

- [11] 卢钲广,邓惠萍,章炜炜. WORLD 模式在门诊药房带教中的探讨[J]. 海峡药学, 2016, 28(11): 250-251.
- [12] 李钦,金芝贵,吴飞华. 医院住院药房实习生带教体会与探讨[J]. 药学服务与研究, 2015, 15(6): 426+442+462.
- [13] 王淑洁,郭红,于保平,等. 门诊药房住院药师带教工作的实践与思考[J]. 中国药房, 2014, 25(28): 2686-2688.

- [14] 林胜华. 人性化带教模式在妇产科护理带教中的应用[J]. 中医药管理杂志, 2014, 22(2): 287-288.
- [15] 王琳. 临床药师文献检索课教学实践探讨[J]. 医学信息杂志, 2013, 34(5): 89-92.

(编辑: 杨丹)

(收稿日期: 2019-03-19 修回日期: 2019-05-11)

doi: 10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2020. 08. 017

• 综述 •

遗传代谢病相关高氨血症的药物治疗进展

赵静 综述 蒋莉 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R748

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2020) 08-0051-04

Progress of Drug Treatment for Inherited Metabolic Diseases-Associated Hyperammonemia

Zhao Jing, Jiang Li (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

氨是氨基酸合成的必需原料,也对人体的酸碱平衡非常重要,它主要来源于氨基酸的分解、肠道内蛋白质的消化及细菌分解等。生理状态下,人体可以通过尿素循环、合成谷氨酰胺、肾脏泌氨等方式使氨浓度维持在较低水平^[1]。当血氨 $>55\text{ }\mu\text{mol/L}$ 或新生儿血氨 $>80\text{ }\mu\text{mol/L}$ 时可诊断为高氨血症^[2]。高氨血症临床表现为肌张力降低、惊厥发作、呕吐、厌食蛋白倾向和精神行为异常等,最常见的病因是遗传代谢病和肝功能损害。高氨血症是临床上的危重症,易对发育中的大脑造成不可逆的损害^[3],早期诊断及合理治疗是改善预后的关键。本文就遗传代谢病引起高氨血症的药物治疗进展进行综述。

1 导致高氨血症的遗传代谢病

1.1 尿素循环障碍(urea cycle disorders,UCDs)

尿素循环是人体内清除氨的主要途径,有 6 种关键酶[N-乙酰谷氨酸合成酶(NAGS)、氨甲酰磷酸合成酶 1(CPS1)、鸟氨酸氨基甲酰转移酶(OTC)、精氨酸代琥珀酸合成酶(ASS)、精氨酸代琥珀酸裂解酶(ASL)和精氨酸酶(ARG)]和 2 种转运体(citrin、ORNT1)的参与,其中任一酶或转运体的缺陷都会导致 UCDs。可以通过检测不同底物的堆积和产物的减少,结合基因检查进行诊断。

1.2 有机酸血症

有机酸是氨基酸、脂肪和糖在代谢过程中所产生的羧基酸。由于某种酶的缺乏导致相关羧基酸及代谢产物的蓄积称为有机酸血症。有机酸血症为常染色体隐性遗传病,主要通过代谢物异常堆积抑制 NAGS 和 CPS1,影响尿素循环通路,从而导致高氨血症。常见的有机酸血症有丙酸血症、甲基丙二酸血症、异戊酸血症、3-羟-3-甲基戊二酸血症。

1.3 其他

赖氨酸尿性蛋白质不耐受、胰岛素过度分泌-高氨血症、吡咯琳-5-羧酸合成酶缺乏症、脂肪酸氧化酶缺乏、肉碱循环缺陷和丙酮酸脱氢酶复合体缺陷等疾病可引起尿素循环代谢底物缺乏从而导致高氨血症^[1]。此外,围生期有窒息史的新生儿在生后 24 h 可出现短暂性高氨血症,血浆谷氨酰胺和丙氨酸均升高。无临床症状的患儿常继发于某一尿素循环酶的短暂缺乏,且具有自限性,而出现呼吸窘迫、嗜睡和昏迷的患儿病因尚不明确,其神经系统预后可能出现严重的精神发育迟滞及癫痫。

