

· 临床研究 ·

白蛋白联合醋酸钠林格注射液作为置换液在儿童血浆置换治疗中的安全性观察

钱亚莉, 范铭兴, 缪红军, 葛许华*

南京医科大学附属儿童医院急诊/重症医学科, 江苏 南京 210008

[摘要] 目的: 观察白蛋白联合醋酸钠林格注射液作为置换液在儿童患者中行治疗性血浆置换(therapeutic plasma exchange, TPE)的安全性。方法: 纳入2019年4月—2023年3月南京医科大学附属儿童医院儿科重症监护病房因病需要进行TPE的患儿共20例, 按随机数字表法分为观察组10例和对照组10例。观察组的置换液使用20%人血白蛋白联合醋酸钠林格注射液(按照1:5的比例配制), 对照组的置换液使用新鲜冰冻血浆。比较两组治疗过程中血流动力学指标及不良事件的发生, 治疗结束后1周凝血指标、生化指标及基础疾病情况, 两组治疗前后的凝血指标、生化指标。结果: 治疗过程中两组平均动脉压及心率稳定, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组的总蛋白(total protein, TP)、球蛋白(globulin, GLB)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fbg)、血磷(P)、血钙(Ca^{2+})较治疗前下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组的白蛋白(albumin, ALB)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、P、 Ca^{2+} 、血镁(Mg^{2+})较治疗前下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组治疗后变态反应及低钙血症发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗结束后1周的凝血指标、生化指标及基础疾病情况差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 在儿科患者中应用20%白蛋白联合醋酸钠林格注射液(1:5)作为置换液行TPE是安全的, 可有效节约血液资源, 但治疗过程中需监测患儿凝血及生化相关指标, 及时补充新鲜冰冻血浆等血制品纠正凝血功能。

[关键词] 白蛋白; 醋酸钠林格注射液; 血浆置换; 安全性; 儿童**[中图分类号]** R726.1**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2023)11-1550-07**doi:** 10.7655/NYDXBNS20231111

Safety of albumin combined with acetate Ringer's solution as replacement fluid in therapeutic plasma exchange of pediatrics

QIAN Yali, FAN Mingxing, MIAO Hongjun, GE Xuhua*

Emergency Department/Intensive Care Unit, the Affiliated Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the safety of albumin combined with acetate Ringer's solution in therapeutic plasma exchange (TPE) of pediatrics. **Methods:** A total of 20 patients with diseases requiring TPE from April 2019 to March 2023 in the intensive care unit of the Affiliated Children's Hospital of Nanjing Medical University were included, and were randomly divided into an observation group and a control group. The observation group chose 20% albumin combined with acetate Ringer's solution in the ratio of 1:5 as the replacement fluid, and the control group chose fresh frozen plasma as the replacement fluid for TPE. The hemodynamic indexes, the occurrence of complications during treatment, the coagulation indexes, biochemical indexes and the response of the underlying disease 1 week after the end of treatment between the 2 groups of patients were compared. The coagulation indexes and biochemical indexes were compared within groups before and after TPE. **Results:** Mean arterial pressure and heart rate were stable in both groups during treatment without significant differences ($P > 0.05$). Total protein (TP), globulin (GLB), fibrinogen (Fbg), serum phosphorus (P) and serum calcium (Ca^{2+}) decreased after treatment compared with those before treatment in the observation group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Albumin (ALB), international normalized ratio (INR), prothrombin time (PT), P, Ca^{2+} and serum magnesium (Mg^{2+}) decreased after treatment compared with those before treatment in the control group, and the differences were

[基金项目] 国家自然科学基金(82170733)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: gexuhua@njmu.edu.cn

statistically significant ($P < 0.05$). The incidences of allergic metaplasia and hypocalcemia between the two groups after treatment were not statistically significant ($P > 0.05$). The coagulation indexes, biochemical indexes and the response of the underlying disease 1 week after the end of treatment between two groups were not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion:** It is safe to apply 20% albumin combined with acetate Ringer's solution (1:5) as the replacement fluid in TPE of pediatric patients and can effectively save blood resources, but the coagulation and biochemical indexes need to be monitored during the treatment, and blood products, such as fresh frozen plasma, should be supplemented promptly to correct coagulation function.

