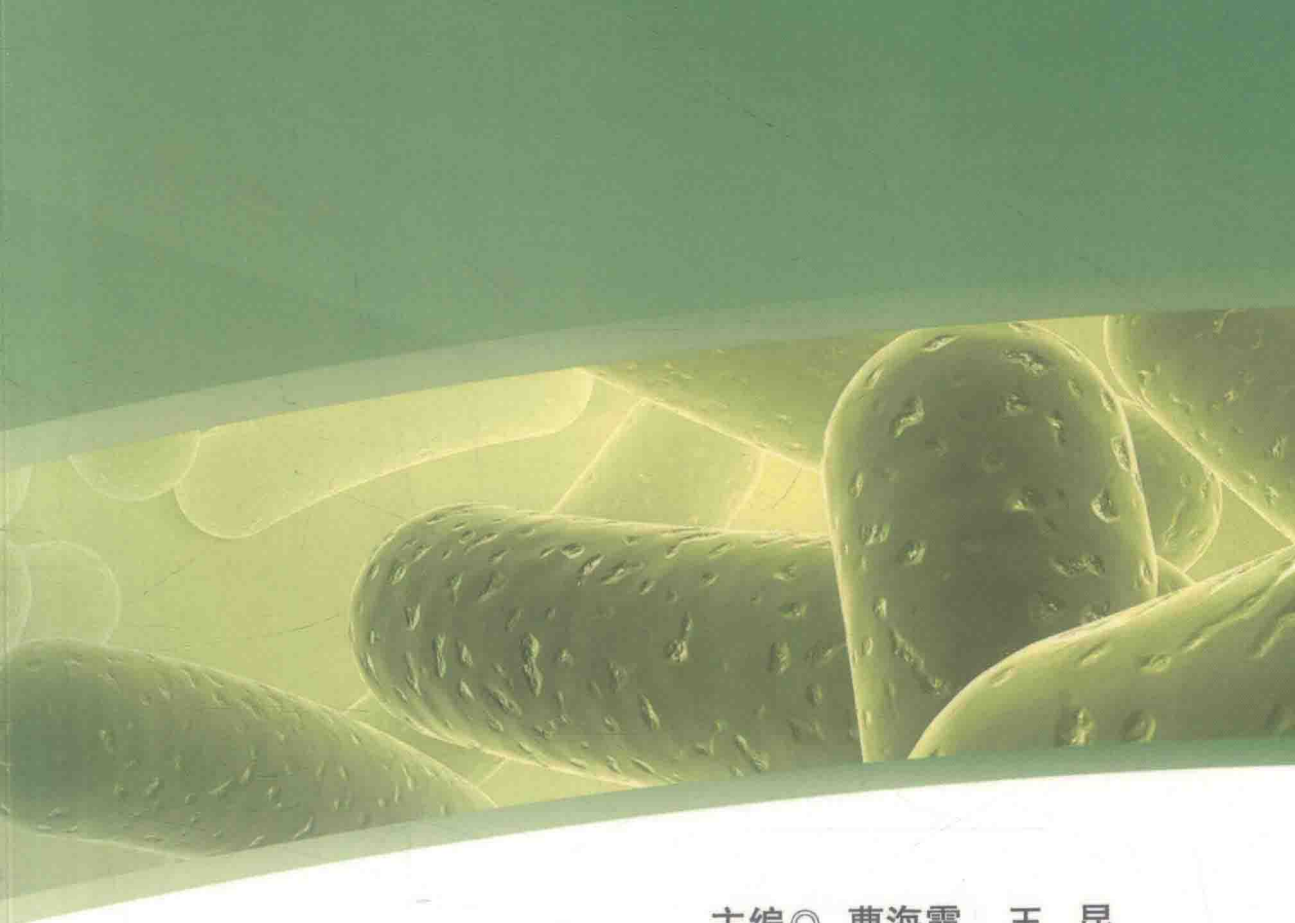


A microscopic view of cells, showing several elongated, rod-shaped cells with a textured surface, possibly representing bacteria or certain types of cells, set against a green background.

