

- [9] 张黄成昊, 严兵, 唐浩宇, 等. 阴茎根部环形阻滞麻醉在儿童包皮环切术中的应用和效果分析[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(7): 667-671.
- [10] 谢娟华, 周海红, 周艳红, 等. 利多卡因气雾剂在儿童无痛静脉穿刺中的应用效果[J]. 中国处方药, 2020, 18(6): 92-93.
- [11] 程华春, 贾美兰, 陆珠凤. 全身麻醉复合利多卡因气雾剂表面麻醉对声带显微手术患者苏醒的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010, 24(3): 274-275.
- [12] 劳溢权, 区洁雯. 利多卡因气雾剂的表面麻醉作用[J]. 药学与临床研究, 2005, 13(3): 5-7.
- [13] 邢亚兵, 张森, 李燕. 2017-2019 年某儿童医院药品不良反应/事件发生状况分析[J]. 中国执业药师, 2021, 18(8): 33-37.
- [14] 张马忠. 小儿麻醉尚有许多问题值得探讨[J]. 上海医学, 2013, 36(8): 659-661.
- [15] 郭家成. 复方利多卡因乳膏联合利多卡因气雾剂在小儿包皮环切术中的应用效果观察[J]. 中国实用医药, 2021, 16(25): 148-150.
- [16] 罗爱平, 吴科荣, 程跃. 中国商环与环切缝合器在儿童包皮环切术中的应用对比[J]. 中国男科学杂志, 2018, 32(5): 60-62.
- [17] 加拿大评估镇静药和麻醉药对儿童大脑发育的影响[J]. 中国医药导刊, 2018, 20(1): 15.
- [18] 卢启海, 毛小强, 王伟, 等. 双氯芬酸钾栓联合丁溴东莨菪碱治疗肾绞痛疗效观察[J]. 山东医药, 2014, 54(2): 73-74.
- [19] SHAYESTA A, KHALID S, ABDUL Q D. Comparison of intravenous infusion of tramadol alone with combination of tramadol and paracetamol for postoperative pain after major abdominal surgery in children [J]. Anesthesia essays & researches, 2017, 11(2): 472-476.
- (编辑:邓境)
- (收稿日期:2022-07-31 修回日期:2022-10-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.08.014

• 综述 •

婴幼儿呼吸道合胞病毒感染相关基因多态性研究进展

张燕, 卢美萍 (浙江大学医学院附属儿童医院风湿免疫科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310003)

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)08-0048-06

Progress of Gene Polymorphism Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Infants

Zhang Yan, Lu Meiping (Department of Rheumatology and Immunology, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310003, China)

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是一种非节段性单股负链 RNA 病毒,主要通过呼吸道飞沫进行传播,也可以通过密切接触进行传播^[1]。目前,RSV 已成为引起婴幼儿细支气管炎及肺炎的主要原因之一^[2]。流行病学调查^[3]显示,全球每年约有 320 万婴幼儿感染 RSV,中国 RSV 感染率约为 3%,占婴幼儿下呼吸道感染总数的 18.7%,严重危害婴幼儿健康。目前,RSV 的致病机制尚不完全清楚,临床无有效疫苗。现有研究^[4]表明,RSV 感染是一个多因素交互作用的过程,涉及遗传、环境、机体免疫应答等相关因素。人类基因组计划(human genome project, HGP)研究^[5]结果显示,不同个体的基因组序列上存在着遗传差异,主要表现为单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。SNP 不但可以改变氨基酸的种类,从而决定个体表型的差异,还可以影响个体对疾病的易感性以及预后情况,为临床诊断和预后预测提供线索。因此,识别 SNP 导致的易感性差异有助于发现 RSV 易感人群,以便及时采取

相应的预防和干预措施,降低 RSV 的感染风险。随着研究的深入,越来越多的证据表明基因遗传易感性与婴幼儿 RSV 易感性存在关联^[6-7],现就相关研究进展进行综述。

1 宿主遗传易感性与 RSV 感染的发生和进展

宿主遗传多态性是指人群中存在两种或多种不连续的基因型、突变型以及等位基因,这种 SNP 导致了亲代和子代之间以及子代之间存在差异^[8]。有研究^[9]发现,SNP 可通过转录或翻译影响基因的表达及发挥的生物学效应,从而使个体对疾病易感性产生差异。宿主在感染 RSV 后不同的临床发展过程和转归,除与病毒本身有关外,更重要的是由于不同个体对 RSV 感染所发生的免疫反应不同^[10]。机体的免疫反应过程中涉及的基因多态性都有可能影响 RSV 感染的发生和发展过程^[6]。因此,通过发现 SNP 导致的疾病发病差异有助于筛选 RSV 的易感高危人群,从而采取针对性的预防以及治疗措施。

