

儿童再生障碍性贫血诊疗规范

(2019 年版)

一、概述

再生障碍性贫血 (Aplastic anemia, AA) 是一组以骨髓有核细胞增生减低和外周两系或三系 (全血) 血细胞减少为特征的骨髓衰竭性疾病, 属于骨髓造血衰竭 (Bone marrow failure, BMF) 综合征的一种。其年发病率在我国为 0.74/10 万人口, 可发生于各年龄组, 男、女发病率无明显差异。

BFM 分为先天性和获得性两大类。先天性 BFM 主要包括 Fanconi 贫血 (FA)、先天性角化不良 (DC)、Shwachman-Diamond 综合征 (SDS)、Diamond-Blackfan 贫血 (DBA) 和先天性无巨核细胞性血小板减少症 (CAMT) 等。获得性 BMF 又分为原发性和继发性两类。

1. 原发性 BMF 主要包括: (1) 源于造血干细胞质量异常的 BMF, 如阵发性睡眠性血红蛋白尿 (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) 和骨髓增生异常综合征 (Myelodysplastic syndrome, MDS); (2) 自身免疫介导的 BMF, 其中又包括细胞免疫介导的 BMF (如 AA) 和自身抗体介导的 BMF; (3) 意义未明的血细胞减少 (ICUS) [包括非克隆性 ICUS、意义未明克隆性血细胞减少 (CCUS)], 这些情况可以是某特定疾病的过渡阶段, 可发展为 MDS 或其他血液病,

也可能是尚未认知的某疾病。

2. 继发性 BMF: 造成继发性 BMF 的因素较多。主要包括:
(1) 造血系统肿瘤, 如毛细胞白血病 (HCL)、T 细胞型大颗粒淋巴细胞白血病 (T-LGLL)、多发性骨髓瘤 (MM) 等; (2) 其他系统肿瘤浸润骨髓; (3) 骨髓纤维化; (4) 严重营养性贫血; (5) 急性造血功能停滞; (6) 肿瘤性疾病因放化疗所致骨髓抑制等; (7) 药物、放射损伤、病毒感染等。

二、适用范围

本规范主要适用于经骨髓细胞形态学及骨髓病理、免疫表型、细胞遗传学、分子遗传学等检查确诊的儿童和青少年 AA 患儿。

三、诊断

(一) 临床表现

主要表现为贫血、出血、感染等血细胞减少的相应临床表现。一般无肝、脾、淋巴结肿大。

(二) 实验室检查

1. 必需检测项目: (1) 血常规检查: 白细胞计数及分类、红细胞计数及形态、血红蛋白 (HGB) 水平、网织红细胞百分比和绝对值、血小板计数 (PLT) 和形态。(2) 多部位骨髓穿刺: 首选髂骨骨髓穿刺, 如髂骨不能诊断可进行胸骨骨髓穿刺, 1 岁以下婴儿建议胫骨穿刺。骨髓涂片分析: 造血细胞增生程度; 粒、红、淋巴系细胞形态和阶段百分比; 巨核细胞数目和形态; 小粒造血细胞面积; 是否有异常细胞等。

(3) 骨髓活检: 至少取 2 cm 骨髓组织 (髂骨) 标本用以评估骨髓增生程度、各系细胞比例、造血组织分布 (有无灶性 CD34+ 细胞分布等) 情况, 以及是否存在骨髓浸润、骨髓纤维化等。(4) 流式细胞术检测骨髓 CD34+ 细胞数量。(5) 肝、肾、甲状腺功能, 其他生化, 病毒学 (包括肝炎病毒、EBV、CMV 等) 及免疫固定电泳检查。(6) 血清铁蛋白、叶酸和维生素 B12 水平。(7) 流式细胞术检测 PNH 克隆 (CD55、CD59、Flaer)。(8) 免疫相关指标检测: T 细胞亚群 (如 CD4+、CD8+、Th1、Th2、Treg 等) 及细胞因子 (如 IFN- γ 、IL-4、IL-10 等)、自身抗体和风湿抗体、造血干细胞及大颗粒淋巴细胞白血病相关标志检测。(9) 细胞遗传学: 常规核型分析、荧光原位杂交 [del (5q33)、del (20q)、-7、+8 等] 以及遗传性疾病筛查 (儿童或有家族史者推荐做染色体断裂试验), 胎儿血红蛋白检测。(10) 基因检查: 高度怀疑为先天性 BMF 或有阳性家族史者建议进行先天性骨髓衰竭性疾病相关的基因检查。(11) 其他: 心电图、腹部超声、超声心动图及其他影像学检查 (如胸部 X 线或 CT 等), 以评价其他原因导致的造血异常。

