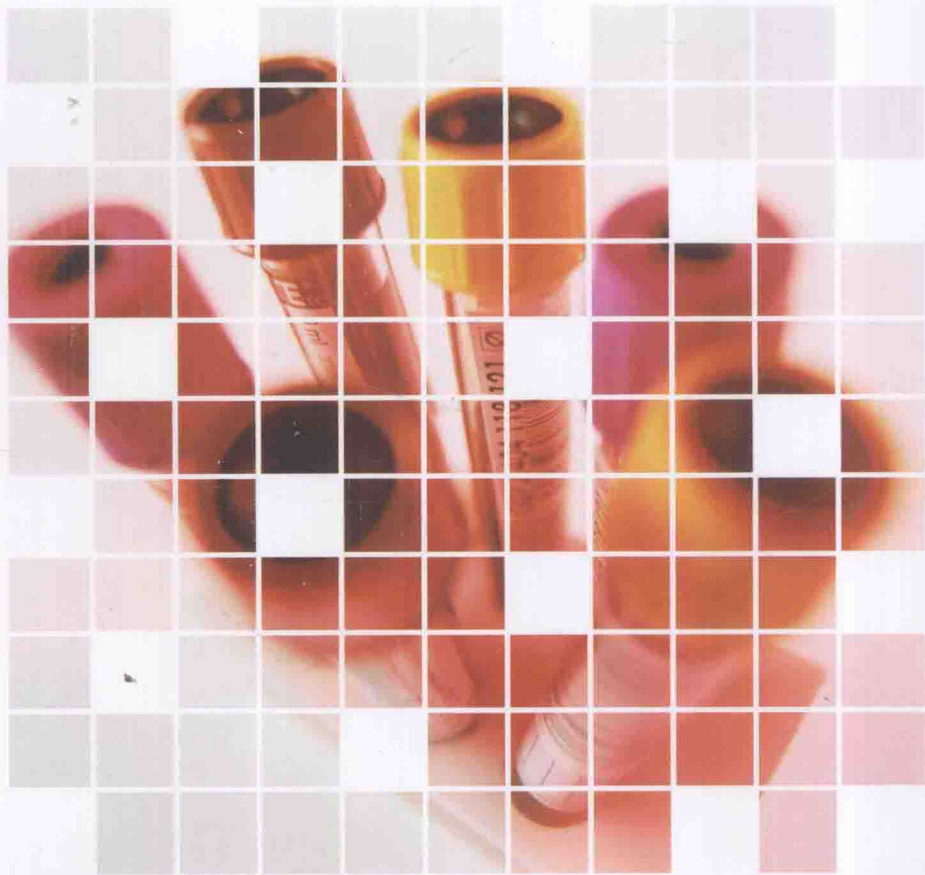


中国医学科学院 北京协和医学院
血液学研究所 血液病医院

血液病诊疗规范

Current Practice of Blood Diseases

王建祥◎主编



中国协和医科大学出版社

血液病诊疗规范

中国医学科学院北京协和医学院
血液学研究所血液病医院

主 编 王建祥

副主编 杨仁池 肖志坚 张凤奎 李 睿

编 者 (按姓氏笔画排序)

井丽萍	王 迎	王建祥	邓书会	冯四洲
刘 宏	刘 薇	刘华林	刘兵城	安 刚
齐军元	何 祎	张 丽	张 莉	张 磊
张凤奎	李 睿	李增军	杨仁池	肖志坚
邱录贵	邹德慧	陈晓娟	周 康	周泽平
周春林	易树华	林 冬	竺晓凡	郑以州
施 均	赵耀中	徐 燕	徐泽锋	秘营昌
郭 晔	隋伟薇	傅明伟	韩明哲	薛 峰

 中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

血液病诊疗规范 / 王建祥主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2014. 4
ISBN 978-7-5679-0048-6

I. ①血… II. ①王… III. ①血液病-诊疗-规范 IV. ①R552-65

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 042765 号

血液病诊疗规范

主 编: 王建祥
责任编辑: 韩 鹏
助理编辑: 杨小杰

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京佳艺恒彩印刷有限公司

开 本: 889×1194 1/16 开
印 张: 27.75
字 数: 700 千字
版 次: 2014 年 7 月第 1 版 2014 年 7 月第 1 次印刷
印 数: 1—3000
定 价: 65.00 元

ISBN 978-7-5679-0048-6

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

前 言

现阶段公立医院改革是国家医药卫生体制改革的关键，开展临床路径，实施规范化诊疗是公立医院改革的重要内容之一。推动规范化诊疗工作，对于提高医院管理水平，增进医疗质量，控制医疗费用等都具有十分重要的作用。根据国家公立医院改革的要求及结合血液系统疾病的特点，按照开展临床路径工作的要求，我院特组织专家讨论、撰写和编制了这本《血液病诊疗规范》。

本书是结合中国医学科学院血液病医院数十年对血液病研究经验和目前的临床研究前沿诊疗技术汇聚而成的指导性书籍，涉及目前常见的成人及儿童多种血液系统疾病，可以有效地帮助医务人员更好地掌握血液病的诊断及治疗过程，规范血液系统疾病诊疗行为，保障医疗质量与安全，更好地为患者服务。

