

儿童血浆置换临床应用专家共识（完整版）

血浆置换(plasma exchange , PE)是重要的血液净化方法之一，通过置换原理，弃掉致病因子，同时补充新鲜血浆或人血白蛋白等物质。1914年 Abel 等[1]首次提出 PE 这一术语的概念，20 世纪 60 年代晚期，离心式 PE 分离器推出，1978 年 Tamai 等[2]首次提出使用膜式分离法，1981 年 Martini 首次报道 PE 用于治疗 1 例 8 岁肺出血肾炎综合征患儿。随着疾病发生机制的不断阐明，生物材料、技术的革新及临床实践，PE 治疗疾病的适应证逐渐扩大，1986 年美国血浆置换协会(American Society for Apheresis , ASFA)第 1 版特刊对疾病进行了分类，提出 PE 可用于治疗的疾病；随着研究逐渐增多，证据等级的提高，在 2016 年 ASFA 的 PE 指南[3]中，PE 已被应用于 87 种疾病，适应证 179 个，如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus , SLE)一种疾病对应重症狼疮和狼疮性肾炎 2 个适应证，尤其在非典型溶血尿毒综合征(atypical hemolytic uremic syndrome , aHUS)、中重度重症肌无力(myasthenia gravis ,MG)、吉兰 - 巴雷综合征(Guillain - Barre syndrome , GBS)、透析依赖的抗中性粒细胞胞质抗体(anti - neutrophil cytoplasmic antibodies , ANCA)相关急进性肾炎等疾病中作为一线辅助治疗手段，可以挽救生命。

迄今为止，国内外所发表的 PE 指南均针对成人制定，并无儿童 PE 临床应用指南或共识；我国儿童 PE 技术存在地区不均衡、治疗不足及过度应用共存的问题。为进一步规范 PE 在儿童中的应用，中国医师协会儿科医师分会血液净化专业委员会于 2016 年 10 月正式启动制定儿童 PE 临床应用共识，筛选 12 种疾病并在全中国开展 PE 应用情况调查，根据流行病学结果及现有的循证医学证据，专业委员会共经过 6 次讨论，最终选择 9 种疾病制定此共识。

1 PE 的原理

PE 本质上是对流，溶剂是血浆，溶质是电解质、氨基酸、白蛋白和免疫球蛋白。溶质的清除主要取决于筛选系数，系数为 1，表示溶质完全可以通过滤过膜进入到废液袋。以金宝 TPE2000 血浆分离器为例，白蛋白的筛选系数为 0.97，总蛋白为 0.92，小分子如钾、肌酐、碳酸氢盐的筛选系数为 1，因此 PE 疗法不仅可以清除体内中、小分子的物质，更重要的是清除大分子蛋白、免疫复合物等大分子物质，但小分子的清除远不及血液透析(hemodialysis, HD)和血液滤过(hemofiltration, HF)，对水负荷过重的情况也无改善作用。是否采用 PE 来清除致病性物质，需要考虑拟清除物质的相对分子质量大小、与蛋白的结合率、分布容积，还需考虑是否有更好的药物治疗(如 C5 单抗治疗 aHUS)、治疗花费及患者意愿。

PE 只能清除或补充血循环中的物质，不能清除固相中的物质，如膜辅助蛋白(membrane cofactor protein, MCP)是表达于细胞表面的跨膜蛋白，PE 不能补充正常的 MCP，也不能清除异常的 MCP[4]。

2 儿童 PE 的临床应用

2.1 ANCA 相关性血管炎(ANCA - associated vasculitis , AAV)

2.1.1 概述

血管炎是指以血管壁的炎症和纤维素样坏死为病理特征的一组异质性疾病，可累及各系统、器官的大动脉、中动脉、小动脉、毛细支气管及小静脉，临床表现复杂多样，且可交叉重叠，常累及的部位为皮肤、肾脏、肺、神经系统等。目前仍无非常明确的诊断标准，血清 ANCA 阳性是临床疑似 AAV 的血清学诊断标准。显微镜下型多血管炎 (microscopic polyangiitis, MPA)、肉芽肿性血管炎 (granulomatosis with polyangiitis, GPA, 既往称韦格纳肉芽肿)、嗜酸性肉芽肿性血管炎 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA, 既往称 Churg - Strauss 综合征)，这 3 种疾病的病理改变及临床特点相似，且血清 ANCA 阳性，因此这 3 种血管炎合称为 AAV。

