

儿童血浆置换临床应用专家共识



中国医师协会儿科医师分会血液净化专业委员会

通信作者:吴玉斌,Email:wuyb001@163.com;沈颖,Email:ying_116sh@sohu.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.15.003

Expert consensus documents on clinical application of plasma exchange in pediatrics

Blood Purification Specialist Committee of Pediatric Association in Chinese Medical Doctor Association

Corresponding author: Wu Yubin, Email:wuyb001@163.com; Shen Ying, Email:ying_116sh@sohu.com

血浆置换(plasma exchange, PE)是重要的血液净化方法之一,通过置换原理,弃掉致病因子,同时补充新鲜血浆或人血白蛋白等物质。1914年 Abel 等^[1]首次提出 PE 这一术语的概念,20世纪60年代晚期,离心式 PE 分离器推出,1978年 Tamai 等^[2]首次提出使用膜式分离法,1981年 Martini 首次报道 PE 用于治疗1例8岁肺出血肾炎综合征患儿。随着疾病发生机制的不断阐明,生物材料、技术的革新及临床实践,PE 治疗疾病的适应证逐渐扩大,1986年美国血浆置换协会(American Society for Apheresis, ASFA)第1版特刊对疾病进行了分类,提出 PE 可用于治疗的疾病;随着研究逐渐增多,证据等级的提高,在2016年 ASFA 的 PE 指南^[3]中,PE 已被应用于87种疾病,适应证179个,如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)一种疾病对应重症狼疮和狼疮性肾炎2个适应证,尤其在非典型溶血尿毒综合征(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS)、中重度重症肌无力(myasthenia gravis, MG)、吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome, GBS)、透析依赖的抗中性粒细胞胞质抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)相关急进性肾炎等疾病中作为一线辅助治疗手段,可以挽救生命。

迄今为止,国内外所发表的 PE 指南均针对成人制定,并无儿童 PE 临床应用指南或共识;我国儿童 PE 技术存在地区不均衡、治疗不足及过度应用共存的问题。为进一步规范 PE 在儿童中的应用,中国医师协会儿科医师分会血液净化专业委员会于2016年10月正式启动制定儿童 PE 临床应用共识,筛选12种疾病并在全国开展 PE 应用情况调查,根据流行病学结果及现有的循证医学证据,专业委员会共经过6次讨论,最终选择9种疾病制定此共识。

1 PE 的原理

PE 本质上是对流,溶剂是血浆,溶质是电解质、氨基酸、白蛋白和免疫球蛋白。溶质的清除主要取决于筛

选系数,系数为1,表示溶质完全可以通过滤过膜进入到废液袋。以金宝 TPE2000 血浆分离器为例,白蛋白的筛选系数为0.97,总蛋白为0.92,小分子如钾、肌酐、碳酸氢盐的筛选系数为1,因此 PE 疗法不仅可以清除体内中、小分子的物质,更重要的是清除大分子蛋白、免疫复合物等大分子物质,但小分子的清除远不及血液透析(hemodialysis, HD)和血液滤过(hemofiltration, HF),对水负荷过重的情况也无改善作用。是否采用 PE 来清除致病性物质,需要考虑拟清除物质的相对分子质量大小、与蛋白的结合率、分布容积,还需考虑是否有更好的药物治疗(如 C₅ 单抗治疗 aHUS)、治疗花费及患者意愿。

PE 只能清除或补充血循环中的物质,不能清除固相中的物质,如膜辅助蛋白(membrane cofactor protein, MCP)是表达于细胞表面的跨膜蛋白,PE 不能补充正常的 MCP,也不能清除异常的 MCP^[4]。

2 儿童 PE 的临床应用

2.1 ANCA 相关性血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)

2.1.1 概述 血管炎是指以血管壁的炎症和纤维素样坏死为病理特征的一组异质性疾病,可累及各系统、器官的大动脉、中动脉、小动脉、毛细支气管及小静脉,临床表现复杂多样,且可交叉重叠,常累及的部位为皮肤、肾脏、肺、神经系统等。目前仍无非常明确的诊断标准,血清 ANCA 阳性是临床疑似 AAV 的血清学诊断标准。显微镜下型多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)、肉芽肿性血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA, 既往称韦格纳肉芽肿)、嗜酸性肉芽肿性血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA, 既往称 Churg-Strauss 综合征),这3种疾病的病理改变及临床特点相似,且血清 ANCA 阳性,因此这3种血管炎合称为 AAV。

2.1.2 治疗现状 2016 欧洲风湿病联盟(European

League Against Rheumatism, EULAR) 和欧洲透析与移植协会 (European Dialysis and Transplant Association, EDTA) 联合发布的 AAV 治疗推荐认为: 对于威胁器官功能和生命的 AAV 诱导缓解期治疗, 推荐糖皮质激素 (Glucocorticoid, GC) 联合环磷酰胺 (Cyclophosphamide, CTX) 或利妥昔单抗 (rituximab, RTX); 对于尚未发生器官功能受累的 AAV 诱导缓解治疗, 推荐 GC 联合甲氨蝶呤或霉酚酸酯^[5]。

目前 PE 治疗儿童 AAV 的资料非常有限^[6], 儿童血液净化专业委员会组织就该疾病进行回顾性调查 (结果待发表), 12 家医院提供 33 例 AAV 患儿病历资料, 其中 25 例进行 PE 或 PE 联合模式治疗, 另外 6 例行 HD 治疗, 2 例行连续肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT), 单次 PE 量 40~60 mL/kg, PE 次数 3~5 次, 多数病例置换 3 次后临床表现、实验室指标明显缓解, 68% 的患儿经 PE 治疗后好转。

根据现有循证医学证据^[7-9] 和上述结果提出推荐 PE 治疗 AAV 的指征: (1) 急进性肾小球肾炎; (2) 肾功能短期内迅速恶化; (3) 活动性肺泡出血; (4) 伴抗肾小球基膜 (GBM) 阳性。置换液为 5% 白蛋白或血浆, 活动性肺泡出血或其他出血倾向时可考虑使用新鲜血浆。每天置换 1 次, 连续 3~5 d, 其后再进行病情评估, 延长间隔时间, 确定治疗次数; 必要时联合 HD 或 CRRT。

2.2 溶血尿毒综合征 (hemolytic uremic syndrome, HUS)

