

DOI:10. 7499/j. issn. 1008 - 8830. 2013. 06. 013

论著 · 临床研究

儿童血细胞减少伴骨髓增生减低 100例临床特征分析

杨文钰¹ 陈晓娟¹ 张培红² 滨麻人³ 伊藤雅文⁴ 小岛势二³ 竺晓凡¹

(1. 中国医学科学院血液病医院儿童血液病诊疗中心,天津,中国 300020;
2. 中国医学科学院血液病医院病理中心,天津,中国 300020; 3. 日本名古屋大学附属医院儿科,名古屋,日本;
4. 日本名古屋红十字会第一医院病理科,名古屋,日本)

〔摘要〕 目的 总结中日两国100例儿童血细胞减少伴骨髓增生减低病例临床特征,探讨儿童骨髓增生异常综合征(MDS)有效治疗方案。方法 非随机选取中日两国2006~2011年血细胞减少伴骨髓增生减低病例100例,回顾性分析其临床特点并对我国患者进行预后分析。结果 中日两国病例MDS及获得性再生障碍性贫血(AA)构成比差异无统计学意义。100例患儿中,AA、难治性血细胞减少(RCC)、难治性血细胞减少伴多系发育异常(RCMD)病例数分别为29、58、13。3组病例网织红细胞绝对值及骨髓增生程度的差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对我国患儿进行随访,中位随访时间41(16~70)个月。环孢素A(CSA)联合康力龙治疗者,AA、RCC及RCMD 3组病例3个月有效率分别为25%、47%、60%,其6个月的有效率分别为75%、82%、60%。结论 RCC、RCMD、AA 3组外周血网织红细胞绝对值及骨髓增生程度具有显著性差别。CSA联合康力龙治疗儿童获得性AA和低增生性MDS疗效确切,但由于病例数少,随访时间短,仍需扩大病例长期观察。 [中国当代儿科杂志,2013,15(6):448-452]

〔关键词〕 骨髓增生异常综合征;获得性再生障碍性贫血;临床特征;儿童

Clinical features of cytopenia with bone marrow hypoplasia in children: an analysis of 100 cases

YANG Wen-Yu, CHEN Xiao-Juan, ZHANG Pei-Hong, Asahito Hama, Masafumi Ito, Seiji Kojima, ZHU Xiao-Fan. Diagnostic and Therapeutic Center of Children's Blood Disease, Institute of Hematology, Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300020, China (Zhu X-F, Email: xfzhu1981@126.com)

Abstract: Objective To summarize the clinical features of cytopenia with bone marrow hypoplasia in 100 children and to investigate an effective treatment regimen for myelodysplastic syndrome (MDS) in children. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 100 children non-randomly selected from Japan and China who were diagnosed with cytopenia with bone marrow hypoplasia between 2006 and 2011. The data of patients from China were subjected to prognostic analysis. **Results** There was no significant difference in the proportion of MDS cases and acquired aplastic anemia (AA) cases between the Japanese and Chinese children. Of the 100 patients, there were 29 cases of acquired AA, 58 cases of refractory cytopenia of childhood (RCC) and 13 cases of refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD). There were significant differences in reticulocyte absolute value in peripheral blood and degree of bone marrow proliferation among the three patient groups ($P < 0.05$). The patients from China were followed up for 16 - 70 months (median, 41 months). After being treated with cyclosporine (CsA) combined with stanazolol, the patients with AA had response rates of 25% and 75%, the patients with RCC had response rates of 47.1% and 82.4%, and the patients with RCMD had response rates of 60% and 60% respectively at 3 and 6 months after treatment. **Conclusions** There are significant differences in reticulocyte absolute value in peripheral blood and degree of bone marrow proliferation among patients with RCC, RCMD and acquired AA. CsA combined with stanazolol has a good therapeutic efficacy in the treatment of acquired AA and hypoplastic MDS in children, but studies of more cases and a longer follow-up duration are needed. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(6):448-452]

Key words: Myelodysplastic syndrome; Acquired aplastic anemia; Clinical feature; Child

[收稿日期]2012-09-20; [修回日期]2012-11-20
[基金项目]2010-2012 卫生部部属(管)医院学科重点项目; 科技部重大专项:新药平台创制(编号:2011ZX09302-007-04)。
[作者简介]杨文钰,女,博士 主治医师。
[通信作者]竺晓凡,教授。

