

7年制规划教材

全国高等医药教材建设研究会规划教材

QUANGUOGAODENGYIYAOJIAOCAIJIANSHEYANJIUHUIGUIHUAJIAOCAI

全国高等医药院校教材·供七年制临床医学等专业用

儿科学

主 编 薛辛东

副主编 李永柏



 人民卫生出版社

7 年制规划教材

QUANGUOGAODENGYIYAOJIAOCAIJIANSHEYANJIUHUIHUIHUAJIAOCAI

新编 29 种 七年制规划教材目录

细胞生物学

医学分子生物学

系统解剖学

局部解剖学

组织学与胚胎学

生理学

医学微生物学

人体寄生虫学

病理学

病理生理学

药理学

医学遗传学

临床诊断学

实验诊断学

医学影像学

内科学

外科学

妇产科学

儿科学

传染病学

神经病学

精神病学

眼科学

耳鼻咽喉科学

核医学

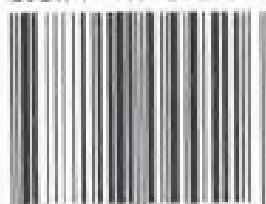
预防医学

医学心理学

医学文献检索

医学统计学

ISBN 7-117-04451-9



9 787117 044516 >

定 价：35.50 元

责任编辑：赵永昌

封面设计：赵京津

全国高等医药院校教材

供七年制临床医学等专业用

儿 科 学

主 编 薛辛东

副主编 李永柏

编者 (以姓氏笔画为序)

王 伟 (上海第二医科大学)

申昆玲 (首都医科大学)

孙若鹏 (山东大学医学院)

孙 梅 (中国医科大学)

李文益 (中山医科大学)

李永柏 (重庆医科大学)

陈贤楠 (首都医科大学)

杨于嘉 (中南大学湘雅医学院)

易著文 (中南大学湘雅医学院)

桂永浩 (复旦大学医学院)

常立文 (华中科技大学同济医学院)

黎海芪 (重庆医科大学)

薛辛东 (中国医科大学)

秘书 富建华 (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/薛辛东主编. - 北京:
人民卫生出版社, 2002

ISBN 7-117-04451-9

I. 儿… II. 薛… III. 儿科学 IV. R72

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 084817 号

儿 科 学

主 编: 薛 辛 东

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](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/16 印张: 29.5

字 数: 685 千字

版 次: 2002 年 2 月第 1 版 2002 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-04451-9/R·4452

定 价: 35.50 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)

全国高等医药院校七年制临床医学专业教材

出版说明

为了培养我国社会主义现代化建设需要的德、智、体全面发展的高级人才，国家教育部、卫生部经过调查研究和反复论证，决定从1988年起在全国部分高等医药院校试办七年制临床医学专业（以下简称七年制）。经过十几年的探索与实践，通过毕业生质量的评估检查，广大用人单位和专家对这一学制教育作出了充分的肯定。根据教育部的有关精神，为满足医疗卫生机构对高层次医学专门人才的需求，七年制教育的办学规模将进一步扩大，招生人数将逐步增多。

在教学实践中广大师生感到编写一套较规范的七年制教材时机已经成熟，迫切需要组织编写一套能反映我国七年制教育特色的教材。为此，在教育部高教司和卫生部科教司的具体参与和指导下，全国高等医药教材建设研究会决定组织全国办七年制教育学校的有关专家教授共同进行编写，这套教材编写的主要原则和基本要求为：符合七年制的培养目标，适应21世纪教学内容改革的要求，能满足大部分七年制院校的实际需要。教材编写仍然要体现三基（基础理论、基本知识、基本技能）、五性（思想性、科学性、先进性、启发性、适用性）；要在五年制教材的基础上突出“新”、“深”、“精”；要有助于培养学生的临床实践和创新思维；教材编写注重启发式，并注意全套教材的整体优化。

本套教材共有47种，新编29种，全套教材中有26种为五、七年制共用教材。

七年制教材目录

必修课教材

- | | |
|----------------|----------------|
| △1.《医用高等数学》第三版 | 主编 张选群 |
| △2.《医学物理学》第五版 | 主编 胡新珉 |
| △3.《基础化学》第五版 | 主编 魏祖期 副主编 祁嘉义 |
| △4.《有机化学》第五版 | 主编 吕以仙 副主编 陆阳 |
| △5.《医学生物学》第五版 | 主编 左伋 |
| △6.《系统解剖学》 | 主编 柏树令 副主编 应大君 |

7. 《局部解剖学》		主编	王怀经
8. 《组织学与胚胎学》	主编	高英茂	副主编 徐昌芬
△9. 《生物化学》第五版	主编	周爱儒	副主编 查锡良
10. 《生理学》		主编	姚泰
11. 《医学微生物学》		主编	贾文祥
△12. 《人体寄生虫学》		主编	詹希美
△13. 《医学免疫学》第三版		主编	陈慰峰
14. 《病理学》	主编	李甘地	副主编 来茂德
15. 《病理生理学》	主编	陈主初	副主编 王树人
16. 《药理学》	主编	杨世杰	副主编 王怀良
△17. 《医学心理学》		主编	姜乾金
△18. 《法医学》第三版		主编	王保捷
19. 《临床诊断学》	主编	欧阳钦	副主编 吕卓人
20. 《实验诊断学》		主编	王鸿利
21. 《医学影像学》	主编	张雪林	副主编 郭启勇
22. 《内科学》	主编	王吉耀	副主编 胡品津 廖二元
23. 《外科学》	主编	陈孝平	副主编 石应康 段德生
24. 《妇产科学》	主编	丰有吉	副主编 李荷莲
25. 《儿科学》	主编	薛辛东	副主编 李永柏
26. 《神经病学》		主编	杨期东
27. 《精神病学》		主编	王祖承
28. 《传染病学》		主编	杨绍基
29. 《眼科学》	主编	葛坚	副主编 崔浩
30. 《耳鼻咽喉科学》	主编	孔维佳	副主编 三斌全
△31. 《口腔科学》第五版		主编	张志愿
△32. 《皮肤性病学》第五版		主编	张学军
△33. 《核医学》	主编	李少林	副主编 张永学
34. 《预防医学》		主编	孙贵范
△35. 《中医学》第五版		主编	郑守曾
△36. 《计算机应用基础》第二版	主编	邹赛德	副主编 杨长兴
△37. 《体育》第二版		主编	裴海泓

选修课教材

△38. 《细胞生物学》	主编	凌诒萍
△39. 《医学分子生物学》	主编	冯作化
△40. 《医学遗传学》	主编	陈竺

△41. 《医学伦理学》	主编 丘祥兴
△42. 《康复医学》第二版	主编 南登崑
△43. 《医学文献检索》	主编 方 平
△44. 《卫生法》	主编 赵同刚
△45. 《医学导论》	主编 文历阳
△46. 《全科医学概论》	主编 杨秉辉
47. 《医学统计学》	主编 余松林

注：△者为与五、七年制共用教材

前 言

本教材遵照全国高等医药教材建设研究会和卫生部教材办公室关于七年制教材“精、深、新”的编写精神,坚持教材须具备思想性、科学性、先进性、启发性和适用性的原则,力求反映当代儿科的基础理论、基础知识和基本技能,适当介绍儿科医学领域国内外的新进展,以适应七年制医学生的教学需要。

本书在五年制《儿科学》(第五版)基础上,进行了一定的修改和增新。经过编者们的反复讨论,对部分章节进行了较深入的论述,如儿童神经心理发育及评价、新生儿溶血病及黄疸、新生儿感染、医学遗传学基础、免疫缺陷病、哮喘、肾小管酸中毒和癫痫等;为反映现代医学的进展,还增加了一些新内容,如静脉营养、消化系统疾病的胃肠动力学检查、肺功能的测定、造血干细胞移植、急性肾衰竭、小儿危重症监护、新生儿持续肺动脉高压及多脏器功能不全等;书后附有参考文献、中文索引和英文对照,以便查阅;为避免重复,删去“感染性疾病”一章(见传染病学)。

在编写和定稿过程中,来自全国9所医科大学的13名编者团结协作,积极配合,付出了巨大的劳动;在审、校稿过程中,得到中国医科大学儿科专家们特别是张家骧教授的悉心指导和大力帮助;在此一并表示衷心感谢。

全书稿虽经多次讨论、修改和审校,必然还会存在某些不足之处,热忱欢迎各医学院校,在使用过程中提出宝贵意见和建议,使本教材不断完善和提高。

薛辛东

2001年8月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 儿科学的任务和范围.....	1
第二节 小儿年龄分期.....	1
第三节 儿科学的基础和临床特点.....	3
一、基础医学特点.....	3
二、临床特点.....	4
三、疾病预防特点.....	4
第四节 我国儿科学的发展与展望.....	4
第二章 生长发育	7
第一节 生长发育规律.....	7
第二节 影响生长发育的因素.....	8
第三节 体格发育.....	9
第四节 与体格发育有关的各系统的发育.....	14
第五节 神经心理发育.....	17
第六节 儿童神经心理发育的评价.....	23
第七节 生长发育偏离.....	24
第三章 儿童保健和疾病的防治原则	30
第一节 儿童保健.....	30
一、疾病预防综合措施.....	30
二、儿童心理卫生.....	32
三、各年龄期儿童保健重点.....	34
四、父母和家庭对儿童健康的作用.....	35
第二节 儿科病史询问和体格检查.....	35
一、病史询问与记录.....	36
二、体格检查.....	37
第三节 儿科治疗原则及特点.....	40
一、儿科护理.....	40
二、饮食与胃肠外营养.....	40
三、药物治疗.....	41
四、心理治疗.....	43
五、随访.....	43

第四节 小儿体液平衡的特点和液体疗法	43
一、小儿体液平衡的特点	44
二、水、电解质和酸碱平衡紊乱	45
三、液体疗法时常用的溶液	48
四、液体疗法	50
第四章 营养及营养障碍性疾病	53
第一节 营养基础	53
第二节 婴儿喂养	60
一、母乳喂养	60
二、部分母乳喂养	67
三、人工喂养	67
四、婴儿辅助食品	69
第三节 儿童、少年膳食安排	70
第四节 营养状况评价	72
第五节 蛋白质-能量营养不良	73
第六节 小儿肥胖症	77
第七节 维生素 D 缺乏性佝偻病	80
第八节 维生素 D 缺乏性手足搐搦症	85
【附】 维生素 D 中毒	87
第九节 静脉营养	87
第五章 新生儿与新生儿疾病	96
第一节 新生儿基本概念及分类	96
第二节 正常足月儿和早产儿的特点与护理	98
第三节 新生儿窒息	102
第四节 新生儿缺氧缺血性脑病	106
第五节 新生儿颅内出血	108
第六节 胎粪吸入综合征	110
第七节 呼吸窘迫综合征	112
第八节 新生儿感染	116
一、新生儿败血症	116
二、新生儿化脓性脑膜炎	118
三、感染性肺炎	119
四、新生儿破伤风	120
五、巨细胞病毒感染	121
六、先天性弓形虫感染	121
七、新生儿衣原体感染	122
八、新生儿梅毒	122

第九节 新生儿黄疸	123
第十节 新生儿溶血病	126
第十一节 新生儿寒冷损伤综合征	130
第十二节 新生儿出血症	132
第十三节 新生儿坏死性小肠结肠炎	133
第六章 遗传代谢疾病	135
第一节 概论	135
一、医学遗传基础	135
二、遗传病的遗传模式	137
三、遗传病的临床类型	138
四、遗传病的基因诊断	139
五、遗传病的基因治疗	139
六、遗传病的预防	139
第二节 21-三体综合征	140
第三节 苯丙酮尿症	142
第四节 肝豆状核变性	144
第七章 免疫缺陷病	149
第一节 小儿免疫系统发育及特征	149
一、概述	149
二、免疫系统发育特点	150
第二节 原发性免疫缺陷病	153
第三节 继发性免疫缺陷病	159
第四节 免疫缺陷病的诊断与治疗	161
第八章 结缔组织病	166
第一节 风湿热	166
第二节 幼年类风湿性关节炎	170
第三节 过敏性紫癜	176
第四节 皮肤粘膜淋巴结综合征	179
第九章 消化系统疾病	183
第一节 小儿消化系统解剖生理特点	183
第二节 小儿正常消化和吸收功能	184
第三节 小儿消化系统疾病常用检查方法	186
一、胃肠影像学	186
二、消化道内镜检查	187
三、胃肠动力学检查	187

四、呼吸试验	187
第四节 胃食管反流	188
第五节 胃炎和消化性溃疡	191
一、胃炎	191
二、消化性溃疡	193
第六节 先天性肥厚性幽门狭窄	196
第七节 肠套叠	198
第八节 小儿腹泻	200
第十章 呼吸系统疾病	211
第一节 小儿呼吸系统解剖生理特点及检查方法	211
第二节 急性上呼吸道感染	215
第三节 急性感染性喉炎	216
第四节 急性支气管炎	218
第五节 毛细支气管炎	219
第六节 肺炎	221
一、支气管肺炎	222
二、几种不同病原体所致肺炎的特点	226
第七节 支气管哮喘	229
第十一章 循环系统疾病	242
第一节 小儿循环系统解剖生理特点及检查方法	242
第二节 小儿先天性心脏病	249
一、总论	249
二、临床常见的先天性心脏病	251
房间隔缺损	251
室间隔缺损	253
动脉导管未闭	254
肺动脉狭窄	256
法洛四联症	258
完全性大动脉错位	260
第三节 心内膜弹力纤维增生症	261
第四节 病毒性心肌炎	262
第五节 小儿心律失常	264
一、过早搏动	264
二、阵发性室上性心动过速	265
三、室性心动过速	266
四、房室传导阻滞	267

第十二章 泌尿系统疾病	270
第一节 小儿泌尿系统解剖生理特点及检查方法.....	270
第二节 儿科肾小球疾病的临床分类.....	273
【附】 肾功能的诊断	274
第三节 急性肾小球肾炎.....	275
第四节 肾病综合征.....	281
第五节 泌尿道感染.....	287
第六节 肾小管性酸中毒.....	294
一、远端肾小管酸中毒(I型).....	294
二、近端肾小管酸中毒(II型).....	297
三、混合型或III型肾小管酸中毒	298
四、高钾型肾小管酸中毒(IV型)	298
第七节 血尿.....	299
第十三章 造血系统疾病	302
第一节 小儿造血和血液特点.....	302
一、造血特点	302
二、血象特点	303
第二节 小儿贫血总论.....	304
第三节 营养性缺铁性贫血.....	308
第四节 营养性巨幼红细胞性贫血.....	314
第五节 红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	316
第六节 珠蛋白生成障碍性贫血.....	319
一、 β 珠蛋白生成障碍性贫血	319
二、 α 珠蛋白生成障碍性贫血	322
第七节 原发性血小板减少性紫癜.....	324
一、急性型原发性血小板减少性紫癜	324
二、慢性型原发性血小板减少性紫癜	326
第八节 血友病.....	327
第九节 弥散性血管内凝血.....	330
第十节 急性白血病.....	335
【附】 造血干细胞移植和常用化疗方法举例	343
第十四章 神经肌肉系统疾病	348
第一节 神经系统解剖生理特点及检查方法.....	348
一、神经系统解剖生理特点	348
二、小儿神经系统查体方法	348
三、小儿神经系统辅助检查	350
第二节 化脓性脑膜炎	351

第三节	急性病毒性脑炎	357
第四节	急性炎症性脱髓鞘性多神经根神经病	360
第五节	癫痫	362
【附】	癫痫和癫痫综合征的分类	372
第六节	脑性瘫痪	373
第七节	瑞氏综合征	375
第八节	注意力缺陷多动症	377
第九节	进行性肌营养不良	379
第十五章	内分泌疾病	383
第一节	概述	383
第二节	先天性甲状腺功能减低症	385
第三节	先天性肾上腺皮质增生症	388
第四节	生长激素缺乏症	393
第五节	儿童糖尿病	396
第六节	儿童性早熟	401
第十六章	小儿常见危重症	404
第一节	儿科危重病学概述	404
一、	PICU 的常见急危重症	404
二、	ICU 常用的监护仪器	404
三、	ICU 常用的治疗技术	406
第二节	感染性休克和多脏器功能不全综合征	408
【附】	多脏器功能不全综合征(MODS)诊断	413
第三节	心肺复苏	414
第四节	急性呼吸衰竭	418
第五节	充血性心力衰竭	423
第六节	急性肾衰竭	427
第七节	急性中毒的诊治原则	432
参考文献		437
索引		439

第一章 绪 论

儿科学(pediatrics)是一门研究自胎儿至青少年时期生长发育、身心健康和疾病防治的医学科学。

第一节 儿科学的任务和范围

(一) 儿科学的任务 是研究儿科医学理论,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,保障儿童身心健康,提高人类的整体素质。它的服务对象是处于不断生长发育中的儿童和青少年。

(二) 儿科学的范围 包括所有儿童和青少年时期的疾病和健康卫生问题。按其工作性质可分为:①发育儿科学(developmental pediatrics):主要研究儿童正常体格与心理发育的规律及其影响因素,及时认识并处理发育异常,以使儿童身心发育发挥最大潜力。②预防儿科学(preventive pediatrics):主要研究各种器质性、心理性疾病的预防,包括预防接种、防止意外事故、心理卫生教育和先天性疾病的防治等。③临床儿科学(clinical pediatrics):主要研究器质性和心理性疾病的临床诊断与治疗,降低疾病的发生率与死亡率。随着医学科学的迅猛发展,临床儿科学又派生出呼吸、消化、心血管、血液、神经、肾脏、内分泌、传染病和急救医学等专业分支。近年来,由于某些年龄阶段的特殊医疗保健的需要,又形成了以年龄划分为特征的围生医学(perinatology)、新生儿学(neonatology)与青春期医学(adolescent medicine)等三级学科。儿童是社会中最脆弱和最易受到伤害的人群,保障儿童健康的措施必须通过成人来实施,普及科学育儿知识也已成为儿科学的一项新内容。

保障儿童健康,除了上述儿科学本身的内容之外,尚需要社会学、教育学、心理学、护理学、流行病学和医学统计学等学科的密切配合,因此,多学科协作是儿科学发展的必然趋势。分子生物学、遗传学、胚胎学、营养学、免疫学、心理学、行为学等学科的发展将有力地促进儿科学的发展,尤其是基因诊断、基因治疗与基因疫苗技术的突破更将会给儿科学带来革命性的变革。

第二节 小儿年龄分期

根据小儿的解剖、生理和心理特点,一般将小儿年龄分为七个期。由于小儿生长发育为一连续过程,各期之间既有区别,又有联系,不能截然分开。了解各年龄期的特点,有利于掌握儿童保健和医疗工作的重点。

(一) 胎儿期(fetal period) 从受精卵形成至小儿出生为止,共40周。胎儿的周龄即胎龄,也称妊娠龄。临床上将胎儿期划分为3个阶段:①妊娠早期(first trimester of pregnancy):此期为12周。受精卵从输卵管移行到宫腔着床,细胞不断分裂增长,迅速完成各系统组织器官的形成,4周末心脏开始跳动,8~10周时胎儿已基本形成,可分辨出外生殖器。此期是胎儿

生传染病、意外事故和中毒等,肾炎和结缔组织疾病开始增多,应加以预防。

(六) **学龄期**(school age) 自6~7岁至青春期(女12岁,男13岁)开始之前,为小学学龄时期。此期除生殖器官外各器官外形均已与成人接近,脑的形态发育也基本完成,智能发育更加成熟,可接受系统的科学文化知识。通过教育可使其在德、智、体、美、劳各方面得到全面发展。主要保健任务是培养正确的坐立走姿势,保证营养、体育锻炼和充足的睡眠,防治龋齿,保护视力,避免思想过度紧张。

(七) **青春期**(adolescence) 又称少年期,女孩从11~12岁开始到17~18岁,男孩从13~14岁开始到18~20岁,为中学学龄期。此期开始与结束年龄有较大个体差异,可相差2~4年,主要特点为体格生长出现婴儿期之后的第二个高峰、生殖系统发育加速并趋于成熟,至本期结束时各系统发育已成熟,体格生长逐渐停止。这一时期各种疾病的患病率和死亡率大都相对地低于其他年龄组,但可出现精神、行为和心理方面的不稳定。加强道德品质教育与生理、心理卫生知识教育,包括性知识教育和其他卫生指导,保证营养为本期保健重点。青春期高血压和肥胖可能是成年和老年期各种心血管疾病的潜在危险因素,需做好防治工作。

第三节 儿科学的基础和临床特点

儿科学与其他临床学科相比有其特点,主要表现在两个方面:一是儿童和青少年时期处于不断生长发育过程之中,不仅个体之间存在差异,还有更加明显的年龄差异。在实际工作中掌握各年龄期的特点是十分重要的。二是预防为主在儿科学中占有更加重要的地位。因此,在学习儿科学时且不可将小儿视为成人的缩影。

一、基础医学特点

(一) **解剖** 在生长发育过程中,小儿的体重、身高(高)、头围、胸围等不断增长;身体各部分比例、出牙、颅骨骨缝、前囟、骨龄以及皮肤、肌肉、淋巴结、神经系统等随年龄增加而发生变化;心、肺、肾、肝、脾等内脏器官的大小、位置等解剖特点均与成人有所不同,如新生儿时期两侧心室壁厚度几乎相等,2岁以下幼儿的肝脏多呈横位。熟悉小儿正常解剖特点和发育规律,才能准确诊断是否存在异常。

(二) **生理生化** 不同年龄小儿有不同的生理生化正常值,如心率、呼吸频率、血压、血象、体液免疫等。婴儿肾脏功能暂时不成熟,容易发生水、电解质代谢紊乱;婴幼儿代谢旺盛,营养要求相对较高,但胃肠消化吸收功能相对不成熟,很容易发生腹泻。掌握不同年龄的生理生化特点,才能作出正确诊断与处理,这也是儿科工作者的基本功之一。

(三) **免疫功能** 小儿皮肤、粘膜、淋巴系统、体液免疫以及细胞因子等免疫功能随年龄增长而完善,因而小婴儿常表现为生理性免疫低下状态,容易患感染性疾病。但6个月以内的新生儿体内来自母体的IgG尚未消失之前患某些传染病的机会较少。由于母体IgM, IgA不能通过胎盘,因此小婴儿易患革兰阴性细菌感染、呼吸道和消化道感染。一般在6~7岁时,小儿自行合成IgG的能力才达到成人水平。

如新生儿期IgM缺乏,易患革兰氏阴性细菌感染;3~5个月婴儿从母体经胎盘获得的IgG逐渐消失,而分泌型IgA不足,易患呼吸道和胃肠道感染。

(四) **病理** 小儿对致病因素所致的病理反应与成人有所不同,如VitD缺乏在婴幼儿可

经济萧条,儿科学同其他学科一样发展缓慢。

(三) 现代儿科学 20世纪中期,新中国成立后,党和政府十分关心儿童的健康和发展问题。1949年《中国人民政治协商会议共同纲领》中规定要“注意保护母亲、婴儿和儿童的健康”;历届宪法中也都有保护母亲和儿童的条款。最近,国务院又颁布施行《九十年代中国儿童发展规划纲要》。由于贯彻“预防为主”的卫生方针、大力开展城乡儿童的保健工作、实行计划免疫,使儿童常见传染病发病率大幅度下降,婴儿死亡率逐年下降。建国之初大城市婴儿死亡率约在150‰,农村则更高。解放后10年(1959年),婴儿死亡率降至70‰,至90年代中期,某些大城市中已降至6.47‰。天花已于1960年宣布消灭。脊髓灰质炎最后1例发生于1994年9月,此后未再发现本土野病毒脊髓灰质炎病例,我国已成为无脊髓灰质炎的国家。麻疹、百日咳和白喉3种传染病的发病率下降了90%。肺炎、腹泻、贫血和佝偻病4种常见病的发病率也明显下降。在小儿感染性休克、中毒性菌痢和小儿脑水肿等儿科重症的诊疗方面也都取得了瞩目的成就。

20世纪50年代,国家卫生部门选派高级西医儿科医师系统学习中医,开创了中西医结合儿科的新领域。70年代后期,中华儿科学会相继成立了各专业学科组。80年代,全国各省都有了儿童医院,有些省市和医学院校内还设立了儿科研究所,在各大医院中纷纷成立儿科监护病房(PICU)和新生儿监护病房(NICU)。经过多年的努力,我国儿科的学术成就在国际上已令人瞩目。80年代以后,基因诊断与基因治疗的问世,对儿科学的发展起到了划时代的作用。1991年,我国的儿科工作者与基础医学研究人员合作在国际上首次报道了血友病B患儿基因治疗获得成功,载入了世界基因治疗的史册。

在儿科医学教育方面,1950年,中华儿科杂志创刊。20世纪50年代末,在京、沪、沈、渝等地开始设立儿科系。1961年全国第一本高等医药院校通用教材《儿科学》出版。1978年以后,逐步恢复了儿科硕士、博士和博士后的培养体制,为我国培养了大批的儿科骨干人才。由于现代科学技术发展突飞猛进,新理论、新知识不断涌现,近年来对儿科医师的继续教育工作也日趋受到重视。我国儿科事业走上了与国际接轨的道路。目前我国已有近6万名儿科医师在从事儿内、儿外、儿传和儿保等工作。

由于我国在国际上的地位日益提高和儿科工作者所作出的杰出贡献,1974年我国恢复了国际儿科学会(IPA)资格。2001年第23届国际儿科会议在北京召开,江载芳任大会主席;2002年第9届国际小儿神经会议也将在北京召开,吴希如任大会主席。从此,中国主办国际儿科会议有了零的突破。

21世纪是生命科学的时代,随着社会进步和科学发展,儿科疾病谱将继续发生变化,新时期儿童健康将面临新的机遇和挑战,主要将体现在以下方面:①感染性疾病仍然是威胁儿童健康的主要问题。有些已经得到控制的传染病(如结核)在全球范围内出现回升和艾滋病等新的传染病在世界范围内广泛传播,不断地对儿童健康构成威胁。②儿童精神卫生将成为人们越来越关注的问题。③成人疾病的儿童期预防将成为儿科工作者在新时期面临的一项新任务。④儿童期意外损伤将成为21世纪儿科学和儿童保健领域里的一个前沿课题。⑤环境污染对儿童健康的危害将越来越受到人们的关注。⑥青春医学和多学科对儿科学的渗透也将是21世纪的热门课题。⑦儿科疾病的基因诊断与基因治疗将得到发展和普及。

(杨于嘉)

第二章 生长发育

第一节 生长发育规律

人的生长发育是指从受精卵到成人的成熟过程。生长和发育是儿童不同于成人的一重要特点。生长(growth)是指随儿童年龄的增加,身体各器官和系统的长大,可有相应的测量值来表示生长的量的变化,主要以形态变化(morphological growth)来体现,是发育的物质基础。生长的变化可用来评价发育。发育(development)是细胞、组织、器官功能上的分化与成熟。生长和发育二者密不可分,共同表示机体的动态变化。生长的量的变化可在一定程度上反映身体、器官、系统的成熟状况。生长发育,不论在总的速度上或各器官、系统的先后顺序上,都遵循人类共同的规律性。认识其总的规律性有助于儿科医生对儿童生长发育状况的正确评价与指导。

(一) 生长发育连续性和阶段性 在整个儿童时期,生长发育不断进行,但各年龄阶段生长发育有一定的特点,不同年龄阶段生长速度不同。例如,生后体重和身长的增加在第一年很

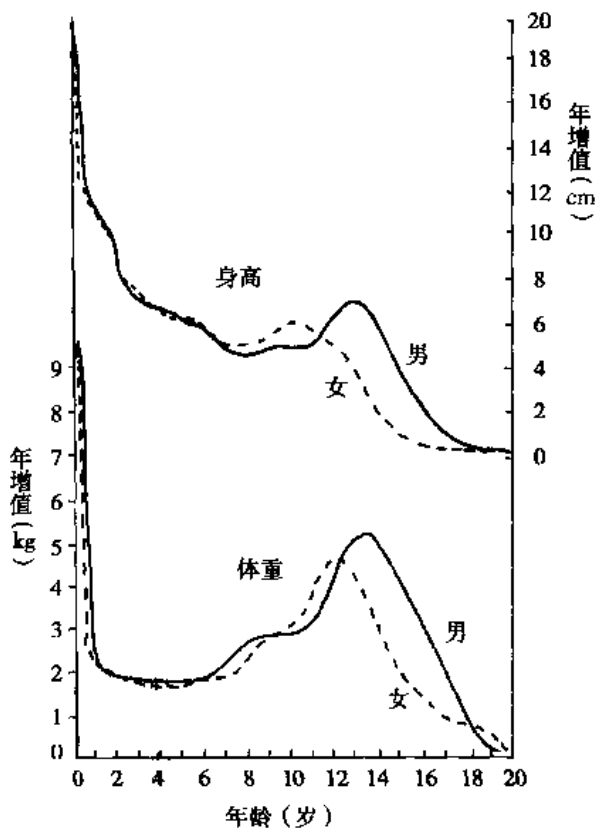


图 2-1 横断面调查的男女身高、体重发育速度曲线

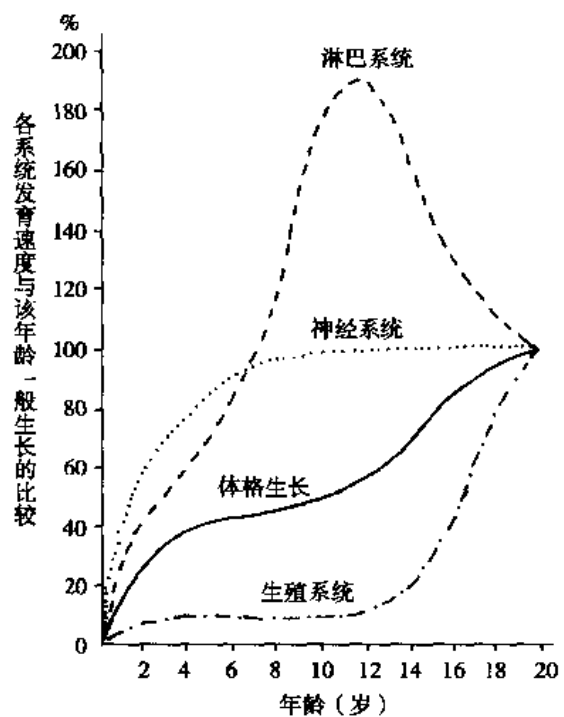


图 2-2 不同系统的发育与年龄的关系

快,尤其在前三个月。第一年为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(图 2-1)。

(二) 各系统器官发育不平衡 各器官系统发育顺序遵循一定规律,有各自的生长特点,以适应环境的变化。如神经系统发育较早,脑在生后 2 年发育较快;淋巴系统在儿童期迅速生长,于青春期前达高峰,后逐渐下降到成人水平;生殖系统发育较晚;其他系统如心、肝、肾、肌肉的增长与体格生长平行(图 2-2)。各系统发育速度的不同与其在不同年龄的生理功能有关。

(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(从上到下);从臂到手,从腿到脚的活动(近到远);从全掌抓握到手指拾取(从粗到细);先画直线后画圈、图形(简单到复杂);先会看、听、感觉事物,认识事物,发展到有记忆、思维、分析、判断(低级到高级)。

(四) 生长发育的个体差异 儿童生长发育虽按一定总规律发展,但在一定范围内受遗传、环境的影响,存在着相当大的个体差异,每个人生长的“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,必须考虑个体的不同影响因素,才能较正确的判断。

第二节 影响生长发育的因素

(一) 遗传 细胞染色体所载基因是决定遗传的物质基础。小儿生长发育的“轨道”(trajectory),或特征、潜力、趋向,由父母双方的遗传因素决定。种族、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、对营养素的需要量、对传染病的易感性等。在异常情况下,严重影响生长的代谢缺陷病、内分泌障碍、染色体畸形等,更与遗传直接有关。男女性别也影响生长发育,各有其规律与特点。如女孩的平均身高(长)、体重较同龄男孩小,而女孩的语言、运动发育略早于男孩。

(二) 营养 小儿的生长发育,包括宫内胎儿生长发育,需充足的营养素供给。当营养素供给比例恰当,加之适宜的生活环境,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,严重时影响脑的发育,其成人期高血压、糖尿病、肥胖病的发生率高于出生时正常的成人。生后营养不良,特别是第 1~2 年严重营养不良,影响体格发育,使身机体免疫、内分泌、神经调节等功能低下。

(三) 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;先天性疾病,如先天性心脏病时生长迟缓。

(四) 母亲情况 胎儿在宫内的发育受孕母生活环境、营养、情绪、疾病等各种因素的影响;如妊娠早期的病毒性感染可导致胎儿先天畸形;妊娠期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;母亲妊娠早期受到某些药物、X 线照射、环境中毒物和精神创伤的影响,可使胎儿发育受阻。

(五) 生活环境 良好的居住环境,如阳光充足、空气新鲜、水源清洁、无噪音、居住条件舒适,配合好的生活习惯、科学护理、良好教养、体育锻炼、完善的医疗保健服务等都是促进儿童

生长发育达最佳状态的重要因素。反之,则带来不良影响。生活环境对儿童健康的重要作用往往易被家长和儿科医生忽视。随着社会的进步,生命质量的提高,生活环境的好坏在一定程度上决定儿童生长发育的状况。

综上所述,遗传潜力决定了生长发育水平,同时这种潜力从受精卵开始就受到一系列环境因素的作用与调节,表现出个人的生长发育模式。因此,生长发育水平是遗传与环境共同作用的结果。

第三节 体格发育

(一) 体格生长常用指标 体格生长应选择易于测量、有较好人群代表性的指标来表示。一般常用的体格生长指标有体重、身高(长)、坐高(顶臀长)、头围、胸围、上臂围、皮下脂肪厚度等。

(二) 出生至青春前期的体格生长规律(growth before puberty)

1. 体重(weight)的增长 体重为各器官、系统、体液的综合重量。其中骨骼、肌肉、内脏、体脂、体液为主要成分。因体脂与体液变化较大,体重在体格生长指标中最易波动。与身高(长)等指标相比,体重易于测量,结果亦较准确,是最易获得的反映儿童生长与营养状况的指标,但对生长的直接测量意义较少。儿科临床中用体重计算药量、静脉输液量。

出生时体重与新生儿的胎次、胎龄、性别以及宫内营养状况有关。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(男 3.3kg ,女 3.2kg)。出生后体重生长应为胎儿宫内体重生长曲线的延续。出生时体重受宫内影响大,生后与营养、疾病等因素密切相关。

儿童随年龄增加体重的增长逐渐减慢。我国 1975 年、1985 年、1995 年调查资料表明:正常足月婴儿生后第 1 个月体重增加可达 $1 \sim 1.5\text{kg}$,生后 3 个月体重约等于出生时的体重的 2 倍。第 1 年内婴儿前 3 个月体重的增加约等于后 9 个月体重的增加,即 12 个月龄时婴儿体重约为出生时的 3 倍,是生后体重增长最快的时期,系第一个生长高峰。生后第 2 年体重增加 $2.5 \sim 3.5\text{kg}$,2 岁时体重约为出生时的 4 倍。2 岁至青春前期体重增长减慢,年增长值约 2kg 。因儿童越小体重增长越快,为非等速的增加,进行评价时应以个体儿童自己体重增长的变化为依据,不可用“公式”计算来评价,也不宜以人群均数(所谓“正常值”)当作“标准”看待。当无条件测量体重时,为便于医务人员计算小儿用药量和液体量,可用以下公式估计体重:

<6 月龄婴儿体重:出生时体重(kg) + 月龄 $\times 0.7(\text{kg})$

7~12 月龄婴儿体重: $6(\text{kg}) + \text{月龄} \times 0.25(\text{kg})$

2 岁至青春前期体重:年龄 $\times 2(\text{kg}) + 7(\text{或 } 8)(\text{kg})$

2. 身材(status)的增长

(1) 身高(standing height): 代表头部、脊柱与下肢的长度。3 岁以下儿童立位测量不准确,应仰卧位测量,称身长(recumbent length)。立位与仰卧位测量值相差 $1 \sim 2\text{cm}$ 。因 3 岁以下儿童身高参照值均为仰卧位测量获得,故无论合作与否,3 岁以下儿童均应仰卧位测量,以便评价。

身高(长)的增长规律与体重相似。年龄越小增长越快,同样出现婴儿期和青春期二个生长高峰。出生时身长平均为 50cm 。生后第一年身长增长最快约为 25cm ,1 岁时身长约 75cm ,

为出生时身长的 1.5 倍。第一年身长增长规律与体重相似,前 3 个月身长增长(11~12cm)约等于后 9 个月的增长(12~13cm)。第二年身长增长速度减慢,年增长 10cm 左右,即 2 岁时身长约 85cm。2 岁以后身高(长)每年增长 5~7cm。如 2 岁以后身高(长)生长低于 5cm,为生长速度下降。身高(长)的发育受遗传、内分泌、宫内发育水平的影响较明显,短期的疾病与营养波动不易影响身高(长)的发育。

2 岁以后身高(长)的估计公式为:年龄 \times 7(cm)+70cm

(2)坐高(sitting height):是头顶到坐骨结节的长度。与身长测量一致,3 岁以下儿童仰卧位测量顶臀长。坐高的增长代表头颅与脊柱的发育。

指距(span)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。

3. 头围(head circumference, HC)的增长 头围的增长与脑和颅骨的发育有关。胎儿期脑发育居全身各系统的领先地位,故出生时头相对大,平均 32~34cm。与体重、身长相似,第一年前 3 个月头围的增长(6cm)约等于后 9 个月头围的增长(6cm),即 1 岁时头围为 46cm。生后第二年头围增长减慢,约为 2cm。2 岁时头围 48cm。2~15 岁头围仅增加 6~7cm。因此,头围的测量在 2 岁以内最有价值。

头围大小常与儿童身高有关,生后第 1 年头围约为 $1/2$ 身长 + 10cm。头围大小与双亲的头围有关,较小的头围($< \bar{X} - 2SD$)常提示脑发育不良。婴幼儿连续追踪测量头围比一次测量更重要,头围增长过速往往提示脑积水。

4. 胸围(chest circumference, CC)的增长 代表肺与胸廓的发育。出生时肋骨是垂直于脊柱的。6 个月后随婴儿坐、站动作的发育,由于重力的作用,改变了肋骨与脊柱的关系。肋骨向下、向外逐渐达成人形状,形成正常的胸骨角(sternal angle)。这种骨骼的变化改善了膈肌的作用,增加胸腔容积,腹肌有效参与呼吸运动。由腹式呼吸逐渐过渡到胸腹式呼吸。

出生时胸围略小于头围 1~2cm。1 岁左右胸围约等于头围。1 岁至青春前期胸围应大于头围(约为头围 + 年龄 - 1cm)。头围与胸围的增长在生长曲线上形成头、胸围的交叉,此交叉时间与儿童营养、胸廓的发育有关。发育较差者头、胸围交叉时间延后。

5. 上臂围(upper arm circumference, UAC)的增长 代表上臂围肌肉、骨骼、皮下脂肪和皮肤的发育。1 岁以内上臂围增长迅速,1~5 岁增长缓慢,约 1~2cm。因此,有人认为在无条件测体重和身高的地方,可用上臂围测量筛查 5 岁以下小儿营养状况: >13.5 cm 为营养良好;12.5~13.5cm,营养中等; <12.5 cm 为营养不良。

6. 身体比例(Proportion of body)与匀称性 在生长发育过程中,身体的比例与匀称性发育有一定规律。

(1)头与身长比例:头的发育在宫内与婴幼儿期领先生长,其次为躯干,下肢生长则较晚,生长时间也较长。这样,头、躯干、下肢长度的比例在生长进程中发生变化。头占身高的比例从婴幼儿的 $1/4$ 减为成人的 $1/8$ (图 2-3)。

(2)体型匀称:(weight by stature):表示体型(形态)发育的比例关系,临床上通常以身高的体重(Weight-for-height, W/H)、胸围/身高(身高胸围指数)、体重(kg)/身高(cm) $\times 1000$ (Quetelet 指数、克托莱指数)、体重(kg)/身高(cm) $^2 \times 10^4$ (Kaup 指数)、年龄的体块指数(BMI/age)等指标来评价。在实际工作中,经常选用身高的体重表示一定身高的相应体重增长范围,间接反映身体的密度与充实度。正常儿童身高(长)与体重的增长速度应相平行,即体型发育匀称。

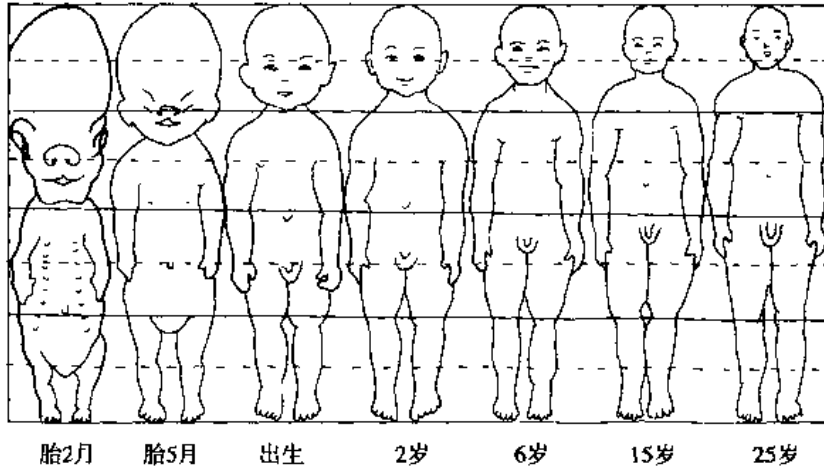


图 2-3 胎儿时期至成人身躯的比较

(3)身材匀称(trunk-leg ratio):以坐高(顶臀长)与身高(长)的比例表示,反映下肢的生长情况。坐高(顶臀长)占身高(长)的比例由出生时的0.67下降到14岁时的0.53(表2-1)。

表 2-1 1995年9市地区男女儿童坐高与身高的比例

	出生		3月		6月		12月		2岁		4岁		6岁	
	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女
坐高(cm)	33.9	33.5	41.5	40.6	44.6	43.6	48.4	47.4	53.8	53.1	59.5	58.8	65.5	65.0
身高(cm)	50.4	49.8	63.0	61.6	69.2	67.6	77.3	75.9	89.1	88.1	103.7	102.8	117.9	117.1
坐高/身高(%)	67.2	67.3	65.9	65.9	64.4	64.5	62.6	62.5	60.4	60.3	57.4	57.2	55.6	55.5

任何影响下肢生长的疾病,可使坐高(顶臀长)与身高(长)的比例停留在幼年状态,如甲状腺功能低下与软骨发育不良。

(4)指距与身高:正常时,指距略小于身高(长)。如指距大于身高1~2cm,对诊断长骨的异常生长有参考价值,如蜘蛛样指(趾)(马凡氏综合征)。

(三)青春期的体格生长规律(growth on puberty) 青春期(puberty)是儿童到成人的过渡期,受性激素的影响,在体格发育上出现生后第二个高峰(peak height velocity, PHV)。因此有明显的性别差异,男孩的身高增长高峰约晚于女孩2年,而每年身高的增长值大于女孩,因此男孩比女孩高。一般的说男孩骨龄15岁,女孩骨龄13岁时,身高发育达最终身高的95%。

不论男女孩,在青春期前的1~2年中生长速度略有减慢。女孩在乳房发育后(约9~11岁),男孩在睾丸增大后(11~13岁)身高开始加速生长,1~2年生长达PHV,女孩身高平均每年增加8cm,男孩9cm。在第二生长高峰期,身高增加值约为最终身高的15%。PHV提前者,身高的停止增长也早。相反,PHV延后者,青春期身高发育较慢,但最终身高达正常范围。

青春期体重的增长与身高平行,同时内脏器官增长。女性耻骨与髌骨下部的生长与脂肪堆积,臀围加大。男性则有肩部增宽,下肢较长,肌肉增强的不同体形特点。

(四)体格发育评价(Assessment of growth) 儿童处于快速生长发育阶段,身体形态及各部分比例变化较大。儿童生长发育阶段有自身的规律和特点,了解与正确评价儿童生长发育状况,及早发现问题,给予适当的指导与干预,对促进儿童的健康生长十分重要。

1. 测量值表示方法

(1) 体格发育衡量数字的统计学表示方法常用以下方法:

1) 离差法: 是最常用的统计学方法之一, 以平均值(\bar{X})加减标准差(SD)来表示。正常儿童生长发育状况多呈正态分布, 其范围与均值、标准差有一定关系; 68.3%的儿童发育水平 $\pm 1SD$ 范围内; 95.4%的儿童在 $\pm 2SD$ 范围内; 99.7%的儿童在 $\pm 3SD$ 范围内。

2) 百分位数法: 将变量值按数值大小顺序排列为 100 份, 每份即代表一个百分位数。当测量值呈偏正态分布时, 百分位数法能更准确的反映所测数值的分布情况。当变量呈正态分布时, 百分位数法与离差法二者相应数值相当接近。由于样本常呈偏正态分布, 则二者的相应数值略有差别。目前在体格发育评价时二者都广泛应用, 结论基本一致。离差法计算较简单, 且数值上表示较精确, 如可达 $\bar{X} \pm nSD$ 。百分位数法计算较复杂, 数值表示有上下限($P_1 \sim P_{100}$) (图 2-4)。

3) 标准差的离差法(Z 积分, Z_{score} , SDS): 用偏离该年龄组的标准差来表示。

$Z_{score} = \frac{X - \bar{X}}{SD}$ 可进行不同质人群间比较, 当 $Z=0$ 时表明所测值与该年龄组均值相等; 当 Z 为正数(或负数)时, 表明所测值高于(或低于)该年龄组均值 2 个标准差, 结果表示也较精确。

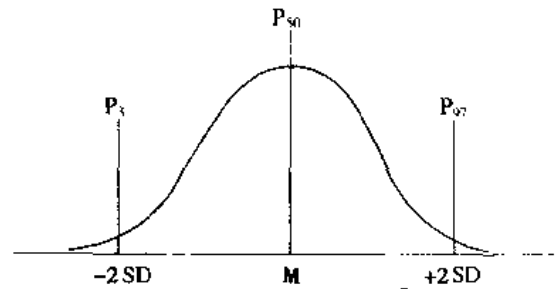


图 2-4 离差法与百分位法

4) 中位数法: 是将一组样本变量从小到大排列, 位居中央的变量即中位数。当样本变量为正

态分布时中位数等于均数与第 50 百分位数。当样本变量分布不是完全正态时, 选用中位数而不是算术平均数作为中间值。因此时样本中少数变量分布在一端, 用均数表示则对个别变量值影响大。故用中位数表示变量的平均水平较妥。

(2) 界值点的选择(cut-off point): 通常离差法以 $\bar{X} \pm 2SD$ 为正常范围, 包括样本的 95%; 百分位数法以 $P_3 \sim P_{97}$ 为正常范围, 包括样本的 94%, 相当于 $\bar{X} \pm 2SD$; 标准差的离差值以 ± 2 以内为正常范围。

(3) 结果表示:

1) 等级划分: 方法简单, 利用均值加减标准差或直接用百分位数表进行分级, 据工作内容可分三等、五等、六等级(表 2-2)。

表 2-2 等级划分

	-2SD P3	-1SD P25	X P50	+1SD P75	+2SD P97
三分	中				上
五分	中下	中		中上	上
六分	中下	中低	中高	中上	上

2) 生长曲线(growth chart): 按各等级的数值绘制成曲线图。优点是等级数字直观, 不仅能较准确了解儿童的发育水平, 还能对儿童某项指标进行定期纵向观察, 易看出该小儿生长的趋势有无偏离现象, 以便及早发现原因及采取干预措施。

2. 体格发育评价内容

(1) 基本要求: 正确评价儿童体格生长状况, 必须注意以下几点:

童的生长方法可发现个体儿童自己的生长轨道,体现个体差异,即遗传、环境的影响。如一女孩3月龄体重5.4kg,虽然发育水平低于第3百分位,但其出生体重2.3kg,出生至3个月体重增长了3.1kg,与参考人群值的生长速度(3.08kg)一致。故该女孩体重的生长正常。因此,生长速度的评价较发育水平更能真实了解儿童生长状况。生长速度正常的儿童生长基本正常。以生长曲线表示生长速度最简单、直观,亦便于给家长解释。定期体检是生长速度评价的关键。年龄小,生长较快,发现问题后纠正恢复亦较快。宜1~2月体检一次。

3)匀称性(Proportion of body):是对体格发育指标之间关系的评价。

体型匀称:实际工作中用单项体格生长指标作发育水平评价有时将正常矮小或高身材的儿童误为“低体重”或“体重过重”。因此,用表示体型(形态)发育的比例关系可弥补单项发育水平评价的不足。通常使用身高的体重(Weight-for-height, W/H)表示一定身高的相应体重增长范围,其实际含义是1cm身高的体重范围。当体重低于或高于身高发育所相应的体重增长范围时,为体型发育不匀。评价时将实际测量值与参照人群标准值比较,结果常以等级表示。

身材匀称(trunk-leg ratio):以坐高(顶臀高)/身高(长)的比值反映下肢发育状况。按实际测量计算结果与参照人群值计算结果比较。结果以匀称、不匀称表示。

第四节 与体格发育有关的各系统的发育

(一) 骨骼发育

1. 头颅骨发育 除头围外,还可据骨缝闭合及前后囟关闭时间来衡量颅骨的发育(图2-5)。婴儿出生时颅骨缝稍有分开,约于3~4月龄时闭合。出生时后囟很小或已闭合,最迟约6~8月龄闭合。前囟出生时约1~2cm,以后随颅骨发育而增大,6月龄左右逐渐骨化而变小,约在1~1.5岁闭合。前囟检查在儿科临床很重要,如脑发育不良时头围小、前囟小或关闭早;甲状腺功能低下时前囟关闭延迟;颅内压增高时前囟饱满,脱水时前囟凹陷。颅骨随脑发育而长大,且发育先于面部骨骼(包括鼻骨、下颌骨)。1~2岁后随牙齿萌出、咀嚼动作发育,面骨开始加速生长发育,鼻、面骨变长,下颌骨向前凸出,下颌角倾斜度减小,额面比例发生变化,颅面骨由婴儿期的圆胖脸形变为儿童期增长的脸形。

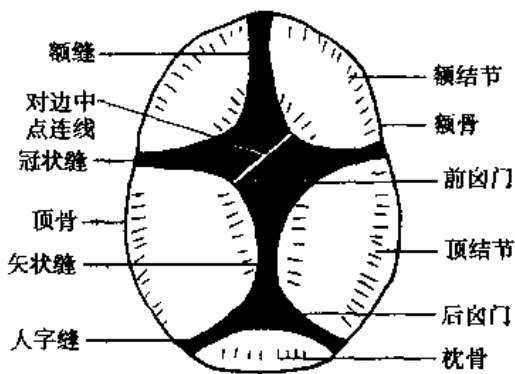


图2-5 小儿的囟门

2. 脊柱的发育 脊柱的增长反映脊椎骨的发育。生后第一年脊柱生长快于四肢,以后四肢生长快于脊柱。出生时脊柱无弯曲,仅呈轻微后凸。3个月左右抬头动作的发育出现颈椎前凸;6个月后才能坐,出现胸椎后凸;1岁左右开始行走,出现腰椎前凸。这样的脊椎自然弯曲,至6~7岁才为韧带所固定。生理弯曲的形成与直立姿势有关,是人类的特征,有加强脊柱弹性作用。椎间盘的继续形成是青春后期躯干继续增长的主要原因。注意儿童坐、立、走姿势,选择适宜的桌椅,对保证儿童脊柱

正常形态很重要。

3. 长骨的发育 是从胎儿到成人期逐渐完成的。长骨的发育主要由长骨干骺端的软骨

骨化,骨膜下成骨,使长骨增长、增粗,当骨髓与骨干融合标志长骨停止生长。长骨干骺端的软骨次级骨化中心随年龄的增加而有规律的出现,即按一定顺序及骨解剖部位发生,骨化中心出现的多少可反映长骨的发育成熟程度(图 2-6)。因此,用 X 线测定不同年龄儿童长骨干骺端骨化中心的数目,并将其标准化,即为骨龄(bone age)。出生时腕部尚无骨化中心,股骨远端及胫骨近端已出现骨化中心。因此判断长骨的发育,婴儿和骨发育明显延迟的儿童应加摄膝部 X 线骨片,年长儿摄腕部 X 线骨片。骨龄在临床上具有重要诊断价值。因骨发育与生长激素、甲状腺素、性激素有关。如甲状腺功能低下症,生长激素缺乏症骨龄明显延后;真性性早熟、先天性肾上腺皮质增生症骨龄超前。但正常骨化中心出现的年龄差异较大,诊断骨龄延迟时一定要慎重。

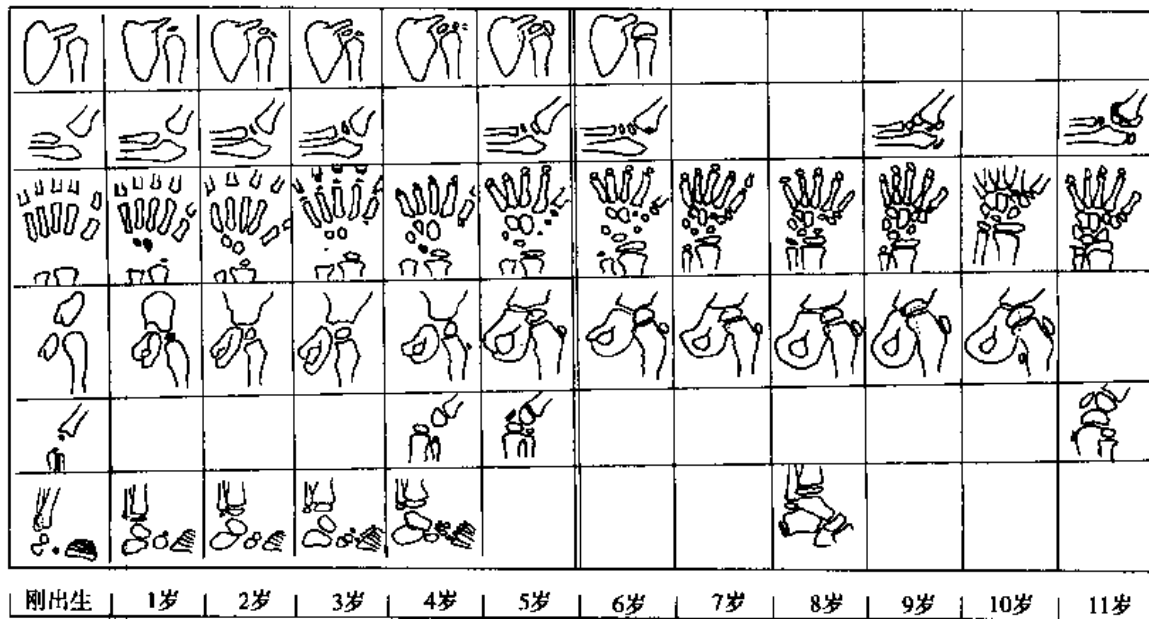


图 2-6 骨化中心

(二) 牙齿的发育 牙齿的发育与骨骼有一定关系,但因胚胎来源不完全相同,牙齿与骨骼的发育不完全平行。小儿出生时无牙,乳牙牙孢隐藏在颌骨中,被牙龈覆盖,出生时乳牙已骨化。恒牙的骨化从新生儿期开始,18~24 个月时第三恒臼齿已骨化。多数婴儿在 7~8 个月开始乳牙萌出,12 个月仍未萌出者为出牙延迟。出牙一般下颌先于上颌,自前向后顺序萌出(图 2-7)。全副乳牙(20 个)。在 2.5 岁出齐。乳牙萌出时间个体差异较大,与遗传、内分泌、食物性状有关。6 岁左右开始萌出第一颗恒牙(第一磨牙,在第二乳磨牙之后)。6~12 岁

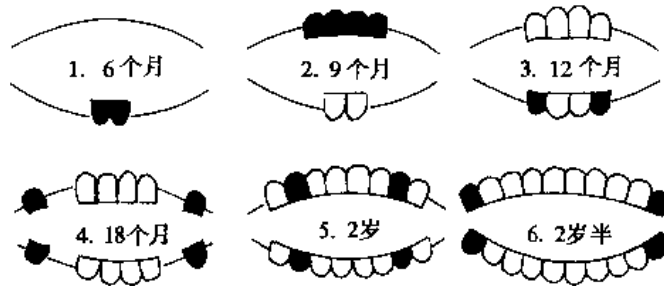


图 2-7 乳牙萌出

乳牙逐个被同位恒牙替换,此期为混合牙列期。12岁萌出第二恒磨牙,17~18岁萌出第三恒磨牙(智齿),也有终生第三恒磨牙不萌出者。恒牙共有32个。

健康的牙齿结构需充分的蛋白质、钙、磷、维生素C、D等营养素和甲状腺激素。食物的咀嚼有利于牙齿发育。牙齿发育异常时可见外胚层发育不良与甲状腺功能低下等疾病。

(三) 脂肪组织与肌肉发育

1. 脂肪组织发育 表现为脂肪细胞数目的增加和体积增大。脂肪细胞数目增加从胎儿中期开始到1岁末达高峰,以后数目增加减速。2~15岁时脂肪细胞数目增加约5倍。脂肪细胞体积的增大从胎儿后期至出生时增加1倍,以后逐渐减慢,学龄前期至青春前期脂肪细胞大小变化不大。青春期生长加速时,脂肪细胞体积又增加。全身脂肪组织占体重的百分比与生长速度一致:出生时占体重的16%,第一年增加至22%,以后逐渐下降,5岁为12%~15%。青春期中第二生长高峰时,此百分比有明显性别差异,女孩为24.6%,2倍于男孩。

皮下脂肪占全身脂肪的50%以上。皮下脂肪测量不仅可反映全身脂肪量的多少,还可间接判断体成分、体密度以及肥胖与营养不良的程度。实际工作中测量二头肌、三头肌、肩胛下角和髂上四个部位的皮脂厚度,误差小,实用性强,其脂肪分布的代表比单一部位好。腹部皮下脂肪层分布不一致,测量误差大,已很少使用。

2. 骨骼肌的发育 骨骼肌(skeletal muscles)的生长包括肌纤维的数目与体积的增加,有性别的差异。胎儿期骨骼肌组织发育较弱,出生后随着活动增加骨骼肌逐渐发育,基本与体重增加平行。儿童骨骼肌纤维较细,间质组织较多。生后骨骼肌的生长主要是纤维增粗,从婴儿到青春期骨骼肌纤维体积直线生长。男孩2岁后骨骼肌纤维数目快速增加,2岁到16岁增加了14倍。10~16岁达高峰。女孩骨骼肌纤维数目增加10倍,3岁半后肌纤维体积的增加快于男孩,10岁半达高峰。男孩骨骼肌占体重比例明显大于女孩。

肌肉的发育与营养状况、生活方式、运动量密切相关。让婴儿从小经常进行被动或主动性的运动,如俯卧、翻身、爬行、行走、体操、游戏等,可促进肌肉纤维增粗,肌肉活动能力和耐力增强。可通过观察儿童主动运动的灵活程度和被动运动时肌肉抵抗程度,触诊肌肉发达情况以及握力来检查儿童肌肉发育。肌肉发育异常可见于重度营养不良、进行性肌萎缩等病症。

(四) 生殖系统发育 生殖系统发育通过下丘脑-垂体促性腺激素-性腺轴(HPGA)调节,可分胚胎期性分化和青春期生殖器官、第二性征及生殖功能发育二个过程。青春期(puberty)生殖系统迅速发育,持续6~7年。青春期分为三个阶段:青春前期,女孩9~11岁,男孩11~13岁开始性腺、性器官发育,出现第二性征,具有生殖能力,身高生长加速,约2~3年;青春中期,出现第二生长高峰,第二性征全部出现,约2~3年;青春后期,女孩17~21岁,男孩19~24岁,身高生长停止,性发育完全成熟,约3~4年。青春期发育的年龄与第二性征出现顺序有很大的个体差异。

性早熟(Precocious puberty)指女孩在8岁以前,男孩在10岁以前出现性发育,即青春期提前出现。女孩14岁以后,男孩16岁以后无第二性征出现为性发育延迟(delayed puberty)。

1. 男性生殖系统发育 包括男性生殖器官的形态、功能发育和第二性征发育。男性生殖器官包括睾丸、附睾、阴茎。第二性征发育主要表现为阴毛、腋毛、胡须、变声及喉结的出现。青春期以前睾丸体积不超过3.0ml,长径不足2.0cm,阴茎长度不足5cm,功能处于静止状态。睾丸增大是男性青春期的第一征象。青春期睾丸体积18ml(12~20ml),长径约4.0cm,阴茎约12cm。首次遗精是男性青春期的生理现象,较女孩月经初潮约晚2年,多在青春中期,阴茎

发育一年左右或第二生长高峰之后出现。男性性发育顺序一般是睾丸、阴茎、阴毛、腋毛、胡须、喉结、变声,全部经历2~5年,个体差异大。身高生长突增与阴茎增大同时或睾丸增大一年后开始,睾丸增大二年后达身高生长高峰(PHV)。

除隐睾外,睾丸发育异常可见脆性X染色体综合征(过大),先天性睾丸发育不良(XXY)等。

2. 女性生殖系统发育 包括女性生殖器官的形态、功能发育和第二性征发育。女性生殖器官包括卵巢、子宫、输卵管、阴道。第二性征发育主要表现在乳房、阴毛、腋毛的发育。青春前期卵巢发育非常缓慢,月经初潮时卵巢尚未完全成熟,重量仅为成人的1/3,随卵巢成熟性功能才逐渐完善。女性性发育顺序一般是乳房、阴毛、初潮、腋毛。乳房发育是第二性征中发育最早的征象,多数阴毛、腋毛发育时间与乳房发育时间相近。月经初潮是性功能发育的主要标志,大多在乳房发育1年后或身高高峰之后出现。X染色体任何部分缺失均使卵巢发育不良。

第五节 神经心理发育

神经心理发育是儿童健康成长的一个重要方面,与体格发育相互影响,包括感知觉、运动、语言、心理功能的发育。心理发育是神经系统解剖形态功能成熟与教育学习等外界刺激相互作用的结果。

(一) 感知运动语言的发育 婴幼儿的日常行为反映神经心理的发育,此期的发育也称之为行为发育,2~3岁以后更多的出现智能活动。发育儿科学常将婴幼儿能力归纳为若干有共同特征的能区(attribute),如按婴幼儿的行为分为大运动、细运动、语言、个人-社会等能区。婴幼儿的行为一般不称智能活动,但其感觉-运动、语言与以后的认知、智能活动有直接关系。

感知觉的发育(sense and perception) 是通过各种感觉器官从丰富的环境中选择性地取得信息的能力的发育,对其他能力区的发育起重要促进作用。

(1) 视感知(vision)发育:需正常的眼球和中枢神经系统发育。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。由于对晶体形状的调节功能和眼外肌反馈系统发育未完善,新生儿只能在15~20cm距离视觉清晰,在安静清醒状态下有短暂的注视力。新生儿期后视感知发育迅速,1个月可凝视光源,头可跟随水平方向移动的物体达中线(90°),开始头眼协调;3~4个月喜看自己的手,头眼协调较好,可随物体水平转动180°;6~7个月目光可随上下移动的物体垂直方向转动90°,并可改变体位协调动作,能看到下落的物体;喜鲜艳明亮的颜色,如红色;8~9月开始出现视深度感觉,能看到小物体;18月已能区别各种形状;2岁可区别垂直与横线;5岁可区别各种颜色;6岁视深度已充分发育,此前因判断视深度不正确而常常撞到东西。

(2) 听感知发育(audition):与儿童智能和社交能力发育有关。出生时鼓室无空气,听力差,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月头可转向声源,听悦耳声微笑;7~9月能确定声源,区别语言的意义;13~16月可寻找不同高度声源,听懂叫自己的名字。4岁时听觉发育完善。听力筛查在婴幼儿可用发声的简单工具或听力器进行行为测试,年长儿可用秒表、音叉或测听器测试。脑干听觉诱发电位可较精确判断儿童的听觉。

(3) 味觉和嗅觉发育

1) 味觉(taste): 出生时味觉发育已很完善, 可对不同味道产生不同的反应。如婴儿对甜味表现出愉快的表情, 而对苦与酸则相反。婴儿喜欢甜味是不需要学习的。4~5 月的婴儿对食物的微小改变已很敏感, 为味觉发育关键期。婴儿早期的味觉体验可能影响以后的味觉。婴儿对不熟悉的新食物, 会表现出拒绝(rejection), 或“恐新症”(neophobia), 这种最初的拒绝应被看是一种保护性、适应性反应。但婴儿必须通过学习或体验来接受新的食物。婴儿在愉快的情况下反复尝试会获成功的机会(可能需 8~10 次), 不仅习惯不同味道的食物, 而且有益于培养儿童的自主与独立能力。

2) 嗅觉(olfaction): 出生时嗅觉中枢与末梢早已发育成熟, 而且婴儿有嗅觉的记忆; 在发育中学习分辨愉快与不愉快气味, 如 3~4 月已能区别愉快与不愉快气味, 7~8 月开始对芳香气味有反应。

(4) 皮肤感觉的发育: 新生儿大脑皮层发育未完善, 对痛、温度、触觉刺激不能定位, 在受冷热刺激时所引起的是全身性运动, 而不是局部的逃避反射。出生时痛觉存在, 但不敏感; 触觉高度敏感, 尤其是眼、口周、手掌、足底等部位; 对冷刺激比热刺激更敏锐。2~3 岁可辨别物体的属性, 如软、硬、冷、热等。5~6 岁可区别体积和重量不同的物体。

出生时存在某些维持生命生理功能的反射活动, 以后随大脑及各感觉器官的发育, 在先天性非条件反射的基础上产生后天的条件反射。3~4 月后大脑皮层有了鉴别功能, 开始形成抑制性条件反射。2 岁后可逐渐利用第二信号系统形成条件反射。生后二周左右形成第一个条件反射吸吮反射动作, 2 个月左右形成与视、听、味、嗅、触觉等相关的条件反射。

(二) 运动的发育 运动发育又称神经运动发育, 分大运动(包括平衡)和精细运动。运动的发育既有赖于视感知的参与, 又反过来影响其他能区及情绪的发育。初生时大脑皮层、锥体系、新纹状体尚未发育完善, 生后几周内的运动功能由间脑、丘脑、苍白球系统调节, 因此动作缓慢, 如蠕虫样动作, 动作多而肌张力高。运动发育或从不随意动作及无条件反射引入, 如踏步反射有助日后的学步; 或需无条件反射的退出, 如不对称的紧张性颈反射则阻碍婴儿翻身, 握持反射干扰婴儿的随意握物动作。运动发育与脑的形态、功能发育部位、神经纤维髓鞘化的时间与程度有关。随着脊髓的髓鞘化, 小儿从抬头、到能翻身、爬行、走等。

运动发育的规律有自上而下、由近到远、不协调到协调、先正向动作后反向动作。发育异常时, 神经髓鞘化过程推迟, 出现发育迟缓。

1. 平衡与大运动(gross motor) 对生后头几个月婴儿运动状态的估计, 可观察俯卧时头的抬起、踢足的力量、握持和拥抱反射的对称性。3~4 个月后, 随大脑皮层发育, 对皮层下中枢与脊髓的控制功能逐渐建立, 大脑皮层兴奋性低、皮层下中枢兴奋性高以及脊髓的固有反射逐渐消失。对较大婴儿则观察坐、站、走、跑动作能力与出现的月龄。

(1) 抬头(lift head): 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, 并转动自由。

(2) 翻身(roll over): 是最早的运动发育。最初新生儿阶段婴儿可本能地从侧卧位到仰卧位; 1~2 月时可伸展脊柱从侧卧位到仰卧位; 4~5 月较有意地以身体为一体从侧卧位到仰卧位, 没有身体的转动; 6~8 月可有意伸展上肢(或下肢), 继而躯干、下肢(或上肢), 分段转动从侧卧位到仰卧位。

(3) 坐(sitting): 新生儿腰肌无力, 至 3 个月扶坐, 腰仍呈弧形; 6 个月双手向前撑住能坐; 8

想象与现象环境分不开,有一定特殊夸大性,有意想象是有目的有创造性的思维。新生儿无想象力。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,一个是妈妈,一个是弟弟,一个是自己。学龄前期儿童仍以无意想象为主。到学龄期儿童有意想象和创造性想象才迅速发展。

5. 意志(will)的发展 是自觉的、有目的地支配和调节自己的行动,克服困难以达到预期的目的和任务的心理过程,是人的心理和意识能动性的突出表现。新生儿没有意志。婴幼儿在语言发展和调节下,在有意行动或抑制某些行动时的表现为意志的最初形式。儿童开始表现“自己来”的行动时,就是意志行为发展的标志。积极的意志品质有自觉性、坚持性、果断性、自制性(包括控制自己的情绪,约束自己的言行)。消极的意志品质为依赖性、顽固性和冲动性。年龄越小,积极的意志品质表现越差。培养儿童的积极意志与儿童发展创造性的思维活动、行为、个性以及学习能力密切相关。

6. 情绪、情感(emotion)的发展 情绪是人们对事物情景或观念所引起的主观体现和客观表达,是神经系统活动的一种结果和表现。感知和认识在引起情绪过程中起着重要的作用,因此有积极的或消极的情绪。新生儿消极情绪较多,如对不愉快的因素(饥饿、冷、不适)表现不安,啼哭。哺乳、抱、摇、抚摸可使婴儿愉快。随年龄增加,儿童对不愉快的因素的耐受性增加。婴幼儿情绪表现特点是短暂性、强烈性、易变性、真实性,容易冲动及反应不一致。随年龄增长,儿童有意识的控制自己情绪的能力逐渐增强,情绪逐渐趋向稳定。

情感是在情绪的基础上产生对人、对物的关系的体验。随年龄的增长,儿童与周围人的交往,加深了他们对客观事物的认识,情感分化,产生信任感、安全感、同情感、友谊感、荣誉感等。幼儿期儿童高级情绪有初步发展,可区分好与不好,喜欢与不喜欢。

7. 个性(personality)与性格的发展 个性是每个人处理环境关系的心理活动的综合形式,包括思想方法,情绪反应、行为风格等。每个人有自己的心理特点,因此每个人有自己的不同个性,表现在兴趣、能力、性格、气质(temperament)方面,能力和性格尤为突出。性格是一个人所具有的较稳定的和比较经常的心理特征,并非先天决定。婴儿期性格未定,性格形成后就有相对的稳定性。

8. 早期的社会行为(personal-social behavior) 儿童的社会行为是各年龄阶段相应的心理发展的综合表现。智能的判断很多基于社会行为的成熟状况。小儿如无器质性疾病,无社会心理的损害,其智能的发育主要以适应功能的发育来判断。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、年龄有关,具有以下特点。

新生儿对成人的声音、触摸可引起小儿的反应(包括看、听、表现安静、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、发音表示认识父母,开始出现社会性的笑。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;此期小儿发现自己的手、指、脚,并玩之。7~8月小儿表现认生(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;寻找落下或当面被遮藏的东西。9~12月时是认生的高峰,可表演拍手游戏,做再见及表演许多面部表情。12~13月小儿喜欢玩变戏法和藏猫猫游戏。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。

2岁以内小儿神经精神发育进程见表2-4。

表 2-4 2岁以内小儿神经精神发育进程

发育进程	平均年龄(月)	发育意义
大运动		
坐位竖头稳	2.0	容许更多的视觉范围
拉至坐时头不落后	3.0	反映肌张力
手到中线	3.0	自我发现
不对称性的紧张性颈发射消失	4.0	可在中线看手
可坐	6.0	增加探索
仰卧翻身到俯卧	6.5	躯干屈曲,降低危险
独走	12.0	探索,依恋父母
跑	16.0	监护更困难
精细运动		
抓泼浪鼓	3.5	用物体
抓物	4.0	眼手运动协调
手掌抓物消失	4.0	随意放手
两手传递	5.5	比较物体
拇食指拾物	8.0	可探索小物体
翻书	12.0	自主性增加
乱画	13.0	眼手运动协调
搭积木两层	15.0	使物体结合
搭积木六层	22.0	眼、精细、大运动协调
语言与社交		
对脸、声音反应性笑	1.5	积极的社会性参与
啞呀发单音	6.0	用声音、触觉体验
对“不”反应	7.0	对音调反应(非言语)
能听简单手势命令	7.0	非言语交流
能听简单命令,如“给我”	10.0	接受语言
说第一个词	12.0	开始用信号
说4~6个词	15.0	获得物体或人名
说10~15个词	18.0	获得物体或人名
说3个字的句子如“我的鞋”	19.0	开始有语法
认知		
当物体消失,注视片刻	2.0	物体永久消失
注视手	4.0	自我发现,原因与结果
敲两块积木	8.0	积极比较物体
找遮盖的玩具	8.0	客体永存
自我扮演(如假装喝水)	12.0	开始想象
用木棍找玩具	17.0	能用动作解决问题
与洋娃娃玩	17.0	想象

第六节 儿童神经心理发育的评价

儿童神经心理发育水平表现在感知、运动、语言及心理过程等各种能力及性格方面,对这些能力及特征的检查称心理测试。心理测试方法即用一定的实验手段,较精确的数量化的方法研究人的心理发育。儿童在生长发育过程中,可产生因各种原因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,如学习能力障碍、注意力不集中、智能低下等。这些发育障碍病所含症状常常相互交错,心理测试仅检查障碍的程度,没有诊断疾病的意义,不可替代其他学科的检查。

(一) 心理测试与智能

1. 智能(intelligence) 目前对智能的定义尚无统一的意见,但多认为 Wechsler 的智能定义较实用。他认为智能是认识世界和应付环境变化的能力,即是个体对客观事物进行合理分析、判断、有目的地行为和有效地处理周围事物的综合能力,也是各种才能的总和,是从受教育中获得的能力。智商可作为反映一般智能的量化标准。

2. 智商(intelligent quotient, IQ) 智商原是以智龄(mental age, MA)的概念为基础的。智龄的概念是由 Binet 首先提出,指儿童智能发育达到某个年龄的水平。智龄可高于或低于实际年龄(chronological age, CA)。因智龄不能反映儿童的智能水平,Terman 提出 IQ,以评定智能的高低。实际应用中发现 IQ 分布的标准差不稳定,不同年龄儿童的 IQ 无法比较。1960 年 Wechsler 发展了离差智商(deviation IQ, DIQ),即用一标准记分法(standard score)表示智商。设该年龄群体 IQ 均值为 100,标准差为 15。在评价智商时用 Z score(SDS)进行转换,得到 DIQ。

3. 发育商(development quotient, DQ) 评价婴幼儿神经心理行为发育水平,包括感知、运动、语言、个人-社会等方面的发育,结果以发育商(DQ)表示。

比值智商(ratio IQ) = 智龄(MA)/实际年龄(CA) × 100

DIQ = 100 ± 15Z

DQ = 发育龄(development age, DA)/CA × 100

(二) 心理测试(psychometry)

1. 发育单项筛查

(1)视觉-空间定向:以儿童临模的能力作为判断视觉-空间定向发育。空间关系的感知要求对客体的相对位置、大小、轮廓、内在联系的理解,并涉及区分背景与前景的能力。

(2)时间-次序关系:儿童通过生活学习规律以及时间概念的理解,逐步体会次序的意义,这是学习和生活必需的认识记忆功能。

(3)记忆力的测试:一般只限于感觉记忆和短暂记忆。

(4)语言测试:涉及发音,语言的流畅程度,理解表达能力(语法、用词、准确程度等),书面语言能力(注意力、阅读、拼音、书写等)。

2. 能力测验

(1)筛查测验:

1)丹佛发育筛查法(Denver developmental Screening Test, DDST):近年尚有修定版(DDST-R)。DDST 主要用于 6 岁以下儿童发育筛查,实际应用时对 4.5 岁以下的儿童较为适用。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。结果异常

或可疑者应进一步作诊断性测试。

2) 绘人测试(drawn-a-man):要求儿童据自己的想象绘全身人像,适用于5~9.5岁儿童。计分内容包括身体部位、各部比例、表达方式。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的筛查法,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) Stanford-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智能迟滞者的程度。结果以智商(IQ)表示。

4) Wechsler 学前及初小智能表(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,把个别能力得分综合,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,提供定量指标。Wechsler 编制分词语和操作两部分的全量表。评分产生词语智商和操作智商,两者的均数为总智商(DIQ)。

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

(三) 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。各年龄阶段包括6种行为能力:①独立生活能力,包括进食、脱穿衣服、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。

(检测方法分类:96年全国儿童心理行为发育学术研讨会)

第七节 生长发育偏离

(一) 体格生长偏离 大多数儿童在良好适宜的环境下其遗传潜力能得到较好的发挥,能遵循一定的规律或“轨道”稳定生长发育。但如受到体内外某些因素的影响,使生长速度异常,致体格生长水平与匀称程度发生异常,即出现生长偏离正常规律或“轨道”的现象。因此,体格生长偏离(deviation of growth)发生的时间、程度需通过定期纵向观察才能识别及早期发现,寻

找原因加以干预。通常体格生长偏离为生长水平低于第3百分位(或第5百分位)或生长速度的改变超过2SD。

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,部分为遗传、代谢、内分泌疾病所致,还有少数因神经心理因素所致,但多数仍为后天营养与疾病影响。体格生长偏离有时影响整个机体,有时部分;有的是不可逆转的。常见的体格生长偏离有:

1. 体重生长的偏离

(1)体重过重(overweight):为体重大于同龄儿童组体重中位数加2个标准差,或第97百分位以上者。常见于正常的与身高发育平行的情况,即体重与身高的发育均超过同龄儿童的发育;肥胖,体重的发育超过身高的发育水平;水肿症,因其他疾病所致,如肾脏病。

(2)低体重(underweight):为体重低于同龄儿童组体重中位数减2个标准差,或第3百分位以下者。常见于正常的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)以及有严重畸形所致的严重营养不良。

2. 身高(长)生长的偏离

(1)高身材(tall status):身高(长)大于同龄儿童组身高(长)中位数加2个标准差,或第97百分位以上者。见于正常的家族性高身材、真性性早熟、某些遗传内分泌疾病(如垂体性肢端肥大症、马凡氏综合征)。

(2)身材矮小(stunt):为身高(长)小于同龄儿童组身高(长)中位数减少2个标准差,或第3百分位以下者。常见于正常的家族性矮小、体质性发育延迟者;部分有严重宫内营养不良的儿童,生后身长发育未能追上同龄儿童;生后因长期喂养不良、慢性疾病、以及严重畸形所致严重营养不良;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(表2-5)。生长迟缓(stunting)是指存在生长缺陷的矮小,因健康或营养条件不佳导致生长速度的降低或增加不足使线性生长未能达到潜在的水平。

表 2-5 儿童身材矮小的鉴别诊断

匀称性矮小	非匀称性矮小
生长速度正常	内分泌疾病:先天性甲状腺功能低下
小于胎龄儿(IUGA)	骨骼疾病:粘多糖病
体质性发育延迟	骨软骨发育不全
家族性	成骨不全
生长速度降低	生长障碍综合征:如 Silver-Russell 综合征
内分泌疾病:生长激素缺乏	
染色体疾病:21-三体综合征	
原发性卵巢发育不全	
精神因素	
全身性疾病	

3. 头围生长的偏离

(1)头围过大:为头围大于同龄儿童组头围中位数加2个标准差或第97百分位以上者。头围过大可见于正常的遗传性头围大、脑积水、严重佝偻病等。

(2)头围过小:为头围小于同龄儿童组头围中位数减2个标准差,或第3百分位以下者。头围过小即小头畸形、脑发育不全、或正常的头围小。

(二) 心理紊乱(psychological disorders)

1. 儿童发育行为问题(developmental-behavioral problems of children) 多数儿童在发育过程中可能出现这样或那样的情绪和行为问题,对儿童健康发育影响很大。影响儿童正常生活的行为或情绪问题属心理障碍。全世界因研究方法的不同,检出率的报告各有不同。估计近1/4儿科患儿中有心理障碍。近年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,是非特异性的,往往不是被家长忽略,就是估计过分严重。如发脾气可能是情绪紊乱,如焦虑或抑郁。这些可能是疾病的一个症状、发育不成熟、或对精神压力的反应,也可为正常现象。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,如 Rutter 儿童行为量表、Achenbach 儿童行为检查表、Conner 量表,行为问题的筛选问卷等,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生物性功能行为问题,运动行为问题,社会行为问题,性格行为问题,语言问题等。儿童的行为问题与年龄、性格、发育水平、社会环境、受教养情况有关。多数儿童的行为问题可在发育过程中自行消失。对儿童行为问题的处理应以积极强化反应为主,即鼓励良好行为。对儿童不良行为不予理睬是抑阻这种行为发展的较好办法。不理睬有消极强化意义,因而无副作用。

(1)屏气发作(breath holding):为呼吸运动暂停的一种异常行为,多见于1岁以内的婴儿,5岁前逐渐自然消失。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。屏气发作与以后惊厥发生无关。婴幼儿常用此控制环境和抚养者。应加强家庭教养,避免粗暴打骂,尽量避免孩子发脾气哭闹。

(2)吮拇指癖、咬指甲癖(biting thumb):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,又缺少玩具画等视听觉刺激,孤独时吮拇指自娱,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,多见于学龄前期及学龄期儿童。要多爱护和关心这类孩子,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(enuresis):2~3岁正常小儿已能控制膀胱排尿,如5岁后仍发生不随意排尿即为遗尿症。大多发生在夜间熟睡时称夜间遗尿症,较少见发生在白天。遗尿症可分为原发性和继发性两类:原发性遗尿症多因控制排尿的能力迟滞所致而无器质性病变,多半有家族史,男多于女(2~3:1);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、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。

原发性遗尿可能与功能障碍有关,发生在夜间为多,偶见白天午睡时或清醒时。发生频率不一,每周1~2次,或每夜1次甚至一夜几次。小儿夜间膀胱控制发育延迟可能有家族史、低出生体重儿的发育延迟、睡眠时间过长、白日排尿训练过迟等情况。健康状况欠佳、疲倦、过度

兴奋紧张、情绪波动等可使症状加重,有时自动减轻或消失,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。

原发性遗尿症的治疗首先要取得家长和患儿的合作,建立信心,坚持训练,综合治疗。如作遗尿日记,记录遗尿的时间和可能遗尿的因素,定期与医生讨论。帮助儿童建立条件反射,定时唤醒儿童,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。鼓励儿童每次排尿时有意中断排尿多次,每次排尿务必排尽,睡前不宜过度兴奋,睡前排尿。绝对不能在小儿发生遗尿时加以责骂、讽刺、处罚等。药物治疗大多有副作用,效果仅 50% 左右,停药后又易复发,故应用要慎重。精氨酸加压素(desmopressin 商品名弥凝, minirin)为抗利尿药,近年来用于小儿遗尿症。作用为增加水的再吸收,减少膀胱尿量。除此之外,尚可考虑针灸推拿、中药治疗。

(4) 违抗(defiance)、发脾气(temper tantrums):当儿童的愿望与环境冲突而受到挫折,或过分溺爱时常常发生违抗或发脾气的现象。多为 18 月~3 岁的儿童。父母或抚养者如以惩罚方式对待则会增加儿童对立情绪。应理解儿童的情绪失控是对挫折的合情理的反应,但过分的反应是不能接受的。应给儿童时间和空间恢复情绪。如果儿童不能恢复而表现继续对立,家长应不予理睬直至儿童能调整自己的情绪。最重要的是父母自己应成为控制情绪的榜样。帮助儿童认识到控制情绪是最简单的、父母可以接受的选择。以减少儿童内心无能、被压迫和被吞没的感受。这些消极的感受可能会影响以后人际关系、两性关系和性格发展。

(5) 说谎(lying):2~4 岁儿童为得到暂时好的感觉而虚构情节,描述事情如自己所希望那样;或不想接受自己的行为而遮盖事情真相,常常可用一种幻想方式描述情景等常常被成人当作说谎行为。如儿童未按父母要求做事,为避免不愉快,儿童说己做好。2~4 岁儿童并不知如何解释“说谎”这个词。学龄儿童说谎常常是避免丧失自尊心。说谎也可能是受父母及环境的影响。许多青少年说谎是因为害怕父母不满意他们的行为。对任何年龄的儿童如用说谎来处理冲突、焦虑都应干预。家长应给儿童一个可以接受的说教。长期说谎的儿童多有反社会行为,可能是精神病的一个病症。与其他反社会行为一样,说谎常是造反的一种方式。

几乎所有儿童都有“偷”的经历。但发生多次就成为问题。有些学龄前和学龄儿童以偷作为内心矛盾的一种反应。他们常常感到被忽略,或情绪沮丧。他们的偷窃行为是由冲动所致,但并不能满足其需要。儿童与青少年的偷窃行为有时是对现实或想象中的挫败而表现出的生气或报复行为。儿童发生偷窃行为在许多情况下,希望被抓住。偷窃行为常常变成控制家长的一种方法。象说谎一样,偷窃行为可能从家长学来。家长帮助儿童送回偷来的东西或用儿童挣来的钱抵消是很重要的。成人应保管好钱与重要物品,减少儿童发生偷窃的机会。

(6) 睡眠障碍(sleep disorders):新生儿大脑皮层兴奋性低,外界的刺激易使其疲劳,而进入睡眠状态。所以新生儿几乎所有的时间都在睡眠(18~20 小时)。以后随大脑皮层的发育。2~4 月龄婴儿睡眠时间逐渐缩短,建立了稳定的生理节奏,也就分出了白日和夜晚。7 个月左右的婴儿晚上的“短睡”(naps)逐渐延长直到整夜睡眠。与成人相反,婴儿睡眠开始于快速眼动睡眠(rapid eye movement sleep, REM)继而非快速眼动睡眠(nonrapid eye movement sleep, NREM)。婴儿较多的非快速眼动睡眠(NREM)与蛋白质合成增加和生长激素释放有关。

正常睡眠对儿童的神经系统发育成熟及生活学习非常重要。约 0.2%~10% 的儿童存在睡眠障碍。按国际标准(DSM-IV 1002)分为四类,睡眠时间较同龄儿童少;过多;睡眠觉醒程

序障碍,如因睡眠调节或觉醒异常而嗜睡(narcolepsy);睡眠伴随症,如睡眠时的行为异常,如遗尿、夜游等。评价小儿的睡眠状况应记录白日所有的睡眠时间。新生儿白日睡觉约4~6次,睡眠的时间8.5小时;2.5~4.5岁时可完全不睡。大约7个月左右建立规则的睡眠-清醒生物钟。婴儿晚上觉醒是常见的,1岁时约20%~30%的婴儿仍然出现夜间醒来的现象。夜间睡眠状况是发育的一个标志,主要受成熟因素控制,但家庭和社会因素也可能影响睡眠生物钟的建立。婴儿期睡眠障碍表现急躁、激惹,很难建立睡眠规律。一些学者发现婴儿睡眠障碍和母亲孕期的药物应用有关;母乳喂养与生后5个月内婴儿夜间的觉醒关系非常密切。4~12岁儿童的常见睡眠问题是不愿正常上床睡觉、睡眠延迟、清晨醒来过早、或白日睡眠过多。儿童睡眠障碍的治疗常以行为治疗为主。用增加白日与夜间环境的差别,如光和声音的刺激;减少夜间喂养;避免夜间母婴在灯光下接触等方法可帮助建立婴儿睡眠。调节年长儿白昼循环和睡眠安排可帮助建立生物节律。而环境干扰,如无规律或开灯睡觉、不规律的睡眠安排、与父母同睡等均可延迟正常生物节律建立。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)和上呼吸道阻塞是婴儿、儿童、成人的与呼吸有关的睡眠问题。一些成人期的睡眠障碍可能开始于儿童期,如阻塞性睡眠呼吸暂停综合征。扁桃体腺样增殖肥大(adenotonsillar hypertrophy)是常见原因之一。注意缺陷多动症的儿童常有睡眠问题,如入睡困难、不安宁的睡眠、清晨醒来过早。

2. 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,即包含听觉性语言(包括叙述)和非语言性的经验。其必要条件是认知能力、感觉器官(听、视觉)、运动及情绪的正常发展,以及无环境不利情况。由各种原因,如智力低下、多动、情绪和行为问题所引起的学业失败统称学习困难(learning disability)。学习障碍(learning disorder)属特殊发育障碍,是指在获得和运用听、说、读、写、计算、推理等特殊技能的学习上有明显困难,并表现相应多种障碍的一类综合征。有学习障碍的儿童可能存在中枢神经系统的某种功能障碍,而导致学习技能上的特殊困难。学龄期儿童发生学习障碍的较多,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,如眼手协调差影响精细运动经验的获得,影响绘图等技能;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,但因其认知特性导致他(她)们不能适应学校学习和日常生活。拒绝上学的儿童中有相当部分是学习障碍儿童。对学业失败的儿童应仔细了解,分析原因,区别是因脑障碍或精神发育迟滞、视(听)觉障碍、情绪障碍以及环境原因所致,还是特殊学习技能障碍的学习困难。对学习障碍儿童必须采取特殊教育对策。

3. 语言、言语发育迟缓(language delay) 儿童语言(language)和言语(speech)问题可以发生在正常的年幼儿童和异常的儿童中(智能迟缓、发育迟缓、孤独症等)。语言发育涉及语音(phonology)、语义(semantics)、词法(morphology)、句法(syntax)和字符(pragmatics),用以表达意思、交流思想,包括口头、书面、躯体、内部语言。语言发育过程的任何一个环节异常都会产生语言、言语发育迟缓。据报道0~7岁儿童中约5%~7%有语言问题,男孩多于女孩。语言问题诊断延迟至学龄期可引起儿童严重的学习和阅读困难。对1.5~2岁儿童进行语言发育筛查可早诊断、早治疗,明显改善预后。语言障碍有口头语言障碍(语音、语义、语法和语言交流的异常),书面语言障碍,躯体语言障碍等。其中特殊语言发育障碍是一种中枢神经系统发

育延迟所致的语言障碍。其智力、听力正常,无正常的语言发育阶段,病程固定,随年龄增加而减轻,可有家族史。当2岁小孩不会说单词,3岁小孩不会说简单句子为语言表达迟缓,可由生物、心理、社会等多种因素所致;语言表达异常为单词贫乏、偏爱特殊或怪癖的语言表达方式,语言简短不流畅、发音困难、选词困难;出现用词错误、词语倒错、句子不完整的语法错误;表达性语言障碍有感受性语言障碍,(语言理解困难、语言交流障碍),或感受-表达语言障碍。语言问题的病因是多因素的而且常常不很清楚,但可以肯定与“懒惰”或舌系带无关。儿童言语问题则往往与舌位不正、口腔功能障碍、口腔结构异常、语言环境紊乱有关。临床表现除言语发育落后外,可有发声、发音(发音不清、构音不良)、节律障碍(口吃),产生语音、语义(质与量)及交流等方面的异常。诊断语言、言语发育迟缓需详细了解儿童语言发育史,检查语言理解、表达能力,进行智力、语言能力测验,听力、脑发育检查,了解生活环境、家庭情况。对语言发育迟缓儿童的治疗应根据个体儿童的发育、行为和语言水平,进行个体治疗,包括通过用奖励方法从生活环境训练儿童理解单词与行为、动作的关系,发展儿童有意识的交流行为。

4. 智能发育迟缓 智能发育迟缓(mental retardation)并不是一个独立的疾病,而是许多已知的和未知疾病的一个症状。智能发育迟缓又称智力低下,精神发育迟滞、智能缺陷,是由于某种因素干扰了脑的正常发育,出现脑功能的异常,是儿童常见神经心理发育异常的症状之一。智能发育迟缓是儿童在发育期(0~18岁)表现综合智能功能明显低于同龄儿童,即智商低于人群智商的2个标准差以下;同时伴有适应性行为缺陷,即儿童的个人生活能力、自我服务能力、社会交往能力以及履行社会职责有明显的缺陷。一般以IQ降低的程度作为智能发育迟缓程度的量化依据,即IQ在 $-1.01 \sim -2.0$ 标准差之间为智能发育迟缓可疑,IQ在 $-2.01 \sim -3.0$ 标准差之间为轻度低下,IQ在 $-3.01 \sim -4.0$ 标准差之间为重度低下,IQ低于 -5.01 标准差为极重度低下。智能发育迟缓的病因有遗传、环境(包括胎儿期宫内环境)、及多因素。诊断应对高危因素进行分析,寻找病因。如收集产前、产时、产后、家族史等资料并进行分析。通过体检发现与病因有关的体征,如特殊头型,毛发、眼、耳异常,皮纹及颈部形态异常,以及多指趾等畸形等,是诊断的很重要依据。但往往医学的检查结果不能确定所有智能发育迟缓的确切原因。尽管如此,仍应积极采用预防措施,尽可能进行病因治疗,改善环境,按迟缓的程度进行合理的功能心理训练,如简单运动、感觉技能、生活能力,发挥其潜在能力,提高智能。

(黎海芪)

第三章 儿童保健和疾病的防治原则

第一节 儿童保健

儿童保健(primary of child care)研究儿童各年龄期生长发育的规律及其影响因素,以采取有效措施,加强有利条件,防止不利因素,促进和保证儿童健康成长。

一、疾病预防综合措施

(一) 一般护理 是儿童保健、医疗工作基本内容。年龄越小的儿童,越需合理的护理。

1. 居室 应阳光充足,通气良好。为减少新生儿感染机会,新生儿的居室应避免探望新生儿的来客过多;冬季室内温度尽可能达 $18\sim 24^{\circ}\text{C}$,湿度为 $55\%\sim 60\%$,无条件者注意新生儿保暖。母婴同室,便于母亲哺乳和料理婴儿生活。

2. 衣着(尿布) 新生儿的内衣裤应选择浅色、柔软的纯棉织物,少接缝,以免摩擦娇嫩皮肤;不宜穿有翻领的毛衣,以免刺激皮肤;存放新生儿衣物的柜屉内不放樟脑丸,以免发生新生儿溶血症。新生儿的衣着宽松,冬季不宜穿得过多过厚,以免影响四肢循环和活动;襁褓不应包裹过紧,让婴儿自由活动,保持双下肢屈曲状姿势,有利于髋关节发育。婴儿最好穿连衣裤或背带裤,不用松紧腰裤,有利于胸廓发育。婴幼儿衣服不宜用钮扣,以免吸入呼吸道引起窒息。无论男女婴幼儿均应坚持让其习惯使用尿布或纸尿裤,保护会阴皮肤,从小养成良好的卫生习惯。幼儿学会走路,会表达大小便时,应尽早穿封裆裤。

(二) 营养(nutrition) 是保证儿童生长发育及健康的先决条件,必须及时对家长及有关人员正确指导母乳喂养、断乳期婴儿的辅食添加、幼儿期正确的进食行为培养、学前及学龄期儿童的膳食安排等(详见第四章第三节)。

(三) 计划免疫(planned immunization) 根据免疫学原理、儿童免疫特点及传染病发生情况给儿童规定免疫程序,有计划的使用生物制品,进行预防接种,提高人群免疫水平,达到控制和消灭传染病的目的。

1. 预防接种的种类与程序 目前我国按卫生部规定的免疫程序(基础免疫)开展预防接种。1岁内婴儿需完成卡介苗、脊髓灰质炎三型混合疫苗、百日咳、白喉、破伤风类毒素混合制剂、麻疹减毒疫苗及乙型肝炎病毒疫苗等预防接种。此外,据流行地区、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。

2. 预防接种的注意事项

(1) 接种反应:①卡介苗(BCG)接种后2周左右局部可出现红肿浸润,8~12周后结痂;6~8周后出现OT试验阳性。若化脓形成小溃疡,腋下淋巴结肿大,可局部处理以防感染。②脊灰减毒活疫苗(三价疫苗)接种后有极少数婴儿发生一过性腹泻,不治自愈。③百日咳、白喉、破伤风类毒素混合制剂接种后局部可出现红肿、疼痛、痒或伴低热、疲倦等,偶见过敏性皮疹、血管性水肿。若全身反应重者,应及时到医院诊治处理。④麻疹疫苗接种后局部一般无反

应,少数人在6~10日可产生轻微的麻疹(发热、散在皮疹),予以对症处理。⑤乙型肝炎基因工程疫苗接种很少有不良反应。个别人可有发热,或局部轻痛,不必处理。

(2)禁忌:①患自身免疫性疾病、免疫缺陷病者禁用任何生物制品。②有明确过敏史者禁接种白喉类毒素、破伤风类毒素、麻疹疫苗(特别是鸡蛋过敏者)、脊灰糖丸型疫苗(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、腹泻及急性传染病期忌服脊灰质疫苗。⑤因百日咳菌苗偶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、有抽风史者禁用百日咳菌苗;发热、急性传染病期暂缓接种;如正常小儿接种后出现血小板减少症、惊厥等严重反应者应中止接种程序;接种后发生高热反应者,下次接种时,可酌情减少剂量。⑥患有肝炎、急性传染病或其他严重疾病者禁用乙肝疫苗。

(四)定期健康检查 是直接对儿童个体的保健,涉及儿童护理、营养、疾病预防与诊断、体格锻炼、心理与体格发育、教育等,重点是0~6岁的儿童。

1. 新生儿 应由社区妇幼保健人员于新生儿出院返家至28日内家访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新生儿问题,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,满月后转至系统保健管理。访视中发现严重问题应立即转医院诊治处理。

2. 新生儿期后到6岁儿童 按检查的年龄要求定期到固定的社区儿保单位进行健康检查。这种连续的纵向观察可获得个体儿童生长趋势变化及心理发育的信息,以早期发现问题,正确指导。定期检查的年龄按儿童生长发育速度决定。年龄小的儿童,检查间隔时间短,以便及时发现生长发育的波动。6月以内婴儿每1~2月一次,7~12月婴儿则2~3月检查一次,高危儿、体弱儿可适当增加检查次数。定期检查内容: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。临床可疑佝偻病、微量元素缺乏、发育迟缓等疾病时应作相应筛查实验。

(五)意外事故预防

1. 窒息与异物吸入 3月以内的婴儿应注意防止因被褥、母亲的身体、吐出的奶块吸入造成窒息,或较大婴幼儿因异物吸入气管(食物、果核、钮扣、硬币等)造成的呼吸困难。

2. 中毒 保证儿童食物的清洁、卫生,防止食物在制作、储备、出售过程中处理不当所致的细菌性食物中毒;避免食用有毒的食物,如毒蘑菇、含氰果仁(苦杏仁、桃仁、李仁等)、白果仁(白果二酸)、河豚中毒、鱼苦胆中毒等。药物应放置儿童拿不到的地方,儿童内服外用药分开放置,防止误服外用药造成的损伤。

3. 外伤 婴幼儿居室的窗户、楼梯、阳台、睡床应有栏杆,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、开煤气等危险物品;室内电器、电源应有安全装置,防止触电。

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江河、池塘玩水;教育儿童遵守交通规则。

(六)体格锻炼

1. 户外活动 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,降低佝偻病的发生。婴儿出生后应尽早户外活动,一年四季均可进行,到空气新鲜、人少的地方;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;冬季户外活动时暴露面部、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:可刺激皮肤,有益于循环、呼吸、消化、肢体的活动、肌肉放松、改善睡眠、促进神经系统发育。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。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。

(2)温水浴:不仅可保持皮肤清洁,同时利用水的传热能力比空气强、刺激性强的原理,增加皮肤适应冷空气能力,有益于抵抗疾病,还可促进新陈代谢,增加食欲,有利于睡眠、生长发育。冬季应注意室温、水温,作好温水浴前的准备工作,以及足够的洗浴时间(7~12分钟),否则可因洗浴时间短,体表热能散发,抵抗力下降而致病。新生儿脐带脱落后即可温水浴,每日1~2次。

(3)擦浴:除每日温水浴外,7~8月以上的婴儿还可进行身体擦浴。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,擦毕后再用干毛巾擦至皮肤微红。

(4)淋浴:适用于3岁以上儿童,效果比擦浴更好。每日一次,每次冲淋身体20~40分钟,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16~18℃。

(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:可促进婴儿大运动发育,改善血循环,使精神活泼。适于2~6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月婴儿大运动开始发育,有意识训练婴儿爬、坐、仰卧起身、扶站、扶走、双手取物等动作。

(3)幼儿体操:12~18月幼儿学走尚不稳时,由二位成人拿两根光滑的竹杆,帮助婴儿双手紧握竹杆,有节奏的运动。18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,参加田径比赛,球类、舞蹈、跳绳等活动。

二、儿童心理卫生

(一) 习惯培养

1. 睡眠习惯 利用时间、地点、声音(语言或音乐)结合形成条件反射,从小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规律,胃容量小,可夜晚哺乳1~2次,但不含奶头睡;②3~4月后逐渐停夜间哺乳,养成良好的习惯;③儿童居室光线柔和,睡前不宜过度兴奋(愉快与恐惧),婴儿有自己的床,放在固定位置,使睡眠环境稳定合理;④不随便改变儿童睡眠时间,保证充足睡眠时间;⑤婴儿可利用固定乐曲催眠入睡,不拍,不摇,不可用喂哺催眠;

可用低沉声音重复讲故事帮助幼儿迅速入眠。

2. 进食习惯 从婴儿期就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日食欲,使添加辅食与断离母乳困难,3~4个月龄后就应逐渐白日多给婴儿喂奶,多给一些积极的刺激,如说话、抚摸、玩耍,逐渐停止夜间哺乳(包括人工喂养)。②学习用勺、杯,促吞咽、咀嚼及口腔动作协调的发育。4~6月婴儿加辅食始即应训练用勺进食,7~8月后学习用杯喝奶、水;③促味觉发育,4~6月添加辅食始,注意让婴儿适应多种食物的味道,减少以后挑食、偏食的发生;④训练主动进食能力,9~10月的婴儿开始有了主动进食要求,可先训练有自己抓取食物的能力,促进眼手动作协调;随小儿与成人共进食机会的增加,尽早让小儿学习自己用勺、筷进食,有益于手指肌肉发育,同时也使儿童独立性、自主性得到发育。没有经过这个正常合理的训练过程、长期由成人喂饭的儿童难以养成良好的进食习惯。家长应对儿童学习过程中因动作不协调出现洒落食物现象表示耐心和理解,允许儿童有这个过程,鼓励自我进食。

3. 排便习惯 ①从小训练定时排便能力,如新生儿期大便次数多,随食物性质的改变和发育的成熟,婴儿大便次数逐渐减少到每日1~2次时,便可开始训练婴儿定时排大便。当婴儿建立定时排大便的条件反射后,即可逐渐养成主动定时排便习惯。婴儿排尿次数减少到每日10次以下后可开始训练定时小便。②学会控制二便,尽早使用便盆或厕所标志儿童生理功能、智力、情绪等发育已渐成熟,同时也是培养儿童独立生活能力的重要内容之一。如8~9个月后训练婴儿坐便盆,约2周~2月后即可习惯。当儿童会走路,有一定表达能力、能听懂成人语言时,就可训练儿童学会控制大小便。一般1岁左右的儿童已可表示二便,2~3岁后夜间可不排尿。用尿布或尿裤不会影响控制二便能力的培养。

4. 清洁卫生习惯 从婴儿期就养成每日洗澡的习惯,勤换衣裤,用尿布或尿裤保护会阴皮肤清洁,不随地大小便。乳牙萌出后即可于哺乳或进食后用婴儿牙刷轻柔清洁乳牙,不可用纱布等以免擦伤口腔粘膜与牙龈。2~3岁以后培养早晚自己刷牙、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。

(二) 社会适应性行为培养 从小培养儿童有强的社会适应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。儿童智能水平的判断很多基于社会行为的成熟程度。

1. 独立能力 婴幼儿可从日常自我生活中培养独立能力,如自我进食、二便控制、独立睡觉、自己穿衣鞋等;年长儿则培养独立分析解决问题的能力。

2. 控制情绪 儿童情绪的控制能力与语言、思维的发展和成人教育的影响有关。婴幼儿的生活需要依赖成人的帮助,父母对儿童的需要及时应答有助于儿童心理的正常发育,否则可产生消极的行为问题。儿童因不能满足要求而产生不能控制自己的情绪,发脾气、侵犯性行为。成人对儿童的要求与自发的行为,应按社会标准予以满足,或加以约束;成人应预见性处理问题,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,可减少对立情绪,有利于儿童控制力发展。

3. 意志 可在日常生活、游戏、学习中有意识培养儿童克服困难的意志,主要表现为自觉、坚持、果断和自制能力。

4. 社交能力 从小给儿童积极愉快的刺激,如喂奶时不新抚摸孩子,与孩子眼对眼微笑

进食技能;重视与幼儿语言的交流,通过游戏、讲故事、唱歌等促进幼儿语言与大运动能力发展;培养幼儿自我生活能力,生活安排规律,养成良好的生活习惯,如睡眠、进食、排便、沐浴、游戏、户外活动等;幼儿期每3~6月体检一次,预防龋齿,筛查听、视力;预防疾病与异物吸入、烫伤、跌伤等意外事故。

(四) 学龄前期儿童保健重点 学龄前期儿童智力发展快,是性格形成的关键期,独立活动范围扩大。因此,加强学龄前期儿童的学前教育较重要,如培养学习习惯,发展想象与思维能力;在游戏中学习遵守规则,与人交往;每年体检1~2次,进行视力、龋齿、缺铁性贫血、寄生虫等常见病的筛查与矫治;保证充足营养,通过游戏、体育活动增强体质;预防外伤、溺水、误服药物以及食物中毒等意外事故。

(五) 学龄期与青春期儿童保健重点 此期儿童求知欲强,为体格发育的第二个高峰期因此,应提供适宜的学习条件,培养良好的学习习惯;加强素质教育;开展体育锻炼,不仅可增强体质,同时也培养了儿童毅力和奋斗精神;合理安排生活,供给充足营养,预防屈光不正、龋齿、缺铁性贫血的发生;进行法制教育,学习交通规则及意外事故的防范知识,减少意外事故的发生;进行正确的性教育,是健康生理与心理的主要内容

四、父母和家庭对儿童健康的作用

(一) 父母 亲子亲密度、父母教养方式、管理态度等与儿童个性形成与适应社会能力的发展密切相关。如从小与父母建立相依感情的儿童,对以后有良好的社交能力和人际关系至关重要;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发展;父母对婴儿因生理需要的哭(饥饿、不适等)及时应答,经常与婴儿说话、微笑、抚摸、游戏等对安定婴儿情绪,建立亲密的亲子关系有积极意义。有研究证实婴儿期多与母亲接触的儿童语言和智能发育较好,经常给婴儿摇、抱、背的运动觉前庭刺激,可增进婴儿运动发育,对社会性应答、细运动、行为的有目的性、解决问题的能力及客体永存概念的发育亦有促进作用。父母采取民主的教育方式的儿童则善与人交往、机灵、大胆、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。要使儿童自觉听从教导,父母在儿童心目中必须有权威性,纵容迁就或强制打骂均不能教育好儿童。父母应了解不同年龄阶段儿童心理的发育特点,理解儿童的行为,以鼓励的正面语言教育为主,对儿童的不良行为采取不予理睬的消极强化反应可抑制不良行为的发展。父母应提高自身的素质,教育儿童意见一致,言行一致,以身作则。

(二) 家庭环境 良好的家庭环境对儿童影响很大,包括规律的生活秩序、和谐的家庭气氛、儿童常有机会与成人交往(包括进食、交谈、游戏、旅行等)、儿童有自己的活动场所、有益于儿童心理发育的玩具等。有人认为,2岁以前有较好的生活环境的儿童想象力、思维能力发展较快,儿童的社会活动能力较强,在学校的表现较好。

(黎海芪)

第二节 儿科病史询问和体格检查

儿科病历是对儿科疾病发生、发展的全面和客观的科学记载。完整的病历不但对患儿疾

年长儿应了解学习成绩、性格、与家人和同学相处关系等。

(4)预防接种史:曾接种过的疫苗种类、时间和次数,有否不良反应。

(5)生活史:患儿的居住条件,生活是否规律,睡眠情况及个人卫生习惯,是否经常进行户外活动,以及家庭周围环境、有否饲养宠物等。

5. 既往史 一般不需要对各系统疾病进行回顾,只需询问一般健康情况和有关疾病史。既往是一向健康还是多病,患过哪些疾病、患病的年龄,诊断肯定者可用病名,但应加引号,诊断不肯定者则简述其症状。有否患过小儿常见的传染病(如麻疹、水痘、流行性腮腺炎、菌痢、百日咳等等)。过去疾病的治疗和手术情况、有否后遗症,有无食物或药物过敏史。