2 高氨血症的神经毒性与临床表现

高氨血症对神经系统具有很强的毒性。氨可经自由扩散穿过血脑屏障,并在星形细胞谷氨酰胺合成酶的作用下迅速与 α -酮戊二酸缩合形成具有渗透活性的谷氨酰胺,是神经系统中氨解毒的主要途径。但在氨浓度过高时,一方面,细胞内谷氨酰胺浓度增加,使其渗透浓度增高,从而导致星形胶质细胞损伤和肿胀,出现脑水肿甚至引发脑疝^[4]。另一方面,大脑中 α -酮戊二酸被大量消耗导致三羧酸循环障碍从而影响神经系统能量代谢,患者出现困倦、易激惹、意识障碍、惊厥、行为异常等表现。同时,由于氨与钾离子有相似的离子半径,故其可以经由钾离子载体进行转运(如 Na^+/K^+ -ATP 酶、 $\text{Na}^+/\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 共转运蛋白等)^[5]。因此,血氨的升高会打破星形胶质细胞中钾离子的平衡,导致细胞外钾离子浓度的增加,影响抑制性神经传导从而引起神经功能障碍^[6]。氨也可能通过水通道蛋白改变水分运输,加重星形胶质细胞肿胀和脑水肿。而星形胶质细胞肿胀则会促进钙离子依赖性的谷氨酸释放,并抑制谷氨酸-天冬氨酸转运蛋白重新摄取谷氨酸,当大脑暴露于高浓度氨时,细胞外累积的谷氨酸通过激活 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体促进毒性细胞过度兴奋,并导致一氧化氮生成增加,线粒体

作者简介:赵静(1992.12-),女,硕士,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: 0jingzhiai0@163.com。

呼吸作用受损,ATP 储备耗竭,自由基积累及诱导氧化应激,最终导致神经元死亡^[7]。此外,慢性高氨血症可能会引起 NMDA 受体介导的信息传递过程的适应性改变以及诱导星形胶质细胞增生。有研究发现,在发育中的大鼠身上观察到氨会抑制轴突和树突的生长,并干扰信号转导途径^[8]。

高氨血症的临床表现与血氨升高程度、速度及持续时间密切相关,当血氨 $<100\ \mu\text{mol/L}$ 时,患者表现多无明显症状;血氨在 $100\sim 200\ \mu\text{mol/L}$ 时,可出现兴奋、行为性格异常、呕吐、厌食蛋白倾向;血氨 $>200\ \mu\text{mol/L}$ 时,则会有意识障碍、惊厥等表现;血氨 $>400\ \mu\text{mol/L}$ 时,将发生昏迷、呼吸困难甚至猝死^[1]。

3 高氨血症的药物治疗

急性高氨血症为临床危重急症,临床上常因缺乏特异性而误诊。一旦诊断应立即转至有条件救治的医院进行治疗。应停止蛋白摄入并静脉注射 10% 葡萄糖溶液,并积极启动药物治疗以快速降低血氨^[9]。血氨 $>500\ \mu\text{mol/L}$ 时或者氮清除剂降氨效果不佳时,可进行血液净化。

3.1 减少血氨的产生和吸收

3.1.1 不可吸收的双糖 乳果糖和拉克替醇(乳梨醇)为肠道中不可吸收双糖,结肠中的细菌可将乳果糖分解为乙酸和乳酸,故其能酸化肠道,抑制产氨、产尿素酶细菌的生长,减少氨的产生。同时,不可吸收的双糖在肠道中分解产生的有机微粒可增加肠腔内的渗透压,再加上其酸性产物对肠壁的刺激作用,可产生导泻的作用,有利于肠道内氨及其他毒性物质的排出。故不可吸收的二糖(乳果糖和乳梨醇)常作为治疗和预防肝性脑病的一线药物。然而,乳果糖也会引起严重的不良反应,包括腹部绞痛、胃肠胀气、腹胀、电解质紊乱等,并且临床治疗难以确定其具体剂量。

