

# 医学参考报

## 儿科学专刊

Pediatrics

第二期 NO.02

### 规范儿童原发性免疫性血小板减少症的诊断治疗

【据《中华儿科杂志》2021年10月报道】题：规范儿童原发性免疫性血小板减少症的诊断治疗（中国华中科技大学同济医学院附属同济医院作者胡群等）

原发性免疫性血小板减少症（immune thrombocytopenia, ITP）是儿童常见的出血性疾病，以前称之为特发性血小板减少性紫癜，现在的命名不仅保留了广为人知的缩写“ITP”，同时体现了该病的免疫介导机制，并考虑到了部分患者可能没有紫癜或其他出血体征。儿童ITP的年发病率约为（1~6.4）/100 000，可发生于任何年龄，发病高峰在2~5岁，青春期也有小的发病高峰。我国地域辽阔，人口众多，各地医疗水平参差不齐，在儿童ITP的临床诊疗中仍存在诸多问题，如对ITP的诊断欠规范、以血小板计数为导向作为治疗决策、长期应用糖皮质激素等。ITP的诊疗亟待规范化管理。

#### 一、国内外ITP诊治指南进展

为规范我国儿童ITP的诊断治疗，自1999年开始，我国专家先后撰写了“特发性血小板减少性紫癜诊疗建议”“儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议”及“儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗规范”，为提高儿童ITP的诊疗水平起到重要的作用。随着对ITP免疫发病机制的认识，ITP治疗的观点也在不断更新。2009年，ITP国际工作组（ITP International Working Group, IWG）共识依据病程将ITP分为三个阶段，新诊断的ITP：诊断后3个月内；持续性ITP：初次诊断后持续3~12个月；慢性ITP：诊断后病程持续12个月以上。该分型在原有的急、慢性分型的基础上，淡化了“急性ITP”的概念，增加了持续性ITP的分型，并将慢性ITP时间延长至12个月。

近年来国际专家共识和美国血液协会先后发表了ITP诊疗指南。我国儿童血液领域的专家在上述国际循证指南的基础上，增加中国证据，遵循现有的指南改编理论框架，形成了“中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗改编指南（2021）”，旨在为中国儿童ITP的临床诊断和治疗提供循证依据，进一步规范临床诊疗。

#### 二、ITP的诊断：血小板减少不等于ITP

外周血血小板计数减少是诊断ITP的必备条件，但并不是所有的血小板减少都可诊断为ITP。

ITP的诊断标准：①至少2次血常规检测血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$ ，血细胞形态无异常。②皮肤出血点、瘀斑和（或）黏膜、脏器出血等临床表现。③一般无脾大。④须排除其他继发性血小板减少。ITP属于排除性诊断，须排除血小板减少的其他原因。婴幼儿需要排除遗传性血小板减少症，而年长儿需要排除获得性血小板减少症，如再生障碍性贫血、白血病、风湿免疫性疾病等。大多数病例可以基于临床表现和初始实验室评估的结果确定诊断；但临床特征不典型的患儿或药物治疗效果不佳者，需要进一步评估。

骨髓细胞学检查应排除其他血液病，例如白血病、再生障碍性疾病、骨髓增生异常综合征等。风湿免疫相关性检查对排除自身免疫性疾病有重要价值，基因检测有助于遗传性血小板减少的诊断。临床上出现下列情况要考虑遗传性血小板减少：出生后即出现血小板减少，很长时间内血小板计数稳定；阳性家族史；外

周血涂片可见体积巨大或小的血小板；对ITP常规治疗如糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin, IVIG）等无反应。遗传性血小板减少症是一个复杂的临床综合征，极易被漏诊或误诊为ITP，从而接受糖皮质激素甚至免疫抑制剂治疗。

#### 三、并非所有ITP均需要药物治疗

儿童ITP多为自限性，治疗措施应主要参考出血症状，而不是血小板计数。当血小板计数 $> 30 \times 10^9/L$ ，无活动性出血时，可以观察随访，不予治疗。血小板计数仅作为治疗决策的考虑因素之一，必须综合考虑出血表现、生活受疾病干扰程度等因素后作出治疗决策。无论是否接受治疗，大多数ITP患儿都会在发病后3~6个月内恢复。10%~20%的患儿会发展为慢性ITP。增加慢性ITP风险的因素包括大龄儿童、初诊时血小板减少不太严重、起病较隐匿、出血症状不明显、无前驱感染和预防接种史。

并非所有的小血小板减少都需要药物治疗，早期药物干预并不能降低发生慢性ITP的可能性，但可提高病情缓解率。目前认为部分患儿虽有血小板减少，但若无严重的出血表现，可以随访观察。如果需要治疗，大多数儿童患者一线治疗是有效的。我国ITP的一线治疗主要包括糖皮质激素、IVIG。对于新诊断ITP，无致命性黏膜出血和（或）生活质量降低的患儿，建议糖皮质激素常规治疗。在一线治疗中，糖皮质激素的使用时间必须规范化，国内外专家共识均建议在1~4周内。尽管血小板计数不一定能达到正常值，但多数患者能明显改善出血症状，考虑到激素的不良反应，应避免长期使用。如果出现中重度出血或有严重出血倾向时，IVIG通常可在24~48小时内将血小板计数增加至 $> 50 \times 10^9/L$ ，推荐剂量为0.8~1.0 g/kg，以期快速提高血小板计数至安全水平。ITP的治疗终点不仅仅是提高血小板计数，重要的是使患儿出血停止，提高生活质量，减少药物不良反应。当ITP患儿标准的一线治疗无效或效果不满意时，通常需要考虑二线治疗。而二线治疗疗效存在不确定性及很多新药在儿科应用受限等因素均增加了ITP患儿二线治疗的困难。

#### 四、儿童ITP二线治疗的选择

儿童ITP的二线治疗，国内外首先推荐的药物为血小板生成素（thrombopoietin, TPO）及TPO受体激动剂（thrombopoietin receptor agonists, TPO-RAs）、利妥昔单抗等，而脾切除术是之前成年人ITP的常用的一种治疗方法，可使患者获得长期的缓解。但由于脾切除的远期不良反应，目前更建议单用、序贯或者联合使用药物治疗。TPO-RAs包括罗米司亭和艾曲波帕，2008年底在美国以快速通道获准上市。TPO-RAs应用于ITP的研究很多，并取得了很好的疗效。一些多中心临床研究也显示了TPO-RAs在儿童ITP应用的有效性及其安全性。此外，国产重组人TPO治疗难治性ITP患者，剂量300 U/（kg·d），应用14天，不良反应轻微，其有效性和安全性也得到证明，目前也已广泛应用于成人和儿童ITP的二线治疗。利妥昔单抗是一种嵌合的单克隆抗体，通过结合CD20而耗竭B淋巴细胞，主要用于治疗非霍奇金淋巴瘤，近年来也广泛应用于各种严重的免疫性疾病。虽未获得ITP治疗的适应证，但多个临床试验的应用显示出它的有效性。妥昔单抗

下转第4版

#### 执行编委简介



王天有 主任医师

博士研究生导师。中华医学会理事，中华医学会儿科学分会主任委员，中国医师协会儿科医师分会副主任委员，中华医学会儿科学分会血液学组主委，《中国小儿血液肿瘤杂志》主编，《中华儿科杂志》《北京医学》《中国小儿急救杂志》《中国循证儿科杂志》《中国实用儿科杂志》《中国中西医结合儿科学》等十余家杂志副主编、编委。曾主持国家高技术研究发展计划（863计划）、科技部攻关计划项目、北京市科技计划重点项目6项。发表有关儿科及小儿血液系统疾病方面的论文150余篇，培养研究生30余名。曾入选北京市十百千人才梯队百人梯队。荣获2022年度亚洲儿科学杰出人物奖，获得河北科技成果奖、中华预防医学会科学技术二等奖等多项荣誉。

#### 导读

- 中国原发性纤毛运动障碍儿童的临床特征和基因谱 2版
- N6-甲基腺苷修饰及其对呼吸道病毒的调控 3版
- 神联合全反式维甲酸治疗儿童急性早幼粒细胞白血病：CCLG-APL2016方案研究报告 4版
- 中国婴儿轻中度非IgE介导的牛奶蛋白过敏诊断和营养干预指南（摘选） 5版
- 重视儿童注意缺陷多动障碍的健康宣教 7版
- 儿童重症监护病房重症细菌感染经验性治疗策略 8版

## 中国原发性纤毛运动障碍儿童的临床特征和基因谱

【据《CHEST》2021年5月报道】题:中国原发性纤毛运动障碍儿童的临床特征和基因谱(中国首都医科大学附属北京儿童医院 作者关育红等)

### 一、背景

原发性纤毛运动障碍(PCD)是一种由运动纤毛功能异常引起的遗传性疾病。患者主要表现为慢性咳嗽、鼻窦炎、支气管扩张症、中耳炎和新生儿呼吸窘迫,约50%的患者有内脏异位。尽管目前已经发现了40多个致病基因,但在确诊为PCD的20%~30%的患者中,尚未找到遗传性致病因素。PCD相关基因谱在不同国家的人群中有所不同。最近一项研究描述了PCD患者中的基因型-表型关系。具有*CCDC39*或*CCDC40*基因突变的患者表现出更差的肺功能和快速的疾病进展,而具有*DNAH9*基因突变的患者通常表现出轻微的呼吸功能障碍或正常的肺功能。

在欧洲人中,PCD的患病率约为1:(10 000~15 000),但有研究表明在英国亚裔人群中患病率要高得多。中国虽然是亚洲人口最多的国家,但几乎没有关于PCD患者的报道。PCD表型特征和临床表现的异质性可能导致了PCD在中国罕见的假设。然而,这种明显缺乏病例报道的情况可能反映出,由于中国缺乏相关的诊断设施和临床医生培训,PCD患者没有被发现或被误诊。

