

• 标准与讨论 •

中国成人急性淋巴细胞白血病诊断
与治疗指南(2016年版)

中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会、中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组

Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia (2016) Hematology Oncology Committee, Chinese Anti-Cancer Association; Leukemia & Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association
Corresponding author: Qiu Lugui, Email: qiulg@ihcams.ac.cn; Wang Jianxiang, Email: wangjx@ihcams.ac.cn. Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

成人急性淋巴细胞白血病(ALL)是最常见的成人急性白血病之一,约占成人急性白血病的20%~30%,目前国际上有比较统一的诊断标准和不同研究组报道的系统治疗方案,完全缓解(CR)率可达70%~90%,3~5年无病生存(DFS)率达30%~60%^[1];美国癌症综合网(NCCN)于2012年首次公布了ALL的诊断治疗指南,我国于2012年发表我国第1版成人ALL诊断与治疗的专家共识^[2],得到了国内同行的认可。最近2016版WHO造血与淋巴组织肿瘤分类^[3]发表,对于ALL的分类有一些更新,提出了一些新概念;NCCN对于成人ALL的临床指南也先后几次修改^[4]。基于此,对我国成人ALL诊断与治疗的专家共识进行了更新。

一、诊断分型

(一)概述

ALL诊断应采用MICM(形态学、免疫学、细胞遗传学和分子学)诊断模式^[5],诊断分型采用WHO 2016标准。最低标准应进行细胞形态学、免疫表型检查,以保证诊断的可靠性;骨髓中原始/幼稚淋巴细胞比例≥20%才可以诊断ALL;免疫分型应采用多参数流式细胞术,最低诊断分型可以参考1995年

欧洲白血病免疫学分型协作组(EGIL)标准(表1)^[6],疾病分型参照WHO 2016版分类标准^[3]。同时应除外混合表型急性白血病,混合表型急性白血病的系列确定建议参照WHO 2008造血及淋巴组织肿瘤分类的标准(表2),可以同时参考1998 EGIL标准(表3)^[7]。

预后分组参考Gökbuget等^[8]发表的危险度分组标准(表4)。细胞遗传学分组参考NCCN 2016建议:预后良好遗传学异常包括超二倍体(51~65条染色体)、t(12;21)(p13;q22)和(或)ETV6-RUNX1;预后不良遗传学异常包括亚二倍体(<44条染色体)、t(v;11q23)[t(4;11)和其他MLL重排]、t(9;22)(q34;q11.2)、复杂染色体异常。

建议开展相关的遗传学检查,提供诊断分型、预后判断所需的标志,如:IKZF1缺失、CDKN2A/B缺失、CRLF2重排、JAK2重排、NOTCH1突变等(有条件者可以行ABL1、ABL2基因分离探针的分析)。

表1 急性淋巴细胞白血病(ALL)的免疫学分型(EGIL, 1995)

亚型	免疫学标准
B系ALL	CD19、CD79a、CD22至少两个阳性
早期前B-ALL(B-I)	无其他B细胞分化抗原表达
普通型ALL(B-II)	CD10 ⁺
前B-ALL(B-III)	胞质IgM ⁺
成熟B-ALL(B-IV)	胞质或膜κ或λ ⁺
T系ALL	胞质/膜CD3 ⁺
早期前T-ALL(T-I)	CD7 ⁺
前T-ALL(T-II)	CD2 ⁺ 和(或)CD5 ⁺ 和(或)CD8 ⁺
皮质T-ALL(T-III)	CD1a ⁺
成熟T-ALL(T-IV)	膜CD3 ⁺ , CD1a ⁺
αβ ⁺ T-ALL(A组)	抗TCRα/β ⁺
γδ ⁺ T-ALL(B组)	抗TCRγ/δ ⁺
伴髓系抗原表达的ALL (My ⁺ ALL)	表达1或2个髓系标志,但又不满足 杂合性急性白血病的诊断标准

注:αβ⁺T-ALL、γδ⁺T-ALL: T-ALL中根据膜表面T细胞受体(TCR)的表达情况进行的分组;EGIL:欧洲白血病免疫学分型协作组

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.002

基金项目:“十二五”国家科技支撑计划(2014BAI09B12)

通信作者:邱录贵, Email: qiulg@ihcams.ac.cn; 王建祥, Email:

wangjx@ihcams.ac.cn



ALL 诊断确立后应根据具体分型、预后分组采用规范化的分层治疗策略,以取得最佳治疗效果。

(二)WHO 2016 版前体淋巴细胞肿瘤分类

- 1. 原始 B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤:具体见表 5。
- 2. 原始 T 淋巴细胞白血病/淋巴瘤:根据抗原表达可以划分为不同的阶段:早期前 T、前 T、皮质 T、髓质 T。建议分类:早期前体 T 淋巴细胞白血病 (Early T- cell precursor lymphoblastic leukemia, ETP)。

(三)几种特殊类型 ALL 的特点

- 1. BCR-ABL1 样 ALL (BCR-ABL1-like ALL):
(1)和 BCR-ABL1 阳性 ALL 患者具有相似的基因表达谱。
(2)共同特征是涉及其他酪氨酸激酶的易位、CRLF2 易位。还包括 EPO 受体 (EPOR) 截短重排、激活等少见情况。CRLF2 易位患者常与 JAK 基因突变有关。
(3)涉及酪氨酸激酶突变的易位可以累及 ABL1 (伙伴基因并非 BCR)、ABL2、PDGFRB、