作者简介:张燕(1989.08-),女,硕士,住院医师,主要从事免疫性疾病及呼吸系统疾病研究,E-mail:zyqq6735@zju.edu.cn。

通信作者:卢美萍(1966.12-),女,博士,主任医师,主要从事免疫性疾病及呼吸系统疾病研究,E-mail:meipinglu@zju.edu.cn。

2 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 相关基因多态性与 RSV 的关系

TLR 是一种 I 型跨膜蛋白,为膜受体家族 (pattern recognition receptor, PRR) 成员之一,现被发现的成员已达到 10 位,分别命名为 TLR1~TLR10^[10]。研究发现,TLR 在 RSV 感染的发生以及进展过程中发挥重要作用^[6]。机体感染 RSV 后,可激活 TLR 信号通路,识别不同的病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 招募被髓样分化因子 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)、含 TIR 结构域诱导干扰素 (interferon, IFN) 的接头蛋白 (TIR-containing adaptor molecule, TRIF) 等,使核转录因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 或干扰素调节因子 (interferon regulatory factor, IRF) 入核,进而调节促炎细胞因子、IFN 以及肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 的生成和释放,从而产生相应炎症免疫应答过程^[11],见图 1^[12]。

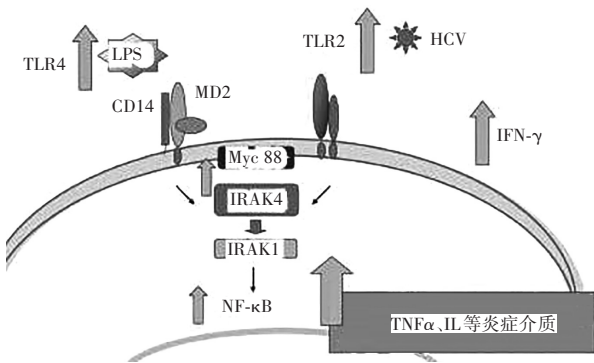


图 1 Toll 样受体抗病毒感染机制

个体对于 TLR 配体的应答能力可因 TLR 基因多态性而受到影响。TLR 基因多态性所引发的先天免疫应答的强弱程度可能存在差异,从而影响其后续的特异性免疫应答及宿主体内的免疫清除能力,进而影响病毒感染的进程。Hua Z 等^[7]首次在汉族婴幼儿人群中开展了 TLR4 基因多态性与 RSV 感染相关性研究,结果发现 TLR4 基因 rs41426344 位点可能是与 RSV 感染和疾病严重程度相关的一个特定遗传危险因素。Zhou J 等^[12]在一项纳入 1 009 例病例和 1 348 例对照的 Meta 分析中发现,TLR4 基因 Asp299Gly、Thr399Ile 位点多态性与重症 RSV 感染风险之间存在关联。国外研究^[13]表明,TLR8 基因 rs3761624 多态性与增加婴儿感染 RSV 住院的风险高度相关,TLR8 基因启动子中 rs3761624 位点多态性可影响 TLR8 分子的表达,从而参与调控 TLR8 在 RSV 感染后机体先天免疫反应的作用。另外一项 75 例患儿的前瞻性队列研究^[14]表明,TLR4 (rs4986790、rs4986791) 和 TLR8 (rs3761624) 均与婴儿感染 RSV 严重程度相关。TLR3 能够特异性识别病毒复制过程中产生的双链 RNA,从而激活细胞内 TLR 信号转导通路,活化相关免疫细胞,从而促进 IFN 和白细胞介素 (interleukin, IL) 等促炎细胞因子的生成,介导机体天然免疫反应。国内钱铃鹤^[15]采用

病例对照研究方法分析 TLR3 基因多态性与新生儿 RSV 感染的关系,结果并未发现 TLR3 基因多态性与新生儿 RSV 感染发病存在关联,可能与该研究纳入的样本量较小有关。

3 细胞因子相关基因多态性与 RSV 的关系

RSV 感染后机体多种细胞因子水平及比例的变化共同决定了免疫功能平衡并影响疾病的临床过程。机体细胞因子相互影响、相互诱导、相互制约或协同,与炎性细胞相互作用,参与包括 RSV 在内的多种病毒感染后疾病的发生及进展。

3.1 IL 基因多态性与 RSV 的关系

IL 免疫应答在 RSV 感染进程中发挥重要作用,其可影响辅助性 T 细胞 (helper T cells, Th) 介导的免疫反应,调节 Th1/Th2 的平衡,从而决定宿主对病毒表位的免疫反应^[16]。见表 1。

表 1 IL 基因多态性与 RSV 相关性位点

IL 基因	炎症反应类型	RSV 位点
IL-4	抑制炎症	C-589T
IL-6	促进炎症	rs1800795
IL-8	促进炎症	rs4073、rs2227306
IL-10	抑制炎症	T-819C、A-1082G
IL-12	抑制炎症	rs3212227
IL-13	抑制炎症	rs20541

