

目 录 CONTENT

封面故事

河南省卫生健康委参观调研国家儿童区域医疗中心工作 3

本期看点

央视《焦点访谈》报道河南国家儿童区域医疗中心建设工作 4

国家儿童区域医疗中心北京儿童医院郑州医院理事会第六次会议召开 5

国家卫生健康委点赞国家儿童区域医疗中心建设成效 6

河南省儿童医院与商丘市人民政府签约共建河南省区域医疗中心 6

鹤壁市儿童医院（河南省儿童医院豫北分院河南省儿童医学中心豫北分中心）第一届理事会第二次会议顺利召开 7

农工党贵州省委在河南调研国家儿童区域医疗中心建设工作 8

分会动态

郑州市卫生健康委召开学科建设工作推进现场观摩会 9

河南省儿童医院在全市卫生健康重点工作推进会上作精彩交流 9

省卫生健康委“栋梁 521 计划”基层骨干医师培训 儿科医疗联盟“双千”培训 圆满结业 10

签约中科院团队 提升全省儿童感染与免疫性疾病诊疗水平 11

全省唯一！河南有了国家级儿童生长发育专项培训基地 11

河南儿科医疗联盟十余家单位开展线上疑难病例讨论 12

驻马店市中心医院通过国家电子病历五级评审 13

濮阳地区首个新生儿转运系统在濮阳市儿童医院投入使用 13

舞阳县人民医院新生儿重症监护室开展袋鼠式护理服务活动 14

确山县人民医院新生儿科成功救治首例“胎母输血综合征”新生儿 15

许昌市中心医院多学科强强“抓捕”患儿气管远端异物 15

安阳市妇幼保健院超声科成功开展儿童尿路声学造影技术 16

专家共识

儿童侵袭性肺部真菌感染临床实践专家共识（2022 版） 17

河南儿科动态

Henan Pediatric Trends



2022年09月
2022年第10卷第3期 / 总第38期

聚力·筑梦想·赢未来

河南儿科是一家



准印证号：河南省连续性内部资料（审郑州函）00024号

封面故事

河南省卫生健康委

参观调研国家儿童区域医疗中心工作

内部资料 免费交流

特约顾问：马保根

编委会主任：周崇臣

编委会副主任：（按姓氏笔画排序）

丁显春 王 军 王丙增

王培山 牛 锋 田泽允

任书伟 米云鹏 刘玉峰

陈 新 张君平 杨达胜

韩传恩 赵柏丽 娄 丹

高 丽 黄蔚茹

编委会成员：（按姓氏笔画排序）

石彩晓 成怡冰 吴红燕

张迎辉 张胜男 张耀东

尚 清 周一博 金志鹏

罗淑颖 荀 鹿 侯广军

高 静 翟 波 薛 萌

责任编辑：吴红燕

文字编辑：高 静 张耀东 姚陈宁

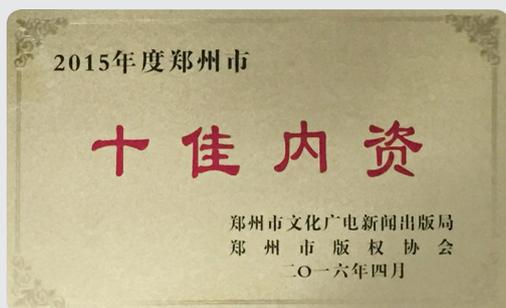
图片编辑：武 豪 杨森淇

河南儿科动态（季刊）

2022 年第 10 卷第 3 期（内部资料、免费交流）

总第 38 期

河南省连续性内部资料 [审郑州连] 00024 号



《河南儿科动态》荣获郑州市“十佳内资”称号

主管单位：河南省医院协会

主办单位：河南省医院协会儿童医院（科）分会
河南省儿童医院

印刷日期：每季季末

发送对象：河南省医院协会儿童医院（科）
分会委员及各相关医疗卫生机构

印 数：2000 本

编辑部地址：郑州市郑东新区龙湖外环东路 33 号

邮 编：450018

电 话：0371-85515700

投稿邮箱：hnekdtj@163.com

（河南儿科大家庭首字母）

网 址：<http://www.zzsetyy.cn/newspaper/viewlist.aspx?id=10>

印刷单位：河南弘盛联合印刷有限公司

联系人：高 静 15136260197

姚陈宁 13783521822

监督电话：0371-67183172

管理论坛

问题导向的医院科研经费管理实践 / 于映映 等 23

临床研究

自适应式生物反馈疗法联合口服复方聚乙二醇 4000 电解质散治疗儿童出口梗阻型便秘的前瞻性随机对照研究 / 王瑞锋 等 26

近红外光谱技术监测硫酸镁注射液对重症手足口病心肺衰竭患儿脑氧合水平的影响 / 李鹏 等 29

Menkes 病的临床、生化、影像及基因特点 / 乔平云 等 32

护理实践

儿科 ICU 护士仪器设备报警疲劳风险的预测模型建立 / 刘巧红 等 36

药学服务

儿童肾病综合征患者体内霉酚酸 AUC₁₂ 估算策略的系统综述 / 吕萌 等 40

典型病例讨论

1 例乏力、面色苍白患儿的典型病例讨论 44

名医名科名院

【名医】范县人民医院副院长张守磊 46

【名科】灵宝市第一人民医院儿科 47

【名院】南阳市第一人民医院 48

百科医苑

法制在线 39

博文集萃 49

笑口常开 49

成员名单

河南省医院协会儿童医院（科）分会常委以上人员名单（90 人） 50

河南儿科医疗联盟成员单位（236 家） 51

封二

河南省儿童医院举办系列活动致敬第五届中国医师节

河南省儿童医院核酸采样队出征

封三

河南省儿童医院“双主任”鹤壁工作掠影

河南省卫生健康委 参观调研国家儿童区域医疗中心工作



9月6日，河南省卫生健康委党组副书记、副主任侯红，郑州市政协副主席、郑州市卫生健康委党组书记王万鹏，到河南省儿童医院参观调研国家儿童区域医疗中心建设工作。

河南省卫生健康委医政医管处处长李红星，郑州市卫生健康委副主任原学岭，卫生健康总监、办公室主任杨东霞等参加调研并座谈。

调研组来到互联网+儿童医疗健康服务中心，了解国家儿童区域医疗中心和河南儿科医疗联盟建设情况，参观远程会诊中心、远程健康宣教中心、96995综合服务平台。走进新生儿重症监护室、早产儿重症监护室、新生儿内科病房、内科重症监护室等无陪病房，了解科室布局、亚专业细化、患儿收治等情况。

座谈会上，侯红高度肯定了儿童医院国家儿童区域医疗中心取得的重要成效，她指出，一是，区域医疗中心建设在分级诊疗中发挥了重要作用，有力减少大病患儿就医外转率，基本实现“大病、疑难杂症在省级医院解决”的目标。二是，河南国家儿童区域医疗中心建设成为全国建设标杆，国家肯定走出了“河南路子”，一定要总结好经验举措。

三是，医院要再攀高峰，再上层级，积极争取省级、国家级各类平台，持续实现平台突破。她还针对专科发展、项目申报、资金投入、政策支持等方面提出宝贵建议。

王万鹏表示，国家儿童区域医疗中心建设为构建儿科分级诊疗体系，满足患儿就近就医需求，做出了重要贡献。儿童医院好的经验做法，为郑州市创建国家区域医疗中心及省域医疗中心建设提供了借鉴。

区域医疗中心建设是医改和公立医院高质量发展重要的抓手，建议把经验总结形成制度，强化提升建设成效。

李红星表示，国家儿童区域医疗中心建设成效明显，受到国家高度肯定，在全国大会上做典型发言。他强调，要进一步总结好经验做法，在国家区域医疗中心建设试点现场会上介绍好“河南路子”，更要在建设中充分争取政策支持，突破短板，提升管理，打造国际范的现代化儿童医院。

周崇臣介绍了国家儿童区域医疗中心建设的合作模式、管理体制、运行机制等，着重汇报了区域医疗中心建设的创新举措和发展成效。

近年来，河南省儿童医院按照“12366”建设路径，强力推进国家儿童区域医疗中心建设，大力实施省市、省（市）院、市校“三个共建”，在区域医疗中心管理体制、人事薪酬制度、补偿机制、应用创新医疗技术机制、自我持续发展机制、输出医院优质医疗资源生成机制等方面取得“六大突破”，实现了平台、技术、科研、人才、教学、管理核心内涵的“六大提升”，基本实现“儿童大病不出省”目标，让区域儿童就医时有更多获得感、幸福感。

河南省儿童医院宣传科

央视《焦点访谈》报道 河南国家儿童区域医疗中心建设工作



10月13日，央视综合频道《焦点访谈》播出《【十年·答卷】一切为了人民的健康》，对河南在国家儿童区域医疗中心建设取得的成效进行了精彩报道，北京儿童医院郑州医院（河南省儿童医院）是国家区域医疗中心首批十家试点单位之一，儿童医院与“北京力量”结成紧密关系，带动河南儿科发展，书写了区域医疗中心的靓丽答卷。



河南省儿童医院党委副书记、院长周崇臣表示，北京专家长期在郑州手术、查房、科研指导，使医院在学科建设、疑难重症、少见病、罕见病、核心技术等方面有非常大的提升和突破，让河南的孩子在家门口就能享受到国家级高水平的卫生健康保健服务。

北京儿童医院专家、河南省儿童医院 PICU 特聘主任李峥：“技术每提高一分，救治成功的几率就多一分，争取把科室建设成国内最好的接近国际先进水平的科室。”北京儿童医院专家、河南省儿童医院皮肤科特聘主任张斌：“有很多原来河南的慢性皮肤病老病人，现在就不需要去北京，定期来河南省儿童医院复查就可以了。”

国家区域医疗中心是全面推进健康中国的重要

工程，是医改推行分级诊疗的重要举措。为深入实施健康中国、健康中原战略，解决人民群众跨区域就医问题，2016年河南省委省政府规划并启动六大国家区域医疗中心建设，儿童医院被确立为创建国家儿童区域医疗中心的主体单位。

儿童医院走在前、做在前，抢抓机遇，奋力拼搏，成效显著。2017年，河南省儿童医院挂牌河南省儿童医院、北京儿童医院郑州医院、郑州大学附属儿童医院，通过实施省市、市院、市校“三个共建”，聚力建设高水平国家儿童区域医疗中心。2019年，儿童医院被国家确立为首批区域医疗中心建设试点单位，次年颁发国家区域医疗中心匾牌。2021年被纳入国家建立健全现代医院管理制度试点医院，成为试点阶段性成果的代表。

在一次次赶超突围中，国家区域医疗中心建设成效逐步凸显，儿科优质医疗资源扩容。国务院副总理、国务院深化医改领导小组组长孙春兰充分认可国家区域医疗中心建设中的“河南路子”。医院也多次获得国家多部委点名表扬，被央视等国家级媒体多次聚焦报道。

从国家儿童区域中心创建伊始，一直都有“北京力量”扶持。2017年和2020年河南省、郑州市两级政府分别与国家儿童医学中心暨北京儿童医院签约共建国家儿童区域医疗中心，实施学科“双主任制”管理。现在，在河南省儿童医院14个专业，先后派驻特聘主任34名到郑州，服务河南患儿，带动学科建设提档升级。

2014年河南省儿童医院牵头成立全省唯一一家三级甲等儿童医院，成立河南儿科医疗联盟，辐射带动236家市、县级医院整体发展提升，推动优质医疗资源下沉基层和均衡布局。近年来，在国家政策指引下，医院肩负起建设省级区域儿科医疗中心新任务，推动河南省域“四级中心”建设。

从谋篇起笔，到筑梦升级，儿童医院用改革、开放、创新铺就永不停歇的进取之路，用奋斗书写了区域医疗中心建设靓丽答卷。

河南省儿童医院宣传科

国家儿童区域医疗中心 北京儿童医院郑州医院理事会第六次会议召开

本报讯 8月3日，国家儿童区域医疗中心北京儿童医院郑州医院理事会第六次会议线上召开。

北京儿童医院郑州医院理事会理事长、北京儿童医院郑州医院总院长倪鑫，副理事长、北京儿童医院郑州医院院长周崇臣，副理事长、北京儿童医院郑州医院执行院长聂小莺，北京儿童医院总会计师邓亚芳、法律顾问佟秋平，北京儿童医院郑州医院副院长张迎辉、副院长张红霞、总会计师王玉英、副院长金志鹏、副院长吴红燕等参加会议。郑州医院相关职能科室负责同志列席会议。

倪鑫指出，医院区域医疗中心建设成效得到了国家有关部委、省市多方表扬，成为区域医疗中心建设的典范。他强调，要向习近平总书记在福建三明提出的“做到大病不出省、一般的病在市县解决、头疼脑热在乡镇村里解决”的分级诊疗目标努力，以人才发展战略为核心，聚焦人才培养、学科建设、辐射引领的方向实干，加快国家儿童区域医疗中心项目建设，深入开展好“双主任制”工作，探索两院多学科联合义诊，向着建设“第二北京儿童医院”的目标迈进，承担起国家儿童区域医疗中心的职责义务，承载好引领辐射的任务，打造国家区域医疗中心的“河南样本”、贡献“儿科力量”，真正为中原乃至区域儿童提供同质化优质医疗服务。



周崇臣汇报了提请理事会有关事项，深切表达了对倪鑫总院长和北京儿童医院全力帮扶郑州医院的感谢之情，医院将瞄准“筑牢高地，高地攀高峰，建设高水平国家儿童区域医疗中心”的目标继续努力。

聂小莺汇报了北京儿童医院郑州医院2022年上半年工作完成情况。吴红燕汇报了“双主任制”、国家儿童区域医疗中心建设项目、河南省儿童医学中心等专项工作开展情况。

理事会第六次会议表决通过了2022年上半年工作报告、专项工作报告、理事会成员调整、引进北京儿童医院医学影像中心教授团队等有关议题。

未来，两院将加强深度合作，共同推动郑州医院驶入高质量发展新征程，建成高水平国家儿童区域医疗中心，为保障区域儿童健康作出积极贡献。



国家卫生健康委点赞国家儿童区域医疗中心建设成效

本报讯 “北京儿童医院郑州医院，在河南省开展新技术、新业务 153 项。2021 年收治儿童罕见病 1200 多例，同比增长 25%。救治极低体重儿创下全省 500 克最低体重儿的纪录……”近日，国家卫生健康委召开新闻发布会，介绍党的十八大以来深化医改工作进展成效，我省的国家儿童区域医疗中心建设成效再获国家肯定。

围绕让更多区域患儿大病不出省的目标，2019 年，省政府与北京儿童医院合作共建北京儿童医院郑州医院；2020 年，河南省儿童医院被授牌，正式成为全国首批国家区域医疗中心试点单位。3 年来，一批批北京专家在这里“扎根”，指导开展新技术新业务，31 名“特聘专家”成为科室主任……

就在本月初，一次跨越 4 省、往返 2000 余公里的新生儿紧急转运牵动人心。由该院急诊、早产儿两个专业救治团队的 8 名医护人员组成急救 ECMO 小组，到内蒙古包头顺利接诊一名 31 周、体重 1.85 公斤，并伴有窒息、肺出血的早产儿。河南省儿童医院外科监护室主任王洁说，今年上半年该院已经转运 24 例急危重症患儿。2017 年 3 月，该院在省内率先建立儿科 ECMO 救治和转运团队，转运的最小患儿出生不到 6 小时，救治的体重最轻患儿仅有 1.9 公斤。王洁介绍，“每一个小生命都要呵护，到目前医院已累计完成危重患儿 ECMO 救治 107 例，病例总数居全省第一、全国第四。”

通过长期深化京豫合作，引平台、引人才、引

机制、引管理，实现资源、平台、信息、人才、技术“五个共享”，现在，多学科专家合作、“双主任”联合会诊，每天都在省儿童医院发生。“感谢您救了孩子，救了我们一家！”一位肿瘤复发患儿的妈妈紧握成海燕的手，十分激动。该患儿曾辗转各地手术治疗，肿瘤多次复发却找不到病因。鉴于并无更好的国内治疗药物，北京儿童医院专家成海燕为该患儿诊断后，多方努力帮他争取到了进入国外新药临床试验的机会。

“让河南患儿在‘家门口’就能享受和北京儿童医院一样的诊疗服务。”成海燕说，自担任河南省儿童医院普通外科二病区（儿童肿瘤外科）特聘主任后，她已接诊治疗几十例肿瘤患儿，并在每周三带领科室与北京儿童医院连线开展业务学习、疑难病例讨论，探讨肿瘤治疗方案。

这些只是京豫合作的一个缩影。“河南省 2021 年前往北京儿童医院本部的门诊、住院患儿分别比 2016 年减少了 6.77 万人次和 2361 人次，降幅分别达到 51.70% 和 47.48%。”发布会上的一组数据点出了河南患儿跨省区域外转率降低、医改工作取得的成效。

目前，我省已推进儿童、心血管、神经等 8 个国家区域医疗中心建设试点项目，接下来还将争取妇产、创伤、眼科等领域项目纳入第四批国家区域医疗中心建设试点，推动更多优质医疗资源扩容下沉。

转载自《河南日报》客户端

河南省儿童医院与商丘市人民政府签约 共建河南省区域医疗中心

本报讯 9 月 22 日，河南省儿童医院与商丘市人民政府在商丘举行合作共建河南省区域医疗中心签约仪式。双方将在专业技术、科研学术、学科建设、人才培养等方面深化合作，依托商丘市第一人民医院，建设河南省儿童医院商丘医院，努力建成立足商丘、辐射豫东区域的高水平省级区域医疗中心。

河南省发展改革委总工程师李睿、省卫生健康

委副主任周勇、省发展改革委社会处副处长高洪勋、省卫生健康委医政医管处副处长刘笑天、规财处处长梁林妹、郑州市卫生健康委副主任原学岭、省儿童医院院长周崇臣，商丘市委常委、常务副市长张家明，市委常委、市委秘书长王金启，市政府副市长曹月坤等出席签约仪式。曹月坤、周崇臣分别代表商丘市人民政府、河南省儿童医院签约，共同

开启全面托管工作的崭新篇章。



近年来，河南省、郑州市认真贯彻党中央国务院决策部署，深入推进“健康中国”“健康中原”建设，尤其是把保障儿童健康放在优先发展位置，鼎力支持河南省儿童医院建设国家儿童区域医疗中心，与国家儿童医学中心北京儿童医院合作，打造儿科优质医疗资源的高地，推动了全省儿童健康事业的蓬勃发展，积累了重要的改革经验，区域儿童更加便捷地享受到了优质医疗资源服务，走出了国家认可的“河南路子”，成为全国区域医疗中心建设的典范。

2021年以来，国家在有序扩大国家区域医疗中心建设的同时，推动省级优质医疗资源延伸下沉，将推进省级区域医疗中心作为深化医药卫生体制改革重点工作任务之一。在此背景下，2021年底，商

丘市第一人民医院成为国家发展改革委、国家卫生健康委、中医药管理局首批推出的省级区域医疗中心建设试点单位，河南省儿童医院被确定作为输出医院帮扶建设。

河南省儿童医院作为国家儿童区域医疗中心、河南省儿童医学中心，推进省级区域医疗中心建设，是引领带动全省儿科建设和发展的职责和使命，也是国家和河南赋予的重要政治任务。

早在2014年商丘市第一人民医院首批加入河南儿科医疗联盟，2015年又挂牌北京儿童医院集团技术指导医院，两院的合作基础良好、情谊深厚。此次全面托管合作共建可以说是水到渠成，是贯彻分级诊疗政策的具体实践，更是顺应时代改革命题的创新探索。

签约当天，北京儿童医院派驻省儿童医院心血管内科特聘主任于霞、眼科特聘主任胡守龙，以及省儿童医院康复中心、消化内科、儿童保健科、呼吸科、内分泌遗传代谢科5个专业的知名专家开展义诊活动，2小时义诊500余人次。与此同时，肾脏风湿免疫科、普通外科、新生儿重症监护室知名专家进行了专题授课，该院儿科骨干医师、规培生、进修生近200人参加了培训。

河南省儿童医院区域中心办

鹤壁市儿童医院（河南省儿童医院豫北分院河南省儿童医学中心豫北分中心）第一届理事会第二次会议顺利召开

最是一年盛夏季，合作共赢育新机。7月28日，鹤壁市儿童医院（河南省儿童医院豫北分院 河南省儿童医学中心豫北分中心）第一届理事会（以下简称“理事会”）第二次会议顺利召开。



市政府党组成员、市政协副主席刘文彪，河南

省儿童医院院长、鹤壁市儿童医院总院长、理事会理事长周崇臣出席会议。市卫健委党组书记、主任璩凤英，理事会成员、市妇幼保健院班子成员及相关工作人员参加会议。市卫健委二级调研员冯玉虹主持会议。

理事会上，市卫健委党组书记、主任璩凤英首先致欢迎辞，院党委副书记孙晓军汇报了上半年“双主任制”工作运行情况，院党委书记赵明志进行了鹤壁市儿童医院（河南省儿童医院豫北分院 河南省儿童医学中心豫北分中心）2022年上半年工作报告，表决通过了理事会成员调整等事项。

现场举行了5个专业“双主任制”聘用签约仪

式，今后他们将继续常驻鹤壁，我市群众足不出市，即能享受到省级水平的医疗服务。

周崇臣对鹤壁市儿童医院上半年工作予以充分肯定，并就下半年工作提出三点要求：一要进一步提升对儿童区域医疗中心的认识。要充分认识推进“四级中心”建设的重要性，深刻理解战略及内涵意义，最终落实到具体行动上。二要突出顶层设计，统筹一体推进。要盯紧“三个发展”：立足当下快稳发展，借力蓄能跨越发展，锚定目标高质发展。要实事求是，正确审视，提前谋划儿童医院3-5年长期规划。三要按照“12271”工作思路稳步推进省级儿童区域医学中心建设，重点抓好“双主任制”、医院宣传、学科布局调整、人才引进、两院“四个共享”和疫情防控六项工作，进一步造福鹤壁及周边区域儿童。

刘文彪向省儿童医院及专家团队对鹤壁市儿童医疗事业的大力支持表示感谢。他指出，合作共建鹤壁市儿童医院是实施健康中原建设的重大举措，建好省级儿童区域医学中心、河南省儿科“四级中心”，对于合理配置医疗资源、提高基层服务水平、强化儿科体系建设意义重大。他强调，要把此次会议与省委书记楼阳生莅鹤调研讲话指示精神结合起来，对表对标、狠抓落实，聚焦聚力、乘势而上，切实把环境营造好、政策配套好、服务提供好、项目建设好、措施落实好，共同把鹤壁市儿童医院打造成全省医改的“试验田”和分级诊疗的“新样板”。

会后，刘文彪副主席、周崇臣院长一行还前往鹤壁市儿童医院项目建设在建现场，实地查看了整体布局、区域规划、建设进度等情况，并对项目建设情况给予肯定。

鹤壁市妇幼保健院党建办 赵海洋

农工党贵州省委在河南 调研国家儿童区域医疗中心建设工作

本报讯 8月24日，农工党贵州省委专职副主委刘飞带领调研组到河南省儿童医院参观调研国家儿童区域医疗中心建设工作。农工党河南省委专职副主委花亚伟、农工党省委参政议政调研处处长姚璉等相关领导参加调研。

河南省儿童医院党委专职副书记徐宏伟、副院长吴红燕等陪同参观调研。在门诊大厅，刘飞一行详细了解河南省儿童医院发展概况、“一院四区”发展格局、郑东院区建设发展情况等。

刘飞一行来到互联网+儿童医疗健康服务中心，了解国家儿童区域医疗中心发展历程、运行机制、经验举措等，对建设成效和发展成果给予了认可和高度赞誉。在外联部、96995综合服务平台、远程会诊中心，他们了解河南儿科医疗联盟成长壮大的历程，“五驾马车、四轮驱动”3.0理论体系、“千名医生、千名护士”培训等。

他们走进了新生儿重症监护室、早产儿重症监护室、新生儿内科病房、内科重症监护室等无陪护病房，

参观了解科室布局、患儿收治情况、学科发展概况等。

近年来，河南省儿童医院强力推进国家儿童区域医疗中心建设，在各级党委政府部门的关心支持下，大力实施省市、省（市）院、市校“三个共建”，实现了平台、技术、科研、人才、教学、管理核心内涵的“六大提升”，在区域医疗中心管理体制、人事薪酬制度、补偿机制、应用创新医疗技术机制、自我持续发展机制、输出医院优质医疗资源生成机制等方面取得“六大突破”，区域医疗中心的“河南路子”获得了国家肯定，其经验在全国被学习借鉴，近三年接待来访交流上百余次。未来，河南省儿童医院将继续把握政策导向，抢抓发展机遇，持续改革创新，不断赶超突围，积极撬动高水平国家儿童区域医疗中心建设的“新引擎”，全力打造公立医院高质量发展的“新示范”，团结一致、勇毅笃行，在护佑区域儿童健康发展的康庄大道上，共同谱写新时代中原出彩的绚丽篇章！

河南省儿童医院宣传科

郑州市卫生健康委召开学科建设推进现场观摩会

本报讯 9月7日，郑州市卫生健康委召开全市卫生健康系统学科建设暨医教研融合发展工作推进会。郑州市政协副主席、郑州市卫生健康委党组书记王万鹏，市卫生健康委主任李凤芝、三级调研员王秉贵及委直属医疗机构主要领导、相关负责人等一行60余人，到河南省儿童医院儿科医学研究所现场观摩。医院党委副书记、院长周崇臣陪同。观摩组一行实地参观了儿研所公共实验平台、斑马鱼平台、分子诊断平台等，详细听取了医院实验室建设、开展项目、研究方向、科研服务、人才培养、对外科研合作与交流取得的成效等情况。



在斑马鱼平台，工作人员详细汇报了利用斑马鱼开展科学研究的优势及依托斑马鱼平台构建的多

种基因疾病模型，为相关疾病的发病机制研究以及临床治疗提供的新方法。在分子诊断平台，观摩组深入了解了河南省儿童遗传代谢性疾病重点实验室建设情况，听取了关于儿童遗传病相关的血尿代谢筛查、基因检测、遗传咨询项目建设情况，高度评价了儿科研究所基础研究与临床检验相结合的发展模式。

在全市卫生健康系统学科建设暨医教研融合发展工作推进会上，王万鹏高度肯定河南省儿童医院在实验室建设、人才梯队打造、科研工作体系建设等方面的做法及取得的成效，要求参会人员充分认识科技创新平台对学科建设的重要意义。

周崇臣代表儿童医院，以《提升科技创新能力，促进医院转型发展，建设高水平国家儿童区域医疗中心》为题，就医院科技工作作典型发言。

未来，医院将朝着建设高水平的国家儿童区域医疗中心不断努力，依托三个共建，建设一流儿科创新平台、一流儿科研究队伍、一流儿科转化中心，建设河南省儿童重大疾病及罕见病临床研究中心、河南省儿童健康大数据研究中心，不断提升儿童重大疾病救治能力，为区域内儿童提供优质的医疗服务。

河南省儿童医院科研办

河南省儿童医院 在全市卫生健康重点工作推进会上作精彩交流

本报讯 7月9日，郑州市卫生健康委召开2022上半年全市卫生健康重点工作推进会。市政协副主席、市卫生健康委党组书记王万鹏参加会议并讲话。会议由市卫生健康委党组副书记乔伍营主持。会上，传达学习了省委常委、市委书记安伟在《市卫健委党组关于贯彻落实安伟书记调研卫生健康工作时讲话精神的报告》上作出的批示。会上，12家单位针对重点工作的开展从不同侧面作了汇报发言。

河南省儿童医院以党建为引领，在国家儿童区域医疗中心加速建设中，立足“一院四区”新格局，筑牢高地、高地攀高峰，实现了人才学科建设和经

济运营管理的“双提升”。

坚持党管人才，按照“外引内培、引育结合、刚柔融合”人才工作原则，在“十三五”“2125”人才战略基础上，“十四五”实施“2628”人才提升工程，即柔性引进国内外知名学科团队20个，选拔培养优秀学科带头人和省级以上学术技术带头人60名，全职或兼职引进高端人才20名，选拔培养青年杰出人才80名。通过推行“三英人才”计划，即青年人才“育英计划”、学科带头及骨干人才“精英计划”、高精尖缺人才“聚英计划”，强化人才对学科和医院发展的引领与支撑。打造“平台-人才-

学科”高质量发展体系。一是“平台+政策”引人。二是多渠道育人。三是“政策+待遇”留人。

在郑州市支持下，引进国内外知名学科团队17个、高层次人才13人，北京儿童医院派驻14个学科特聘主任26名。医院人才称号专家达42人，首批54名育英人才入库培养，全职引进博士39人，高级职称372人，打造了一支学历、年龄、职称结构更趋合理的学科团队，带动“六个一”学科建设提档升级。

儿外科、儿科新生儿专业获批国家临床重点专科，建设20个省市级医学重点（培育）学科，一流引领、梯次发展、全面推进的学科发展局面形成，3

个学科进入中国医院科技量值排行榜全国百强，儿科学、精神病学位列全国儿童医院第11、第1名。

作为国家建立健全现代医院管理制度试点，医院不断提升经济运营水平。一是提质增效提高内涵质量。二是精细化管理提高运营效率。三是加强经济运营管理。四是加强内部控制。五是撬动综合绩效杠杆。

