

· 标准 · 方案 · 指南 ·

儿童骨髓增生异常综合征诊断与治疗 中国专家共识(2015 年版)

中华医学会儿科学分会血液学组

《中华儿科杂志》编辑委员会

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)是起源于造血干、祖细胞的一组恶性髓系克隆性疾病,其特征为外周血细胞减少、骨髓中一系或多系造血细胞发育异常、易演变成急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)。目前 MDS 的临床诊治仍是国际血液学领域的难点之一^[1-3]。尽管 MDS 是老年人(中位年龄 70 岁)中最常见的血液系统恶性疾病之一,但在儿童非常少见,近年国际流行病学资料显示,儿童 MDS 的年发病率仅约为 1.8/100 万,约占儿童期恶性血液肿瘤的 5%,平均发病年龄约为 6.8 岁,其中进展期 MDS 平均年龄约为 10.7 岁,男女比例为 2:1^[4-5]。儿童 MDS 诊断困难且预后不良,应引起临床的高度关注。研究表明,无论在发病率、病因学还是骨髓形态学、细胞和分子遗传学乃至治疗策略上,儿童与成人 MDS 均有巨大的差异^[3]。与成人相同的是“造血功能异常”,这也是儿童 MDS 最基本的特点。2001 年世界卫生组织(WHO)专家组明确提出 MDS 是源于克隆性造血干、祖细胞发育异常(dysplasia)的疾病,将 MDS 归入“造血系统肿瘤性疾病”的范畴,国际儿童肿瘤组织也于 2005 年将儿童骨髓增生异常、骨髓增殖性疾病划入肿瘤类疾病。2008 年 WHO-MDS 诊断分型修订版中,已为儿童 MDS 推荐相对独立的诊断分型标准^[1-3]。

为进一步提高我国儿童 MDS 的诊治水平,中华医学会儿科学分会血液学组、《中华儿科杂志》编辑委员会在参考 1999 年版“小儿骨髓增生异常综合征诊疗建议”的基础上^[6],经归纳与总结近年来国际儿童 MDS 领域的最新研究进展及国内专家经验后,达成以下共识。

一、诊断

1. 诊断标准^[7]:

(1)外周血细胞减少:外周血细胞一系或一系以上,不同程度持续下降 3 个月以上(包括中性粒细胞 $< 1.5 \times 10^9/L$;血小板 $< 100 \times 10^9/L$;或血红蛋白 $< 110 g/L$)且原因不明。

(2)造血细胞发育和形态异常:骨髓涂片和活检显示至少两系骨髓细胞发育和形态异常。

(3)细胞遗传学异常:造血细胞出现各种细胞遗传学的克隆性染色体核型异常。

(4)原始细胞增多:外周血和骨髓原始细胞异常增多。

(5)完成必要的鉴别诊断:能够除外其他可导致血细胞减少和发育异常的造血或非造血系统疾患。

诊断条件:必须具有第(1)~(4)中的至少 2 条,并满足第(5)条。

2008 年 WHO 标准明确提出:判断各系发育异常的定量标准为该系发生形态异常的细胞 $\geq 10\%$ 。发育异常形态学具体特征包括:(1)红系:核出芽、核间桥、核碎裂、核分叶增多、巨幼红细胞样改变、环状铁粒幼红细胞、空泡形成、糖原染色阳性等;(2)粒系:核分叶过多或者核分叶过少(如 Pelger-Huët 样畸形)、胞质内颗粒减少、假 Chediak-Higashi 颗粒、Auer 小体等;(3)巨核系:小巨核细胞、核分叶少或者不分叶、胞质内出现多个独立的核等^[8-9]。

2. 分型:儿童 MDS 可分为原发性和继发性两类,其中原因不明者为原发性 MDS,如具有确切的前驱疾病或诱发因素则为继发性 MDS,可继发于放化疗、遗传性骨髓衰竭综合征(inherited bone marrow failure syndromes, IBMFS)、阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)和 Down 综合征等^[7,10-11]。此外,获得性再生障碍性贫血或某些病毒感染(如微小病毒 B19、巨细胞病毒、Epstein-Barr 病毒感染)以及铜缺乏等也可能继发 MDS^[12-13]。虽然儿童继发性 MDS 的诊断分型标准与原发性 MDS 相同,但在确定原发性 MDS 诊断时,