IL-6 和 IL-8 均为促进炎症的细胞因子。关于 IL-6 基因多态性与 RSV 感染研究较少,主要集中在 IL-8。张亚丽^[17]分析了 IL-6 和 IL-8 基因多态性与呼吸道合胞病毒毛细支气管炎的相关性,结果发现温州地区汉族儿童人群中 IL-6 基因 174 位点不存在基因多态性。同时,该研究未发现 IL-8 基因 rs4073 和 rs2227306 位点多态性与 RSV 毛细支气管炎的发病、进展存在关联。病情严重程度和年龄分层分析也未发现 IL-8 基因多态性与 RSV 毛细支气管炎存在关联。但是,该研究发现了 IL-8 基因 rs4073 和 rs2227306 位点组成的 AC 单倍型与 RSV 毛细支气管炎的易感性存在相关性。孙海滨等^[18]发现,RSV 感染患儿的 IL-8 水平升高,IL-8 水平的变化可能是反映病情严重程度较敏感的指标。杜林波等^[9]再次分析了 IL-8 基因 rs4073 和 rs2227306 位点与 RSV 的关系,结果发现 rs4073 位点 A 等位基因可能是 RSV 诱发的急性支气管炎患儿喘息的易感基因,未发现 rs2227306 位点与 RSV 的发病存在相关性。同样,在单体型分析结果显示,病例组患儿中 AC 单体型频率高于健康对照组,且与 RSV 感染的严重程度呈正相关,进一步验证了 IL-8 基因多态性与 RSV 感染存在关联。

IL-4、IL-10 和 IL-12 均为抑制炎症的细胞因子。国内黄志英^[19]在汉族人群中未发现 IL-4 基因 C-589T 位点多态性能够影响婴幼儿 RSV 毛细支气管炎的发病,这一研究结果与韩国 Hwa C E 等^[20]报道相反,可能与不同种

族间的遗传背景差异有关。董琳等^[21]在汉族婴幼儿人群中发现 *IL-10* 基因多态性与 RSV 感染所致毛细支气管炎存在关联。*IL-12* 可与共刺激分子协同作用,调节 Th 细胞介导的免疫反应^[22]。

IL-13 是 Th2 分泌的细胞因子,通过激活嗜酸粒细胞,减少其凋亡来促进免疫球蛋白 E 合成及分泌,同时诱导气道炎症。有研究^[23]表明 *IL-13* 基因 rs20541、*IL-4* 基因 rs2243250 和婴儿过敏性疾病,如湿疹相关,然而与婴幼儿 RSV 所致喘息无关。

3.2 调节激活正常 T 细胞表达分泌的细胞因子 (regulated upon activation normal T cell expressed and presumably secreted, RANTES) 基因多态性与 RSV 的关系

RANTES 趋化因子家族成员之一,其可与趋化因子受体结合在病原体的感染、清除,炎症反应以及恶性肿瘤的形成及其转移等方面都发挥着重要的作用^[24]。文惯宇^[25]最先在汉族人群中探讨了 RANTES 基因多态性与 RSV 的关系,结果发现该基因启动子上的-403G/A 位点多态性与 RSV 毛细支气管炎的发病无明显关联。随后,赵德育等^[26]在相同人群中发现 RANTES 基因启动子区域的-28C/G 位点是 RSV 细支气管炎易感性的影响因素,此外,该位点还与 RSV 细支气管炎患者的特异性体质及特异性家族史存在关联。张亚丽^[17]研究发现 RSV 毛细支气管炎患儿中 RANTES 基因-403G/A 位点的 GA 基因型显著高于健康对照组,这一结果与文惯宇^[25]的报道相反,可能与这两项研究纳入的样本量都不高有关,且两项研究均为单中心的独立研究,代表性不够强。

3.3 胶原结构样巨噬细胞受体 (macrophage receptor with collagenous structure, MARCO) 基因多态性与 RSV 的关系

MARCO 是 A 类清道夫受体家族的一种亚型,主要存在于肺泡巨噬细胞表面,是重要的识别、结合颗粒物的受体,可以激活细胞内 TLR 信号转导通路,调节免疫应答,可能是 RSV 易感性的基因^[27-28]。国外的一项前瞻性研究^[29]表明,C 等位基因 MARCO rs1318645 基因多态性与 5 岁前儿童反复感染、反复喘息易感性相关,但 MARCO 通过调节 RSV 的炎症反应和疾病严重程度的机制尚不完全清楚。国外基因动物模型^[30]证实了 MARCO 在调节 RSV 疾病严重程度中的作用,研究者通过小鼠模型发现 MARCO 基因突变可能影响单核细胞和凋亡细胞的清除,导致这些细胞累及呼吸道黏膜,促进 RSV 病理生理的发生。