3.1.2 抗生素 大肠中产生脲酶的细菌是体内氨生成的重要来源,同时也是抗生素治疗的靶点。由于仅在肠腔中需要抗生素作用,因此优先选择具有最小吸收率的抗生素。新霉素和甲硝唑一直被用来治疗高氨血症,但由于长期使用的不良反应,其临床应用均受到限制^[10]。利福昔明是利福平的半合成衍生物,它添加了不可吸收的吡啶并咪唑环,具有穿过革兰阴性细菌细胞壁的能力,并通过与细菌 DNA 依赖性 RNA 聚合酶的亚基结合来抑制 RNA 合成^[11],可对抗多种革兰阳性和革兰阴性厌氧菌和需氧菌。因此,利福昔明被作为成人患者显著肝性脑病的二级预防药物,且现行实践指南也建议将利福昔明作为乳果糖添加剂。

3.1.3 益生菌 近年来国内外研究均发现益生菌可以降低血氨水平,其主要的机制包括:(1)抑制细菌脲酶活性,有助于降低门静脉血中氨的水平;(2)降低肠道通透性,增加氨排泄,并改善肠上皮细胞的营养状况,逆转肝硬化中出现的大肠微生物失衡;(3)大多数益生菌产生的酸会降低肠道的 pH 值,减少氨的吸收;(4)减轻肝细胞的炎症和氧化应激反应,从而增加氨的肝清除率并减少其他毒素的摄取^[12-13]。VSL#3 是一种益生菌合剂,每颗胶囊中约含 1 100 亿活冻干细菌,可以显著降低动脉血氨水平,改善临床症状,降低发生肝性脑病的风险^[14]。

3.2 增加血氨的清除

尿素循环是体内氨解毒的主要途径,不同的药物主要

针对尿素循环关键环节的酶缺陷,通过补充不同产物或经旁路途径加强血氨清除。

3.2.1 苯甲酸钠/苯乙酸钠/苯丁酸钠 苯甲酸可与甘氨酸结合生成马尿酸,阻止了甘氨酸的降解,从而减少了血氨的产生。而苯乙酸可在肝脏和肾脏中与谷氨酰胺结合产生苯乙酰谷氨酰胺以降低血氨。Ammonul® 是苯甲酸钠和苯乙酸钠的合成药物,被用于 UCD 患者发生的急性高氨血症及相关脑病的辅助治疗,需经由中心静脉使用。苯丁酸钠(Buphenyl®)为苯乙酸前体药物,吸收后会在肝脏中快速 β -氧化成苯乙酸,可以用于急性和慢性 UCD 包括 CPS、OTC 和 ASS 缺乏症的辅助治疗。苯丁酸甘油(Ravicti®)是苯丁酸盐的前药,经口摄入后,在胃肠道被脂肪酶水解释放苯丁酸盐,其具有延迟释放的特性,且几乎没有味道,被用于治疗慢性 UCD(>2 岁),对于乙酰谷氨酰胺合成酶缺乏症的安全性和有效性尚未得到证实。Jalan R 等^[15]提出,将苯乙酸同 L-鸟氨酸结合生成 L-鸟氨酸苯乙酸盐(L-Ornithine phenylacetate, OP),鸟氨酸衍生得到的谷氨酰胺被苯乙酸结合形成苯乙酰谷氨酰胺随尿液排出体外,避免了其被谷氨酰胺磷酸化酶(PAG)再次分解产生氨的可能。