### 二、方法

回顾2012年1月至2019年11月期间在首都医科大学附属北京儿童医院呼吸内科接受治疗的117例疑似PCD儿童的病案记录。纳入75例患儿,其中69例根据欧洲呼吸学会、美国胸科学会或两者的指南确诊。PCD的诊断标准为至少包括以下一项:睫状体超微结构缺陷;PCD相关基因中的双等位基因致病性变异;PCD的四个关键临床特征(足月儿不明原因的新生儿呼吸窘迫、6个月前开始的全年每日咳嗽、6个月前开始的全年每日鼻塞或器官侧性缺陷)中至少有2个与低鼻一氧化氮(nNO)水平(不包括囊性纤维化)相结合;卡塔格纳综合征,即使上述标准没有完全满足,也被认为是PCD。遵循美国胸科学会和欧洲呼吸学会的建议,对5岁以上并配合检查的患儿进行nNO测量;对于年龄较小或不配合检查的患儿,通过测量两个鼻孔的一氧化氮值,在潮气呼吸期间进行鼻腔采样60秒,并记录较大的值。通过支气管活检获得标本后使用透射电子显微镜分析纤毛超微结构。并对75例确诊的PCD患儿进行全外显子测序。

### 三、结果

共有75例确诊的PCD患儿纳入分析,其中,男性45例(60%),女性30例(40%)。发病时的中位年龄为3个月,诊断时的中位年龄为7.0岁。对49例患儿进行的鼻腔一氧化氮检测显示,nNO中值为19.2 nl/min(最小值为1.3 nl/min;最大值为196.9 nl/min),5例患儿的nNO值正常。约6%(6/75)的患儿有PCD家族史(父母或兄弟姐妹有PCD或支气管扩张症)。88%(66/75)有反复湿咳,77%(58/75)有鼻窦炎,76%(57/75)有支气管扩张,61%(46/75)有右中叶肺不张。40%(30/75)的患儿有新生儿呼吸窘迫,25%(19/75)有中耳炎,11%(8/75)有听力障碍(图1A)。进一步检查发现,20%(15/75)的患儿有内脏异位,7%(5/75)的患儿有先天性心脏缺陷,如室间隔缺损、房间隔缺损、二尖瓣关闭不全、三尖瓣关闭不全;感染后闭塞性细支气管炎(PIBO)发生于8%(6/75)的严重支原体和腺病毒肺炎患者(图1C、D),而6例PIBO患儿中有5例从未在PIBO诊断前经历反复呼吸道感染或湿咳嗽。

对52例患者支气管黏膜活检标本的透射电镜分析显示,在16%(9/53)的病例中,检测到外动力蛋白臂(ODA)缺陷,包括内动力蛋白臂(IDA)、中央器(CA)和(或)微管(MTD)的紊乱;所有三种缺陷(IDA/CA/MTD)均在16%(8/50)的病例中检测到,ODA和IDA分别在24%(12/50)和20%(10/50)的病例中检测到,其中少纤毛8%(4/50),10%(5/50)的患儿结构正常,6%的患儿(3/50)锥形突出。从46例患儿中成功地获得至少2份痰培养标本,肺炎链球菌是最常见的分离病原

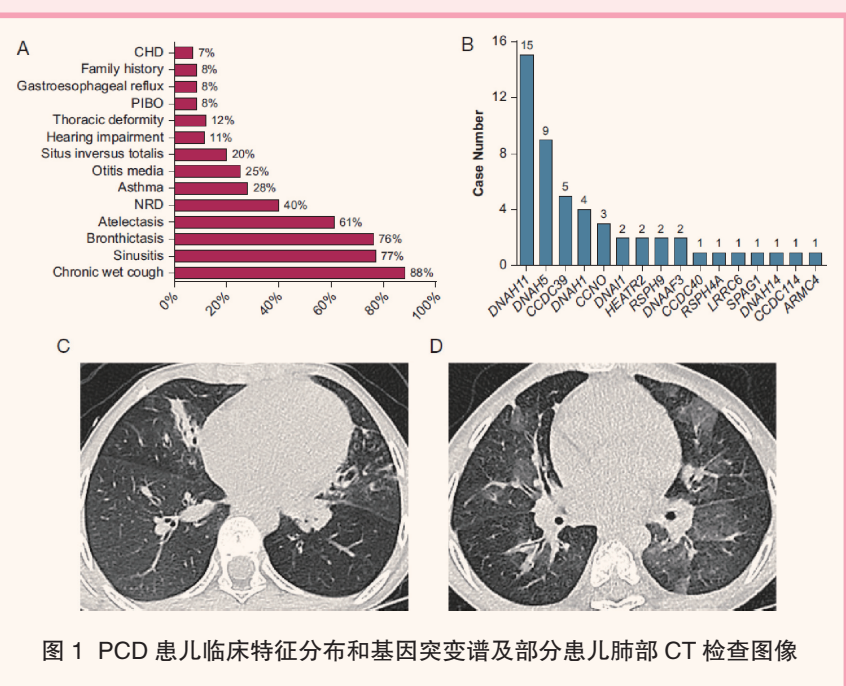


图1 PCD患儿临床特征分布和基因突变谱及部分患儿肺部CT检查图像

菌(54%),其次是流感嗜血杆菌(28%)、铜绿假单胞菌(11%)和金黄色葡萄球菌(11%)。大多数儿童肺活量指数正常或仅有轻度阻塞性损害。然而,PIBO患儿表现为中重度小气道阻塞。

共鉴定出97个常染色体隐性基因的双等位变异。其中7个是纯合子,只有一个少数民族家庭报告有近亲婚姻。遗传分析揭示了致病性或可能致病性变异的频率:29.4%有*DNAH11*突变(15例),17.6%有*DNAH5*突变(9例),9.8%有*CCDC39*突变(5例),7.8%有*DNAH1*突变(4例),5.9%有*CCNO*突变(3例),和3.9%带有*DNAI1*、*HEATR2*、*RSPH9*或*DNAAF3*的突变(分别2例)。*CCDC40*、*LRR6*、*SPAG1*、*ARMC4*、*RSPH4A*、*CCDC114*和*DNAH14*突变各1例。遗传变异的分布如图1B所示。1例患儿是复合杂合子,在*DNAH5*和*RSPH4A*位点都有2个突变;根据ACMG评分指南,*DNAH5*突变都被认为是致病性的,而*RSPH4A*突变都是不确定显著性的变异(VUS)。1例患儿具有2个基因的突变,*CCNO*(同源,致病)和*HYDIN*(复合杂合子,均为VUS)。这2个患儿在出生后1个月内出现症状,每一个都有典型的临床表现。

此外,研究者在1例5岁的患儿身上发现了一个新致病性基因(*DNAH14*)。这名男童胸部表现为反复湿咳嗽持续2年。胸部CT显示右中叶支气管扩张。慢性鼻窦炎、中耳炎和低水平nNO(63 nl/min)。透射电镜显示ODA和IDA缺陷支持PCD的确诊。经外显子测序及Sanger法验证后得出,父母虽均不发病,但为隐性突变基因携带者,来自父亲的*c.5068delG*和母亲的*c.4173insAT*共同遗传给子代,导致患儿的*DNAH14*基因严重缺陷,透射电镜观察,纤毛微观结构表现为IDA缺失合并ODA短小。

根据通常观察到的基因型相关性评估主要临床特征,基因型与通常观察到的典型PCD表型特征之间没有显著相关性。然而,PIBO在*DNAH1*突变患儿中更为常见( $P=0.026$ )。*CCDC39*突变患儿的用力呼气量中值( $FEV_1\%$ )低于其他患者。

### 四、结论

本研究报告了迄今为止来自中国各地的儿童PCD患者相关的表型、基因型和临床特征最全面的分析结果。中国PCD临床特征和基因谱的结果与其他研究并不完全一致。在这项研究中,首次报道了有PIBO的PCD患者,并发现了一个新的PCD相关致病基因*DNAH14*。这些结果将增强对PCD致病过程的理解,从而在临床上对疾病的早诊早治有极大的指导意义。

(韩书婧 编译)

## 医学参考报

理事长兼总编辑:巴德年 社长:魏海明  
副理事长兼副总编辑:曹雪涛等 副社长:吕春雷  
理事会秘书长:周赞 副社长:周赞

社址:北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403  
邮编:100055 总机:010-63265066  
网址:www.yxckb.com

## 儿科学专刊

名誉主编:张金哲  
主编:倪鑫  
副主编:王天有 黄国英 杜军保 孙宁 黄松明  
常务编委:(按姓氏笔画排序)  
邓力 孙银 李龙 李廷玉 邹丽萍  
沈颖 宋红梅 陈强 陈博文 赵正言  
钱渊  
编委:(按姓氏笔画排序)  
王玉 巩纯秀 任少敏 任晓旭 刘智胜

刘翠青 米杰 许春娣 孙军 杜立中 李梅  
李亚蕊 李志辉 陈艳妮 尚云晓 封志纯 赵顺英  
侯广军 唐锁勤 黄燕 焦传家  
编辑部主任:蒂丽热巴  
编辑:谷奕 韩形立 李凯菲 刘春艳 卢璐  
韩书婧  
投稿邮箱:yxckb\_ek@163.com

## N6-甲基腺苷修饰及其对呼吸道病毒的调控

【据《Frontiers in Cell and Developmental Biology》2021年7月报道】题：N6-甲基腺苷修饰及其对呼吸道病毒的调控（中国首都医科大学附属北京儿童医院作者冯黔玉等）

N6-甲基腺苷（N6-methyladenosine, m<sup>6</sup>A）是真核生物中普遍存在的RNA修饰。它在mRNA的易位、稳定和翻译中起着重要作用。最近许多研究表明，m<sup>6</sup>A修饰的失调与病毒引起的疾病有关。此外，关于m<sup>6</sup>A在病毒-宿主相互作用中的研究表明，m<sup>6</sup>A在病毒的生命周期中起着广泛的调节作用。呼吸道病毒是常见的病原体，给幼儿和老年人带来巨大的疾病负担。在此，本研究回顾了m<sup>6</sup>A修饰对呼吸道病毒复制、生命周期和宿主病毒免疫的影响。

