

- Mycoplasma pneumoniae isolates and molecular analysis of macrolide-resistant isolates from Beijing, China [J]. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2012, 56(2): 1108-1109.
- [16] MATSUBARA K, MOROZUMI M, OKADA T, et al. A comparative clinical study of macrolide-sensitive and macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae infections in pediatric patients [J]. Journal of infection and chemotherapy, 2009, 15 (6): 380-383.
- [17] KATSUSHIMA Y, KATSUSHIMA F, SUZUKI Y, et al. Characteristics of Mycoplasma pneumoniae infection identified by culture in a pediatric clinic [J]. Pediatrics international, 2014. doi: 10.1111/ped.12513.
- [18] 辛德莉, 王斯, 韩旭, 等. 耐药肺炎支原体肺炎患儿的临床特点[J]. 实用儿科临床杂志, 2010 (16): 1213-1215.
- [19] 辛德莉, 韩旭, 糜祖煌, 等. 肺炎支原体对大环内酯类抗生素耐药性及耐药机制研究[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(5): 543-546.
- [20] FARRELL D J, SADER H S, CASTANHEIRA M, et al. Antimicrobial characterisation of CEM-101 activity against respiratory tract pathogens, including multidrug-resistant pneumococcal serogroup 19A isolates [J]. International journal of antimicrobial agents, 2010, 35(6): 537-543.
- [21] OKADA T, MOROZUMI M, TAJIMA T, et al. Rapid effectiveness of minocycline or doxycycline against macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae infection in a 2011 outbreak among Japanese children [J]. Clinical infectious diseases, 2012, 55(12): 1642-1649.
- [22] KAWAI Y, MIYASHITA N, KUBO M, et al. Therapeutic efficacy of macrolides, minocycline, and tosufloxacin against macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in pediatric patients [J]. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2013, 57(5): 2252-2258.
- [23] LUNG D C, YIP E K T, LAM D S Y, et al. Rapid defervescence after doxycycline treatment of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae-associated community-acquired pneumonia in children [J]. The pediatric infectious disease journal, 2013, 32(12): 1396-1399.
- [24] LU A, WANG L, ZHANG X, et al. Combined treatment for child refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia with ciprofloxacin and glucocorticoid [J]. Pediatric pulmonology, 2011, 46(11): 1093-1097.
- [25] Kagelidou F, Turner M A, Choonara I, et al. Ciprofloxacin use in neonates: a systematic review of the literature [J]. The pediatric infectious disease journal, 2011, 30(2): e29-e37.
- [26] 侯秀玲, 崔占杰. 利福平辅助治疗耐药肺炎支原体肺炎疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(20): 45-46.
- [27] 谢金秋, 陈莹. 利福平辅助治疗难治性肺炎支原体肺炎疗效观察[J]. 中外医疗, 2014, 33(10): 108-109.
- (编辑:刘雄志)
(收稿日期:2014-12-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.04.020

• 综述 •

支气管肺发育不良发病机制研究进展

吴晨 综述, 邓春 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R722.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)04-0057-04

Research Progress of Pathogenesis in Bronchopulmonary Dysplasia

Wu Chen, Deng Chun (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 是早产儿常见的严重呼吸系统疾病, 也是慢性肺疾病 (CLD) 的常见形式, 由 Northway 等于 1967 年首次提出。该病常继发于严重呼吸窘迫综合征, 好发于孕周 30~34 周的早产儿, 命名为传统 BPD。随着产前糖皮质激素的使用、生后呼吸支持及产后肺表面活性物质 (PS) 的应用, 早产儿存活率提高, 同时也使 BPD 演变成一种新型临床类型。新型 BPD 是一种轻度的纠正胎龄 36 周时仍需氧支持的早产儿 CLD^[1]。既往认为 BPD 病因多为生后感染、气压伤、容量伤导致的肺纤维化和氧

毒性。随着研究的深入, 目前多认为其本质是在基因易感性基础上, 宫内和生后多重因素引起的促/抗炎因子级联反应, 损伤发育不成熟肺并引起损伤后血管化失调和肺组织异常修复^[2]。

1 遗传因素

BPD 发病受遗传、环境因素共同影响, 环境因素同时, 与遗传因素密切相关^[3-6]。临床研究显示, 33% 生后有肺部疾病的早产儿经持续吸入高浓度氧及机械通气等治疗后未发展成 BPD, 而 17% 生后未用氧的早产儿

