

中国中西医结合学会团体标准

T/CAIM 012—2024

骨髓增生异常综合征（肿瘤）

中西医结合诊疗指南

Practice Guidelines for Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic
Syndromes With Integrated Traditional Chinese and Western Medicine

2024-12-18 发布

2024-12-18 实施

中国中西医结合学会 发布

目 次

前言	I
引言.....	III
1 范围.....	5
2 规范性引用文件	5
3 术语和定义	5
4 MDS 的诊断标准	6
5 MDS 的诊断方法	7
6 MDS 的中医证候要素	9
7 MDS 的 FAB 分型体系	10
8 MDS 的 WHO 分型方案	10
9 MDS 的中医辨证分型	12
10 MDS 的西医预后判断方法	13
11 MDS 的中医预后评分系统	15
12 MDS 的西医分层治疗方案	16
13 MDS 中西医结合分层治疗方案	20
14 pre-MDS 的中西医结合治疗方案	23
15 MDS 使用含雄黄中药制剂的方法	23
16 MDS 使用含雄黄中药制剂的安全性监测及应急处理方案	24
17 MDS 中西医结合治疗的疗效评价标准	25
18 诊疗流程图	27
编制方法	29
证据综合报告	31
证据质量评价与推荐标准	33
规范性文件（中医标准）	35
规范性文件（西医标准）	36
规范性文件（缩略语）	37
参考文献	38

前 言

本指南参照GB/T 1.1-2020《标准化工作导则第1部分：标准的结构和编写》、《GB/T 7714-2015》信息与文献 参考文献著录规则》、《世界卫生组织指南制定手册》（第二版）、中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则（2022版）有关规则起草。

本指南由中国中西医结合学会提出并归口。

本指南提出单位：中国中医科学院西苑医院

本指南负责人：胡晓梅（中国中医科学院西苑医院）

本指南执笔人（按姓氏笔画）：马骁（苏州大学第一附属医院）、刘为易（中国中医科学院西苑医院）、邓程新（广东省人民医院）、杨秀鹏（中国中医科学院西苑医院）、陈苗（北京协和医院）、胡芑（云南省第一人民医院）、胡晓梅（中国中医科学院西苑医院）、胡琦（上海中医药大学附属市中医医院）、郎海燕（北京中医药大学东直门医院）、唐旭东（中国中医科学院西苑医院，血液）

本指南主审人（按姓氏笔画）：杜欣（广东省人民医院）、吴德沛（苏州大学第一附属医院）、杨同华（云南省第一人民医院）、陆嘉惠（上海中医药大学附属市中医医院）、陈信义（北京中医药大学东直门医院）、胡晓梅（中国中医科学院西苑医院）、侯丽（北京中医药大学东直门医院）、韩冰（北京协和医院）、赵阳（中国中医科学院西苑医院）。

本指南讨论专家（按姓氏笔画）：

中医专家：丁晓庆（北京中医药大学东方医院）、史哲新（天津中医药大学第一附属医院）、代喜平（广东省中医院）、白玉盛（新疆维吾尔自治区中医院）、刘欣（辽宁中医药大学附属医院）、沈建平（浙江省中医院）、陆嘉惠（上海中医药大学附属市中医医院）、陈珮（上海中医药大学附属曙光医院）、陈斌（湖北省中医院）、陈信义（北京中医药大学东直门医院）、周永明（上海中医药大学岳阳中西医结合医院）、侯丽（北京中医药大学东直门医院）、徐亚文（吉林省人民医院）、徐瑞荣（山东中医药大学附属医院）、程志（河南省中医院）。

西医专家：江倩（北京大学人民医院）、马骁（苏州大学第一附属医院）、杜欣（广东省人民医院）、吴德沛（苏州大学第一附属医院）、张曦（陆军军医大学新桥医院）、赵明峰（天津市第一中心医院）、韩冰（北京协和医院）、韩悦（苏州大学第一附属医院）。

中西医结合专家：刘清池（河北医科大学第一医院）、唐旭东（中国中医科学院西苑医院，血液）、孙雪梅（江苏省中医院）、周郁鸿（浙江省中医院）、胡晓梅（中国中医科学院西苑医院）、杨同华（云南省第一人民医院）、张连生（兰州大学第二医院）。

方法学：刘建平（北京中医药大学）、高蕊（中国中医科学院西苑医院）、赵阳（中国中医科学院西苑医院）。

引 言

1. 背景信息

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)是一组起源于造血干细胞的异质性髓系克隆性疾病,其特点是髓系细胞发育异常,表现为无效造血、难治性血细胞减少,高风险向急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)转化^[1]。2022年第5版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)对血液髓系肿瘤的分类,引入了术语骨髓增生异常肿瘤(myelodysplastic neoplasms, MDS)取代骨髓增生异常综合征,强调其肿瘤性质,这些克隆性造血肿瘤的定义为血细胞减少和形态发育异常^[2]。MDS发病率随年龄增长而增加,<40岁、70~79岁、>80岁的个体每年的发病率分别为0.1/10万,6.9/10万,55.4/10万^[3]

MDS的异质性决定了治疗的复杂性和个体化。目前,异基因造血干细胞移植仍然是唯一能够根治MDS的选择,但部分患者因各种原因无法接受移植治疗,主要根据国际预后评分系统(IPSS-R)评分指导MDS患者的治疗,其预后风险不同,治疗策略不同^[4]。

根据MDS发病特点及临床表现,中医命名为“髓毒劳”^[5]，“髓”代表病位，“毒”代表病性，“劳”代表病状。作为国家中医药管理局重点专科血液病重点病种,其中医病名、中医临床路径及中医诊疗方案已在国内推广应用^[6,7],中医药显示出独特优势,中医药治疗MDS具有良好的疗效,联合西医治疗可以减轻毒副作用,降低治疗风险,提高治疗耐受性,改善患者生活质量^[8]。

因中西医理论体系的不同,为利于临床医师、科研人员规范应用,方便学术交流,2018年中国中西医结合学会血液学专业委员会骨髓增生异常综合征专家委员会制定了《中西医结合治疗骨髓增生异常综合征专家共识》(2018年)^[9],近几年,MDS研究不断取得新进展。

本指南起草工作组检索了中国知网(CNKI)、万方数据库、维普数据库、中国引文数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、Pubmed、Cochrane Library、Web of Science (SCI)等数据库,认为目前中西医结合诊治MDS专家共识(2018年)不能满足临床需要。

本指南以中西医临床问题为导向,遵循循证医学原则,反映国际国内MDS的最新进展,规范中西医结合MDS的诊断、鉴别诊断、治疗以及预后管理;科学评价中西医结合在治疗MDS的特点、优势、地位和发展趋势,参考2019年世界中医药学会联合会血液病专业技术标准审定委员会制定的中文版《髓毒劳(骨髓增生异常综合征)中医临床实践指南(2019)》^[10]与英文版《Clinical Practice Guideline of Sui Du Lao (Myelodysplastic

Syndrome) (2019)》^[11]，中华医学会血液学分会《骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019)》^[12]，国家卫生健康委员会《骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多(MDS-EB)诊疗指南(2022)》^[13]，欧洲肿瘤内科学会(ESMO)《骨髓增生异常综合征的诊断、治疗与随访指南(2020)》^[14]，英国血液病学会(BSH)《成人骨髓增生异常综合征的管理指南：具有挑战性疾病的实践路径(2021)》^[15]，英国血液病学会(BSH)《成人骨髓增生异常综合征的诊断和预后评估(2021)》^[16]，美国国立综合癌症网络(NCCN)《肿瘤临床实践指南-骨髓增生异常综合征(2022)》^[17]，第5版世界卫生组织(WHO)《髓系血液肿瘤分类(2022)》^[2]，制定《骨髓增生异常综合征(肿瘤)中西医结合诊疗指南(2022)》。

2. 基金资助及利益冲突情况：

无

骨髓增生异常综合征（肿瘤）中西医结合诊疗指南

1 范围

本标准规定了骨髓增生异常综合征（肿瘤）中西医结合临床实践基本要求。

本指南适用的疾病范围为骨髓增生异常综合征（肿瘤）患者，适用人群范围为执业医师（包括中医、西医及中西医结合工作的医师）、护理人员、医学院校从事中医药教育的老师和学生、中医药科研机构相关人员在临床及科研实践中参考使用。

2 规范性引用文件

下列文件对本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。

- 1) 2008年中国中西医结合学会血液病专业委员会与中华中医药学会内科分会血液病专业组联合建议：骨髓增生异常综合征中医病名“髓毒劳”，其含义“髓”代表病位，“毒”代表病性，“劳”代表病状。
- 2) 2011年国家中医药管理局出版的第2批24个专业105个病种中医临床路径：髓毒劳（骨髓增生异常综合征）中医临床路径（P337）；髓毒劳（骨髓增生异常综合征）中医诊疗方案（P361）。
- 3) 2018年中国中西医结合学会血液病专业委员会骨髓增生异常综合征专家委员会制定的《中西医结合治疗骨髓增生异常综合征专家共识》（2018年）。
- 4) 2019年世界中医药学会联合会标准审定委员会制定的《髓毒劳(骨髓增生异常综合征)中医临床实践指南（2019）》。
- 5) 2019年中华医学会血液学分会制定的《骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南（2019）》。
- 6) 国家卫生健康委员会《骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多(MDS-EB)诊疗指南（2022）》。
- 7) 欧洲肿瘤内科学会(ESMO)《骨髓增生异常综合征的诊断、治疗与随访指南（2020）》。
- 8) 英国血液病学会(BSH)《成人骨髓增生异常综合征的管理指南：具有挑战性疾病的实践路径（2021）》。
- 9) 英国血液病学会(BSH)《成人骨髓增生异常综合征的诊断和预后评估（2021）》。
- 10) 美国国立综合癌症网络(NCCN)《肿瘤临床实践指南-骨髓增生异常综合征(2022)》。
- 11) 第5版世界卫生组织(WHO)《血液髓系肿瘤分类（2022）》。

3 术语和定义

下列术语和定义，适用于本文件。

3.1

骨髓增生异常综合征 Myelodysplastic Syndromes, MDS

是一组起源于造血干细胞的异质性髓系克隆性疾病，其特点是髓系细胞发育异常，表现为无效造血、难治性血细胞减少，高风险向急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)转化^[1]。2022年第5版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)对血液髓系肿瘤的分类，引入了术语骨髓增生异常肿瘤(myelodysplastic neoplasms, MDS)取代骨髓增生异常综合征，强调其肿瘤性质，这些克隆性造血肿瘤的定义为血细胞减少和形态发育异常^[2]。

3.2

髓毒劳 SuiDuLao

“髓”代表病位，“毒”代表病性，“劳”代表病状^[5-7,9-11]。

4 MDS的诊断标准

根据2016年^[12]及2022年世界卫生组织(WHO)指南更新^[2]，MDS的最低诊断标准见表3。另外，2022版指南^[2]在重新评估了MDS-EB2(MDS伴原始细胞增多2型)及AML(急性髓系白血病)的界限后提出，对于伴有明确遗传学改变的AML患者，取消原始细胞的比例标准；但仍保留20%的原始细胞界值以区分MDS与AML。此外，2022版指南^[2]提出克隆性造血(CH)是一种髓系疾病的前驱状态(precursor myeloid disease state)，其广义上指在没有不明原因的血细胞减少症、血液系统肿瘤或其他克隆性疾病的情况下，存在一个由突变的多潜能干/祖细胞衍生的细胞群，并具有选择性生长优势。潜质未定的克隆性造血(CHIP)用于描述具有克隆突变(变异等位基因频率 $\geq 2\%$ ，男性X连锁基因突变频率 $\geq 4\%$)但不符合形态学或细胞遗传学诊断标准的血细胞计数正常的个体。意义未明的克隆性血细胞减少症(CCUS)即指在缺乏MDS及其他疾病诊断证据的持续(≥ 4 个月)血细胞减少症中检测到CHIP。其中，CCUS、MDS和MDS/MPN中血细胞减少的定义一致。此外，意义未明的发育异常(IDUS)也被认为是MDS的前驱疾病，它指单纯的血细胞发育异常($\geq 10\%$)而不伴有数量改变及遗传学标志。