本书是国内第一部血液系统疾病诊疗规范专著，涉及血液系统各类疾病，全书共分为七章：第一章主要为各类白血病的临床诊疗规范；第二章主要为各类淋巴瘤的临床诊疗规范；第三章主要为各类贫血的临床诊疗规范；第四章主要为各类出凝血疾病的临床诊疗规范；第五章主要为各类骨髓增生性疾病的临床诊疗规范；第六章主要为造血干细胞移植的临床诊疗规范；第七章主要为儿童血液病的临床诊疗规范。

本书是一本临床实用型专著，读者对象主要定位于各级和各科医师、护理人员、检验技术人员、高等院校师生及研究生等。

尽管我们在本书编写过程中查阅了国内外相关文献资料，但由于医学发展日新月异，书中难免存在遗漏、待商榷之处，恳请同道批评指正。

本书的出版得益于作者的长夜青灯，编辑的工笔匠心，此外，本书作为“十二五”重大新药创制国家科技重大专项“重大血液病新药临床评价研究技术平台体系建设”课题成果的重要组成部分，也获得了该课题的资助。在此，对本书的出版做出贡献的单位和个人一并致以深切谢意。

编 者

2014年6月

目 录

第一章 白血病

- 第一节 急性白血病诊疗常规 (2)
- 第二节 Ph (+) 急性淋巴细胞白血病诊疗规范 (5)
- 第三节 急性淋巴细胞白血病诊疗规范 (16)
- 第四节 急性髓系白血病诊疗规范 (28)
- 第五节 急性早幼粒细胞白血病诊疗规范 (43)
- 第六节 慢性髓细胞白血病诊疗规范 (55)
- 第七节 血液科抗生素使用原则 (67)

第二章 淋巴瘤

- 第一节 恶性淋巴瘤诊查规范 (70)
- 第二节 霍奇金淋巴瘤诊疗规范 (72)
- 第三节 慢性淋巴细胞白血病诊疗规范 (80)
- 第四节 滤泡性淋巴瘤诊疗规范 (91)
- 第五节 边缘区 B 细胞淋巴瘤诊疗规范 (101)
- 第六节 淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症诊疗规范 (115)
- 第七节 套区细胞淋巴瘤诊疗规范 (123)
- 第八节 弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊疗规范 (139)
- 第九节 Burkitt 淋巴瘤诊疗规范 (159)
- 第十节 外周 T 细胞淋巴瘤诊疗规范 (176)
- 第十一节 浆细胞肿瘤诊疗规范 (184)
- 第十二节 多发性骨髓瘤诊疗规范 (190)

第三章 贫血

- 第一节 阵发性睡眠性血红蛋白尿症诊疗规范 (204)

第二节	再生障碍性贫血诊疗规范	(210)
第三节	纯红细胞再生障碍性贫血诊疗规范	(218)
第四节	巨幼细胞贫血诊疗规范	(224)
第五节	自身免疫性溶血性贫血临床路径	(228)
第六节	全血细胞减少诊疗规范	(233)
第七节	缺铁性贫血诊疗规范	(235)
第八节	先天性再生障碍性贫血诊疗规范	(239)
第九节	遗传性球形红细胞增多症诊疗规范	(243)
第十节	疑诊后天获得性溶血性贫血诊疗规范	(245)
第十一节	疑诊先天性溶血性贫血诊疗规范	(247)

第四章 出凝血疾病

第一节	特发性血小板减少性紫癜诊疗规范	(250)
第二节	血栓性血小板减少性紫癜诊疗规范	(257)
第三节	过敏性紫癜诊疗规范	(264)
第四节	凝血因子缺乏诊疗规范	(269)
第五节	血友病 A 诊疗规范	(273)
第六节	血友病 B 诊疗规范	(279)
第七节	弥散性血管内凝血诊疗规范	(284)
第八节	血管性血友病诊疗规范	(289)
第九节	血小板无力症诊疗规范	(295)

第五章 骨髓增生性疾病

第一节	慢性嗜酸性粒细胞白血病和高嗜酸性粒细胞综合征诊疗规范	(300)
第二节	骨髓增生异常综合征诊疗规范	(303)
第三节	原发性骨髓纤维化诊疗规范	(311)
第四节	红细胞增多症诊疗规范	(316)
第五节	血小板增多症诊疗规范	(319)

第六章 造血干细胞移植

第一节	中性粒细胞缺乏伴发热患者抗感染防治规范	(323)
第二节	异基因造血干细胞移植（同胞/半倍体/无关）诊疗规范	(333)

第三节	造血干细胞采集术诊疗规范	(346)
第四节	造血干细胞移植适应证	(367)
第五节	自体造血干细胞移植诊疗规范	(373)

第七章 儿科白血病

第一节	儿童急性早幼粒细胞白血病诊疗规范	(384)
第二节	儿童急性淋巴细胞白血病诊疗规范	(397)
第三节	儿童急性髓系白血病（非 APL）诊疗规范	(417)