获得性再生障碍性贫血(AA)是儿童常见的骨髓衰竭性疾病,在东亚国家发病率是欧美国家的3倍,发病率的差异与遗传基因和/或环境因素密切相关^[1],但是东西方国家诊断标准的差异可能也是重要的原因之一。目前,在东亚很多国家骨髓活检并不作为常规检查手段,而且很多明确诊断为AA患儿可见红系明显增生且伴有病态造血。儿童骨髓增生异常综合征(MDS)极为罕见,占儿童血液系统肿瘤的5%。2008年造血和淋巴组织肿瘤分类标准,首次提出儿童难治性血细胞减少(RCC)的诊断,研究发现RCC占儿童MDS 50%,且约75% RCC患儿表现为骨髓增生减低^[2],多数无特异性细胞遗传学改变,这与儿童获得性AA极为相似,因此如何准确诊断及鉴别低增生性MDS与获得性AA是临床中面临的一个非常棘手的问题。本研究回顾性分析中日两国100例血细胞减少伴骨髓增生减低且既往诊断为AA的病例,根据2008年WHO诊断标准重新进行诊断,对中日两国儿童AA及MDS构成比例、临床特征进行分析,并对儿童MDS有效治疗方案进行初步探讨。

1 资料与方法

1.1 病例选取

非随机选取日本血液学会中央登记系统及中国医学科学院血液病医院儿童血液病诊疗中心2006年3月至2011年12月初诊且明确诊断为AA的血细胞减少伴骨髓增生减低患儿各50例。

1.2 入组及诊断标准

1.2.1 入组标准 所有患儿年龄均小于18岁。根据血细胞减少程度分为中度、重度、极重度血细胞减少。入选病例必须满足相应程度中任意两项条件。中度血细胞减少:(1)中性粒细胞(N) $< 1.0 \times 10^9/L$;(2)网织红细胞(Ret) $< 60 \times 10^9/L$;(3)血小板(PLT) $< 50 \times 10^9/L$ 。重度血细胞减少:(1) $N < 0.5 \times 10^9/L$;(2)Ret $< 20 \times 10^9/L$;(3)PLT $< 20 \times 10^9/L$ 。极重度血细胞减少:除满足重度血细胞减少条件外,须满足 $N < 0.2 \times 10^9/L$ 。

骨髓增生程度分级:根据成熟红细胞与有核细胞之比,骨髓增生减低50:1,骨髓增生极度减低300:1。

所有患儿均进行骨髓穿刺及骨髓活组织检查,除外遗传性骨髓衰竭性疾病、染色体断裂试验(MMC)阳性病例及恶性克隆性血液系统疾病,除外使用化疗药物及放射线治疗后血细胞减少的病例。

1.2.2 诊断标准 骨髓涂片及活检标本细胞病

态造血根据FAB白血病协作组及欧洲儿童MDS工作组制定标准进行评估^[24]。

AA:持续血细胞减少伴骨髓增生减低,成熟淋巴细胞比例明显增高,巨核细胞明显减少或缺如,各系统未见病态造血。

RCC:持续性血细胞减少伴骨髓幼稚细胞 $< 5\%$,外周血幼稚细胞 $< 2\%$,骨髓可见病态造血,两系及两系以上病态造血 $< 10\%$,或一系病态造血 $> 10\%$ 。

难治性血细胞减少伴多系发育不良(RCMD):骨髓及外周血幼稚细胞比例同RCC,且伴两系及两系以上骨髓病态造血 $> 10\%$ 。

1.3 研究方法

中日两国儿童血液学及病理学专家于2010年3月在天津中国医学院血液病医院举行读片会,两国专家交换各自50例患儿临床资料及骨髓形态学、病理标本分别诊断,并对诊断中有分歧病例共同讨论,得出最后结论。

1.4 治疗方案及疗效评估

1.4.1 治疗 本研究对我国50例患儿治疗方案进行随访观察,9例失访,41例病例采用免疫抑制剂治疗,根据病情严重程度采用:康力龙(每日0.5 mg/kg)和/或环孢素A(CSA)每日3~5 mg/kg,根据药物血药浓度调整CSA剂量,药物谷浓度(C0)维持100~200 ng/mL,峰浓度(C2)维持300~400 ng/mL,部分骨髓增生极度减低伴输血依赖者给予兔抗胸腺淋巴细胞球蛋白(ATG),具体方案:ATG每日3~5 mg/kg $\times 5$ d,输注过程中同时给予糖皮质激素每日1 mg/kg预防过敏反应。输血依赖是指:因病情需要,需持续输注红细胞和/或PLT($Hb \leq 60$ g/L, $PLT \leq 20 \times 10^9/L$),平均每月输注1次以上,持续整个病程或1年以上。

