**儿科重症监护和贫血专家倡议：**

**关于获得性和先天性心脏病婴幼儿和儿童输血的建议**

翻译: 周荣华 四川大学华西医院

审校：郝 星 首都医科大学附属北京安贞医院

【摘 要】

目的：介绍由“儿科重症监护输血和贫血专家倡议（TAXI）”制定的针对获得性和先天性心脏病重症患儿的红细胞（RBC）输注建议和相关文献。

设计：危重症患儿红细胞输注管理多学科专家国际共识

**研究方法：**专家委员会由38名专家组成，根据危重症患儿的红细胞输血研究的循证医学依据进行讨论并表决得到结论，若缺乏证据时，则基于专家共识提出建议。心脏病亚组包括3位专家。我们对PubMed、Embase和Cochrane Library (CENTRAL)的数据库从1980年到2017年5月进行了电子检索。协议采用了美国加州大学洛杉矶分校(RAND/UCLA)的适宜性研究方法。使用建议评估、研究和评价(GRADE)系统对证据进行分级及结果汇总。

结果：提出了21条建议，并达成了一致。对于心脏功能不全和/或肺动脉高压的患儿， 没有证据表明输血以维持Hb > 10 g/dL是有益的。对于畸形未矫正的心脏病儿童，我们建议根据其心肺储备情况，维持Hb > 7–9. 0 g/dL以上。对于接受双心室修复的心肺功能稳定的儿童，如果Hb> 7. 0 g/dL，我们建议不输血。对于血流动力学稳定的分期姑息手术治疗的婴幼儿，如果Hb> 9. 0 g/dL，我们建议避免仅基于Hb输血。我们建议术中和术后采取血液保存措施。对于输注存储时间较短的RBC，尚无足够的数据支持。对于心脏病患儿RBC输注的风险与益处，还需要进一步研究。

结论：我们提出了危重症心脏病患儿的RBC输注管理建议。临床建议强调相关的Hb阈值；研究建议强调，对于缺乏文献的儿科这一亚人群，需要进一步了解其生理学、Hb阈值、以及RBC输血的替代方法。

【关键词】 血液；输血；红细胞；共识会议；危重症患儿；心脏病

前言

红细胞（RBC）输注可以挽救生命；当然，在活动性出血的情况下，输血可以维持血液动力学和心输出量，增加动脉血氧含量，改善氧的输送。因此，在小儿心脏重症监护病房，RBC输注是一个关键要素，在这里，血流动力学、容量状态、心脏功能/心输出量、氧合/通气、出血和凝血功能的改变是很常见的，并且经常同时发生。获得性或先天性心脏病（CHD）患儿的几个相当独特的特征，以及临床环境的变化（术前、术中或术后），都会影响医生决定是否输血。

对于术中或术后因活动性出血而导致严重贫血和血液动力学不稳定的患儿，RBC输注的益处，毫无争论。患有中重度右心室或左心室功能不全（收缩和/或舒张功能）、和/或心率或心脏传导异常的患儿，可能因贫血或血管内容量不足而无法增加心输出量，此时可能会受益于RBC输注。此外，获得性或先天性心脏病患儿，导致动脉血氧饱和度低的生理条件较为常见（如：心内或大血管水平分流、肺血管阻力增高或肺部疾病），并且在贫血和/或心输出量低的情况下，增加了氧供受损的风险。由于这些原因（无论是单独还是合并），心脏病患儿都会大量输血【1，2】。

越来越多的文献表明，在小儿心脏病患儿中，即使控制了病情，RBC输注与较差的临床结局之间也有很强的联系【3，5】。这些数据要求，床旁临床医生在决定是否进行输血时应明智地选择，对止血良好、血流动力学稳定、氧合充足（对于其心脏病变）和终末器官功能正常的患者，应该避免仅基于血红蛋白（Hb）的反射性输血。不幸的是，在许多心脏病儿童亚群中，缺乏高质量的数据来探索输血阈值。对于本文中描述的大多数建议，证据水平通常较低，它们旨在对这些重症患者的输血管理引发讨论、并确定研究重点。

方法

详细方法在《儿科重症监护医学》的补充资料中有所描述【6】。简而言之，我们检索了1980年至2015年12月的PubMed、EMBASE和Cochrane图书馆，并 于2017年5月进行了更新，使用医学主题词和文本词的组合来定义儿童RBC输注和获得性及先天性心脏病的概念。并从已确定的文章中检索参考文献以获取更多出版物，两位作者独立审查了所有引文。使用标准化的数据提取表来构建证据表，并使用建议评估、研究和评价(GRADE)系统对证据进行分级。来自8个国家/地区的29个学术机构的38位专家组成的小组，在两年的时间里举行会议，制定基于循证医学证据的危重心脏病患儿RBC输注建议，若缺乏证据时，则基于专家共识提出建议。三位专家协调心脏病亚组。所有研究小组成员使用美国加州大学洛杉矶分校(RAND/UCLA)的适宜性研究方法，对制定的建议和支持性文献进行审查和评分。所有建议均达成共识（> 80％）。对获得性和先天性心脏病危重患儿RBC输注的最终建议分为三类：最佳实践建议、临床建议和研究建议。