附 录

本书常见药物缩写	(433)
----------------	-------

第一节 急性白血病诊疗常规

一、急性白血病门诊检查常规

(一) 必要检查

1. 常规 血常规。
2. 骨髓
 - (1) 骨髓分类：应包括三系病态造血的具体描述。
 - (2) 骨髓活检病理：石蜡包埋，同时进行骨髓病理免疫组织化学染色；髓系加 NPM1。
 - (3) 细胞组织化学。
 - (4) 染色体核型。
 - (5) 细胞免疫表型分析：流式细胞仪免疫表型分析。

(二) 需要检查

1. 骨髓/外周血

- (1) 分子遗传学：待初步诊断确立并根据患者治疗意愿选择检测项目：AML1/ETO（定量）、MLL/AF4、MYH11/CBF β （定量）、PML-RARA（定量）、BCR/ABL P210、BCR/ABL P190、TEL/AML1（ETV6-RUNX1）、E2A/PBX1（TCF3-PBX1）、SIL/TEL1、FLT3/ITD、FLT3/TKD、NPM1 突变、c-Kit 突变、CEBP α 突变。
- (2) 电镜形态及免疫组织化学。

(三) 可选检查

1. 常规 尿常规、便常规+潜血、血型（需急诊输注血制品者）。
2. 生化 需要急诊进一步治疗的患者应当依照临床情况进行以下检查：
 - (1) 肝肾功能、空腹血糖。
 - (2) 乙肝两对半、丙肝抗体、甲肝抗体，HIV 及梅毒抗体。
 - (3) 电解质六项。
 - (4) 乳酸脱氢酶及同工酶。
 - (5) 凝血八项。
3. 其他 心电图、X 线胸片/肺 CT、腹部 B 超。

二、急性白血病的支持对症治疗

(一) 抗生素的使用

发热患者建议立即进行病原微生物培养并使用抗生素，有明确脏器感染患者应根据感染部位及病原微生物培养结果选用相应抗生素，同时治疗用药的选择应综合患者病情及抗菌药物特点制定。详情参见血液科患者的抗生素使用原则。

(二) 血制品输注

1. 输注指征 浓缩红细胞：Hb<80g/L 或贫血症状明显建议输注，有心功能不全者可放宽输血指征。

血小板： $PLT < 20 \times 10^9/L$ 或有活动性出血时建议输注单采血小板，若存在弥散性血管内凝血（DIC）倾向，则 $PLT < 50 \times 10^9/L$ 即应输注单采血小板。

2. 照射和过滤 接受免疫抑制性治疗（干细胞移植或使用氟达拉滨时），血制品输注前应当接受照射和（或）过滤处理。

（三）高白细胞的处理

多数患者在诊断明确后通过药物治疗可迅速降低白血病细胞负荷，但少数患者因高白细胞淤滞导致生命危险时可行白细胞分离术。但在 APL 患者不推荐使用白细胞分离术。

（四）患者及家属知情同意

患者入院后应尽快进行医患沟通，患者及家属签署以下同意书：病重或病危通知书、化疗知情同意书、输血知情同意书、骨穿同意书、腰穿同意书、静脉插管同意书（有条件时）、患者标本留取知情同意书。

（五）肿瘤溶解综合征的预防

在利尿的同时加强水化及碱化，注意水电解质的平衡。白血病细胞增多迅速、高尿酸、出现肾功能损伤迹象的患者在化疗期间可考虑使用别嘌醇或拉布立酶。

（六）化疗期间脏器功能损伤的相应防治

镇吐、保肝、水化、碱化、防治尿酸肾病（别嘌醇）、抑酸剂等。

（七）造血生长因子

化疗后中性粒细胞绝对值（ANC） $\leq 1.0 \times 10^9/L$ ，可使用粒细胞集落刺激因子（G-CSF） $5 \mu g/(kg \cdot d)$ 。

（八）出凝血异常的纠正

APL 患者往往合并严重的出凝血异常，临床出血症状严重，应当积极输注血小板维持血小板计数在 $30 \times 10^9/L$ 以上，若合并重要脏器出血/DIC 的患者应维持血小板在 $50 \times 10^9/L$ 以上；积极输注新鲜血浆、冷沉淀、纤维蛋白原等维持纤维蛋白原在 $1.5g/L$ 以上，维持 PT、KPTT 接近正常。应当每日监测出凝血、临床出血症状，可采用小剂量肝素和抗纤溶药物，直至出凝血异常得到纠正。

（九）分化综合症的防治

ATRA 或亚砷酸诱导治疗中约 70% 以上的患者出现不同程度的白细胞增多，约 30% 患者出现分化综合征表现，合并应用化疗后严重分化综合征发生率降至 5%~7%。如果患者存在分化综合征的迹象，如发热、白细胞快速增多、气短、低氧血症、胸腔或心包积液，应当密切监测液体潴留以及肺功能情况并及时应用足量糖皮质激素进行防治。可应用地塞米松 $10 \sim 20mg/d$ ，3~5 天症状缓解后逐渐减量至停药。严重低氧血症时应当暂停维 A 酸的使用直至症状完全缓解。

