

[32] ZACCHIA M, TREPICCIONE F, MORELLI F, et al. Nephrotic syndrome; new concepts in the pathophysiology of sodium retention [J]. *J Nephrol*, 2008, 21(6): 836-842.

[33] DESCHENES G, GUIGONIS V, DOUCET A. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome [J]. *Arch Pediatr*, 2004, 11(9): 1084-1094.

[34] DESCHENES G, DOUCET A. Collecting duct Na⁺/K⁺-ATPase activity is correlated with urinary sodium excretion in rat nephritic syndromes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11(4): 604-615.

[35] KLISIC J, ZHANG J, NIEF V, et al. Albumin regulates the Na⁺/H⁺ exchanger 3 in OKP cells [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(12): 3008-3016.

[36] BAE E H, KIM S W. Changes in endothelin receptor type B and neuronal nitric oxide synthase in puromycin aminonucleoside-induced nephrotic syndrome [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2010, 14(4): 223-228.

[37] ROSTOKER G, BEHAR A, LAGRUE G. Vascular hyperpermeability in nephritic edema [J]. *Nephron*, 2000, 85(3): 194-200.

[38] ALAIN D, GUILLAUME F, GEORGES D. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications [J]. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22(12): 1983-1990.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2015-04-08)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.12.020

· 综述 ·

胡桃夹综合征的临床表现与检查

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

[中图分类号] R692

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)12-0056-04

Clinical Features and Examination of Nutcracker Syndrome

Peng Yue, Li Qiu (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China*)

胡桃夹综合征 (nutcracker syndrome, NCS), 即左肾静脉压迫综合征, 指左肾静脉回流入下腔静脉行经肠系膜上动脉及腹主动脉形成的夹角处, 左肾静脉局部机械受压使静脉回流受阻、左肾静脉压力增高, 从而导致的一系列临床综合征^[1]。1971 年 Chait A 等^[2]提出“胡桃夹”一词来形容腹主动脉与肠系膜上动脉夹角的解剖学形态, 其后便以“胡桃夹综合征”命名该疾病。影像学检查提示有胡桃夹综合征的解剖学改变而无临床症状者称为胡桃夹现象^[1]。

1 解剖结构及发病机制

NCS 的发生主要与左肾静脉和腹主动脉的解剖结构关系相关。左肾静脉走行于腹主动脉与肠系膜上动脉所形成的夹角间为最常见的解剖类型, 该类左肾静脉受压引起的临床症状又称前 NCS; 而后 NCS 由左肾静脉行经腹主动脉与脊柱间受压导致^[3], 较前者少见, 仅占人群的 1.0%~3.2%^[4]。正常情况下肠系膜上动脉由主动脉发出, 起源位置大约平胰颈后方第一腰椎水平^[5], 两动脉间通常由肠系膜、周围脂肪组织、淋巴结及腹膜等填充, 所形成的夹角接近 90°^[6], 左肾静脉便走行其中而不受压。特殊情况下如青春期快速增长、椎体过伸或体位突然改变时, 肠系膜上动脉与主动脉间夹角减小, 致左肾静脉受压进而静脉压力增高, 从而导致一系

列临床症状^[7]。据国外文献统计, 在已发布的 NCS 案例中除 7% 患者为左肾静脉畸形外, 其余患者均由肠系膜上动脉及主动脉间夹角减小所致^[8]。Kim K W 等^[9]称该夹角减小至 39.3°±4.3°时会引起 NCS。

有研究报道, NCS 的发生与肠系膜上动脉从主动脉发出的起始位置降低有关^[10]; 也有文献提出可因 Treitz 韧带 (即十二指肠悬韧带) 过短引起^[11]; 其他如左肾下垂、胰腺肿瘤、腹膜后肿瘤、主动脉瘤、淋巴结病变、肠系膜周围组织纤维化以及妊娠或产后等原因也可引起 NCS 的发生^[8,12]。