NTRK3、TYK2、CSF1R、JAK2 等,形成 30 余种伴侣基因。

表 3 双表型急性白血病的诊断积分系统 (EGIL, 1998)

积分	B 淋巴细胞系	T 淋巴细胞系	髓系
2	CD79a	胞质/膜 CD3	MPO
	CyIgM, CyCD22	抗 TCRα/β 抗 TCRγ/δ	
1	CD19	CD2	CD117
	CD20	CD5	CD13
	CD10	CD8	CD33
		CD10	CDw65
0.5	TdT	TdT	CD14
	CD24	CD7	CD15
		CD1a	CD64

注:EGIL:欧洲白血病免疫学分型协作组;每一系列>2 分才可以诊断

(4)IKZF1 和 CDKN2A/B 缺失发生率较高。

- 2. 伴 21 号染色体内部扩增的 B- ALL (with intrachromosomal amplification of chromosome 21, iAMP21):

表 2 混合表型急性白血病的 WHO 2008 诊断标准

系列	诊断标准
髓系	髓过氧化物酶阳性 (流式细胞术、免疫组化或细胞化学)或单核细胞分化特征 (NSE、CD11c、CD14、CD64、溶菌酶至少两种阳性)
T 细胞系	胞质 CD3 (CyCD3, 流式细胞术或免疫组化)或膜 CD3 阳性 (混合型急性白血病中少见)
B 细胞系 (需要多种抗原)	①CD19 强表达, 另外 CD79a、CyCD22、CD10 至少一种强阳性; ②CD19 弱表达, CD79a、CyCD22、CD10 至少两种强阳性

表 4 成人急性淋巴细胞白血病 (ALL) 预后危险度分组

指标	预后好	预后差	
		B-ALL	T-ALL
诊断时			
WBC (×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

表 5 WHO 2016 版原始 B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤分型

1. 原始 B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤(NOS, 非特指型)
2. 伴重现性遗传学异常的原始 B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤
• 伴 t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR-ABL1 的原始 B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤
• 伴 t(v;11q23.3)/KMT2A 重排的原始 B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤
• 伴 t(12;21)(p13.2;q22.1)/ETV6-RUNX1 的原始 B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤
• 伴超二倍体的原始 B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤
• 伴亚二倍体的原始 B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤
• 伴 t(5;14)(q31.1;q32.3)/IL3-IGH 的原始 B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤
• 伴 t(1;19)(q23;p13.3)/TCF3-PBX1 的原始 B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤
3. 建议分类
BCR-ABL1 样原始 B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤
伴 iAMP21 的原始 B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤

(1) 第 21 号染色体部分扩增(采用 RUNX1 探针, FISH 方法可发现 5 个或 5 个以上的基因拷贝, 或中期分裂细胞的一条染色体上有 ≥ 3 拷贝)。

(2) 占儿童 ALL 的 2%, 成人少见。

(3) 低白细胞计数。

(4) 预后差, 建议强化疗。

3. ETP-ALL:

(1) CD7 阳性, CD1a 和 CD8 阴性。CD2、胞质 CD3 阳性, CD4 可以阳性。

(2) CD5 一般阴性, 或阳性率 $< 75\%$ 。

(3) 髓系/干细胞抗原 CD34、CD117、HLA-DR、CD13、CD33、CD11b 或 CD65 一个或多个阳性。

(4) 常伴有髓系相关基因突变: FLT3、NRAS/KRAS、DNMT3A、IDH1 和 IDH2 等。

(5) T-ALL 常见的突变, 如 NOTCH1、CDKN1/2 不常见。

(四) Burkitt 淋巴瘤/白血病(BL)的诊断

尽管 WHO 造血及淋巴组织肿瘤分类将 BL 归入成熟 B 细胞肿瘤, 但由于该疾病的高度侵袭性、多以骨髓受累起病、治疗较为特殊的特点, 仍然将该疾病纳入本指南讨论。

1. 细胞形态学: ①典型 BL; ②变异型——浆细胞样 BL 和不典型 Burkitt/Burkitt 样。

2. 免疫表型: 细胞表达轻链限制性膜 IgM 和 B 细胞相关抗原 CD19、CD20、CD22 及 CD10、Bcl-6。CD5、CD23、TdT 阴性, Bcl-2 阴性。浆细胞样变异型细胞内可检测到单一的胞质内免疫球蛋白, 几乎 100% 的细胞 Ki-67 阳性。

3. 遗传学: 肿瘤细胞的免疫球蛋白重链和轻链基因为克隆性重排, 所有患者均有 t(8;14)(q24;q32)/MYC-IgH 改变或较少见的 t(2;8)(p12;q24)/Igκ-MYC 或 t(8;22)(q24;q11)/MYC-Igλ。

根据 WHO 2016 淋巴瘤分类建议, 怀疑 BL 者注意查 TCF3 和 ID3 突变(发生率可达 70%)。注意与“伴 11q 异常的 Burkitt 样淋巴瘤”鉴别(一种新的建议分类, 形态学类似 BL, 但无 MYC 基因重排; 伴有 11q 改变。和 BL 比较更易出现复杂染色体异常、MYC 低表达、细胞形态多形性, 偶尔可类似滤泡类型, 常常呈结节改变)。