2.2.1 概述

HUS 是一类以微血管性溶血性贫血、血小板减少和急性肾衰竭三联征为主要表现的综合征, 分为典型 HUS 和 aHUS。典型 HUS 是肠道感染相关 HUS, 病因为志贺毒素大肠杆菌引起的 HUS [Shiga (vero) - toxin (STx) HUS, STx-HUS]; aHUS 是指补体旁路调节蛋白异常, 补体调节蛋白包括 H 因子、I 因子、B 因子、C₃、MCP、血栓调节蛋白 (THBD) 及 H 因子相关蛋白 (CFHR) 等^[10-11]。补体旁路调节蛋白异常的 aHUS 大多呈破坏性、进行性表现。若得不到及时治疗, 25% 死于急性期, 约 50% 进展为终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD)^[12]。

2.2.2 治疗现状

2.2.2.1 PE 治疗典型 HUS

典型 HUS 多数以腹泻 (脓血便) 及三联征为主要表现。主要见于产志贺毒素的细菌 (主要为大肠杆菌 O157:H7) 感染所致。也有其他类型大肠杆菌、痢疾志贺菌或其他产志贺毒素微生物引起的暴发和散发病例报道^[13]。PE 可降低循环中各种细胞因子及志贺毒素的浓度, 从而减少对内皮细胞的损伤, 抑制补体旁路的过度激活, 理论上具有可行性。但目前的研究显示, STx-HUS 患者血中未检测到游离志贺毒素, 也无强有力的证据表明 PE 治疗可以使

STx-HUS 患者获益^[14]。神经系统损害是 STx-HUS 预后不良的重要指标, 有报道应用 PE 改善严重的神经系统症状的研究, 缓解率约为 50%^[15]。目前认为对于有严重的感染、脓毒症、严重肾损害、伴有严重神经系统症状的 STx-HUS 可以使用 PE, 并个体化决策。

2.2.2.2 PE 治疗 aHUS

目前认为 aHUS 是由补体旁路途径过度激活所致。补体调节蛋白的异常分为先天性及获得性异常。先天性是指补体调节蛋白的基因缺陷^[16]。获得性为抗 H 因子自身抗体的产生 (FHAA) 所致。感染、药物可能为诱因导致发病^[17]。

PE 可有效去除自身抗体, 并将循环中缺失或不足的补体调节因子置换入血液循环中。多项研究表明, PE 能够及时诱导抗 H 因子抗体相关 aHUS 的迅速缓解, 对部分基因突变相关的 aHUS 也有一定作用。因此, 可将 PE 作为抗 H 因子自身抗体相关 aHUS 的首选治疗。2016 年国际 aHUS 专家共识^[18] 将依库单抗作为首选治疗, 但同时也指出延误治疗是 aHUS 预后不良的重要因素。因此, 在无依库单抗情况下, 一旦临床怀疑 aHUS, 应首先开展经验性的血浆治疗, 待志贺毒素、ADAMTS13、抗 H 因子抗体及基因等结果回报后, 酌情调整治疗方案。

在 2016 年发布的关于 aHUS 国际共识中指出, 对抗 H 因子抗体阳性患儿 PE 需联合免疫抑制剂治疗^[18]。依库单抗是人抗 C₅ 单克隆抗体, 能够阻断补体级联反应, 且不论是否合并基因突变, 依库单抗均是有效的。但依库单抗在清除抗 H 因子自身抗体方面效果有限。因此, 认为对 aHUS PE 及包含依库单抗在内的免疫抑制剂治疗应作为整体, 列为 aHUS 的一线治疗方案, 通过协同作用达到治疗效果, 改善 aHUS 患儿的预后。

2.2.3 推荐 PE 治疗的指征

在无依库单抗情况下, 临床诊断 aHUS 后, 建议 24 h 内进行血浆治疗, 血浆输注及 PE。建议每天 1 次, 连续 5 d; 之后每周 3~5 次, 连续 3~4 周。争取达到血清学缓解, 至少 2 周血小板 > 150 × 10⁹/L, 溶血停止 (即外周血涂片无破碎红细胞、乳酸脱氢酶水平正常), 再考虑停止 PE 治疗。但尚无有力的研究证据给出严格的治疗期限^[3, 19-20]。

2.3 肝衰竭

2.3.1 概述

肝衰竭是指各种原因导致肝脏合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿, 出现以凝血功能障碍、黄疸、肝性脑病等为主要表现的危重症。病死率可达到 50%~90%。儿童急性肝衰竭 (pediatric acute liver failure, PALF) 通常定义为^[21]: 原先无肝脏损害, 8 周内突发严重肝功能障碍, 注射维生素 K₁ 无法纠正的凝血障碍, 凝血酶原时间 (PT) > 20 s 或国际标准化比值 (INR) > 2.0, 可无肝性脑病; 或肝性脑

病合并凝血障碍,PT > 15 s 或 INR > 1.5。儿童期肝衰竭主要原因是药物中毒、病毒性肝炎、脓毒症及代谢性疾病等。

2.3.2 治疗现状 PE 是肝衰竭最常用的辅助治疗措施,帮助患者渡过肝衰竭危险期,并为自体肝脏功能恢复创造条件或作为肝脏移植的“桥梁”。PE 的主要作用是清除与白蛋白结合的毒素和游离毒素,包括芳香族氨基酸、氨、内毒素、吲哚、酚类等,改善肝功能。PE 也可补充血浆成分^[22-23]。2017 年中国医师协会儿科分会血液净化专业委员会组织全国 16 家医院 PE 使用情况调查(结果待发表),132 例 PALF 中,91 例进行了 PE,平均置换 2.4 次,68% 的患儿置换 2 次明显缓解,PE 后白蛋白、总胆红素(TBIL)、丙氨酸转氨酶(ALT)、乳酸(LA)等指标明显改善。

根据现有循证医学证据和上述结果提出:PALF 行 PE 治疗可参考儿童人工肝支持系统(artificial liver support system,ALSS)现有参考指标^[24]:(1)各种肝衰竭早/中期[经皮血管腔内血管成形术(PTA)介于 20% ~ 40%,血小板 > $50 \times 10^9/L$];PALF 患儿 TBIL > 85 $\mu\text{mol/L}$ 或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$,ALT > 1 000 U/L,和/或 INR > 2.0,II 级或以下肝昏迷;晚期肝衰竭并发症多应慎重治疗;(2)终末期肝病肝移植术前等待肝源、肝移植术后排斥反应及移植肝无功能期的患儿;(3)合并严重肝内胆汁淤积(TBIL > 200 $\mu\text{mol/L}$ 或胆汁酸 > 100 $\mu\text{mol/L}$)经药物治疗无效者。PE 治疗肝衰竭一般可以每日 1 次,连续 3 d 后改隔日 1 次,直至进行肝移植或肝衰竭开始恢复^[3]。单次 PE 时间以 2 ~ 3 h 为宜,PE 或 ALSS 前需做好评估,包括凝血功能、胆红素水平、血小板计数、血液电解质(Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等)和血氨等。PE 次日或 PE 12 h 后,需监测肝生化指标和凝血指标的变化。

