或全凭吸入麻醉对 OSAHS 患儿血流动力学影响的比较[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2019, 40(3): 213-216.
[19] 王群, 张栋斌, 胡静. 恒速输注右美托咪定用于小儿七氟醚全麻苏醒期躁动的剂量探讨[J]. 山东医药, 2020, 60(25): 89-91.
[20] 罗宏丽, 夏晓琼, 陶志国, 等. 喷他佐辛联合右美托咪定对小儿扁桃体腺样体切除术苏醒期躁动及疼痛的影响[J]. 广西医学, 2021, 43(15): 1836-1840.
[21] 任荣, 邓海波, 李真, 等. 小剂量右美托咪定在小儿 OSAHS 扁桃体切除术全麻苏醒期的应用[J]. 中国医药导报, 2021, 18(28): 121-124.
[22] 汪业铭, 李树铁, 袁明霞, 等. 不同剂量右美托咪定对小儿全麻苏醒期肌力恢复时间和躁动的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(14): 2182-2185.
[23] 朱炜, 杨明镜, 江培颜. 右美托咪定联合地佐辛在小儿扁桃体和腺样体摘除术中的应用价值[J]. 医学综述, 2019, 25(1): 202-207.

(编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2021-03-03　修回日期:2021-06-15)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.02.014

· 综述 ·

支气管肺发育不良的病因及防治研究进展

李俊萩,史源 (重庆医科大学附属儿童医院,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,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)02-0054-04

Research Progress in Etiology, Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia

Li Junqiu, Shi Yuan (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing* 400014, *China*)

支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)是早产儿常见呼吸道疾病,特别是极低出生体质量儿(very low birth weight, VLBW)和超低出生体质量儿(extreme low birth weight, ELBW)的常见并发症。BPD 严重影响早产儿的长期生活质量,可对患儿的各个器官系统包括呼吸系统、神经系统发育等造成不良后果。本文通过对 BPD 的病因、高危因素、诊断治疗等进行综述,为 BPD 早期诊断及治疗提供参考。

1　BPD 定义及发病情况

1967 年,Northway W H 等[1]首次将 BPD 描述为常发生于严重呼吸窘迫综合征(RDS)后,需要长期机械通气治疗,后期恢复过程中持续存在氧依赖的早产儿肺部疾病,这类 BPD 也称为经典 BPD。而随着产前地塞米松、生后肺表面活性物质和无创通气的应用,近年发现了出生时临床症状轻,不发生或只发生于轻微的 RDS 后,逐渐出现氧依赖的一类 BPD,称为新型 BPD。2000 年 6 月,美国国家儿童保健和人类发展研究院(NICHD)制定了 BPD 新定义:任何氧依赖超过 28 d 的新生儿,根据矫正胎龄及临床病情的严重程度分为轻、中、重度[2]。2018 年,NICHD 考虑了更新的无创通气方法,加入相关影像学证据,提出 BPD 定义修订版,对 BPD 进行重新分类[3]。

近年来,经典 BPD 较前少见,而新型 BPD 发病率升高。由于 BPD 的治疗方式、定义、关注人群等不同,国内外相关资料差异较大。国外研究[4-6]表明,胎龄≤28 周存活婴儿的 BPD 发生率在过去几十年稳定在 40%左右,如美国每年新增 10 000~15 000 例 BPD。国内 2011 年的多中心回顾性调查[7]表明,BPD 总发病率为 1.26%,且随胎龄增长而降低。

2　BPD 的病因及发病机制

2.1　产前因素

研究[8-9]表明,胎儿宫内生长受限(IUGR)可导致 BPD 发生风险增加,其机制十分复杂,包括末端气道和肺泡生长受损、肺表面活性物质表达减弱、炎症反应增强、血管生成受损、慢性胎儿缺氧等。此外,孕妇子痫前期、绒毛膜羊膜炎、宫内感染、孕期吸烟等也与 BPD 发生风险增加有关[10]。