2. 可选检测项目 (有条件的医院可开展以下项目): (1) 骨髓造血细胞膜自身抗体检测; (2) 端粒长度及端粒酶活性检测、端粒酶基因突变检测; (3) 体细胞基因突变检测; (4) 血 TPO 水平测定; (5) 单核苷酸多态性芯片核型分析检测染色体不平衡缺陷。

(三) 诊断标准

1. 血常规检查: 红细胞、粒细胞和血小板减少, 校正后的网织红细胞 $<1\%$ 。至少符合以下 3 项中的 2 项: ①血红蛋白 $<100\text{ g/L}$; ②血小板 $<100\times 10^9/\text{L}$; ③中性粒细胞绝对值 $<1.5\times 10^9/\text{L}$ (如为两系减少则必须包含血小板减少)。

2. 骨髓穿刺检查: 骨髓有核细胞增生程度活跃或减低, 骨髓小粒造血细胞减少, 非造血细胞(淋巴细胞、网状细胞、浆细胞、肥大细胞等)比例增高; 巨核细胞明显减少或缺如, 红系、粒系可明显减少。由于儿童不同部位造血程度存在较大差异, 骨髓穿刺部位推荐首选髂骨或胫骨(年龄小于 1 岁者)。

3. 骨髓活检: 骨髓有核细胞增生减低, 巨核细胞减少或缺如, 造血组织减少, 脂肪和(或)非造血细胞增多, 无纤维组织增生, 网状纤维染色阴性, 无异常细胞浸润。如骨髓活检困难可行骨髓凝块病理检查。

4. 除外检查: 必须除外先天性和其他获得性、继发性 BMF。

(四) 分型诊断标准

符合上述 AA 诊断标准者, 根据骨髓病理及外周血细胞计数分型。

1. 重型 AA (severe aplastic anemia, SAA): (1) 骨髓有核细胞增生程度 $25\% \sim 50\%$, 残余造血细胞少于 30% 或有核细胞增生程度低于 25% ; (2) 外周血象至少符合以下 3 项中的 2 项: ①中性粒细胞绝对值 $<0.5\times 10^9/\text{L}$; ②血小板

计数 $< 20 \times 10^9 / L$; ③网织红细胞绝对值 $< 20 \times 10^9 / L$, 或校正后的网织红细胞 $< 1\%$ 。

2. 极重型 AA (very severe aplastic anemia, VSAA): 除满足 SAA 条件外, 中性粒细胞绝对值 $< 0.2 \times 10^9 / L$ 。

3. 非重型 AA (non-severe aplastic anemia, NSAA): 未达到 SAA 和 VSAA 诊断标准。需参考有关成份输血指征, 确定是否属于“依赖输血 NSAA”。