近年来, 有少数学者提出关于体质量指数 (body mass index, BMI) 的研究理论。提出可能低 BMI 人群腹膜后脂肪组织减少使肠系膜上动脉和主动脉间距离缩小、两动脉间夹角变小以及肾下垂, 继而压迫左肾静脉, 致 NCS 的发生^[10]。

2 临床表现

目前缺乏明确的 NCS 诊断标准, 该病的发病率尚无确切数据, 据现已发布的病例统计来看 NCS 患者在亚洲国家居多^[8], 女性患者多于男性, 涵盖年龄段包括儿童、青少年到中年、老年, 其中在 20~30 岁年龄段为发病高峰^[1,13]。NCS 临床表现多样, 但症状大多不严重, 许多患者尤其是儿童临床表现并不明显, 也有部分患者症状较严重且

作者简介: 彭悦 (1989.11~), 女, 硕士, 主要从事小儿肾脏免疫系统疾病研究, E-mail: 724588272@qq.com。

持续^[11]。感染、体力活动等是加重临床症状的诱因^[14]。

2.1 间断性血尿

血尿是 NCS 最常见症状,表现为肉眼血尿和镜下血尿。NCS 患者中镜下血尿的发生率是肉眼血尿的 4 倍^[10],孤立性血尿在儿童 NCS 中占 33.3%^[11],少数患者可因血细胞丢失出现贫血^[15]。血尿出现可能是由于左肾静脉流出受阻使静脉压力增高,肾内和肾周静脉扩张,肾穹窿部扩张的肾静脉和收集系统间的薄壁隔膜破裂形成异常通路,从而导致血液入肾脏收集系统,呈非肾小球源性血尿^[16]。

2.2 腰腹疼痛

腰腹疼痛为 NCS 患者的常见症状之一,通常为左侧腰痛和不典型腹痛,也可表现为左侧肾区绞痛或腰部酸痛感。其发生机制尚不明确,推测可能与肾皮质处小动脉持续性收缩导致肾血流量减少有关^[17]。也可能是左肾静脉压力增高引起的血管炎症反应,或长期肾淤血及血尿引起血凝块堆积所致^[18]。

2.3 直立性蛋白尿

直立性蛋白尿在青春期常见,大约一半 NCS 患者有轻到中度蛋白尿^[18]。其发生机制不明确,考虑可能是左肾静脉受压导致肾小球对蛋白的滤过率增加^[19]。有学者推测是增强的血流动力学反应和亚临床免疫损伤的结果,也可能与肾小球轻微损伤、血浆去甲肾上腺素和血管紧张素 II 高水平有关^[15]。肾内静脉压力增高使动脉血管阻力增加,肾血流量减少,当静脉压力超过肾小球屏障功能耐受范围时可出现蛋白尿,因此,当肾小球微循环改变时会导致蛋白漏出,但显微镜检下无毛细血管壁损伤^[17]。

2.4 左侧精索静脉曲张

由于性腺静脉汇入肾静脉,左肾静脉压力增高可使性腺静脉回流受阻,继而发展为性腺静脉曲张。有学者统计约 30% NCS 男性患者合并左侧精索静脉曲张^[9]。

2.5 盆腔淤血综合征

盆腔淤血综合征常见症状有非特异性盆腔痛、性交困难、痛经、盆腔静脉曲张、持续性兴奋等。目前,大多数学者认为是左肾静脉受压后压力增高导致卵巢静脉回流受阻甚至逆流的结果^[20]。

2.6 慢性疲劳综合征

NCS 可出现慢性疲劳综合征症状,如全身乏力、头疼、头晕、注意力下降等,疲劳症状休息后不能缓解,严重者可引起个人活动能力的下降。其机制尚未明确,推测可能是左肾静脉高压影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统所致,也可能与肾上腺髓质充血对中枢神经系统及交感神经的影响有关^[19]。