2.4 噬血细胞综合征

2.4.1 概述 噬血细胞综合征又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生(hemophagocytic lymphohistiocytosis,HLH),是多种因素导致组织细胞增生活化伴有吞噬自身血细胞现象为特征的疾病,可分为原发性和继发性 HLH。HLH 以发热、肝脾大、全血细胞减少、肝衰竭、凝血功能异常和中枢神经系统等损害为特征,重症患者经常短时间内发展为多器官功能障碍综合征(MODS),病死率超过 50%^[25-26]。

2.4.2 治疗现状 目前 HLH 的治疗主要是采用 GC、环孢素 A、依托泊苷(VP16)及静脉用丙种球蛋白(IVIG)联合化疗,以抑制过度激活的单核巨噬细胞与 T 淋巴细胞^[27]。化疗虽然一定程度抑制“高细胞因子血症”,但有可能加重或引起感染而导致死亡^[28]。血液净化包括 PE、HF 和 HD 均是 HLH 器官功能障碍的支持性

措施^[29-31]。PE 治疗 HLH 的主要作用是改善肝衰竭和凝血功能、抑制高炎症性反应、清除过量释放的细胞因子^[25,31]。至今仅有小规模报道用于 HLH 的治疗。Demirkol 等^[31]报道在 23 例合并高铁血红蛋白血症的脓毒症/MODS、巨噬细胞活化综合征和继发性 HLH 中,17 例采用 PE 存活($P=0.002$)。本次 HLH 临床流行病学调查结果显示(结果待发表):66 例血液净化治疗 HLH 患儿中单纯 PE 29 例,其余为 PE 联合 CRRT 等模式。治疗后血小板、C 反应蛋白(CRP)、铁蛋白、肝功能、三酰甘油、乳酸脱氢酶、凝血功能等均明显改善。血液净化治疗 HLH 目前尚无统一的推荐方案,需要根据患儿器官功能障碍特别是肝衰竭和 MODS 的程度,采用个体化方案。需要进一步评价 PE 干预时机、置换剂量、疗程以及 PE 与传统化疗药物、GC 和 IVIG 剂量调整与用药顺序等方面的探索。

2.5 儿童重症 SLE

2.5.1 概述 SLE 是一种侵犯多系统和多脏器的全身结缔组织的自身免疫性疾病,其发病机制为:在遗传因素、环境因素、雌激素水平等各种因素相互作用下,导致患儿体内 B 淋巴细胞过度增生,产生大量的自身抗体,并与体内相应的自身抗原结合形成相应的免疫复合物,沉积在皮肤、关节、小血管、肾小球等部位,从而导致机体的多系统损害^[32-33]。

SLE 的诊断可依据 2012 年系统性红斑狼疮国际临床协作组(SLICC)发表的分类标准^[32],其标准分为 11 条临床标准和 6 条免疫学标准,患者如果满足下列条件至少 1 条,则归类于 SLE:(1)有活检证实的狼疮肾炎,伴有抗核抗体(ANA)阳性或抗双链 DNA(ds-DNA)抗体阳性;(2)患者满足分类标准中的 4 条,其中包括至少 1 条临床标准和 1 条免疫学标准。

重型 SLE:是指狼疮累及重要脏器,任何系统的英国狼疮评估小组(BILAG)评分至少 1 个系统为 A 类(表示疾病重度活动)和/或 > 2 个系统达到 B 类者(表示疾病中度活动),或 SLE 疾病活动指数(SLEDAI) ≥ 15 分^[34]。

狼疮危象:是由广泛急性血管炎所致急剧发生的全身性疾病,是危及生命的重症 SLE。如急进型狼疮性肾炎、严重的中枢神经系统损害、严重的溶血性贫血、血小板减少性紫癜、粒细胞缺乏症、严重心脏损害、严重狼疮性肺炎或肺出血、严重狼疮性肝炎、严重的血管炎等^[34]。

2.5.2 治疗现状 目前重症儿童 SLE 的治疗主要为大剂量 GC 联合免疫抑制剂;大剂量 IVIG 对重症 SLE 有一定的治疗作用^[34-35]。在国内外儿童 SLE、狼疮性肾炎诊疗循证指南中均有明确提及 PE 是治疗重症 SLE 的治疗手段^[34-37]。2017 年儿童血液净化专业委员会进行

回顾性调查^[38], 全国 22 家医院提供病例 133 例, 其中有效 127 例 SLE 患儿病历资料, 在基础治疗之上, PE 治疗 63 例, 平均置换 2.86 次, 87.3% 的患儿好转, 另有 41 例行 DNA 免疫吸附治疗, 87.8% 的患儿好转, 提示对于儿童重症 SLE, PE 和 DNA 免疫吸附均为有效的治疗措施。

基于现有循证医学证据和流行病学调查结果建议重症 SLE 患儿行 PE 治疗的适应证: (1) 危及生命的重症 SLE; (2) 狼疮危象; (3) 对 GC 和免疫抑制剂治疗无效或有应用禁忌者, 在基础治疗的基础上, 可考虑 PE 治疗。每天或者隔天 1 次, 3 次左右, 3~5 d 后再根据患儿的疾病活动指数、自身抗体滴度等情况, 综合分析确定个体化治疗方案。除单纯的 PE 治疗外, 对于青少年患儿也可考虑双重血浆置换 (double filtration plasmapheresis, DFPP) 模式, 选择性地清除血浆中的大分子物质, 将有益的小分子物质输回体内, 节约血浆用量。对于自身抗体高滴度的重症活动性狼疮可考虑 DNA 免疫吸附治疗。

2.6 自身免疫性溶血性贫血 (autoimmune hemolytic anemia, AIHA)

2.6.1 概述

AIHA 的发病率为 0.8/100 000~3.0/100 000, 儿童较成人常见, 约占溶血性贫血病例的 25%, 其中 75% 发生于 10 岁以下儿童。其诊断标准包括: (1) 血红蛋白水平达贫血标准。 (2) 检测到红细胞自身抗体。 (3) 至少符合以下 1 条: 网织红细胞百分比 >0.04 或绝对值 >120 × 10⁹/L; 结合珠蛋白 <100 mg/L; TBIL ≥ 17.1 μmol/L (以非结合胆红素升高为主)^[39]。