2.2　产时因素

早产和低体质量是 BPD 的危险因素,且胎龄越小,出生体质量越低,BPD 严重程度越高,主要与肺组织发育不全、肺表面活性物质缺乏、抗氧化机制不成熟

作者简介:李俊萩(1996.07-),女,硕士,主要从事新生儿疾病研究,E-mail: 396793181@qq.com。
通讯作者:史源(1966.06-),男,教授,主要从事新生儿疾病研究,E-mail: shiyuan@hospital.cqmu.edu.cn。

等有关[11]。有研究表明分娩方式与 BPD 发生有关:剖腹产可降低发病率[12]。此外,男性 BPD 发生风险比女性高,有动物实验表明雌激素可促肺成熟而雄激素则相反[13]。

2.3 产后因素

2.3.1 高浓度氧 早产儿肺发育不成熟,暴露于高氧环境下时会引起氧自由基增加,而早产儿抗氧化物质水平低,未清除的氧自由基可导致肺损伤、肺水肿、炎症等,促使 BPD 发生[14]。

2.3.2 机械通气 支气管过度充气和损伤导致驻留在肺细胞中的炎性信号激活,诱导炎症细胞聚集,因此机械通气已被确定为 BPD 的主要原因[15]。机械通气使肺泡过度充气,通过辅助通气传递的高气道压和高容量会导致未成熟肺部损伤,从而导致细胞损伤、炎症和活性氧(ROS)的产生[16]。

2.3.3 生长因子 生长因子与 BPD 发生发展密切相关,尤其是血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平降低与 BPD 发生有关:一种假设是,IGF-1 是一种血管内皮生长因子(VEGF)刺激物,可能参与了肺血管生成;另一个可能的机制是,IGF-1 的低水平与宫外发育迟缓(EUGR)有关,而 EUGR 是 BPD 的危险因素[17]。

2.3.4 肺微血管发育 近年来,肺微血管发育在 BPD 中的作用逐渐受到重视,它能促进肺泡化的进程,而肺泡化与肺血管发育之间存在平衡,如果平衡被打破,就无法发育成正常的气血交换界面,从而造成后期肺功能异常等后果。有研究[18]表明,VEGF、血管生成素、酪氨酸激酶受体-配体是最重要的促血管生长因子,而在 BPD 早产儿中含量明显降低,尤其是 VEGF。

2.3.5 输血 输血与 BPD 的发生及恶化有关,可能的机制有氧化应激损伤增加、非转铁蛋白与铁结合物增加以及血液制品中炎症介质的影响[19]。对接受输血的婴儿进行回顾性研究[20]发现,婴儿 28 d 时,输血次数及输血量与 BPD 有关,但在矫正胎龄 36 周时无关联。目前尚无研究明确区分输血与 BPD 的相关性。

3 BPD 的预防和治疗

BPD 的发生是多因素作用的结果,尚无特效的治疗方法。

3.1 产前预防

因为严重 BPD 多发生在极早产(VPT)和超早产(EPT)患儿中,预防早产仍然是降低 BPD 风险最有效的措施。孕激素的使用、防治宫内感染、防止孕妇酗酒吸烟、必要时减胎等均可降低早产风险。此外,对于有早产风险的妇女,糖皮质激素的使用对促进胎儿肺成熟至关重要。一项包含了 30 项研究的 Cochrane 综述[21]证实,与安慰剂或不进行治疗相比,产前皮质类固醇的使用减少了早产相关严重问题的发生,包括围产期和新生儿期死亡、RDS、脑室内出血(IVH)、坏死性小肠结肠炎等,尤其是在严重病例中。

3.2 改变机械通气策略

有创机械通气的应用现已被确定为 BPD 的主要病因,因此改变机械通气策略是防治 BPD 的重要手段,如应用经鼻间歇正压通气(nIPPV)、经鼻持续气道正压通气(nCPAP)及经鼻高流量湿化氧疗(HFNCs)等无创通气方式。一项纳入 1 061 例婴儿的 Meta 分析[22]结果显示,尽管 nIPPV 组的插管需求较少且呼吸衰竭风险较低,但 BPD 发生率与 nCPAP 组比较差异无统计学意义。然而,Kugelman A 等[23]指出,与 nCPAP 相比,应用 nIPPV 治疗的婴儿对气管内通气的需求较少,BPD 发生率较低。因此,nIPPV 在通气方面比 nCPAP 更具优势,但是否能降低 BPD 发生率仍存在争议。

