



面向 21 世纪课程教材

Textbook Series for 21st Century

全国高等医药院校教材 • 供基础、预防、临床、口腔医学类专业用

儿 科 学

第五版 主编 王慕逖



人民卫生出版社



面向 21 世纪课程教材

责任编辑 赵永昌 ● 封面设计 赵京津

ISBN 7-117-03997-3



9 787117 039970 >

定 价：35.80 元

面向 21 世纪课程教材

全国高等医药院校教材

供基础、预防、临床、口腔医学类专业用

儿 科 学

第 五 版

主编 王慕逖

编者(以姓氏笔画为序)

王慕逖(华中科技大学同济医学院)	宁寿葆(复旦大学医学院)
刘皖君(华中科技大学同济医学院)	李文益(中山医科大学)
吴希如(北京大学医学部)	陈述枚(中山医科大学)
欧弼悠(浙江大学医学院)	易著文(中南大学湘雅医学院)
洪昭毅(上海第二医科大学)	郭履翮(复旦大学医学院)
徐立新(大连医科大学)	廖清奎(华西医科大学)
黎海芪(重庆医科大学)	潘凯丽(第四军医大学)
魏克伦(中国医科大学)	

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

儿科学/王慕逖主编.—北京:人民卫生出版社,2000
ISBN 7-117-03997-3

I.儿… II.王… III.儿科学 IV.R72

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 49191 号

儿 科 学
第 五 版

主 编:王慕逖

出版发行:人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址:(100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址:<http://www.pmph.com>

E-mail:pmph@pmph.com

印 刷:三河市潮河印刷厂

经 销:新华书店

开 本:850×1168 1/16 **印张:**30.25

字 数:658 千字

版 次:1979 年 10 月第 1 版 2002 年 1 月第 5 版第 38 次印刷

标准书号:ISBN 7-117-03997-3/R·3998

定 价:35.80 元

著作权所有,请勿擅自用本书制作各类出版物,违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

全国高等医药院校五年制临床医学专业

第五轮教材修订说明

为适应我国高等医学教育改革和发展的需要,经卫生部临床医学专业教材评审委员会审议,卫生部教材办公室决定从1998年开始进行临床医学专业教材第五轮修订。在总结第四轮教材编写质量、使用情况的基础上,提出第五轮修订要面向21世纪,遵循培养目标,适用于本科五年制教学需要;突出教材三基(基础理论、基本知识和基本技能)、五性(思想性、科学性、先进性、启发性和适用性)的特点,注重教材的整体优化及编写的标准化、规范化。同时决定第五轮教材的修订分两批进行,第二批修订是由全国高等医药教材建设研究会和卫生部教材办公室共同组织的。全套教材共50种,第五轮修订40种,新增10种,并有26种是五、七年制共用教材。随着学科发展的需要,教材名称以及必修课与选修课的科目也有所调整。

五年制五轮教材目录

必修课教材

- | | | | |
|------------------|---------|-----------------|---------|
| △1. 《医用高等数学》第三版 | 主编 张逸群 | 15. 《病理生理学》第五版 | 主编 金惠铭 |
| △2. 《医学物理学》第五版 | 主编 胡新珉 | 16. 《药理学》第五版 | 主编 金有豫 |
| △3. 《基础化学》第五版 | 主编 魏祖期 | △17. 《医学心理学》第三版 | 主编 姜乾金 |
| | 副主编 祁嘉义 | △18. 《法医学》第三版 | 主编 王保捷 |
| △4. 《有机化学》第五版 | 主编 吕以仙 | 19. 《诊断学》第五版 | 主编 陈文彬 |
| | 副主编 陆阳 | | 副主编 王友赤 |
| △5. 《医学生物学》第五版 | 主编 左伋 | 20. 《医学影像学》第四版 | 主编 吴恩惠 |
| △6. 《系统解剖学》第五版 | 主编 柏树令 | 21. 《内科学》第五版 | 主编 叶任高 |
| 7. 《局部解剖学》第五版 | 主编 彭裕文 | | 副主编 陆再英 |
| 8. 《组织学与胚胎学》第五版 | 主编 邹仲之 | 22. 《外科学》第五版 | 主编 吴在德 |
| △9. 《生物化学》第五版 | 主编 周爱儒 | | 副主编 郑树 |
| | 副主编 查锡良 | 23. 《妇产科学》第五版 | 主编 乐杰 |
| 10. 《生理学》第五版 | 主编 姚泰 | 24. 《儿科学》第五版 | 主编 王慕逖 |
| | 副主编 乔健天 | 25. 《神经病学》第四版 | 主编 王维治 |
| 11. 《医学微生物学》第五版 | 主编 陆德源 | | 副主编 罗祖明 |
| △12. 《人体寄生虫学》第五版 | 主编 詹希美 | 26. 《精神病学》第四版 | 主编 郝伟 |
| △13. 《医学免疫学》第三版 | 主编 陈慰峰 | 27. 《传染病学》第五版 | 主编 彭文伟 |
| 14. 《病理学》第五版 | 主编 杨光华 | 28. 《眼科学》第五版 | 主编 惠延年 |

- | | | | |
|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 29. 《耳鼻喉科学》第五版 | 主编 田勇泉
副主编 孙爱华 | 34. 《卫生学》第五版 | 主编 仲来福
副主编 刘移民 |
| △30. 《口腔科学》第五版 | 主编 张志愿 | 35. 《预防医学》第三版 | 主编 叶葶葶 |
| △31. 《皮肤性病学》第五版 | 主编 张学军 | △36. 《中医学》第五版 | 主编 郑守曾 |
| △32. 《核医学》第五版 | 主编 李少林
副主编 张永学 | △37. 《计算机应用基础》第二版 | 主编 邹赛德
副主编 杨长兴 |
| 33. 《流行病学》第五版 | 主编 王建华 | △38. 《体育》第二版 | 主编 裴海泓 |

选修课教材

- | | | | |
|----------------|--------|----------------|--------|
| △39. 《细胞生物学》 | 主编 凌治萍 | 45. 《临床流行病学》 | 主编 王家良 |
| △40. 《医学分子生物学》 | 主编 冯作化 | △46. 《康复医学》第二版 | 主编 南登崑 |
| △41. 《医学遗传学》 | 主编 陈竺 | △47. 《医学文献检索》 | 主编 方平 |
| 42. 《临床药理学》第二版 | 主编 徐叔云 | △48. 《卫生法》 | 主编 赵同刚 |
| 43. 《医学统计学》第三版 | 主编 马斌荣 | △49. 《医学导论》 | 主编 文历阳 |
| △44. 《医学伦理学》 | 主编 丘祥兴 | △50. 《全科医学概论》 | 主编 杨秉辉 |

注：画△者为五、七年制共用教材

NADPS/ok

全国高等医药院校临床医学专业 第四届教材评审委员会

主任委员 裘法祖
副主任委员 杨光华

委 员

(以姓氏笔画为序)

方 圻 (特邀)	卢永德	乐 杰	许积德
朱元珏	朱学骏	乔健天	吴恩惠
陈文彬	陆美芳	武忠弼 (特邀)	郑 树
周 申	周东海	金有豫	金惠铭
南 潮	钟世镇	谈一飞	彭文伟
董永绥			

第五版前言

根据卫生部临床医学专业教材评审委员会四届五次会议关于第五轮规划教材修订工作的原则和意见,本书在第四版内容的基础上进行了再次修订工作。经过来自全国 12 所医科大学儿科的全体参编教授认真讨论,在保持原有版面字数不变的前提下,坚持思想性、科学性、先进性、启发性和适用性的原则,对本书内容进行了精选和更新,力求反映儿科专业的基础理论、基本知识和基本技术,并适当增添了近年来的新进展;编写过程中强调章节结构严谨、叙述层次分明、文字流畅易懂,尽力使本书适合当前医学本科学生和儿科低年住院医师的需要。

本版对儿科基础部分进行了改写,更新了部分内容;在各系统疾病中也根据当前需要增添了部分内容。营养障碍性疾病中增添了锌中毒和碘中毒。新生儿章中增加了新生儿重症监护和呼吸支持治疗节、胎粪吸入综合征节;原有的衣原体感染节扩展为新生儿其他感染,增加了巨细胞病毒感染和先天性梅毒等内容;新生儿硬肿症改写为新生儿寒冷损伤综合征。免疫性疾病章中增加了艾滋病的内容。感染性疾病章中增加了流行性乙型脑炎。消化系统疾病章中增加了胃食管反流。泌尿系统疾病章中增加了膀胱输尿管反流。神经肌肉系统疾病章中增加了线粒体脑肌病。内分泌疾病章中增加了获得性甲状腺功能减低症、甲状腺功能亢进症和先天性肾上腺皮质增生症。

鉴于本书的配套教材,吴希如教授主编的《儿科实习医师手册》,已经出版,原 4 版中的急性中毒和常见急症章以及症状鉴别诊断章均已删去;附录部分亦稍予删减。我们希望修订后的第 5 版教材较第 4 版更能切合当前儿科教学的需要,并盼望各兄弟院校师生在使用过程中对发现的不足之处不吝提出批评、指正。

本次修订工作在全体参编教授团结协作、共同努力下始得按期完成;不少兄弟院校的专家教授在本书修订过程中热忱提供了宝贵的修改意见;华中科技大学同济医学院医学情报研究所编辑室主任高桦医师负责完成了本书的索引编目;魏虹技师和方俊敏医师负责完成了全书的电脑处理工作,在此一并致以衷心感谢。

王慕逖

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 儿科学的任务和范围	(1)
第二节 儿科学的基础和临床特点	(1)
一、基础医学方面	(1)
二、临床方面	(2)
第三节 各年龄分期	(3)
第四节 我国儿科学的发展和展望	(5)
第二章 生长发育	(8)
第一节 生长发育规律	(8)
第二节 影响生长发育的因素	(9)
第三节 体格生长	(9)
第四节 各系统的生长发育	(13)
第五节 神经、心理发育	(15)
第六节 儿童神经心理发育的评价	(20)
第七节 体格生长偏离	(22)
第八节 心理行为异常	(22)
一、儿童行为问题	(22)
二、学习障碍	(24)
第三章 儿童保健和疾病防治原则	(26)
第一节 儿童保健	(26)
一、各年龄期儿童的保健重点	(26)
二、儿童保健的具体措施	(27)
第二节 儿科病史和体格检查	(32)
一、病史询问与记录	(32)
二、体格检查	(33)
第三节 儿科疾病治疗原则	(36)
一、儿科护理原则	(37)
二、饮食治疗原则	(37)
三、药物治疗原则	(38)

四、心理治疗原则	(40)
第四节 小儿体液平衡的特点和液体疗法	(41)
一、小儿体液平衡的特点	(41)
二、水、电解质和酸碱平衡紊乱	(43)
三、液体疗法时常用的溶液	(49)
四、液体疗法	(50)
第四章 营养及营养障碍疾病	(53)
第一节 营养基础	(53)
第二节 婴儿喂养	(57)
一、母乳喂养	(57)
二、部分母乳喂养	(63)
三、人工喂养	(64)
四、辅助食品(断乳期食品)	(67)
第三节 儿童、少年膳食安排	(68)
第四节 营养状况评价	(71)
第五节 蛋白质-热能营养障碍	(73)
一、蛋白质-热能营养不良	(73)
二、小儿肥胖症	(76)
第六节 维生素营养障碍	(78)
一、维生素 A 缺乏症	(78)
【附】 维生素 A 中毒	(80)
二、维生素 B ₁ 缺乏症	(80)
三、维生素 C 缺乏症	(82)
四、维生素 D 缺乏性佝偻病	(83)
五、维生素 D 缺乏性手足抽搐症	(88)
【附】 维生素 D 中毒	(90)
第七节 微量元素障碍	(91)
一、锌缺乏症	(91)
【附】 锌中毒	(92)
二、缺碘性疾病	(92)
【附】 碘中毒	(93)
第五章 新生儿与新生儿疾病	(94)
第一节 概述	(94)
第二节 胎儿生长发育及其影响因素	(95)
第三节 正常足月儿和早产儿的特点与护理	(96)
第四节 小于胎龄儿与大于胎龄儿	(101)

一、小于胎龄儿	(101)
二、大于胎龄儿	(102)
第五节 新生儿重症监护和呼吸支持治疗	(103)
一、新生儿重症监护	(103)
二、呼吸支持治疗	(104)
第六节 新生儿窒息	(107)
第七节 新生儿肺透明膜病	(110)
第八节 新生儿肺炎	(112)
一、产前、产时感染性肺炎	(112)
二、产后感染性肺炎	(113)
第九节 胎粪吸入综合征	(114)
第十节 新生儿出血症	(116)
第十一节 新生儿黄疸	(117)
第十二节 新生儿溶血病	(119)
第十三节 新生儿低钙血症	(122)
第十四节 新生儿低血糖症与高血糖症	(123)
第十五节 新生儿缺氧缺血性脑病	(125)
第十六节 新生儿颅内出血	(127)
第十七节 新生儿寒冷损伤综合征	(129)
第十八节 新生儿败血症	(131)
第十九节 新生儿破伤风	(134)
第二十节 新生儿呕吐	(135)
第二十一节 新生儿坏死性小肠结肠炎	(137)
第二十二节 新生儿脐部疾病	(138)
一、脐炎	(138)
二、脐疝	(139)
三、脐肉芽肿	(139)
第二十三节 新生儿产伤性疾病	(139)
一、头颅血肿	(139)
二、锁骨骨折	(140)
三、臂丛神经麻痹	(140)
四、面神经麻痹	(140)
第二十四节 新生儿其他感染性疾病	(141)
一、巨细胞病毒感染	(141)
二、衣原体感染	(142)
三、先天性梅毒	(143)
第六章 遗传性疾病	(145)

第一节 概述	(145)
第二节 染色体畸变	(146)
一、21-三体综合征	(147)
二、其他常染色体畸变综合征	(149)
三、先天性卵巢发育不全综合征	(150)
四、先天性睾丸发育不全综合征	(151)
第三节 遗传性代谢缺陷病	(151)
一、糖原累积病	(152)
糖原累积病Ⅰ型	(153)
糖原累积病Ⅱ型	(156)
二、苯丙酮尿症	(156)
三、粘多糖代谢障碍	(158)
四、肝豆状核变性	(160)
第七章 免疫、变态反应、结缔组织病	(164)
第一节 小儿免疫系统发育及特点	(164)
一、特异性细胞免疫(T细胞免疫)	(164)
二、特异性体液免疫(B细胞免疫)	(164)
三、非特异性免疫	(166)
四、免疫功能的检测与评估	(166)
第二节 免疫缺陷病	(167)
一、原发性免疫缺陷病	(167)
二、继发性免疫缺陷病	(172)
三、免疫缺陷病的诊断	(173)
四、免疫缺陷病的防治	(173)
第三节 支气管哮喘	(175)
第四节 结缔组织病	(179)
一、风湿热	(179)
二、儿童类风湿病	(182)
三、过敏性紫癜	(185)
四、皮肤粘膜淋巴结综合征	(187)
【附】：艾滋病	(188)
第八章 感染性疾病	(192)
第一节 病毒感染	(192)
一、麻疹	(192)
二、风疹	(195)
三、幼儿急疹	(198)

四、水痘	(199)
五、流行性腮腺炎	(201)
六、脊髓灰质炎	(203)
七、流行性乙型脑炎	(206)
第二节 细菌感染	(209)
一、猩红热	(209)
二、百日咳	(211)
三、中毒型细菌性痢疾	(213)
四、非伤寒沙门菌感染	(215)
五、败血症	(216)
第三节 结核病	(218)
一、总论	(218)
二、原发性肺结核	(223)
三、结核性脑膜炎	(225)
【附】 结核感染	(229)
第四节 深部真菌病	(230)
一、念珠菌病	(230)
二、隐球菌病	(232)
三、曲霉菌病	(233)
四、组织胞浆菌病	(235)
第五节 寄生虫病	(236)
一、蛔虫病	(236)
二、蛲虫病	(238)
三、钩虫病	(239)
四、绦虫病	(240)
五、肺吸虫病	(241)
六、贾第虫病	(244)
第九章 消化系统疾病	(246)
第一节 小儿消化系统解剖生理特点	(246)
第二节 口炎	(247)
一、鹅口疮	(247)
二、疱疹性口炎	(248)
三、溃疡性口炎	(248)
第三节 胃食管反流	(248)
第四节 胃炎和消化性溃疡	(251)
一、胃炎	(251)
二、消化性溃疡	(253)

第五节	先天性肥厚性幽门狭窄	(257)
第六节	肠套叠	(259)
第七节	先天性巨结肠	(261)
第八节	小儿腹泻	(263)
第十章	呼吸系统疾病	(272)
第一节	小儿呼吸系统解剖生理特点	(272)
第二节	急性上呼吸道感染	(274)
第三节	急性感染性喉炎	(275)
第四节	急性支气管炎	(276)
第五节	肺炎	(277)
一、	支气管肺炎	(277)
二、	几种不同病原体所致肺炎的特点	(282)
第十一章	循环系统疾病	(285)
第一节	小儿循环系统解剖生理特点及检查方法	(285)
第二节	先天性心脏病	(288)
一、	总论	(288)
二、	临床常见的几型先天性心脏病	(292)
室间隔缺损	(292)	
房间隔缺损	(294)	
动脉导管未闭	(295)	
肺动脉狭窄	(297)	
法洛四联症	(299)	
完全性大动脉错位	(301)	
【附】	先天性心脏病的诊断步骤	(302)
第三节	病毒性心肌炎	(304)
第四节	心内膜弹力纤维增生症	(306)
第五节	小儿心律失常	(307)
一、	过早搏动	(307)
二、	阵发性心动过速	(309)
室上性阵发性心动过速	(309)	
室性心动过速	(311)	
三、	房室传导阻滞	(312)
第六节	充血性心力衰竭	(315)
【附】	急性左心衰竭肺水肿的处理	(318)
第十二章	泌尿系统疾病	(320)

第一节 小儿泌尿系统解剖生理特点	(320)
一、解剖特点	(320)
二、生理特点	(320)
三、小儿排尿及尿液特点	(321)
四、肾功能检查和肾穿刺活组织检查	(322)
第二节 肾小球疾病	(323)
一、肾小球疾病分类	(323)
二、急性肾小球肾炎	(324)
三、肾病综合征	(328)
【附】 先天性肾病综合征	(332)
四、乙型肝炎病毒相关肾炎	(332)
五、溶血尿毒综合征	(334)
六、血尿	(336)
第三节 肾小管性酸中毒	(339)
一、近端肾小管性酸中毒	(339)
二、远端肾小管性酸中毒	(341)
第四节 泌尿道感染	(342)
【附】 膀胱输尿管反流和反流性肾病	(346)
第十三章 造血系统疾病	(348)
第一节 小儿造血和血液特点	(348)
一、造血特点	(348)
二、血象特点	(349)
第二节 小儿贫血	(350)
一、营养性缺铁性贫血	(353)
二、营养性巨幼红细胞性贫血	(357)
缺乏维生素 B ₁₂ 所致的巨幼红细胞性贫血	(359)
缺乏叶酸所致的巨幼红细胞性贫血	(360)
三、遗传性球形红细胞增多症	(361)
四、红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	(362)
五、珠蛋白生成障碍性贫血	(365)
第三节 出血性疾病	(368)
一、原发性血小板减少性紫癜	(368)
急性型原发性血小板减少性紫癜	(368)
慢性型原发性血小板减少性紫癜	(370)
二、血友病	(371)
三、弥散性血管内凝血	(374)
第四节 急性白血病	(378)

第五节	组织细胞增多症 X	(389)
第十四章	神经肌肉系统疾病	(392)
第一节	化脓性脑膜炎	(392)
第二节	病毒性脑膜炎、脑炎	(398)
第三节	急性感染性多神经根炎	(400)
第四节	小儿癫痫	(402)
第五节	脑性瘫痪	(410)
第六节	假肥大型肌营养不良	(412)
第七节	Reye 综合征	(414)
第八节	注意力缺陷多动症	(415)
第九节	小儿脑肿瘤	(417)
第十节	线粒体脑肌病	(419)
一、	线粒体病的生化缺陷和遗传特点简介	(419)
二、	遗传性线粒体脑肌病	(419)
第十五章	内分泌疾病	(422)
第一节	概述	(422)
第二节	下丘脑-垂体疾病	(423)
一、	生长激素缺乏症	(423)
二、	中枢性尿崩症	(427)
三、	性早熟	(430)
第三节	甲状腺疾病	(432)
一、	甲状腺功能减低症	(433)
先天性	甲状腺功能减低症	(433)
获得性	甲状腺功能减低症	(436)
二、	甲状腺功能亢进症	(437)
第四节	先天性肾上腺皮质增生症	(438)
第五节	儿童期糖尿病	(443)
【附】	低血糖症	(448)
附录	(451)
一、	正常小儿心电图的特点和正常值	(451)
二、	常用食品及水果营养成分表	(453)
参考文献	(455)
主题词索引	(456)

第一章 绪 论

儿科学是一门研究小儿生长发育规律、提高小儿身心健康水平和疾病防治质量的医学科学。它的服务对象是体格和智能处于不断生长发育中的小儿,其生理、病理等方面都与成人有所不同,而且具有动态的特点。

第一节 儿科学的任务和范围

(一)儿科学的任务 儿科学的任务是不断探索儿科医学理论并在实践中总结经验,提高疾病防治水平,降低儿童发病率和死亡率,增强儿童体质,保障儿童健康,提高中华民族的整体素质。

(二)儿科学的范围 凡是涉及小儿时期健康和卫生的问题都属于儿科学的范围。按其工作性质,可分为预防儿科学、发育儿科学和临床儿科学即儿科诊疗学。

预防儿科学突出“预防为主”在小儿时期的重要性。除了对传染病的预防外,它的范围还包括其它器质性和精神情绪疾病的预防;对象包括自胎儿至青少年各年龄阶段的小儿;内容包括增强体质,提高免疫机能,加强心理卫生,预防行为偏离和精神疾病,防止意外,先天遗传代谢疾病的早期筛查和处理等。

发育儿科学是研究和解决小儿生长发育的有关问题,包括体格生长、心理发育、心理性疾病的预防、儿童的学习困难、社交障碍、智能发育迟缓等。

临床儿科学即儿科诊疗学,已派生出各种专业分支如心血管病学、血液病学、神经病学、肾脏病学、内分泌学和遗传病学等。

由于小儿生长发育过程中有一定的阶段性特点,因此儿科学又发展形成了以年龄划分为特征的新专业,如围产医学、新生儿学以及青春期医学等。

除了在专业上愈分愈细、愈来愈深入以外,实践证明儿童的许多健康问题还需与社会学、教育学、心理学、护理学、流行病学和医学统计学等学科密切合作才能得以解决,因此,今后多学科的协作势在必行。此外要实现保障和促进儿童健康的目的,普及科学知识也是重要的一环。

第二节 儿科学的基础和临床特点

儿科学的研究和服务对象是小儿。整个小儿阶段一直是处在不断生长发育的过程中,年龄愈小与成人的差别愈大,绝非成人的缩影。在实际工作中掌握各个年龄期小儿的特点是非常重要的。

一、基础医学方面

(一)解剖 从出生到长大成人,小儿在外观上不断发生变化,如体重、身长(高)、头

围、胸围、臂围等的增长,身体各部分比例的改变,骨骼发育如颅骨缝、凶门的闭合、骨化中心的出现、牙齿的萌出和更替均有一定的规律;内脏器官如心、肝、肾、脾等的大小、位置,以及皮肤、肌肉、神经、淋巴等系统均随年龄的增加而变化。只有熟悉并掌握小儿的正常发育规律,才能判断和识别异常,及时发现偏离、追索发生原因,从而做好保健和医疗工作。

(二)生理生化 不同年龄的小儿有不同的生理、生化正常数值,如:心率、呼吸、血压常随年龄的增长而有所改变;新生儿期周围血的红、白细胞计数及白细胞分类的正常值有其特点;婴儿代谢旺盛而肾功能较差,故比成人容易发生水和电解质紊乱;小儿贫血时易出现髓外造血,恢复胎儿期的造血功能。

(三)病理 机体对病原体的反应因年龄的不同而有差异,如:肺炎链球菌所致的肺部感染在婴儿常为支气管肺炎,而年长儿则发生大叶性肺炎;维生素 D 缺乏时,婴儿生长发育迅速的骨骼即出现佝偻病病理改变,而成人则表现为骨软化症;小儿结核病为原发综合征的病理变化,而成人则不然。

(四)免疫 小儿的皮肤、粘膜娇嫩,屏障机能差,淋巴系统发育未成熟,体液免疫和细胞免疫也都不如成人健全。新生儿可通过胎盘自母体得到 IgG,故生后 6 个月内患某些传染病的机会较少;6 个月后,来自母体的 IgG 浓度下降,而其自行合成 IgG 的能力一般要到 6~7 岁时才达到成人水平。母体 IgM 不能通过胎盘,故新生儿时血清 IgM 浓度低,易患革兰阴性细菌感染。婴儿期 SIgA 也缺乏,易患呼吸道及消化道感染。其他体液因子如补体、趋化因子、调理素等的活性和白细胞的吞噬能力也较低。

(五)营养代谢 小儿生长迅速、代谢旺盛,对营养物质特别是蛋白质、水的需要量比成人相对要大。婴儿每天需要热能为 418 kJ/kg (100kcal/kg),而成人仅 250 kJ/kg (60kcal/kg),因小儿胃肠道的消化功能未趋成熟,故容易造成消化紊乱和营养缺乏。

二、临床方面

(一)疾病的种类 小儿疾病的种类与成人有很大的不同,如婴幼儿先天性、遗传性疾病和感染性疾病较成人多见;小儿心脏病中以先天性心脏病为多见,而成人则常见动脉粥样硬化性心脏病;儿童风湿热活动常伴有风湿性心肌炎,而成人则以瓣膜病变为主;中毒型菌痢仅见于小儿;小儿肿瘤疾病中多见急性淋巴细胞性白血病、神经母细胞瘤等,而成人则以其他肿瘤为主。

(二)临床表现 小儿患急性感染性疾病时往往起病急、来势凶,因缺乏局限能力而易并发败血症;常伴有呼吸、循环衰竭和水、电解质紊乱;病情容易反复波动,变化多端,故应密切观察以便及时处理。新生儿患感染性疾病时常不伴发热,仅表现为反应差,出现黄疸、体温不升,表情呆滞,外周血白细胞数不增或反而降低,且缺乏明确的定位症状和体征。

(三)诊断 不同年龄阶段小儿疾病的种类、临床表现均有其独特之处。以小儿惊厥为例:发生于新生儿期者多考虑与产伤、窒息、颅内出血或先天异常有关;6 个月以内者应考虑是否为婴儿手足搐搦症或中枢神经系统感染;6 个月~3 岁者常以高热惊厥、中枢神经系统感染可能性为大;而 > 3 岁的年长儿的无热惊厥则以癫痫为多见。小儿常不能自

诉病情,故除了向家长详细询问病史外,尚应加强观察病情的变化,从而及时掌握第一手资料,以便早期作出确切的诊断和处理。

(四)治疗 小儿免疫力较差,调节和反应能力也不够成熟,因此容易出现各种并发症。有时几种疾病可同时存在,在治疗主要疾病时,也要注意并发症和并存症的处理。细致的护理和有效的支持疗法也十分重要。

(五)预后 小儿患病时虽然起病急、来势凶、变化多,但如果诊治及时,恢复也较快。小儿各脏器的修复能力较强,故后遗症一般较成人少见。但年幼、体弱、危重病儿的病情变化迅速,应密切观察,采取有力措施,使之渡过危急时期。

(六)预防 加强预防工作是降低小儿发病率和死亡率的重要环节,近年来广泛推行计划免疫和加强传染病的管理已使许多小儿传染病的发病率和死亡率明显下降。由于重视儿童保健工作,加强了科学育儿知识的普及,营养不良、贫血、腹泻、肺炎等常见病、多发病的发病率和死亡率也已有显著降低。出生后尽早筛查某些先天性代谢性疾病和及时判断视觉、听觉障碍及智力异常,并加以干预和矫治,从而防止发展成严重伤残,也属于预防的范畴。有些成人的疾病可追溯到儿童时期:如小儿时期的肥胖,可成为成年人高血压,动脉粥样硬化性心脏病的发展基础;成年人的风湿性心瓣膜病多数起源于儿童风湿热;小儿时期的隐匿性肾炎或慢性尿路感染如不彻底治疗即可迁延至成人期,发展为慢性肾功能衰竭。因此加强小儿时期的疾病预防,不仅可增强小儿体质,而且可及时发现和治疗一些潜在的疾病,从而保证成年期的健康。

第三节 各年龄分期

小儿处于连续不断的生长发育过程中,各系统器官组织逐渐长大,功能亦渐趋成熟。从受精卵到发育结束,可根据其解剖、生理、病理等特点,人为地划分为7个不同阶段或年龄期,从而有利于掌握保健和医疗工作的重点。各期之间既有区别,又有联系,我们应以整体、动态的观点来考虑小儿疾病问题和保健措施。

(一)胎儿期 从精子和卵子结合、新生命的开始,直到小儿出生统称为胎儿期。第1周,受精卵从输卵管移动到子宫腔,同时细胞不断分裂;第2周,从受精卵着床到形成内胚层和外胚层;第3周,形成中胚层;第4周,形成体节,心脏开始跳动,以后器官迅速分化。在受精后第8周末各器官的原基均已形成,胚胎初具人型,故怀胎最初8周为胚胎期,是机体各器官原基分化的关键时期,此时如受到各种不利因素的影响,便可影响胎儿各器官的正常分化,从而造成流产或各种畸形,因此孕期保健必须从妊娠早期开始。从第9周起到出生为胎儿期,是以组织与器官的迅速生长和功能渐趋成熟为其主要特点。胎龄满37周后出生的小儿为足月儿。

临床上将整个妊娠过程分为3个时期:①妊娠早期:从形成受精卵至不满12周,胎儿在此期末基本形成,并可分辨出外生殖器;②妊娠中期:自13周至未滿28周,胎儿各器官在此期内迅速成长,功能逐渐成熟,胎龄28周时体重约有1000g,此时肺泡结构基本完善,已具有气体交换的功能,故常以妊娠28周定为胎儿有无生存能力的界限;③妊娠晚期:自滿28周至婴儿出生,此期胎儿以肌肉发育和脂肪积累为主,体重迅速增加。

胎儿完全依靠母体而生存。由于胎盘和脐带的异常或其他原因引起的胎儿缺氧、各

种感染、理化因素刺激,或孕妇营养不良、吸烟酗酒、心理创伤等不利因素均可使胎儿生长发育障碍,并导致死胎、流产、早产或先天畸形等严重后果,因此加强孕期保健和胎儿保健十分重要。

(二)新生儿期 自出生后脐带结扎起到刚满 28 天为止的 4 周称为新生儿期,出生不满 7 天的阶段称新生儿早期。新生儿期是婴儿生后适应外界环境的阶段,此时小儿开始独立生活,内外环境发生了剧烈变化,由于其生理调节和适应能力还不够成熟,因此发病率高,死亡率也高(约占婴儿死亡率的 1/2 ~ 2/3),尤其以生后第 1 周死亡率最高。新生儿死亡多数是可以预防的,新生儿期保健特别强调加强护理,如保暖、喂养、消毒隔离、清洁卫生等。

围生期包括胎儿期的一部分和新生儿期的一部分或全部,国内普遍采用的定义是指胎龄满 28 周(体重 $\geq 1000\text{g}$)至生后 7 足天,这一时期包括了胎儿晚期、分娩过程和新生儿早期,是小儿经历巨大变化、生命遭受最大危险的时期。围生期死亡率是衡量一个国家或地区的产科和新生儿科质量、乃至该地区卫生水平的一项重要指标,重视优生优育必需抓好围生期保健。

(三)婴儿期 从出生到满 1 周岁以前为婴儿期,这阶段小儿以乳汁为主要食品,故又称为乳儿期。这是小儿出生后生长发育最迅速的时期,身高在一年中增加 50%,体重增加 2 倍;脑发育也很快,1 周岁时已开始学走,有利于主动接触周围事物,并能听懂一些话和有意识地发几个音。由于生长迅速,小儿对营养素和能量的需要量相对较大,但由于其消化吸收功能尚不够完善,因此容易发生消化紊乱和营养不良;后半年因经胎盘所获得的被动免疫力逐渐消失,故易患感染性疾病。在此阶段提倡母乳喂养十分重要,还需有计划地接受预防接种,完成基础免疫程序,并应重视卫生习惯的培养。

(四)幼儿期 1 周岁以后到满 3 周岁之前称为幼儿期,此时小儿生长速度稍减慢但活动范围增大,接触周围事物增多,故智能发育较快,语言、思维和交往能力增强,但对各种危险的识别能力不足,故应注意防止意外创伤和中毒。其膳食也从乳汁转换到饭菜,并逐步向成人饮食过渡,应注意防止营养不良和消化紊乱。由于活动范围增大而自身免疫力尚不够健全,故仍应注意防止传染病。

(五)学龄前期 3 周岁以后(第 4 年)到 6~7 岁入小学前为学龄前期。小儿在此阶段生长速度较慢,每年体重约增加 2kg,身高约增加 5cm,但智能发育更趋完善,好奇多问,模仿性强。由于该时期的小儿具有较大的可塑性,因此要注意培养其良好的道德品质和生活习惯,为入学作好准备。学龄前儿童防病能力有所增强,但因接触面广,仍可发生传染病和各种意外,并易罹患免疫性疾病,如急性肾炎、风湿热等。

(六)学龄期 从 6~7 岁入学起到 12~14 岁进入青春期为止称为学龄期,此期小儿体格生长稳步增长,除生殖系统以外的其他器官发育到本期末已接近成人水平。脑的形态发育基本完成;智能发育进一步成熟,早年掌握的运动功能被发展到用于目的明确的活动,如体育竞赛等;由于求知能力加强,理解、分析、综合能力逐步完善,因此是接受科学文化教育的重要时期。发病率在这个时期有所降低,但要注意防止近视眼和龋齿;端正坐、立、行的姿势;安排有规律的生活、学习和锻炼,保证足够的营养和睡眠;防治精神、情绪和行为等方面的问题。

(七)青春期 从第二性征出现到生殖功能基本发育成熟、身高停止增长的时期称为青春期。女孩一般从11~12岁到17~18岁,男孩从13~14岁开始到18~20岁,但个体差异较大,也有种族的差异。在此阶段中由于性激素的作用使生长发育速度明显加快、性别差异显著:男性肩宽、肌肉发达、声音变粗、长出胡须;而女性则骨盆变宽、脂肪丰满;到晚期,女孩出现月经,男孩发生遗精。此时由于神经内分泌调节不够稳定,可出现良性甲状腺肿、贫血,女孩出现月经不规则、痛经等。由于与社会接触增多,外界环境对其影响越来越大,常可引起心理、行为、精神等方面的不稳定。在保健方面,除了要保证供给足够的营养以满足生长发育迅速增加所需和加强体格锻炼、注意休息以外,尚应根据其心理特点,加强教育和引导,使之树立正确的人生观和培养优良的道德品质,此时期也是学习文化和科学知识的最好时期,因此必须高度重视青春期卫生保健工作,从而保证青少年的身心健康。

第四节 我国儿科学的发展和展望

我国儿科学的发展可分为辛亥革命以前、辛亥革命以后和中华人民共和国建立至今三个时期。

(一)辛亥革命以前 我国古代医学名著《黄帝内经》见于《汉书艺文志》是在战国至西汉时代所著,对儿科病症已有记录。1973年在长沙马王堆三号汉墓出土的帛书医方中也发现当时已有婴儿索痉、婴儿病痢等记载。司马迁所著《史记》在《扁鹊仓公列传》中首次提到“小儿医”的名词,记述扁鹊在秦国治小儿疾病,名闻天下。东汉张仲景《伤寒杂病论》中包括了儿科疾病的诊疗。三国时代的华佗也有治疗儿科疾病的丰富经验。西晋葛洪《肘后救卒方》最早记录了“天行发斑疮(天花)的典型症状和流行情况”,并有治疗结核病、海藻治瘰疾(甲状腺肿)、槟榔治寸白虫病(绦虫病)等的记载。隋唐时代记述小儿疾病的论著渐多。隋巢元方的《诸病源候总论》分别叙述小儿传染病如伤寒、痢疾、肺结核,和营养缺乏性疾病如夜盲、脚气病等;唐代孙思邈所著《备急千金方》论述了小儿发育进程、用兽乳喂哺、用动物肝脏治疗夜盲和雷丸治肠寄生虫病等方法。唐朝对儿科十分重视,在太医署内专设少小科(儿科)与内、外、五官科相并列;此后一直到清代,在太医局、太医院内均设小方脉科,有力地推动了儿科的发展。宋代名医钱乙专业从事儿科40余年,曾撰写《小儿药证直诀》总结了出疹性疾病和小儿常见症状的处理经验;此后刘昉等著《幼幼新书》,无名氏编《小儿卫生总微论方》和陈文中著《小儿病源方论》都是有用的儿科文献;宋代还有《嘉佑补注本草》、《经史证类备急本草》、《太平圣惠方》、《圣济总录》等书,对儿科发展均有贡献。元代曾世荣著《活幼新书》;滑寿研究麻疹,曾记述口腔粘膜白点,似包括今日所称费(Filatov)-科(Koplik)斑。宋、金、元时代还出版了不少关于儿童医药和针灸的著作。

接种人痘是我国儿科的早期发明,在明代已在民间推广应用,1741年张琰已出版《种痘新书》专著,比英国Jenner发明牛痘早了数10年。在明代,除了名医李时珍所著《本草纲目》对医学有巨大贡献以外,薛铠、薛己、万全、王肯堂等对儿科诊疗和技术均有所贡献。清代的夏鼎、陈复正分别著述《幼科铁镜》和《幼幼集成》等名著,王清任所写《医林改错》不但举例辩证小儿解剖生理知识,纠正前人谬误,并且创造了用活血化瘀药物为主的几种汤

剂来治疗小儿疳积、夜啼和半身不遂等症。明、清两代关于儿科的书籍颇多,如朱棣等集成《普济方》的第九部分专述婴儿病症,张介宾《景岳全书》中的“小儿则”,陈梦雷的《古今图书集成医部全录》中的“幼科心法”,沈金鳌著作《沈氏尊生书》的“幼科释迷”都有其独到之处。

我国与国外的医学交流,可追溯至唐代时期,到明、清更为频繁。明朝永乐年间,郑和下西洋把中国医药输出国外,此时日本、朝鲜和越南也纷纷派人来我国学习中医和针灸。

(二)辛亥革命后 武昌起义后,各地兴办了医学院校,但直到20世纪30年代各医学院校才重视儿科教学,到20世纪40年代各大城市才普遍设立儿科,出国学习儿科者也日渐增多,对引进国外儿科学先进经验起了很好的作用。传染病、营养缺乏病和新生儿疾病是当时导致婴儿死亡的主要原因,故儿科界对此进行了较深入的探索。美国儿科专家Holt于1896年编写的《儿科学》为第一本较完整的儿科教材,对培养儿科人才,提高儿科诊疗质量起了一定作用。1943年我国著名儿科学家褚福棠教授编著的《实用儿科学》完稿,并赠给中华医学会刊印出版,至此我国才有自己的较完整的儿科医学参考书,此书迭经修订,是我国儿科工作者最常参考的高级读物。

我国近代儿科工作者对儿科的发展曾作出一系列杰出的贡献,如高镜朗对婴儿脚气病的描述引起儿科界对该病的注意,祝慎之、褚福棠、范权等教授先后对豆浆的喂养进行了实验观察,为缺乏母乳的婴儿蛋白质摄入不足提供了符合国情的解决方法。1933年褚福棠与国外专家一起研究了胎盘提取物的免疫作用,是目前制备胎盘球蛋白的先驱,胎盘球蛋白曾被应用于麻疹等病的被动免疫预防,取得了显著的效果。

1937年在上海成立了中华医学会儿科学会,并分别于(上海)1937和(南京)1944召开了大会,促进了儿科学术交流。

(三)中华人民共和国建立以后 党和政府对人民的健康十分重视,从建国初期就广泛推行新法接生,提倡科学育儿,从而大大降低了新生儿破伤风的发病率。随着广大妇女参加生产和各项社会活动,托幼事业也迅速发展。由于贯彻“预防为主”的卫生方针,大力开展爱国卫生运动,实行计划免疫,使传染病的发病率大幅度下降,天花更已绝迹多年。在小儿常见病、多发病的防治方面也取得了不少成果,如婴幼儿肺炎和腹泻的早期诊治和改进补液方法,使其病死率明显下降;在感染性休克、暴发性流行性脑脊髓膜炎、流行性乙型脑炎、中毒性菌痢等儿科重症的诊疗方面都取得了令人瞩目的成绩。儿科专题研究也有不少长足的进步,如白血病的综合治疗、小儿先天性心脏病的介入疗法和外科手术、高热惊厥与癫痫及智能发育的研究、微量元素与儿童生长发育等。

为了保障儿童的健康,儿童医疗保健机构迅速发展,各省、市、区、县级医院大都设有儿科,各省市还建立了儿童医院和妇幼保健院。目前我国共有5.6万名儿科医师从事儿内、儿外、儿传、儿保等医疗保健工作;并随着学科的发展,进一步形成了各种儿科专业,如儿童保健、围生医学、新生儿学、呼吸、心血管、血液、消化、神经、内分泌、遗传、感染性疾病等;小儿外科也逐步形成心脏血管外科、泌尿外科、矫形外科、神经外科、新生儿外科和普外等专业。

在医学教育方面,从20世纪50年代起就在京、沪、沈、渝等地先后建立儿科系,培养儿科骨干人才,到20世纪90年代初已有14所医学院校设立了儿科系;近年来卫生部还

委托各地开办不同专科的全国性讲习班、进修班和学习班以进一步加速儿科人才的培养,并形成了从本科、硕士、博士直到博士后的完善的人才培养机制。

随着社会的发展和科学知识的广泛普及,儿科的疾病谱也发生了极大的变化,不仅传染病已明显减少,有些多发病的发病率也在迅速降低,小儿的体质普遍增强。儿童保健已从单纯的躯体保健发展到包括智能发育以及气质、行为、情感、社会适应能力等一系列非智力因素在内的全面保健。各种高新技术源源不断地渗入医疗实践,极大地提高了儿科疾病的诊疗水平。目前我国婴儿和儿童死亡率虽然已经明显的降低,但与先进国家仍然还有一定的差距。我国儿科医疗保健工作者将不断弘扬爱国主义精神、求实创新精神、拼搏奉献精神、团结协作精神,为提高下一代的健康水平和中华民族的整体素质作出新的更大的贡献。

(洪昭毅)

第二章 生长发育

第一节 生长发育规律

人体的生长发育是指从受精卵到成人期的整个过程。生长发育是儿童不同于成人的重要特点,生长是指小儿身体各器官、系统的长大和形态变化,可以用测量方法表示其量的变化;发育是指细胞、组织、器官的分化完善与功能上的成熟。生长和发育两者紧密相关,生长是发育的物质基础,而身体、器官、系统的发育成熟状况又反映在生长的量的变化上。人体各器官、系统生长发育的速度和顺序都遵循一定的规律进行,儿科临床工作者必须充分熟悉这种规律性始能对小儿的生长发育状况作出正确的评价和提出指导措施。

(一)生长发育是连续的过程 生长发育在整个小儿时期不断进行,但各年龄阶段生长发育的速度不同,如体重和身高在生后第一年,尤其在前三个月增加很快,出现生后的第一个生长高峰;第二年以后生长速度逐渐减慢;至青春期生长速度又加快、出现第二个生长高峰。

(二)各系统器官发育不平衡 人体各系统的发育顺序遵循一定规律,有各自的生长特点。神经系统发育较早,脑在生后2年内发育较快;淋巴系统在儿童期生长迅速,于青春期前达高峰,此后逐渐降达成人水平;生殖系统发育较晚;其他如心、肝、肾、肌肉等系统的增长基本与体格生长平行(图2-1)。

(三)生长发育的一般规律 生长发育遵循由上到下、由近到远、由粗到细、由低级到高级、由简单到复杂的规律。如出生后运动发育的规律是:先抬头、后抬胸,再会坐、立、行(由上到下);从臂到手,从腿到脚的活动(由近到远);从全掌抓握到手指拾取(由粗到细);先画直线后画圆、图形(由简单到复杂);先会看、听、感觉事物,认识事物,再发展到有记忆、思维、分析和判断(由低级到高级)。

(四)生长发育的个体差异 小儿生长发育虽按一定的规律发展,但在一定范围内受遗传、营养、教养、环境的影响而存在相当大的个体差异,每个人的生长“轨道”不会完全相同。因此,儿童的生长发育水平有一定的范围,所谓的正常值不是绝对的,必须考虑影响个体的

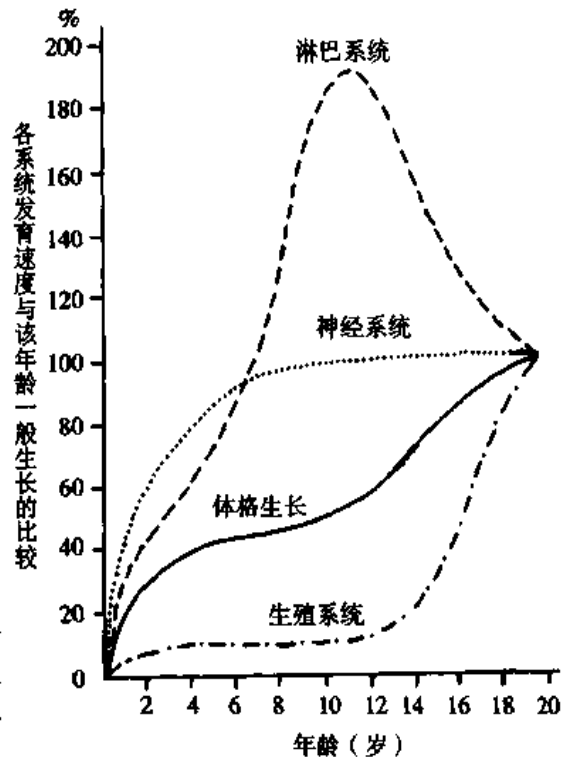


图 2-1 生后主要系统的生长规律

不同的因素,才能作出正确的判断。

第二节 影响生长发育的因素

(一)遗传 小儿生长发育的特征、潜力、趋向等都受到父母双方遗传因素的影响;种族和家族的遗传信息影响深远,如皮肤、头发的颜色、面型特征、身材高矮、性成熟的迟早以及对疾病的易感性等都与遗传有关;遗传性代谢缺陷病、内分泌障碍、染色体畸变等更可严重影响小儿生长发育。

(二)性别 男、女孩生长发育各有其规律与特点,如女孩的青春期开始约较男孩早2年,但其最终成人期平均身高、体重却较男孩小,这是因为男孩青春期虽然开始较晚,但其延续时间较女孩为长,故最终体格发育明显超越女孩;又如女孩的语言、运动发育略早于男孩等。故在评估小儿生长发育水平时应分别按男、女孩标准进行。

(三)营养 小儿的生长发育必须有完善的营养素供给,充足和调配合理的营养素可使生长潜力得到最好的发挥。宫内营养不良的胎儿不仅体格生长落后,还严重影响脑的发育;出生后营养不良,特别是第1~2年的严重营养不良,可影响体重、身高的增长,使机体的免疫、内分泌和神经等调节功能低下。

(四)疾病 疾病对生长发育的干扰作用十分明显,急性感染常使体重减轻;长期慢性疾病则影响体重和身高的发育;内分泌疾病常引起骨骼生长和神经系统发育迟缓;先天性心脏病、肾小管酸中毒、糖原累积病等先天性疾病对生长发育的影响更为明显。

(五)孕母情况 胎儿在宫内的发育受孕母的生活环境、营养、情绪和疾病等各种因素的影响。妊娠早期的病毒性感染可导致胎儿先天畸形;孕母严重营养不良可引起流产、早产和胎儿体格生长以及脑的发育迟缓;孕母受到某些药物、放射线辐射、环境毒物和精神创伤等影响者,可导致胎儿发育受阻。

(六)生活环境 家长和儿科临床工作者不能忽视生活环境对儿童健康的重要作用。良好的居住环境,包括:阳光充足、空气新鲜、水源清洁、无噪音、住房宽敞等。健康的生活习惯和科学的护理、正确的教养和体育锻炼、完善的医疗保健服务等都是保证儿童生长发育达到最佳状态的重要因素。

综上所述,遗传决定了生长发育的潜力,这种潜力又受到众多外界因素的作用与调节,两方面共同作用的结果决定了每一个体的生长发育水平。作为儿科医务保健人员必须充分熟悉这些因素的作用,正确判断和评价小儿生长发育情况,及时发现偏离和不足,追查原因予以纠正,以保证其正常生长发育。

第三节 体格生长

(一)体格生长的常用指标 用于临床和研究工作的有体重、身高(长)、坐高(顶臀长)、头围、胸围、上臂围和皮下脂肪等。为了纵向观察和相互比较的需要,这些测量应力求准确,对所用量具和测量方法都有严格规定(参阅儿科实习医师手册第三章第一节)。

(二)体格生长的规律

1. 体重 体重为各器官、系统、体液的总重量。体重易于准确测量,是反映儿童生长与营养状况的灵敏指标;儿科临床也都用体重作为计算药量、静脉输液量等的依据。

新生儿出生体重与其胎次、胎龄、性别和宫内营养状况有关。我国 1995 年九市城区调查结果显示平均男婴出生体重为 $3.3 \pm 0.4\text{kg}$, 女婴为 $3.2 \pm 0.4\text{kg}$, 与世界卫生组织的参考值一致。出生后由于摄入不足、胎粪排出和水分丢失等可出现暂时性体重下降 (3%~9%), 称为生理性体重下降, 约在生后 3~4 日达最低点, 以后逐渐回升, 7~10 日应恢复到出生时的体重。生后如及时喂哺可减轻或避免生理性体重下降的发生。

小儿体重的增长不是等速的, 年龄愈小、增长速率愈快, 出生至 6 足月呈现第一个增长高峰: 出生后前 3 个月为 700~800g/月, 其中第一个月可 $> 1000\text{g}$; 4~6 个月时为 500~600g/月; 7~12 个月时为 300~400g/月。因此, 生后 3 月龄的婴儿体重约为出生时的 2 倍 (6kg), 12 个月龄时婴儿体重约为出生时的 3 倍 (9kg), 即第一年内婴儿体重在前 3 个月的增加量相当于后 9 个月的增加量。生后第二年体重增加 2.5~3.5kg, 2 岁时体重约为出生时的 4 倍 (12kg); 2 岁至青春前期体重增长减慢, 年增长值约 2kg。进入青春期后, 由于性激素和生长激素的协同作用, 体格生长又复加快, 体重猛增达 4~5kg/年, 约持续 2~3 年, 是第二个增长高峰期。

为便于临床应用, 可按公式粗略估计体重:

< 6 月龄婴儿体重 = 出生时体重 (kg) + 月龄 $\times 0.7$ (kg);

7~12 月龄婴儿体重 = 6 (kg) + 月龄 $\times 0.25$ (kg);

2 岁至青春前期体重 = 年龄 $\times 2 + 7$ (或 8) (kg)。

2. 身高(长) 身高指头顶到足底的全身长度; < 3 岁儿童立位测量不易准确, 应仰卧位测量, 称身长。立位与仰卧位测量值约相差 1~2cm。

身高(长)增长与种族、遗传、营养、内分泌、运动和疾病等因素有关, 但短期的疾病与营养波动不会明显影响身高。身高(长)的增长规律与体重相似, 年龄愈小增长愈快, 也出现婴儿期和青春期 2 个生长高峰。出生时身长平均为 50cm, 生后第一年身长增长最快, 约为 25cm, 其中前 3 个月约增长 11~12cm, 与后 9 个月的增长量相当。第二年身长增长速度减慢, 约 10cm/年左右, 即 2 岁时身长约 85cm。2 岁以后身高(长)增长平稳, 每年约 5~7cm。2~12 岁身高(长)的估算公式为: 年龄 $\times 7 + 70\text{cm}$ 。身高在进入青春早期时出现第二个增长高峰, 其增长速率达儿童期的 2 倍, 持续 2~3 年。女孩进入青春期较男孩约早 2 年, 故女孩在 10~13 岁时常较同龄男孩为高; 但因男孩的青春发育期虽开始晚, 而持续时间较女孩长, 故男孩最终成人身高通常较女孩为高。

组成身高的头、脊柱和下肢等各部分的增长速度不是一致的, 生后第一年头部生长最快, 脊柱次之; 至青春期时下肢增长最快。故头、躯干和下肢在各年龄期所占身高的比例不同。有些疾病可造成身体各部分的比例失常, 这就需要测量上部量(从头顶至耻骨联合上缘)和下部量(从耻骨联合上缘至足底)以帮助判断。初生婴儿上部量 $>$ 下部量(中点在脐上); 随着下肢长骨的增长, 中点下移, 2 岁时在脐下; 6 岁时在脐与耻骨联合上缘之间; 12 岁时即位于耻骨联合上缘, 即上、下部量相等(图 2-2)。

3. 坐高 是由头顶到坐骨结节的高度, < 3 岁儿童取仰卧位测量, 称为顶臀长。坐高的增长代表头颅与脊柱的发育。由于下肢增长速度随年龄增加而加快, 坐高占身高的百分数即随年龄而下降, 由出生时的 0.67 降到 14 岁时的 0.53。

4. 指距 是两上肢水平伸展时两中指指尖的距离, 代表上肢长骨的生长。正常人指距

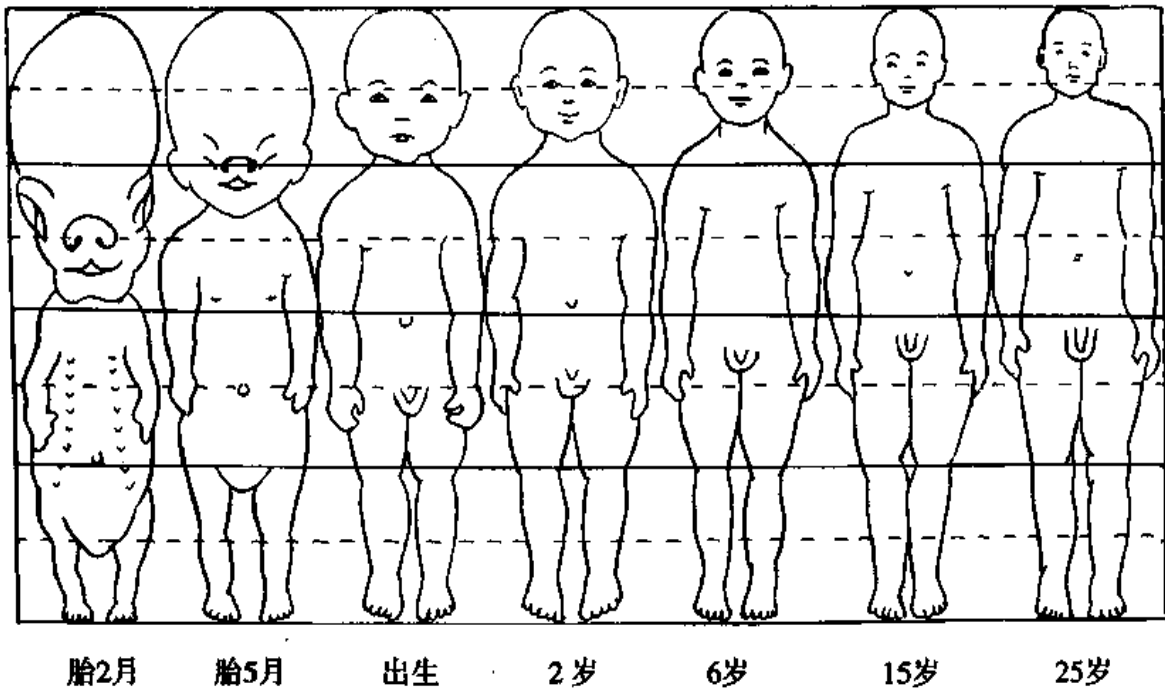


图 2-2 胎儿时期至成人身体各部比例

值略小于身高值,如指距值大于身高值 1~2cm,则有长骨生长异常的可能。

5. 头围 头围与脑的发育密切相关,胎儿期脑发育居全身各系统的领先地位,故出生时头围相对较大,约 33~34cm;在第一年的前 3 个月和后 9 个月头围都约增长 6cm,故 1 岁时头围为 46cm;生后第 2 年头围增长减慢,2 岁时头围 48cm;5 岁时为 50cm;15 岁时头围接近成人;约为 54~58cm。头围测量值在 2 岁以内最有价值,连续追踪测量比单次测量更重要。较小的头围($< \bar{X} - 2SD$)常提示脑发育不良;头围增长过速则常提示脑积水。

6. 胸围 胸围的大小与肺和胸廓的发育有关。出生时胸围平均为 32cm 左右,比头围小 1~2cm;1 岁左右胸围等于头围;1 岁以后胸围应逐渐超过头围,头围与胸围的增长曲线形成交叉。头围、胸围增长线的交叉时间与儿童的营养和胸廓发育有关,发育较差者头、胸围交叉时间延后。我国 1985 年调查资料显示男童头、胸围交叉时间是 15 个月龄,提示我国儿童胸廓发育较落后,除营养因素外,可能与不重视上肢与胸廓锻炼有关。

7. 上臂围 上臂围值代表上臂肌肉、骨骼、皮下脂肪和皮肤的发育水平,反映了小儿的营养状况。1 岁以内上臂围增长迅速,1~5 岁期间增长缓慢。在无条件测体重和身高的地方,可测量上臂围以普查 < 5 岁小儿的营养状况:> 13.5cm 为营养良好;12.5~13.5cm 为营养中等;< 12.5cm 为营养不良。

(三)体格生长的评价 处于快速生长发育中的儿童的身体形态变化较大,充分了解儿童各阶段生长发育的规律及特点和正确评价其生长发育状况,给予适当的指导与干预,对促进儿童的健康成长十分重要。这是儿童保健和临床工作中的一项重要内容。

1. 资料分析方法

(1)衡量体格生长的常用方法如下:

1)均值离差法:是适合于正态分布的常用统计学方法之一,以平均值(\bar{X})为基础、标准差(SD)为离散距。 $\bar{X} \pm 1SD$ 包括 68.3%的受检总体; $\bar{X} \pm 2SD$ 包括 95.4%的受检总体; $\bar{X} \pm 3SD$ 包括 99.7%的受检总体。

2)百分位、中位数法:对正态或非正态分布状况均可适用。以第 50 百分位数为中位数(P_{50});常用 P_3 (相当于 $\bar{X} - 2SD$)、 P_{10} 、 P_{25} 、 P_{50} 、 P_{75} 、 P_{90} 、 P_{97} (相当于 $\bar{X} \pm 2SD$);自 $P_3 \sim P_{97}$ 包括了 94%的受检总体。当变量呈正态分布时,百分位数法与离差法两者的相应数值相当接近。

3)标准差比值法(Z 评分, $Zscore$, SDS):是用偏离该年龄组标准差的程度来反映生长情况,可在不同人群间进行较为精确的比较; $Zscore = (X - \bar{X}) \div SD$ 。

4)指数法:即用两项指标间的相互关系进行比较。常用者为 Kaup 指数,即体重(kg)/身高(m)²,其含义是每单位面积的体重值(故亦称为体块指数, BMI),主要反映人体的发育和营养状况;指数值在生后 6~8 个月内随月龄而增加,1 岁以后随年龄而下降,正常男孩指数均值为 12.71~17.84,女孩为 12.67~17.31。

5)生长曲线图评价法:用同性别、各年龄组小儿的某一项体格生长指标(如身高、体重等)的各主要百分数值(或离差法的均值和标准差值)画成曲线,可制成生长发育曲线图,供作评价小儿生长的依据(参见儿科实习医师手册图 3-12)。优点是较数字直观,且通过定期纵向观察不仅能准确了解儿童的发育水平,还能判断儿童某项指标的生长趋势有无偏离,便于及早发现原因和采取干预措施。

(2)参照人群值:参照人群值是评价儿童个体与群体体格生长状况的必备资料。WHO 推荐美国国家卫生统计中心(NCHS)汇集的测量资料作为国际参照人群值。我国卫生部确定 1985 年调查的中国九大城市儿童的体格发育数据为中国儿童参照人群值,用于制备我国儿童生长发育曲线和比较儿童的营养、生长状况。

(3)界限点(cut-off point):通常以 $\bar{X} \pm 2SD$ (包括总体的 95%)为离差法的正常范围;以 $P_3 \sim P_{97}$ (包括总体的 94%)为百分位数法的正常范围;以 $\pm 2SD$ 为标准差计分法的正常范围。

2. 体格生长评价要求 为了正确评价儿童体格生长状况,必须注意以下几点:

(1)采用规范的测量用具和正确的测量方法,力求获得准确的测量数据。

(2)必须定期纵向观察,以了解儿童的生长趋势,不能单凭一次检查结果就作出结论。

(3)根据不同的对象选用合适的参考人群值。

(4)体格生长评价内容应包括发育水平、生长速度和匀称程度三个方面。①发育水平:发育水平包括所有单项体格生长指标,如体重、身高(长)、头围、胸围、上臂围等,将小儿某一年龄时的某一项体格生长指标测量值(横断面测量)与参考人群值比较,即得到该小儿此项体格生长指标在此年龄的发育水平,但不能预示其生长趋势。②生长速度:对小儿某一项体格生长指标(身高、体重为最常用者)进行定期连续测量(纵向观察),即可得到该小儿此项体格发育指标的生长速度。这种动态纵向观察方法可发现每个小儿自己的生长轨道,及时发现生长偏离、加以干预。③匀称程度:是对体格发育各指标之间的关系进行评估,如:坐高(顶臀高)/身高(长)的比值可反映下肢发育状况,评价身材是否匀称;Kaup 指数可指示体型匀称度,是否过胖或过瘦等。

第四节 各系统的生长发育

(一) 骨骼发育

1. 头颅骨发育 颅骨随脑的发育而增长,故较面部骨骼发育为早。可根据头围大小,骨缝和前、后囟闭合迟早等来衡量颅骨的发育。颅骨缝出生时尚分离,约于3~4个月时闭合;前囟对边中点连线长度在出生时约1.5~2.0cm,后随颅骨发育而增大,6个月后逐渐骨化而变小,约在1~1.5岁时闭合;后囟在出生时即已很小或已闭合,至迟约于生后6~8周闭合。前囟检查在儿科临床很重要,早闭或过小见于小头畸形;迟闭、过大见于佝偻病、先天性甲状腺功能低下症等,前囟饱满常示颅内压增高,见于脑积水、脑炎、脑膜炎、脑肿瘤等疾病,而凹陷则见于极度消瘦或脱水者。

面骨、鼻骨、下颌骨等的发育稍晚,1~2岁时随着牙齿萌出面骨变长、下颌骨向前凸出,面部相对变长,使婴儿期的颅骨较大、面部较短的圆胖脸形逐渐向儿童期面部增长的脸形发展。

2. 脊柱的发育 脊柱的增长反映脊椎骨的发育。生后第一年脊柱增长快于四肢,一岁以后四肢增长快于脊柱。新生儿出生时脊柱仅呈轻微后凸;3个月左右随着抬头动作的发育出现颈椎前凸;6个月后能坐时出现胸椎后凸;1岁左右开始行走时出现腰椎前凸;至6~7岁时这3个脊椎自然弯曲才为韧带所固定。生理弯曲的形成与直立姿势有关,有加强脊柱弹性的作用,是人类的特征。应注意儿童坐、立、走的姿势和选择适宜的桌椅,以保证儿童脊柱的正常形态。

3. 长骨的发育 长骨的生长和成熟与体格生长有密切关系。长骨生长主要依靠其干骺端的软骨骨化和骨膜下成骨作用使之增长、增粗,当其干骺端骨质融合后,长骨即停止增长。

随着年龄的增长,长骨干骺端的骨化中心按一定的顺序和部位有规律的出现,可以反映长骨的生长发育成熟程度。通过X线检查长骨骨骺端骨化中心的出现时间、数目、形态变化及其融合时间,可判断骨骼发育情况、测定骨龄。一般摄左手X线片,了解其腕骨、掌骨、指骨的发育。腕部于出生时无骨化中心,其出生后的出现次序为:头状骨、钩骨(3个月左右);下桡骨骺(约1岁);三角骨(2~2.5岁);月骨(3岁左右);大、小多角骨(3.5~5岁);舟骨(5~6岁);下尺骨骺(6~7岁);豆状骨(9~10岁)。10岁时出全,共10个,故1~9岁腕部骨化中心的数目约为其岁数加1。目前临床多用Greulich和Pyle图谱,或TW₂评分法,根据每个骨化中心的出现时间、大小、形态、密度等与标准图谱加以比较,其骨骼成熟度相当于某一年龄标准图谱时,该年龄即为其骨龄。临床常测定骨龄以协助诊断某些疾病,如生长激素缺乏症、甲状腺功能低下症、肾小管酸中毒等时明显落后;中枢性性早熟、先天性肾上腺皮质增生症则常超前。

(二) 牙齿的发育 牙齿的发育与骨骼有一定关系,但因来源于不同的胚胎组织,两者的发育不完全平行。人一生有两副牙齿,即乳牙(共20个)和恒牙(共32个)。生后4~10个月乳牙开始萌出,12个月尚未出牙者可视为异常;出牙顺序见图2-3,最晚2.5岁出齐。2岁以内乳牙的数目约为月龄减4~6,但乳牙的萌出时间也存在较大的个体差异。恒牙的骨化则从新生儿时开始,6岁左右开始萌出第1颗恒牙即第1磨牙,位于第2乳磨

牙之后;自7~8岁开始,乳牙按萌出先后逐个脱落代之以恒牙,其中第1、2双尖牙代替第1、2乳磨牙;12岁左右萌出第2磨牙;18岁以后出现第3磨牙(智齿),但也有终身不出此牙者,恒牙一般在20~30岁时出齐。

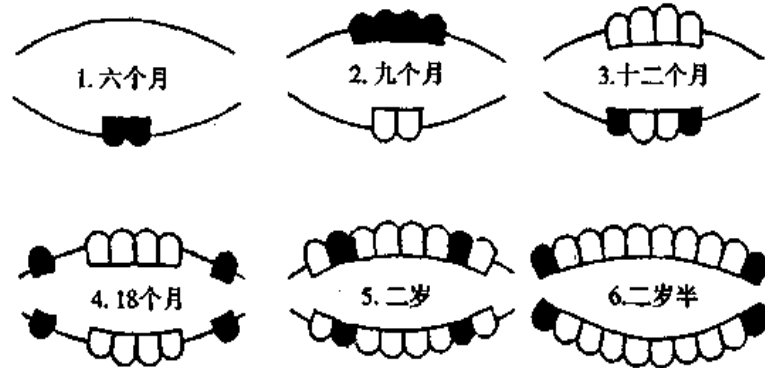


图 2-3 乳牙萌出顺序

出牙为生理现象,但个别小儿可有低热,唾液增多、发生流涎及睡眠不安、烦躁等症状。较严重的营养不良、佝偻病、甲状腺功能减低症、21-三体征等患儿可有出牙迟缓、牙质差等情况。

(三) 脂肪组织与肌肉发育

1. 脂肪组织发育 脂肪组织的发育主要是细胞数目增加和体积增大:细胞数目自胎儿中期开始增加较快,到生后1岁末达最高峰,以后渐减速,自2~15岁可增加约5倍;脂肪细胞体积扩大的速度也以胎儿后期为快,出生时已增加1倍,以后逐渐减慢,到学龄前期脂肪细胞大小已增加不多,一直维持到青春期。全身脂肪组织所占体重的百分比也有以上同样趋势,出生时占体重16%;第1年增加至22%;然后逐渐下降,到5岁时仅占体重12%~15%,以后保持此比例;直到青春前期体格生长突然加速时,脂肪组织占体重比例也上升,尤以女孩为显著,占24.6%,约为男孩的2倍,故青春期女孩大多显得丰满。

皮下脂肪占全身脂肪的50%以上,测量皮下脂肪厚度可反映全身脂肪量的多少、肥胖或营养不良的程度。临床工作中常选用二头肌、三头肌、肩胛下角或髂上等部位,很少测量腹部皮下脂肪。

2. 肌肉组织的发育 胎儿期肌肉组织发育较弱,出生后随小儿躯体和四肢活动增加才逐渐发育。小婴儿肌张力较高,1~2个月后才逐渐减退,肢体可自由伸屈放松。当小儿运动能力增强,会坐、爬、站、行、跑、跳后,肌肉组织发育加速,肌纤维增粗,肌肉活动能力和耐力增强。学龄前小儿已有一定负重能力,皮下脂肪变薄而肌肉发育显著加强;学龄期儿童肌肉更比婴幼儿粗壮;到青春期肌肉发育尤为加速,男孩比女孩更突出。9~10岁以后男孩肌肉约占体重的45.9%,女孩为44.2%,以后几年男孩超过50%,女孩则维持不变或下降。肌肉的发育与营养、运动有密切关系,故应保证小儿的营养供给,鼓励小儿多进行体操、球类、游泳等运动锻炼。运动能促进肌肉发达,消耗体内脂肪,避免脂肪积累过多,可预防肥胖,使小儿变得灵活健壮。

(四) 生殖系统发育 生殖系统的发育受内分泌系统的下丘脑-垂体-性腺轴的控制,从出生到青春前期小儿性腺轴功能处于甚低水平,生殖系统处于静止期,保持幼稚状态;

待至 10 岁左右,下丘脑对性激素负反馈作用的敏感度下降,促性腺激素释放激素 GnRH 分泌增加,使垂体分泌的促卵泡激素(FSH)、促黄体生成激素(LH)和生长激素量增多,小儿进入青春期,性腺和性征才开始发育。青春期约持续 6~7 年,分为 3 个阶段:青春前期,约 10~13 岁,女孩比男孩平均早两年开始,体格生长开始加速,第二性征出现(性发育分期 I~II);青春中期,14~16 岁,出现体格生长的第二个高峰,第二性征全部出现;青春后期,17~20 岁,生殖系统发育在此期内全部完成(性发育分期 III~IV),最终生殖系统完全成熟,体格生长停止。青春期发育的开始和持续时间受多种因素的影响,个体间差异亦较大。

1. 男性生殖系统发育 男性生殖器官包括睾丸、附睾、阴茎。出生时睾丸大多已降至阴囊,约 10%男婴的睾丸尚可位于下降途径中的某一部位,一般在 1 岁以内都会下降到阴囊,少数未降者即为隐睾症。在青春期以前,男孩外阴处于幼稚状态,睾丸容积约 2.0ml 左右、长径 < 2cm,阴茎长度 < 5cm。待睾丸容积增大至 > 3ml 时即标志青春期的开始;随即出现阴囊增长,皮肤变红、薄,阴茎增长、增粗;继而出现阴毛、腋毛、胡须和声音低沉等男性第二性征。一般在 10~11 岁时睾丸、阴茎开始增大,12~13 岁时开始出现阴毛,14~15 岁出现腋毛、声音变粗,16 岁后长胡须,出现痤疮、喉结,肌肉进一步发育;全过程历时约 5 年或更久,个体差异亦较大。

2. 女性生殖系统发育 出生时卵巢发育已较完善,但其卵泡处于原始状态;在儿童期卵巢发育非常缓慢;进入青春前期后,在增强的 LH 和 FSH 的刺激下,女孩卵巢内即见滤泡发育,乳房出现硬结(B₂),标志其青春期的开始;随着卵巢的迅速增长,雌激素水平不断上升,乳房、外生殖器、阴毛等依次发育,最后初潮和腋毛出现。通常在 9~10 岁时乳房初现(thelarche),骨盆开始增宽;10~11 岁阴毛初现(pubarche);13 岁左右,乳房达 B₄ 期时出现初潮(menarche)。整个过程约 1.5~6 年。

Tanner 将外生殖器和性征的发育分成 5 期,即临床用于评估青春期内性发育的“Tanner 分期”,亦称为性成熟分级(sexual maturity rating, SMR)表 2-1。

表 2-1 性发育过程的分期

分期	乳房(B)	睾丸、阴茎(G)	阴毛(P)
1	婴儿型	婴儿型	无
2	出现硬结,乳头及乳晕稍增大	双睾丸和阴囊增大,阴囊皮肤变红、薄、起皱纹;阴茎稍增大	少数稀疏直毛,色浅
3	乳房和乳晕更增大,侧面呈半圆状	阴囊、双睾丸更增大;阴茎增长	毛色变深、变粗、见于耻骨联合处
4	乳晕和乳头增大,侧面观突起于乳房	阴囊皮肤色泽变深;阴茎增长、增粗,龟头发育	如同成人,但分布面积较少
5	呈成人型乳房	成人型	成人型

第五节 神经、心理发育

在小儿成长过程中,神经心理的正常发育与体格生长具有同等重要意义。神经心理

功能的发育是在神经系统生长成熟的基础上进行的,包括感知、运动、语言、情感、思维、判断和意志性格等方面。除先天遗传因素外,小儿的神经心理发育健康与否与其所处的环境和受到的素质教养水平的关系尤为密切。

(一)神经系统的发育 神经系统的发育在胎儿期领先于其他各系统,新生儿脑重平均为370g,占其体重的10%~12%;已达成人脑重(约1500g)的25%左右。出生后第一年脑的生长发育特别迅速,1岁时脑重达900g,为成人脑重的60%;4~6岁时脑重已达成人脑重的85%~90%左右。出生时大脑已有全部主要的沟回,但皮层较薄、沟裂较浅;新生儿神经细胞数目已与成人相同,但其树突与轴突少而短。出生后脑重的增加主要由于神经细胞体积增大和树突的增多、加长,以及神经髓鞘的形成和发育;3岁时神经细胞分化已基本完成,8岁时接近成人。神经纤维髓鞘化到4岁时才完成,故在婴儿期中各种刺激引起的神经冲动传导缓慢,且易于泛化,不易形成兴奋灶,易使其疲劳而进入睡眠状态。出生时大脑皮质下中枢如丘脑、下丘脑、苍白球等系统的发育已较成熟,初生婴儿的活动主要由皮质下系统调节,因此动作多而缓慢如蠕动样,且肌张力高。后脑实质逐渐增长、成熟,运动转为由大脑皮质中枢调节,对皮质下中枢的抑制作用也趋明显。

胎儿的脊髓发育相对较成熟,出生后即具有觅食、吸吮、吞咽、拥抱、握持等一些先天性反射和对强光、寒冷、疼痛等的反应。其中有些无条件反射如吸吮、握持、拥抱等反射应随年龄增长而消失。脊髓随年龄而增长、加长,脊髓下端在胎儿时位第2腰椎下缘;4岁时上移至第1腰椎,作腰椎穿刺时应注意。新生儿和婴儿肌腱反射较弱,腹壁反射和提睾反射也不易引出,到1岁时才稳定。3~4个月前小儿肌张力较高,Kernig征可为阳性,2岁以下小儿Barbinski征阳性亦可为生理现象。

(二)感知、运动、语言的发育 婴、幼儿神经心理的发育大量反映在日常生活行为中,此期的发育也称之为行为发育;2~3岁以后就出现更多的智能活动。发育儿科学将婴幼儿心理发育分为各有特征的大运动、细运动、语言、个人-社会等能区(attribute)。

1. 感知的发育 感知是通过各种感觉器官从环境中选择性地取得信息的能力,其发育对其他能区的发育可起重要促进作用。

(1)视感知发育:新生儿已有视觉感应功能,瞳孔有对光反应;不少新生儿有眼球震颤的现象,3~4周后自行消失。由于对晶体的调节功能和眼外肌反馈系统发育未完善,新生儿视觉只有在15~20cm距离处最清晰;在安静清醒状态下可短暂注视物体。新生儿期后视感知发育迅速,1个月可凝视光源,开始有头眼协调,头可跟随移动的物体在水平方向转动90°;3~4个月时喜看自己的手,头眼协调较好,可随物体水平转动180°;6~7个月时目光可随上下移动的物体垂直方向转动,并可改变体位、协调动作,能看到下落的物体,喜红色等鲜艳明亮的颜色;8~9个月时开始出现视深度感觉,能看到小物体;18个月时已能区别各种形状;2岁时可区别垂直线与横线;5岁时已可区别各种颜色;6岁时视深度已充分发育。

(2)听感知发育:听力与儿童的智能和社交能力发育有关。出生时鼓室无空气,听力差;生后3~7日听觉已相当良好,50~90dB的声音可引起呼吸改变,能区别90dB和104dB的声音;3~4个月时头可转向声源,听到悦耳声时会微笑;7~9个月时能确定声源,区别语言的意义;13~16个月时可寻找不同高度的声源,听懂自己的名字;4岁时听觉

发育完善。在婴幼儿期可用简单的发声工具或听力器进行听力筛查测试;年长儿可用秒表、音叉或测听器测试。脑干听觉诱发电位检测可较精确判断儿童的听觉。

(3)味觉和嗅觉发育:①味觉:出生时味觉发育已很完善,对甜与酸等不同味道可产生不同的反应;4~5月对食物的微小改变已很敏感,为味觉发育关键时刻,此期应适时添加各类辅食,使其习惯不同味道的食物。②嗅觉:出生时嗅觉中枢与神经末梢已发育成熟,闻到乳味就会寻找乳头;3~4月时能区别愉快与不愉快的气味;7~8月开始对芳香气味有反应。

(4)皮肤感觉的发育:皮肤感觉包括触觉、痛觉、温度觉和深感觉等。触觉是引起某些反射的基础,新生儿眼、口周、手掌、足底等部位的触觉已很灵敏,触之即有反应,如瞬眼、张口、缩回手足等,而前臂、大腿、躯干则较迟钝。新生儿已有痛觉,但较迟钝;第2个月起才逐渐改善。出生时温度觉就很灵敏,尤其对冷的反应,如一离开母体环境、温度骤降就啼哭;3个月时已能区分31.5℃与33℃的水温差别;2~3岁时能通过接触区分物体的软、硬、冷、热等属性。5岁时能分辨体积相同、重量不同的物体。

2. 运动的发育 运动发育或称神经运动发育,可分为大运动(包括平衡)和细运动两大类。运动的发育既依赖于感知等的参与,又反过来影响其他能区及情绪的发育。

(1)平衡与大运动:①抬头:新生儿俯卧时能抬头1~2秒;3个月时抬头较稳;4个月时抬头很稳,并能自由转动。②坐:新生儿腰肌无力,至3个月,扶坐时腰仍呈弧形;6个月时能双手向前撑住独坐;8个月时始坐稳,并能左右转身。③匍匐、爬:新生儿俯卧位时已有反射性的匍匐动作;2个月时俯卧能交替踢腿,这是匍匐的开始;3~4个月时可用手撑起上身数分钟;7~8个月时可用手支撑胸腹,使上身离开床面或桌面,有时可在原地转动身体;8~9个月可用双上肢向前爬;12个月左右爬时手膝并用;1.5岁左右可爬上台阶。从小学习爬的动作有助于胸部和臂力的发育,扩大接触周围事物的机会。④站、走、跳:新生儿双下肢直立时稍可负重,可出现踏步反射和立足反射;5~6个月扶立时双下肢可负重,并上下跳动;8个月时可扶站片刻,10个月时可扶走,11个月时可独自站立片刻;15个月可独自走稳;18个月时可跑步和倒退行走,24个月时可双足并跳;30个月时会独足跳1~2次。

(2)细动作:手指精细运动的发育过程为:新生儿两手紧握拳;3~4个月时握持反射消失,可自行玩手,看到物体时全身乱动,并企图抓扒;6~7个月时出现换手与捏、敲等探索性动作;9~10个月时可用拇、食指拾物,喜撕纸;12~15个月时学会用匙,乱涂画;18个月时能叠2~3块方积木;2岁时可叠6~7块方积木,会翻书。

(三)语言的发育 语言是人类特有的高级神经活动,用以表达思维、观念等心理过程,与智能关系密切,是儿童全面发育的标志。语言的发育要经过发音、理解和表达3个阶段。新生儿已会哭叫,以后啾呀发音,逐渐听懂理解别人的话,当婴儿说出第一个有意义的字时,意味着他真正开始用语言与人交往。小儿语言发育的年龄大致相似,但也有个体差异,一般1岁时开始会说单词,以后可组成句子,先会用名词,而后才会用动词、代名词、形容词、介词等;从会讲简单句到复杂句。

(四)心理活动的发展 人的心理活动包括感觉、记忆、思维、想象、情绪、性格等众多方面。初生小儿不具有心理现象,待条件反射形成即标志着心理活动发育的开始,且随年

龄的增长,一直处于不断发育的过程中。了解不同年龄小儿的心理特征,对保证小儿心理活动的健康发展十分重要。

1. 注意的发展 是认知过程的开始。人对某一部分或一方面环境的选择性警觉,或对一种刺激的选择性反应就是注意力。注意分为无意注意和有意注意;前者是在感知发育基础上自然发生的;后者是自觉的、有目的。婴儿期以无意注意为主,随着年龄的增长、语言的丰富和思维能力的发展,逐渐出现有意注意。5~6岁后儿童能较好的控制自己注意力。

2. 记忆的发展 记忆是将所学得的信息贮存和“读出”的神经活动过程,可分为感觉、短暂记忆和长久记忆3个不同的系统;长久记忆又分为再认和重现两种,再认是以前感知的事物在眼前重现时能被认识,重现是以前感知的事物虽不在眼前重现,但可在脑中重现,即“被想起”。1岁内婴儿只有再认而无重现,随年龄的增长,重现能力亦增强。幼年儿童只按事物的表面性质记忆信息,即以机械记忆为主,而不能抽象概念化,随着年龄的增长和理解、语言、思维能力的加强,小儿有意识的逻辑记忆开始逐渐发展。

3. 思维的发展 思维是人应用理解、记忆和综合分析能力来认识事物的本质和掌握其发展规律的一种精神活动,是心理活动的高级形式。思维分为具体形象思维和抽象概括的逻辑思维两种,前者依据具体事物的形象联想进行,后者以概念、判断、推理进行。1岁以后的儿童开始产生思维,在3岁以前只有最初级的思维形式,即直觉活动思维,思维与客观物体或行动联系在一起,如拿玩具汽车边推边说“汽车来了”;3岁以后儿童生活范围扩大,开始有了初步抽象概括性思维;6~11岁以后儿童逐渐学会综合分析、分类比较等抽象思维方法,具有进一步独立思考的能力。

4. 想象的发展 想象也是一种思维活动,是人感知客观事物后,在脑中创造出以往从未有过的、或将来可能实现的事物形象的思维活动。新生儿无想象能力;1~2岁儿童仅有想象的萌芽,如模仿妈妈动作给布娃娃喂饭;3岁后儿童随经验和语言的发展,已有初步有意想象,如将几个布娃娃放在一起,设想是妈妈、弟弟和自己等。学龄前期儿童仍以无意想象为主,有意想象和创造性想象到学龄期才迅速发展。

5. 意志的发展 意志是自觉的、有目的地调节自己的行动、克服困难以达到预期目的或完成任务的心理过程。初生时没有意志;随着语言、思维的发展,婴幼儿开始有意识行动或抑制自己时即为意志的萌芽。年龄渐长,语言思维发展愈深入,社会交往愈多,在成人教育的影响下,意志逐步形成和发展。积极的意志品质有自觉、坚持、果断、自制等特性;消极的意志品质则表现为依赖、顽固和易冲动等品性。在日常生活、游戏和学习过程中应注意培养儿童的积极意志,增强其自制能力、责任感和独立性。

6. 情绪、情感的发展 情绪是人们对事物情景或观念所产生的主观体现和表达。外界环境对情绪的影响甚大,新生儿因生后不易适应宫外环境,较多处于消极情绪中,表现不安、啼哭,而哺乳、抱、摇、抚摸等则可使其情绪愉快。婴幼儿情绪表现特点常为时间短暂,反应强烈,容易变化,外显而真实,易冲动和反应不一致。随着年龄的增长,儿童对不愉快因素的耐受性逐渐增加,能够有意识的控制自己,情绪遂趋向稳定。

情感是在情绪的基础上产生对人、对物的关系的体验。幼儿期儿童已有高级情绪初步发展,可区分好与不好、喜欢与不喜欢;随年龄的增长和与周围人交往的增加,使儿童对

客观事物的认识逐步深化,情感也日益分化,产生信任感、安全感、同情感、友谊感、荣誉感等。

7. 个性和性格的发展 个性是每个人处理环境关系的心理活动的综合模式,包括思想方法,情绪反应、行为风格等。每个人都有特定的生活环境和自己的心理特点,因此表现在兴趣、能力、性格、气质等方面的个性各不相同。婴儿期由于一切生理需要均依赖成人,逐渐建立对亲人的依赖性和信赖感。幼儿时期已能独立行走,说出自己的需要,故有一定自主感,但又未脱离对亲人的依赖,常出现违拗言行与依赖行为相交替现象。学龄前期小儿生活基本能自理,主动性增强,但主动行为失败时易出现失望和内疚。学龄期开始正规学习生活,重视自己勤奋学习的成就,如不能发现自己学习潜力将产生自卑。青春期的体格生长和性发育开始成熟,社交增多,心理适应能力加强但容易波动,在感情问题、伙伴问题、职业选择、道德评价和人生观等问题上处理不当时易发生性格变化。性格一旦形成即有相对稳定性,故家长、老师和社会的关切爱护和正确引导对青春期少年建立优秀品质十分重要。

8. 早期的社会行为 儿童的社会行为是各年龄阶段相应心理功能发展的综合表现。智能的判断很多基于社会行为的成熟状况。小儿社会行为与家庭经济、文化水平、育儿方式、小儿性格、性别、年龄等有关,具有以下特点。

新生儿对成人的声音和触摸可产生反应,包括看、听、表现安静和愉快等。2~3个月时小儿以笑、停止啼哭、伸手等行为以及眼神和发音表示认识父母。3~4个月的婴儿开始出现社会反应性的大笑,这是小儿早期参加游戏的表现;此期小儿能发现和玩弄自己的手、指、脚等。7~8月的小儿可表现出认生(避开眼光、皱眉、哭、减少活动、紧偎母亲等);对玩具发声(笑、尖叫、模仿声音);自喂饼干;寻找落下或被当面遮藏的东西。9~12月时是认生的高峰;可表演拍手游戏,做再见等许多面部表情。12~13个月小儿喜欢玩变戏法和躲猫游戏。18个月的儿童逐渐有自我控制能力,成人在附近时可独自玩很久;易发脾气,开始表现违拗性。2岁时不再认生,易与父母分开;喜玩扮演父母角色的游戏。3岁后可与小朋友做游戏,能遵守游戏的规则;玩耍中常出现新的行为和词汇;逐渐可区别一些抽象概念,如近与远、快与慢等(表 2-2)。

表 2-2 小儿神经精神发育过程

年龄	粗、细动作	语言	适应周围人物的能力与行为
新生儿	无规律、不协调动作;紧握拳	能哭叫	铃声使全身活动减少
2月	直立及俯卧位时能抬头	发出和谐的喉音	能微笑,有面部表情;跟随物转动
3月	仰卧位变为侧卧位;用手摸东西	咿呀发音	头可随看到的物品或听到的声音转动 180°;注意自己的手
4月	扶着髌部时能坐;可在俯卧位时用两手支持抬起胸部;手能握持玩具	笑出声	抓面前物体;自己玩弄手,见食物表示喜悦;较有意识的哭和笑
5月	扶腋下能站得直;两手各握一玩具	能喃喃地发出单词音节	伸手取物;能辨别人声;望镜中人笑

续表

年龄	粗、细动作	语言	适应周围人物的能力与行为
6月	能独坐一会;用手摇玩具		能认识熟人和陌生人;自拉衣服;自握足玩
7月	会翻身;自己独坐很久;将玩具从一手换入另一手	能发“爸爸”、“妈妈”等复音,但无意识	能听懂自己的名字;自握饼干吃
8月	会爬;会自己坐起来、躺下去;会扶着栏杆站起来;会拍手	重复大人所发简单音节	注意观察大人的行动;开始认识物体;两手会传递玩具
9月	试独站;会从抽屉中取出玩具	能懂几个较复杂的词句,如“再见”等	看见熟人会手伸出来要人抱;或与人合作游戏
10-11月	能独站片刻;扶椅或推车能走几步;拇、食指对指拿东西	开始用单词,一个单词表示很多意义	能摹仿成人的动作;招手、“再见”;抱奶瓶自食
12月	独走;弯腰拾东西;会将圆圈套在要棍上	能叫出物品的名字,如灯、碗;指出自己的手、眼	对人和事物有喜憎之分;穿衣能合作,用杯喝水
15月	走得好;能蹲着玩;能叠一块方木	能说出几个词和自己的名字	能表示同意、不同意
18月	能爬台阶;有目标地扔皮球	能认识和指出身体各部分	会表示大小便;懂命令;会自己进食
2岁	能双脚跳;手的动作更准确;会用勺子吃饭	会说2~3个字构成的句子	能完成简单的动作,如拾起地上的物品;能表达喜、怒、怕、懂
3岁	能跑;会骑三轮车;会洗手、洗脸;脱、穿简单衣服	能说短歌谣,数几个数	能认识画上的东西;认识男、女;自称“我”;表现自尊心、同情心、害羞
4岁	能爬梯子;会穿鞋	能唱歌	能画人像;初步思考问题;记忆力强、好发问
5岁	能单腿跳;会系鞋带	开始识字	能分辨颜色;数10个数;知物品用途及性能
6~7岁	参加简单劳动,如扫地、擦桌子、剪纸、泥塑、结绳等	能讲故事;开始写字	能数几十个数;可简单加减;喜独立自主

第六节 儿童神经心理发育的评价

儿童神经心理发育的水平表现在感知、运动、语言和心理过程等各种能力及性格方面,对这些能力和特征的检查称为心理测试。心理测试即是用较精确的、量化的检测方法研究人的心理发育。儿童在生长发育过程中,可能发生各种原因导致的单纯功能性的,或继发于脑器质性损伤的神经-精神发育障碍,如学习障碍、注意力不足、智能迟缓等。心理测试仅能检查障碍的程度,没有诊断疾病的意义,不可替代其他学科的检查。按1996年

全国儿童心理行为发育学术研讨会的建议,检测方法分列如下:

(一)能力测验

1. 筛查测验

(1)丹佛发育筛查法(Denver developmental screening test, DDST):DDST 主要用于 < 6 岁儿童发育筛查,实际应用时对 < 4.5 岁的儿童较为适用;共 103 个项目,分为个人-社会、细运动与适应性行为、语言和大运动四个能区(详见儿科实习医生手册第 3 章第 2 节)。近年尚有修订版(DDST-R)。结果异常或可疑者应进一步作诊断性测试。

(2)绘人测试:适用于 5~9.5 岁儿童。要求小儿依据自己的想象绘一全身人像,计分内容包括身体部位、各部比例和表达方式等。绘人法测试结果与其他智能测试的相关系数在 0.5 以上,与推理、空间概念、感知能力的相关性更显著。目前以绘人法作为一种心理成熟的发育测试筛查法,如测试听、视觉、动作协调、观察、思维、记忆、空间能力等。

(3)图片词汇测试(Peabody picture vocabulary test, PPVT):适用于 4~9 岁个人与集体的一般智能筛查。可测试儿童听、视觉、知识、推理、综合分析、语言词汇、注意力、记忆力等。PPVT 的工具是 120 张图片,每张有黑白线条画四幅,测试者说一个词汇,要求儿童指出其中相应的一幅画。方法简单,尤适用于语言或运动障碍者。

2. 诊断测验

(1)Gesell 发育量表:适用于 4 周至 3 岁的婴幼儿。从大运动、细动作、个人-社会、语言和适应性行为五个方面测试,结果以发育商(DQ)表示。

(2)Bayley 婴儿发育量表:适用于 2~30 个月婴幼儿。包括精神发育量表(163 项)、运动量表(81 项)和婴儿行为记录。

(3)Standford-Binet 智能量表:适用 2~18 岁儿童。测试内容包括幼儿的具体智能(感知、认知、记忆)和年长儿的抽象智能(思维、逻辑、数量、词汇),用以评价儿童学习能力和对智能迟滞者进行诊断及程度分类。结果以智商(IQ)表示。

(4)Wechsler 学前及初小儿童智能量表(WPPSI):适用于 4~6.5 岁儿童。通过编制一整套不同测试题,分别衡量不同性质的能力,将得分综合后可提示儿童的全面智力才能,获得儿童多方面能力的信息,客观地反映学前儿童的智能水平。

(5)Wechsler 儿童智能量表修订版(WISC-R):适用于 6~16 岁儿童,内容与评分方法同 WPPSI。

(二)适应性行为测试 智力低下的诊断与分级必须结合适应性行为评定结果。国内现多采用日本 S-M 社会生活能力检查,即“婴儿-初中学生社会生活力量表。”此量表适用于 6 月~15 岁儿童社会生活能力的评定。各年龄阶段都包括 6 种行为能力:①独立生活能力,包括进食、穿脱衣服、料理大小便、个人与集体清洁卫生状况等;②运动能力,包括走路、上阶梯、认识交通标志等;③作业,包括抓握物品、画、剪图形、能系鞋带等;④交往,包括叫名转头、说话、懂简单指令、交谈、打电话等;⑤参加集体活动,包括做游戏、值日、参加文体活动等;⑥自我管理,包括想自己独干、不随便拿别人东西、控制自己不提无理要求等。此量表可用于临床智力低下的诊断,凡标准分 < 9 分者再做智能测试;也可用于儿童社会生活能力的筛查。

第七节 体格生长偏离

大多数儿童体格生长的遗传潜力在良好适宜的环境下都能得到较好的发挥,能遵循一定的规律或“轨道”稳定发展。但如受到体内、外某些因素的影响,使生长速度异常、造成体格生长水平或(和)匀称程度不正常时,即出现生长偏离正常规律或“轨道”的现象。因此,必须通过定期纵向观察尽早发现生长偏离发生的时间和程度,寻找原因加以干预。

体格生长偏离是儿童生长过程中最常见的问题,有些可起始于胎儿期;多数为后天营养与疾病影响造成;部分为遗传、内分泌代谢疾病所致;还有少数因神经心理因素所致。常见的体格生长偏离有:

1. 体重增长的偏离

(1)体重过重:为体重超出同龄正常儿童体重平均数加2个标准差(或第97百分位)者。体重过重可见于:体重与身高的发育均超过同龄儿童的正常小儿;肥胖症,即体重的发育超过身高的发育水平;水肿患儿,因肾脏病等其它疾病所致者。

(2)低体重:为体重低于同龄正常儿童体重平均数减2个标准差(或第3百分位)者。低体重可见于:与身高发育平行的情况,如家族性矮小;部分有严重宫内营养不良史的儿童,生后体重发育未能追上同龄儿童;因喂养不当、慢性疾病、神经心理压抑(如虐待)以及严重畸形所致的重症营养不良者。

2. 身高增长的偏离

(1)高身材:为身高超过同龄正常儿童身高平均数加2个标准差(或第97百分位)者。高身材可见于家族性高身材、垂体性肢端肥大症、Marfan综合征等。

(2)矮身材:为身高低于同龄正常儿童身高平均数减2个标准差(或第3百分位)者。矮身材可见于:家族性矮小、体质性发育延迟者;部分有严重宫内营养不良的儿童,生后生长发育未能追上同龄儿童;因长期喂养不良、慢性疾病、以及严重畸形所致重症营养不良者;某些影响骨骼生长的内分泌疾病如甲状腺功能低下症、生长激素不足症、肾上腺皮质增生症等;骨代谢疾病如软骨发育不良、粘多糖病;染色体疾病,如Turner综合征、21-三体综合征等。

以上是发生在正常范围(界限点)以外的明显的体格生长偏离现象,尚有一些儿童的体格生长水平在正常范围内,但其生长轨道从正常范围的较高水平降到较低水平,超过2个标准差(或生长曲线图的2条百分位线),也属于生长偏离现象。因发生在正常生长范围内,往往易于被忽视,必须通过定期纵向随访才能识别。

第八节 心理行为异常

一、儿童行为问题

儿童在发育过程中出现行为问题较为常见,对儿童健康发育的影响很大。近年调研资料表明我国少年儿童的行为问题检出率为8.3%~12.9%。儿童行为问题表现在儿童日常生活中,容易被家长忽略,或被过分严重估计。因此,区别正常的和异常的儿童行为

非常必要,目前有多种衡量儿童行为的量表可用于帮助区分儿童异常的行为问题。

儿童的行为问题一般可分为:①生物功能行为问题,如遗尿、遗便、多梦、睡眠不安、夜惊、食欲不佳、过分挑剔饮食等;②运动行为问题,如咬指甲、磨牙、吸吮手指、咬或吸衣物、挖鼻孔、咬或吸唇、活动过多等;③社会行为问题,如破坏、偷窃、说谎、攻击等;④性格行为问题,如惊恐、害羞、忧郁、社交退缩、交往不良、违拗、易激动、烦闹、胆怯、过分依赖、要求注意、过分敏感、嫉妒、发脾气、躯体诉述等;⑤语言问题,如口吃等。男孩的行为问题常多于女孩,男孩多表现运动与社会行为问题;女孩多性格行为问题。儿童行为问题的发生与父母对子女的期望、管教方式、父母的文化、学习环境等显著相关。多数儿童的行为问题可在发育过程中自行消失。

1. 屏气发作 为呼吸运动暂停的一种异常行为,多发于6~18月婴幼儿,5岁前会逐渐自然消失。呼吸暂停发作常在情绪急剧变化时,如发怒、恐惧、剧痛、剧烈叫喊时出现。常有换气过度,使呼吸中枢受抑制,哭喊时屏气,脑血管扩张,脑缺氧可有昏厥、丧失意志、口唇发绀,躯干、四肢挺直,甚至四肢抽动,持续0.5~1分钟后呼吸恢复,症状缓解,唇、指返红,全身肌肉松弛而入睡,一日可发作数次。这种婴儿性格多暴躁、任性、好发脾气,应加强家庭教养,遇矛盾冲突时应耐心说理解释,避免粗暴打骂,尽量不让孩子有发脾气、哭闹的机会。

2. 吮拇指癖、咬指甲癖 3~4个月后的婴儿生理上有吮吸要求,常自吮手指尤其是拇指以安定自己。这种行为常发生在饥饿时和睡前,多随年龄增长而消失。但有时小儿因心理上得不到满足而精神紧张、恐惧焦急,未获父母充分的爱,又缺少玩具音画等视听觉刺激,孤独时便吮拇指自娱,渐成习惯,直至年长尚不能戒除独自读书或玩耍时吮拇指的行为。长期吮手指可影响牙齿、牙龈及下颌发育,致下颌前突、齿列不齐,妨碍咀嚼。咬指甲癖的形成过程与吮拇指癖相似,也系情绪紧张、感情需求得不到满足而产生的坏习惯,多见于学龄前期和学龄期儿童。对这类孩子要多加爱护和关心,消除其抑郁孤独心理;当其吮拇指或咬指甲时应将其注意力分散到其他事物上,鼓励小儿建立改正坏习惯的信心,切勿打骂讽刺,使之产生自卑心理,也不宜在手指上涂抹苦药等方法来终止。

3. 遗尿症 正常小儿在2~3岁时已能控制排尿,如在5岁后仍发生不随意排尿即为遗尿症,大多数发生在夜间熟睡时,称夜间遗尿症,较少发生在白天。遗尿症可分为原发性和继发性两类:原发性遗尿症较多见,多半有家族史,男多于女(2~3:1),无器质性病变,多因控制排尿的能力迟滞所致;继发性遗尿症大多由于全身性或泌尿系疾病如糖尿病、尿崩症等引起,其他如智力低下、神经精神创伤、泌尿道畸形、感染,尤其是膀胱炎、尿道炎、会阴部炎症和蛲虫刺激等都可引起遗尿现象。继发性遗尿症在处理原发疾病后症状即可消失。

原发性遗尿发生在夜间为多,偶见白天午睡时或清醒时。发生频率不一,自每周1~2次至每夜1次、甚至一夜数次不等。健康状况欠佳、疲倦、过度兴奋紧张、情绪波动等都可使症状加重,有时会自动减轻或消失,亦可复发。约50%患儿可于3~4年内发作次数逐渐减少而自愈,也有一部分患儿持续遗尿直至青春期或成人,往往造成严重心理负担,影响正常生活与学习。

对遗尿症患儿必须首先除外全身或局部疾病,详细询问病史,有无尿急、尿频、尿痛等

泌尿系感染症状;家庭、学校、周围社会情况;及训练小儿排尿的过程等。全身和会阴部检查也很重要。检验包括尿常规、尿糖、中段尿培养等。

原发性遗尿症的治疗首先要取得家长 and 患儿的合作,建立信心,坚持训练,指导家长安排适宜的生活制度和坚持排尿训练,绝对不能在小儿发生遗尿时加以责骂、讽刺、处罚等,否则会加重患儿心理负担。午后应适当控制入水量,排尿间隔逐渐延长,每次排尿务必排尽;睡前不宜过度兴奋,睡前排尿,睡熟后父母可在其经常遗尿时间之前唤醒,使其习惯于觉醒时主动排尿,必要时亦可采用警报器协助训练。药物治疗效果约80%左右,常用者为去氨加压素(desmopressin, DDAVP),为抗利尿药,以减少泌尿量,100 μ g/次,晚饭前口服,疗程3~6个月。

4. 儿童擦腿综合征 是儿童通过擦腿引起兴奋的一种行为障碍。在儿童中并不少见,女孩与幼儿更多见。发生擦腿综合征的儿童智力正常,发作时神志清醒,多在入睡前、醒后或玩耍时发作,可被分散注意力而终止。发作时,女孩喜坐硬物,手按腿或下腹部,双下肢伸直交叉夹紧,手握拳或抓住东西使劲;男孩多表现俯卧在床上、来回蹭,或与女孩类似表现。女孩发作后外阴充血,分泌物增多或阴唇色素加重;男孩阴茎勃起,尿道口稍充血,有轻度水肿。有认为儿童擦腿综合征是因外阴局部受刺激形成反复发作习惯。但因发作年龄有的可小至2个月龄,尚未达形成习惯阶段,或按外阴炎或驱蛔虫治疗症状不见好转,而用多巴胺阻滞剂有一定疗效,故推测可能为胆碱系统代谢障碍,引起多巴胺功能亢进。亦有研究认为发作时儿童有性激素水平紊乱。虽然该病病因不明,治疗亦不统一,但使患儿生活轻松愉快,解除心理压力,鼓励其参与各种游戏活动等心理行为治疗是公认的必要措施。发作时以有趣事物分散儿童的注意力、睡前让儿童疲倦以很快入睡、醒后立即起床等均可减少发作机会。从小应注意儿童的会阴清洁,除每日清洗外,婴幼儿白天玩耍时也应使用尿布或纸尿裤,尽早穿封裆裤保护会阴皮肤,避免感染。如发作表现需与癫痫鉴别时,应做脑电图。儿童擦腿综合征多随年龄增长而逐渐自行缓解。

5. 注意力缺乏多动症 为学龄儿童中常见的行为问题,主要表现为注意力不集中、多动、冲动行为,常伴有学习困难,但智能正常或接近正常。男孩发生率明显高于女孩。病因尚不肯定(详见第十四章第8节)。

二、学习障碍

学习不仅是获得阅读、书写、计算等能力,还包括获得这些技能的整个学习过程。学习的必要条件是要有正常发展的认知能力、正常的感觉器官(听、视觉)功能、正常的运动发育、正常情绪和良好的环境。学习障碍属特殊发育障碍,是指在获得和运用听、说、读、写、计算、推理等特殊技能上有明显困难,并表现出相应的多种障碍综合征。由于各种原因如智力低下、多动、情绪和行为问题、特殊发育障碍所引起的学业失败统称学习困难。中枢神经系统的某些功能障碍也会导致学习技能上的困难。学龄期儿童发生学习障碍者较多,小学2~3年级为发病的高峰;男孩多于女孩。学习障碍可有学习能力的偏异(如操作或语言能力);协调运动障碍,如眼手协调差、影响绘图等精细运动技能的获得;听觉辨别能力差,分不清近似音,影响听、说与理解;理解与语言表达缺乏平衡,听与阅读时易遗漏或替换,不能正确诵读,构音障碍,交流困难;知觉转换障碍,如听到“狗”时不能就想到

“狗”，立即写出“狗”字；视觉-空间知觉障碍，辨别形状能力差，常分不清6与9，b与d等，影响阅读能力等。学习障碍的儿童智力不低，但由于其认知特性导致他(她)们不能适应学校学习和日常生活。在拒绝上学的儿童中有相当部分是学习障碍儿童，对他们应仔细了解、分析原因，采取特殊教育对策。

(黎海芪)

第三章 儿童保健和疾病防治原则

第一节 儿童保健

儿童保健属于预防医学范畴,专门研究各年龄期小儿的生长发育、营养保障、疾病防治和健康管理,采取有效措施、防止不利因素,以达到促进和保证儿童身心的健康成长。

一、各年龄期儿童的保健重点

(一)胎儿期及围生期保健 胎儿的发育与孕母的健康、营养状况、疾病、生活环境和情绪等密切相关,故胎儿期保健亦即是以孕母的保健为主。①预防遗传性疾病与先天畸形:父母婚前应进行遗传咨询,禁止近亲结婚以减少遗传性疾病的可能性;孕母应尽可能避免接触各类患者以降低孕期病毒感染率;避免接触放射线、烟酒以及铅、苯、汞、有机磷农药等化学毒物;患有心肾疾病、糖尿病、甲状腺功能亢进、结核病等慢性疾病的孕母应在医生指导下进行治疗,对高危产妇应定期产前检查,必要时终止妊娠。②保证充足营养:妊娠后期应加强铁、锌、钙、维生素 D 等重要微量营养素的补充。③给予孕母良好的生活环境,注意劳逸结合、减少精神负担,以避免妊娠期发生合并症,预防流产、早产、异常产的发生。④预防产时感染,对早产儿、低体重儿、宫内感染、产时异常等高危儿应予以特殊监护。⑤预防并及时处理围生期小儿缺氧、窒息、低体温、低血糖、低血钙和颅内出血等疾病。

(二)新生儿期保健 初生新生儿需经历一段时间的调整,才能适应宫外环境。新生儿期,特别是生后一周内的新生儿发病率和死亡率极高,如婴儿死亡中约 2/3 是新生儿,且 <1 周的新生儿占新生儿死亡数的 70% 左右。故新生儿保健重点在生后 1 周内。①出生时护理:产房室温保持在 25~28℃;新生儿娩出后迅速清理口腔内粘液,保证呼吸道通畅;严格消毒、结扎脐带;记录出生时评分、体温、呼吸、心率、体重与身长;设立新生儿观察室,出生后观察 6 小时,正常者进入婴儿室,高危儿送入新生儿重症监护室;母婴同室,尽早喂母乳。②新生儿居家保健:新生儿居室的温度与湿度应随气候温度变化调节,有条件的家庭在冬季应使室内温度保持在 20~22℃ 左右,湿度以 55% 为宜,无条件时可用热水袋保暖,避免体温不升;夏季应避免室内温度过高。指导母亲正确的哺乳方法以维持良好的乳汁分泌、满足新生儿生长所需;母乳确实不足或无法进行母乳喂养的婴儿,应指导母亲使用科学人工喂养方法。新生儿皮肤娇嫩,应每日洗澡保持皮肤清洁,根据室温选择合适的衣服与尿布。父母应多与婴儿说话,抚摸、摇、抱婴儿以交流感情。

(三)婴儿期保健 体格生长发育在婴儿期最迅速,必须有丰富的易于消化的各种营养素满足需要,但其消化功能尚未成熟,易患消化紊乱、腹泻、营养不良等疾病。因此,应提倡纯母乳喂养至 4~6 个月;部分母乳喂养或人工喂养婴儿则应正确选择奶方;自 4 个

月开始可添加辅食,为断离母乳作准备。定期进行体格检查,便于早期发现缺铁性贫血、佝偻病、发育异常等疾病。坚持户外活动,进行空气浴、日光浴和被动体操;用带有声、光、色的玩具促进其感知发育。按计划免疫程序完成各种疫苗。

接种。此外,根据流行地区和季节进行乙型脑炎疫苗、流行性脑脊髓膜炎疫苗、风疹疫苗、流感疫苗、腮腺炎疫苗、甲型肝炎病毒疫苗等的接种(表 3-1)。

表 3-1 1 岁以内婴儿各种预防接种实施程序表

预防病名	结核病	脊髓灰质炎	麻疹	百日咳	白喉	破伤风	乙型肝炎
免疫原	卡介苗(减毒活结核菌混悬液)	脊髓灰质炎减毒丸活疫苗	麻疹减毒活疫苗	为百日咳菌液、白喉类毒素、破伤风类毒素的混合制剂			乙肝疫苗
接种方法	皮内注射	口服	皮下注射	皮下注射			肌肉注射
接种部位	左上臂三角肌上端		上臂外侧	上臂外侧			上臂三角肌
初种次数	1	3(间隔 1 个月)	1	3(间隔 4~6 周)			3
每次剂量	0.1ml	每次 1 丸三型混合糖丸疫苗	0.2ml	0.2~0.5ml			5 μ g
初种年龄	生后 2~3 天到 2 个月内	2 个月以上: 第一次 2 个月 第二次 3 个月 第三次 4 个月	8 个月以上 易感儿	3 个月以上小儿: 第一次 3 个月 第二次 4 个月 第三次 5 个月			第一次出生时 第二次 1 个月 第三次 6 个月
复种	接种后于 7 岁、12 岁进行复查,结核菌素阴性时加种	4 岁时加强口服三型混合糖丸疫苗	7 岁时加强一次	1.5~2 岁、7 岁各加强一次,用吸附白破二联类毒素			周岁时复查 免疫成功者: 3~5 年加强 免疫失败者: 重复基础免疫
反应情况及处理	接种后 4~6 周局部有小溃疡,保护创口不受感染。个别腋下或锁骨上淋巴结肿大或化脓时的处理:肿大用热敷;化脓用干针筒抽出脓液;溃破涂 5% 异烟肼软膏或 20% PAS 软膏	一般无特殊反应,有时可有低热或轻泻	部分小儿接种后 9~12 天,有发热及卡他症状,一般持续 2~3 天,也有个别小儿出现散在皮疹或麻疹粘膜斑	一般无反应,个别轻度发热,局部红肿、疼痛、发痒处理:多饮开水,有硬块时可逐渐吸收			一般无反应,个别局部轻度红肿、疼痛,很快消退
注意点	2 个月以上小儿接种前应做结核菌素试验(1:2000),阴性才能接种	冷开水送服或含服,服后 1 小时内禁用热开水	接种前 1 个月及接种后 2 周避免用胎盘球蛋白、丙种球蛋白制剂	掌握间隔期,避免无效注射			

免疫接种的禁忌证有：①患自身免疫性疾病、免疫缺陷病者；②有明确过敏史者禁接种百喉类毒素、破伤风类毒素、麻疹疫苗（特别是鸡蛋过敏者）、脊髓灰质炎糖丸疫苗（牛奶或奶制品过敏）、乙肝疫苗（酵母过敏或疫苗中任何成分过敏）；③患有结核病、急性传染病、肾炎、心脏病、湿疹及其他皮肤病者不予接种卡介苗；④在接受免疫抑制剂治疗期间、发热、腹泻和急性传染病期忌服脊髓灰质炎疫苗；⑤因百日咳菌苗偶可产生神经系统严重并发症，故本人及家庭成员患癫痫、神经系统疾病有抽搐史者禁用百日咳菌苗；⑥患有肝炎、急性传染病或其他严重疾病者不宜进行免疫接种。

（四）儿童心理卫生 健康包括身体和精神心理两个方面，儿童的保健水平直接关系到国家和民族的未来，保健工作不仅要使小儿在体格方面茁壮成长，还必须按照其中枢神经生理功能发育特点进行正确引导、教养，使小儿具有乐观、豁达、积极向上、勇于克服困难和适应社会的良好素质。

1. 习惯的培养

（1）睡眠习惯：应自幼培养儿童有规律的睡眠习惯：①1~2月小婴儿尚未建立昼夜生活节律，胃容量小，可夜晚哺乳1~2次，但不应含奶头入睡；3~4月后逐渐停止夜间哺乳、延长夜间睡眠时间；②儿童居室的光线应柔和，睡前避免过度兴奋，婴儿应有自己的、放在固定位置的床位，使睡眠环境稳定；③保证充足睡眠时间，不要任意改变儿童的睡眠时间；④婴儿可利用固定乐曲催眠入睡，不拍、不摇、不可用喂哺催眠，对幼儿可用低沉声音重复讲故事帮助其入眠。

（2）进食习惯：从婴儿期就应注意训练儿童进食能力，培养良好的进食习惯。①随年龄的增长，夜间哺乳会影响婴儿白天的食欲，给添加辅食与断离母乳造成困难，故在3~4个月龄后就应逐渐停止夜间哺乳。②4~6月婴儿可添加辅食，使适应多种食物的味道，减少以后挑食、偏食的发生，同时即应训练用勺进食，7~8月后学习用杯喝奶、水，以促进吞咽、咀嚼及口腔协调动作的发育；③9~10月的婴儿开始有主动进食的要求，可先训练其自己抓取食物的能力，尽早让小儿学习自己用勺进食，促进眼、手协调动作，并有益于手指肌肉发育，同时也使儿童的独立性、自主性得到发展。

（3）排便习惯：随食物性质的改变和消化功能的成熟，婴儿大便次数逐渐减少到每日1~2次时，便可开始训练坐便盆、定时排大便；当儿童会走路，有一定表达能力、能听懂成人语言时，就可训练控制大小便。一般1岁左右的儿童已可表示便意，2~3岁后夜间可不排尿。用尿布不会影响控制大小便能力的培养。

（4）卫生习惯：从婴儿期起就应培养良好的卫生习惯，定时洗澡、勤换衣裤，用尿布保护会阴皮肤清洁，不随地大、小便。乳儿在哺乳或进食后可喂给少量温开水清洁口腔，不可用纱布等擦抹以免擦伤口腔粘膜和牙龈。2~3岁以后培养小儿自己早晚刷牙、饭后漱口、食前便后洗手的习惯；不吃生水和未洗净的瓜果，不食掉在地上的食物；不随地吐痰，不乱扔瓜果纸屑。

2. 社会适应性的培养 从小培养儿童有良好的适应社会的能力是促进儿童健康成长的重要内容之一。儿童的社会适应性行为是各年龄阶段相应神经心理发展的综合表现，与家庭经济、育儿方式、儿童性别、性格、年龄密切相关。

（1）独立能力：应在日常生活中培养婴幼儿的独立能力，如自行进食、控制二便、独自

睡觉、自己穿衣鞋等;年长儿则应培养其独立分析、解决问题的能力。

(2)控制情绪:儿童控制情绪的能力与语言、思维的发展和成人的教育有关。婴幼儿的生活需要依靠成人的帮助,父母及时应答儿童的需要有助于儿童心理的正常发育,否则可能会产生消极的行为问题。儿童常因要求不能满足而不能控制自己的情绪、或发脾气、或发生侵犯行为,故成人对儿童的要求与行为应按社会标准或予以满足、或加以约束、或预见性的处理问题,减少儿童产生消极行为的机会。用诱导方法而不用强制方法处理儿童的行为问题可以减少对立情绪,有利于儿童控制力的发展。

(3)意志:在日常生活、游戏、学习中应该有意识培养儿童克服困难的意志,增强其自觉、坚持、果断和自制的力量。

(4)社交能力:从小给予儿童积极愉快的感受,如:喂奶时不断抚摸孩子;与孩子眼对眼微笑说话,常抱孩子,摇动着说话、唱歌;孩子会走后,常与孩子做游戏、讲故事,这些都会增加孩子与周围环境和谐一致的生活能力。注意培养儿童之间互相友爱,鼓励孩子帮助朋友,增进善良的情绪;在游戏中学习遵守规则,团结友爱,互相谦让,学习与人的交流,增进语言交流能力。

(5)创造能力:人的创造能力与想象能力密切有关。通过游戏、讲故事、绘画、听音乐、表演、自制小玩具等可以发挥儿童的智慧;启发式的向儿童提问题,引导儿童自己去发现问题和探索问题,可促进儿童想象力的发展,发挥儿童的智慧。

3. 父母和家庭对儿童心理健康的作用 父母的教养方式、管理态度和与小儿的亲密程度等与儿童个性的形成与适应社会能力的发展密切相关,从小与父母建立相依感情的儿童,日后会有良好的社交能力和人际关系;父母及时对婴儿的咿呀学语作出应答可促进儿童的语言和社会性应答能力的发展;婴儿期与母亲接触密切的儿童的语言和智能发育较好。父母采取民主方式教育的儿童善与人交往,机灵、大胆而有分析思考能力;反之,如父母要求过严,常打骂儿童,则儿童缺乏自信心、自尊心,持强性和紧张性高,对人缺乏感情,他们的戒备心理往往使他们对他人的行为和意图产生误解。父母过于溺爱的儿童缺乏独立性、任性、情绪不稳定。因此,父母应了解不同年龄阶段儿童的心理发育特点,理解儿童的行为,以鼓励的正面语言教育为主,对儿童的不良行为应及时说服抑制;父母更应提高自身的素质,言行一致,以身作则教育儿童。

(五)定期健康检查 0~6岁散在儿童和托幼机构的集体儿童应进行定期的健康检查,系统观察小儿的生长发育、营养状况,及早发现异常、进行指导和采取相应措施。

1. 新生儿访视 由社区妇幼保健人员于新生儿出生28天内家访3~4次,高危儿应适当增加家访次数。家访的目的是早期发现问题,及时指导处理,降低和减轻新生儿发病。家访内容有:①新生儿出生情况;②生后生活状态;③预防接种情况;④喂养与护理指导;⑤体重监测;⑥体格检查,重点应注意有无产伤、黄疸、畸形、皮肤与脐部感染以及视、听觉检查。每次访视后,应认真填写访视卡,待小儿满月后转至有关保健系统。访视中发现严重问题应立即转医院诊治。

2. 儿童保健门诊 应按照各年龄期保健需要,定期到固定的社区儿保单位进行健康检查,通过这种连续的纵向观察可获得个体儿童的生长变化趋势和心理发育的信息,以早期发现问题、正确指导。定期检查的频度按儿童生长发育的速度决定,年龄小的儿童检查

间隔时间短,以便及时发现生长发育的变化、防止发生生长偏离;高危儿、体弱儿宜适当增加检查次数。定期检查内容为:①体格测量及评价,3岁后每年测视力、血压一次;②询问个人史及既往史,包括出生史、喂养史、生长发育史、预防接种、疾病情况、家庭环境与教育等;③全身各系统检查;④常见病的定期实验室检查,如缺铁性贫血、寄生虫病等,对临床可疑佝偻病、微量元素缺乏、发育迟缓等疾病应作相应的筛查实验。

(六)体格锻炼

1. 户外活动 一年四季均可进行,可增加儿童对冷空气的适应能力,提高机体免疫力,接受日光照射、防止佝偻病的发生。婴儿出生后应尽早户外活动,到人少、空气新鲜的地方,开始户外活动时间由每日1~2次,每次10~15分钟,逐渐延长到1~2小时;冬季户外活动时仅暴露面、手部,注意身体保暖。年长儿除恶劣气候外,应多在户外玩耍。

2. 皮肤锻炼

(1)婴儿皮肤按摩:按摩时可用少量婴儿皮肤霜使之润滑,每日早晚进行,每次15分钟以上,在婴儿面部、胸部、腹部、背部及四肢有规律的轻柔与捏握。可刺激皮肤,有益于循环、呼吸、消化、肢体肌肉的放松与活动。皮肤按摩不仅给婴儿以愉快的刺激,同时也是父母与婴儿之间最好的交流方式之一。

(2)温水浴:由于水的传热能力比空气强,可提高皮肤适应冷热变化的能力,故不仅可保持皮肤清洁,还可促进新陈代谢,增加食欲,有利于睡眠和生长发育,有益于抵抗疾病。冬季应注意室温、水温,作好温水浴前的准备工作,减少体表热能散发。新生儿脐带脱落后即可行温水浴,每日1~2次。

(3)擦浴:>7~8个月的婴儿可进行身体擦浴。擦浴时室温保持16~18℃,水温32~33℃,待婴儿适应后,水温可逐渐降至26℃。先用毛巾浸入温水,拧半干,然后在婴儿四肢做向心性擦浴,擦毕再用干毛巾擦至皮肤微红。

(4)淋浴:适用于>3岁儿童,效果比擦浴更好。每日一次,每次冲淋身体20~40秒钟,水温35~36℃,浴后用干毛巾擦磨至全身皮肤微红。待儿童适应后,可逐渐将水温降至26~28℃。

(5)游泳:有条件者可从小训练,但注意应有成人在旁照顾。

3. 体育运动 ①婴儿被动操:可促进婴儿大运动的发育、改善血循环,使精神活泼,适于2~6个月的婴儿,每日1~2次,由成人给婴儿做四肢伸屈运动,逐渐过渡到主动操。②婴儿主动操:6~12个月婴儿大运动开始发育,可训练婴儿爬、坐、仰卧起身、扶站、扶走、双手取物等动作。③幼儿体操:12~18个月幼儿学走尚不稳时,在成人的扶持下,帮助婴儿进行有节奏的活动;18个月~3岁幼儿可配合音乐,做模仿操。④儿童体操:如广播体操、健美操,以增进动作协调,有益于肌肉骨骼的发育。⑤游戏、田径与球类:年长儿可利用器械进行锻炼,如木马、滑梯,各种田径活动,球类、舞蹈、跳绳等。

(七)意外事故预防

1. 窒息与异物吸入 <3个月的婴儿应注意防止因被褥、母亲的乳头、吐出的奶液等造成的窒息;防止婴幼儿误食异物,如花生、瓜子、糖果等异物吸入气管。

白果仁(白果二酸)、河豚、鱼苦胆等;药物应放置儿童拿不到的地方;儿童内、外用药应分开放置,防止误服外用药造成的伤害。

3. 外伤 婴幼儿居室的窗户、楼梯、阳台、睡床等都应置有栏杆,防止坠床与从高处跌落;远离厨房、避免开水、油、汤等烫伤;妥善存放易燃品、易伤品;教育年长儿不可随意玩火柴、煤气等危险物品;室内电器、电源应有防止触电的安全装置。

4. 溺水与交通事故 教育儿童不可独自与小朋友去无安全措施的江河、池塘玩水;教育儿童遵守交通规则。

(黎海芪)

第二节 儿科病史和体格检查

正确的治疗取决于正确的诊断,正确的诊断则依赖详细的病史采集、全面的体格检查和必须的实验室资料的综合分析。随着基础医学的飞速发展,临床实验室也日益提供了更多、更精确的诊断手段,但病史资料的收集与体格检查迄今仍然是诊断疾病的非常重要的基础。由于小儿的年龄特点及处于不断生长发育的阶段,病史收集的重点和体格检查的方法、程序、内容等方面都与成人有所不同。

一、病史询问与记录

采集到完整而准确的病史的关键在于耐心听取和重点提问,要认真对待家长提供的每个症状,从中发现对病情诊断有用的线索。在询问病史时要态度亲切和蔼,语言通俗易懂,以取得家长与患儿的信任,切不可先入为主,使用暗示的语气来引导家长作出主观期望的回答。

询问内容

1. 一般项目 正确记录患儿姓名、性别、年龄(采用实际年龄,新生儿记录天数,婴儿记录月数,1岁以上记录几岁几个月)、种族、父母或抚养人姓名、职业、年龄、文化程度、家庭住址及电话或其他联系方式、代述病史者与患儿的关系及病史可靠程度。

2. 主诉 即来院就诊的主要原因,发病情况和时间。例如:“发热咳嗽3天”、“腹痛1天”。

3. 现病史 为病历的主要部分。详细描述此次患病的情况,主要症状、病情发展和诊治经过等,还应注意以下几点:①主要症状要仔细询问,并注意其特征,如咳嗽,应问及是持续性咳嗽抑或间断咳嗽,一日之中何时较重,咳嗽呈呛咳、或干咳、或咳后有鸡鸣样吼声,同时还应注意伴随的症状;②有鉴别意义的有关症状,也要询问并记录;③病后小儿的一般情况,如精神状态、食欲、大小便、睡眠等其他系统的症状也应问清;④做过哪些检查,结果如何;⑤接受过治疗的病人,要了解用药的名称、剂量、方法、时间及治疗效果等。

4. 个人史 包括出生史、喂养史、发育史,询问时根据不同年龄和不同疾病各有侧重。

(1)出生史:第几胎第几产,出生体重,母分娩时是否足月、早产或过期产,生产方式,小儿出生时有无窒息、产伤、Apgar评分情况等。对新生儿、小婴儿和疑有神经系统脑发

育不全、智力发育迟缓等患儿更应详细了解。

(2)喂养史:出生后母乳喂养还是人工喂养,人工喂养以何种乳品为主,如何配制,每日喂哺次数及量,何时断奶,何时添加辅食,品种及数量,食欲及大小便情况。年长儿应了解有无挑食、偏食及吃零食的习惯。对于婴幼儿和患有营养性或消化系统疾病的小儿常常通过喂养情况的了解而发现病因。

(3)生长发育史:常用的生长发育指标有:体重、身高增长情况,何时能抬头、会笑,何时会独坐、会走,会叫爸爸、妈妈,前囟门关闭,乳牙萌出的时间等。学龄儿童还应了解在校学习成绩和行为表现。

5. 既往史 包括以往疾病史、预防接种史。

(1)既往患病史:对儿科患儿一般不需对各系统疾病进行回顾,只需详细询问患过何种疾病、患病时间、治疗结果;尤其应注意了解传染病史,如过去曾患过麻疹者,此次虽有发热、皮疹等症状,综合分析时应多考虑其他发疹疾病;了解有无药物或食物过敏史,并应详细记录,避免再次发生。

(2)预防接种史:何时接受过何项预防接种,具体次数,有无反应;凡属常规接种的疫苗均应逐一询问。

6. 家族史 了解家庭中是否有遗传性、过敏性或急慢性传染病;如有传染病患者,还应了解与患儿接触密切与否。父母是否近亲结婚,母亲各次分娩情况、同胞的健康情况(死亡者应问清死亡原因及年龄)。家庭成员健康状况,家庭经济情况、居住环境等。

二、体格检查

为了获得准确无误的体格检查资料,检查者必须尽可能取得患儿的合作,在进行体格检查时首先应注意以下几点:

1. 在询问病史时注意与患儿建立良好的关系,例如对他微笑、用表扬语言鼓励、或用手抚摸他,也可用听诊器或其他玩具逗他玩耍以消除患儿的恐惧感、取得信任与合作;同时也可借此观察小儿的精神状态,对外界的反应及智力情况。

2. 检查时不要求患儿处于一定的体位,婴幼儿可坐或躺在家长的怀里检查,尽量让孩子与亲人在一起,以增加其安全感。

3. 检查顺序可根据患儿情况灵活掌握。由于婴幼儿注意力集中的时间短,一般趁小儿开始接受检查较安静时先检查心肺听诊、心率、呼吸次数和腹部触诊等易受哭闹影响的部位;皮肤、四肢躯干骨骼、全身浅表淋巴结等容易观察的随时查;口腔、咽部等小儿不易接受的部位应放在最后检查。如果哪一部位疼痛,该处检查也应放在后面。

4. 检查时态度和蔼,动作轻柔,冬天双手及听诊器胸件要温暖;检查过程中既要全面仔细,也要注意保暖,不要过多的暴露身体部位以免着凉;对年长儿要照顾他(她)们的害羞心理和自尊心。

5. 对急症或危重抢救病例,先重点检查生命体征或与疾病有关的部位,全面的体检可在病情稳定之后进行,或边抢救边检查。

6. 小儿免疫功能差,为防止交叉感染,应使用一次性压舌板;检查者的工作衣、听诊器等要经常消毒,检查小儿前要清洗双手。

(一)检查方法

1. 一般状况 与小儿见面后,即应开始观察,例如在问病史的过程中,趁小儿不注意时观察小儿的发育营养情况、神志、表情、对周围事物的反应、皮肤颜色、体位或行走姿势、语言能力等。在自然状态下所得资料较为真实,可供正确判断小儿的神志状况,发育营养和病情轻重。

2. 一般测量 包括:体温、呼吸、脉搏、血压;身高、体重、头围、胸围等。

(1)体温:可根据小儿的年龄和病情酌情选用测温方法:①口腔测温法,准确而方便,测试3分钟,37.5℃以下为正常,适用于神志清楚能配合的>6岁小儿;②肛门内测温法,测温时间短而且准确,小儿取侧卧位,下肢屈曲,将已涂润滑油的肛表水银头轻轻插入肛门内3~4cm,测温2分钟,36.5~37.5℃为正常,1岁以内小儿、不合作的儿童或昏迷、休克患儿可使用肛表;③腋下测温法,腋下测温较口腔测温及肛门测温安全、方便,但测试时间较长,将消毒的体温表水银头放在小儿腋窝中,使上臂压紧腋窝,测试4~5分钟,36~37℃为正常;④耳内测温法,正确、快速、不会造成交叉感染,但仪器价格较高。

(2)呼吸、脉搏:应在小儿安静时进行。小儿呼吸频率可通过听诊或观察腹部起伏获得,也可用少量棉花纤维置于小儿鼻孔边缘,观察棉花纤维摆动次数。同时还要注意呼吸节律及深浅。检查脉搏时应当选择较浅的动脉如桡动脉,婴幼儿最好检查股动脉或通过心脏听诊检测;应注意脉搏的速率、节律、强弱及紧张度。各年龄小儿呼吸脉搏正常值见表3-2。

表 3-2 各年龄小儿呼吸、脉搏次数(每分钟)

年 龄	呼 吸	脉 搏	呼吸:脉搏
新生儿	40~45	120~140	1:3
<1岁	30~40	110~130	1:3~4
2~3岁	25~30	100~120	1:3~4
4~7岁	20~25	80~100	1:4
8~14岁	18~20	70~90	1:4

(3)血压:测量血压时应根据不同年龄选择不同宽度的袖带,袖带宽度应为上臂长度的2/3,过宽者测得血压值较实际为低,过窄者则较实际为高。新生儿和小婴儿可用多普勒超声监听仪测定收缩压,或用简易的潮红法测量。小儿年龄愈小血压愈低,不同年龄小儿血压正常值可用公式推算:收缩压(mmHg, $\div 7.5 = \text{kPa}$) = $80 + (\text{年龄} \times 2)$;舒张压 = 收缩压的2/3。

3. 皮肤和皮下组织 检查时应在明亮的自然光线下观察。要在注意保暖情况下仔细检查身体各部位,观察皮肤颜色,有无苍白、黄染、紫绀、潮红、皮疹、瘀点(斑)、脱屑、色素沉着,毛发有无异常,触摸皮肤弹性、皮下组织及脂肪厚度,有无水肿等。

4. 淋巴结 检查浅表淋巴结大小、数目、活动度、质地、有无粘连压痛等,尤其注意颈部、耳后、枕部、腋窝、腹股沟等处,正常时这些部位可扪及单个质软的淋巴结,黄豆大小,活动度好,无压痛。

5. 头部

(1) 头颅: 观察大小、形状、必要时测量头围; 前囟大小及紧张度, 有无凹陷或隆起; 小婴儿注意有无枕秃和颅骨软化、血肿或颅骨缺损。

(2) 面部: 有无特殊面容、眼距大小、鼻梁高低, 双耳位置和形状等。

(3) 眼、耳、鼻: 有无眼睑浮肿、下垂、眼球突出、斜视、结膜充血、眼分泌物、角膜混浊、瞳孔大小、形状、对光反应。检查双外耳道有无分泌物、局部红肿及外耳牵拉痛; 若怀疑有中耳炎时应用耳镜检查鼓膜情况。观察鼻形、注意有无鼻翼扇动、鼻腔分泌物及通气情况。

(4) 口腔: 口唇色泽有无苍白、紫绀、干燥、口角糜烂、疱疹。口腔内颊粘膜、牙龈、硬腭有无充血、溃疡、粘膜斑、鹅口疮、腮腺开口处有无红肿及分泌物。牙齿数目及龋齿数。舌质、舌苔颜色。咽部检查放在体检最后进行, 医生一手固定小儿头部使其面对光源, 一手持压舌板, 在小儿张口时进入口腔, 压住舌后根部, 利用小儿反射性将口张大暴露咽部的短暂时间, 迅速观察双扁桃体是否肿大, 有无充血、分泌物、脓点、伪膜及咽部有无溃疡、充血、滤泡增生、咽后壁脓肿等情况。

6. 颈部: 有无斜颈、短颈或颈蹼等畸形, 颈椎活动情况; 甲状腺有无肿大, 气管位置; 颈静脉充盈及搏动情况, 有无颈肌张力增高或弛缓等。

7. 胸部

(1) 胸廓: 注意有无鸡胸、漏斗胸、肋骨串珠, 肋膈沟、肋缘外翻等佝偻病的体征; 胸廓两侧是否对称、心前区有无隆起、有无桶状胸、肋间隙饱满、凹陷、增宽或变窄等。

(2) 肺: 望诊应注意呼吸频率和节律有无异常, 有无呼吸困难和呼吸深浅改变; 吸气性呼吸困难可出现“三凹征”, 即胸骨上窝、肋间隙和剑突下在吸气时向内凹陷; 呼气性呼吸困难可出现呼气延长。触诊在婴幼儿可利用啼哭或说话时进行。因小儿胸壁薄, 叩诊反响比成人清, 叩诊时用力要轻或可用直接叩诊法, 用两个手指直接叩击胸壁。听诊时正常小儿呼吸音较成人响, 呈支气管肺泡呼吸音, 应注意听腋下、肩胛间区及肩胛下区有无异常, 因肺炎时这些部位较易听到湿性啰音。听诊时尽量保持小儿安静, 或利用小儿啼哭后的深吸气时容易闻及细湿啰音。

(3) 心: 望诊时观察心前区是否隆起, 心尖搏动强弱和搏动范围, 正常小儿搏动范围在 $2 \sim 3\text{cm}^2$ 之内, 肥胖婴儿不易看到心尖搏动。触诊主要检查心尖搏动的位置及有无震颤, 并应注意出现的部位和性质(收缩期、舒张期或连续性)。通过叩心界可估计心脏大小、形状及其在胸腔的位置, 心界叩诊时用力要轻才易分辨清浊音界线, 3岁以内婴幼儿一般只叩心脏左右界; 叩左界时从心尖搏动点左侧起向右叩, 听到浊音改变即为左界, 记录为第几肋间左乳线外或内几厘米; 叩右界时先叩出肺肝浊音界, 然后在其上一肋间自右向左叩, 有浊音改变时即为右界, 以右胸骨线(胸骨右缘)外几厘米记录。各年龄小儿心界参考表 3-3。小儿心脏听诊应在安静环境下进行, 听诊器的胸件要小。小婴儿第一心音与第二心音响度几乎相等; 随年龄的增长, 心尖部第一音较第二音响, 而心底部第二音超过第一音。小儿时期肺动脉瓣区第二音比主动脉瓣区第二音响($P_2 > A_2$), 有时可出现吸气性第二心音分裂。学龄前期及学龄儿童常于肺动脉瓣区或心尖部听到生理性收缩期杂音或窦性心律不齐。

表 3-3 各年龄小儿心界

年龄	左 界	右 界
<1岁	左乳线外 1~2cm	沿右胸骨旁线
2~5岁	左乳线外 1cm	右胸骨旁线与右胸骨线之间
5~12岁	左乳线上或乳线内 0.5~1cm	接近右胸骨线
>12岁	左乳线内 0.5~1.0cm	右胸骨线

* 胸骨旁线为胸骨线与乳线之间的中点线

8. 腹部 望诊在新生儿或消瘦小儿常可见到肠型或蠕动波,新生儿应注意脐部有无分泌物、出血、炎症,脐疝大小。触诊应尽量争取小儿的合作,可让其躺在母亲怀里或在哺乳时进行,检查者的手应温暖、动作轻柔,如小儿哭闹不止,可利用其吸气时作快速叩诊。检查有无压痛主要观察小儿表情反应,不能完全依靠小儿回答。正常婴幼儿肝脏可在肋缘下 1~2cm 处扪及,柔软无压痛;6~7岁后不应再触及。婴儿期偶可触及脾脏边缘。叩诊可采用直接叩诊或间接叩诊法,其检查内容与成人相同。听诊在小儿可闻肠鸣音亢进,如有腹部血管杂音时应注意其部位。

9. 脊柱和四肢 注意有无畸形,躯干与四肢比例失调和佝偻病体征,如“O”形或“X”形腿、手镯、脚镯样变、脊柱侧弯等;观察手、足指(趾)有无杵状指、多指(趾)畸形等。

10. 会阴肛门和外生殖器 观察有无畸形(如先天性无肛、尿道下裂、两性畸形)、肛裂;女孩有无阴道分泌物、畸形;男孩有无隐睾、包皮过长、过紧、鞘膜积液和腹股沟疝等。

11. 神经系统 根据病种、病情、年龄选择必要的检查。

(1)一般检查:观察小儿的神志、精神状态、面部表情、反应灵敏度、动作语言能力、有无异常行为等。

(2)神经反射:新生儿期特有的反射,如吸吮反射、拥抱反射、握持反射是否存在;有些神经反射有其年龄特点,如新生儿和小婴儿期提睾反射、腹壁反射较弱或不能引出,但跟腱反射亢进,并可出现踝阵挛;<2岁小儿 Babinski 征可呈阳性,但一侧阳性、一侧阴性则有临床意义。

(3)脑膜刺激征:如颈部有无抵抗、Kernig 征和 Brudzinski 征是否阳性,检查方法同成人,由于小儿不配合,要反复检查才能正确判定。正常小婴儿由于在胎内时屈肌占优势,故出生后头几个月 Kernig 征和 Brudzinski 征也可呈阳性,因此,在解释检查结果意义时一定要根据病情、结合年龄特点全面考虑。

(二)体检记录方法 体格检查项目虽然在检查时无一定顺序,但结果记录应按上述顺序书写;不仅阳性体征均应记录,重要的阴性结果也要记录。

(潘凯丽)

第三节 儿科疾病治疗原则

小儿阶段是一个生长发育的连续过程,不同年龄阶段的小儿在生理、病理和心理特点上各异,在发病原因、疾病过程和转归等各方面与成年人更有诸多不同之处,因此在治疗和处理上须充分考虑年龄因素。小儿的表达能力较差,增加了儿科医护人员在治疗过程

中观察和判断的难度。由于小儿起病急,变化快,容易并发其他一个甚至多个系统或器官病变,故治疗措施既要适时、全面,又要仔细、突出重点;且在疾病的治疗过程中较成年人更需要爱心和耐心,更需要精湛的医术,任何一个不恰当的处理方法或方式,都可能对小儿生理和心理等方面产生较长久的不良影响。儿科临床工作者,必须熟练掌握护理、饮食、用药和心理等各方面的治疗技术,使患儿身心顺利康复。

一、儿科护理原则

儿科护理是疾病治疗过程中极为重要的一个环节,许多治疗操作均通过护理工作来实施。良好的护理在促进患儿康复中起着很大的作用,儿科医师应关心和熟悉护理工作,医护密切协作,以提高治疗效果。

1. 细致的临床观察 临床如观察到患儿的不典型的或细微的表现,都应考虑其可能存在的病理基础。如婴儿哭闹可以是正常的生理要求,也可能是疾病的表现,细致的观察是鉴别两者的基础。

2. 合理的病室安排 病室要整齐、清洁、安静、舒适,空气新鲜,室温应在 18℃ 左右。为提高治疗和护理的质量,可按年龄、病种、病情轻重和护理要求合理安排病房及病区:①按年龄分组,如年长儿组、小婴儿组、新生儿和早产儿组等;②按病种分病区,同类患儿集中管理,传染病按病种隔离;③按病情分病房,重危者收住抢救监护病室,恢复期患儿可集中一室。

3. 规律的病房生活 保证充足的睡眠和休息,定时进餐,尽可能集中时间进行治疗和诊断操作。

4. 预防医源性疾病等 ①防止交叉感染:医护人员在接触患儿之前、后均应洗手,病室要定时清扫、消毒;②防止医源性感染:正确、规范地应用导尿等各种治疗方法,定时检查消毒设备,防止感染的发生;③防止意外的发生:医护人员检查、处理完毕后要及时拉好床栏,所用物品如体温表、药杯等用毕即拿走,以免小儿玩耍误伤,喂药喂奶要将婴儿抱起,避免呛咳、呕吐引起窒息。

二、饮食治疗原则

根据病情选择适当的饮食有助于治疗和康复;不当的饮食可使病情加重,甚至危及生命。疾病期间的膳食可分为:

1. 乳品 ①稀释乳:供新生儿早产儿食用;②脱脂奶:半脱脂或全脱脂奶,脂肪含量低,只供腹泻消化功能差者短期食用;③酸奶:牛乳加酸或经乳酸杆菌发酵成酸奶,其蛋白凝块小、易消化,供腹泻及消化力弱的患儿食用;④蛋白奶:牛奶中加入脂肪、蛋白质或糖以提高热量,适用于营养不良、食量小的患儿;⑤豆奶:适用于乳糖吸收不良患儿。

2. 一般膳食 ①普通饮食:采用易消化、营养丰富、热能充足的食物;②软食:将食物烹调得细、软、烂,介于普通饮食和半流质饮食之间,如稠粥、烂饭、面条、馒头、肉末、鱼羹等,使之易于消化,供消化功能尚未完全恢复或咀嚼能力弱的患儿;③半流质饮食:呈半流体状或羹状,介于软食和流质饮食之间,由牛乳、豆浆、稀粥、烂面、蒸蛋羹等组成,可补加少量饼干、面包,适用于消化功能尚弱,不能咀嚼吞咽大块固体食物的患儿;④流质饮食:

全部为液体,如牛乳、豆浆、米汤、蛋花汤、冲藕粉、果汁、牛肉汤等,不需咀嚼就能吞咽,且易于消化吸收,适用于高热、消化系统疾病、急性感染、胃肠道手术后病儿,亦用于鼻饲。流质饮食供热能与营养素均低,只能短期应用。

3. 特殊膳食 ①少渣饮食:纤维素含量少,对胃肠刺激性小,易消化,适用于胃肠感染、肠炎病儿;②无盐及少盐饮食:每日食物中含钠量在3g以下,烹调膳食不另加食盐,但少盐饮食则每天额外供给1g氯化钠,供心力衰竭和肝肾疾病导致的水肿患儿食用;③贫血饮食:每日增加含铁食物,如鸡蛋一个,肝100~200g,绿叶蔬菜100~200g和含维生素食物如水果等;④高蛋白膳食:在一日三餐中添加富含蛋白质的食物,如鸡蛋、鸡、鱼、肉、肝或豆制品等,适用于营养不良、消耗性疾病患儿;⑤低脂肪饮食:膳食中不用或禁用油脂、肥肉等,适用于肝病患儿;⑥低蛋白饮食:膳食中减少蛋白质含量,以碳水化合物如马铃薯、甜薯、水果等补充热量,用于尿毒症、肝昏迷和急性肾炎的少尿期患儿;⑦低热能饮食:一日三餐的普通饮食中减少脂肪和碳水化合物的含量,又要保证蛋白质和维生素的需要量,可选用鱼、蛋、豆类、蔬菜和瘦肉等,供单纯性肥胖症的小儿;⑧代谢病专用饮食:如不含乳糖食物用于半乳糖血症病儿,低苯丙氨酸奶用于苯丙酮尿症小儿,糖尿病饮食等。

4. 检查前饮食 因各种化验检查的需要提出的饮食要求,如:①潜血膳食:连续3天食用不含肉类、动物肝脏、血和绿叶蔬菜等,用于消化道出血的检查;②胆囊造影膳食:用高蛋白、高脂肪膳食如油煎荷包蛋等,使胆囊排空,以检查胆囊和胆管功能;③干膳食:食用米饭、馒头、鱼、肉等含水分少的食物,以利于尿液浓缩功能试验和爱迪计数等检查。

三、药物治疗原则

药物是治疗疾病的一个重要手段,而其副反应、过敏反应和毒性作用则常会对机体产生不良影响。生长发育中的小儿对药物的毒副作用较之成年人更为敏感。小儿疾病大多危重而多变,选择药物须慎重、确切,更要求剂量恰当,因此必须了解小儿药物治疗的特殊性,掌握药物性能、作用机制、毒副作用、适应证和禁忌证,以及精确的剂量计算和适当的用药方法。

(一)小儿药物治疗的特点 由于药物在体内的分布受体液的pH值、细胞膜的通透性、药物与蛋白质的结合程度、药物在肝脏内的代谢和肾脏排泄等因素的影响,药物治疗在小儿有下述特点。

1. 药物在组织内的分布因年龄而异 如巴比妥类、吗啡、四环素在幼儿脑浓度明显高于年长儿。

2. 小儿对药物的反应因年龄而异 吗啡对新生儿呼吸中枢的抑制作用明显高于年长儿,麻黄素使血压升高的作用在未成熟儿却低得多。

3. 肝脏的解毒功能不足 特别是新生儿和早产儿,肝脏酶系统发育不成熟,使药物的半衰期延长,增加了药物的血浓度和毒性作用。

4. 肾脏的排泄功能不足 新生儿、特别是未成熟儿的肾功能不成熟,药物及其分解产物在体内滞留的时间延长,增加了药物的毒副作用。

5. 先天遗传因素 要考虑家族中有遗传病史的患儿对药物的先天性异常反应;对家族中有药物过敏史者要慎用某些药物。

(二)药物选择 选择用药的主要依据是小儿年龄、病种和病情,同时要考虑小儿对药物的特殊反应和药物的远期影响。

1. 抗生素 小儿容易患感染性疾病,故常用抗生素等抗感染药物。儿科工作者既要掌握抗生素的药理作用和适应证,更要重视其有害的一面。对个体而言,抗生素容易引起肠道菌群失衡,使体内微生态紊乱,引起真菌或耐药菌感染;对群体和社会来讲,广泛、长时期地滥用广谱抗生素,会对整个微生态环境、进而对人们的健康产生极为有害的影响。此外,临床应用某些抗生素时须注意其毒副作用,如肾毒性、对造血功能的抑制作用等。

2. 肾上腺皮质激素 短疗程常用于过敏性疾病、重症感染性疾病等;长疗程则用于治疗肾病综合征、血液病、自身免疫性疾病等。在使用中必须重视肾上腺皮质激素的副作用:①短期大量用药可掩盖病情,故诊断未明确时不用;②较长期使用可抑制骨骼生长,影响水、盐、蛋白质、脂肪代谢,引起血压增高和库欣综合征;③长期使用可导致肾上腺萎缩;④可降低免疫力使病灶扩散。⑤水痘患儿禁用激素,以防疾病扩散加重病情。

3. 退热药 一般使用对乙酰氨基酚,剂量不宜过大,可反复使用。急需降温时可用安乃近肌注或肠溶栓剂。

4. 镇静止惊药 在患儿高热、烦躁不安、剧咳不止等情况下可考虑给予镇静药。发生惊厥时可用苯巴比妥、水合氯醛、地西泮等镇静止惊药。

5. 镇咳止喘药 婴幼儿一般不用镇咳药,多用祛痰药口服或雾化吸入,使分泌物稀释、易于咳出。哮喘患儿常用氨茶碱等止喘药,但新生儿、小婴儿慎用。

6. 止泻药与泻药 对腹泻患儿不主张用止泻药,除用口服补液疗法防治脱水和电解质紊乱外,可辅以含双歧杆菌或乳酸杆菌的制剂调节肠道的微生态环境。小儿便秘一般不用泻药,多采用饮食调整和通便法。

7. 乳母用药 阿托品、苯巴比妥、水杨酸盐等药物可经母乳影响婴儿,须慎用。

8. 新生儿、早产儿用药 幼小婴儿的肝、肾等代谢功能均不够成熟,不少药物易引起毒副反应,如磺胺药、维生素 K_3 可引起高胆红素血症,氯霉素引起“灰婴综合征”等,故应慎重。

(三)给药方法 根据年龄、疾病及病情选择给药途径、药物剂型和用药次数,以保证药效和尽量减少对病儿的不良影响。

1. 口服法 是最常用的给药方法。幼儿用糖浆、水剂、冲剂等较合适,也可将药片捣碎后加糖水吞服,年长儿可用片剂或药丸。小婴儿喂药时最好将小儿抱起或头略抬高,以免呛咳将药吐出。病情需要时可采用鼻饲给药。

2. 注射法 注射法比口服法奏效快,但对小儿刺激大,肌肉注射次数过多还可造成臀肌挛缩、影响下肢功能,故非病情必需不宜采用。肌肉注射部位多选择臀大肌外上方;静脉推注多在抢救时应用;静脉滴注应根据年龄大小、病情严重程度控制滴速。

3. 外用药 以软膏为多,也可用水剂、混悬剂、粉剂等。要注意小儿用手抓摸药物,误入眼、口引起意外。

4. 其他方法 雾化吸入常用;灌肠法小儿采用不多,可用缓释栓剂;含剂、漱剂很少采用。

(四)药物剂量计算 小儿用药剂量较成人更须准确。可按以下方法计算:

1. 按体重计算 是最常用、最基本的计算方法,可算出每日或每次需用量:每日(次)剂量 = 病儿体重(kg) × 每日(次)每公斤体重所需药量。须连续应用数日的药,如抗生素、维生素等,都按每日剂量计算,再分 2~3 次服用;而临时对症用药如退热、催眠药等,常按每次剂量计算。病儿体重应以实际测得值为准。年长儿按体重计算如已超过成人量则以成人量为上限。

2. 按体表面积计算 此法较按年龄、体重计算更为准确,因其与基础代谢、肾小球滤过率等生理活动的关系更为密切。小儿体表面积计算公式为: < 30kg 小儿体表面积(m²) = 体重(kg) × 0.035 + 0.1; > 30kg 小儿体表面积(m²) = (体重 kg - 30) × 0.02 + 1.05。

3. 按年龄计算 剂量幅度大、不需十分精确的药物,如营养类药物等可按年龄计算,比较简单易行。

4. 从成人剂量折算 小儿剂量 = 成人剂量 × 小儿体重(kg)/50,此法仅用于未提供小儿剂量的药物,所得剂量一般都偏小,故不常用。

采用上述任何方法计算的剂量,还必须与病儿具体情况相结合,才能得出比较确切的药物用量,如:新生儿或小婴儿肾功能较差,一般药物剂量宜偏小;但对新生儿耐受较强的药物如苯巴比妥,则可适当增大用量;重症用药剂量宜比轻症大;须通过血脑屏障发挥作用的药物,如治疗化脓性脑膜炎的磺胺类药或青霉素剂量也应增大。用药目的不同,剂量也不同,如阿托品用于抢救中毒性休克时的剂量要比常规量大几倍到几 10 倍。

四、心理治疗原则

儿童心理治疗,通常是指根据传统的和现代的心理分析与治疗理论而建立的系统地治疗儿童精神问题的方法,可分为个体心理治疗、群体治疗和家庭治疗等;其对象为儿童心理、情绪和行为问题,精神性疾病和心身性疾病等。

随着医学模式的转变,对小儿的心理治疗或心理干预不再仅仅是儿童心理学家和儿童精神病学家的工作;心理因素在儿科疾病的治疗、康复中的重要性和普遍性,要求儿科工作者重视各种疾病的心理因素,学习儿童心理学的基本原理,掌握临床心理治疗和心理护理的基本方法。

儿童的心理、情绪障碍,如焦虑、退缩、抑郁和恐怖等,常常发生在一些亚急性、慢性非感染性疾病的病程中,特别是在神经系统、内分泌系统、消化系统、循环和泌尿系统等疾病在门诊治疗、住院治疗的过程中;心理和情绪障碍既是上述疾病的后果,又可以是使病情加重、或是使治疗效果不佳的原因之一。心身性疾病产生的一些突出症状,如慢性头痛、腹痛、腹泻等常与器质性病变相交织,使业已存在的疾患变得更加顽固和复杂。

对上述问题常用的心理治疗包括支持疗法、行为疗法、疏泄法等,对初次治疗者要细心了解、观察,不强求儿童改变其行为以适合治疗者的意愿,要尊重儿童有自我改善的潜在能力,以暗示和循循善诱帮助儿童疏泄其内心郁积的压抑,激发其情绪释放,减轻其心理和精神障碍的程度,促进其原发病的康复。

患病使小儿产生心理负担,又进入陌生的医院环境,使患儿焦虑、紧张甚至恐怖,出现

哭闹或沉默寡言、闷闷不乐,有的患儿拒食、拒绝治疗、或整夜不眠。因此需要安静、舒适和整洁的环境,需要亲切的语言、轻柔的动作、和蔼的面孔和周到的服务。护理人员应通过细致的观察使心理护理个体化,获得患儿的信任和配合,促进疾病的痊愈和身心的康

(徐立新)

第四节 小儿体液平衡的特点和液体疗法

一、小儿体液平衡的特点

体液是人的重要组成部分,保持其生理平衡是维持生命的重要条件。体液中水、电解质、酸碱度、渗透压等的动态平衡依赖于神经、内分泌、肺,特别是肾脏等系统的正常调节功能,由于小儿的生理特点,这些系统的功能极易受疾病和外界环境的影响而失调,因此水、电解质和酸碱平衡紊乱在儿科临床中极为常见。

(一)体液的总量和分布 体液分布于3个区域,即:血浆、间质和细胞内;前两者合称为细胞外液。年龄愈小,体液总量相对愈多,主要是间质液的比例较高,血浆和细胞内液量的比例则与成人相近(表3-4)。

表3-4 不同年龄的体液分布(占体重的%)

年 龄	总 量	细胞外液		细胞内液
		血浆	间质液	
足月新生儿	78	6	37	35
1岁	70	5	25	40
2~14岁	65	5	20	40
成人	55~60	5	10~15	40~45

(二)体液的电解质组成 细胞外液的电解质以 Na^+ 、 Cl^- 、 HCO_3^- 等离子为主,其中 Na^+ 量占该区阳离子总量90%以上,对维持细胞外液的渗透压起主导作用。细胞内液以 K^+ 、 Mg^{2+} 、 HPO_4^{2-} 和蛋白质等离子为主, K^+ 大部分处于离解状态,维持着细胞内液的渗透压。除新生儿在生后数日内血钾、氯、磷和乳酸偏高以及血钠、钙和碳酸氢盐偏低外,小儿体液电解质的组成与成人无显著差异。

(三)水代谢的特点

1. 水的需要量大,交换率快 正常人体内水的出入量与体液保持动态平衡。水的需要量与新陈代谢、摄入热量、食物性质、经肾排出溶质量、不显性失水和活动量成正比。小儿生长发育快,细胞组织增长时需积蓄水分;机体新陈代谢旺盛,摄入热量、蛋白质和经肾排出的溶质量均较高;体表面积大、呼吸频率快,不显性失水多(约为成人2倍);加之活动量大,故按体重计算,年龄愈小,每日需水量愈多。不同年龄小儿每日所需水量见表3-5;早期新生儿每日所需液量参见新生儿章节。

表 3-5 小儿每日水的需要量

年 龄	ml/kg
<1岁	120~160
1~3岁	100~140
4~9岁	70~110
10~14岁	50~90

由皮肤和肺蒸发的水分为“不显性失水”，是调节人体体温的一项重要措施。每天人体产生热量的 1/4 左右是通过皮肤和肺蒸发水分而丧失的，不显性失水量一般比较恒定，但易受外界多种因素影响。小婴儿尤其是新生儿要特别重视不显性失水量，新生儿成熟度愈低，呼吸频率愈快，体温及环境温度愈高，活动量愈大，不显性失水需要量就愈多。其量不受体内水分多少的影响，即使长期不进水，也要用身体组织氧化产生的和组织中含有的水分来抵偿，故在供给水分时应把它放在首要地位。不同年龄的不显性失水量见表 3-6。

表 3-6 不同年龄小儿的不显性失水量

年 龄	每小时 ml/kg 体重
早产儿	2.0~2.5
足月新生儿	1.0~1.6
婴儿	0.8~1.0
幼儿	0.6~0.7
儿童	0.5~0.6

机体主要通过肾(尿)途径排出水分；其次为皮肤和肺的不显性失水，消化道(粪)排水；另有极少量的水贮存体内供新生组织增长。小儿排泄水的速度较成人快，年龄愈小，出入量相对愈多，婴儿每日水的交换量为细胞外液量的 1/2，而成人仅为 1/7，故婴儿体内水的交换率比成人快 3~4 倍，加上婴儿对缺水的耐受力差，在病理情况下如果进水不足，同时有水分继续丢失时，将比成人更易脱水。

2. 体液调节功能不成熟 正常情况下水分排出的多少主要靠肾脏的浓缩和稀释功能调节，肾功能正常时，水分摄入多，尿量就多，水分入量少或有额外的体液丢失(如大量出汗、呕吐、腹泻)而液体补充不足时，机体即通过调节肾功能，提高尿比重减少尿量的方式来排泄体内的代谢废物，以减少水的丢失。小儿年龄愈小，肾脏的浓缩和稀释功能愈不成熟，新生儿和幼婴由于肾小管重吸收功能发育尚不够完善，故其最大的浓缩能力只能使尿液渗透压浓缩到约 700mmol/L(比重 1.020)，在排出 1mmol 溶质时需带出 1.0~2.0ml 水，而成人的浓缩能力可使渗透压达到 1400mmol/L(比重 1.035)，只需 0.7ml 水即可排出 1mmol 溶质，因此小儿在排泄同量溶质时所需水量较成人为多，尿量相对较多。当入水量不足或失水量增加时，易于超过肾脏浓缩能力的限度，发生代谢产物潴留和高渗性脱

水。另一方面,正常成人可使尿液稀释到 50 ~ 100mmol/L(比重 1.003),小儿出生一周后肾脏稀释能力虽可达成人水平,但由于肾小球滤过率低,水的排泄速度较慢,若摄入量过多又易致水肿和低钠血症。年龄愈小,肾脏排钠、排酸、产氨能力也愈差,因而也容易发生高钠血症和酸中毒。

二、水、电解质和酸碱平衡紊乱

(一)脱水 是指水分摄入不足或丢失过多所引起的体液总量尤其是细胞外液量的减少,脱水时除丧失水分外,尚有钠、钾和其他电解质的丢失。

1. 脱水程度 指患病后累积的体液丢失量,即患病前与来诊时体重的差值。一般根据前囟、眼窝、皮肤弹性、循环情况和尿量等临床表现综合分析判断。体液渗透压异常可影响脱水征,等渗性脱水的表现如下。

(1)轻度脱水:失水量为体重的 5%(50ml/kg)。精神稍差,略有烦躁不安。皮肤稍干燥,弹性尚可。眼窝和前囟稍凹陷,哭时有泪,口唇粘膜略干,尿量稍减少。

(2)中度脱水:失水量为体重的 5% ~ 10%(50 ~ 100ml/kg)。精神萎靡或烦躁不安,皮肤苍白、干燥、弹性较差,眼窝和前囟明显凹陷,哭时泪少,口唇粘膜干燥,四肢稍凉,尿量明显减少。

(3)重度脱水:失水量为体重的 10%以上(100 ~ 120ml/kg)。呈重病容,精神极度萎靡,表情淡漠,昏睡甚至昏迷。皮肤发灰或有花纹、干燥、弹性极差。眼窝和前囟深凹陷,眼闭不合,两眼凝视,哭时无泪,口唇粘膜极干燥。因血容量明显减少可出现休克症状如心音低钝、脉细速、血压下降、四肢厥冷、尿极少或无尿等。

2. 脱水性质 指现存体液渗透压的改变。不同病因引起的脱水,其水和电解质(主要是钠)的丢失比例亦不同,因而导致体液渗透压发生不同的改变,据此可将脱水分为等渗、低渗和高渗 3 种类型。等渗性脱水最为常见,次为低渗性脱水,高渗性脱水少见。钠是决定细胞外液渗透压的主要成分,所以常用血钠来判定细胞外液的渗透压。

(1)等渗性脱水:水和电解质成比例地丢失,血浆渗透压在正常范围内,血清钠浓度为 130 ~ 150mmol/L。损失的体液主要为循环血容量和间质液,细胞内液量无明显改变,临床表现同上述脱水症状。多发生在呕吐、腹泻、胃肠引流、肠痿及短时期饥饿所致的脱水。

(2)低渗性脱水:电解质的丢失量比水分多,血浆渗透压较正常低,血清钠 < 130mmol/L。细胞外液呈低渗状态,水分渗入细胞内造成细胞外液容量减少,同时出现细胞内水肿(包括神经细胞水肿)。其脱水症状比其他两种类型严重,容易发生休克,并可出现头痛、嗜睡、抽痉、昏迷等神经系统症状。多见于:营养不良伴慢性腹泻;腹泻时补充大量非电解质溶液;慢性肾脏疾病和充血性心力衰竭患儿长期禁盐并反复应用利尿剂;大面积烧伤损失血浆过多者。

(3)高渗性脱水:电解质丢失量比水分少,血浆渗透压较正常高,血清钠 > 150mmol/L。细胞外液呈高渗状态后,水从细胞内向细胞外转移,使细胞内脱水,而细胞外液容量却得到部分补偿。故在失水量相等的情况下,其脱水征比其他两种类型轻,循环障碍症状也不明显,但在严重脱水时亦可发生休克。由于细胞外液渗透压增高和细胞内脱水,患儿呈现粘膜和皮肤干燥、烦渴、高热、烦躁不安、肌张力增高甚至惊厥;严重者出现神经细胞

脱水、皱缩,脑脊液压力降低,脑血管破裂出血,亦可发生脑血栓。多见于:病程较短的呕吐、腹泻伴高热者;不显性失水增多而给水不足(如昏迷、发热、呼吸增快、光疗);口服或静脉注入过多的等渗或高渗液;垂体性或肾性尿崩症;使用大量脱水剂如尿素、甘露醇、高渗葡萄糖溶液的患者。

(二)低钾血症 正常血清钾浓度为 $3.5 \sim 5.5\text{mmol/L}$,当血清钾低于 3.5mmol/L 时为低钾血症。

【病因】 ①钾入量不足:长期不能进食或进食量少,静脉补液内不加或少加钾盐。②经消化道失钾过多:如呕吐、腹泻、胃肠引流或肠瘘。③经肾排钾过多:如酸中毒、酮中毒或创伤所致的组织破坏,钾从细胞内释出随即由肾脏排出,应用排钾利尿剂(呋塞米、甘露醇),原发性肾脏失钾性疾病(肾小管酸中毒、先天性肾上腺皮质增生症、醛固酮增多症)。④钾在体内分布异常:钾过多移向细胞内,如家族性周期性麻痹、碱中毒、胰岛素治疗等。

【临床表现】 低钾血症的临床症状不仅取决于血钾的浓度,更重要是低血钾发生的速度,起病缓慢者,体内缺钾虽达到严重程度,但临床症状不一定很重。一般血清钾低于 3mmol/L 时,即可出现下列症状:①神经肌肉症状:神经肌肉兴奋性降低,骨骼肌无力,出现活动障碍,腱反射迟钝或消失,严重者发生弛缓性瘫痪,若呼吸肌受累则呼吸变浅甚至呼吸肌麻痹,平滑肌受累者则出现腹胀、肠鸣音减弱,重症可致肠麻痹;②心血管症状:由于心肌兴奋性增高,常伴心律失常,严重者发生心室扑动或颤动、心跳骤停,偶可发生房室传导阻滞,心肌受损时出现第一心音低钝、心脏扩大、心动过速、心衰等,心电图显示 ST 段降低, T 波压低、平坦、双相、倒置,出现 U 波, P-R 间期和 Q-T 间期延长;③肾脏损害:长期低钾可致肾小管上皮细胞空泡变性,对抗利尿激素(ADH)的反应低下,浓缩功能降低出现多尿、夜尿、口渴、多饮,肾小管泌 H^+ 和回吸收 HCO_3^- 增加,氯的回吸收减少,发生低钾、低氯性碱中毒伴有反常性酸性尿。

【治疗】 ①积极治疗原发病。②轻度低钾血症可多进含钾丰富的食物,每日口服氯化钾 $3 \sim 4\text{mmol/kg}$ ($220 \sim 300\text{mg/kg}$)。③重度低钾血症需静脉补钾,浓度常为 27mmol/L (0.2%),不超过 40mmol/L (0.3%),全日总量可达到 $4 \sim 6\text{mmol/kg}$ ($300 \sim 450\text{mg/kg}$),应均匀分配于全日静脉所输液体中,时间不宜短于 8 小时,治疗期间要严密观察临床症状和体征的变化,监测血清钾和心电图,随时调整输入含钾溶液的浓度和速度。严重脱水时,肾功能障碍,影响钾排出,应先扩容以改善循环及肾功能,待有尿液排出后再行补钾。由于细胞内钾恢复较慢,治疗低钾血症应持续给钾 4~6 天;严重者或有继续经肾或肾外失钾者治疗时间宜更长。

(三)高钾血症 即血清钾浓度高于 5.5mmol/L 。高钾血症既反映细胞外液钾浓度增高,也常反映体内钾总量过多,但当存在细胞内钾向细胞外转移的情况如溶血、酸中毒时,体内钾总量也可正常或减少。

【病因】 ①钾入量过多:多见于静脉输注含钾溶液钾浓度过高或速度过快,或静脉输注大剂量青霉素钾盐(每 100 万单位含钾 1.5mmol),或输注库存过久的全血,库存血 2 周后其血浆钾可增加 4~5 倍,3 周后可高达 30mmol/L 。②肾排钾减少:如肾功能衰竭、肾上腺皮质功能减退、Ⅳ型远端肾小管酸中毒、长期应用潴钾利尿剂(安体舒通、氨苯喋啶

③钾分布异常:钾由细胞内转移至细胞外,如重度溶血反应、组织创伤、缺氧、休克、代谢性酸中毒和胰岛素缺乏等。

【临床表现】 ①神经肌肉兴奋性降低:精神萎靡,嗜睡,手足感觉异常,肌腱反射消失,严重者可出现弛缓性瘫痪,尿潴留甚至呼吸肌麻痹。②心血管系统:心肌收缩无力,心音低钝,心率缓慢,心律紊乱(房室传导阻滞、室性早搏、室速、室颤),甚至心跳停止;心电图显示 T 波高尖呈帐篷状;血清钾达 7~8mmol/L 时, P 波扁平或消失, P-R 间期延长, QRS 波增宽, R 波振幅降低, S 波加深, S-T 段压低;血清钾高于 10mmol/L 时,增宽的 QRS 波可与 T 波融合成正弦样波形,出现各种紊乱的心电图。③消化系统:由于乙酰胆碱释放引起恶心、呕吐、腹痛等。

【治疗】

1. 积极治疗原发病。

2. 停用含钾药物,限制食用含钾丰富的食物;避免输库血;供应足量热卡以防内源性蛋白质分解释钾。

3. 紧急治疗 血清钾 > 6.5mmol/L、或有心电图异常者应迅速采取以下措施:①10%葡萄糖酸钙加等量葡萄糖液缓慢静脉推注,有效后应用 10%葡萄糖酸钙 10~20ml 加入 10%葡萄糖 100~200ml 静脉滴注,以拮抗高钾对心脏的毒性作用;②碱化细胞外液,应用 5%碳酸氢钠 3~5ml/kg(最多不超过 100ml)快速静滴,使细胞外液轻度偏碱,钾向细胞内转移;③胰岛素可促进蛋白质合成,抑制蛋白质分解,与葡萄糖合用可使钾从细胞外进入细胞内;④使用排钾利尿剂(如呋塞米)促进钾排出;⑤透析疗法:病情严重而上述治疗无效时,可行腹膜或血液透析。

(四)酸碱平衡紊乱 酸碱平衡是指正常体液保持一定的 $[H^+]$ 浓度。机体在代谢过程中不断产生酸性和碱性物质(主要是前者),必须通过体内缓冲系统以及肺、肾的调节作用使体液 pH 维持在 7.40(7.35~7.45),以保证机体的正常代谢和生理功能。细胞外液的 pH 主要取决于血液中最重要的一对缓冲物质,即 $[HCO_3^-]$ 和 $[H_2CO_3]$ 两者含量的比值,正常时两者的比值为 20/1。当某种因素促使两者比值发生改变的时间过久或体内代偿功能不全时,体液 pH 值即发生改变,超出 7.35~7.45 的正常范围,出现酸碱平衡紊乱。肺通过排出或积存 CO_2 来调节血液中碳酸的浓度,肾负责排酸保钠,前者调节作用较后者为快,但两者的功能均有一定限度。当肺呼吸功能障碍使 CO_2 排出过少或过多、使血浆中 $[H_2CO_3]$ 的量增加或减少所引起的酸碱平衡紊乱,称为呼吸性酸中毒或碱中毒。若因代谢紊乱使血浆中 $[HCO_3^-]$ 的量增加或减少而引起的酸碱平衡紊乱,则称为代谢性酸中毒或碱中毒。出现酸碱平衡紊乱后,机体可通过肺、肾调节使 $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ 的比值维持在 20/1,即 pH 维持在正常范围内,称为代偿性代谢性(或呼吸性)酸中毒(或碱中毒);如果 $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ 比值不能维持在 20/1,即 pH 低于或高于正常范围,则称为失代偿性代谢性(或呼吸性)酸中毒(或碱中毒)。常见的酸碱失衡为单纯型(呼酸、呼碱、代酸、代碱);有时亦出现混合型(二联或三联),后者又分为①呼酸型(呼酸+代酸+代碱)和②呼碱型(呼碱+代酸+代碱)。其诊断必须结合病史和原发疾病的临床表现、治疗情况、血气分析结果、血清电解质和阴离子间隙(AG)测定等综合判断,哪一项是原发,哪一项是继发或是混合失衡。常见几种类型酸碱平衡紊乱见表 3-7。

表 3-7 各种类型酸碱平衡紊乱的血气分析和 pH 改变

酸碱平衡紊乱的类型		[HCO ₃ ⁻]/ [HCO ₂]	pH	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	PaCO ₂ (mmHg)	BE (mmol/L)	CO ₂ -CP (mmol/L)	
正 常		20/1	7.4	24	40	±3	22	
			(7.35~7.45)	(22~27)	(34~45)		(18~27)	
酸 中 毒	代谢性	代偿性	=	=	↓	↓	- ↑	↓
		失代偿性	< 20/1	↓	↓↓	↓	- ↑	↓↓
	呼吸性	代偿性	=	=	↑	↑	+ ↑	↑
		失代偿性	< 20/1	↓	= ↓	↑ ↑	= 或 + ↑	= ↑
		呼吸性 合并代谢性	< 20/1	↓↓	= ↓	↑	= 或 - ↑	= ↓
碱 中 毒	代谢性	代偿性	=	=	↑	↑	+ ↑	↑
		失代偿性	> 20/1	↑	↑ ↑	↑	+ ↑	↑ ↑
	呼吸性	代偿性	=	=	↓	↓	- ↑	↓
		失代偿性	> 20/1	↑	= ↓	↓↓	= 或 - ↑	= ↓
呼吸性酸中毒合并 代谢性碱中毒		= 或 > 20/1	= 或 ↑	↑	↑	+ 或 - ↑	↑	

注: SSB 为标准碳酸氢; PaCO₂ 为动脉二氧化碳分压; BE 为碱剩余

CO₂CP 为二氧化碳结合力; ↑ 升高; ↓ 下降; = 接近正常; + 正值; - 负值

1. 代谢性酸中毒 为最常见的一种酸碱平衡紊乱, 由于细胞外液中 [H⁺] 增高、或 [HCO₃⁻] 降低所致。

【病因】 检测阴离子间隙 (Anion Gap, AG) 值可将代谢性酸中毒分为两类, 即正常 AG 型代谢性酸中毒 (AG 值等于 8 ~ 16mmol/L) 和高 AG 型代谢性酸中毒 (AG 值 > 16mmol/L)。AG 为细胞外液中阴离子与阳离子之差。即: AG = Na⁺ - (Cl⁻ + HCO₃⁻), 正常值为 12 ± 4mmol/L。

(1) 正常 AG 型代谢性酸中毒: 为失碱性酸中毒, 见于①碱性物质经消化道或肾脏丢失, 如腹泻, 小肠、胰、胆管的引流或瘘管; 肾小管酸中毒; 应用碳酸酐酶抑制剂 (乙酰唑胺) 或醛固酮拮抗剂, 由于 [HCO₃⁻] 离解反应延迟, 阻滞了 [HCO₃⁻] 的重吸收。②摄入酸性物质过多, 如氯化钙、氯化镁, [Cl⁻] 被迅速吸收, [Ca²⁺] 与 [Mg²⁺] 在肠道内与 [HCO₃⁻] 结合成不溶性碳酸钙、镁排出, 造成 [HCO₃⁻] 丢失。③静脉输入过多量不含 [HCO₃⁻] 的含钠液。

(2) 高 AG 型代谢性酸中毒: 为获得性代谢性酸中毒。见于①产酸过多, 如糖尿病酮症酸中毒, 进食不足或吸收不良所致的饥饿性酮症, 各种原因引起的高乳酸血症和其他有机酸血症等。②排酸障碍, 如水杨酸中毒等。

【临床表现】 根据 [HCO₃⁻] 测定值可将酸中毒分为轻 (18 ~ 13mmol/L)、中 (13 ~ 9mmol/L)、重 (< 9mmol/L) 3 度。轻度酸中毒的症状不明显, 常被原发病所掩盖, 仅有呼吸稍快, 不作血气分析难于作出诊断。重度酸中毒表现为呼吸深而有力, 口唇苍白或紫

绀,恶心,呕吐,心率增快,烦躁不安进而昏睡、昏迷。血浆值 $\text{pH} < 7.20$ 时,心率转慢,心肌收缩无力,心输出量减少致低血压,心力衰竭和室颤。酸中毒时血浆 $[\text{HCO}_3^-]$ 和 pH 值降低, $[\text{H}^+]$ 进入细胞与 $[\text{K}^+]$ 交换,导致细胞内液的 $[\text{K}^+]$ 降低和细胞外液的 $[\text{K}^+]$ 增高,可促发心律失常。酸中毒时血浆游离钙增高,在酸中毒纠正后下降,使原有低钙血症的患儿可能发生手足搐搦或惊厥。新生儿和小婴儿的呼吸代偿功能较差,酸中毒时其呼吸改变常不典型,往往仅有精神萎靡、拒食和面色苍白等。

【治疗】

(1) 积极治疗原发病,除去病因。

(2) 正常 AG 型代谢性酸中毒治疗重点是减少 $[\text{HCO}_3^-]$ 丢失和补充碱剂。

常用碱性药有①碳酸氢钠,为碱性药物首选,可口服或静注,能直接增加碱储备、中和 $[\text{H}^+]$;②乳酸钠,进入体内后须在有氧条件下经肝脏代谢转变为 $[\text{HCO}_3^-]$ 后才具有纠酸作用,作用缓和,在休克、缺氧、肝功能不全、新生儿期或乳酸滞留性酸中毒时不宜使用。

使用方法:一般主张 $\text{pH} < 7.3$ 时可用碱性液。①若无条件检测血气,可先暂按提高血浆 $[\text{HCO}_3^-]$ 5mmol/L 计算(1.4% NaHCO_3 或 1.87% 乳酸钠 3ml/kg 可提高 $[\text{HCO}_3^-]$ 约 1mmol/L),必要时 2~4 小时可重复;②亦可检测 CO_2 结合力按体液总量计算, $(22 - \text{测得的 } \text{CO}_2 - \text{CP 值})\text{mmol/L} \times 0.6 \times \text{体重}(\text{kg}) = \text{所需碱性液 mmol 数}$;③如已知血气分析结果,则可用剩余碱(BE)值按公式计算,碱性溶液 $\text{mmol 数} = (-\text{BE}) \times 0.3 \times \text{体重}(\text{kg})$,因 5% 碳酸氢钠 $1\text{ml} = 0.6\text{mmol}$,故所需 5% 碳酸氢钠的 $\text{ml 数} = (-\text{BE}) \times 0.5 \times \text{体重}$;④一般用等张含钠液(5% NaHCO_3 稀释 3.5 倍为 1.4% 溶液; 11.2% 乳酸钠稀释 6 倍为 1.87% 溶液),病情危重或需严格限制入水量患儿可减少稀释倍数或不稀释;⑤机体有代偿调节机能,多数酸中毒患儿毋需补足全量碱性药物即可纠正,一般可首次补给 $1/2$ 计算量,密切观察病情,复查血气分析,随时调整剂量,以免补碱过量而致碱中毒;⑥ NaHCO_3 在体内发挥作用有赖于 CO_2 经肺排出,若有通气功能障碍,则 NaHCO_3 难以发挥作用,并可因 CO_2 滞留而加重酸中毒。

高 AG 型代谢性酸中毒治疗以改善微循环、供给氧气改善机体氧合状态和保持呼吸道通畅为主。

纠酸过程中,钾离子进入细胞内使血清钾浓度下降,故应注意及时补钾。酸中毒纠正后,游离钙减少而出现抽搐者应注意补钙。

2. 代谢性碱中毒 由于体内 $[\text{H}^+]$ 丧失或 $[\text{HCO}_3^-]$ 增加所致。

【病因】

(1) $[\text{H}^+]$ 丢失:①胃液丧失见于严重呕吐者,如幽门肥大性狭窄、幽门梗阻、胃粘膜脱垂、十二指肠闭锁和狭窄;②先天性失氯性腹泻。

(2) 应用碱性药物过多。

(3) 缺钾性疾病:血浆中钾降低时,细胞内 $[\text{K}^+]$ 移出, $[\text{Na}^+]$ 和 $[\text{H}^+]$ 进入细胞内,造成细胞外液中 $[\text{H}^+]$ 降低。

(4) 大剂量应用皮质激素。

(5) 高碳酸血症:见于呼吸性酸中毒时,肾脏代偿性分泌 $[\text{H}^+]$ 和增加 $[\text{HCO}_3^-]$ 回吸

收;应用人工辅助机械通气后,PaCO₂能迅速恢复正常,而血浆[HCO₃⁻]含量仍较高而导致代谢性碱中毒。

【临床表现】 轻症除原发病外可无其他明显症状;重症表现为呼吸慢而浅,精神、神经兴奋性增强症状(头痛、躁动、手足麻木),当失代偿时,血中游离钙减少,出现低钙性手足搐搦,伴低钾者出现低钾症状。

【治疗】

(1)病因治疗:停用碱性药物,纠正水、电解质平衡。

(2)轻症:静滴0.9%盐水,因生理盐水氯含量较血浆略高,可替代[HCO₃⁻]。

(3)重症:pH>7.6、[HCO₃⁻]>40mmol/L、血[Cl⁻]<85mmol/L时可给予氯化铵治疗,氯化铵进入体内后分解为[NH₄⁺]和[Cl⁻],前者在肝内与CO₂合成尿素产生[H⁺],[H⁺]与[Cl⁻]结合成HCl,与NaHCO₃中和生成NaCl和H₂CO₃,使血浆[HCO₃⁻]减少,H₂CO₃增高可纠正碱中毒。氯化铵剂量按0.2mmol/kg可提高血氯1mmol/L计算;或按公式计算,氯化铵mmol数=(测得的HCO₃⁻值-22)mmol/L×0.3×体重(kg)。其中0.3(或0.2)为每公斤体重含有的细胞外液量(L)。先给予计算量的1/2或1/3,配成0.9%等渗液缓慢静脉滴注,以后视病情而定。肝、肾功能不全者和呼吸性酸中毒合并代碱者禁用,否则将失去代偿作用。有低钾、低钙者须相应补给钾、钙剂。

3. 呼吸性酸中毒 是由于通气障碍导致体内CO₂潴留、[H₂CO₃]增高所致。

【病因】

(1)急、慢性肺疾患:呼吸道阻塞如异物、粘稠分泌物、羊水堵塞,喉头痉挛水肿,支气管哮喘,肺水肿,肺气肿,炎症,肺不张,肺萎缩,呼吸窘迫综合征等。

(2)胸腔和胸廓病变:如气胸,胸腔积液,创伤和手术等。

(3)呼吸中枢功能减退或受抑制:如麻醉药过量,缺血缺氧性脑病,颅脑外伤等。

(4)神经肌肉病变:如急性感染性多发性神经根炎,脊髓灰质炎,重症肌无力等。

(5)人工呼吸机使用不当,吸入CO₂过多。

【临床表现】 除原发病表现外,缺氧为突出症状。

【治疗】 积极治疗原发病,改善通气和换气障碍,解除呼吸道阻塞,重症患儿应行气管插管或气管切开、人工辅助呼吸,低流量氧气吸入。有呼吸中枢抑制者可酌情应用呼吸兴奋剂,一般禁用镇静剂,以免进一步抑制呼吸。

4. 呼吸性碱中毒 由于通气过度导致体内CO₂过度减少,[H₂CO₃]降低所致。

【病因】

(1)通气过度 紧张、大哭、癔症。

(2)高热伴呼吸增快。

(3)中枢神经系统疾病 脑膜炎、脑肿瘤和外伤、人工呼吸机使用不当。

(4)水杨酸制剂中毒。

(5)低氧、CO中毒、严重贫血、肺炎、肺水肿。

【临床表现】 主要表现为呼吸深快,其他症状与代谢性碱中毒相似。

【治疗】 以治疗原发病为主,伴有其他电解质紊乱者相应纠正。

5. 呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒 这是混合型中较为常见者。由于在呼吸障碍

时 CO_2 潴留和缺氧同时存在,并常伴有进食不足、脱水和休克等情况,因而导致乳酸和酮体等酸性产物大量增加,引起呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒。酸中毒时体内 $[\text{H}^+]$ 增加,经缓冲代偿后 $[\text{HCO}_3^-]$ 减少、 $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 增加。后者再分解为 CO_2 和水,但由于呼吸功能障碍, CO_2 不能经肺排出,故进一步加重了 CO_2 潴留,血液 pH 明显降低。

【治疗】

(1) 积极治疗原发病,保持呼吸道通畅。必要时插管、用呼吸机辅助呼吸,使 pH 维持在正常范围。

(2) 高 AG 代谢性酸中毒,以纠正缺氧、控制感染和改善微循环为主;经机械通气改善肺部氧合功能后,代谢性酸中毒亦可减轻或完全纠正,仅少数需补给碱剂,碱性药物应在保证通气的前提下使用,pH 明显降低时,应立即用碱性药提高 pH 值。

三、液体疗法时常用的溶液

(一) 非电解质溶液 常用 5% 和 10% 葡萄糖液,前者为等渗溶液,后者为高渗溶液。葡萄糖输入体内后逐渐被氧化成水(约每小时 $1\text{g}/\text{kg}$) 和 CO_2 ,故为无张力溶液,仅用于补充水分和部分热量,不能起到维持渗透压的作用。

(二) 电解质溶液 用于补充液体容量,纠正体液渗透压和酸碱失衡。

1. 0.9% 氯化钠溶液(生理盐水)和复方氯化钠溶液(Ringer 溶液),均为等渗液,生理盐水含 $[\text{Na}^+]$ 及 $[\text{Cl}^-]$ 各 $154\text{mmol}/\text{L}$,其中 $[\text{Na}^+]$ 含量与血浆相仿, $[\text{Cl}^-]$ 含量比血浆含量($103\text{mmol}/\text{L}$) 高 $1/3$,不含 $[\text{HCO}_3^-]$,大量输注可使血浆 $[\text{HCO}_3^-]$ 被稀释,血 $[\text{Cl}^-]$ 增高,发生稀释性酸中毒(尤其在肾功能不佳时)。复方氯化钠溶液除氯化钠外尚有与血浆含量相同的 $[\text{K}^+]$ 和 $[\text{Ca}^{2+}]$,其作用和缺点与生理盐水基本相同。但大剂量输注不会发生低血钾与低血钙。

2. 3% 氯化钠 用于纠正低钠血症,每 ml 约含 $[\text{Na}^+]0.5\text{mmol}$ 。

3. 碱性溶液 用于纠正碱丢失性酸中毒(见酸中毒治疗节)。

4. 氯化钾 用于补充钾,使用时要严格掌握稀释浓度,不可静脉直接推注,以免发生心肌抑制而死亡。

(三) 混合溶液 根据对不同情况时输液的需要,常把各种等张溶液按不同比例配制成混合溶液应用,一般将溶液中电解质所具有的渗透压作为溶液的张力,常用溶液成分及混合液的简便配制见表 3-8;表 3-9。

(四) 口服补液盐(oral rehydration salts, ORS) 是世界卫生组织推荐用以治疗急性腹泻合并脱水的一种溶液,经临床应用取得良好效果。其理论基础是基于小肠的 Na^+ -葡萄糖偶联转运吸收机制:小肠上皮细胞刷状缘的膜上存在着 Na^+ -葡萄糖共同载体,此载体上有 Na^+ 和葡萄糖两个结合位点,当 Na^+ 和葡萄糖同时与结合位点相结合时即能运转,并显著增加钠和水的吸收。

口服补液盐中各种电解质浓度为 Na^+ $90\text{mmol}/\text{L}$, K^+ $20\text{mmol}/\text{L}$, Cl^- $80\text{mmol}/\text{L}$, HCO_3^- $30\text{mmol}/\text{L}$;可用 NaCl 3.5g , NaHCO_3 2.5g , 枸橼酸钾 1.5g , 葡萄糖 20.0g , 加水到 1000ml 配成;其电解质的渗透压为 $220\text{mmol}/\text{L}$ ($2/3$ 张)。此液中葡萄糖浓度为 2%,有利于 Na^+ 和水的吸收, Na^+ 的浓度 $90\text{mmol}/\text{L}$ 适用于纠正累积损失量和粪便中的电解质丢

失量,且含有一定量的钾和碳酸氢根可补充钾和纠正酸中毒;用于补充继续损失量和生理需要量时需适当稀释。

表 3-8 常用溶液成分

溶 液	每 100ml 含	阳离子 mmol/L		阴离子 mmol/L		Na:Cl	电解质 渗透压
		Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻ 或乳酸根		
血 浆		142	5	103	24	3:2	300mmol/L
①0.9%氯化钠	0.9g	154		154		1:1	等张
②5%或10%葡萄糖	5或10g						
③5%碳酸氢钠	5g	595			595		3.5 张
④1.4%碳酸氢钠	1.4g	167			167		等张
⑤11.2%乳酸钠	11.2g	1 000			1 000		6 张
⑥1.87%乳酸钠	1.87g	167			167		等张
⑦10%氯化钾	10g		1 342	1 342			8.9 张
⑧0.9%氯化铵	0.9g	NH ₄ ⁺ 167		167			等张
1:1 含钠液	①50ml,②50ml	77		77		1:1	1/2 张
1:2 含钠液	①35ml,②65ml	54		54		1:1	1/3 张
1:4 含钠液	①20ml,②80ml	30		30		1:1	1/5 张
2:1 含钠液	①65ml,④或⑥35ml	158		100	58	3:2	等张
2:3:1 含钠液	①33ml,②50ml						
	④或⑥17ml	79		51	28	3:2	1/2 张
4:3:2 含钠液	45ml,②33ml	106		69	37	3:2	2/3 张
	④或⑥22ml						

表 3-9 几种混合液的简便配制

溶液种类	5%或10%葡萄糖	加入的溶液(ml)	
		10%氯化钠	11.2%乳酸钠或5%碳酸氢钠
2:1 等张含钠液	500	30	30(47)
1:1 液[①:③]	500	20	-
1:2 液[同上]	500	15	-
1:4 液[同上]	500	10	-
2:3:1 液	500	15	15(24)
4:3:2 液	500	20	20(33)

注:为了配制简便,加入的各液量均为整数,配成的是近似的溶液

四、液体疗法

液体疗法的目的在于纠正体液的水、电解质和酸碱紊乱,维持机体的正常生理功能。由于体液成分失衡的原因和性质非常复杂,故在制定方案前必须全面掌握病史、体检和有

关实验室资料,结合个体差异进行综合分析,确定合理的输液方案。在输液过程中要密切观察病情变化,充分重视机体自身的调节能力。在一般情况下,只要输入的液体基本适合病情需要,不超过肾脏的调节范围,机体就能留其所需,排其所余,恢复体液的正常平衡;但在某些疾病(如肺、肾、心血管、内分泌疾患等)引起机体调节功能障碍时,则应根据其病理生理特点严格选择液体种类,控制输液量和速度,并根据病情随时调整。液体疗法包括补充累积损失量、继续损失量和生理需要量3个部分。

(一)补充累积损失量 即补充发病后水和电解质总的损失量。

1. 定输液量 补液量根据脱水的程度决定:轻度脱水约 50ml/kg;中度脱水 50~100ml/kg;重度脱水 100~120ml/kg。先按 2/3 量给予,学龄前期及学龄期小儿体液组成已接近成人,补液量应酌减 1/4~1/3。

2. 定输液种类 所用输液的种类取决于脱水性质。通常对低渗性脱水应补给 2/3 张含钠液;等渗性脱水补给 1/2 张含钠液,高渗性脱水补给 1/3~1/5 张含钠液。这是因为细胞外液中的钠除因腹泻通过消化道丢失外,还有一部分钠在脱水过程中因细胞内液丢失钾而进入细胞内,经补钾治疗后进入细胞内液的钠又返回到细胞外液中,故补液成分中含钠量可稍减。若临床上判断脱水性质有困难时,可先按等渗脱水补充。

3. 定输液速度 补液速度取决于脱水程度,原则上先快后慢。对于伴有血液浓缩和休克的重度脱水病儿开始应快速输入等渗含钠液(生理盐水或 2:1 液),按 20ml/kg(总量不超过 300ml)于 30 分钟至 1 小时内静脉输入,以迅速改善循环血量和肾功能;其余累积损失量于 8~12 小时内完成。对高渗性脱水患儿的输注速度宜稍慢,因为其神经细胞内液的渗透压较高,钠离子不能很快排出,在过多的钠未排出之前如果进入神经细胞内的水量过多,则可引起脑细胞水肿,甚至发生惊厥。

4. 严重酸中毒需补给碱性溶液(见酸中毒治疗节),待循环改善、酸中毒纠正、见尿后应及时补钾。出现低钙、低镁症状者亦需相应补充(见第九章第八节“婴儿腹泻”)。

(二)补充继续损失量 在开始补充累积损失量时,腹泻、呕吐、胃肠引流等损失大多继续存在,以致体液继续丢失,如不予以补充将又成为新的累积损失。此种丢失量依原发病而异,且每日有变化,必须根据实际损失量用类似的溶液补充,见表 3-10。

表 3-10 各种损失液成分表(mmol/L)

	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	蛋 白
胃 液	20~80	5~20	100~150	-
胰 液	120~140	5~15	90~120	-
小肠液	100~140	5~15	90~130	-
胆汁液	120~140	5~15	50~120	-
回肠瘘口损失液	45~135	5~15	20~115	-
腹泻液	10~90	10~80	10~110	-
出汗(正常)	10~30	3~10	10~25	-
烫 伤	140	5	110	3~5

胃肠引流液可用等渗或稍低于等渗液补充;胃液补给含氯较钠高的溶液,肠液应给含钠较氯高的溶液,并注意补充钾。腹泻患儿的大便难以估计,可根据大便次数以及脱水恢复情况进行评估、适量增减液量,一般按每天 $10\sim 40\text{ml/kg}$ 计算,用 $1/3\sim 1/2$ 张含钠液均匀地于24小时内静脉滴入。轻症无呕吐者可用口服补液。消化液含钾量较高,丢失时应及时补充。

(三)补充生理需要量 包括热量、液量和电解质3个方面的需要量。

1. 用葡萄糖液供应热量,第一日补液要尽量供给基础代谢所需的热量,婴幼儿每日 $209.2\sim 251.04\text{kJ/kg}$ ($50\sim 60\text{kcal/kg}$)。补入足够的热量可以减少组织消耗。

2. 液量 每日摄入的液量要供给肺和皮肤挥发的不显性失水量或由汗、尿、大便等损失的水量,一般按每次代谢 418kJ (100kcal)热量需要 $120\sim 150\text{ml}$ 水计算;在禁食情况下,为了满足基础代谢需要,每日供给液量应为 $70\sim 90\text{ml/kg}$ 。

3. 电解质需量 每日出汗、正常大小便损失电解质不多,平均约 $2\sim 3\text{mmol}/419\text{kJ}$ 。生理需要量应尽量口服补充,不能口服或口服量不足者可静脉滴注 $1/4\sim 1/5$ 张含钠液。发热、呼吸增快、惊厥患儿应适当增加进水量,长期输液或合并营养不良患儿更应注意热量和蛋白质的补充。必要时可用部分或全静脉营养液。

各种疾病导致的水、电解质和酸碱失衡对以上三部分的需要量稍有不同,其中生理需要量是共同的,后两者则依病情而定。如一般疾病不能进食者只需补充生理需要量,胃肠引流或手术后有肠瘘者需补充生理需要量和异常损失量,而婴儿腹泻则三项需均都补充。

(欧弼悠)

第四章 营养及营养障碍疾病

第一节 营养基础

合理的营养是维持小儿健康成长的重要因素,也是使患儿康复的必要条件之一。

(一)能量 人体依靠碳水化合物、脂肪和蛋白质三大营养素供给能量,它们在体内的实际产能量为:碳水化合物 16.8kJ/g (4kcal/g);蛋白质 16.8kJ/g (4kcal/g);脂肪 37.8kJ/g (9kcal/g)。

小儿对能量的需要包括5个方面:

1. 基础代谢 基础代谢是指在清醒、安静、空腹的情况下,于 $20\sim 25^{\circ}\text{C}$ 环境中,人体各种器官为了维持生命进行最基本的生理活动所消耗的能量。婴幼儿基础代谢的能量需要约占总能量的60%。如果用单位体重或体表面积来计算,小儿较成人为高,婴儿每日平均约需 230kJ (55kcal)/ kg ,并随着年龄的增长而逐渐减少;7岁时每日约需 184kJ (44kcal)/ kg ;12岁时每日约需 126kJ (30kcal)/ kg ,与成人相仿。不同器官在基础代谢中所占的比例也随年龄而有所不同,如婴幼儿期脑代谢占总基础代谢的 $1/3$,到成人期则减少到 $1/4$;而肌肉消耗的能量在婴儿期仅占8%,成人期则占30%。

2. 食物的特殊动力作用 人体进食以后产热较之进食前有所增加,称为食物的特殊动力作用。它包括两个不同成分:摄食后的即刻影响是胃肠道消化、吸收、器官蠕动增强等活动所致;其后是食物代谢过程中如氨基酸的脱氨,以及转化成高能磷酸键时所产生的热。对婴儿来说食物的特殊动力作用约占总能量的7%~8%,采用混合膳食的年长儿则约占5%。

3. 活动所需 不同小儿用于肌肉活动的能量相差很大,婴儿约需 $63\sim 84\text{kJ}$ ($15\sim 20\text{kcal}$)/ kg ,年龄增大后会走要玩,故需要量也相应增加,到12~13岁时,约需 126kJ (30kcal)/ kg 。

4. 生长所需 这部分能量为小儿所特需,其需要量与小儿的生长速度成正比:<6个月的婴儿每日需要的能量可达 $167\sim 209\text{kJ}$ ($40\sim 50\text{kcal}$)/ kg ;6月~1岁时约需 $63\sim 84\text{kJ}$ ($15\sim 20\text{kcal}$)/ kg ;周岁以后减少到 20kJ (5kcal)/ kg ,到青春期又增高。

5. 排泄的消耗 在正常情况下,每天摄入的食物不能完全被消化吸收,正常婴幼儿摄取混合食物时,这部分能量损失不超过总能量的10%。

上述五方面能量的总和就是总的能量需要。每日所需的总能量在生后第一周的新生儿约为 250kJ (60kcal)/ kg ,第2、3周约为 419kJ (100kcal)/ kg ;2~6个月婴儿约需 $461\sim 502\text{kJ}$ ($110\sim 120\text{kcal}$)/ kg ;6~12个月婴儿约需 $419\sim 461\text{kJ}$ ($100\sim 110\text{kcal}$)/ kg 。为了方便起见,一般可按下列方法估算:婴儿每日为 460kJ (110kcal)/ kg ,以后每增加3岁减去 42kJ (10kcal)/ kg ,到15岁时为 250kJ (60kcal)/ kg 。

(二)蛋白质 蛋白质不仅是构成人体细胞和组织的基本成分,也是保证各种生理功能的物质基础,调节生理活动的蛋白质激素、输送各种小分子物质的运输蛋白、促进各种生化反应的酶类和具有防卫机能的免疫球蛋白等都是由蛋白质所组成的。人体每天所需要的能量大约有10%~15%来自蛋白质,小儿不仅需要蛋白质补充损耗,而且还要用于生长,故对蛋白质的需要量相对较高。人体每天合成的蛋白质数量远大于由食物摄入的蛋白质量,表明体内的蛋白质分解后所产生的大部分氨基酸仍然用于蛋白质的再合成。随着年龄的增加,人体对蛋白质和必需氨基酸的需要量(按每公斤体重计算)都呈下降趋势,且必需氨基酸下降的幅度相对较大。除了总量之外,还要求各种氨基酸间的比例必须符合人体的要求,才能为机体所充分利用,实际上各种食物的氨基酸比例不可能完全符合理想的模式,但如混合食用几种食物,即可使必需氨基酸的种类和数量相互补充,使之更接近人体的需要,从而可提高食物的生物价值,这就是蛋白质的互补作用,例如小麦、米、玉米等蛋白缺乏赖氨酸,而豆类则富含赖氨酸,故谷类、玉米如配以大豆即可补充蛋白质及赖氨酸的不足。实验表明在面粉中添加0.2%的赖氨酸后,面粉蛋白质的生物价值将从47提高到71,学龄儿童食用这种赖氨酸强化面粉食品一年后的身高、体重增长均明显超过对照组。婴幼儿生长旺盛,因此蛋白质的供给量比成人相对要多,人乳哺喂者每日需要2g/kg蛋白质;牛乳蛋白质的利用率比人乳略差,故用牛乳喂养者约需3.5g/kg。植物蛋白质的利用率更低,婴儿若全靠植物蛋白质供给营养,则每日需要4g/kg。1岁以后供给量逐渐减少,直到成人的每日1.1g/kg。

(三)脂肪 脂肪是提供机体能量的重要营养素。绝大部分人体的脂肪是由C₁₄~C₂₂长链脂肪酸构成,有饱和(不含双键)和不饱和(含有双键)之分;含有2个以上双键的脂肪酸称为多不饱和脂肪酸。脂肪在体内的功能包括:①提供能量;②提供必需脂肪酸,有些不饱和脂肪酸如亚油酸、亚麻酸和花生四烯酸等在体内不能合成,缺乏这些必需脂肪酸会影响人体的正常机能,表现为皮肤角化、伤口愈合不良、生长停滞、心肌收缩力降低、免疫功能下降和血小板凝集障碍等;③协助脂溶性维生素的吸收;④防止散热;⑤机械的保护作用。此外,食用油不仅能增加菜肴的美味、促进食欲,而且因脂肪在胃中停留时间较长,故具有较大的饱腹感。

脂肪所提供的能量应占以乳类为主食的婴儿总能量的45%(35%~50%),随着年龄的增长,其比例逐渐下降,但仍应占总能量的25%~30%,必需脂肪酸则应占总能量的1%~3%。

(四)碳水化合物 碳水化合物是人体最主要的供能物质,它还可与脂肪酸或蛋白质结合成糖脂、糖蛋白和蛋白多糖,从而构成细胞和组织。细胞膜上的糖链(糖蛋白的一种)是细胞借以相互识别、粘着和抑制接触的特异性标志之一。对婴儿碳水化合物的供给量比成人相对要多;在婴儿膳食中,碳水化合物所产的能量应占总能量的50%~60%。

(五)维生素和矿物质 维生素是维持人体正常生理功能所必需的一类有机物质,其主要功能是调节人体的新陈代谢,并不产生能量。虽然需要量不多,但因体内不能合成或合成量不足,故必须由食物中得到供给。维生素的种类很多,根据其溶解性可分为脂溶性(维生素A、D、E、K)和水溶性(维生素B族和维生素C)两大类。