MDS的最低诊断标准：见表3。

表3 MDS的最低诊断标准

诊断依据
一、必要条件(须同时满足)
1) 持续(≥ 4 个月)一系或多系血细胞减少(若检出原始细胞增多或MDS相关细胞遗传学异常，可直接诊断MDS)
2) 排除其他可导致血细胞减少或病态造血的造血及非造血系统疾病
二、主要标准(满足2个必要条件和1个主要标准者，可诊断MDS)
1) 发育异常：骨髓涂片中任一系发育异常细胞比例 $\geq 10\%$

2) 环状铁粒幼红细胞占有核红细胞比例 $\geq 15\%$ ，或 $\geq 5\%$ 且同时伴有SF3B1突变

3) 原始细胞：骨髓涂片中达 $5\% \sim 19\%$ (或外周血涂片达 $2\% \sim 19\%$)

4) MDS诊断性染色体异常(常规核型分析或FISH)

三、辅助标准(对于满足必要条件、未达主要标准，但临床呈典型MDS表现者，如符合 ≥ 2 条辅助标准，诊断为疑似MDS)

1) 骨髓活检的形态学或免疫组化结果支持MDS

2) 骨髓的流式细胞术提示多个MDS相关表型异常，并提示红系和(或)髓系存在单克隆细胞群

3) 基因检测提示MDS相关基因突变，提示存在髓系细胞的克隆群体

注：血细胞减少的定义为：男性血红蛋白 $< 13\text{g/dL}$ 和女性血红蛋白 $< 12\text{g/dL}$ ，中性粒细胞绝对计数 $< 1.8 \times 10^9/\text{L}$ ，血小板 $< 150 \times 10^9/\text{L}$ 。

5 MDS的诊断方法

参考中华医学会血液学分会《骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南（2019）》^[12]，国家卫生健康委员会《骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多（MDS-EB）诊疗指南（2022）》^[13]，欧洲肿瘤内科学会（ESMO）《骨髓增生异常综合征的诊断、治疗与随访指南（2020）》^[14]，英国血液病学会（BSH）《成人骨髓增生异常综合征的管理指南：具有挑战性疾病的实践路径（2021）》^[15]，英国血液病学会（BSH）《成人骨髓增生异常综合征的诊断和预后评估（2021）》^[16]，美国国立综合癌症网络（NCCN）《肿瘤临床实践指南-骨髓增生异常综合征(2022)》^[17]。

MDS诊断依赖于多种实验室检测技术的综合使用。疑似MDS患者的首要检测即为外周血及骨髓的MICM（包括形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学）相关检查。另外，还建议进行贫血相关指标、溶血筛查试验、自身抗体及免疫功能等全面检测，并完善内分泌、风湿等相关检查以排查其他系统疾病。

细胞形态学：外周血可见一系或多系血细胞减少伴形态异常，部分出现原始细胞。骨髓涂片多显示增生活跃或明显活跃的骨髓象，原始细胞比例增多或细胞发育异常如红系的核出芽、核间桥、核碎裂、类巨幼样变、环形铁粒幼细胞，粒系的假Pelger-Huet核、少颗粒细胞质，巨核系的多核、核分叶减少等。

骨髓病理：可提供骨髓细胞增生程度、纤维化程度、原始细胞群体、各系细胞数量、形态及定位等重要信息，其中不成熟前体细胞异常定位（ALIP）”具有一定的参考价值。免疫组化常包括CD34、MPO、GPA、CD61、CD42、CD68、CD20、CD3等检测标志。但在单系发育不良的病例中，形态发育异常的谱系与外周血细胞减少的细胞系不一定相关。

免疫表型：目前尚无单一的免疫表型可诊断疾病，但MDS原始细胞存在特征性表达，如CD45、CD34、CD117、HLA-DR、CD13、CD33阴性表达或强度异常，CD11b、CD15不同步表达，或CD5、CD7、CD19、CD56等混合谱系的表达。

细胞遗传学：核型检测在诊断及预后评估方面均占有重要地位。约半数患者存在细胞遗传学异常，其中多数为不平衡改变，最常见的有-5/del(5q)、-7/del(7q)、+8、del(20q)和-Y(表1)。除孤立的+8、del(20q)和-Y亦可见于再生障碍性贫血等其他血细胞减少症外，表中其他染色体改变均被认为是MDS的诊断性遗传学异常。在此基础上，荧光原位杂交(FISH)技术利用特异性探针如5q31、CEP7、7q31、CEP8、20q、CEPY等，针对性检测MDS常见的遗传学异常，进一步弥补核型检测因标本限制所致的不足，提高检出率。

表1 MDS常见染色体异常

染色体异常	频率	预后意义
del(11q)	3%	非常好
-Y	5%	非常好
del(5q)	10%	好(孤立或伴另一种异常)
del(12p)	3%	好
del(20q)	5%~8%	中等
+8	10%	中等
i(17q)	3%~5%	中等
-7/del(7q)	10%	差
复杂核型(>3种异常)	5%	非常差

分子生物学：高通量测序技术可检测出80%-90%MDS患者的基因突变，对疾病诊断、危险分层及治疗具有重要价值。体细胞突变不仅提示MDS的克隆性造血，也往往涉及发病相关通路。多达60%的患者出现包括SF3B1、SRSF2、U2AF1、ZRSR2在内的RNA剪切体突变，DNMT3A、TET2等参与DNA甲基化，ASXL1、EZH2等参与组蛋白修饰的基因突变也相对常见(表2)。其中，SF3B1对MDS伴环状铁粒幼红细胞(MDS-RS)具有诊断意义，与预后良好相关；TP53在治疗相关MDS中较新发MDS更常见，与不良预后和复杂核型相关；而同样提示不良预后的DNMT3A往往指向去甲基化治疗。

表2 MDS常见基因突变

基因突变	频率	预后意义
RNA剪切		
SF3B1	20%-30%	好

SRSF2	10%-20%	差
U2AF1	10%	差
ZRSR2	5%-10%	中等
DNA甲基化		
TET2	20%-30%	中等
DNMT3A	10%-15%	差
IDH1/IDH2	5%	中等
组蛋白修饰		
ASXL1	15%-20%	差
EZH2	5%	差
RAS通路		
CBL	5%	差
NRAS/KRAS	5%	差
转录因子		
RUNX1	10%	差
BCOR	5%	差
肿瘤抑制因子		
TP53	5%-10%	差

6 MDS的中医证候要素

作者^[18]检索了1991年10月—2020年2月中国知网(CNKI)收录的中医诊治骨髓增生异常综合征文献,共检出相关文献179篇,综述性文章、无证候分型和药物不全者未予收录,共筛选出63篇。从选出的63篇中医、中西医治疗骨髓增生异常综合征文献中,统计后得出总证型数84个,35个单一证型,余为复杂证型。病机分为正虚邪实,多数为虚实夹杂,虚证包括脾肾亏虚、气血两虚、肝肾阴虚、气阴两虚,以脾肾亏虚、气血两虚居多,占比76.8%;实证包括热毒炽盛、瘀血内停、瘀血内阻、寒毒内蕴,以热毒炽盛、瘀血内阻居多,占比90.6%。从上述8种证型中分析归纳出病位主要在肝、脾、肾,病机要素主要为阴虚、阳虚、气虚、血虚,热毒、瘀血、痰瘀、寒毒。

气虚证:少气懒言,神疲乏力,头晕目眩,自汗,活动时加剧,舌淡苔白脉虚无力。

血虚证:面白无华或萎黄,唇色淡白,爪甲苍白,头晕,眼花,心悸失眠,手足发麻,妇女经血量少色淡、衍期甚或闭经,舌淡苔白,脉细无力。

阴虚证:口燥,咽干心烦,头晕眼花,耳鸣,腰腿酸软无力,骨蒸盗汗,恶梦遗精,二便秘结,手足心热,舌干红无苔,脉数无力。

阳虚证:面色晄白,自汗,头眩,不欲食,腹大胫肿,肌冷便溏或五更泄泻,阳萎

精冷，两足萎弱，唇舌色淡，脉大无力。

血瘀证：痛如针刺，痛有定处，拒按，肿块，唇舌爪甲紫黯，脉络瘀血，皮下瘀斑，舌质青紫或黯，舌体有瘀斑、瘀点，脉涩、无脉。

热毒证：发热，汗多，面红目赤，口舌生疮，口干口苦，喜饮，大便干结，小便黄赤，舌红苔黄，脉洪数。

7 MDS的FAB分型体系

1982年FAB协作组提出以形态学为基础的MDS分型体系^[12]，并详细描述了可能有助于定义MDS的特征。描述了五种MDS：(1) 难治性贫血(RA)，(2) RA伴环状铁粒幼细胞，(3) RA伴原始细胞过多 (RAEB)，(4)慢性粒单核细胞白血病(CMML)和(5)RAEB-t。这些病症的主要区别特征之一是外周血(PB)和/或骨髓(BM)中原始细胞的比例。

FAB分型：参考 1982年FAB协作组提出以形态学为基础的MDS分型体系，见表4。

表 4 骨髓增生异常综合征的 FAB 分型

FAB 类型	外周血	骨髓
RA	原始细胞<1%	原始细胞<5%
RARS	原始细胞<1%	原始细胞<5%，环状铁粒幼红细胞>有核红细胞 15%
RAEB	原始细胞<5%	原始细胞 5%~20%
RAEB-t	原始细胞≥5%	原始细胞>20%而<30%；或幼粒细胞出现 Auer 小体
CMML	原始细胞<5%，单核细胞绝对值>1×10 ⁹ /L	原始细胞 5%~20%

8 MDS的WHO分型方案

2016年WHO^[12]关于MDS分类和诊断的主要依据是以病态造血的程度和原始细胞的比例为基础，同时增加SF3B1突变在诊断中意义。2022年WHO分类^[2]，以骨髓增生异常肿瘤(缩写为MDS)来取代骨髓增生异常综合征，强调了其肿瘤性质并与MPN保持一致。这些克隆性造血肿瘤定义为血细胞减少和形态学发育异常。所有细胞系列发育异常的推荐阈值设置为10%。MDS分为具有明确遗传学异常和具有明确形态的两类，具有明确遗传学异常的骨髓增生异常肿瘤被归为一组，包括：MDS伴低原始细胞和孤立性5q-(MDS-5q)、MDS伴低原始细胞和SF3B1突变(MDS-SF3B1)、MDS伴TP53双等位基因失活(MDS-biTP53)。具有明确形态的MDS为一组，包括：低原

始细胞 MDS(MDS-LB)，低增生 MDS (MDS-H)原始细胞增多的 MDS (MDS-IB)，伴有纤维化的 MDS(MDS-F)。

2016年WHO推出了修订的MDS分型方案，见表5。

表5 WHO（2016）分型

疾病类型	发育异常	血细胞减少	环状铁粒幼红细胞	骨髓和外周血原始细胞	常规核型分析
MDS伴单系血细胞发育异常（MDS-SLD）	1系	1~2系	<15%或<5% ^a	骨髓<5%，外周血<1%，无Auer小体	任何核型，但不符合伴单纯del（5q）MDS标准
MDS伴多系血细胞发育异常（MDS-MLD）	2~3系	1~3系	<15%或<5% ^a	骨髓<5%，外周血<1%，无Auer小体	任何核型，但不符合伴单纯del（5q）MDS标准
MDS伴环状铁粒幼红细胞（MDS-RS）					
MDS-RS-SLD	1系	1~2系	≥15%或≥5% ^a	骨髓<5%，外周血<1%，无Auer小体	任何核型，但不符合伴单纯del（5q）MDS标准
MDS-RS-MLD	2~3系	1~3系	≥15%或≥5% ^a	骨髓<5%，外周血<1%，无Auer小体	任何核型，但不符合伴单纯del（5q）MDS标准
MDS伴单纯del（5q）	1~3系	1~2系	任何比例	骨髓<5%，外周血<1%，无Auer小体	仅有del（5q），可以伴有1个其他异常[-7或del（7q）除外]
MDS伴原始细胞增多（MDS-EB）					
MDS-EB-1	0~3系	1~3系	任何比例	骨髓5%~9%或外周血2%~4%，无Auer小体	任何核型
MDS-EB-2	0~3系	1~3系	任何比例	骨髓10%~19%或外周血5%~19%或有Auer小体	任何核型
MDS，不能分类型（MDS-U）					
外周血原始细胞1%	1~3系	1~3系	任何比例	骨髓<5%，外周血=1% ^b ，无Auer小体	任何核型
单系血细胞发育异常伴全血细胞减少	1系	3系	任何比例	骨髓<5%，外周血<1%，无Auer小体	任何核型
伴有诊断意义核	0系	1~3系	<15% ^c	骨髓<5%，外周	有定义MDS