结果

以下是获得性和先天性心脏病重症患儿输血的最终临床和研究建议以及依据。尽管这些儿童的输血不限于以下情况，但我们的建议集中在以下方面：心室功能不全，肺动脉高压，未矫正的先心病，术中、术后双心室修复，术后姑息治疗，和RBC储存时间。补充数字数据和补充表1汇总了构成建议的主要证据基础的随机对照试验。

此外，我们强调了另外五项最佳实践建议的声明，这些声明与获得性和先天性心脏病婴幼儿和儿童特别相关。

最佳实践建议

6.1： 对于患有心脏病的儿童，建议优化所有有助于氧供的因素，包括但不限于：在开始输注RBC之前（失血性休克除外），达到/维持正常的窦性心律和/或心率控制、最佳前负荷和收缩力、最佳的右心室和左心室后负荷、充足的氧合和/或减少氧耗。

专家组意见：94％同意，n=35，中位数8，IQR 8–9。

RBC输注的基本原理是增加氧供。血红蛋白是氧供的关键因素，并且可能是最容易操纵的，但由于操纵Hb浓度不能可靠地影响氧供（DO2）或氧耗（VO2）【6】，因此其它成分的优化至关重要。全部氧供是指输送到组织的O2量， 是总血流量或心输出量（CO）与动脉血氧含量（CaO2）的乘积。心输出量取决于心率和每搏量（每次收缩时的心排量）。CaO2是与Hb结合的O2和溶解在血浆中的O2 的总和。因此，CaO2主要取决于Hb浓度和动脉动脉血氧饱和度（SaO2）。

强大的生理稳态补偿机制可抵抗Hb水平降低对患者的影响【8，9】。健康心脏，心率、收缩力、前负荷和血管张力的增加（由肾上腺素、自主神经和神经内分泌系统驱动） 会增加CO，以应对血液粘度降低和CaO2降低，从而维持DO2。血流重分配给高氧耗器官（脑和心脏），而牺牲较低氧耗器官（肾脏/内脏）。在细胞水平上，O2-Hb 解离曲线在贫血期间随着2,3-二磷酸甘油酸（DPG）的增加而逐渐调节，这通过降低Hb对O2的亲和力而促进了O2向组织转移。此外，在缺氧状态下，外周组织通过改变微血管血流来增加氧提取（EO2）的能力，以维持VO2，从而降低静脉血氧含量（CvO2）、稳定组织pO2。

除RBC输注外，还有多种维持或增加DO2的方法。可以通过影响前负荷和后负荷的肌力/变时和/或血管活性药物、采取措施维持窦性心律（抗心律失常、临时起搏）和最佳心脏充盈（容量或利尿剂）来支持或增加心输出量。通过治疗发烧、躁动、疼痛和脓毒症的状态来优化通气和氧合，以增加CaO2和/或降低氧耗。在RBC输注之前，对于患有获得性或先天性心脏病的重症患儿，除了Hb水平外，还应考虑和优化（尽可能地）DO2的其它决定因素。

6.2：对于所有先天性和获得性心脏病患儿，在输血前应考虑输血的益处和风险。只要有可能，应按指南实施节约用血和血液保存措施。

专家组意见：93％同意，n=30，中位数8，IQR 8–9。

尽管RBC输注是获得性或先天性心脏病患儿贫血和失血的基础治疗，但输血的决定仍然是真正的临床难题。贫血和RBC输注均与风险和较差的预后相关。贫血会降低DO2，当DO2下降到一特定水平无疑是有害的。低于组织氧需的临界Hb阈值尚未明确，并且取决于每个患者的基本状况和临床状况。生理代偿机制不全的患者，对贫血的耐受性降低，输血的Hb阈值更高【10，11】。

有病例报告严重贫血患者在没有输血的情况下存活下来【12】。但是，有关拒绝输血的严重贫血成年患者的病例系列，往往为急性严重贫血的主要后果和DO2不能维持组织氧需时的临界Hb水平提供了证据。在这些成人研究中，心血管疾病患者的平均致死Hb水平更高【13，14】。相反，研究表明，RBC输注与不良预后和死亡率增加相关【15】。RBC输注与潜在的严重不良事件（即，传染性、非传染性非免疫性和免疫介导的）相关【16】。心脏病患者似乎容易受到输血的不利影响【17】。一些研究报道了接受心脏手术的儿童【18-22】与RBC输注相关的不良临床事件，包括心脏移植【23】。但是，必须考虑输血的适应证，因为这很可能会影响结果【24】。输血的决定应考虑到输血风险和贫血风险之间的平衡【25】。