1.4.2 疗效评估 完全缓解(CR):临床症状消失,脱离输血至少2周,血红蛋白(Hb) ≥ 120 g/L, $N \geq 1.5 \times 10^9/L$, $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 。

部分缓解(PR):临床症状明显好转,脱离输血。重度和极重度血细胞减少患儿符合: $N \geq 0.5 \times 10^9/L$, $PLT \geq 20 \times 10^9/L$, $Hb \geq 80$ g/L;中度血细胞减少患儿符合: $N \geq 1.0 \times 10^9/L$, $PLT \geq 30 \times 10^9/L$, $Hb \geq 80$ g/L。

无效(NR):患儿临床症状无明显好转,血象无明显改善。

复发:患儿经过治疗后,达到CR或PR后,再次出现输血依赖或血常规达到该疾病诊断标准。

1.5 统计学分析

采用SPSS 15.0统计软件包进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采

用方差分析或 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

100 例血细胞减少伴骨髓增生减低患儿中,男 45 例,女 55 例,中位年龄 9.2 岁(1~18 岁)。AA、RCC、RCMD 病例数分别为 29、58、13 例。3 组病例中分别有 10(35%)、19(33%)、2(15%)例以贫血为首发症状,主要表现为面色苍白和乏力;分别 13(45%)、30(52%)、10(77%)例表现为出血症状,主要为皮肤出血点、瘀斑和鼻衄,部分患儿可出现月经量增多;以感染为首发症状的分别为 10(35%)、13(22%)、2(15%)例;3 组中分别有 5(17%)、10(17%)、2(15%)例无明显临床症状。RCC 组 1 例(2%)首发表现为腹痛。3 组患儿一般资料见表 1。

中日两国病例发病年龄、性别、疾病构成差异均无统计学意义,见表 2。

2.2 实验室检查结果

AA、RCC、RCMD 3 组在网织红细胞绝对值(Ret)及平均红细胞体积(MCV)比较差异有统计学意义,AA 组 Ret 和 MCV 均明显低于 RCC 和 RCMD 组,而中度血细胞减少病例明显低于 RCC、RCMD 组。本研究对中日两国病例数据进行比较,日本提供病例初诊白细胞数明显减低($2.9 \pm 1.0 \times 10^9/L$ vs $3.9 \pm 1.4 \times 10^9/L$, $t = 3.969$, $P = 0.009$),且中度血细胞减少病例数明显低于我国(27 vs 37 例, $\chi^2 = 4.340$, $P = 0.037$),而血红蛋白、血小板计数、网织红细胞绝对值均无明显差别,见表 2。75 例患儿进行细胞遗传学检测,4 例出现染色体异常,其中 AA 组 1 例(47,XX,+8[10]/46,XX[10])、RCC 组 3 例(47,XX,+8[10];46,Y,t(x:3)(p11.2;q13)[10];47,XY,+8[1]/49, idem,+6,+21[3]/46,XY[16])。

表 1 3 组患儿临床特征比较

临床资料	AA 组 (<i>n</i> = 29)	RCC 组 (<i>n</i> = 58)	RCMD 组 (<i>n</i> = 13)	<i>F</i> (χ^2) 值	<i>P</i> 值
诊断时年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	9 $\pm$ 3	9 $\pm$ 4	10 $\pm$ 4	0.415	0.661
性别(男/女, 例)	11/18	27/21	7/6	(2.517)	0.284
血细胞减少严重程度[例(%)]					
极重度	8(28)	2(3)	0	(13.455)	0.001
重度	12(41)	11(19)	3(23)	(4.886)	0.087
中度	9(31)	45(78)	10(77)	(18.991)	<0.001
诊断时外周血细胞计数($\bar{x} \pm s$)					
白细胞($\times 10^9/L$)	3.1 $\pm$ 1.5	3.5 $\pm$ 1.2	3.2 $\pm$ 1.3	1.378	0.257
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	0.6 $\pm$ 0.5	0.9 $\pm$ 0.7	0.7 $\pm$ 0.2	2.131	0.124
血小板($\times 10^9/L$)	24 $\pm$ 33	30 $\pm$ 16	27 $\pm$ 19	0.612	0.544
血红蛋白(g/dL)	7.8 $\pm$ 2.4	8.4 $\pm$ 2.2	7.6 $\pm$ 2.1	1.237	0.295
网织红细胞($\times 10^9/L$)	19 $\pm$ 18	39 $\pm$ 24	40 $\pm$ 29	7.754	0.001
平均红细胞体积(fl)	91 $\pm$ 20	99 $\pm$ 9	99 $\pm$ 8	4.048	0.021
骨髓增生程度[例(%)]					
增生减低	13(45)	54(93)	13(100)	(31.078)	<0.001
增生极度减低	16(55)	4(7)	0	(31.078)	<0.001
染色体异常	1(3)	3(5)	0	(1.276)	0.528
从发病到诊断时间[例(%)]					
<30 d	17(59)	28(48)	4(31)	(2.815)	0.245
30~180 d	4(14)	12(21)	3(23)	(0.792)	0.673
>180 d	8(28)	18(31)	6(46)	(1.419)	0.492

