

## · 临床研究 ·

## 小儿重型溶血尿毒综合征诊治研究

白晓玲<sup>1</sup>, 孟建中<sup>2</sup>, 郑楠<sup>1</sup>, 王素霞<sup>2</sup>, 张莹莹<sup>1</sup>, 于颖<sup>2</sup>, 满立新<sup>1</sup>

(济南军区总医院:1. 儿科;2. 血液净化中心 250031)

**摘要:**目的 探讨影响重型溶血尿毒综合征(HUS)的预后因素,并评价治疗方法。方法 分析 10 例重型 HUS 患儿临床资料,采用血浆置换加连续血液净化等综合治疗措施。结果 本组病例急性期均存活,溶血控制,肾及其他各脏器功能大多恢复正常。随访时间 3 个月至 10 年,血压、尿素氮(BUN)、肌酐(CRE)恢复正常 8 例,尿常规正常 7 例,尿常规轻度异常 3 例;反复发生溶血并急性肾功能衰竭 3 例,经积极治疗溶血控制,BUN、CRE 均恢复正常;尿液检查正常 1 例,轻度蛋白尿、血尿 1 例,发展为慢性肾功能不全 1 例。结论 影响预后的主要因素为急性期病情轻重及是否早期采用以血浆置换加血液净化为主等综合治疗措施。

**关键词:**溶血尿毒综合征;治疗;预后;儿童

中图分类号:R725.5;R692.5

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)03-0296-02

## Clinical study about diagnosis and treatment of children severe hemolytic uremic syndrome

BAI Xiao-ling<sup>1</sup>, MENG Jian-zhong<sup>2</sup>, ZHENG Nan<sup>1</sup>, et al.

(1. Department of Pediatrics;2. Blood Purification Center, General Hospital of the Jinan Military District, Jinan 250031, China)

**Abstract: Objective** To investigate factors affecting prognosis and evaluate treatments about severe hemolytic uremic syndrome (HUS). **Methods** Clinical analysis of 10 cases of children with severe HUS. Comprehensive measures including sequential plasma exchange(PE) and continuous blood purification(CBP) were adopted. **Results** They were all survived patients at acute phase, and hemolysis control, the function of kidney and other organ recovered. Follow-up period was 3 months to 10 years, and 8 cases had normal blood pressure, blood urea nitrogen, creatine, 7 cases had normal urine analysis, and 3 cases had mild abnormal urine. Of 3 cases relapse repeatedly, One case returned to normal, one case had mild proteinuria and one case developed chronic renal insufficiency. **Conclusion** The main factors affecting prognosis of HUS are disease's severity, prompt and appropriate therapy including sequential PE and CBP.

**Key words:** hemolytic uremic syndrome; prognosis; treatment; child

溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)是以微血管溶血性贫血、血小板减少、急性肾功能衰竭(ARF)为临床特征的综合征<sup>[1]</sup>。重型 HUS 病情重,预后差,病死率高。现将 1998 年 12 月至 2009 年 5 月收治的 10 例重型 HUS 患儿治疗及随访结果报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 10 例患儿均符合重型 HUS 诊断标准<sup>[1]</sup>:血红蛋白小于 60g/L,尿素氮(BUN)大于或等于 17.9mmol/L,有少尿、无尿和(或)严重并发症(脑病、肺水肿等)。根据有无腹泻前驱症状分为典型 HUS(D+HUS) 5 例、非典型 HUS(D-HUS) 5 例。男 4 例,女 6 例;年龄 1.8~14 岁。病程 5~16d。发病前有呼吸道感染病史 3 例,无明确诱因 3 例;肉眼血尿 5 例,发热 4 例,水肿 6 例,皮肤出血点、淤斑 6 例,黄疸 4 例,胸腹水、心包积液各 3 例,高血压 5 例,并发消化道出血、心脏受累各 5 例,肝功能受损 6 例,中枢神经系统病变 3 例,惊厥 2 例。血常规检查提示溶血性贫血,血红蛋白 35~60g/L,网织红细胞增加(5.7%~58.6%),血小板减少[(28~89)×10<sup>9</sup>/L],末梢血涂片可见破碎红细胞,白细胞总数增高 6 例(WBC >10×10<sup>9</sup>/L 4 例, >20×10<sup>9</sup>/L 2 例);尿常规检查均有蛋白尿、血尿;血 BUN 19.8~68.4mmol/L,肌酐(CRE)156.4~875.5μmol/L;低血钾 5 例,高血钾 2 例,代谢性酸中毒 7 例;