### 一、引言

RNA转录后修饰在真核生物中常见，迄今为止已报告了100多种修饰类型。这些修饰大多发生在非编码RNA上，如rRNA和tRNA，它们在调节RNA结构、功能和翻译方面发挥作用。在这些修饰中，m<sup>6</sup>A是多聚RNA组分最常见的修饰，并且参与mRNA的加工。m<sup>6</sup>A的修饰是一个动态可逆的过程，可以由甲基转移酶催化，也可以由去甲基酶去除。此外，m<sup>6</sup>A可以与m<sup>6</sup>A结合蛋白相互作用，或间接调节RNA的结构以调节m<sup>6</sup>A结合蛋白之间的相互作用。最近研究表明，m<sup>6</sup>A参与mRNA生命的多个阶段，如RNA折叠和结构、成熟、稳定、剪接、输出、翻译和衰变，并在这些阶段发挥重要作用。

近年来，关于m<sup>6</sup>A修饰在不同致病病毒中作用的研究越来越多，这些研究结果揭示了m<sup>6</sup>A对病毒生命周期的调控作用。例如它可以影响与病毒生命周期相关的特定基因的表达，并且对多种致病病毒的复制起到抑制或促进的作用。

呼吸道感染可导致儿童肺炎，严重的病例可导致急性呼吸窘迫综合征、中毒性脑病、心力衰竭等。呼吸道病毒主要包括流感病毒、呼吸道合胞病毒和腺病毒等。流感病毒和呼吸道合胞病毒每年导致近30万名5岁以下儿童死亡，而腺病毒和其他病毒也有较高发病率和死亡率。最近SARS-CoV-2的出现也对世界造成巨大威胁。由此可见，呼吸道病毒引起的疾病负担备受关注。

本文就m<sup>6</sup>A修饰在呼吸道病毒复制中的作用及其对宿主免疫应答的影响进行综述。

### 二、RNA m<sup>6</sup>A修饰和蛋白质因子

m<sup>6</sup>A修饰受甲基转移酶、去甲基化酶和m<sup>6</sup>A RNA结合蛋白的调节。甲基转移酶扮演“writer”的角色，包括甲基转移酶样3（methyltransferase-like 3, METTL3）、METTL14和Wilm肿瘤相关蛋白（Wilm's tumor-associated protein, WTAP）。在这些蛋白质中，METTL3和METTL14形成异二聚体并促进细胞内mRNA甲基化，但只有METTL3具有甲基转移酶活性，METTL14则参与底物识别。此外，METTL14可以提供RNA结合支架，参与变构激活并增强METTL3的催化功能。WTAP通过与METTL3/METTL14异二聚体相互作用，将m<sup>6</sup>A“writer”复合物驱动至剪接位点。m<sup>6</sup>A甲基转移酶复合物的另外两个成员RNA结合基序蛋白15（RNA-binding motif protein 15, RBM15）及其同源物RBM15b能够招募METTL3/METTL14蛋白复合物以靶向RNA进行选择性的甲基化。

去甲基化酶包括脂肪含量和肥胖蛋白（fat mass and obesity protein, FTO）和ALKB同源物5（ALKB homologous 5, ALKBH5），它们均属于Fe<sup>2+</sup>/α-酮戊二酸依赖性双加氧酶家族，在m<sup>6</sup>A甲基化中起“消码器”的作用。FTO通过调节剪接位点附近的m<sup>6</sup>A水平来调节脂肪生成调节器runt相关转录因子1（runt-related transcription factor 1, RUNX1T1）的外显子剪接，从而调节分化。ALKBH5的去甲基化活性显著影响核斑点中的mRNA输出、RNA代谢和mRNA加工因子的组装。

m<sup>6</sup>A RNA结合蛋白的作用则是作为“reader”。最有名的“reader”包括位于细胞质中的YTH域家族（YTH domain family, YTHDF）的三个成员，YTHDF1、YTHDF2和YTHDF3。此外，另外两个阅读器是YTH结构域蛋白（YTH domain containing protein, YTHDC），其中YTHDC1位于细胞核中，YTHDC2位于细胞质中。YTHDF1直接与真核起始因子3（eukaryotic initiation factor 3, eIF3）相互作用，以提高mRNA靶点的翻译效率，而YTHDF2直接招募CCR4-NOT脱氢酶复合物，以加速m<sup>6</sup>A修饰RNA的降解。有研究表明，YTHDF2的N端结构域可促进YTHDF2-mRNA复合物定位到P体参与mRNA的降解。YTHDF3促进YTHDF1和YTHDF2的功能，与YTHDF1合作促进翻译，与YTHDF2合作促进mRNA活性衰减。YTHDC1可促使甲基化mRNA靶点与富含丝氨酸和精氨酸的剪接因子3（serine/arginine-rich splicing factor 3, SRSF3）和核输出因子1（nuclear export factor 1, NXF1）结合，形成mRNA-蛋白质复合物（mRNA-protein complexes, MRNPs）共同促进RNA的核输出。此外，YTHDC1与SRSF3和SRSF10竞争性结合，以调节RNA剪接。YTHDC2与小核糖体亚单位和XRN1相互作用，分别影响RNA翻译和降解。除了YTH家族的成员外，据报道还有其他蛋白质与m<sup>6</sup>A结合。m<sup>6</sup>A修

饰的5' UTR和eIF3复合物可直接将43S起始前复合物招募到mRNA的5' UTR，从而刺激翻译起始。将hnRNPA2/B1结合到m<sup>6</sup>A修饰的RNA可调节剪接和microRNA的成熟。在正常和应激条件下，胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白（insulin-like growth factor 2 mRNA-binding proteins, IGF2BPs）以m<sup>6</sup>A依赖的方式促进其靶mRNA的稳定和储存，从而影响基因的表达和输出。

### 三、m<sup>6</sup>A在呼吸道病毒感染中的作用

#### 1. m<sup>6</sup>A与腺病毒

腺病毒（adenovirus, AdV）是一种依赖于宿主RNA加工的DNA病毒。它利用细胞RNA聚合酶II和剪接体机制从两条DNA链产生早期和晚期基因，以产生成熟的mRNA。Price等发现，腺病毒感染A549细胞后，除FTO和ALKBH5水平略有增加外，其他相互作用酶的表达水平没有显著变化，并且宿主蛋白集中在早期病毒RNA合成的部位。通过免疫荧光显微镜观察到，在A549细胞感染AdV5的18小时内，一些“writer”蛋白，如METTL3、METTL14和WTAP，以及reader蛋白YTHDC1从细胞核内的分散区域迁移到病毒RNA合成位点。

根据Price的研究，腺病毒早期和晚期的病毒转录物还有METTL3依赖的m<sup>6</sup>A修饰，但m<sup>6</sup>A对于腺病毒感染的早期阶段并不是必需的。该研究在敲除METTL3或METTL14后感染腺病毒48小时后发现，病毒早期基因的复制和转录产物在感染后基本不受影响，但晚期RNA、晚期蛋白质及具有感染性的子代病毒在METTL3或METTL14基因敲除细胞中显著减少。此外，细胞质中m<sup>6</sup>A reader和eraser不会影响腺病毒的感染周期。

#### 2. m<sup>6</sup>A与呼吸道合胞病毒

人呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus, RSV）是一种非节段的单股负链RNA病毒，其基因组和反基因组mRNA均经过m<sup>6</sup>A修饰。Xue等发现，RSV复制受到m<sup>6</sup>A reader蛋白的正调控，而eraser蛋白具有负调控作用。尽管YTHDF1-3的过度表达显著增加了RSV基因组RNA和mRNA的合成，但YTHDF2的过度表达导致RSV的复制比转录更活跃，合成的RNA比mRNA更多。当METTL3和METTL14在HeLa细胞中过度表达时，观察到病毒蛋白合成增加，病毒RNA中m<sup>6</sup>A标记的水平显著高于对照组。相反，eraser蛋白下调RSV复制，降低病毒RNA m<sup>6</sup>A含量。

而m<sup>6</sup>A的去除会导致RSV感染减弱。通过对m<sup>6</sup>A富集最多的基因病毒G基因区的m<sup>6</sup>A位点进行沉默突变产生m<sup>6</sup>A突变的RSV（rgRSV）。m<sup>6</sup>A突变的rgRSV显示病毒蛋白质合成受到抑制、复制动力学延迟以及病毒滴度降低。此外，在下呼吸道感染的体内模型中，m<sup>6</sup>A突变的rgRSV的复制和传播存在缺陷并且病毒的致病性降低。然而，m<sup>6</sup>A突变的rgRSV在棉鼠中的免疫原性很高。

#### 3. m<sup>6</sup>A与人偏肺病毒

人偏肺病毒（human metapneumovirus, hMPV）是一种负义单链的RNA病毒。Lu等人发现hMPV基因组、反基因组和mRNA均含有m<sup>6</sup>A修饰，并且G基因的基因组和反基因组具有最强的m<sup>6</sup>A峰。m<sup>6</sup>A对hMPV的影响与对RSV的影响相似。m<sup>6</sup>A对hMPV的影响与RSV相似。根据Lu的研究，m<sup>6</sup>A修饰促进了hMPV的复制和基因表达，而m<sup>6</sup>A的去除则导致了细胞培养中hMPV感染的减弱。m<sup>6</sup>A结合蛋白的瞬时和稳定过度表达在hMPV感染中都具有促病毒作用，并且hMPV的复制、RNA和蛋白质水平会随“writer”蛋白的过度表达而显著上调。