(五) 鉴别诊断

1. 先天性 BMF: 诊断获得性再障必先除外先天性 BMF。范可尼贫血 (FA)、先天性角化不良 (DC) 和 Shwachman-Diamond 综合征 (SDS) 是最为常见的先天性 BFM 类型, 其中 FA 最为多见。由于典型的 DC 存在明显的色素沉着、趾/指甲萎缩和口腔黏膜白斑等三联征, 不难诊断。但有些 DC 的三联征最初并不典型, 而是随年龄的增长而逐渐显现, 因此该部分病例需高度重视家族史的询问。SDS 多于婴儿期起病, 常伴随严重中性粒细胞减少或伴有胰腺外分泌功能异常导致的消化不良症状, 故不难与获得性 AA 鉴别。而对于不存在明显躯体畸形或智力落后的 FA, 丝裂霉素 C 诱导的染色体断裂试验和二代测序的先天性 BMF 基因检测意义重大, 但该试验技术难度较大, 普遍开展有一定困难。下列临床建议可资参考: (1) 对于小于 3 周岁患儿, 诊断获得性 AA 须非常慎重。(2) 存在内脏畸形 (如先天性心脏病、肾脏畸形等) 者, 需更多考虑先天性 BFM 的可能性。故超声检查

当为常规，但应避免为发现 FA 的骨骼畸形进行全身 X 线检查。(3) 起病急骤伴进展迅速者，多为获得性 AA。故需尽量收集患儿以往血常规报告单，以分析可能的起病年龄与实际病程。

2. MDS: 骨髓粒、红、巨核细胞系的病态造血是诊断 MDS 的最基本形态学基础。因红系病态造血及未成熟前体细胞异常定位 (ALIP) 等也可发生于 AA, 故不足以鉴别 AA 与 MDS。1/3 的儿童 MDS 由先天性 BMF 转化而来, 因此, 一旦发现形态异常, 应进行先天性 BMF 基因检测、染色体核型及 FISH 检测、骨髓病理及免疫组织化学染色协助诊断。

3. 原发性免疫性血小板减少症 (ITP): AA 易被误诊为 ITP, 尤其是以胸骨穿刺检查结果为诊断依据时。AA 与 ITP 的骨髓巨核细胞数量和状态差异显著, 故应严格执行近期我国《儿童 ITP 诊疗建议》将骨髓检查作为 ITP 诊断主要条件之一的原则。在诊断 ITP 时, 应适时进行骨髓检查。

4. PNH: 需要在避免近期输血的条件下检测 CD55 和 CD59, 以避免供血干扰检测结果。此外, PNH 可能与 AA 同时存在, 或在病程中出现, 故需要定期复查。

5. 营养性贫血: 如检查发现存在维生素 B12 或叶酸严重缺乏, 需在营养补充纠正后再行复查。

6. 各类溶血或自身免疫性疾病: 均有原发疾病的特征性诊断依据, 骨髓多呈明显增生, 罕见骨髓造血细胞明显减少者。

7. 湿疹、血小板减少伴免疫缺陷综合征 (Wiskott-Aldrich Syndrome, WAS): 除血小板减少之外, 可伴有营养性贫血、继发溶血性贫血及严重感染。但 WAS 存在血小板体积明显缩小, 骨髓巨核细胞可无明显减少, 并具有严重湿疹和婴幼儿起病等特征, 均可与获得性 AA 鉴别。

四、治疗

(一) 对症支持治疗

1. 一般措施: 避免剧烈活动, 防止外伤及出血, 尽量避免接触对骨髓造血有损伤作用的药物; 注意饮食和口腔卫生; 重型 AA 患者应予保护性隔离, 有条件者应入住层流病房; 避免出血, 防止外伤及剧烈活动; 必要的心理护理; 可预防性应用抗真菌药物; 欲进行移植及 ATG/ALG 治疗者建议给予预防性应用抗细菌、抗病毒及抗真菌治疗; 造血干细胞移植后需预防卡氏肺孢子菌感染, 如用复方磺胺甲恶唑 (SMZco), 但 ATG/ALG 治疗者不必常规应用。

2. 感染防治: SAA 和 VSAA 患儿出现发热时, 应按“中性粒细胞减少伴发热”的治疗处理。

3. 成分血输注: 根据卫生部 2000 年 6 月颁布的《临床输血技术规范》内科输血指南, 红细胞输注指征为血红蛋白 $<60\text{g/L}$, 但需氧量增加 (如感染、发热、疼痛等) 时可放宽红细胞输注指征。预防性血小板输注指征为血小板 $<10 \times 10^9/\text{L}$, 存在血小板消耗危险因素者可放宽输注阈值。对严重出血者应积极给予成分血输注, 使血红蛋白和血小板达到

