

## 不同输血策略对贫血的极低出生体重儿治疗转归的影响

沈晓霞 杜立中 施丽萍 马晓路

(浙江大学医学院附属儿童医院新生儿重症监护室, 浙江 杭州 310003)

**[摘要]** 目的 观察限制性输血、非限制性输血两种不同输血策略对极低出生体重儿的病情及预后的影响,为制定输血策略、合理输血提供依据。**方法** 首次入住我院NICU,住院期间接受输血治疗的93例早产极低出生体重儿资料进行回顾性分析。其中35例接受限制性输血,58例接受非限制性输血。**结果** ①限制性输血组输血次数比非限制性输血组多( $2.6 \pm 1.8$  vs  $1.8 \pm 1.0$ ,  $P < 0.05$ ),且机械辅助通气天数比非限制性输血组明显增多( $8.0 \pm 5.9$  d vs  $5.5 \pm 4.2$  d,  $P < 0.05$ )。②非限制性输血的患儿恢复至出生体重所需时间比限制性输血患儿少(中位数:10 d vs 13 d,  $P < 0.01$ )。③两组患儿呼吸暂停及院内感染的发生率差异无显著性。**结论** 非限制性输血可能更利于临床恢复,部分患儿因保守输血而出现的临床并发症使得输血次数或输血量增多。在输血策略上,不要一味追求保守输血策略,要权衡利弊,科学合理用血。  
[中国当代儿科杂志,2010,12(1):9-12]

**[关键词]** 输血;贫血;极低出生体重儿

**[中图分类号]** R722;R457.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2010)01-0009-04

### Comparison of clinical outcomes in very low birth weight infants with anemia by different transfusion strategies

SHEN Xiao-Xia, DU Li-Zhong, SHI Li-Ping, MA Xiao-Lu. Neonatal Intensive Care Unit, Children's Hospital, Zhejiang University, School of Medicine, Hangzhou 310003, China (Du L-Z, Email:dulizhong@yahoo.com.cn)

**Abstract: Objective** To evaluate the risks and benefits of two transfusion strategies (liberal-transfusion and restrictive-transfusion), as judged by the clinical progress and outcome, in very low birth weight infants. **Methods** The clinical data of 93 hospitalized very low birth weight infants who required blood transfusions were retrospectively studied. The infants were assigned to either the liberal transfusion group ( $n = 58$ ), with higher hematocrit levels, or the restrictive-transfusion group ( $n = 35$ ), with lower hematocrit levels. **Results** The infants in the restrictive-transfusion group received more numbers of RBC transfusions compared with the liberal-transfusion group ( $2.6 \pm 1.8$  vs  $1.8 \pm 1.0$ ;  $P < 0.05$ ). Liberal-transfusion was associated with faster weight gain and the duration to return to the birth weight averaged 10 days in the liberal-transfusion group compared with 13 days in the restrictive-transfusion group ( $P < 0.01$ ). The infants in the liberal-transfusion group had shorter duration of mechanical ventilation than in the restrictive-transfusion group ( $5.5 \pm 4.2$  days vs  $8.0 \pm 5.9$  days;  $P < 0.05$ ). There were no significant differences in the incidence of apnea and nosocomial infections between two groups. **Conclusions** The study suggests the possible benefits from liberal-transfusion for clinical recovery in very low birth weight infants. The restrictive transfusion does not decrease the number of transfusions. It in fact increases the number of clinical indicated transfusions. Neonatologists should weigh the advantages and disadvantages on transfusions to make the optimal decision.  
[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (1):9-12]

**Key words:** Blood transfusion; Anemia; Very low birth weight infant

输血是临床医疗工作中非常重要的治疗措施,及时、合理的血液输入可延长或挽救一些垂危生命<sup>[1]</sup>,改善氧供。但血液中的有害成分可导致器官功能不全等不良反应,甚至危及生命。为了减少输血带来的危害,临床上越来越多的报道趋向于限制性输血,制定更为保守的输血指南<sup>[2-4]</sup>,即所谓的限制性输血策略。限制性输血和非限制输血是个相对