BL 的预后不良因素包括: 年龄偏大、疾病晚期(Ⅲ期以上)、体能状况差、骨髓受累(尤其是外周血出现原始细胞)或中枢神经系统(CNS)受累、LDH 增高^[9]。

二、治疗

患者一经确诊后应尽快开始治疗, 治疗应根据疾病分型采用合适的治疗方案、策略。

以下患者予以预处理, 以防止肿瘤溶解综合征的发生: 确诊 BL 的患者; ALL(Ph 阴性或 Ph 阳性)患者, 若 WBC $\geq 50 \times 10^9/L$, 或者肝、脾、淋巴结肿大明显, 或有发生肿瘤溶解特征。预处理方案: 糖皮质激素(如泼尼松、地塞米松等)口服或静脉给药, 连续 3~5 d。可以和环磷酰胺(CTX)联合应用($200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 静脉滴注, 连续 3~5 d)。

(一) BL 的治疗

1. 由于该类型患者肿瘤细胞增殖速度快, 治疗方案建议优先采用短疗程、短间隔的治疗。治疗疗程一般不少于 6 个, 如 MDACC 的 Hyper-CVAD、大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)+大剂量阿糖胞苷(HD-Ara-C)方案; GMALL 方案(A、B 方案)。鉴于抗 CD20 的单克隆抗体(利妥昔单抗)可以明显改善此类患者的预后, 有条件的患者可联合抗 CD20 的单克隆抗体治疗^[10]。

2. 治疗中应注意早期开始、充分的中枢神经系统白血病(CNSL)预防和治疗, 包括鞘内注射化疗药物和头颅放疗的进行。

3. 考虑预后不良的患者推荐进行造血干细胞移植: 有合适供者的患者可以行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT), 无供者的患者可以考虑自体造血干细胞移植(AHSCT)。

推荐方案:

1. GMALL B- NHL86 (A、B 方案) 方案 (Hoffmann C. Leuk & Lymphoma, 2006, 47: 1872-

1880. Oriol A. Cancer, 2008, 113:117-125)±利妥昔单抗。

2. Hyper-CVAD±利妥昔单抗(Thomas DA. J Clin Oncol, 2010, 28: 3880-3889)。

3. CODOX- M/IVAC (Magrath I. J Clin Oncol, 1996, 14: 925-934)。

(二) Ph⁻-ALL 的治疗

1. 诱导治疗:

(1) 治疗原则:

年龄 < 40 岁的患者: 临床试验或多药联合化疗(优先选择儿童特点方案)。

年龄 ≥ 40 岁的患者: ① < 60 岁者, 可以入组临床试验, 或采用多药联合化疗; ② ≥ 60 岁者, 可以入组临床试验, 或采用多药化疗(不强调门冬酰胺酶的应用), 或糖皮质激素诱导治疗。

临床试验: 如常规的、前瞻性系统治疗方案; CD20 阳性的 ALL 患者可以采用化疗联合抗 CD20 的单克隆抗体治疗方案; 其他有科学依据的探索性研究方案等。

(2) 具体治疗方案组合:

一般以 4 周方案为基础。至少应予长春新碱(VCR)或长春地辛、蒽环/蒽醌类药物[如柔红霉素(DNR)、去甲氧柔红霉素(IDA)、阿霉素、米托蒽醌等]、糖皮质激素(如泼尼松、地塞米松等)为基础的方案(VDP)诱导治疗。推荐采用 VDP 方案联合 CTX 和左旋门冬酰胺酶(L-Asp)或培门冬酶组成的 VDCLP 方案, 鼓励开展临床研究。

也可以采用 Hyper-CVAD 方案。

(3) 诱导治疗中注意事项:

① 蒽环/蒽醌类药物: 可以连续应用(连续 2~3 d, 第 1、3 周, 或仅第 1 周用药); 也可以每周用药 1 次。用药参考剂量: DNR 30~45 mg·m⁻²·d⁻¹×2~3 d, IDA 6~10 mg·m⁻²·d⁻¹×2~3 d, 米托蒽醌 6~10 mg·m⁻²·d⁻¹×2~3 d(如果为 2 mg/支, 剂量调整为 6~8 mg·m⁻²·d⁻¹)。

② 单次应用 CTX 剂量较大时(超过 1 g)可予以美司钠解救。

③ 诱导治疗第 14 天复查骨髓, 根据骨髓情况调整第 3 周的治疗。诱导治疗第 28(±7)天判断疗效, 未能达 CR 的患者进入挽救治疗。

④ 尽早开始腰椎穿刺、鞘内注射, 预防 CNSL(可选择在血细胞计数达安全水平时进行)。

2. CR 后的治疗: 为减少复发、提高生存率, 诱导治疗结束后应尽快开始缓解后的巩固强化治疗

(诱导缓解治疗和缓解后治疗不要有过长的间歇期)。应根据患者的危险度分组情况判断是否需要行 allo-HSCT, 需行 allo-HSCT 者积极寻找供者。

(1) 治疗原则:

年龄 < 40 岁的患者: ① 继续多药联合化疗(尤其是 MRD 阴性者); ② allo-HSCT(尤其是 MRD 阳性、高白细胞计数或伴预后不良细胞遗传学异常的 B-ALL, T-ALL 患者)。

年龄 ≥ 40 岁的患者: ① < 60 岁者, 继续多药联合化疗(尤其是 MRD 阴性者); 或考虑 allo-HSCT(尤其是 MRD 阳性、高白细胞计数或伴预后不良细胞遗传学异常的 B-ALL, T-ALL 患者)。② ≥ 60 岁或不适合强烈治疗者(高龄、体能状态较差、严重脏器并发症等)可考虑继续化疗。

(2) 具体注意事项:

缓解后强烈的巩固治疗可清除残存的白血病细胞、提高疗效, 但是巩固治疗方案在不同的研究组、不同的人群并不相同。一般应给予多疗程的治疗, 药物组合包括诱导治疗使用的药物(如长春碱类药物、蒽环类药物、糖皮质激素等)、HD-MTX、Ara-C、6-巯嘌呤(6-MP)、门冬酰胺酶等。因此, 缓解后治疗可以有 1~2 个疗程再诱导方案, 2~4 个疗程 HD-MTX、Ara-C、L-Asp 的方案^[11]。

在整个治疗过程中应强调参考儿童 ALL 方案的设计, 强调非骨髓抑制性药物(包括糖皮质激素、长春碱类、L-Asp)的应用^[12-18]。

① 一般应含有 HD-MTX 方案。MTX 1~3 g/m²(T-ALL 可以用到 5 g/m²)。应用 HD-MTX 时应争取进行血清 MTX 浓度监测, 注意甲酰四氢叶酸钙的解救, 至血清 MTX 浓度 < 0.1 μmol/L(或低于 0.25 μmol/L)时结合临床情况可停止解救。

② 应含有 Ara-C 为基础的方案。Ara-C 可以为标准剂量、分段应用(如 CTX、Ara-C、6-MP 为基础的方案), 或中大剂量 Ara-C 为基础的方案。

③ 可以继续应用含 L-Asp 的方案(大肠杆菌或欧文氏菌来源, 或培门冬酶)。

④ 缓解后 6 个月左右参考诱导治疗方案给予再诱导强化 1 次。

⑤ 干细胞移植的问题: 考虑 allo-HSCT 的患者应在一定的巩固强化治疗后尽快移植。无合适供者的高危组患者(尤其是 MRD 持续阴性者)、标危组患者(MRD 阴性者)可以考虑在充分的巩固强化治疗后进行 AHSCT。AHSCT 后的患者应继续给予一定的维持治疗^[19-23]。

无移植条件的患者、持续属于低危组的患者按计划巩固强化治疗。

3. 维持治疗: ALL 患者强调维持治疗, 维持治疗的基本方案: 6-MP 60~75 mg/m² 每日 1 次, MTX 15~20 mg/m² 每周 1 次。注意: ① 6-MP 晚上用药效果较好。可以用硫鸟嘌呤(6-TG)替代 6-MP。维持治疗期间应注意监测血常规和肝功能, 调整用药剂量。② ALL 的维持治疗既可以在完成巩固强化治疗之后单独连续进行, 也可与强化巩固方案交替序贯进行。③ 自获得 CR 后总的治疗周期至少 2 年。

维持治疗期间应尽量保证每 3~6 个月复查 1 次。

推荐方案:

1. 中国成人急性淋巴细胞白血病协作组 (CALLG)——CALLG-2008 治疗方案。

2. CALGB8811 方案 (Larson RA. Blood, 1995, 85: 2025-2037)。

3. BFM 强化方案 (Stock W. Blood, 2008, 112: 1646-1654)。

4. Hyper-CVAD 方案 (MDACC) (Kantarjian H. Cancer, 2004, 101: 2788-801)。

5. MRC UKALLXII/ECOG E2993 (Rowe JM. Blood, 2005, 106: 3760-3767)。

6. DFCI Pediatric ALL Consortium regimen (DeAngelo DJ. Leukemia, 2015, 29: 526-534)。

7. ALL IC-BFM 2002 (Star J. J Clin Oncol, 2013, 32: 174-184)。

(三) Ph⁺-ALL 的治疗

1. 非老年 (<60 岁) Ph⁺-ALL 的治疗:

(1) 诱导缓解治疗: ① 临床试验; ② 多药化疗+酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 治疗。

诱导治疗和一般 Ph⁻-ALL 一样, 建议给予 VCR 或长春地辛、蒽环/蒽醌类药物、糖皮质激素为基础的方案 (VDP) 诱导治疗; 鼓励进行临床研究。

一旦融合基因 (PCR 方法) 或染色体核型/FISH 证实为 Ph/BCR-ABL 阳性 ALL 则进入 Ph⁺-ALL 治疗序列, 可以不再应用 L-Asp。自确诊之日起即可以加用 (或酌情于第 8 或 15 天开始) TKI, 推荐用药剂量: 伊马替尼 400~600 mg/d、达沙替尼 100~140 mg/d; 优先推荐 TKI 持续应用。若粒细胞缺乏 [尤其是中性粒细胞绝对计数 (ANC) <0.2×10⁹/L] 持续时间较长 (超过 1 周)、出现感染发热等并发症时, 可以临时停用 TKI, 以减少患者的风险^[24-27]。

诱导治疗第 14 天复查骨髓, 根据骨髓情况调整

第 3 周的治疗。诱导治疗第 28(±7) 天判断疗效, 同时复查骨髓和细胞遗传学 (诊断时有异常者)、BCR-ABL 融合基因, 判断疗效。有 allo-HSCT 条件者, 行 HLA 配型, 寻找供者。

尽早开始腰椎穿刺、鞘内注射, 预防 CNSL (可选择在血细胞计数达安全水平时进行)。

(2) CR 后的治疗:

Ph⁺-ALL 的缓解后治疗原则上参考 Ph⁻-ALL, 但可以不再使用 L-Asp。TKI 优先推荐持续应用, 至维持治疗结束 (无条件应用 TKI 的患者按一般 ALL 的治疗方案进行)。