（十）某些常用药物副作用防治

1. 糖皮质激素 使用期间注意防治溃疡病、感染以及继发性糖尿病。
2. 门冬酰胺酶 使用期间注意过敏反应、出凝血异常、肝功能损害，应予以及时对症支持治疗，Ph（+）ALL 诊断确立后应停止使用门冬酰胺酶（ASP）。
3. 环磷酰胺 应用期间加强碱化水化，应用美司钠解救避免发生出血性膀胱炎。
4. 伊马替尼 使用期间若出现严重骨髓抑制合并严重全身性感染、严重消化道反应、伊马替尼相关的 3~4 级不良反应时可减量或暂时停药。
5. 亚砷酸 治疗前和治疗过程中应定期心电图检查 QT 间期，维持电解质尤其是血钾、镁、

钙在正常水平，避免合并使用其他引起 QT 间期延长的药物。注意血清肌酐水平。

6. 中大剂量阿糖胞苷

(1) 中枢神经系统毒性：尤其是肾功能损伤的患者接受中大剂量阿糖胞苷治疗时应当注意中枢神经系统毒性。每次治疗前应当检查患者是否存在眼球震颤、口齿不清以及不对称运动等。如果患者出现中枢神经系统毒性应当立即停药，后续治疗中不应当再次尝试。

(2) 肾功能损伤：如果出现肿瘤溶解导致的血清肌酐升高，立即停用大剂量阿糖胞苷直至血清肌酐水平恢复正常。

(3) 发热：部分患者治疗过程中出现非感染相关的发热，可对症应用糖皮质激素。输注前或阿糖胞苷配制液中加入小剂量糖皮质激素可明显降低发热的发生。

(4) 结膜炎：部分患者治疗过程中出现结膜炎，多为非感染性。大剂量阿糖胞苷使用过程中常规使用皮质醇类眼药水可预防和治疗结膜炎。

(十一) 化疗前后肝炎病毒监测

联合化疗、免疫抑制性治疗均可能激活患者体内肝炎病毒复制，尤其是乙型肝炎病毒的激活导致暴发性乙型肝炎危及生命。化疗前应常规进行肝炎病毒筛查，对于 HBeAg 阳性或存在 HBV-DNA 复制的慢性乙型肝炎患者或病毒携带者在接受化疗期间应当接受有效的抗病毒治疗。目前常用药物有拉米夫定、恩替卡韦等。治疗期间应当定期监测病毒复制以及肝功能情况。

(周春林 秘营昌)

第二节 Ph (+)急性淋巴细胞白血病诊疗规范

一、Ph (+) 急性淋巴细胞白血病诊断

(一) 目的

确立 Ph (+) 急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 一般诊疗的标准操作规程, 确保患者诊疗的正确性和规范性。

(二) 范围

适用 Ph (+) 急性淋巴细胞白血病患者的诊疗。

(三) 诊断依据与要点

1. 诊断依据 根据《World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetic of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue》(2008), 《血液病诊断及疗效标准》(第三版, 科学出版社)。