概念,目前临床上尚无明确的定义,一般说来,输血策略中相对保守、输血阈值相对降低的称为限制性输血,反之,相对较高的输血阈值称为非限制性输血。有研究指出,接受限制性输血的新生儿可能在呼吸暂停,颅内出血,脑室周围白质软化的问题更为突出<sup>[5]</sup>。针对早产极低出生体重儿采用保守的输血指南是否可以在减少输血的同时不增加其他危

[收稿日期]2009-08-05; [修回日期]2009-10-10  
[基金项目]国家自然科学基金(No. 30672265)。  
[作者简介]沈晓霞,女,博士研究生。  
[通信作者]杜立中,教授。

害,国内尚缺乏系统全面的观察研究,本研究对2004~2007年入住我院NICU的早产极低出生体重儿的输血情况及并发症预后进行回顾性分析,为以后制定合理、科学的输血策略提供依据。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

纳入本次统计者共93例,均为首次入住我院NICU,体重<1500g,住院2周以上,住院期间接受输血的早产儿。排除有下列情况者:患儿有免疫性溶血性疾病,先天性心脏病,其他重大出生缺陷导致需外科手术,染色体异常者,有急性失血病史者,因经济或其他原因中途放弃治疗者,转入我院前在外院治疗超过24h者,患儿参加其他临床研究可能对本研究结果有影响者。

### 1.2 方法

对本组93例的临床资料进行回顾性分析,根据历次输血的红细胞压积(Hct)值结合当时相关临床情况分为限制性输血组35例和非限制性输血组58例。

**1.2.1 分组标准** 根据美国2008年早产儿输血指南<sup>[6]</sup>及我国输血诊疗常规<sup>[7]</sup>,结合患儿具体情况进行分组。限制性输血组的输血阈值根据美国2008年早产儿输血指南,非限制性输血组则在限制性输血阈值基础上结合患儿的实际情况及目前国内输血策略适当提高Hct阈值。对于病情稳定,不需要辅助通气,限制性与非限制性输血的阈值分别为Hct<21%和<30%;对于需要吸氧,频发呼吸暂停需要气囊复苏,或心率>180次/min或呼吸>80次/min持续24h以上,或体重增加不理想(<10g/d)的患儿,限制性输血组要确保Hct>31%,非限制性组>38%;对于需要持续正压通气(CPAP)或周期性辅助同步通气(SIMV)的患儿,限制性输血组和非限制性输血组的输血阈值Hct分别为36%和46%。

**1.2.2 输血方法及监测** 两组患儿接受的血制品为洗涤红细胞或红细胞悬液。Hct检测采用末梢血或中心动脉(或静脉)血,第1周为3d1次,其后每周复查1次,根据病情需要适当增加检测次数。

对于需要辅助通气的患儿每天至少检测血气分析1次,病情稳定的患儿每周检测血气1次。记录输血原因及输血量、呼吸暂停次数、持续时间以及程度;出生后3d开始行头颅B超检查,每周复查1次;对极低出生体重儿常规检查晶状体后纤维增生性眼病(ROP),听力筛查;入住NICU患儿每3h观察并记录生命体征的变化,危重患儿随时监测。

**1.2.3 观察指标** 输血前后血压、呼吸、脉搏、体温等生命体征以及呼吸机的使用参数的变化等;住院天数,死亡率,院内感染率,呼吸暂停次数及程度的变化,氨茶碱的使用,体重恢复,动脉导管是否重新开放,输血反应等。

### 1.3 统计学处理

数据统计采用SPSS 16.0统计软件包。数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )或中位数表示。对限制性输血、非限制输血的记录结果进行比较分析。对连续性变量根据不同分布类型采用非成对t检验及非参数检验,生存时间以及恢复出生时的体重的时间采用log秩和检验。对定性资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿的基本情况

在统计期间,入住我院的极低出生体重早产儿共256例,124例接受过输血,满足入选标准的共93例,其中限制性输血组35例,非限制性输血组58例。平均随访为30d,平均孕周为40周。两组患儿的基本情况相似,出生体重、孕周、Apgar评分及Hct差异均无显著性。限制性输血组男性患儿比例高于非限制性输血组( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组患儿的输血情况