① 有合适供者的患者可以选择 allo-HSCT, 移植后可以用 TKI 维持。

② 无合适供者的患者, 按计划继续多药化疗联合 TKI。

③ 无合适供者、BCR-ABL 融合基因转阴性者 (尤其是 3~6 个月内转阴性者), 可以考虑 AHSCT, 移植后予 TKI 维持。

④ 应定期监测 BCR-ABL 融合基因水平, CNSL 的预防治疗参考一般 ALL 患者。

(3) 维持治疗:

① 可以应用 TKI 治疗者, 用 TKI 为基础的维持治疗 (可以联合 VCR、糖皮质激素或 6-MP、MTX; 或联合干扰素), 至 CR 后至少 2 年。

② 不能坚持 TKI 治疗者, 采用干扰素维持治疗, 300 万 U/次, 隔日 1 次 [可以联合 VCR、糖皮质激素, 和 (或) 6-MP、MTX], 缓解后至少治疗 2 年。或参考 Ph⁻-ALL 进行维持治疗。

维持治疗期间应尽量保证每 3~6 个月复查 1 次骨髓象、融合基因 (BCR-ABL) 定量和 (或) 流式细胞术 MRD。

2. 老年 Ph⁺-ALL (≥60 岁) 的治疗: 老年 Ph⁺-ALL 的治疗原则上参考老年 Ph⁻-ALL, 同时联合 TKI。TKI 优先推荐持续应用, 至维持治疗结束。

(1) 诱导缓解治疗: ① 临床试验; ② TKI+糖皮质激素; ③ TKI+多药化疗。

(2) CR 后的治疗: 继续 TKI+糖皮质激素, 或 TKI+化疗巩固。之后参考非老年患者的维持治疗方案进行维持治疗。

推荐方案:

1. GMALL 06/99 和 07/03 方案 (Wassmann B. Blood, 2006, 108: 1469-1477)。

2. Hyper-CVAD 方案联合伊马替尼或达沙替尼 (Thomas DA. Blood, 2004, 103: 4396-4407; Ravandi

F. Blood, 2010, 116:2070 - 2077) (MDACC)。

3. Northern Italy Leukemia Group Protocol 09/00 (Bassan R. J Clin Oncol, 2010, 28:3644-3652)。

4. JALSG ALL202 (Yanada M. Br J Haematol, 2008, 143: 503-510)。

5. GIMEMA LAL0201- B (Vignetti M. Blood, 2007, 109:367)。

三、MRD 的监测

(一)MRD 监测的时机

ALL 整个治疗期间应强调规范的 MRD 监测,并根据 MRD 监测结果进行危险度和治疗调整。

1. 早期监测:诱导治疗期间(第 14 天)和(或)结束时(第 28 天左右)。

2. 缓解后定期监测:应保证治疗第 16、22 周左右的 MRD 监测。

早期的 MRD 检测主要用于预后的判断。缓解后 MRD 水平高的患者具有较高的复发危险,应进行较强的缓解后治疗,以改善长期疗效。

(二)MRD 的监测方法^[28]

1. 经典的 MRD 检测技术:①IG-TCR 的定量 PCR 检测(DNA 水平);②4~6 色的流式细胞术 MRD 检测;③融合基因转录本的实时定量 PCR(如 BCR-ABL)。

2. 新的高通量 MRD 检测技术:①基于 EuroFlow 的 ≥8 色的二代流式细胞术 MRD 检测;②IG-TCR 的高通量测序。

(三)Ph⁺-ALL 疾病反复时应注意进行 ABL 激酶突变的分析。

四、CNSL 的诊断、预防和治疗

CNSL 是急性白血病(尤其是 ALL)复发的主要根源之一,严重影响白血病的疗效。诊断时有 CNS 症状者应先进行 CT 或 MRI,排除出血或占位病变后再考虑腰椎穿刺,无 CNS 症状者按计划进行 CNSL 的预防。

(一)CNS 状态分类

CNS-1:白细胞分类无原始淋巴细胞(不考虑脑脊液白细胞计数)。

CNS-2:脑脊液白细胞计数 < 5 个/μl,可见原始淋巴细胞。

CNS-3:脑脊液白细胞计数 ≥ 5 个/μl,可见原始淋巴细胞。

(二)CNSL 诊断标准

目前 CNSL 尚无统一诊断标准。1985 年在罗马讨论关于 ALL 预后差的危险因素时提出下列 CNSL

诊断标准:脑脊液白细胞计数 ≥ 0.005 × 10⁹/L (5 个/μl),离心标本证明细胞为原始细胞者,即可诊断 CNSL。

流式细胞术检测脑脊液在 CNSL 中的诊断意义尚无一致意见,但出现阳性应按 CNSL 对待^[29-32]。

(三)CNSL 的预防

任何类型的成人 ALL 均应强调 CNSL 的早期预防。预防措施可以包括:①鞘内化疗;②放疗;③大剂量全身化疗;④多种措施联合。

1. 鞘内化疗:诱导治疗过程中没有 CNS 症状者可以在血细胞计数达安全水平(PLT ≥ 50 × 10⁹/L)后行腰椎穿刺、鞘内注射。鞘内注射主要用药包括地塞米松、MTX、Ara-C。常用剂量为 MTX 10~15 mg/次或 MTX+Ara-C(30~50 mg/次)+地塞米松三联(或两联)用药。

