

中国中西医结合学会
中华中医药学会 发布
中华医学会

再生障碍性贫血中西医结合诊疗指南

Guideline for Treatment of Aplastic Anemia With Integrated
Traditional Chinese and Western Medicine

2023-05-31 发布

2023-05-31 实施

目 次

前 言	I
引 言	III
正文	1
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 诊断和中医证型诊断	1
5 中西医结合治疗	7
6 诊疗流程图	17
附录 A 编写说明	19
附录 B 证据综合报告	22
附录 C 引用的相关标准	26
附录 D 缩略词表	28
参考文献	29

前 言

本指南按照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》起草。

本指南由中国中西医结合学会、中华中医药学会、中华医学会提出并归口。

本指南起草单位：上海交通大学医学院附属瑞金医院、上海中医药大学附属市中医医院、中国医学科学院血液病医院、上海交通大学医学院附属同仁医院

本指南制定小组

负责人：李军民（上海交通大学医学院附属瑞金医院）、陆嘉惠（上海中医药大学附属市中医医院）

执笔人：胡琦（上海中医药大学附属市中医医院）、姜杰玲（上海交通大学医学院附属瑞金医院）、李啸扬（上海交通大学医学院附属瑞金医院）、赵馨（中国医学科学院血液病医院）、王小钦（复旦大学附属华山医院）、陈懿榕（上海中医药大学附属市中医医院）、常莉（上海交通大学医学院附属同仁医院）

主审专家：胡晓梅（中国中医科学院西苑医院）、黄晓军（北京大学人民医院）、陈信义（北京中医药大学东直门医院）、侯丽（北京中医药大学东直门医院）、吴德沛（苏州大学附属第一医院）、张凤奎（中国医学科学院血液病医院）、胡炯（上海交通大学医学院附属瑞金医院）、刘立根（上海交通大学医学院附属同仁医院）、周郁鸿（浙江省中医院）、周永明（上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院）、杨同华（云南省第一人民医院）、张连生（兰州大学第二医院）、沈建平（浙江省中医院）、孙伟正（黑龙江中医药大学附属第一医院）、杨文华（天津中医药大学第一附属医院）、杨淑莲（廊坊市中医院）

讨论专家（按姓名笔划为序）：丁晓庆（北京中医药大学东方医院）、王运律（上海中医药大学附属市中医医院）、王金环（黑龙江中医药大学附属第一医院）、王娴（上海中医药大学附属市中医医院）、开金龙（甘肃省庆阳市中医院）、甘欣锦（上海中医药大学附属龙华医院）、石军（上海交通大学医学院附属第九人民医院）、叶宝东（浙江省中医院）、申小惠（甘肃中医药大学附属医院）、史哲新（天津中医药大学第一附属医院）、付海英（福建中医药大学附属第三人民医院）、代喜平（广东省中医院）、白玉盛（新疆维吾尔自治区中医院）、吕祥（上海中医药大学附属市中医医院）、朱文伟（上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院）、朱琦（上海交通大学医学院附属第九人民医院）、向阳（中国人民解放军联勤保障部队第967医院）、刘军（安徽省六安市中医院）、刘松山（成都中医药大学附属医院）、刘宝山（天津医科大学总医院）、刘欣（辽宁中医药大学附属医院）、刘清池（河北医科大学第一医院）、江劲波（湖南中医药大学第一附属医院）、许亚梅（北京中医药大学东直门医院）、孙自敏（中国科学技术大学附属第一医院）、孙雪梅（江苏省中医院）、李柳（中国中医科学院西苑医院）、李铁（大连市中西医结合医院）、杨向东（天津中医药大学第一附属医院）、吴建伟（广东省江门市五邑中医院）、何广胜（江苏省人民医院）、佟红艳（浙江大学医学院附属第一医院）、邸海侠（廊坊市中医院）、陈彤（复旦大学附属华山医院）、陈珮（上海中医药大学附属曙光医院）、陈钰（上海交通大学医学院附属瑞金医院）、罗梅宏（上海中医药大学附属曙光医院宝山分院）、郎海燕（北京中医药大学东直门医院）、胡明辉（上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院）、姚字红（贵州中医药大学第二附属医院）、夏小军（甘肃省肿瘤医院）、徐靓萍（上海中医药大学附属市中医医院）、徐旻（上海中医药大学附属龙华医院）、徐瑞荣（山东中医药大学附属医院）、崔兴（山东中医药大学第二附属医院）、唐旭东（中国中医科学院西苑医院）、黄礼明（贵州中医药大学第二附属医院）、常春康（上海交通大学医学院附属第六人民医院）、董昌虎（陕西中医药大学第二附属医院）、韩冰（中国医学科学院北京协和医院）、曾英坚（江西省中医院）、蓝海（广州中医药大学顺德医院）、鲍计章（上海中医药大学附属市中

医医院)、魏学礼(无锡市中医医院)、郑智(江西省人民医院)。

引言

1. 指南制定背景

再生障碍性贫血（Aplastic Anemia, AA）是一种获得性骨髓造血衰竭性疾病，高发于东亚^[1]。中国 AA 的年发病率 7.4/10⁶^[2]，约是西方的 3 倍以上；有两个发病高峰年龄，分别为 20~25 岁青年及 60 岁以上老年^[3]。AA 的 5 年生存率约 60.7%，随年龄增长，生存率进一步下降，大于 60 岁以上老年人 5 年生存率仅 38.1%^[4]

AA 的发病机制尚未完全阐明，目前认为与造血干细胞缺陷、造血微环境损伤和异常免疫反应有关，其中 T 淋巴细胞功能失调和 IFN- γ 、TNF 等造血负调控因子分泌增多导致髓系造血功能衰竭是 AA 的主要发病机制。近年研究发现 AA 发病具有遗传学背景，如染色体端粒酶基因突变、HLA-DR2（HLADRB1*1501）过表达、以及细胞因子基因存在多态性等^[5-6]。中医认为，AA 发病是由于禀赋不足、年老、体衰致精血生化乏源，或邪毒、药毒及理化毒物损伤骨髓、瘀阻髓络、新血不生，导致患者气血阴阳虚损，五脏失调。肾为先天之本，主骨，生髓，藏精、化血。肾精亏虚，髓不生血是 AA 的核心病机^[7]。严重者出现肾精枯竭，并极易感受邪毒，表现为热毒炽盛、血热妄行等危重症候。

2016 年英国血液学标准委员会（BCSH）、2017 年和 2022 年中华医学会血液学分会先后更新了 AA 的诊疗指南，推荐主要采用免疫抑制治疗（Immunosuppressive Therapy, IST）和/或异基因造血干细胞移植（Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Allo-HSCT）治疗 AA。目前我国采用 IST 和 HSCT 治疗的患者比例约为 72.9%和 3.5%，IST 总有效率约 64.8%^[1]。AA 作为重大疑难疾病和国家中医药管理局血液病专科重点病种，其中医病名、中医诊疗方案已在国内推广应用，研究显示中医药治疗 AA 可以进一步提高西医疗效^[8]、改善症状和提高生活质量，但仍存在辨证方法不一、中西医分型无法对应、SAA 研究数据较少、普及率还不高（12.6%^[1]）等问题。尽快从中西医临床问题出发，制定较全面的 AA 中西医结合诊疗指南，对于规范 AA 的中西医结合诊疗管理，体现国内外最新诊疗进展，以及科学评价中西医结合治疗 AA 的优势、地位和发展趋势，推动中西医临床医师及研究人员的学术交流和临床实践，提高中医药治疗普及率以及提高疗效具有重要意义。

本指南由国家中医药管理局重大疑难疾病中西医临床协作项目工作组，在 2021 版中国中西医结合学会团体标准《再生障碍性贫血中西医结合诊疗专家共识》基础上，参考 2010 年国家中医药管理局医政司《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案·血液病科·慢性髓劳病（慢性再生障碍性贫血）诊疗方案》^[9]、2015 年中医药行业科研专项再生障碍性贫血项目专家组《成人重型和输血依赖的非重型再生障碍性贫血中西医结合诊疗专家共识》^[10]、2016 英国血液学标准委员会（BCSH）《成人再生障碍性贫血的诊断与管理》^[11]、2017 年中华医学会血液分会《再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识 2017 年版》^[12]、2017 年国家中医药管理局医政司《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案（合订本）》^[13]，2022 年中华医学会血液学分会《再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南（2022 年版）》^[14]，结合大量文献调研，由起草人撰写 AA 中西医结合诊疗指南初稿，并广泛征求中国中西医结合学会血液学专业委员会、中华中医药学会血液病分会及中华医学会血液学分会等相关领域专家的意见和建议，秘书组协助回收修改意见。主要起草人结合专家意见，讨论商定修订版文字。最后以面对面或视频会议形式向专家征求定稿意见，达成最终的指南。本指南将在临床应用中进一步完善并及时进行更新。

2. 确定并构建临床问题（PICO 原则）

临床问题 1：AA 的诊断标准是什么？

临床问题 2：西医如何分型？

临床问题 3：AA 的诊断工具有哪些？

- 临床问题 4: 辨识证型的常见中医诊断要素（证素）有哪些？
- 临床问题 5: 髓劳的基本中医证型有几型？
- 临床问题 6: 中医辨证论治能否使 AA 获益？
- 临床问题 7: 常规治疗基础上加用中成药能否提高 AA 疗效？
- 临床问题 8: NSAA 的西医治疗选择有哪些？
- 临床问题 9: IST 或 Allo-HSCT, SAA 应如何选择？
- 临床问题 10: 围移植期如何中医治疗？
- 临床问题 11: SAA 免疫抑制治疗药物有哪些？
- 临床问题 12: TPO 受体激动剂能否进一步提升 IST 疗效？
- 临床问题 13: 中医如何辨治重髓劳？
- 临床问题 14: 西医如何治疗难治性 AA？
- 临床问题 15: 凉血解毒法能否提高难治性 AA 疗效？
- 临床问题 16: AA 如何进行支持治疗？
- 临床问题 17: AA 的西医疗效如何评价？
- 临床问题 18: 髓劳的中医疗效如何评价？

3. 基金资助及利益冲突情况:

基金资助: 国家中医药管理局重大疑难疾病中西医临床协作试点项目——再生障碍性贫血

利益冲突: 无

再生障碍性贫血中西医结合诊疗指南

1 范围

本指南以成人 AA 患者为对象，依托重大疑难疾病中西医临床协作项目制订。本指南综合历年中、西医研究成果和文献，就 AA 的术语定义、诊断和中医证型诊断、中西医结合治疗的路径、方案进行归纳、总结和推荐，以供广大血液科、中医科以及中西医结合相关科室医疗人员，特别是基层医师参考应用，并有利于中西医学术交流。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本指南必不可少的条款，其中注日期的引用文件仅该日期对应的版本适用于本指南；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本指南。

22 个专业 95 个病种中医诊疗方案（合订本）（2010 年）

成人再生障碍性贫血的诊断与管理指南（2016 年）

再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识 2017 年版（2017 年）

22 个专业 95 个病种中医诊疗方案（合订本）（2017 年）

成人重型和输血依赖的非重型再生障碍性贫血中西医结合诊疗专家共识（2021 年）

再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南（2022 年版）（2022 年）

3 术语和定义

下列术语和定义，适用于本指南。

3.1

再生障碍性贫血 aplastic anemia

一种获得性骨髓造血衰竭综合征。BCSH 将其定义为全血细胞减少、骨髓造血细胞减少且无异常细胞浸润或骨髓纤维化^[11]。主要临床症状为贫血、出血和感染。70-80%的病例病因不明，呈特发性。2017 年中华医学会血液学分会红细胞疾病（贫血）学组制订《再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识》^[12]不再区分急性和慢性再障，分型诊断与 BCSH 指南统一，沿用 1988 年 Camitta 修订标准，根据骨髓像和血象水平，分为重型 AA（Severe Aplastic Anemia, SAA）、极重型 AA（Very Severe Aplastic Anemia, VSAA）和非重型 AA（Non Severe Aplastic Anemia, NSAA）。《再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南（2022 年版）》把非重型 AA 进一步分为输血依赖型 NSAA（Transfusion dependent non-severe aplastic anemia, TD-NSAA）和非输血依赖型 NSAA（Non-transfusion dependent non-severe aplastic anemia, NTD-NSAA），并对 TD-NSAA 进行了定义。

3.2

髓劳 suilao

古中医文献无“再生障碍性贫血”病名。2009 年中西医结合学会血液学专业委员会、中华中医药学会内科分会血液病专业委员会组织专家讨论后达成共识，建议将 AA 的中医病名规范为“髓劳”^[15]，髓指病变部位，劳指病性和病状。2010 年国家中医药管理局医政司《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案（合订本）》^[9]和 2017 年国家中医药管理局医政司《22 个专业 92 个病种中医诊疗方案（合订本）》^[13]对再生障碍性贫血均采用了该中医病名术语。本指南将 SAA 和 VSAA 归为“重髓劳”，不再区分慢髓劳和急髓劳。

4 诊断和中医证型诊断

4.1 诊断

临床问题 1: AA 的诊断标准是什么?