脂溶性维生素的共同特点是:主要改变复合分子及细胞膜的结构,为高度分化组织的发育所必需;分子特异性不高,均有前体;由于易溶于脂肪和脂肪溶剂中,故可储存在体内,不需每天供应;脂溶性维生素排泄缓慢,缺乏时症状出现较迟,但过量易致中毒。

水溶性维生素的特点是:主要参与辅酶的形成,有高度的分子特异性,没有前体,除了碳、氢、氧以外,还常常含有氮、硫、钴等元素;因易溶于水,其多余部分可迅速从尿中排泄,不易储存,故需每日供给;缺乏后症状迅速出现,过量时一般不易发生中毒。

各种维生素和矿物质的作用和来源见表 4-1。

表 4-1 各种维生素和矿物质的作用及来源

种类	作用	来源
维生素 A	促进生长发育和维持上皮组织的完整性,增加皮肤和粘膜的抵抗力,间接防止细菌侵袭;为形成视紫质所必需的成分,并有促进免疫力的功能	肝、牛乳、奶油、鱼肝油;其前体胡萝卜素存在于某些有色蔬菜等植物中如胡萝卜、番茄
维生素 B ₁	是构成脱羧辅酶的主要成分,为糖类代谢所必需,维持神经、心肌的活动机能,调节胃肠蠕动,促进生长发育	米糠、麦麸、豆、花生;肠内细菌和酵母可合成一部分
维生素 B ₂	为辅黄酶主要成分,参与体内氧化过程,维持皮肤、口腔和眼的健康,防止其病变	肝、蛋、乳类、蔬菜、酵母
维生素 PP	是辅酶 I 及 II 的组成成分,为体内氧化过程所必需;维持皮肤、粘膜和神经的健康,防止癞皮病,促进消化系统的功能	肝、肉、谷类、花生、酵母
维生素 B ₆	为转氨酶和氨基酸脱羧酶的组成成分,参与神经、氨基酸及脂肪代谢	各种食物中,亦由肠内细菌合成
维生素 B ₁₂	参与核酸的合成、促进四氢叶酸的形成等,促进细胞及细胞核的成熟,对生血和神经组织的代谢有重要作用	主要来源是动物食品、肝、肾、肉等
叶酸	叶酸的活性形式四氢叶酸是体内转移“一碳基团”的辅酶,参与核苷酸的合成,特别是胸腺嘧啶核苷酸的合成,有生血作用;胎儿期缺乏引起神经畸形	绿叶蔬菜、肝、肾、酵母较丰富,肉、鱼、乳类次之,羊乳含量甚少
维生素 C	参与人体的羟化和还原过程,对胶原蛋白、细胞间粘合质、神经递质(如去甲肾上腺素等)的合成,类固醇的羟化,氨基酸代谢,抗体及红细胞的生成等均有重要作用;防止坏血病	各种水果及新鲜蔬菜中
维生素 D	调节钙磷代谢,促进肠道对钙、磷的吸收,维持血液钙、磷浓度和骨骼、牙齿的正常发育	鱼肝油、肝、蛋黄;人体皮肤所含 7-脱氢胆固醇经日光、紫外线照射可形成
维生素 K	由肝脏利用、合成凝血酶原等	肝、蛋、豆类、青菜;一部分维生素 K 由肠内细菌合成

续表

维生素种类	作用	来源
钙	为凝血因子,能降低神经、肌肉的兴奋性,是构成骨骼牙齿的主要成分	乳类、蛋类含量多,豆浆中含量较牛奶为少
磷	是骨骼、牙齿、细胞核蛋白、各种酶的主要成分,协助糖脂肪和蛋白质的代谢,参与缓冲系统,维持酸碱平衡	乳类、肉类、豆类和五谷类中
铁	是血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素和其他酶系统的主要成分,帮助氧的运输	肝、蛋黄、血、豆类、肉类、绿色蔬菜、杏、桃中;乳类含量较少,羊乳尤少
铜	对制造红细胞、合成血红蛋白和铁的吸收起很大作用,与许多酶如细胞色素酶、氧化酶的关系密切,存在于人体红细胞、脑、肝等组织内,缺乏时引起贫血	肝、肉、鱼、牡蛎、全谷、硬果、豆类
锌	为不少酶的组成成分,如碳酸酐酶,促进 CO ₂ 交换;与核酸代谢有关的酶,调节 DNA 复制转录,促蛋白质合成,还参与和免疫有关酶的作用;缺乏时胸腺萎缩免疫力低下、发育受阻、矮身材、食欲差、有贫血、皮炎、肠炎等,性发育差,男性需要量高于女性	鱼、蛋肉、禽、全谷、麦胚、豆、酵母等,动物性食物利用率高

第二节 婴儿喂养

乳类是婴儿的主要食品。

一、母乳喂养

母乳是婴儿最理想的天然食品,母乳不仅营养丰富,容易被婴儿消化吸收,而且含有多种免疫成分,故母乳喂养的婴儿患病率较低。由于哺乳时母、婴直接接触,婴儿的疾病容易被及时发现。用母乳哺喂还有经济、方便、温度适宜、不易过敏和加快乳母子宫复原等优点。婴儿出生后应在2小时内用母乳按需哺喂,一般健康母亲的乳汁分泌量常可满足4~6月以内婴儿营养的需要。但从20世纪60年代起,由于妇女广泛地参加各种社会劳动和各种乳制品、优质代乳品的增多,更由于母乳对小儿生长发育的重要意义未引起足够的重视,因此母乳喂养率有下降的趋势。为此,从20世纪80年代起,在世界卫生组织的积极支持下,举行了多次“全国母乳喂养讨论会”,组织协作研究和经验交流,故近年来母乳喂养率已逐步回升。

(一)乳汁的合成与分泌

1. 泌乳生理 妇女受孕以后,雌激素水平上升促使其乳腺基质发育,脂肪不断堆积,乳小管系统广泛生长,孕酮则促进乳房小叶及囊泡结构发育增大,从而具备了泌乳的能力;与此同时垂体前叶分泌更多的催乳素,但因雌激素和孕酮能与催乳素竞争相应的受体,故此时的乳腺极少泌乳。分娩后,雌激素和孕酮的血浓度迅速降低,在催乳素的作用下,乳腺开始泌乳。在哺乳期,若增加哺乳次数并及时排空乳房,便能使催乳素维持在较高的水平;不哺乳的产妇血中催乳素的浓度常在分娩后一周降到妊娠早期的低水平。

婴儿吸吮时对乳头的刺激可传到下丘脑的室旁核,反射性地引起垂体后叶分泌催产素。催产素能促使围绕在腺泡和乳小管周围的肌肉细胞收缩,将乳汁挤到乳管及乳窦从而产生射乳,此外催产素还能引起子宫平滑肌收缩,排出恶露、促进子宫复原。

2. 影响乳汁分泌的因素 影响乳汁分泌的因素很多,如情绪波动、哺乳方式、婴儿的吸吮力和乳母的健康状况等。泌乳是神经内分泌系统作用于乳腺的复杂过程,与泌乳有关的多种激素都直接或间接地受下丘脑的调节。因下丘脑功能与情绪有关,故泌乳受情绪的影响很大,心情压抑如惟恐泌乳量不足等可以刺激肾上腺素分泌,使乳腺血流量减少,阻碍营养物质和有关激素进入乳房,从而使乳汁分泌减少。刻板地规定哺乳时间也可造成精神紧张,故在婴儿早期应采取按需哺乳的方式并合理安排乳母的生活及工作,采取措施避免焦虑、紧张、过度疲劳等极为重要。

每日多次、按需哺乳不仅可使催乳素在血中维持较高的浓度,还能保证婴儿有较强的吸吮力,由于吸吮对乳头的刺激可反射性地促进泌乳,乳汁排空后使腺泡的压力降低,也可进一步刺激乳汁合成,因此有力的吸吮是促进乳汁分泌的重要因素。如喂给婴儿过多糖水,常使其缺乏饥饿感,导致婴儿思睡、吸吮无力,使产妇既缺乏泌乳的刺激,又产生不愉快情绪,会使其泌乳量减少。

乳母的健康状况显然也会影响泌乳功能,故产妇分娩后的卫生保健对婴儿也十分重要。

(二)人乳的成分 人乳含有近百种成分,乳汁成分有一定程度的个体差异,而且同一乳母在产后的不同阶段以及同一次哺乳的初始部分与随后部分乳汁的成分都有差别,故其成分测定必须逐日从全部挤出的乳汁中取样进行。按世界卫生组织的规定:产后4天以内的乳汁称为初乳;5~10天为过渡乳;11天~9个月的乳汁为成熟乳;晚乳系指10个月以后的乳汁。各期乳汁的成分见表4-2。

表 4-2 各期人乳的成分(g/L)

	初乳	过渡期乳	成熟期乳	晚乳
蛋白质	22.5	15.6	11.5	10.7
脂肪	28.5	43.7	32.6	31.6
糖	75.9	77.4	75.0	74.7
矿物质	3.08	2.41	2.06	2.00
钙	0.33	0.29	0.35	0.28
磷	0.18	0.18	0.15	0.13
钠	0.34	0.19	0.11	0.10
钾	0.28	0.59	0.45	0.48
锰	0.06	0.03	0.05	0.04
氯	0.57	0.58	0.35	0.44

初乳量少,每次哺喂量仅15~45ml,每天约250~500ml;质略稠而带黄色,比重较高(1.030~1.060);含脂肪较少而蛋白质较多(主要为免疫球蛋白),故加热后易凝固;维生素A、牛磺酸和矿物质的含量颇丰富,并含有初乳小球(充满脂肪颗粒的巨噬细胞及其他免疫活性细胞),对新生儿的生长发育和抗感染能力十分重要。过渡乳总量有所增多,含脂肪最高,蛋白质与矿物质逐渐减少;成熟乳蛋白质含量更低,但每日泌乳总量多过

表 4-4 各部人乳的成分(g/L)

	第一部分	第二部分	第三部分
脂肪	17.1	27.7	55.1
蛋白质	11.8	9.4	7.1

1. 蛋白质 人乳所含的酪蛋白与乳清蛋白的比例为 4:6, 与牛乳(4:1)有明显差别。人乳中白蛋白和球蛋白的含量相对较多, 遇胃酸所产生的凝块较牛乳中含有的大量酪蛋白所形成者为小, 故易被消化吸收。牛磺酸是由半胱氨酸转化而来, 它对促进婴儿神经系统和视网膜的发育有重要作用, 但新生儿, 尤其是早产儿肝脏中半胱亚硫酸脱羧酶的活力很低, 在体内不易合成牛磺酸。正常人乳中牛磺酸的含量达 425mg/L, 是牛乳的 10~30 倍, 它对婴儿的脑发育具有特殊意义。

2. 脂肪 人乳能量的 50% 由脂肪提供, 是婴儿所需能量的主要来源。人乳的脂肪颗粒小, 还含有脂肪酶故较易消化和吸收, 它以长链脂肪酸(含 12 个以上的碳原子)为主, 对胃肠道的刺激小; 而牛乳的脂肪酸碳链较短, 挥发性大, 对消化道的刺激也大。人乳含有较多的亚油酸(一种必需的多价不饱和脂肪酸), 为婴儿髓鞘形成和中枢神经系统的发育所必需; 牛乳则主要含饱和脂肪酸。乳母膳食成分对乳汁中脂肪的性质有一定的影响, 摄入多量的碳水化合物或动物性脂肪会增加乳汁中饱和脂肪酸的含量。母乳喂养儿血清胆固醇较高, 这可能与母乳中胆固醇浓度(30~40mg/dl)较牛乳(10~15mg/dl)高有一定的关系。

3. 碳水化合物 人乳中的碳水化合物主要是乙型乳糖, 占总量的 90% 以上, 能促进双歧杆菌的生长并把乳糖分解成乳酸, 使大便呈酸性, 从而抑制大肠杆菌的生长, 故母乳喂养儿消化不良的发生率较低。牛乳含乳糖较少, 且以甲型乳糖为主, 能促进大肠杆菌生长。

4. 维生素 人乳含维生素 A、C、D、E 较多, 在初乳中更为丰富, 但人乳所含的维生素 K(1.5mg/dl)仅为牛乳的 1/4, 故单纯依靠母乳喂养的婴儿在满月以后可能发生维生素 K 缺乏。

5. 矿物质 人乳中电解质浓度远比牛乳低, 这是和婴儿肾脏不能承受较大的溶质负荷相适应的。人乳对酸碱的缓冲力小, 不会影响胃液的酸度, 从而能使之更好地发挥杀菌和消化食物的作用。虽然人乳含钙量低于牛乳, 但其吸收率远高于牛乳, 这是由于人乳中酪蛋白含量较少, 脂肪也较易吸收, 且钙磷比例合理故有利于钙的吸收; 并且人乳中丰富的乳糖可在肠道中部分转变成乳酸, 使肠腔 pH 降低, 也有利于钙盐溶解而易被吸收。人乳中铁的吸收率(50%)也远高于牛乳(10%)。人乳中的锌主要和小分子多肽结合, 其吸收率高达 62%; 而牛乳中的锌主要和大分子蛋白结合, 其吸收率不足 40%。

6. 酶 人乳含有较多的淀粉酶和脂肪酶; 牛乳含酶少, 经煮沸后, 酶的活力更丧失殆尽。

7. 免疫成分 人乳的一个重要优点是它能提供婴儿较多的免疫因子。

(1)分泌型 IgA(SIgA): 文献报道初乳含 SIgA 可达 11g/L; 国内测定产后第 3 天初乳中 SIgA 可达 $9\ 722 \pm 3\ 110$ mg/L; 第一周末为 $1\ 259 \pm 435$ mg/L; 1~6 个月的成熟乳为 730~531mg/L; 由于受分泌片的保护, SIgA 不易被消化酶所破坏, 故母乳喂养儿的肠道

中有完整的 SIgA,它能有效地抵抗病原微生物的侵袭。

(2)乳铁蛋白:乳铁蛋白对铁有强大的螯合能力,能夺走大肠杆菌、大多数需氧菌和白色念珠菌赖以生长的铁,从而抑制它们的生长。人乳特别是初乳含有丰富的乳铁蛋白(可达 1741mg/L),是人乳中重要的非特异性防御因子。

(3)溶菌酶及其他:溶菌酶能水解革兰阳性细菌胞壁中的乙酰基多糖,使之破坏并增强抗体的杀菌效能。人乳中的补体及双歧因子含量也远多于牛乳,后者能促进双歧杆菌生长而抑制大肠杆菌。

(4)细胞成分:人乳富含各种细胞,在初乳中其总数可达 1 000 万个/ml,其中巨噬细胞占 90%,其余为淋巴细胞和粒细胞等。巨噬细胞有抗白色念珠菌和大肠杆菌的能力,并可能合成补体、溶菌酶等;B 淋巴细胞可产生 IgA;T 淋巴细胞可产生干扰素等。初乳中的初乳小体是一种充满了脂肪颗粒的巨噬细胞,但其生理功能尚未完全明了。

(三)母乳喂养的优点

1. 母乳喂养可降低婴儿死亡率 以智利农村资料为例,不同喂养方式的婴儿,其死亡率大不相同(表 4-5)。

表 4-5 婴儿死亡率与喂养方式

开始观察 月龄	婴儿死亡率‰		
	人乳喂养	混合喂养	人工喂养
4 周	28	55	60
3 个月	13	36	38
6 个月	10	14	22

2. 降低婴儿患病率 完全母乳喂养的婴儿很少患腹泻,这是因为人乳中各种营养素的含量及其比例适合于婴儿的消化功能,而且还含有多量免疫因子,又不易受到污染的缘故,人乳喂养儿呼吸道传染病也比较少见。

牛乳中含有的 β 乳白蛋白和牛血清白蛋白可使少数婴儿发生过敏,甚至引起消化道隐性出血。人乳中不含上述两种成分,故人乳不易产生过敏。

3. 减少营养不良的危险性 人乳是最适合婴儿营养需要和消化能力的食物,又能使乳儿少患传染病(传染病增加能量消耗并减少食物的摄入),故能更好地保证婴儿的正常生长。而人工喂养者因牛乳和奶方制品价格高昂,婴儿往往仅能获得过分稀释的乳类,增添的辅食品又常常不合适,故营养不良较为多见。

4. 经济、方便、省时省力、温度适宜 在食品工业和畜牧业不够发达的国家和地区,母乳喂养是最经济的。为哺乳期的母亲供给额外能量及蛋白质所需的食物价格,一般不超过日常伙食费的 30%(以每日分泌 800ml 乳汁计算需要补充 560kcal);而牛乳、糖、奶瓶,用具和能源等的费用则远远超过此数(且不计冷藏,或缺乏冷藏而造成牛乳变质浪费)。在没有现代化家用设备的条件下,母乳喂养与人工喂养相比较,前者还有较简便、省时的优点。

5. 增进母婴感情 哺乳能促进母、婴间的精神接触和情感交流,使婴儿获得一种安

全感,有利于婴儿的情绪发育;哺乳时还能及时发现某些疾病的发生。

6. 其他 尽早进行母乳喂养能促使胎粪排出、降低胆红素的肠肝循环,有利于减轻新生儿黄疸的程度。资料表明母乳喂养还能减少乳母患乳腺癌和卵巢肿瘤的可能性。

(四)哺乳要点

1. 产前准备 大多数健康的孕妇都具有哺乳的能力,但真正成功的哺乳则需孕妇身心两方面的准备和积极的措施。精神准备应从妊娠期开始并贯穿于整个哺乳期,内容包括对人乳喂养优点的宣传和增强信心的教育;开“妈妈会”让哺乳成功的妇女进行现身说法是行之有效的宣教手段。躯体准备包括保持良好的健康状态、合理营养、充足的睡眠、防止各种有害因子(物理、化学、生物因子)的影响等。妊娠期乳房的保护措施也很重要,可防止乳头皲裂及乳头内陷等,妊娠后期每日用清水(切忌用肥皂或酒精之类)擦洗乳头;乳头内陷者用两手拇指从不同的角度按捺乳头两侧并向周围牵拉,每日一到数次。

2. 产后阶段 哺乳期应不断增强哺乳信心,排除推迟开奶时间、定时哺喂糖水、出院时教以冲调牛乳的方法和出院后硬性的定时哺乳制度等各种干扰因素。

(1)正常哺乳的建立:近年来多主张在正常分娩、母婴健康情况良好的条件下尽早开奶(瑞典为生后10~15分钟),尽管此时并无乳汁分泌,但吸吮的刺激对以后乳汁的正常分泌和母婴相依感情的建立有重要作用。此后应以婴儿的饥饿啼哭为准,根据按需哺乳的原则不定时给予哺喂。在哺乳前,对乳腺和乳头进行湿热敷3~5分钟,同时按摩乳房可刺激射乳反射。除分娩后最初几天乳母可采取半卧位哺喂外,一般宜采用坐位,哺乳一侧的脚稍搁高(置一小凳于脚下),抱婴儿斜坐位,其头、肩枕于哺乳侧的肘弯,用另一手的食指、中指轻夹乳晕两旁,手掌托住乳房,使婴儿含住大部分乳晕及乳头且能自由地用鼻呼吸。这样,婴儿吸吮时便能将乳汁从乳晕下的乳窦中挤出,同时能刺激乳头上的神经末梢,产生泌乳和射乳反射。每次哺乳应尽量让婴儿吸奶到满足为止,但不宜超过15~20分钟(据测定,最初5分钟的吸乳量占全部乳量的50%~60%)。

哺乳完后用食指轻压婴儿下颏,将乳头轻轻拔出。切忌在口腔负压的情况下拉出乳头,否则易造成局部疼痛或皮肤破损。哺乳后可挤出少许乳汁均匀地涂在乳头上,因乳汁中丰富的蛋白质和抑菌物质对乳头表皮有保护作用;然后将婴儿竖直、头部紧靠在母亲肩上,用手掌轻拍其背部以帮助其胃内空气呃出,哺乳后一般应将婴儿保持于右侧卧位,以防止呕吐和造成窒息。

产后早期的泌乳量往往不多,故哺以两侧乳房为好,这样可促进乳汁分泌。两侧乳房的先后应交替进行。若一侧乳房奶量已能满足婴儿需要,则可每次轮流哺喂单侧乳房,并将另一侧的乳汁用吸奶器吸出,因乳汁贮留在乳房内会减少其分泌量。

在婴儿满月前或产假期间,应提倡按需哺乳,以使乳汁分泌增多。婴儿逐渐长大后每次吸奶量增多,吸奶的间隔时间会自然延长,此时可逐渐采用定时喂养,但时间不能规定得过于呆板,否则会造成母亲精神紧张。一般说来<2个月婴儿每天哺喂6~7次以上;3~4月者大约6次左右;以后渐减。观察表明,每昼夜哺乳 ≥ 6 次者,血液催乳素浓度可持续保持较高水平。

(2)哺乳应注意的事项:首先要保持乳腺,尤其是乳头的卫生。若乳儿哺喂后能安静入睡,体重增加速度正常,而且吸吮时能听到咽奶的声音,则表示奶量充足,反之则不足。

生后最初 2 个月内可每周测一次体重,以后每 2 周或每个月测一次。正常婴儿每次摄入的奶量可有较大波动,故不宜在每次吃奶前后都测体重,以免引起乳母的精神紧张或过早地补充牛乳。因吸橡皮奶头较省力故应尽量不用奶瓶哺喂;又因牛奶中常需加糖,较母乳甜,补充牛奶后易使婴儿拒食母乳,从而导致母乳分泌量减少。

有许多物质可通过乳汁影响婴儿,乳母除应避免吸烟、饮酒外,尚应注意多种药物,阿司匹林、苯妥英钠、巴比妥类、利血平、氨茶碱、颠茄类、鸦片类和抗生素等均可通过乳汁而间接地作用于乳儿。乳房及其附近皮肤禁用含汞的涂剂;在农村,宜注意乳母衣服或乳房受农药污染而影响到乳儿的可能性。

(3)影响哺乳的几种情况:①乳头凹陷:应用前述方法按摩乳头,或用抽奶器吸出乳头,若不能奏效,可用乳头帽哺乳或用吸奶器吸出乳汁,适当加温后用奶瓶哺喂。②乳头裂伤:多因哺乳时间过长,乳头受唾液浸软所致,少数是因哺乳时婴儿仅含住乳头而未能将乳晕含住的缘故;产前经常用温水洗涤乳头可使其皮肤坚实免于破裂,若已经发生裂伤,宜先用温水洗净,并予暴露、干燥,然后涂少量羊毛脂,用乳头帽哺乳。③乳房肿胀:在小儿生后早期即采用“按需哺乳”者一般不易发生乳房肿胀,一旦出现可用手挤奶或用吸奶器吸出。④母乳不足:常继发于营养不良、工作过劳、睡眠不足、精神紧张等因素,应针对原因设法排除;此外也可用针灸(取膻中、少泽、肝俞并灸乳根)或中药治疗。⑤不宜哺乳的乳母:凡是母亲患有慢性消耗性疾病如慢性肾炎、糖尿病、恶性肿瘤、结核病或心功能不全等均应停止哺乳;产妇患精神病、癫痫等亦应停止哺乳,以免危害乳儿健康;乳母患急性传染病时,可将乳汁挤出,经消毒后哺喂,乙型肝炎的母婴传播主要发生在临产或分娩时,是通过胎盘或血液传递的,因此乙型肝炎病毒携带者并非哺乳的禁忌证。

(五)提高母乳喂养率 由于现代生活方式的改变、妇女参加社会生产和争取平等权利的愿望、新的代乳品的不断增加等因素,近年来许多国家的母乳喂养率急剧下降,例如我国在 20 世纪 60 年代以前母乳喂养率达 80% 以上,1983 年全国调查表明城市母乳喂养率降为 42.5%,农村为 69.9%;1985 年城市进一步降到 33.6%,1989 年全国八大城市调查,平均母乳喂养率仅为 23.6%。为了促进母乳喂养,应努力做好以下工作:

1. 加强围生期宣教 从产前检查起就要加强宣教,使孕妇做好母乳喂养的心理和生理准备。在医疗单位中推行一系列有利于母乳喂养的产科制度,如:产后实行母婴同室;尽可能提早产后哺乳的时间(一般不迟于分娩后 2 小时),以使新生儿尽早获得母乳;满月前要实行按需哺乳等。

2. 哺乳期间应采取宫内避孕器等措施,尽量不用激素类避孕药,因激素类避孕药不仅可明显地抑制催乳素的作用使泌乳量急剧减少,而且药物还可通过乳汁,影响乳儿。

3. 保证孕妇和乳母的合理营养,保持身心愉快和充足的睡眠,避免精神紧张。

4. 制定有关政策 制定产后哺乳假期,落实哺乳时间;制定婴儿食品生产的道德准则,对奶粉、代乳品的广告宣传和销售都要制定合适的法规,以防止群众对代乳品的盲目信赖和医务人员在保健咨询中对鼓励母乳喂养的消极态度。

(六)断乳期 断乳期是一个从完全依靠乳类喂养逐渐过渡到多元化食物的过程。随着婴儿的长大,母乳已不能满足小儿生长发育的需要,同时婴儿的各项生理机能也可逐步适应于非流质食物,因此一般主张应在生后 4~6 个月时开始添加辅食,进入断乳期,为完

全断奶作准备。断奶的具体月龄无硬性规定,一般在1岁左右,但必须要有一个过渡阶段,在此期间逐渐减少哺乳次数、增加辅助食品,否则容易引起婴儿不适应,并导致摄入量锐减、消化不良、甚至营养不良。仅在母亲突然患严重疾病,或因急事需要外出等特殊的情况下方可于短期内完成断奶,但对婴儿有一定的风险,这时若婴儿吵闹过度可用小量苯巴比妥类;乳母可服己烯雌酚,每日3次,每次5mg,同时限制水分摄入,这样便可使乳汁迅速减少。炎热的天气或乳儿患病时宜暂缓断奶。

婴儿喂养模式和辅助食品添加模式如图4-1、图4-2。

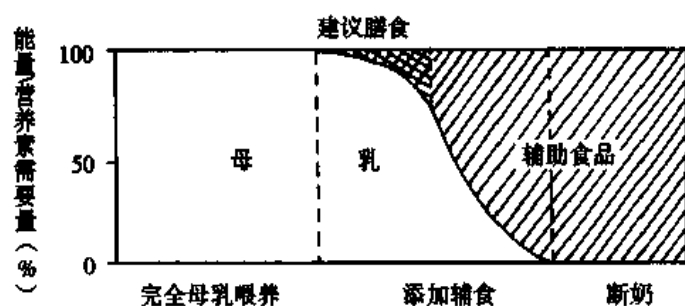


图4-1 婴儿喂养模式

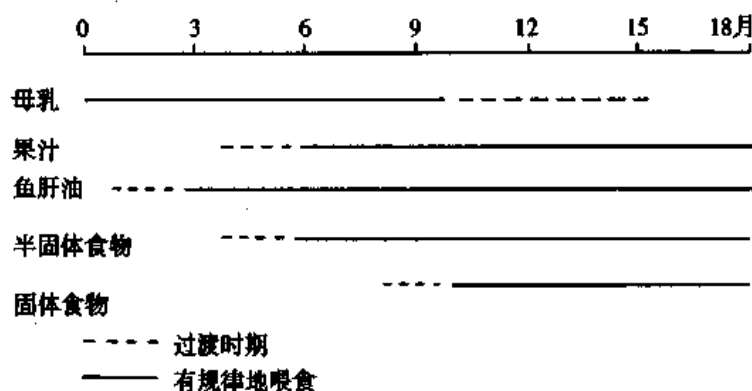


图4-2 辅食添加的示意图

二、部分母乳喂养

母乳喂养的婴儿体重增长不满意时提示母乳不足,此时应选用配方奶补充,即为部分母乳喂养。它虽比完全人工喂养好但终究不如纯母乳喂养,故如母乳分泌量不足时必须先尽量设法增加乳汁分泌和延长哺乳时间,不应轻易改为部分母乳喂养。只有在母乳量确实不足而又无法改善,或乳汁的质方面有缺陷,或乳母因各种原因不能完全承担哺乳时,才不得不实行部分母乳喂养。

<6个月婴儿采用部分母乳喂养时母乳哺喂次数一般不变,每次先哺母乳,将乳房吸空,然后再补充乳品或代乳品,这样才有利于刺激母乳分泌,此为补授法。补授的乳量按小儿食欲及母乳量多少而定。若母亲乳量充足而因故不能按时哺喂,可用乳品或代乳品代替一至数次母乳喂养,称为代授法。此时母亲仍应将乳汁挤出或用吸奶器吸空,以保持乳汁分泌,吸出的母乳如保存较好,煮沸后仍可哺喂。但奶瓶上橡皮乳头的孔洞不宜过

大,否则婴儿因能不费力地吸出乳汁,就会拒吮母乳,从而形成恶性循环。

三、人工喂养

由于各种原因,母亲不能亲自哺喂<6个月的婴儿时,可采用其他动物乳如牛乳、羊乳、马乳等或其他代乳品喂哺婴儿,称为人工喂养。由于代乳品所含的营养素与天然的人乳有较大的差异,而且还要经过一定的消毒程序才能应用,故非万不得已不宜采用人工喂养。不同哺乳动物的生长发育速度各不相同,故其乳汁的营养成分也有很大的差别,一般说来,生长发育快的动物,乳汁中营养素的含量也较高,人乳与常用兽乳成分的比较见表4-6。牛乳是最常用的代乳品,其蛋白质含量虽较人乳为高,但以酪蛋白为主,酪蛋白易在胃中形成较大的凝块且它所含的胱氨酸很少。牛乳的脂肪滴大而且缺乏脂肪酶故较难以消化,它所含的不饱和脂肪酸(亚麻酸)仅2%,明显低于人乳(8%),致使人工喂养儿体内脂肪含亚麻酸的量也明显低于母乳喂养者。牛乳含乳糖少,且以甲型乳糖为主,与母乳中以乙型乳糖为主迥然不同,可促进大肠杆菌的生长;牛乳含矿物质比人乳多3~3.5倍,易使胃酸下降、不利于消化,并可增加肾脏的溶质负荷,尤其含磷特别多,磷易与酪蛋白结

水);以后逐渐过渡到 3:1 或 4:1 奶;满月后即可用全奶。

2. 加糖 牛奶中碳水化合物浓度低于人乳,应加糖以改变三大产能物质的比例,利于吸收。一般每 100ml 牛奶中可加蔗糖 5~8g。

3. 煮沸 奶类最适合细菌的生长,容易传播各种疾病。若经煮沸便可达到灭菌的要求,且能使奶中的蛋白质变性,使之在胃中不易凝成大块。但煮沸的时间也不宜过长,否则其短链脂肪酸易挥发而失去香味,酶及维生素也易遭破坏。除煮沸以外,其他的消毒方法有:①巴氏灭菌法:将奶加热到 65~68℃,持续 30 分钟,可杀灭其中 99% 以上的细菌,但不能杀灭芽胞,本法对奶的香味及维生素影响较小;②蒸气消毒:在 115~120℃ 的高压高温中蒸 10 分钟,杀菌效果好,因蛋白质已变性故较易消化;③水浴法:牛奶置于奶瓶中隔水蒸,煮沸时间不超过 5 分钟,然后立刻冷却。此法对奶味影响不大,奶质破坏也少,一般家庭均可采用。

(二)奶量的计算 按乳儿每天所需的总能量和总液量来计算奶量。设有 4 月龄乳儿,体重 6kg,每昼夜按需液量 150ml/kg、能量 110kcal/kg 计算,则:总能量为 660kcal,每 100ml 牛奶的能量为 65kcal,加入 8g 糖后的热量约为 100kcal,故每日哺给含 8% 糖的牛奶 660ml 即可满足能量需要;总液量为 $150\text{ml}/\text{kg} \times 6\text{kg} = 900\text{ml}$,扣除 660ml 牛奶量外应再加水 $900 - 660 = 240\text{ml}$;若每日哺乳 5 次,则每次哺乳(及水)量为 $900\text{ml} \div 5 = 180\text{ml}$ 。

(三)注意事项

1. 婴儿的食量有一定程度的个体差异,故上述的计算方法仅限于初次配奶,以后可按乳儿食欲的好坏、体重的增减以及粪便的性状而随时增减,切忌过少、过稀,或过多、太浓,前者可引起营养不良,后者导致消化不良。每次准备的奶量宜稍多于计算量,以免临时措手不及。

2. 若无冷藏条件,最好分次配制,以确保安全。奶瓶以直式为宜,便于清洗;奶头要软硬适中。全部用具均需严格消毒,每次哺喂后先清洗干净,然后放在冷水锅中煮沸,再投入橡皮奶头煮 3~5 分钟。

3. 加糖不是为了增加甜味,而是补充碳水化物和热能的不足。以蔗糖最为常用,但其味较甜,长久使用可使婴儿不愿进食其他辅食。麦芽糖的甜度不如蔗糖,市售的饴糖是麦芽糖(双糖)和糊精(多糖)的混合物,摄入后糊精逐渐变为麦芽糖,其中原有的麦芽糖则转变为二分子的葡萄糖,故肠道中同时并存的麦芽糖和葡萄糖不多,不易引起胀气,较单纯的麦芽糖或葡萄糖优越。

4. 其他 奶液的温度应与体温相近,可先点滴于手背,若温度适宜即可采用。乳儿的姿势和防吐方法、哺喂次数和时间间隔等均与母乳喂养相同。哺乳时应使奶液充满乳头以减少吞入空气,避免溢乳。乳头孔洞大小以瓶内盛水倒置可连续滴出水滴为宜。

(四)牛乳制品和其他代乳品

1. 全脂奶粉 用鲜牛奶经高温灭菌、真空浓缩、喷雾干燥等一系列工艺加工而成,其中的蛋白质和脂肪各占 25%~28%。加热可使蛋白质变性而易于消化,也可减少致敏的可能,且干粉便于运输、贮存,虽然维生素略有损失,但奶粉仍具有较大的优点。按重量计 1 份奶粉加水到 8 份即成全脂奶,但实际应用时常以容积计算,即 1 容积的奶粉加 4 容积的水。

2. 脱脂乳 将牛乳的顶层脂肪脱去即成为脱脂乳,其脂肪含量可分为1%、0.5%或0.1%,脱脂乳也可制成奶粉。脱脂乳所含的脂肪太少,能量不足,故仅适于腹泻儿童短期应用。

3. 蒸发乳 是将新鲜牛奶经真空浓缩至原体积一半,然后装罐消毒而成。牛乳经蒸发和密闭消毒后,脂肪球变小,蛋白质易于消化,若加等量水分稀释即与鲜牛奶一样。蒸发乳适于胃容量小而需要较多营养素的低体重儿。

4. 甜炼乳 在鲜牛奶中加入16%蔗糖,然后真空浓缩至原体积的2/5即成。因其粘性大,久置后不易产生油、水分离,且因渗透压高故保质期较长,但食用时需稀释多倍才不致太甜,此时蛋白质和脂肪含量过低,故本品不适用于婴儿喂养。哺喂炼乳的婴儿初起时体重增长颇快,此因过多的糖在体内转变成脂肪之故,但久后肌肉松软,脸色苍白,且有发生维生素缺乏的可能。

5. 酸牛奶 在煮沸冷却至60℃左右的鲜牛奶中加入食用乳酸杆菌,经发酵即成酸奶。或在1升灭菌鲜牛奶中慢慢边搅拌边加入5%~8%乳酸(或枸橼酸)5~8ml即成酸奶。酸奶的凝块细小易于消化,尚可减少胃酸消耗,并有一定的抑菌功能,故可用于健康小儿,对消化不良小儿尤其适用。

6. 蛋白乳 在1升全脂牛奶中加入500ml酸牛乳内所含的蛋白质、脂肪等即成为蛋白乳,适用于慢性消化不良、肠炎等病儿。

7. 奶糊 鲜牛奶中加入3%、5%或10%淀粉(奶糕等制品)和少量糖类,便可制得奶糊。奶糊适用于3~4个月以后的婴儿,或在容易反胃或溢乳时用。

8. 配方奶 目前国内、外已有多种配方奶的奶粉,分别适用于不同月龄的婴儿。其主要特点是:调整牛奶中某些成分,如酪蛋白、无机盐等,使之适合于婴儿的消化能力和肾功能;添加一些重要的营养素,如乳清蛋白、不饱和脂肪酸、乳糖,强化婴儿生长时所需要的微量营养素如核苷酸、维生素A、D、β胡萝卜素和微量元素铁、锌等,使其营养成分尽量接近于“人乳”。可供不同月龄婴儿选用。由于其加工过程复杂故价格居高不下。

9. 黄豆制品 在不易获得奶类制品的边远地区可用豆浆育儿。豆浆的制作方法有两种:①湿制法:大豆250g,加水到2000ml、浸泡8小时后用石磨磨碎,约可得豆浆1500ml,每1000ml加入食盐1g、乳酸钙2g、淀粉20g、蔗糖60g,煮沸20分钟;②干制法:黄豆洗净后晾干,与热沙同炒至微棕色,再用粉碎机磨成粉状,经筛孔直径为0.5mm的细筛,每100g黄豆粉中加食盐1g、乳酸钙3g、淀粉20g、糖40g,临用时加水到1000ml即成。

豆浆的营养成分因地而异,可能与黄豆的品种、产地和加工工艺不同有关。其蛋白质、脂肪和碳水化合物的含量分别为24~52g/L、7~25g/L和38~67g/L。黄豆蛋白中含有丰富的赖氨酸和铁,但其吸收利用率不及乳品。生黄豆中含皂角甙、α₁抗胰蛋白酶、红细胞凝集素等有害物质,进食后可致剧烈的恶心、呕吐;此外,还常含有硫脲类物质,能抑制甲状腺活化碘和酪氨酸的碘化,故可促使甲状腺肿大。煮沸可使上述有害物质灭活,故豆浆必须在确实煮沸后方可食用,因豆浆在90℃左右会呈现“假沸”现象,煮沸时宜用匙充分搅拌直至真正沸腾。

国内从20世纪50年代起就有以大豆粉为基础,加入蛋黄粉、米粉、蔗糖、核黄小米粉、骨粉、食盐等成分组成的代乳粉,至今已不下数10种,如5410代乳粉、多维乳儿粉、光

明、新苗、育红、宝宝乐等,各有其特点。对患有乳糖不耐受症、半乳糖血症、或对牛乳蛋白过敏的小儿,黄豆类代乳品尤其适用。几种常用豆类代乳粉的营养成分见表 4-7。

表 4-7 各种豆代乳粉的营养成分(g/100g)

食 品	蛋 白 质	脂 肪	糖	钙	磷	热 能 MJ(kcal)
5410 代乳粉	17.1	12.8	66.0	0.90	0.49	1.87(448)
新苗豆蛋代乳粉	14.5	8.7	69.0	0.43	0.25	1.77(423)
新 5 号代乳粉	15.8	12.0	68.3	0.55	0.65	1.86(444)
宝宝乐乳儿粉	14.0	8.0	64.0	0.60	-	-

四、辅助食品(断乳期食品)

对 >4 个月的乳儿,单纯母乳喂养已不能满足其生长发育的需要,即使是人工喂养者也因胃容量有限,不能单靠增加牛乳量来满足其营养需要。一般说来,当每日摄入的奶量达 1 000ml 或每次哺乳量 > 200ml 时,即应添加辅助食品,以保障乳儿的健康。

(一)添加辅助食品的目的

1. 补充乳类营养素的不足。尽管母乳是婴儿最合适的营养品,但亦非十全十美。譬如其所含的铁质甚少(仅 0.5~1.0mg/L,仅为需要量的 1/6),B 族维生素和维生素 C 也不能满足小儿生长所需,故哺乳期内若不及时补充,极易发生相应的营养素缺乏。

2. 改变婴儿食物的质量以满足其生理需要并为断乳作好准备。乳类是流质食品,适合于无齿及消化能力尚不成熟的初生小儿。>3 个月的小儿,消化道酶的分泌渐趋成熟,6 个月起牙齿开始萌出,胃的容量也大大增加,故食品应从流质、半流质逐渐向软食和固体食物过渡,这样才能在断奶时不至于因食物的突然改变而引起消化功能紊乱,也有利于咀嚼功能的训练。

3. 逐步培养婴儿良好的饮食习惯。使婴儿从吸吮奶瓶到用匙喂食,以至用杯、碗、筷,逐步从授食过渡到自食。

(二)添加辅助食品的原则

1. 从少到多 使婴儿有一个适应过程,如添加蛋黄,宜由 1/4 个开始,5~7 天后如无不良反应可增加到 1/3~1/2 个,以后逐渐增加到 1 个;

2. 由稀到稠 如从乳类开始到稀粥,再增稠到软饭;

3. 由细到粗 如增添绿叶蔬菜应从菜汤到菜泥,乳牙萌出后可试食碎菜;

4. 由一种到多种 习惯一种食物后再加另一种,不能同时添加几种;

5. 应在婴儿健康、消化功能正常时逐步添加。

(三)添加辅食的具体步骤 母乳所含的维生素 C、D 不足,故从生后 2 周起即可逐步添加浓鱼肝油和维生素 C,但不作为辅食对待。

从 4 月龄起,添加米汤以促进淀粉酶的生成并补充 B 族维生素。曾有人担心过早添加辅食可能会造成婴儿吸奶不力而影响泌乳量,但观察表明适当补充对婴儿利多弊少。

5~6 个月的婴儿,除上述食品外,需再补充淀粉类食物(如乳儿糕、米粉糊、粥类),动

物性食物(肝、蛋、鱼),果蔬类及植物油。这一阶段的小儿,其消化道中淀粉酶分泌量明显增多,及时添加淀粉类食物不仅能补充乳品能量之不足、提高膳食中蛋白质的利用率,还可培养小儿用匙和咀嚼的习惯。在淀粉类食物中加入蛋黄、鱼末、菜泥等多种辅助食品对这年龄期的小儿有重要的实际意义。喂食这类食品不宜在两次哺乳之间,否则增加了饮食次数,初起时应在哺乳后立即补充少量,6个月后可代替1~2次乳类。

7~9个月的婴儿多已出牙,故应及时添加饼干、面包干等固体食物以促进牙齿的生长和培养咀嚼、吞咽等良好习惯。最初可在每天傍晚的一次哺乳后补给淀粉类食物,以后逐渐减少这一次哺乳时间而增加辅食量,直到该次完全喂给辅食而不再吃奶,然后在午间依此法给第二次,这样可逐渐过渡到三餐谷类和2~3次哺乳。

在粥和烂面的基础上,可添加碎菜、肝类、全蛋、禽肉、豆腐等食品,以使食谱丰富多彩、菜肴形式多样,增加小儿食欲。

10~12个月时,因消化功能进一步完善,故在上述食谱的基础上可添加瘦肉。肉类不宜煎、炒、爆,应剁成碎末加入粥内或面条内同煮,以利消化吸收。羊肉中的脂肪熔点较高,难以消化,故应在年龄稍大后,再行添加。各种辅助食品的添加顺序见表4-8。

表 4-8 添加辅食的顺序

月龄	添加的辅食	供给的营养素
1~3个月	鲜果汁 青菜水 鱼肝油制剂	维生素 A、C 和矿物质 维生素 A、D
4~6个月	米糊、乳儿糕、宝宝乐、烂粥等 蛋黄、鱼泥、豆腐、动物血 菜泥、水果泥	补充热量、用匙 动、植物蛋白质,铁、维生素 维生素 A、B、C、纤维素、矿物质
7~9个月	烂面、烤馒头片、饼干 鱼、蛋、肝泥、肉末	增加热能,训练咀嚼 动物蛋白质、铁、锌,维生素 A、B
10~12个月	稠粥、软饭、挂面、馒头、面包 碎菜、碎肉、油、豆制品	热能,维生素 B 矿物质、热能、蛋白质、维生素、纤维素,训练咀嚼

注:断母乳后每天仍应给与0.25~0.5kg牛奶或豆浆

第三节 儿童、少年膳食安排

1足岁的小儿大多已具备6~8枚牙齿,且有较好的咀嚼功能,消化酶的活力也较强。这时奶类已不是其主要食物,应由流质、半流质饮食逐渐过渡到软食。食物的形式也发生了相应的变化,如乳儿期的菜泥、肉末、鱼泥可改用碎菜、肉丸、鱼块;食物的品种也日趋多样化。因此1岁以后的小儿多数可适应一日3餐加点心的膳食安排。1岁以后由于生长减慢,对能量和营养素的需要量逐渐减少,每日摄入量与婴儿期相比似显得不足,常易引起家长不必要的忧虑,此时若强迫进食,可造成情绪和行为偏离等问题。

合理的儿童食谱必须符合下列基本原则:

(一)各种营养素和能量的摄入须能满足该年龄阶段儿童的生理需要 1~2岁小儿每日能量的供给为4.6MJ(1100kcal),2~3岁为5.0MJ(1200kcal);蛋白质每日40g左右,其中优质蛋白(动物性蛋白质和豆类蛋白质)应占总蛋白的1/3~1/2。蛋白质、脂肪和碳水化合物产能之比约为10%~15%:25%~30%:50%~60%。

(二)食物的性质应适合儿童的消化功能 幼儿的食品应较细软,避免具刺激性和过于油腻的食品。<3岁的托幼机构小儿,宜采用混拌在一起的食物,以利小儿自食;>4岁的儿童食谱可接近成人;>6岁儿童则可与成人同桌共餐。饮食的质量应保持恒定,隔若干时间大吃一餐的做法不仅浪费食品而且容易造成消化功能紊乱。1~6岁儿童每日需要的食品种类和数量参见表4-9。

表4-9 1~6岁儿童每日需要食品的种类与数量(g)

年龄(岁)	粮	油	蔬菜鲜豆	豆制品	蛋或肉	鱼或肉	牛奶或豆浆	白糖
1~3	150	25	100~150	15~100	50	50~100	150~250	10~12.5
3~6	180	25	250~500	50~100	50	50~100	250	10~12.5

(三)良好的食欲有助于食物的消化吸收 要保持良好的食欲,除了要有健全的消化机能外,还要注意以下几点:①食物品种多样化:单调的食品不仅妨碍食欲而且可造成某些营养素的缺乏,多样化的食品常能发挥蛋白质的互补作用,提高营养素的利用率;②食物的烹调要注意色、香、味、形:同一种食物应尽量变换形式,如鸡蛋可制成炒蛋、蒸蛋、荷包蛋、蛋汤、蛋糕等多种形式,以引起小儿的兴趣;③让小儿有择食的自由:幼儿已有自己选择食物的倾向,所选的食物也常常适合自己的生理需要,而且每日或每餐的食欲也会有所波动,这种“听其自然”的择食方法可在较长一段时里使膳食中各种营养素自动达到平衡,故应在较大范围内让小儿自由选择,强迫小儿吃他所不喜欢的营养品容易引起反拗心理,但若小儿长期拒绝基本食物,如蛋类、乳类、豆类则须考虑有食物变态反应或缺锌引起味觉敏感度异常的可能性,应作必要的检查。④创造良好的进食环境:环境清洁整齐、安静舒适,对促进食欲有重要意义,进食前避免剧烈活动,尤忌给予糖果零食,桌椅高低要合适,餐具便于使用,食物温度适宜,一般以60~80℃为宜,菜肴香气扑鼻,以至必要的鼓励都是增进食欲的重要条件。用膳时更不可责骂儿童,否则可使孩子视进食若畏途。⑤培养良好的饮食习惯:定时进食、不挑食、不偏食、不吃零食,食时细嚼慢咽、专心致志皆可促进消化液的分泌。若有数儿同桌共餐,常可提高进食的兴趣,幼儿对食物的喜恶受成人的影响极大,且可保持多年不变,因此家长应言传身教,使之耳濡目染,尤其不应在小儿面前流露出对某种基本食物的厌恶。

自我服务能力的培养对发展自信自立精神有很大作用。1岁左右的小儿可由成人协助用匙吃粥;1岁半起应学习自食;2~3岁时可培养用筷子。刚开始时杯盘狼藉,吃得干净自是意料之中,家长应耐心地予以鼓励和教导。饭量不宜盛得过多,不够时可再添加,这样可以培养孩子进食的兴趣。进食前后洗手,帮助老师(或家长)摆桌椅、分碗筷,都是良好的习惯,宜从小培养。

(四)烹调方法 避免不适宜的食物,生硬、粗糙、油腻、过于刺激的食物对幼儿皆不适

宜,咖啡、浓茶、辣椒等食物皆应避免。带刺的鱼,带壳的虾蟹,带骨的禽或兽肉均应去刺、剥壳、剔除骨后方可使用。花生、瓜子、核桃、杏仁有呛入气管的危险,需磨碎或制酱后才可供幼儿食用。胀气的食品如洋葱、生萝卜只可少量食用。高熔点的动物脂肪不易消化,应尽量改用植物油类。富含植物纤维的芹菜、韭菜、豆芽、咸菜等也宜少吃。各年龄小儿食谱举例见表 4-10;表 4-11;表 4-12。

表 4-10 1~2 岁食谱举例

	春	夏	秋	冬
早	鲜豆瓣泥粥	白粥、咸蛋	蛋花粥	赤豆泥粥
点心	豆浆(牛奶)	豆浆(牛奶)	豆浆(牛奶)	豆浆(牛奶)
午	烂饭	红烧牛肉末	烂饭	肉末黄芽菜煨面
	肉末碎菜胡萝卜	番茄洋葱面	炒肝末豆腐	
点心	蛋花汤	绿豆泥汤	豆沙酥饼	枣泥粥
晚	烂饭	烂饭葱油炒蛋		烂饭
	鱼圆烧豆腐	碎鸡毛菜	肉末芥菜煨饭	鲜肉末胡萝卜
	碎豆苗	碎豆腐干		土豆泥汤

表 4-11 2~3 岁食谱举例

	春	夏	秋	冬
早	豆浆、松糕	豆浆	豆浆	豆浆
	肉末芥菜	馒头		
	豆腐干末	乳腐	葱油菜包	甜山芋
午	菜饭	热拌面	烂饭	咸鲜肉片煨饭
	豌豆炒蛋	肉丝香干拌绿豆芽	洋葱猪肝粉皮	青菜油豆腐细粉汤
点心	菜肉包子	西瓜、饼干	土豆泥饼	豆沙包
晚	烂饭	烂饭	鸡毛菜肉末	烂饭
	红烧土豆牛肉	肉圆冬瓜番茄汤	小馄饨	烩鱼圆、黄芽菜
	胡萝卜(碎)			

表 4-12 3~6 岁食谱举例

	春	夏	秋	冬
早	豆浆	豆浆	豆浆	豆浆、白粥
	葱油碎菜面	烘馒头片、素鸡	葱油花卷	厚百叶丝炒咸菜末
午	饭、炒肉片	蛋炒饭	饭	煨饭
	豆板菜花胡萝卜	鸡毛菜番茄汤	肉末芥菜豆腐羹	鲜肉香肠青菜
点心	蛋卷	冷牛奶	甜酒酿	松糕
晚	煨饭、青菜	蒸饺子	鸡丝蛋皮丝	饭
	卤肝蛋块	肉末冬瓜馅	小白菜煨饭	蛋皮包肉
	肉丁豌豆			黄芽菜

第四节 营养状况评价

儿童营养状况评价是指对小儿每日平均摄取的营养素与其所需之间是否相称的判断。定期进行营养状况评价可及时了解和发现儿童群体或个人存在的营养问题,以便及时采取有效的干预措施,避免或减少营养性疾病的发生。因此营养评价是儿童保健和人群营养状况流行病学调查的基本方法,一般通过临床询问和营养调查进行评估。

(一)病史询问 询问儿童在家及托幼机构的进食情况,如每餐食物的种类和数量;哺乳婴儿则要了解母乳哺喂次数,哺乳后婴儿情况;人工喂养则应了解乳品的种类、冲调浓度、数量和次数,辅食添加的时间,种类和数量等。经询问便可大致估计小儿每日能量和主要营养素的摄入情况。此外尚应了解有无营养素缺乏的症状,如消瘦、乏力、夜盲、夜惊、多汗、面色苍白等。

白应占总蛋白的 50%，至少不低于 30%；三大产能物质的比例应是蛋白质占 10% ~ 15%、脂肪 25% ~ 30%、碳水化物 50% ~ 60%。

表 4-13 膳食调查表(称重法)

	午餐		就餐人数	
	大米	鸡蛋	……	合计
生重(kg)	28	7.5	……	
熟重(kg)	66.7		……	
生/熟比例	0.4198		……	
剩余熟重(kg)	25.61		……	
实际摄入(kg)	17.25	7.5	……	
能量(kcal)	59340	12000	……	133858
蛋白质(g)	1138.5	952.5	……	3328.45
脂肪(g)	155.25	847.5	……	6757.2
碳水化物(g)	13334.25	150	……	15043.55
钙(mg)	3105	4125	……	11102.8
铁(mg)	448.5	210	……	1091.55
VitC(mg)	0	0	……	12428.0
∴	∴	∴	∴	∴

膳食调查的结果仅是计算食物成分得到的,没有测定其在烹调加工过程中的损失或机体吸收率水平。因此计算值常高于小儿实际摄入,故在评价时不能仅根据计算结果即认为该营养素供给已达到要求。

(3)调查注意事项:①调查对象:依据调查的目的与方法选择个体儿童或托幼机构的集体儿童;集体儿童每次受检率应在 95% 以上,并按儿童的年龄分组进行。②调查期限:因每日膳食可有一定差别,故要求调查期限不可太短,称重法以一周为宜,至少 3~4 日,记账法则应在一个月左右;因食物的供应受季节影响,故应每季调查一次。③调查前的准备:应取得家长、保育员、炊事员等人的密切配合,向他们详细讲解调查的目的、内容与方法;必备一份国家制定的《食物成分表》、计算器以及各种记录表格;采用称重法时应先称量各种盛用熟食的餐具,并作好标记。

2. 体格检查和体格发育评价 生长发育状况能较敏感反映儿童的健康状况和营养水平,特别是营养紊乱时往往首先影响小儿体重的增长速度。因此常用各项体格发育指标来评价小儿营养状况,包括:体重、身高(高)、头围、胸围、上臂围、皮下脂肪厚度等测量。测量的时间、方法、工具应严格统一,以获得准确的数据。一般常以一次所测数据与正常参考值比较来判断小儿的发育水平,但在营养缺乏的早期其测定的数值可能仍在“正常范围”内,因而纵向定期的生长发育监测更能敏感地反映小儿的营养状况。

临床体格检查除常规检查心、肝、肺、肾等重要脏器的功能状况外,还应全面仔细检查、察看有无营养素缺乏的体征。严重营养不良的小儿可能同时有多种营养素缺乏。

3. 实验室检查 缺乏某种营养素时常首先造成组织中该营养素的贮存量减少,然后进一步影响有关酶的活性或影响某项生化反应的进程;如果缺乏状态继续加重,则可出现相关生理功能的改变,此时常常伴有症状;一旦发生了形态学变化(出现体征),则提示营养素缺乏已经到了比较严重的阶段。通过实验方法测定小儿体液或排泄物中各种营养素及其代谢产物、或其他有关的化学成分,即可了解食物中营养素的吸收利用情况,且在疾病早期便能作出诊断。譬如维生素 B₁ 缺乏者尚无脚气病的任何临床表现时,其血清丙酮酸浓度即已明显增高。若直接测定某些营养素(如维生素)的血浓度,则更能反映其吸收和利用的情况。

常用的实验室指标是:①血液中营养成分的浓度;②尿液中营养素的排泄量;③尿液中代谢产物含量的测定;④氮平衡试验;⑤营养素负荷试验;⑥组织中营养素浓度测定;⑦有关酶活性的测定。各项测定结果必须参照有关正常值并结合膳食调查、体格检查等进行综合评价。

第五节 蛋白质-热能营养障碍

一、蛋白质-热能营养不良

蛋白质-热能营养不良(protein-energy malnutrition, PEM)是由于缺乏能量和(或)蛋白质所致的一种营养缺乏症,主要见于<3岁婴幼儿;除体重明显减轻、皮下脂肪减少和皮下水肿以外,常伴有各种器官的功能紊乱。临床上分为:以能量供应不足为主的消瘦型;以蛋白质供应不足为主的称为浮肿型;介于两者之间的消瘦-浮肿型。

【病因】

(一)长期摄入不足 小儿处于不断生长发育的阶段,对营养素的需要相对较多,摄入量不足常见于母乳不足而未及时添加其他乳品;奶粉配制过稀;突然停奶而未及时添加辅食;长期以淀粉类食品(粥、奶糕)为主;不良的饮食习惯如偏食、挑食、吃零食过多或早餐过于简单;学校午餐摄入不足等。

(二)消化吸收障碍 消化系统解剖或功能上的异常如裂唇、裂腭、幽门梗阻、迁延性腹泻、过敏性肠炎、肠吸收不良综合征等均可影响食物的消化和吸收。

(三)需要量增多 急、慢性传染病(如麻疹、伤寒、肝炎、结核)后的恢复期、双胎早产、生长发育快速阶段等均可因需要量增多而造成相对缺乏。

(四)消耗量过大 糖尿病、大量蛋白尿、急性发热性疾病、甲状腺功能亢进、恶性肿瘤等均可使营养素的消耗量增多。

上述因素的单独作用或共同组合均可引起蛋白质-热能营养不良。

【病理生理】

(一)新陈代谢异常

1. 蛋白质 由于蛋白质摄入不足,使体内蛋白质代谢处于负平衡。当血清总蛋白浓度<40g/L、白蛋白<20g/L时,便可发生低蛋白性水肿。

2. 脂肪 机体动员脂肪以维持必要的能量消耗,故血清胆固醇浓度降低;由于脂肪代谢主要在肝内进行,故造成肝脏脂肪浸润及变性。

3. 碳水化合物 由于食物不足和消耗增多,故血糖偏低,轻度时症状并不明显,重者可引起昏迷甚至猝死。

4. 水、盐代谢 由于消耗大量脂肪,故细胞外液容量增加,低蛋白血症可进一步加剧而呈现浮肿;PEM时ATP合成减少可影响细胞膜上钠泵的运转,使钠在细胞内储留。故PEM患儿细胞外液一般为低渗状态,易出现低渗性脱水、酸中毒、低血钾、低血钙和低血镁。约有3/4患儿伴有缺锌。

5. 体温调节 体温偏低,可能与①热能摄入不足;②皮下脂肪较薄,散热快;③血糖降低;④氧耗量、脉率和周围血循环量减少等有关。

(二)各系统功能低下

1. 消化系统 由于消化液和酶的分泌减少、酶活力降低,蠕动减弱,菌群失调,易致消化功能低下和腹泻。

2. 循环系统 心脏收缩力减弱,心搏出量减少,血压偏低,脉细弱。

3. 泌尿系统 肾小管重吸收功能减低,尿量增多而比重下降。

4. 神经系统 精神抑制、表情淡漠、反应迟钝、记忆力减退、条件反射不易建立。

5. 免疫功能 非特异性(如皮肤粘膜屏障机能、白细胞吞噬功能、补体功能)和特异性免疫功能均明显降低。患儿OT,PHA等皮肤试验阴性;IgG₂和(或)IgG₄缺陷和T细胞亚群改变等常见。由于免疫功能全面下降,故极易并发各种感染。

【临床表现】 体重不增是最早出现的症状,随即体重下降,久之身高也低于正常。皮下脂肪逐渐减少以至消失,首先累及腹部,其次为躯干、臀部、四肢,最后为面颊部;腹部皮下脂肪层厚度是判断营养不良程度的重要指标之一。随着病程的进展,各种临床症状也逐步加重,初起仅体重减轻、皮下脂肪变薄、皮肤干燥,但身高无影响,精神状态正常;继之,体重和皮下脂肪进一步减少,身高停止增长,皮肤干燥、苍白,肌肉松弛;病情进一步加剧时体重明显减轻,皮下脂肪消失,额部出现皱纹状若老人,身高明显低于同龄儿,皮肤苍白、干燥无弹性,肌肉萎缩,精神萎靡、反应差,体温偏低,脉细无力,食欲低下,常腹泻、便秘交替,部分小儿可因血浆白蛋白明显下降而出现浮肿。

【并发症】

(一)营养性小细胞性贫血 最为常见,与缺乏铁、叶酸、维生素B₁₂、蛋白质等造血原料有关。

(二)各种维生素缺乏 常见者为维生素A缺乏,有时也有维生素B、C、D的不足。

(三)感染 由于免疫功能低下,故易患各种感染,如上呼吸道感染、鹅口疮、肺炎、结核病、中耳炎、尿路感染等;特别是婴儿腹泻,常迁延不愈、加重营养不良,造成恶性循环。

(四)自发性低血糖 患儿面色灰白、神志不清、脉搏减慢、呼吸暂停、体温不升但无抽搐,若未及时诊治,可因呼吸麻痹而死亡。

【实验室检查】 血清白蛋白浓度降低是最突出的表现,但由于其半衰期较长(19~21天)故不够灵敏。近年来认为某些代谢周期较短的血浆蛋白质具有早期诊断价值,如视黄醇结合蛋白(半衰期10小时)、前白蛋白(半衰期1.9天),甲状腺结合前白蛋白(半衰期2

天)和转铁蛋白(半衰期3天)等;值得注意的是胰岛素样生长因子1(IGF-I)不仅反应灵敏而且受其他因素影响较小,故被认为是诊断蛋白质营养不良的较好指标。营养不良小儿血浆牛磺酸和必需氨基酸浓度降低,而非必需氨基酸变化不大;血清淀粉酶、脂肪酶、胆碱酯酶、转氨酶、碱性磷酸酶、胰酶和黄嘌呤氧化酶等活力均下降,经治疗后可迅速恢复正常;血浆胆固醇,各种电解质及微量元素浓度皆有下降趋势;生长激素分泌反有增多。

【诊断】 根据小儿的年龄,喂养情况,体重下降,皮下脂肪减少,全身各系统功能紊乱及其他营养素缺乏的症状和体征,典型病例的诊断并不困难,但轻症患儿易被忽略,需通过定期生长监测、随访才能发现。确诊后还需详细询问病史和进一步检查,以作出病因诊断。分型和分度如下。

(一)体重低下(underweight) 其体重低于同年龄、同性别参照人群值的均数减2个标准差,但高于或等于均数减3个标准差者为中度;低于均数减3个标准差为重度。此项指标主要反映患儿有慢性或急性营养不良。

(二)生长迟缓(stunting) 其身高低于同年龄、同性别参照人群值均数的2个标准差,但高于或等于均数减3个标准差为中度;低于均数减3个标准差为重度。此指标主要反映过去或长期慢性营养不良。

(三)消瘦(wasting) 其体重低于同性别、同身高参照人群值的均数减2个标准差,但高于或等于均数减3个标准差为中度;低于均数减3个标准差为重度。此项指标主要反映近期、急性营养不良。

【治疗】 营养不良的治疗原则是祛除病因、调整饮食、促进消化和治疗合并症。

(一)祛除病因 在查明病因的基础上,积极治疗原发病,如纠正消化道畸形,控制感染性疾病,根治各种消耗性疾病等。

(二)调整饮食 PEM患儿的消化道已适应低营养的摄入,一旦摄食稍多便可出现消化不良、腹泻,故饮食调整应根据实际的消化能力和病情逐步增加,不能操之过急;轻症可从每日250~330kJ/kg开始,中、重度可参考原来的饮食情况,从每日165~230kJ/kg开始,逐步少量增加;若消化吸收能力较好,可逐渐加到每日500~727kJ/kg,并按实际体重计算热能。食品除乳制品外,可给予豆浆、蛋类、肝泥、肉末、鱼粉等高蛋白食物,也可给予酪蛋白水解物、氨基酸混合液或要素饮食。蛋白质摄入量从每日1.5~2.0g/kg开始,逐步增加到3.0~4.5g/kg,过早给予高蛋白食物,可引起腹胀和肝肿大。食物中应含有丰富的维生素和微量元素。

(三)促进消化

1. 药物 可补充B族维生素和胃蛋白酶、胰酶等,以助消化。苯丙酸诺龙是蛋白质同化类固醇制剂,能促进蛋白质合成、增加食欲,每次肌注0.5~1.0mg/kg,每周1~2次,连续2~3周,用药期间应供给充足的热量和蛋白质。胰岛素注射可降低血糖,增加饥饿感提高食欲,通常每日一次皮下注射正规胰岛素2~3单位,注射前先服葡萄糖20~30g,每1~2周为一疗程。锌制剂可提高味觉敏感度、增加食欲,每日口服元素锌0.5~1mg/kg。

2. 中医治疗 中药参苓白术散能调整脾胃功能,改善食欲;针灸、推拿、捏脊、割治等也有一定疗效。

(四)治疗合并症 尿路感染、中耳炎、肺炎等应给予足量的杀菌型抗生素治疗。

(五)其他 病情严重、伴明显低蛋白血症或严重贫血者,可考虑输给血浆或全血。静脉点滴高能量脂肪乳剂、多种氨基酸、葡萄糖等也可酌情选用。此外,充足的睡眠、适当的户外活动、纠正不良的饮食习惯和良好的护理亦极为重要。

【预后】 预后取决于营养不良的发生年龄、持续时间及其程度,其中尤以发病年龄最为重要,年龄愈小,其远期影响愈大,抽象思维能力较易受损。

【预防】 本病的预防应采取综合措施。

(一)合理喂养 大力提倡母乳喂养,对母乳不足或不宜母乳喂养者应采取合理的部分母乳哺育或人工哺育并及时添加辅食;戒绝偏食、挑食、吃零食的不良习惯,小学生早餐要吃饱,午餐应保证供给足够的能量和蛋白质。

(二)合理安排生活作息制度 坚持户外活动,保证充足睡眠。

(三)防治传染病和先天畸形 按时进行预防接种;对患有裂唇、裂腭及幽门狭窄等先天畸形者应及时手术治疗。

(四)推广应用生长发育监测图 定期测量体重,并将体重值标在生长发育监测图上,如发现体重增长缓慢、不增,便应尽快查明原因,及时予以纠正。

二、小儿肥胖症

肥胖症(obesity)是由于能量摄入长期超过人体的消耗,使体内脂肪过度积聚、体重超过一定范围的一种营养障碍性疾病。由于人民生活水平提高、膳食结构发生改变,儿童肥胖症呈逐步增多的趋势。肥胖不仅影响小儿的健康,还将成为成年期高血压、糖尿病、冠心病、胆石症、痛风等疾病和猝死的诱因,因此对本病的防治应引起社会及家庭的重视。

【病因】

(一)单纯性肥胖症 95%~97%肥胖症患儿不伴有明显的内分泌、代谢性疾病,其发病与下列因素有关。

1. **营养素摄入过多** 摄入的营养超过机体代谢需要,多余的能量便转化为脂肪贮存体内、导致肥胖。人体脂肪细胞数量的增多主要在婴儿出生前3个月、生后第一年和11~13岁三个阶段,若在这三个时期内摄入营养过多,即可引起脂肪细胞数目增多并且体积增大,治疗较困难且易复发;不在脂肪细胞增殖时期发生的肥胖仅出现脂肪细胞体积增大,数目增多不明显,治疗较易奏效。

2. **活动量过少** 缺乏适当的活动和体育锻炼也是发生肥胖症的重要因素,即使摄食不多但如活动过少,也可引起肥胖。有些疾病需要减少活动,在病期或病后即易出现肥胖;肥胖儿童大多不喜爱运动,形成恶性循环。

3. **遗传因素** 肥胖有高度的遗传性,目前认为肥胖与多基因遗传有关。父母皆肥胖的后代肥胖率高达70%~80%;双亲之一肥胖者,后代肥胖发生率40%~50%;双亲正常的后代发生肥胖者仅10%~14%。

4. **其他** 如调节饱食感及饥饿感的中枢失去平衡以致多食;精神创伤(如亲人病故或学习成绩低下)以及心理异常等因素亦可致儿童过食。

(二)继发性肥胖 约有3%~5%的肥胖症小儿继发于各种内分泌代谢病和遗传综

合征,他们不仅体脂的分布特殊,且常伴有肢体或智能异常。

【临床表现】 肥胖可发生于任何年龄,但最常见于婴儿期、5~6岁和青春期。患儿食欲旺盛且喜吃甜食和高脂肪食物。明显肥胖的儿童常有疲劳感,用力时气短或腿痛。严重肥胖者由于脂肪的过度堆积限制了胸廓扩展和膈肌运动,使肺换气量减少,造成缺氧、气急、紫绀、红细胞增多,心脏扩大或出现充血性心力衰竭甚至死亡,称肥胖-换氧不良综合征(或 Pickwickian syn.)。

体格检查可见患儿皮下脂肪丰满,但分布均匀,腹部膨隆下垂,严重肥胖者可因皮下脂肪过多,使胸腹、臀部及大腿皮肤出现白纹或紫纹;因体重过重,走路时两下肢负荷过度可致膝外翻和扁平足。女孩胸部脂肪过多应与乳房发育相鉴别,后者可触到乳腺组织的硬结。男性患儿因大腿内侧和会阴部脂肪过多,阴茎可隐匿在脂肪组织中而被误诊为阴茎发育不良。

肥胖小儿性发育常较早,故最终身高常略低于正常小儿。由于怕被别人讥笑而不愿与其他小儿交往,故常有心理上的障碍,如自卑、胆怯、孤独等。

【实验室检查】 肥胖儿血清甘油三酯、胆固醇大多增高,严重患者血清 β 脂蛋白也增高;常有高胰岛素血症,血生长激素水平减低,生长激素刺激试验的峰值也较正常小儿为低。

【诊断和鉴别诊断】 小儿体重超过同性别、同身高正常儿均值20%以上者便可诊断为肥胖症:超过均值20%~29%者为轻度肥胖;超过30%~39%者为中度肥胖;超过40%~59%者为重度肥胖;超过60%以上者为极度肥胖。确诊时必须与引起继发性肥胖的一些疾病鉴别。

(一)伴肥胖的遗传性疾病

1. Prader-Willi综合征 呈周围型肥胖体态、身材矮小、智能低下、手脚小、肌张力低、外生殖器发育不良。本病可能与位于15q12的SNRPN基因缺陷有关。

2. Laurence-Moon-Biedl综合征 周围型肥胖、智能轻度低下、视网膜色素沉着、多指趾、性功能减低。

3. Alstrom综合征 中央型肥胖,视网膜色素变性、失明、神经性耳聋、糖尿病。

(二)伴肥胖的内分泌疾病

1. 肥胖生殖无能症(Froehlich syn.) 本症继发于下丘脑及垂体病变,其体脂主要分布在颈、颊下、乳房、下肢、会阴及臀部,手指、足趾显得纤细、身材矮小,第二性征延迟或不出现。

2. 其他内分泌疾病 肾上腺皮质增生症、甲状腺功能减低症、生长激素缺乏症等虽有皮脂增多的表现,但均各有其特点,故不难鉴别。

【治疗】 肥胖症的治疗原则是减少热能性食物摄入和增加机体对热能的消耗,使体内过剩的脂肪不断减少,从而使体重逐步下降。饮食疗法和运动疗法是两项最主要的措施,药物治疗效果不很肯定,只能作为一种辅助手段,外科手术治疗的并发症严重,不宜用于小儿。

(一)饮食疗法 鉴于小儿正处于生长发育阶段以及肥胖治疗的长期性,以低脂肪、低碳水化合物和高蛋白食谱应用最广。低脂饮食可迫使机体消耗自身的脂肪储备,但不可

避免会同时促使蛋白质分解,故需同时供应优质蛋白质,高蛋白食物常含有一定量的脂肪,烹调时应适当限制用油。碳水化合物分解成葡萄糖后会强烈刺激胰岛素分泌,从而促进脂肪合成,故必须适量限制。食物的体积在一定程度上会影响患儿饱腹感,故应鼓励其多吃体积大、饱腹感明显而热能低的蔬菜类食品,其纤维还可减轻糖类的吸收和胰岛素的分泌,并能阻止胆盐的肠肝循环,促进胆固醇排泄,且有一定的通便作用;萝卜、胡萝卜、青菜、黄瓜、番茄、莴苣、苹果、柑橘、竹笋等均可选择采用。

培养良好的饮食习惯对减肥具有重要作用,如戒绝晚餐过饱以及吃夜宵的习惯;坚持少食多餐,不吃零食,细嚼慢咽。平时要避免让患儿看到美味食品,以免引起食欲中枢兴奋。

(二)运动疗法 适当的运动能促使脂肪分解,减少胰岛素分泌,使脂肪合成减少,加强蛋白质合成,促进肌肉发育。但肥胖小儿常因动作笨拙而不愿锻炼,可鼓励既有效又易于坚持的运动,如晨间跑步、散步、做操等,活动量以运动后轻松愉快、不感到疲劳为原则。如果运动后疲惫不堪,心慌气促以及食欲大增均提示活动过度。

(三)药物治疗 苯丙胺类和氯苯咪唑啉类等食欲抑制剂以及甲状腺素等增加消耗类药物对儿童均应少用。

【预防】 孕妇在妊娠后期要适当减少摄入脂肪类食物,防止胎儿体重增加过重;家长要克服“肥胖是喂养得法,越胖越健康”的陈旧观念;父母肥胖者更应定期监测小儿体重,以免小儿发生肥胖症。

第六节 维生素营养障碍

一、维生素 A 缺乏症

维生素 A 缺乏症(vitamin A deficiency)是因体内缺乏维生素 A 而引起的以眼和皮肤病变为主的全身性疾病,多见于 1~4 岁小儿;最早的症状是暗适应差,眼结合膜及角膜干燥,以后发展为角膜软化且有皮肤干燥和毛囊角化,故又称夜盲症(night blindness)、干眼病(xerophthalmia)、角膜软化症(keratomalacia)。

【维生素 A 的生理功能】 维生素 A 为脂溶性,以两种形式存在于食物中:主要为视黄醇(retinol)或称为维生素 A,存在于动物的肝、脂肪、乳汁和蛋黄内;另一种为胡萝卜素(carotene)又称维生素 A 原,存在于植物中,以 β 胡萝卜素最为重要,黄红色蔬菜如胡萝卜、红薯、南瓜、蕃茄、柿子含量最多。胡萝卜素可在小肠粘膜和肝细胞内转变成维生素 A 供人体应用。维生素 A 和胡萝卜素均不溶于水,在油脂内颇稳定,耐热、酸、碱;维生素 E、C 等抗氧化剂可增强其稳定性。

维生素 A 的主要功能是:①构成视觉细胞内的感光物质,即视网膜杆细胞中的视紫红质,缺乏维生素 A 可影响视紫红质的合成,导致暗光或弱光下的视力障碍、出现夜盲症;②维持上皮细胞的完整性,维生素 A 缺乏时上皮细胞增生,表层角化脱屑,皮脂腺及汗腺萎缩,防御病菌的能力降低,毛发枯槁,指甲变脆;③促进生长发育,维生素 A 促进硫酸软骨素等粘多糖的合成,缺乏时会影响骨组织的生长发育;④对免疫功能的影响,维生素 A 是一种免疫刺激剂,缺乏时细胞免疫和体液免疫功能均下降,极易患呼吸道和消化道感染;⑤其他:如维生素 A 对维持生殖系统正常功能有一定作用; β 胡萝卜素能减轻叶

淋病患儿对光的敏感性,从而减轻症状等。

【病因】

(一)摄入不足 长期以米糕、面糊等谷物或脱脂乳、炼乳喂哺小儿而未及时添加辅食,或病后“忌嘴”及长期素食皆容易发生维生素 A 缺乏症。

(二)吸收障碍 慢性消化道疾病如迁延性腹泻、慢性痢疾、肠结核和肝胆系统疾病等均可影响维生素 A 的消化、吸收和贮存;长期服用石蜡油通便也可影响维生素 A 的吸收。

(三)需要增加 生长发育迅速的早产儿,各种急、慢性传染病,长期发热和肿瘤等均可使机体对维生素 A 的需要增多,导致相对缺乏。

(四)代谢障碍 缺乏蛋白质和锌可影响维生素 A 的转运和利用;甲状腺功能低下和糖尿病时, β 胡萝卜素转变成维生素 A 障碍,故维生素 A 缺乏而血中胡萝卜素增多,皮肤黄染但眼结膜不显黄色。

【病理】全身上皮细胞萎缩,继而出现角化增生,且易于脱落;腺体细胞由原来的立方与柱状上皮细胞化生为复层鳞状上皮细胞,失去正常的分泌功能。脱落的细胞可阻塞管腔,病变以眼结合膜、角膜最显著;其次为呼吸道,泪腺和泌尿道粘膜。皮肤有角化丘疹,皮脂腺及汗腺萎缩,局部防御功能降低。

【临床表现】

(一)眼部 ①最初为暗适应时间延长,以后在暗光下视力减退,黄昏时视物不清,继而发展成夜盲症;②眼干燥不适,经常眨眼,系因泪腺管被脱落的上皮细胞堵塞使眼泪减少所致,继而眼结膜和角膜失去光泽和弹性,眼球向两侧转动时可见球结膜褶皱形成与角膜同心的皱纹圈,在近角膜旁有泡沫状小白斑,不易擦去,即为毕脱斑(Bitot spot);③角膜因干燥、混浊而软化,继则形成溃疡,易继发感染,愈合后可留下白斑,影响视力;重者可发生角膜穿孔、虹膜脱出以致失明。

(二)皮肤 皮肤症状多见于年长儿,初起干燥、脱屑,以后角化增生,角化物充塞于毛囊并突出于皮面,状似“鸡皮”,摸之有粗糙感;皮损首先见于上、下肢伸侧,以后累及其他部位;毛发干枯,易脱落,指(趾)甲脆薄多纹,易折断。

(三)其他 患儿体格和智能发育轻度落后,常伴营养不良、贫血和其他维生素缺乏症。牙釉质发育不良,常伴呼吸道、消化道及泌尿道感染。

【诊断】根据维生素 A 摄入不足或(和)吸收障碍史,以及眼部和皮肤的表现,多可作出诊断。早期症状不明显,符合以下标准之一者可诊断为亚临床型维生素 A 缺乏:①血浆维生素 A 浓度 $< 0.68 \mu\text{mol/L}$ ($20 \mu\text{g/dl}$),正常婴儿血浆维生素 A 浓度为 $0.68 \sim 1.7 \mu\text{mol/L}$ ($20 \sim 50 \mu\text{g/dl}$),年长儿和成人为 $1.0 \sim 5.1 \mu\text{mol/L}$ ($30 \sim 150 \mu\text{g/dl}$);②相对量反应试验(RDR) $\geq 20\%$,测定方法为先测空腹血清维生素 A 浓度为(A_0),随早餐服维生素 A $450 \mu\text{g}$,5 小时后于午餐前复查血浆维生素 A (A_5),将数值代入公式 $\text{RDR} = (A_5 - A_0) / A_5 \times 100\%$ 。

【治疗】

(一)一般治疗 祛除病因;治疗并存的营养缺乏症;给予富含维生素 A 和胡萝卜素的食物。

(二)维生素 A 治疗 每日口服维生素 A $1500 \mu\text{g/kg}$ (5000 IU/kg);重症或有消化

功能障碍者,可用维生素 A 水剂每日 3 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (10 000 IU/kg),连续 5 天后改为 7 500 $\mu\text{g}/\text{日}$ (25 000 IU/日)直至痊愈;也可用维生素 A、D 油剂,每日 1~2ml(每支 0.5ml 含维生素 A 25 000 IU,维生素 D 2 500 IU)深部肌肉注射,经 3~5 天后改为口服。经治疗后,夜盲可于数小时内恢复,干眼病及角膜病变亦可迅速好转,皮肤角化则较慢,约需 1~2 个月方能恢复,据报道同时服用维生素 E 可提高疗效。治疗中应注意避免维生素 A 过量而中毒。

(三)眼部病变治疗 双眼可滴消毒的鱼肝油及 0.25% 氯霉素眼药水,或 0.5% 红霉素,或金霉素眼药膏防止继发感染;有角膜溃疡者可加滴 1% 阿托品扩瞳以防止虹膜脱出及粘连;治疗、护理时动作要轻柔,切忌压迫眼球以免角膜穿孔。

【预防】 提倡母乳喂养,鼓励多食富含维生素 A 和胡萝卜素的食物;患有慢性消化紊乱及消耗性疾病的小儿应尽早补充维生素 A。正常婴儿每日维生素 A 供给量为 200 μg ;幼儿为 500 μg ;学龄儿 750 μg ;青少年 800 μg 。对维生素 A 缺乏症高发地区的小儿,每半年一次口服 70 000 μg ,可使小儿夜盲症、干眼病、呼吸道、消化道疾病的发病率及死亡率明显降低。

【附】维生素 A 中毒

【病因】 由于维生素 A 摄入过量所致,常见于婴幼儿。多数是因短期内大量服用或长期多量服用浓缩鱼肝油而引起;部分患儿因长期服用维生素 A 治疗皮肤病所致;少数病人是由于一次大量摄食鲨鱼、鳕鱼或大比目鱼肝脏引起。

【临床表现】 维生素 A 过量可破坏细胞溶酶体膜、释出各种水解酶,导致全身广泛病变。孕妇服用过量维生素 A 可致胎儿畸形。

(一)急性中毒 多见于 6 月~3 岁的婴儿。一次摄入量超过 30 万 IU(90mg)即可在 12~24 小时内出现中毒症状。维生素 A 过量可致脑室脉络丛分泌脑脊液量增多或吸收障碍,造成颅压增高,从而出现头痛、呕吐、烦躁、凶门饱满,头围增大、颅缝裂开、视神经乳头水肿和复视、眼震颤等症状和体征。

(二)慢性中毒 较常见。症状轻重与摄入量及个体差异有关,其表现多样:①神经系统:有颅内压增高的症状,如头痛、恶心、呕吐、前囟隆起等;②骨骼系统:常有转移性骨痛伴软组织肿胀,但局部无红、热,以四肢长骨较多见,颞、枕部颅骨可因骨膜下新骨形成而发生隆起;③皮肤粗糙、搔痒、脱屑、色素沉着,口角常有皲裂,毛发稀少,干脆易断;④其他:偶有肝、脾肿大和出血倾向。

【诊断】 根据服用维生素 A 过多史及典型的临床表现,诊断并不困难。血浆维生素 A 浓度超过 5.1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (150 $\mu\text{g}/\text{dl}$)是确诊的有力佐证。

【治疗】 立即停用维生素 A,1~2 天后症状便可缓解;1 周后颅内高压症消失;皮肤粘膜的表现常在停药后一个月内好转;骨骼方面异常和肝脾肿大常需半年才能复原。

二、维生素 B₁ 缺乏症

维生素 B₁ 缺乏症(vitamin B₁ deficiency)又称脚气病(beriberi),是因缺乏维生素 B₁(又名硫胺素)所致,临床上以消化系统,神经系统和心血管系统的症状为主。维生素 B₁

广泛存在于谷类、豆类、坚果、酵母、猪肉、肝脏中,谷类中的维生素 B₁ 80% 存在于外皮和胚芽中,过度碾磨可使之大量丢失。

【病因】

(一)摄入不足 母乳维生素 B₁ 含量不多,约为 150 μ g/L,低于牛乳(400 μ g/L),若乳母缺乏维生素 B₁,可使其乳汁中的含量更低,导致婴儿发生缺乏症。谷类加工过精、或淘米时过度搓洗,或习惯吃捞饭弃去米汤,或食物中加碱烧煮以及长期偏食等均可引起缺乏。

(二)需要增多 小儿生长发育的迅速阶段,发热或甲状腺功能亢进等均使维生素 B₁ 需要量增多。

(三)吸收利用障碍 长期消化不良、慢性腹泻可导致缺乏症。

【病理生理】 维生素 B₁ 吸收后在肝、肾组织中转化为焦磷酸硫胺素,参与糖代谢中丙酮酸、 α -酮戊二酸的氧化脱羧及磷酸戊糖旁路的酮基移换作用。缺乏维生素 B₁ 使组织中丙酮酸堆积,丙酮酸过多可抑制胆碱乙酰化酶并激活胆碱酯酶,使乙酰胆碱减少,最终使神经传导受累,因此消化道蠕动变慢,分泌减少;由于糖代谢受阻使细胞能量供应受限,功能受损。

【临床表现】

(一)消化道症状 食欲不振、呕吐、消化不良,排绿色稀便。

(二)神经系统症状 初期烦躁不安、夜啼;病情进一步发展则出现反应淡漠、呆滞、眼睑下垂、颈肌和四肢非常柔软,致头颈后仰、手不能抓、吸吮无力、腱反射减低。婴儿常累及喉返神经,出现声音嘶哑。生后,后期出现颅内压增高,昏迷抽搐,可致死亡。在长川岩

100mg);重症或伴有消化道功能紊乱时可采用肌注,每日2次,每次10mg,2日后改为口服,连续数周。由于患儿常伴有其他B族维生素缺乏,故应同时口服复合维生素B或酵母片。

静脉推注高渗葡萄糖可使血中丙酮酸增高,导致心搏骤停,故应禁忌;亦不宜使用呼吸兴奋剂,以免耗氧增加,反使抽搐加剧;肾上腺皮质激素可使糖元异生,血糖增高,烟酸、叶酸等均可阻碍维生素B₁的磷酸化作用,均需慎用。

【预防】 婴儿每日维生素B₁需要量为0.4mg;儿童0.6~1.5mg;孕妇及乳母2~3mg。膳食不应长期应用精米、面,最好掺一些杂粮和粗粮;烹调时不宜加碱;鼓励多吃肉类和豆制品,并戒绝偏食、挑食的不良习惯。

三、维生素C缺乏症

维生素C缺乏症(vitamin C deficiency)又称坏血病(scurvy),是由于人体长期缺乏维生素C所引起的全身性疾病,以成骨障碍和出血倾向为其主要表现。

【病因】 由于人类体内缺乏古洛糖酸内酯氧化酶,不能合成维生素C,故需经常由食物中供给。本病病因是:

(一)摄入不足 母乳中含有227~400 μ mol/L(40~70mg/dl)维生素C,故母乳喂养儿一般不易得病,但如果乳母饮食中长期缺乏维生素C,则母乳含量不足也可使婴儿患病。牛乳中的维生素C含量只有人乳的1/4(85 μ mol/L,15mg/dl),且于煮沸后破坏殆尽。维生素C主要存在于新鲜水果和绿叶蔬菜中,长时间加热、遇碱或有铜离子存在等均可使之破坏;谷物中含量很少,故单纯以谷类喂养的人工喂养儿如不及时添加水果、蔬菜即可造成维生素C缺乏。

(二)吸收障碍 长期消化道功能紊乱可影响维生素C的吸收和利用。

(三)需要量增加 在生长发育加速期,发热性疾病以及创伤愈合时,维生素C需要量增加,若摄入不足便可发生缺乏症。

【临床表现】 维生素C是强有力的还原剂,参与并调节体内一系列氧化还原过程和羟化反应,如:将Fe³⁺还原成Fe²⁺,加速铁的吸收;参与叶酸转变成四氢叶酸,从而促进红细胞的成熟;协助赖氨酸、脯氨酸羟化,促使胶原纤维合成等。维生素C还参与肾上腺皮质激素、免疫球蛋白和神经递质(如去甲肾上腺素)的合成,故缺乏时免疫力低下,应激能力差,易遭感染,伤口愈合慢。维生素C可能还有抗基因突变和降低胆固醇的作用。

胎儿出生时体内储存的维生素C一般可供生后3个月之用,故维生素C缺乏多见于6个月至2岁的婴幼儿。起病缓慢,在典型症状出现以前先有体重减轻、食欲不振、四肢乏力、烦躁不安,然后出现下列症状。

1. 出血 毛细血管管壁的胶原纤维减少、脆性增加,出现皮肤瘀斑,初起时仅见于毛囊周围及齿龈处;当病情进展时肌肉、内脏、粘膜也可出血;有时表现为鼻出血、血尿、黑粪、关节腔内和颅内出血。

2. 骨骼 胶原纤维合成障碍使软骨的骨化受阻,但钙盐在软骨基质内继续沉着,以致临时钙化带因钙盐堆积而增厚。骨骺端骨质脆弱,易发生骨膜下出血;干骺脱位,分离或骨骺嵌入。如果病变在膝、踝关节附近,则关节肿胀,但不发红,两大腿外展、小腿内弯,

患肢呈固定位置,不愿移动或被抱起,呈假性瘫痪;若发生在肋骨和肋软骨交界处,则该处明显突出、变尖,排列如串珠,在凸起的内侧可触及凹陷,此与佝偻病的肋串珠不同,后者较圆钝,内侧无凹陷。因肋骨移动时疼痛,故小儿呼吸浅速。

3. 齿龈炎 除齿龈出血、肿胀外,可发生齿龈溃疡合并感染,牙齿生长障碍。

4. 其他 创伤愈合减慢;因抵抗力低下常合并感染、营养不良和其他维生素缺乏症。

【实验室检查】

(一)X线检查 四肢长骨远端(如膝关节)的改变最为明显:①早期为骨质疏松,骨皮质变薄,骨小梁细小,临时钙化带致密增厚;②随病程进展,上述变化更为明显,且在临时钙化带下方的干骺侧有一个透亮的带状区,即称为坏血病线;③在干骺端与临时钙化带相连处出现细小骨刺,其方向与骨干垂直,称为侧刺,严重者干骺端发生骨折、骨骺分离及移位,骨骺中心密度减低,其周围出现致密环;④骨膜下可见血肿,使长骨呈梭状、哑铃状,血肿吸收后可见钙化阴影。

(二)毛细血管脆性试验阳性;空腹血浆维生素C含量降低(正常为5~14mg/L)。

(三)维生素C负荷试验 一次口服维生素C 500mg,然后收集4小时尿,排出量<5mg为不足,5~13mg为正常。

【诊断和鉴别诊断】 根据维生素C摄入不足史和典型的临床表现及X线所见,诊断并不困难。必要时可作血浆维生素C测定或负荷试验来加以证实。局部肿块需与脓肿相区别,肋串珠应与佝偻病鉴别;假性瘫痪与脊髓灰质炎和关节炎区别;出血倾向需与其他出血性疾病相鉴别。对可疑病例给予维生素C治疗后,症状可在1周内消失。

【治疗】 应补充大量维生素C:重症患儿每日静脉注射500~1000mg,连续4~5天后改为口服,每日300~500mg;轻症小儿每日口服100~300mg。一般应连续治疗2~3周。

保持口腔清洁,预防感染,适当补充其他维生素,保持安静少动,防止骨折及骨骺脱位自属必要。

【预防】 正常小儿每天维生素C供给量为:婴儿30mg;幼儿35~40mg;年长儿40~60mg;早产儿每日100mg。患病时维生素C消耗较大,应及时补充。孕妇、乳母应多吃富含维生素C的新鲜水果和蔬菜;鼓励母乳喂养,人工喂养儿应及时添加富含维生素C的辅食或维生素C制剂。

(洪昭毅)

四、维生素D缺乏性佝偻病

维生素D缺乏性佝偻病(rickets of vitamin D deficiency)是由于儿童体内维生素D不足致使钙、磷代谢失常的一种慢性营养性疾病,以正在生长的骨骺端软骨板不能正常钙化、造成骨骼病变为其特征。维生素D不足使成熟骨矿化不全则表现为骨质软化症(osteomalacia)。

婴幼儿,特别是小婴儿生长快、户外活动少,容易发生维生素D缺乏,故本病主要见于<2岁婴幼儿。近年来,随着我国卫生保健水平的提高,维生素D缺乏性佝偻病的发病率逐年降低,且多数患儿属轻症。因我国北方冬季较长,日照短,佝偻病患病率高于南方。

【维生素 D 的生理功能】 维生素 D 是一组具有生物活性的脂溶性类固醇衍生物 (secosteroids), 包括维生素 D₂ (麦角骨化醇) 和维生素 D₃ (胆骨化醇) 两者, 前者存在于植物中; 后者系由人体或动物皮肤中的 7-脱氢胆固醇经日光中紫外线的光化学作用转变而成。维生素 D₂ 和 D₃ 在人体内都没有生物活性, 它们被摄入血循环后即与血浆中的维生素 D 结合蛋白 (DBP) 相结合后被转运、贮存于肝脏、脂肪、肌肉等组织内。维生素 D 在体内必须经过两次羟化作用后始能发挥生物效应: 首先经肝细胞微粒体和线粒体中的 25-羟化酶作用生成 25-羟维生素 D (25-OHD), 这是维生素 D 在人体血循环中的主要形式, 常作为评估个体维生素 D 营养状况的检测指标, 25-OHD 虽有一定的生物活性, 但在其生理浓度范围时, 作用较弱; 为了获得强力的生物活性, 25-OHD 必须在近端肾小管上皮细胞线粒体中的 1- α 羟化酶 (属细胞色素 P450 酶) 的作用下再次羟化, 生成 1, 25-二羟维生素 D, 即 1, 25(OH)₂D。根据目前对 1, 25(OH)₂D 的合成、代谢过程及其作用的分子机制的研究, 1, 25(OH)₂D 已被认为是一个类固醇激素, 维生素 D 也不仅是一个重要的营养成分, 也是一个激素的前体。

由 25-OHD 转变成具有激素特性的 1, 25(OH)₂D 的过程受到许多因素的严格控制: ①甲状旁腺素 (PTH): PTH 促进 1- α 羟化过程、增加 1, 25(OH)₂D 的合成。②钙、磷: 低钙血症可刺激 PTH 分泌增加, 从而间接促进 1, 25(OH)₂D 的合成以提高血钙水平, 血钙过高时则抑制 PTH 分泌; 低磷血症则可直接增高血浆 1, 25(OH)₂D。③1, 25(OH)₂D 自身: 1, 25(OH)₂D 血浓度过高时可通过负反馈机制减慢 1- α 羟化过程。④其他: 生长激素、胰岛素和雌激素等均有促进 1, 25(OH)₂D 合成的作用。

在正常情况下, 血循环中的 1, 25(OH)₂D 约 85% 与 DBP 相结合; 约 15% 与白蛋白结合; 仅 0.4% 以游离形式存在, 可对靶细胞发挥其生物效应。1, 25(OH)₂D 的作用方式与糖皮质激素、雌激素等类固醇激素相似, 其受体羟基端的激素结合区与 1, 25(OH)₂D 相结合后, 受体上 DNA 结合区的“锌指”再与相应的基因结合、从而改变细胞的表达水平 (参见第十五章第 1 节)。已知受 1, 25(OH)₂D 调控的基因产物有钙结合蛋白 (calbindin, CaBP)、骨钙素 (osteocalcin)、碱性磷酸酶、纤维结合蛋白、1, 25(OH)₂D 受体、I 型胶原、24-羟化酶和 1- α 羟化酶等。

1, 25(OH)₂D 是维持钙、磷代谢平衡的主要激素之一, 它通过对肠、肾、骨等靶器官的作用发挥其抗佝偻病的生理功能: ①1, 25(OH)₂D 促进小肠粘膜细胞合成 CaBP, 以增加肠道对钙的吸收。②骨骼生长和钙化必须有 1, 25(OH)₂D 的参与, 除了增加肠道钙吸收提供骨钙化所需外, 1, 25(OH)₂D 还促进成骨细胞的增殖和碱性磷酸酶的合成, 促进骨钙素的合成、使之与羟磷灰石分子牢固结合构成骨实质, 1, 25(OH)₂D 还可促使间叶细胞向成熟破骨细胞分化, 从而发挥其骨质重吸收效应。③增加肾小管对钙、磷的重吸收, 减少尿磷排出、提高血磷浓度, 有利于骨的钙化作用。

近年来还发现 1, 25(OH)₂D 尚参与多种细胞的增殖、分化和免疫功能的调控过程。

【病因】

(一)日照不足 皮肤内 7-脱氢胆固醇需经波长为 296 ~ 310nm 的紫外线照射始能转化为维生素 D₃, 因紫外线不能通过玻璃窗, 故婴幼儿缺乏户外活动即导致内源性维生素 D 生成不足; 大城市中高大建筑可阻挡日光照射, 大气污染如烟雾、尘埃亦会吸收部分紫

紫外线;冬季日照短、紫外线较弱,容易造成维生素 D 缺乏。

(二)摄入不足 天然食物中含维生素 D 较少,不能满足需要;乳类含维生素 D 量甚少,虽然人乳中钙磷比例适宜(2:1),有利于钙的吸收,但母乳喂养儿若缺少户外活动,或不及时补充鱼肝油、蛋黄、肝泥等富含维生素 D 的辅食,亦易患佝偻病。

(三)生长过速 早产或双胞胎婴儿体内贮存的维生素 D 不足,且出生后生长速度快,需要维生素 D 多,易发生维生素 D 缺乏性佝偻病。生长迟缓的婴儿发生佝偻病者较少。

(四)疾病因素 多数胃肠道或肝胆疾病会影响维生素 D 的吸收,如婴儿肝炎综合征、先天性胆道狭窄或闭锁、脂肪泻、胰腺炎、慢性腹泻等;严重肝、肾损害亦可致维生素 D 羟化障碍、生成量不足而引起佝偻病。

(五)药物影响 长期服用抗惊厥药物可使体内维生素 D 不足,如苯妥英钠、苯巴比妥等可提高肝细胞微粒体氧化酶系统的活性,使维生素 D 和 25(OH)D 加速分解为无活性的代谢产物;糖皮质激素会对抗维生素 D 转运钙的作用。

【发病机制】 维生素 D 缺乏性佝偻病可以看成是机体为维持血钙水平而对骨骼造成的损害。维生素 D 缺乏造成肠道吸收钙、磷减少和低血钙症,以致甲状旁腺功能代偿性亢进,甲状旁腺素(PTH)分泌增加以动员骨钙释出使血清钙浓度维持在正常或接近正常的水平;但 PTH 同时也抑制肾小管重吸收磷,使尿磷排出增加、血磷降低,骨样组织因钙化过程发生障碍而局部堆积,成骨细胞代偿增生、碱性磷酸酶分泌增加,临床即出现一系列佝偻病症状和血生化改变(见图 4-3)。

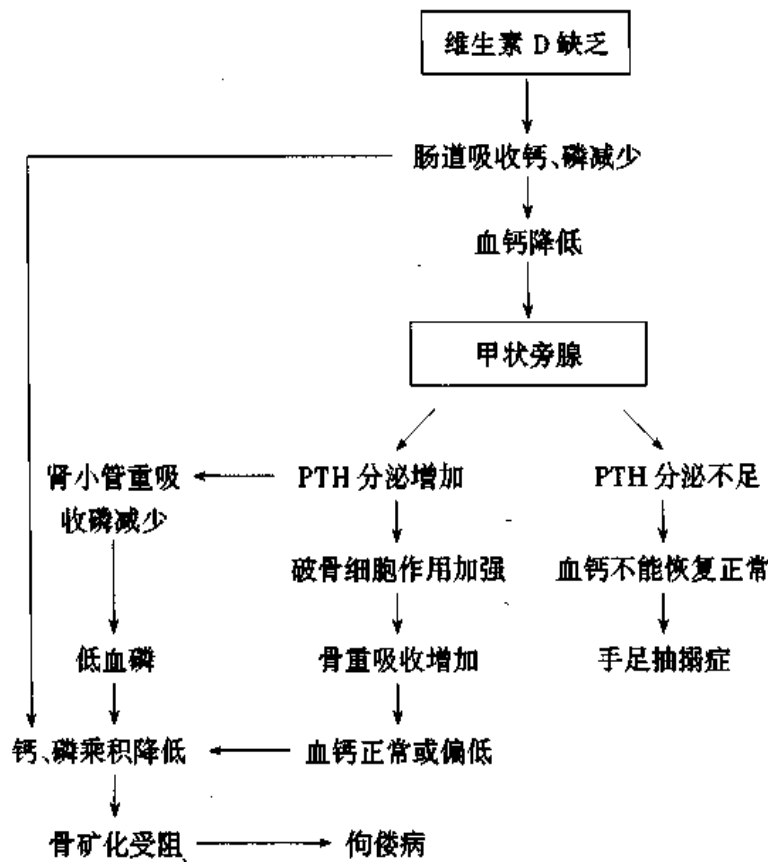


图 4-3 维生素 D 缺乏性佝偻病和手足搐搦症的发病机制

【病理】 维生素 D 缺乏性佝偻病的病理改变是由于细胞外液中钙、磷浓度不足(乘积 <40),骨钙化过程受阻,破坏了软骨细胞增殖、分化和凋亡的正常程序,骨骺端骨样组织堆积,临时钙化线失去正常的形态,成为参差不齐的阔带,骺端增厚、向两侧膨出,形成临床所见的肋骨“串珠”和“手、足镯”等征。扁骨和长骨骨膜下的骨质也矿化不全,骨皮质被骨样组织替代,骨膜增厚,骨质疏松,容易受肌肉牵拉和重力影响而发生弯曲变形;颅骨骨化障碍表现为颅骨变薄和软化、颅骨骨样组织堆积出现“方颅”。

【临床表现】 本病多见于3月~2岁小儿,主要表现为正处于生长中的骨骼的病变、肌肉松弛和神经兴奋性的改变。佝偻病的骨骼改变常在维生素 D 缺乏后数月出现,患有骨软化症孕妇的母乳喂养儿可在出生后2个月内出现佝偻病症状。重症佝偻病患儿还可能有消化和心肺功能障碍,并可影响智能发育和免疫功能。本病在临床上可分期如下:

(一)初期 多见于6个月以内,特别是 <3 个月的婴儿,主要表现神经兴奋性增高,如易激惹、烦闹、夜间啼哭、睡眠不安、汗多刺激头皮而摇头出现枕秃等。这些非特异性症状可作为临床早期诊断的参考依据。此期常无骨骼病变,X线骨片可正常、或钙化带稍模糊;血清 $25-(OH)D_3$ 下降,PTH升高,血钙、血磷降低,碱性磷酸酶正常或稍高。

(二)激期 维生素 D 缺乏的婴儿如不经治疗,症状会继续加重,出现甲状旁腺功能亢进,钙、磷代谢失常和典型的骨骼改变。 <6 月的佝偻病婴儿以颅骨改变为主,颅骨薄、前凶边缘较软,检查者用指尖轻轻压迫枕骨或顶骨的后部,可有压乒乓球样的感觉;6月龄以后,尽管病情仍在进展,但颅骨软化逐渐消失,额骨和顶骨双侧骨样组织增生呈对称性隆起,至7~8个月时变成“方盒样”头型即方头,严重时呈鞍状或十字状颅形,头围也较正常增大。“方盒样”头应与前额宽大的头型区别。胸廓骨骼改变多见于1岁左右患儿,肋骨骨骺端因骨样组织堆积而膨大,于肋骨与肋软骨交界处可扪及圆形隆起,以第7~10肋骨最明显,从上至下如串珠样突起,称佝偻病串珠(rachitic rosary);肋骨骺部内陷,胸骨向前突起,形成鸡胸样畸形,如胸骨剑突部向内凹陷,即成漏斗胸;膈肌附着处的肋骨受牵拉而内陷,形成一道横沟,称为郝氏沟(Harrison groove),这些胸廓病变都会影响呼吸功能。手腕、足踝部亦可形成钝圆形环状隆起,称佝偻病手、足镯;由于骨质软化与肌肉关节松弛,小儿双下肢在开始站立与行走后因负重可出现股骨、胫骨、腓骨弯曲,形成严重膝内翻(“O”型)或膝外翻(“X”型)畸形。正常1岁内小儿亦可有生理性弯曲和轻微的姿势变化,如足尖向内、或向外等,以后会自然矫正,须予以鉴别。患儿在会坐和站立后,因韧带松弛可致脊柱畸形。严重低血磷导致肌肉糖代谢障碍,使全身肌肉松弛、乏力,肌张力降低,坐、立、行等运动功能发育落后,腹肌张力低下致腹部膨隆如蛙腹。重症患儿脑发育亦受累,表情淡漠,语言发育迟缓,条件反射形成缓慢;免疫力低下,容易感染,贫血常见。此期血生化检测除血清钙稍低外,其余指标改变更加显著;X线长骨片显示骨骺端钙化带消失,呈杯口状、毛刷样改变,骨骺软骨带增宽($>2\text{mm}$),骨质稀疏,骨皮质变薄,可有骨干弯曲畸形或青枝骨折,骨折可无临床症状(图4-4)。

(三)恢复期 患儿经治疗和日光照射后,临床症状和体征会逐渐减轻、消失;血清钙、磷浓度逐渐恢复正常,碱性磷酸酶约需1~2月降至正常水平;骨骺X线影象在治疗2~3周后有所改善,出现不规则的钙化线,以后钙化带致密增厚,骨质密度逐渐恢复正常。

(四)后遗症期 婴幼儿期重症佝偻病可残留不同程度的骨骼畸形,多见于 >2 岁的

儿童。无任何临床症状,血生化正常,其骨骼干骺端活动性病变不复存在。

【诊断】 早期诊断、及时治疗可避免发生骨骼畸形。早期的多汗、烦闹等神经兴奋性增高的症状无特异性,因此仅根据临床表现诊断的准确率较低。正确的诊断必须源自对病史资料、临床表现、血生化检测结果和骨骼 X 线检查的综合判断。血清 25-(OH)D 在早期即明显降低,是可靠的诊断标准。其正常值为 25 ~ 125nmol/L(10 ~ 50 μ g/ml),当 < 8 μ g/ml 时即为维生素 D 缺乏症。

【鉴别诊断】 本病需与以下疾病鉴别。

(一)先天性甲状腺功能低下 出生 3 个月后呈现生长发育迟缓、体格明显矮小、出牙迟、前囟大而闭合晚,神情呆滞,腹胀及食欲不振等。患儿智能低下,有特殊面容。血清 TSH、T₄ 测定可资鉴别。

(二)软骨营养不良 本病出生时即可见四肢粗短、头大、前额突出、腰椎前突、臀部后突。根据特殊的体态(短肢型矮小)和骨骼 X 线检查可作出诊断。

(三)与其他病因所致的佝偻病的鉴别(表 4-14)。



图 4-4 活动性佝偻病长骨 X 线表现

表 4-14 各型佝偻病的实验室检查

病名	血清						氨基酸尿	其他
	钙	磷	碱性磷酸酶	25-(OH)D ₃	1,25-(OH) ₂ D ₃	甲状旁腺素		
维生素 D 缺乏性佝偻病	正常 (↓)	↓ (正常)	↑(正常)	↓	↓	↑(正常)	(-)	
家族性低磷血症	正常	↓	↑	正常(↑)	正常(↓)	正常	(-)	尿磷↑
远端肾小管性酸中毒	正常 (↓)	↓	↑	正常(↑)	正常(↓)	正常(↑)	(-)	碱性尿、高氯低钾
维生素 D 依赖性佝偻病								
I 型	↓	↓	↑	↑	↓	↑	(+)	
II 型	↓	↓	↑	正常	↑	↑	(+)	
肾性佝偻病	↓	↑	正常	正常	↓	↑	(-)	等渗尿、氮质血症中毒

1. 家族性低磷血症 本病多为 X 连锁遗传病,其有关基因已定位于 Xp22.1 - p22.2,亦可为常染色体隐性遗传,也有散发病例;原发缺陷为肾小管重吸收磷和 25-OHD 羟化过程障碍。佝偻病症状多发生在 1 岁以后,因而在 2 ~ 3 岁后仍有活动性佝偻病表现。血钙多正常,血磷明显降低,尿磷增加。对用常规维生素 D 治疗剂量治疗佝偻病无

效的患儿应与本病鉴别。

2. 远端肾小管酸中毒 为远曲小管泌氢不足,从尿中丢失大量钠、钾、钙,继发甲状旁腺功能亢进,骨质脱钙、出现佝偻病症状。患儿骨骼畸形显著,身材矮小,有代谢性酸中毒,多尿,碱性尿(尿 pH > 6),除低血钙、低血磷之外,血钾亦低,血氯增高,并常有低钾症状。

3. 维生素 D 依赖性佝偻病 为常染色体隐性遗传,可分为两型: I 型为肾脏 1-羟化酶缺陷,使 25-(OH)D 转变为 1,25-(OH)₂D 的过程发生障碍,血中 25-(OH)D 浓度正常; II 型为靶器官 1,25-(OH)₂D 受体缺陷,血中 1,25-(OH)₂D₃ 浓度增高。两型在临床上均表现为重症佝偻病,血清钙、磷显著降低,碱性磷酸酶明显升高,并继发甲状旁腺功能亢进。I 型患儿还可见高氨基酸尿症; II 型患儿的一个重要特征为脱发。

4. 肾性佝偻病 由于先天或后天原因所致的慢性肾功能障碍会导致钙磷代谢紊乱,血钙低,血磷高;甲状旁腺继发性功能亢进使骨质普遍脱钙,骨骼呈佝偻病改变。体征多于幼儿后期逐渐明显,形成侏儒状态。

5. 肝性佝偻病 肝功能不良可能使 25-(OH)D₃ 生成障碍。若伴有胆道阻塞,不仅影响维生素 D 吸收,而且由于钙皂形成会进一步抑制钙的吸收。急性肝炎、先天性肝外胆管缺乏或其他肝脏疾病时,循环中 25-(OH)D₃ 可明显降低,出现低血钙、抽搐和佝偻病征象。

【治疗】 目的在于控制病情活动、防止骨骼畸形。治疗应以口服维生素 D 为主,剂量为每日 50~100μg(2 000~4 000IU),或 1,25-(OH)₂D₃(罗钙全)0.5~2.0μg,视临床和 X 线骨片改善情况于 2~4 周后改为维生素 D 预防量,每日 10μg(400IU)。对有并发症的佝偻病,或无法口服者可一次肌肉注射维生素 D₃ 20 万~30 万 IU,2~3 个月后口服预防量。治疗一个月后应复查效果,如临床表现、血生化检测和骨骼 X 线改变无恢复征象,应与维生素 D 依赖性佝偻病鉴别。对已有严重骨骼畸形的后遗症期患儿可考虑外科手术矫治。

【预防】 营养性维生素 D 缺乏性佝偻病是一自限性疾病,充足的日光照射和每日补充生理剂量的维生素 D(400IU)即可保证体内的 25-(OH)₂D 和 1,25-(OH)₂D₃ 浓度正常,因此,孕妇应多作户外运动,饮食应含丰富的维生素 D、钙、磷和蛋白质等营养物质;新生儿在出生 2 周后应每日给予生理量(10~20μg/日)维生素 D;处于生长发育高峰的婴幼儿更应采取综合性预防措施,即保证一定时间的户外活动和给予预防量的维生素 D 和钙剂并及时添加辅食。

五、维生素 D 缺乏性手足抽搐症

维生素 D 缺乏性手足抽搐症(tetany of vitamin D deficiency)多见于 < 6 月婴儿。由于近年普遍开展预防维生素 D 缺乏的工作,维生素 D 缺乏性手足抽搐症已较少发生。

【病因和发病机制】 当维生素 D 缺乏、血钙下降而甲状旁腺代偿性分泌亦不足时,则低血钙不能恢复,总血钙 < 1.75~1.88mmol/L(7~7.5mg/dl)、或离子钙 < 1.0 mmol/L(4mg/dl)时即可导致神经肌肉兴奋性增高,出现手足抽搐、喉痉挛、甚至全身性惊厥。为什么维生素 D 缺乏时机体出现甲状旁腺功能低下的原因尚不清楚,促使本病发生的因素

有：①春夏季节阳光充足时、或应用维生素 D 治疗佝偻病使钙沉积于骨骼，但肠道吸收钙相对不足造成低血钙；②体重 < 1 500gm 的早产儿因来自母体的贮存不足，且娩出后常有呼吸障碍、颅内出血等并发症，易致低钙血症；③人工喂养儿食用含磷过高的奶制品会导致高磷、低钙血症；④长期腹泻或慢性疾病使维生素 D 和钙的吸收减少。

【临床表现】 主要为手足抽搐、喉痉挛和惊厥，部分患儿有程度不等的佝偻病活动期的表现。

(一) 隐匿型 血清钙浓度多为 1.75 ~ 1.88mmol/L。没有典型发作的症状，但可通过刺激神经肌肉而引出体征：① Chvostek 征：以手指尖或叩诊锤轻击患儿颧弓与口角间的面颊部可引起眼睑和口角抽动者为阳性，新生儿期可呈假阳性；② 腓反射：以叩诊锤骤击膝下外侧腓神经处可引起足向外侧收缩者为腓反射阳性；③ Trousseau 征：以血压计袖带包裹上臂，使血压维持在收缩压与舒张压之间，5 分钟之内该手出现痉挛状属阳性。

(二) 典型发作 血清钙 < 1.75mmol/L 时可出现手足抽搐、喉痉挛或惊厥。① 惊厥：四肢突然发生抽动，两眼上窜，面肌颤动，神志不清，发作时间可短至数秒钟、或长达数分钟以上，发作时间长者可伴口周发绀；发作停止后，意识恢复，精神萎靡而入睡，醒后活泼如常，发作次数可数日 1 次、或 1 日数次，甚至多至 1 日数 10 次；一般不发热，发作轻时仅有短暂的眼球上窜和面肌抽动，神志清楚。② 手足抽搐：见于较大婴、幼儿，突发手足强直痉挛，双手腕部屈曲、手指伸直、拇指内收掌心；足部踝关节伸直，足趾同时向下弯曲。③ 喉痉挛：婴儿多见，喉部肌肉及声门突发痉挛，呼吸困难，有时可突然发生窒息、严重缺氧甚至死亡。以上症状中以无热惊厥为最常见。

【诊断和鉴别诊断】 婴幼儿突发无热惊厥，且反复发作，发作后神志清醒无神经系统体征，应首先考虑本病；总血钙 < 1.75 ~ 1.88mmol/L，离子钙 < 1.0mmol/L。应与下列疾病鉴别。

(一) 其他无热惊厥性疾病

1. 低血糖症 常发生于清晨空腹时，有进食不足或腹泻史，严重惊厥后转入昏迷，一般口服或静脉注射葡萄糖液后立即恢复，血糖常 < 2.2mmol/L。

2. 低镁血症 多见于新生儿或幼小婴儿，常有触觉、听觉过敏，引起肌肉颤动，甚至惊厥、手足搐搦，血清镁常 < 0.58mmol/L (1.4mg/dl)。

3. 婴儿痉挛症 于 1 岁以内起病，呈突然发作，头及躯干、上肢均屈曲，手握拳，下肢弯曲至腹部，伴点头状抽搐和意识障碍，发作数秒至数 10 秒后自停；常伴智力异常，脑电图有高幅异常节律。

4. 原发性甲状旁腺功能减退症 表现为间歇性惊厥或手足搐搦，间隔几天或数周发作 1 次；血磷升高 > 3.2mmol/L (10mg/d)，血钙降至 1.75mmol/L (7mg/dl) 以下，碱性磷酸酶正常或稍低；颅骨 X 线可见基底节钙化灶。

(二) 中枢神经系统感染 脑膜炎、脑炎、脑脓肿等患儿大多伴有发热和感染中毒症状，精神萎靡和食欲差等；体弱、年幼儿反应差，有时可不发热；有颅内压增高体征及脑脊液改变。

(三) 急性喉炎 大多伴有上呼吸道感染症状，也可突然发作，声音嘶哑伴犬吠样咳嗽和吸气困难，无低钙症状，钙剂治疗无效。

【治疗】

(一)急救处理 ①氧气吸入:惊厥期应立即吸氧,喉痉挛者须立即将舌头拉出口外,并进行口对口呼吸或加压给氧,必要时作气管插管以保证呼吸道通畅。②迅速控制惊厥或喉痉挛:可用10%水合氯醛保留灌肠,每次40~50mg/kg;或安定肌肉或静脉注射,每次0.1~0.3mg/kg。

(二)钙剂治疗 应尽快给予钙剂提高血钙浓度,可用10%葡萄糖酸钙5~10ml加入10%~25%葡萄糖液10~20ml,缓慢静脉注射(10分钟以上),如注射过快,会导致血钙骤升、发生呕吐,甚至心跳骤停;不可皮下或肌肉注射以免造成局部坏死。惊厥反复发作时可每日静注1~2次,直至惊厥停止后改为口服钙剂。轻症手足搐搦患儿可用10%氯化钙加入糖水服用,每日3次,每次5~10ml,约1~2周。

(三)维生素D治疗 症状控制后可按维生素D缺乏性佝偻病补充维生素D。

【预防】 同维生素D缺乏性佝偻病。

【附】 维生素D中毒

近年来屡有因维生素D摄入过量引起中毒的报道,应引起儿科医师的重视。维生素D中毒大多由以下原因所致:①短期内多次给予大剂量维生素D治疗佝偻病;②维生素D预防剂量过大,每日摄入量过多,或在数月内反复肌注大剂量维生素D;③误将其他代谢性骨骼疾病或内分泌疾病诊断为佝偻病而长期予以大剂量维生素D治疗。维生素D中毒剂量的个体差异较大,一般小儿每日服用500~1250 μ g(2万~5万IU)或每日50 μ g/kg(2000IU/kg),连续数周或数月即可发生中毒;敏感小儿每日仅服用100 μ g(4000IU)、连续1~3月即可中毒。

当机体大量摄入维生素D时,肠吸收钙与磷增加、血钙浓度过高,降钙素即参与调节,使钙沉积于骨与其他器官组织,影响其功能:如钙盐沉积于肾脏可产生肾小管坏死和肾钙化,严重时可发生肾萎缩、慢性肾功能损害;钙盐沉积于小支气管与肺泡可损坏呼吸道上皮细胞,引起溃疡或形成钙化灶;在中枢神经系统、心血管等重要器官组织则形成较多钙化灶,可产生不可逆的严重损害。

【临床表现】 早期症状为厌食、恶心、倦怠、烦躁不安、低热、呕吐、顽固性便秘和体重下降;重症可出现惊厥、血压升高、心律不齐、烦渴、尿频、夜尿、甚至脱水酸中毒。尿中出现蛋白质、红细胞、管型等改变,随即发生慢性肾功能衰竭。

【诊断】 ①有维生素D过量的病史;因早期症状如烦躁不安、多汗等无特异性,且与早期佝偻病症状类似,应仔细询问病史加以鉴别。②早期血钙升高 $>3\text{mmol/L}$ (12mg/dl),尿Sulkowitch反应强阳性;尿常规检查示尿蛋白阳性,严重时可见红细胞、白细胞、管型。③X线检查:可见长骨干骺端钙化带增宽($>1\text{mm}$)、致密,骨干皮质增厚,骨质疏松或骨硬化;颅骨增厚,呈现环形密度加深带;重症时大脑、心、肾、大血管、皮肤等有钙化灶。④可出现氮质血症、脱水和电解质紊乱等。

【治疗】 疑为本症时应立即停止服用维生素D。如血钙过高即应限制摄入钙盐,并加速其排泄。可用呋塞米(速尿)每次0.5~1mg/kg静脉注射;每日口服泼尼松2mg/kg,可抑制肠腔内钙的吸收,一般1~2周后血钙可降至正常。重症可口服氢氧化铝或依地酸

钠以减少肠钙吸收,亦可试用降钙素每日皮下或肌肉注射 50~100IU。注意保持水、电解质平衡。

(黎海芪)

第七节 微量元素障碍

微量元素(trace element)是指含量不足体重万分之一的元素,按其生理功能一般可分为3类:①有明确生理功能的必需微量元素共有14种,即铁、锌、铜、碘、氟、钴、铬、硒、锡、镍、硅、锰、钼、钒;②含量已基本明确,但是否为人体所必需尚在研究中,如砷、钡等;③一般认为有害,但为某些动物所必需,如铅、镉、铍等。虽然人体不可缺乏必需的微量元素,但过多则有害。

一、锌缺乏症

锌为人体重要的必需微量元素之一,小儿缺锌的主要表现为食纳差,生长发育减慢、免疫机能低下,青春期缺锌可致性成熟障碍。

【病因】

(一)摄入不足 动物性食物不仅含锌丰富而且易于吸收,植物性食物含锌少,故素食者容易缺锌;全胃肠道外营养如未加锌可致严重缺锌。

(二)吸收障碍 各种原因所致的腹泻皆可妨碍锌的吸收。谷类食物中含多量植酸和粗纤维,均可与锌结合从而妨碍其吸收。牛乳含锌量与母乳相似,约 $45.9 \sim 53.5 \mu\text{mol/L}$ ($300 \sim 350 \mu\text{g/dl}$),但牛乳锌的吸收率(39%)远低于母乳锌(65%)。肠病性肢端皮炎(acrodermatitis enteropathica)是一种常染色体隐性遗传病,因小肠缺乏吸收锌的载体,故表现为严重缺锌。

(三)需要量增加 在生长发育迅速阶段的婴儿,或组织修复过程中,或营养不良恢复期等皆可发生锌需要量增多。

(四)丢失过多 如反复出血、溶血,长期多汗,大面积灼伤,蛋白尿以及应用金属螯合剂(如青霉胺)等均可导致锌缺乏。

【临床表现】 正常人体含锌 $2 \sim 2.5 \text{g}$,锌参与体内100多种酶的形成,缺锌可影响核酸和蛋白质的合成和其他生理功能。

(一)消化功能减退 缺锌影响味蕾细胞更新和唾液磷酸酶的活性,使舌粘膜增生、角化不全,以致味觉敏感度下降,发生食欲不振、厌食、异嗜癖等症状。

(二)生长发育落后 缺锌直接影响核酸和蛋白质合成和细胞分裂,并妨碍生长激素轴功能以及性腺轴的成熟,故生长发育停滞,体格矮小,性发育延迟。

(三)免疫机能降低 缺锌会严重损害细胞免疫功能而容易发生感染。

(四)智能发育延迟 缺锌可使脑DNA和蛋白质合成障碍,谷氨酸浓度降低,从而引起智能迟缓。

(五)其他 如地图舌、反复口腔溃疡、创伤愈合迟缓、视黄醛结合蛋白减少出现夜盲等。

【实验室检查】 ①血清锌测定:正常最低值为 $11.47 \mu\text{mol/L}$ ($75 \mu\text{g/dl}$);②餐后血清

锌浓度反应试验(PICR):测空腹血清锌浓度(A_0)作为基础水平,然后给予标准饮食(按全天总热量的20%计算,其中蛋白质为10%~15%,脂肪为30%~35%,碳水化合物为50%~60%),2小时后复查血清锌(A_2),按公式 $PICR = (A_0 - A_2)/A_0 \times 100\%$ 计算,若 $PICR > 15\%$ 提示缺锌;③发锌测定:不同部位的头发和不同的洗涤方法均可影响测定结果,轻度缺锌时发锌浓度降低,严重时头发生长减慢,发锌值反而增高,故发锌不能反映近期体内的锌营养状况。

【诊断】 根据缺锌的病史和临床表现,血清锌 $< 11.47 \mu\text{mol/L}$; $PICR > 15\%$; 锌治疗有显效等即可诊断。

【治疗】

(一)针对病因、治疗原发病。

(二)饮食治疗 鼓励多进食富含锌的动物性食物如肝、鱼、瘦肉、禽蛋、牡蛎等。初乳含锌丰富。

(三)补充锌剂 常用葡萄糖酸锌,每日剂量为锌元素 $0.5 \sim 1.0\text{mg/kg}$,相当于葡萄糖酸锌 $3.5 \sim 7\text{mg/kg}$,疗程一般为2~3个月。其他制剂如硫酸锌、甘草酸锌、醋酸锌均较少应用。长期静脉输入高能量者,每日锌用量为:早产儿 0.3mg/kg ;足月儿~5岁 0.1mg/kg ; >5岁 $2.5 \sim 4\text{mg/日}$ 。

【预防】 锌的每日供给量为:0~6个月 3mg ;7~12月 5mg ;1~10岁 10mg ; >10岁 15mg 。提倡母乳喂养。平时应提倡平衡膳食,戒绝挑食、偏食、吃零食的习惯。对可能发生缺锌的情况如早产儿、人工喂养者、营养不良儿、长期腹泻、大面积烧伤等,均应适当补锌。

【附】 锌 中 毒

锌剂的毒性较小,但剂量过大也可引起恶心、呕吐、胃部不适等消化道刺激症状,甚至脱水和电解质紊乱。长期服用高浓度锌盐可抑制铜的吸收而造成贫血、生长延迟、肝细胞中细胞色素氧化酶活力降低等中毒表现。动物实验发现食物中锌/铜比例过大,可产生实验性高胆固醇血症,但它在人类动脉粥样硬化中发病中的意义尚未完全明了。

二、缺碘性疾病

碘缺乏(iodine deficiency)是一种分布极为广泛的地方病,除了挪威、冰岛等少数国家,世界各国都不同程度地受到缺碘的威胁。

【病因】 食物和饮水中缺碘是其根本原因。

【发病原理】 碘的主要功能是合成甲状腺素,缺碘使甲状腺素合成障碍,从而影响生长发育。

【临床表现】 临床表现的轻重取决于缺碘的程度、持续时间以及患病的年龄。胎儿期缺碘可致死胎、早产及先天畸形;新生儿期则表现为甲状腺功能低下;儿童和青春期则引起地方性甲状腺肿、地方性甲状腺功能减低症以及单纯性聋哑。长期轻度缺碘则可出现亚临床型甲状腺功能减低症,表现为轻度智能迟缓,或轻度听力障碍,常伴有体格生长落后。

【实验室检查】 ①血清总 T_3 、 T_4 或游离 T_3 、 T_4 明显降低,而 TSH 增高;②人群尿碘普查结果是判断该地区是否缺碘的一项简便而又有效的方法,若群体尿碘中位数($\mu\text{g/L}$) <20 为重度缺碘区,20~49 为中度缺碘区,50~99 为轻度缺碘区, >100 为正常。尿碘 $<25\mu\text{g/g}$ 肌酐,是判断个体缺碘的有力佐证;③基础代谢率或甲状腺摄 ^{131}I 率的测定,因操作复杂且干扰因素较多故已少用。

【诊断】 亚临床型克汀病(轻度缺碘)诊断标准。

(一)必备条件

1. 出生后居住于低碘地方性甲状腺肿病流行区。
2. 有智能发育障碍,主要表现轻度智能迟缓(<4 岁用 DDST 筛选; >4 岁智商为 50~69)。

(二)辅助条件

1. 神经系统障碍 主要表现为:①轻度听力障碍(电测听高频或低频异常);②极轻度语言障碍;③精神运动发育障碍。
2. 甲状腺功能障碍 主要表现为:①极轻度的体格发育障碍;②极轻度的骨龄发育落后;③甲状腺功能低下(T_3 、 T_4 降低,TSH升高)。

具有上述必备条件,以及辅助条件中神经系统障碍或甲状腺功能低下中任何 1 项或 1 项以上;并能排除其他原因如营养不良、锌缺乏影响智力、中耳炎影响听力以及各种可影响骨龄和体格发育的其他因素后,便可作出诊断。

【治疗】

(一)碘剂 主要用于缺碘所引起的弥漫型重度甲状腺肿大且病程短者:复方碘溶液每日 1~2 滴(约含碘 3.5mg);碘化钾(钠)每日 10~15mg,连服 2 周为 1 疗程,两个疗程之间停药 3 个月,反复治疗 1 年。长期大量应用需注意甲亢的发生。

(二)甲状腺素制剂 参见甲状腺功能减低症。

【预防】 正常人每日碘供给量为: <6 月 $40\mu\text{g}$;7~12 月 $50\mu\text{g}$;1~7 岁 $70\mu\text{g}$;7~12 岁 $120\mu\text{g}$; >13 岁 $150\mu\text{g}$;孕妇及乳母 $200\mu\text{g}$ 。烹饪时应采用碘化食盐(按 1:10 万的比例加入碘酸钾);平时应鼓励多吃海带等富含碘的食物。碘油是罂粟子油乙酯经碘化而成,每毫升含碘 475mg,成人 1 次肌肉注射 1ml,小儿 0.5ml,作用可维持 5 年左右,但孕妇须慎用。适当补充碘酸钾制剂也是一种有效的预防方法。

【附】 碘 中 毒

除了过敏以外,一般人均能耐受高剂量的碘。许多呼吸道感染患者以每天数克的剂量化痰而无毒性反应。但对缺碘并患有结节性甲状腺肿的患者进行补碘,则有发生碘性甲状腺机能亢进症的危险,其临床表现如食欲亢进、体重减轻、肌无力、畏热等均较轻微,突眼也不明显,但如果患者原有器质性心脏病,就有一定的危险性。

推广碘化食盐可使广大人群,特别是小儿免受缺碘所带来的种种危害,但甲亢和患有结节性甲状腺肿的病人应该使用无碘盐并避免食用富碘食物。

(洪昭毅)

第五章 新生儿与新生儿疾病

第一节 概 述

新生儿(neonate, newborn)是指出生到生后 28 天内的婴儿;研究新生儿保健、生理、病理和疾病防治等方面的学科称为新生儿学(neonatology)。新生儿是人类发育的基础阶段,又是胎儿的继续,因此新生儿学属儿科学范畴,但又是围生医学(perinatology)的一部分。

围生期是指出生前、后的一个特定时间,国内外的定义不同,我国将围生期定为自妊娠 28 周至出生后 7 天。围生医学专门研究孕母、胎儿和新生儿在围生期的各种健康问题,涉及产科、新生儿科和有关遗传、生化、免疫、营养等领域,是一门边缘学科,它与提高人口素质和降低围生期小儿死亡率密切相关。

新生儿的分类有以下几种:

1. 根据胎龄分类 ①足月儿:指胎龄 > 37 周至 < 42 足周(260 ~ 293 天)的新生儿;②早产儿:指胎龄 > 26 周至 < 37 足周(196 ~ 259 天)的婴儿;③过期产儿:指胎龄 > 42 周(294 天)以上的新生儿。

2. 根据体重分类 ①低出生体重儿(LBW):指初生 1 小时内体重不足 2 500g 者,不论是否足月或过期,其中大多数为早产儿和小于胎龄儿。凡体重不足 1 500g 者又称极低体重儿(VLBW),不足 1 000g 者称超低出生体重儿(VVLBW)或微小儿(tiny baby);②正常体重儿:指体重为 2 500 ~ 4 000g 的新生儿;③巨大儿:指出生体重超过 4 000g 的新生儿,包括正常和有疾病者。

3. 根据体重和胎龄的关系分类 ①小于胎龄儿(SGA):指出生体重在同胎龄平均体重第 10 百分位数以下的婴儿,有早产、足月、过期小于胎龄儿之分;②适于胎龄儿(AGA):指出生体重在同胎龄平均体重第 10 ~ 90 百分位数者;③大于胎龄儿(LGA):指出生体重在同胎龄平均体重第 90 百分位数以上的婴儿。我国 15 城市不同胎龄新生儿出生体重值见表 5-1。

4. 根据生后周龄分类 ①早期新生儿:指出生后 1 周,围生期以内的新生儿,刚处于子宫内外环境转变阶段;体内脏器发育尚不完善,患病率与死亡率较高,需加强监护及护理;②晚期新生儿:指出生后 2 ~ 4 周婴儿,一般情况虽已较稳定,但护理仍属重要。

5. 高危儿(high risk infant) 指已经发生或可能发生危重疾病而需要特殊监护的新生儿。以下情况可列为高危儿:①母亲有糖尿病史,孕期有阴道流血史、感染史、孕期吸烟、吸毒、酗酒史,母亲为 Rh 阴性血型,过去有死胎、死产史、性传播病史等;②异常分娩史,包括:母有妊高征,先兆子痫、子痫,羊膜早破,羊水胎粪污染,胎盘早剥,前置胎盘,各种难产,手术产如高位产钳、胎头吸引、臀位抽出、分娩过程中使用镇静和止痛药物史等;

③出生时异常,如 Apgar 评分 <7 分,脐带绕颈,早产儿,小于胎龄儿,巨大儿,各种先天性严重畸形和疾病等。

表 5-1 我国 15 城市不同胎龄新生儿出生体重值(g)*

胎龄(周)	平均值	标准差	修匀后百分位数				
			第 3	第 10	~	第 90	第 97
28	1389	302	923	972		1799	2071
29	1475	331	963	1057		2034	2329
30	1715	400	1044	1175		2255	2563
31	1943	512	1158	1321		2464	2775
32	1970	438	1299	1488		2660	2968
33	2133	434	1461	1670		2843	3142
34	2363	449	1635	1860		3013	3299
35	2560	414	1815	2051		3169	3442
36	2708	401	1995	2238		3312	3572
37	2922	368	2166	2413		3442	3690
38	3086	376	2322	2569		3558	3798
39	3197	371	2457	2701		3660	3899
40	3277	392	2562	2802		3749	3993
41	3347	396	2632	2865		3824	4083
42	3382	413	2659	2884		3885	4170
43	3359	448	2636	2852		3932	4256
44	3303	418	2557	2762		3965	4342

* 摘自中国 15 城市新生儿体格发育科研协作组资料(中华儿科杂志 1989,27:316)

第二节 胎儿生长发育及其影响因素

(一)胚胎生长发育 受精卵经过分裂和初步分化形成胚胎后,即由输卵管进入子宫、植入子宫内膜,以便获得进一步发育的环境与营养供应。通常将胚胎发育分为两个时期:

1. 胚胎期(embryonic period) 第 1~8 周,胚胎初具人形,并形成主要器官系统的雏形。此期对环境的影响十分敏感,在某些有害因素(如药物、病毒等)的作用下,较易发生先天性畸形。第 8 周末,胚胎重 9g,身长 5cm。

2. 胎儿期(fetal period) 第 9 周~出生。此期内,胚胎外形和各器官系统成形,是快速生长和建立功能的阶段。胎儿生长依赖两个因素:①胎儿内在生长潜力:受遗传或孕早期宫内感染影响;②宫内环境:作为胎儿生长的支持系统,提供营养物质和进行气体交换,易受母亲疾病,特别是妊高征的影响,受此系统功能所限,足月胎儿的生长速率亦受影响。

(1)体重:是胎儿生长最重要的指标,正常胎儿体重从 24~37 周呈线性上升,每日增加 1.5%体重;37 周后略减少,每日增加 1%体重。

(2)头围:是脑生长的指标,但增长太快则可能属异常如脑积水。和体重相似,26~28

周时增长加速,32周达高峰,增长速率每日约为1.2mm;40周后降为每日0.2mm。

(3) 身长:25周时身长增加为1.0cm/周;31~34周时1.3cm/周;以后逐渐下降,40周时为0.5cm/周。

(二)影响胎儿生长发育因素

1. 一般因素 如种族、地区(海拔高度)和经济状况等。

2. 母亲因素 矮身材、第一胎、小于16岁母亲的胎儿体重较低;母亲本身疾病如心脏病、肾脏病、高血压、严重先兆子痫、反复阴道出血、重症糖尿病、营养不良以及母亲吸烟、酗酒、吸毒或孕期用药等均影响胎儿生长发育。

3. 胎儿因素 男、女胎儿从36周起生长有区别,男孩平均体重稍高,足月时差异约140g;多胎影响生长,双胎胎儿在30~32周时生长速率减慢,三胞胎或四胞胎则更早出现宫内生长速率减慢。先天性和遗传性疾病易导致胎儿的生长发育异常;TORCH综合征如弓形体病,巨细胞病毒,风疹病毒等均可使胎儿生长延缓;内分泌异常对胎儿生长具有极显著作用,如甲状腺素缺乏可致线性生长减少、骨化延迟和脑成熟受损,胰岛素过多则促进脂质合成沉着、导致大于胎龄儿,而缺乏胰岛素又可造成胎儿生长严重迟缓。

(三)胎儿监护

1. 产前监护 ①孕早期:对家族中有遗传病史者可作绒毛细胞检测,诊断明确后考虑行人工流产;②孕中期:可采用羊水或羊水细胞进行遗传代谢性疾病产前诊断,B超检查有助于先天性畸形的诊断;③孕晚期:检测胎盘功能,胎心率测定确定有无宫内窘迫,羊水中卵磷脂与鞘磷脂比值可监测胎儿肺成熟度,如 <2 或羊水中磷脂酰甘油 $<20\text{mg/L}$,则表示肺不成熟,B超测定胎儿大小,如其双顶径 $>8.5\text{cm}$,表示胎儿已成熟。

2. 产时监护 ①B超:可观察胎儿呼吸运动和胎儿活动,正常健康胎儿不活动期很少超过10分钟;②胎心率监护:观察母亲子宫收缩时胎心率的异常改变;③胎儿头皮血测血气及pH值:当宫颈口开至3.0cm以上可使用羊膜镜采取胎儿头皮血检测,如pH值为7.20,需密切观察,pH值 <7.15 时应立即结束产程。

第三节 正常足月儿和早产儿的特点与护理

正常足月儿(normal term infant)是指出生时胎龄满37~42周、体重 $>2500\text{g}$ 、无畸形和疾病的活产婴儿。早产儿又称未成熟儿(preterm infant; premature infant),指胎龄不足37周的活产婴儿,常与母亲孕早期疾病、外伤、生殖器畸形、过度劳累有关;多胎、胎儿畸形以及胎盘异常也是引起早产的原因。胎龄可按母亲末次月经推算,此法可能不准确,因此还可用Dubowitz评分法和Ballard评分法等,根据初生婴儿外表体征和神经发育成熟度来评定。

(一)正常足月儿与早产儿外观特点 正常足月儿与早产儿在外观上各具特点,见表5-2。

(二)正常足月儿与早产儿生理特点

1. 呼吸系统 胚胎3~5周时出现肺芽,24周时已形成终末囊泡(以后的肺泡管),其周围间质中的毛细血管网迅速增生,开始具有气体交换功能,一般在26周大多数胎儿可能在宫外存活。胎儿肺内充满液体,足月时约 $30\sim35\text{ml/kg}$,出生时经产道挤压,1/3肺液

由口、鼻排出,其余由肺间质内毛细血管和淋巴管吸收,如吸收延迟,则出现湿肺症状。肺表面活性物质(surfactant)由Ⅱ型肺泡上皮产生,28周时出现于羊水内,但量少,直至35周时迅速增加,其作用为减少肺泡表面张力,有利于肺泡内保存气体,使肺泡不易萎陷。胎儿娩出后在声、光、寒冷、触觉、痛觉等刺激下,开始第1次吸气,接着啼哭,肺泡张开。足月儿生后第1小时内呼吸率可达60~80次/分,有三凹征、周围青紫、呻吟和肺部啰音;1小时后呼吸率降至40次/分,除周围青紫可存在数小时外,余皆应消失。

表 5-2 足月儿与早产儿外观特点鉴别表

	早 产 儿	足 月 儿
皮肤	发亮、水肿、毳毛多	肤色红润,皮下脂肪丰满,毳毛少
头发	乱如绒线头	头发分条清楚
耳壳	软,缺乏软骨,可折叠,耳舟不清楚	软骨发育良好,耳舟成形,直挺
指甲	未达指尖	达到或超过指尖

4. 泌尿系统 肾在胚胎 10~12 周即有排尿功能;14 周时肾小管有主动转运功能;35 周时肾发生完成,但内部结构仍不成熟。出生后,一般在 24 小时内排尿,一周内每日排尿可达 20 次。婴儿出生时肾小球滤过率低,浓缩功能差,不能迅速有效的处理过多的水和溶质,容易出现水肿或脱水症状。新生儿对钠的耐受限度较狭窄,高钠饮食可使细胞外液容量增加,发生钠潴留和水肿;但早产儿则由于排钠分数高,肾小管对醛固酮反应低下,如不注意补钠,即易产生低钠血症。

新生儿肾脏虽能有效维持酸碱平衡,有一定酸化尿的能力,但其碳酸氢盐的肾阈值低,肾脏处理酸负荷能力不足,故易发生代谢性酸中毒。早产儿血中碳酸氢盐浓度极低,阴离子间隙较高,肾小管排酸能力有一定限制,在用普通牛奶人工喂养时,由于其蛋白质含量和酪蛋白比例均高,使内源性氢离子产生增加、超过肾小管排泄的能力,常会发生晚期代谢性酸中毒(late metabolic acidosis),患儿面色灰白、反应差、生长迟缓、体重不增,改用人乳或婴儿配方乳喂养,即降低蛋白质含量并改变酪蛋白和白蛋白的比例,可使症状改善。新生儿肾小管糖回吸收能力低下,早产儿尤甚,当输注葡萄糖速率过高时常有尿糖出现。

5. 血液系统 新生儿出生时脐血平均血红蛋白值为 170g/L(140~200g/L),生后数小时由于不显性失水及排出小便等,血红蛋白值上升,约于第 1 周末恢复至脐血水平,以后逐渐下降,早产儿下降幅度大而迅速。血红蛋白中胎儿血红蛋白(HbF)约占 70%,成人血红蛋白(HbA)占 30%。网织红细胞分数在生后 3 天内为 0.04~0.06,4~7 天后下降至 0.005~0.015。出生时足月新生儿白细胞计数为 $15 \times 10^9 \sim 20 \times 10^9/L$,3~10 天降为 $10 \times 10^9 \sim 12 \times 10^9/L$;早产儿较低为 $6 \times 10^9 \sim 8 \times 10^9/L$;分类计数中以中性粒细胞为主,4~7 天后以淋巴细胞为主,但大多数早产儿在第 3 周末出现嗜酸性粒细胞增多,持续 2 周左右。血小板计数均在 $150 \times 10^9 \sim 250 \times 10^9/L$ 。足月儿血容量平均为 85ml/kg(50~100ml/kg),早产儿血容量范围在 89~105ml/kg 之间。

6. 神经系统 新生儿脑相对较大,约重 300~400g,占体重 10%~20%(成人仅 2%)。出生后头围生长速率每月为 1.1cm,至生后 40 周左右逐渐减缓。脊髓末端约在第三、四腰椎下缘,故腰椎穿刺应在第四、五腰椎间隙进针。

足月儿出生时已具备一些原始反射如觅食反射(rooting reflex)、吸吮反射(sucking reflex)、握持反射(grasp reflex)、拥抱反射(Moro reflex),新生儿有神经系统疾病时这些反射可能消失;正常情况下,生后数月这些反射亦自然消失。早产儿神经系统成熟与胎龄有密切关系,胎龄愈小,以上原始反射愈难引出或反射不完整。

在新生儿期,年长儿的一些病理性神经反射如 Kernig 征、Babinski 征和 Chvostek 征均可呈阳性反应,而腹壁反射、提睾反射则不稳定,偶可出现阵发性踝阵挛。

早产儿视网膜发育不良,生后吸入高浓度氧气或用氧时间过长,受光照射和缺乏必需脂肪酸等均可影响其视网膜组织、干扰视网膜血管发育而产生视网膜病变,严重者可致失明。

7. 体温调节 新生儿体温调节功能差,皮下脂肪薄,体表面积相对较大,容易散热,早产儿尤甚;产热依靠棕色脂肪(brown fat),其分布多在中心大动脉、肾动脉周围、肩胛间区,颈和腋窝等部位。早产儿棕色脂肪少,如保暖不当即易发生低体温,有时甚至体温不

升。

胎儿体温高于母体 0.5℃,娩出后环境温度较宫内低,产房温度为 20~25℃时,新生儿体核(核心)温度每分钟下降约 0.1℃;暴露在寒冷环境中的婴儿可产生代谢性酸中毒,低氧血症,低血糖症和寒冷损伤综合征等。如环境温度适中,体温可逐渐回升。中性温度(neutral temperature)又称适中温度,是指一种适宜的环境温度(如暖箱),能保持新生儿正常体温,使机体耗氧量最少、新陈代谢率最低、蒸发散热量亦少。中性温度与体重和出生日龄有密切关系(见表 5-3);相对湿度应保持在 50%~60%。室温过高时,早产儿因汗腺发育差,体温易升高;足月儿虽能通过皮肤蒸发、出汗散热,但如水分供给不足时即可发生脱水热。

表 5-3 不同出生体重早产儿的适中温度

出生体重 (kg)	暖箱温度			
	35℃	34℃	33℃	32℃
1.0	初生 10 天内→	10 天以后→	3 周以内→	5 周以后
1.5	—	初生 10 天内→	10 天以后→	4 周以后
2.0	—	初生 2 天内→	2 天以后→	3 周以后
>2.5	—	—	初生 2 天内→	2 天以后

8. 能量和体液代谢 新生儿热卡需要量取决于维持基础代谢和生长的能量消耗,在适中环境温度下,基础热卡消耗为 209kJ/kg(50kcal/kg),加上活动、特殊动力作用、大便丢失和生长需要等,每日共需热卡量约为 418~502kJ/kg(100~120kcal/kg)。早产儿由于吸吮力较弱,食物耐受力差,常在生后 1 周内不能达到上述需要量。

初生婴儿液体需要量与其体重和日龄有关(见表 5-4)。足月儿每日钠需要量约 1~2mmol/kg, <32 周早产儿约 3~4mmol/kg;新生儿生后 10 天内血钾水平较高,一般不需补充,以后日需要量约 1~2mmol/kg。早产儿皮质醇和降钙素分泌较高,且终末器官对甲状旁腺素反应低下,常有低钙血症。

表 5-4 不同体重新生儿液体需要量(ml/kg)

出生体重(kg)	第 1 天	第 2 天	第 3~7 天
<1.0	70~100	100~120	120~180
1.0~1.5	70~100	100~120	120~180
1.5~2.5	60~80	80~100	110~140
>2.5	60~80	80~100	100~140

9. 免疫系统 新生儿的特异性和非特异性免疫功能均不够成熟。皮肤粘膜薄嫩,易被擦伤;脐部为开放伤口,细菌容易繁殖并进入血液;血清补体含量低,缺乏趋化因子,故白细胞吞噬作用差;T 细胞对特异性外来抗原应答差;免疫球蛋白 IgG 虽可能通过胎盘,但与胎龄增长有关,故早产儿体内含量低;IgA, IgM 不能通过胎盘,特别是分泌型 IgA 缺乏,使新生儿容易患感染性疾病,尤其是呼吸道和消化道感染。

10. 常见的几种特殊生理状态

(1) 生理性黄疸:参阅本章第 11 节

(2) 上皮珠和“马牙”:在新生儿上腭中线部位有散在黄白色、米粒大小颗粒隆起,系上皮细胞堆积,称上皮珠;有时在牙龈边缘亦可见黄白色米粒大小颗粒或斑块,俗称马牙,系上皮细胞堆积或粘液腺分泌物积留所致。均属正常,于生后数周或数月可自行消失,不宜挑刮,以免发生感染。

(3) 乳腺肿大:男、女足月新生儿均可发生,生后 3~5 天出现,如蚕豆到鸽蛋大小,是因为母亲的孕酮和催乳素经胎盘至胎儿,出生后母体雌激素影响中断所致,多于 2~3 周后消退,不需处理,如强烈挤压,可致继发感染。

(4) 假月经:部分女婴在生后 5~7 天可见阴道流出少量血液,持续 1~3 天自止,此系母亲雌激素在孕期进入胎儿体内,生后突然中断所致,一般不必处理。如同时有新生儿出血症、阴道出血量多时,则按新生儿出血症处理。

(三) 足月儿及早产儿护理 目前国内外均已将促进、保护和支持母乳喂养作为妇幼卫生工作的一个重要内容。创建爱婴医院、提倡母婴同室是促进母乳喂养的最佳方式。婴儿出生后立即安置在母亲身旁,进行皮肤接触和提早吸吮有利于产妇乳汁分泌,建立母婴相依感情,促进小儿精神发育。对母婴同室病房应加强环境管理、责任制护理和消毒隔离,并应加强围生期保健和卫生宣教。

1. 保暖 出生后立即采取保暖措施,方式可因地制宜,如采用辐射式保暖床,暖箱,热水袋等。早产儿应根据体重、日龄选择适中温度(表 5-3)。保暖时注意事项:①新生儿头部占体表面积 20.8%,经头颅散热量大,低体温婴儿应戴绒布帽;②体温低或不稳定的婴儿不宜沐浴;③室温较低时,可在暖箱内放置隔热罩,减少辐射失热,暖箱中的湿化装置容易滋生“水生菌”,故应每日换水,并加 1:10 000 硝酸银 2ml;④使用热水袋时应注意避免烫伤;⑤放置母亲胸前保暖时,应注意避免产妇因疲劳熟睡而致新生儿口、鼻堵塞,窒息死亡。

2. 喂养 正常足月儿生后半小时左右即可抱至母亲处给予吸吮,鼓励母亲按需哺乳。在无法由母亲喂养情况下则可给配方乳,首先试喂 10%葡萄糖水 10ml,吸吮及吞咽功能良好者可给配方乳,每 3 小时 1 次,乳量根据所需热量和婴儿耐受情况计算,遵循由小量渐增的原则。患病婴儿不宜胃肠道进食者,应静脉滴注葡萄糖液。

早产儿可用母乳或乳库奶喂养,必要时亦可使用适合早产儿的配方乳。由于早产儿胃容量小,食道下端括约肌压力低,容易溢乳,开始先试喂 10%葡萄糖液 1~2ml/kg,以后每次给奶量约 2~5ml,如能耐受,则每次增加 1~2ml,直至达到每日需要热量。体重 < 1 500g 者哺乳间隔时间为 1~2 小时, > 1 500g 则 2~3 小时一次。吸吮能力差或不会吞咽的早产儿可用鼻胃管或鼻肠管喂养,每次进食前应抽吸胃内容物,如残留奶量大于前次喂奶量 1/3 以上者则减量或暂停一次;如持续有较大量残留奶则可改用鼻空肠导管;仍有困难者,改用全静脉或部分静脉高营养液。

新生儿生后应立即肌注维生素 K₁ 1mg,早产儿连续用 3 天。生后 4 天加维生素 C 50~100mg/d;10 天后加维生素 A 500~1 000IU/d 和维生素 D 400~1 000IU/d,早产儿用偏大量。4 周后添加铁剂,足月儿每日给元素铁 2mg/kg;出生体重 < 1 500g 的早产儿

每日给 3~4mg/kg。并应同时加用维生素 E 25U 和叶酸 2.5mg,1 周 2 次。

3. 呼吸管理 保持呼吸道通畅,早产儿仰卧时可在肩下置软垫避免颈部曲屈。如有发绀则间断供氧,以维持血氧分压在 6.7~10.6kPa (50~80mmHg)。呼吸暂停早产儿可采用拍打足底、托背呼吸、放置水囊床垫等法;无效时可给氨茶碱静脉滴注,负荷量为 5mg/kg,维持量 2mg/kg,每日 1~2 次,血浆浓度维持在 5~10mg/L;亦可用枸橼酸咖啡因静注,负荷量为 20mg/kg,维持量 5mg/kg,每日 1~2 次,血浆浓度应为 5~20mg/L。严重呼吸暂停时需用面罩或机械正压通气。

4. 皮肤粘膜护理 刚出生的婴儿可用消毒植物油轻拭皮肤皱折处和臀部;24 小时后去除脐带夹;体温稳定后即可沐浴,每日 1 次,以减少皮肤菌群聚集。每日大便后用温水洗臀部,以免发生红臀。脐部残端应保持清洁干燥,脱落后如有粘液或少量渗血,可用碘伏涂抹、明胶海绵覆盖包扎;如有肉芽组织可用硝酸银烧灼局部。口腔粘膜不宜擦洗,可喂温开水清洗口腔。

5. 预防接种 出生后 3 天接种卡介苗;出生 1 天、1 个月和 6 个月时应各注射乙肝疫苗一次,5~10 μ g/次。

6. 新生儿筛查 有条件地区应逐步开展先天性甲状腺功能减低症、苯丙酮尿症等先天性代谢缺陷病的新生儿期筛查工作。

第四节 小于胎龄儿与大于胎龄儿

一、小于胎龄儿

小于胎龄儿(small for gestational age infant, SGA)是指出生体重在同胎龄儿平均体重的第 10 百分位以下,或低于平均体重 2 个标准差的新生儿。根据成熟度可分为早产、足月、过期产小于胎龄儿;根据重量指数[出生体重(g)×100/出生身长³(cm³)]和身长头围之比可分为匀称型(发育不全型)及非匀称型(营养不良型)。

【病因】

(一)母亲因素 ①孕妇年龄过大或过小、身材矮小、经济条件差。②孕妇患原发性高血压、慢性肾炎、严重晚期糖尿病、孕期营养不良、妊娠高血压综合征等均可造成胎盘功能不良,导致胎儿宫内营养障碍。③孕妇吸烟、酗酒、吸毒。④孕妇居住地区在海拔较高处,长期在低氧分压环境中使胎儿氧供应不足。

(二)胎儿因素 ①双胎或多胎;②先天畸形及染色体异常,如 21-三体综合征等;③慢性宫内感染如风疹病毒、巨细胞病毒感染等。

(三)胎盘因素 ①胎盘功能不全如小胎盘、胎盘绒毛梗死或血管阻塞、大血肿、胎盘早剥等。②双胎输血如发生在妊娠早、中期,供血儿即发生营养不良。③单脐动脉,较少见。

(四)内分泌因素 甲状腺素和胰岛素对胎儿生长极为重要,任何一种先天性缺陷均可致胎儿生长迟缓。

【临床分型】 根据胎儿生长受损时间的迟早,可分为以下 3 种类型:

(一)匀称型 此型占 10%~20%。重量指数 > 2.00(胎儿 ≤ 37 周),或 > 2.20(胎龄

>37周);身长与头围之比>1.36。患儿体重、身长、头围成比例减少,体型匀称。常与遗传、代谢缺陷和宫内感染有关,生长在妊娠早期即受损,各器官细胞有丝分裂受影响,细胞数量减少;损伤为不可逆性,易发生先天性畸形和永久生长发育迟缓。

(二)非匀称型 此型多见,占80%左右。重量指数<2.00或<2.20(胎龄同上);身长与头围之比<1.36。患儿身长和头围受影响不大,但皮下脂肪消失,呈营养不良外貌。此型生长受损发生在妊娠晚期,与母妊高征、胎盘功能不全有关。各器官细胞数量正常,但因营养供应不足,故胞浆减少、细胞变小,如补给适当营养,损伤为可逆性,受累细胞可恢复正常大小。

(三)混合型 较少见,病因复杂,以上两类病因均可存在。其重量指数和身长头围之比不符合以上两型规律;器官的细胞数量少,体积亦缩小;体重、身长、头围均减少,且有营养不良,病情严重;先天畸形发生率高,有生长和智能障碍,死亡率亦高。

【并发症】

(一)围生期窒息 小于胎龄儿在分娩前各个不同阶段都可能有慢性缺氧,故围生期窒息常见,即使采取正确的复苏措施,有时仍无法逆转其窒息损伤或仅能部分纠正,以致常留有神经系统后遗症。

(二)胎粪吸入 由于宫内缺氧、肠蠕动增加和肛门括约肌松弛,常见胎便排入羊水,胎儿可在产前或产程中吸入污染胎粪的羊水,导致胎粪吸入综合征。

(三)低血糖 小于胎龄儿有宫内营养不良,故肝糖原贮存较少,糖异生的基质如脂肪酸和蛋白质缺乏、参与糖异生作用的酶的活力较差,处于能量代谢危境,出生时如有缺氧情况,使原已贫乏的糖原贮存更趋于空虚,极易发生低血糖。

(四)红细胞增多-高粘滞血综合征 由于宫内慢性缺氧,致使红细胞增多,导致血粘稠度增高,血流阻力增加,血流缓慢,引起全身各器官受损,临床出现一系列症状体征:如呼吸窘迫、青紫、心脏扩大、肝大、肌张力增强或降低、惊厥、黄疸、腹胀、便血、胸腔积液、阴囊水肿等。

(五)先天性畸形 染色体畸变和宫内感染可导致各种先天性畸形发生。

【治疗】 小于胎龄儿出生后应放置适中环境温度下并监测血糖,根据结果和婴儿情况采取早期进食或静注葡萄糖。红细胞增多-高粘稠血综合征患儿若有临床症状,可作部分换血治疗,换血量约10~20ml/kg。高胆红素血症患儿可行光疗;其他情况可采用对症治疗。

【预防】 加强孕妇保健和监护,及时发现、辨认胎儿宫内生长迟缓,以便对孕母处理:给予吸氧、加强营养和休息、给予葡萄糖和维生素C或复方氨基酸静滴等措施;亦可采用复方丹参静脉注射以改善胎盘微循环。如有宫内窘迫,应立即行剖宫产。

二、大于胎龄儿

大于胎龄儿(large for gestational age infant, LGA)是指出生体重大于同胎龄的平均体重第90百分位以上,或高于平均体重2个标准差的新生儿;出生体重>4kg者称巨大儿(macrosomia),其中有些为健康儿,但亦有不少属病理性,且常与青春期肥胖症有密切关系。

【病因】

(一)遗传因素 父母体格高大;母孕期营养丰富、食欲良好、摄入大量蛋白质者的新生儿常巨大,属生理性。

(二)孕母或胎儿因素 母患有未控制的糖尿病,胎儿患有 Rh 血型不合溶血症、大血管错位先天性心脏病或 Beckwith 综合征等。

【临床表现】 大于胎龄儿或巨大儿体格较大,易发生难产造成产伤或窒息。临床表现随不同的病因而异:Rh 血型不合者有贫血、水肿、黄疸、肝脾肿大;大血管转位者常有低氧血症、紫绀;糖尿病母亲的婴儿常有早产史,患儿面如满月、色红,易发生肺透明膜病、低血糖症、高胆红素血症、红细胞增多症和肾静脉栓塞等;Beckwith 综合征患儿除体型大外,尚有突眼、大舌、脐疝,先天性畸形和低血糖症。

【防治】 凡孕期监测中发现胎儿较大者应放宽剖宫产指征,以避免产伤和窒息;出生后应作为高危儿观察,监测呼吸、心率、血糖、血钙、血胆红素和红细胞压积等,以排除或发现各种导致大于胎龄的原因,异常者应及时处理。

(刘皖君)

第五节 新生儿重症监护和呼吸支持治疗

一、新生儿重症监护

近数十年来,随着新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)的普遍建立,新生儿病死率和远期发病率明显下降。新生儿重症监护的定义是:对病情不稳定的危重新生儿给予持续的护理;复杂的外科手术前、后处置;连续的呼吸支持或其他强化干预。目前,新生儿重症监护已被广泛认为是最高等级的治疗措施。

(一)监护对象 需要重症监护的新生儿包括以下几种状况:①应用辅助通气及拔管后 24 小时内的患儿;②病情不稳定的心肺疾病(包括呼吸暂停)患儿;③曾施行过大手术,尤其是在手术后 24 小时内的患儿;④胎龄小于 30 周、生后 48 小时内,或胎龄小于 28 周、出生体重小于 1 000g 的所有新生儿;⑤重度围生期窒息儿(1 或 5 分钟 Apgar 评分 < 3);⑥接受全胃肠外营养患儿;⑦惊厥患儿经处理 24 小时内不缓解者;⑧所有需要急救的有严重器官功能衰竭(如休克、DIC、肺出血、心力衰竭、肾衰竭等)的新生儿;⑨有中心性导管或需要做较大处置如换血术等的新生儿。

(二)监护内容 危重新生儿往往处于生命危垂状态或具有潜在威胁生命的因素,必须进行不间断的临床观察,同时应用监护仪器、微量快速检验和影像设备等手段对生命信息和病理生理变化实施连续不断的监测,以便早期发现病情变化和给予及时处理。

1. 心脏监护 主要监测危重患儿的心电活动,观察心率、节律和波形改变,如:心率增快、减慢;各种心律失常和电解质紊乱的特征表现等。

2. 呼吸监护 包括:①呼吸运动监测,常用阻抗法监视呼吸波形和频率改变,发出呼吸暂停警报等;②肺通气量和呼吸力学监护,应用双向流速和压力传感器连接于呼吸机,持续监测机械通气患儿的气体流速、气道压力改变,作为调节通气参数的依据。

3. 血压监护 直接测压法(创伤性测压法)为经动脉(脐动脉)插入导管,由传感器将

压力转变、连续显示于荧光屏,操作复杂,并发症多,临床仅在周围灌注不良时应用;间接测压法(无创性测压法),NICU常用Dinamap血压测定仪,方法简便,可定时、自动显示收缩压、舒张压和平均动脉压。

4. 体温监测 置婴儿于已预热的辐射热式抢救台上或暖箱内,以体温监测仪(传感器)同时监测腹壁皮肤温度和核心温度(肛门温度)或环境温度。婴儿于最佳环境温度(中性温度)下,其代偿产热量小,氧耗值最低,有利于正常体温的维持。体温监测仪通常和心脏、呼吸、血压监护仪组合,称为生命体征监护仪。

5. 血气监测 呼吸衰竭患儿,尤其在应用机械通气时,应定期(2~4小时)监测动脉血气,包括无创性经皮氧分压($TcPO_2$)和二氧化碳分压($TcPCO_2$)监测。因脉搏氧饱和度监护仪(pulse oximeter)具有无创、连续、自动、准确、使用简便和报警可调等优点,已成为ICU中血氧动态监护的主要方法之一。

6. 微量血液生化测定 包括血糖、电解质、钙、尿素氮、肌酐、胆红素等。

7. 影像学检查 根据病情需要,选择进行床边胸(腹)部X线摄影,或脑、心、腹部超声检查,必要时还需进行CT或MRI等检查。虽然大部分NICU监护工作是借助监测仪器和化验检查来完成的,但是仔细的临床观察仍是亟为重要的,必须强调医护人员守护在危重患儿床边的监护与急救的作用。危重患儿的监护除NICU外,尚应包括患儿发病现场的急救和转运途中的监护、处理。

二、呼吸支持治疗

(一)应用呼吸囊正压通气给氧

1. 应用指征 凡新生儿经过清理呼吸道和触觉刺激等初始复苏处理仍然无自主呼吸;或虽有自主呼吸,但不充分,心率仍低于100次/分者,均应立即应用复苏囊和面罩、或气管插管正压通气给氧,以建立和改善呼吸。

2. 操作方法 (1)保持气道通畅且应用复苏囊进行正压通气给氧时,应使新生儿

亦用于反复发作的呼吸暂停、准备撤离呼吸机和预防拔管后肺不张等情况。

患儿必须有自主呼吸；动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)正常或接近正常， $< 6.7\text{kPa}$ (50mmHg)；吸入氧分压(FiO_2)为 $0.3 \sim 0.5$ 时， $\text{PaO}_2 < 8.0\text{kPa}$ (60mmHg)。

2. 操作方法 开始时将 CPAP 调到 $4 \sim 6\text{cmH}_2\text{O}$ ； FiO_2 与用 CPAP 前相同，或 $0.4 \sim 0.6$ ；供气流量一般为 $3 \sim 5\text{L/分}$ 。连接患者后 $10 \sim 15$ 分钟测血气，如 PaO_2 仍低，每次增加 CPAP $0.098 \sim 0.196\text{kPa}$ ($1 \sim 2\text{cmH}_2\text{O}$)，最高限值为 $0.98 \sim 1.17\text{kPa}$ ($10 \sim 12\text{cmH}_2\text{O}$)； FiO_2 每次增加 $0.05 \sim 0.1$ ，最高可达 $0.8 \sim 1.0$ ，维持 PaO_2 在 $6.7 \sim 9.3\text{kPa}$ ($50 \sim 70\text{mmHg}$)。若 PaO_2 仍低，一般 $< 8.0\text{kPa}$ (60mmHg) 时即用呼吸机治疗。当临床症状好转，血气改善， $\text{PaO}_2 > 9.3\text{kPa}$ (70mmHg) 时，每次降低吸入氧浓度 0.05 ，至降到 0.04 时，再降低 CPAP，每次 0.196kPa ($2\text{cmH}_2\text{O}$)；当 CPAP 降到 0.196kPa ($2\text{cmH}_2\text{O}$) 时病情仍稳定、 PaO_2 在 $6.7 \sim 9.3\text{kPa}$ ($50 \sim 70\text{mmHg}$) 范围，即可拔管、撤离 CPAP，改用头罩吸氧。

(三) 新生儿机械通气的应用

1. 目的和指征 使用呼吸机对新生儿进行机械通气的目的是纠正各种病因引起的呼吸衰竭。由于新生儿的肺生理特点和不同疾病时的肺病理机制差异，新生儿机械通气的方法也不完全相同。使用呼吸机时，应采用尽可能低的氧浓度和吸气压力，使血气维持在正常范围内。

新生儿应用机械通气的指征包括：

- (1) 频繁的呼吸暂停，严重呼吸困难，呼吸节律不整。
- (2) 严重高碳酸血症， $\text{PaCO}_2 > 9.3\text{kPa}$ (70mmHg)。
- (3) 严重低氧血症，在 CPAP 下吸入氧浓度 $\geq 60\%$ ，或压力 $\geq 0.78\text{kPa}$ ($8\text{cmH}_2\text{O}$) 时， PaO_2 仍 $< 6.67\text{kPa}$ (50mmHg) 者。

(4) 有下述情况，尽早使用：①已诊断 RDS 的小早产儿 (出生体重 $< 1350\text{g}$)；②肺出血的进展期；③各种原因引起的心跳、呼吸暂停经复苏后仍未建立有规则的自主呼吸者。

2. 机械参数及其初调值 新生儿呼吸机应具有压力限制、时间循环和持续气流等特点，可选择 CPAP、IMV、IPPV + PEEP 等各种辅助通气形式。呼吸机可测定流量、 FiO_2 、PIP、PEEP、 TI 、 TI/TE 比值和呼吸频率，有的呼吸机还可显示平均气道压力 (MAP)。

(1) 最大吸气压力 (PIP)：PIP 是决定潮气量的主要参数，改变 PIP 即可调节潮气量大小，从而影响通气状态。提高 PIP 即可增加潮气量和每分通气量改善通气，从而使 CO_2 排出增多、 PaCO_2 下降；反之则 CO_2 排出减少、 PaCO_2 增高。增加 PIP 时，还可使平均气道压力增高而改善氧合；但 PIP 值如 $> 4.0\text{kPa}$ ($30\text{cmH}_2\text{O}$)，则会增加肺气压伤和支气管肺发育不良 (BPD) 发生的机会。PIP 的一般初调值在新生儿无呼吸道病变 (如早产儿呼吸暂停) 为 $1.47 \sim 1.76\text{kPa}$ ($15 \sim 18\text{cmH}_2\text{O}$)；有肺不张病变 (如 RDS) 或阻塞性病变 (如胎粪吸入综合征、肺炎等) 为 $1.96 \sim 2.46\text{kPa}$ ($20 \sim 25\text{cmH}_2\text{O}$)。

(2) 呼气末正压 (PEEP)：PEEP 可稳定呼气时的肺容量，改善肺内气体分布和通气/血流比值。提高 PEEP 可使功能残气量增加，潮气量和每分通气量减少， CO_2 排出减少， PaCO_2 升高；反之，则相反。PEEP 过低时，肺顺应性降低，易发生肺不张和 CO_2 潴留；提高 PEEP 可使 MAP 增加而改善氧合作用，但 PEEP 过高也会使肺顺应性降低。PEEP 初调值在无呼吸道病变者为 $0.196 \sim 0.294\text{kPa}$ ($2 \sim 3\text{cmH}_2\text{O}$)；在有肺不张型病变、功能残气

量减少者为 $0.39 \sim 0.58\text{kPa}$ ($4 \sim 6\text{cmH}_2\text{O}$);在有阻塞性病变、功能残气量增加者为 $0 \sim 0.29\text{kPa}$ ($0 \sim 3\text{cmH}_2\text{O}$)。

(3)呼吸频率(RR或VR):RR是决定每分钟(肺泡)通气量及 CO_2 排出量的另一主要因素。RR初调值在健康肺为 $20 \sim 25$ 次/分;有病变肺为 $30 \sim 45$ 次/分。提高RR时,通气量和 CO_2 排出量增加, PaCO_2 降低;反之则相反。新生儿机械通气在应用较快频率(>60 次/分)时,可用较低PIP,有减少肺气压伤的优点。但RR过快则吸气时间不足,潮气量将下降,且影响气道压力波形,使MAP下降,导致 PaCO_2 降低。RR减慢(<20 次/分)加自主呼吸,即为间歇指令呼吸(IMV),常用于撤离呼吸机时。

(4)吸气与呼气时间比(I/E比值):一般呼吸机治疗常设定吸气时间等于或短于呼气时间。提高I/E比值可使MAP增加,吸气时间较长,有利于气体分布,改善氧合作用。I/E比值在肺不张型病变应为 $1:1 \sim 1:1.2$;在阻塞性病变宜为 $1:1.2 \sim 1:1.5$;在健康肺吸气时间(TI)宜为 $0.5 \sim 0.75$ 秒。

(5)流量(FR)及气道压力波形:流量是达到一定高度PIP及气道压力波形(方形波)的决定因素。一般至少应为每分通气量的两倍(正常新生儿每分通气量为 $200 \sim 260\text{ml/kg}$),约 $4 \sim 10\text{L/min}$ 。

(6)吸入气氧浓度(FiO_2):呼吸机的可调氧浓度为 $0.21 \sim 1.0$ 。提高 FiO_2 可使 PaO_2 增加。由于 FiO_2 和MAP均可改善氧合作用,一般欲提高 PaO_2 时,首先增加 FiO_2 至 $0.6 \sim 0.7$ 后再增加MAP;撤离呼吸机时,首先降低 FiO_2 (在 $0.4 \sim 0.7$ 之间),然后降低MAP。因为保持适宜的MAP可明显降低 FiO_2 的需要。但如MAP已很高时,则应先降MAP,后降 FiO_2 。常用的 FiO_2 初调值在无呼吸道病变时为 <0.4 ,在有肺部病变时为 $0.4 \sim 0.8$ 。

3. 根据血气调节呼吸机参数的方法 在机械通气过程中应密切注意临床反应,如观察胸廓运动和肺呼吸音以了解肺内进气情况;观察血压、心率以了解心肺功能;观察皮肤和面色以了解血氧情况等。血气分析是判定呼吸机参数调定是否适宜的惟一指标,每次调节参数后 $10 \sim 20$ 分钟,或病情突变时均应进行血气分析,作为是否需要继续调节参数的依据。

(1)新生儿血气分析参考值: pH $7.35 \sim 7.45$; PaO_2 9.31kPa (70mmHg); PaCO_2 $4.655 \sim 5.85\text{kPa}$ ($35 \sim 45\text{mmHg}$)。

(2)影响血气的呼吸机参数和每次调整范围:调整的原则是采用尽量低的氧浓度和吸气峰压、维持 PaO_2 在 $8 \sim 12\text{kPa}$ ($60 \sim 90\text{mmHg}$)之间。一般每次调整一个或两个参数(其中之一常是 FiO_2)。调整范围:①RR $2 \sim 10$ 次/分;②PIP $0.196 \sim 0.294\text{kPa}$ ($2 \sim 3\text{cmH}_2\text{O}$);③PEEP $0.098 \sim 0.196\text{kPa}$ ($1 \sim 2\text{cmH}_2\text{O}$);④TI或TE $0.25 \sim 0.5$ 秒;⑤ FiO_2 为 0.05 ,当 PaO_2 接近正常时为 $0.02 \sim 0.03$,当 $>13.3\text{kPa}$ (100mmHg)时为 0.10 。

(3)调节方法:①提高 PaO_2 可采用:增加 FiO_2 、增加PIP、增加呼吸频率、增加PEEP(功能残气量不足时);延长吸气时间;延长吸气平台等方法。②降低 PaCO_2 可采用:增加PIP;增加RR;降低PEEP(功能残气量增多时)等方法。③调整参数后,根据临床表现和复查的血气值再确定如何进一步调节。

4. 准备撤离呼吸机 当患儿病情好转时可逐渐减少呼吸机支持,直至撤离呼吸机。

此过程可短于 24 小时或长达数日至数周(如支气管肺发育不良, BPD)。可根据病种、严重程度、恢复快慢、并发症、日龄和体重等综合考虑。

(1) 停用呼吸机的指征: ①自主呼吸有力, 呼吸机的支持已明显小于自主呼吸的作用; ② $FiO_2 \leq 0.4$, $PIP \leq 1.96kPa$ ($20cmH_2O$), 血气正常; ③呼吸道分泌物不多, 能耐受每 2 小时 1 次的吸痰操作, 无全身情况恶化; ④RDS 患儿日龄 > 3 天。

(2) 撤机步骤: ①撤机过程中要密切监测临床表现, 如自主呼吸、循环和全身情况等, 每次调整呼吸机参数后均应检测血气, 维持血气在正常范围, 如发现异常, 即应回复至原来参数。②当 PIP 降到 $1.47 \sim 2.16kPa$ ($15 \sim 22cm H_2O$)、 $PEEP \leq 0.49kPa$ ($5cmH_2O$)、 $FiO_2 < 0.5$ 时考虑转入准备撤离呼吸机; 对控制呼吸和应用肌松剂及吗啡的患儿, 首先停用两药, 待自主呼吸出现, 使呼吸机与患儿自主呼吸同步。③自主呼吸良好, 血气正常, 改用 IMV, 并逐渐降低 PIP 、 $PEEP$ 、 FiO_2 及 RR , 吸气时间 TI 维持在 $0.5 \sim 1.0$ 秒, 锻炼自主呼吸, 减少呼吸机支持。④待 PIP 降到 $1.176 \sim 1.76kPa$ ($12 \sim 18cmH_2O$)、 $PEEP 0.196 \sim 0.392kPa$ ($2 \sim 4cm H_2O$)、 $FiO_2 \leq 0.4$, $RR 6$ 次/分, 血气正常时, 即改用 CPAP, 此时应提高 $FiO_2 0.05 \sim 0.1$ 以补偿停用 IMV 后呼吸功增加, 预防缺氧; 如果耐受良好, 逐渐降低 $FiO_2 0.05$ /次、CPAP $0.098kPa$ ($1cmH_2O$)/次。⑤待 FiO_2 为 $0.25 \sim 0.40$ 、CPAP 为 $0.19kPa$ ($2cmH_2O$) 时, 于患儿最大吸气时拔管。拔管后用头罩吸氧, 或用鼻塞 CPAP, 并逐渐降低 $FiO_2 0.05$ /次, 直至改为空气吸入。

(魏克伦)

第六节 新生儿窒息

新生儿窒息 (Neonatal Asphyxia) 是指新生儿在围产期因窒息缺氧所致的一种临床综合征。其发生率在 1%~5% 之间。窒息缺氧可导致新生儿颅内出血、脑水肿、脑坏死等严重后果。窒息缺氧还可导致新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿肺出血、新生儿败血症等并发症。窒息缺氧还可导致新生儿智力低下、脑瘫等后遗症。窒息缺氧还可导致新生儿死亡。窒息缺氧的病因复杂, 可分为产前、产时和产后窒息。窒息缺氧的诊断主要依据临床表现和实验室检查。窒息缺氧的治疗主要是纠正缺氧和酸中毒, 维持呼吸和循环, 保护脑组织。窒息缺氧的预防主要是加强围产期保健, 及时发现和处理窒息缺氧的病因。

此时患儿肌张力存在,血管轻微收缩,血压升高,循环尚好,但有紫绀,如及时给氧或予以适当刺激,有时甚至可在无外界帮助下仍能恢复呼吸。

2. 继发性呼吸暂停(secondary apnea) 如缺氧持续存在,则出现喘息样呼吸,心率继续减慢,血压开始下降,肌张力消失,苍白,呼吸运动减弱,最终出现一次深度喘息而进入继发性呼吸暂停,如无外界正压呼吸帮助则无法恢复而死亡。

(二)各器官缺血缺氧改变 窒息开始时,由于低氧血症和酸中毒,引起体内血液重新分布,即各器官间血液分流(interorgan shunt),肺、肠、肾、肌肉、皮肤等处血管收缩,血流量减少,从而保证生命器官如心、脑、肾上腺等处的供血。如缺氧继续,无氧代谢使酸性产物极度增加,导致重度代谢性酸中毒。此时体内储存糖原耗尽,血流代偿机制丧失,心脏功能受损,心率和动脉压下降,生命器官供血减少,脑损伤发生;身体其他已处于缺血情况下的器官,则因血内含氧量的进一步下降而更易受到缺氧缺血的伤害。

(三)血液生化和代谢改变 缺氧导致血 PaCO_2 升高, pH 和 PaO_2 值降低。在窒息应激状态时,儿茶酚胺及胰高糖素释放增加,使早期血糖正常或增高;当缺氧情况持续,糖耗用增加、糖原贮存空虚,遂出现低血糖症。应激情况下,血游离脂肪酸增加,促进了钙离子与蛋白结合而致低钙血症。此外,窒息酸中毒尚可抑制胆红素与白蛋白的结合,降低肝内酶的活力而致高间接胆红素血症;亦能引致左心房心钠素分泌增加,造成低钠血症。

【临床表现】

(一)胎儿缺氧(宫内窒息) 早期有胎动增加,胎心率增快, ≥ 160 次/分;晚期胎动减少甚至消失,胎心率变慢或不规则,羊水被胎粪污染呈黄绿或墨绿色。

(二)Apgar 评分 是一种简易的临床评价刚出生婴儿窒息程度的方法。内容包括心率、呼吸、对刺激的反应、肌张力和皮肤颜色等五项,每项 0~2 分,总共 10 分;评分越高,表示窒息程度越轻;0~3 分为重度窒息;4~7 分为轻度窒息(表 5-5)。生后 1 分钟评分可区别窒息程度,5 分钟以后评分有助于预后判断。

表 5-5 新生儿 Apgar 评分表

体 征	出生后 1 分钟内			出生后	
	0	1	2	5 分钟评分	10 分钟评分
皮肤颜色	青紫或苍白	身体红,四肢青紫	全身红		
心率(次/分)	无	< 100	> 100		
弹足底或插鼻管反应	无反应	有些动作如皱眉	哭,喷嚏		
肌张力	松弛	四肢略屈曲	四肢活动		
呼 吸	无	慢,不规则	正常,哭声响		

(三)各器官受损表现 窒息、缺氧缺血造成多器官性损伤,但发生的频率和程度则常有差异。①心血管系统:轻症时有传导系统和心肌受损;严重者出现心源性休克和心衰。②呼吸系统:易发生羊水或胎粪吸入综合征,肺出血和持续肺动脉高压,低体重儿常见肺透明膜病、呼吸暂停等。③肾脏损害:较多见,急性肾功衰时有尿少、蛋白尿、血尿素氮及肌酐增高,肾静脉栓塞时可见肉眼血尿。④中枢神经系统:主要是缺氧缺血性脑病和颅内出血。⑤代谢方面:常见低血糖,电解质紊乱如低钠血症和低钙血症等。⑥胃肠道:有应

激性溃疡和坏死性小肠结肠炎等。缺氧还导致肝葡萄糖醛酸转移酶活力降低,酸中毒更可抑制胆红素与白蛋白结合而使黄疸加重。

【实验室检查】对宫内缺氧胎儿,可通过羊膜镜或在胎头露出宫颈口时取头皮血测pH值,以决定娩出后的抢救措施;出生后应立即取动脉血作血气分析,同时测定血糖、电解质、尿素氮和肌酐。动态进行头颅B超扫描有助于缺氧缺血性脑病和颅内出血的诊断,必要时可作CT检查。

【治疗】新生儿窒息的复苏应由产、儿科医生共同协作进行。事先必须熟悉病史,对技术操作和器械设备要有充分准备,才能使复苏工作迅速而有效。Apgar评分不是决定是否要复苏的指标,出生后应立即评价呼吸、心率、肤色来确定复苏措施。

(一)ABCDE复苏方案 A(air way):尽量吸净呼吸道粘液。B(breathing):建立呼吸,增加通气。C(circulation):维持正常循环,保证足够心搏出量。D(drug):药物治疗。E(evaluation):评价。前三项最为重要,其中A是根本,通气是关键。

(二)复苏程序

1. 最初复苏步骤 ①保暖:婴儿娩出后即置于远红外或其他方法预热的保暖台上。②温热干毛巾擦干头部及全身,减少散热。③摆好体位,肩部以布卷垫高2~2.5cm,使颈部轻微伸仰。④在娩出后立即吸净口、咽、鼻粘液,吸引时间不超过10秒,先吸口腔,再吸鼻腔粘液。⑤触觉刺激:婴儿经上述处理后仍无呼吸,可采用拍打足底2次和摩擦婴儿背来促使呼吸出现。以上五个步骤要求在生后20秒钟内完成。

2. 通气复苏步骤 婴儿经触觉刺激后,如出现正常呼吸,心率 >100 次,肤色红润或仅手足青紫者可予观察。如无自主呼吸、喘息和(或)心率 <100 次,应立即用复苏器加压给氧;15~30秒后心率如 >100 次,出现自主呼吸者可予以观察;心率在80~100次,有增快趋势者宜继续复苏器加压给氧;如心率不增快或 <80 次者,同时加胸外按压心脏30秒,无好转则行气管插管术,同时给予1:10000肾上腺素0.1~0.3ml/kg,静脉或气管内注入;如心率仍 <100 次,可根据病情酌情用纠酸、扩容剂,有休克症状者可给多巴胺或多巴酚丁胺,每分钟5~20 $\mu\text{g}/\text{kg}$,从小量开始,逐渐增量,最大量不超过每分钟20 $\mu\text{g}/\text{kg}$;对其母在婴儿出生前6小时内曾用过麻醉药者,可用纳络酮0.1mg/kg,静脉或气管内注入。

3. 复苏技术 ①复苏器加压给氧法:面罩应密闭遮盖下巴尖端、口鼻,但不盖住眼睛;通气率为30~40次/分,手指压与放的时间比为1:1.5,临床可见到胸部呈浅呼吸状;加压2分钟以上者须插胃管,以免过多气体入胃而致腹胀。②胸外按压心脏:采用拇指法,操作者双拇指并排或重叠于患儿胸骨体下1/3处,其他手指围绕胸廓托在后背;双指法,操作者一手的两个指尖压迫胸部,用另一只手或硬垫支撑患儿背部;按压速率为120次/分(每按压3次,间断加压给氧1次),压下深度约为1~2cm,按压放松过程中,手指不离开胸壁;按压有效时可摸到股动脉搏动。③喉镜下经口气管插管:在复苏过程中出现以下指征者要求在20秒钟内完成气管插管和一次吸引。指征为:胎粪粘稠或声门下胎粪颗粒需吸净者;重度窒息需较长时间加压给氧人工呼吸者;应用气囊面罩复苏器胸廓扩张效果不好,或心率在80~100次、不继续增快者;疑诊膈疝儿。

4. 复苏后观察监护 监护主要内容为体温、呼吸、心率、血压、尿量、肤色和窒息所导致的神经系统症状;注意酸碱失衡、电解质紊乱、大小便异常、感染和喂养等问题。

【预后】 慢性宫内缺氧、先天性畸形、重度窒息复苏不及时或方法不当者、20分钟Apgar评分低、出生2周时神经系统异常症候仍持续者预后均不良。

【预防】 孕妇应定期作产前检查,发现高危妊娠应及时处理,避免早产和手术产;提高产科技术;对高危妊娠进行产时胎心监护,及早发现胎儿宫内窘迫并进行处理;产时,当胎头娩出后,立即挤净口、鼻内粘液,生后再次挤出或吸出口、鼻、咽部分泌物,并做好一切新生儿复苏准备工作。

(刘皖君)

第七节 新生儿肺透明膜病

新生儿肺透明膜病(hyaline membrane disease, HMD)又称新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS),多发生于早产儿,是由于缺乏肺表面活性物质所引起。临床表现为生后不久即出现进行性呼吸困难和呼吸衰竭;病理以肺泡壁上附有嗜伊红透明膜和肺不张为特征。

【病因和发病机制】 II型肺泡上皮细胞分泌的肺表面活性物质由多种脂类、蛋白质和碳水化合物组成;脂类为主要成分,约占85%,其中磷脂酰胆碱(卵磷脂)和磷脂酰甘油各占75%和9%,其他尚有鞘磷脂等;蛋白质约占表面活性物质的13%(有SPA、SPB、SPC等)。

表面活性物质具有降低肺表面张力、保持呼气时肺泡张开的作用。肺表面活性物质缺乏时,肺泡表面张力增加,肺泡半径缩小,吸气时必须增加压力,因而造成呼吸困难。由于增加压力亦不能使肺泡维持原有直径,遂使肺泡逐渐萎陷、通气降低、通气与灌注血流比失调,造成低氧血症和二氧化碳蓄积;严重的低氧血症和酸中毒使肺血管收缩又致肺灌注不足;肺萎陷和肺血管收缩所致的肺动脉高压又导致动脉导管和卵圆孔的右向左分流,加重了低氧程度;而低氧血症、酸中毒和肺灌注不足等又抑制表面活性物质的合成及分泌,使病情进一步加重,导致肺组织缺氧、毛细血管通透性增高、细胞外液漏出、纤维蛋白沉着于肺泡表面形成透明膜,严重妨碍气体交换。

肺表面活性物质在胎龄20~24周时初现,35周后始迅速增加,故本病多见于早产儿,出生时胎龄愈小,发病率愈高。在围生期窒息,急性产科出血如前置胎盘、胎盘早剥、双胎第二婴和母亲低血压时,肺透明膜病的发生率均显著增高。糖尿病母亲婴儿由于胰岛素拮抗肾上腺皮质激素对卵磷脂的合成作用,肺成熟延迟,其肺透明膜病的发生率可增加5~6倍。剖宫产婴儿因减除了正常分娩时子宫收缩使肾上腺皮质激素分泌增加而促进肺成熟的作用,故肺透明膜病的发生率亦明显高于正常产者。

【病理】 可见肺不张、肺水肿、肺血管瘀血和出血;肺泡上皮坏死程度随病程而加重。透明膜形成初起为斑片状,后转为播散。36小时后肺泡上皮开始恢复,透明膜被巨噬细胞和纤维蛋白溶解作用清除。在恢复过程中,肺泡表面开始出现表面活性物质,并逐渐增加。

【临床表现】 HMD患儿出生时或生后不久(4~6小时内)即出现呼吸急促(呼吸频率>60次/分)、呼气呻吟声、鼻扇和吸气性三凹征等典型体征;由于低氧血症,表现为发绀,严重时面色青灰,并常伴有四肢松弛;心音由强转弱,有时在胸骨左缘可听到收缩期杂

音;肝可增大;肺部听诊早期多无阳性发现,以后可闻细湿啰音。病情一般较重,重者可于3日内死亡;如能存活3日以上又未并发脑室内出血或肺炎者,则可逐渐好转。

【实验室检查】 ①由于肺泡气体交换障碍和能量供给不足,故患儿血 pH 值下降、PaO₂ 降低、PaCO₂ 增高、碳酸氢根减低,血钾增高。②在分娩前抽取羊水或娩出后抽取婴儿气管分泌物检测卵磷脂(L)和鞘磷脂(S)的比值,如低于2:1;或磷脂酰甘油(PG)阴性;或饱和磷脂二棕榈卵磷脂(DPPC) < 5mg/L,均有助于诊断。③早产儿在生后可立即进行胃液泡沫稳定试验(胃液1ml加95%酒精1ml,振荡15秒,静置15分钟后沿管壁有一圈泡沫为阳性),阳性者可排除HMD。

【X线检查】 生后24小时胸部X线片有特征表现:两肺呈普遍性透亮度降低,可见弥漫性均匀网状颗粒阴影和支气管充气征,重者呈“白肺”,心边界不清。应于机械通气前、后连续摄片观察。

【诊断】 根据生后数小时内出现呼吸困难和X线胸片特点即可诊断,必要时可做胃液泡沫稳定试验。还应注意可能有肺部感染同时存在。出生12小时后开始出现呼吸困难者一般不考虑本病;但轻症患儿也可较晚起病,有迟至24~48小时者。

【鉴别诊断】 HMD需与生后不久出现呼吸困难的其他疾病相鉴别。

(一)湿肺 亦称暂时性呼吸困难,系由于肺液清除延迟而影响气体交换的一种自限性疾病。出生后短时间内出现呼吸急促,频率达60~80次/分。重者除呼吸增快达100~120次/分外,尚可有发绀、呻吟、肺呼吸音减低,甚至有湿啰音,但一般于24小时内症状消失。X线胸片显示肺纹理增粗,重者肺野内有斑点状云雾影,叶间及胸腔少量积液,于2~3天内消失。本病多见于足月剖宫娩出者,症状轻,预后良好。

(二)羊水和胎粪吸入 有宫内窘迫史,胎粪污染羊水、皮肤和甲床,复苏时可发现气道内有胎粪;胸廓膨隆,肺部可闻及湿啰音;X线胸片显示肺过度膨胀,肺野内有斑块阴影,肺不张及肺气肿,而无支气管充气征。本病多见于过期产儿。

(三)B族溶血性链球菌肺炎 宫内感染所致新生儿肺炎的临床表现和X线表现均与HMD相似。但母亲妊娠晚期往往有感染,或有羊膜早破、羊水臭味等;母血培养可阳性。X线胸片除显示支气管充气外,常有较粗糙的点、片状阴影,或显示一叶或一节段受累。

(四)膈疝 表现为阵发性呼吸急促和发绀,但腹部凹陷空虚,患侧胸部可闻及肠鸣音,呼吸音减弱甚至消失。胸部X线检查可见患侧胸部有充气的肠曲或胃泡影和肺不张,纵隔向对侧移位。

【治疗】 应采取综合急救措施使患儿渡过极期,待新生儿能产生足量的肺表面活性物质时,病情可望恢复。治疗的重点是:①纠正缺氧;②表面活性物质疗法;③其他对症和支持治疗。

(一)纠正缺氧 应进行血氧和生命体征监测,使PaO₂ 维持在6.7~9.8kPa(50~70mmHg)、SaO₂ 维持在87%~95%间,过高可能导致早产儿氧中毒,引起视网膜病和支气管肺发育不良。

1. 尽早使用鼻塞持续气道正压呼吸(CPAP),压力以5~10cmH₂O(0.49~0.98kPa)为宜,如压力过高可影响CO₂ 排出,发生肺气压伤和心搏出量降低。

2. 机械通气指征 当CPAP治疗无效,PaO₂ 仍<6.7kPa(50mmHg)、或PaCO₂ >

7.9kPa(60mmHg)、或频发呼吸暂停时,则应进行气管插管并采用间歇正压通气(IPPV)加呼气末正压通气(PEEP),压力为4~6cmH₂O(0.4~0.6kPa)。

(二)肺表面活性物质(PS)疗法 每次剂量为60~200mg/kg,经气管内给药,可用2~4次。①预防性治疗可在生后30分钟内应用,一般在产房中进行。②已确定为HMB时应尽早应用表面活性物质制剂,天然制剂疗效优于人工合成制剂,常用PS制剂见表5-6。

表5-6 常用的外源性PS制剂

种类	制剂	来源	剂量(mg/Kg)
天然制剂	人类PS	人羊水中提取	60
	Infasurf	牛肺脏提取	100
	CLSE	牛肺脏提取	90
	Curosurf	猪肺脏提取	200
半合成制剂	Survanta	牛肺+DPPC+脂质	120
	Surfactant-TA	同上	120
人工合成制剂	Exosurf	磷脂十六烷醇、四丁酚醛	67.5
	ALEC	磷脂DPPC 磷脂酰甘油	100

(三)纠正酸中毒和电解质紊乱 对混合性酸中毒要先纠正呼吸性酸中毒;对严重的代谢性酸中毒可使用5%碳酸氢钠,每次3~5ml/kg,以5%~10%葡萄糖液稀释成等张液,于30分钟内经静脉滴入。

(四)关闭动脉导管 可用消炎痛静脉滴注,出生体重<1250g者剂量为0.1mg/kg;12、36小时后再各用1次。本药口服效果差,用药无效时应考虑手术结扎。

(五)支持疗法 置患儿于适中环境温度,相对湿度应维持在60%左右。每日静脉补液40~80ml/kg。热量应充足,危重期应由静脉补充热量;病情好转后由消化道喂养。保证呼吸道通畅。

(六)抗生素 应用青霉素或头孢菌素等抗生素加强肺内感染的预防和治疗。

【预防】 ①预防早产,控制母孕期糖尿病,防止出生窒息。②对需提前分娩或有早产迹象而胎儿不成熟者,分娩前2~3天应给孕母肌注地塞米松或倍他米松6mg,2次/日;或氢化可的松100mg静脉点滴,2次/日;共2天。胎龄不足34周者,效果显著。

第八节 新生儿肺炎

新生儿肺炎(neonatal pneumonia)可发生于宫内、分娩过程中,称为产前、产时感染性肺炎;或发生于出生后称为产后感染性肺炎。据统计,全世界每年约有200万新生儿死于新生儿肺炎。

一、产前、产时感染性肺炎

为胎儿在宫内或分娩过程中,通过血行传播或羊水感染所致,多与产科因素有关,其临床表现与出生后感染性肺炎不同。

【病因】

(一)血行传播途径 母孕期受病毒(如巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、风疹病毒等)、原虫(如弓形体病)、细菌等感染,病原体经血行通过胎盘、羊膜侵袭胎儿。

(二)通过羊水感染 羊膜早破 24 小时以上或羊膜绒毛膜炎时,产道内细菌如大肠杆菌、克雷白菌、李斯特菌、B 族链球菌等上行导致感染,或胎儿在产前、产时吸入污染羊水而致病。

【病理】 产前感染性肺炎的肺病理改变广泛,肺泡渗出液中含多核细胞、单核细胞和少量红细胞。镜检可见到羊水沉渣,如角化上皮细胞、胎儿皮脂和病原体等。

【临床表现】

(一)产前感染 多在娩出后 24 小时以内发病,婴儿出生时多有窒息,复苏后可见呼吸快、呻吟、体温不稳定、反应差,逐渐出现肺啰音等表现。血行感染者常缺乏肺部体征,而以黄疸、肝脾大、脑膜脑炎等多系统受累表现为主。X 线胸片常显示间质性肺炎改变。脐血 IgM 可 $> 200 \sim 300 \text{mg/L}$,特异性 IgM 增高则更有诊断价值。通过羊水感染者,在国内以大肠杆菌等肠道杆菌为主,常有明显的呼吸困难和肺部啰音,X 线胸片多显示支气管肺炎改变。

(二)产时感染 分娩过程中的感染需经过数日至数周潜伏期后始发病,如细菌性肺炎常在生后 3~5 小时发病,Ⅱ型疱疹病毒感染多在分娩后 5~10 天出现症状,而衣原体潜伏期则长达 3~12 周。产时感染的肺炎患儿因病原不同而临床表现常差别较大,且容易发生全身感染。

【实验室检查】 产前感染婴儿出生时周围血白细胞可正常,或 $< 5 \times 10^9/\text{L}$,或 $> 20 \times 10^9/\text{L}$ 。脐血 IgM $> 200 \sim 300 \text{mg/L}$,或特异性 IgM 增高者对产前感染有诊断意义。生后立即进行胃液涂片查找白细胞与病原;或取血样、气管分泌物等进行涂片、培养、对流免疫电泳等检测,均有助于病原学诊断。

【治疗】 除保暖、供氧等外,应针对不同病原予以抗生素治疗:大肠杆菌等肠道杆菌肺炎可用丁胺卡那霉素和氨苄青霉素;重症或耐药感染者可用第 3 代头孢菌素;李斯特菌肺炎可用氨苄青霉素;衣原体肺炎首选红霉素;单纯性疱疹肺炎可用阿糖腺苷或无环鸟苷静脉滴注。

二、产后感染性肺炎

【病因】 产后感染性肺炎系通过下列途径致病。

(一)呼吸道途径 接触婴儿者如患呼吸道感染,其病原体可经飞沫由婴儿上呼吸道向下传播至肺;也可因婴儿抵抗力下降时(如受凉等),其上呼吸道感染下行引起肺炎。

(二)医源性传播 由于医用器械如吸痰器、雾化器、供氧面罩、气管插管等消毒不严格,或使用呼吸机时间过长等引起肺炎;病房拥挤,消毒制度不严,医护人员洗手不勤等均易引起婴儿肺部感染;广谱抗生素使用过久容易发生念珠菌肺炎;早产儿及颅脑疾患患儿因吞咽功能不协调,反射差或缺如,易发生呕吐物、乳汁吸入性肺炎。

常见病原体为金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、克雷白菌、假单胞菌、表皮葡萄球菌等细菌;或合胞病毒、腺病毒等病毒;或卡氏肺囊虫、解脲脲支原体(*ureaplasma urealyticum*)等其他致病原。

【临床表现】 起病可先有(或无)上呼吸道感染症状。患儿常出现呼吸急促、鼻扇、发绀、吐沫、吸气性三凹征、发热或低体温等。肺部体征早期常不典型,严重时在脊柱两旁仔细检查可闻及细湿啰音。金黄色葡萄球菌肺炎易合并脓胸、脓气胸,X线检查可见肺大疱。呼吸道合胞病毒肺炎可表现喘息,肺部可闻哮鸣音。应依据鼻咽部分泌物细菌培养、病毒分离、荧光抗体和血清抗体(IgM、IgG)检查进行诊断。

【治疗】 除一般护理外,重点是加强呼吸道管理、供氧、应用抗生素和对症支持疗法等。

(一)呼吸道管理 反复吸净口咽、鼻分泌物,保持呼吸道通畅;雾化吸入,体位引流,定期翻身、拍背有利于痰液排出。

(二)供氧 有低氧血症时可根据病情和血氧监测情况采用鼻导管、面罩、头罩等方法供氧;重症并发呼吸衰竭者,可给以正压通气治疗。

(三)抗生素疗法 应针对病原选用抗生素,金葡菌肺炎可用耐酶青霉素、第1代头孢菌素或丁胺卡那霉素;革兰阴性菌或绿脓杆菌对一般抗生素耐药者可用第3代头孢菌素;B族溶血性链球菌肺炎选用氨苄青霉素与青霉素治疗,3天后用大剂量青霉素,疗程10~14天;李斯特菌肺炎可用氨苄青霉素;单纯疱疹肺炎可用阿糖腺苷或无环鸟苷;呼吸道合胞病毒肺炎可用病毒唑雾化吸入3~7天;厌氧菌感染首选灭滴灵静脉滴注;衣原体肺炎可用红霉素,剂量为每日50mg/kg,共2~3周。

(四)对症及支持疗法 如积极纠正低体温、循环障碍和体液酸碱平衡紊乱等;保证供给充分营养和增强免疫功能,输给血浆、白蛋白和免疫球蛋白等。

第九节 胎粪吸入综合征

胎粪吸入综合征(meconium aspiration syndrome, MAS)是指胎儿在宫内或娩出过程中吸入被胎粪污染的羊水,发生气道阻塞、肺内炎症和一系列全身症状,多见于足月儿和过期产儿。据统计, MAS 发病率占活产新生儿的1.2%~2.2%。国内报告病死率为7%~15.2%。

【病因和病理生理】

(一)胎粪吸入 当胎儿在宫内或分娩过程中发生窒息和急性或慢性低氧血症时,机体血流重新分布,肠道与皮肤血流量减少,致使肠壁缺血痉挛、肛门括约肌松弛而排出胎粪。活产儿中胎粪污染羊水的发生率约为12%~21.9%。缺氧对胎儿呼吸中枢的刺激使呼吸运动由不规则而逐渐发生强有力的喘息,将胎粪吸入鼻咽及气管内;而胎儿娩出后的有效呼吸,更使上呼吸道内的胎粪吸入肺内。过期产儿由于肠道神经系统成熟度和肠肽水平的提高以及胎盘功能不良,发生MAS可能性比足月儿增加。

(二)气道阻塞和肺内炎症 气道内的粘稠胎粪造成机械性梗阻,引起阻塞性肺气肿和肺不张,导致肺泡通气-血流灌注平衡失调;小气道内的活瓣性阻塞更易导致气胸、间质性肺气肿或纵隔气肿,加重通气障碍,产生急性呼吸衰竭。胎粪内胆酸、胆盐、胆绿素、胰酶、肠酶等的刺激作用,以及随后的继发感染均可引起肺组织化学性、感染性炎症反应,产生低氧血症和酸中毒。

(三)肺动脉高压与急性肺损伤 宫内低氧血症会引致肺血管肌层肥大,成为肺血管

阻力增高的原因之一；围生期窒息、酸中毒、高碳酸血症和低氧血症则使肺血管收缩、发生持续肺动脉高压症(persistent pulmonary hypertension, PPH), 出现心房或导管水平的右向左分流, 进一步加重病情。近年研究证明 MAS 可引起肺血管内皮损伤, 并可使肺泡Ⅱ型细胞受损、肺表面活性物质减少, 出现肺泡萎陷、肺透明膜形成等急性肺损伤表现, 形成肺水肿、肺出血, 使缺氧加重。

