

新编临床 儿科疾病诊断治疗学

(下)

卫 丽等◎主编

第九节 自身免疫性溶血性贫血

自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AHA)是由于机体免疫功能紊乱,产生针对自身红细胞的抗体和(或)补体,吸附于红细胞表面,使红细胞破坏加剧,发生的一组溶血性贫血。这种溶血性贫血可以是整个免疫系统功能紊乱的一部分,也可以单独存在。根据自身抗体作用在红细胞所需的最合适温度,可分为温抗体型和冷抗体型。冷抗体型包括冷凝集素综合征和阵发性冷性血红蛋白尿。诱发因素常为病毒感染、药物、恶性肿瘤等。

一、诊断

(一)临床表现

AHA可发生在儿科所有年龄,临床症状与溶血的部位及溶血发生的速度有关系。若是冷抗体所致,则遇冷即可发病。

快速血管内溶血者可发生寒战、高热、腹痛、血红蛋白尿。常无肝脾、淋巴结肿大,黄疸也不明显。

当血管外溶血时,溶血发生较慢。可渐出现苍白、疲乏和黄疸,也可伴低热。体检常见明显的脾大、中等程度的肝大,一般无淋巴结肿大。

(二)实验室检查

实验室检查结果主要取决于红细胞破坏的程度和机体的代偿反应。

1. 外周血可见红细胞碎片、小球形红细胞、嗜多染性红细胞,偶可见有核红细胞。网织红细胞常与溶血程度呈比例地升高。白细胞及血小板一般正常,偶见减少。骨髓普遍呈增生反应。

2. 直接抗人球蛋白试验(直接 Coombs 试验) 是测定吸附在红细胞膜上不完全抗体和补体的较敏感的方法,为诊断 AHA 的重要实验室指标。抗人球蛋白抗体是多价的,与不完全抗体的 Fc 段相结合,起搭桥作用,最后导致致敏红细胞相互凝集。但如果红细胞上吸附抗体太少,常致该试验阴性。另外,如果自身抗体属于 IgM 或 IgA 类型,则与抗 IgG 抗血清进行试验也呈阴性结果。此外,实验操作时,红细胞洗涤不够或洗涤过度均可出现假阴性。

3. 间接抗人球蛋白试验(间接 Coombs 试验) 若 AHA 患者血浆有游离抗体,可用该试验测定。本实验阳性者可将患者血清分别在 20℃ 及 37℃ 与胰蛋白酶或菠萝蛋白酶处理的红细胞进行溶血及凝集试验。温抗体型 AHA 仅在 37℃ 时溶血试验呈弱阳性反应,而凝集试验则为强阳性反应。冷凝集素综合征者仅在 20℃ 时,溶血及凝集试验均为强阳性反应。

4. 冷凝集素试验 正常人血浆中含有非特异性冷抗体,其滴度在 1:64 以下,本病冷凝集素滴度可高达 1:2000 以上。本试验对冷凝集素综合征,有重要的诊断价值。

5. 冷热溶血试验 冷热抗体在 16℃ 时,吸附于细胞上,当温度升高时,抗体与细胞分离,但补体却作用于致敏红细胞而发生溶血。可诊断阵发性冷性血红蛋白尿。

(三)诊断标准

1. 温抗体型自身免疫性溶血性贫血

(1)近 4 月内无输血或特殊药物服用史,如直接抗人球蛋白试验阳性,结合临床表现和实验室检查,可诊断为温抗体型 AHA。

(2)如抗人球蛋白试验阴性,但临床表现较符合,肾上腺皮质激素或脾切除术有效,排除其他溶血性贫血,可诊断为抗人球蛋白试验阴性的 AHA。

2. 冷凝集素综合征(CAS)

(1)遇冷出现耳廓、鼻尖、手指发绀,加温后消失。贫血、黄疸均较轻,一般无脾肿大。

(2)冷凝集素试验阳性。效价可达 1 : 1000。

(3)直接抗人球蛋白试验阳性,几乎均为 O 型。

3. 阵发性冷性血红蛋白尿症(PLH)

(1)受寒后,急性血管内溶血发作史,主要表现为寒战、高热、腹痛、血红蛋白尿,贫血明显。

(2)冷热溶血试验阳性。

(3)抗人球蛋白试验阳性,为 C3 型。

二、治疗

1. 一般治疗 积极治疗原发疾病或立即停用引起溶血的药物。

2. 肾上腺皮质激素 对于温抗体型 AHA,肾上腺皮质激素为首选药。泼尼松 1~2mg/(kg · d),分 3~4 次口服。经 3~4 周病情好转(红细胞比容达 30%)后逐渐减量,不可过快减量,否则溶血和贫血又会加重,以最小量(2.5~10mg/d)维持数月至数年,直至溶血指标阴性、直接抗人球蛋白试验阴性时可停药。如治疗持续 3 周而贫血不减轻者,可认为治疗无效。

3. 免疫抑制剂 皮质激素无效或依赖时使用免疫抑制剂或联合用药。可选用环磷酰胺、6-MP、硫唑嘌呤及环孢素 A 等。

4. 输血 一般应避免输血,若贫血严重,可输洗涤过的红细胞。对冷抗体型,输血时应加温至 37℃,以减少溶血。

5. 脾切除术 当肾上腺皮质激素治疗无效,而有严重贫血者,可考虑脾切除。但对冷凝集素综合征,肾上腺皮质激素及切脾均无疗效。

6. IVIG 治疗 对危重患者,可静脉注射大剂量丙种球蛋白,400mg/(kg · d),3~5d 为一疗程。

(王晓莉)

第十节 出血性疾病概述

正常止血机制有赖于完整的血管系统及其正常功能,正常的血小板数量和质量,以及凝血、抗凝血 2 种机制的动态平衡。若任何环节发生异常,均可导致出血,称之为出血性疾病(hemorrhagic diseases)。临床以自发性出血或轻微外伤后出血难止为其特征。

一、分类

(一)血管异常性疾病

较常见者有过敏性紫癜、维生素 C 缺乏症、遗传性出血性毛细血管扩张症等。

(二)血小板异常性疾病

1. 血小板数量异常 特发性血小板减少性紫癜、多种原因引起的继发性血小板减少性紫

癜、原发性及继发性血小板增多症等。

2. 血小板功能异常 血小板无力症、巨血小板综合征、贮存池病等。

(三)凝血因子异常性疾病

1. 凝血因子缺乏或质异常 ①先天性:如血友病 A(因子缺乏)、血友病 B(因子Ⅸ缺乏)、凝血因子Ⅺ缺乏、纤维蛋白原缺乏症、血管性血友病以及其他凝血因子缺乏症等。②获得性:如新生儿出血症、晚发性维生素 K 缺乏症等。