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.11.002

通信作者:金润铭,430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院儿科,Email:jrunm@qq.com

需要考虑除外可能存在的继发因素。

根据外周血或骨髓中原始细胞增多程度,或细胞形态学异常特征等诊断分型条件,儿童 MDS 可分为以下主要类型:(1) 儿童难治性血细胞减少症(refractory cytopenia of childhood,RCC);(2) 难治性贫血伴原始细胞增多(refractory anaemia with excess of blasts,RAEB);(3) RAEB 向白血病转化或转化中的 RAEB(RAEB in transformation,RAEB-t);(4) 难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞增多(refractory anaemia with ringed sideroblasts,RARS);上述主要类型可涵盖 95% 以上的儿童 MDS(表 1)。

3. 诊断方法:MDS 常用的诊断方法见表 2。

表 1 不同类型儿童 MDS 外周血和骨髓原始细胞所占百分率^[5]

MDS 分型	外周血原始细胞(%)	骨髓原始细胞(%)
RCC	< 2	< 5
RARS	< 2	< 5
骨髓环状铁粒幼红细胞≥15%		
RAEB	2~19	5~19
RAEB-t	20~29	20~29

注:MDS:骨髓增生异常综合征;RCC:儿童难治性血细胞减少症;RARS:难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞增多;RAEB:难治性贫血伴原始细胞增多;RAEB-t:RAEB 向白血病转化或转化中的 RAEB

表 2 骨髓增生异常综合征的诊断方法及其价值^[14]

诊断方法	诊断价值	优先级
外周血涂片	一系或多系发育异常,原始细胞计数	必检
骨髓穿刺	一个或多个造血细胞系发育异常,原始细胞计数,铁粒幼细胞计数	必检
骨髓活检	评估骨髓增生程度,CD34 ⁺ 细胞和纤维化情况	必检
细胞遗传学分析	检测到可以提供决定性诊断和预后评估的获得性克隆性染色体异常	必检
荧光原位杂交	在标准 G 显带反复失败后可检测到细胞核中的目标染色体异常	推荐
流式细胞术检测	检测到红细胞、未成熟粒细胞、成熟粒细胞、单核细胞、未成熟和成熟淋巴细胞中的异常	推荐
单核苷酸多态芯片	结合中期细胞遗传学在高分辨率下检测到染色体缺陷	建议
基因突变检测	检测到可以提供结论性的诊断和可靠的预后评价的体细胞突变	建议

(1) 细胞形态学检测:MDS 患儿外周血和骨髓的形态学异常分为两类:原始细胞比例增高和细胞发育异常。典型的 MDS 发育异常细胞占相应系列细胞的比例≥10%。拟诊 MDS 的患儿均应进行骨髓铁染色计数环状铁粒幼红细胞,其定义为幼红细胞胞质内蓝色颗粒在 5 粒以上且围绕核周 1/3 以上者。所有怀疑为 MDS 的患儿均应接受骨髓病理活

检。骨髓病理活检有助于排除其他可能导致血细胞减少的因素或疾病,并提供患儿骨髓内细胞增生程度、巨核细胞数量、原始细胞群体、骨髓纤维化及肿瘤骨髓转移等重要信息。怀疑为 MDS 的患儿建议进行 Gomori 银染色和原位免疫组化(immunohisto-chemical,IHC)检测,常用的检测标志包括 CD34、MPO、GPA、CD61、CD41、CD68、CD20 和 CD3。未成熟祖细胞异常定位(atypical localization of immature progenitor cells,ALIP)也是骨髓活检的检测项目之一,通常情况下,干、祖细胞分布在血管周边或骨内膜表面附近,然而在实际应用时却往往将这些部位的祖细胞也包括在内。

(2) 细胞遗传学检测:所有怀疑 MDS 的患儿均应进行染色体核型检测,通常需分析≥20 个骨髓细胞的中期分裂象。细胞遗传学核型异常可见于 30%~50% 的儿童 MDS。染色体核型多显示为整条或部分染色体的拷贝数异常而非结构异常。其中 7 号染色体单体最为常见(约占 30%),其次为 8 号染色体三体 and 21 号染色体三体,以及 20 号染色体的部分缺失。此外,也可见复杂染色体核型(≥3 条染色体异常,包括至少一个结构畸变)。而成人 MDS 常见的 5q 缺失综合征,在儿童中非常罕见^[11,15]。