2.1.2 治疗现状

2016 欧洲风湿病联盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 和欧洲透析与移植协会 (European Dialysis and Transplant Association, EDTA) 联合发布的 AAV 治疗推荐认为：对于威胁器官功能和生命的 AAV 诱导缓解期治疗，推荐糖皮质激素 (Glucocorticoid, GC) 联合环磷酰胺 (Cyclophosphamide, CTX) 或利妥昔单抗 (rituximab, RTX)；对于尚未发生器官功能受累的 AAV 诱导缓解治疗，推荐 GC 联合甲氨蝶呤或霉酚酸酯 [5]。

目前 PE 治疗儿童 AAV 的资料非常有限 [6]，儿童血液净化专业委员会组织就该疾病进行回顾性调查 (结果待发表)，12 家医院提供 33 例 AAV 患儿病历资料，其中 25 例进行 PE 或 PE 联合模式治疗，另外 6 例行 HD 治疗，2 例行连续肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy,

CRRT), 单次 PE 量 40 ~ 60 mL/kg , PE 次数 3 ~ 5 次 , 多数病例置换 3 次后临床表现、实验室指标明显缓解 , 68% 的患儿经 PE 治疗后好转。

根据现有循证医学证据[7,8,9]和上述结果提出推荐 PE 治疗 AAV 的指征：(1)急进性肾小球肾炎；(2)肾功能短期内迅速恶化；(3)活动性肺泡出血；(4)伴抗肾小球基膜(GBM)阳性。置换液为 5%白蛋白或血浆，活动性肺泡出血或其他出血倾向时可考虑使用新鲜血浆。每天置换 1 次，连续 3~5 d，其后再进行病情评估，延长间隔时间，确定治疗次数；必要时联合 HD 或 CRRT。

2.2 溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome , HUS)

2.2.1 概述

HUS 是一类以微血管性溶血性贫血、血小板减少和急性肾衰竭三联征为主要表现的综合征，分为典型 HUS 和 aHUS。典型 HUS 是肠道感染相关 HUS，病因为志贺毒素大肠杆菌引起的 HUS[Shiga(vero) - toxin(STx)HUS, STx - HUS]；aHUS 是指补体旁路调节蛋白异常，补体调节蛋白包括 H 因子、I 因子、B 因子、C3、MCP、血栓调节蛋白(THBD)及 H 因子相关蛋白(CFHR)等[10,11]。补体旁路调节蛋白异常的 aHUS 大多呈破坏性、进行性表现。若得不到及时治疗，25%死于急性期，约 50%进展为终末期肾病(end - stage renal disease , ESRD)[12]。

2.2.2 治疗现状

2.2.2.1 PE 治疗典型 HUS

典型 HUS 多数以腹泻(脓血便)及三联征为主要表现。主要见于产志贺毒素的细菌(主要为大肠杆菌 O157 : H7)感染所致。也有其他类型大肠杆菌、痢疾志贺菌或其他产志贺毒素微生物引起的暴发和散发病例报道[13]

。PE 可降低循环中各种细胞因子及志贺毒素的浓度，从而减少对内皮细胞的损伤，抑制补体旁路的过度激活，理论上具有可行性。但目前的研究显示，STx - HUS 患者血中未检测到游离志贺毒素，也无强有力的证据表明 PE 治疗可以使 STx - HUS 患者获益[14]。神经系统损害是 STx - HUS 预后不良的重要指标，有报道应用 PE 改善严重的神经系统症状的研究，缓解率约为 50%[15]。目前认为对于有严重的感染、脓毒症、严重肾损害、伴有严重神经系统症状的 STx - HUS 可以使用 PE，并个体化决策。

2.2.2.2 PE 治疗 aHUS

目前认为 aHUS 是由补体旁路途径过度激活所致。补体调节蛋白的异常分为先天性及获得性异常。先天性是指补体调节蛋白的基因缺陷[16]。获得性为抗 H 因子自身抗体的产生(FHAA)所致。感染、药物可能为诱因导致发病[17]。