根据红细胞自身抗体的性质将 AIHA 主要分为 3 型^[39]: (1) 温抗体型 (warm autoimmune hemolytic anemia, WAIHA); (2) 冷抗体型, 包括冷凝集素病 (cold agglutinin disease, CAD) 及阵发性冷性血红蛋白尿 (paroxysmal cold hemoglobinuria, PCH); (3) 混合型 AIHA 患者体内既有温抗体又有冷抗体。

2.6.2 治疗现状

对于 WAIHA 一线药物治疗目前仍为 GC。随着 CD₂₀ 单克隆抗体 RTX 在免疫性疾病中的广泛运用, 对于 WAIHA 治疗更倾向小剂量 RTX 联合短效 GC 治疗^[40]。二线治疗包括 RTX 和脾切除术。脾切除手术因疗效无法预测, 手术风险及复发率高, 术后感染率、血栓率高^[41], 故目前更倾向 RTX 取代脾切除术成为 WAIHA 的二线治疗首先方案。三线药物治疗包括 IVIG、CTX、新型单克隆抗体如阿仑单抗等。

CAD 一线药物治疗是 RTX 为主的方案, 脾切除及 GC 疗效差^[42]。二线药物治疗方案可以选用 CTX、苯丁酸氮芥等免疫抑制剂。近来有补体 C₅ 活化抑制剂等药物运用于重症 CAD, 并取得了较好疗效的病例报道, 但均为小样本研究。对于 CAD 患者, 首先应避免寒冷暴

露; CAD 患者 90% 为继发性, 亦要重视病因的治疗。

2017 年全国 16 家医院儿科参与了该疾病的流行病学调查 (结果待发表), 共提供 AIHA 患儿 21 例, 其中 WAIHA 12 例, CAD/PCH 1 例, 不详 8 例。主要病因为感染 (76.2%) 及免疫性疾病 (14.5%), 9.3% 病因不详。治疗频率隔日 1 次或每日 1 次, 共 1~5 次。在基础治疗上, 采用 PE 治疗后患儿意识障碍、贫血、黄疸等均有缓解, 治愈好转率为 85.7%。

根据现有循证医学证据^[43-45] 及上述结果提出: AIHA 患儿符合以下 3 条中任何 1 条可行 PE 治疗: (1) 免疫抑制剂起效前患者病情危重; (2) 为提高有缺氧表现的贫血患者红细胞的输注效果; (3) GC 和/或 RTX 等免疫抑制剂治疗失败病情危重患者。用白蛋白、新鲜血浆、代血浆及晶体液每天或隔天置换 1 次, WAIHA 3~5 次, CAD 2~3 次, 直至溶血减少、无需输血或者药物治疗有效。

2.7 神经系统疾病

2.7.1 GBS

2.7.1.1 概述

GBS 包括一组神经疾病, 以进行性肌无力及腱反射减弱或消失为特征。急性感染性脱髓鞘多神经根神经病 (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, AIDP) 占 75% 以上的儿童病例^[46], 是一种影响运动和感觉外周神经的疾病, 表现为急性进行性弛缓性麻痹。目前 GBS 被认为是由于各种神经节苷脂抗体的存在引起的自身免疫性疾病, 包括 GM1、GD1a、GalNAc-GD1a、GD1b、GQ1b、GD3 和 GT1a, 尤其是在急性运动性轴索神经病 (acutemotoraxonalneuropathy, AMAN) 及 Miller-Fisher 综合征亚型。在 AIDP, 起病表现为对称性肌无力和感觉异常由下到上发展, 与成人不同, 儿童肌无力可在 12 h~2 周进展直到高峰, 之后进入恢复期^[47]。15%~20% 的儿童患者需要机械气支持^[48], 儿童患者绝大多数预后较好, 极个别在病后 4 个月时可以仍有功能障碍^[49]。

2.7.1.2 治疗现状

重症患者, 单独使用 GC 效果甚微。PE 和 IVIG 均可缩短住院时间, PE 曾经是首选的治疗方法, 能显著改善疾病预后; 因为 IVIG 易于得到, 疗效与 PE 相当, 儿童用药与 PE 比较更方便, 常用于首选治疗, 总量 2 g/kg, 2~5 d 给予。其他方法包括免疫吸附 (IA)、DFPP、血浆分离滤过。

推荐 PE 治疗指征: (1) 严重累及呼吸和口咽肌, 此时, 儿童患者需要机械气支持; 或瘫痪进展迅速, 12~24 h 迅速累及呼吸肌。 (2) 自主神经功能障碍引起血压及心率变化, 影响患儿的血流动力学。

因为自主神经功能障碍可能存在, 在 PE 期间可能更易导致血容量不足。5%~10% 的患者 PE 或 IVIG 2~3 周后复发, 当复发时再次 PE 是有益的。典型 PE

策略是以白蛋白或血浆为置换液, 40 ~ 60 mL/(kg·次), 隔日 1 次, 10 ~ 14 d, 5 ~ 6 次, 一些患者可能需要的次数更多。

2.7.2 急性播散性脑脊髓炎 (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)

2.7.2.1 概述

ADEM 是呈急性或亚急性发病、伴脑病表现(行为异常或意识障碍), 影响中枢神经系统多个区域, 且为首次发生的脱髓鞘疾病, 多数发生于儿童和青少年, 儿童发病率 0.2/100 000 ~ 0.4/100 000^[50-51]。ADEM 是自身 T 淋巴细胞激活导致针对髓鞘或其他自身抗原的短暂性自身免疫反应, 主要病理改变为多发的大脑、脑干、小脑、脊髓发生播散性脱髓鞘改变, 以脑室周围白质、颞叶、视神经最为显著, 也可表现为脑病^[52]。临床主要表现为多灶性神经功能异常, 重症患者表现为昏迷和去脑强直发作, 脑干及颈段脊髓病变严重累及呼吸和/或循环者, 更甚者表现为急性坏死性出血性脑脊髓炎(又称为急性出血性白质脑炎), 起病急骤, 病情凶险, 病死率高。典型的 ADEM 为单相病程, 预后良好。70% ~ 93% 的患者发病前数周有感染史或疫苗接种史。严重患者可遗留长期后遗症, 包括智力低下、认知和记忆障碍、视觉能力下降、性格内向等^[53]。

2.7.2.2 治疗现状

主要应用甲泼尼龙 20 ~ 30 mg/(kg·d)(最大 1 g/d) 连续 3 ~ 5 d, 作为一线治疗。之后口服维持剂量甲泼尼龙 1 ~ 2 mg/(kg·d), 1 ~ 2 周后逐渐减量, 3 ~ 6 周停药, GC 停用过早增加复发风险。不能耐受 GC 治疗、存在禁忌证或治疗效果欠佳的患者, 可选择 IVIG 为二线治疗药物, 2 g/(kg·d), 2 ~ 5 d 静脉滴注。GC 治疗效果不佳时或严重的 ADEM 应考虑尽早进行 PE。