6. 家族史 询问父母年龄、职业和健康状况,是否近亲结婚;母亲历次妊娠及分娩情况;家庭其他成员的健康状况;家庭中有无其他人员患有类似疾病;有无家族性和遗传性疾病;其他密切接触者的健康状况。

(二) 门诊病历 门诊患儿就诊时,一般由接诊护士填写门诊病历首页各项(姓名、性别、年龄、住址、药物过敏史,以及就诊日期和体温等)。医生要在有限的时间内完成门诊病历记录,应当包括主诉、现病史、既往史、体格检查、诊断(印象)、处理意见和医生签名7项内容。前3项不必写出“主诉”等小标题。各项分段书写,内容应当简单明了。个人史和家庭史如与本次发病有关时可加在既往史后另起一段,不必列出小标题。体格检查主要记录阳性体征和有鉴别意义的阴性体征。处理意见包括要做的实验室检查、治疗药物和建议,如果是传染病必须填写传染病报告单并记录在门诊病历上。

二、体格检查

体格检查是临床医生基本诊断技术,儿科体格检查较成人困难。为了获得准确的体格检查资料,儿科医师在检查时应当注意:①在开始询问病史时即注意与患儿建立良好的关系,态度要和蔼,消除患儿的恐惧感。冬天要将手温暖后再触摸患儿。年长儿应尽量先取得其合作后再检查,同时要顾及到他(她)们的害羞心理和自尊心,对十分不合作的患儿,可待其入睡后再检查;②检查时的体位不必强求,婴幼儿可让其在家长的怀抱中进行,能使其安静为原则;③检查顺序可灵活掌握,一般可先检查呼吸频率、心肺听诊和腹部触诊等;口腔、咽部、眼等易引起小儿反感的部位以及主诉疼痛的部位应放在最后检查;④检查者宜勤洗手,听诊器等检查用具要经常消毒,以防交叉感染;⑤对病情危重的患儿,宜边抢救边检查,或先检查生命体征和与疾病有关的部位,待病情稳定后再进行全面体格检查。

1. 一般状况 首先可在患儿不注意的情况下进行望诊。注意观察小儿发育与营养状况、精神状态、脸部表情、对周围事物反应、面色、体位、语言应答及活动能力等,根据这些观察,可初步判断小儿的神志状况、发育营养及病情轻重。发热小儿哭闹、摇头、用手拍头时提示头痛或中耳炎。

2. 一般测量 除体温、呼吸、脉搏、血压外,小儿还应测量身高(长)、体重、头围、前囟大小、坐高等。

(1)体温:可根据不同年龄和病情选择测温方法:①口温:将口温计置于舌下3分钟,正常不超过 37.5°C ,只适合于能配合的年长儿。②腋温:体温计置于腋窝处夹紧上臂至少5分钟,正常 $36\sim 37^{\circ}\text{C}$,各年龄组小儿均可用,但不用于休克和周围循环衰竭者。③肛温:肛表插入肛门内 $3\sim 4\text{cm}$,2分钟,正常为 $36.5\sim 37.5^{\circ}\text{C}$,较准确,可用于昏迷、休克及不合作的小儿。④耳

温:用耳温测定仪插入外耳道内,20秒左右测试完成后仪器自动鸣叫时即可读取数值,可用于各种情况下的患儿,但仪器较贵,尚未在临床普及。新生儿体温调节功能差,有时因环境温度过高、或穿衣太多可使体温升高,要注意识别

(2)呼吸、脉搏:在小儿安静时测量,婴幼儿腹式呼吸为主,可按小腹起伏计数。呼吸过快不易看清者可用听诊器听呼吸音计数。婴幼儿腕部脉搏不易扪及,可计数颈动脉或股动脉搏动。各年龄小儿呼吸脉搏正常值见表3-1。

表3-1 各年龄组小儿呼吸、脉搏 (次/分)

年龄分期	呼吸	脉搏	呼吸:脉搏
新生儿	40 - 45	120 - 140	1:3
婴儿	30 - 40	110 - 130	1:3 - 1:4
幼儿	25 - 30	100 - 120	1:3 - 1:4
学龄前期儿童	20 - 25	80 - 100	1:4
学龄期儿童	18 - 20	70 - 90	1:4

(3)血压:不同年龄的小儿应选用不同宽度的袖带,合适的袖带宽度应为1/2~2/3上臂长度,过宽测得血压偏低,过窄则偏高。新生儿及小婴儿可用简易潮红法或多普勒血压测量仪测得收缩压。不少多功能监护仪能无创测得收缩压、舒张压及平均血压。小儿年龄愈小血压愈低,儿童时期正常收缩期血压(mmHg) = {年龄(岁) × 2} + 80,舒张压为收缩压的2/3(1kPa = 7.5mmHg)。一般只测任一上肢血压即可,如疑为大动脉炎或主动脉缩窄的患儿,应测四肢血压。

3. 皮肤及皮下组织 注意观察皮肤的色泽、皮肤湿润度、弹性、皮下脂肪的厚度,有无黄疸、皮疹、出血点、水肿、硬肿、毛细血管扩张和毛发异常等变化

4. 淋巴结 检查枕后、颈部、耳后、锁骨上窝、腋窝、滑车上、腹股沟和腘窝等处淋巴结大小、数目、质地、有无粘连及压痛等。正常小儿在颈部、腋下和腹股沟等处可扪及单个淋巴结,大小0.5~1.0cm、质软、无压痛、无粘连,但颌下、锁骨上和滑车上不应扪及。

5. 头部

(1)头颅:注意头颅大小、形态,前囟门大小、张力、是否隆起或凹陷,骨缝是否闭合,有否颅骨软化及缺损等。

(2)面部:注意有无特殊面容、眼肿、鼻梁高低和双耳位置和形状等。

(3)眼耳鼻:注意眼睑有无浮肿、下垂、红肿,结合膜是否充血、有无干燥征(Bitot斑),巩膜有否黄染,角膜有无溃疡及混浊,检查瞳孔大小和对光反射。外耳形状,外耳道有无分泌物,提耳时是否疼痛,必要时使用耳镜检查鼓膜。鼻翼有无扇动及鼻腔分泌物。

(4)口:观察口唇有无苍白、发绀、湿润、干燥、张口呼吸、口角糜烂,粘膜,牙龈有无充血、溃疡、麻疹粘膜斑(Koplik斑)、白膜,腮腺管开口处有无红肿及分泌物,口腔内有无异常气味。牙齿的数目和排列,有无龋齿,舌的大小,有否颤动、是否经常外伸、舌系带是否过短、有无溃疡,舌质和舌苔,有无腭裂。咽部有无充血、溃疡、疱疹等情况。扁桃体是否肿大,有无充血、分泌物和伪膜,小儿扁桃体1岁后开始逐渐增大,4~10岁达高峰,双侧扁桃体可有肥大,但不充血。患儿在检查咽部时往往不肯张嘴,此时切忌强行撬开,以免损伤粘膜。检查者必须耐心等待其张口时迅速将压舌板进入口中并压在舌根部,利用小儿恶心反射将口张大的瞬间,迅速观看

咽部情况。检查者握持压舌板的姿势也甚为重要，一般用右手拇、食、中3指握在压舌板的前1/3处，同时用无名指抵在小儿的面颊部，这样既可用力压下舌根部，也可避免小儿头部摆动造成的意外损伤。

6. 颈部 有无短颈和颈蹼等畸形，甲状腺是否肿大，气管是否居中，有无异常的颈部血管搏动，活动受限，有无颈抵抗。

7. 胸部

(1)胸廓：胸廓是否对称，外观有无畸形，如肋骨串珠、肋膈沟、肋缘外翻、鸡胸、漏斗胸、桶状胸，有无肋间隙饱满、凹陷，心前区局限性隆起等，有无三凹征(胸骨上窝、肋间隙及剑突下凹陷)和呼吸运动异常等。

(2)肺：注意呼吸节律、频率、幅度有无异常，有无呼吸困难，如发生吸气性呼吸困难时，可出现三凹征。婴幼儿胸壁薄，叩诊必须轻，正常呼吸音为支气管肺泡呼吸音。小儿不合作，可趁其啼哭检查语颤，利用啼哭后出现深吸气时进行听诊，注意听腋下、肩胛间区和肩胛下区这些容易出现啰音的部位。小儿肋间隙窄，听诊器胸件宜用小号。

(3)心：注意心前区有无隆起、心尖搏动范围及是否移位，正常新生儿心尖搏动部位于第4肋间锁骨中线偏外侧，6-7岁后逐渐内移至第5肋间锁骨中线内侧。心尖搏动范围一般不超过2-3cm。触诊检查心尖搏动的位置及有无震颤，并注意部位和性质。叩心界时宜轻，左缘相对浊音界学龄前在左锁骨中线外1cm，学龄期渐移至锁骨中线以内，3岁以内小儿一般只叩心左界。叩心脏左界时从心尖搏动点左侧起向右叩，叩心右界时从相对浊音界的上1肋间自右向左叩，小儿各年龄心界参考表3-2。小婴儿第1、2心音强度几乎相等，小儿时期肺动脉瓣区第2心音比主动脉瓣区第2心音强($P_2 > A_2$)。学龄前期及学龄期小儿常可在肺动脉瓣或心尖区听到生理性收缩期杂音。

表 3-2 小儿各年龄的心界

年 龄	左 界	右 界
<1岁	左锁骨中线外1-2cm	沿右胸骨旁线
2-5岁	左锁骨中线外1cm	右胸骨旁线与右胸骨线之间
5-12岁	左锁骨中线1.或内0.5-1cm	接近右胸骨线
>12岁	左锁骨中线内0.5-1cm	右胸骨线

8. 腹部 新生儿及消瘦婴儿可见胃肠蠕动波或肠形，新生儿要特别注意脐部有无分泌物、出血和炎症及有无脐疝。腹部触诊宜在小儿安静或哺乳时进行，较大儿童取仰卧位，并请其作深呼吸，或与其交谈、或在注意听故事时进行检查，以免由于惊慌或怕痒而不合作。检查有无压痛主要观察小儿表情变化，而不能完全依靠小儿的回答。部分正常小儿肋缘下可触及肝脏，<1岁约2-2.5cm，1-3岁约1-2cm，6-7岁后不应触及。婴儿期脾脏可触及。叩诊检查方法和内容与成人相同。听诊小儿肠鸣音常亢进，注意有否腹部血管杂音。

9. 脊柱和四肢 观察四肢有无“O”形或“X”形腿，手镯或脚镯征，脊柱有无侧弯，躯干长和四肢长的比例是否正常，有无杵状指(趾)和多指(趾)畸形。

10. 肛门和外生殖器 有无畸形(无肛、尿道下裂、两性畸形等)、腹股沟疝和肛裂等。女孩注意阴道有无分泌物和畸形；男孩注意有无包皮过长、过紧、阴囊鞘膜积液、隐睾及畸形等。

11. 神经系统 根据年龄和病情作必要的检查。

2. 特殊饮食

(1) 无盐或少盐饮食: 每天食物中食盐含量 $< 0.5\text{g}$ 时为无盐, $< 1.5\text{g}$ 时为低盐。适用于心、肾功能不全有水肿的患儿。

(2) 低蛋白饮食: 每天蛋白供给量低于一般标准, 适用于尿毒症、肝昏迷和急性肾炎少尿期的患儿。

(3) 高蛋白饮食: 每天蛋白供给量高于一般标准, 适用于营养不良、消耗性疾病患儿。

(4) 低脂肪饮食: 适用于腹泻、肝、胆、胰疾病和高脂血症患儿。

(5) 低热能饮食: 热能供给低于一般标准, 适用于单纯性肥胖症的小儿。

(6) 特殊乳制品: 不同比例的稀释奶用于早产儿和患病的初生儿; 脱脂奶和酸奶可用于腹泻婴儿, 前者因其热量低, 不可长期使用; 蛋白奶提供丰富的蛋白质, 适用于营养不良婴儿; 豆制代乳粉不含乳糖, 适用于牛乳过敏和乳糖酶缺乏者。

(7) 检查前饮食: 包括隐血饮食(用于消化道出血等待检查的患儿), 胆囊造影饮食和肾功能检查(不含氨基酸)饮食等。

(8) 其他特殊饮食: 无乳糖饮食用于半乳糖血症; 低苯丙氨酸饮食用于苯丙酮尿症; 要素饮食(含各种营养素、易消化吸收的无渣饮食)用于消耗性疾病或对牛乳制品不耐受的营养不良患儿。

3. 胃肠外营养 不能通过胃肠道获得足够营养的患儿需要用静脉营养液通过静脉途径提供各种营养素。静脉营养液由平衡氨基酸、葡萄糖、脂肪乳剂、电解质、多种维生素和微量元素组成。可通过周围小静脉或中心静脉输入。输入量每日不超过 135ml/kg , 可提供热卡 5021J/kg (120kcal/kg), 其中蛋白质供能占 $6\% \sim 10\%$, 脂肪供能占 $40\% \sim 50\%$, 其余为糖供能。为了保证机体营养的需要, 又要限制一定的液体输入量, 静脉营养液的浓度较高, 一般为血浆的 5 倍左右, 所以应逐渐增加剂量。氨基酸用量开始为每日 0.5g/kg , 以后逐渐增加至每日 $2 \sim 3\text{g/kg}$; 脂肪乳剂开始为每日 $0.5 \sim 1\text{g/kg}$, 逐渐增加至每日 $2 \sim 3\text{g/kg}$; 葡萄糖浓度一般不超过 12.5% 。混合液用输液泵 24 小时均匀输入。

三、药物治疗

小儿用药除了不同年龄用药剂量不同以外, 还因脏器功能发育未成熟等原因其用法、副作用等也与成人有所不同。

1. 小儿药物动力学的特点 小儿对药物的吸收、分布和代谢与成人不同, 年龄越小, 其差异也越大。①在组织内的分布不同, 年龄越小药物主要分布在体液中。②肝脏的肝酶系统发育不完善, 新生儿肝脏的氧化/水解、N-去甲基和乙酰化作用低, 婴儿后期这些作用明显增强。③肾脏排泄功能不足新生儿肾小球滤过与肾小球分泌功能均差, 婴儿后期这些功能逐渐改善。因此新生儿和小婴儿的药物剂量宜小、次数少。

2. 小儿药物治疗中的一些特殊问题

(1) 抗生素类: 长期使用广谱抗生素容易引起肠道菌群失衡, 对小儿更易发生肠道菌群失调而继发真菌感染; 氨基糖甙类药对小儿肾和听力损害的后果较成人严重, 应慎用; 氯霉素可抑制造血功能, 对新生儿、早产儿还可导致“灰婴综合征”; 四环素可引起牙釉质发育不良, 8 岁以下小儿禁用。喹诺酮类药物动物试验可损害幼年动物软骨发育, 在人类虽未证实, 但在婴幼儿一般不作为第一线用药。

(2)激素类:长期使用雄激素和肾上腺皮质激素可影响小儿身高,降低机体免疫力,水痘患儿禁用激素。

(3)高浓度氧:可引起早产儿晶状体后纤维化而导致失明和支气管肺发育不良。

(4)镇咳药:婴幼儿支气管较窄,又不会咳痰,炎症时易发生阻塞,引起呼吸困难。故婴幼儿一般不用镇咳药,尤其作用强的可待因等应慎用。

(5)止泻药与泻药:对腹泻患儿不主张用止泻药,因止泻药减少肠蠕动,使肠道内毒素无法排出,反而加重病情。小儿便秘多采用饮食调节和通便法,很少应用泻药。

(6)乳母应慎用药物:因部分药物可经母乳作用于婴儿,如阿托品、吗啡、水杨酸盐、苯巴比妥等。

3. 给药方法 口服为首选方法,片剂可研碎加小量水后用小匙沿口角慢慢灌入口中,神志不清、昏迷者采用鼻饲法给药。病情危重、化脓性脑膜炎等情况下抗生素宜静脉滴注给药,甘露醇可静脉推注。婴幼儿因臀部肌肉较少,故肌注少用。新生儿鼻部和支气管粘膜嫩薄、血管丰富,安乃近和肾上腺素稀释后可分别作滴鼻和气管内给药。小儿便秘不宜用泻剂,可用质量好、刺激小的肥皂切成小条后塞入肛门内可起到通便作用。小儿皮肤薄、面积相对大,外用药容易被吸收,不能涂得太多,也要注意小儿用手抓摸药物,误入眼、口引起意外。

4. 药物剂量计算 小儿用药剂量计算方法按年龄、体重、体表面积或按成人剂量折算等多种方法,其中以体重方法计算最常用。

(1)按体重计算:每日(次)剂量 = 体重(kg) × 每日(次)每公斤体重所需药量。年长儿按体

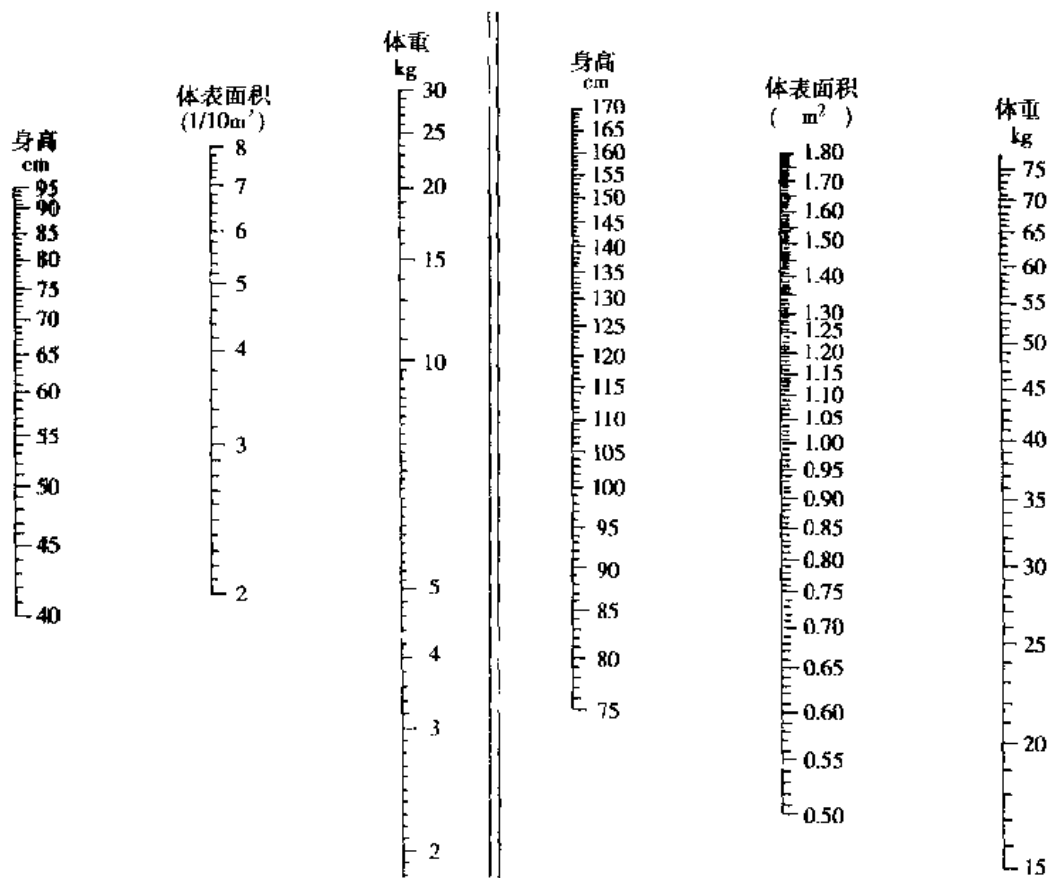


图 3-1 小儿体表面积图

重计算如已超过成人量时则以成人量为上限。

(2)按体表面积计算:按体表面积比按年龄、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关系更为密切。小儿体表面积计算公式如下: $<30\text{kg}$ 小儿体表面积(m^2) = 体重(kg) $\times 0.035 + 0.1$; $30\sim 50\text{kg}$ 小儿体表面积(m^2)应按体重每增加 5kg 体表面积增加 0.1m^2 计算;也可根据小儿身高、体重查“小儿体表面积图”求得(图 3-1)。

小儿剂量 = 小儿体表面积(m^2) \times 剂量/ (m^2)

(3)按年龄计算:剂量幅度大、不需十分精确的药物,如止咳药、营养药等可按年龄计算,比较简单。

(4)按成人剂量折算:小儿剂量 = 成人剂量 \times 小儿体重(kg)/ 50 ,或小儿剂量 = 小儿体表面积(m^2) $\times 1.73 \times$ 成人剂量。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。

四、心理治疗

随着医学模式的转变,心理因素在儿科疾病的治疗、康复中的重要性逐渐被重视。儿童的心理和情绪障碍,如焦虑、退缩、抑郁和恐怖等,可发生在一些亚急性、慢性非感染性疾病的病程中,这种障碍既是这些疾病的后果,又可以成为这些疾病病情加重或治疗效果不佳的原因之一。因此,儿科工作者有必要了解小儿临床心理治疗和护理的基本知识。

常用的心理治疗包括支持疗法、行为疗法、疏泄法等,对初次治疗者要考虑到儿童具有自我改善的潜在能力,以暗示和循循善诱帮助儿童疏泄内心郁积的压抑、激发其情绪释放、减轻其心理压力和精神障碍的程度以促使其原发病的康复。疾病可使患儿产生焦虑、紧张,加上住入陌生的病房这种环境改变更使患儿心情不安和孤独,甚至恐惧。表现为哭闹或沉默寡言、闷闷不乐,有的患儿拒食、拒绝治疗、或整夜不眠。安静、舒适和整洁的环境,医护人员的爱心、亲切的语言、和蔼的态度、轻柔的动作和周到的服务将有助于减轻和消除患儿的心理和情绪障碍。

五、随 访

当治疗计划完成小儿出院后,随访工作对于小儿身心健康的进一步恢复十分必要。对急病患儿,一般可随访 $1\sim 2$ 次,使小儿和家长感到即使出院了,医护人员仍在关心他们,有一种心理上的安全感。对于慢性患儿,可每月或每季 1 次,以便了解患儿病情的变化,是否需要进一步治疗。随访的方式根据小儿病情可通过电话、信和随访门诊等。

(杨于嘉)

第四节 小儿体液平衡的特点和液体疗法

体液是人体重要组成部分,保持体液平衡是维持生命所必需的条件。体液平衡包括维持水、电解质、酸碱度和渗透压的正常。小儿由于器官功能发育尚未成熟、体液平衡调节功能差、体液占体重比例较大等生理特点,容易发生体液平衡失调,如处理不及时或处理不当可危及小儿生命,因此液体疗法是儿科治疗中的重要内容。

一、小儿体液平衡的特点

(一) 体液的总量和分布 体液由血浆、间质液和细胞内液三部分组成,前两者合称为细胞外液。年龄越小,体液总量相对愈多,主要是间质液的比例较高,而血浆和细胞内液的比例与成人相近(表 3-3)。

(二) 体液的电解质组成 细胞外液的电解质以 Na^+ 、 Cl^- 、 HCO_3^- 等为主,其中 Na^+ 量占细胞外液阳离子总量的 90% 以上,对维持细胞外液的渗透压起主要作用。细胞内以 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、氯偏高,血钠、钙和碳酸氢盐偏低外,小儿体液内的电解质组成与成人相似。

表 3-3 不同年龄的体液分布(占体重的%)

年龄	体液总量	细胞外液		细胞内液
		血浆	间质液	
足月新生儿	78	5	38	35
1岁	70	5	25	40
2~14岁	65	5	20	40
成人	60	5	15	40

(三) 水代谢的特点

1. 水的需要量相对较大、交换率高 小儿由于新陈代谢旺盛,排泄水的速度也较成人快。年龄愈小,出入水量相对愈多。婴儿每日水的交换量为细胞外液量的 1/2,而成人仅 1/7,故婴儿体内水的交换率比成人快 3~4 倍;此外,小儿体表面积相对较大、呼吸频率快,因此小几年龄愈小水的需要量相对愈大(表 3-4)、不显性失水相对愈多(表 3-5),对缺水的耐受力也愈差,在病理情况下较成人更易发生脱水。

表 3-4 小儿每日水的需要量

年龄(岁)	每日需水量 (ml/kg)	年龄(岁)	每日需水量 (ml/kg)
<1	120~160	4~9	70~110
1~3	100~140	10~14	50~90

表 3-5 小儿不显性失水量

年龄分期	每小时不显性失水量 (ml/kg)	年龄分期	每小时不显性失水量 (ml/kg)
早产儿	2.0~2.5	幼儿	0.6~0.7
足月新生儿	1.0~1.6	儿童	0.5~0.6
婴儿	0.8~1.0		

2. 体液平衡调节功能不成熟 肾脏的浓缩和稀释功能对于体液平衡调节起着重要作用。小儿肾脏功能不成熟,年龄愈小,肾脏对体液平衡的调节作用也愈差。婴儿肾脏只能将尿渗透压浓缩至 700mmol/L(成人 1400mmol/L),每排出 1mmol/L 溶质时需带出 1~2ml 水(成人

0.7ml)。小儿肾脏的稀释能力相对较好,在出生1周时可达成人水平,但由于肾小球滤过率低,因此水的排泄速度较慢,当摄入水过多时易导致水肿和低钠血症。另外,由于小儿肾脏排钠、排酸、产氨能力差,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

【脱水】 是指由于水的摄入量不足和丢失过多引起的体液总量、尤其是细胞外液量的减少。脱水时除水分丢失外同时伴有钠、钾和其他电解质的丢失。

(一) 脱水程度 指患病后累积的体液丢失量。主要根据前囟、眼窝、皮肤弹性、尿量和循环情况等临床表现进行分度。不同性质的脱水其临床表现不尽相同,现以等渗性脱水为例,脱水分度见表3-6。

表 3-6 等渗性脱水的临床表现与分度

脱水程度	失水量% (ml/kg)	精神	眼泪	口渴	尿量	皮肤	粘膜	眼窝	前囟	四肢	休克征
轻度	<5% (50)	稍差 略烦躁	有	轻	稍减少	稍干燥	略干	稍凹陷	稍下陷	温	无
中度	5%~10% (50~100)	萎靡 烦躁	少	明显	减少	干燥, 苍白, 弹性差	干燥	凹陷	下陷	稍凉	不明显
重度	>10% (100~120)	淡漠 昏迷	无	烦渴	极少 无	干燥,花 纹,弹性 极差	极干	明显凹 陷	明显下 陷	厥冷	有,脉 细,血 压下降

(二) 脱水性质 指现存体液渗透压的改变。在脱水时,水和电解质均有丢失;但不同病因引起的脱水,其水和电解质(主要是钠,下同)的丢失比例可不同,因而导致体液渗透压的不同改变。钠是决定细胞外液渗透压的主要成分,所以临床根据血清钠的水平将脱水分为等渗性脱水、低渗性脱水和高渗性脱水三种。其中以等渗性脱水最常见,其次为低渗性脱水,高渗性脱水少见。

1. 等渗性脱水(isotonic dehydration) 血清钠为130~150mmol/L,水和电解质成比例地丢失,血浆渗透压正常,丢失的体液主要是细胞外液。多见于急性腹泻、呕吐、胃肠液引流、肠痿及短期饥饿所致的脱水。临床表现见表3-6。

2. 低渗性脱水(hypotonic dehydration) 血清钠<130mmol/L,电解质的丢失量比水多。多见于营养不良伴慢性腹泻,腹泻时补充过多的非电解质液体,慢性肾脏疾病或充血性心力衰竭患者长期限盐并反复使用利尿剂和大面积烧伤等患儿。由于细胞外液低渗,使水从细胞外向细胞内转移,导致细胞外液量减少和细胞内水肿。临床特点为脱水症状较其他两种类型严重,较早发生休克。神经细胞水肿者,可出现头痛、烦躁不安、嗜睡、昏迷或惊厥等神经系统症状。

3. 高渗性脱水(hypertonic dehydration) 血清钠>150mmol/L,电解质的丢失比水少,血浆渗透压增高,丢失的体液主要是细胞内液。多见于腹泻伴高热,不显性失水增多而给水不足(如昏迷、发热、呼吸增快、光疗或红外线辐射保温、早产儿等),口服或静脉注入过多的等渗或高渗液体,垂体性或肾性尿崩症和使用大量脱水剂的患儿。由于细胞外液高渗,使水从细胞内向细胞外转移,导致细胞内液量减少,而血容量得到部分补偿,有效循环血量变化不大。故在失水量相等的情况下,其脱水征比其他两种类型轻。临床特点为口渴、神经系统症状明显,循

环障碍不明显,但脱水严重时仍可发生休克。主要表现为烦渴、高热、烦躁不安、皮肤粘膜干燥。高渗性脱水可使神经细胞脱水、皱缩,脑血管扩张甚至破裂出血,亦可发生脑血栓,表现为肌张力增高、惊厥、昏迷、脑脊液压力降低等,可留有中枢神经系统后遗症。

【钾平衡紊乱】 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,当血清钾浓度 $>5.5\text{mmol/L}$ 时为高钾血症。低(高)钾血症临床症状的出现不仅取决于血钾的浓度,更重要的是与血钾变化的速度有关。

(一) 低钾血症(hypokalemia)

1. 病因 ①钾摄入量不足:长期不能进食,液体疗法时补钾不足。②钾丢失增加:经消化道和肾脏失钾,如呕吐、腹泻、应用排钾利尿剂(呋塞米、甘露醇等),原发性失钾性肾病(肾小管酸中毒、先天性肾上腺皮质增生症、醛固酮增多症等)、肾小球旁器增生症等。③钾分布异常:钾过多转移到细胞内,常见于纠正酸中毒过程中,大量 K^+ 进入细胞内导致血清钾骤降,其他还见于家族性周期性麻痹、碱中毒和胰岛素治疗等。

2. 临床表现 ①神经肌肉:兴奋性降低。表现为肌无力(弛缓性瘫痪、呼吸肌无力)、腱反射消失、肠麻痹等。②心血管:缺钾时心肌收缩无力、心脏扩大。临床表现为心音低钝、心动过速、心衰、猝死。心电图示S-T段下降、Q-T间期延长、出现U波、室上性或室性心动过速、室颤,亦可发生心动过缓和房室传导阻滞、阿-斯综合征。③肾脏损害:长期缺钾可导致肾小管上皮细胞空泡变性,对抗利尿激素反应低下、浓缩功能减低,出现多饮、多尿、夜尿;肾小管泌 H^+ 和回吸收 HCO_3^- 增加,氯的回吸收减少,发生低钾、低氯性碱中毒时伴反常性酸性尿。

3. 治疗 ①治疗原发病。②轻度患者可口服氯化钾每日 $200 \sim 300\text{mg/kg}$ 。③重度低钾血症需静脉补钾,全日总量一般为 $100 \sim 300\text{mg/kg}$ ($10\% \text{KCl } 1 \sim 3\text{ml/kg}$),应均匀分配于全日静脉输液中,浓度一般不超过 0.3% (新生儿 $0.15\% \sim 0.2\%$),每日补钾总量静滴时间不应短于8小时。急性低血钾时可酌情增加剂量和浓度,但在治疗过程中要严密观察临床症状和体征的变化,监测血清钾及心电图,随时调整输入含钾溶液的浓度及速度。肾功能障碍无尿时影响钾排出,此时补钾有引起高血钾的危险,故必须见尿补钾。但如临床上低血钾证据确凿或患者膀胱中有尿潴留不能排出时则不宜再强调见尿补钾。由于细胞内钾恢复较慢,治疗低钾血症须持续给钾 $4 \sim 6$ 日,甚至更长。在治疗过程中如病情好转,可由静脉补钾改为口服补钾,当饮食恢复至正常饮食的一半时,可停止补钾。

(二) 高钾血症(hyperkalemia)

1. 病因 ①钾摄入量过多:静脉输液注入钾过多过快,静脉输入大剂量青霉素钾盐,输入库存过久的全血。②肾脏排钾减少:如肾功能衰竭、肾上腺皮质功能减退、高钾型肾小管酸中毒、长期使用潴钾利尿剂(安体舒通、氨苯蝶啶等)。③钾分布异常:钾由细胞内转移至细胞外,如严重溶血、缺氧、休克、代谢性酸中毒和严重组织创伤。

2. 临床表现 ①神经肌肉兴奋性降低 精神萎靡、嗜睡,躯干和四肢肌肉无力,腱反射减弱或消失,严重者呈弛缓性瘫痪;但颅神经支配的肌肉和呼吸肌一般不受累。②心血管系统 心脏收缩无力,心音低钝,心率缓慢,心律失常,早期血压可偏高,晚期常降低;心电图出现T波高尖、P-R间期延长、QRS波群增宽、S-T段压低、房室传导阻滞和室性自主节律等。③消化系统 由于乙酰胆碱释放引起恶心、呕吐、腹痛等。

3. 治疗 首先要积极治疗原发病,停用含钾药物和食物,供应足量的热以防止内源性蛋白质分解释放钾。当血清钾 $6 \sim 6.5\text{mmol/L}$ 、心电图正常者给予阳离子交换树脂保留灌肠或

排钾利尿剂等。血清钾 $>6.5\text{mmol/L}$ 或有心电图异常者需迅速采取以下措施：①拮抗高钾对心脏的毒性作用：10% 葡萄糖酸钙加等量葡萄糖液缓慢静注，起效后改用 10% 葡萄糖酸钙 10~20ml 加入 10% 葡萄糖 100~200ml 静脉滴注。②促使钾向细胞内转移：碱化细胞外液，用 5% 碳酸氢钠 3~5ml/kg（一般不超过 100ml）快速静滴；应用葡萄糖加胰岛素静滴。③加速排钾：速尿、阳离子交换树脂、腹膜或血液透析。

【酸碱平衡紊乱】 正常血液的 pH 值维持在 7.35~7.45。pH <7.30 为酸中毒，pH >7.45 为碱中毒。发生酸碱平衡紊乱时，如果机体通过缓冲系统的代偿，使血液的 pH 仍保持在正常范围时则称为代偿性酸中毒或碱中毒。

（一）代谢性酸中毒 (metabolic acidosis) 最常见。根据阴离子间隙 (anion gap, AG) 值将其分为正常 AG 型 (AG 值 8~16mmol/L) 和高 AG 型 (AG 值 $>16\text{mmol/L}$) 两型。正常 AG 型代谢性酸中毒主要是失碱引起，见于：①碱性物质从消化道或肾脏丢失。如腹泻、肾小管酸中毒，小肠、胰、胆管引流，应用碳酸酐酶抑制剂（乙酰唑胺）或醛固酮拮抗剂等。②摄入酸性物质过多，如氯化钙，氯化镁等。③静脉输入过多的不含 HCO_3^- 的含钠液。④酸性代谢产物堆积，如进食不足、组织缺氧、休克等情况。高 AG 型主要是产酸过多所致，如糖尿病酮症酸中毒、饥饿性酮症和水杨酸中毒等。

1. 临床表现 根据血液 HCO_3^- 的测定结果，临床将酸中毒分为轻 ($18\sim13\text{mmol/L}$)、中 ($13\sim9\text{mmol/L}$)、重 ($<9\text{mmol/L}$) 3 度。轻度酸中毒症状不明显，主要靠病史和血气分析作出诊断。典型酸中毒表现为精神萎靡或烦躁不安、呼吸深快、口唇樱桃红、腹痛、呕吐、昏睡、昏迷。酸中毒时细胞通过 H^+/K^+ 交换使细胞外液 K^+ 增高，可导致心律失常和心力衰竭。酸中毒时血浆游离钙增高，在酸中毒纠正后下降，可使原有低钙血症的患儿发生手足搐搦。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可不典型，往往仅有精神萎靡、拒食和面色苍白等。

2. 治疗 积极治疗原发病。正常 AG 型代谢性酸中毒处理原则为减少 HCO_3^- 的损失和补充碱剂；高 AG 型原则为改善微循环和机体缺氧状况。轻度酸中毒经病因治疗后通过机体代偿可自行恢复，不需碱剂治疗；一般主张 pH <7.3 时可静脉补给碱性液体，常首选碳酸氢钠。在无条件测定血气或测定结果尚未出来以前，可暂按提高血浆 HCO_3^- 5mmol/L 计算 (1.4% NaHCO_3 或 1.87% 乳酸钠 3ml/kg 可提高 HCO_3^- 约 1mmol/L)，必要时 2~4 小时后可重复；有血气测定结果时可按照公式计算，碱剂需要量 (mmol) = $(22 - \text{测得 } \text{HCO}_3^- \text{ mmol/L}) \times 0.6 \times \text{体重 (kg)}$ ；或碱剂需要量 (mmol) = $(-\text{BE}) \times 0.3 \times \text{体重 (kg)}$ ，一般首次给予计算量的 1/2，根据治疗后情况决定是否继续用药。由于机体的调节作用，大多数患儿无需给足总需要量即可恢复，故在静滴 4 小时后（不宜过早，以保证输给的 HCO_3^- 在细胞内、外液中达到平衡），应再复查血气，决定是否继续用药。重度酸中毒伴重度脱水时，可用 1.4% NaHCO_3 每次 20ml/kg (总量不超过 300ml)，起到既纠酸又扩容的作用。碱剂宜稀释成等张液后输入，除非病情危重或需要限制入水量时才用高张碱液输入。在通气功能障碍时不宜用碳酸氢钠，用后可发生 CO_2 潴留反而使酸中毒加重。新生儿、缺氧、休克和肝功能不全不宜使用乳酸钠，在纠酸过程中由于钾离子进入细胞内、游离钙减少，应注意补钾和补钙。

（二）代谢性碱中毒 (metabolic alkalosis) 由于体内 H^+ 丢失或 HCO_3^- 蓄积所致。见于严重呕吐、先天性失氯性腹泻、严重低钾血症、使用大剂量皮质激素、使用过多碱性药物、Barter 综合征 (肾小球旁器增生症)、脱氧皮质酮分泌增多、使用大剂量青霉素、氨苄青霉素等含有肾

用。

(三) 混合溶液 为适用于不同情况的补液需要,常把各种不同渗透压的溶液按不同比例配制混合溶液应用。常用溶液成分见表 3-7,混合液的简单配制见表 3-8。

(四) 口服补液盐(oral rehydration salts,ORS) 世界卫生组织推荐用于治疗急性腹泻合并脱水的一种口服液,经大量临床实验证明纠正脱水有明显疗效。配方为 NaCl 3.5g,NaHCO₃ 2.5g,枸橼酸钾 1.5g,葡萄糖 20.0g,加温开水至 1 000ml 即成,其电解质的渗透压 220mmol/L(2/3 张)。制成溶液的电解质浓度为 Na⁺ 90mmol/L,K⁺ 20mmol/L,Cl⁻ 80mmol/L,HCO₃⁻ 30mmol/L。具有纠正脱水、酸中毒及补钾的作用。小肠微绒毛上皮细胞膜上存在 Na⁺-葡萄糖的共同载体,只有同时结合 Na⁺ 及葡萄糖才能转运,由于 ORS 含有适度(2%)的葡萄糖,有助于肠道对 Na⁺ 和水的吸收,因此,ORS 液还具有一定的止泻作用。

表 3-8 几种混合液的简便配制

溶液种类	张 力	加入溶液(ml)		
		5% 或 10% 葡萄糖	10% 氯化钠	5% 碳酸氢钠 (11.2% 乳酸钠)
2:1 含钠液	1	加至 500(或用蒸馏水)	30	47(30)
1:1 含钠液	1/2	加至 500	20	—
1:2 含钠液	1/3	加至 500	15	—
1:4 含钠液	1/5	加至 500	10	—
2:3:1 含钠液	1/2	加至 500	15	24(15)
4:3:2 含钠液	2/3	加至 500	20	33(20)

注:为了配制简便,加入的各液量均为整数,配成的溶液是近似的浓度。

四、液体疗法

液体疗法是通过补充不同种类的液体来纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱的治疗方法。其目的是恢复血容量,纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱,排泄毒素,补充部分热量,以恢复机体的正常生理功能。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,恢复水和电解质的正常平衡。因此,在实施液体疗法时要充分估计机体的调节功能,不宜过于繁杂。另外,由于不同个体之间存在较大差异,制订液体治疗方案时要注意个体化,在实施过程中要根据病情变化及时调整治疗方案。制订液体疗法的原则应简单化、个体化和重视机体代偿能力。液体疗法包括补充累积损失量、继续损失量和生理需要量三部分。补充液体的方法包括口服补液法和静脉补液法两种。

【口服补液法】 适用于中度以下脱水、呕吐不严重的患儿。有明显休克、心肾功能不全或其他严重并发症者及新生儿不宜口服补液。口服补液主要用于补充累积损失量和继续损失量。补给累积损失量轻度脱水 50~80ml/kg,中度脱水 80~100ml/kg。在无静脉输液的情况下,也可用于重度失水,按 100~120ml/kg 补给。频频喂给(每 5~10 分钟喂 1 次,每次 10~20ml),所需液量要求在 8~12 小时内服完。继续损失量根据实际损失补给。ORS 含电解质较多,久用易引起电解质过量,脱水纠正后宜加入等量水稀释使用,损失多少补多少,以防止继续脱水。一旦脱水被纠正,即停药。在口服补液过程中要随时注意观察病情变化,如病情加重,则随时改用静脉补液。

【静脉补液】 适用于严重呕吐、腹泻,伴中、重度脱水的患儿。主要用以快速纠正水电解质平衡紊乱。临床往往难以将补充累积损失、继续损失和生理需要三部分截然分开实施,事实上在补充累积损失量时,同时也存在继续损失和生理需要量的补充。因此宜将这三部分的需要量综合后制订方案。现以小儿腹泻为例制定第1天液体疗法如下。在静脉补液的实施过程中还需做到三定(定量、定性、定速),三先(先盐后糖、先浓后淡、先快后慢)及两补(见尿补钾、惊跳补钙)。其他各种原因引起的脱水情况不尽相同,不可机械地照搬,应当根据具体情况加以调整补液方案。

(一) **定输液总量(定量)** 第1天补液总量轻度脱水为90~120ml/kg,中度脱水为120~150ml/kg,重度脱水为150~180ml/kg。先按1/2至2/3量给予,余量视病情决定取舍。营养不良小儿(在估计脱水程度时易偏高)、肺炎、心肾功能损害者、学龄期小儿(其体液组成已接近成人),补液总量应酌减1/4~1/3。

(二) **定输液种类(定性)** 原则为先盐后糖。先补充电解质液,后补给糖液。低渗性脱水(hypotonic dehydration)补给2/3张液,等渗性脱水(isotonic dehydration)补给1/2张液,高渗性脱水(hypertonic dehydration)补给1/3~1/5张液。若临床上判断脱水性质有困难时,可按等渗脱水补给。脱水一旦纠正、电解质正常后不必将原计划张力的液体全部输完,应当及时修正补液方案,改为1/4~1/5张液。

(三) **定输液速度(定速)** 原则为先快后慢。补液总量的1/2应在头8~12小时内补完,输入速度约为每小时8~12ml/kg。若有休克时首先进行扩容,用2:1液或1.4%碳酸氢钠,10~20ml/kg(总量不超过300ml)于30~60分钟内静脉注入,以迅速改善有效循环血量和肾功能。扩容所用的液体和电解质包括在头8~12小时的补液内。余下液体于12~16小时内补完,约每小时5ml/kg。对低渗性脱水的纠正速度可稍快,出现明显水中毒症状如惊厥等时,需用3%氯化钠液滴注,12ml/kg可提高血清钠10mmol/L,以纠正血清钠至125mmol/L为宜。高渗性脱水时补液速度要放慢,总量宜在24小时内均匀输入,纠正高钠以每日降低血清钠10mmol/L为宜。因处于高渗状态的神经细胞内的钠离子不能很快排出,如低渗液体输入过快,水分易进入细胞引起脑水肿,使病情突然恶化。

(四) **纠正酸中毒** 当脱水纠正后,组织灌流得以改善,堆积的乳酸进入血中,易产生和加重酸中毒。因此,补液后更应注意酸中毒的纠正。具体方法见上述代谢性酸中毒治疗内容。

(五) **补钾** 原则为见尿补钾,具体见低钾血症的治疗内容。

(六) 其他处理

1. **补钙** 补液过程中如出现惊厥、手足搐搦,可用10%葡萄糖酸钙5~10ml,用等量葡萄糖液稀释后静脉滴注。心衰患儿在用洋地黄制剂时慎用。

2. **补镁** 在补钙后手足搐搦不见好转反而加重时要考虑低镁血症,可测定血镁浓度。同时用25% MgSO₄,每次0.2~0.4ml/kg,深部肌肉注射,每日2~3次,症状消失后停用。

3. **补充维生素B₁** 液体疗法过程中输入大量水和葡萄糖后心脏负荷加重,可用维生素B₁ 50~100mg肌注,每日1次。

第2天的补液需根据病情重估计脱水情况来决定补液量,一般只需补充继续损失量和生理需要量。继续损失量必须根据实际损失量用类似的溶液补充,常见各种损失液的成分见表3-9。补充生理需要量一般按每消耗418kJ(100kcal)热量需要120~150ml水计算,在禁食情况下,根据基础代谢需要的热卡计算,每日供给热量约为60~80kcal/kg,用1/4~1/5张含钠

液补给。两部分液体于 12~24 小时内均匀输入。能够口服者应尽量口服。

表 3-9 各种损失液成分表 (mmol/L)

损失液体	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻
胃液	20~80	5~20	100~150	0
胰液	120~140	5~15	90~120	100
胆汁	120~140	5~15	50~120	40
回肠造瘘液	45~135	5~15	20~115	25~30
腹泻液	10~90	10~80	10~110	50
汗液	10~30	3~10	10~25	0
尿液	0~100*	20~100*	70~100*	0

*根据摄入量而变化。

(杨子嘉)

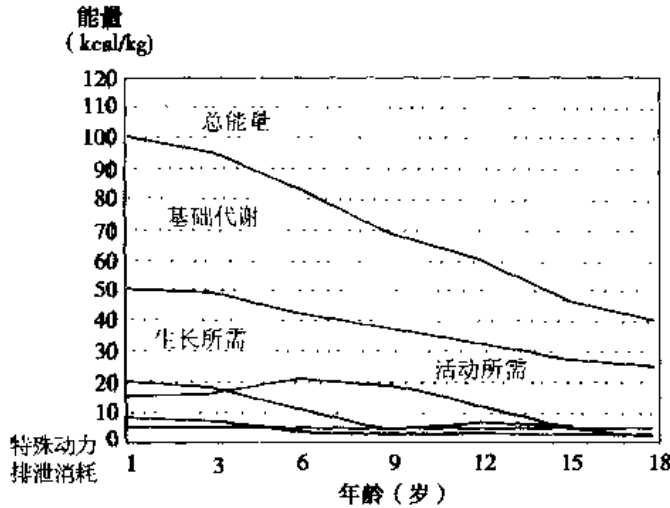


图 4-1 能量消耗随年龄变化曲线

的影响因素。人乳、配方乳喂养及平衡饮食时，蛋白质、碳水化合物和脂肪三种生热营养素供能比例分别为：9%~15%、45%~55%和 35%~45%；年长儿三种生热营养素供能比例应分别为：10%~15%、55%~60%和 25%~30%。持续能量摄入大于机体消耗，多余部分便以脂肪形式储存起来（机体的能量储备）；反之则动用储存的脂肪。

（二）蛋白质 是构成人体细胞和组织的基本成分，也是维持人体一切生理功能的基础。在人体的化学组成中，其含量约占成人体重的 20%，仅次于水。小儿处于生长发育阶段，蛋白质不仅用于补充日常代谢的损耗，而且用以供给生长中不断增加的新组织需要，故对蛋白质需要量相对更高。人体的蛋白质实际上都处在不断的合成与分解动态过程中，估计每天约有 3% 的蛋白质参与更新，蛋白质的更新率远远高于氨基酸的吸收，说明氨基酸可以被再利用，但有些氨基酸在蛋白质更新过程中被释放并降解。不同年龄的人，体内蛋白质合成率不同，新生儿的合成率最高，因此新生儿食物中 50% 的蛋白质用于生长发育，早产儿可高达 80%，1 岁时为 20%。1 岁以后，随着生长速度的下降，按体重折合的蛋白质需要量和用于生长的蛋白质比例均逐渐减少，2~3 岁时仅 11% 用于生长发育。除了蛋白质需要量外，婴幼儿每公斤体重对必需氨基酸的需要量及种类也多于成人。小儿生长发育期间较成人多一种必需氨基酸，即组氨酸。精氨酸、胱氨酸、酪氨酸和牛磺酸为早产儿所必需（又称半必需氨基酸或条件必需氨基酸）。牛磺酸在视网膜、脑、心脏及肌肉中含量很高，具有多种生理功能，如维护视网膜光感受活性、与胆酸结合成牛磺胆酸，参与脂类消化吸收，对细胞膜的保护作用及免疫活性等，尤其是在脑神经细胞的成熟和分化过程中起重要作用，牛磺酸缺乏可导致大脑发育受阻。蛋白质的质量取决于必需氨基酸的种类和比例，如果某一种必需氨基酸过多或过少，就会干扰另一些必需氨基酸的利用，故必需氨基酸之间，存在着一个相对的比值，以适应机体蛋白质合成的需要。食物中蛋白质必需氨基酸比值愈接近人体必需氨基酸需要量比值，则该食物蛋白质的生物学价值就愈高，才能为机体所充分利用。一般动物性蛋白质均为优质蛋白质，植物性食物中仅大豆蛋白质富含赖氨酸，故质量较高。因此，将各种食物混合食用，其蛋白质中必需氨基酸的种类和数量可以互相补充，提高食物的生物价值，这就是蛋白质的互补作用。如大豆、玉米、小米单独食用时其蛋白质的生物价分别为 57、60、57，但当三者按一定比例混合食用时，其蛋白质生物价可提高至 73。

加。

上述五项能量的总和即是能量需要的总量。不同年龄各项能量消耗见图 4-1。一般新生儿生后第 1 周每日所需总能量约为 250kJ (60kcal)/kg，第 2、3 周约为 418kJ (100kcal)/kg，1 岁以内婴儿为 460kJ (110kcal)/kg，以后每增加 3 岁减去 42kJ (10kcal)/kg，15 岁时为 250kJ (60kcal)/kg。必须指出，婴幼儿能量的需要存在个体差异，即使是体格、年龄、性别一致的小儿，其能量需要也有所不同。生理活动、基础代谢的差异，以及个体对能量的利用率不同等都是可能的

婴儿蛋白质需要量为每日 2~4g/kg,其中必需氨基酸应占 43%,儿童应占 36%。人乳蛋白质生物学价值高,吸收率高达 90%,因此哺人乳的婴儿每日只需 2g/kg;牛乳蛋白质生物学价值略差,故牛乳喂养者需 3.5g/kg;植物蛋白质的利用率更低,全靠植物蛋白质供给营养的婴儿每日需 4.0g/kg。1 岁以后蛋白质需要量逐渐减少,直到成人的每日 1.1g/kg。

(三) 脂肪 是一种高能量的营养物质及机体能量的重要来源和主要储存形式。脂肪主要分布在皮下、腹腔、肌纤维间,具有保护脏器、组织和体温的作用。脂肪可作为脂溶性维生素的载体,并促进其吸收。膳食脂肪主要含各种甘油三酯(占 98%),其余 2% 包括游离脂肪酸、单酸甘油酯、甘油二酯、胆固醇和磷脂。甘油三酯由三个脂肪酸分子与一个甘油分子酯化而成。脂肪酸可分三类:饱和(不含双键)、单不饱和(含有双键)及多不饱和脂肪酸(含有 2 个以上的双键)。膳食中主要的多不饱和脂肪酸为 n-6 系的亚油酸(linoleic acid; 18:2n-6)和 n-3 系的亚麻酸(linolenic acid; 18:3n-3),由于它们不能在人体合成,必须由膳食提供,并为维持机体健康和生长发育所必需,故称必需脂肪酸。必需脂肪酸主要来源于富含多不饱和脂肪酸的植物油,但不同种类的油,亚油酸和亚麻酸的含量及其相对比值的差异很大。红花油、葵花籽油、玉米油含亚油酸很高而亚麻酸不足;亚麻籽油含亚麻酸最高,而亚油酸很低;大豆油含丰富的亚油酸和亚麻酸,是比较理想的平衡必需脂肪酸来源。花生四烯酸和二十二碳六烯酸(DHA)分别由亚油酸和亚麻酸在体内经过脱饱和以及链延长转化而来,它们在婴儿大脑和视网膜发育中起重要作用。如膳食中缺乏,可导致大脑和视觉功能受损。

花生四烯酸也是高生物活性产物前列腺素、血栓素和前列环素的前体,它们几乎参与了所有细胞代谢活动,与炎症、免疫、过敏、心血管病等重要病理过程有关,在调节细胞代谢上具有重要作用。膳食中亚油酸缺乏,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、生殖能力减退、心肌收缩力降低、免疫功能下降和血小板凝集障碍等。婴儿每日需要脂肪约 4g/kg, >6 岁的儿童约需 2.5~3g/kg,必需脂肪酸提供的能量至少不应低于总能量的 1%(约 110mg/418kJ(100kcal)),最适为总能量的 4%~5%。

(四) 碳水化合物 是人体最主要供能营养素,还可与脂肪酸或蛋白质结合成糖脂、糖蛋白和蛋白多糖,参与细胞的多种生理活动,是构成机体重要物质的组成成分。碳水化合物主要以糖原储存在肝脏和肌肉中,但不超过体重的 1%,该储存量比蛋白质和脂肪少得多,而人体每日所消耗量比体内储备量大得多,因此必须保证经常供给。由于婴儿肝脏的体积是成人的 10%,肌肉是 2%,因此婴儿的糖原储存仅是成人的 3.5%;而婴幼儿每日所需要碳水化合物量较成人多:1 岁以内婴儿每日约需 12g/kg,2 岁以上约需 10g/kg,故婴幼儿碳水化合物供给不足可引起低血糖,并且机体将分解脂肪或蛋白质以满足能量需要,以致产生过量的酮体而致酮中毒。婴儿在出生后数月即能消化果糖、葡萄糖、乳糖、蔗糖等单糖和双糖,但由于缺乏淀粉酶,故淀粉类食物应在 3~4 个月后添加。

(五) 维生素和矿物质

1. 维生素 维生素是维持机体正常代谢和生理功能所必需的一大类有机化合物的总称。其并不产生能量,人体需要量甚微,但体内不能合成或合成量不足,故必须由食物供给。维生素种类很多,化学性质与生理功能各不相同。根据其溶解性可分为脂溶性与水溶性两大类。

(1)脂溶性的有维生素 A、D、E、K,其共同特点为: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;易溶于脂肪,大部分贮存在脂肪组织(尤其是定脂)中,不需每天供给;通过胆汁缓慢排出,因此摄入不足症状出现较迟,而过量可致中毒。

各种脂溶性维生素的作用、需要量、来源、缺乏和过多的影响见表 4-1。

表 4-1 各种脂溶性维生素的作用、需要量、来源、缺乏和过多的影响

维生素种类	年龄	每日需要量	代谢	作用	来源	缺乏	过多
维生素 A: (视黄醇) (μg)	<6 月 ~1 岁 ~3 岁 ~6 岁 ~10 岁 ~14 岁	375 375 400 500 700 1000	以视黄醇和维生素 A 原两种形式存在于食物中,维生素 A 原在小肠粘膜、肝细胞内转变成维生素 A。二者皆储存在肝脏,血浆中维生素 A 与特异的转运蛋白—视黄醇结合蛋白结合而被转运。耐热、酸、碱,易被氧化,维生素 E 可保护其在肠内不被氧化	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; 2. 保护上皮组织结构的完整与健全; 3. 促进骨骼与牙齿的发育; 4. 是免疫刺激剂	肝、脂肪、鱼肝油;蛋黄、鱼肝油;维生素 A 原:黄红色蔬菜如胡萝卜、蕃薯、南瓜、番茄等	暗适应能力降低,夜盲;泪腺上皮不健全,角膜炎,甚至穿孔,失明;皮肤和粘膜角化,骨骺和牙釉发育障碍,生长发育受阻,细胞免疫功能均下降,极易患呼吸道感染	对维生素 A 的敏感性有个体差异,长时期每日服用维生素 A 50,000U 则可致慢性中毒,表现为颅内高压症状和体征,转移性骨痛伴软组织肿胀(四肢长骨多见),颞、枕部颅骨骨膜下新骨形成,食欲减退,生长停滞,皮肤干燥、脱皮。一次摄入量 >30 万 U 可致急性中毒,主要表现为颅内高压症
维生素 D (μg)	<6 月 ~1 岁 ~3 岁 ~6 岁 ~10 岁 ~14 岁	7.5 10.0 10.0 10.0 10.0	在肝脏经 25-羟化酶系统的催化,变成 25-(OH)-D ₃ ,再经肾脏 1-羟化酶的作用转变为有活性的 1,25-(OH) ₂ -D ₃ ,由肾脏以激素的形式排出	促进小肠吸收钙、磷,调节钙、磷代谢,促进骨骼和牙齿正常发育	肝、蛋、鱼肝油,人体皮肤内 7-脱氢胆固醇经日光紫外线照射形成	佝偻病和婴儿手足搐搦症	个体差异较大,一般每日服用 20,000~50,000IU 数周后可致中毒,或长期每日服用 2,000IU 亦可中毒。表现为恶心、呕吐、顽固性便秘、头痛、多尿、夜尿、体重减轻、心、肾、血管、气管皆可发生钙盐沉着,严重者致肾功能衰竭
维生素 E (生育酚) (mg)	<6 月 ~1 岁 ~3 岁 ~6 岁 ~10 岁 ~14 岁	3 4 6 7 7 10	吸收受脂肪消化的影响,储存在脂肪组织,但不储存在肝脏	是一种很强的抗氧化剂,如保护维生素 A 及 A 原,亚油酸在小肠不被氧化,防止红细胞膜的不饱和脂肪酸脂质过氧化,抗血管硬化,促进生育,合成或调节体内某些必需物质;如维生素 C、核酸、辅酶 Q ₁₀	植物油(豆油、茶籽油、芝麻油、玉米油);坚果(核桃、瓜子);菌藻类(木耳、发菜);及蛋、乳、牛肝等	早产、溶血、共济失调、周围神经病、肌瘫痪	未确定
维生素 K (μg)	<6 月 ~1 岁 ~3 岁 ~6 岁 ~10 岁 ~14 岁	5 10 15 20 30 45	是一组作用相似的萘醌:叶绿醌(维生素 K ₁);甲基萘醌(维生素 K ₂);2-甲基萘醌(维生素 K ₃),吸收需要胆汁盐和胰脂酶,由空肠吸收,储存在肝	催化凝血酶原前体转化或合成凝血因子 II、VII、IX、X 也依赖维生素 K 合成	肝、蛋、豆类、青菜;一部分维生素 K 由肠内细菌合成	正常人很少缺乏,新生儿或于母乳中维生素 K 含量低;肠道正常菌群未建立;胎盘转运量少,初生时储备量低,可致颅内、消化道等部位出血	叶绿醌和膳食中甲基萘醌未引起早产儿高胆红素血症

(2) 水溶性的有维生素 B 族(B₁、B₂、B₆、B₁₂、PP、叶酸)和维生素 C,其共同特点为:主要参与辅酶的形成,有高度的分子特异性,无前体,除碳、氢、氧外,还常含有氮、硫、钴等元素;易排出体外,在体内仅有少量储存,故不易中毒,但需每日供给,缺乏后症状出现较早。各种水溶性维生素的作用、需要量、来源、缺乏和过多的影响见表 4-2。

表 4-2 各种水溶性维生素的作用、需要量、来源、缺乏和过多的影响

维生素种类	年龄	每日需要量	代谢	作用	来源	缺乏	过多
维生素 B ₁ (mg)	<6 月	0.3	在小肠易被吸收,在细胞内尤其在肝细胞内与磷酸盐合成焦磷酸(辅羧酶);体内储存有限,过多则由肾脏排出	参与糖代谢过程中 α-酮酸(如丙酮酸、α-酮戊二酸)的氧化脱羧及磷酸戊糖旁路的酮基转移作用,维持神经、心肌活动功能,调节胃肠蠕动,促进生长发育	米糠、麦麸、豆类、硬壳果、动物心、肝及瘦肉、蛋类,肠内细菌和酵母可合成部分	组织中丙酮酸堆积而抑制胆碱乙酰化酶,并激活胆碱酯酶,使乙酰胆碱减少而影响神经传导。表现为消化不良、反应淡漠、多发性周围神经炎、心脏肥大、扩张,充血性心力衰竭、水肿,惊厥、音哑等	无害
	~1 岁	0.4					
	~3 岁	0.7					
	~6 岁	0.9					
	~10 岁	1.0					
~14 岁	1.3						
维生素 B ₂ (核黄素) (mg)	<6 月	0.4	在小肠吸收,摄入量,尿中排泄增高。胃酸缺乏、腹泻、呕吐影响其吸收,机体代谢增加时,消耗量增大	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	蛋黄、乳类、肝、瘦肉、鱼、绿色蔬菜、全麦和豆类	口角炎、唇炎、舌炎、脂溢性皮炎、角膜血管充血、溃疡,生长障碍。多与其他 B 族维生素缺乏同时出现	无害
	~1 岁	0.5					
	~3 岁	0.8					
	~6 岁	1.1					
	~10 岁	1.2					
~14 岁	1.5						
维生素 PP (mg)	<6 月	5.0	在小肠吸收,储存在肝,过量由尿排出,体内在维生素 B ₆ 作用下由色氨酸合成	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	肉类、肝、花生、酵母	皮炎,主要在身体裸露部位,腹泻、神经炎	血管扩张、面红
	~1 岁	6.0					
	~3 岁	9.0					
	~6 岁	12.0					
	~10 岁	13.0					
~14 岁	17.0						
维生素 B ₆ (mg) 三种形式: 吡哆醇 吡哆醛 吡哆胺	<6 月	0.3	在肠内吸收,经磷酸化后转变为辅酶	为转氨酶和氨基酸脱羧酶的辅酶,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	皮炎、精神异常,低色素性贫血,婴儿可发生惊厥	尚不明
	~1 岁	0.6					
	~3 岁	1.0					
	~6 岁	1.1					
	~10 岁	1.4					
~14 岁	1.7						
维生素 B ₁₂ (μg)	<6 月	0.3	与胃液中的内因子糖蛋白结合,在回肠远端吸收,储存在肝脏。吸收受内源因子的控制(一种不耐热的粘蛋白,由胃壁细胞分泌)	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,如肝、肾、肉等	可影响体内所有细胞 DNA 合成障碍,营养性巨红细胞贫血,神经病变	尚不明
	~1 岁	0.5					
	~3 岁	0.7					
	~6 岁	1.0					
	~10 岁	1.4					
~14 岁	2.0						
叶酸 (μg)	<6 月	25	小肠吸收,在维生素 C 还原型辅酶 II 的参与下,转变成具有生理活动性的 5、6、7、8-四氢叶酸。在肝脏储存,过量由尿及粪便排出	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	绿叶蔬菜、肝、肾、酵母较丰富,肉、鱼、乳类次之,羊乳含量甚少	巨幼红细胞贫血、舌炎、消化功能紊乱、免疫力下降。胎儿期缺乏可致神经畸形	尚不明
	~1 岁	35					
	~3 岁	50					
	~6 岁	75					
	~10 岁	100					
~14 岁	150						
维生素 C (mg)	<6 月	30	易在胃肠吸收,血浆浓度反映每日吸收的量,白细胞中浓度反映组织中的含量,过量由尿排出,组织中储存很少,肾上腺含量较高,脱氢抗坏血酸具有生物活性	参与人体的羟化和还原过程,对胶原蛋白、细胞间粘质、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	坏血病,早期症状为烦躁不安、生长缓慢、皮下及长骨骨膜下出血,出牙后可见牙龈出血,伤口愈合慢,牙质和骨样组织形成停滞	可引起草酸 尿酸 高盐尿
	~1 岁	35					
	~3 岁	40					
	~6 岁	45					
	~10 岁	45					
~14 岁	50						

续表

矿物质种类	年龄	每日需要量	代谢	作用	来源	缺乏	过多
锌(mg)	<6月 ~1岁 ~3岁 ~6岁 ~10岁 ~14岁	5 5 10 10 10 15	存在肝、肌、骨及红、白细胞中;主要从肠道排出	锌参与200种酶的合成,可激活80多种酶,其中以DNA聚合酶、胸腺嘧啶核苷激酶最重要,其次是碳酸酐酶,碱性磷酸酶和醇脱氢酶等。锌可影响这些酶活性,从而影响人体的体格生长、智能发育、免疫功能、创伤愈合等生理功能	鱼、蛋肉、禽、全谷、麦胚、豆、酵母等,动物性食物利用率高	矮小症、缺铁性贫血、男性腺发育不良、皮炎、食欲不振、味觉差、胸腺萎缩、免疫力低下、智力发育迟缓、肝脾肿大、伤口不愈合	可致胃肠道症状,长期摄入高浓度锌可抑制吸收,致贫血、生长迟缓,高密度脂蛋白减少,肝脾肿大,免疫功能受损,生长迟缓
镁(mg)	<6月 ~1岁 ~3岁 ~6岁 ~10岁 ~14岁	40 60 80 120 170 270	肠吸收后进入血浆及细胞内,与钙的作用有关;肾脏在保持体内镁稳定中起关键作用	构成骨骼和牙齿成分,激活糖代谢酶,与肌肉神经兴奋性有关,为细胞内阳离子,对所有细胞代谢过程都重要	谷类、豆类、干果、肉、乳类	常与钙同时缺乏,烦躁、震颤、或惊厥	饮食含量无过,药用过多可导致低血压、心动过缓、呼吸抑制、昏迷、死亡
碘(μ g)	<6月 ~1岁 ~3岁 ~6岁 ~10岁 ~14岁	40~50 40~50 70 90 120 150	出肠吸收,集中到甲状腺后转成有机化合物(甲状腺素);大部分由尿排出,汗次之,粪仅含少量,乳可排泄少量	为甲状腺素、 T_3 、 T_4 主要成分	海产如海带、紫菜、海鱼等含碘丰富	甲状腺功能不足(甲状腺肿、地方性克汀病)	<1mg/d 无害;药物可致高碘性甲状腺肿

(六) 水 是一种宏量营养素,没有任何一种营养素比水在维持生命方面更重要。人不吃食物可存活数周,但若没有水,数日即会死亡。水参与机体的一切代谢和生理功能,对于维持人体内环境稳定起着关键作用。正常人从饮水和食物中获得水。食物在体内氧化时也可产生一小部分水,称食物内生水或代谢水。但碳水化合物、脂肪和蛋白质氧化所产生的水量不尽相同,且同一类营养素,分子结构不同,代谢水产量也有波动。一般混合饮食每418kJ(100kcal)约产生12g水。按体重计算,小儿全身含水量相对比成人多,且年龄越小,含水量越多:新生儿占80%;1岁时约占70%;以后渐降,并趋恒定,至成人期为体重的55%~60%。除年龄因素外,体内脂肪的含量对体内水的总量也有影响。脂肪不含水分,因此肥胖小儿体内水相对较少。体内水主要分布于细胞内区和细胞外区。细胞内区水量较恒定,而细胞外区随年龄变化较大,年龄越小,细胞外液所占比重越大。新生儿细胞内液与外液分别为体重的35%和43%;1岁时二者分别为40%和30%;至成人期分别为40%和20%左右。每日水的需要量与年龄、能量消耗、食物中蛋白质和矿物质浓度、不显性失水、肾浓缩功能等因素有关。婴儿为150ml/kg,以后每3岁减去25ml/kg,9岁时为75ml/kg,成人为50ml/kg。牛乳含蛋白质和电解质较多,故人工喂养儿所需水量较人乳喂养儿多。

(七) 膳食纤维 主要是来自植物细胞壁的非淀粉多糖类,不被人类肠道消化酶水解,故常以原形排出。具有生理功能的膳食纤维有纤维素、半纤维素、木质素、果胶及树胶等。各种成分的特点在于所含糖的残基及各个糖基之间的键合方式。按来源,膳食纤维分为不可溶性(如纤维素、半纤维素和木质素)和可溶性(果胶、树胶、燕麦糖)两类。

纤维素存在于所有的植物细胞壁中,半纤维素是由各种带不同支链的多糖所组成,木质素是膳食纤维中的非碳水化合物成分,其与胆酸结合能力最大,其次是果胶。可溶性纤维能减低

脂肪酸和胆固醇的吸收,而影响血浆中脂质水平。果胶还可减少胃排空时间,降低食物中糖的密度,减轻食饵性胰岛素分泌。不溶性纤维能增加粪便体积,缩短通过时间,增加粪便量及排便次数。因此,儿童应摄取少量纤维成分。

第二节 婴儿喂养

婴儿从宫内生活环境转换到宫外后,及时建立正确的喂养方式是喂养成功的保证。成功的婴儿喂养需要母亲与婴儿之间共同配合,但母亲常由于第一次做母亲缺乏喂养婴儿的经验而焦虑不安。因此,医护人员应鼓励和指导母亲以建立正确的喂养方式。

一、母乳喂养

母乳是婴儿最理想的天然食品和饮料,可作为4个月以内婴儿最佳的营养来源。但从20世纪60年代起,由于各种乳制品、优质代乳品不断增多,并且有些代乳品厂商采用不正当的推销手段,以及母亲对母乳喂养的重要意义认识不足,母乳喂养率急剧下降。据1983~1985年全国20个省、市、自治区统计,我国4个月内婴儿的母乳喂养率城区为42.5%,农村约为69.9%,而北京、上海等大城市仅在20%以下。世界儿童问题首脑会议曾指出,要降低婴儿的死亡率,关键在于提高母乳喂养率。为此,世界卫生组织和联合国儿童基金会为保护儿童的生存和健康,已把母乳喂养作为重大措施之一,并在全球范围大力提倡母乳喂养,号召到2000年,4个月以内的婴儿母乳喂养率至少达80%。我国从中央到地方各级卫生组织也开展大力加强围生期母乳喂养的宣教工作,并制定一系列有利于母乳喂养具体落实的政策,故近年来母乳喂养率已逐步回升。

(一) 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,但在充足饮食的乳母这种差异甚微。同一乳母产后不同时期乳汁成分差异很大,即使同一次哺乳,其最初部分与末后部分乳汁成分也不同,最初分泌的乳汁脂肪低(脂肪含量仅1%~2%)而蛋白高,以后则脂肪高而蛋白质渐低,末部乳汁的脂肪含量可高达50%。因此其成分测定须从逐日全部挤出的乳汁中取样进行。按规定:产后5天以内的乳汁称为初乳;6~10天为过渡乳;11天~9个月为成熟乳,10个月以后的乳汁为晚乳。初乳量少,每天约10~40ml,色黄质略稠,而蛋白质含量特别高,为成熟乳2倍以上,脂肪较少,比重较高(1.040~1.060),呈碱性。主要为分泌型免疫球蛋白A(SIgA)和乳铁蛋白,还有IgM、IgG和补体成分C₃、C₄等。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,因此更应重视生后5天内的母乳喂养。过渡乳总量有所增加,含脂肪最高,蛋白质与矿物质渐减。其中乳铁蛋白和溶菌酶仍保持稳定水平,而SIgA、IgG、IgM和C₃、C₄则迅速下降。成熟乳蛋白质含量更低,比重为1.030,但每日泌乳总量多达700~1000ml。晚乳的总量和营养成分都较少。各期乳汁中乳糖的含量变化不大。各期人乳营养素的含量见表4-4。

1. 蛋白质 人乳中蛋白质在产后第1天最高,以后很快下降。蛋白质含量约为0.9%~1.1%,为牛乳所含蛋白质的1/3左右,但质量比牛奶好。人乳蛋白质以乳清蛋白为主,酪蛋白较少(乳清蛋白:酪蛋白为6:4),且以β酪蛋白为主;而牛乳以酪蛋白为主(二者之比为1:4),且以α酪蛋白为主。乳清蛋白在婴儿胃内形成的蛋白质凝块细小柔软,适合婴儿消化吸收;而

酸和色氨酸含量较高。人乳的蛋氨酸与胱氨酸比值为 0.69,牛乳的比值为 2.72,因此牛乳喂养的早产儿更易引起胱氨酸缺乏。人乳所含 18 种游离氨基酸中,牛磺酸和谷氨酰胺/谷氨酸含量最高,其中牛磺酸含量达 425mg/L,是牛乳的 10~30 倍,初乳中更丰富,早产母乳与足月母乳相似,唯含量略逊;谷氨酸是一种重要的非必需氨基酸,对于维持肠粘膜细胞的完整性及功能具有重要作用。早产母乳中亮氨酸和门冬氨酸较足月母乳更丰富,其具有对肠道的特殊营养作用,增加胃肠道免疫功能,防止细菌的移位和坏死性小肠结肠炎发生。人乳与牛乳的乳清蛋白成分也不同,人乳中含大量乳铁蛋白、 α -乳白蛋白、免疫球蛋白 A 和溶菌酶等,均有抗菌作用,还有脂酶和蛋白水解酶,有利于脂肪和蛋白质消化吸收。而牛乳乳清蛋白中上述成分含量则甚微。

2. 脂肪 人乳中脂肪含量为 3.5~4.5g/L,与牛乳相仿。人乳能量的 50% 由脂肪提供,是婴儿所需能量的主要来源。人乳脂肪在婴儿胃内形成细小的脂肪球,又含脂肪酶,有利于脂肪的消化吸收,对胰脂酶缺乏的新生儿尤为有利。人乳脂肪的构成与牛乳不同。人乳以长链脂肪酸为主,不饱和脂肪酸占 51%,其中 75% 可被吸收,且初乳中总不饱和脂肪酸百分含量更高;除了含有丰富的亚油酸、亚麻酸外,还含微量花生四烯酸和 DHA。而牛乳的脂肪酸碳链较短,不饱和脂肪酸只占 34%,因此脂肪吸收较少。早产儿不能合成肉毒碱,而母乳中含量丰富。脂肪酸必须与肉毒碱结合成乙酰肉毒碱才能穿过线粒体膜进行 β 氧化。人乳中胆固醇含量为 0.2~0.3g/L,是牛乳的 3 倍。丰富的胆固醇有利于婴儿中枢神经系统的髓鞘磷脂化。

3. 碳水化合物 人乳中含有 6.5%~7.5% 的碳水化合物,其中最主要是乳糖,含量约为 70g/L,且 90% 以上为乙型乳糖。大部分乳糖经乳糖酶水解为葡萄糖和半乳糖在小肠被消化吸收,小部分乳糖未经消化进入结肠,能促进双歧杆菌生长并把乳糖分解成乳酸或醋酸,使大便呈酸性。母乳喂养的足月儿在出生第 4 天时肠道中已有双歧杆菌,6 天时其含量约是其他肠杆菌(如大肠杆菌、梭状芽胞杆菌等有害菌)的 1000 倍,因此母乳喂养儿肠道感染和腹泻发病率较低。乳糖还能增加钙、镁和氨基酸吸收,半乳糖为形成髓磷脂所必需。牛乳中乳糖含量约为 40g/L,且以甲型乳糖为主,能促进大肠杆菌生长。除乳糖外,人乳中还含有糖脂、糖蛋白、核苷糖和低聚糖,后者为母乳所特有,其中一些游离型低聚糖可以和细菌、病毒等外来抗原竞争肠细胞表面的受体,使婴儿免受病原的侵袭;某些低聚糖影响婴儿肠道菌群的构成和大便性状,促进乳酸杆菌生长。

4. 维生素 各种维生素含量与乳母膳食密切相关。人乳中维生素 A、B、C 含量一般高于牛乳,牛乳中维生素 C 和叶酸等在加热过程中易遭破坏。但某些地区以黍类为主食,乳母吃青菜或豆类少,乳中维生素 B 族含量极低,喂哺的婴儿易患维生素 B 族缺乏症,包括大细胞性贫血。人乳中所含维生素 K 仅为牛乳的 1/4,且经胎盘转运量少,初生时储存量低;肠道正常菌群未建立不能合成维生素 K_1 ,因此美国儿科科学院建议所有新生儿出生时均应 1 次性肌注维生素 K_1 1mg,以防止新生儿期维生素 K_1 缺乏所致出血性疾病。如母亲摄入维生素 D 不足或日照少,婴儿应于生后 3 周起补充维生素 D 10 μ g/d。如水中含氟不足(≤ 0.3 ppm),应给婴儿 0.25mg/d 氟化物。

5. 矿物质 矿物质总量约为牛乳的 1/3,肾溶质负荷为 80mOsm/L,明显低于牛乳(226mOsm/L),可减轻婴儿尚未成熟的肾脏负荷。人乳中含钙量虽低于牛乳,但钙磷比例(2:1)适宜,其吸收率(50%~70%)远高于牛乳(20%)。人乳中铁的吸收率(50%)远高于牛乳(10%),但人乳和牛乳含铁均低(0.5mg/L),因此母乳喂养儿 4~6 个月以后也要补充铁剂。

人乳中锌含量为 1.6~2.0mg/L,与牛乳相似,初乳中锌含量较高(6.0mg/L)。人乳中的锌主要与小分子配体吡啶羧酸、前列腺素 E₂ 进入小肠粘膜上皮细胞中,其吸收率高达 57%;而牛乳中锌主要与大分子酪蛋白结合,吸收率仅 32%。

6. 免疫成分 人乳除了含有适于新生儿的各种丰富的营养成分外,其与牛乳或配方奶最重要的区别在于人乳具有增进婴儿免疫力的作用。

(1)免疫球蛋白:人乳中含有所有类型球蛋白,初乳中含量最高,特别是 SIgA,可高达 20~40g/L。生后 24 小时内新生儿可以从人乳中得到 SIgA,以后人乳中 SIgA 分泌明显下降,生后 4~50 天,IgA 可降至 3g/L。由于受分泌片的保护,SIgA 在胃肠道内不受酸碱度影响,可附着于粘膜上皮,结合肠道的细菌、病毒和过敏原,有抗感染和抗过敏作用。当母亲与某些病原菌接触时,人乳中特异性 SIgA 浓度增加,因此保护婴儿免受病原菌侵犯。此外,人乳中尚有少量 IgG、IgM 抗体及一些特异性抗体,能抵抗大肠杆菌、志贺杆菌和沙门菌感染。人工喂养儿较母乳喂养儿易发生轮状病毒性肠炎,且症状重,排毒量大,主要与人乳中具有特异性抗轮状病毒抗体、 α_1 抗胰蛋白酶及轮状病毒抑制因子有关。母乳喂养儿血清 IgA、IgM、IgG 含量也高于人工喂养儿。

(2)乳铁蛋白:是一种铁结合蛋白,初乳中含量最高,并在生后 1 年内持续存在。其与乳清蛋白结合,正常情况下呈铁不饱和状态(1/3 铁饱和度),因此对铁有强大的螯合能力,能夺走大肠杆菌、白色念珠菌和金黄色葡萄球菌赖以生长的铁,从而抑制其生长。牛乳中含量很低,由于制作过程中被破坏,配方奶中含量也很低。虽然人乳中铁含量低,但耐受蛋白水解酶的乳铁蛋白能促进铁与小肠粘膜刷状缘的特殊部位结合,有利于对铁的吸收,因此母乳喂养儿在 6 个月前不易发生缺铁性贫血。

(3)溶菌酶:是一种非特异性保护因子,含量为牛奶的 3000 倍,与母亲营养状况无关。溶菌酶成分稳定,不受加热和冷冻的影响,初乳中含量较高,产后 1 个月下降,但以后又逐渐升高,甚至超过初乳中的浓度。溶菌酶可促进乳酸杆菌生长,水解细菌细胞膜上的粘多糖,溶解细胞膜而杀伤细菌,此外,尚有乳过氧化氢酶、抗葡萄球菌因子、补体和双歧因子等,后者能促进双歧杆菌生长,这些因子在预防婴儿肠道和全身感染中起重要作用。

(4)细胞成分:人乳中含有大量的细胞成分,初乳中其总数可达 1000 万个/ml,其中 85% 是中粒细胞(PMN)和巨噬细胞。前者占乳中白细胞的 5%~50%;后者则占 40%~90%。初乳中 PMN 含量大于巨噬细胞,而在过渡乳和成熟乳中,巨噬细胞则多于 PMN。15% 为淋巴细胞,其中 50% 为 T 淋巴细胞,34% 为 B 淋巴细胞。巨噬细胞可合成补体、溶菌酶和乳铁蛋白,T 淋巴细胞可产生干扰素,B 淋巴细胞可产生 IgA。人乳与牛乳免疫成分比较见表 4-5。

(二) 母乳喂养的优点

1. 人乳是要儿最理想食物和饮料,能满足婴儿生后前 4~6 个月生长所需要。人乳中含有最适合婴儿生长发育的各种营养素,并且质和量会随着婴儿的生长发育不断变化以适应婴儿的需要,最适合婴儿胃肠功能的消化和吸收。

2. 人乳中含有丰富的抗体、活性细胞和其他免疫活性物质,可增强婴儿抗感染能力。母乳喂养儿(尤其是生后前 4 个月完全母乳喂养儿)感染性疾病发生率明显减少。牛乳中含有 β 乳白蛋白和牛血清白蛋白,可致某些婴儿过敏、腹泻,消化道出血或隐性出血,而母乳喂养发生过敏者罕见。

3. 人乳温度及泌乳速度适宜,新鲜无细菌污染,直接喂哺简便、省时省力,十分经济,对于

无现代化家用设备、无消毒水源的家庭和地区尤为重要。

4. 母乳喂养可密切母亲和子女的感情,母亲在哺喂过程中,通过对婴儿的触摸、爱抚、微笑和言语,与婴儿进行感情交流,使婴儿在母亲怀中感到十分安全,无比温馨、舒适和快乐,这种逐渐形成的母婴之间依恋关系对婴儿早期智力开发和今后身心健康发展有重要意义。母亲哺乳时还可密切观察婴儿变化,及时发现某些疾病发生。

表 4-5 人乳与牛乳免疫成分比较

免疫因子	人乳	牛乳
蛋白质(g/L)		
乳铁蛋白	1.5	微量
溶菌酶	0.5	0.0001
IgA	1.0	0.03
IgG	0.01	0.6
IgM	0.01	0.03
细胞(个/ μ l)		
巨噬细胞	2000	0
淋巴细胞	800	0
促进乳酸杆菌生长因子		
pH	7.24	6.57
缓冲力(比值)	1	4
可滴定酸度(比值)	1	13
蛋白质总量(g/L)	10.5	32.46
磷(mg/L)	141	910
乳糖(g/L)	71	47
双歧因子	40	1

5. 母亲产后哺乳可刺激子宫收缩,促进母亲早日恢复;哺乳期推迟月经复潮,不易怀孕,有利于计划生育。并且,母乳喂养还能减少乳母患乳腺癌和卵巢肿瘤的可能性。

(三) 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。应从孕妇妊娠期开始即加强进行母乳喂养优点的宣传和增强信心的教育;孕妇应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。妊娠后期应注意加强对乳房的保护,每日用清水(切忌用肥皂或酒精之类)擦洗乳头,可防止乳头皴裂及乳头内陷;乳头内陷者用两手拇指从不同角度按捺乳头两侧并向周围牵拉,每日1到数次。

2. 正常哺乳的建立 出生后头2周建立正常母乳喂养至关重要。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。新生儿娩出10分钟内,母亲就可在产房把婴儿抱在怀中进行第1次吸吮。婴儿一出生就具备吸吮反射,尽管此时并无乳汁分泌,但婴儿及早适应母亲的乳头,并通过有力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。离开产房后最好母婴同室,以便母亲能够按需哺喂婴儿,即根据婴儿的需要进行喂哺,不严格规定授乳次数和间隔时间,婴儿睡醒啼哭时就可喂哺,以婴儿吃饱为度。一般情况下,最初几日母乳分泌量较少,应坚持按需要喂哺母乳,不要因担心婴儿吃不饱而急于给婴儿

喂糖水或牛乳,这样会使婴儿对母乳的吸吮强度降低而影响乳汁分泌。90%以上健康的婴儿生后数周即可建立自己的进食规律。一般开始时1~2h哺乳1次,以后2~3h喂1次,逐渐延长到3~4h 1次。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,有利于母亲脚休息。抱婴儿斜坐位,其头、肩枕于哺乳侧的肘弯,用另一手的拇指、食指轻夹乳晕两旁,手掌托住乳房,当婴儿脸触到母亲乳房时,即会转向乳房,张嘴将整个乳头和大部分乳晕含入口中,以至乳头触及其上腭和后舌部时会激发吸吮反射。婴儿吸吮时能把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。通常在开始哺乳的2~3分钟内乳汁分泌极快(占乳汁的50%),4分钟时吸乳量约占全部乳量的80%~90%,以后乳汁渐少,因此每次哺乳不宜超过15~20分钟。

哺乳完毕后用食指轻压婴儿下颏,将乳头轻轻拔出;然后将婴儿竖直、头部紧靠在母亲肩上,用手掌轻拍婴儿背部以帮助其胃内空气呕出。哺乳后一般应将婴儿保持于右侧卧位,以利胃排空,防止反流或吸入造成窒息。

若婴儿每次喂哺后即感满足,玩笑自如或哺喂后立即熟睡2~4小时,每周体重有定量的增长,皆为婴儿获得足够乳汁的表现。婴儿每周应称体重1次,称量时应穿同样的衣服,方可得知准确的体重增加。如母亲哺乳前常感乳房不胀,每次哺喂15~20min后,婴儿仍吸住奶头不放;或吸奶后不安宁;或入睡后1~2小时常惊醒;每周体重增加不理想,皆为婴儿未能获得足够乳汁的表现。

产后早期的泌乳量往往不多,故哺以两侧乳房可促进乳汁分泌。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,以刺激乳汁分泌。奶量在产后最初2个星期迅速增加,乳母每天大约分泌750ml的乳汁,并至少持续4~6个月,直到开始添加固体食物后,哺乳次数减少,奶量分泌也减少为止。

3. 维持乳量的因素

(1)乳母的营养状况:乳母的饮食、营养状况是影响泌乳的重要因素。乳母营养不良将影响到乳汁分泌量及泌乳期的长短。即便营养良好的乳母,如哺乳期节食,泌乳量也会迅速减少。乳母营养对乳量的影响比对乳质更敏感,乳母摄入营养素低时,在未影响到乳质时可先影响到乳量。因此,乳母饮食应含丰富的蛋白质、维生素、矿物质和充足的能量。

(2)刺激和排空乳房:人类哺乳的开始及维持受复杂的神经内分泌控制。催乳素是维持乳汁分泌的重要因素之一。分娩后,雌酮和孕酮即刻消退,而催乳素水平持续升高,导致乳腺开始泌乳。但如产后婴儿不吸乳,泌乳作用在3~4天后就不能维持。婴儿吸吮对乳头的刺激,通过神经反射传到垂体前叶,促使其分泌催乳素,每次哺乳后30分钟母亲血中催乳素水平达到高峰,为下一次哺乳做好准备。因此,吸吮越频繁,催乳素分泌越多,并维持在较高水平。吸吮也启动一种将乳汁从乳腺排出所必需的神经内分泌反应:吸吮对乳头的刺激通过脊髓丘脑通道传至下丘脑室旁核和视上核,反射性引起垂体后叶分泌催产素。催产素循环至乳腺,促使腺泡和乳小管周围的肌上皮细胞收缩,将乳汁挤入乳管及乳窦而产生射乳。当婴儿吸吮使乳汁排空后,乳腺腺泡压力降低,又进一步刺激乳汁合成。乳汁中还存在着一种抑制乳汁分泌的抑制因子,是一种多肽,当大量乳汁存留在乳房内时,该因子就抑制泌乳细胞分泌。因此,对母亲乳汁分泌的最好刺激是婴儿规则、有力的吸吮,促使乳房完全排空。

(3)乳母的精神状态:是另一影响乳汁分泌的重要因素。与泌乳有关的多种激素均直接或间接接受下丘脑的调节,而下丘脑功能与情绪有关。一个母亲若具有健康的体质和良好的心理精神状态,便能促进乳汁分泌。忧虑不安、心情压抑可使泌乳显著减少、甚至停止。因此母亲在哺乳期间应合理安排生活和工作,避免焦虑、紧张、过度疲劳,保持精神愉快和充足的睡眠。

4. 保护乳头 保护乳头应从妊娠后期开始(详见前述)。哺乳方式不正确可致乳头裂伤,因疼痛而反射性引起乳量分泌减少,且裂口又是常见感染的入口,而致乳腺炎、甚至脓肿。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。硼酸可使婴儿中毒,应禁用。

5. 乳母用药原则 乳母尽可能避免用药,因为某些药物可通过乳汁对婴儿产生不良影响。因此,如乳母患慢性疾病,需长期应用抗癌药、抗癫痫药、抗精神病药、类固醇、磺胺类及抗生素等药物时,应考虑断乳。如乳母患急性病需用药时,可暂时中断母乳,以牛乳或配方乳代替,并定时用吸奶器吸出母乳以防回乳,病愈后再继续母乳喂养。乳房及其附近皮肤禁用含汞的除剂;在农村,应注意乳母衣服或乳房受农药污染而影响到乳儿的可能性。母亲在哺乳期间应戒掉毒品、烟、酒和避免食污染的食品。

6. 母婴传播性疾病的母乳喂养 我国是乙肝病毒(HBV)、巨细胞包涵体病毒(CMV)等感染的高发地区,病毒可通过乳汁传播引起婴儿产后感染。①尽管已从母乳中分离出 HBV,但 HBV 引起的母婴传播主要是通过胎盘或分娩时血液传播,因此 HBV 携带者母亲并非哺乳的绝对禁忌证。但这类婴儿应在出生后 24 小时内给予特异性高效乙肝免疫球蛋白,继之接受乙肝基因疫苗免疫($20\mu\text{g}$,按 0、1、6 方案);②CMV 感染母亲母乳排毒率约为 13%~27%,且排毒时间较长,因此接受含有 CMV 的乳汁婴儿感染率较高。尽管初乳和乳汁中同时也含有抗 CMV 特异性抗体,但这些抗体并无保护作用。足月儿感染症状较轻,但对早产儿危害性较大,因此除非母亲血清 CMV 阴性,否则如有条件最好停止母乳喂养;③据 WHO 资料,全球人类免疫缺陷病毒(HIV)感染已有 5000 万人,1999 年 260 万人死亡中 1/5 为儿童,我国感染者已超过 50 万人。HIV 感染的母亲,其乳汁中含有 HIV 前病毒和游离病毒,尽管同时也含有阻止 HIV 与 CD_4 受体结合的保护性抗体(HIV IgG、IgM)和糖蛋白,但母乳喂养仍可导致婴儿产后感染,且哺乳时间越长,感染可能性越大。但在经济落后的发展中国家和地区,母乳喂养的益处超过传播的危害性。因此,WHO 最近提出,除非能获得适合婴儿的配方奶,在 HIV 感染的高发地区仍鼓励母乳喂养;④母乳中还发现有风疹、单纯疱疹等其他病毒,但上述病毒通过母乳传播罕见,因此不需中断母乳喂养,除非乳母的乳头、或乳晕附近有活动性单纯疱疹病毒感染时,应暂停哺乳。

(四) 提高母乳喂养率 为促进母乳喂养,所有孕产妇保健机构的工作人员均应严格执行世界卫生组织和联合国儿童基金会的“促进母乳喂养十项措施”,即①所有卫生保健人员,应有母乳喂养常规;②培训所有保健人员,执行此方针;③向所有孕妇宣传母乳喂养优点;④协助产妇分娩后 1 小时内即开始喂奶;⑤向母亲示范如何用母乳喂养新生儿;⑥除医疗上需要外,只喂母乳,不给新生儿任何其他食品和饮料;⑦实行母婴同室;⑧按需哺乳;⑨不给婴儿吸橡皮奶嘴;⑩促进建立母亲支援小组,使初产妇能得到指导。

同时,政府部门应制定政策,制止对公众进行代乳品、奶瓶、奶嘴的广告宣传;在保健机构内不准向母亲免费提供代乳品样品,或推销这类产品;所有的产品标签上应注有人工喂养的危害性等。

(五) 断乳 随着婴儿逐渐长大,母乳已不能完全满足其生长发育的需要,同时婴儿的消化功能也逐渐完善,乳牙开始萌出,咀嚼功能加强,可逐步适应非流质饮食。断奶的具体时间无硬性规定,但一般主张8~12个月是完全断乳的适当时期。断奶前需有一过渡阶段,自生后4~6个月起即应逐渐添加辅食,为完全断奶作准备。断奶期间应逐渐减少哺乳次数、增加辅助食品,并试用奶瓶或杯匙喂。当婴儿对乳汁需求减少时,母亲的乳汁分泌也逐渐减少,因此不会引起乳房胀痛。婴儿患病或酷暑、严冬,可延至婴儿病愈、秋凉或春暖季节。牛奶或代乳品缺乏地区,如母乳量尚多,可考虑在增加辅助食品的条件下仍保留直至1岁半。

母亲月经来潮并非断奶的理由。产妇有时在产后2~3个月即有月经,经期内乳汁可减少且引起婴儿消化不良。但经期后若所喂哺的婴儿体重照常增加,仍可继续喂哺。乳母患活动性肺结核、严重心脏病、糖尿病、癌症、严重精神病等,应立即断乳。乳母如再次怀孕即使流产后也应断母乳。骤然断母乳由于突然完全改变婴儿的饮食内容,可能会对婴儿造成一定的危害。婴儿若过度吵闹可用小剂量苯巴比妥;乳母可服乙烯雌酚,每次5mg,每日3次,同时限制水分摄入,可使乳量迅速减少。

二、部分母乳喂养

因母乳不足或因其他原因加用牛乳、羊乳或配方乳补充,即为部分母乳喂养。部分母乳喂养时如母乳哺喂时间不变,每次先哺母乳,将乳房吸空,然后再补充其他乳品,此为补授法。如每日用其他乳品代替1至数次母乳喂养,称为代授法。部分母乳喂养时最好采用补授法,每次先尽量吸空乳房,不足时再添加其他食品,这样可使婴儿多得母乳,且刺激乳腺,促进乳汁分泌,防止母乳进一步减少,并有增多的希望。不得已采用代授法时,每日母乳次数最好不少于3次,否则泌乳量会进一步减少,以至最后只能完全改用人工喂养。

三、人工喂养

由于各种原因母亲不能喂哺婴儿时,可选用牛、羊乳等,或其他代乳品喂养婴儿,称为人工喂养。人工喂养不如母乳,但如能选用优质乳品或代乳品,调配恰当,供量充足,注意消毒,也能满足小儿营养需要,使生长发育良好。

(一) 牛乳 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;所含亚麻酸仅2%,故人工喂养儿体内脂肪含亚麻酸量明显低于母乳喂养者。牛乳含糖少,且以甲型乳糖为主,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,尤其是含磷特别多,磷易与酪蛋白结合而影响钙的吸收。尽管配方奶经过不断改进越来越接近母乳,但其最大的缺点是缺乏各种免疫因子,因此永远不能与人乳相媲美。牛乳喂养儿患传染病的机会较多,牛乳易为细菌所污染,加热消毒后,细菌虽被杀灭,但细菌的有害代谢产物依然存在。市售鲜牛乳应符合以下标准:每瓶220ml、脂肪应 $>3.5\text{g/dl}$,糖 $>4.0\sim 4.5\text{g/dl}$,酸度 $<20^\circ$ (即100ml乳汁加0.1M氢氧化钾20ml);特级牛乳细菌总数 $<5000/\text{ml}$,甲级 $<10000/\text{ml}$,乙级 $<50000/\text{ml}$;大肠杆菌滴度 $<1:10$,绝不可含有致病菌。乙级牛乳必须煮沸后方可食用。

1. 奶方的配制 主要包括三个步骤,即稀释、加糖和消毒,使牛奶主要营养成分尽可能调配到与人乳相仿,并保持无菌和易于消化。

(1)稀释:牛乳中所含的蛋白质和矿物质比人乳多2~3倍,可加水或米汤稀释,以减轻消化道、肾负荷。米汤还可增加能量、减少凝块,防止肠道内发酵。稀释度因婴儿的月龄而异:生后不满2周者可采用2:1奶(即2份牛奶加1份水);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比例,利于吸收。以蔗糖最常用,每100ml可加5~8g。

(3)消毒:奶类是病原微生物良好的培养基,很多感染都来源于乳品,如沙门菌属、结核、布鲁菌等,最常使用的方法是煮沸,既可达到灭菌的目的,且能使奶中的蛋白质变性,凝块变小易于消化。但煮沸的时间不宜过长,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,此外还有: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蒸汽消毒 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。

2. 奶量的计算 婴儿每日牛奶需要量的个体差异较大,可根据具体情况增减。一般按每天所需的总能量和总液量来计算奶量。如~6月龄婴儿,体重7kg,每昼夜按需液量150ml/kg、能量460kJ(110kcal)/kg计算,则:总能量为3219kJ(770kcal)、每100ml牛奶的能量为272kJ(65kcal),加入8g糖后的能量约为418kJ(100kcal),故每日哺给含8%糖的牛奶770ml即可满足能量需要;总液量为150ml/kg×7kg=1050ml,扣除770ml牛奶量外应再加水1050-770=280ml;若每日哺乳5次,则每次哺乳(及水)量为1050ml÷5=210ml。

(二) 牛乳制品

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,虽然挥发性脂肪、维生素略有损失,但奶粉仍具有较大的优点。配制时按重量计1份奶粉加7份水,以容积计算1容积的奶粉加4容积的水即还原为原鲜乳。

2. 配方奶粉 婴儿配方奶粉是参照母乳组成成分和模式,对牛乳的营养组成加以调整和改良,配制成适合婴儿生长发育所需的制品。营养成分主要的变化是:降低蛋白质的含量在1.2~1.8g/L,去除牛乳中部分酪蛋白,用脱盐乳清蛋白进行补充,使两者比例接近母乳,强化适当的必需氨基酸,如牛磺酸及胱氨酸;去除牛乳中部分饱和脂肪酸,加入与母乳同型的活性顺式亚油酸及亚麻酸,提高必需脂肪酸的含量;α乳糖与β乳糖按4:6的比例添加,并使其平衡,同时加入可溶性多糖,提高牛乳的乳糖含量;脱去一部分牛乳中含量较高的Ca、P和Na盐,使K/Na和Ca/P比例恰当;另外,配方奶粉中还强化了维生素A、D、B₁、B₂和C及微量元素Fe、Cu、Zn和Mn。这种奶粉营养成分接近母乳,但尚不具备母乳的其他许多优点,尤其是缺乏母乳中含有的免疫活性物质和酶,故仍不能代替母乳,但较鲜乳或全脂奶粉更易消化吸收,营养更平衡、全面,并且可直接加水(水温40~45℃)调剂即可喂哺婴儿,不需煮沸和加糖,应用方便。目前国内、外已有多种配方奶粉,如有改变牛乳成分使之接近人乳、适合初生婴儿的配方奶粉;有为6个月以后大婴儿设计的高蛋白配方;还有专为某些疾病设计的治疗性配方奶粉,如苯丙酮尿症的特殊配方(限制苯丙氨酸),乳糖不耐症的无乳糖奶粉等。早产儿、极低出生体重婴儿由于肠道乳糖酶缺乏,胆汁分泌少,故其配方中乳糖含量占40%~50%,而增加

聚合糖的成分占 50%~60%;增加中链脂肪酸占 10%~15%,蛋白质含量增加到每 100ml 中 2.2~2.4g,能量每 100ml 提供 334kJ(80kcal),以保证早产儿生长发育需要。因此,美国儿科科学院营养委员会推荐和提倡:在不能进行母乳喂养时,配方乳应作为优先选择的乳类来源。然而,由于其加工过程复杂故价格居高不下,因此应根据实际经济情况选用。

(三) 鲜羊乳 羊奶也是婴儿良好的食品,其组成与牛奶相似,其中蛋白质为 3.8%,乳清蛋白含量较牛乳高,脂肪为 4.1%,含亚油酸和花生四烯酸较多,脂肪颗粒较小,因此更易消化。羊奶含钠少,钾、氯较多,维生素 D、铁、叶酸和维生素 B₁₂ 含量均较牛奶低。因此,长期饮用羊奶而未补充合理辅食者,易患巨幼细胞性贫血。

(四) 黄豆制品 在不易获得奶类制品的边远地区、或对牛奶蛋白过敏、乳糖不耐症的婴儿,可用豆浆育儿。豆浆用大豆制成,大豆含有极其丰富的蛋白质,其含量高达 35%~40%。大豆蛋白质所含的必需氨基酸种类齐全,数量充足,尤其富含赖氨酸,还有较丰富的天门冬氨酸、谷氨酸和微量胆碱。大豆中碳水化合物含量相对较低,约占 20%~30%;所含纤维素富有皂甙,其能吸收胆酸,促进胆固醇的代谢,有助于减少胆固醇的存积。大豆脂肪含量约为 18%~20%,其中不饱和脂肪酸占脂肪总量的 85%,以亚油酸含量最丰富,还含有较多磷脂。大豆富含矿物质,如钙、铁,但铁的生物利用率不及乳品。大豆含丰富的 B 族维生素,以维生素 B₁ 最多。生黄豆中含皂角甙、 α_1 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。在加工过程中经过浸泡、细磨、加热和煮沸,可使上述有害物质灭活,并除去大部分纤维素,因而提高其消化吸收率。每 100ml 豆浆供能量约 209kJ(50kcal)~250kJ(60kcal),可在豆浆中添加植物油、碳水化合物、矿物质、维生素等以提高其营养价值。

四、婴儿辅助食品

婴儿辅助食品又称为过渡期食品。尽管母乳是婴儿最合适的营养品,但 4~6 个月后,由于婴儿消化器官和功能逐渐完善,神经系统进一步发育成熟,对食物的质和量也有了新的要求。因此,按时逐渐给婴儿添加除乳类以外的食物,使婴儿从单纯流质饮食过渡到进半固体和固体食物;从吸吮吞咽乳汁转变为用口唇、舌头和牙齿协同动作咬切食物;从以母亲乳房或奶瓶转变为小勺、杯、碗、筷;从授食过渡到自食。这种转变对于婴儿的生理和心理上都需要一个适应和学习过程,家长应积极引导小儿养成良好的饮食习惯,培养其对各类食物的喜爱和自己进食的能力。

(一) 添加辅助食品的原则 添加辅食时应根据婴儿的实际需要和消化系统成熟程度,遵照循序渐进的原则进行。①从少到多:使婴儿有一个适应过程;②由稀到稠:如从米汤开始到稀粥,再增稠到软饭;③由细到粗:如从菜汁到菜泥,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;如出现消化不良应暂停喂该种辅食,待恢复正常后,再从开始量或更小量喂起。⑤天气炎热和婴儿患病时,应暂缓添加新品种。

(二) 添加辅食的具体步骤和方法

1. <3 个月 母乳和人工喂养儿生后 1 个月起即可添加菜水和果汁,以补充维生素 C、B 等。无论母乳或牛奶中维生素 D 含量均少,故从生后 2 周起每日即可添加维生素 D 10 μ g(400IU),但不作为辅食对待。因配方奶中已含维生素 D,故配方奶喂养儿可不加。如小婴儿不能耐受果汁,可每天给维生素 C 35mg。

2. 4~6个月 婴儿于3~6个月时唾液腺才发育完全,此时唾液量显著增加,并富有淀粉酶,因此自4个月起即可添加米汤、米粉糊、米糕等淀粉类食品。即使乳量充足,仍应补充淀粉食品以补充能量之不足,提高膳食中蛋白质的利用率,还可培养婴儿用匙和咀嚼的习惯。母乳中所含铁质也甚少(仅0.5~1.0mg/L,为需要量的1/6)。自4个月起,应添加高铁质食品。动物血含铁质较多,可蒸熟切末,或单独切成丝煮成羹。还可加食菜泥,如菠菜、青菜、土豆等,植物油供给丰富的热量、含有不饱和脂肪酸,并可增加食品的香味,也应及时添加。可将上述多种辅助食品一起加入淀粉类食物中,要多次坚持用小勺喂,训练婴儿咀嚼吞咽半固体食物的本领。此时期婴儿对食物的好恶并不十分强烈,6个月后婴儿的自主性逐渐显现,对食物会表示喜爱和厌恶,因此推迟添加辅食可导致以后喂养的困难。初喂这类食品时应在哺乳后立即喂,从1~2勺开始,渐加至3~4勺,每日2次。6个月后可代替1~2次乳类。

3. 7~9个月 此时婴儿乳牙已萌出,应及时添加饼干、面包片、馒头片等固体食物以促进牙齿的生长,并训练咀嚼能力。每日乳类总量不应超过800ml。由于消化功能进一步成熟,可添加烂粥、烂面、碎菜、全蛋、肝类、禽肉、豆腐等食品,使食谱丰富多彩、菜肴形式多样,增加小儿食欲。该时期是婴儿咀嚼和喂食学习灵敏时期,应逐渐过渡到三餐谷类和2~3次哺乳。

4. 10~12个月 因婴儿消化功能进一步完善,故在上述食谱的基础上可添加瘦肉。肉类是蛋白质、铁和维生素的丰富来源,不宜煎、炒、爆,应剁成碎末加入粥或面条内同煮,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4-6。

表 4-6 添加辅食的顺序

月龄	添加的辅食
1~3个月	鲜果汁、菜汤
4~6个月	米糊、稀粥、蛋黄、豆腐、动物血、鱼泥、菜泥、水果泥
7~9个月	粥、烂面、烤馒头片、饼干、鱼、全蛋、肝泥、肉末
10~12个月	厚粥、软饭、面条、馒头、碎菜、碎肉、豆制品、带馅食品等

第三节 儿童、少年膳食安排

1岁以后小儿进入幼儿期,此时饮食无论从内容、或是形式均发生了很大变化,从以乳类为主食进入以谷类为主,从流质、半流质饮食逐渐过渡到软食,食物的品种也日趋多样化。同时小儿的心理上也逐渐向个性化发展,并出现逆反心理,因此,家长应了解小儿的生理、心理特征及饮食需要变化,因势利导在小儿原有饮食规律的基础上养成良好的饮食行为,切忌强迫进食而导致小儿厌食及喂养困难。

在喂养过程中必须注意以下几个问题:

(一) 合理膳食 即膳食所提供的能量、营养素的质和量及各营养素之间的比例要适合该年龄阶段儿童的需要。蛋白质、脂肪、碳水化合物的重量比值接近1:1:4~5,各占总能量10%~15%,25%~30%,50%~60%。优质蛋白(动物蛋白质和豆类蛋白质)应占蛋白质总量的1/2,饱和脂肪酸供能应占总脂肪产能的10%,多不饱和脂肪酸应占7%~8%,单不饱和脂肪酸产能应占12%~13%。我国人膳食以谷类为主,其蛋白质质量低,多数缺乏赖氨酸,甚至同时缺乏色氨酸,而亮氨酸过高,因此在选择谷类食品时,应将各种粮食掺和使用,如在大米、

小麦中加入少量玉米、豆类、薯类等,以提高蛋白质的营养价值。食物的品种应多样化,每日膳食中应包括谷类、乳类、肉、禽、鱼、蛋类、蔬菜及水果,并在同一类中的各种食物中轮流选用,发挥蛋白质的互补作用,提高营养素的利用率;应提倡高纤维膳食、瘦肉、鱼,限制加工食品、饮料、糖果和甜食。

(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、碎、烂,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;4~7岁的儿童食物要做到软硬适中,逐渐接近成人的膳食。食物的烹调要注意色、香、味、形,同一种食物也应尽量变换形式,以兴奋食物中枢,刺激小儿食欲。烹调时应尽量减少营养素的丢失,蔬菜洗时水浸泡过久、烹调时间过长等,均易造成食物中水溶性维生素的丢失。

幼儿应避免食用咖啡、浓茶、辣椒等刺激性食品;花生、瓜子、核桃、豆类等有呛入气管的危险,需磨碎后方能供幼儿食用;带刺的鱼、带壳的虾,带骨的禽肉均应去刺、剥壳、剔除骨后方能食用。1~6岁儿童每日需要的食品种类和数量参见表4-7。

