

- of *Pseudomonas aeruginosa* from chronic infections [J]. Canadian journal of microbiology, 2017, 63(12): 929-938.
- [31] SKOGLUND E, ABODAKPI H, RIOS R, et al. In vivo resistance to ceftolazone/tazobactam in *Pseudomonas aeruginosa* arising by AmpC-and non-AmpC-mediated pathways [J]. Case Rep Infect Dis, 2018, 12: 9095203. doi: 10.1155/2018/9095203.
- [32] PARTRIDGE S R, KWONG S M, FIRTH N, et al. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance [J]. Clinical microbiology reviews, 2018, 31(4). doi: 10.1128/cmr.00088-17.
- [33] 张陆, 蒋月, 徐国峰, 等. 可移动遗传元件相关的 ESBLs 基因传播机制研究[J]. 中国预防兽医学报, 2014, 36(5): 414-418.
- [34] LAMERS R P, BURROWS L L. *Pseudomonas aeruginosa*: targeting cell-wall metabolism for new antibacterial discovery and development [J]. Future medicinal chemistry, 2016, 8(9): 975-992.
- [35] SHIRANI K, ATAIE B, ROSHANDEL F. Antibiotic resistance pattern and evaluation of metallo-beta lactamase genes (VIM and IMP) in *Pseudomonas aeruginosa* strains producing MBL enzyme, isolated from patients with secondary immunodeficiency [J]. Adv Biomed Res, 2016, 5: 124. doi: 10.4103/2277-9175.186986.
- [36] SONG M, TANG M, DING Y, et al. Application of protein typing in molecular epidemiological investigation of nosocomial infection outbreak of aminoglycoside-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2018, 25(23): 22437-22445.
- [37] ZHOU M, OUYANG L X, ZHAO Q, et al. Progress on bacterial biofilm formation and antibiotics resistance mechanisms [J]. Advances in microbiology, 2013, 2(4): 98-101.
- [38] VERDEROSA A D, TOTSICA M, FAIRFULL-SMITH K E. Bacterial biofilm eradication agents: a current review [J]. Front Chem, 2019, 7: 824. doi: 10.3389/fchem.2019.00824.
- [39] 张天震, 刘伶普, 李文超, 等. 群体感应系统介导细菌生物膜形成的研究进展[J]. 生物加工过程, 2020, 18(2): 177-183.
- [40] CIOFU O, TOLKER-NIELSEN T, JENSEN P O, et al. Antimicrobial resistance, respiratory tract infections and role of biofilms in lung infections in cystic fibrosis patients [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2015, 85: 7-23. doi: 10.1016/j.addr.2014.11.017.
- [41] FISHER R A, GOLLAN B, HELAINE S. Persistent bacterial infections and persister cells [J]. Nature reviews microbiology, 2017, 15(8): 453-464.
- [42] LEE K Y, LEE B J. Structure, biology, and therapeutic application of toxin-antitoxin systems in pathogenic bacteria [J]. Toxins (Basel), 2016, 8(10): 305.
- [43] SCHUSTER S, BOHNERT J A, VAVRA M, et al. Proof of an outer membrane target of the efflux inhibitor Phe-Arg-beta-Naphthylamide from random mutagenesis [J]. Molecules, 2019, 24(3): 470.
- [44] VAN DUIN D, BONOMO R A. Ceftazidime/Avibactam and ceftolazone/tazobactam: second-generation beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(2): 234-241.
- [45] WAGNER S, HAUCK D, HOFFMANN M, et al. Covalent lectin inhibition and application in bacterial biofilm imaging [J]. Angewandte Chemie, 2017, 56(52): 16559-16564.
- [46] BEAUDOIN T, STONE T A, GLIBOWICKA M, et al. Activity of a novel antimicrobial peptide against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms [J]. Scientific reports, 2018, 8(1): 14728.
- [47] CHATTERJEE M, ANJU C P, BISWAS L, et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and alternative therapeutic options [J]. International journal of medical microbiology, 2016, 306(1): 48-58.
- [48] RUIZ-GARBAJOSA P, CANTON R. Epidemiology of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Implications for empiric and definitive therapy [J]. Rev Esp Quimioter, 2017, 30(Suppl 1): 8-12.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2020-04-06 修回日期:2020-06-13)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.12.014