3.3 应用肺表面活性物质(PS)

早产儿肺发育不成熟,内源性 PS 生成不足,肺顺应性降低,当持续正压通气时会进一步引起肺损伤,故早期补充 PS 可以减轻症状、减少机械通气时间,理论上可以减低 BPD 发生率。国内多中心临床试验[24]表明,应用猪肺表面活性物质(固尔苏,PS)治疗 RDS,可快速改善肺换气功能,提高动脉氧分压,降低需氧浓度、平均气道压等。有研究[25]表明,PS 联合布地奈德治疗 NRDS 可降低 BPD 的发生率。资料[26]显示,布地奈德与 PS 混合使用将 BPD 发生率降低了 20%,且没有增加病死率、不良反应和神经系统后遗症的发生率。然而,国外 RCT 表明,患儿在 PS 治疗后 24 h 内的需氧量较低,没有证据表明 PS 治疗组的 BPD 发生率降低[27]。此外,现在气管插管已不再是 PS 给药的首选途径,在不稳定的早产儿中经常使用其他给药方式,如雾化给药和微创表面活性剂给药(LISA)。PS 重复用药标准[24]:(1)第 1 次用药后肺氧合功能无改善($a/APO_2<0.22$);(2)用药后病情好转,但数小时后又反复,$a/APO_2<0.22$;(3)用药后胸部 X 线片检查示肺充气程度无改善,或虽有改善,但数小时后又反复,在Ⅱ期以上。

3.4 应用糖皮质激素

炎症在 BPD 形成过程中起着重要作用,具有强大抗炎作用的糖皮质激素一直以来在临床中都被广泛使用,但使用激素的时机、疗程、剂量、方式仍具有争议。Doyle L W 等[28-29]研究发现,无论是早期还是晚期应用糖皮质激素(尤其是地塞米松)都是弊大于利的,尽管早期(≤7 d)应用糖皮质激素治疗有助于提早拔管时间,但会引起短期不良反应,包括胃肠道出血、肠穿孔、高血糖、高血压、肥厚型心肌病等,长期随访发现神经系统检查异常和脑瘫的风险增加;晚期(>7 d)应用激素虽然可以降低新生儿病死率,但是仍可以引起上述不良反应。因此,为了避免全身应用激素带来的严重不良反应,吸入型激素(ICS)的使用率逐年增加。国外 Meta 分析[30]结果表明,ICS 可以降低极早产儿发生 BPD 的风险,但对病死率、不良反应发生率等没有影响。然而,我国有研究[31-32]发现,ICS 治疗 BPD 在减少住院次数、改善肺通气等方面有一定效果。因此,ICS 的使用也是充满争议的。2020 年欧

洲呼吸学会指出,由于使用激素带来的副作用,建议不对 BPD 儿童使用吸入或全身糖皮质激素治疗[33]。

3.5　应用吸入 NO(iNO)

iNO 有扩张肺部血管、降低呼吸道阻力、缓解炎症等作用,理论上来说可以防治 BPD 的发生。然而,研究[34]表明,NO 的使用不能降低 BPD 的发生率和病死率,大量证据不支持使用 iNO 治疗呼吸衰竭早产儿,以预防 BPD 的发生。2010 年美国国立卫生研究院有关 iNO 治疗指南指出,对于早产儿不推荐常规使用 NO 减少 BPD 的发生。但在国内,临床上 NO 的应用仍比较广泛,尤其在危重症早产儿中,故 BPD 防治和 iNO 的应用仍需继续研究及探讨。

3.6　应用咖啡因

咖啡因是一种甲基黄嘌呤衍生物,常用于治疗早产儿呼吸暂停,虽然其防治 BPD 的作用机理不明确(可能与其抗炎特性有关),但许多队列研究已进一步证实了咖啡因在预防 BPD 中的作用。在咖啡因用于早产儿呼吸暂停试验(CAP 试验)中,咖啡因疗法降低了 VLBW 的 BPD 发生率[35]。此外,有研究[36]证明,与后期给药相比,在出生后 2 d 内给药可以降低 BPD 的风险。咖啡因的标准剂量:负荷量 20 mg/kg,之后每日 5~10 mg/kg 维持。