医院被纳入国家建立健全现代医院管理制度试点医院，受邀在全国医疗管理工作电视电话会议作经验分享，建设成效受到国家卫健委通报表扬。

下一步，医院进一步筑牢高地、高地攀高峰，奋力建设高水平国家儿童区域医疗中心。

转载自“健康郑州”公众号

省卫生健康委“栋梁521计划”基层骨干医师培训 儿科医疗联盟“双千”培训 圆满结业

本报讯 9月28日，河南省儿童医院栋梁521计划基层骨干医师培训第4期学员、河南儿科医疗联盟“千名医生、千名护士”培训第29期学员圆满结业。省内外的166名学员带着满满的收获和热情，重新回到各自的工作岗位。



河南省儿童医院总会计师王玉英、副院长金志鹏及医务部、护理部、外联部等相关职能科室负责人共同参加了结班仪式。结班仪式由培训中心主任时富枝主持。

按照培训工作制度，考试成绩及科室评价双结合，评选出优秀学员、班干共计44名。王玉英、金志鹏为学员颁发证书。

金志鹏对学员们取得优异的成绩、顺利结业表示祝贺，并对栋梁521计划（基层骨干医师培训）及“千名医生、千名护士”培训工作持续举办开展表示赞扬和认同。他语重心长地向即将结业的学员

说：“河南省儿童医院是你们永远的家，欢迎各位学员及所在单位与河南省儿童医院常常保持联系，相互学习，共同进步。”

来自鹤壁市妇幼保健院刘利珍、周口市鹿邑真源医院王小俊、周口市项城市卫校中西医结合医院宿春华、驻马店市平舆县人民医院范永雷四名优秀学员代表发言，分享了他们3个月来的学习心得，发言中，他们提及最多的词是“感恩”和“铭记”。感恩医院提供优秀的学习平台，感恩带教老师们的谆谆教诲，感谢学员们团结协作为科室作出的辛勤奉献，铭记河南省儿童医院“永远以孩子为先”的服务理念。

三个月的时间，医院为学员精心组织安排集中培训，积极组织学员参加国际儿科基础生命支持（BLS）培训，参加医院疑难病例讨论，召开交流座谈会，举办秋季趣味运动会，不仅丰富了学员的培训生活，也让学员很快融入儿童医院大家庭。

河南省儿童医院基层骨干医师培训至今已开展5期，累计培训学员231人。本期（第5期）接收基层儿科医师人员共77名。“双千”培训已开展29期，培训学员2566人，培训单位205家。本期（第29期）共培训学员89人。

河南省儿童医院始终坚持“河南儿科是一家”的理念，始终贯彻国家分级诊疗政策，逐步健全“基

层首诊、双向转诊、急慢分诊、上下联动”的分级诊疗制度，为提升基层儿科医护人员的诊疗水平将持续开展栋梁 521 计划（基层骨干医师培训）、“千

名医生、千名护士”培训工作，持续为基层医院输出高质量的骨干型人才，为广大儿童提供优质服务，为儿童健康事业保驾护航。

河南省儿童医院培训中心、外联部

签约中科院团队 提升全省儿童感染与免疫性疾病诊疗水平

本报讯 8月4日，河南省儿童医院与中国科学院生物物理研究所佛山分所毕利军研究员团队签署新一轮合作协议，持续推进医学检验及科研创新工作，提升儿童感染与免疫性疾病诊疗水平，助力国家儿童区域医疗中心建设。



河南省儿童医院院长周崇臣向团队带头人毕利军研究员、顾兵教授颁发特聘教授聘书。

新一轮合作中，结合国家儿童区域医疗中心建设需求，毕利军研究员邀请广东省人民医院检验科主任顾兵教授、上海交通大学转化医学研究院副院长陶生策教授加入团队，全方位对儿童医院医学检验及科研创新工作给予指导。根据合作协议，双方将紧紧围绕国家儿童区域医疗中心建设工作，在高水平实验室建设、高水平科研产出、高水平技术引进、人才培养等方面加强合作指导，建设高水准的儿童医学检验与科研创新平台。

周崇臣院长充分肯定了双方在首轮合作期间取得的显著成绩，当前医院正处在高地攀高峰的关键时期，再度续签团队恰逢其时。希望团队能够在新一轮合作中积极发挥引领带动作用，持续指导提升医院科研水平，助推建设高水平国家儿童区域医疗中心。

毕利军研究员表示，通过前期的合作，双方均有较大收获，将以第二轮签约为新起点，不遗余力加强合作指导，为儿童医院跨越式发展贡献力量。

团队成员、广东省人民医院检验科主任顾兵教授发言，将围绕儿童医院特色，加强儿童医院人才培养指导，助推国家儿童区域医疗中心建设。

在副院长黄河湍陪同下，毕利军研究员团队参观了儿童医院，并到检验科进一步交流指导，规划下一步合作内容，对青年人才培养及研究课题申报给予指导。

自2018年10月份签约以来，检验科学科建设取得全面发展，尤其在科研方面取得重大突破。成功获批建设郑州市儿童感染与免疫重点实验室；引进开展高水平新技术新业务6项；申报国家级课题8项，省部级课题8项，市厅级课题26项；获省部级立项2项，市厅级立项17项；发表SCI论文8篇，中华、中文核心期刊9篇；新增国家级学术任职4项，学术影响力进一步提升。

河南省儿童医院检验科 杨冰

全省唯一！河南有了国家级儿童生长发育专项培训基地

本报讯 近期，喜讯传来，河南省儿童医院成功获批国家级儿童生长发育专项能力提升项目培训基地，是河南省唯一一家获批单位。目前，全国仅有11家单位获批。

作为该项目培训基地，河南省儿童医院承办了儿童生长发育专项能力提升项目培训班。会上，经验丰富的临床专家授课，线上线下共500余名学员参与培训。

国家卫生健康委能力建设和继续教育中心主任杨爱平线上致辞。儿童生长发育专项能力提升项目旨在贯彻落实健康中国行动，加强儿童生长发育专业人才培养和队伍建设，对保障儿童身心健康，探索建立健全分层、分级、分类的儿科人才培养体系，具有重要意义。

河南省卫生健康委员会二级巡视员、科教处处长王金河表示，儿童健康事关家庭幸福和民族未来，加强儿童医疗卫生服务改革与发展，对于保障和改善民生、提高全民健康素质具有重要作用。

河南省儿童医院院长周崇臣致辞。儿童医院是国家儿童区域医疗中心，作为该项目培训基地，有能力、有责任、有信心做好培训活动，将倾力培养优秀儿科人才，全面提升全省儿童青少年健康服务能力。

该项目专家组组长、浙江大学附属儿童医院副院长傅君芬讲话。河南省儿童医院副院长金志鹏主持会议。

培训班上，专家们通过理论教学、临床经验分享、案例分析、分组指导等方式，帮助提升学员对儿童生长发育疾病的诊治水平。学员们表示通过培训收获满满，专业技能得到进一步提升。卫海燕主

任介绍项目架构及培训安排

河南省儿童医院内分泌遗传代谢科是儿童生长发育专项能力提升项目培训基地的主要建设者，学科主任卫海燕是该项目专家组成员。一直以来，科室努力打造“儿童生长发育与遗传代谢疾病诊疗”品牌，为众多家庭解决了儿童生长发育相关疾病的困扰。学科目前有专科医师 30 人，专科护士 25 人，专科床位 50 张。引进首都医科大学附属北京儿童医院内分泌遗传代谢巩纯秀教授团队、上海交大附属新华医院儿童内分泌 / 遗传团队，持续为学科发展注入新的动力，实现了医教研跨越式发展。

河南省儿童医院内分泌遗传代谢科是世界糖尿病基金会 - 中国儿童糖尿病管理项目中心，中国儿童青少年肥胖糖尿病联盟理事单位，小胖威利患者关爱项目定点单位，中国儿童生长发育健康科普示范基地，医学营养减重教学基地，戈谢病诊疗中心，河南省医师协会青春期健康与医学专业委员会主委单位，牵头成立了河南省儿童罕见病诊治联盟。

河南省儿童医院内分泌遗传代谢科根植中原大地，凭借精湛的医技、贴心的服务，为区域儿童和青少年提供专业、优质的医疗服务。

河南省儿童医院内分泌遗传代谢科

河南儿科医疗联盟十余家单位开展线上疑难病例讨论

本报讯 “患儿 XXX，男，10 天，结合主诉、入院查体及检查，本患儿的诊断及鉴别诊断我认为是这样的……” 7 月 7 日下午 4 点，河南省儿童医院郑东院区第一学术报告厅座无虚席，由医务部组织的全院疑难病例讨论会（总 69 期）准时开始。

来自省内外的内蒙古医科大学附属医院、晋城市人民医院、晋城市妇幼保健院、长治市妇幼保健院、商丘一院、南阳医专一附院、南阳市儿童医学中心、信阳市妇幼保健院等医联体成员单位的专家通过远程在线互动。线上线下参与人员达 300 余人，其中线上参与人员 200 余人。

讨论会首先由医院执行副院长成怡冰向参会人员提出讨论要求。希望大家发挥集体智慧，碰撞思维火花，利用好这个学术平台，通过认真讨论，互相学习，互相提高，提升诊疗水平。随后大内科、消化内科学科主任李小芹主任介绍此次讨论的疑难

病例。

讨论会上，来自安阳市妇幼保健院王洪亮主任、南阳市第二人民医院赵静主任、商丘市第一人民医院袁向东主任、巩义市人民医院贺双文主任、医院各专业医师、进修医师、药师等 20 余人发言，学术氛围浓厚。发言人员从专业角度出发，应用 PPT 演示课件的形式，围绕该病例的病理、病理生理、诊断、鉴别诊断、治疗方案、用药注意事项等积极发表意见，拓展临床思维模式。外科重症监护室副主任王风为大家揭晓谜底，就此类典型的临床症状、病情变化早期识别、鉴别诊断、运行体外膜肺氧合技术要领、注意事项进行抽丝剥茧、逐一讲解。

大外科主任翟波代表外科进行发言，各级儿科医师如何做到共同协作，早期识别，早期诊断，早期介入治疗服务于区域内危重症患儿成为未来一段时间大家共同携手努力的一个目标。最后，成怡冰

执行副院长作总结发言。

院级疑难病例讨论在河南省儿童医院已累计开展 69 期，取得了良好的效果。这一学术交流活动平

台经过本次形式和内容的革新后，相信在提升医疗质量内涵，拓宽医师诊疗思路，加深院际交流合作方面一定能起到重要作用。

河南省儿童医院医务部

驻马店市中心医院通过国家电子病历五级评审

近日，国家卫生健康委医院管理研究所发布通知，公布 2021 年度电子病历系统功能应用水平分级评价高级别医疗机构名单，驻马店市中心医院是全市唯一通过电子病历五级评审的市属医疗机构。继通过 2020 年度电子病历四级评审后，医院再次斩获国家高级别信息化标准测评殊荣，标志着医院信息化建设迈上了一个新台阶。



电子病历系统功能应用水平分级评价是在国家卫生健康委医政医管局指导下，由国家卫生健康委医院管理研究所组织开展的，客观科学评价我国医疗机构以电子病历为核心的医院信息系统建设现状和应用水平的一项重要工作，同时也是国家三

级公立医院绩效考核、公立医院高质量发展评价指标（试行）的重要考核指标。

医院高度重视以电子病历为核心的信息化建设，以临床需求为导向，通过电子病历信息化建设提高医疗质量、保障医疗安全、强化医院管理、提高服务效率。医院医务部、护理部和信息科派专人负责对接，专门成立电子病历测评项目领导小组、工作小组及技术小组，认真筹划、精心准备。严格对照《电子病历系统应用水平分级评价管理办法（试行）及评价标准（试行）》，开展电子病历相关信息系统的建设和应用。不到一年的时间里，全院实现了统一数据管理与共享，建立了医院信息平台，进一步完善了新一代审方中心、危急值全流程管控、合理用药监控、输血闭环管理、临床辅助决策（CDSS）等。在信息科、医务部、护理部、医学检验科、影像中心、病理科、手术室、麻醉科手术部、输血科、药学部、病案管理科等各部门通力协作下，2021 年 11 月顺利通过省级初审，2021 年 12 月完成国家级线上评审。

此次评审通过，是对市中心医院近年来信息化建设成果的一次检验。医院将继续加强信息化建设，充分利用信息技术手段，努力提升医院管理水平、提高医疗质量、保障医疗安全，从而进一步改善患者的就医感受，让群众在优质的诊疗服务中，感受到信息化、智能化带来的便捷、安全和高效。

驻马店市中心医院 张翔 陈思好

濮阳地区首个新生儿转运系统在濮阳市儿童医院投入使用

近日，濮阳地区首个危重患儿转运系统在濮阳市儿童医院（市三院）投入使用。

以濮阳市儿童医院（市三院）为中心的区域性新生儿转运系统，包括新生儿和儿童危重症两个系统，由资深新生儿医生和经验丰富的护士组成的专业转运团队，24 小时全程转运。对降低新生儿死亡

率和伤残率，提高高危新生儿生存质量起到了积极作用。

转运系统配备了便携式进口转运呼吸机、转运暖箱、气管插管、喉镜、气囊、多功能监护仪、供氧系统、吸引器、输液泵等复苏急救设备，以及各类急救药品。转运方式分为母体宫内转运，新生儿

医院间和医院内转运，陆地转运（救护车、汽车）等。

高危孕产妇或部分高危因素的孕产妇在妊娠期间或是分娩时出现各种难以预测危险情况；

各种因素导致的惊厥持续状态、呼吸衰竭、循环衰竭、急性中毒等，以及各种意外突发事件导致的儿童危重状态。



转运系统宛如移动中的重症监护单元，医务人员接到电话后会第一时间将转运系统送到危重新生儿身旁，转运过程中通过转运网络系统与NICU保持

沟通联系了解患儿情况，保持绿色通道畅通和各种救护工作提前准备就绪，以保证患儿在转运中得到安全有效快捷的救治，为患儿进一步救治争取机会和时间。

儿童重症医学科刘凌主任介绍：NICU的技术服务具有特殊性，其设备和技术的高难性要求其资源配置高效合理，而其社会和伦理的重要性又要求其医疗服务广泛覆盖，新生儿转运工作既能体现资源配置优化，又能保证医疗服务可及，在规范技术条件、能力和服务的前提下，建立区域性的三级医疗救护网络，使NICU服务覆盖到广大城乡，发挥NICU资源的作用，为危重患儿开辟更加安全、有效的生命救治绿色通道，保障地区内危重新生儿得到优良和及时的治疗。

新生儿 / 儿童危重症转运联系电话：0393-6167685；0393-7776120 地址：濮阳市振兴路中段濮阳市儿童医院新生儿科

濮阳市第三人民医院儿童重症医学科 刘 凌

舞阳县人民医院

新生儿重症监护室开展袋鼠式护理服务活动

每一名早产宝宝都是提前来到人间的天使，而提起早产儿，大多数人脑海里都会浮现出这样的一幅画面：门内，是独自睡在暖箱里的早产宝宝；门外，是来回踱步，渴望见宝宝一面的父母亲人，隔在她们中间的是新生儿重症监护室那厚厚的隔离门……



8月11日，医院儿科二病区新生儿重症监护室一名早产宝宝依偎在妈妈怀抱里享受着温暖的母爱。这个小宝宝是幸运的，她“体验”了县人民医院首例早产儿“袋鼠式护理”，尽早地与父母零距离接触。

那一刻，妈妈如同欣赏一件稀世珍宝，小心翼翼，脸上荡漾着难以掩饰的幸福，宝宝也似乎心有灵犀，回应妈妈的每一抹微笑。

这名幸运的小宝宝胎龄仅有32周，在体重仅有1800g的时候，就迫不及待地来到了多姿多彩的世界。出生后，宝宝在暖箱里度过了病情最危险的一周，在新生儿重症监护室全体医护人员的全力抢救与悉心照顾下，病情逐渐稳定。

为了让这名早产宝宝更好的恢复，尽快出院回归家庭，同时缓解父母的焦虑情绪，主管医师王云与家长充分沟通后，在护理部的大力支持下，新生儿重症监护室护师张奎歌成功开展了医院早产宝宝的“袋鼠式护理”，让孩子尽早与父母零距离接触，让早产宝宝在父母的怀抱与关爱中成长，促进早产儿病情恢复，激发神经系统发育，增强吸吮能力，促进体重增长，增进母子感情。

在为早产儿进行“袋鼠式护理”时，根据宝宝的病情，每次进行1-2个小时，同时护士向父母做

母乳喂养及早产儿护理的相关知识宣教，包括喂母乳的正确姿势，喂奶时和喂奶后的观察重点，更换尿布等等注意事项，出院回家后也可以继续进行。

袋鼠式护理服务的成功开展，不仅增强了新手

爸妈对早产患儿护理的认识，缩短了新生患儿的住院时间，极大程度的提高了患者满意度，同时，更能体现科室新技术服务形式的创新，也为推动全院医疗护理服务发展贡献一份积极的力量。

舞阳县人民医院新生儿重症监护室 谷明书

确山县人民医院新生儿科 成功救治首例“胎母输血综合征”新生儿

叮叮叮……，急促的电话铃声打破了安静的NICU（新生儿重症监护中心）办公室，产科张宜丽医师电话告知有一胎心减慢，胎动减少，考虑胎儿宫内窘迫缺氧的产妇即将急诊剖宫产，需科室医务人员到手术室协助。钱东星医师接到电话后，立即携带新生儿复苏囊，新生儿喉镜等设备急速赶到手术室。该患儿产后不哭，苍白窒息，心率缓慢、低钝，肌张力低，Apgar评分仅4分（评分在4分以下考虑患有重度窒息），立即给予清理呼吸道、复苏囊正压通气、心脏胸外按压，积极抢救约2分钟，患儿出现哭声，心率升至正常，肌张力好转，但全身皮肤仍苍白，重度贫血貌，钱医生考虑存在胎儿母体输血综合征，立即将患儿转运至科室。

转入科室后急查动脉血气分析，存在重度贫血、严重代谢性酸中毒。钱医生指示护士抽血急查血分析，同时电话告知输血科备血。此时，患儿经皮氧

饱和度持续下降，低至50%左右，刘冬丽主任第一时间赶到科室，指挥、协调救治工作，护理组及时开放静脉通路输液治疗，医疗组进行气管插管，机械通气治疗，积极扩容，抗休克，维持血压、纠正酸中毒等抢救治疗。同时联系彩超室及放射科，第一时间完善床旁彩超及胸片等相关检查。距离入科约20分钟，常规室电话告知患儿血分析结果，刘冬丽主任当机立断将患儿机械通气模式由常频模式调整为高频模式。入科约1小时，进行紧急输血治疗；隔日再次输血后贫血完全纠正。

现患儿已治愈出院，该患儿是医院新生儿科救治的第1例“胎儿母体输血综合征”，此病例的成功救治，充分体现了医院多学科会诊（MDT）（新生儿科、产科、输血科、检验科、放射科、彩超室）救治模式的优势。

确山县人民医院 NICU 钱东星

许昌市中心医院多学科强强“抓捕”患儿气管远端异物

近日，许昌市中心医院华佗路院区儿科一病区、泌尿外科病区、麻醉科强强联合，为一名深部气道异物患儿取出异物，解除了痛苦。

家住襄城县，年仅2岁10个月的小男孩王小童（化名）在两个月前，因肺部呛入花生而在当地接受了硬质支气管镜下异物取出术，之后未进行复诊。但两个月来，王小童一直咳嗽咳痰，家属自行在当地诊所间断治疗，病情没缓解，后再次到当地医院检查胸部CT，CT右下肺肺气肿、后基底段肺不张，

当地医生考虑气道远端有残存异物，建议家长到许昌市中心医院华佗路院区找儿科一病区主任张晓燕进行治疗。

8月5日刚开始为患儿进行内镜探查时，张晓燕就遇到了第一个“拦路虎”——患儿右下肺后基底段被一个巨大肿物样肉芽组织遮挡，内镜在肿物周围探查一圈，找不到丝毫缝隙，无法再继续探查下去，只能将之切除以打通向下级气道探查的道路。但这时，张晓燕又遇上了一个难题：以目前内镜诊

疗中心拥有的工具，不能达到以最小损伤切除肿物状肉芽组织的目的，怎么办？张晓燕想到了一个进修培训过，且已获得相应资质，但尚未引进的新技术——软激光，可以解决目前的困境。许昌市中心医院华佗路院区泌尿外科病区主任李晶磊迅速与张晓燕联系，表示该科的软激光光纤可以达到手术要求。为确保手术的顺利进行，该院华佗路院区麻醉科主任栗付民紧急联系该科护士长司雪洋与麻醉师曾晶磊，提供全程支持。

李晶磊配合张晓燕小心地对肿物状肉芽组织进行反复激光切割烧灼，手术助手何莹以稳准的手法进行烧灼后残留物的反复钳夹清除……终于，肿物状肉芽组织被清除，内镜得以向四级支气管继续探查。然而前路并不平坦，呈现在张晓燕眼前的，是远端气道的肉芽组织及大量的坏死组织、溃疡面，只能一点点清除肉芽组织、坏死组织和溃疡面。终于，三支四级支气管的轮廓渐渐清晰。可是让所有人感到失望的是，并没有在这三支亚段支气管中发现异物。

张晓燕明白，最坏的情况或许已经出现：异物

可能卡顿在患儿的五级支气管甚至六级支气管中！要想取出深部气道异物，有两种方法：一种是进行开胸手术局部肺段切除，虽心胸外科手术难度不大，对患儿的创伤却是非常大的；另外一种则是继续向被破坏得更严重的五级支气管探查，但目前远端气道因长期受异物的刺激，发生了严重的溃烂、坏死及塌陷狭窄，通过目前内镜介入方法手术难度非常大，但对患儿的创伤却是最小的。

听到可能要进行开胸肺段切除手术，患儿的奶奶止不住放声大哭，患儿的爸爸强忍情绪，对张晓燕说：“张主任，孩子才两岁多，我们理解继续做下去的风险，我们愿意承担这个风险，一切都拜托你们了！”

经过一个多小时的奋战，异物终于在探查到最后一支五级支气管时被发现，并被顺利取出。历经4个多小时，这次“抓捕”行动终于结束。这次高难度手术，使多学科协作的重要性更加凸显。她将和同事们一起，凝心聚力、攻坚克难，为孩子们的健康成长持续保驾护航！

许昌市中心医院儿科一病区 张晓燕

安阳市妇幼保健院超声科 成功开展儿童尿路学声学造影技术

超声造影又称声学造影，是利用造影剂使后散射回声增强，明显提高超声诊断的分辨力、敏感性和特异性的技术，其中超声尿路声学造影是通过在膀胱内注入超声造影剂，从而对整个泌尿道进行形态上及功能上的评价。



声学造影剂进入膀胱后，膀胱内壁可清晰显示

声学造影剂进入输尿管后，输尿管可清晰显示

声学造影剂进入肾盂后，肾盂进行性扩张，提示存在VUR

2022年8月10日医院超声科成功开展两例儿童尿路学声学造影技术：1. 患儿，女，3岁，“泌尿系感染”就诊。超声声学造影诊断：双侧膀胱输

尿管反流Ⅲ级。2. 患儿，男，9岁，“遗尿、膀胱壁增厚、多次外院检查病因不明”就诊。超声学造影诊断：右侧膀胱输尿管反流Ⅳ级、右肾积水伴输尿管全程扩张。检查结束患儿感觉良好无不良反应，家属表示十分满意。

超声尿路声学造影图像质量更加清晰准确，可以定性诊断膀胱输尿管反流（VUR）并分级。也可以诊断其他泌尿系统疾病，其适应症包括：泌尿道感染、尿路畸形或解剖学改变、产前发现重度肾积水或其他泌尿道异常、VUR随访及可疑泌尿系异常。任何年龄段的儿童都可检查，无不良反应和禁忌症。较传统排尿性膀胱尿路造影（MCU）、静脉肾盂造影（IVP）、放射性核素检查具有安全、便捷、无创、廉价等优势。该技术豫北地区医院率先开展，属于国内先进诊断技术。

安阳市妇幼保健院超声科

儿童侵袭性肺部真菌感染临床实践专家共识 (2022版)

中华医学会儿科学分会 中华儿科杂志编辑委员会

【摘要】早期合理规范地诊治侵袭性肺部真菌感染(IPFI)是小儿呼吸病学重要而又紧迫的篇章, IPFI 病变呈现在肺部, 但其基础疾病、诊断和防治涉及众多学科, 中华医学会儿科学分会与《中华儿科杂志》编辑委员会跨专业学组制订了“儿童侵袭性肺部真菌感染临床实践专家共识(2022版)”, 从基本概念、诊断、治疗和预防等方面回答了该领域中迫切需要澄清和认识的18个问题, 以期科学地指导与推进儿科学临床实践。

侵袭性肺部真菌感染(invasive pulmonary fungal infection, IPFI)是指真菌侵入气管支气管和(或)肺组织引起的感染, IPFI不包括真菌寄生和过敏所引起的肺部病变。IPFI临床预警诊断和分层合理治疗一直是该领域的关注焦点, IPFI主要涉及呼吸、血液、重症监护、感染、免疫和新生儿等亚专业, 其诊断和治疗又凸现了影像、检验和临床药学的重要性。《中华儿科杂志》曾刊出“儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南(2009版)”^[1], 时至今日, 更多的临床经验积累和诊断技术跃进为全面更新指南或共识提供了基础。中华医学会儿科学分会和《中华儿科杂志》编辑委员会, 先后共组织56位各学科专家, 汇总并遴选出我国不同级别医院儿科医师提出的有关IPFI诊治的18个临床问题, 全面查阅国内外文献、充分讨论并撰写成“儿童侵袭性肺部真菌感染临床实践专家共识(2020版)”, 对提出的问题给出明确建议和说明, 以期更精准地指导IPFI的临床诊断与治疗。

诊断部分

临床问题1: 哪些人群容易发生IPFI?

建议:真菌感染多为条件性致病。患原发免疫缺陷、继发免疫低下或慢性基础疾病或长期体内留置导管的儿童应高度警惕IPFI的发生。

说明:存在以下疾病或高危因素的患儿易并发IPFI: (1)原发性免疫缺陷病常见有慢性肉芽肿病、严重联合免疫缺陷病、X-连锁高IgM血症、常染色体显性遗传高IgE综合征等^[2-5], 不同类型者易感真菌的种类不尽相同; (2)接受造血干细胞移植; (3)血液恶性肿瘤; (4)发生移植物抗宿主病; (5)中性粒细胞绝对计数 $\leq 0.5 \times 10^9/L$, 持续时间 $\geq 10d$; (6)原发病使用糖皮质激素, IPFI的易感

性与糖皮质激素单次剂量、总疗程和总剂量相关, 有文献推荐2个月内使用 $>0.3mg/(kg \cdot d)$ 超过3周的泼尼松(或等效其他种类糖皮质激素)为高危因素; (7)长期侵入性置管引起生理屏障破坏包括气管插管、中心静脉置管、血液透析等; (8)其他如重症病毒感染、严重肝肾疾病、使用耗竭B或T淋巴细胞的靶向药物、慢性气道和肺结构异常包括先天性支气管肺畸形以及糖尿病并发酮症酸中毒等; (9)要警惕多种高危因素的并存。

临床问题2: 哪些临床征象可以预警IPFI?

建议:(1)高危人群伴有发热、咳嗽、喘息等感染征象时应警惕IPFI: 胸痛和咯血可能提示曲霉菌或毛霉菌感染进行性低氧血症和呼吸困难可能提示肺孢子菌肺炎; 胶冻样痰是念珠菌感染的相对特异性表现。(2)高危人群出现某些肺外表现应高度警惕IPFI: 鼻窦炎和鼻骨破坏可见于曲霉菌或者毛霉菌感染; 胸壁脓肿可见于曲霉菌感染; 肝脾或淋巴结肿大常见于播散性马尔尼菲蓝状菌、隐球菌、组织胞质菌感染; “脐凹”样皮疹是播散性马尔尼菲蓝状菌感染的相对特异征。

临床问题3: 怀疑IPFI推荐何种影像学检查? 哪些是具有诊断价值的影像学特征?