(3) 细胞分子遗传学检测:对怀疑 MDS 的患儿,若染色体核型无法分析,推荐做荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization,FISH)检测,通常选用的探针应包括:Sq31、CEP7、7q31、CEP8、20q、CEPY 和 p53。

(4) 流式细胞术(flow cytometry,FCM)检测:虽然目前尚未发现 MDS 特异性的抗原标志或标志组合,但 FCM 可能通过对不同的骨髓细胞进行详细的分析(包括 CD34⁺细胞),在诊断上提出新的线索^[16]。

(5) 单核苷酸多态芯片(SNP-array):可检测 DNA 拷贝数异常和单亲二倍体,从而进一步提高细胞遗传学的异常检出率^[17]。

(6) 基因突变检测:RUNX1/AML1、CEBPA、GATA2 等基因突变可能与儿童 MDS 相关^[18-20]。

二、鉴别诊断

MDS 属于排他性诊断的疾病。儿童 MDS 主要鉴别的疾病为再生障碍性贫血和 AML,以及前述可能导致继发性 MDS 的疾病或诱因^[5,10-13]。

1. 再生障碍性贫血:由于 RCC 多表现为骨髓增生低下,较难与再生障碍性贫血鉴别。儿童 MDS

具有不断增大的红细胞平均体积 (erythrocyte mean corpuscular volume, MCV)、细胞形态异常和相关细胞遗传学改变等,均为与再生障碍性贫血的鉴别要点^[11-12]。2009 年版英国再生障碍性贫血诊疗指南比较全面地归纳了 MDS 患儿具有而再生障碍性贫血患儿不具有的下列特征表现:(1)骨髓粒系和巨核系细胞不典型增生和形态异常;(2)外周血出现原始细胞或骨髓中原始细胞增多;(3)骨髓活检可见残余造血组织中网状纤维增多;(4)细胞遗传学异常:尤其是 7 号染色体等染色体单体异常。但是,ALIP 和单纯红系病态造血等也可出现于再生障碍性贫血,故与再生障碍性贫血的鉴别意义有限^[12]。再生障碍性贫血的疾病特征为骨髓造血功能抑制,而 MDS 为造血细胞发育和增生异常,近期中国医学科学院天津血液病研究所与日本血液病协会联合报道的 100 例患儿资料显示,儿童再生障碍性贫血的外周血网织红细胞绝对值降低和骨髓造血细胞减少程度,均明显低于 RCC ($P = 0.003, 0.001$),此可能有助于 RCC 与再生障碍性贫血的鉴别^[21]。此外,骨髓组织的免疫组化检测 CD34、CD61、CD41 以及 E-钙黏蛋白可以识别原始细胞、巨核细胞和未成熟的红系前体,也有助于 MDS 与再生障碍性贫血的鉴别。建议临床详细参照儿童 MDS 和“儿童获得性再生障碍性贫血诊疗建议”^[1,22]。

2. 原发性 AML: MDS 与原发性 AML 存在不同的生物学特性。鉴别要点归纳如下:外周血白细胞计数偏低、多系血细胞发育异常、细胞遗传学改变多为拷贝数改变而非结构的异常等均支持 MDS 的诊断。如儿童存在 7 号染色体单体异常,强烈提示 MDS 的诊断,但如 AML 伴骨髓发育异常的特征时,也不能立刻诊断为“MDS 发展成 AML”^[23]。骨髓中原始细胞比例少于 30% 多考虑 MDS,但由于骨髓原始细胞百分率可能受到检测者的主观判断影响,故单凭原始细胞百分率不能作为 MDS 和 AML 的鉴别界限,因此需要全面分析和审慎鉴别。儿童 MDS 和原发性 AML 的主要区别见表 3^[5]。