[Key words] albumin; acetate Ringer's solution; plasma exchange; safety; children

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(11): 1550-1556]

治疗性血浆置换(therapeutic plasma exchange, TPE)通过血浆分离、置换清除患者体内的致病因子,包括自身免疫性疾病的抗体、免疫复合物、细胞因子等有害物质,并补充正常的血浆成分,迅速纠正免疫内环境紊乱^[1],已被应用于多种儿科危重症疾病,包括急性肝衰竭、嗜血细胞综合征、自身免疫性脑炎及其他免疫介导的重症疾病^[2-3]。血浆作为置换液通常是临床进行TPE的首选,但大量应用血浆,除极大增加血制品消耗,增加血液系统疾病的传播风险之外,使用库存血浆,还可能致高钾、低钙等电解质紊乱,并导致低体温、变态反应甚至过敏性休克等^[4-5]。白蛋白保质期长,传染性疾病预防小,实际工作中可作为TPE置换液的替代^[6]。在成年人中的研究显示,白蛋白联合生理盐水等作为TPE替代液可以减少治疗中的血液污染,降低传染病、变态反应等并发症的发生率,缓解血源紧张^[7-8],但在儿童患者中的应用较少。且由于成分配比的原因,大量白蛋白+生理盐水可致电解质紊乱^[9]。醋酸钠林格注射液是一种等渗、含钙的复方电解质溶液,电解质组成与细胞外液相似,大量应用亦不会引起高氯性酸中毒^[10]。研究观察到利用醋酸钠林格注射液联合白蛋白作为置换液进行TPE在成人患者中安全有效^[11]。本研究用20%白蛋白联合醋酸钠林格注射液(按照1:5配制)作为TPE中的置换液,通过比较治疗过程中血流动力学指标,TPE前后患者生化指标、凝血功能指标,观察治疗过程中的不良反应,探讨20%白蛋白联合醋酸钠林格注射液作为置换液在儿童TPE中的安全性,从而为儿童TPE中置换液的选择提供新方案。

1 对象和方法

1.1 对象

纳入2019年4月—2023年3月南京医科大学附属儿童医院儿科重症监护病房因疾病本身需要进

行TPE治疗的患者共20例,按随机数字表法,分为观察组和对照组。

纳入标准:①28 d < 年龄 ≤ 14 周岁;②符合自身免疫性脑炎、急性播散性脑脊髓炎、格林-巴利综合征、重症肌无力危象、高血浆蛋白结合的药物(如氯氮平)中毒等疾病诊断。排除标准:①患者凝血功能严重异常,且不能被维生素K₁和凝血酶原复合物、冷沉淀等纠正;②对治疗过程中所用血制品或药品如肝素和鱼精蛋白等高度过敏;③循环功能障碍经液体复苏、血管活性药物等综合处理未见好转;④不可逆的中枢神经系统损伤,Glasgow评分 ≤ 3分;⑤恶性疾病终末期;⑥其他不可逆的脏器功能衰竭;⑦因其他原因监护人拒绝纳入本研究。

本研究通过南京医科大学附属儿童医院伦理委员会批准,所有纳入患者签订知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

两组患者行TPE前积极治疗原发病。对照组TPE使用的置换液为新鲜冰冻血浆,观察组选择20%人血白蛋白(10 g/瓶,CSL Behring AG公司,瑞士)1份+醋酸钠林格注射液(500 mL/瓶,四川科伦公司)5份,配制成白蛋白终浓度为3.33%的置换液,置换液量为40~60 mL/(kg·次)。