推荐 PE 治疗指征:(1)达到重症标准, 如昏迷和去脑强直发作, 反复痫性发作;(2)脑干及颈段脊髓病变严重累及呼吸和/或循环者;(3)急性坏死性出血性脑脊髓炎;(4)表现为双相型或多时相型且逐渐加重者;(5)GC 和 IVIG 治疗无效者。可用血浆或白蛋白隔日置换 1 次, 5 ~ 7 次, 一些患者可能需要的次数更多。

2.7.3 MG

2.7.3.1 概述

儿童 MG 是一种以乙酰胆碱受体 (acetylcholine receptors, AChR) 抗体介导、细胞免疫依赖、补体参与的神经-肌肉接头 (neuromuscular junction, NMJ) 的自身免疫反应性疾病。参与 MG 的自身抗体分为致病性抗体和相关抗体, 与儿童 MG 相关的抗体主要为 AChR 和 MuSK-Ab^[54-56], 约 18% 的患儿可检出 LRP-4^[57]。儿童 MG 的发病率为 1.0/1 000 000 ~ 5.0/1 000 000, 患者量是成人患者的 10% ~ 15%^[58-59]。亚洲人群的儿童患者大约占 50%^[60-61]。采用改良的 Osserman 分型:I 型:眼肌型;IIa 型:轻度全身型;IIb 型:

中度全身型;III 型:重症激进型;IV 型:迟发重症型;V 型:伴肌萎缩型。MG 患者可伴发胸腺异常和多种自身免疫性疾病。

2.7.3.2 治疗现状

胆碱酯酶抑制剂:6 岁以下儿童的初始剂量为 30 mg, 6 ~ 12 岁为 60 mg, 然后按照 15 ~ 30 mg 的增加量逐步增加, 直到获得满意效果, 通常的剂量范围为每日 30 ~ 60 mg; 不推荐长期使用, 应与免疫抑制剂同用。免疫抑制剂选择首选 GC; 胸腺切除术适用于围青春期和青春期中-重度 AChR-Ab 阳性 MG 患者。重症考虑 IVIG 和/或 PE 治疗。IVIG 2 g/(kg·d), 2 ~ 5 d 静脉滴注。

推荐 PE 治疗指征:(1)儿童患者疾病进展累及呼吸肌, 可危及生命;(2)病情短时间内进展较快或反复发生;(3)胸腺切除术围手术期;(4)肌无力危象。可用血浆或白蛋白每日或隔日置换 1 次, 5 ~ 7 次, 一些患者可能需要的次数更多。

3 PE 的禁忌证

PE 并无绝对禁忌证, 相对禁忌证包括:(1)严重活动性出血或弥散性血管内凝血 (DIC); (2)对吸附器的膜、管道、血浆、白蛋白等有严重过敏史;(3)严重低血压或休克, 未稳定的急慢性心功能不全, 重度脑水肿伴脑疝等濒危状态;(4)严重感染;(5)患儿低体质量, 与滤器及体外管路血容量严重不匹配者;(6)精神障碍不能配合者。

4 实施过程

4.1 置换方式的选择

4.1.1 非选择性血浆分离法

4.1.1.1 离心式血浆分离法

利用不同物质离心力和离心速度不同的原理, 分离血液成分。

4.1.1.2 膜式血浆分离法

是目前最常用的 PE 方式, 膜材料采用高分子聚合物制成空心纤维型分离器, 其性质稳定, 生物相容性好, 渗透性高。将血浆成分透出, 截留细胞成分, 将血浆与细胞成分分离; 此方法简单易行, 费用相对低, 目前国内均采用膜式血浆分离。

4.1.2 选择性血浆分离法

4.1.2.1 双重血浆滤过法

利用 2 个不同孔径的膜滤过器, 选择性清除患儿血浆中的大分子物质, 并将小分子物质滤出, 再次输回患儿体内, 双重 PE 要求患儿有足够血容量, 对于年龄较大, 血容量充足患儿可考虑双重血浆滤过法。

4.1.2.2 免疫吸附

分离出的血浆经过含有不同特异性配体的吸附柱, 特异性清除血浆中的致病因子。

4.1.2.3 其他

冷却滤过法、热滤过法、体外光分离置换术、血细胞去除术等方法在儿童应用相对较少。

4.2 血浆分离器的选择

目前国内常用的血浆分离器

见表 1,各医院可根据具体条件选择合适的血浆分离器。

表 1 国内常用的血浆分离器

Table 1 Plasma separator commonly used in China

生产商	产品种类	产品型号	膜材质	膜面积 (m ²)	管路容量 (mL)
旭化成	膜型血浆分离器	OP-02w	聚乙烯	0.20	60
旭化成	膜型血浆分离器	OP-05w	聚乙烯	0.50	130
旭化成	膜型血浆分离器	OP-08w	聚乙烯	0.80	185
瑞典金宝(百特)	膜型血浆分离器	TPE1000	聚丙烯(PP)	0.15	48
瑞典金宝(百特)	膜型血浆分离器	TPE2000	聚丙烯(PP)	0.35	84
德国费森尤斯	膜型血浆分离器	P1dry	血浆砜膜	0.30	35
德国费森尤斯	膜型血浆分离器	P2dry	血浆砜膜	0.60	67

4.3 置换液的选择 儿童常用的置换液为 5% 白蛋白和新鲜血浆,5% 白蛋白混合 1/3 的生理盐水可降低成本,同时维持胶体渗透压,但由于白蛋白缺少凝血因子和免疫球蛋白,可在每次 PE 之后输注新鲜血浆,2~3 次 PE 后交替使用一次新鲜血浆。对于有凝血障碍患儿,推荐置换液全部用新鲜血浆^[62]。

4.4 置换量及置换频率 血浆量计算(estimated plasma volume, EPV) = 65 × 体质量(kg) × [1 - 红细胞比容(HCT)],儿童一般 PE 量为 40~60 mL/(kg·次)。若致病物质只分布在血浆内,则理论上等倍量 PE 能清除大约 63%,二倍量 PE 能清除大约 86%。二倍量与单倍量相比,只带来约 23% 的额外效率,显然是不经济的,随着置换量的增加,每个血浆量的清除效率逐渐降低。故每次置换剂量以患者血浆容量的 1.0~1.5 倍为宜,不建议超过 2 倍。高频小容量的 PE 优于低频大容量的置换,通常建议每 2~3 天置换 1 次,共 3 次左右,再对患儿病情进行综合评估分析是否需继续行 PE 治疗。