• 综述 •

早产儿凝血功能与临床出血性疾病关系的研究进展

陈丹 综述,包蕾 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(2022)12-0051-05

Progress of Correlation between Coagulation Function and Clinical Hemorrhagic Diseases in Preterm Infants

Chen Dan, Bao Lei (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

随着围生医学的进步和新生儿重症监护技术的提高,早产儿的出生率和存活率较前升高,但是早产儿由于各系统器官功能发育相对不成熟,尤其是肝脏功能,加上易受到围产期危险因素如缺氧、感染的威胁,早产儿凝血功能检测往往存在异常。凝血功能异常在早产儿中表现各异,可能是无出血表现的单纯凝血功能异常,也可能是出血性疾病

的发生。早产儿出血性疾病可表现为皮肤出血、持续性脐带渗血、头颅血肿,也可威胁生命的颅内出血 (intracranial hemorrhage, ICH)、肺出血 (pulmonary hemorrhage, PH) 等重要脏器出血^[1]。对于凝血功能异常能否预测临床出血性疾病的发生及检测异常的早产儿是否需要药物或输注血液制品进行干预,目前存在着争议。本研究就早产儿凝血功能

作者简介:陈丹(1995.10-),女,硕士,住院医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail: 727928977@qq.com。

的特点及其与临床出血性疾病之间的关系进行阐述,给临床提供参考。

1 早产儿凝血功能特点

1.1 早产儿凝血系统

凝血系统是一个逐渐发育成熟的过程,被称作“发育性止血”。凝血因子作为大分子蛋白质,不能透过胎盘屏障,孕 10 周左右,胎儿开始合成凝血因子,大多数凝血因子和凝血抑制剂在孕 34 周后升高。维生素 K 是一种脂溶性维生素,在肝脏合成凝血因子 II、VII、IX、X 时必不可少,维生素 K 通过胎盘的能力很弱,加上新生儿肠道菌群平衡建立缓慢,自身合成维生素 K 的能力有限,血浆中的维生素 K 水平较低。足月新生儿血浆中维生素 K 依赖性凝血因子(II、VII、IX、X)和接触因子(XI、XII、前激肽释放酶和高分子量激肽原)的水平约为成人的 30%~70%^[2,3],只有凝血因子 V、VIII 和 XIII 在出生时可达到成人水平^[2,4]。早产儿维生素 K 依赖性凝血因子的活性更低,在孕 24~29 周和 19~23 周分别为成人的 30% (25%~79%) 和 20% (11%~39%)^[5]。凝血抑制剂(蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶)的合成也依赖于肝脏中维生素 K 的成熟,随着胎龄增长而逐渐成熟,但也显著低于足月新生儿。纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)主要在肝脏中合成,早产儿各器官发育不成熟,血浆蛋白清除率较高,随着胎龄增长, FIB 数量逐渐增加。FIB 的分子结构也随着年龄的不同存在着差异,新生儿纤维蛋白链的分子量经翻译修饰后高达 1 500 Da,磷酸和唾液酸残基含量高于成人,导致 FIB 负电荷增加,影响 FIB 与其他蛋白质的相互作用,可防止蛋白的过度聚合和水解,与成人 FIB 活性相当^[6]。研究表明,早产儿的纤溶活性高于足月新生儿^[7],可能与凝血抑制剂 α -2-巨球蛋白增强凝血酶抑制作用有关^[8],同时对纤维蛋白凝块纳米结构观察发现,小婴儿和儿童的纤维蛋白凝块具有较大的孔径,即更具渗透性,与成人的纤维蛋白凝块相比,对纤溶的抵抗力较低^[9]。早产儿凝血系统由于发育性止血,在宫内维持了一个低水平的平衡止血,但容易受到围产期各种因素如羊水污染、胎膜早破、窒息、感染等的影响^[5],使这种微妙的止血平衡失衡,容易发生出血性疾病和(或)血栓形成。

