

力学障碍,预后相对差。当新生儿出现气促、面色青紫或苍白、拒奶等症状时,心功能不全、cTnI 和 CK-MB 升高时,应考虑恶性心律失常的可能;部分患儿需制定长期的个体化、多样化治疗方案。已有多篇文献报道新生儿心律失常有可能是胎儿期心律失常的延续,应常规行胎心监测早期发现心律失常。有专家建议患儿非良性快速型心律失常发作时各类复律药物治疗无效或出现血流动力学不稳定时,可使用同步电复律,剂量 0.5~1.0 J/kg(最大剂量 2.0 J/kg)<sup>[15]</sup>。

综上所述,针对新生儿恶性心律失常要采取不同的治疗方法,如果新生儿出现室性颤动、室性扑动、阵发性室性心动过速,需要必须立即用抗心律失常药,出现阵发性室上性心动过速、房性过速、房性扑动,应较快用抗心律失常药控制,出现早搏呈二联律、三联律、多源、并行心律和频发早搏适当应用抗心律失常药,一般不需用药物纠正的心律失常是窦性心律失常、偶发早搏、结性或交界性心律失常、游走性心律。新生儿恶性心律失常复律后的维持治疗也重要,有些心律失常持续时间达 6 个月,甚至更久,要注意随访。所以积极治疗原发病,保护心肌,积极纠正酸中毒,防止低钙、低血糖,加强围生期保健,减少宫内缺氧,避免孕期感染,加强随访,可以降低新生儿恶性心律失常的发病率及危重新生儿病死率。

**参考文献:**

[1] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2019: 713-719.

[2] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2015: 1567-1602.

[3] 谭建新. 小儿心律失常诊疗学[M]. 长沙:湖南科学技术出版社, 2003: 183-186.

[4] 孙建华. 新生儿严重心律失常的再认识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(14): 1049-1051.

[5] SPEARMAN A D, WILLIAMS P. Supraventricular tachycardia in infancy and childhood [J]. *Pediatr Annals*, 2014, 43(11): 456-460.

[6] 杜风华,吴海煊. 新生儿阵发性室上性心动过速 12 例治疗分析[J]. 内蒙古民族大学学报, 2015, 30(3): 268-269.

[7] 刘靖媛,刘红,齐宇洁,等. 重症监护病房新生儿心律失常的临床特点及预后[J]. 中国新生儿科杂志, 2012, 27(1): 20-24.

[8] 戴立英,查萍,朱筱珊,等. 45 例新生儿心律失常的临床研究[J]. 中华全科医学, 2014, 12(7): 1029-1031.

[9] 李玉娟,张艳芝,王柳一,等. 新生儿快速心律失常 253 例心电图及临床特点分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2013, 28(3): 177-179.

[10] 房晓祎,霓阳,麦瑞芝,等. 新生儿心律失常临床特征及治疗进展[J/OL]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2013, 9(5): 688-691.

[11] 杨小云,潘家华. 药物复律治疗小儿阵发性室上性心动过速[J]. 皖南医学院学报, 2013, 32(4): 296-298.

[12] 熊梅,陈名武,王书书,等. 新生儿恶性心律失常 28 例临床分析[J]. 临床儿科杂志, 2013, 13(10): 921-923.

[13] 张莉. 新生儿严重快速心律失常应用胺碘酮治疗的临床分析[J]. 数理医药学杂志, 2016, 29(7): 1030-1031.

[14] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2012: 1472-1509.

[15] 卢庆晖,彭爱霞,阳红华,等. 新生儿非良性快速型心律失常临床特点与疗效观察[J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23(10): 690-693.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2020-07-22 修回日期:2020-11-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.10.014

· 综述 ·

## 危重症患儿连续性肾脏替代治疗中低磷血症研究进展

何慧莹 综述,白科,刘成军 审校(重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R725.8

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)10-0049-04

### Progress of Hypophosphatemia in Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Children

He Huiying, Bai Ke, Liu Chengjun (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China*)

连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)具有连续、缓慢清除血液中水分及溶质分子,替代脏器功能进行支持治疗的作用,是儿科危重症患儿的重要抢救治疗技术。随着儿童危重症救治水平及血液净化技术的发展,CRRT 广泛应用于儿童危重