4 肺表面活性蛋白 (surfactant protein, SP) 基因多态性与 RSV 的关系

SP 是一种由肺泡 II 型上皮细胞和细支气管上皮无纤毛细胞合成并分泌的活性脂蛋白,现被发现的 SP 有 4 种类型:SP-A~D。SP-A 与 SP-D 为大分子亲水性脂蛋白,SP-A 主要分布在肺泡气液界面和细支气管表面,能够识别细菌、病毒等并与之结合,通过机体免疫细胞清除它们。SP-D 主要分部在肺泡液里,通过识别病原微生物

物的糖基与其结合并增强巨噬细胞的吞噬作用。SP-A 与 SP-D 共同在肺部防御病原微生物和调节机体免疫应答中发挥了重要作用。SP-B 和 SP-C 均为小分子疏水性脂蛋白,两者均能促进磷脂吸附并进入肺气液界面,从而降低肺泡表面张力^[31]。见表 2。

表 2 SP 基因多态性与 RSV 相关性位点

SP 基因	位置	位点
SP-A	第 10 号染色体	-1649G
SP-B	第 2 号染色体	rs2077079、rs1130866、rs2040343
SP-C	第 8 号染色体	Asn138Thr、Asn186Ser
SP-D	第 10 号染色体	DA160-A

SP-A 基因位于人第 10 号染色体,全长约 40 kb,包含 SP-A1 和 SP-A2 两个亚型。Rämet M 等^[32]在法国人群中发现,SP-A 基因位点是新生儿 RDS 易感性的重要决定因素。Saleeby C 等^[33]在高加索人群中发现,SP-A2 基因多态性与婴儿 RSV 感染的严重程度相关,这与国内刘素云等^[34]研究结果相同。刘素云等^[34]在汉族儿童中研究未发现 SP-A1 基因多态性与呼吸道 RSV 感染的发病风险存在关联,但发现 SP-A2-1649G 等位基因是影响 RSV 感染后进展的重要因素。

SP-B 基因位于人第 2 号染色体,全长约 9 500 bp,包含 12 个外显子。SP-B 基因变异是影响 SP-B 表达的重要因素之一。研究^[35]发现,SP-B 基因多态性与新生儿呼吸窘迫综合征 (newborn respiratory distress syndrome, NRDS) 的研究较为深入。此外,SP-B 基因多态性与新生儿支气管肺发育不良、睡眠呼吸暂停等疾病的相关性也均有报道^[36]。目前,关于 SP-B 基因多态性与 RSV 易感性的研究较少。德国 Puthothu B 等^[37]通过分别分析 SP-B 基因 5 个多态性位点与 RSV 和支气管哮喘引起严重感染的相关性,结果在单个位点多态性的分析中,它们没有显示出与支气管哮喘或 RSV 感染的关联,但在单倍型分析中显示 SP-B 基因 rs2077079、rs1130866 和 rs2040343 个位点构成的单倍型与 RSV 感染存在关联。单倍型的 3 个多态性中的哪一个造成这种关联的关键因素,还需要对大群体进行进一步的病例对照研究。

SP-C 基因位于人染色体 8p21-23,全长约 2 700 bp,由 6 个外显子组成。与 SP-B 基因类似,关于 SP-C 基因多态性与 RSV 易感性的研究较少。Puthothu B 等^[38]开展了 SP-C 基因 Asn138Thr 和 Asn186Ser 位点多态性与婴幼儿 RSV 易感性的研究,结果未发现二者在病例和对照人群中的分布差异有统计学意义,但是二者组成的单倍型是 RSV 感染的影响因素。

SP-D 基因位于人染色体 10p22-23 长臂上,与 SP-A 基因相邻。Kerr M 等^[39]发现,婴幼儿感染 RSV 后肺泡灌洗液中的 SP-D 水平显著低于正常婴幼儿,提示 SP-D 水平与 RSV 感染存在关联。此外,Kawasaki Y 等^[40]发现,RSV 毛细支气管炎患者体内 SP-D 水平与感染严重程度存在负相关。芬兰 Lahti M 等^[41]最早探讨了 SP-D

基因多态性与婴幼儿 RSV 细支气管炎发病风险的相关性,结果发现 *SP-D* 基因编码第 11 位氨基酸的基因型 Met/Met 位点可能是 RSV 细支气管炎的易感性位点。美国 Thomas N J 等^[42]发现,*SP-D* 基因 DA160-A 位点可能是 RSV 感染的危险基因,此外,该研究还发现,*SP-D* 基因与 *SP-A* 基因共同组成的单倍型影响着 RSV 易感性。