2.3 治疗及转归

对我国 41 例患儿进行随访,中位随访时间 40(14~72)个月。其中 AA 组 13 例,RCC 组 22 例,RCMD 组 6 例。AA、RCC 及 RCMD 3 组采用 CSA 联合康力龙治疗病例分别为 8(62%)、17(77%)及 5(83%)例,3 个月有效率(PR+CR)分别为 25%、

47% 及 60%;6 个月有效率分别为 75%、82% 及 60%;复发率分别为 25%、18% 及 0。RCC 组 3 个月、6 个月有效率高 于 AA 组,且复发率偏低;RCMD 组 3 个月有效率较高,但 6 个月有效率低于 RCC 及 AA 组。3 组总体有效率差异无统计学意义,均达到 70% 以上。3 组病例中有 5 例患儿(AA、RCC 各 2 例,

RCMD 1 例)采用 ATG 联合 CSA 或 CSA + 康力龙治疗,其中 4 例患儿均为重度血细胞减少,RCC 组 2 例 3 个月及 6 个月有效率均为 100%,而 AA 组 2 例病例均为 6 个月出现反应,有效率 100%,5 例总体有效率为 100%。见表 3。本研究根据血细胞减少程度对 CSA + 康力龙治疗组疗效进行观察:AA、RCC 组重度血细胞减少病例 3 个月及 6 个月有效率均优于非重度血细胞减少,见表 4。重度血细胞减少病例 AA 组总体疗效高于 RCC 组(100% vs 67%)且复发率减低。截止随访日,无 1 例病例出现克隆性演变,但由于病例数偏少,随访时间较短,仍有待于大宗病例长期观察。

表 2 中日两国病例临床特征比较

临床资料	日本 (n = 50)	中国 (n = 50)	t(χ ²)值	P 值
诊断时年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	9.3 ± 4.0	9.1 ± 3.6	0.262	0.794
性别(男/女,例)	25/25	20/30	(1.01)	0.315
血细胞减少严重程度[例(%)]				
极重度	6(12)	4(8)	(0.444)	0.505
重度	17(34)	9(18)	(3.326)	0.068
中度	27(54)	37(74)	(4.34)	0.037
诊断时外周血细胞计数($\bar{x} \pm s$)				
白细胞(×10 ⁹ /L)	2.9 ± 1.0	3.9 ± 1.4	3.969	<0.001
中性粒细胞(×10 ⁹ /L)	0.7 ± 0.6	0.7 ± 0.5	0.534	0.594
血小板(×10 ⁹ /L)	25 ± 18	30 ± 26	1.2	0.233
血红蛋白(g/dL)	80 ± 25	83 ± 20	0.595	0.553
网织红细胞(×10 ⁹ /L)	35 ± 22	32 ± 27	0.46	0.646
平均红细胞体积(fl)	97 ± 9	96 ± 17	0.199	0.843
从发病到诊断时间[例(%)]				
<30 d	25(50)	24(48)	(0.04)	0.841
30 ~ 180 d	11(22)	8(16)	(0.585)	0.444
>180 d	14(28)	18(36)	(0.735)	0.391
最后诊断[例(%)]				
AA	12(24)	17(34)	(1.214)	0.271
RCC	33(66)	25(50)	(2.627)	0.105
RCMD	5(10)	8(16)	(0.796)	0.372

表 3 3 组病例不同免疫治疗方案疗效比较 [例(%)]