【临床表现】 患儿病情轻重差异很大, 吸入较少者出生时可无症状; 大量吸入胎粪可致死胎或生后不久死亡。多数患儿常在生后数小时出现呼吸急促(呼吸频率 > 60 次/分)、呼吸困难、发绀、鼻翼煽动、呻吟、三凹征、胸廓前后径增加。两肺先常有鼾音、粗湿啰音, 以后出现中、细湿啰音。如临床症状突然恶化则应怀疑发生气胸, 其发生率在 20% ~ 50%, 胸部摄片可确诊。持续性肺动脉高压因有大量右向左分流, 除引起严重青紫外, 还可出现心脏扩大、肝大等心衰表现。严重胎粪吸入和急性缺氧患儿常有意识障碍、颅压增高、惊厥等中枢神经系统症状以及红细胞增多症、低血糖、低钙血症和肺出血等。

【实验室检查】 血 pH、 PaO_2 降低, PaCO_2 增高。若颞动脉或右桡动脉血 PaO_2 高于股动脉血 PaO_2 1.9kPa (15mmHg) 以上, 即表明动脉导管处有右至左分流。

【X 线检查】 如胸片显示两肺透亮度增强伴有节段性肺不张, 或并发气胸、纵隔气肿者, 其病情严重、预后差; 而肺内如仅有弥漫性浸润影, 但无肺不张者则为吸入稀薄胎粪患儿, 很少需要呼吸机治疗。

【诊断】 MAS 的诊断标准为: ①羊水被胎粪污染; ②气管内吸出胎粪; ③呼吸窘迫症状和 X 线检查有 MAS 的特征改变。

【治疗】

(一)产房复苏 所有产房都应备有吸引器、气管插管和立即复苏的设备。首先应建立通畅的呼吸道: 凡羊水经胎粪污染的胎儿娩出时, 在其头部一处于会阴外时, 应立即立即作口咽和鼻部吸引; 新生儿娩出后, 在建立呼吸之前, 立即用喉镜进行气管内插管, 并通过气管内导管进行吸引。

(二)对症治疗 置患儿于适中温度环境 (< 7 天的裸体足月婴儿为 $33 \sim 31^\circ\text{C}$); 提供有湿度的氧, 使其血 PaO_2 维持在 $7.9 \sim 10.6\text{kPa}$ ($60 \sim 80\text{mmHg}$)。用 NaHCO_3 纠正酸中毒, 保持动脉血 pH > 7.4 , 特别是并发 PPH 新生儿; 维持正常血糖与血钙水平; 如患儿出现低血压或灌注不良, 应予以扩容并静脉注射多巴胺, 每分钟 $5 \sim 10\mu\text{g}/\text{kg}$; 对并发脑水肿, 肺水肿或心力衰竭者, 应限制液体入量。

(三)气漏的治疗 并发气胸而又需要正压通气时应先作胸腔闭式引流; 紧急状态下穿刺抽吸也是一种治疗方法, 且能立即改善症状。合并纵隔气肿者, 可从胸骨旁二、三肋间抽气作纵隔减压; 如无改善, 则可考虑胸骨上切开引流或剑突下闭式引流。

(四)持续肺动脉高压的治疗 在纠正酸中毒的基础上, 可用血管扩张药妥拉苏林 $1\text{mg}/\text{kg}$ 静注, 以降低肺动脉压力, 如有效则皮肤发红、 PaO_2 上升 1.9kPa (15mmHg); 然后每小时静滴 $1 \sim 2\text{mg}/\text{kg}$, 当 PaO_2 升至 $\geq 9.3\text{kPa}$ (70mmHg) 时可停用, 以避免其副作用如血压降低、胃肠出血等。重症可给予辅助呼吸, 采用过度换气(吸气: 呼气为 $1:4 \sim 5$)使血 pH 维持在 $7.5 \sim 7.6$, 以降低肺动脉压力。一氧化氮是由血管内皮产生的内源性舒缓因子, 吸入一氧化氮疗法已经被成功应用于治疗暴发型 PPH, 且没有引起低血压的副作用,

但对新生儿肺高压的作用机理尚需进一步研究。用体外膜肺疗法(ECMO)治疗 PPH 仅限于最危重的患儿。

【预防】 重点在于积极防治胎儿窒息缺氧;胎粪污染羊水时,强调肩娩出前、后清理呼吸道,吸净口、鼻咽部的胎粪;如胎粪粘稠、婴儿不哭,须力争在呼吸建立之前立即气管插管和吸引;严禁注射可拉明、洛贝林等呼吸兴奋剂。

(魏克伦)

第十节 新生儿出血症

新生儿出血症(hemorrhagic disease of the newborn, HDN)是由于维生素 K 缺乏、体内某些维生素 K 依赖凝血因子活力低下而引致的自限性出血性疾病。自 20 世纪 60 年代开始对初生婴儿常规注射维生素 K₁ 后,本病已少见。

【病因和发病机制】 本病与下列因素有关:①孕母维生素 K 通过胎盘量较少,胎儿肝内储存量低;②新生儿出生时肠道无细菌,维生素 K 的合成少;③母乳中维生素 K 含量仅为 15 $\mu\text{g/L}$ (牛乳为 60 $\mu\text{g/L}$),故母乳喂养的初生儿多见;④婴儿有先天性肝胆疾病或慢性腹泻者,影响肠粘膜对维生素 K 的吸收;⑤母亲在孕期曾使用抑制维生素 K 代谢的药物。

维生素 K 不参与凝血因子 II、VII、IX、X 的合成,但这些凝血因子前体蛋白的谷氨酸残基必须在肝细胞微粒体内羧化成 γ -羧基谷氨酸,以螯合更多的 Ca^{2+} , 然后方具有凝血活性,这一过程必须由维生素 K 参与。因此多数患儿在经维生素 K 治疗后,其凝血机制得以迅速改善;但早产儿由于肝脏不成熟、上述凝血因子前体蛋白合成亦不足,故维生素 K 疗效不佳。

【临床表现】 本病可分为 3 型,即早发型、经典型和晚发型,后者常见于婴儿期。

(一)早发型 生后 24 小时内发病,常见于孕母使用干扰维生素 K 代谢的药物,如抗凝药(双香豆素)、抗惊厥药(苯妥因钠、苯巴比妥)、抗结核药(利福平)等。可有头颅血肿,颅内、胸腔内或腹腔内出血。

(二)经典型 生后 2~3 天发病,早产儿可迟至两周。常见出血部位为脐残端、胃肠道(呕血或黑便)、皮肤受压及穿刺处;其他如鼻衄、尿血、肺出血等较少见,阴道出血偶见。一般为少量或中等量出血,多为自限性,1 周后出血者极少。

(三)晚发型 出生 1 个月后发病,与某些因素有关,如长期腹泻和长期使用抗生素,肝、胆疾患和母乳喂养等。颅内出血多见,预后不良。

【实验室检查】 根据凝血酶原时间延长、凝血时间轻度延长或正常、血小板正常,即可确诊。近年来建立了一些新的检查方法。

(一)活性 II/II 因子总量比值测定 是一种测定抗原的方法。如测定比率为 1,表示所有的凝血酶原均从无活性状态转变为活性状态,维生素 K 不缺乏;如比率 < 1,表示存在无活性凝血酶原,有维生素 K 缺乏。

(二)PIVKA II 法(protein induced in vitamin K absence) 采用免疫学方法或电泳法直接测定无活性凝血酶原,阳性即表示维生素 K 缺乏。

(三)维生素 K 测定 使用高压液相层析法可直接测定血中维生素 K,但需血量大,

不适用于新生儿。

【诊断和鉴别诊断】 根据病史特点、临床表现和实验室检查,特别是维生素 K 治疗有效可帮助诊断;应与以下疾病鉴别。

(一)新生儿咽下综合征 婴儿娩出时吞下母血,于生后不久发生呕血与便血。与本病的鉴别点为:①患儿无贫血,凝血机制正常,洗胃后呕吐停止;②Apt 试验:将 1 份呕吐物加 5 份水,离心 10 分钟,取上清液 4ml,加 1% 氢氧化钠 1ml,液体变为棕色为母血,粉红色为婴儿血。

(二)新生儿消化道出血 如应激性溃疡、胃穿孔、坏死性小肠结肠炎等,常有诱发因素如窒息缺氧、感染、喂食不当等。可见腹胀,腹腔内游离气体,休克等症状和体征。

(三)新生儿期其他出血性疾病 先天性血小板减少性紫癜有血小板减少;弥漫性血管内凝血常伴有严重原发疾病,除凝血酶原时间及凝血时间延长外,纤维蛋白原和血小板计数降低可资鉴别。

【治疗】 患儿有出血现象时,应立即静脉注射维生素 K_1 1mg,可迅速改善出血;严重者,可输新鲜全血或血浆 10~20ml/kg;胃肠道出血时应暂禁食,静脉补充营养;止血后应根据情况适当纠正贫血。

【预防】 凡母孕期有使用抗凝剂、抗癫痫药或抗结核药史者,产前应给予维生素 K 10mg 肌注,3~5 天;授乳母亲每周口服维生素 K_1 20mg 两次。以上预防方法的效果尚不能肯定。新生儿出生后应立即肌注维生素 K_1 1~2mg;如婴儿需长期全静脉营养,或有肝、胆疾患,肠道吸收不良及母乳喂养者,均应每周 1 次定期补充维生素 K_1 0.5mg。

(刘皖君)

第十一节 新生儿黄疸

新生儿黄疸(neonatal jaundice)是因胆红素(大部分为未结合胆红素)在体内积聚而引起,其原因复杂,有生理性和病理性之分;部分病理性黄疸可致中枢神经系统受损,产生胆红素脑病,故应加强对新生儿黄疸的临床观察,尽快找出原因,及时治疗。

【新生儿胆红素代谢特点】

(一)胆红素生成较多 新生儿每日生成胆红素约 8.8mg/kg,而成人仅为 3.8mg/kg。其原因是:胎儿处于氧分压偏低的环境,故生成的红细胞数较多,出生后环境氧分压提高,红细胞相对过多、破坏亦多;胎儿血红蛋白半衰期短,新生儿红细胞寿命比成人短 20~40 天,形成胆红素的周期缩短;其他来源的胆红素生成较多,如来自肝脏等组织的血红蛋白(过氧化氢酶、细胞色素 P_{450} 等)和骨髓中无效造血(红细胞成熟过程中有少量被破坏)的胆红素前体较多。

(二)转运胆红素的能力不足 刚娩出的新生儿常有不同程度的酸中毒,影响血中胆红素与白蛋白的联结,早产儿白蛋白的数量较足月儿为低,均使运送胆红素的能力不足。

(三)肝功能发育未完善 ①初生儿肝细胞内摄取胆红素必需的 Y、Z 蛋白含量低,5~10 天后才达成人水平;②形成结合胆红素的功能差,即肝细胞内尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(UDPGT)的含量低且活力不足(仅为正常的 0~30%),不能有效地将脂溶性未结合胆红素(间接胆红素)与葡萄糖醛酸结合成水溶性结合胆红素(直接胆红素),此酶

活性在一周后逐渐正常;③排泄结合胆红素的功能差,易致胆汁郁积。

(四)肠肝循环的特性 初生婴儿的肠道内细菌量少,不能将肠道内的胆红素还原成粪、尿胆原;且肠腔内 β 葡萄糖醛酸酶活性较高,能将结合胆红素水解成葡萄糖醛酸及未结合胆红素,后者又被肠吸收经门脉而达肝脏。

由于上述特点,新生儿摄取、结合、排泄胆红素的能力仅为成人的1%~2%,因此极易出现黄疸,尤其当新生儿处于饥饿、缺氧、胎粪排出延迟、脱水、酸中毒、头颅血肿或颅内出血等状态时黄疸加重。

【新生儿黄疸的分类】

(一)生理性黄疸 由于新生儿胆红素代谢特点,约50%~60%的足月儿和>80%的早产儿于生后2~3天出现黄疸,4~5天达高峰;一般情况良好,足月儿在2周内消退,早产儿可延到3~4周。目前对既往沿用的新生儿生理性黄疸的血清胆红素上限值,即足月儿 $<205.2\mu\text{mol/L}$ (12mg/dl)和早产儿 $<257\mu\text{mol/L}$ (15mg/dl),已经提出异议,因较小的早产儿即使胆红素 $<171\mu\text{mol/L}$ (10mg/dl),也可能发生胆红素脑病。国外已规定足月儿血清胆红素 $<220.59\mu\text{mol/L}$ (12.9mg/dl)为生理性黄疸的界限;国内学者通过监测发现正常足月儿生理性黄疸的胆红素值上限在 $205.2\sim 256.5\mu\text{mol/L}$ (12~15mg/dl)之间,超过原订 $205.2\mu\text{mol/L}$ 者占31.3%~48.5%,早产儿血清胆红素上限超过 $256.2\mu\text{mol/L}$ 者也占42.9%,故正在通过全国性协作调研拟重新修订我国生理性黄疸的诊断标准。

(二)病理性黄疸 常有以下特点:①黄疸在出生后24小时内出现;②重症黄疸,血清胆红素 $>205.2\sim 256.5\mu\text{mol/L}$,或每日上升超过 $85\mu\text{mol/L}$ (5mg/dl);③黄疸持续时间长(足月儿>2周,早产儿>4周);④黄疸退而复现;⑤血清结合胆红素 $>26\mu\text{mol/L}$ (1.5mg/dl)。对病理性黄疸应积极查找病因,引起病理性黄疸的主要原因有:

1. 感染性

(1)新生儿肝炎:大多为胎儿在宫内由病毒感染所致,以巨细胞病毒最常见,其他为乙型肝炎、风疹、单纯疱疹、柯萨基、EB病毒、李斯特菌、梅毒螺旋体、弓形体等。感染可经胎盘传给胎儿或在通过产道娩出时被感染。常在生后1~3周或更晚出现黄疸,病重时粪便色浅或灰白,尿色深黄,患儿可有厌食、呕吐、肝轻至中度增大。

(2)新生儿败血症(参阅本章第18节)。

2. 非感染性

(1)新生儿溶血病(参阅本章第12节)。

(2)胆道闭锁:目前已证实本症多数是由于宫内病毒感染导致的生后进行性胆管炎、胆管纤维化和胆管闭锁;若管壁薄弱则形成胆总管囊肿。多在出生后2周始显黄疸并呈进行性加重;粪色由浅黄转为白色;肝进行性增大,边硬而光滑;肝功改变以结合胆红素增高为主。3个月后可逐渐发展至肝硬化。

(3)母乳性黄疸:大约1%母乳喂养的婴儿可发生母乳性黄疸,其特点是非溶血性未结合胆红素增高,常与生理性黄疸重叠且持续不退,血清胆红素可高达 $342\mu\text{mol/L}$ (20mg/dl),婴儿一般状态良好,黄疸于4~12周后下降,无引起黄疸的其他病因可发现。停止母乳喂哺后3天,如黄疸下降即可确定诊断。目前认为是因为此种母乳内 β -葡萄糖醛酸酶活性过高,使胆红素在肠道重吸收增加而引起黄疸;亦有学者认为是此种母乳喂养

患儿肠道内能使胆红素转变为尿、粪胆原的细菌过少所造成。

(4)遗传性疾病:红细胞6-磷酸葡萄糖脱氢酶(G6PD)缺陷在我国南方多见,核黄疸发生率较高;其他如红细胞丙酮酸激酶缺陷病、球形红细胞增多症、半乳糖血症、 α_1 抗胰蛋白酶缺乏症、囊性纤维病等。

(5)药物性黄疸:如由维生素K₃、K₄、新生霉素等药物引起者。

第十二节 新生儿溶血病

新生儿溶血病(hemolytic disease of the newborn)系指母、婴血型不合引起的新生儿同种免疫性溶血。至今发现的人类26个血型系统中,以A、B、O血型不合新生儿溶血病为最常见,其次为Rh血型系统。上海1959~1977年18年内共检测835例新生儿溶血病,其中A、B、O溶血病712例(85.3%),Rh溶血病122例(14.6%),MN溶血病1例(0.1%)。

【病因和病理生理】 胎儿由父亲遗传获得母体所不具有的血型抗原,在胎儿红细胞通过胎盘进入母体后,该血型抗原即刺激母体产生相应的IgG血型抗体,当这种抗体进入胎儿血循环与其红细胞上的相应抗原结合,即使红细胞在单核-吞噬细胞系统内遭致破坏,引起胎儿血管外溶血。大量溶血造成严重贫血,甚至导致心力衰竭;因胎儿严重贫血、低蛋白血症和心力衰竭而致全身水肿;贫血使髓外造血组织代偿性增生、出现肝脾大;娩出时黄疸往往不明显,但很快出现并迅速加重。溶血产生的大量未结合胆红素透过血脑屏障使脑神经核黄染,产生神经系统症状,出现胆红素脑病。A、B、O溶血病主要发生在母亲为O型而胎儿为A型或B型时;如母为AB型,或婴儿为“O”型则均不会发生新生儿溶血病。因AB血型物质广泛存在于自然界某些植物、寄生虫及细菌中,O型母亲通常在第一胎妊娠前即可受到自然界具有A、B血型物质的刺激而产生抗A、抗B抗体(IgG),故40%~50% ABO溶血病发生在第一胎。

Rh血型系统在红细胞上有6种抗原:C、D、E、c、d、e,但d始终未能发现;依抗原性强弱排列,依次为D>E>C>c>e。Rh溶血病是因为:母亲红细胞缺乏D抗原(Rh阴性),而胎儿红细胞具有D抗原(Rh阳性),母体所产生的D IgG抗体在进入儿体后即产生免疫性溶血。但Rh阳性(具D抗原)母亲如缺乏Rh系统其他抗原(E、C等)而胎儿具有这类抗原时,也可产生Rh溶血病。Rh溶血病中以RhD溶血病最常见,其次为RhE溶血病。Rh溶血病一般较少发生在未输过血母亲的首次妊娠中,这是因为:Rh抗原仅存在于Rh猿和人的红细胞上,此抗原初次致敏约需0.5~1ml血液,但在首次妊娠时母血中只有少量(0.05~0.1ml)胎儿血,不足以使其母亲致敏;或即使引起致敏,也属原发反应,抗体既少又弱;开始产生的抗体基本是IgM,不能通过胎盘,到以后产生IgG时,胎儿已经娩出而不致受累。Rh溶血病症状随胎次增多而加重,这是由于在首次分娩时有超过0.5~1ml胎儿血进入母循环,而且第二次致敏仅需0.01~0.1ml胎血,并很快产生大量IgG抗体所致。极少数未输过血的Rh阴性母亲在首次妊娠时也会发生Rh溶血病,这可能是由于Rh阴性(d/d)孕妇的母亲为Rh阳性,使孕妇本人在出生时已接受了其Rh阳性母亲的抗原而致敏,若其首次妊娠胎儿为Rh阳性(D/d),在孕期即可使其再次致敏,很快产生抗D的IgG通过胎盘便引起胎儿发生RhD溶血病。

【临床表现】 症状轻重与溶血程度基本一致。ABO 溶血病多为轻症；Rh 溶血病一般较重。轻者除黄疸外，可无其他明显异常；病情严重者贫血明显，同时有水肿、心力衰竭、肝脾大，甚至死胎。

(一) **黄疸** 与溶血程度及肝内形成结合胆红素的能力有关。>77%的 Rh 溶血患儿出生 24 小时内出现黄疸并迅速加重；而 ABO 溶血病仅为 27.7%，以第 2~3 天出现者较多。血清胆红素以未结合型为主，但亦有因胆汁淤积而在恢复期出现结合胆红素升高者。

(二) **贫血** 程度不一，严重者可有心力衰竭。有些 Rh 溶血病患儿于 3~6 周时发生晚期贫血，这是由于血型抗体在体内持续存在，继续溶血所致。

(三) **肝脾大** 轻症无明显增大，重症胎儿水肿时有明显肝脾增大，系髓外造血所致，多见于 Rh 溶血病。

(四) **胆红素脑病** 一般发生在生后 2~7 天，早产儿多见。常随着黄疸加重逐渐出现神经系统症状，首先为嗜睡、喂养困难、吮吸无力、拥抱反射减弱、肌张力减低等；半天至一天后很快出现双眼凝视、肌张力增高、角弓反张、前囟隆起、呕吐、哭叫、惊厥，常伴有发热；如不及时治疗，1/2~1/3 患儿死亡。幸存者症状逐渐恢复，肌张力恢复正常，但常遗留有手足徐动症、听力下降、智能落后、眼球运动障碍等后遗症。

【实验室检查】

(一) **检查有无溶血** 溶血时红细胞、血红蛋白下降，网织红细胞和有核红细胞增高，血清未结合胆红素上升。

(二) **母、婴血型测定** 检查母、婴 ABO 和 Rh 血型，证实有血型不合存在。

(三) 血清特异性血型抗体检查

1. 患儿红细胞直接抗人球蛋白试验阳性即可确诊 Rh 溶血病，并应再用患儿血清与各标准细胞(CCDee, ccDEE, ccDee, CCdEe, ccdee)作抗人球蛋白间接试验，测出患儿体内的抗体类型，明确患儿系 RhD、RhE 或其他溶血病；ABO 溶血病患儿红细胞上抗体结合较少，故抗人球蛋白试验常为阴性或弱阳性，应用改良法可提高阳性率。

2. 抗体释放试验 患儿致敏红细胞加热后抗体释放于释放液中，再加入成人相应红细胞，其阳性率高，亦为诊断溶血病的可靠方法。

3. 患儿血清游离抗体(抗 A 或抗 B IgG)检查可证实血清中有抗体存在，但并不一定致敏，故仅此一项不能确诊。

【诊断和鉴别诊断】

凡既往有不明原因的死胎、流产、新生儿重度黄疸史的孕妇及其丈夫均应进行 ABO、Rh 血型检查，同时检测孕妇血清中是否有 Rh 抗体。Rh 阴性的孕妇在妊娠 12~16 周、28~32 周和 36 周时应检测其血中是否有抗 D、抗 E 等抗体；当抗体效价上升 > 1:32 时，宜用分光光度计测定其羊水的 450nm 波长光密度，光密度值愈高，表明羊水中胆红素愈高，胎儿溶血程度愈重；根据需要可用 B 超检查胎儿水肿情况。

对未进行产前诊断的新生儿娩出后黄疸出现早、且进行性加重者应疑及本病，必须进行母、婴血型鉴定和血清抗体检查。

本病应注意与以下疾病鉴别。

1. 先天性肾病 有全身水肿和低蛋白血症，但无重度黄疸和肝脾大；慢性静脉栓塞

特别是下腔静脉或肾静脉栓塞时,亦有全身水肿,但无黄疸加重。

2. 新生儿贫血 双胞胎胎间输血,或胎、母间输血可引起新生儿贫血,但无黄疸加重。

3. 生理性黄疸 轻症溶血病可仅表现黄疸,因程度轻,易被误认为是生理性黄疸,血清特异血型抗体检查可资鉴别。

【治疗】

(一)产前处理 Rh 阴性孕妇既往有死胎、流产史,本次妊娠中 Rh 抗体效价由低升至 1:32 或 1:64 以上,测定羊水胆红素值增高,且羊水磷脂酰胆碱/鞘磷脂比值 >2 (提示胎肺已成熟)者,可考虑提前分娩,以减轻胎儿受累。对重症 Rh 溶血病孕妇产前监测血 Rh 抗体滴定不断增高者,可给予反复血浆置换治疗,以换出抗体,减轻胎儿溶血。胎儿水肿,或胎儿 Hb $<80\text{g/L}$ 而肺尚未成熟者,可行宫内输血,直接将孕妇血清不凝集的浓缩红细胞在 B 超监护下注入脐血管;孕妇在预产期前 1~2 周口服苯巴比妥 90mg/日 ,以诱导胎儿葡萄糖醛酸转移酶的产生。

(二)新生儿处理 重点是降低胆红素,防止胆红素脑病。

1. 降低血清胆红素含量

(1)光照疗法:4Z,15Z-胆红素在光和氧的作用下可变成水溶性的异构物 4Z,15E-胆红素和光红素,两者均不需与葡萄糖醛酸结合,即可从胆汁、尿液中排出,从而可降低血清胆红素。波长为 $427\sim475\text{nm}$ 的蓝光照射的疗效最好;绿光、日光灯或太阳光也有效。光亮度以 $160\sim320\text{W}$ 为宜,双面光优于单面光,灯管与患儿的距离约 $20\sim25\text{cm}$ 。光照时,婴儿两眼应用黑色眼罩保护,以免视网膜受损;除会阴、肛门部用尿布外,其余均裸露,持续时间 1~4 天。因光疗时不显性失水增加,核黄素破坏加速,故应适量补充;也可能出现发热、腹泻、皮疹等副作用。如出现肝脏增大,血清结合胆红素增加 ($>68.4\mu\text{mol/L}$),皮肤呈青铜色,宜停止光疗,青铜症将自行消退。

(2)换血疗法:符合下列条件之一者即应进行:①产前已明确诊断,出生时血红蛋白低于 120g/L ,伴水肿、肝脾大和心力衰竭者;②生后 12 小时内胆红素上升每小时 $>12\mu\text{mol/L}$ ($0.75\text{mg}/100\text{ml}$),或已达到 $342\mu\text{mol/L}$ ($20\text{mg}/100\text{ml}$)者;③早产儿或上一胎溶血严重者,尤其伴有缺氧、酸中毒、败血症等时,指征应放宽。

对 Rh 不合溶血症,应选用 Rh 系统与母亲相同、ABO 系统与新生儿相同的血液;ABO 不合溶血症则用 AB 型血浆和 O 型红细胞混合血,或用抗 A、抗 B 效价不高的 O 型血,所用血液应与母亲血清无凝集反应。换血量为 $150\sim180\text{ml/kg}$ (约为婴儿全血量的 2 倍);一般经脐静脉插入导管换置。

2. 药物治疗 ①供给白蛋白,可输血浆 25ml/次 、或白蛋白 1g/kg ,以增加胆红素与白蛋白的联结,减少胆红素脑病的发生;②纠正酸中毒,应用 5% 碳酸氢钠 $3\sim5\text{ml/kg}$,有利于胆红素与白蛋白结合;③肝酶诱导剂,常用苯巴比妥每日 5mg/kg ,分 2 次口服,共 4~5 日,或尼可刹米每日 100mg/kg 。

3. 其他治疗:及时纠正缺氧,防止低血糖、低体温,禁用磺胺异恶唑和磺胺苯吡唑等药物。

【预防】

Rh 阴性妇女在娩出 Rh 阳性婴儿 72 小时内,应尽早肌注抗 RhD IgG 300 μ g,以避免被致敏;下次妊娠 29 周时再肌注 300 μ g,效果更好。

对 Rh 阴性妇女的流产者,产前出血、羊膜穿刺后或宫外孕输过 Rh 阳性血时,应肌注同样剂量。

血磷正常或升高,可伴低血糖;晚期发病者血钙低,血磷高。

【实验室检查】 尿 Sulkowitch 试验多数呈阴性;血清钙常 $< 1.75\text{mmol/L}$ (7mg/dl);血清游离钙 $< 0.9\text{mmol/L}$ (3.5mg/dl);血清磷常 $> 2.6\text{mmol/L}$ (8mg/dl)。必要时应检测母血钙、磷和 PTH 浓度。

【诊断】 对出现惊厥疑诊低钙血症的新生儿应结合病史和血钙、尿钙等检查结果明确诊断。应与新生儿颅内疾病、电解质紊乱、低血糖症等引起的惊厥作鉴别。心电图检查可见 QT 间期延长,早产儿 > 0.2 秒,足月儿 > 0.19 秒提示低钙血症(不表明游离钙降低)。

【治疗】 出现惊厥或其他明显神经肌肉兴奋症状时,应经静脉补充钙剂,可用 10% 葡萄糖酸钙每次 2ml/kg ,以 5% 葡萄糖液稀释一倍缓慢静注(1ml/min),避免注入过快引起循环衰竭和呕吐等毒性反应。必要时可间隔 6~8 小时再给药一次。元素钙总量为每日 $25\sim 35\text{mg/kg}$ (10% 葡萄糖酸钙含元素钙量为 9mg/ml),最大剂量每日 $50\sim 60\text{mg/kg}$ 。在静脉注射钙过程中,必须注意保持心率 > 80 次/分,否则应暂停,同时应避免药液外溢至血管外引起组织坏死。若症状在短期内不能缓解,应同时给予镇静剂。惊厥停止后改为口服钙维持,可用碳酸钙每日 $0.3\sim 0.6\text{g}$,或葡萄糖酸钙每日 $2\sim 3\text{g}$ 。对病程较长的低钙血症可口服钙盐 2~4 周,维持血钙在 $2\sim 2.3\text{mmol/L}$ ($8.0\sim 9.0\text{mg/dl}$)。调节饮食是重要的,应强调母乳喂养或用钙磷比例适当的配方奶。也可服用 10% 氢氧化铝 $3\sim 6\text{ml/次}$,阻止磷在肠道的吸收;并用口服钙剂治疗,以降低血磷,恢复血钙浓度。

甲状旁腺功能不全患儿需长期口服钙剂治疗,同时用维生素 D_2 (每日 $10\ 000\sim 25\ 000\text{IU}$);或二氢速变固醇(dihydrotachysterol)每日 $0.05\sim 0.1\text{mg}$;或 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$,每日 $0.25\sim 0.5\mu\text{g}$ 。治疗过程中应定期监测血钙水平,调整维生素 D 的剂量。

低钙血症同时伴有低镁血症(血镁 $< 0.6\text{mmol/L}$)者,惊厥不易得到控制,在用钙剂的同时应给予镁盐治疗,可按 $2\sim 4\text{ml/kg}$ 静滴 2.5% 硫酸镁,一日 2 次;惊厥停止后改用 10% 硫酸镁口服,一日 3 次。晚期低钙血症患儿应改用人乳化牛乳。

(魏克伦)

第十四节 新生儿低血糖症与高血糖症

糖代谢紊乱在新生儿期极常见。由于采集血标本和检测血液中葡萄糖方法的差异,新生儿低血糖症(neonatal hypoglycemia)的定义较混乱,大多数作者认定的低血糖指标为:足月儿出生 3 天内全血血糖 $< 1.67\text{mmol/L}$ (30mg/dl),3 天后 $< 2.2\text{mmol/L}$ (40mg/dl);低体重儿出生 3 天内 $< 1.1\text{mmol/L}$ (20mg/dl),1 周后 $< 2.2\text{mmol/L}$ (40mg/dl);目前有趋势将全血血糖 $< 2.2\text{mmol/L}$ (40mg/dl) 诊断为新生儿低血糖症。新生儿高血糖症(neonatal hyperglycemia)的定义为:全血血糖 $> 7.0\text{mmol/L}$ (125mg/dl),或血浆糖 $> 8.12\sim 8.40\text{mmol/L}$ ($145\sim 150\text{mg/dl}$)。

【病因和发病机制】

(一)低血糖症

1. 葡萄糖产生过少和需要增加 见于窒息缺氧、败血症、寒冷损伤、先天性心脏病、小于胎龄儿和先天性内分泌紊乱、代谢缺陷病等。与下列因素有关:①肝糖原、脂肪、蛋白

贮存少,糖异生途径中的酶活力低,如小于胎龄儿;②热卡摄入不足,代谢率高,糖的需要量增加,糖异生作用缺陷,如败血症,寒冷损伤,先天性心脏病等;③无氧代谢耗氧量高,加之去甲肾上腺素释放使糖耗用增加;④胰高糖素缺乏、先天性垂体功能不全、皮质醇缺乏、糖原累积病、先天性氨基酸和脂肪代谢缺陷等,常出现持续顽固的低血糖。

2. 葡萄糖消耗增加 多见于糖尿病母亲婴儿、Rh 溶血病、Beckwith 综合征、窒息和婴儿胰岛细胞增生症等,均由于高胰岛素血症所致。

(二)高血糖症

1. 呼吸暂停时使用氨茶碱治疗,能激活肝糖原分解,抑制糖原合成。

2. 窒息、寒冷和败血症等均可使肾上腺能受体兴奋、儿茶酚胺和胰高糖素释放增加,或使胰岛内分泌细胞受损伤而致功能失调,均可引起高血糖,多为一过性,但亦有少数可持续较长时间。

3. 糖尿病,新生儿期少见。

4. 医源性高血糖,常由于早产儿和极低体重儿输注葡萄糖速率过快、或全静脉营养时,外源性糖输注不能抑制内源性糖产生所致。

【临床表现】

(一)低血糖 无症状性低血糖者多见,确诊有赖血糖测定;有症状者亦为非特异性,如喂养困难、淡漠、嗜睡、气急、青紫、异常哭声、颤抖、震颤、激惹、肌张力减低、惊厥、呼吸暂停等,在输注糖液后上述症状消失、血糖恢复正常者应考虑本症。Beckwith 综合征有巨舌、突眼、脐膨出、大内脏等特征,常伴有腭裂,虹膜缺损及尿道下裂等畸形。新生儿期一过性低血糖症多见,持续顽固性低血糖症多由先天性代谢缺陷或内分泌疾病引起。

(二)高血糖 轻症者可无症状;血糖增高显著者表现为烦渴、多尿、体重下降,眼闭不合,惊厥等症状。早产儿高血糖时,因高渗血症可致脑室内出血。

【实验室检查】

(一)血糖测定 常用纸片法作筛查,结果异常者,宜再采静脉血标本以确诊。应注意:①全血糖值较全血浆值低 15%;②血标本应及时送检,放置长久后,常因红细胞糖酵解和非糖还原物质增加而影响结果;③高危儿应在生后 1 小时内测定血糖,并在第 3,6,12,24,48 小时复查;④正常足月儿脐血血糖为母血的 70%~80%,生后 2 小时降至 2.8mmol/L(50mg/dl)左右,至 72 小时可恢复达 3.9mmol/L(70mg/dl)。

(二)持续反复发作低血糖者应作血胰岛素、胰高糖素、 T_4 、TSH、生长激素和皮质醇等激素测定,必要时作血、尿氨基酸和有机酸测定。

(三)其他检查 疑有胰岛细胞增生症或胰岛腺瘤存在时,可作腹部 B 超或 CT 检查;疑有糖原累积病时应选择进行刺激试验和肝活检送肝糖原和酶活力测定。

【预防和治疗】

(一)预防 ①对低血糖症高危儿应定时监测血糖,生后能进食者宜提前喂养,首先每小时给 10%葡萄糖液 1 次,3~4 次后可喂奶;②早产儿,特别是极低出生体重儿,生后输注葡萄糖液或全静脉营养时糖浓度不宜太高,以防止高血糖发生。

(二)治疗

1. 低血糖症 不管有无症状,血糖值低于正常者均应给予治疗。

(1)无症状低血糖症:先给进食,如血糖值不升高改为静脉输注葡萄糖,每分钟6~8mg/kg,4~6小时后根据血糖测定结果调节输注速率,稳定24小时后停用。

(2)有症状低血糖症:按0.2~0.5g/kg,给予10%~25%葡萄糖,每分钟1.0ml静注;以后改为每分钟8~10mg/kg;12小时后给氯化钠每日2~3mmol/kg;24小时后给氯化钾每日1~2mmol/kg;每4~6小时监测血糖一次,正常24小时后逐渐减慢滴注速率,48~72小时停用。极低体重早产儿对糖耐受性差,每分钟输注量不宜>8mg/kg,否则易致高血糖症。

(3)持续或反复低血糖症:葡萄糖输注速率可提高至每分钟12~16mg/kg;急症情况下加用胰高糖素0.03mg/kg(不超过1mg)肌肉注射,4~6小时可重复;亦可每日加用氢化可的松5mg/kg,静脉注射;或泼尼松(强的松)1~2mg/kg口服,共3~5天。高胰岛素血症可用二氮嗪(diazoxide),每日10~25mg/kg,分3次口服。胰岛细胞增生症则须作胰腺次全切除。先天性代谢缺陷患儿应给予特殊饮食疗法。

2. 高血糖症 减慢葡萄糖输注速率为每分钟4~6mg/kg,或更低;治疗原发病、纠正脱水及电解质紊乱;高血糖不易控制者可给胰岛素每小时0.05~0.1U/kg输注并监测血糖,正常后停用。

第十五节 新生儿缺氧缺血性脑病

由于各种围生期因素引起的缺氧和脑血流减少或暂停而导致胎儿和新生儿的脑损伤,称之为缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)。足月儿多见,是导致儿童神经系统伤残的常见原因之一。

【病因】 所有引起新生儿窒息的原因都可导致本病(见本章第6节)。

【发病机制】 缺氧缺血性脑病的发病机制与下列因素有关。

(一)脑血流改变 当窒息缺氧为不完全性时,体内出现器官间血液分流以保证脑组织血流量;如缺氧继续存在,这种代偿机制失败,脑血流灌注下降,遂出现第2次血流重新分布,即供应大脑半球的血流减少,以保证丘脑、脑干和小脑的血灌注量(脑内血液分流, intrabrain shunt),此时大脑皮层矢状旁区和其下面的白质(大脑前、中、后动脉灌注的边缘带)最易受损。如窒息缺氧为急性完全性,上述代偿机制均无效,脑损伤发生在代谢最旺盛部位即丘脑及脑干核,而大脑皮层不受影响,亦不发生脑水肿。这种由于脑组织内在特性(解剖或代谢)的不同,而使之对损害具有特异的高危性,称为选择易损性(selective vulnerability)。缺氧及酸中毒还可导致脑血管自主调节功能障碍,形成压力被动性脑血流,当血压升高过大时,可造成脑室周围毛细血管破裂出血,低血压时脑血流量减少,又可引起缺血性损伤。

(二)脑组织生化代谢改变 脑所需的能量来源于葡萄糖的氧化过程,缺氧时无氧糖酵解使糖耗量增加、乳酸堆积,导致低血糖和代谢性酸中毒;ATP产生减少,细胞膜钠泵、钙泵功能不足,使钠、钙离子进入细胞内,钠离子造成细胞原性脑水肿,而钙离子则不但导致细胞不可逆的损害,还可激活某些受其调节的酶,引起胞浆膜磷脂成分分解,从而进一步破坏脑细胞膜的完整性及通透性;脑缺氧时,ATP降解,腺苷转变为次黄嘌呤,当血流再灌注时,其提供的氧和次黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶作用下可产生氧自由基;脑缺氧时一些

兴奋性氨基酸(excitatory amino acid, EAA),如谷氨酸、天冬氨酸在脑脊液中浓度增高,亦可造成钠、钙离子内流,诱发上述生化反应,还可阻断线粒体的磷酸化氧化作用,引起细胞自我破坏(凋亡, apoptosis),神经元上 EAA 受体密集者易受缺氧缺血损伤。

(三)神经病理学改变 可见到皮质梗死,丘脑、基底节和间脑等部位深部灰质核坏死,脑干坏死,脑室周围或脑室内出血和白质病变等。足月儿常见的神经病理学改变是皮质梗死及深部灰质核坏死;早产儿则脑室周围出血和脑室内出血多见,其次是白质病变,包括白质脂类沉着、星形细胞反应性增生和脑室周围白质营养不良,后者发展为囊性改变。

【临床表现】临床可分轻、中、重三度。①轻度:出生 24 小时内症状最明显,常呈现淡漠与激惹交替,或过度兴奋,有自发或刺激引起的肌阵挛,颅神经检查正常,肌张力正常或增加, Moro 反射增强,其他反射正常,瞳孔扩大,心率增快,无惊厥,脑电图正常,3~5 天后症状减轻或消失,很少留有神经系统后遗症。②中度:24~72 小时症状最明显,意识淡漠,嗜睡,出现惊厥、肌阵挛、下颌抖动、肌张力减退、瞳孔缩小、周期性呼吸伴心动过缓,脑电图呈低电压、惊厥活动,1~2 周后可逐渐恢复,但意识模糊进入浅昏迷并持续 5 天以上者预后差。③重度:初生至 72 小时症状最明显,昏迷,深浅反射及新生儿反射均消失,肌张力低下,瞳孔固定无反应,有心动过缓、低血压、呼吸不规则或暂停,常呈现去大脑状态,脑电图呈现爆发抑制波形,死亡率高,幸存者每留有神经系统后遗症。

由于选择性脑损伤的结果,凡病变在两侧大脑半球者,其特点是生后 24 小时内出现惊厥,对抗惊厥药不敏感,同时有前凶隆起,颅缝分裂等脑水肿症状体征;而病变在丘脑、脑干核等处者的特点则是惊厥持久,有脑干功能障碍如瞳孔固定,无吸吮和吞咽反射,但无脑水肿、颅内压增高的症状、体征。

【诊断】本症病史和临床表现常无特异性,易与新生儿期其他疾病的症状相混淆,临床与尸检诊断亦可相距甚远。近年运用影像学技术,提高了临床诊断的准确率。

(一)头颅超声检查 具有无损伤、价廉、可在床边操作和进行系列随访等优点,彩色多普勒超声还可检测脑血流速率及阻力指数,对诊断和判断预后有一定帮助。

(二)头颅 CT 检查 对脑水肿、梗死、颅内出血类型及病灶部位等有确诊价值,但价格昂贵,仪器不能搬移而难以进行系列随访。

(三)磁共振成像 有助于对某些超声和 CT 不能检测出的部位如大脑皮层矢状旁区,丘脑、基底节梗死等的诊断。此外,磁共振光谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)还可检测高能磷酸代谢物的相对浓度,便于判断预后。

(四)脑电图 可在床边进行,有助于临床确定脑病变的严重度、判断预后和对惊厥的鉴别。

(五)血生化检测 血清磷酸肌酸激酶脑型同工酶(CPK-BB)测定可帮助确定脑组织损伤的严重度和判断预后。

【治疗】

(一)支持疗法 ①供氧:选择适当的给氧方法,保持 $\text{PaO}_2 > 6.65 \sim 9.31 \text{kPa} (50 \sim 70 \text{mmHg})$ 、 $\text{PaCO}_2 < 5.32 \text{kPa} (40 \text{mmHg})$,但要防止 PaO_2 过高和 PaCO_2 过低。②纠正酸中毒:应改善通气以纠正呼吸性酸中毒,在此基础上方可使用碳酸氢钠纠正代谢性酸中

毒,严重酸中毒时可用5%碳酸氢钠1~3ml/kg以5%葡萄糖1:1稀释,静脉缓慢推注,或经1:2.5稀释后静脉滴注。③纠正低血糖:按每分钟6~8mg/kg静脉输注葡萄糖,使血糖>3.36mmol/L(60mg/dl),但应注意防止高血糖。④纠正低血压:每分钟输注多巴胺5~15 μ g/kg,可合用多巴酚丁胺2.5~10 μ g/kg,应从小剂量开始逐渐增加用量。⑤补液:每日液量控制在60~80ml/kg。

(二)控制惊厥 首选苯巴比妥钠,负荷量为20mg/kg,于15~30分钟静脉滴入,若不能控制惊厥,1小时后可加用10mg/kg;每日维持量为5mg/kg。安定的作用时间短,疗效快,在上药疗效不显时可加用,剂量为0.1~0.3mg/kg,静脉滴注,两药合用时应注意抑制呼吸的可能性。高胆红素血症患儿尤须慎用安定。

(三)治疗脑水肿 出现颅内高压症状可先用呋塞米1mg/kg,静脉推注;也可用甘露醇,首剂0.5~0.75g/kg静脉推注,以后可用0.25~0.5g/kg,每4~6小时1次。是否使用地塞米松意见不一,剂量为每次0.5~1.0mg/kg,每日2次静脉滴注,48小时后减量,一般仅用3~5天。

【预后】 本病预后与病情严重度、抢救是否正确及时关系密切。凡自主呼吸出现过迟、频繁惊厥不能控制、神经症状持续1周仍未减轻或消失、脑电图异常、血清CPK-BB持续增高者预后均不良。幸存者常留有脑瘫、共济失调、智力障碍和癫痫等神经系统后遗症。

【预防】 同新生儿窒息。

第十六节 新生儿颅内出血

新生儿颅内出血(intracranial hemorrhage of the newborn)是常见的一种脑损伤,系由产伤和缺氧引起,预后较差。

【病因】 一切在产前、产程中和产后可以引起胎儿或新生儿缺氧、缺血的因素都可导致颅内出血,早产儿多见。因胎儿头过大、头盆不称、急产、臀位产、高位产钳和多次吸引器助产使胎儿头部受挤压,亦可造成产伤性颅内出血,足月儿多见。此外,快速输注高渗液体,机械通气不当等可致医源性颅内出血;早产儿因颅骨较软,在使用面罩加压给氧、头皮静脉穿刺或气管插管时常将头部固定于仰卧位,可因此压迫枕骨而致小脑出血;母有原发性血小板减少性紫癜病史,或孕期使用抗惊厥药(苯妥因钠,苯巴比妥)、抗结核药(利福平)者,亦可引起胎儿或新生儿颅内出血。新生儿肝功能不成熟、凝血因子不足,也是引起出血的一个原因。

【发病机制】

(一)产伤性颅内出血 分娩过程中胎头所受压力过大,局部压力不均或头颅在短时间内变形过速者均可导致大脑镰、小脑天幕撕裂而致硬脑膜下出血;脑表面静脉撕裂常伴蛛网膜下腔出血。

(二)缺氧缺血性颅内出血 ①缺氧和酸中毒直接损伤毛细血管内皮细胞,使其通透性增加或破裂出血。②缺氧和酸中毒损伤脑血管自主调节功能,形成压力被动性脑血流,当体循环压力升高时,脑血流量增加,导致毛细血管破裂,相反在血压下降时,脑血流量减少而致缺血性改变,缺血坏死区内可有出血灶。③ \leq 32周早产儿在大脑侧脑室和第四脑

室周围的室管膜下以及小脑软脑膜下的外颗粒层均留存有胚胎生发层基质,该组织是一个未成熟的毛细血管网,其血管壁仅有一层内皮细胞,缺乏胶原组织支撑,小毛细管脆弱,当动脉压突然升高时即可导致毛细管破裂出血,室管膜下血液向内可穿破室管膜引起脑室内出血,脑室周围纤溶系统活跃,故向外可扩散到白质致脑实质出血,脑室周围静脉系统呈 U 形,当缺氧或血压下降,血流改变方向时即易引起血液淤滞,毛细血管床压力增加而破裂;部分足月儿在室管膜下亦仍残留生发层基质,故也可能发生出血,而其脑室内出血则大多来自脉络丛。

(三)医源性颅内出血 过多搬动婴儿、输注高渗液体或输液过快、频繁吸引和气胸等均可使血压急剧上升引致脑血流变化而造成颅内出血。

【临床表现】 颅内出血的症状和体征与出血部位及出血量有关,常见者包括:①意识形态改变:如激惹、过度兴奋、淡漠、嗜睡、昏迷等;②眼症状:凝视、斜视、眼球上转困难、眼球震颤等;③颅内压增高表现:脑性尖叫,前凶隆起,角弓反张,惊厥等;④呼吸改变:增快或缓慢,不规则或呼吸暂停等;⑤肌张力:早期增高,以后减低;⑥瞳孔:不对称,对光反应不良,固定和散大;⑦其他:无原因可解释的黄疸和贫血。各类型颅内出血的特点如下。

(一)硬脑膜下出血(subdural hemorrhage) 多数为产伤所致的天幕、大脑镰撕裂和大脑表浅静脉破裂所造成的急性大量出血,在几分钟或几小时内神经系统症状恶化、呼吸停止死亡;亚急性者,在出生 24 小时后出现症状,以惊厥为主,有局灶性脑征,如偏瘫、眼斜向瘫痪侧等;亦有症状在新生儿期不明显,而在出生数月后产生慢性硬脑膜下积液,有惊厥发作、发育迟缓和贫血等。

(二)原发性蛛网膜下腔出血(primary subarachnoid hemorrhage) 出血起源于蛛网膜下腔内的桥静脉,典型症状是在生后第 2 天发作惊厥,发作间歇情况良好,大多数预后良好,个别病例可因粘连而出现脑积水后遗症。少量出血者无症状;大量出血者常于短期内死亡。

(三)脑室周围-脑室内出血(periventricular intraventricular hemorrhage) 多见于早产儿。根据头颅 CT 图象可分为四级:Ⅰ级,脑室管膜下出血;Ⅱ级,脑室内出血,无脑室扩大;Ⅲ级,脑室内出血伴脑室扩大;Ⅳ级,脑室内出血伴脑实质出血。大部分在出生 3 天内发病,最常见症状为 Moro 反射消失,肌张力低下,淡漠及呼吸暂停。小量Ⅰ、Ⅱ级出血可无症状,预后较好;Ⅲ、Ⅳ级出血则神经系统症状进展快,在几分钟到数小时内意识状态从迟钝转为昏迷,瞳孔固定,对光反应消失,惊厥及去大脑强直状态,血压下降,心动过缓,呼吸停止死亡;部分患儿在病程中有好转间隙,有的患儿病情不再加重,有的经过稳定期后,出现新的症状,存活者常留有脑积水和其他神经系统后遗症。

(四)小脑出血(intracerebellar hemorrhage) 多发生在胎龄 < 32 周的早产儿,常合并肺透明膜病、肺出血,临床症状不典型,大多数有频繁呼吸暂停,心动过缓,最后因呼吸衰竭死亡。

【诊断】 病史和临床表现仅能提供诊断线索。脑脊液检查如为均匀血性并发现皱缩红细胞,则有助于诊断,但检查正常亦不能排除本病,且病情危重时不宜进行此操作。影像学检查有助确诊,CT 和 B 超扫描可提示出血部位和范围,有助于判断预后。

【治疗】

(一)支持疗法 见缺血缺氧性脑病节。

(二)控制惊厥 见缺血缺氧性脑病节。

(三)降低颅内压 对伴有颅内高压者可使用地塞米松每次 0.5~1.0mg/kg,每日 2 次静脉滴注。如有瞳孔不等大、呼吸节律不整、叹息样呼吸或双吸气时可使用甘露醇,剂量根据病情决定,一般每次 0.25~0.5g/kg,静脉推注。

(四)止血药 可选择使用维生素 K₁、酚磺乙胺(止血敏)、卡巴克络(安络血)和立止血(reptilase)等。

(五)脑代谢激活剂 出血停止后,可给予胞二磷胆碱静脉滴注,0.1g/次,加入 5%~10%葡萄糖液 50ml,每日 1 次,10~14 天为 1 疗程;脑活素 2ml,稀释后静滴,每日 1 次,10~14 天为 1 疗程。恢复期可给脑复康每日 0.2g,连续服药 3 个月。

(六)硬脑膜穿刺 用于硬脑膜下出血患儿,每日 1 次,每次抽出量不超过 15ml。

(七)出血后脑积水 可进行脑室穿刺引流,维持 7 天后撤除,如头围继续增大,可考虑脑积水分流术。

【预后】 新生儿颅内出血的预后不易确定,与其原因、出血量、部位、类型以及其他围生期因素有关。一般认为足月儿、急性缺氧、20 分钟 Apgar 评分正常、蛛网膜下腔出血、室管膜下腔出血、小量脑室内出血及额叶小血肿等预后较好;早产儿或小于胎龄儿、慢性缺氧、20 分钟 Apgar 评分过低、大量脑室出血伴脑室扩大、顶枕部脑实质出血或同时伴有顽固低血糖者预后差。存活者常留有癫痫、脑瘫、智力低下、视力或听力障碍、共济失调等后遗症。低出生体重儿颅内出血患者中 10%~15% 发生脑积水,颅内压增高症状可有可无,其中 65% 患儿可能停止发展或恢复。

【预防】

(一)加强孕妇保健工作,及时发现高危妊娠,预防早产,提高产科技术,减少难产所致产伤和窒息。母有原发性血小板减少性紫癜病史者,应给予糖皮质激素、静注免疫球蛋白等治疗。

(二)预防医源性颅内出血。

(三)预防脑血流动力学紊乱,防止突然和(或)持续的脑血流过高,如高碳酸血症,高血压,迅速扩容时等。

(四)药物预防 曾对苯巴比妥、消炎痛、止血敏、尼莫地平等不少药物进行过动物和临床试验,尚未得出肯定结论。

(刘皖君)

第十七节 新生儿寒冷损伤综合征

新生儿寒冷损伤综合征(neonatal cold injure syndrome)简称新生儿冷伤,主要由受寒引起,其临床特征是低体温和多器官功能损伤,严重者出现皮肤硬肿,此时又称新生儿硬肿症(neonatal scleredema)。

【病因和病理生理】

(一)新生儿体温调节与皮下脂肪组成特点 新生儿体温调节功能不足,其特点是:①体温调节中枢发育不成熟;②皮肤表面积相对较大,血流丰富,易于失热;③能量贮备

少,产热不足,尤以早产儿、低出生体重儿和小于胎龄儿更为明显,以棕色脂肪组织的化学产热方式为主,缺乏寒战等物理产热方式。因此,新生儿期易发生低体温。

新生儿皮下脂肪组织的饱和脂肪酸含量比未饱和脂肪酸多,前者熔点高,当受寒或各种原因引起体温降低时,皮脂容易发生硬化、出现硬肿症。

(二)寒冷损伤 寒冷环境或保温不当可使新生儿失热增加,当产热不敷失热时,体温随即下降,继而引起外周小血管收缩,皮肤血流量减少,出现肢端发冷和微循环障碍,更进一步引起心功能低下表现。低体温和低环境温度常导致缺氧、各种能量代谢紊乱和代谢性酸中毒,严重时可发生多器官功能损害。

(三)其他 新生儿严重感染(肺炎、败血症、化脓性脑膜炎等)、早产、颅内出血和红细胞增多症等时,也易发生体温调节和能量代谢紊乱,出现低体温和硬肿。

【临床表现】 本病多发生在冬、春寒冷季节,以出生3日内或早产新生儿多见。发病初期表现体温降低,吮乳差或拒乳、哭声弱等症状;病情加重时发生硬肿和多器官损害体征。

(一)低体温 体核温度(肛门内5cm处温度)常降至 $<35^{\circ}\text{C}$,重症 $<30^{\circ}\text{C}$ 。低体温早期,棕色脂肪代偿产热良好时,腋温-肛温差值(腋-肛温差)为正值或0;重症、或病程长,能量贮备耗竭时,腋-肛温差变为负值。

(二)硬肿 由皮脂硬化和水肿所形成,其特点为皮肤硬肿,紧贴皮下组织,不能移动,有水肿者压之有轻度凹陷。硬肿发生顺序是:小腿→大腿外侧→整个下肢→臀部→面颊→上肢→全身。硬肿范围可按:头颈部20%;双上肢18%;前胸及腹部14%;背及腰骶部14%;臀部8%;双下肢26%计算。

(三)多器官功能损害 早期常有心音低钝、心率缓慢、微循环障碍表现;严重时可呈现休克、DIC、急性肾衰竭和肺出血等多器官衰竭(MOF)表现。

(四)病情分度 根据临床表现,病情可分为轻、中和重度,见表5-7。

表5-7 新生儿寒冷损伤综合征的病情分度

分度	体温($^{\circ}\text{C}$)		硬肿范围 (%)	器官功能改变
	肛温	腋-肛温差		
轻	≥ 35	正值	< 20	无明显改变
中	< 35	0或正值	25~50	不吃、不哭、反应差及心率慢等
重	< 35 或 < 30	负值	> 50	休克、DIC、肺出血及急性肾衰竭等

【辅助检查】 可根据病情需要选择动脉血气分析、血糖、水电解质、尿素氮、肌酐、血小板、凝血酶原时间、凝血时间、纤维蛋白原等检测。必要时可进行EKG和胸部X线摄影等辅助检查。

【治疗】

(一)复温 凡肛温 $>30^{\circ}\text{C}$ 且腋温高于肛温者,可置于已预热至适中温度的暖箱中,一般经6~12小时左右即可恢复正常体温;体温低于 30°C 者应置于比肛温高 $1\sim 2^{\circ}\text{C}$ 的暖箱

中,待肛温恢复至 35℃时,维持暖箱的温度于适中温度,亦可采用恒温水浴法等快速复温措施。复温中应观察腹壁温、肛温及腋温的变化随时调节暖箱温度,并同时监测呼吸、心率、血压及血气等。基层单位复温可用热水袋、火炕或电热毯包裹等方法;也可置婴儿于怀抱中紧贴人体,比较安全。

(二)热量和液体供给 经静脉给予热量者应达到每日 210kJ/kg(每日 50kcal/kg);可进乳者应尽早喂哺,热量渐增至每日 419~502kJ/kg(100~120卡/kg)。体温低时输注葡萄糖的速度宜慢,一般为每分钟 6~8mg/kg;体温恢复后可根据血糖检测结果加快输注速率。液量可按 0.24 ml/kJ(1ml/kcal)计算。

(三)纠正器官功能紊乱 ①有微循环障碍、休克者应进行纠酸、扩容,可用 2:1 液 15~20ml/kg(明显酸中毒可用 1.4%碳酸氢钠液代替),在 1 小时内经静脉滴入;继用 1/3 或 1/4 张液 70~90ml/kg 缓慢滴入,早期心率低者可给血管活性药多巴胺,每分钟 5~10 μ g/kg 静脉输注;②有肺出血时应及早气管内插管,进行正压通气治疗;③及时处理肾功能障碍和 DIC。

(四)其他 根据并发症选用适当抗生素防止感染;给予其他对症处理。

【预防】 ①加强新生儿护理,保持适宜的产房和新生儿室内环境温度,不应低于 24℃;②新生婴儿应立即擦干羊水,注意保暖和用温热毛毯包裹;③加强母乳喂养,补充热量;④新生儿转运过程中应有合适的保暖措施;⑤预防早产、感染、窒息等新生儿高危因素。

(魏克伦)

第十八节 新生儿败血症

新生儿败血症(neonatal septicemia)是指病原菌侵入婴儿血循环,在其中生长、繁殖、产生毒素,由此造成全身各系统的严重病变,并需排除引起这种异常病理生理状态的非感染因素。常见的病原菌以细菌和霉菌为主,但也可由病毒或少见的原虫引起。本节重点为新生儿细菌性败血症(neonatal bacterial sepsis),其发病率与宿主敏感性、社会经济状况、地区因素、围生期因素等有关。早产儿、男孩、胎膜早破 > 24 小时、母产时发热、羊水有腐败恶臭味的婴儿发病率高。

【病因和发病机制】

(一)病原菌 致病菌随不同地区和年代而异。我国以葡萄球菌最多见,其次为大肠杆菌等 G(-)杆菌。近年来随着 NICU 的建立,由于静脉、气管插管等支持治疗技术的开展和广谱抗生素的普遍使用,以及极低出生体重儿存活率的提高等因素,使机会致病菌(表皮葡萄球菌、绿脓杆菌、克雷白杆菌、肠杆菌、枸橼酸杆菌、不动杆菌、变形杆菌、沙雷菌、微球菌、D 组链球菌)、厌氧菌(类杆菌群、产气荚膜梭菌)和耐药菌株感染有增加趋势,空肠弯曲菌、幽门螺杆菌等亦成为败血症的新的致病菌。70 年代以后, B 组链球菌(GBS)在美国和欧洲成为新生儿败血症和脑膜炎的主要病原菌,但在我国极少见,可能与中国孕妇产道 GBS 定植率低有关。

(二)感染途径

1. 产前感染 孕母有菌血症、细菌可以通过胎盘或在胎盘组织上形成粟粒状坏死病

灶,破裂后细菌进入血循环而感染胎儿。羊膜囊穿刺、经宫颈取绒毛标本或宫内输血消毒不严等亦可致胎儿感染。

2. 产时感染 母产道菌群是羊水感染的源头,特别是在孕后期,绒毛、羊膜萎缩,屏障作用差,细菌易于入侵。胎膜早破、产程延长时,阴道细菌上行导致胎膜、脐带和胎盘炎症。产时经皮取脐带血标本,或经阴道采胎儿头皮血、放置电极、产钳助产损伤等都可造成细菌侵入血液。

3. 产后感染 婴儿所处环境、室内用具、家庭成员及医护人员,均可通过飞沫、皮肤接触等成为感染来源,细菌通过皮肤、粘膜、脐部或呼吸、消化道侵入血液;还可通过雾化器、吸痰器和各种导管途径传播造成医源性感染。

(三)免疫功能低下

1. 非特异性免疫 ①屏障功能差:皮肤角质层薄,粘膜柔嫩,易破损而失去保护作用;脐残端为开放伤口,有利细菌入侵;胃酸低,胆酸少,杀菌力弱;肠粘膜通透性大,细菌及毒素易通过此途径而入血循环。②经典和旁路途径的补体激活力差,血清中 C1q、C3、C4、C5、C8、C9 及 B 因子含量低,因此对某些病原体的调理作用减低;纤维结合蛋白具有非特异性调理素作用,可清除细菌,提高免疫吞噬功能,但在新生儿,特别是早产儿血浆中含量低下。③中性粒细胞储备量少,粘附性及趋化性明显低于成人,在各种调理素缺乏情况下,不能发挥正常的吞噬功能;网状内皮系统中巨噬细胞的量及功能减低;单核细胞消化和杀灭微生物功能虽与成人相似,但趋化作用减低。④足月儿生成白介素 6(IL6)、 γ 干扰素(IFN γ)、肿瘤细胞坏死因子 α (TNF- α)等细胞因子的能力低下,早产儿更明显。

2. 特异性免疫 ①母体内 IgG 虽可通过胎盘,但因脐血中的含量与胎龄成正比,故胎龄愈小、IgG 水平愈低,32 周早产儿的脐血中仅 4g/L。②胎儿在 20 周时可制造一部分 IgM,出生时 IgM < 0.2 g/L,大于此值时应考虑宫内感染;缺乏时易得 G(-)菌感染。③IgA 不能通过胎盘,生后不能测出,分泌型 IgA 由消化道、呼吸道粘膜的浆细胞产生,具有局部免疫作用,能阻止细菌附着于粘膜表面,新生儿相对缺乏,细菌易侵入血液。④新生儿血中 T、B 淋巴细胞和自然杀伤细胞数量与成人相似,但其免疫应答力弱,直接吞噬及杀伤病原体的功能明显低下。

【临床表现】

(一)新生儿败血症有两种类型 早发型(生后 4~7 天内):常有一个或数个围生因素如早产、低出生体重、胎膜早破、母分娩期发热等,致病菌大多来自母产道菌群,临床呈多器官暴发型表现,死亡率高,约 15%~50%。晚发型(出生 5~7 天后):母可能有产科合并症,但不如早发型者明显,细菌大多由人群(母、医护人员)和污染器械传播,以金葡菌及绿脓杆菌多见,死亡率约 10%~20%。

(二)新生儿败血症早期症状不典型 一般表现为反应低下、嗜睡、不哭、不动、体温不稳、体重不增等;足月儿体温正常或升高,早产儿常体温不升。以下特殊表现常提示败血症的可能性:①黄疸:常见,在生理性黄疸期间黄疸加重或消退后复现,常伴有肝肿大,严重者有核黄疸表现;②皮肤表现:有时可见蜂窝织炎、脓肿、瘀点、红斑等,紫罗兰色皮损且中心有坏死者常为绿脓杆菌感染,严重时有出血倾向,如抽血后针孔渗血、呕血、便血及肺出血等;③休克表现:重症患儿有心动过速,心律失常和外周循环灌注不良,脉细速,皮肤

呈大理石花纹状,尿少或尿闭,低血压,如出现硬皮症为不良预兆;④其他:胃肠道功能紊乱,有厌食、呕吐、腹泻、腹胀,重症可出现中毒性肠麻痹,呼吸窘迫表现为气急、青紫、呼吸不规则或暂停;⑤易合并脑膜炎、骨髓炎、化脓性关节炎和深部脓肿等。

【实验室检查】

(一)非特异性检查

1. 白细胞计数和分类 白细胞总数可高可低,但 $<5 \times 10^9/L$ 者,或每100个中性粒细胞中杆状核细胞 ≥ 20 个($I/T \geq 0.2$)者有诊断价值,如发现毒性颗粒则更有意义。

2. 血沉 可用血细胞容量计进行微量血沉测定, $>15\text{mm/h}$ 有帮助诊断价值。

3. 急相蛋白 包括C反应蛋白(CRP)、触珠蛋白(Hp)、 α_1 -酸性糖蛋白(α_1 -AG),在急性感染时可增加;特别是CRP,炎症发生6~8小时后即升高,可达正常的100~1000倍, $\geq 15\mu\text{g/ml}$ 提示感染。

(二)病原菌检查

1. 血培养 抽血时必须严格消毒,有条件者可在不同部位抽取两份血标本送培养;或一份血注入2个培养瓶,同时作厌氧菌及L型细菌培养。

2. 脑脊液、尿培养 脑脊液送常规、涂片及培养;尿培养取标本时,女孩应作耻骨上膀胱穿刺,男孩可留中间尿。

3. 皮肤表面、脐部、胃液、咽拭子和外耳道分泌物培养 阳性可证实有细菌定植,但不能确立败血症的诊断。

4. 血浆棕黄层涂片 细菌被中性粒细胞吞噬后,可在涂片染色后检出,此法耗时长,在中性粒细胞减少时不能进行。

(三)病原菌抗原检测 采用对流免疫电泳、乳胶颗粒凝集试验等方法,用已知抗体可以检测体液中的相应抗原,常用于快速检出脑脊液、血、尿中GBS和大肠杆菌K₁抗原。

(四)分子生物学检测 细菌质粒DNA分析技术、DNA探针、聚合酶链反应(PCR)及16rRNA分型技术的应用是在分子水平上鉴定细菌,大大增加可检出细菌的种类,避免了普通培养的漏诊可能性。

【诊断】 根据病史中有高危因素和临床表现特点、实验室检查中白细胞总数和分类的改变以及CRP值增高等,应考虑本病的可能性;确诊常有赖于病原菌或病原菌抗原的检出。细菌质粒DNA分析和PCR技术已在我国临床应用,对确诊本病有极大帮助。

【治疗】

(一)抗生素治疗

1. 指征 对早产儿、具有多种高危因素、临床症状提示感染、白细胞计数异常和CRP增高者,不需等待细菌培养结果,即应及时使用抗生素。

2. 病原菌未明前可选择氨苄青霉素与丁胺卡那霉素联合应用,前者每次50mg/kg,每日2次静脉注射,疑为脑膜炎时剂量加倍,后者7.5~10mg/kg,静脉注射,每日1次;病原菌明确后可根据药敏试验选择用药,如临床疗效好,虽不敏感亦可暂不换药,一般疗程7~10天。

3. 严重感染,或用上述药物无效者,或疑为医院内G(-)菌感染者,或合并脑膜炎者,可用第三代头孢菌素,即头孢氨噻肟每次50mg/kg,每日2次静脉滴注,或头孢三嗪,

每次 50~100mg/kg,一日 1 次静脉注射。疑为表皮葡萄球菌感染者可用万古霉素,每次 10~15mg/kg,一日 2 次静脉注射;绿脓杆菌则首选头孢他定每次 50mg/kg,一日 2 次静脉注射;厌氧菌首选甲硝唑,每次 15mg/kg,一日 2 次,24~48 小时后每次 7.5 mg/kg,静脉注射。伊米配能/西司他丁钠盐(泰能, Tienem)为新型 β 内酰胺类抗生素,对绝大多数 G(+)及 G(-)需氧和厌氧菌有强大杀菌作用,剂量为每次 20mg/kg(≤ 36 周),或每次 20~30mg/kg(> 36 周),每日 2 次静脉滴注。

(二)支持疗法

1. 患儿应置于中性环境温度下保暖;供氧、及时纠正酸中毒和电解质紊乱;休克时可静脉滴注新鲜血浆或全血,每次 10ml/kg,多巴胺每分钟 5~15 μ g/kg,输注。

2. 严重粒细胞或血小板减低者,可给粒细胞 1×10^9 粒细胞/kg,或血小板 1~2u/5kg 输注;硬皮症状出现时考虑换血,以释出循环内细菌和内毒素、换入抗体,改善休克和缺氧,换血量约 100~150ml/kg。

3. 早产儿可静注免疫球蛋白,500mg/kg,每日 1 次,共 3~5 次。

(刘皖君)

第十九节 新生儿破伤风

新生儿破伤风(neonatal tetanus)是由破伤风杆菌侵入脐部而引起的一种急性感染性疾病,临床上以全身肌肉强直性痉挛、牙关紧闭为特征。一般在出生后 4~7 天左右发病,故俗称“四六风”、“七日风”,亦称“脐风”或“锁口风”。随着我国城乡无菌接生的广泛推广,本病发病率已明显降低,但仍未消灭。

【病因和发病机制】 破伤风杆菌为革兰阳性厌氧菌,其芽孢抵抗力强,煮沸一小时或高压蒸气(120 $^{\circ}$ C)10 分钟方可杀灭,石炭酸溶液中需 10~12 小时,含碘消毒剂或环氧乙烷亦可杀灭,而普通消毒剂则无效。破伤风杆菌广泛存在于土壤、尘埃和粪便中,在耕地中较多。用被破伤风杆菌污染的剪刀、线绳、纱布进行断脐、结扎和包扎脐残端时,破伤风杆菌即进入脐部,包扎造成的缺氧环境更有利于破伤风杆菌的繁殖。破伤风杆菌所产生的痉挛毒素沿神经干、淋巴液等传至脊髓和脑干,与中枢神经组织中的神经节苷脂结合,使后者不能释放甘氨酸等抑制性传导介质,引起全身肌肉强烈收缩。此毒素也兴奋交感神经,导致心动过速、高血压、多汗等表现。

【临床表现】 潜伏期为 3~14 天,多数 4~8 天;此期愈短、病情愈重、病死率愈高。从症状出现到首次抽搐为痉挛前期。最先出现的症状是口不能张大,乳头不易塞入口中,哭闹。随后牙关紧闭,面部肌肉紧张,口角外牵,呈苦笑面容;上肢屈曲,下肢伸直,呈角弓反张状,肌肉持续收缩伴发作性强制性痉挛,但神志清楚。喉肌和呼吸肌痉挛可引起窒息、青紫;膀胱和直肠括约肌痉挛可致尿潴留和便秘;肌肉痉挛可致体温增高,此期亦常并发肺炎和败血症。经合理治疗渡过痉挛期者,1~4 周后痉挛渐减轻且间隔时间延长,能吮乳。完全恢复需 2~3 个月。

【诊断】 根据消毒不严的接生史,出生后 4~8 天发病,有典型的牙关紧闭和苦笑面容,即可诊断。早期仅有哭闹、吃奶困难时可用压舌板检查口腔,压舌愈用力、张口愈困难,可帮助诊断。

【治疗】

(一)护理与营养 ①置患儿于安静、避光的环境中,尽可能避免不必要的刺激,各种必要的护理与治疗应集中在同一时间进行,尽量采用静脉用药;②病初应暂禁食,痉挛减轻后用胃管喂养,插胃管前应使用镇静剂,每次喂奶量不宜太多,避免呕吐及发生窒息。

(二)抗毒素 可中和游离的毒素,愈早用愈好。破伤风抗毒素(TAT)1万~2万单位肌注或静脉点滴。亦可用破伤风免疫球蛋白(TIG)500~3000U肌注。TIG较TAT半衰期长,且不会产生血清病等过敏反应,不必做过敏试验。

(三)止痉药 常用者有下列几种:

1. 地西洋(安定) 为首选药,每次0.3~0.5mg/kg,缓慢静脉注入,每4~8小时1次,作用迅速,但半衰期短。

2. 苯巴比妥钠 入院时可缓慢静注15~20mg/kg,维持量为每日5mg/kg,均分每4~8小时1次肌注或静脉注射。

3. 10%水合氯醛 0.5ml/kg,胃管或肛门注入。作为发作时的临时用药。

4. 氯丙嗪 每次1~2mg/kg静点,每4~8小时重复1次。现已较少应用。

临床常选择安定单独应用,或安定与苯巴比妥钠每4~6小时1次交替使用;效果欠佳者临时可加用苯巴比妥钠或水合氯醛;早期宜静脉给药。止痉药物的使用量以控制患儿在无刺激时无痉挛、刺激时仅肌张力增高为度。痉挛减轻后即可延长间隔时间或减少药量,逐渐停药。

(四)抗生素 青霉素每日20万U/kg或用头孢菌素,通常用药7~10天,可杀灭破伤风杆菌;也可用灭滴灵。

(五)脐部处理 用3%过氧化氢或1:4000高锰酸钾清洗、涂抹碘酒,再脱碘;并在脐周注射TAT3000U。

【预防】 ①接生时严格执行无菌操作。紧急情况下断脐剪刀可用2.5%碘酒涂抹,待干后使用,结扎线亦应在碘酒中浸泡后使用;②脐残部曾经不当处理者,可在24小时内将残留脐带剪去一段,重新结扎,用3%过氧化氢或1:4000高锰酸钾液冲洗后涂以碘酒,并肌注破伤风抗毒素(TAT)1500~3000U,或人体破伤风免疫球蛋白(TIG)75~250U。

第二十章 新生儿呕吐

呕吐是新生儿期的常见症状,它也是消化功能紊乱或消化道梗阻的主要表现。初生新生儿,尤其早产儿的食管下端括约肌发育不够成熟、胃容量小、排空时间延迟以及消化道自主神经调节功能低下等特点都使其容易发生呕吐。呕吐物亦易导致小儿窒息、甚至死亡,因此早期诊断、及时处理甚为重要。

【病因和临床表现】 新生儿呕吐的原因主要有以下几类。

(一)胃粘膜受刺激所致的呕吐 新生儿出生时所吞咽的羊水、产道血液等刺激胃粘膜可引起呕吐,常在生后第一天尚未进食时即发生,呕吐物为泡沫样或咖啡色液体。新生儿出血症、应激性溃疡等所致胃内出血时也常以呕吐为首发症状。

(二)胃食管返流(GER) 是新生儿呕吐最常见的原因,上海曾报道54例新生儿检测出胃食管返流阳性者35例(64.8%),其中早产儿的阳性率为80.0%,足月儿为51.7%,

主要与食管下端括约肌抗返流机制发育不成熟有关。新生儿 GER 的主要症状是呕吐,多数在生后一周内出现;当并发返流性食管炎时,呕吐物可带血;部分患儿可无呕吐表现而出现呼吸暂停、心动加速、反复吸入、发育迟缓等,甚至猝死。

(三)幽门痉挛 由于幽门神经、肌肉功能暂时性失调所致,不伴有解剖学异常。多在生后一周内发病;呕吐呈喷射性,但常表现为间歇性;呕吐物为水样,有少量乳块,不含胆汁。以 1:1 000 阿托品口服治疗有效。

(四)感染 胃肠道感染(如感染性腹泻、坏死性小肠结肠炎等)或其他感染(如败血症、脑膜炎、肝炎、上感、肺炎及尿路感染等)均可引起呕吐。这类患儿往往有食欲减退和其他症状,但呕吐也可是感染的惟一症状(如尿路感染)。

(五)先天性代谢缺陷 患儿除呕吐外常伴有其他症状,如氨基酸代谢障碍常有神经症状,排泄物有特殊气味;糖代谢障碍常有黄疸、肝脾大、腹泻等;肾上腺皮质增生症有性征异常、皮肤色泽加深等。

(六)外科疾病 引起新生儿呕吐的外科疾病主要有食管闭锁、肥厚性幽门狭窄、肠闭锁、肠旋转不全、环状胰、胎粪性腹膜炎、先天性巨结肠和肛门直肠闭锁等。

【诊断】

(一)病史

1. 呕吐出现时间 ①生后 1~2 天内出现者应考虑咽下综合征、消化道畸形、消化道出血或缺氧缺血性脑病、颅内出血引起的颅内压增高等,每次进食时均发生呕吐、咳嗽、青紫,应考虑食管闭锁;②3~7 天出现的呕吐可由幽门痉挛、胎粪排出延迟、喂养不当和各种感染引起,但应排除消化道畸形(如肠旋转不全、巨结肠等)引起的不完全梗阻;③7 天以上者多考虑与感染、喂养不当等有关,但肥大性幽门狭窄等肠道畸形仍属可能。

2. 呕吐物性状 吐出物为原乳者提示病变在食管;吐乳凝块者提示病变在幽门、十二指肠上端;含胆汁者应除外十二指肠壶腹以下的肠道畸形;贫血者应考虑新生儿出血症、胃食道反流和食管裂孔疝等情况。

3. 呕吐的特点 奶后立即呕吐者可能为胃食管返流、贲门痉挛、喂养方式不当等情况;奶后半小时以上呕吐可能为幽门痉挛、感染或肠道畸形等所致。呕吐呈持续性多见于消化道梗阻;间歇性者多见于幽门痉挛、肠旋转不全;喷射性呕吐多见于肥厚性幽门狭窄。

4. 其他 24~48 小时不排胎粪或量少者应注意肠梗阻的可能性;3~5 天仍排出胎便且有腹胀常提示先天性巨结肠;发热、中毒症状提示感染;意识障碍、惊厥提示颅内病变等。

(二)体格检查 持续腹胀提示肠梗阻、坏死性小肠结肠炎;右上腹肿块提示幽门肥厚性狭窄;便秘、腹胀、肠型较粗大、下腹部粪块多提示先天性巨结肠。

(三)X 线检查

1. 胸腹透视和摄片 立位腹部平片可见空气积于腹内梗阻部位之上,显示有诊断意义的液平;有钙化影者可诊断胎粪性腹膜炎;有肠壁积气、尤其有门脉积气可诊断坏死性小肠结肠炎。

2. 钡剂检查 钡灌肠对肠旋转不全、先天性巨结肠等肠道畸形有诊断价值;对怀疑

有高位或部分肠梗阻、胃食管返流、肥厚性幽门狭窄、食道闭锁及胃扭转等情况者,或平片未明确诊断时可采用稀薄钡餐检查,以进一步确诊。

(四)食管检查

1. 食管 pH 值测定 将一根 pH 探头插入食管下端括约肌上方,对食管 pH 进行监测,用以诊断胃食管反流,阳性率达 92%,24 小时连续监测可提高阳性率。

2. 食管压力测定 主要测食管下段压力,分析食管括约肌的功能状态。当食管下端括约肌压力 $< 1.33\text{kPa}$ (10mmHg) 提示括约肌功能不良,本法操作简便安全,符合率为 87%。

第二十一节 新生儿坏死性小肠结肠炎

坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是新生儿时期严重的肠道疾病,临床以腹胀、呕吐、腹泻、血便为主要表现,腹部 X 线平片以动力性肠梗阻、肠壁积气和门静脉积气为特征。据报道,住院病人中新生儿 NEC 总发病率为 1%~6%,早产儿多见。

【病因和发病机制】 与下列因素有关。

(一)肠粘膜损伤 ①新生儿窒息、肺透明膜病或休克时,因缺氧引起机体防御性反射,肠系膜血管强烈收缩,血流重新分配,保证心、脑重要器官的血流供应,减少肠管血流量至正常的 35%~50%,致肠粘膜缺血性损伤;②新生儿有肺动脉高压时,血流可分流注入未闭的卵圆孔,或动脉导管未闭有左向右分流,均影响体循环血量,导致肠等内脏血灌注减少;③红细胞增多症或早产儿血液浓缩,心排出量减少,肠粘膜微循环障碍;④高渗乳汁($> 460\text{mmol/L}$)及高渗性药液(维生素 E、茶碱、消炎痛)等均可直接损伤未成熟的肠粘膜而致病。

(二)感染 新生儿 NEC 可由感染引起,病原可为肠内过度繁殖的菌群,如大肠杆菌、克雷白菌、艰难梭菌、产气荚膜梭菌、沙门菌、绿脓杆菌等;病毒或真菌也可引起本病。这些病原菌可直接侵入已遭受缺氧等损伤的肠粘膜而致病,细菌产生的内毒素也可激活巨噬细胞,产生肿瘤坏死因子(TNF)、血小板活化因子(PAF)等多种细胞因子,协同诱发肠道病变。

(三)其他 ①酶解物的作用,因本病患者多数曾吞入产道内血性分泌物,故肠道中含有碳水化合物等酶解物,是细菌发酵、产酸、产气的物质基础,由于大量产气,使腹胀成为本病最突出表现,腹胀使肠内气体侵入受损的肠粘膜形成粘膜下、浆膜下积气,或进入肠壁内受损血管,上行至门静脉形成门静脉积气。②早产、低出生体重、低体温、反复发生的呼吸暂停、先天性膈疝等均为本病发病的危险因素。③血管内置留导管也是引起肠系膜血栓栓塞的原因,脐动脉插管和经脐静脉换血疗法等均为促进本病的发病因素之一。

【病理】 肠道病变可局限也可能较广泛,最常受累的是结肠和回肠末端;肠腔极度充气,肠粘膜呈斑片状或大片坏死,肠壁可见不同程度积气,肠粘膜呈凝固性坏死,粘膜下层有弥漫性出血或坏死,肌肉层也有断续坏死,严重者有肠壁全层坏死,常伴肠穿孔。

【临床表现】 本症多见于早产儿或具高危因素的足月儿。早发型者可在娩出后 24~48 小时发病,大部分在生后 2~12 天出现症状。

(一)腹胀 常为首发症状,先有胃排空延迟、胃潴留;而后出现全腹胀,进行性加重并

出现肠型。肠鸣音减弱或消失。

(二) 呕吐 呕吐物带胆汁或为咖啡样物,无呕吐者可从胃管内抽出含胆汁或咖啡渣样胃内容物。

(三) 血便 可先有腹泻,排水样便,起病1~2日或数日后排血便,粪便带血丝、鲜血,或为果酱样或黑粪。

(四) 其他 感染中毒症状严重,常有精神萎靡、反应差、体温不稳定、发绀、黄疸、硬肿、休克、酸中毒、DIC等表现。早产儿易有呼吸暂停、心动过速。伴有腹膜炎、肠穿孔者,病情危重。

【实验室检查】 外周血中白细胞数增高,有核左移现象;血小板多降低。大便潜血试验常阳性,镜检可见大量红细胞、白细胞。血培养阳性率约为6%~7%,大肠杆菌最常见。必要时可作腹腔穿刺液的涂片和培养查找细菌。

【X线检查】 腹部X线平片是诊断本病的重要手段。早期除肠曲胀气外,肠粘膜及肠间隙增厚、模糊;典型NEC的X线征可见胀气的肠腔内有多个小液平面,呈阶梯状改变;肠壁粘膜下和浆膜下积气,显示泡沫状、线条状或环状透亮影;有时可见门静脉积气影(4小时内消失),或腹膜外和胃壁积气影。

【治疗】

(一) 禁食 应禁食7~14天,重症需再延长数日。用鼻胃管持续抽吸排空胃内容物,由静脉供应液体、电解质和营养物质。待腹胀消失,大便潜血转阴,临床状况好转后始可开始恢复饮食。恢复喂养从水开始,再用稀释奶,逐渐增加奶量及浓度。

(二) 静脉补充液体、维持营养 病初每日供给热卡可按209kJ(50kcal)/kg计算,以后增至418~502kJ(100~120kcal)/kg;每日供给液量120~150ml/kg,应注意维持电解质和酸碱平衡。可给予静脉高营养,但应在控制败血症后进行。

(三) 抗生素 针对肠道杆菌可用丁胺卡那霉素或第3代头孢菌素;如为厌氧菌应首选甲硝唑7.5~15mg/kg静滴,每12小时1次。

(四) 胃肠减压 因胀气可加重肠粘膜缺血,早期应根据病情给以胃肠减压,有助于病情恢复。

(五) 外科治疗 如有气腹、腹腔积液,或内科积极治疗后病情仍继续恶化和出现明显腹膜炎、腹腔脓肿、肠坏死等应考虑外科手术治疗。

(魏克伦)

第二十二节 新生儿脐部疾病

一、脐 炎

脐炎(omphalitis)指与脐带相连组织的感染。几乎所有脐带在生后第1天都是无菌的,以后逐渐有金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、大肠杆菌、链球菌集落生长。局部分泌物培养阳性并不表示有感染,只有在出现较多脓性物质,软组织发红时方可诊断。严重感染时局部肿胀、红斑、触痛、甚至脐部颜色发黑,细菌可侵入血液,引起败血症或腹膜炎,亦可导致门静脉炎,以后发生肝外性门静脉高压症。治疗需全身用药,轻微者口服抗生素,严

重者采用静脉注射,可选择青霉素和丁胺卡那霉素合用,或根据细菌敏感试验结果用药,如有脓肿形成,则需行切开引流。

二、脐 疝

由于脐环关闭不全或软弱,腹腔内脏在中线脐部突出 $\geq 0.5\text{cm}$,筋膜缺损直径 $\geq 1.0\text{cm}$,而皮肤及皮下组织完整者称为脐疝(umbilical hernia)。脐疝大小不一,直径从 $0.5\text{cm} \sim \geq 10\text{cm}$,低出生体重儿多见,体重 $< 1500\text{g}$ 者75%有脐疝。脐疝内容物为网膜和部分小肠,在哭泣、咳嗽时脐疝外凸明显,手指压迫脐囊可回纳,不易发生嵌顿。小的脐疝在几个月到3岁时能自然闭合,仰卧可促进自然恢复,用带捆扎无效;疝直径 $\geq 5\text{cm}$ 者需行修补术;直径 $2 \sim 5\text{cm}$ 者可观察至2岁再考虑手术修补。

三、脐肉芽肿

脐肉芽肿(umbilical granuloma)常在脐带脱落后发生。轻度感染者,脐肉芽组织面潮湿,有少许粘液或粘液脓性渗出物,仅需以酒精一日数次清洁肉芽组织表面即可,预后良好。顽固肉芽组织增生者,呈灰红色,表面有血清样脓性分泌物,须用硝酸银涂抹使其干燥,但应注意不要涂抹至周围皮肤。脐肉芽肿应与脐息肉(umbilical polyp)鉴别,后者是由于脐肠系膜导管或脐尿管全部或部分持续存在所致,息肉呈鲜红色,稍坚硬,有粘液分泌物;与迴肠或膀胱相通的息肉表面可间断出现粪性或尿液性分泌物。治疗需用外科手术切除全部脐肠系膜导管或脐尿管残余物。

第二十三节 新生儿产伤性疾病

新生儿产伤(birth injury)是新生儿死亡及远期致残的原因之一,绝大部分发生在分娩过程中。近年来由于重视了产前检查和产科技术的进步,产伤发生率已明显下降,但各地区不平衡,产伤率在基层单位仍高,应积极采取预防措施。

一、头颅血肿

头颅血肿(cephalhematoma)是由于胎位不正、头盆不称,胎头在分娩过程中受产道骨性突出部位压迫或因产钳助产牵引受伤,导致骨膜下血管破裂、血液积留在骨膜下所致。

【临床表现】 血肿部位以顶部多见,枕、颞、额部少见,常为一侧性,但亦可两侧同时发生。血肿在生后数小时至数天逐渐增大,因颅缝处骨膜与骨粘连紧密,故血肿边界清楚,不超越骨缝,其表面皮肤正常,压之无凹陷,扪之有弹性或有波动感。血肿机化后变硬,常需数周乃至数月始完全吸收。一般小血肿无全身症状,但血肿大者出血量多,可致贫血和(或)高胆红素血症,甚至可发生核黄疸,必须及时治疗。应注意与下列疾病鉴别:①先锋头(caput succedaneum),又称产瘤,是由于分娩时头皮循环受压,血管渗透性改变和淋巴回流受阻引起的皮下水肿,多发生在头先露部位,出生时即可见到,肿块边界不清、不受骨缝限制,头皮红肿、柔软、压之凹陷、无波动感,出生 $2 \sim 3$ 天即消失。②帽状腱膜下出血(subaponeurotic hemorrhage),出血发生在头颅帽状腱膜与骨膜之间的疏松组织内,出血量多,向四周扩散,故外观头颅无突出肿块,仅头围较正常增大;出血量大者,眼睑、耳

后和颈部皮下可见紫红色瘀斑,头围每增大1.0cm,估计出血量达38ml,患儿呈苍白贫血貌,亦可有高胆红素血症。

【治疗】小的头颅血肿不需治疗;大血肿常伴高胆红素血症,当胆红素超过正常值上限而光疗无效时,应在严格无菌操作下抽吸血肿并加压包扎,以避免核黄疸的产生。每日1次肌注维生素K₁ 1mg,共3次。

帽状腱膜下出血,除给止血剂和对严重贫血患儿给予输血外,无特殊治疗,应但预防感染发生。

二、锁骨骨折

锁骨骨折(fracture of clavicle)是产伤骨折中最常见者,占产伤的1.5%左右,与分娩方式、胎儿娩出方位和出生体重有关。难产、胎儿转位幅度大者发生率高。大部分患儿无明显症状,容易被忽视而漏诊。本病体征明显,只要有足够的重视,对锁骨进行常规触诊即可发现双侧锁骨不对称。骨折多发生在右侧锁骨中段外1/3处,此处锁骨较细,无肌肉附着,当胎儿肩娩出受阻时,S形锁骨凹面正好卡在母亲耻骨弓下,容易折断。病侧有增厚模糊感,局部软组织肿胀,有压痛,骨摩擦音,甚至可扪及骨痂硬块。移动患侧上臂时婴儿哭闹,患侧拥抱反射减弱或消失。X线片可确诊。不完全性骨折一般不需治疗;完全性骨折者,在患侧腋下置一软垫,患肢以绷带固定于胸前,2周可愈合。

三、臂丛神经麻痹

臂丛神经麻痹(brachial plexus palsy)多见于第1胎足月正常体重或大于胎龄婴儿,常有胎位不正,难产或产程延长史,在分娩过程中臂丛神经受牵拉致伤。不完全性麻痹包括第5、6颈神经根受损者,称Erb和Duchenne麻痹,临床最多见,患侧上臂外展内旋,下臂伸展内旋,使部分屈曲手指面向后方;患侧二头肌反射及Moro反射消失,一般前臂仍有力,握持反射存在,手臂外侧可能有感觉障碍;第7、8神经根及第1胸神经根受损者又称Klumpke麻痹,很少单独发生,如有受损,腕部不能伸展,手指握拳,常伴有Horner综合征。完全性臂丛神经(C₅-T₁)麻痹者肢体松软、干燥,近、远端肌肉均无运动。肌电图检查有助于损伤定位和判断预后,MRI可确定神经根的破裂和撕脱。预后取决于受损程度,如神经纤维仅有水肿或出血,数日内功能即恢复;如为撕裂则可留有永久麻痹。治疗可将臂部置于外展、外旋位,肘部屈曲,出生第1周后开始作按摩及被动运动,以防肌肉萎缩。

四、面神经麻痹

面神经麻痹(facial nerve palsy)常由于分娩时母亲髌骨压迫或产钳助产受损所致;与胎位有密切关系,左枕前位者,左侧面瘫,反之亦然。面瘫常为周围性,患侧眼不能闭合常是首先引起注意的体征,患侧前额平滑无皱纹,小儿啼哭时眼球在睁开的眼睑内转动,鼻唇沟平坦,口角向健侧歪斜。多数患儿在1个月内能自行痊愈,个别因神经撕裂需手术修补,眼不能闭合者应注意保护角膜。

第二十四节 新生儿其他感染性疾病

感染性疾病是新生儿期主要发病及死亡的原因。除细菌性感染外尚有病毒、原虫、螺旋体等感染,过去以头字语 TORCH(T 即弓形虫, toxoplasmosis; O 即其他, other; R 即风疹, rubella; C 即巨细胞病毒, cytomegalic virus; H 即单纯疱疹, herpes simplex)代表宫内感染(intrauterine infection)主要的病原菌。随着梅毒(syphilis)的复活改为 STORCH;但仍有局限性,尚应包括可以引起宫内感染的乙型、丙型肝炎病毒,肠道病毒,水痘带状疱疹病毒,人类免疫缺陷病毒,细小病毒 B₁₉等;此外,某些定植在母产道的病原菌如衣原体(chlamydia)、解脲支原体(ureaplasma urealyticum, UU)和母孕晚期患麻疹等亦可致新生儿感染。

一、巨细胞病毒感染

巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)属疱疹病毒族。感染的特点是受感染细胞变大,核和胞浆内有包涵体,类似猫头鹰眼,过去称为巨细胞包涵体病(cytomegalic inclusion disease, CID),因单纯疱疹病毒亦有相同的细胞反应,故在 1960 年 Weller 等于 CID 婴儿尿和肝脏中分离出病毒后,易名为巨细胞病毒。人类在一生中任何时期均可获得 CMV 感染,但感染率因地区、社会经济条件、流行情况而各异。原发感染后,患者可从身体各部位(尿、咽分泌物、宫颈或阴道分泌物、精液、乳汁、眼泪、血)排出病毒,持续数周、数月或数年,以后病毒逐渐潜伏。复燃和再感染常见,复燃常由于潜伏感染重新激活,可在原发感染后数年发生;再感染可以是抗原不同的 CMV 所致。

新生儿期 CMV 感染的发病机理特点是病毒在受感染器官内可持续复制,且为多器官侵犯。病理变化特点是感染引起血管炎,血管内皮细胞有典型 CMV 包涵体,并导致组织缺血性损伤,可分为以下两种类型:

(1)先天性感染(宫内感染):与先天性风疹和弓形虫病感染不同,先天性 CMV 感染不仅发生于孕母原发感染,即母有病毒血症,经胎盘感染胎儿,还可发生在孕前母血清检查阳性者,当其怀孕后,宫颈潜伏的病毒被激活,病毒经子宫内膜逆行传播、感染胎儿;

(2)围生期感染(产时或生后获得感染):婴儿出生时经产道吸入母亲生殖道内活化病毒污染的分泌物,生后摄入带病毒的乳汁,以及通过接受输血、血制品、工作人员的手和污染的家具用品等医源性传播,被感染的婴儿生后 2 周内无病毒排出,此点可与先天性感染鉴别。输血引起的感染与输入血量呈正相关,CMV 在库血中生存约 28 天,在冻干血浆中约 97 天。新生儿期不论何种类型 CMV 感染,均有慢性排病毒的特点,在尿中可持续 6 年以上,在唾液中 2~4 年,并可传给父、母、护理人员及其他密切接触者,其中血清学阴性的哺乳母亲尤为高危。

在先天性 CMV 感染中,50% 患儿出生时具有典型临床特征,其母多数为原发感染。最常见表现为肝脾肿大,黄疸,瘀点和小头畸形;其次为早产、宫内生长迟缓、视网膜脉络膜炎、男孩腹胀沟疝;并可见脑积水、溶血性贫血、肺炎等。严重感染者死亡率可达 30%,多在新生儿期,由于多器官损伤,有严重肝功能不良、出血、DIC 及继发细菌感染。90% 存活者留有各种伤残,包括精神、运动落后,智力低下,听力障碍,视力异常,语言表达障碍,

学习困难和瘫痪等。出生时无明显临床表现者,常系母反复感染所致,预后较好,其中约10%~15%在生后2年内出现上述后遗症,但程度较轻。围生期感染大部分无症状,但足月儿出生9个月以内的肺炎可能与CMV有关,临床症状和X线表现与衣原体肺炎、呼吸道融合病毒肺炎无法区别,病死率较高。早产儿获得性围生期感染常出现肝脾肿大、淋巴细胞增多、血小板减少、溶血性贫血和呼吸功能不良,病程虽为自限性,但病死率也高达20%。

先天性CMV感染的产前诊断可采用羊水分离病毒,阳性即可确诊;产后诊断可根据新生儿临床表现如黄疸、肝脾大、瘀点、异型淋巴细胞增高而嗜异性凝集试验阴性、母孕期血清学检查CMV阳转等。下列实验室检查有助确诊:①组织病理学检查:活检或尸检,在受染细胞内可见包涵体;②病毒分离:尿标本内病毒量高且较稳定,可接种在人成纤维细胞上进行病毒培养。除尿标本外,唾液、CSF、乳汁等均可进行病毒分离,标本应贮存在4℃容器内,6小时内运送至实验室;③基因诊断:采用DNA杂交和PCR DNA扩增技术能快速得到结果,重复性好,特异性及敏感性高;④血清学检测:方法简单,可采用ELISA、免疫荧光法等检测血清中IgG、IgM抗体,IgG检测方法简单,但解释不易,因其可通过胎盘,一般从母体获得的IgG在生后逐渐下降,6~8周降至最低点,如持续6个月以上,即为宫内或出生后不久感染所致,母血清学检查阴性者则为婴儿生后感染,IgM抗体不能通过胎盘,脐血或生后2周内血清检测如为阳性即可诊断先天性CMV感染。采用单克隆抗体免疫荧光法测成纤维细胞被CMV感染后产生的早期抗原,可在接种后24小时得出结果,敏感性达91%,特异性为100%。

新生儿巨细胞病毒感染和先天性风疹,弓形体病,先天性梅毒等常有难以区分的相似临床表现,可根据病原学、临床和血清学等鉴别;某些异常与特殊感染相伴,如先天性心脏病或中心性白内障支持先天性风疹病毒感染,而视网膜病,脑钙化和脑积水则常发生于弓形虫病。

既往用于治疗CMV感染的药物如阿糖腺苷、阿昔洛韦、干扰素等的疗效均不满意,近年来更昔洛韦(ganciclovir)在临床试用取得较好疗效,剂量为每日5~6mg/kg,每12小时静脉滴注一次,疗程6周,副作用包括白细胞减少、血小板减少、肝功能异常、脉络膜视网膜炎、细菌感染等,其疗效和安全性尚有待大量临床实践判定。

二、衣原体感染

衣原体(chlamydia)能通过细菌过滤器,且必须在细胞内生存、增殖,但又与革兰阴性菌有很多相似处,故属细菌中的独立微生物群。衣原体包括4个种族,新生儿期衣原体感染是由沙眼衣原体(*C. trachomatis*, Ct)所致,Ct是妇女非淋菌性尿道炎、宫颈炎和盆腔炎的主要病原菌。新生儿Ct感染大部分是在分娩时通过产道获得;但剖宫产出生的婴儿亦可受染,其中部分患儿有胎膜早破史,由病原菌上行而致感染;胎膜完整者推测是由于母患慢性子宫内膜炎,沙眼衣原体可通过胎盘传给胎儿,此种垂直传播途径,可致早产、低出生体重、甚至死亡。

新生儿衣原体感染的临床表现包括两个类型。①包涵体结膜炎:多半是经产道或上行感染所致,常在出生5天后发病,很少超过2周。无全身症状,单侧或双侧结膜炎,有浆

液性渗出物,很快变成脓性,眼睑水肿明显,结膜充血增厚,有时可有假膜形成,病变以下穹窿和下睑结膜为重,一般不侵犯角膜,经数周逐渐减轻。慢性感染者可见角膜微血管翳,但失明罕见。诊断应作下穹窿和下睑结膜刮片,直接涂片后以姬姆萨染色,显微镜可见胞浆内包涵体;或将标本固定,碘染色(Ct包涵体含糖原,遇碘呈棕褐色)阳性;刮片标本接种组织细胞培养,然后分离衣原体是最可靠的方法。亦可采用直接荧光抗体法(DFA)或酶免疫法(EIA)检测标本中有无 Ct 抗原。②衣原体肺炎:多由于结膜炎或定植于鼻咽部 Ct 下行感染所致,故起病较缓慢,常于出生 2 周后发病。不发热或有低热,开始为上呼吸道感染症状,鼻炎和咳嗽明显,呈阵发不连续性咳嗽,常影响患儿睡眠及进食;病情严重者可见三凹征、呼吸不规则及呼吸暂停,肺部可及细湿啰音;胸部 X 线检查可见广泛间质和肺泡浸润、肺过度充气和局灶肺不张,可持续数周至数月消散;白细胞计数及分类正常,嗜酸性粒细胞轻度增加;实验室诊断可取鼻咽标本,采样时需稍用力刮擦,以获得较多量柱状上皮细胞,方能提高阳性率,然后用 DFA 或 EIA 检查有无 Ct 抗原;此外,可作血清学检测特异性 IgM 抗体,效价 $\geq 1:64$ 有诊断意义,特异性 IgG 抗体可由母亲通过胎盘传给胎儿,抗体在体内持续数周,故第 2 次复查滴度增高 4 倍才有诊断价值。

新生儿 Ct 结膜炎和肺炎治疗均首选红霉素,每日 50mg/kg,分 3~4 次口服,共用 14 天,口服困难或重症患儿可采用静脉滴注。结膜炎患儿的全身用药目的是肃清鼻咽部衣原体,以免扩展到下呼吸道;局部可用 0.1% 利福平眼药水滴眼,或 0.5% 红霉素眼膏涂眼,每日 4 次,共用 2 周。阿奇霉素(azithromycin)具有吸收好、不良反应少、病人易耐受、半衰期长和停药后组织中药物可维持数日等优点,已被临床广泛应用,剂量为每日 10mg/kg,口服,连用 3 日。对症治疗包括给氧、胸部理疗和必要时给予机械通气等,并注意营养供应和保持液体及电解质平衡。

三、先天性梅毒

先天性梅毒(congenital syphilis)是梅毒螺旋体通过胎盘进入胎儿血循环所致的感染,胎儿感染的危险性与母亲的病期、是否经过治疗有关;母有原发或继发梅毒螺旋体血症、且未经治疗者,较潜伏感染者更易将本病传给胎儿。50% 受累胎儿发生死胎、死产、流产或早产;存活儿发病可分早期和晚期,前者在生后 2 年内,后者则在出生 2~20 年内逐渐出现症状。母孕期如经适当治疗则新生儿感染率明显下降,婴儿由于出生时接触母亲外生殖器下疳而引起的感染少见。

大部分患儿初生时无症状,通常于 2~3 周后发病,多个器官和系统受侵袭。早期先天性梅毒的表现为:①肝脾肿大:孕母如有早期梅毒,如 B 超检查发现胎儿肝脾大即是先天感染的重要指征,可伴黄疸,肝功能异常,即使在治疗情况下,亦可持续数月,50% 患儿还有全身淋巴结肿大;②血液系统:呈现 Coombs 试验(-)的溶血性贫血,有核红细胞增加,白细胞减少或增多,血小板减少,可致皮肤瘀斑;③粘膜上皮损害:生后第一周出现鼻塞、脓血性分泌物,鼻粘膜溃疡严重时累及鼻软骨,以后形成“鞍鼻”,喉炎可致声哑,手掌、足趾、背、大腿和臀部可见粉红-红色卵圆形斑丘疹,以后变为棕黄色,并有细小脱屑,掌趾部还可见梅毒性天疱疮(pemphigus syphiliticus),疱疹大小不等,内含混浊血清液体,其中充满病原菌,鼻翼、口周和肛周皮损数月后可形成放射状皲裂,具诊断价值;④骨损

伤:最常见,X线表现为骨、软骨骨膜炎,其损害程度与临床表现不一定相符,肢体疼痛剧烈时可致假性瘫痪;⑤肾损伤:有全身水肿,阴囊、眼周围明显,并有腹水,可有血尿,轻度蛋白尿,但氮质血症较重,表明以肾小球炎病变为主;⑥中枢神经系统:新生儿期少见,出生3~6月可出现与急性细菌性脑膜炎相似的症状,脑脊液以淋巴细胞增高为主,蛋白中度增加,糖正常,脑膜血管病变可致脑积水、颅神经受累、视神经萎缩、瘫痪及惊厥;⑦眼受损:早期先天性梅毒眼症状少,可见视网膜脉络膜炎、青光眼、白内障等;⑧其他:出生时可能为小于胎龄儿,尚可见胰腺炎、低血糖、肺炎、心肌炎等少见表现。

诊断主要根据母亲病史、临床表现和实验室检查。取胎盘、脐部或皮损部位标本,用暗视野显微镜检查找到梅毒螺旋体;母螺旋体血清反应阳性,小儿有先天性梅毒临床表现者可以确诊。无症状者有赖母病史和血清学检查:①非特异性试验:包括性病研究实验室试验(VDRL)和快速血浆反应素试验(RPR),其定量结果与疾病活动度有关,可用于筛查,缺点是无特异性,且可有假阳性,不宜用作先天性梅毒的诊断;②特异性试验:包括梅毒螺旋体制动试验(TPI)、荧光螺旋体抗体吸附试验(FTA-ABS)、微量梅毒螺旋体间接血凝试验(MHA-TP),后两种试验常用,特异性强,假阳性结果少见,有助确诊,缺点是试验非定量性,一次阳性,持续终身,不能用于监测治疗效果,且母亲血清学阳性可影响婴儿,应随访滴度,如系从母体获得的抗体,在生后6个月即可呈阴性,而先天性感染的婴儿,即使在适当治疗后仍为阳性反应。

孕母确诊梅毒后,应立即治疗,适当的治疗可减少先天性梅毒发生。患梅毒母亲的婴儿应进行治疗的指征为:①孕母分娩时梅毒未经治疗;②孕母梅毒复燃或再感染;③体检有疾病活动证据;④骨X线检查有梅毒的表现;⑤脑脊液VDRL试验和母血清学阳性的婴儿,或脑脊液中白细胞数和蛋白定量异常;⑥婴儿的非特异血清学试验结果滴度高于母亲4倍;⑦婴儿特异性梅毒螺旋体IgM抗体阳性。可用青霉素G治疗先天性梅毒,每日10~15万U/kg(5万U/kg静脉注射,每12小时一次,共7天;以后每8小时一次,共10~14天);或用普鲁卡因青霉素,每日5万U/kg肌注,共10~14天。

(刘皖君)

第六章 遗传性疾病

自 1956 年首次证实人体细胞含有 46 个染色体至今 40 余年来,医学遗传学取得了长足的发展。近年来,更由于分子生物学技术的飞速发展,使我们对遗传性疾病的认识由细胞水平进入了分子水平,对众多疾病的发病机制有了新的认识,并在诊断、治疗和预防方面开拓了新的途径。遗传性疾病在儿科临床工作中比较常见,涉及范围广泛,虽然每种遗传病的发病率都较低,但是由于其种类繁多,因此,总的罹患率不低,据统计,住院儿童中约 20% 左右患有遗传病。本章重点介绍儿科常见的染色体病和遗传代谢病。

第一节 概 述

人体细胞的遗传信息几乎全部都编码在组成染色体的 DNA 分子长链上。DNA 分子是由两条多核苷酸链依靠核苷酸碱基之间的氢键相连接而成的双螺旋结构。其中一条核苷酸链的腺嘌呤(A)必定与另一条上的胸腺嘧啶(T)配对,而鸟嘌呤(G)必定与胞嘧啶(C)配对,因此,A 和 T、G 和 C 即称为互补碱基对。在 DNA 长链上,每三个相邻的核苷酸碱基组成的特定顺序(密码子)即代表一种氨基酸,亦即是 DNA 分子贮存的遗传信息。能够编码一条肽链的一个 DNA 分子片段即是基因。染色体是 DNA(亦即遗传信息)的载体,正常人每一个配子(卵子和精子)含有 22 条常染色体(autosome)和一条性染色体(sex-chromosome),X 或 Y,即是 $22 + X$ 或 $22 + Y$ 的一个染色体组(chromosome set),称为单倍体(haploid, n)。单倍体染色体的全部 DNA 分子称为基因组(genome),人的基因组 DNA 共有约 30 亿个碱基对(bp),组成约 10 万个左右结构基因,每个基因在染色体上都有特定的座位(locus)。预计在 2005 年以前,人的全部基因结构和功能将被探明,这无疑将促进对遗传性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病和衰老等方面的更高层次研究。

基因的表达是将 DNA 分子贮存的遗传信息经过转录,形成 mRNA,释放入细胞浆作为合成蛋白质的模板,由 tRNA 按照密码子选择相应的氨基酸,在核蛋白体上合成蛋白质。基因突变(gene mutation),即 DNA 分子中的碱基顺序发生变异时,必然导致组成蛋白质的氨基酸发生改变,遗传表型亦因此不同,临床上就有可能出现遗传性疾病。

除染色体外,人类还有少量遗传物质存在于线粒体中。各类体细胞中含有的线粒体数目不同,每个线粒体含有多个环状双链结构的 DNA 分子(mtDNA)以及合成蛋白所需的 rRNA 和 tRNA。mtDNA 含有 16 500 个碱基对,可以编码细胞色素 C 氧化酶、NADH 脱氢酶等 10 余种参与能量代谢的线粒体酶。mtDNA 的突变可以导致一些罕见的遗传性疾病,由于精子不含 mtDNA,因此线粒体基因组的表达是经由母系遗传的。

遗传性疾病可以分为四类:①染色体病:是由于先天性染色体结构畸变或(和)数目异常引起的疾病,目前,已确认的人类染色体异常综合征已达 100 余种、各种异常核型约 3 000 种;②单基因遗传病:是指一对主基因突变造成的疾病,其遗传符合孟德尔定律,因

此亦称为孟德尔式遗传性疾病,依传递方式不同,可分为常染色体显性(AD)、常染色体隐性(AR)、X连锁显性和隐性等几类;③多基因遗传病(多基因遗传):它的遗传基因不是一对主基因,而是几对基因,这些基因对遗传性状形成的作用较小,故称为微效基因(minor gene),但是几对微效基因累加起来,就产生明显的表型效应,这种遗传性状的形成也受环境因素的作用;④线粒体遗传病:这是一组极为罕见的遗传病。

第二节 染色体畸变

染色体畸变是因为先天性染色体数目异常或(和)结构畸变而形成的疾病。正常受精卵是由各含一个染色体组的精子和卵子结合而成,因此,受精卵发育形成的体细胞就具有分别来自父、母双方的两个染色体组,即23对染色体,称为二倍体(diploid, 2n),其中一对为性染色体,男性为XY,女性为XX。按照各对染色体的大小、着丝粒位置的不同,可将人体细胞23对染色体分为A~G7个组(表6-1)。将一个细胞的全部染色体按标准配对排列,据此进行分析诊断,即是核型分析(karyotype analysis)。核型分析的工作量较大,且要求检查者有较丰富的经验,表6-2列出了必须进行检查的指征。

表 6-1 染色体的核形分析及特点

组别	常染色体序号	特 点
A	1~3	大染色体,1,3号为中着丝粒型,2号为亚中着丝粒型
B	4~5	大染色体,亚中着丝粒型
C	6~12	中等大小,亚中着丝粒型;X染色体属此组
D	13~15	中等大小,近端着丝粒型,可有随体
E	16~18	较小,16号为中着丝粒型,17,18号为亚中着丝粒型
F	19~20	小型染色体,中着丝粒型
G	21~22	特小,近端着丝粒型,可有随体;Y染色体属此组,无随体

表 6-2 核型分析指征

产前诊断	青春发育期
孕妇年龄超过35岁	矮身材小儿
有染色体畸变家族史	原发性闭经
有X连锁疾病家族史	青春发育延迟男孩
畸形死胎	成人期
婴儿和儿童	不育
多种先天性畸形	多次自然流产
形态异常的精神、运动发育迟缓	有特殊癌症家族史
性器官发育不全	染色体缺失综合征症状

(一)染色体异常 人类染色体的畸变包括染色体数目异常和结构畸变两大类。

数目异常是由于染色体在减数分裂或有丝分裂时不分离而不能平均地分到2个子细胞内。若为前者就会出现两种配子,一种配子缺乏某一号染色体,而另一种配子则多了一个染色体,这种配子与正常配子结合时,就可以产生子代的该号染色体的单体病或三体病。如果是整个染色体组都不分离,就会使受精卵具有 $23 + 46 = 69$ 或 $46 + 46 = 92$ 条染色体,分别称为“三倍体”(triploid, $3n$)和“四倍体”(tetraploid, $4n$),总称为“多倍体”。多倍体的遗传信息极度异常,多数流产,在临床上比较罕见。若染色体不分离畸变发生在受精之后,就产生嵌合体(mosaic),体内存在两种或两种以上的细胞株,它们具有的染色体数目不同,这种不分离畸形发生得愈晚,体内正常二倍体细胞所占比例愈大,临床症状也就较轻。此外,染色体在细胞有丝分裂中期至后期过程中,某一染色单体在向一极移动时可能由于不明原因而迟滞在细胞浆中被分解消失,这种丢失也是嵌合体形成的一种方式。

染色体结构畸变发生的基础是断裂。临床上常见的结构畸变有:缺失、易位、倒位、插入、环状染色体和等臂染色体等。染色体某一片段的丢失和重复,常引起严重病变,甚至死亡。断裂的片段不在原位重建而连接到另一染色体上者称为易位,易位后,基因没有丢失或增加者,称为平衡易位,临床无症状,但这种平衡易位染色体携带者的子代易患染色体病。当一条染色体的长、短臂同时发生断裂,含有着丝点节段的长、短臂断端相接,即形成环状染色体。若断裂是发生在着丝点的横向分裂,就形成等臂染色体。

(二)染色体畸变的原因

1. 母亲受孕时年龄过大 孕母年龄愈大,子代发生染色体病的可能性愈大,可能与母体卵子老化有关。
2. 放射线 人类染色体对辐射甚为敏感,孕妇接触放射线后,其子代发生染色体畸变的危险性增加。
3. 病毒感染 传染性单核细胞增多症、流行性腮腺炎、风疹和肝炎等病毒都可以引起染色体断裂,造成胎儿染色体畸变。
4. 化学因素 许多化学药物、抗代谢药物和毒物都能导致染色体畸变。
5. 遗传因素 染色体异常的父母可能遗传给下一代。

一、21-三体综合征

21-三体综合征(又称先天愚型或 Down 综合征)属常染色体畸变,是小儿染色体病中最常见的一种,活婴中发生率约 $1/(600 \sim 800)$,母亲年龄愈大,本病的发病率愈高。60%患儿在胎儿早期即夭折流产。

【临床表现】 21-三体综合征患儿的主要特征为智能低下、体格发育迟缓和特殊面容(图 6-1)。患儿眼距宽,鼻梁低平,眼裂小,眼外侧上斜,有内眦赘皮,外耳小,硬腭窄小,舌常伸出口外,流涎多;身材矮小,头围小于正常,骨龄常落后于年龄,出牙延迟且常错位;头发细软而较少;四肢短,由于韧带松弛,关节可过度弯曲,手指粗短,小指向内弯曲。

皮肤纹理特征有:通贯手,atd角增大(图 6-2);第4,5指桡箕增多;脚拇指球侧弓形纹和第5指只有一条指褶纹等。

患儿在出生时即已有明显的特殊面容,且常呈现嗜睡和喂养困难。随着年龄增长,其

智能低下表现逐渐明显,动作发育和性发育都延迟。约 30% 患儿伴有先天性心脏病等其他畸形。因免疫功能低下,易患各种感染,白血病的发生率也增高 10~30 倍。如存活至成人期,则常在 30 岁以后出现老年性痴呆症状。

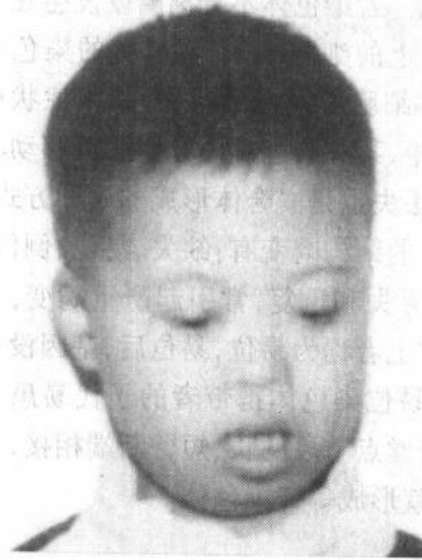


图 6-1 21-三体患儿面容

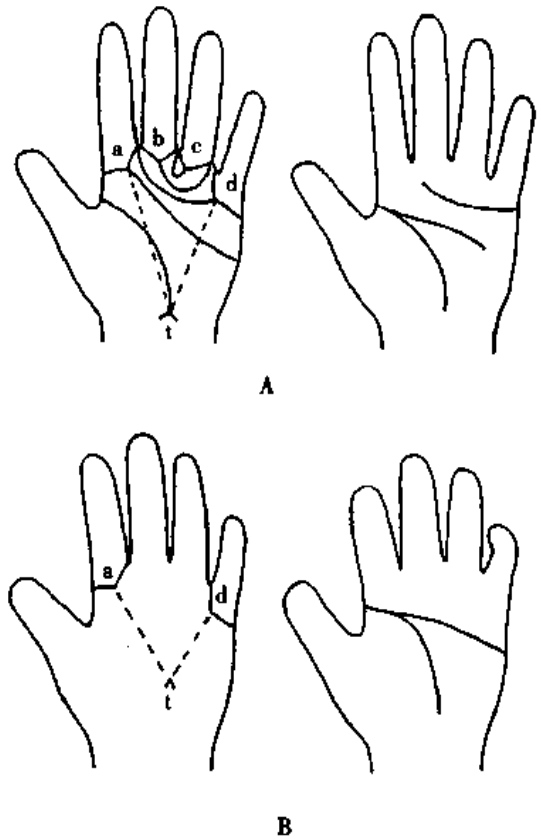


图 6-2 正常人和 21-三体综合症的肤纹比较
A. 正常人 B. 21-三体综合征

【细胞遗传学】 按照核型分析可将 21-三体综合征患儿分为三型,其中标准型和易位型在临床上不易区别,嵌合型的临床表现差异悬殊,视正常细胞株所占的百分比而定,可以从接近正常到典型表型。

(一)标准型 患儿体细胞染色体为 47 条,有一条额外的 21 号染色体,核型为 47,XX(或 XY),+21,此型占全部病例的 95%。其发生机制系因亲代(多数为母方)的生殖细胞染色体在减数分裂时不分离所致。双亲外周血淋巴细胞核型都正常。

(二)易位型 约占 2.5%~5%。多为罗伯逊易位(Robertsonian translocation),是只发生在近端着丝粒染色体的一种相互易位,亦称着丝粒融合,其额外的 21 号染色体长臂易位到另一近端着丝粒染色体上。其中,D/G 易位最常见,D 组中以 14 号染色体为主,即核型为 46,XX(或 XY),-14,+t(14q21q);少数为 15 号。这种易位型患儿约半数为遗传性,即亲代中有 14/21 平衡易位染色体携带者,核型为 45,XX(或 XY),-14,-21,+t(14q21q)。另一种为 G/G 易位,是由于 G 组中两个 21 号染色体发生着丝粒融合,形成等臂染色体 t(21q21q),或一个 21 号易位到一个 22 号染色体上,t(21q22q),较少见。

(三)嵌合体型 约占本征的 2%~4%,患儿体内有两种以上细胞株(以两种为多

见),一株正常,另一株为 21-三体细胞,本型是因受精卵在早期分裂过程中染色体不分离所引起,临床表现随正常细胞所占百分比而定。

【鉴别诊断】 根据本综合征的特殊面容、皮肤纹理特点和智能低下,对典型病例即可确定诊断;嵌合型患儿、新生儿或症状不甚典型的智能低下患儿都应作核型分析鉴别。本病应与先天性甲状腺功能减低症鉴别,后者在出生后即可有嗜睡、哭声嘶哑、喂养困难、腹胀、便秘等症状,舌大而厚,但无本症的特殊面容。可检测血清 TSH、T₄ 和核型分析进行鉴别。

【遗传咨询】 标准型 21-三体综合征的再发生风险率为 1%,母亲年龄愈大,风险率愈高。易位型患儿的双亲应进行核型分析,以便发现平衡易位携带者:如母方为 D/G 易位,则每一胎都有 10% 的风险率;如父方 D/G 易位,则风险率为 4%;绝大多数 G/G 易位病例均为散发,父母亲核型大多正常,但亦有发现 21/21 易位携带者,其下一代 100% 患本病。

【治疗】 目前尚无有效治疗方法。对患儿宜注意预防感染,加强训练,如伴有其他畸形,可考虑手术矫正。

二、其他常染色体畸变综合征

1~22 号常染色体畸变较性染色体畸变为多见。人单倍染色体组共有结构基因 10 万个左右,每条染色体平均有 2 000~5 000 个基因,染色体的畸变必然会导致许多基因缺失或增加,从而产生各种异常性状的综合征,多数为多发畸形、生长迟缓和智能障碍等表现。常见的这类疾病的特征参见表 6-3。

表 6-3 主要常染色体畸变综合征

综合征	智力障碍	生长落后	头、面部	四肢	其他
21-三体	+	+	眼距宽,眼裂外侧上斜,鼻梁平,高腭弓,舌常伸出口外	手指短,小指向内侧弯,肌张力低,通贯手	先天性心脏病,无肛,巨结肠
18-三体	+	+	小脸,枕骨后突,小下颌,低耳位,高腭弓	肌张力高,手紧握,指重叠,拇指大而背屈	低出生体重,先心,唇、腭裂,气管食道瘘,隐睾
13-三体	+	+	小头,唇、腭裂,小眼球,眼距窄	多指,多趾,摇椅样足	脐膨出,先心,多囊肾,双角子宫,隐睾
9-三体	+	+	小头畸形,前额突出,招风耳,小下颌,小眼,尖嘴	先天性髌脱位,小指弯曲,并指畸形	先天性心脏病
8-三体	+	+	前额突出,斜眼,宽鼻梁,小下颌,耳发育不良	髌骨发育不良,窄骨盆,关节活动受阻	先天性心脏病

续表

综合征	智力障碍	生长落后	头、面部	四肢	其他
4P ⁻	+	+	小头,眼距宽,内眦赘皮,睑下垂,钩形鼻,人中短宽,腭裂,小下颌,耳发育不良		低出生体重,斜疝,尿道下裂,隐睾
5P ⁻	+	+	小头圆脸,眼距宽,眼裂外侧下斜,小下颌,耳畸形	掌、趾骨短小,平足,并指畸形	低出生体重,先心,斜疝,腹直肌分离
13q ⁻	+	+	小头呈三角形,鼻梁扁宽,眼裂小,睑下垂,内眦赘皮,小下颌	拇指发育不良,小指内弯,并指畸形	低出生体重,隐睾,视网膜母细胞瘤
18q ⁻	+	+	小头,尖嘴,下腭骨突出,耳道闭锁,眼发育不良	长锥形指,异形趾	低出生体重,隐睾,小阴茎或外阴发育不良

三、先天性卵巢发育不全综合征

本征在 1959 年被证实系因性染色体畸变所致,因为 Turner 曾在 1938 年首先报道,故又称 Turner 综合征。患者的卵巢组织被条束状纤维所取代,故缺乏女性激素,导致第二性征不发育和原发性闭经,是人类惟一能生存的单体综合征。其异常核型包括:①45, XO,是最多见的一型,95%自然流产淘汰,仅少数存活出生,有典型临床表现;②45, XO/46, XX,即嵌合型,约占本征的 25%;③46, Xdel(Xp)或 46, Xdel(Xq),即一条 X 染色体的短臂或长臂缺失;④46, Xi(Xq);即一条 X 染色体的短臂缺失,形成等臂染色体。

典型的 Turner 综合征在出生时即呈现身高、体重落后,手、足背明显浮肿,颈侧皮肤松弛。出生后身高增长缓慢,成年期身高约 135~140cm。其主要临床特征为:女性表型,后发际低,50%有颈蹼;盾形胸,乳头间距增宽;肘外翻和多痣等。约 35%患儿伴有心脏畸形,以主动脉缩窄多见。此外,尚可见肾脏畸形(如马蹄肾、异位肾、肾积水等),指(趾)甲发育不良,第 4、5 掌骨较短和多痣等。患儿外生殖器一直保持婴儿型,小阴唇发育不良,子宫不能触及。大部分患儿智能正常。常因生长迟缓、青春期无性征发育、原发性闭经等就诊。其血清 FSH、LH 在婴儿期即已增高,但雌二醇水平甚低。

除根据临床表现和核型分析外,还可检查口腔粘膜上皮细胞或羊水细胞等的 X 染色质以辅助诊断。正常女性的间期细胞中有一条 X 染色体失活,浓缩成 X 染色质,在涂片、染色后,检出率可达 30%左右,男性则在 10%以下。

由于本征患儿多数智能发育正常,因此,改善其最终成人期身高和性征发育是保证患儿心理健康的重要措施。诊断明确后,即可用基因重组人生长激素,每日 0.15U/kg 皮下注射,可使患儿身高明显增长。如合并口服司坦唑醇(stanozolol,康力龙),每日 25~50 μ g/kg,则效果更显著。用药期间应定期监测甲状腺功能和骨龄发育情况(见第 15 章第

2节)。当患儿骨龄达12岁以上时即可给予口服小剂量雌激素治疗,以促使乳房和外阴发育,如:妊马雌酮(premarin),自每日310 μ g开始,根据临床效果逐步增加剂量;或乙炔雌酚(10~20 μ g/d);或己烯雌酚(0.1~0.5mg/d)。极少数嵌合型患者可能有生育能力,但其自然流产率和死胎率极高,且30%活产子代患有染色体畸变,以45,X/46,XX和47,XX(或XY),+21多见。

四、先天性睾丸发育不全综合征

先天性睾丸发育不全综合征(Klinefelter综合征)的病因是多了一条染色体,常见核型为47,XXY(占80%),其他尚有48,XXXXY、47,XXY/46,XY、47,XXY/46,XX等各种嵌合体。不论核型中有多少条X染色体,只要有一条Y染色体,患儿总是男性表型。

患儿出生时正常,其身材在儿童期已较高,呈瘦长型。皮肤细嫩,音调高尖,阴毛及脂肪分布呈女性型,阴茎较小,睾丸小且较硬,并可有乳房发育。大多数患儿性格内向,智能稍差。血清FSH、LH在青春期增高,但睾酮水平低下。睾丸活检可见曲精管玻璃样病变。

在年龄达11~12岁时,可采用长效睾酮制剂,如庚酸睾酮,开始剂量为每3周肌注50mg,每隔6~9个月增加50mg,直至每3周注射200mg(成人剂量)为止。

第三节 遗传性代谢缺陷病

一切细胞、组织、器官和机体的生存与功能维持都必须依赖不断进行的物质代谢过程,这种过程的每一步骤都有由多肽和(或)蛋白组成的相应的酶、受体、载体、膜泵等参与,当编码这类多肽(蛋白)的基因发生突变、不能合成或合成了无活性的产物时,就会导致有关代谢途径不能正常运转,造成具有不同临床表型的各种代谢缺陷病。其病理生理改变大致可以分为3类:①通过该代谢途径的某些终末产物缺乏,如过氧化酶体病、溶酶体病等,产生的症状多为持续性、进行性的,且与进食等因素无关;②受累代谢途径的中间和(或)旁路代谢产物大量蓄积,如苯丙酮尿症、甲基丙二酸尿症、同型胱氨酸尿症、枫糖尿症、半乳糖血症等,通常都呈现累积物导致的中毒症状,常见者如呕吐、嗜睡、昏迷、生长发育迟滞、低血糖、高氨血症和酮、酸中毒等,其发病或早或迟,发病前常有无症状期,或症状呈间隙发作;③由于代谢途径受阻而导致对肝、脑、肌等组织的供能不足,如糖代谢障碍、先天性高乳酸血症、脂肪酸氧化缺陷、线粒体呼吸链功能障碍等,临床常见低血糖、高乳酸血症、肌张力低下、体重不增等表现。

上述病理生理变化多数会直接或间接地影响器官,特别是脑的发育和功能,导致残疾,甚或危及生命。这类遗传性疾病在1908年即被Carrod称之为先天性代谢缺陷(inborn errors of metabolism),都是单基因疾病,绝大多数属常染色体隐性遗传。这类疾病虽然罕见,但通常对机体造成的损害很大,尤其是在早期即累及神经系统,预后甚差。因此,临床医师对此必须提高警惕,致力于早期诊断,减少漏诊、误诊,及早干预以避免伤残发生。确切的诊断不仅对先证患儿的治疗有利,亦有益于遗传咨询、改善人口素质。

先天性代谢缺陷病的诊断必须依靠实验室检查,应根据病史和症状特点由简而繁、由初级至精确、按一定的步骤选择进行。临床应首先根据各种常规生化方法检测结果对先

证患儿进行初步诊断;然后进行相关的酶活力检测即可确定诊断,并可用于疾病分型和杂合子的检出。近几十年来,随着生化分析技术的不断发展,各种酶学检测、气相层析、高压液相层析、气-质联用等方法已广泛用于各种体液内的酶类和氨基酸、有机酸、脂类、糖等代谢成分和酶类的分析,为临床提供了精确的诊断依据。运用分子遗传学方法对这类疾病的基因诊断则更有助于遗传咨询和群体遗传学调研工作的开展。

目前对其中少数可以治疗的疾病已广泛进行新生儿期筛查,以便及早确诊和治疗,减少伤残。国内已开展的有先天性甲状腺功能减低症、苯丙酮尿症等的新生儿期筛查和血红蛋白病、有机酸尿症等的高危筛查,并正在逐步扩大筛查范围。

一、糖原累积病

糖原累积病(glycogen storage disease, GSD)是一类由于先天性酶缺陷所造成的糖原代谢障碍疾病。根据欧洲资料,其发病率为1/(2万~2.5万)。糖原合成和分解代谢中所必需的各种酶至少有8种,由于这些酶缺陷所造成的临床疾病有12型,其中I、III、IV、VI、IX型以肝脏病变为主;II、V、VII型以肌肉组织受损为主。这类疾病有一个共同的生化特征,即是糖原贮存异常,绝大多数是糖原在肝脏、肌肉、肾脏等组织中贮存量增加;仅少数病种的糖原贮存量正常,而糖原的分子结构异常。表6-4为较常见诸型的特征,其中,除IX型为X连锁隐性遗传外,其余都是常染色体隐性遗传病。

表 6-4 常见的各型糖原累积病

型号和病名	酶缺陷	主要临床表现
0型	糖原合成酶	类似酮症性低血糖症状,低智能
I型 von Gierke病	葡糖-6-磷酸酶	矮身材,肝肿大,低血糖
II型 Pompe病	α -1,4-葡糖苷酶	肌张力低,心脏扩大
III型 Cori病	脱支酶	低血糖,惊厥,肝肿大
IV型 Andersen病	分支酶	肝肿大,进行性肝硬化
V型 McArdle病	肌磷酸化酶	疼痛性肌痉挛,血红蛋白尿,继发性肾功能衰竭
VI型 Hers病	肝磷酸化酶	轻度低血糖,生长迟缓,肝肿大
VII型 Tarui病	肌磷酸果糖激酶	肌痉挛,肌红蛋白尿
IX型	肝磷酸化酶激酶	肝肿大

糖原是由葡萄糖单位构成的高分子多糖,主要贮存在肝和肌肉中作为备用能量,正常肝和肌肉分别含有约4%和2%糖原。摄入体内的葡萄糖在葡萄糖激酶、葡糖磷酸变位酶和尿苷二磷酸葡糖焦磷酸化酶的催化下形成尿苷二磷酸葡萄糖(UDPG)。然后由糖原合成酶将UDPG提供的葡萄糖分子以 α -1,4-糖苷键连接成一个长链;每隔3~5个葡萄糖残基由分支酶将1,4位连接的葡萄糖转移成1,6位连接,形成分支,如是扩展,最终构成树状结构的大分子。糖原的分子量高达数百万以上,其最外层的葡萄糖直链较长,大多为10~15个葡萄糖单位。

糖原的分解主要由磷酸化酶催化、从糖原分子中释放 1-磷酸葡萄糖。但磷酸化酶的作用仅限于 1,4 糖苷键,并且当分枝点前仅存 4 个葡萄糖残基时必须由脱支酶(淀粉-1,6-葡糖苷酶, amylo-1,6-glucosidase)将其中的三个残基转移至其他直链以保证磷酸化酶的作用继续进行。与此同时,脱支酶可以解除 α -1,6-糖苷键连接的一个葡萄糖分子,这样反复进行便保证了机体对葡萄糖的需求。存在于溶酶体中的 α -1,4-葡糖苷酶(酸性麦芽糖酶)也能水解不同长度的葡萄糖直链,使之成为麦芽糖等低聚糖分子。上述糖原合成和分解过程中任一酶的缺陷即导致不同临床表现的各型糖原累积病(图 6-3)。

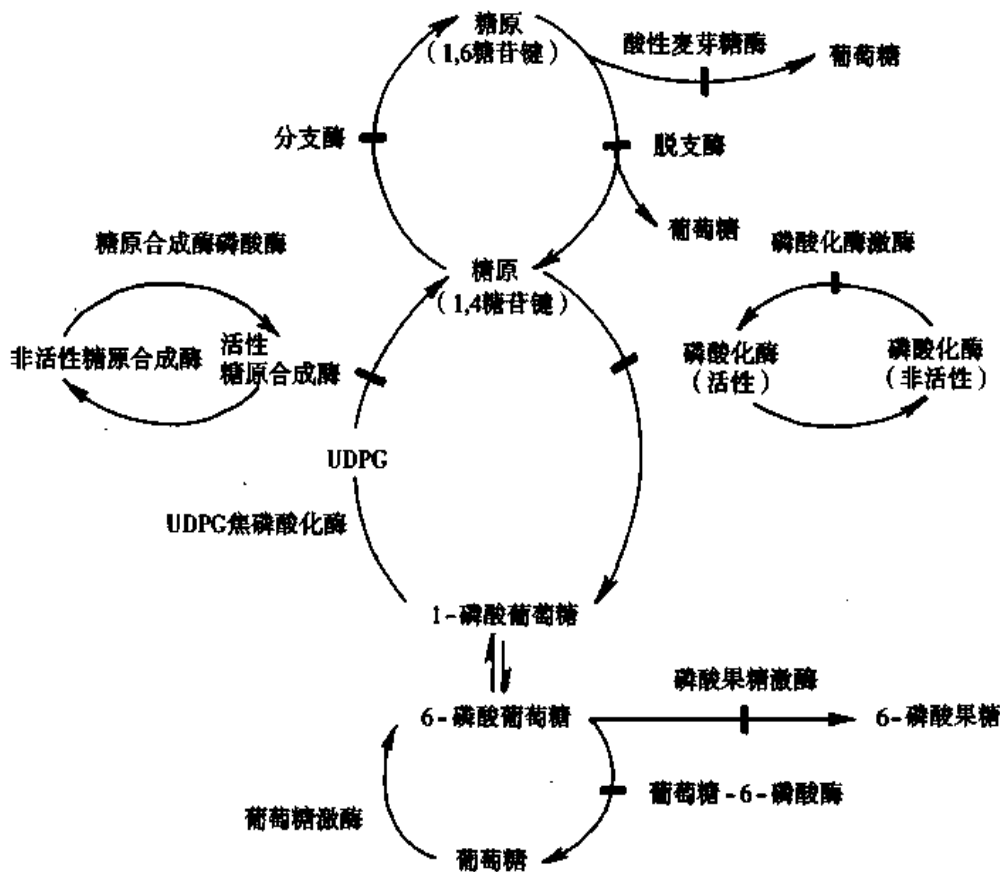


图 6-3 糖原的合成和分解途径及各型代谢障碍部位

糖原累积病 I 型

【病因和发病机制】 葡糖-6-磷酸酶是所有参与糖代谢途径的酶中惟一存在于细胞微粒体(内质网)内的酶,其编码基因(G6PT)位于第 17 号染色体。葡糖-6-磷酸酶系统由以下成分组成:①分子量为 36.5ku 的多肽,是酶的活性单位;②分子量为 21ku 的具保护酶活性的“稳定蛋白”,SP;③使 6-磷酸葡萄糖进入内质网腔的转运蛋白, T_1 ;④使磷酸盐通过内质网膜的转运蛋白 $T_{2\beta}$;⑤使葡萄糖释出内质网的转运蛋白, GLUT7。由遗传导致的上述系统任一组分的缺陷即可使酶系统活力受损、造成 I 型糖原累积病,依次定名为 I a、I aSP、I b、I c 和 I d 型。I 型糖原累积病是由于肝、肾等组织中葡糖-6-磷酸酶系统活力缺陷所造成,是糖原累积病中最为多见者,约占总数的 25%,本节以叙述其中常见

的 I a 型为主。

在正常人体中,由糖原分解或糖原异生过程所产生的 6-磷酸葡萄糖都必须经葡糖-6-磷酸酶系统水解以获得所需的葡萄糖,该酶系统可提供由肝糖原分解所得的 90% 葡萄糖,在维持血糖稳定方面起主导作用。当酶缺乏时,机体仅能获得由脱枝酶分解糖原 1,6 糖苷键所产生的少量葡萄糖分子(约 8%),所以必然造成严重空腹低血糖。正常人在血糖过低时,其胰高糖素分泌随即增高以促进肝糖原分解和葡糖异生过程、生成葡萄糖使血糖保持稳定。I 型 GSD 患儿则由于葡糖-6-磷酸酶系统的缺陷,6-磷酸葡萄糖不能进一步水解成葡萄糖,因此由低血糖刺激分泌的胰高糖素不仅不能提高血糖浓度,却使大量糖原分解所产生的部分 6-磷酸葡萄糖进入糖酵解途径;同时,由于 6-磷酸葡萄糖的累积,大部分 1-磷酸葡萄糖又重新再合成糖原;而低血糖又不断导致组织蛋白分解,向肝脏输送葡糖异生原料。这些异常代谢都加速了肝糖原的合成。糖代谢异常同时还造成了脂肪代谢紊乱,亢进的葡糖异生和糖酵解过程不仅使血中丙酮酸和乳酸含量增高导致酸中毒,还生成了大量乙酰辅酶 A,为脂肪酸和胆固醇的合成提供了原料;同时还产生了合成脂肪酸和胆固醇所必需的还原型辅酶 I (烟酰胺腺嘌呤二核苷酸, NADH) 和还原型辅酶 II (烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸, NADPH);此外,低血糖还使胰岛素水平降低,促进外周脂肪组织分解,使游离脂肪酸水平增高。这些代谢改变最终造成了三酸甘油酯和胆固醇等脂质合成旺盛(图 6-4),临床表现为高脂血症和肝脂肪变性。

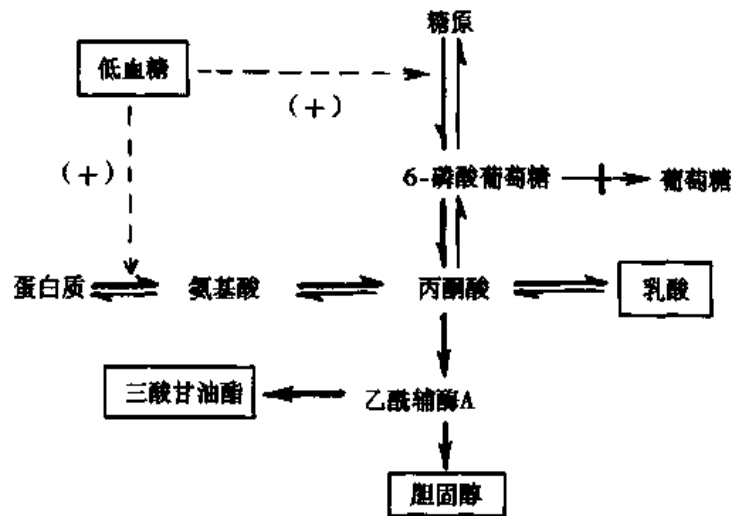


图 6-4 葡萄糖-6-磷酸酶缺乏时的代谢改变

I 型 GSD 常伴有高尿酸血症,这是由于患儿嘌呤合成代谢亢进所致:6-磷酸葡萄糖的累积促进了戊糖旁路代谢、生成过量的 5-磷酸核糖,进而合成磷酸核糖焦磷酸(phosphoribosyl pyrophosphate, PRPP),再在谷氨酰胺磷酸核糖焦磷酸氨基转移酶(glutamine PRPP amido-transferase)的作用下转化成为 1-氨基-5-磷酸核糖苷(5-phosphoribosyl-1-amine),从而促进嘌呤代谢并使其终末代谢产物尿酸增加。

【病理】肝细胞染色较浅,浆膜明显,因胞浆内充满糖原而肿胀且含有中等或大的脂肪滴,其细胞核亦因富含糖原而特别增大。细胞核内糖原累积、肝脂肪变性明显但无纤维化改变是本型突出的病理变化,有别于其他各型糖原累积病。

【临床表现】 临床表现轻重不一;重症在新生儿期即可出现严重低血糖、酸中毒、呼吸困难和肝肿大等症状;轻症病例则常在婴幼儿期因生长迟缓、腹部膨隆等就诊。由于慢性乳酸酸中毒和长期胰岛素/胰高糖素比例失常,患儿身材明显矮小,骨龄落后,骨质疏松。腹部因肝持续增大而膨隆显著(图 6-5)。肌肉松弛,四肢伸侧皮下常有黄色瘤可见。但身体各部比例和智能等都正常。患儿时有低血糖发作和腹泻发生。少数幼婴在重症低血糖时尚可伴发惊厥,但亦有血糖降至 0.56mmol/L (10mg/dl) 以下而无明显症状者。随着年龄的增长,低血糖发作次数可减少。由于血小板功能不良,患儿常有鼻衄等出血倾向。

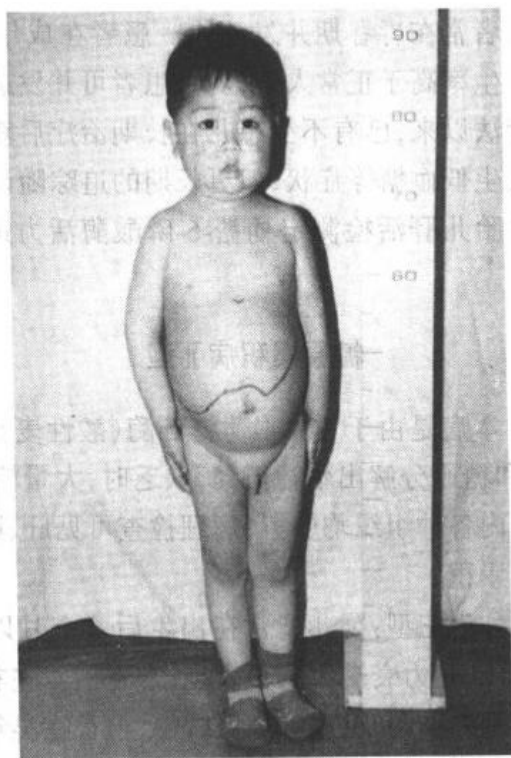


图 6-5 糖原累积病 I 型患儿

【实验室检查】 空腹血生化检测可显示程度不等的低血糖和乳酸血症,重症低血糖常伴有低磷血症;血清丙酮酸、三酰甘油酯、磷脂、胆固醇和尿酸等均增高。多数患儿肝功能正常。血小板膜释放 ADP 能力减低,因此其粘附率和聚集功能低下。X 线检查可见骨质疏松和肾肿大。CT 扫描可能发现少数病程较长患儿肝脏有单个或多个腺瘤并发。

【诊断】 病史、体征和血生化检测可供作出初步临床诊断。糖代谢功能试验可能有助诊断;如糖耐量试验中因患儿胰岛素分泌不足,呈现典型糖尿病特征;胰高糖素或肾上腺素试验亦不能使患儿血糖明显上升,且注射胰高糖素后,血乳酸明显增高;由于患儿不能使半乳糖或果糖转化为葡萄糖,因此在半乳糖或果糖耐量试验中血葡萄糖水平不升高。这类功能试验虽有避免作肝组织活体检查的优点,但由于本病患儿对此类试验反应的个体变异较大,故仍应以肝组织的糖原定量和葡萄糖-6-磷酸酶活性测定作为确诊依据。

【治疗】 本病的病理生理基础是在空腹低血糖时,由于胰高糖素的代偿分泌促进了肝糖原分解,导致了患儿体内 6-磷酸葡萄糖累积和由此生成过量的乳酸、三酸甘油酯和胆固醇等一系列病理生化过程。因此,从理论上讲,任何可以保持正常血糖水平的方法即可阻断这种异常的生化过程,减轻临床症状。

Folkman 等在 1972 年首次证实全静脉营养(TPN)疗法可以纠正本病的异常生化改变和改善临床症状。嗣后,临床即广泛使用日间多次少量进食和夜间使用鼻饲管持续点滴高碳水化合物液的治疗方案,以维持血糖水平在 4~5mmol/L。这种治疗方法不仅可以消除临床症状,并且还可使患儿获得正常的生长发育。为避免长期鼻饲的困难,也可用每 4~6 小时口服生玉米淀粉 2g/kg 混悬液的替代方法,效果同样良好。

【预后】 未经正确治疗的本病患儿因低血糖和酸中毒发作频繁常有体格和智能发育障碍。伴有高尿酸血症患者常在青春期并发痛风。患者在成年期的心血管疾病、胰腺炎和肝脏腺瘤(或腺癌)的发生率高于正常人群,少数患者可并发进行性肾小球硬化症。

自从应用上述饮食疗法以来,已有不少患儿在长期治疗后获得正常生长发育,即使在成年后停止治疗亦不再发生低血糖等症状,但更长期的追踪随访仍属必要。

【产前诊断】 可通过胎儿肝活检测定葡糖-6-磷酸酶活力进行,通常在孕 18~22 周进行。

糖原累积病Ⅱ型

【病因和病理生理】 本病是由于 α -1,4-葡糖苷酶(酸性麦芽糖酶)缺乏所致,该酶是一溶酶体酶,能使低聚糖和糖原分解出葡萄糖,酶缺乏时,大量糖原累积在溶酶体内,溶酶体膨胀造成细胞受损。体内各种组织均受累,病理检查可见肝、肌肉、心、脑干运动核和脊髓前角细胞中有大量糖原累积。

【临床表现】 本病可分为三型:婴儿型常在出生后 6 个月以内发病,以肌力、肌张力减低,心脏极度肥大和充血性心力衰竭为主要表现,常在周岁左右死亡;幼年型起病稍晚,以乏力、肌张力低下为主,无心脏侵犯,病程进展缓慢,但常在早年死于肺炎;青、少年期发病者的症状类似其他肌病,预后亦多不佳。造成临床表现差异的原因尚有待阐明。

【诊断】 对本病需作肌肉活检组织的糖原和酶活性测定。检测培养羊水细胞中的酶活性可进行产前诊断。

二、苯丙酮尿症

苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU)是由于苯丙氨酸代谢途径中酶缺陷所致,因患儿尿液中排出大量苯丙酮酸等代谢产物而得名。PKU 是氨基酸代谢障碍中较常见的一种,属常染色体隐性遗传。其发病率随种族而异,约为 1/6 000~1/25 000,我国发病率约为 1/16 500。

【发病机制】 苯丙氨酸是人体代谢过程中必需的氨基酸之一,正常小儿每日需要的摄入量约为 200~500mg,其中 1/3 供蛋白合成,2/3 则通过肝细胞中苯丙氨酸-4-羟化酶(phenylalanine hydroxylase, PAH)的作用转化为酪氨酸,以供给合成甲状腺素、肾上腺素和黑色素等多种用途。在苯丙氨酸羟化作用过程中除了 PAH 外,还必须有辅酶四氢生物

蝶呤(tetrahydropterin, BH₄)的参与,人体内的 BH₄ 来源于鸟苷三磷酸(GTP),在其合成和再生途径中必须经过鸟苷三磷酸环化水合酶(GTP-CH)、6-丙酮酰四氢蝶呤合成酶(6-PTS)和二氢生物蝶呤还原酶(DHPR)的催化(图 6-6)。PAH、GTP-CH、DHPR 等 3 种酶的编码基因已经分别定位于 12q24.1、14q11、4p15.1-p16.1;对 6-PTS 编码基因的研究还在进行中。任一上述编码基因的突变都有可能造成相关酶的活力缺陷,致使体内苯丙氨酸发生异常累积。

本病按酶缺陷不同可大致分为典型和 BH₄ 缺乏型两种:典型 PKU 是由于患儿肝细胞缺乏苯丙氨酸-4-羟化酶(PAH),不能将苯丙氨酸转化为酪氨酸,因此,苯丙氨酸在血、脑脊液、各种组织和尿液中的浓度极度增高,同时产生了大量苯丙酮酸、苯乙酸、苯乳酸和对羟基苯乙酸等旁路代谢产物并自尿中排出。高浓度的苯丙氨酸及其旁路代谢物即导致脑细胞受损。同时,由于酪氨酸来源减少,致使甲状腺素、肾上腺素和黑色素等合成也不足。BH₄ 缺乏型 PKU 是由 GTP-CH、6-PTS 或 DHPR 等酶缺乏所导致, BH₄ 是苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸等芳香氨基酸在羟化过程中所必需的共同的辅酶,缺乏时不仅苯丙氨酸不能氧化成酪氨酸,而且造成多巴胺,5-羟色胺等重要神经递质的合成受阻,加重了神经系统的功能损害,故 BH₄ 缺乏型 PKU 的临床症状更重、治疗亦不易。

绝大多数本病患儿为典型 PKU 病例,仅 1%左右为 BH₄ 缺乏型,后者约半数系 6-PTS 缺陷所致。

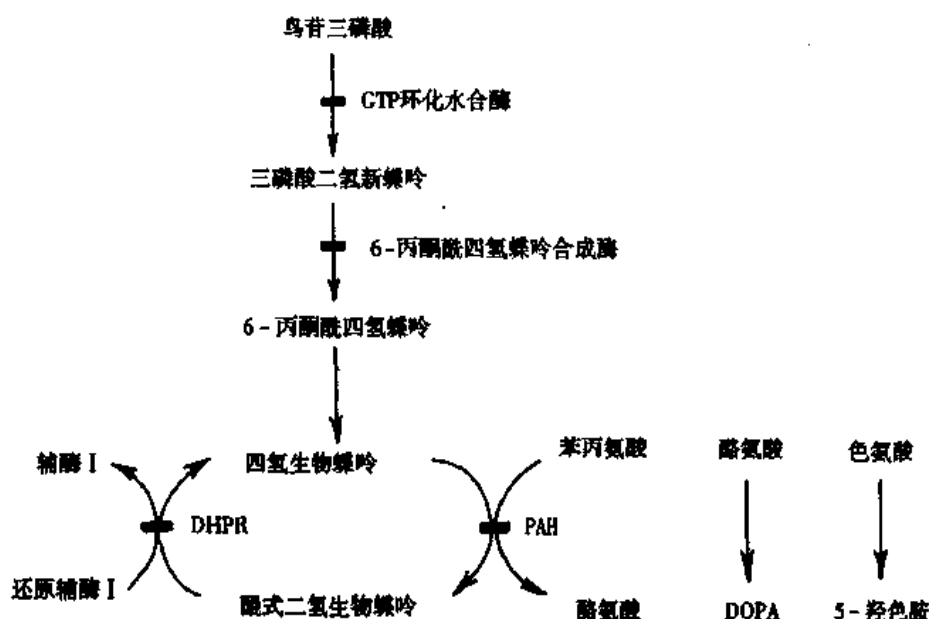


图 6-6 苯丙酮尿症的酶缺陷

【临床表现】 患儿出生时都正常,通常在 3~6 个月时始初现症状,1 岁时症状明显。

(一)神经系统 以智能发育落后为主,可有行为异常、多动甚或有肌痉挛或癫痫小发作,少数呈现肌张力增高和腱反射亢进。BH₄ 缺乏型 PKU 患儿的神经系统症状出现较早且较严重;常见肌张力减低,嗜睡和惊厥,智能落后明显;如不经治疗,常在幼儿期死亡。

(二)外貌 患儿在出生数月后因黑色素合成不足,毛发、皮肤和虹膜色泽变浅。

(三)其他 呕吐和皮肤湿疹常见;尿和汗液有鼠尿臭味。

【诊断】 本病为少数可治性遗传代谢病之一,应力求早期诊断与治疗,以避免神经系统的不可逆损伤。由于患儿在早期不出现症状,因此,必须借助实验室检测。

(一)新生儿期筛查 新生儿喂给奶类3日,用厚滤纸采集其外周血液,晾干后即可寄送至筛查实验室。其苯丙氨酸浓度可以采用 Guthrie 细菌生长抑制试验半定量测定;亦可在苯丙氨酸脱氢酶作用下进行比色定量测定,后者的假阴性率较低。当苯丙氨酸含量 $>0.24\text{mmol/L}(4\text{mg/dl})$,亦即两倍于正常参考值时,便应复查或采静脉血定量测定苯丙氨酸和酪氨酸。通常,患儿血浆苯丙氨酸可高达 $1.2\text{mmol/L}(20\text{mg/dl})$ 以上。

(二)尿三氯化铁试验和2,4-二硝基苯肼试验 两者都是检测尿中苯丙酮酸的化学呈色法。由于其特异性欠佳,有假阳性和假阴性的可能,一般用作对较大儿童的初筛。

(三)血浆游离氨基酸分析和尿液有机酸分析 血浆和尿液的氨基酸、有机酸分析不仅为本病提供生化诊断依据,同时也可鉴别其他可能的氨基酸、有机酸代谢缺陷。

(四)尿蝶呤分析 应用高压液相层析(HPLC)测定尿液中新蝶呤和生物蝶呤的含量,可以鉴别各型PKU:PAH缺乏的患儿尿中蝶呤总排出量增高,新蝶呤与生物蝶呤比值正常;DHPR缺乏患儿呈现蝶呤总排出量增加,四氢生物蝶呤减少;6-PTS缺乏患儿则呈现新蝶呤与生物蝶呤比值增高,新蝶呤排出量增加;GTP-CH缺乏患儿呈现蝶呤总排出量减少。

(五)酶学诊断 PAH仅存在于肝细胞中,因而它的活性检测比较困难。其他3种酶的活性都可采用外周血中红、白细胞或皮肤成纤维细胞测定。

(六)DNA分析 目前对PAH和DHPR缺陷可用DNA分析方法进行基因诊断。但由于基因的多态性众多,分析结果务须谨慎。

【治疗】 诊断一旦肯定,应立即给予积极治疗,治疗开始时年龄愈小,效果愈好。

(一)低苯丙氨酸饮食 对婴儿可喂给特制的低苯丙氨酸奶粉;为幼儿添加辅食时应以淀粉类、蔬菜和水果等低蛋白质食物为主。由于苯丙氨酸是合成蛋白质的必需氨基酸,缺乏时亦会导致神经系统损害,故仍应按每日 $30\sim 50\text{mg/kg}$ 适量供给,以能维持血中苯丙氨酸浓度在 $0.12\sim 0.6\text{mmol/L}(2\sim 10\text{mg/dl})$ 为宜。饮食控制至少需持续到青春期以后。

(二) BH_4 、5-羟色氨酸和L-DOPA BH_4 缺乏型PKU患儿除饮食控制外,尚应给予此类药物。

【预防】 对本病家族史的夫妇必须采用DNA分析或检测羊水中蝶呤等方法对其胎儿进行产前诊断。

三、粘多糖代谢障碍

粘多糖病(mucopolysaccharidosis, MPS)是一组由于酶缺陷造成的酸性粘多糖分子(氨基葡聚糖, glucosaminoglycan)不能降解的溶酶体累积病。

粘多糖是含氮的多糖,是构成细胞间结缔组织的主要成分,也广泛存在于哺乳动物各种细胞内。重要的粘多糖有:硫酸皮肤素(dermatin sulfate, DS),硫酸类肝素(heparan sulfate, HS),硫酸角质素(keratan sulfate, KS),硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)和透明质

酸(hyaluronic acid, HA)等,前三种与本组疾病关系密切。这些多糖都是直链杂多糖,由不同的双糖单位重复联接而成;其中一个成分是 N-乙酰氨基己糖,另一个则为糖醛酸或己糖。如:DS 为 N-乙酰氨基葡萄糖(Gluc N)和艾杜糖醛酸(Id UA) 或葡萄糖醛酸(Gluc UA);HS 为 N-乙酰氨基半乳糖(Gal N)和艾杜糖醛酸(或葡萄糖醛酸);KS 为 N-乙酰氨基葡萄糖和半乳糖(Gal);CS 为 N-乙酰氨基半乳糖和葡萄糖醛酸。

每个氨基葡萄糖直链约由 50~100 个分子组成,许多直链同时又与一条肽链结合,即构成一个更大分子量的聚合物,结缔组织便是由这类大分子所形成。这些多糖的降解必须在溶酶体中进行,目前已知有 10 种溶酶体糖苷酶、硫酸酯酶和乙酰转移酶参与其降解过程,其中任何一种酶的缺陷都会造成氨基葡萄糖聚糖链的分解障碍而积聚体内,并自尿中排出。患儿缺陷酶的活性常仅及正常人的 1%~10%。

【分型】 粘多糖在各系统器官内累积即导致这些器官的病理改变和临床症状。根据临床表现和酶缺陷, MPS 可以分为 I~VII 等 6 型,其中 V 型已改称 IH/S 型(表 6-5)。除 II 型为性连锁隐性遗传外,其余均属常染色体隐性遗传病。

【临床表现】 如同其他溶酶体累积病一样,各型 MPS 大多在周岁左右发病,病程都是进行性的,并且累及多个系统,有着类似的临床症状。但各型的病情轻重不一,且各有各的特征。其中以 IH 型最典型,预后最差,常在 10 岁以前死亡;IS 型病情最轻。

表 6-5 各型粘多糖病的特征

型别 综合征名	酶缺陷	尿中 排出	智能 低下	丑陋 面容	骨骼 病变	肝脾 肿大	心血管 病变	眼病变	耳聋
I H 型 Hurler	α -L-艾杜糖酶	DS, HS	+++	+++	+++	++ \rightarrow +++	++ \rightarrow +++	+++	++
I S 型 Scheie	α -L-艾杜糖酶	DS, HS	-	+	+	+/-	+	+++	-
I H/S 型 Hurler-Scheie	α -L-艾杜糖酶	DS, HS	+	++	++	+	++	+++	+/-
II 型 Hunter	艾杜糖醛酸硫酸酯酶	DS, HS	+++	++	++ \rightarrow +++	++ \rightarrow +++	++ \rightarrow +++	+/-	++
III A 型* Sanfilippo A	类肝素 N-硫酸酯酶	HS	+++	+	+	+ \rightarrow ++	-	-	+
IV A 型** Morquio A	半乳糖胺-6-硫酸硫酸酯酶	KS, CS	-	+/-	+++	+/-	+	+	+
VI 型 Maroteaux-Lamy	芳基硫酸酯酶	DS, HS	-	+++	+++	++	++	+++	+
VII 型 Sly 型	β -葡萄糖醛酸酶	HS, DS CS	+ \rightarrow ++	++	++	++	+	+	-

* III B、III C、III D 型分别为 N 乙酰- α -D 氨基葡萄糖苷酶,乙酰辅酶 A: α -氨基葡萄糖苷-N-乙酰转移酶, N-乙酰- α -D 氨基葡萄糖苷-6-硫酸酯酶缺陷,临床上不易区别

** IV B 型为 β -半乳糖苷酶缺陷,临床上不易区别

(一)体格发育障碍 患儿大多在周岁以后呈现生长落后、矮小身材;关节进行性畸变,脊柱后凸或侧凸,常见膝外翻、爪状手等改变。患儿头大,面容丑陋,前额和双颧突出,

毛发多而发际低,眼裂小,眼距宽,鼻梁低平,鼻孔大,下颌较小,唇厚(图 6-7)。I S 型骨骼病变极轻,通常不致影响身高。IV 型病变最为严重:患儿椎骨发育不良而呈扁平,表现为短颈,鸡胸,肋下缘外突和脊柱极度后、侧凸;膝外翻严重;因第二颈椎齿状突发育欠佳和关节韧带松弛而常发生寰椎半脱位。

(二)智能障碍 患儿精神神经发育在周岁后逐渐迟缓,但 I S、IV 和 VI 型患儿大都智能正常。

(三)眼部病变 大部分患儿在周岁左右即出现角膜混浊,II、IV 型的发生时间稍晚且较轻。角膜基质中的粘多糖以 KS 和 DS 为主,因 III 型酶缺陷仅导致 HS 降解障碍,故无角膜病变。I S、II 和 III 型可能有视网膜色素改变。I S 型并可发生青光眼。

(四)其他 由于粘多糖在各器官的贮积,常见肝脾肿大、耳聋、心瓣膜损伤、动脉硬化等。随着病情进展,可发生肺功能不全、颈神经压迫症状和交通性脑积水等继发病变。



图 6-7 I 型粘多糖病患儿面容

【实验室检查】 本病患儿的临床表现大同小异,因此,除根据临床特征外,应进行下列检查:

(一)骨骼 X 线检查 骨质普遍疏松且有特殊形态改变:颅骨增大,蝶鞍浅长;脊柱后、侧凸,椎体呈楔形,胸、腰椎椎体前下缘呈鱼唇样前突;肋骨的脊柱端细小而胸骨端变宽,呈飘带状;尺、桡骨粗短,掌骨基底变尖,指骨远端窄圆。

(二)尿液粘多糖检测 通常用甲苯胺兰呈色法作为本病的筛查试验;或可借助醋酸纤维薄膜电泳来区分尿中排出的粘多糖类型,俾便协助分型;或采用酸性白蛋白浊度法,或氯化十六烷基铵代吡啶试验作为筛查。由于 HS 可能以较小分子量的片段排出,这类筛查试验结果不尽可靠。

(三)酶学分析 各型 MPS 的确切诊断都应依据酶活性测定为准,可以采用外周血白细胞、血清或培养成纤维细胞进行。

(四)DNA 分析 参与粘多糖代谢的各种酶的编码基因均已定位(I 型 4p16.3; II 型 Xq27-q28; III 型 12q14; IV 型 16q24; VI 型 5q13-q14; VII 7q21.1-q22),目前正研究这些基因的突变类型及其与临床表型的关系。

【鉴别诊断】 本病应与佝偻病,先天性甲状腺功能低下症,骨、软骨发育不良和粘脂病等相鉴别。

【治疗和预防】 迄今尚无有效治疗方法,骨髓移植或可改善症状,特别适用于智能损伤轻微的患儿。酶替代和基因治疗法正在研究中。培养羊水细胞可供进行酶活性测定,便于产前诊断。

四、肝豆状核变性

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration)又称 Wilson 病,是一种常染色体隐性遗传的铜代谢缺陷病,发病率约为 1/(50 万 ~ 100 万),以不同程度的肝细胞损害、脑退行性

病变和角膜边缘有铜盐沉着环(Kayser-Fleischer ring,即 K-F 环)为其临床特征。

【发病机制】 发病机理迄未阐明,已知其基本代谢缺陷是肝不能正常合成铜蓝蛋白和自胆汁中排出铜量减少。

铜是人体所必需的微量元素之一。许多重要的酶都有铜离子参与合成,如细胞色素氧化酶,过氧化物歧化酶,酪氨酸酶,多巴胺 β -羟化酶,赖氨酰氧化酶和铜蓝蛋白等。但是,机体内铜含量过多时,高浓度的铜会使细胞受损和坏死、导致脏器功能损伤。其细胞毒性可能是由于:它与蛋白质、核酸过多结合;或是使各种膜的脂质氧化;或者是产生了过多的氧自由基。因此,铜缺乏或过量贮积都会造成严重疾病。

人体内铜的稳定是由肠道吸收和胆汁排出两者之间的动态平衡维持的。饮食中的铜约有 40%~60%在上段小肠被吸收,铜离子必须与氨基酸或寡肽形成低分子量的复合物后始通过肠粘膜,然后经门静脉进入肝脏供肝细胞合成铜蓝蛋白之用,每日约有 0.5~1mg 铜被合成铜蓝蛋白。用同位素研究结果表明:摄入血循环的铜在数小时内即有 60%~90%被肝脏吸收;摄入 8 小时后,由肝脏合成的铜蓝蛋白逐渐重新返回血循环。

铜蓝蛋白是由 1 046 个氨基酸所组成的一种糖蛋白,其编码基因位于 3q23-q25,分子量约为 132ku,每一分子中含有 6~7 个铜原子。它是一种氧化酶,可使二价铁氧化为三价铁,促进转铁蛋白合成,并可催化肾上腺素,5-羟色胺和多巴胺等生物胺的氧化反应。在正常人血浆中,90%~95%的铜结合在铜蓝蛋白之中,仅少量与白蛋白或氨基酸结合,后者是铜在血液和各组织间转运的主要形式。

肝脏是进行铜代谢的主要器官。人体内总铜量(约 100mg)的 8%贮存于肝内,其浓度居各脏器之首,其次为脑、心、肾等组织。正常成人肝铜中约 80%与金属硫因(metallothionein,一种小分子蛋白,其编码基因位于第 16 号染色体)相结合而贮于细胞浆内,其余则与各种肝脏酶结合存在。肝细胞依靠其溶酶体合成铜蓝蛋白并分泌入胆汁,人体每日经由胆汁排出铜 1.2~1.7mg,尿中排出量仅 0.07mg 左右。当这种机制发生缺陷时,铜自胆汁中排出锐减,但由于患者肠道吸收铜功能正常,因此大量铜贮积在肝细胞中,最终导致肝功能异常和肝硬化。同时血液中非铜蓝蛋白铜含量增高,致使由尿中排出增加和在脑、肾、肌肉和眼等组织中大量沉积,临床出现各系统被累及的相应症状。

【病理】 肝细胞最初呈现脂肪浸润改变,以门脉区周围为显著。在电镜下:可见线粒体形状、大小不一,基质密度增加,内、外层膜分离和嵴间距增宽等改变,同时可见基质内有空泡状或结晶状包涵体;溶酶体内含有脂质颗粒;过氧化酶体形态不一,且其基质呈颗粒状或絮状。随着病程进展,肝组织出现纤维化和肝硬化改变。有些患者的肝脏损害改变与慢性活动性肝炎不易区别。

【临床表现】 患儿肝脏内铜的贮积在婴儿期即已开始,但很少在 6 岁以前出现临床症状,且其发病年龄和临床症状变异较大。整个病程大致可以分为 3 个阶段。

首先是从出生后开始的无症状期,在此期间,患儿除有轻度尿铜增高外一切正常,甚少被发现。

至 6~8 岁以后,随着肝细胞中铜沉积量的增加,逐渐出现肝脏受损症状,发病隐袭。初时因症状轻微,易被忽视,或可反复出现疲乏,食欲不振、呕吐、黄疸、浮肿或腹水等。其中有部分病例可能并发病毒性肝炎,多数与慢性活动性肝炎不易鉴别,亦有少数病情迅速

发展至急性肝功能衰退者。约 15% 本病患儿在出现肝病症状前可发生溶血性贫血, 这种溶血过程常常是一过性的。由于患儿此时常无 K-F 环出现, 因此, 对凡是非球形红细胞性溶血性贫血、且 Coombs 试验阴性的患儿都应注意除外本病的可能性。患儿在本阶段内尿铜明显增高, 血清铜蓝蛋白含量低下, 一般尚无 K-F 环。

继而, 铜开始在脑、眼、肾和骨骼等肝外组织中沉积日趋严重, 尿铜更高, 血清铜蓝蛋白明显低下。患儿在 12 岁以后逐渐出现其他器官功能受损的症状: 神经系统的早期症状主要是构语困难(讷吃)、动作笨拙或不自主运动、表情呆板、吞咽困难、肌张力改变等, 发展到晚期时精神症状更为明显, 常见行为异常和智能障碍; 肾病症状包括肾结石、蛋白尿、糖尿、氨基酸尿和肾小管酸中毒表现; 角膜色素环常伴随神经系统症状出现, 开始时铜在角膜周缘的上、下方沉积为主, 逐渐形成环状, 呈棕黄色, 初期需用裂隙灯检查; 约 20% 患儿发生背部或关节疼痛症状, X 线检查常见骨质疏松, 关节间隙变窄或骨赘生等病变。

少数本病患者尚可并发甲状旁腺功能减低、葡萄糖不耐症、胰酶分泌不足、体液或细胞免疫功能低下等情况。

【实验室检查】 对具有典型症状和 K-F 环、血清铜蓝蛋白低下的患儿即可作出本病诊断。早期无症状患儿的诊断可根据条件选用各项生化检测。

(一) **血清铜蓝蛋白测定** 正常人为 200 ~ 400mg/L (或 0.25 ~ 0.49 O.D); 患儿通常低于 200mg/L (< 0.25 O.D)。

(二) **24 小时尿铜排出量测定** 正常人 < 40 μ g/24 小时; 患儿明显增高, 常达 100 ~ 1 000 μ g/24 小时。由于其他原因所致肝病, 包括慢性活动性肝炎、胆汁淤留、肝硬化等, 亦常有尿铜排出量增高情况, 在判断时应予鉴别。尿铜排出量的测定对估价治疗效果和指导药物剂量颇有帮助。

(三) **肝细胞含铜量测定** 正常人约为 20 μ g/g (干重), 患儿可高达 200 ~ 3 000 μ g/g。采集肝标本时必须注意勿被铜污染, 送检标本量应 > 5mg, 以保证检测数据可靠。由于肝内、外胆管阻塞性胆汁淤留, 胆汁性肝硬化等疾患亦可导致肝铜含量增高, 应予以区别。

(四) **同位素铜结合试验** 根据正常人在经静脉给铜后肝细胞能迅速将其合成铜蓝蛋白并分泌入血循环的特点, 可一次给患者静脉注射⁶⁴Cu 或⁶⁷Cu (半衰期分别为 12 和 61 小时) 0.3 ~ 0.5 μ Ci, 在注射后 5 ~ 10 分钟、1、2、4、24 和 48 小时各采集血样一次, 检测其放射量。正常人在 4 ~ 48 小时之间呈持续上升, 而患者则在 4 小时以后持续下降, 其 48 小时血样的计数仅为 4 小时的一半。

(五) **基因诊断** 本病的基因 (WND) 位于 13q14.3, 与红细胞酯酶 D (ESD) 基因和视网膜母细胞瘤 (RB) 基因紧密连锁。国内、外都已开始应用 RFLP 法进行 DNA 分析对本病进行早期诊断。

【诊断】 本病是可治性的, 治疗开始愈早, 预后愈好, 但由于本病的早期症状常较隐匿, 容易延误诊断。因此, 对本病家庭史、原因不明的肝病、溶血性贫血、肾脏病变或精神神经症状的患儿, 都要考虑本病的可能性, 采取必要的实验室检查。

【治疗】 治疗的原则是减少铜的摄入和增加铜的排出, 以改善其症状。

(一) **低铜饮食** 每日食物中含铜量不应 > 1mg, 不宜进食动物内脏、鱼虾海鲜和坚果等含铜量高的食物。

(二)铜络合剂 青霉胺(D-penicillamine)是目前最常用的药物,能与铜离子络合,促进尿铜排出,且可促进细胞合成金属硫因。剂量为每日20mg/kg,分次口服。治疗期间应监测尿铜,通常在治疗第一年内要求每日尿铜排出量 $>2\text{mg}$ 。一般在服药数周后神经系统症状可见改善,而肝功能好转则常需经3~4个月治疗。本药的副作用为药物疹、血小板减少、肾病、关节炎等,但发生率不高,必要时可短期合并应用糖皮质激素治疗。如确实不能继续服用时,可考虑用盐酸三乙撑四胺(triethylene-tetramine dihydrochlorate),剂量为每日0.5~2g。近年应用另一高效铜络合剂,连四硫代钼酸铵(TTM),可与铜络合成 $\text{Cu}(\text{MoS}_4)_2$ 自尿液排出,短期内即可改善症状。

(三)锌剂 口服锌制剂可促进肠粘膜细胞分泌金属硫因,与铜离子结合后减少肠铜吸收。常用者为硫酸锌或醋酸锌,后者胃肠反应较少,每日口服量以相当于50mg锌为宜,分2~3次,餐间服用。

(四)其他支持治疗 针对肝功能受损、高铜血症可给与白蛋白输入;左旋多巴可用以改善神经系统症状。

(五)肝移植术 对本病所致的急性肝功能衰竭或失代偿性肝硬化患儿经上述各种治疗无效者可考虑进行肝移植。

(王慕逖)

第七章 免疫、变态反应、结缔组织病

第一节 小儿免疫系统发育及特点

人类免疫系统的发生、发育始于胚胎早期,到出生时尚未完善,随着年龄增长逐渐达到成人水平,故小儿,特别是婴幼儿,处于生理性免疫低下状态。

一、特异性细胞免疫(T细胞免疫)

(一)胸腺 胸腺是淋巴样干细胞分化发育为成熟 T 细胞的场所,它在胚胎第 6 周时,由第 3 和第 4 对鳃囊上皮细胞发育而来;到第 10 周胎龄时,胸腺分成皮质和髓质两部分。髓质中多层上皮细胞形成的 Hassall 小体能制备和分泌胸腺素。胸腺在出生时重 7~15g,与体重之比值是一生中最大的,可在 X 线胸片前上纵隔部位显影,直到 3~4 岁胸腺 X 线影消失,到青春期后胸腺开始萎缩。

(二)T 细胞 来自胚胎(和)骨髓的淋巴样干细胞进入胸腺,在胸腺内的成熟过程中认识了自我的主要组织相容(MHC)抗原,形成对自身组织的耐受性;同时获得了细胞表面抗原 CD₃ 和 CD₁₁,以及 T 细胞受体(TCR)。这些成熟的 T 细胞中有的具有与 T 辅助/诱导活性相关的 CD₄,有的具有与 T 抑制/细胞毒性相关的 CD₈。

胎龄 13 周起先后出现对同种异型移植物的排斥反应和对有丝分裂原的增殖反应;近 40 周龄时具备了对各种抗原的特异性细胞免疫应答。足月新生儿外周血中 T 细胞绝对计数已达到成人水平,其中 CD₄ 细胞数较多,使 CD₄/CD₈ 的比值高达 3~4,以后逐渐下降,2 岁时为 2,达成人水平。

小于胎龄儿和早产儿的 T 细胞数量减少,对有丝分裂原的转化率较低,早产儿至 1 月龄时 T 细胞数量可赶上足月儿;而小于胎龄儿在 1 周岁时 T 细胞可能仍少于同龄正常儿。

(三)细胞因子 机体发生免疫应答过程中可产生多种细胞因子。CD₄⁺ T 淋巴细胞受到抗原或丝裂原刺激后可分化为两个功能性亚群,即 Th₁ 和 Th₂,它们分别产生白细胞介素 2(IL-2)和 γ -干扰素(IFN γ)等,和白细胞介素 4、5 和 10(IL-4、-5、-10)等细胞因子,调节免疫细胞应答时的模式和强度以及免疫细胞与炎性细胞的相互反应。新生儿时期 IFN γ 产量为成人的 1/8~1/10,IL-4 产量约为 1/3;使 T 细胞应答呈 Th₂ 偏移;约 3 岁时 IL-4 和 IFN γ 达成人水平。

二、特异性体液免疫(B细胞免疫)

(一)骨髓和淋巴结 骨髓是造血组织,也是 B 细胞成熟的场所,起到类囊的功能。唯 2~6 个月人胚胎的类囊结构是肝脏。全身各部位的淋巴结发育先后不一,颈和肠系膜

的淋巴结发育最早,在胚胎 10 周时已出现,足月新生儿于腹股沟部已能扪到浅在淋巴结。2 岁后扁桃体增大,后稍缩小。6~7 岁时又增大。12~13 岁淋巴结发育达顶点。

(二)B 细胞 与 T 细胞免疫相比,B 细胞免疫的发育较迟缓。胎儿 B 细胞对抗原刺激可产生相应的 IgM 类抗体,而有效的 IgG 类抗体应答需在出生 3 个月后才出现。小于胎龄儿出生时外周血中 B 细胞数量减少,与足月新生儿 B 细胞量略高于成人形成鲜明对比。B 细胞不足比血清 Ig 水平较低的后果更为严重,不利于抗感染的特异性抗体生成,容易发生暂时性低丙种球蛋白血症。

(三)免疫球蛋白 具有抗体活性的球蛋白称为免疫球蛋白(Ig),是 B 系细胞的产物,存在于血管内外的体液中和 B 细胞的膜上,分为 IgG、IgA、IgM、IgD 和 IgE 五类。

在胎儿期各种 Ig 产量都非常少。生后血清中 Ig 含量不但与年龄有关,而且受种族、营养等因素影响。表 7-1 为上海地区各年龄组的 Ig 血清水平。

1. IgG 脐血 IgG 等于或稍高于母体水平(可超过 10%)。早产儿、小于胎龄儿和过期胎儿的 IgG 水平则低于母体,IgG 有 IgG₁、IgG₂、IgG₃ 和 IgG₄ 四个亚类,在正常成人血清中的比率分别为 70%、20%、6%和 4%。IgG₃ 的半衰期为 7~8 天,其余各 IgG 亚类的半衰期均约为 3 周。小儿自身合成各亚类 IgG 发育过程不全相同,IgG₄ 和 IgG₂ 水平的升高迟于 IgG₁ 和 IgG₃。达到成人水平的年龄:IgG₁ 为 5~6 岁;IgG₃ 在 10 岁左右;IgG₂ 和 IgG₄ 约为 14 岁。IgG 的 4 个亚类都能通过胎盘,它们的生物学差异是:针对多糖抗原(如肺炎球菌荚膜抗原、流感杆菌荚膜抗原)的抗体主要属 IgG₂ 亚类;对病毒、细菌、外毒素等的蛋白质抗原的抗体主要为 IgG₁;抗 Rh 常发生 IgG₁ 和 IgG₂;IgG₄ 对组织有较低的亲和力,可能与过敏症有关。

表 7-1 正常儿童血清免疫球蛋白含量(g/L)

年龄组	IgG	IgA	IgM
新生儿	6.46~17.74	0.004~0.017	0.05~0.27
4月~	3.70~8.30	0.14~0.50	0.33~1.25
7月~	3.50~8.90	0.06~0.54	0.36~1.20
1岁~	5.52~11.46	0.06~0.74	0.60~2.12
3岁~	4.95~12.74	0.33~0.89	0.65~2.01
7岁~	6.09~12.85	0.52~2.16	0.67~2.46
12岁~	6.98~14.26	0.92~2.50	0.56~2.18
15~18岁	7.54~16.02	0.89~3.24	0.72~2.28

2. IgM 不能通过胎盘。一般认为如出生时血清 IgM > 0.2~0.3g/L,即表明胎儿在宫内已受过非己抗原的刺激,但为明确是否有宫内感染尚需作特异性抗体检测。IgM 达成人水平也先于其他各类 Ig(表 7-1)。冷凝集素、嗜异性抗体和同族血凝素等乃属 IgM 类抗体。

3. IgA 脐血 IgA 很少超过 0.05g/L,若含量增高同样提示宫内感染可能性。血清

IgA 于少年时期才达到成人水平。分泌型 IgA 是粘膜局部抗感染的重要因素。它的合成与粘膜部位受抗原刺激有关。出生后 2~3 周的婴儿眼泪和唾液中可检出 IgA。分泌型 IgA 不易被蛋白酶所破坏,婴儿可从母乳中摄取后,在肠道发挥作用。

4. IgD 和 IgE 都难以通过胎盘。IgD 在新生儿血中含量极微,5 岁时才达成人水平的 20%,其生物学性状目前尚不清楚。IgE 是一种引起 I 型变态反应的反应素抗体,在脐血中含量很少,有可能通过母乳获得,约 7 岁时达到成人水平。

三、非特异性免疫

(一)吞噬作用 大单核细胞和中性粒细胞是主要的循环吞噬细胞,前者还可分化为定植于组织中的巨噬细胞。胎龄 34 周时,嗜中性粒细胞的趋化、吞噬和杀菌功能已趋成熟;唯新生儿的各种吞噬细胞功能可呈暂时性低下,除了分娩过程缺氧原因外,与新生儿时期缺乏血清补体、调理素、趋化因子等有关。

(二)补体系统 是由 20 余种血清蛋白组成的复杂系统,补体激活后具有放大特异性细胞免疫、抗体免疫以及吞噬作用的效用,并可产生炎症反应。足月婴儿出生时血清 C₁、C₂、C₃、C₄、C₇ 和备解素的浓度约为成人的 60%。约半数新生儿补体经典途径溶血力低于成人水平,呈旁路激活溶血活性低下者更多,一般在生后 6~12 月,各补体成分浓度及溶血性可达成人正常值。

四、免疫功能的检测与评估

免疫异常或免疫低下的诊断可由临床表现提示,但最后确诊则有赖于免疫水平的检测(标以 * 者为过筛试验项目),以及对试验结果的正确评估。

(一)T 细胞检测

1. * 外周血象和淋巴细胞计数 外周血中淋巴细胞数低于 $1.2 \times 10^9/L$ 提示 T 细胞缺陷。

2. * 皮肤迟发型超敏反应 皮内注射 0.1ml 抗原或丝裂原引起的迟发型皮肤超敏,是依赖 T 细胞功能的局部皮肤免疫应答。常用的抗原有关节菌素或 PPD、白色念珠菌素和链激酶-链道酶(SK-SD)。判断皮肤迟发型超敏反应的注意事项:①注射抗原后 48~72h 观察结果,硬肿块直径 $\geq 5mm$ 者为阳性;注入 PHA 后 24h 判定结果,红晕 $> 7mm$ 者为阳性;②需结合预防接种史和以往病史来分析阴性皮肤试验的临床意义;③为判定机体的细胞免疫功能宜根据多种抗原的皮肤迟发超敏试验结果综合考虑;④新生儿皮肤试验结果与细胞免疫功能不完全平行。X 线检查有胸腺影者可除外严重的细胞免疫缺陷。

3. T 细胞及其亚群数量的检测 用单克隆抗体 CD₂、CD₄、CD₈ 测 T 细胞可反映 T 细胞数量和 T 亚群间的比例(正常人外周血单个核细胞中 T 细胞约占 70%,CD₄/CD₈ 为 1.7 ± 0.4)。

4. T 细胞功能检测 检测在 PHA、ConA 等丝裂原,或 PPD、白色念珠菌素等抗原刺激下的 T 细胞增殖情况(也称淋巴细胞转化试验),结果以每分钟脉冲数(CPM)或刺激指数(SI)表示。当 SI < 3 时,认为 T 细胞免疫缺陷。此外,还可以测定上述转化过程中产生的 IFN γ 、IL-2、IL-4 等细胞因子水平以示 T 细胞功能;以及用协同培养方法测定 T 辅助与 T

抑制的功能。

(二) B 细胞检测

1. *血清 Ig 量测定 是检测 B 细胞功能最常用的试验。①测定值需与当地同龄正常人群血清含量($\bar{x} \pm 2S$)相比较,若 IgG 含量 \leq 正常低限,宜作 IgG 亚类检测;②正常人血清中 IgE 含量极少,正常值从低限到高限可相差数十到数百倍,故测定对某个过敏原的特异性 IgE 较有意义。

2. *抗体检测 临床上常检测:①“天然”抗体 1 岁以上的非 AB 血型者,抗 A、抗 B 的同种血凝素效价低于 1:4,说明病人对抗原刺激后缺乏以 IgM 类为主的抗体形成,缺乏嗜异凝集素也具有同样意义;②大于 2 岁的小儿抗链球菌溶血素“O”效价 $< 1:10$ 提示抗体缺陷;③预防接种后的抗体 在完成百白破三联疫苗基础免疫后 2 周,或加强注射后 2 周作皮肤锡克试验,阳性反应者表示对白喉类毒素抗原刺激缺乏以 IgG 为主的抗体应答;④必要时可注入新抗原(流感杆菌的多糖抗原等),以观察相应抗体的水平。

3. B 细胞检测 常以荧光免疫方法用抗人 Ig 测定 B 细胞特有的细胞膜 Ig,或用单克隆抗体 CD₁₉、CD₂₀测 B 细胞,在外周血单个核细胞中占 20% 左右。

(三) 吞噬作用检测

1. *外周血中性粒细胞计数 $< 1.0 \times 10^9/L$ 者为高危易感病人。

2. *硝基四唑氮蓝(nitroblue tetrazolium, NBT)还原试验 阴性提示酶缺乏。白细胞化学发光试验与 NBT 试验的结果相平行,但更加敏感;为进一步测定吞噬功能还可作白细胞趋化试验。

(四) 补体检测

1. *血清 C₃ 含量测定 测定血清 C₃ 浓度能较敏感地反映体内补体激活情况,可作为有些疾病的活动性指标之一。必须指出当 C₃ 生成障碍,如肝细胞病损时,血清 C₃ 水平也会降低。

2. 总补体溶血力(CH₅₀)测定 可反映参与补体经典激活途径的各成分依次激活后的总活性。当 CH₅₀低下而 C₃ 含量正常时,应在排除人为因素后做补体其他成分的检测,以便及时发现 C₃ 以外的其他补体缺陷。

第二节 免疫缺陷病

免疫缺陷病(immunodeficiency diseases)是指免疫系统的器官、细胞、分子等构成成分存在缺陷,免疫应答发生障碍,导致一种或多种免疫功能缺损的病症。临床特征为抗感染功能低下,容易发生反复而严重的感染,同时可伴有自身稳定和免疫监视功能的异常,使发生自身免疫性疾病、过敏性疾病和恶性肿瘤的几率增高。免疫缺陷病可分为原发性和继发性两大类。1981 年又确认了一种与人类免疫缺陷病毒感染有关的免疫缺陷病,称获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),即艾滋病。

一、原发性免疫缺陷病

原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency diseases, PID)的发病率与白血病大致相似。由于 PID 是一组因免疫系统先天性发育不全,且大多与遗传有关的疾病,往往在

婴幼儿或儿童期发病,因而及早诊断、正确处理、争取改善 PID 的预后就成为儿科医师责无旁贷的任务。

【病因和发病机制】原发性免疫缺陷的病因目前尚不清楚,根据这类疾病的表现多种多样,很可能是由多因素所致,已知的有:①遗传因素:在许多原发性免疫缺陷病中起作用,但至今尚未发现与 HLA 型有关;②宫内因素:曾报道胎儿感染风疹病毒后引起低丙种球蛋白血症伴高 IgM,因感染巨细胞病毒使胎儿的干细胞受损而致严重联合免疫缺陷。除了已知腺苷脱氨酶缺陷和核苷磷酸化酶缺陷可分别引起有些常染色体隐性遗传的严重联合免疫缺陷病和 Nezelof 综合征外,其他 PID 的生化病理基础都不清楚。目前人们往往只能从免疫系统不同的病损环节来探讨各种 PID 的发病机制,举例于表 7-2。

【临床表现和分类】目前对原发性免疫缺陷病本质的认识已从组织细胞水平向分子和基因水平逐渐深化,其分类方法也在不断完善。为便于从临床识别本组疾病,仍按不同的免疫功能缺陷分类(表 7-2)叙述。

表 7-2 原发性特异性免疫缺陷病分类与病理

疾 病	功能缺陷	可能的病损环节
抗体缺陷病		
X 连锁无丙种球蛋白血症	抗体	前 B 细胞
常见变异型低丙球血症	抗体	B 细胞、T 抑制过高或(和)T 辅助过低
婴儿暂时性低丙球血症	无;Ig 低但有抗体	未知
选择性 IgA 缺陷	IgA 抗体	IgA B 细胞
分泌片缺陷	分泌型 IgA	粘膜上皮
选择性 IgM 缺陷	IgM 抗体	T 辅助细胞
伴 IgM 升高的免疫缺陷	IgG 和 IgA 抗体	IgG、IgA B 细胞、转换 T 细胞表面 CD40L 缺陷
选择性 IgG 亚类缺陷	一种或多种 IgG 亚类抗体	“转换”T 细胞? B 细胞?
伴 IgG 近于正常的抗体缺陷	抗体	未知; B 细胞?
X-连锁淋巴细胞增殖病	抗 EB 病毒抗原抗体	B 细胞; T 细胞
细胞免疫缺陷		
DiGeorge 综合征	T 细胞;有些抗体	第 3,4 咽囊发育不良
Nezelof 综合征(包括嘌呤核苷磷酸化酶缺陷)	T 细胞;有些抗体	未知;胸腺? 细胞代谢受损
抗体和细胞免疫联合缺陷		
严重联合免疫缺陷病(AR 遗传,腺苷脱氨酶缺陷;X 连锁隐性遗传,HLA 抗原表达缺陷,网状组织发育不良)	抗体和 T 细胞;网状组织发育不良者;还伴吞噬功能缺陷	未知;代谢缺陷;T 细胞? 干细胞? 胸腺? 细胞代谢受损
Wiskott-Aldrich 综合征	抗体; T 细胞	未知
毛细血管扩张、共济失调	抗体; T 细胞	B 细胞; T 辅助细胞
软骨毛发发育不良	T 细胞	多种细胞的 G1 周期
伴胸腺瘤的免疫缺陷	抗体;有些 T 细胞	B 细胞; T 抑制细胞过多
高 IgE 血症	特异性免疫应答;IgE 过多	未知

(一)抗体缺陷病 抗体介导的免疫缺陷病是发病率最高的原发性免疫缺陷病,占50%以上。

1. 全丙种球蛋白低下血症(panhypogammaglobulinemia) 指血清丙种球蛋白 $<3\sim 4\text{g/L}$ 的原发性抗体缺陷疾病。

(1)X连锁无丙种球蛋白血症(Bruton病):多于4~8月龄后起病,表现为肺炎链球菌、链球菌和嗜血杆菌等胞外菌的反复感染;最常见为鼻窦炎、肺炎、中耳炎、疖、脑膜炎和败血症。若不伴有中性粒细胞低下,则很少患慢性真菌感染。罕见卡氏肺孢子虫肺炎。除了肝炎和肠道病毒感染外,其他病毒感染过程以及对活病毒疫苗的反应均正常,约有1/3病人出现儿童类风湿性关节炎。

患儿的血清IgG $<2\text{g/L}$ 、IgA和IgM的含量也少得难以测出,缺乏同族血凝素和接种白喉、破伤风、百日咳疫苗的抗体应答。血清和外分泌液中的抗体缺如是与婴儿暂时性低丙种球蛋白血症相鉴别的要点。Bruton病患者通常具有正常的吞噬功能,但也有出现暂时的、持续的或周期性白细胞低下。患儿循环T细胞百分比正常或升高,对抗原、丝裂原和同种异型抗原的应答都正常。皮肤迟发型过敏反应和排斥同种移植的能力完好;相反,循环B细胞缺如或很少;腺样体、扁桃体和外周淋巴结发育不良,不见生发中心,罕见浆细胞;而在骨髓中却存在正常量的前B细胞。一般说来,早期开始丙种球蛋白替代疗法患者的预后较好。

(2)常见变异型免疫缺陷病(common variable immunodeficiency disease, CVID):患者家族中血清Ig浓度异常,出现自身抗体、自身免疫病或肿瘤的几率较高,提示与遗传有关。临床表现和易感的细菌种类都与X连锁无丙种球蛋白血症相似,只是CVID发病年龄不定,较多见于青壮年,男女都可发生,对感染的易感程度低些。此外,不少CVID病人的扁桃腺和淋巴结可以不小甚至增大,淋巴结皮质有滤泡;部分患者循环B细胞数正常或接近正常,然而血清Ig和抗体应答都呈现严重缺陷。CVID病人还可伴发肠道结节性淋巴样增生、胸腺瘤、溶血性贫血、萎缩性胃炎、胃酸缺乏和恶性贫血等。合并蓝氏贾第鞭毛虫病的发病率远高于Bruton病。

(3)婴儿暂时性低丙种球蛋白血症:是一种男女都可发生的自限性疾病,偶有家族史,患婴自己产生免疫球蛋白的功能常推迟到出生后9~18个月才开始出现,至2~4岁时其含量才达到正常水平。患者容易罹患细菌性皮肤、肺部、脑膜和上呼吸道感染。血清IgG、IgA、IgM总量常低于 4g/L , IgG $<2.5\text{g/L}$,但仍能合成低水平的血型物质抗体(抗A、抗B)和白喉或破伤风的抗毒素;直肠粘膜固有层活检可找到浆细胞。这些是与Bruton病的鉴别点。

2. 选择性Ig缺陷症

(1)选择性IgA缺陷:只缺乏血清IgA($<0.05\text{g/L}$)和分泌型IgA,是常见的原发性免疫缺陷病。男女都可发生,且家族内可有数人发病。本病患者可无症状,或于婴幼儿时期开始反复患呼吸道感染,也可发生胃肠道和泌尿道感染,致病原因同其他抗体缺陷症;还常伴有自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎)和过敏性疾病(如哮喘、过敏性鼻炎)。除非并发严重感染,大多能存活到壮年或老年;个别病例的IgA含量能自发地转为正常。近年来发现伴有反复感染的选择性IgA缺乏症常合并IgG₂和IgG₄缺陷。

患者的血清总 IgG 和 IgM 含量正常或升高,局部 IgM 往往代偿性增高。已有血清 IgA 水平正常而在外分泌液中缺乏 IgA 的个别报道。

(2)选择性 IgM 缺乏:血清 IgM 浓度 $< 100\text{mg/L}$ 为选择性 IgM 缺陷。患者常有严重的细菌感染,特别是革兰氏阴性菌引起的败血症、脑膜炎等,导致患者在婴儿期即死亡。

(3)选择性 IgG 亚类缺陷:IgG 亚类缺陷患者的血清总 IgG 水平一般都正常,而单个或多个 IgG 亚类的含量低于同龄儿正常值均数减 2SD;对某些抗原不产生抗体,临床上与全丙种球蛋白低下血症同样地容易感染。2 岁以前难与生理性 IgG 亚类低下相鉴别,故不宜过早诊断本病。

(二)细胞免疫缺陷病 细胞免疫缺陷患儿的感染和其他临床问题比抗体缺陷者更为严重。

1. 胸腺发育不全(DiGeorge 综合征) 因胚胎时期第 3、4 对咽囊发育障碍导致胸腺(常伴甲状旁腺)发育不全或不发育。于此同期形成的其他结构也常被累及,如大血管(右主动脉弓)异常、食道闭锁、悬雍垂裂、先天性心脏病(房、室间隔缺损)、人中短、眼距宽、下颌骨发育不良、耳位低等,常常由于在新生儿期发生不易纠正的低钙抽搐而怀疑本症。男女都可发生,大多为非遗传性的。在 DiGeorge 综合征病例中,胸腺完全不发育者又较不同程度发育不全者少见。有的患者还残存一些细胞免疫的功能,发生感染者也较少,通常称为部分 DiGeorge 综合征,个别病例尚有自愈可能。胸腺严重发育不良的患儿可出现类似重症联合免疫缺陷病的表现,对低毒力或机遇性病原体也易感染,接受未经辐射的全血后容易发生移植物抗宿主(graft versus host, GVH)反应。

血清 Ig 水平往往不低,T 细胞减少,对植物血凝素(PHA)和刀豆素 A(ConA)的增殖反应缺如或降低。尸检时在上前纵隔位看不到胸腺时需作上纵隔和全颈部连续切片,有时可发现异位胸腺。

2. 伴核苷磷酸化酶(nucleoside phosphorylase, NP)缺乏的免疫缺陷 NP 是嘌呤分解代谢途径中的一种酶,广泛存在于人体细胞中,以红细胞中浓度最高。缺乏 NP 主要引起细胞免疫功能缺陷,为常染色体隐性遗传。(已知不少 Nezelof 综合征患者缺乏 NP,这类患者 T 细胞明显减少且功能缺陷,血清 Ig 不低,但多数有不同程度的抗体生成功能缺陷)。本病起病较 DiGeorge 综合征晚,有些 NP 缺乏患者在婴儿早期接种活疫苗或输注未经辐射的全血后无异常反应,到了婴儿晚期才会出现活疫苗接种后的全身性、致死性合并症;发生输血后的移植物抗宿主反应等细胞免疫严重缺陷的表现。患者常有反复或慢性腹泻,易患重症水痘。血和尿中的尿酸含量明显减少,迟发型皮肤试验阴性,T 细胞增殖反应很差或缺如,血清 Ig 水平不低。

(三)抗体和细胞免疫联合缺陷病 本病的发病机制复杂,临床上兼有细胞免疫和抗体免疫缺陷表现的病人不一定兼有 T、B 细胞缺损。不少病例主要是 T 细胞缺陷,并由此引起 B 细胞产生抗体的功能低下。有的患儿甚至有正常数量的 T 和 B 细胞,但是它们的 HLA 基因在细胞膜上不表达,没有 HLA 抗原,以致严重影响了细胞间的相互作用,丧失了免疫应答能力,如光秃淋巴细胞综合征(bare lymphocyte syndrome)。从临床表现来看,联合免疫缺陷可分为严重的和部分的两种细胞兼抗体免疫缺陷:前者的特征是各种获得性免疫功能都明显丧失,若不经骨髓移植等积极治疗,患儿常在 1 岁以内夭折;后者多伴

有其他系统的严重缺损表现。

1. 严重联合免疫缺陷病(severe combined immunodeficiency disease, SCID)

(1)常染色体隐性遗传的 SCID:又称瑞士型 SCID。患儿在出生后最初数月内就频繁发生中耳炎、肺炎、败血症、腹泻和皮肤感染等疾患;接着就出现消瘦、生长停滞。还易发生白色念珠菌病、卡氏肺囊虫性肺炎、巨细胞病毒感染或接种活疫苗后的全身性疫苗病。由于患儿缺乏排斥非己组织的能力,故处于移植物抗宿主(GVH)病的高危状态,通过胎盘的母体免疫活细胞或输注了含有 HLA 抗原不一致的淋巴细胞的血制品,都可导致 GVH 反应。若未经恰当治疗,常于 1 岁内夭折。免疫学检查可见血清 Ig 水平很低或缺如,接受抗原免疫后不产生抗体;几乎全无细胞免疫功能,淋巴细胞 $< 1.2 \times 10^9/L$, CD₃ 细胞低于 10%,对有丝分裂原或同种异型细胞的增殖反应极低或缺如,不出现皮肤迟发型超敏反应,不能排斥移植物。典型病人的胸腺都 $< 2g$,且常未降到颈部,胸腺缺乏皮、髓差别,几乎见不到胸腺淋巴细胞,也没有哈氏小体。淋巴结的滤泡和副皮质区都见不到淋巴细胞,扁桃体、腺样体和肠集合淋巴小结都极度发育不良,甚至缺如。

(2)伴腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)缺陷的 SCID:ADA 存在于红细胞、淋巴细胞、羊水细胞及肝、肾、肺等脏器组织中,但以淋巴样组织细胞中此酶活性最高, T 细胞内的含量更高于 B 细胞。当 ADA 酶缺陷时,脱氧腺苷(deoxyadenosine)和它的三磷酸盐大量堆积,从而抑制 DNA 的合成,对淋巴细胞呈毒性作用。临床起病于 6 月~2 岁,表现为淋巴细胞减少性联合免疫缺陷。多数病人尚可出现骨骼系统的发育异常,表现为肋骨前端展宽、脊椎扁平、长骨干骺端不整齐、骨盆畸形等。

(3)X 连锁性遗传 SCID:临床表现、免疫检查所见的病理改变均与常染色体隐性遗传型相似,唯在这类 SCID 病人及其家系中尚未发现 DAD 或 NP 酶缺陷者。

2. Wiskott-Aldrich 综合征(WAS) 属 X 连锁隐性遗传,临床特征为湿疹、巨核细胞性的血小板减少和容易感染。有阳性家族史的新生男婴如出现血小板减少性紫癜、大便带血的腹泻或损伤部位持续渗血等就应疑诊本病。一般在 1 岁以内发生过敏性皮炎,对肺炎链球菌和带多糖荚膜的其他细菌特别易感,易患中耳炎、肺炎、脑膜炎和败血症。随着年龄增长细胞免疫功能逐渐减退,卡氏肺囊虫性肺炎和疱疹病毒感染的几率增高。本病患儿很少活到 10 岁,感染或出血是主要死因,也有少数死于恶性肿瘤。患儿 IgG、IgA 和 IgM 合成加速与分解过度,致使血清 Ig 浓度变化不定,主要的异常是 IgM 水平低下,同族血凝素滴度明显低下或测不出, IgA 和 IgE 升高, IgG 正常或稍低,虽然病人的淋巴细胞对丝裂原的反应正常,一般都缺乏皮肤迟发性超敏反应。血小板减少似与血小板的内在异常有关。

3. 伴共济失调和毛细血管扩张的免疫缺陷(immunodeficiency with ataxia-telangiectasia) 最明显的临床表现包括:进行性小脑共济失调,眼结膜和皮肤毛细血管扩张,慢性呼吸道和肺部疾患,高恶性肿瘤发生率以及不定型的体液和细胞免疫缺陷。典型病例在会走路后不久即出现共济失调,且进行性恶化,为诊断本病的依据;一般在 3~6 岁以前发生毛细血管扩张,患儿多发生反复的副鼻窦炎和肺部细菌性感染,大部分患儿的甲胎蛋白增高,有的还伴有性腺发育不良、肝功能异常、抗胰岛素性糖尿病等。患儿及杂合子携带者的细胞对辐射离子的敏感性增高, DNA 修复功能受损,常有染色体异常,可能为常染色

