

「儿科疾病诊疗规范」丛书

儿科血液系统疾病

诊疗规范

中华医学会儿科学分会 编著



人民卫生出版社

「儿科疾病诊疗规范」丛书

儿科血液系统疾病

诊疗规范

中华医学会儿科学分会 编著

GUIDELINE



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

儿科血液系统疾病诊疗规范 / 中华医学会儿科学分会编著.
—北京: 人民卫生出版社, 2014
ISBN 978-7-117-19493-8

I. ①儿… II. ①中… III. ①小儿疾病 - 血液病 - 诊疗 - 规范 IV. ①R725.5-65

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 158106 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

ISBN 978-7-117-19493-8



儿科血液系统疾病诊疗规范

编 著: 中华医学会儿科学分会

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889 × 1194 1/32 印张: 10.75

字 数: 297 千字

版 次: 2014 年 10 月第 1 版 2014 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-19493-8/R · 19494

定 价: 59.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编写委员会

总主编 桂永浩

副总主编 申昆玲 毛 萌 赵正言 秦 炯

主 编 吴敏媛

编 者 (按姓氏笔画排序)

王天有	首都医科大学附属北京儿童医院
方建培	中山大学孙逸仙纪念医院
师晓东	首都儿科研究所
汤永民	浙江大学医学院附属儿童医院
汤静燕	上海交通大学附属上海儿童医学中心
许吕宏	中山大学孙逸仙纪念医院
孙立荣	青岛大学附属医院
李志光	香港中文大学威尔斯亲王医院
吴润晖	首都医科大学附属北京儿童医院
吴敏媛	首都医科大学附属北京儿童医院
陈 静	上海交通大学附属上海儿童医学中心
竺晓凡	中国医学科学院血液病医院
金润铭	华中科技大学同济医学院附属协和医院
郑胡镛	首都医科大学附属北京儿童医院
胡 群	华中科技大学同济医学院附属同济医院
贾苍松	四川大学华西第二医院
柴忆欢	苏州大学附属儿童医院
栾 佐	海军总医院
高 举	四川大学华西第二医院
唐锁勤	解放军总医院
蒋 慧	上海市儿童医院

随着我国医疗卫生事业的快速发展,进一步降低新生儿和儿童五岁以下儿童死亡率,不断提高儿童健康状况和生存质量是我国儿科学界面临的新任务和新挑战。

《卫生部贯彻 2011—2020 年中国妇女儿童发展纲要实施方案》要求将妇幼卫生知识与技能培训纳入基层卫生人员培训规划,开展以儿童健康管理、儿童常见病防治以及出生缺陷三级防治措施等为主要内容的专项培训。当前,我国儿科医疗资源特别是高水平儿科医护人员数量不足,且有限资源分布不均,农村和基层地区短缺尤为明显,儿科诊治水平方面也存在显著的城乡、地区和人群差异。

由人民卫生出版社和中华医学学会儿科学分会共同策划和组织编写的“儿科疾病诊疗规范”丛书在此背景下出版了。此书的目的是为广大儿科临床工作者提供一套“可信、可读、可行、可证”的行业诊疗规范,起到规范诊疗行为,改变临床医师的医疗行为,减少不同医疗机构和不同临床医师间由于素质不同造成医疗水平的差异,提高临床服务质量和降低诊疗费用的目的;同时,诊疗规范也可作为卫生主管部门组织的培训课程教材,成为岗位胜任能力培训的重要内容。

本书以丛书形式出版,涉及儿科临床 14 个领域。每本书均有 20 位左右该领域权威专家的参与和编写,历时一年多时间。编写过程中,专家们对疾病的诊断和治疗规范不仅仅依靠临床医生的经验所决定,而是经过系统评价的科学证据的支持,以循