患者血液管理（PBM）程序，包括血液分离和保存策略、以及输血指南，旨在帮助临床医生做出适当的输血决策【26，27】。这些计划与血液制品使用减少有关，但不会恶化结果【28-30】。监测血液利用率、并评估对输血指南的依从性，是成功实施此类计划的关键。数据表明，应采用全面限制性输血策略，但需要进一步研究，以评估不同患者情况下的最佳氧合需求、Hb阈值和输血策略。围手术期血液管理策略包括尽量减少采血量、限制输血、术中自体血回收、急性等容血液稀释、抗纤溶药物和使用即时检测以指导输血决策。在采体外循环（CPB）心脏手术的特定环境中，迷你CPB回路和超滤/血液浓缩是减少RBC输注需求的其它策略【31-37】。

使用铁剂或促红细胞生成剂是减少RBC使用的另一个策略；然而，这些治疗仅选择性的有用，因为给药后Hb升高需要时间。建议6.4讨论了在接受心脏手术的儿童术前使用铁剂或促红细胞生成素的情况。它们在术后的使用并不常见，我们缺乏数据证明它们对减少RBC输注和改善预后的安全性和实用性。

6.3：对于接受心脏手术（修复或姑息）或心脏移植的儿童，在决定输血时，不仅要考虑Hb浓度，还要考虑整体临床情况（如症状、体征、生理指标、实验室结果）以及输血的风险、益处和替代方法。

专家组意见：97％同意，n=35，中位数8，IQR 8–9。

即使Hb水平是决定心脏病患儿是否输血的主要因素，我们也不应忽视DO2的决定变量不仅仅是Hb水平，VO2和EO2因患者和环境而异【1】。对贫血的耐受性取决于儿童对低Hb水平的生理补偿机制的能力。建议6.1概述了这些不同的机制。在获得性或先天性心脏病患儿中，这些机制可能受损。紫绀型心脏病患儿，低SaO2将显著降低CaO2，特别是低Hb水平时。此外，心衰和/或冠心病患者可能对贫血耐受性差，因为他们增加CO以代偿贫血的能力有限【11，38，39】。当管理一个低Hb水平的获得性或先天性心脏病患儿时，评估其临床症状和体征、生理指标和实验室结果，对于评估其贫血耐受性是否受损很重要。如建议6.2所述，在给这些儿童输血之前，应考虑红细胞输血的益处、风险和替代方法。

6.4：对于先天性心脏病（CHD）婴幼儿和儿童，除了实施输血/血液管理指南/血液保护措施外， 我们建议对术前贫血进行检查和治疗。

专家组意见：94％同意，n=35，中位数9，IQR 8–9。

在成人心脏病患者中，22%到30%的择期CPB下行心脏手术的患者存在贫血，术前贫血与术后并发症发生率相关【40】。在接受心脏手术的CHD患儿中，术前贫血与预后之间的关系不太明确，也更难界定，尤其是在紫绀患儿中，即使Hb水平升高，也可能存在缺铁性贫血。CHD患儿术前贫血的发生率尚不清楚；对室间隔和房室间隔缺损患儿的回顾性分析显示，术前贫血的发生率为23%【41】。最近对新生儿【42】和接受非心脏手术的儿童【43】的研究表明，术前贫血是院内死亡率的独立预测因子。术前贫血还与RBC输注增加和小儿心脏手术后较差的临床预后有关。

建议在择期大手术前30天对患者血液功能进行全面评估和优化，以减少可能避免的术中输血【45】。在成人贫血中，术前补铁治疗贫血是可行的，无论合并或不合并使用重组人促红细胞生成素（rEPO）【46】。口服铁剂治疗缺铁性贫血具有疗效好、成本低的优点，但由于口服生物利用度差、胃肠道不良症状、及治疗贫血和补充体内铁储备所需的治疗时间长等因素，使其受到限制。静脉注射铁剂是一种替代方法，如果术前至少5天静脉注射铁剂（尽管峰值效应是输注后2-4周），则较新的制剂能改善安全性【47】、提高临床有效性【48】。在荟萃分析中，静脉铁剂疗法有效地提高Hb浓度、病减少同种异体RBC输注【48】。然而，由于铁是细菌的生长因子，并且某些宿主防御机制对铁敏感，感染的风险可能会增加【49】。因此，补充铁剂可能会增加宿主对细菌感染的敏感性，尽管管尚无关于重症患者的数据支持这种假设【50】。

在危重病患者，甚至是急性炎症患者中，应用rEPO可促进红细胞生成【51】。同时服用rEPO和铁被认为是安全的，并减少了危重症成年患者的RBC输注【53】。然而，EPO在治疗成人心血管手术患者的术前贫血中的作用和安全性仍不清楚，因为一些研究表明输血量大幅度减少，而死亡率、血栓性事件或严重不良事件病没有差异【53】；而另一项研究显示，接受EPO治疗的患者死亡较晚【54】。也有报道，抗EPO抗体的开发，导致严重的再生障碍和RBC流变学的短暂改变【55】。此外，一些患者似乎有“EPO耐药性”，可能继发于营养不良和炎症【56】。由于这些原因，其费用，以及可能通过促进血管生成而与血栓栓塞事件和肿瘤生长有关，美国国家卫生与医疗保健研究院（NICE）的指南警告，除了拒绝输血、或由于存在同种抗体而无法输血的患者外，不能常规使用rEPO【57】。在接受心脏手术患儿，常规rEPO治疗尚无明确支持。