2.7 直立调节障碍

患者常表现为站立时频繁头晕、恶心、晕厥、心悸、气短及觉醒困难、晨起不适等症状。因部分患者同时伴随有尿液皮质醇水平降低。推测可能是左肾静脉压力

增高使左侧肾上腺静脉逆流,引起肾上腺功能减低,肾上腺皮质激素分泌异常所致^[17]。

3 辅助检查

3.1 实验室检查

除了详细的病史采集和体格检查,对于疑似 NCS 患者应完善尿液分析检查,尿红细胞检查,显微镜检查以了解红细胞形态,24 小时尿钙测定除外高尿钙症,尿蛋白定量测定以评估蛋白尿严重程度,以及血尿素氮及肌酐测定评估肾功能^[1,9]。

3.2 影像学检查

3.2.1 彩色多普勒超声检查 超声检查因其适用度广、操作无创、无射线、价格低廉等优点已成为诊断 NCS 应用最广泛的检查手段。大多数学者认为,测定左肾静脉受压前后流速比和扩张狭窄处的内径比有助于诊断,仰卧位时比值 >3 ,站立 15 min 后比值 >5 则视为异常^[21]。Zhang H 等^[22] 提出以下两点为超声诊断标准:(1)患者仰卧位狭窄处左肾静脉流速显著加快,大于 100 cm/s,站立 15 min 后更加明显;(2)仰卧位肾门处和左肾静脉狭窄处内径比 >3 ,站立 15 min 后 >5 。国外有学者提出,以左肾静脉狭窄处最大血流速度与肾门处静脉流速比 >4.7 作为 NCS 诊断标准,以此方法诊断 NCS 的灵敏度 100%,特异度 90%^[11]。但目前国内外尚无统一标准。

3.2.2 多层螺旋计算机断层扫描 (multislice spiral computed tomography, MSCT) 和磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) MSCT 近年来在临床上逐渐广泛应用,尤其是 CT 血管造影 (computed tomography angiography, CTA) 检查在 NCS 诊断中起重要作用。有研究^[7] 指出,以左肾静脉在肾门处与狭窄处的直径比 >4.9 为诊断标准,其灵敏度 66.7%,特异度 100%;以主动脉和肠系膜上动脉间夹角 $<41^\circ$ 为诊断标准,其灵敏度 100%,特异度 55.6%。MR 血管造影 (magnetic resonance angiography, MRA) 因在左肾静脉受压部位显示的清晰度上有时不及 CTA,且费用较高、检查时间较长,临床不推荐^[23]。

3.2.3 逆行静脉造影 该项检查不仅能清楚显示血管解剖结构上的改变,还能检测左肾静脉和下腔静脉间压力梯度^[21]。正常的左肾静脉与下腔静脉间压力差在 1 mm Hg 以下,该压力差 >3 mm Hg 为目前公认的诊断 NCS 金标准^[7]。此外,压力梯度还可用来评估静脉受压严重程度及监测治疗效果^[21]。但因其有创且有辐射暴露,如 NCS 患者无严重症状一般不建议采用。

3.2.4 膀胱镜检查 亦属于有创性检查,可以帮助辨别血尿是否来源于左侧输尿管。该检查仅间接诊断 NCS^[1]。

4 诊断

目前,国内外对于 NCS 的诊断标准尚没有统一结论。较为公认的 NCS 诊断标准为以下 7 点^[24]:(1)尿中

90% 以上红细胞形态正常(即为非肾小球源性);(2)尿钙排泄量正常(尿钙/肌酐 <0.2);(3)膀胱镜检查提示左侧输尿管口喷血;(4)肾活检正常或轻微病变;(5)腹部彩超、MSCT 或 MRI 检查提示左肾静脉受压、扩张;(6)肾静脉造影提示左肾静脉回流障碍,左肾静脉与下腔静脉压力差 >4 mm Hg;(7)排除其他可能引起血尿的病因。近年来有不少学者提出尽可能减少有创性检查,以(1)、(5)两点为诊断标准^[23]。

