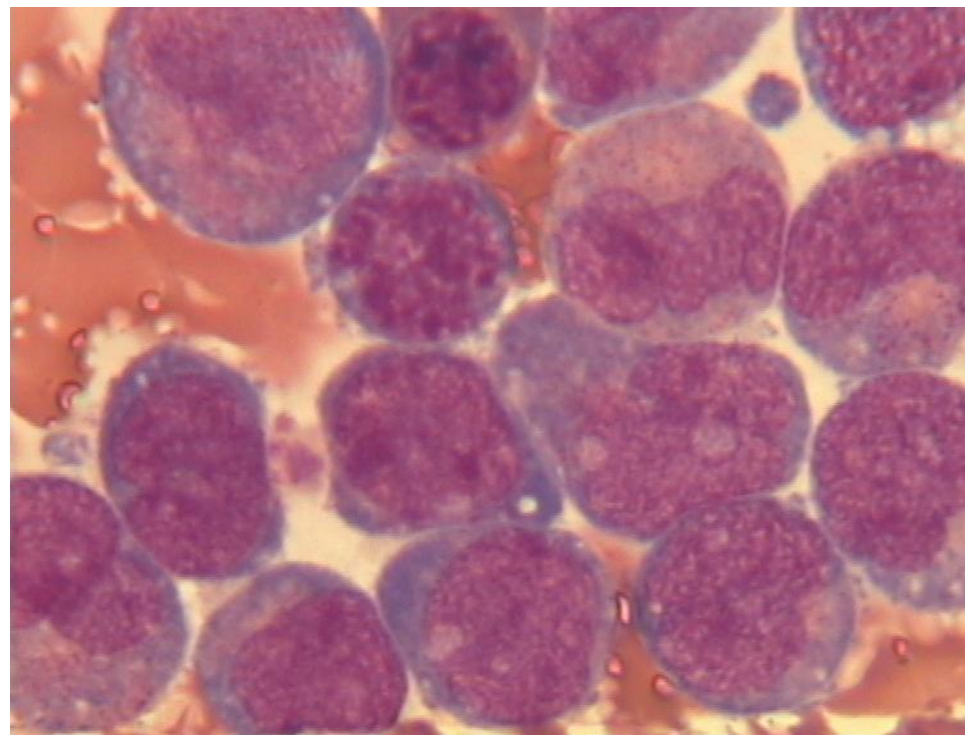
三

ANLL--FAB分类

急性粒-单白血病（M4）骨髓象

粒系和单核系同时恶性增生，分为4型，M4a、M4b、M4c、M4eo，M4a以原粒、早幼粒细胞为主，原、幼单核细胞>20%（NEC），M4b以原、幼单核细胞为主，原、早幼粒>20%

（NEC），M4c原始细胞具有粒系又具有单核系细胞特征>30%（NEC），M4eo除上述特点外，具有不典型嗜酸粒细胞占5%-30%。



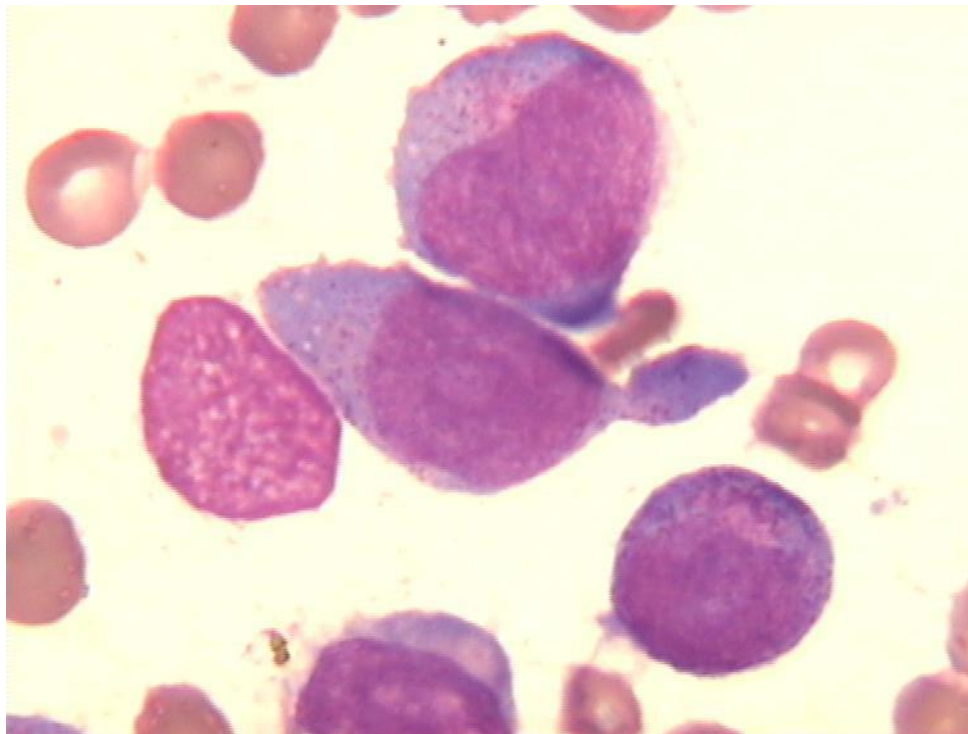


三

ANLL--FAB分类

急性单核细胞白血病 (M5) 骨髓象

以原幼稚单核细胞为主，
M5a原单核细胞
>80%(NEC),M5b 原单细
胞>30%-<80%,其形态为：
胞体大小不一，胞浆量多，
灰蓝色，不规则，呈伪足状
突起，可见细小粉红色颗粒，
染色质细致，核型不规则，
易见凹陷、折叠，核仁清晰。



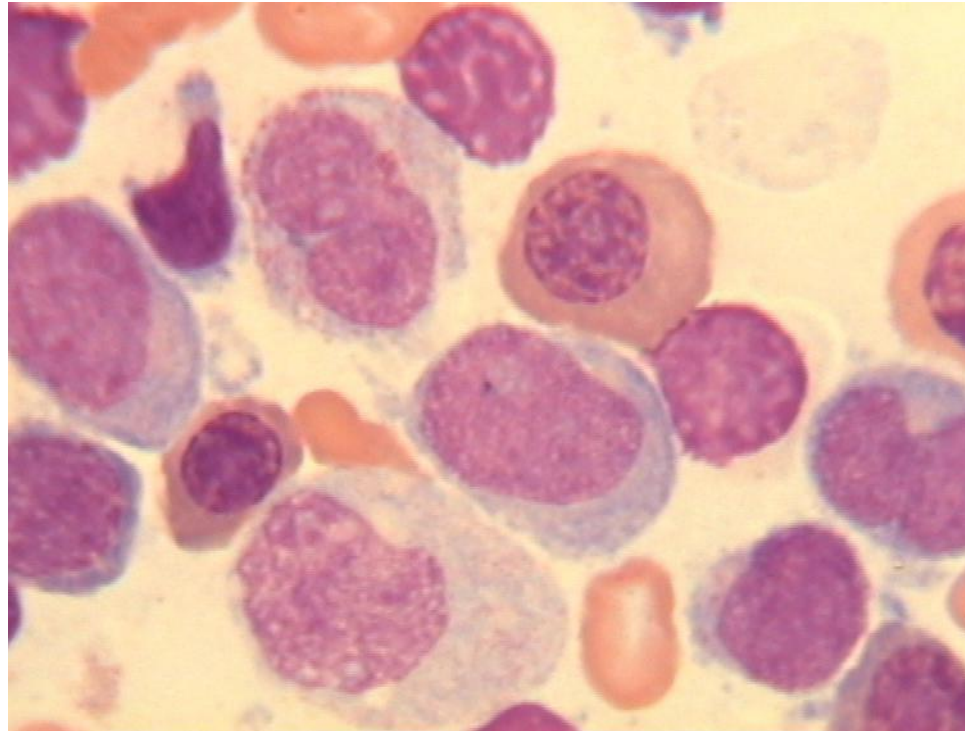


三

ANLL--FAB分类

急性红白血病（M6）骨髓象

为红系和原粒或原幼单同时恶性增生，幼红细胞 $\geq 50\%$ ，胞体大小不一，呈类巨幼变，核型不规则，染色质疏松，可见双核及多核幼红细胞，同时原粒或原单 $\geq 30\%$ （NEC）。



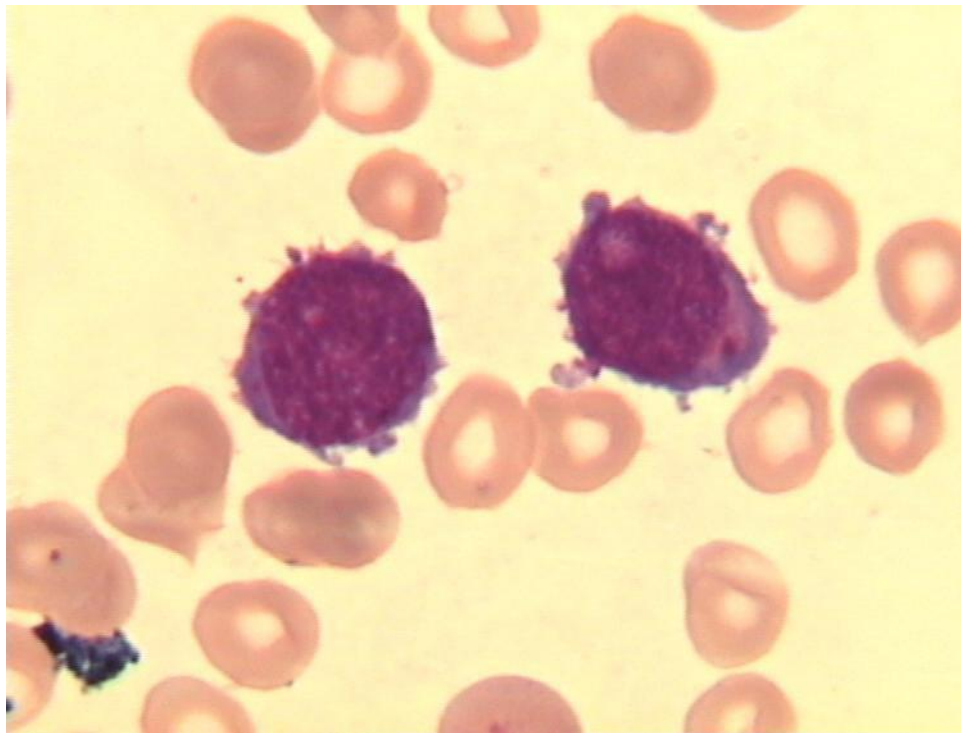


三

ANLL--FAB分类

急性巨核细胞白血病 (M7) 骨髓象

原幼小巨核、微小巨核
 $\geq 30\%$ (NEC)，其形态：
细胞胞体小，浆少，呈
蓝色、灰蓝色，不透明，
常无颗粒，边缘不整齐，
呈云雾状，染色质粗密、
浓染，分布不匀，核仁
1-3个。