体隐性遗传。

(四)原发性非特异性免疫缺陷 包括原发性补体缺陷和吞噬细胞缺陷性疾病,在原发性免疫缺陷病中约占10%。C₃缺陷的感染型通常与抗体缺陷病症相似;补体的前端成分(C₂、C₄)缺陷大多有系统性红斑狼疮或膜性增殖性肾炎等表现;补体后端成分(C₅、C₆和C₇)缺陷者对脑膜炎双球菌和淋球菌易感。原发性吞噬细胞缺陷以易患反复迁延的化脓性疾病为特征。

二、继发性免疫缺陷病

某些疾病和物理、化学因子可引起继发性免疫系统暂时的或持续的损害,导致免疫功能减退和异常。认识继发性免疫缺陷不仅有助于理论研究,而且对处理原发病,防止机遇性感染均有实际意义。常见的引起继发性免疫缺陷的原因和免疫异常归纳于表7-3。治疗原则是:治疗原发病,停用免疫抑制药物,去除其他免疫抑制因子和暂时的免疫替代疗法。

表7-3 继发性免疫缺陷的原因和表现

原因	细胞免疫	抗体	吞噬细胞	补体	其他
感染性疾病					
先天性风疹	↓	IgG 可能↓	N	N	对风疹疫苗无应答
麻疹	↓	N	N	N	
麻风	↓	Ig 可能↑			对麻风菌细胞免疫明显低下
结核	↓	N	N	N	
巨细胞病毒感染	↓	IgM, A↑	N	N	
急性病毒感染	↓	N	N	N	
慢性感染	N	Ig↑	趋化性↓	↑	可出现自身抗体
恶性肿瘤					
霍奇金病	↓	Ig 可能↓	趋化性↓		有抑制T细胞的血清因子
	抗体应答↓				
急性白血病	↓	Ig 水平不定	N		
慢性白血病	↓	Ig 水平不定	N		有抑制T细胞转化因子
非淋巴样肿瘤	↓	Ig 水平不定	N	N 或↓	
骨髓瘤	T _s ↑	↓	N	↓	
自身免疫性疾病					
系统性红斑狼疮	↓, T _s 可能↓	Ig↑	N	↓	部分病人有原发性补体缺陷
类风湿性关节炎	↓	Ig 常↑	N	↑	部分病人有原发性低丙球蛋白血症
慢性活动性肝炎	↓	Ig↑	N	N 或↓	
蛋白耗失状态					
肾病综合征	N	IgA, M 可能↓	N	N 或↓	
蛋白丧失性肠病	↓	Ig 常↓			
其他疾病					
营养不良	↓	N	杀菌力↓	CH50↓	

续表

原因	细胞免疫	抗体	吞噬细胞	补体	其他
糖尿病	↓	N	↓		备解素系统受损
镰状细胞病	N	IgM 可能 ↓ 抗菌抗体 ↓			
尿毒症	↓	N	N	N 或 ↓	有抑制淋巴细胞转化因子
亚急性硬化性全脑炎	↓	↑ *			
21-三体综合征	↓	可能 ↓			特异性免疫功能早衰
烧伤	↓	Ig ↓	↓		
脾切除	N	IgM 可能 ↓			
新生儿和早产儿	T _s 功能 ↑	对细菌抗体应答 ↓	N		部分病缺乏吞噬作用激酶
衰老		低	杀菌力差	低	
		IgG ↑, 对有些抗原			
		IgG 应答 ↓			自身抗体 ↑

免疫抑制治疗(略)

注: ↓降低; ↑升高; N 正常; * 对感染原的特异性免疫反应

三、免疫缺陷病的诊断

免疫缺陷病诊断应包括:①是否有免疫缺陷;②原发性抑或继发性,持续性的抑或暂时性的;③免疫系统缺陷的部位与程度。

(一)病史 完整病史是整个诊断性检查和免疫评价的起点,重点为:①感染史:包括感染的频率、部位和病原体种类,通常体液免疫缺陷患者细菌感染率增高,而细胞免疫缺陷者则为病毒、真菌和原虫等多种病原引起的感染;②预防接种史:特别是活免疫疫苗接种后是否发生疫苗病;③其他异常:如神经系统异常(共济失调、抽搐等)提示共济失调毛细血管扩张症或 DiGeorge 综合征,出血病史提示 Wiskott-Aldrich 综合征,自身免疫表现(关节炎、贫血、皮疹等)的病史提示常见变异型免疫缺陷病和选择性 IgA 缺乏等若干免疫缺陷病,了解输血后是否发生移植物抗宿主反应;④应注意曾作过的免疫抑制或外科处理,追查切除的淋巴组织所见;⑤采集关于感染、免疫缺陷、自身免疫和恶性肿瘤的家族史。

(二)体格检查和 X 线检查 在系统的体格检查同时,重点注意以下几方面:皮肤疤痕、湿疹、瘀斑和紫癜;真菌感染(白色念球菌病);毛细血管扩张;寻找可扪及的淋巴组织;明确有无扁桃体;要注意面颈、胸、四肢和心脏的先天性异常。胸部 X 线检查还应注意是否有胸腺影。咽部侧位 X 线是否存在腺样体。

(三)实验室检查 免疫功能的实验室检测是诊断免疫缺陷的主要手段,对临床表现提示免疫缺陷的患儿可先作过筛检查,若无异常发现而临床上仍然提示免疫低下的小儿宜做进一步的免疫检测试验并作出正确评价(本章第 1 节)。必要时,还可在骨髓、淋巴结或直肠粘膜活检标本中检测 T、B 细胞系统和粒细胞、血小板等的数量和形态。

四、免疫缺陷病的防治

【治疗】 原发性免疫缺陷的治疗原则是:①保护性隔离,尽量减少与感染原的接触;

②使用抗生素以清除或预防细菌、真菌感染等；③设法对缺陷的体液或细胞免疫进行替代疗法或免疫重建。早期诊断和合理治疗对疾病预后具有重要意义。

(一)一般治疗 联合免疫缺陷的住院病人宜作严格的保护性隔离,合并感染时选用的抗生素应尽量根据实验室分离所得菌种及其对药物敏感试验的结果。要注意条件致病菌感染和混合感染。抗菌药物以杀菌性者为佳,剂量和疗程应大于免疫功能正常的患者。选择性 IgA 缺乏症患者禁忌输血和血制品,以免病人产生 IgA 抗体,引起严重过敏反应。必要时可输注无症状的选择性 IgA 缺乏的供血者、或患者自身的贮血。有严重细胞免疫缺陷的各种病人输血时,需避免发生 GVH 反应,最好使用库血,并先用 X 线(剂量 30Gy)使血内淋巴细胞丧失增殖能力;血浆亦需先经 X 线照射或冻溶 2~3 次,以破坏残留在血浆内的淋巴细胞。先天性胸腺发育不全症患者的低血钙症,除补充钙剂外还须给予维生素 D 或甲状旁腺激素。各种伴有细胞免疫缺陷的病人都禁忌接种活疫苗或活菌苗,以防止发生严重疫(菌)苗性感染。

(二)免疫球蛋白替代疗法 对全丙种球蛋白低下血症、X 连锁高 IgM 缺陷、选择性 IgG 亚类缺陷、Ig 水平近于正常的抗体缺陷或 WAS 等患者定期注射丙种球蛋白制剂,可提高免疫力、降低感染率。现有的各种丙种球蛋白制剂都是含 IgG 为主,其他 Ig 含量不足 1%,血清 Ig 低于 2.5g/L 的患者首次肌肉注射量为 0.2g/kg,维持量为每月 0.1g/kg,并应根据临床实际效果调整剂量。每次注射量不超过 30ml,分两个部位肌注。注射后罕见全身反应,如有皮肤潮红、颜面浮肿、呼吸困难、发绀和血压降低等,可用肾上腺素等抗组织胺药物治疗。因这种替代疗法几乎需持续终生,故所用的丙种球蛋白不宜含有防腐剂。近年推广使用人丙种球蛋白制剂静脉滴注,其优点有:吸收好,作用快,利用率高,可大量注射,无局部反应;可免除感染肝炎病毒或人类免疫缺陷病毒(HIV)的危险;能够防止或逆转慢性肺炎疾患,使患者长期得益。剂量为每月 0.35~0.5g/kg。

静脉输注血浆常用于因丙种球蛋白需要量大而承受不了局部注射或丙种球蛋白治疗中发生感染的病人。<2 岁小儿剂量为 10ml/kg,成人用量酌情减少,每 4 周静脉滴注 1 次。应选择专一的健康供血者为宜,否则有感染乙、丙型肝炎或 AIDS 的危险。

(三)免疫重建 免疫器官或组织移植术可使患者恢复其免疫功能,称之为免疫重建。

1. 造血干细胞移植

(1)骨髓移植:正常富含干细胞的骨髓植入患者体内可促进 T 和 B 淋巴细胞的免疫重建。给 SCID 患者作骨髓移植的特点是:①不需要在术前作免疫抑制处理;②小剂量有核骨髓细胞植入即可获得成功;③HLA 不同型的骨髓移植后发生严重的常常是致死性的 GVH 病,故必须选用与 HLA 型完全一致的骨髓进行移植,这大大限制了骨髓移植疗法的使用。近年来,试用 HLA 中一个单倍型(haplotype)相同的除去 T 细胞的骨髓进行移植,纠正 SCID 的缺损获得成功。骨髓移植还可试用于 WAS 和 AT,对部分病例有效。

(2)胎肝移植:胎肝内含有多种干细胞,出生 8~10 周胎儿的肝适于移植。肝单细胞悬液静脉输入常因细胞量较少,重建免疫功效不如骨髓移植,故治疗 SCID 效果稍差,但可多次移植。

(3)脐血干细胞移植:近年来随着细胞分离器的进步,利用脐血中造血干细胞表面所特有的 CD₃₄抗原,可用相应的单克隆抗体将其分离提取、输注给 SCID 患儿,往往可获一

定程度的免疫重建。

2. 胎儿胸腺移植 主要用于纠正细胞免疫缺陷。采用胎龄不足 14 周的人工流产胎儿胸腺,移植于腹肌与筋膜之间和(或)制成胸腺细胞悬液移植于腹腔内。

3. 输注胸腺上皮细胞培养物或胸腺素 可根据病人骨髓体外诱导 T 细胞试验,给细胞免疫缺陷病人输注体外胸腺上皮细胞培养物或胸腺素。前者是将正常胸腺 14 天培养物作腹直肌鞘内及腹腔内注射,后者剂量为开始每天 1mg/kg,逐渐增加至 4mg/kg,症状改善后,逐渐减至维持量 1mg/kg,每周 1 次,长期治疗。

4. 基因治疗 将 ADA 的编码基因插入病儿的淋巴细胞中可治疗 ADA 缺陷的 SCID。

(四)纠正代谢缺陷 反复输注经过洗涤的纯红细胞或经过 25 ~ 50Gy 照射过的库血,为缺乏 ADA 的 SCID 患者替补 ADA,对部分病人有一定效果。最后根治还需作骨髓移植或基因疗法。脱氧胞苷(deoxycytidine)治疗 PDP 缺乏尚在试用中。

(五)转移因子、左旋咪唑 曾被认为有增强细胞免疫的作用,疗效尚难定论。

(六)其他 原发性补体缺陷和原发性吞噬细胞功能不全综合征的治疗以抗生素控制感染和加强支持疗法为主。

【预防】 作好遗传咨询,检出致病基因携带者,并就生育问题给予医学指导。在家族成员中已发现有遗传性免疫缺陷患者时,应认真作好计划生育。对曾生育过免疫缺陷病儿的孕妇,应检查羊水细胞以确定:①胎儿鉴别:若有生育 X 连锁遗传的免疫缺陷病小儿,则男性胎儿应中止妊娠;②对可能有 ADA 缺陷的 SCID 或 AT 等胎儿进行基因诊断。

第三节 支气管哮喘

支气管哮喘(bronchial asthma),简称哮喘,是由嗜酸性粒细胞、肥大细胞和 T 淋巴细胞等多种炎性细胞参与的气道慢性炎症,使易感者对各种激发因子具有气道高反应性,并可引起气道缩窄,表现为反复发作的喘息、呼吸困难、胸闷或咳嗽等症状,常在夜间和(或)清晨发作、加剧,多数患儿可经治疗或自行缓解。据我国 27 省(市)在 1988 ~ 1990 抽样调查,小儿哮喘发病率为 0.11% ~ 2.03%,以 1 ~ 6 岁患病较多,大多在 3 岁以内起病。青春期以前患者男女之比为 2:1,成年期则无性别差异。

【病因】 哮喘的病因复杂,受遗传和环境的因素双重影响。本症是一种多基因遗传病,其中过敏体质(特发性反应性体质,atopy)与本病关系密切,多数患儿以往有婴儿湿疹、过敏性鼻炎、食物或药物过敏史,不少患儿有家族史。但是,哮喘的形成和反复发病往往又受环境因素(如:接触或吸入螨、蟑螂、霉菌、皮毛、花粉等过敏原;呼吸道感染和寒冷刺激等)综合作用的结果。

【发病机制】 气道高反应性是哮喘的基本特征,气道慢性(变应性)炎症是哮喘的基本病变,在发病因子的作用下,参与这些基本病变形成过程的因素有:

(一)免疫因素 本病患儿都存在由免疫介质、淋巴细胞、嗜酸粒细胞和肥大细胞参与的气道粘膜病理改变过程。

1. IgE 介导作用 过敏原与特异性 IgE 结合,引起肥大细胞和嗜碱细胞脱颗粒,释放白三烯 C、D 和 E 等介质,使平滑肌收缩、粘膜水肿、分泌物增加,导致支气管狭窄,发生

哮喘。临床上也见到哮喘患者血清总 IgE 或(和)过敏特异性 IgE 浓度大多升高,说明不少哮喘可能存在 I 型变态反应。

2. IL-5 介导作用 近年发现并非哮喘患者都有高浓度的血清 IgE 或 IL-4,而 IL-5 却都增高,并证实病人气道粘膜的淋巴细胞多为能产生 IL-4、IL-5 等的 Th2 型 T 细胞。IL-4 促进 IgE 生成;IL-5 可促使嗜酸性粒细胞粘附于血管内皮细胞和分化成熟,并延长其存活时间。目前已公认嗜酸粒细胞的局部浸润是导致哮喘气管慢性变应性炎症的中心环节,在嗜酸粒细胞颗粒内含有的碱性蛋白和嗜酸细胞过氧化酶等,都对呼吸道及肺上皮细胞有毒性作用,并可引起气道高反应性。

(二)神经、精神因素 肺支气管的植物神经支配很复杂,包括胆碱能神经、肾上腺素能神经和非肾上腺素能非胆碱能(NANC)神经等。 β -肾上腺素能受体功能低下和迷走神经张力亢进,或同时伴有 α -肾上腺素能神经的反应性增加,可使支气管平滑肌收缩,腺体分泌增多,哮喘发作。NANC 的抑制神经系统是使气道平滑肌松弛的主要神经系统,P 物质是 NANC 的兴奋神经系统的神经递质,它存在于气道迷走神经化学敏感性 C 类传入纤维中,当气道上皮损伤后暴露出 C 纤维传入神经末梢时,可使局部病损进一步恶化。

情绪剧变可激发小儿和成人哮喘的发作,尤其对那些难治性哮喘病人影响更大。

(三)内分泌因素 有些儿童哮喘在青春发育期完全消失;在月经期、妊娠期加剧;甲状腺功能亢进时哮喘加重。机制不明。

【病理】 发病早期很少器质性病理改变;死于哮喘持续状态者的病变主要为气道粘膜水肿和以嗜酸粒细胞和淋巴细胞浸润为主的炎症,基底膜和平滑肌都增厚,管腔狭窄,且常含粘液栓,阻塞气道的末端肺泡萎缩或扩张。

【临床表现】 婴幼儿哮喘多为呼吸道感染诱发,起病较缓慢;年长儿大多在接触过敏原后发作,呈急性过程。哮喘发病时往往先有刺激性干咳,接着可咯大量白粘痰,伴以呼气性呼吸困难和哮吼声,出现烦躁不安或被迫坐位,咳喘剧烈时还可出现腹痛。体格检查可示胸廓饱满,呈吸气状,叩诊过度反响,听诊全肺布有哮鸣音;重症病儿呼吸困难加剧时,呼吸音可明显减弱,哮鸣音亦随之消失。在发作间歇期可无任何症状和体征,有些病例在用力时仍可听到哮鸣音。

哮喘发病以夜间更为严重,一般可自行或用平喘药物后缓解。若哮喘急剧严重发作,经合理应用拟交感神经药物仍不能在 24 小时内缓解,称作哮喘持续状态,随着病情变化,患儿由呼吸严重困难的挣扎状态转为软弱、咳嗽无力、血压下降、出现紫绀,甚至死于急性呼吸衰竭。

病久反复发作者,可出现桶状胸,常伴营养障碍和生长发育落后。到成年期后约 50% 病例症状体征完全消失,部分病人可留有轻度肺功能障碍。

【实验室检查】

(一)外周血嗜酸粒细胞增高($>300 \times 10^6/L$) 若在病人接受肾上腺素治疗后取血标本,可出现白细胞假性增高。

(二)X 线检查 肺过度充气,透明度增高,肺纹理可能增多;并发支气管肺炎或肺不张时,可见沿支气管分布的小片状阴影。

(三)肺功能测定 显示换气流率和潮气量降低,残气容量增加。血气分析呈 PaO_2

减低,病初血 PaCO₂ 可能降低,当病情严重时血 PaCO₂ 上升,后期还可出现血 pH 下降。发作间歇期常只有残气容量增加,而其他肺功能正常。每天检测呼气峰流速值(PEF)及其一天的变异率,是判断亚临床型哮喘的良好指标。

(四)皮肤试验 用可疑的抗原作皮肤试验有助于明确过敏原,皮肤挑刺法的结果较为可靠。

【诊断】

(一)婴幼儿哮喘 凡年龄 < 3 岁,喘息反复发作,可按计分法进行诊断。计分方法为:喘息发作 ≥ 3 次,3 分;肺部出现哮鸣音,2 分;喘息症状突然发作,1 分;有其他特异性病史,1 分;一二级亲属中有哮喘病史,1 分。评分标准为:总分 ≥ 5 分者诊断婴幼儿哮喘;哮喘发作只 2 次,或总分 ≤ 4 分者初步诊断婴幼儿哮喘(喘息性支气管炎)。如肺部有哮鸣音可作以下试验:①1%肾上腺素每次 0.01ml/kg 皮下注射,15~20 分钟后若喘息缓解或哮鸣音明显减少者加 2 分;②予以沙丁胺醇气雾剂或其水溶液雾化吸入后,观察喘息或哮鸣音改变情况,如减少明显者可加 2 分。

(二)3 岁以上儿童哮喘 诊断依据为:①喘息呈反复发作(或可追溯与某种变应原或刺激因素有关);②发作时肺部出现哮鸣音;③平喘药治疗有显效。疑似病例可选用 1%肾上腺素皮下注射,最大量不超过 0.3ml/次,或以沙丁胺醇气雾剂或溶液雾化吸入,观察 15 分钟,有明显疗效者有助于诊断。

(三)咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma) 又称过敏性咳嗽。诊断依据为:①咳嗽持续或反复发作 > 1 个月,常伴夜间或清晨发作性咳嗽,痰少,运动后加重;②临床无感染征象,或经较长期抗生素治疗无效;③用支气管扩张剂可使咳嗽发作缓解,是诊断本症的基本条件;④有个人或家族过敏史,气道反应性测定、变应原检测等可作辅助诊断。

婴幼儿哮喘需与毛细支气管炎、哮喘性支气管炎、支气管淋巴结结核和呼吸道异物等疾病鉴别。

【防治】 哮喘的治疗原则为去除病因、控制发作和预防复发。应根据病情轻重、病程阶段因人而异地选择适当的防治方案。

(一)去除病因 应避免接触过敏原,积极治疗和清除感染病灶,去除各种诱发因素(如吸烟、漆味、冰冷饮料、气候突变等)。

(二)控制发作 主要是解痉和抗炎治疗,用药物缓解支气管平滑肌痉挛,减轻气道粘膜水肿和炎症,减少粘痰分泌。

1. 支气管扩张剂

(1)拟肾上腺类药物:β 肾上腺素能受体兴奋剂可通过激活腺苷酸环化酶增加细胞合成 cAMP,使支气管平滑肌松弛和肥大细胞膜稳定。目前常用的这类药物有:①沙丁胺醇(舒喘灵, salbutamol; albuterol):0.5%沙丁胺醇溶液,每次 0.01~0.03ml/kg,最大量 1ml,用 2~3ml 生理盐水稀释,每 4~6 小时雾化吸入;其气雾剂每揿一下可吸入 100μg,每次 1~2 揿,每日 3~4 次;可吸入的干粉制剂称喘宁蝶(vento disk),200μg/囊泡,1 囊泡/次,每日 3~4 次;或每日 3~4 次口服, < 5 岁每次 0.5~1mg,5~14 岁每次 2 mg。②特布他林(喘康速、舒喘宁, terbutaline):每日 3 次,1~2 岁每次 1/4~1/3 片;3~5 岁每次 1/3~2/3 片;6~14 岁每次 2/3~1 片。③克仑特罗(clenbuterol, 氨哮素):每日 3 次,6~14 岁

每次 1/2~1 片。

吸入治疗是首选的药物治疗方法,具有用量少、起效快、副作用小等优点。使用拟肾上腺素药物无效,可能是因气道被痰栓阻塞,或严重缺氧、酸中毒引起支气管平滑肌 β 受体缺乏反应等所致,此时应停止重复大量应用,以免发生意外致死。连续使用 β 兴奋剂可发生耐药性,但停药 1~2 周可完全恢复。

(2)茶碱类药物:氨茶碱不仅可解除支气管痉挛,还有抗炎、抑制肥大细胞和嗜碱细胞脱颗粒以及刺激儿茶酚胺释放等作用,对吸入抗原后立即发生的速发型哮喘反应(IAR)和约在 6 小时后发生的哮喘迟发型反应(LAR)都有效。小儿剂量为每次 4~5mg/kg;缓释茶碱或茶喘平胶囊(theovent),每次 8~10mg/kg,12 小时 1 次。氨茶碱的有效浓度与中毒浓度很接近,宜作血浓度监测,维持其在 10~15 μ g/ml 的最佳血浓度。

(3)抗胆碱药物:异丙托溴铵(ipratropine)具有较持久解痉效果,且可长期给药,未见耐药。用法为:0.025%溶液 1ml 用生理盐水稀释 2~3ml,每日 3~4 次雾化吸入,<2 岁者剂量减半;其气雾剂含量为 20 μ g/揆,每次 1~2 揆,每日 3~4 次。

2. 肾上腺皮质激素类 能增加 cAMP 合成,阻止白三烯、前列腺素、血栓素等缓发介质的释放,抑制血小板激活因子生成;从而可预防和抑制气道炎症反应,降低气道反应性和抑制 LAR,是目前治疗哮喘最有效的药物。长期使用可能产生众多的副作用,故必须:
①尽可能用吸入疗法,倍氯米松(beclomethasone)气雾吸入,每次 100 μ g,每日 2~4 次;
②严格掌握口服用药的适应证,一般只用于重症,或持续发作,或其他平喘药物难以控制的反复发作病人,泼尼松每天 1~2mg/kg,分 2~3 次服用,症状缓解后即停药,反复发作而需长期用药者,宜将维持量改为每日或隔日清晨顿服。

3. 抗生素 疑伴呼吸道(特别是合伴肺炎者)细菌感染时,需同时选用适当的抗生素。

(三)哮喘持续状态的处理

1. 吸氧 氧气浓度以 40%为宜,相当于 4~5L/min,用面罩雾化吸入法较鼻塞法更为合适,使 PaO₂ 保持在 9.3~12.0kPa(70~90mmHg)。

2. 补液、纠正酸中毒 可用 1/5 张含钠液纠正失水,防止痰液过粘成栓;用碳酸氢钠纠正酸中毒,改善 β 受体对儿茶酚胺的反应性。

3. 糖皮质激素类静脉滴注 应早期、较大剂量应用。氢化可的松或琥珀酸氢化可的松每 6 小时静脉滴注 1 次,每次 5~10mg/kg;地塞米松每次 0.25~0.75mg/kg,因其须经体内代谢方起作用,故奏效较前者慢。

4. 支气管扩张剂 可用:①沙丁胺醇雾化剂吸入,每 1~2h 吸入 1 次;②氨茶碱静脉滴注,每次 4~5mg/kg,20~30 分钟内滴完;③上述治疗不奏效时可予沙丁胺醇静脉注射,学龄期儿童每次 5 μ g/kg,学龄前期小儿用量减半。

5. 经以上治疗无效时,可试用异丙肾上腺素每分钟 0.1 μ g/kg 静滴,每 10~20 分钟剂量加倍,直至 PaO₂ 及通气功能改善,或心率达 180~200 次/分时停用,症状好转后可维持用药 24 小时左右。

6. 镇静剂 可用水合氯醛灌肠,慎用或禁用其他镇静剂;在插管条件下,亦可用安定镇静,剂量为每次 0.3~0.5mg/kg。

7. 机械呼吸 指征为:①严重的持续性呼吸困难;②呼吸音减弱,随以哮鸣音消失;③呼吸肌过度疲劳而使胸廓活动受限;④意识障碍,甚至昏迷;⑤吸入 40%氧气而紫绀仍无改善、 $\text{PaCO}_2 \geq 8.6\text{kPa} (\geq 65\text{mmHg})$ 。

(四)预防复发

1. 免疫治疗 ①脱敏疗法:用于对不可能避免的抗原(如尘埃、尘螨、花粉等)过敏,而一般治疗又未能控制复发者。根据皮肤试验结果,将引起阳性反应的过敏原浸液作皮下注射,浓度由低到高,剂量逐渐递增,每周 1 次,持续 2 年。若发作有季节性,则于发作前 1 月开始上述脱敏治疗,也是每周注射 1 次,15~20 次为 1 疗程。据报道国内螨脱敏治疗大多有效,偶有发热、局部一过性红肿痒痛、荨麻疹、哮喘发作等副作用;②免疫调节治疗:可采用中医辨证论治或给胸腺肽等免疫调节剂提高机体免疫力、降低过敏性。

2. 色甘酸钠 有抑制肥大细胞脱颗粒、降低气道高反应性的作用,对 IAR 和 LAR 均有预防作用。宜在好发季节的前 1 个月开始用药,每次吸入 10~20mg,每日 3~4 次,经 4~6 周无效者可停用。一般对运动诱发的哮喘效果较好,对激素依赖性哮喘者,应用本品可望减少激素用量。

3. 酮替酚(甲哌噻庚酮) 作用与色甘酸钠相似,<3 岁者每次 0.5mg,每日 2 次;>3 岁者每次 1mg,每日 1~2 次,口服 6 周无效可停用。

4. 经激素吸入疗法能使哮喘得以缓解的患儿应继续吸入维持量糖皮质激素,至少 6 个月~2 年或更长时间。

5. 自我管理教育 将防治知识教给患儿及家属,调动他们的抗病积极性,鼓励患儿参加日常活动和体育锻炼以增强体质。

第四节 结缔组织病

结缔组织病是指具有结缔组织发炎、水肿、增生和变性等病变,出现关节、肌肉疼痛或僵硬等病状的一组疾患。近年来又概称为风湿性疾病。发生在儿童期的有:风湿热,儿童类风湿性关节炎,强直性脊椎炎,系统性红斑狼疮,血管炎综合征(过敏性紫癜、皮肤粘膜淋巴结综合征和婴儿多动脉炎等),皮炎,硬皮病和混合性结缔组织病等。本节描述其中常见的 4 种疾病。

一、风 湿, 热

风湿热(rheumatic fever)是一种累及多系统的炎症性疾病。初发与再发多与 A 组乙型溶血性链球菌感染密切相关。临床表现为发热,多数伴有关节炎、心脏炎,较少出现环形红斑和皮下结节或舞蹈病。发病年龄以 5~15 岁多见。国内东北和华东地区的发病率较华南地区为高。近年来风湿热的发病率有明显下降的趋向。

【病因和发病机制】 尚未完全明确,多数认为风湿热与 A 组乙型溶血性链球菌感染后的两种免疫反应相关:①变态反应:有些抗链球菌的抗体可与人的心脏、丘脑和丘脑下核等组织发生交叉反应,导致 II 型变态反应性组织损伤,还可因链球菌菌体成分及其产物与相应抗体作用形成的免疫复合物沉积于关节、心肌、心瓣膜导致 III 型变态反应性组织损伤;②自身免疫:风湿性心脏病患者可出现抗心肌抗体,损伤心肌组织发生心脏炎。近年

研究提示病毒也可能为致病因素,但尚未被公认。

【病理】 病变累及全身结缔组织,基本病变为炎症和具有特征性的“风湿小体”(Aschoff小体)。病理过程可分为渗出、增生和硬化3期,但各期改变也可同时存在。

风湿热的急性期出现结缔组织渗出性炎性反应,基质水肿伴淋巴细胞和浆细胞浸润,主要累及心脏(包括心肌、心瓣膜和心包)、关节(包括滑膜和关节周围组织)和皮肤。持续2~3周后进入增生期,出现本病特征性的风湿性肉芽肿或风湿小体。病变主要局限于心肌和心内膜。此期改变继续进展则导致纤维组织增生,瓣膜增厚变形,引起二尖瓣和主动脉瓣的狭窄和闭锁不全。中枢神经系统的组织学所见并非风湿热所特有,也不与临床表现相平行。

【临床表现】 约半数病例在发病前1~4周有上呼吸道感染史。通常呈急性病程,而以心脏炎或舞蹈病为初发病者则往往呈比较缓慢的发病过程。病初多有发热,热型不规则,有面色苍白、多汗、疲倦、腹痛等症状。随后常出现下述特征性症状和体征,并有反复发作的倾向。

(一)关节炎 以游走性和多发性为特点,主要累及膝、踝、肩、肘、腕等大关节,局部出现红、肿、热、痛,以疼痛和功能障碍为主。经适当治疗后关节炎可完全治愈而不留畸形。轻症病人仅有关节酸痛而无局部红、肿表现。儿童风湿热伴关节痛较关节炎更多见。

(二)心脏炎 小儿风湿热以心脏炎起病者占40%~50%,年龄愈小,心脏受累的机会愈多,以心肌炎及心内膜炎多见,亦可发生全心炎。轻者可无明显症状,仅心率增快和轻度的心电图变化,严重者可导致心力衰竭。

1. 心肌炎 患儿心率增快,心尖部第1心音减弱,严重时出现奔马律,亦可出现过早搏动和心动过速等心律失常。心尖区可听到吹风样收缩期杂音,多因心脏扩大发生二尖瓣相对性闭锁不全或狭窄所致,故为可逆性。心电图变化最常见者为I度房室传导阻滞,ST段下移和T波平坦或倒置。

2. 心内膜炎 凡心肌受累者几乎都同时存在心内膜炎,其中以二尖瓣最常受累,主动脉瓣次之。在初次发作的急性期所听到的杂音并非心瓣膜炎症所致。一般来说,须经多次发作才能造成瓣膜变形,导致二尖瓣闭锁不全或二尖瓣狭窄分别需半年和2年左右。

3. 心包炎 患儿有心前区疼痛、呼吸困难或端坐呼吸。早期可于心底部听到心包摩擦音,一般积液量不多;少见心音遥远、肝肿大、颈静脉怒张和奇脉等大量心包积液的表现。X线检查心搏动减弱或消失,心影向两侧扩大,呈烧瓶状,卧位则心腰部增宽,立位时阴影又复变窄。心电图检查早期示低电压、ST段抬高,以后ST段下降和T波平坦或倒置。发生心包炎的病人一般都患有全心炎。

(三)舞蹈病 多见于女性患者,儿童多于成人。这是一种累及锥体外系的风湿性神经系统疾病,其特征为:以四肢和面部为主的不自主、无目的的快速运动,在兴奋或注意力集中时加剧,入睡后即消失。肌肉乏力和情绪不稳,病程呈自限性。轻症病例在数周内症状消失,平均3个月,偶尔舞蹈样动作可持续6~12个月。舞蹈病可单独存在或与其他症状同时并存,约40%伴心脏损害,伴关节炎者罕见。

(四)皮肤损害

1. 皮下结节 呈圆形、质硬、可活动而无压痛,从粟米到豌豆大小,主要分布于肘、

腕、膝、踝等关节伸侧的骨质隆起或肌腱附着处,见于5%~10%的风湿热病人,特别是伴发严重心脏炎的患儿。常在起病数周后才出现,经2~4周自然消失。

2. 环形红斑、结节性或多形性红斑 见于近5%的风湿热患者,以环形红斑最常见,多分布于躯干和四肢屈侧,呈环形或半环形,如钱币大小,色淡红或暗红,边缘可轻度隆起,环内肤色正常。红斑出现迅速,且常于数小时或1~2天内消失,不留痕迹,可反复出现。

(五)其他 偶见肺炎及胸膜炎。

【实验室检查】

(一)抗链球菌的抗体测定 在链球菌感染后约2周左右,抗链球菌的抗体一般均增高,持续2个月左右下降。大多数风湿热病人的抗链球菌溶血素“O”(ASO)滴度>500U,抗链球菌激酶(ASK)和抗透明质酸(AH)等其他链球菌产物的抗体滴度也上升。这些抗体增高只能说明近期有过链球菌感染,提示风湿热可能,不反映风湿活动性。约20%病人,特别是舞蹈病患儿上述抗体不增高。

(二)风湿热活动期实验室指标 血沉增快、C反应蛋白和粘蛋白增高都是风湿活动的重要标志,贫血和白细胞计数增高伴以核左移现象也提示风湿活动,但均非风湿热特有的表现。

【诊断】 一般按修订的 Jones 风湿热诊断标准(表 7-4),结合病史、症状和实验室检查结果综合分析、诊断。重点思考下述3个问题。

表 7-4 风湿热的诊断指标

主要表现	次要表现	链球菌感染证据
心脏炎	临床:发热	ASO 或其他抗链球菌的
游走性多发性关节炎	关节酸痛	抗体增高,咽拭子培养
舞蹈病	风湿热既往史	A 组溶血性链球菌阳性,
皮下结节	瓣膜病	近期猩红热等
环形红斑	实验室:血沉增快	
	CRP 阳性	
	白细胞增多	
	P-R 间期延长	

(一)是否为风湿热 在风湿热的诊断指标中任何两个主要表现、或一个主要表现加两个次要表现并有近期链球菌感染依据者,均需排除与风湿热类似的其他疾病后方能诊断为风湿热。

(二)是否伴有心脏炎 这对于估计预后和选择治疗方法具有重要意义。

(三)风湿活动性判断 凡具有发热、乏力、苍白、脉搏增快等风湿热的临床表现;血沉增快,CRP、粘蛋白增高以及进行性贫血等;心电图检查示 P-R 间期持续延长等均提示风湿活动。

【治疗】

(一)一般治疗 无心脏炎的急性风湿热患儿须卧床休息至少2周。急性期有心脏炎表现者宜绝对卧床休息至急性症状完全消失、血沉接近正常时,逐渐起床活动;若伴心力

衰竭,则应在心功能恢复后再卧床3~4周。饮食宜少量多餐,富于营养和易于消化。

(二)肃清链球菌感染 每天肌注青霉素60万~80万U,不少于2周,还可根据病灶情况和咽拭培养结果适当延长。对青霉素过敏者可改用红霉素,剂量为每日30~50mg/kg,分4次口服。

(三)抗风湿药物治疗 以应用水杨酸盐或肾上腺皮质激素为主。两者都属于非特异性消炎药物,远期疗效相仿,唯激素控制症状比较迅速,故症状剧烈或病情严重,如高热、心脏炎伴心力衰竭、全心炎或严重心律失常者宜采用激素治疗。通常用泼尼松或地塞米松口服,前者剂量为每天1.5~2mg/kg,后者为每天0.15~0.3mg/kg,均分3~4次口服。严重心脏炎患者,还可予以地塞米松静脉滴注,病情好转再改为口服泼尼松。症状控制后逐渐减量乃至停药,总疗程为8~12周。部分患儿于停药后出现低热、关节酸痛、血沉增快等风湿活动表现,一般可在2~3天内自行消失,称“反跳现象”。一般急性风湿热病例,特别是不合并心脏炎的患儿,可采用水杨酸制剂治疗,常用的阿司匹林剂量为每日80~100mg/kg,分4次,每6小时1次,直至体温恢复正常、关节肿痛消失和实验室活动性指标正常,再减半量继续服用,然后停药。无心脏炎的轻症患者,总疗程约为3~6周。服药期间应注意副作用和中毒症状,如恶心、呕吐、胃痛甚至胃出血、头痛、眩晕、耳鸣和鼻衄等。如出现上述症状应考虑及时停药。改用激素。停药后服用或同时加用乙酰化钾可减少

损伤,其始动原因不明,推测与下列因素有关。

(一)感染 由于病毒、支原体或其他病原持续感染引起机体一系列免疫应答和免疫调节失衡,导致关节等机体组织免疫病损;也有认为本病直接由感染所致,但尚未获得确切证明。

(二)遗传 1979年 Stastny 和 Fink 报道:一组全身型 JRD 患者血中 HLA-DW₇、HLA-DW₈ 抗原的出现率相当高,而成年类风湿性关节炎病人血中则以 HLA-DW₄ 抗原出现率高,提示 HLA 表型相同的病人具有类同的病因。

(三)其他因素 寒冷、潮湿、疲劳、营养不良、外伤、精神因素等,尤其是前两者更显重要。

JRD 患者可能存在的体液免疫、细胞免疫异常和免疫损伤有:①因 IgG、IgA、IgM 增高而致高丙种球蛋白血症,血清中可有各种免疫球蛋白(Ig)类型的类风湿因子(RF);②血清补体各成分含量正常或稍增高,而滑膜液中的 CH₅₀、C₃、和 C₄ 含量低下,尤以 RF 阳性者更低;③血清中肿瘤坏死因子 α(TNFα)水平增高,有些患者的迟发型超敏反应降低。

【病理】 病理变化主要在关节,也可侵袭全身各部的结缔组织。

(一)关节病变 关节滑膜最早受累,出现充血、水肿及淋巴细胞浸润,常有小区浅表性滑膜细胞坏死、糜烂,并覆有纤维样沉积物。病变进一步发展形成血管翳,并逐渐向软骨面伸延,覆盖于关节软骨面上,阻断软骨与滑液的接触,导致营养障碍;另一方面血管翳中释放某些水解酶对关节软骨、软骨下骨、韧带和肌腱中的胶原基质具有侵蚀作用,使关节腔破坏、上下面融合,进而发生纤维化性强硬、错位、甚至骨化,致使关节功能完全丧失,相邻的骨组织也产生废用性疏松。

(二)皮下结节 结节直径由数毫米到数厘米,位于受压或摩擦部位皮下组织,与关节囊相连,可浸入骨膜,对称发生,常见于鹰嘴突、腕部和踝部等处。病理改变呈三个界限明显的带:①中央是一团坏死组织、纤维素和沉积的免疫复合物;②中间为栅状排列的增生性纤维细胞;③边缘为有单核细胞浸润的纤维肉芽组织。

(三)眼部病变 可引起眼虹膜睫状体炎、巩膜炎、眼色素层炎或角膜结膜炎,也可导致角膜软化穿孔。

(四)其他 在肌肉组织、周围神经鞘、心包和胸膜等处的结缔组织内可有淋巴细胞浸润并聚集成小结节。可以发生小动脉炎,在动脉各层有较广泛炎性细胞浸润。

【临床表现】 本病可早发于 2~4 岁,也可晚发于 8~10 岁,临床起病可分为下述 3 型,临床表现包括关节与关节外症状。

(一)全身型 又称急性发病型(Still 型),多见于 2~4 岁幼儿,约占儿童类风湿病的 1/5~1/4。以全身症状起病,弛张发热,常高达 40℃ 以上,可以自然缓解,但易复发。发热期常伴有一过性多形性皮疹,随体温的升降而时隐时现。胸膜、心包或心肌可受损,淋巴结、肝、脾常有不同程度肿大。白细胞计数升高($>15 \times 10^9/L$)和贫血;RF 阴性。发热几乎都先于关节症状,从而使临床诊断成为棘手问题。部分本型患儿可在 6 个月内发展成为慢性关节炎。

(二)多关节型 多见于学龄儿童,以多个关节受累起病,有 RF 阴性和 RF 阳性两类。

临床表现与成人患者基本相似,尤以 RF 阳性多关节型更接近成人型。起病缓慢,低热、纳呆、消瘦。特征是进行性的多发性关节炎,随后伴以明显的 X 线改变与关节破坏。关节病变可由一侧发展到对侧,由指、趾等小关节发展到膝、踝、肘等大关节。先呈游走性,然后固定于对称性的多关节,产生肿痛和活动受限。手指呈梭形改变,膝、腕、踝关节腔可有渗液,关节晨僵程度和持续时间与疾病活动度相一致。慢性炎症可持续数周或数月,关节病变大部分呈反复发作,且病情递次加重,多次受侵关节的周围组织发炎变厚,皮肤肌肉萎缩,终至病变关节发生畸形和强直,并常固定于屈曲位置。50%以上 RF 阳性的多关节型 JRD 患者可发生这种严重的关节炎,且多伴抗核抗体阳性。

(三)少关节型 是较多见 JRD。全身症状轻微,有低热或无热,往往只出现单个关节症状,一般至多不超过 4 个关节,且主要累及膝、踝、肘等大关节,无严重的关节活动障碍。RF 阴性。本型可并发虹膜睫状体炎,尤其多见于女性患儿。虽然这些病人的关节炎可能不严重,但虹膜睫状体炎却能持续活动,以致严重损害视力,其中约 2/3 患者抗结核抗体阳性。有的本型患者可出现髌、腰及骶髂关节受累,甚至发展为强直性脊椎炎,后者与 HLA-B₂₇ 相关。

【实验室检查】

(一)血液检查 在活动期可有轻度或中度贫血,多数患儿白细胞增高,以中性粒细胞增高为主,特别是全身型者可高达 $(60 \sim 70) \times 10^9/L$ 。甚至出现类白血病反应;血沉加快,C 反应性蛋白、粘蛋白大多增高。

(二)免疫检测 IgG、IgM、IgA 均增高,血清抗核抗体与类风湿因子的阳性率与临床类型相关。补体 CH₅₀及 C₃ 仅在严重病例可能下降。在 JRD 患儿血清中可能测出抗 CD₄ T 细胞的抗体(曾称 JRD 因子),CD₄/CD₈ 值下降。HLA 检测有助于预后估计与强直性脊椎炎的早期诊断。

(三)X 线检查 早期可无异常发现,起病数周后可出现关节部位骨质疏松。病程持续数月以上者可见到关节间隙缩小和骨质受侵蚀。当关节软骨破坏后可见两骨间的关节面融合,此外还可见到骨膜反应和关节半脱位等。

(四)其他 儿童患者很少作滑膜液检查。有肾脏受损者尿常规检查可出现蛋白尿和红、白细胞。

【诊断和鉴别诊断】 具有以小关节为主的对称性关节炎、晨僵、关节畸形等典型症状者诊断不难。无明显关节症状或仅累及单个大关节的 JRD 易被误诊,需与下列疾病鉴别。

(一)败血症 有时与急性发热的全身型 JRD 不易鉴别,血培养阳性,皮疹刺破处查菌阳性为鉴别的主要依据。

(二)结核性关节炎与化脓性关节炎 少关节型 JRD 需与结核性关节炎鉴别,后者可伴有其他部位的结核病变和结核中毒症状,且同时侵犯两个以上关节者很少见,X 线检查关节以骨质破坏为主,有时可出现冷脓肿;化脓性关节炎发病急,单个关节发炎,局部红、肿、热、痛明显,且伴全身中毒症状,白细胞总数及中性粒细胞均明显增高。

(三)风湿热 以游走性大关节受累为主,X 线不见骨质损害,心肌炎发病率高,血沉和抗“O”滴度均增高。

(四)系统性红斑狼疮 关节畸形少见,有典型的面部蝶形皮疹,肾脏累及率高,抗核抗体阳性率甚高等可资鉴别。

【治疗】

(一)一般原则 急性期应卧床休息,增加营养,采取有利于关节功能的姿势。有关节变形、肌肉萎缩、运动受限等病变时则应配合理疗、按摩和医疗体育,必要时作矫形手术。

(二)抗炎药物治疗 治疗 JRD 主要是应用抗炎药物,根据药物作用长短分为快作用(非甾类抗炎药)类、慢作用(病情缓解药)类、类固醇激素和免疫抑制剂等。

1. 非甾类抗炎药物(NSAID) 治疗 JRD 的常用药物。①萘普生:为高效低毒抗炎剂,长期服用耐受良好,剂量为每日 10mg/kg,分 2 次口服,副作用为出血时间延长和胃肠道反应;②布洛芬:对各种类型 JRD 都有效,剂量为每日 50mg/kg,毒性低于吲哚美辛,偶有轻度液体贮留、胃肠道反应及血清转氨酶增高等副作用;③吡罗昔康(炎痛喜康):为强力长效抗炎剂,成人剂量为每日 20mg,1 次顿服,小儿酌减,长期服用应注意血象及肝、肾功能;④吲哚美辛(消炎痛):用于全身型 JRD 和严重多关节炎型,剂量为每天 0.5~1mg/kg,分 2~3 次口服,需从小剂量开始逐渐加量,副作用以胃肠道和神经系统症状为主,个别有中性粒细胞减少,凝血机制异常忌用;⑤阿司匹林:我国类风湿病人对它耐受性差,目前已较少应用,开始剂量为每日 80~100mg/kg,分 4~6 次口服,经 7~10 天病情好转后可逐渐减量,治疗 JRD 曾有致肝损害和 Reye 综合征的报道;⑥双氯芬酸(扶他林):是一种新型强效消炎镇痛药,特点为药效强、不良反应少,个体差异小,可有效地控制全身性 JRD 的发热并改善关节症状,剂量为每日 1~3mg/kg,分 3~4 次口服,长期服用无蓄积作用。副作用为胃肠道反应,肝、肾功能不全和有溃疡史患者慎用。

2. 病情缓解药(DMARD) 如 NSAID 类治疗 3~6 月无效,应加用治疗类风湿的二线药物,即病情缓解药。这些药物需用 2~3 月才显效,常与 NSAID 合用:①羟氯喹:每天 5~7mg/kg,1 次口服;②青霉胺:开始剂量每天 5mg/kg,2 周后渐增至每天 10mg/kg;③甲氨蝶呤:每周 1 次口服,0.25~0.4mg/kg;④金制剂:注射用药较口服更为有效。

3. 类固醇激素 仅用于全身型 JRD 出现内脏受累,特别是伴有心肌和眼部病变者,宜尽早采用大剂量激素。一般用泼尼松每日 1~2mg/kg,分次服用,待症状基本控制、血沉恢复正常后渐减量。长期应用不能防止 JRD 关节病变的破坏过程,且可能促使无血管性软骨坏死及生长延迟。局部激素治疗有:①与扩瞳药并用滴眼治疗虹膜睫状体炎;②关节内注射,特别用于单关节炎型者。

4. 免疫抑制剂 适用于上述药物均无效或有严重反应者,或伴有严重合并症的重症 JRD。常用者为:硫唑嘌呤每日 1.3~3mg/kg,分 2 次口服;环磷酰胺每日 2~2.5mg/kg,可单独用或与激素联合应用,应注意副作用。近年有报道称全身型 JRD 和进展性关节炎患者用水杨酸制剂和其他非甾体类抗炎药物治疗无效者,应用氨甲蝶呤(MTX)治疗有效;剂量为每次 5~10mg/m²,每周 1 次,疗程可个体化,最长的达 3 年之久。并认为可适当替代慢作用抗风湿药。

三、过敏性紫癜

过敏性紫癜(anaphylactoid purpura),又称舒-亨(Schönlein-Henoch)综合征,是一种主

要侵犯毛细血管的变态反应性疾病,为血管炎综合征中的最常见型。临床特点除皮肤紫癜外,常有过敏性皮疹、关节肿痛、腹痛、便血和血尿等。

【病因和发病机制】 病因不明,相关的因素有感染(细菌、病毒或寄生虫等)、药物(抗生素、磺胺药、异烟肼、水杨酸类、苯巴比妥钠等)、食物(鱼、虾、蟹、蛋、牛奶等)及其他(花粉吸入、虫咬、疫苗注射等)。机体对这些因素产生不恰当的免疫应答,形成免疫复合物,引起广泛的毛细血管炎,严重时可发生坏死性小动脉炎,血管壁通透性增加导致皮肤、粘膜和内脏器官出血及水肿。

【病理】 基本病理改变为较广泛的急性无菌性毛细血管和小动脉的炎性反应,可出现血管壁灶性坏死,纤维沉积,在受累血管周围有中性粒细胞、嗜酸粒细胞、淋巴细胞和单核细胞浸润,还有不少由中性粒细胞解体而成的核碎裂(又称核尘)以及进入组织的血管外红细胞。真皮、泌尿道和胃肠道粘膜均可因受累而出血。肾脏的病理变化轻重不一,轻者为局灶性肾炎,重者为增殖性肾炎伴新月形改变。在电镜下观察肾小管系膜可见免疫复合物沉积,主要是 IgA(少量为 IgG、IgM)抗体与抗原的复合物。

【临床表现】 本病多见于 >6 岁儿童与青年。多为急性起病,始发症状以皮肤紫癜为主,约半数患儿有关节肿痛或腹痛。在起病前 1~3 周常有上呼吸道感染史。

(一)皮肤紫癜 病程中反复出现皮肤紫癜为本病特点,最多见于下肢和臀部,对称分布,分批出现,严重者延及上肢和躯干。紫癜大小不等,呈紫红色,高出皮肤,可伴有荨麻疹、多形红斑和血管性水肿,少数重症的紫癜可融合成大疱以致出血性坏死。

(二)消化道症状 不少病人可反复出现突发性腹痛、恶心、呕吐或便血,有的还发生在皮肤紫癜显现以前,腹痛位于脐周或下腹部,是由于肠道病变引起肠蠕动增强或痉挛所致。偶尔发生肠套叠、肠梗阻或肠穿孔。

(三)关节疼痛或肿胀 多累及膝、踝、肘等关节,可单发亦可多发,呈游走性,有积液,不遗留关节畸形。

(四)肾脏症状 肾脏病变见于 30%~60% 患儿,常在病程 1~8 周内出现,症状轻重不一。多数患者出现血尿,有管型,尿蛋白阳性,伴血压增高和浮肿,称为紫癜性肾炎。少数呈肾病综合征表现。虽有些病儿的血尿、蛋白尿持续数月至数年,但大多数都能完全恢复。约 6% 患儿发展为慢性肾炎,偶有发展为急性肾功能衰竭死于尿毒症。

(五)其他 偶可发生颅内出血,导致失语、瘫痪、昏迷、惊厥,还可出现鼻衄、牙龈出血、咳血等出血表现。

【实验室检查】 约半数患儿的毛细血管脆性试验阳性。白细胞数正常或轻度增高,可伴嗜酸粒细胞增高。血小板计数、出血和凝血时间、血块退缩试验和骨髓检查均正常。尿液检查与肾小球肾炎相类似。粪隐血试验可呈阳性反应。血清 IgA 浓度往往增高。

【诊断和鉴别诊断】 根据本病特征性的皮肤紫癜,又同时合并消化道、关节或肾脏症状以及反复发作史,诊断一般不难。若临床表现不典型、紫癜延迟出现或不出现者,则容易误诊为其他疾病,应与特发性血小板减少性紫癜、风湿性关节炎、急性腹痛综合征等鉴别。

(一)肾上腺皮质激素与免疫抑制剂 肾上腺皮质激素可改善腹痛和关节症状,但不能减轻紫癜或减少肾脏损害的发生率,也不能防止复发。一般仅于急性发作症状明显时服用泼尼松,每日1~2mg/kg,分次口服,症状缓解后即可停药,疗程多在10日以内。严重病例可静脉滴注皮质类固醇制剂,若并发肾炎且经激素治疗无效者,可试用环磷酰胺治疗。

(二)止血、脱敏等对症处理 安络血可增加毛细血管对损伤的抵抗力;试用维生素C以改善血管脆性;消化道出血者应限制饮食或禁食,出血过多导致贫血者予以输血。抗组织胺药物或静脉滴注钙剂有助于脱敏。

【病程和预后】 轻症经7~10天痊愈,重症病程则可长达数周至数月,也可反复发作持续1年以上。绝大部分患者预后良好,发生肾功能衰竭或伴颅内出血者预后不良。

四、皮肤粘膜淋巴结综合征

皮肤粘膜淋巴结综合征(mucocutaneous lymphnode syndrome, MCLS)又称川崎病(Kawasaki disease),是一种病因未明的血管炎综合征,幼儿高发。临床特点为急性发热,皮肤粘膜病损和淋巴结肿大。多数自然康复,心肌梗塞是主要死因。

【病因】 迄今尚未清楚,有以下几种推测:①感染:临床表现与某些急性感染性疾病相似,但尚无病原学证明;②免疫反应:有人认为是机体对感染原的过敏反应参与了发病机制,唯尚缺乏确切依据;③其他因素:如环境污染、药物、化学剂、洗涤剂等。

【病理】 基本病理变化为血管周围炎、血管内膜炎或全层血管炎,涉及动脉、静脉和毛细血管。皮疹活检可见到毛细血管周围炎性改变,单个核细胞浸润,皮肤水肿。淋巴结活检呈现类似“急性淋巴炎”的病变。致死病例中最严重的病变在心脏,特别是冠状动脉有增殖性炎症和血栓形成。此外,还可有心包炎、心肌炎、脑炎、肝炎和肾炎等损害。

【临床表现】 本病好发于婴幼儿,80%以上患儿<3岁,男多于女。发病无明显季节性。一般为自限性,病程多为6~8周,有心血管症状时可持续数月至数年。

(一)主要症状和体征

1. 发热 为最早出现的症状,体温达38~40℃以上,可持续1~2周,呈稽留热或弛张热。

2. 皮肤粘膜表现 ①皮疹:于发热同时或发热后不久发生,呈向心性、多形性,最常见为遍布全身的荨麻疹样皮疹,其次为深红麻疹斑丘疹,还可见到猩红热样皮疹,无水疱或结痂;②肢端变化:肢端变化为本病特点,在急性发热早期,手足皮肤广泛硬性水肿,指、趾关节呈梭形肿胀,并有疼痛和强直,与急性类风湿性关节炎相似,继之手掌、脚底弥漫性红斑,体温渐降时手足硬性水肿和皮疹亦随之消退,同时出现膜样脱屑,即在指、趾端和甲床交界处,沿甲床呈膜状或薄片脱皮,重者指、趾甲亦可脱落;③粘膜表现:双眼球结膜充血,但无脓性分泌物或流泪,持续于整个发热期或更长些,口腔咽部粘膜呈弥漫性充血,唇红干燥、皸裂、出血或结痂,舌乳头突起呈杨梅舌。

3. 淋巴结肿大 一般在发热同时或发热后3天内出现,质硬、不化脓、不发热。常位于单侧颈部,少数为双侧,有时枕后或耳后淋巴结亦可受累。

(二)心血管症状和体征 远较上述症状少见,但很重要,可因冠状动脉炎伴有动脉瘤

和血栓梗塞而引起猝死。症状常于发病1~6周出现,也可以迟至急性期后数月,甚至数年才发生。在急性发热期,如心尖部出现收缩期杂音、心音遥远、心律不齐和心脏扩大,即提示冠状动脉损害。发热末期可出现充血性心力衰竭、心包炎和二尖瓣关闭不全等,亦可发生高血压或心源性休克。在亚急性期和恢复期,可因冠状动脉和动脉瘤而发生心肌梗死;其中约半数病人的动脉瘤可在一年内消散。

(三)其他伴随症状 病人可能出现脓尿和尿道炎,或腹泻、呕吐、腹痛,少数患儿可发生肝肿大、轻度黄疸和血清转氨酶活性升高。少见肺部感染;偶有无菌性脑膜炎。

【实验室检查】

(一)血液改变 轻度贫血,白细胞计数升高,且以中性占优势;早期血小板数正常,以后升高。发热期血沉明显增快,C反应蛋白增高。蛋白质电泳显示 α_2 球蛋白明显增高。部分病例SGPT和SGOT活性增高。抗“O”滴度正常。激活的 CD_4^+ T细胞增多, CD_8^+ T细胞减少,病初IgE增高,恢复期IgA和IgM增高,总补体和 C_3 正常或降低。

(二)尿与脑脊液等检查 尿中白细胞可能增多或有脓尿,脑脊液也可出现以淋巴细胞为主的白细胞增高。但各种体液的排泄物作细菌培养均为阴性。

(三)心血管系统检查 少数患儿心电图有改变,主要为ST段和T波改变、P-R间期和Q-T间期延长、低电压、心律失常等。R波和T波下降是预测冠状动脉病变的主要线索。二维超声为诊断冠状动脉瘤最可靠的无创伤方法。

【诊断和鉴别诊断】 本病的诊断主要依靠临床表现和排除其他类似的发疹性热病,实验室检查仅作参考。日本MCLS研究会的诊断标准定为:①持续发热5天以上;②结合膜充血;③口唇鲜红、皸裂和杨梅舌;④手足硬肿、掌趾红斑、指趾脱皮;⑤多形性红斑样皮疹;⑥颈淋巴结肿大。6条中具备包括发热在内的5条即可确诊。一旦作出MCLS的诊断即应进行各种心血管检查,以便及时评估心血管病变。

在鉴别诊断方面需排除:猩红热、败血症、儿童类风湿病和渗出性多形红斑等。

【治疗】 主要是对症与支持疗法,包括减轻血管炎症和对抗血小板凝集。

(一)阿司匹林 为首选药物,具有抗炎、抗凝作用。以往主张大剂量应用,每天30~50mg/kg;退热后可减为每天3~5mg/kg,持续用药到症状消失,血沉正常,共约1~3月。有冠状动脉扩张(CAD)者需延长用药时间并加用维生素E每天20~30mg/kg,或双嘧达莫(潘生丁)每天3~5mg/kg,直至冠状动脉内径缩到<3mm。

(二)大剂量丙种球蛋白静脉滴注(HDIVIG) 早期(病程10天以内)应用可明显减少冠状动脉病变发生,尤其适用于具有发生动脉瘤高危因素者(男性婴儿,C反应蛋白明显增高者,早期血小板数 $<20 \times 10^9/L$)。剂量为每天400mg/kg,连用5天;对发病5~7天内的患者采用2g/kg单剂量IVIG可迅速控制急性期炎症。

(三)其他 根据病情给予对症和支持治疗,有心肌损害者给予ATP、辅酶A等;若发生心肌梗死、心源性休克等应及时进行心肺复苏术;抗生素仅用于控制继发感染;一般禁用肾上腺皮质激素。本症患者须随访半年~1年,有CAD者须长期随访,至少每半年作一次超声心动检查,直至CAD消失。

【附】 艾 滋 病

艾滋病即获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),是由

人类免疫缺陷病毒(HIV)感染所致的一种传播迅速、病死率极高的恶性病。临床表现为全身衰弱和免疫功能低下,多伴发卡氏肺囊虫病等机会性感染和卡波西肉瘤等癌肿。

【病因】 HIV属RNA逆转录病毒,直径 $100\mu\text{m}$,外膜有针状突起,为其主要的外膜蛋白gp120和gp41;核心呈锥状,含RNA、逆转录酶和核衣壳蛋白p24等。该病毒对0.1%次氯酸钠、0.02%戊二醛、70%酒精,以及 100°C 加热和干燥均较敏感而被灭活。

【流行病学】 本病遍及全世界各大洲,据WHO统计从20世纪80年代到1998年全球共有3000万人感染HIV/AIDS,其中儿童占10%。近年来HIV感染例数在亚洲迅速上升,尤以泰国为甚;我国在1985年报道首例艾滋病(为外国旅游者),此后逐渐增多,至1999年已有数10万人被感染,上海在1998年已确诊2例AIDS病儿,国内儿科临床工作者必须予以应有的关注。

HIV存在于受感染者的血液、精液、唾液和泪液中,可通过性、血液和母婴间3种途径传染。故AIDS易见于下列高危人群:①同性恋或双性恋的男性;②应用静脉注射的成瘾者;③血友病人和血液制品的使用者;④出生于AIDS患者家庭的婴儿,<13岁的AIDS患儿约有80%~90%是出生于已感染HIV的母亲。母婴传播可发生在妊娠期经胎盘传播,或在产程中经污染母血传播,少数可经污染的母乳和眼泪传播。AIDS并不通过食物、水、昆虫或无意接触而传播。

【发病机制】 HIV的致病作用主要在于促使 CD_4^+ T淋巴细胞衰竭,使机体免疫功能严重受损。HIV外膜上的gp120可与 CD_4 抗原形成配体与受体模式的结合,再由透膜蛋白gp41将HIV的核心部分导入 CD_4^+ 内,长期潜伏。约10%的入侵HIV在胞内复制并破坏宿主细胞。机体的 Th_1 应答首先受到损害,使IL-2和 IFN_γ 分泌减少,特异性T杀伤细胞活性降低,IgG₂不足;进而 Th_1 和 Th_2 应答都受损,使抗体生成也缺损;又由于 IFN_γ 等细胞因子减少,使NK的功能也衰退,从而使AIDS病人容易罹患机会感染和肿瘤。

人体脑细胞、神经胶质细胞和结肠细胞也可被HIV感染而产生相应症状。HIV侵入这些细胞的机制,尚待澄清。

【临床表现】 感染HIV后,约80%无临床表现;10%~20%患者经过不到10年(成人平均为5年,小儿平均为2年)的潜伏期后出现临床症状。潜伏期的长短还与感染HIV的量有关。经输血感染的剂量一般较大,潜伏期相对较短。

(一)急性感染期 一般无症状;有的可出现发热、出汗、乏力、淋巴结肿大、咽炎、恶心、呕吐、腹泻、皮疹、头痛、神经症状和脑膜刺激征等类似传染性单核细胞增多症或急性脑膜炎的表现,一般持续1~3周后进入相对健康的无症状潜伏期。HIV感染后经2~3个月,血中HIV抗体由阴性转为阳性。

(二)持续性全身淋巴结病综合征 特征为:在不存在其他可能引起淋巴结肿大的情况下,全身至少有2个淋巴结肿大(>1cm),持续3个月以上,淋巴结活检显示反应性增生;同时伴有发热、消瘦、腹泻等症状; CD_4^+ 细胞减少。

(三)AIDS相关复合征 至少具有下列两项症状、体征和2项实验室检测异常而无其他原因可解释者。

1. 症状和体征 ①发热,间断或持续3个月以上;②体重下降(>10%);③淋巴结肿

大,除腹股沟部外至少有 2 个淋巴结肿大, > 3 个月;④腹泻,间断或持续 3 个月以上;⑤乏力;⑥盗汗,间断或持续超过 3 个月以上。

2. 实验室异常 ① CD_4^+ 细胞数下降;② $CD_4/CD_8 < 1$;③在白细胞和淋巴细胞下降、淋巴细胞增殖反应下降、HIV 抗体或病毒阳性等 3 项中,至少有一项异常。

(四)AIDS 病 临床呈现下列情况:超过 1 个月的持续不规则低热伴原因不明的全身淋巴结持续肿大(直径 > 1cm),慢性腹泻和体重下降(3 个月内下降 10%);免疫功能进行性缺损, CD_4^+ T 细胞降到 25% 以下;常合并各种机会感染,如口腔念珠菌感染、卡氏肺囊虫肺炎、巨细胞病毒(CMV)感染、弓形体病、隐球菌脑膜炎等,也可患进展迅速的活动性肺结核、皮肤粘膜的 Kaposi 肉瘤、或淋巴瘤等;抗 HIV 的抗体确诊试验结果阳性,P24 抗原阳性。

儿童 AIDS 病与成人患者的最重要的差别是:①小儿 HIV 感染后潜伏期短,起病后进展快;②成人 HIV 急性感染时的传染性单核细胞增多症样病状少见,而脑病的发病率较高(约占 30% ~ 90%);③偏离正常生长曲线的生长停滞是儿童期 HIV 感染的一种特殊表现;④反复的细菌感染,特别是对多糖荚膜细菌更易感,小儿 AIDS 很少合并弓形体病、隐球菌病或淋巴细胞性间质性肺炎(LIP);⑤并发卡波西肉瘤等癌肿的几率也较低于成人 AIDS。

【实验室检查】 在 HIV 急性感染期和无症状的 HIV 感染病人的外周血中白细胞和淋巴细胞总数仍可在正常范围或稍下降, CD_4 淋巴细胞与 CD_8 淋巴细胞之比仍 > 1(正常为 1.2 ~ 2)。当出现 AIDS 病症状时,患儿红细胞数常减少,血红蛋白降低,网织红细胞不增高;淋巴细胞总数显著减少($< 1200/mm^3$), CD_4^+ T 细胞降为 $< 15\% \sim < 25\%$, CD_4/CD_8 比值 < 1 ,B 细胞数正常;T 细胞对丝裂原或抗原的转化增殖反应明显低下,迟发型皮肤超敏试验阴性;各类免疫球蛋白含量正常或升高,总补体活性和 C_3 、 C_4 成分均正常。酶联免疫吸附试验(ELISA)、电泳印渍检测法(Western blot)等可用来检测 HIV 抗体,前者用于初筛,需经后者复查才能肯定 HIV 抗体的测试结果。感染 HIV 后,一般经过 2 ~ 3 个月(最长 6 个月)可出现抗 HIV 的抗体。少数病人初期血液 P24 抗原阳性,到无症状 HIV 感染期转阴,待发展为 AIDS 时又转为阳性。

【诊断】 AIDS 的诊断分为急性 HIV 感染、无症状 HIV 感染和 AIDS 病;以流行病学史、临床表现和实验室检查作为诊断依据。按我国 1996 年制订的 HIV/AIDS 诊断标准,并参考 1994 年美国 CDC 修订的 < 13 岁儿童 HIV 感染分类和诊断标准叙述如下:

(一)HIV 感染患儿

1. < 18 个月小儿 HIV 抗体阳性或由 HIV 感染的母亲所生,并在下述试验中有一项阳性(经复核检测):

- ①HIV 病毒培养;
- ②HIV 的多聚酶链反应(PCR);
- ③HIV 抗原(P24);

④按临床表现、免疫实验室检查等确定为 AIDS。

2. > 18 个月小儿 ①HIV 抗体阳性:经反复酶联试验获阳性,并用印渍试验所肯定者;②具有 < 18 个月者所用指标中的某一项阳性者。

(二)接触 HIV 感染状态 尚未达到上述 HIV 感染患儿的指标,但为:① < 18 个月时检测 HIV 抗体,多次用酶联方法及肯定性试验均为阳性;或②由 HIV 感染母亲所生,而婴儿的 HIV 抗体情况不明。

(三)血清试验阴性 由 HIV 感染母亲所生,而血清 HIV 抗体阴性,若有以下情况可否定 HIV 感染:①6 月龄后 2 次或多次 ELISA 法测 HIV 抗体阴性;和②无 P24 抗原或 HIV 病毒培养阳性结果等其他实验室证据;和③无任何 HIV 感染的临床表现。

【治疗】 AIDS 的治疗包括:

1. 抗病毒、抗感染和抗肿瘤治疗 可用:①HIV 逆转录酶抑制剂 如齐多夫定(zidovudine, AZT)、didanosine(ddI)、zalcitabine(ddC)等,以 AZT 应用最多;②蛋白酶抑制剂如 indinavir 等;③HIV 吸附抑制剂 如可溶性重组 CD₄ 等。

2. 改善免疫功能 以抗 HIV 病毒和重建或提高已被破坏的细胞免疫为核心,如采用免疫刺激剂白细胞介素 2、干扰素、胸腺刺激素、抗胸腺素 α -1(T α -1)等;曾试用骨髓移植未奏效。具体的处理方案迄今尚处于不断探索中。

【预防】 除了预防 AIDS 病的一般措施外,儿童 AIDS 病的预防应特别注意以下几点:

1. 严格禁止高危人群献血,在供血员中必须除外 HIV 抗体阳性者。
2. 严格控制血液及各种血制品的质量。不从国外进口因子等血制品。
3. 加强宣传教育,普及 AIDS 知识,尤其对育龄期女性,让她们懂得自我保护,做好卫生消毒工作。
4. HIV 感染者避免妊娠。
5. HIV 抗体阳性母亲及其新生儿应服用 AZT,以降低母婴传播。

(郭履娟)

第八章 感染性疾病

第一节 病毒感染

一、麻疹

麻疹(measles, rubeola)是以往儿童最常见的急性呼吸道传染病之一,其传染性很强,临床上以发热、上呼吸道炎症、麻疹粘膜斑(Koplik斑)及全身斑丘疹为特征。我国自20世纪60年代始广泛应用减毒活疫苗以来,麻疹发病率已显著下降。

【病因】麻疹病毒属副粘病毒科,呈球形颗粒,直径约100~250nm,有6种结构蛋白;在前驱期和出疹期内,可在鼻分泌物、血和尿中分离到麻疹病毒。在人胚胎或猴肾组织中培养5~10天时,细胞出现病理改变,可见多核巨细胞伴核内嗜酸性包涵体。麻疹病毒只有一个血清型,抗原性稳定。病毒不耐热,对日光和消毒剂均敏感,但在低温中能长期保存。

【流行病学】麻疹患者是惟一的传染源,患儿从接触麻疹后7天至出疹后5天均有传染性,病毒存在于眼结膜、鼻、口、咽和气管等分泌物中,通过喷嚏、咳嗽和说话等由飞沫传播。本病传染性极强,易感者接触后90%以上均发病,过去在城市中每2~3年流行一次,1~5岁小儿发病率最高。麻疹减毒活疫苗使用后,发病率已下降,但因免疫力不持久,故发病年龄后移。目前发病者在未接受疫苗的学龄前儿童、免疫失败的十几岁儿童和青年人中多见,甚至可形成社区内的流行。

婴儿可从胎盘得到母亲抗体,生后4~6月内有被动免疫力,以后逐渐消失;虽然绝大部分婴儿在9个月时血内的母亲抗体已测不出,但有些小儿仍可持续存在,甚至长达15个月,会影响疫苗接种。易感母亲的婴儿对麻疹无免疫力,可在分娩前、后得病。

【发病机制】当易感者吸入麻疹患者鼻咽部分泌物或含有病毒的飞沫后,麻疹病毒在局部粘膜短期繁殖,同时有少量病毒侵入血液;此后病毒在远处器官的单核巨噬细胞系统中复制活跃,大约在感染后第5~7天,大量进入血液,此即为临床前驱期。在此时期,患儿全身组织如呼吸道上皮细胞和淋巴组织内均可找到病毒,并出现在鼻咽分泌物、尿及血液等分泌物和体液中,此时传染性最强。皮疹出现后,病毒复制即减少,到感染后第16天,仅尿内病毒尚能持续数日。出疹后第2天,血清内抗体几乎100%阳性,临床症状也开始明显改善。由于此时全身及局部免疫反应尚受抑制中,故部分病人常继发鼻窦炎、中耳炎和支气管肺炎。10%的患儿脑脊液中淋巴细胞明显增多,50%在病情高峰时有脑电图改变,但仅0.1%有脑炎的症状和体征,其出现常在急性起病数天后,此时血清中抗体已增高,且已找不到病毒,因此考虑为自身免疫性脑炎。

亚急性硬化性全脑炎(subacute sclerosing panencephalitis, SSPE)又称 Dawson en-

cephalitis。在患麻疹之后若干年发生,曾提出病毒突变、病毒株特殊毒力或是第二个病毒感染促进慢性麻疹脑炎等发病机制,但都不能证实。最近研究发现 SSPE 病人系脑细胞的 M 蛋白(matrix)合成过程中翻译受阻所造成。由于此蛋白是病毒装配所必需, M 蛋白的缺乏使不完整的麻疹病毒聚集,它不能被抗体或免疫细胞清除,从而导致本病。

【病理】 麻疹是全身性疾病,其病理改变可出现于全身各个系统,其中以网状内皮系统和呼吸系统最为明显。全身淋巴系统出现增生,在淋巴结、扁桃体、肝、脾和胸腺等处可见多核巨细胞。在皮肤、眼结合膜、鼻咽部、支气管、肠道粘膜特别是阑尾等处可见有单核细胞增生及围绕在毛细血管周围的多核巨细胞,淋巴样组织肥大。颊粘膜下层的微小分泌腺发炎,其病变内有浆液性渗出及内皮细胞增殖形成 Koplik 斑。

麻疹引起的间质性肺炎为 Hecht 巨细胞肺炎,而支气管肺炎则是继发的细菌感染。

SSPE 病变早期可见脑膜轻度炎症,全脑炎累及皮质和皮质下灰质及白质,在血管周围有浆细胞和淋巴细胞围绕,胶质细胞常增生。疾病后期有神经元退行性变、神经元缺失和髓鞘缺失,在神经元、星状细胞的核内可见核内包涵体。在电镜下,包涵体呈管状结构,是副粘病毒核衣壳的典型表现。这些损害在脑内分布不均匀,且在病程早、晚期的改变也不一致,故脑活检无诊断意义。

【临床表现】

(一)典型麻疹可分以下四期

1. 潜伏期 一般为 10~14 天,亦有短至 1 周左右。在潜伏期内可有轻度体温上升。

2. 前驱期 也称发疹前期,一般为 3~4 天。这一期的主要表现类似上呼吸道感染症状:①发热,见于所有病例,多为中度以上发热;②咳嗽、流涕、流泪、咽部充血等卡他症状,以眼症状突出,结膜发炎、眼睑水肿、眼泪增多、畏光、下眼睑边缘有一条明显充血横线(Stimson 线),对诊断麻疹极有帮助。③Koplik 斑,在发疹前 24~48 小时出现,为直径约 1.0mm 灰白色小点,外有红色晕圈,开始仅见于对着下白齿的颊粘膜上,但在一天内很快增多,可累及整个颊粘膜并蔓延至唇部粘膜,粘膜疹在皮疹出现后即逐渐消失,可留有暗红色小点;④偶见皮肤荨麻疹,隐约斑疹或猩红热样皮疹,在出现典型皮疹时消失;⑤部分病例可有一些非特异症状,如全身不适、食欲减退、精神不振等。婴儿可有消化系统症状。

3. 出疹期 多在发热后 3~4 天出现皮疹。体温可突然升高至 40~40.5℃,皮疹开始为稀疏不规则的红色斑丘疹,疹间皮肤正常,始见于耳后、颈部、沿着发际边缘,24 小时内向下发展,遍及面部、躯干及上肢,第 3 天皮疹累及下肢及足部,病情严重者皮疹常融合,皮肤水肿,面部浮肿变形。大部分皮疹压之褪色,但亦有出现瘀点者。全身有淋巴结肿大和脾肿大,并持续几周,肠系膜淋巴结肿可引起腹痛、腹泻和呕吐。阑尾粘膜的麻疹病理改变可引起阑尾炎症状。疾病极期特别是高热时常有谵妄、激惹及嗜睡状态,多为一次性,热退后消失,与以后中枢神经系统合并症无关。此期肺部有湿性罗音,X 线检查可见肺纹理增多。

4. 恢复期 出疹 3~4 天后,皮疹开始消退,消退顺序与出疹时相同;在无合并症发生的情况下,食欲、精神等其他症状也随之好转。疹退后,皮肤留有糠麸状脱屑及棕色色素沉着,7~10 天痊愈。

(二)其他类型的麻疹

1. 轻症麻疹 多见于在潜伏期内接受过丙种球蛋白或成人血注射者,或 < 8 个月的体内尚有母亲抗体的婴儿。发热低,上呼吸道症状较轻,麻疹粘膜斑不明显,皮疹稀疏,病程约 1 周,无并发症。

2. 重症麻疹 发热高达 40℃ 以上,中毒症状重,伴惊厥,昏迷。皮疹融合呈紫蓝色者,常有粘膜出血,如鼻衄、呕血、咯血、血尿、血小板减少等,称为黑麻疹,可能是 DIC 的一种形式;若皮疹少,色暗淡,常为循环不良表现。此型患儿死亡率高。

3. 无疹型麻疹 注射过麻疹减毒活疫苗者可无典型粘膜斑和皮疹,甚至整个病程中无皮疹出现。此型诊断不易,只有依赖前驱症状和血清中麻疹抗体滴度增高才能确诊。

4. 异型麻疹 为接种灭活疫苗后引起。表现为高热、头痛、肌痛,无口腔粘膜斑;皮疹从四肢远端开始延及躯干、面部,呈多形性;常伴水肿及肺炎。国内不用麻疹灭活疫苗,故此类型少见。

5. 成人麻疹 由于麻疹疫苗的应用,成人麻疹发病率逐渐增加,与儿童麻疹不同处为:肝损害发生率高;胃肠道症状多见,如恶心、呕吐、腹泻及腹痛;骨骼肌痛,包括关节和背部痛;麻疹粘膜斑存在时间长,可达 7 天,眼部疼痛多见,但畏光少见。

【并发症】

(一)喉、气管、支气管炎 麻疹病毒本身可导致整个呼吸道炎症。由于 < 3 岁的小儿喉腔狭小、粘膜层血管丰富、结缔组织松弛,如继发细菌或病毒感染,可造成呼吸道阻塞而需行气管切开术。临床表现为声音嘶哑、犬吠样咳嗽、吸气性呼吸困难及三凹征,严重者可窒息死亡。

(二)肺炎 由麻疹病毒引起的间质性肺炎常在出疹及体温下降后消退。支气管肺炎更常见,为细菌继发感染所致,常见致病菌有肺炎链球菌、链球菌、金黄色葡萄球菌和嗜血性流感杆菌等,故易并发脓胸或脓气胸。AIDS 病人合并麻疹肺炎,伴有皮疹,常可致命。

(三)心肌炎 较少见,但一过性心电图改变常见。

(四)神经系统

1. 麻疹肺炎 发病率约为 1%—7%。多在出疹后 2—5 天再次发热 外周血白细胞增

(六)营养不良与维生素 A 缺乏症 麻疹过程中由于高热、食欲不振,可使患儿营养状况变差、消瘦;常见维生素 A 缺乏,角膜呈混浊、软化,且发展极迅速,最后导致失明。

【诊断和鉴别诊断】 根据麻疹接触史,前驱期卡他症状,口腔麻疹粘膜斑,皮疹形态和出现顺序,出疹与发热关系,退疹后皮肤脱屑及色素沉着等特点,较易得出诊断。前驱期鼻咽分泌物找到多核巨细胞及尿中检测包涵体细胞对早期诊断亦有帮助。在出疹 1~2 天时用 ELISA 法即可测出麻疹抗体,亦为较方便的血清诊断方法。

鉴别诊断包括各种发热、出疹性疾病。

【治疗】

(一)一般治疗 卧床休息,房内保持适当的温度和湿度,有畏光症状时房内光线要柔和;给予容易消化的富有营养的食物,补充足量水分;保持皮肤、粘膜清洁。

(二)对症治疗 高热时可用小量退热剂;烦躁可适当给予苯巴比妥等镇静剂;剧咳时用镇咳祛痰剂;继发细菌感染可给抗生素。麻疹患儿对维生素 A 需要量大,世界卫生组织推荐,在维生素 A 缺乏区的麻疹患儿应补充维生素 A, <1 岁者每日给 10 万单位,年长儿 20 万单位,共两日,有维生素 A 缺乏眼症状者,1~4 周后应重复。

【预防】

(一)被动免疫 在接触麻疹后 5 天内立即给予免疫血清球蛋白 0.25ml/kg,可预防麻疹发病;0.05ml/kg 仅能减轻症状;超过 6 天则无法达到上述效果。使用过免疫血清球蛋白者的临床过程变化大,潜伏期长,症状、体征不典型,但对接触者仍有潜在传染性。被动免疫只能维持 8 周,以后应采取主动免疫措施。

(二)主动免疫 采用麻疹减毒活疫苗是预防麻疹的重要措施,其预防效果可达 90%。虽然 5%~15% 接种儿可发生轻微反应如发热、不适、无力等,少数在发热后还会出疹,但不会继发细菌感染,亦无神经系统合并症。国内规定初种年龄为 8 个月,如应用过早则存留在婴儿体内的母亲抗体将中和疫苗的免疫作用。由于免疫后血清阳转率不是 100%,且随时间延长免疫效应可变弱,1989 年美国免疫咨询委员会提出:4~6 岁儿童进幼儿园或小学时,应第二次接种麻疹疫苗;进入大学的青年人要再次进行麻疹免疫。急性结核感染者如需注射麻疹疫苗应同时进行结核治疗。

(三)控制传染源 早期发现患者,早期隔离。一般病人隔离至出疹后 5 天,合并肺炎者延长至 10 天。接触麻疹的易感者应检疫观察 3 周。

(四)切断传播途径 病人衣物应在阳光下曝晒;病人曾住房间宜通风并用紫外线照射;流行季节中做好宣传工作,易感儿尽量少去公共场所。

二、风 疹

风疹(german measles, rubella)是儿童时期常见的病毒性传染病,临床特点是:全身症状轻微,皮肤红色斑丘疹及枕后、耳后、颈后淋巴结肿大伴触痛,合并症少见。孕妇在孕早期感染风疹后,病毒可通过胎盘传给胎儿而致各种先天缺陷,称为先天性风疹综合征。

【病因】 风疹病毒属披膜病毒科(togavirus family),只有一个血清型。病毒呈球形,直径 50~70nm,包膜上有血凝素(HA),能凝集鸽、鹅、鸡红细胞和人 O 型红细胞。风疹病毒不耐热,在 37℃ 和室温中很快灭活; -20℃ 可短期保存, -60℃ 可相对稳定几个月。

出疹前7天及疹退后7-8天,鼻咽部分泌物中可发现病毒。

【流行病学】 人类是风疹病毒的惟一自然宿主,通过飞沫传播,在出疹前、中、后数天内传染性最强;除鼻咽分泌物外,血、粪、尿中亦有病毒存在,亚临床型患者亦具有传染性。多在冬、春季节发病,1~5岁儿童多见,男女发病率均等。母亲的抗体可保护6个月内婴儿不发病。广泛使用疫苗后发病率降低,发病年龄提高。母亲孕期原发感染可导致胎儿宫内感染,其发生率和致畸率与感染时的胎龄密切相关,以孕早期为最高;先天性风疹患儿在生后数月内仍有病毒排出,具有传染性。

【临床表现】

(一)后天性风疹

1. 潜伏期 一般为14~21天。

2. 前驱期 较短,大多只有1~3天。有低热和卡他症状,多数较轻,常因症状轻微或时间短暂而被忽略。

3. 出疹期 典型临床表现为耳后、枕部及颈后淋巴结肿大伴有触痛,持续1周左右;皮疹在淋巴结肿大后24小时出现,呈多形性,大部分是散在斑丘疹,也可呈大片皮肤发红或针尖状猩红热样皮疹,开始在面部,24小时内遍及颈、躯干、手臂,最后至足部;常是面部皮疹消退而下肢皮疹方现,一般历时3天,出疹后脱皮极少。在前驱期末和出疹早期,软腭可见红色点状粘膜疹,与其他病毒感染所致粘膜疹相似,无特异性。出疹时可伴低热,持续1~3天,轻度脾肿大常见。年轻妇女在出疹时或疹后几天内有多发性关节炎,常为对称性,最常累及的是近端指(趾)关节,顺序为掌指关节、腕、肘、膝、踝、足、肩及脊柱关节;特点是局部有红肿、疼痛、触痛及渗出,持续几天至2周,很少有后遗症。此外尚有感觉异常和睾丸疼痛等报告。

4. 并发症 风疹很少有并发症,临床可见的以呼吸道感染为主;偶见出疹期内并发肺炎、感染后脑炎和血小板减少性紫癜等,预后均良好。

(二)先天性风疹综合征(congenital rubella syndrome, CRS) 风疹病毒通过抑制细胞有丝分裂、细胞溶解、胎盘绒毛炎等引起胎儿损伤,可产生:①一过性新生儿期表现;②永久性器官畸形和组织损伤;③慢性或自身免疫引起的晚发疾病,这些迟发症状可在生后2月至20年内发生。见表8-1。

【实验室检查】

(一)血象 白细胞计数正常或稍减低,淋巴细胞相对增多,可见非典型细胞。

(二)病毒学检测 患儿咽部分泌物及血清中可分离出病毒。孕妇原发感染风疹病毒后,可采取羊水,胎盘绒毛或胎儿活检组织进行病毒分离和鉴定。方法包括电镜观察、典型的细胞病变效应、干扰试验、免疫沉淀试验、荧光或酶标法检测风疹病毒抗原等。亦可采用间接免疫荧光法或免疫斑点法直接检测RV(rubella virus)抗原,或应用斑点杂交法检测RV RNA,后者是取代病毒分离的一种有前途的方法。

(三)血清学检查 采取急性期和恢复期双份血清,用血凝抑制试验(HI)、单扩溶血试验(SRH)、免疫酶荧光法(ELFA)和时间分辨荧光免疫试验(TR-FIA)等方法检测特异性抗体,4倍以上升高者诊断为近期感染。快速诊断RV感染则常检测血清中IgM抗体和测定特异性IgG亲和力法。

表 8-1 先天性风疹综合症的临床表现

一过性	永久性	发育	迟发性
常见			
肝脾肿大	宫内发育迟缓	精神运动落后	糖尿病
高结合胆红素血症	生后生长迟缓	行为障碍	慢性一过性风疹样皮疹
紫癜	动脉导管未闭	肌张力减低	
血小板减少	周围性肺动脉狭窄		
淋巴结肿大	肺动脉瓣狭窄		
X线长骨透亮带*	白内障		
脑膜炎	小眼睛		
	视网膜病		
	感觉神经性听力丧失		
	耳聋		
少见			
早产	室间隔缺损	孤独症	慢性进行性全脑炎
心肌炎	房间隔缺损		间质性肺炎
角膜云翳	青光眼		甲状腺功能亢进
肝炎	小头		甲状腺功能减低
间质性肺炎	脑内钙化		甲状腺炎
溶血性贫血	肾动脉狭窄,高血压		性早熟
低 γ -球蛋白血症	甲状腺发育不良		生长激素缺乏
血小板减少	牙齿畸形		视网膜下血管畸形

(二)主动免疫 国外已采用疫苗预防,效果肯定。注射疫苗后,98%易感者可获终身免疫。一般用于15个月至青春发育期之间的女性,未孕妇女证实抗体阴性而且能在接种后3个月内不怀孕者亦可使用。即使妊娠妇女不慎应用,亦很少发生先天性风疹综合征。

三、幼儿急疹

幼儿急疹(exanthema subitum)又称婴儿玫瑰疹(roseola infantum),是人类疱疹病毒6型(human herpesvirus 6)导致的婴幼儿期发疹性热病,特点是持续高热3~5天,热退疹出。

【病因和流行病学】 病原体为人类疱疹病毒6型,病毒颗粒呈球形,直径为200nm。其核衣壳为162个壳微粒组成的立体对称20面体,其内是由双股DNA组成的核心,核衣壳外有一层脂蛋白包膜。无症状的成人患者是本病的传染源,经呼吸道飞沫传播。胎儿可通过胎盘从母体得到抗体,出生后4个月时抗体阳性率为25%,11月为76%,5岁时90%,17岁时达98%。本病多见于6~18月小儿,3岁以后少见,春、秋雨季发病较多,无男女性别差异。

【临床表现】 潜伏期7至14天,平均10天。临床特点是突然起病,病初即有高热,体温达39℃~40℃,持续3~5天而骤降,热退后疹出。发热期间食欲精神尚好,咽峡部充血,偶有前囟膨隆,可出现高热惊厥。热退后9~12小时内出疹,皮损呈红色斑疹或斑丘疹,主要散布在躯干、颈部及上肢,皮疹间有3~5mm空隙,偶尔在皮疹周围可见晕圈。几小时内皮疹开始消退,一般在2~3天内消失,无色素沉着及脱屑。在流行时,少数病例亦可无皮疹出现。起病第1天白细胞计数增加,中性粒细胞占优势,第2天以后白细胞数明显下降,淋巴细胞相对增高,可达90%。

【诊断和鉴别诊断】 本病发热期无特殊体征,但依据典型的热退疹出表现,结合年龄易作出诊断。不典型病例需依赖病毒分离。以间接免疫荧光法检测特异性抗体在急性期为阴性,恢复期转阳性,且效价升高4倍以上。与其他出疹性疾病鉴别见表8-2。

【治疗】 无特殊治疗,高热时除降低周围环境温度外,应给予足够水分,酌情给予解热镇静剂。可服用清热解毒的中成药。

表 8-2 小儿出疹性疾病的鉴别诊断

病 原	全身症状及其他特征	皮疹特点	发热与皮疹关系
麻 疹 麻疹病毒	呼吸道卡他性炎症,结膜炎,发热第2~3天口腔粘膜斑	红色斑丘疹,自头面部→躯干→四肢,退疹后有色素沉着及细小脱屑	发热3~4天,出疹期热更高
风 疹 风疹病毒	全身症状轻,耳后、颈后、枕后淋巴结肿大并触痛	面部→躯干→四肢,斑丘疹,疹间有正常皮肤,退疹后无色素沉着及脱屑	发热后半天至1天出疹
幼儿急疹 人疱疹病毒6型	一般情况好,高热时可有惊厥,耳后、枕后淋巴结亦可肿大	红色斑丘疹,颈及躯干部多见,一天出齐,次日消退	高热3~5天,热退疹出
猩红热 乙型溶血性链球菌	高热,中毒症状重,咽峡炎,杨梅舌,环口苍白圈,扁桃体炎	皮肤弥漫充血,上有密集针尖大小丘疹,持续3~5天退疹,1周后全身大片脱皮	发热1~2天出疹,出疹时高热

续表

病原	全身症状及其他特征	皮疹特点	发热与皮疹关系
肠道感染 埃可病毒 柯萨奇病毒	发热,咽痛,流涕,结膜炎,腹 泻,全身或颈、枕后淋巴结肿 大	散在斑疹或斑丘疹,很少融合, 1-3天消退,不脱屑,有时可呈 紫癜样或水泡样皮疹	发热时或热退后出 疹
药物疹	原发病症状	皮疹痒感,摩擦及受压部位多, 与用药有关,斑丘疹、疱疹,猩红 热样皮疹、荨麻疹	发热、服药史

【预防】 无预防方法。预后良好。

四、水 痘

水痘(chickenpox, varicella)是一种传染性极强的儿童期出疹性疾病。临床特点是皮肤粘膜出现瘙痒性水疱疹,全身症状轻微。

【病因】 病原体为水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV),即人类疱疹病毒3型。病毒核心为双股DNA,核衣壳是由162个壳微粒排列成立体对称的二十面体,外有一层脂蛋白包膜。病毒呈球形,直径150-200nm。儿童初次感染时引起水痘,恢复后病毒可长期潜伏在脊髓后根神经节或颅神经的感觉神经节内,少数人在青春期或成年后,受冷、热、药物、创伤、恶性病或放射线等因素作用,病毒被激活导致带状疱疹。一次感染水痘可获终身免疫,但在免疫功能受损者或已接受过水痘疫苗者,也可有第2次感染,症状轻微。

【流行病学】 本病多发生在冬末、初春季节,通过直接接触、飞沫、空气传播。90%患儿年龄<10岁,高峰为6-9岁,但亦可发生在任何年龄包括新生儿期。水痘结痂后病毒消失,故传染期自出疹前24小时至病损结痂,约7-8天。潜伏期10-21天,一般两周左右。

【发病机制和病理】 水痘病毒经口、鼻侵入人体,首先在上呼吸道内增殖,然后进入血液产生病毒血症,引起皮肤及粘膜损害而发病。如果病毒侵入血中为间歇性,临床表现为分批出现的皮疹。有免疫缺陷或免疫功能受抑制者可发生全身性播散性水痘。水痘疱疹病变仅限于皮肤的表皮层,疱疹基底有多核巨细胞,核内有嗜酸性包涵体,周围有清楚的晕圈与核膜分开。炎症亦可深入累及真皮。因水痘死亡的患者在身体其他组织如神经系统、胃、肠、唾液腺、血管内膜中均可见到水痘核内包涵体,脑内静脉周围有神经脱髓鞘和神经细胞坏死等病变。

【临床表现】

(一)典型水痘 皮疹出现前24小时可呈现前驱症状,如低热、不适、厌食等,亦可见猩红热样或麻疹样前驱疹,但很快消失。幼儿常无前驱期。皮疹特点:①分批出现红色斑疹或斑丘疹,迅速发展为清亮、卵圆形、泪滴状小水疱,周围有红晕,无脐眼,经24小时,水疱内容物变为浑浊,水疱易破溃,疱疹持续3-4天,然后从中心开始干缩,迅速结痂,在疾病高峰期可见到丘疹、新旧水疱和结痂同时存在;②皮疹分布呈向心性,集中在皮肤受压或易受刺激处,开始为躯干,以后至面部、头皮、四肢远端较少,瘙痒感重;③粘膜皮疹可出现在口腔、结膜、生殖器等处,易破溃形成浅溃疡。

(二)重症水痘 多发生在恶性病或免疫功能受损病儿,出疹1周后体温仍可高达40~41℃;皮损常呈离心性分布,四肢多,水疱疹有脐眼,偶为出血性,在第1周末可发生暴发性紫癜,伴有坏疽。

(三)先天性水痘 孕妇患水痘时可累及胎儿,在妊娠早期感染,可致多发性先天性畸形,如:肢体萎缩、皮肤瘢痕、皮层萎缩、头小畸形;自主神经系统受累表现括约肌控制困难、肠梗阻或 Horner 综合征;眼异常包括白内障、小眼球、脉络膜视网膜炎。病儿常在1岁内死亡,存活者留有严重神经系统伤残。

【并发症】

(一)皮肤继发感染 最常见,如脓疱疮、蜂窝组织炎等。

(二)血小板减少 常有皮肤、粘膜出血,严重者有内脏出血,包括肾上腺出血,预后不良。

(三)水痘肺炎 儿童不常见,临床症状恢复迅速,X线改变常持续6~12周,偶有死亡报道。

(四)心肌炎、心包炎、心内膜炎、肝炎、肾小球肾炎、关节炎及睾丸炎等均有少数病例报道。喉部损伤可引起水肿,严重者导致呼吸窘迫。

(五)神经系统 脑炎常在出疹后数日出现,发病率<1%,死亡率为5%~15%。呈现小脑症状者如共济失调、眼球震颤、颤抖等较出现惊厥及昏迷等脑症状者预后为好。存活者中15%有癫痫、智能低下和行为障碍等后遗症。其他神经系统合并症包括:格-巴综合征、横断性脊髓炎、面神经瘫痪、伴暂时性视力丧失的视神经炎和下丘脑综合征等。Reye 综合征在水痘后发生者占10%。

【实验室检查】

(一)血象 偶有轻度白细胞增加,大部分均正常。

(二)病毒分离 水痘疱疹液接种人胎羊膜组织培养可分离病毒,但阳性率不高,对诊断帮助不大。使用单抗-免疫荧光法检测病毒抗原,敏感性高于传统培养法。

(三)血清学检验 用抗膜抗原荧光试验(FAMA)、免疫粘附血凝试验(IAHA)、或酶联免疫吸附试验(ELISA)等方法检测抗体,在出疹1~4天后即出现,2~3周后滴度增加4倍以上即可确诊,方法敏感、可靠。

(四)新鲜水疱底部刮取物 用瑞氏染色找到多核巨细胞和核内包涵体,可供快速诊断。

【诊断和鉴别诊断】 根据水痘接触史、季节、典型皮疹、分布部位和同时出现各期皮疹的特点,诊断并不困难,且易与丘疹样荨麻疹、脓疱疮及带状疱疹等鉴别。

【治疗】 无合并症的水痘不需特殊处理,仅需对症治疗:如剪短病儿指甲,戴连指手套,以防抓伤;勤换内衣,消毒水洗浴,减少继发感染;局部或全身使用止痒镇静剂;因有报道使用水杨酸制剂后 Reye 综合征发生率增加,故可用其他退热剂替代。

水痘肺炎或免疫功能受损者患水痘时可给无环鸟苷静脉注射,8小时1次,每次500mg/m²,于1小时内滴入,可预防肺炎或其他内脏受累;口服每次20mg/kg,每日4次,共5天;在潜伏期服用可减轻病情。继发细菌感染时给抗生素治疗。

【预防】 对使用大剂量激素、免疫功能受损和恶性病患者,在接触水痘72小时内可

给予水痘-带状疱疹免疫球蛋白(VZIG)125~625U/kg肌注,可以起到预防作用。易感孕妇在妊娠早期接触水痘者亦应给予VZIG被动免疫;如患水痘,则终止妊娠是最佳选择,母亲在分娩前5天或后2天内患水痘的新生儿,亦推荐使用VZIG。

水痘减毒活疫苗已在外国开始使用,副作用少,接触水痘后立即给予即可预防发病,即使患病亦极轻微,故凡使用激素或恶性病患儿在接触水痘后均应予以注射。

控制传染源,隔离病儿至皮疹全部结痂为止;托幼机构中已经接触的易感者应检疫3周。

五、流行性腮腺炎

流行性腮腺炎(mumps, epidemic parotitis)是由腮腺炎病毒引起的急性、全身性感染,多见于儿童及青少年。以腮腺肿大、疼痛为主要临床特征,有时其他唾液腺亦可累及。脑膜脑炎、睾丸炎为常见合并症,偶也可无腮腺肿大。

【病因】 腮腺炎病毒属副粘病毒科。病毒呈球形,直径为100~200nm,包膜上有神经氨酸酶、血凝素及具有细胞融合作用的F蛋白。该病毒仅有一个血清型,因与副流感病毒有共同抗原,故有轻度交叉反应。从患儿唾液、脑脊液、血、尿、脑和其他组织中均可分离出病毒,在猴肾、人羊膜和Hela细胞中均可增殖。

【流行病学】 本病病毒通过直接接触、飞沫、唾液污染食具和玩具等途径传播;四季都可流行,以晚冬、早春多见。目前国内尚未开展预防接种,所以每年的发病率很高,以年长儿和青少年发病者为多,两岁以内婴幼儿少见。通常潜伏期为12~22天。在腮腺肿大前6天至肿后9天从唾液腺中可分离出病毒,其传染期则约自腮腺肿大前24小时至消肿后3天。约20%~40%腮腺炎患者无腮腺肿大,这种亚临床型的存在,造成诊断、预防和隔离方面的困难。

孕妇的抗体可以通过胎盘,使婴儿在生后6~8月不患病;母亲在分娩前1周如患腮腺炎,其婴儿在出生时可有明显腮腺炎症状,或在新生儿期发病。感染本病后可获终身免疫。

【发病机制和病理】 腮腺炎病毒经口、鼻侵入机体后,在上呼吸道上皮细胞内繁殖,引起局部炎症和免疫反应,如淋巴细胞浸润、血管通透性增加及IgA分泌等。然后,增殖后的病毒进入血循环,发生病毒血症,播散入不同器官,如腮腺、中枢神经系统等。在这些器官中病毒再度繁殖并再次侵入血循环,散布至第一次未曾侵入的其他器官,引起炎症,临床呈现不同器官相继出现病变的症状。

病理变化特征是腮腺的非化脓性炎症,包括间质水肿、点状出血、淋巴细胞浸润和腺泡坏死等。因腺管上皮细胞水肿、坏死,腺管中充满坏死细胞和渗出物而常致阻塞,唾液淀粉酶排出受阻而使血和尿中淀粉酶增加。其他器官如胰腺、睾丸等亦可发生类似的病理改变。

【临床表现】 本病前驱症状一般较轻,表现为体温中度增高,头痛、肌痛等。腮腺肿大常是疾病的首发体征,持续7~10天,常一侧先肿2~3天后,对侧腮腺亦出现肿大,有时肿胀仅为单侧,或腮腺肿大同时有颌下腺肿大,甚或仅有颌下腺肿大而无腮腺肿大。腮腺肿大的特点是以耳垂为中心,向前、后、下扩大,边缘不清,触之有弹性感,有疼痛及触

痛,表面皮肤不红,可有热感,张口、咀嚼特别是吃酸性食物时疼痛加重。肿痛在3~5天达到高峰,一周左右消退。常有腮腺管口红肿,同侧咽及软腭可有肿胀,扁桃体向中线移位;喉水肿亦可发生;上胸部亦可出现水肿。腮腺肿大时体温仍高,多为中度发热,持续5~7天后消退。躯干偶见红色斑丘疹或荨麻疹。

【并发症】

(一)脑膜脑炎 为儿童期最常见的并发症,男性较女性多3~5倍,其发病机制为:①神经元为原发感染,表现腮腺炎与脑炎同时发生;②感染后脑炎伴有脱髓鞘病变,此型脑炎常在腮腺肿大后10天左右发生。腮腺炎脑炎与其他原因引起的脑膜脑炎不易鉴别,以淡漠、颈项强直、呕吐等为常见症状;脑脊液蛋白正常或稍增高,细胞数大多 $< 500 \times 10^6/L$,亦有 $> 1000 \times 10^6/L$ 者,以淋巴细胞为主。在疾病早期脑脊液中可分离出病毒。

腮腺炎脑膜炎一般预后良好;脑炎则可能留有永久后遗症甚至死亡。有报道腮腺炎感染后引起大脑导水管阻塞和脑积水。

(二)睾丸炎 是男孩最常见的合并症,最小年龄3岁,青春发育期后的男性发病率高达14%~35%。早期症状为发热、寒战、头痛、恶心、下腹疼痛,患侧睾丸有明显疼痛、肿胀、触痛,邻近皮肤水肿、发红,30%~40%受累睾丸发生萎缩,13%患者生育力受损,但不育者少见。常伴有附睾炎,后者也可单独出现。

(三)卵巢炎 7%青春期后女性患者可并发卵巢炎,有发热、呕吐、下腹疼痛及压痛,但不影响日后生育功能。

(四)胰腺炎 轻度或亚临床型胰腺炎较常见,如不伴有腮腺肿大可误诊为胃肠炎,表现为上腹疼痛及压痛,伴发热、寒战、呕吐和虚脱。血清淀粉酶活力增高有助于诊断,但此酶活力在无胰腺炎并发的腮腺炎病例亦可增高,故应同时测定血清脂肪酶以资鉴别。偶见腮腺炎后几周内出现糖尿病。

(五)其他 心肌炎表现为心前区疼痛、心动过缓及疲乏,心电图显示ST段下降。肾炎常在腮腺炎后10~14天出现症状。此外尚可发生乳腺炎、甲状腺炎、关节炎、血小板减少性紫癜、听力丧失、泪腺炎、视神经乳头炎、角膜炎等,一般在20天内恢复。少数患儿听力丧失为不可逆性。

【实验室检查】

(一)血清和尿淀粉酶测定 血清及尿中淀粉酶活力与腮腺肿胀程度平行,在2周左右恢复正常。

(二)血清学检查 用补体结合试验或ELISA法检测抗V(virus)和抗S(soluble)两种抗体:S抗体在疾病早期就能在75%患者中检出,可作为最近感染证据,6~12个月后逐渐下降消失;V抗体在起病后1个月达高峰,维持6个月,以后逐渐下降,2年后达低水平并持续存在。在未明确诊断的急性脑膜炎患者,如S/V比值增高,应推测为腮腺炎病毒感染,恢复期血清(14~21天后)V抗体4倍升高,而S抗体滴度改变不大则可以确诊。

(三)病毒分离 患者唾液、脑脊液、尿或血中可分离出病毒。

【诊断和鉴别诊断】 依据流行史、接触史、症状和腮腺肿痛等特点,本病不难诊断。可疑病例应作血清学检查和病毒分离以明确诊断。鉴别诊断应考虑:

(一)化脓性腮腺炎 腮腺剧烈疼痛及触痛,导管中有脓液流出,白细胞总数和中性性

粒细胞增高。

(二)其他病毒性腮腺炎 流感病毒、副流感病毒、巨细胞包涵体病毒、AIDS 病毒(HIV)等均可造成腮腺肿大,依靠病毒分离方可鉴别。

(三)其他原因引起的腮腺肿大 口眼干燥关节炎综合征、白血病、镰状细胞贫血、唾液结石阻塞腺管等均可引起腮腺肿大。

(四)颈、耳前淋巴结炎 肿块边缘清楚,质地较坚硬,肿胀不以耳垂为中心。

【治疗】 本病是一种自限性疾病,抗病毒药物无效,主要为对症治疗。患者应卧床休息,适当补充水分和营养,饮食须根据病人咀嚼能力决定,不给酸性食品。严重头痛和并发睾丸炎者,可给解热止痛药、睾丸局部冰敷并用睾丸托支持。糖皮质激素疗效不肯定。严重呕吐者应补充水分及电解质。

【预后】 一般预后良好,伴有脑炎、肾炎、心肌炎者偶有死亡,大多为成年人。

【预防】

(一)被动免疫 可给予腮腺炎免疫 r 球蛋白,效果较好。

(二)主动免疫 儿童可在生后 14 个月常规给予减毒腮腺炎活疫苗或麻疹、风疹、腮腺炎三联疫苗,99%可产生抗体,少数在接种后 7~10 天发生腮腺炎。除皮下接种外还可采用气雾喷鼻法。有报道在使用三联疫苗后,出现接种后脑膜脑炎,故此疫苗的推广仍需慎重。

(三)隔离 患儿隔离至腮腺肿胀完全消退,有接触史的易感儿应检疫 3 周。

六、脊髓灰质炎

脊髓灰质炎(poliomyelitis)又称小儿麻痹症,是由脊髓灰质炎病毒引起的小儿急性传染病,多发生在<5岁小儿,尤其是婴幼儿。病毒侵犯脊髓前角运动神经元,造成弛缓性肌肉麻痹,病情轻重不一,轻者无瘫痪出现,严重者累及生命中枢而死亡;大部分病例可治愈,仅小部分留下瘫痪后遗症。自从口服的脊髓灰质炎减毒活疫苗投入使用后,发病率明显降低。

【病因】 脊髓灰质炎病毒(poliovirus)是属于小核糖核酸病毒科的肠道病毒,病毒呈球形,直径约 20~30nm,核衣壳为立体对称 20 面体,有 60 个壳微粒,无包膜。根据抗原不同可分为 I、II、III 型, I 型易引起瘫痪,各型间很少交叉免疫。脊髓灰质炎病毒对外界因素抵抗力较强,但加热至 56℃以上、甲醛、2%碘酊、升汞和各种氧化剂如双氧水、漂白粉、高锰酸钾等,均能使其灭活。

【流行病学】 人是脊髓灰质炎病毒的惟一自然宿主,隐性感染(占 99%以上)和轻症瘫痪型病人是本病的主要传染源,瘫痪型因症状明显而在传播上意义不大。本病以粪-口感染为主要传播方式,发病前 3~5 天至发病后 1 周患者鼻咽分泌物及粪便内排出病毒,少数病例粪便带毒时间可长达 3~4 月;密切生活接触,不良卫生习惯均可使之播散。人群具有普遍易感性,感染后获持久免疫力并具有型的特异性。<4 个月婴儿有来自母体的抗体,故很少发病,以后发病率逐渐增高,至 5 岁以后又降低。

本病广泛分布于全世界,温带地区流行高峰在 5~10 月,热带地区终年可见。由于减毒活疫苗的应用,发病率已明显下降,但我国仍为流行地区。1988 年世界卫生组织提出

2000 年全球消灭脊髓炎,1989 年又提出消灭本病的行动计划,我国政府对此极为重视,已动员全国做好疫苗接种工作,进行免疫强化措施。消灭本病将指日可待。

【发病机制和病理】 病毒通过宿主口咽部进入体内,因其耐酸故可在胃液中生存,并在肠粘膜上皮细胞和局部淋巴组织中增殖,同时向外排出病毒,此时如机体免疫反应强,病毒可被消除,为隐性感染;否则病毒经淋巴进入血循环,形成第一次病毒血症,进而扩散至全身淋巴组织中增殖,出现发热等症状,如果病毒未侵犯神经系统,机体免疫系统又能清除病毒,患者不出现神经系统症状,即为顿挫型;病毒大量增殖后可再次入血,形成第二次病毒血症,此时病毒可突破血脑屏障侵犯中枢神经系统,故约有 1% 患者有典型临床表现,其中轻者有神经系统症状而无瘫痪,重者发生瘫痪,称瘫痪型。

病毒在神经系统中复制导致了病理改变,复制的速度是决定其神经毒力的重要因素。病变主要在脊髓前角、脑髓质、桥脑和中脑,开始是运动神经元的尼氏体变性,接着是核变化、细胞周围多形核及单核细胞浸润,最后被噬神经细胞破坏而消失。但并不是所有受累神经元都坏死,损伤是可逆性的,起病 3~4 周后,水肿、炎症消退,神经细胞功能可逐渐恢复。引起瘫痪的高危因素包括过度疲劳、剧烈运动、肌肉注射、扁桃体摘除术和遗传因素等。

【临床表现】 本病潜伏期为 5~14 天,临床上可表现多种类型:①隐性感染;②顿挫型;③无瘫痪型;④瘫痪型。

(一)前驱期 主要症状为发热、食欲不振、多汗、烦躁和全身感觉过敏;亦可见恶心、呕吐、头痛、咽喉痛、便秘、弥漫性腹痛、鼻炎、咳嗽、咽渗出物、腹泻等,持续 1~4 天。若病情不发展,即为顿挫型。

(二)瘫痪前期 前驱期症状消失后 1~6 天,体温再次上升,头痛、恶心、呕吐严重,皮肤发红、有短暂膀胱括约肌障碍,颈后肌群、躯干及肢体强直灼痛,常有便秘。体检可见:①三角架征(tripod sign):即患者坐起时需用两手后撑在床上如三角架,以支持体位;②吻膝试验(kiss-the-knee test)阳性,即患者坐起、弯颈时唇不能接触膝部;③出现头下垂征(head drop sign),即将手置患者肩下,抬起其躯干时,正常者头与躯干平行。如病情到此为止,3~5 天后热退,即为无瘫痪型,如病情继续发展,则常在瘫痪前 12~24 小时出现腱反射改变,最初是浅反射、以后是深腱反射抑制,因此早期发现反射改变有重要临床诊断价值。

(三)瘫痪期 自瘫痪前期的第 3、4 天开始,大多在体温开始下降时出现瘫痪,并逐渐加重,当体温退至正常后,瘫痪停止发展,无感觉障碍。可分以下几型:

1. 脊髓型 此型最为常见。表现为弛缓性瘫痪,不对称,腱反射消失,肌张力减退,下肢及大肌群较上肢及小肌群更易受累,但也可仅出现单一肌群受累或四肢均有瘫痪,如累及颈背肌、膈肌、肋间肌时,则出现竖头及坐起困难、呼吸运动障碍、矛盾呼吸等表现。

2. 延髓型 又称球型,系颅神经的运动神经核和延髓的呼吸、循环中枢被侵犯所致。此型占瘫痪型的 5%~10%,呼吸中枢受损时出现呼吸不规则,呼吸暂停;血管运动中枢受损时可有血压和脉率的变化,两者均为致命性病变。颅神经受损时则出现相应的神经麻痹症状和体征,以面神经及第 X 对颅神经损伤多见。

3. 脑型 此型少见;表现为高热、烦躁不安、惊厥或嗜睡昏迷,有上运动神经元痉挛

性瘫痪表现。

4. 混合型 以上几型同时存在的表现。

(四)恢复期 瘫痪从肢体远端开始恢复,持续数周至数月,一般病例8个月内可完全恢复,严重者需6~18月或更长时间。

(五)后遗症期 严重者受累肌肉出现萎缩,神经功能不能恢复,造成受累肢体畸形。部分瘫痪型病例在感染后数十年,发生进行性神经肌肉软弱、疼痛,受累肢体瘫痪加重,称为“脊髓灰质炎后肌肉萎缩综合征”。病因不明。

【合并症】 由于外周型或中枢型呼吸麻痹可继发吸入性肺炎、肺不张、化脓性支气管炎和呼吸衰竭引起严重出血;长期卧床可致褥疮及氮、钙负平衡,表现为骨质疏松、尿路结石和肾功能衰竭等。

【实验室检查】

(一)血象 无明显变化。

(二)脑脊液 在前驱期无改变,瘫痪前期始出现异常。外观清亮或微混,细胞数一般为 $50 \times 10^6 \sim 300 \times 10^6/L$,早期中性粒细胞增多,蛋白增加不明显,晚期则以淋巴细胞为主,蛋白逐渐增加,且维持时间较长,常出现蛋白细胞分离现象。

(三)病毒分离 通过组织培养可以从鼻咽分泌物、粪便、血液、脑脊液中分离出病毒,但需要良好的实验室和技术条件,且价格昂贵,耗时较长,临床实用意义不大。

(四)血清学检查 可采用补体结合试验和中和试验,前者抗体在体内保持2~3月,表示近期患过本病;后者阳性持续时间较长,表示以前曾患过本病。一般在起病时和恢复期各取血一次,如抗体升高4倍以上,有诊断价值。PCR和ELISA法敏感性高、特异性强、需时短。

【诊断和鉴别诊断】 本病除瘫痪型外,其他各型症状、体征特异性不强,仅在瘫痪前期出现三角架征和吻膝征阳性、多汗、全身感觉过敏等神经系统异常的症状体征,此时脑脊液检查有助诊断,但需与其他病毒、细菌引起的脑炎、脑膜炎相鉴别,确诊仍需病毒学及血清学检查阳性。肢体出现瘫痪者,根据其病情经过和瘫痪特点,诊断虽较易,但仍须与下列疾病鉴别。

(一)感染性多发性神经根神经炎(Guillain-Barre综合征) 本病发热、头痛、脑膜刺激征不明显。瘫痪特点是对称性、上行性、有感觉障碍,锥体束征常见。脑脊液中细胞数正常,早期即出现蛋白增高现象。

(二)周围神经炎 对于由肌肉注射、维生素缺乏、瘫痪型脑带状疱疹、白喉后神经病变等引起的瘫痪,应根据病史、感觉检查和有关临床特征鉴别。

(三)家族性周期性瘫痪 瘫痪突然出现,呈对称性,发展迅速,血钾低,补钾后症状很快消失。

(四)假性瘫痪 常见者有外伤(挫伤、扭伤、骨折、骨骺分离)、非特异性滑膜炎(髌及膝多见,一侧性,跛行)、急性风湿热(有关节局部及全身其他表现)、坏血病(摄入维生素C不足史,骨X线特征表现)、先天性梅毒骨髓炎(出现年龄小,疼痛,有关病史)等,应予鉴别。

【治疗】 处理原则是减轻恐惧,减少骨骼畸形,预防及处理合并症,康复治疗。

(一)前驱期及瘫痪前期

1. 卧床休息 病人卧床持续至热退 1 周,以后避免体力活动至少 2 周。卧床时使用脚踏板使脚和小腿有一正确角度,以利于功能恢复。

2. 对症治疗 可使用退热镇痛剂、镇静剂缓解全身肌肉痉挛不适和疼痛;每 2~4 小时湿热敷一次,每次 15~30 分钟;热水浴亦有良效,特别对年幼儿童,与镇痛药合用有协同作用;轻微被动运动可避免畸形发生。

(二)瘫痪期

1. 正确的姿势 患者卧床时身体应成一直线,膝部稍弯曲,髋部及脊柱可用板或沙袋使之挺直,踝关节成 90°。疼痛消失后立即作主动和被动锻炼,以避免骨骼畸形。

2. 适当的营养 应给予营养丰富的饮食和大量水分,如因环境温度过高或热敷引起出汗,则应补充钠盐。厌食时可用胃管保证食物和水分摄入。

3. 药物治疗 促进神经传导功能药物如地巴唑,剂量为 1 岁 1mg,2~3 岁 2mg,4~7 岁 3mg,8~12 岁 4mg,12 岁以上 5mg,每日或隔日一次口服;增进肌肉张力药物,如加兰他敏,每日 0.05~0.1mg/kg,肌肉注射,一般在急性期后使用。

4. 延髓型瘫痪 ①保持呼吸道通畅:采用低头位(床脚抬高成 20°~25°)以免唾液、

炎中病情最重而且预后较差的一种急性传染病,病死率较高,后遗症多。自应用乙脑预防疫苗以来,发病率已明显降低。

【病因】 乙脑的病原体是流行性乙型脑炎病毒,属披膜病毒科虫媒病毒 B,为嗜神经、RNA 病毒,呈球形,直径 12~22nm。对低温和干燥的抵抗力强。

【流行病学】 乙脑是动物源性传染病,人畜都可以患病。猪的感染率高达 100%,幼猪是乙脑病毒传播环节中最重要的中间宿主或扩增宿主。由于蚊体可携带乙脑病毒越冬并可经卵传代,故蚊不仅是传播媒介,还可能是病毒的长期宿主。人感染乙脑病毒后,可发生显性或隐性感染,两者之比为 1:1000~2000。无论是隐性还是显性感染,在人体内发生病毒血症的期限不超过 5 天,所以患者并不是主要的传染源。

乙脑病毒是虫媒病毒,需要蚊虫作为媒介将病毒传入人体,所以,乙脑有明显的发病季节,在南方为 6~8 月,北方为 7~9 月。每年 5、6 月份,乙脑病毒的感染先在猪群中流行,蚊吸猪血后病毒在蚊体内繁殖,可使猪群中发生第二次流行;带有乙脑病毒的蚊虫叮咬人时,病毒即经皮肤进入人体。

【发病机制与病理】 当病毒进入血液循环即发生短暂的病毒血症,能否发病则取决于病毒的毒力、数量和人抵抗力的强弱。如病毒通过血脑屏障进入中枢神经系统,在神经细胞内繁殖即引起脑炎。

乙脑病毒可侵犯整个中枢神经系统,以大脑、中脑、丘脑的病变较重;其次是小脑皮质、延髓和桥脑;脊髓的病变通常较轻。可见软脑膜充血,脑回变宽、变平,脑沟变窄;灰质和白质中的血管高度充血和水肿,可发生颅内压增高。病变进一步加重使脑组织缺血、缺氧、水肿和坏死,发生脑血管微循环障碍。脑膜血管也有充血和水肿,但较脑实质轻。

【临床表现】 乙脑的潜伏期多为 10~14 天,少数病例可 <1 周,或 >3 周。乙脑临床表现的轻重与发病的先后有关:在乙脑流行的三个月中,初期和末期的病例临床表现较轻,预后也较好;在流行高峰期发生的病例则临床症状较重,预后也差。根据乙脑的病程及病情,临床通常按以下分期和分型。

(一)病程分期 典型病例可按病程分期。

1. 初期 为起病的最初 3~4 天,相当于病毒血症期。发热和神志改变是本期的主要临床表现:高热、寒战、精神不振、嗜睡、头痛和呕吐;部分病例可呈现颈强直, Kernig 征、Barbinski 征及 Brudzinski 征阳性,婴儿可有前囟饱满;少数病例在发病后 2 天内即可出现惊厥、甚至昏迷。

2. 极期 大多数乙脑患儿在发病 3~4 天后进入极期,病情突然加重,体温进一步增高,神志改变加重,转入昏迷或半昏迷;反复、频繁抽搐,多为四肢、全身的强直性抽搐或四肢的强直扭曲性抽搐。由于频繁抽搐和上呼吸道阻塞导致缺氧和脑部本身病变等原因,脑水肿不断加重,引致中枢性呼吸衰竭,可见呼吸表浅、暂停、节律不整、潮式呼吸、叹息样呼吸、双吸气、下颌呼吸等;严重时发生脑疝,出现两侧瞳孔大小不一或散大,呼吸突然停止而死亡。

3. 恢复期 在发病后 10 天左右,大多数患儿病情不再加重而进入恢复期。体温在 3~5 天内逐渐下降至正常,抽搐由减轻至停止,神志逐渐清楚,病理反射消失。少数病例仍可持续发热,也可仍有神志不清、吞咽障碍、四肢僵硬、失语、失明、耳聋等。

4. 后遗症期 若乙脑发病后1年仍有神经系统症状、体征或精神异常,应视为后遗症。其发生率约为30%左右,多为智力发育障碍、多动、癫痫发作等。

(二)病情分型 病情的分型通常以极期中的一些主要临床症状为依据,如发热的高度,神志的改变,抽搐的性质和频繁程度,以及有无呼吸衰竭等。

1. 轻型 体温不高过39℃,可有轻度嗜睡、头痛、呕吐,神志始终清楚,无抽搐及呼吸困难,无颅内压增高及脑膜刺激症状。病程在一周左右,无后遗症。

2. 普通型 多数乙脑患儿发热39℃~40℃,有头痛、呕吐等颅内压增高的表现,有明显嗜睡或半昏迷,可有抽搐,脑膜刺激征明显,病理反射阳性。病程多在10天左右,一般无后遗症,部分病例在恢复期仍有轻度精神神经症状。

3. 重型 持续40℃以上高热,昏迷、反复抽搐伴持续性肢体强直,颅内压增高和脑膜刺激征明显,有明显的呼吸困难和缺氧表现。病程多在两周以上,多数病例有后遗症。

4. 极重型 持续发热40℃~41℃,持续或反复惊厥,深度昏迷,四肢强直,中枢性呼吸衰竭,多痰导致上呼吸道阻塞。死亡率达50%以上,存活者均留有后遗症。

【诊断】 临床诊断的主要根据为本病的流行病学特征、以神志改变为主的神经系统症状体征、脑脊液改变等。确诊乙脑尚需依赖病原学检查,如:乙脑病毒特异性IgM抗体的检测,发病后3~4天即可阳性,若2周时仍为阴性则可排除乙脑;用免疫荧光试验检测乙脑病毒抗原、或ELISA法检测乙脑病毒抗体也有助诊断。

【鉴别诊断】 临床较难与乙脑鉴别的主要是在乙脑季节发生的其他散发性病毒性脑炎:肠道病毒脑炎一般病情较轻,多伴有其他临床表现;单纯疱疹病毒性脑炎病情重,临床可见皮肤粘膜疱疹;病原学检查有助鉴别。中毒性菌痢发生于乙脑流行季节时也需加以鉴别,除有高热、抽搐外,常出现循环衰竭,而乙脑则多呼吸衰竭;肛诊取便检查和乙脑病原学检查有助于鉴别。

【治疗】 迄今尚无特效药物,以对症治疗和防治并发症为主。

1. 降温 退热剂对乙脑患儿持续性高热的效果往往不大,可采用药物和物理降温相结合的方法;最好能将体温控制在39℃以下,以减少氧的消耗,减少惊厥的发生。

2. 抗惊厥 反复发生的、或持续性抽搐会进一步加重脑缺氧和脑损伤,所以控制惊厥非常重要,常以慢作用的抗惊厥药物为基础定时用药,在全身性抽搐时加用速效止惊药。用药效果要达到能控制全身性惊厥发作,而不使四肢完全松弛为适宜。

3. 解除呼吸道梗阻 定时雾化吸入、稀化痰液和随时吸痰相结合;必要时作气管切开以利吸痰。

4. 防治中枢性呼吸衰竭 缺氧、脑水肿、颅内高压等是导致中枢性呼吸衰竭多种因素,应以鼻导管持续吸氧、20%甘露醇静脉注射、酚妥拉明静注等方法降低颅压、减轻脑水肿、改善微循环和减轻脑血流障碍。

5. 其他 可适当应用干扰素、转移因子和胸腺素等药物。也可用中药辨证施治。恢复期应采取物理疗法和功能锻炼。

【预防】 目前应用的乙脑灭活疫苗,其效果已肯定。

(徐立新)

第二节 细菌感染

一、猩红热

猩红热(scarlet fever)是由 A 族溶血性链球菌引起的急性呼吸道传染病。其临床特征有发热、咽炎、草莓舌、全身弥漫性红色皮疹、疹退后片状脱皮。少数患儿在病后 2~3 周发生风湿热或急性肾小球肾炎。

【病因】 根据产生溶血与否,链球菌分为甲(α)型半溶血性、乙(β)型完全溶血性、丙(γ)型不溶血性三种。其中乙型溶血性链球菌致病力强,常引起人和动物多种疾病;根据其细胞壁多糖抗原的不同,又可分为 A~H 和 K~V 等不同的族。A 族乙型链球菌是对人类的主要致病菌株,有较强的侵袭力,能产生致热性外毒素(pyrogenic exotoxin; 又称红疹毒素, erythrogenic toxin),是本病的致病菌。

【流行病学】 本病全年均可发病,但以冬、春季多见。传染原为病人和带菌者,主要通过呼吸道飞沫传播,也可经破损的皮肤传播,引起“外科型”猩红热;此外,偶可见细菌污染玩具、食物、生活用具等经口传播。儿童尤其以 3~7 岁是主要的易感人群,感染后可获得较长久的抗菌和抗红疹毒素能力。由于红疹毒素有型特异性,型间无交叉免疫,故可见到再次罹患本病者。婴儿通过胎盘从母体获得的被动免疫可持续到 1 岁末。

【发病机制】 链球菌侵入人体后,凭籍其表面的纤丝和胞壁分泌的脂性胞壁酸(lipoteichoic acid)粘附在呼吸道上皮细胞表面,其纤丝含有的 M 蛋白能抵抗机体白细胞的吞噬作用;其释出的链球菌溶血素(streptolysin)、脱氧核糖核酸酶(Dnase)、透明质酸酶和蛋白酶等多种毒素和酶则可导致血栓形成和化脓过程,使感染进一步扩散到附近组织,引致扁桃体周围脓肿、咽后壁脓肿、中耳炎、鼻窦炎、甚至肺炎、败血症和骨髓炎等严重感染。链球菌产生的多种致热性外毒素(A-C)具有发热作用和细胞毒性,可导致发热,并使皮肤充血、水肿、上皮细胞增生、白细胞浸润,以毛囊周围最为明显,形成典型的猩红热皮疹;这类毒素还可增强内毒素的作用引致中毒性休克。少数患儿对细菌毒素可发生过敏反应,在病程 2~3 周时会发生心、肾和关节滑膜等处的胶原纤维变性或坏死、小血管内皮细胞肿胀和单核细胞浸润病变,临床呈现风湿热、肾炎等疾病。

【临床表现】 潜伏期 1~7 天,平均 3 天;外科型 1~2 天。其临床表现轻重差别较大,可有几种不同类型。

(一)普通型 典型病例可分为 3 期。

1. 前驱期 起病较急、发热、头痛、咽痛、全身不适。体温 38~40℃ 之间。咽部及扁桃体充血水肿明显,扁桃体腺窝处可有点状或片状白色脓性分泌物,易剥离。软腭处可见针尖大小出血点或红疹。病初舌被白苔,红肿的乳头突出于白苔之外,称为白草莓舌(white strawberry tongue);以后白苔脱落,舌面光滑鲜红,舌乳头红肿突起,称为红草莓舌。颈及颌下淋巴结常肿大并有压痛。

2. 出疹期 皮疹多在发热第二天出现,最先见于颈部、腋下和腹股沟等处,于 24 小时内布满全身。在全身皮肤弥漫性充血潮红的基础上,有均匀、密集的小红色疹广泛分布,呈鸡皮样,触之似砂纸感,用手按压可消退,去压后红疹又出现。面部皮肤潮红而口

鼻周围皮肤发白,形成口周苍白圈。皮疹在皮肤皱折处如腋窝、肘窝、腹股沟处密集并伴有出血点,形成明显的横纹线,称为帕氏线(pastia line)。

3. 恢复期 一般情况好转,体温降至正常,皮疹按出疹时的顺序于3~4天内消退,疹退1周后开始脱皮;脱皮程度与出疹程度一致,轻者呈糠屑样,重者则大片状脱皮,个别患儿可持续长达6周。

(二)轻型 发热、咽炎和皮疹等临床表现轻微,易被漏诊,常因脱皮或并发肾炎等症时才被回顾诊断。

(三)重型 又称中毒型,除上述症状明显外,全身中毒症状重,并可出现不同程度的嗜睡、烦躁或意识障碍,常并发化脓性脑膜炎、肺炎、败血症等;甚至可发生中毒性休克、中毒性肝炎。近年来本型已很少见。

(四)外科型 细菌经损伤的皮肤侵入,故无咽炎及草莓舌,而有局部急性化脓性病变,皮疹首先出现在伤口附近皮肤,然后蔓延至全身。

【实验室检查】

(一)血象 白细胞总数可达 $10 \times 10^9/L \sim 20 \times 10^9/L$ 或更高,中性粒细胞 >0.8 ,有时胞浆中可见到中毒颗粒。

(二)病原学检查 咽拭子或伤口细菌培养有A族乙型溶血性链球菌生长。

(三)血清学检查 85%~90%链球菌感染患者于感染后1~3周至病愈后数月可检出链球菌溶血素O抗体,一般其效价在1:400以上,并发风湿热患者的血清滴度明显增高。

【诊断和鉴别诊断】 依据发热、咽炎、草莓舌及典型皮疹即可诊断;病原学检查阳性者更可确诊。需注意与下列疾病鉴别:

(一)金黄色葡萄球菌感染 某些金黄色葡萄球菌菌株的内毒素分子结构有部分与红疹毒素相同,也可引起猩红热样皮疹。但皮疹消退快,且无脱皮表现,并常伴有迁徙性病灶,病原学检查为金黄色葡萄球菌。

(二)出疹性传染病 见本章第一节表8-2小儿出疹性疾病的鉴别诊断。

(三)川崎病 发热持续时间较长,可有草莓舌、猩红热样皮疹,同时伴有眼结膜充血、口唇干裂、一过性颌下淋巴结肿大及指趾末端膜状或套状脱皮,可引起冠状动脉病变,病原学检查阴性,抗感染治疗无效。

【治疗】

(一)一般治疗 做好呼吸道隔离,急性期应卧床休息;供给充足水分和营养;保持皮肤清洁,防止继发感染。

(二)抗菌治疗 首选青霉素,每日3万~5万U/kg,分2次肌注,疗程7~10天;重症病人加大青霉素用量,并予静脉注射,或两种抗生素联合应用;如有青霉素过敏,可选用红霉素、头孢霉素等药物。

【预后】 早发现、早治疗常能很快痊愈。年幼体弱患儿可因病菌在体内扩散引起败血症、脑膜炎等。在恢复期可发生变态反应性疾病,如急性肾小球肾炎或风湿热。

【预防】 目前尚无有效的自动免疫,重在控制传播。患者应隔离至咽拭子细菌培养阴性。对曾有密切接触病人的易感者,可给予复方新诺明,口服3~5天;或青霉素肌注。

二、百日咳

百日咳(pertussis)是由百日咳杆菌所致的急性呼吸道传染病,其临床特征为阵发性痉咳及阵咳终末出现的鸡鸣样吸气性吼声。病程长达2~3个月,幼婴易发生窒息、死亡。自从广泛施行百日咳疫苗接种以来,其发病率已明显降低。

【病因】百日咳博代杆菌(*Bordetella Pertussis*)为革兰阴性短小杆菌,需氧,无鞭毛及芽胞;该菌须在含有血液的培养基上生长,故又称之为百日咳嗜血杆菌,简称百日咳杆菌。百日咳杆菌在外环境中生存能力较弱,在干燥尘埃中仅生存3日、日光照射下1小时;经加热56℃、30分钟即可杀灭。本菌易变异,初次分离为I相菌,菌落光滑,有荚膜,毒力强;经多次传代后可逐渐变为II、III、IV相变异菌,毒力逐渐减弱至丧失。副百日咳杆菌(*B. parapertussis*)形态与百日咳杆菌极为相似,亦可引起人类急性呼吸道感染,类似轻型百日咳病,与百日咳杆菌无交叉免疫。

【发病机制】百日咳杆菌侵入人体呼吸道后,凭籍其分泌的丝状血凝素(filamentous hemagglutinin, FHA)、FIM2和FIM3凝聚原、非菌毛表面蛋白(pertactin)等的作用而粘附在呼吸道的上皮细胞上,不断繁殖和释放多种毒素。其中主要者为百日咳毒素,不仅具有增强组胺敏感性、损伤淋巴细胞功能并调动淋巴细胞进入血循环和促进胰岛素分泌等全身作用,还参与其他毒素导致局部病灶过程;而其他气管细胞毒素、腺苷酸环化酶和表皮坏死因子等则造成呼吸道上皮细胞坏死、粘膜广泛炎症和破坏,致使粘膜上皮细胞纤毛运动失调、细菌和分泌物不能排出气管和支气管,滞留在呼吸道的分泌物不断刺激呼吸道神经末梢,反射性地引起痉挛性咳嗽。阵咳时,患儿声门痉挛,处于呼气状态;痉咳停止时,由于吸入大量的空气通过痉挛的声门即发出高音调的吸气声,似鸡鸣。通过一阵痉咳之后,阻于气道的粘稠分泌物被咳出。随着分泌物重新聚集,阵咳再现。由于长期咳嗽刺激呼吸中枢形成持续性兴奋灶,当遇冷风、烟尘、蒸气甚至注射疼痛时,均可引起痉咳发作。

【流行病学】本病传染性很强,冬春季节发病较多。可为散发,或在托幼机构中暴发流行。密切接触的易感者90%以上发病。患者是主要的传染源,发病前1~2天至病程3周内传染性最强;带菌者及不典型病人均有传染性。本病主要通过飞沫经呼吸道传播,传播范围一般在患者周围2.5米之内。很少通过其他媒体传播。人群对百日咳普遍易感,以婴幼儿最易感染,因本病抗体不能通过胎盘,故新生儿亦可发病。预防接种和自然感染后均不能建立终身免疫;6岁前接受过被动免疫的成人,由于体内抗体逐渐消失,可成为带菌者或轻症病人。

【临床表现】潜伏期平均3~12天。典型患儿的病程为6~8周,可以分为3期,每期历时约3周左右。

(一)卡他期 患儿出现流涕、打喷嚏、咳嗽、眼结膜充血等感冒症状,可伴有低热或中度发热;约3~4日后热退、卡他症状好转,但咳嗽日渐加重,进入痉咳期。

(二)痉咳期 阵发性痉咳为本期特征。在原有单声咳嗽基础上,演变为连续十几声或几十声咳嗽,直到咳出粘稠痰液或将胃内容物吐出为止,在咳嗽末深长吸气,发出高音调的鸡鸣样吼声,如此反复发作。痉咳时患儿两眼圆睁,面红耳赤,舌伸齿外,屈肘握拳,弯腰屈背,缩成一团,痛苦万状。咳嗽久者,因胸腔内压力增高,头、颈静脉回心血流受阻,

可出现眼睑和颜面浮肿、球结膜下出血、面部瘀点或眼睑周围皮下出血、也可发生鼻衄或痰中带血,甚至发生颅内出血。由于痉咳时舌向外伸与下切齿反复磨擦可出现舌系带溃疡。患儿在不咳嗽时可嬉戏如常。但奔跑、哭闹、吸入烟尘、强迫进食等因素即可诱发阵咳。痉咳期无并发症时肺部无阳性体征,但病程过久则可造成患儿疲倦,食欲减退,加上经常呕吐,故可导致营养不良。此期约持续2周或更长。

新生儿与小婴儿此期常无典型痉咳,缺乏鸡鸣样吼声,但由于其声门狭窄极易因粘稠分泌物阻塞而发生窒息、紫绀、屏气,甚至惊厥,且常于夜间发作,如抢救不及时,可造成死亡。

(三)恢复期 痉咳发作次数逐渐减少,咳嗽减轻,其他症状亦随之好转,疾病逐渐痊愈,但在此时如遇上呼吸道感染或受冷空气、烟尘等刺激可再次出现痉咳期表现,不过强度减弱,持续时间缩短。

【并发症】

(一)肺部并发症 百日咳常继发其他细菌或病毒感染引起肺炎,百日咳杆菌也可导致肺炎,如有持续高热、呼吸急促、两肺可闻及中细湿啰音时,即可肯定诊断。粘稠的呼吸道分泌物可引起肺气肿或肺不张。剧烈咳嗽有时可造成肺泡破裂引起气胸、纵隔气肿或皮下气肿。

(二)百日咳脑病 病情严重,多发生在痉咳后期,系因脑组织缺氧、缺血、出血或颅内高压等造成;表现为反复抽搐、意识障碍、甚至昏迷,可伴有脑膜刺激征或病理反射阳性等体征。

(三)结核病恶化 百日咳可使原有的结核病灶恶化甚至引起血行播散。

(四)其他 因剧烈咳嗽,腹腔内压力增高可发生脐疝、腹股沟斜疝或直肠脱垂等症。

【实验室检查】

(一)外周血象 在痉咳期白细胞总数常升高,可达 $20 \times 10^9 \sim 50 \times 10^9/L$,尤以淋巴细胞为主,约占0.6~0.8,无幼稚细胞。

(二)细菌培养 可采用鼻咽拭子采取咽后壁分泌物立即接种,或将培养皿在患儿咳嗽时直接取飞沫样进行培养。早期培养阳性率高,有助于确诊。

(三)免疫学检查 取鼻咽腔分泌物检测直接荧光抗体(direct fluorescent antibody, DFA)可以快速诊断本病;对各种血清抗体的检测也是高灵敏的确诊方法。这些方法开展不易,故临床甚少用。

【诊断与鉴别诊断】 病初类似上感,热退后咳嗽加重,具有典型的阵咳及鸡鸣样吼声,肺部甚少阳性体征,外周血白细胞总数和淋巴细胞分类明显升高即可做出临床诊断。细菌培养阳性则确诊。需与以下疾病鉴别。

(一)气管、支气管异物 有异物吸入史,起病突然,以呛咳为主,无鸡鸣样吸气声。

(二)支气管炎、肺炎 有时也有类似痉咳的阵咳,但无鸡鸣样吸气声,常伴有发热,肺部听诊有干性或湿性啰音,胸部X光片有炎症改变。

(三)肺门淋巴结核 肿大的淋巴结压迫气管或支气管,可引起阵咳,咳后无鸡鸣样吸气声,应根据结核接触史、血沉、结核菌素试验和胸部X光检查等进行鉴别。

(四)百日咳综合征 由副百日咳杆菌、腺病毒等病原引起,临床症状与百日咳相似,

但较轻,主要依靠细菌培养、病毒分离鉴别。

【治疗】

(一)一般治疗 按呼吸道传染病进行隔离,对于小婴儿应加强夜间护理;保持室内空气新鲜、有一定湿度;少食多餐,频繁呕吐者注意营养的补充。避免诱发痉咳的因素。

(二)抗菌治疗 首选红霉素,每日 50mg/kg,分次口服或静滴,疗程 14 天,早期应用效果显著。不能耐受红霉素者可用氨苄青霉素每日 100mg/kg 口服或静注;亦可选用一二代头孢菌素。

(三)对症治疗 痰液粘稠不易咳出者可服用氯化铵、吐根糖浆或用 α 糜蛋白酶与 5% 碳酸氢钠混合液雾化吸入。适当使用苯巴比妥或安定等镇静药。沙丁胺醇(舒喘灵)每日 0.3~0.5mg/kg,分 3~4 次口服;或维生素 K₁ 肌注可减轻痉咳。病情严重的小婴儿可使用肾上腺皮质激素减轻痉咳症状,缩短病程。

(四)并发症治疗 针对不同的并发症给予相应的治疗。

【预防】

(一)控制传染源 隔离患儿 3~4 周。密切接触者观察 21 天。

(二)保护易感人群 ①自动免疫:按时接种三联疫苗(百日咳菌苗、白喉类毒素、破伤风类毒素),为我国计划免疫之一。②药物预防:与病人密切接触的家庭成员,尤其是儿童,应给予红霉素,每日 50mg/kg,分次口服,连续 10~14 天。

三、中毒型细菌性痢疾

中毒型细菌性痢疾(bacillary dysentery, toxic type)是急性细菌性痢疾的危重型。起病急骤,突发高热、病情严重,迅速恶化并出现惊厥、昏迷和休克。本型多见于 2~7 岁儿童,病死率高,必须积极抢救。

【病因】 细菌性痢疾的病原为志贺氏菌属革兰氏阴性杆菌,简称痢疾杆菌,菌体短小,无荚膜和鞭毛、有菌毛。对外界抵抗力较强,耐寒、耐湿,在 37℃ 水中可存活 20 天,冰块中存活 96 天,粪便中存活 11 天;但加热 56℃~60℃、10 分钟即可杀死;新洁尔灭、漂白粉、过氧乙酸、石炭酸等对其均有灭活作用。本菌易出现耐药变异株。根据其抗原构造的不同,痢疾杆菌分为四个血清群:A 群,痢疾志贺菌(*S. dysenteriae*, 12 血清型);B 群,弗氏志贺菌(*S. flexneri*, 6 血清型);C 群,鲍氏志贺菌(*S. boydii*, 18 血清型);D 群,宋氏志贺菌(*S. sonnei*, 1 血清型)。我国以弗氏志贺菌多见。

鉴别细菌的型别有助于流行病学调查、抗菌药物的选用和判断预后。

【发病机制】 志贺菌依靠其毒力质粒(一个 120~150Mu 的大质粒)所编码的一组多肽毒素侵入结肠上皮细胞和生长繁殖;细菌裂解后产生的大量内毒素与少量外毒素,如志贺毒素和肠毒素等,共同作用于机体即导致一系列严重症状。内毒素作用于肠壁,使其通透性增高;进入血循环的内毒素引起高热;全身毒血症还可激活体内各种生物活性物质,引起全身强烈反应,从而导致休克、DIC、脑水肿和颅内高压;内毒素导致微血管痉挛,引起缺氧、缺血、肾上腺皮质出血或萎缩。因本病多见于平素体格健壮、营养情况较好的小儿,故发病还与个体的特异体质和反应性有关。

【临床表现】 潜伏期多数为 1~2 天,短者数小时。起病急骤,高热可 >40℃,少数患

儿体温不升,反复惊厥,迅速发生呼吸衰竭、休克或昏迷,肠道症状多不明显甚至无腹痛与腹泻;也有在发热、脓血便2~3天后始发展为中毒型。临床上按主要表现分为三型:

(一)休克型 早期可见精神萎靡,面色苍白,四肢厥冷,脉搏细数,呼吸加快,血压正常或偏低,脉压差小,可伴心、肺、血液、肾脏等多系统功能障碍。

(二)脑型 因脑缺氧、水肿而发生反复惊厥、昏迷和呼吸衰竭。早期表现为嗜睡、呕吐、头痛、血压偏高,心率相对缓慢。随病情进展可呈现呼吸节律不齐,暂停、叹息样呼吸,下颌呼吸等。瞳孔忽大忽小,或两侧不等大;对光反应迟钝或消失。意识由烦躁、谵妄而进入昏迷。

(三)混合型 同时具有以上两型表现,病情最为严重。

【实验室检查】

(一)大便常规 病初大便可正常,以后出现脓血粘液便,镜检可见大量脓细胞,红细胞和吞噬细胞。

(二)细菌培养 在病初1~2天采取粪便培养,阳性率较高。应采取粪便中有脓血部分送检,并尽快接种,反复多次培养可提高阳性率。

(三)血常规 中毒性菌痢白细胞总数增高至 $10 \times 10^9 \sim 20 \times 10^9/L$ 以上,分类中以中性粒细胞为主,并可见核左移,当有DIC存在时血小板明显减少。

目前已有应用荧光物质标记的痢疾杆菌特异性多价抗体来检测大便标本中的致病菌,方法各异。都较快速,但其特异性有待进一步提高。

【诊断和鉴别诊断】 2~7岁小儿,夏秋季节突起高热,伴有反复惊厥、脑病和(或)休克表现者,均应考虑中毒性菌痢,可用冷盐水灌肠,取粪便镜检有大量脓细胞或红细胞可初步确诊,有时需要多次复查大便常规才能确定。需与下列疾病进行鉴别。

(一)高热惊厥 多见于6个月~3岁小儿,常在上感体温突然升高时出现惊厥,抽搐时间短,止惊后一般情况良好,无感染中毒的其他症状,一次病程中仅发生1~2次惊厥,既往多有高热惊厥史,粪便检查正常。

(二)流行性乙型脑炎 本病有明显的季节性(7~9月份发生),其高热、惊厥、意识障碍与本病相似,脑膜刺激征可阳性,脑脊液检查多有改变,粪便检查正常。

(三)肠炎、结肠炎 由其他细菌如致病性大肠杆菌、鼠伤寒沙门菌、葡萄球菌、嗜盐菌等感染所致肠炎亦多见于婴、幼儿阶段,夏秋季发病率高,都是以发热、呕吐、腹泻等症状为主,大便亦可为脓血便,中毒症状严重时亦会发生休克。除依据其临床特征鉴别外,主要依据致病菌培养结果确诊。

【治疗】 因病情危重,必须积极迅速进行抢救。

(一)降温止惊 高热易引起惊厥,加重脑缺氧和脑水肿,可综合使用物理、药物降温或亚冬眠疗法。如用冷盐水灌肠,既可降温,又能获取大便送检;或用50%酒精擦浴,冰袋置于枕部、颈侧、腋窝及腹股沟等处降温。常用降温药物有复方阿司匹林、对乙酰氨基酚。或用氯丙嗪、异丙嗪各 $1 \sim 2\text{mg/kg}$ 肌注,或稀释后静注,尽快使体温降至 $36 \sim 37^\circ\text{C}$;根据患儿体温、睡眠和呼吸情况调整用药次数和剂量,每隔2~5小时重复一次,一般3~4次,冬眠时间维持12~24小时。惊厥不止者,可静脉注射地西洋(安定)每次 $0.1 \sim 0.2\text{mg/kg}$ (最大剂量不超过 10mg/次);或水合氯醛溶液灌肠;或肌注苯巴比妥钠。

(二)防治脑水肿和呼吸衰竭 保持呼吸道通畅;吸氧;使用脱水药物降低颅内压,首选 20%甘露醇,每次 0.5~1g/kg,静脉快速注入,6~8 小时重复一次,或与利尿剂交替使用,严重病例可短期加用地塞米松静脉推注。如有早期呼吸衰竭表现者应及早使用呼吸机。

(三)防治循环衰竭 ①扩充血容量,纠正酸中毒,维持水与电解质平衡;②调整血管舒缩功能,在充分扩容的基础上应用血管活性药物以改善微循环,常用的药物有东莨菪碱、酚妥拉明、多巴胺和阿拉明等;③其他药物,如肾上腺皮质激素,应早期、大剂量、短程应用,目前国内常用地塞米松 3mg/kg,纳洛酮能有效地提高血压和心肌收缩力,每次用量为 0.01~0.02mg/kg,肌注或静注,必要时可重复使用。

(四)抗菌治疗 为了迅速控制感染,应选用强有力的广谱抗菌药物。鉴于近年来痢疾杆菌对氨苄青霉素、庆大霉素、磺胺甲基异噁唑等的耐药菌株日益增多,故可选用丁胺卡那霉素、头孢噻肟钠或头孢曲松钠(头孢三嗪)等药物。

四、非伤寒沙门菌感染

非伤寒沙门菌感染(nontyphoidal salmonellosis)是指伤寒、副伤寒以外的沙门菌引起的急性感染性疾病,简称沙门菌感染。近十余年来沙门菌感染明显增加,多见于婴幼儿。

【病因】 沙门菌为革兰阴性杆菌,可分为 2000 个以上的血清型,其中与人类关系密切的有鼠伤寒沙门菌、肠炎沙门菌、鸭沙门菌、猪霍乱沙氏菌等十余种,以鼠伤寒沙门菌感染最常见,约占 25%~35%。

本病主要通过粪-口途径传播,也可经被污染的肉类、禽蛋类等食物或水传播给人;医院内可因被污染的被服、医疗用具、工作人员的手、玩具、公用的水管、门把柄等造成院内交叉感染,严重时甚至造成病房内暴发流行。任何年龄均可患病。

【发病机制】 细菌进入胃肠道后是否发病与侵入细菌的数量、毒力、侵袭力、机体防御功能等有关。细菌内毒素为主要的致病因素;沙门氏菌还可侵入小肠粘膜上皮细胞并繁殖,同时引起肠粘膜充血、水肿、出血等,有些沙门氏菌,如鼠伤寒沙门菌可产生肠毒素,其性质类似于大肠杆菌产生的肠毒素。如炎症仅局限于肠粘膜及肠系膜淋巴结,临床上表现为胃肠炎;而在免疫功能低下者,如新生儿、原有慢性疾患、恶性肿瘤和化疗病人等,病菌可经局部进入血循环导致败血症或发生迁徙性化脓病灶,如脑膜炎、骨髓炎、肺炎等,严重者可导致死亡。

【临床表现】 临床表现轻重不一,主要分以下 3 型。

(一)胃肠炎型 此型在婴儿时期最多见,鼠伤寒沙门菌为主要病原。急性起病,潜伏期 6~72h(平均 24h);有中度发热,主要症状为腹泻、呕吐、每日腹泻数次至数十次不等;粪便性状多变为其突出特点,可呈水样、蛋花汤样或脓血便、粘液便。呕吐腹泻严重时可伴脱水、酸中毒和电解质紊乱或全身衰竭。病程 1~2 周。

(二)败血症型 本型多见于新生儿和 <3 个月的婴儿,以鼠伤寒或猪霍乱沙门菌感染最多见。多数先有胃肠道症状,亦有以败血症症状起病;寒战、高热等中毒症状较重,弛张热或不规则发热,伴有惊厥甚至意识障碍,并可有黄疸、肝脾肿大及皮肤出血点。并发症多为化脓性病变,如化脓性脑膜炎、化脓性骨髓炎或关节炎、支气管肺炎、脓胸、肾盂肾

炎、心包炎和软组织脓肿等。本型预后较差,病死率高,存活者后遗症多。

(三)伤寒型 以猪霍乱沙门菌感染为主,临床表现类似伤寒。急性发热、体温多呈稽留热型,婴幼儿可伴有惊厥、腹泻、脾大,但病情相对较轻,并发症少,病程较短。

【诊断】 由于沙门菌的菌型繁多,临床表现复杂多变,诊断较困难。凡具有下列情况之一者应高度怀疑本病,并做相应的检查:①有明显或可疑非伤寒沙门菌患者接触史;②<2岁婴幼儿腹泻时间较长、治疗效果不佳者;③患儿粪便性状多变者;④在原有疾病的基础上,突然发热、腹泻,尤其是营养不良,或长期应用抗生素、肾上腺皮质激素或免疫抑制剂者。确诊主要靠粪便、血、脑脊液、骨髓或脓液的细菌培养。

【治疗】

(一)对症和支持治疗 给予易消化、富营养的流质或半流质饮食;积极治疗原有疾病。对伴有高热、惊厥、腹痛、呕吐的病人给予相应的积极处理。有脱水时应及时补液、纠正电解质紊乱。对轻型胃肠炎型患儿一般不需使用抗生素,以防其抑制肠道正常菌群、促使沙门菌生长,延长恢复期,并导致耐药菌的产生;可适当使用微生态疗法,或肠道粘膜保护剂口服。对于小婴儿应加强支持疗法,包括给予多种维生素、输给血浆或复方氨基酸等。

(二)病原治疗 对重型,或<3个月婴儿,或有免疫缺陷者,应给予高效、敏感的抗菌药物;在未获得细菌药物敏感试验结果前,可选用丁胺卡那霉素,每日4~8mg/kg,分1~2次注射;或头孢噻肟钠,每日50~100mg/kg,分2~3次静注;或头孢哌酮钠,每日50~150mg/kg,分2~4次静注;或头孢曲松钠,每日100mg/kg,分2次静注。在获得细菌药物敏感试验结果后应根据药敏选药。疗程7~10天。如合并有败血症、脑膜炎时应延长治疗时间。

【预防】 注意饮食卫生,加强各种食品的卫生管理。尤其应防止医院内交叉感染,新生儿病房应严格执行消毒隔离制度。

五、败血症

败血症(septicemia)是指细菌进入血循环,并在其中生长繁殖、产生毒素而引起的全身性严重感染。临床表现为发热、严重毒血症状、皮疹瘀点、肝脾肿大和白细胞数增高等。革兰阳性球菌败血症易发生迁徙病灶;革兰阴性杆菌败血症易合并感染性休克。当败血症伴有多发性脓肿时称为脓毒败血症(septicopyemia)。

【病因】 各种致病菌都可引起败血症。常见者有金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、肺炎链球菌、大肠杆菌、脑膜炎双球菌、绿脓杆菌、变形杆菌、沙门菌属、克雷白菌属等。当机体抵抗力降低时,致病力较弱的细菌或条件致病菌,如表皮葡萄球菌等也可引起败血症。近年来致病菌种已发生变化,由革兰阳性球菌引起的败血症有所下降,而革兰阴性杆菌、厌氧菌和真菌所致者逐年上升,这与血管插管、体内异物置入等医学新技术的开展和抗生素的过度应用有一定关系。

【发病机制】 儿童期败血症多见与小儿机体免疫功能有关,因为:①年龄愈小,机体免疫功能愈差,局部感染后局限能力愈弱,极易导致感染扩散;②由于小儿时期皮肤粘膜柔嫩、易受损伤,血液中单核吞噬细胞和白细胞的吞噬功能差,血清免疫球蛋白和补体水

平亦低,为败血症的发生创造了条件;③营养不良、先天性免疫缺陷病、肾病综合征患儿应用糖皮质激素治疗时、白血病和肿瘤患儿用化疗或放疗时等均可因机体免疫功能低下而引发败血症。

各种病原菌常循不同途径侵入机体:葡萄球菌常经由毛囊炎、疖、脓肿、脓疱病、新生儿脐炎等皮肤感染侵入机体,或由中耳炎、肺炎等病灶播散入血;革兰阴性杆菌则多由肠道、泌尿系统、胆道等途径侵入;绿脓杆菌感染多见于皮肤烧伤或免疫功能低下的病人;医源性感染,如通过留置导管、血液或腹膜透析、脏器移植等造成者则以耐药细菌为多。

细菌进入血循环后,在生长、增殖的同时产生了大量毒素,革兰阴性杆菌释出的内毒素或革兰阳性细菌胞膜含有的脂质胞壁酸与肽聚糖形成的复合物首先造成机体组织受损,进而激活 TNF、IL-1、IL-6、IL-8、INF γ 等细胞因子,由此触发了机体对入侵细菌的阻抑反应,称为系统性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)。这些病理生理反应包括:补体系统、凝血系统和血管舒缓素-激肽系统(kallikrein-kinin)被激活;糖皮质激素和 β -内啡肽被释出;这类介质最终使毛细血管通透性增加、发生渗漏,血容量不足以至心、肺、肝、肾等主要脏器灌注不足,随即发生休克和 DIC。

【临床表现】 临床表现随致病菌的种类、数量、毒力以及患儿年龄和抵抗力的强弱不同而异。轻者仅有一般感染症状,重者可发生感染性休克、DIC、多器官功能衰竭等。

(一)感染中毒症状 大多起病急骤,先有畏寒或寒战,继之高热,热型不定,弛张热或稽留热;体弱、重症营养不良和小婴儿可无发热,甚至体温低于正常。精神萎靡或烦躁不安,严重者可出现面色苍白或青灰,神志不清。四肢末梢厥冷,呼吸急促,心率加快,血压下降,婴幼儿还可出现黄疸。

(二)皮肤损伤 部分患儿可见各种皮肤损伤,以瘀点、瘀斑、猩红热样皮疹、荨麻疹样皮疹常见。皮疹常见于四肢、躯干皮肤或口腔粘膜等处。脑膜炎双球菌败血症可见大小不等的瘀点或瘀斑;猩红热样皮疹常见于链球菌、金黄色葡萄球菌败血症。

(三)胃肠道症状 常有呕吐、腹泻、腹痛,甚至呕血、便血;严重者可出现中毒性肠麻痹或脱水、酸中毒。

(四)关节症状 部分患儿可有关节肿痛、活动障碍或关节腔积液,多见于大关节。

(五)肝脾肿大 以婴、幼儿多见,轻度或中度肿大;部分患儿可并发中毒性肝炎;金葡菌迁徙性损害引起肝脏脓肿时,肝脏压痛明显。

(六)其他症状 重症患儿常伴有心肌炎、心力衰竭、意识模糊、嗜睡、昏迷、少尿或无尿等实质器官受累症状。金黄色葡萄球菌败血症常见多处迁徙性病灶;革兰阴性菌败血症常并发休克和 DIC。

【实验室检查】

(一)病原学检查 血培养有致病菌生长是诊断败血症的重要依据,应争取在抗菌药物治疗之前、或在高热时采血进行培养,并应多部位采血,多次送检;采血时应严格无菌操作。如已开始抗菌药物治疗,则应避免血中抗菌药物的高峰浓度时间采血,也可在培养基中加入 β -内酰胺酶、对氨基苯甲酸等破坏抗生素的药物。骨髓培养的阳性率较血培养略高。条件致病菌有超过2次的相同培养结果或两者的质粒谱、限制性酶切谱相同才可靠。脓液、脑脊液、胸腹水、尿液亦可做细菌培养。必要时应同时做厌氧菌、L型细菌和真菌培

养。瘀点、瘀斑、脓液、脑脊液、胸腹水等亦可直接涂片、镜检找细菌。

(二)血象 白细胞总数大多增高;中性粒细胞增加,核左移、胞浆中出现中毒颗粒。随病情发展还可出现进行性贫血。

(三)其他检查 鲎试验可检测血清或脑脊液中革兰阴性细菌的内毒素,有助于革兰阴性细菌败血症的诊断。聚合酶链反应(PCR)可用于检测病原菌 DNA,方法快速、灵敏性强,但易出现假阳性。对流免疫电泳、乳胶凝集试验用于检测病原菌抗原,有辅助诊断价值。

【诊断】 凡遇下列情况应考虑败血症的可能:皮肤粘膜局部炎症加重,伴有寒战、高热、中毒症状明显;或虽无明确的感染部位,但感染中毒症状明显。血培养或骨髓培养阳性。但一次血培养阴性不能否定败血症的诊断。

【鉴别诊断】 败血症应与幼年类风湿病、风湿热、粟粒性肺结核、伤寒、结缔组织病、恶性组织细胞病、流行性出血热等相鉴别。

【治疗】

(一)抗菌治疗 应尽早使用抗生素。当病原菌不明时,可根据细菌入侵途径、患儿年龄、临床表现等选择药物,通常应用广谱抗生素,或针对革兰阳性球菌和革兰阴性杆菌联合用药,而后可根据培养和药敏试验结果进行调整。①金黄色葡萄球菌感染宜用苯唑青霉素、头孢菌素、万古霉素等药物,常联合 2 种以上静脉给药,体温正常后继续应用 10 天;②革兰阴性杆菌,如大肠杆菌、肺炎杆菌感染可选用第 3 代头孢菌素与氨基糖甙类联合应用,绿脓杆菌感染者选用头孢噻甲羧肟与氨基糖甙类或羧苄青霉素联用;③厌氧菌感染首选甲硝唑与氯霉素合用。

如有化脓病灶,则在全身应用抗生素的同时还应进行外科切开引流或穿刺排脓等处理。

(二)其他治疗 给予高蛋白、高热量、高维生素饮食以保障营养。可静脉给予丙种球蛋白或少量多次输入血浆、全血或白蛋白。感染中毒症状严重者可足量应用有效抗生素的同时给予肾上腺皮质激素(2.5.5)治疗

结核病疫情在全球属于高流行区,目前全国已有 3.3 亿人受到结核菌感染,约有结核病人 600 余万,每年至少发生 113 万新结核病人,因结核病死亡者居各种病因死亡的第 7 位。据 1990 年全国第 3 次结核病流行病学抽样调查,0~14 岁小儿平均感染率为 9.6%。为预防、控制结核病的传染与流行,卫生部自 1991 年 9 月起在全国实施了《结核病防治管理办法》。

【病因】 结核菌属于分支杆菌属,具抗酸性,为需氧菌,革兰染色阳性,抗酸染色呈红色。在固体培养基上繁殖缓慢,需 4~6 周才出现菌落;如用同位素标记的选择性营养液培养基(BACTEC 放射测量系统),则生长 1~3 周即可鉴别。对人类致病的结核杆菌主要为人类型和牛型,其中人类型是人类结核病的主要病原体。呼吸道为主要传染途径,小儿吸入带结核菌的飞沫或尘埃后即可引起感染,形成肺部原发病灶;少数经消化道传染者,产生咽部或肠道原发病灶;经皮肤或胎盘传染者少见。

本病与遗传因素有一定关系,单卵双胎儿结核病的一致性明显高于双卵双胎儿;亚洲人种(主要为菲律宾)发病率最高,白人最低;身材瘦长者较矮胖者易感;另外,经研究发现组织相容性抗原(histocompatibility leukocyte antigen, HLA)与结核病密切相关,特别是有 HLA-BW₃₅ 抗原者发生结核病的危险性比一般小儿高 7 倍。

【发病机制】 结核菌是一种细胞内寄生菌,结核病的免疫主要是细胞免疫,虽有很强的抗体反应,但未发现体液免疫有保护作用。结核菌引起人体的发病不仅取决于细菌的数量、菌群和毒力,更重要的是与机体免疫功能有关,尤其是细胞免疫的强弱,主要是 T 淋巴细胞, T 辅助细胞(CD₄)的数量和功能。结核杆菌侵入人体后,最初在肺泡内和无活性的巨噬细胞中有一短暂的活跃生长期,感染后 4~8 周产生细胞免疫,同时出现组织高敏反应,通过细胞免疫应答使 T 淋巴细胞致敏;若再次接触结核菌或其代谢产物如结核杆菌素后,即释放一系列细胞因子(cytokines,包括趋化因子、巨噬细胞移动抑制因子、巨噬细胞激活因子等)。这类细胞因子可使来自血液的巨噬细胞汇集于病灶处并激活巨噬细胞。激活了的巨噬细胞,具有细胞免疫能力,能产生足够的水解酶和杀菌素,吞噬和杀灭大部分结核杆菌。当细菌量少而组织敏感性高时,就形成由淋巴细胞、巨噬细胞和成纤维细胞组成的肉芽肿;当细菌量和组织敏感性都高时,则组织坏死不完全而产生干酪样物质;当细菌量多而组织敏感性低时,不能使感染很好局限,导致播散和局部组织破坏。

机体感染结核菌后,在产生免疫力的同时,也产生变态反应。结核变态反应和免疫是同一细胞免疫过程中的两种不同表现。一般认为适度变态反应时的机体抵抗力最强;变态反应过弱,说明机体反应性差、细胞免疫功能低下;当变态反应过强时,可加剧炎症反应,甚至干酪坏死,造成组织严重损伤或结核菌播散,对机体不利。故结核变态反应对免疫的影响有双重作用。

【诊断】 力求早期诊断。包括发现病灶、决定其性质、范围和是否排菌,从而确定其活动性,以作为预防和治疗的根据。

(一)病史 主要包括:①结核中毒症状:有无长期低热、轻咳、盗汗、乏力、食欲减退、消瘦等;②结核接触史:应特别注意家庭病史,肯定的开放性结核接触史对诊断有重要意义,年龄愈小,意义愈大;③卡介苗接种史:接种卡介苗能提高对结核病的抵抗力,体检时应仔细检查患儿双上臂有无卡介苗接种后疤痕;④发病前有无急性传染病史:特别是麻

疹、百日咳等可使机体免疫功能暂时降低,致使体内隐伏的结核病灶活动、恶化,或成为感染结核病的诱因;⑤既往有无结核过敏表现:如结节性红斑、疱疹性结膜炎等。

(二)结核菌素试验 小儿受结核感染4~8周后,其结核菌素试验即呈阳性反应,属于迟发型变态反应,是由于致敏淋巴细胞和巨噬细胞积聚在真皮的血管周围,且血管通透性增高,在注射局部形成硬结所致。

1. 试验方法 常用的结核菌素试验为皮内注射0.1ml(含5个结核菌素单位)的纯蛋白衍化物(protein purified derivative, PPD),因其不产生非特异性反应。一般注入左前臂掌侧面中、下1/3交界处皮内,使之形成直径为6~10mm的皮丘,48~72小时后观测反应结果,测定局部硬结的直径,取纵、横两者的平均直径来判断其反应强度。硬结直径不足5mm为阴性;硬结 ≥ 20 mm或除硬结外,还可见水泡和局部坏死者为强阳性反应。

若患儿变态反应强烈,如曾患疱疹性结膜炎,结节性红斑或一过性多发性结核过敏性关节炎等,则宜选用1个结核菌素单位的PPD试验,以防局部过度反应和可能的病灶反应。

2. 临床意义

(1)阳性反应:①接种卡介苗后;②年长儿无明显临床症状仅呈一般阳性反应者,表示曾感染过结核;③婴幼儿尤其是未接种卡介苗者的阳性反应多表示体内有新的结核病灶,年龄愈小,活动性结核的可能性愈大;④强阳性反应者示体内有活动性结核病;⑤由阴性反应转为阳性反应,或反应强度由原来 < 10 mm增至 > 10 mm,且增幅 > 6 mm时示新近有感染。

由于广泛推行卡介苗接种,结核菌素试验的诊断价值受到一定限制。接种卡介苗后的阳性反应与自然感染者的主要区别是:①自然感染反应较强,硬结质地较硬,颜色深红,边缘清楚,直径一般多在10~15mm以上,硬结消退后遗留色素沉着,甚至脱屑;接种卡介苗者反应较弱,硬结直径多为5~9mm,少有 ≥ 15 mm者,质地较软,浅红色,边缘不整;②自然感染的阳性反应持续时间较长,可达7~10天以上;接种卡介苗后的阳性反应持续时间较短,2~3天即消失;③自然感染阳性反应变化少,短时间内反应无减弱倾向,持续若干年,甚至终身;接种卡介苗后的反应有较明显的逐年减弱倾向,一般于3~5年内逐渐消失。

(2)阴性反应:①未感染过结核;②结核变态反应前期(初次感染后4~8周内);③假阴性反应,由于机体免疫功能低下或受抑制所致,如:部分危重结核病患者;急性传染病如麻疹、水痘、风疹、百日咳等;体质极度衰弱者如重症营养不良,严重脱水,重度水肿等;应用肾上腺皮质激素或其他免疫抑制剂治疗时;原发或继发免疫缺陷病等;④技术误差或所用结核菌素已失效。

(三)实验室检查

1. 结核菌检查 从痰、胃液(婴、幼儿可抽取空腹胃液)、脑脊液、浆膜腔液中找到结核菌是重要的确诊手段。采用厚涂片法或荧光染色法检查结核菌的阳性率较高。BACTEC系统为一标准化培养系统,其主要原理为测定分枝杆菌的代谢产物,只需培养2周左右即可获得结果,用于快速鉴别结核菌群与非典型分枝杆菌。

L型结核菌是一种在形态、结构、染色等方面不同的变异型结核菌,可引起‘无反应性结核病’,易通过胎盘感染胎儿,治疗效果不佳。此型用结核菌抗酸染色不易被发现,常规

方法亦难于培养,故建立 L 型菌培养分离技术对结核病的诊断有重要的实用价值。

2. 免疫学诊断及分子生物学诊断

(1)酶联免疫吸附试验(ELISA):用于检测结核患者血清、浆膜腔液、脑脊液等的抗结核的抗体,可作为结核病辅助诊断指标之一。该项诊断的关键在于所用抗原应具有种特异性和强抗原性。近十多年来纯化抗原已有了较大进展,提高了诊断的可靠性。

(2)酶联免疫电泳技术(ELIEP):是将 ELISA 与电泳结合起来的一项免疫技术,是用于诊断各种结核性疾病的较为可靠的方法。

(3)DNA 探针:用基因探针技术能在不同水平上鉴定细菌,每种细菌均具有特异的 DNA 组成,用分枝杆菌 DNA 放大和杂交技术,能快速检测结核杆菌。

(4)聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR):选择性地扩增对结核杆菌复合物有特异性的 MP-B₆₄蛋白质的编码基因片断,以快速诊断结核病。但目前其假阳性和假阴性问题尚未很好解决。

(5)线条 DNA 探针杂交试验:将不同寡聚核苷酸探针固定在硝酸纤维膜上与 PCR 扩增产物进行杂交反应,以诊断多耐药结核病(multidrug resistant tuberculosis, MDR-TB)。

3. 血沉 多增快。结合临床表现及 X 线检查可协助判断结核病的活动性。

(四)X 线检查 可检出结核病的范围、性质、类型和病灶活动或进展情况。重复检查有助于结核与非结核疾患的鉴别,亦可观察治疗效果。必要时可作高分辨率 CT 扫描,可发现肺部局灶性结核病变,如空洞周围病灶和支气管播散灶等。

(五)纤维支气管镜检查 有助于支气管内膜结核和支气管淋巴结结核的诊断。

(六)周围淋巴结穿刺液涂片检查 可发现特异性结核改变,如结核结节或干酪性坏死等。

【治疗】

(一)一般治疗 注意营养,选用富含蛋白质和维生素的食物。有明显结核中毒症状的高度衰弱者应卧床休息。居住环境应阳光充足,空气流通。避免传染麻疹、百日咳等疾病。一般原发型结核病可在门诊治疗,但要填报疫情,治疗过程中应定期复查随诊。

(二)抗结核药物治疗 治疗目的是:①杀灭病灶中的结核菌;②防止血行播散。治疗原则为:①早期治疗;②适宜剂量;③联合用药;④规律用药;⑤坚持全程;⑥分段治疗。

1. 目前常用的抗结核药物 可分为两类:

(1)杀菌药物:①全杀菌药:如异烟肼(isoniazid, INH)和利福平(rifampin, RFP),对细胞内外处于生长繁殖期的细菌和干酪病灶内代谢缓慢的细菌均有杀灭作用,且在酸性和碱性环境中均能发挥作用;②半杀菌药:如链霉素(streptomycin, SM)和吡嗪酰胺(pyrazinamide, PZA),SM 能杀灭在碱性环境中生长、分裂、繁殖活跃的细胞外的结核菌,PZA 能杀灭在酸性环境中细胞内结核菌和干酪病灶内代谢缓慢的结核菌。

(2)抑菌药物:常用者有乙胺丁醇(ethambutol, EMB)和乙硫异烟胺(ethionamide, ETH)。

2. 针对耐药菌株的几种新型抗结核药

(1)老药的复合剂型:如 Rifamate(内含 INH 150mg 和 RFP 300mg);Rifater(内含 INH, RFP 和 PZA)等。

(2)老药的衍生物:如利福喷丁(Rifapentine)是一种半合成利福霉素类制剂,对耐药结核杆菌有较强的杀菌作用(对利福霉素耐药者除外)。

(3)新的化学药物:如力排肺疾(Dipasic),是一种合成的新抗结核药,在INH类制品中,可延迟INH的抗药性。

3. 抗结核药的使用

(1)INH:为小儿结核的首选药物。每日10~20mg/kg(<400mg/d),全日量清晨空腹顿服,因短时间的高峰浓度比在较长时间内维持较低浓度疗效更好。大剂量可致神经兴奋、多发性神经炎和肝损害。

(2)RFP:是用于耐药菌感染和短程治疗的主要药物,宜与INH配合使用,每日10~15mg/kg(<450mg/d),睡前或清晨空腹顿服,有时可出现可逆性肝损害,与INH合用时两者剂量最好均不超过每日10mg/kg。

(3)PZA:为短程化疗的主要药物之一。对预防结核复发有特殊作用。每日20~30mg/kg(<0.75g/d),疗程3个月,其作用主要在治疗开始后的3个月内,副作用为肝损害、关节痛。

(4)SM:每日15~20mg/kg(<0.75g/d),分2次肌注,1~2个月后改为隔日1次,疗程一般为2~3个月。副作用为听神经损害,婴儿慎用。

(5)EMB:适用于年长儿,与其他抗结核药物合用可延迟耐药性的产生。每日15~20mg/kg(<0.75g/d)。副作用为球后视神经炎,停药后可消失。

(6)ETH:为异烟肼酸的衍生物,但不含胍基,80%可渗入脑脊液。每日10mg/kg,分次服,疗程6~9个月。副作用主要为消化道反应和肝功损害。

(7)Rifapentine:对耐药的结核分枝杆菌有较强作用(耐利福平类者除外)。每周一次,10~20mg/kg,疗程6~9个月。

(8)Dipasic:这种新药可预防和延缓INH的乙酰化,并可延迟INH的抗药性,其毒性只有INH的一半。每日20mg/kg,疗程6~12个月。

4. 化疗方案

(1)标准疗法:一般用于无明显自觉症状的原发型肺结核病。每日服用INH,RFP和(或)EMB,疗程9~12个月。

(2)两阶段疗法:用于活动性原发型肺结核病、急性粟粒性结核病和结核性脑膜炎。
①强化治疗阶段:联用3~4种杀菌药物,目的在于迅速杀灭敏感菌及生长繁殖活跃的细菌与代谢低下的细菌,防止或减少耐药菌株的产生,为化疗的关键阶段;在长程化疗时,此阶段一般需3~4个月;短程疗法时一般为2个月。
②巩固治疗阶段:联用2种抗结核药物,目的在于杀灭持续存在的细菌以巩固疗效、防止复发;在长程疗法时,此阶段可长达12~18个月;短程疗法时,一般为4个月。

(3)短程疗法:为结核病现代疗法的重大进展,直接监督下服药与短程化疗是WHO治愈结核病人的重要策略。短程化疗的作用机制是快速杀灭机体内处于不同繁殖速度的细胞内、外结核菌群,使痰菌早期转阴并持久阴性,且病变吸收、消散快,远期复发少。可选用以下几种6个月短程化疗方案:①2HRZ/4HR(2个月INH、RFP、PZA/4个月INH、RFP);②2SHRZ/4HR(2个月SM、INH、RFP、PZA/4个月INH、RFP);③2EHRZ/4HR(2

个月 EMB、INH、RFP、PZA/4 个月 INH、RFP;④2HRZ/4H₃R₃(2 个月 INH、RFP、PZA/4 个月每周 3 次 INH、RFP)。若无 PZA 则将疗程延长至 9 个月。

【预防】

(一)控制传染源 结核菌涂片阳性病人是小儿结核病的主要传染源,早期发现及合理治疗结核菌涂片阳性病人是预防小儿结核病的根本措施。

(二)普及卡介苗接种 卡介苗接种是预防小儿结核病的有效措施。目前我国计划免疫要求在全国城乡普及新生儿卡介苗接种,并在 7 岁、12 岁时各复种 1 次。下列情况禁止接种卡介苗:①先天性胸腺发育不全或严重联合免疫缺陷病患者;②急性传染病恢复期;③注射局部有湿疹或患全身性皮肤病;④结核菌素试验阳性。

(三)预防性化疗 适应证:①密切接触家庭内开放性肺结核者;②<3 岁婴幼儿未接种卡介苗而结核菌素试验阳性者;③结核菌素试验新近由阴性转为阳性者;④结核菌素试验阳性伴结核中毒症状者;⑤结核菌素试验阳性,新患麻疹或百日咳小儿;⑥结核菌素试验阳性小儿需较长期使用肾上腺皮质激素或其他免疫抑制剂者。方法:INH 每日 10mg/kg,疗程 6~9 个月。

二、原发型肺结核

原发型肺结核(primary pulmonary tuberculosis)是原发性结核病中最常见者,为结核菌初次侵入肺部后发生的原发感染,是小儿肺结核的主要类型,占儿童各型肺结核总数的 85.3%。原发型肺结核包括原发综合征(primary complex)和支气管淋巴结结核(tuberculosis of tracheobronchial lymphonodus)。前者由肺原发病灶、局部淋巴结病变和两者相连的淋巴管炎组成;后者以胸腔内肿大的淋巴结为主,而肺部原发病灶或因其范围较小、或被纵隔影掩盖,X 线片无法查出,或原发病灶已经吸收,仅遗留局部肿大的淋巴结,故在临床上诊断为支气管淋巴结结核。此两者并为一型,即原发型肺结核。

【病理】肺部原发病灶多位于胸膜下、肺上叶底部和下叶的上部,右侧较多见。基本病变为渗出、增殖、坏死。渗出性病变以炎症细胞、单核细胞和纤维蛋白为主要成分;增殖性改变以结核结节和结核性肉芽肿为主;坏死的特征性改变为干酪样病变,常出现于渗出性病变中。结核性炎症的主要特征是上皮样细胞结节和 Langerhans 细胞浸润。

典型的原发综合征呈“双极”病变,即一端为原发病灶,一端为肿大的肺门淋巴结。由于小儿机体处于高度过敏状态,故其病灶周围炎症甚广泛,原发病灶范围可扩大到一个肺段、甚至一叶。小儿年龄愈小,此种大片性病变愈明显。引流淋巴结肿大多为单侧,但亦有对侧淋巴结受累者。

原发型肺结核的病理转归如下:

1. 吸收好转 病变完全吸收,钙化或硬结(隐伏或痊愈)。此种转归最常见,出现钙化表示病变至少已有 6~12 个月。

2. 进展 ①原发病灶扩大,产生空洞;②支气管淋巴结周围炎,形成淋巴结支气管瘘,导致支气管内膜结核或干酪性肺炎;③支气管淋巴结肿大,造成肺不张或阻塞性肺气肿;④结核性胸膜炎。

3. 恶化 血行播散,导致急性粟粒性肺结核或全身性粟粒性结核病。

【临床表现】 症状轻重不一。轻者可无症状；一般起病缓慢，可有低热、纳差、疲乏、盗汗等结核中毒症状，多见于年龄较大儿童。婴幼儿及重症患儿可急性起病，高热可达 $39^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ ，但一般情况尚好，与发热不相称，持续2~3周后转为低热，并伴结核中毒症状，干咳和轻度呼吸困难最为常见。婴儿可表现为体重不增或生长发育障碍。部分高度过敏状态小儿可出现眼疱疹性结膜炎，皮肤结节性红斑和(或)多发性一过性关节炎。当胸内淋巴结高度肿大时，可产生一系列压迫症状：压迫气管分叉处者可出现类似百日咳样的痉挛性咳嗽；压迫支气管使其部分阻塞时可引起喘鸣；压迫喉返神经可致声嘶；压迫静脉可致颈部一侧或双侧静脉怒张。

体检可见周围淋巴结有不同程度的肿大。肺部体征可不明显，与肺内病变不一致；在X线胸片显示中到重度肺结核病变的患儿中，50%以上可无体征。如原发病灶较大，则叩诊可呈浊音、听诊呼吸音减低或有少许干湿啰音。婴儿可伴肝脏肿大。

【诊断和鉴别诊断】 早期诊断很重要，必须结合病史、临床表现和有关检查进行综合分析。

(一)病史 应详细询问卡介苗接种史、结核接触史和有关麻疹或百日咳等传染病既往史。

(二)临床表现 除上述症状、体征外，应注意检查双上臂有无卡介苗接种后瘢痕；若发现眼疱疹性结膜炎，皮肤结节性红斑者，活动性结核病的可能性较大。

(三)结核菌素试验 为简便实用的诊断方法。结核菌素试验呈强阳性或由阴性转为阳性者，应作进一步检查。

(四)X线检查 是诊断小儿肺结核的重要方法之一，对确定肺结核病灶的性质、部位、范围及其发展情况和决定治疗方案等具有重要作用。最好同时作正、侧位胸片检查，侧位片对发现肿大的淋巴结或靠近肺门部位的原发病灶有不可忽视的作用。

1. 原发综合征 肺内原发灶大小不一。局部炎性淋巴结相对较大而肺部的原发灶相对较小是原发性肺结核的特征。婴幼儿病灶范围较广，可占据一肺段甚至一肺叶；年长儿病灶周围炎症较轻，阴影范围不大，多呈小圆形或小片状影；部分病例可见局部胸膜病变。目前小儿原发型肺结核在X线胸片上呈现由原发病灶、病灶周围炎、淋巴管炎和淋巴结炎所组成的典型哑铃状双极影者已少见。

2. 支气管淋巴结结核 是小儿原发型肺结核在X线胸片上最常见的改变者，分三种类型：①炎症型：淋巴结周围肺组织的渗出性炎性浸润，呈现从肺门向外扩展的高密度阴影，边缘模糊，此为肺门部肿大淋巴结阴影；②结节型：表现为肺门区域圆形或卵圆形致密阴影，边缘清楚，突向肺野；③微小型：是应予以重视的一型，其特点是肺纹理紊乱，肺门形态异常，肺门周围呈小结节状及小点片状模糊阴影，应结合病史、临床表现和其他有关检查等详细分析，以免漏诊。

CT扫描可显示纵隔和肺门部位肿大的淋巴结，有助于疑诊肺结核但胸部平片正常病例的诊断。

(五)纤维支气管镜检查 纤维支气管镜可检查结核病变蔓延至支气管内造成的结核病变，可见到：①肿大淋巴结压迫支气管致管腔狭窄，或与支气管壁粘连固定，以致活动受限；②粘膜充血、水肿、炎性浸润、溃疡或肉芽肿；③在淋巴结穿孔前期，可见突入支气管腔

的肿块;④淋巴结穿孔形成淋巴结支气管瘘,穿孔口呈火山样突起、色泽红,且有干酪样物质排出。

(六)实验室检查 见本节总论部分。

本病在 X 线检查前,应与上呼吸道感染、支气管炎、百日咳、风湿热、伤寒等相鉴别;在 X 线检查后应与各种肺炎、支气管扩张相鉴别;胸内淋巴结肿大明显时,应与纵隔良性或恶性肿瘤相鉴别。X 线表现为肺不张、肺实变或肺段性结核病者需与异物吸入鉴别。鉴别方法为寻找结核菌、结核菌素试验、实验室检查、X 线摄片动态观察和淋巴结活检等。

【治疗】 治疗原则和一般治疗见总论。抗结核药物的应用如下。

(一)无明显症状的原发型肺结核 选用标准疗法,每日服用 INH、RFP 和(或)EMB,疗程 9~12 个月。

(二)活动性原发型肺结核 宜采用直接督导下短程化疗(DOTS):强化治疗阶段宜用 3~4 种杀菌药,INH、RFP、PZA 或 SM;2~3 个月后以 INH、RFP 或 EMB 巩固维持治疗。常用方案为 2HRZ/4HR。

判断小儿结核病具有活动性的参考指标为:①结核菌素试验 $\geq 20\text{mm}$;② < 3 岁、尤其是 < 1 岁婴儿未接种卡介苗而结核菌素试验阳性者;③有发热及其他结核中毒症状者;④排出物中找到结核菌;⑤胸部 X 线检查显示活动性原发型肺结核改变者;⑥血沉加快而无其他原因解释者;⑦纤维支气管镜检查有明显支气管结核病变者。

三、结核性脑膜炎

结核性脑膜炎(tuberculous meningitis)简称结脑,是小儿结核病中最严重的一型。常在结核原发感染后 1 年以内发生,尤其在初染结核 3~6 个月最易发生结脑。多见于 < 3 岁婴幼儿,约占 60%。自普及卡介苗接种和应用有效抗结核药物以来,本病的发病率较过去明显降低,预后亦有改善;但若诊断不及时和治疗不当,病死率和后遗症的发生率仍较高,故早期诊断和合理治疗是改善本病预后的关键。

【发病机制】 结脑常为全身性粟粒性结核病的一部分,通过血行播散而来,婴幼儿中枢神经系统发育不成熟、血脑屏障功能不完善、免疫功能低下,容易发病。此外,结脑亦可由于脑实质或脑膜的结核病灶破溃、结核菌进入蛛网膜下腔及脑脊液中所造成。偶也见于脊椎、颅骨或中耳与乳突的结核灶直接蔓延侵犯脑膜。

【病理】 软脑膜弥漫充血、水肿、炎性渗出,并形成许多结核结节;蛛网膜下腔大量炎性渗出物积聚,因重力关系,加之脑底池腔大,脑底血管神经周围的毛细血管吸附作用等,使炎性渗出物易在脑底诸池聚集。渗出物中可见上皮样细胞、Langerhans 细胞及干酪坏死。浆液纤维蛋白渗出物波及脑神经鞘,包围挤压颅神经引起颅神经损害,临床常见第 VII、III、IV、VI、II 对颅神经障碍的症状。脑部血管在早期主要为急性动脉炎;病程较长者,增生性结核病变较明显,可见栓塞性动脉内膜炎;严重者可引起脑组织缺血软化而致偏瘫。炎症可蔓延至脑实质,或脑实质原已有结核病变,可致结核性脑膜脑炎。室管膜及脉络丛受累,出现脑室管膜炎。如室管膜或脉络丛结核病变使一侧或双侧室间孔粘连狭窄,可出现一侧或双侧脑室扩张。脑底部渗出物机化、粘连、堵塞使脑脊液循环受阻可导致脑积水。少数病例脑实质内有结核瘤。有时炎症蔓延至脊髓膜、脊髓和脊神经根,临床上出

现截瘫或盆腔功能障碍。

【临床表现】 典型病例起病多较缓慢。根据临床表现,病程大致可分为3期:

1. 早期(前驱期) 历时1~2周。小儿主要呈现少言、懒动、易倦、烦躁、易怒等性格改变症状;可有发热、纳差、盗汗、消瘦、呕吐、便秘(婴儿可为腹泻)等。年长儿可自诉头痛,多较轻微或非持续性,婴儿则表现为蹙眉皱额,或凝视、嗜睡等。

2. 中期(脑膜刺激期) 约1~2周。因颅内压增高致剧烈头痛、喷射性呕吐、嗜睡或烦躁不安、惊厥等;体检可见明显脑膜刺激征,颈项强直, Kernig征、Brudzinski征阳性。幼婴则表现为前囟膨隆、颅缝裂开。此期可出现颅神经障碍,最常见者为面神经瘫痪,其次为动眼神经和外展神经瘫痪。部分患儿出现脑炎体征,如定向障碍、运动障碍或语言障碍。眼底检查可见视乳头水肿、视神经炎或脉络膜粟粒状结核结节。

3. 晚期(昏迷期) 约1~3周。以上症状逐渐加重,频繁发作阵挛性或强直性惊厥;意识朦胧,继而由半昏迷进入昏迷。患儿极度消瘦,呈舟状腹。常出现水、盐代谢紊乱。最终因颅内压急剧增高导致脑疝死亡。

不典型结脑约占6.2%,表现为:①婴幼儿起病急,进展较快,有时仅以惊厥为主诉;②早期出现脑实质损害者可表现为舞蹈症或精神障碍;③早期出现脑血管损害者可表现为肢体瘫痪;④合并脑结核瘤者可类似颅内肿瘤表现;⑤当颅外结核病变极端严重时,可掩盖脑膜炎症状而不易识别;⑥在抗结核治疗过程中发生脑膜炎时,常表现为顿挫型。

根据小儿结脑的病理变化、病情轻重和临床表现,可分为以下4型:

1. 浆液型 特点为浆液渗出物仅局限于脑底,脑膜刺激征和颅神经障碍不明显,脑脊液变化轻微。常在粟粒型结核病变常规检查脑脊液时发现。多为疾病早期,病情较轻。

2. 脑底脑膜炎型 为最常见的一型,浆液纤维蛋白性渗出物较弥漫,炎性病变主要位于脑底。临床上有明显脑膜刺激征,颅高压和颅神经障碍突出,但无局灶性脑症状;脑脊液呈现典型结脑改变。多属于疾病中期,病情较重。

3. 脑膜脑炎型 脑膜和脑实质均受累。脑血管变化明显,可出现局灶性脑症状,如肢体瘫痪或偏瘫,语言障碍、甚至失语,手足徐动或震颤;颅高压或脑积水症状显著;脑脊液改变较轻,恢复较快,与临床表现不平行。此型病程长,迁延不愈或恶化、复发,预后差。

4. 脊髓型 炎症蔓延至脊髓膜或脊髓,除脑及脑膜症状明显外,还有脊髓和神经根障碍,如截瘫、感觉障碍、括约肌功能障碍等。因脑脊液通路梗阻,脑脊液可呈黄色,有明显白细胞分离现象。此型病程长,多见于年长儿,临床恢复慢,常遗留截瘫等后遗症。

【诊断】 早期诊断主要依靠详细的病史询问,周密的临床观察和对本病高度的警惕性,综合资料全面分析;最可靠的诊断依据是从脑脊液中查见结核杆菌。

(一)病史 ①结核接触史,约63%的结脑患儿有结核接触史,特别是家庭内开放性肺结核患者接触史,对小婴儿的诊断尤有意义;②卡介苗接种史,约92%的患儿未接种过卡介苗;③既往结核病史,尤其是在1年内发现结核病又未经治疗者,对诊断颇有帮助;④近期急性传染病史,如麻疹、百日咳等常为结核病恶化的诱因。

(二)临床表现 凡有上述病史的患儿出现性格改变、头痛、不明原因的呕吐、便秘、嗜睡或烦躁不安相交替等时,即应考虑本病的可能。眼底检查对诊断有帮助,约14%的结脑患儿有脉络膜粟粒结节。

(三)脑脊液检查 对本病的诊断极为重要

1. 常规检查 脑脊液压力增高,外观无色透明或呈毛玻璃样,蛛网膜下腔阻塞时,可呈黄色,静置 12~24 小时后,脑脊液中可有蜘蛛网状薄膜形成,取之涂片(或取 5~10ml 脑脊液的离心沉淀物)作抗酸染色,结核菌检出率较高;白细胞数多为 $50 \times 10^6/L \sim 500 \times 10^6/L$,分类以淋巴细胞为主,但在急性进展期、脑膜新病灶或结核瘤破溃时,白细胞数可 $> 1000 \times 10^6/L$,其中 1/3 病例分类以中性粒细胞为主;糖含量减少,氯化物亦降低,两者同时减低为结脑的典型改变;蛋白含量增高,一般多为 1.0~3.0g/L,椎管阻塞时可高达 40~50g/L。对脑脊液改变不典型者需重复化验,观察其动态变化。

2. 其他检查

(1)结核菌抗原检测:以 ELISA 双抗体夹心法检测脑脊液结核菌抗原是敏感、快速诊断结脑的辅助方法。

(2)抗结核的抗体测定:以 ELISA 法检测结脑患儿脑脊液 PPD-IgM 抗体和 PPD-IgG 抗体,其水平常高于血清中的水平。PPD-IgM 抗体于病后 2~4 天即开始出现,2 周达高峰,至 8 周时基本降至正常,为早期诊断依据之一;PPD-IgG 抗体则于病后 2 周起逐渐上升,至 6 周达高峰,约在 12 周时降至正常。

(3)腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)活性测定:ADA 主要存在于 T 细胞中,有 63%~100% 结脑患者脑脊液 ADA 增高($> 9U/L$),ADA 在结脑发病 1 个月内明显增高,治疗 3 个月后明显降低,为一简单可靠的早期诊断方法。

(4)脑脊液淋巴细胞亚群:用混合花环法检测结脑外周血及脑脊液中 T 淋巴细胞比率,明显高于化脓性脑膜炎、病毒性脑膜炎和正常人,且结脑患者脑脊液淋巴细胞经 PPD 刺激后的转化率高于自身外周血 T 淋巴细胞。上述改变提示结脑患者中枢神经系统内有局限性细胞介导免疫反应。

(5)免疫球蛋白测定:结核性脑膜炎患儿的脑脊液中 IgG、IgA、IgM 均增高,以 IgG 为显著;化脓性脑膜炎脑脊液 IgM 明显增高,IgA 基本正常;病毒性脑膜炎 Ig 变化不大。故免疫球蛋白测定对三者的鉴别有一定价值。

(6)脑脊液乳酸盐测定:病毒性脑膜炎患者脑脊液乳酸盐值均 $< 30mg/dl$,结脑多 $> 30mg/dl$,化脑最高,多 $> 50 mg/dl$,且动态观察恢复较结脑为快,因此脑脊液乳酸盐测定对鉴别诊断也有一定价值。

(7)脑脊液结核菌培养:是诊断结脑的可靠依据。

(8)聚合酶链反应(PCR):应用 PCR 技术在结脑患儿脑脊液中扩增出结核菌所特有的 DNA 片段,能使脑脊液中极微量结核菌体 DNA 被准确地检测。

(四)X 线检查 约 85% 结核性脑膜炎患儿的胸片有结核病改变;其中 90% 为活动性病变,呈粟粒型肺结核者占 48%。胸片证明有血行播散性结核病对确诊结脑很有意义。

(五)脑 CT 或磁共振(MRI)扫描 在疾病早期可正常,随着病情进展可出现基底节阴影增强,脑池密度增高、模糊、钙化、脑室扩大、脑水肿或早期局灶性梗塞征。

(六)结核菌素试验 阳性对诊断有帮助,但约 50% 的患儿可呈阴性反应。

【鉴别诊断】

(一)化脓性脑膜炎(以下简称化脑) 婴儿急性起病者易被误诊为化脑;而治疗不彻

底的化脑脑脊液细胞数不甚高时,又易误诊为结脑,应予鉴别。鉴别的重点是脑脊液检查,化脑脑脊液外观混浊,细胞数多 $>1\,000\times 10^6/L$,以中性粒细胞为主,涂片或培养可找到致病菌。鉴别一般不难,但治疗不彻底的化脑脑脊液改变不典型,单凭脑脊液检查有时甚难与结脑鉴别,应结合病史、临床表现和其他检查结果综合分析。

(二)病毒性脑膜炎 起病较急,早期脑膜刺激征较明显;脑脊液无色透明,白细胞数 $50\times 10^6/L\sim 200\times 10^6/L$,以淋巴细胞为主,蛋白含量一般不超过 $1.0g/L$,糖和氯化物含量正常。

(三)隐球菌脑膜炎 起病更缓慢、病程更长,多有长期使用广谱抗生素和(或)免疫抑制剂史。病初多无明显发热。颅高压症状显著,头痛剧烈,与脑膜炎其他表现不平行;视力障碍和视神经乳头水肿较常见,症状有时可自行缓解。脑脊液呈蛋白细胞分离,糖显著降低,脑脊液墨汁涂片可找到厚荚膜圆形发亮的菌体,结核菌素试验阴性。

(四)脑肿瘤 婴幼儿较常见的髓母细胞瘤可经蛛网膜下腔播散转移,易发生颅神经功能障碍、脑膜刺激征及脑脊液改变。但脑肿瘤一般无发热史,少见抽搐、昏迷,颅高压症状与脑膜刺激征不相平行,脑脊液改变较轻微,结核菌素试验阴性,脑部CT扫描或磁共振(MRI)有助于诊断。

【治疗】 主要抓住两个重点环节,一是抗结核治疗,二是降低颅内高压。

(一)一般疗法 应卧床休息,加强护理,做好眼睛、口腔、皮肤的清洁维护;对昏迷患者可予鼻饲或全静脉营养,以保证足够热量;应经常变换体位,以防止褥疮和坠积性肺炎。

(二)抗结核治疗 联合应用容易透过血脑屏障的抗结核杀菌药物,分阶段治疗。

1. 强化治疗阶段 疗程3~4个月。联合使用INH、RFP、PZA及SM,其中INH每日 $15\sim 25mg/kg$,其他各药剂量与用法见本节总论。在开始治疗的1~2周内,将INH全日量的一半加入10%葡萄糖液中静脉滴注,余量口服,待病情好转改为全日量口服。

2. 巩固治疗阶段 继用INH,RFP(或EMB)。抗结核药物总疗程不少于12个月,或待脑脊液恢复正常后继续治疗6个月;RFP(或EMB)9~12个月。于病程早期开始治疗者可采用9个月短程治疗方案(3HRZS/6HR)。

(三)降低颅内高压 由于室管膜炎症的刺激,脑脊液分泌增多,压力增高;加之脑底被大量炎性渗出物和肉芽充填后,使脑脊液循环通路受阻而产生各种类型脑积水。最早于病后10天即可出现,故应及时控制颅内压,措施如下:

1. 脱水剂 常用20%甘露醇,剂量每次 $0.5\sim 1.0g/kg$,于30分钟内快速静脉注入,4~6小时一次;脑疝时可加大剂量至每次 $2g/kg$ 。2~3日后逐渐减少次数,7~10日停用。

2. 利尿剂 乙酰唑胺(diamox)一般于停用甘露醇前1~2天加用该药,每日 $20\sim 40mg/kg(<0.75g/d)$ 口服,根据颅内压情况,可服用1~3个月或更长,每日服或间歇服(服4日,停3日)。可减少脑脊液的产生而降低颅内压。

3. 侧脑室穿刺引流 适用于急性脑积水而其他降颅压措施无效、或疑有脑疝形成时;引流量根据脑积水严重程度而定,一般每日 $50\sim 200ml$,持续引流时间为1~3周。有室管膜炎时可予侧脑室内注药;应特别注意防止继发感染。

4. 腰穿减压和鞘内注药

适应证:①颅内压较高,应用激素及甘露醇后效果不明显,但不急需作侧脑室引流、或

没有作侧脑室引流的条件者；②脑膜炎症控制不好以致颅内压难于控制者；③脑脊液蛋白量 $> 3.0\text{g/L}$ 以上。

方法：根据颅内压情况，适当放出一定量脑脊液以减轻颅内压； > 3 岁每次注入 INH $20 \sim 50\text{mg}$ 和地塞米松 2mg ， < 3 岁剂量减半；开始为每日 1 次，1 周后酌情改为隔日 1 次、1 周 2 次、1 周 1 次。2~4 周为 1 疗程。

5. 分流手术 若由于脑底脑膜粘连梗阻而发生梗阻性脑积水时，经侧脑室引流等难以奏效，而脑脊液检查已恢复正常时，为彻底解决颅高压问题，可考虑作侧脑室小脑延髓池分流术。

(四)糖皮质激素 是有效的抗结核辅助疗法，早期使用效果好。能抑制炎症渗出从而降低颅内压，可减轻中毒症状和脑膜刺激症状，有利于脑脊液循环，并可减少粘连，从而减轻或防止脑积水的发生。常用泼尼松，每日 $1 \sim 2\text{mg/kg}$ ($< 45\text{mg/d}$)，1 个月后逐渐减量，疗程 8~12 周。

(五)对症治疗

1. 惊厥的处理 见第 14 章第 4 节。

2. 水、电解质紊乱的处理

(1)稀释性低钠血症：由于丘脑下部视上核和室旁核受结核炎症渗出物的刺激，使垂体分泌抗利尿激素增多，导致远端肾小管回吸收水增加，造成稀释性低钠血症。如水潴留过多，可致水中毒，出现尿少、头痛、频繁呕吐、反复惊厥甚至昏迷。治疗宜用 3% 氯化钠液静滴，每次 $6 \sim 12\text{ml/kg}$ ，可提高血钠 $5 \sim 10\text{mmol/L}$ ，同时控制入水量。

(2)脑性失盐综合征：结脑患儿可因间脑或中脑发生损伤，调节醛固酮的中枢失灵，使醛固酮分泌减少；或因促尿钠排泄激素过多，大量 Na^+ 由肾排出，同时带出大量水分，造成脑性失盐综合征。应检测血钠、尿钠，以便及时发现，可用 2:1 等张含钠液补充部分失去的体液后，酌情补以 3% 氯化钠液以提高血钠浓度。

(3)低钾血症：宜用含 0.2% 氯化钾的等张溶液静脉滴注，或口服补钾。

(六)随访观察 在抗结核药物治疗结束后，必须密切随访观察。因复发病例全部发生在停药后 4 年内，绝大多数在 2~3 年内，故停药后随访观察至少 3~5 年。凡临床症状消失，脑脊液正常，疗程结束后 2 年无复发者，方可认为治愈。

【预后】 主要与下列因素有关：①治疗早晚：治疗愈晚，病死率愈高，早期病例无死亡，中期病死率为 3.3%，晚期病例病死率高达 24.9%；②年龄：年龄愈小，脑膜炎症发展愈快，愈严重，病死率愈高；③病期和病型：早期、浆液型预后好；晚期、脑膜脑炎型预后差；④结核菌耐药性：原发耐药菌株已成为影响结核预后的重要因素；⑤治疗方法：剂量不足或方法不当时可使病程迁延而易出现并发症。

【并发症和后遗症】 严重后遗症多为脑积水、肢体瘫痪、智力低下、失明、失语、癫痫和尿崩症等。晚期结脑发生后遗症者约占 2/3，而早期结脑后遗症甚少。

【附】 结核感染

由结核杆菌感染引起的结核菌素试验阳性和(或)血清 PPD-IgM 抗体或 IgG 抗体阳性，而全身找不到结核病灶者，称为结核感染。据国内对小儿结核病 4720 例的统计分析，

