

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2004067

论著·临床研究

血液净化在重症腺病毒肺炎患儿中的临床应用

杨梅雨 张新萍 曹建设 周雄 蔡姿丽 康霞艳
谢波 刘颖 贺杰 肖政辉

(湖南省儿童医院急救中心, 湖南长沙 410007)

[摘要] **目的** 探讨血液净化在救治重症腺病毒肺炎患儿中的作用。**方法** 将2019年2~6月行机械通气治疗的57例重症腺病毒肺炎患儿,根据是否进行血液净化分为净化组($n=22$)和常规组($n=35$)。收集两组患儿的临床指标,包括热程、机械通气时间、重症监护室(ICU)住院时间及病死率;净化组血液净化前及净化后48 h白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,血液净化前及净化后6、12、24、48 h的每搏输出变异率(SVV)、胸腔液体水平(TFC)、氧合指数(P/F)、二氧化碳分压(PCO₂)。**结果** 净化组热程、机械通气时间、ICU住院时间均要短于常规组($P<0.05$),两组病死率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。净化组患儿血液净化后IL-6、TNF- α 水平较血液净化前均下降($P<0.05$)。血液净化后12、24、48 h,净化组患儿SVV、TFC均较血液净化前下降($P<0.01$)。血液净化后6、12、24、48 h,净化组患儿P/F值均较血液净化前上升,PCO₂均较血液净化前下降($P<0.01$)。**结论** 血液净化对重症腺病毒肺炎治疗具有辅助作用,可有效改善患儿的临床症状,是重症腺病毒肺炎有潜力的治疗选择。[中国当代儿科杂志,2020,22(10):1109-1113]

[关键词] 重症肺炎;腺病毒;血液净化;儿童

Clinical application of blood purification in treatment of severe adenovirus pneumonia

YANG Mei-Yu, ZHANG Xin-Ping, CAO Jian-She, ZHOU Xiong, CAI Zi-Li, KANG Xia-Yan, XIE Bo, LIU Ying, HE Jie, XIAO Zheng-Hui. Emergency Center, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China (Xiao Z-H, Email: xiaozh888@126.com)

Abstract: Objective To study the role of blood purification in the treatment of severe adenovirus pneumonia. **Methods** A total of 57 children with severe adenovirus pneumonia who underwent mechanical ventilation from February to June, 2019, were enrolled. According to whether blood purification was performed, they were divided into a purification group with 22 children and a conventional group with 35 children. Related clinical indices were collected, including duration of fever, duration of mechanical ventilation, length of stay in the intensive care unit (ICU), and mortality rate. The purification group was analyzed in terms of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) before blood purification and at 48 hours after blood purification, as well as stroke volume variation (SVV), thoracic fluid content (TFC), arterial partial pressure of oxygen/fraction of inhaled oxygen (P/F) value, and partial pressure of carbon dioxide (PCO₂) before blood purification and at 6, 12, 24, and 48 hours after blood purification. **Results** Compared with the conventional group, the purification group had significantly shorter duration of fever, duration of mechanical ventilation, and length of stay in the ICU ($P<0.05$), and there was no significant difference in the mortality rate between the two groups ($P>0.05$). The purification group had significant reductions in IL-6 and TNF- α after blood purification, ($P<0.05$) and significant reductions in SVV and TFC at 12, 24, and 48 hours after blood purification ($P<0.01$), as well as a significant increase in P/F value and a significant reduction in PCO₂ at 6, 12, 24, and 48 hours after blood purification ($P<0.01$). **Conclusions** Blood purification as an auxiliary therapy can effectively improve the clinical symptoms of children with severe adenovirus pneumonia, and is thus an option for the treatment of severe adenovirus pneumonia in children. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(10): 1109-1113]