2. 诊断要点及鉴别诊断

(1) 诊断要点: 在明确 ALL 诊断基础上, 遗传学分析发现 Ph 染色体 或 BCR/ABL 融合基因。

(2) 鉴别诊断: 详见第一章第二节急性淋巴细胞白血病诊疗规范。

(四) 诊断规程

1. 采集病历

(1) 现病史: 应包括患者症状 (贫血、出血、感染以及髓外浸润等相关症状)、初始时间、严重程度以及相关治疗情况。

(2) 既往史、个人史: 应包括是否有肿瘤病史以及肿瘤家族史; 询问其他重要脏器疾病史。

(3) 体检: 应包括贫血、出血相关体征, 肝、脾、淋巴结肿大情况, 有无感染病灶等。

2. 入院检查

(1) 初诊时

1) 必要检查

A. 常规: 血常规、尿常规、便常规+潜血、血型。

B. 骨髓: ①骨髓细胞形态; ②骨髓分类 (应包括三系病态造血的具体描述); ③骨髓病理: 骨髓活检病理 (石蜡包埋, 同时进行骨髓病理免疫组织化学染色); ④骨髓细胞组织化学: 全套组化; ⑤骨髓细胞免疫表型: 流式细胞仪免疫表型分析。

C. 遗传学: ①细胞遗传学: 染色体核型 (包括荧光原位免疫杂交: BCR/ABL); ②分子遗传学: FLT3/ITD、FLT3/TKD、BCR/ABL P210 定量、BCR/ABL P190 定量。

D. 血生化: 肝肾功能、空腹血糖、乙肝两对半、丙肝抗体、甲肝抗体、电解质六项、乳酸脱氢酶及同工酶、心肌酶谱。

E. 出凝血: 凝血八项。

F. 细菌、真菌培养+药敏: 入院时常规送鼻、咽、肛周、痰培养及感染部位分泌物培养。住院中体温大于 38.5℃, 持续 2 天以上, 非感染原因难以解释者送可疑部位分泌物培养。

J. 其他: 心电图、X 线胸片/胸部 CT、腹部 B 超。

2) 需要检查: ①髓外浸润: 病理活检, 免疫组化; ②其他: 眼底、口腔、耳鼻咽喉检查。

3) 可选检查

A. 骨髓细胞形态: 电镜形态及免疫组织化学。

B. 骨髓细胞化学: N-ALP、PAS、铁染色、巨核细胞酶标。

C. 分子遗传学: ①TCR/IGH 重排、IKZF1 突变、MYC 突变、CRFL2 BAALC、EGR、MN1 表达水平; ②MLL、EVI1 等相关基因异常筛查; ③MicroRNA 筛查; ④脑脊液检查 (疑存在中枢神经系统白血病时): 包括压力、常规、生化、 β_2 -微球蛋白, 流式细胞仪白血病细胞检测。

D. 免疫学: 免疫球蛋白定量、淋巴细胞亚群。

(2) 诱导治疗期 必要检查: ①骨髓形态: 诱导治疗第 14 天及疗程结束后 2 周内; ②遗传学检测: 诱导治疗结束后 2 周内行染色体核型、BCR/ABL 荧光原位免疫杂交、BCR/ABL 融合基因定量; ③流式残留病监测: 细胞免疫表型分析残留病水平。

(3) 缓解后治疗期

1) 必要检查: ①骨髓形态: 每次化疗前进行, 评价骨髓缓解状态; 维持治疗阶段每 3 月进行一次; ②遗传学: 染色体核型及免疫荧光原位杂交: 初诊时存在异常复查至正常; ③分子遗传学: 分子生物学标志检测: BCR/ABL 融合基因定量检测每次化疗前进行, 维持治疗阶段每 3 月进行一次; ④流式残留病监测 (注明治疗前特点): 诱导治疗结束、早期强化结束、晚期巩固结束、维持治疗阶段每 3 月进行。

2) 可选检查: 淋巴细胞亚群、免疫球蛋白定量于缓解后、3、6、12、18、24、36 个月复查, 维持治疗结束后每年复查 1 次连续 2 年。

(4) 复发后

1) 必要检查: 骨髓分类、染色体核型、流式细胞仪免疫表型分析、分子遗传学检查 (参见初诊时)。

2) 可选检查: 外周血淋巴细胞亚群、免疫球蛋白定量。

(五) 治疗方案的选择

ALL 初步诊断确立尽快行诱导治疗, 待遗传学结果回报确认 Ph (+) ALL 诊断后加用酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs, 如伊马替尼), 行 HLA 配型寻找潜在供者, 择机 CR1 期行造血干细胞移植 (图 1-2-1)。

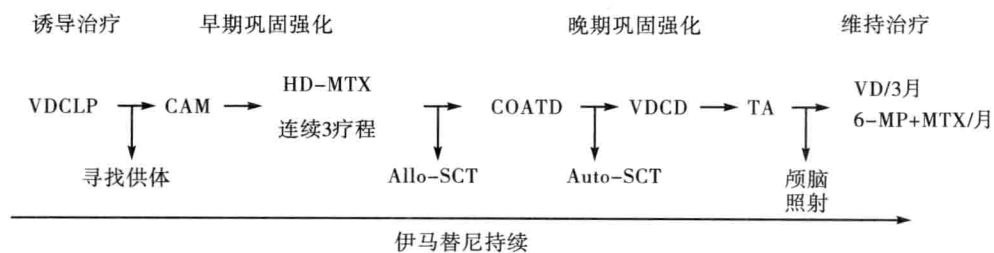


图 1-2-1 成人 Ph (+) ALL 治疗方案组成

注: ①诱导治疗的第 14 天行骨髓穿刺, 预测疗效, 调整治疗, 明确诊断为 Ph (+) ALL 者, 诱导治疗第 15 天开始加用伊马替尼并停止门冬酰胺酶的使用; ②诱导治疗第 28~35 天进行骨髓穿刺检查, 判断疗效; ③巩固强化及维持治疗期间择机行腰穿及鞘注

1. 预处理 (CP)

环磷酰胺 (CTX) $200 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 第 -2~0 天, 泼尼松 (Pred) $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 第 -2~0

天。白细胞计数 $>30 \times 10^9/L$ 或者髓外肿瘤细胞负荷大（肝、脾、淋巴结肿大明显者）的患者建议接受预处理避免肿瘤溶解综合征。同时注意水化、碱化利尿。

2. 诱导化疗方案（VDCLP+IM）

长春新碱（VCR） $1.5 \text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，最大剂量每次不超过 2mg，第 1、8、15、22 天（可依照个体情况以长春地辛每次 4mg 取代 VCR）。

柔红霉素（DNR） $40 \text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，或去甲氧柔红霉素（IDA） $8 \text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，第 1~3 天，第 15~16 天（依照血常规、第 14 天骨髓情况以及患者临床情况进行调整）。

环磷酰胺（CTX） $750 \text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 第 1 天、第 15 天。

门冬酰胺酶（ASP） $6000 \text{U}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，第 5、8、11、14 天。