主编◎ 曹海霞 王 昆

儿童血液病与 干细胞移植

天津出版传媒集团



天津科学技术出版社

儿童血液病与干细胞移植

主编◎ 曹海霞 王 昆

天津出版传媒集团



天津科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

儿童血液病与干细胞移植 / 曹海霞等主编. — 天津:
天津科学技术出版社, 2018.5

ISBN 978-7-5576-5340-8

I. ①儿… II. ①曹… III. ①小儿疾病-血液病②儿
童-造血干细胞-干细胞移植 IV. ①R725.5

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第117549号

责任编辑: 王朝闻

天津出版传媒集团

 天津科学技术出版社

出版人: 蔡 颢

天津市西康路35号 邮编 300051

电话 (022) 23332372

网址: www.tjkjcs.com.cn

新华书店经销

北京虎彩文化传播有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 23.25 字数 550 000

2018年5月第1版第1次印刷 2018年9月第2次印刷

定价: 116.00元

《儿童血液病与干细胞移植》

编委会

主 编

曹海霞 王 昆

副主编

洪 军 徐 昕 文 元

编 委

(排名不分先后)

曹海霞	青海省妇女儿童医院
王 昆	青海省妇女儿童医院
洪 军	青海省妇女儿童医院
徐 昕	青海省妇女儿童医院
文 元	青海省妇女儿童医院
蒋秀莲	青海省妇女儿童医院
丁晓瑜	青海省妇女儿童医院
马 兰	青海省妇女儿童医院
王 辛	青海省妇女儿童医院
李煜琳	青海省妇女儿童医院

前 言

21 世纪是一个信息化的时代,医学领域知识的更新日新月异,分子生物学、细胞生物学、基因组学、遗传学和免疫学等基础学科的快速发展,为儿童血液病奠定了基础。基础学科的理论研究成果与儿童血液病的临床实际紧密结合,将极大地推动儿童血液病的综合防治,尤其是提高儿童恶性血液病包括儿童白血病、恶性肿瘤、血液免疫性疾病(如免疫性血小板减少症、自身免疫性溶血性贫血和再生障碍性贫血)及地中海贫血等困扰儿童长期生存的疾病的治愈率。为适应快速发展的儿科血液病科学,编者特编写了本书。

本书从临床工作角度,较为系统、扼要地介绍了小儿血液病的基础理论,国内常用实验室检查结果的临床意义和诊断价值。

由于编者水平有限,时间匆促,错误在所难免,敬请读者批评、指正。

编 者

目 录

第一篇 红细胞疾病

第一章 新生儿贫血	(2)
第一节 新生儿“生理性”贫血	(3)
第二节 新生儿失血性贫血	(4)
第三节 早产儿贫血	(8)
第四节 红细胞膜及酶缺陷与新生儿溶血	(11)
第五节 血红蛋白病与新生儿溶血	(11)
第六节 新生儿溶血性疾病	(12)
第七节 新生儿溶血病	(13)
第八节 先天性自身免疫性溶血性贫血	(22)
第九节 新生儿变性珠蛋白小体性溶血性贫血	(23)
第十节 先天性新生儿感染所致的溶血性贫血	(24)
第十一节 婴儿固缩红细胞增多症	(27)
第二章 铁代谢性疾病	(29)
第一节 缺铁性贫血	(29)
第二节 铁负荷过多	(34)
第三节 铁粒幼细胞性贫血	(35)
第三章 巨幼细胞性贫血	(38)
第一节 营养性巨幼细胞性贫血	(38)
第二节 幼年型恶性贫血综合征	(42)
第三节 维生素 B ₁₂ 反应性巨幼细胞性贫血	(43)
第四节 药物性巨幼细胞性贫血	(43)
第四章 骨髓再生不良综合征	(45)
第一节 红细胞再生不良	(46)
第二节 遗传性骨髓衰竭综合征	(55)
第三节 获得性再生障碍性贫血	(60)
第五章 自身免疫性溶血性贫血	(69)
第一节 温抗体型自身免疫性溶血性贫血	(70)