Key words: Severe pneumonia; Adenovirus; Blood purification; Child

[收稿日期] 2020-04-09; [接受日期] 2020-08-31

[作者简介] 杨梅雨,女,硕士,副主任医师。

[通信作者] 肖政辉,女,主任医师。Email: xiaozh888@126.com。

重症腺病毒肺炎可并发呼吸衰竭、多器官功能障碍等危及生命的并发症,若不及时适当抢救往往进展至死亡,病死率超过50%,婴幼儿免疫系统发育欠成熟,尤其体液免疫功能相对不足,易发生重症腺病毒肺炎^[1-2],常常是PICU救治的重点和难点。除了传统的常规治疗外,近年来逐渐尝试血液净化技术介入重症肺炎作为治疗手段。2019年春天以来,我国南方地区腺病毒肺炎散发流行,湖南省儿童医院重症医学科救治了多例重症腺病毒肺炎患儿。期间,我院对部分重症腺病毒肺炎患儿应用了血液净化治疗。将血液净化应用于重症腺病毒肺炎治疗的文献报道并不多,尤其是在儿童中的经验更为缺乏。血液净化用于辅助重症腺病毒肺炎治疗的理论主要包括液体管理及清除炎症介质。本研究在血液净化时通过无创电子心力测量法监测每搏输出变异(stroke volume variation, SVV)、胸腔液体水平(thoracic fluid content, TFC),并对血液净化前后细胞因子变化进行检测,目前国内尚未见相关文献报道,现将我院相关病例总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究。选取2019年2~6月在湖南省儿童医院重症监护室住院治疗的重症腺病毒肺炎患儿作为研究对象。按照是否实施血液净化治疗分为净化组和常规组。本研究已获得患儿家长知情同意,并通过本院医学伦理委员会批准(HCHLL-2020-84)。

纳入标准:(1)满足2013年中华医学会儿科学分会呼吸学组修订的《儿童社区获得性肺炎管理指南》^[3-4]中重症肺炎的诊断标准;(2)本次住院行呼吸机机械通气;(3)入院48 h内或入外院48 h内获取标本,提示腺病毒抗原阳性或宏基因组检测到腺病毒。排除标准:(1)入院48 h内死亡;(2)既往有深静脉血栓病史。

1.2 血液净化指征与方法

血液净化指征:(1)予呼吸机机械通气、抗感染、控制液体摄入、甲泼尼龙抗炎、静脉注射免疫球蛋白免疫支持(每日1 g/kg,共2 d)、补充白蛋白、利尿、呼吸道管理及其他支持治疗

24~48 h,病情无改善甚至继续进展;(2)液体超负荷10%以上;(3)合并急性肾损伤,肾损伤标准按KDIGO标准;(4)合并脓毒症肺外器官功能障碍诊断标准者,脓毒症诊断标准按2015年儿童脓毒性休克诊治专家共识^[5];(5)高度怀疑继发噬血细胞综合征但未完全达到诊断标准者,继发标准中8条满足4条^[6]。

血液净化方式采用床旁连续性静脉-静脉血液滤过透析模式。血液净化机器采用Gambro公司的PRISMA flex,滤器为其配套滤器,根据体重选择合适的滤器。血管通路均采用股静脉置管,均为单针双腔管路,根据体重和年龄选择不同型号。置换液生产商为成都青山利康药业有限公司(国药准字H20080452),不含碳酸氢盐、钾离子,配方如下:4 L/袋,无水葡萄糖10.6 mmol/L,总钙(TCa)1.6 mmol/L,Na⁺113 mmol/L,Cl⁻118 mmol/L,Mg²⁺0.797 mmol/L。B液为5%碳酸氢钠,根据血气情况调整碳酸氢钠流速。透析液用同款置换液。采用枸橼酸钠局部抗凝,血流速度设置为3~5 mL/(kg·min),枸橼酸钠流速(mL/h)=(1.5~2)×血流速度,置换液流速为30 mL/(kg·h),前置换与后置换比值为1:1,透析液流速同置换液,5%糖钙流速(mL/h)=2×7.7%×血流速度-2×置换液流速/1000,B液流速根据血气情况调整,如为液体超负荷病人每日净脱水目标值为30~50 mL/kg。抗凝目标为维持体内钙离子浓度(iCa²⁺)⁺在1.0~1.2 mmol/L,维持体外钙离子浓度(iCaE²⁺)⁺在0.2~0.4 mmol/L。每2~4 h监测体内体外血气情况了解钙离子水平。

1.3 观察指标

(1)临床指标:比较两组患儿的热程、机械通气时间、ICU住院时间、病死率;(2)实验室指标:比较血液净化前及血液净化后48 h白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平;(3)容量监测:利用德国OSYPKA提供的ICON[®]患者监护系统监测SVV、TFC,记录时间点为血液净化前和血液净化后6、12、24、48 h;(4)血气分析指标:观察血液净化前后48 h内呼吸机参数变化,记录氧合指数(P/F)、二氧化碳分压(PCO₂),记录时间点为血液净化前和血液净化后6、12、24、48 h。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行统计学分析, 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用两独立样本 t 检验; 不同治疗时间资料比较采用重复测量方差分析或配对 t 检验; 计数资料采用百分率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

