

儿科输血的现状与未来

王天有 李拓章

(首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045)

[摘要] 随着临床医学的发展, 儿科输血已从传统的经验性输血转变为基于临床研究数据的循证输血。为了更好地指导儿科输血实践, 改善患儿的临床结局, 国家卫生健康委员会制定并发布了《儿科输血指南》。该文概述儿科患者输血的特殊性、血液成分输注在儿童患者治疗中的应用、《儿科输血指南》解读的意义, 并展望儿科输血医学发展的前景。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (12): 1245-1248]

[关键词] 儿科输血; 血液成分; 循证医学

The current situation and the future of pediatric blood transfusion

WANG Tian-You, LI Tuo-Zhang. Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China (Email: wangtianyou@bch.com.cn)

Abstract: With advancements in clinical medicine, pediatric blood transfusion has evolved from traditional empirical practices to evidence-based approaches grounded in clinical research data. To better guide pediatric blood transfusion practices and improve clinical outcomes for pediatric patients, the National Health Commission has developed and issued "Guideline for pediatric transfusion". This article summarizes the unique aspects of pediatric blood transfusion, the application of blood component therapy in treating pediatric patients, the significance of interpreting the "Guideline for pediatric transfusion", and anticipates future developments in pediatric blood transfusion medicine.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(12): 1245-1248]

Key words: Pediatric blood transfusion; Blood component; Evidence-based medicine

1 儿童患者输血的特殊性

儿童与成人在生理生化和免疫功能等方面存在不同, 儿童从出生到青春期经历了重要的生理转变, 包括体重、血容量、血浆容量, 以及肝脏、肾脏、血液系统和免疫系统的发育状态等均处在不断的变化过程中^[1]。以新生儿为例, 其与血液成分输注相关的生理特殊性主要体现在: 促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 减少、胎儿红细胞存活率降低、生长迅速导致的血容量增加等因素引起血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 生理性下降; 凝血系统和抗凝系统均处于低水平, 虽然两者通常处于平衡状态, 但是储备代偿能力有限; 血小板计数与成人接近, 但各种原因导致的小血小板减少症发生率高; 脏器功能不成熟, 可能不能有效代

谢红细胞保存液中的某些成分, 例如腺嘌呤、甘露醇等, 因此输血可能带来额外的不利影响; 免疫功能均不成熟, 很少产生同种免疫; 免疫应答也未完全成熟, 易患输血相关性移植物抗宿主病; 血容量低, 医源性失血影响大等^[2]。因此, 儿童与成人的血液成分输注策略存在显著区别。

此外, 值得注意的是, 一些类型的输血反应在儿童中发生率高于成人, 最常见的是过敏反应, 其次是非溶血性发热反应。溶血性输血反应的发生率也较成人显著增高。儿童输注红细胞和血小板的输血反应发生率高于成人, 但输注血浆和冷沉淀的输血反应发生率与成人没有显著差异^[3]。儿童输注红细胞和血小板血液成分面临很多不可预测的风险, 包括从轻度局部皮疹到严重的支气管痉挛, 但增加儿童输血反应易感性的生理因素

[收稿日期] 2024-05-14; **[接受日期]** 2024-05-28

[作者简介] 王天有, 男, 博士, 主任医师, 中华医学会儿科学分会主任委员。Email: wangtianyou@bch.com.cn。

仍不清楚。新生儿的临床后遗症，如支气管肺发育不良/慢性肺病和脑室内出血，与输血的关系也越来越受到关注^[4]。遵循科学合理的输血策略是减少儿童输血风险和远期并发症的根本手段。