PE 可有效去除自身抗体，并将循环中缺失或不足的补体调节因子置换入血液循环中。多项研究表明，PE 能够及时诱导抗 H 因子抗体相关 aHUS 的迅速缓解，对部分基因突变相关的 aHUS 也有一定作用。因此，可将 PE 作为抗 H 因子自身抗体相关 aHUS 的首选治疗。2016 年国际 aHUS 专家共识[18]将依库丽单抗作为首选治疗，但同时也指出延误治疗是 aHUS 预后不良的重要因素。因此，在无依库丽单抗情况下，一旦临床怀疑 aHUS，应首先开展经验性的血浆治疗，待志贺毒素、ADAMTS13、抗 H 因子抗体及基因等结果回报后，酌情调整治疗方案。

在 2016 年发布的关于 aHUS 国际共识中指出，对抗 H 因子抗体阳性患儿 PE 需联合免疫抑制剂治疗[18]

。依库丽单抗是人抗 C5 单克隆抗体，能够阻断补体级联反应，且不论是否合并基因突变，依库丽单抗均是有效的。但依库丽单抗在清除抗 H 因子自身抗体方面效果有限。因此，认为对 aHUS PE 及包含依库丽单抗在内的免疫抑制剂治疗应作为整体，列为 aHUS 的一线治疗方案，通过协同作用达到治疗效果，改善 aHUS 患儿的预后。

2.2.3 推荐 PE 治疗的指征

在无依库丽单抗情况下，临床诊断 aHUS 后，建议 24 h 内进行血浆治疗，血浆输注及 PE。建议每天 1 次，连续 5 d；之后每周 3~5 次，连续 3~4 周。争取达到血清学缓解，至少 2 周血小板 $>150\times 10^9/L$ ，溶血停止(即外周血涂片无破碎红细胞、乳酸脱氢酶水平正常)，再考虑停止 PE 治疗。但尚无有力的研究证据给出严格的治疗期限[3,19,20]。

2.3 肝衰竭

2.3.1 概述

肝衰竭是指各种原因导致肝脏合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿，出现以凝血功能障碍、黄疸、肝性脑病等为主要表现的危重症。病死率可达到 50%~90%。儿童急性肝衰竭(pediatric acute liver failure, PALF)通常定义为[21]：原先无肝脏损害，8 周内突发严重肝功能障碍，注射维生素 K1 无法纠正的凝血障碍，凝血酶原时间(PT) >20 s 或国际标准化比值(INR) >2.0 ，可无肝性脑病；或肝性脑病合并凝血障碍，PT >15 s 或 INR >1.5 。儿童期肝衰竭主要原因是药物中毒、病毒性肝炎、脓毒症及代谢性疾病等。

2.3.2 治疗现状

PE 是肝衰竭最常用的辅助治疗措施，帮助患者渡过肝衰竭危险期，并为自体肝脏功能恢复创造条件或作为肝脏移植的“桥梁”。PE 的主要作用是清除与白蛋白结合的毒素和游离毒素，包括芳香族氨基酸、氨、内毒素、吲哚、酚类等，改善肝功能。PE 也可补充血浆成分[22,23]。2017 年中国医师协会儿科分会血液净化专业委员会组织全国 16 家医院 PE 使用情况调查(结果待发表)，132 例 PALF 中，91 例进行了 PE，平均置换 2.4 次，68% 的患儿置换 2 次明显缓解，PE 后白蛋白、总胆红素(TBIL)、丙氨酸转氨酶(ALT)、乳酸(LA)等指标明显改善。

根据现有循证医学证据和上述结果提出：PALF 行 PE 治疗可参考儿童人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS)现有参考指标[24]：(1)各种肝衰竭早/中期[经皮血管腔内血管成形术(PTA)介于 20%~40%，血小板 $>50 \times 10^9/L$]；PALF 患儿 TBIL $>85 \mu\text{mol/L}$ 或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$ ，ALT $>1\ 000 \text{ U/L}$ ，和/或 INR >2.0 ，II 级或以下肝昏迷；晚期肝衰竭并发症多应慎重治疗；(2)终末期肝病肝移植术前等待肝源、肝移植术后排异反应及移植肝无功能期的患儿；(3)合并严重肝内胆汁淤积(TBIL $>200 \mu\text{mol/L}$ 或胆汁酸 $>100 \mu\text{mol/L}$)经药物治疗无效者。PE 治疗肝衰竭一般可以每日 1 次，连续 3 d 后改隔日 1 次，直至进行肝移植或肝衰竭开始恢复[3]。单次 PE 时间以 2~3 h 为宜，PE 或 ALSS 前需做好评估，包括凝血功能、胆红素水平、血小板计数、血液电解质(Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等)和血氨等。PE 次日或 PE 12 h 后，需监测肝生化指标和凝血指标的变化。