接受限制性输血的患儿输血时日龄要晚于非限制性输血组患儿( $P < 0.05$ ),而且输血前的Hct%明显低于非限制性输血组患儿( $P < 0.01$ );限制性输血患儿和非限制性输血患儿每次接受输血量相当( $P > 0.05$ );但前者输血次数要比采用非限制性输血患儿明显增加( $P < 0.05$ );两组患儿输血总量及采血量差异无显著性( $P > 0.05$ )(表2)。

表1 两组患儿的基本情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	出生体重 (g)	胎龄 (周)	男性 <i>n</i> (%)	Apgar评分		Hct (%)
					1 min	5 min	
限制性输血组	35	1 231 ± 164	29.7 ± 2.4	25(71)	6	8	51.3 ± 7.2
非限制性输血组	58	1 290 ± 169	30.3 ± 1.4	27(47) <sup>a</sup>	7	8	51.9 ± 7.4

a:与限制性输血组比较, $P < 0.05$

表2 两组患儿的输血情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	例数	第1次输血的日龄(d)	第1次输血前Hct(%)	每人接受的输血量(U)	每次输血量(mL/kg)	每人输血次数
限制性输血组	35	21.0	30.4 ± 4.6	0.66 ± 0.46	23.9 ± 5.4	2.6 ± 1.8
非限制性输血组	58	11.5 <sup>a</sup>	37.8 ± 6.2 <sup>b</sup>	0.53 ± 0.34	23.2 ± 8.9	1.8 ± 1.0 <sup>a</sup>

a: 与限制性输血组比较,  $P < 0.05$ ; b: 与限制性输血组比较,  $P < 0.01$

### 2.3 两组患儿的临床结局

两组患儿在静脉营养使用上无明显差异。非限制性输血患儿体重恢复至出生体重较限制性输血患儿快( $P < 0.01$ );非限制性输血可以明显减少有创呼吸机的使用( $P < 0.05$ ),但在吸氧以及CPAP无创辅助通气上两者差异无显著性;而且两组输血前后24h的呼吸机参数、对氧浓度的需求、生命体征的改变以及院内感染率差异亦无显著性。

另外,两组在呼吸暂停发作天数、氨茶碱的使用比例以及使用天数上的差异均无显著性;两组患儿出现颅内出血的比例相当,但在限制性输血组中发现有3例Ⅲ、Ⅳ度脑室内出血,2例脑白质软化,非限制性输血组无1例。输血后两组患儿均未发现动脉导管重新开放。限制性输血组和非限制性输血组均出现I期ROP 1例,复查提示好转。两组的住院天数差异无显著性。限制性输血组患儿的死亡率要比非限制性输血患儿的死亡率高4%,但差异无显著性。见表3。

表3 两组患儿的临床结局

	限制性输血组(35例)	非限制性输血组(58例)	P值
体重恢复至出生体重(d,中位数)	13	10	0.0097
静脉营养天数(d)	24	22	0.153
颅内出血[n(%)]	14(40)	25(43)	0.769
Ⅲ、Ⅳ度脑室内出血(n)	3	0	0.050
脑白质软化[n(%)]	2(6)	0(0)	0.139
室管膜下囊肿[n(%)]	4(11)	6(10)	0.871
呼吸暂停人数[n(%)]	31(89)	50(86)	0.742
呼吸暂停天数(d)	9.0	9.5	0.357
氨茶碱使用人数[n(%)]	19(51)	30(52)	0.833
氨茶碱使用天数(d)( $\bar{x} \pm s$ )	29.9 ± 16.6	29.6 ± 10.1	0.937
吸氧人数[n(%)]	22(63)	34(59)	0.827
吸氧天数(d)( $\bar{x} \pm s$ )	12.5 ± 15.3	13.8 ± 14.6	0.77
CPAP使用人数[n(%)]	20(57)	29(50)	0.528
CPAP使用天数(d)( $\bar{x} \pm s$ )	60 ± 5.5	4.8 ± 4.6	0.22
SIMV使用人数[n(%)]	18(51)	30(52)	0.978
SIMV使用天数(d)( $\bar{x} \pm s$ )	8.0 ± 5.9	5.5 ± 4.2	0.028
ROP[n(%)]	1(28.6)	1(17.2)	0.719
院内感染[n(%)]	13(37.1)	20(34.5)	0.826
住院天数(d,中位数)	39.0	42.5	0.54
死亡人数[n(%)]	7(20)	9(16)	0.580