3.2.2 L-鸟氨酸-L-天冬氨酸 L-鸟氨酸-L-天冬氨酸(Hepa-Merz®)中的鸟氨酸为尿素循环中的底物并能提高 CPS1 以及 OTC 的活性以促进尿素合成,而天冬氨酸可以促进谷氨酰胺的形成,从而降低血氨。L-鸟氨酸可以被 OTC 转化为谷氨酰胺半醛,后来转化为谷氨酰胺。谷氨酰胺合成酶随后将谷氨酰胺转化为谷氨酰胺,谷氨酰胺通过谷氨酰胺合成酶清除一个氨分子。口服和静脉注射 L-鸟氨酸-L-天冬氨酸可降低肝性脑病患者的静脉血氨水平,提高认知能力,且耐受性良好^[14]。与乳果糖或利福昔明相比,L-鸟氨酸-L-天冬氨酸并无益处,但与益生菌相比,其对肝性脑病可能有益^[16]。但由于证据质量较低,L-鸟氨酸-L-天冬氨酸目前尚未被推荐用于治疗肝性脑病。

3.2.3 L-精氨酸和 L-瓜氨酸 精氨酸和瓜氨酸是尿素循环重要的中间产物,L-精氨酸可以促进 ASS 和 ASL 缺乏症中瓜氨酸和精氨酸琥珀酸的生成与排泄,从而恢复尿素循环的活性,同时精氨酸还是各种尿素循环障碍中的必需氨基酸(精氨酸酶缺乏症除外)^[17-18]。而 L-瓜氨酸则可以恢复 NAGS、CPS、OCT、ORNT1 缺乏症患者的精氨酸水平。因此,L-精氨酸或 L-瓜氨酸可以重新激活尿素循环并减少因低精氨酸水平而引起的蛋白质分解代谢,故被推荐用于治疗急性 UCD 诱导的高氨血症以及 UCD 患者的慢性管理。

3.2.4 卡谷氨酸 卡谷氨酸(Carbaglu®)是一个合成的 N-乙酰谷氨酸(NAG)结构类似物,是氨甲酰磷酸合成酶 1(CPS1)的变构激活剂,FDA 批准其用于儿童和成人 NAGS 缺乏所致的急性和慢性高氨血症的治疗。由于 NAGS 缺乏症较为罕见,目前仅有小样本的病例报道,尚缺乏卡谷氨酸的最佳剂量和确切疗效的研究。丙戊酸可以抑制 NAGS 活性,故卡谷氨酸似乎对抗癫痫药丙戊酸诱导的高氨血症有效^[19]。

3.2.5 其他 支链氨基酸(BACC)可以有效减少其他氨基酸经骨骼肌细胞流出,抑制蛋白质降解,刺激肝蛋白合成,纠正负氮平衡,其中亮氨酸在增加肝脏蛋白合成方面作用最强。左旋肉碱可以介导短链脂肪酸在线粒体和过氧化物酶膜上的转运,活化尿素循环酶和谷氨酰胺受体相互作用以

及清除自由基 ,同时可以补充使用氮清除剂引起的肉碱缺乏。锌在氨合成酶中也有作用 ,可以刺激 OTC ,并激活骨骼肌中的谷氨酰胺合成酶^[20]。

3.3 新型治疗方法及药物

3.3.1 细胞疗法 人脐带间充质干细胞(human umbilical cord derived mesenchymal stem cells ,hUCMSCs) 在国内外动物实验中均被证实具有诱导分化为肝脏细胞的能力 ,且具有肝细胞的功能和作用。杜侃等^[21]在 6 例鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症的患儿中经肝固有动脉、门静脉介入途径移植干细胞后观察到 ,患儿的血氨水平下降 ,肝功能改善 ,血瓜氨酸及精氨酸水平增高 ,且在运动、语言、环境适应性等方面都呈现出进步趋势。同种异体肝细胞对治疗代谢性肝病也具有巨大的潜力。Meyburg J 等^[22]对 12 例 UCD 患者进行了异体肝细胞移植 ,移植术在安置导管、肝细胞输注、术后感染和免疫抑制治疗等方面均具有良好的安全性。其中 7 例得到了充分治疗且配合随访的患儿均没有发生高血氨危象 ,其生化指标(谷氨酰胺、乳清酸、尿酸)均得到改善。肝干细胞和祖细胞同样具有在体内增殖和分化成肝细胞样细胞的能力 ,并且它们可以在体外大规模扩增。HepaStem® 是一种从供体肝脏中提取的异体成人肝源性祖细胞 ,经过处理和重构成一种注射产品 ,目前对 UCD 患儿的临床试验正在进行中。