5 其他

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是一类分解细胞外基质组分的锌蛋白酶家族,现被发现的成员已达到 26 位,分别命名为 MMP1~MMP26。有研究发现,MMP 在促进细胞增殖、分化以及迁移过程中发挥重要作用,并可以调控多条信号通路参与机体免疫反应^[43]。目前,与 RSV 感染存在关联的 MMP 主要有 MMP-3 和 MMP-9。吐尔逊娜依·玉山等^[44]在维吾尔族人群中首次发现 *MMP-9* 基因多态性不仅与 RSV 毛细支气管炎易感性相关,而且还与其严重程度存在关联。随后,杨依真^[45]在汉族人群中进一步验证了该观点,此外,该研究还发现 *MMP-3* 启动子区基因 1171 5A/6A 位点 5A 等位基因可能是 RSA 感染的危险基因。也有研究^[46]显示,RSV 感染性毛细支气管炎易感性与 *MMP-3*、*MMP-9* 启动子区基因多态性有关,*MMP-3* 1177 5A/6A 基因多态性及 5A 等位基因比例较高,*MMP-9* 1562 C/C 基因多态性及 C 等位基因比例较高,具有明显的遗传易感性倾向;*MMP-3* 基因上除了 1171 5A/6A 位点外,rs679620 位点多态性也与毛细支气管炎的易感性有关。近年来,关于维生素 D(vitamin D, VD)在抗病毒方面的作用越来越受到关注,而 VD 是通过与维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)相结合发挥生物学效应。南非 Kresfelder T L 等^[47]首次发现,*VDR* 基因 rs10735810 位点 T 等位基因可能是婴幼儿感染 RSV 的危险因子。随后,这一结论在汉族人群中得到了验证,可能是由于 rs10735810 位点等位基因突变改变 *VDR* 编码的氨基酸从而影响最终的免疫学反应^[48]。白三烯(leukotrienes, LTs)是 RSV 感染后引起呼吸系统疾病发生机制中重要的炎症介质。LTC4S 是生成半胱氨酰白三烯(CysLTs)的关键酶之一,其基因多态性直接影响着 CysLTs 的表达。宋文秀等^[49]采用聚合酶链反应限制性片段长度多态性法(PCR-RFLP)检测了 *LTC4SA-444C* 在 RSV 毛细支气管炎患儿和健康对照组之间的分布,结果显示该位点是 RSV 毛细支气管炎严重程度的影响因素;然而,研究^[50]未发现白三烯 C4 合成酶基因多态性与婴幼儿 RSV 毛细支气管炎的发病存在关联,可能与基因测序方法的不同有关。

6 小结

婴幼儿 RSV 感染的发病机制还不完全清楚,遗传因素、环境因素以及宿主免疫因素等均参与了其感染、进展以及预后。基因遗传学的发展为寻求疾病病因提供

了新的思路,尤其是基因区域的精准定位技术在人群中筛查疾病的易感基因位点为全面揭示疾病发生、发展机制与治疗提供了更多的线索。本研究综述了多种基因多态性与婴幼儿 RSV 感染易感性相关性的进展情况,发现多种基因均与婴幼儿 RSV 感染易感性以及进展情况存在相关性。然而,宿主基因多态性与婴幼儿 RSV 感染易感性的报道在不同种族人群、不同地区中还存在着不同程度的差异。因此,还需要进一步扩大样本量,在不同人种中去验证易感性位点的意义及具体功能机制,为预防、诊断、治疗 RSV 感染提供新的思路。

参考文献:

- [1] UTSUNOMIYA T, HIBINO A, TANIGUCHI K, et al. Factors contributing to symptom duration and viral reduction in outpatient children with respiratory syncytial virus infection [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39(8): 678-683.
- [2] CHA T, CHOI Y J, OH J W, et al. Respiratory syncytial virus-associated seizures in Korean children, 2011-2016 [J]. *Korean J Pediatr*, 2019, 62(4): 131-137.
- [3] RF A, HY A, GB B, et al. Does exposure of pregnant women to epidemic respiratory syncytial virus affect the severity of bronchiolitis? [J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*, 2019, 37(4): 251-255.
- [4] 尚智, 吴晓瑞, 汪作琳, 等. 对呼吸道合胞病毒感染流行特征的调查研究[J]. *当代医药论丛*, 2020, 18(1): 24-26.
- [5] MCCANN C J, JAYAKANTHAN S, SIOTTO M, et al. Single nucleotide polymorphisms in the human *ATP7B* gene modify the properties of the ATP7B protein [J]. *Metallomics*, 2019, 11(6): 1128-1139.
- [6] 杜海涛, 孙铁锋, 王平, 等. 呼吸道合胞病毒及其感染相关 TLRs 的研究进展[J]. *山东科学*, 2020(1): 42-50.
- [7] HUA Z, ZHOU F, LI G, et al. Genetic polymorphisms of Toll-like receptor 4 are associated with respiratory syncytial virus infection in a Chinese infant population [J]. *Clin Lab*, 2015, 61(10): 1391-1399.
- [8] 安非梦, 王建忠. 基因多态性与非创伤性股骨头坏死遗传易感性的研究进展[J/OL]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2020, 6(3): 178-183.
- [9] 杜林波, 王洪兵, 廖凡达, 等. 白细胞介素-8 基因多态性与呼吸道合胞病毒诱发的急性支气管炎相关性研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2019, 209(11): 78-81.
- [10] MEHDIPOUR A, YOUSEFI-AHMADIPOUR A, KENNEDY D, et al. Ionizing radiation and toll like receptors: a systematic review article [J]. *Hum Immunol*, 2021, 82(6): 446-454.
- [11] PATEL B, BANERJEE R, BASU M, et al. Toll like receptor induces Ig synthesis in *Catla catla* by activating MAPK and NF- κ B signaling [J]. *Mol Immunol*, 2019, 105: 62-75.
- [12] ZHOU J, ZHANG X, LIU S, et al. Genetic association of *TLR4* Asp299Gly, *TLR4* Thr399Ile, and *CD14* C-159T polymorphisms with the risk of severe RSV infection: a Meta-analysis [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2016, 10(3): 224-233.
- [13] MENENDEZ D, SNIPE J, MARZEC J, et al. p53-responsive TLR8 SNP enhances human innate immune response to

