

- [17] 党红星, 许峰. 儿童侵袭性真菌病的抗真菌药物与治疗方案选择[J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23(9): 589-594.
- [18] PAPPAS P G, KAUFFMAN C A, ANDES D R, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clinical infectious diseases, 2015, 62(4): e1-e50.
- [19] PUJA D M, SMITH P B. Antifungal drugs in newborns and children [J]. Pediatric clinics of North America, 2017, 64(6): 1389-1402.
- [20] ZARAGOZA R, AGUADO J M, FERRER R, et al. EPICO 3.0. Antifungal prophylaxis in solid organ transplant recipients [J]. Rev Iberoam Micol, 2016, 33(4): 187-195.
- [21] SANTOLATA M E, ALVAREZ A M, ACUNA M, et al. Efficacy of pre-emptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial[J]. Journal of antimicrobial chemotherapy, 2018, 73(10): 2860-2866.
- [22] 中华医学会儿科学分会免疫学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 原发性免疫缺陷病抗感染治疗与预防专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(4): 248-255.
- [23] WANG L R, BARBER C E, JOHNSON A S, et al. Invasive fungal disease in systemic lupus erythematosus: a systematic review of disease characteristics, risk factors, and prognosis [J]. Seminars in arthritis and rheumatism, 2014, 44(3): 325-330.
- [24] CHEN D, XIE J, CHEN H, et al. Infection in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: spectrum, drug resistance, outcomes, and risk factors [J]. Journal of rheumatology, 2016, 43(9): 1650-1656.
- [25] DUPONT H, MAHJOUR Y, CHOUAKI T, et al. Antifungal prevention of systemic candidiasis in immunocompetent ICU adults: systematic review and meta-analysis of clinical trials [J]. Critical care medicine, 2017, 45(11): 1937-1945.
- [26] MICEK S T, ARNOLD H, JUANG P, et al. Effects of empiric antifungal therapy for septic shock on time to appropriate therapy for *Candida* infection: a pilot study [J]. Clinical therapeutics, 2014, 36(9): 1226-1232.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2019-12-18 修回日期:2020-01-13)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.07.015

• 综述 •

尼曼匹克病的研究进展

刁倩 综述, 黄延凤 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, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿童感染免疫重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)07-0057-04

Progress of Niemann-Pick Disease

Diao Qian, Huang Yanfeng (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China*)

尼曼匹克病(Niemann-Pick disease, NPD)是一组鞘磷脂沉积导致的溶酶体脂质贮积病,一种罕见的常染色体隐性遗传病^[1]。该病1914年由德国儿科医生 Albert Niemann 首先报道,在西班牙裔波多黎各人、犹太人和加拿大新斯舍省法裔中多见,据已有文献报道,亚洲人中发病率较低^[2],在中国少见,约30%的患者有家族史^[3]。NPD 主要分为 A、B、C 三型,其中 A、B 型是由于编码酸性鞘磷脂酶(ASM)的鞘磷脂磷酸二酯酶-1(sphingomyelin phosphodiesterase 1, SMPD1)基因发生突变所致^[4],C 型是由于(MIN257220)和/或(MIN257220)基因的突变所导致^[5]。NPD 的临床表型具有很高的异质性,易出现漏诊、误诊,本文通过对 NPD 的分型、临床表现、诊断、治疗及预后作一综述,从而提高儿科临床医师对该疾病的认识和诊断水平。

1 分型及发病机制

根据基因突变及发生机制的不同,NPD 分为 3 种类型:(1)A 型和 B 型,由溶酶体酶神经鞘磷脂酶缺乏致鞘磷脂沉积所引起;(2)C 型,由胆固醇从溶酶体到细胞溶质的转运障碍导致^[6]。