4.5 血管通路 血管通路可根据临床实际情况选择,对于初学置管术者、医疗条件有限或患者需要立即进行血液净化者,尤其是紧急透析治疗,预计留置时间较短者,可首选股静脉置管;为保证充足血流量及减少并发症,在熟练掌握穿刺技术或有血管超声引导下,可首选颈内静脉穿刺置管法;尽量避免选用锁骨下静脉穿刺留置导管,此位置锁骨下静脉狭窄和栓塞形成发生率较高^[63],此外锁骨下静脉狭窄/血栓形成还会影响同侧上肢永久性动静脉血液透析通路的置入^[64]。

4.6 管路预冲 按说明书要求冲洗管路,常采用 5 000~100 000 U/L 肝素生理盐水对血液管路、滤器、置换液管路进行充分预冲,降低凝血风险及气体栓塞形成。若外循环血量 > 患儿血容量的 10%,患儿易出现低血压性休克,应予白蛋白液或血浆预冲管路。

4.7 血流速度 从低速开始,逐渐增加,血流量一般为 3~5 mL/(kg·min),血浆成分分离器的速度为 25~30 mL/min。

4.8 抗凝 因不同患儿对肝素的敏感性和半衰期存在差异,抗凝治疗应强调个体化。目前儿童常采用普通肝素抗凝,首剂 50 U/kg,继以 500~100 U/h,预期结束前

30 min 停止追加,首剂应根据患儿凝血状态个性化调整。低分子肝素:一般选择 60~80 U/kg,推荐在治疗前 20~30 min 静脉注射,无需追加剂量。出血风险高的患儿,在监测活化部分凝血活酶时间(APTT)下,可采用枸橼酸盐抗凝。

4.9 PE 过程中的并发症及其处理 PE 过程中常见的并发症有过敏反应、低钙血症、低血压等,一旦出现应立即给予处置,若出现过敏性休克、肺水肿等应立即停止置换,并进行相应的处置。

4.9.1 过敏反应 在治疗前,可给予患儿 GC 和/或抗组胺药物预防,若患儿在 PE 过程中出现皮肤瘙痒、皮疹、发热、畏寒、气促等,可暂停或减慢血浆泵速,予抗过敏药及吸氧治疗,待稳定后继续,严重者会出现过敏性休克者应立即停止置换,进行吸氧抗休克治疗。

4.9.2 低钙血症 新鲜血浆或用枸橼酸抗凝的患者易出现低钙血症,可在治疗前、治疗时口服或静脉输注钙剂防治预防低钙血症的发生。严格控制血流速度,避免因枸橼酸盐输入过快而导致血清游离钙急剧下降。

4.9.3 出血 白蛋白置换液消耗凝血因子,置换 1 个血浆容量时,凝血时间延长 30%,而部分凝血时间延长 1 倍,血小板的破坏、抗凝药物的应用均可导致出血;对于有高危出血倾向的患儿可考虑用新鲜血浆做置换,以降低出血风险。

4.9.4 低血压 PE 过程中滤出过快,补充液补充过缓,而致体外循环血量增多,或胶体渗透压降低均可致患儿出现低血压症状,因此应根据患儿的具体情况选择合适的滤器,控制血流速度。如体外循环血量超过患者血容量 10% 可以用血浆或白蛋白液预冲管路,尽量避免使用晶体置换液,以防胶体渗透压下降。

4.9.5 钾离子紊乱 血浆中含有大量钾离子,可引起高钾血症,故置换后可给予排钾利尿剂推注或者口服,如呋塞米。但白蛋白中不含有钾,每置换一个血浆量,血钾浓度可降低 25%,易导致心律失常,尤其对于低钾血症患儿,每升白蛋白中应加入适当的钾,以防止低钾血症加重。

4.9.6 感染 操作过程中注意无菌观念,避免菌血症;多次 PE,尤其是以白蛋白作为置换液时可致免疫球蛋白丢失,造成低丙种球蛋白血症,此外有些患儿可能同时应用免疫抑制剂,白细胞降低,从而使感染机会增加,因此每 2~3 次白蛋白置换后可静脉输注免疫球蛋白或使用一次血浆作为置换液。

4.9.7 药物清除 PE 过程中可清除与血浆蛋白相结合的药物,结合率越高、分布容积越小药物清除率越高。置换后基本不清除的药物包括 GC,清除较少的药物包括免疫抑制剂、氨基糖甙类等,置换后必须补充的药物包括普萘洛尔、特洛新等。建议药物均在置换后服用。

4.9.8 血浆分离器或管路凝血 多因治疗开始时肝素用量不足及血流量不足、引流不畅所致,治疗过程中应尽量保持动脉端血流量和血流速度,对高凝状态如 DIC 和高脂血症要适当加大肝素剂量。如已出现分离器或管路凝血应更换分离器及管路。

总之,对于 PE 有反应的疾病,PE 可中断或延缓疾病的进展。但 PE 大多数情况下不是病因治疗,只是快速清除致病物质,为药物治疗创造时机,故往往需同时行病因治疗。因其是一种有创且昂贵的治疗方法,故需要准确把握指征及时机,权衡利弊,防止过度及不足。

(吴玉斌 沈颖 夏正坤 刘小荣 张育才 陆国平 王墨 邵晓珊 许巍 执笔)

参加本共识制订专家(排名不分先后):吴玉斌(中国医科大学附属盛京医院);沈颖(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,儿童慢性肾脏病与血液净化北京市重点实验室);夏正坤(南京军区南京总医院);刘小荣(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,儿童慢性肾脏病与血液净化北京市重点实验室);张育才(上海市儿童医院);陆国平(复旦大学附属儿科医院);王墨(重庆医科大学附属儿童医院);邵晓珊(贵阳市儿童医院);许巍(中国医科大学附属盛京医院)