#### 4. m<sup>6</sup>A与甲型流感病毒

甲型流感病毒（influenza A virus, IAV）基因组由八个在细胞核内复制的单股负链RNA片段组成。Courtney等人发现，IAV转录本的表达是由m<sup>6</sup>A修饰残基的顺式作用引起的。当METTL3被敲除或IAV血凝素（haemagglutinin, HA）中的m<sup>6</sup>A位点被去除时，可观察到病毒基因表达、复制和致病性降低。此外，YTHDF2的过度表达增加了IAV基因的表达和病毒颗粒的产生，但YTHDF1和YTHDF3的过度表达对IAV复制几乎没有影响。

根据Courtney的研究，m<sup>6</sup>A的沉积不仅增强了剪接，并且在同等水平上增强了未剪接的IAV基因片段的表达，因此，m<sup>6</sup>A修饰不太可能通过调节剪接影响病毒基因的表达。此外，由于IAV蛋白表达的增加与mRNA表达的增加密切相关，m<sup>6</sup>A对IAV基因表达的促进作用不太可能是通过翻译增强。m<sup>6</sup>A修饰增加IAV基因表达和病毒复制的机制有待进一步探索。

### 四、m<sup>6</sup>A与抗病毒反应

m<sup>6</sup>A修饰不仅可以影响病毒复制，还可以调节病毒感染的免疫应答，但m<sup>6</sup>A修饰对病毒感染时宿主免疫应答的影响尚未完全阐明。

病毒复制过程中形成的病毒RNA基因组和中间产物通常含有5'三磷酸或5'



## 砷联合全反式维甲酸治疗儿童急性早幼粒细胞白血病： CCLG-APL2016 方案研究报告

【据《Journal of Clinical Oncology》2021年6月报道】题：砷联合全反式维甲酸治疗儿童急性早幼粒细胞白血病：CCLG-APL2016 方案研究报告（中国首都医科大学附属北京儿童医院 作者郑胡镛等）

### 一、背景与目的

急性早幼粒细胞白血病（APL）是急性髓系白血病的一个亚型，在儿童中较为罕见。通过应用全反式维甲酸（ATRA）联合化疗或三氧化二砷（ATO），APL可以治愈。在以往的临床试验中，90%~100%的患者能够完全缓解（CR），在多个大型多中心临床试验中，总生存率（OS）在86%~97%。然而，ATO必须在医院内输注，而口服砷在门诊即可获得。唯一一种市售口服药物复方黄黛片（RIF），已被证实能达到与静脉注射ATO治疗效果无差别，并且能降低医疗成本、缩短住院时间，进而提高成本效益。我国一项随机对照试验表明，口服RIF联合ATRA治疗成年非高危APL患者的疗效并不低于静脉注射ATO联合ATRA，且疗效良好。由于儿童APL的发病率相对较低，根据临床流行病学和循证医学中心专家的建议，研究者设计了一项针对APL儿童的单臂试验，并在中国临床试验注册中心（ChiCTR-OIN17011227）注册。本研究首次在大样本基础上报告了无化疗和减少化疗方案对APL患儿的疗效和安全性。

### 二、方法

这项研究是在我国38家医院进行的多中心、单臂临床试验。新诊断为APL、t(15;17)和(或)PML-RARA融合基因、年龄小于18岁、心功能正常的患儿被纳入中国儿童白血病组（CCLG）-APL2016方案并接受治疗。对砷过敏、无法遵循

试验方案、有蒽环类化疗禁忌证或同时参与其他试验的患者被排除在外。并获得了所有患儿或法定监护人的知情同意。患儿被分为两个风险组：白细胞计数（WBC） $< 10 \times 10^9/L$ 但无FLT3-ITD突变的患者进入标准风险组（SR），WBC  $\geq 10 \times 10^9/L$ 或FLT3-ITD突变的患儿进入高危组（HR）。SR组给予无化疗治疗，HR组给予减少化疗治疗。

### 三、结果

从2016年11月23日到2018年11月25日，共有193例患儿参加了本项临床试验。中位随访时间为28.9个月，76.3%的患者已随访24个月。结果显示，标准风险组的2年总生存率为99%（95%CI 97~100），高危组为95%（95%CI 90~100）（ $P=0.088$ ）。标准风险组和高危组的2年无事件生存率分别为97%（95%CI 93~100）和90%（95%CI 83~96）（ $P=0.252$ ）。治疗后血浆砷水平显著升高，治疗期间的有效水平稳定在42.9~63.2 ng/ml之间。此外，血浆、尿液、头发和指甲中的砷含量在治疗结束6个月后迅速降至正常水平。

SR组的2例患儿在随访期间复发，HR组有4例患儿在随访期间复发。ATRA和砷剂联合蒽环类药物被用作补救疗法，所有这些药物均获得第二次CR。

### 四、结论

以上研究结果表明，在无化疗方案中使用砷联合全反式维甲酸治疗的标准风险APL患儿，以及在使用砷联合全反式维甲酸治疗的高风险APL患儿中减少化疗，均可以取得良好的疗效；并且在APL患儿中使用砷是安全的。因此，儿童APL的治疗可以进一步简化，口服砷更方便、更经济，可以替代静脉注射砷。（韩书婧 编译）

### 上接第1版

准剂量方案 375 mg/m<sup>2</sup>，静脉滴注，每周1次，共4次；小剂量方案为每次100 mg，每周1次，共4次。小剂量方案不良反应少，患儿经济负担小，但目前利妥昔单抗治疗ITP的最适剂量仍无定论，需随机对照试验地验证。

需要注意的是，进行二线治疗前必须对患者进行重新评估，以排除遗传性血小板减少症及其他免疫性因素。免疫抑制剂如长春新碱、环磷酰胺、环孢素等，由于其严重的免疫抑制或细胞毒作用，在儿童应谨慎选择。

### 五、正在研究的新药

1. 低剂量地西他滨 为去甲基化药物，可以影响细胞分化和突变。低剂量地西他滨在成年人慢性ITP中可诱导多倍体的巨核细胞成熟，增加血小板释放。
2. 福坦替尼 通过抑制脾酪氨酸激酶信号通路，导致血小板的清除减少，提高血小板计数。一项150例成年ITP患者的多中心随机对照双盲的3期临床试验显示，24周有效率为29%，而安慰剂组仅为2%，患者耐受性也很好。
3. 洛利昔单抗 是一种人源化、高亲和力、抗人新生Fc受体（FcRn）的单

克隆抗体，其作用为降低自身免疫性和同种免疫性疾病中致病性IgG的水平。临床试验（NCT02718716）结果显示，入组患者的IgG水平下降，1/3患者的血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ ，安全性良好。

### 六、造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation, HSCT）

对于慢性ITP，一线、二线治疗效果不佳或有严重不良反应的，可以考虑采用新的治疗方法，如HSCT。欧洲血液和骨髓移植学会登记的12例接受自体HSCT的ITP患者中有2例死亡，3例治疗无反应，1例未评估，2例出现短暂反应，4例患者获得持续缓解。自体HSCT治疗难治性ITP的原理主要是通过大剂量免疫抑制药物的预处理，抑制及清除患者体内自身免疫T淋巴细胞克隆和记忆细胞，从而终止其对血小板的破坏。自体HSCT治疗ITP作为一个新领域，仍有待于进一步研究。

总之，ITP的诊断需要排除遗传性血小板减少及其他引起继发性血小板减少的疾病，并非所有的血小板减少均可诊断为ITP。治疗措施应主要取决于出血症状，应避免糖皮质激素的长期使用，合理选择二线药物。以防止严重出血，提高生活质量为治疗目标，进一步提高我国儿童ITP的诊治水平。（王天有 报道）

### 上接第3版

二磷酸基团的无帽RNA，其可通过细胞质维甲酸诱导基因-1（retinoic acid induced gene 1, RIG-I）检测到。RIG-I结合非自身RNA，通过线粒体抗病毒信号蛋白（mitochondrial antiviral signaling protein, MASA）诱导信号转导，产生I型和III型干扰素（interferons, IFNs），从而激活抗病毒反应。Lu等人的一项研究表明，RIG-I对RNA 5'三磷酸基团的检测因非节段负性（non-segmented negative significance, NNS）基因组和反基因组的m<sup>6</sup>A修饰而减弱，三个NNS RNA病毒家族（肺病毒科、副粘病毒科和弹状病毒科）可通过m<sup>6</sup>A修饰模仿宿主RNA，以避免RIG-I识别。此外，Lu的另一项研究以hMPV为模型，证明m<sup>6</sup>A可作为一个分子标记通过RIG-I作为区分自我和非自我RNA。当病毒基因组和反基因组RNA缺乏m<sup>6</sup>A标记时，观察到RIG-I信号通路的激活增强。相反，去甲基化酶ALKBH5被RNA解旋酶DDX46招募，使m<sup>6</sup>A修饰的抗病毒转录物去甲基化，使其保留在细胞核中，从而阻止其翻译并抑制干扰素的产生。

多项研究表明，METTL3介导的病毒RNA m<sup>6</sup>A甲基化可促进免疫逃逸。Winkler等人证明，METTL3的缺失导致干扰素刺激免疫反应的诱导增加。除了METTL3缺失外，METTL14的缺失增加了IFNB1 mRNA的产生，并减少了病毒复制。此外，YTHDF2缺失导致I型干扰素水平增加，干扰素刺激基因的诱导增强。YTHDF2被证明分离m<sup>6</sup>A修饰的环状RNA，并阻止内源性环状RNA激活RIG-I抗病毒途径。

病毒RNA的m<sup>6</sup>A去甲基化已被证明提供了潜在的抗病毒治疗机会。甲基化酶抑制剂3-脱氮腺苷（3-deazaadenosine, DAA）具有抗病毒作用，但由于DAA减少甲基供体S-腺苷甲硫氨酸（S-adenosylmethionine, SAM）的形成，从而抑制所有类型的RNA修饰，目前尚不清楚是哪种甲基化抑制机制导致抗病毒效应。因此，