根据纳入和排除标准, 共纳入 57 例患儿, 其中净化组 22 例, 常规组 35 例。净化组 22 例患儿中, 2 例因病情无改善行血液净化, 10 例为液体超负荷, 1 例合并急性肾损伤, 6 例合并脓毒症肺外器官功能障碍, 3 例高度怀疑继发噬血细胞综合征但未完全达到诊断标准者 (继发标准中 8 条满足 4 条)。两组患儿治疗前性别、月龄、小儿危重病例评分 (PCIS) 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患儿一般情况比较

组别	例数	性别 (例)		月龄 ($\bar{x} \pm s$, 月)	PCIS ($\bar{x} \pm s$, 分)
		男	女		
常规组	35	15	20	27 $\pm$ 20	71 $\pm$ 4
净化组	22	9	13	33 $\pm$ 17	70 $\pm$ 4
χ^2/t 值		0.021		1.101	-1.041
P 值		0.885		0.276	0.303

2.2 临床指标

净化组热程、机械通气时间、ICU 住院时间均短于常规组 ($P < 0.05$), 两组病死率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患儿临床指标比较

组别	例数	热程 ($\bar{x} \pm s$, d)	机械通气 时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	ICU 住院 时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	病死率 [例 (%)]
常规组	35	17 $\pm$ 6	176 $\pm$ 22	13.3 $\pm$ 2.3	5(14)
净化组	22	14 $\pm$ 4	151 $\pm$ 34	10.9 $\pm$ 2.3	2(9)
t 值		-2.485	-3.570	-3.891	-
P 值		0.018	0.001	<0.001	1.000

2.3 实验室指标

净化组患儿血液净化后 48 h 时 IL-6、TNF- α 水平较血液净化前均下降 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 净化组患儿净化前后 IL-6 和 TNF- γ 水平比较
($n=22$, $\bar{x} \pm s$, pg/mL)

时间	IL-6	TNF- α
血液净化前	84 $\pm$ 36	12.4 $\pm$ 2.4
血液净化后 48 h	53 $\pm$ 28	10.7 $\pm$ 2.2
t 值	3.433	6.098
P 值	0.002	<0.001

2.4 容量监测结果

净化组患儿血液净化后 SVV、TFC 均随时间推移呈下降趋势 ($P < 0.01$), 血液净化后 6 h 与血液净化前比较 SVV、TFC 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 血液净化后 12、24、48 h SVV、TFC 均较血液净化前下降 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 净化组患儿容量监测结果 ($n=22$, $\bar{x} \pm s$)

时间	SVV(%)	TFC
血液净化前	23.1 $\pm$ 3.5	35.2 $\pm$ 3.0
血液净化后 6 h	21.7 $\pm$ 3.6	34.0 $\pm$ 3.4
血液净化后 12 h	16.1 $\pm$ 3.3 ^a	30.2 $\pm$ 3.7 ^a
血液净化后 24 h	13.1 $\pm$ 2.9 ^a	26.5 $\pm$ 3.2 ^a
血液净化后 48 h	10.6 $\pm$ 2.7 ^a	20.6 $\pm$ 5.5 ^a
F 值	63.524	55.457
P 值	<0.001	<0.001

注: [SVV] 每搏输出变异; [TFC] 胸腔液体水平。a 示与血液净化前比较, $P < 0.01$ 。

2.5 血气分析监测结果

净化组患儿血液净化后 P/F 值呈上升趋势 ($P < 0.01$), 血液净化后 6、12、24、48 h P/F 值与血液净化前比较均上升 ($P < 0.01$); 净化组患儿血液净化后 PCO₂ 呈下降趋势 ($P < 0.01$), 血液净化后 6、12、24、48 h PCO₂ 与血液净化前比较均下降 ($P < 0.01$)。见表 5。

表5 净化组患儿血气分析监测结果

($n=22$, $\bar{x} \pm s$, mm Hg)

时间	P/F 值	PCO ₂
血液净化前	144 ± 24	59 ± 12
血液净化后 6 h	163 ± 31 ^a	56 ± 10 ^a
血液净化后 12 h	188 ± 25 ^a	51 ± 10 ^a
血液净化后 24 h	236 ± 30 ^a	46 ± 11 ^a
血液净化后 48 h	267 ± 34 ^a	42 ± 9 ^a
<i>F</i> 值	72.485	15.435
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001