当术前发现未经治疗的贫血时，应推迟择期手术，以便进行有效的治疗，降低RBC输注的风险。对于需要紧急或急诊手术的持续出血的患者，建议术前输血【58】。我们建议，将贫血的术前筛查和治疗纳入多学科的患者血液管理方法。贫血本身会损害手术病人的预后，导致更频繁的RBC输注，并可能潜在地损害病人的预后。在择期心脏手术中，使用患者血液管理程序，可以最大限度地减少血液制品的使用，从而节约成本，并可能改善患者的预后。

6.5：对于正在等待心脏手术的CHD婴幼儿和儿童，如血流动力学稳定的、氧合充足（对于其心脏病变）、且终末器官功能正常，我们建议在决定是否输注RBC时，应仔细考虑RBC输注的风险、益处和替代方法。

专家组意见：85％同意，n=35，中位数8，IQR 7.25–9。

我们参考建议6.1至6.3的讨论，以支持该建议。

临床建议

心肌功能不全

6.6：在有记录的右心室或左心室心肌功能不全（获得性或先天性）的儿童中，没有足够的证据支持输血以达到特定的Hb浓度。此外，没有证据表明Hb> 10g/dL的输血是有益的。

专家组意见：83％同意，n=30，中位数8，IQR 7.25–8.75。

依据说明：没有高级别的儿科证据支持针对获得性或先天性心肌功能不全患者特定Hb浓度的输血建议。此外，心肌功能障碍可能是由一系列疾病状态（如心肌炎、心肌病、败血症）引起的，无论合并或不合并CHD。儿童与成人之间存在明显差异，并对缺血性心脏病和CHD等引起心肌功能不全的原因进行外推，无法通过推断成人数据以形成结论。也就是说，在没有儿科研究的情况下，成人文献提供了一些数据。

成人心脏手术的数据是混杂的；一些研究表明，即使在控制了病情的严重程度之后，RBC输注后的预后也较差（且呈剂量依赖性）【59，60】。然而，一项前瞻性RCT结果显示，与心脏手术的开放性输血组（Hb<9.0g/dL）相比，限制性输血组（Hb<7.5g/dL）的死亡率更高【61】。对成人慢性心血管疾病的输血患者的系统评价和荟萃分析，得出结论：采用限制性vs.开放性输血阈值管理的预后没有差异，但是没有足够的证据来推荐成人急性冠脉综合征患者的限制性输血策略【62】。

感染性休克通常与心肌功能障碍有关【63】。该人群的数据也仅限于成人；在这些人群中，高Hb水平并没有带来任何益处。需要重症监护的感染性休克成人患者的前瞻性RCT显示，低（Hb<7.0g/dL）和高（Hb<9.0g/dL）Hb输血阈值的患者短期和长期预后相似【64，65】。对65岁以上老年心力衰竭患者进行随访，并进行多因素logistic回归分析，以确定红细胞压积（Hct）是否是1年内全因死亡率和心力衰竭再入院的独立预测因子，作者发现，即使在最低的Hct水平（<24%）下，也没有任何数据支持贫血和死亡率之间的联系【66】。贫血常见于心力衰竭，其病因是多因素的，如肾脏疾病（Epo减少）、体液超负荷、铁（及其他）营养缺乏和慢性炎症。Goldberg及其同事回顾性分析了4个月至23岁心力衰竭患儿的资料，发现贫血与移植、机械循环辅助和住院死亡率增加相关【67】。入院时平均Hb为11.8g/dL；未考虑该人群RBC输注的发生率，从而混淆了其结果因此不能提供足够的证据来建议输血以维持特定的Hb水平。

危重患儿的TRIPICU关键试验排除了血流动力学不稳定且未评估心肌功能障碍存在或程度的患者【68】。此外，TRIPICU研究中的CHD心脏手术婴幼儿和儿童的亚组分析并没有提供心脏功能的细节【69】。这些研究是针对多器官功能障碍的，开放性或限制性输血管理组之间没有发现差异。在这些研究中，大样的本随机研究表明，作为独立变量的心肌功能在两个研究组之间是相似的。在没有组间差异的情况下，可以假设，在心肌功能可变的人群中，没有证据表明较高的Hb水平是有益的。

缺乏高质量的数据并不能否定这样一个前提，即心室功能差的患者可能无法耐受 “严重”（尚待定义）贫血。严重的心室功能障碍可能会限制患者对贫血的代偿反应，因为在低Hb水平的情况下，他们可能无法增加心输出量以维持足够的终末器官供氧。在这些心室功能脆弱的儿童中输血必须是尽管明智判断的，因为血液粘度和/或循环血容量的增加可能会对心输出量产生负面影响，因此，与通过输血带来的潜在氧气含量增加相比，氧供程度减少的更大。必须密切关注生理参数（即SaO2、SvO2、乳酸、rSO2），并根据患者的临床需要进行输血。虽然可能无法耐受“严重”贫血，但没有证据表明输血至“高”Hb水平是有益的。