1.2 凝血试验结果

Andrew M 等^[10]曾研究了 137 例胎龄为 30~36 周的健康早产儿,发现维生素 K 依赖性凝血因子、接触因子和凝血抑制剂的平均值是成人的 25%~70%,因维生素 K 依赖性凝血因子、接触因子、组织因子水平均较低,分别反映外源性和内源性凝血途径的实验室指标凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和活化部分凝血酶原时间(activated partial prothrombin time, APTT)明显延长,血浆 PT、APTT 和 FIB 的参考值范围分别为 10.6~16.2 s、27.5~79.4 s 和 1.50~3.73 g/L。Neary E 等^[11]研究 129 例胎龄<30 周的早产儿发现,血浆 PT、APTT、FIB 的参考值范围分别为 12.7~26.6 s、48.7~134.3 s 和 0.72~3.80 g/L。Neary E 等^[12]回顾性分析了 183 例胎龄<27 周的早产儿,血浆 PT、APTT 和 FIB 的参考值范围分别为 14.4~36.7 s、40.5~158.5 s 和 0.70~4.80 g/L。这都表明凝血功能检测结果与胎龄有关,随着胎龄的增长,PT、APTT 呈下降趋势, FIB 呈升高趋势,与 Attard C 等^[13]、高亮等^[14]的研究结果相一致。国际血栓和止血学

会建议,应根据实验仪器、试剂等技术条件不同来确定与年龄相关的凝血功能参考范围^[15]。若无相应胎龄正常新生儿凝血功能指标的参考范围,PT、APTT 及 FIB 等指标在预测危重患儿出血和(或)血栓形成风险方面的意义和临床应用价值较弱^[5]。

2 凝血功能与临床出血性疾病

2.1 ICH

ICH 为早产儿常见的并发症之一,与早产儿的生存率和神经功能发育密切相关,脑室内出血(intraventricular hemorrhage, IVH)为最常见的颅内出血类型,2018 年中国一项多中心研究数据显示,我国极低出生体质量儿和超低出生体质量儿重度 IVH 的发生率为 7.4%^[16]。早产儿 IVH 的发生受到众多因素的影响,最主要是侧脑室底室管膜下存在不成熟的胚胎生发层基质(germinal matrix, GM)及脑血管调节功能障碍,与凝血功能的关系尚不明确。早产儿 GM 由幼稚、脆性大的毛细血管组成,缺乏基底膜、紧密连接、周细胞和星形胶质细胞等成分的支持^[17],易受到脑血流动力学紊乱的影响,而早产儿脑血流调节机制为压力-被动性调节,全身血压的变化导致脑血流动力学发生紊乱,产生缺血-再灌注损伤^[18],引起 GM 出血。研究表明,凝血指标 PT、APTT 的延长与 IVH 的发生并没有相关性^[11],而国际标准化比值(international normalized ratio, INR)升高与 IVH 发生有关^[19-20]。Salonvaara M 等^[21]研究发现,IVH 组凝血因子 II、VII 的水平明显降低,并且这种联系受到维生素 K 依赖性凝血相关基因的遗传变异的影响, VKORC1 野生型基因携带者与 1639A 等位基因携带者相比,发生 IVH 的风险更高^[22],并且在小鼠研究中发现,给 VKORC1 基因敲除的小鼠口服维生素 K 可减少致死性 IVH 的发生^[23]。但既往的循证研究^[24]表明,早产前给孕妇使用维生素 K 并不能预防早产儿 IVH 的发生或改善儿童期神经发育结局,此外抗凝血酶的使用对早产儿 IVH 的发生率及严重程度也无影响^[25]。Dani C 等^[26]的研究发现,与出血后经凝血试验证实有凝血功能异常的早产儿用新鲜冰冻血浆(fresh-frozen plasma, FFP)治疗相比,凝血功能筛查异常并随后用 FFP 治疗对减少 IVH 的发生是有效的,但其有效性仅限于 23~26 周的早产儿, IVH 发生率从 61.1%降至 34.5%。FFP 可能是通过改善凝血系统功能和稳定全身动脉压来降低 IVH 的发生,但更多的研究并不支持对仅有凝血功能异常而无出血表现的早产儿预防性使用血液制品^[27-28]。重组活化因子 VII(recombinant activated factor VIIa, rFVIIa)最初是用于治疗血友病的药物,该复合物通过激活血小板引起凝血酶形成和纤维蛋白凝块,目前正在研究用于治疗非血友病患者的各种急性出血,在成人和儿科患者中的非外伤性颅内出血中具有抑制血肿扩大的作用^[29]。一项前瞻性研究^[30]中,10 例极早产儿使用 rFVIIa 预防性治疗,大约有 20% 的早产儿进展为重度 IVH,其他患儿并未出现 IVH,表明 rFVIIa 对 IVH 的预防有一定作用,但 rFVIIa 治疗 IVH 的疗效和安全性仍需大量的前瞻性研究来证实^[31]。