注: [P/F] 氧合指数; [PCO₂] 二氧化碳分压。a 示与血液净化前比较, $P<0.01$ 。

3 讨论

重症腺病毒肺炎严重威胁儿童的生命健康。腺病毒感染后目前尚缺乏特效药物, 国外有西多福韦^[7-9]用于治疗腺病毒感染的报道, 但国内尚未获批。现阶段仍以对症处理和维护器官功能为主。近年来, 逐渐开始尝试血液净化用于重症肺炎的治疗, 本研究的 57 例研究对象均为进行机械通气的患儿, 其中 22 例接受了血液净化。截止目前, 将血液净化用于重症腺病毒肺炎的研究并不多。理论上来说, 血液净化技术可以改善液体超负荷, 清除炎症介质。

液体超负荷对心血管系统造成压力, 致许多组织水肿, 并增加器官功能障碍和病死率, 病情似乎延迟了恢复时间^[10-11]。腺病毒导致的器官功能障碍以液体超负荷为主要表现, 也能解释为何在净化组与常规组的 PCIS 并无差异。对于液体超负荷表现较明显的危重患儿, 会更积极地给予血液净化。Arkan 等^[12]的研究认为, 峰值液体超负荷百分比和严重液体超负荷百分比 ($\geq 15\%$) 均与较长的机械通气时间、ICU 停留时间独立相关。在 Ingelse 等^[13]的研究中显示, 液体超负荷的严重程度与病毒性下呼吸道疾病患儿机械通气的持续时间有关, 避免早期液体超负荷可以缩短这些儿童机械通气时间, 与目前关于危重患者液体超负荷的不良影响的文献是一致的^[10]。液体超负荷时连续肾脏替代疗法的最佳时机仍无定论, 美国重症医学会建议将干预时间定为超过阈值 10%^[14]。液体超负荷导致重症肺炎病人的肺血管外积液明显增加, 加重氧合功能障碍^[12]。本研究中重症腺病

毒肺炎患儿经血液净化后, 血气分析结果提示 P/F 值呈上升趋势, PCO₂ 呈下降趋势, 并且随时间累积趋势更明显, 提示气体交换得以改善。推测连续性血液净化通过缓慢超滤, 清除肺血管外积液, 缓解肺间质水肿, 进而起到改善气体交换的作用。因而, 通过血液净化减轻液体超负荷, 可以有效改善重症腺病毒肺炎患儿的肺部气体交换。

液体状态的评估和监测对危重患儿维持血流动力学稳定具有重要意义。本研究采用的是德国 OSYPKA 提供的 ICON[®] 患者监护系统。ICON[®] 最重要的优势是可立即和连续进行测量^[15]。SVV 是评估血管内液体量的指标, SVV 高意味着低血容量和低前负荷^[16]。Yi 等^[17]的研究证实 SVV 对预测小儿机械通气时液体反应性具备诊断价值。胸腔积液含量代表胸腔内(血管外、血管内和胸腔内)的全部液体成分。TFC 是胸腔积液状态和胸腔积液变化的可靠测量指标, TFC 高意味着高的组织内液体或组织间隙内水肿^[18]。因此本研究选取了 SVV、TFC 来监测患儿血管内外液体状态。净化组在血液净化后 SVV、TFC 均呈下降趋势, 提示血管内血容量改善, 胸腔内液体水平降低。据此推测血液净化可以协助重症腺病毒肺炎患儿平衡血管内液体和胸腔液体水平。

腺病毒感染机体后, 机体的免疫反应是影响病情发展的最重要因素。细胞免疫在对抗腺病毒时起到了主要作用。机体感染腺病毒后, T 细胞活化产生大量的细胞因子如 TNF- α 、IL-6、IFN- γ 、IL-10 等, 细胞因子失调与重症腺病毒肺炎的发生密切相关^[19-21]。抑制过度炎症反应, 及时进行免疫调节也是治疗的重要环节^[22]。多个研究均证实血液净化可通过清除细胞因子来参与免疫调节。连续性血液净化可以有效降低血液中 IL-6、TNF- α 浓度, 超滤液中可检测到 IL-6、TNF- α ^[23-25]。本研究中净化组患儿在血液净化后 IL-6、TNF- α 均下降, 与上述国外的研究结果保持一致。因本文为回顾性研究, 故未对超滤液进行细胞因子检测。

本研究中, 接受血液净化治疗患儿的热程、机械通气时间、ICU 住院时间均短于常规组, 但两组病死率比较差异无统计学意义, 说明血液净化对重症腺病毒肺炎治疗具有辅助作用, 可以有效改善患儿临床症状。综上所述, 血液净化可以改善重症腺病毒肺炎患儿气体交换, 减轻炎症反应, 平衡血