型异常

血<1%，无Auer 的核型异常小体

注：MDS：骨髓增生异常综合征；血细胞减少定义为血红蛋白<100 g/L、血小板计数<100×10⁹/L、中性粒细胞绝对计数<1.8×10⁹/L，极少情况下MDS可见这些水平以上的轻度贫血或血小板减少，外周血单核细胞必须<1×10⁹/L；^a如果存在SF3B1突变；^b外周血=1%的原始细胞必须有两次不同时间检查的记录；^c若环状铁粒幼红细胞≥15%的病例有明显红系发育异常，则归类为MDS-RS-SLD。

2022年WHO推出第5版骨髓增生异常肿瘤(MDS)的分类和定义特征，见表6。

表6 WHO (2022) MDS分型

MDS	骨髓和外周血原始细胞	细胞遗传学	突变
具有明确遗传异常的 MDS			
MDS 低原始细胞和孤立的5q 缺失 (MDS-5q)	<5% BM 和 <2% PB	单独的 5q 缺失，或除单体 7 或 7q 缺失外还有 1 个其他异常	
MDS低原始细胞和SF3B1突变 ^a (MDS-SF3B1)		不存在 5q 缺失、单体 7 或复杂核型	SF3B1
具有双等位基因TP53失活的MDS (MDS-biTP53)	<20% BM 和 PB	通常很复杂	两个或多个TP53突变，或 1 个有TP53拷贝数丢失或 cnLOH证据的突变
MDS，形态学定义			
低原始细胞MDS (MDS-LB)	<5% BM 和 <2% PB		
MDS，发育不全 ^b (MDS-H)			
原始细胞增多的 MDS (MDS-IB)			
MDS-IB1	5~9% BM 或 2~4% PB		
MDS-IB2	10~19% BM 或 5~19% PB 或 Auer 棒		
伴有纤维化的 MDS (MDS-F)	5~19% BM ; 2~19% PB		

^a 检测到≥15% 的环状铁粒幼细胞可替代 SF3B1 突变。可接受的相关术语：MDS 低原始细胞和环状铁粒幼细胞。^b 根据定义，≤25% 的骨髓细胞，年龄调整。BM：骨髓；PB：外周血；cnLOH：拷贝中杂合性丢失。

9 MDS的中医辨证分型

推荐意见：

MDS（髓毒劳）中医辨证，分为以下3型：（1A）

气阴两虚、毒瘀阻滞证：面色无华，气短乏力，自汗或盗汗，五心烦热，重者衄血或便血，或皮肤紫斑，舌淡嫩苔少，脉虚大无力。

脾肾两虚、毒瘀阻滞证：面色苍白或虚浮，纳呆便溏，腰膝酸软，畏寒怕冷，重者衄血或便血，或皮肤紫斑，舌淡胖苔水滑，脉沉细。

邪热炽盛、毒瘀阻滞证：发热，汗多，常见衄血或便血，或皮肤紫斑，口干口苦，喜饮，大便干结，小便黄赤，舌红苔黄，脉洪数。

证据描述：2011年国家中医药管理局发布的《24个专业105个病种中医临床路径》^[6]及《24个专业105个病种中医诊疗方案》^[7]中关于“髓毒劳”中医诊疗方案给出了中医辨证分型。

《骨髓增生异常综合征中西医结合诊疗专家共识（2018年）》^[9]及2019年版《髓毒劳（骨髓增生异常综合征）中医临床实践指南》^[10]均推荐了上述中医辨证分型。一项102例单中心回顾性研究^[19]显示，MDS气阴两虚、毒瘀阻滞证占68.63%，与MDS-U、MDS-5q-和MDS-SLD型有关；脾肾两虚、毒瘀阻滞证占24.51%，与MDS-RS、MDS-MLD型有关；邪热炽盛、毒瘀阻滞证占6.86%，与MDS-EB-2型有关。

10 MDS的西医预后判断方法

根据《骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南（2019）》^[12]、欧洲肿瘤内科学会（ESMO）《骨髓增生异常综合征的诊断、治疗与随访指南（2020）》^[14]、英国血液病学会（BSH）《成人骨髓增生异常综合征的诊断和预后评估（2021）》^[15]及美国国立综合癌症网络（NCCN）《肿瘤临床实践指南-骨髓增生异常综合征(2022)》^[17]等指南推荐，这三种预后工具（IPSS、WPSS和IPSS-R）仍然是临床实践中使用最广泛的风险分层模型。MDS预后国际工作组（IWG-PM）将分子遗传学数据整合到IPSS-R中，形成了IPSS-M评分系统，为了方便计算，构建了开放网络计算器（<https://mds-risk-model.com>），该体系将TP53、MLL、FLT3等16个预后基因的17种突变整合到IPSS-M中，每个变量的个体权重均纳入计算体系。此外，15个其他基因（BCOR、BCORL1、CEBPA、GATA2等）的突变基因的数量（0 vs 1 vs ≥2）整合为附加变量。同时保持IPSS-R的细胞遗传风险分组不变，血红蛋白值、血小板计数和骨髓原始细胞百分比被纳入连续变量，绝对中性粒细胞计数被剔除。与IPSS-R相比，IPSS-M改善了MDS患者的预后判别，并重新分类了46%的患者，适用于原发、继发及治疗相关的MDS患者。

国际预后评分系统（International Prognostic Scoring System, IPSS）：见表7。

表7 IPSS评分系统

预后变量	0	0.5	1.0	1.5	2.0
骨髓原始细胞	<5	5-10%	-	11-20%	21-30%
细胞遗传学异常 ^a	良好	中等	不良	-	-
外周血细胞减少 ^b	0或1系	2或3系	-	-	-

注：^a预后好核型：正常，-Y，del（5q），del（20q）；预后中等核型：其余异常；预后差核型：复杂（≥3个异常）或7号染色体异常。^b中性粒细胞绝对计数<1.8×10⁹/L，血红蛋白<100 g/L，血小板计数<100×10⁹/L。IPSS危险度分类：低危：0分；中危-1：0.5-1分；中危-2：1.5-2分；高危：≥2.5分。

WHO分型预后积分系统（WHO prognostic scoring system, WPSS）：见表8。

表8 WPSS评分系统

预后变量	0	1	2	3
WHO分类	RCUD、RARS、伴有 单纯del(5q)的MDS	RCMD	RAEB-1	RAEB-2
细胞遗传学异常 ^a	好	中	差	-
严重贫血 ^b	无	有	-	-

注：RCUD：难治性血细胞减少伴单系发育异常；RARS：难治性贫血伴有环状铁粒幼红细胞；RCMD：难治性血细胞减少伴有多系发育异常；RAEB：难治性贫血伴有原始细胞过多。^a预后好核型：正常核型，-Y，del（5q），del（20q）；预后中等核型：其余异常；预后差核型：复杂（≥3个异常）或7号染色体异常。^b男性患者血红蛋白<90 g/L，女性患者血红蛋白<80 g/L。WPSS危险度分类：极低危：0分；低危：1分；中危：2分；高危：3-4分；极高危：5-6分。

修订的国际预后积分系统（revised IPSS, IPSS-R）：见表9。

表9 IPSS-R评分系统

预后变量	0	0.5	1	1.5	2	3	4
细胞遗传学 ^a	极好		好		中等	差	极差
骨髓原始细胞（%）	≤2		>2-<5		5-10	>10	
血红蛋白（g/L）	≥100		80-<100	<80	-		
血小板减少（×10 ⁹ /L）	≥100	50-<100	<50		-		
中性粒细胞绝对数 （×10 ⁹ /L）	≥0.8	<0.8					

注：^a极好：-Y，del（11q）；好：正常核型，del（5q），12p-，del（20q），del（5q）附加另一种异常；中等：del（7q），+8，+19，i（17q），其他1个或2个独立克隆的染色体异常；差：-7，inv（3）/t（3q）/del（3q），-7/del（7q）附加另一种异常，复杂异常（3个）；极差：复杂异常（>3个）。IPSS-R危险度分类：极低危：≤1.5分；低危：>1.5-3分；中危：>3-4.5分；高危：>4.5-6分；极高危：>6分。

分子国际预后评分系统（Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes, IPSS-M）：见表10。

表10 IPSS-M评分系统

分类	预后因素	附加说明
临床因素	骨髓原始细胞数量	
	血小板计数	连续观察的指标
	血红蛋白	
IPSS-R细胞遗传学风险类别	低危	
	中危	积分与IPSS-R相同
	高危	
基因突变	16种预后基因突变 ^a	每个个体变量权重
	15种其他基因突变 ^b	该组突变的数量特征

注：16种预后基因TP53, MLL, FLT3, SF3B1, del(5q), NPM1, RUNX1, NRAS, ETV6, IDH2, CBL, EZH2, U2AF1, SRSF2, DNMT3A, ASXL1, KRAS, and SFRB1.

15种其他基因突变BCOR, BCORL1, CEBPA, ETNK1, GATA2, GNB1, IDH1, NF1, PHF6, PPM1D, PRPF8, PTPN11, SETBP1, STAG2, and WT1.

11 MDS的中医预后评分系统

根据MDS中医临床常见症状，按照中医证候对预后影响的权重，形成MDS中医预后评分系统，其中，<7分为轻证，7~12分为中证，12~17分为重证，>17分为极重重证，见表11。（2B）

表11 MDS中医预后评分系统

预后变量	1分	2分	3分	4分
气虚	气短乏力，或神疲自汗，或食少便溏	动则气喘	气息微弱	
血虚	面色不华，或唇甲淡白	动则头晕		
阴虚	口干咽燥，或五心烦热	盗汗潮热		
阳虚	倦怠嗜卧，或形寒肢冷	四肢浮肿	肠鸣泄泻	四肢厥冷，或冷汗淋漓
出血	1处	2处	≥3处	内脏/脑
发热	偶有发热	经常发热	发热持续不退	高热神昏
舌像	舌淡苔白，或舌红苔少	苔焦褐，或苔白腐		
脉象	脉细，或脉弱	脉细弱	脉微弱	脉微欲绝

证据描述：赋分方法是证候研究比较理想的方法^[20]。《骨髓增生异常综合征中西医结合诊疗专家共识（2018年）》^[9]、《髓毒劳(骨髓增生异常综合征)中医临床实践指南（2019）

》^[10]以及《Clinical Practice Guideline of Sui Du Lao (Myelodysplastic Syndrome) (2019)》^[11]均推荐了MDS中医预后评分系统。

12 MDS的西医分层治疗方案

推荐意见:

(一) 较低危组MDS患者的治疗

较低危组患者的白血病进展风险相对较低，治疗目标是改善血细胞减少，主要是贫血、减轻输血负担、提高生活质量。但仍有部分患者IPSS-R评分相对较高、携带预后不良的体细胞基因突变或者对一线治疗无效，预后较差，可能从高危MDS的治疗方案中获益。