2.2 PH

PH 指肺大面积出血,至少影响 2 个肺叶,发生在许多严重原发疾病的晚期,是一种严重的综合征^[32]。PH 对于早产儿是一个罕见但又具有致命性威胁的并发症,病死率

高达 40.6%~56.9%^[33]。有研究^[34-35]显示,胎龄、出生体质量、液体负荷过重、酸中毒、感染、动脉导管未闭、心力衰竭、呼吸窘迫综合征和弥散内血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)等都与肺出血的发生密切相关。早产儿易受到缺氧、感染等因素影响,血液呈高凝状态,血液黏稠,易形成大量微循环血栓,且纤溶活性较强,易发展为 DIC,此时肺毛细血管内微血栓的形成及 DIC 发生过程中产生的大量细胞因子及氧自由基可导致肺毛细血管直接损伤^[35]。同时 Jin Y Y 等^[36]在多聚糖诱导的小鼠 DIC 模型中发现, DIC 可使水通道 AQP5 表达下降而导致肺水肿。而肺毛细血管损伤和肺水肿是早产儿 PH 的重要发病机制之一。Jakob U 等^[37]研究发现 PH 组患儿 APTT 较对照组延长($P=0.03$), FIB 及 INR 间的差异无统计学意义,但 FFP 的输注是 PH 的独立危险因素(OR 12.9, 95% CI 2.07~76.94, $P<0.01$),这可能与 FFP 的输注加重了机体的循环负荷,导致肺水肿,进一步促进了 PH 的发生有关。回顾性研究^[38-39]发现,对于有 PH 的早产儿生后早期应用 rFVIIa,可有效止血,减少对血液制品的需求,改善凝血功能指标。同时,凝血酶的使用也可以缩短早产儿 PH 的持续时间,降低病死率^[40]。但是上述研究均为回顾性研究,且样本量较小,在推荐常规使用之前,止血药物在 PH 中的疗效和安全性还需要进一步的评估。

2.3 消化道出血(gastrointestinal bleeding, GIB)

早产儿 GIB 主要表现为呕血和便血,大多发生在生后 7 d 内,主要与窒息、重症感染、酸中毒等因素有关。早产儿胃肠道屏障发育不完善,免疫系统尚未成熟,病原菌易粘附和异位。当发生缺氧、感染时,机体处于应激状态,全身血流重新分布,胃肠黏膜血管强烈收缩,薄弱的黏膜屏障遭到破坏,加上免疫功能低下,肠道内菌群失调,致病菌入侵定植,释放各种炎性介质,进一步加重胃肠道功能损伤,胃肠道黏膜缺血坏死,出现溃疡出血^[41]。国内一研究发现早产儿消化道出血组与对照组比较, PT、APTT、TT 延长, FIB 含量降低, D-二聚体升高^[42], 同时还有研究表明新生儿坏死性小肠结肠炎患儿凝血因子和凝血抑制剂的基因表达均发生了显著改变,血液处于高凝状态,纤溶活性低下,血管内皮再生受损^[43],而使血是坏死性小肠结肠炎的主要临床表现之一,这表明凝血功能异常可能参与了早产儿 GIB 的发病机制。当胃肠道黏膜受损,凝血途径激活,凝血因子和凝血抑制剂大量消耗,同时受损的内皮细胞可释放多种炎性介质,进一步形成连锁反应,导致组织微循环障碍甚至 DIC 的发生。Doris F 等^[44]研究表明, rFVIIa 对患有 DIC、肠道出血和持续性失血性休克的早产儿作为抢救治疗是有效的,但不包括合并低体温、严重酸中毒和血小板减少。对于早产儿 GIB,血液制品和止血药物的安全性和疗效还需要大量的前瞻性、多中心研究进一步评估。