管内液体和胸腔液体水平, 缩短热程、机械通气时间和ICU住院时间, 是重症腺病毒肺炎有潜力的治疗选择。本研究为单中心回顾性研究, 研究样本量小, 且存在一些监测指标缺失, 因此尚有待多中心大样本的随机对照试验来进一步研究。

【参 考 文 献】

- [1] Jain S. Epidemiology of viral pneumonia[J]. Clin Chest Med, 2017, 38(1): 1-9.
- [2] Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, et al. Viral pneumonia[J]. Lancet, 2011, 377(9773): 1264-1275.
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013修订)(上)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.
- [4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013修订)(下)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(11): 856-862.
- [5] 中华医学会儿科学分会急救学组, 中华医学会儿科学分会急救学组, 中国医师协会儿童重症医师分会. 儿童脓毒性休克(感染性休克)诊治专家共识(2015版)[J]. 中国小儿急救医学, 2015, 22(11): 739-743.
- [6] 噬血细胞综合征中国专家联盟, 中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(2): 91-95.
- [7] Yoon HY, Cho HH, Ryu YJ. Adenovirus pneumonia treated with cidofovir in an immunocompetent high school senior[J]. Respir Med Case Rep, 2019, 26: 215-218.
- [8] Kim SJ, Kim K, Park SB, et al. Outcomes of early administration of cidofovir in non-immunocompromised patients with severe adenovirus pneumonia[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0122642.
- [9] Ganapathi L, Arnold A, Jones S, et al. Use of cidofovir in pediatric patients with adenovirus infection[J]. F1000Res, 2016, 5: 758.
- [10] Alobaidi R, Morgan C, Basu RK, et al. Association between fluid balance and outcomes in critically ill children: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Pediatr, 2018, 172(3): 257-268.
- [11] Miklaszewska M, Korohoda P, Zachwieja K, et al. Factors affecting mortality in children requiring continuous renal replacement therapy in pediatric intensive care unit[J]. Adv Clin Exp Med, 2019, 28(5): 615-623.
- [12] Arikan AA, Zappitelli M, Goldstein SL, et al. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children[J]. Pediatr Crit Care Med, 2012, 13(3): 253-258.
- [13] Ingelse SA, Wiegers HM, Calis JC, et al. Early fluid overload prolongs mechanical ventilation in children with viral-lower respiratory tract disease[J]. Pediatr Crit Care Med, 2017, 18(3): e106-e111.
- [14] Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock[J]. Crit Care Med, 2017, 45(6): 1061-1093.
- [15] Zakariás D, Marics G, Kovács K, et al. Clinical application of the electric cardiometry based non-invasive ICON® hemodynamic monitor[J]. Orv Hetil, 2018, 159(44): 1775-1781.
- [16] Della Rocca G, Costa MG. Hemodynamic-volumetric monitoring[J]. Minerva Anestesiol, 2004, 70(4): 229-232.
- [17] Yi L, Liu Z, Qiao L, et al. Does stroke volume variation predict fluid responsiveness in children: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0177590.
- [18] van de Water JM, Mount BE, Chandra KM, et al. TFC (thoracic fluid content): a new parameter for assessment of changes in chest fluid volume[J]. Am Surg, 2005, 71(1): 81-86.
- [19] Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response[J]. Annu Rev Immunol, 2001, 19: 65-91.
- [20] Fu Y, Tang Z, Ye Z, et al. Human adenovirus type 7 infection causes a more severe disease than type 3[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 36.
- [21] Nakamura H, Fujisawa T, Suga S, et al. Species differences in circulation and inflammatory responses in children with common respiratory adenovirus infections[J]. J Med Virol, 2018, 90(5): 873-880.
- [22] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 儿童腺病毒肺炎诊疗规范(2019年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(3): 161-166.
- [23] Chen LX, Demirjian S, Udani SM, et al. Cytokine clearances in critically ill patients on continuous renal replacement therapy[J]. Blood Purif, 2018, 46(4): 315-322.
- [24] Park JT, Lee H, Kee YK, et al. High-dose versus conventional-dose continuous venovenous hemodiafiltration and patient and kidney survival and cytokine removal in sepsis-associated acute kidney injury: a randomized controlled trial[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 68(4): 599-608.
- [25] Quinto BM, Iizuka IJ, Monte JC, et al. TNF- α depuration is a predictor of mortality in critically ill patients under continuous veno-venous hemodiafiltration treatment[J]. Cytokine, 2015, 71(2): 255-260.

(本文编辑: 万静)