(1) 促造血治疗

①重组人促红细胞生成素(erythropoietin, EPO): 非del(5q) 较低危组MDS患者贫血首选治疗，剂量为每周40000-60000U (1A)。治疗前EPO水平<500 IU/ml 和红细胞输注依赖较轻的患者治疗反应率较高。治疗前EPO水平≥500 IU/ml的患者也可以采用EPO治疗，但治疗反应率较低。

证据描述: 一项3期随机、双盲、安慰剂对照研究^[21]，评估EPO-α治疗低危MDS (血红蛋白 ≤ 100 g/l, 非输血依赖或输血量 ≤ 4U/8周) 疗效和安全性，共130例患者2:1随机入组，采用EPO-α (450 IU/kg/周) 与安慰剂对照，24周时红系反应率分别为45.9和 4.4% (p < 0.001), 减少了红细胞输注量且延缓了开始输血的时间。一项3期随机双盲、安慰剂对照研究^[22]，评估darbepoetin-α治疗低危MDS (血红蛋白 ≤ 100g/l, 低输血负荷, EPO浓度 ≤ 500 mU/ml) 的疗效及安全性，147例患者2:1随机入组接受darbepoetin-α 500 μg/3周与安慰剂对照，24周时输血依赖者显著减少 (36.1% vs 59.2%, P=0.008)，红系应答增加(14.7% vs 0%, P=0.016)。

②粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) : 与EPO联合使用可以提高EPO效果，可用于中性粒细胞缺乏且伴有反复或持续性感染的低危MDS患者，常规感染预防不推荐使用。(1B)

证据描述: 一项3期前瞻性随机对照试验^[23]，评估了促红细胞生成素(EPO)加粒细胞集落刺激因子加支持治疗(SC; n=53)与单独使用SC(n=57)治疗低风险MDS贫血患者的疗效和长期安全性。EPO组与单纯SC组的有效率分别为36%和9.6%，在初始治疗阶段，EPO组为47%，包括随后的步骤。应答患者的血清 EPO 水平显著降低(对于 < 200mU/mL vs ≥ 200mU/mL的水平，45%比5%的应答)，并且多个生活质量领域有所改善。随访时间延长(中位数为5.8年)，EPO组与SC组患者的总生存期(中位数为3.1 vs 2.6年)或转化为急

性骨髓性白血病的发生率(分别为7.5%和10.5%)没有差异。红细胞反应者与无反应者的生存率增加(中位数为5.5 vs 2.3年)。

③雄激素：常用药物包括司坦唑醇、达那唑和十一酸睾酮，可促进骨髓造血。（（1 B））。

证据描述：作者^[24]回顾性分析了从2001年3月到2018年6月期间接受达那唑 (n=56)或羟甲基烯龙(n=81)作为第一线(n=107)或超过二线 (n=30) 治疗的137名MDS患者；结果显示：60名患者(43.8%)获得血液学改善 (HI)，红系HI(HI-E)、血小板HI (HI-P) 和中性粒细胞HI(HI-N)率分别为26.7%、40.8% 和26.9%。治疗前依赖RBC和血小板输注的73例和23例患者中，分别有13例 (17.8%) 和11例 (47.8%) 获得了RBC和血小板输注的摆脱。HI、HI-E、HI-P和HI-N初始获得HI的中位持续时间分别为1.9 (0.1-19.6)、3.9(0.4–14.7)、1.6(0.5–22.9)和3.3(0.1–41.6)个月。

④血小板生成素 (TPO) 受体激动剂：可升高血小板、减少出血事件。（1A）

证据描述：作者^[25]应用循证学评价了血小板生成素 (TPO) 受体激动剂艾曲波帕和罗米司亭在骨髓增生异常综合征中应用的疗效。结果：共检索到7篇符合文献,患者1003例。艾曲波帕及罗米司亭组在治疗后血小板反应率高于安慰剂组(38.8% vs 11.0%),但两组差异无统计学意义[RR=3.05,95%CI(0.78,11.92), P>0.05]。患者在应用艾曲波帕及罗米司亭后血小板输注率低于安慰剂组(28.5% vs 32.4%),且两组差异有统计学意义 [RR=0.79,95%CI(0.65, 0.97) P< 0.05]；患者在应用艾曲波帕及罗米司亭后出血事件发生率低于安慰剂组(22.4% /32.0%),但两组差异无统计学意义[RR=0.71,95% CI(0.43,1.17), P>0.05]；严重出血事件发生率TPO受体激动剂组低于安慰剂组(5%/11.5%),且两组差异有统计学意义[RR=0.45, 95% CI(0.23,0.89), P<0.05]。结论:TPO受体激动剂在骨髓增生异常综合征中有较好的疗效,治疗后血小板反应率高于安慰剂组,血小板输注率低于安慰剂组。

（2）免疫调节及免疫抑制治疗

①免疫调节治疗：来那度胺为输血依赖的伴有del (5q) ± 1 种其他异常（除-7/7q-外）的较低危组MDS患者的一线治疗（1A），推荐剂量为每天10mg，服用3周停用1周。对于输血依赖不伴有del (5q) 的较低危组MDS患者，来那度胺联合EPO效果优于来那度胺单药（1B）。

证据描述：一项3期随机、双盲、安慰剂对照研究^[26]，评估了来那度胺治疗输血依赖的MDS- del (5q) 患者的疗效及安全性，共纳入205 例患者，采用来那度胺10 mg/天 服用21天/4周或5 mg/天 服用28天，与安慰剂相比，摆脱输血依赖的患者显著增多 (56.1% vs 42.6% vs 5.9%; P < 0.001)。一项meta分析^[27]，评价来那度胺治疗伴或不伴del (5q) 低

危MDS的疗效及安全性，纳入17个研究（2160例患者），红系血液学总反应率58%（95% CI 43-74%），细胞遗传学缓解率44%（95% CI 19-68%）。伴del（5q）患者血液学应答率及遗传学缓解率均显著高于不伴del（5q）的患者。来那度胺显著提高了患者OS,且降低了del（5q）患者AML转化风险。一项3期随机对照研究^[28]，纳入131例rhEPO治疗失败的输血依赖低危MDS不伴del(5q)患者，采用来那度胺单药或来那度胺联合rhEPO治疗4疗程后红系应答率分别为23.1%和39.4%（P=0.044）。

②免疫抑制治疗（IST）：包括环孢菌素A和抗胸腺细胞球蛋白（ATG），可改善低危MDS患者贫血或血小板减少（2B）。

证据描述：一个大型国际MDS患者队列中，研究了与免疫抑制治疗（IST）相关的结果和受益预测因素^[29]。数据收集自美国和欧洲的15个中心，根据2006年MDS国际工作组的标准，评估了包括红细胞（RBC）输血独立性（TI）在内的反应，并通过Kaplan-Meier方法估计了总生存期（OS）。Logistic回归模型估计了反应和TI的几率，Cox比例危险模型估计了OS的危险比。我们确定了207名接受IST治疗的MDS患者，不包括类固醇单药治疗。最常见的IST方案是抗胸腺细胞球蛋白（ATG）加泼尼松（43%）。总反应率（ORR）为48.8%，包括11.2%（95%置信区间[CI]，6.5%-18.4%）达到完全缓解，30%（95%CI，22.3%-39.5%）达到RBC TI。中位OS为47.4个月（95%CI，37-72.3个月），达到反应或TI的患者的OS更长。

（3）小分子抑制剂

转化生长因子β抑制剂罗特西普（Luspatercept）：治疗输血依赖的低危MDS红细胞应答率63%，在MDS-RS或携带SF3B1突变的患者疗效更佳。（1A）。

证据描述：一项随机、双盲、安慰剂对照3期临床试验，评价了EPO难治或预计无效的输血依赖的低危MDS伴环形铁粒幼细胞患者接受罗特西普治疗的疗效，共纳入229例患者2:1随机入组，和安慰剂对照相比，分别有38%和13%患者摆脱输血持续8周以上（P<0.001）^[30]。

（4）去甲基化药物（hypomethylating agents, HMAs)

去甲基化药物阿扎胞苷（azacitidine）可以改善无效造血、提高血红蛋白水平。（1A）。

证据描述：一项meta分析^[31]，评估了阿扎胞苷治疗输血依赖的低危MDS（92.3%为非del（5q））的疗效，纳入2000-2015期间7项研究233例患者，结果显示，治疗反应率达81.1%（95%置信区间[CI]，51.4%-94.6%）。

（5）去铁治疗

一般在HGB<60 g/L 或伴有明显贫血症状时可给予红细胞输注。患者为老年、机体代偿能力受限、需氧量增加时，建议血红蛋白 ≤ 80 g/L 时给予红细胞输注。血小板 $< 10 \times 10^9/L$ 或有活动性出血时，可给予血小板输注。较低危 MDS患者，预计寿命>1年，输血依赖（总量超过80 U）、血清铁蛋白 $\geq 1000 \mu\text{g/L}$ ，或出现铁过载表现时，建议接受祛铁治疗。（1A）。

证据描述：一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验，纳入225例铁过载的低危MDS患者，采用地拉罗司去铁治疗，与安慰剂对照，中位EFS延长约1年^[32]。一项来自14项研究7242例MDS患者的meta分析显示，去铁治疗可以降低死亡率（HR 0.57；95%CI 0.44-0.70；P<0.001）；降低白血病转化风险（HR 0.70；95%CI 0.52-0.93；P=0.016）^[33]。

（二）较高危组MDS患者的治疗

较高危组MDS进展为白血病风险高，生存期短，治疗目标是延缓疾病进展、延长生存期或治愈。

（1）异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）

allo-HSCT是目前唯一能根治MDS的方法。体能状况良好、相对年轻的患者均应评估移植可行性，但MDS患者往往因高龄、合并症多而限制其实施。（1A）。

证据描述：作者^[34]用meta分析评估比较去甲基化方案与其它方案对MDS患者的有效性。检索到5436篇中英文文献,共4071例MDS患者。发表年限介于2002年至2020年12月。涉及比较的治疗方案共计10种。纳入以OS为观察终点的研究有20个(n=2772),其中以HR及95%CI为效应量指标的研究有11个(n=1879),以二分类数据为效应量指标的研究有5个(n=496),以中位生存时间为效应量的研究有4个(n=397)。以AZA为公共参照，结果显示：除异基因造血干细胞移植（Allo-HSCT）优于阿扎胞苷（AZA），其余治疗措施与AZA比较差异无统计学意义。

（2）去甲基化药物（HMAs)

HMAs可作为非移植候选者的首选治疗。阿扎胞苷推荐剂量为75mg/m²/d 皮下注射共7天，28天为1个疗程。地西他滨推荐剂量为20mg/m²/d，静脉输注共5天，28天为1个疗程。（1B）。

证据描述：一项3期、国际多中心、平行对照、开放标签试验^[35]，将358例高危MDS患者接受阿扎胞苷治疗与常规治疗（最佳支持治疗、低剂量阿糖胞苷或强化疗）相比，阿扎胞苷组中位总生存期延长（24.5个月 vs 15.0个月），2年OS提高（50.8% vs 26.2%，p<0.0001）。

（3）低剂量去甲基化联合化疗

低剂量地西他滨联合低剂量CAG化疗方案有利于改善老年中高危MDS患者血常规指标,延长总生存期及无进展生存期。(2B)

证据描述: 作者^[36]回顾性分析103例老年中高危MDS患者的临床资料,根据治疗方案分为对照组(n=45)和观察组(n=58)。对照组采取低剂量CAG化疗方案治疗,观察组在对照组的基础上联合低剂量地西他滨(10 mg/m²/d)治疗,28 d为1个疗程,连续治疗2个疗程后,比较两组患者的治疗效果及不良反应发生情况。结果:治疗后,观察组患者的客观有效率(ORR)高于对照组(82.76% vs 64.44%,P<0.05)。治疗后,两组血小板计数、血红蛋白水平均高于治疗前(P<0.05),且观察组高于对照组(P<0.05)。两组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。观察组患者的总生存期、无进展生存期分别为28(12~38)个月、22(8~35)月,高于对照组的21(9~33)个月、15(6~25)个月。Kaplan-Meier生存分析结果也显示,观察组患者生存情况好于对照组(P<0.001)。结论:低剂量地西他滨联合低剂量CAG化疗方案有利于改善老年中高危MDS患者血常规指标,延长总生存期及无进展生存期,且未增加不良反应的风险。