建议:胸X线片敏感性较低, 疑似IPFI推荐胸部高分辨CT检查, 典型影像特征对曲霉菌、毛霉菌、肺孢子菌等引起的肺部感染有提示意义。

说明:肺部小叶中心结节和树芽征、晕轮征、楔形梗死灶是肺曲霉菌感染早、中期的典型CT表现; 空气新月征和空洞通常在病程10d后出现; 非典型的CT表现尚有浸润片状影或肺不张, 多提示有混合感染。单病灶性致密团块或大结节实变是肺毛霉菌感染的典型CT表现。“反晕轮征”相对特异, 多见

于血液恶性肿瘤患儿感染肺毛霉菌的病程早期。毛霉菌感染早期还有支气管侵袭征象。严重或病程延长者可发生肺动脉狭窄或扩张形成动脉瘤。双肺弥漫磨玻璃影而肺尖和胸膜下病变相对稀少是肺孢子菌肺炎典型CT表现。肺内单发或多发大小不等结节，边缘清晰，有胸膜下分布或纵隔淋巴结肿大是肺隐球菌感染多见的CT表现。肺内多发性边界清晰或不清晰的肺结节是肺念珠菌感染的常见表现。骨髓移植后感染者除了肺结节外，还有树芽征、肺实变、晕轮征，但支气管壁增厚、胸腔积液及空洞少见。肺外影像表现（鼻窦炎和鼻骨破坏、胸壁脓肿、肝脾脓肿以及骨关节感染等）可佐证 IPFI。

临床问题 4：支气管镜检查能否特征性地提示 IPFI？

建议：支气管镜检提示可能为真菌感染的表现有分泌物呈黑褐色、灰色或白色斑块（或串珠样白色物附着），胶状物附着，伪膜形成，气道有焦痂，黏膜坏死或溃疡，肉芽组织增生等。

说明：支气管镜下的每一种表现不具备病原体诊断的特异性，需结合临床征象、组织病理、病原学检查来确定 IPFI 的诊断。

临床问题 5：疑似 IPFI 应选择何种标本进行实验室检查？推荐的实验室检查指标有哪些？

建议：怀疑 IPFI 可行以下检测和判断：（1）有高危因素患儿，合格痰液标本或支气管肺泡灌洗液（broncho-alveolar lavage fluid, BALF）直接镜检发现丝状真菌菌丝和（或）培养阳性；连续 2 次及以上合格痰液标本或 1 次及以上 BALF 念珠菌培养阳性且为同一菌种，同时直接镜检发现菌丝，均有诊断意义。（2）（1, 3）- β -D 葡聚糖 [（1, 3）- β -D-glucan, G] 试验适用血清标本。G 试验阳性可作为念珠菌、曲霉菌、肺孢子菌以及镰刀菌等真菌感染的临床诊断标准，但不适用毛霉菌和隐球菌感染的诊断。注意 G 试验在静脉输注白蛋白或丙种球蛋白或使用抗菌药物（磺胺类药物、阿莫西林-克拉维酸、多黏菌素、厄他培南、头孢唑啉、头孢噻肟、头孢吡肟）时可呈假阳性。G 试验的判断还要参考不同试剂盒的推荐。推荐区分 IPFI 的诊断临界值为 $\geq 80\text{ng/L}$ ，推荐连续做 2 次检测。（3）半乳甘露聚糖（galactomannan, GM）试验适用血清、BALF 和脑脊液等。血清 GM 试验可作为早期临床诊断侵袭性曲霉菌感染的标志物，BALF 的 GM 试验诊断价值更高，尤其是对粒细胞缺乏患儿。推荐单份血清、BALF、脑脊液 GM 阳性判断折点值为 >1.0 ；不同标

本同时检测的折点值为血清 >0.7 ，BALF >0.8 。GM 试验同样存在假阳性可能，例如在新生儿和以乳制品为主食的婴幼儿。治疗期间监测 GM 试验有助于判定疗效。（4）肺组织病理检查发现真菌感染的病理组织学改变、真菌菌丝或孢子能确诊 IPFI。若仅存在真菌感染的组织形态学改变、未见真菌成分，必须除外结核、放线菌、诺卡菌等感染，并结合 IPFI 高危因素和临床表现，才能作临床诊断。（5）组织标本、BALF、血清、合格痰液的 PCR 检测尤其适合免疫功能低下或缺陷患儿。无论曲霉菌还是念珠菌感染，如果组织标本真菌 PCR 阳性则提供确诊依据，而血清、BALF 的 PCR 阳性只作为临床诊断参考。（6）宏基因组第二代测序（metagenomics next generation sequencing, mNGS）必要时可送检。mNGS 较佳的检测标本是感染病灶部位标本和 BALF。mNGS 优势在于可以精确区分真菌物种甚至亚型，可覆盖罕见真菌，可检测真菌的耐药基因。但 mNGS 对采样要求高，需要有效采集真菌感染的病灶部位，存在假阴性、假阳性和识别错误等可能。判读 mNGS 阳性结果须结合患儿的临床表现和其他实验室检查。（7）血清抗原抗体检测在 IPFI 中的诊断价值：①血清念珠菌抗原抗体联合检测，可提高阳性率，有助于诊断并区分念珠菌定植或感染；②血清曲霉特异性 IgG 抗体是慢性肺曲霉病诊断的证据。曲霉菌抗原抗体联合检测对侵袭性肺曲霉病有辅助诊断价值；③血清和 BALF 隐球菌荚膜多糖抗原检测是肺隐球菌感染的临床诊断方法，尤其伴有肺外播散者。

临床问题 6：IPFI 分级诊断的依据和标准？

建议：IPFI 诊断分为确诊、临床诊断、拟诊和未确定 4 个级别，拟诊又可分为 2 种情况，诊断级别与标准见表 1。

表 1 侵袭性肺部真菌感染各诊断级别判断标准

诊断级别	高危因素	临床表现	影像学特征	支气管镜检	微生物学检查	G、GM 试验
确诊	有或无	有	有	有或无	有	有或无
临床诊断	有	有	有	有或无	无	有
拟诊（1）	无 ^a	有	有	有或无	无	有
拟诊（2）	有	有	有	有或无	无	无
未确定	有	有	有或无	有或无	无	有或无

注：G 试验为（1, 3）- β -D 葡聚糖试验；GM 试验为半乳甘露聚糖试验；^a 主要指原发免疫缺陷病患儿，对其在抗真菌治疗同时行免疫缺陷病检查，若治疗有效或明确免疫缺陷病则可临床诊断

临床问题 7：具备哪些条件可以确诊 IPFI？

建议：符合下列任何 1 项者，可以确诊 IPFI：

- （1）胸腔积液或肺病变组织培养真菌阳性；
- （2）

气管-支气管内坏死物、伪膜和肉芽组织培养真菌阳性或病理检查发现真菌菌丝或孢子；（3）有高危因素患儿，合格痰液标本或 BALF 直接镜检发现丝状真菌（曲霉菌、毛霉菌）菌丝和（或）培养阳性；连续 2 次及以上合格痰液标本或 1 次及以上 BALF 念珠菌培养阳性且为同一菌种，同时直接镜检发现念珠菌菌丝；（4）胸腔积液、合格痰液或 BALF 直接镜检或培养发现新型隐球菌；（5）合格痰液或 BALF 马尔尼菲蓝状菌、组织胞质菌培养阳性；（6）合格痰液或 BALF 发现肺孢子菌包囊、滋养体或囊内小体；（7）血液、骨髓、脑脊液真菌培养或涂片阳性或者其他部位病理发现真菌感染的证据，可佐证 IPFI。

临床问题 8：具备哪些条件可以临床诊断 IPFI？

建议：对存在 IPFI 高危因素、临床表现有提示 IPFI 的征象和（或）具有诊断价值的影像学特征、血清标本和（或）BALF G 试验或 GM 试验阳性者可以临床诊断 IPFI。

治疗部分

临床问题 9：儿童抗真菌治疗的原则？分级治疗的要点有哪些？

建议：儿童抗真菌治疗的总体原则是根据病原学证据以及抗真菌药物的药理学特点优选单药治疗。对于单药治疗无效或初次治疗不能耐受者、多部位或耐药真菌感染者，尤其在免疫功能严重缺陷者的重症患儿可考虑抗真菌药物的联合治疗，用药过程中应注意药物相关不良反应。分级治疗：

（1）预防治疗包括初级预防和再次预防。初级预防是针对具有 IPFI 高危因素患儿，出现感染症状前预先应用抗真菌药物以防止 IPFI 发生；再次预防是指既往曾经确诊或临床诊断侵袭性真菌病的患儿，病情达到完全或部分缓解后，当再次存在高危因素时给予既往抗真菌治疗有效药物以防止真菌感染再次发生。（2）经验治疗针对未确定诊断者，主要是指血液肿瘤高危患儿出现持续不明原因发热，经验治疗也适用于重症高危人群。（3）诊断驱动治疗主要针对拟诊者和部分未确定诊断者。（4）目标治疗又称为靶向治疗，针对确诊者和临床诊断者。

临床问题 10：目标治疗的适用人群、药物选择和疗程？

建议：目标治疗针对确诊者和临床诊断者，常见药物选择见表 2。疗程用至体温正常、影像学病变基本消失，若高危因素仍存在，可以继续预防性治疗。

表 2 常见肺真菌感染的药物选择

真菌种类	药物选择
曲霉菌	首选：伏立康唑或两性霉素 B（含脂质体），但土曲霉对两性霉素 B 耐药 备选：卡泊芬净、米卡芬净或伊曲康唑、泊沙康唑 轻症：白色念珠菌首选氟康唑，克柔念珠菌和光滑念珠菌首选棘白菌素类；近平滑念珠菌、季也蒙念珠菌首选伏立康唑或两性霉素 B（含脂质体）
念珠菌	重症或者原发免疫缺陷病：首选棘白菌素类或伏立康唑或两性霉素 B（含脂质体） 备选：伊曲康唑 轻症：首选氟康唑 重症或者原发免疫缺陷病：强化期首选两性霉素 B（含脂质体），合并脑膜炎等肺外并发症者可联合氟康唑，也可考虑联合 5-氟胞嘧啶；维持和巩固期首选氟康唑，疗效不佳者换用伏立康唑
隐球菌	首选：两性霉素 B（含脂质体） 重症：联合泊沙康唑或者维持期应用泊沙康唑
毛霉菌	首选：复方新诺明 重症或者耐药者：联用卡泊芬净

临床问题 11：诊断驱动治疗的适用人群？药物选择和疗程？

建议：诊断驱动治疗主要针对拟诊者和部分未确定者，临床感染症状不典型或出现广谱抗菌药物治疗无效、持续中性粒细胞缺乏伴发热，可能具有 IPFI 的临床影像学特征和（或）GM、G 试验阳性和（或）非无菌部位、非无菌操作所获得的标本真菌培养或镜检阳性，但尚未达到确诊或临床诊断时给予抗真菌治疗。表 1 拟诊（1）具有真菌感染临床征象和典型影像学表现，但高危因素不明确，也可给予诊断驱动治疗。

推荐药物根据高危因素类型、典型影像学的表现，分析潜在可能的致病真菌种类而选择药物，如伏立康唑、卡泊芬净、两性霉素 B 及其脂质体、米卡芬净、伊曲康唑、泊沙康唑等。

治疗的同时要积极寻找感染病灶和微生物学证据，以确诊或排除 IPFI 并及时调整治疗方案。若无法明确诊断或排除 IPFI，治疗至少应用到体温降至正常、临床状况稳定，相关微生物学和（或）影像学指标恢复正常。

临床问题 12：经验性抗真菌治疗的适用人群有哪些？

建议：经验性抗真菌治疗的适用人群有：（1）血液肿瘤高危患儿出现不明原因发热，接受广谱抗菌药物治疗 3~7d 无效且中性粒细胞减少，或接受抗细菌治疗初始有效但 3~7d 后再次出现发热者给予的抗真菌治疗。经验性治疗以发热为依据，不需要具备临床、影像学或微生物学证据。（2）重症高

危人群，出现持续不明原因发热，接受广谱抗菌药物治疗 3~7d 无效者，有潜在生命危险或出现脓毒性休克和（或）多器官功能障碍者，并且有 1 个以上的消化道以外部位念珠菌定植的证据（如尿液，上、下呼吸道，皮肤皱褶，引流液和手术部位）或存在曲霉菌或毛霉菌感染高危因素者。

推荐药物：卡泊芬净、米卡芬净、伏立康唑、两性霉素 B（含脂质体）、伊曲康唑。

治疗同时要积极寻找感染病灶和微生物学证据，诊断或排除 IPFI 并及时调整治疗方案。若不能临床诊断或确诊真菌感染，治疗至少应用到体温降至正常。如达到诊断标准则参考相应的治疗。

临床问题 13：抗真菌药物联合应用原则？

建议：对于单药治疗无效或初次治疗不耐受者、多部位或耐药真菌感染者，尤其在免疫功能严重缺陷者的重症患儿可考虑抗真菌药物的联合治疗。肺曲霉菌感染者推荐伏立康唑联合卡泊芬净或者两性霉素 B 脂质体联合卡泊芬净治疗。肺毛霉菌感染者推荐两性霉素 B 联合泊沙康唑治疗。肺孢子菌感染者推荐复方新诺明联合卡泊芬净治疗。

临床问题 14：抗真菌药物应用过程中，哪些情况下推荐治疗药物监测？

建议：唑类药物在患儿中的清除率存在差异，需要进行治疗药物监测，以确保恰当的血药浓度和疗效、降低不良反应。多数药物的目标谷浓度为成人资料，需在儿科得到充分验证。部分抗真菌药应

用的药物浓度监测见表 3。

表 3 部分抗真菌药应用的药物浓度监测

抗真菌药	用途	浓度测定时间	目标谷浓度 (mg/L)
伏立康唑	预防	给药 2~5d 或 >5d 或改变剂量后 4d	1.0~5.5
	治疗	给药 2~5d 后，第 2 周重复 根据患儿的临床状况、伴随用药或可疑毒性发生变化，需重复监测直到稳态水平	同预防
伊曲康唑	预防	给药第 5 天后，第 2 周重复 TDM；根据患儿病情变化重复 TDM	HPLC 测定法：>0.5 生物测定法：>3.0
	治疗	同预防	HPLC 测定法：>1.0~4.0 生物测定法：3.0~17.0
泊沙康唑	预防	给药第 5 天后，根据临床需要重复测定	>0.7 ^a
	治疗	同预防	>1.0，多数患儿首选肠溶片或静脉制剂，如口服混悬液无法达到治疗水平，考虑改用片剂或静脉制剂 ^b
5-氟胞嘧啶	治疗	给药后 3~5d	10.0~15.0 ^c

注：HPLC 为高效液相色谱；TDM 为治疗药物监测；^a<0.7 也可能达到足够的组织浓度；^b泊沙康唑谷浓度 0.50~3.75mg/L，其 3 种剂型都是安全有效的，高于此范围警惕药物毒性；^c浓度 >100.0mg/L 时有骨髓和肝毒性

临床问题 15：儿童常用抗真菌药物的药代动力学 / 药效动力学和推荐使用剂量？

建议：儿童常用抗真菌药物的药代动力学 / 药效动力学和推荐使用剂量见表 4。

表 4 儿童常用抗真菌药物的 PK/PD 和推荐使用剂量

种类	药物	PK/PD 特性和评价指标	血浆蛋白结合率 (%)	血浆半衰期 (h)	推荐使用剂量
多烯类	两性霉素 B 去氧胆酸盐	浓度依赖性且有长 PAFE；评价指标 C _{max} /MIC	>95	50	治疗：起始剂量试用 0.02~0.10mg/kg，1 次 /d，静脉滴注，根据耐受情况增至 0.60~0.70mg/kg 时暂停增加剂量；不超过 1.00mg/kg，1 次 /d，累计总量 1.50~3.00g
	两性霉素 B 脂质体	同上	>95	依商品名不同而异	治疗：起始剂量 0.1mg/kg，1 次 /d，静脉滴注，如无毒副反应，第 2 日增加至 0.25~0.50mg/kg，1 次 /d，静脉滴注，剂量逐日递增至维持剂量 1.00~3.00mg/kg，1 次 /d，静脉滴注；新生儿不适用此药 预防：1.00mg/kg，隔日 1 次，静脉滴注（或 2.50mg/kg，每周 2 次，静脉滴注）
三唑类	氟康唑	时间依赖性且有长 PAFE；评价指标 AUC _{0-24h} /MIC	10	31	治疗（静脉滴注或口服）：足月新生儿（0~14d）：6~12mg/kg，每 72 小时 1 次；足月新生儿（15~28d）：6~12mg/kg，每 48 小时 1 次；29 日龄~17 岁：6~12mg/kg，1 次 /d 预防：3~12mg/kg，1 次 /d
	伏立康唑	同上	58	6	治疗与预防：2~<12 岁儿童和轻体重青少年（12~14 岁且体重 <50kg）：静脉滴注，负荷剂量 9mg/kg ^a ，每 12 小时 1 次；维持剂量 8mg/kg，每 12 小时 1 次；口服，负荷剂量未建议；维持剂量 9mg/kg，每日 2 次（最大单次剂量 350mg）；2~<12 岁儿童使用混悬液更适宜，其剂量易掌握且精确；成人及青少年（12~14 岁且体重 ≥ 50kg 或 15~17 岁）：静脉滴注，负荷剂量 6mg/kg ^a ，每 12 小时 1 次；维持剂量 4mg/kg，每 12 小时 1 次；口服，体重 ≥ 40kg 负荷剂量 400mg ^a ，每 12 小时 1 次；维持剂量 200mg，每 12 小时 1 次；体重 <40kg（≥ 15 岁）负荷剂量 200mg ^a ，每 12 小时 1 次；维持剂量 100mg，每 12 小时 1 次

种类	药物	PK/PD 特性和评价指标	血浆蛋白结合率 (%)	血浆半衰期 (h)	推荐使用剂量
三唑类	伊曲康唑	同上	99	24	治疗: ≥ 2 岁口服混悬液, 负荷剂量 $5\text{mg}/\text{kg}^a$, 每 12 小时 1 次, 口服, 维持剂量 $2.5\text{mg}/\text{kg}$, 每 12 小时 1 次, 口服; 同时进行 TDM 预防: ≥ 2 岁口服混悬液, $25\text{mg}/\text{kg}$, 每 12 小时 1 次, 口服; 同时进行 TDM
	泊沙康唑	同上	99	25	治疗与预防: 混悬液 200mg (5ml), 每 8 小时 1 次, 口服 肠溶片: 负荷剂量 300mg^a , 每 12 小时 1 次; 维持剂量 300mg , 1 次/d, 口服; 同时进行 TDM
棘白菌素类	卡泊芬净	浓度依赖性且具有长 PAFE; 评价指标 $C_{\text{max}}/\text{MIC}$	97	30	治疗: <3 月龄: $25\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 静脉滴注; 3 月龄~1 岁: $50\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 静脉滴注; >1 岁: 负荷剂量 $70\text{mg}/\text{m}^2$, 1 次/d, 静脉滴注; 维持 $50\text{mg}/\text{m}^2$, 1 次/d, 静脉滴注, 每日最大剂量 70mg
	米卡芬净		99	15	治疗 (未经批准的适应证): $2\sim 4\text{mg}/\text{kg}$, 1 次/d, 静脉滴注 (或体重 $\geq 50\text{kg}$ 的儿童 $100\sim 200\text{mg}$, 静脉滴注) 预防 (未经批准的适应证): $1\text{mg}/\text{kg}$, 1 次/d, 静脉滴注 (或体重 $\geq 50\text{kg}$ 的儿童 50mg , 静脉滴注)
氟胞嘧啶类	氟胞嘧啶	时间依赖性, 短 PAFE; 评价指标 $\%T>\text{MIC}$	4	3~6	联合治疗: $25\sim 50\text{mg}/\text{kg}$, 每 8 小时 1 次, 口服或静脉滴注

注: PK/PD 为药代动力学 / 药效动力学; PAFE 为抗真菌药后效应; $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ 为峰值血药浓度 / 最低抑菌浓度; $\text{AUC}_{0\sim 24\text{h}}/\text{MIC}$ 为 24h 药时曲线下面积 / 最低抑菌浓度; $\%T>\text{MIC}$ 为血药浓度超过最低抑菌浓度的持续时间 / 最低抑菌浓度; 所示负荷剂量适用于用药第 1 个 24h; 维持剂量为 a 开始用药 24h 以后; TDM 为治疗药物监测

临床问题 16: 诊断 IPFI 后, 推荐糖皮质激素应用的指征是什么?

建议:

1. 肺隐球菌病患儿 (不合并隐球菌脑膜脑炎) 出现急性呼吸窘迫综合征时可以小剂量短疗程使用糖皮质激素。

2. 肺孢子菌肺炎患儿, 无论是人类免疫缺陷病毒或非免疫缺陷病毒感染所致, 不吸氧状态下出现低氧血症或肺泡动脉氧分压差 $>35\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$), 诊断 72h 内给予糖皮质激素辅助治疗。

3. 慢性肉芽肿病患儿肺部曲霉菌感染出现过度炎症反应表现时, 可小剂量短疗程使用糖皮质激素。

4. 因基础疾病已接受糖皮质激素治疗者可根据基础疾病需要、权衡利弊决定是否继续使用, 如为移植物抗宿主病、肿瘤化疗、慢性炎症性疾病、自身免疫性疾病等建议继续使用, 其他情况应尽可能停用或减量。

临床问题 17: IPFI 患儿针对原发疾病治疗指导原则是什么?

建议: 宿主因素是 IPFI 发生的重要原因, 对非危及生命原发病, 可暂缓免疫抑制治疗, 直至 IPFI 控制。导管相关感染需去除相应的留置导管, 对于毛霉菌肺部感染必要时外科手术去除感染灶。 γ 干扰素可用于预防和治疗慢性肉芽肿病、白细胞介素 -12 受体缺陷和 γ 干扰素受体基因部分缺陷。

STAT1 功能获得性变异患儿采用 JAK 激酶抑制剂可部分缓解患儿的真菌感染。 γ 干扰素中和抗体所致免疫缺陷患儿采用利妥昔单抗有助于杀灭自身免疫性 B 细胞和抗体产生。严重联合免疫缺陷病、慢性肉芽肿病、GATA2 基因缺陷等疾病真菌感染顽固难治, 往往同时合并其他病原感染, 提倡积极准备造血干细胞移植治疗。STAT1 功能获得性变异、STAT3 缺陷、CARD9 基因缺陷者, 部分证据显示移植者病死率高, 因此仅在严重反复难治性真菌感染时谨慎考虑移植。

预防部分

临床问题 18: 哪些人群应进行 IPFI 的预防?

建议:

1. 一般预防: 对存在高危因素者, 非药物措施预防侵袭性真菌感染。预防措施包括尽早拔除留置导管、缩短机械通气时间、早日恢复肠内营养等, 减少不必要的糖皮质激素以及免疫抑制剂的使用, 广谱抗菌药物及时降阶梯。对病房、仪器、管路等进行定期严格的消毒。

2. 初级预防: (1) 血液肿瘤高危患儿: 异基因造血干细胞移植前后、急性白血病或挽救化学治疗、预计中性粒细胞减少将会持续超过 1 周、伴有严重中性粒细胞缺乏或接受抗胸腺球蛋白治疗或行造血干细胞移植的重型再生障碍性贫血患儿。推荐

药物：伏立康唑、泊沙康唑、伊曲康唑、米卡芬净、卡泊芬净。(2)重症高危患儿：长期置管操作、长期应用大剂量糖皮质激素及广谱抗菌药物，尤其有其他高危因素并存者，可考虑预防给药。推荐药物有氟康唑、伏立康唑、米卡芬净、卡泊芬净、泊沙康唑以及伊曲康唑。(3)原发免疫缺陷患儿：①X-连锁重症联合免疫缺陷病推荐氟康唑和SMX-TMP预防念珠菌和肺孢子菌肺炎；②慢性肉芽肿病推荐伊曲康唑预防曲霉菌感染；③X连锁高IgM综合征用SMX-TMP预防肺孢子菌肺炎；④常染色体显性高IgE综合征，患肺大泡和肺气肿时应用伊曲康唑预防。

3. 再次预防：(1)血液肿瘤患儿多选用伏立康唑、伊曲康唑、卡泊芬净或两性霉素B及其脂质体；(2)原发免疫缺陷患儿：①Wiskott-Aldrich综合征有频繁或严重真菌感染者应用氟康唑预防；②STAT-1功能获得性变异和CARD9基因缺陷在首次发生侵袭性真菌感染后应用伊曲康唑或氟康唑预防；③其他原发性免疫缺陷病，若发生反复或严重真菌感染时，也可根据疾病免疫特征与病原采取相应真菌预防治疗。

4. 预防治疗的疗程：主要取决于患儿IPFI高危因素的改善，如再生障碍性贫血或接受化疗病例应覆盖患儿中性粒细胞缺乏期（至中性粒细胞恢复 $>0.5 \times 10^9/L$ ），造血干细胞移植患儿一般至少覆盖移植后3个月，合并急性或慢性移植抗宿主病接受免疫抑制药物治疗，则疗程应延长至临床症状控制、免疫抑制剂减停为止。重症患儿IPFI高危因素去除后即停用，免疫缺陷患儿需用药至有效的原发病治疗如造血干细胞移植后。

共识执笔者：赵顺英 刘瀚旻 邹映雪 赵德育 陆权 王天有

参与本共识制定的专家名单（按单位和姓名首字拼音排序）：重庆医科大学附属第二医院（赵晓东）；重庆医科大学附属儿童医院（刘恩梅）；复旦大学附属儿科医院（李智平、张晓波）；华中科技大学同济医学院附属同济医院（方峰）；华中科技大学同济医学院附属协和医院（金润铭）；南京医科大学附属儿童医院（赵德育）；上海交通大学附属儿童医院（董晓艳、陆权）；上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心（殷勇）；首都医科大学附属北京儿童医院（董芳、刘钢、彭芸、钱素云、周春菊、赵顺英、

赵立波、王天有）；四川大学华西第二医院（刘瀚旻）；天津市儿童医院（邹映雪）；浙江大学医学院附属儿童医院（陈志敏）；中国医科大学附属盛京医院（刘春峰）

参与本共识审阅的专家名单（按单位和姓名首字拼音排序）：安徽省儿童医院（金丹群）；重庆医科大学附属儿童医院（符州、罗征秀）；电子科技大学医学院附属成都市妇女儿童中心医院（艾涛）；厦门大学附属第一医院（吴谨准）；广西医科大学第一附属医院（农光民）；广州市妇女儿童医学中心（邓力）；华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院（董宗祈、陆小霞）；河北省儿童医院（刘建华）；湖南省人民医院（钟礼立）；吉林大学第一医院（成焕吉、鲁继荣）；江西省儿童医院（陈强）；昆明市儿童医院（付红敏）；山东省立医院（陈星）；山西省儿童医院（韩志英）；上海交通大学附属儿童医院（张泓）；上海交通大学附属第一人民医院（洪建国）；深圳市儿童医院（郑跃杰）；首都医科大学附属北京儿童医院（胡仪吉、姜锦、刘金荣、宋文琪、王蓓、赵成松）；首都儿科研究所附属儿童医院（陈慧中）；四川大学华西第二医院（陈莉娜）；苏州大学附属儿童医院（郝创利）；天津市儿童医院（黄敬孚）；温州医科大学附属第二医院育英儿童医院（张海邻）；西安市儿童医院（陈艳妮）；郑州大学第三附属医院（王秀芳）；郑州市儿童医院（沈照波）；中国医科大学附属盛京医院（尚云晓）；中华儿科杂志编辑部（李伟、刘瑾、苗时雨）

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组，《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南(2009版)[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(2): 96-98.
- [2] Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease[J]. Clin Infect Dis, 2015, 60(8): 1176-1183.
- [3] 赵成松, 赵顺英, 刘钢, 等. 非血液肿瘤和儿科重症监护病房内儿童侵袭性真菌病的高危因素分析[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(8): 598-601.
- [4] Nishi K, Kawai T, Kubota M, et al. X-linked agammaglobulinemia complicated with pulmonary aspergillosis[J]. Pediatr Int, 2018, 60(1): 90-92.
- [5] Saltzman RW, Albin S, Russo P, et al. Clinical conditions associated with PCP in children [J]. Pediatr Pulmonol, 2012, 47(5): 510-516.