肺动脉高压

6.7: 在心脏结构正常，特发性或获得性肺动脉高压（定义：平均PA压力> 25 mmHg和正常肺毛细血管楔压）的儿童中，没有足够的证据支持输血以达到特定的Hb浓度。此外，没有证据表明Hb水平> 10g/dL的输血是有益的。

专家组意见：97％同意，n=35，中位数9，IQR 8–9。

依据说明：与心肌功能障碍类似，肺动脉高压（pHTN）增加了患者心输出量不足、组织供氧不足、多器官功能障碍和猝死的风险。系统性或超系统性右心室（RV）压力引起的RV功能障碍，可能伴随着pHTN（LV功能障碍）和慢性低氧血症（或存在于结构性CHD中），这进一步损害了对贫血的适应性反应，并有氧供不足的风险。此外，在慢性缺氧的情况下，红细胞增多症是常见的，因此“低”Hb水平可能更为显著。与导致心力衰竭的LV功能障碍相似，贫血也常见于pHTN引起的RV功能障碍，在回顾性分析中与死亡率增加有关【70】。此外， pHTN伴随的贫血有相似的多因素病因，也可能是预后不良、风险增加的标志

关于输注RBC对pHTN患者的影响，目前鲜有资料，但是输注储存的RBC可能会影响全身（SVR）和肺血管阻力（PVR）。储存的同种异体RBC可能会改变一氧化氮的信 号传导，引起血管收缩、并损害血管功能，从而加剧pHTN【71】。一项对左向右分流的婴儿进行的小样本生理研究表明，等容RBC输注后，SVR和PVR升高【72】。这一发现在另一小样本研究中也得到了证实，该研究纳入14名患有内皮功能障碍的肥胖成年人，他们在输注储存的自体血后平均PA显著升高【73】。

Beekman等人对7例接受部分换血以将Hb从13.7 g/dL提高到16.4 g/dL的CHD紫绀型儿童（法洛四联症6例，L大动脉转位合并室间隔缺损及肺动脉狭窄1例）进行了研究。未进行肺动脉测量或PVR计算。然而，其有效的肺血流改善，可能是由于相对增加的SVR（提示PVR<SVR）导致右向左分流减少【74】。总的来说，这些小样本研究并没有提供足够的证据来支持RBC输注以维持获得性、特发性或先天性pHTN儿童的特定Hb阈值。此外，没有高质量的证据表明，在这些儿童中输血维持较高的Hb水平是有益的。据我们所知，这些高危患者尚未被纳入（成人或儿童）输血试验。如上所述，对于心肌功能障碍的儿童，输血的决定必须以临床指标和生理参数为指导，逐案进行。

术前/未矫正的CHD

6.8：在CHD畸形未矫正的血液动力学稳定的重症婴幼儿和儿童中，根据心肺储备的程度，我们建议输注RBC保持Hb浓度至少为7.0- 9.0g/dL。

推荐不力，儿科证据质量低（2C）；专家组意见：81％同意，n=35，中位数8，IQR 7–8。

依据说明：由于在这个复杂的群体中有无数可能的生理（和病理生理）状况，难以对未矫正/未修复的CHD儿童的进行输血推荐。心脏形态和生理存在巨大的异质性，并受到年龄和发育成熟状态、合并症以及SaO2和肺血管反应性可能改变的影响。非紫绀型心脏病和良好心室功能、但没有明显的合并症的“健康”儿童，在等待择期心脏手术过程中，可能会忍受严重贫血，对于这些儿童，与没有CHD的儿童一样，输血可以是“临床基础”。另外，在心脏外科手术之前，用前列腺素维持以等待成熟的早产儿，已经威胁到全身氧合和/或组织氧输送，这些患儿可能无法忍受贫血，需要更高的Hb水平以避免出现症状。

未修复/未矫正的CHD患儿尚未被纳入输血临床试验；支持这一建议的数据来自一项高质量RCT【68】（TRIPICU研究）的外推，该研究的质量因不精确和间接性而降低，使得证据不足。如pHTN部分所述，输注储存的同种异体RBC会影响全身和肺血管，可能影响左右心室功能以及体循环、肺循环血流之间的平衡。经验表明，当增加DO2和/或减少氧耗的其它努力失败时，可以通过增加Hb水平来减少紫绀，因此，维持7-9.0g/dL的Hb水平似乎是明智的。然而，没有证据表明输血使Hb>9.0g/dL是有益的，并且可能有一定的风险。我们建议，在确定输血时，不应单独使用Hb水平，应将其与临床指标、体征和症状结合起来考虑。证据等级2C级。

CHD的术中管理

6.9：在接受心脏手术的婴幼儿和儿童中，我们建议制定并采用术中和术后的节约用血和血液保存措施及指南，以减少RBC输注量（预充、CPB、CPB停机后、以及术后），并限制供体暴露和其它血液成分输血。