- respiratory syncytial virus [J]. J Clin Invest, 2019, 129(11): 4875-4884.
- [14] LÓPEZ E, LUIS F, FAUSTO M, et al. Genetic susceptibility to life-threatening respiratory syncytial virus infection in previously healthy infants [J]. Pediatr Infect Dis J, 2020, 39: 1057-1061.
 - [15] 钱玲鹤. *TLR3* 基因多态性与新生儿呼吸道合胞病毒感染 [D]. 浙江大学, 2018.
 - [16] 胡玥, 杨和强, 刘文峰, 等. 慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者病变组织中 IL-2 和 IL-35 表达水平及其与 Th1/Th2/Th17 细胞因子的关系 [J]. 解放军医学杂志, 2020, 20(12): 103-106.
 - [17] 张亚丽. *TNF- α* , *IL-6*, *IL-8*, *RANTES* 及 *MCP-1* 基因多态性与呼吸道合胞病毒毛细支气管炎的相关性 [D]. 温州医学院, 2008.
 - [18] 孙海滨, 李雅雯, 胡彩莲. 呼吸道合胞病毒与甲型流感病毒混合感染患儿血清炎症因子表达水平及临床意义 [J]. 儿科药理学杂志, 2019, 25(10): 1-4.
 - [19] 黄志英. 呼吸道合胞病毒毛细支气管炎与 *IL-4*, *IL-4R α* , *IL-10* 及 *IFN- γ* 基因多态性的相关性 [D]. 温州医学院, 2007.
 - [20] HWA C E, JONG L H, TAIWOO Y, et al. A common haplotype of interleukin-4 gene *IL4* is associated with severe respiratory syncytial virus disease in Korean children [J]. J Infect Dis, 2002, 186(9): 1207-1211.
 - [21] 董琳, 黄志英, 陈小芳, 等. 白细胞介素-10 单核苷酸多态性与呼吸道合胞病毒毛细支气管炎的病例-对照研究 [J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(4): 268-270.
 - [22] 吕婕, 鲍一笑, 董晓艳, 等. *IL-12 p40* 3'非翻译区 rs3212227 单核苷酸多态性与呼吸道合胞病毒感染后喘息发生的关系研究 [J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(1): 20-23.
 - [23] LIU L, YUE D, HU L, et al. Relationship between interleukin-13 rs20541 single nucleotide polymorphisms and therapeutic efficacy in children with asthma [J]. J Int Med Res, 2021, 9(1): 239-245.
 - [24] VACÍNOVÁ G, VEJRAKOVÁ D, RUSINA R, et al. Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) levels in the peripheral blood of patients with Alzheimer's disease [J]. Neural Regen Res, 2021, 16(4): 796-800.
 - [25] 文惯宇. *RANTES* 启动子-403G/A 及 -28C/G 基因多态性与 RSV 致毛细支气管炎的关联性研究 [D]. 南京医科大学, 2007.
 - [26] 赵德育, 文惯宇, 田曼, 等. *RANTES* 启动子-28C/G 基因多态性与呼吸道合胞病毒致细支气管炎易感性的关联 [J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(2): 89-93.
 - [27] GILBERTI R M, KNECHT D A. Macrophages phagocytose nonopsonized silica particles using a unique microtubule-dependent pathway [J]. Mol Biol Cell, 2015, 26(3): 518-529.
 - [28] NOVAKOWSKI K E, HUYNH A, HAN S J, et al. A naturally occurring transcript variant of MARCO reveals the SRCR domain is critical for function [J]. Immunol Cell Biol, 2016, 94(7): 646-655.
 - [29] FRANCESCO S, FRANCESCO P. Macrophage receptor with collagenous structure polymorphism and recurrent respiratory infections and wheezing during infancy: a 5-years follow-up study [J]. Front pediatrics, 2021, 9: 666423. doi: 10.3389/fped.2021.666423.
 - [30] HIGH M, CHO H Y, MARZEC J, et al. Determinants of host susceptibility to murine respiratory syncytial virus (RSV) disease identify a role for the innate immunity scavenger receptor *MARCO* gene in human infants [J]. EBioMedicine, 2016, 11(8): 73-84.
 - [31] EBATA S, YOSHIZAKI A, FUKASAWA T, et al. Rapid decrease of serum surfactant protein-D levels predicts the reactivity of rituximab therapy in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease [J]. J Dermatol, 2020, 47(7): 796-800.
 - [32] RÄMET M, HAATAJA R, MARTTILA R, et al. Association between the surfactant protein A (*SP-A*) gene locus and respiratory-distress syndrome in the Finnish population [J]. Am J Hum Genet, 2000, 66(5): 1569-1579.
 - [33] SALEEBY C, LI R, SOMES G W, et al. Surfactant protein A2 polymorphisms and disease severity in a respiratory syncytial virus-infected population [J]. J Pediatr, 2010, 156(3): 409-414.
 - [34] 刘素云, 董琳, 万春杰, 等. 肺表面活性蛋白 A 基因多态性与呼吸道合胞病毒下呼吸道感染的相关性研究 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2011, 19(4): 12-15.
 - [35] PANG H Q, ZHANG B, SHI J, et al. Diagnostic value of lung ultrasound in evaluating the severity of neonatal respiratory distress syndrome [J]. Eur J Radiol, 2019, 116(5): 186-191.
 - [36] DONOVAN L M, FEEMSTER L C, UDRIS E M, et al. Poor outcomes among patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher risk for undiagnosed obstructive sleep apnea in the LOTT cohort [J]. J Clin Sleep Med, 2019, 15(1): 71-77.
 - [37] PUTHOTHU B, FORSTER J, HEINZE J, et al. Surfactant protein B polymorphisms are associated with severe respiratory syncytial virus infection, but not with asthma [J]. BMC Pulm Med, 2007, 7(1): 1-5.
 - [38] PUTHOTHU B, KRUEGER M, HEINZE J, et al. Haplotypes of surfactant protein C are associated with common paediatric lung diseases [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2010, 17(8): 572-577.
 - [39] KERR M, PATON J. Surfactant protein levels in severe respiratory syncytial virus infection [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159(4): 1115-1118.
 - [40] KAWASAKI Y, ENDO K, SUYAMA K, et al. Serum SP-D levels as a biomarker of lung injury in respiratory syncytial virus bronchiolitis [J]. Pediatr Pulmonol, 2011, 46(1): 18-22.
 - [41] LAHTI M, LOFGREN J, MARTTILA R, et al. Surfactant protein D gene polymorphism associated with severe respiratory syncytial virus infection [J]. Pediatr Res, 2002, 51(6): 696-699.
 - [42] THOMAS N J, DIANGELO S, HESS J C, et al. Transmission of surfactant protein variants and haplotypes in children hospitalized with respiratory syncytial virus [J]. Pediatr Res, 2009, 66(1): 70-73.
 - [43] 白学琴, 云雁, 张冬霞, 等. 表皮生长因子受体通路底物 8、硫酸乙酰肝素酶以及基质金属蛋白酶在急性白血病的表达及其相关性研究 [J]. 中国全科医学, 2020, 23(S1): 84-87.
 - [44] 吐尔逊娜依·玉山, 地里木拉提·阿不都拉, 严媚. *MMP-9* 基因多态性与儿童呼吸道合胞病毒毛细支气管炎易感性及严重程度相关性研究 [J]. 浙江临床医学, 2014, 16(8): 1206-1209.
 - [45] 杨依真. 基质金属蛋白酶-3 基因多态性与 RSV 感染性毛细支气管炎的相关性研究 [D]. 杭州师范大学, 2019.
 - [46] 吴用, 孙冕, 林容. 婴幼儿呼吸道合胞病毒感染性毛细支气管炎的易感性与 *MMP-3* 和 *MMP-9* 基因多态性 [J]. 医院感染学杂志, 2021, 31(9): 1427-1430.