A 型、B 型均是因为编码酸性神经鞘磷脂酶(acid sphingomyelinase, ASM)的 SMPD1 基因发生突变而发病。SMPD1 基因位于 11 号染色体(11p15.1~p15.4),其编码区包含 6 个外显子,共编码 631 个氨基酸,表达时首先于内质网合成无催化活性的前体蛋白,再经过剪切掉信号肽序列,高尔基体加工、分解,最后定位于溶酶体,成为具催化活性的成熟蛋白^[7]。SMPD1 蛋白共含有 4 个区域:鞘脂激活蛋白区(sphingolipid activator protein, SAP)、脯氨酸富含区、磷酸酯酶区及 C 末端^[8]。SMPD1 基因突变可导致酸性鞘磷脂酶的活性下降、缺失,因后者可水解次级内体和溶酶体中的鞘磷脂为神经酰胺和磷酸胆碱^[9],其缺陷会导致鞘磷脂

在骨髓、肝、脾、肺、淋巴结及脑组织等器官中异常沉积^[10-11],形成直径 20~90 μm 的大型泡沫细胞(尼曼-匹克细胞)^[4],导致肝脾增大和神经系统退行性变。

C 型(NPD-C)是由 18 号染色体 *NPC1* 和/或 14 号染色体 *NPC2* 基因突变而引起的^[5],NPD-C 中约有 95% 由 *NPC1* 突变所致,另有 4%~5% 由 *NPC2* 突变所致。*NPC1* 基因位于 18 号染色体 q11-q12,其编码区包含 25 个外显子,编码一种由 1 278 个氨基酸组成的细胞膜蛋白;*NPC2* 基因位于 14 号染色体 q24.3,其编码区包含 5 个外显子,编码一种可溶性溶酶体蛋白,可与胆固醇相结合^[12]。因这两种蛋白对胆固醇具有较强的亲和力,可协同调控胆固醇和其他酯类的外流,维持细胞内胆固醇和其他酯类的动态稳定^[13-14]。*NPC1* 或 *NPC2* 基因突变导致细胞内脂质转运障碍^[15],引起未酯化的胆固醇和鞘糖脂在溶酶体、内质网大量沉积^[16],从而导致神经变性、肝脏损害等器官病变。

2 临床表现

NPD-A 型(急性神经型或婴儿型)占 NPD 的 85% 左右,多于婴儿期起病,临床表现严重,是一种急性神经元病变型疾病,中枢神经系统退行性变早期即可出现。患儿在宫内及娩出时可正常^[17],少数在新生儿期表现为黄疸迁延,出生后数周即可出现肌力和肌张力低下,从而发生喂养困难、体质量不增,并常伴有反复呕吐、腹泻等症状,3~6 个月时常出现淋巴结肿大和肝脾增大。该型患儿病情常迅速进展,神经系统症状出现也较早,6 个月时即可出现精神运动发育倒退,如出现运动发育迟缓、听力视力逐渐倒退丧失、表情淡漠、惊厥等症状。约 50% 的患儿眼底可见黄斑部樱桃红斑,部分患儿可见皮肤棕黄色素沉着,最终患儿常极度消瘦,呈恶病质状态,多数在 3 岁左右因感染而死亡。

NPD-B 型(慢性非神经型或内脏型)发病较 A 型晚,表现为肝脾肿大,通常先出现脾脏增大,然后出现肝脏增大。严重受累者可出现继发于脾功能亢进的血小板减少症,该型病情进展缓慢,常无神经系统的表现。其他全身表现有身材矮小、骨骼成熟延迟、高脂血症、眼部病变(黄斑晕及樱桃红斑)^[18]、间质性肺疾病,肺部常呈弥漫性浸润,易发生感染而迁延不愈^[1,19]。NPD-B 型智力正常,可带病长期生存。