13 MDS中西医结合分层治疗方案

推荐意见:

(一) MDS较低危组

包括IPSS评分低危、中危-1; WPSS评分极低危、低危、中危; IPSS-R评分极低危、低危、中危。

(1) 无临床症状、骨髓原始细胞<5%, 无不良细胞遗传学异常: 主要以中医治疗, 解毒化瘀与补益扶正相结合。(1A)

解毒化瘀: 选择口服雄黄及其含雄黄复方制剂包括青黄散、复方青黄散、复方青黛片、定清片等。

补益扶正: 根据虚证分型, 辨证论治。①气阴两虚证: 神疲乏力、面色无华、少气懒言、口干、无心烦热、自汗或盗汗, 重者皮肤紫斑、衄血或便血, 舌质淡, 苔少或无, 脉细数或虚无力(软、濡、弱等)。治法: 益气养阴: 益气养阴可用生脉饮合大补元煎加减, 常用药物有: 太子参、麦门冬、五味子、生地黄、山茱萸、女贞子、枸杞子、白芍、天冬、黄芪、当归等。②脾肾两虚证: 食欲减退、食后腹胀、面色苍白或萎黄、畏寒怕冷、腰膝酸软、大便溏泄, 重者皮肤紫斑、衄血或便血, 舌淡胖有齿痕, 苔滑, 脉沉细或迟无力。治法: 健脾补肾、解毒化瘀。方药: 健脾补肾可用六味地黄丸合香砂六君子, 常用药物有: 熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓、木香、砂仁、太子参、炒白术、炙甘草等。

证据描述：作者^[37]系统评价了雄黄及其复方治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的临床疗效及安全性。方法：全面检索雄黄及其复方治疗MDS的研究文献，筛选合格文献，采用Stata10.0软件对纳入文献中的数据进行系统分析与评价。结果：共纳入5篇完全随机对照研究，meta分析结果显示，试验组的总有效率明显高于对照组[RR= 1.19,95% CI (1.05,1.35), P=0.01]，但完全缓解率两组间未见有明显差异。纳入17篇单组率研究，Meta分析结果显示，合并后雄黄及其复方治疗MDS的总有效率为86.0%[95% CI (0.82,0.89), P=0.000]；完全缓解率为7.0%[95% CI(0.04,0.09),P=0.000]；不良反应率为4.0%[95% CI(0.01, 0.06), P=0.001]。结论：雄黄及其复方治疗MDS，具有较好的疗效和较低的不良反应率。

2011年国家中医药管理局发布的《24个专业105个病种中医临床路径》^[6]及《24个专业105个病种中医诊疗方案》^[7]、《骨髓增生异常综合征中西医结合诊疗专家共识（2018年）》^[9]、《髓毒劳（骨髓增生异常综合征）中医临床实践指南（2019）》^[10]与英文版《Clinical Practice Guideline of Sui Du Lao (Myelodysplastic Syndrome)（2019）》^[11]，均推荐了上述诊疗方案。

（2）有症状（贫血、血小板减少或中性粒细胞减少或原始细胞增多）：中西医结合治疗。

在西医支持治疗（输血、EPO、G-CSF）情况下，中医解毒化瘀与补益扶正相结合，解毒化瘀与补益扶正的方案同前，（1A）。在西医去甲基化药物（地西他滨、阿扎胞苷）情况下，中医补益扶正，补益扶正的方案同前。还可选择中成药如益髓颗粒、再造生血胶囊。（1A）

证据描述：作者^[38]检索1978年至2015年国内发表的中西医结合治疗MDS的相关文献，共检索出相关文献489篇，最终有13篇文献1006例患者纳入meta分析，其中中西医结合组（治疗组）患者546例，单纯的西医组（对照组）患者460例。发现中西医结合治疗骨髓增生异常综合征对比单纯西医治疗组在总有效率上占有优势，有统计学差异[合并OR=3.62, 95%CI (2.69-4.88)，OR合并假设检验Z=8.45, P<0.00001]；且在改善外周血细胞计数（白细胞、血红蛋白、血小板）上比较单纯西医治疗组而言效果更好。

作者^[39]采用随机双盲、安慰剂对照的研究方法，将48例低危、中危I型MDS患者随机分为治疗组与对照组，各24例。治疗组在医治疗基础上加用益髓颗粒，1袋/次，2次/d；对照组在西医治疗基础上加用安慰剂，1袋/次，2次/d。连续治疗8周。结果显示，治疗后治疗组血红蛋白(Hb)水平升高且高于对照组(P < 0.05)，症状总有效率高于对照组(P < 0.01)，症状总积分下降且低于对照组(P < 0.05)。

作者^[40]采用随机对照、多中心方式筛选全国6家三级甲等中医医院MDS低危患者117例，最终纳入有效病例98例，其中治疗组69例、对照组29例。治疗组予再造生血胶囊，

每次5粒，每日3次，口服；对照组予复方皂矾丸，每次8粒，每日3次，口服。治疗期间2组延续既往基础治疗，随症支持治疗。连续治疗3个月。结果显示：与本组治疗前比较，治疗组治疗后红细胞、血红蛋白明显升高（ $P<0.01$ ），红细胞平均体积明显下降（ $P<0.05$ ），对照组中性粒细胞绝对值计数水平升高（ $P<0.05$ ）。

（二）MDS较高危组：

包括IPSS评分中危-2、高危；WPSS评分高危、极高危；IPSS-R评分中危、高危、极高危。

（1）年龄 ≤ 60 岁、且体能良好：采取中西医结合治疗。

在西医化疗或去甲基化治疗（地西他滨、阿扎胞苷等）情况下，中医补益扶正，辨证论治，方案同前。（1A）。

证据描述：作者^[38]检索1978年至2015年国内发表的中西医结合治疗MDS的相关文献，共检索出相关文献489篇，最终有13篇文献1006例患者纳入meta分析，其中中西医结合组（治疗组）患者546例，单纯的西医组（对照组）患者460例。发现中西医结合治疗骨髓增生异常综合征对比单纯西医治疗组在总有效率上占有优势，有统计学差异[合并OR=3.62，95%CI（2.69-4.88），OR合并假设检验Z=8.45， $P<0.00001$]；且在改善外周血细胞计数（白细胞、血红蛋白、血小板）上比较单纯西医治疗组而言效果更好。

（2）年龄 > 65 岁或体能不良：中西医结合治疗。

西医用支持治疗（输血、EPO、G-CSF）情况下，中医解毒化瘀与补益扶正相结合，解毒化瘀与补益扶正的方案同前，（1A）。西医用去甲基化药物（地西他滨、阿扎胞苷）情况下，中医补益扶正，补益扶正的方案同前。（1A）

证据描述：作者^[38]检索1978年至2015年国内发表的中西医结合治疗MDS的相关文献，共检索出相关文献489篇，最终有13篇文献1006例患者纳入meta分析，其中中西医结合组（治疗组）患者546例，单纯的西医组（对照组）患者460例。发现中西医结合治疗骨髓增生异常综合征对比单纯西医治疗组在总有效率上占有优势，有统计学差异[合并OR=3.62，95%CI（2.69-4.88），OR合并假设检验Z=8.45， $P<0.00001$]；且在改善外周血细胞计数（白细胞、血红蛋白、血小板）上比较单纯西医治疗组而言效果更好。

作者^[39]采用随机双盲、安慰剂对照的研究方法，将48例低危、中危I型MDS患者随机分为治疗组与对照组，各24例。治疗组在医治疗基础上加用益髓颗粒，1袋/次，2次/d；对照组在西医治疗基础上加用安慰剂，1袋/次，2次/d。连续治疗8周。结果显示，治疗后治疗组血红蛋白(Hb)水平升高且高于对照组（ $P < 0.05$ ），症状总有效率高于对照组（ $P < 0.01$ ），症状总积分下降且低于对照组（ $P < 0.05$ ）。

14 pre-MDS的中西医结合治疗方案

推荐意见:

pre-MDS是可能发展为MDS的一系列前驱疾病的统称，即尚未达到MDS的最低诊断标准，但具有外周血细胞减少或异常单克隆造血证据等MDS的早期临床或分子遗传学特征。具体包括：潜质未定的克隆性造血（clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP）、意义未明的特发性血细胞减少症（idiopathic cytopenia of undetermined/uncertain significance, ICUS）、意义未明的克隆性血细胞减少症（clonal cytopenia of undetermined significance, CCUS）。

（1）早期：中医治疗为主。

中医治疗：补益扶正，补益扶正的方案同前。（1B）

证据描述：pre-MDS早期，包括CHIP。从中医病机来看，pre-MDS处于“邪毒内蕴、伏于骨髓”的阶段，尚未完全进展为“髓毒劳”，属于正气不足，邪毒未盛。治疗以补益扶正为主，益气养阴或补益脾肾。中医辨证分型及诊疗方案，参照2011年国家中医药管理局发布的《24个专业105个病种中医临床路径》^[6]及《24个专业105个病种中医诊疗方案》^[7]、《骨髓增生异常综合征中西医结合诊疗专家共识（2018年）》^[9]、《髓毒劳（骨髓增生异常综合征）中医临床实践指南（2019）》^[10]与英文版《Clinical Practice Guideline of Sui Du Lao (Myelodysplastic Syndrome)（2019）》^[11]。

（2）中后期

中医治疗：中医解毒化瘀与补益扶正相结合。解毒化瘀与补益扶正的方案同前。（1B）

证据描述：pre-MDS中后期，包括ICUS和CCUS。此时主要临床表现为外周血细胞减少，是由于邪毒伏髓造成骨髓的形质损害，从而引起血液的生化异常。治疗应当补益扶正与解毒化瘀兼顾。中医辨证分型及诊疗方案，参照2011年国家中医药管理局发布的《24个专业105个病种中医临床路径》^[6]及《24个专业105个病种中医诊疗方案》^[7]、《骨髓增生异常综合征中西医结合诊疗专家共识（2018年）》^[9]、《髓毒劳（骨髓增生异常综合征）中医临床实践指南（2019）》^[10]与英文版《Clinical Practice Guideline of Sui Du Lao (Myelodysplastic Syndrome)（2019）》^[11]。

15 MDS使用含雄黄中药制剂的方法

推荐意见:

（1）口服雄黄起始剂量：从每日0.05~0.1g开始。（2）口服雄黄的有效血砷浓度：起始有效血砷浓度20 μg/L，但血砷浓度>50 μg/L时并未增加疗效。（3）口服雄黄剂量的调整：由于患者胃肠道吸收的个体性差异，可根据血砷浓度适当增加雄黄剂量。在监

测血砷浓度的情况下，对血砷浓度不足者逐渐增加雄黄剂量，增加的雄黄剂量不超过0.1 g/日，雄黄最大剂量不超过0.3 g/日。（5）口服雄黄注意事项：雄黄属于砷剂，入丸散剂，口服雄黄时不与其他砷剂（包括口服与静脉）同时使用。应在有经验的医生指导下使用，严格按照医生的处方或医嘱服用。口服雄黄复方中配伍不同的药物，可能影响胃肠道对雄黄中砷的吸收，导致血砷浓度的变化（1B）。