值得注意的是,越来越多的研究表明,NCS 常与其他疾病合并同时出现。常见合并肾脏疾病,如紫癜性肾炎、IgA 肾病、肾病综合征及乙肝病毒相关性肾炎等。当 NCS 患者出现肾小球源性血尿或中重度蛋白尿时需警惕合并肾脏疾病可能,必要时行肾活检明确^[25]。其他类型如结石、肿瘤、感染、外伤、泌尿系畸形、先天性血管畸形、盆腔疼痛综合征、器官或邻近组织改变等^[20]也需予以鉴别。

5 治疗

对于临床症状不严重,仅表现为镜下血尿或间断肉眼血尿的患者,尤其是年龄小于 18 岁的患者,可暂时给予保守观察治疗。随体格增长及腹腔内脂肪组织增加,左肾静脉受压可得以缓解,加之侧支循环形成可减轻左肾静脉高压状态。对于反复发作肉眼血尿伴贫血、严重腰痛、肾功能损害、经保守治疗观察 2 年症状无缓解或加重者需考虑外科手术治疗^[1]。常用的手术方式有:左肾静脉下移术、肠系膜上动脉调换术、性腺静脉调换术、自体移植术、肾固定术等,其中左肾静脉下移术是目前最常用的 NCS 手术治疗方式。随着介入治疗技术日趋成熟,介入治疗凭借其创伤小、恢复快等优势已逐渐为人们所接纳^[26]。

随着对 NCS 认识度的加深和辅助检查技术的提高,越来越多的 NCS 患者被发现。但由于 NCS 临床表现多样且缺乏特异性,多数患者临床症状不明显,加之尚无统一的诊断标准,为临床诊断带来困难。诊断时需详细询问病史,以临床表现为基础,结合影像学检查结果,并除外其他可引起血尿、蛋白尿、腰腹痛等症状的疾病。

参考文献:

- [1] GULLEROGLU K, GULLEROGLU B, BASKIN E. Nutcracker syndrome [J]. *World J Nephrol*, 2014, 3(4): 277-281.
- [2] CHAIT A, MATASAR K W, FABIAN C E, et al. Vascular impressions on the ureters [J]. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 1971, 111(4): 729-749.
- [3] SKEIK N, GLOVICZKI P, MACEDO T A. Posterior nutcracker syndrome [J]. *Vascular and endovascular surgery*, 2011, 45(8): 749-755.
- [4] 王蓓红, 夏正坤, 程宝金. 左肾静脉压迫综合征的诊治策略 [J]. *实用临床医药杂志*, 2014, 18(13): 192-194.
- [5] ARTHURS O J, MEHTA U, SET P A. Nutcracker and SMA syndromes: What is the normal SMA angle in children? [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(8): 854-861.
- [6] FONG J K, POH A C, TAN A G, et al. Imaging findings and clinical features of abdominal vascular compression syndromes [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2014, 203(1): 29-36.
- [7] MA Z, LIU X, NING Y, et al. Nutcracker phenomenon in combination with glomerular nephritis in isolated hematuria patients [J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(3): 809-816.
- [8] VIANELLO F A, MAZZONI M B, PEETERS G G, et al. Micro- and macroscopic hematuria caused by renal vein entrapment: systematic review of the literature [J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 28. doi:10.1007/s00467-015-3045-2.
- [9] KIM K W, CHO J Y, KIM S H, et al. Diagnostic value of computed tomographic findings of nutcracker syndrome: correlation with renal venography and renocaval pressure gradients [J]. *Eur J Radiol*, 2011, 80(3): 648-654.
- [10] ALAYGUT D, BAYRAM M, SOYLU A, et al. Clinical course of children with nutcracker syndrome [J]. *Urology*, 2013, 82(3): 686-690.
- [11] 武煌明, 蔡恩丽. 左肾静脉压迫综合征的临床解剖学探讨 [J]. *中国临床解剖学杂志*, 2013, 31(4): 74-75.
- [12] TSUMURA K, YOSHIDA K, YAMAMOTO S, et al. A case of the nutcracker syndrome developed after delivery [J]. *Case Rep Urol*, 2014, 22. doi: 10.1155/2014/503017.
- [13] PERUYERA P D C, LORENZO F V. Recurrent hematuria caused by nutcracker syndrome [J]. *Annals of vascular surgery*, 2014, 28(4): 15-19.
- [14] WENWEI C, XIANGZHI Y, HUAZHI X, et al. Left nutcracker syndrome and right ureteropelvic junction obstruction [J]. *Asian J Surg*, 2014, 37(3): 167-169.
- [15] MAHMOOD S K, OLIVEIRA G R, ROISOVSKY R P. An easily missed diagnosis: flank pain and nutcracker syndrome [J]. *BMJ Case Rep*, 2013, 24. doi:10.1136/bcr-2013-009447.
- [16] WASEEM M, UPADHYAY R, PROSPER G. The nutcracker syndrome: an underrecognized cause of hematuria [J]. *Eur J Pediatr*, 2012, 171(8): 1269-1271.
- [17] KOSHIMICHI M, SUGIMOTO K, YANAGIDA H, et al. Newly-identified symptoms of left renal vein entrapment syndrome mimicking orthostatic disturbance [J]. *World J Pediatr*, 2012, 8(2): 116-122.
- [18] WILSON DENHAM S L, HESTER F A, WEBER T M. Abdominal pain of vascular origin: nutcracker syndrome [J]. *Ultrasound Q*, 2013, 29(3): 263-265.
- [19] 崔林刚, 孟庆军, 徐全全, 等. 彩超及 CTA 对胡桃夹综合征的诊断价值 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2012, 17(4): 371-386.
- [20] INAL M, KARADENIZ BILGILI M Y, SAHIN S. Nutcracker syndrome accompanying pelvic congestion syndrome; color doppler sonography and multislice CT findings: a case report [J]. *Iran J Radiol*, 2014, 11(2): 1-4.
- [21] BUTROS S R, LIU R, OLIVEIRA G R, et al. Venous compression syndromes: clinical features, imaging findings and management [J]. *Br J Radiol*, 2013, 86(1030): 20130284. doi: 10.1259/bjr.20130284.
- [22] ZHANG H, LI M, JIN W, et al. The left renal entrapment syndrome: diagnosis and treatment [J]. *Ann Vasc Surg*, 2007, 21(2): 198-203.
- [23] 刘玉霞, 马睿. 胡桃夹综合征的诊治策略 [J]. *实用医院临床杂志*, 2012, 9(4): 41-44.
- [24] 张卫星. 胡桃夹综合征的诊治进展 [J]. *现代泌尿外科杂志*

志, 2014, 19(1): 10-14.
 [25] 张建江, 史佩佩, 贺晓, 等. 儿童胡桃夹现象并肾脏疾病 24 例[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(17): 1322-1324.
 [26] AVGERINOS E D, MCENANEY R, CHAER R A. Surgical and

endovascular interventions for nutcracker syndrome [J]. Semin Vasc Surg, 2013, 26(4): 170-177.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2015-04-15 修回日期:2015-04-27)

doi:10.13407/j.cnki.jpj.1672-108X.2016.12.021

· 综述 ·

奥美拉唑在儿科的临床应用及研究进展

陈勇, 叶扬, 冯韬 (成都市龙泉驿区妇幼保健院, 四川成都 610100)

[中图分类号] R975

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)12-0059-04

Clinical Application and Research Progress of Omeprazole in Pediatric

Chen Yong, Ye Yang, Feng Tao (Longquanyi District Child Health Hospital of Chengdu, Sichuan Chengdu 610100, China)