表 4-7 1~6岁儿童每日需要食品的种类与数量(g)

食物种类	1~3岁	4~6岁
粮	100~150	200~250
植物油	10~25	10~25
蔬菜鲜重	100~200	250~500
豆制品	25~50	50~100
蛋	50	50
鱼、肉、禽	50~100	50~100
牛奶或豆浆	150~250	250~300
白糖	20	20
可提供		
蛋白质(g)	44~48	53~58
能量 MJ(kcal)	4.4(1050)~5.1(1230)	6.1(1450)~6.7(1600)
钙(mg)	665~715	720~770

(三) 让小儿参与进食过程 儿童在体格发育的同时,自我意识也有很大的发展,常表现为对某些食物强烈的喜欢或厌恶,要自主挑选食物种类和量。家长应尽可能尊重小儿选择。小儿自己选的食物和量也常常适合自己的生理需要,使膳食中各种营养素自动达到平衡。强迫小儿吃其不喜欢的营养品易引起逆反心理而造成厌食。有时小儿也会以不吃饭为手段来引起家长的重视,并借此来满足自己的要求,如要人哄、边吃边玩,买某个玩具等,而养成许多不良习惯。因此家长应分清真实情况,正确处理。小儿的模仿力很强,饮食行为受家庭饮食习惯影响极大,并且形成的习惯可直接影响到今后的若干年甚至终身。因此家长应言传身教,不偏食、不挑食,尤其不应在小儿面前流露出对某种基本食物的厌恶。

(四) 创造良好的进食环境 营造轻松愉快的进食气氛是促进食欲的重要条件。吃饭时不要提及不愉快的话题;不强迫孩子而用柔声轻语鼓励其进食;不责骂孩子或唠叨不停,使其把吃饭看成是不愉快的事。要保证小儿全身心地专心进食,不边吃边玩边走或边看电视,食时细嚼慢咽;食物的温度要适宜,避免过凉或过烫;进食前不吃零食,进食要定时、定量,饭量不宜盛得过多,不够时可再添加,这样可以培养孩子的进食兴趣。父母应充满亲情、爱心,因势利

导,逐渐形成有规律的、良好的饮食习惯和行为。

(五) 培养自我服务能力 小儿在1岁左右即可自己拿住小勺并直接往口中送食物,这是学会自己吃饭的开始,也是培养独立能力的重要一步。家长应耐心地予以鼓励和指导,不应因弄脏衣服而限制这种学习过程。2~3岁时可训练用筷子,进食前后洗手,帮助家长摆桌椅、分碗筷,都是良好的习惯,宜从小培养。

要保证小儿有一定的户外活动或体育锻炼,对于增加能量消耗、增进食欲也有一定帮助。如小儿长期食欲不振,应到医院就医,排除某些疾病所致,病愈后应尽快恢复饮食常规。

第四节 营养状况评价

小儿营养状况评价(evaluation of nutrition condition)是指对小儿所摄取的营养素与其机体所需之间是否适合的评价。定期营养评价能及时发现小儿群体或个人存在的营养问题,以便调整膳食和治疗,同时群体营养评价的资料对于医疗实践、科研、参考标准甚至制定公共卫生政策均有广泛的应用价值。评价营养状况有许多指标,但目前尚无一个指标可既全面、又灵敏地反映小儿的营养状态。现通常采用病史询问、营养调查(包括膳食调查、体格检查和生长发育测量、及实验室检查)方法综合评定

(一) 病史询问 询问小儿在家和托幼机构的进食情况,如每天进餐次数(包括点心和零食),每餐食品的种类和数量,食品烹调方法,小儿有无偏食、食欲好坏等;母乳喂养儿哺乳的次数、哺乳后婴儿的情况、乳量是否够、乳母营养状况;4个月以上的婴儿还应询问辅食添加的情况,人工喂养儿乳品的种类、冲调方法、量和次数,以及辅食添加的时间、种类和数量等。通过详细询问,可大致估计小儿每日能量和各种营养素摄入状况。此外尚需询问小儿的出生史、疾病史、服药史及有无多汗、乏力、烦躁、易惊、夜盲等营养素缺乏的症状。

(二) 营养调查

1. **膳食调查** 是指通过对儿童群体或某个儿童每天摄入食物的种类和数量的调查,计算出每人每天摄入的各种营养素和能量,以及各种营养素之间的相互比例关系,并且与国家推荐的膳食供给量进行比较,分析其膳食平衡状况。常用的调查方式有询问法、记账法和称重法。

①询问法:是通过问答方式向受检对象了解其膳食状况,方法简单易行,但不十分精确,易受被调查对象的记忆力和对度量判断差异的影响。常用于散居儿童,调查期限以3~5天为宜,但因家长间隔时间太长记不清,故常采用1~3天。询问法如能对儿童膳食状况,尤其是量了解详细确切,其结果与称重法相差不多。可按粮谷类、奶类、豆类、鱼类、蛋类、畜肉类、蔬菜类、水果类、油类、调味品等顺序一一询问,以免遗漏,应努力使所收集资料准确完整无误。调查结束时,将调查期间内各同类食物相加,除以调查天数,即得出平均每日各类食物的进食量。

②记账法:适用于集体机构的膳食调查。根据每日各类食物消耗量及每餐用膳人数,计算每人每日进食各类食物量,换算成各类营养素及能量,计算各类营养素平均供给量,对膳食状况进行评价。此法简单,调查期限可以相对较长,因此代表性比较强。但记账法要有准确的账目及进餐人数的登记,由于调查期间可能有食物废弃或儿童在外吃零食,因此准确性较差。

③称重法:称量调查对象(个人或集体)一日每餐所摄取各类食物的生重、熟重及未吃完的剩余食物量,根据食物的生熟比例,计算出其实际摄入量,然后利用国家制定的《食物成分表》推算出每人一天内的营养素实际摄入量。该法比较准确,其缺点是费人力和时间,因此多用于科研。

2. 膳食调查结果评价 ①总能量供给:如每日摄入总能量达到推荐的同龄儿供给量的90%为正常,低于80%为不足;长期超过推荐量的50%可引起肥胖;②蛋白质摄入量与优质蛋白所占比例:蛋白质摄入量应达推荐的同龄儿供给量的80%以上,优质蛋白应占总蛋白的50%,至少不低于30%;③三大产能营养素来源的比例是否合宜。经计算分析对所调查膳食作出优缺点的评价,改进其不足之处。

3. 体格检查和生长发育测量 小儿生长发育能敏感反映小儿营养健康情况,营养紊乱和缺乏时也首先影响小儿体重的增长速度,故体格发育指标测量可较准确和及时地反映小儿营养状况。常用的测量指标为体重、身高(高)、头围、胸围、上臂围、皮褶厚度。皮褶厚度是衡量儿童营养状况及肥胖度的良好指标,其表示近期营养状况,目前最常选用上臂肱三头肌处进行测量,其次是肩胛下角处。通过皮褶测量还可以计算体密度、体脂含量和瘦体质。由于营养缺乏早期,上述测定指标可能仍在“正常范围”内,因此定期监测更能准确反映小儿营养状况。

4. 实验室检查 在临床上出现营养素缺乏症状前,血清中营养素的浓度及代谢产物已发生改变,因此,通过实验室方法测定小儿体液或排泄物中各种指标,以协助临床评价小儿的营养状况。

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及代谢产物含量的测定;③血液中酶活性测定;④组织中营养素浓度测定;⑤营养素负荷试验;⑥氮平衡试验等。

上述检查可根据患儿具体情况和实验条件酌情选择,检查结果必须结合膳食调查、体格检查等综合评价。

第五节 蛋白质-能量营养不良

蛋白质-能量营养不良(protein-energy malnutrition, PEM)是由于各种原因所致能量和(或)蛋白质缺乏的一种营养缺乏症,常伴有各种器官的功能紊乱,主要见于3岁以下婴幼儿。其临床上如以能量供应不足为主,表现为体重明显减轻、皮下脂肪减少者称为消瘦型;如以蛋白质供应不足为主,表现为水肿者称为水肿型;介于两者之间者为消瘦-水肿型。目前就全世界范围而言,PEM仍是5岁以下儿童发病和死亡的主要原因之一。

【病因】

(一) 长期摄入不足 常有下列因素引起:①食物供给不足:处于贫困地区,不能供给足够的食物以满足小儿生长发育所需的能量和营养物质。②喂养不当:常由家长缺乏喂养知识引起,如母乳不足而未及时添加其他乳品;人工喂养调配不当(奶粉配制过稀或炼乳、麦乳精喂养);长期以淀粉类食品(米糊、奶糕)为主食;母乳喂养时间过长而未及时添加辅食,或骤然断奶等。③不良饮食习惯和其他一些精神因素:儿童和年长儿中,如长期偏食、挑食,吃零食过多而影响正餐,早餐过于简单,进餐时心情不愉快、精神性厌食等。

(二) 疾病因素 ①消化吸收障碍:消化系统解剖或功能上异常,如唇裂、腭裂、幽门梗阻、迁延性腹泻、过敏性肠炎、肠吸收不良综合征等;②感染:长期发热、各种急、慢性传染病(麻疹、伤寒、结核等)后的恢复期、肠道寄生虫病等均可致分解代谢增加、食物摄入减少及代谢障碍,是引起营养不良常见原因。③慢性消耗性疾病:糖尿病、大量蛋白尿、烧伤、甲状腺功能亢进、恶性肿瘤,均可致患儿代谢消耗过多和(或)需要量增加。

(三) 先天不足 早产、多胎、宫内营养不良、宫内感染、先天性代谢缺陷病等。

【病理生理】

(一) 新陈代谢失常

1. 蛋白质 蛋白质摄入不足数天后,即造成蛋白质合成减少,继之血清中转铁蛋白、维生素 A 结合蛋白和前白蛋白减少(肝脏急性期蛋白质的合成,如 C 反应蛋白并不受影响),肌肉蛋白质含量也减少,以维持血浆游离氨基酸及肝脏分泌性蛋白浓度正常。随着病情进展,肝脏蛋白质合成和血浆氨基酸浓度均下降。当血浆总蛋白浓度 $<40\text{g/L}$,白蛋白 $<20\text{g/L}$ 时,可发生低蛋白性水肿,且大多数必需氨基酸下降,血浆尿素浓度降低,尿中尿素排出明显减少。

2. 碳水化合物 由于糖原储存不足或消耗过多,血糖常降低,如糖原异生作用增强可使血糖维持正常。轻度低血糖症状常不明显,重者可引起昏迷甚至猝死。

3. 脂肪 体内脂肪大量消耗致血清胆固醇浓度降低;水肿型由于体内脂肪消耗超过肝脏代谢能力致大量甘油三酯在肝脏累积,造成肝脏脂肪浸润及变性。

4. 水、盐 由于脂肪大量消耗,细胞外液相应增加;低蛋白血症可进一步加重水肿;PEM 时 ATP 合成减少影响细胞膜上钠泵转运,致钠在细胞内潴留,故细胞外液一般为低渗状态,尤其是胃肠功能紊乱时易出现低渗性脱水;并可有低钾、钙、镁血症及代谢性酸中毒。

5. 体温调节 由于热量摄入不足;皮下脂肪较薄,散热快;血糖低;氧耗量、脉率和周围血循环量减少,体温偏低。

(二) 组织器官功能低下

1. 消化系统 最为突出,由于肠壁变薄,粘膜皱襞减少甚至消失,上皮细胞及绒毛萎缩;胃肠道的消化液和酶分泌减少,酶活性降低,肠道蠕动功能减弱,易发生菌群失调而致感染和腹泻。

2. 循环系统 由于心肌细胞浊肿变性,心肌收缩力减弱,心搏出量减少,血压偏低和脉搏细弱。

3. 泌尿系统 肾小球和肾小管功能差而致肾浓缩功能降低,尿量增多和尿比重下降。

4. 神经系统 大脑总脂质、胆固醇、磷脂、神经节苷脂减少,神经胶质细胞的增殖及神经元的生长和分化减慢,整个大脑的 DNA 和 RNA 含量减少,因此,树状突分枝、髓鞘形成和突触生成均受到不利影响,导致运动功能、学习能力和智力下降。

(三) 免疫功能抑制 由于蛋白质合成减少,胸腺、淋巴结、扁桃体及脾萎缩,机体各种免疫激活剂缺乏,免疫系统的各个环节均有显著不利影响。①非特异性免疫功能:如皮肤粘膜屏障功能、多形核白细胞(PMN)吞噬功能、补体含量和功能等均减低;②体液免疫:IgG、IgM、IgA 浓度降低,并可有 IgG₂ 和(或)IgG₄ 亚类缺陷;③细胞免疫功能明显降低:如患儿 OT 或 PHA 等皮肤试验呈阴性,T 细胞亚群改变,自然杀伤细胞活性降低等。由于 PEM 患儿免疫功能全面降低,易并发各种感染。

【临床表现】 消瘦型营养不良多见于 1 岁以内婴儿。其最早出现的症状是体重不增,继之体重下降,皮下脂肪和肌肉逐渐减少或消失,久之可引起身长不增,智力发育落后。皮下脂肪减少的顺序为:首先是腹部(皮下脂肪层厚度可作为判断营养不良程度的重要指标之一),其次为躯干、臀部、四肢,最后为面颊部,严重者面部皮肤皱缩松弛、干瘪似“老头”,头发干枯,对外界刺激反应淡漠,体温低于正常,心率缓慢,心音低钝,呼吸浅表,全身肌张力低下,腹部如舟状,食欲低下,常出现饥饿性腹泻,表现为大便量少、频繁、带有粘液。蛋白质严重缺乏所致水

肿型营养不良,又称恶性营养不良病(Kwashiorkor),常见于1~3岁幼儿。由于水肿,故不能以体重来评估其营养状况。水肿可由足背的轻微凹陷到全身性,常伴肝大,毛发稀疏,易脱落,呈暗棕色、红色或黄白色。躯干及四肢常见过度色素沉着及角化的红斑疹,严重时全身受压处可有表皮脱屑。常伴有舌乳头萎缩、念珠菌口腔炎。消瘦-水肿型营养不良临床表现介于上述二型之间。

【并发症】

(一) **营养性贫血** 由于缺乏蛋白质、铁、叶酸、维生素B₁₂等造血所需原料,常伴有营养性缺铁性贫血、营养性巨幼红细胞性贫血或两者兼有。

(二) **微量营养素缺乏** 维生素A缺乏最常见,还可伴维生素B、C、D及磷、镁、铜和硒缺乏,严重水肿型营养不良中约有3/4患儿缺锌。

(三) **感染** 易患各种感染,特别是婴儿腹泻,常为营养不良的诱因,又可加重营养不良,形成恶性循环。

(四) **自发性低血糖(spontaneous hypoglycemia)** 可突然发生,表现为体温不升,面色灰白,神志不清,脉搏减慢,呼吸暂停等,若不及时诊治,可因呼吸麻痹而死亡。

【辅助检查】 水肿型营养不良较消瘦型营养不良血生化指标变化明显。

(一) **血清蛋白** 血清白蛋白浓度降低是最为特征性改变,但由于其半衰期较长(19~21天),轻-中度营养不良变化不大,故不够灵敏。近年来认为某些代谢周期较短的血浆蛋白质水平降低具有早期诊断价值,如维生素A结合蛋白(半衰期10小时),转甲状腺素(transthyretin,半衰期12小时),前白蛋白(半衰期1.9天)、甲状腺素结合前白蛋白(半衰期2天),和转铁蛋白(半衰期8天)等。胰岛素样生长因子1(IGF-1)的水平反应灵敏,在营养不良早期,当体重身高等体格发育指标尚无改变前就已下降,且不受肝功能的影响,是PEM早期诊断的灵敏可靠指标。

(二) **血清氨基酸** 血清必需氨基酸降低,而非必需氨基酸变化不大,故二者之间比值降低。血清牛磺酸、支链氨基酸水平明显降低。重度PEM患儿,羟脯氨酸排泄减少,其排出量与生长速度有关,故通过计算尿羟脯氨酸指数可评价儿童的蛋白质能量营养状态。尿羟脯氨酸指数=尿羟脯氨酸浓度(mmol/L)/尿肌酐浓度(mmol/L)×kg(体重),正常学龄前儿童为2.0~5.0,生长缓慢者<2.0。3-甲基组氨酸(是组氨酸构成肌纤维蛋白的多肽前体)排泄增加。

(三) **其他** 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性均下降,甚至丧失,但经治疗后可迅速恢复至正常;血脂、血胆固醇均有不同程度的下降,血糖水平减低,但糖耐量曲线与糖尿病患儿相同。血清微量元素、维生素及电解质水平均下降。

【诊断】 目前尚无统一的PEM诊断方法,根据小儿的年龄、喂养史,临床上有体重下降、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、体征及实验室检查,严重营养不良诊断一般不困难。但轻症或早期营养不良患儿常易漏诊,即使经过细致体格检查仍难以确诊,需依靠精确的饮食史,定期生长检测和营养评估及较敏感实验指标,才能确定诊断。

目前最常用的诊断指标有以下三项:

(一) **体重低下(underweight)** 其体重低于同年龄、同性别人群正常值的均数减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。此指标主要反

映儿童有慢性或急性营养不良。

(二) 生长迟缓(stunting) 其身高低于同年龄、同性别人群正常值的均数减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) 其体重低于同身高、同性别人群正常值的均数减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。此指标主要反映近期、急性营养不良。

【治疗】 营养不良应采取祛除病因,调整饮食,营养支持和积极治疗并发症的综合措施。

(一) 祛除病因 关键在查明病因,并积极治疗原发病。

(二) 营养治疗

1. 调整饮食及补充营养物质 营养不良时,其基础代谢率和营养素需要量均减低,消化道也适应低营养的摄入,因此,在营养重建过程中,应根据营养不良的程度、消化能力和对食物耐受情况逐渐增加热量和营养物质的供应量。

轻度营养不良可从每日250~334kJ(60~80kcal)/kg开始,较快较早添加含蛋白质和高热量的食物,中度及重度营养不良可参考原来的饮食情况,从每日167~250kJ(40~60kcal)/kg开始,并根据情况逐渐少量增加;当增加能量至满足追赶生长需要时,一般可达628~711kJ(150~170kcal)/kg。待体重接近正常后,再恢复至正常生理需要量。除食物供给营养素和能量外,也可给予酪蛋白水解物、氨基酸混合液或要素饮食,以促进体重恢复。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。如不能耐受肠道喂养或病情严重需禁食时,可考虑采用全静脉营养或部分静脉营养等方式。

由于营养治疗后组织修复增加,因此维生素和矿物质的供给量应大于每日推荐量。治疗早期即应给予一次剂量的维生素A1500 μ g(5000IU),每日给元素铁1~3mg,锌1mg。钾是瘦体质的主要成分,应大量补充,开始可给4.0mmol/kg·d,逐渐增至 \geq 7.7mmol/kg·d;镁是三磷酸腺苷的辅因子,当高能量饮食补充超过2周,患儿进入体重迅速增长、代谢及同化作用速率增加期,应补充镁。严重营养不良患儿氧化应激反应增强,故应补充维生素E、A等抗氧化剂。食物中应含丰富的钙、磷、硒、锰、铜和各种维生素。

2. 药物治疗 ①胃蛋白酶、胰酶及B族维生素等可促进消化;②苯丙酸诺龙是蛋白同化类固醇制剂,在供给充足热量和蛋白质的基础上可应用,每次肌注0.5~1.0mg/kg,每周1~2次,连续2~3周;③正规胰岛素2~3U,肌肉注射,每日1次,可降低血糖,增加饥饿感提高食欲,注射前先服葡萄糖20~30g,每1~2周为一疗程;④锌剂可提高味觉敏感度,增加食欲,每日可口服元素锌0.5~1mg/kg;⑤中药如参苓白术散及辅以针灸、推拿等能调理脾胃功能,改善食欲。

(三) 治疗并发症

1. 及时处理各种危重情况如严重腹泻、自发性低血糖、各种感染、电解质紊乱及各种维生素缺乏。

2. 严重贫血可少量多次输血,每次<10ml/kg,输血速度应慢。

(四) 加强护理 良好的护理可减少继发感染的机会。食具要消毒,保证充足的睡眠,适当的户外活动,纠正不良的饮食习惯。

【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,

发病年龄愈小,远期后果愈严重,尤其是认知觉和抽象思维的能力缺陷。如果患儿生长发育广泛受损,智力及体格发育迟缓可能是永久性的。

第六节 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,体重超过了一定范围。近年来小儿肥胖症的发病率在全球范围内呈明显上升趋势。与成人相比,小儿肥胖症的特点为①儿童肥胖并非是一种疾病,而是多种因素所致的一种症状;②儿童肥胖症与成人肥胖病并非密切相关,其中仅有10%~30%发展为成人肥胖症,发展的几率随肥胖发生的年龄及严重程度而增加,而后者与心血管疾病、高脂血症、肝脏疾病、胆石症、糖尿病等众多严重危害人类健康的疾病有关。

【病因】

(一) 单纯性肥胖 95%~97%肥胖症患儿不伴有明显的神经、内分泌及遗传代谢性疾病,称之为单纯性肥胖,其发病与下列因素有关。

1. 饮食因素 摄入的营养素超过机体能量消耗和代谢需要,多余的能量便转化为脂肪贮存于体内,引起肥胖。如婴儿烦躁或哭吵时即给奶瓶会使婴儿从小养成不高兴就寻找食物的习惯;喜食高脂肪膳食、含糖饮料或快餐等高热量食物;另外,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也可致儿童饮食过量。

2. 活动过少 缺乏适当的活动和体育锻炼,即使摄食不多,因能量消耗过低,也可引起肥胖。而肥胖儿童由于活动不便和笨拙亦不喜爱活动,形成恶性循环。

3. 遗传因素 父母皆肥胖的后代肥胖率高达70%~80%;双亲正常的后代发生肥胖者仅10%~14%。对大量领养的儿童研究表明,被领养者与养父母之间体脂无相关性,而与其双亲有直接关系,提示肥胖的发生具有明显的遗传倾向。目前认为肥胖(ob)基因(可能位于2p21)和肥胖抑素受体(db)基因是部分人类肥胖发生的必需基因,是属于单基因遗传缺陷。瘦素(leptin)是ob基因编码的蛋白产物,具有抑制食物摄入和增加能量消耗的作用。ob基因或db基因突变可致瘦素缺乏,或受体后信号转导途径的异常而引起对内源性瘦素产生抵抗,导致肥胖的发生。

(二) 继发性肥胖 由各种内分泌、遗传、代谢性疾病所致,其不仅体脂的分布不均,且常伴有智能障碍和特殊的外表。

【病理生理】 人体脂肪组织的增加包括脂肪细胞数目增加和每个脂肪细胞中的脂肪含量增多(即体积增大)。正常体重的新生儿脂肪细胞总数约为成人的1/4~1/5,在生长发育过程中,脂肪细胞数增加4~5倍。人体脂肪细胞数目在胎儿出生前三个月、生后第1年和青春期三个阶段增多最为显著。若在这三个时期内摄入营养素过多,即可引起脂肪细胞数目增多且体积增大,此时引起的肥胖为多细胞性肥胖,因增加的细胞数此后不会消失,仅脂肪细胞体积减小,因此治疗较困难且易复发;其他时期仅由脂肪细胞体积增大引起的肥胖,治疗较易奏效。超过均值体重75%的肥胖者几乎均有脂肪细胞数增加,而中等度肥胖者可能主要是细胞增大。

由于肥胖小儿组织对胰岛素抵抗性增加,其血浆中胰岛素浓度常增加,造成脂肪分解减少而合成增加,以及摄入增多;当摄入碳水化合物时,可刺激胰岛素分泌量明显增多。肥胖儿血

分泌,使脂肪合成减少,加强蛋白质合成,促进肌肉发育。应鼓励儿童多参加活动,但要避免剧烈运动激增食欲。可选择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。

(三) 心理治疗 应经常鼓励儿童坚持控制饮食及加强运动锻炼,增强减肥的信心。鼓励小儿多参加集体活动,改变其孤僻、自卑的心理,帮助小儿建立健康的生活方式,学会自我管理的能力。

(四) 基因治疗 随着人类肥胖基因图日渐完善和确定,重组 Leptin 等基因治疗将会是一个很有前途的治疗方法。

(五) 药物治疗 一般不主张儿童应用药物降低食欲或增加消耗,因该类药物疗效不持久且副作用大,必要时可选用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。外科手术治疗的并发症严重,更不宜用于儿童。

【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。母乳喂养儿发生肥胖者明显低于牛乳喂养者,故应坚持母乳喂养;自婴儿期就应建立良好的饮食行为,不吃零食,能量摄入要适量,多参加户外活动,看电视时间不宜过长,以1~2小时为宜;定期到儿童保健门诊接受系统的营养监测及指导。

第七节 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)是小儿体内维生素 D 不足引起钙磷代谢失常的一种慢性营养性疾病。其主要特征为正在生长的骨骺端软骨板不能正常钙化而致骨骼病变,主要见于2岁以内婴幼儿。近年来,本病发病率已逐年降低,但轻、中度佝偻病发病率仍较高。

【维生素 D 的来源及转化】 天然的维生素 D 有来源于植物和动物两种,其生理作用基本相同。植物中麦角固醇(ergosterol)在植物油及酵母中含量丰富,不能为人体所吸收,经紫外线照射后才变为可被人体吸收的麦角骨化醇(calciferol),即维生素 D₂。人类和动物皮肤中的7-脱氢胆固醇经日光中紫外线照射转变为胆骨化醇(cholecalciferol),即内源性维生素 D₃,为人类维生素 D 的主要来源。这两种形式的维生素 D 在人体均无生物活性,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-羟胆骨化醇(25-hydroxycholecalciferol,25-(OH)D₃)。25-(OH)D₃从肝脏释放入血,是维生素 D 在人体血循环的主要形式,常作为评估个体维生素 D 营养状况的检测指标,但仅有微弱的抗佝偻病作用,必须再转移至肾经近端小管上皮细胞线粒体内的1 α -羟化酶(属细胞色素 P₄₅₀混合功能氧化酶)作用下,再次羟化转变成1,25-二羟胆骨化醇(1,25-dihydroxycholecalciferol,1,25-(OH)₂D₃)。1,25-(OH)₂D₃生物活性约为25-(OH)D₃的100~200倍,并且经转运到达肠、骨、肾等远端靶器官,与靶器官的核受体或膜受体结合,而发生相应的生物学效应。因此,1,25-(OH)₂D₃已被确认是一种类固醇激素,肾脏起内分泌腺的功能,维生素 D₃是一种激素的前体,而DBP是维生素 D 内分泌系统运行中的一个关键成分——其携带维生素 D 及所有维生素 D 代谢产物到达各种靶器官。

【维生素 D 内分泌系统的调节】 机体主要通过严格控制肾脏1 α -羟化酶的活性来调控维

生素 D 内分泌系统。1,25-(OH)₂D₃ 浓度、甲状旁腺素(PTH)、和钙磷浓度是主要调节因子。①婴儿血中 1,25-(OH)₂D₃ 血浓度过高时可通过负反馈机制减慢 1-α 羟化过程;②PTH 促进 1-α 羟化过程,增加 1,25-(OH)₂D₃ 的合成;③低钙或高钙血症可刺激 PTH 分泌增加或减少而间接促进或抑制 1,25-(OH)₂D₃ 的合成;④低血磷可直接增加血浆 1,25-(OH)₂D₃ 浓度;⑤生长激素、胰岛素和雌激素等也有促进 1,25-(OH)₂D₃ 合成的作用。

【1,25-(OH)₂D₃ 的生理功能】 在正常情况下,血循环中的 1,25-(OH)₂D₃ 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)₂D₃ 通过两种途径启动生物学反应:即调节基因转录以及一种能快速导致生物反应的独立信息转导途径。除肾脏、小肠、成骨细胞外,已证明约有 30 个具有调节基因转录作用的维生素 D 核受体的靶器官。它主要通过对肠、肾、骨等靶器官的作用发挥其抗佝偻病的生理功能:①促进小肠粘膜细胞合成钙结合蛋白(Calcium-binding protein, CaBP),该种蛋白质能把钙从面向肠腔的刷状缘处,主动转运透过粘膜细胞进入血循环,使血钙增高,促使骨钙沉积。②增加肾小管对钙、磷重吸收,特别是磷的重吸收,提高血钙磷浓度,有利于骨的矿化作用。③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;促进间叶细胞向成熟破骨细胞分化,导致旧骨吸收,以利于骨盐沉积于成骨细胞周围,备形成新骨之用。另外,肠、成骨细胞、破骨细胞等组织可通过 1,25-(OH)₂D₃ 介导的快速反应或膜启动的生物学反应,促进肠道加快对钙的吸收。1,25-(OH)₂D₃ 与甲状旁腺激素及降钙素共同起着维持体液和组织钙磷平衡的重要作用。

【病因】

(一) 日照不足 只要经常接受日照,维生素 D 就能内源生成而不会缺乏。但大多数地域的自然阳光紫外线波长为 296~310nm,不能通过普通玻璃窗;婴幼儿缺乏户外活动;大城市高大建筑可阻挡日光照射;大气污染如烟雾、尘埃可吸收部分紫外线,均使内源性维生素 D 生成不足。冬季日照时间短,紫外线较弱,故本病冬春季多见,我国北方冬季较长,佝偻病患病率高于南方。

(二) 维生素 D 摄入不足 婴儿饮食中维生素 D 含量甚少,不能满足需要;牛乳中钙磷含量虽高但比例不适合(1.2:1),不利于吸收;谷类、蔬菜和水果中含量甚微,且谷类中植酸易与肠内钙磷结合,形成不溶性植酸钙排出体外,更影响钙的吸收。人乳中钙磷比例虽然适宜(2:1),最有利于钙的吸收,但每升人乳中含维生素 D<40IU,且受母亲饮食中维生素 D 含量的影响。蛋黄(120~140IU/g)、动物肝脏和婴儿配方奶粉维生素 D 含量较多。

(三) 生长过速 骨骼的生长速度与维生素 D 和钙的需要成正比。早产或双胞胎婴儿体内贮存的维生素 D 不足,且出生后增长速度较足月儿快,易发生本病。

(四) 疾病因素 肝胆、胃肠道慢性疾病,如婴儿肝炎综合征、先天性胆道狭窄或闭锁、脂肪泻、胰腺炎、慢性腹泻等影响维生素 D 和钙磷的吸收、利用,严重肝、肾疾病亦可致维生素 D 羟化障碍、生成量不足而引起佝偻病。

(五) 药物影响 长期服用苯妥英钠、苯巴比妥等抗惊厥类药物,可提高肝细胞微粒体氧化酶系统的活性,加速维生素 D 和 25-(OH)D₃ 分解为无活性的代谢产物;糖皮质激素能拮抗维生素 D 对钙的转运而导致佝偻病。

【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。骨骼是重要的、易被利用的钙源,以维持细胞外液钙浓度的正常。维生素 D 缺乏造成

变化程度并不完全平行。此外,血清钙磷乘积、血清碱性磷酸酶活性、尿中 cAMP 浓度均具有辅助诊断价值。血清碱性磷酸酶浓度受众多因素如低蛋白血症和锌缺乏等影响,因此该值不作为判断维生素 D 营养状况的指标。

【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** 生后 2~3 个月开始出现甲状腺功能不全表现,并随月龄增大症状日趋明显,如生长发育迟缓、体格明显矮小、出牙迟、前囟大而闭合晚、腹胀等,与佝偻病相似,但患儿智能低下,有特殊面容,血清 TSH、 T_4 测定可资鉴别。

(二) **软骨营养不良** 本病头大、前额突出、长骨骺端膨出、胸部串珠、腹大等与佝偻病相似,但四肢及手指短粗,五指齐平,腰椎前突、臀部后突。骨骼 X 线可见特征性改变,如长骨粗短弯曲,干骺端变宽,呈喇叭口状,但轮廓光整,部分骨骺可埋入扩大的干骺端中。

(三) **与其他病因所致的佝偻病的鉴别(表 4-8)**

表 4-8 各型佝偻病的实验室检查

病名	血清					甲状旁腺素	氨基酸尿	其他
	钙	磷	碱性磷酸酶	25-(OH) D_3	1,25-(OH) $_2D_3$			
维生素 D 缺乏性佝偻病	正常 (\downarrow)	\downarrow (正常)	\uparrow (正常)	\downarrow	\downarrow	\uparrow (正常)	(-)	
低血磷性抗维生素 D 佝偻病	正常	\downarrow	\uparrow	正常 (\uparrow)	正常 (\downarrow)	正常	(-)	尿磷 \uparrow
远端肾小管性酸中毒	正常 (\downarrow)	\downarrow	\uparrow	正常 (\uparrow)	正常 (\downarrow)	正常 (\uparrow)	(-)	碱性尿、高氯低钾
维生素 D 依赖性佝偻病								
I 型	\downarrow	\downarrow	\uparrow	\uparrow	\downarrow	\uparrow	(+)	
II 型	\downarrow	\downarrow	\uparrow	正常	\uparrow	\uparrow	(+)	
肾性佝偻病	\downarrow	\uparrow	正常	正常	\downarrow	\uparrow	(-)	等渗尿、氮质血症、酸中毒

1. **家族性低磷血症(familial hypo-phosphatemia)** 本病多为 X 连锁遗传病,其有关基因已定位于 Xp22.1-p22.2,少数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-(OH) D_3 羟化过程障碍。佝偻病症状多发生在 1 岁以后,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。对常规治疗剂量维生素 D 无效,需同时口服磷,且每日需给维生素 D_3 0.05~0.25 μ g(2~10 万 IU),或 1,25(OH) $_2D_3$ 0.5~1.5 μ g/d。

2. **远端肾小管酸中毒** 为远曲小管泌氢不足,大量钠、钾、钙从尿中丢失,导致继发甲状旁腺功能亢进,骨质脱钙及佝偻病症状,且维生素 D 疗效不显著。患儿骨骼畸形明显,身材矮小,代谢性酸中毒,多尿,碱性尿(尿 pH>6),血钙、磷、钾均低,血氯高,且伴低钾症状。

3. **维生素 D 依赖性佝偻病(vitamin D-dependent ricket)** 常染色体隐性遗传,分两型: I 型为肾脏 1-羟化酶缺陷,致 25-(OH) D_3 转变为 1,25-(OH) $_2D_3$ 过程发生障碍,血中 25-(OH) D_3 浓度增高; II 型为靶器官 1,25-(OH) $_2D_3$ 受体缺陷,血中 1,25-(OH) $_2D_3$ 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 型患儿可有高氨基酸尿症; II 型患儿的一个重要特征为脱发。

4. **肾性佝偻病(renal ricket)** 先天或后天原因所致的慢性肾功能障碍均会导致血钙低,血磷高等钙磷代谢紊乱;甲状旁腺功能继发性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。

【治疗】 目的在于控制病情活动、防止骨骼畸形。

(一) 维生素 D 制剂 ①口服法:维生素 D 每日 $50 \sim 150 \mu\text{g}$ ($2000 \sim 6000 \text{IU}$), 或 $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ $0.5 \sim 2.0 \mu\text{g}$, 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 $10 \mu\text{g}$)。需大量长期服用维生素 D 制剂时,不宜用鱼肝油,以防维生素 A 中毒。②突击疗法:重症佝偻病、或无法口服者可一次肌肉注射维生素 D_3 $7500 \sim 15000 \mu\text{g}$ ($30 \sim 60$ 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。

(二) 钙剂 维生素 D 治疗期间应同时补充钙剂。

(三) 其他 对已有严重骨骼畸形的后遗症期患儿应加强体格锻炼,可采用主动或被动运动的方法矫正。胸部畸形可作俯卧位抬头展胸运动。下肢畸形可作肌肉按摩(O 形腿按摩外侧肌,X 形腿按摩内侧肌),增加肌张力,以纠正畸形。严重骨骼畸形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,充足的日光照射即可保证体内的 25-(OH)D_3 和 $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ 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;新生儿在生后 2 周应每日给予生理量维生素 D。处于生长发育高峰的婴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。

第八节 维生素 D 缺乏性手足搐搦症

维生素 D 缺乏性手足搐搦症(tetany of vitamin D deficiency)又称佝偻病性低钙惊厥。因维生素 D 缺乏而甲状旁腺又不能代偿,因此血中钙离子降低,而出现神经肌肉兴奋性增高症状,如惊厥、手足肌肉抽搐或喉痉挛等。多见于 <6 月的婴幼儿。

【病因和发病机制】 血浆钙主要以三种形式存在:离子型、与蛋白质结合型及复合型,其中离子型钙是钙的唯一生理活性形式,占总钙的 46%~50%;蛋白质结合型钙在体内与离子型钙等量,但无生理活性。离子型钙在血中浓度受下列因素影响:①血 pH: pH 高时结合钙增加,离子钙降低;酸中毒时总血钙虽低,但离子钙不低;②血浆蛋白浓度:蛋白水平低时,蛋白结合钙下降,使总钙量低下,但离子钙不低;血浆蛋白增加时,结合钙多,但离子钙少;③血磷浓度:血磷增加时抑制 25(OH)D_3 转化为 $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$, 使血钙离子减少。

促使本病发生的因素有:①维生素 D 缺乏、血钙下降而甲状旁腺反应迟钝,则低血钙不能恢复,一般总血钙 $< 1.75 \sim 1.88 \text{mmol/L}$ ($7 \sim 7.5 \text{mg/dl}$)、或离子钙 $< 1.0 \text{mmol/L}$ (4mg/dl) 时即可导致神经肌肉兴奋性增高,出现症状。②春夏季节阳光充足、或应用维生素 D 治疗时钙沉积于骨骼,但肠道吸收钙相对不足造成低血钙;③发热、感染、新生儿窒息、人工喂养儿食用含磷过高的奶制品等均可致高血磷、低钙血症。

【临床表现】 主要为手足抽搐、喉痉挛和惊厥,患儿常同时伴有不同程度的佝偻病表现。

(一) 惊厥(convulsion) 为最常见发作形式。患儿突然发生四肢抽动,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。可数日发作 1 次、或 1 日数次,甚至多至

1日数次;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。

(二)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。

(三)喉痉挛 婴儿多见,喉部肌肉及声门突发痉挛,呼吸困难,严重者可发生窒息、发绀、严重缺氧甚至死亡。

(四)不发作时可通过刺激神经肌肉而引出下列体征 ①Chvostek征:以手指尖或叩诊锤轻击患儿颧弓与口角间的而颊部(第7颅神经孔处)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向外侧收缩者即为腓反射阳性;③Trousseau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。

【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,结合佝偻病病史和体征,总血钙 $<1.75\sim 1.88\text{mmol/L}$,离子钙 $<1.0\text{mmol/L}$,应首先考虑本病,并与下列疾病鉴别。

(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抽搐立即停止,血糖常 $<2.2\text{mmol/L}$ 。

2.低镁血症 多见于新生儿、或 <3 个月以下牛乳喂养的小婴儿,常同时合并低钙血症,可出现烦躁、惊跳、阵发性屏气、甚至惊厥,血清镁常 $<0.58\text{mmol/L}(1.4\text{mg/dl})$ 。

3.婴儿痉挛 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 $>3.2\text{mmol/L}(10\text{mg/dl})$,血钙降至 $1.75\text{mmol/L}(7\text{mg/dl})$ 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,一般情况差;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,声音嘶哑伴犬吠样咳嗽和吸气困难,较易与本病鉴别。

【治疗】

(一)紧急处理 ①止惊:可用10%水合氯醛保留灌肠,每次 $40\sim 50\text{mg/kg}$;或安定肌肉或静脉注射,每次 $0.1\sim 0.3\text{mg/kg}$ 。②吸氧:可加压给氧,无条件时可进行口对口呼吸,喉痉挛者须立即将舌头拉出口外,以保证呼吸道通畅,必要时行气管插管。

(二)钙剂治疗 10%葡萄糖酸钙 $1\sim 2\text{ml/kg}$ 加入5%~10%葡萄糖液 $10\sim 20\text{ml}$,缓慢静脉注射(10分钟以上),以防血钙骤升、导致心跳骤停。惊厥反复发作时可6小时后重复一次,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

长期服用较大剂量维生素 D、或误服大量维生素 D、或对维生素 D 敏感者可致中毒,应引起儿科医生的重视。中毒剂量个体差异很大。小儿每日服用 500~1250 μg (2 万~5 万 IU),或每日 50 μg (2000IU)/kg,连续数周或数月即可发生中毒。敏感小儿甚至每天服 100 μg (4000IU),持续 1~3 月即可中毒。当过量维生素 D 引起持续高血钙症,继而钙盐沉积于各器官组织,则引起相应器官组织受损的表现。

【临床表现】 早期症状为厌食、恶心、倦怠、烦躁不安、低热,继而发生呕吐、腹泻、顽固性便秘、体重下降。重症可出现惊厥、血压升高、头痛、心律不齐、烦渴、尿频、夜尿,甚至脱水酸中毒、肾小管坏死、肾钙化,或慢性肾功能衰竭。钙盐沉积于小支气管及肺泡,损坏呼吸道上皮细胞引起溃疡钙化,易继发呼吸道感染。在骨骼、大脑、心、皮肤、血管组织等均可出现钙化,产生不可逆的严重损害。维生素 D 的拟甲状旁腺作用,可引起纤维性骨炎,影响体格和智力发育。

【诊断】 ①有维生素 D 过量的病史 因早期症状无特异性,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,呈现环形密度增深带;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】 疑为本症时即应停止服用维生素 D。如血钙过高即应停止摄入钙盐,并加速其排泄。可用呋塞米(速尿)每次 0.5~1mg/kg 静脉注射;口服泼尼松每日 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 50~100IU,皮下或肌肉注射。注意保持水、电解质平衡。

第九节 静脉营养

静脉营养又称全肠道外营养(total parenteral nutrition, TPN),是指通过静脉途径提供人体所必需的营养素,以维护细胞、组织及器官的功能与代谢,利于疾病康复及生长发育的一项措施。自 1968 年 Dudrick 首次应用于临床以来,经过不断的临床实践和改进,静脉营养在基础理论、应用技术及制剂等方面已有很大的发展,并作为治疗疾病,特别是危重疾病的一项措施,挽救了无数不能耐受肠道内营养的垂危患儿的生命,提高了小儿生存质量。因此,静脉营养的应用无疑是近 30 年来医学史上一项重大突破。

(一) 静脉营养的营养素及用法

1. 氨基酸 氨基酸是蛋白质的基本组成单位。小儿氨基酸代谢特点为:①除维持体内蛋白质代谢平衡外,还需满足生长发育需要,因此每日需要量较成人多,且年龄不同,需要量亦不同:早产儿每日为 2.5~3.0g/kg, <1 岁婴儿为 2.0~2.5g/kg, 1~3 岁为 2.0~3.5g/kg, 4~12 岁为 2.0g/kg, >12 岁为 1.0~1.5g/kg。一般新生儿及小婴儿从每日 0.5g/kg 开始,其他年龄则从每日 1g/kg 开始,以后按每日 0.5g/kg 递增,直到该年龄蛋白质需要量。②需要氨基酸品种多:由于必需氨基酸非人体合成,因此氨基酸溶液应包括必需和非必需氨基酸,并且要保证二者的合理配置,才能使整个氨基酸组成的利用率增高。平衡的氨基酸溶液,其必需氨基酸应占到总供氮量的 40%。早产儿肝脏酶系发育未成熟,某些非必需氨基酸不能从必需氨基

酸转变来,因此用于早产儿或小婴儿的氨基酸注射液中还应增加组氨酸、牛磺酸、酪氨酸、精氨酸和胱氨酸等半必需氨基酸,才能满足其生长发育需要和维持正常的血浆氨基酸谱。牛磺酸对新生儿脑的发育有重要意义。支链氨基酸(异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸)主要在骨骼肌内代谢,是唯一能在肝外代谢的氨基酸,不增加肝脏负担,对小儿未成熟的肝脏有一定好处。精氨酸有刺激生长激素分泌,防止高氨血症和提高免疫作用,因此小儿静脉营养时需要量大。③新生儿尤其是早产儿体内蛋白质和氨基酸代谢尚未成熟,如苯丙氨酸羟化酶、胱硫醚酶活性低,不适当应用苯丙氨酸易引起高苯丙氨酸血症,蛋氨酸易引起高蛋氨酸血症,甘氨酸易引起高血糖及高血氨症,且在胆汁酸代谢中甘氨酸能与牛磺酸竞争与胆汁酸的结合,形成甘氨胆汁酸,后者对肝脏有毒性作用,故需慎用这些氨基酸。④应根据小儿具体情况、不同疾病,合理应用氨基酸。如患儿肝功能不全时,血浆氨基酸谱发生改变,芳香族氨基酸升高,支链氨基酸降低,使芳香族氨基酸通过血脑屏障增多,并在脑中积聚,起到假神经递质作用,出现脑功能失常。输注富含支链氨基酸的溶液可提高血中支链氨基酸浓度,竞争性减少芳香族氨基酸通过血脑屏障,从而起到预防和治疗肝性脑病的作用;肾功能不全患儿体内氨基酸代谢失调,血浆组氨酸、酪氨酸及必需氨基酸总量下降,氮代谢产物蓄积,非必需氨基酸含量上升。因此,可给予富含必需氨基酸及组氨酸、精氨酸的氨基酸配方,以纠正氨基酸代谢失调。

小儿静脉营养应选用小儿专用氨基酸溶液。目前国内外均已有商品化小儿专用氨基酸液,其大多以母乳为模式,根据小儿、尤其是新生儿血浆氨基酸谱而设计的。这些氨基酸液的共同特点是氨基酸种类多,必需氨基酸含量高,支链氨基酸、精氨酸含量高,含一定量的胱氨酸、酪氨酸、组氨酸,以及含有对小儿生长发育关系密切的牛磺酸。近年来研究改进 TPN 的重点是在 TPN 中加入谷氨酰胺(glutamine, Gln)。Gln 是人体内含量最多的非必需氨基酸,是一种高效能量物质,为体内合成嘌呤、嘧啶及核苷酸提供氮的前体,是肠道粘膜细胞及各种快速生长细胞(如肠细胞、肾小管细胞、淋巴细胞、成纤维细胞、巨噬细胞)的代谢氧化燃料,被称之为组织特需营养物。肠外营养液中加入 Gln 可改善氮平衡,促进肠道粘膜及胰腺的生长,对防止肠粘膜萎缩、维持肠粘膜的完整性及防止肠道的细菌移位和肠毒素入血均起重要作用,并认为 Gln 是机体应激期的条件必需营养素。但因 Gln 水溶液不稳定,遇热易分解产生氨、焦谷氨酸等产物,因此目前的 TPN 液中均不含 Gln。

2. 碳水化合物 在静脉营养中,葡萄糖作为非蛋白质热能的主要来源,起极为重要的作用,可以节省氮的消耗。为保证氨基酸仅用于组织生长而不作为能源,能量/氮的比应为150~200:1,即提供 1g 氮应同时提供 627~824kJ(150~200kcal)非蛋白质能量。

静脉营养中的葡萄糖以单糖形式出现,每 g 提供能量 14.2kJ(3.4kcal)。营养液中葡萄糖的浓度视输入途径和患儿情况而定。中心静脉营养可用较高浓度,自 10%~15% 开始,逐步增加,可高达 30%~35%;周围静脉营养一般为 8%~10%,浓度超过 10%~12.5% 即能引起静脉炎。葡萄糖输入速率不宜太快,要缓慢地滴入,以防发生高血糖和渗透性利尿。新生儿尤其是早产儿,对输入葡萄糖的耐受性差,超极低出生体重儿、极低出生体重儿和足月儿输入速率分别应从 4~5mg/kg·min、6mg/kg·min 和 6~8mg/kg·min 开始,并应监测血糖。当血糖 > 8.4mmol/L(150mg/dl)时可导致渗透性利尿、血渗透压升高、脱水甚至颅内出血。葡萄糖在肠道外营养中如作为唯一能量来源有许多缺点,除易致高血糖外,当葡萄糖的供应量达到机体三羧酸循环所能氧化的最大量时,过多的葡萄糖就不再被氧化供能,而是被转化成脂肪酸,一部分贮存在脂肪组织中,一部分沉积于肝导致肝肿大。另外,糖氧化产生的(CO₂)要多于脂肪酸

大剂量应用可造成腹泻,并且如以中链脂肪乳剂作为唯一的脂类来源时可造成必需脂肪酸的缺乏。英脱利匹特(Intralipid)是常用长链脂肪乳剂,其中亚油酸占55%,油酸占22.2%,亚麻酸占8%,另外含有一定比例软脂酸和硬脂酸,它对血浆胆固醇影响较中链脂肪酸小。Intralipid目前有10%和20%两种不同浓度,二者均含有相同类型和数量的磷脂,而甘油三酯含量不同,前者的含量为后者的1/2,即20%的Intralipid可提供双倍甘油三酯而不增加磷脂量,而磷脂可抑制脂蛋白和脂酶的活性,从而影响血脂的廓清,因此比10% Intralipid更少发生高甘油三酯血症,高胆固醇血症和高磷脂血症。目前一般认为在早产儿应用过程中,当输注速率 $\leq 0.25\text{g/kg}\cdot\text{h}$,最大剂量 $< 4.0\text{g/kg}\cdot\text{d}$,脂肪酸与白蛋白浓度比 $< 3:1$ 时,20% Intralipid不会引起高脂血症。

4. 矿物质和微量元素 许多疾病本身会引起矿物质丢失而导致电解质紊乱;行肠道外营养时,由于输入高渗葡萄糖,尿糖排出多而引起水和电解质失衡;有些氨基酸带入的氯离子会造成血浆中氯离子增加,碳酸氢盐含量降低,导致酸中毒等。因此在静脉营养时应添加适量的矿物质,需每日给钠、钾、氯,一般全静脉营养 > 10 日应考虑给予钙、磷、镁,尤其是早产儿。按体重计算小儿对矿物质的需要量相对比成人高,各种矿物质需要量详见表4-9。

表 4-9 应用 TPN 时矿物质需要量

	儿童每日量/kg	婴儿每日量/kg
钠	3~4 mmol	2~8 mmol
钾	2~3 mmol	2~6 mmol
氯	2~4 mmol	0~6 mmol
钙*	0.25~0.5 mmol	0.45~1.15 mmol
磷*	2 mmol/L	1~1.15 mmol/L
镁	0.125~0.25 mmol	0.125~0.25 mmol

* 为防止磷酸钙沉淀,每L中钙磷乘积不能超过200。

在实际应用时应视具体情况作调整,如早产儿的钙、磷需要量比足月儿、年长儿大得多。但按需要量补充钙、磷时,由于受液体量的限制,输入较高浓度时,可产生沉淀,因此钙、磷总量常不能保证。补充钙、磷和镁时可分别用10%葡萄糖酸钙或氯化钙、磷酸盐制剂如磷酸钾和25%硫酸镁制剂。严密监测血清电解质水平对治疗有指导意义。长期接受全静脉营养的患儿同时会出现微量元素的缺乏。因为①静脉制剂是精制的,其中的必需微量元素含量过低;②营养液中的氨基酸等具有金属元素螯合作用,能与金属元素形成螯合物,使金属微量元素从尿中排泄增加,丢失过多;③患儿多在进行全静脉营养前已处于营养不良状态,体内微量元素的贮存相对缺乏,实施静脉营养后,由于营养状况改善,合成代谢增加,微量元素的需要量也随之增加。因此TPN中应加微量元素,但如只用1~2周,或用部分静脉营养则只需加锌;如长时间应用需加铬、碘、铜、镁、硒等。对顽固性腹泻的患儿也应补充硒,阻塞性黄疸患儿禁用铜、锰,肾功能不全者禁用硒、铬、铅。因配制肠道外营养液的水和清洗导管入口的无菌溶液中均含有碘,且过去20年研究未见TPN患者有碘缺乏,故有些研究中心的肠道外营养液中已不再包含碘。新生儿因生后红细胞破坏可提供铁 $1\text{mg/kg}\cdot\text{d}$ ($18\mu\text{mol/kg}\cdot\text{d}$),因此给铁剂应小心,避免过量。目前,静脉营养时微量元素的补充多采用微量元素静脉制剂。根据制剂不同,使用时可

加入葡萄糖或其他营养液中滴注。现临床应用的微量元素静脉制剂有派达益儿(Ped-el),安达美注射液。安达美含九种微量元素,提供包括铜、铁、锰、锌、硒、铬、钼、氟和碘在内的所有必需微量元素,可加入含有电解质或不含有电解质的营养剂内使用,但不适用于婴儿。Ped-el 是专门供儿科使用的含有 6 种微量元素和钙、镁、氯、磷酸盐组成的溶液,但磷酸盐含量低,10ml/支,剂量为每天 4ml/kg。若无微量元素制剂,可以输干冻血浆或全血,每次 20ml/kg,每周 1~2 次,有时仍不能满足患儿的微量元素需求。

5. 维生素 目前尚无含所有维生素的制剂。国内常用的有水乐维他(Solurit N),含有 9 种水溶性维生素,使用时加入葡萄糖液中,最好避光滴注。维他利匹特(Vitalipid)有适于成人和婴儿用的两种类型,每支 10ml 含 4 种脂溶性维生素,加入脂肪乳剂中使用,可分别提供满足不同年龄组对脂溶性维生素的需要。如小婴儿肠道外营养超过一周,每周应加维生素 D 800U,维生素 K 0.5mg、叶酸 0.5mg、维生素 B₁₂ 100μg。脂溶性维生素曝光后易分解或吸附于输液管道引起丢失,且新生儿室照明强度大,静脉营养输注时间长,故新生儿、尤其是极低出生体重儿所给的剂量应偏大。用药过程中最好监测脂溶性维生素 A、D、E 的浓度,以指导治疗。

(二) 静脉营养的适应证 凡是长期不能耐受肠道内营养的小儿都是肠道外营养的适应证。临床上常见的疾病有:

1. 各种消化道畸形手术前后;
2. 严重消化道炎症:如坏死性小肠结肠炎;
3. 早产儿和低出生体重儿:小早产儿生活能力低下,出生后能否适应宫外生活,很大程度上取决于能否获得足够的营养;
4. 肠道外疾病:如严重感染、营养不良、肿瘤等,给予充足的静脉营养,有利于疾病康复。

(三) 静脉营养液的配制 静脉营养液中必须包括足够的氨基酸、能量、电解质、矿物质和维生素,以维持患儿良好的营养状况。每日应根据患儿实际情况,先将所需能量和营养素计划好,然后在严格的无菌条件下配制成混合液使用。对新生儿供给静脉营养时,营养液的配制需遵循液量由少到多,浓度由低到高,品种由单一到多样,逐步增加的原则。

1. 能量需要 肠道外营养因无肠道排泄和食物消化吸收所致的能量损耗,故所需总能量比肠道内营养少。不同年龄小儿总能量需要见表 4-10。

表 4-10 不同年龄小儿能量日需要量

年龄组	每日所需能量 kJ(kcal)/kg
新生儿	334~460(80~110)
婴儿	
1~6 个月	460(110)
12 个月	418(100)
儿童	
1~11 岁	418(100)(第 1 个 10kg) 209(50)(第 2 个 10kg) 83.6(20)(第 3 个 10kg)
12~18 岁	125~250(30~60) (总能量不 > 10450(2500)/d)

当发热(体温超过 37℃ 时,每增高 1℃ 增加 12%)、大手术(增加 20%~30%)、严重败血症(增加 40%~50%)、长期生长发育落后(增加 50%~100%)、大面积烧伤(增加 100%)时需酌情增加能量供给。环境温度对早产儿能量消耗影响较大,稍低于中性温度即可增加 29~33kJ(7~8kcal)/kg·d 能量需要。一般三大营养素的能量分配比例为蛋白质 15%,脂肪 35%,碳水化合物 50%。

2. 液体需要量 小儿体液需要量

相对较大,年龄越小,需要量越大,不同年龄小儿的日需要量见表 4-11。

当使用开放式暖箱、光疗、高温环境、发热、呼吸窘迫、感染、腹泻或用脱水剂等情况下液量应酌情增加。渗透压不宜太高,外周静脉营养时约 550mOsm/L 左右,中心静脉营养输入时,渗透压高些也无妨。

表 4-11 不同年龄小儿液体的日需要量

年龄	体重(kg)	日需液量(ml/kg)
2周~2个月	1~4	120
2个月~12个月	3~10	100
~2岁	10~12.5	90
~4岁	12.5~15	80
~8岁	15~25	70
~12岁	25~40	60
12岁以上	>40	50

3. 全营养混合液(total nutrient admixture, TNA) 传统的静脉营养输入即在无菌操作台上将一天静脉营养所需的碳水化合物、氨基酸、脂肪、电解质、微量元素及维生素等各种成分按需要量及一定比例混合,置于一个静脉营养袋中,然后在密闭的输液系统中连续输注。这种配制技术又称 AIO(All in One),是以前“TIO”(Three in One)的发展,并且既可经中心静脉又可经周围静脉输注,是目前医院内和家庭中进行 TPN 治疗一种非常成功的方法。其优点是:①减少各营养液污染机会,一次性在无菌条件下完成配制,无空气进入袋内,降低气栓发生。②各种营养成分同时均匀输入,有利于机体更好的代谢、利用,提高营养支持的效果。③减少并发症的发生。④简化护士操作,便于护理。⑤溶液稳定性好,便于配制规范化、标准化。⑥TNA的总渗透压可降至 600mmol/L,接近 10%葡萄糖,经周围静脉输注,很少发生血栓性静脉炎。维持 TNA 的稳定性是此技术的关键,其中脂肪乳剂的稳定是重要因素。影响乳剂稳定性的因素有营养液的 pH 值、温度、渗透压、电解质浓度及放置时间。因此,临床使用时应注意:①室温下 TNA 24h 内,脂肪颗粒不破坏,如配制后暂不使用可置于 4℃ 冰箱内保存,但不要 >48h,主张现用现配。②高渗液体可破坏脂肪乳剂的完整性,由于电解质、水溶性维生素、微量元素均为高渗液体,故不能直接加入脂肪乳剂中,应先将它们与葡萄糖或氨基酸溶液混合稀释。③氨基酸液对脂肪乳剂的稳定性有保护作用,当氨基酸容量不足时,可引起脂肪乳颗粒裂解,配制 TNA 液不可无氨基酸。④电解质浓度应有限制,因为阳离子可中和脂肪颗粒上磷脂酸负电荷,使脂肪颗粒相互靠近,发生聚集和融合,最终导致水油分层。一般控制一价阳离子总浓度 <150mmol/L, Mg 离子浓度 <3.4mmol/L, Ca 离子浓度 <1.7mmol/L。⑤混合液中葡萄糖的最终浓度为 10%~23%,有利于混合液的稳定。⑥TNA 中不要加入其他药物,除非已有资料报道或验证过。为获得稳定的 TNA 液,配制顺序应为:①先将电解质、水溶性维生素、微量元素加入葡萄糖溶液后放入营养袋。②然后将氨基酸加入营养袋。③最后将脂溶性维生素加入脂肪乳剂后放入营养袋,边放边轻轻混匀。为避免产生磷酸钙沉淀,一般将钙、磷隔日分开补充,或将配制好的 TNA 液分装数个容器中,将钙与磷酸盐分别加入不同容器中输注。

(四) 静脉营养的输注途径和方法

1. 输液原则 开始肠外静脉营养时应按“由单到多,由淡到浓”的原则,即热量、氨基酸、葡萄糖和脂肪乳剂的用量需逐日递增,至5~7d达到需要量;氨基酸输注2~3d后再加用脂肪乳剂;当停止肠外营养时也必须先逐日减低剂量,先停脂肪乳剂,后停氨基酸。

2. 输注途径 中心静脉(central veins)和周围静脉(peripheral veins)两种。

(1)中心静脉途径:经锁骨下、颈内、颈外或股静脉置入一根特殊导管(较理想的是硅胶管,具有组织反应性小,柔韧度合适的优点),直至上腔或下腔静脉水平,置管后立即拍X线正位胸片定位并固定好导管。其优点是:①置管时间长,锁骨下静脉置管一般可保留3~6个月,甚至>1年;小儿采用经股静脉置管一般可保留>2周。②中心静脉因其管径粗,血流速度快,输入的液体很快被血液稀释,不引起对血管壁的刺激,因此不受输入液pH值、速度及浓度的限制,葡萄糖浓度可高达30%~35%,提供营养能力强。其适用于需要长期(>2周)营养支持的危重患儿,以及各种原因所致不能进行外周静脉穿刺的患儿。但由于该技术难度和损伤性大,条件要求高,并要在手术室或监护中心进行,易发生并发症(达10%),使其应用受到一定的限制。应用时导管需专人管理,不可经输入营养液导管抽血或推注抗生素;每24~48h需更换导管插入部的敷料。

(2)周围静脉途径 由于对患儿损伤小,并发症少,技术要求低,只要备有输液泵即能保证要求进入的营养液,因此应用更普遍。缺点是难以维持到2周以上,输入液浓度受限制,因此提供的热量往往不能满足患儿生长需要。脂肪乳在一定程度上可以弥补这一不足。该法适用于短期(≤ 14 d)、静脉营养需要量不很大的患儿。静脉炎是限制其应用的主要因素,减少内皮细胞刺激程度将减少静脉炎的发生。因此应避免输注高渗液和对静脉有刺激的药物;每24h更换输注部位;使用质地较软且细的导管如硅胶管;用磷酸盐缓冲液提高营养液pH值;在液体中加入考的松、肝素以减少对血管内皮细胞的刺激。

3. 输注方法

(1)持续输注法:将一天的营养液在24h内均匀输入称为持续输注法。由于各种营养物质同时等量输入,对机体氮源、能量以及其他营养物质的供应处于持续均匀状态,胰岛素分泌、血糖浓度均较为稳定。但由于血清胰岛素持续处于高水平状态,脂肪和糖原合成均增加,易导致脂肪肝,甚至出现肝功能异常。

(2)循环输注法:使输注时间由24h缩至12~18h的静脉营养输注方式称为循环输注方式。此方法适用于已稳定地接受持续全静脉营养并需继续长期应用的患儿。优点是能防止因持续输注所致的肝毒性,由于患儿白天能活动,提高了其生活质量。因输注期间循环负荷量大,分解代谢持续进行,需不断补充营养,因此不适于心功能差、感染或代谢亢进患儿。停止肠道外营养时,循环输注法应逐渐减少输注时间,为避免血糖突然变化可能产生的并发症,输液速度应逐渐增加或减少,其间应严密监测血糖。

(五) 静脉营养的并发症及其防治 主要分为损伤性、感染性和代谢性三大类。

1. 组织损伤 ①气胸:最常见,如程度轻,插管位置正确,可不需处理;如程度重,应行胸腔引流。②空气栓塞:操作前患儿头低脚高位(约 20°)可防止发生。③锁骨下动脉损伤:一旦发生应立即拔出针头并用手指局部压迫5分钟,严重时可引起血胸、心包积血、心包填塞。④臂丛神经损伤:应立即拔管。⑤导管过深靠近窦房结可诱发心律失常、心脏骤停。⑥静脉炎、血栓形成及栓塞。目前常用肝素来防止血栓形成,剂量为1U/ml TPN液。肝素能刺激脂蛋白脂酶释放,从而加速清除静脉注射的脂肪乳。如已发生血栓而无败血症迹象,可用尿激酶

(六) 静脉营养的监测

1. 一般情况 呼吸、脉搏、体温、血压,每8小时记录一次,出入量每日一次。

2. TPN开始阶段,每12h测血糖、血气,每日测钾、钠、氯、钙、尿素氮、胆红素,情况稳定后每周测1~2次。

3. 磷、镁、碱性磷酸酶、白蛋白、转氨酶、血常规、血小板每周1次。

4. 如条件允许应测甘油三酯、胆固醇、氨基酸、微量元素。

5. 每日测体重、身高、头围,每周行1次营养评估。

上述各项检查不应硬性规定,主要靠临床密切观察。

(七) 从肠外营养过渡到肠内营养 长期TPN可引起胃肠道功能衰退。因此,从TPN过渡到肠内营养必须逐渐进行,否则势必加重肠道的负担而不利于恢复。其进行可分为四阶段:①肠外营养与管饲结合;②单纯管饲;③管饲与经口摄食结合;④正常膳食。应根据患儿的具体情况,选择不同的程序,逐渐经过肠内营养以使残余肠道细胞得到再生及适应。当能开始耐受肠内喂养时,先采用低浓度、缓速输注要素膳或非要素膳,监测水、电解质平衡及营养素摄入量(包括肠外与肠内),以后逐渐增加肠内量而降低肠外量,直至肠内营养能满足代谢需要时,才完全撤消TPN,进而将管饲与经口摄食结合,最后至正常膳。

Moore(1986)认为由于TPN能产生饱感综合征(satiety syndrome)而使胃蠕动抑制,因此主张停TPN前先使之轻度的饥饿数日,静脉仅输注保持水、电解质平衡的液体,以便刺激胃肠活动,同时利用条件反射,借助菜肴的色、香、味以引起食欲,或与家人共餐感受到温馨,通过管饲与经口摄食的适当配合,有助于从肠外过渡到肠内营养。

(常立文)

第五章 新生儿与新生儿疾病

第一节 新生儿基本概念及分类

新生儿学(neonatology)是研究新生儿生理、病理、疾病防治及保健等方面的科学。新生儿(neonate, newborn)系指从脐带结扎到生后28天内(<28天)的婴儿。围生期(perinatal period)是指产前、产时和产后的一段时期,国际上有四种定义:①围生期Ⅰ:自妊娠28周(此时胎儿体重约1000g)至生后7天;②围生期Ⅱ:自妊娠20周(此时胎儿体重约500g)至生后28天;③围生期Ⅲ:自妊娠28周至生后28天;④围生期Ⅳ:自胚胎形成至生后7天。我国现在采用围生期Ⅰ的定义。按世界卫生组织标准活产儿(live birth)是指出生体重 $\geq 500\text{g}$ (不论胎龄大小),有呼吸、心跳、脐血管搏动或明确的肌肉收缩等任何一项生命表现者。国际上500g以下新生儿的存活率逐渐增高,目前抢救成活最小的新生儿其出生体重仅为295g。

【新生儿分类】

(一) 根据胎龄分类 胎龄(gestational age, GA)是从末次月经第1天起到分娩时为止,通常以周表示。(①足月儿(term infant): 37周 \leq GA<42周(259~293天);②早产儿(preterm infant): GA<37周(<259天);③过期产儿(postterm infant): GA \geq 42周(\geq 294天)。

(二) 根据出生体重分类 出生体重(birth weight, BW)指出生1小时内的体重。①超低出生体重儿(extremely low birth weight, ELBW): BW<1000g;②极低出生体重儿(very low birth weight, VLBW): BW<1500g;③低出生体重儿(low birth weight, LBW): BW<2500g;④正常出生体重儿(normal birth weight, NBW): 2500g \leq BW \leq 4000g;⑤巨大儿(macrosomia): BW>4000g。

(三) 根据出生体重和胎龄分类 ①小于胎龄儿(small for gestational age, SGA): BW在同胎龄儿平均体重的第10百分位数以下;②适于胎龄儿(appropriate for gestational age, AGA): BW在同胎龄儿平均体重的第10至第90百分位数之间;③大于胎龄儿(large for gestational age, LGA): BW在同胎龄儿平均体重的第90百分位数以上,见表5-1和图5-1。

(四) 根据出生后周龄分类 ①早期新生儿(early newborn): 生后1周以内的新生儿,也属于围生儿;②晚期新生儿(late newborn): 出生后第2周开始至第4周末的新生儿。

(五) 高危儿(high risk infant) 指已经发生或可能发生危重疾病而需要监护的新生儿。常见于以下情况:①母亲有糖尿病史,孕期有阴道流血、感染、吸烟、吸毒或酗酒史,母亲为Rh阴性血型,过去有死胎、死产或性传播病史等;②母亲患妊娠高血压综合征、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(高位产钳、胎头吸引、臀位产)、分娩过程中使用镇静和止痛药物史等;③出生时异常,如新生儿窒息、多胎儿、早产儿、小于胎龄儿、巨大儿、宫内感染、先天畸形等。

表 5-1 我国 15 城市不同胎龄新生儿出生体重值

胎龄 (周)	平均值 (g)	标准差 (g)	第 3 百分位数 (g)	第 10 百分位数 (g)	第 90 百分位数 (g)	第 97 百分位数 (g)
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。

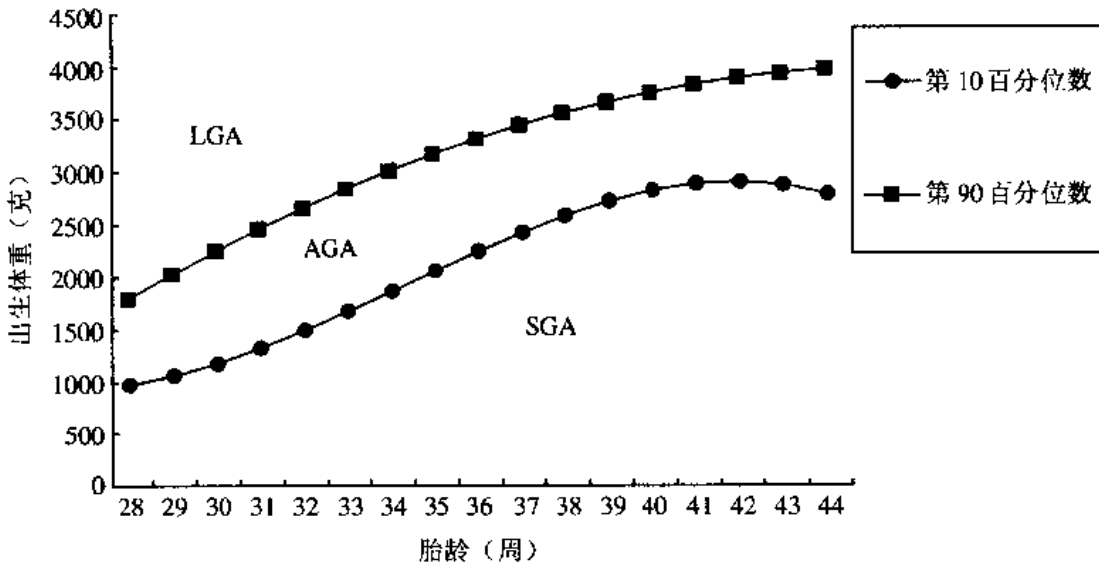


图 5-1 胎龄 28~44 周新生儿出生体重的百分位数曲线

(六) 新生儿病房分级 根据医护水平及设备条件将新生儿病房分为三级: I级新生儿病房(level I nursery):即普通婴儿室,适于健康新生儿护理。其主要责任是筛查和护理。母婴应该同室,以利于母乳喂养及评估和指导父母护理技能和方法。II级新生儿病房(level II nursery):即普通新生儿病房,适于GA>32周和BW≥1500g(发达国家为GA>30周和BW≥1200g)者;有各种疾病如产伤、呼吸窘迫及产科麻醉并发症等而无需循环或呼吸支持及外科手术治疗的新生儿。III级新生儿病房(level III nursery):即新生儿急救中心(neonatal intensive care unit, NICU),应有较高水平的急救医护人员及先进的监护和治疗设备。适于危重新生儿的抢救及治疗,并负责接收I、II级新生儿病房转来的患儿。配有新生儿急救转运系统。是围生中心的一部分。

第二节 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GA≥37周和<42周,BW≥2500g和≤4000g,无疾病的活产婴儿。早产儿是未成熟儿,母亲孕期疾病、外伤、生殖器畸形、过度劳累、胎盘异常、多胎及胎儿畸形等均是引起早产的原因。

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

表5-2 足月儿与早产儿外观特点

	早产儿	足月儿
皮肤	鲜红发亮、水肿和毳毛多	红润、皮下脂肪丰满和毳毛少
头发	细、乱而软	分条清楚
耳壳	软、缺乏软骨和耳舟不清楚	软骨发育好、耳舟成形和直挺
指、趾甲	未达到指、趾端	达到或超过指、趾端
跖纹	足底纹理少	足纹遍及整个足底
乳腺	无结节或结节<4mm	结节>4mm
外生殖器	睾丸未降至阴囊,阴囊皱纹少 大阴唇不能遮盖小阴唇	睾丸已降至阴囊,阴囊皱纹多 大阴唇遮盖小阴唇

(二) 正常足月儿和早产儿生理特点

1. 呼吸系统 胎儿肺内充满液体,足月儿约30~35ml/kg,出生时经产道挤压,约1/3肺液由口鼻排出,其余在建立呼吸后被肺间质内毛细血管和淋巴管吸收。肺泡表面活性物质的产生、性质及作用等见本章第七节。新生儿呼吸频率较快,约为40~60次/分,因主要靠膈肌运动,故呈腹式呼吸。

早产儿呼吸中枢尚不成熟,呼吸浅表且节律不规整,常出现周期性呼吸及呼吸暂停。所谓周期性呼吸,即呼吸停止<20秒,不伴有心率减慢及发绀。而呼吸暂停则为呼吸停止>20秒,伴心率<100次/分及发绀。早产儿因肺泡表面活性物质少,易发生呼吸窘迫综合征;机械通气时,如长时间应用高压力和/或高浓度氧易引起早产儿慢性肺疾病。

2. 循环系统 出生后血液循环变化为:①脐带结扎后,胎盘-脐血循环终止;②随着呼吸建立和肺膨胀,肺循环阻力下降,肺血流增加;③从肺静脉回流到左心房的血量显著增加,压力

增高,使卵圆孔关闭;④由于 PaO_2 增高,动脉导管收缩,继而关闭,完成胎儿循环向成人循环的转变。新生儿心率波动范围较大,通常为 90~160 次/分。足月儿血压平均为 70/50mmHg (9.3/6.7kPa)。

早产儿心率偏快,血压较低,部分可伴有动脉导管开放。

3. 消化系统 足月儿吞咽功能已经完善,但食管下部括约肌松弛,胃呈水平位,幽门括约肌较发达,易溢乳。肠管壁较薄、通透性高,有利于吸收母乳中的免疫球蛋白,但肠腔内毒素和消化不全产物也容易进入血循环,引起中毒症状。消化道已能充分分泌大部分消化酶,只是淀粉酶迄生后 4 个月才达到成人水平,因此不宜过早喂淀粉类食物。生后 10~12 小时开始排胎便,约 2~3 天排完。胎便由胎儿肠道分泌物、胆汁及咽下的羊水等组成,呈糊状,为墨绿色。若生后 24 小时仍不排胎便,应检查是否有肛门闭锁或其它消化道畸形。因肝内尿苷二磷酸葡萄糖醛酰基转移酶的量及活力不足,多数生后出现生理性黄疸,同时对多种药物处理能力(葡萄糖醛酰化)低下,易发生药物中毒。

早产儿吸吮力差,吞咽反射弱,贲门括约肌松弛,胃容量小,可发生哺乳困难、进奶量少,更易发生溢乳。消化酶含量接近足月儿,但胆酸分泌少,脂肪的消化吸收较差。缺氧或喂养不当等可引起坏死性小肠结肠炎。肝内酶的量及活力比足月儿更低,生理性黄疸较重,持续时间较长。肝脏合成蛋白能力差,常发生低蛋白血症和水肿,白蛋白减少也可使血清游离胆红素增加,易引起核黄疸。糖原储备少,易发生低血糖。

4. 泌尿系统 足月儿出生时肾小球滤过功能低下,肾小管容积不足。肾稀释功能虽与成人相似,但其浓缩功能很差,最大浓缩能力仅为 500~700mOsm/L(成人为 1400mOsm/L),故对浓缩乳或牛乳喂养的新生儿应补足水分。新生儿肾排磷功能差以及牛乳含磷高、钙磷比例失调,故牛乳喂养儿易发生血磷偏高和低钙血症。生后 24 小时内开始排尿,少数在 48 小时内排尿,如 48 小时仍不排尿应进一步检查。

早产儿肾浓缩功能更差,葡萄糖阈值低,易发生糖尿。由于碳酸氢根阈值低和肾小管排酸能力差,加之牛乳中蛋白质含量和酪蛋白比例高使内源性氢离子增加,故牛乳喂养儿易患晚期代谢性酸中毒(late metabolic acidosis),表现为面色苍白、反应差、体重不增和代谢性酸中毒。由于早产儿配方奶粉的广泛应用,现已很少发生。

5. 血液系统 足月儿血容量平均为 85ml/kg。出生时红细胞、网织红细胞和血红蛋白含量较高,血红蛋白中胎儿血红蛋白占 70%~80%(成人 < 2%),5 周后降到 55%,随后逐渐被成人型血红蛋白取代。白细胞数生后第 1 天为 $15\sim 20\times 10^9/\text{L}$,3 天后明显下降,5 天后接近婴儿值;分类中以中性粒细胞为主,4~6 天与淋巴细胞相近,以后淋巴细胞占优势。血小板出生时已达成人水平。由于胎儿肝脏维生素 K 储存量少,凝血因子 II、VII、IX、X 活性低,故生后常规肌注维生素 K_1 。

早产儿血容量为 89~105ml/kg,周围血有核红细胞较多,白细胞和血小板稍低于足月儿。维生素 K、铁及维生素 D 储存较足月儿低,因而更易发生出血、贫血及佝偻病。维生素 E 缺乏亦是生后数周发生早产儿贫血的原因之一。

6. 神经系统 足月儿大脑皮层兴奋性低,睡眠时间长,觉醒时间--昼夜仅为 2~3 小时,大脑对下级中枢抑制较弱,且锥体束、纹状体发育不全,常出现不自主和不协调动作。出生时已具备多种暂时性的原始反射。常用的原始反射如下:

(1)觅食反射(rooting reflex):用手指触摸新生儿口角周围皮肤,头部转向刺激侧并张口将

手指含入。

(2)吸吮反射(sucking reflex):将乳头或奶嘴放入新生儿口内,出现有力的吸吮动作。

(3)握持反射(grasp reflex):将物品或手指放入新生儿手心中,立即将其握紧。

(4)拥抱反射(Moro reflex):新生儿仰卧位,拍打床面后其双臂伸直外展,双手张开,然后上肢屈曲内收,双手握拳呈拥抱状。

上述反射生后数月自然消失,如新生儿期这些反射减弱或消失常提示有神经系统疾病。此外,正常足月儿也可出现年长儿的病理性反射如克氏征(Kernig 征)、巴彬斯基征(Babinski 征)和佛斯特征(Chvostek 征)等,腹壁和提睾反射不稳定,偶可出现阵发性踝阵挛。由于前囟和颅缝尚未闭合,有颅内病变时脑膜刺激征多不明显。新生儿脑相对大,脊髓相对长,其末端约在 3、4 腰椎下缘,故腰穿时应第 4、5 腰椎间隙进针。

早产儿觉醒时间更短,胎龄愈小,原始反射愈难引出或反射不完全,肌张力低。此外,早产儿尤其极低出生体重儿脑室管膜下存在着发达的胚胎生发层组织,易发生脑室管膜下出血及脑室周围白质软化。

7. 体温 足月儿体温调节中枢功能尚不完善,皮下脂肪薄,体表面积相对较大,容易散热。寒冷时主要靠棕色脂肪代偿产热。生后环境温度显著低于宫内温度,散热增加,如不及时保温,可发生低体温、低氧、低血糖和代谢性酸中毒等;如环境温度高、进水少及散热不足,可使体温增高,发生脱水热。适宜的环境温度(中性温度)对新生儿至关重要。中性温度(neutral temperature)是使机体代谢、氧及能量消耗最低并能维持正常体温的环境温度。足月儿包被时为 24℃,生后 2 天内裸体为 33℃,以后逐渐降低。适宜的环境湿度为 50%~60%。

早产儿体温调节中枢功能更不完善,皮下脂肪更薄,体表面积相对较大,更易散热,并且胎龄越小,棕色脂肪越少,代偿产热的能力也越差,如环境温度低时,更易发生低体温。因汗腺发育差,如环境温度高时,体温也易升高。极低出生体重儿,生后 1 个月内其裸体中性温度为 32~34℃。出生体重愈低或日龄愈小,则中性温度愈高。

8. 免疫系统 足月儿非特异性和特异性免疫功能均不成熟。皮肤粘膜薄嫩易擦破;脐部开放,细菌易进入血液。由于血中补体水平低,缺乏趋化因子,IgA 和 IgM 不能通过胎盘,因此易患细菌感染,尤其是革兰氏阴性杆菌;同时分泌型 IgA 也缺乏,故易发生呼吸道和消化道感染。

早产儿非特异性和特异性免疫功能更差,免疫球蛋白 IgG 虽可通过胎盘,但胎龄愈小,通过胎盘到达体内的 IgG 含量愈低,故更易患感染性疾病。

9. 能量及体液代谢 足月儿基础热量消耗为 209kJ/kg(50kcal/kg),加之活动、食物特殊动力作用、大便丢失和生长需要等,每日共需热量约为 418~502 kJ/kg(100~120kcal/kg)。体内含水量占体重的 70~80%,随日龄增加逐渐减少。由于每日经呼吸和皮肤丢失的水分(不显性失水)20~30ml/kg,尿量 25~65ml/kg,粪便中失水量 2~5ml/kg,故生后头几天生理需水量为每日 50~100ml/kg。生后由于体内水分丢失较多,导致体重逐渐下降,约第 5~6 天降到最低点(小于 BW 的 9%),一般 7~10 天后恢复到出生体重,称为生理性体重下降(physiological loss of body weight)。

早产儿所需热卡基本同足月儿,但由于吸吮力弱,消化功能差,常需肠道外营养。体液总量约为体重的 80%,按公斤体重计算所需液量高于足月儿,摄入 419kJ(100kcal)热量一般需 100~150ml 水。

10. 常见的几种特殊生理状态

(1) 生理性黄疸: 参见本章第九节。

(2) “马牙”和“螻蛄嘴”: 在上腭中线和齿龈部位, 由上皮细胞堆积或粘液腺分泌物积留形成黄白色的小颗粒, 俗称“马牙”, 数周后可自然消退; 新生儿两侧颊部各有一隆起的脂肪垫, 俗称“螻蛄嘴”, 有利于吸吮乳汁。不可擦拭及挑破“马牙”和“螻蛄嘴”, 以免发生感染。

(3) 乳腺肿大: 由于来自母体的雌激素中断, 男女新生儿生后 4~7 天均可有乳腺增大, 如蚕豆或核桃大小, 2~3 周消退, 切忌挤压, 以免感染。

(4) 假月经: 部分女婴生后 5~7 天阴道流出少许血性分泌物, 可持续 1 周, 俗称“假月经”, 也是因来自母体的雌激素中断所致。

(5) 新生儿红斑及粟粒疹: 生后 1~2 天, 在头部、躯干及四肢常出现大小不等的多形红斑称为“新生儿红斑”; 也可因皮脂腺堆积形成小米粒大小黄白色皮疹, 称为“新生儿粟粒疹”, 几天后自然消失。

(三) 足月儿及早产儿护理

1. 保温 生后应将足月儿置于预热的自控式开放式抢救台上或自控式温箱中, 设定腹壁温度为 36.5℃, 抢救台或温箱可自动调节内部环境温度, 保持新生儿皮温 36.5℃。4~6 小时后, 移至普通婴儿床中(室温 24~26℃、空气湿度 50%~60%)。如体温升高, 可打开包被散热, 并补充水分, 体温则可下降。一般不用退热药。

对早产儿尤其要注意保温。体重低于 2000g 或体重较大伴低体温者, 应置于自控式开放式抢救台上或温箱中, 使腹壁温度维持在 36.5℃左右。

2. 喂养 足月儿生后半小时内即可哺母乳, 以促进乳汁分泌, 并防止低血糖。提倡按需哺乳。配方乳可每 3 小时 1 次, 每日 7~8 次。喂奶前应清洗乳头, 奶后将婴儿竖立抱起、轻拍背部, 以排出咽下的空气, 防止溢奶。奶量以奶后安静、不吐、无腹胀、胃内无残留(经胃管喂养)和理想的体重增长(15~30g/d, 生理性体重下降期除外)为标准。否则应注意查找原因。

早产儿也应以母乳或母乳库奶喂养为宜, 必要时可用早产儿配方奶。开始先试喂 5% 糖水, 以后根据胎龄及出生体重, 选择自行哺乳、经胃或 12 指肠管等喂养方法。自行哺乳量应根据上述标准而定, 早产儿理想的体重增长每天为 10~15g/kg。胎龄愈小, 出生体重愈低, 每次哺乳量愈少, 喂奶间隔时间也愈短。哺乳量不能满足所需热量者应辅以静脉营养。

足月儿生后应肌注 1 次维生素 K₁ 1mg, 早产儿应连续应用 3 次, 剂量同前。生后 4 天加维生素 C 50~100mg/d, 10 天后加维生素 A 500~1 000IU/d, 维生素 D 400~1 000IU/d, 4 周后添加铁剂, 足月儿每日给元素铁 2mg/kg, 极低出生体重儿每日给 3~4mg/kg。并同时加用维生素 E 25U 和叶酸 2.5mg, 每周 2 次。

3. 呼吸管理 保持呼吸道通畅, 早产儿仰卧时可在肩下放置软垫, 避免颈部弯曲、呼吸道梗阻。出现发绀时应查找原因, 同时予以吸氧, 吸氧流量或浓度以维持动脉血氧分压 6.7~9.3kPa(50~70 mmHg)或经皮血氧饱和度 85%~93%为宜。切忌给早产儿常规吸氧。如出现呼吸暂停(apnea), 轻者经弹、拍打足底或刺激皮肤等可恢复呼吸; 重者需经面罩或气管插管抱球复苏, 同时应去除原因并转入 NICU 进行监护和治疗。反复发作者可给予氨茶碱静脉注入, 负荷量为 4~6mg/kg, 8~12 小时后给予维持量 1.5~3mg/kg, 以后每 8~12 小时 1 次。也可予以茶碱或咖啡因口服。

4. 预防感染 新生儿护理和处置均应注意无菌操作。婴儿室工作人员如患上呼吸道或

皮肤感染,应暂时隔离。接触新生儿前应洗手。为预防感染还应做到以下几方面:①保持呼吸道通畅:清除呼吸道分泌物,生后数小时内,让婴儿侧卧位,有助于残存在呼吸道内的粘液自然流出。②保持脐带残端清洁和干燥:每天用酒精棉签擦拭脐带残端和脐窝部。一般生后3~7天残端脱落,脱落后如有严重渗血,应局部消毒并重新结扎。如10天后仍不脱落,则提示可能存在脐部感染。脐部如有粘液,可用酒精棉签擦拭;如有肉芽组织,可用硝酸银烧灼局部;如有化脓感染,用双氧水或碘酒消毒。必要时全身应用抗生素。③保持皮肤清洁:每日用温水清洗头、面、臀及会阴部。清洗后,皮肤皱褶处,如颈部、腋窝、腹股沟处涂抹少许滑石粉或痱子粉,以保持干燥,防止糜烂。④其他:衣服宜肥大,质软,不用钮扣。应选用柔软、吸水性强的尿布。

早产儿免疫力低,早产儿室及所接触的物品均应定期消毒。室内地板、床架及暖箱应湿式清洁,定期乳酸熏蒸消毒;对感染者应及时隔离治疗。

5. 预防接种 生后3天接种卡介苗;生后1天、1个月、6个月时应各注射乙肝疫苗1次,每次20~30 μ g。

6. 新生儿筛查 应开展先天性甲状腺功能减低症及苯丙酮尿症等先天性代谢缺陷病的筛查。

第三节 新生儿窒息

新生儿窒息(asphyxia of newborn)是指生后1分钟内,无自主呼吸或未能建立规律呼吸,而导致低氧血症和混合性酸中毒。本病是新生儿伤残和死亡的重要原因之一。国内发病率约为5%~10%。

【病因】 凡能造成胎儿或新生儿缺氧的因素均可引起窒息。

(一) 孕妇疾病 ①孕妇缺氧:呼吸功能不全、严重贫血、血红蛋白携氧能力低(CO中毒);②胎盘功能障碍:心力衰竭、血管收缩(妊娠高血压综合征、高血压及肾炎)、低血压(休克、失血)、血管病变(糖尿病)。此外,孕妇吸毒、吸烟或被动吸烟、年龄 ≥ 35 岁或 < 16 岁及多胎妊娠等窒息发生率高。

(二) 胎盘异常 前置胎盘、胎盘早剥和胎盘老化等。

(三) 脐带异常 脐带受压、脱垂、绕颈、打结、过短和牵拉等。

(四) 胎儿因素 早产儿、小于胎龄儿、巨大儿等;某些畸形,如后鼻孔闭锁、喉蹼、肺膨胀不全、先天性心脏病及宫内感染所致神经系统受损等;胎粪吸入致使呼吸道阻塞等。

(五) 分娩因素 难产,高位产钳、胎头吸引不顺利、臀位;产程中麻醉药、镇痛药及催产药使用不当等。

【病理生理】 大多数正常新生儿生后2秒钟开始呼吸,5秒钟后啼哭,10秒钟到1分钟出现规律呼吸。新生儿窒息多为胎儿窒息(宫内窘迫)的延续,其本质为缺氧,可引起一系列病理生理变化。

(一) 缺氧后的细胞损伤 缺氧可导致细胞代谢、功能障碍和结构异常,甚至死亡,是细胞损伤从可逆到不可逆的演变过程。不同细胞对缺氧的易感性各异,以脑细胞最敏感,其次是心肌、肝和肾上腺细胞,而纤维、上皮及骨骼肌细胞的耐受性较高。

1. 可逆性细胞损伤 细胞所需能量主要由线粒体生成的ATP³供给。缺氧首先是细胞有氧代谢即线粒体内氧化磷酸化发生障碍,使ATP产生减少甚至停止。由于能源缺乏,加之缺氧,导致细

胞代谢、功能和形态异常:①葡萄糖无氧酵解增强:无氧酵解使葡萄糖和糖原消耗增加,易出现低血糖;同时也使乳酸增多,引起代谢性酸中毒。②细胞水肿:由于能源缺乏,钠泵主动转运障碍,使钠、水滞留。③细胞钙内流:由于钙泵主动转运障碍,使细胞钙内流增多。④核蛋白脱落:由于核蛋白从粗面内质网脱落,使蛋白和酶等物质的合成减少。本阶段如能恢复血流灌注和供氧,上述变化可完全恢复,一般不留后遗症。

2. 不可逆性细胞损伤 长时间或严重缺氧,将导致不可逆性细胞损伤:①严重的线粒体形态和功能异常:不能进行氧化磷酸化,ATP产生障碍,线粒体产能过程中断。②细胞膜严重损伤:丧失其屏障和转运功能。③溶酶体破裂:由于溶酶体膜损伤,溶酶体酶扩散到细胞浆中,消化细胞内各种成分(自溶)。此阶段即使恢复血流灌注和供氧,上述变化亦不能完全恢复。存活者多遗留后遗症。

3. 血流再灌注损伤 复苏后,由于血流再灌注可导致细胞内钙超载和氧自由基增加,从而引起细胞的进一步损伤。

(二) 窒息的发展过程

1. 原发性呼吸暂停(primary apnea) 缺氧初期,机体出现代偿性血液重新分布。由于儿茶酚胺分泌增加和其选择性血管收缩作用,使肺、肠、肾、肌肉和皮肤等血流量减少,而脑、心肌和肾上腺的血流量增多。由于缺氧而导致呼吸停止即原发性呼吸暂停。此时肌张力存在,心率先增快后减慢,血压升高,伴有发绀。此阶段若病因解除,经清理呼吸道和物理刺激即可恢复自主呼吸。

2. 继发性呼吸暂停(secondary apnea) 若病因未解除,低氧血症持续存在,在原发性呼吸暂停后出现几次喘息样呼吸,继而出现呼吸停止,即继发性呼吸暂停。此时肺、肠、肾、肌肉和皮肤等血流量严重减少,脑、心肌和肾上腺的血流量也减少,可导致机体各器官功能和形态损伤,如脑和心肌损伤,休克、应激性溃疡等。此时肌张力消失,苍白,心率和血压持续下降,此阶段对清理呼吸道和物理刺激无反应,需正压通气方可恢复自主呼吸。否则将死亡,存活者可留有后遗症。

临床上有时难以区分原发性和继发性呼吸暂停,为不延误抢救,均可按继发性呼吸暂停处理。

(三) 其他 ①新生儿持续肺动脉高压:见本章第六节。②血糖异常:窒息时儿茶酚胺及胰高血糖素释放增加,早期血糖正常或增高,继之出现低血糖。③高胆红素血症:由于酸中毒抑制胆红素与白蛋白结合,降低肝脏酶活力,使游离的未结合胆红素增加。

【临床表现】

(一) 胎儿缺氧表现 为胎心率 ≥ 160 次/分或 < 100 次/分;剧烈胎动、胎动减少(< 20 次/12小时),甚至消失;羊水混有胎粪。

(二) 窒息程度判定 Apgar评分是临床评价出生窒息程度经典而简易的方法。①时间:分别于生后1分钟、5分钟和10分钟进行常规评分。②内容:包括皮肤颜色(appearance)、心率(pulse)、对刺激的反应(grimace)、肌张力(activity)和呼吸(respiration)。Apgar为上述5个英文单词的字头。③评分标准:每项0~2分,总共10分(见表5-3)。1分钟Apgar评分8~10为正常,4~7分为轻度窒息,0~3分为重度窒息。④评分的意义:1分钟评分反映窒息严重程度,5分钟及10分钟评分除反映窒息严重程度外,还可反映抢救效果及帮助判断预后。⑤注意事项:应客观、快速及准确进行评估;胎龄小的早产儿成熟度低,虽无窒息,但评分较低。



图 5-2 吸引先口腔后鼻腔

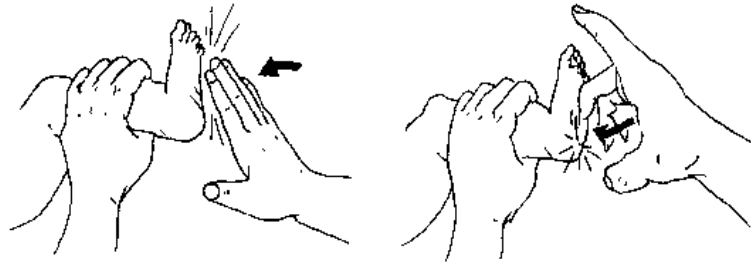


图 5-3 拍打及弹足底

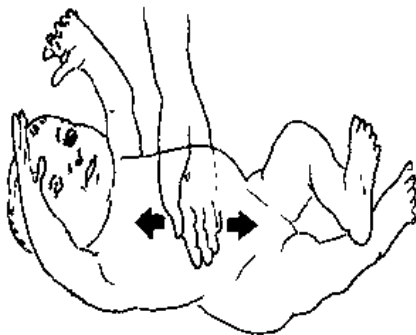


图 5-4 摩擦后背

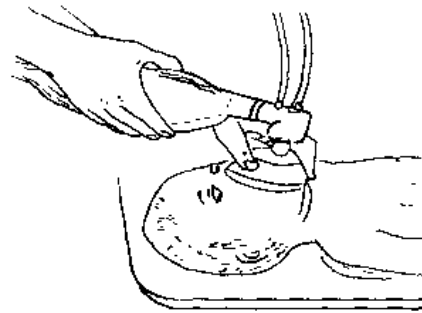


图 5-5 面罩正压通气

3. 恢复循环(C) 即胸外心脏按压。如气管插管正压通气 30 秒后,心率 <60 次/分或心率在 $60\sim 80$ 次/分不再增加,应在继续正压通气的条件下,同时进行胸外心脏按压。用双拇指或中食指按压胸骨体下 $1/3$ 处,频率为 120 次/分(每按压 3 次,正压通气 1 次),按压深度为 $1.5\sim 2\text{cm}$ (见图 5-6)。

4. 药物治疗(D) 目的是改善心脏功能、增加组织灌流和恢复酸碱平衡。①肾上腺素:经过胸外心脏按压 30 秒后,心率仍然 <80 次/分或心率为 0 ,应立即给予 $1:10\ 000$ 肾上腺素 $0.1\sim 0.3\text{ml/kg}$,静推或气管内注入, 5 分钟后可重复一次。给药 30 秒后,有效者心率 ≥ 100 次/分;无效者应考虑是否存在代谢性酸中毒和有效血容量减少等。②扩容剂:如有急性失血或低有效血容量表现时,应给予扩容剂如全血、血浆、 5% 白蛋白和生理盐水等。剂量为每次 10ml/kg ,于 $5\sim 10$ 分钟内静脉输注。③碳酸氢钠:如疑似或血气分析证实代谢性酸中毒存在时,在保证通气的条件下,给予 5% 碳酸氢钠 $3\sim 5\text{ml/kg}$,加等量 5% 葡萄糖液后缓慢静脉推注(>5 分钟),若心率 ≥ 100 次/分,提示效果良好。④多巴胺:应用上述药物后,仍有循环不良者可用多巴胺,开始剂量为 $2\sim 5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉点滴,以后根据病情可增加剂量。⑤纳洛酮

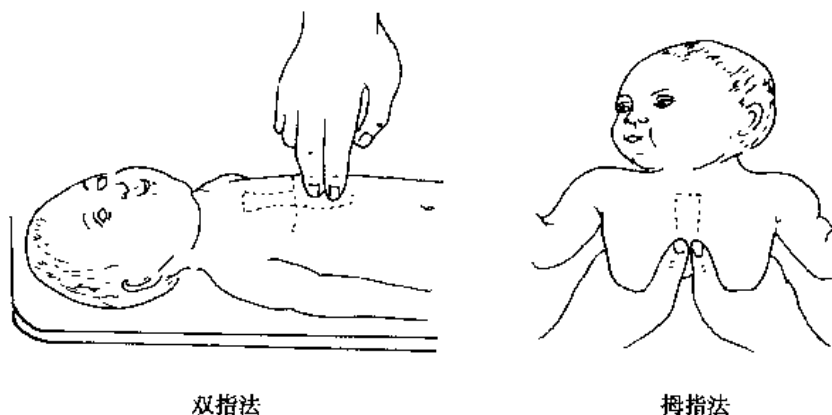


图 5-6 胸外心脏按压

(naloxone):如窒息儿的母亲产前 4 小时内用过吗啡类麻醉或镇痛药,应给予纳洛酮,每次 0.1mg/kg,静脉或肌肉注射,也可气管内注入。

(三) 复苏后的监护与转运 复苏后需监测体温、呼吸、心率、血压、尿量、肤色、血气、血糖和电解质等。如并发症严重,需转运到 NICU 治疗,转运中需注意保温、监护生命指标和予以必要的治疗。

【预防】 ①加强围产保健,及时处理高危妊娠。②加强胎儿监护,避免宫内胎儿缺氧。③监测临产孕妇,避免难产。④推广复苏技术,培训接产人员。⑤各级医院产房内需配备复苏设备,高危妊娠分娩时必须要有掌握复苏技术的人员在场。

(薛辛东)

第四节 新生儿缺氧缺血性脑病

缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是指围生期窒息所引起的脑损伤,严重者可造成永久性神经功能损害,是儿童神经系统损伤的常见原因之一。HIE 发生率早产儿(90%)明显高于足月儿(3.38%),但由于足月儿占了活产新生儿的 92%,因此,在 HIE 病例中以足月儿为多。

【病因与病理】 围生期窒息是引起 HIE 的主要原因。病理学改变主要包括弥漫性脑水肿、皮质梗塞、基底节和丘脑部位的坏死。早产儿主要表现为脑室周围白质水肿出血和脑室内出血。在坏死区的周边,存在面积更为广泛的半影区(penumbra),在此区内的神经细胞损伤较轻,主要为凋亡细胞。

【发病机制】 缺氧缺血性脑损伤的机制十分复杂。主要与下列因素有关。

(一) 脑血流改变 窒息早期,体内血液重新分布,首先保证脑的血液供应,脑血流量明显增加。随着缺氧时间延长,心功能受损导致全身血压下降,使脑血流减少。由于脑内血流的自身调节作用,使有限的血液首先保证代谢最旺盛的部位,如脑干、丘脑及小脑的血供,这些部位称之为选择性易损区。足月儿的易损区在大脑矢状旁区的脑组织;早产儿的易损区位于脑室周围的白质区。如窒息为急性完全性,则上述代偿机制均无效,脑损伤则可发生在脑干、丘脑等代谢最旺盛的部位。

(二) 脑组织代谢改变 葡萄糖是脑组织能量的主要来源,但脑组织中储存的葡萄糖十分

(二) **控制惊厥** 首选苯巴比妥,负荷量 15~20mg/kg,缓慢静注,若不能控制惊厥,1 小时后再加用 10mg/kg,12~24 小时后给维持量,每日 3~5mg/kg,静滴或肌注。顽固性抽搐者加用安定,每次 0.1~0.3mg/kg 静脉滴注。或加用水合氯醛 50mg/kg 灌肠。

(三) **治疗脑水肿、降低颅内压** 新生儿脑水肿处理与年长儿不同,一般首选速尿进行利尿性脱水和白蛋白提高血液胶体渗透压起到脱水作用。呋塞米每次 1mg/kg,静注,2~6 次/日;20%白蛋白静滴,每次 0.5~1g/kg,1~2 次/日;颅内压增高明显时可用 20%甘露醇静脉注射脱水,每次 0.5g/kg,静注,每 4~6 小时 1 次共 3~5 次。糖皮质激素一般不主张使用,已有实验证实小剂量地塞米松不能减轻缺氧缺血性脑损伤,大剂量地塞米松反而增加死亡率。

(四) **其他** 如低温、硫酸镁和神经营养因子等治疗的疗效尚待进一步证实。

【预后】 本病预后主要与病情严重程度有关。病情严重,惊厥、意识障碍、脑干症状持续时间超过 7 天,血清 CPK-BB 和脑电图持续异常者预后差。幸存者常留有运动和智力障碍、癫痫等后遗症。

【预防】 积极推广新法复苏,防止围生期窒息。

(杨于嘉)

第五节 新生儿颅内出血

新生儿颅内出血 (intracranial hemorrhage of the newborn) 是新生儿较常见的危重疾病,尤其易发生在早产儿,病死率高,存活者常留有神经系统后遗症。

【病因与发病机制】

(一) **血管因素** 早产儿,尤其是胎龄小于 32 周以下的早产儿,在脑室周围的室管膜下及小脑软脑膜下的颗粒层均存在胚胎生发基质 (germinal matrix, GM), 该组织是一未成熟的毛细血管网,其血管壁薄、缺少胶原和弹力纤维支撑,当血压突然升高时可导致血管破裂。该层血管壁内皮细胞富含线粒体,耗氧量大,对缺氧十分敏感,易引起血管壁破坏。此处小静脉系统呈“U”字形走向,血流十分缓慢,易发生栓塞,小静脉栓塞后使毛细血管压力增高而导致破裂而造成脑实质内出血。GM 层的出血可进入脑室内,向外可扩散到脑室周围的白质,因此早产儿有围生期缺氧和血压波动等高危因素存在时易发生脑室周围和脑室内出血。32 周以后 GM 层开始退化,因此足月儿不易发生出血。

(二) **压力因素** 窒息、酸中毒、迅速大量输液、高渗液体输入不当等原因均可损害脑血流的自动调节功能,使其变为“压力被动循环”(pressure passive circulatory)模式。当新生儿患有动脉导管未闭、先心病、气胸、严重酸中毒、抽搐等疾病时,或者在治疗过程中快速扩容、吸痰、机械通气时吸气峰压过高或呼气末压过高、出现人机对抗等各种原因均可引起血压大幅度波动而造成毛细血管破裂而导致出血。

(三) **外伤** 主要为产伤所致。如胎位不正、胎儿过大、产程过短(全程少于 3 h)或过长(全程长于 24 h)、以及不适当的助产(使用高位产钳,胎头吸引器等)等机械性损伤可使天幕、大脑镰撕裂和脑表浅静脉破裂而导致硬膜下出血。其他如使用面罩加压给氧、头皮静脉穿刺、气管插管等操作时头部过分受压也可致颅内出血。

(四) **其他** 新生儿患有维生素 K 缺乏或其他出血性疾病;母亲患原发性血小板减少性紫癜或孕期使用苯妥英钠、苯巴比妥、利福平等药物的新生儿。不适当地输入高渗溶液(碳酸

氢钠、葡萄糖酸钙、甘露醇等)可导致毛细血管破裂。

【临床表现】 新生儿颅内出血的临床表现主要与出血部位和出血量有关,轻者可无症状,大量出血者可在短期内死亡。非特异性表现有低体温、无其他原因可解释的贫血与黄疸、频繁呼吸暂停,严重时可发生失血性休克。神经系统表现有:①颅内压力增高症:前囟隆起,血压增高,抽搐,角弓反张,脑性尖叫;②呼吸不规则;③神志改变:激惹、嗜睡、昏迷或激惹与抑制交替出现;④眼征:凝视、斜视、眼球上转困难、眼球震颤等;⑤瞳孔对光反应消失;⑥4项原始反射减弱或消失。⑦脑脊液呈浅黄色、镜下可见皱缩红细胞。低糖脑脊液症(hypoglycorrhachia)发生在出血后数天之内,持续最长可达1个月左右,细胞数一般不高。低糖脑脊液症有人认为是脑损伤本身或血液中断后葡萄糖转运系统受抑制所致。不同类型的颅内出血特点如下。

(一) **脑室周围-脑室内出血(periventricular-intraventricular hemorrhage, PVH-IVH)** 多见于胎龄小于32周、体重低于1500g的早产儿。出血在脑室和脑室周围室管膜下GM开始,向中脑导水管、小脑延池和蛛网膜下腔扩散。根据B超或CT检查可分为4级:I级:室管膜下出血;II级:脑室内出血但无脑室扩大;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。大多在出生后72小时内发病,常表现为呼吸暂停、嗜睡、肌张力低下和拥抱反射消失。

(二) **原发性蛛网膜下腔出血(primary subarachoid hemorrhage, SAH)** 大多有产伤史,出血多来自桥静脉。典型表现为生后第2天出现抽搐,腰穿可见到血性脑脊液。发作间歇期情况良好。出血后如有碎片阻塞了蛛网膜绒毛导致阻塞性蛛网膜炎(obliterative arachnoiditis)而造成交通性脑积水(communicating hydrocephalus)。如果脑脊液循环受阻,即造成阻塞性脑积水(obstructive hydrocephalus)。表现为头围进行性增大。

(三) **脑实质出血(intraparenchymal hemorrhage, IPH)** 出血多为小静脉栓塞后使毛细血管压力增高而导致破裂而出血。如出血部位在脑干,则早期可发生瞳孔变化、呼吸不规则和心动过缓等,前囟张力可不高。主要后遗症为脑瘫、癫痫和精神发育迟缓。由于支配下肢的神经传导束邻近侧脑室,向外依次为躯干、上肢、面部神经的传导束,因此下肢运动障碍较多见。出血部位可液化形成囊肿,如囊肿与脑室相通称之为脑穿通性囊肿(porencephalic cysts)。

(四) **硬膜下出血(subdural hemorrhage, SDH)** 多有产伤史。一般在出生24小时后出现惊厥、偏瘫和斜视等神经系统症状。出血轻者可无症状,至数月后发生硬脑膜下积液严重者在出生后数小时内死亡。

(五) **小脑出血(cerebellar hemorrhage, CH)** 多见于32周以下的早产儿。临床表现多不典型,表现为频繁呼吸暂停、心动过缓等。

【诊断】 根据病史、症状体征、脑脊液检查、头颅CT和B超大多患儿在生后72h内可作出诊断。头部CT及B超检查对颅内出血类型、程度有重要价值,B超检查方便、价廉又无放射线,可作为首选。胎龄小于32周的早产儿,应在出生后4天常规做头部B超检查,以及时发现颅内出血。但蛛网膜下腔出血、后颅窝和硬膜外等部位的出血B超不易发现,需依靠CT或MRI确诊。无创性前囟测压和头围测量有助于诊断与病情的监测。

【治疗】

(一) **支持疗法** 保持患儿安静,注意液体平衡,维持血压,保持体温,保证热量供给。

(二) **止血** 可选择使用新鲜冰冻血浆、维生素K₁、止血敏(ethamsylate)、立止血(reptilase)等。

(三) 控制惊厥 可用苯巴比妥钠和地西洋(安定)。

(四) 降低颅内压 如有前凶明显隆起、抽搐、昏迷等颅内压力增高表现时可首先选用呋塞米(速尿)、白蛋白与地塞米松三联治疗。呋塞米每次 0.5~1mg/kg, 每日 2~3 次静注。白蛋白每次 0.5 g/kg, 每日 1~2 次静滴。地塞米松每次 0.5~1mg/kg, 每日 2 次静注, 第 2 天改为每次 0.2~0.5mg/kg。对上述三联治疗效果不佳时可用小剂量甘露醇, 每次 0.25~0.5g/kg, 每 6~8 小时 1 次, 静注, 一般用 3~5 次。