泼尼松（Pred） $1 \text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，第 1~14 天，第 15~28 剂量减半。

伊马替尼（IM） $400 \sim 600 \text{mg}/\text{d}$ ，第 15 天加用，若诱导治疗获得完全缓解则持续应用至 HSCT；若诱导治疗未缓解，行 BCR/ABL 突变分析，调整 TKI 的使用，进入挽救治疗。诱导治疗缓解患者行巩固治疗。

若患者年龄 >60 岁、严重的脏器功能不良或疾病，可选用 VID 方案（VCR+IM+DEX/Pred）作为诱导方案，剂量及使用方法同前述 VDCLP+IM 方案。

诱导治疗疗效的判断：所有患者诱导治疗第 14 天行骨髓穿刺，预测疗效，调整治疗，28~35 天行骨髓形态学、遗传学检测，判断血液学和分子学疗效。诱导治疗缓解者尽快行三联鞘注 1~2 次。

3. 早期巩固强化化疗（巩固强化期间应持续应用伊马替尼）

(1) CAM：CTX $0.75 \text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，第 1 天，第 8 天；阿糖胞苷（Ara-C） $100 \text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，第 1~3 天，第 8~10 天；巯嘌呤（6-MP） $60 \text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，第 1~7 天，血象恢复后（白细胞计数 $\geq 1 \times 10^9/L$ ，血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ ）行三联鞘注 1~2 次。

(2) HD-MTX：MTX $3.0 \text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，第 1、8、22 天；第 1、8、22 天行三联鞘注；前次用药后肝功能仍异常、血细胞计数仍处于抑制状态者可适当顺延用药。

4. 晚期强化 治疗分层：有条件进行同种异基因干细胞移植者早期强化结束后尽早接受移植。

(1) 异基因干细胞移植；有 HLA 配型相合同胞供者或无关供者，HLA 部分相合的家族供者，行异基因造血干细胞移植（SCT），伊马替尼 $400 \sim 600 \text{mg}/\text{d}$ 持续服用至预处理方案开始（估计用药周期为 5~6 个月）。在治疗过程中，每疗程均监测 BCR/ABL 融合基因水平，有继续下降趋势的可在完成 3 个疗程的强化治疗后进行干细胞移植；若融合基因表达呈上升趋势则直接进行移植。异基因 SCT 后不再使用伊马替尼，除非存在分子生物学或血液学复发的证据。无供体、无条件或其他原因不能行干细胞移植治疗者，继续接受巩固强化化疗和伊马替尼的联合治疗。伊马替尼根据个人经济能力决定，无应用条件者按计划化疗，化疗结束后予干扰素维持治疗。

(2) 联合化疗/自体干细胞移植

1) COATD 方案（V）

CTX $750 \text{mg}/\text{m}^2$ ，静脉滴注，第 1 天。

VCR 2mg，iv，第 1 天。

Ara-C $100 \text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，静脉滴注，第 1~5 天。

替尼泊苷（VM-26） $100 \text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，静脉滴注，第 1~3 天；地塞米松（DXM） $8 \text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 7$ 天（口服或静滴）。

血象恢复后（白细胞计数 $\geq 1 \times 10^9/L$ ，血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ ）行三联鞘注 1~2 次。

2) 自体干细胞移植（ABMT）：COATD 方案治疗结束后分子学阴性的患者可选择 ABMT，ABMT 后的患者可予继续伊马替尼维持治疗 2 年，不再进行剩余疗程的治疗。

3) VDCD 方案 (VI) (再诱导治疗): 未接受 Allo-SCT 或 ABMT 的患者接受以下方案治疗:
VCR 2mg, iv, 第 1、8、15、22 天。

DNR 30mg/m², 静脉滴注, 第 1~3 天。

CTX 750mg/m², 静脉滴注, 第 1、15 天 (美司钠解救)。

DXM 8mg/(m²·d), 第 1~7 天, 第 15~21 天 (口服或静滴)。血象恢复后 (白细胞计数 ≥ 1×10⁹/L, 血小板计数 ≥ 50×10⁹/L) 行三联鞘注 1~2 次。

4) TA 方案 (VIII)

VM-26 100mg/(m²·d), 静脉滴注, 第 1~3 天。

Ara-C 100 mg/(m²·d), 静脉滴注, 第 1~5 天。

血象恢复后 (白细胞计数 ≥ 1×10⁹/L, 血小板计数 ≥ 50×10⁹/L) 行三联鞘注 1~2 次。

5. 维持治疗

(1) 含伊马替尼维持治疗方案: 未行干细胞移植者建议使用伊马替尼作为维持治疗。

1) 缓解后 2 年内

VCR 1.4mg/m² (单次最大剂量 2mg), 每 3 个月一次。

DXM 8mg/(m²·d), 第 1~7 天, 每 3 个月一次。

6-MP [或 6-硫鸟嘌呤 (6-TG)] 60~75mg/(m²·d), 5 天/月。

MTX 20mg/m², 1 次/月。

IM 400~600mg/d, 持续应用。

2) 缓解后第三年

IM 400~600mg/d, 1 月/半年。

(2) 不包含伊马替尼的维持治疗方案: 干扰素为主方案, 无条件使用伊马替尼者采用干扰素维持治疗, 300 万单位/次, 1 次/隔日, 至缓解后 3 年。

(3) 常规化疗方案: 无条件使用伊马替尼/干扰素患者仍以 MM 方案为主要维持治疗, 间断予 MOACD 巩固强化 (详情参见第一章第三节急性淋巴细胞白血病治疗规范“维持治疗”)。