NPD-C 型(慢性神经型)个体差异显著,发病年龄从围产期至成年人(甚至于 70 岁发病),一般于 5~15 岁死亡,主要包括内脏(肝、脾、肺)、神经、精神三方面表现。诊断 NPD-C 的强烈提示因素:延迟消退的新生儿黄疸、胆汁淤积、脾脏肿大、垂直性核上性眼肌麻痹(vertical supranuclear gaze palsy, VGSP)、痴笑猝倒、认知能力下降、痴呆等表现^[20-21]。该型在胎儿期即可表现为胎儿水肿或腹水,新生儿期发病多表现为广泛性内脏受累,常出现肝脾肿大、黄疸消退延迟、间质性肺病或伴精神运动发育迟滞和肌张力减低^[14],婴儿期或儿童期发病常先出现肝脾肿大或单纯的脾脏肿大,而后累及神经系统,主要表现为快速眼动异常、共济失调、辨距不良、吞咽困难、构音障碍和痴呆,痴笑猝倒、癫痫发作、听力损害及肌张力障碍,其中 VGSP 是最具特征性的表现^[16,20-22]。

3 诊断

诊断 NPD 需要依靠详细的病史采集和系统的体格检查,特别关注是否有新生儿期的胆汁淤积、惊厥、猝倒、认知障碍及精神障碍等表现。体格检查包括全身及全面的神经系统和眼科检查,如肝脾、眼球运动、吞咽、肌力、肌张力、反射、步态、小脑体征等。NPD 临床诊断参照标准:(1)肝脾肿大;(2)有或无神经系统损害或眼底樱桃红斑;(3)外周血淋巴细胞和单核细胞胞浆有空泡;(4)骨髓可找到泡沫细胞;(5)X 线片肺部呈粟粒样或网状浸润;(6)有条件者可行神经鞘磷脂酶活性测定、尿神经鞘磷脂排泄量、肝脾淋巴结活检。目前生化检查均无特异性^[1]。NPD 的实验室诊断手段除神经鞘磷脂酶活性测定及尿神经鞘磷脂排泄量测定、骨髓涂片、肝/脾或淋巴结组织活检外,还有基因分析,目前国内确诊尼曼-匹克病主要根据临床症状、组织活检及基因分析。

3.1 NPD-A 型、B 型诊断

若患者淋巴细胞或皮肤成纤维细胞中酸性鞘磷脂酶的活性降低,活性不到正常对照者的 10%,则可确定为 NPD-A 或 NPD-B(ASM 缺乏症)^[23-24],对于具有典型临床表现的患者,酶检测为首选^[25]。另外,因基因检测包可覆盖更广泛的疾病,国外学者建议在有特殊临床表现的溶酶体贮积病中应用基因突变分析帮助确诊该病^[25];通过高通量二代测序检测包括 *SMPD* 基因在内的基因检测包,找出 *SMPD1* 基因突变的基因位点,然后通过 Sanger 一代基因测序验证突变基因的位点,再根据临床表现,确定为 A 型或 B 型。肝脾大、间质性肺病变、黄斑部樱桃红斑、发育迟缓等临床症状提示 NPD-A 的诊断;肝脾肿大伴血小板减少、间质性肺病变、血脂异常,尤其是高密度脂蛋白血清水平降低、低密度脂蛋白升高及高甘油三酯血症,提示 NPD-B 的诊断^[23]。

3.2 NPD-C 型诊断

一些临床特征可提示 NPD-C 的诊断,如新生儿期出现的腹水、黄疸消退延迟、肝功能异常、肺间质浸润、持续肌张力过低^[26],幼儿期出现肝脾肿大,后期出现垂直性核上性凝视麻痹、惊厥发作、痴笑猝倒、共济失调、肌张力障碍,成人中可表现为痴呆、抑郁、精神分裂、双相障碍^[28]。与 NPD-C 强相关临床特征:垂直性核上性凝视麻痹、痴笑猝倒、不明原因的单纯性脾肿大、新生儿黄疸或胆汁淤积时间延长以及过早出现的认知能力下降或痴呆^[28]。确诊 NPD-C 可通过骨髓和皮肤成纤维细胞进行 Filipin 染色(显示核周集中出现强荧光点,为未酯化胆固醇),另外,外显子测序检出 *NPC1* 及 *NPC2* 外显子突变亦可确诊 NPD-C 型^[1]。