(五) 脑积水 药物治疗可用乙酰唑胺(acetazolamide)减少脑脊液的产生, 每日 50~100mg/kg, 分 3~4 次口服; 甘油。待出血稳定后, 可连续腰椎穿刺(serial lumbar punctures), 每日或隔日 1 次, 以减少脑积水发生率, 已有严重脑积水者可行脑室-腹腔分流。

【预后】 主要与出血部位及严重程度相关。I、II 级 PVH-IVH 90% 以上存活, 脑积水发生率低于 20%。III、IV 级存活率不足 40%, 且其中 2/3 以上留有脑积水和脑瘫、癫痫、智力低下、视力与听力损害等神经系统后遗症。如出血在脑干部位则死亡率高。

【预防】

(一) 做好孕妇保健工作 避免早产, 适当放宽剖宫产指征, 提高产科技术, 减少产伤, 将胎儿宫内转运至条件良好的上级医院中分娩等措施有助于减少颅内出血的发生率。对患有出血性疾病的孕妇及时给予治疗。

(二) 及时处理新生儿疾病 防止围生期窒息, 及时处理新生儿动脉导管未闭与气胸等疾病, 纠正异常凝血状况。

(三) 保护脑血流自动调节功能 防止血压过低或过高, 避免快速大量输液, 纠正酸碱失衡, 慎用高渗液体。

(四) 孕妇或新生儿预防性给药 苯巴比妥, 吲哚美辛, Vit E 等可通过镇静, 抑制前列腺素的合成、减轻血管扩张, 抗氧化等作用可能起到预防 PVH/IVH 发生的作用。

(杨于嘉)

第六节 胎粪吸入综合征

胎粪吸入综合征(meconium aspiration syndrome, MAS)是因在宫内或产时胎儿吸入混有胎粪的羊水, 生后出现呼吸窘迫为主要临床表现的综合征。呼吸道的机械性阻塞和化学性炎症是其主要病理改变。多见于足月或过期产儿。分娩时羊水混胎粪的发生率为 5%~15%, 其中 5% 发生 MAS; MAS 中 10%~20% 并发气胸, 5%~10% 死亡。

【病因和病理生理】

(一) 胎粪吸入 胎儿在宫内或分娩过程中缺氧, 肠道与皮肤血流量减少, 迷走神经兴奋, 致使肠壁缺血痉挛、肠蠕动增加, 肛门括约肌松弛而排出胎粪。同时缺氧使胎儿产生呼吸运动(喘息), 将胎粪吸入气管内, 胎儿娩出建立有效呼吸后, 使其吸入肺内。

(二) 不均匀气道阻塞和化学性炎症 MAS 主要病理改变是由于胎粪的机械性阻塞所致。①肺不张: 部分肺泡因其小气道被较大胎粪颗粒完全阻塞, 其远端肺泡内气体吸收, 引起肺不张, 使肺内分流增加, 导致低氧血症。②肺气肿: 粘稠胎粪颗粒不完全阻塞部分肺泡的小气道, 形成“活瓣”, 吸气时小气道扩张, 使气体能进入肺泡, 呼气时因小气道阻塞, 气体不能完全呼出, 导致肺气肿, 肺泡通气量下降, 引起 CO₂ 潴留; 如肺泡破裂则发生肺间质气肿、纵膈气

肺透明膜病(hyaline membrane disease, HMD)。是由于缺乏肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)所致。表现为生后不久出现进行性加重的呼吸窘迫和呼吸衰竭。主要见于早产儿,胎龄愈小,发病率愈高,胎龄37周者为5%,32~34周者为15%~30%,小于28周者为60%~80%。糖尿病母亲婴儿(infant of diabetic mother, IDM)也易发生此病。

【病因与发病机制】 PS由肺泡Ⅱ型上皮细胞合成和分泌的,覆盖在肺泡表面,可降低其表面张力,保持功能残气量(functional residual capacity, FRC),防止呼气末肺泡萎陷,稳定肺泡内压和减少液体自毛细血管向肺泡渗出。PS是一种磷脂蛋白复合物,磷脂约占80%,其中磷脂酰胆碱即卵磷脂(phosphatidyl cholin, PC即lecithin),是起表面活性作用的重要物质。孕18~20周开始产生,缓慢增加,35~36周迅速增加,达肺成熟水平。其次是磷脂酰甘油(phosphatidylglycerol, PG),26~30周前浓度很低,而后与PC平行升高,36周达高峰,随后下降,足月时约为高峰值的1/2。此外尚有其他磷脂,其中鞘磷脂(sphingomyeline)的含量较恒定,只在28~30周出现小高峰,故羊水或气管吸引物中L/S(lecithin/sphingomyeline,)值可作为判断胎儿或新生儿肺成熟度的指标。PS中蛋白质约占13%,其中能与PS结合的蛋白质称为表面活性物质蛋白(surfactant protein, SP),可与磷脂结合,增加表面活性作用,包括SP-A、SP-B、SP-C和SP-D等。

早产儿由于PS不足或缺乏,肺泡表面张力增加,肺顺应性降低。呼气时FRC明显降低,肺泡易于萎陷;吸气时肺泡难以充分扩张,潮气量和肺泡通气量减少,导致CO₂潴留(呼吸性酸中毒)。由于肺泡通气量减少,面肺泡血流正常,通气/血流值降低,引起缺氧,导致代谢性酸中毒。严重缺氧及混合性酸中毒使肺毛细血管通透性增高,液体漏出,肺间质水肿和纤维蛋白沉着于肺泡表面形成嗜伊红透明膜,使气体弥散障碍,加重缺氧和酸中毒,进而抑制PS合成,形成恶性循环。同时也可导致PPHN。

IDM由于其血中高浓度胰岛素能拮抗肾上腺皮质激素对PS合成的促进作用,故RDS发生率比正常增加5~6倍。PS的合成还受体液pH值、体温和肺血流量的影响,因此,围生期窒息,低体温,前置胎盘、胎盘早剥和母亲低血压所致的胎儿血容量减少等,均可诱发RDS。此外,剖宫产儿、双胎的第二婴和男婴,RDS的发生率也较高。

缺氧和酸中毒对细胞和其他脏器的损害见本章第三节。

【临床表现】 出生时多正常,生后2~6小时出现呼吸窘迫(respiratory distress),严重者生后即可出现,表现为呼吸急促(>60/min)、发绀、鼻扇、吸气性三凹征和明显的呼气呻吟。呼吸窘迫呈进行性加重是本病特点。严重时呼吸浅表,呼吸节律不整、呼吸暂停及四肢松弛,可并发PPHN(见本章第六节)等。呼气呻吟是机体保护性反应,由于PS减少,呼气时肺泡易萎陷,此时声门不完全开放,使肺内气体潴留,产生正压,从而防止肺泡萎陷。体格检查可见胸廓扁平,听诊呼吸音减低,可闻及细湿啰音。

恢复期常出现动脉导管开放,表现为喂养困难,呼吸暂停,水冲脉,心率增快或减慢,心前区搏动增强,胸骨左缘第二肋间可听到收缩期或连续性杂音,严重者可出现心力衰竭。

生后第2、3天病情严重,72小时后明显好转。并发颅内出血及肺炎者病程较长。如出生12小时后出现呼吸窘迫,一般不考虑本病。

【辅助检查】

(一) **实验室检查** ①泡沫试验(foam test):取患儿胃液1ml加95%酒精1ml,振荡15秒,静置15分钟后沿管壁有多层泡沫可除外RDS,无泡沫可考虑为RDS,两者之间为可疑。其原理为PS利

于泡沫的形成和稳定,而酒精则起抑制作用。②PS测定:羊水或患儿气管吸引物中 $L/S \geq 2$ 提示“肺成熟”, $1.5 \sim 2$ 可疑、 < 1.5 提示“肺未成熟”;PS中其他磷脂成分的测定也有助于诊断。③血气分析:pH值和 PaO_2 降低, $PaCO_2$ 增高,碳酸氢根减低提示伴混合性酸中毒。

(二) X线检查 胸片表现较特异,对RDS诊断非常重要。①毛玻璃样(ground glass)改变:两肺呈普遍性透过度降低,可见弥漫性均匀一致的细颗粒网状影。②支气管充气征(air bronchogram):在普遍性肺泡不张(白色)的背景下,充气的支气管(黑色)呈树枝状,显示的更为清晰。③白肺(white lung):严重时整个肺野呈白色,肺肝界及肺心界均消失。动态拍摄X线胸片有助于诊断及治疗。

(三) 超声波检查 彩色 Doppler 超声可确定动脉导管开放和 PPHN 诊断

【鉴别诊断】

(一) 湿肺(wet lung) 亦称新生儿暂时性呼吸增快(transient tachypnea of newborn, TTN)。多见于足月儿。为自限性疾病。系肺淋巴或/和静脉吸收肺液功能暂时低下,使其积留于淋巴管、静脉、间质、叶间胸膜和肺泡等处,影响气体交换。生后数小时内出现呼吸增快($> 60 \sim 80$ 次/分),但吃奶佳、哭声响亮及反应好,重者也可有发绀和呻吟等。听诊呼吸音减低,可有湿啰音。X线胸片显示肺气肿、肺门纹理增粗和斑点状云雾影,常见毛发线(叶间积液)。对症治疗即可。一般2~3天症状缓解消失。

(二) B组链球菌肺炎(group B streptococcal pneumonia) 是由B组链球菌败血症所致的宫内感染性肺炎,临床及X线胸片表现与本病难以区别。鉴别点为:母亲妊娠晚期有感染、羊膜早破或羊水有臭味史;母血或宫颈拭子培养有B组链球菌生长;机械通气时所需参数较低;病程与RDS不同。

(三) 膈疝(diaphragmatic hernia) 表现为阵发性呼吸急促及发绀。腹部凹陷,患侧胸部呼吸音减弱甚至消失,可闻及肠鸣音;X线胸片可见患侧胸部有充气的肠曲或胃泡影及肺不张,纵隔向对侧移位。

【治疗】 目的是保证通换气功能正常,待自身PS产生增加,RDS得以恢复。机械通气和应用PS是治疗的重要手段,

(一) 一般治疗 ①保温:放置在自控式暖箱内或辐射式抢救台上,保持皮肤温度在 36.5°C 。②监测:体温、呼吸、心率、血压和血气。③保证液体和营养供应:第1天5%或10%葡萄糖液 $65 \sim 75\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,以后逐渐增加到 $120 \sim 150\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,并补充电解质。病情好转后改为经口喂养,热卡不足时辅以部分静脉营养。④纠正酸中毒:见本章第六节。⑤关闭动脉导管:应严格限制入液量,并给予利尿剂;如仍不关闭者,可静脉注射消炎痛,剂量为每次 $0.2\text{mg}/\text{kg}$,首次用药后12、36小时再各用1次,共3次。其机理为:前列腺素E是胎儿及生后初期维持动脉导管开放的重要物质,而前列腺素合成酶抑制剂(消炎痛)可减少前列腺素E的合成,有助于导管关闭。用药无效时可考虑手术结扎。⑥抗生素:根据肺内继发感染的病原菌(细菌培养和药敏)应用相应抗生素治疗。

(二) 氧疗(oxygen therapy)和辅助通气

1. 吸氧 轻症可选用鼻导管、面罩、氧气涵或鼻塞吸氧,维持 $PaO_2 6.7 \sim 9.3\text{kPa}$ ($50 \sim 70\text{mmHg}$) $TcSO_2 85\% \sim 93\%$ 为宜。

2. 持续气道正压(continuous positive airway pressure, CPAP) ①目的:是使有自主呼吸的患儿在整个呼吸周期中都接受高于大气压的气体,以增加FRC,防止呼气时肺泡萎陷、提高

氧合及减少肺内分流。②适应证:吸入气氧分数(fraction of inspired oxygen, FiO_2)即氧浓度 ≥ 0.6 时, $PaO_2 < 6.7kPa$ (50mmHg)或 $TcSO_2 < 85\%$ 。③方法:可经鼻塞(nasal prongs)、面罩(mask)或气管插管(endotracheal intubation)进行。CPAP 的压力为 $4 \sim 10cmH_2O$ (0.39 ~ 0.98kPa), 气体流速为患儿每分通气量的 3 倍或 $5L/min$, 温度 $32^\circ C$, 湿度 100%。④注意事项:鼻塞 CPAP 常用,但因气体易从口腔漏出,压力很难达到 $8cmH_2O$ (0.78kPa);应根据 PaO_2 或 $TcSO_2$ 调节 FiO_2 , 避免长时间吸纯氧;CPAP 压力 $4 \sim 6cmH_2O$ (0.39 ~ 0.59kPa)是安全和有效的,压力过高,可引起 $PaCO_2$ 升高,影响静脉回流;重症或胎龄小者可不用 CPAP,直接应用呼吸机进行间歇正压通气。

3. 常频机械通气(conventional mechanical ventilation, CMV) 新生儿需使用持续气流、时间转换、压力限制型呼吸机。

(1) 机械通气指征:① CPAP 压力 $8cmH_2O$ (0.78kPa)和 $FiO_2 0.8$ 时, $PaO_2 < 6.7kPa$ (50mmHg)或 $TcSO_2 < 85\%$ (紫绀型先心病除外);② $PaCO_2 > 9.3kPa$ ($> 70mmHg$)伴 pH 值 < 7.25 。③ 频发呼吸暂停。具备 3 项中任何 1 项者即可行 CMV。胎龄小的早产儿,当 $FiO_2 \geq 0.6$ 时, $PaO_2 < 6.7kPa$ (50mmHg)或 $TcSO_2 < 85\%$ 。可直接应用 CMV。

(2) 常见合并症:① 肺气漏(pulmonary air leak, PAL):由于 CMV 的压力过高所致。包括肺间质气肿、气胸、气腹、心包积气、纵隔积气、皮下气肿和空气栓塞。② 慢性肺疾病(chronic lung disease, CLD):也称支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD),即生后 28 天或胎龄加日龄 ≥ 36 周时,仍需吸氧者。是因吸入高浓度氧和高送气压力所致。③ 晶体后纤维组织增生(retrolental fibroplasia, RLF):是因早产儿吸入高浓度氧引起,重者可造成失明。④ 呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP):是气管插管和使用呼吸机后引起的继发性肺内感染。

近年来研究表明:当 CMV 治疗难以奏效时,改用高频震荡呼吸机,可减少常频呼吸机的副作用,取得较好疗效。

(三) PS 替代疗法 可明显降低 RDS 病死率及气胸发生率,同时可改善肺顺应性和通换气功能,降低呼吸机参数。天然提取或人工合成的 PS 目前已常规用于预防或治疗 RDS。

(1) 临床常用的 PS:① Surfactant:从牛肺中提取,脱脂后加入棕榈酸、PC、甘油三脂而制成,内含 SP-B 和 SP-C。② Exosurf:是人工合成的 PS,含有二软脂酰磷脂酰胆碱(DPPC)、16 烷醇和四丁酚醛,前者起表面活性作用,后两者可改善 PS 在肺泡表面的分布。此外,目前临床应用的 PS 还有从猪肺提取的 Curosurf、来自牛肺的 Infasurf 以及人造肺扩张剂(artificial lung expanding compound, ALEC)等。

(2) 使用方法:一旦确诊,力争生后 24 小时内经气管插管注入肺内。根据所用 PS 的不同,其剂量及重复给药的间隔(6 或 12 小时)亦不相同。视病情轻重,可给予 2~4 次。

【预防】 ① 预防早产:加强高危妊娠和分娩的监护及治疗;对欲行剖宫产或提前分娩者,应准确测量双顶径和羊水中 L/S 值,以判定胎儿大小和胎肺成熟度。② 促进胎肺成熟:对孕 24~34 周需提前分娩或有早产迹象的胎儿,出生 48 小时前给孕母肌注地塞米松或倍他米松,可明显降低 RDS 的发病率和病死率,临床上多在分娩前 1 周应用。也有报道:产前应用糖皮质激素可降低 IVH、动脉导管开放和坏死性小肠结肠炎的发生率。③ PS:对胎龄 24~34 周的早产儿,力争生后 30 分钟内常规应用,若条件不允许也应争取 24 小时内应用。

(薛辛东)

第八节 新生儿感染

新生儿感染(infections of the neonate)性疾病在新生儿期占有重要地位,感染可发生在胎儿期或新生儿期,病原体包括细菌、病毒、寄生虫、支原体、衣原体(chlamydia)和螺旋体等。弓形虫(toxoplasma)、风疹病毒(rubella virus, RV)、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)、细小病毒 B₁₉(parovirus B₁₉)、乙型肝炎病毒等是引起宫内感染的常见病原体,是引起流产、早产、胎儿宫内发育迟缓、胎儿畸形和死亡的重要原因。过去将前 4 种病原体的字头加上其他(other)简称为 TORCH 感染。我国目前则以巨细胞病毒、乙肝病毒及弓形虫感染为常见。近年来先天性梅毒病例有所增加,解脲脲原体(ureaplasma urealyticum, UU)和人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)等新的病原体亦可致新生儿感染。做好新生儿感染性疾病的防治工作对降低新生儿死亡率有重要意义。

新生儿感染途径有 3 条:①宫内感染:病原体通过胎盘血行感染胎儿,取绒毛标本、羊膜囊穿刺、脐带取血等有创操作时,如果消毒不严也可导致胎儿感染。②分娩时感染:孕妇产道是有菌的,当胎膜早破、产程延长时,病原体上行污染羊水;胎儿吸入了产道中污染的分泌物;产钳等助产时损伤胎儿皮肤等均可使胎儿感染。③出生后感染:可通过飞沫、皮肤粘膜、脐部创面、呼吸道和母乳感染;消毒不严的雾化器、吸痰器、呼吸机及各种管道可造成医源性感染。

一、新生儿败血症

新生儿败血症(neonatal septicemia)是指病原体侵入婴儿血液并生长、繁殖、产生毒素而造成的全身性反应。常见病原体为细菌,但也可霉菌、病毒或原虫等其他病原体。败血症在新生儿感染性疾病中发病率高,病死率也高。尽管医学和抗生素发展迅速,但新生儿败血症的发病率和病死率仍居高不下,耐药菌株的产生和细菌种类的变异成为当今研究的热点。本节重点为细菌所致的败血症。

【病因和发病机制】

(一) 病原菌 因不同地区和年代而异,我国仍以金黄色葡萄球菌和大肠杆菌感染为多见。近年来随着 NICU 的发展,静脉留置针、呼吸机和广谱抗生素的广泛应用、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、克雷伯氏杆菌、肠杆菌、变形杆菌、不动杆菌、沙雷菌、微球菌等),厌氧菌(脆弱类杆菌、产气荚膜梭菌)以及耐药菌株所致的感染有增加趋势。空肠弯曲菌、幽门螺杆菌等已成为新的致病菌。B 族溶血性链球菌(group B streptococcus, GBS)和李斯特菌为美国和欧洲新生儿感染常见的致病菌,但国内极少见。

(二) 非特异性免疫功能 ①屏障功能差,皮肤角质层薄、粘膜柔嫩、脐残端的创面;胃液酸度低、胆酸少使消化液的杀菌力弱,加上肠粘膜通透性大;血脑屏障功能薄弱;以上这些因素均有利于细菌进入。②淋巴结发育不全,缺乏吞噬细菌的过滤作用,不能将感染局限在局部淋巴结。③经典补体途径及替代补体途径的部分成分(C3、C5、调理素等)含量低,机体对细菌抗原的调理作用差;④中性粒细胞趋化性和粘附性低,备解素、纤维结合蛋白、溶菌酶含量低,吞噬和杀菌能力不足,影响中性粒细胞吞噬和杀菌能力;⑤单核细胞产生粒细胞-集落刺激因子(G-CSF)、白细胞介素 8(IL-8)等细胞因子的能力低下。

(三) 特异性免疫功能 ① 新生儿体内 IgG 主要来自母体,胎龄越小,其含量越低,因此早产儿更易感染;② IgM 和 IgA 分子量较大,不能通过胎盘,新生儿体内含量很低,因此易感染革兰阴性菌,也易患消化道及呼吸道感染;③ T 细胞不能产生足量的细胞因子,对外来特异性抗原的应答差;④ 巨噬细胞、自然杀伤细胞活性低。

【临床表现】 根据败血症发病时间的早晚可分为早发性和晚发性。早发性在出生后 7 天以内起病,而大多数症状出现在生后 24 小时内,感染发生在宫内或分娩时,典型临床表现为呼吸窘迫和非特异性症状。晚发性感染多发生在出生后,病原体可来自产道、院内感染或周围环境,常有脐炎、肺炎或脑膜炎等局灶性感染。

新生儿败血症的早期症状常不典型,早产儿尤其如此。表现为进奶量减少、溢乳、嗜睡或烦躁不安、哭声低、发热或体温不升、不吃、反应低下、面色苍白或灰暗、神萎、嗜睡、体重不增等症状。出现以下表现时应高度怀疑败血症发生:① 黄疸:有时可为败血症的唯一表现。表现为生理性黄疸消退延迟、黄疸迅速加深、或黄疸退而复现,无法用其他原因解释。② 肝脾肿大:出现较晚,一般为轻至中度肿大。③ 出血倾向:皮肤粘膜瘀点、瘀斑、紫癜、针眼处流血不止,呕血、便血、肺出血、严重时发生 DIC。④ 休克:面色苍白,皮肤呈大理石样花纹,脉细速,血压下降,尿少或无尿。⑤ 其他:中毒性肠麻痹、呼吸窘迫、肺炎、脑膜炎、坏死性小肠结肠炎、化脓性关节炎和骨髓炎等。

【辅助检查】

(一) 周围血象 正常新生儿外周血白细胞计数波动范围大,因此计数增高诊断意义不大。若白细胞总数 $< 5.0 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞中杆状核细胞所占比例 ≥ 0.2 、粒细胞内出现中毒颗粒或空泡,血小板计数少于 $100 \times 10^9/L$ 有诊断价值。

(二) 细菌培养 应在使用抗生素之前作血培养,同时作 L 型细菌和厌氧菌培养可提高阳性率。因新生儿抵抗力低下,故即使血中培养出机会致病菌也应予以重视,阴性结果不能排除败血症。脑脊液、胃液、外耳道分泌物、尿液、咽拭子、皮肤拭子、脐残端等均可作细菌培养,若培养出的细菌与血培养一致则意义更大。

(三) 直接涂片找细菌 肝素血离心后吸取白细胞层涂片找细菌,脑脊液也可直接涂片找细菌。

(四) 急性蛋白 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、触珠蛋白(Hp)、 α_1 -酸性糖蛋白(α_1 -AGP)、 α_1 -抗胰蛋白酶(α_1 -AT)等在急性感染早期即可增加。CRP 测定国内已普遍开展,细菌感染后 6~8 小时即上升,最高可达正常值($< 8mg/L$)的数百倍以上,当感染被控制后短期内即可下降,因此还有助于疗效观察和预后判断。

(五) 蛻试验 用于检测血和体液中细菌内毒素,阳性提示有革兰阴性细菌感染。

(六) 病原菌抗原检测 采用对流免疫电泳(countercurrent immuno-electrophoresis, CIE)、酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)、乳胶颗粒凝集(latex agglutination, LA)等方法用于血、脑脊液和尿中大肠杆菌 K₁ 抗原和 GBS 检测。

(七) 基因诊断方法 应用质粒(plasmid)分析、限制性内切酶分析(restriction endonuclease analysis, REA)、核酸杂交(nucleic acid hybridization)、聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)等方法用于鉴别病原菌的生物型和血清型,这些方法分辨率高、重复性好、精确度也高。

【诊断】 根据病史中有高危因素、临床症状体征、周围血象改变、CRP 增高等可考虑本病

化脑多发生在新生儿败血症患儿,病原菌大多与血培养相同。少数细菌从脊柱裂、脑脊膜膨出、中耳炎等途径直接侵入脑膜,此时病原菌来自局部病灶。早产儿血脑屏障功能薄弱,容易发生化脑。

【临床表现】 早期症状与败血症相似,神经系统症状表现为嗜睡、激惹和抑制交替、双目凝视、眼球上翻、肌张力改变、惊厥。晚期可出现前囟饱满、颅缝增宽和脑膜刺激征(抬头屈颈时哭吵),最后可呈昏迷及角弓反张状。化脑主要并发症有脑室管膜炎、硬膜下积液和脑积水等。

【辅助检查】

(一) **脑脊液** 正常新生儿脑脊液的细胞数、蛋白和糖含量均高于其他年龄组,且变异大。化脑时可表现为压力增高($> 80 \text{ mmHg}$, 0.79 kPa);白细胞数 $> 20 \times 10^6/\text{L}$ 时应高度怀疑, $> 30 \times 10^6/\text{L}$ 时基本可确诊;糖下降 $< 1.5 \sim 2.0 \text{ mmol/L}$;蛋白增高;涂片染色找细菌阳性。

(二) **血培养** 血培养阳性结果有助于估计脑膜炎的病原菌。

(三) **头部影像学检查** CT、MRI 和 B 超检查可表现为脑实质水肿和脑膜增厚,对诊断脑室管膜炎、硬膜下积液、脑脓肿、脑积水等并发症也有较大价值。光导纤维无创前囟测压仪连续监测前囟门压力(anterior fontanel pressure, AFP)有助于及时发现颅内压增高。

【治疗】 早期诊断和及时有效的治疗对于减少病死率和后遗症的发生有重要的意义。

(一) **抗菌治疗** 药物选用原则同新生儿败血症,由于血脑屏障的存在,还应遵循以下几条原则:①早期、大剂量、联合、静脉途径给药;②病原菌未明时,结合病史、发病时间、临床特点、流行病学特点用药,目前多采用青霉素加第三代头孢菌素治疗;③选择通过血脑屏障较好的抗生素;④用药疗程要足,革兰氏阳性菌引起的化脑至少 2 周,革兰阴性菌化脑至少 3 周。

(二) **对症处理** 止痉使用苯巴比妥钠。颅内压增高时用甘露醇、速尿等脱水。

(三) **支持疗法** 保证水和电解质平衡和能量的供给。因患儿多伴有不同程度的脑水肿,每日补液量宜在 $60 \sim 80 \text{ ml/kg}$,若伴有休克时,可适当增加补液量,并根据“边补边脱”原则来调整脱水剂和补液的速度。在使用脱水剂时,易引起低钠、低钾血症,宜每天监测血电解质 1~2 次。给予鲜血浆、静脉免疫球蛋白(IVIG)有利于增强机体免疫力。糖皮质激素早期使用可减少炎症渗出,减轻脑水肿和后遗症发生。一般用地塞米松每次 0.5 mg/kg ,静脉注射,每 12 小时 1 次,共用 4~6 次。

三、感染性肺炎

感染性肺炎(infectious pneumonia)是新生儿常见疾病,约占新生儿尸解病例的 20%。

【病因】 感染可发生在产前、产时或产后,由细菌、病毒或其他各种病原体感染所致。产前感染病原体经血行通过胎盘、羊膜侵袭胎儿,常见病原体为巨细胞病毒、弓形体、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、克雷白菌、李斯特菌和支原体等。产时感染发生在分娩过程中,胎儿吸入了污染的羊水或母亲的宫颈分泌物所致,常见病原体为大肠杆菌、肺炎球菌、克雷白菌、李斯特菌和 B 族链球菌等。产后感染病原体主要通过婴儿呼吸道、血行或医源性途径传播。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、沙眼衣原体、真菌、合胞病毒、腺病毒、解脲脲原体等。

【临床表现】

(一) 产前感染性肺炎 在出生时常有窒息史,多在生后 24 小时内发病。可见呼吸快、呻吟、体温不稳定,肺部听诊可发现粗糙、减低或可闻及啰音。合并心力衰竭者心脏扩大、心率快、心音低钝、肝大。血行感染者常缺乏肺部体征,而表现为黄疸、肝脾大和脑膜炎等多系统受累。严重病例可发生呼吸衰竭、抽搐、昏迷、DIC、休克和持续肺动脉高压等。周围血象白细胞大多正常,也可减少或增加。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。X 线胸片常显示为间质性肺炎改变,细菌性肺炎则为支气管肺炎表现。弓形体感染者头颅 CT 可有钙化灶。

(二) 产时感染性肺炎 发病时间因不同病原体而异,一般在出生数日至数周后发病,细菌性感染在生后 3~5 小时发病,II 疱疹病毒感染多在生后 5~10 天,而衣原体则长达 3~12 周。生后立即进行胃液涂片找白细胞和病原体,或取血标本、气管分泌物等进行涂片、培养和对流免疫电泳等检测有助于病原学诊断。

(三) 产后感染性肺炎 表现为发热或体温不升、气促、鼻扇、发绀、吐沫、三凹征等。肺部体征早期常不明显,病程中可出现双肺细湿啰音。呼吸道合胞病毒肺炎可表现为喘息,肺部听诊可闻哮鸣音。鼻咽部分泌物细菌培养、病毒分离和荧光抗体,血清特异性抗体检查有助于病原学诊断。金黄色葡萄球菌肺炎易合并脓气胸,X 线检查可见肺大疱。

【治疗】

(一) 呼吸道管理 雾化吸入,体位引流,定期翻身、拍背,及时吸净口鼻分泌,保持呼吸道通畅。

(二) 供氧 有低氧血症时可用鼻导管、面罩、头罩给氧。呼吸衰竭时可使用人工呼吸机。

(三) 抗生素疗法 细菌性肺炎者可参照败血症选用抗生素。重症或耐药菌感染者可用第 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;单纯疱疹性肺炎可用无环鸟苷;巨细胞病毒肺炎可用更昔洛韦。

(四) 支持疗法 纠正循环障碍和水、电解质平衡紊乱,输液注意勿过多过快,以防心力衰竭、肺水肿;保证能量和营养成分的供给,静脉输给血浆、白蛋白和免疫球蛋白等。

四、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急性感染性疾病,主要表现为牙关紧闭和全身肌肉强直性痉挛,病死率高,一般在出生后 4~7 天发病,故俗称“七日风”。随着我国城乡新法接生技术的推广和医疗水平的提高,本病发病率已明显降低。

潜伏期多为 4~7 天,此期愈短、病情愈重、死亡率也愈高。破伤风杆菌产生的痉挛毒素侵入中枢神经系统引起全身肌肉强烈收缩和交感神经兴奋。早期仅有哭闹和吃奶困难,此时用压舌板检查口腔时,愈用力张口愈困难,称为“锁口”,此点有助于本病诊断。逐渐出现张口困难、奶头无法放入口中,进一步发展为牙关紧闭、“苦笑”面容、阵发性全身肌肉强直性痉挛和角弓反张,呼吸肌和喉肌痉挛可引起呼吸停止。痉挛发作时患儿神志清楚。经合理治疗 1~4 周后痉挛逐渐减轻、发作间隔时间延长,能吮乳,完全恢复约需 2~3 个月。病程中常并发肺炎和败血症。

将患儿置于安静而避光的环境中,尽量减少刺激以减少痉挛的发作。病初应禁食,待痉挛减轻后试用胃管喂养。脐部用 3% 过氧化氢或 1:4000 高锰酸钾清洗,涂抹碘酒、酒精。

抗毒素可中和游离破伤风毒素，愈早用愈好。破伤风抗毒素（TAT）1~2万U肌注或静脉滴注，另取3000U作脐周注射，用前须做皮肤过敏试验。或者用破伤风免疫球蛋白（TIG）500~3000U肌注，本药半衰期较TAT长，且不会发生过敏反应，不必做过敏试验。止痉药：①地西洋（安定）为首选药，每次0.3~0.5mg/kg，缓慢静脉注射，4~8小时1次。②苯巴比妥钠：首次负荷量为15~20mg/kg，静脉注射，维持量为每日5mg/kg，分为4~8小时1次，肌注或静脉注射。③10%水合氯醛：剂量每次0.5ml/kg，胃管或灌肠。④抗生素：青霉素每日20万U/kg，或头孢菌素、甲硝唑，静脉滴注，用7~10天。

做好新法接生可预防本病的发生。一旦接生时未严格消毒，须在24小时内将患儿残留脐带剪去一段，重新结扎，用上法重新消毒脐带，同时肌注TAT1500~3000U，或注射TIG75~250U。

五、巨细胞病毒感染

巨细胞病毒（CMV）属于疱疹病毒，为DNA病毒，普遍存在于自然界，成人感染率很高，但大多不发病。孕妇为CMV携带者时病毒可通过胎盘感染胎儿，也可在出生时经产道吸入含CMV的分泌物或产后经母乳排毒感染。

宫内感染的患儿主要表现为早产儿、低出生体重、小于胎龄儿，黄疸、肝脾肿大、抽搐、脉络膜视网膜炎、小头畸形、智力低下、皮肤瘀斑、血小板减少、肌张力障碍、脑室旁钙化等，尤以黄疸和肝脾肿大突出，部分还可出现心肌炎、关节炎、肾炎、间质性肺炎、脑膜脑炎。分娩时或出生后感染的患儿在新生儿期主要表现为肝脾肿大和肺炎等。有些无症状患儿可在数年后出现神经性耳聋、智力低下等神经系统后遗症，其中以单侧或双侧进行性耳聋最为多见。

有以上临床表现的新生儿要考虑本病，进一步作以下检查可确诊：①脱落细胞检查：取新鲜晨尿或脑脊液的沉渣作涂片，瑞氏加吉姆萨染色作光镜检查，受感染的细胞变大，核内有嗜酸性巨细胞包涵体（cytomegalic inclusion），直径8~10 μ m，占核中央区的大部分，呈紫红色，周围有一亮圈与核膜分离，似猫头鹰眼。本法特异性高，但阳性率低，有时需多次采样才获阳性结果。②血清学检查：用ELISA方法检测血清中CMV-IgG、IgM抗体，IgG阳性，可能为来自母体的抗体，若双份血清IgG滴度超过4倍升高提示近期感染。IgM抗体不能通过胎盘，若升高有诊断价值。单克隆抗体免疫荧光法可从受检的组织或细胞中检测到CMV感染后产生的早期抗原，该方法有较高的敏感性和特异性。③病毒分离：尿或脑脊液标本接种于成纤维细胞可分离出病毒。④聚合酶链反应：可检测到尿、脑脊液和组织中的CMV-DNA，其敏感性高，但假阳性率也高。

治疗用更昔洛韦（丙氧鸟苷，ganciclovir）有一定疗效，剂量为每日5~6mg/kg，分为每12小时1次，静脉滴注，疗程6周，副作用主要有白细胞和血小板减少、肝功能损害和脉络膜视网膜炎等。其他治疗包括支持疗法和对症处理。

六、先天性弓形虫感染

弓形虫病（toxoplasmosis）由刚地弓形虫（*Toxoplasma gondii*）引起，猫和猫科动物为其终宿主，其他动物也可为其中间宿主。成人弓形虫感染率高，但大多不发病。母体感染弓形虫可经胎盘传播导致胎儿弓形虫感染。活产婴儿先天性感染的发生率约为0.1%~0.6%，是引起小儿中枢神经系统先天畸形及智力发育障碍的重要病因。

先天性弓形虫感染以中枢神经系统和眼的症状最常见,约 85% 的患儿出生时无症状,直至数月、数年后才逐步出现中枢神经系统和眼的渐进性损害。脉络膜视网膜炎、脑积水、脑钙化灶、精神障碍构成先天性弓形虫病四联症。仅有 10%~15% 病例在新生儿损害明显,主要表现为:①全身症状:有发热、呕吐、贫血、黄疸、肝脾肿大、皮肤紫癜、斑丘疹、水肿、心肌炎、淋巴结肿大等症状,往往可迅速死亡。②中枢神经系统:表现为脑膜炎或脑炎的症状体征。脑脊液呈黄色,细胞数增多,以淋巴细胞增多为主,蛋白质增高或正常。头部 CT 可见脑积水、脑皮层钙化和各种畸形。③眼部表现:脉络膜视网膜炎、小眼球、无眼球,一般为双侧眼球受累。④其他系统病变:黄疸和肝脾肿大、肺炎、心肌炎、肾炎等。诊断须结合孕母感染史、临床表现和实验室检查。后者包括:①ELISA 检测血清弓形虫 IgG、IgM。②直接涂片找病原体。③易感动物(鼠、兔)接种或组织细胞培养分离病原体。④聚合酶链式反应检测弓形虫 DNA。

避免与猫、狗等密切接触,不吃未煮熟的食物。孕妇应进行血清学检查,妊娠初期感染弓形虫者应终止妊娠,中后期感染者应予以治疗。药物治疗:①磺胺嘧啶(sulfadiazin)每日 50~100mg/kg,分 4 次口服。②乙胺嘧啶(pyrimethamin)每日 1mg/kg,每 12 小时 1 次,2~4 日后减半。疗程 4~6 周,用 3~4 个疗程,每疗程间隔 1 月。两药合用效果好,但可引起骨髓抑制和叶酸缺乏,用药期间应定期观察血象并服用叶酸 5mg,每日 3 次。③螺旋霉素(spiramycin):在胎盘组织中浓度高,不影响胎儿,适用于弓形虫感染的孕妇及先天性弓形虫病。成人每日 2~4g,儿童每日 100mg/kg,分 2~4 次服用。

七、新生儿衣原体感染

衣原体是必须在活细胞内生活、增殖的一类微生物,分为沙眼衣原体(*C. trachomatis*, Ct)、肺炎衣原体(*C. Pneumonia*, Cp)、鹦鹉热衣原体(*C. psittaci*)和 Pecorum 衣原体 4 种。与新生儿感染有关的主要是 Ct,可通过胎盘或胎膜感染胎儿,引起早产、低出生体重儿、甚至死产。有些患儿在分娩时通过产道感染。

新生儿衣原体感染以结膜炎、肺炎最常见,其他包括中耳炎、鼻咽炎及女婴阴道炎。衣原体结膜炎一般在生后 5~14 天内发病,分泌物为粘液脓性。衣原体肺炎多在生后 2~4 周发病。胸部 X 线表现较临床症状为重,表现为肺透亮度增高,双肺不同程度间质和/或肺泡广泛浸润,支气管周围炎及散在分布的局灶性肺不张,罕见胸腔积液。常持续数周至数月。如不治疗,病程迁延数周至数月。

根据典型的肺炎和结膜炎症状,结合胸片、实验室病原学检查及抗体检测,可明确诊断。患儿眼下穹窿、下睑结膜刮片用姬姆萨染色或碘染色可找到胞浆内包涵体。微量免疫荧光法、间接免疫荧光法检测衣原体 IgG、IgM。特异性 IgM 效价 $\geq 1:64$;衣原体单克隆抗体检测抗原的存在,其敏感性和特异性均达 90% 以上。用 MyCoy 细胞进行培养,48~72 小时后用 John 氏碘液或姬姆萨染色,找胞浆内包涵体。聚合酶链式反应检测衣原体 DNA。

治疗首选红霉素,每日 50mg/kg,分 3~4 次口服,疗程 10~14 天。阿奇霉素(azithromycin)比红霉素吸收好,易进入细胞内。每日 10mg/kg,1 次服用,连服 3 日。衣原体结膜炎局部用 0.1% 利福平或 10% 磺胺醋酰钠眼液滴眼。

八、新生儿梅毒

新生儿性梅毒(neonatal syphilis)又称先天性梅毒、胎传梅毒,是梅毒螺旋体从母体经胎盘

进入胎儿血循环所致的感染。受累胎儿约有 50 % 发生早产、流产、死胎或死产。存活婴儿发病年龄不一, 2 岁以内发病者为早期梅毒, 2 岁以后为晚期梅毒, 晚期梅毒有在 20 年后才发病者。近年来, 我国新生儿梅毒发病率有升高趋势。

早期梅毒大多数患儿出生时无症状, 于 2~3 周后逐渐出现。若母亲在妊娠早期感染梅毒又未及时治疗, 则新生儿发病时间早日病情重。主要症状如下: ①一般症状: 发育、营养差, 皮肤萎缩, 貌似老人, 哭声嘶哑, 低热, 贫血, 易激惹、黄疸、低血糖等。②皮肤粘膜损害: 常于生后 2~3 周出现, 皮疹为多形性, 可表现为全身散在斑丘疹, 梅毒性天疱疮、口周或臀部皮肤呈放射状裂痕。梅毒性鼻炎表现为鼻塞、脓血样分泌物, 即“涕溢”, 累及鼻软骨时以后形成“鞍鼻”, 累及喉部引起声嘶。③骨损害: 约占 90 %, 多发生于生后数周, 因剧痛而造成“假瘫”(parrot's pseudoparalysis), X 线片可见对称性长骨骨骺端横行透亮带。④肝、脾、全身淋巴结肿大: 滑车上淋巴结肿大有诊断价值。⑤中枢神经系统症状: 在新生儿罕见, 多在生后 3~6 个月时出现急性化脓性脑膜炎样症状, 但脑脊液中细胞数增加以淋巴为主、糖正常。⑥其他: 尚可见视网膜脉络膜炎、胰腺炎、肺炎和心肌炎等。

强调早期诊断, 及时治疗, 防止发展至晚期。出生时胎盘大而苍白是宫内感染的指征。目前常用性病研究实验室试验(veneral disease research laboratories, VDRL)作为筛查试验, 荧光螺旋体抗体吸附试验(fluorescent Treponema antibody-absorption, FTA-ABS)则有助于确诊。

及时治疗孕妇梅毒, 可使先天性梅毒的发生率从 90 % 降至 2 % 以下。抗梅毒治疗首选青霉素, 为避免因大量杀灭螺旋体而释放出异性蛋白质所致不良反应, 应从小剂量开始使用, 每次 5 万 U/kg, 静脉滴注, 每 12 小时 1 次, 7 天后改为每 8 小时 1 次, 每次剂量同上, 再用 10~14 天。或用普鲁卡因青霉素, 每日 5 万 U/kg, 肌注, 共 10~14 天。青霉素过敏者, 可用红霉素每日 15mg/kg, 连用 12~15 日, 口服或注射均可。

(杨子嘉)

第九节 新生儿黄疸

新生儿黄疸(neonatal jaundice)是因胆红素在体内积聚引起的皮肤或其他器官黄染。新生儿血中胆红素超过 5~7mg/dl(成人超过 2mg/dl)可出现肉眼可见的黄疸。部分高未结合胆红素血症可引起胆红素脑病(核黄疸), 一般多留有后遗症, 严重者可死亡。

【新生儿胆红素代谢特点】

(一) 胆红素生成过多 新生儿胆红素是血红素的分解产物, 约 80% 来源于血红蛋白, 约 20% 来源于肝脏和其他组织中的血红素及骨髓中红细胞前体。新生儿每日生成的胆红素明显高于成人(新生儿 8.8mg/kg, 成人 3.8mg/kg), 其原因是: 胎儿血氧分压低, 红细胞数量代偿性增加, 出生后血氧分压升高, 过多的红细胞破坏; 新生儿红细胞寿命短(早产儿低于 70 天, 足月儿约 80 天, 成人 120 天), 且血红蛋白的分解速度是成人的 2 倍; 肝脏和其他组织中的血红素及骨髓红细胞前体较多。

(二) 血浆白蛋白联结胆红素的能力不足 单核吞噬细胞系统的胆红素进入血循环, 与白蛋白联结后, 运送到肝脏进行代谢。与白蛋白联结的胆红素, 不能透过细胞膜及血脑屏障引起细胞和脑组织损伤。刚娩出的新生儿常有不同程度的酸中毒, 可减少胆红素与白蛋白联结; 早产儿胎龄越小, 白蛋白含量越低, 其联结胆红素的量也越少。

(三) 肝细胞处理胆红素能力差 未结合胆红素(unconjugated bilirubin)进入肝细胞后,与 Y、Z 蛋白结合,在光面内质网,主要通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(UDPGT)的催化,形成水溶性、不能透过半透膜的结合胆红素(conjugated bilirubin),经胆汁排泄至肠道。新生儿出生时肝细胞内 Y 蛋白含量极微(生后 5~10 天达正常),UDPGT 含量也低(生后 1 周接近正常)且活性差(仅为正常的 0~30%),因此,生成结合胆红素的量较少;出生时肝细胞将结合胆红素排泄到肠道的能力暂时低下,早产儿更为明显,可出现暂时性肝内胆汁淤积。

(四) 肠肝循环(enterohepatic circulation)特点 在成人,肠道内的结合胆红素,被细菌还原成尿胆原及其氧化产物,其中大部分随粪便排除,小部分被结肠吸收后,极少量由肾脏排泄,余下的经门静脉至肝脏重新转变为结合胆红素,再经胆道排泄,即胆红素的“肠肝循环”。出生时,因肠腔内具有 β -葡萄糖醛酸苷酶,可将结合胆红素转变成未结合胆红素,加之肠道内缺乏细菌,导致未结合胆红素的产生和重吸收增加。此外,胎粪约含胆红素 80~180mg,如排泄延迟,可使胆红素重吸收增加。

当饥饿、缺氧、脱水、酸中毒、头颅血肿或颅内出血时,更易出现黄疸或使原有黄疸加重。

【新生儿黄疸分类】

(一) 生理性黄疸(physiological jaundice) 由于新生儿胆红素代谢特点,约 50%~60%的足月儿和 80%的早产儿出现生理性黄疸,其特点为:①一般情况良好;②足月儿生后 2~3 天出现黄疸,4~5 天达高峰,5~7 天消退,最迟不超过 2 周;早产儿黄疸多于生后 3~5 天出现,5~7 天达高峰,7~9 天消退,最长可延迟到 3~4 周;③每日血清胆红素升高 $< 85\mu\text{mol/L}$ (5mg/dl);

既往规定血清胆红素上限值,足月儿为 $205\mu\text{mol/L}$ (12mg/dl),但国内、外的研究均表明此值偏低。国外将血清胆红素足月儿 $< 222\mu\text{mol/L}$ (13mg/dl)和早产儿 $< 257\mu\text{mol/L}$ (15mg/dl)定为生理性黄疸的界限。但有资料表明:亚洲足月儿生理性黄疸的血清胆红素值高于西方足月儿;母乳喂养儿也高于此值。也有小早产儿血清胆红素 $< 171\mu\text{mol/L}$ (10mg/dl)发生胆红素脑病(bilirubin encephalopathy)的报道。因此,足月和早产儿生理性黄疸的上限值,尚需进一步研究。但是,生理性黄疸始终是一除外性诊断,必须排除病理性黄疸的各种原因后方可确定。

(二) 病理性黄疸(pathologic jaundice) ①生后 24 小时内出现黄疸;②血清胆红素足月儿 $> 222\mu\text{mol/L}$ (13mg/dl)、早产儿 $> 257\mu\text{mol/L}$ (15mg/dl),或每日上升超过 $85\mu\text{mol/L}$ (5mg/dl);③黄疸持续时间足月儿 > 2 周,早产儿 > 4 周;④黄疸退而复现;⑤血清结合胆红素 $> 34\mu\text{mol/L}$ (2mg/dl)。具备其中任何一项者即可诊断为病理性黄疸。

病理性黄疸根据其发病原因分为三类。

1. 胆红素生成过多 因过多红细胞的破坏及肠肝循环增加,使胆红素增多。

(1) 红细胞增多症:即静脉血红细胞 $> 6 \times 10^{12}/\text{L}$,血红蛋白 $> 220\text{g/L}$,红细胞压积 $> 65\%$ 。常见于母-胎或胎-胎间输血、脐带结扎延迟、先天性青紫型心脏病及糖尿病母亲婴儿等。

(2) 血管外溶血:如较大的头颅血肿、皮下血肿、颅内出血、肺出血和其他部位出血。

(3) 同族免疫性溶血:见于血型不合如 ABO 或 Rh 血型不合等,我国 ABO 溶血病多见。

(4) 感染:细菌、病毒、螺旋体、衣原体、支原体和原虫等引起的重症感染皆可致溶血,以金黄色葡萄球菌、大肠杆菌引起的败血症多见。

(5) 肠肝循环增加:先天性肠道闭锁、先天性幽门肥厚、巨结肠、饥饿和喂养延迟等均可使

胎粪排泄延迟,使胆红素重吸收增加;母乳性黄疸,可能与母乳中的 β -葡萄糖醛酸苷酶进入患儿肠内,使肠道内未结合胆红素生成增加有关,见于母乳喂养儿,黄疸于生后3~8天出现,1~3周达高峰,6~12周消退,停喂母乳3~5天,黄疸明显减轻或消退有助于诊断。

(6)红细胞酶缺陷:葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)、丙酮酸激酶和己糖激酶缺陷均可影响红细胞正常代谢,使红细胞膜僵硬,变形能力减弱,滞留和破坏于网状内皮系统。

(7)红细胞形态异常:遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形细胞增多症、遗传性口形红细胞增多症、婴儿固缩红细胞增多症等均由于红细胞膜结构异常使红细胞在脾脏破坏增加。

(8)血红蛋白病: α 地中海贫血,血红蛋白F-Poole和血红蛋白Hasharon等,由于血红蛋白肽链数量和质量缺陷而引起溶血。

(9)其他:维生素E缺乏和低锌血症等,使细胞膜结构改变导致溶血。

2. 肝脏胆红素代谢障碍 由于肝细胞摄取和结合胆红素的功能低下,使血清未结合胆红素升高。

(1)缺氧和感染:如窒息和重症感染等,均可抑制肝脏UDPGT的活性。

(2)Crigler-Najjar综合征:即先天性UDPGT缺乏。I型属常染色体隐性遗传,酶完全缺乏,酶诱导剂治疗无效,很难存活;II型属常染色体显性遗传,酶活性低下,酶诱导剂治疗有效。

(3)Gilbert综合征:即先天性非溶血性未结合胆红素增高症,属常染色体显性遗传,是由于肝细胞摄取胆红素功能障碍,黄疸较轻。也可同时伴有UDPGT活性降低,此时黄疸较重,酶诱导剂治疗有效。预后良好。

(4)Lucey-Driscoll综合征:即家族性暂时性新生儿黄疸,由于妊娠后期孕妇血清中存在一种孕激素,抑制UDPGT活性所致。本病有家族史,新生儿早期黄疸重,2~3周自然消退。

(5)药物:某些药物如磺胺、水杨酸盐、VitK₃、消炎痛、西地兰等,可与胆红素竞争Y、Z蛋白的结合位点。

(6)其他:先天性甲状腺功能低下、脑垂体功能低下和先天愚型等常伴有血胆红素升高或生理性黄疸消退延迟。

3. 胆汁排泄障碍 肝细胞排泄结合胆红素障碍或胆管受阻,可致高结合胆红素血症,如同时有肝细胞功能受损,也可伴有未结合胆红素增高。

(1)新生儿肝炎:多由病毒引起的宫内感染所致。常见有乙型肝炎病毒、巨细胞病毒、风疹病毒、单纯疱疹病毒、肠道病毒及EB病毒等。

(2)先天性代谢缺陷病: α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症、半乳糖血症、果糖不耐受症、酪氨酸血症、糖原累积病IV型及脂质累积病(尼曼匹克氏病、高雪氏病)等可有肝细胞损害。

(3)Dubin-Johnson综合征:即先天性非溶血性结合胆红素增高症,是由肝细胞分泌和排泄结合胆红素障碍所致。

(4)胆管阻塞:先天性胆道闭锁和先天性胆总管囊肿,使肝内或肝外胆管阻塞,结合胆红素排泄障碍。是新生儿期阻塞性黄疸的常见原因;胆汁粘稠综合征是由于胆汁淤积在小胆管中,使结合胆红素排泄障碍,见于严重的新生儿溶血病;肝和胆道的肿瘤也可压迫胆管造成阻塞。

(薛辛东)

血，甚至心力衰竭。重度贫血、低蛋白血症和心力衰竭可导致全身水肿（胎儿水肿）。贫血时，髓外造血增强，可出现肝脾肿大。胎儿血中的胆红素经胎盘入母亲肝脏进行代谢，故娩出时黄疸往往不明显。出生后，由于新生儿处理胆红素的能力较差，因而出现黄疸。血清未结合胆红素过高可透过血脑屏障，使基底核等处的神经细胞黄染，发生胆红素脑病（bilirubin encephalopathy）。

【临床表现】 症状轻重与溶血程度基本一致。多数 ABO 溶血病患儿除黄疸外，无其他明显异常。Rh 溶血病症状较重，严重者甚至死胎。

（一）**黄疸** 大多数 Rh 溶血病患儿生后 24 小时内出现黄疸并迅速加重，而多数 ABO 溶血病在第 2~3 天出现。血清胆红素以未结合型为主，但如溶血严重，造成胆汁淤积，结合胆红素也可升高。

（二）**贫血** 程度不一。重症 Rh 溶血，生后即可有严重贫血或伴有心力衰竭。部分患儿因其抗体持续存在，也可于生后 3~6 周发生晚期贫血。

（三）**肝脾大** Rh 溶血病患儿多有不同程度的肝脾增大，ABO 溶血病患儿则不明显。

【并发症】 胆红素脑病为新生儿溶血病最严重的并发症，早产儿更易发生。多于生后 4~7 天出现症状，临床将其分为 4 期。

（一）**警告期** 表现为嗜睡、反应低下、吮吸无力、拥抱反射减弱、肌张力减低等，偶有尖叫和呕吐。持续约 12~24 小时。

（二）**痉挛期** 出现抽搐、角弓反张和发热（多于抽搐同时发生）。轻者仅有双眼凝视，重者出现肌张力增高、呼吸暂停、双手紧握、双臂伸直内旋，甚至角弓反张。此期约持续 12~48 小时。

（三）**恢复期** 吃奶及反应好转，抽搐次数减少，角弓反张逐渐消失，肌张力逐渐恢复。此期约持续 2 周。

（四）**后遗症期** 核黄疸三联症：①手足徐动：经常出现不自主、无目的和不协调的动作。②眼球运动障碍：眼球向上转动障碍，形成落日眼。③听觉障碍：耳聋，对高频音失听。④牙釉质发育不良：牙呈绿色或深褐色。此外，也可留有脑瘫、智能落后、抽搐、抬头无力和流涎等后遗症。

【实验室检查】

（一）**母子血型检查** 检查母子 ABO 和 Rh 血型，证实有血型不合存在。

（二）**检查有无溶血** 溶血时红细胞和血红蛋白减少，早期新生儿血红蛋白 $< 145\text{g/L}$ 可诊断为贫血；网织红细胞增高（ $> 6\%$ ）；血涂片有核红细胞增多（ $> 10/100$ 个白细胞）；血清总胆红素和未结合胆红素明显增加。

（三）**致敏红细胞和血型抗体测定**

1. 改良直接抗人球蛋白试验 即改良 Coombs 试验，是用“最适稀释度”的抗人球蛋白血清与充分洗涤后的受检红细胞盐水悬液混合，如有红细胞凝聚为阳性，表明红细胞已致敏。该项为确诊实验。Rh 溶血病其阳性率高而 ABO 溶血病阳性率低。既往常用的 Coombs 试验已淘汰。

2. 抗体释放试验 (antibody release test) 通过加热使患儿血中致敏红细胞的血型抗体释放于释放液中，将与患儿相同血型的成人红细胞（ABO 系统）或 O 型标准红细胞（Rh 系统）加入释放液中致敏，再加入抗人球蛋白血清，如有红细胞凝聚为阳性。是检测致敏红细

胞的敏感试验，也为确诊实验。Rh 和 ABO 溶血病一般均为阳性。

3. 游离抗体试验 (free antibody test) 在患儿血清中加入与其相同血型的成人红细胞 (ABO 系统) 或 O 型标准红细胞 (Rh 系统) 致敏，再加入抗人球蛋白血清，如有红细胞凝聚为阳性。表明血清中存在游离的 ABO 或 Rh 血型抗体，并可能与红细胞结合引起溶血。此项实验有助于估计是否继续溶血及换血后的效果，但不是确诊试验。

【诊断】

(一) 产前诊断 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，不合者进行孕妇血清中抗体检测。孕妇血清中 IgG 抗 A 或抗 B > 1:64，提示有可能发生 ABO 溶血病。Rh 阴性孕妇在妊娠 16 周时应检测血中 Rh 血型抗体作为基础值，以后每 2~4 周检测一次，当抗体效价上升，提示可能发生 Rh 溶血病。

(二) 产后诊断 新生儿娩出后黄疸出现早、且进行性加重，有母子血型不合，改良 Coombs 和抗体释放试验中有一项阳性者即可确诊。

【鉴别诊断】 本病需与以下疾病鉴别。

(一) 先天性肾病 有全身水肿、低蛋白血症和蛋白尿，但无病理性黄疸和肝脾大。

(二) 新生儿贫血 双胞胎的胎-胎间输血，或胎-母间输血可引起新生儿贫血，但无重度黄疸、血型不合及溶血三项试验阳性。

(三) 生理性黄疸 ABO 溶血病可仅表现为黄疸，易与生理性黄疸混淆，血型不合及溶血三项试验可资鉴别。

【治疗】

(一) 产前治疗

1. 提前分娩 既往有输血、死胎、流产和分娩史的 Rh 阴性孕妇，本次妊娠 Rh 抗体效价逐渐升至 1:32 或 1:64 以上，用分光光度计测定羊水胆红素增高，且羊水 L/S > 2 者，提示胎肺已成熟，可考虑提前分娩。

2. 血浆置换 对血 Rh 抗体效价明显增高，但又不宜提前分娩的孕妇，进行血浆置换，以换出抗体，减少胎儿溶血。

3. 宫内输血 对胎儿水肿或胎儿 Hb < 80g/L，而肺尚未成熟者，可直接将与孕妇血清不凝集的浓缩红细胞在 B 超下注入脐血管或胎儿腹腔内，以纠正贫血。

4. 苯巴比妥 孕妇于预产期前 1~2 周口服苯巴比妥，可诱导胎儿 UDPGT 产生增加，以减轻新生儿黄疸。

(二) 新生儿治疗

1. 光照疗法 (phototherapy) 简称光疗，是降低血清未结合胆红素简单而有效的方法。

(1) 原理：未结合胆红素在光的作用下，转变成水溶性的异构体，经胆汁和尿液排出。波长 425~475nm 的蓝光和波长 510~530nm 的绿光效果较好，日光灯或太阳光也有一定疗效。光疗主要作用于皮肤浅层组织，因此皮肤黄疸消退并不表明血清未结合胆红素正常。

(2) 设备：主要有光疗箱、光疗灯和光疗毯等。光疗箱以单面光 160W、双面光 320W 为宜，双面光优于单面光；上、下灯管距床面的距离分别为 40cm 和 20cm；蓝光灯管使用 300 小时其能量减少 20%，900 小时减少 35%，2000 小时减少 45%；光照时，婴儿双眼用黑色眼罩保护，以免损伤视网膜，除会阴、肛门部用尿布遮盖外，其余均裸露，照射时间以不超过 4 天为宜。

(3) 副作用：可出现发热、腹泻和皮疹，但多不严重，可继续光疗；蓝光可分解体内核黄素，光疗超过 24 小时可引起核黄素减少，进而降低红细胞谷胱苷肽还原酶活性而加重溶血，故光疗时应补充核黄素（光疗时每日 3 次，5mg/次；光疗后每日 1 次，连服 3 日）；当血清结合胆红素 $>68\mu\text{mol/L}$ (4mg/dl)，并且血清谷丙转氨酶和碱性磷酸酶增高时，光疗可使皮肤呈青铜色即青铜症，此时应停止光疗，青铜症可自行消退。此外，光疗时应适当补充水分及钙剂。

(4) 指征：①血清胆红素水平：足月儿 $>205\mu\text{mol/L}$ (12mg/dl)；LBW $>170\mu\text{mol/L}$ (10mg/dl)；VLBW $>102\mu\text{mol/L}$ (7mg/dl)；ELBW $>85\mu\text{mol/L}$ (5mg/dl)（小早产儿易发生胆红素脑病）。②产前已诊断为新生儿溶血症者，出现黄疸即血清胆红素 $>85\mu\text{mol/L}$ (5mg/dl)。此外，有学者对 VLBW 生后进行预防性光疗 3 天取得良好疗效。

2. 药物治疗 ①供给白蛋白：输血浆每次 10~20ml/kg 或白蛋白 1g/kg，以增加其与未结合胆红素的联结，减少胆红素脑病的发生。②纠正代谢性酸中毒：应用 5% 碳酸氢钠提高血 pH 值，以利于未结合胆红素与白蛋白的联结。③肝酶诱导剂：能增加 UDPGT 的生成和肝脏摄取未结合胆红素的能力。常用苯巴比妥每日 5mg/kg，分 2~3 次口服，共 4~5 日，也可加用尼可刹米每日 100mg/kg，分 2~3 次口服，共 4~5 日。④静脉用免疫球蛋白：可阻断网状内皮系统 Fc 受体，抑制吞噬细胞破坏致敏红细胞，用法为 1g/kg，于 6~8 小时内静脉滴入，早期应用临床效果较好。

3. 换血疗法 (exchange transfusion)

(1) 作用：换出部分血中游离抗体和致敏红细胞，减轻溶血；换出血中大量胆红素，防止发生胆红素脑病；纠正贫血，改善携氧，防止心力衰竭。

(2) 指征：大部分 Rh 溶血病和个别严重的 ABO 溶血病需换血治疗。符合下列条件之一者即应换血：①产前已明确诊断，出生时脐血总胆红素 $>68\mu\text{mol/L}$ (4mg/dl)，血红蛋白低于 120g/L，伴水肿、肝脾大和心力衰竭者；②生后 12 小时内胆红素每小时上升 $>12\mu\text{mol/L}$ (0.7mg/dl) 者；③总胆红素已达到 $342\mu\text{mol/L}$ (20mg/dl) 者；④不论血清胆红素水平高低，已有胆红素脑病的早期表现者；⑤小早产儿、合并缺氧、酸中毒者或上一胎溶血严重者，应适当放宽指征。

(3) 方法：①血源：Rh 溶血病应选用 Rh 系统与母亲同型、ABO 系统与患儿同型的血液，紧急或找不到血源时也可选用 O 型血；母 O 型、子 A 或 B 型的 ABO 溶血病，最好用 AB 型血浆和 O 型红细胞的混合血，也可用抗 A 或抗 B 效价不高的 O 型血或患儿同型血；有明显贫血和心力衰竭者，可用血浆减半的浓缩血。②换血量：一般为患儿血量的 2 倍（约 150~180ml/kg），大约可换出 85% 的致敏红细胞和 60% 的胆红素及抗体。也有人主张用 3 倍血，以换出更多致敏红细胞、胆红素及抗体，但所需时间较长对患儿循环有一定影响。③途径：一般选用脐静脉或其他较大静脉进行换血，也可选用脐动、静脉进行同步换血。

4. 其他治疗 防止低血糖、低体温，纠正缺氧、贫血、水肿和心力衰竭等。

【预防】 Rh 阴性妇女在流产或分娩 Rh 阳性胎儿后，应尽早注射相应的抗 Rh 免疫球蛋白，以中和进入母血的 Rh 抗原。临床上目前常用的预防方法，是对 RhD 阴性妇女在流产或分娩 RhD 阳性胎儿后，72 小时内肌注抗 D 球蛋白 300 μg ，已起到了较满意的预防效果。

(薛辛东)

第十一节 新生儿寒冷损伤综合征

新生儿寒冷损伤综合征 (neonatal cold injury syndrome) 简称新生儿冷伤, 因多有皮肤硬肿, 亦称新生儿硬肿症 (sclerema neonatorum)。是由于寒冷或/和多种疾病所致。主要表现为低体温和皮肤硬肿, 重症可发生多器官功能损害。

【病因和病理生理】

(一) 寒冷和保温不足 新生儿尤其是早产儿, 发生低体温和皮肤硬肿的原因是: ①体温调节中枢不成熟。环境温度低时, 其增加产热和减少散热的调节功能差, 使体温降低。②体表面积相对较大, 皮下脂肪少, 皮肤薄, 血管丰富, 易于失热。寒冷时散热增加, 导致低体温。③躯体小, 总液体含量少, 体内储存热量少, 对失热的耐受能力差, 寒冷时即使有少量热量丢失, 体温便可降低。④新生儿由于缺乏寒战反应, 寒冷时主要靠棕色脂肪 (brown fat) 代偿产热, 但其代偿能力有限; 早产儿由于其储存少 (胎龄越小储存越少), 代偿产热能力更差; 因此, 寒冷时易出现低体温。棕色脂肪分布在颈、肩胛间、腋下、中心动脉、肾和肾上腺周围。⑤皮下脂肪 (白色脂肪) 中, 饱和脂肪酸含量高 (为成人 3 倍), 由于其熔点高, 低体温时易于凝固, 出现皮肤硬肿。

(二) 某些疾病 严重感染、缺氧、心力衰竭和休克等使能源物质消耗增加、热卡摄入不足, 加之缺氧又使能源物质的氧化产能发生障碍, 故产热能力不足, 即使在正常散热的条件下, 也可出现低体温和皮肤硬肿。严重的颅脑疾病也可抑制尚未成熟的体温调节中枢, 其调节功能进一步降低, 使散热大于产热, 出现低体温, 甚至皮肤硬肿。

(三) 多器官损害 低体温及皮肤硬肿, 可使局部血液循环淤滞, 引起缺氧和代谢性酸中毒, 导致皮肤毛细血管壁通透性增加, 出现水肿。如低体温持续存在和/或硬肿面积扩大, 缺氧和代谢性酸中毒进一步加重, 可引起多器官功能损害 (见本章第三节)。

【临床表现】 主要发生在寒冷季节或重症感染时。多于生后 1 周内发病, 早产儿多见。低体温和皮肤硬肿是本病的主要表现。

(一) 一般表现 反应低下, 吮乳差或拒乳、哭声低弱或不哭, 活动减少, 也可出现呼吸暂停等。

(二) 低体温 新生儿低体温指肛温 $< 35^{\circ}\text{C}$ 。轻症可无低体温; 重症 $< 30^{\circ}\text{C}$ 、可出现四肢甚或全身冰冷。低体温时常伴有心率减慢。

(三) 皮肤硬肿 即皮肤紧贴皮下组织, 不能移动, 按之似橡皮样感, 呈暗红色或青紫色。伴水肿者有指压凹陷。硬肿常呈对称性, 其发生顺序依次为: 下肢 → 臀部 → 面颊 → 上肢 → 全身。硬肿面积可按头颈部 20%、双上肢 18%、前胸及腹部 14%、背部及腰骶部 14%、臀部 8% 及双下肢 26% 计算。严重硬肿可妨碍关节活动, 胸部受累可致呼吸困难。

(四) 多器官功能损害 重症可出现休克、DIC、急性肾功能衰竭和肺出血等多器官衰竭

【辅助检查】 根据病情需要, 检测血常规、动脉血气和血电解质、血糖、尿素氮、肌酐、DIC 筛查试验。必要时可做 ECG 及 X 光胸片等。

【诊断】 在寒冷季节, 环境温度低和保温不足, 或患有可诱发本病的疾病; 有体温降低, 皮肤硬肿, 即可诊断。临床依据体温及皮肤硬肿范围分为: 轻度: 体温 $\geq 35^{\circ}\text{C}$ 、皮肤硬肿范围 $< 20\%$; 中度: 体温 $< 35^{\circ}\text{C}$ 、皮肤硬肿范围 20~50% 为; 重度: 体温 $< 30^{\circ}\text{C}$ 、皮肤

硬肿范围>50%，常伴有器官功能障碍。

【鉴别诊断】 应与新生儿水肿和新生儿皮下坏疽相鉴别。

(一) **新生儿水肿** ①局限性水肿：常发生于女婴会阴部，数日内可自愈。②早产儿水肿：下肢常见凹陷性水肿，有时延及手背、眼睑或头皮，大多数可自行消退。③新生儿 Rh 溶血病或先天性肾病：水肿较严重，并有其各自的临床特点。

(二) **新生儿皮下坏疽** 常由金黄色葡萄球菌感染所致。多见于寒冷季节。有难产或产钳分娩史。常发生于身体受压部位（枕、背、臀部等）或受损（如产钳）部位。表现为局部皮肤变硬、略肿、发红、边界不清楚并迅速蔓延，病变中央初期较硬以后软化，先呈暗红色以后变为黑色，重者可有出血和溃疡形成，亦可融合成大片坏疽。

【治疗】

(一) **复温(rewarming)** 目的是在体内产热不足的情况下，通过提高环境温度（减少失热或外加热），以恢复和保持正常体温。新生儿由于腋窝部皮下含有较多棕色脂肪，寒冷时氧化产热，使局部温度升高，此时腋温高于或等于肛温（核心温度）。因此，腋温-肛温差（ T_{A-R} ）可作为判断棕色脂肪产热状态的指标。正常状态下，棕色脂肪不产热， $T_{A-R} < 0^\circ\text{C}$ ；重症新生儿冷伤，因棕色脂肪耗尽，故 T_{A-R} 也 $< 0^\circ\text{C}$ ；新生儿冷伤初期，棕色脂肪代偿产热增加，则 $T_{A-R} \geq 0^\circ\text{C}$ 。

1. 若肛温 $> 30^\circ\text{C}$ ， $T_{A-R} \geq 0$ ，提示体温虽低，但棕色脂肪产热较好，此时可通过减少散热，使体温回升。将患儿置于已预热至中性温度的暖箱中，一般在 6~12 小时内可恢复正常体温。

2. 当肛温 $< 30^\circ\text{C}$ 时，多数患儿 $T_{A-R} < 0$ ，提示体温很低，棕色脂肪被耗尽，虽少数患儿 $T_{A-R} \geq 0$ ，但体温过低，靠棕色脂肪自身产热难以恢复正常体温，且易造成多器官损害，所以只要肛温 $< 30^\circ\text{C}$ ，一般均应将患儿置于箱温比肛温高 1~2 $^\circ\text{C}$ 的暖箱中进行外加热。每小时提高箱温 0.5~1 $^\circ\text{C}$ （箱温不超过 34 $^\circ\text{C}$ ），在 12~24 小时内恢复正常体温。然后根据患儿体温调整暖箱温度。在肛温 $> 30^\circ\text{C}$ ， $T_{A-R} < 0$ 时，仍提示棕色脂肪不产热，故此时也应采用外加热使体温回升。

若无上述条件，也可采用温水浴、热水袋、火炕、电热毯或母亲将患儿抱在怀中等加热方法。

(二) **热量和液体补充** 供给充足的热量有助于复温和维持正常体温。热量供给从每日 210kJ/kg (50kcal/kg) 开始，逐渐增加至每日 419~502kJ/kg (100~120kcal/kg)。喂养困难者可给予部分或完全静脉营养。液体量按 0.24ml/kJ (1 ml/kcal) 计算，有明显心、肾功能损害者，应严格控制输液速度及液体入量。

(三) **控制感染** 根据血培养和药敏结果应用抗生素。

(四) **纠正器官功能紊乱** 对心力衰竭、休克、凝血障碍、弥散性血管内凝血、肾功能衰竭和肺出血等，应给以相应治疗。

【预防】 ①做好围生期保健工作，宣传预防新生儿冷伤的知识。②避免早产、产伤和窒息等，及时治疗诱发冷伤的各种疾病。③尽早开始喂养，保证充足的热量供应。④注意保暖，产房温度不宜低于 24 $^\circ\text{C}$ ，生后应立即擦干皮肤，用预热的被毯包裹。有条件者放置暖箱中数小时，待体温稳定后再放入婴儿床中，若室温低于 24 $^\circ\text{C}$ ，应增加包被。小早产儿生后应一直在暖箱中保温，箱温为中性温度，待体重 $> 1800\text{g}$ 或室温下体温稳定时，可放置于

婴儿床中。在转院过程中应注意保暖。

(薛辛东)

第十二节 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 缺乏和Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子活性降低导致的自限性出血性疾病。

【病因和发病机制】 Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ等凝血因子主要在肝脏合成和贮存, 必须由Vit K 激活后才能发挥作用。本病与以下因素有关: ①肝脏储存量低: 由于胎盘对维生素 K 的通透性很低, 母体维生素 K 很少进入胎儿体内, 尤其早产儿、小于胎龄儿肝脏维生素 K 储存量更低。②合成少: 由于新生儿肠道细菌尚未定殖, 因此自身合成量少。使用抗生素可抑制肠道正常菌群、母亲产前应用某些抑制维生素 K 合成的药物 (如抗惊厥药、抗凝药、抗痨药等) 更使维生素 K 合成不足。③摄入少: 新生儿生后几天进食少, 由食物获得维生素 K 少。另外, 母乳维生素 K 含量低 (15 $\mu\text{g/L}$), 仅为牛乳 (60 $\mu\text{g/L}$) 的 1/4, 因此母乳喂养的初生儿多见。④吸收少: 肝胆疾病、先天性胆道闭锁时, 因胆汁分泌减少, 影响维生素 K 的吸收。

【临床表现】 根据发病时间分为 3 型: ①早发型: 生后 24 小时之内发病, 与母亲产前服用干扰维生素 K 代谢的药物有关。表现为头颅血肿, 脐带残端渗血, 皮肤出血, 消化道、呼吸道和颅内出血。②经典型: 生后第 2~3 天发病, 早产儿可迟至生后 2 周发病。表现为皮肤出血、脐带残端渗血、胃肠道出血、颅内出血等, 出血一般少到中等量, 个别可发生大量出血及休克。③晚发型: 生后 1~3 个月发病, 多见于婴幼儿腹泻、营养不良、长期接受全胃肠外营养的患儿, 也可见于纯母乳喂养儿。常见为颅内出血, 其次为胃肠道出血, 预后不良。

【辅助检查】 根据凝血酶原时间和部分凝血活酶时间均延长, 血小板正常即可诊断。有条件的单位可直接测定血中维生素 K 水平和Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子含量。近年来, 测定活性Ⅱ因子与Ⅱ因子总量比值来判断有否维生素 K 缺乏, 两者比值小于 1 时提示有维生素 K 缺乏。也可用免疫学方法 (PIVKA Ⅱ法, protein induced in vitamin K absence) 直接测定无活性凝血酶原, 阳性时提示存在维生素 K 缺乏。

【诊断与鉴别诊断】 根据病史中有高危因素、发病时间、临床表现和实验室检查即可诊断, 维生素 K 治疗有效有助于本病诊断。须与以下疾病鉴别。

(一) **新生儿咽下综合征** 婴儿在分娩过程中咽下母血, 在生后不久即呕血和便血。但本病无其他部位和系统的出血倾向, 凝血机制正常, 经洗胃后不再呕血。Apt 试验可鉴别呕吐物中之血是否来自母体, 取 1 份呕吐物加 5 份蒸馏水, 离心 10 分钟后取上清液 4 ml, 加入 1% 氢氧化钠 1 ml, 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** 危重病新生儿在治疗过程中并发坏死性小肠结肠炎、消化道应激性溃疡、DIC 等时可出现大量呕血和便血。这些患儿都有窒息、感染和使用激素等原发病史, 患儿一般情况很差, 容易与新生儿出血症鉴别。但此时可同时伴有维生素 K 缺乏, 因此重要的是在补充维生素 K 的同时, 要积极处理原发病。

(三) **新生儿其他出血性疾病** 须与先天性血小板减少性紫癜、血管瘤-血小板减少性紫

癜综合征和血友病等鉴别。前二种疾病均有血小板明显降低，血友病患儿以男性多见，且多有家族史，主要表现为手术或外伤后出血不止。

【预防和治疗】

(一) 预防 母孕期服用过抑制 VitK₁ 合成的药物者，应在孕末 3 个月期间给予 VitK₁ 10mg 肌注 1 次，临产时再肌注 1 次。纯母乳喂养者，母亲应口服 VitK₁ 20mg/次，每周 2 次。新生儿出生后立即给予 VitK₁ 1mg 肌注。正常新生儿应在生后 1 个月、2 个月时肌注 VitK₁ 1mg 各 1 次以预防晚发性 VitK₁ 缺乏。早产儿、低出生体重儿及有肝脏疾病的新生儿应每周静脉注射 1 次 VitK₁ 1mg。

(二) 治疗 患儿必须保持安静，避免搬动。已发生出血的新生儿可予 VitK₁ 1~2mg 肌肉注射，以后根据凝血酶原时间每 6~12 小时注射 1 次。一般患儿即能见效，但早产儿由于肝脏不成熟、凝血因子前体蛋白合成不足，维生素 K 疗效不佳，此时须输新鲜冰冻血浆等补充凝血因子。出血部位加压包扎，局部敷明胶海绵等止血药。消化道出血，在排除穿孔后，予以留置胃管，冷盐水洗胃，1mg 去甲肾上腺素加入 1000 ml 生理盐水中分次胃管内注入止血。如合并颅内出血和肺出血，应及时给予相应的治疗。

(杨千嘉)

第十三节 新生儿坏死性小肠结肠炎

新生儿坏死性小肠结肠炎 (neonatal necrotizing enterocolitis, NEC) 是围生期的多种致病因素导致的肠道疾病，多在出生后 2 周内发病，早产儿多见。主要表现为腹胀、呕吐、腹泻和便血。近年来本病有增加趋势。病情轻重不一，死亡率高达 75%，随着对该病认识的加深、早期诊断及静脉营养的应用，死亡率已下降到 50% 左右。

【病因和发病机制】

(一) 肠粘膜缺氧缺血 缺氧时机体重新分配全身血液以保证心、脑等重要脏器的供应，此时肠系膜血管收缩、肠道血流可减少至正常的 35%~50%、肠粘膜发生缺氧缺血性损伤。涉及原因有围生期窒息、缺氧缺血性脑病、肺透明膜病、脐动静脉插管、交换输血、动脉导管未闭、紫绀型先天性心脏病、休克等。红细胞增多症患儿因血液粘稠，主要通过影响心排出量和微循环的灌注而导致肠道损伤。

(二) 感染 败血症、肠炎、或其他严重感染时，微生物产生的毒素可直接损伤粘膜、或通过激活免疫细胞产生多种细胞因子，引起微血管中血小板和白细胞的聚集、血流瘀滞；另外，肠道内细菌的过度繁殖造成的肠胀气和感染性休克导致肠道损伤。较常见的细菌有大肠杆菌、梭状芽胞杆菌、绿脓杆菌、沙门氏菌、克雷白杆菌、产气荚膜杆菌等。病毒和真菌也可引起本病。

(三) 其他 早产、低出生体重、低体温、严重呼吸暂停、均为本病的高危因素；摄入渗透压过高 (> 460 mmol/L) 的乳汁或药物 (如维生素 E、茶碱、消炎痛等) 可直接损伤发育尚未成熟的肠粘膜。

【病理】 肠道病变轻重悬殊，轻者范围仅数厘米，重者可累及胃至结肠，但十二指肠很少受累，最常受累的是回肠。肠腔充气，粘膜呈斑片状或大片坏死，肠壁有不同程度的积气、出血及坏死。严重时整个肠壁全层坏死并伴肠穿孔。

【临床表现】 初起时有奶量减少、胃潴留、腹胀、呕吐和腹泻。开始排水样便、数日后变为血便，呕吐物也可为血性。病变严重时也可无腹泻，表现为高度腹胀、可见肠形、腹壁发红、肠鸣音消失，最后发展为呼吸衰竭、休克、DIC而死亡；常见并发症有败血症、肠穿孔、气腹和腹膜炎等。

【辅助检查】 腹部 X 线平片对本病诊断有重要意义。主要表现为麻痹性肠梗阻、肠壁间隔增宽或肠壁积气、门静脉充气征、部分肠袢固定征象（表明该段肠管病变严重）、腹水和气腹。肠壁积气和门静脉充气征为本病的特征性表现，可与一般麻痹性肠梗阻相鉴别。

【治疗】

（一）禁食 绝对禁食 7~14 天，重症更长。待临床情况好转，腹胀消失，大便潜血转阴后可逐渐恢复饮食。恢复喂养要从水开始，再喂糖水、稀释奶、根据病情逐步增加稀释奶浓度。

（二）胃压减压 禁食期间须常规胃肠减压。

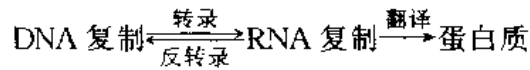
（三）抗感染 一般可用氨苄青霉素、氧哌嗪青霉素、或第 3 代头孢菌素，如为厌氧菌首选甲硝唑。

（四）支持疗法和对症处理 维持水电解质平衡，每日供给液体量 120~150 ml/kg，根据胃肠道丢失再作增减。由于禁食时间较长，须用静脉内营养维持能量供给，至少每日供给 209 kJ (50 kcal/kg)，逐渐增加至 418~503 kJ (100~120 kcal/kg)。注意补充必须氨基酸、必须脂肪酸和维生素的补充。有凝血机制障碍时可输新鲜冰冻血浆或冷沉淀。出现休克时给予抗休克治疗。存活者应定期随访，有 5%~30% 可发生肠狭窄。

（五）外科治疗 有气腹或腹膜炎时应用手术治疗。肠切除手术后易导致短肠综合征，有时须维持静脉内营养数年。

(杨于嘉)

持和控制遗传的连续性及蛋白质的合成,并由三联体密码子具体表现遗传信息。基因的表达和复制过程构成了生物细胞中遗传信息流动的基本规律,即“中心法则”:



(三) 染色体畸变

1. 染色体数目畸变 在正常人体细胞中,97%以上的分裂相呈46条染色体的二倍体。
①整倍体(euploid):如人类体细胞的染色体数目多于或少于二倍体数,即为染色体数目畸变。如染色体数目整组增加,即形成整倍体(三倍体、四倍体等)。
②非整倍体(aneuploid):体细胞中染色体不成整数,而是比二倍体少或多1~2条或几条者为非整倍体畸变,其中染色体数目少于二倍体数者为亚二倍体(hypodiploid),如Turner综合征;染色体数目多于二倍体数(非两条同源染色体)者称超二倍体(hyperdiploid),如多出一条染色体而构成三体型(trisomy),后者是人类最常见的染色体畸变类型。
③嵌合体(mosaic):由两种或两种以上染色体核型或细胞系构成的个体称为嵌合体。

2. 染色体结构畸变 染色体结构畸变包括缺失(末端缺失、中间缺失)、易位(相互易位、罗伯逊易位)、倒位、环形染色体和等臂染色体等。所谓染色体易位即染色体断裂片段不在原位重建而连接到另一染色体上,若易位后基因没有丢失或增加者称为平衡易位,临床可无症状,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;造成染色体畸形变的遗传基础是染色体发生断裂及断裂后的重组误排,称染色体重排。染色体结构畸变可引起严重疾病,甚至死亡。

(四) 基因突变 由遗传物质改变继而引起相应表型的变异称为突变。一般广义突变是指染色体畸变(染色体数目和结构改变)和基因突变,狭义突变仅指基因突变(gene mutation),即基因组DNA分子中某些碱基或其顺序发生改变。基因突变又分为静止突变和动态突变。

1. 静止突变(static mutation) 是指基因组DNA的某些碱基或顺序以相对稳定频率(10^{-6} 左右)发生的基因突变,主要有点突变和片段突变:
①点突变(point mutation):为DNA链中1个或1对碱基发生改变,包括碱基置换(转换、颠换)和移码突变(丢失或插入1个或几个碱基)。碱基置换的后果取决于碱基改变的性质和位置,如同义突变(碱基置换后由于密码子的兼并性而仍编码同一密码子,故氨基酸序列无变化)、无义突变(碱基置换后产生一个终止密码,使正常多肽链合成缩短)、错义突变(突变造成mRNA上遗传密码改变,正常翻译合成的氨基酸被另一个氨基酸所取代)和终止密码突变(正常的终止密码突变,形成延长的异常肽链),均可影响表达产物多肽链的结构和顺序;移码突变效应往往表现严重,通常是导致一条或几条多肽链丧失活性或根本不能合成,进而严重影响细胞和机体的正常生命活动;
②片段突变:多为小片段的碱基顺序发生缺失、插入、重复和重排。

2. 动态突变(dynamic mutation) 是指基因组串联重复的核苷酸序列随世代传递而拷贝数逐代累加的突变方式,是导致人类遗传病的一种新的基因突变类型(见表6-1)。其共同特征为①重复序列可发生于基因的编码区和非编码区;②突变序列的传递具有明显的双亲原始效应,如FMR-1基因的前突变只有经母亲才能发展为全突变而致病;③发病年龄与基因重复序列的拷贝数呈一定的联系,并呈早发现象,在连续几代的遗传中,发病年龄提前而且病情严

重程度增加。

表 6-1 已发现的三核苷酸重复动态突变的疾病

疾病名称	基因定位	重复序列	正常重复数	突变重复数
脆性 X 综合征	Xq27.3	CCG	6~60	60~200
脊髓延髓肌萎缩	Xq11-12	CAG	11~33	36~66
Huntington 舞蹈病	4p16.3	CAG	9~34	36~121
脊髓小脑共济失调(SCA)1 型	6p22-23	CAG	6~39	40~81
齿状核、红核、苍白球、丘脑下体萎缩	12pter-p12	CAG	3~28	49~75
Machado-Joseph 病/SCA ₃	14q32.1	CAG	7~40	61~84
强直性肌营养不良	19q13.3	CTG	3~37	35~2000
Friedreich 共济失调症	9q13-q21.1	GAA	7~22	200~1186

(五) 人类基因组研究计划(HGP) 人类基因组研究是在整个基因组层次上,总体研究人类所有基因的结构与功能。该计划的最终目标是:确定人类基因组所携带的全部遗传信息,即确定、阐明和记录组成人类基因组的全部 DNA 序列的结构及功能。其主要任务是:建立人类基因组的遗传图、物理图、DNA 序列测定、基因确定和分析等。随着人类基因组研究的不断深入发展,其重要性日趋突出。

二、遗传病的遗传模式

(一) 孟德尔规律遗传病 通常将以孟德尔遗传规律表现的单基因遗传病按不同遗传模式分为:

1. 常染色体显性遗传病(AD) 致病基因位于常染色体上,由单个等位基因突变即可起病的遗传方式。常见的亚型包括①完全显性:正常纯合子 AA 和杂合子 Aa 患者在表型上无甚差别,如家族性腺瘤样息肉病;②不完全显性:杂合子 Aa 患者表型介于显性纯合子患者与正常人之间,常表现为轻病型,如软骨发育不良、家族性高胆固醇血症等;③不规则显性:由于某种原因可使杂合子 Aa 的显性基因不表现出相应的症状,如多指畸形、马凡综合征等;④共显性:等位基因之间无显性与隐性之分,在杂合体时都能表现两种基因作用,如血型系统的抗原表达、人类白细胞抗原等;⑤延迟显性:杂合子 Aa 在生命早期显性基因并不表达,待一定年龄后才表达,如遗传性舞蹈病等;⑥从性显性:杂合子的表达受性别的影响,在某一性别表达出相应表现型,在另一性别不表达相应表现型,如秃发等。

2. 常染色体隐性遗传(AR) 位于常染色体上的致病基因在杂合状态 Aa 时不表现相应的疾病(称为携带者),而只有在纯合子 aa 时才致病,如苯丙酮尿症、胱氨酸尿症、遗传性高度近视等。

3. X 连锁遗传(XL) 定位于 X 染色体上的致病基因随 X 染色体而传递疾病。包括 X 连锁显性遗传(抗 D 佝偻病、遗传性肾炎等)和 X 连锁隐性遗传(血友病、进行性肌营养不良等)。

4. Y 连锁遗传 定位于 Y 染色体的致病基因随 Y 染色体上而传递疾病,故亦称全男性遗传。如性别决定基因(SRY 基因)突变所致的性反转等。

(二) 遗传印迹 非孟德尔规律的遗传病是另一类新型遗传现象,即遗传印迹,亦称基因组印迹(genomic imprinting),是指控制某一表型的一对等位基因因亲源不同而呈差异性表达,即机体转录来自亲本一方的等位基因,而与自身性别无关。如 Prader-Willi 综合征(母源单亲

二体)和 Angelman 综合征(父源单亲二体)。印迹遗传还影响某些遗传病的表现度、外显率等发病特点。

三、遗传病的临床类型

遗传物质与生物形状之间有着一定的联系,即基因型与表现型的联系。基因型(genotype)为单个基因座(基因在染色体上的位置)与形成某种性状有关的遗传组成而言;表现型(phenotype)则是在一定环境条件下由特定基因型所表现的形状。因此,基因是性状发生的基础,性状是基因的遗传表现。通常依照不同遗传物质可将遗传病分为三大类,即基因病(gene disorders)、染色体病(chromosome disorders)和体细胞遗传病(somatic genetic disorders)。

(一) **基因病** 包括单基因遗传病(single-gene disorders)、线粒体遗传病(mitochondrial genetic disorders)、分子病(molecular disease)、多基因遗传病(polygenetic disorders)。

1. **单基因病** 是指由单个基因突变所致的遗传病,常依据亲代遗传信息向子代传递。此类疾病目前报道已达数千余种,每种单基因病均源自相关基因的突变,发病率亦较低,但临床表现型较复杂,如先天性聋哑 I 型、原发性生长激素缺乏症等。

2. **线粒体病** 是指编码多种 tRNA、rRNA 及与细胞氧化磷酸化有关酶的线粒体基因突变所致的疾病。目前已发现 100 余种疾病与线粒体基因突变或线粒体结构异常有关,如帕金森病、母系遗传糖尿病及 Leber 遗传性视神经病等。

3. **分子病** 是指生物大分子(尤蛋白质分子)结构或数量改变所致的疾病。由于生物大分子合成受相关基因调控,故此类疾病的本质是指该类大分子合成的基因变异所致。可涉及血红蛋白(如血红蛋白病、地中海病等)、血浆蛋白(血友病、肝豆状核变性等)、细胞受体蛋白(遗传性高脂蛋白血症等)、膜转运蛋白(先天性葡萄糖、半乳糖吸收不良综合征、胱氨酸尿症等)、酶蛋白(半乳糖血症、苯丙酮尿症等)。

4. **多基因遗传病** 指两个以上异常基因及环境因素共同作用,致使超出阈值而起病。此类疾病病种繁多(已达百余种),但每种疾病的发病率却较高,故危害面较广,如高血压、糖尿病等。

(二) **体细胞遗传病** 是指由于体细胞中的遗传物质改变所引起的疾病。各种肿瘤发病中都涉及到特定组织细胞中的染色体和癌基因或抑癌基因,故属体细胞遗传病。某些先天畸形亦属此范畴领域。

(三) **染色体病** 是指由人类染色体数目畸变或结构畸变(structural aberration)所引起的疾病,可分为常染色体病和性染色体病两大类。在新生儿中的总发生率约为 0.62%,其中性染色体异常占 0.223%,常染色体异常占 0.397%。此类疾病的共性特点有:①生长发育落后;②智力低下;③生殖能力低下或无生殖能力;④多发性先天畸形;⑤寿命较短;⑥由于染色体畸变往往发生在亲代生殖细胞形成过程中,因而父母染色体大多正常;⑦个体畸变的染色体可由产前染色体检查加以确诊。本病虽发生率较低,但由于引起该类疾病的遗传物质改变较多,通常累及数个甚至上百个基因。因此,染色体疾病大多为累及多器官、多系统、表现复杂的临床综合征。

值得注意的是先天性疾病和家族性疾病不完全等同于遗传性疾病。所谓先天性疾病(congenital disease)常指个体生来即有异常表型,可为遗传病,但并非都是遗传病,如先天性梅毒、先天性肝炎等,均是由于孕母在妊娠期间受到病原生物体感染所致。同样,遗传病亦并非

多表现为先天性,某些遗传病出生时无异常表型,要至特定的年龄才发病,如亨廷顿舞蹈病、脊髓性小脑共济失调等。在临床上,严格区分由遗传因素与非遗传因素所造成的先天畸形(congenital malformation)或出生缺陷(birth defects)是有一定的困难,但确是十分重要和必须的,这将有助于控制和减少遗传病和出生缺陷患儿的出生,有助于提高人口素质,尤其是出生人口素质。

四、遗传病的基因诊断

基因诊断是以 DNA 和 RNA 为诊断材料,应用分子生物学技术,通过检查基因的结构或表达来诊断遗传性疾病的方法和过程。其临床意义在于探知 DNA 和 RNA 的结构变化与否、量的多少及表达情况等,确定被检者是否存在基因水平的异常,以此作为疾病诊断或进行基因治疗的依据。通常采用两种诊断策略,即直接诊断和间接诊断策略。

(一) **直接诊断策略** 直接揭示导致疾病发生的各种遗传缺陷。因此,其前提是被检测基因的正常序列和结构必须已被阐明。常用技术视基因突变性质而定:对已知点突变的基因诊断可采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)、等位基因特异性寡核苷酸杂交(ASO)、DNA 芯片技术等;未知点突变可采用单链构象多态性(SSCP)、变性梯度凝胶电泳(DGGE)、异源双链分析(HA)、DNA 测序及蛋白质截短试验(PTT)等;片段性突变采用 Southern 印迹技术、PCR 等;动态突变检测亦可采用 Southern 印迹技术、PCR。

(二) **间接诊断策略** 在先证者中确定具遗传缺陷的染色体,然后在家系其他成员中判断被检者是否也存在此类染色体。由于目前大部分遗传病的致病基因尚未被定位或克隆,故只能在家系中进行连锁分析。必须具备的条件包括较完整的家系、明确的先证者及家系关键成员(如父母)是杂合子。所谓间接诊断并非寻找 DNA 的缺陷,而是通过分析 DNA 的遗传标记的多态性来估计被检者患病的可能性。常用技术有限制性片段长度多态性(RFLP)、串联重复可变数目(VNTR)、单核苷酸多态性(SNP)等。

五、遗传病的基因治疗

随着重组 DNA 及转基因技术的问世和发展,已使遗传病的治疗有了长足进展。目前,在理论上只有通过基因治疗才有可能实现遗传病的根治已成为共识。所谓基因治疗是指运用 DNA 重组技术设法恢复或构建患者细胞中有缺陷的基因,使细胞恢复正常功能而达到治疗疾病或赋予机体新的抗病功能的目的。基因治疗的主要目标包括:①治疗体细胞中的基因缺陷,使患者的症状消失或得到缓解;②治疗生殖细胞中的基因缺陷,这是根治遗传病的方法,使其有害基因不再在人群中散布。目前已在临床实施基因治疗的遗传病有腺苷酸脱氨酶(ADA)缺乏症、血友病 B 等。虽然基因治疗在基因有效转录、安全表达等方面还不尽人意,但它还是具有巨大诱人的应用前景。

六、遗传病的预防

遗传病是一类严重危害人类身心健康的难治疾患,不仅为家庭及社会带来沉重负担,而且危及子孙后代,直接影响人口素质的提高。由于多数遗传病的治疗仍颇为艰难或费用昂贵,难以普遍实施。因此为减少遗传病的发生,广泛开展预防工作就显得格外重要。

(一) **携带者的检出** 遗传携带者(genetic carrier)一般是指具有隐性致病基因(杂合子)

或平衡易位染色体,且能传递给后代的外表正常个体。携带者检出的现实意义在于:①在群体中每种隐性遗传病的发病率虽然很低,但致病基因携带者却相当多;②双亲之一为染色体平衡易位或罗伯逊易位,其后代只有 1/18 或 1/6 为正常胚胎;③对显性遗传病携带者的检出则有助于预先控制该病发作的诱因。故及时检出携带者,并在检出后积极进行婚育指导或产前诊断,对预防和减轻遗传病患儿的出生具有现实意义。

(二) 医学遗传咨询 医学遗传咨询是由咨询医师(counselor)和咨询者(counselee)即遗传病患者本人或其亲属,就某种遗传病在一个家庭中的发生、再发风险和防治上所面临的全面问题进行一系列的交谈和讨论,是家庭预防遗传患儿出生的最有效方法。主要咨询对象应包括:①已确诊或怀疑为遗传病的患者及其亲属;②连续发生不明原因疾病的家庭成员;③疑与遗传有关的先天畸形、原发性低智者;④易位染色体或致病基因携带者;⑤不明原因的反复流产、死胎、死产及不孕(育)夫妇;⑥性发育异常者;⑦孕早期接触放射线、化学毒物、致畸药物或病原生物感染者;⑧有遗传病家族史并拟结婚或生育者。

(三) 产前诊断 在遗传咨询的基础上,有目的地进行产前诊断,即通过直接或间接地对孕早期胚胎或胎儿进行生长和功能状况的检测。目前采用的方法都是通过观察胎儿表型的形态特征(X线、超声、胎儿镜检查)、染色体检查(细胞遗传学技术)及基因分析或其表达产物测定(分子生物学技术)来诊断的。所用标本的采集可由羊膜腔穿刺术、绒毛吸取术(CVS)、脐带穿刺术和从母血中分离胎儿细胞等方法来完成。

(四) 出生缺陷监测和预防 出生缺陷(birth defects, BD)亦称先天异常,是指胚胎发育紊乱所引起的形态、结构、功能、代谢、精神、行为等方面的异常。主要涉及遗传因素和环境因素影响。出生缺陷监测是指对出生时发现的人类胚胎在结构和功能方面异常的检测。通过对一定数量的出生婴儿进行一定时期地、系统的动态监测,可及时掌握人群中出生缺陷的分布、频率和顺位;发现和分析引起的原因及应采取的干预措施;消除不利因素的影响,减少出生缺陷的发生,以达到健康生育的目的。

WHO已提出预防出生缺陷的三级概念:①一级预防:防止出生缺陷的发生,普遍开展生殖健康教育、遗传咨询、婚前检查及其孕期保健;②二级预防:减少出生缺陷儿出生。对高危孕妇进行必要的产前诊断,一旦确诊则及时处理;③三级预防:出生缺陷的治疗,包括新生儿护理及疾病筛查、早期诊断和及时治疗等。

第二节 21-三体综合征

21-三体综合征(21 trisomy syndrome)又名先天愚型或 Down 综合征(简称 DS),是人类发现最早、最常见的常染色体畸变疾病。在活产婴儿中的发生率约为 1/800 或 1.25%,占小儿染色体病的 70%~80%,男女之比为 3:2。本病发病率随孕妇年龄增高而增加。细胞遗传学特征是第 21 号常染色体呈三体征(trisomy 21)。临床主要特征为智力落后、特殊面容和体格发育落后,并可伴有多发畸形。

【遗传学基础】 21-三体的形成是由于在亲代之一的配子形成时或在妊娠初期受精卵卵裂时出现染色体不分离,使一个配子含多余染色体,另一配子缺失该条染色体,受精后形成异常的三体型或单体型子代细胞。由于单体型患儿多不能存活,故一般只能出生三体型后代。本病根据染色体核型可分为三型:

(二) 分子细胞遗传学检查(FISH技术) 以 21 号染色体的相应片段序列作探针,与外周血中的淋巴细胞或羊水细胞进行 FISH 杂交分析,在本病患者的细胞中呈现三个 21 号染色体的荧光信号。若选择 21-三体核心区的特异序列作探针进行 FISH 杂交分析,可以对 21 号染色体的异常部位进行精确定位,从而提高检测 21 号染色体数目和结构异常的精确性。

【诊断与鉴别诊断】 根据本综合征的特殊面容、皮肤纹理特点和智能低下,对典型病例不难作出诊断。嵌合型患儿、新生儿或症状不典型的智能低下患儿都应作染色体核型分析鉴定。本病应与先天性甲状腺功能减低症相鉴别。

【遗传咨询】 本病发生率随母亲生育年龄的增高而增加,>35 岁者发病率明显上升;而孕母年龄过轻者则可能孕育易位型 21-三体综合症的概率偏高,因此,实施适龄婚育十分重要。对高危孕妇做相应产前诊断,以预防本病患儿出生。预防措施应包括:①保护环境,避免接触致畸、诱变物质;②婚前检查和生育指导;③遗传咨询;④产前诊断等。

对高危孕妇目前都于孕中期筛查相关血清标记物。①三联筛查:即甲胎蛋白(AFP)、游离雌三醇(FE₃)和绒毛膜促性腺激素(HCG)。由于在 DS 胎儿的孕妇血清中,已发现血清 AFP 及 FE₃ 低于平均水平、HCG 高于平均水平,因此可以对孕 15~21 周的孕妇检测此三项值,并结合孕妇年龄,计算出本病的危险度,以决定是否行产前诊断,其检出率在 48%~83% 间不等,假阳性率约为 5%;②单联筛查:即二聚体抑制素 A,是由黄体与胎盘分泌的一种异二聚体糖蛋白。由于在孕早期(孕 11~13 周)的 DS 孕妇血清中,此项检测指标已明显升高,方法敏感而特异,又可提早诊断,减轻孕妇痛苦,因此是一种更具优势的临床筛查 DS 新方法。其检出率为 48%,假阳性率 4%。

【治疗】 目前尚无有效的治疗方法。可对该病患儿:①体能训练;②促进智能发育:可试用 γ -氨基酸、谷氨酸、维生素 B₆、叶酸等,以促进小儿精神活动,改善智商。

【预后】 本病在自然流产中较常见,75% 的患儿可在胎儿早期夭折死亡,多见于孕 3 个月内,仅 20%~25% 的 DS 胎儿能怀孕至出生。出生后的 DS 患儿抵抗力低下,易感染。如伴有其他先天性畸形则死亡率较高,目前统计 DS 平均寿命可达 50 岁。

第三节 苯丙酮尿症

苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU)是一种常见的氨基酸代谢病,是由于苯丙氨酸代谢途径中的酶缺陷,导致苯丙氨酸及其酮酸蓄积并从尿中大量排出而得名。该病属常染色体隐性遗传。其发病率随种族而异,美国约为 1/14000,日本约为 1/60000,我国发病率约为 1/16500。

【发病机制】 苯丙氨酸(phenylalanine, PA)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。苯丙氨酸羟化过程中除了 PAH 外,还必须有辅酶四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, 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-丙酮酸四氢蝶呤合成酶(6-PTS)和二氢生物蝶呤还原酶(DHPR)的催化。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。上述任一编码基因的

突变都有可能造成相关酶的活性缺陷,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 BH_4 缺乏型两种:典型 PKU 是由于患儿肝细胞缺乏 PAH,不能将苯丙氨酸转化为酪氨酸,致使苯丙氨酸在血、脑脊液、各种组织和尿液中的浓度极度增高,同时由于主要代谢途径受阻,次要代谢途径增强,即在转氨酶作用下,苯丙氨酸脱氨基产生了大量的苯丙酮酸,其经氧化作用生成苯乙酸、苯乳酸和对羟基苯丙酮酸等旁路代谢产物自尿中大量排出。高浓度的苯丙氨酸及其旁路代谢物蓄积在脑、血和各种组织中,以致脑细胞受损。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。 BH_4 缺乏型 PKU 是由 GTP-CH、6-PTS 或 DHPR 等酶缺乏所导致, BH_4 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 BH_4 缺乏型 PKU 的临床症状更重、治疗更困难。绝大多数本病患儿为典型 PKU 病例,仅 1% 左右为 BH_4 缺乏型,后者约半数系 6-PTS 缺陷所致。

【临床表现】 患儿出生时都正常,生后数月内可能早期出现呕吐、易激惹、生长迟缓等现象,1 岁时症状明显。

(一) **神经系统** 以智能发育落后为主,可有精神行为异常,如兴奋不安、多动、攻击性行为。少数呈现肌张力增高和腱反射亢进。约 1/4 患儿有癫痫发作,常在生后 18 个月以前出现,多见于有严重智力低下者,80% 有脑电图异常。 BH_4 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。约 1/3 患儿皮肤干燥,常有湿疹,甚至持续数年。

(三) **其他** 由于尿和汗液中排出苯乙酸,故有的患儿有特殊的鼠尿臭味。

PKU 的上述症状大部分是可逆的。经过饮食控制后,行为异常可好转,癫痫可控制,脑电图转为正常,毛发由浅变为正常色,特殊气味消失。但智力发育落后很难转变,只有出生后早发现早治疗才能预防智力发育障碍。

【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性损伤。由于患儿在早期症状不典型,因此,必须借助实验室检测才能在宫内或新生儿早期确诊。

(一) **新生儿期筛查** 新生儿喂奶 3 日后,采集婴儿足跟末梢血一滴,吸在厚滤纸上,晾干后即可寄送至筛查实验室。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的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 $>0.24\text{mmol/L}$ (4mg/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 1.2mmol/L (20mg/dl) 以上。

(二) **尿三氯化铁试验** 用于较大婴儿的筛查。可将三氯化铁滴入尿液,如尿中苯丙氨酸浓度增高,则立即出现绿色反应为阳性。本实验特异性较差,糖尿病等代谢病亦呈阳性反应。此外,二硝基苯胍实验也可测尿中苯丙酮酸,黄色沉淀为阳性。

(三) **血 PA 和酪氨酸生化定量** 凡筛查阳性患儿都要经过此项检查加以确诊。正常人苯丙氨酸浓度为 $0.06\sim 0.18\text{mmol/L}$ ($1\sim 3\text{mg/dl}$)。经典 PKU 患者生后乳类喂养数日后,血 PA 持续在 1.2mmol/L (20mg/dl) 以上,而血中酪氨酸为正常或稍低。苯丙氨酸负荷试验(口服 PA 0.1g/kg 以后,测血中 PA 和酪氨酸含量,共 3 天)。可供区分各型苯丙氨酸血症时参

考。经典 PKU 时,在 72 小时负荷期间,血中 PA 持续在 1.2mmol/L 以上。

(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 缺乏的患儿呈现蝶呤总排出量增加,四氢生物蝶呤减少;6-PTS 缺乏的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 缺乏的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,因而它的活性检测比较困难,不适用于临床诊断。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 该技术近年来广泛用于 PKU 诊断、杂合子检出和产前诊断。但由于基因的多态性众多,分析结果务须谨慎。

1. MAS-PCR 多重等位基因特异 PCR(Multiplex allele-specific PCR),其原理:在基因组的某些非编码区,一些短的序列(十几至一百多个碱基)可重复多次,并按照孟德尔遗传法则呈共显性遗传。这种等位基因的多态性常达十个以上,因此这种遗传标记带有很大的信息量。其多态性用 PCR 方法检测时称 MAS-PCR。阳性判断是间接诊断的一种手段,如果能找到与先证者致病的染色体有同样基因改变则为阳性。

2. STR 短串联重复序列(STR)一种重复顺序由 2~6 个碱基,大多为 2 个组成,均匀随机地分布在整个基因组中,成为信息量很高的遗传标记。分析存在于 PAH 基因中的短串联重复序列,扩增后用于产前诊断。阳性判断同上。

3. PCR-ASO 合成诊断 PAH 基因突变的特异性探针,对 PCR 产物进行杂交,根据杂交结果进行 PKU 诊断。

【治疗】 诊断一旦肯定,应立即给予积极治疗,主要是饮食疗法。治疗开始的年龄愈小,效果愈好。

(一) 低苯丙氨酸饮食 适应证是经典的 PKU,以及血 PA 持续高于 1.22mmol/L 者。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,一般在生后 2 个月以内约需 50~70mg/(kg·d),3~6 个月约 40mg/kg.d,2 岁约为 25~30mg/kg.d,4 岁以上约 10~30mg/kg.d,以能维持血中苯丙氨酸浓度在 0.12~0.6mmol/L(2~10mg/dl)为宜。饮食治疗应有周密计划,治疗中应定期检测 PA 水平,以调整饮食。饮食控制至少需持续到青春期以后。

(二) BH₄、5-羟色氨酸和 L-DOPA 除饮食控制外,对非典型 PKU 患儿尚应给予此类药物。

【预防】 避免近亲结婚。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。开展新生儿筛查,以早发现 PKU 患儿,早期治疗以防止发生智力低下。

第四节 肝豆状核变性

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration)又称 Wilson 病(WD),是一种遗传性铜代谢缺陷病,其特点是铜沉积在肝、脑、肾和角膜等组织,从而引起一系列临床症状。发病率约为 1/50~100 万。

【发病机制】 发病机制迄今未明。本病是常染色体隐性遗传病,致病基因定位在第13号染色体长臂(13q14.3),与细胞酯酶D基因和视网膜母细胞瘤(RB)基因紧密连锁。患者的双亲多为杂合子,常见于近亲结婚。已知其基本代谢缺陷是肝脏不能正常合成血浆铜蓝蛋白(ceruloplasmin)和自胆汁中排出铜量减少。最近在部分患者中又发现,铜蓝蛋白基因突变与本病相关。人铜蓝蛋白基因位于3q23-25,由19个外显子组成,基因全长45kb。目前已发现6种移码突变,导致编码蛋白功能障碍,铜蓝蛋白无法与铜结合,使患者铜蓝蛋白氧化酶活性消失。