2.4 泌尿道出血(urinary tract bleeding, UTB)

UTB 的临床表现血尿,血尿在健康的新生儿中并不常见,发生率与胎龄及出生体质量呈负相关,其主要病因包括创伤、梗阻、感染、肾小球肾炎、肾钙素沉着症、出血障碍和肾血栓形成等^[45]。早产儿容易受到缺氧、感染等因素的影响,凝血因子和凝血抑制剂间的关系失衡,血液呈高凝状态,再加上肾血管细小,肾脏灌注压较低,肾血栓形成和出血的风险增高。肾血栓形成主要发生在肾静脉,其“三联

征”为肉眼血尿、腹部包块和血小板减少,但并不是所有的患儿都会出现上述表现^[45]。由于早产儿凝血系统的特殊性,抗凝和溶栓的使用在肾静脉血栓存在争议,对于有进展的血栓,可选用普通肝素或低分子肝素钙进行抗凝治疗^[46],仅推荐双侧血管受累导致肾功能衰竭时才使用溶栓治疗^[47],此时首选重组组织型纤溶酶原激活剂^[48],同时还应超声动态监测血栓变化。出血障碍引起的血尿更为少见,可在生后使用维生素 K₁、输注 FFP 对症治疗^[45]。凝血异常在早产儿中引起 UTB 较为少见, UTB 的发生更多与肾脏本身疾病有关,如感染、肾小球肾炎、肾钙素沉着等,当发生 UTB 时应先针对原发疾病进行治疗。

2.5 其他部位出血

早产儿其他部位出血可见于头颅血肿、皮肤出血(瘀点、紫癜、瘀斑)、脐带残端持续渗血等,而关节及肌肉出血等血友病表现一般很少见于新生儿时期。头颅血肿多由阴道分娩时损伤引起骨膜下血管破裂导致血液积聚在骨膜下,早产儿凝血功能异常可能在发病机制中起到一定作用,曾有病例报道^[49],生后 2 d 的患儿出现自发性头颅血肿是由于凝血因子 V、VIII 缺乏所致。皮肤出血多是因为血小板生成减少和(或)破坏增加所致,可由免疫、感染、先天遗传、窒息等因素引起。而脐带残端持续渗血多见于纤维蛋白原产生或功能缺陷或因因子 XIII 缺乏症的新生儿^[50]。

综上所述,凝血系统的成熟是被称作“发育性止血”的过程,早产儿各项凝血功能实验室指标随着胎龄的增长不断变化,因此凝血功能异常对早产儿出血性疾病的预测及评估存在一定的局限性,应根据实验仪器、试剂等技术条件的不同来确定与年龄相关的凝血功能参考范围。早产儿出血性疾病病因复杂多样,凝血功能异常只是其中病因之一,血液制品如 FFP 的使用存在争议,止血药物的使用可能有一定疗效,但仍需大量前瞻性的研究来证实其疗效与安全性。

参考文献:

- [1] ULRIKE N G, VERENA L, ALEXANDER B, et al. Bleeding issues in neonates and infants-update 2015 [J]. Thrombosis research, 2015, 135(Suppl 1): S41-S43.
- [2] REVERDIAU-MOALIC P, DELAHOUSSE B, BODY G, et al. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus [J]. Blood, 1996, 88(3): 900-906.
- [3] ANDREW M, VEGH P, JOHNSTON M, et al. Maturation of the hemostatic system during childhood [J]. Blood, 1992, 80(8): 1998-2005.
- [4] EWALD P, LUDWIG P. The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding-a mini review [J]. Wien Med Wochenschr, 2008, 158(13-14): 385-395.
- [5] PAL S, CURLEY A, STANWORTH S J. Interpretation of clotting tests in the neonate [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2015, 100(3): F270-F274.
- [6] IGNJATOVIC V, ILHAN A, MONAGLE P. Evidence for age-related differences in human fibrinogen [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2011, 22(2): 110-117.
- [7] SOKOU R, FOUDOULAKI-PAPARIZOS L, LYTRAS T, et al. Reference ranges of thromboelastometry in healthy full-term and pre-term neonates [J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(10): 1592-1597.
- [8] CALVERT L, ATKINSON H, BERRY L, et al. Age-dependent