4 治疗

4.1 一般治疗

NPD 以对症支持治疗为主,尚无特效药物治疗。抗氧化剂如维生素 C、E 可阻滞神经鞘磷脂所含不饱和脂肪酸的过氧化及聚合作用,长期服用可减少脂褐素和自由基形成^[26];抗胆碱能药的使用能改善肌张力障碍和肢体不自主抖动;褪黑素可用于治疗失眠;三环类抗抑郁药及中枢神经系统兴奋剂可改善猝倒症状;有脾功能亢进的非神经型 NPD-C 患者可行脾切除术,但尚缺乏大样本的循证医学的证据支持。

4.2 减少贮积

葡萄糖苷酰鞘氨醇合成酶(美格鲁特)用于治疗 NPD-C 型, 目前已在欧盟、美国及澳大利亚等国家使用, 它可通过血脑屏障, 抑制鞘糖脂的合成, 降低溶酶体内神经鞘磷脂的沉积, 对病变有潜在治疗作用。通过长期的研究和随访证实, 美格鲁特可改善或延缓眼球水平跳动、吞咽困难、行走困难等神经系统症状的进展^[29-31]。为避免神经系统损害进一步加重, NPD-C 型患者确诊后应尽早给予美格鲁特^[32]。服用剂量为成人每次 200 mg, 每日 3 次口服, 可以按体表面积换算成儿童剂量。美格鲁特常见不良反应为腹泻、胃肠胀气、体质量减轻、震颤。

4.3 异基因造血干细胞移植

国内潘静等^[33]报道用异基因造血干细胞移植治疗 NPD, 该方法通过放、化疗对患者进行免疫清除, 输入供体造血干细胞, 重建其造血及免疫系统, 移植后半年随访患儿体内 ASM 水平明显高于正常, 说明该方法可有效提高 NPD 人体内 ASM 浓度。近年来, 国外也有报道造血干细胞移植可改善肺间质病变及肝脾肿大^[34], 国外学者也指出, 在严重神经退行性改变出现前早期行造血干细胞移植可有效阻止神经病变的进展。另外, NPD 的酶代疗法也正在研究当中^[35], 有望治疗尼曼匹克病 A 型和 B 型。

5 预后

NPD-A 型患者预后较差, 多因进行性神经退行性病变及肺部感染在 3 岁内死亡; NPD-B 型通常较晚发病, 且没有 NPD-A 型严重, 可存活至成人期, 预后相对较好; NPD-C 型患者多数较早死亡, 死亡年龄主要为 5~15 岁^[2], 若成人期发病可长期存活。总体而言, 神经系统受累越早, 病情进展越快, 患儿越早死亡。

参考文献:

- [1] 胡亚美, 江载芳, 申昆玲. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 2304-2305.
- [2] SCHUCHMAN E H. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease [J]. Journal of inherited metabolic disease, 2007, 30(5): 654-663.
- [3] ALIZON C, BEUCHER A B, GOURDIER A L, et al. Type B Niemann Pick disease; clinical description of three patients in a same family [J]. Rev Med Interne, 2010, 31(8): 562-565.
- [4] STERN G. Niemann-Pick's and Gaucher's diseases [J]. Parkinsonism relat disord, 2014, 20(Suppl 1): S143-S146.
- [5] VANIER M T. Niemann-Pick diseases [J]. Handbook of clinical neurology, 2013, 113(113): 1717.
- [6] 罗强, 史丹丹, 王怀立, 等. 尼曼-匹克病 SMPDI 基因突变分析[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(12): 1101-1106.
- [7] FERLINZ K, HURWITZ R, VIELHABER G, et al. Occurrence of two molecular forms of human acid sphingomyelinase [J]. Biochemical journal, 1994, 301(3): 855-862.
- [8] 程璐, 徐盈, 郑娇, 等. 我国 SMPDI 基因突变与尼曼匹克病的研究进展[J]. 中国优生遗传杂志, 2018, 26(1): 6-7.
- [9] CARSTEA E D, MORRISJ A, COLEMAN K G, et al. Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis [J]. Science, 1997, 27(7): 228-231.
- [10] SCHUCHMAN E H, WASSERSTEIN M P. Types A and B Niemann-Pick disease [J]. Best practice & research clinical endocrinology & metabolism, 2015, 29(2): 237-247.
- [11] ZAMPIERI S, FILOCAMO M, PIANA A, et al. SMPDI mutation update: database and comprehensive analysis of published and novel variants [J]. Human mutation, 2016, 37(2): 139-147.
- [12] SHETH J, JOSEPH J J, SHAH K, et al. Pulmonary manifestations in Niemann-Pick type C disease with mutations in NPC2 gene: case report and review of literature [J], BMC Med Genet, 2017, 18(1): 5.
- [13] DIXIT S S, JADOT M, SOHAR I, et al. Loss of Niemann-Pick C1 or C2 protein results in similar biochemical changes suggesting that these proteins function in a common lysosomal pathway [J]. PLoS One, 2011, 6(8): e23677.
- [14] 任守臣, 尼曼匹克病 C 型诊疗新进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(5): 533-538.
- [15] SUZUKI O, ABE M. Secondary sea-blue histiocytosis derived from Niemann-Pick disease [J]. Journal of clinical and experimental hematopathology, 2007, 47(1): 19-21.
- [16] WALTERFANG M, WIJBURG F A, HENDRIKSZ C J, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update [J]. Molecular genetics & metabolism, 2012, 106(3): 330-344.
- [17] MCGOVERN M M, ARON A, BRODIE S E, et al. Natural history of type A Niemann-Pick disease: possible endpoints for therapeutic trials [J]. Neurology, 2006, 66(2): 228-232.
- [18] MCGOVERN M M, WASSERSTEIN M P, ARON A, et al. Ocular manifestations of Niemann-Pick disease type B [J]. Ophthalmology, 2004, 111(7): 1424-1427.
- [19] VON RANKE F M, PEREIRA FREITAS H M, DIAS MANÇANO A, et al. Pulmonary involvement in Niemann-Pick disease: a state-of-the-art review [J]. Lung, 2016, 194(4): 511-518.
- [20] WIJBURG F A, SEDEL F, PINEDA M, et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C [J]. Neurology, 2012, 78(20): 1560-1567.
- [21] MENGEL E, KLUNEMANN H H, LOURENCO C M, et al. Niemann Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description [J]. Orphanet J Rare Dis, 2013, 8: 166.
- [22] VANIER M T. Niemann-Pick disease type C [J]. Orphanet journal of rare diseases, 2010, 5(1): 16.
- [23] WASSERSTEIN M P, SCHUCHMAN E H. Acid sphingomyelinase deficiency [DB/OL]. (2015-06-18). [http:// www. ncbi. nlm. nih. gov/ books/ NBK1370/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1370/).
- [24] DIGGELEN O P V, VOZNYI Y V, KEULEMANS J L M, et al. A new fluorimetric enzyme assay for the diagnosis of Niemann-Pick A/B, with specificity of natural sphingomyelinase substrate [J]. Journal of inherited metabolic disease, 2005, 28(5): 733-741.
- [25] GHELDOLF A, SENECA S, STOUFFS K, et al. Clinical implementation of gene panel testing for lysosomal storage diseases [J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(2): e00527.
- [26] BRADY R O, FILLING-KATZ M R, BARTON N W, et al.