铜是人体所必需的微量元素之一。许多重要的酶都含有铜离子,如细胞色素氧化酶、过氧化物歧化酶、酪氨酸酶、赖氨酸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,然后经门静脉进入肝,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。摄入血循环的绝大部分铜在短时间内即被肝吸收;摄入8小时后,由肝细胞合成的铜蓝蛋白逐渐重新反回血循环。

铜蓝蛋白是由1046个氨基酸残基组成的单链糖蛋白,结合有6个三种不同类型的铜离子,每3个铜离子形成一个三核簇状结构,在酶催化过程中起着结合氧原子并活化的作用,故实为一种氧化酶,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。正常小儿血液中铜蓝蛋白的含量为200~400mg/L,2个月以下的婴儿略低。

肝脏是进行铜代谢的主要器官。人体内总铜量(约100mg)的8%贮存于肝脏内,其浓度居各脏器之首,其次为脑、心、肾等组织。正常成人肝脏铜中的80%与金属硫因(metallothionein,一种小分子蛋白)相结合而贮存于细胞浆内,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。人体每日由胆汁排出铜1.2~1.7mg,尿中排出量仅为0.07mg左右。肝豆状核变性患儿的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。同时由于肝脏合成铜蓝蛋白速度减慢,因而血液中铜蓝蛋白降低,而非铜蓝蛋白铜增高,致使由尿中排出增加。铜由血循环再转移到体内各组织中,逐渐沉积在脑、肾、肌和眼等组织中,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。特殊组化染色可见铜在肝小叶的分布不均。色素颗粒(铜)位于肝细胞胞浆内,以后见于溶酶体内,致使溶酶体破裂。随着病程进展,肝组织出现纤维化和肝硬化改变。有些患者的肝损害改变与慢性活动性肝炎不易区别。脑的病变主要位于基底神经节的豆状核及尾状核。脑胶质细胞内及毛细血管周围见铜沉积。肾脏可见肾小管上皮细胞变性,胞浆内有铜沉积。角膜的铜颗粒主要沉积于其周边部分,形成环状,称K-F环(Kayser-Fleisher ring, K-F ring)。

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) 血清游离铜测定 正常人血清游离铜约占血清总铜量的10%,用阳极溶出伏安法测定,参考值为50~120mg/L。大多数WD患者血清游离铜显著降低。

(六) 血清氧化酶测定 该酶的活性能反映血清铜蓝蛋白水平,用于早期迅速诊断WD。有人认为该酶活性下降比血清铜蓝蛋白含量减低更能提示WD的发生。该酶活性的正常光密度(OD)值为0.2~0.53,WD该酶的活性<0.2OD

(七) 离体培养皮肤或成纤维细胞内铜含量测定 WD患者成纤维细胞内铜含量明显高于正常人,因此该方法可用于WD的早期诊断。

(八) 基因诊断 ①直接诊断:本病的基因座位已被定位在13q14.3,与红细胞酯酶正D(ESD)基因和视网膜母细胞瘤(RB)基因紧密连锁。WD基因的异常主要表现为点突变,另外还有小片段缺失,插入等。一般情况下PCR技术可检测出这些突变。另外亦可用SSCP来发现未知突变,然后进行基因测序 ②间接诊断:以限制性片段长度多态性(RFLP)和微卫星标记多态性分析是间接诊断的主要手段。间接诊断主要用于患者家系中的致病基因携带者和症状前患者的检测和产前诊断。

【诊断】 本病是可治性的,治疗开始愈早,预后愈好,但事实上由于本病的早期症状常较隐袭,容易延误诊断。因此,对有本病家族史,父母近亲结婚、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,避免铜在体内沉积,以恢复和维持正常功能。

(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、坚果、巧克力和蘑菇等含铜高的食品。

(二) 促进铜排出 D-青霉胺(D-penicillamine)是目前最常用药物。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2~3次口服。治疗期间应监测尿铜,通常在第1年内要求每日尿铜排出量>2mg。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,可根据尿铜及临床症状调整用药。因青霉胺可能拮抗维生素B₆的作用,故应补充B₆,每日约25mg,以避免其缺乏。本药的副作用为药物皮疹、血小板减少、肾病、关节炎等,但发生率不高,必要时可短期应用糖皮质激素合并治疗。如确实不能继续服用时,可考虑用盐酸三乙烯四胺(triethylene-tetramine dihydrochlorate),剂量为每日0.5~2g。副作用较轻,但效果不如青霉胺,适于不能服用D-青霉胺的患者。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Cu(MoS₄)₂自尿液排出,短期内即可改善症状。

(三) 减少铜吸收 口服锌制剂可促进肝和肠粘膜细胞合成分泌金属硫因,与铜离子结合后减少肠铜吸收。常用硫酸锌或醋酸锌,后者胃肠反应少。每日口服量以相当于50mg锌为宜,分2~3次,餐间服用。服后大便排铜增加,减少体内铜的蓄积,长期服用可出现铜的负平衡。对严重病例开始给予锌盐和小剂量青霉胺联合治疗,症状改善后可单用锌剂。对轻症可单用锌剂。与锌剂联用时,D-青霉胺剂量约为7~10mg/(kg·d),两药最好间隔2~3小时分别服用,以免疗效降低。

(四) 其他治疗 锥体外系症状可对症处理,如用左旋多巴,安坦等。肝、肾、造血、骨关节

等病症可根据病情适当处理。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。

【预后】 未经治疗者于数年内逐渐因病情恶化而死亡。未出现症状时即开始治疗,可不发病。早期患者,肝、脑、肾损害较轻者用药后症状消失。坚持用药症状可明显改善或可无症状。晚期病例疗效差,预后不良。

(王 伟)

第七章 免疫缺陷病

第一节 小儿免疫系统发育及特征

一、概 述

免疫(immune)的最基本含义是识别自己、排斥异己。免疫系统在机体防御感染、清除衰老、死亡或损伤的细胞,识别和清除突变细胞等方面发挥重要作用。一般而言,免疫反应(immune reaction)是一种生理性保护反应。一旦这种适度、有益的保护性反应失衡,即可导致异常免疫反应:产生变态反应性疾病、自身免疫性疾病、免疫缺陷病及肿瘤。

免疫系统(immune system)的各类细胞均来自多能造血干细胞(stem cell, SC), SC在胚胎期储于胚肝或网膜,最终均存于骨髓。SC在特殊的微环境中受到某种诱导信号刺激后将向各种细胞方向分化、发育(图7-1)。SC向免疫有关的细胞发育主要有两方面;一方面向免疫活性细胞(immunocompetent cell)分化,构成天然免疫系统,如生发中心的树状突细胞、皮肤郎罕细胞(Langerhan's)、分泌炎症介质的细胞(肥大细胞、嗜碱性细胞、嗜酸性细胞等)以及内皮细胞、成纤维细胞、成骨细胞、破骨细胞,肝上皮细胞等天然免疫反应细胞。另一方面分化成两大类淋巴细胞,即T细胞和B细胞,由它们构成了抗原特异性免疫系统。成熟淋巴细胞都有自己明确的免疫效能,如通过分泌各类抗体,直接杀伤细胞,分泌效应细胞因子等来发挥特异性免疫功能。淋巴细胞表达各种细胞膜表面分子,它决定淋巴细胞在免疫两络反应中各自传递信号的形式,通过分泌多种细胞因子来调节免疫系统中细胞间各自的功能状态,从而有机地、协调地发挥免疫系统的完整功能。

免疫功能的实现主要由五个部分完成:①单核/巨噬细胞(MC/MΦ);②中性粒细胞(PMN);③补体系统;④T淋巴细胞及其分泌的淋巴因子;⑤B淋巴细胞及其分泌的免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)。狭义上理解,由淋巴细胞介导的免疫反应称为特异性免疫,由非淋巴细胞介导的免疫反应为非特异性免疫。事实上淋巴细胞也参与一些非特异性免疫效应,MC/MΦ等也参与一些特异性免疫效应过程。

整个免疫应答的过程的最终完成极其复杂,是多种免疫成分共同参与的结果。MC/MΦ作为抗原提呈细胞(APC)吞噬、消化、处理抗原,将抗原信息提呈给淋巴细胞,另一方面MC/MΦ也分泌细胞因子参与免疫反应。T淋巴细胞经抗原及MC/MΦ分泌的细胞因子(如IL-12, IL-10等)刺激后分化为两类T淋巴细胞;其表面表达CD8分子即细胞毒性T淋巴细胞(CTL)。另一部分T淋巴细胞表达CD4表面分子,其功能为辅助免疫反应发生,称为辅助性T淋巴细胞(T_H)。CD4⁺T细胞受不同的抗原及丝裂原刺激分化为两类T淋巴细胞:T_{H1}细胞分泌白细胞介素-2(interleukin-2 IL-2)和干扰素-γ(IFN-γ),促进CTL和自然杀伤细胞(NK)活性,发挥细胞免疫功能;T_{H2}细胞分泌IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13等因子辅助B细胞产生抗体。Ig结合抗原形成免疫复合物,并激活补体,补体复合物或效应片段可激活中性

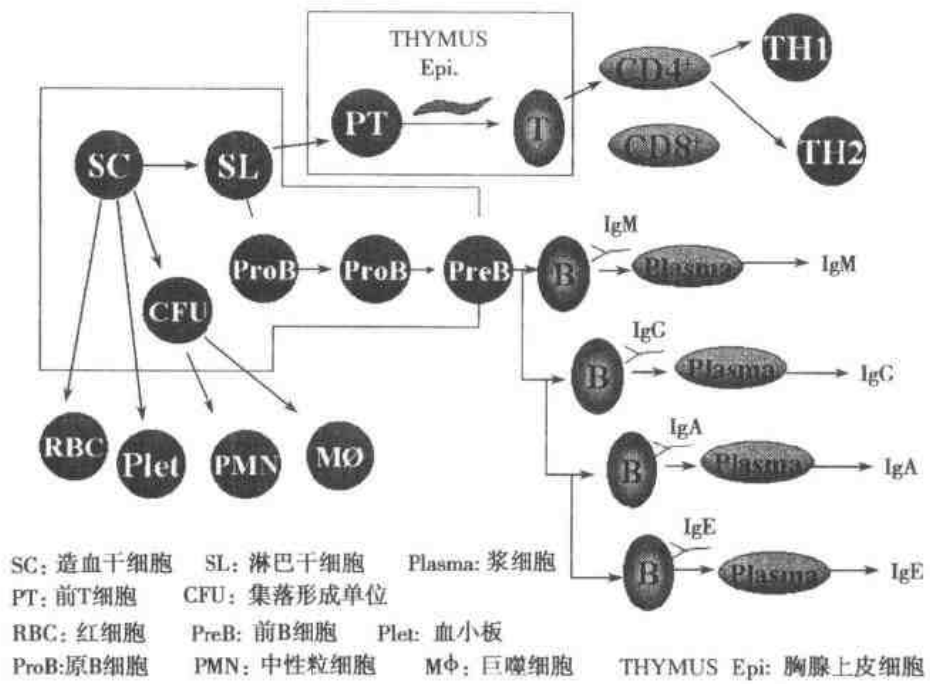


图 7-1 免疫细胞发育过程

第3、4对鳃囊上皮细胞发育而来,在胚胎7~8周,胸腺细胞开始分化,此后逐渐接受来自循环的造血干细胞,在胸腺上皮趋化因子诱导下前T细胞逐渐分化成熟。出生时胸腺大小与功能已达高峰。T细胞经胸腺诱导已能识别自身的主要组织相容性抗原(MHC),且形成了对自身组织的耐受性,并获得了细胞表面抗原CD₃和CD₁₁及T细胞受体(TCR)。成熟的T细胞主要由具辅助、诱导功能的CD₄⁺T细胞和细胞毒性功能的CD₈⁺T细胞组成,出生时T细胞自身发育已完善,但此时CD₄⁺T细胞相对较多,CD₄/CD₈比例高达3~4,故出生后表现出CTL活性不足,易感染;T_H2细胞功能相对亢进,易患过敏性疾病等特征。约2岁后CD₈⁺T细胞水平才接近成人,抗感染能力逐渐增强。新生儿未经抗原刺激的T细胞(CD₄₅RA)比例较大,这些细胞寿命短,功能弱,而已经抗原刺激的T细胞(CD₄₅RO)较少,虽然它们寿命长,功能强。因此就整体而言T细胞尚不能充分发挥其功能。小于胎龄儿及早产儿T细胞数量少,对有丝分裂原反应较低,但早产儿1月后即可赶上足月儿,而小于胎龄儿要在1岁后才能赶上同龄正常儿童。

婴儿期T细胞在PHA诱导下分泌IL-2正常,但抗CD3单抗刺激产生IL-2却不足,新生儿期产生不足的因子有IL-3, IL-4, IL-5, IFN- γ , 其水平仅为正常成人10%~25%,中度产生不足的细胞因子有GM-CSF和IL-6;轻度产生不足有TNF- α , G-CSF,未成熟儿细胞因子分泌功能更差,IL-6仅为成人25%。新生儿循环中分泌IL-2的T_H1类细胞相对不足,IFN- γ 相当于成人水平的1/8~1/10,CTL活性明显低于年长儿和成人,因此由T_H2类细胞分泌的细胞因子IL-4、5、6、10、13和IL-15占有相对优势(虽然IL-4也仅为成人1/3水平),T_H1/T_H2比例较正常水平低,T细胞应答向T_H2偏移。3岁时T_H1/T_H2类细胞因子分泌才趋近成人水平。

(四) B细胞及抗体(B cell and antibody) 骨髓是B细胞成熟的场所,相当于类囊的功能。淋巴结是B细胞富集的器官,全身各处淋巴结发育先后不一,在胚胎10周时,颈部、肠系膜淋巴结最早发育,足月新生儿即可扪及腹股沟淋巴结,12岁时淋巴结发育达顶点;2岁后扁桃体才明显增大,6~7岁时扁桃体增大最为明显。B细胞功能在胚胎期已经成熟,但它要成为分泌抗体的浆细胞需要抗原与T细胞的多种信号辅助刺激(T细胞CD₄₀配体,IL-4,5,6等),因而新生儿B细胞产生抗体能力差,虽然胎儿B细胞对抗原刺激能够产生IgM抗体,但有效的IgG抗体应答要在生后3个月后才出现,小于胎龄儿抗体产生能力更差,其B细胞数量也低于足月儿,易发生暂时性低丙种球蛋白血症。婴儿期各类Ig产生能力均不足,以后随年龄增长而逐渐达到成人水平。不同年龄IgG、A、M、IgG亚类水平见表7-1、表7-2,生后变化趋势见图7-2。

1. IgG 孕期32周进入胎儿循环的母亲IgG明显增加,出生时脐血IgG水平甚至可高于母亲IgG水平10%,但此时自身合成抗体能力很差。早产儿、小于胎龄儿IgG水平低于母亲。生后3月虽然自身合成能力增加,但来自母亲的IgG大量衰减,至6个月时全部消失,故3~6月龄婴儿血清IgG水平降至最低点。1岁后也仅为成人水平的60%,6~7岁渐近成人水平。IgG含4种亚类成分,婴儿自身合成IgG₁、早于IgG₂, IgG₄; IgG₁约在5岁达成人水平, IgG₃在10岁左右, IgG₄和IgG₂要在14岁前后才达成人水平。IgG₁主要针对细菌、病毒的蛋白质抗原, IgG₂主要是抗多糖成分抗体。IgG₁约占总IgG总量70%, IgG₂约为20%, IgG₃占7%左右, IgG₄约占3%。若仅为某一种IgG亚类生成障碍将会产生比较特殊的病原反复感染。

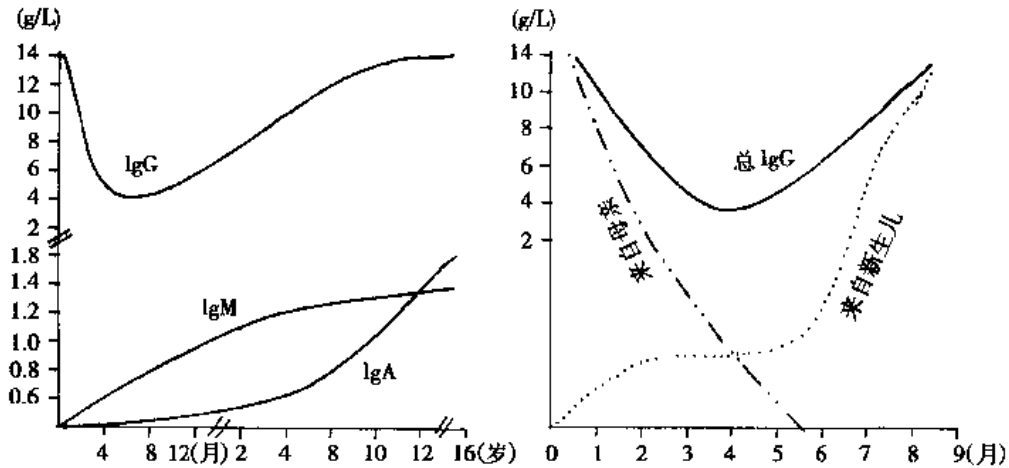


图 7-2 产后血清免疫球蛋白浓度变化趋势

4. IgD 和 IgE 两者均难以通过胎盘,在新生儿血清中 IgD 和 IgE 含量极少,IgD 生物学功能不清楚,5 岁时才达成人水平。IgE 参与 I 型变态反应,与过敏性疾病有关。生后可从母乳中获取部分 IgE,自身合成的能力也不弱。患过敏性疾病时血 IgE 水平可显著升高。

(五) 补体系统(complement system) 新生儿各补体成分均低于成人,其 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_7 成分仅为成人水平的 35%~80%, C_8 、 C_9 约为成人 10%,B 及 P 因子为 35%~70%,补体旁路系统能力约为成人水平 49%~65%。补体分子的趋化作用是活化 $M\Phi$ 的重要因素之一。未成熟儿补体各成分水平更低,约在生后 6~12 月补体浓度或活性接近成人水平。

(六) 其他免疫分子 血浆甘露聚糖结合蛋白(mannose binding protein,MBP)又称甘露糖结合血凝素(mannose binding lectin,MBL)属于凝集素(collectin)家族。2 岁以前的婴儿,获得性抗体反应尚不完善时,MBL 在保护宿主免受感染中发挥天然抗感染的重要作用。未成熟儿 MBL 水平较成人低,随胎龄增长而上升,生后 10~20 周达到足月新生儿水平。

在非特异性免疫系统中很多成分在幼儿期也弱于成人。以纤维连接蛋白为例,纤维连接蛋白具有细胞粘附分子、趋化因子和调理素的功能。新生儿,尤其是未成熟儿水平低下,严重感染、缺氧、窒息时纤维连接蛋白的水平将进一步下降,致感染后的恢复明显不及成人。

第二节 原发性免疫缺陷病

免疫缺陷病(immunodeficiency diseases, ID)是指免疫系统的器官,免疫活性细胞(如淋巴细胞、吞噬细胞)及免疫活性分子(免疫球蛋白、淋巴因子、补体分子和细胞膜表面分子)发生缺陷引起的某种免疫反应缺失或降低,导致机体防御能力普遍或部分下降的一组临床综合征。因遗传因素,如基因突变(mutation)、缺失(deletion)等所致免疫功能缺陷病称为原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency diseases, PID),若因后天因素(理化因素、感染因素、营养因素、疾病因素、生理发育不成熟、老年退化等)致免疫缺陷称为继发性免疫缺陷病(secondary immunodeficiency diseases, SID)。SID 可能也受基因影响,但其影响程度较 PID 小,且为多基因共同作用结果。因而 SID 往往表现轻度免疫功能缺陷,且常为可逆性变异,及时去除不利因素之后,有望恢复正常免疫功能。

【发病率】 由于人们对 PID 的充分重视,认识水平及诊断技术不断提高,自 1952 年 Bruton 报告首例先天性无丙种球蛋白血症(congenital agammaglobulinemia)以来,全球报道的 PID 病例已近万例,但其总发病率尚无确切资料。以活产婴的发病数计算,1981 年日本和 1983 年澳洲的报道约为 1/10000,但未包括无症状性 IgA 缺乏症。

我国大陆、澳门和台湾地区仅有散在报道,至今缺乏发病率资料。香港特区于 1990 年前未发现原发性免疫缺陷病,但在开展此病研究之后,仅仅 8 年间在 600 万人口中已发现 99 例不同类型 PID,表明 PID 在中国人群中并不少见,若按 PID 总发病率 >1/8000 计算,我国每年大约 2500 万新生儿中,至少有 3000 例 PID。除外那些得不到诊断和治疗而死亡的病例,累计病例可达 3~8 万。这还不包括 IgA 缺乏及正在研究、调查之中的甘露聚糖结合蛋白(MBP)基因缺陷患儿。

根据日本和瑞士的资料(1988 年):PID 中单纯抗体缺陷占 50%,其中包括一些 T 细胞辅助功能缺乏而致 B 细胞产生抗体能力下降;细胞免疫缺陷占 10%,联合免疫缺陷(SCID)占 20%;吞噬细胞,中性粒细胞缺陷占 18%,补体缺陷占 2%。在细胞免疫缺陷中常因 T 细胞功能低下,不能提供辅助 B 细胞合成、分泌免疫球蛋白的信息(包括细胞因子和细胞表面分子介导的信息传递),因而也发生不同程度的抗体产生减少,因而在全部 PID 患儿中,约 80% PID 病例存在免疫球蛋白和(或)抗体缺陷。

【分类、病因及临床特征】 按照 WHO 专家委员会对各种 PID 分类的第七次审定标准(1997),部分 PID 分类名称、病因及临床特征如下。

(一) 联合免疫缺陷病(combined immunodeficiency, CID) 该组疾病中 T 和 B 细胞均可能有明显缺陷,临床表现为婴儿期严重致死性感染,细胞免疫和抗体反应均缺陷,外周血淋巴细胞减少,以 T 淋巴细胞为主(表 7-3)。

1. 严重联合免疫缺陷(severe combined immunodeficiency, SCID) 分为两组:

(1) T 细胞缺陷, B 细胞正常 SCID($T^{-}B^{+}$ SCID)

1) X 连锁 $T^{-}B^{+}$ SCID: 病因为定位于 $X_{q13.1}$ 上的白细胞介素 2 受体 γ 链(IL-2R γ)基因突变,导致 SCID,是 SCID 中较常见的病种。近期发现 IL-2R γ 也是 IL-4, IL-7, IL-9 和 IL-15 受体的共同 γ 链(γc),因此又称 IL-2R γc 。临床表现为早期反复、严重霉菌,细菌和病毒感染及发生移植物抗宿主反应(GVHR)。外周血 T 细胞缺乏或明显减少, B 细胞可正常或增高,但血清 IgM, IgA, IgG 水平低,淋巴细胞增殖活性低,多在 1 岁内死于严重感染。病情轻重取决于基因突变位点和性质。骨髓移植在本病的成功率可达 90%,转 γc 基因治疗尚处于试验阶段。

2) 常染色体 $T^{-}B^{+}$ SCID: 是由于细胞内激酶 Jak3 基因突变。免疫学改变与临床表现同 $T^{-}B^{+}$ SCID。

(2) T 和 B 细胞均缺如 SCID($T^{-}B^{-}$ SCID)

1) RAG-1/RAG-2 缺陷: $T^{-}B^{-}$ SCID 为重组活化基因-1(RAG-1)或 RAG-2 基因突变所致,婴儿期即发病,外周血 T 和 B 细胞计数均明显减少,但 NK 活性正常或升高。该病因位于 11p13 编码 VDJ 基因重组酶 RAG1/RAG2 突变,使 T 细胞受体(TCR)和 B 细胞表面免疫球蛋白(SIg)的 VDJ 重组发生障碍,患者外周血 T、B 细胞均减少,患儿在生后 2~3 月即发生严重的复发性感染。

2) 腺苷脱氨酶(ADA)缺陷: ADA 基因突变, ADA 缺乏引起嘌呤旁路和甲基化旁路的中间代谢产物脱氧三磷酸腺苷(dATP)和 S-腺苷同型半胱氨酸(S-adenosyl homocysteine)堆积,它

道感染和肠病毒性脑膜炎。B细胞 Ig 基因表达及 Ig 合成分泌无异常,但 B 细胞数量可能减少。患儿血清 IgG、A 显著低于正常同龄人,分泌型 IgA 水平亦低下,SIgM⁺、SIgG⁺、SIgA⁺ 细胞数正常,但不能转换为相应浆细胞;T 细胞异常可能是致病的关键,部分患儿 T 细胞 CD40L 表达下降,T 细胞分泌的细胞因子 IL-4、IL-6 活性是否下降或升高尚无定论,有 IL-2、IL-5 和 IFN- γ 活性下降。T 细胞功能异常可能与细胞内信息传递障碍有关,如磷酸激酶 C(PKC)活性下降。CVID 的遗传方式不定,可为常染色体隐性或显性,也可为 X-连锁,但更常见为无遗传家系的散发病例。病变严重度一般低于 XLA。诊断依赖于排除其他原发性免疫缺陷病。IVIg 替代治疗可减轻感染的严重度。

4. IgA 缺陷(IgA deficiency) IgA 缺陷病是较为常见的 PID,但人群发病率有差异,在白种人发病率约 1/500~1500,日本人为 1/18500,中国人约为 1/5000~10000。本病发病机制不明,可能与 T_H2 细胞对 B 细胞合成 IgA 调控失调有关,目前没有发现 IgA 基因缺失或突变,部分病例为常染色体隐性或显性遗传,IgA 缺陷和 CVID 都可能与 MHC 基因(或 HLA)型别密切相关。

轻症患儿可无症状或在婴儿期发生反复呼吸道感染及肠道、泌尿道感染。男女均可发病,家族中可有数人发病,多数人能活到壮年和老年,部分病例血清 IgA 可逐渐升至正常水平。可伴发自身免疫性疾病,哮喘和肠吸收不良。血清 IgA 低于 0.05g/L,IgM、IgG 正常或升高,分泌型 IgA 也明显减少。应避免使用丙种球蛋白,因其含有微量 IgA,可诱导患儿产生抗 IgA 抗体(属 IgG₂ 类),但所幸的是相当一部分 IgA 缺陷病患儿同时伴发 IgG₂ 亚类缺陷,这些人一般不会发生对 IgA 的过敏反应。

5. 婴儿暂时性低丙种球蛋白血症(infants transient hypogammaglobulinemia) 正常婴儿 3~4 月时因母体转输来的 IgG 已消失,血清 IgG 呈最低水平,随之自身产生的 IgG 逐渐增多。婴儿暂时性低丙种球蛋白血症患儿不能及时产生 IgG,故血清 IgG 水平持续低下。约 3 岁后才逐渐回升,其机理尚不清楚。

(三) 其他以 T 细胞缺陷为主的免疫缺陷病 本组疾病多为新近发现,其分子遗传学和病因学尚不清楚的疾病。

1. CD₄⁺ T 细胞缺陷 外周血 CD₄⁺ T 细胞计数减少,细胞免疫功能低下,而血清 Ig 水平正常或偏高,易患隐球菌脑膜炎、念珠菌等机会感染。

2. CD₇⁺ T 细胞缺陷 外周血 CD₇⁺ T 细胞缺乏。

3. IL-2 缺陷 IL-2mRNA 转录表达障碍。

4. 多细胞因子缺陷 IL-2、IL-4 和 IL-5 缺陷,缺乏活化 T 细胞的核因子(NFAT)。

5. 信息传递障碍 当给予抗原刺激后,T 细胞钙内流和二酰甘油(DAG)表达障碍,临床表现与 SCID 或 CVID 相似。

6. 钙内流障碍 T 细胞钙内流机制失调,表现为 SCID。

(四) 免疫缺陷合并其它重要特征 这类疾病除免疫缺陷外,尚有非常突出的其他临床表现。

1. 湿疹-血小板减少伴免疫缺陷(Wiskott-Aldrich syndrome, WAS) WAS 蛋白(WASP) 编码基因位于 Xq11.22,由 12 个外子(含 1823 碱基对)组成。WASP 存在于造血干细胞及由其分化而来的细胞的细胞浆中,其功能尚不清楚,可能与细胞内信息传递和细胞骨架再重建等功能有关。WASP 基因突变或缺失,使淋巴细胞,血小板功能异常。早期表现为出生后即有出

血倾向,皮肤淤点,血便,颅内出血;湿疹可轻可重,可局限于面部;肝脾肿大及反复或慢性感染是另一特征,淋巴瘤和自身免疫性血管炎发生率高。实验室发现 IgM 下降, IgA、IgE 上升而 IgG 正常;抗体反应差,抗同族凝集素效价低下,淋巴细胞增殖反应和吞噬细胞趋化功能降低,血小板数量减少,体积变小。本病在采用骨髓移植前,多数患儿在 3 岁左右因严重出血或感染死亡。

2. 共济失调毛细血管扩张综合征(ataxia-telangiectasia, AT) 进行性小脑共济失调和毛细血管扩张为其特点,后者常发生于耳垂和球结合膜。血清甲胎蛋白增高见于 95% 的病例。早期免疫缺陷不明显,后期约 70% 病例免疫功能异常。不同程度血清 IgG₂、IgG₄、IgA 和 IgE 下降甚或缺如,抗体反应下降;T 细胞数量和功能多有减弱,最终出现反复呼吸道感染。放射所致 DNA 损伤不易修复,可能与 p53 基因表达异常有关。患儿易患肿瘤,且常为其死因。AT 基因突变与 AT 发病密切相关。该病为常染色体隐性遗传。

3. 胸腺发育不全综合征(DiGeorge syndrome) 为一系列基因异常综合征中的一部分,约 80%~90% 病例伴有染色体 22q11-ter 缺失。这段连续基因缺失引起心脏畸形(cardiac abnormalities)、面部异常(abnormal facies)、胸腺发育不良(thymic hypoplasia)、腭裂(cleft palate)和低钙血症(hypocalcemia),故称为“CATCH22”。胸腺缺如使 T 细胞,尤其是 CD₈⁺ T 细胞数量减少。患儿易于病毒感染;因甲状旁腺功能低下,患儿生后将发生低钙惊厥;I-II 咽弓受累时,出现特殊面容:眼距宽、鼻梁开坦、小嘴及耳位低等 III-IV 咽弓发育不良导致先天性心脏病,如大血管转位,法乐四联症。尽管胸腺体积变小或萎缩而代以外胚叶组织,但本病免疫缺陷表现轻,仅约 20% 的病例出现 T 细胞功能异常,多数患儿随年龄增长, T 细胞缺陷可自行恢复至正常。先心病可行手术治疗,早年反复感染可给予抗感染和对症治疗。骨髓和胸腺细胞移植已有成功报告。

(五) 吞噬细胞数量和功能缺陷

1. 严重先天性中性粒细胞减少症(SCN, Kostmann 综合征) 外周血中性粒细胞集落刺激因子(G-CSF)受体基因发生转位,而不能表达 G-CSF 受体蛋白。一些病例发生粒细胞再生障碍或粒细胞性急性白血病。

2. 慢性肉芽肿病(chronic granulomatous, CGD) 吞噬细胞杀菌功能减弱,导致慢性化脓性感染;形成肉芽肿,尤见于淋巴结、肝、肺和胃肠道。病原菌为葡萄球菌、大肠杆菌、沙雷菌、奴卡菌和霉菌(特别是曲霉菌)。2/3 的病例于 1 岁内发病,以肺部、皮肤葡萄球菌感染尤为严重。吞噬细胞杀菌功能低下形成本病的特有表现:大量淋巴细胞,组织细胞聚集的肉芽肿,位于各个部位,出现相应的临床表现。CGD 可分为 X-连锁和常染色体隐性遗传两类。X-连锁的 CGD 临床表现较重,而常染色体隐性遗传 CGD 则症状轻微。X-连锁 CGD 系还原型辅酶 II (NADPH)氧化酶的组成部分细胞色素 b558 中的 91KD 链(gp91^{phox})基因突变,致使不能产生超氧根、单态氧和 H₂O₂。部分病例为 Xp21 缺失所致。常染色体隐性 CGD 可为细胞色素 16 基因 p22^{phox}缺陷,或 NADPH 氧化酶 p67^{phox}或 p47^{phox}缺陷。四唑氮蓝染料试验(NBT)可作为诊断本病初筛,进一步确诊有赖于 NADPH 氧化酶活性测定及基因分析。约 50% CGD 患者于 30 岁前死于感染,治疗原则是预防和治疗感染(如磺胺增效剂和其它敏感的抗生素,保持室内干燥,以免发生霉菌性感染。重组干扰素 γ 可提高吞噬细胞氧化酶活性(0.05mg/m²,每周三次,皮下),已有肉芽肿形成者可用皮质激素治疗(0.5~1mg/kg.d)数周。骨髓移植和基因治疗已有成功病例。

(六) 补体缺陷(complement deficiency) 广义的补体系统是一组血浆蛋白质,由两部分组成:①补体各活性成分 $C_1 \sim C_9$, B 因子和甘露糖结合素(Mannose-binding lectin, MBL);②补体调节蛋白, C_1 抑制物, C_4 结合蛋白, D 因子, I 因子, 备解素, H 因子, 腐败加速因子(decay accelerating factor, DAF, CD_{55}) 和保护因子(protectin, CD_{59}) (表 7-5)。

表 7-5 补体缺陷

缺陷	遗传	染色体定位	临床特点
C_{1q}	AR	1	类风湿性疾病, 化脓感染
C_{1r}	AR	12	类风湿性疾病, 化脓感染
C_3	AR	19	反复化脓感染
C_5	AR	9	奈瑟菌感染, SLE 综合征
C_6	AR	5	奈瑟菌感染, SLE 综合征
C_7	AR	5	奈瑟菌感染, SLE, 血管炎
$C_{8\alpha}$	AR	1	奈瑟菌感染, SLE 综合征
$C_{8\beta}$	AR	1	奈瑟菌感染, SLE 综合征
C_9	AR	5	奈瑟菌感染, SLE 综合征
C_1 抑制物	AD	11	遗传血管性水肿
因子 I	AR	4	反复化脓感染
因子 H	AR	1	反复化脓感染
因子 D	AR	7	奈瑟菌感染
备解素	XL	X	奈瑟菌感染

注:AD 常染色体显性遗传。

不同补体成分缺陷有不同临床表现,共同特征是反复感染和易患风湿性疾病。补体上游成分如 C_1 、 C_4 、 C_2 、 C_3 缺陷,易发生反复化脓性感染,尤其是荚膜多糖抗原的细菌感染;下游成分 $C_5 \sim C_9$ (也含 C_3) 缺陷易发生革兰氏阴性菌感染,尤其是奈瑟氏菌感染,约 1% ~ 15% 患者发生散发性脑膜炎双球菌感染。

补体缺陷伴风湿性疾病机制不详,尤其是上游成分 C_2 、 C_4 、 C_3 缺陷,伴风湿性疾病几率高达 80%,远高于下游成分缺陷($C_5 \sim C_9$) 的发病几率(10%),这些风湿性疾病主要是系统性红斑狼疮,皮炎,硬皮病,过敏性紫癜,血管炎和膜增殖性肾炎。

雄激素类药物,如 stanozolol 或 danazol 可促进 C_1 酯酶抑制物合成,可试用于 C_1 酯酶抑制物缺陷,其它补体成分缺陷治疗主要为对症治疗。

第三节 继发性免疫缺陷病

临床实践中逐步发现很多免疫功能缺陷病为继发性免疫缺陷病(secondary immunodeficiency diseases, SID),SID 与原发免疫缺陷病(PID)的重要区别在于:①PID 几乎都是特定的单基因缺失,导致相应的免疫活性细胞或免疫分子受损,表现出这种功能的完全缺失,且为不可逆的改变,而 SID 常为免疫系统多环节受损,但受损程度较 PID 轻,仅为部分功能受损,表现为免疫功能低下(immunocompromice);②PID 系关键位基因突变,除非免疫重建,否则其免疫功能缺陷将为终身性,SID 为后天环境因素致免疫功能缺陷,虽也能影响基因表达,但仅系基因不完全性表达障碍,去除不利因素之后,免疫功能将可能恢复正常。人的一生中,都可能在某个特定时期,特定条件下出现这样或那样的 SID,因而早期诊断和治疗对 SID 具有重大意

义。

【病因】

(一) **感染** 感染即是免疫缺陷的临床表现之一,同时也是致 SID 的原因。人类免疫缺陷病毒(HIV)感染致获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)是感染引起 SID 的典型例子,事实上任何一次感染都可能在不同程度上引起暂时性免疫损伤。

(二) **营养紊乱** 营养紊乱是 SID 的另一重要原因,发展中国家尤为突出。我国从 1980 年开始对缺镁引起免疫损伤的机制和治疗进行了广泛研究,1990 年又报告了亚临床维生素 A 等营养素缺乏致免疫缺陷,并发现了维生素 A 缺乏(自然杀伤细胞活性下降、淋巴组织萎缩、CD₄T 细胞减少、B 细胞产生抗体能力下降、粘膜局部免疫反应减弱、总 IgA 和分泌型 IgA 抗体减少)、缺锌(细胞毒性 T 细胞活性下降、巨噬细胞杀菌能力受损、缺乏 T 细胞辅助,B 细胞产生抗体能力下降、皮肤粘膜屏障功能受损)、缺铁(淋巴细胞增殖反应减弱、IL-6, IL-4 活性下降、中性粒细胞杀菌能力下降、B 细胞抗体合成转换得不到 T 细胞辅助而分泌抗体能力下降、IgG 亚类缺陷)等营养障碍带来的有关 SID 的种种问题。中度或重度蛋白质-热能营养不良常伴有多种微量元素和维生素缺乏,从而更进一步影响免疫功能(表 7-6)。

(三) **临床疾病** 一些临床疾病的病理改变中,常伴有某些免疫功能低下;如肾病综合征的低 IgG 血症,肿瘤患者的细胞免疫功能低下。

表 7-6 各种维生素和微量元素缺乏引起的免疫功能缺陷

营养素缺乏	免疫功能缺陷			
	T 细胞	B 细胞	巨噬细胞	中性粒细胞
维生素 A	+++	+++		
维生素 B ₁		++		
维生素 B ₂		+		
维生素 B ₆	++	+++		
维生素 B ₁₂	+	+		++
生物素		++		
泛酸		+++		
叶酸	++	++		
维生素 C			++	++
维生素 D		++		
维生素 E	++	++	+	
烟酸		++		
锌	++		+	
铁	+++	+		+++
铜	*+		*++	*++
镁		*+		
硒	++		++	

注: + 轻度抑制, ++ 中度抑制, +++ 严重抑制, * 动物模型结果,尚未在人体证实。

(四) **新生儿**(见本章第一节) 新生儿和老年人存在的生理性免疫功能低下也是 SID 的常见原因。

(五) **药物** 药物是临床中较常见的免疫低下的重要原因,如糖皮质激素,细胞毒性药物,

放射性照射等均可引起 SID)。在自身免疫性疾病,肿瘤等多种疾病的治疗中采用这些手段均要警惕 SID 的发生。

引起 SID 因素复杂,现列简表如下(表 7-7)

表 7-7 导致继发性免疫缺陷病的因素

营养紊乱	蛋白质-热能营养不良,铁缺乏症,锌缺乏症,维生素 A 缺乏症,肥胖症
免疫抑制剂	放射线,抗体,糖皮质激素,环孢菌素,细胞毒性药物,抗惊厥药物
遗传性疾病	染色体异常,染色体不稳定综合征,酶缺陷,血红蛋白病,张力性肌萎缩症,先天性无脾症,骨骼发育不良
肿瘤和血液病	组织细胞增生症,类肉瘤病,淋巴系统肿瘤,白血病何杰金病,淋巴组织增生性疾病,再生障碍性贫血
感染	细菌感染,霉菌感染,病毒感染,寄生虫感染
其它	糖尿病,蛋白质丢失性肠病,肾病综合征,尿毒症,外科手术和外伤,器官退化

【临床表现与治疗】 SID 的临床表现与 PID 大致相同,但其程度往往轻于后者,治疗效果也较好,反复感染是突出表现,并发肿瘤与自身免疫性疾病的机会相对较少。SID 治疗原则上是替代治疗和对症治疗,均要视免疫缺陷的类型及后果而定,因在何种因素影响下,产生何种特殊免疫异常并不十分明了,只有根治原发病,才有可能彻底纠正 SID。

第四节 免疫缺陷病的诊断与治疗

免疫缺陷病的临床表现因病因不同而极为复杂,但其共同表现却较为一致,尤其是反复感染。若存活期长,还易发生肿瘤和自身免疫性疾病。多数原发性免疫缺陷病(PID)有明显家族史,在筛查可疑病例和寻找带病者时更要详细询问家族史,而不利的环境因素和其它基础疾病则可能是继发性免疫缺陷病(SID)的重要线索。

【临床表表】 免疫缺陷病的一般临床表现简约归纳如下(表 7-8);

表 7-8 免疫缺陷的临床表现

最常见的表现	反复呼吸道感染 严重细菌感染 持续性感染对治疗效果不好
常见的表现	生长发育迟缓 机会感染 皮肤病变(皮疹,脂溢性皮炎,脓皮病,脓肿,秃发,湿疹,毛细血管扩张,病毒疣) 顽固性鹅口疮 腹泻和吸收不良 慢性鼻窦炎和乳突炎 复发性支气管炎和肺炎 自身免疫反应的证据 淋巴结和扁桃体缺如 血液学异常(再生障碍性贫血、溶血性贫血、血小板减少性紫癜、中性粒细胞减少)
较少见的表现	体重下降,发热,慢性结合膜炎、牙周炎、淋巴结肿大、肝脾肿大、严重病毒感染、慢性肝病、关节痛或关节炎、慢性脑炎、复发性脑膜炎、皮肤化脓性坏疽、胆道炎或肝炎、疫苗接种扩散、支气管扩张、尿路感染、脐带脱落延迟、慢性口腔炎

PID 表现千变万化,临床医师应根据一些普通规律进行有目的的筛查,下列常见的共同表

现为筛查的重要线索。

(一) 反复或慢性感染 反复和慢性感染是免疫缺陷病最常见表现,患儿需长期用抗生素。感染以呼吸道最多见,如复发性或慢性中耳炎、鼻窦炎、结合膜炎、支气管炎或肺炎。其次是胃肠道感染。皮肤感染可为脓疖、脓肿或肉芽肿。也可见全身感染,如脓毒血症、败血症、脑膜炎和骨关节炎。大约40%PID患儿反复感染发生在1岁以内,尤其是严重联合免疫缺陷病(SCID)及先天性X连锁无丙种球蛋白血症(XLA)。另有约40%在1~5岁内发生反复感染,15%于16岁内发病,仅5%发病于成年期。抗体为主的免疫缺陷要在母体抗体消失后(生后6个月)才易发生感染,SID发病完全依赖原发疾病或不利的环境因素的状况,因而可发生于任何年龄。

一般规律是,抗体缺陷易发生化脓性感染,T细胞缺陷时则易发生病毒、霉菌或原虫感染。补体成分缺陷易发生奈瑟氏菌感染。中性粒细胞缺陷时病原体常为金黄色葡萄球菌。在免疫缺陷患儿中感染的病原菌毒力往往不强,常为机会感染。多数患儿感染后治疗效果不好,用抑菌剂效果更差,必需使用杀菌剂,且剂量大,疗程长。

(二) 肿瘤和自身免疫性疾病 免疫缺陷病,尤其是PID患儿易患自身免疫性疾病和肿瘤,淋巴系肿瘤的发生率较正常人群高几十倍乃至上百倍。B细胞淋巴瘤最多见,T细胞淋巴瘤和何杰金氏病也可发生。临床发现伴发淋巴瘤的PID常为SCID、嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)缺乏、XLA、X连锁淋巴组织增生症、高IgM血症(HM)、IgA缺乏症、IgG亚类缺陷、常见变异型免疫缺陷病(CVID)、湿疹血小板减少伴免疫缺陷(WAS)、毛细血管扩张共济失调综合征(AT)、胸腺发育不全等。也有伴发白血病,胶质瘤、肝胆管瘤,横纹肌肉瘤的报导。PID伴发的恶性肿瘤占淋巴瘤50%、淋巴细胞性白血病12.6%,腺瘤9.2%,何杰金氏病8.6%,其它肿瘤19.2%。

PID还可伴发溶血性贫血,血小板减少性紫癜,系统性血管炎,系统性红斑狼疮,皮炎,免疫复合物性肾炎,I型糖尿病,免疫性甲状腺功能低下和关节炎等自身免疫性疾病。SID并发自身免疫病及肿瘤的机会较少。

(三) 其它特殊临床表现 除反复感染、自身免疫病及肿瘤之外,还有一些常见的临床特征,了解这些特征(表7-9)有助于对某些PID的诊断。

【诊断】 诊断PID主要依靠病史,体检和相应辅助检查,尤其是分子遗传学检测方法。

(一) 病史与体检 反复感染是本病重要特征,病原菌可能是一些条件致病菌,或同一病菌的反复感染。不同的免疫缺陷病常有特殊的感染类型,如抗体缺陷者,易患细菌性感染;联合免疫缺陷者对病毒,真菌,细菌或原虫的易感性都会增加;补体缺陷者易患奈瑟氏菌感染;IgG₂亚类缺陷易患肺炎球菌感染,且感染部位并不限于肺部。有反复感染或免疫低下家族史对诊断PID也极有意义。发病时间也有鉴别诊断价值,如联合免疫缺陷病多在生后即有反复感染,而抗体为主的免疫缺陷一般要在生后6个月后才发生反复感染。扁桃体发育不良或缺陷,全身浅表淋巴结难触及或肝、脾大等也是PID的常见体征。

(二) 实验室检查 免疫缺陷病的病因复杂,其实验室检查手段更为多样,应结合家族史、病史、体检,选择相关项目。总之,凡反复不明原因感染发作,均应考虑免疫缺陷的可能性,当找不到明确诱因,且有阳性家族史,更应想到PID的可能性。但无论诊断PID或SID,均应有相应实验室检测依据,以明确免疫缺陷的性质。免疫网络极为复杂,测定全部免疫细胞和免疫分子几乎不可能。有些实验技术在一般医疗机构也无法开展,需在研究中心进行,为避免不必

要的检测,在作免疫缺陷病实验室项目选择时,可分为三个层次进行:①过筛试验;②进一步检查;③特殊或研究性实验。现概括列表如下(表 7-10)。

表 7-9 某些原发性免疫缺陷病的特殊表现

特殊临床表现	PID 诊断
0~6 个月 低钙血症、先心病、面部畸形 脐带延迟脱落,白细胞↑,反复感染 腹泻、肺炎、鹅口疮、体重不增 皮肤斑丘疹、秃发、淋巴结肿大 血便,中耳炎、湿疹 口腔溃瘍,中性粒细胞↓,反复感染	胸腺发育不全 白细胞粘附功能缺陷 SCID SCID 伴移植抗宿主反应 WAS 高 IgM 综合征
7 月~5 岁 严重进行性传染性单核细胞增多症 口服灰髓炎活疫苗发生软瘫 反复葡萄球菌皮肤或全身感染 慢性鹅口疮,甲萎缩,内分泌病 短臂,毛发细柔,严重水痘 眼部及皮肤白化症,反复感染 淋巴结肿大,皮炎,肺炎,骨髓炎	X 连锁淋巴组织增生症 XLA 高 IgE 综合征 慢性皮肤粘膜念珠菌病 软骨毛发发育不良伴短臂侏儒 Chediak-Higashi 综合征 慢性肉芽肿病
5 岁~成人 进行性皮炎伴慢性肠病毒肺炎 反复呼吸道感染,神经系统进行性变,共济失调 复发性奈瑟菌胞膜炎 复发性呼吸道感染,吸收不良,脾肿大,自身免疫病	XLA AT 补体 C ₆ 、C ₇ 或 C ₈ 缺乏 CVID

注:SCID:严重联合免疫缺陷病,WAS:湿疹血小板减少伴免疫缺陷,XLA:X 连锁无丙种球蛋白血症,AT:毛细血管扩张共济失调综合征,CVID:常见变异型免疫缺陷病。

【治疗原则】

(一) 一般治疗 要加强宣传与护理,采取有效措施预防感染,合并感染时应用合适的抗生素治疗,针对各种情况进行对症治疗,如 WAS 患儿发生血小板减少性严重出血,可输新鲜血小板。胸腺发育不全综合征出现低钙抽搐时应补充钙剂及 Vit D 或甲状旁腺素。有 T 细胞缺陷患儿应禁种活疫苗,不宜口服灰髓炎疫苗,以防发生严重感染。有一定抗体反应者可考虑给予死疫苗接种,有些病例需长期给予抗菌药物以预防感染。

已确诊为 T 细胞缺陷患儿不宜输新鲜血制品,以防发生移植物抗宿主反应(GVHR),必需输血或新鲜血制品时,应先用射线(2000~3000rad)处理,血制品还要严格筛查 CMV,以防血源性 CMV 感染。PID 患儿一般不作扁桃体和淋巴结切除术,脾切除术示为禁忌,糖皮质激素类药物应慎用。

卡氏肺囊虫性肺炎(pneumocystis carinii pneumonia,PCP)是细胞免疫缺陷患儿和 HIV 感染重要的并发症,当 CD₄⁺ 细胞计数 1 岁内 <1500/ul,或任何年龄组 CD₄⁺ 细胞占总淋巴细胞 <25% 时,均应预防 PCP 感染。

(二) 替代治疗 替代治疗的原则是“缺什么,补什么”。大约 80% PID 患儿伴有不同程度 IgG 或其他抗体缺乏,因此补充 IgG(IVIG)是最常见的替代治疗措施。其它替代治疗包括特异性免疫血清,输白细胞,细胞因子(转移因子,胸腺素)。某些市售免疫调节药物对 PID 的疗效并不满意,需要认真分析、利用。红细胞内有大量嘌呤核苷酸酶(PNP)和腺苷脱氨酶

植前后免疫抑制治疗,故使免疫功能重建延迟和增大继发感染的机会。同胞纯合子脐血干细胞移植则可不进行免疫抑制治疗,因此成功率明显增高。

(2)外周血干细胞移植:将 CD_{34}^+ 细胞分离,在体外无菌扩增或定向培养后,再静脉输注患儿,目前尚处于实验阶段。

3. 骨髓移植 (bone marrow transplantation) 至1997年已有近千例原发性免疫缺陷患儿接受了骨髓移植。

(1)同种异体同型合子骨髓移植:取自同胞兄弟,HLA-A和HLA-B同源,混合淋巴细胞培养(MLC)无反应的骨髓为供体。若患儿尚存在部分T细胞功能,MLC呈阳性反应时,于移植前后均应给予免疫抑制治疗。移植成功的病例,GVRH可自行消失,也有呈慢性GVRH者。卡氏肺囊虫肺炎的磺胺类药物预防要持续到免疫功能恢复正常为止。应持续监测巨细胞病毒(CMV)抗体,CMV抗体呈阳性者,可给予抗病毒治疗。

(2)同种异体半合子骨髓移植:在同胞中仅有1/4机会为同型合子,非同胞同种异体中,同型合子的机会几乎为零。为此可采用同种异体半合子骨髓供体,常为家庭成员父母或兄弟。B细胞移植的成功率较T细胞移植低,且常发生慢性GVRH。半合子骨髓移植现已代替胸腺上皮细胞移植和胎肝移植。

(3)无关供体骨髓移植:随着一些国家和地区骨髓库的建立,无关供体骨髓移植变为可能。无关供体配型骨髓移植在近年已很盛行。MUD移植可不必移除T细胞,但在移植后均应接受免疫抑制治疗。MUD移植成功率约为50%,5岁以内接受移植者,成功率可达85%。

4. 基因治疗 许多原发性免疫缺陷病的突变基因已被克隆,其突变位置已经确立,这给基因治疗打下了基础。将正常的目的基因片段整合到患儿干细胞基因组内(基因转化),被目的基因转化的细胞经过有丝分裂,使转化的基因片段能在患儿体内复制而持续存在,并发挥功能。理论上讲,凡骨髓移植成功的疾病均是基因治疗的指征。

主要程序包括,分离脐血、外周血或骨髓中的 CD_{34}^+ 细胞,体外在生长因子和辅助细胞存在下,使其扩增又不进行分化(即保持 CD_{34}^+ 细胞的原始特征):在体外, CD_{34}^+ 与带有目的基因的载体病毒共培养,使 CD_{34}^+ 细胞被目的基因转化,将目的基因转化的 CD_{34}^+ 细胞静脉输入患者体内。

(李永桔)

第八章 结缔组织病

第一节 风湿热

风湿热(rheumatic fever)是A组乙型溶血性链球菌感染后发生的结缔组织免疫性炎性病变,病变主要累及心脏、关节;少数人累及中枢神经系统、皮肤及皮下组织,其心脏的非化脓性急性炎症可导致患儿死亡;慢性反复发作可形成风湿性心瓣膜病。A组乙型溶血性链球菌性咽喉炎、猩红热与风湿热发病有关,皮肤感染与风湿热发病未见有关。及时应用青霉素治疗链球菌性咽喉炎可有效预防风湿热的发生。

在发展中国家,风湿热和风湿性心脏病仍很常见和严重。我国各地发病情况不一,虽然1986~1990年广东省心血管病研究所调查风湿热发病率从33.79/10万下降至22.30/10万,风湿性心脏病患病率从0.79%下降至0.61%,低于其他发展中国家,但仍明显高于西方发达国家。近几年国内调查农村和边远地区发病率仍然很高,其发病率又有回升趋势,临床症状有一些变异,应值得重视。

本病学龄儿童多见,5岁以下少见,好发年龄为6~15岁;一年四季均可发病,以冬春多见,无显著性别差异。

【病因和发病机制】 风湿热是A组乙型溶血性链球菌咽喉炎后的自身免疫性疾病,其他组链球菌和其他细菌均未证明与风湿热有关。风湿热的发病机制与A组乙型溶血性链球菌的特殊结构成分和细胞外产物有关。

(一) 链球菌抗原的分子模拟 有多种A组乙型溶血性链球菌的抗原与发病有关:其荚膜透明质酸与人体关节、滑膜有共同抗原;其细胞壁外层蛋白质中M蛋白和M相关蛋白、中层多糖中N-乙酰葡萄糖胺和鼠李糖均与人体心肌、心瓣膜糖蛋白有共同抗原;其细胞膜的脂蛋白与人体心肌纤维膜和丘脑下核、尾状核之间有共同抗原。因而链球菌感染后,机体产生抗链球菌抗体,一方面可清除链球菌起保护作用,另一方面由于链球菌抗原的分子模拟,这种抗体也可与人体组织产生免疫交叉反应导致器官损害。

(二) 免疫复合物(immunocomplex)致病 链球菌抗原与抗链球菌抗体可形成循环免疫复合物,沉积于人体关节滑膜、心肌、心瓣膜后激活补体成分,产生炎性病变。

(三) 细胞免疫损伤 细胞免疫反应也参与风湿热的发病机制,表现在:①患者周围血淋巴细胞在试管中对链球菌抗原反应增强,单核细胞对培养的心肌细胞有细胞毒作用;②患者周围血对链球菌抗原的白细胞移动抑制试验增强,淋巴细胞的母细胞化和增殖反应降低,自然杀伤细胞的细胞毒性增加;③患者扁桃体单核细胞对链球菌抗原的免疫反应异常。

(四) 遗传机制 以遗传特征为基础的人体易感性或免疫应答的个体差异性在风湿热发病机制中起一定的作用。在风湿热患儿中,印度人HLA-B₃₅增加,美国黑人HLA-DR₂增加,白人则HLA-DR₄增加;约99%风湿热患者淋巴细胞中特殊的β细胞异抗原(alloantigen)呈阳

性,而正常人群阳性率仅 14%。

此外 A 组链球菌还可产生多种外毒素和胞外酶,其中部分对人体组织如心肌、关节有毒性作用。

【病理】 病理改变可分为 3 期,但各期病变可同时存在。

(一) **渗出期** 约 3~4 周。受累部位主要为心脏、关节滑膜及周围组织、皮肤等结缔组织,可见变性、水肿、淋巴细胞和浆细胞浸润等渗出性炎症反应;心包膜纤维素性渗出,关节腔内浆液性渗出。

(二) **增生期** 可持续约 3~4 个月。本期特点为风湿小体 (Aschoff 小体) 或风湿性肉芽肿的形成。Aschoff 小体为一位于血管周围的局灶性胶原纤维素样坏死,外周为巨大的多核细胞 (风湿细胞) 及少量淋巴细胞、浆细胞浸润。风湿细胞呈圆形或椭圆形,含有丰富的嗜碱性胞浆,胞核有明显的核仁。Aschoff 小体广泛分布于肌肉及结缔组织,好发部位为心肌、心瓣膜、心外膜,少数发生于关节处皮下组织和腱鞘,是诊断风湿热的病理依据。

(三) **硬化期** 此期炎症细胞减少,Aschoff 小体中央变性和坏死物质被吸收,纤维组织增生和疤痕形成;受累心瓣膜增厚,形成疤痕,造成二尖瓣、主动脉瓣的狭窄和关闭不全。本期病变历时约 2~3 个月。

此外,大脑皮层、小脑、基底核血管炎及散在的非风湿病特有的细胞变性和小血管透明变性,可能是舞蹈病的病理基础,其组织学改变与临床表现并不平行。

【临床表现】 通常急性起病,心脏炎及舞蹈病初发时多呈缓慢过程。风湿热临床表现轻重不一,取决于疾病侵犯部位和程度。风湿热发生于咽峡部链球菌感染后,潜伏期 1 周至数周;风湿发作后如不经治疗,活动期一般不超过 6 个月;如不进行预防,可以反复周期性发作。少数人可为隐匿性进程。

(一) **一般表现** 发热、不适、疲倦、胃纳不佳、面色苍白、鼻衄、多汗和腹痛等,个别有风湿性胸膜炎和肺炎表现。

(二) **关节炎** 见于 70%~75% 初次发作患儿,其特征有,多发性:侵犯四肢大关节,表现为关节红肿热痛,活动受限,有时呈假性瘫痪,可同时不对称侵犯数个关节。游走性:关节炎从一个关节到另一个关节游走。多数关节炎症状持续一周左右,少数持续 2~3 周,部分人仅有关节痛,关节症状最终消退不留畸形,X 线检查无关节面破坏。

(三) **心脏炎** 是本病最严重的表现,低年龄患儿发生率高于成年人,其发生率为 40%~50%。多普勒超声以及听诊,可发现约 91% 的患儿初次发作时有心肌、心内膜和心包膜受累,以心肌炎和心内膜炎最多见,亦可发生全心炎。心脏炎可以是单独表现,也可以同几个症状合并出现,通常是关节炎症状出现 1~2 周内出现心脏炎症状。近期发生风湿热的病例如伴有心力衰竭,提示有活动性心脏炎存在。

1. **心肌炎** 轻者可无症状,重者可伴不同程度的心力衰竭,初发急性风湿热有 5%~10% 病例发生心力衰竭,此时心率增快与体温升高不成比例,心尖搏动弥散,心脏扩大,心音低钝及奔马律;心尖部可闻及轻度收缩期杂音,主动脉瓣区可闻及舒张中期杂音。X 线检查有心脏扩大,心脏搏动减弱;ECG 示 P-R 间期延长,伴有 T 波低平和 ST 段异常,或有心律失常。再发时心衰发生率更高。

2. **心内膜炎** 主要侵犯二尖瓣,其次为主动脉瓣。二尖瓣关闭不全表现为心尖部 2~3/6 级吹风样全收缩期杂音,向腋下传导,左侧卧位听诊明显,有时可闻及二尖瓣相对狭窄所致低

频舒张中期杂音;约20%发生主动脉瓣关闭不全(常合并二尖瓣关闭不全),在胸骨左缘第三肋间可闻及舒张期叹气样杂音,坐位、身体向前倾斜、呼气屏气时更清楚;主动脉瓣关闭不全严重者脉压增宽。急性期瓣膜损害多为充血水肿,恢复期可渐消失;多次复发可造成心瓣膜永久性瘢痕形成,导致风湿性心瓣膜病。

3. 心包炎 有心包炎表现者,提示存在全心炎。积液量很少时,临床上难以发现;典型症状为心前区疼痛,少数积液量多时心前区搏动消失,有5%~10%病例心底部听到心包摩擦音,心音遥远,有颈静脉怒张、肝肿大等心包填塞表现;X线检查心影向两侧扩大呈烧瓶形;ECG示低电压,早期ST段抬高,随后ST段回到等电线,并出现T波改变;超声心动图可确诊少量心包积液。

(四) 舞蹈病(chorea) 也称 Sydenham 舞蹈病,5~15岁女孩多见,表现为面部或四肢肌肉不自主快速运动,如伸舌歪嘴、挤眉弄眼、耸肩缩颈、语言障碍、书写困难、细微动作不协调、走路易摔、上肢运动过多及阵挛性舞动等锥体外系神经系统症状。在兴奋或注意力集中时症状加剧,入睡后即消失。可伴肌无力,易哭,情绪不稳定。约占10%的风湿热患儿有此表现,常在链球菌感染后3个月或其他症状出现后数周至数月出现,如风湿热症状较轻,舞蹈病很像首发症状。轻症即使未治疗可在2~3周内消失,病重者即使治疗也要持续3~4个月左右,个别病例可达一年以上。约40%患儿伴心脏损害。

(五) 皮肤症状 约5%患儿有皮肤症状。

1. 环形红斑 较少见,环形或半环形边界明显的粉红色斑,不痛,不痒,钱币大小,中心苍白,边缘可轻度隆起,出现在躯干和四肢近端屈侧,也可见于面部,呈一过性,或时隐时现,可持续数周。

2. 皮下结节(subcutaneous nodules) 临床少见,常伴发于有严重心脏炎者,呈圆形,坚硬无痛结节,粟米到豌豆大小,与皮肤不粘连,出现于肘、膝、腕、踝、指等关节伸面,或枕部、前额头皮以及胸、腰椎脊突的突起部位,结节表面皮肤无颜色改变,经2~4周自然消失。

【辅助检查】

(一) 链球菌感染证据 咽拭子培养仅1/3患儿可发现A组乙型溶血性链球菌,因感染已有一段间歇时间才出现风湿热临床表现,咽部链球菌可能已被清除。血清抗链球菌溶血素O抗体(ASO)在链球菌感染1周后血清ASO滴度开始上升,3~4周达峰值,2~3个月后逐渐下降,80%患儿ASO升高;同时测定抗脱氧核糖核酸酶B(Anti-DNase B)、抗链球菌激酶(ASK)、抗透明质酸酶(AH)抗体,阳性率可提高到95%。可通过抗碳水化合物A实验测定链球菌细胞壁抗原。抗链球菌抗体增高仅提示风湿热可能,不反映风湿活动。有20%患儿,尤其是舞蹈病患者这些抗体检查常为阴性。

(二) 风湿热活动性指标 包括白细胞总数和中性粒细胞增高、核左移、贫血、血沉增快、C-反应蛋白阳性、 α_2 球蛋白增高、粘蛋白增高均提示风湿热活动,但为非特异性指标,且舞蹈病患者这些活动性指标为阴性。

【诊断和鉴别诊断】

(一) Jones 诊断标准 风湿热的诊断依赖于临床表现和实验室检查的综合分析;1992年修改的Jones 诊断标准(表8-1)包括三个部分,在确定链球菌感染证据的前提下,有两项主要表现或一项主要表现伴两项次要表现即可作出诊断。但作出完整诊断应注意三点:①除外其它疾病;②有无心脏炎以决定治疗和预后;③是否处于风湿活动。

表 8-1 风湿热的诊断标准

主要表现	次要表现	链球菌感染证据
心脏炎	发热	咽拭培养阳性或快速
多关节炎	关节痛	链球菌抗原试验阳性
舞蹈病	风湿热既往史	抗链球菌抗体滴度升高
环形红斑	血沉增高、CRP 阳性	近期猩红热病史
皮下小结	P-R 间期延长	

注:主要表现为关节炎者,关节痛不再作为次要表现;主要表现为心脏炎者,P-R 间期延长不再作为次要表现。

(二) 鉴别诊断 风湿热需与下列疾病进行鉴别:

1. 幼年型类风湿性关节炎 可见于 3 岁以下儿童,常侵犯指趾小关节,关节炎持续时间长,无游走性特点。反复发作后遗留关节畸形,病程迁延反复,病程长者 X 线检查可见关节破坏、关节间隙变窄和邻近骨骼骨质疏松。
2. 急性白血病 除发热、骨关节疼痛外,有明显贫血、出血倾向、肝、脾及淋巴结肿大。周围血片可见幼稚白细胞,血小板减少,骨髓检查可予鉴别。
3. 感染性心内膜炎 先天性心脏病或风湿性心脏病合并感染性心内膜炎时,易与风湿性心脏病伴风湿活动相混淆,贫血、脾大、皮肤瘀斑或其他栓塞症状有助诊断,血培养可获阳性结果,超声心动图可看到心瓣膜或心内膜有赘生物。

【治疗】

(一) 休息 卧床休息时间取决于心脏受累程度和心功能状态。急性期无心脏炎患儿卧床休息 2 周,随后逐渐恢复活动;心脏炎无心力衰竭患儿卧床休息至急性症状消失,随后于 4 周内逐渐恢复活动;心脏炎伴充血性心力衰竭患儿则需心功能恢复后再卧床休息至少 3~4 周,在以后 2~3 个月内逐渐增加活动量,良好的休息有利于恢复,防止心功能下降。

(二) 清除链球菌感染 应用大剂量青霉素静脉滴注 2 周左右,以彻底清除链球菌感染。青霉素过敏可改用其他有效抗生素如红霉素等。

(三) 抗风湿治疗 心脏炎时宜早期使用肾上腺皮质激素,泼尼松每日 1.5~2mg/kg,最大量≤60mg/d,分次口服,重症可静脉滴注相应剂量甲基强的松龙。一般用 2~4 周后减量,总疗程 8~12 周,检查急性炎症指标有利于激素停药,在停用激素之前要用阿司匹林治疗量接替,以防激素停药反跳;无心脏炎患儿可用阿司匹林,每日 80~100mg/kg,最大量≤3g/d,分次饭后服用,2 周后逐渐减量,疗程 4~8 周。

(四) 对症治疗 有充血性心力衰竭时除低盐饮食、氧气吸入外,可给予利尿剂,洋地黄制剂和血管扩张剂,有心脏炎合并心衰慎用洋地黄制剂,且剂量宜小(1/2~1/3 剂量),要及时纠正电解质紊乱;舞蹈病可用苯巴比妥、安定等镇静剂;关节肿痛时除用阿司匹林外,还应予制动。

【预防和预后】 风湿热预后主要取决于心脏炎的严重程度、首次发作是否得到正确治疗以及是否按期进行预防风湿热复发措施,严重心脏炎伴充血性心力衰竭患儿预后较差。

(一) 原发性预防 无风湿热病史儿童主要是增强体质,防止呼吸道感染,避免寒冷潮湿,及时、彻底治疗链球菌感染。

(二) 继发性预防 对已患过风湿热患儿预防,每 3~4 周肌肉注射苄星青霉素(长效青霉素,benzathine penicilline)120 万单位,预防链球菌感染,注射期限至少 5 年,最好持续至 25 岁,

坏死因子(TNF)、粒-单细胞集落刺激因子(GM-CSF)等。IL-1可诱导滑膜成纤维细胞及关节软骨合成前列腺素E₂及蛋白酶合成,介导关节组织损伤。实验发现IL-6、IL-8浓度与类风湿关节炎活动呈正相关,IL-1和TNF还可激发其它细胞因子合成或分泌。

3. 多数JRA患儿血IgG、IgA、IgM增高,自身抗体可能在少部分JRA发病中发挥作用;虽然只有10%~15%JRA患儿RF阳性,但近80%JRA患儿隐匿性RF呈阳性,80%合并慢性虹膜状体炎JRA患儿可以测出ANA,多关节型和少关节型患儿中也常有ANA阳性结果,只有全身型和少关节Ⅱ型患儿ANA阴性。不论是免疫细胞的直接损伤或免疫细胞分泌的细胞因子、自身抗体的损伤方式,在发生免疫紊乱前一定存在一个抗原刺激因素,这种抗原可以是前面提到的各种感染性微生物作为外来抗原,也可以是自身组织变性的成分(内源性抗原)如变性IgG、变性的胶原蛋白引发的针对自身组织成分的免疫反应。

4. 超抗原(superantigen),可能是一种细菌,病毒的特殊成分,作为超抗原,它不需抗原提呈细胞的加工、处理即可直接与有特殊β链结构的T细胞受体反应,激活T细胞,尤其是Vβ-14 T细胞在超抗原刺激下可引起过度活化,从而发生细胞或细胞因子引起的免疫损伤。

(四) 其他因素 寒冷、潮湿、疲劳、营养不良、外伤、精神因素均可能与发病有关。

【病理】 早期病变关节呈非特异性水肿、充血、纤维蛋白渗出、淋巴细胞和浆细胞浸润,反复发作后滑膜组织坏死、或纤维组织增厚呈绒毛状向关节腔突起,附着于软骨上并向软骨延伸形成血管,从而破坏关节软骨;中性粒细胞的蛋白酶类也发挥了溶解蛋白的病理作用;病变过程中淋巴样细胞也在滑膜中聚集,且局部有大量的活化T细胞,致炎症性细胞因子大量增加;反复,连续的炎症侵蚀关节软骨,致关节面粘连融合,并被纤维性或骨性结缔组织所代替,导致关节僵直、变形;受累关节周围可以发生肌腱炎、肌炎、骨质疏松、骨膜炎;淋巴结呈非特异性滤泡增生和生发中心增多,分泌免疫球蛋白及类风湿因子的浆细胞增多。胸膜、心包膜及腹膜可见纤维性浆膜炎;皮疹部位毛细血管有炎症细胞浸润,皮下小结中心为坏死组织、纤维素和免疫复合物以及增生的纤维细胞、肉芽肿;眼部病变可见虹膜睫状体炎及肉芽肿样浸润。

【JRA分类】 国内近二十年来沿袭美国风湿病协会的分类方法,视JRA发病6个月内临床特征,将JRA分为三型即全身发作型、少关节型、多关节型。根据年龄、性别、眼部病变、下肢关节受累、髋髂关节炎、跟腱附着处炎症、家族史及HLA类型将少关节型分为两型;依类风湿因子检测结果将多关节型分为类风湿因子阴性与类风湿因子阳性两型。类风湿因子阳性型多关节炎十分类似成年类风湿关节炎,伴髋髂关节炎的少关节型也类似于成人强直性脊柱炎表现,而全身型与少关节Ⅰ型在成人却十分罕见。因此虽然统称为JRA,实际上并非同一种疾病,也可能是具有相同基本病变,但表现各一的几种临床类型,进一步科学地分类将有助于指导诊断、治疗。

1998年全国第五届儿科免疫学学术会(珠海)建议将JRA分为4型:即全身型、少关节型、多关节型和伴肌腱附着处炎症关节炎型。而将美国风湿病协会分类中的少关节型的病例分为两类,满足下列条件者诊为儿童强直性脊柱炎(JAS):①男孩;②年长儿(≥8岁);③以下肢大关节炎为主,早期即侵犯髋关节;④HLA-B₂₇阳性;⑤有阳性家族史;⑥肌腱附着处炎症;⑦髋髂关节炎。若未发生髋髂关节炎即诊断为早期强直性脊柱炎。本节分类中考虑到国内教科书普遍采用的分类方式仍将JRA分为全身型,少关节型,多关节型(表8-2)。其特征在临床表现中加以描述。

表 8-2 JRA 的临床分型

临床类型	相对发病率	女/男 比率	发病年龄	受累关节	实验室检查	关节外表现	预后
全身发病型	20%	8/10	任何年龄	多关节;大/小 关节	ANA/RF(-)	高热,皮疹,肝脾肿大, 白细胞增高,多浆膜炎	25%严重关节炎
多关节炎 I 型 (RF 阴性)	25%~30%	8/1	任何年龄	多关节;大/小 关节	ANA 25% /RF 阴性	低热,轻度贫血,不适	10%~15%严重关 节炎
多关节炎 II 型 (RF 阳性)	10%	6/1	年长儿	多关节;大/小 关节	ANA 75% /RF 100%	低热,贫血,不适,类风 湿性结节	>50%严重关节炎
少关节炎 I 型	25%	7/1	幼儿	少关节;大/骺、 髌关节	ANA 50% /RF 阴性	全身不适较轻,50%慢 性虹膜睫状体炎	10%~20%严重关 节炎,视力障碍
少关节炎 II 型	15%~20%	1/10	年长儿	少关节;大/骺、 髌关节	ANA 阴 性, /RF 阴 性, HLA-B27+	全身不适较轻,5%~ 10%急性虹膜睫状体炎	部分病例发展为强 直性脊柱炎

【临床表现】

(一) 全身型幼年类风湿性关节炎(systemic onset juvenile rheumatoid arthritis, Sys-JRA) 又称急性发作型(Still 型),约占 JRA 患儿的 20%,多有白细胞增多和轻度贫血。

发热是全身型的突出特征。每日 1~2 次体温升高,达 39~40℃,每天体温可降至正常或接近正常,患儿发热时表现出重病容,热退后玩耍如常。发热可持续数周,甚至数月。

皮疹是 Sys-JRA 另一特征。一般在高热时出现,热退后消失,不留痕迹,皮疹多呈淡红色斑点,或环形红斑,见于身体任何部位包括手脚心,偶在皮肤抓伤后出现搔痒。

关节表现可以是典型的关节炎,或只有关节痛。全身症状突出时关节症状常被忽视,个别患儿发病后相当长一段时间无关节症状。一般在高热时疼痛更加明显,而热退时关节症状随之改善,多数患儿关节症状在几周内逐渐改善,部分患儿在发病 6 个月内出现慢性关节炎。偶见在全身症状出现数周,甚至数月或更长时间内也无明显关节症状的病例,但统计表明本型大多数患儿最终有关节症状。

多数患儿心包炎和胸膜炎病变轻微,虽然有些患儿述其胸痛,而多数人常无症状。偶见出现大量心包积液需要减压治疗。肝、脾、淋巴结常有不同程度肿大,类似恶性疾病。

弥漫性血管内凝血综合征是全身型 JRA 潜在的致死性并发症。可发生严重腹痛,可能是肠系膜淋巴结病变或腹膜炎引起的症状;中枢神经病变可表现为惊厥,行为异常,有时也见脑电图异常;肺部病变以间质改变为主。全身症状可能复发,且间隔时间难以预测,青春期后再发者较为罕见。本型致死者极少,预后好坏取决于关节炎严重程度。10~20 年随访统计约 25% 的患儿逐渐发生关节功能障碍。

(二) 类风湿因子阴性多关节型 JRA(seronegative polyarticular juvenile rheumatoid arthritis) 女孩多见,约 25%~30% JRA 患儿在发病的几个内出现多关节炎(4 个以上),而无明显全身性表现,且 RF 检测阴性。病变关节除脊柱关节外几乎所有的关节均可受累,手足掌的小关节、颈椎、髌关节受累也不少见。关节症状多表现为肿胀、疼痛、发热、触痛、活动障碍。病变关节一般不发红。关节腔内可有大量渗出,明显骨膜炎将使关节症状非常突出。

本型关节外表现没有全身型 JRA 突出,但在疾病活动期也可有低热、全身不适、激惹、生长迟缓、轻度贫血及很少见的类风湿结节。

活动性关节炎可持续数月,数年,也可在几乎完全缓解后再发。80%~90% 的患儿最终缓解或仅存留轻微慢性病变,很少造成永久的损伤。

(三) 类风湿因子阳性多关节型 JRA (seropositive polyarticular juvenile rheumatoid arthritis) 女孩多见, 只有约 10% JRA 表现为多关节炎伴类风湿因子 (RF) 阳性。多数人在疾病活动时 RF 呈高效价阳性结果。RF 阳性患儿年龄多在 8 岁以上, 关节病变形式与 RF 阴性型多关节炎及成人类风湿性关节炎类似。本型至少有 50% 左右的患儿发生严重关节炎, 出现关节破坏, 对目前常用的药物治疗反应不佳。本型容易发现皮下类风湿结节, 少数还发生类风湿性血管炎。本型患儿 HLA 类型与成人类风湿性关节炎有很大程度一致性, 如 HLA-DR₄ 阳性率均增高。全身症状可见低热, 不适, 体重下降, 生长延迟等。

(四) 少关节型 JRA (pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis) JRA 患儿中有 40%~50% 左右在病初 6 个月内甚至整个病程中仅限于一个或很少几个 (≤ 4 个) 关节受累, 且通常发生大关节病变, 呈不对称分布。就关节炎表现而言少关节型与多关节型并无差别, 组织学改变均以滑膜炎为基础。临床上少关节型可进一步分为二型:

1. 少关节 I 型 JRA 本型以小女孩多见, 约占 JRA 患儿的 25%~30%, 以膝、踝、肘大关节病变多见, 手指小关节病变常以不对称形式出现。髌关节受累少见, 不会发生髌髌关节炎。关节炎持续时间虽长, 但程度一般较轻。其中的 80% 患儿在整个病程中只有 ≤ 4 个关节受累, 且关节功能始终良好。约 20% 患儿经数年后发展为多关节受累。受累关节周围的骨组织受刺激后过度增生, 导致双腿长度不等而呈跛行, 若不注意给予理疗可能因关节周围组织挛缩, 发生屈曲障碍。

本型全身症状极少, 主要并发症为慢性虹膜睫状体炎。虹膜炎常隐匿起病, 早期用裂隙灯检查才能诊断, 病变可以累及一只或双眼, 若未及时控制病情将发生前房瘀痕、继发性青光眼、白内障、导致严重视力障碍或失明。因此应强调定期眼科随访。虽慢性虹膜睫状体炎后果严重, 但大多数少关节型 JRA 患儿预后良好。

2. 少关节 II 型 JRA 本型男孩居多, 年龄常大于 8 岁, 约占 JRA 总数的 15%。该型常有髌、膝、踝等大关节受累、易出现髌关节症状、肌腱附着处病变、HLA-B₂₇ 抗原阳性及阳性家族史。随着病变的发展, 部分患儿将累及脊柱, 发生强直性脊柱炎, 而另一些患儿可能仅累及周围关节。因此国内学者建议将以下肢关节病变为主、HLA-B₂₇ 阳性及阳性家族史、伴腰骶部疼痛、但无髌髌关节炎证据的少关节 II 型患儿先拟诊为强直性脊柱炎早期, 以利于人们提高警惕, 防止漏诊。除强直性脊柱炎外, 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease), Reiter 病等早期均可以出现少关节 II 型的临床表现。

近年采用核磁共振 (MRI) 技术能更为敏感地早期诊断髌髌关节炎。结合病史、HLA 鉴定、腰骶疼痛、肌腱附着处炎症、家族史及 MRI 检查可以对强直性脊柱炎早期与少关节型 JRA 进行早期鉴别诊断。

少关节 II 型 JRA 中部分患儿发生有自限的急性虹膜睫状体炎, 但很少发生永久性视力损害。少关节型病变若不属于强直性脊柱炎、Reiter 氏病、炎症性肠病的早期表现则很少伴有其它全身症状。

【辅助检查】 JRA 诊断主要依靠其临床特征, 关键在于要除外一些有关节症状的疾病。目前任何一项实验室检查都不具备确诊价值, 但有可能帮助除外其它疾病。

(一) 类风湿因子 (rheumatoid factor RF) 用标准的凝集试验方法检测成人类风湿性关节炎几乎均为阳性结果, 但 JRA 患儿 RF 阳性检出率很低 (约 10%), 多见于多关节型年长女孩, RF 阳性患儿常伴有严重关节病变及类风湿结节。全身型及少关节型患儿 RF 检测均为阴

性。近年报告在普通 RF 凝集试验呈阴性结果的 JRA 中约 75% 患儿能检出隐匿型 RF (hidden RF), 检测隐匿型 RF 可能对 JRA 患儿的诊断有一定帮助, 但隐匿性 RF 的病理作用还不清楚。

(二) **抗核抗体(ANA)** 约 25% ~ 30% 幼年类风湿性关节炎患儿 ANA 检测阳性, 但 JRA 不同亚型中 ANA 阳性率差异较大。

RF 阴性多关节型 JRA 中约 25% 患儿 ANA 阳性, RF 阳性多关节型 JRA 近 75% 患儿 ANA 阳性, 少关节 I 型中约 50% 患儿 ANA 阳性, 而少关节 II 型及全身型 JRA 患儿 ANA 极少阳性。一般而言, 阳性以女孩居多。ANA 可能与少关节型 JRA 患儿发生慢性虹膜睫状体炎有关。

(三) **关节液分析** 关节液分析不能确诊 JRA, 但可以鉴别化脓性关节炎, 结晶性关节炎 (痛风在儿童少见)。

(四) **滑膜组织学** 组织学改变与其它风湿性疾病极似, 滑膜活检有时可除外慢性化脓性关节炎, 结核性关节炎及其它少见病如类肉瘤病, 滑膜肿瘤等。

(五) **急性期反应物** 多数 JRA 患儿急性期反应物增加, 其中可见血沉明显加快, 但少关节型患儿常例外, 血沉结果多数正常, 在多关节型和全身型患儿中 C 反应蛋白及血沉检测常阳性, 但并无确诊价值, 其有限的意义在于了解疾病活动性。

(六) **血常规** JRA 患儿常见轻度贫血, 偶见全身型 JRA 出现严重贫血。外周血白细胞总数及中性粒细胞比例常增高, 尤以全身型 JRA 更为突出, 甚至出现类白血病反应。

(七) **X 线检查** 疾病早期 X 线仅显示关节骨质疏松, 周围软组织肿胀, 关节附近呈现骨膜炎。晚期才能见到关节骨破坏, 当关节严重破坏时邻近骨组织也可能发生侵蚀, 尤其是 RF 阳性病例, 以手腕关节多见。胸部 X 线还可显示全身型 JRA 患儿有胸膜炎或心包炎所致心影扩大, 以及风湿性肺病变。

(八) **骨同位素扫描、超声波图像及 MRI** 对诊断关节病变均有帮助。骨扫描有助于鉴别感染或恶性肿瘤。超声波可以发现儿童关节炎时关节腔渗出和滑膜增厚。MRI 能比普通 X 线检查更敏感地发现较轻的软骨破坏、早期骶髂关节炎和骨侵蚀。

【诊断与鉴别诊断】 JRA 本身是一个除外诊断, 要确诊 JRA 至少需要观察 6 周以上, 尤其是关节炎症状应有慢性、持续性的特征。

以少关节炎为表现的患儿应注意除外化脓性关节炎、结核性关节炎、骨髓炎、莱姆氏关节炎。全身症状多的 JRA 患儿应注意与系统性红斑狼疮、风湿热、传染性单核细胞增多症及白血病、败血症等疾病鉴别。有腰、骶部疼痛者要注意考虑儿童强直性脊柱炎、炎症性肠病、Reiter 综合征等病。特别要提出的是个别 JRA 患儿有严重的肺部病变时应注意与各型儿童细菌性、病毒性肺炎鉴别。

【治疗】 JRA 总体预后较好, 给予适当处理 75% 以上的患儿不会严重致残。由于目前对 JRA 的原因和演变过程知之甚少, 因此治疗原则主要是对症治疗。应尽量避免使用副作用严重的药物。抗炎与理疗是治疗的基本措施。使家长对本病有充分认识。

(一) **水杨酸制剂与非甾体抗炎药(NSAID)** 水杨酸制剂以肠溶阿司匹林(ASP)为代表, 推荐剂量为每日 50~80mg/kg, 分 3 到 4 次服。约 1~4 周内见效, 病情缓解后使用剂量为 10~30mg/kg, 维持疗程可达数月。赖氨匹林和精氨匹林是 ASP 新型制剂, 疗效同 ASP, 副作用较少。许多解热镇痛药均有抗炎、抗风湿作用, 鉴于它们在化学结构上与甾体类药物(如肾上腺皮质激素)不同, 因此这类药物被统称为非甾体类抗炎药(NSAID), ASP 也属 NSAID 范

畴。现在还没有确切证据表明有另外一种 NSAID 类药比 ASP 更有效。国外经验认为 ASP 肝、胃肠副作用多,治疗上多采用萘普生(每日 10~15mg/kg,分二次);布洛芬(每日 50mg/kg,分二、三次)对各型 JRA 也有一定疗效。但这类药物决不能合用,共同的副作用为出血、胃肠道反应、肝功能损害。近年研究者已开始筛选、试用有真正意义的选择性抑制环氧化酶 2 (COX-2)的新药,如 Celebrex 和 Vioxx,由于其高度选择性,不抑制 COX-1,对胃肠道副作用明显减少,这类药物将来有可能取代其它 NSAID 治疗急、慢性关节炎。

(二) 甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX) MTX 是抗叶酸制剂,治疗 JRA 的作用机制不完全清楚,可能与抑制叶酸代谢、抗体合成、白三烯生成及抑制白细胞介素-1(IL-1)活性等作用有关。有研究还证明 MTX 能抑制成纤维细胞,单核细胞,内皮细胞增生及中性细胞、天然杀伤性细胞参与的炎症反应。近年已有大量资料表明 MTX 临床应用的有效性和安全性,因此更多的人主张对确诊为 JRA 的患儿早期使用,以及用于 NSAID 治疗无效的全身型或 RF 阳性 JRA。MTX 起效时间约 3~12 周,病情缓解后仍需维持一段时间。MTX 副作用较轻,少数人发生不同程度胃肠道反应、一过性转氨酶升高、胃炎和口腔溃疡、消化性溃疡等,用 MTX 治疗的患儿其缓解率明显高于按传统逐级治疗方案患儿;在发病 6 个月内使用,其效果优于在病后 6 个月才开始使用的患儿。有人建议在标准剂量无效的患儿可考虑增加剂量治疗。MTX 治疗 JRA 的推荐剂量为每周 10mg/m²,良好监测下可增加剂量至每周 30mg/m²。长期使用可能会发生淋巴细胞增殖性疾病;如 B 细胞淋巴瘤,EB 病毒感染等,应予重视。

(三) 羟基氯喹(Hydroxychloroquine) 临床观察发现部分类风湿关节炎患儿用抗疟药氯喹治疗有效,但一直因担心其致视网膜不可逆损伤而特别慎用儿童。而羟基氯喹则比普通氯喹副作用少得多,有人观察使用羟基氯喹 1 年以上未见眼部疾患发生。羟基氯喹剂量为每日 5~7mg/kg。

(四) 肾上腺皮质激素(Corticosteroid) 皮质激素可以戏剧性地减轻 JRA 关节炎症状,但长期使用极具风险,且皮质激素并不能治愈类风湿关节炎,即使在用药过程中也不能阻止关节破坏的进展。用皮质激素往往撤减困难,一旦停药将出现严重的复发。由于 JRA 的慢性病程常致皮质激素应用数月、数年,其带来的严重副反应将难以避免,因而除非其它药物宣告无效,一般避免使用激素治疗。全身型 JRA 与伴虹膜睫状体炎患儿有用激素治疗的指征,但给药剂量宜采用能控制症状的最小剂量,且避免长期使用。激素治疗 JRA 的机制不清,实验发现甲基强的松龙可减少 CD₄、CD₈ 阳性 T 细胞数,并使两者比例恢复正常,甲基强的松龙还可以使 B 细胞数目减少,NK 细胞增加。

(五) 免疫抑制剂(immunosuppressives) 研究表明环磷酰胺(CTX)治疗成人类风湿性关节炎有效,国内也有 CTX 治疗 JRA 的经验,但仍缺乏大样本,严格对照的资料。一般不主张在症状轻,无生命危险的 JRA 患儿中应用免疫抑制剂。有用环孢霉素 A,硫唑嘌呤治疗类风湿性关节炎的报告,但其有效性与安全性均需慎重评价。

(六) “金字塔与降阶方案” 20 世纪 80 年代提出了治疗类风湿关节炎的“金字塔”方案:即以 NSAID 为一线药物;以青霉胺,磺胺柳氮吡啶,抗疟药,金制剂等慢作用药物(SARD)为二线药物;皮质激素,甲氨蝶呤及免疫抑制剂为三线药物构成的一个选药“金字塔”;治疗从一线药开始,反应不佳再逐渐使用二、三线药。由于等待每一种药物发挥疗效使得病情迁延反复,逐渐加重,造成不可逆的关节损害,错失了控制病情的良机(约 1.5~2 年内)。因此认为“金字塔”方案过于保守,对于顽固性病例,严重危及生命和关节

并发症十分突出及激素撤减困难病例可尽早采用联合治疗即“降阶 (Step down bridge) 治疗”方案,以求尽快控制病情,此后再逐渐减少药物品种和剂量:降阶方案采取 2~3 种药物联合,但同类药中不可使用 2 种,一般可采用 NSAID+ SARD+ MTX、NSAID+ 激素或激素加 MTX。近年认为 MTX 可以作为 JRA 患儿联合治疗的首选药物,撤药顺序为首撤激素和 NSAID,而 SARD 或 MTX 可以是长期维持治疗的一个重要选择。部分轻症患儿单用 NSAID 足以控制病情,不可盲目应用联合治疗。

(七) 理疗(physical therapy) 理疗对保持关节活动,肌力强度是极为重要的。所有儿童病例都要尽早开始为保护关节活动及维持肌肉强度所设计的锻炼。有些简单方法如清晨热浴,中药热浴都可能减轻晨僵及病情。根据具体情况选择锻炼方式或夹板固定等手段有利于防止发生或纠正关节残疾。

(八) 眼科治疗 要与眼科医师一道联合治疗 JRA 患儿虹膜睫状体炎,对 JRA 患儿,尤其是少关节 I 型患儿应每季度作一次裂隙灯检查,局部使用皮质激素和阿托品可以有效控制眼部的炎症。局部用药无效时也可以采用全身用药或局部注射皮质激素。

第三节 过敏性紫癜

过敏性紫癜(anaphylactoid purpura)又称许兰-亨诺血管炎(Schonlein-Henoch vasculitis),亨-舒综合征(Henoch-Schonlein syndrome, Henoch-Schonlein purpura, HSP)。是一种以小血管炎为主要病理改变的全身性血管炎综合征。非血小板减少性皮肤紫癜、关节肿痛、腹痛、便血及血尿、蛋白尿等综合表现是本病的重要特征。尤以皮肤紫癜最有特点,有助于临床鉴别诊断。内脏器官病变不易察觉,但与疾病预后密切相关。各种年龄均有发病,儿童多于成年人,2~8 岁最多见,男孩发病率高于女孩,预后大多良好,一般数月内恢复,少数患儿病程迁延 1 年以上,有肾病变者可能在 5~10 年内仍有尿常规异常,呈肾炎表现者多较肾病表现者预后好。少数人长年反复后逐渐发生肾小球硬化,肾小管退行性变,最终出现肾功能衰竭。一年四季均有发病,但以春秋两季居多。

【病因与发病机制】 尚不清楚,可能涉及的病因有:

(一) 感染 上呼吸道感染(链球菌多见)之后发病有较多报告,也有其它感染的报告(微小病毒、腺病毒、柯萨奇病毒、嗜血流感杆菌等),但尚未证明本病系感染的直接结果。感染引起免疫反应异常的可能机制包括:感染原的抗原结构与自身组织抗原或人类白细胞抗原结构的相似性以及感染原作为超抗原直接活化免疫细胞,产生自身免疫损伤;感染引起淋巴细胞 DNA 低甲基化,抑制其凋亡,导致免疫细胞过度活化,产生大量损伤性免疫反应介质等假说。

(二) 免疫异常 突出表现为 B 细胞多克隆活化,尤其是分泌 IgA、IgE 的 B 细胞活化及大量免疫复合物的产生;有近 50% 患儿血 IgA 浓度升高,且较多患儿循环中有高效价 IgA 免疫复合物存在以及病变血管壁上有 IgA 免疫复合物沉积,因而有人推断本病属 IgA 免疫复合物相关疾病。复合物中的抗原成分,可能是感染性抗原,也可能是食物或其它内、外源抗原成分;粘膜损伤可能是致病性免疫复合物产生的触发因素。外周血 IgE 浓度的明显升高可能与 IgE 敏感细胞释放损伤性炎症介质有关;T 细胞激活后表现为 T 细胞 CD₄₀ 配体(CD₄₀L)高效表达,它除与 B 细胞 CD₄₀ 结合,促进 B 细胞产生抗体之外,也与单核巨噬细胞 CD₄₀ 分子结合,使其分泌大量白细胞介素 1(IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF),直接导致炎症。

(三) **遗传机制** 有人认为 IL-1 受体(IL-1r)拮抗剂(IL-1ra)等位基因(IL-RN)高表达与本病有关;HLA-DW₃₅遗传标志者和补体 C₂ 缺乏者易患本病也是遗传特征的重要发现。

各种食物过敏、虫咬、寒冷等因素也是发病诱因之一,药物过敏(抗生素、磺胺药、异烟肼、水杨酸、苯巴比妥)与部分病人的发病有关;有人报告预防接种之后发生本病;部分患者无明显诱因可寻。

【病理改变】 全身性白细胞碎裂性小血管炎是本病基础病变,皮肤小血管周围有多形核细胞、淋巴细胞、嗜酸性细胞浸润。皮损处毛细血管壁及肾小球血管壁上有大量 IgA 沉积和少量补体及其他免疫反应物沉积。在常见病变部位(胃肠道、关节滑膜、肾脏、中枢神经系统)均可见毛细血管、小动脉、小静脉炎症及局部水肿和纤维细胞肿胀,血管壁灶性坏死,纤维沉积。肾小球可见广泛 IgA 免疫复合物及少量 IgG、IgM、C₃ 沉积,系膜基质和系膜细胞增生,病变轻者为轻度系膜增殖、微小病变、局灶性肾炎,重者为弥漫增殖性肾炎伴新月体形成。HSP 与 IgA 肾病(Berger's 病)有相同的肾病理改变,因而有人认为 IgA 肾病是无肾外表现的 HSP (“monosymptomatic” HSP)。

【临床表现】 多为急性起病,几大症状以不同组合方式同时或分批出现,始发症状以皮肤紫癜为主,一般在 1~4 周内渐呈现一组典型的临床综合征。约半数患儿有乏力、低热、神萎、纳差等全身症状。主要症状和体征有:

(一) **皮肤紫癜** 几乎所有患儿均见典型皮肤紫癜,还没有资料证明仅有内脏损害而无皮疹的病例。皮疹常见于下肢及臀部,部分累及上肢,躯干,面部少见。典型皮疹变化规律为初起出现紫红色荨麻疹及各型红斑、斑丘疹,压之退色,高出皮肤,此后红斑中心发生点状出血,颜色加深呈棕褐色,压不退色,并可融合成片,重症患儿大片融合成大疱伴出血性坏死。皮疹无压痛,有轻微痒感,分批出现,新旧并存,在膝、踝、肘等关节处呈现对称性分布,以伸面为多。皮疹呈一过性,少数人可能持续数周或在数月甚至数年内反复发作,但多数人在 1~6 周内痊愈。皮疹处常伴有神经血管性水肿,易见于头皮、眼睑、口唇、耳、手足背、四肢、会阴等处。

(二) **关节肿痛** 约 1/2~2/3 患儿有关节肿痛,单发或多发,有游走性,主要涉及大关节,尤以膝、踝关节多见。病变关节常有活动障碍。关节积液为浆液性,而非出血性。多数关节症状在几天后就消失,不留畸形,但可以在疾病活动时复发。

(三) **胃肠道症状** 约 2/3 患儿有此症状,以脐周或下腹部绞痛样腹痛伴呕吐为主,为肠壁水肿、痉挛所致。过半数人有大便隐血或肉眼血便,患儿常因急性腹痛,便血起病而误诊为急腹症,甚至错行开腹手术,手术中见这种患儿节段性肠壁水肿,渗出,出血。X 线见肠道节段性狭窄。偶有肠套叠,肠梗阻、肠穿孔等并发症。若大量便血伴有脓细胞易误诊为出血性肠炎及肠道感染。

(四) **肾脏症状** 30%~60% 患儿有肾病变临床表现,称为紫癜性肾炎,尸检发现几乎百分之百患儿有不同程度肾病变。患儿常在病程 1~8 周出现肾炎综合征或单纯性血尿、蛋白尿表现。多数在紫癜出现后 2~4 周内发现尿异常。也有先于皮疹出现尿异常者。多数人肾损害较轻,肾外症状少。个别重症患儿出现大量蛋白尿,氮质血症,高血压或高血压脑病,极少数因急性肾功能衰竭死于尿毒症。约 6% 患儿在几年后进展为慢性肾炎,肾脏病变轻重与预后密切相关,多数患儿肾病变可满意恢复,少数死于慢性肾功能衰竭。

(五) **其他表现** 中枢神经系统病变是本病潜在威胁之一,偶可发生惊厥、失语、昏迷以及肢体麻痹。急性期也可能出现肝脾肿大;个别患儿有肌肉内出血、鼻出血、牙龈出血,可出现类

(四) 抗凝治疗 除有肠道出血者可考虑用止血药外(应首选作用于血管通透性和血管脆性的止血药),以肾病变为主要表现者可选用抗凝药物。尤其是有肾小球肾炎,抗凝治疗更为重要。可选用:肝素 0.5~1mg/kg,第1日每隔8小时用1次,第2日每12小时用1次,以后每天用1次,可连用7天;阿司匹林每日3~5mg/kg;潘生丁每日2~3mg/kg可阻止血小板聚集和血栓形成,改善微循环。肝素除上述抗凝作用之外,小剂量(每日5~10u/kg)还有修复肾小球滤过结构的阴电荷屏障、对抗炎症介质和各种毒素、增强单核巨噬系统功能、抗补体、降低内皮细胞通透性、抑制肾小球系膜细胞增殖等多种药理作用。尿激酶每日1000~3000u/kg和蝮蛇抗栓酶每日0.01u/kg静滴也有较好疗效。

(五) 中药 中药治疗本病的原则为清热解毒、活血化瘀,疏通经络,缓急止痛,健脾除湿,利水消肿,补肾益气等。

第四节 皮肤粘膜淋巴结综合征

皮肤粘膜淋巴结综合征(mucocutaneous lymph node syndrome, MCLS)又称川崎病(Kawasaki disease)。是一种病因未明的血管炎综合征,为日本人川崎氏于1967年首次完整描述和报道。由于对该病认识逐渐提高以及链球菌感染常能得到及时治疗等原因,川崎病发病率已超过儿童风湿热。

川崎病主要病理改变为急性全身性中、小动脉炎,最严重的危害是病程中、后期发生的中、大动脉损伤,尤其是冠状动脉损害,是儿童最重要的后天性心脏病之一。据统计,发热10天内未经及时治疗者,冠状动脉病变发生率达20%~25%。即使经阿司匹林治疗也有约15%患儿发生冠脉病变,因而其危害性应予高度关注。

本病约80%患儿小于5岁,多数集中在1~2岁幼儿,6个月以下少见,偶见1~2月小儿发病的报告。发病平均年龄1.5岁;男多于女,男:女为1.5:1。本病虽四季可见,但每年4~5月及11月至次年1月发病相对较多。

【病因与发病机制】 其发病机制尚不完全清楚,可能与下列因素有关:

(一) 免疫亢进 研究认为免疫反应异常是重要的致病环节,突出表现在急性期 CD_{30}^+ T细胞增多,部分细胞因子分泌异常,如白细胞介素1、4、6(IL-1,4,6)和肿瘤坏死因子(TNF)。B细胞多克隆活化,外周血IgE显著增高,循环中有抗内皮细胞毒性抗体,抗中性粒细胞浆抗体等免疫亢进现象;恢复期上述免疫异常均可恢复。因而普遍认为存在触发因素启动了暂时性异常免疫反应。以前认为可能系各类病毒,细菌及其他微生物感染所致,但从未证实与发病直接相关的病原体。

(二) 超抗原 近年有人证实葡萄球菌内毒素和链球菌红斑毒素可作为一种超抗原(Super-antigen)启动暂时性异常免疫反应,它可不经抗原提呈细胞(APC)处理即能直接激活T细胞与APC表面MHC II类抗原结合后选择性刺激具 $V\beta_2$ 结构受体的T细胞活化,释放大量淋巴因子如IL-4,6,从而介导和放大免疫损伤。研究者证明川崎病患儿 $V\beta_2$, $V\beta_8$ 阳性T细胞数较其他发热性疾病有明显增加,恢复期增多的T细胞均可恢复正常,并发现川崎病这种 $V\beta_2$, $V\beta_8$ T细胞活跃现象与超抗原触发的中毒性休克综合征十分相似。而且证明能引起川崎病免疫异常的超抗原是一株特异性的白色葡萄球菌或链球菌。在其他发热性疾病患儿体内不易发现这种特异性细菌株。

(三) 淋巴细胞凋亡延迟 研究发现川崎病异常增高的 IL-6 能抑制淋巴细胞 p53 基因表达,使其凋亡时间明显延迟,导致免疫细胞过度活化。

(四) 热休克蛋白 (heat shock protein, HSP) 因细菌热休克蛋白₆₅(HSP₆₅)与人类 HSP₆₀有高度同源性,川崎患儿感染后细菌 HSP₆₅诱导人体局限于血管组织的 HSP₆₀表达增强,通过抗原分子间的模拟机制产生自身血管的免疫损伤。

【病理改变】 病初以小血管炎为主,以后是中动脉病变,好发于冠状动脉及其分支,未经及时治疗的病例其病理改变大致可分为 4 期:

I 期:约 1~9 天,主要是小血管炎、微血管以及中大动脉周围炎,如冠状动脉周围炎;在心肌间质、心包及心内膜有中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞浸润。

II 期:约 10~26 天,小血管炎减轻,冠状动脉主要分支及中动脉全层血管炎(内膜、外膜、中膜均有炎性细胞浸润)突出,血管弹力纤维和肌层断裂,出现冠状动脉扩张,易发生冠状动脉瘤及血栓,有冠状动脉瘤破裂危险。

III 期:约 27~60 天,小血管、微血管炎消退,中动脉发生肉芽肿及血栓,纤维组织增生,血管内膜增厚,冠状动脉一些分支可全部或部分阻塞。

IV 期:数月至更长时间,急性血管炎基本消失,已经发生的血管内膜增厚,瘢痕,动脉瘤或血栓有一个漫长的吸收,修复过程。狭窄、阻塞的血管可能修复,心肌可能遗留永久的疤痕。

早期严重心肌炎与中后期动脉瘤破裂、血管栓塞是本病死亡的主要危险。

【临床表现】

(一) 主要症状

1. 发热 若无早期治疗,一般可持续 8~10 天或更长时间(2 周至月余),多在 39℃ 以上,呈稽留热或弛张热,抗生素治疗无效。

2. 皮疹 为多形性弥漫性红斑,有些近似麻疹样,一般无疱疹与结痂,躯干部多见,面部、四肢也可见上述皮疹。发热后 2~4 天出疹,持续 4~5 天后消退。

3. 双眼球结合膜充血,无脓性分泌物,一般无糜烂。

4. 唇红、干燥、皸裂,口咽粘膜充血,舌乳头隆起似杨梅。充血症状持续于整个发热期。

5. 手足硬肿 手足掌现弥漫性红斑,趾、指末端硬肿突出,伴疼痛和僵直,9~14 天开始出现特征性趾,指末端沿甲床膜状或薄片状脱屑。

6. 非化脓性淋巴结炎 一过性淋巴结肿大,直径约 0.5~1.5cm,多为颈侧淋巴结,单侧多见,压痛轻,质较硬,不化脓。发热 3 天后即出现此症,1 周后逐渐缩小。

(二) 其他症状 心脏损害并不少见,可因冠状动脉炎伴动脉瘤和血栓梗塞而引起猝死。有不同程度心肌炎,心包炎,心内膜炎和心律失常,偶可闻奔马律、心音低钝、心音分裂,可发生心肌梗塞、心力衰竭、高血压、心源性休克等。上述症状多于病程 1~6 周出现,也可在急性期数月或数年后出现。肺部偶见间质性肺炎的症状体征。少数患儿有无菌性膜膜炎,中枢性、外周性神经麻痹以及精神、情绪异常。部分患儿有脓尿、尿道炎及腹痛、腹泻、呕吐、肠梗阻、肝大、黄疸等消化系统症状体征。

【辅助检查】 轻度贫血,外周血白细胞数增加,以中性粒细胞增加为主,有核左移现象。血小板早期正常,第 2~3 周显著增高,血液呈高凝状态,血浆粘度增高,血浆纤维蛋白原增加。血沉增快,C 反应蛋白阳性。血清 IgG、IgA、IgM、IgE 和血循环免疫复合物升高,补体正常,类风湿因子,抗核抗体均阴性。部分患儿 ALT 和 AST 升高,血清蛋白电泳可见球蛋白升高,以

α_2 球蛋白增加为主。尿沉渣中白细胞数增多,轻度蛋白尿。病程第 1 周常见各类心电图异常 (>50% 病例),如心动过速,ST-T 改变,各种房室传导阻滞,T 波改变及心律紊乱。病程第 2 周若无有效治疗,有 10%~40% 患儿在行 B 型超声或冠状动脉造影时见各种冠状动脉病变(动脉扩张,动脉瘤),冠状动脉扩张好发部位依次为左冠脉主干、左前降枝及右冠状动脉近端(轻度扩张直径>3mm 而 \leq 4mm、中度扩张 4~7mm、重度为瘤样扩张 \geq 8mm)。

【诊断标准】 多采用日本 MCLS 研究会或第三次国际川崎病研讨会提出的诊断标准。即满足以下六项中五项者即可考虑诊断本病。

1. 不明原因发热 5 天以上;
 2. 双侧球结膜弥漫性充血;
 3. 口唇潮红,皴裂,口咽粘膜充血,杨梅舌;
 4. 病初(1~9 天)手足指趾肿胀,掌跖潮红。恢复期(9~21 天)出现指趾端膜状脱屑或肛周脱屑。
 5. 躯干,四肢多形充血性红斑;
 6. 颈淋巴结非化脓性肿大,直径达 1.5cm 或更大。
- 国际会议标准中还附加一条即应除外其他疾病。

【鉴别诊断】

(一) **猩红热** 皮疹发生早(1~2 天),粟粒样均匀丘疹,疹间皮肤潮红,指趾肿胀不明显,口唇皴裂不明显,发病年龄通常>3 岁,青霉素治疗有效。

(二) **幼年类风湿性关节炎** 多为低热,反复隐现各形皮疹(热退疹隐),热程反复、迁延,非手指、足趾末端红肿(为关节中心肿痛),无掌跖潮红、球结膜充血、口唇潮红、皴裂、口咽粘膜充血、杨梅舌,无冠脉损害等特征。

(三) **渗出性红斑** 口唇、眼角糜烂,常有脓性渗出,假膜形成。皮疹广泛、大片,有水泡和结痂,无指趾端硬肿。

(四) **系统性红斑狼疮(SLE)** 面部蝶形、盘状红斑、脱发、关节炎、白细胞减少、血小板减少、抗核抗体阳性等为川崎病少见,且病程长,病情易于反复。

【治疗】

(一) **阿司匹林** 发热时用量每日 80~100mg/kg(每日 50mg/kg,同样有效),热退后 2~3 天每日 5~15mg/kg 再用 6~8 周。有冠状动脉病变者可根据血小板数调整剂量、疗程至冠状动脉病变恢复正常。长期用药宜以最小维持量 \leq 5mg/(kg·d)。

(二) **静脉注射用丙种球蛋白(IVIG)** 治疗本病疗效突出。发热、充血症状可在 24 小时左右缓解。与单用阿司匹林治疗比较,冠状动脉病变发生率从 18%降至 4%左右,单次大剂量(2g/kg)比分次给药(每日 400mg/kg,连用 5 天)有更佳疗效,急性期症状缓解更快,冠脉病变发生率更低(2.4%)。但 IVIG 给药若在 10 天之后,预防效果将显著降低。临床上无心功能不全幼儿均能良好耐受该剂量用药,但输注总时间应大于 10 小时。IVIG 输注同时和输注后 1~2 个月仍需合用阿司匹林以取得最佳疗效,防止恢复期高凝状态。近年有研究认为用 IVIG 1g/kg 一次性给药,有 90%~95% 患儿能达到 2g/kg 同样的疗效(急性期症状缓解,预防冠脉病变),仅约 10% 患儿 24 小时后未能退热,需追加 1g/kg 剂量才能见效。因此大多数患儿可以先用 1g/kg,无效者在用药后 24 小时左右再给 1g/kg。IVIG 虽为最佳药物,但鉴于经济原因也有人主张用于冠脉病变高危患儿。高危因素包括:①年龄<1 岁,男性;②红细胞压