结核感染占小儿结核病的44.8%。

【诊断要点】 ①病史:多有结核接触史。②临床表现:有或无结核中毒症状,体检可无阳性发现。③胸部X线检查正常。④结核菌素试验阳性和(或)PPD-IgM阳性或IgG阳性。⑤应注意与慢性扁桃体炎、反复上呼吸道感染、泌尿道感染和风湿热相鉴别。

【治疗】 可口服INH每日10mg/kg(<0.3g/d),疗程6~9个月;结核中毒症状明显者,可配合使用RFP或EMB,后两者疗程为6~9个月。

(易著文)

第四节 深部真菌病

深部真菌病(deep mycosis)是由各种真菌所引起的粘膜、皮肤深层、肌肉、骨骼和内脏组织疾病的统称。引起人类疾病的真菌可分为两大类:①致病性真菌:如组织胞浆菌、球孢子菌、新型隐球菌、芽生菌等;②条件致病性真菌:如各类念珠菌、曲霉菌与毛霉菌等。近年来,真菌病发病率有明显上升的趋势,尤其是条件致病性真菌引起的感染,已引起医学界的高度重视。在我国,小儿以念珠菌病多见,隐球菌病和曲菌病次之,组织胞浆菌病较少见。

一、念珠菌病

念珠菌病(candidiasis)是由白色念珠菌或其他念珠菌所引起的疾病。本病大多继发于体内平衡失调和各种原因引起的免疫功能低下时,引起皮肤、粘膜和内脏的急性、亚急性或慢性炎症、化脓性或肉芽肿性病变。

【病因和发病机制】 白色念珠菌(*Candida albicans*)是一种酵母样菌,菌体呈圆形或椭圆形,直径3~6 μ m,主要以出芽方式繁殖,易在酸性环境中生长繁殖,革兰氏染色阳性。可寄生于正常人的消化道、阴道和皮肤,健康小儿带菌率达5%~30%。

念珠菌病可为原发性或继发性,前者多属外源性,由于接触致病力强的白色念珠菌所致,可有(或无)诱发因素;后者系内源性,原发病灶常在口腔(如鹅口疮),感染可自口、咽部向下蔓延而引起食管、胃和小肠病变。深入组织的真菌可产生假菌丝,进一步穿透弥散,当机体抵抗力降低时即导致血行播散。幼婴、慢性腹泻、营养不良、白细胞减少、T细胞功能异常者和久用广谱抗生素、皮质醇类或免疫抑制剂者,其免疫功能低下,容易发生念珠菌病。

【病理】 不同器官和发病阶段有不同的病理改变,粘膜病变以其坏死组织、纤维素及大量菌丝和芽孢构成假膜,假膜脱落后形成灶性糜烂和出血性溃疡;内脏病变多呈肉芽肿改变;急性播散型病例显示灰白色的微小脓肿。病灶内可找到孢子及假菌丝,外围有中性粒细胞和组织细胞浸润;血管亦可受侵,呈急性或慢性血管炎改变,易破裂出血,有时可见微血管内血栓形成。严重免疫功能低下者炎症反应轻微,仅见念珠菌和坏死组织形成的脓肿。

【临床表现】 通常可分为皮肤粘膜型和内脏型。

(一)皮肤粘膜型 皮肤病变多发生于新生儿和肥胖、多汗婴儿的皮肤皱褶处,尤其是肛周、臀部、外阴及腹股沟等部位,皮肤潮红、糜烂有灰白色脱屑,即擦烂(intertrigo)及脱

屑,周围有散在的红色丘疹、小水疱,患儿因疼痛而哭闹不安。镜检见菌丝和芽孢,培养为白色念珠菌。有免疫缺陷的患儿尤其是年长儿,皮损可呈肉芽肿改变,多见于手、头皮和面部;播散型可见全身性粟粒疹。

粘膜病变以鹅口疮(thrush)最多见。免疫力低下时,粘膜病变由舌、颊粘膜蔓延至咽喉,甚至气管和食道,出现声音嘶哑、吞咽困难、犬吠样咳嗽和呼吸困难等症状。因此,鹅口疮可以是消化道、呼吸道念珠菌病的局部表现,也可以是播散型念珠菌病的早期征象。

(二)内脏型

1. 消化道念珠菌病(gastrointestinal candidiasis)

(1)念珠菌肠炎(candida enteritis):其临床表现与婴幼儿喂养不当所致腹泻不易区别,且常发生在腹泻病的基础上。大便黄稀、带粘液、多泡沫、有发酵气味,每日3~10余次不等。病程迁延,常伴低热。严重者可形成粘膜溃疡,排出血样大便。

(2)念珠菌食管炎(candida esophagitis):主要症状为恶心、呕吐、拒食、吞咽困难等。年长患儿可诉胸骨下疼痛,烧灼感及吞咽痛。X线检查可见食道狭窄,蠕动改变。食道镜检查可见白色厚膜。

2. 呼吸道念珠菌病(respiratory candidiasis) 以念珠菌肺炎(candida pneumonia)为多见。由于呼吸道柱状上皮细胞具有对真菌侵袭的自然抵抗力,原发性念珠菌肺炎罕见,大多继发于婴幼儿细菌性肺炎,亦可从口腔直接蔓延或经血行播散。临床上具备支气管肺炎的症状与体征;年长儿常咳出无色胶冻样痰,有时带血丝;病变融合部位叩诊呈浊音,可闻及中小湿啰音。X线表现与支气管肺炎相似,但起病缓慢、病程迁延、抗生素治疗无效。

3. 泌尿道念珠菌病(urinary tract candidiasis) 为白色念珠菌经血行播散所致。全身性念珠菌病患者常有肾内病灶,肾皮质和髓质均发生小脓肿;轻者临床症状不明显,重者则有尿频、尿急、尿痛、肾功能改变等。

4. 播散性念珠菌病综合征和念珠菌菌血症(syndrome of disseminated candidiasis and candidemia) 主要表现为长期发热,在原发病(如白血病、恶性肿瘤等)的基础上体温增高,症状加重,全身状况恶化。念珠菌播散时往往侵犯多个器官,常见者有心肌炎、心内膜炎、心包炎、肾小脓肿、脑膜炎、骨髓炎、眼炎和肺部病变等。念珠菌心内膜炎的赘生物较大且易发生栓塞;亦可经血行播散引起脑膜炎、脑脓肿,病死率极高。念珠菌脑膜炎,患儿有脑膜刺激征,但视神经乳头水肿和颅内压增高可不明显,脑脊液中淋巴细胞增多,蛋白增高,糖降低,易发现念珠菌。

【诊断】 皮肤、粘膜念珠菌病可根据其临床表现作出诊断;内脏念珠菌病常为继发性,无皮肤粘膜症状时病原难以确定,下列检查有助诊断。

(一)真菌检查 ①取病灶组织或伪膜、渗液等标本少许置于玻片上,加1滴10% KOH液,放上盖玻片后镜检,可见厚膜孢子及假菌丝,多次镜检阳性有诊断意义;②取标本接种于真菌培养基(Sabourauds培养基),如在1周内出现乳白色光滑菌落,且菌落数超过50%即有诊断意义。肾脏受累时,尿培养念珠菌常呈阳性。

(二)血清学试验 在全身性感染时,常伴有抗体滴度升高,其中抗体凝集试验和沉淀反应比补体结合试验更有价值。

(三)病理诊断 病理组织检查中如发现真菌和相应病理改变即可确诊。

(四)眼底检查 对念珠菌血症患者应常规进行眼底检查,于视网膜和脉络膜上可见白色云雾状或棉球样病灶。

【治疗】

(一)深部真菌病防治的基本原则

1. 注意饮食卫生,保持通风、避免吸入含有真菌孢子的尘埃。
2. 严格掌握广谱抗生素、激素和免疫抑制剂的用药指征、剂量和疗程,尽可能避免这些药物的同时使用,对长期用药者必须定期检查有无真菌感染发生。
3. 积极治疗原发病,加强护理和营养,补充维生素及微量元素,必要时可酌情输给全血或血浆。
4. 可予以转移因子等辅助治疗。
5. 对病灶局限的病例可采取外科手术治疗。

(二)念珠菌病的药物治疗 肠道念珠菌病可给予制霉菌素口服,每日剂量新生儿为20~40万单位,<2岁为40~80万单位,>2岁为100~120万单位,均分3次。全身性念珠菌病应采用二性霉素B静脉点滴,从每日0.1mg/kg开始,逐渐增量至每日1.0mg/kg;以5%葡萄糖稀释至浓度为5mg%~10mg%,隔日一次静脉点滴;输入速度不能过快,滴注时间一般不得少于6小时;疗程约需4~12周,至主要症状消失。因药物的毒副作用,应定期检查肝、肾功能,血、尿常规。也可用克霉唑,每日20~60mg/kg,分3次口服,或与二性霉素B联合使用治疗重症。此外还可用氟康唑、双氯苯咪唑、羟二咪替等药物治疗。

二、隐球菌病

隐球菌病(cryptococcosis)是由新型隐球菌及其变种引起的一种急性或慢性深部真菌病。主要侵袭肺部,亦可播散至中枢神经系统、肺、皮肤、粘膜、淋巴结、骨髓和其他器官。各年龄阶段均可发病,婴儿发病率较低。

【病因和发病机制】 新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)是一种圆形的酵母样菌,直径4~12 μm ,外周有一层肥厚的胶质样荚膜,在脑脊液、痰液或病灶组织中的新型隐球菌较大,可达20 μm ,经培养后变小。该菌以芽生方式繁殖,不生成假菌丝。存在于鸽粪、土壤、正常人的皮肤与粪便中,干燥鸽粪是主要传染源。

新型隐球菌感染大多继发于白血病、淋巴瘤、接受激素和免疫抑制剂治疗和免疫缺陷病等患者,但有部分原发患者可无明显诱因;近年,由于人类免疫缺陷病毒的传播加速,已使本病的发病率增高。通过呼吸道吸入孢子、感染肺部是本病的主要感染方式;也可通过皮肤粘膜入侵,但在人与人之间不发生接触性传染。80%的病例有中枢神经系统受累,病菌可经肺部感染灶或皮肤破损处血行播散至脑;或从鼻腔经嗅神经纤维及淋巴管传至脑膜引起脑膜炎。脑膜脑炎则是由脑膜感染沿血管周围鞘扩展进入脑实质所致,或由脑血管栓塞造成。正常血清中有可溶性抗隐球菌因子,而脑脊液中则缺乏,故利于隐球菌生长繁殖。

【病理】 早期为弥漫性浸润渗出性病变,病灶组织中有大量隐球菌。由于该菌四周有胶样荚膜,抑制白细胞趋化因子,故组织炎症反应不明显。晚期为肉芽肿形成,有巨细胞、巨噬细胞及成纤维细胞增生,并有淋巴细胞和浆细胞浸润,偶见坏死灶及小空洞形成。

脑组织可有多数蜂窝状小空洞,脑膜增厚,部分有肉芽肿形成,以基底节及皮层的灰质受累最严重。肺部病变可自少量淋巴细胞浸润、肉芽肿形成以至广泛纤维化,在纤维干酪性结节内尚可见到坏死灶,很少化脓、钙化或出血。骨髓、皮肤亦可受累。

【临床表现】

(一)隐球菌脑膜炎(cryptococcal meningitis) 是真菌性中枢神经系统疾病中最常见的类型。患儿发病较缓慢,有不同程度的发热,阵发性头痛随病程逐渐加重,伴恶心、呕吐、晕眩,晚期有抽搐、意识障碍甚至昏迷。有时出现精神症状,如抑郁、淡漠、易激动等。有颈项强直等脑膜刺激征,眼球震颤及视神经乳头水肿;部分患儿颅神经受累,如视力减退、复视、失明、眼球外展受限、面瘫、听力减退等;晚期可出现偏瘫、共济失调等。本病临床表现与结核性脑膜炎相似,但病程较长,常有间歇性自然缓解;视力障碍及视神经乳头水肿较结脑多见;颅内压增高及脑脊液糖降低较结脑显著。隐球菌肉芽肿如局限于脑和脊髓某个部位,临床表现与脑肿瘤或脑脓肿相似,亦可出现脊髓压迫征。

(二)肺隐球菌病(pulmonary cryptococcosis) 常与中枢神经系统感染并存,亦可单独发生。发病缓慢,常无明显症状而被忽视。如出现症状,则与肺结核不易区分,如低热、轻咳、盗汗、倦怠、体重减轻等,但多趋自愈;少数患儿可呈急性肺炎的表现,如病灶延及胸膜,可有胸痛和胸膜渗液。X线片可显示单侧或双侧块状病变,亦可为广泛性浸润、支气管周围浸润或粟粒状病变,但不侵犯肺门或纵隔淋巴结。肺部感染一般预后良好。

(三)皮肤粘膜隐球菌病(mucocutaneous cryptococcosis) 常为全身性隐球菌病的局部表现,由肺部或其他病灶播散所致,很少单独存在。主要表现为瘰疬样皮疹、丘疹、硬结、肉芽肿等,中心可出现坏死,形成溃疡、瘰管等。粘膜损害见于口腔、鼻咽部,表现为结节、溃疡或肉芽肿样,表面覆以粘性渗出性薄膜。

【诊断】 仅依靠临床表现难以诊断,应作必要的实验室检查。凡病原未确定的脑膜炎,具明显颅内压增高、视力障碍、脑脊液糖量很低者,取其脑脊液3~5ml,离心后以沉渣置玻片上,加墨汁1滴,造成灰暗色背景,覆以盖玻片,在显微镜下可见圆形厚壁菌体,内有反光孢子,但无菌丝。因标本含菌量少,应反复多次检查全部载片,此法阳性率高。脑脊液真菌培养有助于诊断。

乳胶凝集试验(latex agglutination test)检测隐球菌荚膜多糖体抗原,灵敏而特异,95%以上本病患者的脑脊液或血清中可检出。

疑有肺部或皮肤隐球菌病者,可取痰或病灶组织直接涂片,墨汁染色、镜检找隐球菌,或用组织病理切片检查真菌。

【治疗】 二性霉素B是治疗本病的首选药物,用法和剂量与治疗念珠菌病者相同,隐球菌脑膜炎时用药疗程为6~12周。氟胞嘧啶(flucytosine)口服,每日50~150mg/kg,分3次服,与二性霉素联合应用效果较好,不易产生耐药性。隐球菌脑膜炎可以咪康唑(miconazole)鞘内注射,每次10~20mg,连用3~7天。

三、曲霉菌病

曲霉菌病(aspergillosis)是曲霉菌所致的疾病。致病菌主要经呼吸道吸入侵犯肺部,也可侵袭皮肤、粘膜;严重者可发生败血症,病菌随血行播散至全身,使其他系统和组织受

损。

【病因和发病机制】 曲霉菌(*Aspergillus*)属丝状真菌,种类很多,总数达300种以上,其中只有少数为条件致病菌,以熏烟色曲霉菌(*A. fumigatus*)最常见。

曲霉菌广泛分布于自然界,存在于谷物、稻草、家禽及牲畜的皮毛与空气中,也可寄生于正常人的皮肤与上呼吸道,为条件致病菌。曲霉菌病大多为继发性,当机体抵抗力降低时,病原菌经皮肤粘膜损伤处进入体内而致病。若曲霉菌孢子被吸入过敏体质者的气道中,由于抗原物质的刺激和IgA、IgE等抗体的产生而引起免疫性损伤。

【病理】 曲霉菌最常侵犯支气管和肺部,亦可侵及鼻窦、外耳道、眼和皮肤等,或经血行播散至全身各脏器。病变早期为弥漫性浸润渗出性改变;晚期为坏死、化脓和肉芽肿形成。在各类型的病灶内均可找到大量菌丝。菌丝穿透血管时,可引起血管炎、血管周围炎、血栓形成等,血栓形成又使组织缺血、坏死。

【临床表现】 随病变部位不同而异。

(一)肺曲霉菌病(*pulmonary aspergillosis*) 最为常见,常发生于慢性肺部疾病的基础上,按临床表现分为2型。①支气管-肺炎型曲霉菌病(*aspergillus bronchopneumonia*)或称曲霉菌性支气管-肺炎;大量曲菌孢子被吸入后可引起急性支气管炎,若菌丝侵蚀肺组织,可引起广泛的浸润性肺炎或局限性肉芽肿;亦可引起坏死、化脓,形成多发性小脓肿;急性起病者可有高热或不规则发热、咳嗽、气促、咯绿色脓性痰;慢性者病程长,可有反复咳嗽、咯血等类似肺结核症状;肺部体征不明显或闻及粗湿罗音;X线检查见肺纹理增多,肺部呈弥漫性斑片状模糊阴影、团块状阴影。②真菌球型肺曲霉菌病(*aspergilloma, fungus ball*)也称曲霉肿或曲菌球;常在支气管扩张、肺结核等慢性肺部疾病的基础上发生;菌丝体在肺内空腔中繁殖、聚积并与纤维蛋白和粘膜细胞形成球形肿物,不侵犯其他肺组织;多数患者可无症状或主要为原发病症状,或可出现发热、咳嗽、气急、吐粘脓性痰,其中含绿色颗粒;由于菌球周围有丰富血管网,可反复咯血;肺部X线检查可见圆形曲菌球悬在空洞内,形成一新月形透亮区。

(二)全身性曲霉菌病(*disseminated aspergillosis*) 或称播散性曲霉菌病,此型多见于原发性或继发性免疫缺陷者,曲霉菌多经肺部病灶进入血循环播散,累及全身多种脏器。临床以发热、全身中毒症状和栓塞表现最为常见。可累及心内膜、心肌或心包,引起化脓、坏死或肉芽肿病变;中枢神经系统受累可引起脑膜炎或脑脓肿;消化系统以肝脏受累为多见;亦可侵犯肾脏。

(三)变态反应性曲霉菌病(*allergic aspergillosis*) 见于过敏体质者,由于吸入大量含曲霉菌孢子的尘埃,引起过敏性鼻炎、支气管哮喘、支气管炎或变应性肺曲霉菌病等。吸入后数小时即可出现喘息、咳嗽及咯痰,可伴发热;大多数患儿经3~4天缓解,如再吸入又可复发上述症状。痰中可检出大量嗜酸粒细胞及菌丝,培养有烟熏色曲霉菌。嗜酸粒细胞增多($>1.0 \times 10^9/L$),血清IgE $>1000ng/ml$ 。

【诊断】 以找到病原体为主要诊断依据,但必需反复作涂片和培养,多次阳性且为同一菌种才有诊断价值。病理组织检查阳性对诊断有决定性意义。由于本病可侵袭全身多个脏器,应注意与细菌引起的脓毒血症相鉴别。

【治疗】 局部皮肤、粘膜病变可外用制霉菌素软膏治疗。呼吸道受累可用制霉菌素

150万单位溶于500ml的10%丙二醇中作雾化吸入。肺部或全身性曲霉菌病,可用克霉唑、制霉菌素、氟胞嘧啶或氟康唑等口服治疗。

四、组织胞浆菌病

组织胞浆菌病(histoplasmosis)是由荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma capsulatum*)所引起的一种深部真菌病,以侵犯单核-吞噬细胞系统或肺部为主,可累及全身各脏器;杜氏组织胞浆菌(*histoplasma duboisii*)则以侵犯皮肤或骨骼为主,不累及肺部。本病主要见于儿童,以6个月~2岁婴幼儿发病率最高,且多为播散型。

【病因和发病机制】 组织胞浆菌属双相性真菌,其特征是在不同环境下以两种不同形式生长:在被感染组织内,该菌存在于单核细胞和中性粒细胞的胞浆中,为直径1~5 μ m圆形或椭圆形的酵母型细胞,四周有不着色的荚膜样组织,以出芽方式繁殖;在沙保培养基上生长缓慢,形成棉絮样菌落,镜检可见在分支和有隔菌丝上长成无数小分生孢子及特殊的圆形大分生孢子。本菌存在于被蝙蝠、鸟或鸡粪污染的土壤中,在污染严重的地区可发生组织胞浆菌病的区域性爆发和流行。

组织胞浆菌是致病性真菌,其主要传播途径是经呼吸道吸入含小分生孢子的尘埃,孢子在局部生长繁殖,引起原发性肺部感染,经血源播散到单核巨噬细胞系统;细胞介导的免疫可使病变局限,形成肉芽肿,不治自愈,临床上为无症状型;免疫功能低下者的肺部病灶则可经淋巴和血液播散到全身各脏器组织,引起广泛病变。目前认为Ⅱ型和Ⅳ型变态反应参与了肺组织胞浆菌病的发病机制。

【病理】 典型的病理变化是由于单核-吞噬细胞系统的组织细胞和吞噬细胞吞噬组织胞浆菌后,在肺、肝、脾、肾上腺和其他组织器官形成上皮样或组织细胞性肉芽肿、结核样结节、干酪样坏死及钙化,部分形成空洞,很少化脓。播散型者除软骨和骨皮质外,身体任何部位均可被侵犯;由于组织细胞明显浸润和增生,常破坏病变器官的正常结构,50%患者可发生肾上腺皮质坏死。

【临床表现】 通常可分以下几型:

(一)无症状型 患者无症状,组织胞浆菌素(histoplasmin) 皮肤试验阳性,X线检查肺部可见多处钙化。

(二)播散性组织胞浆菌病(disseminated histoplasmosis) 1/3发生于婴幼儿,多数患者免疫功能低下。致病菌可侵犯全身各脏器,最常受累的是肺。病程急缓不一,有显著的全身症状如发热、寒战、咳嗽、呼吸困难、腹痛、腹泻、头痛等;常有肝脾和淋巴结肿大,低色素性贫血,白细胞减少,淋巴细胞增多,血小板减少等。婴儿患者酷似严重的粟粒型结核病。胸部X线检查示粟粒样肺浸润、空洞形成和肺门淋巴结肿大。本型预后不良。

(三)肺组织胞浆菌病(pulmonary histoplasmosis) 有急性和慢性之分:①急性肺组织胞浆菌病:起病急,全身不适,有发热、寒战、咳嗽、呼吸困难、胸痛、出汗等,肺部可闻湿啰音,肝脾肿大,胸部X线呈弥漫性结节状致密影或局限性肺浸润,可伴纵隔淋巴结肿大;②慢性肺组织胞浆菌病:本型可由肺部原发病灶蔓延所致,亦可为二重感染,任何年龄均可患病,临床表现酷似肺结核,胸片常呈边缘清楚的肺实变,以单或双侧肺上叶常见,部分患者于肺尖部形成空洞,本型常呈进行性,最终导致肺纤维化和肺功能减退。

【诊断】 在本病流行区,如发现肺部病变和肺门淋巴结肿大而结核菌素试验呈阴性者,应作进一步检查。

(一)组织胞浆菌素皮肤试验 方法与结核菌素试验相似。一般在皮试后 48~72 小时看结果,以红肿硬结 $\geq 5\text{mm}$ 为阳性。阳性提示过去或现在有感染。

(二)血清学试验 血清抗体的存在可供诊断,其中补体结合试验敏感性高;特异性强,抗体滴度 $\geq 1:8$ 或近期升高 4 倍以上为阳性,酶联免疫吸附试验简便易行,以滴度 $\geq 1:16$ 为阳性。免疫功能抑制的患者可呈假阴性。

(三)组织胞浆菌糖原抗原检测 从患者血清、尿液或脑脊液中可检出该抗原,阳性示活动性感染。对免疫缺陷的患者更具诊断价值。

(四)病原体检查 痰、尿、血、骨髓和分泌物涂片或培养分离出组织胞浆菌,或病理切片发现酵母型真菌即可确诊。播散型患者的周围血涂片作 Wright-Giemsa 染色后可在中性粒细胞和单核细胞内、外见到典型芽状的酵母型组织胞浆菌。

【治疗】 根据患儿年龄不同,可口服氟康唑每日 200~400mg,也可服用制霉菌素、氟胞嘧啶等;对重症和全身播散性组织胞浆菌病必须用二性霉素 B 静脉点滴治疗,免疫功能低下的患儿需要总剂量 $> 35 \sim 40\text{mg/kg}$,以防复发。治疗效果的确定主要依靠患儿血清和尿中特异性抗原的检测。无症状型不需要治疗。

(徐立新)

第五节 寄生虫病

一、蛔虫病

似蚓蛔线虫简称蛔虫,寄生人体称为蛔虫病(ascariasis),是小儿时期最常见的一种肠道寄生虫病,它不仅影响小儿的食欲、肠道功能和生长发育,而且并发症多见,严重者可危及生命。

【病原和流行病学】 蛔虫是寄生在人体内最大的线虫,形似蚯蚓,雌雄异体。自人体排出的受精卵在适宜的温度和湿度下经 5~10 天发育成具感染性的虫卵,人误食后,虫卵中的胚蚴破壳而出,侵入小肠粘膜和粘膜下层进入微血管,经门静脉系统到肝,再经右心到肺,或经淋巴管沿胸导管、奇静脉入右心而达肺脏,然后穿破肺毛细血管进入肺泡,沿小支气管、气管移行到咽喉,再被吞下,到小肠内发育为成虫。自感染性虫卵进入人体到成虫产卵历时 2 月余;雌虫每日产卵约 20 万个;成虫寿命 1~2 年。

蛔虫病患者是主要的传染源;感染性虫卵污染水、土壤、手或各种食物后经口吞入是主要的感染途径,虫卵亦可随飞扬的花尘被吸入咽下。本病的发病率在农村高于城市。[参

失,实验室检查亦随之正常;③偶有蛔虫移行至肝、脑、眼等器官,产生相应的临床表现,如肝大、右上腹痛、癫痫等症状。

(二)成虫引起的症状 成虫寄生于肠道,大多无症状;或有食欲不振、多食易饥、异食癖(喜吃炉渣、土块等);常见腹痛,位于脐周,不剧烈,不定时,喜按揉;有时还可出现精神烦躁或萎靡、磨牙、易惊等。蛔虫大量寄生时,常造成小儿营养不良,影响生长发育。

(三)并发症

1. **胆道蛔虫病** 蛔虫有游走钻孔的习性,当其寄生的环境发生改变,如发热、不适当的驱虫治疗等,可刺激虫体活动增强,钻入开口在肠壁的各种管道。窜入胆道或胆囊时导致胆道蛔虫病,患儿突然出现右上腹剧烈绞痛,痛时屈体弯腰、哭叫打滚、面色苍白;常伴有恶心呕吐,可吐出胆汁或蛔虫;腹部检查无明显阳性体征,或仅有右侧腹压痛,腹痛重体征少是该病的特点。部分患儿可因此发生胆道感染,出现发热、外周血白细胞数增高,甚至黄疸,若蛔虫深入肝内胆管还可导致肝脓肿。此外,蛔虫还可能钻入阑尾或胰管等引起炎症。

2. **蛔虫性肠梗阻** 是常见的并发症,由于大量成虫纽结成团阻塞肠道,或蛔虫毒素刺激肠壁引起痉挛所致,多为不完全性肠梗阻。表现为脐周或右下腹突发间歇性疼痛,阵发加剧,伴有呕吐、腹胀、腹壁可见肠型和蠕动波,并可扪及条索状可移动包块;腹部X线检查可见肠充气和气液面。严重病例甚至发生肠穿孔和腹膜炎,此时腹痛剧烈,伴有明显的腹膜刺激征,X线检查可见膈下游离气体。

【诊断】 根据症状和体征、有排蛔虫或吐蛔虫史、粪便查到蛔虫卵即可确诊。若出现上述并发症时,需与其他外科急腹症鉴别。

【治疗】

(一)驱虫治疗

1. **甲苯咪唑(安乐士)** 为广谱驱肠虫药,能抑制线虫对葡萄糖的摄入,导致其糖原耗竭而无法生存。用于杀灭蛔、蛲、鞭、钩虫,对成虫、幼虫及虫卵均有作用。驱蛔虫剂量不分年龄、体重,均为200mg顿服,一次即可。偶有轻微头昏、腹泻等副反应。复方甲苯咪唑片(速效肠虫净)每片含甲苯咪唑100mg,左旋咪唑25mg,>4岁儿童驱蛔虫时一次顿服2片。服药期间不忌饮食。

2. **阿苯达唑(肠虫清)** 本药阻断虫体对多种营养和葡萄糖的吸收,并阻抑其ATP的产生,使寄生虫无法生存和繁殖。>2岁小儿0.2g顿服,<2岁者禁用。副反应有轻度头昏、恶心、腹泻等,可自行消失。

3. **哌嗪(驱蛔灵,piperazine)** 通过麻痹虫体肌肉而驱虫故适用于有并发症的患儿。每日剂量100~160mg/kg(最大量不得超过3.0g),睡前顿服,连服2日。本品毒性低,但有肝、肾功能不良及癫痫史患者禁用。

(二)并发症治疗

1. **胆道蛔虫病** 治疗原则为解痉止痛、驱虫、控制感染。腹痛可用阿托品、颠茄酊、东莨菪碱或维生素K₁。驱虫治疗如上述。并发感染时应尽早使用在肝胆中浓度高的抗生素控制感染,如氨苄青霉素、红霉素、氧哌嗪青霉素或头孢哌酮钠等。严重肝胆系统感染并发中毒性休克,或蛔虫性肝脓肿时可考虑外科手术治疗。

查、普治。家庭中所有患者也应同时治疗。

三、钩 虫 病

钩虫病(ancylostomiasis; hook worm disease)是钩虫寄生于人体所引起的疾病。临床以贫血、营养不良、胃肠功能紊乱为主要表现。轻者可无任何临床症状,严重者可影响小儿生长发育。

【病原和流行病学】 寄生在人体的钩虫主要是十二指肠钩虫和美洲钩虫。成虫体长约1cm左右,半透明灰白—米黄色,雌雄异体,寄生于人体小肠上段,以其口囊咬吸在肠粘膜上,摄取血液、组织液及肠粘膜。每条雌性十二指肠钩虫平均每日产卵3万个左右;美洲钩虫为9千左右。虫卵随粪便排出体外后,在温暖、潮湿、含氧充足的土壤中孵育成幼虫;在1~12周中,经过二次脱皮发育为具有感染性的丝状蚴。丝状蚴主要通过皮肤破损处、毛囊或汗腺口主动钻入人体,在皮下组织中移行进入小静脉或淋巴管,经右心至肺后穿出毛细血管进入肺泡,然后向上移行至咽部,被吞咽入胃,达小肠发育为成虫,历时约4~5周。丝状蚴还可直接经口到胃,抵小肠发育为成虫;钩蚴还可侵入胎盘或乳汁导致感染,但比较少见。成虫寿命平均1~3年,最长可达9年。

钩虫病患者为主要的传染源。皮肤接触污染的土壤为主要感染途径;吃进污染的食物、蔬菜等也是感染途径之一。该病在我国分布广泛,其感染率南方高于北方,尤以淮河、黄河以南地区为著,农村高于城市,成人高于儿童,小儿年龄愈大,感染率愈高。

【临床表现】 临床表现轻重不一,以贫血为主。

(一)钩蚴所致症状 钩蚴侵入皮肤可出现局部瘙痒性小红疹、匍行丘疹或小疱疹;由于抓痒可能导致继发感染。钩蚴通过血循环侵入肺组织时,可引起炎症病变和肺出血,出现咳嗽、气喘、发热、痰中带血及外周血嗜酸细胞增多。这些症状大多于数日或数周后自行消失。

(二)成虫所致症状 失血性贫血是其主要症状,成虫的吸血活动造成宿主失血,由于成虫分泌的抗凝素可阻止肠壁伤口血液凝固,当虫体更换咬附部位时原伤口仍可继续渗血,造成散在性出血点和小溃疡。长期慢性失血导致宿主贫血,以低色素小细胞性贫血为主,影响小儿体格和智力的发育,严重时可发生贫血性心脏病,此外,还有不同程度的食欲不振或多食易饥、腹胀、腹部不适等胃肠功能紊乱和营养不良的表现。有些患儿有异食癖,喜食生米、泥土、煤渣。大便潜血试验阳性。

【诊断】 在流行地区,对有贫血、胃肠功能紊乱、异食癖、营养不良、生长发育缓慢的小儿均应考虑钩虫病的可能。粪便中检出钩虫卵或孵化出钩蚴是确诊的依据;粪便饱和盐水漂浮法较直接镜检的阳性率明显增高。当有咳嗽时,痰中找到钩蚴也可确诊。还可采用培养法检查钩蚴,但需5~6天才能出结果。

【治疗】

(一)一般治疗 以纠正贫血为主,补充铁剂的方法详见“缺铁性贫血”的治疗;同时给予富含维生素和蛋白质的饮食。严重贫血或已出现贫血性心脏病合并心力衰竭时宜少量多次输血,每次5~10ml/kg,速度宜慢,加强利尿,慎用强心药物。

(二)驱虫治疗 对有严重贫血的患儿或婴、幼患儿,应先纠正贫血而后驱虫;选择高

效低毒的药物联合应用,多次治疗可提高疗效。

1. 甲苯咪唑 每次 100mg,每日 2 次,连服 3~4 日;如需重复,可于 3 周后进行。

2. 阿苯达唑 <12 岁小儿每次 200mg,一次顿服,10 天后可重复一次;<2 岁小儿不用。

3. 噻嘧啶 11mg/kg,睡前顿服,连用 3 天。服后可有轻度恶心、眩晕、腹痛等,一般不需处理。有严重心脏、肝肾疾病者应慎用。

(三)钩蚴性皮炎的治疗 可将手足皮肤发痒的部位浸入 50℃ 以上热水中,持续 30 分钟左右,即可达到杀死蚴虫、止痒的目的。亦可用热毛巾(50℃ 左右)局部湿敷,或局部涂噻苯唑药膏,或 2%~4% 碘液。

【预防】 不随地大便,加强粪便无害化处理。在流行地区进行定期的普查、普治。疫区儿童尽量避免赤脚,避免食物被钩蚴污染,加强饮食卫生。

四、绦虫病

绦虫病(taeniasis)是由绦虫寄生人体肠道引起的疾病。儿童较成人少见。有些少数民族地区感染率较高,与其饮食生活习惯有关。

【病原和流行病学】 我国各地都有绦虫病,以内蒙古、新疆、广西、云南、贵州、四川等地多见;以猪肉绦虫和牛肉绦虫感染为主。绦虫又称带虫,成虫扁长如带状,长约 2~4 米,乳白色,雌雄同体。虫体分为头节、颈节与体节三部分:头节具有固着器官,上有吸盘或小钩;颈节具有生发功能,节片由此向后连续长出;体节靠近颈节部分因其生殖器官未发育成熟称为未成熟节,中间部分节片因生殖器官发育成熟称为成熟节,后部节片中存满虫卵称为孕节。成虫寄生于人小肠,虫卵或孕节随粪便排出体外,当虫卵被猪、牛等中间宿主吞食后,卵内的六钩蚴在其小肠内逸出,钻进肠壁血管或淋巴管随血循环或淋巴循环到达全身,主要在运动较多的肌肉组织中发育为囊尾蚴,囊尾蚴如黄豆大,内有白色米粒大小的囊尾蚴头节。这种含有囊尾蚴的肉(俗称“米猪肉”)未经煮熟而被人摄食后即在小肠中发育为成虫而致病。绦虫在人体内的寿命可长达 25~35 年。人也可成为猪绦虫的中间宿主,即由于吞食的虫卵或孕节在人体内发育成囊尾蚴所造成,称为囊虫病(cysticercosis);但这种囊尾蚴不能在人体内继续发育为成虫。寄生在人体的绦虫除大量掠夺宿主的营养外,其固着器官吸盘和小钩对宿主肠道亦造成机械刺激和损伤;囊尾蚴在人体内寄生的危害性比绦虫病更大,其程度因囊尾蚴寄生的部位和数量而不同,其中以脑囊虫病最为严重。

【临床表现】 潜伏期为 2~3 个月。最常见的症状为大便中排出白色的成虫节片;其次为腹痛,常位于上腹部或脐周隐痛,进食后缓解为其特征。患儿可有恶心、呕吐、腹泻、便秘、食欲不振或亢进、体重减轻。多虫感染时可引起肠梗阻。

猪囊虫病的临床表现随囊尾蚴寄生的部位、数目和人体反应而异,依其寄生部位可分为三类:

1. 皮下及肌肉囊虫病 囊尾蚴侵入皮下组织和肌肉形成圆形或卵圆形结节,硬而有弹性,无压痛,常成批出现,并可自行消失,以躯干及头部多见,数目多少不等,无炎症反应,蚴虫死后发生钙化,X 线可见阴影。

2. 脑囊虫病 临床表现轻重不一;癫痫发作、颅内压增高、精神症状是三个主要的症状,以癫痫发作最常见。根据颅内寄生部位又分为皮质型、脑室型、蛛网膜下腔型或颅底型。也有寄生于椎管、压迫脊髓,产生截瘫症状。

3. 眼囊虫病 可寄生于眼内、外各处,以玻璃体和视网膜下多见。轻者出现视力障碍,可见到黑影飘动或虫体蠕动,重者可致失明。常单眼受累。

【诊断】 有生食或进食半生的牛、猪肉史,粪便中发现绦虫节片或检出虫卵即可确诊。囊虫病的诊断可依据:①皮下结节病理检查见到囊尾蚴;②病久囊虫已死亡,局部 X 线检查可见钙化灶;③囊尾蚴抗原皮内试验、补体结合试验阳性,或用囊尾蚴液纯化抗原与患者血清、脑脊液进行酶联免疫吸附试验(ELISA);④上述粪便检查阳性,或有绦虫病史更支持本病诊断。

【治疗】

(一) 氯硝柳胺(灭绦灵) 本品口服不吸收,在肠中保持高浓度,可杀死绦虫的头节和体节前段,副作用轻微。<2岁小儿剂量为0.5g/日,2~6岁1g/日,>6岁2g/日;均分2次空腹服,间隔1小时,服后2小时服泻药。服时将药片充分咬碎后吞下,尽量少喝水以使药物在十二指肠上部达到较高浓度。

(二) 吡喹酮(praziquantel) 治疗囊虫病及绦虫病均有效,驱绦虫的剂量为10~15mg/kg,顿服。治疗脑囊虫的剂量为每日20mg/kg,分3次服,9日为一疗程,疗程间隔3~4个月。

(三) 槟榔与南瓜子 其对绦虫有麻痹作用而达驱虫目的。驱猪绦虫,35%槟榔煎剂60~120ml清晨顿服;驱牛绦虫,先服炒熟去皮南瓜子30~60克,2小时后服上述剂量的槟榔煎剂。一般于服药后3小时内有完整的虫体排出。

(四) 鹤草酚 对猪、牛绦虫均有直接杀灭作用,能迅速穿透绦虫体壁,使虫体痉挛致死。剂量为25mg/kg,清晨空腹顿服,1.5小时后服硫酸镁或酚酞致泻。服药期间忌食油类及饮酒。囊虫病除上述药物治疗外,还可选用阿苯达唑(肠虫清),每日15~20mg/kg,分二次服用,10天为一疗程,停药15~20天后可开始第二个疗程,一般需要2~3个疗程。对眼囊虫病目前主张以手术摘除为宜;颅内、尤其脑室内单个囊虫也可行手术治疗。

驱绦虫治疗时应注意:①服药后患儿坐在盛有温盐水的便盆上排便,以免虫体遇冷收缩而不能全部排出;②留集24小时粪便寻找头节;③治疗3个月中无虫卵和节片排出为治愈。治疗猪绦虫时应尽量预防呕吐,以免妊娠节片因肠逆蠕动反流至十二指肠或胃而引致自身感染,造成囊虫病。

【预防】 加强肉品检验,不吃未煮熟的猪、牛肉;仔细清洗蔬菜与水果;应区分生熟食品的砧板;彻底治疗绦虫病患者。

五、肺吸虫病

肺吸虫病(paragonimiasis) 是由肺吸虫(又称并殖吸虫)寄生人体所致的慢性地方性寄生虫病,临床以咳嗽、胸痛、咯血为主要症状。并殖吸虫除入侵人肺外,还可侵袭脑、皮下和胸腹腔等多处部位并出现相应症状。

【病原和流行病学】 并殖吸虫分布广泛,流行于亚、非、拉和南美洲,以亚洲较多。我

国 20 多个省、区均有报道,多见于山区与丘陵地带,儿童及青少年发病率较高。并殖吸虫种类很多,能在人体寄生者有 10 余种,在我国以卫氏并殖吸虫和斯氏狸殖吸虫(又称四川肺吸虫)为主。成虫有口、腹吸盘,雌雄同体,主要寄生在肺部。虫卵经气管随痰咳出,或吞入后随粪便排出。虫卵进入水中后,在适宜条件下经 3~4 周即发育成毛蚴,然后侵入第一中间宿主淡水螺,经 2~3 月后发育为尾蚴,再钻入第二中间宿主石蟹或蝲蛄体内,在其肌肉、内脏或腮上发育成为囊蚴。人食用了未煮熟的含有囊蚴的淡水蟹、蝲蛄或淡水虾即被感染,这是主要的感染途径;也可通过饮用未消毒的被囊蚴污染水而患病。本病患者和凡能排出肺吸虫卵的病兽(虎、豹、狐、狼等)、病畜(犬、猫、猪等)等均为传染源;但斯氏肺吸虫在人体寄生后不能发育为成虫排卵,因此患者不是传染源。

【发病机制和病理】 人吞食囊蚴后,经过消化液作用,蚴虫在小肠脱囊而出,穿过肠壁进入腹腔,上行经膈肌、胸腔进入肺部,发育为成虫;在移行过程中也可异位寄生于皮下、肝、脑、脊髓、眼眶等组织和器官。自囊蚴进入终宿主到成熟产卵约需两个多月。卫氏肺吸虫进入肺引起病变可分为 3 期:①脓肿期:虫体移行的刺激及其代谢产物可使局部出血、坏死,嗜酸粒细胞和单核细胞浸润,形成脓肿和周围肉芽组织;②囊肿期:脓肿内的炎性渗出和大量细胞死亡液化逐渐变成褐色粘稠液体,镜下可见虫卵、虫体、坏死组织和夏科-雷登结晶,如与支气管相通,则囊内容物可咯出,形成囊肿,各囊肿之间可因虫体移行而互相沟通;③纤维瘢痕期:囊内容物逐渐液化吸收,由肉芽组织填充,最后病灶纤维化、形成疤痕。斯氏肺吸虫侵入人体后大多停留在幼虫状态,肺部病变较轻,但多到处游窜,造成局部或全身性幼虫移行症。主要表现为游走性皮下包块或结节,其内可见隧道样虫穴,有时可见蚴虫虫体,如侵入肝脏,可导致肝嗜酸性粒细胞性脓肿及结缔组织增生。

【临床表现】 潜伏期可长可短,多数在感染后半年左右缓慢发病,病程较长,症状随虫体寄生的部位不同而异,以胸、腹、脑损害的表现最多见。

(一)全身症状 早期可有低热或弛张型发热,持续数周,出现乏力、食欲减退,咳嗽、盗汗和反复荨麻疹等症状。

(二)呼吸道症状 肺为卫氏肺吸虫最常寄生的部位,表现为咳嗽、咯痰,初期痰带血丝,随病情进展痰的颜色变为铁锈色或褐色,此为其特征性表现;部分病人可有胸腔积液,出现胸闷、胸痛,量多时可出现呼吸困难,胸水多为草绿色或血性。

(三)腹部症状 早期可有腹痛、腹泻或恶心呕吐,少数有血便。腹痛以右下腹多见,但无肌紧张感,有时可扪及结节或肿块。虫体在腹腔游走可引起腹膜炎表现。斯氏肺吸虫的蚴虫较常侵入肝脏,可致肝肿大、肝功能受损或形成肝脓肿或囊肿。

(四)皮下结节或包块 包块或结节位于皮下组织或肌肉中,多见于腹部至大腿之间。卫氏肺吸虫的皮下结节发生率约为 20%,直径约 1~2cm,大的较软,小的较硬,有轻微压痛,结节内可发现成虫或虫卵;斯氏肺吸虫则高达 80%,是其特征性表现,包块大小不一,游走性强,常反复出现。边界不清,有轻度压痛,活检为嗜酸性肉芽肿,有时可见蚴虫,但无虫卵。

(五)神经系统疾病 脑型肺吸虫病多见于儿童。早期可有颅内压增高和炎症表现,如头痛、呕吐、视神经乳头水肿、发热、惊厥、脑膜刺激征等。其头痛特点为阵发性剧痛,针刺或虫钻样痛,止痛、镇静剂常无效,但能自行缓解。发作时患儿十分痛苦,捶头扯发,冷

汗淋漓,间歇期则嬉戏如常。脑组织破坏后可出现瘫痪、感觉障碍、失语、偏盲等。脊髓型肺吸虫病少见,主要表现为脊髓受压,出现运动障碍,如下肢无力,行走困难甚至截瘫。

(六)其他 部分肺吸虫病人可有心包积液,量不定,为黄色或血性;当肺吸虫侵入眼球后组织时可表现为眼球胀痛、眼球突出或眼周皮下组织结节,一般不影响视力,眼底检查大多正常。此型以斯氏肺吸虫病多见,约占10%。

【诊断】 凡在流行区曾生食或半生食过螃蟹或蝲蛄,或生饮溪水者,均有肺吸虫感染的可能。若出现长期咳嗽,咳出血性或铁锈色痰液,伴皮下游走性结节或包块;或发生原因不明的心包积液、胸腹水;或头痛、癫痫等脑部症状,均应考虑本病的可能,宜作以下检查以助确诊。

(一)血象 白细胞总数常增多,嗜酸粒细胞比例或计数可明显高于正常。血沉增快。

(二)免疫学检查

1. 皮内试验 以1:2 000肺吸虫成虫抗原0.1ml注入患者前臂皮内,15~20分钟观察结果,若皮丘直径>1cm、红晕直径>2cm、伪足>1个者为阳性。患儿阳性率可达99%,经治疗后其阳性仍可保持数年,并需除外其他吸虫病和麻风等情况。皮试阳性只能说明有过肺吸虫感染,不能诊断为肺吸虫病。

2. 补体结合试验 用肺吸虫成虫抗原检测患者血清中的特异性补体结合抗体,当体内有活虫时其阳性率可达100%,但与其他吸虫有交叉反应。脑脊液补体结合试验则无假阳性,有助于脑型肺吸虫病的确诊。

3. 酶联免疫吸附试验 本法的敏感性和特异性都很高,与其他吸虫病无交叉反应。

(三)病原检查

1. 痰内虫卵检查 阳性可确诊为卫氏肺吸虫病,痰液中发现较多嗜酸粒细胞及夏科-雷登结晶有助于斯氏肺吸虫病的诊断。

2. 脑脊液、其他体液检查 脑型肺吸虫病患者的脑脊液压力增高,无色、微混或血性;细胞数增加,以嗜酸粒细胞为主;蛋白质增高,糖和氯化物正常。可找到肺吸虫卵。胸水、腹水和心包液多为渗出液,草黄色或红色,含有较多嗜酸粒细胞,偶可查见虫卵。

3. 活体组织检查 皮下结节或包块活检,可见嗜酸肉芽肿,有嗜酸粒细胞,夏科-雷登结晶,亦可检出成虫、幼虫或虫卵。

(四)X线检查 卫氏肺吸虫在肺内的病灶主要在中、下部,早期呈密度不均、边缘模糊的圆形或椭圆形阴影;中期示边缘清楚的单房或多房囊状阴影;晚期则瘢痕形成,呈点状和条索状阴影。常有胸膜增厚。斯氏肺吸虫肺部病变较少,但常见胸腔、心包积液。脑型肺吸虫病可作头颅X线片、脑血管造影或头颅CT、MRI等检查。

(五)脑电图检查 脑型肺吸虫病可出现异常图形。

【鉴别诊断】 肺吸虫病临床表现复杂多样,需与肺结核、结核性胸膜炎、结核性心包炎、先天性肺囊肿、脑脓肿、脑肿瘤等疾病鉴别。

【治疗】

(一)病原治疗

1. 硫氯酚(别丁,bitin) 为治疗肺吸虫病的首选药,对肺吸虫囊蚴有明显杀灭作用,口服易吸收,排泄较缓慢,无明显的积蓄作用。儿童剂量为每日50mg/kg,分3次口服,连

续服用 10~15 天或隔日服用共 20~30 天。治愈率为 80%~100%。需重复 2~3 个疗程,每一疗程间隔 1~2 周。其副作用主要为恶心、呕吐、腹痛、腹泻,也可见轻度头痛、荨麻疹,偶见中毒性肝炎。

2. 吡喹酮 对卫氏和斯氏肺吸虫病均有效。剂量为每日 25mg/kg,分三次口服,连服 2 日。副作用较轻,偶见心电图改变、血清转氨酶升高、中毒性肝炎等。

(二)其他治疗

1. 脑型 颅内压增高时应用脱水剂;癫痫发作者可用镇静剂;有局部性病灶所致的症状经药物治疗无效者,可采取手术治疗。

2. 伴有胸腔、心包大量积液应反复穿刺排液,杀虫药与泼尼松同时应用可减少渗出。当别丁治疗 2 个疗程效果不佳且心脏超声检查示心包增厚时,应及早行心包剥离术。

3. 合并细菌感染时适当选用抗生素治疗。

【预防】 彻底治愈病人;做好卫生宣传教育工作,做到不吃未经煮熟的螃蟹及蝲蛄,不生饮溪水;不随地吐痰及大便,防止虫卵入水。繁殖饲养能捕食第 1 和第 2 中间宿主的鱼类或家鸭,改变自然滋生条件,切断传染途径。

六、贾第虫病

贾第虫病(giardiasis)是由于蓝氏贾第鞭毛虫(*giardiasis lamblia*)寄生在人体小肠所致,可引起腹痛、腹泻、厌食等症状。本病遍布世界大多数地区,近年来由于旅游事业的发展,在旅游者中发病率较高,故又称旅游者腹泻。

【病原与流行病学】 蓝氏贾第鞭毛虫为单细胞原虫,主要寄生在小肠上段,尤其是十二指肠内,有时也寄生在胆道、胆囊或肝胆管内。儿童和青少年中本病多见。该虫生活史分为滋养体和包囊两个阶段。滋养体形如纵切的半个梨子,前端钝圆,后端细尖,背部隆起,腹扁而平,腹面前半部向内凹陷形成吸盘,借此吸附于肠壁上;有 4 对鞭毛,依靠鞭毛的摆动,运动活跃;滋养体期无胞口,通过体表渗透作用摄取营养,以二分裂法繁殖。包囊期为椭圆形,囊壁较厚,对外界抵抗力强,在水中可存活 1~3 个月,粪便中能活 10 天以上,在含 0.5% 氯的水中仅生存 2 天,加温 50℃或在干燥环境中则很快死亡。成熟包囊有 4 个细胞核,是该虫的传播阶段,随大便排出体外,通过粪一口途径传播(包括自我感染)。包囊可在苍蝇、蟑螂消化道内存活,故它们也是传播媒介。

【发病机制】 尚未完全阐明。虫株的毒力、机体的反应及其生活环境等多种因素与发病有关。近几年来认为免疫因素为主要的发病机理,如宿主患有低丙种球蛋白血症、免疫功能低下时,均易发生严重的感染。虫体覆盖在肠粘膜表面与机体竞争营养;滋养体吸盘吸附于宿主肠粘膜上造成的局部刺激与损伤等都会导致患儿消化功能紊乱。

【临床表现】 潜伏期在 3 周之内,平均为 12~15 天。

急性期的主要症状为暴发性腹泻,大便水样,具有恶臭味,有时带血,伴有腹胀、恶心、呕吐或腹痛;病程 3~4 天,也可持续数月转为慢性。慢性期症状呈持续或反复发作的短时期腹泻,排出表面漂浮黄色泡沫的稀便,有恶臭;患儿同时伴有糖类、脂肪、维生素 A 及 B₁₂ 的吸收障碍,可出现体重减轻、生长发育迟缓或贫血。少数病人病程可长达数年,但儿童也有排包囊而无症状者。

当大量虫体侵入肝胆系统时,可引起肝胆功能失调和胆道感染,表现为长程或间歇发热,腹部隐痛或右上腹不适,但出现黄疸和肝功能异常者极少。若侵入阑尾可引起急性或慢性阑尾炎。

【诊断】 凡小儿有长期腹泻,伴腹部隐痛,经一般治疗未获根治者,应怀疑本病。从粪便、十二指肠液、或胆汁中找到滋养体或包囊可确诊。

(一)粪便检查 取新鲜粪便,用生理盐水涂片查滋养体,或用碘溶液与少量粪便混匀后涂片查包囊。由于包囊的形成具有间歇的特点,故应隔日检查粪便,连续3次以上。

(二)十二指肠引流液检查 多次检查粪便均为阴性,临床上又不能排除本症者,可作十二指肠引流液检查,较易找到滋养体。

(三)酶联免疫吸附试验 本法用于检查血清中贾第虫抗体,其特异性与敏感性均较高,快速方便,阳性率可 $>92\%$ 。

【治疗】

(一)甲硝唑(灭滴灵) 为首选药,儿童每日 $15\text{mg}/\text{kg}$,分3次口服,连服5~10日。副作用较轻,可有恶心、眩晕,或白细胞轻度下降。

(二)呋喃唑酮(痢特灵) 剂量为每日 $10\text{mg}/\text{kg}$,连服7日。副反应有恶心、呕吐、腹泻等。

【预防】 普查、普治带虫者以消除传染源。加强饮食、水源管理,做好粪便无害化处理,消灭苍蝇、蟑螂以切断传播途径。不吃生冷不洁食物。

(潘凯丽)

第九章 消化系统疾病

第一节 小儿消化系统解剖生理特点

(一)口腔 足月新生儿出生时已具有较好的吸吮吞咽功能,颊部有坚厚的脂肪垫,有助于吸吮活动,早产儿则较差。吸吮动作是复杂的先天性反射,严重疾病可影响这一反射,使吸吮变得弱而无功。新生儿及婴幼儿口腔粘膜薄嫩,血管丰富,唾液腺发育不够完善,唾液分泌少,口腔粘膜干燥,易受损伤和细菌感染;3~4个月时唾液分泌开始增加,5~6个月时明显增多。3个月以下小儿唾液中淀粉酶低下,不宜喂淀粉类食物。婴儿口底浅,不会及时吞咽所分泌的全部唾液,常发生生理性流涎。

(二)食管 食管有两个主要功能:一是推进食物和液体由口入胃;二是防止吞下期间胃内容物反流。新生儿和婴儿的食管呈漏斗状,粘膜纤弱、腺体缺乏、弹力组织及肌层尚不发达,食管下段贲门括约肌发育不成熟,控制能力差,常发生胃食管反流,绝大多数在8至10个月时症状消失。婴儿吸奶时常吞咽过多空气,易发生溢奶。

(三)胃 新生儿胃容量约为30~60ml,后随年龄而增大,1~3个月时90~150ml,1岁时250~300ml,故年龄愈小每日喂食的次数应较年长儿多。婴儿胃呈水平位,当开始行走时其位置变为垂直;胃平滑肌发育尚未完善,在充满液体食物后易使胃扩张;由于贲门肌张力低,幽门括约肌发育较好,且自主神经调节差,故易引起幽门痉挛出现呕吐。胃粘膜有丰富的血管,但腺体和杯状细胞较少,盐酸和各种酶的分泌均较成人少且酶活力低,消化功能差。胃排空时间随食物种类不同而异,稠厚含凝乳块的乳汁排空慢;水的排空时间为1.5~2小时;母乳2~3小时;牛乳3~4小时;早产儿胃排空更慢,易发生胃潴留。

(四)肠 小儿肠管相对比成人长,一般为身长的5~7倍,或为坐高的10倍,有利于消化吸收。肠粘膜细嫩,富有血管和淋巴管,小肠绒毛发育良好,肌层发育差。肠系膜柔软而长,粘膜下组织松弛,尤其结肠无明显结肠带与脂肪垂,升结肠与后壁固定差,易发生肠扭转和肠套叠。肠壁薄,通透性高,屏障功能差,肠内毒素、消化不全产物和过敏原等可经肠粘膜进入体内,引起全身感染和变态反应性疾病。

(五)肝 年龄愈小,肝脏相对愈大。婴儿肝脏结缔组织发育较差,肝细胞再生能力强,不易发生肝硬变,但易受各种不利因素的影响,如缺氧、感染、药物中毒等均可使肝细胞发生肿胀、脂肪浸润、变性坏死、纤维增生而肿大,影响其正常生理功能。婴儿时期胆汁分泌较少,故对脂肪的消化、吸收功能较差。

(六)胰腺 分为内分泌和外分泌两部分,前者分泌胰岛素控制糖代谢;后者分泌胰液,内含各种消化酶,与胆汁及小肠的分泌物相互作用,共同参与对蛋白质、脂肪及碳水化合物的消化。婴幼儿时期胰液及其消化酶的分泌极易受炎热天气和各种疾病影响而被

抑制,容易发生消化不良。

(七)肠道细菌 在母体内,胎儿的肠道是无菌的,生后数小时细菌即从空气、奶头、用具等经口、鼻、肛门入侵至肠道;一般情况下胃内几乎无菌,十二指肠和上部小肠也较少,结肠和直肠细菌最多。肠道菌群受食物成分影响,单纯母乳喂养儿以双歧杆菌占绝对优势;人工喂养和混合喂养儿肠内的大肠杆菌、嗜酸杆菌、双歧杆菌及肠球菌所占比例几乎相等。正常肠道菌群对侵入肠道的致病菌有一定的拮抗作用。消化功能紊乱时,肠道细菌大量繁殖可进入小肠甚至胃内而致病。

(八)健康小儿粪便

1. 胎粪 新生儿出生 24 小时内即会排出胎粪,3~4 日内排完,胎粪色黑绿或深绿,粘稠,无臭,是由脱落的上皮细胞、浓缩消化液及胎儿时期吞入的羊水所组成。若喂乳充分,2~3 日后即转为正常婴儿粪便。

2. 人乳喂养儿粪便 为黄色或金黄色,多为均匀糊状,或带少许粪便颗粒,或较稀薄,绿色、不臭,呈酸性反应(pH4.7~5.1)。每日排便 2~4 次,一般在增加辅食后次数即减少,1 周岁后减至 1~2 次/日。

3. 人工喂养儿粪便 牛、羊乳喂养的婴儿粪便为淡黄色或灰黄色,较干稠,呈中性或碱性反应(pH6~8)。因牛乳含蛋白质较多,粪便有明显的蛋白质分解产物的臭味,大便 1~2 次/日,易发生便秘。

4. 混合喂养儿粪便 喂给人乳加牛乳者的粪便与喂牛乳者相似,但较软、黄。添加淀粉类食物可使大便增多,稠度稍减,稍呈暗褐色,臭味加重。添加各类蔬菜、水果等辅食时大便外观与成人相似,每日 1~2 次。

第二节 口 炎

口炎(stomatitis)是指口腔粘膜的炎症,若病变限于局部如舌、齿龈、口角亦可称为舌炎、齿龈炎或口角炎等。本病多见于婴幼儿。可单独发生,亦可继发于全身疾病如急性感染、腹泻、营养不良、久病体弱和维生素 B、C 缺乏等。常由细菌、病毒、真菌或螺旋体感染引起。食具消毒不严;口腔不卫生或由于各种疾病导致机体抵抗力下降等因素均有利于口炎的发生。口炎的种类很多,现将常见的几种分述如下。

一、鹅 口 疮

鹅口疮(thrush, oral candidiasis)又名雪口病,为白色念珠菌感染所致的口炎。多见于新生儿、营养不良、腹泻、长期使用广谱抗生素或激素的患儿。新生儿多由产道感染或因哺乳时奶头不洁及污染的乳具感染。

【临床表现】 轻症可见口腔粘膜表面覆盖白色乳凝块样小点或小片状物,可逐渐融合成大片,不易擦去,强行剥离后局部粘膜潮红、粗糙、可有溢血,不痛,不流涎,一般不影响吃奶,无全身症状;重症则全部口腔均被白色斑膜覆盖,甚至可蔓延到咽、喉头、食管、气管、肺等处,可伴低热、拒食、吞咽困难。取白膜少许放玻片上加 10%氢氧化钠一滴,在显微镜下可见真菌的菌丝和孢子。

【治疗】 用 2%碳酸氢钠溶液于哺乳前后清洁口腔。局部涂抹 10 万~20 万 U/ml

制霉菌素溶液,每日2~3次。

二、疱疹性口炎

疱疹性口炎(herptic stomatitis)为单纯疱疹病毒I型感染所致。多见于1~3岁小儿。在卫生条件差的家庭和托儿所中感染容易传播。

【临床表现】起病时发热达38℃~40℃,1~2天后,齿龈、唇内、舌、颊粘膜等各部位口腔粘膜出现单个或成簇的小疱疹,直径2~3mm,周围有红晕,迅速破溃后形成溃疡,有黄白色纤维素性分泌物覆盖,多个溃疡可融合成不规则的大溃疡,有时累及上腭和咽部。在口角和唇周皮肤亦常发生疱疹,疼痛颇剧、拒食、流涎、烦躁,颌下淋巴结经常肿大。体温在3~5天后恢复正常,病程约1~2周。局部淋巴结肿大可持续2~3周。

本病应与疱疹性咽峡炎鉴别,后者由柯萨奇病毒引起,多发生于夏秋季,疱疹主要发生在咽部和软腭,有时见于舌但不累及齿龈和颊粘膜,颌下淋巴结肿大。

【治疗】保持口腔清洁,多饮水,禁用刺激性药物和食物。局部可涂疱疹净抑制病毒,亦可喷撒西瓜霜,锡类散等。为预防继发感染可涂2.5%~5%金霉素鱼肝油,1~2小时一次。疼痛严重者可在食前用2%利多卡因涂布局部;食物以微温或凉的流质为宜。发热者可用退热剂,有继发感染时用抗生素。

三、溃疡性口炎

溃疡性口炎(ulcerative stomatitis)是由链球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、绿脓杆菌或大肠杆菌等感染引起的口腔炎症。多见于婴幼儿,常发生于急、慢性感染,长期腹泻等机体抵抗力降低时,口腔不洁更利于细菌繁殖而致病。

【临床表现】口腔各部位均可发生,常见于唇内、舌及颊粘膜等处,可蔓延到唇和咽喉部。初起粘膜充血、水肿、可有疱疹,后发生大小不等的糜烂或溃疡,创面覆盖较厚的纤维素性渗出物形成的灰白色或黄色假膜,边界清楚,易于擦去,擦后遗留溢血的糜烂面,不久又重新出现假膜。局部疼痛,淋巴结肿大。拒食、烦躁、发热39℃~40℃。外周血象中白细胞常增高;创面渗出液涂片染色可见大量细菌。全身症状轻者约一周左右体温恢复正常,溃疡逐渐痊愈;重者可出现脱水和酸中毒。

【治疗】作好口腔护理,多清洁口腔,以0.1%~0.3%利凡诺溶液每日1~2次漱口;1%~3%双氧水,或1:2000高锰酸钾液清洗溃疡面,然后涂5%金霉素鱼肝油、锡类散等。补充足够的营养和液体,供给多种维生素;预防和纠正水、酸碱失衡;及时控制感染,针对病因选用抗生素治疗。

第三节 胃食管反流

胃食管反流(gastroesophageal reflux, GER)是指胃内容物,包括从十二指肠流入胃的胆盐和胰酶等反流入食管,分生理性和病理性两种。病理性反流是由于食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)的功能障碍和(或)与其功能有关的组织结构异常,以至LES压力低下(chalasia)而出现的反流,引起一系列临床症状和并发症。

【病因和发病机制】

(一)抗反流屏障功能低下 ①LES 压力低下:LES 压力降低是引起胃食管反流的主要原因。在生理情况下,当有吞咽动作时 LES 反射性松弛,压力下降,通过正常的食管蠕动推动食物进入胃内,然后又恢复到正常水平,并出现一个反应性的压力增高以防止食物反流;当胃内压和腹内压升高时,LES 会发生反应性主动收缩使其压力超过增高的胃内压,起到抗反流作用。如因某种因素使这种正常的功能发生紊乱时即可引起胃内容物反流入食管。②LES 周围组织作用减弱,如:缺少腹腔段食管,致使腹内压增高时不能传导腹内压至 LES 使之收缩达到抗反流的作用;小婴儿食管角(由食管和胃贲门形成的夹角、His 角)较大(正常为 $30^{\circ} \sim 50^{\circ}$);横膈脚肌钳夹作用减弱;膈食管韧带和食管下端粘膜瓣解剖结构发生器质性或功能性病变时等,均可破坏其正常的抗反流功能。

(二)食管廓清能力降低 正常情况下,食管廓清能力是依靠食管的推动性蠕动、唾液的中和作用、食丸的重力和食管粘膜下分泌的碳酸氢盐等多种因素发挥其对反流物的清除作用,以缩短反流物和食管粘膜的接触时间;当食管蠕动振幅减弱、或消失、或出现病理性蠕动时,食管通过蠕动清除反流物的能力即下降,同时也延长了反流的有害物质在食管内的停留时间,增加了对粘膜的损伤。

(三)食管粘膜的屏障功能破坏 屏障作用是由粘液层、细胞内的缓冲液、细胞代谢及血液供应构成。反流物中的某些物质(主要是胃酸、胃蛋白酶、次为十二指肠反流入胃的胆盐和胰酶)使食管粘膜的屏障功能受损,粘膜抵抗力减弱,引起食管粘膜炎症。

(四)胃、十二指肠功能失常 ①胃排空功能低下,使胃内容物和压力增加,当胃内压增高超过 LES 压力时可诱发 LES 开放;胃容量增加又导致胃扩张,致使贲门食管段缩短,使抗反流屏障功能降低。②十二指肠病变时,幽门括约肌关闭不全导致十二指肠胃反流。

【临床表现】

(一)呕吐 新生儿和婴幼儿以呕吐为主要表现。80%以上患儿生后第一周即出现呕吐,轻重程度不一,多数发生在进食后,有时在夜间或空腹时,严重者呈喷射状;呕吐物为胃内容物,有时含少量胆汁,也有表现为溢乳、反刍或吐泡沫。年长儿以反胃、反酸、嗝气等症状多见。

(二)反流性食管炎 常见症状:①烧灼感:见于有表达能力的年长儿,位于胸骨下端,饮用酸性饮料可使症状加重,服用抗酸剂症状减轻;②咽下疼痛:婴幼儿表现为喂食困难、烦躁、拒食,年长儿诉咽下疼痛,如并发食管狭窄则出现严重呕吐和持续性咽下困难;③呕血和便血:食管炎严重者可发生溃疡和糜烂,出现呕血或黑便症状。

(三)Barrette 食管 即食管下端的鳞状上皮被增生的柱状上皮所替代。其主要合并症为食管溃疡、狭窄和腺癌。溃疡往往较深可发生食管气管瘘。

(四)其他全身症状

1. 吸入综合征 反流物直接或间接引发呼吸系统疾病,表现为反复呼吸道感染、慢性呼吸道疾病、难治性哮喘、反复发作的吸入性肺炎、早产儿呼吸暂停和窒息、婴儿猝死综合征等。

2. 营养不良 见于 80%左右的患儿,主要表现为体重不增和生长发育迟缓。

3. 其他 如:声音嘶哑、中耳炎、鼻窦炎、反复口腔溃疡、龋齿等。

部分患儿可出现精神、神经症状:①Sandifer 综合征:是指病理性 GER 患儿呈现类似

斜颈样的一种特殊“公鸡头样”的姿势,同时伴有胃食管反流、杵状指、蛋白丢失性肠病及贫血;②婴儿哭吵综合征:表现为易激惹、夜惊、进食时哭闹等。

【诊断】 GER临床表现复杂且缺乏特异性,仅凭临床症状难以区分生理性 GER 或病理性 GER。目前,依靠任何一项辅助检查均很难确诊,必须采用综合诊断技术。凡临床发现不明原因反复呕吐、咽下困难、反复发作的慢性呼吸道感染、难治性哮喘、生长发育迟缓、营养不良、贫血、反复出现窒息、呼吸暂停等症状时都应考虑到 GER 存在的可能性,必须针对不同情况,选择必要的辅助检查,以明确诊断。

【辅助检查】

(一)食管钡餐造影 方法简便易行,能观察食管的形态,运动状况和食管与胃连接部的组织结构,对先天性食管疾病如:食管蹼、食管狭窄、食管裂孔疝等可作出明确诊断。

(二)食管内镜检查及粘膜活检 可确定是否存在食管炎病变及 Barrett 食管。

(三)食管动力功能检查 食管测压是测定动力功能的重要方法。应用低顺应性灌注导管系统和腔内微型传感器导管系统等定型的测压技术设备,可了解食管运动情况及 LES 功能。

(四)食管 pH 值 24 小时监测 24 小时连续监测食管下端 pH,可反映胃食管反流的发生频率、时间、反流物在食管内停留的状况和反流与临床症状之间的关系,有助区分生理性和病理性反流,是目前最可靠的诊断方法,其敏感性和特异性均为各种诊断方法之首。

(五)超声学检查 B 型超声波可检测食管腹段的长度、粘膜纹理状况、食管粘膜的抗反流作用,同时可探查有无食管裂孔疝。

(六)胃-食管同位素闪烁扫描 口服或胃管内注入含有^{99m}Tc 标记的液体,应用 γ 照相机测定食管反流量,可了解食管运动功能,明确呼吸道症状与胃食管反流的关系。

【鉴别诊断】

贲门失弛缓症(achalasia) 又称贲门痉挛,是指食管下括约肌松弛障碍导致的食管功能性梗阻。婴幼儿表现喂养困难、呕吐,重症伴有营养不良、生长发育迟缓;年长儿诉胸痛和烧心感,反食。通过 X 线钡餐造影、内窥镜和食管测压可确诊。

以呕吐为主要表现的新生儿、小婴儿应排除消化道器质性病变,如:肠旋转不全、先天性幽门肥大性狭窄、肠梗阻、胃扭转等。

对反流性食管炎伴并发症的患儿,必须排除由于物理性、化学性、生物性等致病因素所引起组织损伤而出现的类似症状。

【治疗】 凡诊断为病理性胃食管反流的患儿必须及时进行治疗。包括体位治疗、饮食治疗、药物治疗和外科手术治疗。

(一)体位治疗 是一种简单、有效的治疗方法。新生儿和小婴儿的最好体位为俯卧位,上身抬高 30 度。儿童在清醒状态下最有效的体位为直立位和坐位,睡眠时保持右侧卧位,将床头抬高 20~30cm,以促进胃排空,减少反流频率及反流物吸入。

(二)饮食疗法 以稠厚饮食为主,少量多餐,婴儿增加喂奶次数,缩短喂奶间隔时间,人工喂养儿可在牛奶中加入干麦片或谷类加工食品。年长儿亦应少量多餐,以高蛋白低脂肪饮食为主,睡前 2 小时不予进食,保持胃处于非充盈状态,避免食用降低 LES 张力和

增加胃酸分泌的食物,如酸性饮料、高脂饮食、巧克力和辛辣食品。

(三)药物治疗 包括三类:即促胃肠动力药、抗酸或抑酸药、粘膜保护剂。

1. 促胃肠动力药 能提高 LES 张力,增加食管和胃蠕动,提高食管廓清能力,促进胃排空,从而减少反流和反流物在食管内的停留时间。

(1)多巴胺受体拮抗剂:①甲氧普胺(灭吐灵、胃复安),除抗多巴胺作用外,还具有胆碱能和中枢性止吐作用。常用剂量为每次 0.1mg/kg,每日 3~4 次,该药具有对中枢神经系统的副作用,易出现锥体外系异常症状,故应慎重使用;②多潘立酮(吗叮啉)为选择性、周围性多巴胺 D₂ 受体拮抗剂,使胃肠道上部的蠕动和张力恢复正常,促进胃排空,增加胃窦和十二指肠运动,协调幽门收缩,增强食管蠕动和 LES 张力,常用剂量为每次 0.2~0.3mg/kg,每日 3 次,饭前半小时及睡前口服。

(2)通过乙酰胆碱起作用的药物:西沙比利,为新型全胃肠动力剂,是甲苯酰胺的衍生物,无拟胆碱能作用,也无抗多巴胺作用,主要作用于肠肌层神经丛运动神经原的 5-羟色胺受体,增加乙酰胆碱释放。从而诱导和加强了胃肠道生理运动,常用剂量为每次 0.1~0.2mg/kg,每日 3 次口服。

2. 抗酸和抑酸药 主要作用为抑制酸分泌、中和胃酸以减少反流物对食管粘膜的损伤,提高 LES 张力。

(1)抑酸药:①H₂ 受体拮抗剂:常用雷尼替丁(甲硝咪胍、胃安泰定)、西米替丁(甲氰咪胍、泰胃美);②质子泵抑制剂:奥美拉唑(洛赛克)。

(2)中和胃酸药:如氢氧化铝凝胶,多用于年长儿。

3. 粘膜保护剂 如硫糖铝(胃溃宁)、硅酸铝盐(思密达)。

(2.3. 两项药物治疗见本章第四节消化性溃疡病治疗)

(四)外科治疗 早期诊断和及时采用体位、饮食、药物等治疗方法后,大多数患儿症状能明显改善和痊愈。具有下列指征可考虑外科手术:①内科治疗 6~8 周无效,有严重并发症(消化道出血、营养不良、生长发育迟缓);②严重食管炎伴溃疡、狭窄或发现有食管裂孔疝者;③有严重的呼吸道并发症,如呼吸道梗阻、反复发作吸入性肺炎或窒息、伴支气管肺发育不良者;④合并严重神经系统疾病。手术治疗目的是加强下食管括约肌功能,目前多采用 Nissen 胃底折叠术加胃固定术。

第四节 胃炎和消化性溃疡

一、胃 炎

胃炎(gastritis)是指由物理性、化学性或生物性有害因子作用于人体,引起胃粘膜发生炎症性改变的一种疾病。根据病程分急性和慢性两种。后者发病率高。

【病因和发病机制】

(一)急性胃炎 多为继发性,由严重感染(败血症)、休克、颅内损伤、严重烧伤、呼吸衰竭和其他危重疾病所致的应激反应;误服毒性物质和腐蚀剂;摄入由细菌及其毒素污染的食物;服用对胃粘膜有损害的药物;食物过敏;胃内异物;情绪波动、精神紧张和各种因素所致的变态反应等均能引起胃粘膜的急性炎症。

(二)慢性胃炎 是有害因子长期反复作用于胃粘膜引起损伤的结果,小儿慢性胃炎中以浅表性胃炎最常见,约90%~95%以上,萎缩性胃炎极少。病因迄今尚未完全明确,可能与以下因素有关。

1. 近年已证实幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)的胃内感染为主要病因,在活动性、重度胃炎中Hp检出率达90%~100%。

2. 细菌和病毒感染 患急性胃炎后一部分病人胃粘膜病变经久不愈、发展成慢性胃炎;某些患儿鼻窦、口腔等处有感染病灶,吞入其细菌和毒素即引起胃粘膜炎症。

3. 胆汁反流,胆盐刺激减低了胃粘膜对离子通透的屏障功能,胃液中氢离子得以反弥散进入胃粘膜引起炎症。

4. 长期服用刺激性食物和药物 如:粗糙、过冷、过热、过咸的食品;经常暴饮、暴食、饮浓茶、咖啡及阿司匹林等非甾体抗炎药。

5. 精神神经因素 持续精神紧张、压力过大。

6. 多种慢性病影响 如慢性肾炎、尿毒症、重症糖尿病、肝胆系统疾病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等。

7. 其他因素 如X线照射、胃窦内容物滞留、遗传、免疫、营养等因素均与发病有关。

【临床表现】

(一)急性胃炎 发病急骤,轻者仅有食欲不振、腹痛、恶心、呕吐;严重者可出现呕血、黑便、脱水、电解质及酸碱平衡紊乱,有细菌感染者常伴有全身中毒症状。

(二)慢性胃炎 常见症状为反复发作、无规律性的腹痛,疼痛经常出现于进食过程中或餐后,多数位于上腹部、脐周,部分患儿部位不固定;轻者为间歇性隐痛或钝痛,严重者为剧烈绞痛;常伴食欲不振、恶心、呕吐、腹胀,继而影响营养状况及生长发育。胃粘膜糜烂出血者伴呕血、黑便。

【实验室检查】

(一)胃液分泌功能 应用五肽胃泌素或大剂量组织胺法测定时,其酸度一般正常,少数呈高酸或降低。

(二)胃泌素测定 空腹血清胃泌素正常或增高,可能为胃粘膜屏障受损,致使G细胞受刺激后分泌过多胃泌素。

(三)幽门螺杆菌(Hp)检测方法

1. 胃粘膜组织切片染色与培养 Hp培养需在微氧环境下用特殊培养基进行,3~5天可出结果,是最准确的诊断方法。

2. 尿素酶试验 尿素酶试剂中含有尿素和酚红, Hp产生的酶可分解其中的尿素产生氨,后者使试剂中的pH值上升,从而使酚红由棕黄色变成红色。将活检胃粘膜放入上述试剂中,如胃粘膜含有Hp则试剂变为红色,此法快速、简单,特异性和敏感性可达90%以上。

3. 血清学检测抗Hp的IgG~IgA抗体;PCR法检测Hp的DNA。

4. 核素标记尿素呼吸试验 让患儿口服同位素¹³C或¹⁴C标记的尿素,如果患儿胃内含有Hp,则其产生的尿素酶可将尿素分解产生CO₂,由肺呼出,通过测定呼出气体中¹³C或¹⁴C含量即可判断胃内Hp感染程度,其特异性和敏感性均较高,¹³C无放射性更适合小

儿应用。

(四)X线钡餐造影 多数胃炎病变在粘膜表层,钡餐造影难有阳性发现;胃窦部有浅表炎症者有时可呈现胃窦部激惹症,粘膜纹理增粗、迂曲、锯齿状,幽门前区呈半收缩状态,可见不规则痉挛收缩。气、钡双重造影效果较好。

(五)纤维胃镜检查 这是最有价值的安全、可靠的诊断手段。可直接观察胃粘膜病变,根据病变程度不同,可见粘膜广泛充血、水肿、糜烂、出血,有时表面覆盖脓性分泌物;同时可取病变部位组织进行病理学检查。

【病理】

1. 急性胃炎 表现为上皮细胞变性、坏死,固有膜大量中性粒细胞浸润,无或极少有淋巴细胞、浆细胞,腺体细胞呈不同程度变性坏死。

2. 慢性胃炎 浅表性胃炎见上皮细胞变性,小凹上皮细胞增生,固有膜炎症细胞主要为淋巴细胞、浆细胞浸润。萎缩性胃炎主要为固有腺体萎缩,肠腺化生及炎症浸润。

【诊断和鉴别诊断】 根据病史、体检、临床表现、纤维胃镜和病理学检查,基本可以确诊。由于引起小儿腹痛的病因很多,急性发作的腹痛必须注意与外科急腹症、肝、胆、胰、肠等腹内脏器的器质性疾病鉴别。慢性反复发作的腹痛应与肠道寄生虫、肠痉挛、腹型癫痫等疾病鉴别。

(一)肠蛔虫症 常有不固定腹痛、偏食、异食癖、恶心、呕吐等消化功能紊乱症状,有时出现全身过敏症状;往往有吐、排虫史;粪便查找虫卵,驱虫治疗有效等可协助诊断。

(二)肠痉挛 婴儿多见,可出现反复发作的阵发性腹痛,腹部无异常体征,排气、排便后可缓解。

(三)腹型癫痫 反复发作不固定性腹痛,腹部无异常体征,脑电图多有异常改变。

【治疗】

(一)急性胃炎 去除病因、积极治疗原发病,避免服用一切刺激性食物和药物,及时纠正水、电解质失衡;有上消化道出血者应卧床休息,监测生命体征,静滴 H₂ 受体拮抗剂,如西米替丁、雷尼替丁,或质子泵抑制剂奥美拉唑(洛赛克),输血、血浆;细菌感染者应用有效抗生素。

(二)慢性胃炎

1. 去除病因,积极治疗原发病。

2. 饮食治疗 养成良好的饮食习惯和生活规律。饮食定时定量,避免服用刺激性食品和对胃粘膜有损害的药物。

3. 药物治疗 ①粘膜保护剂:如次碳酸铋、硫糖铝、麦滋林-s 颗粒剂、蒙脱石粉剂等。②H₂ 受体拮抗剂:常用雷尼替丁、西米替丁,腹胀明显者加用。③胃肠动力药:吗叮啉、西沙比利,腹胀、呕吐者加用。④有幽门螺杆菌感染者应进行规范的抗 Hp 治疗(见消化性溃疡病治疗)。药物治疗时间视病情而定。

二、消化性溃疡

消化性溃疡(peptic ulcer)是指胃和十二指肠的慢性溃疡,也可发生在与酸性胃液相接触的其他胃肠道部位。各年龄均可发病,学龄儿童多见;婴幼儿多为继发性溃疡,常有

明确的原发疾病,胃溃疡和十二指肠溃疡发病率相近;学龄前和学龄期儿童多为原发性溃疡,以十二指肠溃疡多见,男孩多于女孩。

【病因和发病机制】 原发性消化性溃疡病因与诸多因素有关,确切发病机制至今尚未完全阐明,目前认为溃疡的形成是由于对胃和十二指肠粘膜有损害作用的侵袭因子(酸、胃蛋白酶、胆盐、药物、微生物及其他有害物质)与粘膜自身的防御因素(粘膜屏障、粘液重碳酸盐屏障、粘膜血流量、细胞更新、前列腺素、表皮生长因子等)之间失去平衡的结果。

(一)胃酸和胃蛋白酶的侵袭力 胃酸和胃蛋白酶是胃液的主要成分,也是对胃和十二指肠粘膜有侵袭作用的主要因素,两者分别由胃粘膜的壁细胞和主细胞分泌,受神经体液调节,即大脑-下视丘-迷走神经系统和大脑-下视丘-垂体前叶-促胃泌素-胃酸分泌系统的调节。壁细胞膜内含有组织胺、乙酰胆碱和胃泌素3种受体,组织胺在刺激壁细胞的酸分泌中起主导作用,迷走神经活动通过释放介质(乙酰胆碱)直接刺激壁细胞分泌酸并刺激胃窦部分泌胃泌素然后刺激胃酸分泌。十二指肠溃疡患者基础胃酸、壁细胞数量及壁细胞对刺激物质的敏感性均高于正常人,且胃酸分泌的正常反馈抑制机制亦发生缺陷,故酸度增高是形成溃疡的重要原因。新生儿生后1~2天胃酸分泌高,与成人相同,4~5天时下降,以后又逐渐增高,故生后2~3天亦可发生原发性消化性溃疡,因胃酸分泌随年龄而增加,因此年长儿消化性溃疡发病率较婴幼儿为高。

胃蛋白酶可在 $\text{pH} < 5$ 时水解蛋白质,而在碱性时灭活,它先以胃蛋白酶原的形式分泌出来,再被胃酸转化成具有活性的胃蛋白酶,不仅能水解食物蛋白质的肽链,也能裂解胃液中的糖蛋白、脂蛋白及结缔组织、破坏粘膜屏障。消化性溃疡患者胃液中胃蛋白酶及血清胃蛋白酶原水平均高于正常人。

(二)胃和十二指肠粘膜的防御功能 正常情况下胃和十二指肠粘膜由其上皮所分泌的粘液所覆盖,粘液与完整的上皮细胞膜及细胞间连接形成一道防线,称粘液-粘膜屏障,能防止食物的机械摩擦,阻抑和中和胃腔内 H^+ 反渗至粘膜,并使粘膜表面 pH 值维持在7左右;前列腺素能促进上皮细胞分泌粘液和 HCO_3^- ,加强粘膜血循环和蛋白的合成,抑制组织胺刺激胃液分泌。在各种攻击因子的作用下,这一屏障功能受损,即可影响粘膜血循环及上皮细胞的更新,使粘膜缺血、坏死,而形成溃疡。

(三)幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)感染 小儿十二指肠溃疡幽门螺杆菌检出率约为52.6%~62.9%,被根除后复发率即下降,说明幽门螺杆菌在溃疡病发病机制中起重要作用。

(四)遗传因素 消化性溃疡属常染色体显性遗传病,20%~60%患儿有家族史,单卵双胞胎发生溃疡的一致性也较高;O型血的人十二指肠溃疡发病率较其他型的人高;2/3的十二指肠溃疡患者家族血清胃蛋白酶原升高。

(五)其他 精神创伤;中枢神经系统病变(外伤、手术后);暴饮暴食,过冷、油炸食品;对胃粘膜有刺激性的药物如阿司匹林、非甾体抗炎药(吲哚美辛、保泰松)、肾上腺皮质激素等均可降低胃粘膜的防御能力,引起胃粘膜损伤。

继发性溃疡是由于全身疾病引起的胃、十二指肠粘膜局部损害。见于各种危重疾病所致的应激反应(见急性胃炎病因)。

【病理】 十二指肠溃疡好发于球部,偶尔位于球后以下的部位称球后溃疡。单发为多,也可多发。胃溃疡多发生在胃窦、胃体交界的弯侧,少数可发生在胃窦、胃体、幽门前方或幽门管内。溃疡大小不等,胃镜下观察呈圆形或不规则圆形,也有呈椭圆形或线形,底部有灰白苔,周围粘膜充血、水肿。球部因粘膜充血、水肿,或因多次复发后,纤维组织增生和收缩而导致球部变形;有时出现假憩室。胃和十二指肠同时有溃疡存在时称复合溃疡。

【临床表现】

症状与体征 由于溃疡在各年龄阶段的好发部位、类型和演变过程不同,临床症状和体征也有所不同,年龄愈小,症状愈不典型,不同年龄患者的临床表现有一定特点。

1. 新生儿 继发性溃疡多见,常见原发病有:早产儿窒息缺氧、败血症、低血糖、呼吸窘迫综合征和中枢神经系统疾病等。常表现急性起病,呕血、黑便。生后2~3天亦可发生原发性溃疡,突然出现消化道出血,穿孔或两者兼有。

2. 婴儿期 继发性溃疡多见,胃和十二指肠溃疡发病率相等,发病急,首发症状可为消化道出血和穿孔。原发性以胃溃疡多,表现为食欲差、呕吐、进食后啼哭、腹胀、生长发育迟缓,也可表现为呕血、黑便。

3. 幼儿期 胃和十二指肠溃疡发病率相等,常见进食后呕吐,间歇发作脐周及上腹部疼痛,重者有烧灼感,食后减轻,夜间及清晨痛醒,可发生呕血、黑便甚至穿孔。

4. 学龄前及学龄期 以原发性十二指肠溃疡多见,主要表现为反复发作脐周及上腹部胀痛、烧灼感,饥饿时或夜间多发;严重者可出现呕血、便血、贫血;部分有穿孔,穿孔时疼痛剧烈并放射至背部或左右上腹部;也有仅表现为贫血、粪便潜血试验阳性。

【并发症】 主要为出血、穿孔和幽门梗阻,半数以上的病例有呕血、黑便,重症可出现失血性休克;少数只出现粪便隐血试验阳性。

【实验室检查】

(一)粪便隐血试验 素食3天后检查,阳性者提示溃疡有活动性。

(二)胃液分析 用五肽胃泌素法观察基础酸排量和酸的最大分泌量,十二指肠溃疡患儿明显增高,有家族史和反复发作者也升高。十二指肠溃疡患儿在标准蛋白饮食后1~2小时测血清胃泌素,均较胃溃疡患儿高。

(三)幽门螺杆菌检测 (见慢性胃炎节)

(四)胃肠X线钡餐造影

1. 直接征象 发现胃和十二指肠壁龛影可确诊。

2. 间接征象 溃疡对侧切迹,十二指肠球部痉挛、畸形对本病有诊断参考价值。因小儿溃疡浅表,钡餐通过快,检出率较成人为低,且假阳性率较高,气、钡双重对比造影效果较佳。

(五)纤维胃镜检查 是当前公认诊断溃疡病准确率最高的方法。内窥镜观察不仅能准确诊断溃疡,而且可估计溃疡灶大小、溃疡周围炎症的轻重、溃疡表面有无血管暴露和评估药物治疗的效果,同时又可采取粘膜活检作病理组织学和细菌学检查。

【诊断和鉴别诊断】

由于儿童消化性溃疡的症状和体征不如成人典型,常易误诊和漏诊,故对出现剑突下

有烧灼感或饥饿痛;反复发作、进食后缓解的上腹痛,夜间及清晨症状明显,而无寄生虫感染者;与饮食有关的呕吐;粪便潜血试验阳性的贫血患儿;反复胃肠不适,且有胃溃疡尤其是十二指肠溃疡的家族史者;原因不明的呕血、便血、穿孔者等,均应警惕消化性溃疡病的可能性。应及时进行胃镜检查,尽早明确诊断。

应与下列疾病鉴别:

1. 腹痛 应与肠痉挛、蛔虫症、腹内脏器感染、结石等疾病鉴别。
2. 呕血 新生儿和小婴儿呕血可见于新生儿自然出血症、食管裂孔疝、败血症等;年长儿需与肝硬化致食道静脉曲张破裂及全身出血性疾病鉴别。
3. 便血 消化性溃疡出血多为柏油样便;鲜红色便仅见于大量出血者;均应与肠套叠、憩室、息肉、腹型过敏性紫癜及血液病所致出血鉴别。

【治疗】 原则是缓解和消除症状,促进溃疡愈合,防止复发,并预防并发症。

(一)一般治疗 培养良好的生活习惯,饮食定时定量,避免过度疲劳及精神紧张,避免食用具有刺激性、对胃粘膜有损害的食品和药物。

(二)药物治疗 原则为抑制胃酸分泌和中和胃酸,强化粘膜防御力,抗幽门螺杆菌治疗。

1. 抗酸和抑酸剂

(1)H₂受体拮抗剂:可直接抑制组织胺、阻滞乙酰胆碱和胃泌素分泌,达到抑酸和加速溃疡愈合的目的。常用西米替丁(cimetidine),每日10~15mg/kg,分4次于饭前10分钟至30分钟口服,或按每次0.2~0.3g,用5%~10%葡萄糖溶液稀释后静脉滴注,儿童酌减;雷尼替丁(ranitidine),每日3~5mg/kg,每12小时一次,或每晚一次口服,或将上述剂量分2~3次,用5%~10%葡萄糖溶液稀释后静脉滴注,肾功能不全者剂量减半。疗程均为4~8周。

(2)质子泵抑制剂:作用于胃粘膜壁细胞,降低壁细胞中的H⁺-K⁺-ATP酶活性,阻抑H⁺从细胞浆内转移到胃腔而抑制胃酸分泌。常用奥美拉唑(omeprazole),剂量为每日0.7mg/kg,清晨顿服。疗程2~4周。

(3)中和胃酸的抗酸剂:常用碳酸钙、氢氧化铝、氢氧化镁等。

2. 胃粘膜保护剂 ①硫糖铝:在酸性胃液中与蛋白形成大分子复合物,凝聚成糊状物覆盖于溃疡表面起保护作用,防止酸侵入,并可吸附胃蛋白酶和胆汁酸、抑制其活性;尚可增强内源性前列腺素合成,促进溃疡愈合,疗效相当于H₂受体拮抗剂。常用剂量为每日10~25mg/kg,分4次口服,疗程4~8周。肾功能不全者禁用。②枸橼酸铋钾(bismuth potassium citrate):在酸性环境中沉淀,与溃疡面的蛋白质结合,覆盖其上,形成一层凝固的隔离屏障,阻止胃酸和胃蛋白酶的侵蚀;促进前列腺素分泌,更具抗幽门螺杆菌的作用。剂量每日6~8mg/kg,分3次口服,疗程4~6周。本药有导致神经系统不可逆损害和急性肾功能衰竭等副作用,长期大剂量应用时应谨慎,最好有血铋监测。③呋喃唑酮:能抑制体内单胺氧化酶活性,提高多巴胺活性从而抑制胃酸分泌、胃运动和扩张血管、维持胃粘膜完整性,并能减少胃酸分泌和抑制幽门螺杆菌生长。剂量每日5~10mg/kg,分3次口服,连用2周。④蒙脱石粉:麦滋林-S(marzulene-S)颗粒剂亦具有保护胃粘膜、促进溃疡愈合的作用,可选用。

3. 抗幽门螺杆菌治疗 必须明确两个概念,即清除率(指一个疗程结束时 H_p 的转阴率)和根除率(指一个疗程结束,停药一个月仍保持阴性)。后者真正代表幽门螺杆菌被杀灭,在进行临床观察和考核药物疗效时应以根除率为标准。幽门螺杆菌与小儿消化性溃疡的发病密切相关,根除幽门螺杆菌可显著地降低消化性溃疡的复发率和并发症的发生率。有幽门螺杆菌感染的消化性溃疡,不管是初发还是复发,除用抗胃酸分泌的药物外,尚需用抗菌药物治疗。临床上常用的药物有:枸橼酸铋钾每日 6~8mg/kg;羟氨苄青霉素每日 50mg/kg;克拉霉素(*clarithromycin*),每日 15~30mg/kg;甲硝唑每日 25~30mg/kg。已证明奥美拉唑亦具有抑制幽门螺杆菌生长的作用。由于幽门螺杆菌栖居部位环境的特殊性,不易被根除,目前多主张联合用药(二联或三联)。以铋剂为中心药物的治疗方案为:枸橼酸铋钾 6 周+羟氨苄青霉素 4 周,或+甲硝唑 2~4 周,或+呋喃唑酮 2 周。亦有主张使用短程低剂量二联或三联疗法者,即:奥美拉唑+羟氨苄青霉素或克拉霉素 2 周,或奥美拉唑+克拉霉素+甲硝唑 2 周,根除率可达 95%以上。

4. 治疗实施

初期治疗 H_2 受体拮抗剂及粘膜保护剂作为首选药物,疗程 4~8 周;奥美拉唑用于年长儿及难治性溃疡;幽门螺杆菌阳性患儿同时进行正规的抗幽门螺杆菌治疗。

维持治疗 对多次复发、症状严重伴有并发症、合并危险因素如胃酸高分泌、持续服用非甾体抗炎药、或有幽门螺杆菌感染等的患儿,可予 H_2 受体拮抗剂或奥美拉唑维持治疗。

(1) 正规每日维持治疗:小剂量 H_2 受体拮抗剂或奥美拉唑维持,疗程 1~2 年或更长。

(2) 间歇全剂量治疗:患儿出现严重症状复发,或胃镜证实溃疡复发时,给予一疗程全剂量治疗。

(3) 按症状需要自我监护治疗:即当症状复发时,给予短程治疗,症状消失后停药。

消化性溃疡合并大出血时应积极采取内科抢救措施(包括药物止血,内镜下止血、输血等),以防止失血性休克。

如有以下情况,应根据个体情况考虑手术治疗:失血量大,药物治疗无效;合并有溃疡穿孔;有幽门梗阻;或复发较频的难治性溃疡,药物疗效不佳者。

第五节 先天性肥厚性幽门狭窄

先天性肥厚性幽门狭窄(*congenital hypertrophic pyloric stenosis*) 是由于幽门环肌肥厚、增生使幽门管腔狭窄而引起的上消化道不完全梗阻性疾病。发病率约为 1/1 000~1/3 000,男性多见,男女之比约 5:1。

【病因和发病机制】 至今尚未完全清楚,一般认为与下列两种因素有关。

(一) **遗传因素** 本病为多基因遗传病,父或母有本病史者,其子代发病率可高达 7% 左右;母亲有本病史的子代发病机会比父亲有本病史者为高。男性基因阈值较女性低,故易发病,也有同胞兄弟或孪生儿同时患病者。

(二) **胃肠激素紊乱** 近年来,国内、外采用免疫组织化学研究患儿幽门环状肌中的脑啡肽、P 物质和血管活性肠肽,发现三种肽能神经纤维有不同程度的稀疏甚至缺如;也有

人报道患儿血清胃泌素升高,这些肠道激素分泌的紊乱导致了幽门环肌持续收缩,进而肥厚增生。

【病理】 幽门肌全层增生、肥厚,以环肌更为明显。幽门明显增大呈橄榄形,色苍白,表面光滑,质地如硬橡皮。肿块随日龄而逐渐增大。肥厚的肌层渐向胃壁移行,胃窦部界限不明显,十二指肠端则界限分明,肥厚组织突然终止于十二指肠始端,其中央部类似于宫凸入阴道状,形成所谓小穹窿。组织学检查示幽门环形肌纤维增生肥厚,纵形肌纤维数量无明显增多,仅轻度肥厚。幽门管腔狭窄造成食物潴留,致使胃扩大,胃壁增厚,粘膜充血、水肿,可有炎症和溃疡。

【临床表现】 典型症状和体征为喷射性呕吐,胃蠕动波和右上腹肿块。

(一) **呕吐** 为本病主要症状,一般在出生后2~4周,少数于生后一周,也有迟至生后2~3个月发病。开始为溢乳,逐日加重呈喷射性呕吐,多于喂奶后不到半小时即吐;吐出物为带凝块的奶汁,少数患儿因呕吐频繁使胃粘膜毛细血管破裂出血,吐出物呈咖啡色或带血。患儿食欲旺盛、呕吐后即饥饿欲食。

(二) **胃蠕动波** 常见,但非特有体征。蠕动波从左季肋下向右上腹部移动,到幽门即消失。在喂奶时或呕吐前容易见到,轻拍上腹部常可引出。

(三) **右上腹肿块** 为本病特有体征,具有诊断意义。用指端在右季肋下腹直肌外缘处轻轻向深部按扪,可触到橄榄大小质较硬的幽门肿块,可以移动。最好在患儿熟睡或哺乳安静时耐心、仔细的检查,检出率可达90%以上。

(四) **黄疸** 约1%~2%患儿伴有黄疸,间接胆红素增高,手术后数日即消失。原因不明,可能与饥饿和肝功能不成熟,葡萄糖醛酸基转移酶活性不足有关。

(五) **消瘦、脱水及电解质紊乱** 因反复呕吐,奶、水及其它营养物质摄入不足,初起体重不增,以后下降,出现营养不良、脱水、低钾和低氯性碱中毒,晚期脱水加重,组织缺氧,产生乳酸血症;肾功能损害,酸性代谢产物潴留,可合并代谢性酸中毒。

【诊断】

凡具有典型的呕吐病史者,应疑及本病。若于右上腹部扪及橄榄状肿块,即可确诊。

对疑似病例可进行下列检查协助诊断。

1. **腹部B型超声波检查** 为首选方法,可发现肥厚肌层为一环形低回声区,并可测量肥厚肌层的厚度、幽门直径和幽门管长度。

2. **X线钡餐检查** 可用于临床和B超诊断不明确的病例。透视下可见胃扩张,钡剂通过幽门排出时间延长,胃排空时间延长。仔细观察可见幽门管延长,向头侧弯曲,管腔狭窄如线状,为诊断本病惟一X线的征象。

【鉴别诊断】

(一) **幽门痉挛** 临床症状相似,但多在生后即出现间歇性不规则呕吐,非喷射性,量不多,无进行性加重,偶见胃蠕动波,但右上腹扪摸不到肿块。一般状况较好,无明显脱水、营养不良,B超检查幽门肌层不肥厚,用阿托品、冬眠灵等解痉镇静剂治疗,效果良好。

(二) **胃食管反流** 呕吐为非喷射性,上腹无蠕动波,无橄榄样肿块触及。采用体位(前倾俯卧位)和稠厚食物喂养治疗可减轻呕吐。X线钡餐检查、食管24小时pH监测和食管动力功能检查等可确诊。

(三)胃扭转 生后数周内出现呕吐,不含胆汁,移动体位时呕吐加剧,腹部无阳性体征。X线钡餐检查可见:①食管与胃粘膜有交叉现象;②胃大弯位于小弯之上;③幽门窦的位置高于十二指肠球部;④双胃泡、双液平面;⑤食管腹段延长,且开口于胃下方。纤维胃镜检查亦可达到诊断和治疗(胃镜下整复)的目的。

【治疗】 确诊后应及早进行幽门环肌切开术,手术方法简便,效果良好。术前要加强支持疗法,尽快纠正水、电解质及酸碱失衡;纠正贫血和低蛋白血症,改善营养状况;加强护理,预防继发感染。

第六节 肠 套 叠

肠套叠(intussusception) 系指部分肠管及其肠系膜套入邻近肠腔所致的一种绞窄性肠梗阻,是婴幼儿时期最常见的急腹症之一,以4~10个月婴儿最为多见,2岁以后递减,男孩发病率多于女孩约2~3倍。

【病因和发病机制】 肠套叠分原发和继发两种。95%为原发性,多为婴幼儿,病因迄今尚未完全清楚,在腹腔内发生肠套叠的肠段及其附近均找不出显著的器质性因素;有人认为婴儿回盲部系膜固定不完善、活动度较大是引起肠套叠的原因。约5%病例为继发性,多为年长儿,发生肠套叠的肠管可见明显的机械原因,如美克尔憩室翻入回肠腔内,成为肠套叠的起点;肠息肉、肠肿瘤、腹型紫癜致肠壁血肿等均可牵引肠壁而发生肠套叠。

有些促发因素可导致肠蠕动的节律发生紊乱,从而诱发肠套叠,如饮食改变、腹泻及其病毒感染等均与之有关,目前已分离出的有腺病毒非流行型I、II、V血清型等。

【病理】 肠套叠多为近端肠管套入远端肠腔内,依据其套入部位不同分为:①回盲型:回盲瓣是肠套叠头部,带领回肠末端进入升结肠,盲肠、阑尾也随着翻入结肠内,此型最常见,约占总数的50%~60%;②回结型:回肠从距回盲瓣几厘米处起,套入回肠最末端,穿过回盲瓣进入结肠,约占30%;③回回结型:回肠先套入远端回肠内,然后整个再套入结肠内,约占10%;④小肠型:小肠套入小肠,少见;⑤结肠型:结肠套入结肠,少见;⑥多发型:回结肠套叠和小肠套叠合并存在。肠套叠时,由于鞘部尤其是颈部的痉挛收缩,挤压套入肠管,牵拉和压迫肠系膜,使静脉和淋巴回流受阻,套入部肠管瘀血、水肿、肠壁增厚、颜色变紫,并有血性渗液及腺体粘液分泌增加,产生血便。随着肠系膜绞窄逐渐加重,静脉压及组织压力升高,影响动脉血运,最后套入肠管发生缺血坏死并出现全身中毒症状。严重者可并发肠穿孔和腹膜炎。

【临床表现】 随年龄而不同,2岁以下婴儿肠套叠多为急性;儿童肠套叠多为慢性。

(一)急性肠套叠

1. **腹痛** 突然发作剧烈的阵发性肠绞痛,哭闹不安,屈膝缩腹、面色苍白、拒食、出汗,持续数分钟后,腹痛缓解,安静或入睡,间歇10~20分钟后又反复发作。阵发性腹痛系由于肠系膜受牵拉和鞘部强烈收缩所致。

2. **呕吐** 初为乳汁,乳块和食物残渣,后可含胆汁,晚期可吐粪便样液体,说明有肠管梗阻。

3. **血便** 为重要症状,约85%病例在发病后6~12小时排出果酱样粘液血便,或作直肠指检时发现血便。

4. 腹块 多数病例在右上腹季肋下可触及套叠的肿块,呈蜡肠样,光滑不太软,稍可移动。晚期病例发生肠坏死或腹膜炎时,出现腹胀、腹水、腹肌紧张和压痛,不易扪及肿块,有时腹部扪诊和直肠指检双合检查可触及肿块。

5. 全身情况 患儿在早期一般情况尚好,体温正常,无全身中毒症状;随着病程延长,病情加重,并发肠坏死或腹膜炎时,全身情况恶化,常有严重脱水、高热、昏迷及休克等中毒症状。

(二)慢性肠套叠 年龄愈大,发病过程愈缓慢;主要表现为阵发性腹痛,腹痛时上腹或脐周可触及横形肿块,不痛时腹部平坦柔软无块,病程有时长达十余日。由于年长儿肠腔较宽阔可无梗阻现象,肠管亦不易坏死故呕吐少见,便血发生也较晚。

【诊断】 凡健康婴幼儿突然发生阵发性腹痛、呕吐、便血和腹部扪及腊肠样肿块时可确诊。肠套叠早期在未排出血便前应做直肠指检。对可疑病例可选用作以下检查确诊。

(一)腹部B超检查 在套叠部位显示同心圆或靶环状肿块图像。

(二)空气灌肠 由肛门注入气体,在X线透视下可见杯口阴影,能清楚看见套叠头的块影;是目前采用最多的诊断方法,具有决定性的诊断价值。

(三)钡剂灌肠 只用于慢性肠套叠疑难病例。

【鉴别诊断】

(一)细菌性痢疾 夏季发病多。大便次数多,含粘液、脓血,里急后重。粪便检查可见成堆脓细胞;细菌培养阳性。但菌痢偶尔亦可引起肠套叠,两种疾病可同时存在或肠套叠继发于菌痢后,必须注意。

(二)蛔虫性肠梗阻 症状与肠套叠相似,婴儿少见,无便血。腹部肿块呈条状,多在脐周及脐下。

(三)过敏性紫癜 有阵发性腹痛,呕吐、便血,由于肠管有水肿、出血、增厚,有时左右下腹可触及肿块,但绝大多数患儿有出血性皮疹、膝关节肿痛,部分病例有血尿。该病由于肠功能紊乱和肠壁血肿,可并发肠套。

【治疗】

(一)非手术疗法

1. 空气灌肠 即通过肛门注入气体,以空气压力将肠管复位,其适应证为:①肠套叠在48小时内;②全身情况良好;③腹部不胀。注意点:①肠套叠已超过48小时,全身情况差,有腹部膨胀者不宜空气灌肠;②年龄愈小,肠壁愈薄,愈易引起穿孔,对3~4个月婴儿应特别谨慎;③试用空气灌肠时,如逐步加压而肠套叠阴影不移动、形态不变者应放弃空气灌肠改为手术治疗;④空气灌肠前应肌注解痉剂如山莨菪碱等,灌肠后需给0.5~1g炭末口服,6~8小时应有炭末排出,表示肠套叠已整复。若灌肠后仍有哭吵、呕吐,则有再发可能。

2. 钡剂灌肠复位 目前临床已很少使用。

(二)手术治疗 肠套叠超过48~72小时,或虽时间不长但病情严重疑有肠坏死者,以及小肠型肠套叠均需手术治疗。根据患儿全身情况及套叠肠管的病理变化选择进行肠套叠复位,肠切除吻合术或肠造瘘术等。

第七节 先天性巨结肠

先天性巨结肠(congenital megacolon; Hirschsprung's disease, HD)是一种比较多见的先天性胃肠道发育畸形,发病率为 $1/2\ 000 \sim 1/5\ 000$ 。男女之比 $3 \sim 4:1$ 。有一定家族遗传性倾向。

【病因和病理生理】 先天性巨结肠的基本病理变化是肠壁肌间和粘膜下神经丛内缺乏神经节细胞,无髓鞘的副交感神经纤维数量增加且变粗,是一种发育停顿。目前认为其原因是在多基因遗传因子的条件下,胚肠发生暂时性缺血、缺氧所致,故本病是遗传-环境因素的共同产物。由于节细胞的缺如或减少,交感与副交感神经功能异常和肽能神经缺乏,使病变肠段的平滑肌持续收缩,呈痉挛状态,正常的推进式肠蠕动消失,形成功能性肠梗阻,粪便通过困难,痉挛肠段的近端由于粪便长期瘀积,逐渐扩张、肥厚而形成巨结肠。其另一病理变化是排便反射消失,这是由于肠壁内脏感觉运动神经系统的缺陷,不能产生正常的反射性直肠收缩和肛门内括约肌松弛,致使粪便不能排出。

在新生儿期,结肠壁很薄,肠道远端痉挛梗阻可使全部结肠扩张,而且回盲瓣作用不全,结肠内压力可传递到小肠,使小肠和结肠都扩张,全腹膨隆;随着年龄增长,肠壁肌肉增强,由于对痉挛肠段的长期适应,靠近痉挛段的近端结肠所受阻力最大,逐渐高度扩张与肥厚,形成较局限的巨结肠。根据病变肠管狭窄段的长度,本病可分为5型:①超短段型:狭窄段仅累及直肠末端2cm的内括约肌部分;②短段型:狭窄段局限于远端肠段约3~4cm长;③常见型:狭窄段长达直肠、乙状结肠交界处附近,约占75%;④长度型:狭窄段包括降结肠,横结肠;⑤全结肠型:病变累及全结肠,甚至回肠末端,约占3%。

【临床表现】

(一)胎便排出延缓、顽固性便秘、腹胀 90%以上患儿在生后36~48小时无胎便或少量胎便,需扩肛或使用开塞露才能排便,以后即有顽固性便秘,严重者发展成为不灌肠、不排便。痉挛段愈长,出现便秘时间愈早,愈严重。腹胀逐日加重,腹壁紧张发亮,有静脉扩张,可见肠型及蠕动波,肠鸣音增强,膈肌上升引起呼吸困难。

(二)呕吐、营养不良、发育迟缓 由于功能性肠梗阻,可出现呕吐,量不多,呕吐物含少量胆汁,严重者可见粪样液,加上长期腹胀,便秘使患儿食欲下降,影响营养吸收致发育迟缓、消瘦、贫血或有低蛋白血症伴水肿。

(三)直肠指检 直肠壶腹部空虚,拔指后新生儿患者可出现爆发性肛门排气、排便。

【并发症】

(一)小肠结肠炎 为最严重的常见并发症,可见于任何年龄尤其是新生儿期,这是由于远端肠梗阻使结肠高度扩张,肠壁受压,导致了静脉瘀滞和缺血,粘膜水肿、溃疡,局限性坏死以及肠内细菌的继发感染。重者炎症侵犯肌层,出现浆膜充血、水肿、增厚,导致渗出性腹膜炎;患儿全身情况突然恶化,腹部高度膨隆,高热、呕吐、腹泻、排出奇臭粪液,迅速出现脱水,电解质紊乱甚至休克。

(二)肠穿孔 多见于新生儿,常见的穿孔部位为乙状结肠和盲肠。

(三)继发感染 如败血症、肺炎等。

【诊断】 凡新生儿生后胎粪排出延迟或不排胎粪,伴有腹胀、呕吐应考虑本病。儿童

有长期便秘史和腹胀等典型体征者即应进行检查。确诊需做以下检查。

(一) X线检查 一般可确定诊断。

1. 腹部立位平片 多显示低位结肠梗阻,近端结肠扩张,盆腔无气体。

2. 钡剂灌肠检查 其确诊率达80%左右,可见典型的痉挛肠管和扩张肠段,排钡功能差。若粘膜皱襞变粗(锯齿状变化),提示伴有小肠结肠炎。

(二) 直肠、肛门测压检查 是一种简便、安全的诊断方法,确诊率达90%以上。测定直肠、肛门括约肌的反射性压力变化,患儿压力升高。2周内新生儿可出现假阴性,不适用。

(三) 直肠粘膜组织化学检查 患儿直肠粘膜乙酰胆碱含量和胆碱酯酶活性均较正常儿高出5~6倍。诊断准确率可达90%,但对新生儿诊断率较低。

(四) 直肠组织活检 取距肛门4cm以上直肠壁粘膜下层和肌层组织检查神经节细胞数量。患儿缺乏神经节细胞,而无髓鞘的神经纤维增殖。用于不能确诊的病例。

(五) 肌电图检查 患儿直肠和乙状结肠远端的肌电图波形低矮,频率低,不规则,峰波消失。

【鉴别诊断】

(一) 新生儿期

1. 胎粪栓综合征(胎粪便秘) 由于浓缩稠厚的胎粪积集在直肠内,形成胶冻样胎粪栓而不能被排出,出生后不排胎粪,出现低位性肠梗阻症状,经灌肠排出胎粪后,即可正常排便。

2. 先天性肠闭锁 新生儿回肠或结肠闭锁,表现为低位肠梗阻症状,直肠指检仅见少量灰绿色分泌物,用盐水灌肠亦不能排便,腹部直位平片可见到多个大的液平,整个下腹部无气,钡剂灌肠X线造影可明确诊断。

3. 新生儿坏死性小肠结肠炎 与先天性巨结肠伴发小肠结肠炎者很难鉴别。本病多为早产儿,出生后曾有窒息、缺氧、休克的病史,且有便血。X线平片示肠壁有气囊肿和(或)门静脉积气。

(二) 婴儿和儿童期

1. 继发性巨结肠 肛门、直肠末端有器质性病变,如先天性肛门狭窄、术后瘢痕狭窄或直肠外肿瘤压迫等使排便不畅,粪便滞留,结肠继发扩张。

2. 特发性巨结肠 病因不完全明确,患儿直、结肠有正常的神经节细胞,可能与习惯性便秘、心理作用、饮食制度、乙状结肠水分吸收过度、肛门括约肌痉挛等因素有关。

【治疗】 应进行根治手术切除无神经节细胞肠段和部分扩张结肠。先天性巨结肠许多并发症发生在生后2个月内,故要特别重视新生儿期的治疗。

(一) 保守治疗 ①口服缓泻剂、润滑剂,如蜂蜜,帮助排便;②使用开塞露、甘油栓、扩肛等刺激括约肌,诱发排便;③灌肠:肛管插入深度要超过狭窄段,用生理盐水灌肠,每日一次,每次注入量50ml~100ml,揉腹后使灌肠水与粪水排出,反复数次,逐渐使积存的粪便排出,注意注入量与排出量要基本相等,灌肠过程中要严密观察患儿生命体征。

(二) 结肠造瘘术 凡巨结肠合并小肠结肠炎不能控制者;合并有营养不良、高热、贫血、腹胀、不能耐受根治术者;或保守治疗无效、腹胀明显影响呼吸者,均应及时行结肠造

瘻术,待年龄稍大后行根治术。

(三)根治术 近年来不少学者主张早期进行根治手术,认为体重在 3kg 以上,一般情况良好即可行根治术;儿童期都应作根治手术。术前应清洁灌肠连续 10~14 天;纠正脱水、电解质紊乱及酸碱失衡;加强支持疗法,改善全身状况。

第八节 小儿腹泻

小儿腹泻(infantile diarrhea),或称腹泻病,是一组由多病原、多因素引起的以大便次数增多和大便性状改变为特点的儿科常见病。6 个月~2 岁婴幼儿发病率高,是造成小儿营养不良、生长发育障碍和死亡的主要原因之一。

【病因】分为:①感染性:多见,如病毒、细菌、真菌、寄生虫等感染;②非感染性:包括饥饿性、症状性、过敏性及其他因素引起的腹泻。

(一)易感因素

1. 婴幼儿消化系统发育尚未成熟,胃酸和消化酶分泌少,酶活力偏低,不能适应食物量和量的较大变化;生长发育快,所需营养物质相对较多,胃肠道负担重,容易发生消化道功能紊乱。

2. 机体防御功能差 ①婴儿胃酸偏低,胃排空较快,对进入胃内的细菌杀灭能力较弱;②血清免疫球蛋白(尤其是 IgM、IgA)和胃肠道分泌型 IgA 均较低;③正常肠道菌群对入侵的致病微生物有拮抗作用,新生儿生后尚未建立正常肠道菌群时,或由于使用抗生素等引起肠道菌群失调时,均易患肠道感染。

3. 人工喂养 母乳中含有大量体液因子(SIgA、乳铁蛋白)、巨噬细胞和粒细胞,有很强的抗肠道感染作用。家畜乳中虽有某些上述成分,但在加热过程中被破坏,而且人工喂养的食物和食具极易受污染,故人工喂养儿肠道感染发生率明显高于母乳喂养儿。

(二)感染因素

1. 病毒感染 80% 婴幼儿腹泻由病毒感染引起。20 世纪 70 年代国外证明了病毒性肠炎主要病原为轮状病毒(rotavirus),其次有肠道病毒(包括柯萨奇病毒、埃可病毒、肠道腺病毒),诺伏克病毒、冠状病毒、星状和杯状病毒等。

2. 细菌感染(不包括法定传染病)

(1)致腹泻大肠杆菌:根据能引起腹泻的大肠杆菌的不同致病性和发病机制,已知的菌株可分为 5 大组。

1) 致病性大肠杆菌(enteropathogenic E. coli, EPEC):为最早发现的致腹泻大肠杆菌。致病菌侵入肠道后,粘附在肠粘膜上皮细胞引起炎症反应,导致肠粘膜微绒毛破坏,皱襞萎缩变平,粘膜充血、水肿而致腹泻,可累及全肠道。

2) 产毒性大肠杆菌(enterotoxigenic E. coli, ETEC):致病菌粘附在小肠上皮刷状缘,在细胞外繁殖,产生不耐热肠毒素和耐热肠毒素引起腹泻。

3) 侵袭性大肠杆菌(enteroinvasive E. coli, EIEC):致病菌直接侵入小肠粘膜引起炎症反应,也可粘附和侵入结肠粘膜,导致肠上皮细胞炎症和坏死,引起痢疾样腹泻。

4) 出血性大肠杆菌(enterohemorrhagic E. coli, EHEC):致病菌粘附于结肠产生与志贺杆菌相似的肠毒素,引起肠粘膜坏死和肠液分泌,致出血性肠炎。

5)粘附-集聚性大肠杆菌(enteroadherent aggregative *E. coli*, EAEC):致病菌以集聚方式粘附于下段小肠和结肠粘膜致病,不产生肠毒素,不引起组织损伤。

(2)空肠弯曲菌:与肠炎有关的弯曲菌有空肠型、结肠型和胎儿亚型3种,致病菌直接侵入空肠、回肠和结肠粘膜,引起炎症性、侵袭性腹泻,某些菌株亦能产生肠毒素。

(3)耶尔森菌:除侵袭小肠、结肠壁细胞外,并产生肠毒素,引起侵袭性和分泌性腹泻。

(4)其他:沙门氏菌(主要为鼠伤寒和其他非伤寒、付伤寒沙门氏菌)、嗜水气单胞菌、难辨梭状芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、变形杆菌等均可引起腹泻。

3. 真菌:致腹泻的真菌有念珠菌、曲菌、毛霉菌,小儿以白色念珠菌多见。

4. 寄生虫:常见为蓝氏贾第鞭毛虫、阿米巴原虫和隐孢子虫等。

(三)非感染因素

1. 食饵性腹泻 多为人工喂养儿,常因喂养不定时,饮食量不当,突然改变食物品种,或过早喂给大量淀粉或脂肪类食品引起。

2. 症状性腹泻 如患中耳炎、上呼吸道感染、肺炎、肾盂肾炎、皮肤感染或急性传染病时,可由于发热和病原体的毒素作用而并发腹泻。

3. 过敏性腹泻 如对牛奶或大豆(豆浆)过敏而引起腹泻。对牛奶过敏者较多。

4. 其他 原发性或继发性双糖酶缺乏,活力降低(主要为乳糖酶),肠道对糖的消化吸收不良,使乳糖积滞引起腹泻;气候突然变化、腹部受凉肠蠕动增加;天气过热消化液分泌减少等都可能诱发消化功能紊乱致腹泻。

【发病机制】 导致腹泻的机制有:肠腔内存在大量不能吸收的具有渗透活性的物质;肠腔内电解质分泌过多;炎症所致的液体大量渗出;肠道运动功能异常等。据此可将腹泻分为“分泌性”、“渗出性”、“渗透性”和“肠道功能异常”等4种类型。但在临床上不少腹泻并非由某种单一机制引起,而是在多种机制共同作用下发生的。

(一)感染性腹泻 病原微生物多随污染的食物或饮水进入消化道,亦可通过污染的日用品、手、玩具或带菌者传播。病原微生物能否引起肠道感染,决定于宿主防御机能的强弱、感染菌量的大小及微生物的毒力。

1. 细菌性肠炎 肠道感染的病原菌不同,发病机制亦不同。

(1)肠毒素性肠炎:各种产生肠毒素的细菌可引起分泌性腹泻,如霍乱弧菌、产肠毒素性大肠杆菌、空肠弯曲菌、金黄色葡萄球菌、产气荚膜杆菌等。病原体侵入肠道后,一般仅在肠腔内繁殖,粘附在肠上皮细胞刷状缘,不侵入肠粘膜。细菌在肠腔中释放2种肠毒素,一种为不耐热肠毒素,与小肠细胞膜上的受体结合后激活腺苷酸环化酶,致使三磷酸腺苷(ATP)转变为环磷酸腺苷(cAMP),cAMP增多后即抑制小肠绒毛上皮细胞吸收 Na^+ 、 Cl^- 和水,并促进肠腺分泌 Cl^- ;另一种为耐热肠毒素,通过激活鸟苷酸环化酶,使三磷酸鸟苷(GTP)转变为环磷酸鸟苷(cGMP),cGMP增多后亦使肠上皮细胞减少 Na^+ 和水的吸收、促进 Cl^- 分泌。两者均使小肠液总量增多,超过结肠的吸收限度而发生腹泻,排出大量无脓血的水样便,导致患儿脱水和电解质紊乱。

(2)侵袭性肠炎:各种侵袭性细菌感染可引起渗出性腹泻,如志贺菌属、沙门菌属、侵袭性大肠杆菌、空肠弯曲菌、耶尔森菌和金黄色葡萄球菌等均可直接侵袭小肠或结肠肠壁,使粘膜充血、水肿,炎症细胞浸润引起渗出和溃疡等病变。患儿排出含有大量白细胞

和红细胞的菌痢样粪便；结肠由于炎症病变而不能充分吸收来自小肠的液体，且某些致病菌还会产生肠毒素，故亦可发生水泻。

2. 病毒性肠炎 各种病毒侵入肠道后，在小肠绒毛顶端的柱状上皮细胞上复制，使细胞发生空泡变性和坏死，其微绒毛肿胀，不规则和变短，受累肠粘膜上皮细胞脱落，遗留不规则的裸露病变，致使小肠粘膜回吸收水份和电解质的能力受损，肠液在肠腔内大量积聚而引起腹泻。同时，发生病变的肠粘膜细胞分泌双糖酶不足，活性降低，使食物中糖类消化不良而积滞在肠腔内，并被细菌分解成小分子的短链有机酸，使肠液的渗透压增高；双糖的分解不全亦造成微绒毛上皮细胞钠转运的功能障碍，两者均造成水和电解质的进一步丧失。

(二)非感染性腹泻 主要由饮食不当引起，当进食过量或食物成分不恰当时，消化过程发生障碍，食物不能被充分消化和吸收而积滞在小肠上部，使肠腔内酸度降低，有利于肠道下部的细菌上移和繁殖，使食物发酵和腐败（即所谓内源性感染），使消化功能更为紊乱。分解产生的短链有机酸使肠腔内渗透压增高（渗透性腹泻），并协同腐败性毒性产物刺激肠壁使肠蠕动增加导致腹泻、脱水和电解质紊乱。

【临床表现】 同病因引起的腹泻常具有相似的表现，但各有特点。

(一)急性腹泻(病程 < 2 周)

1. 腹泻的共同临床表现

(1)轻型：起病可急可缓，以胃肠道症状为主，食欲不振，偶有溢乳或呕吐，大便次数增多及性状改变；无脱水及全身中毒症状，多在数日内痊愈，常由饮食因素及肠道外感染引起。

(2)重型：常急性起病，也可由轻型逐渐加重、转变而来，除有较重的胃肠道症状外，还有较明显的脱水、电解质紊乱和全身中毒症状（发热、烦躁、精神萎靡、嗜睡甚至昏迷、休克）。多由肠道内感染引起。

1) 胃肠道症状：食欲低下，常有呕吐，严重者可吐咖啡色液体；腹泻频繁，大便每日 10 至数 10 次，多为黄色水样或蛋花样便，含有少量粘液，少数患儿也可有少量血便。

2) 水、电解质及酸碱平衡紊乱（详见第 3 章第 4 节）：①脱水：由于吐泻丢失体液和摄入量不足，使体液总量尤其是细胞外液量减少，导致不同程度（轻、中、重）脱水，由于腹泻患儿丧失的水和电解质的比例不尽相同，可造成等渗、低渗或高渗性脱水，以前两者多见。②代谢性酸中毒：发生的原因是由于：吐泻丢失大量碱性物质，进食少，热卡不足，肠吸收不良，机体得不到正常能量供应导致脂肪分解增加，产生大量酮体；脱水时血容量减少，血液浓缩，血流缓慢，组织缺氧致乳酸堆积；脱水使肾血流量亦不足，其排酸、保钠功能低下使酸性代谢产物滞留体内。③低钾血症：胃肠液中含钾较多（腹泻时大便中含钾量约为 $17.9 \pm 11.8 \text{ mmol/L}$ ），呕吐和腹泻丢失大量钾盐；进食少，摄入量不足；肾脏保钾功能比保钠差，在缺钾时仍有一定量的钾继续排出，在脱水未纠正前，由于血液浓缩，酸中毒时钾由细胞内向细胞外转移以及尿少而致钾排出量减少等原因，钾总量虽然减少，但血清钾多数正常，随着脱水、酸中毒被纠正、排尿后钾排出增加以及大便继续失钾等因素使血钾迅速下降，旋即出现不同程度的缺钾症状。④低钙和低镁血症：腹泻患儿进食少，吸收不良，从大便丢失钙、镁，可使体内钙镁减少，活动性佝偻病和营养不良患儿更多见，脱水、酸中毒纠

正后易出现低钙症状(手足搐搦和惊厥);极少数久泻和营养不良患儿输液后出现震颤、抽搐,用钙治疗无效时应考虑有低镁血症可能。

2. 几种常见类型肠炎的临床特点

(1)轮状病毒肠炎:又称秋季腹泻,呈散发或小流行;经粪-口传播,也可通过气溶胶形式经呼吸道感染而致病。潜伏期1~3天,多发生在6~24个月婴幼儿,>4岁者少见。起病急,常伴发热和上呼吸道感染症状;病初即有呕吐,常先于腹泻;大便次数多、量多、水分多,黄色水样或蛋花样便带少量粘液,无腥臭味;常并发脱水和酸中毒。本病为自限性疾病,数日后呕吐渐停,腹泻减轻,不喂乳类的患儿恢复更快,病程约3~8天,少数较长。大便镜检偶有少量白细胞;感染后1~3天即有大量病毒自大便中排出,最长可达6天;血清抗体一般在感染后3周上升。病毒较难分离,有条件可直接用电镜或免疫电镜检测病毒,或用ELISA法检测病毒抗原,或PCR及核酸探针技术检测病毒抗原、抗体。

(2)大肠杆菌肠炎:多发生在气温较高的季节,以5~8月份为多。可在新生儿室、托儿所甚至病房内流行。营养不良儿、人工喂养儿或更换饮食时更易发病。

1)致病性大肠杆菌肠炎:潜伏期1~2天,起病较缓。大便每日5~10余次,量中等,呈黄绿色或蛋花样稀便伴较多粘液,有发霉臭味;镜检有少量白细胞。常伴呕吐,轻症无发热及全身症状,严重者可伴发热、脱水及电解质紊乱。病程约1~2周,体弱儿病程迁延。

2)产毒性大肠杆菌肠炎:潜伏期1~2天,起病较急。轻症仅大便次数稍增,性状轻微改变;重症腹泻频繁,量多,呈水样或蛋花样混有粘液,镜检无白细胞。伴呕吐,常发生脱水、电解质和酸碱紊乱。病程5~10天,亦可较长。

3)侵袭性大肠杆菌肠炎:潜伏期18~24小时。起病急,腹泻频繁,大便呈粘冻状,带脓血。常伴恶心、呕吐、高热、腹痛和里急后重,可出现严重的中毒症状甚至休克。

4)出血性大肠杆菌肠炎:大便次数增多,开始为黄色水样便,后转为血水便,有特殊臭味;大便镜检有大量红细胞,常无白细胞。伴腹痛,个别病例可伴发溶血尿毒综合征和血小板减少性紫癜。

5)粘附性大肠杆菌肠炎:多见于婴幼儿,发热、腹泻,大便为黄色稀水状。

(3)空肠弯曲菌肠炎:潜伏期约2~11天。全年均可发病,多见于夏季,可散发或暴发流行。6个月~2岁婴幼儿发病率高,为人畜共患的疾病,以侵袭性感染为主。症状与细菌性痢疾相似,发病急,恶心、呕吐、腹痛、排粘液便、脓血便,有腥臭味,大便镜检有大量白细胞及数量不等的红细胞。产毒性菌株则引起水样便。重者可出现脱水、酸中毒。亦可并发严重的小肠结肠炎、败血症,肺炎,脑膜炎,心内膜炎,心包炎等。

(4)耶尔森菌小肠结肠炎:多发生在冬春季节,可散发或暴发流行;动物是重要的传染源,以粪-口途径传播为主,常累及婴儿和儿童。症状因年龄而异,<5岁患儿以急性水泻起病,可有粘液便、脓血便伴里急后重,大便镜检有红细胞、白细胞。>5岁患儿除腹泻外,可伴发热、头痛、呕吐、腹痛(多由肠系膜淋巴结炎所致),甚至与阑尾炎相似,亦可引起咽痛和淋巴结炎。由产生肠毒素菌株引起者,可出现频繁水泻和脱水。严重病例可发生肠穿孔和腹膜炎。病程一般1~3周,少数可迁延数月。

(5)鼠伤寒沙门菌小肠结肠炎:占沙门菌感染的40%~80%。全年均有发生,夏季发病率高,绝大多数患儿为<2岁的婴幼儿,新生儿和<1岁婴儿尤易感染,常引起暴发流行。临床表现轻重不一,发病较急,有恶心、呕吐、腹痛、腹泻、腹胀、发热;大便每天数次至数十次,稀糊状、带有粘液甚至脓血,性质多变,有特殊臭味;镜检有红、白细胞和脓细胞。严重者可出现脱水、酸中毒、全身中毒症状,甚至发生休克;亦可引起败血症、脑脊髓膜炎。病程迁延,有并发症者可长达数周。带菌率高,部分患儿病后排菌可达2个月以上。

(6)抗生素诱发的肠炎:长期应用广谱抗生素可使肠道菌群失调,肠道内耐药的金葡萄菌、绿脓杆菌、变形杆菌、某些梭状芽胞杆菌和白色念珠菌大量繁殖而引起肠炎。营养不良、免疫功能低下,长期应用肾上腺皮质激素者更易发病。婴幼儿病情多较重。

1)金黄色葡萄球菌肠炎:很少为原发性,多继发于使用大量抗生素后,病程与症状常与菌群失调的程度有关,有时继发于慢性疾病的基础上。表现为发热、呕吐、腹泻、不同程度中毒症状、脱水和电解质紊乱,甚至发生休克。典型大便为暗绿色,量多带粘液,少数为血便;大便镜检有大量脓细胞和成簇的革兰氏阳性球菌,培养有葡萄球菌生长,凝固酶阳性。

2)伪膜性小肠结肠炎:由难辨梭状芽胞杆菌引起。除万古霉素和胃肠道外用的氨基糖甙类抗生素外,几乎各种抗生素均可诱发本病。可在用药1周内或迟至停药后4~6周发病。亦见于外科手术后、肠梗阻、肠套叠、巨结肠等体弱患者。本菌大量繁殖,产生毒素A(肠毒素)和毒素B(细胞毒素)2种毒素致病。主要症状为腹泻,轻症大便每日数次,停用抗生素后很快痊愈;重症腹泻,黄绿色水样便,可有伪膜排出,少数大便带血,可出现脱水、电解质紊乱和酸中毒。伴有腹痛、腹胀和全身中毒症状,甚至发生休克。对可疑病例可行纤维结肠镜检查。大便厌氧菌培养、组织培养法检测细胞毒素可协助确诊。

3)真菌性肠炎:多为白色念珠菌所致,常并发于其他感染。大便次数增多,黄色稀便,有时可见豆腐渣样小块(菌落),大便镜检有真菌孢子体和菌丝,如芽胞

糜蛋白酶、肠激酶及血清胰蛋白酶原以判断蛋白质的消化吸收状况,测定十二指肠液的酯酶、胆盐浓度以了解脂肪的消化吸收状况,还可进行细菌培养和寄生虫卵的检测;③小肠粘膜活检是了解慢性腹泻病理生理变化的最可靠方法。必要时还可做蛋白质、碳水化合物和脂肪的吸收功能试验,X线,纤维结肠镜等检查综合分析判断。

【诊断和鉴别诊断】 根据发病季节、病史(包括喂养史和流行病学资料)、临床表现和大便性状易于作出临床诊断。必须判定有无脱水(程度和性质)、电解质紊乱和酸碱失衡;注意寻找病因,肠道内感染的病原学诊断比较困难,从临床诊断和治疗需要考虑,可先根据大便常规有无白细胞将腹泻分为两组:

(一)大便无或偶见少量白细胞者 为侵袭性以外的病因(如病毒、非侵袭性细菌、寄生虫等肠道内、外感染或喂养不当)引起的腹泻,多为水泻,有时伴脱水症状,应与下列疾病鉴别。

1. “生理性腹泻” 多见于6个月以内婴儿,外观虚胖,常有湿疹,生后不久即出现腹泻,除大便次数增多外,无其他症状,食欲好,不影响生长发育。近年来发现此类腹泻可能为乳糖不耐受的一种特殊类型,添加辅食后,大便即逐渐转为正常。

2. 导致小肠消化吸收功能障碍的各种疾病如乳糖酶缺乏,葡萄糖-半乳糖吸收不良,失氯性腹泻,原发性胆酸吸收不良,过敏性腹泻等,可根据各病特点进行鉴别。

(二)大便有较多的白细胞者 表明结肠和回肠末端有侵袭性炎症病变,常由各种侵袭性细菌感染所致,仅凭临床表现难以区别,必要时应进行大便细菌培养,细菌血清型和毒性检测,尚需与下列疾病鉴别。

1. 细菌性痢疾 常有接触史,排脓血便伴里急后重,大便镜检有较多脓细胞、红细胞和吞噬细胞,大便细菌培养可确诊。

2. 坏死性肠炎 中毒症状较严重,腹痛、腹胀、频繁呕吐、高热、渐出现典型的赤豆汤样血便,常伴休克,腹部立、卧位X线摄片呈小肠局限性充气扩张,肠间隙增宽,肠壁积气等。

【治疗】 原则为:调整饮食;预防和纠正脱水;合理用药;加强护理,预防并发症。

(一)急性腹泻的治疗

1. 饮食疗法 腹泻时进食和吸收减少,而营养需要量增加(肠粘膜损伤的恢复,发热时代谢旺盛,侵袭性肠炎丢失蛋白等),如限制饮食过严或禁食过久常造成营养不良,并发酸中毒,以致病情迁延不愈影响生长发育。应强调继续饮食,满足生理需要,补充疾病消耗,以缩短腹泻后的康复时间,但应根据疾病的特殊病理生理状况、个体消化吸收功能和平时的饮食习惯进行合理调整。以母乳喂养的婴儿继续哺乳,暂停辅食;人工喂养儿可喂以等量米汤或稀释的牛奶或其他代乳品,由米汤、粥、面条等逐渐过渡到正常饮食。有严重呕吐者可暂时禁食4~6小时(不禁水),待好转后继续喂食,由少到多,由稀到稠。病毒性肠炎多有双糖酶缺乏(主要是乳糖酶),对疑似病例可暂停乳类喂养,改为豆制代乳品,或发酵奶,或去乳糖奶粉以减轻腹泻,缩短病程。腹泻停止后继续给予营养丰富的饮食,并每日加餐一次,共2周。

2. 纠正水、电解质紊乱及酸碱失衡 脱水往往是急性腹泻死亡的主要原因,合理的液体疗法是降低病死率的主要关键。(详见第三章第四节)。

(1)口服补液:世界卫生组织推荐的口服液(WHO ORS)可用于腹泻时预防脱水及轻、中度脱水而无明显周围循环障碍者。轻度脱水口服液量约 50~80ml/kg,中度脱水约 80~100ml/kg,于 8~12 小时内将累积损失量补足;脱水纠正后,将余量用等量水稀释按病情需要随意口服。如发现眼睑浮肿可改为白开水口服。新生儿和有明显呕吐、腹胀、休克、心肾功能不全或其他严重并发症的患儿不宜采用口服补液。

(2)静脉输液:适用于中度以上脱水或吐泻严重的患儿。输用溶液的成分、容量和滴注时间必须根据不同的脱水程度和性质决定,同时要结合年龄、营养状况、自身调节功能而灵活掌握。

1)第一天补液:①总量:包括补充累积损失量、继续损失量和生理需要量,一般轻度脱水约为 90~120ml/kg、中度脱水约为 120~150ml/kg、重度脱水约为 150~180ml/kg,对少数营养不良、心、肺、肾功能不全者等病儿尚应根据具体病情分别作较详细的计算。②溶液种类:溶液中电解质溶液与非电解质溶液的比例应根据脱水性质(等渗、低渗、高渗)分别选用,若临床判断脱水性质有困难时,可先按等渗脱水处理。③输液速度:主要取决于脱水程度和继续损失的量和速度,对重度脱水有明显周围循环障碍者应先快速扩容;累积损失量(扣除扩容液量)一般在 8~12 小时内补完,约每小时 8~10ml/kg;脱水纠正后,补充生理和异常的损失量时速度宜减慢,于 12~16 小时内补完,约每小时 5ml/kg;若吐泻缓解,可酌情减少补液量或改为口服补液。④纠正酸中毒:因输入的混合溶液中已含有一部分碱性溶液,输液后循环和肾功能改善,酸中毒可随即纠正;对重度酸中毒可根据临床症状结合血气测定结果,另加碱性液(如碳酸氢钠)纠正。⑤纠正低钾、低钙、低镁:见尿后应及时补钾;出现低钙症状时可用 10%葡萄糖酸钙加葡萄糖稀释后静注;低镁者用 25%硫酸镁按每次 0.1ml/kg 深部肌肉注射,每 6 小时一次,每日 3~4 次,症状缓解后停用。

2)第二天及以后的补液:经第一天补液后,脱水和电解质紊乱已基本纠正,主要是补充继续损失量(防止发生新的累积损失)和生理需要量,继续补钾,供给热量。一般可改为口服补液。若腹泻仍频繁或口服量不足者,仍需静脉补液。补液量需根据吐泻和进食情况估算,一般生理需要量按每日 60~80ml/kg,用 1/5 张含钠液补充;继续损失量是按“丢多少补多少”,用 1/2~1/3 张含钠溶液补充;将这两部分相加于 12~24 小时内均匀静滴。

3. 药物治疗

(1)控制感染

1)水样便腹泻患者(约占 70%)多为病毒及非侵袭性细菌所致,一般不用抗生素,应合理使用液体疗法,选用微生态制剂和粘膜保护剂。如伴有明显中毒症状不能用脱水解释者,尤其是对新生儿、幼婴、衰弱患儿(免疫功能低下)和重症患儿亦可酌情选用抗生素治疗。

2)粘液、脓血便患者(约占 30%)多为侵袭性细菌感染,应根据临床特点,针对病原选用抗菌药物,再根据大便细菌培养和药敏试验结果进行调整。大肠杆菌、空肠弯曲菌、耶尔森菌、鼠伤寒沙门氏菌所致感染常选用庆大霉素、卡那霉素、氨苄青霉素、红霉素、氯霉素、头孢霉素、诺氟沙星、环丙沙星、呋喃唑酮、复方新诺明等。金黄色葡萄球菌肠炎、伪膜性肠炎、真菌性肠炎应立即停用原使用的抗生素,根据症状可选用万古霉素、新青霉素、利

福平、甲硝唑或抗霉菌药物治疗。

(2) 微生态疗法:有助于恢复肠道正常菌群的生态平衡,抑制病原菌定植和侵袭,有利于控制腹泻。常用双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪链球菌制剂。

(3) 肠粘膜保护剂:能吸附病原体和毒素,维持肠细胞的吸收和分泌功能;与肠道粘液糖蛋白相互作用可增强其屏障功能,阻止病原微生物的攻击,如蒙脱石粉。

(二) 迁延性和慢性腹泻治疗 因迁延性、慢性腹泻常伴有营养不良和其他并发症,病情较为复杂,必须采取综合治疗措施。

1. 积极寻找引起病程迁延的原因,针对病因进行治疗,切忌滥用抗生素,避免肠道菌群失调。

2. 预防和治疗脱水,纠正电解质及酸碱平衡紊乱。

3. 营养治疗 此类患儿多有营养障碍,继续喂养(进食)是必要的治疗措施,禁食对机体有害。

(1) 继续母乳喂养。

(2) 人工喂养儿应调整饮食,<6个月婴幼儿用牛奶加等量米汤或水稀释,或用发酵奶(即酸奶),也可用奶-谷类混合物,每天喂6次,以保证足够热卡。>6个月的婴儿可用已习惯的平常饮食,如选用加有少量熟植物油、蔬菜、鱼肉末或肉末的稠粥、面条等,由少到多,由稀到稠。

(3) 碳水化合物不耐受(也称糖原性腹泻)患儿双糖酶严重缺乏,食用富含双糖(包括蔗糖、乳糖、麦芽糖)的饮食可使腹泻加重,其中以乳糖不耐受最多见,治疗宜采用去双糖饮食,可采用豆浆(每100毫升鲜豆浆加5~10克葡萄糖),酸奶,或低乳糖或不含乳糖的奶粉。

(4) 过敏性腹泻:有些患儿在应用无双糖饮食后腹泻仍不改善时,需考虑对蛋白质过敏(如对牛奶或大豆蛋白过敏)的可能性,应改用其他饮食。

(5) 要素饮食:是肠粘膜受损伤患儿最理想的食物,系由氨基酸、葡萄糖、中链甘油三酯、多种维生素和微量元素组合而成。即使在严重粘膜损害和胰消化酶缺乏情况下仍能吸收与耐受,应用时的浓度和量视患儿临床状态而定。

(6) 静脉营养:少数严重患儿不能耐受口服营养物质者,可采用静脉高营养。推荐方案为:10%脂肪乳剂每日2~3g/kg,复方氨基酸每日2~2.5g/kg,葡萄糖每日12~15g/kg,电解质及多种微量元素适量,液体每日120~150ml/kg,热卡每日209~376kJ/kg(50~90kcal/kg)。通过外周静脉输入(最好用输液泵控制速度),好转后改为口服。

4. 药物治疗

(1) 抗菌药物应慎用,仅用于分离出特异病原的感染患儿,并根据药物敏感试验选用。

(2) 补充微量元素和维生素 如锌、铁、烟酸、维生素A、B₁₂、B₁、C和叶酸等,有助于肠粘膜的修复。

(3) 应用微生态调节剂和肠粘膜保护剂。

5. 中医辨证论治有良好疗效,并可配合推拿、捏脊、针灸和磁疗等。

【预防】

合理喂养,提倡母乳喂养,及时添加辅食,每次限一种,逐步增加,避免夏季断奶。

人工喂养者应根据具体情况选择合适的代乳品。

养成良好的卫生习惯,注意乳品的保存和奶具、食具的定期消毒。

食欲不振和发热初期应减少奶或其他食品摄入量,以水代替,最好用补液盐配成饮料口服。

气候变化时,避免过热或受凉,居室要通风。

感染性腹泻患儿,尤其是大肠杆菌、鼠伤寒沙门氏菌、轮状病毒肠炎的传染性强,集体机构如有流行,应积极治疗病儿,做好消毒隔离工作,防止交叉感染。

轮状病毒肠炎流行甚广,接种疫苗为理想的预防方法,口服疫苗已见诸报道,保护率在 80%以上,但持久性尚待研究。

(欧弼悠)

第十章 呼吸系统疾病

小儿呼吸系统疾病包括上、下呼吸道急、慢性炎症,呼吸道变态反应性疾病,胸膜疾病,呼吸道异物,肺部肿瘤和先天畸形等;以急性呼吸道感染为最常见,约占儿科门诊病人的60%以上。据联合国儿童基金会的统计,全世界每年约有350万左右<5岁儿童死于肺炎,占<5岁儿童总死亡率的28%;我国每年<5岁儿童因肺炎死亡者约35万人,占全世界儿童肺炎死亡的10%。因此积极采取措施、降低小儿肺炎的死亡率,是21世纪世界儿童生存、保护和发展纲要规定的重要任务。

本章仅叙述小儿呼吸系统解剖生理特点和上、下呼吸道急性炎症性疾病。

第一节 小儿呼吸系统解剖生理特点

小儿时期易患呼吸系统疾病与小儿呼吸系统的解剖、生理特点密切相关。呼吸系统以环状软骨为界划分为上、下呼吸道,上呼吸道包括鼻、鼻窦、咽、咽鼓管、会厌及喉;下呼吸道包括气管、支气管、毛细支气管、呼吸性毛细支气管、肺泡管及肺泡。

(一)解剖特点

1. 上呼吸道 婴幼儿鼻腔比成人短,无鼻毛,后鼻道狭窄,粘膜柔嫩,血管丰富,易于感染;发炎时,后鼻腔易堵塞而发生呼吸和吸吮困难。鼻腔粘膜与鼻窦粘膜相连续,且鼻窦口相对较大,故急性鼻炎时易致鼻窦炎,婴儿出生后6个月即可患急性鼻窦炎,尤以上颌窦和筛窦最易发生感染。咽鼓管较宽、直、短、呈水平位,故鼻咽炎易侵及中耳,引起中耳炎。咽部亦较狭窄,方向垂直。咽扁桃体至1岁末逐渐增大,4~10岁发育达高峰,14~15岁时逐渐退化,故扁桃体炎常见于年长儿,婴儿少见。喉部呈漏斗状,喉腔较窄,声门裂相对狭窄,软骨柔软,粘膜柔嫩而富有血管及淋巴组织,炎症时易引起局部水肿,导致声嘶和呼吸困难。

2. 下呼吸道 婴幼儿的气管、支气管较成人狭窄;粘膜柔嫩,血管丰富;软骨柔软,缺乏弹力组织,支撑作用薄弱;粘液腺分泌不足,气道较干燥,纤毛运动较差,不能有效地清除吸入的微生物。故不仅易于感染且易致呼吸道阻塞。左支气管细长,由气管侧方伸出,而右支气管短粗,为气管直接延伸,异物易坠入右支气管,引起右侧肺段不张或肺气肿。

小儿肺的弹力纤维发育较差,血管丰富,毛细血管与淋巴组织间隙较成人为宽,间质发育旺盛,肺泡数量较少,造成肺的含血量丰富而含气量相对较少,故容易感染,并易引起间质性炎症、肺气肿或肺不张等。

3. 胸廓 婴幼儿胸廓短、呈桶状;肋骨呈水平位,膈肌位置较高,使心脏呈横位;胸腔较小而肺相对较大,呼吸肌不发达,呼吸时胸廓活动范围小,肺不能充分地扩张、通气和换气,易因缺氧和二氧化碳滞留而出现青紫。小儿纵隔相对较大,占胸腔的体积较大;纵隔周围组织松软、富于弹力,故在胸腔积液或气胸时易致纵隔移位。

(二)生理特点

1. 呼吸频率与节律 小儿因代谢旺盛,需氧量高,但因解剖特点使呼吸量受到一定的限制,只能增加呼吸频率来满足机体代谢的需要。年龄越小,呼吸频率越快,但小儿因呼吸中枢发育不完善,容易呼吸出现节律不齐,尤以早产儿、新生儿最显著。

2. 呼吸型 婴幼儿呼吸肌发育不全,呼吸时胸廓活动范围小而膈肌活动明显,呈腹膈式呼吸;随年龄增长,呼吸肌逐渐发育成熟,小儿开始行走时,膈肌和腹腔脏器逐渐下降,肋骨由水平位逐渐倾斜,于是出现胸腹式呼吸。

3. 呼吸功能的特点

(1)肺活量:系指一次深吸气后的最大呼气量,小儿约为 50~70ml/kg。安静时年长儿仅用肺活量的 12.5%来呼吸;婴幼儿则需用 30%左右。说明其呼吸潜在力较差。

(2)潮气量:系指安静呼吸时每次吸入或呼出的气量。年龄越小,潮气量越小。

(3)每分钟通气量:即潮气量乘以呼吸频率。正常婴幼儿由于呼吸频率较快,每分钟通气量如按体表面积计算与成人相近。

(4)功能残气量:为平静呼气后残留在肺内的气量。肺脏体积与肺弹性回缩力的改变是影响功能残气量的重要因素。

(5)气体弥散量:二氧化碳的排出主要靠弥散作用,CO₂弥散速率较氧大,故比 O₂易于弥散。小儿肺脏小,肺泡毛细血管总面积与总容量均比成人小,故气体弥散量亦小。但以单位肺容积计算则与成人相近。

(6)气道阻力:气道阻力的大小取决于管径大小和气体流速等,管道气流阻力与管腔半径的 4 次方成反比。小儿气道阻力大于成人,气管管径随发育而增大,阻力随年龄增大而递减。

以上呼吸功能特点显示,各项呼吸功能的储备能力均较低。当患呼吸系统疾病时,较易发生呼吸衰竭。

4. 血液气体分析 新生儿和婴儿的肺活量不易检查,通过血气分析可了解氧饱和度水平和血液酸碱平衡状态,为诊断治疗提供依据。小儿动脉血液气体分析正常值见表 10-1。

表 10-1 小儿血液气体分析正常值

项 目	新生儿	~2岁	>2岁
氢离子浓度(nmol/L)	35~50	35~50	35~50
PaO ₂ (kPa)	8~12	10.6~13.3	10.6~13.3
PaCO ₂ (kPa)	4~4.67	4~4.67	4.67~6.0
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	20~22	20~22	22~24
BE(mmol/L)	-6~+2	-6~+2	-4~+2
SaO ₂	0.90~0.965	0.95~0.97	0.955~0.977

(三)呼吸道免疫特点 小儿呼吸道的非特异性和特异性免疫功能均较差。新生儿、婴幼儿的咳嗽反射和气道平滑肌收缩功能差,纤毛运动功能亦差,难以有效地清除吸入的

尘埃及异物颗粒。婴幼儿的 SIgA、IgA、IgG 和 IgG 亚类含量均低,而且肺泡巨噬细胞功能不足,乳铁蛋白、溶菌酶、干扰素、补体等的数量和活性不足,故易患呼吸道感染。

第二节 急性上呼吸道感染

急性上呼吸道感染 (acute upper respiratory infection, AURI)简称上感,俗称“感冒”,是小儿的最常见疾病。它主要侵犯鼻、鼻咽和咽部,常诊断为“急性鼻咽炎、急性咽炎、急性扁桃体炎”等,也可统称为上呼吸道感染。

【病因】 各种病毒和细菌均可引起,但以病毒为多见,约占 90%以上,主要有呼吸道合胞病毒、流感病毒、副流感病毒、腺病毒、鼻病毒、柯萨奇病毒、埃可病毒、冠状病毒、单纯疱疹病毒、EB 病毒等。病毒感染后可继发细菌感染,最常见为溶血性链球菌,其次为肺炎球菌、流感嗜血杆菌等,肺炎支原体亦可引起。

婴幼儿时期由于上呼吸道的解剖特点和免疫特点易患本病。若患有维生素 D 缺乏性佝偻病、营养不良等疾病时;或护理不当、气候改变和不良环境因素等,则易致反复感染或使病程迁延。

【临床表现】 本病症状轻重不一。与年龄、病原和机体抵抗力不同有关,年长儿症状较轻,而婴幼儿较重。

(一)一般类型上感 婴幼儿局部症状不显著而全身症状重,可骤然起病,高热、咳嗽、食欲差,可伴有呕吐、腹泻、烦躁,甚至高热惊厥。年长儿症状较轻,常于受凉后 1~3 天出现鼻塞、喷嚏、流涕、干咳、咽痛、发热等;有些在发病早期可有阵发性脐周疼痛,与发热所致阵发性肠痉挛或肠系膜淋巴结炎有关。

体检可见咽部充血,扁桃体肿大,颌下淋巴结肿大、触痛等;肺部呼吸音正常;肠病毒感染者可见不同形态的皮疹。

病程约 3~5 天,如体温持续不退或病情加重,应考虑感染可能侵袭其他部位。

(二)两种特殊类型上感

1. 疱疹性咽峡炎(herpangina) 系柯萨奇 A 组病毒所致,好发于夏秋季。表现为急起高热、咽痛,流涎、厌食、呕吐等;咽部充血,咽腭弓、悬雍垂、软腭等处有 2~4mm 大小的疱疹,周围有红晕,疱疹破溃后形成小溃疡,病程 1 周左右。

2. 咽-结合膜热(pharyngo-conjunctival fever) 由腺病毒 3、7 型所致,常发生于春夏季,可在儿童集体机构中流行。以发热、咽炎、结合膜炎为特征;多呈高热,咽痛,眼部刺痛,咽部充血,一侧或两侧滤泡性眼结合膜炎;颈部、耳后淋巴结肿大,有时伴胃肠道症状。病程 1~2 周。

【并发症】 并发症在婴幼儿多见。上呼吸道感染可波及邻近器官,或向下蔓延;可引起中耳炎、鼻窦炎、咽后壁脓肿、颈淋巴结炎、喉炎、气管炎、支气管肺炎等。年长儿若患链球菌性上感可引起急性肾炎、风湿热等。

【实验室检查】 病毒感染者血白细胞计数正常或偏低;病毒分离和血清反应可明确病原菌,近年免疫荧光、酶联免疫等方法的开展,有利于病毒的早期诊断。细菌感染者血白细胞可增高,中性粒细胞增高,咽拭子培养可有病原菌生长;链球菌引起者血中 ASO 滴度可增高。

【诊断和鉴别诊断】 根据临床表现不难诊断,但需与以下疾病鉴别。

(一)流行性感胃 系流感病毒、副流感病毒所致,有明显流行病史。全身症状重,如发热、头痛、咽痛、肌肉酸痛等。上呼吸道卡他症状可不明显。

(二)急性传染病早期 上感常为各种传染病的前驱症状,如麻疹、流行性脑脊髓膜炎、百日咳、猩红热、脊髓灰质炎等,应结合流行病史、临床表现及实验室资料等综合分析,并观察病情演变加以鉴别。

(三)急性阑尾炎 上感伴腹痛者应与本病鉴别。本病腹痛常先于发热,腹痛部位以右下腹为主,呈持续性,有腹肌紧张和固定压痛点;血白细胞及中性粒细胞增高。

【治疗】

(一)一般治疗 休息、多饮水;注意呼吸道隔离;预防并发症。

(二)病因治疗 常用抗病毒药物:①双嘧达莫(潘生丁, persantine)对RNA病毒及某些DNA病毒均有抑制作用,每日3~5mg/kg;②三氮唑核苷(病毒唑, virazole)具有广谱抗病毒作用,疗程为3~5日。如病情重、有继发细菌感染,或有并发症者可选用抗生素,常用者有复方新诺明、青霉素,疗程3~5日。如证实为溶血性链球菌感染,或既往有风湿热、肾炎病史者,青霉素疗程应为10~14日。

局部可用1%病毒唑滴鼻液,每日4次;病毒性结合膜炎可用0.1%阿昔洛韦(aciclovir)滴眼,每1~2小时1次。

(三)对症治疗 ①高热:可口服对乙酰氨基酚或阿司匹林,亦可用冷敷、温湿敷或醇浴降温;如发生高热惊厥者可予镇静、止惊等处理。②咽痛:可含服咽喉片。

【预防】 主要靠加强体格锻炼、增强抵抗力;提倡母乳喂养,防治佝偻病及营养不良;避免去人多拥挤的公共场所。丙种球蛋白不能有效地降低上感发病率。

第三节 急性感染性喉炎

急性感染性喉炎(acute infectious laryngitis)为喉部粘膜急性弥漫性炎症。以犬吠样咳嗽、声嘶、喉鸣、吸气性呼吸困难为临床特征。可发生于任何季节,以冬春季为多。多见于婴幼儿,新生儿极少发病。

【病因】 是由病毒或细菌感染引起,亦可并发于麻疹、百日咳、流感和白喉等急性传染病。由于小儿喉腔狭窄、软骨柔软、粘膜血管丰富、粘膜下组织疏松,炎症时易充血、水肿而出现喉梗阻。

【临床表现】 起病急、症状重;可有发热,犬吠样咳嗽、声嘶、吸气性喉鸣和三凹征;严重时可出现紫绀,烦躁不安,面色苍白,心率加快,甚至因窒息死亡。咽部充血,间接喉镜检查可见喉部、声带有轻度到明显的充血、水肿。一般白天症状轻,夜间入睡后因喉部肌肉松弛、分泌物阻塞导致症状加重。喉梗阻若不及时抢救,可因吸气困难而窒息致死。按吸气性呼吸困难的轻重,将喉梗阻分为四度:Ⅰ度:患者仅于活动后出现吸气性喉鸣和呼吸困难,肺呼吸音清晰,心率无改变;Ⅱ度:患者于安静时亦出现喉鸣和吸气性呼吸困难,肺部听诊可闻喉传导音或管状呼吸音,心率增快;Ⅲ度:除上述喉梗阻症状外,患者因缺氧而出现烦躁不安,口唇及指趾发绀,双眼圆睁,惊恐万状,头面出汗,肺部呼吸音明显降低,心音低钝,心率快;Ⅳ度:患者渐显衰竭、昏睡状态,由于无力呼吸,三凹征可不明显,面色

苍白发灰,肺部听诊呼吸音几乎消失,仅有气管传导音,心音钝弱,心律不齐。

【诊断和鉴别诊断】 根据急起犬吠样咳嗽、声嘶、喉鸣、吸气性呼吸困难等临床表现不难诊断,但应与白喉、喉痉挛、急性喉气管支气管炎、支气管异物等所致的喉梗阻鉴别。

【治疗】

(一)保持呼吸道通畅 防止缺氧加重;吸氧;可用1%~3%麻黄素和肾上腺皮质激素超声雾化吸入,有利于粘膜水肿消退。

(二)控制感染 由于起病急、病情进展快、难以判断系病毒抑或细菌感染,一般给予全身抗生素治疗。有气急、呼吸困难时,应及时静脉输入足量广谱抗生素,常用者为青霉素类、大环内酯类、氨基糖甙类或头孢菌素类等。

(三)肾上腺皮质激素 有抗炎、抗毒和抑制变态反应等作用,能及时减轻喉头水肿,缓解喉梗阻;应与抗生素合用。常用泼尼松每日1~2mg/kg,分次口服;重症可用地塞米松静脉推注,每次2~5mg;继之每日1mg/kg静脉滴注,共2~3天,至症状缓解。

(四)对症治疗 烦躁不安者宜用镇静剂,异丙嗪有镇静和减轻喉头水肿的作用。氯丙嗪则使喉头肌松弛,加重呼吸困难,不宜使用。

(五)气管切开术 经上述处理如有严重缺氧征象、或有Ⅲ度喉梗阻者,应及时作气管切开。

第四节 急性支气管炎

急性支气管炎(acute bronchitis)是支气管粘膜发生炎症所致。常继发于上呼吸道感染后,或为急性传染病的一种临床表现。气管常同时受累,故可称为急性气管支气管炎(acute tracheobronchitis)。婴幼儿多见,且症状较重。

【病因】 病原为各种病毒或细菌,或为混合感染,能引起上呼吸道感染的病原体都可引起支气管炎。免疫功能失调、营养不良、佝偻病、特异性素质、鼻炎、鼻窦炎等都是本病的诱发因素。

【临床表现】 大多先有上呼吸道感染症状,咳嗽为主要症状,开始为干咳,以后有痰;婴幼儿症状较重,常有发热、呕吐、腹泻等。体检双肺呼吸音粗糙,可有不固定的、散在的干湿啰音,一般无气促、发绀。

婴幼儿可发生一种特殊类型的支气管炎,称为哮喘性支气管炎(asthmatic bronchitis),系指婴幼儿时期有哮喘表现的支气管炎。除上述临床表现外,其特点为:①多见于3岁以下,有湿疹或其他过敏史者;②有类似哮喘的症状,如呼气性呼吸困难,肺部叩诊呈鼓音,听诊两肺满布哮鸣音及少量粗湿啰音;③有反复发作倾向。但一般随年龄增长而发作逐渐减少,多数痊愈,少数于数年后发展成为支气管哮喘。

【X线检查】 胸片显示正常,或肺纹理增粗,肺门阴影加深。

【治疗】

(一)一般治疗 同上呼吸道感染,经常变换体位,多饮水,使呼吸道分泌物易于咳出。

(二)控制感染 由于病原体多为病毒,一般不采用抗生素;对婴幼儿有发热、痰黄、白细胞增多者,或考虑有细菌感染时可适当选用抗生素,如青霉素类、复方磺胺甲基异恶唑等。

(三)对症治疗 一般不用镇咳剂或镇静剂,以免抑制咳嗽反射,影响粘痰咳出。①化痰止咳:对于刺激性咳嗽可用复方甘草合剂,急支糖浆等,痰稠者可用10%氯化氨,每次0.1~0.2ml/kg。②止喘:对喘憋严重者,可用氨茶碱,每次2~4mg/kg,每6小时一次;或氨茶碱缓释片,每次2~4mg/kg,每12小时一次;或用间羟叔丁肾上腺素(bricanyl),每次0.01~0.02mg/kg,每日1~2次;或行超声雾化吸入(含糜蛋白酶、庆大霉素、病毒唑等)。③喘息严重时可加用泼尼松,每日1mg/kg,共1~3天。

第五节 肺 炎

肺炎(pneumonia)系由不同病原体或其他因素所致之肺部炎症。以发热、咳嗽、气促、呼吸困难以及肺部固定湿啰音为共同临床表现。肺炎是儿科常见病,也是我国小儿死亡的第一位原因,故加强对本病的防治十分重要。

展中国家则以细菌为主。细菌感染仍以肺炎链球菌多见,近年来肺炎支原体和流感嗜血杆菌有增多趋势。病原体常由呼吸道入侵,少数经血行入肺。

【病理】 肺炎的病理变化以肺组织充血、水肿、炎性浸润为主。肺泡内充满渗出物,经肺泡壁通道(kohn孔)向周围肺组织蔓延,呈点片状炎症灶。若病变融合成片,可累及多个肺小叶或更广泛。当小支气管,毛细支气管发生炎症时,可致管腔部分或完全阻塞,引起肺不张或肺气肿。

不同的病原造成的肺炎病理改变亦有不同,细菌性肺炎以肺实质受累为主;而病毒性肺炎则以间质受累为主,亦可累及肺泡。临床上支气管肺炎与间质性肺炎常同时并存。

【病理生理】 当炎症蔓延到支气管、细支气管和肺泡时,支气管因粘膜炎症水肿而管腔变窄,肺泡壁因充血水肿而增厚,肺泡腔内充满炎症渗出物,影响了通气与气体交换。由于小儿呼吸系统的结构特点,当炎症进一步加重时,可使支气管管腔更窄、甚至堵塞,导致通气与换气功能障碍。通气不足引起 PaO_2 降低(低氧血症)及 PaCO_2 增高(高碳酸血症);换气功能障碍则主要引起低氧血症,导致 PaO_2 和 SaO_2 降低,严重时出现发绀。为代偿缺氧,患儿呼吸和心率加快,以增加每分钟通气量;为增加呼吸深度,呼吸辅助肌亦参与活动,出现鼻扇和三凹征。若既有缺氧、 PaO_2 降低,又有 CO_2 排出受阻、 PaCO_2 增高,则可产生呼吸衰竭。由于缺氧、 CO_2 潴留和毒血症等,可导致机体代谢及器官功能障碍。

(一)循环系统 常见心肌炎、心力衰竭及微循环障碍。病原体和毒素侵袭心肌,引起心肌炎;缺氧使肺小动脉反射性收缩,肺循环压力增高,形成肺动脉高压,使右心负担增加。肺动脉高压和中毒性心肌炎是诱发心衰的主要原因。重症患儿常出现微循环障碍、休克甚至弥散性血管内凝血。

(二)中枢神经系统 缺氧和 CO_2 潴留使 PaCO_2 和 H^+ 浓度增加,血与脑脊液 pH 值降低, CO_2 向细胞内和中枢神经系统弥散,高碳酸血症使脑血管扩张、血流减慢、血管通透性增加,致使颅内压增加。严重缺氧和脑供氧不足使脑细胞无氧代谢增加,造成乳酸堆积、ATP 生成减少和 Na-K 离子泵转运功能障碍,引起脑细胞内钠、水潴留,形成脑水肿。病原体毒素作用亦可引起脑水肿。

(三)消化系统 低氧血症和毒血症时胃肠粘膜最易受累,可出现粘膜糜烂、出血、上皮细胞坏死脱落等应激性反应,导致粘膜屏障功能破坏,使胃肠功能紊乱,出现厌食、呕吐及腹泻症状,严重者可引起中毒性肠麻痹和消化道出血。

(四)水、电解质和酸碱平衡失调 重症肺炎常可出现混合性酸中毒,这是因为严重缺氧时体内需氧代谢障碍、酸性代谢产物增加,加上高热、饥饿、吐泻等因素,常可引起代谢性酸中毒;而 CO_2 潴留、 H_2CO_3 增加又可导致呼吸性酸中毒。缺氧和 CO_2 潴留又会导致肾小动脉痉挛而引起水钠潴留,且重症肺炎缺氧时常有 ADH 分泌增加,加上缺氧使细胞膜通透性改变、钠泵功能失调,使 Na^+ 进入细胞内,可造成稀释性低钠血症。如消化功能紊乱、吐泻严重时,可造成钠摄入不足和排钠增多,引致脱水和缺钠性低钠血症。因酸中毒、 H^+ 进入细胞内和 K^+ 向细胞外转移,血钾通常增高或正常;但如伴吐泻及营养不良时,则血钾常偏低。血氯由于代偿呼吸性酸中毒,可能偏低。

【临床表现】

(一)呼吸系统 轻症仅以呼吸系统症状为主,大多起病较急,主要症状为发热、咳嗽、

气促。①发热：热型不定，多为不规则发热，亦可为弛张热、或稽留热，新生儿、重度营养不良儿可不发热或体温不升。②咳嗽：较频，在早期为刺激性干咳，以后咳嗽有痰，新生儿、早产儿则表现为口吐白沫。③气促：多发生于发热、咳嗽之后，呼吸加快，每分钟可达40~80次，并有鼻翼扇动，重者呈点头状呼吸、三凹征、唇周发绀。肺部体征：早期可不明显或仅呼吸音粗糙，以后可闻及固定的中、细湿啰音，叩诊正常；但当病灶融合扩大累及部分或整个肺叶时，则出现相应的肺实变体征，语颤增强、叩诊浊音，听诊呼吸音减弱或出现支气管呼吸音。

重症则除呼吸系统外，还可累及循环、神经和消化等系统，出现相应的临床表现。

(二)循环系统 常见心肌炎和心力衰竭。前者表现为面色苍白、心动过速、心音低钝、心律不齐，心电图显示ST段下移和T波低平、倒置。心力衰竭表现为：①呼吸突然加快，>60次/分。②心率突然>180次/分。③骤发极度烦躁不安，明显发绀，面色发灰，指(趾)甲微血管充盈时间延长。④心音低钝，奔马律，颈静脉怒张。⑤肝脏迅速增大。⑥尿少或无尿，颜面眼睑或双下肢水肿。具有前5项者即可诊断为心力衰竭。重症革兰氏阴性杆菌肺炎还可发生微循环衰竭。

(三)神经系统 轻度缺氧表现为烦躁、嗜睡；脑水肿时出现意识障碍，惊厥，呼吸不规则，前囟隆起，脑膜刺激征，瞳孔对光反应迟钝或消失。

(四)消化系统 轻症常有胃纳差、吐泻、腹胀等；重症可引起中毒性肠麻痹，肠鸣音消失，腹胀严重时呼吸困难加重。消化道出血时有呕吐咖啡渣样物，大便隐血阳性或排柏油样便。

【并发症】 早期合理治疗者并发症少见。若延误诊断或病原体致病力强者可引起并发症。若在肺炎治疗过程中，中毒症状或呼吸困难突然加重，体温持续不退、或退而复升，均应考虑有并发症的可能。

(一)脓胸(empyema) 常由葡萄球菌引起，革兰阴性杆菌次之。病变常累及一侧胸膜，表现为呼吸困难加重；患侧呼吸运动受限，语颤减弱，叩诊浊音，听诊呼吸音减弱或消失，当积液较多时，纵隔、气管移向对侧。

(二)脓气胸(pyopneumothorax) 肺脏边缘的脓肿破裂与肺泡或小支气管相通即造成脓气胸。表现为患儿病情突然加重，咳嗽剧烈、烦躁不安、呼吸困难、面色青紫；叩诊在积液的上方为鼓音，下方为浊音，呼吸音明显减弱或消失。若支气管胸膜瘘的裂口处形成活瓣，空气只进不出，即形成张力性气胸。

(三)肺大疱(pneumatocele) 多系金黄色葡萄球菌引起。由于细支气管管腔因炎性肿胀狭窄，渗出物粘稠，形成活瓣阻塞，空气能吸入而不易呼出，导致肺泡扩大、破裂而形成肺大疱，其大小取决于肺泡内压力和破裂肺泡的多少。体积小者，可无症状，体积大者可引起急性呼吸困难。

此外还可引起肺脓肿、化脓性心包炎、败血症等。

【实验室检查】

(一)病原学检查

1. 细菌培养 采取血液、痰液、气管吸出物、胸腔穿刺液、肺穿刺液、肺活检组织等进行细菌培养，可明确病原菌。但常规培养需时较长，且在应用抗生素后的培养阳性率也较

低。

2. 病毒分离和鉴别 应于起病 7 日内取鼻咽或气管分泌物标本作病毒分离,阳性率高,但需时亦长,不能用作早期诊断。

3. 其他病原体的分离培养 肺炎支原体、沙眼衣原体、真菌等均可通过特殊分离培养方法获得相应病原诊断。

4. 病原特异性抗原检测 检测到某种病原体的特异抗原即可作为相应病原体感染的证据,对诊断价值很大。常用的方法有对流免疫电泳(CIE)、协同凝集试验(COA)、乳胶凝集试验(LA)、免疫荧光技术、酶联免疫吸附试验(ELISA)和放射免疫测定(RIA)等,均较简单快速,且可在当日得到结果供早期诊断。目前国内已有不少检测抗原商品试剂盒出售。

5. 病原特异性抗体检测 早期血清中抗体产生不多,主要为 IgM,且持续时间较短;后期或恢复期抗体产生较多,以 IgG 为主,持续时间较长。因此急性期与恢复期双份血清特异性 IgG 检测有 4 倍升高,对诊断有重要意义。急性期特异性 IgM 测定有早期诊断价值,常用方法有 IgM 抗体捕获法及间接免疫荧光法,一般可于 4 小时内得出结果。

6. 聚合酶链反应(PCR)或特异性基因探针检测病原体 DNA 此法特异、敏感,但试剂和仪器昂贵。

7. 其他 ①鲎珠溶解物试验有助于革兰阴性杆菌肺炎的诊断。②抗凝集试验可作为肺炎支原体感染的过筛试验,一般病后 1~2 周开始上升,滴度 $> 1:32$ 为阳性,可持续数月;50%~76%的肺炎支原体肺炎患儿可呈阳性。

(二)外周血检查

1. 白细胞检查 细菌性肺炎的白细胞总数和中性粒细胞多增高,甚至可见核左移,胞浆中可见中毒颗粒。病毒性肺炎白细胞总数正常或降低,有时可见异型淋巴细胞。

2. 四唑氮蓝试验(NBT) 细菌性肺炎时中性粒细胞吞噬活力增加,用四唑氮蓝染色时 NBT 阳性细胞增多。正常值 $< 10\%$,如 $> 10\%$ 即提示细菌感染;病毒感染时则不增加。

3. C 反应蛋白(CRP) 细菌感染时,血清 CRP 浓度上升,而非细菌感染时则上升不明显。

【X 线检查】 早期见肺纹理增粗,以后出现小斑片状阴影,以双肺下野、中内带及心膈区居多,并可伴有肺不张或肺气肿。斑片状阴影亦可融合成大片,甚至波及节段。若并发脓胸,早期示患侧肋膈角变钝,积液较多时,患侧呈一片致密阴影,肋间隙增大,纵隔、心脏向健侧移位。并发脓气胸时,患侧胸膜腔可见空气、液平面。肺大疱时则见完整的壁薄、多无液平面的大疱。支原体肺炎患者肺门阴影增浓较突出。

【诊断】 典型的支气管肺炎一般有发热、咳嗽、气促或呼吸困难,肺部有较固定的中细湿啰音,据此可诊断。确诊后,应进一步判断病情轻、重,有无并发症,并作病原学检查,以便指导治疗。

【鉴别诊断】

(一)急性支气管炎 以咳嗽为主,一般无发热或仅有低热,肺部呼吸音粗糙或有不固定的干湿啰音。婴幼儿全身症状重,因气管狭窄,易致呼吸困难,有时与肺炎不易区分,应

(二)肺结核 婴幼儿活动性肺结核的症状及 X 线影象改变与支气管肺炎有相似之处,但肺部啰音常不明显。应根据结核接触史、结核菌素试验、血清结核抗体检测和 X 线胸片随访观察等加以鉴别。

(三)支气管异物 吸入异物可致支气管部分或完全阻塞而导致肺气肿或肺不张,易继发感染、引起肺部炎症。但根据异物吸入史,突然出现呛咳以及胸部 X 线检查可予以鉴别,必要时可行支气管纤维镜检查术。

【治疗】 应采取综合措施,积极控制炎症,改善肺的通气功能,防止并发症。

(一)一般治疗 保持室内空气流通,室温以(18~20)℃为宜,相对湿度 60%。保持呼吸道通畅,及时清除上呼吸道分泌物,变换体位,以利痰液排出。加强营养,饮食应富含蛋白质和维生素、少量多餐,重症不能进食者,可给予静脉营养。不同病原体肺炎患儿宜分室居住,以免交叉感染。

(二)病原治疗 按不同病原体选择药物。

1. 抗生素 经肺穿刺研究资料证明,绝大多数重症肺炎是由细菌感染引起,或在病毒感染的基础上合并细菌感染,故需采用抗生素治疗。使用原则:①根据病原菌选用敏感药物;②早期治疗;③联合用药;④选用渗入下呼吸道浓度高的药;⑤足量、足疗程,重症宜经静脉途径给药。

WHO 推荐 4 种第 1 线抗生素,即复方新诺明、青霉素、氨苄青霉素和羟氨苄青霉素,其中青霉素是治疗肺炎的首选药;氨苄青霉素和羟氨苄青霉素为广谱抗生素;复方新诺明不能用于新生儿。推荐的另一类抗生素为氨苄青霉素、氯霉素、苯唑青霉素或邻氯青霉素和庆大霉素,适用于临床怀疑有金葡菌肺炎者。庆大霉素对革兰阴性杆菌有效。

我国卫生部对轻症肺炎推荐使用头孢氨苄(先锋霉素 IV)。头孢菌素类药物抗菌谱广,抗菌活性强,特别是对产酶耐药菌感染的疗效好。从抗菌作用看,第 1 代头孢菌素对革兰阳性球菌作用较强;第 2 代比第 1 代抗菌谱广,包括革兰阳性和阴性菌;第 3 代有较强的抗革兰阴性杆菌的作用。

大环内酯类包括红霉素、柱晶白霉素、交沙霉素、罗红霉素、阿奇霉素等,其作用为阻碍细菌蛋白质的合成,对肺炎支原体、衣原体肺炎等均有效。

用药时间应持续至体温正常后 5~7 天,临床症状基本消失后 3 天。支原体肺炎至少用药 2~3 周,以免复发。葡萄球菌肺炎比较顽固,易于复发及产生并发症,疗程宜长,一般于体温正常后继续用药 2 周,总疗程 6 周。

2. 抗病毒治疗 目前尚无理想的抗病毒药物,用于临床的有:

(1)三氮唑核苷(ribavirin;病毒唑,virazole):可抑制多种 RNA 和 DNA 病毒,毒性小,每日 10mg/kg,肌注或静脉滴注,亦可超声雾化吸入,对合胞病毒、腺病毒有效。

(2)干扰素(interferons):能激活巨噬细胞和 NK 细胞,使病毒不能在细胞内复制,抑制其扩散。人 α 干扰素治疗病毒性肺炎有效,雾化吸入局部治疗比肌注疗效好。早期使用基因工程干扰素治疗病毒性肺炎疗效好,疗程 3~5 天。

(3)聚肌胞(poly I:C):为干扰素诱生剂,能增强机体抗病毒能力。<2 岁者每隔日肌注 1mg,>2 岁者每隔日肌注 2mg,共 3~6 次。

(4)乳清液:以产后 5~7 日内的初乳制成乳清液雾化剂,每日 10mg 超声雾化吸入,5

日为一疗程。

(三) 对症治疗

1. 氧疗 凡具有低氧血症者,有呼吸困难、喘憋、口唇发绀、面色苍灰等时应立即给氧。一般采取鼻前庭给氧,氧流量为 0.5~1L/min;氧浓度不超过 40%;氧气应湿化,以免损伤气道纤毛上皮细胞和痰液变粘稠。缺氧明显者可用面罩给氧,氧流量为 2~4L/min,氧浓度为 50%~60%。若出现呼吸衰竭,则应使用人工呼吸器。

2. 保持呼吸道通畅 包括:①祛痰剂:复方甘草合剂;②雾化吸入: α 糜蛋白酶可裂解痰液中的粘蛋白;③支气管解痉剂:对喘憋严重者可选用;④保证液体摄入量,有利于痰液排出。

3. 心力衰竭的治疗 除镇静、给氧外,要增强心肌的收缩力,减慢心率,增加心搏出量;减轻体内水钠潴留,以减轻心脏负荷。

4. 腹胀的治疗 伴低钾血症者应及时补钾。如系中毒性肠麻痹,应禁食、胃肠减压,皮下注射新斯的明,每次 0.04mg/kg;亦可联用酚妥拉明(0.5mg/kg)及阿拉明(0.25mg/kg),加入 10%葡萄糖 20~30ml 静滴,2 小时后可重复应用,一般 2~4 次可缓解。

5. 感染性休克、脑水肿、呼吸衰竭的治疗(参阅儿科实习医师手册)。

6. 纠正水、电解质与酸碱平衡(参阅第三章第四节)。

(四) 糖皮质激素的应用 糖皮质激素可减少炎性渗出物,解除支气管痉挛,改善血管通透性,降低颅内压,改善微循环。适应证:①中毒症状明显;②严重喘憋;③伴有脑水肿、中毒性脑病、感染性休克、呼吸衰竭等;④胸膜有渗出的病例。常用地塞米松,每日 2~3 次,每次 2~5mg,疗程 3~5 日。

(五) 并存症和并发症的治疗 对并存佝偻病、营养不良者,应给予相应治疗。对并发脓胸、脓气胸者应及时抽脓、抽气。遇到下述情况宜考虑胸腔闭式引流:①年龄小,中毒症状重;②脓液粘稠,经反复穿刺抽脓不畅者;③张力性气胸。肺大疱一般可随炎症的控制而消失。

(六) 其他 肺部理疗有促进炎症消散的作用;胸腺肽为细胞免疫调节剂,并能增强抗生素作用;维生素 C、维生素 E 等氧自由基清除剂能清除氧自由基,有利于疾病康复。

二、几种不同病原体所致肺炎的特点

(一) 病毒性肺炎

1. 呼吸道合胞病毒肺炎(respiratory syncytial virus pneumonia) 由呼吸道合胞病毒(RSV)所致。多见于 2 岁以内,尤以 2~6 个月婴儿多见,发病季节随地理区域而异。病变特点为广泛毛细支气管炎、渗出及粘膜水肿,导致气道狭窄引起喘憋、低氧血症,支气管和肺泡亦可受累。常于上呼吸道感染后 2~3 天出现干咳、低~中度发热,呼吸困难,喘憋为突出表现,2~3 天后病情可逐渐加重,出现呼吸增快、三凹征和鼻扇,严重者可有发绀。肺部听诊可闻及多量哮鸣音、呼气性喘鸣,有时伴呼吸音减弱,肺基底部可听到细湿啰音。喘憋严重时合并心力衰竭、呼吸衰竭。临床上有两种类型:①毛细支气管炎(bronchiolitis):临床表现如上述,但中毒症状不严重,当毛细支气管接近于完全梗阻时,呼吸音可明显减低,在喘憋发作时,往往听不到湿啰音,胸部 X 线常有不同程度梗阻性肺气

肿和支气管周围炎,有时可见小点片状阴影或肺不张;②间质性肺炎(interstitial pneumonia):常在渗出性基础上发病,全身中毒症状较重,胸部X线呈线条状或单条状阴影加深,或互相交叉成网状阴影,多伴有小点状致密阴影。

经随访观察,本病引起继发喘息的患病率较高,应引起重视。

2. 腺病毒肺炎(adenovirus pneumonia) 为腺病毒所致,3、7两型是引起腺病毒肺炎的主要病原体,11、21型次之。主要病理改变为支气管和肺泡间质炎,严重者病灶互相融合,气管、支气管上皮广泛坏死,引起支气管管腔闭塞,加上肺实质的严重炎性病变,致使病情严重、病程迁延,易引起肺功能损害和其他系统功能障碍。本病多见于6个月~2岁小儿,急起稽留高热,萎靡嗜睡,面色苍白,咳嗽较剧,频咳或阵咳,可出现喘憋、呼吸困难、发绀等。肺部体征出现较晚,发热4~5日后始出现湿啰音,以后病变融合而呈现肺实变体征。少数患儿可并发渗出性胸膜炎。X线特点:①肺部体征不明显时,即可出现X线改变;②大小不等的片状阴影或融合成大病灶,肺气肿多见;③病灶吸收缓慢,需数周至数月。

(二)细菌性肺炎

1. 葡萄球菌肺炎(staphylococcal pneumonia) 致病菌包括金黄色葡萄球菌和白色葡萄球菌。在冬、春季发病较多,多见于新生儿及婴幼儿,由呼吸道入侵或经血行播散入肺。金黄色葡萄球菌致病力强,能产生多种毒素与酶,包括外毒素、杀白细胞素、肠毒素、表皮剥脱素、血浆凝固酶和透明质酸酶等。病变以肺部广泛出血、坏死和多发性小脓肿为其特点。炎症易扩散至其他部位,如心包、脑、肝、皮下组织等处,引起迁徙化脓病变。患儿起病急,病情重,发展快;多呈弛张高热,婴儿可呈稽留热;中毒症状明显,面色苍白,咳嗽、呻吟、呼吸困难;肺部体征出现较早,双肺可闻及中、细湿性啰音,可合并循环、神经及胃肠功能障碍。皮肤常见猩红热样或荨麻疹样皮疹。患儿并发脓胸、脓气胸时呼吸困难加剧,并有相应体征。胸部X线常见浸润阴影,持续时间较一般细菌性肺炎为长;病程中可见多发性肺脓肿、肺大疱和脓胸、脓气胸等,易变性是金葡菌肺炎的另一X线特征。

2. 流感嗜血杆菌肺炎(hemophilus influenza pneumonia) 是由流感嗜血杆菌引起,此菌可分为非荚膜型及荚膜型,前者一般不致病,后者以b型致病力最强。病变可呈大叶性或小叶性,但多呈大叶分布。多见于<4岁小儿,常并发于流感病毒或葡萄球菌感染的病人。近年来,由于广泛使用广谱抗生素、免疫抑制剂以及院内感染等因素,流感嗜血杆菌感染有上升趋势。临床起病较缓,病程为亚急性,病情较重,全身中毒症状重,面色苍白,有发热、痉挛性咳嗽、呼吸困难、发绀、鼻翼扇动和三凹征等;肺部体检有湿啰音或实变体征。易并发脓胸、脑膜炎、败血症、心包炎、化脓性关节炎、中耳炎等。外周血白细胞增多,可达 $(20 \sim 70) \times 10^9/L$,有时伴有淋巴细胞的相对或绝对增多。胸部X线表现多种多样,可呈支气管肺炎、大叶性肺炎或肺段实变改变,常伴胸腔积液征。

(三)其他微生物所致肺炎

1. 肺炎支原体肺炎(mycoplasma pneumoniae pneumonia) 病原为肺炎支原体(MP),这是介于细菌和病毒之间的一种微生物,含有DNA和RNA,无细胞壁。本病占小儿肺炎的20%左右,在密集人群中可达50%。常年皆可发生,流行周期为4~6年。MP主要经呼吸道传染,可经血行播散至全身各器官组织。由于MP与人体某些组织存在着

部分共同抗原,故感染后可形成相应组织的自身抗体,导致多系统的免疫损害,MP的发病机制与直接毒性作用及免疫损害两者有关。本病不仅多见于年长儿,婴幼儿感染率也高达25%~69%。临床常有发热、热型不定,热程1~3周;刺激性咳嗽为突出表现,有的酷似百日咳样咳嗽,咳出粘稠痰,甚至带血丝。年长儿还可伴咽痛、胸闷、胸痛等症状;肺部体征常不明显。婴幼儿则起病急,病程长、病情急,以呼吸困难、喘憋和双肺闻及哮鸣音较突出,可闻及湿啰音。

部分患儿有多个系统病变表现,如:心肌炎、心包炎、溶血性贫血、血小板减少、脑膜炎、格林巴利综合征、肝炎、胰腺炎、脾肿大、消化道出血、各型皮疹、肾炎、血尿、蛋白尿等。肺外疾病可伴有呼吸道感染症状,也可直接以肺外表现起病。有人认为儿童如有发热、咳嗽,同时伴有其他器官受累、血沉增高而中毒症状不重者,应考虑MP感染,必须进一步作相应实验室检查。

X线改变可分为4种:①以肺门阴影增浓为主;②支气管肺炎改变;③间质性肺炎改变;④均一的实变影。

2. 衣原体肺炎(chlamydial pneumonia) 衣原体是一种介于病毒与细菌之间的微生物,寄生于细胞内,含有DNA和RNA,有细胞膜。沙眼衣原体是引起<6个月婴儿肺炎的重要病原,可于产时或产后感染,病理改变特征为间质性肺炎。患儿起病缓慢,先有鼻塞、流涕,而后出现气促和频繁咳嗽,有的酷似百日咳样阵咳,但无回声,偶见呼吸暂停或呼气喘鸣,半数病人可伴结膜炎。一般无发热,有人认为<6个月的婴儿无热性支气管肺炎应考虑本病,肺部可闻及湿啰音。胸部X线检查呈弥漫性间质性和过度充气改变,或有片状阴影,肺部体征和X线所见可持续1个多月方消失。肺炎衣原体肺炎常见于>5岁小儿,大多为轻型。发病隐匿,体温不高,1~2周后上感症状逐渐消退,咳嗽逐渐加重,可持续长达1~2个月,两肺可听到干湿啰音。X线胸片显示单侧肺下叶浸润,少数呈广泛单侧或双侧肺浸润病灶。可伴随肺外表现,有红斑结节、甲状腺炎和格林巴利综合征等。

(易著文)

第十一章 循环系统疾病

第一节 小儿循环系统解剖生理特点及检查方法

(一)心脏胚胎发育 原始的心脏是一个纵直的管道,由外表的收缩环把它分为三部分,由后向前为心房、心室及心球。由于遗传基因的作用,心管逐渐扭曲生长,心室的扩展和伸张较快,因此渐渐向腹面突出,这样使出自心球、原来处于心管前后两端的动脉总干和静脉窦,都位于心脏的前端。心脏的流入及排出孔道并列在一端,四组瓣膜环也连在一起,组成纤维支架。

在外表上,心房和心室在第4周时虽已能分辨,但这时房、室是共腔的。房和室的最早划分为房室交界的背面和腹面各长出一心内膜垫,最后两垫相连。心房的左右之分起始于第3周末,在心房腔的前背部长出一镰状隔,名第1房间纵隔,其下缘向心内膜垫生长,暂时未长合时所留孔道名第1房间孔。在第1房间孔未闭合前,第1房隔的上部形成另一孔,名第2房间孔,这样使左右心房仍保持相通。至第五六周,于第1房隔右侧长出一镰状隔,名第2房隔。此隔在向心内膜垫延伸过程中,其游离缘留下一孔道,名卵圆孔。此孔与第1房隔的第2房间孔并非叠合而系上下相对。随着心腔继续成长,第1房隔与第2房隔渐渐接近而粘合,第2房间孔被第2房隔完全掩盖,卵圆孔处第1房隔紧贴着作为此孔的帘膜,血流可由右推开帘膜流向左侧,反向时帘膜遮盖卵圆孔而阻止血液自左房流向右房。

室间隔的形成有3个来源:①肌隔,由原始心室底壁向上生长,部分地将左右两室分开,此部分间隔较厚,所留未分隔部分名室间孔;②心内膜垫向下生长与肌隔相合,完成室间隔;③小部分为动脉总干及心球分化成主动脉和肺动脉时,其间隔向下的延伸部分。后两部分形成室间隔的膜部(图11-1)。

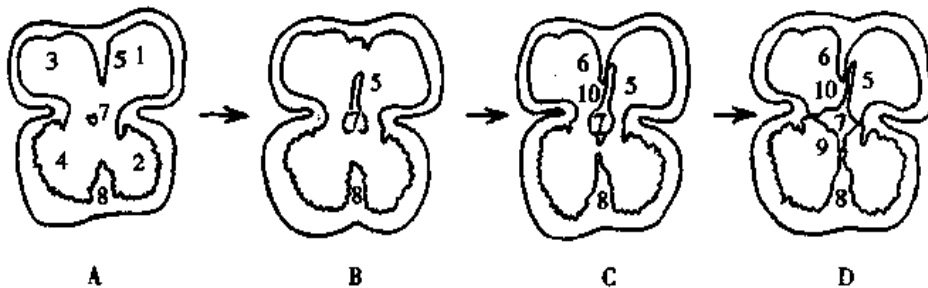


图 11-1 心房、心室间隔及心内膜垫发育示意图

1. 左心房 2. 左心室 3. 右心房 4. 右心室 5. 原发房间隔 6. 继发房间隔
7. 心内膜垫 8. 室间隔 9. 室隔膜部 10. 卵圆孔
A、B 胚胎第 3-4 周, C 胚胎第 5-6 周, D 胚胎第 7-8 周

原始心脏的出口是一根动脉总干,在总干的内层对侧各长出一纵嵴,两者在中央轴相连,将总干分为主动脉与肺动脉。由于该纵隔自总干分支处成螺旋形向心室生长,使肺动脉向前、右旋转与右心室连接,主动脉向左、后旋转与左心室连接。如该纵隔发育遇到障碍,分隔发生偏差或扭转不全,则可造成主动脉骑跨或大动脉错位等畸形。

原始心脏于胚胎第2周开始形成,约于第4周起有循环作用,至第8周房室中隔完全长成,即成为四腔心。所以心脏胚胎发育的关键时期是在第2~8周,先天性心脏畸形的形成主要就在这一时期。

(二)胎儿血液循环及出生后的改变

1. 正常胎儿的血循环 胎儿时期的营养和气体代谢是通过脐血管和胎盘与母体之间以弥散方式进行交换的。由胎盘来的动脉血经脐静脉进入胎儿体内,至肝下缘分成两支:一支入肝与门静脉吻合;另一支经静脉导管入下腔静脉的混合血(以动脉血为主)进入右心房后,约1/3经卵圆孔入左心房,再经左心室流入升主动脉,主要供应心、脑及上肢;其余的流入右心室。从上腔静脉回流的、来自上半身的静脉血,入右心房后绝大多数流入右心室,与来自下腔静脉的血液一起进入肺动脉。由于胎儿肺处于压缩状态,故经肺动脉的血液只有少量流入肺,经肺静脉回到左心房;而大部分血液经动脉导管与来自升主动脉的血汇合后,进入降主动脉(以静脉血为主),供应腹腔器官及下肢,同时经过脐动脉回至胎盘,获得营养及氧气。故胎儿期供应脑、心、肝及上肢血氧量远较下半身为高(图11-2)。

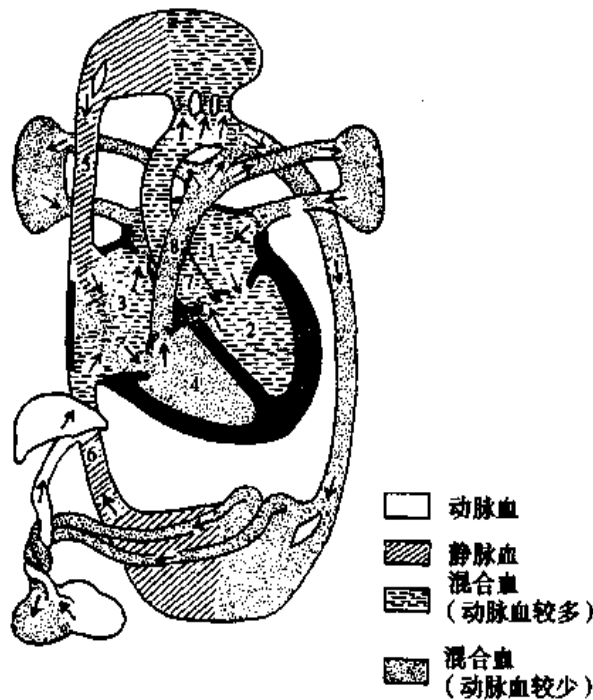


图 11-2 正常胎儿心血液循环

1. 左心房 2. 左心室 3. 右心房 4. 右心室
5. 上腔静脉 6. 下腔静脉 7. 主动脉 8. 肺动脉

2. 出生后血循环的改变 出生后脐血管阻断,呼吸建立,肺泡扩张,肺小动脉管壁肌层逐渐退化,管壁变薄、扩张,肺循环压力下降,从右心经肺动脉流入肺的血流增多,使肺

静脉回流至左心房的血量亦增多,左心房压力因而增高。当左心房压力超过右心房时,卵圆孔瓣膜先在功能上关闭,到生后5~7个月,解剖上大多闭合。同时由于肺循环压力的降低和体循环压力的升高,流经动脉导管的血流逐渐减少,最后停止,形成功能性关闭。此外还因血氧增高,致使导管壁平滑肌收缩,故导管逐渐闭塞,约80%婴儿于生后3个月、95%婴儿于生后1年内形成解剖上关闭。若动脉导管持续未闭,可认为有畸形存在。脐血管则在血流停止后6~8周完全闭锁,形成韧带。

(三)心脏大小和位置 4个心腔的容积初生时为20~22ml;至1岁时达2倍;2岁半时增大到3倍;近7岁时增至5倍,即约100~110ml;其后增长相当缓慢,至青春期初期,其容积仅为140ml;以后增长又逐渐加快,至18~20岁时达240~250ml。

小儿心脏的位置随年龄而改变,新生儿和<2岁幼儿的心多呈横位,以后逐渐转为斜位。位置的变更与许多因素有关,例如小儿开始起立行走后肺和胸廓的发育以及横膈的下降等。

(四)房室增长速率 小儿心脏与体重的增长平行,但左、右心的增长不平衡。胎儿的右心室负荷大,左心室负荷小,在新生儿时期两侧心室壁厚度几乎相等,约4~5mm。出生后,随着小儿的成长,体循环量日趋扩大,左心室负荷明显增加,而肺循环的阻力在生后即明显下降,故左心室壁较右侧增厚更快;6岁时左心室壁厚达10mm,约为新生儿时的2倍,而右心室壁尚不及6mm;15岁时左心室壁厚度增长到初生时的2.5倍,而右心室仅增长原来厚度的1/3。

(五)血管特点 小儿的动脉相对比成人粗。动脉内径与静脉内径之比在新生儿为1:1,成人为1:2。随着年龄增长,动脉口径相对较窄。在大动脉方面,10岁以前肺动脉直径较主动脉宽,到青春期其主动脉直径超过肺动脉。在婴儿期,毛细血管特别粗大,肺、肾、肠及皮肤的微血管口径不仅相对地、而且绝对地较成人期粗大,因而对这些器官的新陈代谢和发育起到良好的作用。

(六)心率 小儿的心率相对较快,主要由于新陈代谢旺盛,身体组织需要更多的血液供给,而心脏每次搏出量有限,只有增加搏动次数以满足需要。同时婴幼儿迷走神经兴奋性低,交感神经占优势,故心搏较易加速。心率随年龄增长而逐渐减慢,新生儿平均每分钟120~140次,1岁以内110~130次,2~3岁100~120次,4~7岁80~100次,8~14岁70~90次。

小儿脉搏次数极不稳定,易受各种内外因素的影响,如进食、活动、哭闹、发热等。因此,应在小儿安静时测量脉搏。凡脉搏显著增快,而在睡眠时不见减慢者,应怀疑有器质性心脏病。

(七)血压

1. 动脉血压 动脉血压的高低主要决定于心搏出量和外周血管阻力。婴儿由于心搏出量较少,血管口径较粗,动脉壁柔软,故动脉压较低,其后随年龄增长而逐渐升高。为便于推算,可采用下列公式:收缩血压=(年龄×2)+80mmHg,此数值的2/3为舒张期血压。收缩压高于此标准20mmHg为高血压;低于此标准20mmHg为低血压。小儿年龄越小则血压越低,一般收缩压低于75~80mmHg为低血压。正常情况下,下肢血压比上肢约高20mmHg。

2. 静脉血压 静脉压的高低与心搏出能力、血管功能及循环血容量有关。上、下腔静脉的血液返回右心室是否通畅也影响静脉压。

仔细观察小儿的颈外静脉,可以估计静脉压。正常儿童仰卧床上,背部垫高成 45° ,颈静脉在胸骨柄上窝水平之上应隐塌不见。如颈静脉饱满,超过此水平,示静脉压增高。学龄前儿童颈静脉压一般在 $40\text{mmH}_2\text{O}$ 左右,学龄儿童约为 $60\text{mmH}_2\text{O}$ 。小儿哭叫不安、体力活动及变换体位时,静脉压可显著增高。

第二节 先天性心脏病

一、总 论

先天性心脏病是胎儿时期心脏血管发育异常而致的畸形,是小儿最常见的心脏病。据对上海市两个区的调查,在20082名活产婴儿中,本病在生后第1年的发病率为0.69%。由于严重和复杂畸形的患儿每在生后数周或数月夭折,因此复杂的心血管畸形在年长儿比婴儿期少见。近半个世纪来,由于心血管检查、心血管造影术和超声心动图等的应用以及在低温麻醉和体外循环下心脏直视手术的发展,使临床上对复杂先天性心脏病诊断和治疗状况发生了很大的变化。许多常见的先天性心脏病得到准确诊断,大多数可以得到彻底根治;部分新生儿时期的复杂畸形,如大动脉错位等,亦可及时确诊,手术治疗。因此,先天性心脏病的预后已大为改观。

【病因和预防】 在胎儿心脏发育阶段,若有任何因素影响了心脏胚胎发育,使心脏某一部分发育停顿或异常,即可造成先天性畸形。这类有关因素很多,大致可分为内在和外来的两类,以后者为多见。内在因素主要与遗传有关,特别是染色体畸变(第六章,表6-3)。近年来的研究已经证明,房室间隔缺损和动脉干畸形等与第21号染色体长臂某些区带的过度复制或缺失有关。另外,第7、12、15和22号染色体上也有与形成心血管畸形有关的基因。外来因素中较重要的为宫内感染,如风疹、流行性感、流行性腮腺炎和柯萨奇病毒感染等;其他如孕母缺乏叶酸、与大剂量放射线接触、受药物影响(抗癌药、甲糖宁等)、患有代谢性疾病(糖尿病、高钙血症等)或能造成宫内缺氧的慢性病等。总之,先天性心血管畸形可能是胎儿周围环境因素与遗传因素相互作用所致。

虽然引起先天性心脏病的原因尚未完全明确,但加强孕妇的保健,特别是在妊娠早期适量补充叶酸,积极预防风疹、流感等病毒性疾病以及避免与发病有关的因素接触,对预防先天性心脏病具有积极意义。

【诊断方法】 先天性心脏病的主要诊断依据可分为病史、体格检查和实验室检查三部分。

(一)病史

1. 母妊娠史 应询问孕期最初3个月有无病毒感染、接触放射线(尤其是腹腔和盆腔)和服用影响胎儿发育的药物。

2. 常见症状 轻症先天性心脏病患儿在临床上可无特殊症状;重症患儿大都在婴儿期即有喂养困难,吸吮数口就停歇,气促,易呕吐和大量出汗。如扩大的左心房或肺动脉压迫喉返神经,则自幼哭声嘶哑、易气促、咳嗽。有青紫者往往发育迟缓,可有蹲踞现象