第二节	冷抗体型自身免疫性溶血性贫血	(73)
第三节	药物性免疫性溶血性贫血	(75)
第四节	特殊的免疫性溶血性贫血	(76)
第五节	阵发性睡眠性血红蛋白尿	(77)
第六章	红细胞膜缺陷所致的溶血性疾病	(80)
第一节	遗传性球形红细胞增多症	(80)
第二节	遗传性椭圆形红细胞增多症	(83)
第三节	遗传性口形红细胞增多症	(84)
第四节	棘细胞增多症	(85)
第七章	红细胞酶缺陷所致溶血性疾病	(87)
第一节	红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	(87)
第二节	葡萄糖磷酸异构酶缺乏症	(93)
第三节	丙酮酸激酶缺乏症	(94)
第四节	嘧啶-5'-核苷酸酶缺乏症	(95)

第二篇 白细胞疾病

第八章	中粒细胞疾病	(98)
第一节	中性粒细胞减少症	(98)
第二节	中性粒细胞减少症诊断与治疗	(105)
第三节	中性粒细胞功能不全综合征	(106)
第九章	嗜酸性粒细胞增多症	(111)
第一节	热带嗜酸性粒细胞增多症	(111)
第二节	过敏性肺炎	(112)
第三节	嗜酸性粒细胞增多性哮喘症	(113)
第四节	嗜酸性粒细胞肺浸润	(113)
第六节	嗜酸性粒细胞淋巴肉芽肿	(114)
第七节	高嗜酸性粒细胞综合征	(115)
第八节	特发性嗜酸性粒细胞增多综合征	(115)
第十章	白血病	(117)
第一节	病因学	(117)
第二节	肿瘤细胞动力学与化疗	(118)
第三节	儿童急性白血病类型	(123)
第四节	儿童急性淋巴细胞白血病	(123)
第五节	急性非淋巴细胞白血病	(141)

第六节	特殊类型白血病	(145)
第七节	中枢神经系统白血病	(160)
第八节	微量残留白血病	(163)
第九节	急性白血病疗效标准	(166)
第十节	慢性粒细胞白血病	(168)
第十一节	骨髓增生异常综合征	(174)
第十二节	类白血病反应	(179)
第十一章	淋巴增生性疾病	(181)
第一节	免疫母细胞性淋巴结病	(181)
第二节	良性淋巴瘤	(183)
第三节	多发性巨大淋巴结增生症	(183)
第四节	血管中心性免疫淋巴组织增生症	(184)
第五节	坏死增生性淋巴结病	(184)
第六节	EB 病毒相关的淋巴组织增生性疾病	(185)
第十二章	单核巨噬细胞系统疾病(组织细胞病)	(195)
第一节	组织细胞免疫功能及组织细胞病的分类	(195)
第二节	朗格汉斯细胞组织细胞增生症	(196)
第三节	单核巨噬细胞系组织细胞增生症	(203)
第四节	恶性组织细胞病	(208)
第五节	反应性组织细胞增多症	(211)
第十三章	恶性淋巴瘤	(213)
第一节	霍奇金淋巴瘤	(213)
第二节	非霍奇金淋巴瘤	(218)

第三篇 出血性疾病

第十四章	血小板增多症	(227)
第一节	原发性血小板增多症	(227)
第二节	继发性血小板增多症	(228)
第十五章	血小板功能缺陷病	(230)
第一节	血小板膜缺陷性疾病	(230)
第二节	血小板颗粒缺陷性疾病	(233)
第三节	血小板信号转导和释放缺陷症	(234)
第四节	原发性血小板第 3 因子缺乏症	(234)
第五节	继发性血小板功能异常	(234)

第十六章	凝血因子及抗凝血物质异常性出血性疾病	(237)
第一节	先天性纤维蛋白原缺乏症	(237)
第二节	先天性低纤维蛋白原血症	(238)
第三节	先天性异常纤维蛋白原血症	(238)
第四节	先天性凝血酶原缺乏症	(239)
第五节	先天性因子Ⅴ缺乏症	(239)
第六节	先天性因子Ⅶ缺乏症	(240)
第七节	血友病 A	(241)
第八节	血管性假血友病	(246)
第九节	血友病 B	(249)
第十节	先天性因子Ⅺ缺乏症	(250)
第十一节	先天性因子Ⅻ缺乏症	(251)
第十二节	维生素 K 依赖因子异常症	(251)
第十三节	弥散性血管内凝血	(256)
第十四节	原发性纤维蛋白溶解症	(265)
第十五节	抗凝物质所致的出血性疾病	(266)
第十六节	先天性抗凝功能异常疾病	(268)