相对安全的水平。血小板输注无效者推荐 HLA 配型相合血小板输注。强调成分血输注，有条件时建议对血液制品进行过滤和(或)照射。

4. 造血生长因子的应用：对于粒细胞缺乏伴严重感染者可应用粒细胞集落刺激因子。

5. 铁过载的治疗：对于反复输血所致铁过载，当血清铁蛋白 $>1000\text{g/L}$ 时可考虑祛铁治疗。

6. 疫苗接种：推荐免疫抑制治疗 (immunosuppressive therapy, IST) 期间及停药半年内避免接种一切疫苗。停用 IST 半年后，如免疫功能大部分恢复或基本恢复可接种必要的灭活或减毒疫苗。

(二) 造血干细胞移植治疗

造血干细胞移植是治疗 AA 和先天性 BMF 的有效方法，具有起效快、疗效彻底、远期复发和克隆性疾病转化风险小等特点。移植时机与疾病严重程度、供体来源、HLA 相合度密切相关，应严格掌握指征。

1. 适应证：SAA、VSAA、输血依赖性 NSAA 或 IST 治疗无效的患者。

2. 移植时机及供者的选择：SAA、VSAA 患儿如有同胞相合供者，应尽快进行造血干细胞移植治疗；预计在短期(1~2个月)内能找到 9~10/10 位点相合的非血缘相关供者并完成供者体检的 SAA、VSAA 患儿，可在接受不包括 ATG 的 IST 治疗后直接进行造血干细胞移植；其余患儿在接受了包括

ATG 在内的 IST 治疗 3~6 个月无效后再接受造血干细胞移植治疗，应尽可能选择相合度高的非血缘或亲缘相关的供者进行移植。

3. 造血干细胞的来源：骨髓、外周血及脐带血均可作为造血干细胞的来源。

4. 注意事项：(1) SAA 和 VSAA 患儿一经确诊应尽早进行 HLA 配型。(2) 输血依赖性 NSAA 的移植策略同 SAA。(3) 持续的粒细胞缺乏常使 SAA，尤其是 VSAA 患儿面临难以控制的感染，但活动性感染并非移植的绝对禁忌证。而移植后粒细胞重建较快，通过移植重建的中性粒细胞来控制感染，可能是这些患儿生存的唯一希望。然而，由于这类移植的风险性高，因此，建议在具有相当移植经验的医院对患儿的疾病状态进行严格的评估，并在取得家长积极配合的前提下进行。

(4) 移植前需避免输注亲缘血液，尽量输注去除白细胞的血液制品以减少移植失败的几率。

(三) IST

IST 是无合适供者获得性 AA 的有效治疗方法。目前常用方案包括抗胸腺 / 淋巴细胞球蛋白 (antithymocyte / lymphocyte globulin, ATG / ALG) 和环孢菌素 A (Cyclosporine, CsA)。