症的治疗,如急性肾损伤、脓毒症、酸碱失衡、电解质紊乱等<sup>[1]</sup>。由于 CRRT 对物质的清除为非特异性的,CRRT 清除肌酐、炎症因子等有害物质的同时难免导致有益成分的丢失,如电解质、微量元素、治疗所需的药物等。磷是电解质的主要成分之一,血磷主要以无机

作者简介:何慧莹(1994.03-),女,大学本科,住院医师,主要从事儿科重症急救工作,E-mail:363084363@qq.com。

盐的形式存在,含磷化合物绝大多数属于小分子水溶性物质,CRRT 时磷易通过滤膜被持续清除,使体内血磷浓度下降,所以低磷血症是 CRRT 期间常见的并发症,据报道低磷血症发生率为 12%~85%<sup>[2]</sup>。目前 CRRT 相关低磷血症问题尚未得到临床医师的足够重视,儿童 CRRT 与低磷血症的关系及防治报道更少,因此,本文对近年来国内外相关文献进行综述。

## 1 磷酸盐的作用

磷是人体必需元素之一,磷在细胞结构、能量代谢、信号传导、离子转运等人体基本生理过程中都有着重要作用<sup>[3]</sup>。体内 85.7% 的磷集中于骨和牙,其余分散在全身各组织及体液中,其中一半存在于肌肉组织。关于血磷,通常指血浆中无机磷酸盐中的磷,正常儿童血浆中无机磷含量为 1.28~2.24 mmol/L(4.00~7.00 mg/dL)。磷能刺激神经肌肉,使心脏和肌肉有规律地收缩。磷离子对于碳水化合物、脂类和蛋白质的代谢是必需的,它作为辅助因子作用于广大的酶体系,也存在于高能磷酸化合物中,如有机磷酸盐、三磷酸腺苷(ATP)、磷酸肌酸等具有储存和转移能量的作用<sup>[4]</sup>。在骨的发育与成熟过程中,钙和磷的平衡有助于无机盐的利用。磷酸盐能调节维生素 D 的代谢,维持钙的内环境稳定<sup>[5]</sup>。

## 2 CRRT 致患儿低磷血症的原因

### 2.1 CRRT 致低磷血症的机械性因素

CRRT 是一种连续 24 h 以上的血液净化技术的统称,包括连续静脉-静脉血液滤过、连续动-静脉血液滤过、连续性静-静脉血液透析、连续性静-静脉血液透析滤过、动静脉缓慢连续超滤等多种模式。肾脏替代治疗期间溶质清除主要通过两个不同的过程发生:弥散和对流<sup>[6]</sup>。在经典的透析中,溶质通过弥散传输穿过半透膜,使其浓度梯度下降,而当膜两侧的物质浓度相同时,虽然仍然发生移动,但没有净转移<sup>[7]</sup>。而血液滤过中,溶质通过对流清除,转移速率基于跨膜压力和膜的超滤系数(渗漏度或孔径),常规血液过滤器允许通过的溶质分子大小<20 000 Da,虽滤器血路内溶质浓度与废液侧溶质浓度相等,但随着生理浓度的置换液补充,最终的血浆溶质浓度将趋于置换浓度,故置换液成分决定了血浆中溶质的最终浓度。有研究发现磷的透析清除速率限速步骤是细胞内外区室之间的缓慢平衡,CRRT 过程中,在隔室平衡时仍允许恒定的磷酸盐清除率<sup>[8]</sup>。无机磷酸盐为小分子物质,其分子量远远小于 CRRT 滤器最大截留分子 20 000 Da,因而无机磷酸盐可被 CRRT 持续清除。当采用不含磷酸盐的常规透析液和/或置换液时,随着 CRRT 的持续进行,若额外补充磷,则血磷浓度势必趋向于置换液/透析液磷

浓度,可导致低磷血症的发生。承韶晖等<sup>[3]</sup>研究认为,CRRT 开始的第 1 个 24 h 是血磷降低最快的时间段。Bellomo R 等<sup>[9]</sup>和 Palevsky P M 等<sup>[10]</sup>分别观察到置换速度越大越易导致低磷血症。另陈鹭等<sup>[11]</sup>研究报告基础血磷正常组危重症患儿的血磷水平于治疗第 1 个 24 小时即显著降低,而在基础血磷水平降低组血磷降低并不明显,提示 CRRT 初期血磷水平的变化可能与初始治疗前的血磷水平密切相关,同时在 CRRT 开始后,随着 CRRT 时间的延长,基础血磷正常组和血磷降低组之间血磷水平的差异逐渐缩小,当治疗持续 24 h 后,两组比较差异无统计学意义,提示磷浓度变化与 CRRT 时间相关。