6-MP 60 mg/(m²·d), 口服, 第 1~7 天。

MTX 20 mg/(m²·d), 口服, 第 8 天。

强化治疗: MOACD 方案。

MTZ 8mg/m², 静脉滴注, 第 1、2 天。

VCR 2mg, iv, 第 1 天。

CTX 600mg/m², 静脉滴注, 第 1 天。

Ara-C 100mg/(m²·d), 静脉滴注, 第 1~5 天。

DXM 6mg/(m²·d), 口服或静脉滴注, 第 1~7 天。

6. 中枢神经系统白血病 (CNSL) 预防治疗

(1) 三联鞘注: 三联鞘注为 CNSL 的预防及治疗的主要方式, 病程中未诊断 CNSL 的患者应鞘注 16 次, 巩固治疗结束后应完成 8~12 次, 维持治疗阶段强化治疗同时进行预防性鞘注。诱导治疗结束血象恢复后 (中性粒细胞计数 ≥ 1×10⁹/L, 血小板计数 ≥ 100×10⁹/L, 外周血无原始细胞) 进行首次鞘内注射 (三联, 每周鞘注不超过 2 次) 并用流式细胞术进行脑脊液白血病细胞分析。

病程中出现 CNSL 者, 应每周鞘注 2 次直至症状体征好转、脑脊液检测正常, 此后每周一次连续 4~6 周, 未行颅脑放射预防者行颅脑脊髓分次放疗 24Gy。

鞘注方案如下: 液体量不足时用生理盐水补充; 甲氨蝶呤 (MTX) 10mg; 阿糖胞苷 (Ara-C) 50mg; 地塞米松 (DXM) 10mg。

(2) 颅脑/脊髓放疗: 拟行干细胞移植者移植前不建议行颅脑放疗预防 CNSL, 无移植条件的

30 岁以上的患者一般巩固强化治疗全部结束后进行颅脑分次（10~12 次）照射，总量 18~20Gy；如行脊髓照射，剂量为 12Gy。有 CNSL 的证据者照射剂量为 24Gy，照射野为颅脑+脊髓。

已行颅脑照射的患者，若无 CNSL 的证据则半年内不进行鞘注治疗。放疗期间可予伊马替尼维持治疗。

7. 诱导以及巩固治疗结束后的随访监测治疗：患者维持治疗期间定期检测血象、骨髓形态、染色体、BCR/ABL 融合基因检测，每 3 月复查一次，有条件应行免疫功能监测（包括免疫球蛋白定量、免疫细胞亚群分析）。

8. 难治复发患者的治疗

- (1) 临床试验。
- (2) HD-MTX+ASP/Ara-C。
- (3) VDCLP 再诱导。
- (4) Allo-HSCT。
- (5) 二代 TKI 联合化疗。
- (6) 支持治疗。