2.4 噬血细胞综合征

2.4.1 概述

噬血细胞综合征又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 是多种因素导致组织细胞增生活化伴有吞噬自身血细胞现象为特征的疾病, 可分为原发性和继发性 HLH。HLH 以发热、肝脾大、全血细胞减少、肝衰竭、凝血功能异常和中枢神经系统等损害为特征, 重症患者经常短时间内发展为多器官功能障碍综合征(MODS), 病死率超过 50%[\[25,26\]](#)。

2.4.2 治疗现状

目前 HLH 的治疗主要是采用 GC、环孢素 A、依托泊苷(VP16)及静脉用丙种球蛋白(IVIG)联合化疗, 以抑制过度激活的单核巨噬细胞与 T 淋巴细胞[\[27\]](#)。化疗虽然一定程度抑制"高细胞因子血症", 但有可能加重或引起感染而导致死亡[\[28\]](#)。血液净化包括 PE、HF 和 HD 均是 HLH 器官功能障碍的支持性措施[\[29,30,31\]](#)。PE 治疗 HLH 的主要作用是改善肝衰竭和凝血功能、抑制高炎症性反应、清除过量释放的细胞因子[\[25,31\]](#)。至今仅有小规模报道用于 HLH 的治疗。Demirkol 等[\[31\]](#)报道在 23 例合并高铁血红蛋白血症的脓毒症/MODS、巨噬细胞活化综合征和继发性 HLH 中, 17 例采用 PE 存活($P = 0.002$)。本次 HLH 临床流行病学调查结果显示(结果待发表): 66 例血液净化治疗 HLH 患儿中单纯 PE

29 例，其余为 PE 联合 CRRT 等模式。治疗后血小板、C 反应蛋白 (CRP)、铁蛋白、肝功能、三酰甘油、乳酸脱氢酶、凝血功能等均明显改善。血液净化治疗 HLH 目前尚无统一的推荐方案，需要根据患儿器官功能障碍特别是肝衰竭和 MODS 的程度，采用个体化方案。需要进一步评价 PE 干预时机、置换剂量、疗程以及 PE 与传统化疗药物、GC 和 IVIG 剂量调整与用药顺序等方面的探索。

2.5 儿童重症 SLE

2.5.1 概述

SLE 是一种侵犯多系统和脏器的全身结缔组织的自身免疫性疾病，其发病机制为：在遗传因素、环境因素、雌激素水平等各种因素相互作用下，导致患儿体内 B 淋巴细胞过度增生，产生大量的自身抗体，并与体内相应的自身抗原结合形成相应的免疫复合物，沉积在皮肤、关节、小血管、肾小球等部位，从而导致机体的多系统损害[32,33]。

SLE 的诊断可依据 2012 年系统性红斑狼疮国际临床协作组(SLICC)发表的分类标准[32]，其标准分为 11 条临床标准和 6 条免疫学标准，患者如果满足下列条件至少 1 条，则归类于 SLE：(1)有活检证实的狼疮肾炎，伴有抗核抗体(ANA)阳性或抗双链 DNA(ds - DNA)抗体阳性；(2)患者满足分类标准中的 4 条，其中包括至少 1 条临床标准和 1 条免疫学标准。

重型 SLE：是指狼疮累及重要脏器，任何系统的英国狼疮评估小组 (BILAG)评分至少 1 个系统为 A 类(表示疾病重度活动)和/或>2 个系统达到 B 类者(表示疾病中度活动)，或 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)≥15 分 [34]。

狼疮危象：是由广泛急性血管炎所致急剧发生的全身性疾病，是危及生命的重症 SLE。如急进型狼疮性肾炎、严重的中枢神经系统损害、严重的溶血性贫血、血小板减少性紫癜、粒细胞缺乏症、严重心脏损害、严重狼疮性肺炎或肺出血、严重狼疮性肝炎、严重的血管炎等[34]。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。

如要下载或阅读全文，请访问：

<https://d.book118.com/756021153240010140>