强烈建议，低质量的儿科证据（1C）；专家组意见：100％同意，n=35，中位数9，IQR 8。

依据说明：如指南6.2所述，已在各机构制定了患者血液管理计划，目的是减少接受心脏手术的儿童的RBC输注次数、输注量以及供体暴露。麻醉管理、CPB技术、监测和即时检测的进步，使得已经采用血液保护措施的机构的输血量显著减少【75.76】，临床预后得到改善【77】。迷你CPB回路【31】、较小的预充量【78】、血液浓缩方法【35，36】、自体血液回输【79，80】已被证明可以减少术中和术后输血。虽然支持采取血液保护措施的数据是低级别的，但结果是一致的，不太可能进行临床试验。由于更高的输血次数和供体暴露与较差的临床预后之间存在着密切的联系，因此有必要进一步努力以减少术中输血。证据等级1C级。

CHD的术后管理

1期姑息手术

6.10：在接受单心室1期姑息手术（Norwood，Damus-Kaye-Stansel，Ballock-Taussig或中枢分流或肺动脉带）的婴幼儿中，在血流动力学稳定、氧合充足（就其心脏病变而言）、终末器官功能正常，如果Hb浓度> 9.0g/dL，我们建议避免进行反射性（仅基于Hb）RBC输注。

推荐不力，儿科证据质量低（2C）；专家组意见：96％同意，n=29，中位数8，IQR 7-9。

依据说明：从历史上看，接受姑息手术的新生儿和婴幼儿已接受了大量的血液制品输注，并一直保持较高的Hb水平，原因是，此类患儿由于单心室生理和慢性缺氧而无法耐受贫血和/或维持氧供【1，2，44，81】。尽管如此，观察性研究并没有表明维持较高Hb水平的婴幼儿有更好的临床预后【82，83】，事实上，在一项研究中，POD# 2-5天，较高的最低Hb与早期死亡率相关【84】。很少有数据能指导接受1期姑息治疗的婴幼儿的输血管理，因为他们几乎都被排除在为数不多的心脏病手术患儿输血相关的RCT之外。

仅进行了一项前瞻性RCT输血试验，纳入162名小于10公斤的婴幼儿（其中包括57名接受姑息手术治疗），随机分为：开放性及限制性输注组（术后至术后28天）【85】。受试者还被分为双心室修复或姑息治疗组，每个亚组有不同的Hb阈值。姑息手术治疗患儿，限制性输血组的输注指针为Hb<9.0g/dL、且需要额外临床指征，开放性输血组的输注指针为Hb<12.0g/d、而不需要额外临床指征。对姑息治疗患儿的亚组分析显示，与开放性输血相比，限制性输血组在整个研究期间每名受试者输注RBC的中位数降低（1（范围0-10）对3（范围1-10）；p=0.09），但无统计学意义。然而，当比较没有接受RBC输注的情况下完成研究干预的受试者数量时，35%的限制性受试者未输注RBC，而0名开放性受试者未输注RBC，差异显著（p<0.001）。 6名姑息手术组患儿（1s/p BDG，5s/p 1期姑息手术）在高于输血阈值的情况下（Hb在9.3-12.5g/dL之间），仍接受了输血。因此，79.3%（23/29）的姑息手术者符合输血阈值，作者的结论是，可以维持限制性输血策略，并保留临床适应症。该研究目的是确定采用限制性RBC输注策略的可行性，而这并不能反映姑息手术患儿的临床预后差异。

对欧洲胸外科学会-心脏外科学会（STS-EACTS）第4类和第5类受试者的分析发现，两组之间的临床预后相似，但限制组中感染发生率较高（p=0.04）。第4类和第5类受试者中有7例（64%）出院前死亡，3例为限制性输血组，4例为开放性输血组。对12名接受改良Norwood手术的受试者（6名限制性输血，6名开放性输血）进行的进一步分析显示，死亡率和临床结局没有显著差异。

由于支持这一建议的数据来自一个小型RCT和多个观察研究，因此证据质量低，该建议较弱。然而，仅有限的数据表明，接受1期姑息治疗的婴幼儿是否比双心室生理的婴幼儿需要更高的Hb水平，以保持稳定的血流动力学，并在术后维持足够的氧供。在血流动力学稳定、且氧合足够（针对其心脏病变）、止血和终末器官功能良好的患者中，将Hb增加到9.0g/dL以上的干预措施，可能获益有限、且存在潜在风险，因为输血量的增加与并发症发生率和死亡率的增加相关。我们认为，与其他患者一样，RBC输注不应是反射性的或“仅基于Hb”，而是基于一系列临床指标（即SaO2、SvO2、乳酸）以及临床症状和体征。证据等级2C。

第2、3期姑息手术

6.11：在单心室2、3期姑息手术治疗的婴幼儿和儿童，在血流动力学稳定、氧合充足（就其心脏病变而言）、终末器官功能正常的情况下，如果Hb>9.0 g/dL，则不行RBC输注。