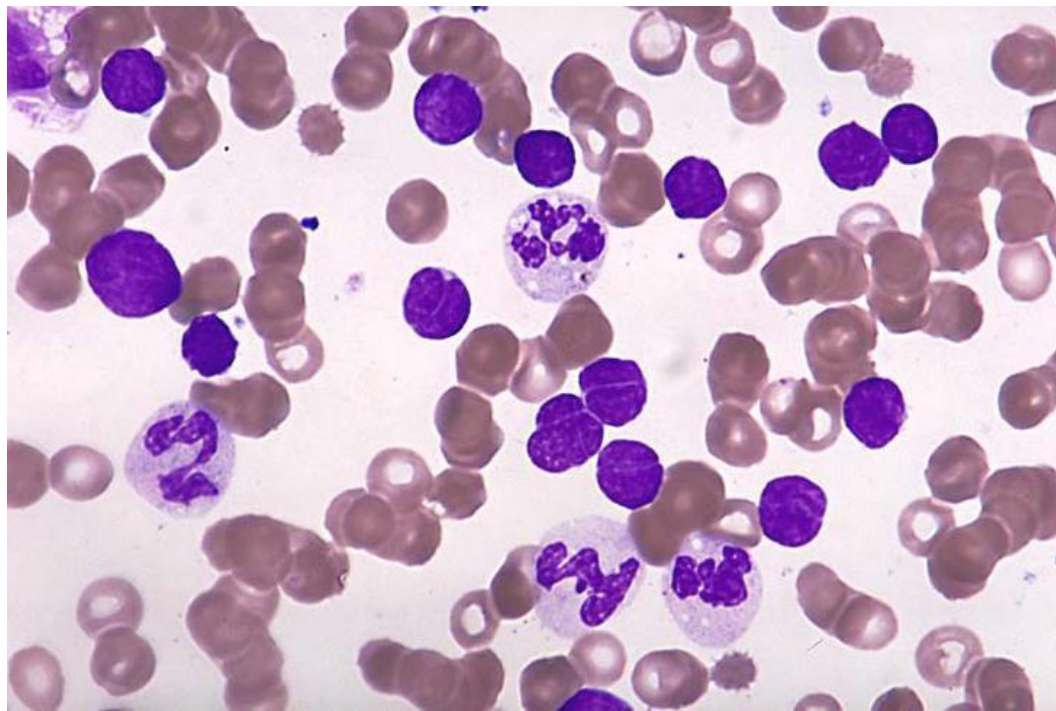


三

ALL分类

急性淋巴细胞白血病（L1）骨髓象

以小原淋巴细胞为主，胞体小而一致，胞浆量少，核型多不规则，染色质粗颗粒状，核仁小而不清晰。



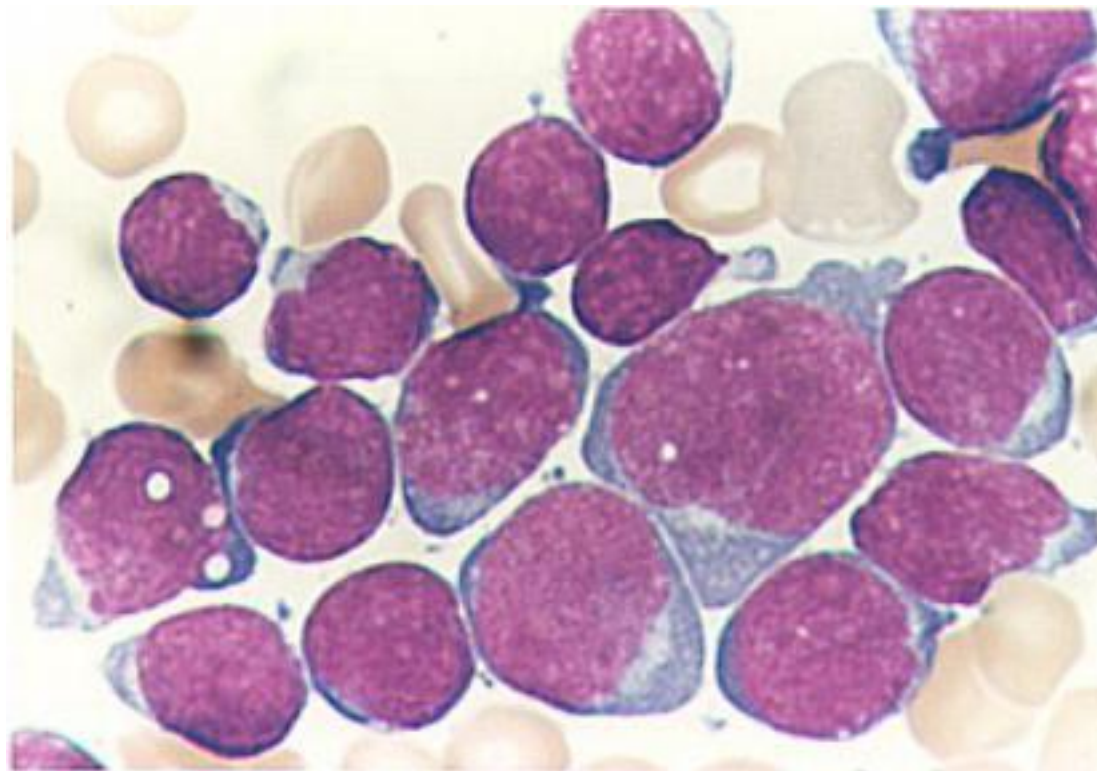


三

ALL分类

急性淋巴细胞白血病（L2）骨髓象

以大原淋巴细胞为主，大小不均，胞浆量较多，常见凹陷或切迹，染色质较细致，易见核仁。



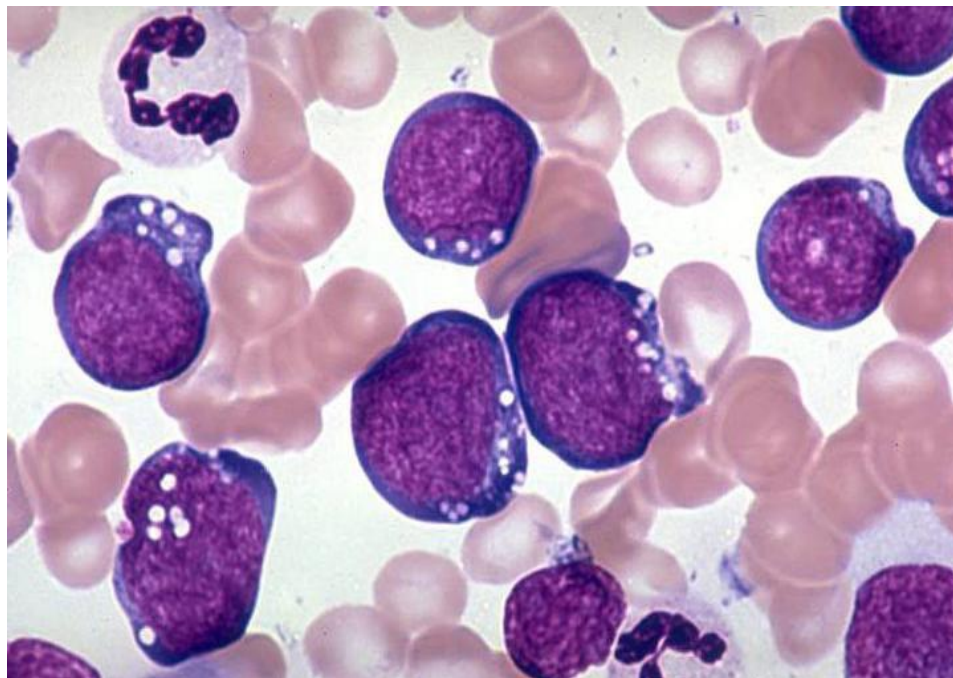


三

ALL分类

急性淋巴细胞白血病 (L3) 骨髓象

以大原淋巴细胞为主，胞浆量多染色深，富含空泡，核型规则染色质呈细颗粒状，核仁明显。

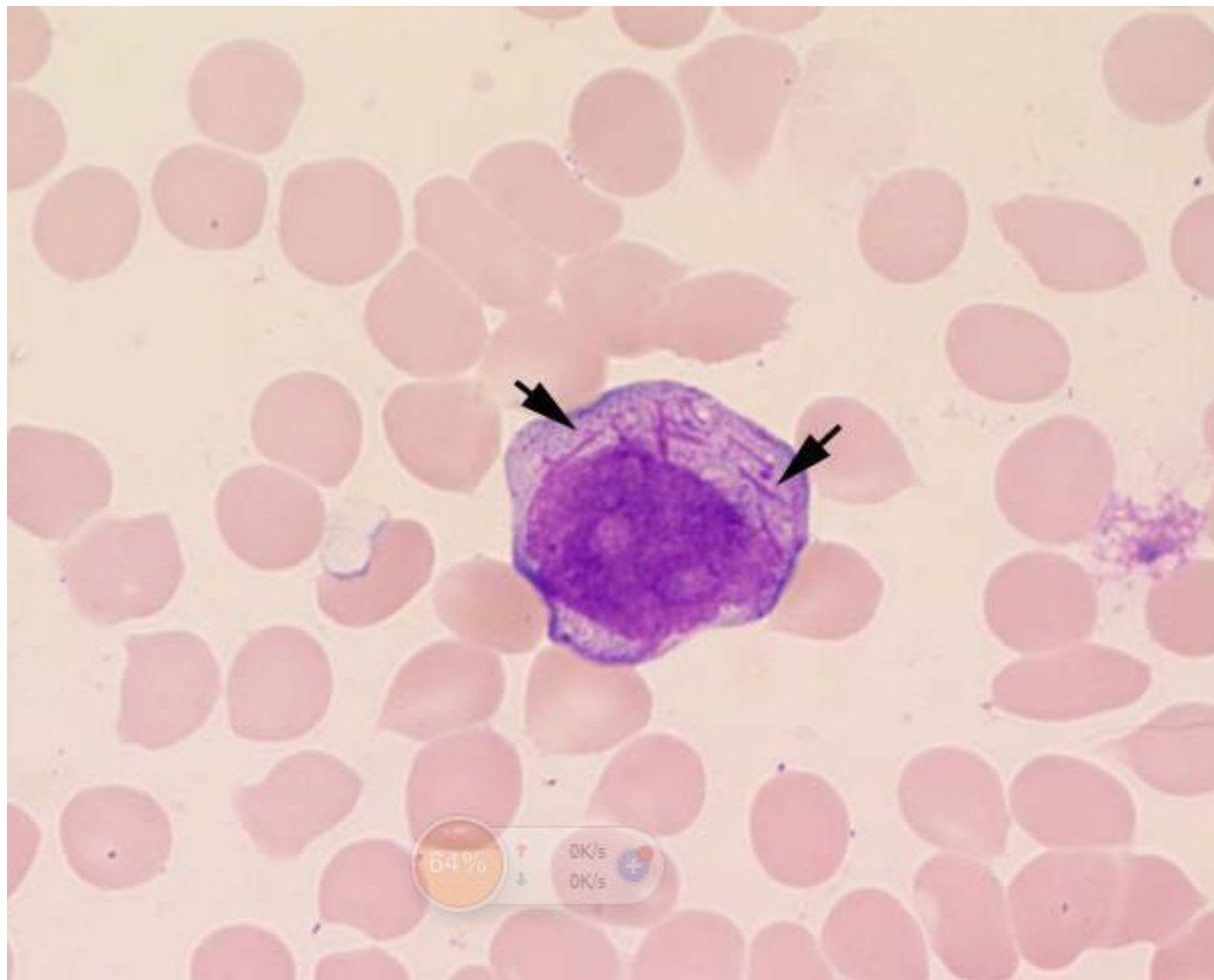




三

Auer小体

幼稚细胞质中的红色粗短棒状物质，数条到数十条，
只见于AML, 不见于ALL



4

PART FOUR

临床表现



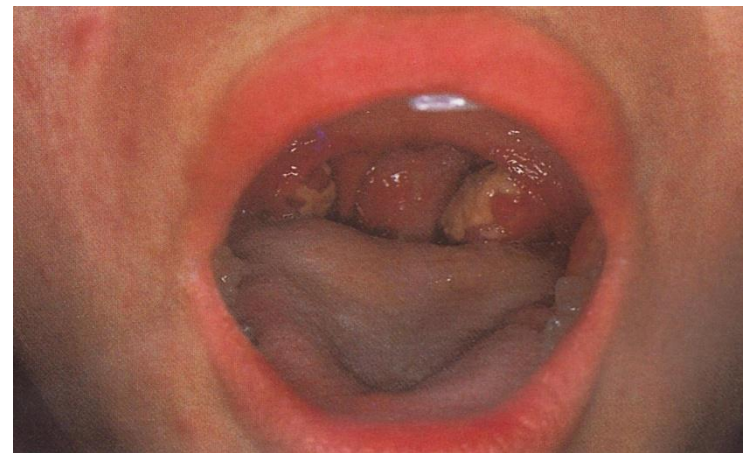
四 临床表现

发热：

感染（细菌、真菌、结核、病毒等）、瘤

性发热 原因：

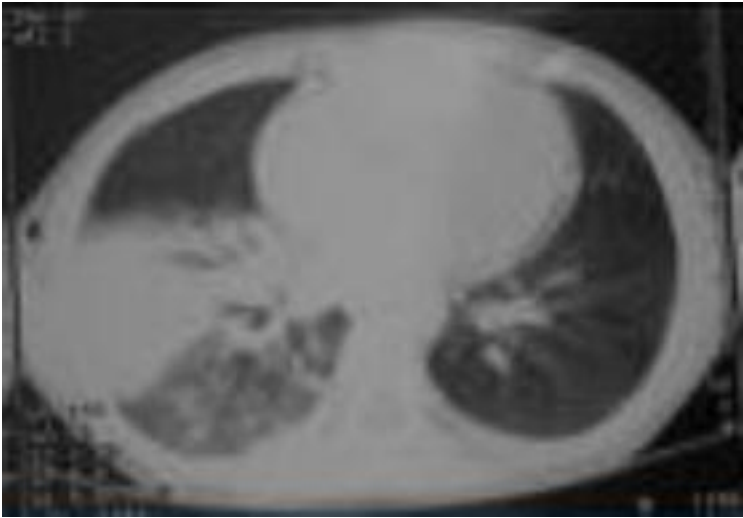
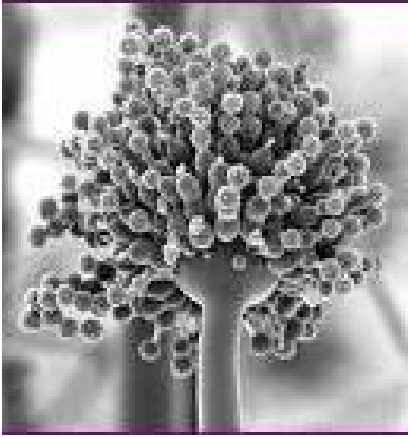
WBC数量、质量异常，免疫功能下降