2 血液成分输注在儿童患者治疗中的应用概况

血液成分输注，包括红细胞、血浆、血小板、冷沉淀凝血因子，是儿科常用的支持治疗手段之一，其基本目的是补充血液成分，以维持患儿正常的生理功能。红细胞输注主要发生在新生儿（特别是早产儿）、血液系统疾病患儿、儿科重症监护病房的危重儿童，以及接受心脏手术的患儿^[5]。在收入新生儿重症监护室的患儿中，15%~20%至少接受1次输血^[6-7]。输血率因胎龄而异，胎龄 ≤ 32 周早产儿的输血率约为20%，超早产儿和超低出生体重儿输血率可达60%~75%^[6-8]。接受细胞毒性化疗或造血干细胞移植的儿童是需要频繁输注红细胞的最大群体之一。儿童通常可耐受20%的血细胞比容（相当于Hb大约为67 g/L）且无不良后果^[9-10]，但是需注意的是，在儿童中，可耐受且不会出现死亡及并发症的最小Hb浓度并不一定是支持其生长和正常活动的最佳浓度。临床医生不应单凭Hb水平来决定是否输注红细胞，还需考虑贫血的急慢性、症状的严重程度、血流动力学的稳定性，以及是否存在基础疾病及其性质等其他因素。无论最佳阈值是多少，实际红细胞输注方案应权衡输注的风险与获益。

血小板输注可用于出血患者以恢复初级止血，也可用于存在严重血小板减少或血小板功能障碍的患儿以预防出血。有研究表明，在血小板减少程度相同时，骨髓抑制状态的儿童比成人更容易出血。在血小板计数相近的情况下，儿童比成人的出血时间更长、出血更严重，且需要更多的血小板输注^[11]。然而，这些研究结果并不表明儿童需要采用更高的血小板输注阈值，因为儿童在广泛的血小板计数范围内都有出血风险增加的情况。并且已有证据表明，采用较高的血小板阈值时，新生儿输注成人血小板存在有害作用，大出血和死亡风险显著增高^[12]，原因可能在于成人血小板反应性比婴儿血小板强，使新生儿初级止血平衡向促微血栓形成的血栓前状态倾斜^[13]。因此，仍需要更多的儿童循证数据来指导儿童血小板输注。

约3%的儿科住院患者和12%~13%的重症监护患者接受了血浆输注^[14]，但大多数支持常规做法的证据要么缺乏，要么质量不高。已发表的多项随机对照试验未能显示血浆输注在儿童中用于治疗或预防目的明确适应证。尽管一些国家有全国性的指导指南，但临床实践仍然各不相同，与已发表的建议存在很大偏差^[15-16]。在危重患者中，超过65%的血浆输注没有遵守已公布的指南。最近的研究显示，危重儿童血浆输注增加了器官功能障碍、医院感染、高凝状态以及死亡的风险^[17]。

目前的临床实践中，冷沉淀凝血因子主要用于补充纤维蛋白原，在凝血因子药物问世之前，冷沉淀也常用作Ⅷ因子、血管性血友病因子和XⅢ因子的来源。相比血浆，冷沉淀凝血因子的相对体积小很多，是儿科患者需要考虑的重要因素。与血浆类似，冷沉淀凝血因子的输注阈值仍存在争议。与传统的凝血检测项目（如凝血酶原时间、凝血酶原国际标准化比值、活化部分凝血活酶时间和纤维蛋白原）相比，血栓弹力图检测更接近地复制了体内血栓形成的过程，可以作为评估止血潜力的有力工具，其参数可作为指导输血和抗纤溶治疗的治疗阈值。

3 国家卫生行业标准《儿科输血指南》的发布以及解读的意义

在过去，我国儿童输血实践多依靠临床医生个人经验，无统一的规范及标准，儿科医师对儿童输血方面的认知也存在较大差异^[18]。近年来，循证医学在国际临床医学领域里得到迅速发展，临床医学从经验医学进入循证医学阶段。循证医学逐渐对临床输血实践产生了深远的影响。与其他临床治疗过程一样，儿科输血也需要临床专业知识与患儿病情和最佳循证证据的结合，以求最大限度提高输血决策的质量，趋利避害，使患儿获得更好的临床疗效和转归。一些关于儿童输血的大型多中心临床随机对照试验的结论得以发表，这些试验包括：关注输血对极低出生体重儿神经发育的早产儿输血研究^[19]、输血阈值对极低出生体重儿神经认知结局的影响^[8]、新生儿血小板输注研究-2^[20]、儿科重症监护病房输血需求^[21]等。这些临床试验为临床输血实践提供了有力的数据支持。