乳酸脱氢酶(LDH)均升高(568.4~4 093.6IU/L),α-羟丁酸脱氢酶(α-HBDH)升高 10 例(295.5~3 241.3IU/L),肌酸激酶(CK)及肌酸激酶同工酶(CK-MB)增高 5 例。腹部 B 超检查显示双肾皮质弥漫性损害。

## 1.2 治疗方法

**1.2.1 内科基础治疗** (1)休息、低盐饮食;(2)予还原性谷胱甘肽、维生素 E 稳定细胞膜、保护内皮细胞功能;(3)予小剂量多巴胺改善肾血流、保护肾功能;(4)抗免疫损伤、抗溶血治疗,予强的松口服治疗 7 例,其中 5 例先予甲基强的松龙冲击治疗 3d,给予丙种球蛋白静滴 3~5d 5 例;(5)对症治疗,降血压、利尿,烦躁不安、抽搐者给予镇静止痉及维持水电解质、酸碱平衡,营养支持等;(6)有前驱感染或感染患儿给予抗生素抗感染,依肾功能情况酌情减量。

**1.2.2 血液净化治疗** 10 例重型患儿 15 例次(包括复发患儿)采用血液净化治疗,根据疾病分型或病情采用血浆置换(PE)加连续性血液滤过(CVVH)或连续性血液透析(CV-VHD)、PE 加间断血液透析(IDH)或单纯 IDH。透析过程中均使用低分子肝素或肝素抗凝,同时可改善微循环。有 2 例患儿在 PE 前曾输注血浆治疗。

**1.2.3 恢复期治疗** 尿液检查仍异常、高血压或 BUN、CRE 增高者给予血管紧张素转换酶抑制剂、阿魏酸钠或潘生丁等,

部分患儿加中药等后续治疗。

## 2 结果

10 例患儿住院 14~60d,随访 3 个月至 10 年。患儿出院时溶血均得到控制,尿量正常,肾、心、肝、血液等各脏器功能检测大多恢复正常;血压、BUN、CRE 恢复正常 8 例;尿液检查正常 7 例;仍有蛋白尿、血尿 3 例中随访 2 例恢复正常,1 例仍有轻度蛋白尿、血尿;出院时 BUN、CRE 异常并蛋白尿、血尿 3 例中 2 例恢复正常,1 例轻度蛋白尿、血尿;仍有肝功能异常 3 例出院后随访恢复正常;反复发生溶血并 ARF 2~5 次 3 例,予 PE、血液透析等治疗后溶血并 ARF 纠正,1 例尿液检查正常,1 例仍有轻度蛋白尿、血尿,1 例发展为慢性肾功能不全。

## 3 讨论

重型 HUS 因具有病情凶险、预后差、部分患者将留下肾功能不全等特点而备受临床关注,复习国内外文献,结合作者体会,主要探讨影响其预后的相关因素及治疗对策。

最新资料表明,HUS 病因及潜在的发病机制不同、临床分型不同,其预后不一<sup>[1-3]</sup>。因此应针对 HUS 的各种发病机制制定个体化治疗方案<sup>[2-4]</sup>。D+HUS 大多数由产志贺毒素的大肠埃希氏菌感染所致,虽有 55%~70% 患者出现 ARF,但大多数患者预后相对较好,复发率低,大约 10% 发展为终末期肾功能衰竭,主张采用包括血液净化在内的综合支持疗法。与 D+HUS 相比,D-HUS 预后差,死亡率高(约 25%),易复发,约 50% 发展为终末期肾功能衰竭或脑损害<sup>[1-3]</sup>。主张采用血浆输注或 PE,后者优于前者<sup>[4]</sup>。其可清除致病因子及相关自身抗体,补充所缺乏的血浆因子,但仍有学者质疑血浆疗法是否有效。因本组病例数少,随访时间不一,两型间预后尚未见明显差别。

除以上不可控原因外,HUS 预后与急性期无尿及蛋白尿持续时间、高血压及肾脏损害严重程度等因素有关<sup>[3,6]</sup>。肾外损害也是影响预后的重要原因,其中以累及中枢神经系统、出现惊厥者预后差<sup>[4-5]</sup>。本组 1 例发展为慢性肾功能不全者有持续高血压(伴惊厥)、无尿及蛋白尿持续时间长等表现。