四

临床表现—发热



真菌肺炎



四

临床表现—发热



肛周脓肿



四

临床表现—贫血



原因：正常造血受抑 红细胞↓



四

临床表现—出血

严重出血：脑出血、消化道大出血（AML-M3）

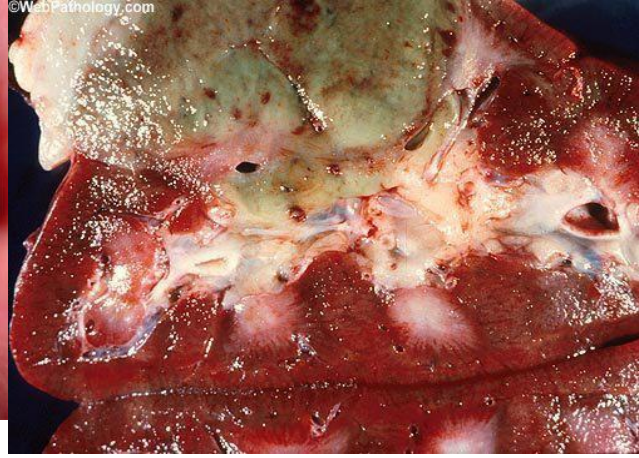
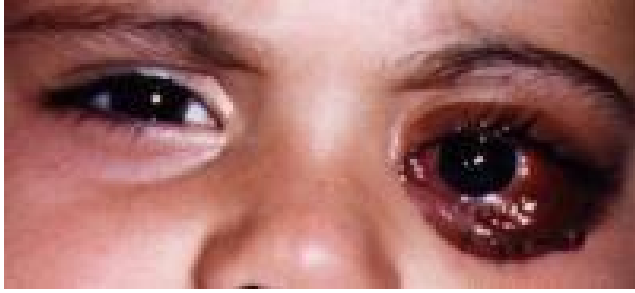
原因：WBC淤滞、PLT减少、凝血功能异常





四

临床表现—浸润



Figure—Froment gingival hypertrophy





5 PART FIVE

诊断



五

MICM诊断分型

形态学

Morphology

免疫学

Immunology

细胞遗

传学

Cytogenetics

分子生

物学

Molecular
biology

危险度分层、个体化治疗！



五

诊断—实验室检查

血象

1. 血红蛋白和红细胞

- 正细胞性**贫血**，多为中度~重度。

2. 白细胞

- **数量和质量异常**

- 数量：可高可低，血涂片可见不同数量的白血病细胞
- 质量：原始、幼稚细胞

3. 血小板

早期可接近正常，约50%患者 $<60 \times 10^9 / L$ 。



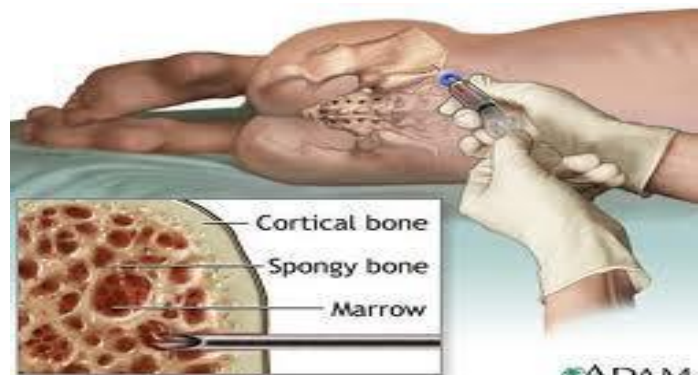


五

诊断—实验室检查

骨髓象

- 有核细胞**增生明显活跃**或极度活跃
- 少数为增生活跃或增生减低增生
- 主要是原始细胞和早期幼稚细胞白血病细胞（原粒始细胞 I 型 + II、原单 + 幼单 或原淋 + 幼淋）
- **> 20%可诊断为急性白血病。**
- 裂孔现象

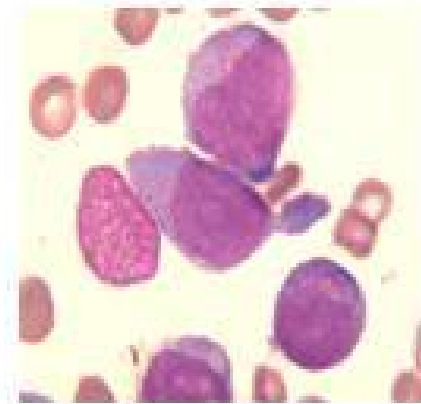
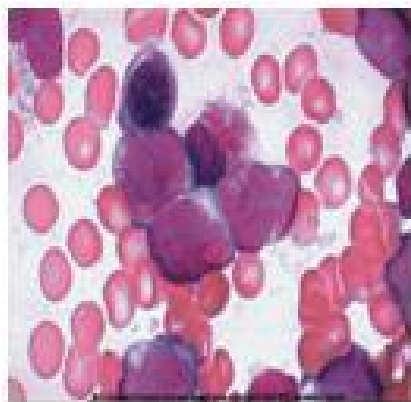
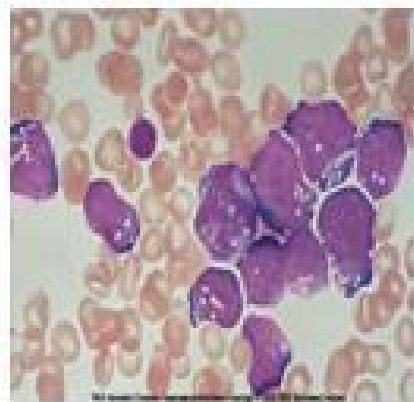




五

MICM诊断—形态学

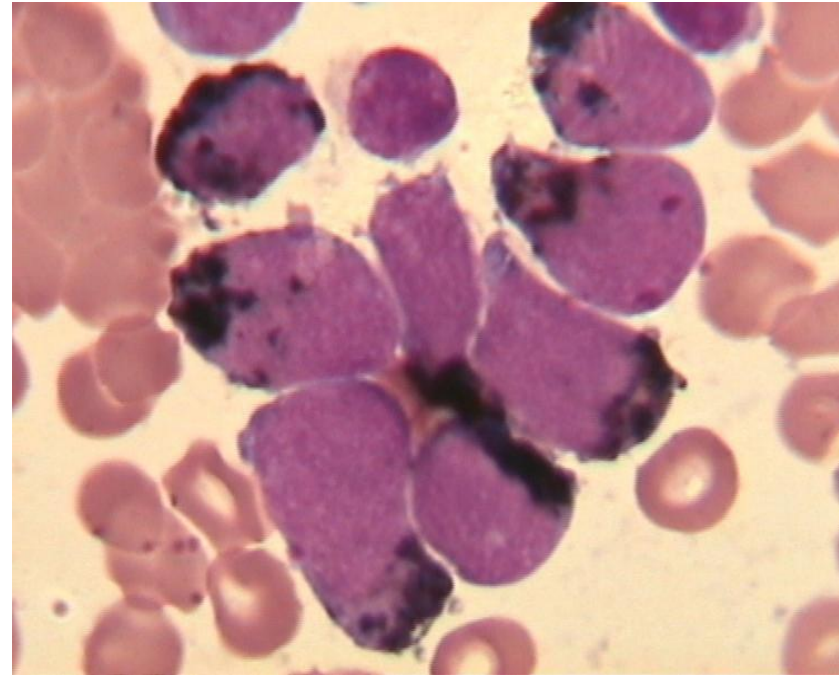
	急淋	急粒	急单
过氧化物酶	-	- ~ +++	- ~ +
糖原	+	- ~ +	- ~ +
非特异性酯酶	-	- / +, NaF抑制 < 50%	+ , NaF抑制 \geq 50%
中性粒细胞			
碱性磷酸酶	增加	减少 / -	正常 / 增加