证据描述：口服雄黄的使用剂量及调整，参考了4项病例对照研究（样本量合计n=440）^[41-44]，结果显示，血砷浓度与疗效相关，治疗有效组血砷浓度 $[(33.48\pm 12.56) \mu\text{g/L}]$ 高于无效组 $[(21.46\pm 6.00) \mu\text{g/L}]$ （ $P=0.035$ ）。将血砷浓度 $<20 \mu\text{g/L}$ 的患者随机分为2组，对照组维持雄黄剂量不变，试验组逐渐增加雄黄剂量至血砷浓度 $\geq 20 \mu\text{g/L}$ ，结果显示，试验组治疗后血砷浓度显著高于对照组（ $P<0.05$ ），试验组血液学进步率显著高于对照组（ $P<0.05$ ），提示达到有效血砷浓度是雄黄及其复方治疗有效的关键因素。含痛泻药方的雄黄复方可通过减少患者腹泻等不良反应，提高血砷浓度（ $P=0.02$ ）。

16 MDS使用含雄黄中药制剂的安全性监测及应急处理方案

推荐意见：

（一）安全性监测

（1）常见的临床不良反应症状：胃脘不适、恶心纳差、腹痛腹泻、四肢麻木、皮肤角化、皮肤瘙痒、面部浮肿等；（2）血砷浓度监测。（3）脏器功能监测：心、肝、肾功能。贫血、低血钾、低血镁以及低体质状况可能影响机体对雄黄的耐受，甚至加重不良反应的发生。（1B）。

证据描述：研究发现^[45, 46]，雄黄及其复方临床应用常见的不良反应症状包括胃脘不适、恶心纳差、腹痛腹泻、四肢麻木、皮肤角化、皮肤瘙痒、面部浮肿等。根据4项病例对照研究（样本量合计n=440）^[41-44]，雄黄及其复方的有效血砷浓度在20~50 $\mu\text{g/L}$ ，更高的血药浓度并不能增加疗效，提示在有条件的情况下，应检测血砷浓度进行安全性监测。

（二）应急预案

当出现以急性胃肠炎、意识障碍、肝肾功能损害、周围神经系统损害等为主要临床表现的急性或亚急性砷中毒时，可采用以下应急预案：（1）中药：甘草30g、绿豆30g、或防己30g，煎汁频服。（2）西药：二巯基丙磺酸钠，每次5mg/kg，肌肉注射，第1日3~4次，第二日2~3次，以后每日1~2次，连用7日。（1B）。

证据描述：应急预案方面，甘草、绿豆、防己据古籍记载具有解雄黄毒性的作用，疗效已在动物实验中得到证实^[47-49]，但缺乏更多的临床应用证据。二巯基丙磺酸钠为2010年

卫生部《重金属污染诊疗指南（试行）》中处置砷中毒的推荐药物^[50]，使用二巯基丁二酸钠或二巯基丙磺酸钠可防治砷中毒^[51]。

17 MDS中西医结合治疗的疗效评价标准

推荐意见：采取病证结合模式。（1A）

（一）西医疾病疗效标准：

采用MDS国际工作组（International Working Group, IWG）2006年标准。见表12。

表12 MDS国际工作组（IWG）疗效标准

类别	疗效标准（疗效必须维持≥4周）
完全缓解	骨髓：原始细胞≤5%且所有细胞系成熟正常 ^a 应注明持续存在的血细胞发育异常 ^a 外周血： HGB≥110 g/L ANC≥1.0×10 ⁹ /L PLT≥100×10 ⁹ /L 原始细胞为0
部分缓解	外周血绝对值必须持续至少2个月 其他条件均达到完全缓解标准（凡治疗前有异常者）， 但骨髓原始细胞仅较治疗前减少≥50%，但仍>5% 不考虑骨髓细胞增生程度和形态学
骨髓完全缓解	骨髓：原始细胞≤5%且较治疗前减少≥50% 外周血：如果达到血液学改善（HI），应同时注明
疾病稳定	未达到部分缓解的最低标准但至少8周以上无疾病进展证据
血液学改善（疗效必须维持≥8周）	
红系反应 （治疗前HGB<110 g/L）	HGB升高≥15 g/L 红细胞输注减少，与治疗前比较，每8周输注量至少减少4 U；仅治疗前HGB≤90 g/L且需红细胞输注者才纳入红细胞输注疗效评估
血小板反应 （治疗前PLT<100×10 ⁹ /L）	治疗前PLT>20×10 ⁹ /L者，净增值≥30×10 ⁹ /L或从<20×10 ⁹ /L增高至>20×10 ⁹ /L且至少增高100%
中性粒细胞反应 （治疗前ANC<1.0×10 ⁹ /L）	增高100%以上和绝对值增高>0.5×10 ⁹ /L
治疗失败	治疗期间死亡或病情进展，表现为血细胞减少加重、骨

完全缓解或部分缓解后复发	<p>髓原始细胞增高或较治疗前发展为更进展的FAB亚型</p> <p>至少有下列1项：</p> <p>骨髓原始细胞回升至治疗前水平</p> <p>ANC或PLT较最佳疗效时下降50%或以上</p> <p>HGB下降≥ 15 g/L或依赖输血</p>
血液学改善后进展或复发 ^a	<p>至少有下列1项：</p> <p>ANC或PLT较最佳疗效时下降$\geq 50\%$</p> <p>HGB下降≥ 15 g/L</p> <p>依赖输血</p>
细胞遗传学反应	<p>完全缓解：染色体异常消失且无新发异常</p> <p>部分缓解：染色体异常细胞比例减少$\geq 50\%$</p>
疾病进展	<p>原始细胞$< 5\%$者：原始细胞增加$\geq 50\%$达到5%</p> <p>原始细胞$5\% \sim 10\%$者：原始细胞增加$\geq 50\%$达到10%</p> <p>原始细胞$10\% \sim 20\%$者：原始细胞增加$\geq 50\%$达到20%</p> <p>原始细胞$20\% \sim 30\%$者：原始细胞增加$\geq 50\%$达到30%</p> <p>下列任何一项：</p> <p>ANC或PLT较最佳缓解/疗效时下降$\geq 50\%$</p> <p>HGB下降≥ 20 g/L</p> <p>依赖输血</p>
生存	<p>结束时点：</p> <p>总体生存：任何原因死亡</p> <p>无事件生存：治疗失败或任何原因死亡</p> <p>无进展生存：病情进展或死于MDS</p> <p>无病生存：至复发时为止</p> <p>特殊原因死亡：MDS相关死亡</p>

注：a 在没有如感染、重复化疗疗程、胃肠出血、溶血等其他情况的解释

（二）中医证候疗效评价标准：

采用尼莫地平评价法，计算公式： $[(治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分] \times 100\%$ 。临床痊愈：中医临床症状、体征完全消失，证候积分减少 $\geq 95\%$ ；显效：中医临床症状、体征明显改善，证候积分减少 $70\% \sim 94\%$ ；有效：中医临床症状、体征均有好转，证候积分减少 $69\% \sim 30\%$ ；无效：中医临床症状、体征均无明显改善，甚或加重，证候积分减少 $< 30\%$ 。

证据描述：目前尚无统一的中西医结合疗效评价方法。何浩强等^[52]研究认为，病证结合模式更符合现代医学背景下的中医疗效评价，以疾病特有的中医证候表现改变来反映疗效，在保证对疾病疗效客观评价的基础上，又能体现中医药的独特功效。