参考文献

- Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics Vol. V. No. 6, July, 1914 [J]. Transfus Sci, 1990, 11 (2): 166-177.
- Tamai Y, Kuwata S, Yamasaki N, et al. Effect of immunoglobulin G on membrane-bound enzyme activity of sarcoma 180 cells [J]. Biochim Biophys Acta, 1978, 542 (2): 209-213.
- Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical Practice-Evidence-Based approach from the writing committee of the American society for apheresis; the seventh special issue [J]. J Clin Apher, 2016, 31 (3): 149-162. DOI: 10. 1002/jca. 21470.
- Saland JM, Ruggenti P, Remuzzi G, et al. Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20 (5): 940-949. DOI: 10. 1681/ASN. 2008080906.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis [J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75 (9): 1583-1594. DOI: 10. 1136/annrheumdis-2016-209133.
- Stegmayr BG, Almroth G, Berlin G, et al. Plasma exchange or immunoadsorption in patients with rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: a Swedish multi-center study [J]. Int J Artif Organs, 1999, 22 (2): 81-87.
- Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2013, 14: 73. DOI: 10. 1186/1745-6215-14-73.
- Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis--a clinical randomized controlled trial [J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26 (1): 206-213. DOI: 10. 1093/ndt/gfq360.
- Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage Methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis [J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18 (7): 2180-2188. DOI: 10. 1681/ASN. 2007010090.
- Bresin E, Rurali E, Caprioli J, et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype [J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24 (3): 475-486. DOI: 10. 1681/ASN. 2012090884.
- Bu F, Maga T, Meyer NC, et al. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome [J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25 (1): 55-64. DOI: 10. 1681/ASN. 2013050453.
- 国家儿童医学中心(北京), 福莱儿童医学发展研究中心(北京儿童医院集团) aHUS 管理协作组. 中国儿童非典型溶血尿毒综合征诊治规范专家共识 [J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32 (6): 401-404. DOI: 10. 19538/j. ek2017060601.

- National Center for Children's Health (Beijing), Futang Research Center of Pediatric Development-aHUS Collaborative Group. Expert consensus on the diagnosis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in Chinese children [J]. Chin J Pract Pediatr, 2017, 32 (6): 401-404. DOI: 10. 19538/j. ek2017060601.
- Keir LS. Shiga toxin associated hemolytic uremic syndrome [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2015, 29 (3): 525-539. DOI: 10. 1016/j. hoc. 2015. 01. 007.
- Menne J, Nitschke M, Stinge R, et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic Escherichia coli O104:H4 induced haemolytic uremic syndrome: case-control study [J]. BMJ, 2012, 345: e4565.
- Colic E, Dieperink H, Titlestad K, et al. Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated hemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study [J]. Lancet, 2011, 378 (9796): 1089-1093. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (11) 61145-8.
- Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5 (10): 1844-1859. DOI: 10. 2215/CJN. 02210310.
- Durey MA, Sinha A, Togarsimalath SK, et al. Anti-complement-factor H-associated glomerulopathies [J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12 (9): 563-578. DOI: 10. 1038/nrneph. 2016. 99.
- Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children [J]. Pediatr Nephrol, 2016, 31 (1): 15-39. DOI: 10. 1007/s00467-015-3076-8.
- 中国医师协会儿科医师分会血液净化专家委员会, 郑悦, 徐可, 等. 血浆置换治疗儿童溶血尿毒综合征多中心流行病学调查 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33 (13): 1022-1027. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2018. 13. 014. Pediatric Blood Purification Specialist Committee of Pediatric Association in Chinese Medical Doctor, Zheng Y, Xu K, et al. a multi-center epidemiological investigation on therapeutic plasma exchange for the children with hemolytic uremic syndrome [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2018, 33 (13): 1022-1027. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2018. 13. 014.
- Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome [J]. Pediatr Nephrol, 2009, 24 (4): 687-696. DOI: 10. 1007/s00467-008-0964-1.
- Bucavalas J, Yazigi N, Squires RH Jr. Acute liver failure in children [J]. Clin Liver Dis, 2006, 10 (1): 149-168, vii. DOI: 10. 1016/j. cld. 2005. 10. 006.
- Larsen FS, Ejlersen E, Hansen BA, et al. Systemic vascular resistance during high-volume plasmapheresis in patients with fulminant hepatic failure: relationship with oxygen consumption [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1995, 7 (9): 887-892.
- Wiersema UF, Kim SW, Roxby D, et al. Therapeutic plasma exchange does not reduce vasopressor requirement in severe acute liver failure: a retrospective case series [J]. BMC Anesthesiol, 2015, 15: 30. DOI: 10. 1186/s12871-015-0017-9.
- 崔云, 张育才. 非生物型人工肝/血液净化治疗儿童急性肝衰竭技术规范--上海交通大学附属儿童医院重症医学科诊疗技术规范 [J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23 (8): 510-515. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4912. 2016. 08. 002.
- Cui Y, Zhang YC. Practice protocol of artificial liver support system/continuous blood purification in pediatric acute liver failure: intensive medicine diagnosis and treatment technical specification of Shanghai Children's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong university [J]. Chin Pediatr Emerg Med, 2016, 23 (8): 510-515. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4912. 2016. 08. 002.
- Ramachandran S, Zaidi F, Aggarwal A, et al. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Blood Cells Mol Dis, 2017, 64: 53-57. DOI: 10. 1016/j. bcmd. 2016. 10. 023.
- Tothova Z, Berliner N. Hemophagocytic syndrome and critical illness: new insights into diagnosis and management [J]. J Intensive Care Med, 2015, 30 (7): 401-412. DOI: 10. 1177/0885066613517076.
- Henter JL, Horne A, Ariceta G, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48 (2): 124-131. DOI: 10. 1002/pbc. 21039.
- Bode SF, Lehmborg K, Maul-Pavicic A, et al. Recent advances in the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14 (3): 213. DOI: 10. 1186/ar3843.