推荐不力，儿科证据质量低（2C）；专家组意见：96％同意，n=29，中位数8，IQR 8-9。

依据说明：接受单心室2期（双向Glenn）和3期（Fontan或全腔静脉连接）手术的婴幼儿和儿童具有独特的生理学，依赖于肺血流的静脉压力，需要低的肺血管阻力。这些患者有不同程度的紫绀（那些完全腔静脉连接的患者氧饱和度会降低到较低水平）、肺血管阻力、房室瓣返流和/或心室功能障碍。与1期姑息手术的患儿相似，这些患儿也已接受了大量输血以维持较高的Hb水平【1】。

对于接受2期和3期姑息治疗的婴幼儿和儿童，在术后维持血流动力学和维持氧供方面，是否比双心室生理的婴幼儿和儿童需要更高的Hb水平？目前资料有限。一项针对60名此类患儿的RCT，这些婴幼儿和儿童被随机分为限制性组（输血指针Hb<9.0 g/dL和临床适应症）或开放性组（输血指针Hb≤13.0 g/dL），结果显示限制性组的Hb水平显著降低（11.1±1.3 vs.13.9±0.5；RBC平均输注量显著减少（0.43±0.6 vs.2.1±1.2；p<0.01）【86】。100%输血方案符合。两组之间的动脉血乳酸、氧合终点指标、及临床结果没有显著差异。

由于此建议的数据来自单个小型RCT，因此这是一个证据质量较低的弱建议。由于没有明显的益处，以及已知的RBC输注量增加相关的潜在风险，没有数据表明维持较高的Hb水平对该人群有益。在第1阶段的姑息治疗中，输血的决定应该基于个体的临床指标、体征和症状，而不是孤立地基于Hb水平。证据等级2C级。

双心室修复

6.12：在进行双心室修复的CHD婴幼儿和儿童中，血流动力学稳定、氧合充足、且终末器官功能正常，如果Hb浓度≥7.0g/dL，我们建议不要输注RBC。强烈推荐，中等质量的儿科证据（1B）；专家组意见：100％同意，n=29，中位数8.5，IQR 7-9。

依据说明：有中等质量的证据支持CHD心脏手术治疗的婴幼儿和儿童输注RBC的建议。de Gast Bakker【87】将6周至6岁的非紫绀型CHD患儿，从麻醉诱导到出院，随机分为限制性或开放性输血策略。与输血阈值为10.8g/dL的开放性组受试者相比，限制性组受试者的Hb水平<8.0g/dL。限制性组受试者平均RBC输注量显著减少（p<0.001），住院费用显著降低（p=0.002），住院时间显著缩短（p=0.047）。

2010年，Willems等人研究了来自TRIPICU试验的125名≥28天的非紫绀型CHD患儿，随机分为限制性或开放性输血策略【68】。随机分组后，限制性组的平均Hb水平与开放性组相比（9.1±1.3 vs. 11.2±1.4g/dL），仍低于2.1g/dL，且主要临床预后、及新发或进行性多器官功能障碍综合征（p=0.36）均无显著性差异【69】。

Cholette等人在105名接受双心室修复的小于10kg的患儿中，限制性策略（N=53）管理亚组的RBC输注指针为Hb<7.0g/dL和临床指征，开放性策略受试者（N=52）的RBC输注指针为Hb<9.5g/dL、无需临床指征【85】。受试者100%的方案依从性。限制组Hb水平保持在显著较低水平，RBC输注较少，在氧利用率和临床结果方面没有显著差异。

从整体上看，这3个RCT表明，在接受双心室修复的婴幼儿和儿童中，限制性输血策略是可以接受的。尽管各研究的目标Hb水平和年龄组各不相同，但采用限制性输血策略减少了整个试验的RBC输血量，并没有对临床结果产生不利影响。从麻醉诱导期【87】、术后即刻【85，86】、甚至新生儿【85】开始使用限制性输血方案是可以耐受的。

没有明显的益处，并且已知与RBC输血频率增加相关的风险【88，89】，因此，只要血流动力学稳定、氧合充足和终末器官功能正常，没有数据支持维持双心室修复患儿维持较高的Hb水平。证据等级1B。

RBC储存时间

6.13：对于患有后天性或先天性心脏病的患儿，应采用标准发行的RBC输血方案，因为没有足够的数据支持在该人群中输注储存时间较短的RBC。

推荐不力，儿科证据质量低（2C）；专家组意见：93％同意，n=29，中位数8，IQR 8-9。

依据说明：关于RBC储存时间对心脏手术患儿临床预后的影响，目前的观察数据有限。很难控制混杂因素（即RBC输注量、凝血产品输注量、手术复杂度/严重程度和心脏畸形的差异），而且在这一人群中尚未进行RCTs。2012年，Manlhiot及其同事回顾性研究了<18岁的获得性或先天性心脏病接受心脏手术的儿童，目的是确定临床结果与RBC储存时间之间的关系【90】。他们将患者分为高RBC使用量（>4单位或>150mL/kg）或低RBC使用量（以第75个百分位数作为临界值为界）。低剂量输注组的储存时间与术后预后无关。不足为奇的是，高剂量组的手术复杂度和新生儿、婴儿的比例显著高于低剂量组，并且手术效果普遍较差。尽管缺乏对这些混杂因素的调整，作者认为，缩短储存时间的血液应该用于小儿心脏手术。然而，鉴于高RBC使用量组的输血量相当大，这些结论很难被接受，且这些结果并没有被随后的（尽管是回顾性的）研究所复制。