五 MICM诊断—形态学

过氧化物酶（MPO）：阳性为黑色颗粒，**粒系**越成熟反应越强，淋巴系、红系，巨核系均为阴性

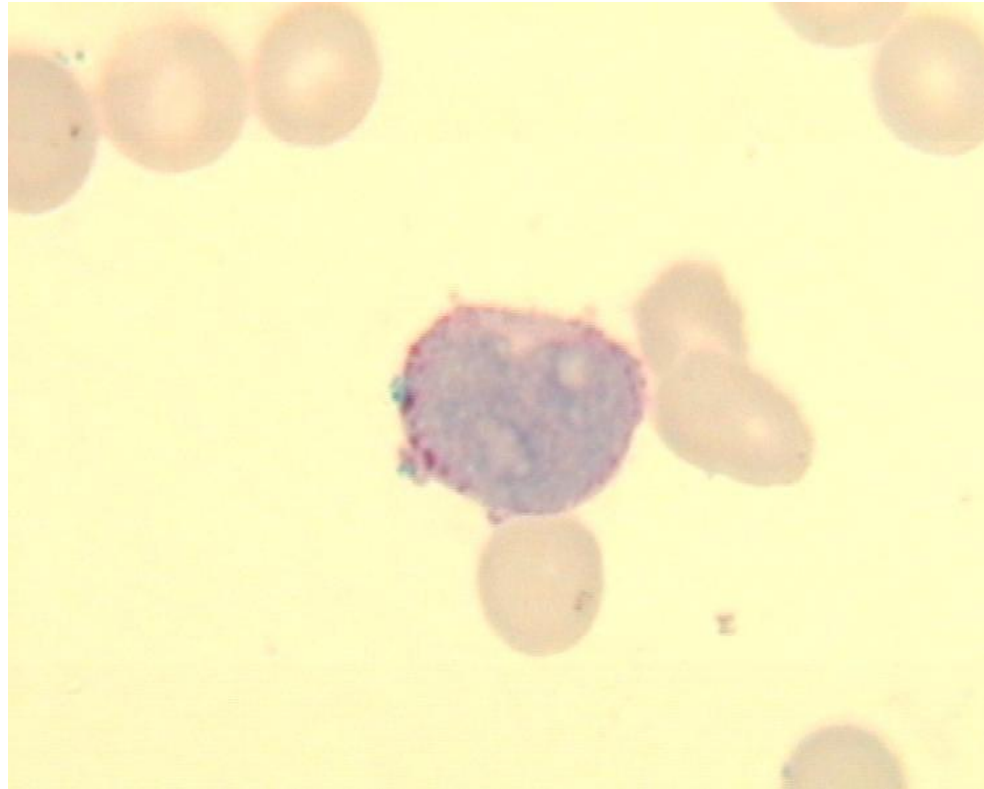




五

MICM诊断—形态学

糖原染色：红色为阳性，粒系为弥漫性阳性，淋系为粗颗粒状阳性，巨核系为粗块状阳性

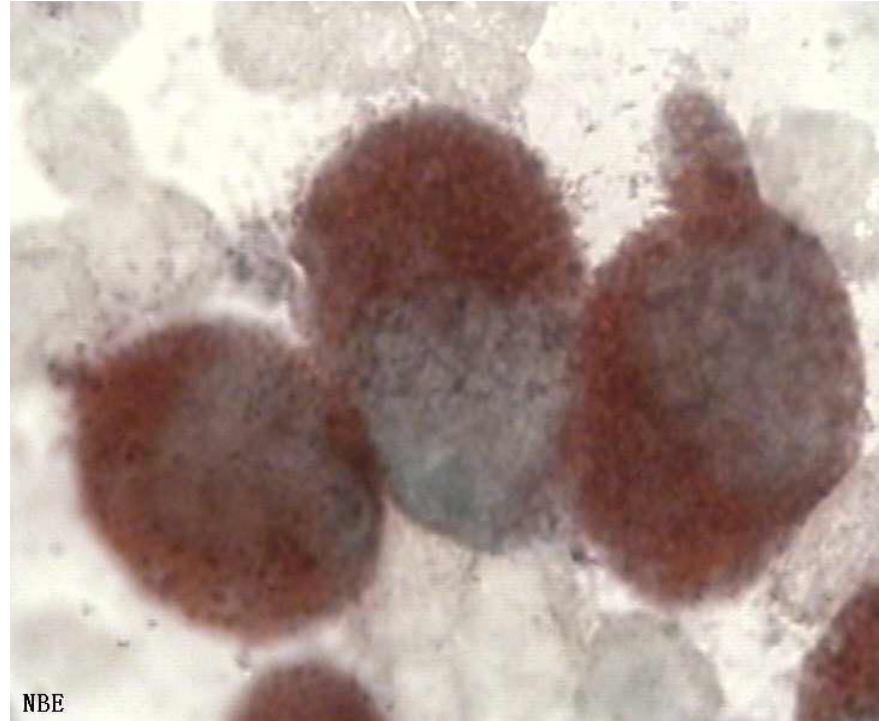




五

MICM诊断—形态学

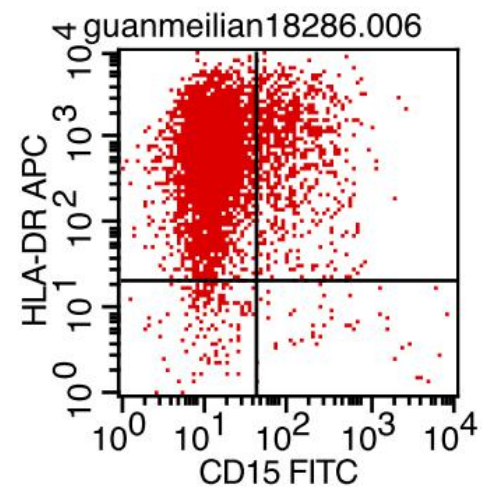
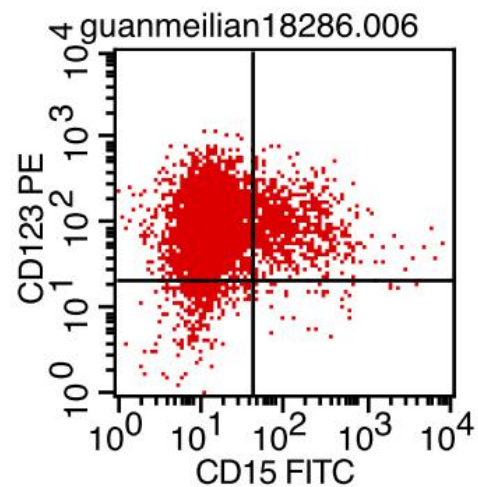
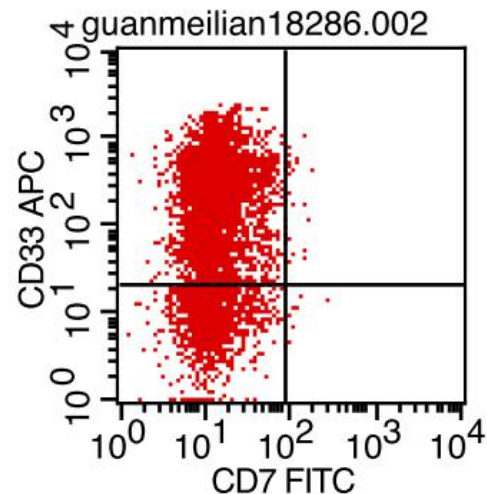
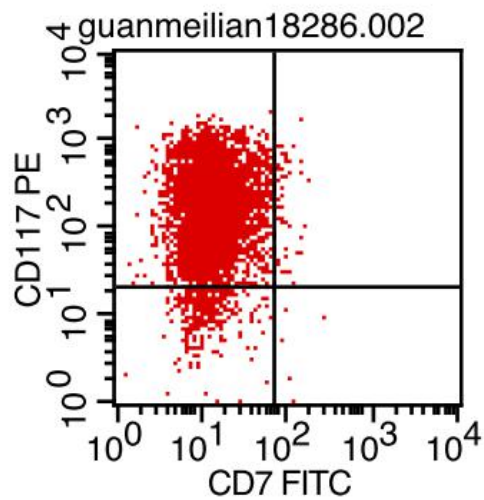
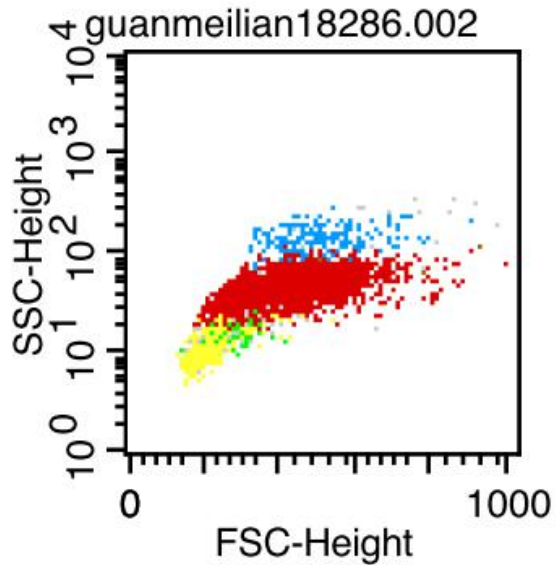
α -丁酸萘酚酯酶染色：非特异性酯酶，棕红色为阳性，**单核细胞**多呈强阳性反应，能被氟化钠抑制。





五

MICM诊断—免疫学

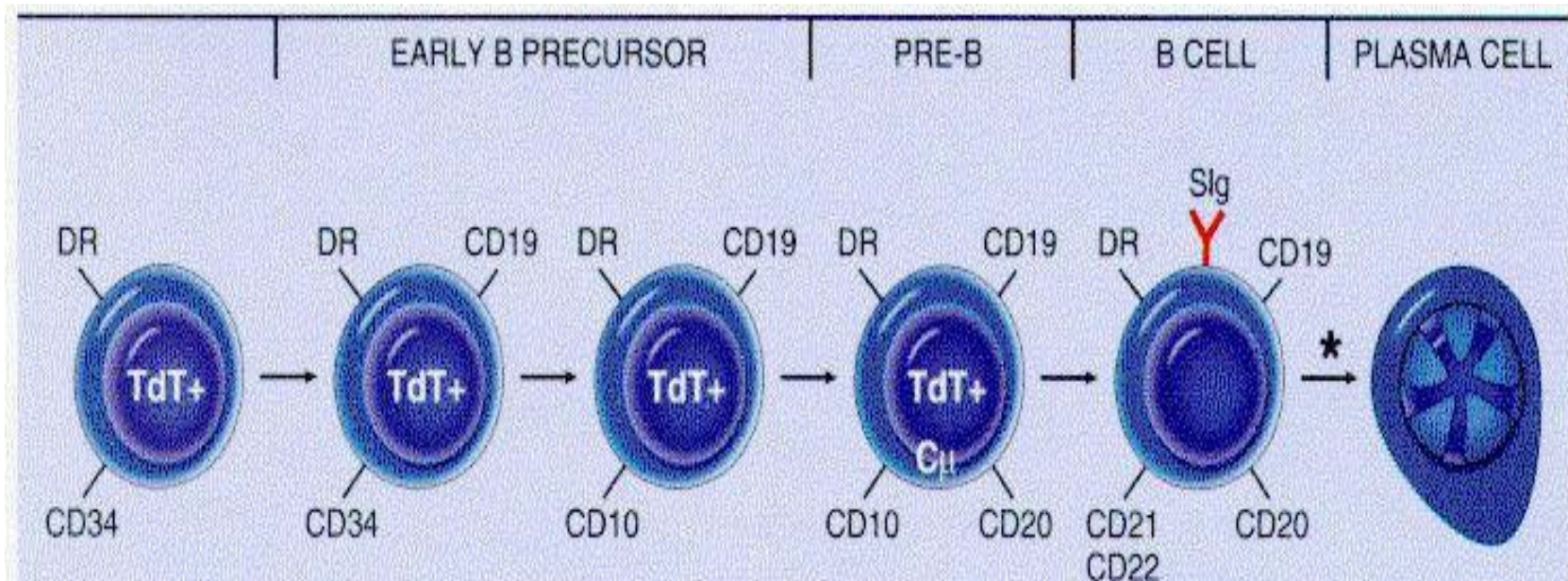




五

MICM诊断—免疫学

- **T淋巴细胞白血病**
CD1 CD2 CD3 CD5 CD7
- **B淋巴细胞白血病** CD19 CD20 CD21
- **急性非淋巴细胞白血病**
- **CD33 CD34 CD13 CD14 CD15 HLA – DR**





五

MICM诊断—细胞遗传学

染色体检查方法:包括改进Q带, R带, G带, C带原位杂交, 染色体涂片等技术

缺失 (del)

相互易位 (t)

重复 (dup)

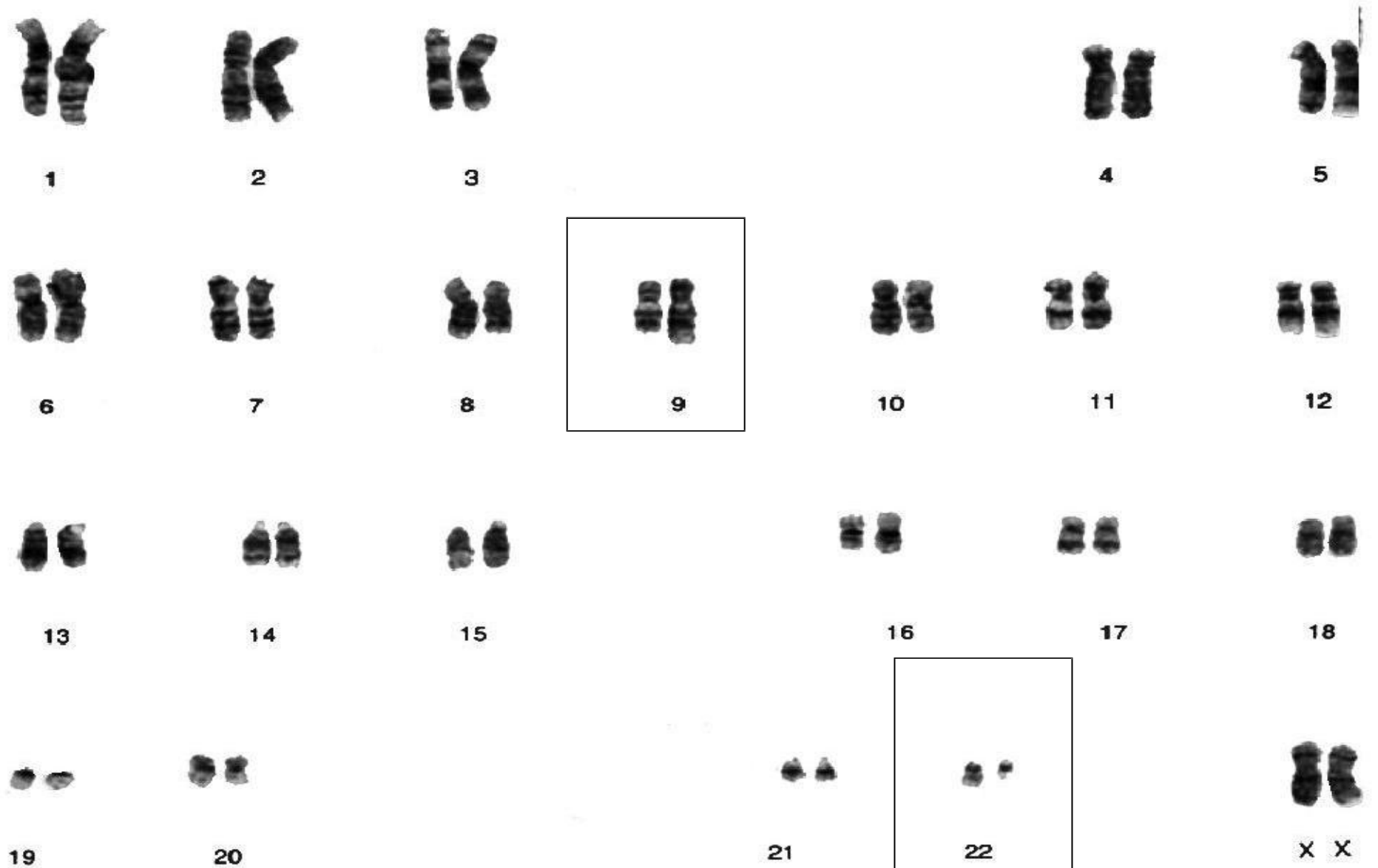
倒位 (inv)