证医学为基础,将规范化医疗与个体化医疗相结合,希望对提高儿科临床的行为规范有积极的推动作用。编写过程中难免存在不足和错误,恳请读者提出宝贵的意见。

丛书总主编 桂永浩

2014 年夏于上海

随着我国国民经济的迅速发展,人民生活和健康水平不断提高,儿童疾病谱包括儿科血液病谱发生了很大变化,过去常见的一些血液系统疾病,如营养性贫血、慢性感染性贫血等其发病率不断降低,而白血病及其他恶性肿瘤对儿童健康造成的威胁则日益显著。面对这种变化,我国儿科血液病工作者及时调整专业重心,将恶性血液病的诊断、治疗放在了突出的位置,同时做好非恶性血液病的临床及科研工作。同时,我们还着力借鉴国外的先进诊疗技术与理念,从而推动我国儿科血液病的治疗水平不断提高。

恶性肿瘤已成为儿童期死亡的主要原因之一。近年来,我国儿科血液病医师在急性白血病及其他恶性血液病的诊断与治疗方面,开展了许多新的工作,积累了宝贵的经验。例如,开展规范的 MICM 分型,特别是分子生物学分型,根据早期治疗反应优化危险度评估,实施分层治疗、手术、化学治疗与放射治疗等基本治疗手段的优化组合,将造血干细胞移植、免疫治疗及分子靶向治疗等技术应用于临床实践中,极大地减少了疾病的复发;同时,支持治疗的熟练应用也使化疗的安全性得到很大提高。在提高无病生存率的基础上,还牢牢抓住儿科特色,更加关注并提高长期生存患儿生活质量。通过这些努力,儿童恶性血液病的疗效得到极大提高,急性淋巴细胞白血病和淋巴瘤的长期无病生存率已达到 70%~80%,实体瘤也提高到 50%~70%。

与此同时,针对儿童血液系统非恶性疾病的特点,也开展了许多有特色的诊疗工作,取得了显著地进步。例如再生障碍性贫血的免疫治疗及异基因造血干细胞移植治疗;更新了免疫性血小板减少性紫癜的治疗理念,放弃了长期大剂量激素的应用;对血友病患儿坚持从小次级预防,加强管理,减少致残率;开展

地中海贫血的分子诊断和重型患者的造血干细胞移植治疗,这些工作都已成为儿科血液病领域的亮点。

近三十年来,儿科血液病工作者在总结自身工作经验的基础上,不断吸收、消化并改进西方的先进诊疗技术与理念,加强了科学性、严谨性,在各种常见血液病的规范化诊疗方面取得了长足地进步,为儿科血液病诊疗的发展做出了贡献。

撰写本书的目的,就是将这些宝贵的经验向广大儿科血液病工作者,特别是具有中、高级职称者以及基层卫生机构的医务工作者进行推广。本书的重点是各种血液病和肿瘤的诊断和治疗。为使读者能够读得懂,用得方便,特别绘制了诊疗流程图,提出贫血、出血、溶血的分析思路。因此,本书将对规范临床诊疗行为、提高我国儿科血液病的临床服务质量和整体治疗水平、降低诊疗费用起到积极的促进作用。

在本书的编写过程中,各位编者根据上述指导思想,认真撰写,反复修改,仔细校对,付出了大量的心血,在此谨表示衷心地感谢!

吴敏媛

2014年9月

目 录

第一章 小儿贫血	1
第一节 总论	1
第二节 营养性缺铁性贫血	6
第三节 营养性巨幼细胞性贫血	13
第二章 溶血性贫血	18
第一节 总论	18
第二节 地中海贫血	22
第三节 红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	30
第四节 遗传性球形红细胞增多症	33
第五节 自身免疫性溶血性贫血	37
第六节 溶血危象	42
第三章 骨髓衰竭性疾病	47
第一节 总论	47
第二节 获得性再生障碍性贫血	53
第四章 出凝血疾病	62
第一节 总论	62
第二节 血小板减少症	66
第三节 血友病	71
第四节 弥散性血管内凝血	81
第五节 维生素 K 缺乏症	88
第五章 血液肿瘤性疾病	92
第一节 总论	92
第二节 急性淋巴细胞白血病	99
第三节 髓细胞性白血病	121
第四节 慢性粒细胞性白血病	135
第五节 儿童非霍奇金淋巴瘤	143