表1 m<sup>6</sup>A对呼吸道病毒的调节作用

病毒	m <sup>6</sup> A相关分子	细胞	生物作用
AdV	METTL3/METTL14	A549细胞	促进病毒晚期基因的复制及转录
	METTL3/WTAP	A549细胞	促进病毒晚期基因的剪切
	YTHDC1	A549细胞	促进病毒晚期基因的剪切
RSV	METTL3/METTL14	Hela细胞	促进RSV蛋白表达
	YTHDF1-3	Hela细胞/A549细胞/Vero细胞	促进RSV复制mRNA转录
	ALKBH5/FTO	Hela细胞	抑制RSV蛋白表达
hMPV	METTL3/METTL14	A549细胞	促进hMPV复制提高病毒蛋白和RNA水平
	YTHDF1-3	A549细胞	增强病毒蛋白表达及感染性病毒颗粒、反基因组和mRNA的释放
	ALKBH5/FTO	A549细胞	抑制病毒复制
IAV	METTL3	A549细胞	促进病毒复制和病毒颗粒的产生
	YTHDF2	A549细胞	促进病毒复制和病毒传播

针对调节病毒感染的m<sup>6</sup>A修饰开发新药将对抗病毒治疗具有重要意义。

### 五、总结与展望

本文讨论了m<sup>6</sup>A甲基化在呼吸道病毒生命周期中作用的最新进展。在AdV、RSV、hMPV和IAV中，m<sup>6</sup>A修饰主要支持病毒复制（表1）。然而，在ZIKV和HCV等其他病毒中，m<sup>6</sup>A在病毒复制中起着负调节作用。这种差异表明m<sup>6</sup>A在病毒基因表达过程中起着复杂的作用。

此外，m<sup>6</sup>A修饰广泛参与免疫应答，但m<sup>6</sup>A修饰影响抗病毒免疫的机制尚不完全清楚。m<sup>6</sup>A修饰在抗病毒免疫反应中的作用需要在未来进一步研究，其结果有望帮助开发新的抗病毒治疗策略。（冯黔玉 许黎黎 编译）

## 中国婴儿轻中度非 IgE 介导的牛奶蛋白过敏诊断和营养干预指南（摘选）

【据《中华实用儿科临床杂志》2022年2月报道】题：中国婴儿轻中度非 IgE 介导的牛奶蛋白过敏诊断和营养干预指南（中国上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 作者陈同辛等）

牛奶蛋白过敏（cow's milk protein allergy, CMPA）常见于婴幼儿，是一种由牛奶蛋白引起的异常免疫反应，其发病机制可通过 IgE 或非 IgE 介导，抑或两者混合介导。IgE 介导的牛奶蛋白过敏（IgE mediated cow's milk protein allergy, IgE-CMPA）表现为进食后出现症状的时间短，并可参考过敏原检测，故容易判断；而非 IgE 介导的牛奶蛋白过敏（non-IgE mediated cow's milk protein allergy, non-IgE-CMPA）表现为进食后出现症状的时间不固定且较长，缺乏实验室辅助诊断手段，故较难判断，往往需要通过试验性膳食回避-口服食物激发（experimental dietary avoidance-oral food challenge, EDA-OFC）来明确诊断。牛奶蛋白 EDA-OFC 阳性的患儿，牛奶蛋白皮肤点刺试验（skin prick test, SPT）阳性或能检测到牛奶蛋白特异性 IgE（specific IgE, sIgE）者为 IgE-CMPA，牛奶蛋白 SPT 阴性或检测不到牛奶蛋白 sIgE 者为 non-IgE-CMPA。

中华预防医学会过敏病预防与控制专业委员会针对 non-IgE-CMPA 制定了诊断与营养干预指南。本指南涉及 non-IgE-CMPA 问题共 7 大类 42 条建议。本指南更适合基层医师理解和实践，简称为“中国牛奶过敏基层医师指南”（China-milk allergy in primary care guidelines），又称 C-MAP 指南。

### 一、non-IgE-CMPA 相关疾病类型及特征

#### 1. non-IgE-CMPA 相关疾病类型及特征

non-IgE-CMPA 受累的器官主要以消化道和皮肤为主。在婴儿期，消化道受累包括了器质性病变和功能性胃肠病，而皮肤受累多以特异性皮炎（atopic dermatitis, AD）为主。

#### 2. 不同类型 non-IgE-CMPA 的临床特征

食物蛋白诱导的各种肠道病变的判断，其中食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征（food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES）少见、严重；食物蛋白诱导的过敏性直肠结肠炎（food protein-induced allergic proctocolitis, FPIAP）多为母乳喂养，且以血便为主；食物蛋白诱导的肠病（food protein-induced enteropathy, FPE）较少见，以反复腹泻、小肠吸收功能降低为主，严重时可有生长发育迟缓。

### 二、婴儿 non-IgE-CMPA 与 IgE-CMPA 的临床表现、鉴别和分度

病史采集是判断 CMPA 的重要依据，不同机制介导的 CMPA 存在着明显不同的特征，不论是在进食牛奶蛋白后到出现症状的时间以及喂养方式和临床表现均有一定差异。

一般婴儿 non-IgE-CMPA 临床表现多以胃肠道受累为主，皮肤表现往往以 AD 为主，且基本不会引起呼吸道受累。而婴儿 IgE-CMPA 往往以皮肤受累为主，表现为急性红斑、风团和血管性水肿为主，且可表现出呼吸道症状。一般纯母乳喂养的婴儿呼吸道受累少见。

根据临床表现可将 CMPA 分为轻中度过敏和重度过敏，但 non-IgE-CMPA 和 IgE-CMPA 的分度依据不同。重度与轻中度 non-IgE-CMPA 的区分不是以临床表现的轻重为依据，而是以是否因过敏造成了营养不良（如血红蛋白、白蛋白降低）和生长发育障碍，或以消化道是否存在病理性的病变为依据。而重度与轻中度 IgE-CMPA 的区分则是以是否存在严重的过敏反应，如呼吸困难（如喉头水肿）或过敏性休克等为依据。

### 三、Non-IgE-CMPA 相关婴儿功能性胃肠病诊断

婴儿功能性胃肠病包括婴儿肠痉挛（表现为哭闹和易激惹）、胃食管反流、功能性腹泻和功能性便秘等。临床上在判断这些症状是否与 CMPA 有关时存在一定困难。一般的原则为：不以单纯存在某一功能性胃肠病来考虑其与 CMPA 的相关性，而是以是否伴随有其他相关的 CMPA 的症状进行综合考虑。

CoMIS 评分是欧洲建立的一种 CMPA 相关症状的认知工具，该指南在 CoMIS 评分基础上进行了改良，使其在婴儿功能性胃肠病与 CMPA 相关性的判定上更为简单易行。

### 四、轻中度 non-IgE-CMPA 的诊断流程

#### 1. EDA-OFC

non-IgE-CMPA 的诊断依赖于详细病史（包括饮食记录）、体格检查及 EDA-OFC 的反应。但单纯的病史和体格检测不能诊断 non-IgE-CMPA，并且 non-IgE-

CMPA 也无可参考的标准实验室诊断方法，因此最终诊断应以牛奶蛋白 EDA-OFC 结果为准。

（1）试验性膳食回避（experimental dietary avoidance, EDA）的时间：膳食回避可明确慢性胃肠道症状和 AD 对饮食控制的反应。膳食回避牛奶蛋白后，过敏症状显著改善所需的时间，一般在消化道受累的情况下，急性 FPIES 可在数小时内呕吐和腹泻显著改善，而慢性 FPIES 需要数天内呕吐和腹泻才能显著改善；FPIAP 粪便中可见的血液需要在几天内消失；FPE 的症状通常需要 1~4 周才能消失；而胃肠道的黏膜修复和双糖酶活性恢复则可能需要数月的时间；AD 症状的明显改善可能需要 2~6 周。因此 EDA 的时间推荐为 2~6 周，而全程 CMPA 的膳食回避时间原则上不能少于 6 个月，且年龄越小建议回避的时间越长，一般需要回避至 9~12 月龄。

（2）口服食物激发（oral food challenge, OFC）：IgE-CMPA 需要在医院有急救条件的情况下进行 OFC（方法可见相关指南）。轻中度 non-IgE-CMPA 可在家里做家庭再引入的 OFC。但是如果临床经验不足，无法从临床特征判断出 IgE-CMPA 或 non-IgE-CMPA 的情况下，必须是过敏原检测牛奶蛋白 sIgE 阴性且既往也未发生过速发型过敏反应的婴儿才可以进行家庭再引入的 OFC。而重度 non-IgE-CMPA 的婴儿仍需在医院有急救条件的情况下进行 OFC。

牛奶蛋白 EDA-OFC 是诊断 non-IgE-CMPA 的唯一可靠方法。但需要注意以下几点：①一般 non-IgE-CMPA 不能以 EDA 症状改善作为最终诊断的参考，一定要以 EDA 时症状改善、OFC 时症状再现作为最终的诊断参考；②non-IgE-CMPA 在 EDA 时，不要求症状完全缓解，只要是症状明显改善即可考虑行 OFC；③non-IgE-CMPA 行 OFC 时可能会受到过敏原的量和分子大小的影响，因此不能用煮沸的牛奶行 OFC。

（3）过敏原检测：SPT 和血清 sIgE 检测过敏原仅对 IgE-CMPA 具有诊断参考价值，对 non-IgE-CMPA 不具有诊断参考价值，即牛奶蛋白过敏原 SPT 和 sIgE 阴性者仍然不能排除 non-IgE-CMPA。也不建议以特异性 IgG 和 IgG4 水平来诊断 non-IgE-CMPA，也不能以单纯血中嗜酸性粒细胞增高作为诊断指标。如果临床表现和进食牛奶蛋白后症状出现的时间明确指向 non-IgE-CMPA 时，也可不做过敏原筛查。