文章来源：《中华儿科杂志》2022年4月第60卷第4期

问题导向的医院科研经费管理实践

于映映 罗淑颖 黄河湍 段勇涛 陈 寓 张 婕

【摘要】科学合理的科研经费管理方法，可促进科研工作规范、有序开展，提高经费使用效率。某院分析科研经费管理中存在的问题，自2019年开始以问题为导向进行科研经费管理实践。通过从制度和流程等方面健全内控机制、多举措减轻科研人员的报销负担、对科研项目进行全过程动态管理、采用资金池管理方法分批次配备院内配套经费等举措，有效提高了经费使用效率。

【关键词】科研管理；科研经费；医院，公立；资金池管理

为推动科技创新发展，国家近年来持续增加科研经费投入^[1]。目前，我国科研事业单位的科研经费管理仍然存在诸多问题，影响科研管理成效。党的十八大以来，党中央、国务院相继出台了一系列优化科研经费管理的政策文件和改革措施，完善科研项目经费管理要求，优化科研经费资源配置，明确预算管理制度，下放预算调整权，提高经费管理的科学性和规范性，鼓励充分释放科技创新活力，为科研人员潜心研究营造良好的环境^[2]。如何制定合理有效的科研经费管理方法，提高经费的使用效率，从而促进科研工作规范、合法、有序地开展，已经成为科研事业单位要认真思考并落实的问题。

一、某院科研经费管理中存在的问题

某院在既往科研经费管理中存在的问题主要表现在：①内控机制不完善。因制度修订不及时，职能部门缺乏过程管理及协作机制，资金使用监督审查流于形式，导致重复报销、虚开发票等科研经费使用失范问题。②经费使用困难。因科研管理制度“过于刚性”，报销流程繁琐，科研人员缺乏对经费报销规定与流程的正确理解等因素造成项目执行过程中经费使用困难。③预算执行率低。预算制定是为了使有限的科研经费得到合理使用，保证科研经费专款专项使用^[3]。但现行的预算制度与科研活动的不确定性特点不相适应，同时，科研项目负责人重立项轻预算，对单个项目的预算编制与调整的随意性较大，使得决算与预算出入较大，加之医院预算管理缺乏预算总额度弹性管理，导致科研经费预算执行率偏低。④结余经费管理混乱。因项目

负责人离职、课题终止、项目逾期等多种原因造成陈旧资金长期挂账，影响了资金使用效率。

二、某院基于问题的科研经费管理实践

针对上述问题，某院于2019年开始完善科研经费管理方法，进行管理实践。

(一)解决内控机制不完善问题：①以“统一领导、分级管理、责任到人”为管理原则，建立多部门协作管理制度下的“分管院长-部门主任-经费管理人员”三级管理组织架构，协调安排科研办公室（以下简称科研办）、审计科与财务科等相关职能部门对经费实现归口管理，为课题组使用科研经费提供各项审查与审批管理服务。每年评估管理需求，对相关人员进行针对性培训。科研办经费管理人员的培训内容，主要包括科研经费管理制度、报销制度和流程的对接管理等；财务科经费管理人员的培训内容，主要包括科研项目分类管理及科研经费支出的管理等；项目负责人的培训内容，主要包括报销流程、科研经费支出要求，预算制定及信息化平台的使用等。加强科研财务融合，建立“项目负责人-科研办-财务科”双部门审查报销流程，科研业务的报销应首先提请科研办审查，再提交至财务科终审；同时，在科研人员对财务制度理解不充分时，科研办经费管理人员充分发挥媒介作用，与财务科经费管理人员沟通后，再向项目负责人反馈。②以问题为导向，修订科研经费管理制度，保障管理方法和管理流程的科学合理。③科研办管理人员实行项目负责制，按照项目级别、获批部门划分项目归属管理人，由专人对科研项目申报、立项及验收的全过程进行跟踪管理，在经费支出过程中形成“监测-反馈-分析-干预”调控机制，提高科研项目资金管理的安全性和有效性。④每项支出单据除需要附发票及审批表等，还需要附转账

作者简介：1. 于映映，硕士，河南省儿童医院科研办

2. 通讯作者：罗淑颖，主任医师，科研办主任

基金项目：郑州市软科学研究计划项目(2021RKXF0044)

记录,科研办和财务科审核人员审核发票开具单位和转账记录收款单位,对于转账给个人者,需另外提供个人工作证明;对公转账报销,如测试化验加工费、技术服务费等,总价低于5万元,需由科研办和物价审计科共同组织议价,总价超过5万元,由招标办组织招标,报销时需提供议价优惠签单或招标通过文件和双方签署的合同。⑤从科研项目、成果产出、经费支出方面建立“三位一体”科研诚信体系^[4]。强化科室内部监管,明确项目负责人为第一责任人,科室主任为第一审查人。医院于每季度、每年度进行财务审查,实施科研人员信用评级管理,对套取科研经费、虚开发票等违规问题的第一责任人和第一审查人问责,减少所在科室申报项目推荐指标,从源头上有效遏制科研经费使用失范行为。

(二)解决经费使用困难问题:①设立科室科研秘书,负责本科室科研经费报销材料初步审核及后续申报流程对接、办理人库登记及财务系统录入等^[5]。同时,科研办组建了科研秘书微信群,通过线上线下结合的方式,为科研人员在预算编制及经费报销等方面提供服务。②改进财务报销管理方式,推进无纸化报销。借助医院科研财务运营管理系统和办公系统完成科研试剂、耗材与差旅费等的报销审批和经费使用申请流程,既建立了科研和财务联动机制,又减少科研人员线下跑腿时间,还可通过系统监控功能提高经费管理的便利性和合规性。③简化科研经费报销流程,对于版面费、专利费、查新费、成果评价费等报销基数较多的费用,由项目经费负责人和科室主任签字确认相关信息,科研秘书集中提交报销材料至财务科专人审核,并对符合要求的材料盖章确认,经确认后的报销材料后续经费登记、领导审批、审查等流程由科研办统一办理。

(三)解决预算执行率低问题:

1. 全过程动态跟踪管理:医院基于科研项目申报、立项、验收全过程建立了科研项目预算全面管理体系,实现了科研经费预算编制和预算管理的安全性、合理性和科学性。具体为:①项目申报前,院内组织“科研培优”评审,组织专家与科研部共同对项目的研究方案和预算制定等给出指导意见,提高项目申报书质量。②项目立项后,制定项目任务书,从研究内容、项目进度安排、经费预算几方面规范项目开展过程考核。项目实施阶段,根据研究方案的变动、技术路线的改变,强化预算事中干预和调控。③项目验收阶段,梳理审查项目经费整体使用情况进行,将符合验收要求的项目上报上级

主管部门验收评审,对不符合验收要求或完成度差的项目提出整改意见,必要时可邀请第三方专业机构进行审计,并按审计要求将各项原始凭证、合同、发票等资料编目成册。④提升科研管理人员与财务管理人员服务职能,动态实时监管经费使用进度,针对重大项目要求报送项目月进度台账,对未按预算要求使用的项目进行预警提醒,必要时组织项目进度汇报,并结合实施情况进行预算调整。

2. 严格考核项目预算执行情况:科研办于每年年初上报年度科研经费使用预算,上级拨款经费按照经费负责人预算使用需求上报,院内配套经费预算按照上年度预算执行需求以资金池科目为单位上报,财务科依据科研经费预算考核制度以半年为时间点定期进行预算执行率考核,并将考核结果反馈至科研办,科研办根据考核结果调整年度使用总预算,上半年预算执行率低于50%者调减预算,高于50%者调增预算,上半年预算执行中,若存在金额较大的超出原预算规划的经费提前支出情况,或下半年的预算规划存在金额较大的经费调减情况,则根据实际情况把握预算调整幅度。科研办经费管理人员根据考核结果,针对各课题组进一步考核预算执行及项目任务开展情况,督促科研经费合理规范使用。

(四)解决结余经费管理混乱问题:

1. 采用“资金池管理”方法配套支持经费:对有财政经费支持的项目,医院按照1:1配套支持经费,对无财政经费支持的项目,按照省部级项目5~10万元、市厅级项目2~5万元的标准配套支持经费。采用“资金池管理”方法将院内配套经费按照年度实际需求施行分批次配套,实现对科研经费的弹性管理。①于每年年底与年中将获批项目,统计实际需配套总额。②汇总实际需配套总额和本批次配套金额,首批次资金池配套金额结合医院近2年配套经费年度预算使用情况设定,后续配套金额依据首次配套经费使用时间和资金池年度预算使用需求综合衡量。科研办与财务科建账管理人员对接,按照“国家级、省部级、市厅级”3个级别和获批年度建立科研经费管理科目,资金池结余经费接近为零时,给予后续经费配备。如,医院获批某年市厅级项目共计83项,共需配备229万元,建立资金池科目为“某年科研项目院内配套经费资金池—市厅级”,首次配备50万元,后续将结合首次配备经费使用情况及项目年度预算向资金池中配套经费。③应用信息系统管理科研经费,建立资金池科目和单个项目科目,并按照实际配备经费数设置资金池

使用阈值，按照实际需配备经费总额度设置单个项目使用阈值。结余经费的控制以经费申请发起为准，定期清理无效申请，从源头上有效杜绝经费超额支出。

2. 开展陈旧结余经费定期清理工作：如财政经费支持项目有经费结余，医院将按照项目主管部门的要求处理。如院内配套的经费有结余，医院财务科每年年初评估账目情况，向科研办提出拟回收结余资金项目列表；科研办经费管理人员以“盘活结余资金，放宽留用政策”为原则，据此列表确认对属于项目负责人已离职且未能变更项目负责人、结题时间超过2年、逾期不能结题及到期科研团队经费清理4种情况的项目进行结余资金清理；财务科依据科研办的回复在系统中停用该项目结余经费的申请使用权限。

三、成效

(一) 有效解决了前期医院科研经费管理中存在的问题：某院采用新的科研经费管理办法后；经费报销流程繁琐问题也有了明显改善，从线上提出报销申请到报销材料审核完毕送至财务科的周期由原先的1个月减至2周，减轻了科研人员报销负担的同时，有效缩短了报销周期。预算执行率由2019年的42.74%提升至2021年的92.30%；截至2022年初，共计清理陈旧结余资金1333.9万元，进一步促进了医院资金的良性循环。

(二) 提升了科研经费利用率：应用“资金池管理”方法，为2019年至2021年获批的344项科研项目配套科研经费，实际需配套资金总额为1214万元，医院首次共计配备222万元。根据经费使用进度，向资金池续费1次，共计130万元。结余862万元将根据使用进度分批次后续配备，符合陈旧资金清理标准的项目经费将不再配备。在科研成果产出一定的情况下，科研投入越少，使用效率越高。根据科研产出的滞后性，以经费投入次年科研产出为例，资金池管理方法即保障了科研经费使用进度，较传统经费配备方法增加了862万元医院可支配资金流量，医院经费利用率提高了71%。

四、讨论

为了提高科研项目资金的使用效益，进一步为临床科研人员“松绑”，国务院办公厅提出关于改革完善中央财政科研经费管理的若干意见，并通过“扩大科研项目经费管理自主权”“减轻科研人员事务性负担”“改进科研绩效管理和监督检查”等

措施更好贯彻落实各项决策部署，进一步激励科研人员多出高质量科技成果。目前，公立医院科研经费管理存在预算编制不合理，经费支出不规范、缺乏有效的内部监管等诸多问题，不利于医院科研工作的健康良性发展，建立科学可行精细化的科研经费管理体系势在必行。

(一) 重视经费管理方法的适用性：某医院在厘清现存问题的基础上，通过实践探索出资金池管理办法，可为事业单位的科研经费管理提供借鉴，但在实际应用中应重视合理性、适用性。笔者也在实践中发现，资金池在科研经费管理上更适用于获批数目多，配套总金额较高的项目，对于获批项目数极少的项目类别不适宜采用“资金池管理”方法，例如某医院每年仅获批1项国家级/省级/市厅级项目，且需配套经费总额低于10万，应用“资金池”分批次配套对医院经费使用效率提升的作用不大，加之科研活动的不确定性，不能有效保障经费的使用，且增加了经费配套工作的繁琐性。

(二) 强化经费使用监管的专业性：完善的监督监管机制是推动目标工作开展，保障各项工作落实的重要手段。某医院主要从制度层面、实施流程层面、管理方法层面建立了科研经费管理体系，通过健全内控机制、多举措减轻报销负担、全过程动态管理等途径，实现了科学、高效、协同的管理目标。在实施中也发现，项目主管科室作为项目实施过程中的桥梁科室，在管理好项目任务进展的同时，承担了更为繁重的经费审查、督查、督导角色，特别是管理人员承担的项目数量多的时候，容易忽视专业性更强的经费监管。对此，笔者建议给予科研管理部门配备专业的财务专业监管人员，或在财务科设置专业的科研经费监管人员，有利于提高经费监管职能和动态管理效率，促进管理水平的提升。

结合国家持续的科研经费改革要求，医院也将新的环境背景下持续探索更高效的科研经费“经费包干制”管理办法，持续推进解决报销繁琐问题，逐步形成成熟、长效、科学、合理、高效、易于推广的管理机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：于映映：直接参与、论文撰写、数据整理；罗淑颖：直接参与、研究指导、经费支持；黄河端、段勇涛、陈寓：工作支持；张婕：数据整理

参考文献（略）

文章来源：《中华医院管理杂志》2022年38卷4期

自适应式生物反馈疗法联合口服复方聚乙二醇4000电解质散治疗儿童出口梗阻型便秘的前瞻性随机对照研究

王瑞锋 周方 王欢 于志丹 李小芹

【摘要】目的：探讨自适应式生物反馈疗法联合口服复方聚乙二醇4000电解质散在儿童出口梗阻型便秘治疗中的临床疗效，为出口梗阻型便秘患儿寻找合理而有效的治疗方法。**方法：**前瞻性选取168例出口梗阻型便秘患儿为研究对象，按来院就诊次序随机分成试验组和对照组（ $n=84$ ），试验组采用自适应式生物反馈疗法联合口服复方聚乙二醇4000电解质散治疗，对照组仅采用口服复方聚乙二醇4000电解质散治疗。最终因无法坚持治疗试验组退出11例，余73例；对照组退出2例，余82例。通过临床症状总积分和总有效率比较两组患儿治疗4周和8周时的疗效。**结果：**治疗前和治疗4周时两组临床症状总积分比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），治疗8周时试验组临床症状总积分低于对照组（ $P<0.05$ ）；治疗4周时两组临床总有效率比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），而治疗8周时试验组临床总有效率高于对照组（ $P<0.05$ ）。**结论：**在口服复方聚乙二醇4000电解质散的基础上加用自适应式生物反馈训练治疗儿童出口梗阻型便秘能明显提升疗效，且效果持久稳定。

【关键词】 出口梗阻型便秘；自适应式生物反馈；复方聚乙二醇4000电解质散；儿童

便秘是儿童常见的排便功能障碍症状之一，儿童便秘的患病率在0.5%~32.2%^[1-2]，其中功能性便秘为一种特殊情况下的排便延迟，伴有硬便梗阻、紧张感或疼痛感的非器质性疾病^[3]，在儿科属消化系统较为常见的疾病之一^[4]，占儿童便秘的90%以上^[5]，在功能性胃肠道疾病中占29%。出口梗阻型便秘（outlet obstruction constipation, OOC）是目前儿科最常见的一种功能性便秘，常呈慢性顽固性便秘，可导致患儿食欲欠佳、厌食、睡眠欠佳、体重下降等^[5]，需长期治疗。疾病的痛苦、病程的漫长不仅严重损害了患儿身心健康，而且明显降低了患儿及其家庭成员的生活质量，故亟需为其寻找合理而有效的治疗方法。近年来国内外大量学者在对生物反馈疗法治疗成人OOC的研究中发现其效果明显优于单纯药物治疗，而至今关于应用生物反馈疗法治疗儿童功能性便秘或OOC的研究国内外

均较少。卜照耘等采用生物反馈疗法治疗儿童OOC总有效率达88.2%，认为生物反馈疗法是儿童OOC的首选治疗方法；Jarzebicka等通过对饮食及药物治疗法不敏感的功能性便秘患儿进行生物反馈治疗，研究发现生物反馈治疗对其具有良好的临床疗效；Palsson等复习了1975~2003年的74篇相关文献，总结出生物反馈疗法治疗便秘的有效率为62.4%，对OOC患儿的治疗效果较好，但其均未采用对照研究；另外郭怡怡等报道治疗成人OOC，自适应式生物反馈模式疗效优于固定式生物反馈模式，且其还报道自适应式生物反馈模式治疗成人OOC效果优于复方聚乙二醇电解质散。然而目前尚未发现有关应用自适应式生物反馈模式治疗儿童OOC的疗效报道，故本研究采用前瞻性随机对照方法，探讨自适应式生物反馈疗法联合口服复方聚乙二醇4000电解质散在儿童OOC治疗中的临床效果及优缺点，希望能为儿科临床提供参考，为OOC患儿更好地解除病痛。

1. 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选取2019年6月至2021年5月于我院诊治的168例OOC患儿为研究对象，按来院就诊次序随机分成试验组和对照组，每组84例（利用PASS 15软件计算得到试验组和对照组样本量

作者简介：1. 王瑞锋，硕士，副主任医师，河南省儿童医院消化内科，河南省免疫学会炎症性肠病专业委员会委员
2. 通信作者，李小芹，硕士生导师，主任医师，河南省儿童医院大内科主任、消化内科学科主任，河南省医学会儿科消化学组组长

基金项目：河南省二〇二一年科技发展计划项目（212102310448）；2019年河南省医学科技攻关计划联合共建项目（LHGJ20190940）

$n_1=n_2=67$ 例, 考虑到无法耐受和坚持治疗而退出的情况, 依据退出率 20% 计算, 则需样本量 $n_1=n_2=67 \div 0.8 \approx 84$ 例)。纳入标准: 6~18 岁, 符合 2016 年儿童功能性胃肠病罗马 IV 标准中儿童和青少年功能性便秘诊断标准, 顽固性便秘者行钡灌肠造影等检查排除结肠和肛门等器质性疾病, 经结肠传输试验、肛管直肠测压证实为 OOC; 排除标准: 既往有腹部手术史或骨盆区外伤史, 患有肠梗阻、肠易激综合征、严重代谢性疾病及心脑血管、肺、肝、肾等慢性疾病, 合并疾病用药可能影响胃肠动力和便秘症状(如解痉剂、钙离子拮抗剂、吗啡类等)者。试验组采用自适应式生物反馈疗法联合口服复方聚乙二醇 4000 电解质散治疗, 最终因无法耐受口服复方聚乙二醇 4000 电解质散(出现恶心、呕吐、腹部不适、腹胀、电解质紊乱、脱水等)及无法坚持自适应式生物反馈疗法治疗 8 周退出 11 例, 余 73 例; 对照组仅采用口服复方聚乙二醇 4000 电解质散治疗 8 周退出 2 例, 余 82 例。试验组男 41 例, 女 32 例, 年龄 6~15 岁, 平均年龄(9.5±2.8)岁, 病程 2~63 个月, 平均病程(20±14)个月; 对照组男 47 例, 女 35 例, 年龄 6~15.2 岁, 平均年龄(9.2±2.8)岁, 病程 2~73 个月, 平均病程(18±16)个月; 两组患儿在性别、年龄、病程方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会批准(2022-K-008)及患儿和/或监护人知情同意。

1.2 自适应式生物反馈治疗

采用宁波迈达公司生产的型号为 GAP-24A 的 8 通道带球囊的测压导管、液态水灌注液压生物反馈训练系统进行治疗。该仪器可选择自适应式生物反馈和固定式生物反馈两种模式, 其中前者是为患儿设定一个压力参数值进行排便训练, 每次设定的目标压力参数值是根据每位患儿每次所测的直肠和肛管压力(mmHg)上升或下调 20% 所得, 达目标参数值后训练参数自动再上升或下降 20%, 直至达到正常直肠压和肛管压。治疗过程如下: (1) 训练前通过图片向患儿及家长解释肛管和直肠的解剖特点、正常的排便机制和 OOC 发生的原因, 同时介绍生物反馈疗法的基本原理; (2) 治疗系统中肛管和直肠压分别由 2 个卡通形象(不同颜色的小乌龟)代表, 患儿可通过显示器上小乌龟的运动情况了解自己肛管和直肠压的变化情况; (3) 治疗阶段让患儿排空大便后右侧屈膝卧位, 将测压导管插入患儿肛管和直肠, 根据显示器上曲线图插入合适深度 5~9cm, 直肠测压管分别将肛管压和直肠压转化为电信号出现在显示器上, 协助患儿识别显示器上静息、收缩

和模拟排便时的信号特征, 先让患儿认识肛管、直肠和腹肌运动的正常压力图像, 指出排便时的异常收缩情况及异常压力图像, 再指导患儿学会并掌握增加腹内压、收缩和放松肛管的动作要领, 做出正确的排便动作, 使其排便时的压力图像尽可能接近正常。自适应式生物反馈训练在我院胃肠动力室进行, 疗程为 8 周, 每周 2 次, 每次 30min。

1.3 复方聚乙二醇 4000 电解质散治疗

复方聚乙二醇 4000 电解质散由舒泰神(北京)生物制药股份有限公司生产(商品名: 舒泰清, 批准文号: 国药准字 40203H004)。取舒泰清 A、B 两剂各 1 包, 同溶于 125mL 温水中成溶液, 每天一次性口服 125~250mL 溶液, 疗程 8 周。

1.4 观察指标

观察并比较试验组和对照组患儿治疗前与治疗 4 周、8 周时的临床症状总积分和总有效率。临床症状总积分参照功能性胃肠病罗马 IV 标准制定的积分法(表 1), 包括排便间隔时间、排便困难/费力、排便下坠/不尽感、腹胀和大便性状 5 项指标, 其中大便性状根据 Bristol 分型, 1 型为坚果状硬球; 2 型为成块但呈腊肠状; 3 型为腊肠状, 表面有裂缝; 4 型为表面光滑, 柔软似腊肠; 5 型为软团状; 6 型为糊状便; 7 型为水样便。

表 1 临床症状积分标准

分值	排便间隔时间	排便困难/费力	排便下坠/不尽感	腹胀	大便性状
0	1~2 d	无	无	无	4~7 型
1	3 d	偶尔有	偶尔有	偶尔有	3 型
2	4~5 d	经常有 >25%*	较明显 >25%*	较明显 >25%*	2 型
3	>5 d	每次有 >50%*	非常明显 >50%*	非常明显 >50%*	1 型

注: *指某一程度便秘症状的发生频率占全部观察次数的百分比。

临床疗效标准: 有效率(%) = [(治疗前症状总积分 - 治疗后症状总积分) / 治疗前症状总积分] × 100%。有效率 ≥ 75% 为疗效显著; 50% ~ <75% 为疗效较好; 25% ~ <50% 为疗效一般; <25% 为疗效差; 总有效率(%) = [(疗效显著例数 + 疗效较好例数 + 疗效一般例数) / 总例数] × 100%。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行统计学分析, 符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用两样本 t 检验; 计数资料用百分率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 两组治疗前后临床症状总积分

治疗前和治疗 4 周时两组临床症状总积分差异

无统计学意义 ($P>0.05$), 而治疗 8 周时试验组临床症状总积分低于对照组 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 两组治疗前后便秘临床症状总积分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周
对照组	82	10.2 ± 2.5	4.6 ± 1.7	4.9 ± 1.7
试验组	73	10.4 ± 2.7	4.4 ± 1.5	2.4 ± 1.1
<i>t</i> 值		0.288	0.987	10.641
<i>P</i> 值		0.736	0.359	0.001

2.2 两组治疗后临床总有效率

治疗 4 周时两组临床总有效率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 而治疗 8 周时试验组临床总有效率高于对照组 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组治疗 4 周和 8 周时临床总有效率比较 [例 (%)]

组别例数	例数	临床总有效率	
		治疗 4 周	治疗 8 周
对照组	82	71 (87)	66 (80)
试验组	73	65 (89)	69 (95)
χ^2 值		0.217	6.767
<i>P</i> 值		0.807	0.015

4. 讨论

排便依靠腹部力量和盆底肌的松弛来进行, 如果盆底肌收缩异常和 / 或直肠压力不足就会引起 OOC。目前 OOC 治疗手段多样, 包括药物和非药物干预, 药物中复方聚乙二醇 4000 电解质散剂作为聚乙二醇 4000 与电解质的复方制剂, 属于容积性泻剂和润肠剂, 是便秘患儿的一线治疗药物, 但单独使用疗程长, 易产生依赖、耐药; 非药物治疗中, 存在对患儿和家长的的教育、心理行为治疗执行困难且依从性差, 很多患儿偏食挑食使饮食治疗难以实行, 对学习成绩的过度重视导致体育运动少, 自行灌肠操作难度大且仅能暂时帮助通便, 手术治疗创伤大等缺点, 而生物反馈疗法不存在这些缺点。

生物反馈治疗是一种行为疗法, 利用各种技术以视听觉的形式显示体内某些生理活动, 通过指导和自我训练有意识地控制这些生理活动, 达到阻止某种病理过程、促进机能恢复的目的。生物反馈治疗强调人的主观能动性, 通过反复训练逐渐缓解腹部和盆底肌的矛盾收缩, 恢复正确的排便动作, 尽力做到协调顺畅排便, 同时也可使下丘脑和大脑皮质局部神经和体液发生改变, 形成新的反馈通路, 改善肠道功能及心理状态。由上可见生物反馈治疗与 OOC 的发病机制更吻合, 更适于治疗 OOC。2013 年美国胃肠病协会、2019 年中国慢性便秘专家共识意见均提出生物反馈是 OOC 的首选治疗方法。

数年来国内外多采用传统的固定式生物反馈模式, 患者可能因训练参数过大而放弃治疗, 或因训练参数过小达不到治疗作用。早在 2008 年 Rao 就提

出生物反馈治疗应遵循个体化原则, 自适应式生物反馈疗法就是一种个体化的治疗模式, 郭怡怡等对 88 例 OOC 患者的研究发现应用自适应式生物反馈治疗 OOC 疗效优于固定式生物反馈。本研究中还发现这种个体化治疗模式每次训练均可使患儿获得成功感, 提高了依从性, 有助于提升疗效。

本研究显示, 治疗 4 周时试验组临床症状总积分、临床总有效率与对照组比较差异均无统计学意义, 而治疗 8 周时差异均有统计学意义, 提示儿童 OOC 采用自适应式生物反馈疗法联合口服复方聚乙二醇 4000 电解质散治疗 8 周比单纯口服复方聚乙二醇 4000 电解质散 8 周效果更好, 即在口服复方聚乙二醇 4000 电解质散的基础上加用自适应式生物反馈疗法且坚持足够的疗程能明显提高疗效。另外也发现试验组治疗 8 周比治疗 4 周临床症状总积分进一步减少, 临床总有效率进一步提高, 而对照组则相反, 说明随着疗程的延长自适应式生物反馈疗法联合口服复方聚乙二醇 4000 电解质散治疗儿童 OOC 疗效会进一步提高和持久稳定, 这与成人类似研究结果一致, 更加充分说明自适应式生物反馈疗法的作用及良好效果, 可有效避免疾病复发和治疗失败。对照组临床总有效率下降考虑可能与部分患儿对复方聚乙二醇 4000 电解质散逐渐产生耐药性有关。

本研究中, 少数口服复方聚乙二醇 4000 电解质散的患儿出现并发症和不良反应, 包括脱水、电解质紊乱、恶心、呕吐、腹部不适等, 而采用自适应式生物反馈疗法的患儿均未出现肠出血、穿孔、感染等创伤和不良反应, 提示自适应式生物反馈疗法对儿童来说不易加重机体负担, 比较安全, 且操作简便, 可门诊随治随走; 另外目前的生物反馈治疗系统将压力信号设计成两个卡通形象, 比过去单一枯燥的压力曲线更能增加患儿的兴趣, 提高其依从性, 可见自适应式生物反馈疗法适用于儿童群体, 值得推广应用。但是本研究中试验组少数患儿因无法配合和坚持治疗而退出研究, 这也提示生物反馈疗法不仅需患儿有一定的理解力和良好的配合度, 而且需能坚持足够的疗程, 年龄较小的患儿难以配合, 个别患儿较难坚持, 这体现出生物反馈疗法应用于儿童的局限性所在, 可随着科学技术的发展进步和我们的不断努力, 相信会克服这些局限性而出现适用于小年龄儿童、短程可取得良好效果的生物反馈疗法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献 (略)

文章来源: 《中国当代儿科杂志》2022 年 24 卷 4 期

近红外光谱技术监测硫酸镁注射液对重症手足口病心肺衰竭患儿脑氧合水平的影响

李 鹏 宋春兰 成怡冰 崔亚杰 朱 琳 李利平

【摘要】目的：探索通过近红外光谱技术（NIRS）监测脑血氧代谢变化来研究硫酸镁注射液（ $MgSO_4$ ）用于治疗重症手足口病（HFMD）心肺衰竭患儿的作用。**方法：**伴心肺衰竭症状的46例重症HFMD患儿分为硫酸镁注射液治疗组（硫酸镁组）和基础治疗组（对照组），每组23例，比较两组治疗后局部脑组织氧饱和度（ $rScO_2$ ）水平，同步监测血乳酸、上腔静脉血氧饱和度（ $ScvO_2$ ）及振幅整合脑电图（aEEG）等指标，分析其变化规律。**结果：**治疗后两组患儿异常脑电活动均较治疗前有所改善，硫酸镁组aEEG恢复正常率高于对照组（ $\chi^2=4.358$ ， $P=0.037$ ）。入院后72h、96h对照组 $rScO_2$ 明显低于硫酸镁组（ $t=-2.898$ 、 -2.940 ，均 $P<0.05$ ），入院后24h、48h、72h硫酸镁组乳酸较对照组下降明显（ $t=-2.432$ 、 -5.291 、 -3.019 ，均 $P<0.05$ ），入院后48h、72h、96h硫酸镁组 $ScvO_2$ 较对照组升高明显（ $t=5.232$ 、 4.916 、 5.128 ，均 $P<0.05$ ）。两组患儿 $rScO_2$ 与乳酸水平在各时间点均无统计学相关性（ $r=-0.12$ 、 -0.19 、 -0.10 、 -0.0 、 0 、 -0.239 、 -0.20 ， $P>0.05$ ）； $rScO_2$ 与 $ScvO_2$ 在72h、96h及120h中均呈正相关（ $r=0.794$ 、 0.800 、 0.843 ，均 $P<0.05$ ）。治疗的有效性显示硫酸镁组总有效率显著高于对照组（ $\chi^2=6.542$ ， $P<0.05$ ）。硫酸镁组住院时间〔 12.78 ± 2.09 〕d明显低于对照组〔 14.04 ± 2.12 〕d（ $P<0.05$ ）。**结论：**对于重症HFMD患儿早期应用硫酸镁注射液可更快改善脑组织缺氧状况，对脑功能的起到保护作用；NIRS有助于辅助判断病情变化。

【关键词】手足口病；硫酸镁注射液；近红外光谱技术；脑组织血氧饱和度

手足口病（hand-foot-mouth disease, HFMD）是由柯萨奇A16及EV71型等肠道病毒所致，常见于学龄前儿童，重症HFMD患儿可出现中枢神经系统受累等并发症^[1-4]。HFMD脑炎早期可表现为脑组织水肿、神经细胞变性坏死、炎性细胞浸润等；中枢神经系统受到病毒侵犯后，会造成颅内压增高和机体的应激反应，再加上交感神经的抑制中枢遭到破坏，会导致交感神经处于过度兴奋状态，启动了细胞因子的瀑布式反应，体内产生收缩血管介质，导致血管收缩，体循环阻力增加，进而影响左心室的血液排出，造成肺组织淤血，最终的结果是出现肺水肿和肺出血^[5]；以上可能导致脑血流及脑氧合发生什么样的变化目前尚属于未知。