	AA 组(n = 13)					RCC(n = 22)					RCMD(n = 6)				
	例数	3 月有效	6 月有效	复发	3 年 总体有效	例数	3 月有效	6 月有效	复发	3 年 总体有效	例数	3 月有效	6 月有效	复发	3 年 总体有效
方案 1	8	2(25)	6(75)	2(25)	6(75)	17	8(47)	14(82)	3(18)	12(71)	5	3(60)	3(60)	0	4(80)
方案 2	2	0(0)	2(100)	0	2(100)	1	1(100)	1(100)	0	1(100)	1			0	1(100)
方案 3	0	—	—	0	—	1	1(100)	1(100)	0	1(100)	0	—	—	0	—
方案 4	2	2(100)	2(100)	0	2(100)	1	0	1(100)	0	1(100)	0	—	—	0	—
方案 5	0	—	—	0	—	2	1(50)	2(100)	0	2(100)	0	—	—	0	—
其他	1	0(0)	1(100)	0	1(100)	0	—	—	0	—	0	—	—	0	—
合计	13	4(31)	11(85)	2(15)	11(85)	22	11(50)	19(86)	3(14)	17(77)	6	3(50)	3(50)	0	5(83)

方案 1:环孢素 A + 康力龙;方案 2:环孢素 A + 康力龙 + ATG; 方案 3:ATG + 环孢素 A; 方案 4:康力龙;方案 5: 环孢素 A;其他:中药治疗。

表 4 3 组病例采用环孢素 + 康力龙治疗方案的疗效比较 [例(%)]

	AA(n = 8)					RCC(n = 17)					RCMD(n = 5)				
	例数	3 月有效	6 月有效	复发	3 年 总体有效	例数	3 月有效	6 月有效	复发	3 年 总体有效	例数	3 月有效	6 月有效	复发	3 年 总体有效
非重度血 细胞减少	7	1(14)	5(71)	2(29)	5(71)	13	6(46)	11(85)	2(15)	10(77)	4	3(75)	3(75)	0	3(75)
重度血 细胞减少	1	1(100)	1(100)	0	1(100)	3	2(67)	3(100)	1(33)	2(67)	1	0	0	0	1(100)
极重度血 细胞减少	0	—	—	0	—	1	0	0	0	0	0	—	—	0	—
合计	8	2(25)	6(75)	2(25)	6(75)	17	8(47)	14(82)	3(18)	12(71)	5	3(60)	3(60)	0	4(80)

3 讨论

AA 是以骨髓造血功能衰竭和全血细胞减少为主要特征的血液系统疾病,是儿童期严重的血液系统疾病^[5]。儿童 MDS 极为罕见,仅占儿童恶性肿瘤的 2%,与成人 MDS 相比较具有独特的临床特征。目前低增生性儿童 MDS 与儿童获得性 A 临床鉴别较为困难^[2]。

本研究通过对 100 例血细胞减少伴骨髓增生减低病例形态学特征总结分析发现,RCC、RCMD、AA 3 组病例骨髓增生减低严重程度、MCV 有明显差别,RCC、RCMD 组外周血 MCV 偏高,而 AA 患者外周血 Ret 绝对值明显低于 RCC、RCMD 病例,且骨髓增生多为增生极度减低。细胞遗传学改变是 MDS 诊断中一个非常重要的指标,尤其是特异性细胞遗传学改变,研究发现单体 7 是儿童 MDS 最常见的细胞遗传学改变,占儿童 MDS 组 30%,其次为 +8, +21^[6-7]。本研究对 75 例患儿进行细胞遗传学检测,其中 RCC 组共 3 例患儿出现染色体异常,其中 2 例为 +8。对于无特异性细胞遗传学改变且形态学特点不明显的病例,建议可据前次骨穿 2 周后行第二次骨穿及活组织检查以提高诊断阳性率。