- variation in glycosylation features of alpha-2-macroglobulin [J]. Cell biochemistry and biophysics, 2019, 77(4): 335-342.
- [9] IGNJATOVIC V, PELKMANS L, KELCHTERMANS H, et al. Differences in the mechanism of blood clot formation and nanostructure in infant and children compared with adults [J]. Thrombosis research, 2015, 136(6): 1303-1309.
 - [10] ANDREW M, PAES B, MILNER R, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant [J]. Blood, 1988, 72(5): 1651-1657.
 - [11] NEARY E, MCCALLION N, KEVANE B, et al. Coagulation indices in very preterm infants from cord blood and post natal samples [J]. Journal thrombosis and haemostasis, 2015, 13(11): 2021-2030.
 - [12] NEARY E, OKAFOR I, AL-AWAYSHEH F, et al. Laboratory coagulation parameters in extremely premature infants born earlier than 27 gestational weeks upon admission to a neonatal intensive care unit [J]. Neonatology, 2013, 104(3): 222-227.
 - [13] ATTARD C, VAN DER STRAATEN T, KARLAFTIS V, et al. Developmental hemostasis: age-specific differences in the levels of hemostatic proteins [J]. Journal of thrombosis and haemostasis, 2013, 11(10): 1850-1854.
 - [14] 高亮, 林新祝, 吴倩倩, 等. 不同胎龄早产儿凝血功能及出血性疾病的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(2): 120-124.
 - [15] IGNJATOVIC V, KENET G, MONAGLE P. Developmental hemostasis: recommendations for laboratories reporting pediatric samples [J]. Journal of thrombosis and haemostasis, 2012, 10(2): 298-300.
 - [16] 中国新生儿重症监护室协作性质量改进研究协作组. 极低和超低出生体重儿重度脑室内出血发生情况及其影响因素多中心研究[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(4): 258-264.
 - [17] MCCREA H J, MENT L R. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate [J]. Clin Perinatol, 2008, 35(4): 777-792.
 - [18] BALLABH P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. [J]. Clinics in perinatology, 2014, 41(1): 47-67.
 - [19] DUPPRE P, SAUER H, GIANNPOULOU E Z, et al. Cellular and humoral coagulation profiles and occurrence of IVH in VLBW and ELBW infants [J]. Early human development, 2015, 91(12): 695-700.
 - [20] WILLIAMS A G, ODD D, BATES S, et al. Elevated International normalized ratio (INR) is associated with an increased risk of intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants [J]. J Pediatr Hematol, 2019, 41(5): 355-360.
 - [21] SALONVAARA M, RIIKONEN P, KEKOMAKI R, et al. Intraventricular haemorrhage in very-low-birth weight preterm infants: association with low prothrombin activity at birth [J]. Acta paediatrica, 2005, 94(6): 807-811.
 - [22] SCHREINER C, SUTER S, WATZKA M, et al. Genetic variants of the vitamin K dependent coagulation system and intraventricular hemorrhage in preterm infants [J]. BMC Pediatrics, 2014, 14(14): 2667-2669.
 - [23] GABRIELE S, ANDRE K, WUNDERLICH F T, et al. VKORC1 deficiency in mice causes early postnatal lethality due to severe bleeding [J]. Thrombosis and haemostasis, 2009, 101(6): 1044-1050.
 - [24] CROWTHER C A, CROSBY D D, DAVID J. Vitamin K prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage [J]. Cochrane database of systematic reviews, 2010 (1): CD000229.
 - [25] BRUSCHETTINI M, ROMANTSIK O, ZAPPETTINI S, et al. Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants [J]. Cochrane database of systematic reviews, 2016 (3): CD011636.
 - [26] DANI C, POGGI C, CECIARINI F, et al. Coagulopathy screening and early plasma treatment for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants [J]. Transfusion, 2009, 49(12): 2637-2644.
 - [27] KEIR A K, STANWORTH S J. Neonatal plasma transfusion: an evidence-based review [J]. Transfusion medicine reviews, 2016, 30(4): 174-82.
 - [28] CHRISTENSEN R D, BAER V L, LAMBERT D K, et al. Reference intervals for common coagulation tests of preterm infants (CME) [J]. Transfusion, 2014, 54(3): 627-632.
 - [29] MAYER S A, BRUN N C, BEGTRUP K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage [J]. New Engl J Med, 2008, 358(20): 2127-2137.
 - [30] VELDMAN A, JOSEF J, FISCHER D, et al. A prospective pilot study of prophylactic treatment of preterm neonates with recombinant activated factor VII during the first 72 hours of life [J]. Pediatr Crit Care Med, 2006, 7(1): 34-39.
 - [31] ROBERTSON J D. Prevention of intraventricular haemorrhage: a role for recombinant activated factor VII? [J]. Journal of paediatrics and child health, 2006, 42(6): 325-331.
 - [32] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
 - [33] KAASHIF A A, MONICA M B, SAMIYA F A, et al. Morbidity and mortality with early pulmonary haemorrhage in preterm neonates [J]. Archives of disease in childhood, 2019, 104(1): F63-F68.
 - [34] CRISTINA H F, FABIO C, FRANCISCO E M. Prevalence, risk factors and outcomes associated with pulmonary hemorrhage in newborns [J]. Jornal de pediatria, 2014, 90(3): 316-22.
 - [35] 范洁, 黑明燕, 黄西林, 等. 一所地市级医院 NICU 中新生儿肺出血的高危因素分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(3): 346-349.
 - [36] JIN Y Y, YU G Z, PENG P, et al. Down-regulated expression of AQP5 on lung in rat DIC model induced by LPS and its effect on the development of pulmonary edema [J]. Pulmonary pharmacology & therapeutics, 2013, 26(6): 661-665.
 - [37] JAKOB U, LARS G, CHRISTOPH B, et al. Fresh frozen plasma transfusion--a risk factor for pulmonary hemorrhage in extremely low birth weight infants? [J]. Journal of perinatal medicine, 2017, 45(5): 627-633.
 - [38] HESE C, HALIL I, SALIH C C, et al. Recombinant activated factor VIIa (rFVIIa) treatment in very-low-birth-weight (VLBW) premature infants with acute pulmonary hemorrhage: a single-center, retrospective study [J]. Paediatric drugs, 2017, 19(1): 53-58.
 - [39] GORM G, RINETTE B A. Recombinant factor VIIa in preterm neonates with prolonged prothrombin time [J]. Blood coagulation & fibrinolysis, 2003, 14(1): 117-120.
 - [40] ABHAY L, MAJEEDA K, ALBERT A, et al. Role of hemocoagulase in pulmonary hemorrhage in preterm infants: a systematic review [J]. Indian journal of pediatrics, 2011, 78(7): 838-844.
 - [41] BELKUM M V, LYBIL M A, JOSEF N. Preterm neonatal immunology at the intestinal interface [J]. Cellular and molecular life sciences, 2020, 77(7): 1209-1227.
 - [42] 吴伟晴, 吴本清, 李志光, 等. 132 例早产儿消化道出血及凝血功能变化分析 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2010, 36(4): 772-774.
 - [43] STEFANO G, TAN Y W, ZHENG D L, et al. Coagulation gene expression profiling in infants with necrotizing enterocolitis [J]. J

- Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016, 63(6): e169-e175.
- [44] DORIS F, ROLF S, HORST B, et al. Recombinant activated Factor VII as a hemostatic agent in very low birth weight preterms with gastrointestinal hemorrhage and disseminated intravascular coagulation [J]. J Pediatr Hematol, 2008, 30(5): 337-342.
- [45] STEPHANIE M J. Hematuria in the newborn [J]. Clinics in perinatology, 2014, 41(3): 591-603.
- [46] PAUL M, CHAN A K C, GOLDENBERG N A, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children; antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e737-e801.
- [47] RESONTOC L P R, YAP H K. Renal vascular thrombosis in the newborn [J]. Pediatric nephrology, 2016, 31(6): 907-915.
- [48] ALEX V, NOLD M F, INA M B. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management [J]. Vascular health and risk management, 2008, 4(6): 1337-1348.
- [49] ABDULLAH W Z, RUSMAWATI I, ARIFFIN N, et al. Developmental haemostasis for factor V and factor VIII levels in neonates; a case report of spontaneous cephalhaematoma [J]. Fetal and pediatric pathology, 2013, 32(2): 77-81.
- [50] HANMOD S S, JESUDAS R, KULKARNI R, et al. Neonatal hemostatic disorders: issues and challenges [J]. Seminars in thrombosis and hemostasis, 2016, 42(7): 741-751.
- (编辑:杨丹)
- (收稿日期:2020-04-11 修回日期:2020-05-23)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.12.015