对接受RBC输注的患儿进行回顾性分析，结果显示RBC储存时间5-7天与11-19天之间的临床结果没有差异，并且以储存时间作为连续变量、进行多变量回归分析，仍然没有发现临床预后的差异【91】。Kawase研究了517名接受心脏手术的小儿患者，其中22例（4.3%）至少有一次严重不良事件。他们发现输注RBC的最大和平均储存时间与严重不良事件的可能性之间没有关联【92】。对儿童心脏手术中仅在手术日输注1-2个单位RBC的受试者（N=74）的前瞻性RCT的二次分析显示，储存时间与存活率之间没有相关性，但接受最长保存期（>25天）RBC输注的儿童，其术后感染率明显高于接受较短保存期（<15天）RBC输注的儿童【93】。这项工作的可推广性受到以下因素显著，如：其为二次分析，样本量小和低效能，以及所采用的红细胞修饰（辐照和洗涤）。

支持这一建议的数据来自对单个前瞻性RCT的亚分析和多个观察性研究，这使得该建议较弱，证据质量较低。由于RBC是一种有限的资源，没有证据支持采用“新鲜”或储存时间短的RBC输注方案，因此，对于进行心脏手术的心脏病患儿，应使用标准发行的RBC输注方案。证据级别 2C。

研究建议

这些基于证据和专家的建议，缺乏高质量的证据来支持获得性和先天性心脏病婴幼儿和儿童的RBC输注管理。支持我们临床建议的数据来源于观察性研究或小型单中心RCT，以及具有里程碑意义的TRIPICU多中心试验的单个亚组分析。下面我们列出八项研究建议（没有优先顺序），我们认为这些建议应该成为未来研究的重点。

R6.1：我们建议进行进一步研究，以确定右心室或左心室心肌功能障碍（获得性或先天性）的危重患儿RBC输注的风险和益处。

专家组意见：97％同意，n=35，中位数9，IQR 8-9。

R6.2：我们建议进行进一步研究，在心脏结构正常的特发性或获得性肺动脉高压（定义为平均PA压力> 25 mmHg和正常肺毛细血管楔压）的危重患儿的输血风险和益处。

专家组意见：97％同意，n=35，中位数9，IQR 8-9。

R6.3：我们建议，对接受心脏手术的CHD婴幼儿和儿童进行进一步研究，以确定术前贫血的管理对围术期RBC输注和预后的影响。

专家组意见：97％同意，n=35，中位数9，IQR 8-9。

R6.4：对于CPB心脏手术的婴幼儿和儿童，需要进一步研究，以确定将RBC分别于CPB预充、转流中及停机后应用RBC的益处和风险。

专家组意见：97％同意，n=35，中位数8，IQR 8-9。

R6.5：在进行心脏手术的婴幼儿和儿童中，需要进一步研究贫血、RBC输注、氧的运输和利用与预后之间的复杂关系；重点关注哪些患者亚组可能受益于或受害于RBC输注。

专家组意见：100％同意，n=35，中位数9，IQR 8-9。

R6.6我们建议在小儿心脏手术中进行RBC输注的临床试验时，应报告RBC输注的量和供体暴露的次数。

专家组意见：94％同意，n=35，中位数9，IQR 8-9。

R6.7: 对于接受单心室1期姑息手术治疗的婴幼儿，需要进一步研究Hb浓度和RBC输注指针。

专家组意见：100％同意，n=35，中位数9，IQR 8-9。

R6.8: 对于患有获得性或先天性心脏病的儿童，有必要进行进一步的研究以确定RBC的 储存时间是否会影响临床预后。

推荐不力，儿科证据质量低（2C）；专家组意见：90％同意，n=35，中位数8，IQR 8-9。

结论

RBC输注将继续是获得性/先天性心脏病婴幼儿和儿童治疗的关键组成部分，目前尚无替代品。心脏功能和SaO2的异常使这些患儿特别容易贫血和失血。手术前后（甚至在特定的心脏病变中），以及术前、术中和术后的整个范围内，心脏形态学和生理学的巨大变化，使得从文献中推断贫血耐受性或输血阈值非常困难。此外，贫血、输血、氧的运输、氧的利用和临床预后之间的复杂相互作用还不清楚，需要进一步研究。

尽管面临这些挑战，面对严重输血相关并发症的风险，床边临床医生在输血决策时必须谨慎。应努力避免仅根据Hb水平的输血，并应尽可能采取血液保护措施。很少有数据能指导患有心肺疾病（即单心室、心肌功能障碍、肺动脉高压）的亚组人群的输血策略，这些人群由于自身贫血导致氧供受损，并且也可能因RBC输注而增加风险。需要对这些心脏病婴幼儿和儿童进行输血管理的进一步研究。

补充材料

有关补充材料，请参见PubMed Central上的Web版本。