第六节	霍奇金淋巴瘤	161
第七节	神经母细胞瘤	168
第八节	肾母细胞瘤	177
第九节	横纹肌肉瘤	184
第十节	抗肿瘤药物	190
第六章	骨髓增殖性疾病	214
第一节	总论	214
第二节	骨髓增生异常综合征	218
第三节	幼年型粒-单核细胞白血病	226
第四节	原发性血小板增多症	230
第五节	真性红细胞增多症	234
第七章	组织细胞疾病	240
第一节	总论	240
第二节	噬血细胞性淋巴组织细胞增生症	243
第三节	朗格汉斯细胞组织细胞增生症	253
第八章	支持治疗	264
第一节	肿瘤溶解综合征	264
第二节	上腔静脉/气道压迫综合征	267
第三节	中性粒细胞缺乏伴发热诊断治疗标准及 处理原则	270
第四节	抗细菌治疗	274
第五节	抗真菌治疗	278
第六节	血液及血液成分的临床应用	286
第七节	儿童血液肿瘤患者造血生长因子的临床应用	296
第九章	造血干细胞移植的应用	308
第一节	非恶性疾病造血干细胞移植适应证	308
第二节	恶性疾病造血干细胞移植适应证	317

第一章 小儿贫血

第一节 总 论

【概述】贫血(anemia)指红细胞容量(red cell mass,RCM)低于正常水平的状态。RCM 是判定贫血及程度的最佳指标,但测定需放射性核素标记,临床常规应用受到限制。临床上,贫血指单位容积外周血中红细胞(red blood cell,RBC)计数,或红细胞比容(hematocrit,Hct),或血红蛋白(hemoglobin,Hb)含量低于正常参考值下限。WHO 推荐采用 Hb 作为贫血诊断指标,测定简单快速并易于标准化。Hb 为携氧分子,从(病理)生理学角度而言以其作为反映贫血的指标最为合理。

首先应针对不同人种、性别、年龄及地区的健康人群建立 Hb 的正常参考值标准,这是诊断贫血的首要条件。根据 WHO 1972 年制定的诊断标准,6 个月~6 岁儿童 $Hb < 110g/L$,6~14 岁儿童 $Hb < 120g/L$ (海平面)即可诊断为贫血。新生儿贫血诊断标准暂定为 $Hb < 145g/L$ 。

值得提出的是:①正常人群和贫血人群 Hb 分布曲线存在交叉,极少数贫血患者会被漏诊,而极少数正常人被“误诊”为贫血患者。②Hb 测定值受海拔高度(低氧环境)影响,一般海拔每升高 1000m,Hb 水平升高 4%。③红细胞计数、Hb 或 Hct 的测定值受血浆容量影响,有时不能反映 RCM 降低或升高的真实状况。大量饮水、输液和心力衰竭等原因所致水钠潴留可因血液稀释导致“假性贫血”(pseudo anemia),而烧伤、脱水等情况下贫血可被掩盖或程度减轻。妊娠期血浆容量增加,妊娠性贫血(gestational anemia)的诊断标准定为 $Hb < 110g/L$,较非妊娠妇女贫血诊断标准降低 10g/L。④尽管临床上极为常见,但贫血本身并非一种独立的疾病,而只是一种临床表现或症候群。诊断贫

血后,一定要积极搜寻贫血的原因或基础疾病。

贫血程度分类见表 1-1。某些贫血情况下 Hb 含量和红细胞数量并非平行性降低。例如,Hb 含量较红细胞数量降低更为显著为缺铁性贫血的一个显著血象特点。

表 1-1 贫血程度分类

贫血程度	Hb 浓度(g/L)	RBC 计数($\times 10^{12}/L$)
轻度	90~120	3.0~4.0
中度	60~90	2.0~3.0
重度	30~60	1.0~2.0
极重度	<30	<1.0

【病因】 从病理生理学角度而言,贫血的病因包括“红细胞生成减少”和“红细胞丢失或破坏增加”。临床上通常根据贫血发生的病理生理学机制将贫血分为 3 类(图 1-1):①红细胞丢失增加所致失血性贫血。②红细胞破坏增加所致溶血性贫血。③红细胞生成不足性贫血。临床上常见再生障碍性贫血等骨髓衰竭性疾病。