4　结语

BPD 的病因及发病机制十分复杂,包括产前、产时、产后等多方面因素。近年来,随着对 BPD 病理学、病因机制的进一步研究,预防和治疗方法也快速发展。本文综述了目前 BPD 发生的主要病因及防治方法,有利于读者快速了解当前 BPD 的研究进展,为临床上 BPD 的诊疗提供参考。

参考文献:

[1] NORTHWAY W H, ROSAN R C, PORTER D Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease, bronchopulmonary dysplasia [J]. N Engl J Med, 1967, 276(7): 357-368.

[2] BHANDARI A, BHANDARI V. Pitfalls, problems, and progress in bronchopulmonary dysplasia [J]. Pediatrics, 2009, 123(6): 1562-1573.

[3] HIGGINS R D, JOBE A H, KOSO-THOMAS M, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop [J]. Pediatr, 2018, 197(1): 300-308.

[4] ZYSMAN-COLMAN Z, TREMBLAY G M, BANDEALI S, et al. Bronchopulmonary dysplasia-trends over three decades [J]. Pediatr Child Health, 2013, 18(2): 86-90.

[5] BERKELHAMER S K, MESTAN K K, STEINHORN R H. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia [J]. Semin Perinatol, 2013, 37(1): 124-131.

[6] JENSEN E A, SCHMIDT B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia [J]. Birth Defect Res A Clin Mol Teratol, 2014, 100(3): 145-157.

[7] 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.

[8] 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, 2011, 99(2): 112-117.

[9] BOSE C, VAN MARTER L J, LAUGHON M, et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation [J]. Pediatrics, 2009, 124(3): e450-e458.

[10] BONADIES L, ZARAMELLA P, PORZIONATO A, et al. Present and future of bronchopulmonary dysplasia [J]. J Clin Med, 2020, 9(5): 1539.

[11] 朱礼. 早产儿支气管肺发育不良的诊治进展[D]. 南昌大学, 2017.

[12] MORROW L A, WAGNER B D, INGRAM D A, et al. Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(3): 364-374.

[13] ITO M, TAMURA M, NAMBA F, et al. Role of sex in morbidity and mortality of very premature neonates [J]. Pediatr Int, 2017, 59(8): 898-905.

[14] 谭逢梅, 董文斌, 雷小平, 等. 早产儿氧暴露后沉默信息调节因子 1(SIRT1)表达减少与支气管肺发育不良有关[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016(12): 1632-1635.

[15] DREYFUSS D, SAUMON G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation [J]. Am Rev Respir Dis, 1993, 148(5): 1194-1203.

[16] JOBE A H. Mechanisms of lung injury and bronchopulmonary dysplasia [J]. Am J Perinatol, 2016, 33(11): 1076-1078.

[17] STAHL A, CONNOR K M, SAPIEHA P, et al. The mouse retina as an angiogenesis model [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(6): 2813-2826.

[18] 唐洪怡, 李秋平. 支气管肺发育不良“血管假说”及促血管生成治疗进展[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(7): 553-557.

[19] COLLARD K J. Is there a causal relationship between the receipt of blood transfusions and the development of chronic lung disease of prematurity? [J]. Medical hypotheses, 2006, 66(2): 355-364.

[20] VALIEVA O A, STRANDJORD T P, MAYOCK D E, et al. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study [J]. Journal of pediatrics, 2009, 155(3): 331-337.

[21] ROBERTS D, BROWN J, MEDLEY N, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 19(3): CD004454.

[22] LEMYRE B, LAUGHON M, BOSE C, et al. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 12(12): CD005384.

[23] KUGELMAN A, FEFERKORN I, RISKIN A, et al. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study [J]. Journal of pediatrics, 2007, 150(5): 521-526.