等。缺氧严重者常在哺乳、哭闹或大便时突然发生昏厥。

3. 发病年龄 一般在3岁以前发现的心脏病以先天性畸形的可能性为大。婴幼儿期反复出现心力衰竭,提示先天性心脏病的存在。活动或哭吵后出现短暂青紫或持续性青紫,均为先天性心脏病的重要症状。还应了解青紫出现的时间、程度及其与活动的关系。

(二)体格检查 应尽可能在患儿不哭闹时进行。

1. 一般表现 轻症先天性心脏病患儿的一般情况多正常,重症者生长发育较同年龄小儿差。有青紫者不仅体格发育落后,严重时智能发育也可能受影响。患儿呼吸多急促,青紫在鼻尖、口唇、指(趾)甲床最明显,可有杵状指(趾),一般在青紫出现后1~2年逐渐形成。眼结合膜多充血。心力衰竭者肝增大,肝颈静脉回流征阳性。同时还应注意身体其他部位有无伴同的先天性畸形存在,如白内障、裂唇、裂腭以及蜘蛛状指(趾)等。

2. 心脏检查

(1)望诊:心前区隆起者多示右室增大,日久可致胸廓畸形。正常<2岁小儿的心尖搏动见于第4肋间,其左侧最远点可达乳线外1cm,5~6岁时在左第5肋间锁骨中线上。若右心室扩大,则心前区搏动弥散,有时扩散至剑突下;当左心室扩大时,心尖搏动位置较正常低1~2肋间,且偏向左侧。

(2)触诊:心前区有抬举性冲动感,多示右心室肥厚。有震颤者应注意位置及发生的时期(收缩期或舒张期),它对杂音的来源定位很有帮助,一般多位于胸骨左缘第二、三、四肋间,婴儿有时在心尖与胸骨柄上方亦可触及。

(3)叩诊:可粗略估计心脏的大小及位置有无改变。

(4)听诊:需注意第一、二心音的强弱,是亢进、减弱还是消失,特别是肺动脉瓣区第二音有无分裂和分裂的程度。肺动脉第二音亢进提示肺动脉高压的存在,而减低则支持肺动脉狭窄的诊断。杂音的性质、时期、响度、位置及传导方向,对鉴别先天性心脏病的类型有重要意义。部分先天性心脏病可无杂音,如大动脉错位等。

3. 周围血管征 比较上、下肢动脉搏动及血压,如股动脉搏动微弱或消失,下肢血压低于上肢,提示主动脉缩窄;脉压增宽,伴有毛细血管搏动和股动脉搏动增强,提示动脉导管未闭。

(三)特殊检查

1. X线检查:应熟悉正常婴儿胸部X线的特点,如胸腺增大,心胸比例可达55%,新生儿心脏可呈球形等。X线透视可了解心房、心室和大血管的位置、形态、轮廓、搏动以及有无肺门“舞蹈”等情况。必要时可作食道吞钡检查,观察食道有无压迹或移位及食道与大动脉的关系等。摄片检查通常采取后前位及侧位,有时辅以左前斜位或右前斜位。此外,可根据需要选择记波摄片、断层摄片或心血管造影。轻症患者X线表现可正常。

2. 心电图 心电图能反映心脏位置,心房、心室有无肥厚以及心脏传导系统的情况。

3. 超声心动图 超声心动图是一项无痛、非侵入性检查方法,能显示心脏内部结构的精确图像,常用的有以下几种。

(1)M型超声心动图:应用单晶体探头,回声在示波屏上形成光点群,自左向右作反

复扫描,根据回声返回探头的时间先后,能算出各个组织结构间的距离,并通过辨认波形,对心脏腔室和血管大小进行定量测定,用以估计心脏解剖上的异常及其严重程度。

(2)二维超声心动图心脏扇形切面显像:是用探头作扇形扫描,将声束所经过的心脏各层结构的回声反射,在示波屏上作光点同步显示。与 M 型超声心动图相比,其主要区别在于它能显示心脏内很大面积的实时(real time)活动图像。所用探头有两种类型:一种是机械扫描探头;另一种为多晶体长条形探头,用电子开关按程序依次发射超声及接受回声,因而能在示波屏上可获得接近“实时显示”的心脏各层结构“活动电影”。此类仪器多数也能记录 M 型超声心动图(图 11-3,4)。经食管超声心动图可用于心脏手术和介入性导管术中,进行监护及评估手术效果,具有不少优越性。

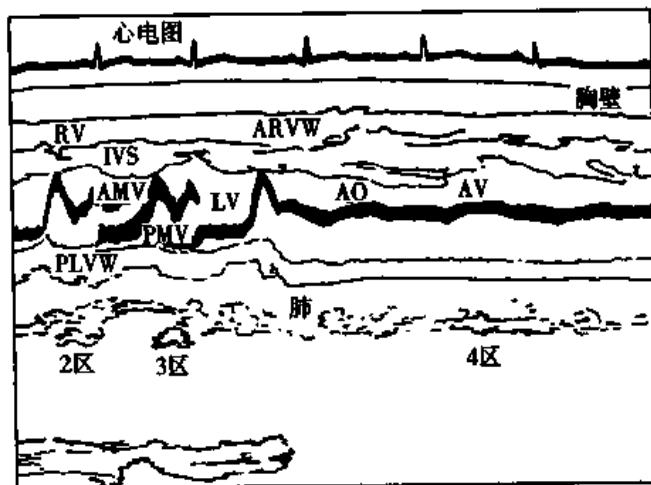
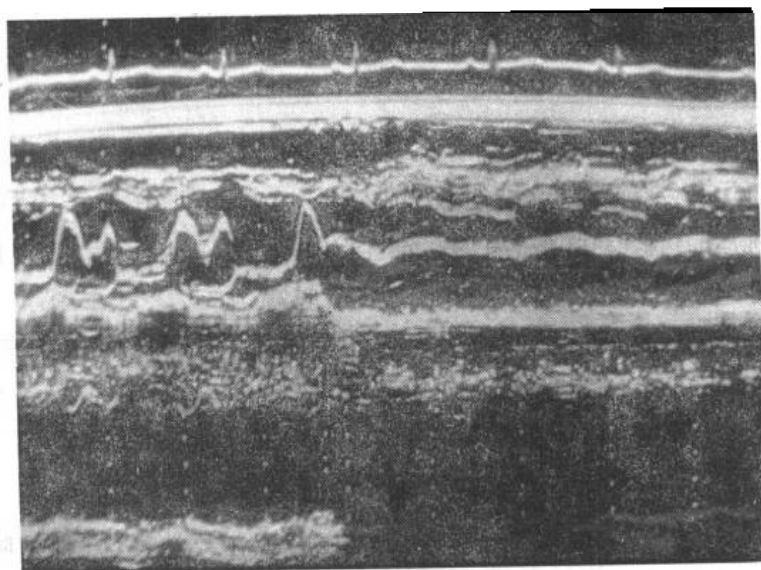


图 11-3 正常儿童(9岁)M型超声心动图

ARVW = 右室前壁, RV = 右室腔, IVS = 室间隔,
 LV = 左室腔, AMV = 二尖瓣前叶, PMV = 二尖瓣后叶,
 PLVW = 左室后壁, AV = 主动脉瓣, AO = 主动脉, LA = 左房

(3)三维超声心动图:应用计算机将一系列的二维超声图像进行三维重建;能以立体方式显示心腔、心内结构、大血管及其相互关系,以及活动状况等,对心血管疾病的诊断有

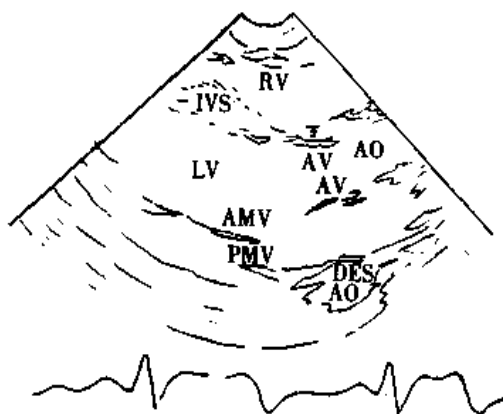
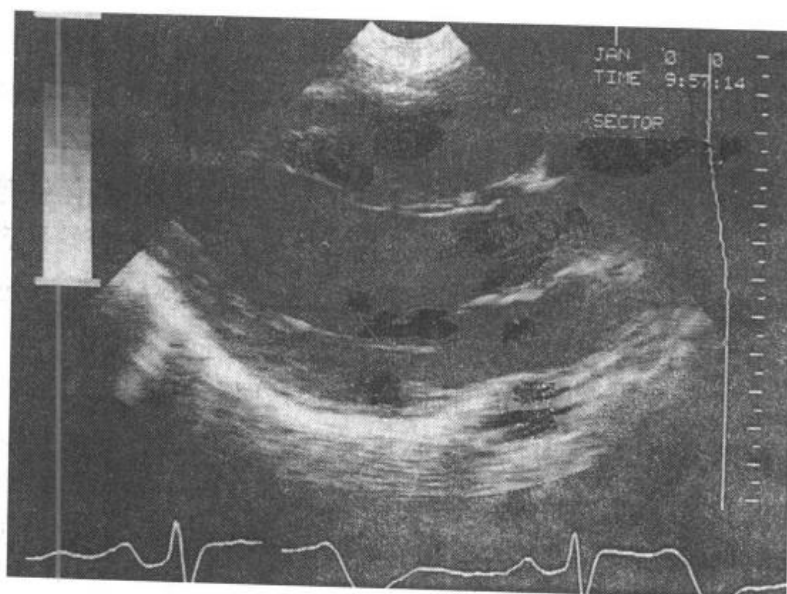


图 11-4 正常儿童(12岁)二维(扇形)超声心动图

RV = 右室腔, IVS = 室间隔, LV = 左室腔,
 AMV = 二尖瓣前叶, PMV = 二尖瓣后叶,
 LA = 左房, AO = 主动脉, AV = 主动脉瓣,
 DESAO = 降主动脉

重要价值。

(4)多普勒彩色血流显像:是继连续波和脉冲波多普勒谱析显示之后的新一代多普勒心动超声诊断技术。它可在二维和 M 型超声心动图基础上实时显示血流的方向和相对速度,提供在心腔和大血管内血流的时间和空间讯息。其效果如同 X 线心血管造影术,使人能直观循环的血流,因而被称为“无创伤性心血管造影术”。

4. 心导管检查 是先天性心脏病进一步明确诊断和决定手术前的重要检查方法之一。根据检查部位不同,分右心、左心导管检查两种,临床上以右心导管检查较常用。检查方法是在 X 线透视下用不透放射线的塑料导管,插入肘部贵要静脉或腹股沟部大隐静脉,经上腔或下腔静脉入右心房,再经右心室达肺动脉。通过导管检查,了解心腔及大血管不同部位的氧含量和压力变化,明确有无分流及分流的部位。导管若进入异常通道更可提供重要的诊断资料。左心导管操作与右心导管相似,惟导管从肱动脉或股动脉插入,然后逆行进入主动脉和左心室。

5. 心血管造影 通过导管检查仍不明确诊断而又需考虑手术治疗的患儿,可作心血管造影。其原理是通过上述导管将含碘造影剂(如76%泛影葡胺)在机械的高压下,极迅速地(1~2秒内)注入心脏或大血管,同时进行连续快速摄片或拍摄电影,观察造影剂所示心房、心室及大血管的形态、大小、位置以及有无异常通道或狭窄、闭锁等畸形。造影术分静脉、选择性和逆行三种方法。最常用的是选择性造影,即将导管端插到需要显影了解的部位近端,然后注射造影剂:如法洛四联症一般造影剂注入右心室,以便观察肺血管形态和主动脉骑跨等情况;而主动脉病变则需要逆行左心或主动脉造影。

6. 放射性核素心血管造影 用精细而复杂的闪烁照相机可将流经心脏的注入物,如 ^{99m}Tc 演示为可见的放射性核素心血管造影图,以进行定性及定量测定。在放射性核素流经一个心腔时,用磁带储存装置连续记录供以后分析或快速连续摄影,这样可获得每一心腔的解剖轮廓,并可作为定性分析,确定心室和大血管的相对大小及探测有无心内分流和各种先天性解剖异常。

7. 磁共振成像 这是20世纪80年代初期应用于临床的一项非侵入性心脏检查技术,今后有可能替代心导管检查测定心内分流,定性和定量研究瓣膜反流,计算心室容积和射血分数等。电影磁共振成像也已用于临床。

【分类】 先天性心脏病的种类很多,且可有两种以上畸形并存,临床上根据左、右两侧及大血管之间有无分流分为三大类。

(一)左向右分流型(潜伏青紫型) 正常情况下由于体循环压力高于肺循环,故平时血液从左向右分流而不出现青紫。当剧哭、屏气或任何病理情况致使肺动脉或右心室压力增高并超过左心压力时,则可使血液自右向左分流而出现暂时性青紫,如室间隔缺损、动脉导管未闭和房间隔缺损等。

(二)右向左分流型(青紫型) 某些原因(如右心室流出道狭窄)致使右心压力增高并超过左心,使血流经常从右向左分流时,或因大动脉起源异常,使大量静脉血流入体循环,均可出现持续性青紫。此型中常见者有法洛四联症和大动脉错位等。

(三)无分流型(无青紫型) 即心脏左、右两侧或动、静脉之间无异常通路或分流,如肺动脉狭窄和主动脉缩窄等。

二、临床常见的几型先天性心脏病

室间隔缺损

室间隔缺损(ventricular septal defect)是先天性心脏病中最常见的类型,在我国几乎占小儿先天性心脏病的一半。

室间隔缺损可单独存在,亦可与肺动脉狭窄、房间隔缺损、动脉导管未闭、大动脉错位或主动脉瓣关闭不全等并存。根据缺损位置不同,可分为以下四种类型:①位于室上嵴上方,肺动脉瓣或主动脉瓣下,又称干下型;②位于室上嵴下方;③位于三尖瓣的后方;④位于室间隔肌部,可以同时存在几个缺损。②③两型又称室间隔膜部缺损。

【病理生理】 由于左心室压力高于右心室,室间隔缺损所引起的分流系自左向右,一般无青紫。分流增加了肺循环、左心房和左心的工作(图11-5)。缺损小于0.5cm的病

例因分流量较小,可无症状;缺损大的病例则分流量很大,肺循环血流量可达体循环的3~5倍。随着病程进展,由于肺循环量持续增加,并以相当高的压力冲向肺循环,致使肺小动脉发生痉挛,产生动力型肺动脉高压。日久肺小动脉发生病理变化,中层和内膜层增厚,使肺循环阻力增加,形成梗阻型肺动脉高压。此时左向右分流量显著减少,最后出现双向分流或反向分流而呈现青紫。当肺动脉高压显著,产生右向左分流时,即称为艾森曼格(Eisenmenger)综合征。

【临床表现】 临床表现决定于缺损的大小。小型缺损,即所谓 Roger 病,多发生于室间隔肌部,可无明显症状,仅活动后稍感疲乏,生长发育一般不受影响。体检于胸骨左缘第三四肋间听到响亮粗糙的全收缩期杂音,肺动脉第二音稍增强。

缺损较大时左向右分流多,体循环流量则减少,影响生长发育。患儿多消瘦、乏力、气短、多汗,易患肺部感染,易导致心力衰竭。有时因扩张的肺动脉压迫喉返神经,引起声音嘶哑。体检心界增大,心尖搏动弥散,胸骨左缘第三、四肋间可闻及Ⅲ~Ⅳ级粗糙的全收缩期杂音,向四周广泛传导,可于杂音最响部位触及收缩期震颤。干下型合并主动脉瓣关闭不全时,于第二主动脉瓣区听到高音调舒张期杂音。

缺损很大且伴有明显肺动脉高压者(多见于儿童

或青少年期),右心室压力亦显著升高,此时右心室肥大较显著,左向右分流减少。当出现右向左分流时,患儿呈现青紫,并逐渐加重,此时心脏杂音较轻而肺动脉第二音显著亢进。

室间隔缺损易并发支气管肺炎、充血性心力衰竭、肺水肿及亚急性细菌性心内膜炎。膜部和肌部的室间隔缺损均有自然闭合的可能(约占20%~50%),一般发生于5岁以下,尤其是1岁以内。干下型室间隔缺损未见自然闭合者,且容易发生主动脉瓣脱垂。

【X线检查】 小型室间隔缺损心肺X线检查无明显改变,或只有轻度左心室增大或肺充血;大型室间隔缺损心外形中度以上增大,肺动脉段明显突出,肺血管影增粗,搏动强烈,左、右心室增大,左心房往往也增大,主动脉弓影较小。

【心电图】 小型缺损心电图可正常或表现为轻度左心室肥大;大型缺损常为左、右心室合并肥大。症状严重、出现心力衰竭者,多伴有心肌劳损。

【超声心动图】 左心房和左心室内径增宽,右心室内径也可增宽,室间隔活动正常,主动脉内径缩小。缺损大时,连续扫描可直接探到缺损处,但阴性不能否定缺损的存在。扇形切面显像在心脏长轴和四腔切面常可直接显示缺损。多普勒彩色血流显像可直接见到分流的位置、方向和区别分流的大小,还能确诊多个缺损的存在。

【心导管检查】 右心室血氧含量较右心房为高,小型缺损增高不明显。大型缺损右心室和肺动脉压力往往有所增高。导管自右心室经缺损插入左心室的机会极少。伴有右向左分流的患者,动脉血氧饱和度降低。肺动脉阻力显著高于正常值。

【治疗】 缺损小者,不一定需手术治疗。中型缺损临床上有症状者,宜于学龄前期在

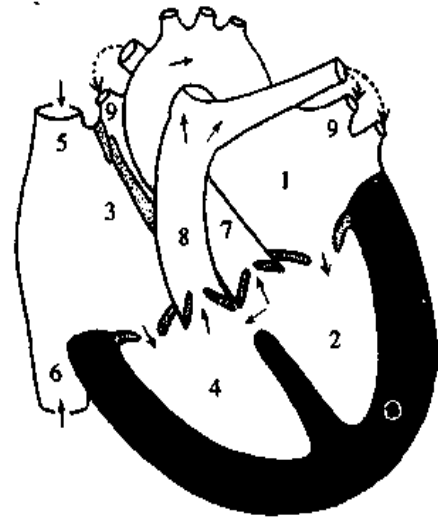


图 11-5 室间隔缺损血液循环示意

1. 左心房 2. 左心室 3. 右心房
4. 右心室 5. 上腔静脉 6. 下腔静脉
7. 主动脉 8. 肺动脉 9. 肺静脉

体外循环心内直视下作修补术。大型缺损在6个月以内发生内科难以控制的充血性心力衰竭,包括反复罹患肺炎和生长缓慢,应予手术治疗;6月至2岁的婴儿,虽然心力衰竭能控制,但肺动脉压力持续增高、大于体循环动脉压的1/2,或者2岁以后肺循环量与体循环量之比 $>2:1$,亦应及时手术修补缺损。通过介入性心导管术关闭缺损虽有报导,但操作难度较高,且易引起并发症,尚未推广。

房间隔缺损

房间隔缺损(atrial septal defect)约占先天性心脏病发病总数的20%~30%。女性较多见。由于小儿时期症状多较轻,不少患者到成人时才被发现。

房间隔缺损根据解剖病变的不同而有卵圆孔未闭、第1孔未闭和第2孔未闭等不同类型。卵圆孔未闭一般不引起两心房间的分流。第1孔未闭型缺损位于心房间隔的下部,呈半月形,缺损往往较大,常伴有二尖瓣或三尖瓣的裂孔而形成关闭不全,多见于二尖瓣。第2孔未闭型缺损位于心房间隔的中部卵圆窝处,或靠近上、下腔静脉,直径多半为1~3cm。

房间隔缺损可合并其他心血管畸形,较常见的有肺静脉畸形引流入右心房及肺动脉狭窄等。

【病理生理】 出生时及新生儿早期,右心房压力可略高于左心房,血流自右向左,因而发生暂时性青紫。随着肺循环量的增加,左心房压力超过右心房,分流转为自左向右。分流量大小随缺损大小及两侧心室顺应性而不同。由于右心房不但接受由上、下腔静脉回流的血液,而且还同时接受由左心房流入的血液,导致右心室舒张期负荷过重,因而右心房、右心室增大,肺循环血流量增多,而左心室、主动脉及整个体循环的血流量减少(图11-6)。如果缺损较大,产生大量左向右分流,则肺动脉压力可增高,少数病人晚期出现肺血管硬化而致严重肺动脉高压。当右心房压力高于左心房时,便出现右向左分流而引起持久的青紫。第1孔未闭伴有二尖瓣关闭不全时,左心室亦有增大。

【临床表现】 房间隔缺损的症状随缺损大小而有区别。轻者可以全无症状,仅在体格检查时发现胸骨左缘第2~3肋间有收缩期杂音。分流量大的因体循环血量不足而影响生长发育,患儿体格较小、消瘦、乏力、多汗和活动后气促,并因肺循环充血而易患支气管肺炎。当剧哭、患肺炎或心力衰竭时,右心房压力可超过左心房,出现暂时性右向左分流而呈现青紫。体检时可见心前区隆起,心脏搏动弥散,心浊音界扩大,大多数病例于胸骨左缘第2~3肋间可听到Ⅱ~Ⅲ级收缩期杂音,呈喷射性,系因右心室排血量增多,引起右心室流出道相对性狭窄所致,肺动脉瓣区第二音亢进和固定分裂(分裂不受呼吸影响)。左向右分流量较大时,可在胸骨左缘下方听到舒张期杂

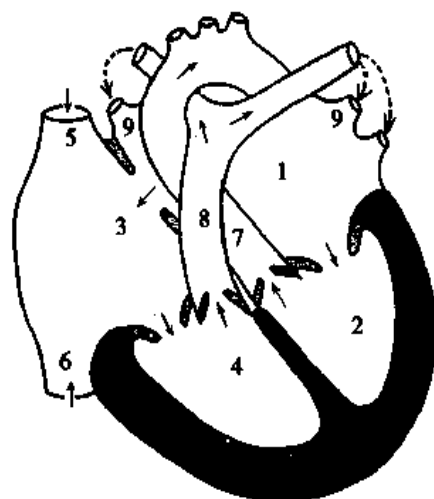


图 11-6 房间隔缺损血液循环示意图

1. 左心房 2. 左心室 3. 右心房
4. 右心室 5. 上腔静脉 6. 下腔静脉
7. 主动脉 8. 肺动脉 9. 肺静脉

音,此乃三尖瓣相对狭窄所致。肺动脉扩张明显或有肺动脉高压者,可在肺动脉瓣区听到收缩早期喀喇音。

【X线检查】心脏外形轻至中度扩大,以右心房及右心室为主,肺动脉段明显突出,肺门血管影增粗,可有肺门“舞蹈”,肺野充血,主动脉影缩小。第1孔未闭而伴有二尖瓣关闭不全者,则左心室亦增大。

【心电图】典型心电图表现为电轴右偏和不完全性右束支传导阻滞,后者可能为室上嵴肥厚和右心室扩张所致。部分病例尚有右心房和右心室肥大。第1孔未闭的病例常见电轴左偏及左心室肥大。

【超声心动图】左房增大,右室流出道增宽,室间隔与左室后壁呈矛盾运动。主动脉内径较小。扇形切面可显示房间隔缺损的位置及大小。多普勒彩色血流显像可观察到分流的位置、方向,且能估测分流的大小。

【心导管检查】右心导管检查可发现右心房血氧含量高于上、下腔静脉平均血氧含量;导管可由右心房进入左心房;右心房、室和肺动脉压力多属正常;并按所得数据可计算出肺动脉阻力和分流量大小。如临床典型,X线、心电图检查结果符合,经超声心动图检查确诊者,术前可不必做心导管检查。

【治疗】房间隔缺损宜在学龄前予以手术修补,手术时应注意在心房内探查,如发现有部分肺静脉畸形回流,可一并予以纠正。亦可通过介入性心导管用扣式双盘堵塞装置(Sideris)、蚌状伞(Cardio Seal)或蘑菇伞(Amplazer)关闭缺损,但术后可能留有部分残余分流。

动脉导管未闭

动脉导管未闭(patent ductus arteriosus)亦为小儿先天性心脏病常见的类型之一,占先天性心脏病发病总数的15%~20%,女性较多见。

小儿出生后随着呼吸的开始,血氧分压提高,动脉导管于10~15小时内,在功能上关闭。未成熟儿动脉导管关闭延迟。多数婴儿于生后3个月左右,在解剖上也完全关闭。若持续开放,并产生病理生理改变,即称动脉导管未闭。

【病理生理】未闭动脉导管的大小、长短和形态不一,一般分为三型:①管型:导管长度多在1cm左右,直径粗细不等;②漏斗型:长度与管形相似,但其近主动脉端粗大,向肺动脉端逐渐变窄;③窗型:肺动脉与主动脉紧贴,两者之间为一孔道,直径往往较大。分流大小与导管粗细及主、肺动脉之间的压力阶差有关。一般情况下,由于主动脉压力较肺动脉为高,故不论在收缩或舒张期,血液均自主动脉向肺动脉分流。肺动脉接受来自右心室及主动脉两处的血流,故肺循环血液量增加,回流到左心房和左心室的血流量也增多,使左心室舒张期负荷加重,其排血量常达正常时2~3倍,因而出现左心房、左心室扩大,室壁肥厚(图11-7)。

由于主动脉血流经常流入肺动脉,故周围动脉舒张压下降而致脉压增宽。肺小动脉因长期接受大量主动脉血液的分流,造成管壁增厚,肺动脉压力增高,可导致右心室肥大和衰竭,当肺动脉压力超过主动脉时,即产生右向左分流,造成下半身青紫,称差异性紫绀。

【临床表现】 症状决定于动脉导管的粗细。导管口径较细者,临床可无症状,仅在体格检查时偶然发现心脏杂音。导管粗大者分流量大,出现气急、咳嗽、乏力、多汗、心悸等。偶尔扩大的肺动脉压迫喉返神经而引起声音嘶哑。

患儿多消瘦,可有轻度胸廓畸形,于胸骨左缘第2肋间闻有粗糙响亮的连续性机器样杂音,占整个收缩期与舒张期,于收缩末期最响,杂音向左锁骨下、颈部和背部传导,最响处可扪及震颤,以收缩期明显,肺动脉瓣区第二音增强,但多被杂音淹没而不易识别。婴幼儿期因肺动脉压力较高,主、肺动脉压力差在舒张期不显著,因而往往仅听到收缩期杂音。此外,合并肺动脉高压或心力衰竭时,多仅有收缩期杂音。分流流量大的患者,因相对性二尖瓣狭窄而在心尖部出现舒张中期隆隆样杂音。动脉舒张压降低,可出现类似主动脉瓣关闭不全的周围血管体征,如轻压指甲床可见毛细血管搏动、扪及水冲脉等。脉压显著增宽时,可闻股动脉枪击声(较亢进的血管搏动声),有显著肺动脉高压者,出现下半身青紫和杵状指。

动脉导管未闭的常见并发症为支气管肺炎、亚急性细菌性心内膜炎,分流量大者早期并发充血性心力衰竭。

【X线检查】 导管细的患者可无异常发现。分流量大的患者显示左心室及左心房增大,肺动脉段突出,肺门血管影增粗,透视下可见搏动,肺野充血。有肺动脉高压时,右心室亦增大,主动脉弓往往有所增大,这一特征与室间隔缺损和房间隔缺损不同,有鉴别意义。

【心电图】 导管细的心电图正常。分流量大的可有不同程度的左心室肥大或左、右心室合并肥大,部分合并左心房肥大。

【超声心动图】 左心房和左室内径增宽,主动脉内径增宽,左心房内径/主动脉根部内径 >1.2 。扇形切面显像显示导管的位置和粗细。多普勒彩色血流显像可直接见到分流的方向和大小。

【心导管检查】 心导管检查可发现肺动脉血氧含量较右心室为高,说明肺动脉部位有左向右分流。肺动脉和右心室压力可正常、轻度升高或显著升高。部分患者导管可通过未闭的动脉导管,由肺动脉进入降主动脉(图 11-8)。

动脉导管未闭具有特殊体征;因此,临床上若心脏杂音等表现典型、经超声心动图检查证实诊断者,术前可免去心导管检查。

【心血管造影】 逆行主动脉造影对临床症状、体征不典型,超声心动图及心导管检查时可疑有动脉导管未闭者,有重要价值。可见主动脉、肺动脉和未闭的动脉导管同时显影。

【治疗】 手术结扎或切断导管即可治愈,宜于学龄前期施行,必要时任何年龄均可手

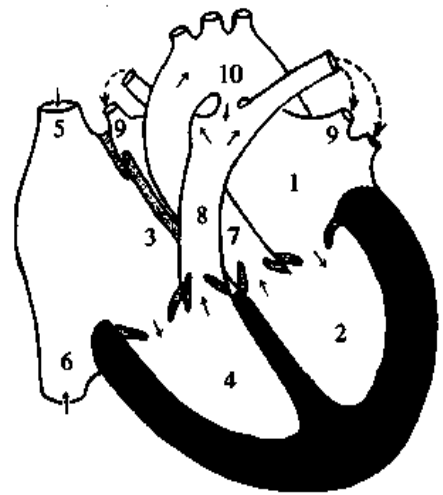


图 11-7 动脉导管未闭血液循环示意图

1. 左心房
2. 左心室
3. 右心房
4. 右心室
5. 上腔静脉
6. 下腔静脉
7. 主动脉
8. 肺动脉
9. 肺静脉
10. 动脉导管

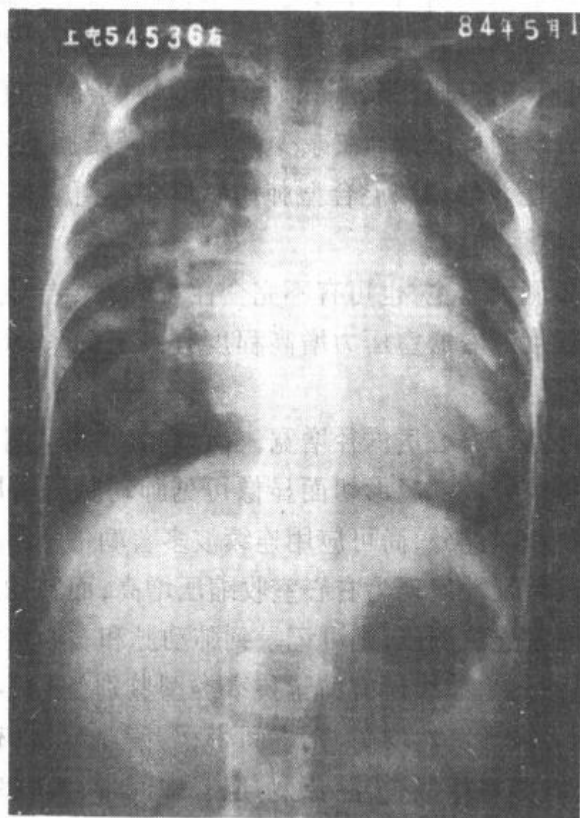


图 11-8 动脉导管未闭心导管检查的 X 线片

图示导管通过未闭动脉导管

由肺动脉插入降主动脉

术。非开胸法治疗可选择弹簧(coil)、蘑菇伞(Amplazer)、蚌壳型堵塞装置(Lock)和双伞堵塞(Rashkind)等关闭动脉导管,已广泛使用。

肺动脉狭窄

肺动脉狭窄(pulmonary stenosis)按狭窄部位不同可分为肺动脉瓣狭窄、漏斗部狭窄及肺动脉分支狭窄,其中以肺动脉瓣狭窄最常见。肺动脉瓣狭窄(pulmonary valve stenosis)大多单独存在,少数合并房间隔缺损等其他心血管畸形,其发病率约占先天性心脏病总数的 10%~20%。

【病理生理】 由于肺动脉瓣狭窄,右心室排血受阻,收缩期负荷加重,压力增高,致右心室肥厚。狭窄后的肺动脉压力降低,致使右心室和肺动脉之间出现压力阶差。久后右室代偿失调,右房压力也增高,出现右心衰竭,若同时合并房间隔缺损或卵圆孔未闭,可产生右向左分流,出现青紫。

【临床表现】 早期可无症状。狭窄程度越重,症状也越明显,主要有劳累后气急、乏力、心悸。少数发生浮肿、昏厥。

患儿在出现心功能不全以前,发育尚可。心脏可见心前区隆起,胸骨左缘下方搏动较强。肺动脉瓣区可扪及收缩期震颤,并可听到响亮的喷射性全收缩期杂音,向颈部传导。轻、中度狭窄杂音为 II~IV 级,重度狭窄可达 V 级,但极重度狭窄杂音反而减轻。杂音部位与狭窄类型有关。瓣膜型以第二肋间最响,漏斗部型以三四肋间最响,混合型杂音范围

较广泛。大多数患者肺动脉第二音有不同程度的减低。轻、中度瓣膜型狭窄尚可听到收缩早期喷射音(喀喇音)。如右心代偿失调而扩大,还可产生相对性三尖瓣关闭不全的收缩期吹风样杂音,同时可有颈静脉怒张、肝肿大、下肢浮肿等右心衰竭表现。

【X线检查】 X线表现的特征为肺纹减少,肺野清晰;瓣膜型者肺动脉段可有狭窄后扩张,使肺动脉总干膨出;漏斗部型和混合型肺动脉段多平直。根据狭窄的轻重,右心室有不同程度的增大,甚至右房增大。

【心电图】 以右心室肥大为主,也可有不完全性右束支传导阻滞,轻者可正常。心电图改变与肺动脉瓣狭窄程度和右心室压力增高程度有一定关系,中度以上狭窄表现为电轴右偏,部分患者右心房肥大。

【超声心动图】 右心室和右心房内径增宽,右心室前壁及室间隔增厚,中度以上狭窄可见肺动脉瓣于收缩期提前开放。扇形切面显像可见肺动脉瓣增厚、活动受限。漏斗部狭窄可见右心室流出道狭小。此外,尚可应用连续波多普勒估测跨瓣压差。

【右心导管检查】 其特征性发现为右心室收缩压增高,而肺动脉收缩压降低,将导管自肺动脉拉回右心室的同时连续测压,则可记录到肺动脉和右心室之间的压力阶差,一般大于15mmHg。此外,连续压力曲线还有助于狭窄类型鉴别(图11-9);①瓣膜型:肺动脉压力波形较低,右心室压力波形突然增高,无中间带;②漏斗部型:有中间带,它的收缩压与肺动脉相仿,舒张压与右心室相似;③混合型:也有中间带,其收缩压高于肺动脉,低于右心室,舒张压与右心室相似。

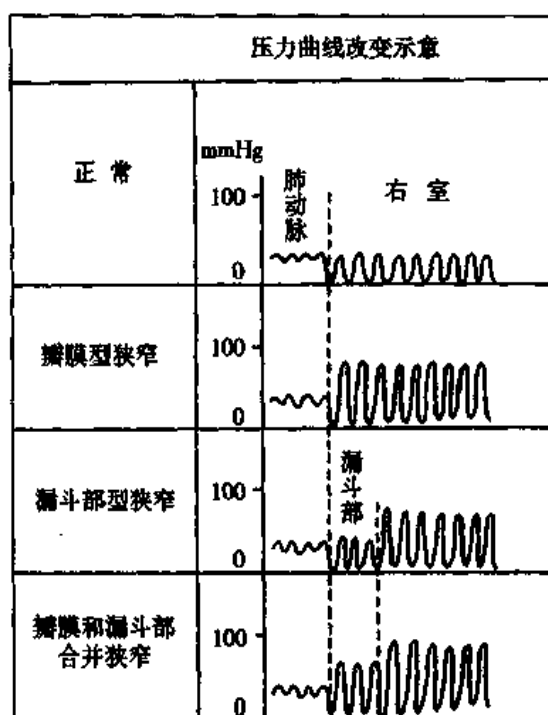


图 11-9 肺动脉狭窄心导管压力曲线图

心导管头端由肺动脉向右室

撤回时压力改变的图形

(100mmHg = 13.3kPa)

【治疗】 中至重度的瓣膜型狭窄,首选应用经皮球囊导管扩张狭窄的肺动脉瓣,多数

可以获得满意的疗效,即使在婴儿期亦可采用;但球囊导管扩张对瓣膜显著增厚或漏斗部有狭窄者效果不佳,宜在直视下手术解除狭窄。

法洛三联症

法洛三联症(tetralogy of Fallot)是存活婴儿中最常见的青紫型先天性心脏病,其发病率占各类先天性心脏病的10%~15%。

法洛三联症由以下4种畸形组成:①肺动脉狭窄:以漏斗部狭窄多见,其次为漏斗部和瓣膜合并狭窄,狭窄程度可随年龄而加重;②室间隔缺损:多属高位膜部缺损;③主动脉骑跨:主动脉骑跨于左、右两心室之上,随着主动脉发育,右跨现象可逐渐加重,约25%病人为右位主动脉弓;④右心室肥厚:为肺动脉狭窄后右心室负荷增加的结果。以上4种畸形中以肺动脉狭窄最重要,对患儿的病理生理和临床表现有重要影响。

【病理生理】 由于肺动脉狭窄,血液进入肺循环受阻,引起右心室的代偿性肥厚,右心室压力相对增高;肺动脉狭窄较轻者,右心室压力仍低于左心室,在室间隔部位可有左向右分流;肺动脉狭窄严重时,右心室压力与左心室相似,此时右心室血液大部进入主动脉(图11-10)。

由于主动脉骑跨于两心室之上,主动脉除接受左心室的血液外,还直接接受一部分来自右心室的静脉血,输送到全身各部,因而出现青紫。同时因肺动脉狭窄,肺循环进行气体交换的血流减少,更加重了青紫的程度。此外,由于进入肺动脉的血流减少,增粗的支气管动脉与肺血管之间形成侧支循环。

在动脉导管关闭前,肺循环血流量减少程度较轻,青紫可不明显。随着动脉导管的关闭和漏斗部狭窄的逐渐加重,青紫日益明显,并出现杵状指(趾),红细胞代偿性增多。

【临床表现】 主要表现为青紫,其程度和出现的早晚与肺动脉狭窄程度有关。多见于毛细血管丰富的浅表部位,如唇、指(趾)甲床、球结合膜等。因血氧含量下降,活动耐力差,稍一活动,如啼哭、情绪激动、体力劳动、寒冷等,即可出现气急及青紫加重。患儿多有蹲踞症状,每于行走、游戏时,常主动下蹲片刻。蹲踞时下肢屈曲,使静脉回心血量减少,减轻了心脏负荷,同时下肢动脉受压,体循环阻力增加,使右向左分流量减少,从而缺氧症状暂时得以缓解。由于患儿长期缺氧,致使指、趾端毛细血管扩张增生,局部软组织和骨组织也增生肥大,随后指(趾)端膨大如鼓槌状。年长儿常诉头痛、头昏,与脑缺氧有关。婴儿有时在吃奶或哭闹后出现阵发性呼吸困难,严重者可引起突然昏厥、抽搐,这是由于在肺动脉漏斗部狭窄的基础上,突然发生该处肌部痉挛,引起一时性肺动脉梗阻,使脑缺氧加重所致。此外,可因红细胞增加,血粘稠度高,血流变慢,而引起脑血栓,若为细菌性血栓,则易形成脑脓肿。

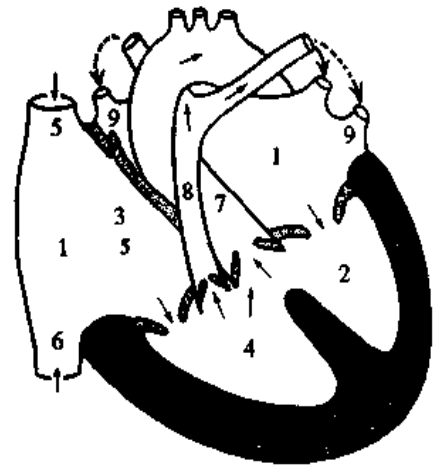


图 11-10 法洛三联症血液循环示意图

1. 左心房 2. 左心室 3. 右心房
4. 右心室 5. 上腔静脉 6. 下腔静脉
7. 主动脉 8. 肺动脉 9. 肺静脉

患儿体格发育多落后,心前区可稍隆起,胸骨左缘第2~4肋间常听到Ⅱ~Ⅲ级喷射性收缩杂音,一般以第3肋间最响,其响度取决于肺动脉狭窄程度。狭窄重,流经肺动脉的血少,杂音则轻而短;漏斗部痉挛时,杂音暂时消失。肺动脉第二音均减弱或消失。加上主动脉向前骑跨,位置比较靠近胸壁,有时在肺动脉瓣区仅可听到来自主动脉的响亮而单一的第二音。

法洛三联症常见并发症为脑血栓、脑脓肿及亚急性细菌性心内膜炎。

【X线检查】 心脏大小正常或稍增大,心尖圆钝上翘,肺动脉段凹陷,构成“靴状”心影,肺门血管影缩小,两侧肺纹理减少,透亮度增加。侧支循环丰富者两肺野呈现网状肺纹理(图 11-11)。部分患者合并右位主动脉弓。

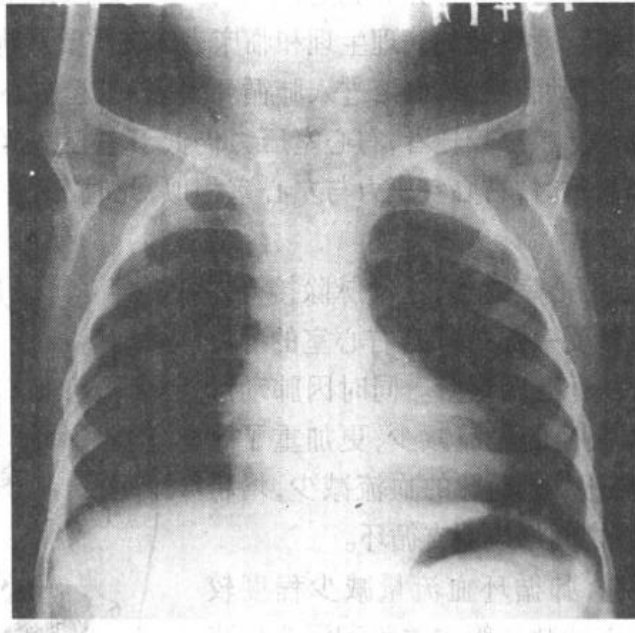


图 11-11 法洛三联症 X 线片

【心电图】 电轴右偏,右心室肥大,狭窄严重者往往出现心肌劳损,亦可见右心房肥大。

【超声心动图】 主动脉骑跨于室间隔之上,内径增宽。右心室内径增大,流出道狭窄。左心室内径缩小。多普勒彩色血流显像可见右心室直接将血液注入骑跨的主动脉。

【心导管检查】 导管较容易从右心室进入主动脉,说明主动脉骑跨。导管若从右室进入左室,说明有室间隔缺损。导管不易进入肺动脉,提示肺动脉狭窄较重。若能进入肺动脉,则将导管逐渐拉出时,可记录到肺动脉和右心室之间的压力阶差。患者右心室压力增高,肺动脉压力下降,连续压力曲线可以帮助阐明狭窄的类型。股动脉血氧饱和度降低,证明有右向左分流存在。

【心血管造影】 造影剂注入右心室,可见主动脉与肺动脉几乎同时显影。主动脉阴影增粗,且位置偏前、稍偏右。此外,尚可显示肺动脉狭窄的部位和程度以及肺动脉分支的形态。造影对制订手术方案有较大帮助(图 11-12)。必要时还需作左室或冠状动脉造影。

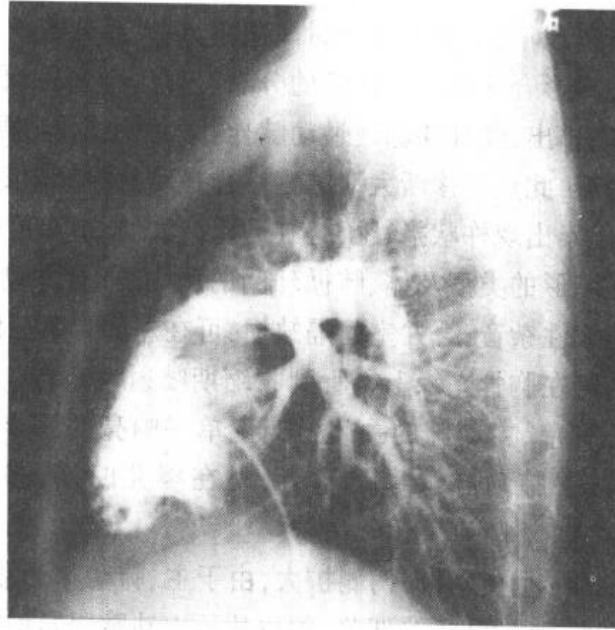


图 11-12 法洛四联症心血管造影

完全性大动脉错位

完全性大动脉错位 (complete transposition of the arteries) 是婴幼儿中较常见和严重的青紫型先天性心脏病, 发病率占各类先天性心脏病的 10% 左右。若不及时治疗, 大多患儿在 1 岁内死亡。随着姑息手术和根治手术的发展, 预后已有改善。

【病理生理】 胚胎发育的第 5~7 周, 动脉干被一纵隔分成肺动脉和主动脉, 纵隔近端发生螺旋形扭转, 使主动脉与左心室相连, 肺动脉与右心室相连。若扭转不全或不呈螺旋形扭转, 则主、肺动脉换位: 主动脉位于右前方, 与右心室相连; 肺动脉位于左后方, 与左心室相连。因而体、肺循环成为各自独立的循环, 难以存活。患儿如能生存, 必定合并其他心脏畸形, 最常见的是: ①动脉导管和卵圆孔未闭; ②房间隔缺损; ③室间隔缺损等。

不论体、肺循环间的交通在何处, 两侧分流量往往不等, 造成一侧血流量逐渐增多, 而右向左分流的血仍回到左心, 左向右分流仍回到右心, 致使一侧心腔容量增大, 压力增高, 随后两侧分流量发生改变, 血液又逐渐累积于另一侧。这样周而复始, 使临床上发生左、右心室周期性扩大和缩小的现象, 引起两心室的扩张和肥厚, 终因缺氧和心力衰竭加重而死亡 (图 11-13)。



图 11-13 大动脉错位、卵圆孔及动脉导管未闭的血液循环示意图

- 1. 左心房 2. 左心室 3. 右心房
- 4. 右心室 5. 上腔静脉 6. 下腔静脉
- 7. 主动脉 8. 肺动脉 9. 肺静脉

【临床表现】 此病以男性较多见。症状主要为青紫、气急、进行性心脏扩大,以致早期发生心力衰竭。青紫出现早,半数于出生时即存在,绝大部分始于1个月以内。青紫的程度取决于是否有其他畸形合并存在。青紫的分布一般为全身性,但如同时有动脉导管未闭,则动脉血自左心室排出,经肺动脉通过动脉导管入降主动脉,再分布到躯干及下肢,因此下肢青紫较上肢为轻,此点对诊断大动脉错位合并动脉导管未闭,颇有帮助。

患儿均发育不良,早年出现杵状指、趾,心脏迅速扩大,心杂音可有可无,如有杂音,其响度和部位取决于合并畸形的类型及体、肺循环间的压力,如合并动脉导管未闭,可在胸骨左缘第二肋间听到连续性杂音;合并室间隔缺损,可在左胸骨第三四肋间听到全收缩期杂音;合并肺动脉狭窄,则在胸骨左缘上方听到收缩期喷射性杂音。杂音较响时,常伴有震颤。由于主动脉靠近胸壁,主动脉的关闭常产生单一响亮的第二音。血压多无变化。股动脉搏动正常。不合并肺动脉狭窄的患者,早在婴儿时期,多并发充血性心力衰竭。

【X线检查】 心脏外形呈蛋形,向两侧扩大,由于主、肺动脉干常呈前后位排列,因此正位片见大动脉阴影狭小,肺动脉段略凹陷,侧位片示大动脉阴影增宽。有时可发现右心室的周期性扩大及缩小,系血液分流方向改变所致。大多数病例肺纹理增多,示充血改变。合并肺动脉狭窄者肺纹理减少。

【心电图】 电轴右偏,右心室肥大,有时尚有右心房肥大;偶而也可表现为电轴正常或左偏及左、右心室合并肥大。

【超声心动图】 容易在同一探查部位同时显示两根大动脉,且前位的(主动脉)半月瓣关闭时间早于后位的(肺动脉)半月瓣。扇形切面显像见主动脉根部向下与带三尖瓣的右室相通;肺动脉则向下与带二尖瓣的左室连接。多普勒彩色血流显像能探测到分流的位置并估计其分流量。

【心导管检查】 股动脉血氧含量降低,肺动脉血氧含量高于主动脉。导管插入右心室后很快进入主动脉,右心室压力与主动脉相仿。当伴有其他畸形如动脉导管未闭、房间隔缺损或室间隔缺损时,则可产生各相应部位血氧含量有意义的差别。

【心血管造影】 将造影剂注入右心室时,主动脉很快显像,其位置较正常偏前,而肺动脉不显影或仅在晚期显影。若合并其他畸形,通过造影也可显示畸形的性质和部位。

【治疗】 出生后青紫严重者,可先以球囊导管撕裂房间隔(Rashkind法)以使病情缓解。如以上措施有效,至3~9个月时可施行Mustard手术,即用心包膜或涤纶片在心房内建成障隔,将体循环的静脉血导向二尖瓣口而入左心室,并将肺静脉的回流血导向三尖瓣口而入右心室,以达到循环功能符合生理要求。亦可采用Senning手术改造间隔,将腔静脉的回流血引入左心房,同时使肺静脉的血回流到右心室。近年来国内外很多单位选择Jatene手术,即将大动脉在根部截断后换位,使畸形得到根本矫正,该手术宜于出生后1月内施行。

【附】 先天性心脏病的诊断步骤

诊断的目的不仅要确定有先天性心脏病,而且还应明确类型。

首先需详细询问病史,并作全面体格检查:若小儿自幼有潜伏性或持续性青紫,活动或哭闹后气急,常患肺炎或心功能不全等,即应想到本病;有些畸形可以与先天性心脏病并存。因此,当发现小儿有其他畸形时,应注意检查是否有先天性心脏病存在。若体检发现心脏有典型的器质性杂音(胸骨左缘有Ⅱ级以上收缩期杂音)或有心脏扩大,形态异常,即可初步确定有心血管畸形。其中以杂音更为重要,一般在3岁以前听到器质性杂音多为先天性心脏病。杂音于3、4岁以后才出现,则也有可能为获得性心脏病,并需注意与功能性杂音相鉴别。

个别新生儿可听到心脏杂音,不一定是先天性心脏病;而先天性心脏病患者亦可迟至3~6个月才出现杂音。若小儿生长发育良好,杂音在6个月以后逐渐消失,则可能不是先天性心脏病,但亦有可能是室间隔缺损自然闭合。有的婴儿虽听不到心脏杂音,但经常出现青紫或心脏扩大,易患肺炎,并反复出现心功能不全,仍应考虑先天性心脏病的可能性。学龄前儿童发现心脏杂音时,须与风湿性心脏病相鉴别(表11-1)。

表 11-1 心脏杂音鉴别表

功能性杂音		器质性杂音	
		先天性	风湿性
部位	胸骨左缘或心尖部	胸骨左缘第2~4肋间	心尖部
时期	收缩期为主,较短	收缩期为主,较长	收缩期和(或)舒张期
性质	柔和、拨弦样	粗糙、响亮	吹风样或隆隆样
响度	Ⅱ级以下	Ⅱ级以上	Ⅱ级以上
传导	较局限	传向颈、心尖或背部	传向腋下或背部
变化	易受体位、呼吸及运动影响而变化	持续存在,变化少	持续存在,变化少

其次,需鉴别先天性心脏病的类型。如患儿从小就有持续青紫,很可能属右向左分流型;如无青紫,应考虑为无分流或左向右分流型。主要根据症状、体征、X线检查、心电图及超声心动图检查资料,结合各类畸形的共性和各自的特点,通过综合分析、鉴别,即可得出初步诊断。例如左向右分流型的共同特点是:①一般情况下无青紫,当哭闹、患肺炎或心功能不全时,右心压力高于左心,即可出现青紫;②心前区有粗糙的收缩期杂音,于胸骨左缘最响;③肺循环量增多,易患肺炎,X线检查见肺门血管影增粗;④体循环血流量减少,影响生长发育。然而它们又有各自的特点(表11-2)。至于无分流的肺动脉瓣狭窄,有些表现虽然与上述一类心脏病相似,如同样无青紫,杂音响亮,杂音位于胸骨左缘,伴收缩期震颤等,但其肺动脉瓣区第二音减低和X线检查肺野清晰等可资鉴别。超声心动图对先天性心脏病类型的鉴别具有重要意义。

为了作好手术前的充分准备,必要时可做心导管检查和心血管造影,以详细了解心脏畸形的部位和严重程度。目前动脉导管未闭、房间隔缺损及单纯室间隔缺损等,如临床表现典型,X线、心电图检查结果符合,再经多普勒超声心动图检查证实,则可避免心导管和心血管造影等创伤性检查而直接施行手术或采用介入性心导管术进行治疗。

表 11-2 几种常见先天性心脏病的鉴别表

	房间隔缺损	室间隔缺损	动脉导管未闭	肺动脉瓣狭窄	法洛四联症	
分 类	左向右分流型			无分流型	右向左分流型	
症 状	一般发育落后,乏力,活动后心悸、咳嗽、气短,晚期出现肺动脉高压时有青紫	同左	同左	轻者可无症状,重者活动后心悸、气短、青紫	发育落后,乏力,青紫(吃奶、哭叫时加重),踌躇,可有阵发性昏厥	
心 脏 体 征	杂音部位	第2、3肋间	第3、4肋间	第2肋间	第2肋间	
	杂音性质和响度	Ⅱ~Ⅲ级收缩期吹风样杂音,传导范围较小	Ⅱ~Ⅴ级粗糙全收缩期杂音,传导范围广	Ⅱ~Ⅳ级连续性机器样杂音,向颈部传导	Ⅲ~Ⅴ级喷射性收缩期杂音,向颈部传导	Ⅱ~Ⅳ级喷射性收缩期杂音,传导范围较广
	震颤	无	有	有	有	可有
	P ₂	亢进,分裂固定	亢进	亢进	减低,分裂	减低
X 线 检 查	房室增大	右房、右室大	左、右室大,左房可大	左室大、左房可大	右室大,右房可大	右室大,心尖上翘呈靴形
	肺动脉段	凸出	凸出	凸出	明显凸出	凹陷
	肺野	充血	充血	充血	清晰	清晰
	肺门“舞蹈”	有	有	有	无	无
心 电 图	不完全性右束支传导阻滞,右室肥大	正常,左室或左、右室肥大	左室肥大,左房可肥大	右室、右房肥大	右室肥大	

第三节 病毒性心肌炎

病毒性心肌炎(viral myocarditis)是病毒侵犯心脏所致的,以心肌炎性病变为主要表现的疾病,有的可伴有心包或心内膜炎症改变。本病临床表现轻重不一,预后大多良好,但少数可发生心力衰竭、心源性休克,甚至猝死。

【病因和发病机制】近年来经动物实验及临床观察证明,可引起心肌炎的病毒有柯萨奇病毒(乙组和甲组)、埃可病毒、脊髓灰质炎病毒、腺病毒、传染性肝炎病毒、流感和副流感病毒、麻疹病毒、单纯疱疹病毒以及流行性腮腺炎病毒等;其中以柯萨奇病毒乙组(1~6型)最常见。

本病的发病机制尚不完全清楚。一般认为病毒及其毒素在疾病早期系经血液循环直接侵犯心肌细胞产生病理变化;临床上可从心肌炎患者的鼻咽冲洗物或粪便中分离出病毒,并在恢复期血清中检测到相应病毒的中和抗体有4倍以上的升高;更重要的是从心肌炎死亡病例的心肌组织中直接分离出病毒,并可用荧光抗体染色技术在心肌组织上找到特异性病毒抗原。这些均有力地支持病毒直接侵犯心脏的学说。另外,临床上在病毒感染后,往往经过一段潜伏期才出现心脏受累的征象,符合变态反应性疾病的规律;患者血中可测到抗心肌的抗体增加;部分患者表现为慢性心肌炎,符合自身免疫反应;这类病例的尸解中常可在心肌内发现免疫球蛋白(IgG)及补体(β_1C)的沉淀等。以上现象说明本病的发病机制还有变态反应或自身免疫参与。

【病理】病变分布可为局灶性、散在或弥漫性,性质多以心肌间质组织和附近血管周

围单核细胞、淋巴细胞及中性粒细胞浸润为主,少数有心肌变性,包括肿胀、断裂、溶解及坏死等变化。慢性病例多有心脏扩大、心肌间质炎症浸润及心肌纤维化形成的瘢痕组织。心包可有浆液渗出,个别发生粘连。病变可波及传导系统,甚至导致终身心律失常。

【临床表现】 患者多有轻重不等的前驱症状,主要为发热、周身不适、咽痛、肌痛、腹泻及皮疹等。某些病毒感染疾患,如麻疹、流行性腮腺炎等,则有其特异性征象。

轻型患儿一般无明显症状,心电图可见过早搏动或 T 波降低等改变。心肌受累明显时,患儿常诉心前区不适、胸闷、心悸、头晕及乏力等。心脏有轻度扩大,伴心动过速、心音低钝及奔马律。心电图多表现为频发早搏、阵发性心动过速或 II 度以上房室传导阻滞,可导致心力衰竭和昏厥等。重症患者可突然发生心源性休克,表现为烦躁不安、面色灰白、四肢冷湿和末梢发绀等,可在数小时或数日内死亡。如反复发作心衰,则心脏明显扩大,可并发严重心律失常或栓塞等,预后很差。

体征主要为心尖区第一音低钝,部分有奔马律,一般无明显器质性杂音,伴心包炎者可听到心包摩擦音,心界明显扩大。危重病例可能脉搏微弱、血压下降,两肺出现啰音和肝脾肿大,提示循环衰竭。

【心电图检查】 多数表现为 ST 段偏移和 T 波低平、双向或倒置,可有 QRS 波群低电压。QT 间期延长多发生在重症病例。窦房、房室或室内传导阻滞颇为常见,其中以 I 度传导阻滞最多见。各种过早搏动中以室性早搏最常见,部分呈多源性;可有阵发性心动过速、心房扑动或颤动,甚至心室颤动。以上改变虽非特异性,但极为常见,是临床诊断的重要依据。

【X 线检查】 轻症病例心影属正常范围,伴心力衰竭或反复迁延不愈者心脏均明显扩大,合并大量心包积液时则增大更显著。心脏搏动大多减弱,可伴有肺淤血或肺水肿,有时可见少量胸腔积液。

【实验室检查】

(一)一般化验 急性期白细胞总数多增高,以中性粒细胞为主;部分病例血沉轻度增快。

(二)血清酶的测定 血清谷草转氨酶(SGOT)和门冬氨酸基转移酶(AST)在急性期大多增高,但恢复较快。血清肌酸激酶(CK)在早期多有增高,以来自心肌的同功酶(CK-MB)为主,且较敏感。血清乳酸脱氢酶(LDH)特异性较差,但其同功酶在心肌炎早期亦多增高。

(三)病毒学诊断 疾病早期可从咽拭子、咽冲洗液、粪便、血液、心包液中分离出病毒,但需结合血清抗体测定才更有意义。一般采用病毒中和试验、血凝抑制试验或 ELISA 法,如恢复期血清抗体滴度在 1:128 以上亦有诊断意义。此外,尚有应用免疫荧光技术及免疫电子显微镜检查等方法证实心肌标本中确有某一型病毒的存在。此外,尚可应用聚合酶链反应(PCR)或病毒核酸探针原位杂交法,自患儿心肌或血中查到病毒核酸。

【诊断和鉴别诊断】 本病的主要临床诊断依据有下列几项:①急、慢性心功能不全或心脑综合征;②心脏扩大,有奔马律或心包摩擦音;③心电图示心律失常或明显 ST-T 改变;④心脏核素扫描发现异常;⑤发病同时或 1~3 周前有上呼吸道感染、腹泻等病毒感染

史;⑥有明显乏力、苍白、多汗、心悸、气短、胸闷、头晕、心前区痛、手足凉、肌痛等症状中至少两种,婴儿可有拒食、发绀、四肢凉、双眼凝视等,新生儿可结合母亲流行病学史作出诊断;⑦心尖区第一心音明显低钝或安静时心动过速;⑧病程早期血清肌酸激酶同功酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白(CTnI、CTnT)增高。以上各项尤以前3项和第8项诊断意义较大。至于病原诊断由于标本取材不易,操作较复杂且需时较长,故多数不能及时作出结论。

临床上尚需与风湿性心肌炎、先天性心脏病及心内膜弹力纤维增生症等病鉴别。

【治疗】 本病目前尚无特效治疗,可结合具体情况适当选择下列治疗措施。

(一)休息 在急性期至少应休息到退热后3~4周。有心功能不全及心脏扩大者应强调绝对卧床休息,以减轻心脏负担。一般总的休息时间不少于3~6个月,随后根据具体情况逐渐增加活动量。

(二)激素 可提高心肌糖原含量,促进心肌中酶的活力,改善心肌功能,同时可减轻心肌的炎性反应,并有抗休克作用。一般用于较重的急性病例,轻症病例多不主张应用。常用泼尼松,日服剂量为1~1.5mg/kg,共2~3周,症状缓解后逐渐减量。对急症抢救病例可应用地塞米松静脉滴注,每日0.2~0.4mg/kg,或氢化可的松15~20mg/kg。

(三)控制心力衰竭 常用地高辛或毛花甙丙(西地兰)等。由于心肌炎时对洋地黄制剂较敏感,容易中毒,故剂量应偏小,一般用有效剂量的2/3即可。重症加用利尿剂,但需警惕电解质紊乱而引起心律失常。烦躁不安者宜给予苯巴比妥、安定等镇静剂。

(四)大剂量维生素C及能量合剂 维生素C能清除自由基,增加冠状动脉血流量,改善心肌代谢,有助于心肌炎的恢复。可用维生素C100~200mg/kg静脉注射,5~10分钟注射完毕,每日1次。伴有心源性休克者,可每2~12小时1次,连续应用数次。急性期每日1次,疗程1个月。能量合剂有加强心肌营养、改善心肌功能的作用。常用三磷酸腺苷20mg、辅酶A50单位、胰岛素4~6单位及10%氯化钾8ml溶于10%葡萄糖液250ml中静脉滴注,每日或隔日1次。

(五)抢救心源性休克 加速静脉滴注大剂量肾上腺皮质激素或静脉推注大剂量维生素C常可获得较好效果。及时应用调节血管紧张度药物,如多巴胺、异丙肾上腺素和阿拉明等加强心肌收缩能力,维持血压及改善微循环。近年来应用血管扩张剂硝普钠取得良好疗效,常用剂量为5~10mg,溶于5%葡萄糖溶液100ml中,开始按每分钟0.2 μ g/kg,直到获得疗效或血压降低。最大剂量不超过每分钟4~5 μ g/kg。副作用有疲乏、出汗、恶心、头痛、肌痉挛等,停药后即消失。亦可应用酚妥拉明,剂量为每分钟1~20 μ g/kg,主要扩张小动脉,可增强心肌收缩力。

第四节 心内膜弹力纤维增生症

心内膜弹力纤维增生症(endocardial fibroelastosis)又名心内膜硬化症。其主要病理改变为心内膜下弹力纤维及胶原纤维增生,病变以左心室为主。多数于1岁以内发病。病因尚未完全明确,部分病例可能由病毒性心肌炎发展而来;心内膜供血不足及缺氧亦很可能为发病的原因。

【临床表现】 主要表现为充血性心力衰竭,按症状的轻重缓急,可分为3型。

(一)暴发型 起病急骤,突然出现呼吸困难、口唇发绀、面色苍白、烦躁不安、心动过速、心音减低,可听到奔马律,肺部常听到干、湿啰音,肝脏增大,少数出现心源性休克,甚至于数小时内猝死。此型多见于6个月内的婴儿。

(二)急性型 起病亦较快,但心力衰竭发展不如暴发型急剧。常并发支气管肺炎,肺部出现细湿啰音。部分患者因胸腔内附壁血栓的脱落而发生脑栓塞。此型发病年龄同暴发型。如不及时治疗,多数死于心力衰竭。

(三)慢性型 症状同急性型,但进展较慢。患儿生长发育多较落后。经适当治疗可获得缓解,存活至成人期,但仍可因反复发生心力衰竭而死亡。

【诊断】 除发病年龄特点和临床表现以充血性心力衰竭为主以外,实验室检查亦有其特点:心电图多呈左心室肥大,少数表现右心室肥大或左、右心室合并肥大,可同时出现ST段、T波改变以及房室传导阻滞;X线改变以左心室增大为明显,左心缘搏动多减弱,肺纹理增多;必要时可作左心导管检查,左室舒张压增高,其波形具诊断意义;选择性造影则可见左心室增大、室壁增厚及排空延迟。

【治疗】 主要应用洋地黄控制心力衰竭,一般反应较好,需长期服用,直到症状消失,X线、心电图恢复正常后1~2年方可停药。合并肺部感染时,应给予抗生素等治疗。

本病如不治疗,大多于2岁前死亡。对洋地黄反应良好而又能长期坚持治疗者,预后较好,且有痊愈可能。

第五节 小儿心律失常

正常心律起源于窦房结,心激动按一定的频率、速度及顺序传导到结间传导束、房室结、房室束、左右束支及蒲顷野纤维网而达心室肌。如心激动的频率、起搏点或传导不正常,都可构成心律失常(cardiac arrhythmia)。

一、过早搏动

过早搏动是由心脏异位兴奋灶发放的冲动所引起,为小儿时期最常见的心律失常。异位起搏点可位于心房、房室交界或心室组织。分别引起房性、交界性及室性早搏,其中以室性早搏为多见。

【病因】 常见于无器质性心脏病的小儿。可由疲劳、精神紧张、自主神经功能不稳定等所引起,但也可发生于病毒性心肌炎、先天性心脏病或风湿性心脏病。另外,拟交感胺类、洋地黄、奎尼丁、锑剂中毒及缺氧、酸碱平衡失调、电解质紊乱(低血钾等)、心导管检查、心脏手术等均可引起过早搏动。健康学龄儿童约1%~2%有过早搏动。

【临床表现】 小儿症状较成人为轻,常缺乏主诉。个别年长儿可诉述心悸、胸闷、不适。听诊可发现心律不齐,心搏提前,其后常有一定时间的代偿间歇,心音强弱也不一致。早搏常使脉律不齐,若早搏发生过早,可使脉搏短绌。早搏次数因人而异,且同一患儿在不同时期亦可有较大出入。某些患儿于运动后心率增快时早搏减少,但也有些反而增多,前者常提示无器质性心脏病,后者则可能同时有器质性心脏病存在。

为了明确诊断,了解早搏的性质,必须作心电图检查。根据心电图上有无P'波、P'波的形态、P'-R的长短以及QRS波的形态,来判断早搏属于何型。

房性早搏的心电图特征:①P'波提前,可与前一心动的T波重叠,形态与窦性P波稍有差异,但方向一致;②P'-R > 0.10秒;③早搏后的代偿间歇往往不完全;④一般P'波QRS-T正常,若不继以QRS-T波,称为阻滞性早搏,若继以畸形的QRS-T波,为心室内差异传导所致(图11-14)。



图 11-14 房性早搏

交界性早搏的心电图特征:①QRS-T波提前,形态、时限与正常窦性基本相同;②早搏所产生的QRS波前或后有逆行P'波, P'-R < 0.10秒, R-P' < 0.20秒,有时P'波可与QRS波重叠,辨认不清;③代偿间歇往往不完全(图11-15)。

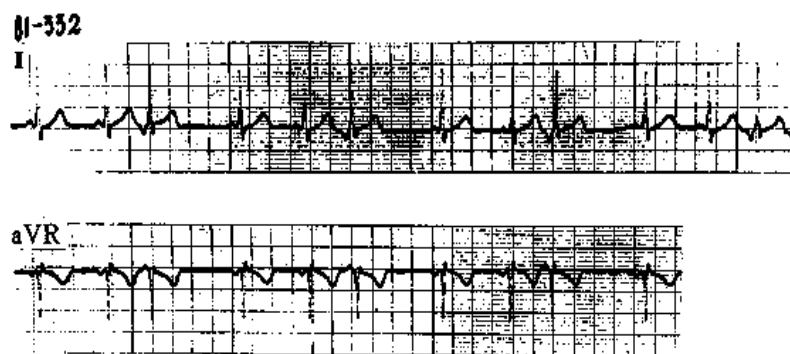


图 11-15 交界性早搏

室性早搏的心电图特征:①QRS波提前,形态异常、宽大、QRS波 > 0.10秒, T波与主波方向相反;②QRS波前多无P'波;③代偿间歇完全;④有时在同一导联出现形态不一、配对时间不等的室性早搏,称为多源性早搏(图11-16)。

【预后】 取决于原发疾病。有些无器质性心脏病的患儿早搏可持续多年,不少患儿最后终于消失,个别患儿可发展为更严重的心律失常,如室性心动过速等。

【治疗】 必须针对基本病因治疗原发病。一般认为若早搏次数不多、无自觉症状者可不必用药。若早搏次数 > 10次/分,有自觉症状,或在心电图上呈多源性者,则应予以治疗。可选用普罗帕酮(心律平)口服,每次5~7mg/kg,每6~8小时1次。亦可服用β受体阻滞剂普萘洛尔(心得安)每日1mg/kg,分2~3次;房性早搏若用之无效可改用洋地黄类。室性早搏必要时可每日应用苯妥英钠5~10mg/kg,分3次口服;胺碘酮5~10mg/kg,分3次口服;普鲁卡因胺50mg/kg,分4次口服;或奎尼丁30mg/kg,分4~5次口服。后者可引起心室内传导阻滞,需心电图随访,在住院观察下应用为妥。对洋地黄过量或低

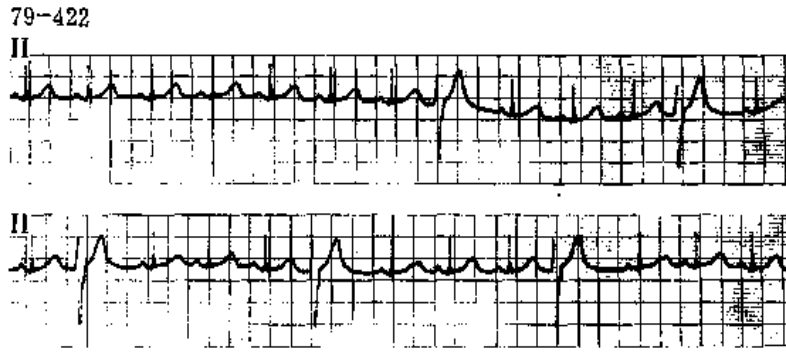


图 11-16 室性早搏

血钾症引起者,除应停用洋地黄外,尚应予氯化钾口服或静滴。

二、阵发性心动过速

阵发性心动过速是异位心动过速的一种,按其发源部位分室上性(房性或房室结性)和室性两种,绝大多数病例属于室上性心动过速。

室上性阵发性心动过速

室上性阵发性心动过速是由心房或房室交界处异位兴奋灶快速释放冲动所产生的一种心律失常。本病虽非常见,但属对药物反应良好、可以完全治愈的儿科急症之一,若不及时治疗易致心力衰竭。本病可发生于任何年龄,容易反复发作,但初次发病以婴儿时期为多见,个别可发生于胎儿末期(由胎儿心电图证实)。

【病因】可在先天性心脏病、预激综合征、心肌炎、心内膜弹力纤维增生症等疾病基础上发生;但多数患儿无器质性心脏疾患。感染为常见的诱因,也可由疲劳、精神紧张、过度换气、心脏手术时和手术后、心导管检查等诱发。

【临床表现】小儿常突然烦躁不安,面色青灰或灰白,皮肤湿冷,呼吸增快,脉搏细弱,常伴有干咳,有时呕吐,年长儿还可自诉心悸、心前区不适、头晕等。发作时心率突然增快,为 160~300 次/分,多数 >200 次/分,一次发作可持续数秒钟至数日。发作停止时心率突然减慢,恢复正常。此外,听诊时第一心音强度完全一致,发作时心率较固定而规则等均为本病的特征。发作持续超过 24 小时者,容易发生心力衰竭。若同时有感染存在,则可有发热、周围血象白细胞增高等表现。

【X 线检查】取决于原来有无心脏器质性病变和心力衰竭。透视下见心脏搏动减弱。

【心电图检查】P 波形态异常,往往较正常时小,常与前一心动的 T 波重叠,以致无法辨认。如能见到 P 波,则 P-R 间期常为 0.08~0.13 秒。虽然根据 P 波和 P-R 间期长短可以区分房性或交界性,但临床上常有困难。QRS 波形态同窦性(图 11-17)。发作持续时间较久者,可有暂时性 ST 段及 T 波改变。部分患儿在发作间歇期可有预激综合征表现。

【诊断】发作的突然起止提示这类心律失常,以往的发作史对诊断也很有帮助。体



图 11-17 室上性阵发性心动过速

格检查:心律绝对规律、匀齐,心音强度一致,心率往往超出一般窦性范围,再结合上述心电图特征,诊断不太困难,但有时需与窦性心动过速及室性心动过速鉴别。

【治疗】可先采用物理方法以提高迷走神经张力,如无效或当时有效但很快复发时,需用药物治疗。

(一)物理方法

1. 冰水毛巾敷面法 对新生儿和小婴儿效果较好。用毛巾在 4~5℃水中浸湿后,敷在患儿面部,可强烈兴奋迷走神经,每次 10~15 秒。如 1 次无效,可隔 3~5 分钟再用,一般不超过 3 次。

2. 压迫颈动脉窦法 在甲状软骨水平扪得右侧颈动脉搏动后,用大拇指向颈椎方向压迫,以按摩为主,每次时间不超过 5~10 秒,一旦转律,便停止压迫,如无效,可用同法再试压左侧,但禁忌两侧同时压迫。

3. 以压舌板或手指刺激患儿咽部使之产生恶心、呕吐。

(二)药物治疗

1. 洋地黄类药物 对病情较重,发作持续 24 小时以上,有心衰表现者,宜首选洋地黄类药物。此药能增强迷走神经张力,减慢房室交界处传导,使室上性阵发性心动过速转为窦性心律,并能增强心肌收缩力,控制心力衰竭,室性心动过速或洋地黄中毒引起的室上性心动过速禁用此药。低钾、心肌炎、室上性阵发性心动过速伴房室传导阻滞或肾功能减退者慎用。常用制剂有地高辛口服、静注或毛花甙丙静注。一般采用快速饱和法。

2. β 受体阻滞剂 可试用普萘洛尔,小儿静注剂量为每次 0.05~0.15mg/kg,以 5%葡萄糖溶液稀释后缓慢推注,不少于 5~10 分钟,必要时每 6~8 小时重复 1 次。重度房室传导阻滞,伴有哮喘症及心力衰竭者禁用。

3. 维拉帕米(异搏定) 即戊胺安(verapamil)。此药为选择性钙离子拮抗剂,抑制 Ca^{2+} 进入细胞内,疗效显著。副作用为血压下降,并能加重房室传导阻滞。剂量:每次 0.1mg/kg,静滴或缓注,每分钟不超过 1mg。

4. 普罗帕酮 有明显延长传导作用,能抑制旁路传导。剂量为每次 1~3mg/kg,溶于 10ml 葡萄糖液中,静脉缓注 10~15 分钟。无效者可于 20 分钟后重复 1~2 次。有效时可改为口服维持,剂量同治疗过早搏动。

5. 奎尼丁或普鲁卡因胺 此两药能延长心房肌的不应期和降低异位起搏点的自律性,恢复窦性节律。奎尼丁口服剂量开始为每日 30mg/kg,分 4~5 次,每 2~3 小时口服 1 次,转律后改用维持量。普鲁卡因胺口服剂量为每日 50mg/kg,分 4~6 次服;肌注用量

为每次 6mg/kg, 每 6 小时 1 次, 至心动过速停止或出现中毒反应为止。

【其他】 对个别药物疗效不佳者可考虑用直流电同步电击转律, 或经静脉插入起搏导管至右心房行超速抑制治疗。近年来对发作频繁、药物难以满意控制的室上性阵发性心动过速采用射频消融治疗取得成功。

【预防】 发作终止后可口服地高辛维持量 1 个月, 如有复发, 则于发作控制后再服 2~3 个月。奎尼丁对预激综合征患者预防复发的效果较好, 可持续用半年至 1 年, 也可应用普萘洛尔口服。

室性心动过速

凡有连续 3 次或 3 次以上的室性早搏发生时, 临床上称为室性心动过速, 小儿时期较少见。

【病因】 室性心动过速可由心脏手术、心导管检查、严重心肌炎、先天性心脏病、感染、缺氧、电解质紊乱等原因引起。但不少病例的病因不易确定。

【临床表现】 与室上性阵发性心动过速相似, 唯症状较严重。小儿烦躁不安、苍白、呼吸急促。年长儿可诉心悸、心前区痛, 严重病例可有晕厥、休克、充血性心力衰竭等。发作短暂者血液动力学的改变较轻; 发作持续 24 小时以上者则可发生显著的血液动力学改变, 且很少有自动恢复的可能。体检发现心率增快, 常 > 150 次/分, 节律整齐, 心音可有强弱不等现象。

【心电图检查】 心室率常在 150~250 次/分之间。R-R 间期可略有变异, QRS 波畸形, 时限增宽 (> 0.10 秒), P 波与 QRS 波之间无固定关系, 心房率较心室率缓慢, 有时可见到室性融合波或心室夺获现象(图 11-18)。

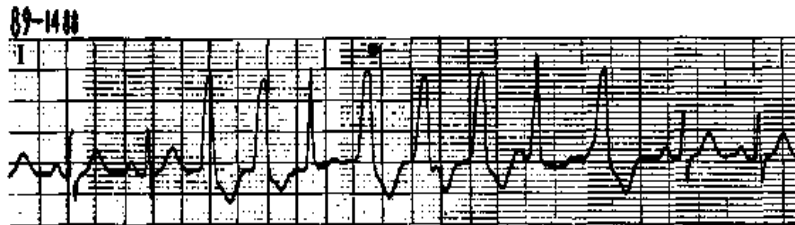


图 11-18 室性心动过速

【诊断】 心电图是诊断室性心动过速的重要手段, 但有时与室上性心动过速伴心室差异传导的鉴别比较困难, 必须结合病史、体检、心电图特点、对治疗的反应等仔细加以区别。

【治疗】 药物治疗可应用利多卡因 0.5~1.0mg/kg 静滴或缓慢推注。必要时可每 10~30 分钟重复, 总量不超过 5mg/kg。此药能控制心动过速, 但作用时间很短, 剂量过大能引起惊厥、传导阻滞等毒性反应, 少数病人对此药有过敏现象。普鲁卡因胺静脉滴注也有效, 剂量 1.4mg/kg, 以 5% 葡萄糖稀释成 1% 溶液, 在心电图监测下以每分钟 0.5~1mg/kg 速度滴入, 如出现心率明显改变或 QRS 波增宽, 应即停药。此药副作用较利多卡因大, 可引起低血压, 抑制心肌收缩力。美西律(mexiletine)口服, 每次 100~150mg, 每 8 小时 1 次, 对某些利多卡因无效者可能有效。若无心力衰竭存在禁用洋地黄类药物。对

病情危重、药物治疗无效者，可应用直流电同步电击转复心律。个别病人采用射频消融治疗获得痊愈。

【预后】 本病的预后比室上性阵发性心动过速严重。同时有心脏病存在者病死率可达 50% 以上，原先无心脏病者也可发展为心室颤动，甚至死亡。所以必须及时诊断，予以适当处理。

三、房室传导阻滞

心脏的传导系统包括窦房结、结间束(前、中、后束)、房室结、房室束、左右束支以及蒲顷野纤维。心脏的传导阻滞可发生在传导系统的任何部位，当阻滞发生于窦房结与房室结之间，便称为房室传导阻滞。阻滞可以是部分性的(第一度或第二度)，也可能为完全性的(第三度)。

(一)第一度房室传导阻滞 在小儿中比较常见。大都由急性风湿性心脏炎引起，但也可发生于发热、心肌炎、肾炎、先天性心脏病以及个别正常小儿。在应用洋地黄时也能延长 P-R 间期。由希氏束心电图证实阻滞可发生于心房、房室交界或希氏束，其中以房室交界阻滞者最常见。

第一度房室传导阻滞本身对血液动力学并无不良影响，临床听诊除第一心音较低钝外，无其他特殊体征，诊断主要通过心电图检查(图 11-19)，心电图表现为 P-R 间期延长，但小儿 P-R 间期正常值随年龄、心率不同而不同(表 11-3)，必须加以注意。部分正常小儿静卧后 P-R 间期延长，直立或运动后可使 P-R 间期缩短至正常，此种情况说明 P-R 间期延长与迷走神经的张力过高有关。

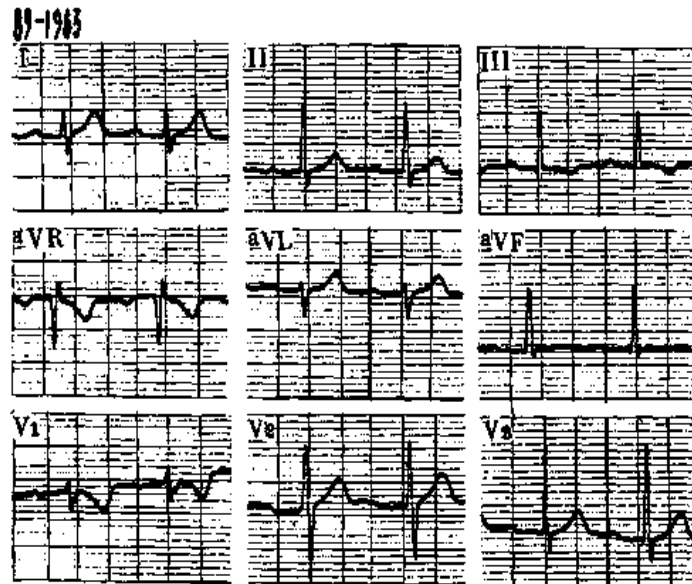


图 11-19 第一度房室传导阻滞

第一度房室传导阻滞应着重病因治疗，其本身毋需治疗，预后较好，部分可发展为更严重的房室传导阻滞。

(二)第二度房室传导阻滞 第二度房室传导阻滞时窦房结的冲动不能全部传到心室，因而造成不同程度的漏搏。产生原因有风湿性心脏病、各种原因引起的心肌炎、严重

缺氧、心脏手术后及先天性心脏病(尤其是大动脉错位)等。临床表现取决于基本心脏病变以及由传导阻滞而引起的血液动力学改变。当心室率过缓时可引起胸闷、心悸,甚至产生眩晕和昏厥。听诊时除原有心脏疾患所产生的改变外,尚可发现心律不齐、脱漏搏动。心电图改变可分为两种类型:①第Ⅰ型(文氏型):P-R间期逐步延长,终于P波后不出现QRS波;在P-R间期延长的同时,R-R间期往往逐步缩短,而且脱落的前、后两个P波的距离,小于最短的R-R间期的两倍(图11-20);②第Ⅱ型(莫氏Ⅱ型):此型P-R间期固定不变,但心室搏动呈规律地脱漏,而且常伴有QRS波增宽(图11-21)。近年来,通过希氏束心电图的研究发现第Ⅰ型比第Ⅱ型为常见,但第Ⅱ型的预后比较严重,容易发展为完全性房室传导阻滞,导致阿-斯综合征。

表 11-3 各年龄组不同心率的正常 P-R 间期(秒)最高值

年 龄	正常 P-R 间期(秒)的最高值				
	心率 70 次/分	心率 ~ 90 次/分	心率 ~ 110 次/分	心率 ~ 130 次/分	心率 > 130 次/分
< 1.5	0.160	0.150	0.145	0.135	0.125
~ 6	0.170	0.165	0.155	0.145	0.135
~ 13	0.180	0.170	0.160	0.150	0.140
> 13	0.190	0.180	0.170	0.160	0.150

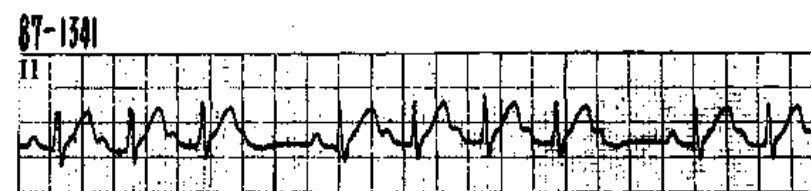


图 11-20 第二度房室传导阻滞(文氏型)

第二度房室传导阻滞的治疗应针对原发疾病。当心室律过缓,心脏搏出量减少时可用阿托品、异丙肾上腺素治疗。病情轻者可以口服,后者舌下含用,情况严重时则以静脉给药为宜,有时甚至需要安装起搏器。

预后与心脏的基本病变有关。由心肌炎引起者最后多完全恢复;当阻滞位于房室束远端,有QRS波增宽者预后较严重,可能发展为完全性房室传导阻滞。

(三)第三度房室传导阻滞 又称完全性房室传导阻滞,小儿较少见。完全性房室传导阻滞时心房与心室各自独立活动,彼此无关,此时心室率比心房率慢。病因可分为获得性和先天性两种。获得性者以心脏手术后引起的最为常见,尤其是发生于大型室间隔缺损,法洛四联症、主动脉瓣下狭窄等心脏病的手术后;其次则为心肌炎,如病毒性或白喉引起的心肌炎;此外,新生儿低血钙与酸中毒也可引起暂时性第三度房室传导阻滞。先天性房室传导阻滞中约有50%患儿的心脏并无形态学改变,部分患儿合并先天性心脏病或心内膜弹力纤维增生症等。

尸体解剖发现阻滞可分别发生于房室结的近端、房室结、房室束近端或房室束远端等

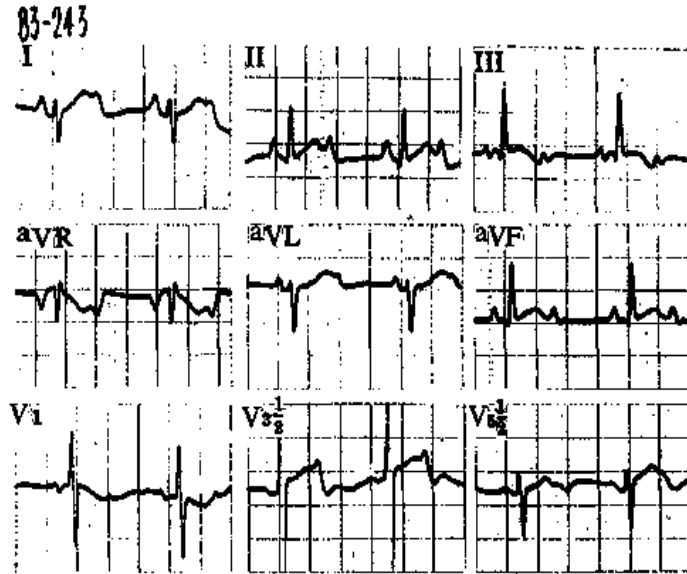


图 11-21 第二度房室传导阻滞(莫氏 II 型)

处。先天性第三度房室传导阻滞时,从心房至房室束之间可发现传导系统完全缺如或纤维变性。获得性的可表现为炎症、创伤、变性等病理变化。

血液动力学的改变取决于阻滞的部位。一般而言阻滞在较近端者,血液动力学与生理功能改变不大,消除副交感神经的刺激,交感神经常能使心室率增快 10% ~ 30%;当阻滞在房室束远端时,则心率增快常不到 10%。急性第三度房室传导阻滞后心脏的每分钟搏出量可以降低 50%,但小儿能逐步适应,恢复至正常的低水平。

临床表现不一,部分小儿并无主诉,获得性者和伴有先天性心脏病者病情较重。患儿因心搏出量减少而自觉乏力、眩晕、活动时气短。最严重的表现为阿-斯综合征发作,小儿检查时脉率缓慢而规则,婴儿 < 80 次/分,儿童 < 60 次/分,运动后仅有轻度或中度增加。脉搏多有力,颈静脉可有显著搏动,此搏动与心室收缩无关。第一心音强弱不一,有时可闻及第三心音或第四心音。绝大多数患儿心底部可听到 I ~ II 级喷射性杂音,为心脏每次搏出量增加引起的半月瓣相对狭窄所致。由于经过房室瓣的血量也增加,所以可闻及舒张中期杂音。可有心力衰竭及其他先天性、获得性心脏病的体征。在不伴有其他心脏疾患的第三度房室传导阻滞患儿中,X 线检查可发现 60% 有心脏增大。

心电图是重要的诊断方法。由于心房与心室都以其本身的节律活动,所以 P 波与 QRS 波之间彼此无关。心房率较心室率快,R-R 间期基本规则(图 11-22)。心室波形有两种形式:① QRS 波的形态、时限正常,表示阻滞在房室束之上,以先天性者居多数;② QRS 波有切迹,时限延长,说明起搏点在心室内或者伴有束支传导阻滞,常为外科手术所引起。

凡有低心排量症状或阿-斯综合征表现者需进行治疗。少数患者无症状,心室率又不太缓慢,可以不必治疗,但需随访观察。纠正缺氧与酸中毒可改善传导功能。由心肌炎或手术暂时性损伤引起者,肾上腺皮质激素可消除局部水肿,恢复传导功能。起搏点位于希氏束近端者,应用阿托品可使心率增快。拟交感胺类(如异丙肾上腺素等)能增快心脏

09-227

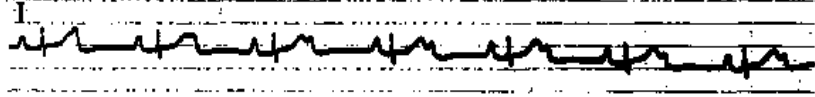


图 11-22 第三度房室传导阻滞

的自律性,加快心室率,并增强心肌的收缩力,但也可增强心肌的应激性,从而促使室性心动过速或心室颤动,而且长期应用拟交感胺可使心肌的敏感性降低。有心力衰竭者,尤其是应用固定频率起搏器后尚有心力衰竭,则仍可应用洋地黄类。人工心脏起搏器是一种有效的治疗方法,可分为临时性与永久性两种。对急性获得性第三度房室传导阻滞者临时性起搏效果很好;对第三度房室传导阻滞持续存在,并有阿-斯综合征发作者需应用埋藏式永久性心脏起搏器。

本病预后不一。非手术引起的获得性者,可能完全恢复,手术引起者预后较差。先天性第三度房室传导阻滞,尤其是不伴有其他先天性心脏病者,则预后较好。

第六节 充血性心力衰竭

心脏的主要功能是向全身组织输送足够的血液,以满足机体的正常代谢活动和生长发育的需要。当心脏发生心肌病损或长期负荷加重,心肌收缩就逐步减退。早期机体通过加快心率、心肌肥厚和心脏扩大等进行代偿,调整排血量以满足需要,这个阶段为心功能代偿期,临床上无症状。后期心功能进一步减退,上述代偿机制已不能维持足够的心排血量,因而出现静脉回流受阻、体内水分潴留、脏器瘀血等,在临床上即表现为充血性心力衰竭(congestive heart failure),简称心衰。

【病因】 小儿时期心衰以1岁以内发病率最高,其中尤以先天性心脏病引起者最多见。病毒性或中毒性心肌炎、心内膜弹力纤维增生症、心糖原累积症等亦为重要原因。儿童时期以风湿性心脏病和急性肾炎所致的心衰最为常见;此外,克山病、重度贫血、甲状腺功能亢进、维生素 B_1 缺乏、电解质紊乱和缺氧等均可引起心衰。

【临床表现】 年长儿心衰的症状与成人相似,主要表现为乏力、劳累后气急、食欲减退、腹痛和咳嗽。安静时心率增快,呼吸浅表、增速,颈静脉怒张,肝增大、有压痛,肝颈反流试验阳性。病情较重者尚有端坐呼吸、肺底部可听到湿啰音,并出现浮肿,尿量明显减少。心脏听诊除原有疾病产生的心脏杂音和异常心音外,常可听到心尖区第一音减低和奔马律。

婴幼儿心衰的临床表现有一定特点。常见症状为呼吸快速、表浅、频率可达50~100次/分,喂养困难,体重增长缓慢,烦躁多汗,哭声低弱,肺部可闻及干啰音或哮鸣音。浮肿首先见于颜面、眼睑等部位,严重时鼻唇三角区呈现青紫。

【诊断】

(一)临床诊断依据 ①安静时心率增快,婴儿>180次/分,幼儿>160次/分,不能用发热或缺氧解释者。②呼吸困难,青紫突然加重,安静时呼吸达60次/分以上。③肝大达肋下3cm以上,或在密切观察下短时间内较前增大,而不能以横膈下移等原因解释者。

④心音明显低钝,或出现奔马律。⑤突然烦躁不安,面色苍白或发灰,而不能用原有疾病解释。⑥尿少、下肢浮肿,已除外营养不良、肾炎、维生素 B₁ 缺乏等原因所造成者。

(二)其他检查 上述前四项为临床诊断的主要依据。尚可结合其他几项以及下列 1~2 项检查进行综合分析。

1. 胸部 X 线检查 心影多呈普遍性扩大,搏动减弱,肺纹理增多,肺门或肺门附近阴影增加,肺部瘀血。

2. 心电图检查 不能表明有无心衰,但有助于病因诊断及指导洋地黄的应用。

3. 超声心动图检查 可见心室和心房腔扩大,M 型超声心动图显示心室收缩时间间期(systolic time interval)延长,喷血分数(ejection fraction)降低。心脏舒张功能不全时,二维超声心动图对诊断和引起心衰的病因判断有帮助。

【治疗】 应重视病因治疗:如心衰由甲状腺功能亢进、重度贫血或维生素 B₁ 缺乏、病毒性或中毒性心肌炎等引起者须及时治疗原发疾病;如为先天性心脏病所致,则内科治疗往往是术前的准备,而且手术后亦需继续治疗一个时期。心力衰竭的内科治疗有下列几方面:

(一)一般治疗

1. 休息 卧床休息可减轻心脏负担,可以平卧或取半卧位,应尽力避免患儿烦躁、哭闹,必要时可适当应用苯巴比妥等镇静剂,吗啡(0.05mg/kg)皮下或肌肉注射常能取得满意效果,但须警惕抑制呼吸。

2. 饮食 给予易消化和富有营养的食物,每次进食量应少些。婴儿喂奶宜少量多次,年长儿钠盐进入量每日应控制在 0.5~1.0g 以下,对水肿和呼吸困难者尤为重要。

3. 限制入液量 重症和进液量不足的婴儿,可给予静脉补液,每日总量宜控制在 75ml/kg,以 10% 葡萄糖液为主。电解质则根据生理需要和血液中电解质浓度而定,于 24 小时内均匀补充。心衰常伴有酸中毒,应给予碱性药物纠正,一般应用常规计算量的一半即可。

4. 吸氧 对有气急和发绀的患儿应及时给予吸氧。

(二)洋地黄类药物 洋地黄能增强心肌的收缩力、减慢心率,从而增加心搏出量,改善体、肺循环。其疗效随病因和病理情况有所不同。一般对慢性心功能不全或心室负荷加重所引起的心衰,如先天性心脏病和慢性风湿性瓣膜病等疗效较好,而对贫血、心肌炎引起者疗效较差。小儿时期最常用的洋地黄制剂为地高辛(digoxin),它既可口服,又能静脉注射,作用时间较快,排泄亦较迅速,因此剂量容易调节,药物中毒时处理也比较容易。地高辛肌肉注射可致局部疼痛,且吸收速度不稳定,故少用。如需迅速洋地黄化,除地高辛静注外,尚可应用毛花甙丙(西地兰,lanatoside C)等药物。

1. 剂量和用法 基本原则是首先达到洋地黄化量,即心肌收缩达到最大效果必须的剂量,然后根据病情需要继续用维持量来补充每天从体内消失的量以维持疗效。一般认为婴幼儿心肌细胞(Na⁺ + K⁺) - ATP 酶的活力较成人高,故按体重计算,年龄愈小所需剂量愈大。实际上婴幼儿虽然能耐受大量的洋地黄,但其心肌收缩作用在较小剂量时即可获得,不需增大剂量。相同体重的患儿根据其具体情况及个体差异,用量可适当调整。小儿常用剂量和用法见表 11-4。

(1)洋地黄化法:如病情较重或不能口服者,可选用毛花甙或地高辛静注,首次给洋地黄化总量的 1/2,余量分两次,每隔 4~6 小时给予,多数患儿可于 8~12 小时内达到洋地黄化;能口服的患者开始给予口服地高辛,首次给洋地黄化总量的 1/3 或 1/2,余量分两次,每隔 6~8 小时给予。

表 11-4 洋地黄类药物的临床应用

洋地黄制剂	给药量	洋地黄化总量 (mg/kg)	每日平均 维持量	效力开始 时间	效力最 大时间	中毒作用 消失时间	效力完全 消失时间
地高辛	口服	<2岁 0.05~0.06 >2岁 0.03~0.05 (总量不超过 1.5mg)	1/5 洋地 黄化量,	2 小时	4~8 小时	1~2 天	4~7 天
	静脉	口服量的 1/2~2/3	分 2 次	10 分钟	1~2 小时		
毛花甙丙 (西地兰)	静脉	<2岁 0.03~0.04 >2岁 0.02~0.03		10~30 分钟	1~2 小时	1 天	2~4 天

(2)维持量:洋地黄化后 12 小时可开始给予维持量。维持量的疗程视病情而定;急性肾炎合并心衰者往往不需用维持量或仅需短期应用;短期难以去除病因者如心内膜弹力纤维增生症或风湿性心瓣膜病等,则应注意随患儿体重增长及时调整剂量,以维持小儿血清地高辛的有效浓度 1~3ng/ml 为宜。

2. 使用洋地黄注意事项 用药前应了解患儿在 2~3 周内的洋地黄使用情况,以防药物过量引起中毒。各种病因引起的心肌炎患儿对洋地黄耐受性差,一般按常规剂量减去 1/3,且饱和时间不宜过快。未成熟儿和 <2 周的新生儿因肝肾功能尚不完善,易引起中毒,洋地黄化剂量应偏小,可按婴儿剂量减少 1/2~1/3。钙剂对洋地黄有协同作用,故用洋地黄类药物时应避免用钙剂。此外,低血钾可促使洋地黄中毒,应予注意。

3. 洋地黄毒性反应 洋地黄的治疗量约为中毒量的 60%;心力衰竭愈重、心功能愈差者,其治疗量和中毒量愈接近,故易发生中毒。肝肾功能障碍、电解质紊乱、低钾、高钙、心肌炎和大量利尿之后的患儿均易发生洋地黄中毒。小儿洋地黄中毒最常见的表现为心律失常,如房室传导阻滞、室性早搏和阵发性心动过速等;其次为恶心、呕吐等胃肠道症状;神经系统症状,如嗜睡、头昏、色视等较少见。

洋地黄中毒时应立即停用洋地黄和利尿剂,同时补充钾盐。小剂量钾盐能控制洋地黄引起的室性早搏和阵发性心动过速。轻者每日用氯化钾 0.075~0.1g/kg,分次口服;严重者每小时 0.03~0.04g/kg 静脉滴注,总量不超过 0.15g/kg,滴注时用 10%葡萄糖稀释成 0.3%浓度。肾功能不全和合并房室传导阻滞时忌用静脉给钾。钾盐治疗无效或并发其他心律失常时的治疗参见心律失常节。

(三)利尿剂 钠、水潴留为心力衰竭的一个重要病理生理改变,故合理应用利尿剂为治疗心衰的一项重要措施。当使用洋地黄类药物而心衰仍未完全控制,或伴有显著水肿者,宜加用利尿剂(表 11-5)。对急性心衰或肺水肿者可选用快速强效利尿剂如呋塞米或利尿酸,其作用快而强,可排出较多的 Na^+ ,而 K^+ 的损失相对较少。慢性心衰一般联合使用噻嗪类与保钾利尿剂,并采用间歇疗法维持疗效,防止电解质紊乱。

(四)其他药物治疗 心衰伴有血压下降时可应用多巴胺,每分钟 $5\sim 10\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉滴注,必要时剂量可适当增加,一般不超过每分钟 $30\mu\text{g}/\text{kg}$ 。如血压显著下降,宜给予肾上腺素每分钟 $0.1\sim 1.0\mu\text{g}/\text{kg}$ 持续静脉点滴,这有助于增加心搏出量、提高血压而心率不一定明显增快。

近年来应用血管扩张剂治疗顽固性心衰取得一定疗效。小动脉的扩张使心脏后负荷降低,从而可能增加心搏出量,同时静脉的扩张使前负荷降低,心室充盈压下降,肺充血的症状亦可能得到缓解,对左室舒张压增高的患儿更为适用。常用药物有:

1. 肼酞嗪(肼苯达嗪) 剂量为每日 $0.75\sim 1\text{mg}/\text{kg}$,分2~4次口服。首剂 $0.5\text{mg}/\text{kg}$,以后根据病情逐渐加重。
2. 卡托普利(巯甲丙脯酸) 剂量为每日 $0.4\sim 0.5\text{mg}/\text{kg}$,分2~4次口服,首剂 $0.5\text{mg}/\text{kg}$,以后根据病情逐渐加量。
3. 依那普利(苯脂丙脯酸) 剂量为每日 $0.05\sim 0.1\text{mg}/\text{kg}$,一次口服。
4. 硝普钠 剂量为每分钟 $0.2\mu\text{g}/\text{kg}$,以5%葡萄糖稀释后静脉点滴,以后每隔5分钟,可每分钟增加 $0.1\sim 0.2\mu\text{g}/\text{kg}$,直到获得疗效或血压有所降低。最大剂量不超过每分钟 $4\sim 5\mu\text{g}/\text{kg}$ 。如血压过低则立即停药,并给新福林 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ 静注。
5. 酚妥拉明(苄胺唑啉) 剂量为每分钟 $0.07\sim 0.1\text{mg}/\text{kg}$,以5%葡萄糖稀释后静滴。

表 11-5 各种利尿剂的临床应用

药名	剂量和方法	作用时间	并发症及注意事项	作用强弱
碱性利尿剂				
依他尼酸 25mg/支 (利尿酸) 20mg/片	静注:每次 $1\text{mg}/\text{kg}$, 稀释成 $2\text{mg}/\text{ml}$,5~ 10分钟缓推,必要时 8~12小时可重复,口 服: $2\sim 3\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 分2~3次	静注后15分钟,口服 30分钟开始起作用。 1~2小时为利尿高峰	可引起脱水,低钾,低 氯,碱中毒。肾功能 衰竭者用利尿酸有耳 聋危险,婴儿慎用	++++
双氢氯噻嗪 25mg/片	口服: $1\sim 5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 分2~3次,维持治疗 可服4天停3天,<6 月者, $0.5\sim 0.75\text{mg}/$ $(\text{kg}\cdot\text{d})$,分2~3次	1小时开始,4~6小 时达高峰,持续12小 时	常用可致电解质紊乱 (低钾,低氯)及心律 紊乱,粒细胞减少	+++
保钾利尿剂				
螺内脂 20mg/粒	口服: $1\sim 2\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{d}$, 分2~3次	8~12小时开始,3~4 天达高峰,维持2~3 天	有保钾、保氯作用,和 氯噻嗪类使用,可增 强疗效	+
氨苯蝶啶 50mg/片	口服: $2\sim 4\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{d}$, 分2~3次	2小时开始,维持12 小时		+

【附】 急性左心衰竭肺水肿的处理

(一)快速洋地黄化 选用毛花甙丙或地高辛静脉注射;当不能肯定近期内是否用过

洋地黄时,可选用毛花甙丙 0.01mg/kg。

(二)利尿 可选用呋塞米或利尿酸静脉注射,促使钠和水的排泄,消除水肿。

(三)镇静 当患儿极度烦躁不安时,首选吗啡每次 0.1mg/kg,皮下或肌肉注射,此药有抑制过度兴奋的呼吸中枢的作用,可以缓解呼吸困难,且可使周围血容量增加,减少静脉回流。用时需注意掌握剂量,新生儿及休克、昏迷、呼吸衰竭忌用,婴幼儿慎用。

(四)吸氧 在通氧的玻璃瓶中装入 50%~70%酒精,每次吸氧 10~20 分钟,间隔 15~30 分钟,重复 1~2 次,可使肺泡内的泡沫因表面张力减低而破裂,增加气体与肺泡壁的接触面积,改善气体交换。

(五)减少静脉回流 患儿采取半卧位或坐位,两腿下垂以减少静脉回心血量。严重者可采用束臂带同时束缚 3 个肢体,压力维持在收缩压与舒张压之间,每 15 分钟轮流将一肢体的束臂带放松 15 分钟,换缚未束的肢体。

(六)肾上腺皮质激素 有强心、抗醛固酮、对抗抗利尿激素的作用,可短期使用。地塞米松 2.5~5mg/d 或氢化可的松 5~10mg/kg 加入 10% 葡萄糖液内静脉缓滴,心衰控制后即停用。

(宁寿葆)

第十二章 泌尿系统疾病

第一节 小儿泌尿系统解剖生理特点

一、解剖特点

(一)肾脏 年龄越小,肾脏相对愈重。新生儿肾为体重的 $1/100 \sim 1/130$,为成人的一倍。婴儿期肾位置较低,下极可低至髂嵴以下第4腰椎水平,2岁后才达髂嵴以上。由于 <2 岁婴儿肾脏相对较大,位置又低,故在腹部常可扪及。新生儿肾脏表面分叶,至2~4岁时消失,若此后继续存在,才可视为分叶畸形。

(二)输尿管 婴幼儿输尿管长而弯曲,管壁弹力纤维和肌肉发育不良,容易受压扭曲而导致梗阻和尿滞留,易继发感染。

(三)膀胱 婴儿膀胱位置相对较高,尿液充盈后其顶部常在耻骨联合以上,易在腹腔触及;随年龄增长逐渐降入盆腔内。膀胱容量(ml)约为 $[\text{年龄(岁)} + 2] \times 30$ 。

(四)尿道 女婴尿道较短,新生儿仅1cm(性成熟期3~5cm),会阴亦短,外口接近肛门,易受粪便污染。男婴尿道虽较长,因常有包皮过长或包茎易生垢积而致上行性细菌感染。

二、生理特点

小儿肾脏虽具备大部分成人的功能,但由于发育尚未成熟,整个机体和肾脏的调节能力较弱,肾功能仅能满足健康状况下的需要而缺乏贮备。一般至1~1.5岁时才达到成人水平。

(一)胎儿肾功能 胚胎12周时已有尿液生成;但肾脏与肺、肠同属“休眠”器官,肾功能由胎盘替代。胎儿尿液为羊水的主要来源。胎儿无肾、肾发育不全或泌尿道梗阻者,羊水量即显著减少。

(二)肾小球滤过率(GFR) 新生儿出生时GFR平均为 $20\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$,早产儿更低;出生1周时为成人的 $1/4$;3~6个月为成人的 $1/2$;6~12个月为成人 $3/4$ 。低GFR使小儿不能排出过多的液体和溶质。GFR低下的原因有:①皮质表层小球发育不成熟,肾滤过功能仅由近髓小球承担;②入球与出球小动脉阻力高,毛细血管内压低;③肾小球毛细血管通透性低;④滤过面积较成人小;⑤心搏出量低,肾血流量少。

(三)肾小管吸收和分泌功能 新生儿葡萄糖的肾阈较低,静脉输入或口服量大时易出现糖尿;同样氨基酸和磷的肾阈也较成人低。新生儿远端肾小管吸收钠强于近端小管,且血醛固酮水平较高,故钠吸收主要在远端小管;生后数周近端小管功能逐渐成熟,钠吸收与成人相似。新生儿钠排出能力较差,输入钠过多时可发生潴留,使细胞外液容量扩

张,出现水肿。未成熟儿肾保留钠能力差,易致低钠血症。生后初 10 天的新生儿排钾能力较差,血钾偏高。

(四)浓缩和稀释功能 新生儿与幼婴浓缩尿液功能不足,尿渗透压不超过 700mmol/L (成人可达 1 400mmol/L);排出溶质所需的液量相对较多,为排泄 1mmol/L 溶质至少需水 1.4ml,而成人仅需 0.7ml。脱水时易致氮潴留。浓缩功能差与下列因素有关:①GFR 低;②肾小管细胞未成熟;③髓袢短;④尿素生成少和髓质血流率高,间质难以建立浓度梯度;⑤肾小管对血管加压素反应差。新生儿与幼婴儿稀释尿的能力接近成人,尿可稀释至 40mmol/L,但因 GFR 低,入液量过多时易出现水肿。

(五)酸碱平衡 新生儿和婴幼儿因碳酸氢钠肾阈低(10~21mmol/L)、泌氢和生成铵能力差,故血浆碳酸氢钠水平低,缓冲酸能力有限,易致酸中毒。

(六)肾脏内分泌功能 新生儿肾脏合成肾素和前列腺素 E₂ 较多。肾素分泌多,使血浆血管紧张素 II 和醛固酮也高于成人。宫内低氧环境使胎肾合成促红细胞生成素较多,出生后随血氧分压增高而减少。婴儿血清 1,25(OH)₂D₃(calcitriol)水平高于儿童期。

三、小儿排尿及尿液特点

(一)尿量和排尿次数 93%新生儿在生后 24h 内开始排尿,99%在 48 小时内排尿;正常尿量为每小时 1~3ml/kg;每小时 <1.0ml/kg 为少尿,<0.5ml/kg 为无尿。出生后最初几天每日排尿 4~5 次;1 周后增至 20~25 次;1 岁时每日排尿 15~16 次;3 岁后减至每日 6~7 次。婴儿每日尿量为 400~500ml;幼儿 500~600ml;学龄前期 600~800ml;学龄期 800~1 400ml。正常每日尿量(ml)约为(年龄-1)×100+400。

(二)排尿控制 正常排尿机制在婴儿期由脊髓反射完成,以后建立脑干-大脑皮层控制,至 3 岁已能控制排尿。在 1.5 岁~3 岁间,小儿主要通过控制尿道外括约肌和会阴肌而非逼尿肌来控制排尿;若 3 岁后仍保留这种排尿机制,不能控制膀胱逼尿肌收缩,则常表现为白天尿频尿急,偶然尿失禁和夜间遗尿,被称为不稳定膀胱。

(三)尿的性质

1. 尿色 正常小儿尿色淡黄。生后初几天含尿酸盐较多,放置后有褐色沉淀。寒冷季节尿排出后变为白色混浊,是为盐类结晶。

2. 酸碱度 生后初几天因尿内含尿酸盐多而呈强酸性,以后接近中性或弱酸性,pH 在 5~7 范围。

3. 尿渗透压和尿比重 新生儿尿渗透压平均为 240mmol/L,比重为 1.006~1.008;婴儿尿渗透压为 50~600mmol/L,1 岁后接近成人水平,儿童通常为 500~800mmol/L(50~1 400mmol/L),尿比重范围通常为 1.011~1.025(1.003~1.030)。尿渗透压(mmol/L)大致相当于(尿比重-1.000)×40 000。

4. 尿蛋白 正常小儿尿蛋白定性试验阴性,定量不超过每天 100mg/m²,一次尿蛋白(mg/dl)/肌酐(mg/dl)≤0.2。尿蛋白主要来自血浆蛋白,2/3 为白蛋白,余为球蛋白和 Tamm-Horsfall 蛋白。

5. 尿细胞和管型 正常小儿尿液中可有少量红细胞、白细胞和透明管型;12 小时 Addis 计数红细胞 <50 万,白细胞 <100 万,管型 <5 000 个。

四、肾功能检查和肾穿刺活组织检查

(一)肾功能检查 小儿肾功能检查方法与成人相同,须注意的是小儿生后肾功能仍处于不断发育成熟过程,故在评估肾功能时必须考虑年龄、身高(长)、体重甚至性别等因素。

1. 血尿素氮(BUN)和血清肌酐(Scr)测定 BUN与Scr均由机体产生、经肾排出,两者在体内蓄积即表示肾脏清除功能障碍。以BUN来衡量肾功能并不十分精确,因为它受饮食蛋白和组织蛋白分解代谢等的影响较大,且部分BUN在肾小球滤出后又被肾小管吸收,故仅在肾小球滤过率(GFR)低于正常50%~60%时才会升高。新生儿BUN正常值为1.8~6.4mmol/L(4~18mg/dl);婴儿和儿童为2.5~6.4mmol/L(7~18mg/dl)。

Scr为骨骼肌的代谢产物,生成率因年龄、性别而异,小儿时期的正常值范围较大,在27~62 μ mol/L(0.3~0.7mg/dl)之间;正常小儿Scr(μ mol/L)可以用身高估算,约为 $0.004 \times \text{身高}(\text{cm}) \times 88.4$ 。一般GFR降至正常70%以下,Scr才升高。

2. 肌酐清除率(Ccr)测定 方法与成人相同。由于小儿留取24h尿液较困难,可改为测定4h或12h尿肌酐(Ucr)来计算。 $Ccr = Ucr(\mu\text{mol/L}) \times \text{尿流量}(\text{ml}/\text{min}) \div \text{Scr}(\mu\text{mol/L})$;校正清除率($\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) = $Ccr \times 1.73 \div \text{小儿体表面积}(\text{m}^2)$ 。校正Ccr的正常值:新生儿为25~70 $\text{ml}/\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2$;~3岁为60~80 $\text{ml}/\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2$ 。Ccr也可由Scr推算: $K \times \text{身高}(\text{cm}) \div \text{Scr}(\text{mg}/\text{dl})$ 。K值在<1岁的出生低体重儿为0.33;<1岁的出生成熟儿为0.45;2~12岁时为0.55。

在正常肾功能状态下,Ccr能较好的反映GFR;而当GFR降低、Scr升高(>170 μ mol/L)时,由于肾小管也能分泌部分肌酐,使Ccr与实际GFR不相符,此时可用甲氧咪唑阻断肾小管分泌予以纠正。能正确反映GFR的方法如菊糖(inulin)和同位素清除法 $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ 肾图等则因技术复杂尚不能作为临床常规检测项目。

3. 血和尿 β_2 微球蛋白($\beta_2\text{M}$)测定 $\beta_2\text{M}$ 为低分子量(分子量11800)球蛋白,由体内有核细胞产生,经肾小球滤出,99.9%被肾小管再吸收分解。血中 $\beta_2\text{M}$ 升高表示肾小球滤过功能降低,有认为其反映肾功能损害较BUN和Scr为敏感;正常值上限在新生儿为4.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$;~3岁为4.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$;~14岁为3.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。尿液中 $\beta_2\text{M}$ 正常值上限在新生儿为5.8 $\mu\text{g}/\text{L}$;新生儿后为0.45 $\mu\text{g}/\text{L}$ 。因各实验室数值差异较大,应以各自测得的正常值为准。

4. 尿酶测定 常用的有溶菌酶,N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶(NAG)和 γ -谷氨酸转氨酶(γ -GT)。尿溶菌酶来自血液,经肾小球滤过,大部分为肾小管所重吸收;尿中该酶增多表示肾小管吸收功能障碍。NAG和 γ -GT分别存在于近端肾小管上皮细胞溶酶体和刷状缘。肾小管受损时两酶释出增多。故测定尿中NAG和 γ -GT可作为肾小管损伤程度的指标。正常值也因实验室而异。

(二)肾穿刺活组织检查(简称肾活检) 肾活检包括光镜、免疫荧光和电镜检查,目的在于:①明确临床上难以诊断的疾病(如IgA肾病、薄基底膜肾病等);②明确某些临床综合征或疾病的病理类型;③估计疾病的预后;④指导临床治疗。随着肾穿刺技术的改良和

成功率提高,国内、外已累积了对不同病理类型进行区别治疗的经验,为按病理类型指导治疗打下基础。

肾活检指征:并无严格规定,如符合上述目的者均可考虑作肾活检。以下指证可供参考:①难治性(包括激素治疗无效、部分效应和频繁复发)和先天性肾病综合征;②持续蛋白尿和(或)血尿;③急性肾炎,低补体血症超过8周;④急进性肾炎;⑤遗传性肾炎;⑥原因不明的急、慢性肾功能不全;⑦继发性肾小球疾病;⑧肾移植排斥反应。

肾活检的绝对禁忌证为:有出血倾向、独肾、肾形态或位置异常、固缩肾等。相对禁忌证为:肾盂积液、肾内或肾周感染、肾肿瘤、多囊肾、严重高血压、大量腹水、肥胖、重度贫血、呼吸道感染等。

第二节 肾小球疾病

肾小球疾病(glomerular diseases)是指主要病理变化在肾小球的一组疾病。引起肾小球疾病病因很多,其发病与免疫、遗传和凝血机制等因素密切相关。肾小球疾病的临床表现为蛋白尿、血尿、管型尿、水肿、高血压和肾功能损害等,不同疾病的症状不尽相同。

一、肾小球疾病分类

(一)临床分类 目前国内儿科按全国肾脏病科研协助组1981年制订的方案分型。

1. 原发性肾小球疾病

(1)肾小球肾炎(简称肾炎):①急性肾炎;②急进性肾炎;③迁延性肾炎;④慢性肾炎。其中迁延性肾炎是指有明确急性肾炎病史、镜检血尿和(或)蛋白尿迁延达1年以上、不伴肾功能不全或高血压者;或是无明确急性肾炎病史的持续性血尿和蛋白尿、临床观察达半年以上、不伴肾功能不全或高血压者。慢性肾炎在儿科是指病程超过1年、有不同程度的肾功能不全和(或)持续高血压者。

(2)肾病综合征:在儿科尚可分为单纯性和肾炎性两型(参见肾病综合征节)。

(3)单纯性血尿或蛋白尿:单纯性血尿或蛋白尿是指以血尿或蛋白尿为主要表现而无其他临床症状,其他化验和肾功能均正常的病例。单纯性血尿分为复发性和持续性;单纯性蛋白尿分为体位性和非体位性。

(4)家族性肾炎:包括遗传性肾炎(Alport综合征)和家族性复发性血尿。

2. 继发性肾小球疾病 继发于全身性疾病,如紫癜性肾炎、狼疮性肾炎、乙型肝炎病毒相关肾炎、药物中毒等。临床可表现为肾小球肾炎、肾病综合征或无症状性血尿和(或)蛋白尿。

(二)病理分型 病理分型的意义在于能明确肾小球疾病的病理形态,使临床上对疾病性质有进一步的认识,探讨对不同病理类型进行不同的治疗。以下为WHO于1982年制定的分类。

1. 微小病变和轻微病变

2. 局灶和(或)节段性肾小球病变 ①局灶-节段性增生性肾炎;②局灶-节段性坏死性肾炎;③局灶、节段性肾小球硬化。

3. 弥漫性肾小球肾炎

(1)非增生性病变,膜性肾病

(2)增生性肾小球肾炎:①系膜增生性肾炎;②毛细血管内增生性肾炎;③系膜毛细血管性肾炎(膜增生性肾炎Ⅰ、Ⅲ型);④致密物沉积性肾炎(膜增生性肾炎Ⅱ型);⑤毛细血管外(新月体性)肾炎。

(3)硬化性肾小球肾炎

4. 未分类的其他肾小球肾炎 临床分型与病理类型之间并无固定的联系。在儿科,以下临床型的肾小球疾病有较特定的病理类型:急性链球菌感染后肾炎的病理改变多属毛细血管内增生性肾炎;急进性肾炎为新月体肾炎;乙型肝炎病毒相关肾炎为膜性肾病;家族复发性血尿为薄基底膜肾病等。其余临床病型与病理均无肯定的关联。肾病综合征、迁延性肾炎的肾组织活检病理类型多种多样,可包括上述所有病理类型。慢性肾炎是上述各种病理类型进展的结果,其较为突出的病理特征是大量肾小球纤维化,并伴有显著的小管、间质病变。而一种病理类型则可有多种临床表现,如系膜增生性肾炎在临床上可表现为肾病综合征,单纯性血尿,迁延性肾炎等。

二、急性肾小球肾炎

急性肾小球肾炎(acute glomerulonephritis)简称急性肾炎,是儿科常见的免疫反应性肾小球疾病。其主要临床表现为急性起病,水肿、血尿、蛋白尿和高血压。本病多见于感染之后,尤其是溶血性链球菌感染之后,被称为急性链球菌感染后肾炎(acute post-streptococcal glomerulonephritis, APSGN)。

【病因】

(一)细菌 最常见的是A组 β -溶血性链球菌的某些致肾炎菌株,其细胞壁所带抗原蛋白属M型。细菌型别随感染部位而不同:咽部感染多为12型,也可为1,3,4等型;皮肤感染多为49型,较少见的为2,55,57等型。凝固酶阳性或阴性的葡萄球菌、肺炎链球菌和革兰阴性杆菌等其他细菌也可致病。

(二)病毒 流行性感冒病毒、腮腺炎病毒、柯萨奇病毒B₄和埃柯病毒9等感染也可并发急性肾炎。

(三)其他 真菌、钩端螺旋体、立克次体和疟原虫等也可并发急性肾炎。

【发病机制】 细菌感染多数通过抗原-抗体免疫反应引起急性肾炎;而病毒和其他病原体则以直接侵袭肾组织而致肾炎,在尿中常能分离到致病原。

APSGN曾因未能在肾小球检测到链球菌抗原,其沉积免疫复合物亦仅有IgG与C₃,故被推测属自身免疫性疾病,自身抗原即是被细菌毒素(如神经氨酸酶)水解的IgG。1983年Lange首次在患者肾小球中发现了内链球菌素(endostreptosin),使链球菌抗原参与免疫复合物得到证实。以后又发现了肾炎菌株协同蛋白和前吸收抗原(preabsorbing Ag)等链球菌抗原成分,进一步肯定了链球菌在APSGN发病中作用。

链球菌抗原或变性的IgG和抗体结合后,即以循环免疫复合物形式沉积于肾小球基底上皮侧;也可以先“植入”毛细血管壁,再与抗体形成免疫复合物(原位肾炎)。免疫复合物在局部激活补体系统(以更替途径为主),引起免疫反应和炎症反应。由此产生的各种免疫、炎症介质,氧自由基以及局部浸润的中性粒细胞释出的溶酶体酶等使基底膜断裂,

血液成分漏出毛细血管,尿中出现蛋白、红细胞、白细胞和各种管型。与此同时,细胞因子等又能刺激肾小球内皮和系膜细胞增生,严重时可有新月体形成,这种增生性病变降低了肾小球血流量和超滤系数(kf),使滤过率降低,严重者尿量显著减少,发生急性肾衰竭。因滤过率降低,水钠潴留,细胞外液和血容量增多,临床上出现不同程度的水肿、高血压和循环充血。

【病理】 APSGN 典型的病理表现是弥漫性、渗出性和增生性肾小球肾炎,因病变主要在基底膜范围内,又称毛细血管内增生性肾小球肾炎。肾小球体积增大,内皮细胞与系膜细胞增生,系膜基质增多,可见中性粒细胞浸润,毛细血管腔变窄。严重时肾小囊壁层细胞增生形成新月体,使囊腔变窄。用 PAM-HE 染色或 PAM-Masson 染色可在毛细血管祥见到颗粒状沉积物。肾小管病变轻重不一。电镜下所见类似光镜,但在基底膜上皮侧可见“驼峰状”沉积,是为本病的特征性改变。

【临床表现】 每年秋、冬是 APSGN 的发病高峰期,可呈局部流行。发病年龄以 5~10 岁为多见,<2 岁者少见。男女性别比为 2:1。

(一)前驱感染 在秋、冬季,呼吸道感染是 APSGN 主要的前驱病,尤以咽扁扁桃体炎常见;夏秋季则为皮肤感染,偶见猩红热。呼吸道感染至肾炎发病约 1~2 周,而皮肤感染则稍长,约 2~3 周。

(二)典型表现 起病时可有低热、疲倦、乏力、食欲减退等一般症状。部分患者尚可见呼吸道或皮肤感染病灶。肾炎症状主要表现为水肿、血尿和高血压。

1. 水肿 病初表现为晨起时眼睑水肿,以后发展至下肢或遍及全身。水肿多数为非凹陷性。程度与饮水量有关,水、钠摄入过多者水肿严重,甚至可有少量胸腔积液或腹水。在水肿同时尿量明显减少。

2. 血尿 约 30%~50% 患儿有肉眼血尿,呈茶褐色或烟蒂水样(酸性尿),也可呈洗肉水样(中性或弱碱性尿);其余表现为镜下血尿。

3. 高血压 30%~70% 可有高血压,但出现剧烈头痛、恶心、呕吐者并不多见。一般在 1~2 周内随尿量增多而恢复正常。

(三)严重表现 严重表现有循环充血、高血压脑病和急性肾功能不全,多发生于起病 1~2 周内。

1. 循环充血 急性肾炎患儿水、钠潴留使血容量增多而出现循环充血。心脏出现代偿性搏出量增加,心脏扩大,心率增快,甚或出现奔马律。肺血容量增多,患儿呼吸增快、咳嗽、端坐呼吸、肺底可闻细小湿啰音、严重者口吐粉红色泡沫痰。肝充血、肿大,可引起肝区疼痛,肝颈征阳性。外周静脉压增高,使颈静脉充盈或怒张。患儿常诉胸闷不适,烦躁不安。上述表现类似心力衰竭,但超声心动图检查,并不能证实心肌泵功能衰竭,故称为严重循环充血。少数病例因心脏持续高负荷,或因心肌病变而发展为真正心力衰竭。

2. 高血压脑病 血压骤升,超过脑血管代偿性收缩机制,使脑组织血液灌注急剧增多而致脑水肿。临床上出现剧烈头痛、烦躁不安、恶心呕吐、一过性失明、惊厥和昏迷等症状。

3. 急性肾功能不全 急性肾炎患儿在尿量减少同时可出现短暂氮质血症。在严重病例可发生急性肾衰竭,表现为尿量减少(24h 尿量 < 250ml/m²),高钾血症、低钠血症等

电解质紊乱,代谢性酸中毒和尿毒症症状。

(四)不典型表现 有以下几种。

1. 无症状病例 患儿有尿改变而无临床症状,血清链球菌抗体可增高,补体 C_3 降低。此型病例多在 APSGN 发病高峰期,在患儿周围的儿童经尿检才被发现。

2. 肾外症状 以水肿和(或)高血压起病,严重者甚或以高血压脑病或循环充血症状起病,而尿改变轻微或无改变。

3. 肾病综合征 患儿起病或在病程中出现大量蛋白尿,低蛋白血症和高胆固醇血症。水肿严重并部分转变为凹陷性。此类患儿肾活检病理改变类似典型病例;亦有报告此型患者肾小球毛细血管袢免疫物质沉积似较一般患者为多。

【实验室检查】

(一)尿液检查 尿蛋白 ++ ~ +++;尿沉渣红细胞 ++ ~ +++,白细胞 + ~ ++;可有透明、颗粒和细胞管型,约 2/3 病例有红细胞管型。

(二)血常规检查 常有轻、中度贫血,贫血程度与细胞外液容量增多平行;白细胞可增高或正常;血沉增快。

(三)肾功能检查 血尿素氮和肌酐可增高,肌酐清除率降低,随利尿消肿多数迅速恢复正常。少数病例肾功能损害严重而表现为急性肾衰竭。

(四)病灶细菌培养 若尚存有感染灶,可进行细菌培养以明确病原。

(五)抗链球菌的抗体检查 APSGN 患儿的抗链球菌的抗体常有增高。抗链球菌溶血素 O(ASO)增高率为 70%左右,其中呼吸道感染者的增高率较高,约为 70%~80%,而皮肤感染者仅为 50%左右,此与皮肤中某些物质会干扰溶血素 O 的抗原性有关。近年来采用多种抗链球菌酶的抗体(polystreptozymes)试验,显著提高了血清学检测的阳性率。这些抗体包括 ASO,抗链球菌 DNA 酶 B(ADNaseB)、透明质酸酶(Ahase)和二磷酸吡啶核苷酸酶(ADPNase)等的抗体。其中 ADNaseB 抗体阳性率在 90%以上,ADPNase 抗体在咽部感染时阳性率较高,而 Ahase 抗体则在皮肤感染时阳性率较高。

(六)血清补体 在起病 2 周内,80%~92%患者血清补体 C_3 降低,以后逐渐回复,4 周后大多数恢复正常,8 周内均已恢复。部分病例 C_4 也有降低。

【诊断和鉴别诊断】 凡急性起病,尿检查有蛋白、红细胞和管型,有或无高血压均可诊断为急性肾炎。若有近期链球菌感染性疾病和 1~3 周的前驱期、血清链球菌酶抗体升高和血清补体 C_3 降低,则可诊断为 APSGN。急性肾炎需与以下疾病鉴别。

(一)其他原发性肾炎 如 IgA 肾病首次发作、膜增生性肾炎等,起病症状可类似急性肾炎,须予鉴别。儿童 IgA 肾病多数无水肿、高血压,而血尿较重,随访中常有复发可与急性肾炎鉴别,但为明确诊断必须肾活检证实。如急性肾炎无链球菌感染证据而血清 C_3 降低超过 8 周,或随访中反复降低,应考虑膜增生性肾炎可能,确诊也须凭肾活检结果。

(二)继发性肾炎 因过敏紫癜肾炎、狼疮性肾炎、乙型肝炎病毒相关肾炎等一些继发性肾炎也可以急性起病,故应注意排除。

(三)慢性肾炎急性发作 儿童慢性肾炎较成人少见。患儿多数有营养不良、贫血、生长发育滞后,皮肤粗糙并有色素沉着等体征。前驱感染期甚短仅 1~2 天,肾功能持续不

正常,尿比重低且固定可与急性肾炎相鉴别。

(四)特发性肾病综合征 一般急性肾炎与肾病综合征鉴别并不困难,仅有2%~5%急性肾炎患儿临床表现为肾病综合征者须予鉴别。若患儿急性起病,有明确的链球菌感染证据,血清C₃降低后可恢复正常,均有助于急性肾炎的诊断。

【治疗】 本病为自限性疾病,无特异治疗方法,主要是对症治疗和护理。对重症患儿应加强观察和及时处理。

(一)一般处理 症状重者应卧床休息1~2周,待水肿消退、肉眼血尿消失、血压正常即可下床活动;一般病例毋须严格卧床。尿常规好转,仅能检出少量蛋白和红细胞时可以复学,若复学后血尿加重则还须休学;尿常规正常3个月后可恢复体力活动。尿少、水肿期应限制钠盐摄入,严重病例钠盐限制于每日60~120mg/kg。氮质血症期饮食蛋白控制于每日0.5g/kg。

(二)抗生素 使用对溶血性链球菌敏感的抗生素,以清除病灶残存细菌,常用青霉素G每日5万U/kg,分两次肌注,连用7~10天;青霉素过敏者改用红霉素。

(三)对症治疗

1. 水肿 本病多数于起病1~2周内自发利尿消肿,一般水肿不必使用利尿剂。尿少、水肿显著者可予以呋塞米,每次1~2mg/kg口服;尿量显著减少伴氮质血症时可给予肌注或静脉注射,每6~8小时一次。

2. 高血压 降压药首选硝苯地平,每次0.2~0.3mg/kg,口服或舌下含服,每日3~4次。肼苯达嗪,每日1~2mg/kg,分3次口服。严重高血压患儿可以肌注利血平,每次0.07mg/kg(最大量不超过1.5mg/次),以后按每日0.02mg/kg计,分3次口服维持。

(四)严重病例的治疗

1. 高血压脑病 应予止惊、降压和脱水。降压用硝普钠(sodium nitroprusside)25mg加入5%葡萄糖液500ml中(50μg/ml),以每分钟0.02ml/kg(1μg/kg)速度静脉滴注;此药滴入后即起降压效果,无效时可增加滴速,但最大不得超过每分钟0.16ml/kg。溶液应新鲜配制,放置4小时后即不能再用,整个输液系统须用黑纸或铝箔包裹遮光。快速降压时必须严密监测血压、心率和药物副作用。硝普钠主要副作用有恶心、呕吐、情绪不安定、头痛和肌痉挛等。国外也有报告使用二氮嗪(diazoxide)静脉注射降压者。减轻脑水肿可静脉注射高张葡萄糖,或用呋塞米静脉注射利尿,降低血容量。

2. 严重循环充血 应严格限制水、钠入量和用强利尿剂(如呋塞米)促进液体排出;如已发生肺水肿则可用硝普钠扩张血管降压;适当使用快速强心药,如毛花甙丙,但剂量宜小,且不必维持治疗。上述措施无效时,尤其是利尿剂效果欠佳时,须采用腹膜或血液透析治疗以排出过多的体液。

3. 急性肾衰竭 当呋塞米常规剂量无效时,可增加至每次5mg/kg。若仍无利尿效果,则不必再用。24小时入液量控制在400ml/m²,即不显性失水减去内生水量。必须及时处理水过多、高钾血症和低钠血症等危及生命的水、电解质紊乱,必要时采用透析治疗。

【预后】 急性肾炎的预后与病因有关。病毒所致者预后良好,多数随感染痊愈而愈;95%APSGN患儿预后良好,可完全康复,仅少数在急性期肾损害严重、肾衰竭持续时间较长者才发展为慢性肾炎和慢性肾衰竭。及时控制严重症状可显著降低急性期死亡率

(<1%)。本病痊愈后不会复发,偶有患第二次急性肾炎者。

【预防】 因 APSGN 与链球菌感染有关,故改善居住环境,提高卫生水平,及时治疗化脓性感染等可显著降低发病率,预防流行发生。目前在发达国家中的发病率已显著降低,我国大城市中也呈下降趋势。

三、肾病综合征

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是由各种病因引起肾小球毛细血管通透性增高、导致大量蛋白尿的临床症候群,其临床特征为大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症和不同程度的水肿。NS 为儿科泌尿系常见病之一,据全国协作调查资料,本病占儿科泌尿系住院病例的 21%,仅次于急性肾炎,居第 2 位。

NS 按病因可分为原发性、继发性和先天性三种类型:90% 以上患儿属原发性;继发性者多见于过敏性紫癜、系统性红斑狼疮和乙型肝炎病毒相关肾炎等疾病;先天性者在我国较为少见。本节主要叙述原发性 NS。

【病理】 原发性 NS 主要病理改变在肾小球,大致可有以下 5 种病理类型:微小病变(MCD)、局灶性节段性肾小球硬化(FSGS)、系膜增生性肾炎(MsPGN)、膜性肾病(MGN)和膜增生性肾炎(MPGN)等。

儿童中以 MCD 为常见,其次为 FSGS 和轻、中度 MsPGN。因 3 型之间可互相转变,如 MCD 可转变为 MsPGN, MCD 和 MsPGN 可转化为 FSGS 等,故有认为此 3 型很可能代表了同一疾病的不同发展时期。原发性 MGN 在儿科甚为少见,仅占 1%~2%,绝大多数 MGN 为乙型肝炎病毒相关肾炎。MPGN 是较为严重的病理类型,肾小球基底膜可有大量免疫物质沉积和系膜增生,与 MCD、MsPGN 和 FSGS 显著不同。

除肾小球病变外,NS 也可以有不同程度的肾小管和间质病变,如肾小管上皮变性、萎缩,间质水肿、单核细胞浸润和纤维化等。近年研究表明这些病变除反映疾病的严重程度外,间质炎症和纤维化也是疾病慢性化的指标,有判断预后的意义。

【病因与发病机制】 原发性 NS,尤其是 MCD 型病因未明。患儿起病或复发前常有呼吸道感染,有较高的变态反应(如湿疹、哮喘和枯草热等)伴发率,血清 IgE 升高,但与发病关系不明。近年来,国内、外探索人类白细胞抗原(HLA)与 NS 的关系,发现患儿某些位点的频率较高,显示发病有遗传基础。不同国家和地区位点频率可有所不同,国内报道皮质激素敏感患儿以 HLA-DR₇ 抗原频率为高(38%);频繁复发患儿则与 HLA-DR₉ 相关。

目前认为原发性 NS 的发病机制与 T 细胞免疫功能紊乱有关。患儿 T 细胞总数与 T 辅助细胞数降低, T 抑制细胞数升高;血中存在免疫应答抑制因子,一些细胞因子,如 IL-2、-6、-8 和血管通透因子等显著增高。其中血管通透因子和 IL-8 已经过动物实验证实有致蛋白尿作用。

蛋白尿是由于肾小球毛细血管通透性增高所致。NS 时由于基底膜构形改变使大孔增多、小孔相对减少,血浆中分子量较大的蛋白能经肾小球滤出;另一方面由于基底膜阴电荷位点和上皮细胞表面的阴电荷减少,使带阴电荷的蛋白(如白蛋白)得以大量通过。持续大量的蛋白尿会促进肾小球系膜硬化和间质病变,逐渐导致肾功能不全。

【病理生理】 大量蛋白尿可引起以下病理生理改变。

(一)低蛋白血症 血浆蛋白由尿中大量丢失和从肾小球滤出后被肾小管吸收分解是造成 NS 低蛋白血症的主要原因;蛋白丢失超过肝合成蛋白的速度也致使血浆蛋白降低。患儿胃肠道也可有少量蛋白丢失,但并非低蛋白血症的主要原因。

(二)高脂血症 患儿血清总胆固醇和低密度、极低密度脂蛋白增高,其主要机制是低蛋白血症促进肝合成蛋白增加,其中的大分子脂蛋白难以从肾排出而蓄积于体内,导致了高脂血症。血中胆固醇和低密度脂蛋白,尤其 α 脂蛋白持续升高,而高密度脂蛋白却正常或降低,促进了动脉硬化的形成;持续高脂血症也可促进肾小球硬化。脂质从肾小球滤出可导致肾小球硬化和肾间质纤维化。

(三)水肿 水肿的发生与下列因素有关:①低蛋白血症降低血浆胶体渗透压,当血浆白蛋白低于 25g/L 时,液体将在间质区滞留;低于 15g/L 则可有腹水或胸水形成。②血浆胶体渗透压降低使血容量减少,刺激了渗透压和容量感受器,促使 ADH 和肾素-血管紧张素-醛固酮分泌、心钠素减少,最终使远端肾小管钠、水吸收增加,导致钠、水滞留。③低血容量使交感神经兴奋性增高,近端肾小管 Na^+ 吸收增加。④某些肾内因子改变了肾小管管周体液平衡机制,使近曲小管 Na^+ 吸收增加。

(四)其他 血清 IgG 和补体系统 B、D 因子从尿中大量丢失,使患儿体液免疫功能降低。抗凝血酶 III 丢失,而 IV、V、VII 因子和纤维蛋白原增多,使患儿处于高凝状态。由于钙结合蛋白降低,血清结合钙可以降低;当 25(OH) D_3 结合蛋白同时丢失时,使游离钙也降低。另一些结合蛋白降低,可使结合型甲状腺素(T_3 、 T_4)、血清铁、锌和铜等微量元素降低;转铁蛋白减少则可发生低色素小细胞性贫血。

【临床表现】 男性发病率显著高于女性(2~4:1),患儿起病前常有上呼吸道感染。

(一)症状与体征 主要症状是不同程度的水肿,轻者仅表现为晨起眼睑水肿;重者全身凹陷性水肿,阴囊水肿使表皮光滑透亮,阴茎包皮或大阴唇水肿可影响排尿;严重水肿可伴发腹水和胸腔积液。患儿常有疲倦、厌食、苍白和精神萎靡等症状。血压多数正常,少数患儿有高血压症状。

(二)并发症

1. 感染 呼吸道感染最为常见;其次为皮肤疖疮和蜂窝织炎,因皮下水肿使感染容易扩散。腹膜炎为 NS 较为突出的并发症,多见于有腹水患儿;致病菌以荚膜菌(如肺炎链球菌)和大肠杆菌为多见;临床表现为发热、腹痛和腹胀,腹肌僵硬和反跳痛可不显著。

2. 低血容量休克 多见于起病或复发时,或用利尿剂后大量利尿时。表现为烦躁不安,四肢湿冷、皮肤出现大理石状花纹,脉搏细速,心音低和血压下降。

3. 电解质紊乱 长期戒盐、大量使用利尿剂、呕吐和腹泻等可引起低钠血症和低钾血症。低钙血症常系结合钙的降低,若有游离钙降低,可发生手足搐搦。

4. 血管栓塞 低蛋白血症患儿的血液常处于高凝状态,胶体渗透压降低所致的血液浓缩和高脂血症更进一步促进凝血而发生栓塞。栓塞多数无临床症状,仅在大血管栓塞时才出现症状,如肾静脉栓塞可发生腰痛或腹痛、肉眼血尿或肾衰竭。近年来有报告称肺栓塞并不少见,也有脑栓塞的报告。股静脉穿刺取血误伤股动脉即致严重的股动脉栓塞。

5. 急性肾衰竭 多数为起病或复发时低血容量所致的肾前性肾衰竭;部分与原因未明的滤过系数(kf)降低有关;少数为严重增生性病变,如 MPGN 和严重 MsPGN 等引起的

GFR降低所造成。

【实验室检查】 尿蛋白定性多数在+++~++++;24小时尿蛋白定量常超过0.1g/kg,一次尿蛋白(mg/dl)/肌酐(mg/dl)>2。可有透明和颗粒管型。血浆总蛋白显著下降,白蛋白低至10g~20g/L;胆固醇明显增高。血沉增快,可达100mm/h以上。血清蛋白电泳显示白蛋白和 γ 球蛋白低下、 α_2 球蛋白显著增高。肾功能、血清补体和血尿等因临床类型而异。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断标准 国内儿科的诊断标准为:大量蛋白尿(+++~++++)持续时间>2周,24小时尿蛋白总量>0.1g/kg或>0.05g/kg;血浆白蛋白<30g/L;血胆固醇>5.7mmol/L;水肿可轻可重。以上4项条件中以大量蛋白尿和低蛋白血症为必备条件。

(二)临床分型诊断

1. 单纯性肾病 只具有上述4大特征者。

2. 肾炎性肾病 凡具有以下4项中之一项或多项者属肾炎性肾病。①尿红细胞多次超过10个/高倍视野(指分散在2周内进行的3次以上离心尿检查)。②反复出现高血压,学龄儿童>130/90mmHg(17.33kPa/12.00kPa),学龄前儿童>120/80mmHg(16.00kPa/10.67kPa),并排除皮质激素所致者。③持续性氮质血症,尿素氮>10.7mmol/L,并排除由于血容量不足所致者。④血总补体(CH_{50})或血 C_3 反复降低。

(三)鉴别诊断 原发性NS必须与伴有肾病综合征症状的继发或原发性肾炎相鉴别,如狼疮性肾炎、过敏性紫癜性肾炎、链球菌感染后肾炎和急进性肾炎等。

【治疗】

(一)一般治疗

1. 休息 无高度水肿、低血容量和感染的患儿毋需卧床休息,即使需卧床者也应躺在床上经常变换体位,以预防血管栓塞发并症。

2. 饮食 水肿病例采用少盐(2g/d);严重水肿和高血压患儿应予无盐饮食,但须按血钠水平加以调整,不宜长期禁盐。尿少病例应限制入水量。给予相当于同龄儿童正常需要量的热量和蛋白质;大量蛋白尿病例的蛋白摄入量应在每日2g/kg左右。

3. 维生素与矿物质 蛋白尿未控制、或激素治疗中的患儿应每日补充维生素D 500~1000IU,或每周口服2次 $1,25(OH)_2D_3$ (Rocaltrol),每次1.25~2.5 μ g,同时加服钙剂。服药期间须监测血钙,以免过高。

(二)利尿 当水肿较重,尤其有腹水时可给予利尿剂治疗。①氢氯噻嗪(HCT):每日2~5mg/kg,或螺内酯(安体舒通,antisterone)每日3~5mg/kg,均分3次口服。②呋塞米:每次1~2mg/kg,每6~8小时口服或肌注。③6%低分子右旋糖酐:每日1次,每次10~15ml/kg,1小时内静脉滴入;如加入呋塞米1~2mg/kg,效果更好,婴幼儿慎用。④人血清蛋白:0.5~1.0g/kg静滴具利尿效果,若用25%制剂1g/kg,可在2~4小时内输入,输毕即予呋塞米1~2mg/kg静脉注入,对大多数水肿患儿有良好的利尿效果,但不宜多输,否则有可能会延迟肾病缓解和增加复发机会。在大量利尿时,必须注意防止发生低血容量休克和体位性低血压。

(三)防治感染 注意预防患儿因体液免疫功能低下而反复发生感染,注意皮肤清洁,

避免交叉感染,一旦发生感染应及时治疗。预防接种需在病情完全缓解且停用糖皮质激素3个月后才进行。

(四)肾上腺皮质激素

1. 泼尼松中、长程疗法 ①先用泼尼松每日1.5~2.0mg/kg,分3~4次服用,共4周。②若4周内尿蛋白阴转(7天内尿蛋白连续3次阴性~极微量,或每小时 $\leq 4\text{mg}/\text{m}^2$),则改为泼尼松2mg/kg,隔日早餐后顿服,继用4周。以后每2~4周减量一次,直至停药。疗程达6个月者为中程疗法,达9个月者为长程疗法。

2. 泼尼松短程疗法 ①泼尼松每日2mg/kg,分3~4次服用,共4周。②4周后不管效应如何,均改为泼尼松1.5mg/kg隔日晨顿服,共4周。全疗程共8周,然后骤然停药。短程疗法易于复发。

3. 激素疗效的判断 ①激素敏感:激素治疗后8周内尿蛋白转阴、水肿消退。②激素部分敏感:治疗后8周内水肿消退,但尿蛋白仍+~++。③激素耐药:治疗满8周,尿蛋白仍在++以上者。④激素依赖:对激素敏感,用药即缓解,但减量或停药2周内复发,恢复用量或再次用药又可缓解并重复2~3次者。⑤复发和反复:尿蛋白已转阴、停用激素4周以上,尿蛋白又 \geq ++为复发;如在激素用药过程中出现上述变化为反复;⑥频复发和频反复指半年内复发或反复 ≥ 2 次,1年内 ≥ 3 次。

4. 长期激素治疗的副作用 长期服用糖皮质激素除发生常见副作用外,尚有骨质疏松和由于生长受抑制而身材矮小。突然停药、快速减量或并发急性感染等可引发肾上腺皮质危象。一旦发生应立即给予氢化可的松静脉滴注,每日5~10mg/kg。

(五)复发或反复的治疗

1. 延长激素治疗时间 在疗程结束后继续用泼尼松2.5mg或5mg(或按0.25mg/kg)隔日口服来预防复发,用药时间可长达1.5~2年。

2. 免疫抑制剂 ①环磷酰胺:在经泼尼松治疗、尿蛋白转阴后,即加用环磷酰胺,每日2mg/kg,分2~3次口服或每晨1次顿服,药物宜饭后服用以减少胃肠反应,复发者连服8周,激素依赖病例连用12周;用药期应鼓励饮水,保持充足尿量以预防出血性膀胱炎;每1~2周查血像,白细胞总数 $< 4 \times 10^9/\text{L}$ 时应酌减剂量, $< 3 \times 10^9/\text{L}$ 时停药;秃发多为暂时性,不必处理;远期副作用为性腺受抑制,但总剂量 $< 300\text{mg}/\text{kg}$ 时,此副作用轻微,另一副作用为诱发肿瘤。②苯丁酸氮芥:每日0.2mg/kg,分2~3次口服,连用8周,用药期每1~2周查血像(同环磷酰胺)。

3. 左旋咪唑 2.5mg/kg,隔日口服,共1~1.5年。

(六)皮质激素耐药的治疗

1. 继续诱导缓解 ①延长泼尼松诱导期:即泼尼松每日1.2~2mg/kg,用至10~12周,然后才改隔晨顿服,部分病例在8周后可获缓解。②甲基泼尼松龙冲击疗法:每次15~30mg/kg加入10%葡萄糖液中快速静脉滴注(1~2小时),每日或隔日1次,3次为1疗程,可用1~2疗程。③环磷酰胺口服或冲击治疗:冲击疗法用环磷酰胺按0.5~0.75g/m²加入适量生理盐水或葡萄糖液静脉滴注(1小时),随即给予2000ml/m²液体滴注,每月1次,连用6~8次。④环孢素A:每日5~7mg/kg,分3次口服,维持血浓度在200~300ng/ml,疗程为3~6月;副作用主要是肾损害,须定期检测肾功能,其他副作用有

高血压、高尿酸血症、高钾和低镁血症,钠潴留,多毛,牙龈增生等。⑤抗凝治疗:可用于膜增生性肾炎等严重病理类型。

2. 降蛋白尿治疗 因为大量蛋白尿所致肾小球高滤过会促进小球硬化,故降低蛋白尿有预防肾小球硬化和肾功能恶化的作用。常用血管紧张素转换酶抑制剂,如卡托普利(captopril)和依那普利(enalapril)等。

【预后】 小儿原发性 NS 的预后取决于病理类型,90%以上 MCD 对皮质激素治疗敏感,FSGS 则仅 10%~20%敏感,轻度 MsPGN 者 50%敏感。激素治疗敏感儿中约 30%初发后不再复发,40%初发后有 1~3 次复发,30%有频繁复发。频繁复发与下列因素有关:①初发年龄 < 4 岁;②初治疗程结束后 3 月内复发;③HLA-DR₉型小儿易复发,HLA-DR₇型小儿即使应用免疫抑制剂也不能减少复发;④病理类型属非 MCD 者。非频复发的患儿预后极好;频复发儿有可能变型和转化为激素耐药。激素耐药和非 MCD 型的预后欠佳;FSGS 和 MPGN 有 50%患者在 10 年内将发展为终末期肾病。

【附】 先天性肾病综合征

先天性肾病综合征(congenital nephrotic syndrome)属少见病。本病并非单一疾病,而是不同病因所引起的一组疾病;其共同的临床表现是出生时或生后半年内出现水肿、蛋白尿、低蛋白血症和高脂血症。先天性肾病综合征可分为两型:①芬兰型:为常染色体隐性遗传,基因(CNF)定位于 19q12-q13.1。多数为早产儿,胎盘巨大、重量超过 25%体重,出生时或生后一月内出现水肿,伴腹水。有大量蛋白尿、低蛋白血症和高脂血症(早期不著)。预后差,多死于感染,对皮质激素治疗无效,目前多采用早期一侧肾切除,2 岁后行肾移植。也有报告长期服用依那普利(enalapril)降低蛋白尿。②弥漫性系膜硬化型:临床表现类似芬兰型,部分病例可在 1 岁后起病,起病时已有持续肾功能不全,在诊断后数月内死于慢性肾衰竭,诊断须靠病理检查。

在诊断先天性肾病综合征时必须排除风疹病毒、巨细胞病毒、梅毒和弓形虫等宫内感染所致肾病。也须注意与早期起病的原发性肾病综合征鉴别。某些先天性综合征,如 Drash 综合征、甲-髌综合征和小头畸形等也可并有肾病综合征。

四、乙型肝炎病毒相关肾炎

乙型肝炎病毒相关肾炎(hepatitis B virus associated glomerulonephritis)是指乙型肝炎病毒(HBV)通过免疫反应形成免疫复合物或直接侵袭肾组织引起的肾小球肾炎。其主要病理类型为膜性肾病,其次为膜增生性肾炎。临床表现为蛋白尿、血尿和肾病综合征。HBV 相关肾炎的发病率与地区 HBV 感染率有关。我国为 HBV 感染高发区,本病发病率也高。

【发病机制】 HBV 相关肾炎的发病机制尚未完全明确,已知与以下因素有关。

(一)循环免疫复合物 HBV 抗原与相应抗体形成的循环免疫复合物沉积于肾小球上而致病。免疫复合物的大小与其沉积部位有关。HBeAg 的分子量小,形成的免疫复合物也小,容易通过基底膜而沉积于上皮侧,引起膜性肾病;HBsAg 与 HBcAg 的分子量大,其免疫复合物难以通过基底膜,故多沉积于系膜区和内皮下,引起膜增生性肾炎或系膜增

生性肾炎。

(二)原位免疫复合物 HBeAg可通过基底膜“嵌顿”于上皮下,并与来自血液循环的相应抗体形成免疫复合物,引起免疫炎症反应。

(三)病毒直接侵袭肾组织 利用分子生物学技术,如斑点杂交、Southern杂交或原位杂交等方法能在肾小球或肾小管上皮细胞内检出HBV的DNA,证实HBV可直接感染肾细胞而致病。由于在肾小球及其间质可检测到较多的T淋巴细胞,显示细胞免疫也参与发病机制。

(四)自身免疫反应 HBV可以侵犯免疫细胞而致免疫紊乱;当其侵犯肝或其他细胞时,可改变细胞成分的抗原性而诱导产生自身抗体,如DNA抗体、细胞骨架成分抗体和肝细胞膜脂蛋白抗体等,引起自身免疫反应。

【病理】 HBV相关肾炎的病理类型以膜性肾病居多数,其次为膜增生性肾炎,少数为系膜增生型。与特发性膜性肾病不同,HBV相关膜性肾病常有系膜基质增多或系膜细胞轻微增生。用免疫荧光法可显示IgG沿毛细血管壁呈细颗粒状沉积,尚可伴有C₃、IgA和IgM等成分。系膜区也可见电子致密物沉积。膜增生型则有内皮下、系膜区沉积和系膜增生。肾活检标本中HBV抗原的检出率为30%~55%。

【临床表现】 起病年龄多在2~14岁,平均为6岁,男性居多,男女性别比为3~4:1。大多数无肝炎病史和肝炎的临床表现。

临床可表现为持续性蛋白尿和血尿,也可表现为肾病综合征。可有不同程度水肿,高血压和肉眼血尿较少见。有不少病例起病隐匿,以致难以确定起病时间。

【实验室检查】 尿液检查以蛋白尿为主,+~+++ ,可伴不同程度的镜下血尿和各类管型。表现为肾病综合征者,可有大量蛋白尿和低蛋白血症,但高胆固醇血症往往不著。肾功能多数正常,部分膜增生性肾炎病例可有肾功能不全。部分病例血清补体C₃降低,随临床症状改善而恢复正常。患儿血清HBsAg和HBcAg阳性;大多数患儿HBeAg阳性;个别HBeAb阳性,而HBeAg阴性。约有半数病例HBV-DNA阳性。肝转氨酶如ALT可正常或轻度增高。

【诊断】 目前国内所采用的诊断标准为:①血清HBV抗原阳性;②患肾小球肾炎,并已除外狼疮性肾炎等继发性肾小球疾病;③肾组织切片中找到HBV抗原。在儿科,由于肾组织HBV抗原的阳性率不高,而在HBV感染高发区,膜性肾病患者多数血清HBV抗原阳性,故目前若临床符合前2项诊断标准,肾活检病理诊断为膜性肾病,且有HBV相关膜性肾病特征,如系膜区增大有电子致密物沉积等,即可拟诊为HBV相关肾炎。

【治疗】

(一)一般治疗 注意休息,适当增加饮食中蛋白量,补充维生素。

(二)抗病毒治疗

1. 阿糖腺苷(ara-A)、胸腺素(thymosin)联合治疗 用ara-A一磷酸盐15mg/kg加入葡萄糖液,于12~16小时内缓慢静脉滴注,每日1次,连用2周;然后用胸腺素每日1次肌注,连续6个月,可减少蛋白尿或达到缓解,少数病例血清HBV标志物可阴转。ara-A的主要副作用为恶心、食欲不振、乏力、头晕,尤以快速滴注时为显著,但其抑制骨髓作用轻微。

2. 干扰素 剂量和疗程尚待确定。一般用重组 α 干扰素肌注, 疗程一年, 剂量要大, 如有主张体重 $< 20\text{kg}$ 者用 500 万 U, $> 20\text{kg}$ 者用 800 万 U, 每周肌注 3 次。除诱导肾病缓解外, 尚可使部分患儿血清 HBV 标志物阴转。药物的副作用有恶心、发热、头痛、寒战、关节痛、肌痛、疲倦和失眠等, 但可随用药次数增多而减轻。

(三) 肾上腺皮质激素和免疫抑制剂 此类药物是否适用于本病尚有争议。有认为对部分表现为肾病综合症的患儿可诱导缓解; 也有主张在用 α 干扰素前先用 3 个月皮质激素。因皮质激素会抑制机体免疫功能, 使病程迁延, 甚至在成人期发生肝硬化, 现多不主张单独使用。

【预后】 本病预后较好, 尤其病理表现为膜性肾病者多数能缓解。1 年缓解率达 60%, 仅 7% 发生肾功能不全, 2% 发展为终末期肾病。

【预防】 积极预防 HBV 感染可显著降低本病发生率, 尤应阻断母婴垂直传播。随着我国普遍开展 HBV 疫苗接种, HBV 相关肾炎将会日益减少。

五、溶血尿毒综合征

溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)是由多种病因引起的微血管病, 临床表现为血管内容血、血小板减少和急性肾衰竭等。本病可发生于各种年龄, 但最常见于 < 2 岁婴幼儿, 是该年龄期急性肾衰竭最常见的原因之一。本病可分为典型和非典型两型, 典型病例常有前驱胃肠道症状, 非典型或散发病例常有家族发病史且会复发, 预后不佳。

【病因】 典型 HUS 与感染有密切关系。大肠杆菌 $O_{157}:H_7$ 和志贺痢疾杆菌等能产生螺旋毒素(verotoxin)的细菌是 HUS 主要致病原, 此类细菌存在于家畜肠道、未煮熟肉和未经消毒牛奶中。肺炎球菌、伤寒杆菌、幽门螺杆菌、假单胞菌、柯萨奇病毒、埃可病毒、流感病毒、水痘病毒、EB 病毒以及轮状病毒等也引起本病。某些药物, 如环孢素 A、丝裂霉素、避孕药和干扰素诱导剂等偶可诱发本病。此外, HUS 尚可继发于妊娠、肾移植和恶性肿瘤等。非典型病例常为散发, 多无前驱感染, 在兄弟姐妹中有同期或相隔数月、数年发病者, 属常染色体显性或隐性遗传。

【发病机制】 HUS 的病理基础是小血管内皮损伤, 目前较明确的引起损伤的致病因子是螺旋毒素。该毒素能与微血管内皮细胞表面的 Gb3 受体相结合, 在 48 ~ 72 小时后进入细胞, 抑制蛋白合成、干扰信号传递, 使细胞坏死。由于肾脏小血管内皮富含 Gb3 受体, 故病变常以肾小血管, 尤其是入球小动脉和肾小球毛细血管为重。内皮细胞损伤后发生以下病理变化: ①内皮肿胀使血管腔变窄; ②内皮细胞坏死和中性粒细胞浸润, 并释放出蛋白酶使内皮细胞与基底膜分离, 造成基底膜胶原暴露, 诱发血小板局部凝集形成血栓; ③内皮细胞破坏后释出的 von Willebrand 因子促进血小板凝集; ④内皮细胞合成前列腺素减少, 而血小板凝集释出的血栓素增加, 引起小血管强烈收缩。细菌的另一种脂质多糖毒素亦可促使单核细胞释出肿瘤坏死因子和白介素-1 使病变加重。肺炎球菌引起 HUS 则与其所带的神经氨酸酶有关, 此酶可破坏红细胞、血小板和肾小球细胞表面的涎酸糖蛋白而致病。上述病理变化过程中由于消耗了大量血小板, 临床上出现血小板减少; 小血管腔内血栓形成可使红细胞破坏, 引起溶血性贫血; 肾小球入球小动脉和毛细血管丛

病变可引起高血压、肾功能不全或急性肾衰竭。

非典型病例发病机制尚不清楚,有认为系患者血中缺乏内皮细胞前列腺素(PGI₂)生成刺激因子,在某些因素作用下而发病。

【病理】 HUS病变主要在肾脏,也可涉及脑、肠和心肌等器官组织。肾脏病理变化为肾小球毛细血管内皮细胞肿胀,坏死脱落,管腔变窄;内皮细胞与基底膜间隙增宽,有纤维索样物质和脂质沉积,系膜区扩张,内有泡沫状中空区;肾小囊有新月体形成;小动脉和毛细血管内有微血栓形成,严重者可发生肾皮质坏死。免疫荧光检查可见毛细血管壁有IgM、C₃和纤维素沉积。电镜下可见内皮下和系膜区电子致密物沉积。急性期以后可残留下不同程度肾小球硬化、球囊粘连、新月体纤维化、全小球纤维化,间质纤维化和疤痕形成。其他器官病理表现类似肾脏,也以微血管栓塞和坏死性病变为主。有报道典型病例的病理变化以肾小球为著,非典型者则以小动脉病变明显。

【临床表现】 国外报道HUS多见于<2岁婴幼儿,两性发病几乎相等;而国内报告在儿童期起病者不少,且男性显著多于女性。本病四季散发,也可于春、秋季呈地区性流行。

(一)前驱病 多数为胃肠炎,表现为发热、呕吐、腹痛和腹泻,可伴血便;少数为呼吸道感染。症状持续数日至2周,其后有5~10日的无症状期。

(二)溶血性贫血 起病急骤,血红蛋白在数小时内即迅速降至60g/L以下。患儿苍白、无力、烦躁不安或嗜睡,肝、脾轻至中度增大。尿色加深,但酱油色血红蛋白尿少见。部分病例可有轻度黄疸。

(三)急性肾衰竭 与贫血同时发生,尿量显著减少或无尿,水肿,血压增高,出现尿毒症症状、水电解质紊乱和酸中毒。

(四)其他 病变累及中枢神经系统者可出现烦躁、嗜睡、震颤、昏迷和肢体瘫痪等。心血管症状表现为心律失常和心力衰竭。

【实验室检查】

(一)外周血象 红细胞和血红蛋白显著降低;血涂片见红细胞大小不等、嗜多染性,呈三角形、盔帽状,芒刺形成和红细胞碎片等;网织红细胞中度增多。白细胞增多,中性粒细胞增多,核左移;由痢疾杆菌所致者可出现类白血病样反应。血小板减少为本病的早期特征,多 $<100 \times 10^9/L$ (10万个/mm³),一般持续7日~10日,然后逐渐回升。

(二)血液学检查 胆红素正常或轻度增高;血纤维蛋白降解产物增多,抗凝血酶Ⅲ降低。由肺炎球菌所致者Coombs'试验阳性,使ABO血型鉴定困难以致难以配血。

(三)尿液与肾功能检查 尿液检查有轻度蛋白尿,血红蛋白强阳性,镜下可见红细胞、白细胞和各种管型。血尿素氮和肌酐升高,肌酐清除率显著降低。同时出现高钾血症、低钠血症和酸中毒等。

【诊断与鉴别诊断】 主要诊断依据为微血管内溶血(进行性贫血、外周血红细胞大小不等,存在畸形红细胞和网织红细胞增多),血小板减少和急性肾功能不全。症状不典型者可做肾穿刺活检,如发现显著小血管病变和血栓形成有助于确诊。本病须与急性肾炎和其他原因所致的急性肾衰竭鉴别;也须与急性溶血性疾病,尤其是溶血性疾病并发急性肾衰竭者相鉴别。

【治疗】

(一)治疗急性肾衰竭 尽早采用腹膜透析不仅能改善尿毒症症状,而且能透析出纤溶抑制因子(纤维蛋白溶酶原活化物抑制因子 I),从而促进内源性纤溶机制、溶化微血栓使病情改善。

(二)纠正贫血 当血红蛋白低于 60g/L 时应输给新鲜洗涤压积红细胞,每次 2.5~5ml/kg,于 2~3 小时内缓慢输入,必要时每隔 6~12 小时可重复,以维持血红蛋白在 70~80g/L。血小板减少、且伴有较为严重出血情况时可输给血小板,但须注意输入的血小板可能加重血栓形成,使用时应慎重,且输入的外源性血小板常很快会被消耗和破坏。在尿少、血容量过多病例输血须谨慎。

(三)抗凝治疗 仅适用于早期有高凝状态的严重病例。可用肝素和血小板凝聚抑制剂双嘧达莫(dipyridamole,潘生丁)。阿司匹林可同时抑制前列腺素 I₂(PGI₂)和血栓素生成,一般推荐用小剂量(每日 1~3mg/kg)以减轻对 PGI₂ 合成的抑制。

(四)纤溶疗法 去纤维肽(defibrotide)具抗血栓形成和纤维蛋白溶解作用,也能促进 PGI₂ 合成。剂量为每日 10ml/kg,静脉滴注,连用 1~2 周后改为口服 1~6 个月。据报道可改善凝血异常,减轻神经症状,控制高血压,肾功能也能部分或完全恢复。链激酶的疗效不肯定且有严重副作用,一般不用。尿激酶可按每日 15 000~30 000U 静脉滴注。

(五)输注新鲜冰冻血浆 将新鲜血浆快速冰冻,置于 -25℃ 以下冰箱备用;用时以 37℃ 温水解冻后静脉滴入。首次用 30~40ml/kg,以后以每日 15~20ml/kg 维持。用于非典型遗传病例有一定疗效,因本患儿血中常缺乏前列腺素生成刺激因子,输入新鲜血浆可补充此因子。若本病由肺炎双球菌所致,则禁输血浆。

(六)其他治疗 血浆置换疗法有较好的治疗效果,若与新鲜冰冻血浆合用疗效更好。PGI₂ 输注在早期应用有效,晚期无效,且其半衰期较短,限制了其临床应用;初始剂量按每分钟 2.5ng/kg 输入,逐渐增加至每分钟 5ng/kg。大剂量免疫球蛋白静脉注射(每日 400mg/kg,连用 5 日)的疗效尚有争议。

【预后】 典型病例经早期积极治疗溶血性贫血和急性肾衰竭,尤其采用透析疗法者,死亡率显著降低,国外有报告可降至 5% 以下。多数病例能完全康复。当然预后也与疾病轻重和器官损伤程度相关。肾脏病变严重者可后遗慢性肾衰竭和高血压,需要长期透析或肾移植。中枢神经系统受累者可遗留智力低下、行为异常、癫痫和肢体瘫痪等。非典型病例病情较重,死亡率也高,即使好转也有复发可能,须长期随访观察。

六、血 尿

血尿是儿科常见症状之一,可与泌尿系另一些症状并存,也可以单独存在。多数小儿血尿病例凭症状、体征和实验室检查即可以作出诊断,部分患儿却非经影像学检查、内窥镜检查和肾活检才能明确诊断。

【血尿定义】 取新鲜清洁中段晨尿 10ml,以 1800 转/min 离心 5 分钟,取沉渣 0.2ml 镜检,若在 2 或 3 次检查中,红细胞均 > 5 个/HP(或 > 3 个/HP)即可定为病理性血尿。当尿红细胞 > 2 500 个/mm³(1 000ml 尿中含 0.5ml 血)即呈现肉眼血尿。目前常用试纸法检测血尿,其原理是利用血红蛋白的氧化特性与试纸的呈色反应来进行半定量测定,阳

性示尿中血红蛋白超过 $150\mu\text{g/L}$, 相当于红细胞 $5 \sim 20$ 个/ mm^3 。当尿中存在还原物质, 如维生素 C ($> 50\text{mg/L}$), 可呈假阴性。若尿中含有游离血红蛋白、肌球蛋白和细菌过氧化酶等物质时亦可呈假阳性。故诊断血尿应以镜检为准。此外, 也可用 12 小时尿 Addis 计数 (> 50 万个为异常) 或 1 小时红细胞排出率 (> 20 万个/h 为异常) 检测血尿。在诊断血尿时也须排除血便和女孩经血沾染尿液所致的假性血尿。

【血尿分类】 按临床表现, 血尿可分为症状性和无症状性两类: 前者指除血尿外尚伴有另一些泌尿系症状和(或)全身症状; 后者指不伴有其他症状者。无症状性血尿因缺乏可提供诊断思路的症状, 诊断较为困难。

【症状性血尿】 通过询问病史, 体检和必要的辅助检查, 诊断并不困难。血尿伴有水肿、蛋白尿、高血压和肾功能不全者常提示为肾小球疾病(包括原发性和继发性肾小球病)。血尿伴尿频、尿急、尿痛和排尿障碍时应考虑泌尿系感染、肾结核、出血性膀胱炎(参见泌尿系感染节)、膀胱或尿道异物等。血尿伴腰痛或腹痛须考虑泌尿系结石等。血尿伴全身出血症状须考虑全身凝血障碍, 如血友病、血小板减少和其他血液病, 偶尔维生素 K 或维生素 C 缺乏也可并发血尿。一些全身感染性疾病, 如败血症、钩端螺旋体病、流行性出血热、感染性细菌性心内膜炎和弥漫性血管内凝血等也可伴发血尿。

【无症状性血尿】 无症状性血尿诊断较为困难, 若能区分血尿的来源对诊断会有较大的帮助。

(一) 血尿定位 可参考表 12-1 所列项目来区分肾小球性和非肾小球性血尿(泌尿系出血)。

表 12-1 肾小球和非肾小球性血尿鉴别

项 目	肾 小 球 性	非 肾 小 球 性
尿液检查		
相差镜检	非均一性	均一性
细胞管型	+	-
棕或茶色尿	++	+
鲜红尿	+	++
血块	-	+
结晶	-	+
蛋白	+	-
病史		
家族血尿史	++	+
家族肾衰竭史	+	-
家族肾结石	-	+
损伤	-	+

尿液红细胞相差显微镜检查对识别血尿来源有显著的意义。当尿中多形性红细胞 $> 8\ 000$ 个/ mm^3 或超过尿中红细胞 30% 时可视为肾小球性血尿。其敏感性和特异性均在 90% 以上。如能分辨到 G_1 细胞(圈状伴小芽胞)更有意义。 G_1 细胞 $> 5\%$ 即为肾小球性。但在急性肾炎早期肉眼血尿、使用强利尿剂和肾功能不全时,肾小球血尿亦可呈均一性。另一方面肾结石、泌尿系感染和反流性肾病偶亦可呈多形性。均一性和多形性同存则见于 IgA 肾病。尿中存在细胞管型,尤其红细胞管型,或伴有蛋白增多者属肾小球性。尿中存在血块和结晶则常提示为泌尿系出血。

(二)非肾小球性血尿 泌尿道出血原因很多,常见的有以下疾病。

1. 泌尿系畸形 常见的有肾盂-输尿管连接部狭窄、肾盂积液和多囊肾等。大量积液和婴儿型多囊肾有时可在腹部触及肿物。多数经 B 型超声等影像学检查即能明确诊断。

2. 泌尿系肿瘤 儿童中最为常见的是肾胚胎瘤(Wilm 瘤),但此瘤很少以血尿作为首发症状,当出现血尿时多数在腹部已可触及肿块。泌尿系肿瘤易被影像学检查发现。

3. 高钙尿 特发性高钙尿可占无症状血尿的 $1/3 \sim 1/5$ 。诊断主要靠尿钙测定:若 2 次或 2 次以上检测 24 小时尿钙 $> 0.1\text{mmol/kg}$;或餐后 2 小时尿钙(mg/dl)和肌酐(mg/dl)比值 > 0.2 (< 6 月婴儿为 > 0.8 ; $6 \sim 12$ 月小儿 > 0.6),即可诊断高钙尿症。诊断特发性高钙尿症须排除肾上腺皮质病、甲状旁腺病、肾小管性酸中毒、髓质海绵肾和服用皮质激素等所导致的高钙尿症。由于特发性高钙尿症家族的肾结石发病率可高达 $30\% \sim 70\%$,故如家族中有肾结石者更应考虑高钙尿症的可能。

4. 胡桃夹现象 左肾静脉行经主动脉与肠系膜上动脉的夹角间,如夹角过窄,可受压而发生血尿或蛋白尿。诊断须凭 B 型超声或彩色多普勒血管声像检查,左肾静脉远端口径较近端扩大 3 倍以上,同时证实血尿来自一侧肾,尿位相镜检红细胞为均一性,才能诊断。在男孩,有时可并发左精索静脉曲张。

5. 肾结石 肾盏和肾盂静止性结石可仅有血尿而无腹痛或腰痛。一般 X 线腹部平片和 B 型超声检查都能发现。

6. 其他 罕见的原因有肾血管瘤破裂、肾盂静脉-肾盂瘘和自发性(或肾穿刺所致)动-静脉瘘出血等,血尿来自一侧肾,且相当严重;轻微肾挫裂伤和肾动、静脉栓塞也可引起血尿。上述血尿诊断颇为困难,必须依靠血管造影检查始能明确;有时甚至在因血尿严重难以止血而行肾切除术时始能发现原因。

(三)肾小球性血尿 常见的小儿无症状性肾小球性血尿有以下疾病。

1. 肾小球疾病恢复期 急性肾炎、急进性肾炎和过敏性紫癜肾炎等恢复期可残留少量镜下血尿迁延不愈。故追询急性期症状和体征颇为重要。这些疾病经询问病史后多数能明确诊断。

2. 遗传性肾炎 或称 Alport 综合征,血尿为镜下或肉眼,持续或复发,多在上呼吸道感染后加重,可并有少量蛋白尿($< 1\text{g}/24\text{h}$)。 $30\% \sim 40\%$ 伴神经性耳聋; $15\% \sim 20\%$ 有内眼病(锥状晶体和眼底病)。多于青春期后出现肾功能减退,30 岁以内发展为慢性肾衰竭。家族中有耳聋、眼病和肾衰竭患者有助诊断。肾活检电镜检查可见基底膜同时存在变薄、增厚和分层等,均为本病特征。

3. 家族性复发性血尿 又称家族性良性血尿。临床表现为持续镜下血尿。肉眼血

尿常发生于呼吸道感染之后。诊断主要的依据是家族中存在同样性质血尿患者;双亲之一有血尿者对诊断帮助极大。本病的肾小球病变是基底膜变薄($<250\text{nm}$),有建议将此病称为薄基底膜肾病(thin basement membrane nephropathy)。

4. 单纯性血尿 持续镜下和(或)间歇肉眼肾小球性血尿患儿,在排除遗传性肾炎和家族性复发性血尿后,临床上可诊断为单纯性血尿。临床表现有两种:①复发性肉眼血尿:两次发作间尿常规检查正常或有镜下血尿,血尿发作的诱因有呼吸道感染、剧烈体力活动等;②持续镜下血尿:多数在体检或因其他疾病常规验尿时被发现。尿蛋白不超过 $1\text{g}/24\text{h}$ 。肾活检肾小球病变类型有:正常;轻微改变;系膜增生性肾炎(局灶、节段性或弥漫性)。免疫荧光检查可为阴性或有免疫球蛋白沉积,其中 IgA 肾病占 $1/3\sim 1/2$ 。

5. IgA 肾病 此病在儿童多数表现为复发性血尿,20%左右表现为肾病综合征。起病多在学龄期,表现为血尿者预后良好。肾活检光镜以系膜增生为常见,免疫荧光检查有不同程度 IgA 沉积,也可见 C_3 和少量其他免疫球蛋白沉积。诊断须靠肾活检。

【药物性血尿】 药物致血尿的发病机制有肾毒性、过敏性和机械性等3种。血尿可以是症状性,也可无症状性;可以是肾小球性,也可以是非肾小球性。①肾毒性:血尿系因肾小管受损伤所致,严重的可致急性肾衰竭。这类药物包括:氨基糖甙类抗生素(庆大霉素、卡那霉素、链霉素等),注射用新霉素,两性霉素 B,对氨基水杨酸,汞制剂和金制剂等。②过敏性:药物通过免疫机制引起间质性肾炎,常见者有青霉素、甲氧苄青霉素、苯甲异恶唑青霉素(oxacillin),氨苄青霉素、保泰松、多粘菌素和磺胺类药物等;临床表现有皮疹、腹痛或腰痛、尿少、血中嗜酸性白细胞增多等;血尿常伴白细胞(多数为嗜酸性白细胞),多有肾小管功能损害。③机械性:此类药物通过在肾小管形成结晶,对肾小管的机械性损伤引起血尿。常见者有磺胺类,细胞毒性药物(体内产生大量尿酸、并在肾小管中形成尿酸结晶)如 6-MP、环磷酰胺和长春新碱等;甘露醇等高渗性利尿剂在肾小管内造成的高渗状态也可导致肾小管损伤。

第三节 肾小管性酸中毒

肾小管性酸中毒(renal tubular acidosis, RTA)是由于肾小管再吸收 HCO_3^- 和(或)泌 H^+ 功能障碍所致酸碱平衡失调的一组疾病。其生化特征是高氯性酸中毒和尿酸化障碍。根据发病部位与功能缺陷的特点可分为4型,即近端 RTA(Ⅱ型)、远端 RTA(Ⅰ型)、混合性 RTA(Ⅲ型)和高钾型 RTA(Ⅳ)。本节叙述Ⅱ型和Ⅰ型。

一、近端肾小管性酸中毒(Ⅱ型)

近端肾小管性酸中毒(pRTA)的主要病理缺陷是近端肾小管再吸收 HCO_3^- 障碍。

【病因】 本病可分为原发性和继发性两类。原发性的病因不明,可以散发也可呈常染色体显性或隐性遗传;继发性者见于 Fanconi 综合征(原发性近端肾小管多种功能缺陷)、胱氨酸尿症、肝豆状核变性、肾病综合征、间质性肾炎、重金属(铅、镉和银)中毒和维生素 D 缺乏等。

【发病机制】 正常近端肾小管主要通过 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交换再吸收 HCO_3^- , $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ ATP 酶在吸收 Na^+ 的同时排出 H^+ , H^+ 与小管腔液中的 HCO_3^- 结合成 H_2CO_3 , 后者在肾小管

上皮细胞绒毛端碳酸酐酶作用下分解为 CO_2 和 H_2O , CO_2 可自由弥散进入细胞并与 OH^- 结合成 H_2CO_3 , 然后在细胞内另一型碳酸酐酶作用下再次被分解为 H^+ 与 HCO_3^- , HCO_3^- 在细胞基侧被吸收回血循环, 而 H^+ 被再次排入肾小管腔内。通过上述机制近端小管能吸收肾小球滤出液中 85% HCO_3^- 。在 pRTA 患儿, 由于 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ ATP 酶的缺陷或碳酸酐酶的功能不全, HCO_3^- 吸收发生障碍, 只能吸收 60% HCO_3^- , 余下的在远端肾小管中被再吸收 15%, 而最终有 25% HCO_3^- 随尿排出体外, 使尿呈碱性。但当血液中 HCO_3^- 下降至 15~18mmol/L 时, 肾小球滤出的 HCO_3^- 显著减少, 并能被肾小管完全吸收, 故尿液为酸性, pH 值可降至 5.5 以下。

近端肾小管再吸收 Na^+ 减少, 使远端小管液中 Na^+ 增加, 由于 Na^+ 和 K^+ 的竞争吸收, 使 K^+ 吸收减少, 患者出现显著的低钾血症。随着 NaHCO_3 的大量排出和细胞外液容量降低, 醛固酮分泌即增加, 进一步加重了低钾血症。同时因促进 Cl^- 吸收, 导致高氯血症。

【临床表现】 遗传性特发性 pRTA 多为男性, 继发性者无性别差异。常见幼儿期出现酸中毒和低钾血症表现, 如无诱因的恶心呕吐、厌食、乏力、活动后气促和肌无力等。患儿常有多尿, 易致脱水。长期酸中毒使患儿生长发育迟缓。但多数无骨骼改变, 肾结石少见, 不出现肾钙化。患儿随着年龄增长可自愈。也有部分病例可呈不完全型, 仅有尿生化改变而无酸中毒。

【实验室检查】

(一) 血液生化检查 血 HCO_3^- 和 K^+ 显著降低, CO_2 结合力低下, 血氯显著增高。但阴离子间隙可以正常。

(二) 尿液检查 尿 pH > 6, 比重与渗透压降低; 当酸中毒加重、血 $\text{HCO}_3^- < 16\text{mmol/L}$ 时, 尿 pH 可降至 5.5 以下。

(三) HCO_3^- 排泄分数(FE HCO_3^-)

1. 口服法 由每日口服 NaHCO_3 2~10mmol/kg 起, 逐日增加剂量直至酸中毒纠正, 然后测定血和尿中的 HCO_3^- 和肌酐(Cr), 按下式计算: $\text{FE HCO}_3^- = (\text{尿 HCO}_3^- / \text{血 HCO}_3^-) \div (\text{尿 Cr} / \text{血 Cr}) \times 100$; $\text{FE HCO}_3^- > 15\%$ 为 pRTA, $< 5\%$ 为 dRTA, 15%~5% 之间为混合型。

2. 静脉滴注法 用 5% NaHCO_3 500ml, 按 3mmol/h 速率滴注以提高血 HCO_3^- , 直至正常, 然后测定各项指标按上式计算 FE HCO_3^-

(四) 氯化铵负荷试验 口服氯化铵 0.1g/kg, 1 小时内服完, 3~8 小时内收集尿液, 测量 pH 值, 能降至 5.5 以下为 pRTA, 若不能降至 5.5 以下为 dRTA。但小儿尽可能不做, 以免造成严重酸中毒。

【诊断与鉴别诊断】 临床上有多饮多尿, 恶心呕吐和生长迟缓, 血液检查有持续高氯性代谢性酸中毒必须考虑 RTA。若有以下特征有助 pRTA 的诊断: ①当血 HCO_3^- 降至 16mmol/L 以下, 尿 pH < 5.5; ② $\text{FE HCO}_3^- > 15\%$; ③尿钙不高, 临床上无明显骨骼改变、肾结石和肾钙化; ④氯化铵试验阴性。伴有其他近端肾小管功能障碍如糖尿、氨基酸尿、磷酸尿等者, 须注意与原发 Fanconi 综合征、胱氨酸尿症、肝-豆状核变性、毒物与药物中毒等相鉴别。

【治疗】

(一)纠正酸中毒 可服用碱性药物或缓冲剂。

1. 碳酸氢钠 每日 5~10mmol/kg 分次口服。因为此药对胃有刺激胃酸分泌和产气的作用,不宜长期服用。

2. 枸橼酸缓冲液 可用多种枸橼酸合剂,每升含枸橼酸钾、钠各 100g;糖浆适量。剂量因人而异,应根据血气分析结果随时调整,可以长期服用。

(二)补充钾 患儿常有低钾血症,有时甚至表现为周期性麻痹,故口服碳酸氢钠者须注意补充钾。应用枸橼酸缓冲液者,因已含钾,不必额外加服钾盐。因为氯化钾会加重高氯性酸中毒,不宜长期使用。

(三)应用利尿剂 因氢氯噻嗪能提高近端小管 HCO_3^- 肾阈,可减少碱性药或缓冲剂的用量。剂量为每日 1~3mg/kg,分 3 次口服。

【预后】 预后良好,多数能随年龄增长而自愈。因此,及时诊断、治疗至为重要。

二、远端肾小管性酸中毒(I型)

远端肾小管性酸中毒(dRTA)的病理缺陷在于泌 H^+ 功能不足,尿铵和可滴定酸减少,尿液酸化障碍。

【病因】 dRTA 可分为原发性和继发性两类。原发性为常染色体显性或隐性遗传,继发性者可见于:遗传性疾病,如肝豆状核变性、特发性高钙尿症;钙磷代谢病,如维生素 D 中毒、甲状旁腺功能亢进;药物中毒,如两性霉素 B 和锂中毒。此外,也可继发于自身免疫性疾病和肾小管-间质病。

【发病机制】 肾皮质集合管存在间介细胞(intercalated cell),其管腔侧存在 H^+ -ATP 酶(质子泵),能分泌 H^+ , H^+ 与管腔内的 NH_3 和 NaHPO_4^- 结合后以 NH_4Cl 或 NaH_2PO_4 形成酸化尿液,并排出体外。髓质集合管主细胞(principal cell)具吸收 Na^+ 和排出 K^+ (低 K^+ 时吸收 K^+) 的功能。目前认为 dRTA 的功能缺陷有以下几种:①间介细胞分泌 H^+ 功能衰竭;②细胞膜缺陷使排出的 H^+ 重又回到细胞内;③质子泵泌氢速率低下。由于泌氢障碍使尿液不能酸化,铵排出减少, H^+ 在体内蓄积而致酸中毒。泌 H^+ 障碍使 Na^+ 与 K^+ 在主细胞竞争吸收,尿 K^+ 排出增加,临床上出现低钾血症。酸中毒可抑制肾小管吸收 Ca^{++} ,并减少维生素 D 的活化,以致尿 Ca^{++} 排出量增多、血钙磷降低。血钙降低可刺激甲状旁腺素分泌,加重了骨骼病变。高钙尿与尿枸橼酸不足,易致泌尿系结石,并最终导致肾钙化。

【临床表现】 婴儿型以男性多见,于生后数月内发病,出现烦渴、多饮、多尿和易致脱水;患儿常有烦躁不安、厌食、恶心呕吐等症状。晚发型于 2 岁后起病,以女性多见。

生长发育迟缓、骨龄落后并有佝偻病症状为 dRTA 的突出表现。因骨骼普遍脱钙,常诉骨痛,且易发生骨折。约有 50% 患儿继发肾结石,可以无症状,或有肾绞痛和血尿。晚期因发生肾钙化而影响肾小球功能,最终导致尿毒症。低钾血症表现为肌张力低下和肌麻痹,患儿症状类似周期性麻痹,严重者发生呼吸抑制。少数病例可无酸中毒临床表现,仅显示尿液不能酸化,须实验室检查才能发生,称为不完全型。

【实验室检查】

(一)血液生化检查 血浆 pH、 HCO_3^- 或二氧化碳结合力降低;血氯升高,血钾低下,

血钙和血磷偏低;阴离子间隙正常。

(二)尿液检查 尿比重低,pH常 >6 ,尿 K^+ 、 Na^+ 和 Ca^{++} 排出增多,尿铵显著减少。

(三) $FE\ HCO_3^-$ 检测值 $<5\%$ 。

(四)氯化铵负荷试验 尿pH值始终不能 <5.5 ,即阳性。

(五)肾功能检查 早期正常;待肾钙化后,肾小球滤过率降低,血肌酐和BUN升高。

(六)X线检查 骨骼显示密度普遍降低和佝偻病表现,可见陈旧性骨折;腹部平片可见泌尿系结石影,晚期见肾钙化。

【诊断与鉴别诊断】 临床酸中毒表现类似pRTA,但dRTA有以下特点:①有显著钙、磷代谢紊乱,骨骼改变;②即使在严重酸中毒时,尿pH也不会 <5.5 ;③尿铵显著降低;④ $FE\ HCO_3^- < 5\%$;⑤氯化铵负荷试验阳性。dRTA诊断确立后还须排除在病因中提及的各种继发性dRTA。

【治疗】

(一)纠正酸中毒 严重酸中毒者应予以静脉输注碳酸氢钠,一般予口服纠正。碱性药物的剂量较治疗pRTA者为小,碳酸氢钠每日 $1\sim 3\text{mmol/kg}$,分4次服。枸橼酸合剂可仅用枸橼酸钠、钾各 100g 加适量糖浆,加水至 1000ml 配制,含钠、钾各为 1mmol/mL ,剂量为每日 $1.0\sim 1.5\text{ml/kg}$,分次口服。长期服用须监测血pH和 HCO_3^- ,以便及时调整剂量。

(二)纠正低钾血症 与pRTA相同。

(三)应用利尿剂 与pRTA相同。

(四)骨病的治疗 口服维生素 D_2 或 $1,25(\text{OH})_2D_3$,剂量因人而异,必须随时检测血钙和24小时尿钙以免发生维生素D中毒。

【预后】 婴儿型预后良好,随年龄增长而自愈。晚发型无自愈可能,须长期服用碱性药物。应注意纠正钙磷代谢紊乱,预防骨骼改变和肾钙化。患儿易合并肾盂肾炎应及时处理。

第四节 泌尿道感染

泌尿道感染(urinary tract infections, UTIs)是小儿泌尿系统常见病之一。UTIs在临床上可分为症状性和无症状性(无症状性细菌尿)两类;按感染部位可分为下尿路感染(膀胱炎和尿道炎)和上尿路感染(肾盂炎和肾盂肾炎)。小儿UTIs与成人比较有以下不同处:①新生儿、婴幼儿泌尿系症状不显著,全身症状较重;②常并有泌尿系异常,如各种先天畸形和膀胱-输尿管反流(VUR);③婴幼儿的感染途径可为血源性。

小儿UTIs的发病率因性别年龄不同而异:细菌尿在新生儿期为 $1.0\%\sim 1.4\%$,男性显著高于女性($2.8\sim 5.4:1$);婴儿期男性为 3.7% ,女性为 2.0% ;1~7岁,女性发病率逐渐增高,无症状菌尿与症状性UTI两者可高达 7.8% ,而男性则降至 1.6% 。国内于80年代进行的全国儿童泌尿系疾病流行病学调查资料表明:2~7岁男孩发病率为 0.04% ,女孩为 0.17% ;8~12岁,男为 0.02% ,女性为 0.11% 。显示女性发病率随年龄增长而显著高于男性。

【病因与发病机制】

(一)致病原 多数为细菌、真菌和支原体,病毒也可致病但较少见。

除血源性感染外,细菌多数为肠道革兰阴性菌,以大肠杆菌最为常见,在初发感染中

占 80% 以上, 复发感染中占 75%, 此类大肠杆菌常带菌毛(图 12-1)。其次为克雷白菌、肠杆菌、枸橼酸杆菌、变形杆菌、摩根变形杆菌、沙雷菌和沙门菌等。革兰阳性菌较为少见, 主要为表皮葡萄球菌、白色葡萄球菌和肠球菌; 金黄色葡萄球菌见于全身败血症。在长期或反复使用抗生素后细菌可转变为 L 型, 需用高渗培养剂才获得阳性培养结果。

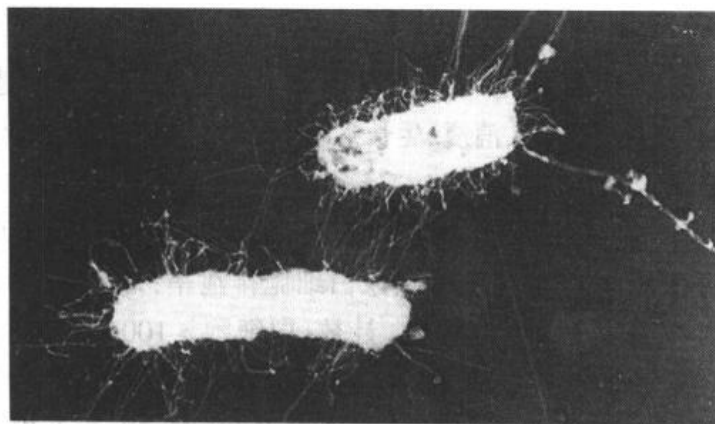


图 12-1 大肠杆菌和菌毛

真菌感染常继发于长期应用广谱抗生素和皮质激素的患儿, 可为深部真菌病的一部分。

病毒导致 UTIs 尚不确定, 一些病毒如腺病毒 11、21 型与非小儿麻痹肠道病毒可引起急性出血性膀胱炎。

(二) 易致病因素 包括致病原的毒力、泌尿道防御功能的缺陷和解剖结构的异常等。细菌毒力取决于其对泌尿道上皮的粘附性、其产生的毒素(如溶血素)、包膜或 K 抗原, 对机体杀菌作用的抵抗能力和细菌摄取铁的能力等。已知不少大肠杆菌带有菌伞和菌毛, 而泌尿道上皮有菌毛特异性受体分布, 两者结合便使细菌粘附于泌尿道而造成感染。男孩包皮的粘膜面也具备此受体使细菌易于生长繁殖, 并由此进入尿道致逆行感染。

泌尿道抵抗感染功能缺陷如 IgA 抗体生成不足和粘膜局部缺血缺氧(如膀胱不自主强烈收缩)等, 均可使细菌易于入侵, 人工喂养儿较母乳喂养者易致 UTIs。P₁ 血型小儿的红细胞易被致肾盂肾炎大肠杆菌凝集, 其泌尿道上皮存在一种抗原具有菌毛受体性质。泌尿系解剖异常在小儿较多见, 包括男孩包茎、后尿道瓣膜、肾盂-输尿管连结部狭窄等, 常造成尿潴留有利于细菌生长; 女性尿道较短是婴幼儿期之后女性发病率高于男性的原因之一。便秘和排尿功能障碍如神经性膀胱、不稳定膀胱和非神经性神经性膀胱(non-neurogenic neurogenic bladder, Himmer 病)也易致 UTIs。VUR 使细菌易于进入肾实质。这些因素除易致感染外, 也是使感染迁延不愈和导致反复感染的原因。

除上述因素外, 小儿未能控制排便、不及时更换尿布和蛲虫由肛周移行外阴等也是易致感染的原因。

感染途径多数为上行性, 但在婴幼儿 UTIs 可为全身性败血症的一部分, 即血源性感染; 慢性菌血症患儿, 如感染性心内膜炎和脑室-心房分流等也可致血源性感染。泌尿系邻近组织感染如肾周脓肿、阑尾脓肿和盆腔炎症等可直接蔓延引起 UTIs。

【临床表现】 不同年龄可有不同的临床症状。小儿 UTI 若无任何症状,仅在普查时发现,被称之为无症状性菌尿。

(一)新生儿期 发热、呕吐、腹泻、烦躁或嗜睡、体重不增、发灰或发绀,少数病情严重者可有惊厥或黄疸。50% 患儿合并菌血症,部分患儿有血尿素氮升高。

(二)婴幼儿期 发热、呕吐、腹泻、腹痛、腹胀、生长发育迟缓、尿臭、嗜睡、惊厥等。部分病孩可有排尿中断,排尿啼哭或夜间遗尿。

(三)儿童期 尿频、尿急、尿痛、腹或腰痛。可有发热、尿臭和夜间遗尿。

慢性或反复发作常有贫血、消瘦、生长迟缓、高血压和肾功能不全。

【辅助检查】

(一)实验室检查 ①尿常规检查:离心尿白细胞 ≥ 5 个/高倍视野或白细胞成堆、或白细胞管型,但也可正常,尤其新生儿。②尿白细胞排泄率:每小时 20 万 ~ 30 万个为可疑;每小时 > 30 万个有诊断意义。③Addis 计数:白细胞 > 100 万/12 小时。④尿细菌培养:清洁中段尿细菌培养阳性,菌落计数在 1 ~ 10 万/ml,女性为可疑,男性有诊断意义,超过 10 万/ml 便可确诊;膀胱穿刺取尿较清洁中段尿正确,方法是患儿取平卧位,在膀胱充盈状态下(可在下腹部叩及或触及),常规消毒皮肤,用 25 号或 22 号针在耻骨联合上一横指宽腹中线处穿刺,用注射器抽取 1 ~ 2ml 尿做细菌培养;婴儿用清洁无菌尿袋留尿者须及时送培养,延误时间可致假阳性;若临床高度怀疑泌尿系感染而常规培养阴性,必要时应做 L-型菌培养和厌氧菌培养。⑤尿细菌涂片:一滴新鲜混匀尿涂片,革兰染色,每油镜视野细菌 ≥ 1 个,有诊断意义。⑥其他:亚硝酸盐试纸条试验,大肠杆菌和克雷白菌呈强阳性,变形、产气、绿脓和葡萄球菌为弱阳性,粪链球菌、结核菌阴性;尿沉渣找闪光细胞(龙胆紫沙黄染色)2 ~ 4 万个/小时为可疑,超过 4 万个/小时可确诊;新生儿上尿路感染血培养可阳性。

(二)影像学检查 反复感染或迁延不愈者应进行影像学检查,以观察有无泌尿系畸形和膀胱输尿管反流。常用的有 B 型超声检查、静脉肾盂造影加断层摄片(检查肾瘢痕形成)、排泄性膀胱造影(检查 VUR)、肾核素造影和 CT 扫描等。

(三)感染定位诊断 表 12-2 可作为定位参考,年幼儿较难区分。

【鉴别诊断】

1. 肾结核 肾结核常有尿频、尿急、尿痛和脓尿等症状。因肾结核属继发结核,常见于年长儿,起病缓慢,多数有结核中毒症状,并可找到原发病灶(肺);常伴血尿,一般细菌培养阴性,尿沉渣找抗酸菌阳性,PPD 皮试强阳性,静脉肾盂造影有特征性改变。

2. 出血性膀胱炎 有严重的血尿和膀胱刺激征,也应予鉴别。此病可视为泌尿系感染的特殊类型。在成人多由大肠杆菌所致,儿童多由腺病毒 11、21 型所致。急性起病,男性多于女性。以严重肉眼血尿(可伴血块)和尿痛、尿频、尿急、排尿困难为特征;膀胱区常有压痛。尿检查有大量红细胞、少量白细胞。尿细菌培养阴性。临床经过良好,在 3 ~ 4 天内症状自行减轻,病程多不超过 7 天。B 型超声检查双肾正常,膀胱壁可见不规则增厚。

3. 白天尿频综合征 患儿白天常有频繁尿意,类似泌尿系感染,但夜间入睡后消失。有时尿道口可见轻微充血。尿检查多数阴性、或有少许红细胞和白细胞;尿细菌培养阴性。此种尿频现象多数在 2 ~ 3 月内自行消失。

表 12-2 上尿路和下尿路感染鉴别

		上尿路感染	下尿路感染
症状	发热	有	无
	全身症状	有	无
实验室检查	血沉	增快	正常
	C-反应蛋白	阳性	阴性
	抗体包裹细菌	阳性	阴性
	闪光细胞	+++	+
	尿浓缩功能	降低	正常
	尿白细胞管型	有	无
	尿酶*	增高	正常
	尿 β_2 微球蛋白	增高	正常
	影像学检查	B超	肾影增大
X线		肾影增大	正常
		瘢痕形成(慢性)	正常

*溶菌酶、乳酸脱氢酶、NAG、 γ -谷氨酰转氨酶

【处理】

(一)一般治疗 鼓励饮水,清洁外阴;口服碳酸氢钠一日3次,每次0.125~1g,可碱化尿液、减轻膀胱刺激征和增强氨基糖甙类抗生素、青霉素、红霉素和磺胺类的疗效,但勿与呋喃旦啶同用以免降低药效。有严重膀胱刺激征者可适当使用苯巴比妥、安定等镇静剂;解痉药可用抗胆碱类药。

(二)抗菌药物 婴幼儿难以区分感染部位、且有全身症状者均按上尿路感染用药;年长儿若能区分感染部位可按以下用药计划治疗。

1. 轻型和下尿路感染 在进行尿细菌培养后,首选复方磺胺甲噁唑(SMZ Co),按每日SMZ 50mg/kg、TMP 10mg/kg计算,分2次口服,连服7~10天。也可选用呋喃妥英(nitrofurantoin),每日8~10mg/kg,分3~4次口服,连服7~10天。待有培养结果后按药敏试验选用抗菌药物。

2. 上尿路感染 在做尿细菌培养后即予以两种抗菌药物,一般选用SMZ Co或呋喃妥英加抗生素,或用两种抗生素。新生儿和婴儿用氨苄青霉素每日75~100mg/kg,分4次静注,加庆大霉素每日5mg/kg,分2次静注,连用10~14天;1岁后小儿用氨苄青霉素每日100~200mg/kg,分3次静注,或头孢氨噻肟钠(cefotaxime sod.)每日100~200mg/kg,分3次静注,也可用头孢曲松钠(ceftriaxone sod.)每日50~75mg/kg,分两次肌注或静注,加用庆大霉素;也可改用丁胺卡那霉素每日10~15mg/kg分两次肌注或静注。若有肾功能不全必须慎用或不用此类氨基糖甙类抗生素。疗程共10~14天。开始治疗后应连续3天进行尿细菌培养,若24小时后尿培养阴转,表示所用药物有效,否则应按尿培养药敏试验的结果调整用药。停药一周后再做尿培养一次。

3. 复发治疗 在做尿细菌培养后予以上述治疗一个疗程,然后用SMZ Co,按SMZ 5~10mg/kg计算,或呋喃妥英1~2mg/kg,每晚睡前顿服,连服4~6月。同时检查有无泌尿系异常(见病因与发病机制)和膀胱输尿管反流。有习惯性便秘者应给予处理,以保