巩固强化治疗中也应进行积极的 CNSL 预防,主要是腰椎穿刺、鞘内注射(一般应 6 次以上,高危组患者可 12 次以上),鞘内注射频率一般每周不超过 2 次。

2. 预防性头颅放疗:18 岁以上的高危组患者或 35 岁以上的患者可进行预防性头颅放疗,放疗一般在缓解后的巩固化疗期或维持治疗时进行。预防性照射部位为单纯头颅,总剂量 1 800~2 000 cGy,分次完成。

(四)CNSL 的治疗

确诊 CNSL 的患者,尤其是症状和体征较明显者,建议先行腰椎穿刺、鞘内注射:MTX(10~15 mg/次)+Ara-C(30~50 mg/次)+地塞米松三联(或两联),每周 2 次,直至脑脊液正常;以后每周 1 次,共 4~6 周。

也可以在鞘内注射化疗药物至脑脊液白细胞计数正常、症状体征好转后再行放疗(头颅+脊髓)。建议头颅放疗剂量 2 000~2 400 cGy、脊髓放疗剂量 1 800~2 000 cGy,分次完成。进行过预防性头颅放疗的患者原则上不进行二次放疗。

五、难治复发 ALL 的治疗^[4,33-35]

(一)Ph⁻-ALL

难治复发 Ph⁻-ALL 的治疗目前无统一意见,可以选择的方案如下:

1. 临床试验。

2. 强化的 Hyper-CVAD 方案。

3. 含 Ara-C 的方案。

4. CD20 阳性患者可以联合抗 CD20 的单克隆抗体治疗。

5. 烷化剂联合方案。

6. T-ALL 可以采用奈拉宾(Nelarabine)治疗。

(二) Ph⁺-ALL

1. 临床试验。

2. 规律应用 TKI 为基础的治疗复发或不缓解的患者,以 ABL 激酶突变结果、前期用药为依据更换 TKI (如达沙替尼、尼洛替尼等)。

3. TKI 联合的化疗方案调整(选择以前未应用的化疗方案)。

4. TKI 耐药的患者可以采用治疗复发难治 Ph⁻-ALL 的方案。

无论是 Ph⁻-ALL, 还是 Ph⁺-ALL, 在挽救治疗的同时即应考虑 allo-HSCT 的问题并开始寻找供者, 取得 CR 后尽快行 allo-HSCT。

六、ALL 治疗反应的定义^[4]

(一) 骨髓和外周血疗效标准

1. CR: ①外周血无原始细胞, 无髓外白血病; ②骨髓三系造血恢复, 原始细胞 < 5%; ③外周血 ANC > 1.0 × 10⁹/L; ④外周血 PLT > 100 × 10⁹/L; ⑤4 周内无复发。

2. CR 伴血细胞不完全恢复(CR_i): PLT < 100 × 10⁹/L 和(或)ANC < 1.0 × 10⁹/L。其他应满足 CR 的标准。总反应率(ORR) = CR + CR_i。

3. 难治性疾病: 诱导治疗结束未能取得 CR。

4. 疾病进展(PD): 外周血或骨髓原始细胞绝对数增加 25%, 或出现髓外疾病。

5. 疾病复发: 已取得 CR 的患者外周血或骨髓又出现原始细胞(比例 > 5%), 或出现髓外疾病。

(二) CNS 疾病的治疗反应

1. CNS 缓解: CNS-2 或 CNS-3 患者取得 CNS-1 状态。

2. CNS 复发: 出现 CNS-3 状态或 CNSL 的临床症状(如面神经麻痹、脑/眼受累, 或下丘脑综合征表现)。

(三) 纵隔疾病的治疗反应

纵隔疾病的疗效判断依赖胸部 CT 和 PET-CT。CR: CT 检查纵隔肿大完全消失或 PET 阴性。部分缓解: 肿大的纵隔最大垂直直径的乘积(SPD) 缩小 50% 以上。PD: SPD 增加 25% 以上。未缓解: 不满足部分缓解或 PD。复发: 取得 CR 的患者又出现纵隔肿大。

(执笔: 秘营昌、邹德慧)

参加共识讨论的专家: 哈尔滨血液病肿瘤研究所(马军); 吉林大学第一医院(李薇); 中国医科大学附属盛京医院(刘卓刚); 大连

医科大学附属第一医院(方美云); 中国医科大学附属第一医院(李艳); 北京大学第一医院(任汉云); 解放军总医院(高春记); 河北燕达陆道培医院(吴彤); 中国医学科学院北京协和医院(周道斌); 北京大学人民医院(江滨、常英军); 北京大学第三医院(克晓燕); 山西医科大学第二医院(杨林花); 河北医科大学第二医院(罗建民); 第四军医大学西京医院(陈协群); 第四军医大学唐都医院(刘利); 兰州军区兰州总医院(白海); 青海省人民医院(冯建明); 新疆医科大学第一附属医院(江明); 山东省立医院(王欣); 山东大学齐鲁医院(纪春岩); 上海交通大学医学院附属瑞金医院(李军民); 第二军医大学长海医院(王健民); 上海交通大学附属第一人民医院(王椿); 同济大学附属同济医院(梁爱斌); 南京医科大学第一附属医院(李建勇); 苏州大学附属第一医院(吴德沛、陈苏宁); 浙江大学医学院附属第一医院(黄河、金洁); 安徽省立医院(孙自敏); 南昌大学第一附属医院(陈国安); 福建医科大学附属协和医院(胡建达); 厦门大学附属第一医院(徐兵); 河南省肿瘤医院(宋永平); 华中科技大学同济医学院附属协和医院(胡豫); 华中科技大学同济医学院附属同济医院(周剑峰); 中南大学湘雅二医院(张广森); 南方医科大学南方医院(刘启发); 广东省人民医院(杜欣); 中山大学附属第三医院(林东军); 深圳市第二人民医院(杜新); 海南省人民医院(姚红霞); 四川大学华西医院(刘霆); 第三军医大学西南医院(陈洁平); 第三军医大学新桥医院(张曦); 贵州医科大学附属医院(王季石); 广西医科大学第一附属医院(赖永榕); 宁夏医科大学总医院(白晓川)