18 诊疗流程图

(一) MDS较低危组治疗路径：根据2020年ESMO临床实践指南^[14]建议，见图1。

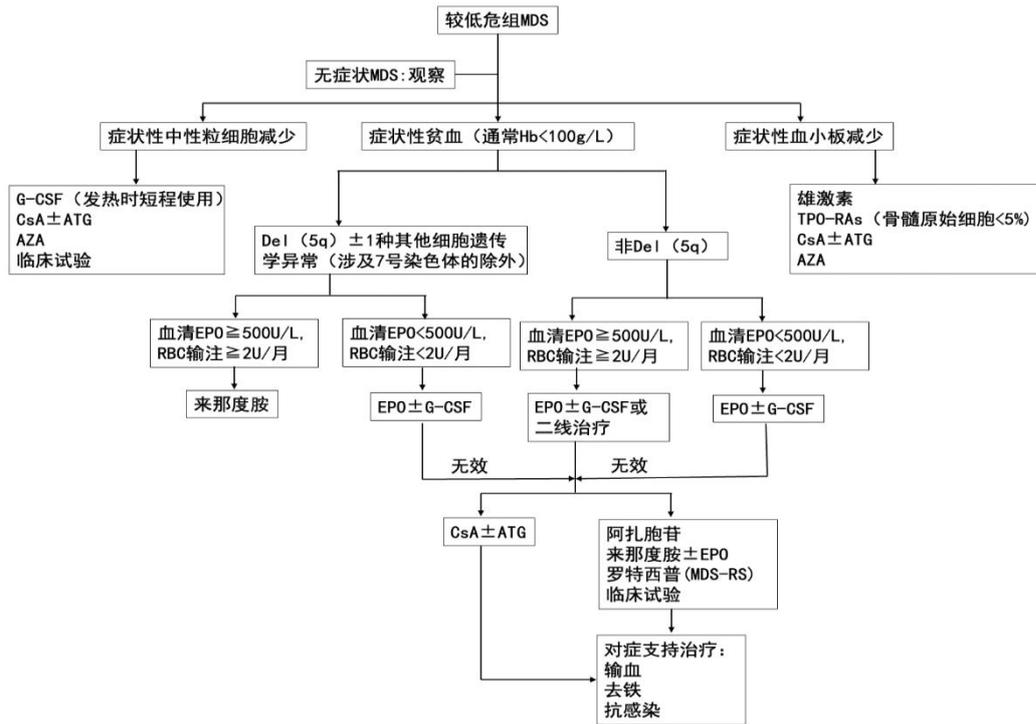


图1 MDS较低危组治疗路径

(二) MDS较高危组治疗路径：根据骨髓增生异常综合征中国诊断及治疗指南（2019年版）^[12]以及2020年ESMO临床实践指南^[14]建议，见图2。

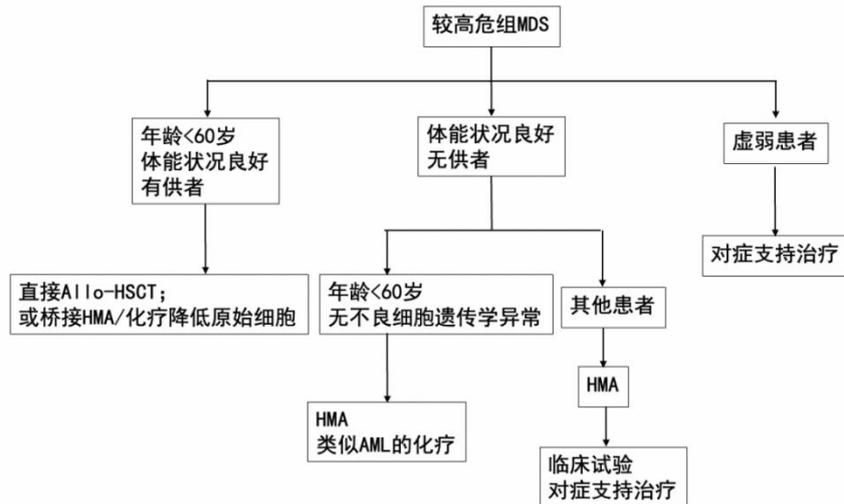


图2 MDS较高危组治疗路径

(三) MDS中西医结合治疗路径，见图3。

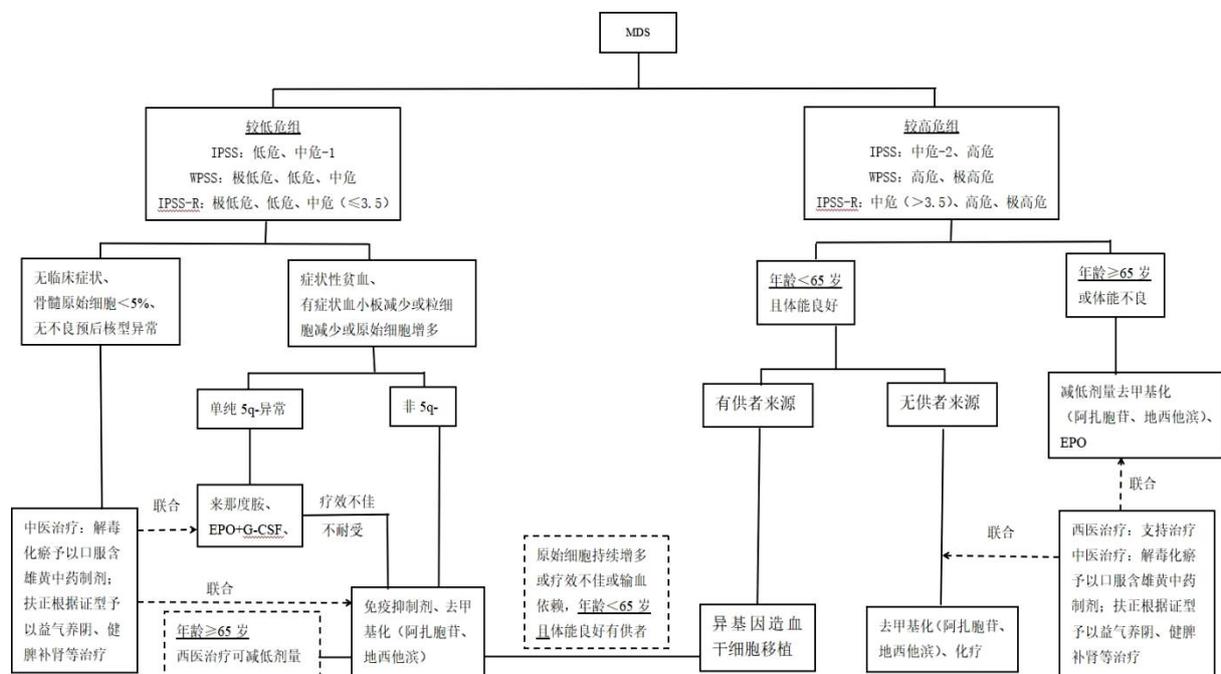


图3 MDS患者的中西医结合治疗路径

编制方法

一、编制原则

本共识由中国中西医结合学会团体标准立项。由中国中医科学院西苑医院胡晓梅教授牵头，以中国中西医结合学会血液学专业委员会《骨髓增生异常综合征中西医结合诊疗专家共识（2018年）》为基础，根据国际国内MDS的最新进展，以临床问题为导向，遵循循证医学原则，科学评价中西医结合在治疗骨髓增生异常综合征的特点、优势、地位和发展趋势，规范MDS中西医结合诊断、治疗以及预后管理。

二、编制过程

组织在MDS领域具有丰富临床经验以及具有制定指南/共识经验的中医、西医血液病医务人员，成立起草工作组，通过文献检索，对文献进行筛选、资料提取，构建临床问题，广泛征集专家意见，以增强其实用性和有效性，起草《骨髓增生异常综合征（肿瘤）中西医结合诊疗指南》（初稿）。成立审稿专家组，根据专家审稿意见进行修订，形成《骨髓增生异常综合征（肿瘤）中西医结合诊疗指南》（修改稿）。再成立外部评审小组，以确保制定过程的透明度和严谨性，根据评审意见进行修改，形成《骨髓增生异常综合征（肿瘤）中西医结合诊疗指南》（草案）。按照GB/T1.1—2020《标准化工作导则第1部分：标准的结构和编写》规则，进一步修改草案，再经过全国中西医结合标准化委员会专家评审，最终形成《骨髓增生异常综合征（肿瘤）中西医结合诊疗指南》。

三、推荐意见形成过程

基于高质量的循证医学证据，以确保其内容的科学性和可靠性。根据研究设计，进行质量评价，确定证据等级，经过专家讨论会，根据证据的质量，干预措施的利弊平衡，形成证据综合报告，最终形成推荐意见。

四、证据等级标准和推荐强度

本指南中的证据等级，根据GRADE分级修订，参照目前国际通用的评价证据体的GRADE方法，有5项因素可影响随机对照试验的证据级别，证据体初始得分为0分，于各因素中根据证据体的风险严重程度降低1-2分。通过累计5项因素中证据体的所降低的总分，最终决定其证据级别，分为A（高质量）、B（中等质量）、C（低质量）、D（极低质量）4个级别，推荐强度分为强推荐和弱推荐2个级别（表1和表2）。

表1 GRADE影响证据级别的因素

降低因素	严重程度	降低等级
偏倚风险	严重	-1
不一致性		
不直接性		

不精确性	非常严重	-2
发表偏倚		

表2 推荐意见的证据等级及推荐等级

级别	详细说明
证据级别	
A高质量	非常确信真实的效应值接近效应估计值
B中等质量	对效应估计值我们有中等程度的信心:真实值有可能接近估计值,但仍存在二者大不相同的可能性
C低质量	我们对效应估计值的确信程度有限:真实值可能与估计值大不相同
D极低质量	我们对效应估计值几乎没有信心:真实值很可能与估计值大不相同
推荐强度	
1强推荐	充分考虑到了证据的质量和患者可能的预后情况及治疗成本而最终得出的推荐意见
2弱推荐	证据价值参差不齐推荐意见存在不确定性或推荐的治疗意见可能会有较高的成本疗效比等更倾向于较低等级的推荐

证据综合报告

质量评价							病例数		效果		质量	重要性
临床问题	研究设计	偏倚	不一致性	间接性	不精确性	其他考虑因素	干预	对照	相对(95% CI)	绝对(95% CI)		
最低诊断标准		未发现	不严重	不严重	不严重	无					++++高	重要
西医诊断方法		未发现	不严重	不严重	不严重	无					++++高	重要
中医证候要素	Meta	未发现	不严重	不严重	不严重	无					++++高	重要
FAB分型		未发现	不严重	不严重	不严重	无					++++高	重要
2016WHO分型		未发现	不严重	不严重	不严重	无					++++高	重要
2022WHO分型		未发现	不严重	不严重	不严重	无					++++高	重要
中医辨证分型	观察性	可能	不严重	不严重	不严重	无					++++较高	比较重要
IPSS		未发现	不严重	不严重	不严重	无					++++高	重要
WPSS		未发现	不严重	不严重	不严重	无					++++高	重要
IPSS-R		未发现	不严重	不严重	不严重	无					++++高	重要
IPSS-M		未发现	不严重	不严重	不严重	无					++++高	重要
中医预后评分系统	观察性	可能	不严重	不严重	不严重	无					++++中	比较重要
西医分层治疗												
较低危组												
EPO治疗	随机试验	未发现	不严重	不严重	不严重	无	86/130	44/130	HR 1.653 (0.999-2.736)		++++高	重要

G-CSF治疗	随机试验	未发现	不严重	不严重	不严重	无	53	57	HR 0.77 (0.48-1.24)		++++ 高	重要
雄激素治疗	观察性	可能	不严重	不严重	不严重	无	137				+++ 中	比较重要
TPO治疗	Meta	未发现	不严重	不严重	不严重	无	537	466	RR 0.79 (0.65-0.97)		++++ 高	重要
免疫调节治疗	随机试验+ Meta	未发现	不严重	不严重	不严重	无	2496		58% (43-74%)		++++ 高	重要
免疫抑制治疗	观察性	可能	严重	不严重	不严重	无	207		30% (22.3-39.5%)		++ 中	一般
小分子抑制剂	随机试验	未发现	不严重	不严重	不严重	无	153	76	38 (30-46)		++++ 高	重要
去甲基化药物	Meta	未发现	不严重	不严重	不严重	无	233		0.654 (0.567-0.734)		++++ 高	重要
去铁治疗	随机试验+ Meta	未发现	不严重	不严重	不严重	无	7467		HR 0.57 (0.44-0.70)		++++ 高	重要
较高危组												
allo-HSCT	Meta	未发现	不严重	不严重	不严重	无	4071		0.608 (0.394-0.938)		++++ 高	重要
去甲基化药物	随机试验(开放)	可能	不严重	不严重	不严重	无	179	179	HR 0.58 (0.43-0.77)		+++ 中	比较重要
低剂量去甲基化联合化疗	观察性	可能	严重	不严重	不严重	无	58	45			++ 中	一般
中西医结合分层治疗												
较低危组												
无临床症状、骨髓原始细胞<5%，无不良细胞遗传学异常												
中药(化疗解毒+补益扶正)	Meta 5篇 RCT	未发现	不严重	不严重	不严重	无	119	118	RR 1.19 (1.05-1.35)		++++ 高	重要
有症状(贫血、血小板减少或中性粒细胞减少或原始细胞增多)												
西医支持治疗+中药(化疗解毒+补益)	Meta 13篇 RCT	未发现	不严重	不严重	不严重	无	546	460	OR 3.62 (2.69-4.88)		++++ 高	重要

扶正)													
西医去甲基化+中药(补益扶正)	观察性	可能	不严重	不严重	不严重	无	24	24				+++ 较高	比较重要
MDS较高危组													
年龄≤60岁、且体能良好													
西医化疗或去甲基化+中药补益扶正		未发现	不严重	不严重	不严重	无	546	460	OR 3.62 (2.69- 4.88)			++++ 高	重要
年龄>65岁或体能不良													
西医支持治疗+中药(化疗解毒+补益扶正)	Meta 13篇 RCT	未发现	不严重	不严重	不严重	无	546	460	OR 3.62 (2.69- 4.88)			++++ 高	重要
西医去甲基化+中药(补益扶正)	观察性	可能	不严重	不严重	不严重	无	24	24				+++ 较高	比较重要
pre-MDS的中西医结合治疗													
早期													
中药(补益扶正)		未发现	不严重	不严重	不严重	无						++++ 高	重要
中后期													
中药(化疗解毒+补益扶正)		未发现	不严重	不严重	不严重	无						++++ 高	重要
使用含雄黄中药制剂的方法	观察性	可能	不严重	不严重	不严重	无	240	200				+++ 较高	比较重要
含雄黄中药制剂安全性监测	观察性	可能	不严重	不严重	不严重	无	240	200				+++ 较高	比较重要
含雄黄中药制剂应急预案		可能	不严重	不严重	不严重	无						+++ 较高	比较重要

五、标准条文说明与依据

1. 范围：本标准规定了骨髓增生异常综合征中西医结合临床实践基本要求。

2. 规范性引用文件：对本文件的应用是必不可少的。

3. 术语和定义：西医病名、中医病名、西医诊断与鉴别诊断、中医诊断与诊断要素、西医预后积分系统、中医预后评分系统、西医治疗路径与治疗方案、中西医结合治疗路径与治疗方案、含雄黄中药制剂的使用、疗效评价、结语。

4. 缩略语：缩略词对应的英文全称与中文全称。

6. 利益冲突声明：声明是否有利益冲突。

六、重大分歧意见的处理经过和依据

重大分歧意见的处理，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

本指南是对骨髓增生异常综合征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。

八、作为强制性标准或推荐性标准的建议

推荐性标准：《骨髓增生异常综合征（肿瘤）中西医结合诊疗指南》。

规范性文件（中医标准）

A1 骨髓增生异常综合征中医病名标准

骨髓增生异常综合征既没有中医传统的病名沿用，西医病名“骨髓增生异常综合征”也不能反映该病的本质，2008年中国中西医结合学会血液病专业委员会与中华中医药学会内科分会血液病专业组联合建议，命名为“髓毒劳”，其含义为：“髓”代表病位，“毒”代表病性，“劳”代表病状。

A2 骨髓增生异常综合征中医辨证分型标准

参照2011年国家中医药管理局第2批24个专业105个病种中医临床路径：髓毒劳（骨髓增生异常综合征）中医临床路径（P337）；髓毒劳（骨髓增生异常综合征）中医诊疗方案（P361）。