五

MICM诊断—细胞遗传学

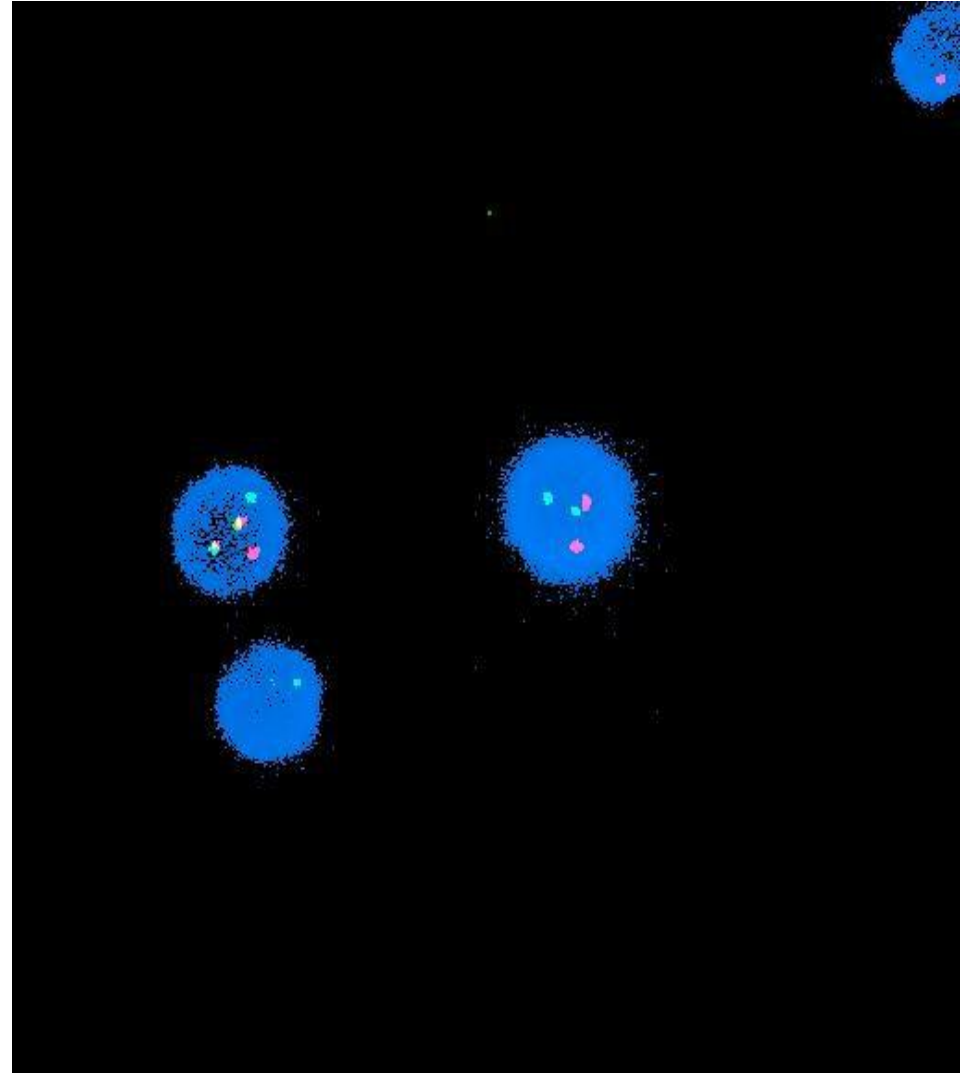
The Philadelphia Chromosome





五 MICM诊断—分子生物学

- AML1/ETO--M2
- PML/RAR -- M3
- CBF/MYH11--M4EO
- MLL--M4 M5
- BCR/ABL--CML





五

MICM诊断—遗传学和分子生物学

leukemia	Gene	chromosome
M2	AML-ETO	t(8,21)
M3	PML-RAR α	t(15,17)
M4EO	CBF β –MYH11	t(16,16)
M4,M5	MLL	t(variable,11q23)
L3	MYC-IgH	t(8,14)
CML,ALL	BCR/ABL	t(9,22)



五

诊断依据

- 起病急骤，有贫血、发热、出血和其他部位的浸润症状，肝、脾、淋巴结肿大及胸骨压痛者应考虑本病
- 根据血象及骨髓象特点作出诊断。
- 外周血有**白血病细胞**；骨髓象原始细胞 $>20\%$ ，即可确诊。

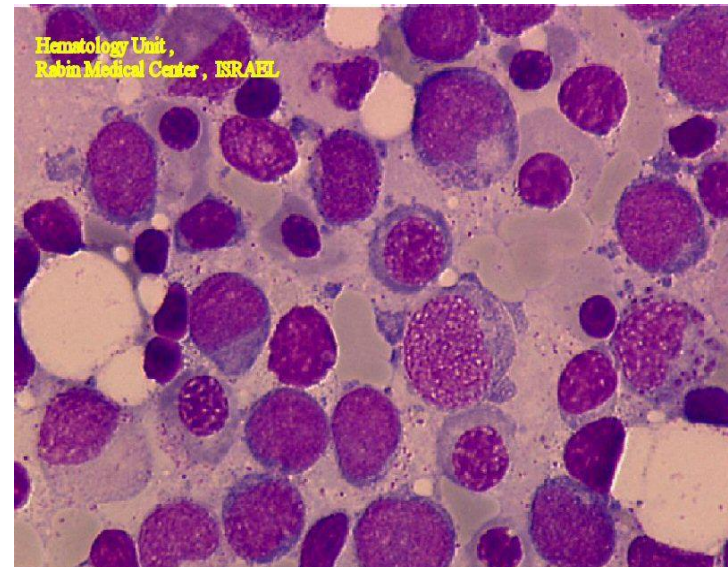


五

鉴别诊断

骨髓增生异常综合征 (MDS)

- 起病缓慢，多以**难治性贫血**起病 两或三系血细胞减少
- 骨髓细胞**病态造血**：如红细胞巨幼样变，粒细胞颗粒及核异常，巨大血小板、淋巴样小巨核细胞等
- 骨髓增生活跃或明显活跃，但骨髓中原始细胞不超过**20%**
- 外周血原始细胞不超过**5%**。





五

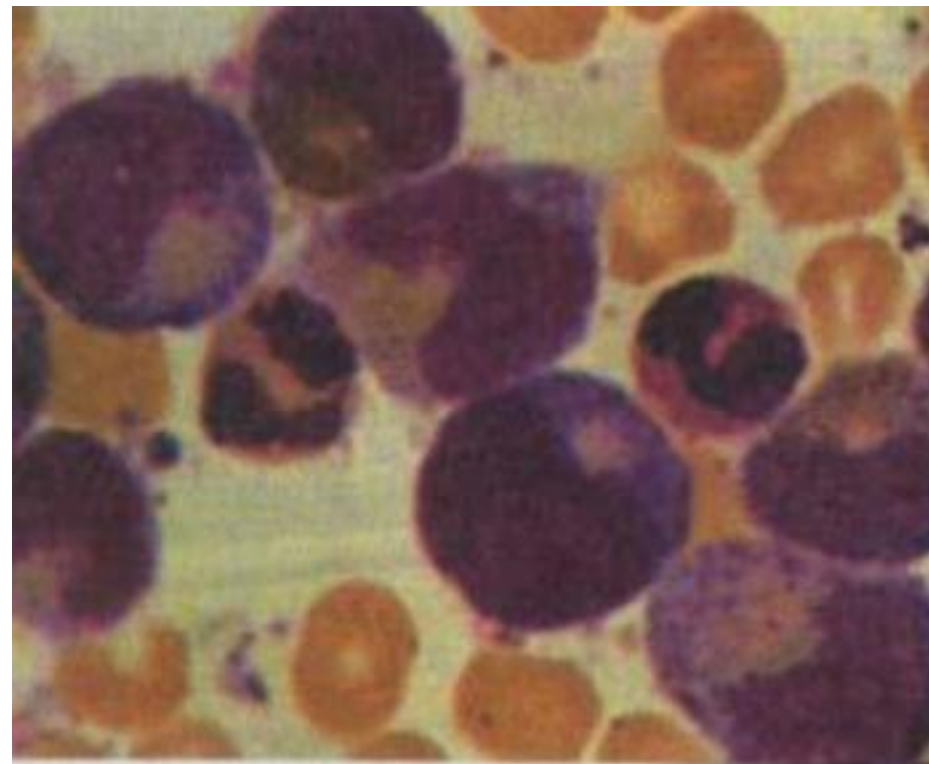
鉴别诊断

感染引起的白细胞异常

- 传染性单核细胞增多症（异常淋巴细胞）
- 病毒感染（淋巴细胞增多）
- 根据细胞形态学检测进行鉴别

类白血病反应

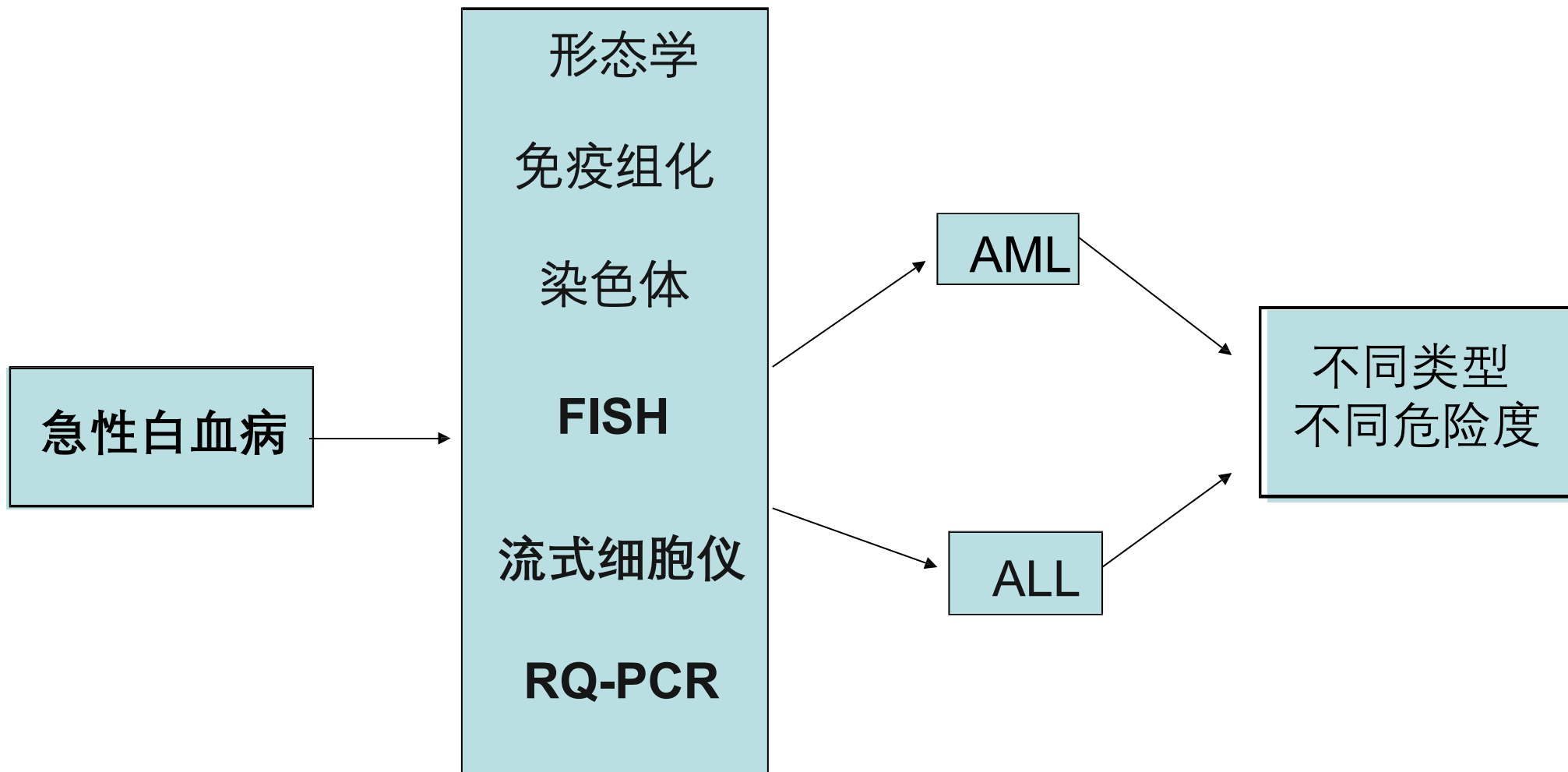
- 成熟的白细胞大量增殖
- NAP增高
- 短期内恢复正常





五

诊断流程（危险度分层诊断）



A large, stylized teal number '6' logo, positioned to the left of the main text. The background features a light gray diamond grid pattern and a horizontal teal gradient bar at the bottom.