镁离子可以解除缺血局部的血管痉挛，防止软脑膜微血管系统的破裂，增加局部脑血流到达缺血脑区，从而改善脑组织的缺血状态。目前近红外光谱技术（NIRS）在临床中监测局部脑组织氧饱和度（regional cerebral oxygen saturation,

$rScO_2$ ）得到广泛的使用，但是该技术用于监测重症HFMD患儿的脑组织氧合情况未见报道。本研究采用NIRS监测前额叶局部脑组织氧饱和度，再结合振幅整合脑电图（aEEG）检查结果，观察研究应用硫酸镁注射液后重症手足口病心肺衰竭患儿脑组织氧合的变化，并对相关影响因素进行分析。

1. 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 选取2015年3月-2018年3月在我院治疗的46例重症HFMD伴心肺衰竭患儿为研究对象。患儿均符合《手足口病诊疗指南（2010年版）》中重症HFMD诊断标准^[2]：（1）持续高热，体温高于 $39^\circ C$ ；（2）伴神经系统表现；（3）呼吸异常；（4）循环功能障碍；（5）外周血白细胞计数升高（ $\geq 15 \times 10^9/L$ ），并除外其他感染因素；（6）血糖升高（ $> 8.3 mmol/L$ ）；（7）血乳酸升高（ $\geq 2.0 mmol/L$ ）。

入组标准：符合重症HFMD诊断标准患儿，伴心肺衰竭症状：面色苍灰、皮肤花纹、四肢发凉，指（趾）发绀；出冷汗；毛细血管再充盈时间延长。心率增快或减慢，脉搏浅速或减弱甚至消失；血压升高或下降。

排除标准：（1）伴有其他严重疾病；（2）研究者认为不宜参加本试验；（3）家属对治疗方案提

作者简介：李鹏，硕士，副主任医师，河南省儿童医院南院区急诊医学科副主任，河南省医学儿科学分会第一届感染学组委员

2. 通讯作者，宋春兰，Email: 13526867323@163.com

基金项目：河南省医学科技攻关计划（201602343，201702326，LHGJ20190920）

出异议者。

1.1.2 此 46 例患儿随机分为硫酸镁注射液治疗组（硫酸镁组）和基础治疗组（对照组），每组 23 例。所选取患儿均已获得家长知情同意，并获伦理委员会审批通过（伦理审批号：2019-k-003）。

1.2 治疗方法

根据《手足口病诊疗指南（2010 年版）》治疗方案，入组对象依据病情予抗病毒、退热、机械通气等对症支持作为基础治疗。硫酸镁组在基础治疗上，给予 25% 硫酸镁注射液（国药集团荣生制药有限公司，国药准字：H20043974，规格：10mL：2.5g/支）40mg/（kg·d），加入 5% 葡萄糖注射液，控制硫酸镁浓度为 2.5g/L，静脉用药 2-3h，1 次/d，疗程 5d。

1.3 观察指标

1.3.1 所有 HFMD 患儿入组后，颈内静脉放置双腔导管持续监测中心静脉压。桡静脉采血 0.5ml 后应用 GEMpremier 3000 分析仪（威士达医疗设备有限公司）行血乳酸、中心静脉血氧饱和度（central venous oxygen saturation, ScvO₂）测定。应用 TSAH-100 型近红外光组织血氧无创检测仪（合肥安恒光电）监测脑组织血氧饱和度指标，对循环、呼吸功能不稳定的 HFMD 患儿，通过使用血管活性药物、呼吸机辅助通气等进行人工干预纠正后进行监测。以上指标分别在入院后 1h、24h、48h、72h、96h、120h 进行测定。

1.3.2 应用 Nicolet Monitor 脑功能监护仪（美国尼高力）进行 aEEG 监测，根据患儿实际年龄状况设置导电极，患儿年龄 < 3 岁时，导电极 8 电极：Fp1、Fp2、C3、C4、O1、O2、T3、T4。患儿年龄 > 3 岁时，导电极 16 电极：Fp1、Fp2、F1、F2、P1、P2、C3、C4、O1、O2、T3、T4、T5、T6、F7、F8。对患儿清醒和睡眠状态下的脑电图进行监测，扫描时间均 > 4h，相关参数设置为：时间常数为 0.3s，高频率波功率为 35Hz。

参照《临床脑电图学》标准，正常：脑电图中后头部 α 节律规律，存在少量低中波幅 θ 波；轻度异常：节律慢化，α 波为背景节律，夹杂大量低中波幅 θ 波，少量 δ 波；中度异常：基本节律慢化，α 波节律减弱甚至消失，低中波幅 θ 波、δ 波占 50%，头后部呈现为阵发性中高波幅；重度异常：广泛性异常，高波幅 θ 波、δ 波为基本节律，存在弥散性异常，存在棘波、尖波等。

1.4 临床疗效判定标准

痊愈：心率、血压及呼吸等各项生命体征稳定，体温正常，精神状态好，无肢体运动障碍等症状，aEEG、rScO₂、ScvO₂、乳酸恢复正常。好转：生命体征趋于稳定，精神状态好转，肢体运动障碍等症状好转；辅助检查中 aEEG、rScO₂、ScvO₂、乳酸好转。无效：死亡。

1.5 统计学方法

所采集的数据处理应用 SPSS 16.0 软件进行。计量资料成正态分布的用均数 ± 标准差表示，组间应用 *t* 检验，非正态分布的计量资料比较采用秩和检验；定性资料采用率或百分比（%）表示，组间应用 χ^2 检验，两个变量的相关性分析采用 Perason 直线相关性分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 一般情况

共纳入 46 例重症 HFMD 心肺功能衰竭患儿，其中男 22 例、女 24 例，年龄为（2.03 ± 0.79）岁，入院时处于病程 1 ~ 3d，其中对照组死亡 3 例，其中 2 例入院后 24h 内死亡，1 例 29h 死亡，均死于失代偿性休克、肺出血；硫酸镁组死亡 1 例，死于入院后 10h，死于失代偿性休克、肺出血。两组患儿在年龄、性别、病程等方面无统计学差异（*P* > 0.05）。（见表 1）

表 1 两组重症 HFMD 患儿的一般情况比较

项目	对照组 (n=23)	硫酸镁组 (n=23)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别 (例)				
男性	12	10	1.624	0.203
女性	11	13		
年龄 (岁)	2.07 ± 0.86	2.04 ± 0.59	0.119	0.906
病程 (d)	1.78 ± 0.59	1.90 ± 0.52	-0.734	0.467

2.2 治疗后异常 aEEG 恢复情况

治疗前两组 HFMD 患儿中，对照组存在 aEEG 异常 19 例，其中轻度异常 2 例，中度异常 6 例，重度异常 11 例；硫酸镁组 aEEG 异常 20 例，其中轻度异常 1 例，中度异常 9 例，重度异常 10 例，两组患儿在 aEEG 异常程度的轻、中、重方面无统计学差异（*P* > 0.05）。治疗后，两组患儿异常脑电活动均较治疗前有所改善，对照组 aEEG 恢复正常 8 例，硫酸镁组 aEEG 恢复正常 15 例，硫酸镁组 aEEG 恢复正常率高于对照组（ $\chi^2=4.358$ ，*P*=0.037）。

2.3 rScO₂、乳酸、ScvO₂ 的动态变化

在入院后 72h、96h 对照组 rScO₂ 明显低于硫酸镁组，入院后 24h、48h、72h 硫酸镁组乳酸较对照组下降明显，入院后 48h、72h、96h 硫酸镁组 ScvO₂ 较对照组升高明显（均 *P* < 0.05）。（见表 2-4）

表2 两组 HFMD 患儿 rScO₂ 的动态变化 ($\bar{x} \pm s$, %)

组别	例数	1h	24h	48h	72h	96h	120h
对照组	23	59.82 ± 0.98	53.00 ± 1.83	54.00 ± 1.70	57.91 ± 0.99	58.39 ± 1.07	60.82 ± 4.68
硫酸镁组	23	59.68 ± 1.17	53.26 ± 1.91	55.04 ± 1.82	59.47 ± 2.39	61.73 ± 5.35	61.87 ± 5.49
<i>t</i> 值		0.448	-0.472	-2.006	-2.898	-2.940	-0.693
<i>P</i> 值		0.656	0.639	0.052	0.006	0.005	0.492

表3 两组 HFMD 患儿乳酸的动态变化 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	例数	1h	24h	48h	72h	96h	120h
对照组	23	5.31 ± 1.25	4.51 ± 0.93	3.72 ± 0.66	3.10 ± 0.53	2.38 ± 0.65	2.37 ± 0.49
硫酸镁组	23	5.11 ± 1.55	3.83 ± 0.98	2.80 ± 0.50	2.66 ± 0.46	2.43 ± 0.39	2.17 ± 0.25
<i>t</i> 值		0.470	2.432	5.291	3.019	-3.02	1.785
<i>P</i> 值		0.640	0.019	0.000	0.040	0.764	0.081

表4 两组 HFMD 患儿 ScvO₂ 的动态变化 ($\bar{x} \pm s$, %)

组别	例数	1h	24h	48h	72h	96h	120h
对照组	23	88.96 ± 1.19	89.39 ± 0.99	90.00 ± 1.00	90.69 ± 1.06	91.21 ± 0.998	92.86 ± 1.14
硫酸镁组	23	88.83 ± 1.49	89.13 ± 1.25	91.86 ± 1.39	92.69 ± 1.63	93.26 ± 1.63	93.56 ± 1.53
<i>t</i> 值		0.328	0.784	-5.232	-4.916	-5.128	-1.747
<i>P</i> 值		0.745	0.438	0.000	0.000	0.000	0.088

2.4 rScO₂ 与氧代谢相关指标的相关性分析

两组患儿 rScO₂ 与血乳酸水平在各时间点均无统计学相关性 ($r = -0.12, -0.19, -0.10, -0.16, -0.239$ 和 -0.20 , 均 $P > 0.05$) ; rScO₂ 与 ScvO₂ 在 72h、96h 及 120h 中均有相关性, 且呈正相关 ($r = 0.794, 0.800, 0.843$, 均 $P < 0.05$) 。

2.5 临床疗效及转归治疗结果

两组 HFMD 患儿治疗的有效性显示硫酸镁组总有效率显著高于对照组 ($\chi^2 = 6.542, P < 0.05$) 后, 其中对照组有 3 例死亡, 2 例留有肢体无力的并发症, 1 例留有咳嗽无力的并发症; 硫酸镁组 1 例死亡, 2 例留有肢体无力的并发症。硫酸镁组住院时间 [(12.78 ± 2.09)d] 明显低于对照组 [(14.04 ± 2.12)d], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。出院 1 月后电话随访留有并发症的患儿, 肢体肌力及咳嗽力度均恢复正常 (见表 5)。

表5 两组重症 HFMD 患儿临床疗效对比 [例 (%)]

组别	例数	痊愈	好转	无效
对照组	23	17 (73.92)	3 (13.04)	3 (13.04)
硫酸镁组	23	20 (86.95)	2 (8.70)	1 (4.35)
χ^2 值	-		6.542	
<i>P</i> 值	-		0.038	

3. 讨论

重症 HFMD 患儿可出现神经系统受累及心肺功能衰竭等严重并发症。Mg²⁺ 是天然的脑保护因子, 也是目前综合性评价前景较好的神经元保护剂。Mg²⁺ 对神经系统能够起到保护作用的可能机理为: Mg²⁺ 是 Ca²⁺ 的天然拮抗剂, 能够阻断由于 Ca²⁺ 所引发的血管平滑肌痉挛, 改善脑部受损所造成的缺血和缺氧症状,

对于 NMDA 受体而言, Mg²⁺ 是其非竞争性的拮抗剂, 可减少钙内流, 主要通过抑制 NMDA 受体的离子通道来实现, 最终达到减少 Ca²⁺ 对细胞损伤的目的, 抑制其神经毒性作用。脑组织的代谢仅需要糖及氧气, 因此对脑组织的血供及氧合状态监测具有重要意义。应用硫酸镁注射液治疗后是否可能影响重症 HFMD 患儿脑血流及脑氧合发生变化目前尚属于未知。

NIRS 可方便获取 rScO₂, 以及脑组织血红蛋白浓度的变化量等数据, 具有无创、直观、实时性的优点, 且在低体温、停循环时依然可以正常工作, 对脑组织氧的供需平衡情况可很好的反映出来, 其已在医学监护中广受关注。有研究表明, rScO₂ 与患者的身高、体重、头围、性别、血压、心率、血红蛋白浓度等指标大多数情况下无统计学相关性, 反映脑氧代谢情况的指标主要为动脉血乳酸和 ScvO₂。本次研究中同步记录了重症 HFMD 患儿血气分析中的乳酸以及 ScvO₂ 等反映脑氧消耗代谢的指标。通过 NIRS 测量 rScO₂ 监测重症 HFMD 脑氧状况的变化, 分析 rScO₂ 与供氧和氧代谢相关的指标之间关系, 评估硫酸镁注射液对重症 HFMD 患儿脑血流及脑氧合的影响。

本次研究发现血乳酸水平与 rScO₂ 之间无统计学相关性, 与前期研究显示动态测定乳酸清除率可以反映组织的灌注和代谢情况, 单次乳酸结果不能正确标志组织低灌注情况相符。rScO₂ 主要反映局部组织混合静脉的血氧饱和度, 其值降低表明氧供减少或组织需氧量增加。ScvO₂ 反映的是脑及上半身的氧代谢情况。本次研究发现在 48h 内 rScO₂ 与 ScvO₂ 两者之间无统计学相关性, 在后期 72h、

96h、120h 内 $rScO_2$ 与 $ScvO_2$ 两者之间有统计学相关性意义, 因此 48h 之内的 $ScvO_2$ 不能反应脑组织缺氧情况。本研究发现 72h、96h 重症 HFMD 患儿对照组 $rScO_2$ 明显低于硫酸镁组, 24h、48h、72h 硫酸镁组乳酸较对照组下降明显, 48h、72h、96h 硫酸镁组 $ScvO_2$ 较对照组升高明显, 可以说明硫酸镁注射液在治疗 2-4d 时可以有效改善组织器官灌注不足、氧代谢障碍。硫酸镁组患儿 $rScO_2$ 平均值由入院 24h 的 53.26% 缓慢升高至 120h 的 61.87%, 至第 120 小时, 两组间 $rScO_2$ 的差异无统计学意义, 可表示重症 HFMD 患儿在脑氧代谢受影响, 纠正后大约需要经 5d 左右脑氧供需逐渐趋于恢复正常水平, 以上说明早期应用硫酸镁注射液可有效改善重症 HFMD 患儿脑血流及脑氧合。

有研究表明, aEEG 可早期发现神经损伤及脑功能异常, 是早期准确预测脑损伤的指标, 该研究中 46 例重症 HFMD 患儿中, 84.78% 患儿存在不同程度

的 aEEG 异常, 两组患儿异常脑电活动均较治疗前有所改善, 硫酸镁组 aEEG 恢复正常率优于对照组, 提示硫酸镁注射液辅助治疗对重症 HFMD 脑功能的保护作用。

综上所述, 对于重症 HFMD 患儿早期应用硫酸镁注射液可更快改善脑组织缺氧状况, 对脑功能的起到保护作用。应用 NIRS 监测重症 HFMD 患儿脑组织氧饱和度, 有助于辅助判断病情变化, 且具有很好的临床适用性, 主要表现在现场即可操作、无创伤损害、方便快捷、使用及维护费用低、对象实用性广泛等优点; 但本研究样本数量少, 且为单中心的研究, 尚需进行更大样本的多中心研究以获得更可靠的结论。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献 (略)

文章来源: 《中华生物医学工程杂志》2022 年第 3 期

Menkes 病的临床、生化、影像及基因特点

乔平云 郑璇 陈琬 徐凯丽 殷小静 聂磊 王亚丽 吕楠 陈国洪 杨艳玲

【摘要】目的: 探讨 Menkes 病的临床特征、影像学表现及基因突变特点。**方法:** 分析 7 例 2016 年-2021 年因“发育落后、癫痫发作”就诊于郑州大学附属儿童医院, 经血清铜蓝蛋白测定、脑磁共振成像、基因检测确诊为 Menkes 病的男童。**结果:** 7 例患儿于 2~6 个月龄起病, 智力运动落后, 头发稀疏卷曲, 皮肤白, 肌张力低下, 毛发面容异常, 5 例伴有抽搐。2 例患儿喂养困难, 瘫软无力, 合并骨折及佝偻病改变。7 例患儿血清铜蓝蛋白显著降低, 红细胞及血红蛋白降低, 血乳酸升高。头颅 MRA 可见特异性的血管走行迂曲, 并存在分支稀疏, 头颅 MRI 示硬膜下积液、脑白质髓鞘发育落后、颅内出血、基底节区及胼胝体异常信号、脑萎缩外, 尚有皮层软化坏死、含铁血黄素沉积等。2 例患儿自发骨折, 1 例患儿有明显的佝偻病样骨病。7 例患儿均检出了 ATP7A 基因突变, 其中 5 个为未报道的新突变。**结论:** 本研究 7 例患儿经临床、生化、影像及基因检查确诊为 Menkes 病, 发现了 ATP7A 基因 5 个新的突变, 指导患者家族的遗传咨询和产前诊断, 丰富了 Menkes 病致病基因突变谱。在国内首次报道了 Menkes 合并骨折的病例。

【关键词】 Menkes 病; 血管迂曲; ATP7A 基因; 骨折

Menkes 病 (OMIM#309400) 是一种严重的 X 连锁遗传代谢病, 为罕见病, 由于 ATP7A 基因 (NM_000052) 突变导致的神经系统退行性疾病, 临床表现主要包括特征性卷发、进行性神经系统变性

和结缔组织异常^[1, 2]。据 Verrotti 等报道, 活产婴儿中 Menkes 病发病率约为 1/30 万^[3], 死亡率高, 若无治疗, 大多数患者在 3 岁前死亡。本病早期诊断困难, 由于症状缺乏特异性, 容易被延误诊断。本研究对我院 2016-2021 年确诊的 7 例 Menkes 病进行了临床、影像、生化代谢及基因研究, 以期提高对 Menkes 病的诊断和治疗的认识。

作者简介: 1. 乔平云, 硕士, 河南省儿童医院东三街院区神经内科主治医师, 河南省医学会抗癫痫分会第一届癫痫共患病学组委员

2. 通讯作者, 杨艳玲, Email: organic.acid@vip.126.com

1. 对象与方法:

1.1 研究对象:

7例男婴于2016–2021年因“智力运动落后、癫痫发作”就诊于郑州大学附属儿童医院,经生化代谢及基因分析确诊为Menkes病。本研究征得患儿家属知情同意及医院伦理委员会审查批准。

1.2 研究方法

1.2.1 临床调查:分析病史、家族史、生长发育及体格检查资料,评估智力运动发育情况。

1.2.2 实验室检查:血液及尿液常规检验、肝肾功心肌酶谱、电解质、血糖、血氨、同型半胱氨酸、血气分析、血清铜蓝蛋白、乳酸、丙酮酸、血氨基酸及酯酰肉碱谱、尿有机酸分析等,并进行24h视频脑电图监测。

1.2.3 影像学检查:经头颅MRI、MRA了解患儿脑发育情况,经X线胸片、四肢关节片了解骨骼发育。

1.2.4 基因分析:在知情同意的前提下,采集患者静脉血,使用血液基因组柱式中量提取试剂盒(康为世纪)提取患儿白细胞基因组DNA,所提取DNA样本用Qubit 2.0型荧光计及0.8%的琼脂糖凝胶电泳对所提供的DNA样本进行质检,合格后采用IDT公司xGen® Exome Research Panel v1.0捕获探针与gDNA文库序列进行液体杂交,将目标区域DNA片段进行富集,构建全外显子文库,应用illumina公司NovaSeq 6000系列测序仪进行高通量测序(PE150)。使用fastp软件对原始数据进行质控,得到高质量可靠的突变,使用变异注释软件对检测到的高质量变异进行数据库关联注释,使用蛋白结构预测和剪切位点预测软件等对其危害性进行分析,筛选出对蛋白结构可能有害影响的变异。根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)序列变异解释指南对变异位点的致病性进行分析。

对于全外显子分析未能获得基因诊断的患儿,采用多重链接探针扩增技术(MLPA)P104试剂盒进一步检测基因,分析外显子缺失/重复变异,与正常人DNA做对照,数据采用Coffalyser软件分析。

2. 结果

2.1 临床分析

7例患儿均为男婴,于2~5个月龄发病,于4.5个月~1岁龄在我院确诊。表观特点为面容异常、皮肤白、头发稀疏卷曲,全身肌肉松软,肌张力低下,运动严重落后(表1)。5例患儿有癫痫发作,2例喂养困难,2例出现骨折,1例间断呼吸暂停。7例患儿各有明显的表观异常,例1眼距宽、睑裂

外上倾斜;例3母孕期彩超提示胎儿股骨短,右侧顶骨略突出、前额凸出、眼裂窄;例4头型扁平、颅缝重叠、前额窄小、腹股沟疝。5例患儿仅接受了抗癫痫治疗,两例(例4、5)分别于1岁3个月龄及1岁1个月龄时死亡,其余5例均存在严重的智力运动发育迟滞。

表1 7例Menkes病患儿临床表现

病例	1	2	3	4	5	6	7
性别	男	男	男	男	男	男	男
起病年龄	2个月 10天	3个月 10天	3个月	2个月	5个月 15天	3个月	3个月
确诊年龄	5个月	5个月	4.5个月	5个月	7个月	10个月	1岁
以惊厥起病	+	+	+	+	+	-	-
皮肤白	+	+	+	+	+	+	+
面部短胖	-	-	-	-	+	-	-
头发稀,卷曲	+	+	+	+	+	+	+
追视追听	-	-	-	-	-	+	-
竖头独坐	-	-	-	-	-	-	-
肌张力低	+	+	+	+	+	+	+
喂养困难	-	-	+	-	+	-	+
呼吸暂停/衰竭	-	-	-	-	+	-	-
骨折	-	-	+	+	-	-	-

注:“+”提示有此表型,“-”提示没有此表型

2.2 辅助检查

2.2.1 一般检查:7例患儿血氨、同型半胱氨酸、丙酮酸、血氨基酸及酯酰肉碱谱、尿常规、尿有机酸谱等均未见明显异常;血清乳酸均升高,波动在2.9~8.1mmol/L(正常参考范围为0~2.2mmol/L);血红蛋白均降低,波动在77~99g/L(正常参考范围为120~170g/L);红细胞均降低,波动在(2.91~3.05)×10¹²/L(正常参考范围为(3.5~5.5)×10¹²/L);血清铜蓝蛋白显著降低,波动在1~18.98mg/dl(正常参考范围为23~44mg/dl)。

2.2.2 超声检查:例1显示双侧腹股沟斜疝,双肾盂分离,房间隔缺损(连续中断约4.8mm)。例2心脏彩超显示卵圆孔未闭。例7房间隔缺损。

2.2.3 神经电生理检查:3例患儿视频脑电图可见多灶性棘波、尖波、棘慢波发放,1例背景电压明显降低。例7肌电图未见异常。

2.3 脑影像学检查

2.3.1 头颅MRI:6例患儿大脑白质发育落后,4例脑萎缩、硬膜下积液,3例基底节异常,2例颅内出血,双侧大脑半球皮层坏死、含铁血黄素沉积、侧脑室脑白质量减少及胼胝体、脑干异常信号各1例(图1)。

2.3.2 头颅MRA:例1未进行MRA。余6例患儿均显示血管迂曲(图1),以大脑中动脉及椎基底

动脉迂曲为主，其中1例颈内动脉近端迂曲变细，1例大脑前及中动脉分支稀疏。

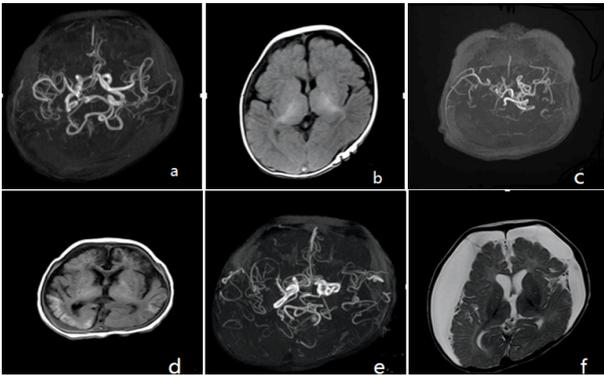


图1 例2 (a、b)、例4 (c、d) 及例5 (e、f) 头颅MRA、MRI结果

a. 例2 (4月龄) 大脑中动脉、椎基底动脉血管迂曲; b. 例2 T1相显示髓鞘发育落后、硬膜下积液。c. 例4 (3月龄) 大脑前、中、后动脉及椎基底动脉血管迂曲、稀疏; d. 例4 T1相显示大脑皮层坏死、脑萎缩、髓鞘发育落后、基底节区异常、含铁血黄素沉积。e. 例5 (6月龄) 椎基底动脉、大脑中动脉及分支血管迂曲; f. 例5 (1岁) T2相显示大脑萎缩、大量硬膜下积液、基底节区异常。

2.4 骨骼X线检查:

2例患儿 (例3、4) 骨骼X线检查发现存在骨折及佝偻病改变 (图2)。



图2 例3四肢骨骼及例4胸部影像学检查结果

a. 例3 (3月龄) 双侧尺骨近段骨折并局部骨膜反应; b. 例3 (3月龄) 双侧股骨近端干骺端增宽、骨小梁紊乱、碎裂、局部透亮度增高, 边缘毛糙, 双侧股骨远端“杯口征”、侧刺形成, 骨质疏松; c. 例4 (2月29天) 胸部X线显示双侧肋骨前端膨大, 部分肋骨可见“飘带征”, 肋骨体分层状改变、骨膜反应, 左侧锁骨局部扭曲、增宽。

3. 讨论

Menkes病的一种罕见的先天性铜代谢异常的疾病, 为ATP7A基因致病变异所致。ATP7A基因位于Xq21.1, 包括23个外显子, 编码由1500个氨基酸组成的跨膜铜离子转运蛋白即MNK酶蛋白^[4]。该蛋白主要表达于血脑屏障、胃肠道及胎盘^[5], 基因突变导致肠粘膜铜吸收障碍, 铜不能转运至细胞间液及血液循环, 导致体内铜缺乏及脑和结缔组织等各种铜依赖酶的功能障碍, 参与中枢神经系统神经递质和神经肽的合成, 引起以神经系统为主的多脏器

损害。如: 酪氨酸酶功能缺陷, 酪氨酸不能代谢转化为多巴胺, 引起神经精神症状, 进而不能转化为黑色素, 毛发皮肤白; 线粒体细胞色素C氧化酶活性缺乏导致能量代谢异常; 多巴胺-β-氧化酶缺陷使单胺类神经介质代谢障碍, 引起神经系统症状; 赖氨酰氧化酶活性降低, 结缔组织的强度降低; 单胺氧化酶功能缺陷引起毛发异常卷曲。

铜缺乏导致体内结合型铜蓝蛋白减少、低铜蓝蛋白血症, 本组7例患儿血清铜蓝蛋白均明显降低, 符合Menkes病诊断。此外, 尚发现乳酸均明显升高, 考虑与铜缺乏导致细胞色素c氧化酶活性下降引起的线粒体能量代谢障碍有关。7例患儿均存在贫血, 血液血红蛋白及红细胞生成减少, 为铜缺乏影响了铁的吸收、运输、利用等。上述经验提示对血清铜蓝蛋白减少、贫血伴有血乳酸升高的患儿, 应考虑到Menkes病的可能。

Menkes病患儿的典型MRA、MRI表现为颅内血管迂曲、脑萎缩、硬膜下积液、脑白质异常、基底节区T2WI及DWI序列高信号等, 其中颅内血管迂曲是Menkes病影像学最为突出的表现之一。本文7例患儿中除例1影像资料丢失外, 均发现颅内血管迂曲, 以颅内大血管病变为主, 与既往报道相符。此外, 尚发现动脉分支稀疏、充盈欠佳, 脑实质坏死、软化、含铁血黄素沉积、侧脑室脑白质量少及脑干细胞毒性水肿, 为本研究新发现。脑实质坏死、软化与颅内动脉血管分支稀疏对应, 可能因赖氨酰氧化酶负责结缔组织的弹性纤维连接、胶原与弹性蛋白合成, 导致血管迂曲、稀疏, 继发脑组织缺血缺氧。