（4）AD 婴儿 EDA-OFC 结果判定：non-IgE-CMPA 所致的 AD，EDA 时应以特异性皮炎积分指数（SCORAD）评分来判断 AD 症状严重程度改善（SCORAD 评分下降  $\geq 10$  分）。症状改善后应进行 OFC，并在 OFC 前和至少 16~24 h 后进行 SCORAD 评分来确定非 IgE 介导的湿疹反应。AD 婴儿行 OFC 时应注意：①应在无症状的间歇期或皮疹稳定期进行，如果皮疹仅靠 EDA 没有达到稳定，则必须在开始 OFC 前加强局部治疗；②EDA-OFC 期间，不应改变伴随治疗和个人环境因素；③如果无法避免外用激素，建议每日使用低效外用类固醇皮质激素并持续整个 OFC 过程。而其他抗炎药物、抗组胺药物或紫外线疗法不能同时使用。

#### 2. 母乳喂养儿 CMPA 的干预

不论是 IgE-CMPA 还是 non-IgE-CMPA，母乳喂养的婴儿一般不建议停母乳。但考虑母亲饮食可能是导致婴儿产生过敏反应的原因，建议母亲行 EDA-OFC，以观察婴儿过敏反应的情况。只有当母亲 EDA 时婴儿过敏症状明显改善，且母亲 OFA 时婴儿过敏反应再现才需要母亲持续的膳食回避。鉴于婴儿期食物过敏以牛奶和鸡蛋过敏的概率最高，因此建议母亲行 EDA 时首先回避牛奶和鸡蛋，如果回避后症状改善不明显，再考虑其他食物过敏。

如有下列情况可考虑暂停母乳，改为氨基酸配方（AAF）替代喂养：①尽管母亲膳食回避，婴儿症状仍持续存在且很严重；②婴儿生长迟缓和其他营养缺乏；③母亲膳食回避导致自身严重体质量减少和影响健康；④母亲无法应对心理负担。但停母乳的前提一定是婴儿 EDA-OFC 结果符合 CMPA 才可以持续地使用 AAF 替代喂养。

在纯母乳喂养婴儿停母乳后的低敏配方选择，既往多建议选择 eHF 喂养，但新近认为母乳与牛奶整蛋白相比是低敏的，并含有一定量的小分子蛋白水解片段，婴儿仍不能耐受，故可能也存在着对 eHF 不耐受的风险增高，现多推荐 AAF 替代喂养，以提高耐受的比率。

#### 3. 人工（或混合）喂养 CMPA 婴儿配方的选择

CMPA 婴儿因无法进食整蛋白配方，需要选择低敏配方进行营养替代。对于轻中度 CMPA 的婴儿初始治疗时，一般国际上建议使用深度水解配方（eHF）替代，但考虑到轻中度 CMPA 的婴儿仍然存在一定比例对 eHF 的不耐受，而 AAF 配方是无敏配方，100% CMPA 的婴儿均能耐受，因此在国内习惯上在 EDA 的 2~6 周可考虑使用 AAF 替代。重度 CMPA 婴儿和不能耐受 eHF 的 CMPA 婴儿原则上建议使用 AAF 进行替代治疗。

#### 上接第5版

在膳食回避到足够长的时间后，是否已经耐受整蛋白配方，需要重新行 OFC 予以确认。在行 OFC 之前需要询问病史和过敏原检测，以确定是否可行 OFC 和行 OFC 地点的选择。

世界过敏组织（World Allergy Organization, WAO）和欧洲儿科胃肠病学肝病学和营养学学会（The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN）关于 CMPA 的其他配方建议：①部分水解配方（partially hydrolyzed formula, pHF）可能仍含有免疫反应性表位，不适合用于 CMPA 婴儿的替代治疗；②由于 > 90% 的 CMPA 婴儿可能同时伴有羊奶过敏反应，因此不建议使用羊奶配方替代治疗；③由于 30% ~ 50% 的 CMPA 婴儿可能同时伴有大豆过敏反应，不建议使用大豆配方替代治疗，特别是 6 个月内的婴儿。

#### 4. pHF 序贯转换承接

non-IgE-CMPA 的婴儿再行 OFC 时，可将 pHF 作为普通配方先行激发，如能耐受的婴儿可利用 pHF 持续喂养，也可在此基础上再行整蛋白配方 OFC。该选择的意义在于，在不能耐受整蛋白配方的 non-IgE-CMPA 婴儿中，有一定比例的婴儿可以耐受 pHF，从而可减少 eHF 和 AAF 的使用。如果要进行 pHF 序贯转换承接，其时间点一定要遵循指南推荐做 OFC 时先行进行，而不是在 6 个月干预过程中随意转换承接。

### 五、CMPA 婴儿的辅食添加

#### 1. 辅食引入的时间和原则

non-IgE-CMPA 婴儿应在过敏症状，尤其是胃肠道症状得到良好控制时，开始添加辅食。辅食添加的时间和原则与正常婴儿相同。

纯母乳喂养的 non-IgE-CMPA 婴儿，鼓励纯母乳喂养至满 6 月龄，在继续母乳喂养的基础上添加辅食。基于花生过敏的早期了解（learning early about peanut allergy, LEAP）研究和耐受探索（enquiring about tolerance, EAT）研究，以及对辅食添加研究的系统性回顾，非母乳喂养的 non-IgE-CMPA 婴儿，可以在婴儿满 4 月龄后，且能安全进食固体食物时开始添加辅食，应持续、规律摄入多样化的食物。

non-IgE-CMPA 婴儿辅食添加也应从富铁的泥糊状食物开始，如婴儿营养米粉、瘦肉等，逐渐增加食物种类及进食量。引入新食物时，应密切观察是否有过敏现象，但不应盲目回避易过敏食物，如鸡蛋、花生、鱼、虾等。如尝试某种新食物出现不良反应，须及时停止，3 个月后再尝试从更低剂量开始少量引入。辅食添加初期（4 ~ 9 月龄），建议以引入新的食物为重点，尽量减少不必要的配方转换。

#### 2. “牛奶蛋白梯度引入”

依据 iMAP 指南的“牛奶蛋白梯度引入”实例，并结合中国婴儿奶制品选择习惯，建议在婴儿序贯转换至 pHF 后，逐渐从少量开始再引入牛奶蛋白。引入牛奶蛋白可遵循以下五个步骤：第一步，引入少许含牛奶蛋白的饼干开始，逐渐增加进食量；第二步，引入其他含牛奶蛋白较高的烘烤产品；第三步，引入奶酪；第四步，引入酸奶；第五步，巴氏消毒奶。在重新引入牛奶蛋白期间，不应引入任何其他新

的食物，如果期间出现任何过敏症状，则应立即停止，返回上一步。

### 六、过敏预防营养策略

#### 1. 过敏高风险人群定义

国际上研究通常以家族过敏史 [包括父母和（或）兄弟姐妹过敏史] 来定义婴儿发生过敏的高危因素。研究表明，有家族过敏史的婴儿，其 CMPA 的发病率较正常人群高出 3 倍。若家族中有 AD 或哮喘病史，婴儿发生 CMPA 的风险更高。

#### 2. 过敏预防的营养策略

母乳喂养可降低婴儿食物过敏风险。母乳蛋白质为同种蛋白质，对婴儿免疫系统无刺激，而且母乳中还存在少量来自哺乳母亲的食物特异性抗原，如卵清蛋白、β-乳球蛋白、麦醇溶蛋白及花生等，可适当刺激婴儿的免疫系统，促进免疫发育和免疫耐受。母乳中丰富的低聚糖、分泌性 IgA、细胞因子、益生菌等均有助于降低婴儿食物过敏风险。

当不能母乳喂养或母乳不足时，过敏高风险的婴儿可选择有循证依据的 pHF 预防过敏。

过敏高风险婴儿辅食添加原则和方法与正常婴儿相同。依据 LEAP 研究和 EAT 研究以及对辅食添加研究的系统性回顾，建议非纯母乳喂养的过敏高风险婴儿在 4 ~ 6 月龄间可引入鸡蛋，而牛奶、鱼、小麦、大豆等其他易过敏食物也应在适当时间引入；出生第 1 年引入食物种类多，可降低食物过敏风险。

### 七、CMPA 婴儿营养及生长发育评估

膳食回避是目前治疗食物过敏的唯一有效方法，但膳食回避致使可食用的食物种类减少，导致其出现营养不均衡。在婴儿 CMPA 的治疗和管理中，需要进行定期的营养评估，并根据具体情况给予个性化的喂养和营养指导，以保证正常的生长发育。身高、体质量的测量是简单评价 CMPA 婴儿营养状况的主要内容。

#### 1. Z 值评分法（即标准差法）

在儿童的营养评价中推荐使用 Z 评分。Z 值评分法可比较不同年龄、不同性别儿童生长发育情况，是最常用的儿童体格生长评价方法。根据婴儿的实际体质量和身高，结合 WHO 儿童生长标准图表的 Z 评分可确定婴儿生长指标的 Z 值。通过评价年龄的身长 Z 评分（length-for-age Z score, LAZ）、年龄的体质量 Z 评分（weight-for-age Z score, WAZ）和身长的体质量 Z 评分（weight-for-length Z score, WLZ）来判断儿童的营养状况。

#### 2. 生长曲线法

由于生长速度对机体营养状况敏感，采用生长曲线图来评估连续的生长变化非常必要。通过将测量的体质量和身长值标注于生长曲线上以评估生长发育状态，监测生长发育趋势，对发现生长发育异常起到帮助作用。0~2 岁婴幼儿推荐使用 WHO 的多中心生长曲线作为生长的参考依据。