发展成 BPD, 表明 BPD 可能与遗传因素相关^[7]。BPD 发病可能与表面活性物质蛋白-A (SP-A)、SP-B、SP-C、SP-D 等基因相关^[8], 也可能与血管紧张素转换酶 (ACE)、谷胱甘肽硫酶 (GST)、SP-B、TNF-238 等基因相关^[9]。因此 SP-B 遗传缺陷者易患致死性 BPD。甘露糖结合凝集素 (MBL) 是先天性免疫系统重要组分, 具有促进吞噬和调节炎症作用。血清 MBL2 水平低与存在 B 等位基因外显子 1 基因是新生儿败血症和肺炎的重要危险因素, 可能与炎症相关的 BPD 密切相关^[10]。MBL 相关基因与 BPD 发病相关, MBL-AA 基因型 BPD 发病较少, 而 MBL-BB 基因型是 BPD 的危险因素^[11]。动物实验^[12]表明, 血管内皮生长因子 (VEGF) 基因靶向替代治疗可促进血管生成, 减轻高浓度氧肺损伤, 在 BPD 治疗中有重要作用。基质金属蛋白酶 16 (MMP16) 在肺血管塑形中有重要作用, 在早产儿气管灌洗液中含明显下降, 与 MMP16 基因相关^[13]。此外, 与 BPD 相关的动脉导管未闭 (PDA) 可能也与基因相关^[14]。

2 感染因素

感染可致胎儿和早产儿肺部炎症, 促使中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞聚集, 释放大量炎症因子及趋化因子, 引起肺泡上皮细胞、血管内皮细胞损伤及 PS 失活。病原体可直接影响肺泡上皮细胞及血管内皮细胞的完整性。BPD 患儿肺泡灌洗液、血浆中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、IL-8、IL-1 β 、IL-10、转化生长因子 G1 (TGF-G1) 等大量炎症因子水平升高。因此, 感染是 BPD 发生的关键因素。

2.1 宫内感染

产前宫内感染引起机体产生大量炎症因子, 前列腺素水平升高, 通过调节血管内皮生长因子 (VEGF) 及其受体导致肺血管发育异常^[15], 最终导致 BPD。早产儿生后 3 h 内胃液中微生物含量与 BPD 发病密切相关, 产前胎肺暴露于微生物环境中可造成胎儿未成熟肺损伤^[16]。产前发生绒毛膜羊膜炎者可增加早产儿气道内的炎症因子^[17], 但对于绒毛膜羊膜炎可直接导致肺部炎症及 BPD, 目前仍缺乏直接证据, 暂不能认为绒毛膜羊膜炎是 BPD 的危险因素。最近临床实验数据显示, 解脲脲原体感染诱发的炎症反应可能发生在子宫内, 可能引起子宫内绒毛膜羊膜炎、产后全身感染及包括 BPD 在内的肺损伤^[18]。宫内巨细胞病毒感染也常引起包括肺部在内的多脏器损伤。

2.2 宫外感染

早产儿生后长期暴露于气管插管、机械通气、高氧、气压伤、反复感染等危险因素下, 进一步触发炎症因子瀑布反应, 加重气道、肺血管及间质损伤, 引起肺损伤; 肺部感染给呼吸机撤离带来困难, 延长机械通气时间, 进一步促进 BPD 的发生发展。因此, 生后宫外感染也是 BPD 发生的重要因素^[19-20]。

3 早产

胎儿肺发育过程可分为 5 期: 胚胎期、腺体期、小管期、囊泡期及肺泡期。胎龄 24 ~ 35 周, 胎儿肺发育处于小管期或囊泡期, 肺发育不成熟, PS 相对不足, 肺泡及肺微血管发育不良, 当暴露于高浓度氧、机械通气、气压伤、容积伤等不利因素下时可引发肺部过度炎症、肺泡数目减少、肺泡体积增大、末端肺泡结构简单化、毛细血管减少、肺间质重构, 最终导致 BPD。欧洲一项大样本量临床研究^[21]表明, 新生儿肺成熟度是影响 BPD 发生的最重要因素。国内回顾性研究^[22]也证实, 胎龄是 BPD 发生的独立危险因素之一, 与 BPD 发生呈负相关。2010 年 NICHD 报告^[23]显示, 来自美国 20 个中心出生体质量 401 ~ 1 500 g、胎龄 22 ~ 28 周的早产儿 BPD 发生率为 68%。国内一项囊括 10 个新生儿监护室的大样本量研究^[24]表明, 早产儿 BPD 发生率为 1.26%, 其中胎龄 $\leq$ 28 周的早产儿 BPD 发生率为 19.3%。由此可见, BPD 发生率随着胎龄和体质量的增加而降低, 早产和低体质量是 BPD 发生的危险因素。