2. 抗凝血机制异常 抗凝物质增多引起的出血多为后天获得性,如弥散性血管内凝血等。

二、诊断

(一)临床表现

自幼即有自发出血或轻伤后出血不止者,常提示遗传性出血性疾病。反复发作的四肢对称性皮肤瘀点、瘀斑,且伴关节肿痛、腹痛者多见于过敏性紫癜;出血伴有皮肤或黏膜成簇毛细血管扩张,见于遗传性毛细血管扩张症;自发性皮肤出血点或瘀斑、黏膜出血、伤口渗血难止而压迫止血有效,见于血小板减少性紫癜、血管性血友病、血小板无力症等;自发性深部组织出血、轻微外伤后或手术后伤口渗血不止,多见于血友病等凝血因子缺乏症。

(二)实验室检查

出血性疾病种类繁多,实验室检查对出血性疾病的诊断具有重要的意义,但必须结合病史、体格检查,做全面分析。一般先作筛查试验,初步了解止血机制受损环节,并进一步作有关的特殊检查以便查明病因。筛查项目包括血小板计数(PC)、毛细血管脆性试验(CFT)、出血时间(BT)、凝血时间(CT)(试管法)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血活酶生成试验(TGT)及血块收缩试验(CUT)。常见的实验室筛查试验及临床意义见表 9-3,表 9-4。

表 9-3 出血性疾病常用的筛查试验及临床意义

血小板计数	出血时间	血块收缩	临床意义
减少	延长	不佳	血小板减少性紫癜
正常	延长	正常	血管性血友病,血小板病,服阿司匹林后
正常	延长	不佳	血小板无力症

表 9-4 凝血异常常用的筛查试验及临床意义

PT	KPTT	TT	临床意义
正常	延长	正常	FⅧ、FⅨ、FⅪ、FⅫ减少、VWD 或抗凝物质存在
延长	正常	正常	FⅦ减少、凝血酶原复合物中度减少(如治疗、肝病及维生素 K 缺乏症)
延长	延长	正常	纤维蛋白原、凝血酶原、FV、FX 减少,DIC 或有抗凝物质
延长	延长	延长	先天性纤维蛋白原减少、类肝素物质、纤维蛋白原降解产物

(王晓莉)

第十一节 原发性免疫性血小板减少症

原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocy topenia)是儿童最常见的出血

性疾病,过去也称“特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura)”。目前,更倾向于命名为“免疫性血小板减少症”,避免使用“特发性”,而选择“免疫性”,以强调其免疫相关的疾病机制,仍保留 ITP 的缩写。其主要临床特点是皮肤、黏膜自发性出血,血小板减少,出血时间延长,血块收缩不良,束臂试验阳性,骨髓巨核细胞数正常或增多、伴成熟障碍。患者血循环中存在抗血小板抗体导致血小板破坏增多,并可引起巨核细胞生成血小板减少。

一、诊断

(一)临床表现

皮肤黏膜出血是 ITP 最常见的临床表现,多为出血点,亦见瘀斑,可伴鼻或齿龈出血、胃肠道出血、血尿等。极少数病例发生颅内出血,预后严重。10%~20%病例脾脏轻度肿大。本病呈自限性经过,85%~95%的患儿于6~12个月内自然痊愈,约10%转为慢性型。病死率约为1%。

(二)实验室检查

1. 血常规 血小板计数减少,出血不严重多无红、白细胞改变。血小板形态(如大血小板或小血小板)、白细胞和红细胞的数量和形态有助鉴别先天性血小板减少症和继发性血小板减少症。

2. 骨髓检查 巨核细胞增多或正常,伴成熟障碍。典型 ITP 无需骨髓检查;骨髓检查的主要目的是排除其他造血系统疾病。

3. 血小板膜抗原特异性自身抗体 单克隆抗体特异性俘获血小板抗原试验法,特异性和敏感性较高,有助鉴别免疫性与非免疫性血小板减少。

4. 其他有助于鉴别继发性血小板减少的检查 如免疫性疾病相关的检查及病毒病原检查等。

(三)分型

1. 新诊断 ITP(newly diagnosed ITP) 病程小于3个月。

2. 持续性 ITP(persistent ITP) 病程3~12个月。

3. 慢性 ITP(chronic ITP) 病程大于12个月。

二、治疗

儿童 ITP 多为自限性,治疗更多地取决于出血的症状,而非血小板计数。当血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/L$,无活动性出血表现,可先观察随访,不予治疗。在此期间,必须动态观察血小板计数的变化;如有感染需抗感染治疗。

(一)一般疗法

1. 适当限制活动,避免外伤。

2. 有或疑有细菌感染者,酌情使用抗感染治疗。

3. 避免应用影响血小板功能的药物,如阿司匹林等。

4. 慎重预防接种。

(二)ITP 的一线治疗

血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$ 和/或伴活动性出血,建议使用以下治疗,一般无需血小板输注。

1. 肾上腺糖皮质激素 常用泼尼松,剂量从1.5~2mg/(kg·d)开始(最大不超过60mg/

d),分次口服,血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 后稳定1~2周,逐渐减量直至停药,一般疗程4~6周。也可用等效剂量的糖皮质激素代替。糖皮质激素治疗4周,仍无反应,说明治疗无效,应迅速减量至停用。应用时,注意监测血压、血糖的变化及胃肠道反应,防治感染。

2. 静脉输注免疫球蛋白(IVIg)治疗 常用剂量 $400\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times (3 \sim 5\text{d})$;或 $0.8 \sim 1.0\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,用1天或连用2天,必要时可以重复。

3. 静脉输注抗-D免疫球蛋白 用于Rh(D)阳性的ITP患儿,提升血小板计数作用明显。用药后可见轻度血管外溶血。常用剂量 $50 \sim 75\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,疗程1~3天。

(三)ITP的二线治疗

对一线治疗无效病例需对诊断再评估,进一步除外其他疾病。然后根据病情酌情应用以下二线药治疗。

1. 药物治疗

(1)大剂量肾上腺糖皮质激素:①冲击阶段:地塞米松 $1.0 \sim 1.5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,最大量不超过 $40\text{mg}/\text{d}$ 或氢化考的松 $10 \sim 20\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 或甲泼尼龙 $10 \sim 30\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,加入葡萄糖液中静脉点滴,共5~7天。②维持阶段:泼尼松用法同上。地塞米松 $0.6\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,连用4天,每4周一疗程,4~6个疗程。鉴于大剂量糖皮质激素对血压、血糖、行为异常等的影响,应密切观察,同时使用胃黏膜保护剂。

(2)抗CD20单克隆抗体(Rituximab,利妥昔单抗):标准剂量方案 $375\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,每周一次,共4次;小剂量方案 $100\text{mg}/\text{次}$,每周一次,共4次。一般在首次注射4~8周内起效。使用时多数儿童耐受良好,但可出现血清病。使用半年内应注意获得性体液免疫功能低下。

(3)促血小板生成剂:对于严重出血,一线治疗无效可选用。

重组人血小板生成素(TPO):剂量 $1.0\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 14\text{d}$,观察疗效。