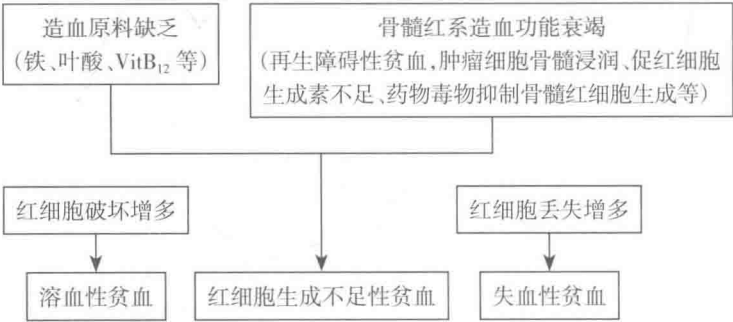


图 1-1 贫血的病因学分类

但贫血有时系多种病因所致,应综合分析。例如,急性白血病患者贫血的发生可能与白血病细胞骨髓浸润、血小板数量降低或功能障碍所致出血、感染和营养不良等多种因素有关。

【诊断】如前所述,贫血并非独立的疾病,鉴别诊断本身即为贫血诊断不可缺少的一个重要环节。应通过详尽病史采集、全面体格检查和相关实验室检查,尽量明确贫血的病因。详尽的病史采集在贫血诊断方面极为重要,有时甚至可直接指明贫血的诊断方向。应有针对性地合理选择实验室检查项目。

临床上尤其强调按照下述贫血诊断步骤,符合逻辑地对贫血进行诊断和鉴别,尽量最终明确贫血原因或基础疾病,以期指导临床治疗和预后评估。

1. 有无贫血 如患者出现皮肤黏膜苍白等贫血的临床表现,通过 Hb 含量测定很容易明确有无贫血。但当 Hb 水平轻度降低(临界水平)时,应考虑到测定方法、血浆容量的改变(如腹泻脱水、烧伤及大量输液)等因素对 Hb 测定值的影响,必要时复查。

2. 贫血程度如何 根据 Hb 水平,分为轻度、中度、重度和极重度贫血(见表 1-1)。

3. 贫血原因何在 这是贫血诊断和决定治疗方案的关键环节。结合病史、体征,合理选择实验室检查项目在贫血病因诊断方面极为重要。

【鉴别诊断】如上所述,贫血诊断步骤的第三步就在于明确贫血的原因,实际上为鉴别诊断的过程。尽管某些情况下进行了多种实验室检查,如骨髓穿刺涂片或骨髓活检等,也可能不能明确贫血的病因,但一定要遵循贫血鉴别诊断的思路,从贫血病理生理学发生机制、红细胞形态学特点及红细胞增殖动力学等角度,综合分析,搜寻贫血病因或线索,这对于临床缩小鉴别诊断范围,避免盲目扩大检查项目具有重要临床意义。

临床最常从贫血发生的病理生理学入手,有助于分析和理解贫血发生的机制。据此,一般可将贫血分为以下几类。

1. 红细胞生成减少(decreased RBC production)

(1) 骨髓衰竭综合征:可分为先天性骨髓衰竭综合征(如范科尼贫血和先天性角化不良等)和获得性再生障碍性贫血两

大类。如仅红系造血衰竭,则为纯红细胞障碍性贫血(pure red cell aplasia, PRCA),包括先天性纯红细胞障碍性贫血(Diamond-Blackfan anemia)和获得性纯红细胞障碍性贫血。