另外,接受输血的两组患儿均未出现明显的输血中及输血后过敏反应,仅部分患儿曾出现一过性

的血压波动或心率改变。2例患儿因输血感染巨细胞病毒,尚未发现患儿感染肝炎病毒或艾滋病毒。

### 3 讨论

NICU患儿发生贫血的原因很多:早产儿红细胞寿命更短;血浆容量扩张导致血液稀释;感染、急性肾功能衰竭导致红细胞生成素产生减少;医源性失血、营养因素等,这些原因直接导致了患儿血容量、血红蛋白浓度下降,部分患儿表现为体重不增、呼吸困难、活动减少等症状。本研究发现不论是限制性输血组还是非限制性输血组平均每位患儿采血量达15 mL/kg以上,提示医源性失血是造成贫血的一个重要原因。红细胞输血是常用来纠正贫血,改善组织供氧的方法。但另一方面,库血中的有害成分可以引发输血反应和输血传染病,严重者可导致受血者迅速死亡。本研究结果显示限制性输血组并不如预期那样减少输血次数,这与以往研究有很大差异。可能与以下原因有关:限制性输血可以因输血更严格使部分患儿避免输血从而使总输血次数减少,但因采用限制性输血而出现的临床并发症使相应的患儿输血次数反而增加,输血量增加,此结果不仅在早产极低出生体重儿有类似文献报告<sup>[8]</sup>,在儿科监护病房(PICU)患儿中也存在这一现象<sup>[9]</sup>。限制性输血组患儿体重增长落后于非限制性输血组,并且延长了有创呼吸机使用。采用非限制性输血策略输血可以加快体重恢复至出生体重已有文献报道<sup>[10]</sup>。之前有文献报道的机械通气的早产患儿输血后12h可提高血压、改善氧合<sup>[11]</sup>以及减少呼吸暂停的发作频率<sup>[12-13]</sup>在本研究中均未发现。与ROP密切相关的主要因素是早产、低出生体重和氧疗。低出生体重为ROP的独立致病因素,动脉血氧分压的大幅度波动可加重ROP的发生。本研究中ROP发生率低,限制性输血组与非限制性输血组均只有1例,可能与尚未达到筛查时间有关。

限制性输血是否增加对神经系统的影响还需进一步研究,在限制性输血组发现有患儿出现Ⅲ、Ⅳ度脑室内出血及脑白质软化,但尚未在非限制性输血

组患儿中发现。这一研究结果与 Bell 等<sup>[5]</sup>报道的结果相近,在接受心肺转流术患儿中也发现限制性输血患儿的神经系统发育要差于非限制性输血患儿<sup>[14]</sup>。患儿出现的神经系统损伤如脑白质软化可能与低出生体重儿血管调节能力差,脑血流极易受瞬间全身血流动力学变化的影响,发生脑供血障碍有关。早产儿脑白质损伤的临床因素主要与可造成脑血流减少的疾病有关,如贫血、感染、低氧血症及难以纠正的低血糖。限制性输血组患儿的血红蛋白浓度更低,血液携氧能力下降,使得全身氧输送减少,特别是对包括大脑在内的重要器官的氧供减少。而贫血时血红蛋白浓度降低致动脉氧含量减少、氧供减少,颅内局部血流代偿性增加,易致患儿颅内出血。另一方面因本研究为回顾性资料,病例数相对较少,故限制性输血是否增加对神经系统影响需进一步行多中心大样本研究以证实。

早前关于早产极低出生体重儿输血的临床研究都未能提供明确的输血指南,临床上越来越偏向制定限制性输血策略,直至最近有 2 篇关于早产极低出生体重儿输血策略临床随机对照试验为早产儿输血策略提供了新的依据。一研究<sup>[7]</sup>将 451 名早产儿随机分成两组,研究发现限制性输血组可以减少输血次数,但减少的那部分输血又因患儿出现临床症状再次增加输血而被抵消。其他一些临床相关指标及预后与接受非限制性输血组的患儿差异无显著性。死亡率和严重并发症限制性输血组要比非限制性输血组略高,但差异无显著性。另外 Bell 等<sup>[5]</sup>研究为一个中心的前瞻性研究,研究发现限制性输血虽然可以明显减少输血次数,但接受限制性输血的患儿可能呼吸暂停,颅内出血和脑室周围白质软化的发生率更高。但此类情况并未在本研究中发现,因此,限制性输血是否增加上述问题尚有争议。虽然目前多个研究的结果不一致,但为指导制定合理、科学的早产儿输血指南提供了临床数据。