推荐意见: AA 诊断标准 (含鉴别诊断) 包括以下 3 点: (C 级推荐, IV 级证据)

(1) 全血细胞计数 (包括网织红细胞) 减少, 成熟淋巴细胞比例相对增高。至少符合以下三项中两项: HGB<100g/L; PLT<50×10⁹/L; 中性粒细胞绝对值 (ANC) <1.5×10⁹/L。血涂片中中性粒细胞无病态造血 (胞浆可见中毒颗粒)、无异常血小板。

(2) 骨髓检查: 穿刺及活检是必需的检查。

骨髓涂片多部位 (不同平面) 骨髓增生减低或重度减低; 骨髓小粒空虚, 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、粒系细胞均明显减少。

骨髓活检 (髂骨) 全切片增生减低, 造血组织减少, 脂肪组织和 (或) 非造血细胞增多, 网硬蛋白不增加, 无异常细胞。

(3) 除外引起全血细胞减少和骨髓低增生的其它疾病, 如急性造血功能停滞、阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)、骨髓增生异常综合症

(Myelodysplastic syndrome, MDS)、低增生性白血病、先天性骨髓衰竭综合征 (Inherited bone marrow failure syndromes, IBMFS)、Evans 综合征、免疫相关性全血细胞减少、骨髓纤维化、淋巴瘤等。年轻患者特别需要与先天性全血细胞减少及低增生 MDS 鉴别。鉴别要点见表 1。

表 1 全血细胞减少和骨髓低增生的其他疾病

疾病或临床表现	鉴别要点
急性造血功能停滞	外周血象和骨髓象与再障相似, 病程呈自限性, 在充足支持治疗下短期内 (4-6 周) 可完全康复, 了解发病前的危险因素 (溶血、感染和药物接触史等) 对诊断有提示作用。
PNH (AA/PNH)	PNH 的典型三联征包括血红蛋白尿、血细胞减少和血栓形成。不典型者无血红蛋白尿发作, 可发生全血细胞减少, 骨髓可增生减低, 易误诊为再障。流式细胞术检测红细胞表面 CD55、CD59 表达缺失细胞增多可确诊 PNH 克隆的存在, 而粒细胞或单核细胞中 FLAER 阴性细胞增高是更为敏感的方法。尿含铁血黄素试验阳性提示存在长期血管内溶血, 有利于 PNH 的诊断。网织红细胞计数、间接胆红素水平和乳酸脱氢酶定量对于评价 PNH 的溶血有一定作用。PNH 与 AA 可相互转化, 称为 AA-PNH 综合征或 PNH-AA 综合征。部分 AA 患者存在小的 PNH 克隆, 但始终不进展为显性 PNH。
低增生性 MDS/AML	低增生 MDS 因全血细胞减少和骨髓低增生, 易与再障混淆, 但 MDS 有粒细胞和巨核细胞病态造血, 血片或骨髓涂片中可出现异常核分裂象。胸骨骨髓发现病态造血概率高于髂骨骨髓。MDS 可伴骨髓纤维化, 骨髓活检示网硬蛋白增加。骨髓活检中灶性的髓系未成熟前体细胞异常定位非 MDS 所特有, 再障患者骨髓的再生灶也可以出现不成熟粒细胞。红系病态造血再障亦可见, 不做为与 MDS 鉴别的依据。骨髓细胞遗传学异常对于鉴别再障与 MDS 很重要, -7 常提示为 MDS。若骨髓难以获得足够的中期分裂象细胞, 可以采用 FISH 方法。目前推荐的 FISH 检测探针包括 5q31、CEP7、7q31、CEP8、20q、CEPY 和 p53。 低增生 AML, 以及部分急性早幼粒细胞白血病、伴 t(8;21) 易位的急性粒细胞白血病 M2 可出现外周血全血细胞减少, 易与再障混淆。骨髓检查可发现原始粒、单, 早幼粒或原 (幼) 淋巴细胞明显增多, 可以鉴别。
自身抗体介导的全血细胞减少	Evans 综合征和免疫相关性全血细胞减少症 (IRP) 等可以产生抗造血细胞的自身抗体, 引发造血功能衰竭。Evans 综合征可测及外周成熟血细胞自身抗体, 网织红细胞增多, 骨髓红系比例不低且易见“红系造血岛”。IRP 可测及骨髓未成熟血细胞自身抗体, 少部分有骨髓增生减低, 巨核细胞减少不明显。这两类血细胞减少患者 Th2 细胞比例增高、CD5+ 的 B 淋巴细胞比例增高、血清 IL-4 增高, 对肾上腺皮质激素和/或大剂量静脉丙种球蛋白治疗反应好。系统性红斑狼疮 (SLE) 也可伴随或继发全血细胞减少, 可能与以下因素相关 (i) 自身免疫性血细胞减少 (表现为增生性骨髓象) (ii) 与骨髓纤维化相关 (iii) 骨髓增生减低, 这种状况很少见。

原发性骨髓纤维化	常出现全血细胞减少和骨髓增生减低，骨髓常干抽。骨髓活检可见巨核细胞增生和异型巨核细胞，纤维化前/早期无显著的网状纤维增多（MF-0 或 MF-1），纤维化明显期常伴有网状纤维或胶原纤维增多（MF-2 或 MF-3）。常见 JAK-2、CARL、MPL 突变。骨髓外造血涂片常见幼粒幼红细胞，常伴脾肿大，可为巨脾。
营养不良性贫血	维生素 B12 和叶酸缺乏，亦可引起全血细胞减少，但维生素缺乏引起的骨髓造血衰竭罕见，须补充纠正之后再评价造血功能。
原发免疫性血小板减少症（ITP）	部分 AA 患者初期仅表现为血小板减少，后期出现全血细胞减少，需与 ITP 相鉴别。这类 AA 患者骨髓增生减低、巨核细胞减少或消失，这种表现在 ITP 中并不常见。可用于鉴别早期 AA 及 ITP
淋巴系统恶性肿瘤	霍奇金病或非霍奇金淋巴瘤，可表现为全血细胞减少、骨髓增生减低、骨髓涂片可见局部淋巴瘤细胞浸润。AA 患者淋巴细胞比例相对增高，且为正常表型。可通过淋巴细胞免疫分型和基因重排检测与淋巴瘤细胞进行区分。其他如淋巴结或脾肿大等特征也可作为鉴别 AA 与淋巴瘤的依据 毛细胞白血病，以全血细胞减少伴单核细胞减少、脾肿大为主要表现，骨髓常干抽。骨髓活检可见到毛细胞呈“煎蛋”样浸润骨髓间质、网硬蛋白增加。免疫表型显示 CD20+，CD11c+，CD25+，FMC7+，CD103+，CD5-，CD10- 和 CD23- 肿瘤细胞。 大颗粒淋巴细胞白血病（LGL），表现为纯红再障或全血细胞减少，和（或）脾大及 B 症状等。流式细胞术检测外周血持续性 LGL 数量增多，TCR 基因重排等检查证实 LGL 为克隆性增殖。
转移性肿瘤	恶性肿瘤骨转移可导致全血细胞减少和骨髓增生减低，但骨髓涂片和活检中能见到转移的肿瘤细胞，有时血片可以见到不成熟造血细胞。肿瘤骨转移者骨髓活检常伴骨髓纤维化。详细病史和体格检查能提供肿瘤的一些迹象，并指导相关的肿瘤检查，利于寻找原发病灶和指导治疗。
先天性骨髓衰竭综合征（IBMFS）	为一系列体细胞基因/染色体异常导致的临床综合征，某些具有特定的遗传方式。通常在儿童时期起病，但也可见于成人。临床表现为一系、两系或全血细胞减少，常伴有躯体发育异常，且易进展为 MDS/AML，或发生其它各类肿瘤性疾病。常见疾病包括范可尼贫血（Fanconi anemia, FA）、先天性角化不良症（dyskeratosis congenita, DC）、GATA2 突变导致的 Emberger 综合征或 MonoMac 综合征、先天性 RUNX1 骨髓衰竭综合征、SAMD9/9L 异常、先天性无巨核细胞性血小板减少症、重症先天性中性粒细胞减少症、先天性中性粒细胞减少伴胰腺功能不全综合征等。先天畸形、皮肤色素异常、口腔白斑、指甲营养不良、淋巴水肿、肺纤维化/肺泡蛋白沉积症、生长发育受抑、肠病/胰腺外分泌功能不全、反复严重感染等症状或体征可提供 IBMFS 的诊断线索，发现相应基因和染色体的改变可明确诊断。
感染	肝炎后再障多发生在肝炎后 2-3 月的恢复期，且已知的肝炎病原学检查多为阴性。病毒感染，如 EBV、CMV 很少引起造血功能衰竭，但慢性活动性 EBV 感染致淋巴细胞增殖性疾病者，会发生造血功能衰竭。微小病毒 B19 可导致红细胞造血障碍但不会引发再障。 分枝杆菌，尤其是非典型分枝杆菌感染会出现全血细胞减少和骨髓增生低下。骨髓检查还可发现肉芽肿、纤维化、骨髓坏死等。嗜酸性坏死常见于非典型结核杆菌感染，结核分枝杆菌感染少有嗜酸性坏死和肉芽肿。疑为结核者，应进行骨髓抗酸染色和分枝杆菌培养。

证据描述：

中华医学会血液学分会红细胞疾病（贫血）学组制订的《再生障碍性贫血诊断治疗中国专家共识》（2017 版）^[12]对 AA 的诊断要点、诊断标准以及需要与其他全血细胞减少和骨髓低增生疾病的鉴别进行了阐述。《再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南（2022 版）》^[14]，特别强调了对于先天性全血细胞减少疾病的鉴别。

临床问题 2：西医如何分型？

推荐意见：AA 临床分为 SAA、VSAA 和 NSAA 三型，NSAA 可进一步分为输血依赖型（TD-NSAA）和非输血依赖型（NTD-NSAA），分型诊断标准如下：（C 级推荐，IV 级证据）

重型再障（SAA）：

(1) 骨髓细胞增生程度<正常的 25%；如≥正常的 25%但<50%，则残存的造血细胞应<30%。

(2) 血常规：需具备下列 3 项中的 2 项：中性粒细胞计数（ANC）< 0.5x10⁹/L；血小板计数（PLT）< 20x10⁹/L；网织红细胞（RET）绝对值< 20x10⁹/L（人工计数法，自动计数参考值见表 2）。

极重型再生障碍性贫血 (VSAA)：标准同 SAA，但 ANC< 0.2×10⁹/L。

非重型再生障碍性贫血(NSAA)：未达到上述 SAA 或 VSAA 标准者。

输血依赖型 NSAA (TD-NSAA) [14]：平均每 8 周至少 1 次成分输血且输血依赖持续时间≥4 个月者（成分输血指征：HGB≤60g/L；PLT≤10x10⁹/L，或 PLT≤20x10⁹/L 伴有明显出血倾向）。

证据描述：

2016 版 BCSH 指南和《再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识（2017 年版）》^[12]推荐的 AA 分型诊断标准，主要沿用了 1988 年 Camitta 修订标准^[16]，将 AA 分为三型。《再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南(2022 版)》^[14]把非重型再障进一步分为输血依赖型（TD-NSAA）和非输血依赖型（NTD-NSAA），并对 TD-NSAA 进行了定义。

临床问题 3：AA 诊断工具有哪些？

推荐意见：见表 2（C 级推荐，IV 级证据）。

表 2 AA 诊断工具表

检查项目	临床意义
一般评估	
全血细胞计数	AA 患者通常表现为全血细胞减少。通常血红蛋白浓度、中性粒细胞和血小板计数同步降低，但早期可能出现孤立性血小板减少，淋巴细胞计数多正常。若有单核细胞减少需进一步排除毛细胞白血病或 GATA2 突变导致的 Emberger 综合征或 MonoMac 综合征。
网织红细胞计数	网织红细胞减少，Camitta 标准（1984）设定的标准是根据人工计数定义的。自动网织红细胞计数会过度估计计数，标准值为网织红细胞绝对计数 <60×10 ⁹ /L。
血涂片检查	AA 通常表现为大细胞性，中性粒细胞可见毒性颗粒，血小板通常体积偏小。可用于排除其他疾病中出现的病态中性粒细胞、异常血小板、原始细胞或其他异常细胞，比如“毛细胞”。
胎儿血红蛋白 HbF	儿童患者输血前检测 HbF 水平对于 AA 有预后判断价值；同时 HbF 升高也常见于 IBMFS，对于判断成人 AA 是否为 IBMFS 有重要意义。
外周血染色体断裂试验：二环氧丁烷试验（DEB 试验）	用于诊断 FA。应对年龄小于 50 岁的怀疑 FA 的患者进行筛查；但实际上很难设定 FA 筛查的年龄上限，因为也有报道 50 岁以上诊断 FA 的病例。所有造血干细胞移植候选患者和 FA 患者的兄弟姐妹（潜在供者）需进行筛查。
流式细胞术检测 PNH 克隆（6 色方法，包括 FLAER）	用于检测 PNH 克隆，流式细胞术检测外周血中性粒细胞或单核细胞 FLAER 阴性细胞数达 1%以上可作为判断依据。
维生素 B12 和叶酸	由于维生素缺乏导致的骨髓衰竭非常罕见的，在最终确诊 AA 之前，应纠正维生素 B12 或叶酸缺乏症
肝功能检测	用于明确是否存在先前感染的或现正感染的肝炎。
病毒检测：甲型/乙型/丙型肝炎、EBV、CMV、HIV 和细小病毒 B19	肝炎后再障多发生在肝炎后 2-3 月的恢复期，且已知的肝炎病原学检查多为阴性。如果考虑 HSCT，应评估 CMV。HIV 常导致单系的血细胞减少，非常少引起 AA；而细小病毒 B19 通常与纯红细胞再障有关，但也有引起 AA 的报道。

抗核抗体和抗双链 DNA	用于诊断 SLE。
胸部 X 光和其他影像学检查	在诊断时有助于排除感染，并与随后的胶片进行比较。如果怀疑 IBMFS，可进行手、前臂和脚的 X 射线检查以发现骨骼异常。疑似 DC 或先天性 RUNX1 骨髓衰竭综合征的患者可进行胸部高分辨 CT 扫描。
腹部超声和超声心动	脾脏或淋巴结肿大提示恶性血液病的可能性。在年轻患者中，肾脏异常或解剖移位可能是 FA 的特征。

骨髓检测 是诊断 AA 的必需检测

骨髓细胞学涂片	即使存在严重的血小板减少，如果进行充分的压迫止血，骨穿也可以在没有血小板支持的情况下安全进行。取材困难可能表明存在骨髓纤维化或肿瘤浸润，应考虑到 AA 以外的诊断。骨髓涂片细胞学的具体表现参见 4.1 AA 的诊断标准。
细胞遗传学和 FISH 分析	由于骨髓增生显著减低，染色体核型分析可能会因中期分裂象不足而失败，这种情况下可对第 5、7、8 和 13 号染色体进行 FISH 分析。异常细胞遗传学克隆的存在支持 MDS 诊断，而不是 AA。但是 del(13q)、+8 等染色体异常也可能是暂时的，且可能在高达 12% 的 AA 患者中出现。儿童患者出现单体 7 通常倾向 MDS 可能，但成人患者单体 7 也可以在 AA 中看到。在疾病过程中可能会出现异常的细胞遗传学克隆，是克隆演化的证据。
骨髓穿刺活检	至少取 2cm 骨髓组织（髂骨）标本用以评估骨髓增生程度、各系细胞比例、造血组织分布情况，以及是否存在骨髓浸润、骨髓纤维化等。应注意避免切向活检，因为皮质下骨髓通常是低细胞的。骨髓活检病理特点参见 4.1 AA 的诊断标准。

有条件评估

外周血白细胞端粒长度	用于经典 DC 中端粒基因突变的疾病筛查；在具有 TERC/TERT 突变的成人发病 AA 中特异性较低；短端粒也可能发生在干细胞储备减少的获得性 AA 中。
二代测序、GENE PANEL	可以检测端粒基因复合物突变、IBMFS、获得性体细胞突变、典型的髓系恶性肿瘤等，有助于区分 AA 和低增生 MDS，并早期检测 MDS/AML 的克隆演化。
单核苷酸多态性阵列核型分析	全基因组扫描，检测不平衡染色体缺陷