A2.1 气阴两虚，毒瘀阻滞证：面色无华，气短乏力，自汗或盗汗，五心烦热，重者衄血或便血，或皮肤紫斑，舌淡嫩苔少，脉虚大无力。

A2.2 脾肾两虚，毒瘀阻滞证：面色苍白或虚浮，纳呆便溏，腰膝酸软，畏寒怕冷，重者衄血或便血，或皮肤紫斑，舌淡胖苔水滑，脉沉细。

A2.3 热毒炽盛，毒瘀阻滞证：发热，汗多，常见衄血或便血，或皮肤紫斑，口干口苦，喜饮，大便干结，小便黄赤，舌红苔黄，脉洪数。

规范性文件（西医标准）

B1 骨髓增生异常综合征最低诊断标准

根据2016年及2022年世界卫生组织（WHO）指南更新，MDS的最低诊断标准

诊断依据

一、必要条件(须同时满足)

- 1) 持续(≥ 4 个月)一系或多系血细胞减少(若检出原始细胞增多或MDS相关细胞遗传学异常，可直接诊断MDS)
- 2) 排除其他可导致血细胞减少或病态造血的造血及非造血系统疾病

二、主要标准(满足2个必要条件和1个主要标准者，可诊断MDS)

- 1) 发育异常：骨髓涂片中任一系发育异常细胞比例 $\geq 10\%$
- 2) 环状铁粒幼红细胞占有核红细胞比例 $\geq 15\%$ ，或 $\geq 5\%$ 且同时伴有SF3B1突变
- 3) 原始细胞：骨髓涂片中达 $5\% \sim 19\%$ (或外周血涂片达 $2\% \sim 19\%$)
- 4) MDS诊断性染色体异常(常规核型分析或FISH)

三、辅助标准(对于满足必要条件、未达主要标准，但临床呈典型MDS表现者，如符合 ≥ 2 条辅助标准，诊断为疑似MDS)

- 1) 骨髓活检的形态学或免疫组化结果支持MDS
- 2) 骨髓的流式细胞术提示多个MDS相关表型异常，并提示红系和(或)髓系存在单克隆细胞群
- 3) 基因检测提示MDS相关基因突变，提示存在髓系细胞的克隆群体

注：血细胞减少的定义为：男性Hb $< 13\text{g/dL}$ 和女性Hb $< 12\text{g/dL}$ ，中性粒细胞绝对计数 $< 1.8 \times 10^9/\text{L}$ ，血小板 $< 150 \times 10^9/\text{L}$ （IV级推荐）。

规范性文件（缩略语）

缩略词	英文名称	中文名称
ALIP	abnormal localization of immature precursor	不成熟前体细胞异常定位
allo-HSCT	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	异基因造血干细胞移植
AML	acute myelogenous leukemia	急性髓系白血病
BSH	British Society for Haematology	英国血液病学会
CBM	China Biology Medicine disc	中国生物医学文献数据库
CCUS	Clonal cytopenias of undetermined significance	意义未明的克隆性血细胞减少症
CHIP	Clonal hematopoiesis of indeterminate potential	潜质未定的克隆性造血
CNKI	China National Knowledge Internet	中国知网
EPO	erythropoietin	重组人促红细胞生成素
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧洲肿瘤内科学会
FISH	Fluorescence in situ hybridization	荧光原位杂交
G-CSF	granulocyte colony—stimulating factor	粒细胞集落刺激因子
HMA	hypomethylating agents	去甲基化药物
ICUS	idiopathic cytopenia of undetermined significance	意义未明的特发性血细胞减少症
IDUS	Idiopathic dysplasia of undetermined significance	意义未明的发育异常
IPSS	International Prognostic Scoring System	国际预后评分系统
IPSS-M	IPSS-Molecular	分子生物学国际预后评分系统
IPSS-R	Revised IPSS	修订国际预后积分系统
IWG	International Working Group	国际工作组
MDA-PSS	MD Anderson Comprehensive Scoring System	MD安德森综合积分系统
MDS	myelodysplastic syndromes	骨髓增生异常综合征
MDS-EB	myelodysplastic syndromes with excess blasts	骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多
MICM	Morphology, Immunology, Cytogenetics, Molecularbiology	细胞形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	美国国立综合癌症网络
SCI	Web of Science	科学引文索引
WHO	World Health Organization	世界卫生组织
WPSS	WHO prognostic scoring system	WHO分型预后积分系统

参考文献

- [1] Scott BL, Deeg HJ. Myelodysplastic syndromes[J]. Annu Rev Med, 2010,61:345-358.
- [2] Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms[J]. Leukemia, 2022,36(7):1703-1719.
- [3] Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al. NCCN guidelines insights: myelodysplastic syndromes, version 3.2022[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022,20(2):106-117.
- [4] 赵文舒 戴敏. 骨髓增生异常综合征治疗现状[J]. 内科急危重症杂志, 2022,28(2):89-94.
- [5] 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.
- [6] 国家中医药管理局. 24个专业105个病种中医临床路径[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011:337.
- [7] 国家中医药管理局. 24个专业105个病种中医诊疗方案[M]. 北京:中国中医药出版社, 2011:361.
- [8] 李晓靖 周永明. 中医药治疗骨髓增生异常综合征的研究进展[J]. 中国中医急症, 2021, 30(11): 2052-2055.
- [9] 中国中西医结合学会血液学专业委员会骨髓增生异常综合征专家委员会. 骨髓增生异常综合征中西医结合诊疗专家共识 (2018年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2018,38(8):914-920.
- [10] 世界中医药学会联合会血液病专业技术标准审定委员会. 髓毒劳(骨髓增生异常综合征)中医临床实践指南[J]. 国际中医中药杂志, 2019,41(4):323-326.
- [11] Committees of Professional and Technical Standards of Hematology of World Federation of Chinese Medicine Societies. Clinical Practice Guideline of Sui Du Lao (Myelodysplastic Syndrome)[J]. World Journal of Integrated traditional and western Medicine, 2019, 5(4):1-6.
- [12] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)[J]. 中华血液学杂志, 2019,40(2):89-97.
- [13] 国家卫生健康委员会. 骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多 (MDS-EB) 诊疗指南 (2022年版). 2022-04-11发布 (国卫办医函(2022)104号).
- [14] Fenaux P, Haase D, Santini V, et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2021,32: 142-156.
- [15] Ferrara F, Bernardi M. 2021 BSH guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes: a practical approach to a challenging disease[J]. Br J Haematol. 2021,194(2):235-237.
- [16] British Society for Haematology. British Society for Haematology guidelines for the diagnosis and evaluation of prognosis of adult myelodysplastic syndromes[J]. Br J Haematol. 2021,194(2):282-293.
- [17] Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al. NCCN Guidelines® Insights: Myelodysplastic Syndromes, Version 3.2022[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20 (2) : 106-117.
- [18] 刘晓娟, 顾任钧, 孙雪梅. 基于现代文献分析骨髓增生异常综合征的中医证型分布及用药规律[J]. 世界中西医结合杂志, 2020;15(10):1797-1800+1845.
- [19] 张文静, 王沁. 骨髓增生异常综合征患者诊断分型与中医证型的分布规律研究[J]. 辽宁中医杂志, 2020,47(12):126-129.
- [20] 龚燕冰, 倪青, 王永炎. 中医证候研究的现代方法学述评 (二) —中医证候的量化及数理统计方法[J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(1):5-8.

- [21] Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS[J]. *Leukemia*, 2018,32(12):2648-2658.
- [22] Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva EN, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes[J]. *Leukemia*, 2017,31(9):1944-1950.
- [23] Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996)[J]. *Blood*, 2009,114(12):2393-2400.
- [24] Choi EJ, Lee JH, Park HS, et al. Androgen therapy for patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and significant cytopenia: a retrospective study[J]. *Br J Haematol*. 2019,187(1):e4-e7.
- [25] 胡晓亮. TPO受体激动剂在骨髓增生异常综合征中疗效及安全性的meta分析[D]. 山西医科大学, 2017.
- [26] Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q[J]. *Blood*, 2011,118(14):3765-3776.
- [27] Lian XY, Zhang ZH, Deng ZQ, et al. Efficacy and Safety of Lenalidomide for Treatment of Low-/Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes with or without 5q Deletion: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *PLoS One*, 2016,11(11):e0165948.
- [28] Toma A, Kosmider O, Chevret S, et al. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion[J]. *Leukemia*, 2016,30(4):897-905.
- [29] Stahl M, DeVeaux M, de Witte T, et al. The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort[J]. *Blood Adv*, 2018,2(14):1765-1772.
- [30] Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2020,382(2):140-151.
- [31] Komrokji R, Swern AS, Grinblatt D, et al. Azacitidine in lower-risk myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of data from prospective studies[J]. *Oncologist*, 2018,23(2):159-170.
- [32] Angelucci E, Li J, Greenberg P, et al. Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients With Low- to Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial[J]. *Ann Intern Med*, 2020,172(8):513-522.
- [33] Liu H, Yang N, Meng S, et al. Iron chelation therapy for myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Exp Med*, 2020,20(1):1-9.
- [34] 玉斌. 去甲基化方案与其它方案治疗骨髓增生异常综合征的生存、有效性及安全性的网状Meta分析比较[D]. 暨南大学. 2021
- [35] 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.
- [36] 单坤生, 方雯丹, 陈丽红, 等. 低剂量地西他滨联合 CAG 化疗方案治疗老年中高危骨髓增生异常综合征的疗效及安全性[J]. *川北医学院学报*, 2021, 36(4):463-467.
- [37] 许婧娴, 张晨妍, 钱勤, 等. 雄黄及其复方治疗骨髓增生异常综合征的 Meta 分析[J]. *中医药导报*, 2020, 26(5):93-96,125.
- [38] 徐孟. 中西医结合治疗骨髓增生异常综合征的Meta分析[D]. 湖北中医药大学, 2018.
- [39] 李蕊白, 潘一鸣, 吴洁雅, 等. 益髓颗粒对低危、中危 I 型骨髓增生异常综合征患者贫血及相关症状的改善作用[J]. *北京中医药*, 2021,40(5):456-460.
- [40] 姚靓, 丁皓, 曾清, 等. 再造生血胶囊对骨髓增生异常综合征低危患者外周血象的影

- 响[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28 (1): 118-122.
- [41] 马俊丽, 曲文闻, 胡晓梅. 中药复方青黄散治疗骨髓增生异常综合征的克隆选择性与砷体内效应的相关性研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20 (6): 5-8.
- [42] 王月, 宋敏敏, 方苏, 胡晓梅. 复方青黄散治疗骨髓增生异常综合征的临床安全性分析[J]. 国际中医中药杂志, 2014, 36(12):1074-1077.
- [43] 邓中阳, 方苏, 王洪志, 等. 复方青黄散治疗骨髓增生异常综合征临床疗效、安全性以及与血砷浓度的相关性研究[J]. 白血病·淋巴瘤, 2017, 26(5):261-266.
- [44] 朱千曷, 邓中阳, 王明镜, 等. 含砷中药复方青黄散治疗骨髓增生异常综合征患者血砷浓度及临床安全性分析[J]. 国际中医中药杂志, 2017, 39(11):976-980.
- [45] Hu XM, Liu F, Ma R. Application and assessment of Chinese arsenic drugs in treating malignant hematopathy in China[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2010, 16 (4): 368-477.
- [46] 邓中阳, 王明镜, 胡晓梅. 口服雄黄治疗骨髓增生异常综合征概况[J]. 世界中医药杂志, 2015, 3 (1): 120-124
- [47] 杨丽红. 绿豆对砷中毒的解毒作用研究[J]. 亚太传统医药, 2010, 6(8):8-9.
- [48] 邓援, 姜良择. 解毒方对雄黄致小鼠砷中毒解毒作用的实验研究[J]. 环球中医药, 2009, 2(3):182-184.
- [49] 李祥华, 高林, 余万桂, 等. 粉防己碱对雄黄中毒大鼠尿砷血砷含量的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(24):2083-2086.
- [50] 卫办医政发〔2010〕171号: 卫生部办公厅关于印发《重金属污染诊疗指南(试行)》的通知.
- [51] 周霭祥. 青黄散治疗白血病的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(10): 582-583.
- [52] 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