血小板生成素受体激动剂Romiplostim(Nplate, AMG531):首次应用从 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 每周一次皮下注射开始,若血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 则每周增加 $1\mu\text{g}/\text{kg}$,最大剂量 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 。若持续2周血小板计数 $\geq 200 \times 10^9/L$,开始每周减量 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 。血小板计数 $\geq 400 \times 10^9/L$ 时停药。若最大剂量应用4周,血小板计数不升,视为无效,停药。Eltrombopag(SB-497115-GR):是一种人工合成的非肽链小分子,用法: $25 \sim 75\text{mg}/\text{kg}$,饭后口服,每天一次。

(4)免疫抑制剂及其他治疗:常用的药物包括硫唑嘌呤、长春新碱、环孢素A及干扰素等,可酌情选择。①长春新碱每次 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $0.05\text{mg}/\text{kg}$ (总量 $< 2\text{mg}$),静脉滴注,每周1次,连用周。②环磷酰胺 $2 \sim 3\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分1~3次口服,或每次 $300 \sim 600\text{mg}/\text{m}^2$,每周一次,可连用4~6周。③硫唑嘌呤 $1 \sim 3\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分次服,用药1月~数月。④环孢素A $5 \sim 8\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分2次口服,用药2~3个月。

免疫抑制剂治疗儿童ITP的疗效不肯定,毒副作用较多,应慎重选择且密切观察。

2. 脾切除术 脾切除指征可参考以下指标:①经以上正规治疗,仍有危及生命的严重出血或急需外科手术者。②病程 > 1 年,年龄 > 5 岁,且有反复严重出血,药物治疗无效或依赖大剂量糖皮质激素维持(大于 $30\text{mg}/\text{d}$)。③病程 > 3 年,血小板计数持续 $< 30 \times 10^9/L$,有活动性出血,年龄 > 10 岁,药物治疗无效者。④有使用糖皮质激素的禁忌证。

鉴于儿童患者的特殊性,应严格掌握适应证,尽可能地推迟切脾时间。在脾切除前,必须对ITP的诊断重新评价,骨髓巨核细胞增多者方可考虑脾切除术。

(四)ITP 的紧急治疗

若发生危及生命的出血,应积极输注浓缩血小板制剂以达迅速止血的目的。同时选用甲基强的松龙冲击治疗 $10\sim 30\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 共用 3 天,和(或)静脉输注丙种球蛋白 $1\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 连用 2 天,以保证输注的血小板不被过早破坏。

三、疗效判断标准

1. 完全反应 治疗后血小板计数 $\geq 100\times 10^9/\text{L}$ 且没有出血表现。
2. 有效 治疗后血小板计数 $\geq 30\times 10^9/\text{L}$, 并且至少比基础血小板数增加两倍, 且没有出血表现。
3. 激素依赖 需要持续使用皮质激素, 使血小板计数 $> 30\times 10^9/\text{L}$ 或避免出血。
4. 无效 治疗后血小板计数 $< 30\times 10^9/\text{L}$ 或者血小板数增加不到基础值的两倍或者有出血表现。

在 ITP 的疗效判断时, 应至少检测两次血小板计数, 两次检测之间间隔 7 天以上。

四、预后

儿童 ITP 预后良好, $80\%\sim 90\%$ 的病例在 12 个月内血小板计数恢复正常, $10\%\sim 20\%$ 发展为慢性 ITP, 约 30% 的慢性 ITP 患儿仍可在确诊后数月或数年自行恢复。儿童 ITP 尽管大多数患者在病程中出现血小板计数明显降低, 但是发生严重出血的比例很低, 颅内出血的发病率为 $0.1\%\sim 0.5\%$ 。约 3% 的儿童慢性 ITP 为自身免疫性疾病的前驱症状, 经数月或数年发展为系统性红斑狼疮、类风湿病或 Evans 综合征等。

(王晓莉)

第十二节 血友病

血友病(hemophilia)是一组遗传性的出血性疾病, 呈 X 性联隐性遗传。由于缺乏血浆凝血因子, 而表现为轻微损伤后有长时间出血倾向。临床上分为血友病 A(凝血因子Ⅷ缺陷症)和血友病 B(凝血因子Ⅸ缺陷症)两型。

一、诊断

本病是 X 连锁隐性遗传性出血性疾病, 绝大多数患儿是男性, 女性罕见, 通过详细地询问出血病史、家族史(如果无家族史也不能除外)、临床表现和实验室检查可以明确诊断。

(一)临床表现

血友病患儿绝大多数为男性, 临床特点是延迟、持续而缓慢的渗血, 出血频度与部位取决于患儿体内的凝血因子水平。重型患儿常在无明显创伤时自发出血, 中型患儿出血常有某些诱因。轻型极少出血, 常由明显外伤引起, 患儿常在外科手术前常规检查或创伤后非正常出血才被发现。

重型患儿关节出血常反复发生并在学龄期后逐步形成血友病性关节炎, 不仅致残而且影响患儿就学及参与活动, 影响其心理发育。

血友病 A 和 B 的临床表现相似, 很难依靠临床症状鉴别。

(二)实验室检查

由于血友病无特异性临床表现,实验室检查尤为重要。

1. 筛选试验 内源途径凝血试验(部分凝血活酶时间,APTT)、外源途径凝血试验(凝血酶原时间,PT)、纤维蛋白原(Fg)或凝血酶时间(TT)、出血时间、血小板计数、血小板聚集试验等。以上除 APTT 外,其他试验均正常。

2. 确诊试验 因子Ⅷ活性(FⅧ:C)测定和因子Ⅸ活性(FⅨ:C)测定可以确诊血友病 A 和血友病 B,并对血友病进行临床分型(见表 9-3)。

3. 基因诊断试验 主要用于携带者检测和产前诊断。血友病的产前诊断可在妊娠 8~10 周进行绒毛膜活检确定胎儿的性别以及通过胎儿的 DNA 检测致病基因;在妊娠的 15 周左右可行羊水穿刺进行基因诊断。

(三)分型

根据患儿血浆中 FⅧ或 FⅨ的水平将血友病临床严重程度分为 3 型。见表 9-5。

表 9-5 血友病 A/B 临床分型

因子活性水平	临床分型	出血症状
>5%~40%	轻型	手术或外伤可致非正常出血
1%~<5%	中型	小手术/外伤后可有严重出血,偶有自发出血
<1%	重型	肌肉或关节自发性出血,血肿

(四)鉴别诊断

1. 血管性血友病(vWD) vWD 是常染色体显性遗传性疾病,患者常见的临床症状是皮肤和黏膜出血,如鼻出血,手术或拔牙后出血难止以及青春期女患儿月经过多等。根据不同的类型,vWD 患者出血的严重程度差异很大。由于 vWD 患者的出血病史和临床症状无特异性,因此确诊 vWD 必须依赖于实验室检查。实验室检查常表现为:①出血时间延长,凝血时间正常,血小板计数和形态正常,阿司匹林耐量试验阳性(慎用),APTT 延长或正常。②血小板黏附率降低或正常,加瑞斯托霉素诱发血小板聚集试验降低。③血浆因子Ⅷ:C、vWF:Ag 降低或正常。本病无特效治疗方法,可使用冷沉淀行替代治疗。