证据描述：

2016 版 BCSH 指南^[11]和《再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识（2017 年版）》^[12]、2022 年《再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南（2022 版）》^[14]对 AA 诊断及鉴别诊断必须进行的一般检测、骨髓检查、可选择的其他检测及其临床意义进行了阐述。

4.2 中医证型诊断

4.2.1 中医证型诊断要素

临床问题 4：辨识证型的常见中医诊断要素（证素）有哪些？

推荐意见：

中医证素是辨证分型的主要参考依据，髓劳的常见病位证素主要在肾（髓）、脾胃和肝，涉及心、肺，常见病性证素为气虚、血虚、阳虚、阴虚、热毒、瘀血和湿浊证（B 级推荐，III 级证据）。重髓劳气、血、阴、阳亏虚程度更重，热毒证更常见（B 级推荐，III 级证据）。详见表 3、表 4。

表 3 常见病位证素

病位	症状特点
肾（髓）	腰膝酸软，腰痛，耳鸣耳聋，男子阳痿遗精，女子经少经闭，或见崩漏不孕，畏寒浮肿、腰以

	下为甚，成人早衰，发脱齿摇，健忘恍惚，小溲清长、余沥不尽或失禁，夜尿频，五更泄泻，久病气喘，潮热颧红，齿衄，鼻衄，痰血，尿血，面色晄白或有黑斑，尺脉弱
脾胃	腹胀，腹坠，胃脘痛，痞满，纳少，便溏，浮肿，腹泻，恶心，呕吐，倦怠乏力，暖气，吞酸，呃逆，口臭，完谷不化，便秘，黑便，鲜血便，肌衄、齿衄，月经过多，面色萎黄，或肢体困重，懒言嗜睡
肝	头晕眼花，目干涩，视物模糊，口苦，黄疸，胸胁满闷或疼痛，情志抑郁，喜太息，烦躁易怒，乳房胀痛，肢体麻木，关节拘急不利，肢体抽搐，肢颤、头摇，月经错乱，咯血，吐血，衄血，面色苍白，爪甲不荣，脉弦
心	心悸怔忡，心胸痛，胸闷气短，久病气喘，喘不能卧，健忘，失眠多梦，口舌生疮，面色苍白，唇紫，舌衄，舌尖红，脉结代
肺	咳喘无力，气少不足以息，动则益甚，咳嗽、咯痰，痰多稀薄或粘或痰少、咯血，鼻衄，自汗，畏风，易于感冒

表 4 常见病性证素

病性	症状特点
气虚	神疲乏力、气短懒言、面色淡白、自汗、畏风、易感冒、纳少、腹坠胀、便溏，有齿衄、鼻衄、肌衄量少色淡、妇女月经淋漓不尽，舌质淡、苔白，舌体胖大、边有齿痕，脉虚无力。
血虚	面色苍白无华或萎黄、唇舌淡白、爪甲苍白、头晕眼花、视物模糊、心悸、手足麻木、健忘、失眠多梦，齿衄、鼻衄、肌衄量少色淡、妇女月经色淡量少、经期错后或闭经，舌质淡，苔薄白，脉细无力。
阳虚	面色苍白无华或晄白、畏寒肢冷、喜温、阳痿、便溏、夜尿清长、或有水肿、多无出血或轻度出血、舌质淡胖有齿痕、苔薄白、脉虚大或沉细或沉迟。
阴虚	咽干唇燥，手足心热，颧红，低热，身热夜甚，盗汗，口渴思饮，便干，尿少，有齿衄、鼻衄、肌衄色鲜红、妇女崩漏、舌质干红、苔少或苔薄黄、脉细数
热毒	起病急骤，高热，烦躁，口渴，谵妄，汗出，斑疹，面红，目赤，鼻干，痈肿，四肢或全身大片瘀斑，口舌糜烂，咽干，口臭、便秘，小便赤少，吐血、衄血、咯血或尿血、便血，舌质暗红或红绛，舌体可见瘀斑，舌苔黄燥，脉洪数大。
瘀血	皮肤瘀点瘀斑，肌肤甲错，痛有定处如针刺、拒按、常在夜间加剧，指端青紫，齿衄、鼻衄、尿血、黑便、血便、女性月经色紫暗夹血块、淋漓不尽或闭经，出血反复不止，舌紫黯或见瘀斑瘀点，脉涩或细。
湿浊	头昏、头重如裹、身重关节不利、周身困倦、嗜睡、胸闷、脘痞、腹胀、纳呆、口不渴、口粘腻，苔腻或白滑，脉濡滑或弦滑。

证据描述：

2002、2003 年中华中医药学会内科血液病专业委员会集合了国内多位著名中医血液病专家的经验，提出慢性再障的主要病机为肾精亏虚、脾失健运、脏气失调、瘀阻髓络、热毒内伏和湿浊蕴结^[17]；急性再障的主要病机是为脾肾亏乏、损精耗血、温毒伏热、伤髓损阴^[18]。2008 年中华中医药学会中医内科常见病诊疗指南将再障分为肾阴虚、肾阳虚、肾阴阳两虚、脾肾阳虚、肝肾阴虚、热毒内炽和血热妄行共 7 个中医证型^[19]。一项对 220 例再障中医证候分析的多中心回顾性研究^[20]显示，从症状频率和证候频率看，重型再障与非重型再障具有相同的症状特点，主要表现为气虚、血虚、肾阳虚、肾阴虚、肾阴阳两虚、热毒炽盛和血瘀证，但重型再障气血亏虚的表现更严重、热毒炽盛的证候频率明显较高。另一项对 157 例急性再障中医证型的单中心回顾性研究^[21]提示急性再障常见的中医证型依次是血虚热毒内蕴、肝肾阴虚、脾肾阳虚、气血两虚、热毒内阻。本指南结合 AA 的中医病机特点、专家经验及研究文献，归纳出 AA 的常见病位证素主要在肾（髓）、脾胃和肝，涉及心、肺，常见病性证素为气虚、

血虚、阳虚、阴虚、热毒、瘀血和湿浊证，并参考《中医诊断学》^[22]的相关内容进行了概括。

4.2.2 基本中医证型^[22-26]：

临床问题 5：髓劳的基本中医证型有几型？

推荐意见：

髓劳的基本中医证型分为肾阴虚、肾阳虚、肾阴阳两虚三型。（B 级推荐，III 级证据）

①肾阴虚证：面色苍白、心悸气短、头晕乏力，手足心热、潮热盗汗、口渴思饮、尿黄、舌边尖红，苔薄少津或少苔，脉细数。

②肾阳虚证：面色苍白、心悸气短、头晕乏力，形寒肢冷、面色晄白、食少便溏、舌体胖大边有齿痕，苔白滑，脉沉弱。

③肾阴阳两虚证：面色苍白、心悸气短、头晕乏力，兼有肾阴虚、肾阳虚两型特点。

重髓劳合并发热、出血时可辨为髓枯温热证（B 级推荐，III 级证据），疾病稳定时可参考“髓劳”的基本中医证型辨识。

髓枯温热证：面色苍白、壮热不退或持续低热、头晕目眩，心悸气短。泛发紫癜，斑色红紫。兼齿衄、鼻衄、尿血、便血，妇女月经过多或淋漓不断，甚则神昏谵语。舌红绛、苔黄或黄腻，脉洪大数疾。

证据描述：

基于肾精亏虚是 AA 的核心病机，1989 年中国中西医结合血液学专业委员会在大连会议上修订了 AA 辨证分型标准，将 AA 分为肾阴虚、肾阳虚、肾阴阳两虚三型。2010 年国家中医药管理局医政司《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案(合订本)》^[9]和 2017 年国家中医药管理局医政司《22 个专业 92 个病种中医诊疗方案(合订本)》^[13]对慢性髓劳的中医证型也推荐了这三种基本证型。一项对 220 例慢性 AA 中医证型的单中心研究^[27]提示肾阳虚型占 55.00%（121 例），肾阴虚型占 8.18%（18 例），肾阴阳两虚型占 36.82%（81 例）。重髓劳表现为肾精枯竭，病程中易合并发热、出血，此时可参考《中医血液病学》（2019）^[7]推荐的髓枯温热证辨证。

5 中西医结合治疗

5.1 NSAA 中西医结合治疗

非输血依赖型 NSAA，且感染、出血不明显的可以考虑单纯中医治疗，直至病情缓解或进展；也可采用口服免疫抑制剂（通常为环孢素）联合或不联合促造血药物（如雄激素等）等治疗；或采用中西医联合治疗。输血依赖型 NSAA 可以参照 SAA 的治疗路径和方案。

临床问题 6：中医辨证论治能否使 AA 获益？

推荐意见：

西医治疗基础上结合中医辨证论治，可以提高疗效、改善症状，使患者获益。推荐的辨证论治方案如下：

① 肾阴虚证

治法：滋阴益肾，填精益髓；

推荐方药：左归丸（《景岳全书》）加减（A 级推荐，I b 级证据），或采用具有相似功效的大补阴丸（《同寿录》）、大补元煎（《景岳全书》）及其他经验方等。

② 肾阳虚证

治法：温肾壮阳，填精益髓；

推荐方药：右归丸（《景岳全书》）加减（A 级推荐，I b 级证据），或采用具有相似功效的大菟丝子饮（《太平惠民和剂局方》）、金匮肾气丸（《金匮要略》）及其他经验方等。

③ 肾阴阳两虚证

治法：滋阴壮阳，填精益髓；

推荐方药：左归丸合右归丸加减(A级推荐，I b级证据)，或采用具有相似功效的桂附地黄丸(《中国药典》)及其他经验方等。

AA患者除表现为基本证型外，可能合并兼证，如瘀血、热毒、湿浊等，治疗时应注意随症加减。

证据描述：

2010年国家中医药管理局医政司《22个专业95个病种中医诊疗方案(合订本)》^[9]和2017年国家中医药管理局医政司《22个专业92个病种中医诊疗方案(合订本)》^[13]针对髓劳的三种基本证型推荐了上述治法及方药。一项左归丸治疗AA的单中心随机对照研究^[28]，共纳入104例患者，对照组采用环孢素和司坦唑醇片西医治疗，治疗组采用西医治疗联合左归丸加减，疗程3个月，结果治疗组总有效率94.23%，优于对照组的86.29%(P=0.001)。一项40例单中心随机对照研究^[29]，针对CAA脾肾阳虚证，治疗组20例给予经验方右归补肾方治疗，对照组20例予司坦唑醇片治疗，连续治疗6个月，结果总有效率治疗组85.0%，优于对照组的50.0%(P=0.038)；治疗组中医证候总有效率95%，优于对照组的70%(P=0.031)。有作者^[30]以右归丸与左归丸合方化裁组方为二归补肾方，将30例CAA(来自单中心)随机分为治疗组和对照组各15例，分别给予二归补肾方、司坦唑醇片治疗6月，结果提示治疗组和对照组总有效率分别为86.7%、53.3%(P<0.05)，治疗组治疗后外周血红蛋白、中性粒细胞、网织红细胞以及骨髓增生程度、非造血细胞百分率与对照组比较有显著改善(P<0.05)。

临床问题7：常规治疗基础上加用中成药能否提高AA疗效？

推荐意见：

对肝脾肾不足、气血阴阳亏虚为主要表现的AA患者，推荐可使用中成药联合雄激素、免疫抑制剂(ATG、环孢素)等常规治疗以提高疗效。可选择的中成药如：

① 复方皂矾丸(A级推荐，I a级证据)

药品来源：国家市场监督管理总局。

药物组成：皂矾、西洋参、海马、肉桂，大枣、核桃仁。

功效：温肾健髓，益气养阴，生血止血。

用法：饭后口服，1次7~9丸，3次/日。

② 益血生胶囊(A级推荐，I b级证据)

药品来源：国家市场监督管理总局。

药物组成：阿胶、龟甲胶、鹿角胶、鹿血、牛髓、紫河车、鹿茸、茯苓、炙黄芪、白芍、当归、党参、熟地黄、炒白术、制首乌、大枣、炒山楂、炒麦芽、炒鸡内金、盐制知母、酒制大黄、花生衣。

功效：健脾补肾，生血填精。

用法：口服，1次2~4粒，3次/日。

③ 再造生血胶囊(片)(C级推荐，IV级证据)

药品来源：国家市场监督管理总局。

药物组成：菟丝子、红参、鸡血藤、阿胶、当归、女贞子、黄芪、益母草、熟地黄、白芍、制何首乌、淫羊藿、酒黄精、鹿茸、党参、麦冬、仙鹤草、炒白术、盐补骨脂、枸杞子、墨旱莲。

功效：补肝益肾，补气养血。

用法：口服，1次3~5片，3次/日，服药时间至少3个月。

④ 生血丸(B级推荐，II a级证据)

药品来源：国家市场监督管理总局。

药物组成：鹿茸、黄柏、白术、山药、紫河车、桑枝、白扁豆、稻芽。

功效：补肾健脾、填精养血。

用法：口服，1次5g，3次/日。

⑤ 血宝胶囊（C级推荐，IV级证据）

药品来源：国家市场监督管理总局。

药物组成：熟地黄、当归、漏芦、丹参、党参、鸡血藤、附子、桂枝、枸杞子、仙鹤草、川芎、炙黄芪、补骨脂、制何首乌、虎杖、牛西西、连翘、赤芍、女贞子、牡丹皮、狗脊、刺五加、鹿茸、紫河车、阿胶、炒白术、陈皮、人参、水牛角浓缩粉、牛髓。

功效：补阴培阳，益肾健脾。

用法：口服，1次4~5粒，3次/日。

证据描述：

上述五种中成药均具有AA治疗适应症，《中医血液病学》（2019）^[7]收录并推荐。一项评价复方皂矾丸治疗CAA疗效的meta分析研究^[31]，作者检索中国期刊全文数据库（1979-2017年）和中国生物医学文献数据库（1978-2017年）中采用复方皂矾丸治疗CAA的随机对照试验，共纳入10个RCT研究，679例患者，采用RevMan4.2软件进行分析，结果表明，复方皂矾丸和雄激素联用组治疗总有效率、完全缓解率优于雄激素单用组，相对危险度（RR）分别为1.79和2.40；95%CI分别为1.52~2.11和1.57~3.66；复方皂矾丸、环孢素和雄激素联用组治疗总有效率、完全缓解率优于环孢素和雄激素联用组，RR分别为1.79和2.40，95%CI分别为1.12~1.86和0.72~5.02。一项探讨益血生胶囊联合兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白（ATG）治疗126例AA的单中心随机对照研究^[32]结果显示，治疗组（益血生胶囊联合ATG）临床有效率96.82%，优于对照组（ATG）82.54%， $P < 0.05$ 。一项探讨生血丸联合司坦唑醇片、环孢素软胶囊治疗85例CAA的非随机对照临床研究^[33]，观察组采用生血丸联合司坦唑醇片、环孢素软胶囊治疗，对照组采用司坦唑醇片、环孢素软胶囊治疗，疗程3个月，结果观察组治疗总有效率88.37%（38/43），优于对照组62.79%（27/42）， $P < 0.05$ 。治疗后观察组Hb、WBC、PLT计数高于对照组，血清IFN- γ 、TNF- α 水平低于对照组， P 均 < 0.05 。