参考文献

- [1] Haferlach T, Kern W, Schnittger S, et al. Modern diagnostics in acute leukemias[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2005, 56(2):223-234. doi: 10.1016/j.critrevonc.2004.04.008.
- [2] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(9):789-792. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.09.028.
- [3] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20):2391-2405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [4] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology—Acute Lymphoblastic Leukemia (2016 Version 1) [DB/OL]. <http://www.nccn.org>.
- [5] Haferlach T, Bacher U, Kern W, et al. Diagnostic pathways in acute leukemias: a proposal for a multimodal approach[J]. Ann Hematol, 2007, 86(5):311-327. doi: 10.1007/s00277-007-0253-2.
- [6] Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL)[J]. Leukemia, 1995, 9(10):1783-1786.
- [7] Bene MC, Bernier M, Casasnovas RO, et al. The reliability and specificity of c-kit for the diagnosis of acute myeloid leukemias and undifferentiated leukemias. The European Group for the Immunological Classification of Leukemias (EGIL)[J]. Blood, 1998, 92(2):596-599.
- [8] Gökbüget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic

- leukemia[J]. *Semin Hematol*, 2009, 46(1):64-75. doi: 10.1053/j.seminhematol.2008.09.003.
- [9] Hummel M, Bentink S, Berger H, et al. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(23):2419-2430. doi: 10.1056/NEJMoa055351.
 - [10] Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer*, 2006, 106(7):1569-1580. doi: 10.1002/cncr.21776.
 - [11] Rowe JM. Optimal management of adults with ALL [J]. *Br J Haematol*, 2009, 144(4):468-483. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07513.x.
 - [12] Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(6):911-918. doi: 10.1200/JCO.2008.18.6916.
 - [13] Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993 [J]. *Blood*, 2005, 106(12):3760-3767. doi: 10.1182/blood-2005-04-1623.
 - [14] Barry E, DeAngelo DJ, Neuberg D, et al. Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocols [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(7):813-819. doi: 10.1200/JCO.2006.08.6397.
 - [15] Stary J, Zimmermann M, Campbell M, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002 [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(3):174-184. doi: 10.1200/JCO.2013.48.6522.
 - [16] De Angelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2015, 29(3):526-534. doi: 10.1038/leu.2014.229.
 - [17] 孙秀娟, 秘营昌, 傅明伟, 等. 不同诱导化疗方案对成人急性淋巴细胞白血病疗效的影响 [J]. *临床血液学杂志(输血与检验版)*, 2010, 23(3):350-353. doi: 10.3969/j.issn.1004-2806-B.2010.03.011.
 - [18] 赵那力, 魏辉, 林冬, 等. 成人 Ph 阴性急性淋巴细胞白血病的优化治疗 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(10):873-879. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.10.001.
 - [19] 王婧, 江滨, 刘开彦, 等. 2000-2013 年成人急性淋巴细胞白血病患者疗效单中心分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(9):726-732. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.09.002.
 - [20] Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial [J]. *Haematologica*, 2005, 90(10):1346-1356.
 - [21] Willemze R, Labar B. Post-remission treatment for adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: is there a role for autologous stem cell transplantation? [J]. *Semin Hematol*, 2007, 44(4):267-273. doi: 10.1053/j.seminhematol.2007.08.004.
 - [22] Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(1):16-24. doi: 10.1200/JCO.2006.06.8312.
 - [23] Huang J, Zou DH, Li ZJ, et al. An auto-SCT-based total therapy resulted in encouraging outcomes in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: report from a single center of China [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(8):1087-1094. doi: 10.1038/bmt.2011.220.
 - [24] Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(22):3644-3652. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1287.
 - [25] Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) [J]. *Cancer*, 2007, 109(10):2068-2076.
 - [26] Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol [J]. *Blood*, 2007, 109(9):3676-3678. doi: 10.1182/blood-2006-10-052746.
 - [27] Malagola M, Papayannidis C, Baccarani M. Tyrosine kinase inhibitors in Ph+ acute lymphoblastic leukaemia: facts and perspectives [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(5):681-693. doi: 10.1007/s00277-016-2617-y.
 - [28] van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, et al. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies [J]. *Blood*, 2015, 125(26):3996-4009. doi: 10.1182/blood-2015-03-580027.
 - [29] Bürger B, Zimmermann M, Mann G, et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(2):184-188.
 - [30] Surapaneni UR, Cortes JE, Thomas D, et al. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer*, 2002, 94(3):773-779.