### 2.2 CRRT 患儿低磷血症的其他影响因素

CRRT 患儿导致低磷血症的其他影响因素:肠道吸收减少、肾脏排泄增加以及无机磷酸盐的内部重新分布等。在重症监护病房患者中常发生低磷血症<sup>[12]</sup>,韩海燕等<sup>[13]</sup>探讨重症感染患者血磷水平及其对预后的影响,纳入 117 例研究对象中低磷血症的发生率达 64.9%,对于接受 CRRT 的危重患儿,低磷血症的发生,首先是因为患儿本身基础疾病使肠道磷酸盐吸收减少,如严重感染、创伤、术后状态、营养不良、禁食等。其次重症患儿通常会出现包括败血症、营养不良、横纹肌溶解和儿茶酚胺升高等疾病,而一些相应的治疗措施可能会导致低磷血症的发生,如静脉内输注葡萄糖、过度换气和利尿剂。再者呼吸性碱中毒、血液中高浓度的应激激素(如胰岛素、胰高血糖素、肾上腺素等)和再喂养综合征引起磷从细胞外向细胞内转移,血清磷酸盐水平也可能降低<sup>[14]</sup>。低磷血症与 CRRT 的关系及研究中,排除了原发疾病导致低磷血症的发生,所以暂未找到文献支持非原发病因素导致低磷血症。

## 3 低磷血症的危害

低磷血症分类标准:<0.81 mmol/L、<0.61 mmol/L、<0.31 mmol/L 分为轻、中、重度低磷血症<sup>[15]</sup>。磷缺乏导致的主要病理生理改变:(1)神经肌肉系统。因影响 ATP 生成而引起肌无力、腱反射下降、抽搐、意识障碍甚至昏迷等。(2)呼吸系统。使氧解离曲线左移,导致组织缺氧;使肺泡表面活性物质生成减少,肺泡萎陷,加重呼吸衰竭;对于机械通气患者可导致脱机失败。(3)循环系统。心肌供能不足,促成和加重心力衰竭。(4)血液系统。造成红细胞功能受损、白细胞功能不全、血小板功能低下。所以对危重症患儿,低磷血症的发生可能出现包括呼吸肌无力、心力衰竭、胰岛素抵抗、溶血、血小板和白细胞功能受损及横纹肌溶解等,严重低磷会引起一系列的病理生理改变,引起全身性反应,如氧离曲线左移、血细胞功能下降、心肌收缩功

能减退、急性呼吸功能衰竭、免疫能力降低、神经及肌肉细胞功能障碍等<sup>[16]</sup>。低磷血症是成人 CRRT 中常见并发症。Michael H 等<sup>[8]</sup>研究发现, CRRT 过程中的低磷血症与危重患者的不良结局相关, 如延长机械通气时间、住院时间和增加病死率等。唐万欣等<sup>[17]</sup>研究表明, 危重症连续性静脉-静脉血液滤过患者急性生理与慢性健康评分表(APACHE II)评分与低磷血症程度明显相关。而对于儿科患者, CRRT 过程中 78% 患儿出现低磷血症<sup>[15]</sup>。也有研究表明患儿 CRRT 24 h 后均出现低磷血症<sup>[11]</sup>。低磷血症可使危重患儿呼吸肌无力、气管切开需求增加等。所以有效预防并纠正低磷血症对患者的临床转归十分重要。

#### 4 高磷血症的危害

正常情况下, 磷通过饮食摄入, 磷的排出主要通过肾脏完成<sup>[18]</sup>。而住院患者, 尤其是 CRRT 患者磷的平衡又增加了医源性补入和 CRRT 清除的影响, 使磷的平衡变得更为复杂。当磷补入过多或肾脏及 CRRT 排磷过少时, 亦会导致高磷血症。高磷本身并不产生症状, 但高磷刺激甲状旁腺分泌甲状旁腺激素, 导致血钙降低, 甚至出现低钙血症, 从而产生高磷的急性并发症。对于慢性高磷, 可引起继发性甲状腺功能亢进, 导致骨质钙化障碍, 严重者可使患儿发生佝偻病、骨质疏松、骨软化等<sup>[19]</sup>。