2. 获得性凝血因子缺乏 比较常见的有维生素 K 依赖性凝血因子缺乏、肝功能衰竭和弥散性血管内凝血。除出血外常有诱因,起病急,病程短,实验室检查还有 APTT 以外试验室异常。儿童患者常在病毒感染后出现一过性凝血因子抑制物,但很快恢复,很少引起严重性出血。

3. 获得性血友病 抗 FⅧ抗体属自身免疫抗体,多成年发病,很少关节畸形,但往往表现为软组织血肿。既往无出血史,无阳性家族史,男女均可发病,有原发和继发性之分。抗体筛选试验(APTT 延长的纠正试验)和抗体滴度测定(Bethesda 法)以诊断因子抑制物阳性。

4. 遗传性凝血因子Ⅺ缺乏 过去被定义为血友病丙,但由于遗传方式和疾病特点与血友病不同而从血友病中分出。本病系常染色体隐性遗传性疾病,男女均可发病,自发性出血少见。实验室检查 APTT 延长,FⅪ:C 降低。

二、治疗

替代治疗是血友病目前最有效的止血治疗。

(一)按需治疗

有出血表现时输入相应的凝血因子制品。

1. 治疗原则 早期,足量,足疗程。

2. 制剂选择 血友病 A 首选 FⅧ浓缩制剂或基因重组人 FⅧ,其次可以选择冷沉淀;血友病 B 首选 FⅨ浓缩制剂或基因重组人 FⅨ或凝血酶原复合物;如上述制剂均无法获得,可选择新鲜冰冻血浆。伴随抑制物患者,可选用凝血酶原复合物(PCC)或重组人活化的凝血因子Ⅶ(rhFⅦa)制剂。

3. 治疗剂量

FⅧ首次需要量=(需要达到的 FⅧ浓度-患者基础 FⅧ度)×体重(kg)×0.5;
应每 8~12 小时输注首剂一半,直到出血停止或伤口结痂。

FⅨ首次需要量=(需要达到的 FⅨ浓度-患者基础 FⅨ浓度)×体重(kg);
在首剂给予之后每 12~24 小时输注首剂一半,直到出血停止或伤口结痂。

4. 剂量和疗程 国内多使用下列治疗水平(表 9-6)。

表 9-6 血友病凝血因子制品治疗的剂量和疗程

出血程度	欲达因子水平(%)	疗程(天)
极重度(颅内出血)及大手术	60~80	10~14
重度(威胁生命出血,包括消化道、腹腔、咽喉、髂腰肌等)	40~50	7~10
中度(关节、非危险部位肌肉等出血)	30~40	5~7
轻度(皮下、非危险部位软组织等出血)	20~30	3~4

5. 手术等创伤性操作 血友病患儿可以进行有适应证的所有外科手术,但应注意:①手术前:中、重型患儿:抗体检测和/或试验性治疗并检查回收率,制定因子使用方案,计算好因子的需要量并充分准备。轻型或中型:1-去氨基-8-D-精氨酸加压素(DDAVP)试验有效患儿,可根据手术类型选择 DDAVP。②手术中和围手术期:密切观察患儿出血情况,如有意外出血,则需要立即进行凝血状态评估。

(二)辅助治疗

1. RICE(休息 rest、冷敷 ice、压迫 compression、抬高 elevation)原则 急性出血时执行,在没有因子的情况下也可部分缓解关节、肌肉出血。

2. 抗纤溶药物 适用于黏膜出血,但禁用于泌尿道出血并避免与凝血酶原复合物(PCC)同时使用。使用剂量:静脉用氨甲环酸 10mg/(kg·次)[口服 25mg/(kg·次)],6-氨基己酸 50~100mg/(kg·次),每 8~12 小时一次,>30 公斤体重剂量同成人。也可漱口使用,尤其在拔牙和口腔出血时。该药的使用时间不宜超过 2 周。

3. DDAVP 针剂 世界血友病联盟推荐轻型血友病 A 首选,适用于>2 岁患者,重型患者无效。需要进行预试验,有效患者(因子浓度升高>30%或较前上升>3 倍)才可以在某些治疗(因子浓度提高范围内可治疗的出血)时使用,或在因子短缺的情况下同因子制品一起使用,减少因子制品的使用量。试验有效的患儿也可使用专供血友病患者使用的 DDAVP 鼻喷剂喷鼻来控制轻微出血。

4. 止痛药物 根据病情选用对乙酰氨基酚和(弱、强)阿片类药物,禁用阿司匹林和其他非留体类抗炎药。

5. 补铁治疗 当反复出血时,患儿(尤其是婴幼儿)常造成失血性缺铁性贫血,此时需要补充铁剂,纠正贫血。

6. 物理治疗和康复训练 可以促进肌肉、关节积血吸收,消炎消肿,维持正常肌纤维长度,维持和增强肌肉力量,维持和改善关节活动范围。在非出血期积极、适当的运动对维持身体肌肉的强壮并保持身体的平衡以预防出血非常重要。

(三)预防治疗

预防治疗是有规律地输入凝血因子,保证血浆中的因子(FⅧ:C/FⅨ:C)长期维持在一定水平,从而减少反复出血、致残,力争患儿能够健康成长。初级预防是指婴幼儿在确诊后第1~2次出血时或2岁前即开始实施预防治疗。次级预防是指婴幼儿/患儿有明显的靶关节出血/关节损害后,开始预防治疗。重型患者和有关节病变患者应根据病情及早开始。

1. 血友病 A 标准剂量为浓缩凝血因子Ⅷ $25\sim40\text{U}/(\text{kg}\cdot\text{次})$,每周3次或隔日1次。根据我国目前经济现状和治疗条件,可考虑减低剂量的方案,如小剂量方案,在国内一些临床实验中也取得了比较好的效果,即:浓缩凝血因子Ⅷ $10\sim15\text{U}/(\text{kg}\cdot\text{次})$,每周两次。

2. 血友病 B 标准剂量为浓缩凝血因子Ⅸ $25\sim40\text{U}/(\text{kg}\cdot\text{次})$,每周2次。同上述原因,可考虑小剂量治疗方法,即:基因重组凝血因子Ⅸ制品或 PCC $20\text{U}/(\text{kg}\cdot\text{次})$,每周1次。

三、血友病抑制物

(一)抑制物的诊断

1. 临床表现 血友病患儿突发临床出血症状加重、频率增加,或对以往替代治疗措施无效。

2. 实验诊断 检测 FⅧ/FⅨ抑制物,并排除狼疮抗凝物(LA)和抗心磷脂抗体(ACA)存在。低滴度抑制物:抑制物滴度 $<5\text{BU}/\text{ml}$;高滴度抑制物:抑制物滴度多 $5\text{BU}/\text{ml}$ 。

(二)抑制物的治疗

1. 急性出血治疗 血友病 A 患儿:低滴度者可以加大剂量使用凝血因子制品,高滴度者使用猪 FⅧ(国内无此种产品)、rhFⅧa 或凝血酶原复合物;血友病 B 患儿:低滴度者可以加大剂量使用凝血因子制品,高滴度者使用 rhFⅧa 控制出血。