[24] 李杰, 樊寻梅, 宋国维. 肺表面活性制剂治疗新生儿呼吸窘

迫综合征多中心临床观察[J]. 中华儿科杂志, 2000, 38(6): 344-347.
[25] 潘静, 陈名武, 倪文泉, 等. 肺表面活性物质联合布地奈德预防极低出生体重儿支气管肺发育不良的疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(2): 137-141.
[26] KOTHE T B, SADIQ F H, BURLEYSON N, et al. Surfactant and budesonide for respiratory distress syndrome: an observational study [J]. Pediatr Res, 2020, 87(5): 940-945.
[27] LAUGHON M, BOSE C, MOYA F, et al. A pilot randomized, controlled trial of later treatment with a peptide-containing, synthetic surfactant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia [J]. Pediatrics, 2009, 123(1): 89-96.
[28] DOYLE L W, CHEONG J L, EHRENKRANZ R A, et al. Early (<8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 10(10): CD001146.
[29] DOYLE L W, CHEONG J L, EHRENKRANZ R A, et al. Late (>7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 10(10): CD001145.
[30] SHINWELL E S, PORTNOV I, MEERPOHL J J, et al. Inhaled corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis [J]. Pediatrics, 2016, 138(6): e20162511.
[31] 刘燕茹, 艾涛, 罗荣华, 等. 雾化吸入布地奈德治疗婴儿支气管肺发育不良的临床疗效[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(9): 24-27.
[32] 黄进洁, 闫玉琴, 李志光, 等. 布地奈德防治早产儿支气管肺发育不良的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(4): 390-392.
[33] DUIJTS L, VAN MEEL E R, MOSCHINO L, et al. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia [J]. Eur Respir J, 2020, 55(1): 1900788.
[34] KUMAR P. Use of inhaled nitric oxide in preterm infants [J]. Pediatrics, 2014, 133(1): 164-170.
[35] KUMAR V H S, LIPSHULTZ S E. Caffeine and clinical outcomes in premature neonates [J]. Children, 2019, 6(11): 118.
[36] TAHA D, KIRKBY S, NAWAB U, et al. Early caffeine therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants [J]. Journal of maternal-fetal and neonatal medicine, 2014, 27(16): 1698-1702.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2020-06-17 修回日期:2020-07-24)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.02.015

· 综述 ·

线粒体病生物标志物研究进展

黎义,何闯峰,郭艺 (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]R748 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)02-0057-05

Progress on Biomarkers for Mitochondrial Disease

Li Yi, He Chuangfeng, Guo Yi (*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*)

线粒体是细胞内普遍存在的细胞器,主要通过氧化磷酸化为生命活动提供能量,此外,线粒体也参与钙信号传导、细胞代谢调节、血红素及类固醇合成以及细胞凋亡调控[1]。线粒体病(mitochondrial disease,MD)是由于线粒体基因或核基因缺陷导致线粒体功能障碍或结构异常引发的一组疾病,发病率约 1/5 000,是最常见的先天性代谢缺陷,其临床表现及遗传方式具有高度的异质性,病死率及致残率极高[2]。几乎所有组织器官均由线粒体提供能量,线粒体病临床表现复杂多样,从脑、肌肉到内分泌、消化、肾脏、心脏、耳与眼,全身均可受累,对能量需求高的器官,如脑、肌肉受累尤为突出[3]。此外,线粒体病临床表现缺乏特异性,诊断困难,往往需综合临床、病理、生化、分子检测及酶学结果。若能早期识别及进行系统管理,可在一定程度上降低其病死率及致残率[4]。

线粒体生物学标志物,是与线粒体代谢障碍相关的生化物质,包括乳酸、丙酮酸、肌酸、肌酸激酶、血氨基酸/酰基肉碱谱、尿有机酸以及近年来发现的血清成纤维细胞生长因子 21(fibroblast growth factor 21,FGF21)和

基金项目:国家自然科学基金,编号 81701277。
作者简介:黎义(1994.11-),女,硕士,主要从事儿科临床工作,E-mail: 2013210260@stu.cqmu.edu.cn。
通讯作者:郭艺(1980.07-),女,博士,副主任医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: yiguo_cq@hotmail.com。