ATP7A基因突变可导致Menkes病、枕角综合征或X-连锁远端脊髓肌萎缩, 迄今研究证明患者Menkes病和枕角综合征可以重叠, 枕角综合征和X-连锁远端脊髓肌萎缩也可以重叠发生。在疾病发展2年后或接受组氨酸铜治疗的长期存活的Menkes病患者会出现枕角, Melanie曾报道ATP7A基因突变患儿存在远端运动神经病变以及枕角和自主神经异常。绝大多数患者Menkes病为男性, 女性罕见, 典型于婴儿早期甚至新生儿期发病, 特征性临床表现包括特殊的面容及头发改变 (面部短胖、头发颜色浅、扭曲、质脆易断)、进行性加重的中枢神经系统退行性变 (神经发育迟滞或倒退及癫痫发作)、结缔组织异常 (血管走行迂曲、肌张力降低、肾及输尿管积水、腹股沟疝等)^[3]。枕角综合征主要表现为结缔组织异常及骨骼改变, 枕骨外生骨疣为其特征性表现。远端脊髓肌萎缩临床以下肢远端无力、远端肌肉萎缩、步态不稳, 足畸形以及腱反射正常、

减弱或消失为主要表现^[11]。本研究7例患儿均有头发卷曲、皮肤白、精神运动落后、肌张力低下,符合Menkes病的特点。此外,两例患儿合并骨折及佝偻病样骨病,伴前额凸出、右侧顶骨略突出、眼裂窄、前额极度窄小、颅缝重叠等,为国内首次报道的新表现异常,应动态观察患儿后期是否出现枕角综合征,本研究中患儿家长不配合。病例4出现进行性肌张力下降,肢体松软无力,吸奶无力,合并肺炎后呼吸衰竭而亡,病例5脑损伤严重,抽搐频繁,渐衰竭而亡,较其他病例脑损伤重,无力明显,抽搐频繁,进展快,遗憾的是未完善肌电图。对Menkes病患者应关注骨病改变、肌力及电生理。

据既往文献报道, Menkes 病最特征的骨骼改变是干骺端骨刺、长骨骨折、wormian 枕骨, 需要与殴打儿童综合征、坏血症、低磷血症相鉴别。本文两例婴儿X线检查显示骨折及“杯口征”、侧刺形成、骨质疏松等佝偻病样改变, 考虑骨折为自发性, 为国内新的Menkes病临床发现。Menkes病患者骨病是由于基质减弱和骨密度减低所致异常基质干细胞发育导致骨形成受损, 碱性磷酸酶活性低, 钙矿化减少, 成骨基因表达降低, 骨质疏松, 引起自发性骨折。对于新生儿期、婴幼儿期非创伤性骨折患儿, 应密切观察毛发、肌张力情况, 注意排除Menkes病, 对确诊的Menkes病患者应关注骨关节情况, 早期诊断, 早期治疗。

基因分析是Menkes病确诊的关键。ATP7A基因包括N端6个铜离子结合结构域、8个疏水跨膜结构域, 以及3个胞质结构域, 包括核苷酸结合结构域、磷酸化结构域、去磷酸化/驱动结构域[18]。本研究中例1 ATP7A基因2-23号外显子缺失, 例5 c.1870-1G>A变异影响8号外显子造成框移突变, 导致ATP7A蛋白铜离子结合结构域MBD6及其以后的所有结构域功能丧失, 例7的c.1129C>T变异使铜离子结合结构域MBD4发生截短, 这些变异对铜离子结合、跨膜、磷酸化都有影响。例2的ATP7A基因13号外显子缺失造成框移突变, 导致A-domain及其以后的结构域功能丧失, 例4的ATP7A基因c.2169_2170insC变异导致疏水跨膜结构域TM2及其以后的结构域功能丧失, 均影响铜离子跨膜及磷酸化。例3的c.4123+1G>C变异导致了疏水跨膜结构域TM7及其后结构域破坏, 例6的c.2390T>C变异破坏 α 螺旋, 导致疏水跨膜结构域TM4发生改变,

均对铜离子的跨膜造成影响(见图3)。虽然根据基因变异可以预测其对转录水平及蛋白功能的影响, 但基因型与临床表型之间仍很难建立相关性。本研究中例4、5临床症状及影像均较重, 早期死亡, 病例1、2、6临床及影像均较轻, 基因突变影响与临床并不匹配。Moller曾报道缺失3-23号外显子的典型Menkes病患者存活至18岁, 说明基因突变致病机制的不规则性。本研究中例1缺失2-23号外显子, 影像改变较轻, 临床无抽搐发作, 现在3岁2月龄, 需继续追踪随访。目前国内外尚无骨骼改变的相关基因型及表型分析, 本研究中骨骼改变为移码突变及剪切位点突变, 但因病例数少, 其相关性需要进一步收集病例进行总结分析。携带相同基因突变的家族间和家族内亦存在临床异质性, 提示基因突变影响的功能域不能完全解释临床症状, 可能存在其他遗传、环境因素或其他未知的代偿机制, 需要进一步研究。

Menkes病治疗困难, 预后不良, 多在婴幼儿期死亡。国外一些研究证明, 在生后2个月内皮下注射组氨酸铜可以缓解症状, 注射的铜可以通过未成熟的血脑屏障输送至神经元, 改善神经系统的预后。然而, 另有研究表明, 皮下注射组氨酸铜不能运输至高尔基体, 而赖氨酰氧化酶在高尔基体与铜结合发挥功能, 故不能提高赖氨酰氧化酶的活性。基因治疗未来可期, 在模型小鼠侧脑室注射高剂量的rAAV9-rsATP7A联合肌肉注射组氨酸铜, 长期生存率达53.3%, 目前尚未进行人类临床试验, 需要进一步证实其安全性及有效性。目前, 以对症治疗为主, 如抗癫痫治疗, 主要包括丙戊酸钠、卡马西平、左乙拉西坦、促肾上腺皮质激素等。本文的5例患儿除抗癫痫治疗外, 均未给予组氨酸铜及基因治疗。

综上, 本研究报道了7例经典型Menkes病, 发现了5个ATP7A基因新的致病突变, 丰富了ATP7A基因谱, 并发现了新的临床表型及骨骼、头颅影像学改变。Menkes病患者ATP7A基因型与临床表型之间无明显相关性, 通过基因突变不易预测对转录水平的影响。本研究进一步研究了Menkes病的特点, 有助于提升临床医师的识别能力, 争取早诊断、早治疗、早干预。明确的基因诊断是遗传咨询、产前咨询及胎儿诊断的基础, 通过三级预防以减轻家庭和社会的负担。

参考文献(略)

文章来源:《重庆医科大学学报》2022年第3期

儿科 ICU 护士仪器设备报警疲劳风险的预测模型建立

刘巧红 王洁 段永珂 周会月 祁睿华

【摘要】目的：探讨儿科 ICU 护士仪器设备报警疲劳风险的影响因素，并建立预测模型验证其预测效能。**方法：**采用多阶段抽样法，选取 2020 年 10 月—2021 年 3 月河南省 2 所三级儿童专科医院的 225 名 ICU 护士为研究对象。采用自制基线评分量表采集相关基线信息，采用医疗设备报警管理问卷及仪器设备报警疲劳相关量表进行调查，采用 Logistic 回归模型进行预测模型建立，Hosmer-Lemeshow 检验模型拟合效果，采用受试者工作特征曲线（ROC）进行预测价值评估。**结果：**儿科 ICU 护士医疗设备报警管理因素得分为（48.67±4.35）分，医疗设备报警管理阻碍因素得分为（39.67±3.67）分，临床报警疲劳总分为（22.32±2.83）分。多因素分析结果显示，年龄<30岁、工作年限<5年、带病工作、护师及以下职称、倒班、无设置医疗设备警报的习惯、医疗设备管理因素均为儿科 ICU 护士仪器设备报警疲劳的独立危险因素（ $P<0.05$ ），而医疗设备报警管理阻碍因素为儿科 ICU 护士仪器设备报警疲劳的保护因素（ $P<0.05$ ）。本研究最终构建预测模型方程为 $Z=1.567+0.383\times\text{年龄赋值}+0.302\times\text{工作年限赋值}+0.897\times\text{是否带病工作赋值}+0.605\times\text{职称赋值}+0.803\times\text{排班情况赋值}+0.709\times\text{有无设置医疗设备警报的习惯赋值}+0.704\times\text{医疗设备管理因素得分}-0.573\times\text{医疗设备管理阻碍因素得分}$ 。模型 AUC 值为 0.887，灵敏度为 0.891，特异度为 0.843。验证数据结果显示，模型 AUC 值为 0.901，灵敏度为 0.912，特异度为 0.857。**结论：**儿科 ICU 护士存在不同程度的仪器设备报警疲劳，本研究模型可对其仪器设备报警疲劳风险作出可靠预测，提示应对高风险因素给予重点关注，并及时开展措施干预，降低相关不良事件发生风险。

【关键词】儿科；护士；重症监护室；仪器设备报警疲劳；风险预测模型

儿科重症监护室（Intensive Care Unit, ICU）是临床集中收治儿科危重症，如严重中枢神经系统抑制、惊厥、休克、呼吸心跳骤停和呼吸衰竭等危及患儿生命疾病的病房^[1]。近年来，ICU 医疗设备的发展使儿科 ICU 的救治能力提升，但种类不断增加的医疗设备显著增加了护理人员的工作压力。仪器报警是动态监测患者病情并及时提醒护理人员采集措施处理病情的有效方法，但长期暴露于高频率的报警环境中影响护士对仪器报警的敏感性，即报警疲劳^[2]。仪器报警疲劳可导致诸多不良事件发生，如生理指标参数的调整不及时可危及患者生命等，故对儿科 ICU 护士报警疲劳进行评估预测意义重大^[3]。然而现阶段国内尚缺乏儿科 ICU 护士仪器报警疲劳的预测评估模型^[4]。基于此背景，本研究依据国内外文献研究现状并结合临床经验建立儿科 ICU 护士仪器报警疲劳的风险预测模型，以期为后续临床早期预防和干预提供更加便捷的工具和评估方法。

一、对象与方法

（一）研究对象：采用多阶段抽样法选取 2020 年 10 月—2021 年 3 月河南省 2 所三级儿童专科医院的儿科 ICU 护士进行调查，第一阶段为随机抽取职称，根据副主任护师及以上、主管护师、护师、护士比例明确各类职称中所需抽取的总数；第二阶段为整群抽取护士，要求所有符合纳入和排除标准的护士进行问卷调查。总体所需样本量参考公式为 $n=[Z^2\alpha/2(1-P)P/\delta^2]$ ，其中 $Z^2\alpha/2$ 取 1.96，预计报警疲劳发生率 70%，故 $P=0.7$ ， δ 取 0.05，求得所需样本量为 165 名，同时考虑护士不应答和问卷填写质量不符合要求，在考虑纳入及排除标准后最终纳入 300 名儿科 ICU 护士，其中 235 名应答（应答率 78.33%）。经质量评估剔除后，纳入 225 份符合标准，有效率为 95.74%。将 225 名符合纳入排除标准的儿科 ICU 护士，根据临床报警疲劳发生与否分成临床报警疲劳组（ $n=187$ ）和无临床报警疲劳组（ $n=38$ ）。另外于 2021 年 4—5 月选取河南省儿童医院的 ICU 护士用于模型验证，验证组护士同样采取多阶段抽样法确定，具体方法同上。采用下述纳入及排除标准后共 110 名护士符合要求，询问后

作者简介：1. 刘巧红，主管护师，河南省儿童医院外科监护室
2. 通讯作者，王洁，主任医师，河南省儿童医院外科监护室主任

100名应答(应答率90.91%),应答全部有效。纳入标准:(1)具备执业执照的注册护士;(2)ICU工作年限>1年;(3)对本次调查知情同意,且签署书面知情同意书者。排除标准:(1)在ICU进修的护士;(2)休假或处于哺乳期的护士;(3)休假完成返回岗位不足3个月者;(4)因病、事假或外出进修、学习无法参与调查者。本研究已获得郑州大学附属儿童医院伦理委员会批准。

(二)方法(略)

二、结果

1. 儿科ICU护士一般资料:本次调查共纳入225名儿科ICU护士用于模型构建,其中年龄(29.65±3.34)岁;是否带病工作方面,是20名(8.89%),否205名(91.11%);工作年限方面,<5年139名(61.78%),≥5年86名(38.22%);职称方面,副主任护师及以上5名(2.22%),主管护师101名(44.89%),护师88名(39.11%),护士31名(13.78%);婚姻状况方面,已婚175名(77.78%),未婚50名(22.22%);排班情况方面,倒班163名(72.44%),非倒班62名(27.76%);有无设置医疗设备警报的习惯方面,有135名(60.00%),无90名(40.00%);学历方面,大专56名(24.89%),本科142名(63.11%),硕士27名(12.00%);性别方面,男18名(8.00%),女207名(92.00%)。本研究另纳入100名儿科ICU护士进行模型验证,年龄(28.36±2.67)岁;是否带病工作方面,是12名(12.00%),否88名(88.00%);工作年限方面,<5年59名(59.00%),≥5年41名(41.00%);职称方面,副主任护师及以上2名(2.00%),主管护师41名(41.00%),护师32名(32.00%),护士25名(25.00%);婚姻状况方面,已婚76名(76.00%),未婚24名(24.00%);排班情况方面,倒班71名(71.00%),非倒班29名(29.00%);有无设置医疗设备警报的习惯方面,有53名(53.00%),无47名(47.00%);学历方面,大专23名(23.00%),本科65名(65.00%),硕士12名(12.00%);性别方面,男9名(9.00%),女91名(91.00%)。

2. 儿科ICU护士医疗设备报警管理及临床报警疲劳得分情况:见表1(略)。儿科ICU护士医疗设备报警管理因素总得分为(48.67±4.35)分,其中报警参数设置得分(11.91±3.18)分,临床误报警的体验得分为(23.28±4.61)分,设备报警功能的认知得分为(13.48±2.31)分;医疗设备报警管

理阻碍因素总得分为(39.67±3.67)分。临床报警疲劳总得分为(22.32±2.83)分。

3. 儿科ICU护士临床报警疲劳相关因素的单因素分析:两组儿科ICU护士年龄、工作年限、是否带病工作、职称、排班情况和有无设置医疗设备警报的习惯比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2(略)。

4. 儿科ICU护士临床报警疲劳得分与医疗设备报警管理的相关性分析:儿科ICU护士临床报警疲劳总分与报警参数设置($r=0.52, P<0.05$)、临床误报警体验($r=0.49, P<0.05$)、报警功能认知($r=0.61, P<0.05$)、医疗设备报警管理因素总分($r=0.58, P<0.05$)均呈正相关,与医疗设备报警管理阻碍因素总分呈负相关($r=-0.57, P<0.05$)。

5. 儿科ICU护士仪器设备报警疲劳风险的Logistic回归分析:以儿科ICU护士有无临床报警疲劳为因变量(无=0;有=1),以单因素分析有统计学意义的指标(年龄、工作年限、是否带病工作、职称、排班情况和有无设置医疗设备警报的习惯)和医疗设备管理因素总分、医疗设备管理阻碍因素总分作为自变量纳入进行多因素Logistic回归分析,结果显示年龄<30岁、工作年限<5年、带病工作、护师及以下职称、倒班、无设置医疗设备警报的习惯、医疗设备管理因素均为儿科ICU护士仪器设备报警疲劳的独立危险因素($P<0.05$),而医疗设备报警管理阻碍因素为儿科ICU护士仪器设备报警疲劳的保护因素($P<0.05$)。具体见表5。

表3 儿科ICU护士仪器设备报警疲劳风险的Logistic回归分析自变量赋值

自变量	赋值
年龄	≥30岁=0; <30岁=1
工作年限	≥5年=0; <5年=1
是否带病工作	否=0; 是=1
职称	主管护师及以上=0; 护师及以下=1
排班情况	非倒班=0; 倒班=1
有无设置医疗设备警报的习惯	有=0; 无=1
医疗设备管理因素	以原始数值输入
医疗设备管理阻碍因素	以原始数值输入

表4 儿科ICU护士仪器设备报警疲劳风险的Logistic回归分析

变量	β值	SE	Wald χ ² 值	P值	OR值	95% 置信区间
常数项	1.567	0.456	14.657	<0.001	0.009	-
年龄	0.383	0.122	9.867	0.002	1.467	1.155-1.863
工作年限	0.302	0.065	21.735	0.000	1.352	1.191-1.535
是否带病工作	0.897	0.176	25.916	0.000	2.452	1.736-3.463
职称	0.605	0.162	13.992	0.000	1.832	1.334-2.516
排班情况	0.803	0.144	31.071	0.000	2.232	1.683-2.960

变量	β 值	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% 置信区间
有无设置医疗设备报警的习惯	0.709	0.134	28.112	0.000	2.031	1.563~2.639
医疗设备管理因素	0.704	0.045	249.382	0.000	2.021	1.852~2.205
医疗设备管理阻碍因素	-0.573	0.219	6.824	0.009	0.564	0.367~0.867

6. 儿科 ICU 护士报警疲劳风险预测模型构建: 见图 1。根据回归分析结果构建预测模型方程为 $Z=1.567+0.383 \times$ 年龄赋值 $+0.302 \times$ 工作年限赋值 $+0.897 \times$ 是否带病工作赋值 $+0.605 \times$ 职称赋值 $+0.803 \times$ 排班情况赋值 $+0.709 \times$ 有无设置医疗设备报警的习惯赋值 $+0.704 \times$ 医疗设备管理因素得分 $-0.573 \times$ 医疗设备管理阻碍因素得分, 采用 Hosmer-Lemeshow 卡方检验对该模型的拟合程度进行检测, $\chi^2=8.936$, $P=0.620$ 。以预测模型计算出的截断值为检验变量, 以有无发生临床报警疲劳为状态变量绘制 ROC 曲线, 结果显示本模型的 AUC 值为 0.887, 截断值为 8.974, 95% CI 为 0.756~0.942, $P<0.05$ 。见图 1 模型组。当 ROC 曲线的 Youden 指数取最大值 0.734 时, 灵敏度为 0.891, 特异度为 0.843。

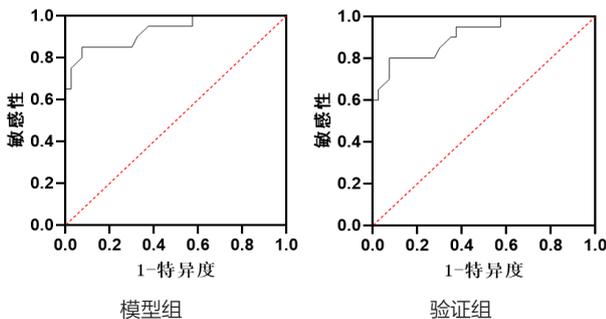


图 1 预测儿科 ICU 护士报警疲劳风险的受试者工作特征曲线

7. 儿科 ICU 护士报警疲劳风险预测模型的数据验证: 选择验证组 100 名儿科 ICU 护士, 以有无发生临床报警疲劳为状态变量, 以模型预测发生临床报警疲劳的风险值为检验变量绘制 ROC 曲线, 结果显示 AUC 值为 0.901, 灵敏度为 0.912, 特异度为 0.857。见图 1 验证组。

三、讨论

儿科 ICU 护士对医疗设备报警情况的管理体验。儿科 ICU 是挽救重症患儿生命的重要场所, 种类繁多的监测仪器是密切监控患儿病情发展的重要辅助手段, 而各种先进仪器的聚集亦使得警报发生更加频繁。本研究结果显示, 儿科 ICU 护士报警设备管理中的报警设备管理因素总得分为 (48.67 ± 4.35) 分; 报警管理阻碍因素总得分为 (39.67 ± 3.67) 分, 提

示受调查者医疗设备整体管理处于中等偏高水平, 与 Christensen 等的研究结果基本一致。推测其原因可能是随着院内整体诊疗水平的提升, 新增多项生命监测仪器以便于更好地为重症患儿提供医疗支持, 但院方在设备报警管理方面尚未形成规范化的流程和相关指南, 故导致现阶段院内仪器报警管理质量仍未达到预期。为加快落实相关问题的改进, 以推动儿科 ICU 护士仪器设备报警管理质量的提升, 院内相关部门应着重从量表相关条目切入, 如医疗设备报警管理因素中得分最高的三项(报警足以提醒医务人员患者存在现有或潜在的危险、临床警报的目的是提醒医务人员、警报设备过多会增加我识别警报源的困难)和医疗设备报警管理阻碍因素中得分最低(我在合理设置仪器报警参数方面存在困难)的条目, 上述条目均可通过完善的流程管理和岗前培训进行纠正, 故院方和科室领导应积极开展相关定期培训, 以促进护士自身技能的提升和相关意识的培养。

儿科 ICU 护士报警疲劳的风险影响因素。报警疲劳是引发 ICU 不良事件的重要因素。本研究结果显示, 儿科 ICU 护士的报警疲劳总得分为 (22.32 ± 2.83) 分, 与 Min 等的研究结果一致, 且疲劳得分在年龄、是否带病工作、工作年限、有无设置医疗设备报警的习惯、排班情况、职称亚组间差异有统计学意义。近年来, 随着院方采用并推行绩效考核制度后, 相关护士自身技能及工作热情得到显著改善, 有效促进了儿科 ICU 报警疲劳水平的改善。年龄亚组结果提示高年资护士报警疲劳水平明显更低, 推测其原因可能为长期的工作中已积累大量的经验, 能够熟练并轻松地处理繁杂的 ICU 护理工作, 而低年资护士在处理事情经验方面存在明显不足, 故院内和科室领导应注重对低年资护士的培养和关心, 以降低相关不良事件的发生风险。是否带病工作亚组结果提示现阶段院内休假制度仍存在不足, 推测其原因可能为儿科 ICU 护士紧缺是现阶段各医院面临的重难点问题, 故科室仍存在休假难的问题, 而不适的身体状况势必会对护士工作心态、状态等产生负面影响。故院方应积极探索护士资源紧缺的问题, 如薪酬、晋升渠道和科学的绩效考核制度等, 进而为改善儿科 ICU 护理资源配置奠定基础。工作年限亚组结果提示高年资护理人员具备更好的工作状态, 考虑其原因可能是长期处于稳定的环境下工作可增加护理人员对相关仪器、科室布置和相关管理流程的熟悉程度, 进而表现为遇到突发事件时可快速地响应, 而不会出现手忙脚乱的情况; 同时工

作年限与年龄呈正比, 随着年龄和工龄的增长护理人员的经验亦随之增加。有无设置医疗设备警报的习惯亚组结果提示规范化的工作习惯对报警疲劳发生意义重大, 推测其原因可能是规范的操作方式是保障相关工作顺利开展的重要方法, 同时规范操作意识和流程是降低护理人员工作量和不良事件发生的重要因素, 故院方和科室应积极做好岗前培训和工作中的定期考核, 并推动完善相关管理流程, 使护理人员工作有据可循。排班情况亚组结果提示合理的排班亦是影响仪器设备报警疲劳的重要因素, 推测其原因可能为儿科 ICU 本就是较为特殊的科室, 患儿病情易突发进展且受患儿身体发育状况影响, 多数工作开展较为困难, 若在夜间工作, 身体的疲惫极易对护理人员注意力产生影响, 并导致不良事件发生, 故院方应积极关注倒班护理人员的工作状态, 寻找其潜在危险因素并积极采取措施进行干预。职称亚组结果提示高年资护士在仪器设备报警疲劳方面具有更低水平, 推测其原因可能为职称往往同工作年限和年龄呈正相关, 此外如具备更高职称者多为科室相关制度和措施制订的参与者, 其自身在相关技能领域多具备过硬的实力, 故表现为具备更高职称者医疗设备报警疲劳水平更低。

儿科 ICU 护士报警疲劳的风险预测模型的建立。本研究结果显示, 医疗设备报警情况的医疗设备管理因素总分及报警管理阻碍因素总分与护理人员各项报警疲劳均存在显著相关性, 提示设备报警管理情况可能是影响护理人员报警疲劳的重要因素。以两者和亚组分析中差异有统计学意义的因素作为自

变量带入多因素 Logistic 回归模型, 结果显示, 有无设置医疗设备警报的习惯、年龄、是否带病工作、医疗设备报警管理因素总分、医疗设备报警管理阻碍因素总分、工作年限、职称是影响儿科 ICU 护士仪器设备报警疲劳的影响因素; 同时构建了风险预测模型, 并采用 Hosmer-Lemeshow 对模型拟合优度进行评价, 结果显示差异无统计学意义, 提示模型的预测结果与实际发生率吻合度较高; 以预测概率做 ROC 曲线, 结果显示 AUC 值为 0.887, 截断值为 8.974, 提示模型的预测效果处于中上水平。此外, 本课题纳入 100 名儿科 ICU 护士对模型进行验证, 结果显示, 模型的灵敏度为 0.912, 特异度为 0.857, 提示本模型具有较好的预测能力。在日常工作中, 当儿科 ICU 护士模型预测值接近 8.974 时提示其可能具有仪器设备报警疲劳风险, 应当从模型中重点因素入手, 给予护士针对性干预措施, 进而有效降低仪器设备疲劳事件的发生。

不足与展望。本研究仍存在不足, 如单因素分析中多考虑护士自身因素, 而未将科室因素(如工作环境、绩效考核是否科学、晋升通道是否科学)等纳入, 故在今后研究中仍需进一步开展大样本、多中心的研究对模型进行完善, 对其稳定性进行佐证。

利益冲突 所有作者均声明无利益冲突

作者贡献声明 试验设计为刘巧红、王洁、段永珂、周会月、祁睿华, 论文撰写、论文修订为刘巧红

参考文献(略)

文章来源:《中华现代护理杂志》2022 年第 28 卷第 19 期

《医疗卫生机构网络安全管理办法》的政策解读

国家发布《医疗卫生机构网络安全管理办法》(以下简称《办法》), 进一步规范了医疗卫生机构网络和数据安全管理、促进“互联网+医疗健康”发展, 加快推动卫生健康行业高质量发展进程。

《办法》明确了各医疗卫生机构网络及数据安全基本原则、管理分工、执行标准、监督及处罚要求, 体现了统筹安全与

发展的总体平衡, 与此前出台的一系列政策法规一脉相承, 为医疗卫生机构指明了网络安全管理的总方向, 主要体现在以下四个方面:

- 一、强调一个周期。
- 二、突出两个要点。
- 三、融合三位一体。
- 四、构建四个体系。

具体政策解读请扫描二维码查看。



儿童肾病综合征患者体内霉酚酸 AUC₁₂ 估算策略的系统综述

吕 萌 周宇雪 张胜男 马姝丽

【摘要】目的：系统综述霉酚酸在儿童肾病综合征患者中 12h 药时曲线下面积 (area under the concentration-time curve from 0 to 12 h, AUC₁₂) 的估算策略，为临床合理使用霉酚酸提供循证医学证据。**方法：**以“霉酚酸”、“肾病综合征”为关键词在中国知网、万方、PubMed、Embase、Web of Science 数据库进行系统文献检索，检索并筛选儿童肾病综合征患者霉酚酸 AUC₁₂ 估算的相关文献，对符合纳入标准的研究进行资料提取和分析。**结果：**最终共纳入 6 篇文献涉及 193 名儿童肾病综合征患者，已经建立的霉酚酸 AUC₁₂ 的估算公式均集中在吗替麦考酚酯及国外人群中，麦考酚酸钠及中国儿童肾病综合征患者中该类研究极度缺乏；单一时间点与霉酚酸 AUC₁₂ 的相关性变异较大，基于给药后 4h 内 3 个采样时间点的建立的模型对 AUC₁₂ 估算推荐较多，但是不同研究使用的霉酚酸浓度测定方法及推荐采血时间点存在差异。**结论：**亟待建立中国儿童肾病患者的霉酚酸 AUC₁₂ 估算公式，并对 AUC₁₂ 的靶值范围进行研究，从而使儿童肾病综合征患者受益。

【关键词】霉酚酸；儿童；肾病综合征；药时曲线下面积

霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA) 是吗替麦考酚酯和麦考酚酸钠的活性代谢产物，常与糖皮质激素以及环孢素或他克莫司联用，治疗器官移植的排斥反应及 III-V 型成人狼疮性肾炎。MPA 是选择性的、非竞争性的次黄嘌呤核苷酸脱氢酶抑制剂，通过阻断鸟嘌呤核苷酸的从头合成，进而抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞增殖，从而发挥免疫抑制作用^[1]。

肾病综合征 (nephrotic syndrome, NS) 是由于肾小球滤过膜通透性改变，从而导致大量蛋白尿、低白蛋白血症、水肿等一系列病理生理改变的临床综合征。糖皮质激素、免疫抑制剂是其主要治疗药物。尽管 MPA 用于儿童患者 NS 治疗属于超说明用药^[2]，然而自从 1998 年报道 MPA 成功治疗 NS 后^[3]，越来越多的研究表明其用于治疗儿童患者 NS 的有效性。最近一项 meta 分析结果表明，在减少 1 年内复发次数和累积激素使用量方面，MPA 相比于其他二线免疫抑制剂（主要包括左旋咪唑、他克莫司和环孢素 A），具有一定优势，且不良反应的发生率并未显著升高^[4]。因此，多部指南已经推荐 MPA 作为 NS 的药物疗法^[5]。

药动学-药效学研究表明，MPA 临床疗效与其 12h 药时曲线下面积 (area under the concentration-time curve from 0 to 12 h, AUC₁₂) 密切相关。然而，肾功能、白蛋白水平以及联合用药等导致 MPA