- [31] Sancho JM, Ribera JM, Oriol A, et al. Central nervous system recurrence in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: frequency and prognosis in 467 patients without cranial irradiation for prophylaxis [J]. Cancer, 2006, 106 (12):2540-2546. doi: 10.1002/cncr.21948.
- [32] Hill QA, Owen RG. CNS prophylaxis in lymphoma: who to target and what therapy to use [J]. Blood Rev, 2006, 20 (6):319-332. doi: 10.1016/j.blre.2006.02.001.
- [33] Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk- adapted trials by the PETHEMA Study Group [J]. Haematologica, 2010, 95 (4):589-596. doi: 10.3324/haematol.2009.014274.
- [34] Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Augmented hyper-CVAD based on dose- intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult acute lymphoblastic leukemia salvage therapy [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2011, 11 (1):54-59. doi: 10.3816/CLML.2011.n.007.
- [35] Saltman D, Barlev A, Seshagiri D, et al. Management and treatment of relapsed or refractory Ph (-) B-precursor ALL: a web- based, double- blind survey of EU clinicians [J]. BMC Cancer, 2015, 15:771. doi: 10.1186/s12885-015-1745-4
- (收稿日期:2016-08-09)
(本文编辑:王叶青)

· 病例报告 ·

多发性骨髓瘤合并高淀粉酶血症一例

安娜 谢亚萍 徐颖 施鹏飞 钱申贤

Multiple myeloma associated with hyperamylasaemia: a case report An Na, Xie Yaping, Xu Ying, Shi Pengfei, Qian Shenxian

Corresponding author: Qian Shenxian, Department of Hematology, Affiliated Hangzhou Hospital of Nanjing Medical University, Hangzhou 310006, China. Email: sxqian@hotmail.com

患者,女,70岁。因“腰痛2个月余”于2014年2月入住我院。患者2个月前无明显诱因出现腰痛,无头晕、胸闷、气促、腹痛、恶心呕吐等症状。入院查体:体温正常,第3~5腰椎椎体压痛,腹软,无压痛、反跳痛。血常规:WBC $4.6 \times 10^9/L$, HGB 115 g/L, PLT $256 \times 10^9/L$, 超敏C反应蛋白 8 mg/L。ALT 8 U/L, AST 14 U/L, 总蛋白 87.1 g/L, 白蛋白 37.9 g/L, 钙 2.37 mmol/L, 肌酐 85 $\mu\text{mol/L}$, 血淀粉酶 23 850 U/L, 尿淀粉酶 27 700 U/L, 血淀粉酶/肌酐清除率比值 $>1\%$, β_2 微球蛋白 3 184 $\mu\text{g/L}$ 。免疫五项: IgG 35.2 g/L, IgA 1.43 g/L, IgM 0.412 g/L, λ 轻链 26.1 g/L, κ 轻链 4.88 g/L, κ/λ 0.19。24 h 尿 λ 轻链 6 187.5 mg。免疫固定电泳检查结论为 IgG- λ 型 M 蛋白血症。骨髓象:可见成熟红细胞呈缗钱状排列,浆细胞比例升高,占 0.230,其中原始+幼稚浆细胞比例为 0.200。FISH 检查:1q21 位点信号扩增,阳性率为 13%。染色体核型分析:46,XX。免疫分型:异常浆细胞约占有核细胞的 6%,表达 CD38、CD56、CD117、CD138、c λ 。腰椎 MRI:第 10 胸椎到骶

椎弥漫性溶骨性破坏。上腹部、腮腺超声及上腹部 CT 均未见异常。胸椎 MRI:胸椎弥漫性信号异常。诊断为 IgG- λ 多发性骨髓瘤(MM)(DS 分期 III 期 A, ISS 分期 I 期)合并高淀粉酶血症。予以 VAD(长春新碱、阿霉素、地塞米松)方案化疗,1 个疗程后复查 IgG 为 14.0 g/L,血淀粉酶为 1 779 U/L,较化疗前明显下降,并再次以原方案化疗 5 个疗程。化疗结束时复查血淀粉酶为 324 U/L,免疫球蛋白正常,免疫固定电泳检查 M 蛋白仍为阳性,评估疗效达到部分缓解。化疗结束 1 年后复查,患者免疫球蛋白(35.8 g/L)及血淀粉酶(937 U/L)升高,评估疗效为疾病进展,给予 MP(马法兰、地塞米松)方案化疗 4 个疗程,免疫球蛋白下降不明显,改用 RD(来那度胺、地塞米松)方案化疗 1 个疗程,复查患者免疫球蛋白及血淀粉酶仍较高。目前继续 RD 方案化疗。

讨论:MM 合并高淀粉酶血症临床上较罕见。已报道的产淀粉酶型 MM 患者的中位年龄为 64.5 岁, λ 型与 κ 型 MM 比例为 2:1,重链类型中以 IgG 型多见,其次为 IgA,文献报道中未见 IgM 型 MM 合并高淀粉酶血症。正常成人血液中的淀粉酶约 60%为胰腺型淀粉酶,40%为唾液型淀粉酶。唾液型淀粉酶在 MM 患者中更常见(63.6%)。淀粉酶水平可能是产淀粉酶型 MM 患者疾病活动及预测预后的可靠指标。产淀粉酶型 MM 患者对化疗不敏感,缓解率及生存率较低。确切的发病机制目前仍不清楚。本例患者血、尿淀粉酶水平均较高,通过腮腺、腹部超声及上腹部 CT 基本排除腮腺炎及胰腺炎。肌酐及电解质水平均正常,24 h 血淀粉酶/肌酐清除率比值 $>1\%$,免疫球蛋白及淀粉酶水平在化疗过程中逐渐下降,原发病复发时再次出现 IgG 及淀粉酶同时升高,以上均提示该患者淀粉酶升高由 MM 引起。

(收稿日期:2016-04-12)

(本文编辑:刘志红)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.003

基金项目:杭州市科技局重大科技创新专项(20142013A61)

作者单位:310006 南京医科大学附属杭州医院

通信作者:钱申贤,Email: sxqian@hotmail.com