虽然非限制性输血策略在某些方面可能对早产儿危害比限制性输血少,但是必须指出早产儿生后早期的输血可能会导致血压的波动和血氧的波动而对远期预后产生不良的影响。非限制性输血并不意味着滥输血,而是满足输血指征的情况下相对于保守输血策略而言。输血的危害除了过敏反应之外,最大的问题是导致经血液传染的传染病增加,如艾滋病、传染性肝炎等,另外输血也会造成大量的血源浪费,引发许多社会问题。

综上所述,采用限制性输血的保守输血策略虽可以使部分患儿避免输血、减少输血次数,但是另一

方面却因为临床并发症的出现导致输血次数反而增加,且非限制性输血策略在体重恢复,改善氧供更为有利。对大脑的影响虽尚有争议,需行大样本多中心临床研究提供详细临床资料以明确。另一方面,通过  $\gamma$  辐射,去除血浆白细胞,改良保存液等方式对血液及血液制品等处理,使输血安全和有效性得到进一步提高,将输血不良反应和传播疾病的风险降至最低。早产儿输血应该权衡利弊,考虑患儿的具体情况,不要一味采取保守输血策略。

### [参 考 文 献]

- [1] Doctor A, Platt R, Sheram ML, Eischeid A, McMahon T, Maxey T, et al. Hemoglobin conformation couples erythrocyte S-nitrosothiol content to O<sub>2</sub> gradients[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(16):5709-5714.
- [2] Alagappan A, Shattuck KE, Malloy MH. Impact of transfusion guide-lines on neonatal transfusions [J]. J Perinatol, 1998, 18(2):92-97.
- [3] Maier RF, Sonntag J, Walka MM, Liu G, Metzke BC, Obladen M. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weight less than 1000 g [J]. J Pediatr, 2000, 136(2):220-224.
- [4] Franz AR, Pohlandt F. Red blood cell transfusions in very and extremely low birthweight infants under restrictive transfusion guidelines: is exogenous erythropoietin necessary? [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2001, 84(2):F96-100.
- [5] Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants [J]. Pediatrics, 2005, 115(6):1685-91.
- [6] 刘皖君. 早产儿贫血 [M]. // 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002:636-639.
- [7] Christou HA, Shannon K, Rowitch DH. Anemia [M]. // Cloherty JP. Manual of Neonatal Care. 6th ed. Philadelphia: Wolters, 2008:436-443.
- [8] Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, et al. A randomized controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants: the PINT study [J]. J Pediatr, 2006, 149(3):301-307.
- [9] Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units [J]. N Engl J Med, 2007, 356(16):1609-1619.
- [10] Eyer J, Sive A, Jacobs P. Empiric red cell transfusion in asymptomatic preterm infants [J]. Acta Paediatr, 1993, 82(1):30-34.
- [11] James L, Greenough A, Naik S. The effect of blood transfusion on oxygenation in premature ventilated neonates [J]. Eur J Pediatr, 1997, 156(2):139-141.
- [12] Ross MP, Christensen RD, Rothstein G, Koenig JM, Simmons MA, Noble NA, et al. A randomized trial to develop criteria for administering erythrocyte transfusions to anemic preterm infants 1 to 3 months of age [J]. J Perinatol, 1989, 9(3):246-253.
- [13] Stute H, Greiner B, Linderkamp O. Effect of blood transfusion on cardiorespiratory abnormalities in preterm infants [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1995, 72(3):F194-F196.
- [14] Jonas RA, Wypij D, Roth SJ, Bellinger DC, Visconti KJ, du Plessis AJ, et al. The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: results of a randomized trial in infants [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 126(6):1765-1774.

(本文编辑:王庆红)