1. ATG / ALG: (1) 适应证：①无 HLA 相合同胞供者的 SAA 和 VSAA；②血象指标中有一项达 SAA 标准的 NSAA 和输血依赖的 NSAA，且无 HLA 相合同胞供者；③第一次 ATG / ALG

治疗后 3~6 个月无效，且无合适供者行造血干细胞移植的患儿。ATG / ALG 治疗应在无感染或感染控制后、血红蛋白 80 g / L 以上和血小板 $20 \times 10^9 / L$ 以上时进行。(2) 药物剂型与剂量：临床上 ATG 的应用相对比 ALG 更多，但疗效因动物来源和品牌的不同而存在差异。各种制剂的使用剂量及方法参见 2014《儿童获得性再障的诊疗建议》。输注之前均应按照相应药品制剂说明进行皮试和（或）静脉试验，试验阴性方可接受 ATG/ALG 治疗。每日用 ATG/ALG 时同步应用肾上腺糖皮质激素防止过敏反应。(3) 不良反应和注意事项：① ATG / ALG 急性不良反应包括超敏反应、发热、僵直、皮疹、高血压或低血压及液体潴留等，应给予泼尼松 1~2 mg / (kg · d) 或相应剂量其他糖皮质激素进行预防。患者床旁应备气管切开包、肾上腺素；②血清病：包括关节痛、肌痛、皮疹、轻度蛋白尿和血小板减少等，一般发生在 ATG / ALG 治疗后 1 周左右，糖皮质激素应足量应用至治疗后 15 d，随后减量，一般 2 周减完（总疗程 4 周）。出现血清病反应者则静脉应用肾上腺糖皮质激素冲击治疗。第 1 次 ATG/ALG 治疗无效或复发患者 2 次治疗可选择 HLA 相合无关供者造血干细胞移植或第 2 次 ATG/ALG 治疗。选择第 2 次 IST，与前次治疗应间隔 3~6 个月，第 2 个疗程的 ATG/ALG，宜尽可能采用动物种属来源与前次不同的 ATG/ALG 剂型，以减少发生过敏反应和严重血清病风险。

2. CsA: (1) 适应证：① ATG / ALG 治疗的 SAA / VSAA 患

儿；②NSAA 患儿。(2) 使用方法：一旦确诊，应尽早治疗。口服起始剂量为 $5 \text{ mg} / (\text{kg} \cdot \text{d})$ ，由于儿童药物代谢快，CsA 的应用剂量一般较成人大，剂量范围可以波动在 $5 \sim 10 \text{ mg} / (\text{kg} \cdot \text{d})$ ，所以测血药浓度尤为重要。服药 2 周后监测 CsA 血药浓度，建议全血谷浓度维持在 $100 \sim 150 \mu\text{g} / \text{L}$ ，在保持谷浓度的前提下尽量将峰浓度维持在 $300 \sim 400 \mu\text{g} / \text{L}$ 。疗效达平台期后 12 个月方可减量。应按原剂量的 $10\% \sim 20\%$ 递减，每 3 个月减量 1 次。减量期间密切观察血象，如有波动需慎重减量。一般 CsA 总疗程应在 2~3 年，减量过快可能增加复发风险。(3) 不良反应与处理：主要不良反应为消化道症状、齿龈增生、色素沉着、肌肉震颤、肝肾功能损害，极少数患儿可发生头痛和血压增高，但大多症状轻微或对症处理后减轻，必要时可调换 CsA 剂型或选择其他免疫抑制剂。服药期间应定期监测血药浓度、肝功能和血压等。

3. 其他 IST: (1) 大剂量环磷酰胺 (HD-CTX): 由于大剂量环磷酰胺 [$45 \text{ mg} / (\text{kg} \cdot \text{d}) \times 4 \text{ d}$] 的高致死率和严重毒性，不推荐其用于不进行造血干细胞移植的初诊患者或 ATG/ALG 联合 CsA 治疗失败的 AA 患者。(2) 霉酚酸酯 (MMF): 对于该药的研究主要集中于治疗难治性 AA，但多个中心研究表明 MMF 对难治性 AA 无效。(3) 普乐可复 (FK506): 与 CsA 抑制 T 细胞活化的信号通路相同但作用更强、肾毒性更小，且无齿龈增生，因此被用来替换 CsA 用于 AA 的治疗，初步效果令人鼓舞，值得临床探索。(4) 抗 CD52 单抗: 已有部分学

者应用 CD52 单抗治疗复发 SAA，但仍缺乏大样本的临床研究来肯定该药物疗效，故目前仅推荐考虑作为二线方案，应用于治疗复发 SAA。（5）雷帕霉素：在抑制 T 细胞免疫方面与 CsA 有协同作用，但最新研究显示，在 ATG/ALG 联合 CsA 基础上加用雷帕霉素不能提高患者的治疗反应率。雷帕霉素联合 CsA 治疗难治、复发 AA 的临床研究正在进行。