二、化疗前准备

见第一章第一节急性白血病诊疗常规。

三、化疗开始于入院第 3~5 天

四、化疗后恢复期 35 天内，必须复查的检查项目

1. 血常规、血生化、电解质。
2. 脏器功能评估。
3. 骨髓检查。
4. 微小残留病变检测。

五、化疗中及化疗后治疗

（一）感染防治

参见第一章第七节血液科抗生素使用原则。

（二）脏器功能损伤的相应防治及其他支持对症治疗

见第一章第一节急性白血病诊疗常规。

六、出院标准

1. 一般情况良好。
2. 没有需要住院处理的并发症和（或）合并症。

七、初治 Ph (+) 急性淋巴细胞白血病临床治疗表单

适用对象：第一诊断为 Ph (+) 急性淋巴细胞白血病诱导化疗

患者姓名：_____ 性别：_____ 年龄：_____ 门诊号：_____ 住院号：_____

住院日期：_____年__月__日 出院日期：_____年__月__日 标准住院日：35 天内

时间	住院第 1 天	住院第 2 天
主要诊疗工作	<input type="checkbox"/> 向家属告知病重或病危并签署病重或病危通知书 <input type="checkbox"/> 患者家属签署骨穿同意书、腰穿同意书、输血知情同意书、静脉插管同意书（条件允许时） <input type="checkbox"/> 询问病史及体格检查 <input type="checkbox"/> 完成病历书写 <input type="checkbox"/> 开化验单 <input type="checkbox"/> 上级医师查房与化疗前评估 <input type="checkbox"/> 根据血象及凝血象决定是否成分输血、是否白细胞单采、是否使用 CTX/激素	<input type="checkbox"/> 上级医师查房 <input type="checkbox"/> 完成入院检查 <input type="checkbox"/> 骨穿：骨髓形态学检查、免疫分型、细胞遗传学、组合融合基因和预后相关基因突变检测 <input type="checkbox"/> 根据骨髓、血象及凝血象决定是否成分输血、是否白细胞单采、是否使用 CTX/激素 <input type="checkbox"/> 完成必要的相关科室会诊 <input type="checkbox"/> 住院医师完成上级医师查房记录等病历书写
重要医嘱	长期医嘱： <input type="checkbox"/> 血液病一级护理常规 <input type="checkbox"/> 饮食：◎普食◎糖尿病饮食◎其他 <input type="checkbox"/> 抗生素（必要时） <input type="checkbox"/> 补液治疗（水化、碱化） <input type="checkbox"/> 其他医嘱 临时医嘱： <input type="checkbox"/> 血、尿、便常规，血型，血生化，电解质，凝血功能，输血前检查 <input type="checkbox"/> 预约 X 线胸片、心电图、腹部 B 超 <input type="checkbox"/> 预约超声心动（视患者情况而定） <input type="checkbox"/> 静脉插管术（条件允许时） <input type="checkbox"/> 病原微生物培养（必要时） <input type="checkbox"/> 输血医嘱（必要时） <input type="checkbox"/> 白细胞单采术（必要时） <input type="checkbox"/> CTX（必要时） <input type="checkbox"/> 激素 <input type="checkbox"/> 其他医嘱	长期医嘱： <input type="checkbox"/> 患者既往基础用药 <input type="checkbox"/> 抗生素（必要时） <input type="checkbox"/> 补液治疗（水化、碱化） <input type="checkbox"/> 防治尿酸肾病（别嘌吟醇） <input type="checkbox"/> 其他医嘱 临时医嘱： <input type="checkbox"/> 骨穿 <input type="checkbox"/> 骨髓形态学、免疫分型、细胞遗传学、组合融合基因和预后相关基因突变检测 <input type="checkbox"/> 血常规 <input type="checkbox"/> 输血医嘱（必要时） <input type="checkbox"/> 白细胞单采术（必要时） <input type="checkbox"/> CTX（必要时） <input type="checkbox"/> 激素 <input type="checkbox"/> 其他医嘱
主要护理工作	<input type="checkbox"/> 介绍病房环境、设施和设备 <input type="checkbox"/> 入院护理评估	<input type="checkbox"/> 宣教（血液病知识）
病情变异记录	<input type="checkbox"/> 无 <input type="checkbox"/> 有，原因： 1. 2.	<input type="checkbox"/> 无 <input type="checkbox"/> 有，原因： 1. 2.
护士签名		
医师签名		

时间	住院第 3~5 天
主要 诊疗 工作	<input type="checkbox"/> 根据初步骨髓结果制定治疗方案 <input type="checkbox"/> 患者家属签署化疗知情同意书 <input type="checkbox"/> 住院医师完成病程记录 <input type="checkbox"/> 上级医师查房 <input type="checkbox"/> 化疗 <input type="checkbox"/> 重要脏器保护 <input type="checkbox"/> 镇吐
重 要 医 嘱	<p>长期医嘱： 化疗医嘱（以下方案选一）</p> <input type="checkbox"/> 预处理：CP：CTX 200mg/m ² ，第-2~第0天；PRED 1mg/kg，第-2~0天 <input type="checkbox"/> VDCLP+IM： VCR 2mg，第1、8、15、22天 DNR 40mg/m ² ，第1~3，15~16天 CTX 750mg/m ² ，第1天（减去预处理剂量）第15天 ASP 6000IU/m ² ，第5、8、11、14天 Pred 1mg/kg，第1~14天，第15~28天减量1/2 IM 400~600mg/d，第15天开始持续至 HSCT 前 <input type="checkbox"/> VIP： VCR 2mg，第1、8、15、22天 IM 400~600mg/d，诊断确定后开始 Pred 1mg/kg，第1~14天，第15~28天减量1/2 <input type="checkbox"/> 镇吐、抗感染等对症支持治疗医嘱 <input type="checkbox"/> 补液治疗（水化、碱化） <input type="checkbox"/> 重要脏器功能保护：防治尿酸肾病（别嘌醇）、保肝等 <input type="checkbox"/> 其他医嘱 <p>临时医嘱：</p> <input type="checkbox"/> 输血医嘱（必要时） <input type="checkbox"/> 心电监护（必要时） <input type="checkbox"/> 每周复查血生化、电解质 <input type="checkbox"/> 每周复查血常规 2~3 次 <input type="checkbox"/> 血培养（高热时） <input type="checkbox"/> 静脉插管维护、换药 <input type="checkbox"/> 其他医嘱
主要 护理 工作	<input type="checkbox"/> 随时观察患者病情变化 <input type="checkbox"/> 心理与生活护理 <input type="checkbox"/> 化疗期间嘱患者多饮水
病情 变异 记录	<input type="checkbox"/> 无 <input type="checkbox"/> 有，原因： 1. 2.
护士 签名	
医师 签名	