所有患者TPE治疗均使用Prismaflex血液净化机(Gambro公司,法国),选择单管双腔中心导管(广东百合公司),滤器选择Prismaflex TPE1000、TPE2000(Gambro公司,法国)。选择右颈内静脉置管(15例)或股静脉置管(5例)。治疗前使用0.9%氯化钠+肝素钠配制成浓度为5 U/mL的预冲液充分循环预冲后,浸泡管路20 min,再以500 mL 0.9%氯化钠注射液冲入管道和过滤器,排出含肝素的预充液。术前抗凝剂选择肝素钠静脉注射,首剂为30 U/kg,整个治疗过程中每隔30 min使用维持剂量肝素钠20 U/kg。两组患者上机前均给予地塞米松0.2 mg/kg

静脉滴注。对照组上机前给予10%葡萄糖酸钙注射液10 mL溶解至5%葡萄糖注射液100 mL中静脉输注,预防变态反应及低钙血症发生。醋酸钠林格注射液为含钙制剂,因此不常规术前补充葡萄糖酸钙。治疗参数设置:血流量3~5 mL/(kg·min),治疗时间2~3 h/次,置换液流速20~30 mL/(kg·h),2次血浆置换间隔24~48 h,根据病情需要一般进行2~5次血浆置换。

1.2.2 观察指标

每次TPE治疗前后均检测生化、凝血等指标,记录生命体征,医生根据临床需要对显著差异指标给予对症处理。比较两组患者治疗前1 h、治疗开始时、治疗开始后1 h、治疗开始后2 h、治疗结束后1 h的心率及平均动脉压;比较每次治疗前后生化指标变化[即总蛋白(total protein, TP)、球蛋白(globulin, GLB)、白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、电解质]及凝血功能指标[纤维蛋白原(fibrinogen, Fbg)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)]。观察两组治疗后不良反应发生情况,包括变态反应、低钙血症等。根据TPE结束1周后基础疾病的反应分为完全缓解、部分缓解和无反应,对患者结局进行量化。并对两组患者TPE结束后1周的生化及凝血功能指标与治疗前水平进行组内比较。

1.3 统计学方法

采用R.4.04统计软件进行数据分析,服从近似正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布计量资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,计数资料以百分数(%)表示。符合正态分布的计量资料组间比较采用 t 检验,不符合正态分布的计量资料采用非参数检验(Mann-Whitney检验);计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床特征及实验室检查基线比较

2019年4月—2023年3月南京医科大学附属儿童医院共20例患儿接受62例次TPE(观察组10例共34例次TPE,对照组10例28例次TPE)治疗,两组患者接受血浆置换次数比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。患者年龄(9.85 ± 3.86)岁,两组患者性别、年龄、原发疾病比较,差异均无统计学意义

($P > 0.05$,表1)。观察组的TBIL基线水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。两组患者治疗前其他生化指标(TP、GLB、ALB)及电解质、凝血功能指标(PT、APTT、Fbg、INR)的基线水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

2.2 两组患者治疗过程中血流动力学的比较

本研究比较了两组患者每次TPE治疗前1 h、治疗开始时、治疗开始后1 h、治疗开始后2 h、治疗结束后1 h的平均动脉压及心率,两组间差异均无统计学意义($P > 0.05$,表2)。

2.3 两组患者治疗前后生化指标及凝血指标比较

观察组治疗后TP、GLB及Fbg均较治疗前下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组治疗后ALB、PT、INR及 Mg^{2+} 较治疗前下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后P及 Ca^{2+} 均较治疗前下降,差异有统计学意义($P < 0.05$,表3)。

2.4 两组患者TPE结束后1周的指标比较

在治疗过程中,根据患者的凝血功能补充新鲜冰冻血浆、凝血酶原复合物及纤维蛋白等血制品。观察组补充血制品8次,其中新鲜冰冻血浆900 mL, Fbg 6 g;对照组补充血制品1次,为新鲜冰冻血浆200 mL。在TPE治疗结束1周后比较了患者的生化及凝血指标,发现在治疗前与治疗结束后1 h差异有统计学意义的指标基本恢复至正常水平,且两组间差异无统计学意义($P > 0.05$,表4)。同时比较了两组患者治疗结束1周后与治疗前基线水平的相关指标,发现观察组的相关指标差异均无统计学意义($P > 0.05$,表5),而对照组的PT、INR较治疗前基线水平下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$,表5)。