2. 消除抑制物治疗 免疫耐受治疗,疗效肯定:规律性使用相同凝血因子制品 $25\sim200\mu/\text{kg}$,每天至隔日一次,连续数月至数年,减少抑制物的产生。还可使用免疫抑制剂(首选泼尼松,环磷酰胺、6-巯基嘌呤等),对获得性血友病疗效肯定,但对于血友病出现抑制物的疗效欠肯定。

(孟庆杰)

第十三节 急性白血病概述

白血病(leukemia)是造血系统的恶性增殖性疾病,也是小儿时期最常见的恶性肿瘤。白血病细胞(未成熟的血细胞)在骨髓及其他造血部位如肝、脾过度增生,并浸润到全身各组织和器官从而产生不同的临床症状。主要表现有发热、贫血、出血、感染;肝、脾、淋巴结肿大;骨或关节疼痛;外周血细胞和(或)骨髓细胞出现质和量的异常等。儿童白血病多为急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL),占 $70\%\sim85\%$;急性髓细胞白血病(acute myelogenous leukemia, AML),或称急性非淋巴细胞白血病(acute non-lymphoblastic leukemia, ANLL),占 $15\%\sim30\%$ 。

一、分类和分型

目前采用 MICM 分型,即根据白血病细胞的形态学(morphology,M)、免疫学(immunology,I)、细胞遗传学(cytogenetics,C)和分子生物学(molecular biology,M)进行分型。MICM 分型全面和准确地反映了白血病细胞的临床和生物学特征,对白血病危险度划分、化疗方案选择及预后判断具有非常重要的意义。

(一)形态学分型(FAB 分型)

1. 急性淋巴细胞白血病(ALL) 又分为 L_1 、 L_2 、 L_3 型。
2. 急性髓细胞白血病(AML) 又分为 M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 、 M_5 、 M_6 、 M_7 型。
3. 特殊类型白血病 包括混合型白血病(双表型、双克隆型和转换型)、急性未分化型白血病、毛细胞白血病、浆细胞白血病、嗜酸粒细胞白血病、嗜碱粒细胞白血病等。

(二)免疫学分型

应用单克隆抗体(McAb)检测白血病细胞表面分化抗原(cluster of differentiation 或 cluster of designation,CD)标记,可了解该细胞的来源和分化程度,流式细胞术检测大大优于免疫组化染色。

1. 急性淋巴细胞白血病(ALL) 分为前体 B 细胞型、前体 T 细胞型和成熟 B 细胞型。前体 B 细胞型免疫标记包括 HLA-DR, TdT, CD19, CD22, CD79a 等;前体 T 细胞型免疫标记有 TdT, CD2, CD3, CD7, CD1a 等;成熟 B 细胞型表达表面膜免疫球蛋白(SmIg),而 TdT 及 CD34 阴性。

2. 急性髓细胞白血病(AML) 免疫标记包括 CD13, CD14, CD15, CD33, CD34, CD41, CD42, HLA-DR, MPO 等。

ALL 患者若伴有髓系抗原表达(如 CD13、CD14、CD33 等),称为伴有髓系标记的 ALL (My^+ -ALL)。AML 患者若伴有淋系抗原表达(如 CD7、CD19 等),称为伴有淋系标记的 AML (Ly^+ -AML)。

(三)细胞遗传学分型

白血病细胞染色体异常主要包括染色体数量异常(超二倍体、低二倍体、假二倍体)和染色体结构异常(易位、缺失、倒位)。白血病细胞染色体的异常对小儿白血病的预后判断常具有独立的意义,如在 ALL 中,低二倍体、染色体易位 $t(4;11)$ 或 $t(9;22)$ 均为预后不良的标志。随着染色体分析技术的进步,将会有更多的染色体异常被发现。

(四)分子生物学分型

白血病细胞染色体易位可产生新的融合基因及相应的融合蛋白。融合基因的检测一般采用 RT-PCR 或 FISH 技术。常见的白血病异常融合基因有 $t(12;21)$ 易位产生的 TEL/AML1; $t(9;22)$ 易位产生的 BCR/ABL; $t(1;19)$ 易位产生的 E2A/PBX1; $t(8;21)$ 易位产生的 AML1/ETO; $t(15;17)$ 易位产生的 PML/RARa 等。这些异常融合基因的表达不仅有助于白血病危险度的划分,还可指导选择化疗方案及判断预后。

二、诊断

(一)急性白血病的基本诊断要点

1. 临床表现 起病大多较急。主要表现有:

(1) 发热:由肿瘤本身或继发感染所致,可为低热、不规则热、持续性高热或弛张热。

(2) 进行性贫血:面色逐渐苍白。

(3) 出血:以皮肤紫癜、鼻出血、牙龈出血较多见。

(4) 白血病细胞浸润表现:肝、脾、淋巴结肿大;骨或关节疼痛;中枢神经系统、睾丸、腮腺、皮肤或其他器官浸润表现。

2. 实验室检查

(1) 血象:红细胞和血红蛋白减少,一般为正细胞正色素性贫血。白细胞质和量的改变为本病的重要特征:白细胞数高低不一,增高者约占 50% 以上;分类中可见原始及幼稚细胞,有些以原始、幼稚细胞为主,但部分白细胞数不高者可没有幼稚细胞。血小板数量大多减少。

(2) 骨髓象:是诊断白血病和评定其疗效的重要依据。骨髓有核细胞大多呈增生明显活跃或极度活跃,少数增生低下,分类以某一系列的原始和幼稚细胞为主,比例 $\geq 30\%$ 时可诊断白血病。对于髓系白血病,新的 WHO 标准降低了原始细胞的比例, $\geq 20\%$ 时即可诊断白血病;如有明确的细胞遗传学异常如 $t(8;21)$ 、 $t(15;17)$ 等,即使白血病细胞达不到 20% 也可诊断。骨髓白血病细胞组织化学染色可协助诊断细胞类型,如过氧化物酶染色(POX):淋巴细胞白血病阴性,粒细胞白血病阳性,单核细胞白血病阴性或弱阳性。细胞组织化学染色特异性不强,已基本被单抗检测细胞表面分化抗原(CD)所替代。