质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 是治疗食管反流 (gastroesophageal reflux)、胃十二指肠溃疡 (gastroduodenal ulcer) 和其他消化道疾病的一线药物^[1-2]。PPI 相对于 H₂ 受体拮抗剂具有明显的优势, 因为 PPI 的半衰期较长, 作用于壁细胞胃酸分泌终末步骤中的关键酶 H⁺/K⁺-ATP 酶, 使其不可逆失活, 不产生耐受性^[3-4]。一项 Meta 分析显示, PPI 比 H₂ 受体拮抗剂能更有效地减少胃肠道出血的发病率^[5]。目前临床使用的 PPI 有 5 种, 包括奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑和埃索美拉唑。由于它们的分子结构不同而存在一定的药代动力学差异。奥美拉唑是第一个广泛使用的 PPI, 已超过 20 年^[6], 具有良好的安全性, 可应用于儿童^[7]。奥美拉唑儿科临床通常是口服给药, 但是对于严重消化道出血的危重患者常通过静脉途径给药^[8-9]。因此, 本文就奥美拉唑在儿科病人中的特点及应用进行综述。

1 PPI 的特点与作用机制

各类 PPI 均是苯并咪唑衍生物, 其主要的不同在于侧链的取代基不同。PPI 的 pKa 一般在 4.0 左右 (雷贝拉唑 pKa=5.0)。当溶剂的 pH 低于 PPI 的 pKa 时, PPI 就被活性激活。它们活性形式的转换率是与 pKa 成反比^[10, 11]。因此, 雷贝拉唑转换率最高, 其次是奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑。

口服后, 奥美拉唑在小肠吸收, 进入胃壁细胞, 然后进入胃壁细胞外层部份。在胃壁细胞的酸性介质中, 转化为活性形式, 选择性地和不可逆地结合 H⁺/K⁺-ATP 酶。ATP 酶是人体内唯一能够产生大于 1:1 000 000 的质子梯度比的酶, 俗称质子泵, 从而实现壁细胞小管的 pH 为 0.8 ~ 1.0。ATP 酶在细胞质中处于失活状态。在

饭后胃部受到刺激, 泵易位至细胞膜的小管附近并激活。ATP 酶 α 亚基的胱氨酸残基与 PPI 之间形成二硫桥键, 并由此可抑制胃酸分泌长达 36 h^[12-13]。一般而言, 奥美拉唑必须达到足够的血药浓度才能有效地抑制胃酸的分泌。然而, 由于奥美拉唑的清除率和肝脏代谢较慢, 其作用持续时间不依赖于药物的峰浓度, 而是依赖于其血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC)^[14-15]。因此, 采用增加剂量或减少给药时间间隔的用药策略能显著增强奥美拉唑抑制胃酸分泌的效果。

2 奥美拉唑代谢酶的基因多态性

和其他 PPI 一样, 奥美拉唑是由肝脏细胞色素 P450 代谢。参与其代谢的肝药酶包括主要代谢酶 CYP2C19 和次要代谢酶 CYP3A4。奥美拉唑的代谢产物分别为 5-羟奥美拉唑和奥美拉唑砒, 80% 最终通过尿液排出体外。另外, 最近一系列研究均表明, CYP2C19 基因的遗传多态性直接影响奥美拉唑和其他 PPI 的药代动力学^[16-18]。根据 CYP2C19 基因多态性, 患者可分为三组, 包括显性纯合子、杂合子、隐性纯合子。显性纯合子组患者奥美拉唑药代动力学的代谢曲线下面积较小, 因此需要更高的奥美拉唑剂量才能充分抑制胃酸分泌。CYP2C19 表型和奥美拉唑的药代动力学相关联^[19-21], 其中奥美拉唑在不同的 CYP2C19 基因型个体中表现出不同的药物动力学特征, CYP2C19 弱代谢个体的平均奥美拉唑血药浓度显著高于 CYP2C19 强代谢个体 ($P < 0.01$), 相应的奥美拉唑羟基化比例为 5.6 vs 0.3, 其比值超过 18 倍。另外, 最近被发现的 CYP2C19 基因的一个突变型, 即等位基因 CYP2C19 * 17, 它会影响 PPI 的代谢, 即加速代谢, 其在伊朗人群中的研究显示 CYP2C19 * 1 纯合子人群的奥美拉唑羟基化比率是