临床问题8：NSAA的西医治疗选择有哪些？

推荐意见：

非输血依赖型NSAA的西医治疗推荐环孢素和/或雄激素。如疾病进展至输血依赖，或初始诊断即为输血依赖型NSAA，应按照SAA的方案进行治疗。

（1）环孢素（Cyclosporin A, CsA）^[34]（A级推荐，Ib级证据）

CsA一般在确诊AA后即开始应用。剂量为3-5mg·kg⁻¹·d⁻¹，分两次口服（建议间隔12小时）。应用CsA需监测血药浓度，一般成人血药谷浓度的推荐范围为150-250ug/L，儿童酌减。根据血药浓度、疗效调整CsA剂量。CsA治疗起效者，足量应用6个月或疗效达平台期后建议持续服药12-24个月后停药。减量过早或过快增加复发风险，应缓慢减量（每2~3个月减量25-50mg）^[12,14,35]（A级推荐，Ib级证据）。CsA主要不良反应包括齿龈增生、肾功能损害、高血压、血脂异常、消化道反应、肌肉震颤、色素沉着、肝损害等，使用CsA期间需定期监测血压、肝肾功能等。

（2）雄激素

雄激素能够促进肾脏分泌EPO、增加有核红细胞对EPO的敏感性，促进骨髓红系造血，减轻女性月经期出血过多，且有实验数据表明雄激素能够增加端粒酶的活性，因此对于治疗AA有一定疗效（C级推荐，IV级证据）。目前常用雄激素包括司坦唑醇、达那唑、十一酸睾酮等，使用雄激素时需定期监测肝功能^[12]。司坦唑醇常用剂量为2mg/次，2~3次/日；达那唑常用剂量为200mg/次，2~3次/日；十一酸睾酮常用剂量40mg/次，3次/日或80mg/次，2次/日。

证据概述：

中华医学会血液学分会红细胞疾病（贫血）学组于2017年发布的《再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识（2017年版）》^[12]和2022年发布的《再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南（2022年

版)》^[14]中关于 NSAA 给出了西药治疗推荐。

5.2 SAA/VSAA 的中西医结合治疗

临床问题 9: IST 或 Allo-HSCT, SAA 应如何选择?

推荐意见:

SAA/VSAA 的一线治疗方法包括 HLA 相合异基因造血干细胞移植 (Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Allo-HSCT) 和以抗胸腺细胞球蛋白 (Antithymocyte Globulin, ATG) 联合 CsA 为基础的免疫抑制治疗 (immunosuppressive therapy, IST)^[11-12,14]。年龄 ≤ 35 岁,有 HLA 相合同胞供者 (Matched Sibling Donor, MSD) 的 SAA 患者首选 Allo-HSCT 治疗 (A 级推荐, I b 级证据)^[36-38],而年龄 >50 岁的患者首选 IST 治疗 (A 级推荐, I b 级证据)^{[34][36-39]}。近年来由于 HSCT 技术的提高,对无 MSD 的年轻 SAA 患者也可首选替代供者 Allo-HSCT,包括 HLA 相合无关供者 (Matched Unrelated Donor, MUD) 移植^[40]和亲缘单倍体供者 (Haploidentical donor, HID) 移植^[41] (B 级推荐, II b 级证据)。年龄介于 35-50 岁的 SAA 患者可以根据个人意愿、治疗中心的技术水平,选择 MSD Allo-HSCT 或 IST 治疗 (见图 1)。

证据描述:

2016 年 BCSH 发布的《成人再生障碍性贫血诊断和治疗指南》^[11]以及 2017 年版《再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识》^[12]以及 2022 年版《再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南》^[14]均给出了 SAA 患者 Allo-HSCT 和 IST 治疗选择的路径,同图 1 基本一致。Allo-HSCT 治疗 SAA 的疗效与患者年龄显著相关。一项纳入 1307 例于 1991-2004 年间行 MSD-HSCT 的 SAA 患者的回顾性研究中,在小于 20 岁、20-40 岁以及 40 岁以上年龄组,5 年总生存率分别为 82%, 72%和 53%,治疗相关死亡随年龄增长而增加,故年龄较轻者首选 MSD-HSCT 治疗,而年龄较长的患者推荐首选 IST 治疗^[34]。IST 治疗 AA 的证据主要来源将在临床问题 11 中详细描述。比较儿童 SAA 患者一线 MSD-HSCT 和 IST 的研究表明,二者的总生存率 (OS) 相近 (88% vs 92%),但接受 HSCT 的患者无治疗失败生存率 (FFS) 达 87%,显著优于接受 IST 的患者 (56%)^[37]。一项多中心前瞻性研究比较了 SAA 患者一线 MSD-HSCT 和 IST+艾曲泊帕治疗的疗效,同样显示二者的 3 年 OS 相近 (84.2 \pm 3.5% 对 89.7 \pm 3.1%, P=0.164),但 HSCT 组 FFS 优于 IST+艾曲泊帕组 (81.4 \pm 4.0% 对 59.1 \pm 4.9%, P=0.002)。亚组分析显示年龄小于 40 岁、VSAA 患者 FFS 显著获益,而在年龄 ≥ 40 岁亚组,IST+艾曲泊帕组的 3 年 OS 优于移植组 (100.0 \pm 0.0% 对 77.8 \pm 9.8%, P=0.036)^[38]。随着 HLA 配型技术和预处理方案的完善,替代供者 Allo-HSCT 治疗 SAA 的疗效有显著提高。2015 年 EBMT 的一项回顾性研究纳入了 2005-2009 年间 1448 名接受 Allo-HSCT 的获得性 AA 患者,比较了 MSD (n=940) 与 MUD (n=508) 移植的预后和影响因素。结果显示影响患者生存的不利因素主要包括移植为外周血干细胞、诊断至移植的时间间隔超过 180 天,年龄大于 20 岁,预处理方案中不含有 ATG 以及除供受者 CMV 血清型均为阴性以外的其他类型。但无关供者移植还是同胞全相合移植并不影响患者生存 HR=1.2 (0.93-1.55); P=0.16^[40]。另一项多中心研究评估了 SAA 患者一线 HID-HSCT 的疗效,结果显示 HID-HSCT 实现了与 MSD-HSCT 一致的植入和相似的 3 年 FFS (85% 对 89.8%, P=0.413)^[41]。

临床问题 10: 围移植期如何中医治疗?

推荐意见:

①移植前

治疗目标包括移植前病患体质的调理、骨髓移植预处理的减毒。

移植前期 SAA 患者大多以脾肾亏虚、精血不足表现为主,此时治疗以补肾填精,健脾益气生血为主。同时对于感染及出血症状较重的 SAA 患者应当加以清热解毒、凉血止血,为移植创造条件。(C 级推荐, IV 级证据)

移植前预处理接受大剂量化疗、免疫抑制剂及全身照射后,患者多表现为阴阳俱虚,脾胃不和。

推荐结合辨证结果采用填精益髓、阴阳双补或以调理脾胃为主中医药治疗。(C级推荐, IV级证据)

②移植期

此期输入造血干细胞前后, 患者内髓元已除, 外髓元刚刚植入, 内外髓阳尚无沟通, 外髓元不能滋养脏腑, 机体极度虚弱, 脏腑功能失调, 中医辨证多属脾肾不足或气阴两虚, 推荐采用扶助正气为主, 如健脾补肾、益气养阴等中医药治疗。(C级推荐, IV级证据)

③移植后

移植物输注 2 周后, 进入造血和免疫功能重建阶段, 出现移植排异或移植相关不良反应, 需免疫抑制药物治疗。中医治疗目标包括促进植入和造血重建、减少移植相关不良反应和 GVHD, 延长生存率、降低治疗相关病死率。

此期若植入的外髓元与脏腑功能不相协可导致内生痰湿瘀等阴邪, 滞留脏腑、肌肤引起急慢性 GVHD, 可表现为痰热壅肺、肝胆湿热、瘀热互结等证型; 也可因内髓阳偏胜, 外髓阴不能内化气血, 滋养脏腑, 导致植入失败。患者主要表现为肾元待复, 肝失疏泄, 脾气亏虚, 肝脾不和, 阴阳失调等, 出现乏力、胸胁胀满、口苦口腻, 纳少, 呕恶、腹泻、痞满、肌肤黄疸等症, 推荐采用调和肝脾、和解少阳、扶正祛邪、和胃降逆等治法 (C级推荐, IV级证据), 建议小柴胡汤 (《伤寒论》) 合四君子汤 (《太平惠民和剂局方》) 等加减, 若湿热黄疸明显建议茵陈蒿汤 (《伤寒论》) 合龙胆泻肝汤 (《医方集解》) 等加减。

证据描述:

上述推荐意见主要依据部分再障中医专家对古籍、文献的认识及临床实践经验^[42-45], 目前缺乏随机对照研究和循证医学证据。李达等^[45]研究调和肝脾方辅助造血干细胞移植治疗血液系统疾病的临床疗效及患者生存情况, 共纳入 27 例 (其中再障 2 例), 随机分为 2 组, 治疗组 (14 例) 从预处理开始至造血重建期间, 在常规移植治疗基础上, 口服调和肝脾方 (小柴胡汤合四君子汤加减); 对照组 (13 例) 不予中药, 余同治疗组, 中位随访 25 个月, 结果两组生存时间 (月) (41.6 ± 6.5 vs 21.0 ± 5.9)、生存概率 (78.6% vs 30.8%) 及 1~3 年累积生存率 (80.8% vs 46.2%, 69.3% vs 34.6%, 69.3% vs 34.6%) 比较, 治疗组均优于对照组; 治疗相关病死率 (0 vs 30.8%) 及死亡风险比较, 治疗组低于对照组, 均 $P < 0.05$ 。

临床问题 11: SAA 免疫抑制治疗药物有哪些?

推荐意见:

(1) 标准免疫抑制治疗 IST 方案

标准的 IST 治疗指 ATG 联合 CsA 治疗 (A 级推荐, I b 级证据)^[34-38]。ATG 根据种属来源分为马源、兔源和猪源。我国的 ATG 主要为兔源和猪源, 两者治疗 SAA 疗效类似^[46-47]。

兔源 ATG (法国) 常用剂量为 $2.5 \sim 3.5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 静脉滴注, 连用 5 天; 猪源 ATG (中国) 常用剂量为 $20 \sim 30 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 静脉滴注, 连用 5 天。首次输注前, 应按照相应药品说明书进行皮试或静脉试验, 试验阴性方可进行相应药物治疗。推荐每日使用时长 12~18 小时。ATG 急性期不良反应包括超敏反应、发热、皮疹、僵直、高/低血压及液体潴留。血清病反应多数出现于 ATG 治疗后 1 周左右, 包括发热、关节痛、肌痛、皮疹、轻度蛋白尿和血小板减少。因此在 ATG 首剂开始时同步应用糖皮质激素 (总剂量相当于泼尼松 $1 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 预防过敏反应, 持续使用 2 周后开始减量, 2 周内减停 (总疗程 4 周)。如出现血清病反应时则需要静脉使用糖皮质激素冲击治疗。选择二次 ATG 治疗时, 如前次 ATG 起效且用药期间无明显过敏反应, 可选用前次同种属 ATG; 否则应选用不同种属来源的 ATG。二次 ATG 与前次治疗应间隔 3~6 个月, 以避免严重过敏反应和血清病的风险。

CsA 一般与 ATG 同时开始应用, 用法用量参考 5.1 临床问题 8。

(2) 其他免疫抑制剂: 环磷酰胺、他克莫司、雷帕霉素、抗 CD52 单抗等对于难治、复发 SAA 有效。有研究显示环磷酰胺联合环孢素一线治疗初治 SAA 有效 (B 级推荐, III 级证据)^[46]。他克莫司与 CsA 同属钙调神经磷酸酶抑制剂, 但肾毒性相对小, 无齿龈增生等不良反应, 因此可用于

替换 CsA 治疗 AA。

证据描述:

ATG 联合 CSA 作为推荐的标准 IST 方案，证据主要来源于前瞻性对照研究^[34-39]。欧洲血液骨髓移植协会 EBMT 再障研究组进行的一项前瞻性多中心随机对照研究^[34]，入组 NSAA 患者数 115 例，其中 ATG+CSA 组 54 例，CSA 单药组 61 例。CSA 单药组有效率仅为 46%，其中部分血液学反应和完全血液学反应率均为 23%；而接受两药联合方案的患者有效率为 74%，其中完全血液学反应率为 57%，与单药组有明显差异（ $P=0.02$ ），接受联合药物治疗的患者出现更好的治疗反应，两组的总生存相近（93%比 91%）。该研究揭示 ATG 与 CSA 联合治疗的有效率、疗效质量均优于 CSA 单药治疗，且早期死亡率更低、需要二次治疗的患者更少。德国再障研究组的一项前瞻多中心随机对照研究^[39]总入组患者 84 例，ATG+CSA 组 43 例，ATG 单药组 41 例。总有效率为 70%比 41%（ $P=0.015$ ）；其中 SAA 患者的有效率为 65%比 31%（两药组比单药组， $P=0.011$ ）。接受联合药物治疗的患者更早出现治疗反应（中位 60 天比 82 天， $P=0.019$ ）；联合治疗组无失败生存率更高（39%比 24%， $P=0.04$ ）。该研究揭示 ATG 与 CSA 的联合治疗方案疗效优于 ATG 单药治疗。前述两项研究结果证实，ATG 联合 CSA 方案治疗再障的疗效优于这两种药物的单药治疗。一项回顾性研究^[48]比较了中剂量环磷酰胺（30mg·kg⁻¹·d⁻¹，共 4 天）联合 CSA 与 ATG 联合 CSA 治疗初治 SAA 的疗效和安全性，共入组 121 例病人，其中 48 例接受环磷酰胺，73 例接受 ATG 治疗。环磷酰胺组总有效率为 64.6%，ATG 组为 72.6%，两组间无统计学差异。两组的早期死亡率相似（环磷酰胺组 4.2%，ATG 组 8.2%， $P=0.312$ ），五年生存和无事件生存均无差异（81.2%比 80.7%，68.2%比 67.3%）。该研究提示环磷酰胺联合 CSA 作为一线方案治疗 SAA 安全有效。

临床问题 12: TPO 受体激动剂能否进一步提升 IST 疗效?