4 环境因素

4.1 高浓度氧与呼吸机的应用

吸入高浓度氧可引起肺水肿、炎症反应、纤维蛋白沉积及 PS 活性降低等非特异性改变, 同时在体内形成大量高活性的氧自由基, 而早产儿抗氧化酶、抗氧化剂的活性及水平较低, 不能及时清除体内大量高活性氧自由基, 从而引起严重氧化应激、炎症反应、肺泡减少、毛细血管减少、间质重构, 最终肺纤维化, 产生 BPD。另一方面, 高浓度氧可使肺泡中 VEGF 表达下降, 使血管生成受阻, 导致肺泡化水平降低, 导致 BPD。暴露于高浓度氧下, 实验动物肺组织的病理表现与早产儿 BPD 相似, 提示高浓度氧是 BPD 发病的危险因素之一; 极低出生体质量儿短时间处于高浓度氧环境中也可诱发 BPD^[25]; 持续吸入高浓度氧 ($\text{FiO}_2 = 0.85$) 可致新生大鼠肺血管发育障碍; 肺组织血管生成素 1 表达下调可能参与了早产儿 BPD 血管发育受阻的发生机制^[26]。Vento M 等^[27]研究表明, 早产儿窒息复苏中低氧浓度组 ($\text{FiO}_2 = 0.3$) 与高氧浓度组 ($\text{FiO}_2 = 0.9$) 相比, 氧化应激、炎症反应较轻, 用氧时间及机械通气时间明显缩短, 发生 BPD 的风险明显下降。

机械通气时气道压和容积压可引起肺泡上皮细胞、毛细血管内皮细胞、弹力纤维的损伤和破裂, 小分子蛋白和液体渗漏至肺泡腔, 触发炎症瀑布反应, 还可显著改变肺血管生成基因表达, 使肺泡萎陷、肺气肿和肺不张交替、肺纤维化。动物实验中, 低潮气量机械通气组 (6 mL/kg) 较高潮气量机械通气组 (15 mL/kg) 能更好维持肺泡薄壁组织的正常形态, 但两组较正常对照组均更易产生慢性肺损伤^[28]。Bland R D 等^[29]在动物实验中发现, 机械通气的新生老鼠模型肺部和 BPD 小鼠模

型肺部有着相似的病理变化,表明机械通气促进 BPD 的发生。PS 及持续气道正压通气(CPAP)、间歇正压通气(IPPV)、高频振荡通气(HFOV)等保护性通气策略的临床应用虽减轻了肺损伤,但对于个体理想的机械通气策略仍难以确定^[30],机械通气仍是 BPD 发生的独立因素。

4.2 生后营养因素

充足的营养(糖类、脂类、蛋白质、维生素等)在肺的发育和损伤后修复中有重要作用,营养不良会增加 BPD 发生风险^[31]。婴儿生后摄入营养热卡一般 140~160 kcal/(kg·d),肠内营养不足者可加静脉营养。维生素 A 在促进肺泡上皮细胞的增殖及肺的发育成熟、维持胶原含量、保护呼吸道上皮细胞完整性有重要作用。Moreira A 等^[32]研究表明,维生素 A 可使中重度 BPD 发生率下降 11%,提示补充维生素 A 对减少 BPD 发生具有重要作用。此外,N-乙酰半胱氨酸、维生素 E、肌醇等对早产儿抗氧化能力、肺发育及 PS 的产生有影响。因此,足够的营养可降低 BPD 的发病风险。

5 其他因素

生后 PDA、输液不当导致肺间质水肿、胃食管反流等因素均增加了 BPD 的发病风险。子痫前期时肺血管生成受到抑制,因而子痫前期被单独列为 BPD 的高危因素^[33]。

综上所述,BPD 是早产儿常见并发症,发病机制主要是在遗传易感性基础上,感染、肺发育不成熟、高浓度氧损伤、营养不足等多种因素的综合作用。目前,人类对 BPD 有了一定的认知,但其发病机制复杂且不完全明确(如易感基因的明确位点等),相信今后通过不断的基础及临床研究,能不断降低 BPD 病死率,提高早产儿存活率。