第四篇 骨髓移植

第十七章	干细胞	(273)
第一节	胚胎干细胞和诱导性多能干细胞	(273)
第二节	成体干细胞与间充质干细胞	(274)
第十八章	造血与造血调控	(277)
第一节	人类造血的不同阶段	(277)
第二节	胚胎期血细胞发育	(278)
第三节	造血干细胞	(279)
第四节	骨髓造血微环境	(280)
第五节	造血干/祖细胞分离与检测	(281)
第十九章	细胞与干细胞治疗	(285)
第一节	供体淋巴细胞输注	(285)
第二节	特异性免疫细胞输注	(287)
第三节	间充质干细胞输注	(291)
第二十章	造血干细胞移植	(293)
第一节	造血干细胞移植种类	(293)

第二节 造血干细胞移植的适应证 (294)

第三节 骨髓移植 (298)

第四节 动员外周血 HSCT (299)

第五节 单倍体 HSCT (300)

第六节 脐血移植 (301)

第七节 混合造血干细胞移植 (303)

第八节 自体 HSCT (305)

第九节 造血干细胞移植前准备 (306)

第十节 预处理设计及各类方案 (315)

第十一节 造血干细胞移植后并发症及处理 (317)

第十二节 儿童造血干细胞移植的护理与饮食 (350)

第二十一章 骨髓细胞形态学检查方法 (356)

第一节 骨髓检查的适应证 (356)

第二节 骨髓标本采集 (357)

第三节 骨髓活检术 (359)

参考文献 (360)

第一篇 红细胞疾病

第一章 新生儿贫血

新生儿贫血(anemia of the newborn)的标准(妊娠 34 周以上):外周血血红蛋白(Hb)出生后 48 小时内 $\leq 160\text{g/L}$;出生后 49 小时 ~ 7 天 $\leq 145\text{g/L}$;出生 1 周后: $\leq 100\text{g/L}$;双胎儿:两个孪生儿之间血红蛋白相差 35 $\sim 50\text{g/L}$,低值者为贫血儿。

【病因】

包括出血、溶血和红细胞生成障碍三大类。

1. 出血

详见新生儿失血性贫血。

2. 溶血性贫血

常伴高间接胆红素血症。

(1) 先天性红细胞缺陷

1) 红细胞膜缺陷:遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞增多症、遗传性口形红细胞增多症及婴儿固缩红细胞增多症。

2) 血红蛋白病: α 地中海贫血、 β 地中海贫血、 γ 地中海贫血及不稳定性血红蛋白病。

3) 红细胞酶缺陷:最常见为 G6PD 缺乏症,其次为丙酮酸激酶(PK)缺乏症、嘧啶 5 核苷酸缺乏症及葡萄糖磷酸异构酶缺乏症。

(2) 获得性红细胞缺陷

1) 免疫性:新生儿溶血病(ABO、Rh、MN、Kell、Duffy 亚型)、母亲患 AIHA、药物诱发免疫性溶血性贫血。

2) 非免疫性:

① 感染:细菌性败血症、先天性感染(巨细胞病毒、弓形体、风疹、单纯疱疹、梅毒和疟疾)。

② 微血管病性溶血性贫血或不伴 DIC:播散性单纯疱疹、柯萨奇- β 感染、革兰阴性菌败血症、肾静脉血栓、母亲产科意外、呼吸窘迫综合征、酸中毒、休克和窒息。

③ 药物或化学品中毒(可有 G6PD 缺陷或未成熟儿):合成维生素 K 制剂、噻嗪类、利尿药、抗疟药等。

④ 未成熟儿维生素 E 缺乏症。

⑤ 代谢疾病:半乳糖血症。

3. 红细胞生成减少性贫血。

(1) 先天性:纯红再障、Fanconi 贫血、Diamond-Blackfan 贫血。

(2) 获得性:病毒感染(如 B19 病毒)、早产儿贫血。

(3) 白血病。

(4) 营养缺陷:铁缺乏、叶酸缺乏。

【诊断步骤】

贫血发生时间有助于确定可能的病因,按此可分为:出生前、生后头 24 小时及出生 24 小

时后。

1. 出生前贫血

血液学疾病导致的胎儿水肿(表 1-1)及宫内胎儿失血。

2. 生后头 24 小时贫血

通常为免疫性溶血及出血。

3. 出生 24 小时后贫血

内、外出血或免疫性溶血性疾病。

表 1-1 胎儿水肿的血液学病因

红细胞产生损伤

微小病毒 B19 感染

Diamond-Blackfan 贫血

先天性红细胞生成异常性贫血

先天性白血病

红细胞破损增加

免疫性贫血:Rh 和 Kell

重型 α 地中海贫血

HbH 胎儿水肿型

丙酮酸激酶缺陷症

葡萄糖磷酸异构酶缺陷

$\gamma\delta$ 地中海贫血

罕见的 α 链变异

胎-胎输血综合征

胎-母出血

第一节 新生儿“生理性”贫血

新生儿“生理性”贫血(physiological anemia of the newborn)是指婴儿正常发育过程中,因生后短期内生理变化导致的贫血。足月健康婴儿 Hb 水平为 165~185 g/L,生后第 2 周开始下降,至第 8~10 周时 Hb 为 105~125 g/L 或更低(<70 g/L),许多新生儿可耐受低水平的 Hb 而无临床症状,其发生机制为:①宫内胎儿动脉血氧饱和度低,生成调节骨髓红细胞系造血功能的促红细胞生成素(EPO)水平高。生后建立了肺呼吸,新生儿血氧饱和度增加达 95%,组织氧合作用增强(HbF 逐渐被 HbA 代替),致 EPO 生成减少,骨髓造血功能暂时停滞。②体重增长及血容量增加。③某些造血物质不足。④红细胞寿命短。“生理性”贫血呈自限性,待 Hb 下降到氧需超过氧供时,EPO 生成增加,刺激骨髓造血开始活跃,网织红细胞上升,Hb 逐渐达到正常水平。

【临床表现】

小儿肤色逐渐苍白、贫血重者可见易激惹、疲乏、食欲减退。

【实验室检查】

1. 血象

正色素或高色素性贫血伴小细胞($<5\mu\text{m}$)增多,白细胞、血小板无异常。

2. 骨髓象

呈增生正常或红细胞系轻度增生不良,各系细胞形态正常。

【鉴别诊断】1. 先天性红细胞膜或酶缺陷所致溶血性贫血

如遗传性球形红细胞增多症(HS)、G6PD 缺乏症,多于生后即有溶血性贫血及相应的红细胞形态改变或酶缺乏可资鉴别。

2. 先天性纯红细胞再生障碍性贫血

进行性贫血,网织红细胞数降低,骨髓象呈红细胞系幼红细胞极度减少。

新生儿同族免疫性溶血性贫血、败血症及慢性感染等可加重“生理性”贫血。

【预后】

一般于生后 12~16 周自然康复,若持续超过 3 个月应寻找其他原因。

【治疗】

一般无须治疗,补充铁剂、叶酸无效。当血红蛋白 $<70\text{g/L}$ 及产生症状时应予输血,可给予浓缩红细胞 5~10ml/kg。

第二节 新生儿失血性贫血

一、概述

新生儿失血性贫血是指由各种病因引起婴儿出生前、出生时或出生后出血,导致新生儿贫血。临床表现为胎儿、婴儿血红蛋白(Hb)浓度降低、贫血、发育障碍、死胎、死产、胎儿宫内窘迫、新生儿窒息、新生儿失血性休克和死亡等病症。其围产期死亡率比正常儿高 2~3 倍。新生儿失血性贫血占新生儿贫血的 5%~10%,其病因见表 1-2。