本组无 1 例急性期死亡者,急性期后症状消失,肾及其他脏器功能大多恢复正常,2~3 个月肾功能完全恢复正常 8 例(80%),尿常规正常 7 例(70%),大多能正常学习、生活,仅 1 例早期患者多次复发而发展为慢性肾功能不全。作者体会:(1)尽早采用预防性血液净化治疗。2003 年以后入院的 5 例住院后即予 PE 治疗、序贯进行连续血液净化(CBP)的重症 HUS 患儿溶血控制快,尿色迅速转清,肾及其他受累器官功能均在急性期恢复,尿液检查基本正常;而之前入院者遵循常规透析指征进行血液净化,病情恢复慢,常遗留蛋白尿或伴肾功能损害<sup>[6]</sup>。PE 加 CBP 治疗既能迅速置换致病因子,补充所缺乏的血浆因子,又能持续清除炎性介质和尿毒症毒素,纠正电解质和酸碱平衡紊乱,改善内皮细胞功能,重建机体的免疫系统内稳状态,有利于疾病恢复<sup>[7-10]</sup>。重型 HUS 患儿常伴多脏器功能障碍,心力衰竭、脑水肿、高分解代谢和容量超负荷等,婴幼儿难以耐受 IDH,采用 PE 联合 CBP 方式更为安全有效。(2)针对 HUS 导致微血管内皮细胞损伤采用阿魏酸钠、还原性谷胱甘肽、维生素 E 等稳定细胞膜,保护内皮细胞功能;丹参、低分子右旋糖酐活血化淤,降低血液黏滞性,疏通微循环;

血管活性药物(多巴胺、酚妥拉明)改善微循环,促进肾功能恢复,在急性期对缓解病情、改善肾功能、降低死亡率有积极意义。(3)针对其免疫学机制,对活动性溶血、炎症反应强烈(如血白细胞及 C 反应蛋白(CRP)明显增高)者应用免疫球蛋白及甲基强的松龙治疗,取得良好效果。(4)关于抗生素应用尚有争议<sup>[1,4]</sup>。作者体会是不预防性应用抗生素,对有明确感染者可用抗生素,但要慎用肾毒性药物。本组 2 例 HUS 患儿因感染在基层医院应用丁胺卡那霉素后迅即出现少尿及无尿,加重 ARF,虽经积极治疗,但肾功能恢复慢,其中 1 例无尿达 15d,遗留蛋白尿、血尿 3 个月后才恢复正常。

总之,早期合理治疗是影响患儿预后的重要因素,本组采用的治疗对策对重症 HUS 急性期危重状态的逆转显示了良好效果。关于远期疗效,由于病例有限,后期治疗欠规范,随访时间不一,难以做出正确结论。为提高远期疗效,应重视后期治疗,对好转患儿定期随访,动态监测肾功能,预防发展为慢性肾衰竭。希望在国内能进行前瞻性、多中心随机对照研究,比较不同治疗方案的疗效,从而制订出该病急性期及后续治疗方案,以改善患儿预后,提高生存质量。

## 参考文献:

- [1] Amirlak I, Amirlak B. Haemolytic uremic syndrome: an overview[J]. *Nephrology*, 2006, 11(3): 213.
- [2] Tsai HM. The molecular biology of thrombotic microangiopathy[J]. *Kidney International*, 2006, 70(1): 16.
- [3] Fang CJ, Richards A, Liszewski MK, et al. Advances in understanding of pathogenesis of aHUS and HELLP[J]. *Br J Haematol*, 2008, 143(3): 336.
- [4] Lapeyraque AL, Wagner E, Phan V, et al. Efficacy of plasma therapy in atypical hemolytic uremic syndrome with complement factor H mutations [J]. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23(8): 1363.
- [5] Zambrano OP, Delucchi BA, Cavagnaro SF, et al. Hemolytic-uremic syndrome in Chile: clinical features, evolution and prognostic factors [J]. *Med Chil*, 2008, 136(10): 1240.
- [6] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版, 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1659.
- [7] 陶晓根, 刘宝, 王锦权. 连续性血液净化的免疫调节作用与脓毒症[J]. *中国急救医学*, 2007, 27(11): 1039.
- [8] 陈朝红, 刘志红, 余晨, 等. 连续性血液净化治疗对全身炎症反应综合征及脓毒症患者内皮细胞功能的影响[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2003, 12(5): 401.
- [9] 熊建琼, 邓朝霞, 谢先会, 等. 连续性血液净化治疗在多器官功能障碍综合征中的应用[J]. *重庆医学*, 2006, 35(3): 250.
- [10] 张勇, 陈洁平. 血液净化技术在危重病急救中的应用[J]. *重庆医学*, 2009, 38(6): 716.