PART SIX

治疗



六

治疗—分层诊断、分层治疗

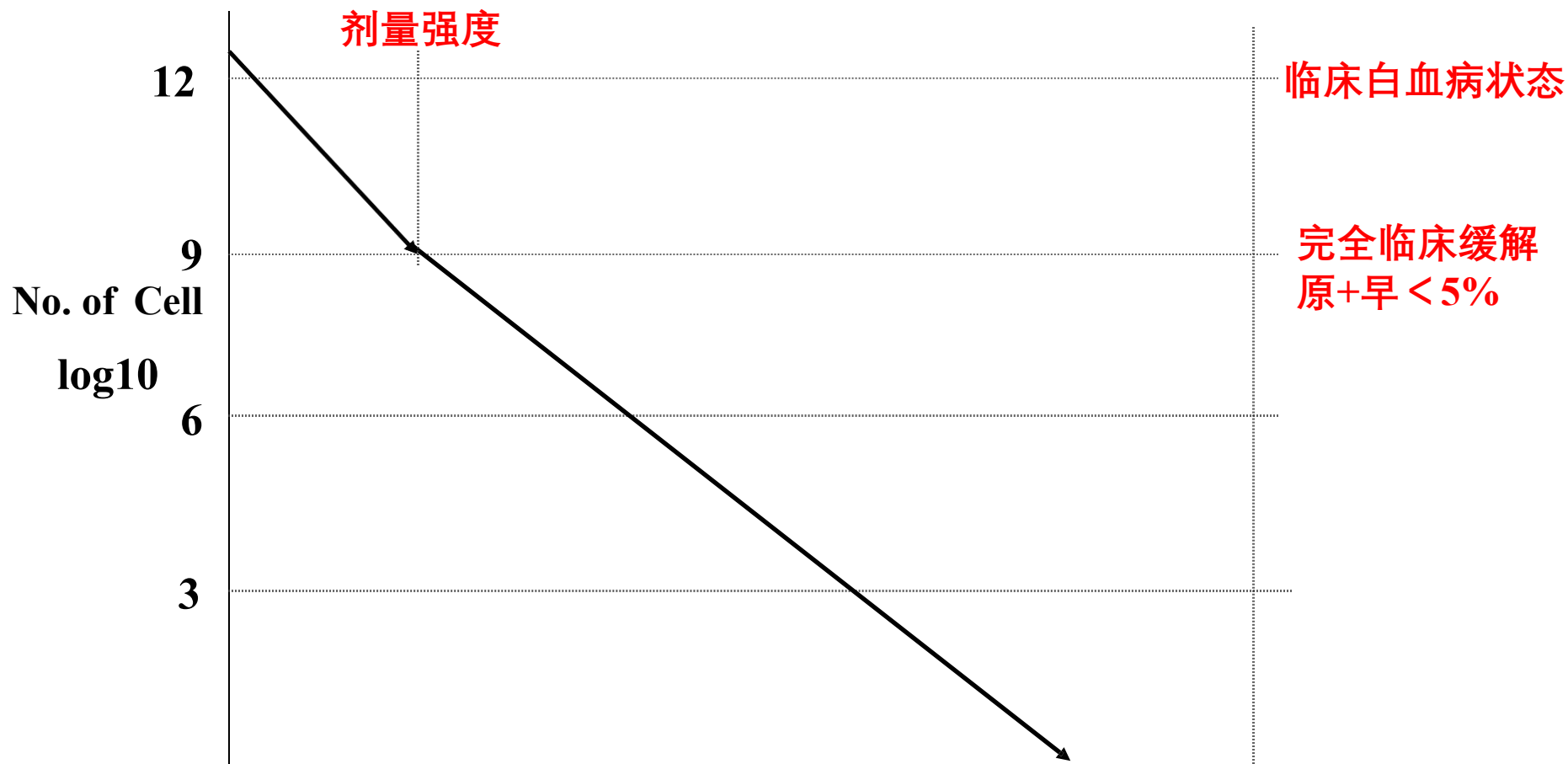
- **化疗**原则：足量、联合、间歇、交替、长期治疗
- 抗白血病治疗可分为两个阶段：
 - 1) 诱导缓解
 - 2) 缓解后治疗





治疗—分层诊断、分层治疗

诱导缓解	缓解后治疗
DA.HA	化疗
VDLP	造血干细胞移植
VDCP	



急性白血病治疗策略 (根治性治疗 Total Kill)



六 治疗

- 完全缓解（CR）标准：
- 1) 症状体征消失；
 - 2 外周血中性粒细胞 $>1.5G/L$, $PLT>100G/L$, 不见白血病细胞
 - 3 骨髓中原始 + 早期幼稚细胞 $<5\%$
 - 4 细胞、分子遗传学改变阴性



六

治疗—AML诱导缓解方案

一线化疗

3/7方案：柔红霉素（去甲氧柔红霉素） d1-3;

阿糖胞苷 d1-7。

PML(M3):

—全反式维甲酸(ATRA)25 ~ 45 mg / (m²· d) p.o

针对PML/RAR 融合基因诱导早幼粒细胞分化成熟

-- 蒽环类药物化疗

---亚砷酸（小剂量诱导分化、大剂量诱导凋亡） 诱导分化综合征

分化综合征：也称维甲酸综合征 发热、关节肌肉疼痛、呼吸困难、胸腔积液、心包积液等。

处理：停维甲酸或亚砷酸、地塞米松静滴、吸氧、利尿等。



六

治疗—AML-M3合并DIC

诱导分化过程中很常见。处理：

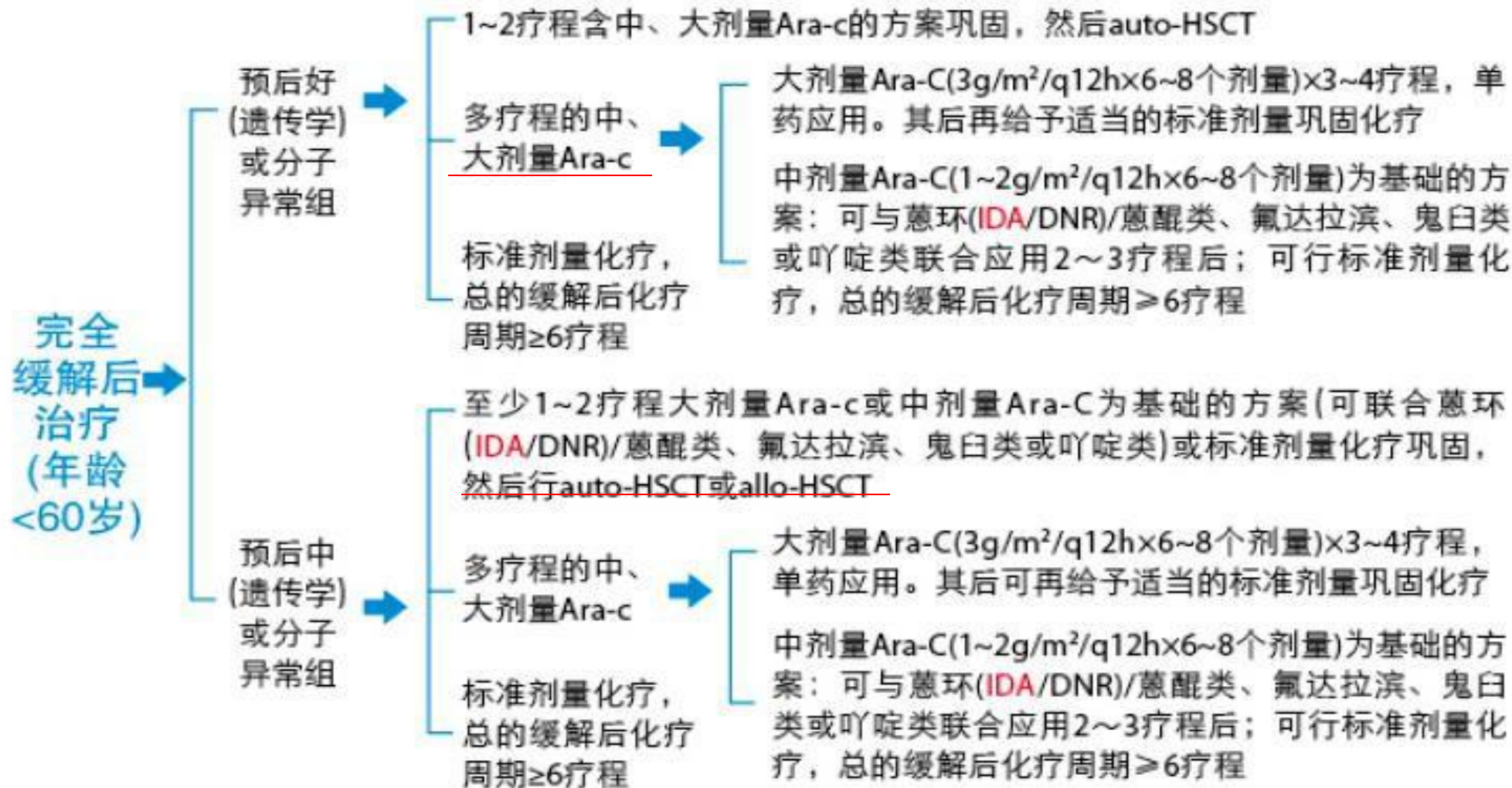
1. 根据情况停止诱导分化治疗，联合化疗。
2. 低分子肝素抗凝。
3. 补充治疗：新鲜血浆、血小板输注
4. 止血治疗



六

治疗—AML

AML完全缓解后治疗(年龄<60岁)