- [47] KRESFELDER T L, JANSSEN R, BONT L, et al. Confirmation of an association between single nucleotide polymorphisms in the VDR gene with respiratory syncytial virus related disease in South African children [J]. J Med Virol, 2011, 83(10): 1834-1840.
- [48] 任静. 维生素 D 及其受体基因多态性与新生儿呼吸道合胞病毒肺炎易感性的关系分析[D]. 苏州大学, 2013.
- [49] 宋文秀, 何月贤, 赵维笑. LTC4S 基因多态性与呼吸道合胞

- 病毒毛细支气管炎的相关性[J]. 广东医学, 2015, 36(9): 1380-1383.
- [50] 董明瑛, 陶炳铜. 白三烯 C4 合成酶基因多态性与呼吸道合胞病毒毛细支气管炎易感性及疗效的相关性[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(5): 545-549.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2022-01-26 修回日期:2022-04-13)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.08.015

• 综述 •

新生儿低血糖相关研究进展

刘忆希 综述, 华子瑜 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]R722.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)08-0053-05

Progress of Neonatal Hypoglycemia

Liu Yixi, Hua Ziyu (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)

新生儿低血糖临床治疗阈值为 <2.2 mmol/L 或 <2.6 mmol/L,但国内外临床工作者对新生儿低血糖诊断标准、相关危险因素、病因分析、救治方案及预后尚存较多争议,主要因为生后血糖生理性下降及恢复过程(1~2 小时龄降至谷浓度 $0.9\sim 2.0$ mmol/L^[1],生后 48 h 内难区分生理过渡性低血糖和可疑持续性低血糖)、无症状低血糖。而持续性(顽固性)低血糖常病因复杂,多与遗传代谢性疾病相关,临床诊疗困难;无确定低血糖持续时长或最低血糖浓度可以预测高危新生儿永久性的神经损伤。本文就近年来国内外新生儿低血糖相关诊疗进展进行综述。

1 新生儿低血糖定义及临床诊断

母体供糖中断引起新生儿血糖浓度一过性降低,可增强脂肪氧化代谢,刺激新生儿食欲,有助于其适应快速进食周期。血糖降至 $3.0\sim 3.6$ mmol/L,脑葡萄糖利用受限;血糖 <3.0 mmol/L,出现神经源性症状,如心动过速、血压升高,触发新生儿哭闹觅食,是机体防止低血糖症的重要生理机制;血糖 <2.8 mmol/L,出现暂时性认知功能受损。对于低血糖,新生儿机体防御机制:血糖 <4.9 mmol/L,胰岛素分泌减少;血糖 $3.6\sim 3.9$ mmol/L,胰高血糖素、肾上腺素分泌增加,促进肝糖原分解;血糖 <3.6 mmol/L,生长激素、皮质醇分泌增加。此机制对于长期禁食期间维持机体血糖稳定起重要作用。

现有研究报道健康婴儿低血糖发生率 $5\%\sim 15\%$,因为低血糖临床定义不一:从 <1.7 mmol/L 到 <2.6 mmol/L^[2]。Kerstjens J M 等^[3]对 1 395 例 23~42 周的新生儿进行血糖筛查,使用 3 个低血糖症诊断阈值获得不同的低血糖发生率:临界值为 1.9 mmol/L、 2.2 mmol/L 和 2.6 mmol/L 时,低血糖发生率分别为 6.4% 、 10.3% 和 19.3% ,高于 2019 年以色列学者^[4]报道的临界值为 2.2 mmol/L 和 2.6 mmol/L 时,低血糖发生率分别为 3.4% 、 12.1% 。

1.1 新生儿低血糖定义

现新生儿低血糖定义为血糖低到足以引起症状和/或脑功能受损迹象。新生儿低血糖难以识别,其临床表现无特异性,如嗜睡、凝视、易激惹、抽搐、喂养困难、气促、发绀、哭声微弱等,且无法定义为特定单一的葡萄糖浓度值。分析原因:(1)大脑对低血糖症的特定反应阈值不同,且这些阈值可因存在替代燃料(如酮)和低血糖反复发作而改变;(2)脑损伤血糖阈值难以确定,损伤程度受低血糖持续时间和程度影响;(3)存在导致葡萄糖测定不准确的技术因素,比如同一个体同一时间静脉血浆血糖、全血血糖、组织间质血糖及末梢血糖值均不相同。其中,血浆血糖值常比全血值高 $10\%\sim 18\%$,血糖浓度较低时使用试纸条法测量血糖值时,所得血糖值波动高达 $0.6\sim 1.2$ mmol/L;实验室葡萄糖氧化酶法静脉或动脉血测量葡萄糖值时,红细胞酵解消耗血浆中葡萄糖速