持大便通畅。排尿次数少者应鼓励饮水,增加排尿次数。

【预防】 注意个人卫生,勤洗外阴以防止细菌入侵;及时发现男孩包茎、女孩处女膜伞、蛲虫前行尿道等情况,并予及时处理。复发者应进一步检查有无泌尿系畸形,及时处理。

【附】 膀胱输尿管反流和反流性肾病

膀胱输尿管反流(vesicoureteral reflux, VUR)是指排尿时尿液从膀胱反流至输尿管和肾盂。此种反流会造成以下后果:①输尿管和上集合系统扩张变形,严重者可产生巨输尿管巨膀胱综合征;②反复或迁延性泌尿系感染;③反流性肾病。

【病因与发病机制】 引起 VUR 的主要原因是膀胱输尿管连接部异常,在排尿时不能阻止尿液进入输尿管。按异常的性质可分为原发性和继发性两类。

(一)原发性 先天性膀胱输尿管连接部瓣膜机制不全,膀胱三角区和输尿管终末段平滑肌发育不全,输尿管在膀胱粘膜下潜行段短于 0.6cm。原发缺陷为家族性,呈常染色体显性遗传,同胞发生率为 23%,双亲为 12%。输尿管旁憩室、重复输尿管、输尿管囊肿或异位输尿管开口等也可影响瓣膜作用。

(二)继发性 继发于膀胱内压增高,如神经性膀胱、非神经性膀胱功能不全和膀胱出口阻塞等;继发于膀胱炎、膀胱异物和结石、输尿管膀胱连接部手术等。

由于部分尿液反流入输尿管,在膀胱排空时返回膀胱成为残留尿,容易继发反复感染,且感染不易治愈。细菌也因反流而逆行感染肾盂肾盏;肾盏压力增高可使尿与细菌通过肾乳头集合管进入肾间质,引起肾间质炎症、纤维化和疤痕形成。尿液能否反流进入肾实质,与肾乳头形态有关,复合型较单纯型易致反流。由于复合型乳头多见于肾下极,其次为中极,故疤痕形成多在肾下、中部。疤痕因收缩牵拉和破坏肾组织血供,可致肾小管和肾小球损害,临床上出现尿改变、高血压和肾功能不全,在儿童还会阻滞肾生长。

【临床表现】

(一)无症状性反流 无任何症状体征,仅偶尔因其他原因做膀胱排泄造影时才被发现。

(二)泌尿系感染 常合并泌尿系感染,且易反复、或迁延难治。泌尿系感染的 VUR 检出率在 30%~50%之间,甚或更高。无症状性菌尿反流检出率也达到 20%~50%。

(三)反流性肾病 临床表现为高血压(发生率 5%~20%),肾功能(包括肾小管和肾小球功能)不全;影像学检查可见肾疤痕形成和肾生长迟缓。

【辅助检查】

(一)实验室检查 泌尿系感染尿常规检查有脓尿,尿细菌培养阳性。反流性肾病尿常规可发现蛋白、红细胞、白细胞和各种管型;肾功能检查可以正常、或呈不同程度肾小管和肾小球功能不全。

(二)X线检查 ①静脉肾盂造影加断层摄片:观察肾疤痕形成,主要表现为肾盏杵状变,聚拢卷缩,肾影边缘不规则。肾生长障碍表现为肾影小于同龄正常儿。肾功能不全表现为显影淡薄或不显影。②排泄性膀胱造影:对诊断反流至关重要,方法是插入导尿管,注入 10%~20%泛影葡胺至患儿有排尿感(<2岁,30~50ml;3~6岁,50~100ml;7~10岁,100~150ml),然后拔出导尿管嘱患儿排尿,同时用电视透视或摄片观察造影剂反流入输尿管程度以及膀胱、输尿管、肾盂肾盏等的形态。③CT肾扫描:显示肾盂、肾盏扩张

和肾实质疤痕等。

(三)放射性核素检查 采用造影剂 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 或 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ 进行 γ 照相动态显像。直接法是将造影剂注入膀胱,观察方法与排泄性膀胱造影类似;间接法是将造影剂经静脉注入,检查有无疤痕形成、肾的排泄功能和排尿时各段放射强度变化。

(四)超声检查 观察肾形态、大小、肾盂肾盏扩张积液等。胎儿B型超声检查若有肾盂扩张而无阻塞性病变,生后多为VUR,可作为本病宫内诊断的依据。

(五)其他检查 血Tamm-Horsfall抗体升高表示肾内反流;尿液中微量蛋白和视网膜结合蛋白提示肾内疤痕形成。

【诊断】VUR和反流性肾病并无特异临床表现,凡临床上有反复或迁延性尿路感染、原因不明的高血压和肾功能不全者均应考虑本病的可能性,确诊必须依靠排泄性膀胱造影。

按国际儿童反流研究委员会的分度法可将VUR作以下分度(图12-2):I度,反流至输尿管,输尿管无扩张;II度,反流至肾盂肾盏,输尿管无扩张;III度,输尿管轻中度扩张无扭曲,肾盂轻度扩张;IV度,输尿管中度扩张扭曲,肾盂肾盏中度扩张;V度,输尿管重度扩张扭曲,肾盂肾盏重度扩张,大部分肾盏的乳头压迹消失。

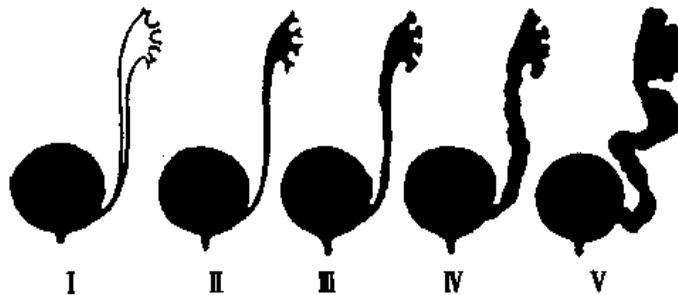


图 12-2 膀胱输尿管反流分度

(Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM eds, Nelson Textbook of Pediatrics, 15th-ed, Philadelphia; W. B Saunders Co 1996: 1553)

【处理】原发性反流随年龄增长有自愈可能;I~II度无输尿管扩张者约75%~85%可自愈;III~V度伴输尿管扩张的自愈率为25%~30%。

VUR治疗方案按反流程度而定。

(一)I、II度 治疗感染,长期服药预防。可用SMZ Co,按SMZ 5~10mg/kg, TMP 1~2mg/kg计算,睡前顿服,连服一年以上;呋喃妥英1~2mg/kg,用法同上。预防感染有效,每3月做尿培养一次;每年做核素检查或排泄性膀胱造影,观察反流程度;每两年做静脉肾盂造影观察肾疤痕形成及肾脏生长。反流消失后仍须每3~6月做尿培养一次,因为反流有时可为间歇性。此外,应鼓励饮水,睡前排尿两次减轻膀胱内压,保持大便通畅和按时大便。

(二)III度 处理同I、II度,但须每隔6月检查一次反流,每年做静脉肾盂造影。

(三)IV、V度 应在预防性服药后手术矫整。

(四)手术指征 ①IV度以上反流;②III度以下先予内科观察治疗,有持续反流和新疤痕形成则应手术;③反复泌尿系感染经积极治疗6个月反流无改善者;④并有尿路梗阻者。

(陈述枚)

第十三章 造血系统疾病

第一节 小儿造血和血液特点

一、造血特点

小儿造血可分为胚胎期造血和生后造血。

(一)胚胎期造血 造血首先在卵黄囊出现,然后在肝,最后在骨髓。因而形成三个不同的造血期。

1. 中胚叶造血期 在胚胎第3周开始出现卵黄囊造血,之后在中胚叶组织中出现广泛的原始造血成分,其中主要是原始的有核红细胞。在胚胎第6周后,中胚叶造血开始减退。

2. 肝造血期 在胚胎2个月时,肝出现活动的造血组织,并成为胎儿中期的主要造血部位。肝造血先是产生有核红细胞,以后产生粒细胞和巨核细胞,至胎儿期6个月后,肝造血逐渐减退。

3. 脾造血期 脾脏发生于人胚第10周,在人类,大约在第12周胚胎就可以检测出脾造血。脾脏造血亦是以红系占优势,稍后,粒系造血显得相当活跃,第12周时,还可出现淋巴细胞和单核细胞,至出生时成为终生造血淋巴器官。在小鼠,受孕后15天脾脏已出现造血功能,并延续至出生后。

胸腺是中枢淋巴器官,6~7周人胚胎已出现胸腺,并开始生成淋巴细胞。胸腺中的淋巴干细胞来源于卵黄囊、肝脏或骨髓,淋巴干细胞经胸腺素的诱导,分化为具有细胞免疫功能的前T细胞,出生后诱导过程终止。前T细胞在周围淋巴组织中能增殖并发育为T淋巴细胞,这种功能维持终生。胚胎期胸腺还可以生成少量的红细胞和粒细胞,但持续时间甚短。

16周胎儿淋巴结接受来自肝脏骨髓的造血干细胞。淋巴干细胞亦可来自于胸腺,从此,淋巴结成为终生造淋巴细胞和浆细胞的器官。胎儿期,淋巴结亦具有短时间的红系造血。

4. 骨髓造血期 胚胎第6周时骨髓腔发育已初具规模,但其造血功能在第6个月后才渐趋稳定,并成为造血的主要器官,出生2~5周后骨髓成为惟一的造血场所。

(二)生后造血

1. 骨髓造血 出生后主要是骨髓造血。婴儿期所有骨髓均为红骨髓,全部参与造血,以满足生长发育的需要。儿童期时脂肪组织(黄髓)逐渐代替长骨中的造血组织,因此到了年长儿和成人期红骨髓仅限于肋骨、胸骨、脊椎、骨盆、颅骨、锁骨和肩胛骨,但黄髓仍有潜在的造血功能,当需要增加造血时,它可转变为红髓而恢复造血功能。小儿在出生后

头几年缺少骨髓,故造血的代偿潜力甚少,如果需要增加造血,就会出现髓外造血。

2. 骨髓外造血 在正常情况下,骨髓外造血极少。出生后,尤其在婴儿期,当发生感染性贫血或溶血性贫血等需要增加造血时,肝可适应需要恢复到胎儿时期的造血状态而出现肝肿大,同时可出现脾和淋巴结的肿大,外周血中可出现有核红细胞或(和)幼稚中性粒细胞。这是小儿造血器官的一种特殊反应,称为“骨髓外造血”,感染及贫血矫正后即恢复正常。

二、血象特点

各年龄期小儿的血象不同。

(一)红细胞数和血红蛋白量 红细胞生成需要持续地供给氨基酸、铁、某些维生素和微量营养素等。红细胞生成素特异性调节红细胞的生成,红细胞生成素的前体由肾小球血管丛上皮细胞产生,在一种血清因子的作用下被激活,生成具有生物活性的红细胞生成素。组织缺氧可刺激它的生成,其主要作用是诱导干细胞分化为红细胞系。

由于胎儿期处于相对缺氧状态,故红细胞数和血红蛋白量较高,出生时红细胞数约 $5.0 \times 10^{12} \sim 7.0 \times 10^{12}/L$,血红蛋白量约 $150 \sim 220g/L$,未成熟儿可稍低。生后 6~12 小时因进食较少和不显性失水,红细胞数和血红蛋白量往往比出生时高些。生后随着自主呼吸的建立,血氧含量增加,红细胞生成素减少,骨髓暂时性造血功能降低,网红细胞减少,而胎儿红细胞寿命较短,且破坏较多(生理性溶血),加之婴儿生长发育迅速,血循环量迅速增加等因素,红细胞数和血红蛋白量逐渐降低;至 2~3 个月时红细胞数降至 $3.0 \times 10^{12}/L$,血红蛋白量降至 $110g/L$ 左右,出现轻度贫血,称为“生理性贫血”。“生理性贫血”呈自限性经过,3 个月以后,红细胞生成素的生成增加,红细胞数和血红蛋白量又缓慢增加。此外,初生时外周血液中可见到少量有核红细胞,生后 1 周内消失。

网织红细胞数在初生 3 天内约为 $0.04 \sim 0.06$;于生后 4~7 天迅速下降至 $0.005 \sim 0.015$;4~6 周回升至 $0.02 \sim 0.08$;5 个月以后约与成人相同。

(二)白细胞数与分类 初生时白细胞总数为 $15 \times 10^9 \sim 20 \times 10^9/L$,生后 6~12 小时达 $21 \times 10^9 \sim 28 \times 10^9/L$,然后逐渐下降,1 周时平均为 $12 \times 10^9/L$;婴儿期白细胞数维持在 $10 \times 10^9/L$ 左右;8 岁以后接近成人水平。

白细胞分类主要是中性粒细胞与淋巴细胞比例的变化。出生时中性粒细胞约占 0.65,淋巴细胞约占 0.30。随着白细胞总数的下降,中性粒细胞比例也相应下降,生后 4~6 天时两者比例约相等;之后淋巴细胞约占 0.60,中性粒细胞约占 0.35,至 4~6 岁时两者又相等;7 岁后白细胞分类与成人相似。初生儿末梢血液中也可见少量幼稚中性粒细胞,但在数日内即消失。

(三)血小板数 血小板数与成人相似,约为 $150 \times 10^9 \sim 250 \times 10^9/L$ 。

(四)血红蛋白的种类 血红蛋白分子由两对多肽链组成,每一条肽链与一个血红素分子结合。构成血红蛋白分子的多肽链共有 5 种,分别称为 α 、 β 、 γ 、 δ 、 ϵ 链。不同的血红蛋白分子是由不同的多肽链组成的。在胚胎、胎儿、儿童和成人的红细胞内,正常情况下可发现 6 种不同的血红蛋白分子:胚胎期的血红蛋白为 Gower 1($\delta_2\epsilon_2$)、Gower 2($\alpha_2\epsilon_2$)和 Portland($\delta_2\gamma_2$);胎儿期的血红蛋白为 HbF($\alpha_2\gamma_2$);成人血红蛋白,即 HbA($\alpha_2\beta_2$)及 HbA₂

($\alpha_2\delta_2$)。

血红蛋白 Gower 1, Gower 2 和 Portland 在胚胎 3 个月时消失, 并为 HbF 所代替。胎儿 6 个月时 HbF 占 90%, 而 HbA 仅占 5% ~ 10%; 以后 HbA 合成增加, 至出生时 HbF 占 70%, HbA 约占 30%, HbA₂ < 1%。出生后 HbF 迅速为 HbA 所代替, 1 岁时 HbF 不超过 5%, 至 2 岁时不超过 2%。成人的 Hb 绝大部分为 HbA, 约占 95%; HbA₂ 占 2% ~ 3%; HbF 不超过 2%。

(五) 血容量 小儿血容量相对较成人多, 新生儿血容量约占体重的 10%, 平均 300ml; 儿童约占体重的 8% ~ 10%; 成人血容量占体重的 6% ~ 8%。

第二节 小儿贫血

(一) 贫血的定义和贫血的程度 贫血是指末梢血中单位容积内的红细胞数或血红蛋白量低于正常。根据世界卫生组织的资料, 血红蛋白值的低限在 6 个月 ~ 6 岁者为 110g/L; 6 ~ 14 岁为 120g/L; 海拔每升高 1 000 米, 血红蛋白上升 4%, 低于此值称为贫血。 < 6 个月婴儿由于生理性贫血等因素, 血红蛋白值变化较大, 目前尚无统一标准。我国小儿血液学会议暂定: 血红蛋白值在新生儿期 < 145g/L、1 ~ 4 月时 < 90g/L、4 ~ 6 月时 < 100g/L 者为贫血。

(二) 贫血的分类 根据外周血血红蛋白含量或红细胞数可将贫血分为轻、中、重、极重四度: 血红蛋白为 ~ 90g/L 者属轻度, ~ 60g/L 为中度, ~ 30g/L 为重度, < 30g/L 为极重度; 新生儿血红蛋白为 ~ 120g/L 者属轻度, ~ 90g/L 为中度, ~ 60g/L 为重度, < 60g/L 为极重度。一般采用病因分类和形态分类。

1. 病因分类法 根据贫血发生的原因将其分为红细胞或血红蛋白生成不足、红细胞破坏过多(溶血)和失血性贫血 3 大类:

(1) 红细胞和血红蛋白生成不足

1) 特异造血因子的缺乏: ①巨幼红细胞性贫血, 如叶酸缺乏或吸收障碍, 维生素 B₁₂ 缺乏、吸收障碍或转运障碍等; ②小细胞性贫血, 如缺铁性贫血, 维生素 B₆ 反应性及 X 连锁的低色素性贫血, 铅中毒等。

2) 再生障碍性贫血(原发性及继发性): 纯红细胞再生障碍性贫血分为先天性纯红细胞再生障碍性贫血和获得性纯红细胞再生障碍性贫血。

3) 感染性、炎症性及癌症性贫血、慢性肾脏病所致的贫血等。

(2) 溶血性贫血: 溶血性贫血可由红细胞内在异常因素或红细胞外在因素引起。

1) 红细胞内在异常: ①红细胞膜结构缺陷, 如遗传性球形细胞增多症、椭圆形细胞增多症、阵发性睡眠性血红蛋白尿、皱缩性细胞增多症; ②红细胞酶缺陷, 如葡糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、丙酮酸激酶缺乏症等; ③血红蛋白合成缺陷, 如珠蛋白生成障碍性贫血(又称地中海贫血)、血红蛋白病等。

2) 红细胞外在因素: ①免疫性疾病, 由被动获得性抗体引起的 Rh 同种免疫性溶血、A 或 B 同种免疫性溶血等; 由主动产生抗体引起的自身免疫性溶血性贫血、药物所致的免疫性溶血性贫血等; ②非免疫性因素, 如药物、化学物质、感染、毒素或物理因素引起的溶血。

(3)失血性贫血 包括急性和慢性失血性贫血。

2. 形态分类 这种分类的基础是根据检测红细胞数、血红蛋白量和红细胞压积计算红细胞平均容积(MCV)、红细胞平均血红蛋白(MCH)和红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)的结果,将贫血分为四类(表 13-1)。临床大多采用病因诊断,形态分类有助于病因推断。

(三)贫血的临床表现 临床表现与贫血发生的急缓、病因和轻重程度有关,如急性溶血或失血导致急性贫血时,虽贫血程度不很重,亦可引起严重症状甚至休克;而慢性贫血时则由于机体各器官的代偿功能,早期可无症状或症状较轻,在代偿不全时才逐渐出现症状。

表 13-1 贫血的细胞形态分类

	MCV(f)	MCH(pg)	MCHC(%)
正常值	80~94	28~32	32~38
大细胞性	>94	>32	32~38
正细胞性	80~94	28~32	32~38
单纯小细胞性	<80	<28	32~38
小细胞低色素性	<80	<28	<32

红细胞的主要功能是输送氧气,贫血时由于组织与器官缺氧而产生一系列症状。

1. 一般表现 皮肤、粘膜苍白为突出表现,但当伴有黄疸、青紫或其他皮肤色素沉着改变时可掩盖贫血的表现。病程较长的患儿常有易疲倦、毛发干枯、营养低下、体格发育迟缓等症状。

2. 造血器官反应 当小儿发生贫血时,尤其是婴儿期,往往出现骨髓外造血,导致肝、脾和淋巴结肿大(再生障碍性贫血一般很少引起骨髓外造血),末梢血中可出现有核红细胞、幼稚粒细胞。

3. 各系统状态

(1)循环和呼吸系统:可出现心动过速、脉搏加快、动脉压增高、呼吸加速,这是机体对缺氧的代偿性反应。在重度贫血、代偿失调时,可出现心脏扩大和充血性心力衰竭。

(2)消化系统:胃肠蠕动及消化酶的分泌功能均受到影响,出现食欲减退、恶心、腹胀或便秘等。偶有舌炎、舌乳头萎缩等。

(3)神经系统:常表现精神不振、注意力不集中、情绪易激动等。年长儿可有头痛、昏眩、眼前有黑点或耳鸣等。

(四)贫血的诊断要点 对于任何贫血患儿,必须找出其贫血的原因才能进行合理和有效的治疗。详细询问病史、全面的体格检查和必要的实验室检测是作出贫血病因诊断的重要依据。

1. 病史 应注意下列各项:

(1)发病年龄:可提供诊断线索。对出生后就有严重贫血者首先要考虑分娩过程中的失血所致;生后 48 小时内出现贫血、黄疸者以新生儿溶血症的可能性较大,常见者为

ABO 或 Rh 血型不合所致;对婴幼儿期发病者应多考虑营养性贫血、感染性贫血和溶血性贫血;对学龄前及学龄儿童应多考虑慢性失血、再生障碍性贫血及其他造血系统或全身性疾病引起的贫血。

(2)病程经过和伴随症状:起病急、发展快者提示急性溶血;起病缓慢者提示慢性溶血、营养障碍或肿瘤引起的贫血;伴有黄疸和血红蛋白尿提示溶血;伴有骨骼疼痛提示骨髓浸润性贫血;伴有神经精神症状如嗜睡、震颤等提示维生素 B₁₂ 缺乏;肿瘤性疾病如白血病等引起的贫血呈进行性加重,且多伴发热、肝脾及淋巴结肿大。

(3)喂养史:详细了解婴幼儿的喂养方法及饮食的质和量,对诊断和分析病因有重要意义。如单纯母乳喂养未及时添加辅食的婴儿易患营养性巨幼红细胞贫血;饮食质量差或搭配不合理者可能导致缺铁性贫血。

(4)过去史:询问有无其他系统疾病,如消化系统疾病、慢性肾病等与贫血均有关系。此外,还要询问有无服用对造血系统有不良副作用的药物如氟霉素和磺胺等。

(5)家族史:与遗传有关的贫血,如球形细胞增多症、珠蛋白生成障碍性贫血等患儿的家族中常有同样患者。

2. 体格检查

(1)生长发育:慢性贫血往往有生长发育障碍。某些遗传性溶血性贫血,特别是重型 β 海洋性贫血,除发育障碍外还呈现特殊面貌,如颧、额较突出,眼距宽,鼻梁低,下颌骨较大等。

(2)营养状况:营养不良患儿常伴有营养性贫血。

(3)皮肤、粘膜:其苍白程度一般与贫血的程度成正比。小儿因植物神经功能不稳定,故面颊的潮红与苍白有时不一定能正确反映有无贫血,观察甲床、结合膜及唇粘膜的颜色比较可靠。如贫血伴有皮肤、粘膜出血或瘀斑者,要注意排除白血病和出血性疾病;伴有黄疸时提示溶血性贫血。

(4)指甲和毛发:缺铁性贫血者指甲菲薄、脆弱,严重者呈扁平,甚或匙状甲。巨幼红细胞性贫血者的头发干稀、黄而无光泽。

(5)肝脾和淋巴结肿大:这是婴幼儿贫血常见的体征。肝脾轻度肿大,多半提示髓外造血;如肝脾明显肿大且以脾大为主者,多提示遗传性溶血性贫血。贫血伴有明显淋巴结肿大者,应考虑造血系统恶性病变(如白血病、恶性淋巴瘤等)。

3. 实验室检查 血液检查是贫血鉴别诊断不可缺少的措施,应由简而繁进行。一般通过综合分析病史、体征和初步的实验室检查资料,对大多数贫血可做出初步诊断或确定诊断;对一些病情复杂者,亦可根据初步线索进一步选择必要的检查。

(1)红细胞形态:是一项简单而又重要的检查方法。仔细观察血涂片中细胞大小、形态及染色情况,对贫血的诊断有较大启示。如红细胞较小、染色浅、中央淡染色区扩大,多提示缺铁性贫血;红细胞呈球形,染色深提示遗传性球形细胞增多症;红细胞大小不等,呈小细胞低色素表现并有异形、靶形和碎片者,多提示珠蛋白生成障碍性贫血;红细胞形态正常则见于急性溶血或骨髓造血功能障碍。还可同时观察血涂片中白细胞和血小板的质和量的改变,这对判断贫血的原因也有帮助。

(2)网织红细胞计数:增多提示骨髓造血功能活跃,可见于急、慢性溶血或失血性贫

血;减少提示造血功能低下,可见于再生障碍性贫血、营养性贫血等。此外,在治疗过程中定期检查网织红细胞计数,有助于判断疗效。如缺铁性贫血经合理治疗后,网织红细胞在1周左右即开始增加。

(3)白细胞计数和血小板计数:可协助诊断或初步排除造血系统其他疾病(如白血病)以及感染性疾病所致的贫血。

(4)骨髓涂片检查:可直接了解骨髓造血细胞生成的质和量的变化,对某些贫血的诊断具有决定性意义(如白血病、再生障碍性贫血、营养性巨幼红细胞性贫血,如同时做骨髓活检,对白血病、转移瘤等骨髓病变更具诊断价值。

(5)血红蛋白分析检查:如血红蛋白碱变性试验、血红蛋白电泳、包涵体生成试验等,对珠蛋白生成障碍性贫血和异常血红蛋白病的诊断有重要意义。

(6)红细胞脆性试验:脆性增高见于遗传性球形细胞增多症;减低则见于珠蛋白生成障碍性贫血。

(7)特殊检查:红细胞酶活力测定可以诊断先天性红细胞酶缺陷所致的溶血性贫血;抗人球蛋白试验可以诊断自身免疫性溶血等;血清铁、铁蛋白检查可以了解体内铁代谢情况;用核素⁵¹铬可以测定红细胞寿命。

(五)贫血的治疗原则

1. 去除病因 这是治疗贫血的关键。对病因尚未明了的贫血应积极加以研究。

2. 一般疗法 加强护理、预防感染、注意饮食质量和搭配等。

3. 药物治疗 针对贫血的病因,选择有效的药物治疗,如:铁剂治疗缺铁性贫血;维生素B₁₂和叶酸治疗营养性巨幼红细胞性贫血;肾上腺皮质激素可用于治疗自身免疫性溶血性贫血和先天性纯红细胞再生障碍性贫血等。

4. 输血疗法 当贫血引起心功能不全时,输血是抢救措施,长期慢性贫血而代偿功能良好的患者,可不必输血。输血时应注意输血量 and 速度,贫血重者应输给浓缩红细胞,按每次10ml/kg计量,速度不应过快,以免引起心力衰竭和肺水肿;对于贫血合并肺炎的患儿,每次输血量以5~7ml/kg为宜,速度更应减慢。

5. 治疗并发症 婴幼儿贫血易合并急、慢性感染,营养不良,消化功能紊乱等,应积极治疗,并在治疗时对贫血患儿的特点加以考虑,如贫血患儿在合并消化紊乱时对体液失衡的调节能力较一般患儿差,故在输液治疗时应予以注意。

一、营养性缺铁性贫血

缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)是由于体内铁缺乏致使血红蛋白合成减少而引起的一种小细胞低色素性贫血,为小儿贫血中最常见者,尤以婴幼儿发病率最高,对小儿健康危害较大,故为我国重点防治的小儿疾病之一。

【铁的代谢】

(一)人体总铁含量及其分布 正常成人男性约为50mg/kg,女性约为35mg/kg,新生儿约为75mg/kg。总铁量的60%~70%存在于血红蛋白和肌红蛋白中,约30%以铁蛋白及含铁血黄素形式贮存于肝、脾和骨髓中,极少量存在于含铁酶(如各种细胞色素酶、琥珀酸脱氢酶等)及血中。

(二)铁的来源 ①自食物中摄取铁,每天约1~1.5mg;②衰老的红细胞破坏释放的铁几乎全部被再利用。

(三)铁的吸收和运转 食物中的铁主要在十二指肠和空肠上部被吸收。肠粘膜细胞对铁的吸收有调节作用,当体内贮铁充足或造血功能减退时铁吸收减少,在缺铁和造血功能增强时,铁通过肠粘膜细胞进入血液的量增多。铁进入肠粘膜细胞后,一部分与细胞内的去铁蛋白(apoferritin)结合,形成铁蛋白(ferritin);另一部分通过肠粘膜细胞进入血液,与血浆中的转铁蛋白(transferrin)相结合,随血循环运送到骨髓等需铁和贮铁组织。

食物中铁吸收率的高低与铁的摄入量密切相关。肉类、鱼类、肝脏等动物性食物中的铁属于血红素铁,吸收率较高,约为10%~25%;人乳中铁50%可被吸收;而牛乳中铁吸收率约为10%。植物性食物中的铁属非血红素铁,吸收率甚低,约1%,且易受肠腔内其他因素的影响。维生素C、果糖、氨基酸等还原物质能使 Fe^{3+} 变成 Fe^{2+} ,有利于吸收;而磷酸、草酸等则与铁形成不溶性铁盐,难于吸收;植物纤维、茶、咖啡、蛋、牛奶更可抑制铁的吸收。

无论是从肠道吸收的铁或是红细胞破坏释放的铁均需由转铁蛋白进行运输。在正常情况下,血浆中的转铁蛋白仅1/3与铁结合,此结合的铁称为血清铁;其余2/3仍具有与铁结合的能力,在体外加入一定量的铁便可使其成为饱和状态,其所加的铁量即为未饱和铁结合力。血清铁与未饱和铁结合力之和称为血清总铁结合力(total iron binding capacity, TIBC)。血清铁在总铁结合力中所占百分比称转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TS)。

(四)铁的贮存与利用 铁在体内以铁蛋白及含铁血黄素形式贮存。当机体需要铁时,即通过还原酶的作用使铁蛋白中的 Fe^{2+} 释放,然后由氧化酶氧化成 Fe^{3+} ,再与转铁蛋白结合,转运至需铁组织。铁到达骨髓造血组织后即进入幼红细胞,在线粒体中与原卟啉结合形成血红素,后者再与珠蛋白结合形成血红蛋白。

(五)铁的需要量和排泄量 正常人每日铁的排泄量相对恒定,约为1mg,主要由胆汁、尿、汗和脱落的粘膜细胞排出。小儿由于不断生长发育,每日自饮食中摄入较多量的铁以满足生长发育的需要和补充排泄量;成熟儿自生后4个月至3岁每天约需铁1mg/kg;早产儿需铁量较多,约为2mg/kg;各年龄小儿每天摄入总量不宜超过15mg。

(六)胎儿和儿童期铁代谢的特点

1. 胎儿期铁代谢特点 胎儿通过胎盘从母体获得铁,以孕期后3月获铁量最多,平均每日可从母体获得4mg铁,故足月新生儿从母体所获铁量足够其生后4~5月之用,而未成熟儿则容易发生缺铁。过去认为,胎儿能主动从母体获取铁,孕母铁营养状况不会影响对胎儿的铁供给。但近年来的研究表明,如孕母严重缺铁即可影响对胎儿的铁供应。

2. 婴儿和儿童铁代谢的特点 足月新生儿体内总铁平均为75mg/kg,其中25%为贮存铁。生后由于“生理性溶血”释放的铁较多,故暂时用于贮存的“节余铁”较多,而从食物中吸收的铁较少。在生后6~8周时,血红蛋白降至最低点(平均约110g/L)。第2阶段(约2月龄)时,造血又复活跃,骨髓幼红细胞增加,网织红细胞上升至成人水平以上,血红蛋白上升并维持在125g/L水平,肝黄嘌呤氧化酶活跃而动用贮存铁,加之适量吸收外源铁,故此期不易发生缺铁情况。第3阶段(约4月龄以后)的特点是由于生长发育快速,对

膳食铁的需要增加,而婴儿的主食人乳和牛乳含铁量均很低,难以满足需要,贮存铁耗竭后即发生 IDA,故 6 月~2 岁或 3 岁小儿缺铁的发生率高。未成熟儿生长发育快、贮存铁耗竭更早,对外源铁的需量更大,更容易早期即发生 IDA。儿童期缺铁主要原因为:食物搭配不合理,铁吸收受抑制;钩虫、蛲虫感染的隐性失血;性成熟期生长发育加快对铁的需要增加,初潮以后少女月经过多失铁也可成为缺铁原因。

【病因和发病机制】

(一)缺铁的原因

1. 先天储铁不足 胎儿期最后 3 个月从母体获得的铁最多,如因早产、双胞胎、胎儿失血和孕母患严重缺铁性贫血等均可使胎儿储铁减少。为了增加储铁,在胎儿娩出时将结扎脐带时间延迟,可使新生儿多获得 75ml 左右血液(含铁约 40mg)。

2. 铁摄入量不足 是导致缺铁性贫血的主要原因。人乳、牛乳、谷物中含铁量均低。

3. 生长发育快 婴儿期生长发育较快,3~5 个月时和 1 岁时体重分别为初生时的 2 倍和 3 倍,随着体重增加,血容量也增加较快,如不及时添加含铁丰富的辅食就很容易造成婴儿尤其是早产儿缺铁。

4. 铁的吸收障碍 食物搭配不合理可影响铁的吸收;慢性腹泻则增加铁的排泄。

5. 铁的丢失过多 正常婴儿每天排出的铁量相对比成人为多。以不经加热处理的鲜牛奶喂养的婴儿可能因对蛋白过敏而发生小量肠出血,每天失血约 0.7ml。每失血 1ml 即损失铁 0.5mg,长期小量失血便会引致缺铁。同样,肠息肉、美克尔憩室、膈疝、钩虫病等也是导致出血、缺铁的常见原因。

(二)缺铁对各系统的影响

1. 血液 缺铁时血红素形成不足,血红蛋白合成减少,因而新生的红细胞内血红蛋白含量不足,细胞浆较少;而缺铁对细胞的分裂、增殖影响较小,故红细胞数量减少的程度不如血红蛋白减少明显,从而形成小细胞低色素性贫血。应该指出,不是体内一有缺铁即很快出现贫血,而是要经过 3 个阶段:①铁减少期(ID):这阶段体内贮存铁减少,但是供红细胞制造血红蛋白的铁尚未减少;②红细胞生成缺铁期(IDE):此期贮存铁进一步耗竭,红细胞生成所需的铁亦不足,但循环中血红蛋白量尚不减少;③缺铁性贫血期(IDA):此期出现低色素小细胞贫血和一些非血液系统症状。各期均有实验室检查方面的特点(见后)。

2. 其他 缺铁可影响肌红蛋白的合成。可使某些酶(如细胞色素 C、单胺氧化酶、核糖核苷酸还原酶、琥珀酸脱氢酶等)的活性降低,这些酶与生物氧化、组织呼吸、神经介质的合成和分解有关,酶活性降低时,细胞功能发生紊乱,因而出现一些非血液系统症状,如影响小儿的神经精神行为、消化吸收、免疫、肌肉运动等功能,经铁剂治疗后,这些症状可消失。缺铁还可引起皮肤、粘膜上皮损害,出现口腔炎、舌炎、胃酸缺乏、反甲等。

【临床表现】 任何年龄均可发病,以 6 个月至 2 岁最多见。起病缓慢,多不能确定发病时间,就诊时贫血已较重。不少患儿因其他疾病就诊时才发现患有本病。

(一)一般表现 皮肤粘膜逐渐苍白,以唇、口腔粘膜及甲床最为明显。易疲乏无力,不爱活动。年长儿可诉头晕、眼前发黑、耳鸣等。

(二)髓外造血表现 由于骨髓外造血反应,肝、脾可轻度肿大;年龄愈小、病程愈久、

贫血愈重,肝、脾肿大愈明显。

(三)非造血系统症状

1. 消化系统症状 食欲减退,少数有异食癖,如喜食泥土、墙皮、煤渣等。常有呕吐、腹泻。可出现口腔炎、舌炎或舌乳头萎缩。重者可出现萎缩性胃炎或吸收不良综合征症状。

2. 神经系统症状 常有烦躁不安或萎靡不振,年长儿常精神不集中、记忆力减退,智力多数低于同龄儿。

3. 心血管系统症状 明显贫血时心率增快、心脏扩大,重者可发生心力衰竭。

4. 其他 因细胞免疫功能低下,常合并感染。可因上皮组织异常而出现反甲。

【实验室检查】

(一)血象 血红蛋白降低比红细胞数减少明显,呈小细胞低色素性贫血。血涂片可见红细胞大小不等,以小细胞为多,中央淡染区扩大。平均红细胞容积(MCV) < 80fl;平均红细胞血红蛋白量(MCH) < 26pg;平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC) < 0.31。网织红细胞数正常或轻度减少。白细胞、血小板一般无特殊改变。

(二)骨髓象 幼红细胞增生活跃,以中、晚幼红细胞增生为主。各期红细胞均较小,胞浆量少,边缘不规则,染色偏蓝,显示胞浆成熟程度落后于胞核。粒细胞系和巨核细胞系一般无明显异常。

(三)有关铁代谢的检查

1. 血清铁蛋白(serum ferritin, SF) SF值可较敏感的反映体内贮铁情况,在缺铁的阶段即已降低,IDE和IDA期更明显。其放射免疫法测定的正常值为: < 3个月婴儿为194~238 $\mu\text{g/L}$; 3个月以后为18~91 $\mu\text{g/L}$ 。低于12 $\mu\text{g/L}$ 提示缺铁。缺铁合并感染、肿瘤、肝脏和心脏疾病时, SF值可不降低,此时可测定不受这些因素影响的红细胞内碱性铁蛋白帮助诊断。

2. 红细胞游离原卟啉(free erythrocyte protoporphyrin, FEP) 红细胞内缺铁时,原卟啉不能完全与铁结合成血红素,血红素减少又反馈性地使原卟啉合成增多,因而未被利用的原卟啉在红细胞内堆积,使FEP值增高。SF值降低、FEP值增高 > 0.9 $\mu\text{mol/L}$ (50 $\mu\text{g/dl}$)而尚未出现贫血,即为缺铁IDE期的典型表现。FEP增高也见于铅中毒、慢性炎症和先天性原卟啉增多症等,应予鉴别。

3. 血清铁(SI)、总铁结合力(TIBC)和转铁蛋白饱和度(TS) IDA时SI降低, TIBC增高。SI正常值为12.8~31.3 $\mu\text{mol/L}$ (75~175 $\mu\text{g/dl}$), < 9.0~10.7 $\mu\text{mol/L}$ (50~60 $\mu\text{g/dl}$)有意义;其生理变异大,在感染、恶性肿瘤、类风湿性关节炎等多种疾病时也可降低。TIBC > 62.7 $\mu\text{mol/L}$ (350 $\mu\text{g/dl}$)有意义,其生理变异较小,在病毒性肝炎时可增高。TS < 15%有诊断意义。

4. 骨髓可染铁 骨髓涂片用普鲁士蓝染色、镜检,缺铁时细胞外铁粒减少,铁粒幼细胞数亦可减少(< 15%)。这是一个反映体内贮存铁的敏感而可靠的指标。

【诊断】 根据病史特别是喂养史、临床表现和血象特点,一般可作出初步诊断。必要时可作骨髓检查。进一步作有关铁代谢的生化检查有确诊意义。用铁剂治疗有效(见后)可证实诊断。

异常血红蛋白病、珠蛋白生成障碍性贫血(地中海贫血)、维生素 B₆ 缺乏性贫血、铁粒幼红细胞性贫血等也可表现为小细胞低色素性贫血,可根据各病特点加以鉴别。

【治疗】 主要原则为去除病因及给予铁剂。

(一)一般治疗 对重症患者应加强护理,避免感染,注意休息,保护心脏功能。

(二)去因治疗 对饮食不当者应合理安排饮食,纠正不合理的饮食习惯和食物组成。此外,如驱除钩虫、手术治疗肠道畸形、控制慢性失血等。

(三)铁剂治疗

1. 口服铁剂 二价铁盐较易吸收,常用制剂有硫酸亚铁(含铁 20%)、富马酸铁(含铁 30%)、葡萄糖酸亚铁(含铁 11%)等。口服剂量以元素铁计算,一般为每次 1~2mg/kg,每日 2~3 次。最好于两餐之间服药,既减少对胃粘膜的刺激,又利于吸收;同时口服维生素 C 能促进铁的吸收。铁剂应继续服用至血红蛋白达正常水平后 2 个月左右再停药,以补足铁的贮存量。治疗中最好测定血清铁蛋白,以避免铁过量。如口服 3 周仍无效,应考虑是否有诊断错误或其他影响疗效的原因。

2. 注射铁剂 因较易出现不良反应,故较少应用,常在不能口服铁的情况下使用。常用的注射铁剂有右旋糖酐铁、山梨醇枸橼酸铁复合物(均含铁 50mg/ml,可作肌肉注射,前者还可作静脉注射);专供静脉注射用者有含糖氧化铁、葡聚糖铁等。能用肌肉注射者应尽量不用静脉注射。

铁剂治疗有效者于 3~4 天后网织红细胞即见升高,7~10 天达高峰,2~3 周后下降至正常;治疗约 2 周后,血红蛋白相应增加,临床症状亦随之好转。

(四)输血治疗 一般病例毋需输血。重症贫血并发心功能不全或明显感染者可输给浓缩红细胞,以尽快改善贫血状态。贫血愈重,一次输血量应愈小、速度应愈慢,以免加重心功能不全,血红蛋白 < 30g/L 者每次输血 5~10ml/kg,可同时用快速利尿剂。极重患者可用浓缩红细胞换血。

【预防】 主要是做好卫生宣教工作,使家长认识到本病对小儿的危害性和做好预防工作的重要性。主要预防措施包括:①做好喂养指导,提倡母乳喂养,及时添加含铁丰富且铁吸收率高的辅食,如肝、瘦肉、鱼等,并注意合理搭配膳食,婴儿如以牛乳喂养,必须经加热处理,以减少因过敏引起肠道失血;②婴幼儿食品(牛奶制品、谷类制品等)可加入适量铁剂进行强化;③对早产儿、低体重儿宜自 2 个月左右即给予铁剂预防。

二、营养性巨幼红细胞性贫血

营养性巨幼红细胞性贫血(nutritional megaloblastic anemia)是由于缺乏维生素 B₁₂或(和)叶酸所引起的一种大细胞性贫血,主要临床特点为贫血,红细胞的减少比血红蛋白的减少更为明显,红细胞的胞体变大,骨髓中出现巨幼红细胞,用维生素 B₁₂或(和)叶酸治疗有效。此病在部分农村地区尚不少见。

【发病机制】 叶酸被吸收进入人体后,被叶酸还原酶还原成四氢叶酸,四氢叶酸是合成 DNA 过程中必需的辅酶,而维生素 B₁₂在叶酸转变为四氢叶酸过程中起催化作用,从而促进 DNA 的合成。维生素 B₁₂或叶酸缺乏均引起四氢叶酸减少、DNA 合成减少。

幼红细胞内的 DNA 减少使红细胞的分裂和增殖时间延长,红细胞核发育落后于细

胞浆,因其胞浆的血红蛋白合成不受影响,红细胞的胞体变大,形成巨幼红细胞。由于红细胞的生成速度变慢,且这些异形红细胞在骨髓内容易遭受破坏,进入血流中的成熟红细胞寿命也较短,故造成贫血。粒细胞的核也因DNA的不足而致成熟障碍,胞体增大,因而出现巨大幼稚粒细胞(常见为巨大晚幼中性粒细胞和巨大带状核粒细胞)和中性粒细胞分叶过多现象。骨髓中巨核细胞亦常受累,而致核分叶过多。

维生素 B_{12} 能促使脂肪代谢产生的甲基丙二酸变成琥珀酸参与三羧酸循环,这一作用与神经髓鞘中脂蛋白的形成有关,因而能保持中枢和外周有髓鞘神经纤维的完整功能;当其缺乏时,可导致周围神经变性,脊髓亚急性联合变性和大脑损害,因而出现神经精神症状。维生素 B_{12} 缺乏还可使中性粒细胞和巨噬细胞吞噬细菌后的杀灭作用减退;使组织、血浆及尿液中的甲基丙二酸堆积,而甲基丙二酸是结核杆菌胞壁成分的合成原料,因此有利于其生长,使维生素 B_{12} 缺乏者对结核杆菌易感性增高。叶酸缺乏症主要引起情感改变,偶见深感觉障碍,其机制不详。

【临床表现】 维生素 B_{12} 和叶酸所致的巨幼红细胞性贫血多见于婴幼儿,<2岁者占96%以上,起病缓慢,主要临床表现如下:

(一)一般表现 多呈虚胖,或伴轻度浮肿,毛发稀疏发黄,严重病例可有皮肤出血点或瘀斑。

(二)贫血表现 轻度或中度贫血者占大多数。患儿面色苍黄,疲乏无力。常伴有肝、脾肿大。

(三)精神神经症状 患儿可出现烦躁不安、易怒等症状。维生素 B_{12} 缺乏者还可出现表情呆滞、嗜睡,对外界反应迟钝,少哭不笑,智力、动作发育落后,甚至退步。此外,还常出现肢体、躯干、头部和全身震颤,甚至抽搐、感觉异常、共济失调、踝阵挛和Barbinski征阳性等。

(四)消化系统症状 常有食欲不振、腹泻、呕吐和舌炎等。

【血象和骨髓象】

(一)血象 呈大细胞性贫血, $MCV > 94fl$, $MCH > 32pg$ 。红细胞数的减少比血红蛋白量的减少更为明显。血涂片可见红细胞大小不等,以胞体直径和厚度较正常为大和中央淡染区不明显的大红细胞多见;嗜多色性和嗜碱性点彩红细胞易见;可见到巨幼变的有核红细胞。网红细胞计数常减少。中性粒细胞数和血小板数常减低。中性粒细胞变大并有分叶过多现象,可见到5%以上的中性粒细胞有5个以上的核分叶。这种分叶过多现象可出现在骨髓尚未出现巨幼红细胞之前,因此有早期诊断的意义。此外,还可见到巨大晚幼、巨大带状核中性粒细胞。

(二)骨髓象 骨髓增生明显活跃,以红细胞系统增生为主,粒:红比值常倒置,各期幼红细胞均出现巨幼变,表现为胞体变大、核染色质粗松,副染色质明显,显示细胞核的发育落后于胞浆。可见到大的并有胞浆空泡形成的中性粒细胞,巨核细胞的核有过度分叶现象。

虽然维生素 B_{12} 和叶酸缺乏有上述共同点,但由于引起两者缺乏的病因不同,因而诊治原则也各异。

缺乏维生素 B₁₂所致的巨幼红细胞性贫血

人体所需的维生素 B₁₂主要从食物中摄取,含维生素 B₁₂丰富的食物一般是动物性食物,如肉类、肝、肾、海产品、禽蛋等,而植物性食物一般不含维生素 B₁₂。它的生理需要量:成人为 2~3 $\mu\text{g}/\text{d}$;婴儿为 0.5~1 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。由于许多食物中含有维生素 B₁₂,如日常饮食均衡,仅从食物中摄取的维生素 B₁₂即可满足生理需要。

【病因】

(一)摄入量不足 胎儿可通过胎盘获得维生素 B₁₂,正常新生儿在出生时贮存于肝内的维生素 B₁₂共约 20~25 μg ;如孕妇在妊娠期间缺乏维生素 B₁₂,则其新生儿肝内贮存量明显减少,甚至仅 2~4 μg 。当婴儿肝内的维生素 B₁₂贮存量过低而摄入不足,则易致本病,如单纯以母乳喂养而未及时添加辅食的婴儿,特别是乳母由于长期素食或患有可致维生素 B₁₂吸收障碍的疾病,使其乳汁中维生素 B₁₂的含量极少时,即容易发生本病。因长期偏食,仅进食植物性食物所致的维生素 B₁₂缺乏可见于年长儿和成人。

(二)吸收和运输障碍 食物中的维生素 B₁₂进入胃内后,必须先与由胃底部壁细胞分泌的糖蛋白(内因子)结合成 B₁₂-糖蛋白复合物,然后经由末端回肠粘膜吸收,进入血循环与转钴蛋白(transcobalamin)结合、运送到肝内贮存。任一上述环节中的异常均可引起维生素 B₁₂缺乏和巨幼红细胞性贫血。

(三)需要量增加 新生儿、未成熟儿和婴儿因生长发育较快,维生素 B₁₂的需要量也相应增加,摄入量不足时即遭致病。严重感染时因维生素 B₁₂的消耗量增加,如摄入量不敷所需亦可导致发病。

【实验室诊断】

(一)血清维生素 B₁₂测定 正常值为 200~800ng/L,如 <100ng/L,则提示缺乏维生素 B₁₂。

(二)维生素 B₁₂吸收试验 可反映小肠上皮功能和内因子水平。

(三)其他 血清乳酸脱氢酶(LDH)活力明显增高;尿甲基丙二酸的排泄量增多是维生素 B₁₂缺乏的一个可靠而敏感的指标;血清胆红素水平可有中等度的增高(34~51 $\mu\text{mol}/\text{L}$)。

【诊断】 根据贫血表现,并在外周血和骨髓中发现上述巨幼红细胞,即可诊断为巨幼红细胞性贫血。在此基础上,如患儿有喂养不当史,特别是单纯母乳喂养的婴儿,且其母有长期素食史,加上患儿有明显的精神神经症状,即可考虑为缺乏维生素 B₁₂所致的巨幼红细胞性贫血。可通过测定血清维生素 B₁₂含量进一步确诊;如 <100ng/L,加之维生素 B₁₂治疗有效,即可确定诊断。

本症的精神神经症状十分突出,需与大脑发育不全相鉴别。后者先天性疾病和产伤有关,出生后即逐渐出现精神和神经发育落后症候,结合血液学检查,可资鉴别。

【治疗】

(一)注意营养与护理,防治感染。

(二)肌注维生素 B₁₂,剂量为每次 100 μg ,每周 2~3 次,连用数周,直至临床症状明显好转、血象恢复正常为止。对于由于维生素 B₁₂吸收缺陷所致的患者,应给予长期肌注维

生素 B₁₂ 治疗, 每月 1mg。当有神经系统受累的表现时, 应按每周 1mg 剂量连续肌注至少两周。单纯缺乏维生素 B₁₂ 时, 不宜加用叶酸治疗, 以免加剧精神神经症状。

用维生素 B₁₂ 治疗 2~4 天后, 一般精神症状好转; 网织红细胞增加, 6~7 天时达高峰, 约于 2 周时降至正常。骨髓内巨幼红细胞于肌注维生素 B₁₂ 后 6~7 小时即可转为正常幼红细胞, 故必须在治疗前进行骨髓检查才有助于诊断。精神神经症状大多恢复较慢, 少数病人须经数月后才完全恢复。

(三) 对症治疗 肌肉震颤可用镇静剂治疗; 重度贫血者可予输血。

【预防】 主要是改善哺乳母亲的营养; 婴儿应及时添加辅食; 年长儿要注意食物均衡, 防止偏食习惯, 消除影响维生素 B₁₂ 吸收的因素。

缺乏叶酸所致的巨幼红细胞性贫血

绿叶蔬菜、水果、果仁、酵母、谷类和动物内脏(肝、肾)等均含有丰富叶酸, 但如经加热即被破坏。叶酸的生理需要量很少, 约为 20~50 μ g/d, 人乳和牛乳均可提供足够的叶酸, 但羊乳内叶酸则明显不足。食物中的叶酸须经小肠分泌的结合酶将它转变为单谷氨酸叶酸后才能被吸收, 其主要吸收部位是空肠和十二指肠。吸收后的叶酸中有一部分在小肠细胞内被还原成四氢叶酸; 另一部分未被还原的叶酸直接进入血流而分布于各组织, 其中大部分贮存于肝内。小儿体内叶酸总贮存量约为 6~20mg, 当叶酸摄入不足时, 肝内贮存的叶酸即被释出、进入血液以供生理需要, 上述贮存总量约可供机体 4 个月之需, 因此短期缺乏叶酸不会引起巨幼红细胞性贫血。

【病因】

(一) 摄入量不足 羊乳含叶酸量低, 牛乳制品如奶粉、蒸发乳经加热等处理后, 所含叶酸亦遭致破坏, 故单纯用这类乳品喂养婴儿而未及时添加辅食就容易发生本症。由于胎儿可从母体得到叶酸并贮存于肝, 故出生后 4 个月之内一般不会发病, 此症的高峰年龄是 4~7 个月。

(二) 药物作用 正常结肠内细菌含有叶酸, 可被吸收以供人体之需, 长期服用广谱抗生素可使结肠内部分细菌被清除, 因而影响叶酸的供应。长期使用抗叶酸制剂(如氨甲蝶呤)者, 因其可抑制叶酸还原酶、阻抑叶酸转变为四氢叶酸, 因而致病。此外, 长期服用某些抗癫痫药(如苯妥英钠、扑痫酮、苯巴比妥)也可导致叶酸缺乏, 可能是由于抗癫痫药物引起叶酸吸收障碍, 或是药物置换了血清中运输叶酸的载体所致。

(三) 代谢障碍 慢性腹泻、脂肪下痢等均可影响叶酸吸收而致缺乏。先天性叶酸代谢障碍见于一种小肠吸收叶酸缺陷及叶酸转运功能障碍的先天性疾病, 除呈现大细胞性贫血外, 尚有惊厥、智力发育迟滞和脑钙化。

【实验室诊断】

(一) 血清叶酸测定 正常值为 5~6 μ g/L; <3 μ g/L 提示叶酸缺乏。

(二) 其他 血清维生素 B₁₂ 和血清铁水平正常或升高, 血清 LDH 水平明显增高。

【诊断】 根据贫血症状、血象改变和骨髓中发现巨幼红细胞即可诊断为巨幼红细胞性贫血; 在形态学诊断基础上进一步测定血清叶酸, 如含量降低而血清维生素 B₁₂ 含量正常, 即可诊断。

在严重贫血时,患者可因缺氧而出现一些精神神经症状,易与维生素 B₁₂缺乏所致的巨幼红细胞性贫血混淆,在无条件测定血清叶酸含量时,可作“小剂量叶酸治疗试验”,方法为:每天口服叶酸 0.125mg,或肌注 1mg,如为叶酸缺乏者,则其网织红细胞于给药 2~4 天后增加,临床症状、血象和骨髓象也随之改善,而对维生素 B₁₂缺乏者则无效。

【治疗】

(一)去除病因、改善营养

(二)叶酸治疗 口服剂量为 5mg,每日 3 次,连服数周至临床症状明显好转、红细胞和血红蛋白恢复正常为止;维生素 C 能促进叶酸利用,同时口服可提高疗效。服叶酸后 1~2 天,食欲好转;2~4 天网织红细胞增加,4~7 天达高峰;以后血红蛋白、白细胞和血小板亦随之增加,2~6 周后红细胞和血红蛋白可恢复正常。骨髓中巨幼红细胞大多于 24~48 小时内转变为正常幼红细胞,但巨大中性晚幼粒细胞则可继续存在数天。

因使用抗叶酸制剂而致病者,可用甲酰四氢叶酸钙(calc. leucovorin)治疗。对先天性叶酸吸收障碍者,口服叶酸的剂量需达每日 15~50mg 方能维持正常造血需要。

【预防】 主要是改善营养、及时添加辅食、及时治疗影响叶酸吸收的肠道疾病和合理用药。

三、遗传性球形红细胞增多症

遗传性球形红细胞增多症(hereditary spherocytosis)是一种遗传性溶血性疾病。贫血、黄疸、脾肿大、血液中球形红细胞增多和红细胞渗透性增高是其典型临床特征。切除脾脏有明显疗效。

【病因和发病机制】 本病属常染色体显性遗传,偶为常染色体隐性遗传;少数病例可无阳性家族史。正常红细胞膜由双层脂质和膜蛋白质组成。本病患儿的红细胞膜蛋白由于遗传缺陷,导致膜脂质不稳定而丢失,使红细胞膜表面积减少,同时受累红细胞的钠离子通透性异常增强,使钠离子大量进入细胞内,随钠离子进入细胞内的水分亦增加,使红细胞由双凹盘形变成球形,形成了本症红细胞的特征形态。为了维持红细胞内、外钠离子的正常平衡,就必须动用“离子泵”将细胞内增多的钠离子排出,结果导致 ATP 的消耗增加。ATP 的相对缺乏使细胞膜上调节红细胞内外钙、镁离子浓度平衡的钙-ATP 酶受到抑制,钙就容易沉积于膜上、使膜变硬,其变形性和柔韧性降低。当僵硬的球形细胞通过脾窦内直径较其小得多的微循环时,大量红细胞在脾内被滞留、破坏。由于脾是破坏红细胞的主要器官,所以脾切除后尽管本症的生化及形态学异常依然存在,但溶血程度明显减轻。

【临床表现】 本症突出的临床表现是贫血、黄疸和脾肿大。婴儿和儿童期均可发病。于新生儿期起病者病情大多较重,出现急性溶血性贫血表现和高胆红素血症,常需光疗和换血治疗;婴儿和儿童患者贫血的严重程度变化很大,但在同一家族中其贫血程度一般相似。有些患儿在 6~8 个月时有较明显的贫血,以后由于机体的代偿功能增强,贫血可减轻。几乎所有患儿都有脾肿大,且随年龄增长逐渐明显。颅骨骨髓腔可出现中度增宽,但不及珠蛋白生成障碍性贫血或其他血红蛋白病者明显。黄疸常较轻。大约 50% 未行脾切除的患儿最终形成色素性胆结石,发现胆结石的最小年龄是 4~5 岁。

在病程中,常因劳累、受惊或感染等因素诱发“溶血危象”,使贫血和黄疸突然加重,并伴有发热、寒战、呕吐、肝脾疼痛等症状。与微小病毒(parvovirus)感染有关的“再生障碍危象”是本症在儿童期的严重并发症之一,表现为以红系造血受抑为主的骨髓造血功能暂时性抑制,出现严重贫血;可有不同程度的白细胞和血小板减少;持续数天或1~2周自然缓解。

【实验室检查】 溶血的证据包括贫血、网织红细胞计数和血中胆红素增高。血红蛋白测定常为60~100g/L,网织红细胞计数常高达0.05~0.20。

作为本病特征的球形红细胞较正常细胞小,染色深,无中央淡染区。外周血中的球形红细胞可占红细胞的0.20~0.40。平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)可能增高。骨髓红细胞系统明显增生,但有核红细胞形态无异常;“再生障碍危象”时,骨髓有核红细胞明显减少或伴成熟障碍。红细胞渗透性增高,常在0.68%低渗盐水中开始溶血,至0.4%完全溶血。红细胞自溶试验阳性:正常血标本在无菌条件下37℃孵育48小时后,溶血少于5%,而本病可达15%~45%;孵育前加入少量葡萄糖可抑制自溶现象。也可进行酸纯化甘油溶血试验,若溶血率达50%的时间明显缩短即有诊断意义。

【诊断和鉴别诊断】 根据贫血、黄疸、肝脾大、球形红细胞增多和红细胞渗透性增高即可作出诊断;如有家族史则更有助于确诊。对于轻型患儿,其血涂片中球形红细胞数量不多者,可作孵育后红细胞渗透脆性试验和自溶试验,如为阳性则有诊断意义。自身免疫

其余的则酶活力正常,且无临床症状。正常白种人和黄种人的 G-6-PD 为 B 型,正常黑种人约 30% 为 A⁺ 型,两型的区别是 B 型第 142 位天冬酰胺在 A⁺ 型被天冬氨酸所替代。我国人中已发现的变异型达 40 种以上,如香港型、广州型、台湾客家型等。各种变异型的酶活性不同,故根据其酶活性和临床表现可将 G-6-PD 分为 5 大类:①酶活性严重缺乏伴有代偿性慢性溶血,这一类属非球形细胞溶血性贫血,其酶活性几乎为 0,无诱因亦可发生慢性溶血,我国人中的香港型属于此类;②酶活性严重缺乏(< 正常的 10%),摄食蚕豆或服用伯氨喹啉类药物可诱发溶血,我国人的台湾型属于此类;③酶活性轻度至中度缺乏(正常的 10%~60%),伯氨喹啉类药物可致溶血,我国人的广州型属于此类;④酶活性轻度降低或正常(正常的 60%~100%),一般不发生溶血,正常人的 A 和 B 型属于此类;⑤酶活性增高,此类极为罕见,且无临床症状。

【发病机制】 本病发生溶血的机制尚未完全明了。目前认为服用氧化性药物(如伯氨喹啉)诱发溶血的机制为:G-6-PD 是红细胞葡萄糖磷酸戊糖旁路代谢中所必需的脱氢酶,它使 6-磷酸葡萄糖释出 H⁺,从而使辅酶 II(NADP)还原成还原型辅酶 II(NADPH)。NADPH 是红细胞内抗氧化的重要物质,它能使红细胞内的氧化型谷胱甘肽(GSSG)还原成还原型谷胱甘肽(GSH)和维持过氧化氢酶(catalase, Cat)的活性。GSH 的主要作用是:①保护红细胞内含巯基(-SH)的血红蛋白、酶蛋白和膜蛋白的完整性,避免过氧化氢(H₂O₂)对含-SH 基物质的氧化;②与谷胱甘肽过氧化酶(GSHP_x)共同使 H₂O₂ 还原成水(H₂O)。Cat 是 H₂O₂ 还原成水的还原酶。G-6-PD 缺乏时,NADPH 生成不足、GSH 和 Cat 减少,因此,当机体受到氧化性物质侵害时,氧化作用产生的 H₂O₂ 不能被及时还原成水,过多的 H₂O₂ 作用于血红蛋白的-SH 基,使血红蛋白氧化成高铁血红蛋白和血红蛋白二硫化物(Hb-SSG),导致血红蛋白变性、沉淀,形成不溶的变性珠蛋白小体(Heinz body)沉积于红细胞膜上,改变了红细胞膜的电荷、形态及变形性;过多的 H₂O₂ 亦作用于含-SH 基的膜蛋白和酶蛋白,膜脂质成分也发生变化。上述作用最终造成红细胞膜的氧化损伤和溶血。这种溶血过程是自限性的,因为新生红细胞的 G-6-PD 活性较高,对氧化剂药物有较强的“抵抗性”,当衰老红细胞因酶活性过低而被破坏后,新生红细胞即代偿性增加,故不再发生溶血。蚕豆诱发溶血的机理未明,蚕豆浸液中含有多巴、多巴胺、蚕豆嘧啶类、异脲咪等类似氧化剂物质,可能与蚕豆病的发病有关,但很多 G-6-PD 缺乏者在进食蚕豆后并不一定发病,故认为还有其他因素参与,尚有待进一步研究。

【临床表现】 根据诱发溶血的不同原因,可分为以下五种临床类型。

(一)伯氨喹啉型药物性溶血性贫血 是由于服用某些具有氧化特性的药物而引起的急性溶血。此类药物包括:抗疟药(伯氨喹啉、奎宁等),镇痛退热药(安替比林、非那西汀),硝基呋喃类(呋喃西林、呋喃唑酮),磺胺类药,砷类药(氨苯砷等),萘,苯胺,维生素 K₃、K₄,奎尼丁,丙磺舒等。常于服药后 1~3 天出现急性血管内溶血。有头晕、厌食、恶心、呕吐、疲乏等症状,继而出现黄疸、血红蛋白尿,溶血严重者可出现少尿、无尿、酸中毒和急性肾功能衰竭。溶血过程呈自限性是本病的重要特点,轻症的溶血持续 1~2 天或 1 周左右,临床症状逐渐改善而自愈。

(二)蚕豆病 常见于 < 10 岁小儿,男孩多见,常在蚕豆成熟季节流行,进食蚕豆或蚕豆制品(如粉丝)均可致病,母亲食蚕豆后哺乳可使婴儿发病。通常于进食蚕豆或其制品

后 24~48 小时内发病,表现为急性血管内溶血,其临床表现与伯氨喹啉型药物性溶血相似。

(三)新生儿黄疸 在广东、香港等地由 G-6-PD 缺乏引起的新生儿黄疸并不少见。感染、病理产、缺氧、给新生儿哺乳的母亲服用氧化剂药物、或新生儿穿戴有樟脑丸气味的衣服等均可诱发溶血,但也有不少病例无诱因可查。主要症状为苍白、黄疸,大多于出生 2~4 天后达高峰,半数患儿可有肝脾肿大。贫血大多为轻度或中度。血清胆红素含量增高,重者可导致胆红素脑病。

(四)感染诱发的溶血 细菌、病毒感染如沙门氏菌感染、细菌性肺炎、病毒性肝炎和传染性单核细胞增多症等均可诱发 G-6-PD 缺乏者发生溶血,一般于感染后几天之内突然发生溶血,溶血程度大多较轻,黄疸多不显著。

(五)先天性非球形细胞性溶血性贫血(CNSHA) 可分为两型:磷酸己糖旁路中酶的缺陷所致者称为 I 型,其中以 G-6-PD 缺乏所致者较为常见;糖无氧酵解通路中酶缺乏所致者称为 II 型,以丙酮酸激酶缺乏较为常见。I 型患者自幼年起出现慢性溶血性贫血,表现为贫血、黄疸、脾肿大;可因感染或服药而诱发急性溶血。

【实验室检查】

(一)红细胞 G-6-PD 缺乏的筛选试验 常用以下 3 种方法。

1. 高铁血红蛋白还原试验 正常还原率 > 0.75 ; 中间型为 $0.74 \sim 0.31$; 显著缺乏者 < 0.30 。此试验可出现假阳性或假阴性,故应配合其他有关实验室检查。

2. 荧光斑点试验 NADPH 在波长 340nm 紫外线激发下可见荧光;缺乏 G-6-PD 的红细胞因 NADPH 减少,故荧光减弱或不发生荧光。正常 10 分钟内出现荧光;中间型者 10 分~30 分出现荧光;严重缺乏者 30 分钟仍不出现荧光。本试验敏感性和特异性均较高。

3. 硝基四氮唑蓝(NBT)纸片法 正常滤纸片呈紫蓝色,中间型呈淡蓝色,显著缺乏者呈红色。

(二)红细胞 G-6-PD 活性测定 这是特异性的直接诊断方法,正常值随测定方法而不同:①世界卫生组织(WHO)推荐的 Zinkham 法为 $12.1 \pm 2.09 \text{ IU/gHb}$;②国际血液学标准化委员会(ICSH)推荐的 Clock 与 Mclean 法为 $8.34 \pm 1.59 \text{ IU/gHb}$;③NBT 定量法为 $13.1 \sim 30.0 \text{ NBT 单位}$ 。近年开展 G-6-PD/6-PGD 比值测定,可进一步提高杂合子检出率:正常人 > 1.30 ;杂合子 $1.0 \sim 1.29$;显著缺乏者 < 1.0 。

(三)变性珠蛋白小体生成试验 在溶血时阳性细胞 > 0.05 ;溶血停止时呈阴性。不稳定血红蛋白病患者此试验亦可为阳性。

【诊断】 阳性家族史或过去病史均有助于临床诊断。病史中有急性溶血特征,并有食蚕豆或服药物史,或新生儿黄疸,或自幼即出现原因未明的慢性溶血者,均应考虑本病。结合实验室检查即可确诊。

【治疗】 对急性溶血者,应去除诱因。在溶血期应供给足够水分,注意纠正电解质失衡,口服碳酸氢钠,使尿液保持碱性,以防止血红蛋白在肾小管内沉积。贫血较轻者不需要输血,去除诱因后溶血大多于 1 周内自行停止;贫血较重时,可输给 G-6-PD 正常的红细胞 1~2 次。应密切注意肾功能,如出现肾功能衰竭,应及时采取有效措施。

新生儿黄疸可用蓝光治疗,个别严重应考虑换血疗法,以防止胆红素脑病的发生。

【预防】在 G-6-PD 缺陷高发地区,应进行群体 G-6-PD 缺乏症的普查;已知为 G-6-PD 缺乏者,应避免进食蚕豆及其制品,忌服有氧化作用的药物,并加强对各种感染的预防。

五、珠蛋白生成障碍性贫血

珠蛋白生成障碍性贫血亦称地中海贫血、海洋性贫血(thalassemia)。这是一组遗传性溶血性贫血,其共同特点是由于珠蛋白基因的缺陷使血红蛋白中的珠蛋白肽链有一种或几种合成减少或不能合成,导致血红蛋白的组成成分改变。本组疾病的临床症状轻重不一,大多表现为慢性进行性溶血性贫血。

本病在国外以地中海沿岸国家和东南亚各国多见;我国长江以南各省均有报道,以广东、广西、海南、四川等省发病率较高,在北方较为少见。

【病因和发病机制】本病是由于珠蛋白基因的缺失或点突变所致。组成珠蛋白的肽链有 4 种,即 α 、 β 、 γ 、 δ 链,分别由其相应的基因编码,这些基因的缺失或点突变可造成各种肽链的合成障碍,致使血红蛋白的组分改变。通常将珠蛋白生成障碍性贫血分为 α 、 β 、 $\delta\beta$ 和 δ 等 4 种类型,其中以 β 和 α 珠蛋白生成障碍性贫血较为常见。

人类 β 珠蛋白基因簇位于 11p15.5。 β 珠蛋白生成障碍性贫血的发生主要是由于基因的点突变,少数为基因缺失。基因缺失和有些点突变可致 β 链的生成完全受抑制,这称为 β^0 珠蛋白生成障碍性贫血;有些点突变使 β 链的生成部分受抑制,则称为 β^+ 珠蛋白生成障碍性贫血。重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血是 β^0 或 β^+ 珠蛋白生成障碍性贫血的纯合子或 β^0 与 β^+ 珠蛋白生成障碍性贫血双重杂合子,因 β 链生成完全或几乎完全受到抑制,以致含有 β 链的 HbA 合成减少或消失,而多余的 α 链则与 γ 链结合而成为 HbF($\alpha_2\gamma_2$),使 HbF 明显增加。由于 HbF 的氧亲和力高,致患者组织缺氧。过剩的 α 链沉积于幼红细胞和红细胞中,形成 α 链包涵体附着于红细胞膜上而使其变僵硬,在骨髓内大多被破坏而导致“无效造血”;部分含有包涵体的红细胞虽能成熟并被释放至外周血,但当它们通过微循环时就被破坏;这种包涵体还影响红细胞膜的通透性,从而导致红细胞的寿命缩短。由于以上原因,患儿在临床上呈慢性溶血性贫血。贫血和缺氧刺激红细胞生成素的分泌量增加,促使骨髓增加造血,因而引起骨骼的改变。贫血使肠道对铁的吸收增加,加上在

个 α 基因均缺失或缺陷,则无 α 链合成,称为 α^0 珠蛋白生成障碍性贫血。重型 α 珠蛋白生成障碍性贫血是 α^0 珠蛋白生成障碍性贫血的纯合子状态,其4个 α 珠蛋白基因均缺失或缺陷,以致完全无 α 链生成,因而含有 α 链的HbA、HbA₂和HbF的合成均减少。患者在胎儿期即发生大量 γ 链合成 γ_4 (Hb Bart's)。Hb Bart's对氧的亲合力极高,造成组织缺氧而引起胎儿水肿综合征。中间型 α 珠蛋白生成障碍性贫血是 α^0 和 α^+ 珠蛋白生成障碍性贫血的杂合子状态,是由3个 α 珠蛋白基因缺失或缺陷所造成,患者仅能合成少量 α 链,其多余的 β 链即合成HbH(β_4)。HbH对氧亲合力较高,又是一种不稳定血红蛋白,容易在红细胞内变性沉淀而形成包涵体,造成红细胞膜僵硬而使红细胞寿命缩短。轻型 α 珠蛋白生成障碍性贫血是 α^+ 珠蛋白生成障碍性贫血纯合子或 α^0 珠蛋白生成障碍性贫血杂合子状态,它仅有2个 α 珠蛋白基因缺失或缺陷,故有相当数量的 α 链合成。静止型 α 珠蛋白生成障碍性贫血是 α^+ 珠蛋白生成障碍性贫血杂合子状态,它仅有一个 α 基因缺失或缺陷, α 链的合成略为减少。

【临床表现和实验室检查】

(一) β 珠蛋白生成障碍性贫血 根据病情轻重不同,分为以下3型。

1. 重型 又称Cooley贫血。患儿出生时无症状,至3~12个月开始发病,呈慢性进行性贫血,面色苍白,肝脾肿大,发育不良,常有轻度黄疸,症状随年龄增长而日益明显。由于骨髓代偿性增生导致骨骼变大、髓腔增宽,先发生于掌骨,以后为长骨和肋骨;1岁后颅骨改变明显,表现为头颅变大、额部隆起、额高、鼻梁塌陷,两眼距增宽,形成珠蛋白生成障碍性贫血特殊面容。患儿常并发支气管炎或肺炎。当并发含铁血黄素沉着症时,因过多的铁沉着于心肌和其他脏器如肝、胰腺、脑垂体等而引起该脏器损害的相应症状,其中最严重的是心力衰竭,它是贫血和铁沉着造成心肌损害的结果,是导致患儿死亡的重要原因之一。本病如不治疗,多于5岁前死亡。

实验室检查:血象呈小细胞低色素性贫血,红细胞大小不等,中央浅染区扩大,出现异形、靶形、碎片红细胞和有核红细胞、点彩红细胞、嗜多染性红细胞、豪-周氏小体等;网织红细胞正常或增高;骨髓象呈红细胞系统增生明显活跃,以中、晚幼红细胞占多数,成熟红细胞改变与外周血相同;红细胞渗透脆性明显减低;HbF含量明显增高,大多 >0.40 ,这是诊断重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血的重要依据;颅骨X线片可见颅骨内外板变薄,板障增宽,在骨皮质间出现垂直短发样骨刺。

2. 轻型 患者无症状或轻度贫血,脾不大或轻度肿大。病程经过良好,能存活至老年。本病易被忽略,多在重型患者家族调查时被发现。

实验室检查:成熟红细胞有轻度形态改变;红细胞渗透脆性正常或减低;血红蛋白电泳显示HbA₂含量增高(0.035~0.060),这是本型的特点;HbF含量正常。

3. 中间型 多于幼童期出现症状,其临床表现介于轻型和重型之间,中度贫血,脾脏轻或中度肿大,黄疸可有可无,骨骼改变较轻。

实验室检查:血象和骨髓象的改变如重型;红细胞渗透脆性减低;HbF含量约为0.40~0.80,HbA₂含量正常或增高。

(二) α 珠蛋白生成障碍性贫血

1. 静止型 患者无症状。红细胞形态正常,出生时脐带血中Hb Bart's含量为

0.01~0.02,但3个月后即消失。

2. 轻型 患者无症状。实验室检查有如下特点:红细胞形态有轻度改变,如大小不等、中央浅染、异形等;红细胞渗透脆性降低;变性珠蛋白小体阳性;HbA₂和HbF含量正常或稍低。患儿脐血Hb Bart's含量为0.034~0.140,于生后6个月时完全消失。

3. 中间型 又称血红蛋白H病。患儿出生时无明显症状;婴儿期以后逐渐出现贫血、疲乏无力、肝脾肿大、轻度黄疸;年龄较大患者可出现类似重型β珠蛋白生成障碍性贫血的特殊面容。合并呼吸道感染或服用氧化性药物、抗疟药物等可诱发急性溶血而加重贫血,甚至发生溶血危象。

实验室检查:血象和骨髓象的改变类似重型β珠蛋白生成障碍性贫血;红细胞渗透脆性减低;变性珠蛋白小体阳性;HbA₂及HbF含量正常。出生时血液中含有约0.25 Hb Bart's及少量HbH;随年龄增长,HbH逐渐取代Hb Bart's,其含量约为0.024~0.44。包涵体生成试验阳性。

4. 重型 又称Hb Bart's胎儿水肿综合征。胎儿常于30~40周时流产、死胎或娩出后半小时内死亡,胎儿呈重度贫血、黄疸、水肿、肝脾肿大、腹水、胸水。胎盘巨大且质脆。

实验室检查:血象中成熟红细胞形态改变如重型β珠蛋白生成障碍性贫血,有核红细胞和网织红细胞明显增高。血红蛋白中几乎全是Hb Bart's或同时有少量HbH,无HbA、HbA₂和HbF。

【诊断与鉴别诊断】 根据临床特点和实验室检查,结合阳性家族史,一般可作出诊断。有条件时,可作基因诊断。本病须与下列疾病鉴别。

(一)缺铁性贫血 轻型珠蛋白生成障碍性贫血的临床表现和红细胞的形态改变与缺铁性贫血有相似之处,故易被误诊。但缺铁性贫血常有缺铁诱因,血清铁蛋白含量减低,骨髓外铁粒幼红细胞减少,红细胞游离原卟啉升高,铁剂治疗有效等可资鉴别。对可疑病例可借助于血红蛋白碱变性试验和血红蛋白电泳。

(二)遗传性球形细胞增多症 见本节遗传性球形细胞增多症。

(三)传染性肝炎或肝硬化 因HbH病贫血较轻,还伴有肝脾肿大、黄疸,少数病例还可有肝功能损害,故易被误诊为黄疸型肝炎或肝硬化。但通过病史询问、家族调查以及红细胞形态观察、血红蛋白电泳检查即可鉴别。

【治疗】 轻型珠蛋白生成障碍性贫血无需特殊治疗。中间型和重型珠蛋白生成障碍性贫血应采取下列一种或数种方法给予治疗。

(一)一般治疗 适当注意休息和营养,积极预防感染。

(二)对症治疗

1. 输血 定期输血是治疗重型β珠蛋白生成障碍性贫血的重要方法之一。少量输血使患儿血红蛋白浓度维持在60~90g/L,虽可延长患者生命和减少铁超负荷,但不能改善患儿生长发育障碍。故宜从早期开始给予高量输血(hypertransfusion),以使患儿生长发育接近正常和防止骨骼病变。其方法是:先反复输给浓缩红细胞,使患儿血红蛋白含量达120~150g/L;然后每隔3周~4周输注浓缩红细胞10~15ml/kg,使血红蛋白含量维持在100g/L以上。但本法容易导致含铁血黄素沉着症,故应同时给予铁螯合剂治疗。

2. 铁螯合剂 常用去铁胺(deferoxamine)和二乙烯三胺五乙酸(DTPA),可以增加铁

从尿液和粪便排出,但不能阻止胃肠道对铁的吸收,于发病早期开始长期应用可防止铁超负荷。通常在规则输注红细胞 1 年后即应进行铁负荷评估,如有铁超负荷(SI > 35.8mmol/L,或 SF > 500 μ g/L),则应开始应用铁螯合剂。去铁胺的剂量为每日 25 ~ 50mg/kg,每晚 1 次连续皮下注射 8 ~ 12 小时;或将每天剂量分为 2 次皮下注射,每周 5 ~ 7 天,长期应用。亦可按每天 20 ~ 40mg/kg 加入等渗葡萄糖液中静滴 8 ~ 12 小时;或加入红细胞悬液中缓慢输注。去铁胺副作用不大,偶见过敏反应,长期使用偶可致白内障和长骨发育障碍,剂量过大可引起视力和听觉减退。维生素 C 与螯合剂联合应用可加强去铁胺从尿中排铁的作用,剂量为 200mg/日。此外,应给予叶酸以供给造血需要,剂量为 5 ~ 10mg/日。维生素 E 具有帮助红细胞膜抗氧化作用,可适当补充。

(三)脾切除 脾切除可改善贫血症状或减少输血,对血红蛋白 H 病的疗效较重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血为优。但脾切除可致免疫功能减弱,应在 5 ~ 6 岁以后施行并严格掌握适应证:①输血需要量增加,每年需输注浓缩红细胞超过 220ml/kg 者;②脾功能亢进者;③巨脾引起压迫症状者。

(四)造血干细胞移植 目前用异基因造血干细胞移植治疗重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血的成活率可达 70% 以上,这是可能根治本病的方法。如有 HLA 相配的造血干细胞,应作为治疗重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血的首选方法。

(五)基因活化治疗 应用化学药物可改善 β 珠蛋白生成障碍性贫血的症状,如羟基脲(hydroxyurea)、5-氮杂胞苷(5-AZC)、阿糖胞苷、长春新碱、白消安、异烟肼等目前正在探索之中。

【预防】 本病是遗传性疾病,开展人群普查和遗传咨询、作好婚前指导以避免珠蛋白生成障碍性贫血基因携带者之间联姻,对预防本病有重要意义。采用基因分析法进行产前诊断,可在妊娠早期对重型 β 和 α 珠蛋白生成障碍性贫血胎儿作出诊断并及时中止妊娠,以避免胎儿水肿综合征的发生和重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血患者出生,是目前预防本病行之有效的方法。

第三节 出血性疾病

一、原发性血小板减少性紫癜

原发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)又称自身免疫性血小板减少性紫癜,是小儿最常见的出血性疾病。其主要临床特点是:皮肤、粘膜自发性出血,血小板减少,骨髓巨核细胞数正常或增多,出血时间延长,血块收缩不良,束臂试验阳性。本病分为急性型与慢性型两种类型。

急性型原发性血小板减少性紫癜

【病因与发病机制】 本型患儿在发病前常有急性病毒感染史,病毒感染使机体产生相应的抗体,这类抗体可与血小板膜发生交叉反应,使血小板受到损伤而被单核巨噬细胞系统所清除;此外,在病毒感染后,体内形成的抗原-抗体复合物可附着于血小板表面,使血小板易被单核-巨噬细胞系统吞噬和破坏而导致血小板减少。本型患儿血小板相关抗

体(PAIgG)含量比正常小儿明显增高。PAIgG的性质未明,在血小板膜上可能有其相关抗原,抗原与抗体相结合后,血小板易被单核-巨噬系统破坏,使血小板的寿命缩短,导致血小板减少。PAIgG的含量与血小板数呈负相关关系:即PAIgG愈高,血小板数愈低;但也有少数患者的PAIgG含量不增高,其原因尚有待研究。

【临床表现】 此型较为常见,多见于2~8岁小儿,男女发病数无差异。患儿于发病前1~3周常有急性病毒感染史,如上呼吸道感染、流行性腮腺炎、水痘、风疹、麻疹、传染性单核细胞增多症等,偶亦见于接种麻疹减毒活疫苗或皮内注射结核菌素之后发生。起病急骤,常有发热;以自发性皮肤和粘膜出血为突出表现,多为针尖大小的皮内或皮下出血点,或为瘀斑和紫癜,分布不均,通常以四肢较多,在易于碰撞的部位更多见,躯干则较少见;常伴有鼻衄或齿龈出血,胃肠道大出血少见,偶见肉眼血尿。青春期女性患者可有月经过多。少数患者可有结膜下和视网膜出血。颅内出血少见,如一旦发生,则预后不良。出血严重者可致贫血。淋巴结不肿大。肝脾偶见轻度肿大。

本病呈自限性经过,85%~90%患儿于发病后1~6个月内能自然痊愈。约有10%患儿转变为慢性型。病死率约为1%,主要致死原因为颅内出血。

【实验室检查】

(一)血象 血小板计数通常 $<20 \times 10^9/L$ 。失血较多时,可有贫血。白细胞数正常。出血时间延长,凝血时间正常,血块收缩不良。血清凝血酶原消耗不良。

(二)骨髓象 骨髓巨核细胞数正常或增多,巨核细胞的胞体大小不一,以小型巨核细胞较为多见;幼稚巨核细胞增多,核分叶减少,且常有空泡形成、颗粒减少和胞浆少等现象。

(三)PAIgG测定 含量明显增高,可用荧光标记或酶联免疫等方法测定。

(四)其他 束臂试验阳性。

【诊断】 根据病史、临床表现和实验室检查即可作出诊断。本病须与急性白血病、急性感染如流感、败血症、伤寒等和药物所致的血小板减少相鉴别。

【治疗】

(一)一般治疗 在急性出血期间以住院治疗为宜,应避免外伤;明显出血时应卧床休息。

(二)肾上腺皮质激素 其主要药理作用是:降低毛细血管通透性;抑制血小板抗体产生;抑制巨噬细胞破坏有抗体吸附的血小板。常用泼尼松,剂量为每日1.5~2mg/kg,分3次服。出血严重者可冲击疗法:地塞米松每日1.5~2mg/kg,或甲基泼尼松每日20~40mg/kg,静脉点滴,连用3天,症状缓解后改服泼尼松。用药至血小板数回升至接近正常水平时即可逐渐减量,疗程一般不超过4周。停药后如有复发,可再用泼尼松治疗。

(三)大剂量丙种球蛋白 其主要作用是:①封闭巨噬细胞受体,抑制巨噬细胞对血小板的结合与吞噬,从而干扰单核细胞吞噬血小板的作用;②在血小板上形成保护膜抑制血浆中的IgG或免疫复合物与血小板相结合,从而使血小板避免被吞噬细胞所破坏;③抑制自身免疫反应,使抗血小板的抗体减少。单独应用大剂量静脉滴注精制丙种球蛋白的升血小板效果与激素相似,常用剂量为每日0.4g/kg,连续5天静脉滴注;或每次1g/kg静脉滴注,必要时次日可再用1次;以后每3~4周一。副作用少,偶有过敏反应。

(四)输血小板和红细胞 急性 ITP 病人血循环中有大量 PAIgG,输入的血小板会很快被破坏,故通常不予输血小板;只有在发生颅内出血或急性内脏大出血、危及生命时才采用输注血小板,但需同时予以较大剂量的肾上腺皮质激素,以减少输入血小板被破坏。因出血而致贫血时,可输给浓缩红细胞。

慢性型原发性血小板减少性紫癜

【病因和发病机制】 患儿发病前多有前驱感染史。其发病原因尚未完全明了,目前已知与以下因素有关。

(一)免疫因素 患者血清中含有抗血小板的抗体(IgG),具有破坏血小板的作用。此外,约 90%患者的血小板表面 PAIgG 增高,与血小板减少有关。

(二)脾、肝作用 脾是破坏血小板的主要器官,其次是肝,在正常情况下,75%的血小板在脾、肝中被破坏和清除。附有 PAIgG 的血小板在脾、肝内被阻滞而遭单核-巨噬细胞吞噬和清除,导致血小板减少。脾也是产生血小板抗体的主要器官。

【临床表现】 病程超过 6 个月者为慢性型,多见于学龄期儿童,男女发病数约 1:3。起病缓慢,出血症状较急性型轻,主要为皮肤和粘膜出血,可为持续性出血或反复发出血,每次发作可持续数月甚至数年,病程呈发作与间歇缓解交替出现。间歇期的长短不一,可自数周至数年,在间歇期可全无出血或仅有轻度鼻衄。约 30%患儿于发病数年后自然缓解。反复发作者脾脏常轻度肿大。

【实验室检查】 实验室检查结果大致与急性型相同,但血小板数则较急性型略高,常在 $(30 \sim 80) \times 10^9/L$ 之间;血小板数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 时可无出血症状。骨髓巨核细胞显著增多,其核、浆发育不平衡,产生血小板的巨核细胞明显减少,其胞浆中出现空泡变性现象。PAIgG 含量增高,但其增高程度不及急性型。

【诊断和鉴别诊断】 根据临床表现和实验室检查可作出诊断。本型应与继发性血小板减少性紫癜鉴别。本病伴有溶血性贫血者,称为 Evan 综合征。

【治疗】

(一)一般治疗 注意防止创伤出血;忌服具有抑制血小板功能的药物(如阿司匹林、非那西丁),以免加重出血;明显出血者,宜住院治疗。

(二)肾上腺皮质激素 口服泼尼松每日 $1 \sim 2mg/kg$,出血减轻后减量,最后减至每日 $0.25mg/kg$,隔日服 1 次,维持治疗 2 个月。如血小板保持在有效止血水平(即 $> 50 \times 10^9/L$)

次,连用4~6周;环磷酰胺每日1.5~3.0mg/kg,分3次口服,连用8周无效者停药,有效者用8~12周;环孢素A每日4~9mg/kg,分3次口服,疗程2~3月。严重病例可用联合化疗,如COP方案。免疫抑制剂的副作用较多,用药期间应严密观察,定期检查血常规和肝、肾功能。

(六)脾切除 脾切除术有效率约70%,适用于病程超过1年,血小板持续 $<50 \times 10^9/L$ (尤其是 $<20 \times 10^9/L$)、有较重出血症状者,手术宜在6岁以后进行。10岁以下发病的患儿,其5年内自然缓解机会较大,尽可能不作脾切除。术前必须作骨髓检查,巨核细胞数减少者,不宜作脾切除。术前PAIgG极度增高者,脾切除的疗效亦较差。

(七)输血小板和红细胞 同急性ITP。

(八)其他 达那唑(danazol)是一种合成的雄性激素,对部分病例有效,剂量为每日10~15mg/kg,分3次口服,连用2~4月。大剂量维生素C对部分病例有效,每日0.2g/kg,加入等渗葡萄糖液中静滴,20天为一疗程。干扰素对部分顽固病例有效,剂量为每日1~5U/kg,皮下或肌肉注射,常用12天。

二、血友病

血友病(hemophilia)是一组遗传性凝血功能障碍的出血性疾病,包括:①血友病甲,即因子Ⅷ(又称抗血友病球蛋白,AHG)缺乏症;②血友病乙,即因子Ⅸ(又称血浆凝血活酶成分,PTC)缺乏症;③血友病丙,即因子Ⅺ(又称血浆凝血活酶前质,PTA)缺乏症。这一组疾病并不罕见,其发病率为5/10万~10/10万,以血友病甲较为常见。其共同特点为终生在轻微损伤后发生长时间出血。

【病因和发病机制】 血友病甲和乙为X连锁隐性遗传,由女性传递、男性发病。血友病丙为常染色体显性或不完全性隐性遗传,男女均可发病或传递疾病。

因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ缺乏均可使凝血过程的第一阶段中的凝血活酶生成减少,引起血液凝固障碍,导致出血倾向。因子Ⅷ是一种大分子复合物:即由小分子量的具凝血活性的Ⅷ:C和大分子量的血管性假性血友病因子(von Willebrand Factor; vWF)所组成,其中Ⅷ:C的含量很低,仅占因子Ⅷ复合物的1%。Ⅷ:C是一种水溶性球蛋白,80%由肝脏合成,余20%由脾、肾和单核-巨噬细胞等合成,其活性易被破坏,在37℃储存24小时后可丧失50%。血友病甲患者Ⅷ:C减低或缺乏的机理尚未明了。vWF为因子Ⅷ的载体,它具有使血小板粘附于血管壁的功能,当vWF缺乏时,可引起出血和因子Ⅷ缺乏。

因子Ⅸ是一种由肝脏合成的糖蛋白,在其合成过程中需要维生素K的参与。因子Ⅺ也是在肝内合成,在体外储存时其活性稳定,故给本病患者输适量储存血浆即可补充因子Ⅺ。

【临床表现】 出血症状是本组疾病的主要表现,终生于轻微损伤或小手术后有长时间出血的倾向,但血友病丙的出血症状一般较轻。

血友病甲和乙大多在2岁时发病,亦可在新生儿期即发病。血友病甲出血的轻重程度与其血浆中Ⅷ:C的活性高低有关:活性为0~1%者为重型,患者自幼年起即有自发性出血、反复关节内或深部组织(肌肉、内脏)出血,并常导致关节畸形;2%~5%者为中型,患者于轻微损伤后即严重出血,自发性出血和关节出血较少见;6%~20%者为轻型,患者

于轻微损伤或手术后出血时间延长,但无自主性出血或关节出血;20%~50%为亚临床类型,仅于严重外伤或手术后有渗血现象。

血友病乙的出血症状与血友病甲相似,其轻重分型亦相似,因子Ⅸ活性少于2%者为重型,很罕见;绝大多数患者为轻型。因此,本病的出血症状大多较轻。

血友病丙较为少见,杂合子患儿无出血症状,只有纯合子者才有出血倾向。出血多发生于外伤或手术后,自发性出血少见。患儿的出血程度与Ⅺ因子的活性高低并不相关,有些患儿的因子Ⅺ活性虽 $\geq 20\%$,却可有严重出血。本病患者常合并V、Ⅶ等其他因子缺乏。

【实验室检查】 血友病甲、乙、丙实验室检查的共同特点是:①凝血时间延长(轻型者正常);②凝血酶原消耗不良;③白陶土部分凝血活酶时间延长;④凝血活酶生成试验异常。出血时间、凝血酶原时间和血小板正常。

当凝血酶原消耗试验和凝血活酶生成试验异常时,为了进一步鉴别三种血友病,可作纠正试验,其原理为:正常血浆经硫酸钡吸附后尚含有因子Ⅷ和Ⅺ,不含因子Ⅸ,正常血清含有因子Ⅸ和Ⅺ,不含因子Ⅷ;据此,如患者凝血酶原消耗时间和凝血活酶生成时间被硫酸钡吸附后的正常血浆所纠正,而不被正常血清纠正,则为血友病甲;如以上两试验被正常血清所纠正而不被经硫酸钡吸附的正常血浆纠正,则为血友病乙;若以上两试验可被正常血清和硫酸钡吸附正常血浆所纠正,则为血友病丙。

用免疫学方法测定Ⅷ:C、因子Ⅸ的活性,对血友病甲或乙有诊断意义。

【诊断和鉴别诊断】 根据病史、出血症状和家族史,即可考虑为血友病,进一步确诊须作有关实验室检查。血友病须与血管性血友病鉴别,后者出血时间延长、阿司匹林耐量试验阳性、血小板粘附率降低、血小板对瑞斯托霉素无凝集反应、血浆Ⅷ:C减少或正常、血浆vWF减少,或缺乏。此外,血管性血友病为常染色体显性遗传,家族调查亦有助于鉴别。

【治疗】 本组疾病尚无根治疗法。

(一)预防出血 自幼养成安静生活习惯,以减少和避免外伤出血,尽可能避免肌肉注射,如因患外科疾病需作手术治疗,应注意在术前、术中和术后输血或补充所缺乏的凝血因子。

(二)局部止血 对表面创伤、鼻或口腔出血可局部压迫止血,或用纤维蛋白泡沫、明胶海绵沾鲜血或血浆局部压迫止血,亦可用棉球或纱布沾组织凝血活酶或凝血酶敷于伤口处。早期关节出血者,宜卧床休息,并用夹板固定肢体,放于功能位置,亦可用局部冷敷,并用弹力绷带缠扎。关节出血停止、肿痛消失时,可作适当体疗,以防止关节畸形。严重关节畸形可用手术矫形治疗。

(三)替代疗法 本疗法的目的是将患者所缺乏的因子提高到止血水平,以治疗或预防出血。

1. 因子Ⅷ和因子Ⅸ浓缩剂 多用人血浆冻干浓缩制剂,亦有牛、猪血浆的因子Ⅷ制品,近年基因工程重组人因子Ⅷ制剂已应用于临床。因子Ⅷ的半衰期为8~12小时,需每12小时输注1次,每输入1U/kg可提高血浆因子Ⅷ活性约2%。因子Ⅸ的半衰期为18~24小时,常24小时输注1次,每输入1U/kg可提高血浆因子Ⅸ活性约1%。各种出血情

况时因子Ⅷ和因子Ⅸ用量参见表 14-2。

2. 冷沉淀物 系从冰冻新鲜血浆中分出,各药厂产品浓度和用量不一,用前应详细阅读说明书。国产冷沉淀制剂通常以 400ml 全血的冷沉淀物为一袋,容量为 20ml~30ml,含因子Ⅷ和因子Ⅸ各 80~100U、纤维蛋白原 250mg、一定量的 vWF 及其他沉淀物。用于血友病甲的治疗剂量和方法参阅表 13-2。

表 13-2 因子Ⅷ和因子Ⅸ的剂量和使用方法

出血程度	因子Ⅷ	因子Ⅸ
早期轻度出血	10~15U/kg, q12h; 共 1~3 次	15~30U/kg, qd; 共 1~3 次
中度出血(明显关节出血、轻度创伤)	20U/kg, q12h, 连用 2 日后可隔日应用, 直至止血	30U/kg, qd, 直至止血
重度出血(颅内出血、严重创伤, 大手术等)	首日每次 50U/kg, q12h, 然后维持因子Ⅷ活性 > 50% 5~7 日, 必要时再维持因子Ⅷ活性 > 30% 5~7 日	首日 80U/kg, 以后维持因子Ⅸ活性 > 40% 5~7 日; 必要时再维持因子Ⅸ活性 > 30% 5~7 日

3. 凝血酶原复合物 含有因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ, 可用于血友病乙的治疗。

4. 输血浆或新鲜全血 血友病甲患者需输给新鲜血浆或冰冻新鲜血浆, 按 1ml 血浆含因子Ⅷ 1U 计算; 血友病乙患者可输储存 5 天以内血浆, 一次输入量不宜过多, 以每次 10ml/kg 为宜。无条件时, 可输给 6 小时内采集的全血, 每次 10ml/kg, 可提高患者血中因子Ⅷ活性 10%。输血的疗效只能维持 2 天左右, 仅适用于轻症患者。

因子替代疗法的副作用主要有过敏、发热、溶血反应、弥散性血管内凝血、感染病毒性疾病等; 大量反复应用者可出现肺水肿。

约 15% 血友病甲患者经反复因子Ⅷ替代治疗后, 血浆中会出现抗因子Ⅷ的抗体, 如输注常规剂量因子Ⅷ后无效者, 常提示有因子Ⅷ抗体存在。对这些患者治疗方法是: ①增加因子Ⅷ剂量达原剂量一倍以上, 其中部分用于中和抗体, 余下部分发挥止血作用; ②活化因子Ⅶ(Ⅶa) 或活化凝血酶原复合物, 因Ⅶa 可直接与组织因子共同作用活化因子Ⅹ(Xa), 从而促使凝血活酶的形成; ③大剂量丙种球蛋白静脉输注; ④免疫抑制剂, 如环磷酰胺; ⑤用链球菌蛋白 A 吸附抗体。因子Ⅸ抗体发生率低, 如发生时, 可加大因子Ⅸ剂量即达到止血目的。

(四) 药物治疗 ①1-脱氨-8-精氨酸加压素(DDAVP) 有提高血浆内因子Ⅷ活性和抗利尿作用, 常用于治疗轻型血友病甲患者, 可减轻其出血症状, 剂量为 0.2~0.3μg/kg, 溶于 20ml 生理盐水中缓慢静注, 此药能激活纤溶系统, 故需与 6-氨基己酸或止血环酸联用, 如用滴鼻剂(100μg/ml), 0.25ml/次, 作用相同; ②雄性化激素达那唑(danazol) 和女性避孕药复方炔诺酮均有减少血友病甲患者的出血作用, 但其疗效均逊于替代疗法。

(五) 基因治疗 血友病乙的基因疗法已获成功。

【预防】 根据本组疾病的遗传方式, 应对患者的家族成员进行筛查, 以确定可能的其他患者和携带者, 通过遗传咨询, 使他们了解遗传规律。对家族中的孕妇要采用基因分析进行产前诊断, 如确定胎儿为血友病甲患者, 可及时终止妊娠。

三、弥散性血管内凝血

弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 是由多种病因所引起、发生于许多疾病过程中的一种获得性出血综合征。其主要特征是在某些致病因素作用下,血液凝固机制被激活,凝血功能亢进,在毛细血管和(或)小动、静脉内有大量纤维蛋白沉积和血小板凝集,形成广泛的微血栓。由于凝血过程加速,消耗了大量的血浆凝血因子和血小板,同时激活了纤维蛋白溶解系统,引起继发性纤维蛋白溶解亢进,从而导致广泛性出血、循环障碍、栓塞和溶血等一系列临床表现。

【病因和发病机制】 许多疾病或理化因素都可诱发 DIC,主要有:①各种感染,包括细菌、病毒、疟原虫等;②组织损伤,如严重外伤或挤压伤、颅脑损伤、大面积烧伤、大手术和产科并发症等;③免疫性疾病,如溶血性输血反应、暴发型紫癜、狼疮肾炎等;④新生儿疾病,如新生儿硬肿症、窒息、呼吸窘迫综合征、新生儿溶血症等;⑤恶性肿瘤,如白血病、恶性淋巴瘤等;⑥巨大血管瘤、动脉瘤、急性出血性坏死性小肠炎等。

DIC 的发病机制比较复杂,可以概括地分为下述两个基本病理过程。

(一)凝血系统被激活 在上述致病因子作用下,机体产生白介素(IL)-6和-1、肿瘤坏死因子、血小板活化因子等多种细胞因子。这些细胞因子促使组织因子释放,导致血管内皮细胞损伤。内毒素可诱发白细胞尤其是单核细胞产生组织因子;组织损伤可直接释放组织因子;红细胞和血小板损伤可直接释放促凝物质;组织因子结合并活化因子Ⅶ,进而激活外源凝血系统,这是 DIC 发病的最重要机制。内皮细胞损伤后胶原组织暴露、活化因子Ⅻ,或直接活化因子Ⅺ,进而激活内源凝血系统。凝血系统激活后产生大量病理性凝血酶,使血液呈高凝状态,导致微循环内广泛血栓形成。

单核-巨噬细胞功能损伤不能及时清除血循环内的凝血酶等凝血物质;代谢性酸中毒可使血管内皮损伤并抑制肝素的抗凝作用;循环障碍时因血液淤滞和浓缩易使血小板破裂,这些因素均可诱发或加重 DIC。

在凝血系统被激活的同时,体内生理抗凝血因子被消耗和功能受抑制,如抗凝血酶Ⅲ水平下降、蛋白 C 和蛋白 S 水平下降、组织因子通路抑制物(TFPI)缺乏,进一步加剧血栓形成。

体内广泛性凝血过程,消耗了血小板和大量凝血因子,使血液由高凝状态转变为消耗性低凝状态而引起出血。

(二)纤维蛋白溶解系统被激活 DIC 发生时通过以下 4 个途径激活纤溶系统:①病理性凝血酶不但能使纤维蛋白原和纤维蛋白裂解,还能激活纤溶系统,使纤溶酶原转变为纤溶酶;②被激活的因子Ⅻ能使舒血管素原转变为舒血管素,后者能激活纤溶系统;③肝、脾等脏器均含有纤溶酶原激活物, DIC 发生时因纤维蛋白沉积于这些脏器,使之损伤后释出纤溶酶原激活物进入血流,激活纤溶酶原转变为纤溶酶;④缺氧、酸中毒、创伤等除能激活纤溶活动,加强纤维蛋白原和纤维蛋白的溶解、产生纤维蛋白降解物(FDP)外,还可使纤维蛋白原、凝血酶原、Ⅹ、Ⅵ、Ⅶ等因子灭活,使这些因子进一步减少。FDP 可干扰纤维蛋白单体聚合,又可与血小板膜结合而造成血小板功能缺陷,同时它还有抗凝血酶作用,从而进一步损害凝血功能,并加重出血倾向。

以上两个基本病理过程虽为相继发生,但几乎同时并进,而两者的进展程度则随病程的早晚有所差异,早期以凝血过程为主,晚期则以纤溶亢进为主。

激活的因子Ⅻ可激活缓激肽原,使之转变成缓激肽,导致小血管扩张和通透性增加,加之小血管栓塞后微循环受阻,回心血量及心排出量减少而导致血压下降,进而发生休克。

由于血管内凝血所形成纤维蛋白条状物与网眼使红细胞通过时受到机械损伤;同时红细胞因缺血、缺氧、毒素以及表面有纤维蛋白附着而脆性增加,导致红细胞变形、破裂而出现溶血。

【临床表现】 由于基础疾病的不同和疾病的发展缓急不一,因而临床上将 DIC 分为 3 型:①急性型:大多数 DIC 表现为本型,常见于严重感染或大手术后,起病急,病情凶险,出血严重,持续数小时至数天;②亚急性型:病程持续数天或数周,常见于急性白血病、恶性肿瘤转移等;③慢性型:起病慢、病情轻,出血不严重,病程可长达数月,见于慢性疾病如巨大血管瘤、系统性红斑狼疮等。

DIC 的主要临床表现:

(一)出血 最常见,常为首发症状。在病程的不同阶段,有不同的出血表现:在高凝状态一般无出血;在消耗性低凝状态,出血明显并逐渐加重;在发生继发性纤溶时,出血更加严重。出血轻者仅见皮肤出血点或大便隐血试验阳性,重者则为自发性多部位出血。皮肤出血表现为出血点、瘀点或片状瘀斑,多见于躯干或四肢;鼻粘膜、牙龈、胃肠道出血亦较常见;穿刺部位或伤口渗血不止,且渗出血液往往不凝因;严重者泌尿道出血或颅内出血。出血量多者可至贫血或休克,甚至死亡。

(二)休克 表现为一时性或持久性血压下降。幼婴常表现为面色青灰或苍白、粘膜青紫、肢端冰冷和青紫、精神萎靡和尿少等。休克使血流进一步缓慢,缺氧和酸中毒加重,从而加重 DIC。故 DIC 与休克互为因果,呈恶性循环,甚至发生不可逆休克。

(三)栓塞 组织和脏器的微血栓使血流阻滞,导致受累器官缺血、缺氧、代谢紊乱和功能障碍,甚至坏死。临床表现随受累器官及其受累程度的不同而异:肺受累时可出现呼吸困难、发绀、咯血、呼吸衰竭,也可因肺动脉高压而引起右心衰竭;肾脏受累时表现为尿少、血尿、尿毒症,甚至肾功能衰竭;胃肠道受累时出现恶心、呕吐、腹痛和胃肠道出血等;脑栓塞时可出现昏迷、惊厥等。其他如肝功能障碍,四肢末端坏死,皮肤坏疽等。

(四)溶血 急性溶血表现为发热、黄疸、苍白、乏力、腰背酸痛、血红蛋白尿等。如溶血严重、超过骨髓代偿能力时即出现贫血,称为微血管病性溶血性贫血(microangiopathic hemolytic anemia)。

【实验室检查】 实验室检查为确诊 DIC 的依据。

(一)反映消耗性凝血障碍的检查

1. 血小板计数减少 常降至 $100 \times 10^9/L$ 以下,如呈进行性下降则更有诊断意义。
2. 出血时间和凝血时间延长 但在高凝状态时,出血时间可缩短。
3. 凝血酶原时间(PT)延长 超过正常对照 3 秒以上有意义(出生 4 天内的新生儿超过 20 秒才有意义)。
4. 纤维蛋白原减少 低于 $1.6g/L$ 有意义,个别高凝期病例反可升高超过 $4.0g/L$ 。

5. 白陶土部分凝血活酶时间(KPTT)延长 年长儿正常值为42秒,新生儿为44~73秒,早产儿范围更宽。KPTT比正常对照延长10秒以上才有临床意义。高凝期KPTT可缩短,低凝期及继发性纤溶期KPTT延长。

6. 抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)测定 AT-Ⅲ是重要生理抗凝物质,它使凝血酶、激活的因子Ⅻ失去活性而起抗凝作用,在此过程中AT-Ⅲ被消耗,故DIC早期血浆中AT-Ⅲ明显减少。正常值为80%~100%(活性)。

7. 因子Ⅲ测定 DIC时因子Ⅲ中有促凝作用的Ⅲ:C部分减少,而因子Ⅲ相关抗原(ⅢR;Ag)部分不减或增多,故Ⅲ:C/ⅢR;Ag比值降低(正常时比值为1)。

(二)反映纤维蛋白形成和纤维蛋白溶解亢进的检查

1. 血浆鱼精蛋白副凝试验(plasma protamine paracoagulation, 3p) 血管内凝血时,血中纤维蛋白单体与FDP结合形成一种可溶性复合物,鱼精蛋白能与FDP结合,使纤维蛋白单体从复合物中分离出来,被分离出来的纤维蛋白单体又聚合成纤维蛋白而形成絮状沉淀,即为3p试验阳性。此试验在DIC早期时多阳性,但晚期以纤溶亢进为主时,因纤维蛋白单体形成很少,所形成的可溶性复合物也少,故3p试验常为阴性。此外,约20%脐带血3p阳性,第2天后转阴性,故新生儿3p试验应在出生2天以后才有诊断价值。有些疾病如恶性肿瘤、肝、肾疾病及手术创伤后也可出现3p阳性。

2. 优球蛋白溶解时间 正常血浆的优球蛋白含有纤维蛋白原、血浆素原及其激活因子,而不含抗血浆素,优球蛋白溶解时间缩短反映血浆素原及激活因子的活性增强,表示纤溶亢进。正常值>120分钟,DIC纤溶亢进时缩短,常<70分钟。

3. FDP含量测定 正常人血清FDP<10mg/L;超过20mg/L提示纤溶亢进,但不能作为诊断DIC的指标。肺栓塞或动、静脉栓塞病人也可升高。

4. 凝血时间(TT)测定 是反映凝血第3阶段的试验,正常值为 20 ± 1.6 秒,比正常对照延长3秒以上有诊断意义。

5. D-二聚体(D-dimer)测定 D-二聚体是一个新的抗原,产生于:纤维蛋白原转变成纤维蛋白时;纤维蛋白交联和交联纤维蛋白降解的过程中。DIC患者D-二聚体异常升高,此试验对DIC有特异性。

此外,观察外周血涂片中红细胞及血小板形态亦有一定诊断价值:如红细胞呈盔状、皱缩、三角形、新月形及碎片等有意义;涂片上有大型血小板或有核红细胞亦有一定意义。

(三)其他检查 除上述检验项目外,近年来还开展了一些对DIC有诊断价值的方法,简述于下。

1. 反映血管内皮细胞损伤的分子标志物 如组织因子(TF)和内皮素-1(ET-1)等。

2. 反映血小板激活的分子标志物 如血小板因子4(PF-4)、 β -血栓球蛋白(β -TG)和 α -颗粒膜糖蛋白(GMP-140)等。

3. 反映凝血和纤维蛋白溶解激活的分子标志物 如纤维蛋白肽A(FPA)和纤维蛋白B- β 15-42肽等。

【诊断】 必须依据临床表现和实验室检查结果进行综合性分析,才能明确诊断。

①临床特点:患儿有诱发DIC的原发病存在,并在此基础上呈现出血倾向、微血管栓塞、休克和溶血等临床征象,或对抗凝治疗有效,即应高度警惕DIC的可能性;②实验室检

查:是诊断的重要依据,应根据病情及实验室条件选择检查项目,对化验结果的分析应结合患儿年龄、原发病性质、DIC 不同病程等特点作出判断,动态观察其结果变化对确立诊断的意义更大。

如在血小板计数减少、凝血酶原时间延长、纤维蛋白原含量降低、3p 试验阳性这 4 项中有 3 项阳性,结合临床特点即可作出诊断;如仅有 2 项阳性,则需加测血清 FDP 含量、优球蛋白溶解时间和凝血酶时间,如其中有 1 项阳性,结合临床特点也可作出诊断。条件许可时,测定 AT-Ⅲ、因子Ⅺ活性和 D-二聚体等指标均较为可靠。

【治疗】 早期诊断、及时治疗是提高 DIC 治愈率的关键。

(一)治疗原发病 积极治疗原发病、去除诱发因素是终止 DIC 病理过程的重要措施,如果原发病及诱因没有消除,凝血异常继续进行。

(二)改善微循环 低分子右旋糖酐不但能扩充血容量、疏通微循环,还有降低血液粘稠度、减低血小板粘附和抑制红细胞凝集等抗凝作用,因而可以改善微循环,防止或减少血栓形成。首次剂量为 10ml/kg 静滴,以后每次 5ml/kg,每 6 小时 1 次,全日量不超过 30ml/kg。

(三)应用血管活性药物 血管扩张剂可解除血管痉挛,改善微循环,常用 654-2、异丙基肾上腺素和多巴胺等。

(四)抗凝治疗 其目的在于阻断或减缓血管内凝血过程的发展。

1. 抗血小板凝集药物 此类药物能阻抑血小板粘附和凝集,减轻微血栓形成,从而抑制 DIC 的发展。临床上对轻型 DIC、疑似 DIC 而未肯定诊断者、或高凝状态者,在控制原发病的基础上可单独应用此类药物治疗。常用药物有:①阿司匹林,剂量为每日 10mg/kg,分 2~3 次口服,一直用至血小板数恢复正常后数日才停药;②双嘧达莫(潘生丁),剂量为每日 10mg/kg,分次口服。

2. 肝素的应用 肝素可与 AT-Ⅲ结合成复合物而起抗凝作用,对凝血 3 个阶段均有抑制作用,并可抑制血小板聚集、裂解和促使纤维蛋白溶解。通常在给药后 1~3 小时约 50%因灭活而失效,4~6 小时即经肾脏排完。

(1)应用肝素指征:肝素多在 DIC 早期应用,凡有以下指征者即可使用:①处于高凝状态者;②有明显检塞症状者;③消耗性凝血期表现为凝血因子、血小板、纤维蛋白原进行性下降,出血逐渐加重,血压下降或休克者;④准备补充凝血因子(如输血、血浆等),或应用纤溶抑制药物而未能确定促凝物质是否仍在发生作用时,可先应用肝素。

(2)禁忌证:以下情况禁用或慎用肝素:①颅内或脊髓内出血、肺结核空洞出血、溃疡出血;②伴有血管损伤或新鲜创面的患儿;③DIC 晚期以继发性纤溶为主者;④原有重度出血症如血友病等;⑤对并有严重肝脏病患者,尚有争议,较多作者认为弊多利少。

(3)剂量和用法:常用方法有:①每次 60~125 U/kg (1mg=125U)加入等渗氯化钠或 10%葡萄糖液 50~100ml 中静滴,约 1 小时滴完,每 4~6 小时 1 次;②先以 50~75U/kg 静滴,然后按每小时 15~25U/kg 速度持续静滴;③每次 50~100U/kg 皮下注射,每 4~6 小时 1 次。在应用肝素期间必须密切观察病情并监测凝血功能,在每次用药前测凝血时间(试管法),用药 4 小时后再测定 1 次凝血时间,要求凝血时间控制在 20~30 分钟内,如 <20 分钟可加大肝素剂量,如 >30 分钟且出血加重可能是用量过大,应停用,必要

时静脉缓慢注射鱼精蛋白中和之,其用量与最后一次肝素用量相等(1mg 鱼精蛋白可中和 125U 肝素),若出血仍不减轻,15 分钟后可再注射 1 次鱼精蛋白。

(五)停药指征 ①诱发 DIC 的原发病已控制或缓解;②用药后病情好转,出血停止,血压稳定;③凝血酶原时间和纤维蛋白原恢复正常或接近正常(前者一般于 24 小时内恢复,后者于 1~3 天恢复)时,即可逐渐减量至停药。用药时间一般可持续 3~7 天。血小板的回升缓慢(数天~数周),不宜作为停药的指征。

(六)补充疗法 目前认为在活动性 DIC 未控制之前,仅补充下列成分是安全的:经洗涤的浓缩红细胞、浓缩血小板、AT-Ⅲ浓缩物和不含凝血因子的扩容剂(如血浆蛋白、白蛋白和羧基淀粉等)。如果 DIC 过程停止(指征是 AT-Ⅲ测定值正常)或肝素化后仍持续出血,此时补充凝血因子是必要而且是安全的,可予输注新鲜血浆、凝血酶原复合物或全血等。

(七)抗纤溶药物 此类药物的主要作用是阻碍纤维蛋白溶解酶原转变为纤维蛋白溶解酶、抑制纤维蛋白的分解,从而防止纤维蛋白溶解亢进性出血。DIC 时继发性纤溶亢进是机体防止血管内凝血的一种生理性保护机能,有助于防止或消除血管内纤维蛋白栓塞,因此在 DIC 时,特别是在早期高凝状态,应禁用抗纤溶药物;若病情发展并出现以纤溶为主时,最好在肝素化的基础上慎用纤溶抑制剂,可能有助于 DIC 后期的治疗。一般可选用 6-氨基己酸(EACA),每次剂量为 0.08~0.12g/kg,缓慢静注或稀释后静滴,亦可采用对羧基苄胺(PAMBA)或止血环酸。

(八)糖皮质激素的应用 在 DIC 时是否应该使用糖皮质激素尚未取得一致意见。一般认为如果因治疗原发病需要时,可在肝素化的基础上慎用。

第四节 急性白血病

白血病(leukemia)是造血系统的恶性增生性疾病。其特点为造血组织中某一血细胞系统过度增生、进入血流并浸润到各组织和器官,从而引起一系列临床表现。在我国,小儿的恶性肿瘤中以白血病的发病率最高。据调查,我国 < 10 岁小儿的白血病发生率为 3/10 万~4/10 万,男性发病率高于女性。任何年龄均可发病,新生儿亦不例外,但以学龄前期和学龄期小儿多见。小儿白血病中 90% 以上为急性白血病,慢性白血病仅占 3%~5%。

【病因和发病机制】 尚未完全明了,可能与下列因素有关。

(一)病毒因素 人类白血病的病毒病因研究已日益受到重视。自 1986 年以来,发现属于 RNA 病毒的逆转录病毒(retrovirus; 又称人类 T 细胞白血病病毒,HTLV)可引起人类 T 淋巴细胞白血病。这种白血病曾见于日本南方的岛屿、美国和以色列,在这种白血病高发地区的正常人血清中可测得 HTLV 抗体,证明病毒确可引起人类白血病。

病毒引起白血病的发病机制未明,近年来实验研究提示可能与癌基因(oncogene)有关;人类和许多哺乳动物,以及禽类的染色体基因组中存在着癌基因,在正常情况时,其主要功能为控制细胞的生长和分化,而在某些致癌物质和病毒感染的作用下,癌基因可发生畸变,导致功能异常而引起细胞癌变。逆转录病毒的 RNA 中存在着病毒癌基因,它的结构与人类和许多哺乳动物的癌基因类似,这种病毒感染宿主的细胞后,病毒癌基因通过转

导截断宿主癌基因或使其畸变,激活了癌基因的癌变潜力,从而导致白血病的发生。癌基因学说为白血病的病因学研究开创了新的途径,但尚存在不少问题有待解决。

(二)物理和化学因素 电离辐射能引起白血病。小儿对电离辐射较为敏感,在曾经放射治疗胸腺肥大的小儿中,白血病发生率较正常小儿高10倍;妊娠妇女照射腹部后,其新生儿的白血病发病率比未经照射者高17.4倍。电离辐射引起白血病的机制未明,可能因放射线激活隐藏体内的白血病病毒使癌基因畸变,或因抑制机体免疫功能而致发病。

苯及其衍生物、氯霉素、保泰松和细胞毒药物均可诱发急性白血病。化学物质与药物诱发白血病的机制未明,有可能是这些物质破坏了机体免疫机能,使免疫监视功能降低,从而导致血细胞发生癌变。

(三)体质因素 白血病不属遗传性疾病,但在家族中却可有多发性恶性肿瘤的情况;少数患儿可能患有其他遗传性疾病,如21-三体综合征、先天性睾丸发育不全症、先天性再生障碍性贫血伴有多发畸形(Fanconi贫血)、先天性远端毛细血管扩张性红斑症(Bloom综合征)以及严重联合免疫缺陷病等,这些疾病患儿的白血病发病率比一般小儿明显增高。此外,同卵孪生儿中一个患急性白血病,另一个患白血病的几率为20%,比双卵孪生儿的发病数高12倍。以上现象均提示白血病的发生与遗传素质有关。

【分类和分型】 急性白血病的分类或分型对于诊断、治疗和提示预后都有一定意义。根据增生的白细胞种类的不同,可分为急性淋巴细胞白血病(急淋)和急性非淋巴细胞白血病(急非淋)两大类,前者在小儿中的发病率较高。目前,常采用形态学(M)、免疫学(I)及细胞遗传学(C),即MIC综合分型,更有利于指导治疗和提示预后。

(一)急性淋巴细胞白血病

1. 形态学分型(FAB分型) 根据原淋巴细胞形态学的不同,分为3种类型:①L1型:以小细胞为主,其平均直径为 $6.6\mu\text{m}$,核染色质均匀,核形规则,核仁很小,一个或无,胞浆少,胞浆空泡不明显;②L2型:以大细胞为主,大小不一,其平均直径为 $8.7\mu\text{m}$,核染色质不均匀,核形不规则,核仁一个或数个,较大,胞浆量中等,胞浆空泡不定;③L3型:以大细胞为主,细胞大小一致,核染色质细点状,均匀,核形规则,核仁一个或多个,胞浆量中等,胞浆空泡明显。上述3型中以L1型多见,占80%以上;L3型最少,占4%以下。

2. 免疫学分型 应用单克隆抗体检测淋巴细胞表面抗原标记,可了解淋巴细胞白血病细胞的来源和分化程度,对诊断、鉴别诊断、治疗和判断预后提供重要依据。一般可将急性淋巴细胞白血病分为T、B两大系列。

(1)T系急性淋巴细胞白血病(T-ALL):具有阳性的T淋巴细胞标志,如 CD_1 、 CD_3 、 CD_5 、 CD_8 、和TdT(末端脱氧核糖核酸转换酶)阳性。此型约占12%,主要见于年龄较大的男性,常有纵隔肿块,预后较差。

(2)B系急性淋巴细胞白血病(B-ALL):此型又分为4种亚型。

1)早期前B细胞型(early Pre B-ALL):HLA-DR及 CD_{19} 和(或) $\text{C}_\gamma\text{CD}_{22}$ (胞浆 CD_{22})阳性;其他B系标志阴性。此型约占5%,其细胞为 L_1 及 L_2 型。患者都有肝脾肿大,约1/3有淋巴结肿大。

2)普通B细胞型(C-ALL): CD_{10} 、 CD_{19} 、 $\text{C}_\gamma\text{CD}_{22}$ 及HLA-DR阳性; C_γIg (胞浆免疫球蛋白)和Sm Ig(细胞膜表面免疫球蛋白)阴性。此型约占60%,其细胞为 L_1 及 L_2 型。临

床表现类似早期前 B 型,预后较好。

3)前 B 细胞型(Pre B-ALL):Cy Ig 阳性;Sm Ig 阴性;其他 B 系标志及 HLA-DR 阳性。此型约占 15%,其细胞主要为 L₁ 型。临床表现同早期 B 型。

4)成熟 B 细胞型(B-ALL):Sm Ig 阳性;Cy Ig 阴性;其他 B 系标记及 HLA-DR 阳性。此型约占 3%~4%,其细胞主要为 L₃ 型。此型预后较差。

(3)伴有髓系标志的 ALL(My⁺-ALL):本型具有淋巴系的形态学特征,以淋巴系特异抗原为主但伴有个别、次要的髓系特异抗原标志,如 CD₁₃、CD₃₃、CD₁₄ 等阳性。

3. 细胞遗传学改变 急性淋巴细胞白血病的染色体畸变种类繁多,主要有:①染色体数目异常,如 ≤ 45 条的低二倍体,或 ≥ 47 条的高二倍体;②染色体核型异常,如 12 号和 21 号染色体易位,即 t(12;21),EFV6-CBFA2 融合基因;t(9;22),BCR-ABL 融合基因;及 t(4;11),MLL-AF4 融合基因等。

4. 临床分型 分型标准尚无统一意见;根据全国小儿血液病会议提出的标准可分为 2 型。

(1)高危型急性淋巴细胞白血病(HR-ALL):凡具备下述 1 项或多项与小儿急淋预后密切相关的危险因素者为 HR-ALL:① < 12 个月的婴儿白血病;②诊断时已发生中枢神经系统白血病(CNSL)和(或)睾丸白血病(TL)者;③染色体核型为 t(4;11)或 t(9;22)异常者;④少于 45 条染色体的低二倍体者;⑤诊断时外周血白细胞计数 $> 50 \times 10^9/L$ 者;⑥泼尼松试验不良效应者(泼尼松每日 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 诱导 7 天,第 8 天外周血白血病细胞 $> 1 \times 10^9/L$)。

幼样变;原粒及早幼粒细胞 > 30%。外周血可见幼红及幼粒细胞;粒细胞中可见 Auer 小体。

(7)急性巨核细胞白血病(M₇):骨髓中原始巨核细胞 > 30%;外周血有原始巨核细胞。

2. 免疫学分型 急性非淋巴细胞 M₁ ~ M₅ 型可有 CD₃₃、CD₁₃、CD₁₄、CD₁₅、MPO(抗髓过氧化物酶)等髓系标志中的 1 项或多项阳性,也可有 CD₃₄ 阳性,其中 CD₁₄ 多见于单核细胞系;M₆ 可见血型糖蛋白 A 阳性;M₇ 可见血小板膜抗原 II b/III a(GP II b/III a)阳性、(或)CD₄₁、CD₆₈ 阳性。

3. 细胞遗传学改变 常见的核型改变有 t(9;22)、t(8;21)、t(15;17)、t(11q)、t(11;19)和 16 号染色体倒位等。

(三)特殊类型白血病 如多毛细胞白血病、浆细胞白血病、嗜酸粒细胞白血病等,在儿科均罕见。

【临床表现】 各型急性白血病的临床表现基本相同,主要表现如下。

(一)起病 大多较急,少数缓慢。早期症状有面色苍白、精神不振、乏力、食欲低下,鼻衄或齿龈出血等;少数患儿以发热和类似风湿热的骨关节痛为首发症状。

(二)发热 多数患儿起病时有发热,热型不定,可低热、不规则发热、持续高热或弛张热,一般不伴寒战。发热原因之一是白血病性发热,多为低热且抗生素治疗无效;另一原因是感染,常见者为呼吸道炎症,齿龈炎,皮肤疖肿,肾盂肾炎,败血症等。

(三)贫血 出现较早,并随病情发展而加重,表现为苍白、虚弱无力、活动后气促等。贫血主要是由于骨髓造血干细胞受到抑制所致。

(四)出血 以皮肤和粘膜出血多见,表现为紫癜、瘀斑、鼻衄、齿龈出血,消化道出血和血尿。偶有颅内出血,为引起死亡的重要原因之一。出血的主要原因是由于骨髓被白血病细胞浸润,巨核细胞受抑制使血小板的生成减少。血小板还可有质的改变而致功能不足,从而加剧出血倾向。白血病细胞浸润肝脏,使肝功能受损,纤维蛋白原、凝血酶原和第 V 因子等生成不足,亦与出血的发生有关。感染和白血病细胞浸润使毛细血管受损,血管通透性增加,也可导致出血倾向。此外,当并发弥散性血管内凝血时,出血症状更加明显。在各类型白血病中,以 M₃ 型白血病的出血最为显著。

(五)白血病细胞浸润引起的症状和体征

1. 肝、脾、淋巴结肿大 白血病细胞浸润多发生于肝、脾而造成其肿大,这在急性淋巴细胞白血病尤其显著。肿大的肝、脾质软,表面光滑,可有压痛。全身浅表淋巴结轻度肿大,但多局限于颈部、颌下、腋下和腹股沟等处,其肿大程度以急性淋巴细胞白血病较为显著。有时因纵隔淋巴结肿大引起压迫症状而发生呛咳、呼吸困难和静脉回流受阻。

2. 骨和关节浸润 小儿骨髓多为红骨髓,易被白血病细胞侵犯,故患儿骨、关节疼痛较为常见。约 25% 患儿以四肢长骨、肩、膝、腕、踝等关节疼痛为首发症状,其中部分患儿呈游走性关节痛,局部红肿现象多不明显,并常伴有胸骨压痛。骨和关节痛多见于急性淋巴细胞白血病。骨痛的原因主要与骨髓腔内白血病细胞大量增生、压迫和破坏邻近骨质以及骨膜浸润有关。骨骼 X 线检查可见骨质疏松、溶解,骨髓端出现密度减低横带和骨膜下新骨形成等征象。

3. 中枢神经系统浸润 白血病细胞侵犯脑实质和(或)脑膜时即引起中枢神经系统白血病(CNSL)。由于近年联合化疗的进展,使患儿的寿命得以延长,但因多数化疗药物不能透过血脑屏障,故中枢神经系统便成为白血病细胞的“庇护所”,造成 CNSL 的发生率增高,这在急性淋巴细胞白血病尤其多见。浸润可发生于病程中任何时候,但多见于化疗后缓解期。它是导致急性白血病复发的主要原因。

常见症状为颅内压增高,出现头痛、呕吐、嗜睡、视乳头水肿等;浸润脑膜时,可出现脑膜刺激征;浸润脑神经核或根时,可引起脑神经麻痹;脊髓浸润可引起横贯性损害而致截瘫。此外,也可有惊厥,昏迷。检查脑脊液可以确诊:脑脊液色清或微浊,压力增高;细胞数 $> 10 \times 10^6/L$,蛋白 $> 0.45g/L$;将脑脊液离心沉淀作涂片检查可发现白血病细胞。

4. 睾丸浸润 白血病细胞侵犯睾丸时即引起睾丸白血病(testic leukemia, TL)表现为局部肿大、触痛,阴囊皮肤可呈红黑色。由于化疗药物不易进入睾丸,在病情完全缓解时,该处白血病细胞仍存在,因而常成为导致白血病复发的另一重要原因。

5. 绿色瘤 是急性粒细胞白血病的一种特殊类型,白血病细胞浸润眶骨、颅骨、胸骨、肋骨或肝、肾、肌肉等,在局部呈块状隆起而形成绿色瘤。此瘤切面呈绿色,暴露于空气中绿色迅速消退,这种绿色素的性质尚未明确,可能是光紫质或胆绿蛋白的衍生物。绿色瘤偶由急性单核细胞白血病局部浸润形成。

6. 其他器官浸润 少数患儿有皮肤浸润,表现为丘疹、斑疹、结节或肿块;心脏浸润可引起心脏扩大、传导阻滞、心包积液和心力衰竭等;消化系统浸润可引起食欲不振、腹痛、腹泻、出血等;肾脏浸润可引起肾肿大、蛋白尿、血尿、管型尿等;牙龈和口腔粘膜浸润可引起局部肿胀和口腔溃疡,这在急性单核细胞白血病较为常见。

【实验室检查】 为确诊白血病和观察疗效的重要方法。

(一)血象 红细胞及血红蛋白均减少,大多为正细胞正色素性贫血。网织红细胞数大多较低,少数正常,偶在外周血中见到有核红细胞。白细胞数增高者约占 50%以上,其余正常或减少,但在整个病程中白细胞数可有增、减变化。白细胞分类示原始细胞和幼稚细胞占多数。血小板减少。

(二)骨髓象 骨髓检查是确立诊断和评定疗效的重要依据。典型的骨髓象为该类型白血病的原始及幼稚细胞极度增生;幼红细胞和巨核细胞减少。但有少数患儿的骨髓表现为增生低下,其预后和治疗均有特殊之处。

(三)组织化学染色 常用以下组织化学染色以协助鉴别细胞类型。

1. 过氧化酶 在早幼阶段以后的粒细胞为阳性;幼稚及成熟单核细胞为弱阳性;淋巴细胞和浆细胞均为阴性。各类型分化较低的原始细胞均为阴性。

2. 酸性磷酸酶 原始粒细胞大多为阴性,早幼粒以后各阶段粒细胞为阳性;原始淋巴细胞弱阳性,T 细胞强阳性,B 细胞阴性;原始和幼稚单核细胞强阳性。

3. 硷性磷酸酶 成熟粒细胞中此酶的活性在急性粒细胞白血病时明显降低,积分极低或为 0;在急性淋巴细胞白血病时积分增加;在急性单核细胞白血病时积分大多正常。

4. 苏丹黑 此染色结果与过氧化酶染色的结果相似,原始及早幼粒细胞阳性;原淋巴细胞阴性;原单核细胞弱阳性。

5. 糖原 原始粒细胞为阴性,早幼粒细胞以后各阶段粒细胞为阳性;原始及幼稚淋

巴细胞约半数**为强阳性**,余为阳性;原始及幼稚单核细胞多为阳性。

6. 非特异性酯酶(萘酚酯 NASDA) 这是单核细胞的标记酶,幼稚单核细胞**强阳性**,原始粒细胞和早幼粒细胞以下各阶段细胞为阳性或弱阳性,原始淋巴细胞阴性或弱阳性。

(四)溶菌酶检查 血清中的溶菌酶主要来源于破碎的单核细胞和中性粒细胞,测定血清与尿液中溶菌酶的含量可以协助鉴别白血病细胞类型。正常人血清含量为4~20mg/L;尿液中不含此酶。在急性单核细胞白血病时,其血清及尿液的溶菌酶浓度明显增高;急性粒细胞白血病时中度增高;急性淋巴细胞白血病时则减少或正常。

【诊断和鉴别诊断】 典型病例根据临床表现、血象和骨髓象的改变即可作出诊断。发病早期症状不典型,特别是白细胞数正常或减少者,其血涂片不易找到幼稚白细胞时,可使诊断发生困难。须与以下疾病鉴别。

(一)再生障碍性贫血 本病血象呈全血细胞减少;肝、脾、淋巴结不肿大;骨髓有核细胞增生低下,无幼稚白细胞增生。

(二)传染性单核细胞增多症 本病肝、脾、淋巴结常肿大;白细胞数增高并出现异型淋巴细胞,易与急性淋巴细胞白血病混淆。但本病病程经过一般良好,血象多于1个月左右恢复正常;血清嗜异性凝集反应阳性;骨髓无白血病改变。

(三)类白血病反应 为造血系统对感染、中毒和溶血等刺激因素的一种异常反应,以外周血出现幼稚白细胞或白细胞数增高为特征。当原发疾病被控制后,血象即恢复正常。此外,根据血小板数多正常;白细胞中有中毒性改变,如中毒颗粒和空泡形成;中性粒细胞硷性磷酸酶积分显著增高等,可与白血病区别。

(四)风湿性关节炎 有发热、关节疼痛症状者易与风湿性关节炎混淆,须注意鉴别。

【治疗】 急性白血病的治疗主要是以化疗为主的综合疗法,其原则是要早期诊断、早期治疗;应严格区分患儿的白血病类型,按照类型选用不同的化疗药物联合治疗;药物剂量要足,治疗过程要间歇;要长期治疗,交替使用多种药物。同时要早期防治中枢神经系统白血病和睾丸白血病,注意支持疗法。持续完全缓解2.5~3.5年者方可停止治疗。

(一)支持疗法

1. 防治感染 在化疗阶段,保护性环境隔离对防止外源性感染具有较好效果。用抗生素预防细菌性感染,可减少感染性并发症。并发细菌性感染时,应根据不同致病菌和药敏试验结果选用有效的抗生素治疗。长期化疗常并发真菌感染,可选用抗真菌药物如制霉菌素,二性霉素B或氟康唑等治疗;并发疱疹病毒感染者可用阿昔洛韦(acyclovir)治疗;怀疑并发卡氏囊虫肺炎者,应及早采用复方新诺明治疗。

2. 输血和成分输血 明显贫血者可输给红细胞;因血小板减少而致出血者,可输浓缩血小板。有条件时可酌情静脉输注丙种球蛋白。

3. 集落刺激因子 化疗期间如骨髓抑制明显者,可给予G-CSF、GM-CSF等集落刺激因子。

4. 高尿酸血症的防治 在化疗早期,由于大量白血病细胞破坏分解而引起高尿酸血症,导致尿酸结石梗阻、少尿或急性肾功能衰竭,故应注意多喝水以利尿。为预防高尿酸血症,可口服别嘌呤醇(allopurinol)。

5. 其他 在治疗过程中,要增加营养。有发热、出血时应卧床休息。要注意口腔卫

生,防止感染和粘膜糜烂。并发播散性血管内凝血时,可用肝素治疗。

(二)化学药物治疗 目的是杀灭白血病细胞,解除白血病细胞浸润引起的症状,使病情缓解、以至治愈。常用药物剂量、用法和作用参见表 13-3。急性白血病的化疗通常按下述次序分阶段进行。

1. 诱导治疗 诱导缓解治疗是患儿能否长期无病生存的关键,需联合数种化疗药物,最大程度地杀灭白血病细胞,从而尽快达到完全缓解。柔红霉素(DNR)和左旋门冬酰胺酶(L-ASP)是提高急性淋巴细胞白血病(ALL)完全缓解率和长期生存率的两个重要药物,故大多数 ALL 诱导缓解方案均为包含这两种药物的联合化疗,如 VDLP 等。而阿糖胞苷(Ara-c) 则对治疗急性非淋巴细胞白血病至关重要。

2. 巩固治疗 强力的巩固治疗是在缓解状态下最大限度地杀灭微小残留白血病细胞(minimal residual leukemic cell, MRLC)的有力措施,可有效地防止早期复发,并使在尽可能少的 MRLC 状况下进行维持治疗。ALL 一般首选环磷酰胺(C)、Ara-c(A)及 6-巯基嘌呤(M),即 CAM 联合治疗方案;ANLL 常选用有效的原诱导方案 1~2 个疗程。

表 13-3 小儿急性白血病化疗药物简介

药 物	主要作用	给药途径	剂量和用法*	毒性作用
泼尼松(Pred)	溶解淋巴细胞	口服	每日 40 ~ 60mg/m ² 分 3 次	类 Cushing 综合征,高血压,骨质稀疏
环磷酰胺(CTX)	抑制 DNA 合成,使细胞停止在分裂期,阻止进入 S 期	口服 静注	每日 2 ~ 3mg/kg, 每日 1 次, 200 ~ 400mg/m ² , 每周 1 次	骨髓抑制, 肝损害, 口腔溃疡, 脱发, 出血性膀胱炎
甲氨蝶呤(MTX)	抗叶酸代谢物, 抑制叶酸辅酶, 抑制 DNA 的合成	口服 肌注或静注 鞘内	每次 15 ~ 25mg/m ² , 每日 1 次同上, 每周 1~2 次 每次 10mg/m ² , 隔天或 1 周 1 次	骨髓抑制, 肝损害, 口腔、胃肠道溃疡, 恶心呕吐, 巨幼红样变
巯嘌呤(6MP)	抑制嘌呤合成使 DNA 和 RNA 的合成受抑制	口服	每次 50 ~ 90mg/m ² , 每日 1 次	骨髓抑制, 肝损害
硫鸟嘌呤(6TG)	同 6MP	口服	每次 75mg/m ² , 每日 1 次	同 6MP
阿糖胞苷(Ara-c)	抗嘧啶代谢, 抑制 DNA 合成, 作用于 S 期	静滴或肌注 鞘注	每日 100 ~ 200mg/m ² , 分二次 每次 30mg/m ² , 隔日或每周 1 次	骨髓抑制, 脱发, 口腔溃疡, 恶心呕吐
长春新碱(VCR)	抑制 DNA 合成, 阻滞细胞分裂	静注	每次 1.5 ~ 2mg/m ² , 每周 1 次	周围神经炎, 脱发
柔红霉素(DNR)	抑制 DNA 和 RNA 的合成	静滴	每次 30 ~ 40mg/m ² , 每日 1 次, 共 2~4 次	骨髓抑制, 心脏损害, 局部刺激, 恶心、呕吐

续表

药 物	主要作用	给药途径	剂量和用法*	毒性作用
阿霉素 (ADM)	抑制 DNA 和 RNA 的合成	静注	每次 40mg/m ² , 每日 1 次, 共 3 天	骨髓抑制, 心脏毒性, 脱发, 胃肠反应
阿克拉霉素 (ACM-B)	抑制核酸合成	静滴	每次 0.4mg/m ² , 每日 1 次, 共 10~15 天	骨髓抑制, 心、肝、肾毒性, 胰腺炎, 过敏反应
去甲氧柔红霉素 (IDA)	抑制 DNA 合成	静滴	每次 10mg/m ² , 每日 1 次, 共用 2 天	骨髓抑制, 心脏毒性, 肝损害, 恶心、呕吐
门冬酰胺酶 (ASP)	溶解淋巴细胞, 分解细胞内、外门冬酰胺	静滴	每日 0.6 万 ~ 1 万 IU/m ² , 隔日 1 次, 共 6~10 次	过敏反应, 肝损害、出血, 胰腺炎, 氮质血症、糖尿, 低血浆蛋白
三尖杉酯碱(H)	抑制蛋白质合成, 水解门冬酰胺	静滴	每次 4~6mg/m ² , 每日 1 次, 共 5~7 天	骨髓抑制, 心脏损害, 恶心
依托泊苷 (VP16)	抑制 DNA 和 RNA 合成	静滴	每次 100~150mg/m ² , 每日 1 次, 共用 2~3 天	骨髓抑制, 肝肾损害, 恶心, 呕吐
替尼泊苷 (VM26)	破坏 DNA, 阻断 G ₀ 和 M 期	静滴	同 VP16	同 VP16
胺苯嘧啶 (AMS)	阻滞 DNA 合成	静滴	每次 75~90mg/m ² , 每日 1 次, 共用 7 天; 或每次 120mg/m ² , 每日 1 次, 共 5 天	骨髓抑制, 肝损害, 脱发, 粘膜炎症, 恶心, 呕吐

* 剂量和用法随方案而不同

3. 预防髓外白血病 由于大多数药物不能进入中枢神经系统、睾丸等部位, 如果不积极预防髓外白血病, 则中枢神经系统白血病 (central nervous system leukemia, CNSL) 在 3 年化疗期间的发生率可高达 50% 左右; 睾丸白血病 (TL) 的发生率在男孩中亦可有 5%~30%。CNSL 和 TL 均会导致骨髓复发、治疗失败, 因此有效的髓外白血病的预防是白血病特别是急性淋巴细胞白血病患者获得长期生存的关键之一。通常首选大剂量甲氨蝶呤 + 四氢叶酸钙 (HDMTX + CF) 方案, 配合甲氨蝶呤 (MTX)、Ara-c 和地塞米松三联药物鞘内注射治疗。ANLL 选用三联药物鞘内注射。

4. 维持治疗和加强治疗 为了巩固疗效、达到长期缓解或治愈的目的, 必须在上述疗程后进行维持治疗和加强治疗, 对 ALL 一般主张用 6-巯基嘌呤 (6-MP) 或 6-巯鸟嘌呤 (6-TG) + MTX 维持治疗, 维持期间必须定期用原诱导缓解方案或其他方案强化, 总疗程 2.5~3.5 年; ANLL 常选用几个有效方案序贯治疗, 总疗程 3 年。

(三) 中枢神经系统白血病的防治 CNSL 是造成白血病复发或者死亡的重要原因之一, 在治疗过程中一定要重视 CNSL 的防治。

1. 预防性治疗 常用方法有以下3种,依据白血病的类型和病情选择应用。

(1)三联鞘内注射法(IT):常用甲氨蝶呤(MTX)、阿糖胞苷(Ara-C)、地塞米松(DEX)3种药物联合鞘内注射,剂量见表13-4。不同类型白血病的用法稍有不同,参阅各型的治疗部分。

表 13-4 不同年龄三联鞘注药物剂量(mg/次)

年龄(月)	MTX	Ara-c	DEX
<12	5	12	2
12~23	7.5	15	2
24~35	10	25	5
≥36	12.5	35	5

(2)大剂量甲氨蝶呤-四氢叶酸钙(HDMTX-CF)疗法:多用于急淋,每10天为1疗程。每疗程MTX剂量为 $3\text{g}/\text{m}^2$,其中 $1/6$ 量($<500\text{mg}$)作为突击量,在30分钟内快速静脉滴入,余量于12~24小时内匀速滴入;突击量MTX滴入后0.5~2小时内行三联鞘内注射1次;开始滴注MTX36小时后开始CF解救,剂量为每次 $15\text{mg}/\text{m}^2$,首剂静脉注射,以后每6小时口服或肌肉注射,共6~8次。HDMTX治疗前、后3天口服碳酸氢钠 1.0g ,每日3次,并在治疗当天给5%碳酸氢钠 $3\sim 5\text{ml}/\text{kg}$ 静脉滴注,使尿 $\text{pH}>7.0$;用HDMTX当天及后3天需水化治疗,每日液体总量 $3000\text{ml}/\text{m}^2$ 。在用HDMTX同时,每天口服6-MP $50\text{mg}/\text{m}^2$,共7天。

(3)颅脑放射治疗:多用于>3岁的高危急性淋巴细胞白血病患者,凡诊断时白细胞数 $>100\times 10^9/\text{L}$ 、或有 $t(9;22)$ 或 $t(4;11)$ 核型异常、或有CNSL、或因种种原因不宜HDMTX-CF治疗者,均应进行颅脑放射治疗。通常在完全缓解后6个月时进行,放射总剂量为 18Gy ,分15次于3周内完成;或总剂量为 12Gy ,分10次于2周内完成。同时每周鞘内注射1次。放疗第3周用VDex方案:VCR $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ 静注1次;Dex每日 $8\text{mg}/\text{m}^2$,口服7天。

2. 中枢神经系统白血病的治疗 初诊时已发生CNSL者,照常进行诱导治疗,同时给予三联鞘内注射,第1周3次,第2和第3周各2次,第4周1次,共8次。一般在鞘内注射化疗2~3次后CSF常转为阴性。在完成诱导缓解、巩固、髓外白血病防治和早期强化后,作颅脑放射治疗,剂量同上。颅脑放疗后不再用HDMTX-CF治疗,但三联鞘内注射必须每8周1次,直到治疗终止。完全缓解后在维持巩固期发生CNSL者,也可按上述方法进行,但在完成第5次三联鞘注后,必须作全身强化治疗以免骨髓复发,常用早期强化治疗的VDLdex和VP16+Ara-C方案各一疗程,然后继续完成余下的3次鞘内注射。紧接全身强化治疗之后应作颅脑放射治疗。此后每8周三联鞘内注射1次,直到终止治疗。

(四)睾丸白血病(TL)治疗 初诊时已发生TL者,先诱导治疗到完全缓解,双侧TL者作双侧睾丸放射治疗,总剂量为 $24\sim 30\text{Gy}$,分6~8天完成;单侧者可行切除术,亦可作双侧睾丸放射治疗;与此同时继续进行巩固、髓外白血病防治和早期强化治疗。在缓解维

持治疗期发生 TL 者,按上法予以治疗,紧接着用 VDL Dex 和 VP16 + Ara-C 方案各一疗程。

(五)造血干细胞移植 这是将正常的造血干细胞移植到患儿骨髓内使其增殖和分化,以取代患儿原来的有缺陷的造血细胞,重建其造血和免疫功能,从而达到治疗目的。造血干细胞取自骨髓者称骨髓移植,取自外周血和脐带血者分别称外周血造血干细胞移植和脐带血造血干细胞移植。造血干细胞移植法不仅可提高患儿的长期生存率,而且还可能根治白血病。随着化疗效果的不断提高,目前造血干细胞移植多用于急性非淋巴细

化治疗)。

3)HDMTX-CF 治疗和鞘内注射:未作颅脑放射治疗者,从维持治疗第 2 个月开始,每 3 个月 1 次 HDMTX-CF,共 8 次,然后每 3 个月三联鞘内注射 1 次。已作颅脑放射治疗者,只能采用三联鞘注,每 12 周 1 次直至终止治疗。

4)总疗程:自维持治疗算起,女孩为 3 年,男孩为 3.5 年。

2. 标危型急性淋巴细胞白血病化疗 基本同高危急性淋巴细胞白血病,但 DNR 在诱导治疗时减为 2 次;在髓外白血病预防中,一般不用放疗;加强治疗为每年强化 1 次,第 1,第 3 年末选用 VDL Dex,第 2 年末选用 VP16 + Ara-C;维持期 HDMTX-CF 只用 6 次。总疗程自维持治疗算起,女孩 2 年半,男孩 3 年。表 13-5 总结了急性淋巴细胞白血病的治疗经过。

表 13-5 常用急性淋巴细胞白血病化疗方案

	诱导缓解	巩固治疗	髓外白血病预防	早期强化	维持治疗	强化治疗	疗程
标危 急性淋巴 细胞白血 病	VDLP 4 周	CAM 1 周	HDMTX-CF 每 10 天一疗程×3 次	VDL Dex 2 周 + VP16 + Ara-C	MTX + 6MP	VDL Dex (第 1, 3 年末 1 次) VP16 + Ara-c (第 2 年末 1 次)	女:2.5 年 男:3 年
高危 急性淋巴 细胞白血 病	同上,但 D 用 3 次	同上	同上 或放疗	同上	同上	COADex (每年第 3, 第 9 个月) VDL Dex (每年第 6 个月) VM26 + Ara-C (每年第 12 个月)	女:3 年 男:3.5 年

注:三联鞘内注射在诱导期间每周一次,维持期间每 3 个月一次

3. 急性非淋巴细胞白血病的治疗

(1)诱导治疗:①DA 方案:DNR 每日 30~40mg/m²,静脉滴注,每日 1 次,d1~d3; Ara-C 每日 150~200mg/m² 静脉滴注或肌肉注射,分 2 次(q12h),d1~d7。②DEA 方案:DNR 和 Ara-C 同上;VP16(或 VM26)每日 100~150mg/m²,静脉滴注,每日 1 次,d5~d7。

(2)缓解后治疗

1)巩固治疗:采用原有效的诱导方案 1~2 个疗程。

2)维持治疗:常选用 DA、DAE、COAP、CAM 中 3 个有效方案作序贯治疗,第 1 年每月 1 疗程,第 2 年每 6~8 周 1 疗程,第 3 年每 8~12 周 1 疗程,维持 3 年左右终止治疗。或选用 HD Ara-C + DNR(或)VP16 方案:Ara-C 每 12 小时静脉滴注 1 次,每次 2mg/m²,d4~d6;DNR 每日 30mg/m²,每日静脉滴注 1 次,d1~d2;当 DNR 累积量 > 360mg/m² 时,改为 VP16 每日 100mg/m² 静脉滴注,d1、d3。疗程间歇 3~5 周,共用 4~6 个疗程后终止治疗。

3)中枢白血病防治:用三联鞘内注射,诱导期每周 2 次,完全缓解后每 3~6 月 1 次。

【预后】近十年来由于化疗的不断改进,急性淋巴细胞白血病已不再被认为是致死

性疾病,5年无病生存率达70%~80%;急性非淋巴细胞白血病的初治完全缓解率亦已达80%,5年无病生存率约40%~60%。

(李文益)

第五节 组织细胞增多症 X

组织细胞增多症 X(histiocytosis X, HX)又称郎格罕细胞组织细胞增多症(Langerhans cell histiocytosis, LCH),是一组较少见、临床表现多样、多发于小儿的疾病,男多于女。以分化较好的异常组织细胞、淋巴细胞、嗜酸细胞和正常细胞增生、浸润为组织学特征。

本病可分为3型:莱特勒-西韦病(Letterer-Siwe disease, LS)、汉-许-克病(Hand-Schüller-Christian disease, HSC)和骨嗜酸细胞肉芽肿(eosinophilic granuloma of bone, EGB),各型间可转化而出现中间型。也有人认为LS、HSC、EGB实为一种疾病的不同表现;或是同一种疾病在不同年龄的不同类型。

【病因】 病因未明。目前多认为是一种免疫失调性疾病,可能与抑制性T细胞缺陷有关。

【病理】 为孤立病灶或呈现散播型。EGB仅限于骨;LS和HSC可遍及全身各组织器官,其中以肺、肝、脾、淋巴结、骨骼、皮肤等处病变为最显著。从病变形态看,发展快、病情急的病例的病变处均有组织细胞增生,甚至发生出血、坏死,原有组织结构遭到破坏;起病缓、病情轻者,病变处除组织细胞增生外,伴有多核巨细胞和充脂性细胞;发展慢者可见嗜酸细胞及纤维组织增生。尸检材料观察同一病人的不同器官、同一器官的不同部位,其组织学改变可不同。

【临床表现】 由于受累器官、部位以及年龄不同而有较大差异。一般年龄愈小,病情愈重,随年龄增长而病变愈局限,症状也愈轻。

(一)莱特勒-西韦病 多在1岁以内发病,2岁后减少。病变广泛,以软组织器官损害为主,可侵犯全身多个系统器官。常见症状为:

1. 发热 热型不规则,高热与中毒症状不一致。

2. 皮疹 出现较早,多分布于躯干、头皮发际部,四肢较少;为红色或棕黄色斑丘疹,继而呈出血性,亦可呈湿疹样、皮脂溢出性皮炎,以后结痂,脱痂后留有白斑或色素沉着。各期皮疹可同时存在,常成批发生。

3. 肝、脾、淋巴结肿大 肝脾中、重度肿大,脾大较明显,有时以肝门区受累引起的阻塞性黄疸为第一症状。几乎所有病例均有淋巴结肿大。

4. 呼吸道症 常有咳嗽、气促、青紫,但肺部体征不明显。可合并肺大泡或自发性气胸等。可有喘憋症状,甚至可导致呼吸衰竭而死亡。

5. 其他 可有贫血、中耳炎、腹泻、营养不良等。

(二)汉-许-克病 多在1岁后发病,2岁以后增多,3~4岁为高峰,5岁后减少。起病慢。骨和软组织器官均可损害,主要表现为:

1. 骨质缺损 最早、最常见者为颅骨缺损,病变开始为头皮组织表面隆起,硬而有轻压痛;病变蚀穿颅骨后肿物变软,触之有波动感,缺损边缘锐利、分界清楚;此后肿物渐被吸收,局部下凹,缺损大者可触及脑。除颅骨外,可见下颌骨破坏,牙齿松动、脱落,齿槽脓

肿等;骨盆、脊柱、肋骨及肩胛骨亦常受累。

2. 突眼 表现为眼球凸出,多为单侧,主要是由于眶骨破坏所致。

3. 尿崩 为垂体和下丘脑组织细胞受浸润所致,个别患儿可见蝶鞍破坏。

4. 其他 发热,中耳炎较 LS 少;贫血、肝脾肿大较 LS 轻。久病者可致发育迟缓。病程迁延者多可恢复,但常留有尿崩和生长迟缓。

(三)嗜酸性肉芽肿 见于各年龄组,从 1 岁即可发病,以学龄儿发病率相对较高。病变仅限于骨骼,常无软组织和器官损害,多为单发病灶。任何骨均可受累,常累及的骨依次为颅骨、股骨、肩胛骨、下颌骨、肋骨、盆骨、脊柱、肱骨、上颌骨、胸骨等。病变局部软组织肿胀而微痛,无红热,有时可见病理性骨折。椎骨受累可出现脊髓压迫症。多发性病灶者可伴有发热、厌食、体重减轻等。偶有肺嗜酸性肉芽肿。

【实验检查】

(一)血常规 LS 患者常呈中、重度贫血;白细胞正常或升高;半数患者血小板 $< 100 \times 10^9/L$ (10 万/ mm^3)。HSC 血象改变较 LS 少而轻。EGB 多无血象变化。

(二)骨髓检查 骨髓分类除少数病例呈增生性贫血外,大多数患儿粒、红及巨核系统正常,偶见巨核细胞减少。10%~15% 患者可见组织细胞增多。

(三)X 线 X 线检查对诊断很有帮助,不少病例系由 X 线检查最先发现。

1. 胸部 肺部为最易受累的器官,即使在临床无呼吸道症状的患儿中,亦常见不按气管分支排列的网点状阴影,有的肺野透亮度减低呈毛玻璃状,或在网点基础上有局限或弥散的颗粒阴影。严重者可见弥漫性小囊肿、肺气肿、气胸、纵隔气肿或皮下气肿等。胸腺肿大亦为本病的表现之一。

2. 骨骼 长骨、扁骨均可发生破坏,以扁骨特别是颅骨较显著,呈虫蚀样改变至巨大缺损,为溶骨性凿穿样损害,形状不规则,呈圆或椭圆形。脊柱破坏多为椎体受压面变窄、呈扁平椎。椎间隙狭窄。下颌骨浸润时牙槽硬板及支持骨破坏,可出现漂浮齿征象。

(四)病理检查 皮疹压片和病灶活检是诊断的重要依据。主要病理所见为肉芽肿,有分化较好的组织细胞、间有淋巴细胞浸润。可见郎格罕组织细胞,该细胞直径为 $12\mu m$;胞浆不规则,内含分散的细胞器称为 Birberck 颗粒,其末端可出现泡样扩张如球拍状;胞核不规则,有核裂或分叶,一或多个明显核仁。

【诊断】 凡原因不明的发热,皮疹,贫血,耳流脓,肝、脾、淋巴结肿大,眼球突出,尿崩,颅骨缺损,头部肿物等均应疑及本病。需进行 X 线摄片、皮疹压片、淋巴结或肿物活组织检查等;有条件者可用电镜寻找 Langerhans 细胞。

【鉴别诊断】

(一)LS 与白血病、败血症、粟粒性肺结核鉴别 白血病外周血象和骨髓检查有典型改变。败血症有局部感染灶,且发热与中毒症状较一致,中性粒细胞可有中毒颗粒,血或病灶分泌物细菌培养阳性,抗生素治疗有效。粟粒性肺结核有结核接触史,结核菌素试验阳性,胸部 X 线片可见典型粟粒样改变,无出血性皮疹,肝脾大不明显。

(二)HSC 与神经母细胞瘤鉴别 后者好发于 2 岁以内小儿,常有骨痛或腹部肿物,晚期肿瘤转移至眶和颅骨可致眼球突起、颅骨隆起或缺损,但无皮疹,肝脾及淋巴结肿大不明显,骨转移者骨穿涂片可找到菊花状肿瘤细胞,尿中香草扁桃酸(VMA)增高可资鉴

别。

【治疗】

(一) 药物治疗

1. 化学治疗 视病情而定,常用药物有长春新碱、环磷酰胺、VP-16等。VP方案为长春新碱(V)1.5~2mg/m²,每周静注1次,泼尼松(P)每日40~60mg/m²,一般用8~10周;VCP方案为上述方案加环磷酰胺(CTX),每日2.5~5mg/kg,或每次200mg/m²,每周2次,共6~8周;此后可用6MP和MTX维持,或定期重复原方案,其总疗程根据病情轻重而定,轻者半年,重者可长达2年。近年来有主张采用依托泊苷(etoposide;鬼臼乙叉甙,VP-16)治疗,对其他化疗药物发生耐药者用该药效果明显。

2. 免疫疗法 对病情重、病变广泛者应用胸腺肽1~5mg/次,间日1次,效果较好。

3. 其他 尿崩症可用鞣酸加压素或去氨加压素(DDAVP)治疗。

(二)放射治疗 小剂量(4~6Gy)局部照射可控制局限性损害,也适于病变广泛或病变部位不能手术者。

(三)手术治疗 局部EGB可手术切除。<5岁者可采用手术加化疗,或单用化疗。

(四)其他 控制感染,加强支持疗法等。

【预后】 本病预后与发病年龄、受累器官多少、器官功能损害及治疗与否有关。年龄愈小,受累器官愈多,预后愈差;年龄>5岁,单纯骨损害者多可自愈;肺、肝、脾、骨髓等受侵犯时预后差;皮肤、骨骼受侵犯者预后较好。痊愈患儿中少数可有尿崩、智力低下、发育迟缓、癫痫、颌骨发育不良等后遗症。

(廖清查)

第十四章 神经肌肉系统疾病

第一节 化脓性脑膜炎

化脓性脑膜炎(purulent meningitis) 是小儿时期常见的由化脓性细菌引起的中枢神经系统急性感染性疾病,以婴幼儿发病居多。迄今对本病的诊治虽已有很大进展,但其病死率及神经系统后遗症仍然较多,因此在儿科临床工作中凡见到婴幼儿发热伴有意识状态改变、易激惹及外周循环不良者,均应注意除外本病。

【病因】

(一)病原菌 常见的致病菌有脑膜炎双球菌,流感嗜血杆菌及肺炎链球菌等,随发病年龄而异。新生儿时期和出生 < 2 个月患儿以革兰阴性细菌(大肠杆菌和绿脓杆菌),B 组溶血性链球菌,金黄色葡萄球菌等为主,偶见由 b 型流感嗜血杆菌致病者;出生 2 个月至儿童时期则以流感嗜血杆菌、脑膜炎双球菌和肺炎链球菌致病为主;> 12 岁小儿由脑膜炎双球菌或肺炎链球菌致病者多见。

(二)机体的免疫与解剖缺陷 年龄幼小,先天性免疫球蛋白、补体和备解素系统缺陷,脾功能异常,长期使用肾上腺皮质激素等均可导致机体免疫功能低下;先天性或获得性神经与皮肤的解剖异常如皮肤窦道或脑脊膜膨出等均可使脑脊液与外界交通。以上两种情况导致小儿机体防御能力减低,使一些平时少见的致病菌如表皮葡萄球菌、绿脓杆菌等在任何年龄均可致病。

【流行病学】 任何年龄均可发病,90%以上病例在出生 1 个月~5 岁发生。主要是经呼吸道分泌物或飞沫传播。与本病患儿的密切接触、居室拥挤、通风不良、非母乳喂养的幼婴等都是导致罹患本病的因素。

脑膜炎双球菌所致者多在冬春季发病。散发或局部地区的病例多由其 B、C、Y 组感染所致,其 A、C 组则常造成流行。患儿家中成员同时发病者约占 1%,较一般人群发病率高 1 000 倍;日托机构发生本病患儿后,发生继发病例的危险度为 1/1 000。

b 型流感嗜血杆菌脑膜炎多发生在出生 2 个月~2 岁小儿,50%的病例在 1 岁以内发病,多见于冬季。

肺炎链球菌的 1、3、6、7、14、17、18、19、21 及 23 血清型均可导致化脓性脑膜炎,多在冬季发病。其发病率在国外为 1/10 万~3/10 万;北京儿童医院报告占化脓性脑膜炎的第 3 位。主要发生在 1 岁以内婴儿,中耳炎、鼻窦炎、肺炎及各种机体免疫与解剖缺陷均可诱发本病。

【病理】 全部脑组织表面和脑底、脑沟、脑裂、基底池以及脊髓表面均有不同程度的炎性渗出物覆盖。软脑膜和蛛网膜均普遍受累,可见到硬膜下积液和脑室膜炎症。有广泛的血管痉挛、血管周围及内膜下的炎性中性粒细胞浸润,重者可有血管壁坏死而出血,

若发生血管梗阻则可造成脑细胞缺氧缺血、死亡或脑梗塞。上述的血管病变、缺血缺氧、脑实质炎症、脑水肿、颅内压增高和由脑组织消耗葡萄糖过多导致乳酸累积所造成的中毒性脑病变等在临床上即可表现为意识障碍、惊厥等，颅神经、运动神经和感觉神经均可受累而产生相应的临床神经系统体征。

脑膜的广泛炎症病变往往累及邻近脑实质，使神经细胞死亡、促使细胞因子释放和毛细血管通透性增加，炎症更使脑脊液在脑室系统内流动受阻和蛛网膜绒毛重吸收脑脊液障碍，这些都导致脑细胞和间质水肿以及颅内压增高。伴发的抗利尿激素不适当分泌(SIADH)更可进一步加重脑水肿。小儿化脓性脑膜炎病例中约有5%可见脑疝综合征，此时多伴有脑脓肿，硬膜外或硬膜下积液及颅内压增高。血管通透性增高及硬脑膜的毛细血管和静脉中含炎症白蛋白液体的漏出可使脑脊液中蛋白质含量增高，亦可导致硬膜下积液。

【发病机制】 化脓性脑膜炎多数是由体内感染灶(如上呼吸道炎症等)的致病菌通过血行即菌血症播散所致。细菌进入血循环后，其荚膜可干扰网状内皮系统的调理吞噬作用，且未经免疫的机体缺少IgA或IgM荚膜抗体，或有备解素系统等其他免疫缺陷者更无法克服细菌荚膜的抗吞噬作用。继之，细菌通过侧脑室脉络丛及脑膜，播散至脑脊液及蛛网膜下腔并迅速繁殖。革兰阴性菌细胞壁脂多糖(内毒素)和肺炎链球菌细胞壁成分磷壁酸和肽聚糖等均可造成显著炎症反应，并促使局部产生肿瘤坏死因子(TNF)，白细胞介素-1(IL-1)，前列腺素-2(PGE₂)等细胞因子，从而导致中性粒细胞浸润、血管通透性增加、血脑屏障改变和血栓形成等病理变化。这些由细胞因子诱导的炎症反应在脑脊液已无菌后仍可继续存在，这可能是化脓性脑膜炎发生慢性炎症性后遗症的原因之一。

少数化脓性脑膜炎亦可由邻近组织的感染扩散所致，如鼻窦炎、中耳炎、乳突炎、皮样囊肿通道、眼眶蜂窝织炎，颅或脊柱骨髓炎，穿透性脑外伤，脑脊膜膨出感染等。

【临床表现】

(一)发病 化脓性脑膜炎的起病可分为两种：①骤发起病者可迅速呈现进行性休克、皮肤出血点或瘀斑、意识障碍和弥漫性血管内凝血的征候等，多系脑膜炎双球菌感染所致的危重暴发型，若不及时治疗可在24小时内死亡；②亚急性起病者多为流感嗜血杆菌或肺炎链球菌性脑膜炎，于发病前数日常有上呼吸道感染或胃肠道症状，凡在起病即给予抗生素治疗的化脓性脑膜炎均可呈亚急性病程。

(二)症状和体征 除有前驱呼吸道感染征候外，主要症状为突起高热，年长儿可诉头痛、肌肉关节痛、精神萎靡；小婴儿表现易激惹、不安、目光凝视等。脑膜炎双球菌脑膜炎可见多数皮肤出血点，暴发型者可在发病后不久即出现血压下降，休克及皮肤大片瘀斑，常并发慢性血管内凝血(DIC)。其他致病菌所致化脓性脑膜炎有时也可有各种皮疹或出血点，皮肤脑性划痕实验阳性。

神经系统表现有：①脑膜刺激征：如颈抵抗，Brudzinski征和Kernig征阳性；②颅内压增高：头痛，呕吐，婴儿有前囟饱满、颅缝增宽，患儿表情淡漠、意识状态改变，重者呼吸、循环功能受累，甚至昏迷，出现脑疝；③部分或全身性惊厥发作：可在20%~30%的患儿中出现，以流感嗜血杆菌及肺炎链球菌脑膜炎多见；④局限性神经系统体征：部分患儿出现II、III、VI、VII、VIII颅神经受累或肢体瘫痪症状；⑤无并发症的患儿多无视神经乳头水肿，若

有则提示可能已有颅内脓肿,硬膜下积液或静脉窦栓塞等发生。

新生儿脑膜炎起病时的表现与败血症相似,足月儿可有发热或体温波动,早产儿体温不升;呼吸暂停、心率慢、青紫、呕吐、哭声呈高调,逐渐呈现休克征象;神经系统表现嗜睡、前囟饱满或凸起、呈局限或全身性隐匿性惊厥、颈抵抗,极少数自发病起即有颅内压增高征。

【并发症】 化脓性脑膜炎在治疗过程中可出现神经和其他系统并发症。

(一)硬脑膜下积液 约30%化脓性脑膜炎患儿发生硬膜下积液,但其中85%~90%可无症状。1岁以内婴儿患者及流感嗜血杆菌脑膜炎较多见。其特点为:①化脓性脑膜炎在治疗中体温不退,或热退数日后复升;②病程中出现进行性前囟饱满、颅缝分离、头围增大、呕吐、惊厥、意识障碍等。应进行颅透光检查,必要时作CT扫描。确诊后可经前囟作硬膜下穿刺放液,积液应作常规检查和涂片找细菌。正常情况下硬膜下积液<2ml,蛋白质定量<0.4g/L。并发硬膜下积液时,液体量增多,少数可呈脓性。

(二)脑性低钠血症 由于炎症累及下丘脑和垂体后叶,30%~50%患儿可发生抗利尿激素不适当分泌,临床呈现低钠血症和血浆渗透压降低,使脑水肿加重而产生低钠性惊厥和意识障碍加重,甚至昏迷。

(三)脑室管膜炎 多见于诊断治疗不及时革兰阴性杆菌感染所致的婴儿脑膜炎患者,常造成严重后遗症。患儿往往在治疗中发热不退,惊厥频繁、前囟饱满;CT可见脑室稍扩大;脑室穿刺检查脑脊液,如白细胞数 $>50 \times 10^6/L$ 、糖 $<1.6\text{mmol/L}$ 、或蛋白质 $>400\text{mg/L}$ 时,即可诊断。

(四)脑积水 炎症渗出物阻碍脑脊液循环可导致交通性或非交通性脑积水。

(五)其他 颅神经受累可产生耳聋、失明等。脑实质病变可产生继发性癫痫和智力发育障碍。

【实验室检查】

(一)外周血象 白细胞总数明显增高,可达 $20 \times 10^9/L \sim 40 \times 10^9/L$;分类以中性粒细胞为主,占80%以上;在感染严重时,白细胞总数有时反而减少。

(二)脑脊液检查 典型化脓性脑膜炎的脑脊液压力增高,外观混浊,白细胞总数显著增多, $>1000 \times 10^6/L$,以中性粒细胞为主;糖含量显著降低,常 $<1.1\text{mmol/L}$,甚至测不出;蛋白质含量增高,多在 1000mg/L 以上。对少数处于病程早期的患儿临床已有症状而脑脊液中未见白细胞增多或仅有轻度增多者应再次复查,但严重致死性脑膜炎也可有类似表现,须加以注意。

脑脊液涂片革兰染色寻找细菌是明确脑膜炎病因的重要方法,是否能找到细菌取决于细菌量,若细菌 $<10^3\text{CFU}$ (colony form unit)/ml,则阳性率仅为25%;若 $>10^5\text{CFU/ml}$,则阳性率可达95%;通常阳性率应为70%~90%。当涂片革兰染色找不到细菌时,可用丫啶橙(acridine orange)将细菌DNA染色,在荧光显微镜下观察细胞形态。但最终确定病原菌仍需依靠脑脊液细菌培养。

(三)其他实验室检查方法

1. 血培养 化脓性脑膜炎时,血培养不一定获阳性结果,但仍是明确病原菌的重要方法。新生儿化脓性脑膜炎的血培养阳性率甚高。

2. 皮肤瘀斑涂片找菌是脑膜炎双球菌脑膜炎病因诊断的方法之一。

3. 脑脊液特殊检查 如对流免疫电泳法(countercurrent immunoelectrophoresis, CIE)可快速确定脑脊液中的流感嗜血杆菌,肺炎链球菌和脑膜炎双球菌 A、C、Y、W135 等。乳胶颗粒凝集法(latex agglutination)较 CIE 更敏感,除以上 3 种细菌外还可快速检出 B 组链球菌。脑脊液中 C-反应蛋白及肿瘤坏死因子(TNF)等水平增高可以辅助诊断。

4. 头颅 CT 扫描 急性化脓性脑膜炎通常不需作 CT 检查,但对于有显著颅内压增高、出现局限性神经系统异常体征、治疗中持续发热、头围增大等情况而疑有并发症的患儿应进行 CT 检查,以便及时处理和随访。

【诊断】 早期正确的诊断和治疗是决定预后的关键。因此对于有发热并伴有一些神经系统异常症状体征的患儿应及时进行脑脊液检查,以明确诊断。有时在疾病早期菌血症时脑脊液常规检查可正常,此时脑脊液或血中细菌培养已可为阳性,因此一天后应再次复查脑脊液。在就诊前已经过短程、不规则抗生素治疗的化脓性脑膜炎患儿,其脑脊液细胞数可能不多且以淋巴细胞为主,涂片及培养细菌均可为阴性,此时必须结合病史、治疗过程和临床症状体征等谨慎判断。

即刻进行腰穿的禁忌证:①颅内压增高征明显;②严重心肺功能受累和休克;③腰穿部位皮肤感染。对颅内压增高的病儿必须进行腰穿时,可先静脉注射甘露醇,减低颅内压后 30 分钟再行腰穿,以防发生脑疝。

【鉴别诊断】 各种非化脓性病原菌引起的脑膜炎与化脓性脑膜炎在临床表现方面有很多相似之处,主要依靠脑脊液常规及细菌学检查结果鉴别(表 14-1)。经过不规则抗生

续表

情况	压力 (kPa)	外观	潘氏 试验	白细胞数 ($\times 10^6/L$)	蛋白 (g/L)	糖 (mmol/L)	其他
真菌性 脑膜炎	高	不太清	+ ~ +++	数十~数百 [△] 淋巴为主*	增高 (常>2)	减低	加墨汁涂片可 见发芽酵母菌 或隐球菌,真 菌培养阳性
脑脓肿、 脑肿瘤	常升高	清或不 太清	- ~ ++	正常~数百	正常或稍高	正常	
中毒性 脑炎	较高	清	- - +	正常	正常或稍高	正常	
高热 惊厥	正常或稍高	清	-	正常	正常	正常	

△偶可上千; *疾病早期多形核较多

(一)病毒性脑膜炎 除有一般脑膜炎征候外,全身感染中毒症状不重。脑脊液外观清亮,细胞数可自0~数百个,以淋巴细胞为主,糖及蛋白质含量多正常,细菌学检查阴性。

(二)结核性脑膜炎 多数起病较缓(婴儿也有急性起病者),常有结核接触史和肺部等处结核病灶。脑脊液外观呈毛玻璃状,细胞数多<500个,以淋巴细胞为主(早期可有短时期中性粒细胞为主),糖含量减少,蛋白含量增高;涂片无化脓性细菌可见,抗酸染色可找到结核菌,细菌培养或动物接种可进一步证实。

(三)脑膜炎双球菌脑膜炎 该类化脓性脑膜炎具有流行性,属于我国法定传染病,需及时诊治并采取预防措施。本病多在冬、春季节发生,且皮肤多有出血点或瘀斑,必须依靠细菌学检查肯定诊断。

(四)Mollaret 脑膜炎 病因不明,反复多次发生的无菌性或化脓性脑膜炎。脑脊液中可找到 Mollaret 细胞,无阳性细菌学检测结果,用肾上腺糖皮质激素治疗有效。应与复发性脑膜炎鉴别。

【治疗】

(一)抗生素治疗

1. 用药原则 化脓性脑膜炎病情严重、进展迅速,应及早采用抗生素静脉注射治疗;脑脊液细菌培养阳性时,应作药物敏感实验,以选用可穿透血脑屏障的高脂溶性低分子量抗生素,使在脑脊液中达到杀菌水平;混合用药时,应注意药物的相互拮抗作用。

2. 病原菌尚未明确时的初始治疗 任何年龄患儿均可选用氨苄青霉素每日300mg/kg和氯霉素每日100mg/kg;或氨苄青霉素与大剂量青霉素(每日40万~80万U/kg)。由于流感嗜血杆菌等致病菌对青霉素类药物有抗药性,氯霉素又可发生骨髓抑制及婴儿灰色综合征等,故目前主张选用头孢曲松钠(ceftriaxone)每日100mg/kg,或头孢噻肟钠(cefotaxime)每日200mg/kg治疗。对始终未明确病原菌的化脓性脑膜炎患儿应继续以上治疗10~14天,如疗效不好,应注意除外颅内合并症。

3. 病原菌明确后的治疗和疗程 应参照细菌药物敏感实验结果选用抗生素(表 14-2)。

(1)新生儿脑膜炎: B 组链球菌脑膜炎可采用氨苄青霉素或青霉素, 疗程不少于 14~21 天; 大肠杆菌、绿脓杆菌、金葡菌脑膜炎可用头孢呋辛钠(cefuroxime)治疗, 至少 3 周或至脑脊液无菌后 2 周, 也可联合应用氨苄青霉素和庆大霉素等。

(2)流感嗜血杆菌性脑膜炎: 对青霉素敏感又无并发症者可用氨苄青霉素; 如耐药则改用第二三代头孢霉素, 疗程不少于 2~3 周。

表 14-2 治疗化脓性脑膜炎的抗生素选择

病原菌	推荐的抗生素
流感嗜血杆菌	氨苄青霉素、氯霉素、头孢呋辛钠、头孢曲松钠
肺炎链球菌	青霉素-G、头孢噻肟钠
脑膜炎双球菌	青霉素-G
革兰阴性菌	头孢噻肟钠、丁胺卡那霉素
金黄色葡萄球菌	乙氧萘青霉素(nafcillin)、氨基糖苷类、头孢噻肟钠、头孢呋辛钠、万古霉素、利福平
新生儿脑膜炎	氨苄青霉素、氨基糖苷类、头孢呋辛钠、丁胺卡那霉素、头孢曲松钠

(3)肺炎链球菌脑膜炎: 无合并症、又对青霉素敏感者可选青霉素每日 30 万~60 万 U/kg, 静脉分次注射, 不少于 2~3 周; 对青霉素中度耐药者选用头孢曲松钠; 高度耐药者选用万古霉素和(或)氯霉素。

(4)脑膜炎双球菌性脑膜炎: 无合并症者以青霉素每日 30 万 U/kg 静脉注射, 7~10 天; 少数患儿对青霉素耐药者可改用第二三代头孢霉素。

在疗程中, 对无并发症的流感嗜血杆菌、脑膜炎双球菌和肺炎链球菌脑膜炎患儿不需反复进行脑脊液检查, 仅在临床症状消失、接近完成疗程时需检查一次, 若已正常, 用药至规定疗程时即可停药; 但对革兰阴性杆菌所致的新生儿脑膜炎, 如治疗后临床无好转, 或好转后又恶化者, 应及时复查脑脊液并作颅透光或 CT 检查。

(二)其他对症和支持治疗

1. 病初数日应严密观察各项生命体征、意识、瞳孔和血液电解质浓度, 注意保证水电解质平衡。

2. 及时处理高热、惊厥和感染性休克等。

3. 及时处理颅内压增高, 预防发生脑疝。

4. 除脑膜炎双球菌脑膜炎外, 在使用抗生素的同时, 可每日静脉注射地塞米松 0.6mg/kg, 共 3~5 日, 以减轻因抗生素快速杀菌所产生的内毒素对细胞因子调节的炎症反应的促进作用, 有利于退热。

5. 并发症的治疗 ①硬膜下积液: 少量液体不必穿刺, 积液多时应反复进行穿刺放液, 一般每次不超过 20~30ml, 多数病例可经此治疗痊愈; 少数病例为硬膜下积脓, 除穿刺放液外, 需根据病原菌注入相应抗生素, 必要时进行外科处理。②脑室管膜炎: 除全身

抗生素治疗外可作侧脑室控制性引流,减轻脑室内压,并注入抗生素。③脑性低钠血症:适当限制液体入量,酌情补充钠盐。

【预防】 加强卫生知识宣传,可开展以下措施:①抗生素类药物预防:流感嗜血杆菌脑膜炎患儿痊愈出院前应服用利福平 4 天,每日 20mg/kg,凡家中有 < 4 岁小儿接触者,则全家成员均应同样服用;脑膜炎双球菌脑膜炎患儿的全部接触者均应使用利福平(每日 20mg/kg),或磺胺类药物 2 日。②被动免疫预防:已有的疫苗为抗脑膜炎双球菌 A、C、Y、W135 型者,尚无抗 B 型者。国内已有脑膜炎双球菌荚膜多糖疫苗,可在流行地区接种。

第二节 病毒性脑膜炎、脑炎

病毒性脑膜炎、脑炎(viral meningitis, encephalitis)是儿科临床比较常见的由各种病毒引起的中枢神经系统感染性疾病。病情轻重不等,轻者可自行缓解,危重者呈急进性过程,可导致死亡及后遗症。

【病因】 约 80% 以上病毒性脑膜炎患儿是由肠道病毒引起的,包括柯萨奇病毒 B5 和埃可(echo)病毒 4、6、9、11 型等;虫媒病毒致病者约占 5%;此外,腮腺炎病毒也是重要的致病原。病毒性脑炎则多由肠道病毒、虫媒病毒、常见传染病病毒以及单纯疱疹病毒所致(表 14-3),但临床上仅约 1/4 的病例可查出确切的致病病毒。

【流行病学】 不同病毒导致的脑膜炎、脑炎有不同的发病季节、地理、接触动物史等特点。例如肠道病毒感染多在夏季发生,在人与人之间直接传播,既可导致轻型脑膜炎,也可引起严重致死性的脑炎。人类虫媒病毒是通过携带病毒的蚊、虱等叮咬而致病,常有季节流行性,该类疾病包括我国夏秋季发生的乙型脑炎,美国的东方马型脑炎,加州脑炎等,病情多甚危重。单纯疱疹病毒 I、II 型可导致急性脑炎,病例多为散发,可为直接接触感染,或病前有过疱疹病毒感染史。

表 14-3 病毒性脑炎的病因

只在人与人之间传播的病毒

流行性腮腺炎(病情较轻)、麻疹(可发生严重后遗症)

肠道病毒(各年龄均有,新生儿严重)、风疹

疱疹病毒 包括:

- ①单纯疱疹病毒 I、II (相对多见,后遗症多)
- ②水痘-带状疱疹病毒(较少见,可有严重后遗症)
- ③巨细胞包涵体病毒(先天性或获得性)
- ④EB 病毒(较少见)

微小病毒

流感病毒,腺病毒

呼吸道合胞病毒,副流感病毒

虫媒病毒 通过蚊、虱等传播至人,呈季节性流行

流行性乙型脑炎病毒等

经过温血哺乳类传播的病毒

狂犬病毒、淋巴脉络丛脑膜炎病毒等

未知病因 以肠道、虫媒病毒感染的可能性较多

【病理】 病理检查可见脑膜充血,脑膜及血管周围有单核、淋巴和浆细胞浸润;血管内皮细胞及周围组织坏死;神经髓鞘变性,以及神经元破坏。有时可见脱髓鞘程度严重,但仍保留神经元与轴突,提示是“感染后”或“过敏性”脑炎改变。单纯疱疹病毒脑炎多侵及大脑皮质尤其是颞叶,并可见细胞核内包涵体;虫媒病毒脑炎则往往累及全脑,由于病毒性脑炎时各脑区、脊髓、神经根及外周神经受累程度不一,因此临床表现为不同的神经系统异常。

【发病机制】 病毒自呼吸道、胃肠道或经由昆虫叮咬侵入人体后,即在淋巴系统繁殖、通过血循环感染各种脏器,在入侵中枢神经系统前即可有发热等全身症状;在脏器中繁殖后的大量病毒则可进一步播散至全身。神经系统受累是由于:①病毒迅速增殖,直接破坏神经组织;②患者神经组织对病毒抗原的剧烈反应导致的脱髓鞘病变和血管及血管周围损伤、及其所造成的供血不足。

【临床表现】

(一)病毒性脑膜炎 急性起病,也可先有数日前驱期。主要症状为发热、恶心、呕吐,部分小儿在发热前数日或发病时出现皮疹。年长儿有头痛,眼球后痛,颈、背、下肢痛,畏光及感觉过敏;婴儿则表现不安,易激惹。患儿意识多不受累,较少有惊厥发作。可有颈强直,但无局限性神经系统体征。

(二)病毒性脑炎的临床表现随病因不同而异,有几种类型:①发病开始时症状较轻,随后迅速进展而陷入昏迷,可突然死亡;②病初即高热、频繁惊厥发作,出现异常动作或幻觉,其间可有短暂清醒期;③多数患儿病初表现为一般急性全身感染征候,可有发热、头痛、轻度鼻咽炎、腹痛、恶心、呕吐等,婴儿可有发作性尖声哭叫,当体温逐渐上升后,患儿精神萎靡、反应迟钝,逐渐出现惊厥发作、颈强直、木僵状态及异常动作。由于主要受累脑区的不同可出现不同的局限性神经系统体征,如:类似急性横贯性脊髓炎(流行性腮腺炎病毒),多发神经根炎(流行性腮腺炎或 EB 病毒),急性小儿偏瘫,脑干颅神经核受累和急性小脑共济失调等。表现急性小脑共济失调的病毒性脑炎多有突然发生的躯干共济失调,程度不等的步态不稳,眼球震颤和语言构音异常等。全部临床表现在起病 3 天至 1 周内出现,可持续存在 1 周至数月不等。

【实验室检查】

(一)脑脊液检查 多数压力增高,外观清亮,白细胞总数为 0~数百,病初多以中性粒细胞为主,以后以淋巴细胞为主,蛋白质大多正常或轻度增高,糖含量正常。脑脊液直接涂片无细菌发现,疱疹病毒脑炎脑脊液中可有红细胞。

(二)病毒学检查 发病早期应收集大便、咽分泌物和脑脊液等作病毒学诊断。病毒性脑膜炎脑脊液中病毒培养的阳性率虽高于脑炎,但仍有约 1/3 的病例无法肯定致病病毒。血清学检查第一次应在病初取血,第二次在病程 2~3 周取血。

【诊断和鉴别诊断】 细致询问病史:有无病前或同时发生的腮腺炎、麻疹、水痘或传染性单核细胞增多症等情况;接触动物或昆虫叮咬等历史。诊断主要根据临床表现、脑脊液和病毒学检查。

鉴别诊断必须注意除外:①经过不规则治疗后的化脓性脑膜炎,可有类似病毒性脑膜炎的脑脊液改变,但脑脊液特殊抗原鉴定及细菌涂片仍可鉴别;②原发或继发性脑肿瘤有

时可呈急性起病,可有类似病毒性脑膜炎的脑脊液改变,此时应作脑脊液细胞学和神经系统影像学检查;③其他非化脓性脑膜炎如寄生虫感染, Mollaret 复发性无菌性脑膜炎等。

【治疗】

(一)一般治疗 退热、保证水电解质和营养供给,重症患儿应在 ICU 监护治疗。

(二)控制惊厥发作,处理颅内压增高和呼吸、循环功能障碍。

(三)药物治疗 ①在未完全除外细菌感染前,应常规给予青霉素等抗生素治疗;②疑似疱疹病毒脑炎时,应尽早给予阿昔洛韦(acyclovir)10mg/kg,每8小时静脉注射1次(在1小时内给完),疗程1~2周;③每日静脉注射地塞米松0.1~0.2mg/kg,对急性期病情有一定的疗效,但尚有争议;④干扰素。

(四)康复治疗 病毒性脑炎的预后取决于病因及发病年龄,单纯疱疹病毒脑炎的预后较差。存活病例往往留有神经系统、视、听和其他系统后遗症,需及时进行康复治疗。

【预防】 各种减毒病毒疫苗(麻疹、流行性腮腺炎、风疹等)已明显减少了这些病毒感染性疾病的中枢神经系统合并症。迄今对虫媒病毒性脑炎的预防尚在继续研究之中。

第三节 急性感染性多神经根炎

急性感染性多神经根炎又称格林-巴利综合征(acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; Guillain-Barre syndrome)。发病率约为1.6/10万,农村较城市多见,以夏、秋季发病为多。好发年龄为<10岁小儿,男孩较女孩多见。对其病因和发病机制仍在研究之中,可能与病毒感染等前驱疾病所诱发的脱髓鞘病变和患儿细胞和(或)体液免疫功能紊乱有关。65%以上本病患儿在发病前曾有病毒感染性疾病(流感、腮腺炎、水痘、肠道等病毒感染)。

近10年来国内、外对本病的临床、电生理、免疫机制、病理和病因学方面进行了广泛的研究,目前已获得很多进展。通过国际协作研究,已证实本病患儿在发病前多有空肠弯曲菌感染(*Campylobacter jejuni*, CJ),血清学检查CJ IgM、IgG抗体显著增高,CJ多属于Penner血清型19。由于本病患儿同时有显著的抗GM₁或抗GD_{1a}的IgG抗体增高,目前认为是CJ外膜脂多糖中的糖络合物(glycoconjugate)与神经纤维中的神经节苷脂GM₁、GD_{1a}成分发生分子模拟(molecular mimicry)性免疫反应,再结合宿主个体易感性的差异,最后导致患儿的神经病变。根据临床、发病机制和电生理检查结果的不同,本病又可分为急性感染脱髓鞘性多神经根炎(AIDP)、急性运动轴性神经炎(AMAN)、急性感觉运动轴性神经炎(AMSAN)以及Miller-Fisher综合征。我国小儿时期的格林-巴利综合征以AMAN型较多,且多伴有血清抗CJ的IgM抗体以及抗GM₁或抗GD_{1a}的IgG抗体增高。

【病理】 脊神经根、近、远端神经均可受累,以近端神经根及神经较重,颅神经也可受累。主要病理改变为水肿、神经内膜淋巴细胞浸润、节段性髓鞘脱失。

AIDP是由于免疫反应发生在神经纤维,并使补体激活,主要损伤轴周许旺细胞表面。超微病理可见巨噬细胞侵入许旺细胞内。

AMAN是由于免疫反应主要发生在运动神经纤维Ranvier结,补体参与作用。超微病理见不同程度Wallerian样变性,神经轴间有巨噬细胞,仅有很轻的脱髓鞘改变。

AMSAN类似AMAN,但更加严重。

【临床表现】

(一)前驱感染 多发生在起病前1~6周,为非特异性病毒感染,呈现数天轻度肠道或上呼吸道感染征候。

(二)起病多先有肌肉不适及疼痛,尤其在大腿前后侧显著,臀部及后背下方也常累及。继而出现肌无力,初始即为对称性,自肢体远端开始,逐渐发展至近端肢体弛缓性瘫痪。病情进展迅速者24小时内即可出现包括肢体、呼吸肌和部分颅神经的完全瘫痪;少数病例可先有颅神经受累,从上向下进展。呼吸肌麻痹可使呼吸浅表、咳嗽无力、声音微弱,重者需行气管切开。约1/2病例颅神经受累,后组(Ⅸ,Ⅹ,Ⅺ)颅神经麻痹多见,故有吞咽困难而易发生误吸,更加重了呼吸困难;面神经较常受累,支配外眼肌的颅神经则较少被侵犯。腱反射多在发病早期即消失,即使较迟消失者也呈弛缓性瘫痪,完全无法行走。感觉异常多在疾病早期短暂性出现,程度较轻,多在肢体远端。

自主神经受累表现可有视物不清、腹痛、体位性低血压及括约肌障碍(约占20%的患儿)等。多在疾病早期,呈短暂性存在。但也有报告可发生心律不齐甚至心跳骤停者。

年龄最小的患儿为4.5月,疾病进行较缓,呈亚急性弛缓性瘫痪,但6个月以内婴儿发病很少。

病情发展的速度、神经受累程度和恢复时程有显著的个体差异,通常病情多在数日至1~2周中进行性发展并维持数周至数月。AIDP型者多在发病后1~2月开始能进行短暂下肢活动,3~6月内多可完全恢复。AMAN型者恢复较AIDP缓慢,但多数仍可完全恢复。AMASN型者病情多较严重,预后较差。本病预后很大程度取决于对呼吸麻痹的及时正确处理,凡在疾病高峰3周后仍无进步者和使用呼吸机时程很长者预后不良。

约7%的本病患儿病程延长至数月、甚至数年后仍不恢复,或有间歇性病情加重(多不累及呼吸肌),可能是由于自家免疫机制所致。本病病死率约5%,致残率为10%~15%。

Miller-Fisher综合征是格林-巴利综合征的变异型。起病情况类同,但除肌弛缓性瘫痪外,还有共济失调和外眼肌麻痹。

【实验室检查】

(一)脑脊液检查 蛋白含量随病程逐渐增高,2~3周时可达正常值的两倍,4周后渐下降,细胞数正常,此种蛋白细胞分离现象是本病的特征;糖含量正常、细菌培养阴性。

(二)电生理检查 见表14-4。

(三)血液生化检查 肌酸激酶可轻度升高。

表 14-4 格林-巴利综合征的电生理诊断

	运动神经传导		F波	感觉 NCV	复合肌动
	远端潜伏期	NCV *	潜伏期	或幅度	电位幅度
AMAN	正常	正常	正常	正常	降低
AMSN				降低	降低
AIDP	延长	降低	延长		增高

* NCV 神经传导速度

【诊断和鉴别诊断】 诊断可根据:进行性对称性弛缓性瘫痪;患儿意识清楚,并无脑炎征候;脑脊液蛋白细胞分离现象等。

需与下列疾病鉴别:①脊髓灰质炎:多见于未服用小儿麻痹疫苗的小儿,弛缓性瘫痪呈非对称性、近端严重,脑脊液中细胞增多、病毒学检查可确诊;②急性脊髓炎:多有典型感觉改变及括约肌障碍,在脊髓休克期应与本病鉴别;③脊髓肿瘤:多有根性痛,呈不对称性上运动神经元瘫痪,有感觉障碍,脑脊液有梗阻性改变,神经影像学检查可确诊;④急性脑干炎:有多颅神经受累,同时有中枢神经系统感染征候,应与 Miller-Fisher 综合征鉴别。

【治疗】 本病主要依靠支持、对症治疗和护理以渡过急性期。

(一)一般治疗和护理 治疗本病的重要措施包括:使瘫痪患儿体位舒适,勤翻身,维持肢体功能位;保持呼吸道通畅,严密观察呼吸情况;颅神经受累者需用鼻饲,防止误吸发生;保证适宜的环境温度、湿度;保证营养、水分供应和大小便通畅等。

(二)呼吸肌麻痹的处理 呼吸肌麻痹进展迅速者或出现咳嗽无力、分泌物多而吞咽困难者,均应作气管切开术。术后按时拍背吸痰,以防发生肺不张及肺炎。必要时用呼吸机辅助增加通气量,同时定期监测血气。

(三)其他治疗 目前公认在病程 2 周内给予静脉注射大剂量免疫球蛋白,每日 400mg/kg,连用 5 天,效果与血浆置换相当,是当前首选治疗方案。对危重病例可短期应用糖皮质激素,但对此尚有不同意见。

第四节 小儿癫痫

癫痫(epilepsy)是一种由于脑功能异常所导致的慢性疾病,临床表现为反复发作的惊厥(seizures)。惊厥发作是由于脑神经元异常过度同步放电所产生的突发性、一过性的行为改变,包括意识、运动、感觉、情感和认知等方面的短暂异常,其类型很多,病因也包括先天和后天获得的各种不同因素。癫痫综合征(epileptic syndrome)是以一组症状和体征经常集合在一起表现为特点的癫痫。

我国人群的癫痫患病率为 3.3%~5.8%,半数以上在 10 岁以内起病。

【病因】 通常将癫痫按照病因分为:①原发性(primary):即未能找到任何获得性致病因素的癫痫,遗传因素可能起主要作用;②继发性或症状性(symptomatic):即具有明确的导致脑功能受累的病因素;③隐源性(cryptogenic):指尚未找到确切病因素。

(一)遗传因素 在小儿癫痫的病因中有重要的作用;通过对双胞胎及家系中癫痫发病情况和遗传连锁分析研究,提示癫痫具有显著的遗传倾向。已知的单基因遗传性疾病和各种染色体畸变中,有不少伴有癫痫。近年有关“癫痫基因”的研究已获得了一定的进展,多类原发性癫痫和癫痫综合征的基因座已定位在不同染色体上,但也证实原发性癫痫大多为复杂性多基因遗传,其表型和基因座均呈异质性。例如:良性家族性新生儿惊厥(benign familial neonatal convulsion)的 EBN1 和 EBN2 基因分别位于染色体 20q13.2-q13.3 和 8q 上;近年通过定位克隆技术证实其分别为 KCNQ2(20q13.3)和 KCNQ3(8q),均属钾离子通道蛋白基因,其突变与该病的发生有关。但对这些基因的蛋白产物与癫痫表型之间的关系则尚待深入研究。

遗传因素对癫痫易感性或阈值中的决定作用也已为大量家系调查资料所证实。由于

癫痫易感性与脑神经元的兴奋性密切相关,而神经元兴奋性则受脑内多种神经递质(如 γ -氨基丁酸,GABA)、受体(如谷氨酸的 NMDA 受体)、通道蛋白、膜蛋白、核内信使蛋白、细胞内外离子浓度等各种因素调控,这些因素中的多数在近年内已被分离、克隆,它们的编码基因也已定位在不同的染色体上。今后通过对这些与癫痫发病相关的基因的研究,深入研讨各种癫痫相关因素在神经兴奋性中的调控作用,可进一步了解癫痫发生的细胞分子机制,并必将最终阐明癫痫的遗传本质和发病机制。

(二)继发性癫痫的病因 可分为:①脑发育异常:如脑回畸形、胼胝体缺如、灰质异位、各种染色体畸变和遗传代谢病所导致的脑细胞及髓鞘发育异常、神经皮肤综合征等;②脑血管问题:如颅内出血、血管内膜炎、血栓、栓塞、血管畸形、胶原病等;③各种原因导致的脑损伤:病毒或细菌感染、药物或化学物质中毒、颅外伤、缺氧缺血、水和电解质紊乱、内分泌功能紊乱和低血糖、维生素缺乏等;④颅内占位病变:颅内寄生虫、原虫、结核瘤、脑脓肿等;⑤变性病:如各种脱髓鞘病、慢病毒感染 SSPE 等。

【临床分类和表现】

(一)分类 国际抗癫痫协会于 1981 年制定的“惊厥发作(seizure)分类”主要基于临床发作形式及 EEG 改变,不涉及解剖学及病因。1985 年又制定“癫痫(epilepsy)及癫痫综合征(epileptic syndrome)分类”,该分类法除基于临床发作类型和 EEG 改变外,还涉及病因及解剖部位(表 14-5)。

表 14-5 癫痫发作的分类

1981 年分类(简化)	1985 年分类(简化)
部分性(限局性)发作 简单部分性发作(运动、感觉、植物神经性) 复杂部分性发作 部分性发作泛化为继发性全身发作 全身性发作 失神发作;不典型失神发作 肌阵挛发作 强直-阵挛性发作(大发作) 失张力发作 强直性发作 阵挛性发作	表现为部分性(限局性)发作的癫痫及癫痫综合征 原发性(特发性) 具有中央-中颞部棘波的小儿良性癫痫 具有枕区放电的小儿癫痫 继发性(症状性)或隐源性 小儿慢性进行性部分性连续性癫痫(Kojewnikow 综合征) 额、颞、顶或枕叶癫痫 表现为全身性发作的癫痫及癫痫综合征 原发性(特发性) 良性家族性新生儿惊厥 良性新生儿惊厥 良性婴儿肌阵挛性癫痫 小儿失神癫痫 少年失神癫痫 少年肌阵挛癫痫 觉醒时强直-阵挛性大发作癫痫 继发性(症状性)或隐源性 小婴儿癫痫性脑病伴暴发抑制脑电图(大田原综合征) 婴儿痉挛(West 综合征) Lennox-Gastaut 综合征

1981 年分类(简化)	1985 年分类(简化)
	肌阵挛起立不能性癫痫 尚不易确定是部分性或全身性发作的癫痫及癫痫综合征 婴儿期严重肌阵挛性癫痫 发生于慢波睡眠时有持续性棘慢波的癫痫 获得性失语性癫痫(Landau-kleffner 综合征) 各种诱发因素促发的癫痫及特殊综合征 热性惊厥 反射性癫痫 其它

(二)临床表现

1. 不同病因的癫痫

(1)原发性癫痫及癫痫综合征:约占全部癫痫的 40%以上。这类癫痫多有家族遗传倾向,发作形式较单纯,一般不影响智力,对于抗癫痫药物的反应较好。脑电图背景波正常,呈特定部位限局性或双侧对称同步的痫样波发放。有时在同一家系或同一患儿,可同时存在几种不同发作形式的原发性全身性癫痫。

(2)继发性癫痫:在临床上多可发现原发性疾病或导致脑损伤的各种因素。这类癫痫可有多种发作形式。除可有限局性脑电异常外,脑电图背景波多异常,波幅异常高或压抑,并杂有大量痫样放电。患儿智力发育多受累,有时抗痫药物疗效不佳而需手术治疗。

2. 不同临床发作类型的癫痫

(1)部分或限局发作性癫痫(partial or focal seizures):发作开始呈部分性,意识可不丧失,但也可泛化成全身性发作。脑电图可见从局部脑区开始的异常痫样放电。

1)简单部分性发作(simple partial seizures):发作开始意识多不丧失,最初的发作表现可反映癫痫起源的脑区。小儿时期以部分运动性发作为多见,有限局性某部躯体的抽动、转侧性发作、杰克逊发作(Jacksonian seizure,发作自一侧口角开始,依次波及手、臂、肩)等。抽动后可发生一过性(24 小时内)瘫痪,称 Todd 麻痹。部分感觉性或植物神经性发作在小儿时期较少见:前者表现为躯体感觉异常或有特殊感觉征候;后者可有阵发性呕吐、腹痛等。

2)复杂部分性发作(complex partial seizures):即精神运动性发作,与简单部分发作不同,发作时有意识障碍如突然凝视。颞叶癫痫即以这种形式发作,意识障碍前可有先兆,诸如恐怖或各种幻觉等,表明癫痫起源于脑的边缘系统。同时可伴有反复刻板的自动症如咀嚼、吞咽、情感冲动、奔跑或自言自语等行为。颞叶起源者发作形式相同,但次数较频,每次持续时间短,发作中常有特殊姿态及不自主的发声等。脑电图在发作时可有双侧颞、额区痫样放电。

3)部分性发作泛化成全身性发作:由简单及复杂部分性发作泛化而成。

(2)全身性发作(generalized seizures):由于两侧大脑半球神经元广泛同步的异常放电所致,发作开始即丧失意识。

1)强直-阵挛发作(tonic-clonic seizures):又称大发作(grand mal),是小儿癫痫中最常

见的发作类型。发作时意识突然丧失,可突然跌倒或尖叫,肌肉呈强直性收缩,屏气发绀,
双手及足趾呈屈曲状,全身强直,随即出现节律性抽搐,持续数秒至数分钟,发作后意识恢复。