表 1-2 新生儿失血性贫血的原因

(一)产前或产时的隐性出血	
1. 胎儿-母体输血	
(1) 自发性	
(2) 继发于胎头向外回转	
(3) 外伤性羊膜穿刺术	
2. 双胞胎间输血	
3. 胎儿-胎盘间输血	

续表

(二)产科意外,胎盘及脐带血管畸形

- 1.正常或异常脐带破裂
- 2.脐带或胎盘血肿
- 3.畸形血管破裂
- 4.剖宫产时胎盘切开
- 5.前置胎盘,帆状胎盘,多叶胎盘
- 6.胎盘早期剥离

(三)内出血

- 1.颅内出血、头部巨大血肿、帽状腱膜下血肿
- 2.肝破裂
- 3.脾破裂
- 4.腹膜后出血
- 5.肺出血
- 6.胃肠道出血
- 7.血友病 A

(四)医源性失血 24~48 小时抽血量大于新生儿血容量的 20%

【临床表现】

主要取决于失血发生时间、快慢、失血量多少和出血部位等。可分为急性失血和慢性失血(表 1-3)。

表 1-3 新生儿急、慢性失血的临床特点

	急性失血	慢性失血
临床表现	面色稍白,烦躁不安,气促,心动过速,脉弱或消失,血压下降或“O”,肝脾无肿大	明显苍白,呼吸窘迫症状较轻,肝脾大,偶有充血性心力衰竭
静脉压	低	正常或升高
血红蛋白	降低	出生时即低
红细胞形态	正色素性,大细胞	低色素性,小细胞,大小不等,可见异形红细胞
血清铁	出生时正常	出生时即低

1.宫内胎儿大出血

可致死胎、死产;慢性失血则致胎儿发育障碍或生后严重贫血。

2.分娩过程失血

多为急性大出血,可致死产或新生儿生后皮肤苍白,如苍白窒息(复苏后心肺功能恢复、肌张力改善,但仍苍白,活力不足),可呈低血容量休克,网织红细胞和有核红细胞增多,而无黄疸及溶血症有关检查阴性。

3. 内出血

出生时一般情况良好,生后 24~72 小时后迅速呈现休克、气促。

【诊断】

以下几项有助于胎儿失血后贫血的早期诊断。

1. 孕妇在妊娠或分娩过程中,未经输血而出现输血反应者,提示胎儿—母体间失血。

2. 产前 3 个月内出血(前置胎盘、胎盘早期剥离、血管前置),做孕妇血液红细胞酸洗脱试验,以确定血液来源。剖宫产是否损伤胎盘及双胎等。

3. 仔细检查胎盘与脐带有无破损或陈旧、有无新鲜的血凝块、羊膜穿刺时羊水是否为血性等。

4. 化验:①可疑病婴出生后即查红细胞及血红蛋白,生后 12~24 小时再复查。②疑为母体—胎儿间失血,常用简便酸洗脱法,母血中检出胎儿红细胞可确诊,母血中胎儿红细胞为 1%时,估计胎儿失血量约为 50ml。注意少数孕妇有胎儿 Hb 增加或遗传性胎儿血红蛋白持续存在综合征。

【鉴别诊断】

新生儿失血性贫血临床特点为苍白,应与新生儿苍白窒息及溶血性贫血区别(表 1-4)。

表 1-4 新生儿苍白的鉴别诊断

窒息	急性严重失血	溶血性疾病
1.呼吸不规则,暂停,三凹征明显,发绀(吸氧好转)	1.呼吸急促,浅表,无发绀(吸氧无效)	1.黄疸
2.心动过缓	2.心动过速,脉弱	2.贫血
3.血红蛋白不变	3.血红蛋白下降,≤135g/L	3.肝脾大
	4.静脉压、动脉压下降	4.Coombs 试验阳性或 G6PD 活性降低,α、γ 地中海贫血改变

【处理】

1. 新生儿娩出后明显苍白

应积极复苏、充分供氧;同时取静脉血测 Hb、RBC、HCT,定血型,交叉配血准备输血。

2. 慢性失血

①轻症:元素铁 2mg/(kg·d),口服 2~3 个月;②充血性心力衰竭:以浓缩红细胞行交换输血;③重症失血性贫血,无心力衰竭者,输浓缩红细胞,使血红蛋白升至 110~120g/L。