个体间变异较大，MPA 需要通过治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 计算 AUC₁₂。此外，MPA 谷浓度与其 AUC₁₂ 相关性较差，通过谷浓度去预测 AUC₁₂ 的策略存在较大的误差，通常采用有限采样策略 (limited sampling strategy, LSS) 及群体药动学策略 (population pharmacokinetics) 对 MPA-AUC₁₂ 进行估算。目前，已经有较多的文献对移植患者中 MPA 药动学及 AUC₁₂ 的估算进行系统综述，然而儿童 NS 患者中类似研究较为缺乏。因此，本文对儿童 NS 患者 MPA-AUC₁₂ 估算策略进行系统综述，旨在为临床对使用 MPA 的儿童 NS 患者合理进行 TDM 和估算 AUC₁₂ 提供参考。

1. 资料与方法

1.1 文献检索策略

以“霉酚酸”、“肾病综合征”为关键词在中国知网、万方医学网 2 个中文数据库进行检索。以“mycophenolic acid”、“nephrotic syndrome”为关键词在 PubMed、Embase、Web of Science 数据库进行检索。检索时间自数据库建库至 2021 年 11 月 30 日。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准：1) 年龄 0-18 岁儿童 NS 患者；2) 接受 MPA 治疗，且对 AUC₁₂ 进行计算。排除标准：1) 重复发表的研究 (数据重复的)；2) 非中、英文文献。

1.3 文献筛选和资料提取

明确和统一文献的纳入及排除标准后，由 2 名

作者简介：吕萌，硕士，主管药师，河南省儿童医院药学部，中华医学会儿科学分会临床药理学组青年委员

研究者进行文献筛选,交叉核对纳入的文献,独立提取资料信息,包括第一作者、发表年份、患者国家、最佳模型等。

2. 结果

2.1 文献检索及筛选结果

文献检索共获得中文文献 117 篇,英文文献 234 篇,经过查看题目及摘要筛选排除不相关文献 335 篇,剩余 16 篇文献。排除含重复报道的 AUC₁₂ 估算公式的 10 篇文献,最终纳入 6 篇符合入排标准的文献进行分析。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入的 6 项研究,共涉及 193 名儿童 NS 患者,服用的均为吗替麦考酚酯,未有麦考酚酸钠相关研究。除 1 篇文献指出具体剂型为胶囊或混悬液外,其余均未报道具体剂型。其中 3 篇为回顾性研究,1 篇为前瞻性研究,2 篇未报道研究类型。治疗方案仅有 1 项研究联合环孢素,3 项研究联合使用糖皮质激素。4 项研究采用液相色谱法进行 MPA 血药浓度监测,2 项研究采用酶放大免疫法和均相颗粒增强比浊抑制免疫分析法。具体详见表 1。

表 1 纳入研究的基本信息

第一作者 + 发表年份	国家	研究类型	病例数	年龄(岁)	MPA 剂型	给药方案	合并用药	采样时间点	稳态采样	分析方法	AUC ₁₂ (mg·h/L)
Marcus R. Benz 2019	Germany	/	23 (18 个建模, 5 个验证)	11.9 ± 4.3	吗替麦考酚酯(胶囊或混悬液)	927 ± 209 mg/m ² /day, 每天 2 次	维生素 D 依那普利	0, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12	是	EMIT	59.2 ± 29.3
Joanna Sobiak 2019	Poland	回顾性	31	3-18 ^a	吗替麦考酚酯(未报道具体剂型)	250-1000 mg/day, 每天 2 次	(n=35), 维生素 A 和维生素 E (n=30), 阿法骨化醇 (n=18)	0, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12	是	HPLC	54.43 (9.31-95.88) ^c 49.07 (7.19-94.54) ^c
Satoshi Hibino 2017	Japan	回顾性	32	11.0 (7.1-13.9) ^b	吗替麦考酚酯(骁悉, 未报道具体剂型)	30-40mg/kg/day, 每天 2 次	环孢素 (n=32), 泼尼松龙 (n=16)	0, 1, 2, 3, 4, 6, 8	/	PETINA	44.3 (2.3-54.1) ^b
Joanna Sobiak 2015	Poland	/	24	3-18 ^a	吗替麦考酚酯(未报道具体剂型)	15.5mg/kg/dose, 每天 2 次	/	0, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12	是	HPLC-	50.41 (3.96-95.88) ^c
F. Saint-Marcoux 2011	France	回顾性	60 (45 建模, 15 验证)	10.6 ± 4.6	吗替麦考酚酯(未报道具体剂型)	605 ± 150 mg/m ² /day, 每天 2 次	糖皮质激素	0, 0.67, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12	/	HPLC	/
Wei Zhao 2010	France	前瞻性	23	7.4 ± 3.9	吗替麦考酚酯(骁悉, 未报道具体剂型)	1200mg/m ² /day, 每天 2 次	泼尼松龙	0, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12	是	HPLC	48.37 (31.92-73.67) ^c

注:“/”:文献中未能获得;“a”:范围;“b”:中位数(四分位间距);“c”:中位数(范围);EMIT:酶放大免疫法;HPLC:高效液相色谱法;PETINA:均相颗粒增强比浊抑制免疫分析法;AUC₁₂:12h 药时曲线下面积。

2.3 单时间点浓度与 AUC₁₂ 的关系

3 项研究对不同的时间点浓度与 AUC₁₂ 关系相关性进行了研究, AUC₁₂ 采用梯形法计算。不同时间点浓度与 AUC₁₂ 相关性系数(r^2) 在 0.22 到 0.80 之间,其中谷浓度与 MPA-AUC₁₂ 相关性分别为 0.59、0.45 和 0.80。不同研究报道与 MPA-AUC₁₂ 相关性最强的点是 C₁、C₂ 及 C₀/C₆, 相关性系数分别是 0.77、0.64 及 0.80/0.80。具体见表 2。

2.4 建立的 LSS 采样策略

纳入分析的 6 项研究, 5 项研究建立了 AUC₁₂ 的估算模型。通过相关性系数(r^2)、偏倚和预测准确度对模型的预测能力进行评价。具体见表 3。

其中 2 项研究采用了多元回归分析法(multiple linear regression, MLR) 建立了 LSS 模型, 1 项

研究采用简单的线性回归建立了 LSS 模型。Marcus R. Benz 等将 24 例儿童 NS 患者分为建模组(18 例)和测试组(6 例), 从而建立 LSS 模型并进行模型验证。采用 1 个时间点建立估算模型时, AUC₁₂ 与 C₁ 时间点相关性最强; 采用多个时间点建立估算模型时, C₀, C_{0.5}, C₂ 组合、C₀, C₁, C₂ 组合、C₁, C₄, C₈ 组合及 C₀, C₁, C₂, C₄ 组合拟合效果及预测能力均较好。对 C₀, C₁, C₂ 组合建立的模型进行外部验证, 预测能力最佳($r^2=0.95$, 偏倚为 5.57%, 95%CI 为(-16.4%, 55.2%)), 推荐在临床中使用。Joanna Sobiak 等在 31 例儿童 NS 患者中建立 MPA-AUC₁₂ 估算模型, 结果发现, 当采用 3 个时间点浓度建模时, C₁, C₃, C₆ 组合、C₁, C₂, C₆ 组合、C₀, C₁, C₂ 组合及 C₀, C₁, C₃ 组合建立的估算模型最佳, 但考虑到临床的适用

性, 最终推荐采用 C_0, C_1, C_2 组合及 C_0, C_1, C_3 组合建立的 MPA-AUC₁₂ 估算模型。Satoshi Hibino 等在 32 例儿童 NS 患者中建立了基于 C_2 单点的估算模型 ($r^2=0.64$), 然而并未对模型预测能力进行验证。

另外 2 项研究采用群体药物动力学的方法建立了儿童 NS 患者的 MPA 群体药物动力学模型, 且通过贝叶斯反馈方法进行 AUC₁₂ 计算。Saint-Marcoux 等采用 γ 吸收、一级消除的一室模型建立了 MPA-AUC₁₂ 估算模型, 并对模型进行外部验证。MPA-AUC₁₂ 估算模型的最佳时间点组合为 $C_{0.3}, C_1, C_3$ 组合。Zhao 等采用 NONMEM 软件建立一级吸收及滞后吸收的二室模型建立了 MPA-AUC₁₂ 估算模型, 对模型进行内部验证, 结果表明, AUC₁₂ 估算模型的最佳时间点为 C_0, C_1, C_4 组合。

3. 讨论

吗替麦考酚酯和麦考酚酸钠在体内均代谢为 MPA 发挥作用, 然而其药动学过程存在较大差异。本文通过检索并最终纳入分析的 6 项研究, 使用药物均为吗替麦考酚酯, 因此本文主要对吗替麦考酚酯在儿童 NS 患者的药动学及 AUC₁₂ 估算进行讨论。

吗替麦考酚酯在体内通过羧酸酯酶水解为 MPA, 经门静脉进入肝脏, 经过首过消除后进入体循环。需要注意的是, 肝脏将 MPA 代谢为霉酚酸葡萄糖苷酸 (mycophenolic acid glucuronide, MPAG) 后, 多药耐药蛋白 2、肠道微生物将其转运、分解进入胆汁, 进行肝肠循环。因此, 临床上可以观察到 MPA 的药时曲线会出现第二个波峰, 从而导致单时间点药物浓度与 AUC₁₂ 相关性变异较大 (r^2 为 0.22-0.80), 临床无法使用 C_0 对 MPA-AUC₁₂ 进行估算。

已经上市的吗替麦考酚酯的药品剂型有片剂、分散片、胶囊、干混悬剂、冻干粉针。最新的一项系统评价结果显示, 儿童患者中吗替麦考酚酯的吸收速率常数存在较大的个体间变异 (43.1 - 308.4%), 年龄是其重要影响因素, 但是剂型对吸收的影响仍需要进一步研究。本研究纳入文献中仅有 1 篇指出了吗替麦考酚酯的药品剂型为胶囊或混悬液, 且未报道药动学参数, 因此剂型因素对儿童 NS 患者中吗替麦考酚酯药动学影响仍需要进一步研究。

梯形法是一种简单的计算 AUC₁₂ 的方法, 然而采用梯形法测定一个完整的 12h 给药间隔内的 AUC 需要较多的采血点, 对于儿童患者来说不符合伦理。且儿童 NS 患者往往在院外使用 MPA, 过多的时间点采血会使患者依从性变差, 给临床诊疗带来较大的困难。此外, LSS 及群体药物动力学模型策略已经越来越广泛的应用于 AUC₁₂ 的估算。纳入分析的 5 项研究均采用了多点采血 (7-9 个时间点), 4 篇研究采用了梯形法计算真实的 AUC₁₂, 另外 1 篇研究采用群体药物动力学模型策略计算 AUC₁₂。在 AUC₁₂ 的估算方面, 3 项研究采用 MLR 建立 LSS 模型估算 AUC₁₂, 2 项研究采用贝叶斯反馈估算 AUC₁₂。尽管纳入给药 4h 后的时间点或者 4 个及以上时间点的 AUC₁₂ 估算模型可以提高相关性系数, 但考虑到临床的接受度并减轻患儿的频繁采样的痛苦, 且基于给药 4h 后的 3 个时间点的 AUC₁₂ 估算模型预测能力稍差, 但在可接受的范围内。因此, 研究推荐临床使用给药 4h 后 3 个采样点的最佳 AUC₁₂ 估算模型。这与移植患者 AUC₁₂ 估算存在一定的差异。陈琳等对中国实体器官移植患者中 MPA 的暴露量估算的研究进展进行了综述。研究共纳入了 32 篇文献, 涉及到 25 个吗替麦考酚酯的 AUC₁₂ 的估算公式, 公式建立的方法均为 MLR, 其中包含 3 个时间点的公式有 15 个, 4 个时间点的公式 9 个, 其余 1 个为包含 2 个时间点的公式; 25 个公式中共有 13 个公式包含服药后 6h 及其以后的时间点, 可能与移植患者服用霉酚酸治疗时通常与环孢素、他克莫司合用, 影响 MPA 的肝肠循环, 为了提高模型的预测准确度, 需要纳入覆盖 MPA 肝肠循环的时间点有关。

移植患者中 MPA-AUC₁₂ 有效治疗范围通常为 30-60mg·h/L, 往往外推至儿童 NS 患者中使用。但是为了避免复发, 儿童 NS 患者 MPA-AUC₁₂ 需要维持在 >45 - 50mg·h/L。本研究纳入文献 MPA-AUC₁₂ 中位数或者均值在 44.3-59.2mg·h/L (表 1), 且缓解组 MPA-AUC₁₂ (63.2±27.2mg·h/L) 显著高于部分缓解组 (30.5±6.0mg·h/L) 和复发组 (21.3±9.7mg·h/L) ($P<0.05$), 这与儿童 NS 患者所需要较高的 MPA-AUC₁₂ 靶值范围一致。

表 2 单一浓度时间点与 AUC₁₂ 的关系

第一作者 + 发表年份	AUC ₁₂ (mg·h/L)	C ₀ (mg/L)	C _n 和 AUC ₁₂ 之间的相关性系数 (r^2)										
			C ₀	C _{0.5}	C ₁	C _{1.5}	C ₂	C ₃	C ₄	C ₆	C ₈	C ₁₂	
Marcus R. Benz 2019	59.2 ± 29.3	3.03 ± 2.24	0.59	0.39	0.77	0.62	0.34	/	0.51	0.22	0.73	0.52	
Satoshi Hibino 2017	44.3 (2.3-54.1) ^a	/	0.45	/	0.28	/	0.64	0.48	0.22	0.44	0.42	/	
Joanna Sobiak 2015	50.41 (3.96-95.88) ^b	2.04 (0.19-6.58) ^b	0.80	/	0.78	/	0.73	0.70	0.70	0.80	/	0.78	

注: “/”: 文献中未能获得; “a”: 中位数 (四分位间距); “b”: 中位数 (范围)。

表3 儿童NS患者的MPA-AUC₁₂估算模型

第一作者 + 发表年份	建立的模型	模型时间点	模型建立方法	相关系数 (r ²)	偏倚 (%)	预测准确度 (%)	模型验证
Marcus R. Benz 2019	AUC ₁₂ = 20.7 + 6.492.97 × C ₁	1	MLR	0.77	8.26 (-35.7, 88.1) ^a	/	内部验证
	AUC ₁₂ = 1.63 + 6.49 × C ₀ + 1.19 × C _{0.5} + 2.54 × C ₂	0, 0.5, 2		0.87	4.8 (-27.3, 49.7) ^a	/	内部验证
	AUC ₁₂ = 8.7 + 4.63 × C ₀ + 1.90 × C ₁ + 1.52 × C ₂ [*]	0, 1, 2		0.90	3.88 (-17.2, 31.0) ^a	/	内部验证
	AUC ₁₂ = 6.9 + 3.69 × C ₀ + 1.84 × C ₁ + 1.09 × C ₂ + 2.32 × C ₄	0, 1, 2, 4		0.92	2.71 (-17.6, 36.8) ^a	/	内部验证
Joanna Sobiak 2019	AUC ₁₂ = 3.49 + 3.66 × C ₀ + 1.39 × C ₁ + 3.82 × C ₃ [*]	0, 1, 3	MLR	0.85	-2.11 b	7.78 ^c	内部验证
	AUC ₁₂ = 10.96 + 2.25 × C ₀ + 1.11 × C ₁ + 2.18 × C ₂ [*]	0, 1, 2		0.79	-0.48 b	9.40 ^c	内部验证
Satoshi Hibino 2017	AUC ₁₂ = 21.971 + 2.6059 × C ₂ [*]	2	LR	0.64	/	/	未验证
F. Saint-Marcoux 2011	通过贝叶斯反馈计算	0.3, 1, 3	迭代二步法	/	-3.6 (-20.5, 18.9) ^a	14.0 ^c	外部验证
Wei Zhao 2010	通过贝叶斯反馈计算	0, 1, 4	NONMEM	/	0.3 ± 15.6 d	12.0 ± 9.8 ^e	外部验证

注：“/”：文献中未能获得；“*”：由原文作者认为建立的推荐临床使用的LSS模型；MLR：multiple linear regression, 多元回归分析法；LR：线性回归法；NONMEM：nonlinear mixed-effects modelling, 非线性混合效应模型；“a”：mean percentage prediction error, 平均百分比预测误差；“b”：mean prediction error, 平均预测误差；“c”：root mean square error, 均方根误差；“d”：prediction error, 预测误差；“e”：absolute prediction error, 绝对预测误差。

此外, 为了提高模型预测的准确度, 需要目标人群与建立药动学模型的人群特点、浓度测定方法等一致或者较为接近。纳入的6项研究均测定了血清/血浆总的MPA浓度, 其中4项研究采用的是高效液相色谱法, 另外2项研究分别采用的是酶放大免疫法和均相颗粒增强比浊抑制免疫分析法。值得注意的是, 与高效液相色谱方法相比, 采用酶放大免疫法测得MPA浓度高15%~20%, 均相颗粒增强比浊抑制免疫分析法测得MPA浓度高30%。因此, 基于不同分析测定方法获得MPA-AUC₁₂估算模型之间不可直接转换使用。Joanna Sobiak等将通过高效液相色谱方法测定的MPA浓度乘以1.175后代入到基于免疫法建立的AUC₁₂估算模型, 从而实现了不同的模型之间的转换。

综上所述, 本文通过文献检索发现儿童NS患者MPA-AUC₁₂估算主要集中在吗替麦考酚酯的研究, 尚缺乏其他剂型例如麦考酚酸钠的相关研究。此外, 建立的AUC₁₂估算模型均为国外人群, 中国儿童NS患者中该研究较为缺乏, 亟待建立中国儿童NS患者中MPA-AUC₁₂估算模型。不同的研究建立的AUC₁₂估算模型时纳入的样本较少(建模例数为23~45例), 提示模型的质量还需提高, 未来需要开展更大规模的研究获得更好的AUC₁₂预测模型。在保证模型估算准确度的基础上, 为了临床的可操作性和减轻儿童患者采血的痛苦, 不同的研究推荐使用基于给药后4h内3个采样时间点的建立的模型进行AUC₁₂估算, 但是不同研究使用的时间点存在一定的差异。

MPA的浓度测定多基于液相色谱法, 但也有研究使用免疫法进行MPA浓度测定, 而不同的检测方法导致结果存在差异, 在使用已经建立的检测方法时应该使用基于本检测方法建立的估算模型。在今后的研究中, 应该建立中国儿童NS患者中MPA-AUC₁₂估算模型, 并且对AUC₁₂的靶值范围进行研究, 从而推动儿童NS患者中MPA的治疗药物监测, 并根据治疗药物监测结果进行个体化方案调整, 从而使儿童NS患者受益。

参考文献

- [1] Ishikawa H. Mizoribine and mycophenolate mofetil[J]. *Curr Med Chem*, 1999, 6 (7) : 575-597.
- [2] Downing HJ, Pirmohamed M, Beresford MW, et al. Paediatric use of mycophenolate mofetil[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75 (1) : 45-59.
- [3] Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ, Jr. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 1998, 31(2) : 213-217.
- [4] Xiang X, Qiu SY, Wang M. Mycophenolate mofetil in the treatment of steroid-dependent or frequently relapsing nephrotic syndrome in children : a meta-analysis[J]. *Front pediatr*, 2021, 9 : 671434.
- [5] 杨帆, 蒋小云. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016) [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55 (10) : 729-734.

文章来源：《中国医院药学杂志》2022年42卷16期

1 例乏力、面色苍白患儿的典型病例讨论

时间: 2022年08月11日

地点: 河南省儿童医院东区医院负一楼学术报告厅

提供者: 河南省儿童医院血液肿瘤科

主持人: 成怡冰执行副院长

参与科室: 急诊综合病房、郑东院区消化科、新生儿重症监护室、肾脏风湿免疫科、内科重症监护室等 17 个科室

一、患儿主治医生汇报病例

患儿男, 13岁, 以“乏力、面色苍白2周”代主诉入院。患儿入院前2周无明显诱因出现乏力, 活动后显著, 面色苍白, 逐步加重, 无咳嗽、咯血、呕血、胸闷, 无发热、皮疹、关节疼痛, 无血尿、血便、黑便、鼻出血, 无黄疸、瘀斑等不适, 半天前至我院门诊查血常规示血红蛋白60g/L。遂因“贫血查因”收入院。起病以来, 患儿一般情况可, 饮食一般, 尿色尿量正常, 大便未见异常, 体重无明显改变。既往史: 曾有遗尿病史, 至今仍有间断尿床表现。个人史: 患儿是试管婴儿。家族史无特殊。

体格检查: 神志清, 精神反应欠佳, 重度贫血貌, 全身皮肤苍白, 无黄染、皮疹、出血点, 双侧颈部可触及数枚花生大小淋巴结, 右侧有触痛, 质稍硬, 活动度尚可, 皮温不高。睑结膜苍白, 巩膜无黄染, 口唇苍白, 口腔黏膜苍白, 双侧扁桃体无肿大, 未见脓苔及疱疹。颈软, 气管居中, 甲状腺未触及肿大。双肺呼吸音粗, 心音有力, 律齐。腹软, 无压痛、反跳痛, 肝脾肋下未触及, 双肾区无叩击痛, 移动性浊音阴性, 肠鸣音正常。四肢肌力、肌张力正常。双侧巴宾斯基征阴性, 布鲁津斯基征阴性, 克氏征阴性。

辅助检查:

入院后完善检查:

血常规: 白细胞 $4.10 \times 10^9/L$, 红细胞 $3.00 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 57g/L, 血小板 $387 \times 10^9/L$, 红细胞平均体积 69.0fL, 平均血红蛋白量 19.0pg, 平均血红蛋白浓度 275g/L, 中性粒细胞百分比 47.6%, 淋巴细胞百分比 47.1%。网织红细胞计数 $32.40 \times 10^9/L$, 网织红细胞百分比 1.080%。

外周血细胞红细胞形态描述: 成熟红细胞大小

不等, 以小细胞为主, 色素充盈不足; 白细胞、血小板形态未见异常。

贫血五项: 血清铁 34.49 $\mu\text{mol}/L$, 铁蛋白 227.2ng/mL, 叶酸 7.41ng/mL, 维生素 B12 327pg/mL, 血清总铁结合力 37.74 $\mu\text{mol}/L$ 。

Cooms 试验: 阴性;

RBC 渗透脆性: 开始溶血 0.44%, 完全溶血 0.32%;

血清酸化溶血试验 阴性(-), 蔗糖溶血试验 阴性(-);

血红蛋白电泳: 未见异常;

PNH 克隆: 红细胞 CD59 表达率 99.6%, 粒细胞 FLAER 表达率 100%, 单核细胞 FLAER 表达率 99.4%;

尿含铁血黄素试验: 阴性;

免疫球蛋白 + 补体: 未见异常;

淋巴细胞亚群: T 淋巴细胞 (CD3+) 66%, T8 淋巴细胞 (CD3+CD8+) 21%, T4 淋巴细胞 (CD3+CD4+) 39%, CD4/CD8 1.87, NK 细胞 (CD16+56+) 23%, B 细胞 (CD19+) 10%;

骨髓象: 1. 骨髓增生: 活跃, 粒: 红=0.58:1; 2. 粒系比值减低, 占 33.2%, 杆状核及分叶核比值减低, 各阶段粒细胞形态大致正常。3. 红系比值增高, 占 57.6%, 中晚幼红比值增高, 幼红细胞大小胞体偏小, 胞浆量少, 成熟红细胞大小不等, 色素充盈欠佳, 4. 淋巴细胞占 8.4%, 比值减低, 形态正常。5. 全片见巨核细胞 > 100 个。血小板散在或聚集可见。FISH: del(5q) 探针、del(7q) 探针, 未发现阳性细胞。

流式细胞学免疫分型: 成熟淋巴细胞约占骨髓有核细胞 25.1%; 髓系原始细胞约占骨髓有核细胞 0.2%; 粒细胞约占骨髓有核细胞 33.8%; 单核细胞约占骨髓有核细胞 2.6%; 有核红细胞约占骨髓有核细胞 32.8%。初步印象: 有核红细胞比值增高, 未见明显异常表达细胞群。

骨髓病理: 骨髓组织增生活跃, 三系均增生, 以红系增生为主, 粒红比减低, 部分幼红细胞轻度发育异常, 单核系细胞轻度增多, 骨髓内未见明确的异常定位, 提示骨髓呈增生性贫血骨髓象。

骨髓染色体核型分析：46, X, del (Y) (q11.23)
治疗经过：入院后完善检查，输注悬浮红细胞后贫血明显改善，输注有效。

二、讨论目的

1. 进一步需要哪些检查？
2. 患儿贫血的原因是什么？如何治疗？

三、讨论意见（摘要）

急诊综合病房住院医师樊某某：1. 请提供患儿身高、体重、发育情况，是否存在消化道症状。2. 进一步完善寄生虫、维生素、遗传代谢相关检查。3. 是否完善外周血核型分析，现骨髓查核型异常，外周血核型分析若正常，考虑存在骨髓病变。4. 该患儿小细胞低色素性贫血，网织红细胞、需警惕铁粒幼红细胞骨髓增生异常，细胞性贫血，进一步完善基因检测。5. 患儿存在淋巴结肿大，压痛，贫血，需警惕寄生虫，钩端螺旋体等感染性疾病。6. 必要时完善淋巴结活检。

患儿主治医师回复：患儿身高、体重、发育情况，均良好，不存在消化道症状。未完善外周血核型分析。

郑东院区消化内科主治医师秦某某：初步考虑：小细胞低色素贫血（遗传性铁粒幼细胞贫血可能性大）；建议完善基因检测，明确诊断。

新生儿重症监护室主治医师周某某：根据病史资料，相关分析贫血原因：（一）失血性（急性、慢性）；（二）生成不足；（三）溶血性。1. 患儿，男，近期贫血严重，结合患儿血常规示未小细胞低色素性贫血，进一步追问患儿有无慢性失血病史，排除有无消化道溃疡，完善胃镜检查；2. 急性出血：血管因素引起出血及血小板数量异常引起的出血、凝血因子质、量异常引起出血，结合患儿病史及追问患儿病史不支持；3. 13岁男孩儿，有无隐性出血，肺含铁血黄色沉着症，再次追问病史有无咳嗽，咳血丝，完善痰涂片查找肺含铁细胞，患儿肺部CT正常暂不支持；4. 慢性贫血：指在慢性感染、慢性炎症和恶性肿瘤出现的一种贫血，结合患儿实验室相关指标不支持。5. 肾性贫血：主要原因是慢性肾功能衰竭时肾脏生成和分泌的促红细胞生成素不足。慢性肾功能衰竭时，随着肾单位的破坏，肾脏产生并分泌的EPO会减少，逐渐导致肾性贫血，结合患儿实验室检查，肾功正常，肾脏CT正常，不支持；6. 溶血性贫血：急性溶血起病急骤，可有头痛、面色苍白、黄疸和肾功能衰竭。除了贫血，会出现循环、呼吸、神经、消化系统症状，也有肝脾淋巴结肿大，

结合患儿溶血结果及查体不支持；7. 铁粒幼细胞增生：铁的利用障碍，铁的含量的增高，骨髓象有无铁粒幼细胞，进一步完善基因检测协诊。

内科重症监护室住院医师石某某：小细胞低色素性贫血临床诊断思维程序：

贫血五项结果：血清铁（SI）34.49umol/L，高于正常值范围；网织红细胞结果：正常。需要完善检查：1. 完善骨髓铁染色：用普鲁士蓝染色或是否有病理性铁粒幼红细胞及“环形”铁粒幼红细胞。2. 必要时完善基因检测：铁粒幼红细胞贫血为常染色体隐性遗传，明确是否为遗传性。3. 追问病史，是否近期有服药史或正在服药中，如服用易并发本病的药物或制剂，试行停药；4. 完善血清铅检测，鉴别铅中毒。下一步治疗：1. 遗传性及获得性的患儿，都应首先试用大剂量的维生素B6治疗，不论早期效果如何均应长期服用，每日50-200mg；必要时试用叶酸、维生素B12、丙酸睾酮、免疫抑制剂或肾上腺皮质激素。2. 重度贫血者可输浓缩红细胞；3. 先天性者可考虑异基因造血干细胞移植。

血液肿瘤科张红梅副主任总结：大家对本病例相关贫血形态学分类、小细胞低色素性贫血的病因分析得都很具体、很全面。诊断：铁粒幼细胞性贫血。问题：先天性？获得性？伴环形铁粒幼细胞的髓系肿瘤 药物相关中毒相关

FISH：del (5q) 探针、del (7q) 探针，未发现阳性细胞。流式细胞学免疫分型：有核红细胞比值增高，未见明显异常表达细胞群。骨髓病理免疫组化显示：骨髓组织增生活跃，部分幼红细胞轻度发育异常，骨髓内未见明确的异常定位，提示骨髓呈增生性贫血骨髓象改变。骨髓染色体核型分析：46, X, del (Y) (q11.23)？二代基因测序：ALAS2基因突变。最终诊断：X-连锁铁粒幼细胞性贫血（XLSA）。治疗：维生素B6、祛铁（铁螯合剂、放血）、输血。本病例予以维生素B6 50mg/d，治疗良好。希望通过本病例让我们年轻医师熟练掌握临床常见贫血症状的诊断思路，学习并进一步了解小细胞低色素性贫血的病因、铁粒幼细胞性贫血需考虑先天性和获得性？等诊断思路。

成怡冰执行副院长作总结：我们医院医务部定期组织开展全院疑难病例讨论，通过各科室提供的典型的疑难、复杂病例，大家积极学习、互相取长补短、不断提高医务人员特别是年轻医师的临床诊断思维和技能，夯实基础，不断改进医疗服务质量，保障医疗安全，提升科室及医院的整体医疗服务能力！