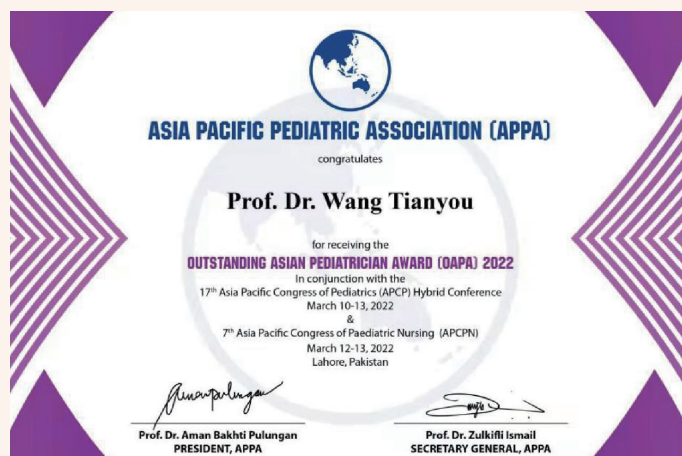
仅有单个时间点的数据时，鉴别及诊断指标均为 Z 评分。有 2 个以上时间点的数据时，强调生长曲线的应用，指标包括体质量增长率（2 岁以下），WLZ 下降等。

（蒂丽热巴报道）

## 王天有教授荣获 2022 年度亚洲儿科杰出人物奖

2022 年 3 月 12 日，经亚洲太平洋儿科学会（APPA）常务委员会审议、差额评选，基于国家儿童医学中心北京儿童医院王天有教授在推动中国以及亚洲儿科事业的发展、建设健康中国、医学科普宣传等方面所做出的贡献，授予中华医学会儿科学分会第 18 届委员会主任委员王天有教授 2022 年度亚洲儿科杰出人物奖。

王天有教授是国家儿童医学中心北京儿童医院血液病中心知名专家、博士研究生导师、国务院政府特殊津贴专家。现任中华医学会理事，中华医学会儿科学分会主任委员。北京儿童医院血液病中心是国内小儿血液肿瘤尤其是儿童白血病诊治研究的牵头单位，王天有教授身处一线几十载，在小儿



内科疾病的诊治特别是在儿科疑难杂症的诊疗方面有独到见解，对儿童血液系统疾病及肿瘤等疾病的诊治方面有丰富的临床经验，尤其是出血性疾病、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、噬血细胞综合征等。他曾主持国家高技术研究发展计划（863

计划）、科技部攻关计划项目、北京市科技计划重点项目 6 项。发表 150 余篇儿科及小儿血液系统疾病方面的重要论文。

亚太儿科学会成立于 1974 年，作为国际儿科学会（IPA）的附属会员，现拥有 20 个国家协会成员。亚太儿科学会的宗旨



是促进儿科医学研究、传播儿科健康知识，通过举办三年一次的大会，鼓励出版研究成果，提高各国儿科会议学术水平，促进各成员国之间的联系，以改善该地区及周边地区儿童的健康，促进亚洲儿科医学的发展。王天有教授获得此项荣

誉，不仅彰显了其个人在儿科领域的斐然成绩，也体现了北京儿童医院卓越的学科建设水平和雄厚的总体实力，进一步提升了医院在全球儿童健康领域的知名度和影响力。

（北京儿童医院科研处  
宣传中心）

## 重视儿童注意缺陷多动障碍的健康宣教

【据《北京医学》2021年11月报道】题：重视儿童注意缺陷多动障碍的健康宣教（中国北京大学第一医院 作者赵文颖等）

注意缺陷多动障碍(attention deficit and hyperactivity disorder, ADHD)是儿童时期常见的神经发育障碍性疾病,表现为与年龄不相称的注意障碍和(或)多动冲动,中国儿童和青少年ADHD的患病率约为6.3%。ADHD病因复杂,与遗传、体内生化改变、宫内感染、胎儿宫内窘迫、缺血缺氧性脑病、早产、低出生体质量、不良的社会和家庭环境、不当的教育方式等都有一定关系。ADHD对患儿、家庭、学校甚至社会都会带来许多负面影响,而且其治疗时间长,治疗依从性差,需要家长和老师对该疾病有清晰的了解和认识,并对患儿的治疗给予高度配合。

### 一、ADHD的危害

1. 对患儿身心健康的影响 以注意缺陷为主要表现的ADHD患儿常表现为在学业、游戏或其他活动中经常难以维持注意力、不能注意细节、粗心,不能很好地与他人交谈或听从指令,从而导致患儿不能专心听讲和学习,造成学习困难或成绩明显下降。而以多动冲动为主要表现的患儿常表现为上课小动作多、不能安坐、下座位甚至到处奔跑或攀爬,以及话多或抢答问题,从而严重干扰课堂秩序,招来老师和同学们的不喜欢甚至歧视。如果长期不进行干预,患儿无法约束自己的行为,出现被孤立、反复被批评的状态,会严重影响患儿的心理健康,使患儿失去自信和对他人的信任,感到孤独、压抑、焦虑、挫败。

2. 对家庭的影响 患儿落后的学习成绩和难以管束的行为习惯,常常使家长情绪变得极其不稳定和暴躁,甚至出现非打即骂的教育模式。如果ADHD患儿的问题长期得不到有效干预,家长的压力和负面情绪越来越多,会严重影响亲子关系和家庭和谐,甚至影响家中其他同胞的健康成长。另外,还可能明显加重家庭的经济负担。

3. 远期不良影响 若ADHD患儿症状不能得到及时治疗或

有效控制,将会有70%的患儿症状会持续至青春期,有30%的患儿症状会持续至成年期,这不仅会导致患儿认知功能的长期受损,还可能诱发更为严重的情绪或行为问题,例如,说谎、打架、厌学、逃学、对立违抗、品行障碍等,影响社会治安,甚至触犯法律。如果不进行及时干预,成年后大多数ADHD患者的职业、经济收入和社会地位均较差,与人相处中容易发生冲突,婚姻不稳定,在家庭生活中容易把自己的情绪和行为问题施加于伴侣和子女。

4. ADHD可合并多种共患病 超过65%的ADHD患儿同时合并有其他发育障碍性疾病或精神心理疾病,包括睡眠障碍、抽动障碍、孤独症谱系障碍、破坏性行为障碍(包括对立违抗障碍和品行障碍)以及焦虑或抑郁情绪。

### 二、ADHD的诊治现状

ADHD的临床就诊率低、治疗率低。就诊率低的主要原因来源于家长和教师缺乏对该疾病的认识。当患儿出现相关症状时,如果家长和教师不具备相关知识,有可能会认为患儿是调皮、难管教或者态度不端正;或者有部分家长认为患儿的表现是正常行为,不够重视患儿的身体发育和心理健康。另一方面,在医院确诊的ADHD患儿中,治疗率也不高。很大部分原因是该病治疗时间长,家长担心药物不良反应。药物价格贵也是一个影响因素。

### 三、如何帮助患儿走出困境

1. 家长是帮助ADHD患儿走出疾病困扰的主力军 对于家长而言,最重要的是管理好自己的情绪和压力,客观接受,积极对待。家长需要去了解 and 认识这个疾病,在了解疾病的发病机制后,家长会知道患儿之所以出现这些行为问题,并不是不听话或者叛逆,而是机体本身发生了一些变化,出现这些行为问题控制不了也解决不了的,所以需要家长的帮助,早发现,早诊断、早干预和治疗。家长需要带着更大的耐心去适应和纠正患儿的行为问题,学习和摸索适合患儿的管理方式。

家长可以从哪些方面帮助患儿?首先,需要维持一个平和、稳定、放松的家庭环境。家庭成员应该情绪稳定、积极向上,成员之间矛盾冲突少。其次,家长需要去学习和发现更科学的、更适合患儿的教育方法,和患儿共同制定合理的生活和学习规划,树立严格的时间观念,从生活中的小事开始,逐步培养良好的习惯。在这个过程中,家长需要以身作则,耐心引导患儿去模仿正确的行为,并且在每一个环节进行及时有效的反馈,如有进步时及时给予鼓励,表现不好时进行适当的警示和惩罚。多交流,倾听患儿内心的想法。另外,家长还需要教给患儿正确地处理问题、管理情绪,以及与他人交往的方法等,并在不同场景中反复应用。在这个过程中尤其需要注意的是,父母和其他家庭成员的管教方式需一致。在一方管教患儿时,另一方尽量保持沉默,既不相互拆台,也不火上浇油,实在控制不了情绪的一方可以进行自我隔离。在患儿不在场时,一起讨论对患儿有效的教育方式。

2. 家庭学校合作帮助患儿更快进步 教师也是ADHD患儿治疗过程中一个重要的角色。教师了解这个疾病的相关知识,有助于管理和帮助患儿的进步。对于ADHD的患儿,教师充分了解其问题所在,对其拥有更多的耐心,并且针对患儿的情况制定特殊的学习计划和要求,对于ADHD患儿的治疗和预后意义重大。在治疗过程中,老师可以直接观察到患儿在学习上有无进步,并给予及时的鼓励或适当批评。家长和老师紧密合作,有助于全面地评估患儿的问题和治疗情况。

3. 医护人员需加强ADHD的健康宣教活动 构建一个家长和医生之间的有效沟通渠道是十分重要的。医生可以建立一个就诊患儿的交流群,或者借助于线上问诊平台,甚至开通相关公众号,让家长和老师之间有一个信息交流的途径。在这个沟通平台上,医生可以定期发布ADHD相关科普文章,定期开展ADHD疾病的系列讲座,定期收集家长的问题并举办答疑讲座。或者录播视频,利于家长反复观看。另外,还可以推荐家长自主学习

ADHD相关的专业性书籍。家长之间、家长和医生之间可以相互交流有效的管教方式,通过这种交流不断优化和改善对患儿的教育方式。同时,也有利于缓解家长自身不必要的不良情绪和压力,增进对医生的信任,提高长期治疗的信心。

其次,医护人员还需要走进校园,加强学校和老师对该疾病的认识。医生可以通过给老师们开讲座,分发ADHD知识手册,在校园内对学习或行为表现不佳的孩子进行针对性义诊等方式,帮助老师学会初步分辨ADHD患儿的典型表现,教会老师一些评估量表的使用,促进ADHD患儿的早期发现和尽早就医;医护人员还可以帮助老师理解ADHD患儿的行为和情绪特点,有助于促进老师对ADHD患儿的理解和找到更加有效、有针对性的教育方法。