2.5 两组不良反应及临床结局比较

20例患儿共进行62次TPE,共发现9例次过敏反应及7例次低钙血症事件,未发现严重出血事件。对照组在治疗过程中的变态反应发生率为25.00%,高于观察组的5.88%,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗过程中低钙血症的发生率差异无统计学意义($P = 0.128$,表6)。两组均无死亡事件发生。观察组在最后1次TPE 1周后观察到3例基础疾病完全缓解,6例部分缓解,1例无反应;对照组观察到4例基础疾病完全缓解,4例部分缓解,2例无反应。两组患儿在TPE结束后1周的临床结局比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

TPE是血栓性血小板减少性紫癜、自身免疫性

表1 两组患者TPE治疗前临床特征及实验室检查指标比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics and laboratory inspection indicators between two groups before TPE treatment

指标	观察组(n=10)	对照组(n=10)	χ^2/t 值	P值
性别[n(%)]			0.492	0.781
男	5(50.00)	4(40.00)		
女	5(50.00)	6(60.00)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	8.53 \pm 4.26	11.17 \pm 3.09	1.513	0.153
原发疾病[n(%)]			0.952	0.621
药物中毒	2(20.00)	1(10.00)		
中枢神经系统疾病	8(80.00)	9(90.00)		
血浆置换次数[次, $M(P_{25}, P_{75})$]	4(3, 5)	3(2, 4)		0.318
生化指标				
TP(g/L, $\bar{x} \pm s$)	62.29 \pm 10.02	67.24 \pm 7.30	2.205	0.051
GLB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	22.16 \pm 7.79	24.82 \pm 5.85	1.506	0.132
ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	40.13 \pm 4.91	42.41 \pm 3.83	2.023	0.051
TBIL(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	16.47 \pm 15.51	9.59 \pm 5.07	2.393	0.021
K ⁺ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.13 \pm 0.29	4.08 \pm 0.31	0.620	0.538
Na ⁺ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	137.76 \pm 3.12	138.61 \pm 2.51	1.171	0.246
Mg ²⁺ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	0.94 \pm 0.09	0.98 \pm 0.08	1.761	0.083
P(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.28 \pm 0.24	1.29 \pm 0.16	0.037	0.971
Ca ²⁺ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.27 \pm 0.11	2.40 \pm 0.10	3.057	0.710
凝血功能指标				
PT(s, $\bar{x} \pm s$)	13.42 \pm 1.80	13.18 \pm 2.61	0.662	0.511
APTT(s, $\bar{x} \pm s$)	5.56 \pm 9.80	34.43 \pm 9.34	0.565	0.574
Fbg(g/L, $\bar{x} \pm s$)	1.96 \pm 0.84	2.33 \pm 0.81	1.848	0.069
INR($\bar{x} \pm s$)	1.18 \pm 0.15	1.18 \pm 0.23	0.056	0.955

表2 TPE治疗过程中平均动脉压和心率的比较

Table 2 Comparison of heart rate and mean arterial pressure during TPE treatment ($\bar{x} \pm s$)

时间	平均动脉压(mmHg)				心率(次/min)			
	观察组(n=10)	对照组(n=10)	t值	P值	观察组(n=10)	对照组(n=10)	t值	P值
治疗前1 h	82.76 \pm 11.98	81.11 \pm 11.05	0.560	0.577	98.29 \pm 27.05	103.75 \pm 22.81	0.862	0.392
治疗开始时	83.81 \pm 12.52	78.45 \pm 12.67	1.649	0.105	101.41 \pm 21.18	102.61 \pm 23.52	0.208	0.836
治疗开始后1 h	81.47 \pm 12.85	79.47 \pm 12.01	1.279	0.206	103.88 \pm 24.81	96.14 \pm 22.75	1.279	0.206
治疗开始后2 h	77.40 \pm 13.42	78.98 \pm 11.85	0.489	0.626	101.55 \pm 25.01	99.39 \pm 24.51	0.346	0.732
治疗结束后1 h	79.81 \pm 10.36	80.89 \pm 12.77	0.356	0.723	104.24 \pm 17.33	93.43 \pm 25.90	1.925	0.061