• 综述 •

儿童型脊髓性肌萎缩症诊治研究进展

杨贇滢 综述,洪思琦 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,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R746.4

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)12-0055-04

Progress of Diagnosis and Treatment of Spinal Muscular Atrophy in Children

Yang Yunying, Hong Siqi (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)

脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)是婴幼儿时期最常见的致死性神经遗传性疾病。该病为常染色体隐性遗传,主要致病基因位于 5q 11-13 上的 SMN(survival motor neuron)基因。该致病基因的人群携带率 1/50~1/42, SMA 的人群发病率为 1/10 000~1/6 000。SMA 病变主要累及脊髓前角 α 运动神经元,临床上主要以肌无力、肌张力下降、肌萎缩、腱反射减弱或消失为主要表现,通常近端重于远端,下肢重于上肢,疾病呈对称性进展,最终丧失运动能力,可导致死亡。本文就该疾病的生物学标志与临床分型、药物治疗、治疗评估作一综述,以便广大医疗工作者对该疾病有更深入的认识。

1 SMA 的生物学标志与临床分型

自 SMA 命名以来,该病的诊断与分型一直以临床表现为主。近年来,因 SMN 基因检测的敏感性及阳性率分别为 95%、100%,已成为该病的一线诊断方法^[1]。约 95% 的 SMA 患者存在 SMN1 第 7 和(或)第 8 外显子的纯合缺失,只有约 5% 的患者为复合杂合突变。SMN2 为 SMN1 的同源基因,两者只存在 5 个碱基的差别。由于 SMN2 基因外显子 7 上第 6 位碱基 C>T 的突变差异破坏了 SMN2 基因外显子剪接增强子结构,导致约 90% 的 SMN2 premRNA 外显子 7

被错误剪接掉,最终编码出大量不稳定、易被降解的截短蛋白和少量的全长蛋白。

临床上根据 SMA 患者的发病年龄及最大运动能力将其分为 4 型或 5 型,含或不含 1a、1b、1c、3a、3b 的亚型^[1-2]。不同类型间临床表现不一致,严重程度也差异显著,其中 1 型 SMA 患儿最为严重,多在 2 年内死亡,2、3 型患儿病死率低但容易并发各种畸形。随着 SMN2 拷贝数与疾病的严重程度呈负相关的不断证实,新的分型将 SMN2 拷贝数纳入分型标准^[2-5],见表 1。但 SMN2 基因拷贝数也并非 SMN1 基因的唯一修饰物^[6]。位于 5q13 区域的神元凋亡抑制蛋白(neuronal apoptosis inhibitory protein, NAIP)通过阻断 caspase-3 和 caspase-7 的激活而抑制细胞凋亡,而该基因的缺失则使得神经元过度凋亡。NAIP 基因的缺失也被证实与 SMA 严重程度呈负相关^[7-10],而同位于 5q13 区域上的 GTF2H2 基因(general transcription factor II h subunit 2,通用转录因子 II H2)与 NAIP 基因呈正相关,因此在一程度也可影响 SMA 的严重程度^[11]。尤其当 SMN1-SMN2-NAIP 三者联合缺失时,SMA 发病年龄更早、病死率更高^[12]。磷酸化神经丝重链(phosphorylated neurofilament heavy chain, pNF-H)是一种神经元特异性细胞骨架结构蛋白,在轴突损害时可被释放入血浆和脑脊液,能够反映 1 型 SMA 疾病活动程