(3) 其他检查:白血病细胞免疫分型,染色体核型分析,融合基因检测等。

(二) 中枢神经系统白血病(CNSL)的诊断

1. 有或无中枢神经系统症状和体征。

2. 脑脊液异常 ①白细胞计数 $\geq 5 \times 10^6/L$; ②涂片找到白血病细胞。

3. 排除其他原因造成的中枢神经系统或脑脊液的相似改变。

若中枢神经系统症状和体征明显而脑脊液正常,应先按 CNSL 处理,严密观察,同时做头颅 CT 或 MRI 了解有无浸润病灶。

(三) 睾丸白血病(TL)的诊断

单侧或双侧睾丸肿大,局部变硬或呈结节状,缺乏弹性感,透光试验阴性。超声波或 CT 检查可发现睾丸呈非均质性浸润灶。睾丸活检可见白血病细胞浸润。

三、治疗

儿童急性白血病的治疗主要采用以化疗为主的综合疗法,必要时行造血干细胞移植。

应根据 MICM 分型确定临床危险度并选用相应的化疗方案;注意髓外白血病的预防;加强支持对症治疗以保证化疗的顺利进行及减少并发症。整个治疗过程应正规、连续。

(一) 化学药物治疗

化疗原则:①诊断明确后尽早开始化疗;②按照分类和分型选择不同的化疗方案;③采取联合、足量、间歇、交替、长期治疗的方针;④化疗程序依次为诱导、巩固、髓外白血病预防、早期强化、维持及加强治疗。

(二) 支持对症治疗

1. 防治感染 化疗前尽可能清除急、慢性感染灶。对疑似结核病患者需用异烟肼等预防治疗。加强口腔、皮肤和肛周的清洁护理。注意保护隔离,预防和避免院内交叉感染。粒细胞缺乏(粒细胞 $< 0.5 \times 10^9/L$)患者出现发热或感染时,应尽早选用广谱抗生素治疗;广谱抗生

素治疗 5~7 天后体温不退或体温正常后再发热者很可能发生了侵袭性真菌感染,可经验性选用抗真菌药物治疗;必要时使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和(或)丙种球蛋白静脉滴注。为预防卡氏肺孢子菌感染,可间断应用复方新诺明(SMZco)。

2. 高尿酸血症的防治 在诱导化疗期对于白细胞数 $>25 \times 10^9/L$ 者应给予:①足够液体(即水化): $2000 \sim 3000 \text{ml}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$;②碱化尿液:碳酸氢钠片 $3 \text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,口服,或 5%碳酸氢钠 $3 \sim 5 \text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,静脉滴注,使尿 $\text{PH} \geq 7.0$;③别嘌呤醇: $200 \sim 300 \text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 或 $8 \sim 10 \text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分 2~3 次口服。

3. 成分输血 ①贫血严重者输注浓缩红细胞;②血小板 $<10 \times 10^9/L$ 或血小板 $<20 \times 10^9/L$ 合并严重出血者输注单采血小板悬液;③凝血功能障碍或纤维蛋白原减低时根据不同情况输注新鲜冰冻血浆、冷沉淀(含Ⅷ因子及纤维蛋白原)、纤维蛋白原、凝血酶原复合物等。

4. 集落刺激因子(CSF)的应用 强烈化疗后常引起粒细胞缺乏症(粒缺),从而继发各种感染。粒细胞集落刺激因子(G-CSF)可刺激骨髓产生和释放粒细胞,并加强成熟粒细胞的功能,对防治粒缺引起的感染起着重要作用。剂量为 $5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ [一般不超过 $10 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$],皮下注射,连用 5~10 天。

5. 其他支持对症治疗 增强营养,不能进食或进食极少者可用静脉营养。有出血时卧床休息。高凝时低分子肝素钙抗凝治疗。化疗时使用中枢止吐剂(如托烷司琼、阿扎司琼等),以及保护心脏、肝肾功能的药物等。

(三)造血干细胞移植

对高危、复发、耐药的白血病患者可考虑造血干细胞移植治疗。造血干细胞移植是将正常造血干细胞移植到患者体内,使之在患者骨髓内定居、增生分化,重建造血和免疫功能。根据造血干细胞来源不同分为骨髓移植、外周血干细胞移植、脐血干细胞移植等。

四、疗效标准

(一)完全缓解(CR)

1. 临床表现 症状和体征完全消除,无贫血、出血及白血病细胞浸润表现。

2. 血象 外周血三系达正常水平,即血红蛋白 $\geq 100 \text{g/L}$ (或 $\geq 90 \text{g/L}$),白细胞 $\geq 3.0 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9/L$,血涂片分类无幼稚细胞,血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 。

3. 骨髓象 原始+幼稚细胞 $<5\%$,红细胞系及巨核系正常。

(二)部分缓解(PR)

以上三项中有一项或二项未达到完全缓解标准,骨髓象中原始+幼稚细胞 $\leq 20\%$ 。

(三)未缓解(NR)

以上三项均未达到完全缓解标准,骨髓象中原始+幼稚细胞 $>20\%$,包括无效者。

(王晓莉)

第十四节 急性淋巴细胞白血病

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)简称急淋,是未成熟的淋巴细胞恶性增殖所致。ALL 是小儿时期最常见的白血病,占儿童急性白血病的 70%~85%。近 20 年来,随着联合化疗方案的不断改进,5 年无病生存率已高达 70%~80%。

一、分类和分型

(一)形态学分型

目前细胞形态学类型对临床危险度和预后的判断已无明显意义。

1. L_1 型 以小细胞为主,核圆形,核染色质较粗但均匀,核仁不明显,胞浆量少。

2. L_2 型 细胞大小不等,以大细胞为主,核形不规则,常见折叠及凹陷,核染色质疏松不均匀,核仁较清楚,胞浆量常较多。

3. L_3 型 以大细胞为主,细胞大小一致,核形较规则,核仁 1 个或多个,核染色质呈均匀细点状,胞浆量较多,空泡明显,呈蜂窝状。

(二)免疫学分型

1. 前体 B 细胞型(Precursor B-ALL) 具有阳性 B 淋巴细胞标志,如 HLA-DR、TdT、CD10、CD19、CD20、CD22、CD79a、CyIg、SmIg 等。根据细胞表达不同的 B 系标志又分为 3 个亚型:①早期前 B 淋巴细胞型(Pro B-ALL)CD10(-),胞浆免疫球蛋白(CyIg)(-)。②普通 B 淋巴细胞型(Common B-ALL)CD10(+),CyIg(-)。③前 B 淋巴细胞型(Pre B-ALL)CD10(+),CyIg(+).

2. 前体 T 细胞型(Precursor T-ALL) 具有阳性 T 淋巴细胞标志,如 CD1a、CD2、膜和胞浆 CD3、CD4、CD5、CD7、CD8 及 TdT 等。

3. 成熟 B 淋巴细胞型(Mature B-ALL) 除其他阳性 B 淋巴细胞标志外,SmIg 阳性。

(三)细胞遗传学及分子生物学改变

1. 染色体数量改变 有 ≤ 45 条染色体的低二倍体和 ≥ 47 条染色体的超二倍体。

2. 染色体核型改变及其产生的相应融合基因 对 ALL 预后有利的异常有:t(12;21)/AML1-TEL 融合基因;对 ALL 预后不利的异常有:t(9;22)/BCR-ABL 融合基因,t(4;11)/MLL-AF4 融合基因及其他 MLL 基因重排。

(四)临床分型

1. 与儿童 ALL 预后相关的危险因素有:

(1)年龄 <12 个月或 ≥ 10 岁。

(2)诊断时外周血白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 。

(3)诊断时已发生中枢神经系统白血病(CNSL)或睾丸白血病(TL)。

(4)免疫表型为 T 细胞型。

(5)对预后不利的细胞遗传学特征:染色体数目为 ≤ 45 的低二倍体,t(4;11)/MLL-AF4 融合基因或其他 MLL 基因重排,t(9;22)/BCR-ABL 融合基因。

(6)早期治疗反应不佳者:指泼尼松诱导试验后,第 8 天外周血幼稚淋巴细胞 $\geq 1 \times 10^9/L$;和(或)标准方案联合化疗第 19 天骨髓幼稚淋巴细胞 $>5\%$ 者。

(7)初治诱导缓解治疗失败(标准诱导方案联合化疗 6 周末获完全缓解)。

2. 根据上述危险因素,临床上将急性淋巴细胞白血病(ALL)分为以下 3 型:

(1)低危型 ALL(LR-ALL):不具备上述任何一项危险因素者。

(2)中危型 ALL(MR-ALL):具备以下任何 1 项或多项者:①年龄在 ≥ 10 岁;②诊断时外周血白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9/L$;③诊断时已发生 CNSL 和(或)TL;④免疫表型为 T 细胞型;⑤染色体数目为 ≤ 45 的低二倍体,或 t(12;21)、t(9;22)核型以外的其他异常染色体核型,或 t

(4;11)外的其他 MLL 基因重排。

(3)高危型 ALL(HR-ALL):具备以下任何 1 项或多项者:①年龄 <12 个月;②诊断时外周血白细胞计数 $\geq 100 \times 10^9/L$;③具有 t(9;22)/BCR-ABL 融合基因, t(4;11)/MLL-AF4 融合基因;④早期治疗反应不佳;⑤初治诱导缓解治疗失败。

二、化疗方案

参见中华医学会儿科学分会血液学组 2006 年制定的“儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议”。

(一)高危型 ALL(HR-ALL)

1. 诱导缓解 第一周(第 1~7 天)为泼尼松诱导试验, $60\text{mg}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$, 分次口服。然后 VDLP 方案 4 周:长春新碱(VCR)每次 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ (最大 2mg), 静脉滴注, 第 8、15、22、29 天使用;柔红霉素(DNR)每次 $30\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉滴注, 第 8~10 天, 共 3 次;左旋门冬酰胺酶(L-ASP)每次 $6000 \sim 10000\text{U}/\text{m}^2$, 静脉滴注或肌肉注射, 第 11、13、15、17、19、21、23、25、27、29 天使用, 共 10 次;泼尼松(Pred) $40\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 第 8 天~28 天, 分次口服, 第 29 天起每 2 天减半, 1 周内减停。

对于高白细胞者, 应服用别嘌呤醇, 充分水化和碱化尿液, DNR 推迟到白细胞 $<50 \times 10^9/L$ 后开始, 注意预防肿瘤细胞溶解综合征。诱导缓解化疗的第 19 天须复查骨髓涂片, 可能出现 3 种不同的结果: M_1 : 骨髓明显抑制, 原淋+幼淋 $<5\%$; M_2 : 骨髓呈不同程度抑制, 原淋+幼淋 $5\% \sim 25\%$; M_3 : 骨髓抑制或不抑制, 原淋+幼淋 $>25\%$ 。 M_1 者提示疗效和预后良好; M_2 者提示疗效较差, 改用 CAM 方案, 用法见下; M_3 或不缓解者提示无效, 属难治性白血病, 必须及时改换更为强烈的化疗方案, 如 DAEL 方案等。

DAEL 方案:地塞米松 $20\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 分次口服或静脉注射, d1~6, 阿糖胞苷(Ara-C) $2\text{g}/\text{m}^2$, 每 12 小时一次, 共 5 次, 静脉滴注 3h, d1~3; 依托泊苷(VP16) $100\text{mg}/\text{m}^2$, 每 12 小时一次, 共 5 次, 静脉滴注 3h, d3~5; L-ASP $25000\text{U}/\text{m}^2$, 静脉滴注 4h, d6。第 3 天时 VP16 与 Ara-C 间隔 12h。

2. 巩固治疗 CAT(CAM)方案:环磷酰胺(CTX) $1000\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉滴注, d1, 同时用美斯纳(美安)预防出血性膀胱炎, 每次剂量为 CTX 的 25%, CTX 后 0, 2, 5 小时, 静脉注射, 用 CTX 当天及后三天应给予碱化、水化治疗;阿糖胞苷(Ara-C)每次 $1\text{g}/\text{m}^2$, 每 12 小时 1 次, 静脉滴注, d2~4, 共 6 次, 或每次 $2\text{g}/\text{m}^2$, 每 12 小时 1 次, 静脉滴注, d2~3, 共 4 次;硫鸟嘌呤(6-TG)或巯基嘌呤(6-MP)每日 $50\text{mg}/\text{m}^2$, 晚间 1 次口服, d1~7。

3. 髓外白血病预防

(1)三联鞘注:诱导期间每周 1 次, 共 5 次, 早期强化治疗末 1 次。完成大剂量甲氨蝶呤-亚叶酸钙(HDMTX-CF)治疗后, 每 8 周 1 次, 共 22 次。鞘注药物为甲氨蝶呤(MTX)、阿糖胞苷(Ara-C)和地塞米松(Dex), 用生理盐水配置, MTX 和 Ara-C 分开 2 管配置为宜, Dex 量可均分到 MTX 和 Ara-C 中, 每管稀释至液体量为 2~3ml。注意鞘注药物必须为纯度较高的可用于椎管内注射的药物, 剂量见表 9-7。

表 9-7 不同年龄三联鞘注药物剂量(mg)

月龄	MTX	Ara-C	Dex
<12	5	12	2
12~24	7.5	15	2
25~35	10	25	5
≥36	12.5	35	5

(2)大剂量甲氨蝶呤—亚叶酸钙(HDMTX—CF)疗法:每10天给药1天为1疗程,共3个疗程。每疗程MTX $5.0/\text{m}^2$, $1/6$ 量(不超过500mg/次)作为突击量在30分钟内快速静脉滴入,余量于24小时内均匀滴入。突击量MTX滴入后0.5~2小时内,行三联鞘注1次。开始滴注MTX 36小时后用CF解救,剂量为每次 $15\text{mg}/\text{m}^2$,每6小时1次,静脉或肌肉注射,共6~8次。监测血浆MTX浓度,以调整CF应用的次数和剂量,MTX浓度 $<0.1\mu\text{mol}/\text{L}$ 为无毒性浓度,不需CF解救。48h时MTX浓度应 $<1\mu\text{mol}/\text{L}$, $1\sim2\mu\text{mol}/\text{L}$ 时CF剂量为 $24\text{mg}/\text{m}^2$, $2\sim3\mu\text{mol}/\text{L}$ 时CF剂量为 $36\text{mg}/\text{m}^2$,每6小时1次,以此类推。72h时MTX浓度应 $<0.1\mu\text{mol}/\text{L}$, $0.1\sim0.2\mu\text{mol}/\text{L}$ 时CF剂量为 $24\text{mg}/\text{m}^2$, $0.2\sim0.3\mu\text{mol}/\text{L}$ 时CF剂量为 $36\text{mg}/\text{m}^2$,每6小时1次,以此类推,直至MTX浓度 $<0.1\mu\text{mol}/\text{L}$ 。在用HDMTX治疗同时,每晚顿服巯鸟嘌呤(6-TG)或巯基嘌呤(6-MP) $50\text{mg}/\text{m}^2$,共7天。HDMTX治疗前3天开始口服碳酸氢钠片或治疗前一天静脉滴注5%碳酸氢钠以碱化尿液,使尿 $\text{pH}\geq 7$ 。用HDMTX当天及后3天需水化、碱化治疗,液体量为每日 $4000\text{ml}/\text{m}^2$, 5%碳酸氢钠为 $5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。HDMTX+CF连续3个疗程后每12周重复1次,共6个疗程。如不能监测血浆MTX浓度时建议仅用 $3.0\text{g}/\text{m}^2$ 的HDMTX,液体量为每日 $3000\text{ml}/\text{m}^2$, 5%碳酸氢钠为 $3\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。