参考文献:

- [1] PAPOFF P, CERASARO C, CARESTA E, et al. Current strategies for treating infants with severe bronchopulmonary dysplasia [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25 (Suppl 3): 15-20.
- [2] GIEN J, KINSELLA J P. Pathogenesis and treatment of bronchopulmonary dysplasia [J]. Curr Opin Pediatr, 2011, 23 (3): 305-313.
- [3] LAVOIE P M, DUBE M P. Genetics of bronchopulmonary dysplasia in the age of genomics [J]. Curr Opin Pediatr, 2010, 22(2): 134-138.
- [4] BHANDARI A, BHANDARI V. Pitfalls, problems and progress in bronchopulmonary dysplasia [J]. Pediatrics, 2009, 123(6): 1562-1573.
- [5] THOMAS W, SPEER C P. Nonventilatory strategies for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia-what is the evidence? [J]. Neonatology, 2008, 94(3): 150-159.
- [6] LAVOIE P M, PHAM C, JANG K L. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health [J]. Pediatrics, 2008, 122(3): 479-485.
- [7] JOBE A H. The new bronchopulmonary dysplasia [J]. Curr Opin Pediatr, 2011, 23(2): 167-172.
- [8] PAVLOVIC J, PAPAGAROUFALIS C, XANTHOU M, et al. Genetic variants of surfactant proteins A, B, C, and D in bronchopulmonary dysplasia [J]. Dis Markers, 2006, 22(5): 277-291.
- [9] SHAW G M, O'BRODOVICH H M. Progress in understanding the genetics of bronchopulmonary dysplasia [J]. Semin Perinatol, 2013, 37(2): 85-93.
- [10] ÖZKAN H, KÖKSAL N, ÇETINKAYA M, et al. Serum mannose-binding lectin (MBL) gene polymorphism and low MBL levels are associated with neonatal sepsis and pneumonia [J]. Perinatol, 2012, 32(3): 210-217.
- [11] ÇAKMAK B C, CALLAVUR S, ÖZKMAK F, et al. Association between bronchopulmonary dysplasia and MBL2 and IL1-RN polymorphisms [J]. Pediatr Int, 2012, 54(6): 863-868.
- [12] MELLER S, BHANDARI V. VEGF levels in humans and animal models with RDS and BPD: Temporal relationships [J]. Exp Lung Res, 2011, 38(4): 192-203.
- [13] LAVOIE P M, DUBE M. Genetics of bronchopulmonary dysplasia in the age of genomics [J]. Curr Opin Pediatr, 2010, 22(2): 134-138.
- [14] BHANDARI V, ZHOU G, BIZZARRO M J, et al. Genetic contribution to patent ductus arteriosus in the premature newborn [J]. Pediatr, 2009, 123(2): 669-673.
- [15] BACHILLER P R, CORNOG K H, KATO R, et al. Soluble guanylate cyclase modulates alveolarization in the newborn lung [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2013, 305(8): L569-581.
- [16] OUE S, HIROI M, OGAWA S, et al. Association of gastric fluid Microbes at birth with severe bronchopulmonary dysplasia [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2009, 94(1): F17-22.
- [17] AGHAI Z H, CAMACHO J, SASLOW J G, et al. Impact of histological chorioamnionitis on tracheal aspirate cytokines in premature infants [J]. Am J Perinatol, 2012, 29(7): 567-572.
- [18] SUNG T J. Ureaplasma infections in pre-term infants: recent information regarding the role of Ureaplasma species as neonatal pathogens [J]. Korean J Pediatr, 2010, 53(12): 989-993.
- [19] HAYES D, FEOLA D J, MURPHY B S, et al. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia [J]. Respiration, 2010, 79(5): 425-436.
- [20] SPEER C P. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia [J]. Neonatology, 2009, 95(4): 353-361.
- [21] GORTNER L, MISSELWITZ B, MILLIGAN D, et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in europe: results from the mosaic cohort [J]. Neonatology, 2010, 99(2): 112-117.
- [22] 高洁锦, 戴欢. 早产儿肺透明膜病并发支气管肺发育不良的高危因素及预防 [J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(12): 1162-1165.
- [23] STOLL B J, HANSEN N I, BELL E F, et al. Eunice kennedy shriver national institute of child health and human development neonatal research network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD neonatal research network [J].