2022年初,国家卫生健康委发布了卫生行业标准《儿科输血指南》^[22](以下简称《指南》)。《指南》采用循证医学方法,在全面检索和评价国内外儿童输血临床研究成果,充分考虑我国儿童输血临床实践的具体实际情况的基础上,将国内外儿童输血医学临床研究成果转化为推荐意见指导临床实践。《指南》提供了新生儿贫血、血小板减少症、溶血病和儿童血液病、造血干细胞移植、重症与大出血、心脏手术的输血阈值或适应证、儿童用血需求、血液输注与监护及输血后评价方面的指导和建议。《指南》的发布可为我国儿童输血实践提供指导和帮助,使儿科医生的临床输血决策有据可依。

《指南》发布之后,由《指南》起草组成员领衔的专家团队,将编制过程中的细节、辅助理解的关键概念、重要指标背后的主要参考依据等,系统整理并撰写成文,进行全面解读,可促进临床医生对《指南》的深入理解与有效实施。

4 儿科输血医学的发展及展望

关于儿科输血医学,遗憾的是,在过去几十年,仅有少数学者关注婴儿或儿童的循证输血实践。截至目前,用于制定儿童输血策略的高质量循证依据仍非常有限,很多儿科患者的输血策略是从成人研究外推所得。近年来,儿童循证数据的匮乏逐渐引起了重视,并开始得到政策方面的支持。例如,美国国立卫生研究院开始要求所有其资助的申请都需提供关于纳入儿科受试者的具体措施或明确给出排除儿科受试者的理由,希望通过这一政策来推动儿科输血医学的发展^[23]。2016年,美国国家心肺血液研究所主办了关于儿科输血医学优先事项会议^[24],旨在确立未来5~10年内需要回答的重要问题,聚焦6个领域,其中5项与儿科受血者输血相关,分别是新生儿与围生期输血、肿瘤与移植患儿输血、长期输血患儿输血、接受体外生命支持系统或手术的患儿输血,以及重症监护与创伤患儿输血。并确定了几个交叉领域的需求:(1)为了支持对接受血液成分的新生儿到青少年进行的回顾性研究和纵向研究,需要收集更全面、更准确的基线数据和建立更完善的数据库;(2)为了明确输血对不同年龄或类型特定疾病患者的影响,需要开发新的体外和体内模型;(3)为了评估接受血液成分的儿科患者

的预后,需要设计并实施随机临床试验。

期望在《指南》实施以后,我国学者,尤其是儿科医生在遵循标准指导建议的同时,积极开展我国儿童输血相关的基础和临床研究,提供包含中国儿童的本土化循证数据,提升我国儿科输血的国际地位,从而改善需要输血的新生儿、儿童及青少年患儿的临床结局。

作者贡献声明:王天有负责文章选题和撰写;李拓章参与文献查阅、整理及文章校对。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Josephson CD, Luban NL. Pediatric and neonatal transfusion medicine: a roadmap for research[J]. *Transfus Med Rev*, 2016, 30(4): 157-158. PMID: 27555063. PMCID: PMC5874793. DOI: 10.1016/j.tmr.2016.08.003.
- [2] Cohn CS, Delaney M, Johnson ST, et al. Technical Manual[M]. 20th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks, 2020: 771.
- [3] Wang Y, Sun W, Wang X, et al. Comparison of transfusion reactions in children and adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2022, 69(9): e29842. PMID: 35758531. DOI: 10.1002/pbc.29842.
- [4] Sostin N, Hendrickson JE. Pediatric hemovigilance and adverse transfusion reactions[J]. *Clin Lab Med*, 2021, 41(1): 51-67. PMID: 33494885. DOI: 10.1016/j.cll.2020.10.004.
- [5] New HV, Grant-Casey J, Lowe D, et al. Red blood cell transfusion practice in children: current status and areas for improvement? A study of the use of red blood cell transfusions in children and infants[J]. *Transfusion*, 2014, 54(1): 119-127. PMID: 23808415. DOI: 10.1111/trf.12313.
- [6] Patterson JA, Bowen JR, Francis S, et al. Comparison of neonatal red cell transfusion reporting in neonatal intensive care units with blood product issue data: a validation study[J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18(1): 86. PMID: 29475432. PMCID: PMC5824461. DOI: 10.1186/s12887-018-1005-2.
- [7] Keir AK, Yang J, Harrison A, et al. Temporal changes in blood product usage in preterm neonates born at less than 30 weeks' gestation in Canada[J]. *Transfusion*, 2015, 55(6): 1340-1346. PMID: 25652740. DOI: 10.1111/trf.12998.
- [8] Franz AR, Engel C, Bassler D, et al. Effects of liberal vs restrictive transfusion thresholds on survival and neurocognitive outcomes in extremely low-birth-weight infants: the ETTNO randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(6): 560-570. PMID: 32780138. PMCID: PMC7420159. DOI: 10.1001/jama.2020.10690.
- [9] Case RB, Berglund E, Sarnoff SJ. Ventricular function. VII.