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,口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,使吸吮变得弱而无力。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 新生儿食管长8~10cm,1岁时12cm,5岁时16cm,学龄儿童20~25cm,成人25~30cm。婴儿食管横径为0.6cm~0.8cm,幼儿为1cm,学龄儿童为1.2~1.5cm。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,粘膜薄嫩、腺体缺乏、弹力组织及肌层尚不发达,下食管括约肌发育不成熟,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,1~3个月时90~150ml,1岁时250~300ml,5岁时为700~850ml,成人约为2000ml。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;由于贲门和胃底部肌张力低,幽门括约肌发育较好,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。由于小儿大脑皮层功能发育不完善,进食时常引起胃-结肠反射,产生便意,所以大便次数多于成人。

(五) 肝 年龄愈小,肝脏相对愈大。肝脏下界,正常新生儿至1周岁,肝在右锁中线上,右肋缘下1~3cm可触及,边缘钝,3岁以内大部分在右肋缘下1~2cm,4岁以后大多在肋弓以内不易扪及,仅少数能在1cm之内触及。肝在剑突下,从生后到7岁介于2~2.5cm之间。婴儿肝脏结缔组织发育较差,肝细胞再生能力强,不易发生肝硬化,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 分为外分泌和内分泌两部分;外分泌部分包括各级导管和腺泡,腺泡由一层锥形细胞组成,可分泌胰蛋白酶、胰脂肪酶和胰淀粉酶。外分泌部分泌的胰液,经胰管送入十二指肠,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。内分泌部称为胰岛,含有 A、B、D 细胞等,可分泌多种激素。胚胎 20 周时胰腺腺泡即发育成熟,出生后 3~4 个月时胰腺发育较快,胰液分泌量也随之增多,出生后一年,胰腺外分泌部生长迅速,为出生时的 3 倍。胰液分泌量随年龄生长而增加,成人每日可分泌 1~2 升。32 周的早产儿十二指肠内就存在着胰蛋白酶、脂肪酶、和淀粉酶,但比足月儿含量低。无论是足月儿还是早产儿酶类出现的顺序为:胰蛋白酶首先出现,而后是糜蛋白酶、羧基肽酶、脂肪酶,最后是淀粉酶。由于婴儿肠内胰淀粉酶含量较少,故不宜摄入过多的淀粉类食物。小儿胰液内含有上述各种酶,但新生儿所含脂肪酶活性不高,直到 2~3 岁时才接近成人水平。出生后,胰腺分泌因食物不同而调整。

(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。婴幼儿肠道正常菌群脆弱,易受许多内外界因素影响而紊乱,如改变饮食使肠道内环境改变时,肠道细菌大量繁殖可进入小肠甚至胃内而致病。大量使用广谱抗生素时,可使肠道正常菌群的平衡失调,对致病菌的拮抗作用及其他生物作用减弱,而导致消化功能紊乱。

(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,胎粪色为黑绿或深绿,性状粘稠,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. 母乳喂养儿粪便 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 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 次。

第二节 小儿正常消化和吸收功能

(一) 碳水化合物 糖类是重要的供能营养素。糖类被吸收的主要形式是单糖。食物中的糖类主要是淀粉和糖原,经消化后生成的单糖主要是葡萄糖,还有少量半乳糖和果糖。单糖的吸收是在小肠上部靠钠偶联葡萄糖主动转运机制进行的。在 Na^+ 的存在下,肠粘膜上皮刷状缘上特异性载体蛋白将单糖从肠腔转运到上皮细胞内,再弥散入血。胚胎第 8 周时,在肠上皮细胞刷状缘即存在乳糖酶和蔗糖-异麦芽糖酶,这些酶沿头尾方向向下发育。乳糖酶活性在

生素如维生素 A、D、E 和 K 需要溶于脂类并随脂类一同被吸收。胆盐参与乳化作用,对维生素 D、K 和胡萝卜素的吸收是必要的,所以在胆道梗阻类疾病中常有上述维生素的吸收困难。

钙的吸收主要在十二指肠进行,也是一种主动转运过程,与年龄和喂养食物有关,奶和奶制品中的钙最易被吸收。磷是在空肠或经易化扩散或经主动吸收,都有赖于维生素 D 的存在。整个肠均可以吸收镁,而且不受胎龄和出生后年龄的影响。铜和铁由十二指肠吸收,这里的 pH 偏低,对铁的吸收有利;维生素 C 可使 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} ,故可促进铁的吸收。肠上皮吸收的铁,以铁蛋白的形式贮存,然后再转移到血液内。饮食中的碘需要还原为 I^- 才可被肠道吸收。微量元素的吸收率与所喂乳汁种类有关:喂母乳的吸收率为 50%~70%,喂牛乳的仅为 5%~50%。

第三节 小儿消化系统疾病常用检查方法

一、胃肠影像学

(一) 腹部平片及透视 腹部平片是小儿消化系统影像学检查的基本方法,简单方便,患儿容易接受。主要用于食管闭锁、胃肠道穿孔、肠梗阻、肛门闭锁、腹部肿块、脏器异位、组织钙化等病变的诊断。根据病情及诊断的需要可取仰卧位、立位、水平侧位及倒立侧位等进行摄片。

(二) 消化道造影 常用造影剂为空气、钡剂及水溶性造影剂,钡剂是消化道造影最常用的对比剂。

1. 上消化道造影 用于检查先天发育异常,如食管蹼、食管狭窄、食管裂孔疝、胃肠道旋转不良,肥厚性幽门狭窄及贲门痉挛或松弛等疾病的检查,并可全面细致观察各部位粘膜及其充盈状态,测量钡剂通过时间及有无反流的发生。

2. 钡灌肠(barium enema) 主要用于肠套叠、巨结肠及肠位置异常等的诊断,还可以用于结肠梗阻和小肠梗阻的鉴别。婴幼儿一般不需清洁洗肠,在检查当日不给固体食物,检查前 3 小时禁食。学龄前和学龄儿童可在检查前清洁洗肠。

(三) 胆道造影 包括口服胆道造影、静脉胆道造影、经皮肝穿胆道造影(PTC)和内窥镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)。近年来,前两种胆道造影方法已很少应用。PTC 主要用于梗阻性黄疸,了解胆道解剖及进行引流,胆道闭锁术前评估。一般在 B 超引导下进行引流穿刺。ERCP 是在纤维十二指肠镜观察下做胰胆管插管造影,主要适用于肝内外胆管梗阻,如胆道闭锁、异位、结石及蛔虫,先天性胆管囊肿定位,反复发作胰腺炎及腹部外伤引起的胰液外漏,胰腺假性囊肿等,也可进行乳头肌切开治疗。

(四) 电子计算机体层扫描(computed tomography, CT) 主要用于腹部包块、腹腔脓肿、外伤及肝脏和胰腺疾病的诊断,也可以用于小肠和腹部血管性病变的检查。

(五) 磁共振成像术(magnetic resonance imaging, MRI) 主要适用于肝脏肿瘤,特别是血管瘤与囊性病变的诊断,对于局限性脂肪浸润显示较清,对胰腺囊性纤维化伴脂肪沉积及囊肿形成有明显的诊断价值。血管的显示优于 CT,特别是磁共振血管造影对肝脏病变的血管显示清晰。

二、消化道内镜检查

消化道内镜检查是观察、诊断和治疗上消化道疾病的可靠手段。由于纤维胃镜的不断改进和电子胃镜的问世,有了高性能的电视监视器,彩色图像清晰,能清楚地观察微细的病变,可用多种方式记录和保存图像,并便于多人同时观看,为诊断、治疗、研究上消化道疾病提供了良好的条件。内镜检查除了可以用于观察消化道粘膜病变外,还可以做粘膜活检或微生物学检查,而且可以实施一些治疗,如内镜下止血、食管静脉曲张硬化治疗、狭窄的扩张、息肉切除以及异物取出等等。

小儿上消化道内镜(upper gastrointestinal endoscopy)检查适用于消化性溃疡以及粘膜炎症、急性上腹或右上腹痛、呕血和黑便、咽下困难和咽下疼痛、误服异物、反复呕吐、介入性治疗(止血、扩张狭窄、取出异物)等。

小儿结肠镜(colonoscopy)检查适用于下消化道出血、慢性腹泻、疑及炎症性肠病、各种息肉综合征、介入治疗(摘除息肉、取出异物、扩张狭窄及止血)等。

三、胃肠动力学检查

(一) 核素检查 将标记核素的液体与固体食物给试验者服用后,借助计算机检测的照相机对液相和固相同时进行检测,与起始计数比较得出单位时间的排空率和胃半排空时间,了解胃排空情况。

(二) 胃肠测压法 利用连续灌注导管测压系统,用微泵向导管内匀速注水,导管末端测孔逸水时克服的阻力即为胃肠腔内压力。常用的有食管测压、直肠肛门测压、胃内压测定、Oddi括约肌压力测定等。

(三) 超声检查 应用实时B型超声或三维实时超声,进食一定量液体时,能够有效地观察到胃窦、胃体、幽门及十二指肠的动态运动情况,并可对胃排空情况量化,得出胃排空和半排空时间。

(四) 胃电图(electrical gastrography, EGG) 胃平滑肌始终存在电活动,控制胃平滑肌的收缩和舒张,了解胃电活动也是检查胃运动功能的主要方法。在人体应用的方法有腔内胃电记录和体表胃电记录。体表胃电记录技术,即胃电图(EGG)是一种非侵入性检查方法,其定量指标包括EGG的主频率、正常胃慢波所占时间百分比、胃动过速、胃动过缓及其他动力紊乱所占比例。

(五) pH监测(pH monitoring) 采用柔软的pH微电极(儿科常用晶体铈电极),放置在食管和/或胃内监测pH,期间不限制活动,力求接近生理状态,记录进餐、体位变化的起止时间和症状发生的时间,数据存储在不携带的pH记录仪上,可持续检测24~96小时,由电脑进行数据处理。食管pH监测可以发现反流,了解反流与症状、体位及进食的关系。主要用于胃食管反流病的诊断,判断治疗效果。还可以用于一些反复发作性呼吸道疾病的病因查找。胃pH监测主要用于评价酸相关性疾病的疗效、检测十二指肠胃反流,与食管pH同时监测,可用于诊断碱性胃食管反流。

四、呼吸试验

(一) 氫呼吸试验 哺乳动物的新陈代谢过程中不产生 H_2 ,呼气中的 H_2 是由肠道的细菌

发酵碳水化合物而产生。在某些病理情况下,肠道细胞缺乏某些双糖酶,如乳糖酶、蔗糖-麦芽糖酶或麦芽糖酶缺乏时,相应的糖如乳糖、蔗糖和麦芽糖直接进入结肠经结肠细菌发酵产生 H_2 。所产生的 H_2 大部分从肠道排出,14%~21%被吸收入血液循环,经肺呼出气中排出,这就是呼出气中 H_2 的来源。收集的 H_2 检测通常应用气相色谱法。氢呼吸试验主要用于诊断乳糖吸收不良、蔗糖吸收不良、小肠细菌过度生长和检测胃肠道传递时间。

(二) 二氧化碳呼吸试验 CO_2 是能量代谢的终末产物, CO_2 呼吸试验通常应用放射性同位素 ^{14}C 标记化合物,当口服或静脉注射 ^{14}C 标记化合物后,经一系列代谢最终以 $^{14}CO_2$ 形式从肺排出,收集呼出气,经液闪测定检测呼出气中 $^{14}CO_2$ 含量,从而鉴别正常和异常。由于 ^{14}C 半衰期较长,不适用于儿童和孕妇,这时可采用 ^{13}C 标记化合物, ^{13}C 为稳定性同位素,无放射性,但检测需要质谱仪。二氧化碳呼吸试验可用于检测脂肪吸收不良、乳糖吸收不良、小肠细菌过度生长及评价肝功能等, ^{14}C -尿素呼吸试验还可以用于检测幽门螺杆菌感染。

第四节 胃食管反流

胃食管反流(gastroesophageal reflux, GER, *chalasia*)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。生理情况下,食管下端括约肌(lower esophageal sphincter, LES)可出现反射性松弛而使食物进入胃内,或胃内过多的气体通过食管排出体外,往往出现于日间餐时或餐后。病理性反流是由于LES的功能障碍和(或)与其功能有关的组织结构异常,以至LES压力低下而出现的反流,常常发生于睡眠时,仰卧位时及空腹时,引起一系列临床症状和并发症。随着直立体位时间和固体饮食的增多,到2岁时60%患儿不经治疗也可以达到症状缓解,而其他患儿症状可持续到4岁以后。脑瘫、唐氏综合征以及其他原因的发育迟缓患儿,有较高的GER发生率。

【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,然后压力又恢复到正常水平,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。LES短暂性松弛是引起反流的另一个原因。②LES周围组织作用减弱,例如缺少腹腔段食管,致使腹内压增高时不能将其传导至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,即His角)较大(正常为 $30^\circ\sim 50^\circ$);膈肌食管裂孔钳夹作用减弱;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以及胃内压、腹内压增高等,均可破坏正常的抗反流功能。

(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、唾液的冲洗、对酸的中和作用、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下降,这样就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

液供应共同构成。反流物中的某些物质(主要是胃酸、胃蛋白酶、其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压力时可使LES开放;胃容量增加又导致胃扩张,致使贲门食管段缩短,使其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】 产生症状和体征的原因,主要是食管上皮细胞暴露于反流的胃内容物中。

(一) 呕吐 新生儿和婴幼儿以呕吐为主要表现。85%患儿于生后第一周即出现呕吐,另有10%患儿于生后6周内出现症状。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。严重的反流性食管炎可发生缺铁性贫血。

(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痿。

(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、喉痉挛、早产儿呼吸暂停和窒息、心动过缓、婴儿猝死综合征等。有人统计婴儿期30%GER患儿可发生吸入性肺炎。

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(一种保护性机制,以其保持气道通畅或减轻酸反流所致的疼痛),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,仅凭临床症状有时难以与其他引起呕吐的疾病相鉴别,即使是GER也难以区分是生理性或病理性。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、钡剂的反流和食管与胃连接部的组织结构,并能观察到严重病例的食管粘膜炎症改变。

(二) 食管pH值动态监测 将微电极放置在食管括约肌的上方,24小时连续监测食管下端pH,如有酸性胃食管反流发生,则食管下端pH下降。通过计算机软件分析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起居活动、临床症状之间的关系,借助一些评分标准,可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

次 0.1~0.2mg/kg,每日3次口服。

2. 抗酸和抑酸药 主要作用为抑制胃酸分泌、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(H₂-receptor blocker):常用西米替丁(cimetidine,甲氰咪胍、泰胃美)、雷尼替丁(ranitidine,甲硝咪胍、胃安泰定);②质子泵抑制剂(hydrogen pump inhibitor):奥美拉唑(omeprazol,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)、磷酸铝(贵鼎康)。

(2.3. 两项药物治疗见本章第五节)

(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。

第五节 胃炎和消化性溃疡

胃炎和溃疡病分为原发性(消化性)和继发性,可由任何破坏胃、十二指肠粘膜完整性的因素引起。溃疡病和胃炎密切相关,原发性消化性溃疡通常为慢性的,发生在十二指肠多见;而继发性溃疡多为急性的,多发生在胃。

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(acute gastritis) 多为继发性,可由严重感染(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(又称胃肠功能衰竭);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,如乙酰水杨酸等非甾体类抗炎药;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(chronic gastritis) 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. 幽门螺旋杆菌(helicobacter pylori, Hp)的胃内感染 近年已证实为主要病因,在活动性、重度胃炎中 Hp 检出率达90%~100%。

2. 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。

3. 长期服用刺激性食物和药物 如:粗糙、过硬、过冷、过热、辛辣的食品;经常暴饮、暴

食、饮浓茶、咖啡及阿司匹林等非甾体抗炎药及类固醇激素类药物。

4. 精神神经因素 持续精神紧张、压力过大,可使消化道激素如胃泌素等分泌异常。

5. 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。

6. 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发热等全身中毒症状。

(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;常伴有食欲不振、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。

【辅助检查】

(一) 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,有时可见粘膜表面的粘液斑或反流的胆汁。Hp 感染胃炎时,还可见到胃窦粘膜疣状的结节样改变。同时可取病变部位组织进行幽门螺杆菌检查。

(二) 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。

(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 可测得抗 Hp 抗体,但即使是 IgM 抗体也可在清除了 Hp 几个月后仍保持升高,限制了其诊断意义。亦可用 PCR 法检测血中 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达 90% 以上。¹³C 无放射性更适合小儿应用。

【病理】

(一) 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。

(二) 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,肠腺化生及炎症细胞浸润。

【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以及腹型过敏性紫癜鉴别。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,随着卫生条件的改善,肠蛔虫症在我国已经大为减少。

(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) **植物神经性癫痫** 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、电解质紊乱;有上消化道出血者应卧床休息,保持安静,监测生命体征及呕吐与黑便情况,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,以及粘膜保护剂,可用局部粘膜止血的方法,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,避免服用刺激性食物和对胃粘膜有损害的食物和药物。

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:常用西米替丁、雷尼替丁。③胃肠动力药:腹胀、呕吐或胆汁反流者加用吗叮啉、西沙必利。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,常有明显的家族史。

【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。一般认为,与酸有关因素对十二指肠溃疡的意义较大,而组织防御因素对胃溃疡有更重要的意义。

(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。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 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分泌与更新,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%,Hp 被根除后溃疡的复发率即下降,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;但这一点也可能与 Hp 感染的家族聚集倾向有关。O 型血的人十二指肠溃疡发病率较其他血型的人高;2/3 的十二指肠溃疡患者家族成员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;饮食习惯,暴饮暴食,过冷、油炸食品;气候因素;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、保泰松等)、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。多为单发,也可多发。胃溃疡多发生在胃窦、胃体交界的小弯侧,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,深浅不一,内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】

(一) 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各自的特点。

1. 新生儿 继发性溃疡多见,常见原发病有:早产儿缺氧、窒息、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,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,少见成人那种烧灼感,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性脐周及上腹部胀痛、烧灼感,饥饿时或夜间多发,可持续数分钟至几小时;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,常可伴发缺铁性贫血。重症可出现失血性休克。如溃疡穿孔至腹腔或临近器官,可出现腹膜炎、胰腺炎等。如炎症和水肿较广泛,可出现急、慢性梗阻。

【辅助检查】

(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) **纤维胃镜检查** 是当前公认的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。还可以在胃镜下控制活动性出血。

(三) **胃肠 X 线钡餐造影** 虽然应用较广泛,但此诊断手段不够敏感和特异。

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,检出率较成人低,且假阳性率较高,气、钡双重对比造影效果较佳。

(四) **幽门螺杆菌检测** (见胃炎辅助检查)

【诊断和鉴别诊断】

(一) 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;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。

(二) 鉴别诊断

1. 腹痛 应与肠痉挛、蛔虫病、腹腔内脏器感染、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 消化性溃疡便血多为柏油样便,鲜红色便仅见于大量出血者。故应与肠套叠、美克尔憩室、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) 如有出血时,应积极监护治疗,以防止失血性休克。应监测生命体征如血压、心率及末梢循环,禁食同时注意补充足够血容量。消化道局部(如喷药、胃镜下硬化、电凝治疗)及全身止血。如失血严重时应及时输血。

(二) **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。

(三) **药物治疗** 原则为抑制胃酸分泌和中和胃酸,加强粘膜防御能力,抗幽门螺杆菌治疗。

1. 抗酸和抑酸剂

(1) H_2 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(sucralfate):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 H_2 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,最好有血铋浓度监测。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。⑤米索前列醇(misoprostol,喜克溃):即前列腺素样作用,其作用机制可能与刺激粘液和碳酸氢盐分泌,或直接保护胃粘膜上皮的完整性有关。但因其副作用临床应用较少,罕见儿科应用。

3. 抗幽门螺杆菌治疗 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,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。

(四)消化性溃疡一般不需手术治疗。但如有以下情况,应根据个体情况考虑手术治疗:①溃疡合并穿孔;②难以控制的出血,失血量大,48小时内失血量超过血容量的30%;③幽门完全梗阻,经胃肠减压等保守治疗72小时仍无改善;④慢性难治性疼痛。手术包括迷走神经切断和幽门成形或胃窦切除术。儿童患者常常单纯缝合溃疡或穿孔处,加迷走神经切断或幽门成形术。

第六节 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1/1000~1/3000,男性多见,第一胎多见,男女发病率之比约为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。

的粘膜层为高密度回声,并可测量肥厚肌层的厚度、幽门直径和幽门管长度。幽门肌肥厚可 $\geq 4\text{mm}$,长 $\geq 16\text{mm}$,确诊率可达89%,误诊率约8%。

2. X线钡餐检查 可用于临床和B超诊断不明确病例。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,幽门胃窦呈典型的鸟嘴状改变,管腔狭窄如线状,为诊断本病唯一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,右上腹摸不到橄榄样肿块。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协助确诊。

(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。术前要加強支持疗法,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。

第七节 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,是3个月至6岁期间引起肠梗阻的最常见原因。60%本病患儿的年龄在1岁以内,80%患儿年龄在2岁以内,2岁以后逐渐减少,新生儿罕见。男孩发病率多于女孩,约为4:1。健康肥胖儿多见,发病季节与胃肠道病毒感染流行相一致,以春秋季节多见。常伴发于中耳炎、胃肠炎和上呼吸道感染。

【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尚未完全固定、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、肠重复畸形、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。有研究表明病毒感染可引起末段回肠集合淋巴结增生,局部肠壁增厚,甚至凸入肠腔,构成套叠起点,加之肠道受病毒感染,蠕动增强而导致发病。

【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

(二) 美克尔憩室出血 常为无痛性,亦可并发肠套叠。

(三) 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。

(四) 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,可并发肠套叠。

【治疗】 急性肠套叠是一种危及生命的急症,其复位是一个紧急的过程,一旦确诊需立即进行。

(一) 非手术疗法

1. 空气灌肠(air enema) 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、腹膜刺激征者不宜进行空气灌肠;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小时后应有炭末排出,表示肠套叠已整复。若灌肠后仍有哭吵、呕吐,则有再发可能。5%~8%患儿可有肠套叠复发。灌肠复位比手术复位的复发率高。

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或穿孔者,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。是我国婴幼儿最常见的消化道综合征。6个月~2岁婴幼儿发病率高,1岁以内约占半数,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】 引起小儿腹泻病的病因分为:①感染性:多见,如病毒、细菌、真菌、寄生虫等感染;②非感染性:包括饮食性、过敏性、先天酶缺陷及气候等因素引起的腹泻。

(一) 易感因素 婴幼儿易患腹泻病,主要与下列因素有关。

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,且婴儿食物以液体为主,进入量较多,加重了胃肠道的负担;婴幼儿水分代谢旺盛,1岁以内每日摄入及排出的水分占体内总液量的1/2(成人为1/7),对缺水的耐受力差,一旦失水容易发生体液紊乱;婴儿时期神经、内分泌、循环、肝、肾功能发育不成熟,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、溶菌酶、溶酶体,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. 肠道内感染 可由病毒、细菌、真菌、寄生虫引起,以前两者多见,尤其是病毒。

(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 coxsackis virus、埃可病毒 echo virus、肠道腺病毒 enteric adenovirus),诺沃克病毒 Norwalk virus、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理,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(labile toxin, LT)和耐热肠毒素(stable toxin, ST)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。该菌与志贺菌相似,两者O抗原交叉反应。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菌相似的肠毒素(vero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(campylobacter jejuni):与肠炎有关的弯曲菌有空肠型、结肠型和胎儿亚型3种,95%~99%弯曲菌肠炎是由胎儿弯曲菌空肠亚种(简称空肠弯曲菌)所引起。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(Yersinia):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:沙门菌(Salmonella)(主要为鼠伤寒和其他非伤寒、副伤寒沙门菌)、嗜水气单胞菌(aeromonas hydrophila)、难辨梭状芽孢杆菌(clostridium difficile)、金黄色葡萄球菌(staphylococcal aureus)、绿脓杆菌(bacillus pyocyaneus)、变形杆菌(bacillus proteus)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(candida albicans)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。

2. 肠道外感染 有时亦可产生腹泻症状,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、感染原释放的毒素、抗生素治疗、直肠局部激惹(膀胱感染)作用而并发腹泻。有时病原体(主要是病毒)可同时感染肠道。

3. 滥用抗生素引起的肠道菌群紊乱 除了一些抗生素可降低碳水化合物的转运和乳糖酶水平之外,肠道外感染长期、大量地使用广谱抗生素可引起肠道菌群紊乱。肠道正常菌群减少,耐药性金黄色葡萄球菌、变形杆菌、绿脓杆菌、难辨梭状芽孢杆菌或白色念珠菌等可大量繁

肠杆菌、空肠弯曲菌、金黄色葡萄球菌、产气荚膜杆菌等,如图 9-2 所示。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,不耐热肠毒素(LT),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^- ;耐热肠毒素(ST),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。

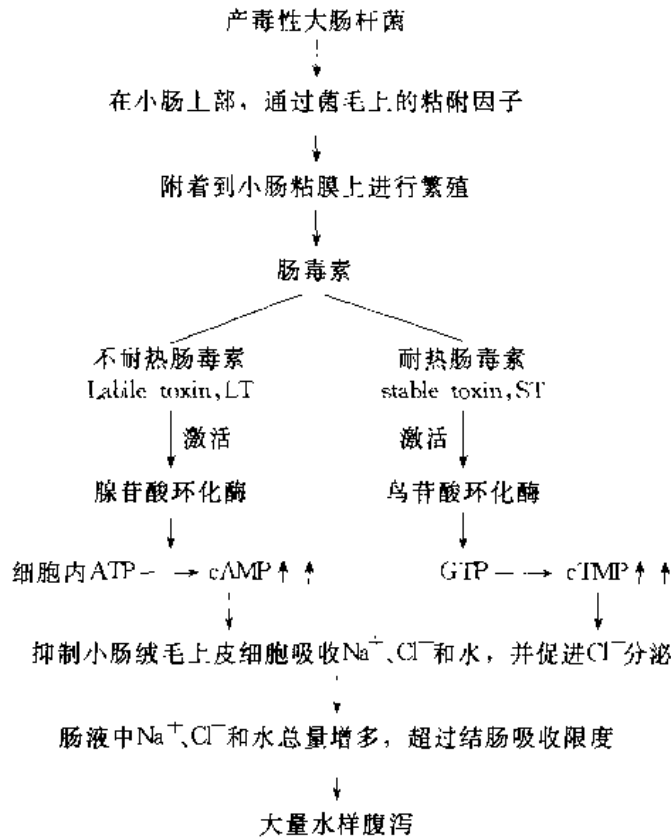


图 9-2 肠毒素引起的肠炎发病机理
(以产毒性大肠杆菌为例)

(2)侵袭性肠炎:各种侵袭性细菌感染可引起渗出性腹泻,如志贺氏菌属、沙门氏菌属、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,并且某些致病菌还会产生肠毒素,故亦可发生水样腹泻。

(二)非感染性腹泻 主要是由饮食不当引起,如图 9-3 所示。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】 不同病因引起的腹泻常具有各自的临床特点和不同的临床过程。故在临床诊断中常包括病程、轻重及估计可能的病原。

临床分期 连续病程在2周以内的腹泻为急性腹泻,病程2周~2月的为迁延性腹泻,慢性腹泻的病程为2个月以上。

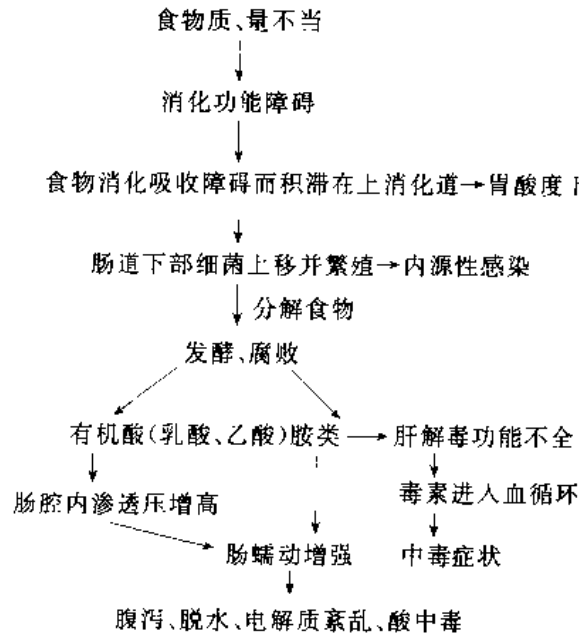


图 9-3 饮食不当引起腹泻发生机理

(一) 急性腹泻

1. 腹泻的共同临床表现

(1) 轻型:常由饮食因素及肠道外感染引起。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,但每次大便量不多,稀薄或带水,呈黄色或黄绿色,有酸味,常见白色或黄白色奶瓣和泡沫。无脱水及全身中毒症状,多在数日内痊愈。

(2) 重型:多由肠道内感染引起。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,如发热、精神烦躁或萎靡、嗜睡,甚至昏迷、休克。

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余次至数十次,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: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。出现眼窝、囟门凹陷,尿少泪少,皮肤粘膜干燥、弹性下降,甚至血容量不足引起的末梢循环的改变。②代谢性酸中毒:发生的原因是由于:腹泻丢失大量碱性物质;进食少,肠吸收不良,热卡不足使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,血液浓缩使血流缓慢,组织缺氧导致无氧酵解增多而使乳酸堆积;脱水使肾血流量不足,其排酸、保钠功能低下使酸性代谢产物滞留体内。患儿可出现精神不振,口唇樱红,呼吸深大,呼出气凉有酮味等症状,但小婴儿症状可以很不典型。③低钾血症:由于胃肠液中含钾较多(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, 钾的摄入量不足; 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, 所以腹泻病时常有体内缺钾。但在脱水未纠正前, 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, 体内钾总量虽然减少, 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、大便继续失钾以及输入葡萄糖合成糖原时消耗钾等因素使血钾迅速下降, 随之即出现不同程度的缺钾症状, 如精神不振、无力、腹胀、心律不齐等。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。但是脱水、酸中毒时由于血液浓缩、离子钙增多等原因, 不出现低钙的症状, 待脱水、酸中毒纠正后则出现低钙症状(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, 用钙剂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: 轮状病毒是秋、冬季小儿腹泻最常见的病原, 故又称为秋季腹泻。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 岁以上者少见。起病急, 常伴发热和上呼吸道感染症状, 无明显中毒症状。病初即有呕吐, 常先于腹泻发生。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、酸中毒及电解质紊乱。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, 自然病程约 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检测病毒, 或用 ELISA 法检测病毒抗原、抗体, 或 PCR 及核酸探针技术检测病毒抗原。

(2) 诺沃克(Norwalk)病毒性肠炎: 主要发病季节为 9 月~4 月, 发病年龄 1~10 岁, 多见于年长儿和成人。潜伏期 1~2 天, 起病急慢不一。可有发热、呼吸道症状。腹泻和呕吐轻重不等, 大便量中等, 为稀便或水样便, 伴有腹痛。病情重者体温较高, 伴有乏力、头痛、肌肉痛等。本病为自限性疾病, 症状持续 1~3 天。粪便及周围血象检查一般无特殊发现。

(3) 产毒性细菌引起的肠炎: 多发生在夏季。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、电解质和酸碱平衡紊乱。自限性疾病, 自然病程 3~7 天, 亦可较长。

(4) 侵袭性细菌(包括侵袭性大肠杆菌、空肠弯曲菌、耶尔森菌、鼠伤寒杆菌等): 引起的肠炎全年均可发病, 多见于夏季。潜伏期长短不等。常引起志贺氏杆菌性痢疾样病变。起病急, 高热甚至可以发生热惊厥。腹泻频繁, 大便呈粘液状, 带脓血, 有腥臭味。常伴恶心、呕吐、腹痛和里急后重, 可出现严重的中毒症状如高热、意识改变, 甚至感染性休克。大便镜检有大量白细胞及数量不等的红细胞。便细菌培养可找到相应的致病菌。其中空肠弯曲菌常侵犯空肠和回肠, 且有脓血便, 腹痛剧烈, 易误诊为阑尾炎, 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。耶尔森菌小肠结肠炎, 多发生在冬季和早春, 可引起淋巴结肿大, 亦可产生肠系膜淋巴结炎, 甚至与阑尾炎相似, 也可引起咽痛和颈淋巴结炎。鼠伤寒沙门菌小肠结肠炎, 有胃肠炎型和败血症型, 新生儿和 <1 岁婴儿尤易感染, 新生儿常为败血症型, 常引起暴发流行。可排深绿色粘液脓便或白色胶冻样便。

(5) 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。

(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; 重症频泻, 黄绿色水样便, 可有伪膜排出, 为坏死毒素致肠粘膜坏死所形成的伪膜; 粘膜下出血可引起大便带血, 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, 2 岁以下婴儿多见。常并发于其他感染, 或肠道菌群失调时。病程迁延, 常伴鹅口疮。大便次数增多, 黄色稀便, 泡沫较多带粘液, 有时可见豆腐渣样细块(菌落); 大便镜检有真菌孢子和菌丝, 如芽胞数量不多, 应进一步以沙氏培养基作真菌培养确诊。

(二) 迁延性、慢性腹泻 病因复杂, 感染、营养物质过敏、酶缺陷、免疫缺陷、药物因素、先天性畸形等均可引起。以急性腹泻未彻底治疗或治疗不当、迁延不愈最为常见。人工喂养、营养不良小儿患病率高, 其原因为: ①重症营养不良时胃粘膜萎缩, 胃液酸度降低, 使胃杀菌屏障作用明显减弱, 有利于胃液和十二指肠液中的细菌和酵母菌大量繁殖; ②营养不良时十二指肠、空肠粘膜变薄, 肠绒毛萎缩、变性, 细胞脱落增加, 双糖酶尤其是乳糖酶活性以及刷状缘肽酶活性降低加上肠有效吸收面积减少, 引起各种营养物质的消化吸收不良; ③重症营养不良患儿腹泻时小肠上段细菌显著增多, 十二指肠内厌氧菌和酵母菌过度繁殖, 由于大量细菌对胆酸的降解作用, 使游离胆酸浓度大为增高, 损害小肠细胞, 同时阻碍脂肪微粒形成; ④营养不良患儿常有肠动力的改变; ⑤长期滥用抗生素引起肠道菌群失调, 使正常肠道菌群在消化道的积极作用不能发挥; ⑥重症营养不良患儿细胞免疫功能缺陷, 抗阴性杆菌有效的 IgM 抗体、起粘膜保护作用的分泌型 IgA 抗体、吞噬细胞功能和补体水平均降低, 因而增加了对病原和食物蛋白抗原的易感性。故营养不良患儿腹泻时易迁延不愈, 持续腹泻又加重了营养不良, 两者互为因果, 最终引起免疫功能低下, 继发感染, 形成恶性循环, 导致多脏器功能异常。

为能尽早明确病因诊断, 必须详细询问病史, 全面体格检查, 正确选用有效的辅助检查方法, 如: ①粪便、肠道菌群分析、酸度、还原糖试验和培养; ②十二指肠液检查, 分析 pH 值、胰蛋白酶、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 为侵袭性细菌以外的病因(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”(physiologic diarrhea) 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粪便酸度、还原糖试验等检查方法加以鉴别。

(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 常有流行病学接触史,起病急,全身症状重。便次多,量少,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,大便细菌培养有志贺痢疾杆菌生长可确诊。

2.坏死性肠炎 中毒症状较严重,腹痛、腹胀、频繁呕吐、高热,大便糊状呈暗红色,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。不同时期的腹泻病治疗重点各有侧重,急性腹泻多注意维持水、电解质平衡及抗感染,迁延及慢性腹泻则应注意肠道菌群失调问题及饮食疗法问题。治疗不当往往会得到事倍功半、或适得其反的结果。

(一)急性腹泻的治疗

1.饮食疗法 腹泻时进食和吸收减少,而由于肠粘膜损伤的恢复,发热时代谢旺盛,侵袭性肠炎丢失蛋白等因素营养需要量增加,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。故应强调继续饮食,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。病毒性肠炎多有继发性双糖酶(主要是乳糖酶)缺乏,对疑似病例可暂停乳类喂养,改为豆制代乳品,或发酵奶,或去乳糖配方奶粉以减轻腹泻,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关键。(参见第三章第四节)

(1)口服补液:世界卫生组织推荐的口服补液盐(oral rehydration salt,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) 静脉补液: 适用于中度以上脱水、吐泻严重或腹胀的患儿。输入溶液的成分、容量和滴注时间必须根据不同的脱水程度和性质决定, 同时要注意个体化, 结合年龄、营养状况、自身调节功能而灵活掌握。

1) 第 1 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, 肺炎、心、肾功能不全的患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(等渗性、低渗性、高渗性)分别选用, 一般等渗性脱水用 1/2 张含钠液、低渗性脱水用 2/3 张含钠液、高渗性脱水用 1/3 张含钠液。若临床判断脱水性质有困难时, 可先按等渗性脱水处理。

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, 20ml/kg 等渗含钠液, 30~60 分钟内快速输入; 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, 补充继续损失量和生理需要量时速度宜减慢, 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, 酸中毒即可纠正; 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。对重度酸中毒可用 1.4% 碳酸氢钠扩容, 兼有扩充血容量及纠正酸中毒的作用。

⑤ 纠正低钾: 有尿或来院前 6 小时内有尿即应及时补钾, 静脉补入氯化钾每日为 0.15~0.3g/kg, 浓度不应超过 0.3%, 每日静脉滴入的总量, 不应少于 8 小时, 切忌将钾盐静脉推入, 否则导致高钾血症, 危及生命。细胞内的钾浓度恢复正常要有一个过程, 因此纠正低钾血症需要有一定时间, 一般静脉补钾要持续 4~6 天。能口服时可改为口服补充。

⑥ 纠正低钙、低镁: 出现低钙症状时可用 10% 葡萄糖酸钙(每次 1~2ml/kg, 最大量 ≤10ml) 加等量葡萄糖稀释后静注。低镁者用 25% 硫酸镁按每次 0.1mg/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 2 天及以后的补液: 经第 1 天补液后, 脱水和电解质紊乱已基本纠正, 第二天及以后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 1/3 张含钠液补充; 继续损失量是按“丢多少补多少”“随时丢随时补”的原则, 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。仍要注意继续补钾和纠正酸中毒的问题。

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

是对重症患儿、新生儿、小婴儿和衰弱患儿(免疫功能低下)应选用抗生素治疗。

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。婴幼儿选用氨基糖甙类时应慎重。

(2) 微生态疗法(microecological therapy) 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、粪链球菌、宫入菌、需氧芽孢杆菌,蜡样芽孢杆菌制剂。肠道正常菌群严重紊乱患儿甚至需要 2 种以上制剂同服。

(3) 肠粘膜保护剂(intestinal mucosa protector) 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。

(4) 避免用止泻剂(antidiarrheal agent),如洛哌丁醇,因为它抑制胃肠动力的作用,增加细菌繁殖和毒素的吸收,对于感染性腹泻有时是很危险的。

(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,避免顽固的肠道菌群失调。

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)对促进疾病恢复,如肠粘膜损伤的修复、胰腺功能的恢复、微绒毛上皮细胞双糖酶的产生等,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。大于 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)患儿由于有不同程度的原发性或继发性双糖酶缺乏,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、或低乳糖或去乳糖配方奶粉。

(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、胆盐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

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,呼吸道异物,胸膜疾病,肺部肿瘤和先天畸形。以急性呼吸道感染最为常见,约占儿科门诊患儿的60%以上。就全球而言,肺炎占5岁以下小儿死亡总数的1/3~1/4。我国小儿肺炎死亡数占世界的7%,占太平洋地区的2/3。肺炎死亡总数的75%为婴儿,85%发生在农村和边远地区。

第一节 小儿呼吸系统解剖生理特点及检查方法

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。从气管到肺泡逐级分支共23级;0~16级为传导区,包括从气管到毛细支气管各级分支,有气体传导功能;17~19级为移行区,由呼吸性毛细支气管构成,有部分呼吸功能;20~23级为呼吸区,由肺泡管及肺泡囊组成,进行气体交换。

(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,婴儿生后6个月即可发生急性鼻窦炎。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,轻微的炎症即可引起喉头狭窄。

2. 下呼吸道 婴幼儿的气管、支气管较成人狭窄;软骨柔软,缺乏弹力组织,支撑作用薄弱,呼气时易萎陷,造成气体滞留;小儿的气道壁占小气道面积的30%,而成人只占15%,在胎儿后期气道已有平滑肌分布;粘膜柔嫩,血管丰富;含有丰富的粘液腺;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。

肺泡直径早产儿仅75 μm ,新生儿为100 μm ,成人为250~350 μm 。足月新生儿肺泡数目仅为成人的8%。新生儿肺泡数目约2500万,而成人肺泡数约3亿(2~6亿)。肺泡面积初生时为2.8 m^2 ,8岁时为32 m^2 ,到成人期为75 m^2 。2岁以后的小儿才出现Kohn氏孔,故新生儿及婴儿无侧支通气。

3. 胸廓 婴幼儿胸廓短、呈桶状;肋骨呈水平位,肋间肌不发达,不能在吸气时增加胸廓的扩展,主要靠膈肌呼吸,但膈肌位置较高,呈横位,胸腔较小而肺相对较大,并且胸壁柔软,吸气时肺扩张不充分。新生儿胸壁柔软,吸气时胸廓易塌陷,肺扩张不充分。婴幼儿膈肌中耐疲劳肌纤维少,故呼吸肌易于疲劳。小儿纵隔相对较大,纵隔周围组织松软,富于弹性,在胸腔积液或气胸时易出现纵隔移位。

(二) 生理特点 小儿呼吸频率快,不同年龄小儿呼吸频率见表 10-1。呼吸中枢调节能力差,易出现节律不整。婴幼儿为腹式呼吸,呼吸肌易于疲劳;学龄儿童则为胸腹式呼吸(混合式呼吸)。小儿肺活量约为 50~70ml/kg,按单位体表面积计算成人大于小儿 3 倍。年龄越小潮气量越小,不仅绝对值小,而且按单位体表面积计算亦小于成人,死腔/潮气量比值大于成人。婴幼儿由于呼吸频率较快,每分钟通气量如按单位体表面积计算与成人相近。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。小儿由于气管管径细小,呼吸道阻力绝对值明显大于成人,在呼吸道梗阻时尤为明显,其管径随年龄增大而增粗,而阻力则减小。

表 10-1 不同年龄小儿呼吸次数的平均值

年龄	呼吸次数(次/分)	年龄	呼吸次数(次/分)
新生儿	40~44	4~7岁	22
1月~1岁	30	8~14岁	20
1~3岁	24		

(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。如咳嗽反射及纤毛运动功能差,肺泡巨噬细胞功能不足。SIgA、IgA、IgG 和 IgG 亚类含量均低,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。

上述特点使小儿容易发生呼吸道感染、气道狭窄、肺气肿、肺不张,并且各项呼吸功能储备能力均较低,当呼吸障碍时其代偿呼吸量最多不超过正常的 2.5 倍,而成人可达 10 倍,故也易发生呼吸衰竭。

(四) 检查方法

1. 呼吸系统的重要体征 ①呼吸频率:婴儿呼吸困难的第一征象就是呼吸增快。年龄越小越明显。如出现慢或不规则的呼吸也是很危险的征象。②呼吸音:儿童特别是小婴儿胸壁薄,呼吸音易被听到。应注意呼吸音的强度,以估计进气量的多少,严重气道梗阻时几乎听不到呼吸音。③紫绀:末梢性紫绀指血流较慢,动、静脉氧差较大部位(如肢端)的紫绀;中心性紫绀指血流较快,动、静脉氧差较小部位(如舌、粘膜)的紫绀。中心性紫绀常较末梢性紫绀发生晚,但更有意义。毛细血管内还原血红蛋白的量达 40~60g/L 时可出现紫绀(相当动脉内还原血红蛋白 30g/L 时)。紫绀是血氧下降的重要表现,由于紫绀与还原血红蛋白量有关,严重贫血时虽然血氧饱和度明显下降也不一定出现紫绀。④吸气时胸廓凹陷:婴幼儿上呼吸道梗阻或肺实变时,由于胸廓软弱,用力吸气时胸腔内负压增加,可引起胸骨上、下及肋间凹陷,即所谓的“三凹征”,其结果吸气时胸廓不但不能扩张,反而下陷,形成矛盾呼吸,增加呼吸肌能量消耗的同时,并未能增加通气量。⑤吸气喘鸣(inspiratory wheeze):吸气时出现喘鸣音同时伴吸气延长(吸呼之比 3:1 或 4:1)是上呼吸道梗阻的表现。⑥呼气呻吟(respiratory grunt):呼气时声门部分关闭,使远端压力增加,有利于已萎陷的肺泡扩张,是小婴儿下呼吸道梗阻和肺扩张不良的表现,特别见于早产儿呼吸窘迫综合征。⑦杵状指:指(趾)骨末端背侧组织增生,使甲床抬高所致,常见于支气管扩张、迁延性肺炎、慢性哮喘等慢性肺疾患;肺外因素常见于青紫型先天性心脏病和慢性消化道疾患等。如除外肺外原因后,杵状指可反映肺病变的进展情况。

2. 血气分析 反映气体交换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 10-2。

表 10-2 小儿血液气体分析正常值

项 目	新生儿	~2 岁	>2 岁
pH 值	7.35~7.45	7.35~7.45	7.35~7.45
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 (%)	90~97	95~97	96~98

3. 换气功能 反映气体在肺泡和血液间的交换,临床常用的有下列三项检查,这些方法不需要患儿合作,在婴幼儿亦可应用。

(1)肺内分流量(QS/QT):吸纯氧半小时后取动脉血测定动脉血氧分压(PaO₂)及动脉血二氧化碳分压(PaCO₂),计算公式如下:

$$\text{吸纯氧后肺泡氧分压}(P_{A}O_2) = \text{当日大气压} - (47 + PaCO_2)$$

$$QS/QT(\%) = \frac{0.0031(P_{A}O_2 - PaO_2)}{5 + 0.0031(P_{A}O_2 - PaO_2)}$$

肺内分流增加是肺病变引起严重血氧下降的主要原因。重症婴儿肺炎时,肺内分流可占心输出量 30%~50%之多。

(2)肺泡动脉氧分压差(AaDO₂)可根据下列公式计算:

$$AaDO_2 = P_{A}O_2 - PaO_2$$

$$P_{A}O_2(\text{肺泡气 } PO_2) = \text{吸入气 } PO_2 - \frac{PaCO_2}{\text{呼吸商}}$$

(为简便计算呼吸商可以 0.8 代入)

$$\text{吸入气 } PO_2 = (\text{大气压} - 47) \times \text{吸入氧浓度}$$

正常值为 5~15mmHg(0.67~2.0kPa),正常小儿上限不超过 30mmHg(3.99kPa)。

(3)生理死腔:比较有意义的是测定生理死腔占潮气量比例(V_D/V_T)。

$$V_D/V_T = \frac{P_aCO_2 - P_ECO_2}{P_aCO_2}$$

其中 P_ECO_2 (呼出气 CO₂ 分压)

正常婴儿, V_D/V_T 值约 30%。危重肺炎时呼吸表浅,呼吸死腔可占潮气量 90%以上,使大部分气体徒然在气道内流动,不能进行有效的气体交换。

(4)肺容量测定:5 岁以上小儿渐能合作,可做较全面肺功能检查,主要项目包括潮气量、肺活量、功能残气量、残气容积、肺总量。

4. 通气功能 通气功能检查大致分两方面,一方面是基于用力呼气的检查,重点了解气道阻塞情况,另一方面是了解通气能力和效率。

(1)用力肺活量(FVC):深吸气后用最大力量最快呼出的气量,可以用时间容积曲线显示(见图 10-1)。1 秒用力呼气容积(FEV₁)指深吸气后 1 秒内快速呼出的气量。FEV₁/FVC% 小于 70% 提示气道阻塞,可见于哮喘患者。

的准确性与纤支镜一样,可以产生非常好的气管支气管树的内影像,可达4~5级支气管水平,三维重建可清楚地显示气管及支气管的内外结构。

7. 胸腔镜(thoracocope)的应用 胸腔镜是利用带有光源的金属细管,经胸壁切口进入胸腔,用以观察胸膜及肺部病变。其优点是能在直视下观察病变的形态、大小、部位,并可取活组织作病理检查,常用于检查局限性胸膜疾病、胸膜肿瘤、肺弥漫性病变、反复发作的气胸、不明原因的胸腔积液等。近几年来,用胸腔镜治疗胸腔疾病已在临床应用,如通过胸腔镜切除一些纵隔肿瘤、肺叶切除、治疗复发性气胸、心包手术、胸交感及迷走神经的切除等,均取得较满意疗效。

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”,是小儿最常见的疾病。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,主要有鼻病毒、呼吸道合胞病毒、流感病毒、副流感病毒、腺病毒、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和免疫特点易患本病。若患有维生素D缺乏性佝偻病、维生素A缺乏症、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】 婴幼儿较多见。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、颈部淋巴结炎、喉炎、气管炎、支气管肺炎等。年长儿若患急性链球菌性上

感可引起急性肾炎和风湿热等。

【辅助检查】 病毒感染血白细胞计数正常或偏低;病毒分离和血清学反应可明确病原,近年免疫荧光和酶联免疫等方法,有利于病毒早期诊断。细菌感染血白细胞可增高,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) **流行性感冒** 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。上呼吸道其他症状可不明显。

(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:三氮唑核苷(病毒唑,Ribavirin)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、温湿敷或酒精浴降温;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以增强抵抗力;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

小儿声门上、下、声门及气管的感染比较常见。统称为“哮吼综合征”。急性感染性喉炎(acute infectious laryngitis)为喉部粘膜急性弥漫性炎症。以大吠样咳嗽、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。

【病因及发病机制】 由病毒或细菌感染引起,常见病毒为副流感病毒1型,其他有副流感病毒2及3型、流感病毒A及B型、腺病毒、呼吸道合胞病毒。亦可并发于麻疹、百日咳、流感和白喉等急性传染病。

生理吸气时,胸腔内压及气道内压低于大气压,驱动气体进入肺内,使气体进入的胸腔内/外压力差与气道直径的4或5次方成反比,如直径减少50%,则压力增加32倍。因此,气道梗阻患儿存在很大的胸腔内负压。为克服这种负压,辅助呼吸肌参与运动,强大的胸腔负压可致胸壁凹陷,也使梗阻以下的气管内负压增大,明显低于大气压,从而使梗阻下段的胸腔外气道动力性塌陷,进一步加重气道梗阻,造成恶性循环(见图10-3)。腹腔与胸腔主动脉压力差的增加可致反常脉的产生。婴儿喉部在颈部相对较高的位置,且舌的基底部距喉很近;小儿喉腔狭窄(新生儿在气道最狭窄的部位处直径仅为5~6mm);软骨柔软,对气道的支撑能力差,

很容易使气道在吸气时塌陷。因此小儿更易出现气道梗阻。梗阻时通过上气道的气流呈涡流状,这种涡流在通过声带结构时发生颤动引起喉鸣。起初喉鸣是低调、粗糙、吸气性,随梗阻加重喉鸣变为柔和、高调并扩展到呼气相。严重梗阻时可闻及呼气喘鸣,最终可发生气流突然终止。

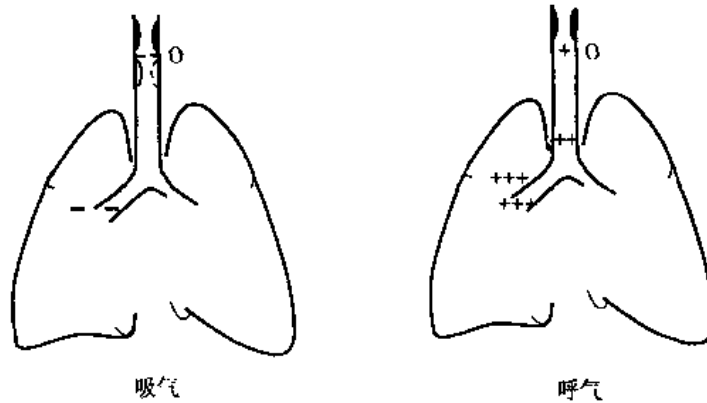


图 10-3 喉炎病人吸呼气时胸腔外和气道内压力变化
+ :正压(>大气压); - :负压(<大气压); 0:大气压
吸气时负压使得狭窄段以下进一步塌陷

【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;症状多于起病后 3~4 天达高峰,1 周左右缓解。严重梗阻时可出现紫绀,烦躁不安,面色苍白,心率加快,由于胸腔负压增大可致反常脉明显。哭闹及烦躁使喉鸣及气道梗阻加重。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。咽部充血,间接喉镜检查可见喉部、声带有不同程度的充血、水肿。

按吸气性呼吸困难轻重,将喉梗阻分为四度:1 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;2 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;3 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,惊恐状,头面部出汗,肺部呼吸音明显降低,心音低钝,心率快;4 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,心音低钝、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、支气管异物等所致的喉梗阻鉴别。

【治疗】

(一) **保持呼吸道通畅** 给予吸氧。可用 1%~3% 麻黄素和肾上腺皮质激素超声雾化吸入,有利于黏膜水肿消退。

(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 1mg/kg 静脉滴注,共 2~3 天,至症状缓解。一次雾化吸入布地奈德(budesonide)2~4mg 悬液或雾化吸入肾上腺素 4mg 均能明显减轻症状,并能够缩短住院天

数。

(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 经上述处理如仍有严重缺氧征象或有3度以上喉梗阻者,应及时行气管切开术。

第四节 急性支气管炎

急性支气管炎(acute bronchitis)是气管及支气管粘膜发生炎症所致。是儿童期常见呼吸道疾病。常继发于上呼吸道感染,或为急性传染病的一种临床表现。气管常同时受累,故实可称为急性气管支气管炎(acute tracheobronchitis)。婴幼儿多见。

【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,其中病毒是急性支气管炎的主要病因。常见病毒有呼吸道合胞病毒,流感病毒A、B,副流感病毒1、2、3,腺病毒及鼻病毒等。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,3~4天后以咳嗽为主要症状,开始为干咳,以后有痰,小婴儿常常将痰吞咽。咳嗽表明感染已波及气管及支气管。婴幼儿症状较重,常有发热、伴随咳嗽后的呕吐(呕吐物中常含有粘液)及腹泻等。一般无全身症状。体检双肺呼吸音粗糙,在咳嗽时可有不固定、散在的干湿啰音,一般无气促、发绀。症状常常在21天内缓解。如超过此期,咳嗽仍然持续存在,应怀疑有继发感染,如肺炎、肺不张或可能存在而未发现的其他慢性疾病。

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支气管哮喘。

【辅助检查】 急性支气管炎的实验室检验见本章第二节。需鉴别是否合并肺炎或肺不张等要进行X光检查。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。应经常变换体位,多饮水,适当的空气湿化,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、黄痰、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,痰稠者可口服沐舒坦或富露施。②止喘:对喘憋严重者,可使用支气管扩张剂,如喘乐宁雾化吸入,或口服氨茶碱,每次2~4mg/kg,每6小时一次(氨茶碱缓释片为每次2~4mg/kg,每12小时一次);或行超声雾化吸入(含糜蛋白酶、庆大霉素、病毒唑等);喘息严重时可加用泼尼松,每日1mg/kg,共1~3天。

第五节 毛细支气管炎

毛细支气管炎(bronchiolitis)是毛细支气管的炎症,是2岁以下婴幼儿特有的呼吸道感染性疾病。发病与该年龄毛细支气管的解剖特点有关,以呼吸急促、三凹征和喘鸣为主要临床表现。

【病因及流行病学】 主要为病毒感染,50%以上为呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV),其他为副流感病毒(1、2、3型)、腺病毒、流感病毒、肠道病毒、肺炎支原体。以下主要介绍呼吸道合胞病毒毛细支气管炎。呼吸道合胞病毒于1957年被发现,属副粘液病毒科(为RNA病毒),因使被感染细胞体积增大、融合而得名。RSV极不稳定,很容易被肥皂、水、消毒剂灭活。可通过呼吸道分泌物传播,感染的人及被污染的物体是主要的传染源。每年均有流行,但时间及严重程度各异。我国北方多发生于冬季和初春,广东、广西则以春夏或夏秋为多。毛细支气管炎仅见于2岁以下婴幼儿,发病高峰年龄为2~6个月,80%以上病例在1岁以内。发病率男女相似,但男婴重症较多。新生儿及早产儿症状不典型。早产儿、慢性肺疾病及先天性心脏病患儿为高危人群。病死率1%~3%。

【病理变化及发病机制】 小气道是指内径在2mm以下的气道。毛细支气管炎的病变部位主要在直径为75~300 μ m的气道。早期即出现毛细支气管纤毛上皮坏死,粘膜下水肿,管壁淋巴细胞浸润。平滑肌痉挛,但胶原及弹性组织无破坏。细胞碎片及纤维素全部或部分阻塞毛细支气管。出现广泛肺气肿及斑点状肺不张,除毛细支气管邻近的肺泡外,其他肺泡一般正常。偶见广泛的肺泡浸润。婴儿呼吸系统特点有:气道阻力大,2岁以后才出现Kohn氏孔,胸廓呈桶状,膈肌横位,呼吸频率快,代偿储备能力差,所以毛细支气管炎时小气道气流阻力显著增加(吸气与呼气阻力均增大,但以呼气阻力增大更为明显),肺顺应性下降,功能残气量可为正常的2倍,患儿在高肺体积的状况下呼吸,呼吸功明显增加,通气/血流比例失调,出现低氧血症、高碳酸血症及酸碱平衡紊乱。呼吸越快,低氧血症越明显。当呼吸>60次/分,即可能出现CO₂潴留,并随呼吸频率增加而增加。在恢复期毛细支气管上皮细胞再生需3~4天,但纤毛要在15天以后出现。毛细支气管内的阻塞物无法由巨噬细胞清除。

【临床表现】 常在上呼吸道感染后2~3日出现持续性干咳和发作性喘憋。咳嗽与喘憋同时发生为本病特点。症状轻重不等,重者呼吸困难发展甚快,咳嗽似百日咳。可无热、低热、中度发热,少见高热。体温与病情并无平行关系。体格检查的突出特点为呼吸快而浅,约60~80次/分,甚至100次/分以上,脉快而细,常达160~200次/分。鼻扇明显,有三凹征(但浅表),重症面色苍白或发绀。胸部叩诊呈鼓音。常伴有呼气相呼吸音延长,呼气性喘鸣。当毛细支气管接近完全梗阻时,呼吸音明显减低或消失。在喘憋发作时往往听不到湿啰音,当喘憋稍缓解时,可有弥漫性细湿啰音或中湿啰音。发作时肋间增宽、肋骨横位,横膈及肝、脾因肺气肿推向下方。因肺气肿存在,即使无心力衰竭肝脏下缘也常在肋下数厘米。由于不显性失水量增加和液体摄入量不足,部分患儿可发生比较严重的脱水。由于肺气肿及胸腔膨胀压迫腹部,常易影响吮奶及饮食。重者发展成心力衰竭及呼吸衰竭。1980年Bruhn首先报道274例<6月的RSV感染患儿中有56例(20.4%)出现呼吸暂停,80%<3个月,57%是早产儿。RSV相关的呼吸暂停的机制不清。

该病最危险的时期是咳嗽及呼吸困难发生后的48~72小时。在住院的毛细支气管炎患者中,病死率约为1%。主要死因是过长的呼吸暂停、严重的失代偿性呼吸性酸中毒、严重脱

查表明:22个国家的137个临床中心中,43%的中心从不用三氮唑核苷,39%的中心只用于高危人群,几乎所有的中心均用支气管扩张剂;11%的中心对RSV毛细支气管炎患儿使用激素,43%的中心不规则地在高危人群中使用激素。调查表明国际上对RSV毛细支气管炎治疗缺乏共识。

1. 支气管扩张剂 许多人认为支气管扩张剂对RSV毛细支气管炎无效,因为尸检发现小气道阻塞主要由细胞碎片阻塞所致,而平滑肌痉挛作用很小。但有研究发现喘乐宁对RSV毛细支气管炎是有效的早期治疗。5%喘乐宁0.02ml/kg(0.10mg/kg)以流量为5~6升/分氧气驱动雾化吸入5~8分钟,治疗后30、60分钟患儿临床评分及血氧饱和度均有改善,以治疗后30分钟最为明显。喘乐宁0.10mg/kg是哮喘常用剂量,如增加至0.15mg/kg也能耐受。挪威人用消旋肾上腺素4mg以2ml生理盐水稀释后一次雾化吸入,患儿临床症状及肺功能明显改善。

2. 皮质类固醇激素 Berger以强的松(2mg/kg·d)3天+支气管扩张剂雾化治疗,7天后患者的临床评分明显改善。Boeck进行随机、双盲、安慰剂对照研究表明:地塞米松静脉注射(第1天0.6mg/kg,共用2次;第2、3天各0.15mg/kg),3天后呼吸频率、血氧饱和度、临床评分及肺功能均无明显改善。Richter用布地奈德(budesonide)1mg,12小时1次雾化,5天后减至500 μ g12小时1次,共6周,其结果雾化布地奈德既不能减少急性期症状,也不能预防毛细支气管炎后的喘息发作,治疗效果尚有争论。

(五) RSV 特异治疗 静脉用呼吸道合胞病毒免疫球蛋白(RSV-IVIG):美国食品及药物管理委员会(FDA)于1995年批准RSV-IVIG上市,在小儿中用于预防和治疗RSV感染。RSV-IVIG含高浓度特异性抗RSV中和抗体,体外实验表明它可以抗RSV的A、B两个亚型的病毒株。在治疗RSV感染时,RSV-IVIG有两种用法:①一次性静脉滴注RSV-IVIG1500mg/kg。②吸入疗法,只在住院第一天给予RSV-IVIG制剂吸入,共两次,50mg/(kg·次),每次约20分钟,间歇期30~60分钟。均能够有效的改善临床症状,并明显降低鼻咽分泌物中的病毒含量。

RSV单克隆抗体-Palivizumab(Synagis, MEDI-493)是第一个用于预防感染性疾病的人类单克隆抗体,于1998年1月开始在临床应用,并显示出较大的优势。能够特异性结合RSV的F蛋白A抗原位点上的抗原决定簇,中和病毒并抑制其复制。用法:每月肌注1次,15mg/(kg·次),用于整个RSV感染季节,在RSV感染开始的季节提前应用则效果更佳。多中心、双盲、随机试验研究表明,在冬春的季节,给高危婴儿(即早产儿、原有支气管肺发育不良或先天性心脏病、以及原发或获得性免疫缺陷病的患儿)每30天接受1次Palivizumab肌肉注射(15mg/kg)共5个月。Palivizumab使因RSV感染而住院的患儿数、住院患儿的中-重度症状持续天数及总住院时间均明显减少。

【预后】 婴儿期患毛细支气管炎的患儿易于在病后半年内反复咳喘,随访2~7年有1/2发生哮喘。其危险因素为过敏体质、哮喘家族史、抗RSV~IgE、先天小气道等。部分患儿的肺功能异常持续数月或数年。

第六节 肺 炎

肺炎(pneumonia)系由不同病原体或其他因素所致的肺部炎症。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1位病因,故加强对本病的防治十分重要。

【分类】 小儿肺炎常用分类方法有:

(一) **病理分类** 按解剖部位分为:小叶肺炎(支气管肺炎)、大叶肺炎、间质性肺炎、毛细支气管炎。

(二) **病因分类**

1. **病毒性肺炎** 最常见者为呼吸道合胞病毒,其次为腺病毒3、7、11、21型,流感病毒A型及副流感病毒1、2、3型,其他还有麻疹病毒,肠病毒,巨细胞病毒等。

2. **细菌性肺炎** 有肺炎链球菌、链球菌、葡萄球菌、革兰氏阴性杆菌(流感嗜血杆菌、肺炎杆菌、大肠杆菌、绿脓杆菌)等,还有军团菌及厌氧菌等。

3. **支原体肺炎** 由肺炎支原体所致。

4. **衣原体肺炎** 以沙眼衣原体为主。

5. **真菌性肺炎** 念珠菌、曲菌、隐球菌、组织胞浆菌、毛霉菌、球孢子菌等。

6. **原虫性肺炎** 以卡氏肺囊虫为主。

7. **非感染病因引起的肺炎** 吸入性肺炎、坠积性肺炎、嗜酸细胞性肺炎等。

(三) **病程分类** 病程<1月者,为急性;1~3月为迁延性;>3月者为慢性。

(四) **病情分类**

1. **轻症** 呼吸系统症状为主,无全身中毒症状。

2. **重症** 除呼吸系统受累外,其他系统亦受累,且全身中毒症状明显。

(五) **典型及非典型(根据临床表现是否典型分类)**

1. **典型性肺炎** 肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、革兰氏阴性杆菌及厌氧菌肺炎。

2. **非典型性肺炎** 肺炎支原体、衣原体、军团菌肺炎。

(六) **按住院48小时前、后发生的肺炎分类**

1. **社区获得性肺炎** 指无明显免疫抑制的患儿在院外或住院48小时内发生的肺炎。

2. **院内获得性肺炎** 指住院48小时后发生的肺炎,也包括呼吸机相关性肺炎。

临床上如病原体明确,则按病因分类,以便指导治疗,否则按病理分类。本节重点讨论支气管肺炎。

一、支气管肺炎

支气管肺炎(bronchopneumonia)是小儿时期最常见的肺炎,全年均可发病,以冬、春寒冷季节较多。营养不良、先天性心脏病、低出生体重儿、免疫缺陷者等均易发生本病。

【病因】 肺炎的病原微生物为细菌和病毒,发达国家中小儿肺炎病原以病毒为主,发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、炎性细胞浸润为主。肺泡内充满渗出物,经肺泡壁通道(kohn氏孔)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,支气管粘膜水肿而管腔变窄,肺泡壁充血水肿增厚,肺泡腔内充满炎症渗出物。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,即低氧血症(hypoxemia)及 PaCO_2 增高,即高碳酸血症(hypercapnia);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,严重者可发展为呼吸衰竭。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。严重缺氧使脑细胞无氧代谢增加,造成乳酸堆积、ATP 生成减少和 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 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、呕吐及腹泻等症状,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,造成稀释性低钠血症。如消化功能紊乱、吐泻严重时,则造成钠摄入不足和排钠增多,引致脱水和低钠血症。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:①发热:热型不定,多为不规则发热,亦可为弛张热或稽留热,重度营养不良者可不发热;②咳嗽:较频繁,在早期为刺激性干咳,以后咳嗽有痰;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,则出现相应肺实变体征,语颤增强、叩诊浊音,听诊呼吸音减弱或出现管状呼吸音。

重症除呼吸系统外,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，有脑膜刺激征，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，革兰氏阴性杆菌次之。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，纵隔和气管移向对侧。

(二) 脓气胸(pyopneumothorax) 肺脏边缘的脓肿破裂入胸腔并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) 肺大泡(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，空气吸入的多而呼出的少，导致肺泡扩大、破裂而形成肺大泡，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。

【辅助检查】

(一) 病原学检查

1. 细菌培养 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，且应用抗生素后的培养阳性率也较低。

2. 病毒分离和鉴定 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，诊断价值很大。常用的方法有免疫荧光技术、酶联免疫吸附试验(ELISA)、对流免疫电泳(CIE)、协同凝集试验(COA)、乳胶凝集试验(LA)和放射免疫测定(RIA)等，均较简单快速，可在当日得到结果供早期诊断。目前国内已有不少抗原检测商品试剂盒出售。

5. 病原特异性抗体检测 早期血清中产生的抗体主要为IgM，但持续时间较短，故急性期特异性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小时内出结果。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4倍IgG升高，对诊断有重要意义。

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鲨珠溶解物试验有助于革兰阴性杆菌肺炎的诊断。②冷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。

(三) X线检查 早期肺纹理增粗,以后出现小斑片状阴影,以双肺下野、中内带及心膈区居多,并可见肺不张或肺气肿。斑片状阴影亦可融合成大片,甚至波及节段。若并发脓胸,早期肋膈角变钝,积液较多时,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,胸膜腔可见空气、液平面。肺大泡时则见完整的薄壁、多无液平面的大泡影。

【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,应按肺炎处理。

(二) 肺结核 婴幼儿活动性肺结核的症状及X线影像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线胸片及抗生素治疗后的反应等加以鉴别。

(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。

【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℃为佳,相对湿度60%。及时清除上呼吸道分泌物,变换体位,以利痰液排出。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。

世界卫生组织(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。庆大霉素对革兰氏阴性杆菌有效。

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代头孢菌素对革兰氏阳性

球菌作用较强;第2代比第1代抗菌谱广,包括革兰氏阳性和阴性菌;第3代有较强的抗革兰氏阴性杆菌的作用。

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合成,对肺炎支原体、衣原体肺炎等均有效。

抗生素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)三氯唑核苷: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,对呼吸道合胞病毒、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。

(三) 对症治疗

1. 氧疗(oxygen therapy) 低氧血症者,如有呼吸困难、喘憋、口唇发绀和面色苍灰时应立即给氧。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使痰液变粘稠。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 ①祛痰剂;②雾化吸入, α 糜蛋白酶可裂解痰液中的粘蛋白;③支气管扩张剂,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(详见第十六章第五节)。

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(详见第十六章)。

6. 纠正水、电解质与酸碱失衡。

(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。适应症: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。肺大泡一般可随炎症的控制而消失。对并发脓胸、脓气胸者应及时抽脓、抽气处理。遇到下述情况应考虑胸腔闭式引流: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。

(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等能清除氧自由基,有利于疾病恢复。

二、几种不同病原体所致肺炎的特点

(一) 病毒性肺炎(viral pneumonia) 可引起肺炎的病毒有呼吸道合胞病毒(RSV)、副流

感病毒、流感病毒、腺病毒。病毒直接接触或飞沫传播,侵犯终末气道及肺泡,最小的气道(75~300 μ m)是主要的病变部位,涉及范围较广,累及较多的小叶,纤毛上皮细胞破坏脱落、粘膜下层炎性细胞浸润、粘膜水肿、细胞碎片阻塞管腔、小气道完全或部分阻塞造成肺不张、肺气肿。病毒感染可诱发细菌感染。以下仅介绍腺病毒肺炎。

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:四多三少两一致。四多:①肺纹理多;②肺气肿多;③大病灶多;④融合病灶多。三少:①圆形病灶少;②肺大泡少;③胸腔积液少。两一致:X线与临床表现一致。此外,病灶吸收缓慢,需数周至数月。腺病毒肺炎远期合并症有支气管扩张及慢性阻塞性肺疾病。

(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。主要病变是化脓性渗出或脓肿形成,病变进展迅速,很快出现多发性脓肿。肺内合并症多:75%出现胸腔积液,45%~65%发生肺大泡、脓气胸、支气管胸膜瘘。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、神经及消化系统功能障碍。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。

X线检查:①临床症状与胸片所见不一致。当肺炎初起时,临床症状已很重,而X线征象却很少,仅表现为肺纹理重,一侧或双侧出现小片浸润影;临床症状已趋明显好转时,胸片却可见明显病变如肺脓肿和肺大泡等现象。②病变发展迅速,甚至在数小时内,小片炎变就可发展成脓肿。③多合并小脓肿、脓气胸、肺大泡。严重的还并发纵隔积气、皮下气肿及支气管胸膜瘘。④胸片上病灶阴影持续时间较一般细菌性肺炎为长,2个月左右阴影仍不能完全消失。

实验室检查:白细胞一般高达 $15 \times 10^9 \sim 30 \times 10^9/L$,中性粒细胞增高,白细胞内可出现中毒颗粒。半数幼小婴儿可低至 $5 \times 10^9/L$ 以下,而中性粒细胞百分比仍较高。白细胞总数减低多示预后严重。C反应蛋白增高。对气管咳出或吸出物及胸腔穿刺抽出液进行细菌培养阳性者有诊断意义。

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h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岁以下小儿,常并发于流感病毒或葡萄球菌感染的患儿。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,有时伴有淋巴细胞的相对

【病理】

(一) 肉眼 哮喘死亡患儿的肺组织显示有明显的肺气肿,肺过度膨胀。无论大或小气道内填满粘液栓。

(二) 显微镜下 支气管及毛细支气管的上皮细胞脱落、管壁嗜酸细胞和单核细胞广泛浸润、血管扩张及微血管渗漏、基底膜增厚、平滑肌肥厚和增生、杯状细胞增加、粘膜下腺体增生。粘液栓由粘液、血清蛋白、炎症细胞、细胞碎片混合组成。

【病理生理】 主要为慢性气道炎症、气流受限及气道高反应性。

(一) 慢性气道炎症 支气管哮喘的气道炎症是特殊类型的慢性气道炎症,甚至在轻度哮喘也存在。以肥大细胞的激活、嗜酸细胞浸润、活化 T 淋巴细胞浸润、许多炎性介质产生为特点。

(二) 气流受限 有 4 种形式即急性支气管痉挛、气道壁肿胀、慢性粘液栓形成、气道壁重塑。

1. 急性支气管痉挛 在慢性气道炎症、气道高反应性基础上许多刺激能引起急性支气管痉挛,为速发型哮喘反应。是 IgE 依赖型介质释放的结果(I 型变态反应),如肥大细胞释放的组胺、前列腺素和白三烯为早期哮喘反应。其变应原为运动、冷空气、烟雾、化学物品、强烈的情绪刺激等。吸入支气管扩张剂可很快逆转。

2. 气道壁肿胀 抗原对气道刺激后 6~24 小时发生的气道直径减小,是微血管通透性和漏出物增加导致气道粘膜增厚和肿胀所致。伴随或不伴随平滑肌收缩,为迟发性哮喘反应。皮质类固醇可有效的使之缓解。

3. 慢性粘液栓形成 粘液分泌增加,与伴随渗出的血清蛋白和细胞碎片构成浓缩的粘液栓,在严重哮喘时明显堵塞分支更细的气道,为难治疗的气流受限。皮质类固醇治疗后 6 周或更长时间才能消除。

4. 气道重塑 是指不可逆的气道狭窄,是长期严重的气道炎症导致气道结构改变:支气管腺体增大、平滑肌肥大、基底膜增厚。即使使用皮质类固醇治疗也不可逆。

(三) 气道高反应性 对不同的内源性和外源性刺激而出现一种对支气管收缩物质过强的反应。产生的关键因素是气道炎症通过直接刺激气道平滑肌或间接通过介质释放性细胞、无髓鞘感觉神经元使平滑肌收缩。

【发病机理】 为什么会产生哮喘?为什么气道会出现持续慢性炎症?至今不清楚,有很多假说。但多数认为遗传与环境因素的相互作用在哮喘发生中起到重要作用。在儿童,支气管哮喘与特应性有很强的相关性。特应性是指对普通环境中常见的变应原产生 IgE 介导反应的易感性,有明显的遗传倾向,导致的疾病有:过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、湿疹和食物过敏。特应性是导致哮喘发生的最确定的危险因素。有调查发现哮喘患儿中 2/3~3/4 有过敏史。环境因素可能引发气道高反应性并导致哮喘,如对室内尘螨过敏是发生哮喘的重要因素。儿童及成人哮喘症状发生常常与呼吸道病毒感染有关,如呼吸道合胞病毒、副流感病毒、鼻病毒等。婴儿毛细支气管炎与以后发生的支气管哮喘及气道高反应性之间有很明显的相关性。因此,哮喘似乎是在遗传与环境因素的共同作用下发生的。一旦哮喘已经发生,这些因素及其他因素又起到加重哮喘症状的作用。

1. 免疫机制 在大多数病例中,哮喘基本上是一种变态反应性疾病,即主要通过 IgE 作用机制所介导。

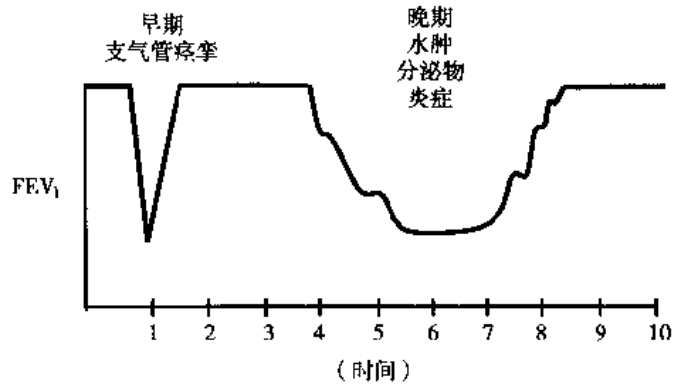


图 10-5 过敏原激发后出现的即刻及迟发反应
FEV₁:1 秒用力呼气容积

有 1 次发作性的夜间症状加重,64% 的患儿有 2 次;70% 哮喘死亡时间在夜间 10 点至早晨 8 点。其症状因人而异,缺乏典型症状不能排除哮喘的诊断。在儿童,慢性或反复咳嗽有时可能是哮喘的唯一症状(见咳嗽变异性哮喘)。

(二) 体格检查 支气管哮喘在不发作时,可能无体征。哮喘发作时会出现呼吸困难、胸廓前后径增加、三凹征、气流受限(呼气相延长、喘鸣、肺部进气减少)及肺气肿征象。哮喘的体征并不总与气道梗阻的程度相一致。严重气道梗阻时,不能闻及喘鸣音,此为“闭锁肺”(silent lung),是哮喘最危险的体征。肺部检查时可闻及粗湿啰音,在体位变化或咳嗽后可被清除或部分清除。哮喘患儿有时只有呼气延长而无喘鸣,让患儿用力呼气或在呼气时压迫胸廓可以诱导出潜在的喘鸣。此外在体格检查时还应注意有无鼻炎、鼻窦炎和湿疹。

【辅助检查】

(一) 胸部 X 线检查 非发作时拍胸片以除外肺实质疾病、先天异常、直接或间接的异物征象。发作时胸片可正常,或肺气肿、支气管周围间质浸润及肺不张。

(二) 变态反应状态的测试 用变应原作皮肤试验是诊断变态反应的首要工具。过敏原的选择主要根据病史及可能暴露的过敏原环境。但要注意的是:测试结果可受患儿年龄、药物治疗及皮肤因素的影响。皮肤过敏试验对于小于 2 岁者很少有意义(除评价食物过敏外)。影响过敏试验结果的药物有抗组胺药物,如羟嗪(hydroxyzine)可抑制皮肤反应达 72 小时。有些长效抗组织胺药物可抑制皮肤反应数周。口服肾上腺能药物、色甘酸钠及茶碱类药物可能减少皮肤反应的大小但不能阻止皮肤反应。局部及全身用皮质类固醇激素不影响皮肤反应。血清特异性 IgE 的测定也是很有价值的。血清总 IgE 对过敏的诊断没有价值。此外,怀疑过敏时,可取痰或鼻分泌物找嗜酸细胞。

(三) 肺功能检查 在哮喘方面有以下的的作用:确定是否有气流受限;在支气管扩张剂使用前后测定肺功能以确定支气管收缩的可逆性;可用于监测病情变化及昼夜变化;在哮喘加重时,可以判断气流受限的程度及对治疗的反应。目前临床工作中主要有一秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV₁/FVC)及呼气峰流速两种方法测定气流受限的存在及程度。主要用于 5 岁以上的患儿。

1. FEV₁/FVC 的测定 由肺量仪在做用力呼气动作时测得,见图 10-6。

FEV₁/FVC 正常值:成人 >75%,儿童 >85%。凡低于 70%~75% 提示气流受限,比值

为哮喘。夜间和/或清晨症状伴随每日 PEF 变异率大于 20% 或更多是哮喘非常显著的特点。

$$\text{日间变异率的计算公式: } \frac{\text{PEF 夜间值} - \text{PEF 早间值}}{1/2(\text{PEF 夜间值} + \text{PEF 早间值})} \times 100\%$$

PEFR 测定的时间最好为清晨起床后(此时接近患儿的最低值)和晚上睡觉前。如果患儿使用支气管扩张剂,最好是在患儿吸入短效支气管扩张剂之后(此时接近患儿最高值)。

(四) 气道高反应性 是指基础气道张力的增高,此为支气管扩张药物试验的基础。气道高反应性可通过支气管扩张剂后气流受阻的可逆性、PEF 昼夜变化、激发试验、皮质类固醇试验治疗来反映。

肺功能在正常范围时,可应用激发试验。标准 6 分钟运动激发试验对哮喘尤其儿童哮喘诊断特别有意义,运动后 5~15 分钟 FEV_1 较基础值下降 15% 或 PEF 下降 20% 可诊断为哮喘。也可用组胺或乙酰甲胆碱激发试验,见图 10-8。

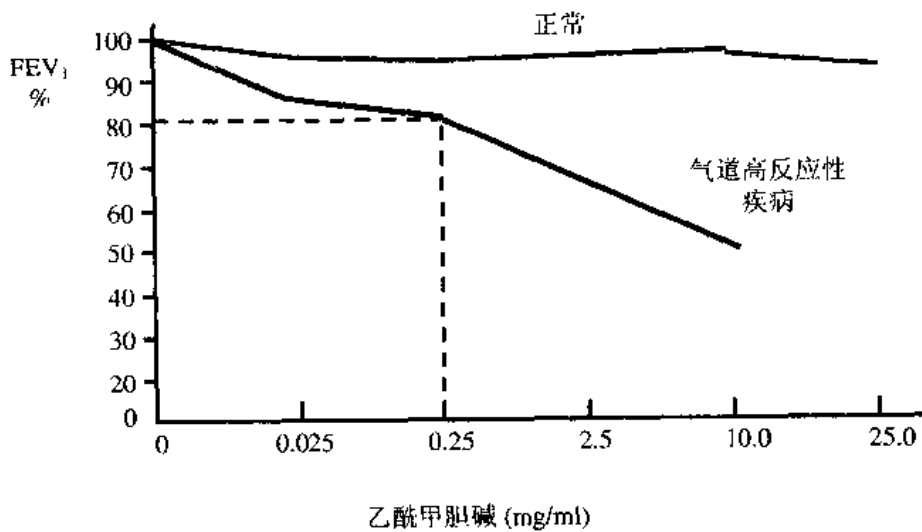


图 10-8 乙酰甲胆碱激发试验
 FEV_1 : 1 秒用力呼气容积

【诊断】 可以通过详细的病史询问来达到,如症状、激发因素、疾病过程、典型发作、对治疗的反应、家族及个人过敏史。哮喘的诊断要点:有反复咳嗽、喘鸣、呼吸急促病史,排除其它原因所致的上述表现,有气流梗阻的证据,并且气流梗阻及症状具有可逆性。以下诊断标准来自于全国儿科哮喘防治协作组于 1998 年修订的儿童哮喘防治常规。

(一) 儿童哮喘的诊断标准

1. 婴幼儿哮喘诊断标准 ①年龄 < 3 岁,喘息发作 ≥ 3 次;②发作时双肺闻及呼气相哮鸣音,呼气相延长;③具有特应性体质,如过敏性湿疹、过敏性鼻炎等;④父母有哮喘病等过敏史;⑤除外其他引起喘息的疾病。

凡具有以上第①、②、⑤条即可诊断哮喘。如喘息发作 2 次,并具有第②、⑤条,诊断为可疑哮喘或喘息性支气管炎。如同时具有第③和/或第④条时,可考虑给予哮喘治疗性诊断。

2. 儿童哮喘诊断标准 ①年龄 ≥ 3 岁,喘息呈反复发作者(或可追溯与某种变应原或刺激因素有关);②发作时双肺闻及以呼气相为主的哮鸣音,呼气相延长;③支气管舒张剂有明显疗效;④除外其他引起喘息、胸闷和咳嗽的疾病。

对各年龄组疑似哮喘同时肺部有哮鸣音者,可作以下任何一项支气管舒张试验:①用 β_2 受体激动剂(β_2 激动剂)的气雾剂或溶液雾化吸入;②0.1%肾上腺素0.01ml/kg皮下注射,每次最大量不超过0.3ml。在作以上任何一项试验后15分钟,如果喘息明显缓解及肺部哮鸣音明显减少,或一秒钟用力呼气容积(FEV₁)上升率 $\geq 15\%$,支气管舒张试验阳性,可作哮喘诊断。

3. 咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma)诊断标准(儿童年龄不分大小) ①咳嗽持续或反复发作 >1 月,常在夜间和(或)清晨发作、运动后加重,痰少,临床无感染征象,或经较长期抗生素治疗无效;②气管舒张剂治疗可使咳嗽发作缓解(基本诊断条件);③有个人过敏史或家族过敏史,变应原试验阳性可作辅助诊断;④气道呈高反应性特征,支气管激发试验阳性可作辅助诊断;⑤除外其他原因引起的慢性咳嗽。

(二) 哮喘的分期与病情的评价

1. 哮喘的分期 根据临床表现支气管哮喘可分为发作期(急性发作期和非急性发作期)及缓解期。缓解期系指经过治疗或未经治疗症状、体征消失,儿童肺功能恢复到FEV₁或最大呼气峰流速(PEF) $\geq 80\%$ 预计值,并维持4周以上。

2. 哮喘病情的评价

(1)非急性发作期病情的评价:许多哮喘患儿即使没有急性发作,但在相当长的时间内总是不同频度和(或)不同程度地出现症状(喘息、咳嗽、胸闷),因此需要依据就诊前临床表现、肺功能对其病情进行评价(表10-4)。

表 10-4 非急性发作期哮喘病情的评价

病情	临床特点
重度	症状频繁发作,体力活动受限,严重影响睡眠,PEF或FEV ₁ $\leq 60\%$ 预计值,PEF变异率 $>30\%$
中度	每日有症状,影响活动和睡眠,夜间哮喘症状 $>$ 每周1次,PEF或FEV ₁ $\geq 60\%$, $<80\%$ 预计值,PEF变异率 $>30\%$
轻度	症状 \geq 每周1次,但 $<$ 每天1次,发作可能影响活动和睡眠,夜间哮喘症状 $>$ 每月2次 PEF或FEV ₁ $\geq 80\%$ 预计值,PEF变异率20%~30%
间歇发作	间歇出现症状, $<$ 每周1次短期发作(数小时~数天),夜间哮喘症状 \leq 每月2次,发作间期无症状 肺功能正常,PEF或FEV ₁ $\geq 80\%$ 预计值,PEF变异率 $<20\%$

注:①一个患儿只要具备某级严重度的一个特点则可将其列入该级之中。②PEF变异率测定方法:每日清晨及傍晚定时测定PEF,至少连续监测1周,然后计算每日PEF变异率(计算公式同前)。

(2)急性发作期严重程度的评价:哮喘急性发作是指气促、咳嗽、胸闷等症状突然发生,常有呼吸困难,以呼气流量降低为其特征,常因接触变应原、刺激物等所致。其程度轻重不一,病情加重可在数小时或数天内出现,偶然可在数分钟内危及生命,故应对病情作出正确评价,以便给予及时有效的紧急治疗。哮喘急性发作时严重程度的评价见表10-5。

【鉴别诊断】 必须排除其它造成气道梗阻的原因。年龄越小尤其是5岁以下的儿童,反复发作的喘息常可能由以下疾病引起:胃食道反流、原发性纤毛运动障碍综合征、先天性心脏病、先天畸形所致胸腔内气道狭窄和异物吸入。

胸腔外气道狭窄主要表现为吸气性喉鸣,胸腔内气道狭窄主要引起呼气性喘鸣,见表10-6。

表 10-5 哮喘急性发作期分度的诊断标准

临床特点	轻度	中度	重度	急性呼吸暂停
呼吸急促	走路时	稍事活动时	休息时	
体位	可平卧	喜坐位	前弓位	
谈话	能成句	成短语	单字	不能讲话
激惹状态	可能出现激惹	经常出现激惹	经常出现激惹	嗜睡意识模糊
出汗	无	有	大汗淋漓	
呼吸频率	轻度增加	增加	明显增加	呼吸可暂停
辅助呼吸肌活动及三凹征	一般没有	通常有	通常有	胸腹矛盾运动
哮鸣音	散在,呼吸末期	响亮、弥漫	响亮、弥漫	减弱乃至无
脉率(次/分)(>12岁)	<100	100~120	>120	>120 或脉率变慢,不规则
使用 β_2 激动剂后,PEF 占正常预计值或本人最佳值百分比	>80%	约 60%~80%	<60% 或 β_2 激动剂作用持续时间 <2 小时	
PaO ₂ (非吸氧状态) (kPa)	正常,通常不需要检查	8~10.5	<8 可能有紫绀	
PaCO ₂ (kPa)	<6	≤6	>6 可能出现呼吸衰竭	
SpO ₂ (非吸氧状态)(%)	>95	91~95	≤90	
pH 值			降低	

注:1kPa=7.5mmHg

表 10-6 引起喉鸣和喘鸣的非哮喘原因

畸形	支气管异物
心血管畸形(如血管环)	肿瘤(罕见)
气道畸形(如囊肿、血管瘤、软化、狭窄)	胸腔外气道疾病
食道畸形(如肠源性囊肿)	喉炎
炎症	会厌炎
气管炎	声带麻痹
毛细支气管炎	咽后壁脓肿
支气管扩张	扁桃体周围脓肿
囊性纤维化	喉软骨软化病
气道受压	息肉
外部的因素	腺样体肥大
食管异物	其它
肿大淋巴结	代谢紊乱(如低钙血症、低钾血症)
恶性肿瘤	身心疾病(如情绪性喉喘鸣、人为性哮喘)
内部的因素	

【治疗】

(一) 治疗原则 坚持长期、持续、规范、个体化的治疗原则。发作期:快速缓解症状、抗炎、平喘;②缓解期:长期控制症状、抗炎、降低气道高反应性、避免触发因素、自我保健。

(二) 治疗目的 ①尽可能控制消除哮喘症状(包括夜间症状);②使哮喘发作次数减少,甚至不发作;③肺功能正常或接近正常;④能参加正常活动,包括体育锻炼;⑤ β_2 激动剂用量

最少,乃至不用;⑥所用药物副作用减至最少,乃至没有;⑦预防发展为不可逆性气道阻塞。

表 10-7 婴幼儿(<3岁)哮喘长期治疗方案

分级	长期控制药物	快速缓解药物
第4级 严重发作	<p>每日用药</p> <ul style="list-style-type: none"> 吸入糖皮质激素 辅以储雾器和面罩的MDI,每日600~800μg,或雾化吸入丁地去炎松>0.5mg,每日2次,或 吸入色甘酸钠 雾化吸入色甘酸钠溶液20mg,每日4次 口服小剂量茶碱类 很少需要长期加用口服糖皮质激素,如必须则以最可能小的剂量,隔日1次,清晨服用 	<ul style="list-style-type: none"> 吸入短效支气管舒张剂 根据症状按需吸入β_2激动剂或溴化异丙托品,或口服β_2激动剂片剂或糖浆,每日不超过3~4次 口服茶碱类
第3级 中度发作	<p>每日用药</p> <ul style="list-style-type: none"> 吸入糖皮质激素 辅以储雾器和面罩的MDI,每日400~600μg,或雾化吸入丁地去炎松\leq0.5mg,每日1次,或 吸入色甘酸钠 雾化吸入色甘酸钠溶液20mg,每日3次或辅以储雾器和面罩的MDI,10mg,每日3次 	<ul style="list-style-type: none"> 吸入短效支气管舒张剂 根据症状按需吸入β_2激动剂或溴化异丙托品,或口服β_2激动剂片剂或糖浆,按需使用,每日不超过3~4次。 口服茶碱类
第2级 轻度发作	<p>每日用药</p> <ul style="list-style-type: none"> 吸入糖皮质激素 辅以储雾器和面罩的MDI,每日200~400μg,或 吸入色甘酸钠 雾化吸入色甘酸钠溶液20mg,每日3次或辅以储雾器和面罩的MDI,10mg,每日3次 	<ul style="list-style-type: none"> 吸入短效支气管舒张剂 根据症状按需吸β_2激动剂或溴化异丙托品,或口服β_2激动剂片剂或糖浆,按需使用,每日不超过3~4次 口服茶碱类
第1级 间歇发作	<ul style="list-style-type: none"> 部分患儿不需用药 部分患儿可辅以储雾器和面罩吸入小剂量的糖皮质激素MDI每日200μg,或色甘酸钠MDI每日20mg 服用酮替芬 	<ul style="list-style-type: none"> 吸入短效支气管舒张剂 根据症状按需吸β_2激动剂或溴化异丙托品,按需使用,每日不超过3次 治疗的强度依据发作的严重程度而定

(三) 婴幼儿哮喘长期治疗方案(表 10-7) 任何年龄患儿,哮喘治疗方案的确定,均要根据患儿平素病情程度选择,从相当于初始病情严重程度所适合的那一级开始治疗,之后根据病情变化及治疗反应随时进行调整。每1~3月审核一次治疗方案,如哮喘控制至少达3个月时,就可以逐步降级治疗。如果哮喘没有控制,要立即升级治疗,但首先应该审核患儿用药技术、遵循用药方案的情况,避免变应原和其他触发因素等。此即哮喘的阶梯治疗方案。

(四) 儿童哮喘长期治疗方案(表 10-8)

(五) 吸入治疗 是目前哮喘治疗最好的方法,吸入的药物可以较高浓度迅速到达病变部位,因此起效迅速,且因所用药物剂量较小,即便有极少量药物进入血液循环,也可在肝脏迅速灭活,全身不良反应较轻,故应大力提倡。吸入方法因年龄而异,医护人员应训练指导患儿正确掌握吸入技术,以确保药效。

- 1.<2岁 用气流量 \geq 6L/min的氧气或压缩空气(空气压缩泵)作动力,通过雾化器吸入溶液;也可采用有活瓣的面罩储雾罐(spacer)吸入定量雾化吸入器的药物(MDI)。
- 2.~5岁 除应用雾化溶液吸入外,亦可采用有活瓣的储雾罐辅助吸入MDI。
- 3.~7岁 亦可用旋碟式吸入器(diskhaler)、涡流式吸入器(tuberhaler)或旋转式吸入器(spinhaler)吸入干粉剂。
- 4.>7岁 已能使用MDI,但常有技术错误,用时指导正确的吸入方法十分重要;也可用干粉剂或有活瓣的储雾罐吸入MDI。

表 10-8 儿童(≥ 3 岁)哮喘长期治疗方案

分级	长期控制药物	快速缓解药物
第 4 级 严重发作	每日用药 ·吸入糖皮质激素 每日 300~600 μg ;可同时加用 ·吸入长效支气管舒张剂,或 ·口服缓释茶碱或长效支气管舒张剂 ·很少需要长期加用口服糖皮质激素,如必须 则以最可能小的剂量,隔日 1 次,清晨服用	·吸入短效支气管舒张剂 根据症状按需吸入 β_2 激动剂,1~2 揲/次, 3~4 次/日;或 ·口服 β_2 激动剂片剂或糖浆,每日不超过 3 ~4 次 ·口服茶碱类 ·口服强的松每日 1~2mg/kg,1~7 日,最大 量每日 <40mg
第 3 级 中度发作	每日用药 ·吸入糖皮质激素 每日 200~400 μg ;可同时加用 ·吸入长效支气管舒张剂,或 ·口服缓释茶碱或长效支气管舒张剂	·吸入短效支气管舒张剂 根据症状按需吸入 β_2 激动剂,1~2 揲/次, 3~4 次/日;或 ·口服 β_2 激动剂片剂或糖浆,每日不超过 3 ~4 次 ·口服茶碱类 ·口服强的松每日 1~2mg/kg,1~3 日,最大 量每日 <40mg
第 2 级 轻度发作	每日用药 ·吸入糖皮质激素 每日 200~300 μg ;或 ·吸入色甘酸钠 色甘酸钠 MDI10mg,每日 3~4 次;如有夜 间症状可加用 ·吸入长效支气管舒张剂,或 ·口服缓释茶碱或长效支气管舒张剂	·吸入短效支气管舒张剂 根据症状按需吸入 β_2 激动剂,1~2 揲/次, 3~4 次/日;或 ·口服 β_2 激动剂片剂或糖浆,每日不超过 3 ~4 次 ·口服茶碱类
第 1 级 间歇发作	·部分患儿不需用药 ·部分患儿可吸入小剂量的糖皮质激素,每 日 100~200 μg ,或色甘酸钠 MDI 每日 5mg,每日 2~3 次预防 ·服用酮替芬	·吸入短效支气管舒张剂 根据症状按需吸 β_2 激动剂,1~2 揲/次,但 每周不超过 3 次 ·在运动或暴露于抗原前,吸入 β_2 激动剂或 色甘酸钠

(六) 治疗哮喘的常用药物

1. 糖皮质激素 系最有效的抗炎药物,主要作用机制包括:①干扰花生四烯酸代谢,如白细胞三烯(白三烯)及前列腺素的合成;②减少微血管渗漏;③抑制细胞因子生成;④抑制炎症细胞迁移和活化;⑤增加气道平滑肌对 β_2 激动剂的敏感性。

(1)吸入用药:目前吸入治疗常用的糖皮质激素有 2 种,即丙酸倍氯米松和丁地去炎松,具有较强的呼吸道局部抗炎作用,用于哮喘发作的预防。通常需要连续、规则吸入 1 周后方能奏效,因此在哮喘急性发作时应与 β_2 激动剂吸入或茶碱类合用,先吸入 β_2 激动剂,随后再吸入糖皮质激素。轻~中度以上的哮喘就需要长期吸入糖皮质激素治疗。对于季节性哮喘发作者,可在预计发作前 2~4 周开始连续、规则地吸入糖皮质激素。局部不良反应为口咽部念珠菌感染、声音嘶哑或上呼吸道不适,吸药时加用储雾罐、吸药后用清水漱口可减轻局部反应和胃肠吸收。儿童吸入糖皮质激素的安全剂量为每日 200~400 μg ,病重、年长儿可短期用到每日 600~800 μg ,但应用时间不宜过长,同时加用储雾罐以减少局部副作用。

(2)口服用药:急性发作病情较重的患儿应早期口服糖皮质激素,以防病情恶化,使用半衰期短的糖皮质激素,可用泼尼松(prednisone,强的松),短程口服 1~7 日,每日 1~2mg/kg 一般不超过每日 30mg,分 2~3 次服。但长期持续口服糖皮质激素在儿科患儿很少应用,儿童哮喘应当尽量采用吸入型糖皮质激素,对一些重症患儿或吸入 MDI 效果不好的患儿,可采用干粉类糖皮质激素吸入,并注意确实掌握正确的吸入方法,对绝大多数患儿有效。

(3)静脉用药:严重哮喘发作时应及早通过静脉给予琥珀酸氢化可地松或氢化可地松,每次5~10mg/kg,或甲基氢化泼尼松(甲基强的松龙)每次1~2mg/kg,每日2~3次,但注射后4~6小时才能起效,因此应尽早用药并同时给予支气管舒张剂。极严重病例应在短期内(3~5日)使用较大剂量糖皮质激素,最好应用琥珀酸氢化可地松或甲基强的松龙。待病情得到缓解后再逐渐减量,改为口服给药,一般用1~7天左右,如连续用药10天以上者,不宜骤然停药,应减量维持,以免复发。

2. 肥大细胞膜稳定剂 色甘酸钠(disodium cromoglycate)是一种非糖皮质激素类抗炎制剂,可抑制IgE诱导的肥大细胞释放介质,对其他炎症细胞释放介质也有选择性抑制作用。采用MDI或雾化溶液方式吸入,用于预防哮喘发作,也可预防运动、冷空气等引起的急性气道收缩及季节性哮喘发作。哮喘发作时先吸入 β_2 激动剂,然后吸入本药。用法为MDI每次5~10mg,每日3~4次。本药在体内无蓄积作用,少数病例吸入后感咽喉不适,胸闷,偶见皮疹。也可应用作用更强的尼多酸钠(nedocromil sodium),4mg/次,4次/日。

3. 白三烯受体拮抗剂 是新一代非糖皮质激素类抗炎药物,如扎鲁斯特。能选择性抑制气道平滑肌中白三烯多肽的活性,并有效预防和抑制白三烯所导致的血管通透性增加、气道嗜酸粒细胞浸润及支气管痉挛,能减少气道因变应原刺激引起的细胞和非细胞性炎症物质,能抑制变应原激发的气道高反应。对二氧化硫、运动和冷空气等刺激及各种变应原如花粉、毛屑等引起的速发相和迟发相炎症反应均有抑制作用。适用于12岁以上儿童哮喘的长期预防治疗,但不适用于哮喘发作期的解痉治疗。服药时偶有头痛和胃肠不适症状。

4. β_2 激动剂 可舒张气道平滑肌,增加粘液纤毛清除功能,调节肥大细胞、嗜碱粒细胞介质的释放。

(1)吸入用药:短效 β_2 激动剂,如沙丁胺醇(salbutamol)和特布他林(terbutaline)。通过气雾剂或干粉剂吸入,通常5~10分钟即可见效,疗效维持4~6小时。全身不良反应(心悸、骨骼肌震颤、低血钾等)较轻,可用于治疗哮喘急性发作或预防运动性哮喘,应按需使用。如需要增加每天使用短效 β_2 激动剂的次数、剂量才能控制病情,提示哮喘加重,此时切忌过分或盲目地增加 β_2 激动剂的次数(过量使用,可引起危及生命的心律紊乱,甚至猝死),需要合用糖皮质激素或增加糖皮质激素量。新一代长效 β_2 激动剂salmeterol和formoterol,吸入后药物作用持续8~12个小时,适用于防治夜间和清晨哮喘发作和加剧者。哮喘急性发作患儿因呼吸困难不能有效地使用MDI或干粉剂时,可用溶液通过氧气或空气压缩泵为动力,雾化吸入给药。

(2)口服用药:口服短效 β_2 激动剂在服药后15~30分钟起效。但心悸、骨骼肌震颤等不良反应较多。 β_2 激动剂的缓释型及控释型制剂疗效维持时间较长,用于防治反复发作性哮喘和夜间哮喘。长期应用 β_2 激动剂(包括吸入和口服)可造成 β_2 受体功能下调,药物疗效下降。

5. 茶碱 茶碱具有舒张支气管平滑肌、强心、利尿及扩张冠状动脉作用,此外还可兴奋呼吸中枢和呼吸肌,为常用的平喘药物。近几年研究结果还显示小剂量茶碱具有抗炎和免疫调节作用。

(1)口服用药:常用的有氨茶碱和控释型茶碱,控释型茶碱用后昼夜血液浓度稳定,作用持久,尤其适用于控制夜间哮喘发作。茶碱与糖皮质激素,抗胆碱药合用具有协同作用。但是需慎与口服 β_2 激动剂联合应用。因为这样易于诱发心律失常,如欲两药合用应适当减少剂量。

(2)静脉用药:24小时内未用过氨茶碱者,首次剂量为3~5mg/kg加入5%葡萄糖溶液30ml中,20~30分钟内静脉滴注,用于哮喘急性发作。重症病例继之以每小时0.6~0.9mg/

kg 的速度维持;如不维持给药,每 6 小时可重复给原药量。对年龄在 2 岁以内,或 6 小时内用过茶碱者,静脉剂量应减半。务必注意药物浓度不能过高,滴注速度不能过快,以免引起不良反应。

茶碱的不良反应包括胃肠道症状(恶心、呕吐)、心血管系统症状(心动过速、心律失常、血压下降),偶可兴奋呼吸中枢,严重者可引起抽搐乃至突然死亡。由于茶碱的有效血药浓度与中毒血药浓度十分接近,且体内代谢个体差异较大,因此用药前须仔细询问近期是否用过茶碱,若此前应用过茶碱,应监测血药浓度,密切观察临床症状,以防茶碱过量中毒。有效安全的血浓度应保持在 $5\sim 15\mu\text{g/ml}$,如 $>20\mu\text{g/ml}$,则不良反应明显增多。最好在用药一开始即监测血药浓度,当患儿应用常规剂量治疗即出现不良反应,或疗效不明显,或有其他影响茶碱代谢因素时(如发热、肝脏疾患、充血性心力衰竭、合用甲氧咪胍、喹诺酮类、大环内酯类药物),更应监测血药浓度。

6. 抗胆碱药 吸入抗胆碱药物,如溴化异丙托品,可阻断节后迷走神经传出支,通过降低迷走神经张力而舒张支气管,其舒张支气管的作用较 β_2 激动剂弱,起效也较缓慢,但不良反应很少。可与 β_2 激动剂联合吸入治疗,使支气管舒张作用增强并持久。某些哮喘患者应用较大剂量 β_2 激动剂不良反应明显,可换用此类药物,尤其适用于夜间哮喘及痰多的哮喘患儿。

7. 其他抗过敏药物 如酮替芬(ketotifen)或氯雷他定等也可应用。

8. 特异性免疫治疗 日前通过正规应用各种药物及采取必要的预防措施基本上可以满意地控制哮喘,在无法避免接触过敏原或药物治疗无效时,可以考虑针对过敏原进行特异性免疫治疗。对花粉或尘螨过敏者可采用相应过敏原提取物作脱敏治疗以缓解哮喘发作,但应注意制剂的标准化,并注意可能出现的严重副反应,包括全身过敏反应和哮喘严重发作。

9. 免疫调节剂 因反复呼吸道感染诱发喘息发作者可酌情加用免疫调节剂。

10. 中药 急性发作期可辨证施治。缓解期可给予健脾、补肾扶正等方法进行预防治疗。

(七) 哮喘危重状态的治疗 哮喘发作时出现严重呼吸困难,在合理应用拟交感神经药物和茶碱类药物仍不见缓解者,为哮喘持续状态(危重状态,life threatening),由于此时支气管呈严重阻塞、威胁生命,应该积极治疗。

1. 一般治疗 首先要吸氧(用面罩),浓度 40% 为宜,约 4~5 升/分。同时雾化吸入 β_2 激动剂,严重者第 1 小时可每隔 20 分钟吸入 1 次,以后每隔 4~6 小时可重复吸入。有指征时进行机械辅助通气。

2. 注射用药 哮喘严重发作时由于气道阻塞,吸入用药效果较差,除了静脉滴注氨茶碱及糖皮质激素外,也可用 0.1% 肾上腺素每次 0.01ml/kg 皮下注射,最大量不超过每次 0.3ml。由于采用以吸入治疗为主的综合治疗后,目前很少再需要静脉应用沙丁胺醇或异丙肾上腺素,因这种药物全身不良反应发生率较高,易发生严重的心律紊乱,甚至心跳骤停,故应慎用(在心电图、血气监护下),尽量少用。

(八) 哮喘的疗效判断标准

1. 临床控制 哮喘症状完全缓解,即使偶有轻度发作不需用药即可缓解。 FEV_1 (或 PEF)增加量 $>35\%$,或治疗后 FEV_1 (或 PEF) $\geq 80\%$ 预计值。PEF 昼夜波动率 $<20\%$ 。

2. 显效 哮喘发作较治疗前明显减轻, FEV_1 (或 PEF)增加量范围 $25\% \sim 35\%$,或治疗后 FEV_1 (或 PEF)达到预计值的 $60\% \sim 79\%$,PEF 昼夜波动率 $<20\%$,仍需用糖皮质激素或支气管舒张剂。

3. 好转 哮喘症状有所减轻,FEV₁(或 PEF)增加量 15%~24%,仍需用糖皮质激素和(或)支气管舒张剂。

4. 无效 临床症状和 FEV₁(或 PEF)测定值无改善或反而加重。

(九) 缓解期的处理 为了巩固疗效,维持患儿病情长期稳定,提高其生活质量,应加强缓解期的处理。

1. 鼓励患儿坚持每日定时测量 PEF,监测病情变化,记录哮喘日记。

2. 注意有无哮喘发作先兆,一旦出现应及时用药以减轻哮喘发作症状。

3. 病情缓解后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。

4. 根据患儿具体情况,包括诱因和以往发作规律,与患儿及家长共同研究,提出并采取一切必要的切实可行的预防措施,包括避免接触过敏原,避免哮喘发作,保持长期稳定。

(十) 哮喘的教育与管理 实践表明哮喘患儿的教育和管理是哮喘防治工作中十分重要的组成部分。通过哮喘教育可以显著地提高哮喘患儿对于疾病的认识,更好地配合治疗和预防,达到减少哮喘发作,维持长期稳定,提高生活质量的目的。