(3)颅脑放疗:原则上适用于4岁以上患儿。对诊断时血白细胞 $\geq 100\times 10^9/\text{L}$ 的T-ALL,诊断时有CNSL者,在完成早期强化治疗后行颅脑放疗。因种种原因不宜作HDMTX治疗者也可作颅脑放疗。

4. 早期强化治疗 ①VDLDex方案:VCR和DNR,静脉注射,第1天,第8天,剂量和用法同诱导缓解方案;L-ASP每次 $6000\sim 10000\text{U}/\text{m}^2$,第1,3,5,7,9,11,13,15天,共8次;地塞米松(Dex)每天 $6\text{mg}/\text{m}^2$,d1~14,第3周减停。②休疗1~2周,待血象恢复,肝肾功能无异常后用VP16/VM26+Ara-C。依托泊苷(VP-16)或替尼泊苷(teniposide, VM26)每次 $200\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注3h;阿糖胞苷(Ara-C)每次 $300\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注2h(每次均是VP16在先,Ara-C在后),d1,4,8,共3次。

5. 维持及加强治疗

(1)维持治疗:6-TG/6-MP+MTX 3周:巯鸟嘌呤(6-TG)或巯基嘌呤(6-MP)每日 $75\text{mg}/\text{m}^2$,睡前顿服,d1~21;MTX每次 $20\text{mg}/\text{m}^2$,肌肉注射或口服,每周1次,连用3周。接着VCR+Dex 1周(剂量用法同前)。如此反复序贯用药,遇强化治疗时暂停。注意监测血象及肝功能,根据白细胞、中性粒细胞计数和肝功能状况,调整6-TG/6-MP和MTX剂量,应使白细胞计数维持在 $3\times 10^9/\text{L}$ 、中性粒细胞计数 $(1.0\sim 1.5)\times 10^9/\text{L}$ 左右。

(2)加强治疗:COADex方案:维持治疗期间每年第3、9个月各用1疗程。CTX每次 $600\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,d1;VCR每次 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ (最大2mg),静脉滴注,d1;Ara-C每天 $100\text{mg}/\text{m}^2$,分2次,每12小时一次,皮下或肌肉注射,d1~5;Dex每天 $6\text{mg}/\text{m}^2$,d1~7。

(3)加强强化治疗:维持治疗期间每年第6个月用VDLDex;第12个月用VP16/VM26+Ara-C(用法同早期强化治疗)。

(4)在连续3个疗程HDMTX+CF后,每3个月重复进行1次HDMTX,共重复3个疗程。此后,每8周三联鞘注1次,共22次。做过颅脑放疗者,不能再做HDMTX治疗,只能采用三联鞘注,每8周1次。

6.总疗程 女孩2.5年,男孩3.0年。

(二)中危型 ALL(MR-ALL)

1.诱导缓解 方案同HR-ALL,但L-ASP减为8次。

2.巩固治疗 方案同HR-ALL,但Ara-C只用每次 $1\text{g}/\text{m}^2$ 。

3.髓外白血病预防 三联鞘注及HDMTX+CF疗法同HR-ALL,但HDMTX+CF治疗减为5个疗程,此后三联鞘注每8周1次,共20次。

4.早期强化治疗 ①除了L-ASP减为6次外,其余同HR-ALL。②DVL+中剂量阿糖胞苷:Dex每天 $8\text{mg}/\text{m}^2$,分3次口服,d1~8;VCR每次 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ (最大 $2\text{mg}/\text{次}$),静脉滴注,d1,8;L-ASP $6000\sim 10000\text{U}/\text{m}^2$,静脉滴注,d4,5;Ara-C每次 $1\text{g}/\text{m}^2$,静脉滴注3h,每12小时一次,d1~3,共6次。

5.维持及加强治疗 ①维持治疗:方案同HR-ALL。②强化治疗:维持治疗期间每年强化1次,第1、3年末选用VDLDex,第2年末选用DVL+中剂量阿糖胞苷。药物剂量用法均同前。

6.总疗程 女孩2.5年,男孩3.0年。

(三)低危型 ALL

1.诱导缓解 同HR-ALL的VDLP方案,但DNR减为2次,d8,9;L-ASP从d10起,并减为6次。

2.巩固治疗 CAT(CAM)方案:环磷酰胺(CTX) $1000\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,d1,同时用美斯纳(美安)预防出血性膀胱炎,每次剂量为CTX的25%,CTX后0,2,5小时静脉用,用CTX当天及后三天应给予碱化、水化治疗;阿糖胞苷(Ara-C)每天 $75\text{mg}/\text{m}^2$,分2次,每12小时1次,皮下或肌肉注射,d1~4,d8~11;硫鸟嘌呤(6-TG)或巯基嘌呤(6-MP)每日 $50\text{mg}/\text{m}^2$,晚间1次口服,d1~14。

3.髓外白血病预防 三联鞘注在诱导治疗期间用4次。HDMTX+CF疗法,剂量仅用 $3\text{g}/\text{m}^2$,总疗程减少2次,共4次。HDMTX+CF后三联鞘注每8周1次,共18次。

4.早期强化治疗 同中危型ALL方案。

5.维持及加强治疗 ①维持治疗:方案同HR-ALL。②强化治疗:维持治疗期间每年强化1次,第1年末选用VDLDex,第2年末选用DVL+中剂量阿糖胞苷。药物剂量用法均同前。

6.总疗程 女孩2.0年,男孩2.5年。

(四)成熟B淋巴细胞型 ALL

按Ⅳ期B细胞型非霍奇金淋巴瘤方案治疗。

(五)中枢神经系统白血病(CNSL)治疗

初诊发生CNSL者,在诱导化疗的同时,三联鞘注第1周3次,第2、3周各2次,第4周1次,共8次。然后在完成早期强化治疗后(诱导、巩固、髓外白血病预防和早期强化)做颅脑放