- Changes in coronary resistance and ventricular function resulting from acutely induced anemia and the effect thereon of coronary stenosis[J]. *Am J Med*, 1955, 18(3): 397-405. PMID: 14349964. DOI: 10.1016/0002-9343(55)90219-9.
- [10] Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members[J]. *JAMA*, 2014, 312(10): 1033-1048. PMID: 25203083. DOI: 10.1001/jama.2014.10517.
- [11] Josephson CD, Granger S, Assmann SF, et al. Bleeding risks are higher in children versus adults given prophylactic platelet transfusions for treatment-induced hypoproliferative thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2012, 120(4): 748-760. PMID: 22538854. PMCID: PMC3462047. DOI: 10.1182/blood-2011-11-389569.
- [12] Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, et al. Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(3): 242-251. PMID: 30387697. DOI: 10.1056/NEJMoa1807320.
- [13] Sola-Visner MC. Platelet transfusions in neonates-less is more[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(3): 287-288. PMID: 30650325. DOI: 10.1056/NEJMe1813419.
- [14] Mo YD, Delaney M. Transfusion in pediatric patients: review of evidence-based guidelines[J]. *Clin Lab Med*, 2021, 41(1): 1-14. PMID: 33494878. DOI: 10.1016/j.clm.2020.10.001.
- [15] Stanworth SJ, Grant-Casey J, Lowe D, et al. The use of fresh-frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children[J]. *Transfusion*, 2011, 51(1): 62-70. PMID: 20804532. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02798.x.
- [16] Timmouth A, Thompson T, Arnold DM, et al. Utilization of frozen plasma in Ontario: a provincewide audit reveals a high rate of inappropriate transfusions[J]. *Transfusion*, 2013, 53(10): 2222-2229. PMID: 23672421. DOI: 10.1111/trf.12231.
- [17] Leeper CM, Neal MD, Billiar TR, et al. Overresuscitation with plasma is associated with sustained fibrinolysis shutdown and death in pediatric traumatic brain injury[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018, 85(1): 12-17. PMID: 29443859. DOI: 10.1097/TA.0000000000001836.
- [18] 马婷, 宋奥微, 孙杨, 等. 新生儿输血热点调查[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(8): 632-635. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806-b.2019.08.019.
- [19] Kirpalani H, Bell EF, Hintz SR, et al. Higher or lower hemoglobin transfusion thresholds for preterm infants[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(27): 2639-2651. PMID: 33382931. PMCID: PMC8487591. DOI: 10.1056/NEJMoa2020248.
- [20] Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, et al. Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(3): 242-251. PMID: 30387697. DOI: 10.1056/NEJMoa1807320.
- [21] Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(16): 1609-1619. PMID: 17442904. DOI: 10.1056/NEJMoa066240.
- [22] 中华人民共和国国家卫生健康委员会法规司. 关于发布《输血相容性检测标准》等 3 项推荐性卫生行业标准的通告: 国卫通〔2022〕1 号 [EB/OL]. (2022-02-23) [2024-05-10]. <http://www.nhc.gov.cn/fzs/s7852d/202202/1484f47dcf824ee8bae3ad7b6809e603.shtml>.
- [23] National Institutes of Health. NIH policy and guidelines on the inclusion of children as participants in research involving human subjects[EB/OL]. (1998-03-06) [2024-05-01]. <http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not98-024.html>.
- [24] Spitalnik SL, Triulzi D, Devine DV, et al. 2015 proceedings of the National Heart, Lung, and Blood Institute's State of the Science in Transfusion Medicine symposium[J]. *Transfusion*, 2015, 55(9): 2282-2290. PMID: 26260861. PMCID: PMC4573332. DOI: 10.1111/trf.13250.
- (本文编辑: 邓芳明)
- (版权所有©2024 中国当代儿科杂志)