肺炎、药物中毒等多种儿科危重症疾病的重要治疗方法^[3],其原理是通过滤过膜分离血液成分,弃去血浆及其中的致病因子^[12],同时补充新鲜血浆或人白蛋白等物质,达到缓解和治疗疾病的作用。血浆是TPE最常用的置换液,儿童血浆置换量为40~60 mL/(kg·次)^[13],但在目前血源紧缺情况下,其应用具有明显的局限性,且大量使用血浆会增加变态反应、低钙血症和病毒相关疾病等并发症发生的风险。为降低上述风险,减少血浆的使用,有研究推荐5%白蛋白混合1/3生理盐水替代血浆,以降低成

本,同时维持胶体渗透压。但是大量使用生理盐水将导致血氯迅速升高,显著增加高渗性代谢性酸中毒^[14]。1项前瞻性的包括1 727次血浆置换的研究显示,使用1份生理盐水+2份5%的白蛋白作为置换液,发生瘙痒、皮疹的比例较全血浆组显著下降,但患者发生轻、重度低血压,恶心、呕吐等不良反应的比例显著增高^[9]。另一项研究显示,在风湿免疫性疾病中,白蛋白作为置换液与血浆作为置换液的TPE过程中的总体并发症发生率并没有显著差异^[6]。

本研究使用20%人血白蛋白联合醋酸钠林格

表3 两组患者TPE治疗前后生化及凝血功能指标组内比较

Table 3 Comparison of coagulation indexes and biochemical indexes before and after TPE in two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组(n=10)			对照组(n=10)		
	治疗前	治疗结束后1h	P值	治疗前	治疗结束后1h	P值
生化指标						
TP(g/L)	62.29 ± 10.02	55.84 ± 8.44	0.006	67.24 ± 7.30	66.90 ± 8.87	0.879
GLB(g/L)	22.16 ± 7.79	17.49 ± 8.68	0.024	24.82 ± 5.85	27.12 ± 9.00	0.271
ALB(g/L)	40.13 ± 4.91	38.35 ± 3.45	0.093	42.41 ± 3.83	39.78 ± 2.76	0.005
TBIL(μmol/L)	16.47 ± 15.51	15.95 ± 15.94	0.895	9.59 ± 5.07	9.71 ± 3.57	0.463
K ⁺ (mmol/L)	4.13 ± 0.29	4.16 ± 0.31	0.706	4.08 ± 0.31	4.02 ± 0.32	0.491
Na ⁺ (mmol/L)	137.76 ± 3.12	137.85 ± 2.97	0.904	138.61 ± 2.51	137.7 ± 2.23	0.169
Mg ²⁺ (mmol/L)	0.94 ± 0.09	0.91 ± 0.09	0.117	0.98 ± 0.08	0.91 ± 0.05	0.005
P(mmol/L)	1.28 ± 0.24	1.16 ± 0.14	0.012	1.29 ± 0.16	1.18 ± 0.13	0.011
Ca ²⁺ (mmol/L)	2.27 ± 0.11	2.13 ± 0.31	0.035	2.40 ± 0.10	2.32 ± 0.08	0.001
凝血功能指标						
PT(s)	13.42 ± 1.80	17.25 ± 14.70	0.146	13.18 ± 2.61	12.43 ± 1.07	0.007
APTT(s)	35.56 ± 9.80	38.98 ± 20.66	0.394	34.43 ± 9.34	36.28 ± 23.63	0.684
Fbg(g/L)	1.96 ± 0.84	1.51 ± 0.68	0.018	2.33 ± 0.81	2.01 ± 0.43	0.051
INR	1.18 ± 0.15	1.59 ± 1.63	0.162	1.18 ± 0.23	1.10 ± 0.09	0.001