三、诊断步骤

推荐儿童 MDS 的诊断步骤见

图 1。

四、治疗策略和预后

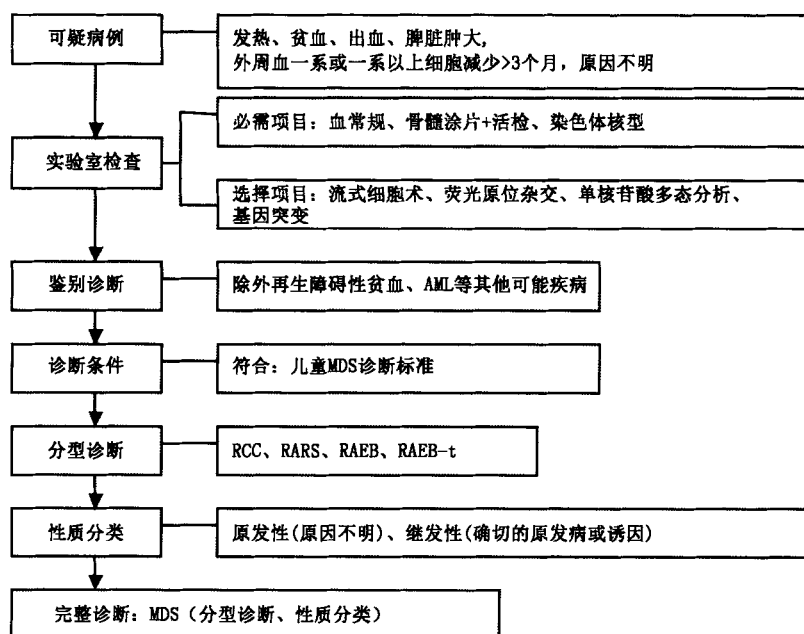
因儿童 MDS 存在较高的转化为 AML 的风险,目前尚无疗效确切或具有改善转化趋势的药物疗法。也因化疗的疗效欠佳,故也不推荐儿童 MDS 行常规化疗。因此,除非接受成功的异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 治疗,否则儿童 MDS 的自然转归趋势不良,即使部分患儿未转化为 AML,也预后欠佳。尤其是存在 7 号染色单体或复杂染色体核型异常者,是比较明确的预后不良指标^[1,5]。

儿童 MDS 年发病率很低 (约为 1.8/100 万)^[4-5],远低于儿童急性白血病 (3 ~ 4/10 万),且 MDS 存在明显的异质性,其发病机制也远未明确,

表 3 儿童 MDS 和原发性 AML 的主要区别^[5]

鉴别要点	MDS	原发性 AML
外周血白细胞计数	降低或正常	降低、正常或增高
肝脏肿大	罕见	常见
细胞遗传学改变	染色体拷贝数异常 (如 7 号染色体单体)	染色体结构异常
病态造血	多系细胞出现	相对少见
病变起源	造血干细胞	限一系造血细胞
化疗疗效	差	好
医源性病因	烷化剂	表鬼白毒素

注:MDS:骨髓增生异常综合征;AML:急性髓细胞白血病



MDS:骨髓增生异常综合征;RCC:儿童难治性血细胞减少症;RARS:难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞增多;RAEB:难治性贫血伴原始细胞增多;RAEB-t:RAEB 向白血病转化或转化中的 RAEB

图 1 儿童 MDS 诊断步骤

因此难以获得理想的前瞻性大样本临床研究资料以指导临床,诊断和治疗难度较大。虽然国际预后评分系统(the international prognostic scoring system, IPSS)在成人 MDS 预后评估以及治疗决策中意义显著,但在儿童 MDS 中尚未获得充分验证,故参考价值比较有限^[24]。现归纳目前国内外观点较为明确的儿童 MDS 治疗原则和方法如下:

(一) allo-HSCT

allo-HSCT 是目前唯一可能根治儿童 MDS 的有效疗法,儿童 RAEB 和 RAEB-t 移植后的完全缓解率可能达到 80%,并可能获得 60%~70% 的长期无病生存率^[5,25]。造血干细胞来源可包括同胞全相合供者、非血缘供者和单倍型相合血缘供者等多种途径。适应证包括:(1)输血依赖的 RCC;(2)伴有提示预后不良的染色体异常(如 7 号染色体单体或复杂核型),即使无输血依赖,或未达到 RAEB 和 RAEB-t 程度,也应尽早进行 allo-HSCT 治疗;(3)伴有幼稚细胞比例增高的 MDS(RAEB 和 RAEB-t),均应尽早实施 allo-HSCT 治疗。