4. 随访：接受 ATG/ALG 和 CsA 治疗的患者应密切随访，定期检查以便及时评价疗效和不良反应（包括演变为克隆性疾病如 PNH、MDS 和急性髓系白血病等）。建议随访观察点为 ATG/ALG 用药后 3 个月、6 个月、9 个月、1 年、1.5 年、2 年、2.5 年、3 年、3.5 年、4 年、5 年、10 年。

（四）刺激骨髓造血

1. TPO 受体激动剂：TPO 受体激动剂（也称为 TPO 类似物）可刺激骨髓中的巨核细胞及多能造血干细胞和祖细胞。其中艾曲波帕（Eltrombopag）在美国 FDA 已批准用于难治性重型 AA 的治疗，近几年艾曲波帕联合 IST 在初治的 SAA 患者中也取得了良好疗效，但在中国仅批准用于 12 岁以上的患者。

2. G-CSF：没有证据表明 G-CSF 可纠正 AA 患者的基础造血干细胞缺陷，而且在免疫抑制治疗中加用 G-CSF 也并未改善患者的缓解率或生存情况。

3. 雄激素：可以刺激骨髓红系造血，减轻女性患者月经期出血过多，是 AA 治疗的重要的辅助促进造血用药物。其与

CsA 配伍，治疗非重型 AA 有一定疗效。一般应用司坦唑醇、十一酸睾酮或达那唑，应定期复查肝功能。

（五）出现异常克隆 AA 患者的处理

少部分 AA 患者在诊断时存在细胞遗传学克隆异常，常见有+8、+6、13 号染色体异常。一般异常克隆仅占总分裂象的很小部分，可能为一过性，可以自行消失。一些研究显示有无上述遗传学异常的 AA 患者对 IST 的反应类似。有异常核型的 AA 患者应该每隔 3~6 个月行 1 次骨髓细胞遗传学分析，异常分裂象增多提示疾病转化。

（六）伴有明显 PNH 克隆的 AA 患者的处理

在 AA 患者中可检测到少量 PNH 克隆，患者骨髓细胞减少但并不出现溶血。通常仅单核细胞和中性粒细胞单独受累，并且仅占很小部分。推荐对这些患者的处理同无 PNH 克隆的 AA 患者。伴有明显 PNH 克隆（>50%）及伴溶血临床及生化指标的 AA 患者慎用 ATG/ALG 治疗。AA-PNH 或 PNH-AA 综合征患者的治疗以 PNH 为主，兼顾 AA。推荐对于 PNH 克隆进行长期监测。

（七）疗效标准

1. 完全缓解（CR）：中性粒细胞绝对值 $> 1.5 \times 10^9 / L$ ，血红蛋白 $> 110 g / L$ ，血小板 $> 100 \times 10^9 / L$ ，脱离红细胞及血小板输注，并维持 3 个月以上。

2. 部分缓解（PR）：中性粒细胞绝对值 $> 0.5 \times 10^9 / L$ ，血红蛋白 $> 80 g / L$ ，血小板 $> 20 \times 10^9 / L$ ，脱离红细胞及血

小板输注，并维持 3 个月以上。

3. 未缓解 (NR): 未达到 PR 或 CR 标准。

五、转诊条件

1. 从上级医院转诊到下级或基层医院: (1) 诊断明确及疾病状态稳定; (2) 治疗方案确定且后续治疗可以在当地医院完成; (3) 患儿生命体征平稳, 临床没有重症感染及活动性出血表现。

2. 从基层医院转诊到上级医院: (1) 诊断不明确及疾病状态不稳定, 需要进一步的检查明确诊断和稳定病情; (2) 当前治疗无法在基层医院完成; (3) 基层医院无法处理的严重感染及出血状态。

附: 儿童再生障碍性贫血诊疗规范 (2019 年版) 编写审定专家组

附：

儿童再生障碍性贫血诊疗规范（2019年版）

编写审定专家组

（按姓氏笔画排序）

组长：王天有

成员：马洁、王天有、方拥军、刘玉峰、孙立荣、吴润晖、
竺晓凡、金润铭、周敏、郝国平、徐卫群