AA 的主要治疗策略是造血干细胞移植(HSCT)和/或免疫抑制(IST)^[8]。在我国,由于经济原因及大部分患儿难以找到 HLA 相合的同胞供者,IST 成了儿童 AA 的主要治疗方案。国内报道的 ATG 联合 CSA 治疗儿童重度 AA(SAA)的有效率在 75%~80% 左右^[5],本研究组采用 CSA 联合康力龙治疗 AA 总有效率为 75%,但由于病例数较少,仍需扩大样本量观察。目前世界各个大的协作组对于 RCC 治疗选择主要建议分为三个方面:(1)观察:对于无输血依赖,无严重血细胞减少及感染的 RCC 患者,可进行临床观察。(2)HSCT:对于部分有合适供者的或存在单体 7,复杂染色体核型的 RCC 患者可早期进行 HSCT^[9]。(3)免疫抑制治疗:研究发现 RCC 患者早期骨髓衰竭部分是由于 T 细胞介导引起,故对于部分 RCC 患者可采用免疫抑制治疗^[10]。最近,EWOG-MDS 协作组中期报告:91 例 RCC 患儿采用 ATG 联合 CSA 作为一线治疗,6 个月反应率 63%,5 年总生存率和 FFS 分别为 90%、40%^[11]。本研究可随访到 22 例 RCC 患儿均给予免疫抑制治疗,17 例患儿采用 CSA 联合康力龙治疗,3 个月、6 个月反应率分别为 47%、82%,AA 组 2 例患儿采用 ATG 联合 CSA、康力龙治疗,6 个月及总体反应率均为 100%。但由于病例数少,仍有

待于增加病例数继续研究。RCMD 组中 5 例采用 CSA 联合康力龙治疗,6 个月反应率 60%,但是总体反应率与 RCC 组无明显差别,随访至今无 1 例发生克隆性演变。

本研究是中日两国血液学及病理学专家有关儿童血细胞减少伴骨髓增生减低病例诊断及鉴别诊断的首次合作,双方对儿童低增生性 MDS 及获得性 AA 临床及骨髓形态学特征进行总结分析。研究发现目前免疫抑制剂是无合适供者的儿童获得性 AA,低增生性 MDS 患者行之有效的治疗方案,但是其长期疗效、克隆演变率及与 HSCT 的优劣性仍有待于随机前瞻性研究的展开。

[参 考 文 献]

[1] McCahon E, Tang K, Rogers PC, McBride ML, Schultz KR. The impact of asian descent on the incidence of acquired severe aplastic anaemia in children[J]. *British J Haematol*, 2003, 121(1): 170-172.

[2] Baumann I, Niemeyer CM, Bennett JM, Shannon K. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Childhood myelodysplastic syndrome[M]. 2008; 104-107.

[3] Bennett JM, Orazi A. Diagnostic criteria to distinguish hypocellular acute myeloid leukemia from hypocellular myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: recommendations for a standardized approach [J]. *Haematologica*, 2009, 94(2): 264-268.

[4] Rajnoldi AC, Fenu S, Kerndrup G, van Wering ER, Niemeyer CM, Baumann I; European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MDS). Evaluation of dysplastic features in myelodysplastic syndromes: experience from the morphology group of the European Working Group of MDS in Childhood (EWOG-MDS) [J]. *Ann Hematol*, 2005, 84(7): 429-433.

[5] 王颖超,殷楚云,冯磊,王春美,马丽娜,魏永伟,等. 免疫抑制疗法治疗儿童再生障碍性贫血疗效分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(1): 33-37.

[6] Luna-Fineman S, Shannon KM, Atwater SK, Davis J, Masterson M, Ortega J, et al. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood: a study of 167 patients [J]. *Blood*, 1999, 93(2): 459-466.

[7] Gohring G, Michalova K, Beverloo HB, Betts D, Harbott J, Haas OA, et al. Complex karyotype newly defined: the strongest prognostic factor in advanced childhood myelodysplastic syndrome [J]. *Blood*, 2010, 116(19): 3766-3769.

[8] Passweg JR, Marsh JC. Aplastic anemia: first line treatment by immunosuppression and sibling marrow transplantation [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010, 2010(1): 36-42.

[9] Niemeyer CM, Baumann I. Myelodysplastic syndrome in children and adolescents [J]. *Semin Hematol*, 2008, 45(1): 60-70.

[10] Yoshimi A, Baumann I, Fuhrer M, Bergsträsser E, Göbel U, Sykora KW, et al. Immunosuppressive therapy with anti-thymocyte globulin and cyclosporine A in selected children with hypoplastic refractory cytopenia [J]. *Haematologica*, 2007, 92(3): 397-400.

[11] Yoshimi A, van den Heuvel-Eibrink MM, Baumann I. Immunosuppressive therapy with anti-thymocyte globulin and cyclosporine A in patients with refractory cytopenia in childhood [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46: S369.

(本文编辑:王庆红)