六

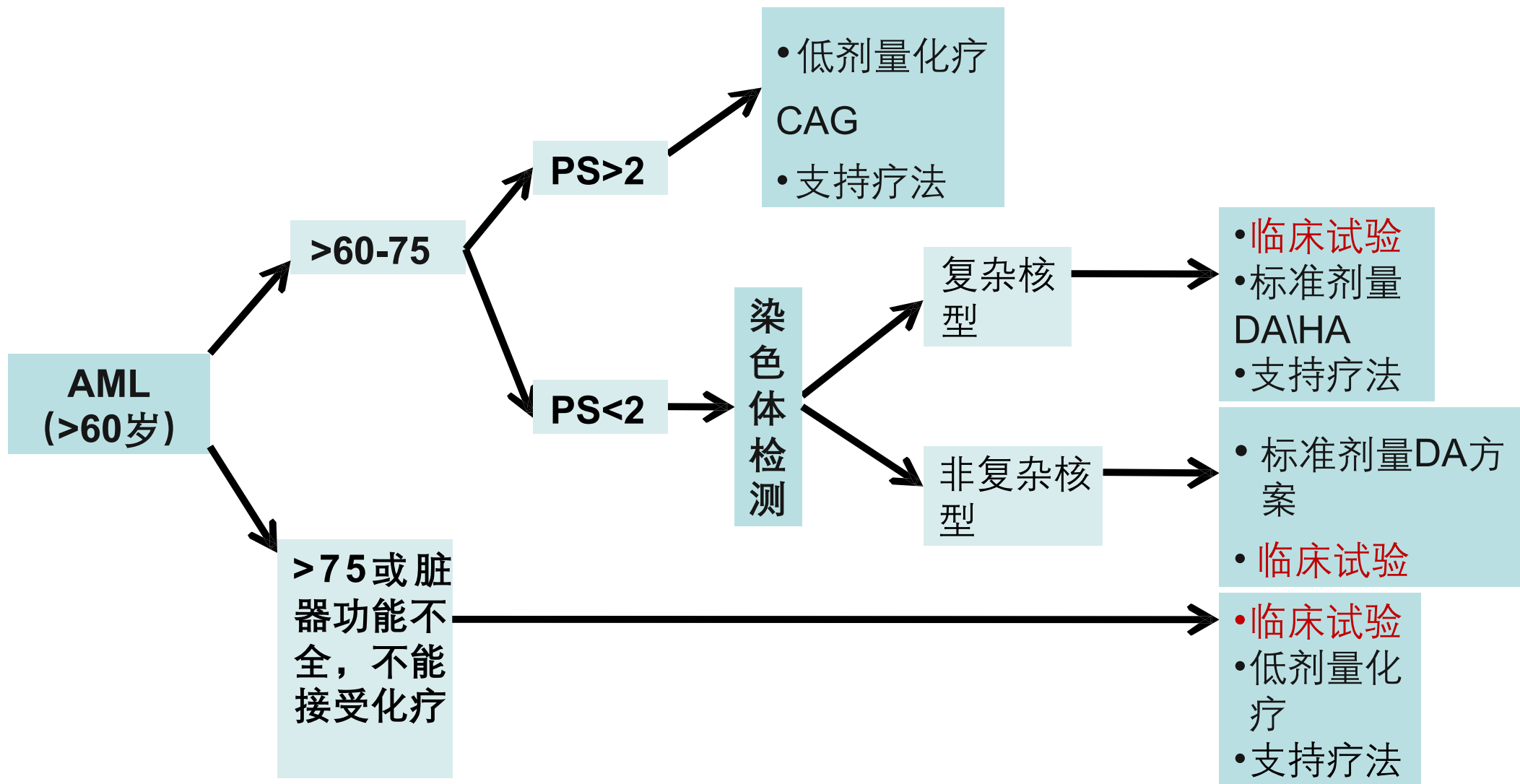
治疗—AML





六

治疗—AML



指标	预后好	预后差	
		B-ALL	T-ALL
诊断时			
WBC($\times 10^9/L$)	<30	>30	>100(?)
免疫表型	胸腺T	早期前B (CD10 ⁻) 前体B(CD10 ⁻)	早期前T(CD1a ⁻ , sCD3 ⁻) 成熟T(CD1a ⁻ , sCD3 ⁺)
遗传学或基因表达谱	TEL-AML1(?) HOX11 过表达(?) NOTCH1(?) 9p 缺失(?) 超二倍体(?)	t(9;22)/BCR-ABL t(4;11)/ALL1-AF4 t(1;19)/E2A-PBX(?) 复杂异常(?) 低亚二倍体/近四倍体(?)	HOX11L2 过表达(?) CALM-AF4 过表达(?) 复杂异常(?) 低亚二倍体/近四倍体(?)
治疗反应			
泼尼松反应	好(?)		差(?)
达CR的时间	早期		较晚(>3~4周)
CR后MRD	阴性/<10 ⁻⁴		阳性/>10 ⁻⁴
年龄	<25岁, <35岁		>35岁, >55岁, >70岁
其他因素	依从性、耐受性及多药耐药、药物代谢基因的多态性等		

注:CR:完全缓解;MRD:微小残留病;“?”:可能有意义,但尚未达成共识



六

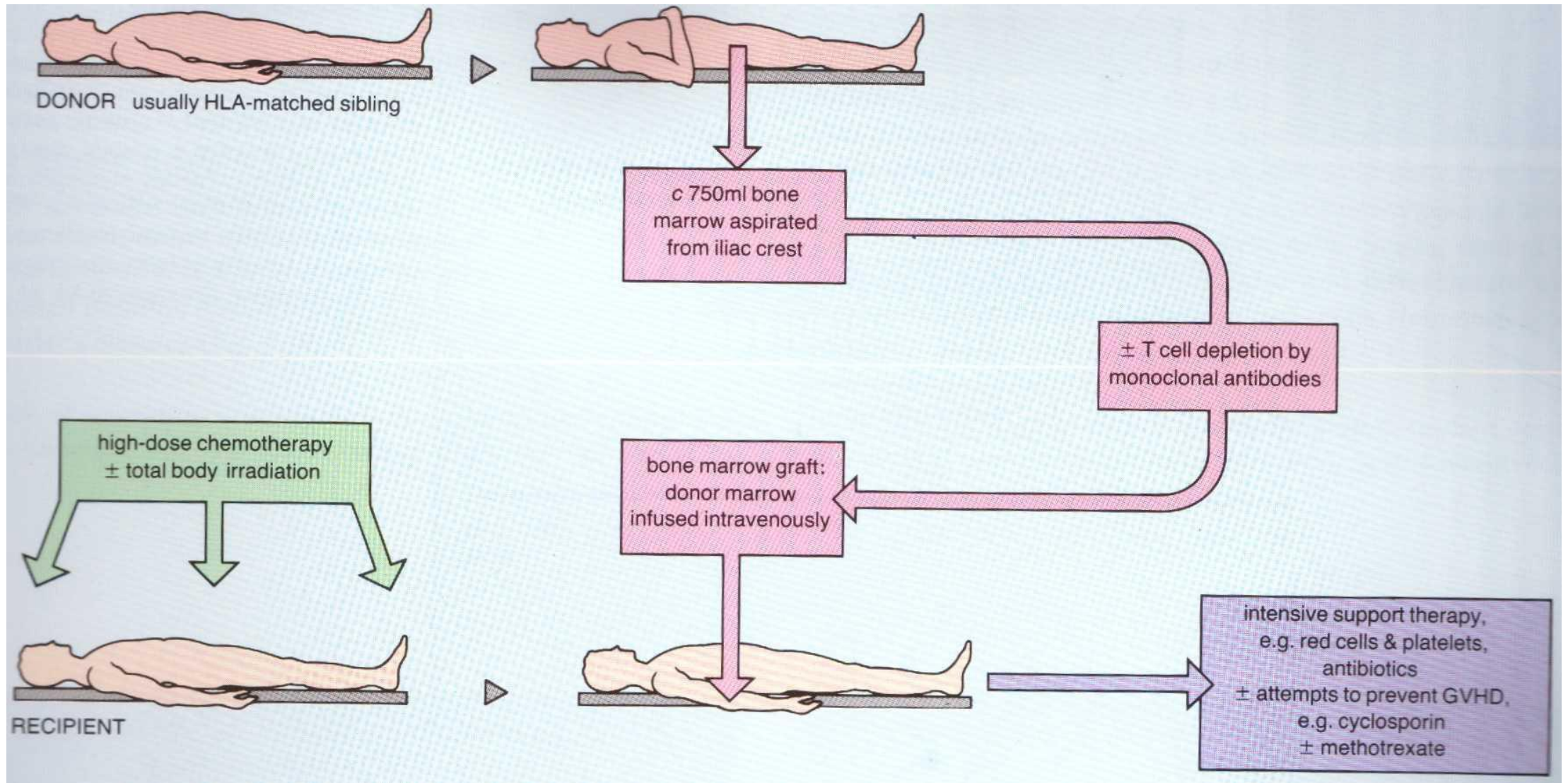
治疗—ALL

- 诱导治疗：VDLP\VDLCP
- 诱导后治疗：VDLP\CAM\HD-MTX
- 异基因造血干细胞移植



六

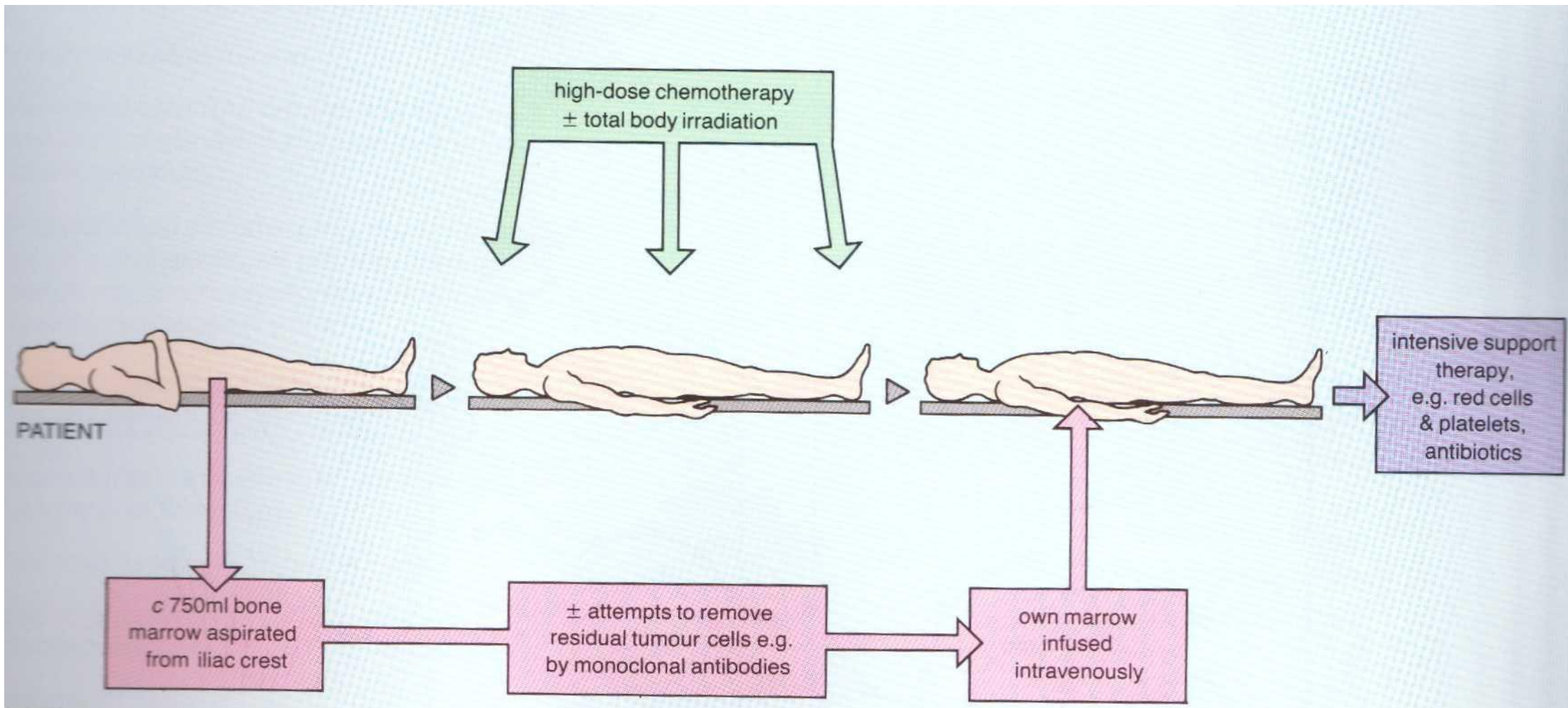
治疗—异体造血干细胞移植





六

治疗—自体造血干细胞移植





六

治疗—中枢白血病防治

预防(ALL,高细胞AML)