(2) 造血原料缺乏:缺铁性贫血,叶酸和维生素 B₁₂ 缺乏所致巨幼细胞性贫血等。

(3) 恶性肿瘤骨髓浸润:如白血病和神经母细胞瘤等。

(4) 促红细胞生成素产生不足:临床上主要见于终末期肾脏疾病(end-stage kidney disease, ESKD)患者中发生的肾性贫血。

2. 红细胞破坏增多(increased RBC destruction) 即溶血性贫血。病因复杂多样,可为先天性/遗传性,或获得性。外周血网织红细胞计数是反映骨髓红系造血能力的临床极为常用的简易指标,在溶血性贫血诊断和鉴别方面具有重要价值。必要时可行骨髓穿刺涂片检查,了解骨髓红系增生情况。具体诊断和鉴别诊断思路参见本书溶血性贫血总论章节。

3. 红细胞丢失增多(increased RBC loss) 即失血性贫血。

此外,临床也常常根据红细胞形态学特点对贫血进行形态学分类,为贫血的诊断和鉴别提供重要线索,有助于缩小贫血的鉴别诊断范围。

临床上,根据全自动血细胞分析仪所检测的红细胞计数、Hb 含量和 Hct,自动计算红细胞参数,包括红细胞平均容积(mean corpuscular volume, MCV)、红细胞平均血红蛋白(mean corpuscular hemoglobin, MCH)和红细胞平均血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)。据此将贫血分为三类(表 1-2)。

表 1-2 贫血的形态学分类

	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/L)
正细胞正色素性贫血	80~100	28~32	320~360
小细胞低色素性贫血	<80	<28	<320
大细胞正色素性贫血	>100	>32	320~360

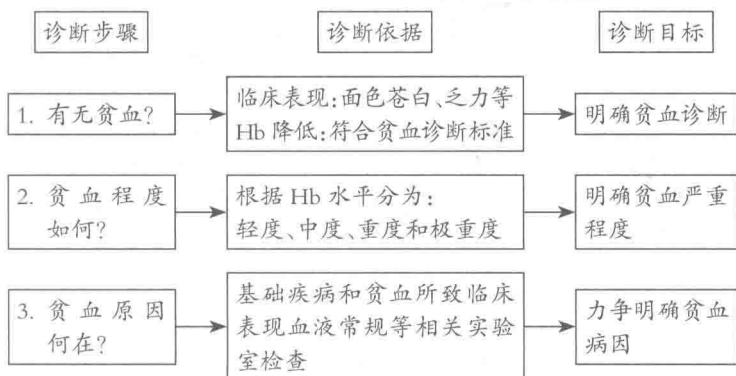
例如,临床上小细胞低色素性贫血多为缺铁性贫血、地中海

贫血及慢性病贫血等几种类型,急性失血性贫血和再生障碍性贫血多为正细胞正色素性贫血,而叶酸和维生素 B₁₂ 缺乏所致巨幼细胞贫血则为大细胞正色素性贫血。值得提出的是,形态学分类方法敏感性较低。缺铁性贫血如合并叶酸或维生素 B₁₂ (vitamin B₁₂, VitB₁₂) 缺乏,可影响或延迟红细胞典型小细胞低色素性形态学改变。

血涂片(blood smear)检查对于了解是否存在血细胞形态异常极为重要,可为贫血的诊断提供重要信息,应为血常规检查不可缺少的组成部分。

【治疗】 贫血的治疗原则包括对症支持治疗和病因治疗。原发疾病的治疗是纠正贫血的关键。例如,同胞相合供者异基因造血干细胞移植为(极)重型再生障碍性贫血的首选治疗手段,而铁剂替代治疗为缺铁性贫血的关键治疗措施。对贫血患儿应严格掌握输血指征,原则上应采用成分输血。

【诊断流程图】



(高举)

参考文献

- [1] WHO. Hemoglobin concentration for the diagnosis of anemia and assessment of severity. WHO/NMH/NHD/MNM/11.1, 2011. <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/>.

- [2] Bain BJ. Diagnosis from the Blood Smear. New Engl J Med, 2005, 353 (5): 498-507.
- [3] Janus J, Moerschel SK. Evaluation of anemia in children. Am Fam Physician, 2010, 81 (12): 1462-1471.
- [4] Uthman ED. Anemia: pathological consequences, classification and clinical investigation. <http://web2.airmail.net/uthman/anemia/anemia.html>.