- Niemann-Pick disease types C and D [J]. *Neurologic clinics*, 1989, 7(1): 75-88.
- [27] SULLIVAN D, WALTERFANG M, VELAKOULIS D. Bipolar disorder and Niemann-Pick disease type C [J]. *American journal of psychiatry*, 2005, 162(5): 1021-1022.
- [28] SIMONARO C M, PARK J H, ELIYAHU E, et al. Imprinting at the SMPD-1 locus; implication for acid sphingomyelinase deficient Niemann-Pick disease [J]. *Am J Hum Genet*, 2006, 78(5): 865-870.
- [29] PINEDA M, JURICKOVA K, KARIMZADEH P, et al. Disease characteristics, prognosis and miglustat treatment effects on disease progression in patients with Niemann-Pick disease type C: an international, multicenter, retrospective chart review [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 32.
- [30] PATTERSON M C, VECCHIO D, JACKLIN E, et al. Long-term miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease type C [J]. *J Child Neurol*, 2010, 25(3): 300-305.
- [31] PATTERSON M C, VECCHIO D, PRADY H, et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study [J]. *Lancet neurology*, 2007, 6(9): 765-772.
- [32] PATTERSON M C, HENDRIKSZ C J, WALTERFANG M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update [J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 106(3): 330-344.
- [33] 潘静, 耿哲, 江华, 等. 异基因造血干细胞移植治疗儿童尼曼匹克病 1 例报告[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(9): 782-784.
- [34] QUARELLO P, SPADA M, PORTA F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Niemann-Pick disease type B monitored by chitotriosidase activity [J]. *Pediatr blood cancer*, 2018, 65(2): e26811.
- [35] ZHOU Y F, METCALF M C, GARMAN S C, et al. Human acid sphingomyelinase structures provide insight to molecular basis of Niemann-Pick disease [J]. *Nature communications*, 2016, 7: 13082.
- (编辑:曾敏莉)
- (收稿日期:2019-12-21 修回日期:2020-02-08)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.07.016

· 综述 ·

脓毒症中线粒体 DNA 的研究进展

李燕茹, 谭利平 (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, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 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]R459.7

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)07-0060-04

Progress of Mitochondrial DNA in Sepsis

Li Yanru, Tan Liping (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China*)

脓毒症是重症监护病房常见急危重症, 发病率、病死率均较高, 早期识别困难, 临床医师若不能在早期及时识别及救治脓毒症患者, 可进一步发展为脓毒症休克、多脏器功能衰竭^[1], 从而增加病死率。近年来, 有研究^[2]表明线粒体损伤与脓毒症发生发展密切相关, 而线粒体 DNA (mtDNA) 损伤是线粒体损伤重要机制之一。“危险模型”提出^[3], 当细胞受到损害时, 无论刺激的性质和强度, 细胞均会将其组分释放到细胞外空间, 驱动免疫或炎症反应, 这类内源性分子被称为 DAMP。mtDNA 作为一种 DAMP, 在脓毒症中可能通过 Toll 样受体 9 (TLR9) 和炎性小体影响机体炎症反应, 为 mtDNA 作为脓毒症诊断的新生物学标记提供了可能。脓毒症患者体内游离 mtDNA 异常升高可能与患者病死率显著相关, 本文就近年来脓毒症中 mtDNA 研究进展作一综述。

1 线粒体损伤与脓毒症

1.1 线粒体损伤机制

线粒体是真核细胞中为细胞活动提供能量的重要细胞器, 线粒体损伤时 ATP 合成障碍, 组织器官能量供应不足导致器官功能异常, 进而导致多种疾病发生发展^[1]。近年来, 人们认识到脓毒症是一种与线粒体功能损伤密切相关的疾病。线粒体损伤可能涉及的机制如下: (1) 氧化应激损伤。氧化应激是抗氧化和氧化的失衡, 氧化剂的异常产生在脓毒症中的损伤机制包括蛋白质、脂质和导致细胞损伤和内皮功能障碍的核酸变性, 而线粒体是活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生的主要部位^[4]。脓毒症发病机制中重要的 ROS 包括超氧化物、过氧化氢 (H₂O₂) 和羟基自由基 (HO·)。自由基作为氧浓度的传感器, 参与宿主防御细菌感

基金项目: 重庆市科委前沿与应用基础研究计划项目, 编号 cstc2014jcyjA10032。

作者简介: 李燕茹 (1994.03-), 女, 硕士, 主要从事儿童脓毒症研究, E-mail: 1134356098@qq.com。

通讯作者: 谭利平 (1972.08-), 女, 博士, 主要从事儿童脓毒症与急性肺损伤研究, E-mail: tanlp0825@163.com。