- [29] Cui Y, Zhang YC, Kang YL, et al. High-Volume hemofiltration in critically ill patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome: a prospective study in the PICU [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2016, 17 (10): e437-e443. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000896.
- [30] Simon DW, Aneja R, Carcillo JA, et al. Plasma exchange, methylprednisolone, IV immune globulin, and now anakinra support continued PICU equipoise in management of hyperferritinemia-associated sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome/secondary hemophagocytic Lym [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15 (5): 486-488. DOI: 10.1097/PCC.000000000000098.
- [31] Demirkol D, Yildizdas D, Bayrakci B, et al. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: what is the treatment? [J]. *Crit Care*, 2012, 16 (2): R52. DOI: 10.1186/cc11256.
- [32] Malattia C, Martini A. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2013, 27 (3): 351-362. DOI: 10.1016/j.berh.2013.07.007.
- [33] Couture J, Silverman ED. Update on the pathogenesis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2016, 28 (5): 488-496. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000317.
- [34] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14 (5): 342-346. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.05.016.
- Chinese Rheumatology Society of Chinese Medical Association. Guideline of diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus [J]. *Chin J Rheumatol*, 2010, 14 (5): 342-346. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.05.016.
- [35] Schwan R, Tadri M, Zuily S, et al. Efficacy of plasma exchange in pharmacoresistant acute mania in systemic lupus erythematosus [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2013, 25 (1): E2-E3. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.11120373.
- [36] 党西强, 易著文. 狼疮性肾炎诊治循证指南 (2016) 解读 [J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56 (2): 95-99. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.02.004.
- Dang XQ, Yi ZW. Interpretation of evidence-based guideline on diagnosis and treatment of lupus nephritis (2016) [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2018, 56 (2): 95-99. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.02.004.
- [37] Kronbichler A, Brezina B, Quintana LF, et al. Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a systematic review [J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15 (1): 38-49. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.08.010.
- [38] 中国医师协会儿科医师分会血液净化专家委员会. 血液净化治疗儿童重症系统性红斑狼疮多中心流行病学调查 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33 (7): 521-527. DOI: 10.19538/j.ek2018070610.
- Pediatric Blood Purification Specialist Committee of Pediatric Association in Chinese Medical Doctor Association. A multi-center epidemiological investigation on blood purification therapy for childhood-onset severe systemic lupus erythematosus [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2018, 33 (7): 521-527. DOI: 10.19538/j.ek2018070610.
- [39] 中华医学会血液学分会红细胞疾病 (贫血) 学组. 自身免疫性溶血性贫血诊断与治疗中国专家共识 (2017 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38 (4): 265-267. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.04.001.
- Red Blood Cell Disease (Anemia) Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia (2017) [J]. *Chin J Hematol*, 2017, 38 (4): 265-267. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.04.001.
- [40] Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia [J]. *Eur J Haematol*, 2013, 91 (6): 546-551. DOI: 10.1111/ejh.12199.
- [41] Barcellini W. Immune hemolysis: diagnosis and treatment recommendations [J]. *Semin Hematol*, 2015, 52 (4): 304-312. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2015.05.001.
- [42] 王化泉, 邢莉民, 邵宗鸿. 自身免疫性溶血性贫血的治疗进展 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96 (26): 2111-2114. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.26.019.
- Wang HQ, Xing LM, Shao ZH. Progress in the treatment of autoimmune hemolytic anemia [J]. *Natl Med J China*, 2016, 96 (26): 2111-2114. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.26.019.
- [43] Lucchini G, Masera N, Foti G, et al. A life-threatening paediatric case of acute autoimmune haemolytic anaemia (AIHA) successfully cured by plasma-exchange and combined immunosuppressive treatment [J]. *Transfus Apher Sci*, 2009, 40 (2): 115-118. DOI: 10.1016/j.transci.2009.01.020.
- [44] Sengul Samanci N, Ayer M, Gursu M, et al. Patients treated with therapeutic plasma exchange: a single center experience [J]. *Transfus Apher Sci*, 2014, 51 (3): 83-89. DOI: 10.1016/j.transci.2014.10.006.
- [45] Li BJ, Yuan X, Jiang YJ, et al. Retrospective analysis of 30 severe autoimmune hemolytic anemia patients treated by whole blood exchange transfusion [J]. *Transfusion*, 2015, 55 (9): 2231-2237. DOI: 10.1111/trf.13122.
- [46] Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (24): 2294-2304. DOI: 10.1056/NEJMra1114525.
- [47] Lin JJ, Hsia SH, Wang HS, et al. Clinical variants of Guillain-Barré syndrome in children [J]. *Pediatr Neurol*, 2012, 47 (2): 91-96. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.011.
- [48] Hu MH, Chen CM, Lin KL, et al. Risk factors of respiratory failure in children with Guillain-Barré syndrome [J]. *Pediatr Neonatol*, 2012, 53 (5): 295-299. DOI: 10.1016/j.pedneo.2012.07.003.
- [49] Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J. Clinical presentation and course of childhood Guillain-Barré syndrome: a prospective multicentre study [J]. *Neuropediatrics*, 2007, 38 (1): 10-17. DOI: 10.1055/s-2007-981686.
- [50] Leake JA, Albani S, Kao AS, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23 (8): 756-764.
- [51] Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, et al. Incidence of acquired demyelination in the CNS in Canadian children [J]. *Neurology*, 2009, 72 (3): 232-239. DOI: 10.1212/01.wnl.0000339482.84392.bd.
- [52] Pohl D, Alper G, Van Haren K, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome [J]. *Neurology*, 2016, 87 (9 Suppl 2): S38-45. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002825.
- [53] Burton KLO, Williams TA, Catchpole SE, et al. Long-term neuropsychological outcomes of childhood onset acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): a meta-analysis [J]. *Neuropsychol Rev*, 2017, 27 (2): 124-133. DOI: 10.1007/s11065-017-9343-7.
- [54] Liew WK, Kang PB. Update on juvenile myasthenia gravis [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2013, 25 (6): 694-700. DOI: 10.1097/MOP.0b013e328365ad16.
- [55] Gadiot P, Bolton J, Puri V. Juvenile myasthenia gravis: three case reports and a literature review [J]. *J Child Neurol*, 2009, 24 (5): 584-590. DOI: 10.1177/0883073808325651.
- [56] Pal J, Rozsa C, Komoly S, et al. Clinical and biological heterogeneity of autoimmune myasthenia gravis [J]. *J Neuroimmunol*, 2011, 231 (1/2): 43-54. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2010.10.020.
- [57] Tsigvoulis G, Dervenoulas G, Kokotis P, et al. Double seronegative myasthenia gravis with low density lipoprotein-4 (LRP4) antibodies presenting with isolated ocular symptoms [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 346 (1/2): 328-330. DOI: 10.1016/j.jns.2014.09.013.
- [58] McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review [J]. *Neuroepidemiology*, 2010, 34 (3): 171-183. DOI: 10.1159/000279334.
- [59] Phillips LH, Torner JC, Anderson MS, et al. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia [J]. *Neurology*, 1992, 42 (10): 1888-1893.
- [60] Zhang X, Yang M, Xu J, et al. Clinical and serological study of myasthenia gravis in Hubei Province, China [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78 (4): 386-390. DOI: 10.1136/jnnp.2006.100545.
- [61] Chiu HC, Vincent A, Newsom-Davis J, et al. Myasthenia gravis: population differences in disease expression and acetylcholine receptor antibody titers between Chinese and Caucasians [J]. *Neurology*, 1987, 37 (12): 1854-1857.
- [62] 沈颖, 易著文. 儿科血液净化技术 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2012: 1-294.
- Shen Y, Yi ZW. *Pediatric Blood Purification Technique* [M]. Beijing: Tsinghua University Press, 2012: 1-294.
- [63] Peritoneal Dialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for peritoneal adequacy, update 2006 [J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 48 (Suppl 1): S91-97. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.05.016.
- [64] Hernández D, Díaz F, Rufino M, et al. Subclavian vascular access stenosis in dialysis patients: natural history and risk factors [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9 (8): 1507-1510.

(收稿日期: 2018-07-11)
(本文编辑: 李建华)