第二节 营养性缺铁性贫血

【概述】 缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)是由于缺铁导致 Hb 合成降低的一类贫血,红细胞呈小细胞低色素性形态学改变,具有特定铁代谢指标的改变。铁缺乏症包括铁减少期(iron depletion, ID)、红细胞造血缺铁期(iron deficient erythropoiesis, IDE)和 IDA 三个有序连续的连续的发展阶段,IDA 只是铁缺乏症发展最为严重的阶段。据 WHO 资料,IDA 是世界范围内最常见的贫血类型,至少占贫血总患病率 50% 以上。2000 年我国 15 个省市 9118 名 7 个月~7 岁儿童铁缺乏症的流行病学调查结果显示,铁缺乏症和 IDA 总患病率分别为 40.3% 和 7.8%,婴儿 IDA 患病率 20.8%,仍显著高于欧美发达国家水平。大量研究已经证实,缺铁可影响儿童生长发育、运动和免疫功能等,婴幼儿时期严重缺铁不可逆地影响认知功能、学习能力和行为发育。因此,早期诊断铁缺乏症和 IDA,降低对儿童身心健康的不良影响具有重要意义。

【病因】 生理情况下,机体铁代谢处于动态平衡之中。铁缺乏症的发生表明机体存在负铁平衡(negative iron balance)。从病理生理学角度而言,铁缺乏症发生的原因可概括为铁吸收减少和铁丢失增多。临床上,儿童缺铁的常见原因见表 1-3。

【诊断】

1. 病史 病史为营养性 IDA 的重要诊断线索。婴幼儿为 IDA 高危人群,高峰发病年龄 6 个月~2 岁。早产、低出生体重儿及喂养不当为常见高危因素。注重识别 IDA 高危因素有助于

表 1-3 儿童铁缺乏症的原因

机制	原因	导致缺铁的生理和病理情况
吸收降低	先天储铁不足	早产、多胎、胎儿失血及孕母严重缺铁等
	铁的摄入减少	单纯母乳喂养、喂养不当及饮食含铁量低等
	生长发育过快	婴幼儿和青春期生长发育迅速,铁需求量大
	铁的吸收障碍	胃肠道疾病及肠黏膜细胞铁代谢相关分子基因突变
丢失增加	铁的丢失增加	慢性胃肠道失血、月经增多、出血性疾病、特发性肺含铁血黄素沉着症及反复献血等

指明诊断方向,通过铁代谢指标检测明确诊断。营养性 IDA 一般起病隐匿,进展缓慢,这与铁缺乏症必须有序地经历 ID、IDE 和 IDA 三个连续的阶段密切相关。如因失血所致,进展可相对较快。因此,当 IDA 程度过重、进展过快,或见于年长儿而无明确铁摄入减少的原因,必须积极搜寻是否存在慢性失血,如肺含铁血黄素沉着症和消化道出血等基础疾病。

2. 临床表现 并无特异性,很大程度上取决于贫血程度和发生速率,包括贫血的一般症状,如面色苍白、乏力等。临床表现尚与导致 IDA 的基础疾病密切相关。例如,肺含铁血黄素沉着症尽管多以贫血起病,但可有长期咳嗽、咯血等临床表现。先天性消化道畸形及其出血所致 IDA 者,起病较快、病程较短,可出现腹部症状和体征,甚至以黑便为首发症状。IDA 患儿也可出现各种非造血系统表现。消化系统表现包括食欲减退、呕吐及腹泻等。严重者可出现口炎、舌炎和舌乳头萎缩等。神经系统表现包括精神萎靡不振、易烦躁、注意力不集中及记忆力减退等。儿童认知能力和智力落后,可出现学习困难和行为异常。循环系统表现主要见于病程长、贫血重的患儿,与机体代偿机制有关,可出现心率加快、气促,甚至出现心脏扩大和心力衰竭等贫血性心脏病表现。由于细胞免疫功能降低,患儿易反复呼吸道感染。

3. 血象检查 尽管不是 IDA 特异性检查,但能提供重要诊断线索。①Hb 降低,符合贫血诊断标准。营养性 IDA 患儿贫