促血小板生成素受体激动剂（Thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA）治疗 SAA 的疗效已经得到美国国立卫生研究院（NIH）和 EBMT 重型再障工作组开展的两项临床研究和我国的一项多中心临床研究证实。目前推荐 IST 联合 TPO-RA 方案为不适合移植的 SAA 患者一线治疗方案（A 级推荐，I b 级证据）^[49-52]。

TPO-RA 包括艾曲泊帕、海曲泊帕、阿伐曲泊帕、罗米司亭等。目前海曲泊帕乙醇胺在我国已获批难治成人 SAA 适应症，艾曲泊帕在美国获批初治 SAA 和难治性 SAA 的治疗。其他 TPO-RA 的临床研究目前多为探索性治疗。

推荐艾曲泊帕或海曲泊帕与 ATG 同时开始给药可获得最佳疗效^[50,53-55]。艾曲泊帕的推荐剂量为 75mg·d⁻¹，必要时可根据疗效和肝脏功能增加剂量。推荐使用 6 个月，治疗有效但未达 CR 的患者延长用药可进一步提升疗效质量。有效患者骤然停药可能导致疾病复发，建议血小板达正常水平或最高水平（如不能达到正常）后逐渐减量。海曲泊帕推荐剂量为 15mg·d⁻¹（B 级推荐，II a 级证据）。海曲泊帕治疗难治性成人 SAA，推荐起始剂量 7.5mg·d⁻¹，最大剂量 15mg·d⁻¹^[52]（B 级推荐，II b 级证据）。艾曲泊帕及海曲泊帕均应空腹服药（至少餐前 1 小时或餐后两小时），避免与抗酸药、乳制品及其他含有多价阳离子的药物（如矿物质补充剂）同服。艾曲泊帕与海曲泊帕最常见的不良反应为肝脏毒性，服药期间应定期复查肝功能。目前没有证据表明艾曲泊帕增加克隆演变的风险，但克隆造血出现更早，需定期监测。

证据描述:

NIH 和 EBMT 重型再障工作组开展的两项前瞻性临床研究（后者为前瞻性随机对照研究），均表明艾曲泊帕联合标准 IST 治疗能提高 SAA 患者的疗效和疗效质量^[49]。NIH 研究为一项前瞻性 1/2

期研究，纳入初治 SAA 患者 92 例，根据艾曲泊帕的加用时间点和使用时长分为三个队列。其中第三个队列，即艾曲泊帕与 ATG 同时开始应用（ATG 第一天）并连续口服 6 个月的队列显示最好的疗效。该队列患者 6 个月的总有效率为 94%，完全血液学反应率为 58%，显著高于 ATG+CSA 两药方案历史对照的总有效率 66%和完全血液学反应率 10%。中位随访两年，生存率为 97%。随后 NIH

进一步扩大第三队列样本量，至 2020 年共纳入 178 例受试者，中位随访 4 年，累积复发率 39%，克隆演进率 15%。复发主要发生在两个时间点：（1）6 个月 CSA 减量和艾曲泊帕停药时（2）2 年 CSA 停药时。复发患者再次加用 CSA 士艾曲泊帕治疗，2/3 患者会再次有效。5.7% 的患者演变为髓系恶性肿瘤或 7 号染色体异常（高危）。相较于历史对照，加用艾曲泊帕并没有增加复发和高风险克隆演变的风险，但这两类事件发生更早。EBMT 进行的一项前瞻性、开放标签、多中心、随机对照三期研究，纳入 197 例初治 SAA，比较两药方案（马 ATG+CSA，101 例患者）和三药方案（艾曲泊帕+马 ATG+CSA，96 例患者）的疗效和安全性。结果显示，接受含艾曲泊帕的三药方案的患者 3 个月的完全血液学反应率优于两药方案（22%比 10%）。6 个月总反应率为 68%比 41%。含艾曲泊帕的方案使患者更早达到治疗反应（3.0 个月比 8.8 个月）。我国一项多中心研究比较了 121 名初治 SAA 患者接受 IST 不联合（67 例）或联合艾曲泊帕（54 例）治疗的疗效。结果显示，接受 IST 加艾曲泊帕的患者在 1 个月（P=0.002）、3 个月（P=0.028）、6 个月（P=0.006）和 12 个月（P=0.031）时的总有效率（ORR）更高。艾曲泊帕是 6 个月时有利的因素。艾曲泊帕加 IST 组在 3 个月和 6 个月时的 CR 率分别为 17%和 27%，而单独接受 IST 治疗的 CR 率分别为 7%（P=0.069）和 14%（P=0.011）。艾曲泊帕组和单纯 IST 对照组的 2 年总生存率分别为 98%和 88%（P=0.078）^[53]。一项真实世界研究^[55]结果显示，74 名初治 SAA 患者接受 IST 联合艾曲泊帕治疗，6 个月时未达到 CR 的患者再接受 6 个月的艾曲泊帕治疗，IST 后 12 个月累积有效率和 CR 率分别为 90%和 45%。累积效应曲线显示，93%和 53%的起效和 CR 发生在 6 个月内，98%和 83%的起效和 CR 发生在 12 个月内。6 个月 PR 或 NR 的患者，继续服用艾曲泊帕的患者的 2 年无事件生存率（EFS）更好（89%对 49%，P=0.006）。持续服用 EPAG 可以改善 6 个月未达到 CR 的患者的血液学反应和 EFS。医科院血液病医院一项前瞻性研究，入组 32 名初治 SAA 患者接受 IST 联合海曲泊帕作为一线治疗，以 96 名接受 IST 单独治疗的 SAA 患者作为对照。加用海曲泊帕的患者 3 个月和 6 个月 CR 率分别为 21.9%和 34.4%，均高于对照组（5.2%，P=0.005；14.6%，P=0.015）。海曲泊帕组和 IST 对照组在 6 个月的总有效率分别为 68.7%和 50.0%。加用海曲泊帕的患者更快起效和达到 CR（起效时间 56 天 vs IST 组 77 天；达 CR 时间 96 天 vs IST 组 214 天）。该研究显示，在 IST 中加入海曲泊帕作为一线治疗可使 SAA 的血液学反应更快、更好^[54]。我国一项多中心前瞻性临床研究显示，海曲泊帕治疗 IST 难治性 SAA，6 个月有效率为 43.6%^[52]中华医学会血液学分会红细胞疾病（贫血）学组于 2022 年发布的《再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南（2022 年版）》中关于 SAA 给出了 IST 治疗推荐。

临床问题 14：中医如何辨治重髓劳？

推荐意见：

重髓劳，疾病进展合并发热、出血期，基本证型为髓枯温热型，推荐采用清热解毒凉血法（B 级推荐，II b 级证据），如犀角地黄汤（《备急千金要方》^[7]（C 级推荐，IV 级证据）、白虎汤（《伤寒论》^[23]（C 级推荐，IV 级证据）、清营汤（《温病条辨》^[23]（C 级推荐，IV 级证据）、清瘟败毒饮（《疫疹一得》^[7]（C 级推荐，IV 级证据），以及具有相似功效的经验方等；若辨证为肾阴枯竭为主者，可采用滋阴凉血解毒法，方选左归丸加麦冬、生地黄、地骨皮、女贞子、旱莲草、阿胶等，佐以黄芩、连翘、大青叶、茜草、槐花、三七、鸡血藤等解毒活血药物；辨证为肾阳枯竭为主者，可采用温补脾肾、解毒活血法，方选右归丸加肉苁蓉、仙灵脾、巴戟肉等温肾助阳药物，佐以上述解毒、活血药物。

重髓劳在疾病稳定时，中医辨证治疗方案可参考 5.1 临床问题 6。

证据概述：

《中医血液病学》（2019）^[7]、实用中医血液病学（2005）^[23]推荐了重髓劳髓枯温热证的治法和方药。《中西医结合治疗再生障碍性贫血》（2015）^[25]推荐了重髓劳的辨证用药方案。有作者^[56]研究了 10 例急性重型再生障碍性贫血患者骨髓上清液中肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）、 γ 干扰素（IFN- γ ）、可溶性白细胞介素 2 受体（sIL-2R）的含量，明显高于正常对照，并观察凉血解毒汤在体外对骨髓

单个核细胞经植物血球凝集素诱生的造血负调控因子的调变作用，结果发现凉血解毒汤可明显抑制患者骨髓细胞 IFN- γ 、sIL-2R 的分泌 ($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$)，从机制上阐述解毒凉血法治疗重髓劳的理论基础。

5.3 难治性 AA (Refractory Aplastic Anemia, RAA) 的中西医结合治疗

临床问题 14: 西医如何治疗难治性 AA?

推荐意见:

难治性 AA 指一次 IST 治疗失败的患者。在 IST 治疗失败后，年龄 50 岁以下的患者，或 50 岁以上体能状态较好的患者，可考虑进行 Allo-HSCT，包括 MSD-HSCT，以及 MUD、HID、脐带血等替代供者 Allo-HSCT (B 级推荐，II b 级证据)^[57,58]。如无可及供者，或年龄较大、身体条件较差可考虑二次 IST (B 级推荐，II b 级证据)^[59]，或参加临床试验 (B 级推荐，III 级证据)^[60] (图 2)。

证据描述:

一项纳入 11 个中心的前瞻性研究中，176 例 IST 治疗失败的 SAA 患者进行了挽救性 Allo-HSCT，其中 MSD 48 例，MUD 27 例，HID 101 例。结果显示 HID-HSCT 同 MSD-HSCT 达到了同样的疗效，3 年 OS 分别为 89% 和 91% ($P=0.555$)，FFS 分别为 80.3% 和 86.8% ($P=0.659$)，虽然 HID 组 GVHD 发生率较高 (II-IV 急性 GVHD, 33.7% vs 4.2%, $P < 0.001$; 1 年累积慢性 GVHD 22.4% vs 6.6%, $P=0.014$)^[57]。另一项研究中，26 例难治性 SAA 患者接受了无关供者脐带血移植，88% 的患者造血重建，1 年 OS 88.5%^[58]。

二线 IST 挽救性治疗难治性 AA 的 6 个月总反应率在 20-30%。在一项针对难治性 SAA 的随机对照研究中，54 例患者随机入组至 r ATG+CSA 以及 CD52 单抗单药治疗组 (每组 27 例)。两组 6 个月总反应分别为 33% 和 37% ($P=0.78$)，3 年 OS 分别为 60% 和 83% ($P=0.16$)^[59]。近年来艾曲泊帕在 AA 中的治疗地位逐渐提升。在最初的 II 期临床试验中，25 例难治性 AA 患者接受了最多 150mg/日的艾曲泊帕单药治疗，治疗持续 12 周，结果 11 例患者 (44%) 出现了至少一系的治疗反应，这一结果也推动了艾曲泊帕在一线 IST 中的应用^[60]。

临床问题 15: 凉血解毒法能否提高难治性 AA 的疗效?

推荐意见:

经首次或二次 IST 治疗失败，病情进行性加重者，辨证多为“热毒炽盛”或“髓海瘀阻”，最终“阴阳俱虚”。推荐解毒、凉血并用，同时调补阴阳以提高难治性 AA 疗效、减少输血依赖。(B 级推荐，II b 级证据)。

治疗后渐出现疾病缓解者，属邪去正虚，疾病趋向好转，可参考 5.1 髓劳辨证论治。

证据描述:

有作者^[61]采用中药凉血解毒汤联合 CsA 治疗 37 例经 ATG 治疗后无效的 RAA 进行临床疗效观察，随访 8 个月~3 年，期间依据血常规及临床症状给予 G-CSF 或血制品输注等支持治疗，12 例患者加用十一酸睾酮胶丸 (80~120mg/日)，20 例患者加用司坦唑醇 (6mg/日)，结果 37 例患者中基本治愈 6 例，缓解 8 例，明显进步 9 例，无效 14 例，总有效率达 62.2%。起效时间 40~240 天。14 例无效患者中有 8 例虽未达到明显进步的标准，但临床症状稳定，已脱离血小板输注，输血间隔已明显延长，显示凉血解毒中药治疗 RAA 有效。

5.4 支持疗法

临床问题 16: AA 如何进行支持治疗?

推荐意见:

(1) 成分血输注

红细胞输注指征一般为血红蛋白 $<60\text{g/L}$ 。老年(≥ 60 岁)、合并基础疾病(如伴有心肺疾病)、需氧量增加(如感染、发热、疼痛等)、供氧不足增加(如失血、肺炎)时可放宽为血红蛋白 $\leq 80\text{g/L}$ (A级推荐, Ib级证据)。SAA预防性血小板输注或存在血小板消耗危险因素者(感染、出血、IST或HSCT治疗等)输注指征为血小板 $<20\times 10^9/\text{L}$,病情稳定状态下为血小板 $<10\times 10^9/\text{L}$,发生严重出血者则不受上述指标的限制(A级推荐, Ib级证据)。因产生抗血小板抗体导致血小板输注无效者应输注HLA配型相合的血小板。拟行Allo-HSCT、IST的患者应输注辐照红细胞和血小板悬液。粒细胞缺乏伴有细菌和真菌感染,广谱抗生素和抗真菌治疗无效时可考虑粒细胞输注。由于粒细胞寿命仅为6~8小时,建议连续输注3天以上(C级推荐, IV级证据)。

(2) 感染防治

①感染的预防: SAA患者应予保护性隔离,有条件者应入住层流病房。应予定期口腔护理及高压无菌饮食。拟进行HSCT或IST治疗者或外周血中性粒细胞计数 $<0.2\times 10^9/\text{L}$ 时应给予预防性应用抗菌、抗病毒及抗真菌药物治疗(A级推荐, Ib级证据)。SAA/VSAA患者在IST或者HSCT过程中可使用G-CSF缩短患者中性粒细胞缺乏时间,降低感染率(B级推荐, IIa级证据)。AA患者除非绝对必要否则不主张接种疫苗,除接受HSCT治疗的患者(C级推荐, IV级证据)。

②感染的治疗应按“中性粒细胞缺乏伴发热”治疗原则进行处理。

(3) 祛铁治疗

长期反复输血超过20U和(或)血清铁蛋白 $\geq 1000\mu\text{g/L}$ 的患者,有条件可行肝脏、心脏MRI检查明确铁过载程度。根据血细胞情况及脏器功能可酌情予祛铁治疗,以铁螯合剂为主,推荐应用去铁胺和地拉罗司(B级推荐, IIb级证据)。

证据描述:

AA患者支持治疗原则参考2016年BSCH《成人再生障碍性贫血诊断与管理》及《再生障碍性贫血诊断与治疗专家共识2022年版》。预防性输注血小板主要依据可逆性血小板减少症相关研究,一项随机、开放、非劣性研究^[62]共纳入600例接受化疗或HSCT的血液肿瘤患者,当血小板 $\leq 10\times 10^9/\text{L}$ 未预防性血小板输注患者(50%)出现WHO 2-4级出血事件相对比预防性输注组(43%, 90%CI 1.7-15.2; 非劣效性 $P=0.06$),且未预防输注组发生出血天数更多(RR 1.52; 95%CI 1.14-2.03; $P=0.004$)。一项meta分析^[63]共纳入64项随机对照研究($n=5881$ 例)主要针对接受化疗或HSCT的肿瘤患者,其中一些试验包括AA患者,结果表明预防性抗真菌治疗降低全因死亡率(RR 0.84; 95%CI 0.74-0.95),且降低HSCT患者的全因死亡率(RR 0.62; 95%CI 0.45-0.85)、真菌感染相关死亡率以及侵袭性真菌病事件发生。2013年EBMT再障工作组发布的支持治疗策略^[64]以及我国《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第六次修订)》^[65]均推荐伴有严重中性粒细胞缺乏或接受ATG或HSCT的SAA患者接受抗真菌预防。一项荟萃分析^[66]显示高危粒细胞缺乏患者使用氟喹诺酮类预防可减少血流感染率(OR 0.57, 95%CI 0.43-0.74)和中性粒细胞缺乏伴发热(OR 0.32, 95%CI 0.20-0.50),但未降低死亡率(OR 1.01, 95%CI 0.73-1.41)。2016年BSCH《成人再生障碍性贫血诊断与管理》^[11]推荐伴有严重粒细胞缺乏的AA患者应予抗生素预防并基于当地政策。EBMT重型再障工作组开展的一项随机对照研究^[67]表明标准IST联合G-CSF组($n=97$ 例)与无G-CSF组($n=95$ 例)相比,可降低SAA患者的早期感染率(24% vs 36%, $P=0.006$),并缩短住院天数(82% vs 87%, $P=0.0003$),但对总生存率、无事件生存率、复发率或死亡率无明显影响;该研究的长期随访数据^[68]揭示标准IST联用G-CSF并不增加克隆性演变风险,两组在15年内MDS、AML或孤立的细胞遗传学异常的累积发生率为 $8.5\pm 3\%$ vs $8.2\pm 3\%$, $P=0.90$)。有病例报告^[69-70]提示接种疫苗有诱发BMF或AA复发风险,故建议除非绝对必要否则不主张接种疫苗。2016年BSCH《成人再生障碍性贫血诊断与管理》^[11]推荐去铁胺作为一线铁螯合药物,但因可能会出现注射部位出血、感染等问题限制了AA患者的临床应用^[71]。2010年一项研

究^[72] 纳入 116 名 AA 患者在接受地拉罗司治疗 1 年后，血清铁蛋白从基线水平 3245 $\mu\text{g/L}$ 下降至 1854 $\mu\text{g/L}$ ($P<0.01$)。期间未观察到药物相关血细胞减少，25% 患者出现血清肌酐升高，尤其在同时服用 CsA 治疗的患者。2013 年另一项研究^[73] 针对 72 例可评价血液学参数的患者进行事后分析，在 24 例只接受地拉罗司治疗患者中有 11 例 NSAA (45.8%) 出现部分血液学反应。近期研究显示艾曲泊帕具有一定的祛铁作用^[74]，但尚需更多临床研究证实。

5.5 健康教育及生活调摄护理

制定健康教育方案。再障患者白细胞减少，抗感染能力下降，从防控感染的角度告知患者应尽量减少去公共场合，外出时正确佩戴好口罩，做好手卫生和自我防护，避免发生交叉感染。指导患者养成良好的卫生和生活习惯，如饭后漱口、便后用水清洗；指甲剪短、防止抓伤；除了进餐时间外一般不宜戴假牙，刷牙应用软毛刷；气候干燥季节可在鼻腔内涂金霉素眼膏，避免鼻黏膜出血。指导患者合理膳食，饮食以高蛋白、高纤维素、高热量、易消化为原则，确保营养均衡，可常食山药、黄芪、当归、阿胶等以补肾健脾生血，不宜生冷辛辣或隔夜不洁食物。血小板重度低下者，应吃无渣或少渣饮食，不宜食坚硬食物。根据中医辨证分型，进行辨证施膳，可改善患者机体营养状态，降低并发症发生率，达到食疗的效果^[75]。

加强自我健康管理能力评估^[76]，避免因忽视而加重病情。

5.6 疗效标准

临床问题 17：AA 的西医疗效如何评价？

推荐意见：推荐 2000 年 Camitta 疗效标准作为目前 AA 的西医疗效评价标准，见表 6。

表 6 AA 西医疗效标准^[1]

SAA 疗效标准		NSAA 疗效标准
完全缓解 (CR)	HGB 达到同年龄人群正常水平，ANC $>1.5 \times 10^9/\text{L}$ ，PLT $>150 \times 10^9/\text{L}$	同 SAA CR 疗效标准
部分缓解 (PR)	脱离成分血输注，不再符合 SAA 诊断标准	脱离成分血输注（若既往有输血依赖），或至少一系细胞计数较基线值翻倍或达正常，或任何一系血细胞基线水平上升：HGB $>30\text{g/L}$ （若初值 $<60\text{g/L}$ ）、ANC $>0.5 \times 10^9/\text{L}$ （若初值 $<0.5 \times 10^9/\text{L}$ ）、PLT $>20 \times 10^9/\text{L}$ （若初值 $<20 \times 10^9/\text{L}$ ）
无效 (NR)	仍满足 SAA 诊断标准	病情进展或不符合上述 PR 或 CR 标准

证据描述：

2000 年 Camitta 提出 AA 疗效标准^[77]，并建议应予 ≥ 2 次的血细胞计数（至少间隔 4 周）确认疗效，理想情况下应在未接受造血生长因子治疗的患者中进行评估。2009 年及 2016 年 BCSH 发布的《成人再生障碍性贫血诊断及治疗指南》均将 Camitta 疗效标准纳入指南^[11,78]。

临床问题 18：髓劳的中医疗效如何评价？

推荐意见：推荐采用中医证候疗效评价的方法作为髓劳的中医疗效评价标准，推荐髓劳中医症状积分评分系统（表 7）作为中医证候疗效评价的主要参数。

表 7 髓劳中医症状积分评分系统

症状	分级记分
----	------

	无(0)	轻度(1分)	中度(2分)	重度(3分)
主要症状	心悸	偶尔发生	经常发生	反复发生, 不易缓解
	头晕	偶尔发生	经常发生	整日发生, 不易缓解
	乏力	精神不振, 可坚持日常生活	精神疲乏, 勉强坚持日常生活	精神极度疲乏, 卧床
	面色口唇 指甲苍白	淡白	淡白无华	苍白如白纸
	出血	时有少量出血, 一般不需用药	反复出血, 量不多, 偶需用药缓解	反复出血, 量多, 需用药才能缓解
次要症状	潮热盗汗	头部汗出为主, 偶尔出现	胸、背潮湿, 反复出现	周身潮湿如水洗, 经常出现
	低热	扪之身热不甚, 持续时间很短	扪之身热, 持续时间较长	扪之身热, 持续时间很长
	手足心热	晚间手足心微热	心烦, 手足心灼热	灼热, 不欲衣被
	口渴思饮	偶有感觉	可以忍受	不能忍受
	大便干结	便干难解	大便秘结, 2~3日一行	腹胀, 大便硬结, 3日以上一行
	形寒肢冷	手足发冷	四肢发冷	全身发冷, 得温不减
	食少	食欲差, 饭量减少 1/3~2/3	无食欲, 饭量减少 2/3 以上	厌食, 食量甚少, 或整日不食
	大便溏	日 1 次	日 2-3 次	日 3 次以上

舌脉：具体描述，不记分。

参照此表格根据患者治疗前后中医症状积分的变化进行疗效评价（C级推荐，IV级证据）

1) 有效：一组或单项症状积分减少 $\geq 60\%$ ；

2) 无效：一组或单项症状积分减少 $< 40\%$ ；

计算公式： $[(\text{治疗前积分}-\text{治疗后积分})/\text{治疗前积分}] \times 100\%$

证据描述：

目前尚无统一的中西医结合疗效评价方法。有研究认为^[79]，病证结合模式更符合现代医学背景下的中医疗效评价。上述推荐根据AA特有的中医证候特点，并参照了2010年国家中医药管理局医政司《22个专业92个病种中医诊疗方案（合订本）》及2017年国家中医药管理局医政司《22个专业95个病种中医诊疗方案（合订本）》中推荐的“髓劳”中医症状积分评分系统和中医证候疗效评价方法。

6 诊疗流程图

图 1. SAA/NSAA 患者治疗流程图

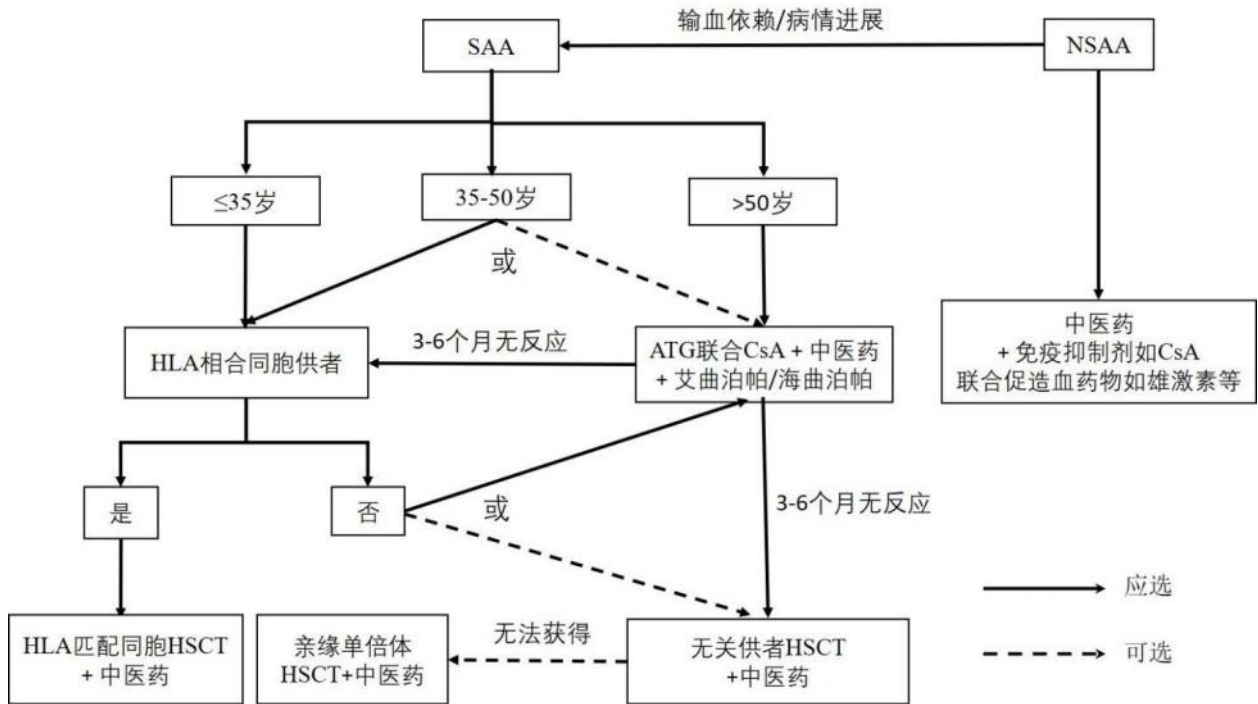
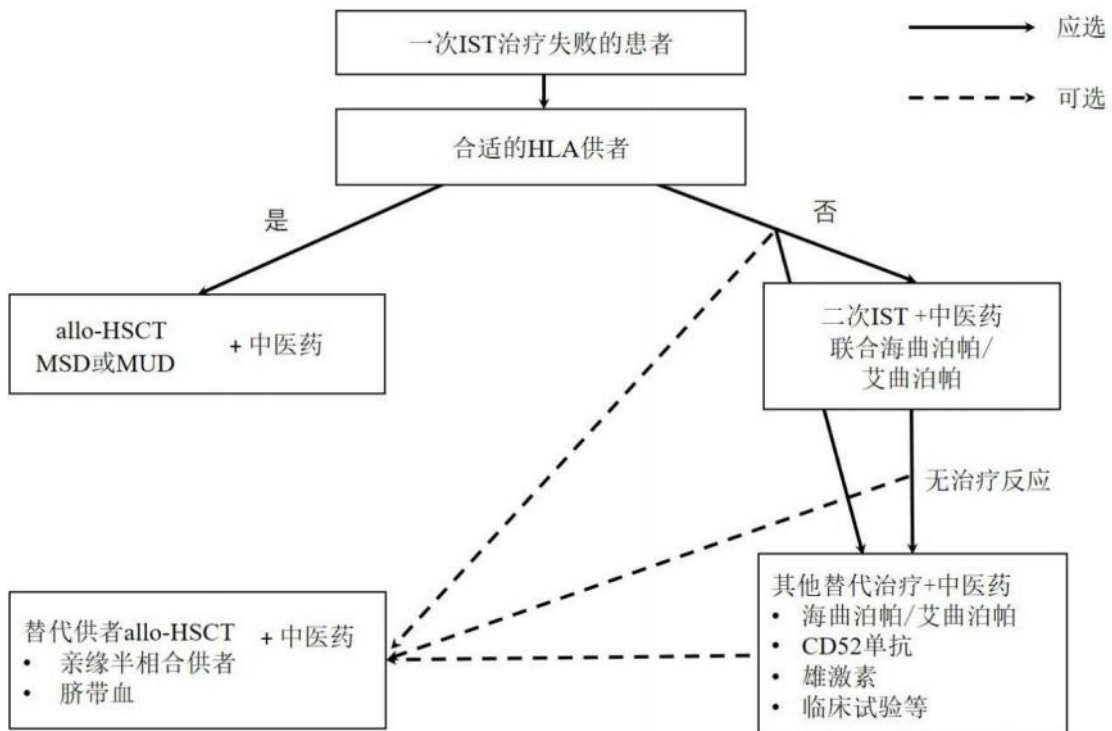


图 2 难治性 AA 患者的治疗选择



附录 A 编写说明

一、任务来源

本指南由上海交通大学医学院附属瑞金医院及上海中医药大学附属市中医医院负责组织，在中国中西医结合学会标准化办公室指导下完成，由中国中西医结合学会、中华中医药学会以及中华医学会提出并归口，由国家中医药管理局重大疑难疾病中西医临床协作试点项目——再生障碍性贫血提供资金支持。