#### 5 CRRT 过程中补充磷酸盐的方案

由于 CRRT 对磷的持续清除, 患儿自身疾病对磷的影响, 以及高/低磷血症对患儿疾病及身体健康的重要影响, 如何给 CRRT 患儿进行合理补磷逐渐受到临床工作者的关注。但目前尚无统一的 CRRT 相关低磷血症防治指南, 临床上纠正低磷血症的方案有静脉或口服/肠内补充磷酸盐制剂、CRRT 溶液中加入磷酸盐。静脉或口服/肠内补充磷酸盐制剂这种外源性补充的优点主要是医师可以根据临床需要滴定式补充, 亦可协同使用, 缺点是无法避免 CRRT 期间的低磷血症, 尤其是 CRRT 持续时间较长者可能出现低磷相关并发症。而在 CRRT 溶液中加入磷酸盐这种方法的优点是理论上能够持续补充 CRRT 所致的磷丢失, 以维持稳定的血磷水平。Pistolesli V 等<sup>[20]</sup>应用改良的含磷透析液、置换液, 低磷血症的发生率显著降低, 仅为 3%。对于添加磷酸盐浓度的选择, Song Y H 等<sup>[21]</sup>研究提示, 对于成人 CRRT 诱发的低磷血症, 透析液及置换液使用 2 mmol/L 磷酸盐是合适的, 而对于儿科患者, 没有与成人相同的磷酸盐储存, 所以在 CRRT 中补充磷酸盐的需求可能不同, 目前美国已生产可用于在 CRRT 中添加的磷酸盐来预防低磷血症制剂, 批准的 CRRT 含磷溶液浓度为 1.0 mmol/L, 欧洲配方为 1.2 mmol/L, 但重症患者

可能需要更高的磷酸盐浓度, 所以仍需要临床医师评估是否需要补充外源性的磷<sup>[8]</sup>。另外, 由于磷剂与钙剂、碳酸氢盐制剂同时存在时的稳定性受到质疑, 尚需进一步研究评估含磷治疗液的稳定性, 及加入后透析液、置换液的渗透压、酸碱平衡等问题未进一步研究, 所以含磷剂的透析液和置换液广泛用于临床治疗还需一定时间<sup>[22]</sup>。在国内因为目前常规的透析、置换液不含磷剂, 许多医疗中心是出现低磷血症才开始补充磷制剂, 所以选择血磷水平监测时间及了解 CRRT 过程中血磷的变化就尤为重要, 应根据情况来调整磷制剂的补充。

#### 6 小结

低磷血症是 CRRT 的常见并发症, 但目前国内外还没有关于危重患儿 CRRT 磷酸盐补充指南及共识, 为了及时纠正低磷血症, 避免 CRRT 相关低磷血症的危害, 需要密切监测血磷变化, 制定安全、合理、有效的 CRRT 补磷方案。

#### 参考文献:

- [1] 潘鹏飞, 杜欣欣, 刘超, 等. 连续性肾脏替代治疗: 争议与进展[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2018, 13(7): 695-697.
- [2] JONCKHEER J, VERGAELN K. Modification of nutrition therapy during continuous renal replacement therapy in critically ill pediatric patients: a narrative review and recommendations [J]. Nutrition in clinical practice, 2019, 34(5): 37-47.
- [3] 承韶晖, 周树生, 王锦权, 等. 连续性血液净化对危重病人血磷水平的影响[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2010, 9(2): 14-15.
- [4] 彭碧云, 李君, 姚伟, 等. 重症监护病房患者早期低磷血症对预后的影响[J]. 淮海医药, 2015, 33(3): 266-267.
- [5] 牛蒙, 孙建平. 维持性血液透析患者钙磷代谢紊乱影响因素[J]. 山东医药, 2014, 54(41): 101-103.
- [6] 张春荣, 常保萍. 连续性血液净化对危重症患者血磷水平的影响[J]. 内科急危重症杂志, 2012, 18(6): 368-369.
- [7] FALL P, SZERLIO H M. Continuous renal replacement therapy: cause and treatment of electrolyte complications [J]. Seminars in dialysis, 2010, 23(6): 581-585.
- [8] MICHAEL H, BRUCE A. Prevention of hypophosphatemia during continuous renal replacement therapy--an overlooked problem [J]. Seminars in dialysis, 2018, 31(3): 213-218.
- [9] BELLOMO R, CASS A, COLE L, et al. The relationship between hypophosphatemia and outcomes during low-intensity and high-intensity continuous renal replacement therapy [J]. Crit Care Resusc, 2014, 16(1): 34-41.
- [10] PALEVSKY P M, ZHANG J H, O'CONNOR T Z, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury [J]. N Engl J Med, 2008, 359(1): 7-20.
- [11] 陈鹭, 钱素云. 危重症患儿连续性血液净化治疗中血磷水平