(申昆玲)

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 胚胎 22 天血管源性干细胞在胚胎中轴两侧受视黄酸、细胞外基质等调控因子的影响向中线融合,形成了原始心管。心管通过搏动向胚胎供血。胚胎 22~24 天,在一系列基因的调控下,心管逐渐扭曲旋转,心室扩展和伸张较快,渐渐向腹面突出,使出自心球的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。

胚胎第 4 周时心房和心室是共腔的,房和室的最早划分为房室交界的背面和腹面长出一心内膜垫(endocardial cushion),最后两垫相连将心腔分为心房和心室。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,即第一房间隔(又称原发房隔),其下缘向心内膜垫生长,暂时未长合时所留孔道为第一房间孔(ostium primum)(又称原发孔)。第一房间孔闭合前,第一房间隔上部发生筛孔状吸收,筛孔逐渐融合形成第二房间孔(ostium secundum)(又称继发孔),使左右心房仍保持相通。于胚胎第 5、6 周时,第一房间隔右侧又长出一镰状隔,即第二房间隔(又称继发房隔),此隔在向心内膜垫延伸过程中,其游离缘留下一孔道,即卵圆孔(foramen ovale),此孔与第一房间隔的第二房间孔系上下相对。随着心脏的发育,第一、二房间隔逐渐接近,后者将第二房间孔完全掩盖,而前者则成为卵圆孔的帘膜。鉴于这种解剖

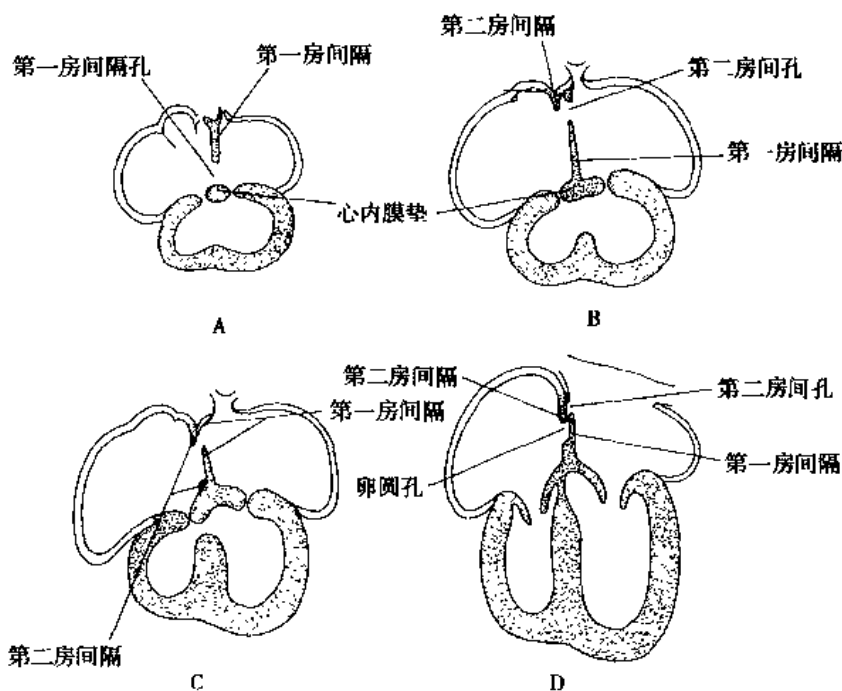


图 11-1 房间隔发育形成图

特点,两侧心房间只有单向交通:胎儿时期由下腔静脉来的血液通过卵圆孔进入左房,反向时帘膜遮盖卵圆孔而阻止血液自左房流向右房。胚胎发育过程中,若心内膜垫未能与第一房间隔完全接合,第一孔没有关闭,形成房隔第一孔缺损(原发孔缺损)。若第一房间隔上部吸收过多或第二房间隔发育不良,则形成房隔第二孔缺损(继发孔缺损)。临床以后者为多见(图 11-1)。

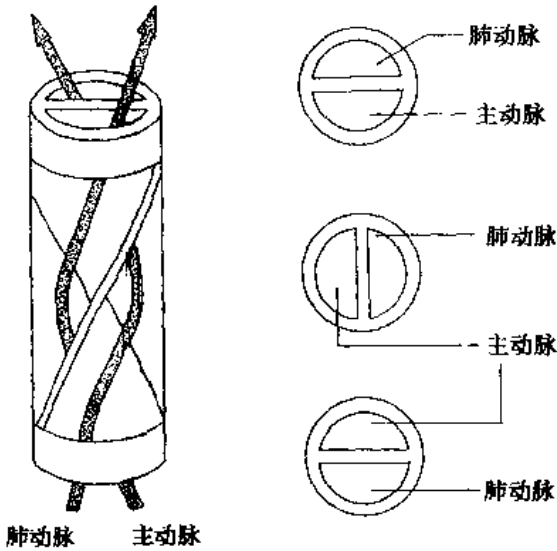


图 11-2 主动脉、肺动脉由总干呈螺旋形分隔的示意图

心室间隔的形成有三个来源:①肌隔即由原始心室底壁肌层肌小梁汇合形成肌肉隆起向上生长,部分地将左右二室分开;②心内膜垫向下生长与肌隔相合,形成室间隔;③小部分为动脉总干及心球分化成主动脉与肺动脉时,其中隔向下的延伸部分。后两部分形成室间隔的膜部。胚胎发育过程中,若室间隔肌部发育不良,形成室间隔低位缺损。若膜部未长成,则形成室间隔高位缺损。

原始的心脏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(图 11-2)。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、向右旋转与右心室连接,主动脉向左、向后旋转与左心室连接。如该纵隔发育障

碍,分隔发生偏差或扭转不全,则可形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 周房室间隔已完全形成,即为四腔心脏。先天性心脏畸形的形成主要在这一时期。

(二) 胎儿血液循环及出生后的改变

1. 胎儿血液循环 胎儿时期的营养代谢和气体交换是通过脐血管和胎盘与母体之间以弥散方式而进行的。由胎盘来的动脉血经脐静脉(umbilical vein)进入胎儿体内,至肝脏下缘,约 50% 血与门静脉血流汇合,经过肝脏后入下腔静脉(inferior vena cava)余下部分经静脉导管入下腔静脉,与下半身静脉血混合,共同流入右心房。来自下腔静脉的混合血(以动脉血为主)入右心房后,约三分之一经卵圆孔入左心房,再经左心室流入升主动脉,主要供应心脏、脑及上肢,其余的流入右心室。从上腔静脉(superior vena cava)回流的、来自上半身的静脉血,入右心房后绝大部分流入右心室,与来自下腔静脉的血一起进入肺动脉。由于胎儿肺脏未膨胀,故肺动脉的血只有少量流入肺脏经肺静脉回到左心房,而约 80% 的血液经动脉导管与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,最终经脐动脉至胎盘,换取营养及氧气。故胎儿期供应脑、心、肝及上肢的血氧量远高于下半身(图 11-3)。右心室在胎儿期不仅要克服体循环的阻力,同时承担着远较左心室多的容量负荷。

2. 出生后血循环的改变 出生后脐血管被阻断,呼吸建立,肺泡扩张,肺小动脉管壁肌层逐渐退化,管壁变薄并扩张,肺循环压力下降;从右心经肺动脉流入肺脏的血液增多,使肺静脉回流至左心房的血量也增多,因而左心房压力增高。当左心房压力超过右心房时,卵圆孔发生功能性关闭,生后 5~7 个月时解剖上大多闭合。自主呼吸使血氧增高,动脉导管壁平滑

肌受到刺激后收缩,同时,低阻力的胎盘循环由于脐带结扎而终止,体循环阻力增高,动脉导管处逆转为左向右分流,高的动脉氧分压加上出生后体内前列腺素的减少,足月儿约80%在生后24小时形成功能性关闭。约80%婴儿于生后3个月、95%婴儿于生后一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) 心脏重量、心腔大小和位置 新生儿心脏重量为20~25g,约占体重的0.8%,而成人只占体重的0.5%。整个儿童时期,心脏重量的增长速度并非均等,生后6周内心脏增长较慢,此后心脏的重量持续增长,到青春期增长较快。

四个心腔的容积初生时为20~22ml,至1岁时为其2倍,2岁半时增大到3倍,近7岁时增至5倍,即约100~110ml;其后增长即相当缓慢,至青春期开始,其容积仅为140ml,以后增长又渐加速,至18~20岁时达240~250ml。

小儿心脏的位置随年龄而改变,新生儿及2岁以下幼儿的肝脏多呈横位,以后逐渐转为斜位。位置的变更与许多因素有关,如小儿开始起立行走、肺及胸廓的发育以及横膈的下降等。

小儿心脏在婴幼儿期为球形、圆锥形或椭圆形,自6岁起小儿心脏的形状接近于成人,最常见的为长椭圆形。

(四) 房、室增长速度 小儿心脏与体重呈平行增长,但左、右心的增长不平衡。胎儿右心室负荷大,左心室负荷小,故在新生儿期两侧心室壁厚度几乎相等,约4~5mm。出生以后,随着小儿生长,体循环的量日趋增多,左心室负荷明显增加,而肺循环阻力在生后即明显下降,故左心室壁显然较右侧增长为快。6岁时左心室壁厚达10mm,为新生儿的2倍,此时右心室壁厚度尚不及6mm。15岁时左心室壁厚度增长到初生的2.5倍,但右心室壁仅增长原来厚度的1/3。

(五) 血管特点 小儿动脉相对地较成人粗。动脉与静脉内径之比在新生儿为1:1,而成人1:2,随着年龄的增长,动脉口径相对地变窄。10岁以前,肺动脉直径较主动脉宽,至青春期主动脉直径超过肺动脉。在婴儿期,毛细血管粗大,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为粗大,因而对这些器官的新陈代谢起到良好的作用。

(六) 心率 小儿的心率较快,主要由于新陈代谢旺盛,机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补偿其不足。同时婴幼儿迷走神经兴奋性低,交感神经占优势,故心脏搏动较快。心率随年龄增加而逐渐减慢,新生儿平均120~140次/min,1岁以内为110~130次/min,2~3岁时为100~120次/min,4~7岁时为80~100次/min。

(七) 血压

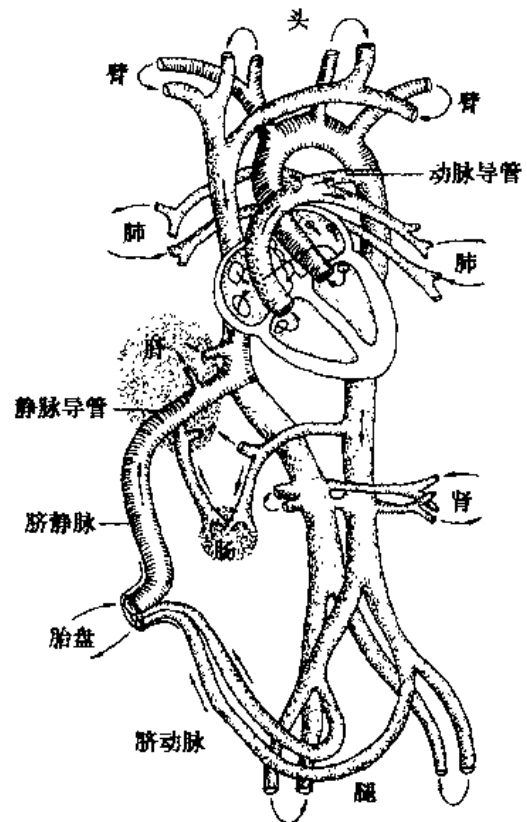


图 11-3 胎儿血液循环示意图
细横线部分表示含氧较高的血液

喷射性喀喇音可在收缩早期被闻及,与主动脉或肺动脉的扩张或高压有关。心脏杂音的性质、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。根据杂音的时相与第一、第二音的关系,收缩期杂音可分为喷射性(ejection)、全收缩期(pansystolic)或收缩晚期(late systolic)杂音。喷射性杂音通常意味着心脏血流容量增加或跨半月瓣(主动脉和肺动脉)狭窄。连续性杂音是指收缩期杂音延续至舒张期,表明有连续性血流存在,例如动脉导管未闭或其他主动脉—肺动脉交通。几种舒张期杂音的意义分别为:高调吹风样的,沿胸骨左缘分布,此杂音多与主动脉瓣关闭不全或肺动脉高压引起的肺动脉瓣关闭不全有关;心尖部舒张中期隆隆样杂音,为左向右大分流或二尖瓣关闭不全时通过二尖瓣血流所致。部分先天性心脏病可无杂音,如大动脉错位、肺动脉闭锁等。

(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枪击声,提示有动脉导管未闭。

3. 特殊检查

(1)X线检查:可了解心房、心室及大血管的位置、形态、轮廓、搏动情况,肺血流分布、有无肺门“舞蹈”(肺门跳动)及肺水肿等情况。必要时可吞服钡剂作食道检查,观察心脏大小、血管及食道有无压迹、移位等现象,以判定房室的增大程度。轻型患儿X线检查可正常。摄片检查通常采取后前位及左前斜位,后者也可应用侧位替代。此外,可根据需要选择计算机断层摄片、核磁共振成像以及心血管造影等。应注意正常婴儿胸部X线的特点,如胸腺可明显增大、心胸比例可达55%、新生儿心脏可呈球形等。

(2)心电图(electrocardiogram):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。主要通过QRS和T波形态改变来显示解剖和血流动力学的特征。新生儿期,心电图更能反映右心室壁及肺动脉在解剖和血液动力学的动态变化。此外,对鉴别右位心和心脏右移价值较大。

(3)超声心动图(echocardiography):是诊断先天性和获得性心脏病的非常重要的非侵入性检查方法。用以评价心脏收缩、舒张功能,狭窄瓣膜的跨瓣压力阶差,分流处血流方向,探查心内膜炎的赘生物、心包积液及心脏肿瘤;间隔厚度及主动脉和冠状动脉的形态及血流特征。常用的有以下几种:

1)M型超声心动图(M-mode echocardiogram):应用单晶体探头,回声在示波屏上形成光点群,自左向右作自行扫描。根据回声反回探头的时间前后,算出各个组织结构间的距离,并通过辨认波型,对心脏腔室和血管大小进行定量测定和评价心功能(图11-4)。

2)二维超声心动图(two-dimensional echocardiogram):能显示心脏内很大面积的实时活动图像。它与心脏解剖切面相似,通过多个标准切面,可着重观察诸如心腔、瓣膜、间隔、大血管等形态和结构。在反映房室瓣及其腱索附着方面优于心血管造影(图11-5)。

3)多普勒彩色血流显像(color doppler flow image):根据红细胞运动产生的声波频率的改变,在二维和M型超声心动图基础上实时显示血流方向和相对速度,提供心脏和大血管内血流时间和空间信息。其效果如同X线心血管造影术,被称为“无创伤性心血管造影术”。

4)经食道超声心动图(transesophageal echocardiography):不受胸骨、肋骨及肺的影响,在透声条件很差的病例可获得较好效果。有助于更清晰了解心脏后位性结构,如心房、大血管根部及房室瓣膜形态和功能,尤其在心脏手术过程中,能用以收集残余反流、残余分流等重要血流动力学资料。对感染性心内膜炎,运用该技术可更敏感地探查有无赘生物形成。

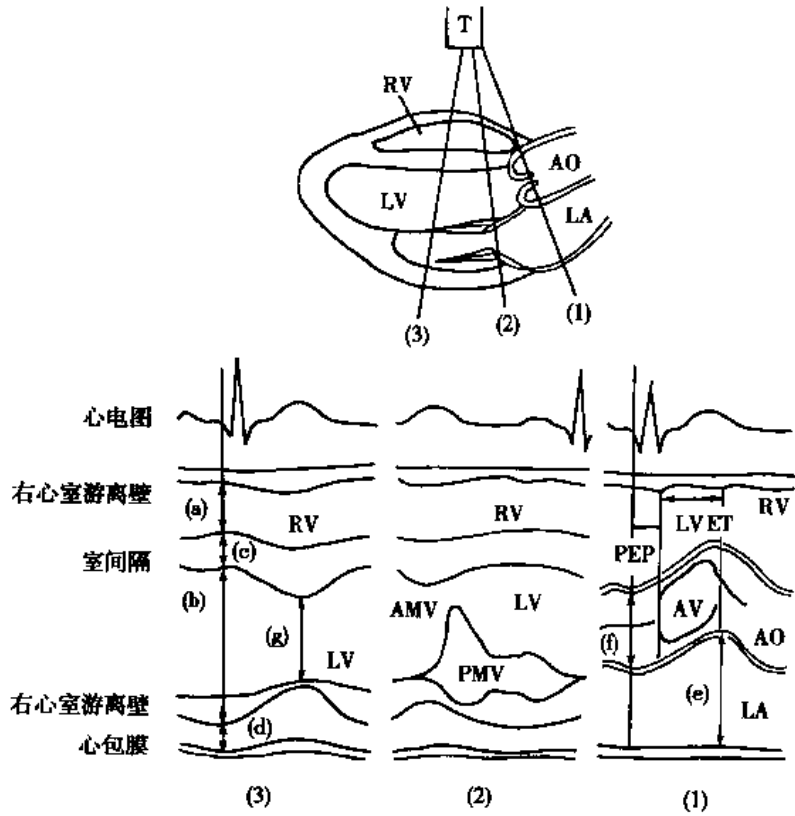


图 11-4 小儿 M 型超声心动图示意图

a = 右室内径; b = 左室舒张期内径; c = 室间隔厚度; d = 左室后游离壁厚度;
 e = 左心房内径; f = 主动脉内径; g = 左心室收缩期内径; AMV = 二尖瓣前瓣;
 PMV = 二尖瓣后瓣; LVET = 左心室射血时间; PEP = 射血前期

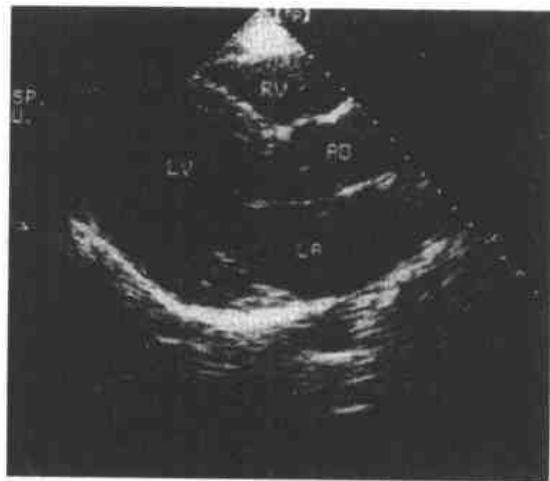
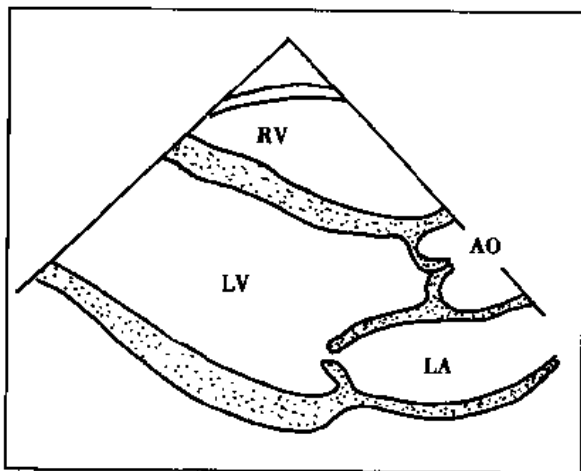


图 11-5 二维超声心动图(胸骨旁左心长轴切面)

LA = 左心房; LV = 左心室; RV = 右心室; AO = 主动脉

5) 胎儿超声心动图(fetal echocardiography); 用于评价胎儿心脏结构和节律紊乱。通过四腔心切面、流出道切面和多普勒技术等综合分析, 在妊娠第 16 周时就能检测出先天性心脏病。M 型超声心动图能够诊断不同类型的胎儿心律紊乱并评估母亲服用抗心律失常药物后的效果。目前, 对高危妊娠妇女, 应建议作胎儿超声心动图检查(图 11-6)。

(4)心脏导管检查(cardiac catheterization):是先天性心脏病进一步明确诊断和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。导管由大隐静脉或肘部贵要静脉插入,经下腔或上腔静脉入右心房,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血氧含量和压力变化,明确有无分流及分流部位。导管若进入异常通道更可提供重要诊断资料。左心导管操作与右心导管相同,唯导管从腋动脉或股动脉插入,然后逆流进入主动脉和左心室。心导管主要指征:①术前评价心脏解剖和分流大小;②评价肺血管阻力及其对血管扩张剂反应;③对复杂先天性心脏病病变和姑息治疗后进行随访;④介入性导管术;⑤电生理检查和导管消融等。



图 11-6 胎儿超声心动图(剑突下四腔心切面)
箭头所示为室间隔缺损
LA=左心房;LV=左心室;RV=右心室;RA=右心房

(5)心血管造影(angiocardiography):通过导管将造影剂在高压下迅速注入心脏和大血管,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、选择性和逆行性三种方法。最常用的是选择性造影,即将导管插入需造影部位的近端,然后注射造影剂,如对法洛氏三联症患儿一般将造影剂注于右心室,以便观察肺血管形态和主动脉骑跨等情况,而主动脉病变则需用逆行左心或主动脉造影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。

(6)放射性核素心血管造影(radionuclide angiocardiography):用精密的闪烁照相机可将流经心脏的注入液如锝-99m(^{99m}Tc),演示为可见的放射性核素心血管造影图,进行定性及定量测定,以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(magnetic resonance imaging):利用原子核质子自旋运动使生物磁自旋成像,是一种评价心血管解剖和功能的新技术。由于血液在心腔和血管中流动能产生低强度磁共振信号,因而血液与心壁和血管壁形成天然对比,提供良好的分辨力。具有不需使用造影剂,且无电离辐射损伤的优点。磁共振影像不仅能显示心脏内部的解剖结构,而且对心外的大动脉和静脉也能清楚显示。因此,这项技术对复杂先天性心脏病中的大血管发育及形态的评估有着重要帮助(图 11-7)。

(九)先天性心脏病诊断步骤与鉴别诊断 对小儿先天性心脏病而言,诊断的目的不仅要确定有无先天性心脏病,而且还应进一步明确类型。

1. 详细询问病史及全面体格检查 若小儿自幼有潜伏性或持续性紫绀,活动或哭闹后气急,常患肺炎或心功能不全,即应想到本病。有些畸形可与先天性心脏病并存,如 21-三体综合征、DiGeorge 综合征等。因此当发现小儿有其他器官畸形时,应注意检查有无先天性心脏病。如体检发现心脏典型的器质性杂音(胸骨左缘 II~IV 级收缩期杂音)或有心脏扩大、形态异常,即可初步确定有心脏畸形。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。3~4岁以后才出现则有可能为获得性的,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,但不一定是先天性心脏病;反之,有先天性心脏病者可迟至生后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,则可能没有先天性心脏病。反之虽听不到心脏杂音,但出现中央性紫绀或易患肺炎、并反复出现充血性心力衰竭,仍应考虑有先天性心脏病的可能。学龄期儿童发现心脏器质性杂音时,还须与各类获得性心脏病相鉴别。

2. 鉴别先天性心脏病的类型 主要根据症状、体征、X线检查、心电图及超声心动图检查进行鉴别。根据临床材料,结合各类畸形的共性和各自的特点,通过综合分析,即可得出初步诊断。例如左向右分流型的共同特点是:

①一般情况下无紫绀,当哭闹、患肺炎或心功能不全,右心压力高于左心时,即可出现紫绀;②心前区有粗糙收缩期杂音,于胸骨左缘最响;③肺循环血量增多,易患肺炎,X线检查见肺门血管影增粗;④因体循环血量减少,常影响生长发育。然而,它们又有各自的特点。至于无分流的肺动脉瓣狭窄,有些表现虽与上述一类心脏病相似,如无紫绀、杂音位于胸骨左缘第二肋间、杂音响亮且伴收缩期震颤等,但其肺动脉瓣区第二音减低和X线检查肺野清晰,可资鉴别。超声心动图对鉴别先天性心脏病的类型有重要意义。

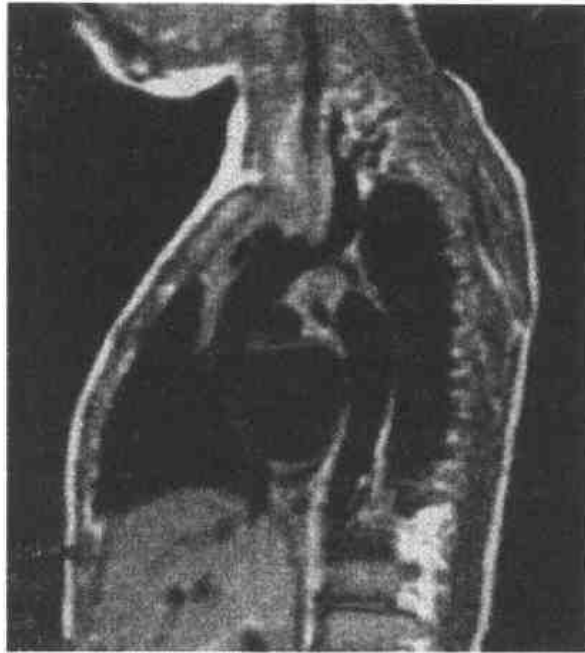


图 11-7 MRI 矢状切面
左锁骨下动脉后主动脉缩窄

第二节 小儿先天性心脏病

一、总 论

先天性心脏病是指胎儿时期心脏血管发育异常所致的心血管畸形,是小儿最常见的心脏病。有资料报道,在1000名出生存活的婴儿中,发生本病者约6~8名。近30多年来,由于心导管检查、心血管造影术及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,许多常见的先天性心脏病得到准确的诊断,并且多数获得彻底根治。部分新生儿时期复杂的心脏畸形如大动脉错位和主动脉缩窄等也能及时诊断并予以手术治疗。因此,先天性心脏病的预后已大为改观。

先天性心脏病的病因研究近年来有了重大进展。心血管畸形的发生主要由遗传和环境因素及其相互作用所致。据目前了解,由单基因和染色体异常所导致的各类先天性心脏病约占总数的15%左右。如21-三体综合症的患儿,40%合并有心血管畸形且以房室间隔缺损为最多见;13、15和18-三体综合症大多合并室间隔缺损、房间隔缺损和动脉导管未闭等畸形;在动脉单干、肺动脉狭窄和法洛氏三联症等多种畸形中80%存在第22对染色体长臂11带区缺

失;单基因突变与先天性心脏病也有着密切的关系,如主动脉瓣上狭窄可能与 Elastin 基因突变有关;马凡氏综合征与 Fibrillin 基因有关等(表 11-1)。但多数先天性心脏病目前仍认为由多基因和环境因素共同作用所致,与心血管畸形相关性较强的因素主要为:①孕早期宫内感染,如风疹、流行性感、腮腺炎和柯萨奇病毒感染等;②孕妇与大剂量的放射线接触和服用药物史(如抗癌药、甲糖宁、抗癫痫药物等);③孕妇患代谢紊乱性疾病(如糖尿病、高钙血症等);④引起子宫内缺氧的慢性疾病等。⑤妊娠早期酗酒、吸食毒品等。

表 11-1 与先天性心脏、血管病变相关的遗传位点

分类	疾病	染色体定位	基因/蛋白	
心肌	肥厚性心肌病	14q1	β 心肌重链肌球蛋白	
		15q2	α 原肌球蛋白	
		1q31	肌钙蛋白 T	
		11p13-q13	心肌偶联蛋白-C	
		12q28	心肌轻链慢蛋白	
		19p21	心室轻链慢蛋白	
		19p13.2-19q13.2	心脏肌球蛋白-I	
		7q3	未知	
		肥厚性心肌病伴 W-P-W 综合征 原发性扩张性心肌病	p21	肌细胞增强蛋白
			Xp28	G4.5
	1q32		未知	
	1p1-1q1		未知	
	血管	马凡综合征	15q21	Fibrillin-1
		家族性 SVAS	7q11	Elastin
William 综合征		7q11	Elastin	
节律		长 QT 间期综合征	11p15	KVLOT1
			7q35-q36	HFRG
			3p21-p24	SCN5A
结构异常	完全性房室传导阻滞	21	KCNE1	
	家族性心房颤动	4q25-q27	未知	
	家族性心室颤动	19q13	未知	
	Holt-Oram 综合征	10q22-q24	未知	
	家族性房间隔缺损 伴传导阻滞	3p23	SCN5A	
	DiGeorge 综合征	12q2	TBX5	
	家族性肺静脉异位回流	5q35	NKX2.5(或 CSX)	
	房室间隔缺损伴	22q11	未知	
	21 三体综合征	4p13-q12	未知	
		21q22	未知	

虽然先天性心脏病的病因迄今尚未完全明确,但加强对孕妇保健、特别是在妊娠早期积极预防病毒感染性疾病、避免与发病有关的高危因素,对预防小儿先天性心脏病具有重要意义。目前在妊娠早、中期通过胎儿超声心动图、染色体及基因诊断等方法对先天性心脏病进行早期诊断和早期干预。先天性心脏病的种类很多,临床上根据心脏左、右两侧及大血管之间有无血液分流分为三大类:

(一) **左向右分流型(left-to-right shunt type)(潜伏紫绀型)** 正常情况下由于体循环压力高于肺循环,平时血液从左向右分流而不出现紫绀。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紫绀,故也称潜伏紫绀型,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(right-to-left shunt type)(紫绀型)** 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,使血流从右向左分流。或因大动脉起源异常使大量静脉血流入体循环,均可出现持续性紫绀。此型中常见者有法洛氏三联症和大动脉错位等。

(三) **无分流型(non-shunt type)(无紫绀型)** 即心脏左、右两侧或动、静脉之间无异常通路和分流,如肺动脉瓣狭窄和主动脉缩窄等。几种常见先天性心脏病的鉴别见表 11-2。

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			无分流	右向左分流
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),蹲踞,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	第 2、3 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,传导范围较广	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 线表现	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 肺门“舞蹈”	充血 有	充血 有	充血 有	清晰 无	清晰 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

二、临床常见的先天性心脏病

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%左右,是成人时期最

常见的先天性心脏病。根据解剖病变部位的不同,可分为三种类型:第一孔型(原发孔)缺损、第二孔型(继发孔)缺损和静脉窦型缺损。房间隔缺损可单独存在,也可合并其他畸形,较常见的为肺静脉异常回流、肺动脉瓣狭窄及二尖瓣裂缺等。

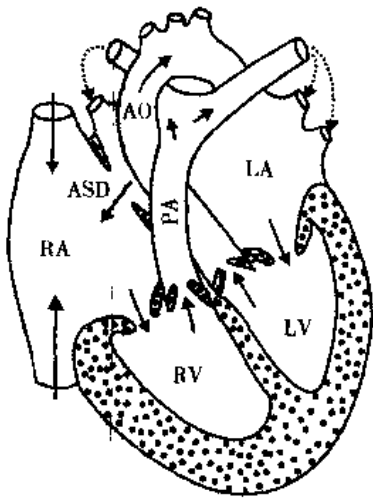


图 11-8 房间隔缺损血流动力学示意图

【病理生理】 房间隔缺损时左向右分流量取决于缺损的大小、两侧心室的相对顺应性和体、肺循环的相对阻力。新生儿及婴儿早期,由于左、右两侧心室充盈压相似,通过房间隔缺损的分流量受到限制,随着体循环压力增高,肺阻力及右心室压力降低,心房水平自左向右分流增加。小型房间隔缺损,两心房压力相差无几,分流量小;大型房间隔缺损时,左心房大量含氧量高的血分流向右心房,右心房接受腔静脉回流量加上左房分流的血量,导致右心室舒张期容量负荷过重,肺循环血流量可为体循环的 2~4 倍(图 11-8)。小部分病例当分流量超过肺血管床容量限度,产生肺动脉高压。

【临床表现】 婴儿期房间隔缺损大多无症状。一般由常规体格检查或闻及杂音而发现此病。儿童期可表现为乏力,活动后气促易患呼吸道感染。大分流量患儿可因体循环血量不足而影响发育,表现为体格较小、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炎。当哭闹、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。在成人可能发生心力衰竭和持续紫绀。

体格检查心前区较饱满,右心搏动增强,心浊音界扩大。第一心音正常或分裂,主要由二尖瓣关闭音增强所致。通过肺动脉瓣的血流增加,造成肺动脉瓣相对狭窄,胸骨左缘第 2、3 肋间产生收缩中期 II~III 级喷射性杂音。肺动脉瓣延迟关闭,产生肺动脉瓣区第二心音固定分裂(fixed splitting of the 2nd heart sound),不受呼吸影响。分流量大时,通过三尖瓣血流量增多,造成三尖瓣相对狭窄,胸骨左缘下方可闻及舒张期隆隆样杂音。肺动脉扩张明显或有肺动脉高压者,可在肺动脉瓣区听到第二音亢进和收缩早期喀喇音(early systolic click)。如同时合并二尖瓣脱垂,心尖可闻及全收缩期或收缩晚期杂音,并向腋下传导。

【辅助检查】

(一) 心电图 电轴右偏,显示右心室肥大,右侧心前区导联可有不完全右束支传导阻滞,为 rsR' 型,P-R 间期可延长,可能为室上嵴肥厚和右心室扩张所致。少数可有 P 波高尖。如果电轴左偏,提示原发孔型房间隔缺损。

(二) X 线检查 右心房及右心室均可扩大,肺动脉段明显突出,肺门血管影增粗,搏动强烈。当二尖瓣有严重反流时,伴左房、左室扩大。

(三) 超声心动图 右心房、右心室及右室流出道扩大,室间隔与左心室后壁或室间隔于收缩期呈异常向前运动,均系右心室舒张期容量负荷过重所致。二维超声心动图可直接探测到房间隔缺损的部位及大小,通过叠加脉冲和彩色多普勒观察血流特点进一步明确诊断。大多数单纯房间隔缺损经超声心动图诊断后,无需心导管检查可直接行矫治手术。

(四) 心导管检查 当临床资料与诊断不一致,或疑有肺动脉高压时,需做心导管检查。右心导管可发现右心房血氧含量较上,下腔静脉平均血氧含量高。导管可通过缺损经右心房进入左心房,还能了解肺动脉压力、阻力及分流大小。

【预后和并发症】 继发孔型房间隔缺损儿童期耐受较好,通常 20 岁左右出现症状。肺动脉高压、房性心律失常、三尖瓣或二尖瓣关闭不全及心力衰竭是该病的晚期表现。感染性心内膜炎(infective endocarditis)较少见。

【治疗】 单纯性房间隔缺损有明显临床症状或虽无症状但肺循环血流量为体循环血流量 1 倍以上者,均应在 2~6 岁行手术修补治疗。症状明显或并发心力衰竭者可早期施行手术治疗。手术死亡率小于 1%。部分患儿可通过心导管植入扣式双盘堵塞装置(Sideris)、蚌状伞(Cardio Seal)或蘑菇伞(Amplazer)关闭继发孔型房间隔缺损,对于缺损直径小于 3~3.5cm,缺损周围有房间隔边缘,体重大于 8kg 者,近期效果良好,长期疗效有待随访观察。

室间隔缺损

室间隔缺损(ventricular septal defect)是先天性心脏病中最常见类型,约占总数的 25% 左右。室间隔缺损可单独存在,也可与心脏其他畸形并存,本节主要论及单纯性室间隔缺损。缺损可发生在室间隔任何部位,如膜部、流出道、心内膜垫和肌部,但以膜部最常见。

【病理生理】 在胚胎第 4~8 周由心室间隔将原始心室分隔成左、右心室,室间隔包括圆锥间隔部、膜部室间隔及肌部室间隔,室间隔缺损是由于室间隔组成部分发育不良或发育障碍所致。

由于左心室收缩压显著高于右心室,当室间隔缺损时,分流方向为左室到右室,因而肺循环血流量增加。室间隔缺损的血液动力学改变与缺损大小及肺血管床状况有关。缺损小于 0.5cm 时,左向右分流量很小,可无功能异常;中等大小缺损(0.5cm~1cm)时,有明显左向右分流,肺循环流量超过正常 2~3 倍,肺动脉压正常或轻度升高;大型室间隔缺损,缺损达 1cm 以上,面积超过 1/2 主动脉内径,肺循环血流量可为体循环的 3~5 倍,则分流量很大(图 11-9),随着病程进展,肺循环量持续增加,肺小动脉痉挛,产生动力型肺动脉高压,继之逐渐引起肺小动脉内膜增厚及硬化,形成梗阻型肺动脉高压。此时,左向右分流量显著减少,继而呈现双向分流,甚至反向分流,临床上出现紫绀,发展成为艾森曼格(Eisenmenger)综合征。

【临床表现】 其临床表现取决于缺损的大小、肺动脉血流量和肺动脉压力。中型及大型室间隔缺损在新生儿后期及婴儿期即可出现症状,如喂养困难、吸吮时气急、苍白、多汗,体重不增,反复呼吸道感染,生后半年内常发生充血性心力衰竭。

体格检查胸骨左缘下方响亮粗糙全收缩期吹风样杂音,向心前区及后背传导,并有震颤,心尖部伴随较短的舒张期隆隆样杂音(因分流量大所致相对性二尖瓣狭窄)。随年龄增加,肺动脉第二音增强,提示肺动脉高压。当有明显肺动脉高压或艾森曼格综合征时,临床出现紫绀,并逐渐加重,此时心脏杂音往往减轻,肺动脉第二音显著亢进。

小型室间隔缺损,多无临床症状。往往在体格检查时,因闻及胸骨左缘下方粗糙的全收缩

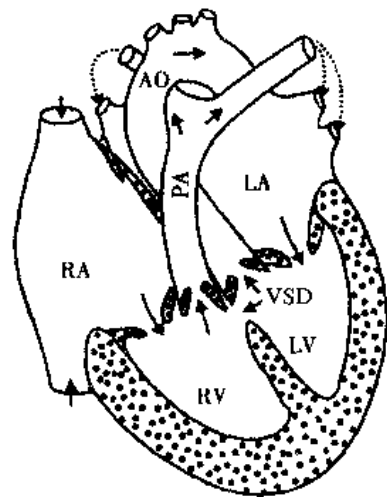


图 11-9 室间隔缺损

血液循环示意图

LA=左心房;LV=左心室;

RV=右心室;RA=右心房;

PA=肺动脉;AO=主动脉;

VSD=室间隔缺损

富,含有大量凹凸不平的螺旋状弹性纤维组织,易于收缩闭塞。而生后体循环中氧分压增高,强烈刺激动脉导管平滑肌收缩。此外自主神经系统的化学介质(如激肽类,)的释放也可使动脉导管收缩。未成熟儿动脉导管平滑肌发育不良,特别是其平滑肌对氧分压增高的反应低于成熟儿,故早产儿动脉导管未闭发病率高,占早产儿的20%,且伴呼吸窘迫综合征者发病率更高。

根据开放动脉导管粗细、长短和形态,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:长度与管型相似,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。

分流量的大小与导管的粗细及主、肺动脉的压差有关。由于主动脉在收缩期和舒张期的压力均超过肺动脉,因而通过未闭动脉导管左向右分流的血液连续不断,使肺循环及左心房、左心室、升主动脉的血流量明显增加,左心负荷加重,其排血量可达正常的2~4倍,部分患儿左心室搏出量的70%可通过大型动脉导管进入肺动脉,导致左心房扩大,左心室肥厚扩大,甚至发生充血性心力衰竭(图11-11)。长期大量血流对肺循环的冲击,可使肺小动脉反应性痉挛,形成动力型肺动脉高压;继之管壁增厚硬化,导致梗阻型肺动脉高压,此时右心室收缩期负荷过重,右心室肥厚甚至衰竭。当肺动脉压力超过主动脉压时,左向右分流明显减少或停止,产生肺动脉血流逆向流入主动脉,患儿出现差异性紫绀(differential cyanosis),即左上肢有轻度青紫,右上肢正常,下半身青紫。

动脉导管未闭大都单独存在,但有10%的病例合并其他心脏畸形,如主动脉缩窄、室间隔缺损及肺动脉狭窄。

【临床表现】 动脉导管细小者临床上可无症状。动脉导管粗大者可有咳嗽、气急、喂养困难及生长发育落后等。

体格检查胸骨左缘上方有一连续性“机器”样杂音(continuous machinery murmur),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,当肺血管阻力增高时,杂音的舒张期部分可减弱或消失。分流量大者因相对性二尖瓣狭窄而在心尖部可闻及较短的舒张期杂音。肺动脉瓣区第二音增强。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,往往仅听到收缩期杂音,当合并肺动脉高压或心力衰竭时,多仅有收缩期杂音。

由于舒张压降低,脉压差增宽,并可出现周围血管体征,如水冲脉、指甲床毛细血管搏动等。

早产儿动脉导管未闭时,出现周围动脉搏动明显,锁骨下或肩胛间闻及收缩期杂音(偶闻及连续性杂音),心前区搏动明显,肝脏增大,气促或呼吸衰竭而需机械辅助通气。

【辅助检查】

(一) **心电图** 分流量大者可有不同程度的左心室肥大,偶有左心房肥大,肺动脉高压明显者,左、右心室肥厚,严重者甚至仅见右心室肥厚。

(二) **X线检查** 动脉导管细者心血管影可正常。分流量大者示心胸比率增大,左心室增大,心尖向下扩大,左心房亦轻度增大。肺血增多,肺动脉段突出,肺门血管影增粗。当合并心

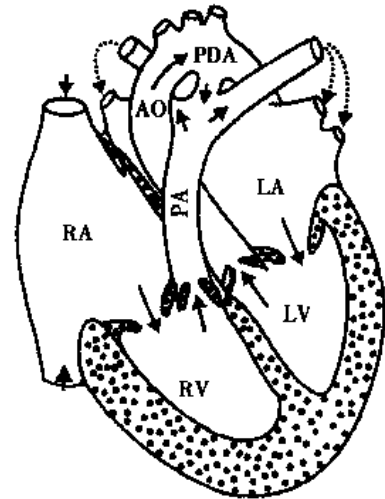


图 11-11 动脉导管未闭
血液循环示意图
LA=左心房;LV=左心室;
RV=右心室;RA=右心房
PA=肺动脉;AO=主动脉;
PDA=动脉导管

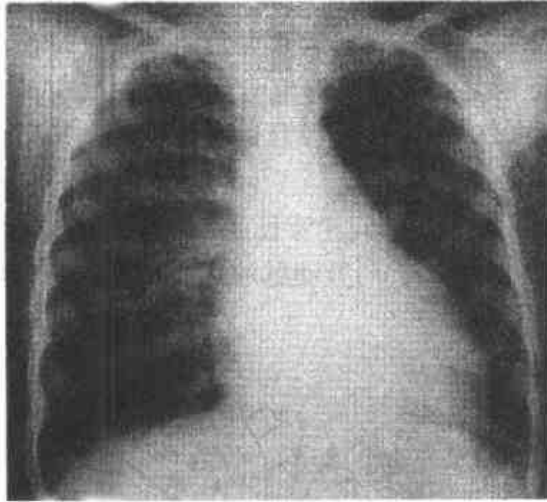


图 11-12 动脉导管未闭的 X 线片

力衰竭时,可见肺淤血表现。透视下左心室和主动脉搏动增强。肺动脉高压时,肺门处肺动脉总干及其分支扩大,其远端肺野肺小动脉狭小,左心室有扩大肥厚征象。主动脉结正常或凸出(图 11-12)。

(三) **超声心动图** 对诊断极有帮助。二维超声心动图可直接探查未闭的动脉导管。脉冲多普勒在动脉导管开口处可探测到典型的收缩期与舒张期连续性湍流频谱。叠加彩色多普勒可见红色流柱出自降主动脉,通过未闭导管沿肺动脉外侧壁流动;在重度肺动脉高压时,当肺动脉压超过主动脉时,可见蓝色流注自肺动脉经未闭导管进入降主动脉。

(四) **心导管检查** 当肺血管阻力增加或疑有其他畸形时,需施行心导管检查,它可发现肺动脉血氧含量高于右心室。有时心导管可以从肺动脉通过未闭导管插入降主动脉。

(五) **心血管造影** 逆行主动脉造影对复杂病例的诊断有重要价值,在主动脉根部注入造影剂可见主动脉与肺动脉同时显影,未闭动脉导管也能显影。

【**预后和并发症**】 感染性动脉炎、充血性心力衰竭及心内膜炎等是常见的并发症。肺动脉和动脉导管瘤样扩张、动脉导管钙化及血栓形成较少见。

【**治疗**】 为防止心内膜炎的发生,有效治疗和控制中心功能不全及肺动脉高压,不同年龄、不同大小的动脉导管均应手术或经介入方法予以关闭。早产儿动脉导管未闭的处理视分流大小、呼吸窘迫综合征情况而定。症状明显者,需抗心力衰竭治疗,生后一周内使用消炎痛治疗,但仍有 10% 的患儿需手术治疗。采用介入疗法(interventional therapy),如选择弹簧(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。

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、肺动脉瓣下(即漏斗部)狭窄、肺动脉瓣上狭窄及肺动脉分支狭窄,其中以肺动脉瓣狭窄最常见。肺动脉瓣狭窄是单纯右室梗阻最常见的类型,其发病率约占先天性心脏病的 7%。

【**病理生理**】 胚胎 6~9 周,总动脉干分隔成主动脉和肺动脉,肺动脉瓣开始发育。肺动脉瓣狭窄是由于妊娠中晚期时瓣叶融合所致。胎儿期的肺动脉瓣狭窄对血液循环并无多大影响。出生后由于肺动脉瓣狭窄,右心室排气受阻,收缩期负荷加重,因而右心室压力升高,右心室肥厚。因肺动脉压力降低,右心室与肺动脉之间出现不同程度的压力阶差。

临床表现取决于肺动脉口的狭窄程度及右心室、右心室流出道的发育情况。极其严重的肺动脉瓣口狭窄,临床可出现紫绀,是由于右心房压力升高,通过未闭卵圆孔的右向左分流所致。单纯性肺动脉瓣狭窄,因室间隔完整,右心室收缩压逐渐增高。长期右心室收缩期负荷增加引起右心室肥厚,使右心室腔缩小,随之继发右室流出道梗阻,右心室压力进一步增高,排气困难加重,最后右心室失代偿,发生右心衰竭。儿童期由于血流从高压的右心室通过狭窄的瓣口进入压力骤降的肺动脉内产生喷射性湍流,使肺动脉主干常形成狭窄后扩张,该扩张主要见

于瓣膜型狭窄。

【临床表现】 重症肺动脉瓣狭窄婴儿期即可发生紫绀及右心衰竭。极重型肺动脉瓣狭窄新生儿可出现低氧血症及代谢性酸中毒。轻度肺动脉狭窄的患儿一般无症状,只有在体检时被发现。狭窄程度越重者症状也越明显,主要为活动后气急、心悸、胸痛及生长发育落后。

患儿在出现心功能不全前,发育尚可。心脏检查见心前区隆起,胸骨左缘下方搏动较强,胸骨左缘上方可扪及收缩期震颤。第一心音正常,随后可闻及响亮的收缩早期喀喇音(系狭窄瓣膜突然打开所致),以呼气时明显,同时可听到响亮的喷射性杂音,向颈部传导。杂音的响度与狭窄的程度有关,轻、中度者为Ⅱ~Ⅲ级,重度狭窄杂音可达Ⅴ级,但如为极重度狭窄,杂音反而减轻。杂音部位与狭窄类型有关,瓣膜型者,以第2肋间最响,漏斗部型者以第3、4肋间最响,混合型者范围则较广泛。大多数患儿肺动脉瓣关闭音延迟、减低或消失,肺动脉第二音呈不同程度的分裂。如右心室失代偿而扩大时,可闻及因三尖瓣关闭不全产生的收缩期吹风样杂音,同时可有颈静脉怒张、肝脏肿大及下肢浮肿。

【辅助检查】

(一) **心电图** 对于评估右心室搏出的梗阻程度有一定帮助。轻者心电图常在正常范围内。中、重度狭窄者均有电轴右偏及右心室肥厚,右侧心前区呈现高的QR波;伴T波倒置及ST段压低者反映重度狭窄。 V_1 导联呈现rSR'型时较单纯性R波为多见,Ⅱ导联及 V_1 联出现P波高尖者,示右心房肥大,瓣膜狭窄严重。

(二) **X线检查** 轻、中度肺动脉狭窄者心脏不大,肺血在正常范围。瓣膜型肺动脉狭窄者可有狭窄后肺动脉及左肺动脉扩张,漏斗部型和混合型肺动脉段多平直。重度狭窄者右心室甚至右心房增大,肺血减少。

(三) **超声心动图** 二维超声心动图合并连续波式Doppler可以精确评估梗阻的部位及其严重程度。右心室和右心房内径增宽。右心室前游离壁及室间隔增厚,肺动脉瓣增厚,开放受限呈圆隆状,严重狭窄者可见肺动脉瓣于收缩期提前开放,漏斗部狭窄者可见右心室流出道狭小,尚能测量主、肺动脉及其左右分支大小。应用连续多普勒探查根据改良Bernoulli方程式可以估测跨瓣压差。

(四) **心导管检查及选择性右心室造影** 根据右心室收缩压和跨肺动脉瓣压力阶差可对本症进行分级。压力阶差10~30mmHg为轻度,30~60mmHg为中度,大于60mmHg则为重度。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,连续压力曲线有助于鉴别狭窄的类型: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,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11-13)。选择性右心室造影可对梗阻定位,且评估其严重程

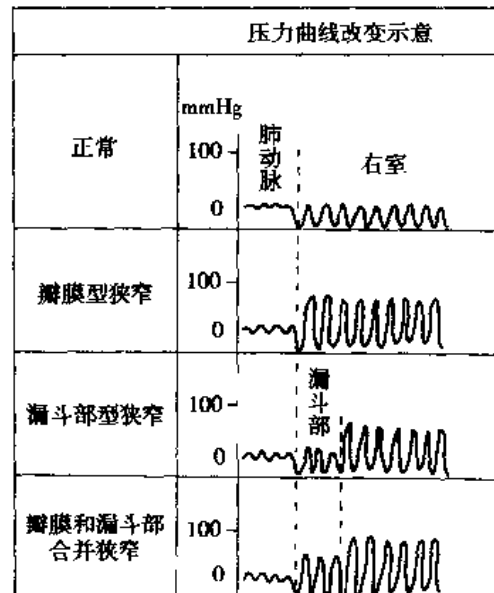


图 11-13 肺动脉瓣狭窄心导管压力曲线图
心导管头端由肺动脉向右室撤回时压力改变的图形
(100mmHg = 13.3kPa)

【临床表现】 大多数患儿于生后或1岁内出现紫绀,多见于毛细血管丰富的浅表部位,如唇、指(趾)甲床、球结膜等。因血氧含量下降,活动耐力差,稍一活动,如哭闹、情绪激动、体力劳动等,即可出现气急及青紫加重。肺动脉流出道狭窄或闭锁者,早期即发生低氧血症。运动后有蹲踞现象,因蹲踞时下肢屈曲,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,右向左分流量减少,使缺氧症状暂时得以缓解。婴儿期紫绀者喜采用胸膝卧位。2~9个月的婴儿,如有突然增加的静脉至主动脉的分流及肺血流量减少会导致缺氧发作(anoxic spell),表现为呼吸加深、加快,紫绀逐渐加重,严重者甚至发生昏厥、抽搐及脑血管意外。其原因是在肺动脉漏斗部狭窄的基础上,突然发生该处肌部痉挛,引起一过性肺动脉梗阻所致。此外红细胞增多,血粘稠度高,血流变慢,可引起脑血栓,若为细菌性栓子,则易形成脑脓肿。

患儿可有不同程度的紫绀及体格发育落后,1岁以后杵状指(趾)可能持续存在。心界不大,搏动不强烈。胸骨左缘常扪及右心室的搏动及收缩期震颤。胸骨左缘下方及心尖可闻及来自主动脉的收缩早期喷射音,第二心音单一,肺动脉第二心音减弱或消失。收缩期喷射性杂音是因血流通过狭窄的右心室流出道或肺动脉瓣所致。极重度的流出道狭窄或动脉闭锁可能听不到杂音或仅有短而柔和的杂音。杂音的强度和时因梗阻的程度而异。

【辅助检查】

(一) 心电图 常显示右心室肥大,其次右心房肥大。早期常呈双室肥厚,随着紫绀的发展右心室呈进行性肥厚。

(二) X线检查 心影大小属正常范围,心尖上翘,肺动脉段凹陷,呈“靴形”。肺血管影明显减少,主动脉弓可能位于右侧,升主动



图 11-16 法洛氏三联症的 X 线片

脉通常扩大,侧支循环丰富者两肺呈网状肺纹理(图 11-16)。

(三) 超声心动图 M型超声心动图可见主动脉增宽,主动脉前壁与室间隔连续中断。二维超声心动图显示右心室流出道狭窄,肺动脉及其分支中、重度发育不良,大型室间隔缺损一般位于三尖瓣下及主动脉瓣下。彩色多普勒血流显像可见室间隔水平呈双向分流,右心室将血流直接注入骑跨的主动脉。

(四) 心导管检查及选择性右心室造影

法洛氏三联症患儿需进一步作心导管检查及选择性右心室造影,以评估右向左分流,提供右心室流出道、肺动脉瓣、瓣环的结构、肺动脉及其主要分支内径的情况,并分析冠状动脉状态。心导管检查可发现:①右心室压力明显增高,导管自肺动脉逐渐拉出时的压



图 11-17 法洛氏三联症右心室造影

力曲线,可提示狭窄为漏斗型或瓣膜型;②左、右心室和主动脉收缩压基本相同;③导管可由右心室直接插入主动脉,表明主动脉骑跨;④主动脉血氧饱和度明显降低(图 11-17)。

【预后和并发症】 法洛氏三联症患儿易发生如下并发症:由红细胞增多引起的栓塞,尤以脑栓塞多见,2 岁以上者可发生脑脓肿;细菌性心内膜炎多发生在右室漏斗部、肺动脉瓣或主动脉瓣。

【治疗】 法洛氏三联症治疗取决于右室流出道梗阻程度。严重者在新生儿期就需要内、外科治疗,包括纠正代谢性酸中毒、用前列腺素维持动脉导管开放、选择姑息性的体-肺分流术(systemic-to-pulmonary artery shunt)增加肺血流量等。对能维持到 6~12 月的患儿,当其肺动脉足够大,且没有并发大血管畸形,完整的矫正手术是最佳选择。矫正手术后可能出现术后早期的心功能不全、心脏传导阻滞和残余左向右分流等。

完全性大动脉错位

完全性大动脉错位(complete transposition of the great arteries)是新生儿及婴儿期常见并严重的紫绀型先天性心脏病。主要畸形为主动脉起源于右心室,肺动脉起源于左心室,主动脉与二尖瓣间的纤维连续中断。其发病率占先天性心脏病的 5%。完全性大动脉错位时主动脉位于肺动脉的右前方,故又称右型大动脉错位。若不及时治疗,30%死于出生后 1 周,90%死于 1 岁内。

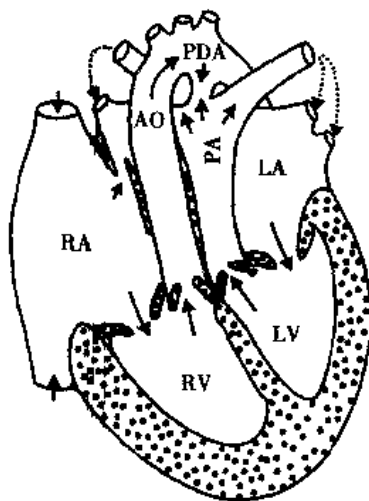


图 11-18 完全性大动脉错位血液循环示意图

【病理生理】 胚胎发育的 5~7 周,动脉干被一纵隔分成肺动脉和主动脉,随后纵隔的近端发生螺旋型扭转,使主动脉与左心室相连,肺动脉与右心室相连。若扭转不全或未呈螺旋型扭转,则形成主、肺动脉换位。主动脉位于右前方,与右心室相连接,肺动脉位于左后方,与左心室相连(图 11-18)。因此体、肺循环各自成为两个独立平行的循环,出生后两循环必须交通,患儿才得以生存。2/3 病例有动脉导管未闭,约 1/2 病例合并室间隔缺损,几乎所有病例均存在心房之间的交通。

动脉血氧饱和度主要取决于体、肺循环间分流量的大小。不论两循环间的交通何处有分流,血液的聚积总偏于一侧。例如向左分流的血仍回到左心,向右分流者仍回到右心,使该侧心腔容量增大,压力增高;而当压力增高后,血液分流方向即发生改变,血又逐渐聚积于另一侧。这样周而复始,临床上发生左、右心室周期性扩大和缩小现象,导致两心室扩张和肥厚,终因缺氧和心力衰竭而死亡。

【临床表现】 取决于组织缺氧程度、心室功能、伴随畸形及肺血管床发育状态。出生体重往往大于正常。出生后即有紫绀、气急、进行性低氧血症及充血性心力衰竭。青紫出现早,半数于出生时即存在,绝大部分始于 1 个月内。青紫的程度取决于是否有其他畸形合并存在。青紫一般为全身性的,如同时有动脉导管未闭,则动脉血自左心室排除,经肺动脉通过动脉导管入降主动脉,再分布到躯干及下肢,因此下肢青紫轻于上肢。新生儿后期的临床表现取决于两循环间的混合状态。重度紫绀及低氧血症常见于仅有小的卵圆孔未闭或动脉导管未闭以及室间隔完整,或由于左室流出道狭窄所致肺血流量相对减少者。如有粗大的动脉导管未闭或

大型室间隔缺损者,紫绀可不严重,而心力衰竭则为主要表现。新生儿完全性大动脉错位,虽半数存有动脉导管未闭,但都有可能在生后不久即发生功能性或解剖性关闭。30%~50%完全性大动脉错位及室间隔完整(intact ventricular septum)的婴儿,听不到心脏杂音,仅有半数以下大型动脉导管未闭呈连续性杂音。伴有大型室间隔缺损者在生后1~10天内通常有全收缩期杂音。新生儿大动脉错位伴有重度肺动脉狭窄或闭锁者临床表现与法洛四联症很相似。

【辅助检查】

(一) **心电图** 电轴右偏,右心房扩大,右心室肥厚。伴有大型室间隔缺损、且肺血量增多者可出现双室肥厚。单纯右心室肥厚仅见于室间隔缺损及右心室发育不良及跨坐式三尖瓣者。

(二) **X线检查** 生后第1天,尤其是室间隔完整者,胸片可以正常,继之X线检查有如下所见应高度怀疑本病:①婴儿早期进行性的心脏扩大;②前后位示心脏轮廓呈蛋形,由于主、肺动脉干呈前后排列,大血管阴影狭小;③肺血管影增强。

(三) **超声心动图** 二维超声心动图对诊断完全性大动脉错位很有价值。大血管水平短轴可显示主动脉与肺动脉的前后关系,多切面的探查可以辨认两大动脉的起源,右前位的主动脉出自右心室,左后位的肺动脉出自左心室。还可发现伴随畸形,如室间隔缺损的位置及大小、主动脉瓣下或肺动脉瓣下梗阻情况以及左心室流出道梗阻的病因。

(四) **心导管及心血管造影** 新生儿期心导管检查术主要用于姑息性球囊导管房间隔撕裂术(balloon atrial septostomy),以扩大心房之间的交通,改善血氧饱和度。测得股动脉的血氧含量低,肺动脉的血氧含量高于主动脉。血液动力学变化还包括右心室压力与主动脉相仿,而左心室压力的高低则取决于肺动脉血流、肺血管阻力及左心室流出道梗阻存在与否等因素。

(五) **选择性心血管造影** 可显示前位的主动脉出自右心室、后位的肺动脉与二尖瓣相连并出自左心室、动脉导管的状况及室间隔缺损的大小。此外尚可观察左心室流出道梗阻的情况及冠状动脉的形态。

【治疗】 室间隔完整的大动脉错位应立即给予前列腺素 E_1 (prostaglandin- E_1)(0.05~0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$),以维持动脉导管开放。如严重的低氧血症和代谢性酸中毒仍持续存在,球囊导管房间隔撕裂术可缓解病情。出生2周内可施行解剖性根治术(arterial switch operation),存活率高且长期随访结果满意。

第三节 心内膜弹力纤维增生症

心内膜弹力纤维增生症(endocardial fibroelastosis)又称之为心内膜硬化症、心内膜纤维化、胎儿心内膜炎等。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岁内发病。病因尚未完全清楚,部分病例可能由病毒性心肌炎发展而来,心内膜缺血及缺氧亦可能是本病的原因。原发性心内膜弹力纤维增生症没有明显瓣膜损害和其他先天性的心脏畸形,而继发性心内膜弹力纤维增生症则有左心梗阻型的先天性心脏病如:严重主动脉缩窄(coarctation of aorta)、左心发育不良综合征(hypoplasia of left heart syndrome)、主动脉瓣闭锁或狭窄。

【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** 起病迅速,突然出现烦躁不安、呼吸困难、口唇发绀及面色苍白,肺部常听

第五节 小儿心律失常

凡心脏激动的频率、起搏点或传导不正常,均可引起心律失常(cardiac arrhythmia)。小儿心律失常可以是先天性的,也可以是获得性的,如风湿热、心肌炎、毒物及毒素、药物或心脏手术后。心律失常的主要危险是产生严重的心动过缓或心动过速而导致心搏出量的降低,并可引起晕厥或猝死。但大多数心律失常并无生命危险,如单纯房性、室性早搏可存在于正常儿童,因此准确判断心律失常是否对生命构成威胁极其重要。

一、过早搏动

过早搏动(premature beat)是由心脏异位兴奋灶发放冲动引起的,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。多由疲劳、精神紧张、植物神经功能紊乱等因素诱发,但也可发生于心肌炎、先天性心脏病或风湿性心脏病。某些药物(如拟交感胺类、洋地黄、奎尼丁)中毒及缺氧、酸碱平衡失调、电解质紊乱(低血钾)、心导管检查、心脏手术等也可引起过早搏动。约1%~2%的健康学龄儿童有过早搏动。

【临床表现】 小儿的自觉症状多不典型。个别年长儿可述心悸、胸闷及心前区不适。早搏次数因人而异,即使同一患儿在不同时间亦不相同。某些患儿运动后心率增快时早搏减少,常提示无器质性心脏病,但也有反而增多者,则提示可能有器质性心脏病。根据心电图有无P'波的存在、P'波的形态、P-R间期长短及QRS波的形态来判断早搏属于何种类型。

【辅助检查】 为明确诊断,必须作心电图检查。各型早搏心电图的特征如下:

(一)房性早搏(atrial premature beat) ①P'波提前,可与前一心动的T波重叠;②P'-R间期在正常范围;③早搏后代偿间歇不完全;④如伴有变形的QRS波则为心室内差异传导所致(图11-19)。

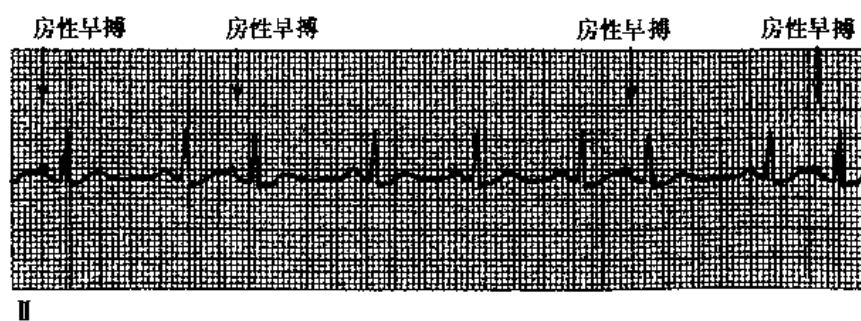


图 11-19 房性早搏

(二)交界性早搏 ①QRS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, $P'-R < 0.10s$,有时P'波可与QRS波重叠,而辨认不清;③代偿间歇往往不完全。

(三)室性早搏(ventricular premature beat) ①QRS波提前,其前无异位P波;②QRS波宽大、畸形,T波与主波方向相反;③早搏后多伴有完全代偿间歇(图11-20)。

【治疗】 应积极治疗原发病。若早搏次数不多,无自觉症状,或早搏虽频发呈联律性,但

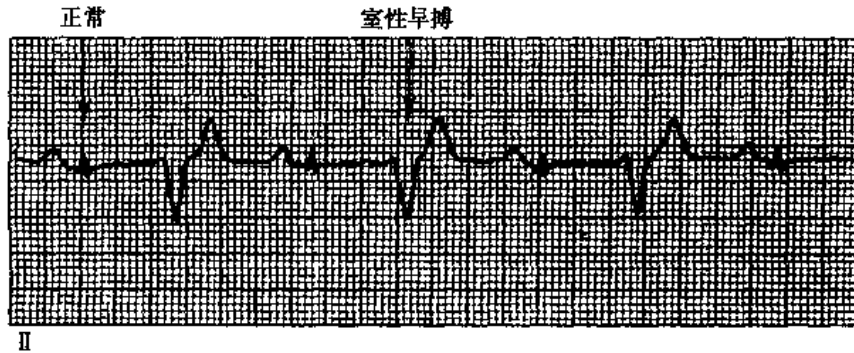


图 11-20 室性早搏

形态一致,活动后减少或消失无需用药治疗。有些患儿早搏可持续多年,但不少最终可自行消退。若在器质性心脏病基础上出现的早搏,或有自觉症状、心电图上呈多源性者,则应予以抗心律失常的药物治疗。根据早搏类型的不同,选用药物。可服用心律平或心得安等 β 受体阻滞剂。房性早搏若用之无效可改用洋地黄类。室性早搏必要时可选用利多卡因、慢心律和乙吗噻嗪等。

二、阵发性室上性心动过速

阵发性室上性心动过速(paroxysmal supraventricular tachycardia)是小儿最常见的异位快速心律失常。是指异位激动在希氏束以上的心动过速。主要由折返机制造成,少数为自律性增高或平行心律。本病是对药物反应良好的儿科急症之一,若不及时治疗易致心力衰竭。可发生于任何年龄,容易反复发作,但初次发病以婴儿时期多见。

【病因】 可发生于先天性心脏病、预激综合征、心肌炎、心内膜弹力纤维增生症等疾病基础上。但多数患儿无器质性心脏疾患。感染为常见诱因,也可因疲劳、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】 婴幼儿常突然烦躁不安,面色青灰,皮肤湿冷,呼吸增快,脉搏细弱,可伴有干咳,有时呕吐。年长儿可自诉心悸、心前区不适、头晕等。发作时心率突然增快在160~300次/min之间,多数在200次/min以上,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。若发作持续24小时以上者,易引起心力衰竭。

【辅助检查】

(一) X线检查 取决于原来有无器质性心脏病变和心力衰竭。透视下可见心脏搏动减弱。

(二) 心电图 P波形态异常,较正常时小,常与前一心动的T波重叠,故无法辨认。若P波出现,则P-R间期在0.08~0.13s。QRS波形态同窦性(图11-21)。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】 发作的突然起止常提示本病。以往的发作史对诊断也有帮助。体格检查心律绝对规则、匀齐、心音强度一致,心率往往超出一一般窦性范围,再结合上述心电图改变,诊断并不困难,但有时需与窦性心动过速及室性心动过速相鉴别。

【治疗】

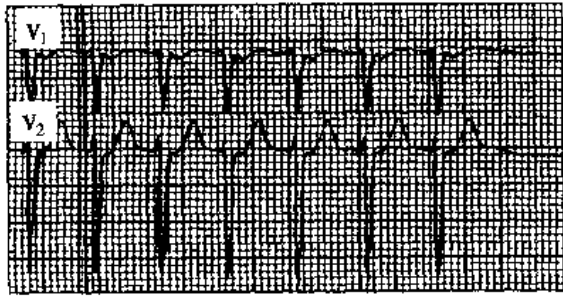


图 11-21 室上性心动过速

(一) 兴奋迷走神经终止发作 对无器质性心脏病及心力衰竭者可先用此方法。

1. 刺激咽部 用压舌板或手指刺激患儿咽部使之产生恶心、呕吐,或使患儿深吸气后屏气。

2. 压迫颈动脉窦法 以上方法无效时可试用此方法。在甲状软骨水平扣得颈动脉搏动,以大拇指向颈椎方向压迫,先压迫右侧,时间为10~20秒,如无效可用同样方法再试压

左侧,但禁忌同时压迫两侧。一旦心律转为正常,便停止压迫。

3. 潜水反射法 可用于年长儿或婴儿。将5℃左右冷水毛巾敷于面部15秒左右。年长儿可令其吸气后屏气,将面部浸入5℃冷水,未终止者可停数分钟后重复。

(二) 以上方法无效或虽有效但很快复发者,可考虑应用下列药物。

1. 洋地黄类药物 对病情较重,发作持续24小时以上,有心力衰竭者,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,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、阵发性室上性心动过速伴房室传导阻滞或肾功能减退者慎用。

2. β 受体阻滞剂 可试用心得安。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5~10min,必要时每6~8h重复1次。重度房室传导阻滞,伴有哮喘及心力衰竭者禁用。

3. 异搏定 此药为选择性钙离子拮抗剂,能抑制钙离子进入细胞内,疗效显著。不良反应为血压下降,并能加重房室传导阻滞。剂量为每次0.1mg/kg,静脉滴注或缓慢推注,不超过1mg/min。

4. 升压药物 通过升高血压,使迷走神经兴奋。此方法更适用于阵发性室上性心动过速伴低血压者。常用有甲氧胺(美速克新命)、苯肾上腺素(新福林)等。因增加心脏后负荷,故需慎用。

5. 电学治疗对个别药物疗效不佳者,除洋地黄中毒外可考虑直流电同步电击转律。有条件者,可用经食道心房调搏或经静脉右房内调搏终止室上速发作。

6. 射频消融术(radiofrequency ablation) 药物治疗无效、发作频繁及逆转型房室折返型均可考虑应用此方法。

三、室性心动过速

室性心动过速(ventricular tachycardia)是指起源于希氏束分叉处以下的3~5个以上宽大畸形QRS波组成的心动过速。

【病因】 可由心脏手术、心导管检查、严重心肌炎、先天性心脏病、感染、缺氧及电解质紊乱等原因引起。但不少病例其病因不易确定。

【临床表现】 与阵发性室上性心动过速相似,但症状较重。婴幼儿烦躁不安、面色苍白、呼吸急促。年长儿可诉心悸、心前区疼痛,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改变较轻,如持续24小时以上则可发生显著的血液动力学改变。听诊时心

率增快,常在 150 次/min 以上,节律整齐,心音可有强弱不等。

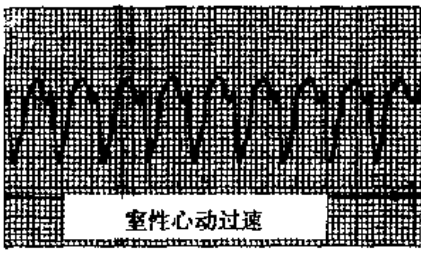


图 11-22 室性心动过速

【辅助检查】 心电图特征:①心室率常在 150~250 次/min。QRS 波宽大畸形,时限增宽;②T 波方向与 QRS 波主波相反。P 波与 QRS 波之间无固定关系;③Q-T 间期多正常,可伴有 Q-T 间期延长,多见于多形性室速(图 11-22);④心房率较心室率缓慢,有时可见室性融合波或心室夺获。

【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内差异传导的鉴别较困难,须综合临床病史、体格检查、心电图特点及对治疗措施的反应等方面加以区别。

【治疗】 室性心动过速是一种严重的快速心律失常,可发展成心室颤动,导致心脏性猝死。同时有心脏病存在者病死率可达 50% 以上,所以必需及时诊断,予以适当处理。

药物可选用利多卡因 0.5~1.0mg/kg 静脉滴注或缓慢推注。必要时可每隔 10~30min 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。伴有血压下降或心力衰竭者首选同步直流电击复律(1~2J/s.kg),转复后再用利多卡因维持。预防复发可口服慢心律、心律平、乙吗噻嗪。

对多型性室速伴 Q-T 间期延长者,如为先天性因素,则首选 β 受体阻滞剂,禁忌 Ia, Ic, 及 III 类药物和异丙基肾上腺素,如为后天性因素,可选用异丙基肾上腺素,必要时可试用利多卡因。

四、房室传导阻滞

房室传导阻滞(atrioventricular conduction block)是由于房室传导系统某部位的不应期异常延长,激动自心房向心室传播过程中传导延缓或部分甚至全部不能下传所致,临床上将房室传导阻滞分为三度:

(一) I 度房室传导阻滞 房室传导时间延长,心电图表现为 P-R 间期超过正常范围,但每个心房激动都能下传到心室。

(二) II 度房室传导阻滞 窦房结的冲动不能全部传达心室因而造成不同程度的漏搏。通常又可分为 2 型:①莫氏 I 型(又称文氏现象):特点是 P-R 间期逐步延长,最终 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,且脱漏的前后两个 R 波的距离小于最短的 R-R 间期的 2 倍(图 11-23);②莫氏 II 型:特点为 P-R 间期固定不变,心房搏动部分不能下传到心室,发生间歇性心室脱漏。且常伴有 QRS 波的增宽(图 11-24)。

(三) III 度房室传导阻滞 房室传导组织有效不应期极度延长,使 P 波全部落在有效不应期内,完全不能下传到心室,心房与心室各自独立活动,彼此无关。心室率较心房率慢(图 11-25)。

【病因】 I 度房室传导阻滞在小儿中较常见。多数由急性风湿性心脏炎引起,但也见于发热、心肌炎、肾炎、先天性心脏病及个别正常小儿。在应用洋地黄时也能延长 P-R 间期。部分正常儿静卧后 P-R 间期延长,直立或运动后可使 P-R 间期缩短至正常,表明 P-R 间期延长与迷走神经的张力过高有关。II 度房室传导阻滞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。III 度房室传导阻滞

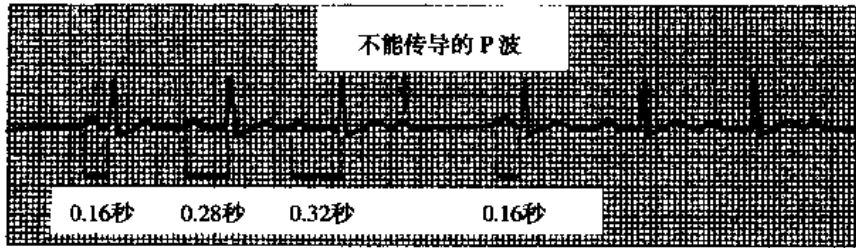


图 11-23 Ⅰ度房室传导阻滞(Ⅰ型,文氏型)

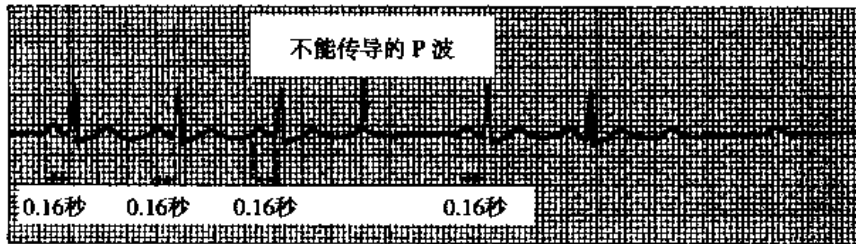


图 11-24 Ⅱ度房室传导阻滞(Ⅱ型,莫氏Ⅱ型)

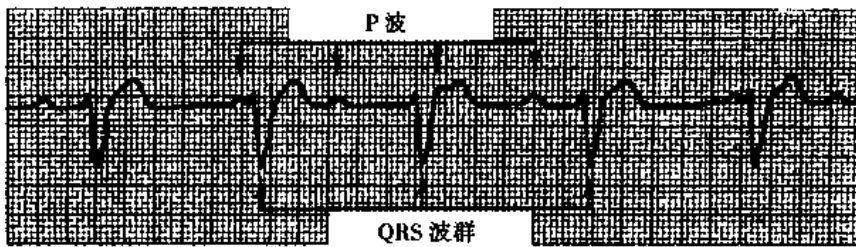


图 11-25 Ⅲ度房室传导阻滞

(又称完全性房室传导阻滞),小儿较少见。病因可分获得性与先天性两种,前者以心脏手术引起的最为多见,尤其是常见于大型室间隔缺损,法洛四联症、主动脉瓣下狭窄等心脏病手术后;其次为心肌炎,如病毒性或白喉引起的心肌炎;先天性房室传导阻滞中约 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。此外,新生儿低血钙与酸中毒也可引起暂时性Ⅲ度房室传导阻滞。

【临床表现】Ⅰ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。

Ⅱ度房室传导阻滞取决于原有心脏病变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,甚至产生眩晕和晕厥。听诊时除原有心脏疾病所产生的异常改变外,尚可发现心律不齐,脱漏搏动。莫氏Ⅰ型比Ⅱ型为常见,但后者的预后比较严重,易发展为完全性房室传导阻滞,而发生阿-斯综合征。

Ⅲ度房室传导阻滞又称完全性房室传导阻滞,小儿较少见。临床上部分小儿并无主诉,获得性者以及伴有先天性心脏病者病情较重,因心搏出量减少而自觉乏力、眩晕、活动时气短,严重的表现为阿-斯综合征发作,意识丧失,甚至发生死亡。某些小儿则表现为心力衰竭以及对应激状态的耐受能力降低。体格检查时脉率缓慢而规则,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

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及检查方法

【解剖特点】

(一) 肾脏 小儿年龄愈小,肾脏相对愈重,新生儿两肾重量约为体重的 $1/125$,而成人两肾重量约为体重的 $1/220$ 。婴儿肾脏位置较低,其下极可低至髂嵴以下第4腰椎水平,2岁以后始达髂嵴以上。由于右肾上方有肝脏,故右肾位置稍低于左肾。由于婴儿肾脏相对较大,位置又低,加之腹壁肌肉薄而松弛,故2岁以内健康小儿腹部触诊时容易扪及肾脏。由于胚胎发育残留痕迹,婴儿肾脏表面呈分叶状,至2~4岁时,分叶完全消失。

(二) 输尿管 婴幼儿输尿管长而弯曲,管壁肌肉和弹力纤维发育不良,容易受压及扭曲而导致梗阻,易发生尿潴留而诱发感染。

(三) 膀胱 婴儿膀胱位置比年长儿高,尿液充盈时,膀胱顶部常在耻骨联合之上,顶入腹腔而容易触到,随年龄增长逐渐下降至盆腔内。

(四) 尿道 新生女婴尿道长仅1cm(性成熟期3~5cm),且外口暴露而又接近肛门,易受细菌污染。男婴尿道虽较长,但常有包茎,尿垢积聚时也易引起上行性细菌感染。

【生理特点】 肾脏有许多重要功能:①排泄体内代谢终末产物如尿素、有机酸等;②调节机体水、电解质、酸碱平衡,维持内环境相对稳定;③内分泌功能,产生激素和生物活性物质如促红细胞生成素、肾素、前列腺素等。肾脏完成其生理活动,主要通过肾小球滤过和肾小管重吸收、分泌及排泄。小儿肾脏虽具备大部分成人肾的功能,但其发育是由未成熟逐渐趋向成熟。在胎龄36周时肾单位数量已达成人水平(每肾85万~100万),出生后上述功能已基本具备,但调节能力较弱,贮备能力差,一般至1~1.5岁时达到成人水平。

(一) 胎儿肾功能 人胎于12周末,由于近曲小管刷状缘的分化及小管上皮细胞开始运转,已能形成尿。但此时主要通过胎盘来完成机体的排泄和调节内环境稳定,故无肾的胎儿仍可存活和发育。

(二) 肾小球滤过率(GFR) 新生儿出生时GFR平均约 $20\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$,早产儿更低,生后1周为成人的 $1/4$,3~6个月为成人 $1/2$,6~12个月为成人 $3/4$,故不能有效地排出过多的水分和溶质。低GFR的原因:①新生儿肾皮质肾小球发育不良,滤过功能几乎全由近髓部肾小球承担,滤过膜表面积较成人小,滤过量少;②心搏出量小,动脉血压低,肾灌注不足;③入球及出球小动脉阻力高;④肾小球毛细血管通透性低。

(三) 肾小管重吸收及排泄功能 新生儿葡萄糖肾阈较成人低,静脉输入或大量口服葡萄糖时易出现糖尿。氨基酸和磷的肾阈也较成人低。新生儿血浆中醛固酮浓度较高,但新生儿近端肾小管回吸收钠较少,远端肾小管回吸收钠相应增加,生后数周近端肾小管功能发育成熟,大部分钠在近端肾小管回吸收,此时醛固酮分泌也相应减少。新生儿排钠能力较差,如输入过多钠,容易发生钠潴留和水肿。低体重儿排钠较多,如输入不足,可出现钠负平衡而致低

钠血症。生后 10 天内的新生儿,因钾排泄能力较差,故血钾偏高。

(四) 浓缩和稀释功能 新生儿及幼婴由于髓袢短,尿素形成量少(婴儿蛋白合成代谢旺盛)以及抗利尿激素分泌不足,使浓缩尿液功能不足,在应激状态下保留水分的能力低于年长儿和成人。婴儿每由尿中排出 1mmol 溶质需水分 1.4~2.4ml,而成人仅需 0.7ml。脱水时幼婴尿渗透压最高不超过 700mmol/L,而成人可达 1400mmol/L,故入量不足时易发生脱水甚至诱发急性肾功能不全。新生儿及幼婴尿稀释功能接近成人,可将尿稀释至 40mmol/L,但因 GFR 较低,大量水负荷或输液过快时易出现水肿。

(五) 酸碱平衡 新生儿及婴幼儿易发生酸中毒,主要原因有:①肾保留 HCO_3^- 的能力差,碳酸氢盐的肾阈低,仅为 19~22mmol/L;②泌 NH_3 和泌 H^+ 的能力低;③尿中排磷酸盐量少,故排出可滴定酸的能力受限。

(六) 肾脏的内分泌功能 新生儿的肾脏已具有内分泌功能,其血浆肾素、血管紧张素和醛固酮均高于成人,生后数周内逐渐降低。新生儿肾血流量低,因而前列腺素合成速率较低。由于胎儿血氧分压较低,故胚肾合成促红细胞生成素较多,生后随着血氧分压的增高,促红细胞生成素合成减少。婴儿血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平高于儿童期。

(七) 小儿排尿及尿液特点

1. 排尿次数 93%新生儿在生后 24h 内,99%在 48h 内排尿。生后头几天内,因摄入量少,每日排尿仅 4~5 次;1 周后,因小儿新陈代谢旺盛,进水量较多而膀胱容量小,排尿突增至每日 20~25 次;1 岁时每日排尿 15~16 次,至学龄前和学龄期每日 6~7 次。

2. 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 岁之间,小儿主要通过控制尿道外括约肌和会阴肌控制排尿,若 3 岁后仍保持这种排尿机制,不能控制膀胱逼尿肌收缩,则出现不稳定膀胱,表现为白天尿频、尿急,偶尔尿失禁和夜间遗尿。

3. 每日尿量 小儿尿量个体差异较大,新生儿生后 48 小时正常尿量一般每小时为 1~3ml/kg,2 天内平均尿量为 30~60ml/d,3~10 天为 100~300ml/d,~2 个月为 250~400ml/d,~1 岁为 400~500ml/d,~3 岁为 500~600ml/d,~5 岁为 600~700ml/d,~8 岁为 600~1000ml/d,~14 岁为 800~1400ml/d, >14 岁为 1000~1600ml/d。若新生儿尿量每小时 < 1.0ml/kg 为少尿,每小时 < 0.5ml/kg 为无尿。学龄儿童每日排尿量少于 400ml/m²,学龄前儿童少于 300ml/m²,婴幼儿少于 200ml/m² 时,即为少尿;每日尿量少于 30~50ml/m² 为无尿。

4. 尿的性质

(1)尿色:生后头 2~3 天尿色深,稍混浊,放置后有红褐色沉淀,此为尿酸盐结晶。数日后尿色变淡。正常婴幼儿尿液淡黄透明,但在寒冷季节放置后可有盐类结晶析出而变混,尿酸盐加热后,磷酸盐加酸后可溶解,可与脓尿或乳糜尿鉴别。

(2)酸碱度:生后头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 多为 5~7。

(3)尿渗透压和尿比重:新生儿的尿渗透压平均为 240mmol/L,尿比重为 1.006~1.008,随年龄增长逐渐增高;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,尿比重范围为 1.003~1.030,通常为 1.011~1.025。

(4)尿蛋白:正常小儿尿中仅含微量蛋白,通常 $\leq 100\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot 24\text{h})$,定性为阴性,一次尿蛋白(mg/dL)/肌酐(mg/dL) ≤ 0.2 。若尿蛋白含量 $> 150\text{mg}/\text{d}$ 或 $> 4\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$,或 $> 100\text{mg}/$

L,定性实验阳性为异常。尿蛋白主要来自血浆蛋白,2/3为白蛋白,1/3为Tamm-Horsfall蛋白和球蛋白。

(5)尿细胞和管型:正常新鲜尿液离心后沉渣镜检,红细胞<3个/HP,白细胞<5个/HP,偶见透明管型。12h尿细胞计数(Addis count),红细胞<50万,白细胞<100万,管型<5000个,为正常。

【肾脏疾病的检查方法】

(一)尿液分析 尿液检查是肾脏病学检查的主要内容,包括尿量、尿色、透明度、气味、比重、渗透压、酸碱度、尿蛋白、尿有形成分、尿糖、尿酶、尿氨基酸、尿肌酐、尿电解质、尿细菌学检查等。还有一些特殊成分的检查如尿中免疫球蛋白、特异性抗体、乙肝抗原标志物、白细胞介素、细胞因子、激素、有机酸、尿胆原、药物及其代谢产物、毒物等。

(二)血液学检查 可根据病情需要选择:①病原学证据的检查,如抗链球菌溶血素O(ASO),各种病毒相关抗原、抗体等;②血清电解质浓度;③肝功能;④血脂;⑤血清循环免疫复合物(CIC),免疫球蛋白、补体水平;⑥抗中性粒细胞胞浆抗体;⑦血清蛋白电泳;⑧抗核抗体和抗dsDNA抗体;⑨抗可溶性核抗原(ENA)抗体测定;⑩血常规、血小板计数、血沉等。

(三)肾功能检查

1.肾小球功能检查 包括血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、肾小球滤过率(GFR)、肾小球滤过分数(FG)、肾血浆流量(RPF)及放射性核素肾图等。血中 β_2 -微球蛋白(β_2 M)测定,如升高表示肾小球滤过功能降低。

2.肾小管功能检查 ①肾小管葡萄糖最大吸收量(TmG)测定是检查近端肾小管最大重吸收能力。②肾小管对氨基马尿酸最大排泄量(TmPAH)测定是检查近端肾小管排泄功能。③尿浓缩和稀释试验。④肾小管酸中毒的酸碱负荷试验。⑤尿酶检查:尿溶菌酶来自血液,经肾小球滤过,大部分被肾小管重吸收,尿中该酶升高,表示肾小管吸收功能障碍;N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶(NAG)和 γ -谷氨酸转氨酶(γ -GT)分别存在于近端肾小管上皮细胞溶酶体和刷状缘,两酶释出愈多,示肾小管损伤程度愈重。

3.分肾功能检查 包括排泄性静脉肾盂造影(IVP)、放射性核素肾图、肾显像、肾动脉血管造影等。

4.肾脏内分泌功能检查 肾脏内分泌功能包括三部分:①肾内分泌的内分泌激素,如肾素、血管紧张素、前列腺素、促红细胞生成素等;②以肾脏作为靶器官的肾外分泌的多种激素,如抗利尿激素、甲状旁腺激素等;③以肾脏作为降解场所的肾外分泌的内分泌激素,如胰岛素等。测定这些激素的浓度或活性,可了解肾脏在内分泌方面的功能,从而帮助分析病情及疾病的诊断和治疗。

(四)影像学检查

1.B型超声波检查 可检测肾脏位置、大小,了解肾结构有无异常,有无积水、囊肿、占位性病变及结石等。

2.X线检查 腹部平片可观察肾脏有无钙化病灶及不透X线结石。静脉肾盂造影(IVP)用以了解肾脏排泄功能、肾位置、形态、结构,有无先天畸形、结石、结核、肿瘤、尿路梗阻等。排尿性膀胱尿路造影可确定有无膀胱输尿管反流及严重程度。其他尚有肾血管造影、数字减影血管造影(DSA)、CT检查等可结合临床选用。

3.放射性核素检查 可估价肾脏的血液供应、显示肾实质功能和形态,对上尿路梗阻性

疾病、肾内占位性病变的诊断和鉴别诊断有较大的临床价值,并可提供功能方面的定量数据,如肾有效血浆流量(FRPF)、GFR等,便于判断疾病的转归和疗效,是急性肾小管坏死、肾梗死诊断的首选方法。^{99m}Tc DTPA 肾动态显像目前已成为单侧肾血管性高血压的常规筛选试验。⁶⁷Ga 肾显像还有利于发现隐匿性肾盂肾炎或间质性肾炎。

(五) 肾穿刺活组织检查 包括光镜、电镜及免疫荧光检查,以明确病理分型、病变严重程度及活动情况,对指导治疗和估计预后起重要作用。由于此项检查有一定损伤性,故须严格掌握适应证。

1. 肾活检的适应证 ①非典型或重症急性肾炎综合征或病程大于一年者;②急进性肾小球肾炎;③原因不明的持续性或发作性血尿病程持续半年以上者;④隐匿性肾炎、迁延性肾炎、慢性肾炎;⑤无症状持续性非直立性蛋白尿,24小时尿蛋白定量>1g者;⑥对糖皮质激素呈依赖、耐药或多次复发的肾病综合征及先天性或婴儿型(生后第1年内)肾病综合征;⑦不明原因的急、慢性肾功能不全;⑧肾小管间质性肾炎;⑨继发性肾炎如狼疮性肾炎、乙肝病毒相关肾炎和过敏性紫癜性肾炎、结节性多动脉炎等;⑩遗传性肾小球肾炎;⑪溶血尿毒综合征;⑫肾移植后排斥反应。

2. 肾活检的禁忌证 ①肾脏畸形,包括多囊肾、孤立肾、马蹄肾、对侧肾发育不良及萎缩肾、或肾动脉狭窄者;②急性肾内感染者(含肾结核或肾周围脓肿);③肾肿瘤,血管瘤及肾囊肿;④出血性疾病和出血倾向未纠正者,或停止抗凝治疗小于10天者;⑤严重高血压或血压控制正常在一周以内者;⑥骨骼发育畸形使肾脏定位困难者;⑦肾盂积水者。

第二节 儿科肾小球疾病的临床分类

中华医学会儿科分会肾脏病学组于2000年11月珠海会议对1981年修订的关于小儿肾小球疾病临床分类再次修订如下:

(一) 原发性肾小球疾病(primary glomerular diseases)

1. 肾小球肾炎(glomerulonephritis)

(1)急性肾小球肾炎(acute glomerulonephritis, AGN):急性起病,多有前期感染,以血尿为主,伴不同程度的蛋白尿,可有水肿、高血压或肾功能不全,病程多在1年内。可分为:①急性链球菌感染后肾小球肾炎(acute poststreptococcal glomerulonephritis, APSGN):有链球菌感染的血清学证据,起病6~8周内有血补体低下。②非链球菌感染后急性肾小球肾炎(non-poststreptococcal acute glomerulonephritis)。

(2)急进性肾小球肾炎(rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN):起病急,有尿改变(血尿、蛋白尿、管型尿)、高血压、水肿,并常有持续性少尿或无尿,进行性肾功能减退。若缺乏积极有效的治疗措施,预后严重。

(3)迁延性肾小球肾炎(persistent glomerulonephritis):指有明确急性肾炎病史,血尿和/或蛋白尿迁延达1年以上,或没有明确急性肾炎病史,但血尿和蛋白尿超过半年,不伴肾功能不全或高血压。

(4)慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis):病程超过1年,或隐匿起病,有不同程度的肾功能不全的肾小球肾炎。

2. 肾病综合征(nephrotic syndrome, NS) 其诊断标准:大量蛋白尿(尿蛋白3+~4+;24

小时尿蛋白定量 $\geq 50\text{mg/kg}$);血浆白蛋白低于 30g/L ;血浆胆固醇高于 5.7mmol/L ;一定程度的水肿。以上四项中以大量蛋白尿和低白蛋白血症为必要条件。

(1)依临床表现分为两型:单纯型 NS(simple type NS)和肾炎型 NS(nephritic type NS)。

凡具有以下四项之一或多项者属于肾炎型 NS:①2周内分别3次以上离心尿检查 RBC > 10 个/HP,并证实为肾小球源性血尿者。②反复或持续高血压,并除外糖皮质激素等原因所致,学龄儿童 $> 130/90\text{mmHg}$,学龄前儿童 $> 120/80\text{mmHg}$ 。③肾功能不全,并排除由于血容量不足等所致。④持续低补体血症。

(2)依糖皮质激素反应分为:①激素敏感型 NS(steroid-responsive NS):以泼尼松足量治疗 ≤ 8 周尿蛋白转阴者;②激素耐药型 NS(steroid-resistant NS):以泼尼松足量治疗8周尿蛋白仍阳性者;③激素依赖型 NS(steroid-dependent NS):对激素敏感,但减量或停药1月内复发,重复2次以上者。

NS复发与频复发(relapse and frequently relapse):复发(包括反复)是指尿蛋白由阴转阳 > 2 周。频复发是指NS病程中半年内复发 ≥ 2 次;或1年内复发 ≥ 3 次。

3. 孤立性血尿或蛋白尿(isolated hematuria or proteinuria)

(1)孤立性血尿(isolated hematuria):指肾小球源性血尿,分为持续性(persistent)和复发性(recurrent)。

(2)孤立性蛋白尿(isolated proteinuria):分为体位性(thostatic)和非体位性(non-thostatic)。

(二)继发性肾小球疾病(secondary glomerular diseases)

1. 紫癜性肾炎(purpura nephritis)
2. 狼疮性肾炎(lupus nephritis)
3. 乙肝病毒相关性肾炎(HBV-associated Glomerulonephritis)
4. 其他 毒物、药物中毒,或其他全身性疾病致的肾炎。

(三)遗传性肾小球疾病(hereditary glomerular diseases)

1. 先天性肾病综合征(congenital nephrotic syndrome) 指在生后3个月内发病,临床表现符合肾病综合征,可除外继发所致者(如TORCH或先天性梅毒感染所致等)。可分为:①遗传性:芬兰型,法国型(弥漫性系膜硬化,DMS);②原发性:指生后早期发生的原发性肾病综合征。

2. 遗传性进行性肾炎(hereditary progressive nephritis) 即Alport综合征。

3. 家族性再发性血尿(familial recurrent hematuria)。

4. 其他 如甲-腺综合征。

【附】肾功能的诊断

(一)肾功能正常期 BUN、SCr及CCr正常。

(二)肾功能不全代偿期 BUN、SCr值正常,CCr为 $50\sim 80\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 。

(三)肾功能不全失代偿期 SCr和BUN增高,CCr为 $30\sim 50\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 。

(四)肾功能衰竭期(尿毒症期) CCr为 $30\sim 10\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$,SCr $> 4\text{mg/dL}$,并出现临床症状,如疲乏、不安、胃肠道症状、贫血、酸中毒等。

(五)终末肾 CCr $< 10\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$,如无肾功能替代治疗难以生存。

第三节 急性肾小球肾炎

急性肾小球肾炎(acute glomerulonephritis, AGN)简称急性肾炎,广义上是指一组病因不一,临床表现为急性起病,多有前期感染,以血尿为主,伴不同程度的蛋白尿,可有水肿、高血压或肾功能不全的肾小球疾患,病程多在1年内。其中绝大多数属急性链球菌感染后肾小球肾炎(acute poststreptococcal glomerulonephritis, APSGN)。本节急性肾炎是指此种肾炎而言。

本病在我国是一常见的儿科肾脏疾患,属感染后引起的免疫复合物性肾小球肾炎。1982年全国105家医院的调查结果急性肾炎患儿占同期泌尿系统疾病的53.7%。本病多见于儿童和青少年,以5~14岁多见,小于2岁少见,男女之比为2:1。

【病因】 尽管本病有多种病因,但绝大多数的病例属急性链球菌感染后肾小球肾炎。1982年全国儿科泌尿系统疾病住院患儿调查,急性肾炎中抗“O”升高者占61.2%。溶血性链球菌感染后,肾炎的发生率一般在0~20%。急性咽炎(12血清型为主)感染后肾炎发生率约为10%~15%,脓皮病与猩红热后发生肾炎者约1%~2%。

呼吸道及皮肤感染为主要前驱感染。但因地理气候、季节、社会经济生活水平及卫生习惯等自然及社会条件的不同而所占比例不同。国内资料表明,各地区均以上呼吸道感染或扁桃体炎最常见,占51%,脓皮病或皮肤感染次之占25.8%。且北方组患上感或扁桃体炎明显高于南方组,而皮肤感染南方组高于北方组。

除乙型溶血性链球菌之外,其他细菌如绿色链球菌、肺炎双球菌、金黄色葡萄球菌、伤寒杆菌、流感杆菌等;病毒如柯萨基病毒B₄型,ECHO病毒9型,麻疹病毒,腮腺炎病毒,乙型肝炎病毒,巨细胞病毒,EB病毒,流感病毒等;还有疟原虫,肺炎支原体,白色念珠菌,丝虫,钩虫,血吸虫,弓形虫,梅毒螺旋体,钩端螺旋体等也可导致急性肾炎。

【发病机制】 目前认为急性肾炎主要与β溶血性链球菌A组中的致肾炎菌株感染有关,是通过抗原抗体免疫复合物所引起的一种肾小球毛细血管炎症病变,其根据如下:①肾炎发生在链球菌感染之后;②自链球菌感染至肾炎发病有一间歇期,此期符合抗体形成所需的时间;③肾炎患者血清中可检出对链球菌及其产物的多种抗体;④多数病例的早期可测到循环免疫复合物的存在;⑤血清补体成分下降;⑥免疫病理检查在肾小球上有IgG、IgM和补体成分的沉积;⑦在肾小球增生的系膜细胞及内皮细胞内查到链球菌抗原,这是链球菌病因最直接的证据;⑧实验性免疫复合物性肾炎的动物模型与本病所见相似。至于链球菌本身或与其间接有关的抗原导致肾小球的免疫损伤,大多认为是通过抗原与相应抗体形成循环免疫复合物经血液循环沉着于肾小球局部而引起。近年来又提出了原位免疫复合物形成致病学说,即抗体与事先已植入于肾小球局部的抗原在植入处起抗原抗体反应,形成原位免疫复合物引起肾小球损伤。除了链球菌本身成分直接参与发病外,与链球菌感染有关的内源性抗体系统也可能参与急性肾炎的发病,即某链球菌株可通过神经氨酸苷酶的作用或其产物如某些菌株产生的唾液酸酶,与机体的IgG结合,脱出免疫球蛋白上的涎酸,从而改变了IgG的化学组成或其免疫原性,经过自家源性免疫复合物而致病。

所有致肾炎菌株均有共同的致肾炎抗原性,过去大多认为菌体细胞壁上的M蛋白是引起肾炎的主要抗原。1983年Lange提出是细菌胞体内的水溶性蛋白质即内链球菌素(endostreptocin)。70年代末Villarreal提出是由A组溶血性链球菌12型致肾炎菌株的一种“肾炎菌株协同蛋白”(nephritis strain associated protein, NSAP)引起。

另外在抗原抗体免疫复合物导致组织损伤中,局部炎症介质也起了重要作用。补体具有白细胞趋化作用,通过使肥大细胞释放血管活性胺改变毛细血管通透性,还具有细胞毒直接作用。血管活性物质包括色胺、5-羟色胺、血管紧张素Ⅱ和多种花生四烯酸的前列腺素样代谢产物均可因其血管运动效应,在局部炎症中起重要作用。

急性链球菌感染后肾炎的发病机制见图 12-1。

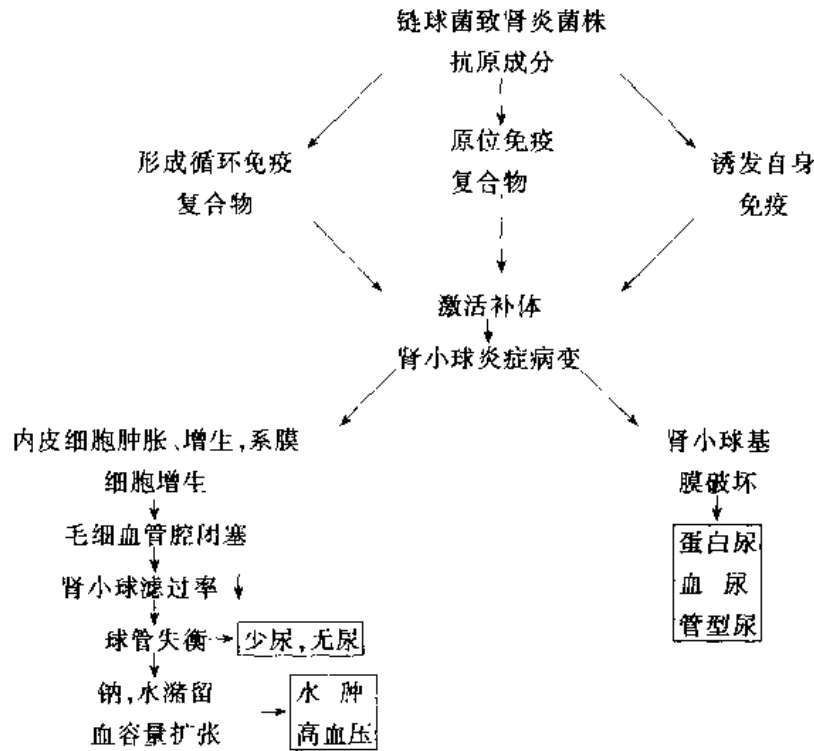


图 12-1 急性链球菌感染后肾炎发病机制示意图

【病理】 在疾病早期,肾脏病变典型,呈毛细血管内增生性肾小球肾炎改变。

光镜下病变主要在肾小球,表现为程度不等的弥漫性及增生性炎症,病程早期有明显的渗出性病变。肾小球增大、肿胀,细胞成分增多,主要为内皮细胞和系膜细胞增生,及炎性细胞浸润,毛细血管腔内常见多形核细胞。毛细血管腔狭窄甚至闭锁、塌陷(图 12-2)。肾小囊内可见红细胞、上皮细胞增生。部分患儿中还可见到上皮细胞的节段性增生所形成的新月体,从而使肾小囊腔受阻。用 Trichrome 染色,于肾小球基膜上皮侧可见到在本病中具有特征意义的“驼峰”样改变。肾小管病变较轻,呈上皮细胞变性,间质水肿及炎症细胞浸润。

电镜检查除光镜所见增生渗出性病变外,可见内皮细胞胞浆肿胀呈连拱状改变,致使内皮孔消失。电子致密物在上皮细胞下沉积,呈散在的圆顶状驼峰样分布(图 12-3),但并不与基膜致密层相连。覆盖驼峰的上皮细胞足突局部消失,但其他处的足突仍正常。驼峰一般病后 4~8 周时消退。此外颗粒状电子致密物也偶尔在基膜及内皮细胞下沉积。基膜有局部裂隙或中断。

免疫荧光检查在急性期可见弥漫一致性纤细或粗颗粒状的 IgG(图 12-4)、C₃ 和备解素沉积,主要分布于肾小球毛细血管袢和系膜区,也可见到 IgM 和 IgA 沉积。此外于系膜区或肾

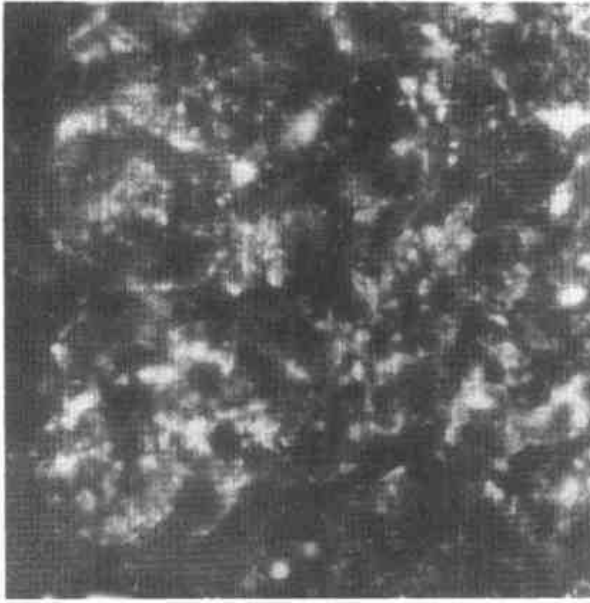


图 12-4 APSGN 患者肾小球免疫
荧光检查
示 IgG 沿毛细血管袢呈不连续的颗粒状沉积

(二) 典型表现 急性期常有全身不适、乏力、食欲不振、发热、头痛、头晕、咳嗽、气急、恶心、呕吐、腹痛及鼻出血等。

1. 水肿(edema) 70%的病例有水肿,一般仅累及眼睑及颜面部,重者 2~3 天遍及全身,呈非凹陷性。

2. 血尿(hematuria) 50%~70% 患儿有肉眼血尿,1~2 周内即转镜下血尿。

3. 蛋白尿(proteinuria) 程度不等,多数 <3g/d。有 20% 可达肾病水平。

4. 高血压(hypertension) 30%~80% 病例有血压增高。一般学龄前儿童 >120/80 mmHg, 学龄儿童 >130/90mmHg。

5. 尿量(urine volume) 减少,肉眼血尿严重者可伴有排尿困难。

(三) 严重表现 少数患儿在疾病早期(指 2 周之内)可出现下列严重症状,如不早期

发现及时治疗,可危及生命。

1. 严重循环充血 常发生在起病后第一周内,由于水、钠潴留,血浆容量增加而出现循环充血。当肾炎患儿出现呼吸急促和肺部出现湿啰音时,应警惕循环充血,严重者可出现呼吸困难,端坐呼吸,颈静脉怒张,频咳,吐粉红色泡沫痰,两肺布满湿啰音,心脏扩大,甚至出现奔马律、肝大而硬、水肿加剧。少数可突然发生,病情急剧恶化,如不及时抢救,可于数小时内死亡。

2. 高血压脑病(hypertensive encephalopathy) 由于脑血管痉挛,导致缺血、缺氧、血管渗透性增高而发生脑水肿。近年来也有人认为是脑血管扩张所致。常发生在疾病早期,血压突然上升之后,血压往往在 150~160/100~110mmHg 以上,患儿多诉剧烈头痛、呕吐、复视或一过性失明,严重者突然出现惊厥、昏迷。高血压控制后上述症状可迅速消失。

3. 急性肾功能不全 常发生于疾病初期,主要由于肾小球内皮和系膜细胞增生,肾小球毛细血管腔变窄,甚至阻塞,肾小球血流量减少,滤过率减低所致。出现尿少、尿闭等症状,引起暂时性氮质血症、电解质紊乱和代谢性酸中毒。一般持续 3~5 日,不超过 10 天,迅速好转。若持续数周仍不恢复,则预后严重,病理上可能有大量新月体形成。

(四) 非典型表现

1. 无症状性急性肾炎 在有“致肾炎菌株”的链球菌感染流行时,或急性肾炎患儿的密切接触者中,常可发现有些患儿仅有镜下血尿而无其他临床表现。

2. 肾外症状性急性肾炎 有的患儿水肿、高血压明显,甚至有严重循环充血及高血压脑病,此时尿改变轻微或尿常规检查正常,但有链球菌前驱感染和血 C₃ 水平明显降低。

3. 以肾病综合征表现的急性肾炎 少数患儿以急性肾炎起病,但水肿和蛋白尿突出,伴轻度低白蛋白血症和高胆固醇血症,临床表现似肾病综合征,症状持续时间长,肾活检病理改变类似典型病例,肾小球毛细血管袢免疫沉积似较一般病例多。预后较差。