二、目的意义

再生障碍性贫血（Aplastic Anemia, AA）高发于东亚，中国 AA 的年发病率约是西方的 3 倍以上。国内外主要采用免疫抑制治疗（IST）或异基因造血干细胞移植（Allo-HSCT）为主的治疗方案，目前 5 年生存率约 60.7%，尤其 60 岁以上老年人 5 年生存率仅 38% 左右，亟需提高疗效、降低疾病负担。

AA 作为重大疑难疾病和国家中医药管理局血液病专科重点病种，其中医病名、中医诊疗方案已在国内推广应用，中医药显示出独特优势，联合西医治疗可以提高疗效，降低并发症，改善患者生活质量，但真实世界中中医药治疗普及率仍处较低水平。

本起草工作组从中西医临床问题出发，检索国内外文献数据库，遵循循证医学证据，在 2021 版中国中西医结合学会团体标准《再生障碍性贫血中西医结合诊疗专家共识》基础上，重新修订并制定本指南，以进一步规范 AA 的中西医结合诊疗管理，科学评价中西医结合治疗 AA 的优势、地位和发展趋势，反映国内外 AA 的最新诊疗进展，推动中西医临床医师及研究人员的临床实践与交流，提高中医药治疗普及率，提高疗效，满足患者临床需求。

三、工作组简况

表 1 起草组成员基本信息

		姓名	专业	单位	分工
起草工作组	负责人	李军民	血液学	上海交通大学医学院附属瑞金医院	西医组长
		陆嘉惠	中医血液	上海中医药大学附属市中医医院	中医组长
	执笔人	胡琦	中医血液	上海中医药大学附属市中医医院	引言、范围、术语定义、中医证候诊断、中医证型、NSAA/SAA/RAA 的中医治疗
		姜杰玲	血液学	上海交通大学医学院附属瑞金医院	SAA 造血干细胞移植治疗及 RAA 的治疗
		李啸扬	血液学	上海交通大学医学院附属瑞金医院	西医诊断标准、分型、鉴别诊断、诊断工具
		赵馨	血液学	中国医学科学院血液病医院	NSAA 西医治疗以及 SAA 的 IST 治疗
		王小钦	统计学	复旦大学附属华山医院	方法学指导、证据审核
		陈懿榕	中医血液	上海中医药大学附属市中医医院	中医疗效标准、生活调摄及共识编制过程、证据分级

		常 莉	血液学	上海交通大学附属同仁医院	支持治疗及疗效标准
--	--	-----	-----	--------------	-----------

四、指南编制过程

由中西医临床专家（起草组+主审专家）共计 25 人组成了 AA 中西医结合诊疗指南专家工作组。通过文献检索评价、专家问卷调查，起草指南初稿。经由专家论证征求意见、同行评价修改，送专家组审核，汇总处理意见后最终形成指南定稿。

五、临床证据的检索

指南工作组制定了文献检索策略，以电子检索方式为主，检索了中西医治疗 AA 的国内外文献及古籍。

1 检索数据库

中文数据库：中国期刊全文数据库（CNKI）、万方数据库、维普数据库等；外文数据库：EMBASE、PubMed、Cochrane Library, Web of Science（SCI）等。检索时限均从 2000 年 1 月至 2022 年 12 月。根据不同的检索平台制定不同的检索策略，共检索出 2544 篇文献。

2 检索词

① 中文检索词

再生障碍性贫血、髓劳、证候、证型、造血干细胞移植、免疫抑制治疗、中医、中西医、中医疗法、中药、中成药。

② 英文检索词

Aplastic anemia, Chinese medicine, Chinese traditional drugs, Chinese herbal, Traditional Chinese Medicine, Type of syndromes, Hematopoietic stem cell transplantation, Immunosuppressive therapy

3 证据分级和质量评价

排除重复性、非临床研究、论述内容陈旧及不相关的文章，用 Excel、Word 对资料进行收集，并确定筛选证据的标准，成立文献评价小组，对符合标准的检索结果进行评价。

每篇文献的评价至少由两人进行，如果意见不一，则提请指南编写小组相关部分的负责人给予帮助解决。如果有足够的证据表明某个诊疗措施有效或无效，本指南会做出“推荐”，给出“证据级别”、“推荐等级”。最终纳入 77 篇相关参考文献。

3.1 证据分级

根据美国国立临床诊疗指南数据库证据分级系统对证据进行分级及推荐。证据等级定义如下：

I a 级：源于随机对照试验结果的 Meta 分析；

I b 级：源于 ≥1 个的随机对照试验；

II a 级：源于 ≥1 个的设计良好的对照研究；

II b 级：源于 ≥1 个的设计良好的类试验研究；

III 级：源于设计良好的非试验描述性研究（如对比性研究、相关研究）；

IV 级：源于专家委员会报告或权威专家经验。

3.2 推荐等级

A 级：源于 I a、I b 级证据，要求推荐方案论述总体质量好、一致性强，且内容中包含 ≥1 个的

随机对照研究；

B级：源于II a、II b、III级证据，要求推荐方案进行了较好的非随机化临床研究；

C级：源于IV级证据，推荐内容证据源于专家委员会报告或权威专家临床经验或意见，缺乏临床研究直接证据。

六. 重大分歧意见的处理经过和依据

重大分歧意见的处理，需经过起草工作组讨论、检索文献、行业专家和方法学、循证医学的专家咨询。

七. 与相关法律、法规和强制性标准的关系

本指南是对再生障碍性贫血的中西医结合诊疗行为进行规范，非强制性标准，医生仍应根据患者临床情况进行综合判断，做出医疗决定。

附录 B 证据综合报告

质量评价									证据等级	推荐等级
研究内容	Meta分析	随机对照研究	对照研究	类试验研究	描述性研究	专家共识或指南	专家委员会报告	专家经验		
Q1: AA 的诊断标准是什么?										
诊断标准						2 篇			IV	C
Q2: 西医如何分型?										
西医分型						2 篇			IV	C
Q3: AA 的诊断工具有哪些?										
诊断工具						3 篇			IV	C
Q4: 辨识证型的常见中医诊断要素（证素）有哪些?										
中医证素					2 篇		2 篇		III	B
Q5: 髓劳的基本中医证型有几型?										
中医证型					1 篇	2 篇	1 篇		III	B
Q6: 中医辨证论治能否使 AA 获益?										
辨证论治		3 篇				2 篇			Ib	A

Q7: 常规治疗基础上加用中成药能否提高 AA 疗效?										
复方皂矾丸	1 篇 (10 RCT)								Ia	A
益血生胶囊		1 篇							Ib	A
再造生血胶囊(片)						1 篇			IV	C
生血丸			1 篇						IIa	B
血宝胶囊						1 篇			IV	C
Q8: NSAA 的西医治疗选择有哪些?										
环孢素		1 篇	1 篇			2 篇			Ib	A
雄激素						2 篇			IV	C
Q9: IST 或 Allo-HSCT, SAA 应如何选择?										
MSD-HSCT (≤35 岁)			2 篇		1 篇	3 篇			Ib	A
MUD-HSCT (≤35 岁)			1 篇						IIa	B
HID-HSCT (≤35 岁)				1 篇					IIb	B
IST (>50 岁)		2 篇				3 篇			Ib	A
Q10: 围移植期如何中医治疗?										

围移植 期中医 治疗								3 篇	IV	C
Q11: SAA 免疫抑制治疗药物有哪些?										
IST		2 篇	1 篇		1 篇				Ib	A
其他免 疫抑制 剂			1 篇						III	B
Q12: TPO 受体激动剂能否进一步提升 IST 疗效?										
TPO 受 体激动 剂		1 篇	3 篇		3 篇				I b	A
Q13: 中医如何辨治重髓劳?										
重髓劳 中医治 疗								2 篇	IV	C
Q14: 西医如何治疗难治性 AA?										
Allo- HSCT				2 篇					II b	B
IST		1 篇							II b	B
TPO-RA				1 篇					III	B
Q15: 凉血解毒法能否提高难治性 AA 疗效?										
难治 AA 的 中医治 疗				1 篇					II b	B
Q16: AA 如何进行支持治疗?										

成分血输注		1 篇				3 篇			I b	A
祛铁				1 篇	1 篇	3 篇			II b	B
GCSF		2 篇				3 篇			I b	A
Q17: AA 的西医疗效如何评价?										
西医疗效标准						2 篇			II	C
Q18: 髓劳的中医疗效如何评价?										
中医疗效评价						2 篇			IV	C

附录 C 引用的相关标准

1.再生障碍性贫血的中医病名标准

2009年中西医结合学会血液学专业委员会、中华中医药学会内科分会血液病专业委员会组织专家讨论后达成共识,建议将AA的中医病名规范为“髓劳”^[15],髓指病变部位,劳指病性和病状。2010年国家中医药管理局医政司《22个专业95个病种中医诊疗方案(合订本)》^[9]和2017年国家中医药管理局医政司《22个专业92个病种中医诊疗方案(合订本)》^[13]对再生障碍性贫血均采用了该中医病名术语。

2.髓劳的基本中医证型

参照2010年国家中医药管理局医政司《22个专业95个病种中医诊疗方案(合订本)》和2017年国家中医药管理局医政司《22个专业92个病种中医诊疗方案(合订本)》将髓劳的基本中医证型分为肾阴虚、肾阳虚、肾阴阳两虚三型。

①肾阴虚证:面色苍白、心悸气短、头晕乏力。手足心热、潮热盗汗、口渴思饮、尿黄、舌边尖红,苔薄少津或少苔,脉细数。

②肾阳虚证:面色苍白、心悸气短、头晕乏力。形寒肢冷、面色晄白、食少便溏、舌体胖大边有齿痕,苔白滑,脉沉弱。

③肾阴阳两虚证:面色苍白、心悸气短、头晕乏力。兼有肾阴虚、肾阳虚两型特点。

3.再生障碍性贫血的诊断标准

根据中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组制订的《再生障碍性贫血诊断治疗中国专家共识》(2017版)以及《再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南(2022版)》^[14],再生障碍性贫血的诊断标准为:

(1)全血细胞计数(包括网织红细胞)减少,成熟淋巴细胞比例相对增高。至少符合以下三项中两项:HGB<100g/L;PLT<50×10⁹/L;中性粒细胞绝对值(ANC)<1.5×10⁹/L。血涂片中性粒细胞无病态造血(胞浆可见中毒颗粒)、无异常血小板。

(2)骨髓检查:穿刺及活检是必需的检查。

骨髓涂片多部位(不同平面)骨髓增生减低或重度减低;骨髓小粒空虚,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、粒系细胞均明显减少。

骨髓活检(髂骨)全切片增生减低,造血组织减少,脂肪组织和(或)非造血细胞增多,网硬蛋白不增加,无异常细胞。

(3)除外引起全血细胞减少和骨髓低增生的其它疾病,如急性造血功能停滞、阵发性睡眠性血红蛋白尿症(Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria,PNH)、骨髓增生异常综合症(Myelodysplastic syndrome,MDS)、低增生性白血病、先天性骨髓衰竭综合征(Inherited bone marrow failure syndromes,IBMFS)、Evans综合征、免疫相关性全血细胞减少、骨髓纤维化、淋巴瘤等。年轻患者特别需要与先天性全血细胞减少及低增生MDS鉴别。

4.再生障碍性贫血的分型诊断标准

参考2016版BCSH指南、《再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)》及《再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南(2022版)》再生障碍性贫血的分型诊断标准如下

重型再障(SAA):

(1)骨髓细胞增生程度<正常的25%;如≥正常的25%但<50%,则残存的造血细胞应<30%。

(2)血常规:需具备下列3项中的2项:中性粒细胞计数(ANC)<0.5×10⁹/L;血小板计数(PLT)<20×10⁹/L;网织红细胞(RET)绝对值<20×10⁹/L(人工计数法,自动计数参考值见表2)。

极重型再生障碍性贫血(VSAA):标准同SAA,但ANC<0.2×10⁹/L。

非重型再生障碍性贫血(NSAA):未达到上述SAA或VSAA标准者。

输血依赖型NSAA(TD-NSAA)^[14]:平均每8周至少1次成分输血且输血依赖持续时间≥4个

月者（成分输血指征：HGB≤60g/L；PLT≤10×10⁹/L，或 PLT≤20×10⁹/L 伴有明显出血倾向）。

5.再生障碍性贫血的疗效标准

参考 2000 年 Camitta 疗效标准作为目前 AA 的西医疗效评价标准，

	SAA 疗效标准	NSAA 疗效标准
完全缓解 (CR)	HGB 达到同年龄人群正常水平，ANC>1.5 × 10 ⁹ /L，PLT>150×10 ⁹ /L	同 SAA CR 疗效标准
部分缓解 (PR)	脱离成分血输注，不再符合 SAA 诊断标准	脱离成分血输注（若既往有输血依赖），或至少一系细胞计数较基线值翻倍或达正常，或任何一系血细胞基线水平上升：HGB>30g/L（若初值<60g/L）、ANC>0.5 × 10 ⁹ /L（若初值<0.5 × 10 ⁹ /L）、PLT>20 × 10 ⁹ /L（若初值<20×10 ⁹ /L）
无效 (NR)	仍满足 SAA 诊断标准	病情进展或不符合上述 PR 或 CR 标准

附录 D 缩略词表

AA	Aplastic Anemia	再生障碍性贫血
ALG	Antilymphocyte Globulin	抗淋巴细胞球蛋白
Allo-HSCT	Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation	异基因造血干细胞移植
ATG	Antithymocyte Globulin	抗胸腺细胞球蛋白
CsA	Cyclosporin A	环孢素
CY	Cyclophosphamide	环磷酰胺
EBMT	European Blood and Marrow Transplantation	欧洲血液和骨髓移植协会
EPO	Erythropoietin	促红细胞生成素
FDA	Food and Drug Administration	美国食品和药物管理局
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor	人粒细胞集落刺激因子
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor	粒细胞巨噬细胞集落刺激因子
GVHD	Graft-Versus-Host Disease	移植物抗宿主病
HID	Haploidentical Donor	亲缘单倍体供者
HLA	Human Leukocyte Antigen	人类白细胞抗原
IBMFS	Inherited bone marrow failure syndromes	先天性骨髓衰竭综合征
IST	Immunosuppressive Therapy	免疫抑制治疗
MDS	Myelodysplastic syndrome	骨髓增生异常综合症
MSD	Matched Sibling Donor	HLA 相合的同胞供者
MUD	Matched Unrelated Donor	HLA 相合无关供者
NIH	National Institutes of Health	美国国立卫生研究院
NSAA	Non Severe Aplastic Anemia	非重型再生障碍性贫血
NTD-NSAA	Non-transfusion dependent non-severe aplastic anemia	非输血依赖型非重型再生障碍性贫血
PNH	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	阵发性睡眠性血红蛋白尿症
RAA	Refractory Aplastic Anemia	难治性再生障碍性贫血
SAA	Severe Aplastic Anemia	重型再生障碍性贫血
TD-NSAA	Transfusion dependent non-severe aplastic anemia	输血依赖型非重型再生障碍性贫血
TPO-RA	Thrombopoietin receptor agonist	促血小板生成素受体激动剂
VSAA	Very Severe Aplastic Anemia	极重型再生障碍性贫血