(二) 药物治疗

1. 免疫抑制治疗(immunosuppressive therapy, IST):目前认为,类似于获得性再生障碍性贫血的 T 淋巴细胞功能异常的免疫介导致病机制,也可能参与 MDS 的发生、发展和克隆性演变过程。近年临床资料也显示,以马-抗胸腺细胞球蛋白(horse antithymocyte globulin, H-ATG)联合环孢素 A(cyclosporine A, CsA)的 IST 治疗儿童 RCC,可使 60% 以上病例获得造血功能恢复或明显改善,并发现个别患儿在 IST 治疗后 7 号染色体单体消失,并获得血液学完全缓解^[26]。近期我国专家也在国外期刊以较大样本资料显示,采用由兔-抗胸腺细胞球蛋白(rabbit antithymocyte globulin, R-ATG)组成的 IST,治疗成人 MDS 获得有效率 60% 和长期生存率 80% 的显著疗效^[27]。

MDS 的 IST 疗法类似于 IST 治疗获得性再生障碍性贫血。一般主张 ATG + CsA 的联合疗法,包括:(1)ATG:因 H-ATG 现已在国内外停止供应,故可采用 R-ATG(美国 Genzyme),2.5~3.5 mg/(kg·d),每天缓慢静脉滴注 12 h,连续 5 d。也可采用 R-ATG(德国 Fresenius),连续 4~5 d。有关 ATG 不良反应的有效防治细则,建议参考文献[28]。(2)CsA:剂量为 3~6 mg/(kg·d),并酌情调节剂量使药物浓度维持于 100~200 ng/ml,持续治疗 6 个月以上,待外周血血常规达到平台期之后,方可考虑缓

慢减量。IST 显效时间至少出现于治疗后 1~2 个月。

有关 IST 治疗儿童 MDS 需要关注下列问题:(1)目前有关 IST 治疗儿童 MDS 的文献报道和资料样本量均比较有限,具体实施方法有待探索改进,其远期疗效也有待进一步验证。(2)IST 治疗儿童 MDS 的范围可能仅限于 RCC,但伴有 PNH 者疗效有限。(3)已有研究显示成人单用 CSA 治疗 MDS 也获得显著疗效^[27],但该疗法在儿童 MDS 中尚未见报道。(4)由于目前所供应的 ATG 制剂,药品说明书上的使用指征均仅限于治疗再生障碍性贫血,以及器官或造血干细胞移植。因此,临床需要缜密选择合适病例,做好必要的告知解释和知情同意书签署等规范手续,并采用比较全面的不良反应防治措施,以确保医疗安全。

2. 处于探索阶段的药物治疗:下列疗法目前仅限于成人 MDS 治疗报道,对于儿童 MDS 尚缺乏足够的疗效经验和安全性方面的资料验证。主要包括:(1)免疫调节治疗:来那度胺(免疫调节剂),已用于成人 MDS 常见的 5q 缺失综合征,并获得一定疗效。(2)去甲基化药物:常用的去甲基化药物包括 5-阿扎-2-脱氧胞苷(decitabine,地西他滨)和 5-阿扎胞苷(azacitidine, AZA),文献报道其治疗成人 MDS,可能降低向 AML 进展的风险^[29]。

3. 大剂量维生素 B₆:因维生素 B₆ 作为氨基酸转移酶、氨基脱羧酶的辅酶能促进氨基酸的吸收,参与辅酶的生物合成,为细胞生长所必需。它还可以刺激血红蛋白的合成,促进白细胞生长,故可用于儿童罕见 RARS 的治疗。

(三) 支持治疗

主要目标为提升患儿生活质量和生存期,也可作为争取 allo-HSCT 提供时机与条件。包括成分输血、细胞因子、感染防治和必要时的祛铁治疗等,简要归纳如下。

1. 酌情成分输血:可参照原国家卫生部 2000 年《临床输血技术规范》内科输血指南,将红细胞和血小板输注指征分别定为,血红蛋白 <60 g/L 和血小板 <10×10⁹/L。但该指南为涵盖整个内科学,需要充分考虑儿童处于生长发育阶段,长期处于接近重度贫血状态可能存在一定风险;而国内单采血小板的供应也远非随时可以满足,处于明显贫血或血小板较低水平的患儿,如突发重症感染等并发症则可能导致严重后果。因此,需要根据患儿的具体情况和对于贫血的耐受程度,必要时可酌情考虑放