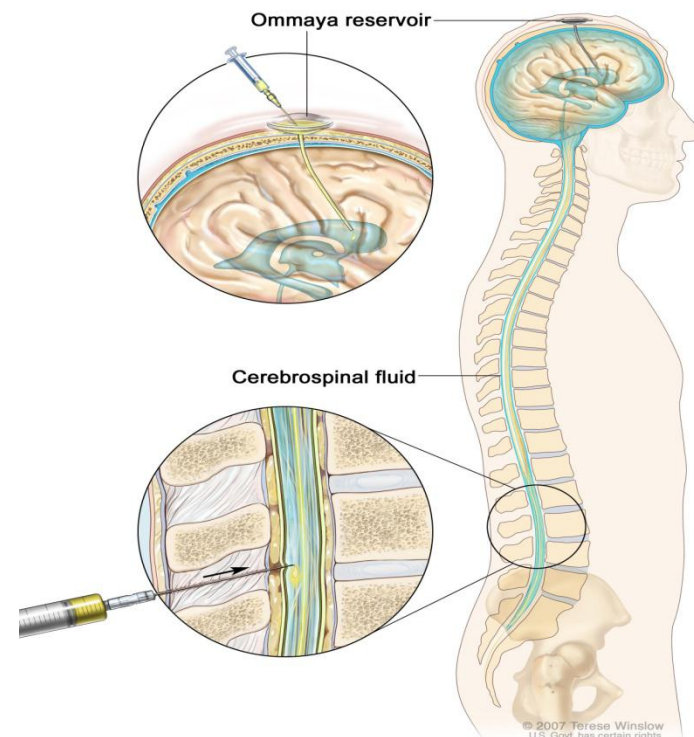
鞘内注射 MTX+Ara-C+DEX

ALL患者每周一次鞘注，至少6次

治疗

鞘内注射或放疗

治疗至脑脊液正常，再鞘注至少6次





六

治疗— 一般治疗

紧急处理高白细胞血症 防止尿酸性肾病

防治感染

注意皮肤、口腔、鼻腔、肛门卫生 抗生素的应用

治疗出血、贫血 营养支持



六

治疗— 一般治疗

- 高尿酸血症肾病：水化、碱化、降尿酸
- DIC：病因治疗
新鲜血浆、血小板输注 小剂量肝素
- 严重粒细胞缺乏：G-CSF/GM-CSF 300 μ g/d
防止真菌、细菌感染
- 营养支持



南方医科大学珠江医院

ZhuJiang Hospital of Southern Medical University

血液科 • Hematology

慢性粒细胞白血病 (chronic myelocytic leukemia, CML)

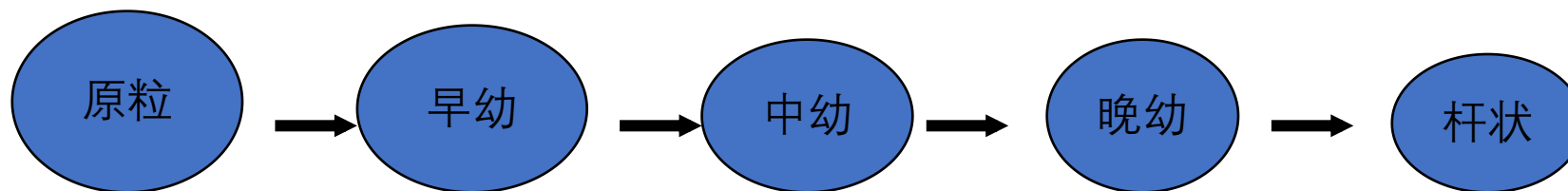


内容

- CML的病程演变
- CML的临床表现和实验室检查
- CML的诊断
- CML的治疗

定义

- 慢粒是一种起源于造血干细胞的恶性克隆性疾病。
- 粒细胞显著增多并有不成熟性。
- 脾大。
- Ph染色体和BCR/ABL融合基因阳性。





临床表现

- 临床进展较缓慢，分三期：慢性期、加速期、急变期。
- **慢性期 (CP)**

起病缓，早期无症状。乏力、消瘦、低热、盗汗。脾大可入盆腔，慢性期可持续1~4年



- **加速期 (AP)**

发热，虚弱，骨骼疼痛，贫血，出血、脾肿大明显，对原来治疗有效的药物耐受，一般从几个月到1年进入急变期



- **急变期 (BP)**

临床表现同急性白血病，严重贫血、感染、出血，多数急粒变，少数急淋变



实验室检查

慢性期

- **血象** WBC大于20G/L，可超过100G/L,分类中各阶段中性粒细胞均增多，以中性中晚幼，杆状核细胞为主；Hb早期可正常；PLT可增多或减少；嗜酸、嗜碱细胞增多。
- **骨髓象** 增生明显至极度活跃；原粒<10%，中幼、晚幼及杆状粒细胞明显增多，嗜酸嗜碱细胞可增多；NAP活性减低或阴性。
- **细胞遗传学及分子生物学** Ph染色体，BCR-ABL融合基因-P210
- **血生化** UA、LDH升高



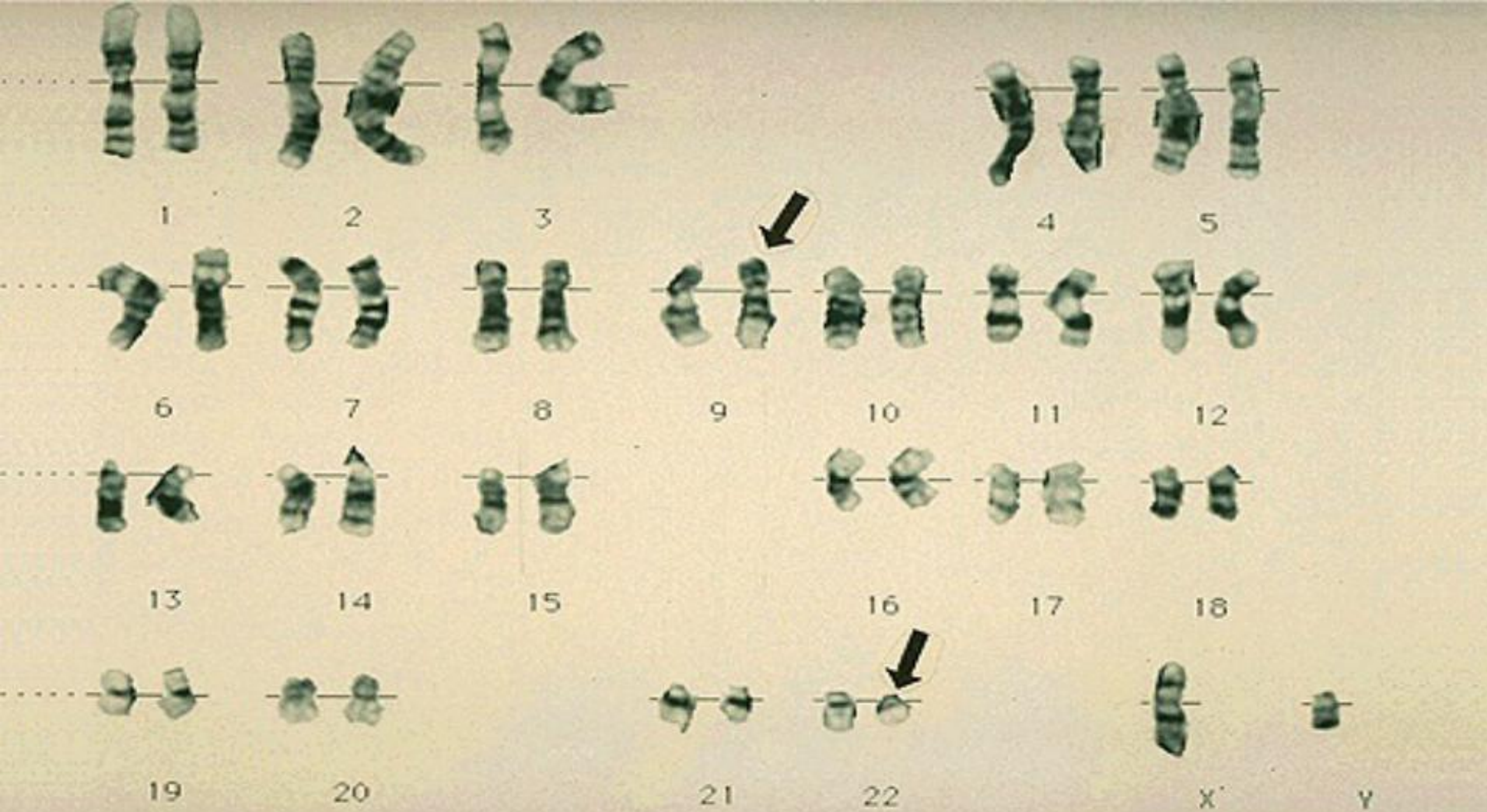
加速期

- 血或骨髓原粒 $\geq 10\%$
- 外周血嗜碱 $> 20\%$
- 不明原因的血小板减少或增加
- 出现除Ph染色体以外的其他染色体异常
- 粒-单系祖细胞培养集簇增加，集落减少
- 骨髓活检显示胶原纤维显著增生



急变期

- 骨髓中原始/原淋+幼淋/原单+幼单 $>20\%$
- 外周血中原粒+早幼粒 $>30\%$
- 骨髓中原粒+早幼粒 $>50\%$
- 出现髓外原始细胞浸润





诊断

- ◆脾肿大；
- ◆不明原因持续白细胞数量升高；
- ◆典型的血象、骨髓象；
- ◆Ph染色体、BCR-ABL融合基因。



鉴别诊断

- 引起脾大的疾病：血吸虫病，慢性疟疾，黑热病，肝硬化，脾功能亢进等。
- 类白血病反应
- 骨髓纤维化



治疗

- 酪氨酸酶抑制剂：伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博纳替尼
- 羟基脲、干扰素
- 造血干细胞移植
- 加速期与急变期的治疗



小结

- CML的病程演变
- CML的临床表现和实验室检查
- CML的诊断
- CML的治疗



慢性淋巴细胞白血病

- 是一种单克隆性小淋巴细胞疾病，细胞以正常或高于正常的速率复制增殖，大量积聚在骨髓、血液、淋巴结和其他器官，最终导致正常造血功能衰竭的低度恶性疾病。



流行病学

西方国家发病率高，为20/10万，
中国发病率2/10万。

多见于老年患者，90%患者年龄大于50岁。

男性与女性比例 2 : 1



临床表现

- 早期表现为乏力、食欲减低、消瘦、发热、盗汗等；
- 60 - 80% 淋巴结肿大。
- 轻至中度脾大，轻度肝大。
- 因免疫功能低下，容易合并感染。
- 也可合并自身免疫性疾病。



实验室检查

- 血象
- 持续淋巴细胞增多，白细胞大于 $10G/L$ ，淋巴细胞占50%以上，绝对值 $\geq 5G/L$ 。形态与成熟小淋巴细胞相同。
- 多数可见破损细胞，这种细胞增多是CLL的血象特征。
- 晚期血红蛋白和血小板降低。
- 骨髓
- 增生明显至极度活跃
- 淋巴细胞 $\geq 40\%$ ，以成熟淋巴细胞为主。



- 免疫学检查
- Smlg弱阳性， CD5,CD19,CD23,CD43,CD79a阳性， CD11c, CD20,CD22弱阳性， CD10,cyclinD1阴性。
- 部分患者Coomb's阳性。
- 染色体异常：13q-， +12， 11q-， 17p-等。
- 基因突变：IgVH 突变、P53突变等。



诊断与鉴别诊断

- 结合临床表现，外周血中持续性单克隆淋巴细胞大于 $5G/L$ ，骨髓中小淋巴细胞 $\geq 40\%$ ，以及根据免疫学表面标志可诊断。
- 鉴别诊断：
- 病毒感染引起的淋巴细胞增多。
- 淋巴瘤细胞白血病。
- 幼淋巴细胞白血病。
- 毛细胞白血病。



治疗

CLL呈惰性病程，早期治疗不能延长生存期。
早期不需要治疗。
疾病高度活动时，开始化疗。



治疗原则

- 化疗
- 免疫治疗
- 化学免疫治疗
- 靶向治疗 BTK抑制剂伊布替尼
- 造血干细胞移植
- 对症、支持治疗



预后

- 异质性疾病，病程长短不一。
- 多死于骨髓衰竭导致的严重贫血、出血或感染。



南方医科大学珠江医院

ZhuJiang Hospital of Southern Medical University

血液科 • Hematology

THANK YOU