- Pediatrics, 2010, 126(3): 443-456.
- [24] 早产儿支气管肺发育不良调查协作组. 早产儿支气管肺发育不良发生率及高危因素的多中心回顾调查分析[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(9): 655-662.
- [25] JOBE A H. The new bronchopulmonary dysplasia [J]. Curr Opin Pediatr, 2011, 23(2): 167-172.
- [26] 梁斐, 朱建幸, 夏红萍, 等. 高氧对新生大鼠肺血管发育及肺组织血管生成素 1 表达的影响[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(11): 834-838.
- [27] VENTO M, MORO M, ESCFIG R, et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease [J]. Pediatrics, 2009, 124(3): e439-e449.
- [28] SEZER R G, AYDEMIR G, BOZAYKUT A, et al. The relationship between the first episode of wheezing and matrix metalloproteinases-9 and MMP-2 and tissue inhibitors of MMP-1 levels in preterm infants [J]. Ann Thorac Med, 2013, 8(4): 209-213.
- [29] BLAND R D, ERTSEY R, MOKRES L M, et al. Mechanical ventilation uncouples synthesis and assembly of elastin and increases apoptosis in lungs of newborn mice. Prelude to defective alveolar septation during lung development [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 294(1): L3-L14.
- [30] BAMAT N, MILLAR D, SUH S, et al. Positive end expiratory pressure for preterm infants requiring conventional mechanical ventilation for respiratory distress syndrome or bronchopulmonary dysplasia [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 1: CD004500. doi: 10.1002/14651858.
- [31] DANI C, POGGI C. Nutrition and bronchopulmonary dysplasia [J]. Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(Suppl 3): 37-40.
- [32] MOREIRA A, CASKEY M, FONSECA R, et al. Impact of providing vitamin A to the routine pulmonary care of extremely low birth weight infants [J]. Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(1): 84-88.
- [33] HANSEN A R, BARNES C M, FOLKMAN J, et al. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia [J]. J Pediatr, 2010, 156(4): 532-536.
- (编辑:刘雄志)
- (收稿日期:2014-11-30 修回日期:2014-12-30)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.04.021

· 综述 ·

非典型 21-羟化酶缺陷症研究进展

朱丹丹 综述, 朱岷 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.8

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)04-0060-05

Progress of Non-classical 21-Hydroxylase Deficiency

Zhu Dandan, Zhu Min (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

先天性肾上腺皮质增生症 (congenital adrenal hyperplasia, CAH) 是由于肾上腺皮质激素合成过程中所需的酶缺乏所致的一组常染色体隐性遗传性疾病。21-羟化酶缺乏症 (21-hydroxylase deficiency, 21-OHD) 是 CAH 最常见的一种, 约占 90%~95%。根据临床表现的严重程度分为典型类型和非典型类型两种。典型类型发病率约为 1:15 000^[1], 包括失盐型和单纯男性化型, 临床表现严重, 常在生后即出现症状, 因此容易诊断; 非典型 21-OHD 已经成为了人类最常见的常染色体隐性遗传疾病之一, 在普通人群中发病率约为 1:1 000, 在犹太人、爱斯基摩人和某些近亲结婚的种族中发病率更高, 分别可达 1:300 甚至 1:30^[2]。非典型 21-OHD 临床表现隐匿, 出生时无明显异常, 至儿童期才出现症状, 容易漏诊。非典型 21-OHD 通过过多分泌的雄激素, 影响骨骼发育, 导致早期生长加速及性早熟, 影响儿童的成年身高。过多的雄激素作用于卵巢, 导致卵巢损伤, 造成女

性月经不调, 生育能力降低, 发展为多囊卵巢综合征, 男性有并发性肾上腺残余瘤等疾病风险。过多的雄激素作用于女性大脑, 会对女性患者的心理行为造成影响^[3]。为了改善上述后果, 关键在于早期诊断, 规范治疗。但是, 由于非典型 21-OHD 的临床表现隐匿, 缺乏特异性, 诊断较难, 因此, 该病的诊断及治疗已经成为近年来的研究热点。本文主要从临床表现、诊断及治疗等方面阐述该病的研究进展。

1 临床表现

非典型 21-OHD 的临床表现症状轻重程度不等, 轻者可无任何临床症状, 一部分患者是在家系调查中发现患有该病。患儿在出生时可无明显异常, 随着年龄的增大出现雄激素过多的各种症状。

1.1 性早熟