表4 两组患者TPE治疗结束1周后生化及凝血功能指标比较

Table 4 Comparison of coagulation indexes and biochemical indexes at 1 week after the end of TPE treatment between groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组(n=10)	对照组(n=10)	t值	P值
TP(g/L)	65.64 ± 10.29	69.40 ± 11.09	0.695	0.497
GLB(g/L)	25.16 ± 8.62	29.63 ± 3.06	0.853	0.407
ALB(g/L)	40.48 ± 5.11	39.76 ± 12.07	0.342	0.737
Mg ²⁺ (mmol/L)	0.97 ± 0.12	0.95 ± 0.04	0.459	0.656
P(mmol/L)	1.29 ± 0.26	1.36 ± 0.49	0.386	0.706
Ca ²⁺ (mmol/L)	2.33 ± 0.11	2.17 ± 0.30	1.476	0.171
PT(s)	12.52 ± 1.45	11.42 ± 0.67	1.851	0.095
Fbg(g/L)	2.28 ± 0.47	2.41 ± 0.68	0.429	0.674
INR	1.10 ± 0.12	1.01 ± 0.07	1.664	0.126

注射液(1:5)作为TPE时的置换液。醋酸钠林格注射液是目前最接近血浆成分和理化特性的晶体液,醋酸半衰期为10 min,在体内的代谢速度比乳酸快2倍,不易蓄积^[15],大量使用不易发生酸中毒,是儿童补液安全有效的选择^[16]。本研究最终配制成3.33%的白蛋白溶液,电解质浓度为Na⁺137.5 mmol/L、K⁺ 3.66 mmol/L、Ca²⁺ 2.5 mmol/L、Cl⁻ 112.5 mmol/L、Mg²⁺ 1.66 mmol/L,与人体血浆相近。通过1~1.5倍人体血浆量的置换,有效避免了置换前后的电解质紊乱,且能通过3.33%白蛋白维持胶体渗透压。本研究对进行TPE的20例患儿进行了安全性研究,共行TPE 62例次,治疗后患者的临床症状均有不同程

度的缓解。

低血压是TPE中的常见不良反应,发生率约为11%^[17],本研究显示,两组患者治疗前1 h、治疗过程中及治疗完成后1 h平均动脉压及心率比较差异均无统计学意义,表明选用3.33%白蛋白作为TPE置换液对血流动力学的影响与血浆无差异。观察组与对照组治疗前基线水平血液指标除TBIL外差异均无统计学意义。观察组治疗前的TBIL高于对照组,且差异有统计学意义,这可能是因为两组患者原发病不完全一致,如观察组有1例患者合并肝功能不全,TBIL水平增高。故在今后的研究中,尽量使组间疾病构成相近,以得出更精准的结论。本研究发现观察组在治疗过程中补充血制品的次数及用量明显高于对照组。既往研究报道白蛋白作为TPE替代液可能导致凝血功能紊乱^[18],主要表现为Fbg下降^[19]。本研究亦发现两组患儿治疗后的Fbg较治疗前均有下降,观察组差异更显著,且置换后Fbg水平低于正常值,对照组Fbg较治疗前下降,尚在正常范围内,这与观察组置换过程中去除正常的血浆蛋白,却不能在置换过程中补充Fbg有关。Fbg是凝血的关键成分,研究表明血浆置换后Fbg和其他凝血因子立即显著下降,这些因素在24~72 h后恢复^[20]。而本研究表明通过置换后及时补充新鲜冰冻血浆及Fbg,在置换结束后的1周,两组患者的凝血指标基本恢复至正常水平,且观察组治疗结束后1周的相关指标与基线值相比,差异均无统计学意

表5 两组患者治疗结束1周后生化及凝血指标与基线比较

Table 5 Comparison of coagulation indexes and biochemical indexes with baseline at 1 week after the end of treatment within groups