- 的变化[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(6): 443-446.
- [12] SUZUKI S, EGI M, SCHNEIDER A, et al. Hypophosphatemia in critically ill patients[J]. Crit Care, 2013, 28(4): 536.
- [13] 韩海燕, 张立欣. 重症感染患者血磷水平及其对预后的影响[J]. 医学综述, 2013, 19(3): 541-542.
- [14] KIM S Y, KIM Y N, SHIN H S, et al. The influence of hypophosphatemia on outcomes of low- and high-intensity continuous renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury [J]. Kidney Res Clin Pract, 2017, 36(3): 240-249.
- [15] 孙汀, 任玉倩, 王斐, 等. 危重症患儿连续性血液净化与低磷血症的相关性分析[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(4): 284-288.
- [16] 张瑞, 石松菁. 低磷血症对危重症患者影响的研究进展[J/OL]. 创伤与急诊电子杂志, 2015, 3(1): 1-3.
- [17] 唐万欣, 付平, 杨宁, 等. 连续性静脉-静脉血液滤过中低磷血症的防治初探[J]. 临床荟萃, 2006, 21(2): 85-88.
- [18] 肖瑶. 低磷血症的发生及其对机体的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2007(4): 161-163.
- [19] 魏青, 汤日宁, 刘必成. 慢性肾脏病患者高磷血症的危害性研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(11): 1041-1043.
- [20] PISTOLESLI V, ZEPELLI L, POLISTENA F, et al. Preventing continuous renal replacement therapy-induced hypophosphatemia: an extended clinical experience with a phosphate-containing solution in the setting of regional citrate anticoagulation [J]. Blood Purif, 2017, 44(1): 8-15.
- [21] SONG Y H, SEO E H, YOO Y S, et al. Phosphate supplementation for hypophosphatemia during continuous renal replacement therapy in adults [J]. Ren Fail, 2019, 41(1): 72-79.
- [22] TROYANOV S, GEADAH D, GHANNOUM M, et al. Phosphate addition to hemodiafiltration solutions during continuous renal replacement therapy [J]. Intensive Care Med, 2004, 30(8): 1662-1665.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2020-01-29 修回日期:2020-03-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.10.015

· 综述 ·

## 儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症治疗进展

唐文静 综述, 于洁 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国防科技合作基地, 儿科学重庆重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号]R725.5

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)10-0052-05

### Progress of Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis in Children

Tang Wenjing, Yu Jie (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China*)

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)是一种以大量未成熟树突状细胞在组织中异常积累为特征的罕见病<sup>[1]</sup>。LCH可见于任何年龄,以儿童多见,有文献报道儿童每年发病率为4/1 000 000~8/1 000 000,发病高峰年龄为1~4岁<sup>[2]</sup>。LCH临床表现多样——从自限性的单系统损害到危及生命的全身多系统病变。由于其异质性,使得临床治疗多样化,同时也阻碍了治疗的进展<sup>[3]</sup>。但对于LCH发病机制的不断探索又推动着临床治疗的发展。目前LCH发病机制尚不明确,主要有免疫学说及肿瘤学说。由于病理性朗格汉斯细胞的良性形态和大量细胞因子的表达,LCH被认为是一种免疫失调疾病<sup>[4]</sup>。但随着在LCH病变内

*BRAF-V600E*等突变基因的发现,越来越多的研究为LCH是肿瘤性疾病提供了证据。在2016年修订的组织细胞学会分类中,LCH已定义为炎性骨髓瘤<sup>[5]</sup>。

病理检查是诊断LCH的主要依据,其中以免疫组化CD1a和/或CD207阳性为诊断的金标准<sup>[2]</sup>。

治疗上根据受累部位等不同采取分组、分级而分治的策略。根据器官受累数目,可将LCH分为单器官或系统受累(single system LCH, SS-LCH)和多器官受累(multi system LCH, MS-LCH)<sup>[6]</sup>。为评估其疗效,国际细胞组织协会就疾病状态进行如下定义:无活动性疾病(nonactive disease, NAD)为病灶完全消退。活动性疾病(active disease, AD)分为好转、稳定、混合和进