【名医】范县人民医院副院长张守磊

范县人民医院始建于1945年，是集医疗、急救、预防、保健、教学、科研于一体，范县规模最大、设备最先进、技术力量最雄厚的公立综合医院，是濮阳市县域第一家国家三级综合医院，医院占地120亩，总建筑面积10万平方米，编制床位800张，现有职工843人，高级职称60人，拥有领先水平的西门子3.0T核磁共振、1.5T核磁共振、西门子64排128层螺旋CT等大型先进医疗设备。范县人民医院是豫北地区最早成立儿科专业的县级医院，于2017年11月成功申报河南省县级医院临床重点专科，2020年创建通过河南省标准化危重新生儿救治中心，医院综合实力位于全省县级医院第一方阵先进行列。

张守磊同志毕业于河南医科大学儿科系，现任范县人民医院党委委员、副院长，是拥有20多年从医经验的濮阳市权威儿科专家，荣获有“濮阳市百名一线技术英杰”“濮阳市百项优秀技术创新成果”“濮阳市最美敬业人”“濮阳市抗击新冠肺炎疫情先进个人”“濮阳好人”等荣誉称号。

精研专一为患儿，博采众长促提升。从医20多年来，张守磊同志时刻坚守一名儿科医生的责任和信念，他勤学苦练提技能，格物穷理展匠心，先后到北京儿童医院、河南省人民医院等上级医院进修学习，积极参加省内及全国性的学术会议，不断提升了业务素质 and 诊疗能力；他还积极通过省级专家“请进来”，不断学习和掌握儿科疾病治疗的新知识、新技术、新疗法，了解儿科发展的新动态，积累新经验，他把学习到的新技术广泛应用于临床，有效减轻了患儿痛苦和经济负担，填补了全县儿科领域多项技术空白，获得了百姓们的交口称赞，

言传身教带队伍，百花齐放春满园。作为医院儿科专家，他躬耕医术不辞劳苦，传道解惑不遗余力，他对年轻医生总是毫无保留的传授经验、帮助解决疑难杂症，带领大家齐心协力提升科室诊疗水平、搞好学科建设；他还全面参与科室的门诊坐诊、病房查房、手术、会诊、临床教学、技术培训、疑难病例讨论等儿科诊疗工作，协助科室主任带队伍、抓管理，帮助科室全面提升，取得了丰硕的科教成果。

医者仁心有温度，大爱精诚惠民生。张守磊同

志思想有高度、技术有深度、待患有温度，面对心怀感激的患儿家属的红包和礼物馈赠，他总是委婉拒；面对经济拮据，无力承担住院费用的患儿家庭，他总会心存至善，主动为其垫付住院押金；他关心基层，心系群众，坚持每月下乡义诊，走访困难家庭，开展免费咨询、诊断、检查、发放健康知识宣传资料等活动；他用自己的点滴行动诠释着新时代的白求恩精神，践行着共产党员的先进思想。

勇毅担当践使命，身先士卒战疫情。作为一名有着20年行医经验，又经历过非典的党员医生，在疫情最严峻复杂的时期，张守磊同志临危受命担任医疗救治专家组组长，紧急调集临床科室精干力量充实到预检分诊、发热门诊、儿童发热门诊、感染性疾病科等战“疫”一线科室，在疫情最危急的时刻，他连续两个多月的时间里，不分昼夜的盯守在一线、超负荷运转，为全院凝聚起防控疫情的“硬核”力量。

从医二十余载初心不改，为儿科事业奋斗终身！在自己热爱的儿科事业面前，张守磊同志勤勉尽责、锐意进取、吃亏奉献、担当付出，用工作成绩践行着自己的医学誓言，用实际行动为广大患儿托起了生命的蓝天。



张守磊

中共党员，范县人民医院副院长，儿科主任医师。河南省医师协会互联网医院分会常务委员，河南省儿科医疗联盟理事，河南省医师协会新生儿科医师分会委员，河南省妇幼保健协会儿童营养专业委员会委员，河南省医院协会医疗质量与安全管理分会理事，河南省中学

会基层卫生与健康委员会分会委员，濮阳市医学会儿科专业委员会委员，范县红十字会理事。范县人民医院儿科学术带头人，从事儿科专业23年，基础理论扎实，临床经验丰富。在国家、省级医学期刊发表论文10余篇。曾获河南省医政医管“三大攻坚战”先进个人、濮阳市医德楷模、濮阳市疫情防控工作先进个人等荣誉称号。

范县人民医院供稿

【名科】灵宝市第一人民医院儿科



灵宝市第一人民医院儿科是集临床、教学、预防、保健、康复为一体的科室，是灵宝市儿童疾病的诊疗中心，由门诊、病房和输液中心三部分组成，开放床位 200 张，一病区设置床位 60 张，其中儿童重症监护病房设置床位 12 张，二病区设置床位 44 张床，儿童康复科设置床位 38 张，危重新生儿救治中心设置床位 30 张。

科室拥有 10 余台有创及无创呼吸机、婴儿抢救转运暖箱、遥测中央心电监护仪、台式多参数心电监护仪、血气分析仪、微量注射泵、输液泵、血糖检测仪、雾化治疗机、指脉氧检测仪、经皮测胆仪、背心式多频震荡排痰机、婴儿辐射抢救台、蓝光治疗机、婴儿暖箱等各等先进医疗设备。科室诊治范围从新生儿—14 岁的儿科常见病、多发病、疑难重症等疾病。

危重新生儿救治中心医护人员熟练掌握多项危重新生儿抢救技术，如气管插管术、新生儿复苏、静脉营养、新生儿换血术、气管导管引导下肺泡灌洗术、静脉置管术、脐静脉置管术、PICC 等。除对新生儿常见疾病治疗外，熟练掌握新生儿危重症如：新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿休克、新生儿重症肺炎、新生儿持续肺动脉高压、重度新生儿缺血缺氧性脑病、极低及超低出生体重儿等疾病的抢救及治疗技术，并成功开展气管内应用珂立苏或固尔苏治疗新生儿呼吸窘迫综合征，新生儿溶血病换血术、新生儿外科疾病如先天性膈疝、幽门肥厚性狭窄、肠旋转不良、食管闭锁、十二指肠闭锁、骶尾部畸胎瘤、先天性腹壁缺损等手术。

普通儿科在持续做好常见病、多发病前提下，不断提升突破诊疗水平和技术，在不明原因长期发

热、慢性咳嗽、重症毛细支气管炎、难治性重症支原体肺炎、先天性心脏病合并重症肺炎、哮喘持续状态、小儿迁延性腹泻、消化道出血、婴儿肝综合征、不完全型及重症川崎病、重症传染性单核细胞增多症、肾炎、过敏性紫癜、特发性血小板减少性紫癜、葡萄球菌感染性烫伤样综合征等积累了丰富的临床经验，同时设立了危重症及小婴儿监护病房，在小儿急危重症如高热惊厥、癫痫持续

状态、休克、呼吸、心力衰竭、水电解质糖代谢紊乱、各种中毒的抢救水平平均位居全市首位。

多年来科室走科研强科之路，不断引进新技术、新项目，2014 年率先在全市范围内开展“全泵式治疗技术”、“肺炎腹泻理疗技术”、“哮喘规范化雾化治疗”、“冬病夏治贴敷技术”，“常见病中西医结合治疗”，2017 年 9 月紧跟国际先进理念在三门峡地区开设唯一“母婴同室监护病房”，彻底打破固化诊疗模式，为医疗注入亲情和温度，尽显人文关怀，同年 11 月开设“儿童重症监护室”成为首批三门峡地区与郑大一附院儿童重症监护联盟成员单位，成功救治各种危急重症患儿，为区域儿童生命健康保驾护航，为充分发挥中西医结合儿科特色优势，2018 年 10 月开展发热、咳嗽、腹泻、厌食、消化不良、淋巴结炎、小儿遗尿等十余种小儿常见病的中药贴敷治疗，受到患儿家属的一致好评。2019 年 3 月开展特色疗法——“小儿推拿进病房”主动服务，用绿色健康疗法，为患儿保健康促痊愈，获得家长广泛赞誉。2019 年 8 月率先在三门峡县市级医院开展“24 小时门急诊服务”，高效能解决病人看病难问题，为儿科持续健康发展打下坚实基础，2020 年 11 月特邀郑州儿童医院内分泌科专家定期来院坐诊，此项工作的顺利开展，填补了灵宝地区儿童内分泌专业的空白，为全市受相关疾病困扰的患儿提供了更便利、更精准的医疗服务。2022 年 2 月组建医护康教 8 人儿童康复团队赴河南中医学大一附院进修学习，高规格高标准致力打造成区域范围儿童康复诊疗中心。科室人员共发表论文 60 余篇，其中国家级核心期刊论文 20 余篇。

灵宝市第一人民医院供稿

【名院】南阳市第一人民医院



南阳市第一人民医院成立于1952年，为集医疗、教学、科研、预防、保健于一体的国家三级甲等综合医院，由院本部、市一院西区医院组成。院本部设置床位1700张，年门急诊患者近百万人次，开设临床科室71个，17个医技科室，现有职工2247人，卫生技术人员2048人，高级职称271人，博士研究生4人，硕士研究生278人。是国家住院医师规范化培训基地，河南大学附属医院，河南大学、新乡医学院及河南中医药大学硕士研究生联合培养基地。

医院聚焦发展新优势，抢抓机遇，创新发展，学科建设取得长足发展。现有河南省重点培育学科2个、河南省县级重点专科3个、省级医学重点实验室1个、市级重点专科20个、市级重点实验室8个、市级临床医学研究中心2个。

近年来，医院新业务新技术及高精尖技术不断取得突破。心脏大血管外科率先在豫西南地区开展首例TAVI手术，肝胆病诊疗中心外科病区开展首例3D腹腔镜胰十二指肠切除术；甲状腺乳腺外科开展南阳首例完全腔镜下经口入路甲状腺肿瘤切除术，填补市内无瘢痕手术空白；泌尿外科开展全市首例膀胱癌光动力治疗，患者“保膀胱治疗”有了新选择，开展全市首例腹腔镜下双侧髂腹股沟淋巴结清扫术，术后无严重并发症并能较好的完成局部淋巴结切除；眼科开展南阳首例激光引导下360度小梁切开术，微创治疗青光眼；NICU率先启用“车载式转运暖箱”，新生儿转运救护2小时可辐射全南阳。近几年医院以学科建设为核心，不断夯实三甲综合

学科实力。医院是豫西南地区率先获得夫精人工受精、体外受精-胚胎移植、卵泡浆内显微单精子注射技术资质的医疗机构，南阳市第一例IVF-ET试管婴儿、第一例ICSI试管婴儿、第一例程序冷冻和玻璃化冷冻胚胎试管婴儿、第一例激光辅助孵出试管婴儿均在医院诞生。国家癌症中心、国家肿瘤质控中心授予的豫西南地唯一一家全国肺癌规范诊疗质量控制试点单位；卒中中心排名稳居全国前百，房颤中心全国排名前十；皮肤科荣获全国首批“中国2型炎症皮肤病临床研究均质化诊疗项目”协作单位。

医院始终情系万千民众健康，强力打造技术有品牌、制度有文化、服务有温度的三甲医院。先后荣获“全国百姓放心医院”“全国医院文化建设先进单位”“河南省管理创新先进单位”“河南省卫生先进单位”“南阳市县市级医院行风评议第一名”等荣誉，院工会被中华全国总工会授予“全国模范职工之家”荣誉，品牌效益和社会影响力在全省乃至全国逐年提升。

2013年，医院积极探索公立医院改革新模式，推进分级诊疗，率先在南阳建立“医疗联合体”，当地农民足不出户即可享受三级医院的医疗服务，为国家节约了大量医保资金，被新华社《经济参考报》《健康报》《河南日报》等国内知名报媒誉为紧密型医联体“南阳样本”享誉全国。2019年，医院积极贯彻落实医改精神，全力推进医疗卫生一体化建设，成立南阳市卧龙区医疗健康服务集团，切实增强群众医改获得感，提升群众健康服务满意度。

南阳市第一人民医院供稿

博文萃

1. 用人之道

去过庙的人都知道，一进庙门，首先是弥勒佛，笑脸迎客，而在他的北面，则是黑口黑脸的韦陀。但相传在很久以前，他们并不在同一个庙里，而是分别掌管不同的庙。弥勒佛热情快乐，所以来的人非常多，但他什么都不在乎，丢三拉四，没有好好的管理账务，所以依然入不敷出。而韦陀虽然管账是一把好手，但成天阴着个脸，太过严肃，搞得人越来越少，最后香火断绝。佛祖在查香火的时候发现了这个问题，就将他们俩放在同一个庙里，由弥勒佛负责公关，笑迎八方客，于是香火大旺。而韦陀铁面无私，锱铢必较，则让他负责财务，严格把关。在两人的分工合作中，庙里一派欣欣向荣景象。

【小故事大道理】：其实在用人大师的眼里，没有废人，正如武功高手，不需名贵宝剑，摘花飞叶即可伤人，关键看如何运用。

2. 袋鼠与笼子

一天动物园管理员发现袋鼠从笼子里跑出来了，于是开会讨论，一致认为是笼子的高度过低。所以他们决定将笼子的高度由原来的10米加高到20米。结果第二天他们发现袋鼠还是跑到外面来，所以他们又决定再将高度加高到30米。没想到隔天居然又看到袋鼠全跑到外面，于是管理员们大为紧张，决定一不做二不休，将笼子的高度加高到100米。一天长颈鹿和几只袋鼠们在闲聊，“你们看，这些人会不会再继续加高你们的笼子？”长颈鹿问。“很难说。”袋鼠说，“如果他们再继续忘记关门的话。”

【小故事大道理】：事有“本末”：“轻重”：“缓急”，关门是本，加高笼子是末，舍本而逐末，当然就不得要领了。

3. 救人

在一场激烈的战斗中，上尉忽然发现一架敌机向阵地俯冲下来。照常理，发现敌机俯冲时要毫不犹豫地卧倒。可上尉并没有立刻卧倒，他发现离他四五米远处有一个小战士还站在那儿。他顾不上多想，一个鱼跃飞身将小战士紧紧地压在了身下。此时一声巨响，飞溅起来的泥土纷纷落在他们的身上。上尉拍拍身上的尘土，回头一看，顿时惊呆了：刚才自己所处的那个位置被炸成了一个火坑。

【小故事大道理】：在帮助别人的同时也帮助了自己！

1. 诱惑

今天中午做了一次核酸，刚回家收拾东西，看楼下核酸点一个人都没有，实在抵挡不住这种诱惑，又做了一次。



2. 骨折

医生问病人是怎么骨折的，病人说，我觉得鞋里有沙子，就扶着电线杆抖鞋，有个路人经过那里以为我触电了，便抄起木棍给了我两棍子！

3. 婚介所

小亮到大姑家玩，大姑夫要给他介绍女朋友。大姑父说：“小亮，你姑父我别的本事没有，就是女人认识的多，谁叫咱是婚介所的呢。”

这时，姑父的朋友说：“你有我认识的女人多吗，家庭住址，电话号码，喜欢什么东西，我都知道。”

小亮问姑父的朋友：“叔，您也是开婚姻介绍所的吗？”

姑父插嘴：“别听他的，他是送快递的！”

小亮：“……”

4. 沟

某人骑车，闻路人狂吼：go, go, go...心想我也会唱啊：奥来奥来哦...话音未落一头栽进沟里，路人骂道：告诉你沟沟沟还骑！

5. 挤牛奶

某人在牛奶场找到一份工作，第一天上班，老板给他一只桶和一条凳让他去牛奶棚挤奶，他快乐地领命而去。下班的时候，老板见他被溅了满身的牛奶，而且那条凳子腿也断了，就问他：“怎么样，这活挺难吗？”

他哭丧着脸答道：“挤奶倒不难，难的是让牛坐到凳子上去。”

6. 困得难受

一同学上课睡觉，老师走过来把他叫醒，问：“你怎么了？为什么上课睡觉？”

同学说：“我难受……”

老师关切地问：“是不是生病了？”

同学淡定地说：“困得难受。”

河南省医院协会儿童医院（科）分会 常委以上人员名单（90人）

主任委员

周崇臣 河南省儿童医院

副主任委员（17人）

刘玉峰 郑州大学第一附属医院
高丽 河南省人民医院
王军 郑州大学第三附属医院
黄蔚茹 开封市儿童医院
王培山 新乡市中心医院
牛锋 许昌市中心医院
陈新 安阳市妇幼保健院
杨达胜 新乡医学院第一附属医院
赵柏丽 洛阳市妇女儿童医疗保健中心
王丙增 河南大学第一附属医院
娄丹 河南科技大学第一附属医院
田泽允 濮阳市妇幼保健院
任书伟 信阳市中心医院
张君平 三门峡市中心医院
韩传恩 商丘市第一人民医院
米云鹏 驻马店市中心医院
丁显春 南阳市中心医院

常务委员（70人）

史长松 河南省人民医院
罗强 郑州大学第一附属医院
宋红 郑州大学第二附属医院
张成云 郑州市第一人民医院
刘静炎 郑州市中心医院
庄探月 郑州人民医院
魏艳 郑州第七人民医院
于凤琴 郑州市妇幼保健院
刘启芳 郑州市金水区总医院
王育新 解放军第一五三中心医院
申孟平 郑州大桥医院
贺双文 巩义市人民医院
黄红霞 登封市妇幼保健院
王慧琴 登封市人民医院
陈建涛 新密市妇幼保健院
张凯 中牟县人民医院
申炎杰 荣阳市妇幼保健院
赵丽霞 新郑市人民医院
张曦 开封市儿童医院
孙永法 洛阳市中心医院
赵瑞卿 新乡市妇幼保健院
可秋萍 新乡市中心医院
孔德庆 新乡市解放军第371中心医院
李同川 濮阳市妇幼保健院

张敬芳 濮阳市人民医院
和俊杰 濮阳市油田总医院
李庆斌 驻马店市第一人民医院
王新华 驻马店市中心医院
陈丽娟 解放军第159中心医院
胡海云 泌阳县人民医院
杨杰 平舆县人民医院
赵继民 汝南县人民医院
薛伟 信阳市中心医院
王卫 商城县人民医院
王振西 焦作市妇幼保健院
刘艳霞 平顶山市第一人民医院
杨团国 汝州市妇幼保健院
孙京电 汝州市第一人民医院
杨建新 栾川县人民医院
张俊丽 鲁山县人民医院
李艳娜 郟县妇幼保健院
赵延军 宝丰县人民医院
袁向东 商丘市第一人民医院
祝亮 永城市中心医院
赵亚冰 永城市人民医院
郭长根 漯河市第二人民医院
付博 兰考第一医院妇儿医院
章德峰 柘城县人民医院
董玉斌 周口市中心医院
闫耀生 西华县人民医院
李宗尚 禹州市人民医院
徐静鸿 鹤壁市人民医院
赵明志 鹤壁市妇幼保健院
李跃军 漯河市中心医院
宋丙安 临颍县人民医院
王晓莉 许昌儿童医院
万雅平 襄城县人民医院
曹焕珍 中国水利水电第十一工程局三门峡医院
张迎辉 河南省儿童医院
成怡冰 河南省儿童医院
尚清 河南省儿童医院
侯广军 河南省儿童医院
熊虹 河南省儿童医院
康文清 河南省儿童医院
沈照波 河南省儿童医院
陈国洪 河南省儿童医院
李小芹 河南省儿童医院
金志鹏 河南省儿童医院
吴红燕 河南省儿童医院
周一博 河南省儿童医院

秘书（2人）

吴红燕 河南省儿童医院
高静 河南省儿童医院

河南儿科医疗联盟成员单位（236家）

首批成员单位（64家）

- | | | |
|------------------|-----------------|--------------------|
| (1) 河南省儿童医院 | (23) 郑州市金水区总医院 | (45) 禹州市人民医院 |
| (2) 郑州市第一人民医院 | (24) 郑州圣玛妇产医院 | (46) 鄢陵县中心医院 |
| (3) 郑州市第二人民医院 | (25) 郑州颐和医院 | (47) 商丘市第一人民医院 |
| (4) 郑州市第三人民医院 | (26) 信阳市中心医院 | (48) 柘城县人民医院 |
| (5) 郑州大学附属郑州中心医院 | (27) 商城县人民医院 | (49) 尉氏县妇幼保健院 |
| (6) 郑州市第七人民医院 | (28) 驻马店中心医院 | (50) 杞县人民医院 |
| (7) 郑州市第九人民医院 | (29) 泌阳县人民医院 | (51) 洛阳市妇女儿童医疗保健中心 |
| (8) 郑州市第十五人民医院 | (30) 平舆县人民医院 | (52) 栾川县人民医院 |
| (9) 郑州市中医院 | (31) 汝南县人民医院 | (53) 济源市人民医院 |
| (10) 荥阳市人民医院 | (32) 镇平县人民医院 | (54) 新乡中心医院 |
| (11) 荥阳市妇幼保健院 | (33) 太康县人民医院 | (55) 原阳县人民医院 |
| (12) 登封市人民医院 | (34) 西华县人民医院 | (56) 焦作妇幼保健院 |
| (13) 登封市妇幼保健院 | (35) 项城市妇幼保健院 | (57) 温县人民医院 |
| (14) 新郑市人民医院妇儿医院 | (36) 漯河市第二人民医院 | (58) 濮阳市人民医院 |
| (15) 新郑市妇幼保健院 | (37) 临颍县妇幼保健院 | (59) 濮阳市妇幼保健院 |
| (16) 新密市第一人民医院 | (38) 平顶山市第一人民医院 | (60) 濮阳市油田总医院 |
| (17) 新密市妇幼保健院 | (39) 宝丰县人民医院 | (61) 淇县人民医院 |
| (18) 新密市中医院 | (40) 汝州市第一人民医院 | (62) 安阳市妇幼保健院 |
| (19) 巩义市人民医院 | (41) 汝州市妇幼保健院 | (63) 安阳市第六人民医院 |
| (20) 巩义市妇幼保健院 | (42) 许昌市中心医院 | (64) 汤阴县人民医院 |
| (21) 中牟县人民医院 | (43) 许昌儿童医院 | |
| (22) 中牟县妇幼保健院 | (44) 襄城县人民医院 | |

第二批成员单位（33家）

- | | | |
|---------------|---------------|------------------|
| (1) 周口市中心医院 | (12) 舞钢市人民医院 | (23) 尉氏县人民医院 |
| (2) 周口永善医院 | (13) 舞钢公司总医院 | (24) 开封市第二人民医院 |
| (3) 淮阳县人民医院 | (14) 汝州市人民医院 | (25) 兰考县妇幼保健院 |
| (4) 郸城县人民医院 | (15) 鲁山县人民医院 | (26) 兰考县妇儿医院 |
| (5) 郑州大桥医院 | (16) 郟县人民医院 | (27) 温县妇幼保健院 |
| (6) 长葛市人民医院 | (17) 西峡县人民医院 | (28) 鹤壁市人民医院 |
| (7) 禹州市第二人民医院 | (18) 邓州市中心医院 | (29) 浚县人民医院 |
| (8) 新乡市妇幼保健院 | (19) 漯河市中心医院 | (30) 滑县人民医院 |
| (9) 长垣县人民医院 | (20) 临颍县人民医院 | (31) 山西省长治市妇幼保健院 |
| (10) 永城市人民医院 | (21) 洛宁县人民医院 | (32) 山西省晋城市妇幼保健院 |
| (11) 三门峡市中心医院 | (22) 洛宁县妇幼保健院 | (33) 山东省东明县人民医院 |

第三批成员单位（40家）

- | | | |
|--------------|-------------|------------------|
| (1) 驻马店市中医院 | (6) 周口市儿童医院 | (11) 许昌市第五人民医院 |
| (2) 新蔡县妇幼保健院 | (7) 商水县人民医院 | (12) 许昌市建安区妇幼保健院 |
| (3) 遂平县人民医院 | (8) 鹿邑真源医院 | (13) 长葛市妇幼保健院 |
| (4) 上蔡县人民医院 | (9) 扶沟县人民医院 | (14) 禹州市妇幼保健院 |
| (5) 确山县人民医院 | (10) 新郑市中医院 | (15) 襄城县中医院 |

- | | | |
|-------------------|-----------------|-------------------------|
| (16) 信阳职业技术学院附属医院 | (25) 漯河市第三人民医院 | (34) 博爱县妇幼保健院 |
| (17) 息县人民医院 | (26) 漯河市召陵区人民医院 | (35) 济源市妇幼保健院 |
| (18) 河南宏力医院 | (27) 漯河市郾城区人民医院 | (36) 鹤壁京立医院 |
| (19) 封丘县人民医院 | (28) 通许县人民医院 | (37) 云南省临沧市临翔区妇幼保健
院 |
| (20) 商丘市第三人民医院 | (29) 武陟县中医院 | (38) 内蒙古宁城县蒙医中医医院 |
| (21) 濮阳县人民医院 | (30) 焦作市第二人民医院 | (39) 山西省芮城县人民医院 |
| (22) 平顶山市第二人民医院 | (31) 焦煤集团中央医院 | (40) 山东省东明县妇幼保健院 |
| (23) 郟县妇幼保健院 | (32) 沁阳县妇幼保健院 | |
| (24) 南阳市第一人民医院 | (33) 孟州市人民医院 | |

第四批成员单位 (60 家)

- | | | |
|----------------|----------------|-------------------|
| (1) 驻马店市第一人民医院 | (21) 永城市中心医院 | (41) 洛阳市中心医院 |
| (2) 汝南县妇幼保健院 | (22) 永煤集团总医院 | (42) 伊川县人民医院 |
| (3) 平舆县妇幼保健院 | (23) 夏邑县人民医院 | (43) 偃师市人民医院 |
| (4) 沈丘县人民医院 | (24) 睢县人民医院 | (44) 新安县妇幼保健院 |
| (5) 鹿邑县人民医院 | (25) 宁陵县人民医院 | (45) 嵩县人民医院 |
| (6) 荥阳市中医院 | (26) 民权县人民医院 | (46) 汝阳县人民医院 |
| (7) 郑州市第十六人民医院 | (27) 卢氏县人民医院 | (47) 孟津县人民医院 |
| (8) 登封市中医院 | (28) 濮阳市第三人民医院 | (48) 孟津县公疗医院 |
| (9) 许昌市妇幼保健院 | (29) 台前县人民医院 | (49) 开封市中心医院 |
| (10) 长葛市中心医院 | (30) 平顶山市妇幼保健院 | (50) 滑县妇幼保健院 |
| (11) 固始县妇幼保健院 | (31) 叶县人民医院 | (51) 鹤壁市妇幼保健院 |
| (12) 延津县人民医院 | (32) 舞阳县人民医院 | (52) 郑州叮叮健康服务中心 |
| (13) 获嘉县人民医院 | (33) 南阳市中心医院 | (53) 安徽省皖北煤电集团总医院 |
| (14) 辉县市人民医院 | (34) 南阳市第二人民医院 | (54) 云南省会泽县人民医院 |
| (15) 封丘县妇幼保健院 | (35) 新野县人民医院 | (55) 云南省会泽县妇幼保健院 |
| (16) 孟州市第二人民医院 | (36) 新野县妇幼保健院 | (56) 云南省福贡县人民医院 |
| (17) 商丘市妇幼保健院 | (37) 南召县人民医院 | (57) 山西省晋城市人民医院 |
| (18) 商丘市第五人民医院 | (38) 方城县人民医院 | (58) 山西省泽州县妇幼保健院 |
| (19) 柘城县中医院 | (39) 浙川县第二人民医院 | (59) 新疆哈密市第二人民医院 |
| (20) 虞城县人民医院 | (40) 南阳南石医院 | (60) 内蒙古伊生泰妇产医院 |

第五批成员单位 (39 家)

- | | | |
|------------------|--------------------------|------------------|
| (1) 林州市妇幼保健院 | (15) 义马煤业集团股份有限公司
总医院 | (28) 项城市第一人民医院 |
| (2) 内黄县人民医院 | (16) 浉池县人民医院 | (29) 西平县人民医院 |
| (3) 武陟县人民医院 | (17) 睢县妇幼保健院 | (30) 正阳县人民医院 |
| (4) 修武县人民医院 | (18) 卫辉市人民医院 | (31) 开封市儿童医院 |
| (5) 河南科技大学第一附属医院 | (19) 光山县人民医院 | (32) 黄河三门峡医院 |
| (6) 新安县人民医院 | (20) 淮滨县人民医院 | (33) 灵宝市第一人民医院 |
| (7) 宜阳县人民医院 | (21) 潢川县人民医院 | (34) 卢氏县妇幼保健院 |
| (8) 内乡县人民医院 | (22) 罗山县人民医院 | (35) 南乐县人民医院 |
| (9) 社旗县人民医院 | (23) 罗山县妇幼保健院 | (36) 柘城县妇幼保健院 |
| (10) 唐河县人民医院 | (24) 新县人民医院 | (37) 广西防城港市妇幼保健院 |
| (11) 桐柏县人民医院 | (25) 郑州人民医院 | (38) 山西省阳城县人民医院 |
| (12) 平煤神马医疗集团总医院 | (26) 郑州西区中医院 | (39) 山西省高平市人民医院 |
| (13) 范县人民医院 | (27) 郸城县妇幼保健院 | |
| (14) 清丰第一医院 | | |