3. 低血容量休克

多为急性大出血,正常新生儿血容量约为 85ml/kg。急性失血量为总血容量 7.5%~15%时,心搏出量明显减少;失血量 20%~25%,外周血管收缩,血压尚可维持;失血量大于总血容量的 25%~30%,才出现血压下降。开始 Hb 浓度可正常,几小时后才急速下降,最低达 30g/L。处理方法:①吸氧;②快速扩容,可用 O 型 Rh 阴性全血、血浆或 5%的白蛋白 15~20ml/kg,快速静脉内输入。仍有呼吸窘迫或 Hb<80~90g/L,可重复输浓缩红细胞。

4. 医源性失血

高危新生儿在医学监护中,医源性失血常达总血容量的10%~15%,应根据表1-5及时补还输血。

表 1-5 高危新生儿的输血指征

有呼吸窘迫者,若有下列情况时

1. 血细胞比容 <0.40
2. 低血容量表现苍白、 $P>169$ 次/分、收缩压 $<6.65\text{kPa}$ ($1\text{kPa}=7.5\text{mmHg}$)(新生儿体重 $>1000\text{g}$)
3. 生后48小时内抽取血量 $>10\%$ 的血容量及血细胞比容 <0.45 ,无呼吸窘迫,有下列情况者
 - (1) 生后第一周内,血细胞比容 <0.30
 - (2) $P>160$ 次/分,呼吸 >60 次/分,胸片示心脏扩大者

5. 铁剂的补充

无论输血与否,均应补充铁剂,元素铁 $2\sim 3\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,口服3个月。

二、胎儿-母体间输血综合征

胎儿-母体间输血综合征是新生儿贫血常见原因之一,是指一定量的胎儿血经胎盘进入母体,致胎儿或新生儿出现贫血症状。约75%的孕妇母血循环中有胎儿红细胞($\geq 0.01\text{ml}$),8%胎儿-母体间输血的输血量为 $0.5\sim 40\text{ml}$;0.3%胎儿-母体间输血的输血量为 $\geq 15\text{ml}$,只有1%胎儿-母体间输血的输血量为 $>40\text{ml}$,出现贫血症状。胎儿-母体间输血以妊娠后期及产时多见。

【发病原因】

①产前诊断性羊膜穿刺,发生率约为10.8%,穿刺困难,无羊水吸出或吸出血性羊水者可达32%;②外回转术;③人工剥膜;④第二产程用催产素或下腹部加压助产;⑤剖宫产、妊娠高血压综合征、胎儿红细胞增多症、胎盘绒毛膜血管瘤等均可促发。

【临床特点】

①新生儿不同程度贫血;②急性大出血;失血量达总血量的20%者呈现休克,可致胎儿水肿和死胎;③母血中含胎儿血红蛋白的红细胞,若胎-母血型不合,大量胎血进入母体导致母体溶血反应,出现寒战、发热、黄疸、甚至肾衰竭。母血中 $\text{HbF}>2\%$ 有助于诊断。

三、双胎输血综合征

双胎输血综合征(twin transfusion syndrome)又称胎-胎输血综合征(fetofetal transfusion syndrome),是指单卵双胎、单绒毛膜胎盘的一个胎儿的血经胎盘进入另一胎儿体内,引起供血儿贫血,受血儿多血的综合征。单卵双胎占双胎妊娠的1/3,其中70%为单绒毛膜胎盘。胎-胎输血发生率为13%~33%。本综合征的胎盘亦有不同的胎儿血管床,存在动-静脉血管吻合。输血量多少和快慢决定于吻合支数目、大小和血管内压力差。发生宫内慢性输血,含氧量低的脐动脉血由其中一胎经吻合血管流入另一胎脐静脉,致后者血容量增多,发生多血症和羊水过多。供血儿呈失血性贫血及慢性缺氧、营养不良和水肿。分娩时可发生急性输血。2/3患儿死于围生期。慢性双胎输血综合征双胎间的鉴别点见表1-6。