另外,帮助ADHD患儿客观认识自身疾病和提高患儿治疗的自主性也是医护人员十分必要的一项工作,尤其对年龄偏大的患儿而言。医护人员通过线上线下的讲座和门诊面对面的交流,从专业的角度向ADHD患儿讲解疾病的相关知识,让患儿意识到疾病带来的

各种不良影响及积极治疗的收益和预后,帮助提高坚持治疗的自主性和依从性,自发地帮助自己进步。医护人员还需要帮助患儿分辨、理解并接受自己的不同情绪,并教给患儿一些情绪管理的办法,在自己没办法解决时,还有哪些途径可以帮助自己,比如向父母、老师、儿科门诊及心理门诊医生求助等。

医护人员可以利用自身的职业优势呼吁社会更多人对ADHD患儿的理解、宽容和帮助。医护人员可以通过走进社区、通过电视节目进行知识宣讲,成立ADHD基金会去帮助那些家庭困难的ADHD患儿。还可以培养一批专业的ADHD家教老师、陪读老师,帮助有需要的家长更科学地指导患儿的学业和生活。对于进行注意力训练的社会机构,医院也有责任呼吁相关部门进行资质管理和质量监管。

综上所述,ADHD是儿童期常见的疾病,及时发现问题并积极治疗对ADHD患儿来说尤为重要,需要家长、教师和医生三方通力协作、共同管理,找到一个适合于ADHD患儿的教育方式和成长环境。

(裴力雨报道)

## 公益广告



# 积极配合 疫苗接种

接种新冠病毒疫苗是有效防护手段,要积极配合疫苗接种。任何一款疫苗都不能百分之百的预防感染,接种疫苗之后,仍要继续做好个人防护。

中宣部宣教局、国家卫生健康委宣传司 指导  
中国健康教育中心 制作

## 儿童重症监护病房重症细菌感染经验性治疗策略

【据《中华儿科杂志》2022年2月报道】题：儿童重症监护病房重症细菌感染经验性治疗策略（中国医科大学附属盛京医院 作者许巍）

儿童重症监护病房（pediatric intensive care unit, PICU）中的细菌感染包括社区获得性感染（community acquired infection, CAI）和医院内获得性感染（hospital acquired infection, HAI），感染发生场所和宿主条件特别是原发疾病严重程度不同，临床表现及感染类型、病原菌分布、耐药情况就有很大差异，选择抗菌药物的策略也有区别。

### 一、抗菌药物使用前需要考虑的因素

1. 是否细菌感染性疾病 病史中有感染线索及感染部位相关的临床症状。结合外周血常规、C反应蛋白（C-reactive protein, CRP）、降钙素原（procalcitonin, PCT）等判断是否为感染性疾病并鉴别是否更可能是细菌感染。外周血常规中白细胞计数升高且中性粒细胞绝对计数或者比例升高提示存在细菌感染；重症细菌感染者也可表现为白细胞计数降低特别是伴有血小板和（或）血红蛋白进行性下降。CRP通常在感染后8~12小时升高，CRP ≥ 80 mg/L多提示细菌感染。PCT > 0.5 μg/L提示细菌感染的可能性；PCT ≥ 2 μg/L更倾向于严重细菌感染。同时分析上述3个指标增加评估细菌感染的准确性，动态监测这些指标更有助于诊断及判断治疗效果。

2. 细菌种类、耐药性评估 根据原发感染部位、感染发生地点、患儿基础状态、院外抗感染治疗结果、本地流行病学特点等分析可能的细菌类别和耐药风险。

3. 判断是否为重症感染 可以表现为原发感染器官严重功能障碍，也可进展为脓毒症，脓毒性休克和（或）多器官功能障碍综合征。应全面评估疾病进展速度和脏器功能，特别关注患儿的意识状态、心率、血压、皮肤灌注、体温和外周脉搏等。

### 二、抗菌药物选择策略

1. 尽早留取各种体液标本 快速涂片检菌有助于判断细菌种类、合理选择抗菌药物。床旁快速PCR可在2小时内给予可能常见病原菌提示，二代基因测序技术覆盖病原菌种类多，可作为常规病原学检测方法的补充；细菌培养仍是病原评估金标准，应在使用抗菌药物前留取标本进行细菌培养。

2. 用药时机 脓毒性休克患儿应在1小时内使用有效抗菌药物，其他情况3小时内使用。

3. 单一还是联合 血流动力学不稳

定和重要器官功能障碍的感染患者，立即根据评估的可能病原及耐药风险经验性选择抗菌药物。不建议针对1种病原体的联合用药，但免疫功能损伤（缺陷或者继发抑制）或者有多重耐药菌（MDRO）感染高风险儿童可以经验性联合应用抗菌药物。

### 三、药物选择策略

1. 肺内感染 危及生命的社区获得性肺炎（community acquired pneumonia, CAP）需广谱抗菌药物治疗，包括覆盖可能的耐β内酰胺类病原体和社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）感染。可用1种三代头孢菌素（头孢噻肟或者头孢曲松）、头孢吡肟联合糖肽类抗菌药物或利奈唑胺；有感染MDRO因素时，可用β内酰胺类抗菌药或超广谱β内酰胺酶（ESBL）抑制剂、碳青霉烯类药物等替代三代头孢菌素。医院获得性肺炎或者呼吸机相关肺炎的病原菌多为耐药的肠杆菌科、非发酵菌（铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌）。可用碳青霉烯类、头孢哌酮舒巴坦、头孢他啶、头孢吡肟或者哌拉西林他唑巴坦中的一种，联合氨基糖苷类（庆大霉素或阿米卡星），当本地区院内感染病原以鲍曼不动杆菌为优势菌时可以选择联合替加环素。多重耐药鲍曼不动杆菌或者铜绿假单胞菌可以尝试多黏菌素或头孢他啶阿维巴坦联合使用。怀疑MRSA加用万古霉素或者利奈唑胺。

2. 腹腔内感染 社区获得性腹腔感染治疗覆盖非耐药性肠杆菌科细菌和厌氧菌即可。PICU内多为虽经过外科手术术后腹腔内仍残留细菌需要积极治疗的“复杂性腹腔感染”，治疗还需要覆盖多重耐药铜绿假单胞菌，产ESBL肠杆菌科细菌感染。单药方案为碳青霉烯或哌拉西林他唑巴坦；联合方案为头孢吡肟或头孢他啶，各自与甲硝唑联用。如需覆盖肠球菌可加用万古霉素，常规不推荐。

3. 导管相关血流感染 针对金黄色葡萄球菌或者表皮葡萄球菌选用万古霉素或利奈唑胺；血流动力学不稳定的患儿加用头孢他啶、头孢吡肟、头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦、亚胺培南或美罗培南之一；考虑多重耐药菌感染可以联合氨基糖苷类抗菌药物。注意真菌感染可能。

4. 导管相关泌尿道感染 使用抗假单胞菌的碳青霉烯类药物以覆盖产ESBL微生物和铜绿假单胞菌，并使用万古霉素覆盖MRSA。

5. 血流动力学不稳定的皮肤及软组织感染（SSTI）为了覆盖金黄色葡萄球菌和溶血性链球菌，经验性给予万古霉素+萘夫西林或苯唑西林；深部创伤或者会阴部、肛周感染需额外覆盖革兰阴性菌和（或）厌氧菌。

6. 细菌性关节炎 对于≥3月龄的儿童的经验性治疗应针对金黄色葡萄球菌和其他革兰阳性菌。血流动力学不稳定的儿童，经验性联合治疗方案为万古霉素+头孢曲松+（萘夫西林、苯唑西林或头孢唑林）之一；或者万古霉素+头孢吡肟。

7. 细菌性脑膜炎 所用抗菌药物应该能杀灭病原并能在脑脊液达到治疗浓度。伴有血流动力学不稳定时，选择万古霉素加头孢曲松或头孢噻肟；近期有颅脑外科手术或者创伤者，还需考虑革兰阴性杆菌，可加氨基糖苷类抗菌药物。替代方案包括万古霉素+（头孢吡肟、头孢他啶、美罗培南）之一。MRSA或者其他难治球菌脑膜炎利奈唑胺可替换万古霉素。

喹诺酮类、四环素类抗菌药物及其他超说明书使用药物需要慎重选择并充分告知。

### 四、抗菌药物使用后评估和调整

临床强调对糖肽类（万古霉素）、氨基糖苷类和β内酰胺类药物进行治疗药物监测。由于多数医院尚不能监测大多数抗菌药物的血药浓度，需要掌

握时间依赖性抗菌药物延长输注时长和（或）增加给药频次、浓度依赖性抗菌药物增加单次剂量的原则。

评估抗菌药物疗效和降阶梯治疗时需要48~72小时评估抗感染效果，主要评估感染临床表现、生物标志物和（或）影像学。CRP、PCT尤其是PCT更被推荐为指导抗菌药物使用的生物指标。感染恶化者需重新评估病原种类、耐药、使用药物是否能够达到感染部位、药动学/药效学是否合理，甚至评估引流状况。根据病原学结果和药敏及临床表现施行降阶梯治疗，包括减少药物种类及抗菌谱，或者是用药方式从静脉改为口服等；病原明确后采用针对性治疗。

总之，抗菌药物可以挽救生命，但同时通过多种机制对个体造成伤害。PICU内的感染无论是社区获得还是院内获得，病原的种类、耐药情况、宿主状态和生命支持等治疗手段都较复杂，使得抗感染的治疗成了突出并且亟待规范的问题，重视患儿各方面的细节变化并合理使用抗菌药物在控制感染中十分重要。

（蒂丽热芭报道）

## 公益广告



一份疫苗一份心  
亲朋团聚更安心



中宣部宣教局 国家卫生健康委员会宣传司 中国疾病预防控制中心 中国健康教育中心