参考文献

- [1] Zhu XF, He HL, Wang SQ, et al, Current Treatment Patterns of Aplastic Anemia in China: A Prospective Cohort Registry Study. *Acta Haematol.* 2019;142(3):162-170.
- [2] 杨崇礼, 张晓波. 全国再生障碍性贫血发病情况调查[J]. *中国医学科学院学报*, 1992(01):10-15.
- [3] Liu C, Shao Z. Aplastic anemia in China[J]. *J Transl Int Med*, 2018, 6(3): 134-137.
- [4] Vaht K, Göransson M, Carlson K, et al. Incidence and outcome of acquired aplastic anemia: real-world data from patients diagnosed in Sweden from 2000-2011. *Haematologica*. 2017 Oct;102(10):1683-1690.
- [5] Bar C, Povedano J M, Serrano R, et al. Telomerase gene therapy rescues telomere length, bone marrow aplasia, and survival in mice with aplastic anemia[J]. *Blood*, 2016, 127(14):1770-1779.
- [6] 曾强, 常红. IL-2-330T/G 基因多态性与再生障碍性贫血遗传易感性和免疫抑制治疗疗效的关系[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(05):1500-1504.
- [7] 陈信义, 杨文华. *中医血液病学* [M]. 中国医药科技出版社, 2019.
- [8] 张钰娟, 赵蕾, 党耀宏. 健脾补肾化瘀汤联合免疫抑制治疗慢性再生障碍性贫血的疗效研究[J]. *甘肃科学学报*, 2021, 02:55-59.
- [9] 国家中医药管理局医政司. 22个专业 95个病种中医诊疗方案[M]. 国家中医药管理局医政司, 2010: 367-370.
- [10] 2015 中医药行业科研专项再生障碍性贫血项目专家组, 麻柔, 唐旭东, 等. 成人重型和输血依赖的非重型再生障碍性贫血中西医结合诊疗专家共识[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(3):9.
- [11] Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al; British Society for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016 Jan; 172(2):187-207.
- [12] 付蓉. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(1):1-5.
- [13] 国家中医药管理局医政司. 22个专业 92个病种中医诊疗方案(合订本)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017:384-388.
- [14] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南(2022年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(11):881-888.
- [15] 陈信义, 麻柔, 李冬云. 规范常见血液病中医病名建议[J]. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29(11):1040-1041.
- [16] Bruce M, Camitta, and, et al. Criteria for Severe Aplastic Anemia[J]. *Lancet*, 1988.
- [17] 中华中医药学会内科血液病专业委员会. 慢性再生障碍性贫血的中医药治疗及用药经验谈[J]. *上海中医药杂志*, 2002, 36(10):8-9.
- [18] 中华中医药学会内科血液病专业委员会. 急性再生障碍性贫血的中医药治疗及用药经验谈[J]. *上海中医药杂志*, 2003, 03:12-14.
- [19] 中华中医药学会. *中医内科常见病诊疗指南·西医病证部分* [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 209-211.
- [20] 丁晓庆, 唐晓波, 孙海燕, 等. 再生障碍性贫血中医证候分析[J]. *中华中医药学刊*, 2013, 03:694-697.
- [21] 刘素平. 急性再生障碍性贫血 157 例的中医证型分析[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2008, 06:138-139.
- [22] 李灿东. *中医诊断学* [M]. 中国医药出版社, 2016

- [23] 黄振翘 梁冰 陈信义 周永明. 实用中医血液病学[M]. 上海科学技术出版社, 2005.
- [24] 孙伟正, 孙凤, 孙岸弢. 中医血液病学[M]. 人民卫生出版社, 2017.
- [25] 周永明, 朱文伟. 中西医结合治疗再生障碍性贫血[M]. 北京科学出版社, 2015.
- [26] 刘锋, 麻柔. 中西医临床血液病学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 235.
- [27] 陈智, 林圣云, 周郁鸿, 等. 220例慢性再生障碍性贫血中医症状和证型临床特点分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 01: 43-45
- [28] 许海平. 左归丸联合西药治疗再生障碍性贫血随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2013, 14: 117-118.
- [29] 张荣华, 蒋文明, 谭晶. 右归补肾方治疗慢性再生障碍性贫血脾肾阳虚证临床疗效观察[J]. 中医药导报, 2011, 04: 29-30.
- [30] 彭有祥, 李建平, 戈承民, 等. 二归补肾方治疗慢性再生障碍性贫血 15例总结[J]. 湖南中医杂志, 2005, 02: 32-36.
- [31] 徐淑梅, 安琪, 王磊. 国内复方皂矾丸治疗慢性再生障碍性贫血效果的 Meta 分析[J]. 河南医学研究, 2018, 24: 4422-4426.
- [32] 张平. 益血生胶囊联合兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白治疗再生障碍性贫血的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 07: 1751-1754.
- [33] 徐颖, 田雪姣. 生血丸联合司坦唑醇片、环孢素软胶囊对慢性再生障碍性贫血的疗效[J]. 河南医学研究, 2020, 30: 5657-5659.
- [34] Marsh, J., Schrezenmeier, H., Marin, P., et al. (1999) A prospective randomised multicentre study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with non-severe aplastic anaemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood*, 93(7), 2191-2195.
- [35] Saracco P, Quarello P, Iori AP, et al. Bone Marrow Failure Study Group of the AIEOP (Italian Association of Paediatric Haematology Oncology). Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicentre retrospective study with long-term observation follow-up. *Br J Haematol*. 2008 Jan;140(2):197-205.
- [36] Gupta V, Eapen M, Brazauskas R, Carreras J, et al. Impact of age on outcomes after bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia using HLA-matched sibling donors. *Haematologica*. 2010 Dec;95(12):2119-25.
- [37] Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, et al. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. *Haematologica*. 014 Dec;99(12):1784-91.
- [38] Liu L, Lei MQ, Fu R, et al. Matched related transplantation versus immunosuppressive therapy plus eltrombopag for first-line treatment of severe aplastic anemia: a multicenter, prospective study. *J Hematol Oncol*. 2022 Aug 12;15(1):105. 15;101(4):1236-42.
- [39] Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H; German Aplastic Anemia Study Group. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood*. 2003 Feb
- [40] Bacigalupo A, Socie G, Hamladji RM, et al. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. *Haematologica*. 2015 May;100(5):696-702.
- [41] Xu LP, Jin S, Wang SQ, et al. Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia: registry-based comparison with matched related transplant. *J Hematol Oncol*. 2017 Jan 21;10(1):25.

- [42] 袁鹏英,杨文华,杨向东,等. 中医药在造血干细胞移植中的应用研究进展[J]. 山西中医,2009,25(03):55-57.
- [43] 吴迪炯,叶宝东,沈一平,等. 重型再生障碍性贫血造血干细胞移植治疗的中医内涵探微[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31 (09) :3457-3460.
- [44] 翟翰,沈一平. 再生障碍性贫血患者移植后并发症的辨证施治[J].浙江中西医结合杂志,2017,27(08):637-639.
- [45] 李达,刘琨,胡永珍,康颖,吴远彬,吴万垠,陈瑶,郭坤元,江志生,梁冰. 调和肝脾方辅助造血干细胞移植治疗血液系统疾病的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(05):626-630.
- [46] Chen M, Liu C, Qiao X, et al. Comparative study of porcine anti-human lymphocyte immunoglobulin and rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin as a first-line treatment of acquired severe aplastic anemia. *Leukemia Res.* 2018; 65: 55-60.
- [47] Yang W, Liu X, Zhao X, et al. Antihuman T lymphocyte porcine immunoglobulin combined with cyclosporine as first-line immunosuppressive therapy for severe aplastic anemia in China: a large single-center, 10-year retrospective study. *Ther Adv Hematol.* 2023 Jan 12;14: 20406207221146031.doi: 10.1177/20406207221146031.
- [48] Zhang F, Zhang L, Jing L et al. High-dose cyclophosphamide compared with antithymocyte globulin for treatment of acquired severe aplastic anemia. *Exp Hematol*, 2013, 41:328-334.
- [49] Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2017 Apr 20;376(16):1540-1550. doi: 10.1056/NEJMoa1613878.PMID: 28423296
- [50] Patel BA, Groarke EM, Lotter J, et al. Long-term outcomes in patients with severe aplastic anemia treated with immunosuppression and eltrombopag: a phase 2 study. *Blood.* 2022 Jan 6;139(1):34-43. doi: 10.1182/blood.2021012130.
- [51] Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, et al. Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(1):11-23.
- [52] Peng G, He G, Chang H, et al. A multicenter phase II study on the efficacy and safety of hetrombopag in patients with severe aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy[J]. *Ther Adv Hematol*, 2022, 13:20406207221085197.
- [53] Jin Y, Li R, Lin S, et al. A real-world experience of eltrombopag plus rabbit antithymocyte immunoglobulin-based IST in Chinese patients with severe aplastic anemia [J]. *Ann Hematol*, 2022, 101 (11) :2413-2419.
- [54] Yang W, Zhao X, Liu X, Xiong Y, Fan H, Zhang L, Li J, Ye L, Zhou K, Li Y, Yang Y, Peng G, Jing L, Zhang F. Hetrombopag plus porcine ATG and cyclosporine for the treatment of aplastic anaemia: early outcomes of a prospective pilot study. *Exp Hematol Oncol.* 2023 Feb 1;12(1):16.
- [55] Li R, Wang N, Chai X, Yang L, Liu K, He H, Lin S, Yang Y, Jia J, Zhang D, Gong Y, Shi J, He G, Li J. Prolonged use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia in the real world. *Clin Exp Med.* 2023 Jan 16.
- [56] 杨淑莲,张文艺,王东侠等.凉血解毒汤治疗急性再生障碍性贫血的机制探讨[J].中医杂志,2007,03:230-231.
- [57] Xu LP, Wang SQ, Wu DP, et al. Haplo-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicentre prospective study. *Br J Haematol.* 2016 Oct;175(2):265-274.
- [58] Peffault de Latour R, Chevret S, Jubert C, et al. Unrelated cord blood transplantation in patients with idiopathic refractory severe aplastic anemia: a nationwide phase 2 study. *Blood.* 2018;16;132(7):750 - 754.
- [59] Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Activity of alemtuzumab monotherapy in

treatment-naive, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia. *Blood*. 2012 Jan 12;119(2):345-54.

[60] Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2012 Jul 5;367(1):11 - 19.

[61] 杨淑莲. 环孢菌素 A 联合中药治疗难治性重型再生障碍性贫血(SAA)37 例临床疗效观察 [A]. 中华中医药学会. 中华中医药学会第二届岐黄论坛——血液病中医药防治分论坛论文集[C]. 中华中医药学会.;2014:6.

[62] Estcourt LJ, Stanworth SJ, Doree C, et al. Comparison of different platelet count thresholds to guide administration of prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 18;2015(11):CD010983.

[63] Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, Paul M. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 1;25(34):5471-89. Wang L, Wang Y, Hu J, et al. Clinical risk score for invasive fungal diseases in patients with hematological malignancies undergoing chemotherapy: China Assessment of Antifungal Therapy in Hematological Diseases (CAESAR) study. *Front Med*. 2019 Jun;13(3):365-377.

[64] Höchsmann B, Moicean A, Risitano A, Ljungman P, Schrezenmeier H. Supportive care in severe and very severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Feb;48(2):168-73.

[65] 中国医师协会血液科医师分会, 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第六次修订版) [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(10): 754-63

[66] Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, et al. European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect*. 2018 Jan;76(1):20-37.

[67] Tichelli A, Schrezenmeier H, Socié G, et al. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2011 Apr 28;117(17):4434-41.

[68] Tichelli A, de Latour RP, Passweg J, Knol-Bout C, Socié G, Marsh J, Schrezenmeier H, Höchsmann B, Bacigalupo A, Samarasinghe S, Rovó A, Kulasekararaj A, Röth A, Eikema DJ, Bosman P, Bader P, Risitano A, Dufour C; SAA Working Party of the EBMT. Long-term outcome of a randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without granulocyte colony-stimulating factor: a Severe Aplastic Anemia Working Party Trial from the European Group of Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2020 May;105(5):1223-1231.

[69] Viallard JF, Boiron JM, Parrens M, et al. Severe pancytopenia triggered by recombinant hepatitis B vaccine. *Br J Haematol*. 2000 Jul;110(1):230-3.

[70] Hendry CL, Sivakumaran M, Marsh JC, et al. Relapse of severe aplastic anaemia after influenza immunization. *Br J Haematol*. 2002 Oct;119(1):283-4.

[71] Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood*. 2012 Nov 1;120(18):3657-69.

[72] Lee JW, Yoon SS, Shen ZX, et al. EPIC study investigators. Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: a subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial. *Blood*. 2010 Oct 7;116(14):2448-54.

[73] Lee JW, Yoon SS, Shen ZX, et al. Hematologic responses in patients with aplastic anemia treated

with deferasirox: a post hoc analysis from the EPIC study. *Haematologica*. 2013 Jul;98(7):1045-8.

[74] Vlachodimitropoulou E, Chen YL, Garbowski M, Koonyosying P, Psaila B, Sola-Visner M, Cooper N, Hider R, Porter J. Eltrombopag: a powerful chelator of cellular or extracellular iron(III) alone or combined with a second chelator. *Blood*. 2017 Oct 26;130(17):1923-1933.

[75] 林海玲. 慢性再生障碍性贫血患者护理中中医膳食护理的应用价值[J]. 中医临床研究, 2021, 03:37-38+46.

[76] 任月侠. 医共体模式下延续性护理在非重型再生障碍性贫血患者中的应用效果[J]. 安徽医学, 2022 (8): 949-953

[77] Camitta BM. What is the definition of cure for aplastic anemia? *Acta Haematol*. 2000;103(1):16-8.

[78] Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, Keidan J, Laurie A, Martin A, Mercieca J, Killick SB, Stewart R, Yin JA; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2009 Oct;147(1):43-70.

[79] 何浩强,陈光,高嘉良,等. 中医证候疗效评价方法的理论研究与实践[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018,20(7):1187-1191.