宽成分输血指征。

2. 造血生长因子:粒细胞刺激因子(granulocyte stimulating factor, G-CSF)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)等造血生长因子,仅可能具有暂时性的提升外周血细胞功能,且可能存在导致疾病进展的潜在风险,故仅推荐短程应用于中性粒细胞严重缺乏伴反复或重症感染者,作为抗感染治疗的辅助措施。

3. 有效防治感染:对于中性粒细胞较低的患儿,需要加强日常感染防护。一旦发生感染,需及时采用广谱强效抗生素积极控制,并关注可能存在的各种机会性感染。

4. 合理祛铁治疗:依赖红细胞输注的患儿,较易发生体内铁超负荷,可导致重要脏器功能受损而生存期缩短,也将提高 allo-HSCT 的难度与风险。因此,对于依赖红细胞输注的患儿应定期监测血清铁蛋白水平、累计输血量 and 重要器官(心、肝、胰腺等)功能,采用核磁共振检查评价铁超负荷程度。祛铁治疗可有效降低铁蛋白水平及器官中的铁含量。当铁蛋白 $>1\ 000\ \mu\text{g/L}$ 时,可谨慎采用祛铁疗法。常用的祛铁药物种类、剂量用法和常见不良反应等,详见表 4。

表 4 常用祛铁药物简介

药物	剂量 [mg/(kg·d)]	频次	途径	不良反应
去铁胺	40~60	5 次/周	皮下注射或 缓慢静滴	皮炎、眼毒性、 耳毒性等
去铁酮	75	3 次/d	口服	消化道反应、 白细胞少等
地拉罗司	20~30	1 次/d	口服	肾毒性

五、结语

如前所述,因儿童 MDS 发病率较低,并具有明显的异质性,其发病机制也远未明确,故相关基础与临床研究进展相对缓慢。但是,随着国内外学者的不断探索与改进,现已提出如前所述的比较明确的,并具有临床可操作性的诊断分型标准和实施方法,有助于临床早期诊断和相关疾病鉴别诊断。但是除 allo-HSCT 之外,目前所推荐的某些药物疗法均仅处于探索阶段,需要开展较为广泛的多中心协作研究,予以疗效验证和方法学的不断完善。此外,由于我国地域辽阔,各地社会经济形势和技术设备条件均可能存在较大差异。因此,建议各地儿科医生参考本共识中的具体建议时,充分考虑和密切

结合当地医疗条件,酌情参照与实施。

(金润铭 张美玲 谢晓恬 吴小艳

陈静 竺晓凡 执笔)

参加本共识制定的专家(按单位笔画排序):上海交通大学附属儿童医学中心(陈静、汤静燕);中国医学科学院天津血液病医院(竺晓凡);四川大学华西第二医院(贾苍松);华中科技大学同济医学院附属同济医院(胡群);华中科技大学同济医学院附属协和医院(金润铭、张美玲、吴小艳);同济大学附属同济医院(谢晓恬);郑州大学第一附属医院(盛光耀);南方医科大学南方医院(李春富);首都医科大学附属北京儿童医院(王天有、郑胡镛、张瑞东);浙江大学医学院附属儿童医院(汤永民);解放军总医院(唐锁勤);解放军海军总医院(栾佐)

参 考 文 献

- [1] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes [J]. Blood, 2009, 114(5): 937-951.
- [2] Ravindranath Y. Myelodysplastic syndrome in children: changing definitions from FAB 1976 to WHO 2008 classification systems [J]. Pediatr Blood Cancer, 2011, 57(7): 1098-1099.
- [3] Glaubach T, Robinson LJ, Corey SJ. Pediatric myelodysplastic syndromes: they do exist! [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2014, 36(1): 1-7.
- [4] Strahm B, Nollke P, Zecca M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children: results of the EWOG-MDS98 study [J]. Leukemia, 2011, 25(3): 455-462.
- [5] Hasle H, Niemeyer CM. Advances in the prognostication and management of advanced MDS in children [J]. Br J Haematol, 2011, 154(2): 185-195.
- [6] 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 小儿骨髓增生异常综合征诊疗建议 [J]. 中华儿科杂志, 1999, 37(1): 51-52.
- [7] Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases [J]. Leukemia, 2003, 17(2): 277-282.
- [8] Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts [J]. Haematologica, 2008, 93(11): 1712-1717.
- [9] Jackson GH, Carey PJ, Cant AJ, et al. Myelodysplastic syndromes in children [J]. Br J Haematol, 1993, 84(1): 185-186.
- [10] Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, et al. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry [J]. Blood, 2012, 119(16): 3815-3819.
- [11] Seif AE. Pediatric leukemia predisposition syndromes: clues to understanding leukemogenesis [J]. Cancer Genet, 2011, 204(5): 227-244.
- [12] Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia [J]. Br J Haematol, 2009, 147(1): 43-70.
- [13] Angotti LB, Post GR, Robinson NS, et al. Pancytopenia with myelodysplasia due to copper deficiency [J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 51(5): 693-695.
- [14] Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet [J]. Blood,