经系统检查均正常。③婴儿痉挛症(infantile spasms, 又称 West 综合征): 大多在 3~8 月起病, 发作呈特异的突然头与躯干前屈、似点头状, 连续几次至几十次的肌阵挛发作, 少数可突然呈头与躯干背屈, 发作时可有尖叫或微笑, 双臂前举, 呈多次拥抱状; 90% 以上病例智力发育显著迟滞; 脑电图背景波异常, 有持续高幅不同步、不对称的慢波, 杂以尖波、棘波或多棘波, 称为高峰失律(hypsarrhythmia); 半数以上病儿系由遗传代谢病、脑发育异常、神经皮肤综合征或其他脑损伤所致, 故为继发性, 疗效和预后均不佳。

4) 其他发作类型: ①失张力发作(atonic seizures, astatic seizures): 在发作时肌张力突然减低, 以致姿势突然改变、或跪下、或跌倒, 伴有短暂意识丧失。强直性发作在发作时因肌肉收缩而呈肢体固定于强迫扭曲体位, 有时可呈轻度角弓反张状, 可有屏气及发绀。②Lennox-Gastaut 综合征: 起病多在 2~5 岁, 具有肌阵挛、强直性、失张力性及非典型失神等多种发作形式, 也可有大发作, 发作频繁, 并常因跌倒而受伤。脑电图背景波多异常, 有多灶性 1.5~2.5 次/秒慢棘慢综合波。智力发育落后。半数以上有不同原因引致的脑损伤病史, 部分可由婴儿痉挛症演变而来。本型多数治疗困难, 预后不良。

3. 例举几种癫痫综合征及特殊综合征

(1) 高热惊厥(febrile convulsion, febrile seizures): 属于由高热诱发惊厥的特殊综合征, 是否可称为癫痫综合征尚有不同意见。6 个月至 5 岁间发病, 有显著遗传倾向, 惊厥发作前后小儿情况良好。发作前均有发热, 38.5~40℃ 或更高, 多在发热初起温度上升时发作。发热均为一般病毒感染, 颅内感染所致惊厥不能诊断高热惊厥。发作类型以全身大发作为主, 可分为两型: ①简单型: 发作为全身性, 持续不超过 10 分钟, 一日内仅发作一次, 发作前后神经系统无异常; ②复杂型: 发作形式可呈部分性, 持续 15 分钟以上, 一日内发作多次, 发作前有神经系统异常。首次高热惊厥后约 1/2 病例有复发, 尤其是 1 岁以内、有惊厥或癫痫家族史的复杂型高热惊厥更易复发。约 2%~7% 可转变为癫痫, 转为癫痫的危险因素: ①原有神经系统异常; ②有癫痫家族史; ③首次发作为复杂型高热惊厥。具有 2 项以上危险因素者转为癫痫的百分率增高。

(2) 小儿良性癫痫伴中央中颞部棘波(benign childhood epilepsy with centrotemporal spike): 约占小儿癫痫的 1/4, 有明显的遗传倾向, 大多在 5~10 岁起病。癫痫发作与睡眠关系密切, 呈部分简单运动性发作, 常泛化成全身大发作。不影响智力发育, 脑电图背景正常, 有特异性高幅中央、中颞部棘波(图 14-2), 在慢波睡眠期发放显著加多。预后良好, 多于 20 岁前停止发作。

(3) 获得性癫痫失语综合征(Landau-Kleffner syndrome): 1.5~13 岁(4~6 岁多见)起病, 病前发育正常, 可在短时期内发生听觉失认至失语。失语发生之前、后、或同时有惊厥发作(1/4 病例无发作), 发作形式及频率不定。EEG 背景正常, 有单或双侧多灶棘或棘慢波发放, 慢波睡眠期可显著增多。小儿有多动行为, 智力多不受累。5 岁以内起病者语言发育多受累。抗痫药物只对惊厥有效。

(4) 小儿慢性进行性持续部分性癫痫(epilepsia partialis continua): 表现为躯体某组肌肉或某部分持续性抽动(如口角-指趾或-肢体)并可产生同侧肌阵挛, 多由大脑运动皮层病变引致。包括已知病因(如肿瘤、血管异常等)和原因不明者, 后者可能是由慢性病毒脑炎导致, 又称 Rasmussen 综合征。多数病例为非进行性, 但因原发病灶发展而呈进行

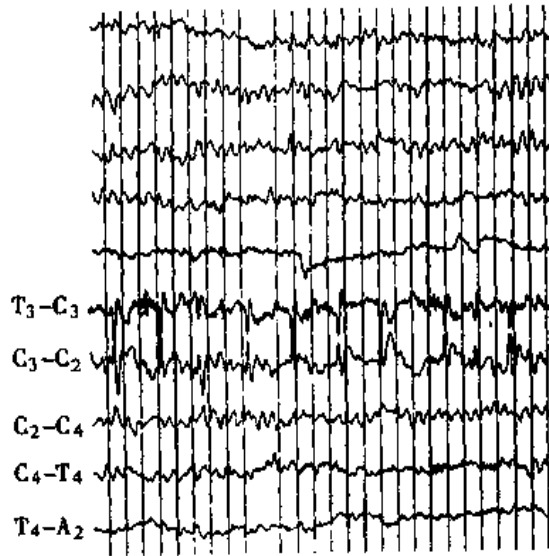


图 14-2 小儿良性癫痫, EEG 示中央、中颞棘波

性,如线粒体脑病等。部分病例可行手术治疗。

4. 癫痫持续状态(status epilepticus) 癫痫发作连续 30 分钟以上,或反复发作持续 30 分钟以上、发作间意识不恢复者。持续状态以癫痫大发作最多,有持续性强直或阵挛性抽动。复杂部分性癫痫可有非抽动性持续状态,如持续自动症、感情行为异常等,处于意识朦胧状态。Lennox-Gastaut 综合征持续状态表现为持续性非典型失神及眼肌阵挛,智力显著下降。此外,脑电图还可在慢波睡眠期发现电持续状态。癫痫持续状态在原有癫痫的病儿发生者多由于突然停药、药物中毒或其他诱发因素(如高热等)导致。在原无癫痫的病儿发生则多因各种因素导致脑部病变所致,高热惊厥也可发生持续状态。各种原发性全身性癫痫发生持续状态的几率较少。

癫痫持续状态是儿科急症,需及时处理,尽快控制发作,去除病因,维持生命功能。

【诊断】 诊断小儿癫痫重点在明确:①是否确实是癫痫;②癫痫与癫痫综合征及其发作的类型;③病因。

(一)详细的病史 尤其是癫痫发作的详细描述,治疗情况,围生期和既往情况,家族史以及其他相关问题,体格检查,神经系统检查和小儿智力发育、社会适应能力等检查。

(二)实验室检查 临床疑似继发性癫痫者应常规进行血、尿、粪检查和代谢病筛查试验;血液生化如糖、钙、电解质、肝、肾功能等检查;疑似颅内感染者应作脑脊液检查;疑似心脏或植物神经问题时应作心电图等。必要时应进行核型分析。

(三)脑电图 在进行小儿癫痫脑电图诊断时应注意:①尽力避免使用镇静药,原已服用的抗痫药物不需停用以免诱发癫痫发作;②发作间脑电图应包括睡眠及清醒记录,睡眠脑电图可在记录前一天行睡眠剥夺法以保证脑电图记录时为自然睡眠状态;③记录时间应不少于 20 分钟,力争观察到发作时的异常放电;④有条件处对诊断不明确者应作 24 小时长程脑电图磁带记录或录像 EEG 监测,可对其发作行为进行同步观察,并可更确切了解癫痫的起源脑区;⑤在判定脑电图时,必须在脑电图有棘波或尖波、棘慢或尖慢复合波、高幅阵发性慢波等癫痫波形时,方能诊断癫痫,背景波的描述也应按照小儿发育中脑

电图特点判定正常与否。不能只依据一次脑电图而除外癫痫。

(四)神经影像学 凡癫痫为部分性发作,神经系统检查有局灶性体征、出生后不久即发生惊厥、脑电图有限局性异常慢波、抗痫药物疗效不佳等情况,均应进行神经影像学检查以明确病因。CT及MRI可明确肯定颅内钙化、畸形、占位病变、血管异常和灰质异位及脑回异常等脑发育异常。单光子发射断层扫描(SPECT)和正电子发射断层扫描(PET)更具检测脑血流(CBF)和脑代谢率(CMR)的功能,可找出癫痫发作期低代谢率的癫痫起源区。小婴儿在必要时可先作颅透光和颅部B型超声检查。

【鉴别诊断】 小儿癫痫应与其他非癫痫性发作性疾病鉴别。

(一)屏气发作(breath-holding spells) 好发于6~18月小儿,5岁前多自行缓解,分为两型:①青紫型,均先有剧烈的愤怒或恐惧诱因,大声哭喊后即屏气于呼气相,出现青紫,重者意识丧失及全身强直或抽动,约数分钟后缓解;②苍白型又称血管迷走型,可因愤怒惊吓诱发后,随之出现苍白,失张力,少数有肌肉抽动,此时心率可减慢,持续1~3分钟缓解,该型有时需使用阿托平。

本病虽不用药物治疗,仍需嘱父母注意对小儿的心理、合理教养,避免过度紧张等。

(二)晕厥(syncope) 多发生于较大儿童,可有家族史。由于继发性脑缺氧及脑灌注减少,产生一过性出汗、苍白、不安、视觉改变、继而意识丧失,可持续几分钟,极少数有肌肉小抽动。脑电图正常。心电图检查大都有阳性直立实验结果、体位性低电压或其他异常。

(三)睡眠障碍 夜惊(night terrors)多发生在学龄前小儿、于慢波睡眠期发生,入睡后不久突然惊醒、恐怖、甚至坐起、有时与“夜游”并存,次日不能回忆。随年龄增长多自愈。

(四)习惯性阴部摩擦 小儿有时在床上或椅凳上、或双下肢交叉擦腿以磨擦外生殖器,引起凝视、出汗、面潮红等表现,意识不丧失,但可形成习惯而频繁发生。脑电图正常。

其他如癔病性发作、小儿精神病、偏头痛、多发性抽动等均须与癫痫鉴别。

【治疗】

(一)原则 ①指导家长、学校及患儿对癫痫有正确认识,明确长期规律治疗的重要性,应坚持到医疗单位定期随访,安排正常合理的学习及生活规律,避免各种可能诱发癫痫发作的因素;②病因治疗;③抗癫痫药物或手术治疗。

(二)抗癫痫药物的使用原则 ①诊断明确后,即应在病因治疗的同时,尽早给予抗痫药物(仅有一次惊厥发作者暂缓);②严格按照癫痫及癫痫综合征的发作类型选药(表14-6;14-7);③以单种药物治疗为主,避免多种药同时合用以减少药物间相互作用而导致中毒或影响疗效;④应了解主要抗痫药物的代谢动力学特点、剂量范围及毒副作用,注意用药时的个体差异,例如苯妥英钠在婴幼儿癫痫使用时应慎重,因其治疗剂量与中毒量相近;⑤药物开始使用时从1/2~2/3量开始,逐渐在医生指导下增加,服药开始后经历5个半衰期,其血浓度始达稳态,此时可初步判断其疗效,在此之前不宜自行改药、加药,有条件时,应在服药5个半衰期后检查血药浓度,结合临床进行下一步处理;⑥坚持服药至末次发作后2~4年(包括1年逐步减药过程),服药过程中避免自行减量、加量、突然停药等以免诱发癫痫发作甚至产生持续状态;⑦癫痫患儿在治疗中若产生疗效不好或有中毒表

现时,应在医生指导下监测血药浓度并进行药物调整;⑧注意抗痫药物毒性作用(见表14-8)。虽然多数并不严重,但有些可危及生命,如罕见的苯巴比妥性剥脱性皮炎。

多年来有关癫痫发病机制的研究结果促进了新型抗痫药物的产生,迄今少数新药已可在儿科临床应用,主要用于难治性癫痫患儿,例如氨己烯酸(Vigabatrin,为GABA转氨酶抑制剂)、拉莫三嗪(Lamotrigine,为谷氨酸释放抑制剂)和妥泰(托吡酯, topiramate)等,可在原有用药的基础上加用或单用。

(三)癫痫的外科手术治疗 指征是:经抗痫药治疗无效、已知脑内局限性病变的继发性癫痫;部分性癫痫;虽未发现脑内病变但发作频繁影响发育的婴儿癫痫等。经过长程脑电图监测及神经影像学诊断,明确脑病变所在及“异常皮层带”(zone of cortical abnormalities)。手术包括进行胼胝体切除、连合离断、皮层切除、半球切除等。

表 14-6 不同癫痫综合征选药

综合征	第一选	第二选	第三选
婴儿痉挛	ACTH 或泼尼松	VPA	CNP
Lennox-Gastaut	CNP 或 VPA	PB 或 PRM	-
高热惊厥			
急性发作	安定栓剂或静注	PB 肌注	-
预防性	PB 或 VPA		-

表 14-7 不同癫痫发作类型选药

发作类型	第一选	第二选	第三选
全身性			
典型失神	VPA	ETX(乙琥胺)	CNP
肌阵挛	VPA	PB 或 PRM	CNP
大发作	VPA 或 PB	CBZ	PHT 或 PRM
失张力	VPA	PRM	CNP
部分性			
简单	PB 或 CBZ	PHT	CBZ
复杂	CBZ	PHT	PRM
继发泛化	CBZ	CNP 或 VPA	PHT 或 PB

表 14-8 常用抗痫药物应用资料

药名	每日剂量 (mg/kg)	半衰期 (hr)	最佳血浓度 ($\mu\text{mol/L}$)	主要副作用及中毒
苯巴比妥(PB)	3~5	50~160	50~130	多动,兴奋,皮疹(少数严重)
苯妥英钠(PHT)	3~6	7~60	40~80	齿龈肿胀,面容粗,过量可发生小脑受累征(共济失调,眼震,反应迟缓)并可使惊厥发作加重

续表

药名	每日剂量 (mg/kg)	半衰期 (hr)	最佳血浓度 ($\mu\text{mol/L}$)	主要副作用及中毒
卡马西平(CBZ)	10~30	8~20	15~45	嗜睡,步态不稳,白细胞下降,肝功能受累,皮疹
丙戊酸钠(VPA)	15~40	11~20	300~600	嗜睡,食欲增加,当联合用药时,在<2岁小儿注意特异性肝中毒
扑痫酮(PRM)	10~25	6~15	25~50	同PB
氯硝基安定 (GNP)	0.02~0.2	20~60	60~220	嗜睡,过速加量可使肌无力,呼吸道分泌物加多,皮疹
ACTH	20IU/d,2~4周后改为泼尼松			脑实质可逆性萎缩(CT)

(四)癫痫持续状态的治疗 ①病因治疗;②保持呼吸道通畅;③保护脑功能:如给予高张葡萄糖(1g/kg)以减轻惊厥后脑水肿等;④止惊:首选劳拉西泮(0.05~0.1mg/kg静注,总量<4mg),或国产氯硝西泮(0.01~0.06mg/kg静注,速度<0.1mg/秒),如无以上两药可用安定0.25~0.5mg/kg静注(必要时,30分后可再用1次),或苯妥英钠15~20mg/kg,1次负荷静注,速度每分钟<1mg/kg,维持量为每日5mg/kg静注,共3天。

第五节 脑性瘫痪

小儿脑性瘫痪(cerebral palsy)简称脑瘫,是一组在小儿早期即发病的非进行性症候群,表现为非阵发性的中枢性随意肌功能受累,如肢体痉挛、姿势控制异常和不随意运动等,并可同时伴有癫痫、智力低下、语言和视觉障碍等。其发病率在我国尚无精确报道,国外报道为1.5%~5%活婴。

【病因】多年来一直认为脑瘫的主要病因是由于早产、产伤、围生期窒息及核黄疸等,但近20年来产科和新生儿医疗保健虽有极大进展,而脑瘫的发病率却无明显改变。近年国内、外对脑瘫的发病原因进行了许多研究,如美国围生协作项目曾对45000名小儿自其母妊娠期直至生后7岁进行了前瞻性的系统随访,表明脑瘫患病率为4%活婴;同时发现出生窒息并非脑瘫的常见病因,多数高危妊娠所娩出的小儿神经系统均正常。其他国家对于痉挛性脑瘫进行的病因分析也表明:仅有不到10%的脑瘫患儿在分娩过程中曾发生窒息。同时也有较多研究证实,近半数脑瘫发生在存活的高危早产儿中。因此近年认为对脑瘫病因学的研究应转入胚胎发育生物学的领域。重视对受孕前后与孕妇相关的环境、遗传因素与疾病(例如孕妇糖尿病等);妊娠早期绒毛膜、羊膜及胎盘炎症;双胎等多种因素的探讨。对于这些因素所致的胚胎发育早期中枢神经系统及其他器官的先天畸形,脑室周围白质营养不良等也进行了多方面研究。认为这些胚胎早期发育中的异常很可能是造成早产、围生期缺血缺氧的重要原因;而且是高危新生儿存活者以后发生脑瘫的重要基础。这些研究为脑瘫发病原因及今后早期干预提供了一定途径。

【病理】常有不同程度的大脑皮质萎缩和脑室扩大,可有神经细胞减少及胶质细胞增生。脑室周围白质软化变性,可有多个坏死或变性区及囊腔形成。经内囊支配下肢的

神经纤维区常受累,锥体束也可有变性。核黄疸后可有基底节对称性的异常髓鞘形成过多,称为大理石状态(status marmoratus)。近年已发现一些脑瘫伴有癫痫的小儿,其脑组织有脑沟回发育不良、细胞移行异常和灰质异位等早期脑发育缺陷。

【临床表现】 脑瘫除运动伤残外,常伴有一系列发育异常,如智力低下(30%~50%)、癫痫(25%~50%)、视力异常(如斜、弱视,眼球震颤等达50%)、听力减退(10%~15%)、语言障碍、认知和行为异常等,从而造成治疗上的困难。

(一)痉挛性脑瘫 是脑瘫中最常见的类型。

1. 痉挛性偏瘫 瘫痪侧肢体自发运动减少,上肢受累多较下肢重,1岁前即可发现患侧手运动功能异常,患儿迟至18~24个月时才能行走,且患侧呈环形步态。患侧手及拇指指甲生长迟滞,肢体显著痉挛,踝部跟腱挛缩导致马蹄内翻畸形。由于肌张力增高,多呈足尖着地行走,膝腱反射亢进,可有踝阵挛及巴氏征。手、足部背屈力弱。约1/3病儿在1~2岁时有惊厥发作;25%的病儿有认知功能异常、智力低下。CT检查可见偏瘫对侧大脑半球萎缩及侧脑室扩大。

2. 痉挛性双瘫 是脑室周围白质软化,尤其是通过内囊的运动神经纤维受损所致,这种双下肢痉挛性瘫痪常在婴儿开始爬行时即被发现:在爬行时双臂呈正常相互交替姿势向前,但其双腿则被拖拉向前,髋部内收。患儿行走延迟,双足呈马蹄内翻状,步行时足尖着地。体检可见双下肢痉挛、腱反射亢进、踝阵挛和双侧巴氏征阳性,托起小儿双腋可见双下肢呈剪刀状交叉。严重者可有肢体废用性萎缩和下肢生长受累,与上半身正常生长发育不成比例。本型智力发育多正常,很少合并惊厥发作。

3. 痉挛性四肢瘫 多有脑中央白质区坏死、变性和囊性变等病理改变,是脑瘫中最严重的类型。四肢运动严重受累,合并智能低下和惊厥者最多,由于核上性球麻痹,可致吞咽困难和吸入性肺炎。神经系统检查可见四肢肌张力增高、痉挛,自发运动减少,反射亢进,Barbinski征阳性。年长儿膝和肘部常有屈曲性挛缩。本型患儿伴有语言发育障碍和视觉异常者甚多,有时也可伴有手足徐动。

(二)手足徐动性瘫痪 该型现已较少见,可能与高胆红素血症患儿均能获得及时治疗有关。患儿多有肌张力降低、抬头无力、喂哺困难,常表现舌伸出口外及流涎。1岁后手足徐动逐渐明显,因口咽肌受累呈显著语言困难,说话时语句含糊,声调调节也受累。通常无锥体束体征,惊厥亦不多见,多数患儿智力尚可。

(三)共济失调型、混合型等 其他类型脑瘫均较少见。少数脑瘫患儿肌张力低下,可能与脑运动皮层、丘脑、基底节、网状系统和小脑等不同脑区受累,作用与 γ -运动神经元有关,或因下运动单位也受累所致。

【诊断】 根据病史(详细的病史,对脑瘫病因分析十分重要)、体格检查和神经系统异常的严重性,可行脑电图和影像学检查以明确脑病变的部位、范围,以及有无先天畸形或合并癫痫;应检测听、视觉功能。应排除各种全身性疾病,如进行性中枢神经系统疾病(如变性病、脊髓肿瘤)、遗传代谢病和假性肥大性肌营养不良等。由于脑瘫往往合并精神发育异常,因此对患儿进行多科诊断治疗是必要的。

【治疗】 主要目的是促进各系统功能的恢复和正常发育,纠正异常姿势,减轻其伤残程度。

(一)多学科协作及时诊断早期治疗 经儿科或小儿神经科确定诊断后,应立即开始功能训练、理疗、针灸、按摩、夹板等治疗,重视姿势纠正,设法平衡肌张力。在小儿步态趋于成熟后,可考虑进行(6~10岁)手术矫形。

(二)对患儿父母进行教育 应加强其信心,学习功能训练手法和日常生活动作训练方法。全面关心患儿,注意合理营养和护理。

有学习困难、注意力不集中和行为异常者应同神经、精神、心理和特殊教育工作者处理;斜视、眼球震颤或视神经萎缩等应由眼科治疗;听力、语言障碍由五官科及时矫治和进行训练;有癫痫发作者应按发作类型给予抗痫药物治疗。

第六节 假肥大型肌营养不良

假肥大型肌营养不良(Duchenne/Becker muscular dystrophy, DMD/BMD)是一类小儿时期最常见的遗传性神经肌肉病。DMD发病率为1/3 600男活婴;BMD为3/10万~6/10万男活婴。本病为X连锁隐性遗传病,女性携带突变基因(90%以上为正常表型,少数可有症状,均较轻),男性患病。本病还有两个特点,即:新突变率高(因此患儿中约1/3为散发病例);2/3以上病例为缺失型突变。

【病因和发病机制】 本病是由于编码蛋白质 dystrophin 的基因发生突变所致。该基因长14kb,定位于Xp21,有75个外显子,在正常人类心肌、平滑肌、骨骼肌及脑内均有表达,因此其缺陷可导致肌肉及多个系统受累。在DMD/BMD患儿中,65%~70%有基因缺失,其中55%~60%为单或多外显子缺失;另10%为部分基因复制突变。该基因的缺陷若已累及正常翻译过程,则 dystrophin 完全不能合成,临床表型为DMD。若基因缺失突变尚能保留翻译读码,则 dystrophin 尚能合成并保留部分功能,但其分子量异常、且数量减少,BMD患者多为此种突变。

dystrophin 是组成肌纤维膜的一种蛋白质,其功能尚在研究中。dystrophin 的缺陷或缺如可损伤肌细胞膜功能,致使细胞质成分如肌酸激酶(CK)逸出和 Ca^{2+} 过多流入肌纤维,造成肌肉坏死。

【病理】 显微镜下可见骨骼肌的肌纤维数目减少;有大的坏死纤维和小群变性肌纤维;肌纤维再生,具有大的核和核仁。可见广泛性肌肉纤维内膜结缔组织增多,并由脂肪充填。神经血管均保持正常。心肌有脂肪浸润变性。免疫细胞化学方法证实DMD患儿肌纤维对 dystrophin 抗体无反应,而BMD患儿肌纤维则可呈阳性反应。

【临床表现】 通常DMD在3岁左右即可出现临床症状,独立行走较迟,易跌倒,逐渐出现步态异常。由于髂带肌与肩带肌无力,步行时左右摇摆似鸭步,多伴有腰部前凸。从仰卧位起立时必先翻身呈俯卧,先以双手撑地成跪位,再双手撑胫前、膝、大腿前方,才能使躯干伸直达立位。这种从仰卧至立起的过程,是DMD特征性体征,称Gower征(图14-3),通常在5~6岁出现。骨盆带近端肌如臀大肌尤其无力。

假性肌肥大主要发生在腓肠肌,但股外侧肌、冈下肌、三角肌等也可有肥大。胸肌、腓骨肌、胫前肌等的肌容积则减少。

膝腱反射早期即可减弱或不能引出,跟腱反射存在。跟腱、髂胫带和髌屈肌等均可逐渐挛缩,可形成马蹄内翻足。逐渐发生躯干、四肢近端及颈肌等严重肌萎缩和脊柱畸形

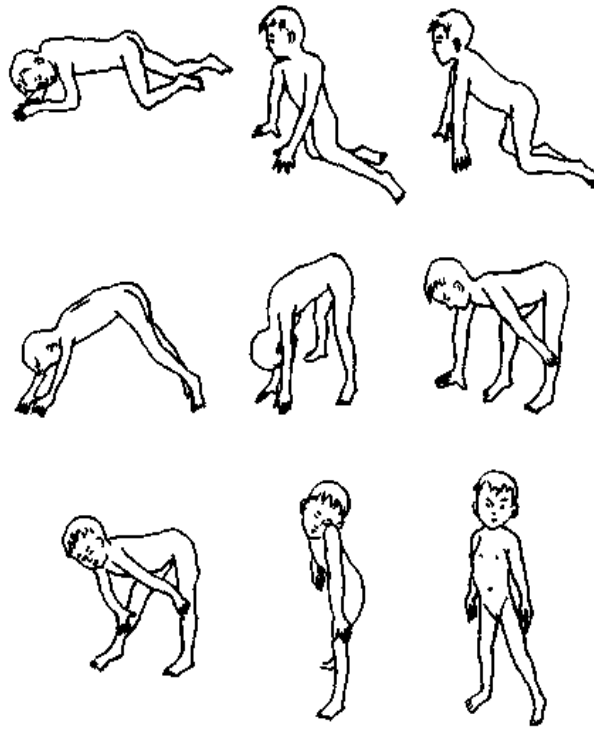


图 14-3 进行性肌营养不良, Gower 征
小儿自卧位至起立位的动作步骤

等,通常于 7~10 岁时即无法行走、需轮椅代步,若能早期进行骨科手术纠正姿势,则可延长步行至 10~12 岁。患儿尚能用上臂、手、指进行日常生活动作,但逐渐均感困难。

由于脊柱畸形、肋间肌、膈肌无力可使肺功能受累,常有肺部感染。咽肌无力可导致反流及吸入。95%以上 DMD 患儿有心肌受累,50%有慢性心力衰竭,出现 EKG 和超声心动图异常,心肌受累进展速度较骨骼肌缓慢。平滑肌功能受累少见,但亦有合并巨结肠、肠道吸收不良者。

约 30% 患儿智力低于正常,平均 IQ 为 83(46~134)。有资料证实凡 DMD 基因缺失突变在外显子 44~55 者,其智力均较低;缺失外显子 8~44 者智力尚正常。

患儿多于 20 岁左右因心肺合并症死亡,仅 25% 左右存活至 20 岁以后。BMD 患儿起病较迟,病情较轻,进展较 DMD 慢,通常 16 岁时仍可行走,40 岁前仍可存活。

【鉴别诊断】 小儿时期其他各型遗传性肌营养不良多无假性肌肥大,故易与本病鉴别。主要有:①出生后即起病者如各种先天性肌营养不良,有全身肌无力,各种脑畸形,智力低下。②5~10 岁后起病者如 Emery-Dreifuss 型、面肩肱型等,智力正常;强直型者可伴智力低下。

【实验室检查】

(一)血清肌酸激酶(creatinine kinase, CK) 其活性在早期即显著升高,可 10 倍于正常。CK 分为脑型、肌型和中间型 3 种同工酶,应分别测定;DMD 患儿 3 种酶均可升高,是诊断本病的重要依据。CK 活性升高虽为本病特异性诊断依据,但可随患儿年龄增长及肌肉萎缩加重而下降。

(二)心电图检查 可有心肌病变表现。肌电图检查有低幅、多相运动单位动作电位。肌活检病理检查有肌肉变性及坏死。

(三)遗传学诊断 ①血清 CK 测定可用于鉴定患儿家庭中的女性携带者;②肌活检组织进行 dystrophin 细胞免疫化学诊断,以鉴别 DMD、BMD 和女性嵌合体携带者;③使用多对引物,藉助 PCR 技术分析患儿 DNA,可鉴定 60%~70% 患儿的基因突变缺失,无缺失者可进一步作遗传连锁分析,可供产前诊断之用。

【治疗和预防】 本病无特殊治疗方法。诊断确立后应向父母说明 DMD/BMD 的性质,使父母能为患儿安排合理生活制度,鼓励、关心患儿,并尽力安排每日进行规律的、力所能及的学习生活活动,保持积极正常的心理状态。保证合理营养及环境。注意尽力保持心肺功能,定期检查,避免感染。

及时在医生指导下给患儿的肌肉挛缩和异常姿势进行物理治疗,给予骨科矫形治疗,设法延长其肢体活动时间。但不应过劳。

有报告应用激素等药物治疗,尚无一致看法。

基因代替治疗目的是提高其肌纤维产生 dystrophin 的功能,动物实验已获初步成功并已在 DMD 患儿初步试用。

已有 DMD/BMD 先证者的家系中若母亲再次妊娠,应在孕 14 周内作羊水细胞核型分析,确定胎儿性别,男性有 50% 患病危险,女性则 50% 为携带者,应采用基因分析诊断。

第七节 Reye 综合征

Reye 综合征是一种以急性脑病合并肝脂肪变性为特点的综合征,1963 年由 Reye 等首先报告。对本病的发病机制仍在研究中,多数认为本病是与病毒感染有关的肝、脑等多器官线粒体受损伤所导致的全身性疾病。某些遗传性代谢缺陷病,特别是线粒体脂肪酸氧化代谢缺陷病的临床表现酷似本征,应予以鉴别。1991 年英国报道 25 例 Reye 综合征中,48% 为遗传代谢病,其中以中链酰基-CoA 脱氢酶缺陷最多。多为常染色体隐性遗传,表现为发作性低酮性低血糖(多由感染或饥饿诱发),常伴惊厥、脑病、运动智力发育迟滞等。

国外证实本病的发生与 B 型流感病毒和水痘等病毒感染的流行相关。美国在 1970~1979 年发病高峰期间的发病率为 0.88/10 万小儿,近年已有下降。发病年龄呈双相分布,即 <4 岁(平均 10~15 月)和 10~14 岁。80 年代后由于慎用乙酰水杨酸,本征的发病率已显著降低,病死率由 40% 下降至 10%~20%。

【病理】 肝脏组织活检病理呈浅黄至白色,表明三酸甘油酯含量增高。光镜下可见肝细胞胞质脂肪沉淀、泡沫样变;电镜下有线粒体肿胀、多形性,可有脂质空泡和糖原耗竭,过氧化小体增殖、肿胀。脑有肿胀和水肿。

【临床表现】 患儿先有前驱上呼吸道感染,伴轻度发热、咳嗽、流涕、疲倦等征候。起病 4~7 天时可突然发生反复呕吐,继而出现嗜睡、行为改变、反应迟钝;神经系统受累症状呈进行性恶化,出现惊厥、昏迷、颅内压增高征,直至死亡,通常无神经系统定位体征。肝脏呈轻至中度增大,肝功能异常,但病儿始终无黄疸。

病程进展可分以下几期:0 期,有呕吐而无脑功能受累;I 期,有呕吐、意识混乱、嗜

睡；Ⅱ期，有不安、谵妄、去皮层状态和过度换气；Ⅲ期，有惊厥、昏迷、去大脑强直；Ⅳ期，有全身肌弛缓、呼吸暂停、瞳孔固定且散大。从第Ⅰ期快速发展至第Ⅳ期，甚至在24小时内即死亡，但多数病儿的反复呕吐和嗜睡可持续一天多。

各年龄患儿在病情进展至Ⅲ、Ⅳ期时的病死率均高，婴儿预后亦差，存活者常留有后遗症。

美国疾病控制中心所订本病的诊断标准为：

(1)是一种伴有意识受累的、无法解释的急性非炎症性脑病。

(2)肝功能异常，血清转氨酶较正常增高3倍以上；血氨可升高；肝脏有特异性微小囊性脂肪浸润。

(3)伴随特点有：①正常或极轻度升高的血浆胆红素；②乳酸血症；③肌酸激酶升高；④凝血酶原时间延长；⑤低血糖(年幼儿多见)。

【实验室检查】

(一)血液生化检查 门冬、亮氨酸转氨酶升高，淀粉酶有时升高；血氨升高(多在反复呕吐开始后2~3天，以后可下降)，血糖降低，血清胆红素正常或稍高；凝血酶原时间多延长。

(二)脑脊液检查 除压力升高外，大都正常。

(三)脑电图 显示广泛性慢波，符合脑病。

(四)其他 应同时进行血乳酸、氨基酸分析，尿中氨基酸及有机酸检测；必要时需作DNA分析、皮肤活检、肌肉及肝组织活检等，以诊断其原发疾病。

【鉴别诊断】 疑似病例应及早检查肝功能和血氨等。须与以下情况鉴别：

(一)中毒 Reye综合征的临床表现可与药物中毒如丙戊酸性肝衰竭、水杨酸或黄曲霉毒素中毒的症状混淆，需注意区分。

(二)遗传代谢病 由于近年Reye综合征的发病率已减少，对于年幼患儿和同一家庭中发病或复发的病例必须注意与遗传性代谢病鉴别：①尿素循环酶缺陷所致高氨血症；②线粒体脂肪酸氧化异常的遗传代谢病，如酰基辅酶A脱氢酶缺陷和肉碱转运缺陷等；③有机酸血症；④糖原异生缺陷症。

【治疗】 本病治疗成功与否取决于：①早期识别轻症，及时治疗；②及时控制颅内压增高。一经诊断即应予以密切观察，给10%~15%葡萄糖液静脉滴注和对症处理。必要时可给予左旋肉碱注射。及时对惊厥、颅内压增高和昏迷病儿给予对症处理。

第八节 注意力缺陷多动症

注意力缺陷多动性疾病(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)以多动、注意力不集中、参与事件的能力差，但智力基本正常等表现为其特点。14岁以下儿童的患病率约为7%~9%，半数患儿<4岁起病，男:女为4~6:1。1/3以上患儿伴有学习困难和心理异常。

【病因】

(一)遗传因素 对本病家系、双胞胎及寄养儿等的研究证实ADHD有遗传倾向；同时也证实ADHD在Turner综合征、脆性X综合征和早期即经治疗的苯酮尿症患者中均为

其主要临床表现之一。

(二)其他可导致脑损伤的因素与 ADHD 发病之间的关系仍在继续探讨之中,如 < 1 500g 的极低体重儿、中枢神经系统病毒感染、Reye 综合征、营养不良、脑震荡、部分抗癫痫药物长期服用等。

【发病机制】对 ADHD 发病机制的研究虽然很多,但迄今尚无肯定结论。已知:①ADHD 患儿全脑葡萄糖代谢率减低,尤其在运动前回和前额皮层,而前脑与注意力形成相关;②临床和动物实验表明神经递质代谢异常与 ADHD 发病有关。

【临床表现和诊断标准】按照美国 DSM-IV(1991)标准,ADHD 的临床表现可分为注意力项和多动项两类,ADHD 的诊断必须至少具备这 2 项中的各 4 种表现;或某一项中的 8 种表现(见表 14-9)。

ADHD 的临床表现可以出现很早,如自幼即睡眠不安、喂养困难、脾气不好等。但在患儿进入幼儿园、学前班或小学时,症状更趋明显,如常发现小儿喜欢激惹周围的小朋友、在班上坐立不安、注意力分散、不能听从教导和作业完成不好等。神经系统检查基本正常,IQ 基本正常(检查时应特别注意不宜仅用群体能力测试方法,而须使用附加测试、个别对待)。因 ADHD 具有显著异质性,对 ADHD 的诊断主要仍依靠父母和老师对小儿行为的评估,各种实验室诊断只可作为参考。

表 14-9 ADHD 诊断依据

注意力项	多动项
易受外来影响而激动	在教室常常离开座位
无监督时难于有始有终完成任务	常未加思考即开始行动
难于持久性集中注意(作业,游戏)	集体活动中常不按次序
听不进别人在说什么	常在问题尚未说完时即抢答
经常丢失生活及学校用品	难于安静的玩耍
在学校课堂注意力分散,成绩不佳	作出过分行动如爬高,乱跑
不能组织达到一定目的的活动	参与危险活动
一事未完又作另一事	坐立不安,动手动脚
	常干扰别人
	说话过多

多动具有发育特点,学龄前和学龄期显著,随小儿成熟而趋好转,少年期多无症状,但注意力不集中却可持续存在。

【诊断】<7 岁小儿,病程在 6 月以上,根据父母及幼儿园、学校老师的连续性观察记录,按照诊断标准可进行 ADHD 诊断。

须注意除外以下情况:①听力障碍导致类似 ADHD 的表现;②正常小儿发育中的表现;③智力低下(定义见心理行为障碍节)小儿类似 ADHD 者如脆性 X 综合征(是 X 连锁遗传性智力低下中最多一类,男孩多,临床表现 IQ < 70,大耳,大睾丸,多动等,染色体 Xq27.3 处有脆性位点,该区基因有(CGG)_n 动态突变),苯丙酮尿症等遗传病患儿。

【处理】

(一)实施合理教育 应向患儿、父母和老师交待该病的特点,以协助医务人员进行治

疗。注意教育方法,减少对患儿的不良刺激,如歧视、辱骂等;教学中给予适当照顾,安排合理的教学计划和规律生活;训练小儿的组织能力;加强精神卫生咨询等。

(二)药物治疗 有多种药物可供选择:以神经兴奋剂最有效,可首选哌甲酯(methylphenidate,即利他林,Ritalin)每日 $0.3 \sim 0.8\text{mg/kg}$;或苯丙胺(D-amphetamine)每日 $0.15 \sim 0.3\text{mg/kg}$;或匹莫林(pemolin)每日 2.25mg/kg ;三环抗抑郁药如丙咪嗪亦可试用, $25 \sim 50\text{mg/日}$ 。均须在医生指导下服用。用药过程中必须定期用量表监测患儿症状和观察副作用。

哌甲酯的用法为每天早晨上课前半小时按 0.3mg/kg 服一次;如2周后症状无进步或药效在中午后逐渐减弱,可加至 $0.6 \sim 0.8\text{mg/kg}$;若下午小儿症状仍无进步,则可在早晨服药3小时后再给 0.3mg/kg ;通常,药物治疗仅在学校开学期间使用,周末及寒暑假停用。

兴奋剂及三环抗抑郁药均可促发习惯性抽搐,因此家史中有患 Tourette 综合征者慎用(2~15岁发病,以不自主的多组肌肉抽动及发声,注意力不集中等为特点,精神紧张时加重,夜间睡眠中消失,一般智力正常,发病机制是基底节多巴胺受体超敏,有遗传倾向)。这些药物长时程、大剂量使用时还可抑制食欲和小儿生长,因此必须掌握好适宜的全年总剂量。 <6 岁小儿应以教育为主,尽量少服药物。

【预后】 不少 ADHD 患儿至少年期仍常有冲动行为和学习问题;约有 $1/3$ 至成年后仍有症状,但认知可正常。

第九节 小儿脑肿瘤

脑肿瘤是小儿时期最常见的肿瘤,在小儿恶性疾病中的发病率仅次于白血病。 <15 岁小儿颅内肿瘤约占全年龄组颅内肿瘤的 15.5% ,其高发年龄为 $5 \sim 8$ 岁。

【分类与部位】 小儿颅内肿瘤中以神经胶质细胞瘤最多见,包括幕上和和小脑星形胶质细胞瘤,脑干胶质瘤,室管膜瘤等。髓母细胞瘤也多见。其次为源自胚胎残余组织或神经外胚层细胞的颅咽管瘤、成松果体细胞瘤等。 75% 小儿脑瘤发生于中线的第3、4脑室、视交叉、小脑蚓部、脑干等处;以幕下肿瘤多见,但国内亦有资料表明幕上肿瘤占 53% 以上者,可能与我国颅咽管瘤患儿较多有关。

【临床表现】 脑肿瘤的临床表现可分为颅内高压和肿瘤局灶两类症状。

(一)颅内高压症状 因小儿脑肿瘤好发在中线、后颅凹部位,易致脑脊液循环障碍,使颅内高压症状出现较早。

1. 呕吐 最常见,在早期常为惟一症状,清晨较重,与饮食无关。

2. 头痛 可为阵发性或持续性,清晨时较重,以额、枕部为主,有时在呕吐后减轻或消失,婴幼儿不能详细表达,常呈现烦躁不安、哭闹、以手拍头等。头痛有时与头位有关,患儿常被迫采取某一特定头位以减轻头痛,称为强迫头位。

3. 精神行为和意识改变 常见精神不振、易激惹、健忘、多动等,意识改变时须警惕脑疝。

4. 眼部症状和体征 $1/3$ 患儿出现复视和视力减退,但在早期常被忽视,可较快发展为视神经萎缩,幼年患儿早期由于骨缝分离而获代偿。

5. 头围增大、颅缝分离 多见于前囟和骨缝未完全闭合的婴幼儿,叩诊可有“破壶音”(Macewen 征)。

(二)肿瘤局灶症状 小儿脑肿瘤的定位症状较少、出现也较晚:①癫痫发作:多发生于大脑半球肿瘤,如呈间歇性强直性发作则见于由后颅凹肿瘤所致的小脑危象,甚少见;②共济失调:小脑蚓部肿瘤(髓母细胞瘤为主)表现为躯干和下肢运动障碍、步态蹒跚、摇摆易倒,小脑半球肿瘤(星形细胞瘤为主)则表现为病侧肢体动作失调、指鼻和跟膝试验均异常,由脑脊液通路受阻或其他部位的脑肿瘤造成的颅内压增高亦可呈现共济失调,故其定位价值有限;③锥体束征:多见于幕上肿瘤,脑干肿瘤可有双侧或单侧异常,且多不对称;④下丘脑和垂体功能障碍:颅咽管瘤、视神经胶质细胞瘤和位于第3脑室前角处的畸胎瘤、皮样囊肿等常可呈现生长落后、性早熟、尿崩症或肥胖等症状,亦可有体温调节失常和嗜睡等现象;⑤视力和视野缺损在颅咽管瘤多见,眼球震颤则常见于小脑肿瘤;⑥颅神经受损症状多见于脑干肿瘤。

【实验室检查】 疑似颅内占位病变者,可作以下检查:

(一)脑脊液检查 有显著颅内压增高征的患儿作腰穿必须慎重,应先进行急症颅脑CT检查。必须作腰穿者,应先给予甘露醇脱水后进行,以免促进脑疝发生。脑脊液除进行常规和生化检查外,必要时应作细胞学检查。

(二)脑电图 大脑半球肿瘤可有局灶性异常(如高幅慢波等),后颅凹肿瘤则可有弥漫性慢波,以枕叶明显。这些变化与肿瘤导致的脑水肿程度有关。

(三)神经影像学 应用实时超声检查可对婴幼儿患者进行初步诊断;颅骨X-平片可发现骨缝裂开、指压迹加多、蝶鞍及内听道扩大和颅内钙化斑等。CT不仅可确定肿瘤病灶的大小、形态、边缘和结构,并可显示周围脑水肿、脑积水和骨质变化。MRI虽在定性诊断时不能评价钙化和骨质改变,但可清晰显示脂类、出血及血管结构,并能提供良好的解剖背景。由于MRI无骨伪迹,故对小脑、脑干、鞍区和颅底部肿瘤的诊断优于CT。

(四)病理标本的免疫组化检查 目前除组织病理检查外,已有一些特异性单克隆抗体如胶质酸性纤维丝蛋白(GFAP)抗体、微丝 Vimentin 抗体、抗神经元微丝的抗体等可供进一步识别、鉴定肿瘤性质。流式细胞仪可评价单个瘤细胞的理化特性及DNA量,有助于判定肿瘤的生物行为。

增殖抗原可以评估增殖活性,这些核抗原可以用于推测正常及新生物细胞的生长成分,如Ki-67鼠科单抗,与核蛋白在其生长部分发生反应,可用以确定高生长成分之肿瘤。DNA合成的另一标志为卤化吡啶溴脱氧尿嘧啶(BRDU),在S期掺入DNA,可用以预卜细胞增殖的速度。

【鉴别诊断】 髓母细胞瘤患儿可伴有发热,脑脊液中又发现有白细胞增多者容易被误诊为中枢神经系统感染;后颅凹肿瘤有颈抵抗时易与脑膜刺激征混淆;颅内压增高引起头围增大者易被误诊为先天性脑积水;鞍区肿瘤有多尿多饮者易误诊为尿崩症。小儿时期的结核瘤、脑脓肿和脑囊虫等也应与脑瘤鉴别。

【治疗】 迄今为止,脑瘤的治疗还在不断研究中。

(一)手术治疗 应尽可能全部切除肿瘤,同时可进行病理检查。

(二)放射治疗 由于恶性程度高、手术无法全切者或术后复发者可进行放疗。最近,

γ 刀的应用为放射治疗开辟了新的途径。

(三)化学治疗 主要针对手术后的残余瘤细胞而非肿瘤主体,因此不能代替手术或放疗。

(四)免疫治疗 包括:特异性治疗,即用肿瘤特异抗原、免疫血清或免疫活性细胞来调动机体自身抗病力;非特异治疗则通过给予卡介苗、干扰素等进行,也可用诱导剂如 α -胸腺素诱发 T 细胞的免疫活性。

生物反应修饰物(modifier)辅助治疗,如使用自体照射细胞;注入致敏的免疫细胞如肿瘤浸润淋巴细胞(tils),或淋巴因子激活的细胞(LAK);注入针对瘤表面的特异 epitopes 的单抗;用可恢复免疫能力的干扰素和白介素等。

(五)基因治疗 已部分用于临床,即使用各种抗癌因子通过转基因途径进入血脑屏障,在脑内表达,其产物可抑制癌细胞增殖。

第十节 线粒体脑肌病

自从 1962 年 Luft 等报道了由于肌线粒体氧化磷酸化脱偶联所导致的线粒体肌病(mitochondrial myopathy)以来,对人类线粒体病的研究已取得极大进展。由于线粒体代谢过程中某些酶或酶系的缺陷,可使 ATP 产生不足,影响体内正常能量代谢,临床上表现为多系统、多器官受累,尤其是那些体内能量代谢旺盛的器官,如肌肉、心肌、脑等受累机会较多且较严重。

一、线粒体病的生化缺陷和遗传特点简介

(一)生化缺陷 按照导致疾病的生化缺陷不同,可将线粒体病分为 5 类:①基质运输缺陷:包括肉碱棕榈酰移换酶缺陷症和肉碱缺乏症等;②基质利用缺陷:包括丙酮酸脱氢酶复合体缺陷症和 β -氧化缺陷症等;③三羧酸循环受累;④呼吸链电子移运链缺陷:包括复合体 I、II、III、及 IV 缺陷等;⑤氧化/磷酸化偶联缺陷:包括 Luft 病和呼吸链复合体缺陷症。

(二)遗传特点 人体细胞内有两个基因组,即组成染色体的 DNA 分子长链和线粒体 DNA(mtDNA),前者包括了人体细胞的绝大部分遗传信息;后者是另一组仅有 16.5Kb 的环状双链 DNA,负责编码 13 个结构蛋白(均属呼吸链成分)、2 个 rRNA 和 22 个 tRNA 基因。人类生殖细胞在形成合子时,全部 mtDNA 均来自卵子,因此 mtDNA 是由母系遗传。由 mtDNA 突变所导致疾病的临床表型有很大的异质性,这是因为每个细胞内存在许多拷贝的 mtDNA,突变的与正常的 mtDNA 同时存在,只有当突变 mtDNA 数量达到“阈值”以上时,临床才会出现症状,临床表型的特点也取决于异常 mtDNA 所占比例。线粒体病是一大类疾病,在小儿时期所见到的几种线粒体脑肌病综合征多系 mtDNA 突变导致。

二、遗传性线粒体脑肌病

1970~1980 年间,Shapira 等提出了“线粒体脑肌病”(mitochondrial encephalomyopathy)的诊断,至 1995 年末,已有 30 多种与 mtDNA 的点突变相关的线粒体脑肌病被证

实。本节简述几种在小儿时期可见到的线粒体脑肌病,即 Leigh 病、Kearns-Sayre 综合征(KSS)、MELAS 综合征、MERRF 综合征、肉碱缺乏综合征和 Leber 视神经综合征。

【病理特点】

1. 脑实质变小,脑室扩大,可伴胼胝体发育不良和基底节空洞样改变。
2. Leigh 病多有双侧对称性皮层下病变,主要在基底节、丘脑、脑干和小脑顶盖核,但下丘脑和乳头体多不受累。可有神经细胞丢失、脱髓鞘、反应性星型胶质细胞及小血管增生。
3. MELAS 综合征多有多灶性脑软化,尤以后部半球大脑皮层显著。往往出现不伴有血栓栓塞的“类卒中样病变”,这种病变与血管分布并不平行。
4. KSS 多有广泛性海绵状脑病,伴有神经网络稀疏,以白质显著。
5. 其他 MERRF 综合征有严重的齿状核及下橄榄核受累,其病变主要为星型胶质细胞增生和神经元变性;MELAS 和 KSS 综合征常可见基底节钙化,而在 MERRF 综合征则极少见。

【遗传和生化机制】(表 14-10)。

表 14-10 已知线粒体脑肌病的遗传和生化缺陷

疾病	DNA 突变	遗传方式	基因编码	生化缺陷
KSS	缺失重排(mtDNA)	散发		呼吸链酶多处活性缺陷
MELAS	点突变 ntA3243G(最常见)、3252、3271(mtDNA)	母系	tRNA	呼吸链复合体 I, III, IV
MERRF	点突变 ntA8344G、T8356C(mtDNA)	母系	tRNA	呼吸链复合体 I, IV, III 部分活性缺陷
Leigh 病	点突变 ntT8993G(mtDNA) 核 DNA 突变?	①母系 ②常隐 ③X-连锁	ATPase6	细胞色素 C 氧化酶(CoX) 缺陷,PDHCE1- α -缺陷
LHON	15 种点突变(mtDNA)多数在 11778,伴肌张力不全在 G14459A	母系	ND1 ~ ND6 Cyt-6	

【诊断】

(一)线粒体脑病伴乳酸酸中毒与卒中(mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke, MELAS 综合征) 本病多于 3~11 岁起病,患儿在婴儿时期正常,以后多有身材矮小和惊厥,有卒中样发作伴偏瘫、偏盲或皮质盲,随病程进展可有智力低下。其他临床表现有呕吐、感觉神经性听力丧失等;可表现严重而长程的类偏头痛样症状和长程癫痫持续状态。在患儿同一家庭的亲属中可有糖尿病和耳聋者。本病由母系遗传,已报导

Hunt 病鉴别,后者与本病的临床表现十分相似。

(三)Kearns-Sayre 综合征(KSS) 本病以外眼肌麻痹、色素性视网膜变性、心脏传导阻滞、脑脊液中蛋白质增高(100mg/dl)和小脑征候等为主要表现。

(四)Leigh 综合征(坏死性脑脊髓病伴乳酸酸中毒) 起病可呈急性或隐匿性发展。以母系遗传方式发病的 Leigh 综合征表现为婴幼儿进行性脑病、智力运动发育障碍、外眼肌麻痹、眼球震颤、肌张力低下、异常呼吸状态等为特点。可伴共济失调、四肢瘫、惊厥、多毛等。目前已知本病也有按常染色体隐性和 X-连锁遗传方式发病者。

(五)Leber 遗传性视神经萎缩(LHON) 1871 年首先由 Leber 报道。少年起病,以进行性视力减退至全盲、伴进行性全身性肌张力不全为主要特点。

(六)肉碱缺乏综合征(carnitine deficiency syndrome) 本类疾病属于长链脂肪酸氧化缺陷,即线粒体基质转运功能缺陷病。多为常染色体隐性遗传病。主要表现为患儿出生时正常,逐渐出现进行性肌无力、心肌受累、反复发生低酮性低血糖、类 Reye 综合征样呕吐、意识障碍、昏迷,甚至可至呼吸节律异常和心脏停搏等猝死。

【实验室诊断】

1. 生化检测 MELAS、MERRF、KSS 和 Leigh 病均有血清、脑脊液中乳酸和丙酮酸浓度升高(正常参考值:血清乳酸 $< 1.18\text{mmol/L}$,丙酮酸 $< 0.11\text{mmol/L}$;脑脊液乳酸 $25 \sim 30\text{mg/dl}$),检查时应保持小儿安静状态。最小运动量试验和口服葡萄糖乳酸刺激试验更敏感。疑似肉碱缺乏症者应查血中肉碱浓度,多有显著降低。

2. 肌肉活检病理检查 MERRF、KSS、MELAS 多有光镜下改良 Gomeri 三色及琥珀酸脱氢酶(SDH)染色后显示的破碎样红纤维(RRF),以细胞色素 C 氧化酶(CoX)染色可进一步指导临床诊断,肌浆膜下可见大量正常和异形线粒体。但凡由非呼吸链生化缺陷导致者多无 RRF;即使是呼吸链生化缺陷导致和疾病也并非都有 RRF,如小儿 Leigh 病。

3. DNA 诊断 应用 PCR 技术可对疑似病儿进行 mtDNA 突变鉴定。

4. 神经影像学 Leigh 病患儿头颅 CT 显示双侧基底节或丘脑低密度区;MRI 显示 T2 相异常信号。LHON 病可显示双侧壳核异常病变;MELAS 经 MRI 检查可见与脑血管分布不相应的脑软化病灶,以后部半球大脑皮层多见。

【鉴别诊断】 线粒体脑肌病是一组表型异质性较大、累及多器官的疾病,确切发病率尚无统计。在对本病进行诊断之前,应在详细询问病史、家族史和进行详细体格检查的基础上,注意除外儿科较多见的中枢神经系统感染、神经系统占位性疾病以及临床症状近似的其他遗传代谢病。

【治疗及预防】 病儿一经诊断即应坚持对病儿和其家庭进行随访,进行遗传咨询和管理。

(一)对症治疗 控制惊厥,加强心理和语言、智力教育,保证适当营养,瘫痪者进行康复训练。

(二)药物治疗 维生素 K_3 、维生素 B_1 、 B_2 、 C ;辅酶 Q_{10} ($120 \sim 150\text{mg/日}$)等促进呼吸链酶活性药物都可以试用。对肉碱缺乏症患儿应给予左旋肉碱治疗,每日 50mg/kg 。

(三)基因治疗仍在实验阶段。

(吴希如)

第十五章 内分泌疾病

第一节 概 述

机体内各种脏器功能的协调和稳定是由神经、内分泌和免疫三个系统共同构成的网络进行调控的。内分泌系统的主要功能是促进和协调人体生长、发育、性成熟和生殖等生命过程。激素是内分泌系统调节机体生理代谢活动的化学信使,它们由各种内分泌细胞所合成、贮存和释放,在细胞之间传递信息。在人体内,多数内分泌细胞集中形成特殊的内分泌腺体,如脑垂体、甲状腺、甲状旁腺、胰岛、肾上腺和性腺等;另一些内分泌细胞则分散存在于某些脏器,或广泛散布于全身组织中,前者如分泌肾素-血管紧张素、促胸腺生成素、促红细胞生成素、胃泌素、促胰液素等激素的分泌细胞和参与维生素 D 代谢的细胞等,后者如分泌前列腺素和各种生长因子(如胰岛素样生长因子,IGF;表皮生长因子,EGF;成纤维细胞生长因子,FGF;神经生长因子,NGF;血小板源性生长因子,PDGF)的细胞等。此外,还有些具有内分泌功能的神经细胞集中于下丘脑的视上核、室旁核、腹正中核及其附近区域,它们所分泌的肽类激素亦称为神经激素,可直接作用于相应的靶器官或靶细胞、或通过控制垂体分泌间接调节机体的生理代谢过程。大部分脑组织都有神经纤维与下丘脑神经元的突触联系,这些神经末梢通过释放单胺类神经递质,如去甲肾上腺素、多巴胺、乙酰胆碱、5-羟色胺等,可以调节下丘脑各种促垂体激素的合成和释放,由此沟通了神经和内分泌两个调控系统的功能。有些信息传递分子由神经轴突释放时即作为神经递质而发挥作用,而由其他组织合成分泌时即是内分泌激素,如肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺等;某些胃肠道分泌的激素也可在神经组织中表达,具有神经传递介质的功能。内分泌系统与免疫系统之间的关系亦极为密切,糖皮质激素所导致的淋巴细胞和单核细胞减少、巨噬细胞活力降低、B 淋巴细胞分泌免疫球蛋白减少、淋巴细胞因子-1 和-2(IL-1,IL-2)合成受抑制以及自然杀伤(NK)细胞活力下降等事实已为众所周知;已证实淋巴细胞因子-1 α 和-6(IL-1 α ,IL-6)可以刺激下丘脑合成和释放促肾上腺皮质激素释放激素(CRH),IL-2 则可促进垂体分泌促肾上腺皮质激素(ACTH)和肾上腺皮质释放糖皮质激素;生长激素(GH)则促进胸腺生长、T 淋巴细胞增殖和 IL-2 的表达,增强 T 淋巴细胞和 NK 细胞的活力,刺激胸腺合成胸腺素(thymosin)和激发巨噬细胞合成超氧阴离子(superoxide anion,一种重要的细胞内抗微生物因子);胸腺分泌的胸腺素则刺激下丘脑和垂体分泌促性腺激素释放激素(GnRH)和 ACTH,与性腺轴功能的发育密切相关。随着对细胞之间信息传递研究的深入,内分泌学的范畴也正在不断拓宽中。

内分泌腺体或细胞合成的各种激素大都以内分泌(endocrine)方式,即被释放入血循环,并转运至相应的靶细胞发挥其作用;也有由细胞分泌后直接弥散到邻近细胞的邻(或旁)分泌(paracrine)方式;或对分泌细胞自身发生效应的自分泌(autocrine)方式。后两者

对胚胎和胎儿的生长发育和性器官的分化至关重要。在正常生理状态时,各种激素凭藉下丘脑-垂体-靶腺轴的各种反馈机制及其相互之间的调节作用而处于动平衡状态。

根据激素的化学本质,可以将其分为蛋白质(肽)和非蛋白质(脂溶性激素)两大类:前者包括了蛋白、肽和多肽类激素,如下丘脑和垂体所分泌的各种激素、胰岛素、胰高血糖素、甲状旁腺素和降钙素等;后者则包括类固醇激素和氨基酸衍生物激素,如肾上腺皮质激素、性激素、甲状腺激素和维生素 D 等。两类激素传递信息的方式不同。蛋白(肽)类激素作为第一信使在抵达靶细胞后首先与靶细胞膜上的特异性受体结合成配体-受体复合物,改变其构象以使信息得以传递至细胞内,进而激活胞内第二信使系统,不同的受体激活不同的第二信使系统。大多数(80%)蛋白(肽)激素和细胞功能调控因子通过 G-结合蛋白(guanosine nucleotide-binding protein,位于细胞质膜的胞浆面,可分为 G_s 和 G_i 两类)发挥作用,G-结合蛋白是一组由 α 、 β 、 γ 三个亚单位组成的异三聚体化合物,各种 G-结合蛋白的 α 亚单位不同,当 α 亚单位被配体-受体复合物激活后即作用于第二信使系统刺激(G_s 蛋白)或抑制(G_i 蛋白)靶细胞功能。主要的第二信使有:①腺苷酸环化酶和 cAMP;②环鸟苷磷酸特异性磷酸二酯酶;③磷脂酰肌醇和磷脂酶 C;④花生四烯酸和磷脂酶 A₂;⑤钾和钙离子通道等,这些第二信使之间常是相互作用和依赖的。另一些蛋白(肽)激素,如胰岛素、生长激素、泌乳激素等,在与受体结合后即可激活内源性酪氨酸激酶,使胞内磷酸酯酶和蛋白激酶等磷酸化,通过一系列酶的作用最后使细胞发生功能性应答。非蛋白质类激素大都为脂溶性的小分子化合物,可以自由穿透细胞膜并结合于胞浆内的非特异性位点,然后和位于细胞核或细胞浆内的相应受体上的激素结合区(羧基端)结合,再由受体的 DNA 结合区(位于中段)的“锌指”(由 4 个半胱氨酸残基、锌离子和 12~13 个氨基酸构成的环状结构,与受体的功能特异性有关)与位于对应基因上游(5'端)的激素效应元件(hormone response element, HRE)接受点结合,由此促进或阻抑该基因的表达和转录过程、改变细胞功能。

由胚胎形成直至青春发育期,整个机体处于不断生长、发育、成熟阶段,与内分泌系统的功能密切相关。因内分泌功能异常而引起的常见症状和疾病有生长迟缓、性分化异常和性早熟、甲状腺疾病和糖尿病等。有些由遗传因素造成的内分泌病患儿在出生后即存在生化代谢紊乱和激素功能障碍,如不能及早诊断和治疗,常常严重影响其智能和体格发育,造成残废甚或不治夭折。在过去 30 年中,由于各种精确的结合测定法(binding assay)如放射免疫法(RIA)、免疫放射法(IRMA)、酶联免疫吸附法(ELISA)、荧光免疫法(FIA)和化学荧光免疫法(CLIA)等被广泛应用于各种激素的检测,不仅更新了儿科临床对内分泌疾病的诊断和治疗内容,更提供了新的基础理论概念;B 超、CT、QCT、MRI 等影像学检查,DNA 分析技术的不断深入发展正在为儿科内分泌学开拓新的研究领域。

第二节 下丘脑-垂体疾病

一、生长激素缺乏症

小儿身高处于同年龄、同性别正常健康儿童生长曲线第三百分位数以下,或低于两个标准差者(-2SDS),称为矮身材(short stature),其中部分患儿因垂体前叶分泌的生长激素

(human growth hormone, hGH)不足所导致者称为生长激素缺乏症(GH deficiency, GHD)。我国(北方)儿童的发病率约为 1:8,500 左右。

【生长激素的合成、分泌和功能】 hGH 是由 191 个氨基酸组成的单链多肽,分子量约为 21.5Ku,它的基本功能是促使人体各种组织细胞增大和增殖,使骨骼、肌肉和各系统器官生长发育,骨骼的增长即导致个体长高。hGH 的促生长作用的基础是促合成代谢,主要表现在:促进各种细胞摄取氨基酸,促进细胞核内 mRNA 的转录,最终使蛋白质合成增加;促进肝糖原分解,同时减少对葡萄糖的利用,使血糖升高;促进脂肪组织分解和游离脂肪酸的氧化生酮过程;促进骨髓软骨细胞增殖并合成含有胶原和硫酸粘多糖的基质。

hGH 可以直接作用于细胞发挥其生物效应,如促进肝、肌肉等细胞摄取氨基酸、合成蛋白质等,但它的大部分功能必须通过胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)介导,IGF 是一组具有促生长作用的多肽,其分泌细胞广泛分布在人体肝、肾、肺、心、脑和肠等组织中。人体内有两种 IGF,即 IGF-I 和 IGF-II;IGF-I 是分子量为 7.5Ku 的单链多肽,其基因位于 12q22-q24.1,它的合成主要受 hGH 的调节,亦与年龄、营养状况和性激素水平等因素有关,各组织中合成的 IGF-I 大都以自分泌或邻分泌方式发挥其促生长作用,血循环中的 IGF-I 则多由肝脏的窦状小管旁细胞(perisinusoidal cell)所合成,以内分泌方式作用于靶细胞;IGF-II 的作用有待阐明。

hGH 由垂体前叶的生长素细胞分泌和贮存,它的释放受下丘脑分泌的两个神经激素,即生长激素释放激素(GHRH)和生长激素释放抑制激素(somatostatin, SRIH)的调节。GHRH 是一个有 44 个氨基酸残基的多肽,能刺激垂体释放 hGH;SRIH 是一个环状结构的 14 肽,对 hGH 的合成和分泌有抑制作用。垂体在这两种多肽的交互作用下以脉冲方式释放出 hGH,而中枢神经系统则通过多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素等神经递质控制着下丘脑 GHRH 和 SRIH 的分泌;hGH 和由 hGH 刺激分泌的 IGF 则可通过负反馈抑制 GHRH 的分泌,并可刺激 SRIH 分泌。hGH 的自然分泌按每 2 小时出现一个峰值的节律进行;白天分泌量低于夜间,仅在进餐前或体力活动后偶见高峰;夜间入睡后则分泌旺盛,且与睡眠深度有关,在Ⅲ或Ⅳ期睡眠时达高峰。初生婴儿血清 GH 水平甚高,且其分泌节律尚未成熟,因此在睡-醒周期中血清 GH 水平甚少变动。至出生后 2~3 周,血清 GH 浓度开始下降,分泌节律则在出生后 2 个月始出现。儿童时期每日 GH 的分泌量超过成人,在青春发育期更为明显。

【病因】 下丘脑、垂体功能障碍或靶细胞对生长激素无应答反应等均造成生长落后。导致生长激素缺乏的原因如下:

(一)器质性 任何累及下丘脑或垂体前叶的病变都可引起生长激素合成和分泌障碍。

1. 肿瘤 常见者有下丘脑肿瘤如颅咽管瘤、神经纤维瘤和错构瘤;垂体腺瘤和神经胶质瘤等。

2. 放射损伤 发生在对颅内肿瘤或急性白血病脑部放疗以后。

3. 头部创伤 常见于产伤(如发生在臀位产或产钳助产后的垂体柄损伤),手术损伤或颅底骨折等情况,其中产伤是国内 GHD 患儿最主要的病因。

4. 颅内感染 如脑炎、脑膜炎等。

5. 浸润病变 如血色素沉着症, Langerhans 细胞组织细胞增生症等。

6. 发育异常 近年来, 经用 MRI 或 CT 检查证实 GHD 患儿中垂体不发育、发育不良或空蝶鞍等并不罕见。其中有些伴有视中隔发育不全(septo-optic dysplasia), 裂唇, 裂腭等畸形。合并有脑发育严重缺陷者常在早年夭折。

(二) 特发性 这类患儿的下丘脑、垂体并无明显病灶, 但 GH 分泌功能不足, 原因不明。其中因神经递质-神经激素功能途径的缺陷, 导致 GHRH 分泌不足而最终身材矮小者称为生长激素神经分泌功能障碍(GHND), 这类患儿的 GH 分泌功能在药物刺激试验中可能表现正常。由于下丘脑功能缺陷所造成的 GHD 远较垂体功能不足导致者为多。目前也有将产伤所致的 GHD 归纳在特发性病例中, 这是因为在诊断 GHD 时常无法确定产伤是肯定的致病原因。约有 5% 左右的 GHD 患儿是由遗传因素造成的。人生长激素基因簇位于 17q22-q24, 是由 GH_1 (GH-N)、 $CSHP_1$ 、 CSH_1 、 GH_2 、 CSH_2 等 5 个基因组成的长约 55kbp 的 DNA 链。 GH_1 是 hGH 的编码基因, 它的缺陷即导致 GHD。遗传所致的 GHD 按遗传方式分为 I (AR)、II (AD)、III (X 连锁) 三型。其中 I 型可分为 IA 和 IB 两型: 前者 GH_1 缺失, 致使患儿体内无 GH 表达; 后者可能系 GHRH 分泌功能障碍所致。少数 I 型 GHD 患儿伴有 TSH 和 PRL 缺乏者还可能同时存在调节基因 Pit-1 的缺陷。此外, 尚有极少数矮身材儿童是由于 GH 分子结构异常、GH 受体缺陷(Laron 综合征)或 IGF 受体缺陷(非洲 Pygmy 人)所致, 临床症状与生长激素缺乏相似, 但其血清生长激素水平并不降低或反见增高, 它们都是比较罕见的遗传性疾病。

(三) 暂时性 因家庭环境不良刺激使小儿遭受精神创伤, 因而 GH 分泌功能低下, 这种功能障碍在外界不良因素消除后即可恢复。

【临床表现】 特发性生长激素缺乏症多见于男孩, 约 3 倍于女孩。50% ~ 60% 患儿为单一生长激素缺乏, 在出生时的身高和体重都正常, 多数在 1 岁以后呈现生长缓慢, 随着年龄增长, 其外观明显小于实际年龄。由于患儿身高增长速率仅为 3cm/年左右, 故其身高往往低于正常同龄儿的第 3 甚至第 1 百分位数以下, 骨骼发育缓慢, 骨龄常落后于年龄 2 岁以上, 但身体各部比例仍与其实际年龄相符, 智能发育亦正常。患儿面容幼稚, 头发纤细柔软, 皮下脂肪较多。牙齿萌出迟缓, 由于下颌骨发育欠佳, 恒齿排列不整。手足较小。男孩阴茎较小, 多数有青春发育期延迟。

有一部分生长激素缺乏症患儿同时伴有一种或多种其他垂体激素缺乏, 这类患儿除生长迟缓外尚可呈现其他症状: 伴有 ACTH 缺乏者容易发生低血糖; 伴 TSH 缺乏者可能有食欲不振、不爱活动等轻度甲状腺功能不足症状; 伴有促性腺激素缺乏者性腺发育不全, 到青春期仍无性器官发育和第二性征缺乏等。

器质性生长激素缺乏症可发生于任何年龄。由于围生期异常情况导致者, 幼年即出现生长迟缓, 且常伴有尿崩症状。颅内肿瘤则多有头痛、呕吐、视野缺损等颅内压增高和视神经受压迫的症状和体征。

【实验室检查】

(一) 血清 IGF- I、IGFBP-3 测定 血循环中的 IGF- I 以与多种 IGF 结合蛋白(IGF-BPs)相结合的形式存在, 其中以 IGFBP-3 为主(95% 以上), IGFBP-3 有运送和调节 IGF- I 的功能, 而其合成也受 GH-IGF 轴的调控, 因此, IGF- I 和 IGFBP-3 两者都是检测 GH-

IGF 轴功能的指标。

IGF-I 和 IGFBP-3 在血循环中的水平比较稳定,其浓度在 5 岁以下小儿甚低,随着年龄增长逐渐增高,青春期达高峰,目前一般作为 5 岁到青春发育期前儿童的 GHD 筛查检测。除年龄外,这两项指标还受营养状态、性发育程度和甲状腺功能状况等因素的影响,在判断结果时应予注意。目前供检测用的药盒来源较多,互比性较差,故有关实验室应建立自己的正常参比数据。用酸性乙醇提取后进行测定的结果重复性较好。

(二)刺激试验 正常小儿休息时血清 GH 值甚低(0~3ng/ml),因此单次测定血清 GH 无助于 GH 缺乏症的诊断,临床都采用刺激试验来判断垂体分泌 GH 的功能是否正常(表 15-1)。

表 15-1 生长激素分泌功能试验

试 验	方 法	采 血 时 间
生理性		
1. 运动	禁食 4~8 小时后,剧烈运动 20 分钟	活动后 20、40 分钟
2. 睡眠	晚间入睡后用脑电图监护	Ⅲ IV 期睡眠时
药物刺激		
1. 胰岛素	0.075U/kg,静注	0、15、30、60、90、120 分钟测血糖、GH、皮质醇
2. 精氨酸	0.5g/kg,用注射用水配成 5%~10%溶液,30 分钟静滴完	0、30、60、90、120 分钟测 GH
3. 可乐定	4μg/kg,1 次口服	同上
4. 左旋多巴	10mg/kg,1 次口服	同上
5. GHRH	1μg/kg,静注	同上

表内列出了临床常用的试验,生理性试验通常用作对疑诊患儿的筛查。一般认为 GH 峰值在药物刺激试验过程中 $< 5\mu\text{g/L}$ 即为生长激素完全性缺乏;介于 $5\mu\text{g} \sim 10\mu\text{g/L}$ 之间为部分性缺乏; $> 10\mu\text{g/L}$ 则属正常。由于任何一种刺激试验都有 15% 的假阳性率(指 GH 分泌低下),因此,必须在两项刺激试验结果都不正常时,方能确诊 GHD。目前大都选择作用方式不同的两种试验,如胰岛素和可乐定或左旋多巴等。胰岛素试验不仅最可靠,而且可以同时测定下丘脑-垂体-肾上腺轴功能,当试验中血清皮质醇 $> 415\text{nmol/L}$ 时,即可排除该轴的功能障碍。由于下丘脑病变所致的 GHD 患儿的垂体功能是正常的,GHRH 可以促使垂体正常分泌 GH,因此,GHRH 试验一般不用于诊断,而常用于区别病变部位是在下丘脑抑或垂体。

(三)其他内分泌检查 根据临床表现可选择测定 TSH、 T_4 或 TRH 刺激试验和 LHRH 刺激试验以判断有无甲状腺、性腺激素缺乏情况。

(四)影像学检查 根据需要,选择进行头颅 CT 或 MRI 检查。

【诊断和鉴别诊断】 对身高低于同龄儿第三百分位数以下的小儿都必须分析原因,

应该仔细了解其母亲孕期、围生期、喂养和疾病等情况,结合体格检查和实验室资料,进行诊断和鉴别。

(一)家族性矮身材 父母身高均矮,小儿身高常在第三百分位数左右,但其年增长率 $>4\text{cm}$,骨龄和年龄相称,智能和性发育均正常。

(二)体质性青春期延迟 男孩多见,在1、2岁以后逐渐呈现生长迟缓、骨龄落后和青春发育期推迟,父母中大都有类似既往史,其最终身高仍属正常范围。这类小儿与GHD不易鉴别,必要时可考虑先给予丙酸睾酮 $25\text{mg}/\text{日}$ 肌注,一周后再进行药物刺激试验,其血清IGF-I如上升达基础值的1~3倍,则多属于本症。

(三)宫内生长迟缓 出生时身高、体重均低于同胎龄第10百分位,部分患儿呈现生长落后并有生长激素缺乏情况。

(四)染色体异常 典型Turner综合征不难区别,但部分患儿系因X染色体等臂畸形、部分缺失或各种嵌合型所致者,其临床表现不甚典型,常仅以生长迟缓为主,应进行核型分析鉴别。21-三体综合征除身材矮小外,同时有智能落后、特殊面容等特征,临床诊断一般不易混淆。

(五)骨骼发育障碍 如各种骨、软骨发育不全等,都有特殊的体态和外貌,可选择进行骨骼X片和骨活检等,以明诊断。

(六)其他 包括心、肝、肾等慢性疾病,长期营养不良,遗传代谢病如粘多糖病、糖原累积症等和精神压抑等因素导致者,都应通过对病史、体检资料的分析 and 必要的特殊检查予以判断。

【治疗】

(一)GH替代治疗 基因重组人生长激素(recombinant hGH, r-hGH)已被广泛用于本症的治疗,目前大都采用 $0.1\text{U}/\text{kg}$,每晚皮下注射一次,每周6~7次的方案。开始治疗时年龄愈小,效果愈好,治疗应持续至骨骺融合为止。第1年效果最佳,患儿精神,食欲和生长速度明显改善,嗣后效果稍有下降。疗程中应定时检测血清甲状腺素,如有缺乏应同时补充。

(二)合成代谢激素 因各种原因不能应用r-hGH时,可选用促合成代谢激素,其中有氧甲氢龙(oxandrolone),氟甲睾酮(flouxymesterone)和苯丙酸诺龙等,国内现用吡唑甲氢龙,每日 $0.05\text{mg}/\text{kg}$ 。这类制剂都是睾酮的衍生物,因此都具有一定的肝毒性和雄激素作用,有促使骨骺提前融合反使最终身高过矮的可能性,故在使用时必须严密观察骨骺发育情况。

(三)性激素 同时伴有性腺轴功能障碍的GHD患儿在骨龄达12岁时即可开始用性激素治疗,以促使第二性征发育。男孩可用长效庚酸睾酮,每月肌注一次, 25mg ,每3月增加剂量 25mg ,直至每月 100mg ;女孩可用妊马雌酮(一种天然合成型雌激素,premarin),剂量自 $0.3\text{mg}/\text{日}$ 起,根据情况逐渐增加。

二、中枢性尿崩症

尿崩症(diabetes insipidus, DI)的特征是患儿完全或部分丧失尿浓缩功能,主要临床表现为多尿、多饮和排出低比重尿。不少疾病在临床上有多尿、多饮症状;造成尿崩症的

原因也很多,其中因抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH;又名精氨酸加压素, arginine vasopressin, AVP)分泌不足所引起者称为中枢性或下丘脑性尿崩症,较多见。

【抗利尿激素的生理和病理生理】 AVP是一个9肽,由下丘脑视上核和室旁核神经细胞合成。AVP的编码基因位于20p13,与催产素的编码基因(OXT)毗连,其表达产物,前垂体加压素原(prepropressophysin),在内质网中裂变成由AVP、运载蛋白Ⅱ(neurophysin Ⅱ)和血管加压素糖肽所组成的垂体加压素原,并被包装成神经分泌颗粒,以轴浆流(axoplasmic streaming)方式沿视上-垂体后叶束被运输至垂体后叶贮存备用。

AVP的分泌受很多因素影响,其中最重要的是细胞外液的渗透压和血容量。位于下丘脑视上核和渴觉中枢附近的渗透压感受器同时控制着AVP的分泌和饮水行为,正常人血浆渗透压为280~290mmol/L,波动范围为 $\pm 1.8\%$,每变动1%即可使血浆AVP浓度增高或下降1pg/ml,后者可使尿渗透压相应变动200~250mmol/L,因此渗透压感受器的调节作用甚为灵敏。血循环容量的改变则刺激位于颈动脉的压力感受器和左心房的牵张感受器,所产生的神经冲动通过迷走神经传递至下丘脑,使AVP的分泌量增加或减少。容量感受器不如渗透压感受器敏感,血容量变动7%~10%才能引起AVP分泌的改变。

AVP以游离形态被释放进入血循环,其半衰期为15~20分钟,故在血中的浓度变动较大。它与肾远曲小管和集合小管细胞膜上的受体结合后即促进水和尿素的重吸收,使尿液浓缩、尿量减少。

【病因】

(一)器质性 任何侵犯下丘脑、垂体柄或垂体后叶的病变都可发生尿崩症状。

1. 肿瘤 约1/3以上患儿可证实系颅内肿瘤所致,常见者有:无性细胞瘤(松果体瘤)、颅咽管瘤,视神经胶质瘤和胚胎组织瘤等。
2. 损伤 如颅脑外伤、手术损伤和产伤等。
3. 感染 少数患儿系由于脑炎、脑膜炎(包括结核)、弓形体病和放线菌病等所导致。
4. 其他 如Langerhans细胞组织细胞增生症或白血病细胞浸润等。

(二)特发性 系因下丘脑视上核或室旁核神经元发育不全或退行性病变所致。多数为散发,部分患儿与自身免疫反应有关。

(三)家族性 极少数患儿是由于编码AVP的基因或编码运载蛋白Ⅱ的基因突变所造成,呈常染色体显性或隐性遗传。如同时伴有糖尿病、视神经萎缩和耳聋者,即为DID-MOAD综合征。

【临床表现】 本病可发生于任何年龄,以多尿、多饮和烦渴为主要症状,尿比重低且较固定。多数患儿发病急骤,临床症状轻重不一,不仅取决于患儿AVP完全抑或部分性缺乏,而且与渴觉中枢、渗透压感受器是否受损和饮食内容有关。通常重症中枢性尿崩症患儿每日饮水量可达300~400ml/kg,尿量与饮水量相称。由于烦渴、多饮、多尿,影响到日常活动和睡眠。患儿甚少出汗,皮肤常干燥苍白;精神不振、食欲低下、体重不增和生长缓慢等均为常见症状。渴觉中枢如同时受损者则不产生烦渴,致使血浆渗透压明显增高,造成细胞内脱水、脑细胞功能障碍而出现神经系统症状。

新生儿期患儿病情甚重,常以体重下降和高钠血症为主,尿渗透压则常 $< 150\text{mmol/L}$;较大婴儿的主要症状为反复发作的烦躁不安、发热、呕吐、肌张力低下、体重不增,患儿喜

欢饮水甚于奶类,如供水不足,则症状加重,甚至出现惊厥、昏迷。

【实验室检查】

(一)尿液和血浆渗透压测定 DI 患儿尿液渗透压 $< 200\text{mmol/L}$ (比重 ≤ 1.005); 血浆渗透压在摄入水分情况下则属正常高限。尿液应同时检测葡萄糖,以屏除高渗性利尿的可能性。检测血浆渗透压的标本必须用肝素抗凝,无检测渗透压条件时可测定血清电解质、血糖和血尿素氮含量,然后以公式计算:渗透压 = $2 \times (\text{血钠} + \text{血钾}) + \text{血糖} + \text{血尿素氮}$; 计算单位均用 mmol/L 。

(二)禁水试验 目的是观察患儿在细胞外液渗透压增高时的浓缩尿液能力。最简单的提高体液渗透压的方法即是限制饮水。患儿自试验前一天晚 8 时起禁食直至试验结束; 试验当日晨 8 时先排空膀胱,测体重,采血测血清钠和渗透压; 然后每小时排尿一次,测尿量、渗透压(或比重)和体重,直至相邻两次尿渗透压之差连续两次 $< 30\text{mmol/L}$, 即再次采血测渗透压和血钠浓度,大多数可在 6 小时内完成试验。正常小儿尿液渗透压可增高达 800mmol/L 以上,血清钠和渗透压保持正常; DI 患儿持续排出低渗尿,而血清钠和渗透压分别上升超过 145mmol/L 和 295mmol/L , 体重下降 $3\% \sim 5\%$ 。本试验过程中必须严加观察,防止高钠血症,当体重下降达 5% 时必须终止。通常在第二次采血后即可紧接进行加压素试验。

(三)加压素试验 在排尿并采血样后,皮下注射垂体后叶素水溶液 5U (或去氨加压素滴鼻,儿童 $20\mu\text{g}$; 婴儿 $10\mu\text{g}$), 此后两小时内多次留取尿样本测定渗透压,如尿渗透压上升峰值超过给药前的 50% , 则为完全性中枢尿崩症; 在 $9\% \sim 50\%$ 之间者为部分性 AVP 缺乏; 肾性尿崩症患儿尿渗透压上升不超过 9% 。

(四)血浆 AVP 测定 直接测定血浆 AVP 有助于鉴别诊断,必要时可结合禁水试验进行,肾性尿崩症患儿血浆 AVP 浓度升高,但仍持续排出低渗尿。

(五)影像学检查 颅内肿瘤常以尿崩症形式发病,在数年后始呈现其他症状,因此对尿崩症患儿应选择进行头颅 X 线平片、CT 或 MRI 检查,并必须进行长期随访。

【诊断和鉴别诊断】 中枢性尿崩症的诊断可依据尿液和血液的渗透压测定以及禁水、加压素试验来进行; 当患儿持续排出低渗尿、血浆渗透压 $> 295\text{mmol/L}$ (或血清钠 $> 143\text{mmol/L}$) 时即可确诊,毋需进行禁水、加压素试验。对所有中枢性尿崩症患儿必须注意寻找可能存在的原发病灶,并与其他具有多尿症状的疾病相鉴别。

(一)高渗性利尿 如糖尿病、肾小管酸中毒等,根据尿渗透压(或比重)即可鉴别。

(二)高钙血症 见于维生素 D 中毒、甲状旁腺功能亢进等症。

(三)低钾血症 见于原发性醛固酮增多症、慢性腹泻, Bartter 综合征等。

(四)慢性肾功能不全 依据病史,尿常规异常,血肌酐增高等即可识别。

(五)原发性肾性尿崩症 系肾小管上皮细胞对 AVP 无反应所致,为 X 连锁或常染色体显性遗传疾病。发病年龄和症状轻重变异较大; 在新生儿期即发病者症状较重,除多尿、尿渗透压低下外,常见脱水、发热、外周循环衰竭甚至中枢神经症状; 发病晚者症状较轻; 禁水、加压素试验均不能提高尿渗透压。

(六)精神性烦渴 儿童期较少见,渐进起病,多饮多尿症状逐渐加重,但夜间饮水较少,且有时症状呈现周期性缓解。患儿血清钠和渗透压均处于正常低限,由于患儿分泌

AVP 能力正常,因此禁水试验较加压素试验更能使其尿渗透压增高。

【治疗】 对有原发病灶的患儿必须针对病因治疗,如系特发性中枢性尿崩症,则应观察有无垂体其他激素缺乏情况。对渴感正常的患儿,应保证水分供给,但如有脱水、高钠血症发生时必须缓慢补给水分,以免造成脑水肿。药物治疗有激素和非激素两类。

(一)鞣酸加压素混悬液 用前需稍加温并摇匀,每次剂量为 0.1~0.3ml,深部肌肉注射,作用时间可维持 3~7 天,一般待患儿多尿症状复现时才第二次给药,用药期间应注意患儿水分摄入量以防止发生水中毒。

(二)去氨加压素(desmopressin;或 1-脱氨-8-D-精氨酸加压素,DDAVP) 为合成的 AVP 类似物,但收缩血管作用弱,作用时间约为 8~24 小时。剂量为 5~15 μ g/日,每日 2 次鼻腔滴入(浓度为 100 μ g/ml),婴儿每次自 0.5 μ g、儿童自 2.5 μ g 起,逐渐加量直至疗效满意即作为维持量;如用口服片剂(弥凝),每次 100 μ g,每日 2 次。

(三)其他药物 对部分性 AVP 缺乏患儿尚可选用以下药物以增加 AVP 的分泌或增强肾髓质腺苷酸环化酶对 AVP 的反应:①氯磺丙脲(chlorpropamide):每日 150mg/m²,一次口服,它有促进胰岛素分泌的作用,但很少发生低血糖;②卡马西平(carbamazepine):每日 10~15mg/kg;③氯贝丁酯(clofibrate):每日 15~25mg/kg,分次口服,副作用有食欲不振、恶心、呕吐、肝功能损害等。

三、性早熟

女孩在 8 岁、男孩在 9 岁以前呈现性发育征象,即为性早熟(sexual precocity);性征与其真实性别一致者称为同性性早熟(isosexual precocity),否则为异性性早熟(heterosexual precocity)。

【下丘脑-垂体-性腺轴的功能】 人生殖系统的发育和功能维持受下丘脑-垂体-性腺轴的控制。下丘脑以脉冲形式分泌促性腺素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH),刺激垂体前叶分泌促性腺激素(Gn),即促黄体激素(luteinizing hormone, LH)和促滤泡生成素(follicle stimulating hormone, FSH),促使卵巢和睾丸的发育并分泌雌二醇和睾丸酮。青春期前小儿下丘脑分泌的 GnRH 量甚少,因此其垂体-性腺轴功能处于甚低水平;待至 10 岁左右,GnRH 的分泌脉冲和分泌峰值在睡眠时逐渐增加,LH 和 FSH 脉冲分泌峰也跟着开始在晚间增高,且逐渐扩展至 24 小时,结果使性腺进一步发育,性激素水平亦相应增高,导致性器官发育和性征呈现。

下丘脑-垂体-性腺轴功能发动的迟早与种族、营养代谢和心理状态等有关,由于不明原因而提前发动造成性发育提前者称为体质性(或特发性)真性性早熟,较多见,是本节叙述的重点。

【病因和分类】 对性早熟患儿,可按其下丘脑-垂体-性腺轴功能是否提前发动分为中枢性(真性)和外周性(假性)两类(表 15-2)。就中枢性性早熟而言,80%以上女性患儿属体质性(或特发性),而男孩则仅约 40%,故对男性中枢性性早熟患儿尤应注意探查原发疾患。

【临床表现】 正常性发育有一定的规律:女孩在增强的 LH 和 FSH 脉冲峰刺激下,其卵巢内即出现多个小滤泡,旋即乳房开始发育,标志着青春期的开始,然后出现阴毛和

外生殖器发育,最后初潮和腋毛出现,整个过程约需 1.5~6 年,平均 4 年;男孩则首先是睾丸容积增大,超过 3ml(或长径 > 2.5cm)时即标志着青春期开始,旋即阴囊皮肤变红、薄,继而阴茎增长、增粗,然后出现阴毛、腋毛、声音低沉和胡须等成年男性体态特征,整个过程需时 5 年或更久。当睾丸容积达到 6ml 以上时即可有遗精现象。在第二性征出现时,小儿身高和体重增长加速,其身高年增长率的峰值可达平时的 2 倍以上,女孩在初潮前达高峰,而男孩则在外生殖器发育以后,约较女孩迟两年。

表 15-2 性早熟的病因

中枢性性早熟	外周性性早熟
1. 体质性	1. 肾上腺疾病
2. 下丘脑垂体病变 错构瘤、神经母细胞瘤、松果体病等; 中枢神经 系统感染或损伤	肾上腺皮质增生症; 肾上腺腺瘤、肾上腺癌等
3. 先天畸形 脑积水、脑穿通畸形、视中隔发育不全等	2. 性腺肿瘤 卵巢颗粒-泡膜细胞瘤、畸胎瘤、睾丸间质细胞 瘤等
4. 其他 原发性甲状腺功能减低症等	3. 外源性 含雌激素的药物、食物、化妆品等
	4. 其他 McCune-Albright 综合征, 肝胚细胞瘤等

性早熟的临床表现变异较大,在青春期前的各年龄阶段都可以发病,症状发展也快慢不一,有些患儿可在性发育达一定程度后停滞一段时期再进一步发育。体质性中枢性性早熟患儿的性发育过程遵循上述正常规律,且同时有身高和体重增长加速、骨骺成熟过快和骨骺提前融合,以致患儿在发病初期呈现生长过速、骨龄超前,但最终成人期身高反较矮小,常不足 150cm。外周性性早熟的性发育过程常与上述规律迥异。颅内肿瘤所致者在病程早期常仅有性早熟表现,后期始见颅压增高、视野缺损等定位征象。

【实验室检查】

(一)骨龄测定 可拍摄左手和腕部 X 线正位片,用 Greulich-Pyle 图谱或 TW₂ 法判断骨骼发育是否超前。

(二)B 超检查 可根据临床需要,选择检查女孩卵巢、子宫发育情况,男孩睾丸和肾上腺皮质等部位。

(三)CT 或 MRI 检查 对疑有脑肿瘤或肾上腺皮质病变患儿应选择进行脑部或腹部扫描。

(四)血清、尿液激素测定 T₃、T₄、TSH 测定有助于判断有无原发性甲状腺功能低下症;睾酮和雌二醇浓度增高见于性腺肿瘤;先天性肾上腺皮质增生症患儿血清 17-羟孕酮含量和尿液 17-酮固醇排出量明显增高。

(五)GnRH 刺激试验 体质性性早熟患儿血浆 LH 和 FSH 基础值可能高于正常同龄小儿,但常因不易判断而必须借助于 GnRH 刺激试验,通常按 2.5μg/kg 静脉注射 GnRH,于注射前(基础值)和注射后 30、60、90 分钟各采血检测 LH、FSH 反应峰值,当: LH 峰值 > 15U/L(女),或 > 25U/L(男); LH/FSH 峰值比 > 0.7; 或 LH 峰/基比值 > 3 时

可认为其性腺轴功能已经启动。

【鉴别诊断】 体质性性早熟的诊断过程主要是排除其他原因所致的性早熟,特别是中枢神经系统、肾上腺、性腺或肝肿瘤。

(一)单纯乳房早发育 (premature thelarche) 是女孩不完全性性早熟表现,起病年龄小,常 <2 岁,乳腺仅轻度发育,且常呈现周期性变化。这类小儿不伴有生长加速和骨骼发育提前,血清雌二醇和 FSH 基础值常轻度增高, GnRH 刺激试验中 FSH 峰值明显增高。

(二)外周性性早熟 误服含雌激素的药物或食物是导致女孩呈现性早熟的常见原因,常有不规则阴道出血,且与乳房发育不相称。应详细询问病史并随访以便肯定诊断。对男孩出现性发育征象而睾丸容积仍与其年龄相称者应考虑先天性肾上腺皮质增生症、肾上腺肿瘤。单侧睾丸或卵巢增大者须除外肿瘤的可能性。

(三)McCune-Albright 综合征 本病是由于 Gs 基因缺陷所致,患儿除性早熟征象外,尚伴有皮肤咖啡色素斑和骨纤维发育不良,偶见卵巢囊肿。少数患儿可能同时伴有甲状腺功能亢进或 Cushing 综合征。

【治疗】 治疗应依据病因而定。体质性真性性早熟除最终身高不如正常人外,对患儿不会造成其他损害,但必须加强教育与保护。下列药物可消除症状和延迟其性发育过程。

(一)促性腺激素释放激素类似物 (GnRHa) 这是一类将 GnRH(10 肽)分子中第 6 个氨基酸,即甘氨酸换成 D-色氨酸、D-丝氨酸或 D-组氨酸而成的合成激素,其作用是通过下降调节,减少垂体促性腺激素的分泌。现多用长效制剂, 0.1mg/kg , 每 4 周肌注一次。D-丝氨酸-GnRH 也可通过鼻粘膜吸收。本药可改善成人期最终身高。

(二)甲孕酮 (medroxyprogesterone acetate) 为孕酮衍生物,用于女孩性早熟,每日口服量为 $10\sim 30\text{mg}$, 出现疗效后减量维持。

(三)环丙孕酮 (cyproterone acetate) 是 17 羟孕酮类衍生物,不仅可阻断雌、雄激素的受体,并且可减少促性腺激素的释放,剂量为每日 $70\sim 150\text{mg/m}^2$ 。本药不能改善最终身高。

第三节 甲状腺疾病

甲状腺的主要功能是合成甲状腺素 (thyroxine, T_4) 和三碘甲腺原氨酸 (triiodothyronine, T_3); 首先由甲状腺滤泡上皮细胞浓集血循环中的无机碘,经过甲状腺过氧化物酶氧化为活性碘;再与酪氨酸结合成单碘酪氨酸 (MIT) 和二碘酪氨酸 (DIT),两者再偶联生成 T_4 和 T_3 。这些合成步骤均在甲状腺滤泡上皮细胞合成的甲状腺球蛋白 (TG) 分子上进行。人体为合成甲状腺素每日需要的碘摄入量较为恒定,婴儿为 $40\sim 50\mu\text{g/日}$, 儿童为 $70\sim 120\mu\text{g/日}$; 饮食中碘缺乏或供给过多时都会造成甲状腺功能紊乱。 T_4 、 T_3 的释放过程是由甲状腺滤泡上皮细胞通过摄粒作用将 TG 形成的胶质小滴摄入胞内,由溶酶体吞噬后将 TG 水解、释出 T_4 和 T_3 。

甲状腺素的合成与释放受下丘脑分泌的促甲状腺素释放激素 (TRH) 和垂体分泌的促甲状腺激素 (TSH) 控制,而血清 T_4 则可通过负反馈作用降低垂体对 TRH 的反应性、

减少 TSH 的分泌。释入血循环中的 T_4 和 T_3 约 70% 与甲状腺素结合蛋白(TBG)相结合,少量与甲状腺结合前白蛋白(transthyretin, TTR)和白蛋白结合,仅 0.03% T_4 和 0.3% T_3 为游离状态。 T_3 的代谢活性为 T_4 的 3~4 倍,机体所需的 T_3 约 80% 是在周围组织中经 5'-脱碘酶的作用将 T_4 转化而成的, TSH 亦促进这一过程;饥饿、慢性营养不良、各种急性疾病、手术和某些药物等则可通过抑制该酶的活力而使 T_3 生成降低、 rT_3 增高,造成“非甲状腺疾病综合征”(nonthyroidal illnesses syndrom, NTI),这是机体的一种保护性应激反应。

甲状腺素的主要作用为加速细胞内氧化过程,增加酶活力,促进新陈代谢;促进蛋白质合成;促进糖的吸收、糖原分解和组织对糖的利用;促进脂肪分解和利用。甲状腺素对小儿的生长发育极为重要,它促进细胞、组织的生长发育和成熟,促进钙、磷在骨质中的合成代谢和骨、软骨的生长,促进和保持肌肉、循环、消化系统的功能,更重要的是促进中枢神经系统的生长,特别是在胎儿期至婴儿期,缺乏甲状腺素将严重损害脑发育。

血清中总 T_4 、 T_3 ,游离 T_4 、 T_3 , TSH 含量测定是临床判断垂体-甲状腺轴功能的常用方法;TRH 刺激试验则用于对中枢性甲状腺功能减低症的诊断和鉴别;甲状腺过氧化物酶(微粒体)抗体(TMAb)和促甲状腺素受体抗体(TRAb)的测定更有助于病因诊断;B 超和放射性核素影像学检查对甲状腺的先天性异位、肿瘤和其功能状态的判断等尤为有用。

一、甲状腺功能减低症

甲状腺功能减退症(hypothyroidism)是由于各种不同疾病累及下丘脑-垂体-甲状腺轴功能,以致甲状腺素缺乏;或是由于甲状腺素受体缺陷所造成的临床综合征。按照病变的解剖位置可以分为:①原发性(或初级,primary)甲状腺功能减低症,是指由甲状腺本身疾病所致者;②继发性(或第二级,secondary)甲状腺功能减低症,其病灶位于垂体;③第三级(tertiary)甲状腺功能减低症,病灶位于下丘脑。后两者合称为中枢性甲状腺功能减低症,多数与其他下丘脑-垂体轴功能缺陷并存。

儿科患者绝大多数属原发性甲状腺功能减低症。根据不同的发病机制和起病年龄可分为先天性和获得性两类,分别叙述于下。

先天性甲状腺功能减低症

先天性甲状腺功能减低症(congenital hypothyroidism)以往亦称为呆小病或克汀病,现已屏弃。本病分为两类:散发性者系因先天性甲状腺发育不良或甲状腺激素合成途径中酶缺陷所造成,大多为散发,少数有家族史,国内发病率约为 1/7 000;地方性者多见于甲状腺肿流行的山区,系由于该地区水、土和食物中碘缺乏所致,随着我国广泛使用碘化食盐作为防治措施,其发病率已明显下降。

【病因】

(一)甲状腺不发育或发育不全 约 90% 先天性甲状腺功能低下症是由于甲状腺发育障碍所致,女孩发病两倍于男孩,1/3 病例甲状腺完全缺如。患儿甲状腺可在宫内阶段即发育不全;或在下移过程中停留在舌下至甲状腺正常位置之间的任一部位而形成异位甲状腺。这类发育不全的甲状腺大都部分或完全丧失了其分泌功能,多数患儿在出生时

即存在甲状腺激素缺乏,仅少数可能迟至出生后数年始出现不足症状。这种甲状腺发育不全的发生原因迄今尚未阐明,可能与遗传素质和免疫介导机制有关,因为曾发现:部分患儿的 HLA Bw44 的发生率较高;约 1/3 患儿血清呈现抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC)。

(二)甲状腺素合成途径缺陷 亦称为家族性甲状腺激素生成障碍 (familial thyroid dyshormonogenesis),是导致先天性甲状腺功能低下的第 2 位常见原因。这种缺陷可发生在碘的转运和氧化、碘与酪氨酸结合、甲状腺球蛋白的合成和水解、甲状腺激素的脱碘等任一过程中,大多为常染色体隐性遗传病。

(三)促甲状腺激素缺乏 因垂体分泌 TSH 障碍而造成的甲状腺功能低下症,常见于特发性垂体功能低下或下丘脑、垂体发育缺陷,其中因 TRH 不足所引致的较为多见。TSH 缺乏常与 GH、LH 等其他垂体激素缺乏并存,单一缺乏者甚为少见。最近资料表明位于 3p11 的 Pit-1 基因突变时,临床可呈现 GH、TSH 和 PRL 等多种垂体激素同时缺乏症状。

(四)甲状腺或靶器官反应性低下 前者是甲状腺细胞质膜上的 $G_s \alpha$ 蛋白缺陷,使 cAMP 生成障碍而对 TSH 不反应;后者是末梢组织对 T_4 、 T_3 不反应所致,与 β -甲状腺受体缺陷有关。均为罕见病。

(五)碘缺乏 地方性甲状腺功能低下症是因为孕妇饮食中缺乏碘,致使胎儿在胚胎期即因碘缺乏而导致甲状腺功能低下,这种情况在我国虽已很少,但在个别地区目前仍可见到。

(六)新生儿暂时性甲状腺功能减低症 这是由于母体内的促甲状腺素受体阻断抗体 (TRBA_b; 亦称甲状腺结合抑制免疫球蛋白, TBII; 参见“甲亢”节)通过胎盘进入胎儿所造成,这种抗体的半衰期为 6.5 天,通常在 3 个月内消失。

【临床表现】 甲状腺功能减低症的症状出现时间和轻重程度与患儿残存的甲状腺分泌功能有关,先天性无甲状腺或酶缺陷患儿在婴儿早期即可出现症状;酶缺陷患儿在出生时或生后数年可呈现甲状腺肿大;甲状腺发育不良者常在出生后 3~6 个月时症状始明显,偶亦有数年之后始出现症状者。

(一)新生儿期症状 患儿常为过期产,出生体重超过正常新生儿,生理黄疸期常长达 2 周以上,一般自出生后即有腹胀、便秘,易被误诊为巨结肠。患儿常处于睡眠状态,对外界反应迟钝,喂养困难,哭声低,声音嘶哑。体温低,末梢循环差,皮肤出现斑纹或有硬肿现象。以上症状和体征均无特异性,极易被误诊为其他疾病。

(二)典型症状 多数先天性甲状腺功能减低症患儿常在出生半年后始因症状明显而就诊。

1. 特殊面容和体态 头大,颈短,皮肤苍黄、干燥,毛发稀少,面部粘液水肿,眼睑浮肿,眼距宽,鼻梁宽平,舌大而宽厚、常伸出口外。腹部膨隆,常有脐疝。患儿身材矮小,躯干长而四肢短小,上部量/下部量 > 1.5 。

2. 神经系统 患儿动作发育迟缓,智能发育低下,表情呆板、淡漠,神经反射迟钝。

3. 生理功能低下 精神、食欲差,不善活动,体温低而怕冷,安静少哭,对周围事物反应少,嗜睡,声音低哑。脉搏及呼吸均缓慢,心音低纯,心电图呈低电压、P-R 间期延长、T

波平坦等改变。全身肌张力较低,肠蠕动减慢,腹胀和便秘多见。

(三)地方性甲状腺功能减低症 这类患儿在胎儿期即因碘缺乏而不能合成足量甲状腺激素,影响其中枢神经系统发育,临床表现为两种不同的症状群:“神经性”综合征以共济失调、痉挛性瘫痪、聋哑和智能低下为特征,但身材正常且甲状腺功能正常或仅轻度减低;“粘液水肿性”综合征则以显著的生长发育和性发育落后、粘液水肿、智能低下为特征,血清 T_4 降低、TSH 增高。约 25% 患儿有甲状腺肿大,这两组症状有时会交叉重叠。

(四)多种垂体激素缺乏症状 TSH 和 TRH 分泌不足的患儿常保留部分甲状腺激素分泌功能,因此临床症状较轻,但常有其他垂体激素缺乏的症状如低血糖(ACTH 缺乏),小阴茎(Gn 缺乏)或尿崩症(AVP 缺乏)等。

【实验室检查】 由于先天性甲状腺功能减低症在生命早期即严重损害小儿的神经系统功能,而该病治疗容易且疗效颇佳,因此早期确诊至为重要。

(一)新生儿筛查 鉴于本病在遗传代谢性疾病中的发病率最高,因此自 70 年代初起已将其列入筛查计划;我国也于 95 年 6 月颁布“母婴保健法”,规定本病为筛查内容之一。目前国内、外大都采用出生后 2~3 天的新生儿干血滴纸片检测 TSH 浓度作为初筛, $TSH > 20mU/L$ 时,再采集血清标本检测 T_4 和 TSH 以确诊。该法采集标本简便,假阳性和假阴性率较低,所费低廉,是早期确诊患儿、避免神经精神发育严重缺陷、减轻家庭和国家负担的极佳防治措施。

(五)放射性核素检查 可采用静注 ^{99m}Tc 后以单光子发射计算机体层摄影术 (SPECT) 检查患儿甲状腺有无异位、结节及其发育情况等。由于其半衰期仅 6 小时, 故对患儿损伤甚少。

【诊断和鉴别诊断】 本病在新生儿期不易确诊, 故在有条件地区应对新生儿进行群体筛查。年长患儿须与下列疾病鉴别。

(一)佝偻病 虽有动作发育迟缓、生长落后等表现。但智能正常, 皮肤正常, 无甲低特殊面容, 有佝偻病体征, 血生化和骨骼 X 光片可以协助诊断。

(二)21-三体症 患儿智能、骨骼和动作发育均迟缓, 有特殊面容: 眼距宽、外眼角上斜、鼻梁低, 舌伸出口外, 皮肤和毛发正常, 无粘液水肿。

(三)先天性巨结肠 患儿出生后即开始便秘, 腹胀, 并常有脐疝, 但其面容、精神反应和哭声等均正常。

(四)骨骼发育障碍的疾病 如骨软骨发育不良、粘多糖病等都有生长迟缓症状, 骨骼 X 光片和尿中代谢物检测可资鉴别。

【治疗】 不论何种原因造成的甲状腺功能减低症, 都需要甲状腺素终生治疗, 以维持正常生理功能。常用 L-甲状腺素钠口服, 婴儿用量为每日 $8 \sim 14\mu\text{g}/\text{kg}$, 儿童为每日 $4\mu\text{g}/\text{kg}$ 。药源有困难者可口服(猪、牛)甲状腺干粉片, 其缺点是药物中含有的 T_3 可能会使血清 T_3 浓度过高。两种药物都应从小剂量开始, 每 1~2 周增加 1 次剂量, 直至临床症状改善、血清 T_4 和 TSH 正常, 即作为维持量使用。

甲状腺素用量不足时, 患儿身高增长及骨骼生长迟缓, 用量过大则可引起烦躁、多汗、消瘦、腹痛和腹泻等症状。由于个体差异甚大, 因此在治疗开始后, 应每 2 周随访 1 次; 在血清 T_4 和 TSH 正常后, 可改为每 3 个月一次; 服药 1~2 年后可减为每 6 个月 1 次。随访过程中应观察血清 T_4 、TSH 变化和发育情况, 随时调整剂量。一般在出生后 1~2 月即开始治疗者, 不致遗留神经系统损害, 因此治疗开始时间愈早愈好。

获得性甲状腺功能减低症

【病因】 造成获得性甲状腺功能减低症 (acquired hypothyroidism) 的病因有: ①淋巴细胞性甲状腺炎: 本病又称为桥本甲状腺炎 (Hashimoto thyroiditis), 是一种典型的器官特异性自身免疫疾病, 也是导致获得性甲状腺功能减低的最主要原因, 以往诊断为“青春期 (或单纯性) 甲状腺肿”者大半系由本症所致。国内、外资料都表明近年来本症发病率有所增高, 发病年龄多数在 6 岁以后, 以青春期最为多见, 女孩发病者约 4~7 倍于男孩。本病

肤粘液水肿等甲状腺功能减低的症状。

其他因素造成的甲状腺功能减低症患儿起病较隐袭,以不伴有甲状腺肿的甲状腺功能减低症状为主。由于初起症状不明显和诊断不及时,患儿生长迟滞、骨龄发育落后,粘液水肿、贫血等均较突出;少数患儿并可呈现头痛、视觉障碍、性早熟等征象,甚至可见垂体和蝶鞍增大,须与垂体肿瘤鉴别。

【实验室检查】 ①血清甲状腺素测定,无症状患儿的甲状腺功能大多正常,少数初发病患儿血清 T_3 、 T_4 可稍增高、TSH 正常,随着病情发展,多数患儿血清总 T_4 和游离 T_4 降低、TSH 增高;②自身免疫甲状腺炎患儿血清甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb,或 TMAb)和甲状腺球蛋白抗体(TGAb)滴度增高,因为这类自身抗体滴度常随病程长短而变动,且在部分 Graves 病患儿中亦可增高,故应进行必要的复查、随访;③甲状腺 B 超扫描可显示自身免疫性甲状腺炎特有的散在性低回声区;④细针穿刺细胞学检查仅用于不易确诊的个别患儿;⑤促甲状腺素受体抗体(TRAb)检测有助于判断自身免疫性甲状腺炎是否与 Graves 病同时存在。

【治疗】 本症治疗方法与先天性甲状腺功能减低症相同;自身免疫性甲状腺炎容易发生癌变或合并胰腺、甲状旁腺、肾上腺等其他内分泌腺的自身免疫性病变,在随访中应予注意。

二、甲状腺功能亢进症

甲状腺功能亢进症(甲亢; hyperthyroidism)不是一个疾病名称,而是指由于内源性甲状腺素过多所导致的一种临床症候群,临床上易与另一名称“甲状腺毒症”(thyrotoxicosis)混淆,其区别在于后者亦指摄入外源性甲状腺素过多所致的情况。

儿童甲状腺功能亢进症主要见于弥漫性毒性甲状腺肿(diffuse toxic goiter; 或称 Graves 病),仅少数患儿是由一些罕见疾病所造成,如毒性单结节甲状腺肿(Plummer 病)、甲亢性甲状腺瘤、亚急性甲状腺炎、急性化脓性甲状腺炎和伴发于 McCune-Albright 的自主性甲状腺腺瘤等;由于垂体过多分泌 TSH 而造成的儿童甲状腺功能亢进者尤为少见,大都系垂体对甲状腺激素不敏感所致;患有 Graves 病孕妇的胎儿约有 2% 在出生后会呈现甲亢症状,这是由于母体内高浓度的促甲状腺素受体刺激性抗体(TRSAb)经胎盘进入胎儿所致,通常在生后 3 个月左右逐渐缓解。本节主要叙述 Graves 病。

【病因和发病机制】 Graves 病是一种自身免疫性疾病,虽然国内、外资料都已证实本病与 HLA-II 类抗原的某些等位基因密切相关,但感染、饮食等因素的作用还尚待阐明。本病起始于 T 抑制细胞功能缺陷,以致 T 辅助细胞受到 TSH 抗原激活后即促使 B 细胞向浆细胞转化,后者产生的促甲状腺素受体刺激性抗体(TRSAb)与甲状腺细胞上的受体结合后,通过 cAMP 第二信号系统最终使甲状腺素大量分泌;在 TRSAb 分泌的同时也会有促甲状腺素受体阻断性抗体(TRBAb)产生,患儿的临床症状和过程即取决于这两种抗体的比值。甲状腺细胞遭受破坏后释出更多抗原,使免疫系统进一步产生各种抗体,以致病情愈趋加重。这类抗体还可与眼外肌和眼眶内具有类似抗原的组织结合,刺激其中的成纤维细胞合成大量氨基葡聚糖类(glycosaminoglycans, GAGs),临床即出现突眼症状。

【临床表现】 大多数患儿在青春期发病, < 5 岁者少见;女性患儿约为男孩的 5 倍。

本症初发病时症状不甚明显、进展缓慢,常先呈现情绪不稳定、易激惹、多动和注意力不集中等轻微行为改变,继而出现食欲增加、体重下降、怕热多汗、睡眠障碍和易于疲乏等。

所有患儿都有甲状腺肿大,唯程度不一,一般为左、右对称,质地柔软,表面光滑,可随吞咽动作上、下移动。部分患儿有眼球突出,通常较轻。心悸、心率增快、收缩压和脉压差增高、心尖部收缩期杂音、心脏轻度扩大等是常见的心血管系统症状,但甚少发生心力衰竭。

上述症状和体征大多是由于甲状腺素水平过高,致使交感神经系统功能亢进所造成,但儿童 Graves 病的病情多数较成人患者为轻,发生甲状腺危象者(起病急骤、高热、心率快速、不宁、迅速进入昏迷,甚至死亡)亦罕见。

【诊断和鉴别诊断】 临床表现典型的 Graves 病例仅需进行血清甲状腺素测定,如总 T_4 和游离 T_4 增高而 TSH 水平低下(须用灵敏方法)则诊断即可确立,有条件者可进一步检测 TRSAb;淋巴细胞性甲状腺炎在病程早期可呈现甲亢症状,但多数是一过性的,经短期随访即可区别,检测 TRAb 和 TMAb 有助于与 Graves 病鉴别,但无法区别两者同时并存的患儿;当甲状腺可触及结节或血清 T_3 值极度增高时,应进行 B 超扫描和(或)核素摄取率检测,以正确诊断结节性甲状腺肿和鉴别癌肿;对甲状腺轻度肿大和甲亢症状轻微的患儿应考虑亚急性甲状腺炎(病毒感染所致)的可能性,必要时可以考虑核素摄取率检测和细针穿刺细胞学检查。

【治疗】 目前多数主张对儿童 Graves 病患者采用抗甲状腺药物治疗,仅在药物治疗无效时才考虑手术或用同位素碘疗法。

1. 甲硫咪唑(thiamazole, MTZ; 亦称他巴唑, tapazole) 本药不仅能抑制碘与酪氨酸结合,且可直接抑制 TRSAb,口服后奏效快而作用时间较长(半衰期为 6~8 小时),可按每日 0.5~1.0mg/kg 量分 1 或 2 次口服。通常在 3 个月左右待甲状腺功能正常后,适当减量维持,疗程应 ≥ 6 年。其毒副作用较少,亦较轻微,少数小儿可能发生暂时性白细胞减少症或荨麻疹样皮疹,停药即消失;严重者可发生粒细胞减少、肝损害、肾小球肾炎、脉管炎等,虽均罕见,在使用中仍须仔细观察。

2. 丙硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU) 作用和毒性与上药类同,初始剂量为每日 5~10mg/kg,因其半衰期仅为 0.5 小时,故需分 3 次服用。PTU 被吸收后大多在血循环中与蛋白质结合,极少通过胎盘,不致损伤胎儿。

3. 普萘洛尔(心得安, propranolol) 为 β 肾上腺素受体阻断药,作为辅助药物用于重症甲亢患儿,可减轻交感神经过度兴奋所致的心律快速、多汗、震颤等症状,用量为每日 0.5~2.0mg/kg,均分 3 次口服。

第四节 先天性肾上腺皮质增生症

先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH)是一组因肾上腺皮质激素合成途径中酶缺陷引起的疾病,都是常染色体隐性遗传病。

【病理和病理生理】 肾上腺皮质分为三个区带,在组织学和分泌功能方面各有其特征:最外层为球状带,较薄,占皮质层的 5%~10%,是由较小的细胞排列成簇状或巢状组

成,逐渐向内过渡到束状带,球状带细胞的胞浆较少,其主要功能是合成盐皮质激素;中间层是束状带,由较大的多边形细胞排列成索状指向腺体中心,约占皮质的75%左右,束状带细胞的胞浆内富含脂肪泡,是贮存胆固醇的重要场所,束状带主要合成皮质醇,亦合成少量脱氧皮质酮(DOC),脱氧皮质醇(S),皮质酮(B);最内层为网状带,出生后两年始出现,至6岁时发育完全,细胞紧密相连成索状、交叉联成网状结构,主要合成雄激素。

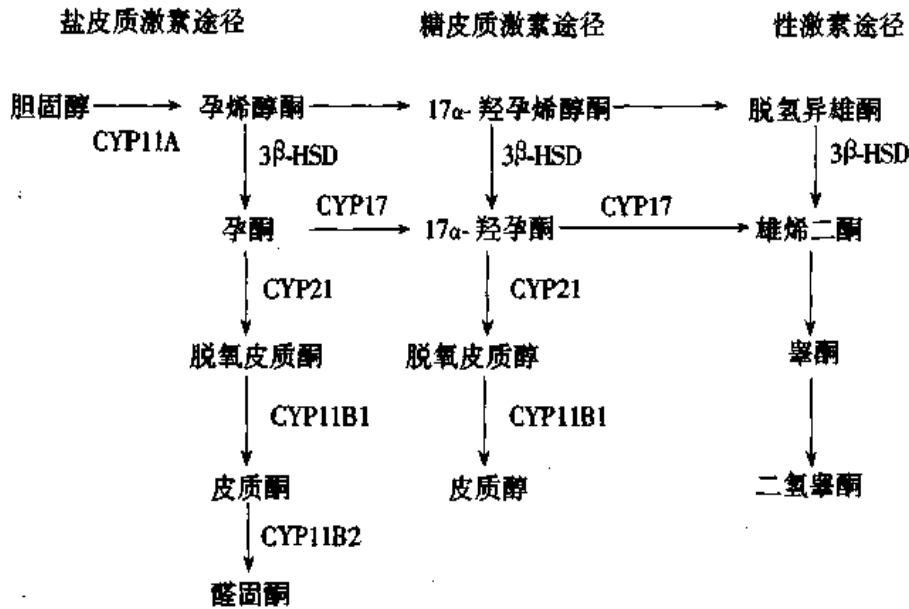


图 15-1 类固醇激素的生物合成途径

CYP11A 20、22 碳链裂解酶; 3β-HSD 3β-羟类固醇脱氢酶;
 CYP17 类固醇 17α-羟化酶; CYP21 类固醇 21 羟化酶
 CYP11B1 类固醇 11β-羟化酶; CYP11B2 醛固酮合成酶

肾上腺皮质所分泌的类固醇激素共有五类,即糖皮质激素、盐皮质激素、孕激素、雄激素和雌激素,它们都是胆固醇的衍生物。由胆固醇转变为类固醇激素的过程极为复杂,图 15-1 是经简化的合成途径,其过程的每一步骤都必须由酶催化,有些酶是合成盐皮质激素、糖皮质激素和性激素的过程中所共同需要的。表 15-4 概括了类固醇激素合成所需的酶和辅酶,其中除 3β-羟类固醇脱氢酶以外都是细胞色素 P450(cytochrome P450)蛋白超家族的成员。

正常情况下,下丘脑后部和中央隆起所分泌的肾上腺皮质激素释放激素(corticotrophic-releasing hormone, CRH)和垂体前叶分泌的 ACTH 能促进肾上腺皮质细胞增生及其分泌功能,而当血中皮质醇达到一定浓度时,即通过负反馈机制使 CRH 和 ACTH 分泌减少。在类固醇激素合成途径中任何一个酶发生缺陷时,都会使血清皮质醇浓度降低、负反馈作用消除,以致 ACTH 分泌增加,刺激肾上腺皮质增生,并使雄激素和一些中间代谢产物增多。且由于醛固酮的合成和分泌在常见类型的先天性肾上腺皮质增生症中亦大都同时受到影响,故常导致血浆肾素活力增高。在判断盐皮质激素功能状态时,应注意到正常新生儿和幼婴的血浆肾素活力较成人为高,其血浆醛固酮浓度及其尿中的排出量均较高,这种差别随着年龄的增长而减少,至 4~8 岁时降达成人水平。

表 15-4 参与肾上腺类固醇激素合成的酶和辅酶

名 称	位 置	催 化 作 用	编 码 基 因 及 其 定 位
CYP11A(P450 _{sc})	线粒体	20 α -羟化 22 α -羟化 20-22 裂解	CYP11A; 15q23-q24
3 β -HSD	微粒体	还原 3 β -羟基 异构 $\Delta^5 \rightarrow \Delta^4$	HSD3B2, HSD3B1; 1P13.1
CYP17(P450 _{c21})	微粒体	17 α -羟化 17-20 裂解	CYP17; 10q24-q25
CYP21(P450 _{c21})	微粒体	21 α -羟化	CYP21; 6P21.3
CYP11B1(P450 _{c11})	线粒体	11 β -羟化	CYP11B(两个同源基因); 8q21
CYP11B2 (醛固酮合成酶)		18-羟化 18-脱氢	
肾上腺铁硫蛋白	线粒体	电子传递辅酶	FDX1; 11q22
肾上腺铁硫蛋白 还原酶	线粒体	电子传递辅酶	FDXR; 17q24-q25

【临床表现】 常见的先天性肾上腺皮质增生症是分别由 21-羟化酶(CYP21)、11 β -羟化酶(CYP11B1)、3 β -类固醇脱氢酶(3 β -HSD)、17 α -羟化酶(CYP17)等缺陷所造成的, 简述如下。

(一)21-羟化酶缺乏症(21-hydroxylase deficiency, 21-OHD) 这是最多见的一种, 约 90%~95% CAH 患儿是由于该酶缺乏所造成。21-羟化酶的基因有 2 个, 即 CYP21 和 CYP21P(以往分别称 CYP21B 和 CYP21A), 均位于第 6 号染色体短臂上, 介于 HLA-B 和-DR 之间, 与补体 C4 的两个编码基因(C4A、C4B)相间隔。CYP21 是 21-羟化酶的编码基因; CYP21P 是无功能的假基因。CYP21 可能发生各种类型的突变, 包括点突变、缺失和基因转换(CYP21 \rightarrow CYP21P)等, 致使 21-羟化酶部分或完全缺乏, 临床呈现轻重不等的症状。现已证实 CAH 等位基因与某些 HLA 单倍型节段紧密连锁, 故限制性片段长度多态性分析可作为本病的检出和产前诊断方法。典型的 21-OHD 患者由于皮质醇合成不足, 垂体分泌大量 ACTH, 刺激肾上腺皮质增生, 同时合成过量雄激素。根据酶活力缺乏的轻重程度和由此产生的不同临床表现可分为单纯男性化型、失盐型和非典型三种。

1. 单纯男性化型 本型是由于 21-羟化酶不完全缺乏所致, 患儿不能正常合成 11-脱氧皮质醇、皮质醇、11-脱氧皮质酮, 致使其相应的前体 17-羟孕酮、孕酮和脱氢异雄酮等都增多。但是由于患儿仍有残存的 21-羟化酶活力, 能合成少量皮质醇和醛固酮, 故无失盐症状。

男孩: 主要为同性性早熟, 初生时无任何症状, 通常在生后 6 个月逐渐出现体格和性早熟征象, 至 4~5 岁时更为明显; 阴茎和阴囊增大, 阴毛出现, 声音变低沉, 痤疮, 肌肉发达等。骨骼成熟加快以致骨龄超过年龄, 因此其身高在病初时即超过正常儿, 而最终身材却矮小。患儿智能发育正常。

女孩:由于类固醇合成缺陷在胎儿期即已影响患儿的生殖器发育过程,因此在出生时呈现不同程度的男性化体征,如阴蒂肥大、不同程度的阴唇融合、类似男性尿道下裂样改变等;其他体格发育亦类似男性患儿。因为患儿仍有卵巢,故其内生殖器仍属女性,且发育正常。

2. 失盐型 本型是由于 21-羟化酶完全缺乏所致,其皮质醇和醛固酮分泌均不足,因此除男性化症状外尚有低钠血症、高钾血症、血容量降低等症状。临床可见呕吐、腹泻、脱水、消瘦、呼吸困难和发绀等。常因诊断延误、治疗不及时在出生 2 周内死亡。

3. 非典型(晚发型)21-羟化酶缺乏症 本型是由于 21-羟化酶轻微缺乏所引致的一种变异型。症状较轻,临床表现各异。发病年龄不一,大半在青春发育期肾上腺功能初现(adrenarche)时,垂体分泌的肾上腺雄激素刺激激素(adrenal androgen stimulating hormone, AASH)使肾上腺皮质分泌的雄激素异常增高,临床始呈现症状。男孩可以表现为阴毛早现,性早熟,身高增长加速,骨龄超前,骨骺提前融合等,但绝大多数不易被诊断;女孩因卵巢功能受抑制,可表现为初潮延迟、原发性闭经、多毛症、不育症等。

(二) 11 β -羟化酶缺乏症(11 β -hydroxylase deficiency) 本型较少见(约占 CAH 的 5%)。患儿在临床上除呈现与 21-OHD 相似的男性化症状外,由于 11-脱氧皮质醇(DOC)增加,故可有钠潴留和高血压,但高血压症状出现较晚,因此早期容易与 21-OHD 混淆,必须注意。

(三) 3 β -羟类固醇脱氢酶缺乏(3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency) 本型甚罕见。由于醛固酮、皮质醇和睾丸酮三者的合成均受阻,男孩出现男性假两性畸形,如阴茎发育差、尿道下裂等;女孩出生时仅见轻度男性化现象,阴蒂轻度肥大;在新生儿期即发生失盐、脱水症状,病情较重。轻型 3 β -HSD 缺乏患者发病较晚,需与 21-OHD 鉴别。

(四) 17 α -羟化酶缺乏症(17 α -hydroxylase deficiency) 本型亦罕见。患儿皮质醇和性激素合成受阻,而 11-脱氧皮质酮和皮质酮分泌增加,导致临床发生低钾性碱中毒和高血压。性激素缺乏使女性患儿呈现幼稚型性征、原发性闭经等,一般在青春期始发现;男孩则表现为男性假两性畸形,即具有女性外生殖器,有时还有乳房发育情况,但有睾丸,可能位于腹股沟中。

【实验室检查】 CAH 的实验室诊断涉及许多激素及其中间代谢物,必须由专业实验室进行,对结果的判断也须仔细分析。

(一) 患儿皮质醇和 ACTH 浓度常在正常范畴内,故对诊断帮助不大。

(二) 尿液 17-酮类固醇(17-KS)、17-羟类固醇(17-OH)、孕三醇(17-羟孕酮衍生物)和血浆中 17-羟孕酮(17-OHP)、脱氢异雄酮(DHEA)、雄烯二酮等检测可用于鉴别各型 CAH (表 15-5)。

表 15-5 各型 CAH 的外阴异常和实验室表现

	性器官异常		尿			血清				
	男	女	17-KS	17-OH	孕三醇	17-OHP	DHEA	睾酮	雄烯二酮	肾素活性
21-羟化酶										
典型	○	+	↑↑	↓	↑↑	↑↑	N 或 ↑	↑	↑↑	N 或 ↑

第五节 儿童期糖尿病

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是由于胰岛素缺乏所造成的糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱症。儿童期原发性糖尿病有以下数种:① I型糖尿病:是由于胰岛 β 细胞遭致破坏、胰岛素分泌绝对不足所造成,必须使用胰岛素治疗,故又称为胰岛素依赖型,98%儿童期糖尿病例属于此型;② II型糖尿病:是 β 细胞分泌胰岛素不足和(或)靶细胞对胰岛素不敏感所致,在儿童期发病者甚少;③ 青年成熟期发病型(maturity-onset diabetes of youth, MODY):这是一种常染色体显性遗传的 β 细胞功能缺陷症,甚罕见。继发性糖尿病大多由一些罕见疾病所引起,如:21-三体、Turner、Klinefelter、Cushing等综合征,囊性纤维化(cystic fibrosis)、胱氨酸病和珠蛋白生成障碍性贫血等疾病都可导致糖尿病,但在儿童期发病者甚罕见。我国儿童糖尿病发病率为0.6/10万左右,与日本等亚洲国家相近,显著低于欧美国家。本病在北方比较多见,发病高峰在学龄前期和青春期,婴儿发病者甚少。本节主要叙述 I型糖尿病。

【病因和发病机制】 I型糖尿病是自身免疫性疾病,虽然其发病机制迄今尚未完全阐明,目前已肯定了一些因素对发病的决定性作用。

(一)遗传易感性 这种对 I型糖尿病的遗传易感性是多基因、按非孟德尔方式遗传的,因此仅5%~10%的同代亲属成员会发病,单卵孪生子同患糖尿病者亦仅30%~50%。许多遗传标志曾被认为是潜在的“易感性基因”,但目前仅证实位于第6号染色体短臂上的主要组织相容复合体(MHC)基因与这种易感性有关:90%以上的 I型糖尿病患者具有其编码的 II类抗原 HLA-DR3、DR4;HLA-DQ β 链的第57位如为非门冬氨酸,则易感性骤增;某些 HLA-DQA1、-DQB1等位基因与 I型糖尿病密切关联。但这种遗传易感性基因在不同的种族间还有一定差别,现正进一步研究中。

(二)自身免疫反应 近10余年来的资料表明:约67%~88%新诊断的 I型糖尿病例的胰腺有胰岛炎(insulinitis)病理改变;刚起病的患儿中约70%~80%胰岛细胞自身抗体(ICA)阳性,32%~37%胰岛素自身抗体(IAA)阳性,大多数患儿还具有谷氨酸脱羧酶(GAD)自身抗体;部分患儿还具有胰岛素受体自身抗体(IRAb)、胰岛 β 细胞膜自身抗体(ICSA)等。免疫系统对自身组织的攻击无疑是发生 I型糖尿病的病理生理基础。

(三)环境触发因素 机体免疫系统为什么对胰岛 β 细胞自身抗原发动攻击的详细机制尚不清楚,推测是由于病毒感染(如风疹、腮腺炎、柯萨奇病毒)、化学毒素(如亚硝酸胺)、饮食(如牛奶)、胰腺遭致缺血损伤等因素先造成 β 细胞受损,向细胞外液区释放出胞浆内和细胞膜的不能被识别的抗原,这类抗原与巨噬细胞提供的 HLA II类抗原结合后与 T细胞表面受体(TCR)构成了“抗原-HLA II类抗原-TCR复合物”。后者再激活 T辅助细胞,通过其大量分泌的 IL-1、-2、-6、IFN 和 TNF 等细胞因子促使 B淋巴细胞产生相应的各种自身抗体,在进一步杀伤 β 细胞的同时更多的释出自身抗原,再次激发更强的自身免疫反

易感性,病毒感染或其他因子则触发易感者产生由细胞和体液免疫反应都参与的自身免疫过程,最终破坏了胰岛 β 细胞,使其分泌胰岛素的功能衰竭所致。临床上也屡见 I 型糖尿病与桥本甲状腺炎、Addison 病等其他自身免疫性内分泌病并存的病例。

【病理】 主要病理变化为胰岛 β 细胞数量明显减少;在临床发病早期即已有 80%~90% β 细胞遭受破坏,胰岛呈现纤维化和萎缩,且有大量淋巴细胞浸润。分泌胰高糖素的 α 细胞和其他细胞则呈相对增生现象。

【病理生理】 人体中有 6 种涉及能量代谢的激素:胰岛素、胰高糖素、肾上腺素、去甲肾上腺素、皮质醇和生长激素,胰岛素为其中惟一促进能量储存的激素,其他 5 种在饥饿状态时都促进能量释放,因而称为反调节激素。I 型糖尿病患儿 β 细胞遭受破坏,胰岛素分泌不足或完全缺如是造成代谢失衡的主要原因,随着胰岛素不足而分泌增加的反调节激素类也加剧了 I 型糖尿病的代谢紊乱。

正常人在摄食后,血中胰岛素随着血糖增高而增加:它促进葡萄糖、氨基酸和钾离子的膜转运;促进糖的利用和蛋白质合成;促进肝、肌肉和脂肪组织贮存多余的能量;抑制肝糖原和脂肪的分解。在两餐之间(饥饿状态),血中胰岛素浓度甚低,反调节激素增高,使机体动用葡萄糖以外的能源,将储存能量转变为释放能量。糖尿病患儿的胰岛素分泌不足或缺如,使葡萄糖的利用(进入细胞)量减少,而增高的胰高糖素、生长激素和皮质醇等却又促进肝脏糖原分解和葡糖异生作用,脂肪和蛋白质分解加速,结果是血糖和细胞外液渗透压增高、细胞内液向细胞外转移。当血糖浓度超过肾阈值 10mmol/L(180mg/dl)时,即产生糖尿。自尿液排出的葡萄糖量可达 200~300g/d,导致了渗透性利尿,临床出现多尿症状,每日约丢失水分 3~5L、钠和钾 200~400mmol,因而造成严重的电解质失衡和慢性脱水。作为代偿,患儿呈现渴感增强、饮水增多;又因为组织不能利用葡萄糖、能量不足而产生饥饿感,引起多食。胰岛素不足和反调节激素的增高也促进了脂肪分解过程,使血循环中脂肪酸增高,肌肉和胰岛素依赖性组织即利用这类游离脂肪酸供能以弥补细胞内葡萄糖不足,而过多的游离脂肪酸在进入肝脏后,则在胰高糖素等生酮激素的作用下加速氧化,导致乙酰辅酶 A 增加,其程度超过了机体三羧酸循环的氧化代谢能力,因此乙酰乙酸、 β -羟丁酸和丙酮酸等酮体长期累积在各种体液中,形成酮症酸中毒。

上述血渗透压升高、水和电解质紊乱以及酮症酸中毒等代谢失常最终都严重损伤中枢神经系统的功能,甚至导致意识障碍或昏迷。

【临床表现】 儿童糖尿病起病较急骤,多数患儿有多尿、多饮、多食和体重下降(三多一少)等典型症状。但在婴幼儿期发病的患儿,其多尿、多饮症状常不易被觉察;亦有因晚间遗尿而就诊者。消瘦、精神不振,倦怠乏力等体质显著下降症状在病史较长的年长患儿中颇为突出。

约有 40%糖尿病患儿在就诊时即处于酮症酸中毒状态,这类患儿常因急性感染、过食、诊断延误或诊断已明确但突然中断胰岛素治疗等因素诱发。幼年患儿的发生率较年长儿为高。起病甚急,进食减少,恶心呕吐,腹痛,关节或肌肉疼痛,迅速出现脱水和酸中毒征象:皮肤粘膜干燥,皮肤充实度降低,呼吸深长,呼气中带有酮味。脉搏细速,血压下降,体温不升,随即出现嗜睡、淡漠甚至昏迷状态。初次因酮症酸中毒症状就诊者常易被误诊为肺炎、败血症、急腹症或脑膜炎等。通常血糖在酮症酸中毒时甚高,但也有少数患

儿因长时期进食不足,血糖仅为 11.1mmol/L (200mg/dl)左右。血气分析可显示不同程度的代谢性酸中毒;血清钠、氯低于正常,而血清钾在未治疗前大都正常。血和尿液中酮体均明显增高,血白细胞总数增高。

少数患儿起病较缓慢,以精神呆滞、软弱、体重下降等为主,可持续数周之久。病程久而且治疗不当的患儿常见生长发育受影响而身材矮小,肝脏因脂肪浸润而肿大(Mauriac 综合征)。

【实验室检查】

(一)尿液检查

1. 尿糖定性 未经治疗的患儿尿糖应为阳性,其呈色强度可粗略指示血糖水平。在对糖尿病患儿进行胰岛素治疗过程中,应监测尿糖变化,以判断饮食和胰岛素用量是否恰当。通常分段收集一定时间内的尿液以了解 24 小时内尿糖的变动情况:如晨 8 时至午餐前;午餐后至晚餐前;晚餐后至次晨 8 时等。餐前半小时排尿后再留存的尿液进行尿糖测定更有助于胰岛素剂量的调整。

2. 尿酮体 在糖尿病伴有酮症酸中毒时呈阳性。

3. 尿蛋白 微量白蛋白尿不能被常规方法检出,为要及时了解肾脏继发病变,应选用较敏感方法对患儿定期检测尿蛋白。

(二)血液生化检测

1. 血糖测定 空腹全血或血浆血糖浓度分别 $\geq 6.7\text{mmol/L}$ 、 7.8mmol/L (120mg/dl 、 140mg/dl);或当患儿有“三多一少”症状、尿糖阳性时,其任意血样(非空腹)的血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ (200mg/dl)者即可诊断为糖尿病。

2. 血清胆固醇、三酸甘油酯和游离脂肪酸明显增加,经适当治疗后可使之降低,故定期检测血脂水平有助于判断病情控制情况。

3. 血气分析 酮症酸中毒在儿童糖尿病患儿中发生率甚高,当血气分析显示患儿血 $\text{pH} < 7.30$ (即 $\text{CH} > 50\text{nmol/L}$), $\text{HCO}_3^- < 15\text{mmol/L}$ 时,即证实有代谢性酸中毒存在。

4. 糖化血红蛋白(HbA_{1c})测定 自红细胞生成至衰老死亡整个过程中,其血红蛋白珠蛋白 β 链 N 端可与血液中的葡萄糖牢固结合,形成 HbA_{1c} ,这是一个不需酶参与的缓慢过程,且其合成量与血糖浓度成正比。因此, HbA_{1c} 可作为患儿病情在以往 2~3 个月期间是否获得满意控制的指标:正常人 $\text{HbA}_{1c} < 7\%$;治疗良好的糖尿病患儿应 $< 9\%$,如 $> 12\%$ 时则表明治疗不当。

(三)葡萄糖耐量试验 仅用于无明显临床症状、尿糖偶尔阳性而血糖正常或稍增高的患儿。通常采用口服葡萄糖法:试验当日自 0 时起禁食;在清晨按 1.75g/kg 口服葡萄糖,最大量不超过 75g,每克加水 2.5ml,于 3~5 分钟内服完;在口服前(0 分)和服后 60、120 和 180 分钟,各采静脉血测定血糖和胰岛素含量。正常人 0 分钟血糖 $< 6.2\text{mmol/L}$ (110mg/dl),口服葡萄糖后 60 和 120 分钟时血糖分别低于 10.0 和 7.8mmol/L (180 和 140mg/dl);糖尿病患儿的 120 分钟血糖值 $> 11\text{mmol/L}$ (200mg/dl),且血清胰岛素峰值低下。

【诊断和鉴别诊断】 典型病例的诊断并不困难。对仅有口渴,消瘦或遗尿症状的患儿;或有糖尿病家族史者;或不明原因的脱水酸中毒患儿都应考虑本病的可能性,避免误诊。本病应与下列情况鉴别。

(一)其他还原糖尿症 尿液中果糖和戊糖等其他还原糖均可使班氏试液呈色,用葡萄糖氧化酶法检测尿液可以鉴别。

(二)非糖尿病性葡萄糖糖尿症 有些先天性代谢性疾病如 Fanconi 综合征、肾小管酸中毒、胱氨酸尿症或重症重金属中毒等患儿都可发生糖尿,鉴别主要依靠空腹血糖测定,必要时可进行糖耐量试验。

(三)婴儿暂时性糖尿病 病因不明,可能与胰岛 β 细胞功能发育不够成熟有关,多数在出生后 6 周内发病。表现为发热、呕吐、体重不增,脱水等症状;血糖增高,尿糖和酮体阳性,可持续数周。经补液等一般处理,或给予少量胰岛素(1U/kg)即可恢复。对这类患儿应该进行长期随访,以与本病鉴别。

(四)其他发生酸中毒、昏迷的情况 如尿毒症、低血糖症和急腹症等。

【治疗】 儿童期 I 型糖尿病的治疗目的应是:消除临床症状,特别对酮症酸中毒尤应积极处理;纠正代谢紊乱,力求病情稳定;使患儿获得正常生长发育,保证其正常的生活活动。

(一)酮症酸中毒的治疗 酮症酸中毒迄今仍然是儿童糖尿病急症死亡的主要原因。对每一例糖尿病酮症酸中毒都必须针对高血糖、脱水、酸中毒、电解质紊乱和可能并存的感染等方面制定综合治疗方案。密切观察病情变化、血气分析和血、尿液中糖和酮体等的变动情况,随时采取相应措施、避免医源性损害。

1. 液体治疗 酮症酸中毒时细胞外液容量减少,脱水量约为 100ml/kg(10%),多数是等渗性脱水,制定输液计划时,常以此为依据。输液后可使患儿尿量增多,同时,亦增加了尿糖排出,有利于降低血糖。通常在输液开始的第 1 小时,都按 20ml/kg 自静脉快速输入 0.85% 氯化钠溶液,以纠正血容量、改善血循环和肾功能。在第 2~3 小时,即换用 0.45% 氯化钠溶液,按 10ml/kg 液量静滴。当血糖 $< 17\text{mmol/L}$ (300mg/dl)后,可改用含有 0.2% 氯化钠的 5% 葡萄糖液静滴,要求在首 12 小时内至少补足累积损失量的一半。在此后的 24 小时内,可视情况按 60~80ml/kg 静滴同样溶液,以供给生理需要量和补充继续丢失液量。

患儿在输液开始前血清钾均较偏高,随着液体的输入,特别是应用胰岛素后,血钾迅速下降。因此,在患儿开始排尿后应立即在输入液体中加入氯化钾溶液,一般按每日 2~3mmol/kg(150~225mg/kg)补给,输入的浓度不得 $> 40\text{mmol/L}$ (0.3g/dl),并应定时监测心电图或血清钾浓度。酮症酸中毒时,磷亦有缺损,导致 2,3-二磷酸甘油酸合成不足,增强了血红蛋白与氧的亲合力,使组织得不到足量氧而增加乳酸在组织中的累积,故在治疗中应适当补给磷酸钾。

为了避免发生脑细胞酸中毒和高钠血症,对酮症酸中毒不宜常规使用碳酸氢钠溶液,仅在血 $\text{pH} < 7.1$ 、 $\text{HCO}_3^- < 12\text{mmol/L}$ 时,始按 2mmol/kg 给予 1.4% 碳酸氢钠溶液静滴,先用半量,当 $\text{pH} \geq 7.2$ 时即停用。

2. 胰岛素治疗 现多数常规采用小剂量胰岛素静脉滴注,先自静脉推注 0.1U/kg 正规胰岛素(RI),然后按每小时 0.1U/kg 计算,将正规胰岛素 25U 加入等渗盐水 250ml 中(0.1U/ml),用微量输液泵自另一静脉途径缓慢按需输入。输入 1~2 小时后应复查血糖以调整输入量。当血糖 $< 17\text{mmol/L}$ 时,应将输入液体换成含 0.2% 氯化钠的 5% 葡萄糖液,并停止静滴胰岛素,改为正规胰岛素皮下注射,每次 0.25~0.5U/kg,每 4~6 小时 1

次,直至患儿开始进食、血糖稳定为止。

3. 控制感染 酮症酸中毒常并发感染,必须在急救同时采用有效抗生素治疗。

酮症酸中毒在处理不当时,可引起脑水肿、低血糖,低血钾,碱中毒,心功能或肾功能衰竭等情况,因此在整个治疗过程中必须严密观察、随时修正治疗计划,避免因处理不妥而加重病情。

(二)长期治疗措施

1. 饮食管理 食物的热量要适合患儿的年龄、生长发育和日常活动的需要,每日所需热量(卡, $\times 4.189 = \text{kJ}$)为 $1000 + (\text{年龄} \times 80 - 100)$,对婴幼儿宜稍偏高。饮食成分的分配为:蛋白质 15%~20%;碳水化合物 50%~55%;脂肪 30%。蛋白质成分在3岁以下小儿应稍多,其中一半以上应为动物蛋白。碳水化合物最好以米饭为主,因为米饭造成的血糖波动远较面粉或土豆等制品为小,蔗糖等精制糖应该避免。脂肪应以植物油为主。全日热量分为三餐,分别占 1/5、2/5、2/5,并由每餐中留少量食物作为餐间点心。每日进食应定时,饮食量在一段时间内应固定不变。

2. 胰岛素的应用 有正规胰岛素(RI),中效的珠蛋白胰岛素(NPH)和长效的鱼精蛋白锌胰岛素(PZI)等3类制剂可供选择。PZI在儿童中甚少单独应用。

(1)应用方案:新诊断的患儿一般用量为每日 0.5~1.0U/kg。目前多数采用每日皮下注射两次的方案:全日所需总量的 2/3 在早餐前 30 分钟注射,1/3 在晚餐前 30 分钟注射;每次注射用 NPH 和 RI 按 2:1 或 3:1 混合(或将 RI 和 PZI 按 3:1 或 4:1 混合使用);每次尽量用同一型号的 1ml 注射器,按照先 RI、后 NPH 顺序抽取药物,混匀后注射。根据尿糖检测结果,每 2~3 天调整剂量一次,直至尿糖呈色试验不超过“++”。如在治疗过程中由患儿或家长在家庭中定时用纸片法监测末梢血糖值,更有利于控制病情。

(2)注射部位:应有计划地选择上臂、大腿和腹壁等不同部位按顺序轮番注射,一个月内不要在同一部位注射两次,以防止日久皮肤组织萎缩,影响疗效。

3. 胰岛素长期治疗中的注意要点。

(1)胰岛素过量或不足:在 I 型糖尿病治疗过程中,如胰岛素过量就会发生 Somogyi 现象。即在午夜至凌晨时发生低血糖,随即反调节激素分泌增加,使血糖陡升,以致清晨血、尿糖异常增高,只需减少胰岛素用量即可消除。Somogyi 现象必须与清晨现象(dawn phenomenon)相鉴别,后者不发生低血糖,却在清晨 5~9 时呈现血糖和尿糖增高,这是因为晚间胰岛素用量不足所引致,可以加大晚间注射剂量或将 NPH 注射时间稍往后移即可。持久的胰岛素用量不足可使患儿长期处于高血糖状态,症状不能完全消除,导致生长停滞、肝脾肿大、高血糖和高血脂,并容易发生酮症酸中毒。当每日胰岛素用量超过 2U/kg 仍不能控制病情时,应考虑耐药问题,可换用更纯的制剂,如基因重组胰岛素。

(2)儿童糖尿病有特殊的临床过程,在治疗、随防中应按不同病期调整胰岛素用量:

1)急性代谢紊乱期:自症状初现到临床确诊,约数日至数周,一般不超过一个月,除血糖增高、糖尿和酮尿症外,有 1/3 患儿表现为中、重型酮症酸中毒。需积极治疗。

2)暂时缓解期:约 75% 糖尿病患儿经确诊和适当治疗后,临床症状消失、血糖下降、尿糖减少或转阴时,即出现暂时缓解期,此时胰岛 β 细胞恢复分泌少量胰岛素,对外源性胰岛素的需要量减至 0.5U/kg 以下,少数患儿甚至可以完全不用。这种暂时性缓解一般

持续数周,最长可达半年以上,在此期内应定期检测血、尿糖水平。

3)强化期:经过缓解期后,患儿出现血糖增高、尿糖不易控制现象,必须注意随时调整胰岛素用量,直至青春期终结为止。在青春发育期,由于体内性激素增多等变化,增强了对胰岛素的拮抗,因此该期病情不甚稳定,胰岛素用量较大。

4)永久糖尿病期:青春发育期以后,病情渐趋稳定,胰岛素用量亦较固定。

4. 宣教和管理 近年来虽然对本病的治疗手段有很大的改进,如用微量血糖仪进行自我血糖监测、高纯度基因重组胰岛素制剂的应用、胰岛素强化疗法的出现和胰岛素微量泵的试用等都有效地提高了本病的治疗质量,但是由于本病需要终生饮食控制和注射胰岛素,给患儿和其家庭带来种种精神烦恼,因此医务人员必须详细介绍有关知识,帮助树立信心,使患儿能坚持有规律的生活和治疗,同时加强管理制度,定期随访复查。国内已有举办糖尿病夏令营的经验,证实这种集体宣教和治疗对患儿的身心有良好效应。

血糖下降程度与症状的严重度之间无恒定关系,有些患儿因频繁发作或长期处于低血糖状况,可耐受较低血糖水平而不产生临床症状;反之,血糖下降迅速者即容易出现症状。年长儿主要表现为苍白、出汗、疲乏、饥饿感、心动过速和精神紧张等与肾上腺素分泌过多有关的症状,同时有神经系统功能障碍,如头痛、烦躁、行为异常、意识模糊、嗜睡、惊厥和昏迷等。新生儿低血糖则常以震颤、拒奶、抽搐等为主。对患儿应依据病史和症状,分析其可能的病因,选择以下实验室检查以明确诊断:①空腹血糖:一般在低血糖症状发作时即应采血测定血糖水平,无症状儿童必须空腹过夜、清晨采血,婴儿可在禁食6小时后采血;②尿液分析:在低血糖发作期间应采集尿样供检测酮体,必要时需测定半乳糖、果糖等其他还原糖,儿茶酚胺和有机酸等;③血气和血电解质分析:鉴别是否有代谢性酸中毒或有机酸血症存在;④血清胰岛素测定:血清胰岛素在低血糖症时通常甚低,当血糖 $<2.5\text{mmol/L}$,而血清胰岛素仍 $>10\text{mU/L}$ 时即应考虑高胰岛素血症;⑤血浆C-肽测定:低血糖时如血浆C-肽 $>1.5\text{ng/ml}$ 者,即可证实为内源性高胰岛素血症;⑥影像学检查:对高胰岛素血症患儿可选择进行胰腺的CT、B超或动脉造影等检查;⑦可选择进行各种耐量试验(表15-7)。

本症的治疗包括:①对症治疗:低血糖发作时,给与葡萄糖口服或静注,可使低血糖发作停止、症状很快消失;②病因治疗:在明确原因后,针对病因进行治疗,如酮症性低血糖时应给高蛋白质、高碳水化合物、低脂肪饮食,并一日内少量多餐,半乳糖血症或果糖不耐症患者应分别禁食含有乳类或果糖类食物,由于肾上腺皮质或垂体功能减低者,需用激素替代疗法,高胰岛素血症可用氟甲苯噻嗪(diazoxide)每日 $5\sim 10\text{mg/kg}$,分2次口服,对胰岛细胞瘤引起的高胰岛素血症,可进行手术剖腹探查。

表 15-7 低血糖症的各种耐量试验方法

试验药物	途径	空腹给药剂量	取血时间(分)	说明	检测项目
葡萄糖	口服	1.75g/kg	0, 30, 60, 120, 240	垂体前叶功能减退和胰岛细胞瘤呈低平曲线,肝糖原累积病时呈糖尿病曲线	葡萄糖 胰岛素
肾上腺素	肌注	1%肾上腺素 (0.01ml/kg)	0, 10, 30, 60, 90, 120	注射后30~60分钟内葡萄糖升高 $>2.5\text{mmol/L}$;糖原累积病时血糖升高很少	葡萄糖
胰高血糖素	肌注	$30\mu\text{g/kg}$ (最大量 1mg)	0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	正常人15~45分钟内血糖升高 $1.4\sim 2.8\text{mmol/L}$;葡萄糖-6-磷酸酶缺乏时空腹及餐后试验均无血糖升高;脱支酶缺乏时,空腹试验不反应,而餐后反应正常;酮症低血糖发作时不反应,但两次发作间期反应正常。	葡萄糖 乳酸盐
L-亮氨酸	口服	150mg/kg (10分钟内服完)	0, 15, 30, 45, 60, 90	正常儿血糖浓度下降 0.56mmol/L ;胰岛细胞增生患儿血糖下降至低血糖水平	葡萄糖 胰岛素

续表

试验药物	途 径	空腹给药剂量	取血时间(分)	说 明	检测项目
半乳糖	口服	1.75g/kg	0, 30, 60, 90, 120	葡萄糖-6-磷酸酶缺乏患儿乳酸盐增高,半乳糖血症者忌用	葡萄糖 乳酸盐
果糖	口服	0.5g/kg	0,30,45,60,90	用于果糖不耐受症和果糖 1,6二磷酸酶缺乏	葡萄糖 磷酸盐
	静注	0.25g/kg (10%溶液 4 分钟注入)	0, 10, 20, 30, 45,60	患儿血葡萄糖下降,果糖上升,血磷降低;乳酸盐浓度增加,胰岛素不变	乳酸盐

(王慕逖)

附 录

一、正常小儿心电图的特点和正常值

(一)小儿心电图特点

足月新生儿出生时胸前各导联 T 波均直立,4 天后右侧心前区导联 T 波倒置。1 周内新生儿各心前导联可不出现 Q 波。新生儿及婴儿以右心占优势,电轴偏右, V_{3R} 、 V_1 联 $R/S > 1$ 。

正常小儿 V_1 或 aVR 可见 Rsr' 图型(但 QRS 间期正常),并不表示不完全性右束支传导阻滞。标准 I 导联中可见 Q 波,但 Q_m 一定大于 Q_1 。

(二)小儿心电图正常值

1. P-R 间期

年龄	最低值(S)	最高值(S)
1 天 ~ 1 月	0.08	0.12
1 岁	0.08	0.14
5 岁	0.10	0.16
12 岁	0.10	0.18

2. 小儿心电图各波正常标准

时限 (s)	振幅 (10mm = 1mv)	方向	心电位	电轴	钟向转动
P 波 0.05 ~ 0.09 (0.07)	< 2.5mm	I、II、aVF、 V_5 、 V_6 直立, aVR 倒置	—	—	—
P-R 间期 0.08 ~ 0.18 (0.16)	—	—	—	—	—
QRS 波群 0.05 ~ 0.1	$R_I + II + III > 15mm$ $R_I + S_{II} < 30mm$ $R_{II} + R_{III} < 45mm$ $R_{aVL} < 20mm$ (横位) $R_{aVF} < 25mm$ (直立位) $R_{V_5} < 35mm$ $R_{V_5} + S_{V_1} < 45mm$	QRS 波群决定心电位电轴,钟向转动新生儿: 50% V_1 呈 R_s , V_5 呈 rS 型 50% $V_1 \sim V_5$ 均呈 R_s 型	中间位: aVL, aVF 呈 qR 横位: sVL 呈 qR aVF 呈 rS 垂直位: aVL 呈 rS aVF 呈 qR	正常: I、III 主波均向上 右偏: 主波 I 向下 III 向上 左偏: 主波 I 向上 III 向下 新生儿: $+30^\circ \sim +180^\circ$	顺钟向: $V_1 \sim V_4$ 呈 rS aVR 呈 QR 逆钟向: $V_3 \sim V_6$ 呈 qR

续表

	时限 (s)	振幅 (10mm = 1mv)	方向	心电位	电轴	钟向转动
QRS 波群	—	$R_{V_1} < 10\text{mm}$ $S_{V_1} > 2\text{mm} < 15\text{mm}$ $R_{V_1} + S_{V_5} < 15\text{mm}$ (3~5岁后) $R_{V_1} < 25\text{mm}$ $R_{V_5} < 15\text{mm}$ (新生儿)	—	—	—	—
S-T 段	—	胸导联抬高 $< 2.5\text{mm}$ 其余导联 $< 1.5\text{mm}$ 下降 $< 0.5\text{mm}$	—	—	—	—
T 波	—	—	I、II、aVF、 V ₅₋₆ 直立, aVR 倒置 新生儿: <3~4天 V ₁ 直立, V ₅ 倒 置、直立、低 平, >3~4天 V ₁ 倒置, V ₅ 直立	—	—	—
U 波	0.1~ 0.3	0.5mm 以下, V ₃ 可达 2~3mm	与 T 波一致	—	—	—
Q-T 间期	0.21~ 0.38 与 心率有 关	—	—	—	—	—
QTC	男: <1.02 女: <1.03	—	—	—	—	—

二、常用食品及水果营养成分表

食物项目	食部 %	能量 kJ	水份 g	蛋白质 g	脂肪 g	膳食纤维 g	碳水化合物 g	胡萝卜素 μg	视黄醇 当量 μg	核黄素 mg	尼克酸 mg	抗坏血酸 mg	维生素 E mg	钾 mg	钠 mg	钙 mg	镁 mg	铁 mg	锰 mg	锌 mg	铜 mg	硒 mg	
稻米(粳)	100	1397	16.2	7.3	0.4	0.4	75.3	-	-	0.08	0.04	1.1	0.76	58	6.2	24	25	0.9	1.00	1.07	0.26	80	2.49
小麦	100	1473	-	12.0	-	10.2	76.1	-	-	0.48	0.14	-	1.91	-	107.4	-	-	5.9	3.49	3.51	0.34	436	4.05
高粱米	100	1469	10.3	10.4	3.1	4.3	70.4	-	-	0.29	0.10	1.6	1.88	281	6.3	22	129	6.3	1.22	1.64	0.53	329	2.83
小米	100	1498	11.6	9.0	3.1	1.6	73.5	100	17	0.33	0.10	1.5	3.63	284	4.3	41	107	5.1	0.89	1.87	0.54	229	4.74
玉米(黄)	100	1402	13.2	8.7	3.8	6.4	66.6	100	17	0.21	0.13	2.5	3.89	300	3.3	14	96	2.4	0.48	1.70	0.25	218	3.52
黄豆(大豆)	100	1502	10.2	35.1	16.0	15.5	18.6	220	37	0.41	0.20	2.1	18.9	1503	2.2	191	198	82	2.26	3.34	1.35	465	6.16
花豆(红)	100	1326	14.8	19.1	1.3	5.5	57.2	430	72	0.25	-	3.0	6.13	358	12.5	38	17	0.3	1.22	1.27	0.94	48	19.05
绿豆	100	1322	12.3	21.6	0.8	6.4	55.6	130	22	0.25	0.11	2.0	10.95	787	3.2	81	125	6.5	1.11	2.18	1.08	337	4.28
蚕豆	100	1272	11.5	24.6	1.1	10.9	49.0	50	8	0.13	0.23	2.2	4.90	992	21.2	49	113	2.9	1.00	4.76	0.64	339	4.29
豌豆	96	1331	12.8	23.0	1.0	6.0	54.3	280	47	0.29	-	-	1.97	610	4.2	95	83	5.9	1.55	2.29	1.26	175	41.80
豆腐	100	339	82.8	8.1	0.4	3.7	3.8	-	-	0.04	0.03	0.2	2.71	125	7.2	164	27	1.9	0.47	1.11	0.27	119	2.30
黄豆芽	100	184	88.8	4.5	1.5	1.6	3.0	30	5	0.04	0.07	0.6	0.80	160	7.2	21	21	0.9	0.34	0.54	0.14	74	0.96
绿豆芽	100	75	94.6	2.1	0.8	0.1	2.1	20	3	0.05	0.06	0.5	0.19	68	4.4	9	18	0.6	0.10	0.35	0.10	37	0.50
毛豆	53	515	69.6	13.1	4.0	5.0	6.5	130	22	0.15	0.07	1.4	2.44	478	3.9	135	70	3.5	1.20	1.73	0.54	188	2.48
四季豆	96	117	91.3	2.0	1.5	0.4	4.2	210	35	0.04	0.07	0.4	1.24	123	8.6	42	27	1.5	0.18	0.23	0.11	51	0.43
豆角	96	126	90.0	2.5	2.1	0.2	4.6	200	33	0.05	0.07	0.9	2.24	207	3.4	29	35	1.5	0.41	0.54	0.15	55	2.16
甘薯	90	414	73.4	1.1	0.2	1.6	23.1	750	125	0.04	0.04	0.6	0.28	130	28.5	23	12	0.5	0.11	0.15	0.18	39	0.48
胡萝卜	96	155	89.2	1.0	0.2	1.1	7.7	4130	688	0.04	0.03	0.6	0.41	190	71.4	32	14	1.0	0.24	0.23	0.08	27	0.63
萝卜(白)	95	84	93.4	0.9	0.1	1.0	4.0	20	3	0.02	0.03	0.3	0.92	173	61.8	36	16	0.05	0.09	0.30	0.04	26	0.61
马铃薯	94	318	79.8	2.0	0.2	0.7	16.5	30	5	0.08	0.04	1.1	0.34	342	2.7	8	23	0.8	0.14	0.37	0.12	40	0.78
芋头	84	331	78.6	2.2	0.2	1.0	17.1	160	27	0.06	0.05	0.7	0.45	378	33.1	36	23	1.0	0.30	0.49	0.37	55	1.45
藕(莲藕)	88	293	80.5	1.9	0.2	1.2	15.2	20	3	0.09	0.03	0.3	0.73	243	44.2	39	19	1.4	1.30	0.23	0.11	58	0.39
山药	83	234	84.8	1.9	0.2	0.8	11.6	20	7	0.05	0.02	0.3	0.24	213	18.6	16	20	0.3	0.12	0.27	0.24	34	0.55
白菜 (大白菜)	92	88	93.6	1.7	0.2	0.6	3.1	250	42	0.06	0.07	0.8	0.92	130	89.3	69	12	0.5	0.21	0.21	0.03	30	0.33
菠菜 (赤根菜)	89	100	91.2	2.6	0.3	1.7	2.8	2920	487	0.04	0.11	0.6	1.74	311	85.2	66	58	2.9	0.66	0.85	0.10	47	0.97

食物项目	食部 %	能量 kJ	水份 g	蛋白质 g	脂肪 g	膳食纤维 g	碳水化合物 g	胡萝卜素 μg	视黄醇当量 μg	硫胺素 mg	核黄素 mg	尼克酸 mg	抗坏血酸 mg	维生素 E mg	钾 mg	钠 mg	钙 mg	镁 mg	铁 mg	锰 mg	锌 mg	铜 mg	磷 mg	硒 mg
菜花	82	100	92.4	2.1	0.2	1.2	3.4	30	5	0.03	0.08	0.6	61	0.43	200	31.6	23	18	1.1	0.17	0.38	0.05	47	0.73
(花椰菜)																								
大白菜	83	63	95.1	1.4	0.1	0.9	2.1	80	13	0.03	0.04	0.4	28	0.36	90	48.4	35	9	0.6	0.16	0.61	0.04	28	0.39
(青口)																								
猪肉(肥、瘦)	100	1654	66.9	13.2	37.0		2.4	114	-	0.22	0.16	3.5		0.96	204	59.4	6	16	1.6	0.03	2.06	0.06	162	11.90
鸡	66	699	69.0	19.3	9.4		1.3	48	48	0.05	0.09	5.6		0.67	251	63.6	9	19	1.4	0.03	1.09	0.07	156	11.75
鸭	68	1004	63.9	15.5	19.7		0.2	52	52	0.08	0.22	4.2		0.27	191	69.0	6	14	2.2	0.06	1.33	0.21	122	12.25
母乳	100	274	87.6	1.3	3.4		7.4	11	11	0.01	0.05	0.2	5	-	-	-	30	32	0.1	-	0.28	0.03	13	-
牛乳	100	226	89.8	3.0	3.2		3.4	24	24	0.03	0.14	0.1	1	0.21	109	37.2	104	11	0.3	0.03	0.42	0.02	73	1.94
牛乳粉	100	2000	2.3	20.1	21.2		51.7	141	141	0.11	0.73	0.9	4	0.48	449	260.1	676	79	1.2	0.09	3.14	0.09	469	11.80
(全脂)																								
酸奶	100	301	84.7	2.5	2.7		9.3	26	26	0.03	0.15	0.2	1	0.12	150	39.8	118	12	0.4	0.02	0.53	0.03	85	1.71
羊乳(鲜)	100	247	88.9	1.5	3.5		5.4	84	84	0.04	0.12	2.1	-	0.19	135	20.6	82	-	0.5	-	0.29	0.04	98	1.75
鸡蛋(白皮)	87	577	75.8	12.7	9.0		1.5	310	310	0.09	0.31	0.2		1.23	98	94.7	48	14	2.0	0.03	1.00	0.06	176	16.55
鸡蛋黄	100	1372	51.5	15.2	28.2		3.4	438	438	0.33	0.29	0.1		5.06	95	54.9	112	41	6.5	0.06	3.79	0.28	240	27.01
鸭蛋	87	753	70.3	12.6	13.0		3.1	261	261	0.17	0.35	0.2		4.98	135	106.0	62	13	2.9	0.04	1.67	0.11	226	15.68
草鱼	58	469	77.3	16.6	5.2		0	11	11	0.04	0.11	2.8		2.03	312	46.0	38	31	0.8	0.05	0.87	0.05	203	6.66
带鱼	76	531	73.3	17.7	4.9		3.1	29	29	0.02	0.06	2.8		0.82	280	150.1	28	43	1.2	0.17	0.70	0.08	191	36.57
鲤鱼	54	456	76.7	17.6	4.1		0.5	25	25	0.03	0.09	2.7		1.27	334	53.7	50	33	1.0	0.05	2.08	0.06	204	15.38
海虾	51	331	79.3	16.8	0.6		1.5	...	-	0.01	0.05	1.9		2.79	228	302.2	146	46	3.0	0.11	1.44	0.44	196	56.41
河虾	86	351	78.1	16.4	2.4		0	48	48	0.04	0.03	...		5.33	329	133.8	325	60	4.0	0.27	2.24	0.64	186	29.65
菜籽油	100	3761	0.1	...	99.9		0		-		60.89	2.4	7.0	9	2.9	3.7	0.11	0.54	0.18	9	2.34
豆油	100	3761	0.1	...	99.9		0		-		93.08	3.0	4.9	13	3.0	2.0	0.43	1.09	0.16	7	3.32
花生油	100	3761	0.1	...	99.9		0		-		42.06	1.0	3.5	12	2.0	2.9	0.33	8.48	0.15	15	2.29
芝麻油	100	3757	0.1	...	99.7		0.2		-		68.53	...	1.1	9	3.0	2.2	0.76	0.17	0.05	4	8.41
饼干	100	1812	5.7	9.0	12.7	1.1	70.6	24	37	0.08	0.04	4.7		4.57	85	204.1	73	50	1.9	0.87	0.91	0.23	88	12.47
蛋糕	100	1452	18.6	8.6	5.1	0.4	66.7	54	86	0.09	0.09	0.8		2.80	77	67.8	39	24	2.5	1.00	1.01	1.21	130	14.07
面包	100	1305	27.4	8.3	5.1	0.5	58.1	-	-	0.03	0.06	1.7		1.66	88	230.4	49	31	2.0	0.37	0.75	0.24	107	3.15

注：“...”未检出；“-”未测定；“微”痕微量；“0”为不含此物

参 考 文 献

1. 吴瑞萍 胡亚美 江载芳 主编. 诸福棠实用儿科学. 第6版. 北京:人民卫生出版社,1996
2. 王继山,陈俭红 主编. 实用小儿胃肠病学. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学出版社,1997
3. 王海燕主编. 肾脏病学. 第二版. 北京:人民卫生出版社,1996
4. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM(eds). Nelson textbook of pediatrics. 15th edition. Philadelphia: WB Saunders, 1996
5. Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD (eds). Rudolph's pediatrics. 20th ed. London: Prentice-Hall International, 1996
6. Nathan DG, Orkin SH (eds). Nathan and Orkin's Hematology of infancy and childhood. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998
7. Berg BO, ed. Principles of child neurology. New York: McGraw-Hill, 1996
8. Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ (eds). Wilkins the diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. 4th ed. Springfield: Charles C Thomas, 1994
9. Scriver CR... (et al), (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995

主题词索引

说明:(1)本索引主题词按汉语拼音字母顺序排列;(2)冠有西文字母、西文姓氏的主题词按英文字母、希文字母顺序排于各部之首;(3)为使同性主题词相对集中,采用倒装词,如白血病,淋巴细胞,急性;(4)主题词后数字为页码。

A

ABO 血型不合 119
Alstrom 综合征 77
Apgar 评分 108
Aschoff 小体 180
A 组乙型溶血性链球菌 179 209
 α -1,4-葡糖苷酶缺乏 156
 α -L-艾杜糖酶缺陷 159
阿-斯综合征 314
埃可病毒 398
癌基因 378
艾杜糖醛酸硫酸酯酶缺陷 159
氨茶碱 178
氨基酸分析 158
氨基酸衍生物激素 423

B

Barrette 食管 249
Bruton 病 169
B 淋巴细胞 165
B 淋巴细胞减少 169
 β 2 微球蛋白 322
白化病 157
白色念珠菌 230
白色念珠菌感染 247
白细胞计数 133 349
白细胞介素 393
白细胞介素 5 176
白血病,标危型急性淋巴细胞 380

白血病,单核细胞 380
白血病,高危型急性淋巴细胞 380
白血病,急性 378
白血病,急性 B 系淋巴细胞 379
白血病,急性 T 系淋巴细胞 379
白血病,急性非淋巴细胞 380
白血病,急性巨核细胞 381
白血病,急性淋巴细胞 379
白血病,粒-单核细胞 380
白血病,前 B 细胞 379
白血病,幼红细胞 380
白血病,原粒细胞部分分化型 380
白血病,原粒细胞未分化型 380
白血病,早幼粒细胞 380
白血病,中枢神经系统 382
白血病化疗 384
白血病化疗方案 387
白血病细胞浸润 381
白血病细胞浸润,睾丸 382
白血病样反应 383
百白破三联疫苗 213
百日咳 211
百日咳毒素类 211
百日咳杆菌 211
百日咳脑病 211
百日咳综合征 211
败血症 215
半乳糖胺-6-硫酸酯酶缺陷 159
膀胱 320
膀胱输尿管反流 346

保健,胎儿期 26
保健,心理卫生 29
保健,新生儿期 26
保健,学龄期 27
保健,学龄前期 27
保健,婴儿期 26
保健,幼儿期 27
钡剂灌肠检查 262
奔马律 305 316
贲门失弛缓症 250
苯丙氨酸-4-羟化酶缺乏 157
苯丙酮尿症 156
吡嗪酮 244
臂丛神经麻痹 140
便秘 261
便血 186 255 259
变态反应 219
变性珠蛋白小体 367
变性珠蛋白小体生成试验 364
变异型免疫缺陷病 169
丙种球蛋白 369
丙种球蛋白低下血症 169
病史记录 32
播散性念珠菌病综合征 231
补体 C3 167
补体缺陷 172
补体溶血活性测定 167
补体系统 166
补液疗法 269
哺乳 61
部分促凝血酶原时间 372 376

C

Cooley 贫血 366
C 反应蛋白 181
蚕豆病 363
苍白 355
侧脑室穿刺引流 228
侧脑室小脑延髓池分流术 229
产毒性大肠杆菌 263
长骨发育 13
肠穿孔 261

肠道菌群 247
肠道菌群失调 267
肠梗阻 259
肠梗阻,功能性 261
肠麻痹,中毒性 279
肠套叠 259
肠套叠,慢性 260
肠炎,病毒性 265
肠炎,肠毒素性 264
肠炎,大肠杆菌 266
肠炎,金黄色葡萄球菌 267
肠炎,空肠弯曲菌 266
肠炎,轮状病毒 266
肠炎,侵袭性细菌性 264
肠炎,真菌性 267
肠粘膜保护剂 270
常染色体畸变综合征 149
常染色体隐性遗传 151
超声心动图 289
潮气量 273
持续性全身淋巴结病综合征 189
齿龈炎 83
虫媒病毒 207 398
抽搐 207
出血 82 171 369 375 381
出血,自发性 371
出血性膀胱炎 344
出血性大肠杆菌 263
初乳 58
川崎病 187
传染性单核细胞增多症 383
垂体病变 424
磁共振成像 292
促甲状腺激素 432
促甲状腺激素测定 435
促甲状腺激素缺乏 434
促甲状腺素释放激素刺激试验 435
促甲状腺素受体刺激性抗体 437
促甲状腺素受体抗体 437
促甲状腺素受体阻断性抗体 437
促肾上腺皮质激素 439
促胃肠动力药 251

促性腺素释放激素刺激试验 431

D

DiGeorge 综合征 170

DNA 145

DNA, 线粒体 145

DNA 探针 221

dystrophin 蛋白质 412

D-二聚体 376

大肠杆菌感染 343

大于胎龄儿 102

丹佛发育筛查法 21

单倍体 145

单纯疱疹病毒 398

单纯疱疹病毒 I 型 248

单纯乳房早发育 432

胆道闭锁 118

胆道蛔虫症 237

胆红素脑病 120

蛋白尿 326 330

蛋白质 54

蛋白质类激素 423

低蛋白血症 329

低分子右旋糖酐 377

低钙血症 89

低钾血症 44 340 429

低磷血症, 家族性 87

低钠血症 394

低体重 22

低血糖 155 415 448

地高辛 306

癫痫 241 402 411 418

癫痫, 部分型, 持续状态 406

癫痫, 复杂部分型 404

癫痫, 肌阵挛型 405 420

癫痫, 继发性 403

癫痫, 简单部分型 404

癫痫, 颞叶 406

癫痫, 强直阵挛型 404

癫痫, 全身型 404

癫痫, 少年肌阵挛 405

癫痫, 失神型 405

癫痫, 失张力型 406

癫痫, 婴儿良性肌阵挛 405

癫痫持续状态 407 420

癫痫失语综合征 406

癫痫相关基因 402

碘剂治疗 93

碘缺乏 92 434

碘中毒 93

电解质溶液 49

电解质紊乱 265

电生理检查 401

淀粉酶 202

动脉导管未闭 295

多倍体 147

多发性神经根神经炎 205 400

多尿 340 428

多器官功能衰竭 217

E

Eisenmenger 综合征 293

儿童擦腿综合征 24

儿童类风湿病 182

儿童类风湿性关节炎 169

儿童膳食 68

儿童膳食调查 71

儿童糖尿病 443

2,4-二硝基苯胍试验 158

21-羟化酶缺乏症, 单纯男性化型 440

21-羟化酶缺乏症, 失盐型 441

21-羟化酶缺乏症, 晚发型 441

21-三体综合征 147 427

21-三体综合征, 标准型 148

21-三体综合征, 嵌合体型 148

21-三体综合征, 易位型 148

25-羟维生素 D 84

二倍体 146

F

发热 197 207 381 393

发热, 持续 190

法洛四联症 299

反流性肾病 346

反流性食管炎 249
芳基硫酸酯酶缺陷 159
房间隔缺损 294
房室传导阻滞 312
房室传导阻滞,先天性 313
放射性核素心血管造影 292
放射治疗 386
非特异免疫 166
非甾类抗炎药 185
肥胖,单纯性 76
肥胖,继发性 76
肥胖-换气不良综合征 77
肥胖生殖无能症 77
肺表面活性物质 110
肺表面活性物质,外源性 112
肺大泡 279
肺动脉高压 293 296
肺动脉狭窄 297 299
肺功能测定 176
肺活量 273
肺嗜酸性粒细胞性脓肿 242
肺水肿 319
肺通气量 273
肺吸虫,四川 242
肺吸虫,卫氏 242
肺吸虫病 241
肺吸虫病,脑型 242
肺炎 277
肺炎,肺炎支原体 283
肺炎,呼吸道合胞病毒 282
肺炎,蛔虫性嗜酸性细胞 236
肺炎,间质性 194 283
肺炎,流感嗜血杆菌 283
肺炎,念珠菌 231
肺炎,葡萄球菌 283
肺炎,腺病毒 283
肺炎,衣原体 143 284
肺炎,隐球菌 233
肺炎链球菌 392
肺瘀血 316
风湿热 179
风疹 195

风疹病毒 195
风疹疫苗 197
咪喃唑酮 245
辅酶四氢生物蝶呤缺乏 157
辅食添加 67
复温治疗 130
副百日咳杆菌 211
腹部 B 型超声波检查 258
腹部肿块 260
腹膜透析 336
腹痛 186 237 244 252 255
腹泻 215 244
腹泻,非感染性 264
腹泻,感染性 263
腹泻,急性 265
腹泻,慢性 190 267
腹胀 261

G

Gower 征 412
Graves 病 437
Guthrie 细菌生长抑制试验 158
钙剂治疗 90 123
钙结合蛋白 84
钙磷代谢紊乱 342
干扰素 281
干眼病 79
肝豆状核变性 160
肝脾肿大 355
肝素 377
肝硬变 161
肝脏 246
肝脏肿大 155
肝脂肪变性 154 414
肝肿大 242
肛周瘙痒 238
高胆固醇血症 330
高胆红素血症 361
高钙尿 338
高钙血症 429
高钾血症 44
高尿酸血症 154

高热惊厥 399 406
高渗性利尿 429
高铁血红蛋白还原试验 364
高危新生儿 94
高血糖 444
高血压 325 441
高血压脑病 325
高胰岛素血症 448
高脂血症 154 329
睾酮 441
睾丸炎 202
格林巴利综合征 400
膈疝 111
宫内生长迟缓 427
共济失调 171 399 418 420
佝偻病,肝性 88
佝偻病,肾性 88
佝偻病,维生素 D 依赖性 88
佝偻病串珠 86
钩虫病 239
骨钙素 84
骨骼 X 线检查 87
骨骼发育异常 160
骨化中心 13
骨龄测定 431
骨嗜酸细胞肉芽肿 390
骨髓检查 356 382
骨髓外造血 349
骨髓移植 174
骨髓造血 348
骨质缺损 389
关节出血 371
关节炎,多发性 184
关节炎,风湿性 180
关节炎,类风湿性 184
关节炎,游走性 186
冠状动脉瘤 188
冠状动脉炎 187
光照疗法 121
过敏性紫癜 260
过敏症 236
过早搏动,房性 308

过早搏动,交界性 308

H

H2 受体拮抗剂 253 256
Hb Bart's 胎儿水肿综合征 367
Hirschsprung 病 261
HLA-BW35 抗原 219
HLA-DQ 抗原 443
HLA-DR7 抗原 328
HLA-DR9 抗原 328
HLA-DR 抗原 443
HLA-DW7 抗原 183
HLA-DW8 抗原 183
含铁血黄素沉着症 366
汉-许-克综合征 389
核苷磷酸化酶缺乏 170
核型分析 146
红细胞包涵体 366
红细胞计数 349
红细胞抗人球蛋白试验 120
红细胞平均容积 351
红细胞平均血红蛋白 351
红细胞平均血红蛋白浓度 351
红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 364
红细胞游离原卟啉 356
虹膜睫状体炎 183
喉梗阻 275
喉痉挛 89
喉水肿 275
鲎试验 218
呼吸肌麻痹 401
呼吸困难 279
呼吸频率 34 273
呼吸衰竭,中枢性 207
胡桃夹现象 338
坏血病 82
环形红斑 181
换血疗法 121
蛔虫病 236
蛔虫性肠梗阻 237 260
绘人测试 21
昏迷 207 226 399 414

获得性免疫缺陷综合征 188

I

IgA 肾病 326

J

肌肉活组织检查 421

肌酸激酶 305

肌酸激酶同工酶 305 413

肌痛 401

肌萎缩 412

肌无力 156

肌张力减低 156 421

肌组织发育 14

基础代谢 53

基因 145

基因表达 145

基因疗法 414

基因缺失 412

基因突变 145

基因诊断 160 162

急腹症 259

急性蛋白 133

急性喉炎 275

急性上呼吸道感染 274

急性运动轴性神经炎 400

脊髓灰质炎 203

脊髓灰质炎病毒 203

脊髓灰质炎后肌肉萎缩综合征 205

脊髓灰质炎后遗症 205

脊髓灰质炎减毒活疫苗 206

脊髓灰质炎灭活疫苗 206

脊柱发育 13

脊柱畸形 413

脊椎炎,强直性 184

记忆力 18

加压素试验 429

家族性矮身材 427

甲硝唑 245

甲状旁腺功能低下 122

甲状旁腺功能低下,原发性 89

甲状旁腺功能亢进 85

甲状腺发育不全 433

甲状腺功能低下 92

甲状腺功能低下,先天性 87

甲状腺功能减低症,地方性 435

甲状腺功能减低症,获得性 435

甲状腺功能减低症,先天性 433

甲状腺功能亢进症 437

甲状腺过氧化物酶抗体 437

甲状腺激素生成障碍,家族性 434

甲状腺球蛋白抗体 437

甲状腺素 432

甲状腺素测定 435 438

甲状腺素治疗 435

甲状腺炎,淋巴细胞性 436

甲状腺肿大 436 438

贾第鞭毛虫病 244

假肥大型肌营养不良 412

检查,腹部 36

检查,神经系统 36

检查,头部 35

检查,胸部 35

检查,肢体 36

碱中毒,代谢性 47

碱中毒,呼吸性 48

健康检查 30

角膜混浊 160

角膜软化症 79

角膜色素环 162

脚气病,先天性 81

结肠造瘘术 262

结核,肺 223 281

结核,脑膜 225

结核,支气管淋巴结 223

结核病 218

结核杆菌 219

结核感染 229

结核菌,耐药 221

结核菌素试验 220

结膜充血 187

结膜炎,衣原体 142

近端肾小管性酸中毒 339

进行性脑病 421

禁水试验 429
惊厥 89 214 393
精氨酸加压素 428
颈动脉窦压迫法 310
颈蹼 150
静脉营养 270
巨核细胞 369
巨结肠,继发性 262
巨结肠,特发性 262
巨结肠,先天性 261
巨结肠根治术 263
巨细胞病毒感染,先天性 141
巨幼红细胞 358
菌尿 344

K

Kearns-Sayre 综合征 421
卡介苗接种 223
抗-D 免疫球蛋白 370
抗病毒药 275
抗癫痫药物 408
抗感染药 281
抗钩虫药 240
抗核抗体 184
抗蛔虫药 237
抗甲状腺药 438
抗结核化疗方案 222
抗结核抗体 221
抗结核药物 221
抗利尿激素 428
抗链球菌抗体 181 326
抗链球菌酶抗体 326
抗链球菌溶血素 O 210
抗蛲虫药 238
抗凝血酶Ⅲ 376
抗凝药 377
抗生素治疗 133 218
抗酸剂 251 256
抗绦虫药 241
抗体缺乏 169
抗纤维蛋白溶解药 378
抗心律失常药 308 310

抗真菌药 232
柯萨奇病毒 398
咳嗽 276 279
咳嗽,阵发性痉挛性 211
克汀病 93
空肠弯曲菌 264
空肠弯曲菌抗体 400
空气灌肠复位法 260
口服补液 49
口腔 246
口炎,溃疡性 248
口炎,疱疹性 248

L

Laurence-Moon-Biedl 综合征 77
Leber 遗传性视神经萎缩 421
Leigh 综合征 421
Lennox-Gastaut 综合征 406
L 型结核菌 220
莱特勒-西韦病 389
蓝氏贾第鞭毛虫 244
类风湿病,全身型 183
类风湿因子 184
类固醇激素 185 423 439
利多卡因 311
利尿剂 317 330
联合免疫缺陷病 171
链球菌感染 324
淋巴肿大 187 190 196
淋巴系统发育 164
淋巴细胞计数 166
淋巴细胞减少 190
淋巴细胞转化试验 166
磷酸化酶 153
流感嗜血杆菌 392
流行性感胃 275
流行性乙型脑炎 207
流行性乙型脑炎病毒 207
硫胺素负荷试验 81
硫氰酚 243
硫酸角质素 158
硫酸类肝素 158

硫酸皮肤素 158
颅骨发育 13
颅内压增高 393 414 417
颅神经麻痹 401
颅神经障碍 226
颅血肿 139
颅咽管瘤 417
绿色瘤 382
氯化铵负荷试验 340
轮状病毒 263
罗伯逊易位 148
螺旋毒素 334

M

McCune-Albright 综合征 432
MELAS 综合征 420
MERRF 综合征 420
Miller-Fisher 综合征 401
麻疹 192
麻疹病毒 192
麻疹减毒活疫苗 195
麻疹脑炎 194
麻疹粘膜斑 193
脉搏 34
毛细血管脆性试验 186
毛细血管扩张症 171
毛细血管炎 186
毛细支气管炎 282
帽状腱膜下出血 139
梅毒,先天性 143
梅毒螺旋体 143
美洲板口线虫 239
门冬氨酸氨基转移酶 305
弥漫性血管内凝血 217 374
泌尿道感染 342
免疫复合物 324 332
免疫接种 28
免疫球蛋白 A 类 165
免疫球蛋白 A 缺陷病 169
免疫球蛋白 E 类 166
免疫球蛋白 G 类 165
免疫球蛋白 G 亚类缺陷病 170

免疫球蛋白 M 类 165
免疫球蛋白 M 缺陷病 170
免疫球蛋白检测 167
免疫球蛋白替代疗法 174
免疫缺陷病,继发性 172
免疫缺陷病,原发性 168
免疫系统发育 164
免疫抑制剂 185 331 370
面神经麻痹 140
母乳喂养 57

N

Nezelof 综合征 170
内毒素 213
内分泌细胞 422
内分泌腺 422
内皮素-1 376
内生肌酐清除率 322
囊尾蚴病 240
蛲虫病 238
脑病,中毒性 214
脑电图 407
脑发育异常 410
脑积水 394
脑脊液检查 205 227 394 399 401
脑膜刺激征 207 226 393
脑膜炎,病毒性 202
脑膜炎, Mollaret 396
脑膜炎,病毒性 228 396 398
脑膜炎,化脓性 227 392
脑膜炎,结核性 396
脑膜炎,脑膜炎双球菌 396
脑膜炎,隐球菌性 228 233
脑膜炎双球菌 392
脑囊虫病 241
脑室管膜炎 394
脑室周围白质软化 410
脑瘫,共济失调型 411
脑瘫,痉挛型 411
脑瘫,手足徐动型 411
脑炎,病毒性 398
脑肿瘤 417

脑卒中 420
能量代谢 53
能量合剂 306
念珠菌病 230
念珠菌病,泌尿道 231
念珠菌肠炎 231
念珠菌皮肤感染 230
念珠菌食管炎 231
尿崩症 390
尿崩症,原发性肾性 429
尿崩症,中枢性 427
尿道 320
尿碘普查 93
尿蝶呤分析 158
尿分析 321
尿路造影术 346
尿酶测定 322
尿三氯化铁试验 158
尿渗透压 429
尿素氮 322
尿糖 445
尿铜测定 162
尿酮体 445
尿细菌学检查 344
凝血酶时间 372
凝血酶原 116
凝血酶原复合物 373
凝血酶原时间 372 375
凝血致活酶 372
脓毒血症 216
脓尿 344
脓气胸 279
脓胸 279

O

呕吐 249 255 258 414
呕血 255

P

Prader-Willi 综合征 77
排便 247
排尿 321

排泄性膀胱造影 346
疱疹性咽峡炎 274
皮肤迟发超敏试验 166
皮肤感觉发育 17
皮肤角化 79
皮肤水肿 187
皮肤隐球菌病 233
皮肤粘膜淋巴结综合征 187
皮下结节 180 240 242
皮疹 187 193 196 197 209
脾切除术 362 368 370
脾肿大 361
偏瘫 399
贫血 350 381
贫血, α 珠蛋白生成障碍性 366
贫血, β 珠蛋白生成障碍性 366
贫血,缺铁性 239
贫血,溶血性 161 335
贫血,溶血性,伯氨喹啉型药物性 363
贫血,溶血性,先天性 361
贫血,溶血性,先天性非球形细胞 364
贫血,营养性巨幼红细胞 357
贫血,营养性缺铁性 353
贫血,营养性小细胞性 74
贫血,再生障碍性 383
贫血,珠蛋白生成障碍 365
屏气发作 23 408
破伤风杆菌 134
破伤风抗毒素 135
葡萄糖-6-磷酸酶系统缺陷 154
葡萄糖-6-磷酸脱氢酶基因 362
葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症 362
葡萄糖耐量试验 445
葡萄糖醛酸酶缺陷 159

Q

脐肉芽肿 139
脐疝 139
脐血干细胞移植 174
脐炎 138
气道阻力 273
气管变应性炎症 175

气体弥散量 273
嵌合体 147
鞘内注射 386
侵袭性大肠杆菌 263
青春期 5
青紫 299 302
曲菌球 234
曲霉菌病 233
曲霉菌病,变态反应性 234
曲霉菌病,播散性 234
曲霉菌病,支气管-肺炎 234
去氨加压素 430

R

Reye 综合征 414
Rh 血型不合 119
染色体 145
染色体畸变 146
人工喂养 64
人类 T 细胞白血病病毒 378
人类免疫缺陷病毒 189
人类免疫缺陷病毒抗体 190
人类疱疹病毒 6 型 197
人乳 58
溶菌酶 383
溶血 375
溶血,感染诱发 364
溶血尿毒综合征 334
鞣酸加压素 430
肉碱缺乏综合征 421
肉芽肿,组织细胞性 235
乳酸酸中毒 155
乳酸血症 415
软骨营养不良 87

S

腮腺炎,化脓性 202
腮腺炎,流行性 201
腮腺炎病毒 201
3 β -羟类固醇脱氢酶缺乏症 441
三碘甲腺原氨酸 432

三碘甲腺原氨酸测定 435
色甘酸钠 179
色素性视网膜炎 421
沙门氏菌感染 215
上臂围 11
上腹部肿块 258
上呼吸道 272
身长 10
身高增长偏离 22
神经激素 422
神经系统发育 16
神经兴奋剂 417
神经炎,周围性 81
神经影像学 408 418 421
肾 320
肾病,单纯性 330
肾病,膜性 333
肾病,肾炎性 330
肾病综合征 326 328
肾病综合征,先天性 332
肾钙化 341
肾功能 320
肾功能衰竭 325 335
肾功能衰竭,慢性 429
肾活检 322
肾结核 344
肾结石 338 341
肾上腺皮质激素类 178 182 276 282
331 369
肾上腺皮质激素释放激素 439
肾上腺皮质增生症,先天性 438
肾素 441
肾小管性酸中毒 339
肾小球疾病 323
肾小球滤过率 320
肾小球肾炎,急性 324
肾性骨营养不良 341
肾炎,膜增生性 326 333
肾炎,遗传性 338
肾炎,乙型肝炎病毒相关 332
肾脏内分泌功能 321
渗透压感受器 428

生长迟缓 75 150 341 425 437
生长激素 424
生长激素分泌功能试验 426
生长激素基因 425
生长激素缺乏症 423
生长激素神经分泌功能障碍 425
生长激素释放激素 424
生长激素释放抑制激素 424
生长激素替代疗法 427
生长障碍 159 190
生殖系统发育 15
声嘶 275
湿肺 111
湿疹 171
11 β -羟化酶缺乏症 441
17 α -羟化酶缺乏症 441
17-羟类固醇 441
17-羟孕酮 441
17-酮类固醇 441
十二指肠钩口线虫 239
十二指肠溃疡 254
食管 246
食管 pH 值监测 250
食管钡餐造影 250
食管测压 250
食管廓清功能 249
食管粘膜屏障 249
食谱制定 70
视觉发育 16
视野缺损 418
室间隔缺损 292
适应性行为测试 21
嗜酸性粒细胞计数 176
手足抽搐 89
输尿管 320
输血 367 373
输液疗法 50
水代谢 41
水痘 199
水痘,先天性 199
水痘-带状疱疹病毒 199
水痘减毒活疫苗 201

水杨酸盐类 182
水肿 325 329
睡眠障碍 408
吮指癖 23
酸碱平衡紊乱 45
酸中毒,代谢性 46
酸中毒,呼吸性 48
酸中毒,乳酸性 420
髓母细胞瘤 417
锁骨骨折 140

T

Turner 综合征 150 427
T 淋巴细胞 164
T 淋巴细胞减少 170
T 淋巴细胞亚群 166
胎儿期 3
胎儿生长发育 95
胎儿胸腺移植 175
胎儿血液循环 286
胎粪栓综合征 262
胎粪吸入综合征 114
胎肝移植 174
瘫痪,弛缓性 204 401
瘫痪,家族性周期性 205
瘫痪,假性 83 205
瘫痪,延髓型 204
碳水化合物 54
糖化血红蛋白 445
糖尿病酮症酸中毒 444
糖皮质激素 442
糖原合成酶 152
糖原累积病 152
糖原累积病,II 型 156
糖原累积病,I 型 153
绦虫病 240
体格生长偏离 22
体格生长评价 12
体温测量 34
体液免疫 164
体液平衡 41
体质性青春期延迟 427

体重 9
体重低下 75
体重过重 22
铁螯合剂 367
铁代谢 353
铁制剂 357
听觉发育 16
听力丧失 420
通气,机械 105
通气,正压 104
通气机撤除法 107
同位素铜结合试验 162
铜代谢障碍 161
铜蓝蛋白 161
铜络合剂 162
酮症性低血糖 448
头痛 207
头围 11
突眼 390 438
图片词汇测试 21
吞噬细胞 166
吞噬细胞缺陷 172
吞咽障碍 413
脱敏疗法 179
脱氢异雄酮 441
脱水 43 265
脱水,等渗性 43
脱水,低渗性 43
脱水,高渗性 43
脱髓鞘病变 400
脱氧皮质醇 442
脱氧皮质酮 442
脱枝酶 153

W

Von Willebrand 因子 371
Wilson 病 160
Wiskott-Aldrich 综合征 171
外毒素,致热性 209
完全性大动脉错位 301
网织红细胞计数 349
微量元素 91

微生态疗法 270
维生素 A 78
维生素 A 缺乏症 78
维生素 A 中毒 80
维生素 B12 缺乏 359
维生素 B1 缺乏症 80
维生素 C 306
维生素 C 负荷试验 83
维生素 C 缺乏症 82
维生素 D 缺乏性手足抽搐症 88
维生素 D3 88
维生素 D 缺乏性佝偻病 83
维生素 D 中毒 90
维生素 K 缺乏 116
胃 246
胃肠动力药 253
胃肠炎 215
胃出血 252
胃蛋白酶 254
胃镜检查 253 255
胃溃疡 254
胃溃疡,应激性 254
胃泌素 252
胃扭转 259
胃排空 246
胃食管反流 135 248 258
胃-食管同位素闪烁扫描 250
胃酸 254
胃炎,急性 251
胃炎,慢性 252
胃液分析 255
胃粘膜保护剂 253 256
胃潴留 258
舞蹈病 180

X

X 连锁隐性遗传 412
X 线钡餐造影 253 255
吸入综合征 249
吸氧 282
习惯性阴部摩擦 408
系统性炎症反应综合征 217

细胞免疫 164
 细胞免疫缺陷 170
 细胞因子 164
 细菌培养 133 217
 下呼吸道 272
 下丘脑病变 424
 下丘脑-垂体-靶腺轴 423
 下丘脑-垂体-性腺轴 430
 下肢畸形 86
 先天性肠闭锁 262
 先天性肥厚性幽门狭窄 257
 先天性风疹综合征 196
 先天性睾丸发育不全综合征 151
 先天性卵巢发育不全综合征 150
 先天愚型 147
 纤溶酶 374
 纤溶酶原激活物 374
 纤维蛋白溶解 374
 纤维蛋白肽 A 376
 纤维蛋白纤维蛋白原降解物 374
 纤维蛋白原 375
 纤维素 56
 线粒体 DNA 突变 419
 线粒体脑肌病 419
 腺苷脱氨酶缺陷 171
 消化道畸形 136
 硝基四唑氮蓝还原试验 167
 硝普钠 306
 小肠 246
 小肠结肠炎 261
 小肠结肠炎,鼠伤寒沙门氏菌 267
 小肠结肠炎,伪膜性 267
 小肠结肠炎,耶尔森菌 266
 小于胎龄儿 101
 哮喘 175
 哮喘,咳嗽变异性 177
 哮喘持续状态 178
 心包炎 180
 心导管检查 291
 心动过缓 314
 心动过速,室上性,阵发性 309
 心动过速,室性 311
 心肌炎 279
 心肌炎,病毒性 304
 心肌炎,风湿性 180
 心理测试 20
 心理疗法 40
 心力衰竭 279
 心力衰竭,充血性 305 307 315
 心力衰竭,慢性 413
 心率 286
 心内膜弹力纤维增生 306
 心内膜炎 180
 心血管造影 292
 心源性水肿 316
 心脏传导阻滞 421
 心脏检查 289
 心脏胚胎发育 285
 心脏起搏器 315
 心脏杂音 303
 锌剂治疗 92
 锌缺乏症 91
 锌中毒 92
 新生儿 94
 新生儿败血症 131
 新生儿钡剂 X 线检查 136
 新生儿产伤 139
 新生儿出血 116
 新生儿胆红素代谢 117
 新生儿低钙血症 122
 新生儿低血糖症 123
 新生儿肺透明膜病 110
 新生儿肺炎,产前感染性 113
 新生儿肺炎,产时感染性 113
 新生儿复苏 109
 新生儿腹部 X 线平片 138
 新生儿肝炎 118
 新生儿感染,巨细胞病毒 141
 新生儿感染,衣原体 142
 新生儿高血糖症 124
 新生儿寒冷损伤综合征 129
 新生儿呼吸系统 96
 新生儿呼吸支持治疗 104
 新生儿护理 100

新生儿坏死性小肠结肠炎 137 262
新生儿黄疸 364
新生儿黄疸,病理性 118
新生儿黄疸,母乳性 118
新生儿黄疸,生理性 118
新生儿惊厥 122 126
新生儿痉挛 134
新生儿泌尿系统 98
新生儿免疫系统 99
新生儿脑出血 127
新生儿脑膜炎 394
新生儿脑室出血 128
新生儿呕吐 135
新生儿破伤风 134
新生儿缺氧缺血性脑病 125
新生儿溶血病 119
新生儿筛查 158 435 442
新生儿神经系统 98
新生儿体温调节 98
新生儿体液代谢 99
新生儿体重 95
新生儿消化道出血 117
新生儿消化系统 97
新生儿血液系统 98
新生儿循环系统 97
新生儿咽下综合征 117
新生儿硬脑膜下出血 128
新生儿硬肿症 130
新生儿暂时性甲状腺功能减低症 434
新生儿窒息 107
新生儿重症监护 103
新生儿蛛网膜下腔出血 128
新型隐球菌 232
猩红热 209
猩红热,外科型 210
行为异常 23
行走障碍 412
性早熟 430 440
性早熟,外周性 431
性早熟,中枢性 431
胸部放射摄影术 224 280
胸廓 272

胸围 11
胸腺发育 164
胸腺发育不全 170
胸腺素 175
雄烯二酮 441
休克 375
休克,低血容量 329
休克,感染性 214
休克,心源性 305
学习困难 24 416
血沉 181 221
血管扩张剂 318
血管内皮损伤 334 374
血管栓塞 329
血管性假血友病 372
血管炎 187
血红蛋白 349
血红蛋白 A₂ 366
血红蛋白 Bart's 366
血红蛋白 F 366
血红蛋白 H 366
血红蛋白 H 病 367
血浆渗透压 429
血浆鱼精蛋白副凝试验 376
血尿 186 325 336
血尿,单纯性 339
血尿,非肾小球性 337
血尿,家族性复发性 338
血尿,肾小球性 337
血尿,药物性 339
血气分析 46 273 445
血清铁 356
血清铁蛋白 356
血栓栓塞 375
血糖 445
血小板计数 349
血小板减少 171 335 375 369
血小板减少性紫癜,急性 368
血小板减少性紫癜,慢性 370
血小板抗原 369
血小板膜糖蛋白 376
血小板相关抗体 369

血小板因子 4 376
血锌测定 91
血压 286
血压测量 34
血液凝固试验 372
血液凝固障碍 374
血友病丙 372
血友病甲 371
血友病乙 371
血脂 445
循环充血 325

Y

牙齿发育 13
亚急性硬化性全脑炎 194
咽-结合膜热 274
咽峡炎,疱疹性 248
盐皮质激素 442
眼肌麻痹 421
眼囊虫病 241
洋地黄类药物 316
洋地黄中毒 317
药物剂量 40
要素饮食 270
耶尔森菌 264
叶酸缺乏 360
夜盲症 79
1,25-二羟维生素 D 84
胰岛素 444
胰岛素样生长因子 424
胰岛素样生长因子 1 75
胰岛素样生长因子结合蛋白-3 425
胰岛素依赖型糖尿病 443
胰岛素治疗 446
胰高血糖素 444
胰腺 246
胰腺酶类 246
胰腺炎 202
移植物抗宿主病 171
遗传性代谢缺陷病 151
遗传性球形红细胞增多症 361
遗尿症 23

乙型肝炎病毒抗原 333
因子Ⅷ缺乏 371
因子Ⅷ替代治疗 372
因子Ⅸ缺乏 371
因子Ⅸ替代治疗 372
因子Ⅺ缺乏 371
阴离子间隙 46
饮食疗法 37 77 156 250 268 447
隐球菌病 232
隐球菌荚膜多糖体抗原 233
隐血试验 255
婴儿痉挛症 89 406
婴儿暂时性低丙种球蛋白血症 169
婴儿暂时性糖尿病 446
荧光斑点试验 364
营养不良 73
营养调查 71
硬脑膜下积液 394
优球蛋白溶解时间 376
幽门环肌切开术 259
幽门痉挛 136 258
幽门螺杆菌 252 254
右束支传导阻滞 295
右心房增大 294
右心室肥大 294 297 299
右心室造影 300
幼儿急疹 197
语言发育 17
原发性闭经 150
远端肾小管性酸中毒 88 341
孕三醇 441
孕酮 442
运动发育 17
运动疗法 78
晕厥 408

Z

早产儿 97
造血干细胞移植 368 387
粘多糖病 158
粘附-集聚性大肠杆菌 264
粘液水肿 434 437

真菌检查 231
支气管肺炎 277
支气管镜术 224
支气管扩张剂 177
支气管炎,喘息性 177 276
支气管炎,急性 276
支气管异物 281
脂肪 54
脂肪组织发育 14
直肠肛管测压 262
直肠指检 261
直肠组织活检 262
指距 11
志贺氏菌属 213
致病性大肠杆菌 263

猪霍乱沙门菌感染 216
主动脉造影 296
注意力 18
注意力缺陷多动症 415
转氨酶 415
转铁蛋白 354
转铁蛋白饱和度 356
锥体束征 418
紫癜,过敏性 185
紫癜性肾炎 186
自身免疫反应 333 368 443
棕色脂肪 130
总铁结合力 356
纵隔 272
足月儿 97