指标	观察组(n=10)			对照组(n=10)		
	治疗前	治疗结束1周后	P值	治疗前	治疗结束1周后	P值
TP(g/L)	62.29 ± 10.02	65.64 ± 10.29	0.480	67.24 ± 7.30	69.40 ± 11.09	0.620
GLB(g/L)	22.16 ± 7.79	25.16 ± 8.62	0.494	24.82 ± 5.85	29.63 ± 3.06	0.303
ALB(g/L)	40.13 ± 4.91	40.48 ± 5.11	0.767	42.41 ± 3.83	39.76 ± 12.07	0.060
Mg ²⁺ (mmol/L)	0.94 ± 0.09	0.97 ± 0.12	0.450	0.98 ± 0.08	0.95 ± 0.04	0.139
P(mmol/L)	1.28 ± 0.24	1.29 ± 0.26	0.982	1.29 ± 0.16	1.36 ± 0.49	0.677
Ca ²⁺ (mmol/L)	2.27 ± 0.11	2.33 ± 0.11	0.261	2.40 ± 0.10	2.17 ± 0.30	0.061
PT(s)	13.42 ± 1.80	12.52 ± 1.45	0.081	13.18 ± 2.61	11.42 ± 0.67	0.001
Fbg(g/L)	1.96 ± 0.84	2.28 ± 0.47	0.186	2.33 ± 0.81	2.41 ± 0.68	0.759
INR	1.18 ± 0.15	1.10 ± 0.12	0.083	1.18 ± 0.23	1.01 ± 0.07	0.001

表6 两组患者不良反应比较

Table 6 Comparison of complication occurrence between groups

组别	例次	变态反应[n(%)]	低钙血症[n(%)]
观察组	34	2(5.88)	6(17.65)
对照组	28	7(25.00)	1(3.57)
χ ² 值		5.604	4.106
P值		0.061	0.128

义,对照组在治疗结束后1周的PT及INR较基线值下降,差异有统计学意义,但对凝血功能无影响。这可能与血浆置换过程中使用的新鲜冰冻血浆能够补充凝血因子有关。此外,本研究发现治疗结束后1h观察组的GLB及对照组的ALB较治疗前下降,差异具有统计学意义,但均在正常范围内波动。

既往研究表明,电解质紊乱是TPE的常见并发症,尤其是低钙血症^[21]。在本研究中,虽两组患儿TPE后血钙浓度均较治疗前下降,且差异有统计学意义,但两组患儿的血钙变化均在正常范围内,考虑与本研究观察组选取的醋酸钠林格注射液提供了与血浆浓度相似的钙离子有关,而在对照组,治疗常规补充葡萄糖酸钙预防变态反应,在很大程度上避免了低钙血症的发生。此外,本研究观察到两组患儿血磷在治疗结束后1h均表现为不同程度的下降,且差异有统计学意义,考虑与置换液中缺少磷酸盐有关。在其他不良反应方面,对照组的变态反应发生率更高,这与既往研究一致^[22],但差异无统计学意义。

因此,在TPE中使用醋酸钠林格注射液配制3.33%的低浓度人血白蛋白作为置换液是安全的。新鲜冰冻血浆作为置换液进行TPE是一种耐受性

良好的治疗手段,但其不良事件如变态反应、低钙血症的发生率相对高,且大量使用血浆,消耗血液资源。白蛋白置换液可以作为TPE中血浆的替代品;对于部分严重变态反应而又必须行TPE的患者,白蛋白联合醋酸钠林格注射液作为置换液是一个可供选择的方案,但由于缺少凝血因子及球蛋白,在治疗过程中不可避免会引起患者球蛋白下降及部分凝血指标改变。因此在治疗过程中需监测患者相关指标,及时补充凝血因子及球蛋白。

本研究首次探讨了白蛋白联合醋酸钠林格注射液配制的置换液替代血浆进行TPE的安全性,但由于本研究为单中心、小样本量的局限性,该结论需进一步扩大样本量,并推广至其他中心进行研究以进一步明确。

[参考文献]

- [1] 周益平,崔云,缪惠洁,等.治疗性血浆置换辅助治疗儿童重症肌无力临床观察[J].中国小儿急救医学,2021,28(11):972-976
- [2] CORTINA G, MCRAE R, CHILETTI R, et al. Therapeutic plasma exchange in critically ill children requiring intensive care [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2018, 19 (2) : e97-e104
- [3] ÖZKALE M, EROL I, ÖZKALE Y, et al. Overview of therapeutic plasma exchange in pediatric neurology: a single-center experience [J]. *Acta Neurol Belg*, 2018, 118 (3) : 451-458
- [4] BOADA M, ANAYA F, ORTIZ P, et al. Efficacy and safety of plasma exchange with 5% albumin to modify cerebrospinal fluid and plasma amyloid-β concentrations and cognition outcomes in alzheimer's disease patients: a multi-center, randomized, controlled clinical trial [J]. *J*