3.3.2 基因治疗 肝窦内皮具有孔径 100 nm 宽的窗孔 ,并允许如病毒颗粒这样的大分子穿过内皮到达肝细胞。且肝血流量约占心输出量的 1/5 ,输注入血液循环中的任何颗粒都可以快速进入肝脏。此外 ,肝脏具有巨大的再生潜力 ,可以在各种损伤后复制残余的成熟肝细胞 ,直至恢复其原始质量。因此肝脏是目前基因治疗极有前景的靶器官。但是由于转导肝细胞的细胞毒性免疫清除作用 ,转基因的表达率很低且表达很短暂 ,这限制了肝脏基因治疗的发展。在 Wang L 等^[23]的临床前研究中 ,将含有人类 OTC cDNA 的重组 AAV2/8 载体注入 spf-ash 小鼠模型中 ,OTC 的表达增加了近 100 倍 ,与健康野生型小鼠的水平相当。Khoja S 等^[24]利用 loxP/Cre 重组酶技术构建了 CPS1 敲除的小鼠模型 ,对照组均于 23 d 内死亡 ,而注入辅助病毒依赖型腺病毒载体小鼠的生存时间明显延长。Espíritu-Ramírez P 等^[25]将携带谷氨酰胺合成酶基因的杆状病毒注入胆管结扎大鼠(慢性高氨血症模型)后发现 ,实验组的血氨水平可以降至正常水平。然而 ,基因治疗也面临着许多挑战 ,比如如何证明病毒传递系统的安全性 ,如何在符合良好生产规范条件下提高成本效率等。到目前为止 ,尚未有关于肝脏遗传疾病的临床基因治疗报道。

综上所述 ,高氨血症的发病机制还有许多值得探索的空间 ,相对应的治疗手段也在逐渐更新。传统疗法如使用乳果糖、氮清除剂、抗生素与益生菌等仍具有重要地位 ,但是随着医学的发展 ,新的治疗方法在有效性上也显示出了巨大的优势及潜力 ,不过在安全性甚至伦理上还面临着挑战 ,比如在推动未来的基因治疗临床试验之前 ,还需要进行载体设计、伦理审核以及充分告知患者及家属治疗风险 ,以保证治疗过程安全、治疗效益和转基因的长期表达等。

参考文献:

- [1] 曾健生. 高氨血症相关遗传代谢病危重症[J]. 中国实用儿科杂志 ,2015(8) : 573-578.
- [2] SAVY N , BROSSIER D , BRUNEL-GUITTON C , et al. Acute pediatric hyperammonemia: current diagnosis and management strategies [J]. Hepatic medicine: evidence and research , 2018 , 10: 105-115. doi: 10. 2147/HMER. S140711.
- [3] GROPMAN A L , SUMMAR M , LEONARD J V. Neurological implications of urea cycle disorders [J]. J Inher Metab Dis , 2007 , 30(6) : 865-869.
- [4] SUMMAR M L , MEW N A. Inborn errors of metabolism with hyperammonemia: urea cycle defects and related disorders [J]. Pediatr Clin North Am , 2018 , 65(2) : 231-246.
- [5] OTT P , VILSTRUP H. Cerebral effects of ammonia in liver disease: current hypotheses [J]. Metab Brain Dis , 2014 , 29(4) : 901-911.
- [6] RANGROO THRANE V , THRANE A S , WANG F , et al. Ammonia triggers neuronal disinhibition and seizures by impairing astrocyte potassium buffering [J]. Nat Med , 2013 , 19(12) : 1643-1648.
- [7] AURON A , BROPHY P D. Hyperammonemia in review: pathophysiology , diagnosis , and treatment [J]. Pediatr Nephrol , 2012 , 27(2) : 207-222.
- [8] BRAISSANT O , MCLIN V A , CUDALBU C. Ammonia toxicity to the brain [J]. J Inher Metab Dis , 2013 , 36(4) : 595-612.
- [9] HAEBERLE J , BODDAERT N , BURLINA A , et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders [J]. Orphanet journal of rare diseases , 2012 , 7(1) : 32.
- [10] LEISE M D , POTERUCHA J J , KAMATH P S , et al. Management of hepatic encephalopathy in the hospital [J]. Mayo Clin Proceed , 2014 , 89(2) : 241-253.
- [11] AZIADA D H , SOLIMAN H H , YAMANY S A , et al. Can lactobacillus acidophilus improve minimal hepatic encephalopathy? A neurometabolite study using magnetic resonance spectroscopy [J]. Arab journal of gastroenterology , 2013 , 14(3) : 116-122.
- [12] BAJAJ J S , HEUMAN D M , HYLEMON P B , et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications [J]. Journal of hepatology , 2014 , 60(5) : 940-947.
- [13] ZHANG Z , ZHAI H , GENG J , et al. Large-scale survey of gut microbiota associated with MHE Via 16S rRNA-based pyrosequencing [J]. American journal of gastroenterology , 2013 , 108(10) : 1601-1611.
- [14] DHIMAN R K , RANA B , AGRAWAL S , et al. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized , controlled trial [J]. Gastroenterology , 2014 , 147(6) : 1327-1337.
- [15] JALAN R , WRIGHT G , DAVIES N , et al. L-Ornithine phenylacetate (OP) : a novel treatment for hyperammonemia and hepatic encephalopathy [J]. Medical hypotheses , 2007 , 69(5) : 1064-1069.
- [16] BAI M , HE C , YIN Z , et al. Randomised clinical trial: L-ornithine-l-aspartate reduces significantly the increase of venous ammonia concentration after TIPSS [J]. Alimentary pharmacology & therapeutics , 2014 , 40(1) : 63-71.
- [17] GOH E T , STOKES C S , SIDHU S S , et al. L-ornithine-L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis [J]. Cochrane database of systematic reviews , 2018 , 5 (Suppl 2) : CD012410. doi: 10. 1002/14651858.
- [18] 林渝 , 詹学. 希特林蛋白缺陷病的诊断及治疗进展[J]. 儿科药理学杂志 , 2016 , 22(12) : 62-64.
- [19] THOMPSON C A. Carglumic acid approved to treat genetic hyperammonemia [J]. American journal of health-system pharmacy , 2010 , 67(9) : 690.

- [20] MALAGUARNERA M. Acetyl-L-carnitine in hepatic encephalopathy [J]. Metabolic brain disease ,2013 ,28(2) : 193-199.
- [21] 杜侃,栾佐,屈素清,等. 干细胞肝内移植治疗高氨血症Ⅱ型 6 例临床疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志,2013 ,15(11) : 949-953.
- [22] MEYBURG J , OPLADEN T , UTE S , et al. Human heterologous liver cells transiently improve hyperammonemia and ureagenesis in individuals with severe urea cycle disorders [J]. Journal of inherited metabolic disease ,2017 ,41(Suppl 1) : 1-10.
- [23] WANG L , MORIZONO H , LIN J , et al. Preclinical evaluation of a clinical candidate AAV8 vector for ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency reveals functional enzyme from each persisting vector genome [J]. Molecular genetics & metabolism ,2012 ,105(2) : 203-211.
- [24] KHOJA S , NITZAHN M , HERMANN K , et al. Conditional disruption of hepatic carbamoyl phosphate synthetase 1 in mice results in hyperammonemia without orotic aciduria and can be corrected by liver-directed gene therapy [J]. Molecular genetics and metabolism ,2018 ,124(4) : 243-253.
- [25] ESPIRITU-RAMIREZ P , ORTEGA-BALDERAS N Y , SEVILLA-TAPIA L , et al. Gene therapy for treatment of chronic hyperammonemia in a rat model of hepatic encephalopathy [J]. Annals of hepatology ,2018 ,17(6) : 1026-1034.
- (编辑: 刘雄志)
- (收稿日期: 2019-01-24 修回日期: 2019-02-27)