- 2014,122 (17):2943-2964.
- [15] Saumell S, Florensa L, Luño E, et al. Prognostic value of trisomy 8 as a single anomaly and the influence of additional cytogenetic aberrations in primary myelodysplastic syndromes [J]. Br J Haematol, 2012,159(3):311-321.
- [16] Loken MR, van de Loosdrecht A, Ogata K, et al. Flow cytometry in myelodysplastic syndromes: report from a working conference [J]. Leuk Res, 2008,32(1):5-17.
- [17] Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2015 Update on diagnosis, risk stratification and management[J]. Am J Hematol, 2015,90(9):831-841.
- [18] Liew E, Owen C. Familial myelodysplastic syndromes: a review of the literature[J]. Haematologica, 2011,96(10):1536-1542.
- [19] Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia [J]. Nat Genet, 2011,43(10):1012-1017.
- [20] Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC, et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome) [J]. Nat Genet, 2011,43(10):929-931.
- [21] Yang W, Zhang P, Hama A, et al. Diagnosis of acquired bone marrow failure syndrome during childhood using the 2008 World Health Organization classification system [J]. Int J Hematol, 2012,96(1):34-38.
- [22] 中华医学会儿科分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童获得性再生障碍性贫血诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2014,52(2):103-106.
- [23] Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel [J]. Blood, 2012,120(16):3187-3205.
- [24] Valent P, Horny HP. Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes and separation from ICUS and IDUS: Update and open questions [J]. Eur J Clin Invest, 2009,39(7):548-553.
- [25] Kikuchi A, Hasegawa D, Ohtsuka Y, et al. Outcome of children with refractory anaemia with excess of blast (RAEB) and RAEB in transformation (RAEB-T) in the Japanese MDS99 study [J]. Br J Haematol, 2012,158(5):657-661.
- [26] Hasegawa D, Manabe A, Yagasaki H, et al. Treatment of children with refractory anemia; the Japanese Childhood MDS Study Group Trial (MDS99) [J]. Pediatr Blood Cancer, 2009,53(6):1011-1015.
- [27] Xiao L, Qi Z, Qiusheng C, et al. The use of selective immunosuppressive therapy on myelodysplastic syndromes in targeted populations results in good response rates and avoids treatment-related disease progression [J]. Am J Hematol, 2012,87(1):26-31.
- [28] 傅晓燕, 谢晓恬, 蒋莎义, 等. 抗胸腺细胞球蛋白治疗儿童再生障碍性贫血的临床研究 [J]. 中华儿科杂志, 2011,49(3):226-230.
- [29] Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study [J]. Lancet Oncol, 2009,10(3):223-232.

(收稿日期:2015-08-27)

(本文编辑:孙艺倩)

· 作者须知 ·

中华医学会杂志社系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

一、作者署名

中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议的书面证明。

作者应同时具备以下4项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料的分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能对编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行答辩,并最终同意该文发表;(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理也不宜列为作者。

二、通信作者

每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的文章应应对该文负责的关键人物列为通信作者。规范的多中心或多学科临床随机对照研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其

Email 地址。

三、同等贡献作者

不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。

确需著录时可在脚注作者项后另起一行著录“前×位作者对本文有同等贡献”,英文为“×× and ×× contributed equally to the article”。英文摘要中如同等贡献者为第一作者且属不同单位,均需注册其单位,以*、#、^、*等顺序标注。

同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,必要时作者贡献声明可刊登在论文结尾处。

四、志谢

对给予实质性帮助而又不能列为作者的单位或个人应在文后给予志谢。但必须征得志谢人的书面同意。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)做出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将应被志谢人放在作者的位置上,混淆了作者和被志谢者的权利和义务。