- Alzheimer's Dis, 2017, 56(1): 129-143
- [5] KHAIR A M. Utility of plasmapheresis in autoimmune-mediated encephalopathy in children: potentials and challenges[J]. *Neurol Res Int*, 2016, 2016: 1-7
- [6] BAI Z Q, CHEN Y, DONG L L. Experience of therapeutic plasma exchange in rheumatic diseases: Albumin may be a suitable substitute for plasma [J]. *Arch Rheumatol*, 2021, 36(3): 398-408
- [7] 陈 琼, 周朝阳, 席明霞, 等. 白蛋白在药物性肝衰竭患者血浆置换治疗中的应用价值[J]. *中国药物经济学*, 2021, 16(4): 34-37
- [8] HOU R Q, TIAN W Q, QIAO R, et al. Efficacy of albumin and compounded plasma for plasma exchange in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *J Clin Apher*, 2020, 35(3): 154-162
- [9] SHEMIN D, BRIGGS D, GREENAN M. Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1, 727 procedures[J]. *J Clin Apheresis*, 2007, 22(5): 270-276
- [10] 唐 玲, 屈双权, 危思维, 等. 脓毒症患儿围术期应用醋酸钠林格注射液的临床效果观察[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(6): 776-779
- [11] 李翠芳, 许 辉, 肖湘成, 等. 应用白蛋白和/或林格氏液进行血浆置换的临床疗效[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2018, 38(3): 467-470
- [12] 王艳红, 朱 翔, 冯定云, 等. 人工肝支持慢加急性肝衰竭合并Ⅲ~Ⅳ期肝性脑病患者成功完成肝移植14例分析[J]. *中国肝脏病杂志*, 2018, 26(9): 676-679
- [13] 沈 颖. 儿童血浆置换临床应用专家共识的临床意义[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(15): 1126-1127
- [14] YUNOS N M, KIM I B, BELLOMO R, et al. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(11): 2419-2424
- [15] 北京医药卫生经济研究会《儿童晶体液临床应用专家共识》编写组. 儿童晶体液临床应用专家共识[J]. *医药导报*, 2020, 39(10): 1325-1330
- [16] 中华医学会急诊医学分会. 脓毒症液体治疗急诊专家共识[J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3(3): 207
- [17] 王鹏展. 血浆置换方法治疗神经系统疾病的安全性探讨[J]. *中国医学工程*, 2021, 29(7): 101-103
- [18] WITT V, PICHLER H, BEIGLBOECK E, et al. Changes in hemostasis caused by different replacement fluids and outcome in therapeutic plasma exchange in pediatric patients in a retrospective single center study [J]. *Transfus Apher Sci*, 2017, 56(1): 59-65
- [19] NOGUCHI S, SAITO J, KUDO T, et al. Safety and efficacy of plasma exchange therapy for Kawasaki disease in children in intensive care unit: case series [J]. *JA Clin Rep*, 2018, 4(1): 1-5
- [20] FLAUM M A, CUNEO R A, APPELBAUM F R, et al. The hemostatic imbalance of plasma-exchange transfusion [J]. *Blood*, 1979, 54(3): 694-702
- [21] NAYAK S, BAJPAI M, MAIWALL R, et al. Changes in pH and electrolytes during therapeutic plasma exchange in patients with liver diseases and factors predictive of these changes [J]. *Ther Apher Dial*, 2020, 24(6): 725-730
- [22] SIK G, DEMIRBUGA A, ANNAYEV A, et al. Therapeutic plasma exchange in pediatric intensive care: indications, results and complications [J]. *Ther Apher Dial*, 2020, 24(2): 221-229

[收稿日期] 2023-05-29

(本文编辑:陈汐敏)