doi: 10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2020. 08. 018

• 综述 •

新型支气管肺发育不良研究进展

曾令剑 综述,刘恩梅,谢晓虹 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R722. 1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2020) 08-0054-04

Process of New Bronchopulmonary Dysplasia

Zeng Lingjian , Liu Enmei , Xie Xiaohong (Children's Hospital of Chongqing Medical University , Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders , International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders , Chongqing Key Laboratory of Pediatrics , Chongqing 400014 , China)

2010 年的统计显示全球范围内存活儿童中早产儿占 11. 1%^[1],而支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia , BPD) 就是这类存活的早产儿所面临的首位疾病。BPD 发病率在不同国家和地区报道的有所不同,2008 年我国最大的流行病学调查显示,早产儿 BPD 发病率为 1. 26% ,而胎龄越小发病率越高,其中胎龄 < 28 周 BPD 发病率为 19. 30%^[2]。国外大样本研究提示,近年来随着更多超早产儿的出生及存活,胎龄 22~27 周的早产儿 BPD 发生率显著升高,孕 26 周早产儿 BPD 发生率甚至高达 55%^[3],同时研究表明 BPD 患儿生后两年内需花费 4. 5~18. 1 万欧元^[4],故 BPD 在严重影响患儿身心健康的同时也为家庭及社会带来严重负担。目前 BPD 已引起越来越多的重视,近几十年的医疗发展在 BPD 的诊治方面也有新的认识和成就,本文就目前新型 BPD 病因、病理改变、临床表现、影像学及肺功能、防治等方面进行总结。

1 BPD 定义及病因

BPD 的定义曾经多次变更,最初由美国放射科医师 Northway 等于 1967 年总结提出,认为是新生儿呼吸道窘迫综合征的早产儿在机械通气、高浓度吸氧、感染等基础上的肺部损伤,逐渐出现氧气依赖超过 28 d,且伴有胸部影像学表现,此为经典型 BPD;而后又提出纠正胎龄 36 周时仍需

用氧气来定义 BPD。随着围产医学的发展,目前较为公认的为 2000 年所制定的新定义,即新型 BPD^[5],任何氧依赖超过 28 d 的新生儿即可诊断,并确定了在相应时间根据用氧浓度分为轻度(未吸氧)、中度(氧浓度 < 30%)、重度(氧浓度 > 30% 或机械通气) BPD。然而该定义也出现许多争议,研究发现全球范围内对 BPD 定义尚未完全统一,且目前定义仅以临床需氧情况而未涵盖病理改变,不能充分体现疾病严重程度、判断远期预后,故近两年又有新的提议对 BPD 重命名^[6]。

目前认为 BPD 的病因包括产前、产时、产后三方面^[7]。产前因素主要有基因易感性、宫内生长受限、母亲绒毛膜羊膜炎、妊娠期高血压及吸烟等;产时因素主要为胎龄、出生体重、BPD 在胎龄越小、出生体重越轻的早产儿中发病率越高,故认为其为最主要的病因及强有力的预测指标;产后因素主要有氧化应激、高氧损伤、机械通气、感染、呼吸道微生物组学改变、动脉导管未闭等,这些因素往往容易导致肺部炎症、损伤。

2 病理及临床表现

新型 BPD 的病理改变以肺泡和肺微血管发育不良为主要特征,表现为肺泡数量的减少、体积增大、肺泡结构简单化、肺微血管形态异常,而肺泡和呼吸道损伤及纤维化较

作者简介:曾令剑(1993. 03-),男,硕士,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: 1013840043@qq. com。