【辅助检查】 尿蛋白可在 1+~3+ 之间,且与血尿的程度相平行,尿镜检除多少不等的

红细胞外,可有透明、颗粒或红细胞管型,疾病早期可见较多的白细胞和上皮细胞,并非感染。血白细胞一般轻度升高或正常,血沉加快。咽炎的病例抗链球菌溶血素 O(ASO)往往升高,10~14 天开始升高,3~5 周达高峰,3~6 个月恢复正常。另外咽炎后 APSGN 者抗双磷酸吡啶核苷酸酶(ADPNase)滴度升高。皮肤感染的患儿 ASO 升高不明显,抗脱氧核糖核酸酶(BAD-Nase-B)的阳性率高于 ASO,可达 92%。另外脱皮后 APSGN 者抗透明质酸酶(AHase)滴度升高。80%~90%的患儿血清 C₃ 下降,至第 8 周,94%的病例血 C₃ 已恢复正常。补体早期成分 C_{1q}、C₂、C₄ 可于疾病早期下降,恢复较快。60% 患儿血清备解素水平下降。血浆尿素氮和肌酐一般正常,明显少尿时可升高。肾小管功能正常。持续少尿无尿者,血肌酐升高,内生肌酐清除率降低,尿浓缩功能受损。

其他检查包括多数患儿血中冷球蛋白增高,并常有纤维蛋白原,第Ⅷ因子和胞浆素的活性增高,且常与疾病的严重性相关。也可见血小板减少。

【诊断及鉴别诊断】 临床上在前驱感染后急性起病,尿检有红细胞、蛋白和管型,或有水肿、尿少、高血压者,均可诊断急性肾炎。

而 APSGN 除具备血尿、蛋白尿、水肿及高血压等特点外,症状出现前往往有前驱链球菌感染史,急性期血清 ASO 滴度升高,C₃ 浓度降低,诊断多不困难。肾穿刺活检只在考虑有急进性肾炎或临床、化验不典型者,或病情迁延者进行,以确定诊断。肾活检指征包括:①持续性肉眼血尿在 3 个月以上者;②持续性蛋白尿和血尿在 6 个月以上者;③发展为肾病综合征者;④肾功能持续减退者。急性肾炎必须注意和以下疾病鉴别。

(一) **其他病原体感染的肾小球肾炎** 多种病原体可引起急性肾炎,如细菌、病毒、支原体、原虫等。可从原发感染灶及各自临床特点相区别。

(二) **IgA 肾病** 以血尿为主要症状,表现为反复发作性肉眼血尿,多在上呼吸道感染后 24~48 小时出现血尿,多无水肿、高血压、血 C₃ 正常。

(三) **慢性肾炎急性发作** 既往肾炎史不详,无明显前驱感染期,除有肾炎症状外,常有贫血,肾功能异常,低或固定低比重尿,尿改变以尿蛋白增多为主。

(四) **特发性肾病综合征** 具有肾病综合征表现的急性肾炎需与特发性肾病综合征鉴别。若患儿呈急性起病,有明确的链球菌感染的证据,血清 C₃ 降低,肾活检病理为毛细血管内增生性肾炎者有助于急性肾炎的诊断。

(五) **其他** 还应与急进性肾炎或其他系统性疾病引起的肾炎如:紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮性肾炎、乙肝肾炎等相鉴别。

【治疗】 本病无特异治疗。主要原则为中西医结合对症处理,清除残留感染病灶,纠正病理生理及生化异常,防止急性期合并症,保护肾功能,以待自然恢复。

(一) **休息** 急性期需卧床 2~3 周,直到肉眼血尿消失,水肿减退,血压正常,即可下床作轻微活动。血沉正常可上学,但仅限于完成课堂作业。3 个月内应避免重体力活动。尿沉渣细胞绝对计数正常后方可恢复体力活动。

(二) **饮食** 急性期对蛋白和水应予一定限制。对有水肿高血压者应限盐及水。食盐成人一般 1~2g/d,小儿以 60mg/(kg·d)为宜。水分一般以不显性失水加尿量计算。有氮质血症者应限蛋白,可给优质动物蛋白 0.5g/(kg·d)。

(三) **抗感染** 有感染灶时用青霉素(Penicillin)10~14 天。或根据培养结果换用其他敏感抗生素。

(四) 对症治疗

1. 利尿 经控制水盐入量仍水肿少尿者可用噻嗪类利尿剂如氢氯噻嗪(Dihydrochlorothiazide)1~2mg/(kg·d),分2~3次口服。无效时需用强力的袢利尿剂如呋塞米(Furosemide),口服剂量2~5mg/(kg·d),注射剂量1~2mg/(kg·次),每日1~2次,静脉注射剂量过大时可有一过性耳聋。

2. 降压 凡经休息,控制水盐、利尿而血压仍高者均应给予降压药。

(1)硝苯地平(Nifedipine):系钙通道阻滞剂,能抑制细胞外钙离子的内流,松弛血管平滑肌。开始剂量为0.25mg/(kg·d),最大剂量1mg/(kg·d),分三次口服。在成人此药有增加心肌梗死的发生率和死亡率的危险,一般不单独使用。

(2)卡托普利(Captopril):系血管紧张素转换酶抑制剂,与血管紧张素Ⅰ竞争转换酶,阻止血管紧张素Ⅱ的形成。此外还可阻止血管舒缩素失活及增加前列腺素。初始剂量为0.3~0.5mg/(kg·d),最大剂量5~6mg/(kg·d),分三次口服。

(3)利血平(Reserpine):用于严重病例,首剂可用0.07mg/kg(最大剂量不超过2mg),口服或肌注,口服一次顿服肠道吸收好,一般口服4~6小时起作用,可维持24小时。肌注必要时可隔12小时重复一次。经1~2剂后改口服0.02~0.03mg/(kg·d),分2~3次。

(4)肼屈嗪(Hydralazine):与利血平合用可起协同作用。剂量0.1~0.5mg/(kg·次),肌注。或口服0.5~0.75mg/(kg·次)。

(五) 严重循环充血的治疗

1. 矫正水钠潴留,恢复正常血容量,可使用呋塞米注射,而不在于应用洋地黄制剂。

2. 表现有肺水肿者除一般对症治疗外可加用硝普钠(Sodium Nitroprusside),5~20mg加入5%葡萄糖液100ml中,以1μg/(kg·min)速度静滴,用药时严密监测血压,随时调节药液滴速,每分钟不宜超过8μg/kg,以防发生低血压。滴注时针筒、输液管等须用黑纸覆盖,以免药物遇光分解。

3. 对难治病例可采用腹膜透析或血液滤过治疗。

(六) 高血压脑病的治疗 原则为选用降压效力强而迅速的药物。

1. 首选硝普钠,用法同上。透常用药后1~5分钟内可使血压明显下降,抽搐立即停止,并同时静注呋塞米2mg/(kg·次)

2. 有惊厥者应及时止痉。持续抽搐者首选地西泮(Diazepam),按0.3mg/(kg·次),总量不大于10mg,缓慢静脉注射。如在静脉注射苯巴比妥钠(Sodium Phenobarbital)后再静脉注射地西泮,应注意发生呼吸抑制的可能。

(七) 急性肾衰竭的治疗(见第十六章第六节)

【预后】 急性肾炎急性期预后好。95%APSGN病例能完全恢复,小于5%的病例可有持续尿异常,死亡病例在1%以下。目前主要死因是急性肾衰竭。

远期预后小儿比成人佳,一般认为80%~95%终将痊愈。转入慢性者多呈自身免疫反应参与的进行性肾损害。影响预后的因素可能有:①与病因有关,一般病毒所致者预后较好。②散发者较流行性者差;③成人比儿童差,老年人更差;④急性期伴有重度蛋白尿且持续时间久,肾功能受累者预后差;⑤组织形态学上呈系膜显著增生者,40%以上肾小球有新月体形成者,“驼峰”不典型(如过大或融合)者预后差。

【预防】 防治感染是预防急性肾炎的根本。减少呼吸道及皮肤感染,对急性扁桃体炎、猩

红热及脓疱患儿应尽早地、彻底地用青霉素或其他敏感抗生素治疗。另外,感染后1~3周内应随访尿常规,及时发现和治疗本病。APSGN痊愈后再次发病者极少见,无需定期给予长效青霉素。

第四节 肾病综合征

小儿肾病综合征(nephrotic syndrome; NS)是一组由多种原因引起的肾小球滤过膜通透性增加,导致血浆内大量蛋白质从尿中丢失的临床综合征。临床有以下四大特点:①大量蛋白尿;②低白蛋白血症;③高脂血症;④明显水肿。以上第①、②两项为必备条件。

NS在小儿肾脏疾病中发病率仅次于急性肾炎,是小儿常见的肾脏疾病。1982年我国小儿肾脏病科研协作组的调查结果NS占同期住院泌尿系疾病患儿的21%。男女比例为3.7:1。发病年龄多为学龄前儿童,3~5岁为发病高峰。NS按病因可分为原发性、继发性和先天性三种类型。本节主要叙述原发性NS(primary nephrotic syndrome, PNS)

【病因及发病机制】 PNS约占小儿时期NS总数的90%。原发性肾脏损害使肾小球通透性增加导致蛋白尿,而低蛋白血症、水肿和高胆固醇血症是继发的病理生理改变。

PNS的病因及发病机制目前尚不明确。但近年来的研究已证实下列事实:①肾小球毛细血管壁结构或电化学的改变可导致蛋白尿。已知肾小球基膜上有以硫酸乙酰肝素为主的氨基多糖,内皮、上皮细胞表面有涎酸,它们构成了滤过膜上的多阴离子。由于结构和电荷的分布,肾小球滤过膜对毛细血管内物质的滤过起到分子滤过屏障和静电屏障两种作用。实验动物模型及人类肾病的研究看到微小病变时肾小球滤过膜多阴离子的丢失,致静电屏障破坏,使大量带负电荷的中分子血浆蛋白滤出,形成高选择性蛋白尿。而分子滤过屏障的损伤,则尿中丢失大中分子量的多种蛋白,而形成低选择性蛋白尿。1998年瑞典Karl Tryggvason教授发现肾小球滤过屏障中裂孔隔膜上蛋白分子nephrin的NPHSI基因突变,是产生蛋白尿的重要分子机制。②非微小病变型肾内常见免疫球蛋白和/或补体成分沉积,局部免疫病理过程可损伤滤过膜的正常屏障作用而发生蛋白尿。③微小病变型肾小球未见以上沉积,其滤过膜静电屏障损伤原因可能与细胞免疫失调有关,其依据为激素和细胞毒药物治疗有效;某些能暂时抑制细胞介导超敏反应的病毒感染如麻疹,有时能诱导疾病缓解;某些T细胞功能异常的疾病如霍奇金病和某些肿瘤有时并发微小病变型肾病;有多种细胞免疫的变化如外周血淋巴细胞减少,CD₄/CD₈细胞比例失衡,淋巴细胞转化率低下,多种淋巴因子的改变可引起肾小球滤过膜通透性增高而致病。

近年来研究发现NS的发病具有遗传基础。国内报道糖皮质激素敏感NS患者以HLA-A₁、B₈、DR₃、DR₇、DRW₅₂出现的频率明显增高,而儿童HLA-DR₇抗原频率高达38%,复发NS患儿则与HLA-DR₉相关。另外NS还有家族性表现,且绝大多数是同胞患病。在流行病学调查发现,黑人患NS症状表现重,对激素反应差。提示NS发病与人种及环境有关。

【病理生理】

(一) 蛋白尿(proteinuria) 是NS最根本的变化。正常儿童尿中仅含有少量蛋白,通常不超过100mg/d,肾小球滤过屏障复杂的解剖和静电特性阻碍血浆蛋白从肾小球毛细血管腔排出。蛋白尿的形成是肾小球毛细血管滤过屏障性质改变的结果。肾小球基膜上存在有功能性的“孔”,肾小球毛细血管壁不是自由通透的膜,它限制分子通过有分子大小和静电二种特

点,分子半径小于2nm可以自由通过,半径在2~4nm的随着分子的增大,限制性增加,大于4.2nm的分子不能通过。肾小球滤过膜表面的阴电荷被认为在防止血浆蛋白及另外一些分子从肾小球毛细血管进入尿中起重要作用。现已清楚认识到,肾小球滤过膜表面阴电荷的减少被认为是产生肾小球通透性增加和蛋白尿的原发因素。

(二) 低蛋白血症(hypoproteinemia) 低蛋白血症是NS的临床、实验室特征。主要原因是尿中丢失白蛋白,但另外一些因素如肝脏白蛋白的合成和白蛋白的分解代谢率的改变也决定了血浆白蛋白失衡。饮食中蛋白质摄入不适当,必须氨基酸不足会影响肝脏蛋白合成。此外,大部分滤过的白蛋白经肾小管重吸收并被分解成氨基酸,也助于形成低蛋白血症。通常来说,血清白蛋白和蛋白尿的严重性呈相反关系。但除了尿蛋白排泄外,临床具有相似程度的尿蛋白常常有不同程度的低白蛋白浓度,提示另外一些因素影响白蛋白代谢平衡。

(三) 水肿(edema) 水肿是肾病综合征的主要临床表现。水肿的形成是由于:①低蛋白血症降低血浆胶体渗透压,使有效血循环量减少。血管收缩和肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活,导致水、钠潴留,并延长肾病的水肿期。但事实上却有许多矛盾的发现,测定血容量有的减少,正常,甚至一些患儿是增加的,血浆肾素活性并没有普遍升高。②低蛋白血症当血浆白蛋白低于25g/L时,液体将在间质区潴留,低于15g/L时可有腹水或胸水形成。③低血容量使交感神经兴奋,近端肾小管对Na⁺吸收增加。④有推测钠潴留的引起是肾内钠处理机制的缺陷,但其性质和肾内确切的定位还不完全清楚。⑤血浆抗利尿激素升高。

(四) 高脂血症(hyperlipemia)和高脂蛋白血症 高脂血症是NS的实验室特征,血浆胆固醇、三酰甘油,磷脂和脂肪酸浓度增高。NS也可见脂蛋白代谢的异常,血清高密度脂蛋白(HDL)多正常,但低密度脂蛋白(LDL)和极低密度脂蛋白(VLDL)增高。高胆固醇血症和高三酰甘油血症的严重性与低蛋白血症和蛋白尿的严重性密切相关。此外,患儿的年龄、饮食、肾功能不全的存在及糖皮质激素的使用等也影响高脂血症的程度。血浆脂类和脂蛋白异常是由于低蛋白血症使肝脏脂质、脂蛋白和部分VLDL合成增加。没有缓解的NS患儿,高脂血症可能决定着患儿的预后。其中TC、LDL-ch和Lp(α)不仅是致血管损伤的高危因素,也是致肾小球硬化的主要成分。增高的LDL-ch可通过系膜细胞表面LDL受体介导进入系膜细胞内,释放游离胆固醇,刺激系膜细胞增生和基质增多,加速肾病进展。对肾病患儿载脂蛋白E基因多态性的研究,发现ApoE基因多态性可能在肾病患儿脂质代谢紊乱和肾小球硬化中起一定作用。

【病理】 PNS可见于各种病理类型。根据国际儿童肾脏病研究组(1979)对521例小儿原发性肾病综合征的病理观察有以下类型:微小病变(76.4%),局灶性节段性肾小球硬化(6.9%),膜性增生性肾小球肾炎(7.5%),单纯系膜增生(2.3%),增生性肾小球肾炎(2.3%),局灶性球性硬化(1.7%),膜性肾病(1.5%),其他(1.4%)。由此可见,儿童NS最主要的病理变化是微小病变型。微小病变型的主要病理改变如下:

光镜下肾小球无明显病变,或仅有轻微病变。肾小球毛细血管基膜正常。有时伴有系膜细胞和系膜基质轻度的增生。病程较长者常表现出轻重不等的系膜细胞和系膜基质的增生,甚至出现个别的肾小球硬化。可见上皮细胞肿胀,病变极轻微。由于大量蛋白尿,于肾小管管腔内可见多数蛋白管型。肾小管上皮细胞对尿中蛋白及脂质进行回吸收,可致肾小管上皮细胞发生小滴状玻璃样变性及脂肪变性,严重时全部肾小管发生脂肪变性。病程较长者可见灶状肾小管萎缩及灶状肾间质纤维化。

惊厥。另外由于低蛋白血症,血浆胶体渗透压下降、显著水肿、而常有血容量不足,尤在各种诱因引起低钠血症时易出现低血容量性休克。

(三) 血栓形成 NS高凝状态易致各种动、静脉血栓形成,以肾静脉血栓形成常见,表现为突发腰痛、出现血尿或血尿加重,少尿甚至发生肾衰竭。但临床以不同部位血管血栓形成的亚临床型则更多见。除肾静脉血栓形成外,可出现:①两侧肢体水肿程度差别固定,不随体位改变而变化。多见有下肢深静脉血栓形成;②皮肤突发紫斑并迅速扩大;③阴囊水肿呈紫色;④顽固性腹水;⑤下肢疼痛伴足背动脉搏动消失等症体征时,应考虑下肢动脉血栓形成。股动脉血栓形成是小儿NS并发的急症状态之一,如不及时溶栓治疗可导致肢端坏死而需截肢;⑥不明原因的咳嗽,咯血或呼吸困难而无肺部阳性体征时要警惕肺栓塞,其半数可无临床症状;⑦突发的偏瘫、面瘫、失语、或神志改变等神经系统症状在排除高血压脑病,颅内感染性疾病时要考虑脑栓塞。血栓缓慢形成者其临床症状多不明显。

血栓形成的原因主要是NS时存在高凝状态,由于:①肝脏合成凝血因子增多、形成高纤维蛋白原血症,Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅹ因子增加;②血浆抗凝血物质浓度降低,特别是尿中丢失抗凝血酶Ⅲ过多;③血小板数量增多,粘附性和聚集率增加;④高脂血症时血流缓慢,血液粘稠度增高;⑤感染或血管壁损伤激活内源性凝血系统;⑥过多应用强有力的利尿剂使血容量减少、血液浓缩;⑦长期大剂量激素应用可促进高凝状态等。

(四) 急性肾衰竭 5%微小病变型肾病可并发急性肾衰竭。这类患儿并无血容量下降和急性肾小管坏死,可能与间质水肿,近曲小管内和Bowman囊内静水压增加以至肾小球净滤过压下降有关。另以蛋白管型致肾内梗阻也是原因之一。此类肾衰可发生于肾病初期或病程中任何时期,但多见于有明显液体潴留时,患儿表现长期少尿(1周~1月),BUN及肌酐升高,尿比重下降,尿中可见大量很长的管型或双层管型。

当NS临床上出现急性肾衰竭时,要考虑以下原因:①急性间质性肾炎,可由使用合成青霉素、呋塞米、非类固醇消炎药引起;②严重肾间质水肿或大量蛋白管型致肾内梗阻;③在原病理基础上并发大量新月体形成;④血容量减少致肾前性氮质血症或合并肾静脉血栓形成。

(五) 肾小管功能障碍 NS时除了原有肾小球的基础病可引起肾小管功能损害外,由于大量尿蛋白的重吸收,可导致肾小管,主要是近曲小管功能损害。临床上可见肾性糖尿或氨基酸尿,严重者可呈Fanconi综合征。此类患儿对糖皮质激素治疗反应差,远期预后差。

(六) 生长延迟 肾病患儿的生长延迟多见于频繁复发和长期接受大剂量糖皮质激素治疗的病例。但其发生机制错综复杂,不仅由于蛋白质营养不良,或/和糖皮质激素的影响,而且肾病本身引发的生长激素抵抗也是其生长障碍发生的因素之一。另外胰岛素,甲状腺激素和促性腺激素等水平和效应下降也是引发生长障碍的因素之一。但多数患儿在肾病缓解后有生长追赶现象。

【辅助检查】 其检查目的:①确定NS的诊断并了解其严重性;②尽可能寻找病因;③肾活检形态学诊断。其中①②是所有患儿都必须进行的,而仅有少数患儿需要行肾活检了解诊断及预后。

(一) 尿液分析

1. 尿常规检查 尿蛋白定性多在3+以上,大约有15%有短暂的镜下血尿,大多数可见到透明管型、颗粒管型和卵圆脂肪小体。

2. 尿蛋白定量 24小时尿蛋白定量检查超过 $40\text{mg}/(\text{h}\cdot\text{m}^2)$ 或 $>50\text{mg}/\text{kg}$ 为肾病范围的

蛋白尿。UP/UCr(mg/mg),正常儿童上限为0.2,肾病范围的蛋白尿 >3.5 。

(二) 血浆蛋白、胆固醇和肾功能测定 血浆白蛋白低于 30g/L 可诊断为NS的低蛋白血症。由于肝脏合成增加, α_2 、 β 球蛋白浓度增高,IgG减低,IgM、IgE增加。胆固醇 $>5.7\text{mmol/L}$ 和三酰甘油升高,LDL和VLDL增高,HDL多正常。BUN、Cr可升高,晚期患儿可有肾小管功能损害。

(三) 血清补体测定 微小病变型NS血清补体水平正常,降低可见于系膜毛细血管性肾小球肾炎、狼疮性肾炎、链球菌感染后肾小球肾炎及部分脂肪代谢障碍患儿。

(四) 感染依据的检查 对新诊断病例应进行血清学检查寻找链球菌感染的证据,及其他病原学的检查,如乙肝病毒感染等。

(五) 系统性疾病的血清学检查 对新诊断的肾病患儿需检测抗核抗体(ANA),抗-dsDNA抗体,Smith抗体等。对具有血尿、补体减少并有临床表现的患儿尤其重要。

(六) 高凝状态和血栓形成的检查 大多数原发性肾病患儿都存在不同程度的高凝状态,血小板增多,血小板聚集率增加,血浆纤维蛋白原增加,尿纤维蛋白裂解产物(FDP)增高。对疑及血栓形成者可行彩色多普勒B型超声检查以明确诊断,有条件者可行数字减影血管造影(DSA)。

(七) 经皮肾穿刺组织病理学检查 大多数儿童NS不需要进行诊断性肾活检。NS肾活检指征:①对糖皮质激素治疗无反应,高度提示局灶性节段性肾小球硬化或另外一些肾小球肾炎所致的肾病;②临床或实验室证据支持肾炎性肾病或慢性肾小球肾炎的患儿;③对频繁复发和对糖皮质激素依赖者在细胞毒药物治疗前应进行肾活检。

【诊断与鉴别诊断】 临床上根据血尿、高血压、氮质血症、低补体血症的有无将原发性肾病综合征分为单纯性和肾炎性(见本章第二节)。

PNS还需与继发于全身性疾病的肾病综合征鉴别。儿科临床上部分非典型的链球菌感染后肾炎、系统性红斑狼疮性肾炎、过敏性紫癜性肾炎、乙型肝炎病毒相关性肾炎及药源性肾炎等均可有NS样表现。临床上须排除继发性NS后方可诊断PNS。

有条件的医疗单位应开展肾活体组织检查以确定病理诊断。

【治疗】

(一) 一般治疗

1. 休息 水肿显著或大量蛋白尿,或严重高血压者均需卧床休息。病情缓解后逐渐增加活动量,但不可过累。在校儿童肾病活动期应休学。

2. 饮食 显著水肿和严重高血压时应短期限制水钠摄入,病情缓解后不必继续限盐。活动期病例供盐 $1\sim 2\text{g/d}$ 。蛋白质摄入 $1.5\sim 2\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,以高生物价的动物蛋白(乳、鱼、蛋、禽、牛肉等)为宜。BUN $>9\text{mmol/L}$ 时蛋白质摄入不可过多。在应用激素过程中每日应给予维生素D 400u 及适量钙剂。

3. 防治感染。

4. 利尿 对激素耐药或使用激素之前,水肿较重伴尿少者可使用利尿剂,但需密切观察出入水量、体重变化及电解质紊乱。

(1) 氢氯噻嗪: $1\sim 2\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{次})$,每6小时一次,无效时可加用螺内酯 $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{次})$,每日4次。

(2) 呋塞米: $1\sim 2\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{次})$,静脉给药,每日3~4次。但需防止因大量利尿而加重血容

量不足,出现低血容量性休克或诱发血栓形成。

(3)有严重的低蛋白血症时可用低分子右旋糖酐 5~10ml/(kg·次)静脉推注或无盐人白蛋白 0.5~1g/kg 静脉滴注,30~60 分钟后静注呋塞米 1mg/(kg·次),必要时每日可重复 1~2 次。

(4)顽固性水肿时可用 10%葡萄糖液 10ml/kg 加入多巴胺 10mg,酚妥拉明 10mg,呋塞米 2mg/kg,静脉滴注,控制滴速多巴胺为 3~5 μ g/(kg·min)。完毕时再静注呋塞米 2mg/kg。可有较好的利尿消肿作用。

5. 对家属的教育 应使父母及患儿很好地了解肾病的有关知识,并且应该教给用试纸检验尿蛋白的方法。

(二) 糖皮质激素治疗

1. 初治病例诊断确定后应尽早选用泼尼松治疗。

(1)短程疗法:泼尼松 2mg/(kg·d),最大量 60mg/d,分次服用,共 4 周。4 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。

(2)中、长期疗法:疗程 6 个月者为中疗程,多适用于初治患者;疗程 9 个月者为长疗程,多适用于复发者。①诱导缓解阶段:足量泼尼松 1.5~2g/(kg·d)(按身高的标准体重),最大量 60mg/d,分次服用。尿蛋白转阴后巩固两周,一般足量不少于 4 周,最长 8 周。②巩固维持阶段:以原足量两天量的 2/3 量,隔日晨顿服 4 周,如尿蛋白持续阴性,然后每 2~4 周减量 2.5~5mg 维持;至 0.5~1mg/kg 时维持 3 月,以后每 2 周减量 2.5~5mg 至停药。

总之应用激素,应强调:“始量要足,减量要慢,维持要长”的原则。

2. 复发和激素依赖性肾病的其他激素治疗。

(1)调整激素的剂量和疗程:激素治疗后或在减量的过程中复发的病例,原则上再次恢复到初始疗效剂量或上一个疗效剂量。或改隔日疗法为每日疗法,或将激素减量的速度放慢,延长疗程。同时注意查找患儿有无感染或影响激素疗效的其他因素。

(2)更换激素制剂:对泼尼松疗效较差的病例,可换用其他制剂,如:地塞米松、康宁克通 A (Kenacort A)、曲安西龙(Triamcinolone)等,亦可慎用甲基泼尼松龙冲击治疗,剂量 15~30mg/(kg·d),最大量 1g/d,溶于 10%葡萄糖液 100~200ml 中,1~2 小时内静脉滴注,连用 3 天为一疗程,必要时隔 1~2 周再用 1~2 个疗程。两疗程之间以泼尼松 2mg/kg,隔日顿服,以后逐渐减量。

3. 激素治疗的副作用 长期超生理剂量使用糖皮质激素可见以下副作用:①代谢紊乱,可出现明显库欣貌,肌肉萎缩无力,伤口愈合不良,蛋白质营养不良,高血糖,尿糖,水钠潴留,高血压,尿中失钾,高尿钙,骨质疏松。②消化性溃疡和精神欣快感、兴奋、失眠甚至呈精神病、癫痫发作等;还可发生白内障、无菌性股骨头坏死,高凝状态,生长停滞等。③易发生感染或诱发结核灶的活动。④急性肾上腺皮质功能不全,戒断综合征

(三) 免疫抑制剂治疗 主要用于 NS 频繁复发,激素依赖,激素耐药或激素治疗出现严重副作用者。在小剂量激素隔日使用的同时可选用下列免疫抑制剂。

1. 环磷酰胺(CTX) 一般剂量 2.0~2.5mg/(kg·d),分三次口服,疗程 8~12 周,总量不超过 200mg/kg。或用环磷酰胺冲击治疗,剂量 10~12mg/(kg·d),加入 5%葡萄糖盐水 100~200ml 内静滴 1~2 小时,连续 2 天,用药日嘱多饮水,每两周重复一次,累积量<150mg/kg。

副作用:白细胞减少,秃发,肝功能损害,出血性膀胱炎等,还有报告能引起抗利尿激素释放及发生肺纤维化者。近来最令人瞩目的是其远期性腺损害,病情需要者可小剂量、短疗程、间断用药,避免青春期前和青春期用药。

2. 苯丁酸氮芥(CB) 对勤复发病例,效果与CTX相似,对激素耐药者疗效不一。剂量:0.2mg/(kg·d),分3次口服,疗程6~8周,累积量达8mg/kg即可。

3. 环孢霉素A 一般剂量5mg/(kg·d)或100~150mg/(m²·d)。需经常监测血药浓度调整剂量。其副作用中最令人瞩目的是肾毒性作用。

4. 雷公藤多甙片 常用剂量1mg/(kg·d),分2~3次服,疗程3个月。副作用可有:①白细胞减少;②胃肠道反应;③性腺损害。

5. 另可选用硫唑嘌呤或霉酚酸酯(MMF)等。

(四) 抗凝及纤溶药物治疗 由于肾病往往存在高凝状态和纤溶障碍,易并发血栓形成,需加用抗凝和溶栓治疗。

1. 肝素钠(Sodium Heparin) 1mg/(kg·d),加入10%葡萄糖液50~100ml中静脉点滴,每日1次,2~4周为一疗程,病情好转后改口服抗凝药维持治疗

2. 尿激酶(Urokinase) 有直接激活纤溶酶溶解血栓的作用。一般剂量3万~6万u/d,加入10%葡萄糖液100~200ml中,静脉滴注,1~2周为一疗程。

3. 口服抗凝药 ①双嘧达莫(Dipyridamole),5~10mg/(kg·d),分3次饭后服,6个月为一疗程。②保肾康(阿魏酸哌嗪),100~150mg/次,每日3次,疗程2~3个月。

(五) 免疫剂的应用

1. 左旋咪唑(Levamisole) 剂量2.5mg/kg,隔日用药,疗程6个月。副作用可有胃肠不适,流感样症状、皮疹、中性粒细胞下降,停药即可恢复。

2. 大剂量丙种球蛋白治疗 用于激素耐药和血浆IgG过低者。国内多主张400mg/(kg·d),共5天。

(六) 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)治疗 对改善肾小球局部血流动力学,减少尿蛋白,延缓肾小球硬化有良好作用。尤其适用于伴有高血压的NS。常用制剂有卡托普利(Captopril)、依那普利(Enalapril)、福辛普利(Fosinopril)等。

(七) 中医药治疗 NS属中医“水肿”、“阴水”、“虚劳”的范畴。可根据辨证施治原则立方治疗。

【预后】 肾病综合征的预后转归与其病理变化关系密切。微小病变型预后最好,灶性肾小球硬化和系膜毛细血管性肾小球肾炎预后最差。微小病变型90%~95%的患儿对首次应用糖皮质激素有效。其中85%可有复发,病后第一年更常见。如果3~4年没有复发,其后有95%的机会不复发。微小病变型发展成尿毒症者极少,绝大多数死于感染或激素所致的严重副作用等。

NS的转归判定:①临床治愈——完全缓解,停止治疗>3年无复发;②完全缓解——血常规、生化及尿常规完全正常;③部分缓解——尿蛋白阳性<3+;④未缓解——尿蛋白≥3+。

第五节 泌尿道感染

泌尿道感染(urinary tract infection, UTI)是指病原体直接侵入尿路,在尿液中生长繁殖,

并侵犯尿路粘膜或组织而引起损伤。按病原体侵袭的部位不同,一般将其分为肾盂肾炎(pyelonephritis)、膀胱炎(cystitis)、尿道炎(urethritis)。肾盂肾炎又称上尿路感染,膀胱炎和尿道炎合称下尿路感染。由于小儿时期感染局限在尿路某一部者较少,且临床上又难以准确定位,故常不加区别统称为尿路感染。UTI患儿临床上可有或无症状,前者多见于医院就诊的患儿中,称症状性泌尿道感染(symptomatic UTI);后者仅在尿筛查时发现,称无症状性菌尿(asymptomatic bacteriuria)。

泌尿道感染是儿童泌尿系统最常见的疾病之一。据我国1982年全国调查显示,尿路感染占本系统疾病的8.5%;1987年全国21省市儿童尿过筛检查统计,UTI占儿童泌尿系疾病的12.5%。另据欧洲透析移植协会统计,慢性肾盂肾炎是儿童期慢性肾功能不全的第二病因,占整个儿童慢性肾功能不全的22%;此外,小儿尿路感染常会反复迁延至成年后,引起成人终末期尿毒症。在新生儿和婴幼儿,尿路感染的危害还在于感染易向全身播散,威胁患儿的生命甚至导致死亡。

【病因和流行病学】任何致病菌均可引起UTI,但绝大多数为革兰阴性杆菌,如大肠杆菌、副大肠杆菌、变形杆菌、克雷伯杆菌、绿脓杆菌,少数为肠球菌和葡萄球菌。大肠杆菌是UTI中最常见的致病菌,约占60%~80%;其中,O组大肠杆菌是症状性UTI首要病因。大肠杆菌多见于初次发病的UTI,变形杆菌、绿脓杆菌常见于泌尿系再感染;研究已证实O组大肠杆菌是反复UTI的主要原因,它们大多数也属于泌尿道再感染。初次患UTI的新生儿、所有年龄的女孩和1岁以下的男孩,主要的致病菌仍是大肠杆菌,而在1岁以上男孩主要致病菌多是变形杆菌。可能的解释是变形杆菌易于在包皮周围生长。对于10~16岁的女孩,白色葡萄球菌亦常见;至于克雷伯杆菌和肠球菌,则多见于新生儿UTI。

无论在成人或儿童,女性泌尿道感染的发病率普遍高于男性,但在新生儿或婴幼儿早期,男性的发病率却高于女性。

除了症状性尿路感染外,无症状性菌尿也是儿童UTI的一个重要组成部分,见于所有年龄的儿童,甚至包括3个月以下的小婴儿,但以学龄女孩更常见。

【发病机制】细菌引起UTI的发病机制是错综复杂的,其发生是个体因素与细菌致病性相互作用的结果。

(一) 感染途径

1. 血源性感染 任何部位的细菌感染只要引起菌血症或败血症,细菌即可随血流到达肾实质,但能否引起肾盂肾炎,则要根据感染细菌类型和有无尿路畸形来决定。现已证实,经血源途径侵袭尿路的致病菌主要是金黄色葡萄球菌。

2. 上行性感染 致病菌从尿道口上行并进入膀胱,引起膀胱炎,膀胱内的致病菌再经输尿管移行至肾脏,引起肾盂肾炎,这是UTI最主要的途径。

引起上行性感染的致病菌主要是大肠杆菌,其次是变形杆菌或其他肠杆菌。对于解剖正常的儿童,大肠杆菌对尿路的致病毒力是细菌能否引起上行性感染的重要因素;相反,对有尿路梗阻畸形的儿童,这种毒力作用就不是很必要;而对于非梗阻性尿路感染的患儿,膀胱输尿管反流(vesicoureteric reflux, VUR)常是细菌上行性感染的直接通道。

3. 淋巴感染和直接蔓延 结肠内的细菌可通过淋巴管感染肾脏,盆腔感染时也可通过输尿管周围淋巴管播散至肾脏或膀胱,肾脏周围邻近器官和组织的感染也可直接蔓延,但这两种途径都是很罕见的。

(二) 个体因素

1. 尿道周围菌种的改变及尿液性状的变化 健康人尿道周围平常寄生的细菌以乳酸杆菌、表皮葡萄球菌和粪链球菌为主,它们能够抑制大肠杆菌和变形杆菌的繁殖。在 UTI 之前,该处的菌种常发生改变,被大肠杆菌或变形杆菌取代,为条件致病菌入侵和繁殖创造了条件。

正常情况下尿液并不利于致病菌的生长,尿液性状的某些改变可能有助于致病菌的滋生和繁殖。

2. 尿道上皮细胞粘附力和菌群优势理论 细菌在尿路上皮细胞粘附是其在泌尿道增殖,继而引起 UTI 的先决条件。那些没有尿路结构变异且易反复复发 UTI 的患儿,与正常儿相比,其尿路上皮细胞对细菌具有更强的粘附能力。

3. 免疫因素 UTI 的患儿,其分泌型 IgA 的产生存在着某种缺陷,使尿中的 SIgA 的浓度减低,细菌在粘膜表面易于粘附,从而增加了发生 UTI 的机会。

4. 解剖因素 在正常儿童,通过排尿,入侵膀胱的细菌常被冲洗而不会滞留、繁殖。而先天性或获得性尿路畸形则会破坏这些防御屏障,增加尿路感染的危险性。

5. 年龄与性别因素 新生儿和小婴儿易患尿路感染是因为其机体抗菌能力差,易患败血症引起下行感染;婴儿使用尿布,尿道口常受细菌污染,且局部防卫能力差,易致上行感染。

女性常较男性易患尿路感染,这与女性尿道短、直而宽,尿道括约肌作用弱,细菌易沿尿道口上行至膀胱有关;女性尿道与细菌寄生的阴道、肛门较近,为细菌入侵提供了条件;妇女膀胱排空不如男性,膀胱内尿液滞留有利于细菌滋生。

6. 全身性因素 糖尿病、高钙血症、高血压、慢性肾脏疾病、镰刀状贫血及长期使用糖皮质激素或免疫抑制剂的患儿,其 UTI 的发病率可增高。

(三) 细菌毒力 除了以上个体因素所起的作用外,对没有泌尿系结构异常的尿路感染儿童,感染微生物的毒力是决定细菌能否引起上行性感染的主要因素。大肠杆菌对尿路上皮的粘附力,依赖于细菌表面的粘附素,它是一种能够识别尿路上皮细胞上特殊受体的蛋白分子,主要存在于大肠杆菌纤毛的顶部。大肠杆菌的粘附素主要有两种类型:一组能使猪红细胞凝集而被甘露糖所抑制,此为 I 型纤毛粘附素,大肠杆菌通过这种粘附物质松散地与尿路上皮细胞和尿路粘质物结合。第二组粘附素与人类 P 血型抗原有关,它能使人的红细胞凝集,也能被甘露糖的存在所抑制,此为 P-纤毛粘附素,大肠杆菌通过这种粘附物质与尿路上皮细胞表现 P 血型抗原成分结合。在儿童非梗阻性急性发作的肾盂肾炎,其 90% 是被这种含有 P-纤毛的大肠杆菌所侵袭。因此,P-纤毛常被作为细菌毒力的识别物。目前认为,含有这种 P-纤毛的大肠杆菌对肾脏的损伤可能是通过粘附的细菌释放内毒素和脂多糖,促进肾组织发炎,继而引起慢性肾损害和肾内疤痕形成。

【病理】 急性肾盂肾炎时,肉眼可见肾脏肿胀及水肿,表面色泽暗淡。切面观肾皮质髓质界限不清,可见多处小脓灶,肾盂肾盏充血水肿,表面有溃疡和脓性分泌物。光镜上可见粘膜下有多核白细胞、少数淋巴细胞和浆细胞浸润;炎症反应剧烈时,肾实质内可见广泛的出血点和小管上皮坏死;有时在脓肿内和小管中能找到细菌;肾小球周围可有不同程度的多核白细胞浸润;化脓病灶愈合时,可遗留小的纤维疤痕,疤痕病变广泛时,可使部分肾组织功能受损。

慢性肾盂肾炎多因致病菌及诱因未彻底清除,系长期反复感染后由急性感染转化而来。慢性肾盂肾炎可能是单侧或双侧,病变常呈局灶性且不规则。肉眼下可见肾盂肾盏粘膜和乳头疤痕形成及因疤痕收缩而造成的肾盂、肾盏变钝或变形狭窄,肾实质内也有广泛的纤维增

生。光镜下可见肾盂肿胀、肾小管上皮萎缩退化,肾小球周围白细胞浸润和程度不一的纤维增生,广泛的纤维增生和收缩使肾脏体积缩小、变硬,表面凹凸不平,最终导致肾盂肾炎性固缩肾。

急性膀胱炎常只累及粘膜和粘膜下层,表现为粘膜充血水肿,白细胞浸润和片状出血,以膀胱三角区及尿道内口最明显,粘膜表面也有脓性分泌物及浅表溃疡,经抗生素治疗愈合后一般不遗留疤痕。

慢性膀胱炎常表现为粘膜苍白、变薄,有时呈颗粒或囊状,溃疡少见;如果感染侵犯肌层导致纤维化和疤痕收缩,可使膀胱容量减少。

【临床表现】 UTI按部位分为上尿路感染和下尿路感染,即肾盂肾炎和膀胱炎;按症状有无分为症状性UTI和无症状性菌尿;按病程缓急分为急性UTI和慢性UTI。由于年龄的特点,儿童UTI的症状常不典型,随年龄的差异其临床症状表现不一。

(一) 急性UTI 分为急性肾盂肾炎和急性膀胱炎。

1. 急性肾盂肾炎 急性肾盂肾炎大多经上行途径感染所引起,故临床上常伴有膀胱炎。急性肾盂肾炎的临床症状,随着患儿年龄组的不同存在着较大差异。

(1)新生儿:新生儿临床症状极不典型,多以全身症状为主,如发热或体温不升,苍白、吃奶差、呕吐、腹泻等。许多患儿有生长发育停滞,体重增长缓慢或不增,伴有黄疸者较多见。部分患儿可有嗜睡、烦躁甚至惊厥等神经系统症状。新生儿急性肾盂肾炎常伴有败血症,但其局部排尿刺激症状多不明显,在30%的患儿血和尿培养出的致病菌一致。

(2)婴幼儿:婴幼儿UTI的临床症状也不典型,常以发热最突出。此外,拒食、呕吐、腹泻等全身症状也较明显。有时也可出现黄疸和神经系统症状如精神萎靡、昏睡、激惹甚至惊厥。局部尿路刺激症状可不明显,但细心观察可发现有排尿时哭闹不安,尿布有臭味和顽固性尿布疹等。尿路刺激症状随年龄增长而逐渐明显。

(3)年长儿:年长儿的症状常与成人相近,以发热、寒战、腹痛等全身症状突出,常伴有腰痛和肾区叩击痛,肋脊角压痛等。同时尿路刺激症状明显,患儿可出现尿频、尿急、尿痛,尿液浑浊,偶见肉眼血尿。

2. 急性膀胱炎 对于年长儿,尿路感染可只局限在下尿路。临床表现为尿频、尿急、尿痛、排尿困难,尿液浑浊,偶可见肉眼终末血尿及遗尿,全身症状多不明显或缺如。

(二)慢性UTI 也分为慢性肾盂肾炎和慢性膀胱炎两大类。

1. 慢性肾盂肾炎 慢性肾盂肾炎是指病程迁延或反复发作持续一年以上者。在儿童中较少见,主要见于年长儿,其中仅半数有典型的肾盂肾炎发作史,余起病隐匿。多数有反复发作的尿路刺激症状,脓尿或细菌尿可有或不明显,全身症状如面色憔悴,倦怠无力,食欲不振,体重减轻,间歇性低热和进行性贫血常较突出。部分患儿既无全身症状又无明显的尿路刺激症状,直至出现肾功能不全时才得以诊断。

2. 慢性膀胱炎 临床表现为持续性或反复性尿频、尿急、尿痛、排尿困难等尿路刺激症状,尿液外观浑浊或呈脓性。慢性膀胱炎常是急性尿路感染的继发证,患儿常同时伴有尿道狭窄、膀胱内结石、异物、VUR等尿路病变。

(三) 无症状性菌尿 在常规的尿过筛检查中,可以发现健康儿童存在着有意义的菌尿,但无任何尿路感染症状。这种现象可见于各年龄组,在儿童中以学龄女孩常见。无症状性菌尿患儿常同时伴有尿路畸形和既往尿路感染症状史。

引起无症状性菌尿的病原体多数是大肠杆菌,极少数为克雷伯杆菌、变形杆菌和葡萄球菌。

【辅助检查】 对患有尿路感染儿童进行实验室检查的目的在于:①确立诊断;②检查有无尿路畸形;③给尿路感染定位。

(一) 尿液检查

1. 尿常规检查及尿细胞计数

(1)尿常规检查:如清洁中段尿离心沉渣中白细胞 >10 个/HPF,即可怀疑为尿路感染。血尿也很常见。肾盂肾炎患儿有中等蛋白尿、白细胞管型尿及晨尿的比重和渗透压减低。

(2)尿细胞计数:现多主张采用1小时尿白细胞排泄率测定,其判断指标是:白细胞数 $>30 \times 10^4/h$ 为阳性,可怀疑尿路感染; $<20 \times 10^4/h$ 为阴性,可排除尿路感染; $(20 \sim 30) \times 10^4/h$ 间需结合临床症状判断。

2. 尿培养细菌学检查 尿细菌培养及菌落计数是诊断尿路感染的主要依据。用作尿培养的尿标本可以通过清洁排空、尿路插管、耻骨上膀胱穿刺,在小婴儿还可通过尿袋收集来获取。

尿培养结果的意义判断:通常认为中段尿培养菌落数 $\geq 10^5/ml$ 可确诊。 $10^4 \sim 10^5/ml$ 为可疑, $<10^4/ml$ 系污染。但结果分析应结合患儿性别、有无症状、细菌种类及繁殖力综合评价临床意义。尿培养菌落计数 $\geq 10^5/ml$ 仅适于无症状者。无症状女孩如连续二次尿培养菌落数均在 $10^5/ml$ 或以上,且为同一细菌,其确诊率可达95%。无症状男孩如尿标本无污染,菌落数在 $10^4/ml$ 以上,即应考虑细菌尿的诊断甚至无症状男孩中段尿大肠杆菌 $\geq 10^2/ml$ 加脓尿提示UTI。

由于粪链球菌一个链含有32个细菌,一般认为菌落数在 $10^3 \sim 10^4/ml$ 间即可诊断。通过耻骨上膀胱穿刺获取的尿培养,只要发现有细菌生长,即有诊断意义。至于伴有严重尿路刺激症状的女孩;如果尿中有较多白细胞,中段尿细菌定量培养 $\geq 10^2/ml$,且致病菌为大肠杆菌类或腐物寄生球菌等,也可诊断为UTI,临床高度怀疑UTI而尿普通细菌培养阴性的,应作L-型细菌和厌氧菌培养。

3. 尿液直接涂片法找细菌 方法是:取一滴清洁混匀的新鲜尿置玻片上烘干,用美蓝或革兰染色,油镜下如每个视野都能找到一个细菌,表明尿内细菌数 $>10^5/ml$ 以上,如几个视野都找不到细菌,可以初步认为无菌尿存在。

4. 氯化三苯基四氮唑试验(TTC试验) 当尿中有脱氧作用的细菌时,在 $37^\circ C$ 温箱内4小时可将TTC试剂还原成红色沉淀物。大肠杆菌、副大肠杆菌尿路感染时常阳性,变形杆菌及其他革兰染色阳性球菌常为阴性。

5. 亚硝酸盐试纸条试验(Griess试验) 其原理与TTC试验相似,大肠杆菌、副大肠杆菌能将尿中硝酸盐还原成亚硝酸盐,后者与试剂反应产生红色重氮磺胺盐,晨尿标本可提高其阳性率。

(二) 影像学检查 其检查目的在于:①检查泌尿系有无先天性或获得性畸形;②了解以前由于漏诊或治疗不当所引起的慢性肾损害或疤痕进展情况;③辅助上尿路感染的诊断。影像学检查的指征有:①所有首次患尿路感染的新生儿;②任何年龄第一次患尿路感染的男孩;③所有再发性尿路感染者;④所有患上尿路感染者;⑤第一次感染时有高血压者;⑥第一次感染时,尽管经有力的抗菌治疗,感染仍未控制者;⑦由变形杆菌引起的尿路感染的女孩;⑧金黄

疤痕的形成是影响儿童 UTI 预后的最重要因素。由于肾疤痕在学龄期儿童最易形成,10 岁后进展不明显。一旦肾疤痕引起高血压,如不能被有效控制,其肾功能将进一步恶化,最终发展至慢性肾衰竭。

【预防】 UTI 是可以预防的,可从以下几方面入手:①注意个人卫生,勤洗外阴以防止细菌入侵;②及时发现和处理男孩包茎、女孩处女膜伞、蛲虫感染等;③及时矫治尿路畸形,防止尿路梗阻和肾瘢痕形成。

第六节 肾小管性酸中毒

肾小管酸中毒(renal tubular acidosis, RTA)是由于近端肾小管对 HCO_3^- 重吸收障碍和(或)远端肾小管排泌氢离子障碍所致的一组临床综合征。其主要表现为:①慢性高氯性酸中毒;②电解质紊乱;③肾性骨病;④尿路症状等。特发性者为先天缺陷,多有家族史,早期无肾小球功能障碍。继发性者可见于多种肾脏和全身疾病。

【肾小管调节酸碱平衡的正常生理功能】 正常儿童每日代谢所产生的 H^+ ,除血液中的缓冲系统及肺的调节外,还通过肾小管的调节功能来维持机体酸碱平衡,其调节功能有:①近端肾小管对 HCO_3^- 的重吸收作用,保持体内的碱储备;肾小球滤过的 HCO_3^- 80%~90% 经由近端肾小管重吸收,余在髓袢及远端肾小管重吸收,尿中几乎无 HCO_3^- 排出。此作用是通过肾小管上皮细胞泌 H^+ 作用及 $\text{H}^+ \cdot \text{Na}^+$ 交换而实现;②远端肾小管泌氢、产氨和重新生成碳酸氢盐的作用。肾小球滤液中 HCO_3^- 的重吸收不足以补充细胞外液 HCO_3^- 的浓度,远端肾小管通过泌氢作用使 Na_2HPO_4 变成 NaH_2PO_4 (可滴定酸、TA)及产生 NH_4^+ ,并从尿中排泄,而 Na^+ 则与肾小管新生成的 HCO_3^- 结合成 NaHCO_3 而扩散入血液,补充体内碱储备。

因此,无论是近端肾小管 HCO_3^- 重吸收或远端肾小管泌氢功能障碍,均可产生体内代谢性酸中毒。

【分类】 RTA 一般分为以下 4 个临床类型:①远端肾小管酸中毒(RTA-I);②近端肾小管酸中毒(RTA-II);③混合型或Ⅲ型肾小管酸中毒(RTA-III);④高钾型肾小管酸中毒(RTA-IV)。

一、远端肾小管酸中毒(I型)

远端肾小管酸中毒(distal renal tubular acidosis, dRTA)是由于远端肾小管排泌 H^+ 障碍,尿 NH_4^+ 及可滴定酸排出减少所致。

【病因】 I 型肾小管酸中毒有原发性和继发性,原发者见于先天性肾小管功能缺陷,多为常染色体显性遗传,也有隐性遗传和特发病例。继发者可见于很多疾病,如肾盂肾炎、特发性高 γ -球蛋白血症、干燥综合征、原发性胆汁性肝硬化、系统性红斑狼疮、纤维素性肺泡炎、甲状旁腺机能亢进、甲状腺机能亢进、维生素 D 中毒、特发性高钙尿症、Wilson 病、药物性或中毒性肾病、髓质囊性病、珠蛋白生成障碍性贫血、碳酸酐酶缺乏症等。

【发病机制】 由于原发性或继发性原因导致远端肾小管排泌 H^+ 和维持小管腔液-管周间 H^+ 梯度功能障碍,使尿液酸化功能障碍,尿 $\text{pH} > 5.5$,净酸排泄减少。由于肾小管中 HCO_3^- 的重吸收,80%~90% 都在近曲小管中进行。远曲小管 HCO_3^- 重吸收很少,所以排泌的 H^+ 主

要与管腔液中 Na_2HPO_3 交换 Na^+ , 形成 NaH_2PO_4 , 与 NH_3 结合形成 NH_4^+ 。 H_2PO_4^- 与 NH_4^+ 不能弥散至细胞内, 因此产生较陡峭的小管腔液-管周间 H^+ 梯度。当尿 pH 为 4.4 时, 这个梯度为 1:1000。I 型 RTA 患儿不能形成或维持这个梯度, 故使 H^+ 储积, 而体内 HCO_3^- 储备下降, 血液中 Cl^- 代偿性增高, 因而发生高氯性酸中毒。由于泌 H^+ 障碍, Na^+ - H^+ 交换减少, 必然导致 Na^+ - K^+ 交换增加, 大量 K^+ 、 Na^+ 被排出体外, 因而造成低钾、低钠血症, 患儿由于长期处于酸中毒状态, 致使骨质脱钙、骨骼软化而变形, 骨质游离出的钙可导致肾钙化或尿路结石。

产生 H^+ 梯度缺陷的机制尚未阐明, 可能与以下学说有关: ① H^+ 分泌缺陷 (secretory defect): 各种原发或继发原因引起 H^+ 泵功能衰竭, 泌氢功能障碍, 故不能形成正常的 H^+ 梯度。② 梯度缺陷 (gradient defect): 该学说认为远端肾小管 H^+ 主动分泌能力没有受损, 但不能在远端肾小管细胞和管腔之间建立陡峭的 H^+ 梯度, 可能与远端肾小管腔面为负电荷, 远端肾小管 Na^+ 转运障碍或 Cl^- 重吸收增加, 使管腔中负电位下降, 从而抑制了依赖电压的 H^+ 分泌, 导致尿液酸化障碍。③ H^+ 泵分泌速率降低 (rate dependent defect): 常见于长期接受锂治疗的患儿, 主要为 H^+ 泵泌 H^+ 速率下降。

【临床表现】

(一) 原发性病例, 可在出生后即有临床表现。

(二) 慢性代谢性酸中毒 由于机体长期的净酸排泄量减少。患儿表现为尿 pH 值 > 5.5 、厌食、恶心、呕吐、腹泻、便秘、生长发育迟缓。

(三) 电解质紊乱 由于 H^+ 排泌减少, 一方面 Na^+ - H^+ 交换减少, Na^+ 持续大量的丢失, 导致血容量减少, 继发性醛固酮增加, 肾小管回吸收 Na^+ 、 Cl^- 增加, 形成高氯血症; 另一方面 H^+ - K^+ 泵的衰竭, 导致 K^+ 大量丢失, 形成低钾血症, 患儿出现全身肌无力和周期性麻痹。

(四) 骨病 长期酸中毒可抑制肾小管吸收钙, 引起高钙尿症、低磷血症和低钙血症, 进而甲状旁腺功能亢进, 最终形成骨病。骨病常表现为软骨病或佝偻病, 出牙延迟或牙齿早脱, 维生素 D 治疗效果差。患儿常有骨痛、骨折, 小儿可有骨畸形、侏儒等。

(五) 尿路症状 由于 Ca^{2+} 大量排出, 尿液偏碱性, 钙盐极易沉积形成肾结石和肾钙化, 患儿可有血尿、尿痛等表现, 易导致继发感染与梗阻性肾病。肾脏浓缩功能受损时, 患儿还常有多饮、多尿、烦渴等症状。

【辅助检查】

(一) 血液生化检查 ① 血浆 pH 值、 HCO_3^- 或 CO_2CP 降低; ② 血氯升高, 血钾、血钠降低, 血钙和血磷偏低, 阴离子间隙正常; ③ 血 ALP 升高。

(二) 尿液检查 ① 尿比重低; ② 尿 pH > 6 ; ③ 尿钠、钾、钙、磷增加; ④ 尿 NH_4 显著减少。

(三) HCO_3^- 排泄分数 小于 5%。方法: 从每日口服碳酸氢钠 2~10mmol/kg 起, 逐日增加剂量至酸中毒纠正, 然后测定血和尿中 HCO_3^- 和肌酐 (Cr), 按下列分式计算: $\text{FE HCO}_3^- = (\text{尿 HCO}_3^- / \text{血 HCO}_3^-) \div (\text{尿 Cr} / \text{血 Cr}) \times 100$

(四) 肾功能检查 早期为肾小管功能降低。待肾结石、肾钙化导致梗阻性肾病时, 可出现肾小球滤过率下降, 血肌酐和 BUN 升高。

(五) X 线检查 骨骼显示骨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和肾钙化。

(六) 鉴别试验 对于不典型病例及不完全型 RTA 和鉴别机制类型, 有赖于下列实验诊

断方法:

1. 尿 pH 及 NH_4Cl 负荷试验 尿 pH 反映尿中游离 H^+ 量。酸中毒时肾小管泌 H^+ 增加, 尿 pH 下降。通常血 pH < 7.35 时, 尿 pH 应 < 5.5。 NH_4Cl 负荷试验通过酸性药物使机体产生代谢性酸中毒, 来测定肾小管排氢制氨与 HCO_3^- 的再吸收功能。对明显酸中毒者不宜应用。目前临床大多采用氯化铵 0.1g/kg, 一次口服后 3~8 小时收集尿液, 每小时 1 次, 共 6 次。测定尿 pH 及血 HCO_3^- 或 CO_2CP 。当血 HCO_3^- 降至 20mmol/L 以下时, 尿 pH > 5.5, 具有诊断价值。尿 pH < 5.5, 则可排除本症。对于有肝病者, 可使用氯化钙 1mmol/kg, 其效果同氯化铵负荷。

2. 尿 TA 和 NH_4^+ 的测定 I 型 RTA 者, 尿 TA 排出明显减少, 尿 NH_4^+ 排出量正常, 甚至代偿增加。此试验可估计 I 型 RTA 酸化功能损害程度。

3. 尿二氧化碳分压 (u-BPCO_2) 测定 以 u-BPCO_2 作为判断完全性或不完全性 I 型 RTA 的 H^+ 分泌缺陷。测定方法可采用碳酸氢钠 0.5~2mmol/kg 溶于 500ml 溶液中口服或静滴维持半小时以上。在尿 pH > 血 pH, 排尽尿液后, 采集第二次尿及血标本, 避免和空气接触即测 PCO_2 。正常 $\text{u-BPCO}_2 > 30\text{mmHg}$ 。完全性或不完全性 I 型 RTA H^+ 分泌缺陷者 < 30mmHg。在本试验中应注意出现代谢性碱中毒, 低血钾, 水潴留等不良反应。

【诊断与鉴别诊断】 根据以上典型临床表现, 排除其他原因所致的代谢性酸中毒, 尿 pH > 6 者, 即可诊断 dRTA, 确定诊断应具有: ①即使在严重酸中毒时, 尿 pH 也不会低于 5.5; ②有显著的钙、磷代谢紊乱及骨骼改变; ③尿 NH_4 显著降低; ④ $\text{FE HCO}_3^- < 5\%$; ⑤氯化铵负荷试验阳性。

对于不典型病例及不完全型 RTA, 诊断有赖于鉴别诊断实验。

鉴别诊断主要是与各种原因所致的继发性 dRTA 相区别。

【治疗】

(一) 纠正酸中毒 在儿童, 即使 RTA-I, 亦有 6%~15% 的碳酸氢盐从肾脏丢失 (在成人 < 5%), 故可给予 2.5~7mmol/(kg·d) 的碱性药物治疗并使尿钙减少, 尿结石形成减少。常用口服碳酸氢钠或用复方枸橼酸溶液 (Shohl 液, 含枸橼酸 140g, 枸橼酸钠 98g, 加水 1000ml), 每 ml 相当于 1mmol 的碳酸氢钠盐。开始剂量 2~4mmol/(kg·d), 最大可用至 5~14mmol/(kg·d), 直至酸中毒纠正。

(二) 纠正电解质紊乱 低钾血症可服 10% 枸橼酸钾 0.5~1mmol/(kg·d), 每日 3 次。不宜用氯化钾, 以免加重高氯血症。

(三) 肾性骨病的治疗 可用维生素 D、钙剂。维生素 D 剂量 5000~10000IU/d。但应注意: ①从小剂量开始, 缓慢增量; ②监测血药浓度及血钙、尿钙浓度及时调整剂量, 防止高钙血症的发生。

(四) 利尿剂的使用 在 I 型 RTA, 因长期酸中毒大量钙从尿中排出, 有些患儿即使应用了碱性药物仍然不能减少尿钙排出, 这时使用噻嗪类利尿剂可减少尿钙排泄, 促进钙回吸收, 防止钙在肾内沉积。如氢氯噻嗪 1~3mg/(kg·d), 分 3 次口服。

(五) 其他 补充营养, 保证入量, 控制感染及原发疾病的治疗均为非常重要的措施。

【预后】 如早期发现, 长期治疗, 防止肾钙化及骨骼畸形的发生, 预后良好, 甚至可达正常的生长发育水平。有些患儿可自行缓解, 但也有部分患儿发展为慢性肾功能衰竭死亡。

二、近端肾小管酸中毒(Ⅱ型)

近端肾小管酸中毒(proximal renal tubular acidosis, pRTA)是由于近端肾小管重吸收 HCO_3^- 功能障碍所致。

【病因】 Ⅱ型 RTA 病因亦可分为原发性和继发性。①原发性:多为常染色体显性遗传,亦可为隐性遗传,与性连锁遗传有关,多见于男性发病,有部分为散发性病例;②继发性:可继发于重金属盐中毒、过期四环素中毒、甲状旁腺功能亢进、高球蛋白血症、半乳糖血症、胱氨酸尿症、Wilson 病、干燥综合征、髓质囊性病、多发性骨髓瘤等。

【发病机制】 目前 HCO_3^- 回吸收障碍机制尚未明确,可能与下列因素有关:①近端肾小管管腔中碳酸酐酶功能障碍,影响 H_2CO_3 分解成 CO_2 和 H_2O ,从而使近端肾小管分泌的 H^+ 与腔液中 HCO_3^- 结合减少;②氢离子分泌泵障碍;③近端肾小管 H^+ 分泌的调节异常;④ H^+ - K^+ ATP酶的缺陷。

患儿肾小管 HCO_3^- 阈值一般为 $15\sim 18\text{mmol/L}$ (正常 $21\sim 25\text{mmol/L}$),显著低于正常阈值,故即使血液 HCO_3^- 浓度低于 21mmol/L ,亦有大量的 HCO_3^- 由尿中丢失,此时患儿产生酸中毒而其尿液呈碱性。由于其远端肾小管泌 H^+ 功能正常,故当患儿 HCO_3^- 下降至 $15\sim 18\text{mmol/L}$,尿 HCO_3^- 丢失减少,尿液酸化正常,故尿pH可低于5.5。补碱后尿中排出大量碳酸氢盐。远端肾小管 K^+ - Na^+ 交换增多,可导致低钾血症。

【临床表现】 本型较多见于男性患儿。症状与Ⅰ型肾小管酸中毒相似,但较轻,其特点为:①生长发育落后,但大多数无严重的骨骼畸形,肾结石、肾钙化少见。②明显低钾表现。③高氯性代谢性酸中毒。④可同时有其他近端肾小管功能障碍的表现。患儿常有多尿、脱水、烦渴症状。⑤少数病例只有尿的表现,而无代谢性酸中毒,即呈不完全型,但进一步可发展为完全型。

【辅助检查】

(一) 血液生化检查 ①血pH值、 HCO_3^- 或 CO_2CP 降低;②血氯显著升高,血钾显著降低,阴离子间隙正常。

(二) 尿液检查 ①尿比重和渗透压降低;②尿pH>6,当酸中毒加重,血 $\text{HCO}_3^- < 16\text{mmol/L}$ 时,尿pH<5.5。

(三) HCO_3^- 排泄分数(FE HCO_3^-) 大于15%。

(四) 判別试验 氯化铵负荷试验:尿pH<5.5。

【诊断与鉴别诊断】 在临床上具有多饮、多尿,恶心呕吐和生长迟缓,血液检查具有持续性低钾高氯性代谢性酸中毒特征者应考虑pRTA,确定诊断应具有:①当血 $\text{HCO}_3^- < 16\text{mmol/L}$ 时,尿pH<5.5;② $\text{FE HCO}_3^- > 15\%$;③尿钙不高,临床无明显骨骼畸形、肾结石和肾钙化;④氯化铵试验阴性。

当患儿伴有其他近端肾小管功能障碍时须注意与下列疾病相鉴别:①原发性Fanconi综合征;②胱氨酸尿;③肝豆状核变性;④毒物或药物中毒等引起的继发性RTA。

【治疗】

(一) 纠正酸中毒 因儿童肾 HCO_3^- 阈值比成人低,故患儿尿中 HCO_3^- 丢失更多,治疗所需碱较RTA-Ⅰ为大,其剂量约 $10\sim 15\text{mmol}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,给予碳酸氢钠或复方枸橼酸溶液口

服。

(二) 纠正低钾血症。

(三) 重症者可予低钠饮食并加用氢氯噻嗪,可减少尿 HCO_3^- 排出,促进 HCO_3^- 重吸收。

【预后】 本型预后较好,多数患儿能随年龄增长而自行缓解。

三、混合型或Ⅲ型肾小管酸中毒

混合型 RTA 指 I、II 型混合存在。有人认为此型为 II 型肾小管酸中毒的一个亚型。尿中排出大量 HCO_3^- ,尿可滴定酸及铵排出减少,即使在血浆 HCO_3^- 浓度正常时,尿 HCO_3^- 排出也 >15% 的滤过量。此型的临床症状一般较重。

而所谓的 III 型肾小管酸中毒是指 I 型 RTA 伴有 HCO_3^- 丢失,与混合型 RTA 相似,有人认为是 I 型的一个亚型。兼有 I、II 两型的临床表现。当血浆 HCO_3^- 正常时,尿 HCO_3^- 排泄分数在 5%~10% 之间,酸中毒时,排出量则更大。

治疗与 I、II 型相同。

四、高钾型肾小管酸中毒(IV型)

高钾型肾小管酸中毒是因肾脏分泌肾素功能不足,而致低肾素血症、低醛固酮血症及高钾血症。临床上以高氯性酸中毒及持续性高钾血症为主要特点,一般无糖尿、高氨基酸尿、高磷酸盐尿等其他近曲小管功能异常表现。此病常有不同程度的肾小球功能不全,并且与酸中毒的严重程度不成比例。尿酸化功能障碍与 II 型肾小管酸中毒相似,但尿中 HCO_3^- 排泄分数 <10%,常常仅有 2%~3%。

【病因】 多认为是继发性者,临床常见为慢性肾脏病及肾上腺疾患。

【发病机制】 本型多伴有醛固酮分泌低下,肾小管因醛固酮相对缺乏或对醛固酮失敏,不能潴 Na^+ 排 K^+ 、 Cl^- 与 H^+ 而引起高氯酸中毒与高血钾。其发病机制尚未明,可能的原因如下:①肾素血管紧张素系统功能异常或被阻断;②醛固酮的合成、释放、作用障碍;③利尿药如氨苯喋啶引起 Na^+ 通透性异常;④小管间质病变及 Na^+ - K^+ -ATP 酶的损害均可使肾小管发生转运障碍;⑤细胞旁 Cl^- 通透性增加导致 Na^+ 转运分流;⑥少数病例血醛固酮不低,系肾小管对醛固酮失敏;⑦最近有人提出此型发病是由于肾远曲小管再吸收氯过多,而致体内 NaCl 增多,细胞外液扩张,血压增高,血肾素及醛固酮分泌低下,引起高血钾与酸中毒。

【临床表现】 以高氯性酸中毒及持续性高钾血症为主要表现,伴有不同程度的肾功能不全,但是高钾血症、酸中毒与肾小球滤过率的下降不成比例。尿可呈酸性($\text{pH}<5.5$),尿 NH_4^+ 、 K^+ 排出减少。

【诊断】 凡代谢性酸中毒伴持续高钾血症,不能以肾功能不全及其他原因解释时,应考虑本病。结合尿 HCO_3^- 排量增多,尿 NH_4^+ 减少,血阴离子间隙正常及醛固酮低可诊断本病。

【治疗】

(一) 纠正酸中毒 用碳酸氢钠 $1.5\sim 2.0\text{mmol}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,同时有助于减轻高血钾。

(二) 高血钾应限制钾盐摄入,口服阳离子交换树脂及祥利尿剂(如呋塞米、氢氯噻嗪)。同时祥利尿剂可刺激醛固酮的分泌。

(三) 低肾素、低醛固酮患儿,可使用盐皮质激素,如 $9-\alpha$ -氟氢可的松。此药具有类醛固酮作用。

(四) 近年发现多巴胺拮抗剂甲氧氯普胺(Metoclopramide)能刺激醛固酮释放,可试用。

(五) 限钠饮食虽可刺激肾素和醛固酮释放,但常加重高钾性酸中毒,故应避免长期间限钠饮食。

第七节 血 尿

血尿(hematuria)是指尿液中红细胞数超过正常含量。仅在显微镜下发现红细胞增多者称为镜下血尿;肉眼即能见尿呈“洗肉水”色或血样甚至有凝块者称为“肉眼血尿”。一般当尿红细胞 $>2.5 \times 10^9/L$ (1000ml尿中含0.5ml血液)即可出现肉眼血尿,肉眼血尿的颜色与尿液的酸碱度有关,中性或弱碱性尿颜色鲜红或呈洗肉水样,酸性尿呈浓茶样或烟灰水样。镜下血尿的检查方法和诊断标准日前尚未统一,常用标准有:①离心尿(10ml中段新鲜尿,1800转/分离心沉淀5分钟),取其沉渣0.2ml置载玻片上于高倍镜下观察RBC >3 个/HP;②尿沉渣红细胞计数 $>8 \times 10^6/L$ 。

目前常用尿液分析仪(试纸法)检测血尿,其原理是利用血红蛋白的氧化性与试纸的呈色反应来进行半定量分析,但当尿中存在还原物质(如维生素C $>50mg/L$),可呈假阴性。而尿中存在游离血红蛋白、肌红蛋白和过氧化酶等物质时可呈假阳性。且健康人1.8%~5.8%尿分析潜血阳性,故尿潜血与镜检往往不平行,应注意分析。

【发病机制】

(一) 致病因素的直接损害 肾脏有丰富的血管分布,很多疾病可使其血管完整性遭到破坏,如肾结石,肿瘤引起的溃疡、浸润。

(二) 免疫反应损伤 由于抗原抗体反应形成的免疫复合物沉着于肾小球基膜,激活补体造成基膜破坏、断裂。

(三) 肾小球缺血缺氧 因肾血管病变如肾小动脉硬化、肾静脉血栓形成,造成肾小球缺血缺氧,使肾小球滤过膜的通透性增加。

(四) 凝血机制障碍 可造成包括血尿在内的全身广泛性出血。

(五) 肾小球毛细血管腔内压增高 各种原因的肾淤血包括心力衰竭,左肾静脉受压综合征可使肾小球滤过率增加。

【病因与临床分类】

(一) 肾脏疾病

1. 各种原发性肾小球病 急性肾小球肾炎,急进性肾小球肾炎,慢性肾小球肾炎,局灶性肾炎,病毒性肾炎,遗传性肾炎,薄基底膜病,肺出血-肾炎综合征,IgA肾病等。

2. 感染 肾结核,肾盂肾炎。

3. 畸形 肾血管畸形,先天性多囊肾,游走肾,肾下垂,肾盂积水等。

4. 肿瘤 肾胚胎瘤,肾盂血管肿瘤等。

5. 肾血管病变 肾静脉血栓形成,左肾静脉受压综合征(胡桃夹现象)。

6. 损伤 肾挫伤及其他损伤。

7. 药物 肾毒性药物如卡那霉素,庆大霉素,杆菌肽,水杨酸制剂,磺胺类,苯妥英钠,环磷酰胺,乌洛托品,松节油,汞剂,砷剂,盐酸氟脲等均可引起肾损害产生血尿。

(二) 尿路疾病

1. 感染 膀胱炎,尿道炎,结核。
2. 结石 输尿管结石,膀胱结石。
3. 肿瘤,息肉,憩室,异物等。

(三) 全身性疾病

1. 出血性疾病 弥散性血管内凝血,血小板减少性紫癜,血友病,新生儿自然出血症,再生障碍性贫血,白血病等。
2. 心血管疾病 充血性心力衰竭,感染性心内膜炎。
3. 感染性疾病 猩红热,伤寒,流行性出血热,传染性单核细胞增多症,暴发型流脑以及肺炎支原体,结核杆菌,肝炎病毒,钩端螺旋体等所致感染后肾炎。
4. 结缔组织病 系统性红斑狼疮,结节性多动脉炎,风湿性肾炎及过敏性紫癜等。
5. 营养性疾病 维生素C缺乏症,维生素K缺乏症。
6. 过敏性疾病 饮食过敏如牛奶或菠萝过敏。
7. 其他疾病 如遗传性毛细血管扩张症,剧烈运动引起的一过性血尿,特发性高钙尿症等。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 真性血尿(true hematuria)与假性血尿(pseudohematuria) 血尿的诊断首先要排除以下能产生假性血尿的情况:①摄入含大量人造色素(如苯胺)、食物(如蜂蜜)或药物(如大黄、利福平、苯妥因钠)等可引起红色尿;②血红蛋白尿或肌红蛋白尿;③卟啉尿;④初生新生儿尿内之尿酸盐可使尿布呈红色。但以上尿检查均无红细胞可资鉴别;⑤血便或月经血污染。

(二) 肾小球性与非肾小球性血尿 血尿确定后,首先判断血尿的来源,然后确定原发病因。目前常用方法有:①尿沉渣红细胞形态学检查:若以畸形红细胞为主(>60%)则提示为肾小球性血尿;有人认为尿中红细胞呈碗圈(G_1 细胞)时,5%即有诊断意义。以均一形为主者则提示非肾小球性血尿,血尿来源于肾盂、肾盏、输尿管、膀胱或尿道,多见于泌尿道感染、结石、结核、肿瘤、创伤等。影响尿红细胞形态的因素有:年龄,尿比重,尿pH,利尿剂的应用,泌尿系感染,肉眼血尿发作。②尿中红细胞平均体积测定:采用自动血细胞分析仪测定尿中红细胞平均体积(MCV)和分布曲线,若 $MCV < 72fl$ 且呈小细胞分布,则说明血尿来源于肾小球,此法敏感性为95%,特异性为96%,且可克服检测者主观的误差。③尿沉渣检查见到红细胞管型和肾小管上皮细胞,表明血尿为肾实质性,若镜下血尿时,尿蛋白定量 $> 500mg/24h$;肉眼血尿时,尿蛋白 $> 990mg/24h$,或 $> 660mg/L$,则多提示肾小球疾病。④尿红细胞电泳:观察尿中红细胞一定距离内移动的速率,肾小球性者为 20.64 ± 1.72 秒,非肾小球性者为 27.27 ± 1.66 秒。⑤尿中免疫球蛋白的颗粒管型;如尿中能发现含IgG₁T-H蛋白的管型则多为肾实质出血,主要为肾小球肾炎,部分为间质性肾炎。

(三) 肾小球性血尿诊断步骤

1. 结合临床资料分析 肾小球性血尿的鉴别诊断应注意特别详细地询问血尿的伴随症状及体征。①伴水肿,高血压,尿液中发现管型和蛋白尿,应考虑原发性或继发性肾小球疾病;②新近有皮肤感染,咽喉炎后出现血尿,首先要考虑急性链球菌感染后肾小球肾炎,其次为IgA肾病;③伴有夜尿增多,贫血显著时应考虑慢性肾小球肾炎;④伴有听力异常,应考虑Alport综合征;⑤有血尿家族史,应考虑薄基膜肾病;⑥伴感觉异常,应考虑Fabry病;⑦伴肺出血应想到肺出血-肾炎综合征;⑧伴有紫癜,应考虑紫癜性肾炎;⑨伴有高度水肿和大量蛋白尿

应考虑肾病综合征。

2. 结合血、尿生化分析 ①血 ASO 升高伴有 C_3 下降应考虑急性链球菌感染后肾炎;②伴血 HBsAg(+)和/或 HBeAg(+),肾组织中有乙肝病毒抗原沉积,可诊断为乙肝病毒相关性肾炎;③血清补体持续性下降,考虑原发性膜增生性肾炎、狼疮性肾炎、乙肝病毒相关性肾炎、慢性肾小球肾炎;④ANA、Anti-dsDNA、ANCA 等阳性应考虑狼疮性肾炎;⑤血清免疫球蛋白 IgA 增高,提示 IgA 肾病可能;IgG、IgM、IgA 均增高,可考虑狼疮性肾炎、慢性肾炎;⑥尿蛋白成份分析中以高分子蛋白尿为主,多见于急、慢性肾小球肾炎及肾病综合征;小分子蛋白尿为主,提示间质性肾炎。

3. 结合肾活检检查分析 肾活检病理检查对血尿的病因诊断具有极为重要价值,儿童最为常见是 IgA 肾病、薄基膜肾病、轻微病变型肾病及局灶节段性肾小球硬化,部分不常见肾小球疾病如 Alport 综合征、脂蛋白肾小球病、纤维连接蛋白性肾小球病、胶原Ⅲ肾小球病也能得到诊断,免疫病理对诊断抗肾小球基膜肾小球肾炎、IgA 肾病、IgM 肾病、狼疮性肾炎、肝炎相关性肾小球肾炎、Alport 综合征、轻链沉积病价值极大。

(四) 非肾小球性血尿诊断步骤

1. 尿三杯试验 第一杯红细胞增多则为前尿道出血;第三杯红细胞增多则为膀胱底部、前列腺、后尿道或精囊出血;三杯均有出血,则为膀胱颈以上部位出血。上尿路出血多呈暗棕色尿,无膀胱刺激征,有时可见血块。尿中出现血块通常说明为非肾小球性疾病。

2. 结合临床资料分析 ①伴有尿频、尿急、尿痛,应考虑泌尿道感染,其次为肾结核;②伴有低热、盗汗、消瘦应考虑肾结核;③伴有皮肤粘膜出血应考虑出血性疾病;④伴有出血、溶血、循环障碍及血栓症状,应考虑 DIC 或溶血尿毒综合征;⑤伴有肾绞痛或活动后腰痛应考虑肾结石;⑥伴有外伤史应考虑泌尿系统外伤;⑦伴有肾区肿块应考虑肾肿瘤或肾静脉栓塞;⑧近期使用肾毒性药物,应考虑急性间质性肾炎;⑨无明显伴随症状时,应考虑左肾静脉受压综合征、特发性高钙尿症、肾微小结石、肾盏乳头炎、肾小血管病及肾盂、尿路息肉、憩室。

3. 结合辅助检查分析 ①两次尿培养阳性,尿菌落计数 $>10^5$ /ml,可诊断泌尿道感染;②尿培养检出结核杆菌,对诊断肾结核有重要价值,并可通过三次以上晨尿沉渣找抗酸杆菌,其阳性率为 80%~90%,24 小时尿沉渣找抗酸杆菌,阳性率为 70%;③非肾小球性血尿中 26%是由于肾结石引起,故全尿路 X 线平片检查在非肾小球性血尿病因诊断中非常重要,对于尿酸结石,X 线检查阴性者可采用 B 超检查;④对于怀疑上尿路病变者,可行静脉肾盂造影 (IVP),IVP 阴性而持续血尿者,应行 B 超或 CT 检查,以排除小的肾肿瘤,小结石,肾囊肿以及肾静脉血栓形成,若仍阴性者,可行肾活检;⑤左肾静脉受压综合征是非肾小球性血尿的常见原因,彩色 Doppler 检查可以确诊;⑥儿童特发性高钙尿症也是非肾小球性血尿的常见原因,24 小时尿钙测定如 $>4\text{mg/kg}$ 或尿钙/尿肌酐 >0.2 ,即可诊断。

(易著文)

时,就容易出现骨髓外造血。

2. 骨髓外造血(extramedullary hematopoiesis) 在正常情况下,骨髓外造血极少。出生后,尤其在婴儿期,当遇到感染性贫血或溶血性贫血等造血需要增加时,肝、脾和淋巴结可随时适应需要,恢复到胎儿时的造血状态,而出现肝、脾、淋巴结增大。同时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”。当感染及贫血纠正后恢复正常。

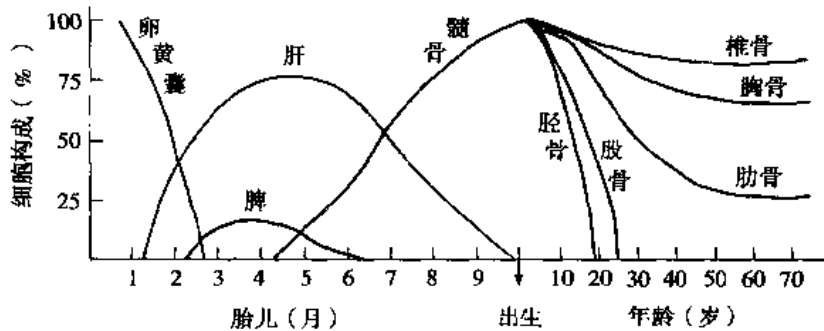


图 13-1 胎儿及生后不同时期的造血情况

二、血象特点

不同年龄小儿的血象有所不同。

(一) 红细胞数及血红蛋白的含量 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,并受红细胞生成素(erythropoietin, EPO)所调节。组织缺氧可刺激红细胞生成素的生成。

由于胎儿期处于相对缺氧状态,红细胞生成素合成增加,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 $150 \sim 220g/L$;未成熟儿与足月儿基本相等,少数可稍低。生后6~12小时因进食较少和不显性失水,其红细胞数和血红蛋白量往往比出生时高些,此后才开始下降。出生后随着自主呼吸的建立,血氧含量增加,导致红细胞生成素合成减少,骨髓造血功能暂时性降低,网织细胞减少;胎儿红细胞较大,寿命较短而致破坏较多(生理性溶血);婴儿生长发育迅速,循环血量迅速增加。以上因素使红细胞数和血红蛋白含量逐渐下降,至2~3个月时(早产儿较早)红细胞降至 $3.0 \times 10^{12}/L$ 左右,血红蛋白降至 $100g/L$ 左右,出现轻度贫血,称为“生理性贫血”(physiological anemia)。“生理性贫血”一般无临床症状,其经过呈自限性。3个月后,红细胞数和血红蛋白量又缓慢增加,约于12岁时达成人水平。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天内约占0.04~0.06,于生后4~7天迅速下降至0.005~0.015,4~6周回升至0.02~0.08,5个月以后约与成人相同。

(二) 白细胞数与分类 初生时白细胞数为 $15 \times 10^9 \sim 20 \times 10^9/L$,生后6~12小时升高达 $21 \times 10^9 \sim 28 \times 10^9/L$,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,中性粒细胞的比例也相应下降,生后4~6天两者比

例约相等;随后淋巴细胞比例上升,约占0.60,中性粒细胞约占0.35;至4~6岁时两者比例又相等;以后白细胞分类与成人相似。此外,初生儿外周血液中也出现少量幼稚中性粒细胞,但在数天内即消失。

(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) 血红蛋白种类 血红蛋白分子由两对多肽链组成。构成血红蛋白分子的多肽链共有6种,分别称为 α 、 β 、 γ 、 δ 、 ϵ 、和 ζ 链。而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,正常情况下可有6种不同的血红蛋白分子:胚胎期的血红蛋白为Gower1($\zeta_2\epsilon_2$)、Gower2($\alpha_2\epsilon_2$)和Portland($\delta_2\gamma_2$);胎儿期的胎儿血红蛋白(HbF, $\alpha_2\gamma_2$);成人血红蛋白分为HbA($\alpha_2\beta_2$)和HbA₂($\alpha_2\delta_2$)两种。

血红蛋白Gower1、Gower2、Portland在胚胎12周时消失,并为HbF所代替。胎儿6个月时HbF占0.90,而HbA仅占0.05~0.10;以后HbA合成逐渐增加,至出生时HbF占0.70,HbA约占0.30,HbA₂<0.01。出生后HbF迅速为HbA所代替,1岁时HbF不超过0.05,至2岁时不超过0.02;成人的HbA约占0.95,HbA₂占0.02~0.03,HbF不超过0.02。

(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%;成人血容量约占体重的6%~8%。

第二节 小儿贫血总论

贫血是指外周血中单位体积内的红细胞数或血红蛋白量低于正常。由于婴儿和儿童的红细胞数和血红蛋白随年龄不同而有差异,因此在诊断贫血时必须参照不同年龄正常值。根据世界卫生组织的资料,血红蛋白的低限值在6个月~6岁者为110g/L,6~14岁为120g/L,海拔每升高1000米,血红蛋白上升4%;低于此值者为贫血。6个月以下的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。我国小儿血液会议暂定:血红蛋白在新生儿期<145g/L,1~4月时<90g/L,4~6个月时<100g/L者为贫血。

【贫血的分类】

(一) 贫血程度分类 根据外周血血红蛋白含量或红细胞数可分为四度:①轻度,血红蛋白从正常下限~90g/L;②中度,血红蛋白为~60g/L;③重度,血红蛋白为~30g/L;④极重度,血红蛋白<30g/L。新生儿Hb为144~120g/L者为轻度,~90g/L者为中度,~60g/L者为重度,<60g/L者为极重度。

(二) 病因分类 根据造成贫血的原因将其分为失血性、溶血性和红细胞或血红蛋白生成不足三类。

1. 失血性贫血

(1) 急性失血:如创伤性大出血,出血性疾病等。

(2) 慢性失血:如溃疡病、钩虫病、鲜牛奶过敏、肠息肉、特发性肺含铁血黄素沉着症等。

2. 溶血性贫血

(1) 红细胞内在缺陷

1) 红细胞膜结构缺陷:遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞增多症、口形红细胞增多、棘状红细胞增多、阵发性睡眠性血红蛋白尿症等。

2) 红细胞酶缺乏:①糖的无氧酵解通路酶缺乏,如丙酮酸激酶(PK)缺乏、葡萄糖磷酸异构

酶(GPI)缺乏、己糖激酶(HK)缺乏、磷酸果糖激酶(PFK)缺乏、磷酸丙糖异构酶(TPI)缺乏、磷酸甘油酸激酶(PGK)缺乏等;②磷酸戊糖旁路和谷胱甘肽代谢途径酶缺乏,如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏、谷胱甘肽合成酶(GSHsyn)缺乏、谷胱甘肽还原酶(GR)缺乏等;③核苷酸代谢途径酶缺乏,如嘧啶 5'核苷酸酶(P5'N)缺乏。

3)血红蛋白合成与结构异常:①珠蛋白肽链量的异常,如珠蛋白生成障碍性贫血(海洋性贫血);②珠蛋白肽链异常,如血红蛋白 S、E、C、D、等。

(2)红细胞外在因素

1)免疫因素:体内存在破坏红细胞的抗体,如新生儿溶血症、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)感染因素:因细菌的溶血素或疟原虫对红细胞的破坏。

3)物理化学因素:如烧伤、苯、铅、砷、蛇毒等可直接破坏红细胞。

4)其他:如脾功能亢进、弥散性血管内凝血等。

3. 红细胞和血红蛋白生成不足

(1)缺乏造血物质:如缺铁性贫血(铁缺乏)、营养性巨幼红细胞性贫血(维生素 B₁₂、叶酸缺乏)、维生素 B₆ 缺乏性贫血、铜缺乏、维生素 C 缺乏、蛋白质缺乏等。

(2)骨髓造血功能障碍:

1)再生障碍性贫血:①先天性,如范可尼(Fanconi)贫血;②后天性,分特发性和获得性。

2)单纯红细胞再生障碍性贫血:分为先天性和贫血性。

(3)感染性及炎症性贫血:慢性感染、儿童类风湿病、系统性红斑狼疮等。

(4)铅中毒。

(5)慢性肾炎。

(6)骨髓浸润伴发的贫血:白血病、恶性淋巴瘤等。

(三)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量(MCH)和红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)的结果而将贫血分为四类(表 13-1)。

形态分类有助于病因分析(表 13-2)。

【临床表现】 贫血的临床表现与其病因、程度轻重、发生急慢等因素有关。一般而言,急性贫血如急性失血或溶血,虽贫血程度轻,亦可引起严重症状甚至休克;而慢性贫血,早期由于机体各器官的代偿功能较好,可无症状或症状较轻,当代偿不全时才逐渐出现症状。由于红细胞的主要功能是携带氧气输送至全身,故贫血时,血液含氧量减少而呈低氧血症,引起组织与器官缺氧而产生一系列症状。

表 13-1 贫血的细胞形态分类

	MCV(fl)	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

(三) 白细胞和血小板计数 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。

(四) 骨髓检查 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)。骨髓活检对白血病、转移瘤等骨髓病变具有诊断价值。

(五) 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。

(六) 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。

(七) 特殊检查 红细胞酶活力测定对先天性红细胞酶缺陷所致的溶血性贫血有诊断意义;抗人球蛋白试验可以协助自身免疫性溶血的诊断;血清铁、铁蛋白、红细胞游离原卟啉等检查可以分析体内铁代谢情况,以协助诊断缺铁性贫血;核素⁵¹铬可以测定红细胞寿命;基因分析方法对遗传性溶血性贫血不但有诊断意义,还有产前诊断价值。

【治疗原则】

(一) 去除病因 这是治疗贫血的关键,有些贫血在病因去除后,很快可以治愈。对一些贫血原因暂时未明的,应积极寻找病因,予以去除。

(二) 一般治疗 加强护理,预防感染,改善饮食质量和搭配等。

(三) 药物治疗 针对贫血的病因,选择有效药物给予治疗,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,联合免疫抑制(抗胸腺球蛋白、甲泼尼龙、环孢素A)治疗再生障碍性贫血等。

(四) 输血治疗法 当贫血引起心功能不全时,输血(凡有条件的均应输红细胞)是抢救措施。对长期慢性贫血者,若代偿功能良好,可不必输血,必需输血时应注意输血的量和速度,贫血愈严重,一次输血量愈少且速度宜慢。一般选用浓缩红细胞,每次5~10ml/kg,速度不宜快,以免引起心力衰竭和肺水肿。对于贫血合并肺炎的患儿,每次输血量更应减少,速度减慢。

(五) 造血干细胞移植 这是目前根治一些遗传性溶血性贫血和再生障碍性贫血的有效方法,如有HLA相配的造血干细胞来源应予首选。

(六) 并发症治疗 婴幼儿贫血易合并急、慢性感染,营养不良,消化紊乱等,应予积极治疗。同时还应考虑贫血与合并症的相互影响的特点,如贫血患儿在消化紊乱时对于体液失衡的调节能力较无贫血的小儿差,在输液治疗时应予注意。

第三节 营养性缺铁性贫血

营养性缺铁性贫血(nutritional iron deficiency anemia)是体内铁缺乏所导致血红蛋白合成减少的一种贫血。临床上以小细胞低色素性贫血、血清铁蛋白减少和铁剂治疗有效为特点。缺铁性贫血是小儿最常见的一种贫血,以6~24月婴幼儿发病率最高,严重危害小儿健康,是我国重点防治的小儿常见病之一。

【铁的代谢】

(一) 人体内铁元素的含量及其分布 正常人体内的含铁总量随着年龄、体重、性别和血

红蛋白水平的不同而异。体内总铁量正常成人男性约为 50mg/kg, 女性约为 35mg/kg, 新生儿约为 75mg/kg。总铁量中约 64% 用于合成血红蛋白, 3.2% 合成肌红蛋白, 32% 以铁蛋白及含铁血黄素形式贮存于骨髓、肝和脾内, 0.4% 存在于含铁酶(如各种细胞色素酶、单胺氧化酶等), 0.4% 以运转铁存在血浆中。

(二) 铁的来源 铁的来源主要有二:

1. 从食物中摄取铁 食物中的铁分为血红素铁和非血红素铁, 前者吸收率高而后者吸收率较低。动物性食物尤其是精肉、血、内脏含铁高且为血红素铁, 吸收率达 10%~25%; 蛋黄含铁量高但吸收率较低; 母乳与牛乳含铁量均低, 但母乳的铁吸收率比牛乳高约 5 倍。植物性食物中以大豆含铁量最高, 木耳、发菜、海带等含量也较高, 其次为麦芽、水果等, 但属非血红素铁而吸收率低, 约 1.7%~7.9%。须指出的是, 铁制炊具在烹调食物时可有大量无机铁混入食物。

2. 红细胞释放的铁 体内红细胞衰老或破坏所释放的血红蛋白铁几乎全部被再利用。

(三) 铁的吸收和转运 食物中的铁主要以 Fe^{2+} 形式在十二指肠和空肠上段被吸收。进入肠粘膜细胞的 Fe^{2+} 被氧化成 Fe^{3+} , 其中一部分与细胞内的去铁蛋白(apoferritin)结合, 形成铁蛋白(ferritin)暂时保存在肠粘膜细胞中; 另一部分 Fe^{3+} 与细胞浆中载体蛋白结合后移出胞外进入血液, 与血浆中的转铁蛋白(transferrin, Tf)结合, 随血液循环将铁运送到需铁和贮铁组织, 供给机体利用, 未被利用的部分则与去铁蛋白结合而形成铁蛋白, 作为贮存备用铁。红细胞破坏后释放出的铁, 也同样通过与 Tf 结合后运送到骨髓等组织, 被利用或贮存。

肠粘膜细胞对铁的吸收有调节作用, 这种调节作用又通过体内贮存铁和转铁蛋白受体(TfR)来调控。肠粘膜细胞生存期为 4~6 天, 对吸入胞内的铁起暂时保存作用。当体内贮存铁充足或造血功能减退时, TfR 合成减少, 铁蛋白合成增加, 肠粘膜细胞内的铁大部分以铁蛋白形式贮存在该细胞内, 随肠粘膜细胞的脱落而被排出体外, 因而吸收减少; 当体内缺铁或造血功能增强时, TfR 合成增加, 铁蛋白合成减少, 肠粘膜细胞内的铁大部分进入血流, 铁的吸收增加。

肠腔内一些因素也可影响铁的吸收。维生素 C、稀盐酸、果糖、氨基酸等还原物质等使 Fe^{3+} 变成 Fe^{2+} , 有利于铁的吸收; 磷酸、草酸等可与铁形成不溶性铁酸盐, 难于吸收; 植物纤维、茶、咖啡、蛋、牛奶、抗酸药物等可抑制铁的吸收。

正常的情况下, 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(serum iron, SI); 其余 2/3 的转铁蛋白仍具有与铁结合的能力, 在体外加入一定量的铁可使其成饱和状态, 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之为血清总铁结合力(total iron binding capacity, TIBC)。血清铁在总铁结合力中所占的百分比称之为转铁蛋白饱和度(transferin saturation, TS)。

(四) 铁の利用与储存 吸收到血液中的铁与血浆中的转铁蛋白结合后, 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, 血红素与珠蛋白结合形成血红蛋白。此外, 铁还在肌红蛋白的合成中和某些酶(如细胞色素 C、单胺氧化酶、核糖核铁还原酶、琥珀酸脱氢酶等)中被利用。

在体内未被利用的铁以铁蛋白及含铁血黄素的形式贮存。在机体需要铁时, 这两种铁均可被利用。通过还原酶的作用, 使铁蛋白中的 Fe^{3+} 转化成 Fe^{2+} 释放, 然后被氧化酶氧化成 Fe^{3+} , 与转铁蛋白结合后被转运到需铁的组织。

(五) 铁的排泄 正常情况下每日仅有极少量的铁排出体外。小儿每日排出量约为 $15\mu\text{g}/\text{kg}$,约 $2/3$ 随脱落的肠粘膜细胞、红细胞,胆汁由肠道排出,其他经肾脏和汗腺排出,表皮细胞脱落也失去极微量的铁。

(六) 铁的需要量 小儿由于生长发育的需要,每日需摄入的铁量相对较成人多。成熟儿自生后4个月至3岁每天约需铁 $1\text{mg}/\text{kg}$;早产儿需铁较多,约为 $2\text{mg}/\text{kg}$;各年龄小儿每天摄入总量不宜超过 15mg 。

(七) 胎儿和儿童期铁代谢特点

1. 胎儿期铁代谢特点 胎儿通过胎盘从母体获得铁,孕早、中期获铁较少,孕后期的3个月获铁量最多,平均每日可从母体获 4mg 铁。故足月儿从母体所获得的铁足够其生后4~5月内之用;而早产儿从母体所获的铁较少,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胎儿获取铁量。但近年研究表明,如孕母严重缺铁,可影响胎儿获取铁量。

2. 婴幼儿期铁代谢的特点 足月新生儿体内总铁约 $75\text{mg}/\text{kg}$,其中25%为贮存铁。生后由于“生理性溶血”释放的铁较多,随后是“生理性贫血”期造血相对较低下,加之从母体获取的铁一般能满足4个月之需,故婴儿早期不易发生缺铁。但早产儿从母体获取铁少,且生长发育更速,可较早发生缺铁。约4月龄以后,从母体获取的铁逐渐耗尽,加上此期生长发育迅速,造血活跃,因此对膳食铁的需要增加,而作为婴儿主食的人乳和牛乳的铁含量均低,不能满足机体之需,贮存铁耗竭后即发生缺铁,故6月~2岁的小儿缺铁性贫血发生率高。

3. 儿童期和青春期铁代谢特点 儿童期一般较少缺铁,此期缺铁的主要原因是偏食使摄入的铁不足,或是食物搭配不合理使铁的吸收受抑制;肠道慢性失血也是此期缺铁的原因。青春期由于生长发育迅速而对铁的需要量增加,初潮以后少女如月经过多造成铁的丢失也是此期缺铁的原因。

【病因】

(一) 储铁不足 胎儿从母体获得的铁以妊娠最后三个月最多,故早产、双胞胎或多胎、胎儿失血(胎儿-胎儿输血或胎儿-母体输血等)和孕母严重缺铁等均可使胎儿储铁减少,因而较易发生缺铁性贫血。

(二) 铁摄入量不足 这是营养性缺铁性贫血的主要原因。人乳、牛乳、谷物中含铁量均低,如不及时添加含铁较多的辅食,容易发生缺铁性贫血。

(三) 生长发育因素 婴儿期发育较快,5个月和1岁时体重分别为出生时的2倍和3倍;随着体重增加,血容量也增加较快,1岁时血循环中的血红蛋白增加2倍;未成熟儿的体重及血红蛋白增加倍数更高;如不及时添加含铁丰富的食物,则易致缺铁。

(四) 铁的吸收障碍 食物搭配不合理可影响铁的吸收。慢性腹泻不仅铁的吸收不良,而且从粪便排出的铁也增加。

(五) 铁的丢失过多 正常婴儿每天排泄铁量相对比成人多。每 1ml 血约含铁 0.5mg ,长期慢性失血可致贫血,如肠息肉、美克尔憩室、膈疝、钩虫病等可致慢性失血,用不经加热处理的鲜牛奶喂养的婴儿可因对牛奶过敏而致肠出血,每天失血约 0.7ml 。这些导致慢性出血的疾病均可成为缺铁的病因。

【发病机制】

(一) 缺铁对血液系统的影响 铁是合成血红蛋白的原料,缺铁时血红素形成不足,进而

血红蛋白合成也减少,导致新生的红细胞内血红蛋白含量不足,细胞浆不足,细胞变小;而缺铁对细胞的分裂、增殖影响较小,故红细胞数量减少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。

缺铁通常经过以下三个阶段才发生贫血:①铁减少期(iron depletion, ID):此阶段体内储存铁已减少,但供红细胞合成血红蛋白的铁尚未减少;②红细胞生成缺铁期(iron deficient erythropoiesis, IDE):此期储存铁进一步耗竭,红细胞生成所需的铁亦不足,但循环中血红蛋白的量尚未减少;③缺铁性贫血期(iron deficiency anemia, IDA):此期出现小细胞低色素性贫血,还有一些非造血系统的症状。

(二) 缺铁对其他系统的影响 缺铁可影响肌红蛋白的合成。人体内有多种酶(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)均含有与蛋白质结合的铁,这些含铁酶与生物氧化、组织呼吸、神经介质分解与合成有关。当铁缺乏时,这些含铁酶的活性减低,造成细胞功能紊乱,尤其是单胺氧化酶的活性降低,造成重要的神经介质如5-羟色胺、去甲肾上腺素、肾上腺素及多巴胺发生明显变化,不能正常发挥功能,因而产生一些非造血系统的表现:如体力减弱、易疲劳、表情淡漠、注意力不集中、注意力减退和智力减低等。缺铁还可引起组织器官的异常,如口腔粘膜异常角化、舌炎、胃酸分泌减少,脂肪吸收不良和反甲等。此外,缺铁还可引起细胞免疫功能降低,对感染的易感性增高。

【临床表现】 任何年龄均可发病,以6个月至2岁最多见。发病缓慢,其临床表现随病情轻重而有不同。

(一) 一般表现 皮肤粘膜逐渐苍白,以唇、口腔粘膜及甲床较明显。易疲乏,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(如嗜食泥土、墙皮、煤渣等);可有呕吐、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。

2. **神经系统症状** 表现为烦躁不安或萎靡不振,精神不集中、记忆力减退,智力多数低于同龄儿。由此影响到儿童之间的交往,以及模仿和学习成人的语言和思维活动的的能力,以致影响心理的正常发育。

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** 因细胞免疫功能降低,常合并感染。可因上皮组织异常而出现反甲。

【辅助检查】

(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。外周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。 $MCV < 80\text{fl}$, $MCH < 26\text{pg}$, $MCHC < 0.31$ 。网织红细胞数正常或轻度减少。白细胞、血小板一般无改变。

(二) 骨髓象 呈增生活跃,以中、晚幼红细胞增生为主。各期红细胞均较小、细胞浆少,染色偏蓝(血红蛋白量少),显示胞浆成熟程度落后于胞核。粒细胞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值可较敏感地反映体内贮存铁情况,在缺铁的ID

期即已降低,IDE和IDA期降低更明显,因而是诊断缺铁ID期的敏感指标。其放射免疫法测定的正常值:正常成人男性为 $92\sim 124\mu\text{g/L}$,女性为 $23\sim 89\mu\text{g/L}$; <3月婴儿为 $194\sim 238\mu\text{g/L}$,3个月后为 $18\sim 91\mu\text{g/L}$; 低于 $12\mu\text{g/L}$,提示缺铁。由于感染、肿瘤、肝脏和心脏疾病时SF明显升高,故当缺铁合并这些疾病时其SF值可不降低。

2. 红细胞游离原卟啉(free erythrocyte protoporphyrin, FEP) 缺铁时由于红细胞内缺铁, FEP不能完全与铁结合成血红素,血红素减少又反馈性地使FEP合成增多,未被利用的FEP在红细胞内堆积,导致FEP值增高,这是红细胞内缺铁的证据。当 $\text{FEP} > 0.9\mu\text{mol/L}$ ($500\mu\text{g/dl}$)即提示细胞内缺铁。如SF值降低、FEP升高而未出现贫血,这是缺铁IDE期的典型表现。FEP增高还见于铅中毒、慢性炎症、和先天性原卟啉增多症。

3. 血清铁(SI)、总铁结合力(TIBC)和转铁蛋白饱和度(TS) 这三项检查是反映血浆中铁含量,通常在缺铁的IDA期才出现异常:即SI和TS降低,TIBC升高。SI正常值为 $12.8\sim 31.3\mu\text{mol/L}$ ($75\sim 175\mu\text{g/dl}$), $< 9.0\sim 10.7\mu\text{mol/L}$ ($50\sim 60\mu\text{g/dl}$)有意义,但其生理变异大,并且在感染、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. 红细胞内碱性铁蛋白(EF) EF能正确反映体内铁贮存的情况,在缺铁ID期即开始减少,极少受炎症、肿瘤、肝病和心脏病等因素影响,因而初步认为是检测缺铁较敏感而可靠的指标。国内初步研究显示,6月龄以上儿童EF值低于 $5.5\mu\text{g/RBC}$ ($1\mu\text{g} = 10^{-18}\text{g}$)应结合临床考虑缺铁, $< 4.5\mu\text{g/RBC}$ 对缺铁有诊断意义。6月龄以下婴儿EF值分布离散大,暂未能确定正常值。

5. 骨髓可染铁 骨髓涂片用普鲁士蓝染色镜检,观察红细胞内的铁粒细胞数,如 $< 15\%$,提示储存铁减少(细胞内铁减少),细胞外铁也减少。这是一项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。进一步作有关铁代谢的生化检查有确诊意义。必要时可作骨髓检查。用铁剂治疗有效(见后)可证实诊断。

【鉴别诊断】 主要与各种小细胞低色素性贫血的鉴别:珠蛋白生成障碍性贫血(海洋性贫血)、异常血红蛋白病、维生素 B_{12} 缺乏性贫血、铁粒幼红细胞性贫血、先天性无转铁蛋白血症等可表现为小细胞低色素性贫血,可根据各病临床特点和实验室检查特征加以鉴别(表13-3)。

【预防】 主要是做好卫生宣传工作,使全社会尤其是家长认识到缺铁对小儿的危害性及做好预防工作的重要性,使之成为儿童保健工作中的重要内容。主要预防措施包括:①提倡母乳喂养,因母乳中铁的吸收利用率较高;②做好喂养指导,无母乳或人工喂养的婴儿,均应及时添加含铁丰富且铁吸收率高的辅助食品,如精肉、血、内脏、鱼等,并注意膳食合理搭配,婴儿如以鲜牛乳喂养,必须加热处理以减少牛奶过敏所致肠道失血;③婴幼儿食品(谷类制品、牛奶制品等)应加入适量铁剂加以强化;④对早产儿,尤其是非常低体重的早产儿宜自1~2个月左右给予铁剂(元素铁每日 2mg/kg)预防。

【治疗】 主要原则为去除病因和补充铁剂。

(一) 一般治疗 加强护理,保证充足睡眠;避免感染,如伴有感染者积极控制感染;重度贫血者注意保护心脏功能。根据患儿消化能力,适当增加含铁质丰富的食物,如蛋黄、瘦肉、豆制品等。注意饮食的合理搭配,以增加铁的吸收。

(二) 去除病因 对饮食不当者应纠正不合理的饮食习惯和食物组成,有偏食习惯者应予纠正。如有慢性失血性疾病,如钩虫病、肠道畸形等,应予及时治疗。

表 13-3 小细胞低色素性贫血鉴别诊断

疾病	主要临床特征	网织红细胞	骨髓	SI	TIBC	TS	SF	FEP	EF
缺铁性贫血	有缺铁原因(尤其不当喂养史)	N/↓	内铁↓ 外铁↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓
珠蛋白生成障碍性贫血	有家族史,特殊面容,肝脾明显肿大,血涂片靶形红细胞, HbF、HbA ₂ 、或 HbH、Hb Barts 升高	↑	铁粒幼细胞↑	↑	↓	↑	↑	↓	↑
慢性感染性贫血	有感染炎症史及相应临床表现,有时可仅为小细胞性	N/↓	铁粒幼细胞↓ 外铁↑	↓	↓	↓	↑	↑	N/↓
铁粒幼红细胞性贫血	顽固贫血铁剂治疗无效,个别病例母系 B ₆ 治疗有效	N/↓	外铁↑ 可见环状铁粒幼细胞	↑	N/↓		↑	↑	
肺含铁血黄素沉着症	发作性苍白,无力,咳嗽,痰中带血,X线胸片肺野中可见网状点状阴影,痰和胃液中可找到含铁血黄素细胞	↑		↓	↑	↓			
铅中毒	红细胞中可见嗜碱性点彩,血清中铅含量增高,长骨端 X 线改变	↑	可见铁粒幼细胞		不定		↑	↑	
转铁蛋白缺乏症	自幼贫血,1岁左右贫血严重,肝脾轻度肿大,铁剂治疗无效	↓	内铁↓ 外铁↓	↓	↓	↓	↓		
铜缺乏性贫血	脂溢性皮炎,皮肤毛发色素少,浅表静脉扩张,自发性肋骨及干骺端骨折,精神发育障碍	(白细胞减少,血铜蓝蛋白↓)							

注: N: 正常, ↑: 升高, ↓: 下降。

(三) 铁剂治疗

1. 口服铁剂 铁剂是治疗缺铁性贫血的特效药,若无特殊原因,应采用口服法给药;二价铁盐容易吸收,故临床均选用二价铁盐制剂。目前口服铁剂品种较多(参见表 13-4),但仍以硫酸亚铁最为常用,婴幼儿则可用 2.5% 硫酸亚铁合剂;其他制剂如富马酸铁、葡萄糖酸亚铁、琥珀酸亚铁等也可采用,但价格较贵且优点不明显。口服铁剂的剂量为元素铁每日 4~6mg/kg,分 3 次口服,元素铁一次量不应超过 1.5~2mg/kg。按此量可达到最高吸收率,超过此量吸收率反而降低,而且对胃肠道刺激作用增加。口服铁剂以饭前空腹时口服吸收较好,但容易引起胃肠道刺激症状,如恶心、呕吐、胃部不适或腹泻等;饭后服可减少上述胃肠道刺激症状,但食物中磷化物易与铁结合成不溶解磷酸盐,降低铁的吸收;因此,以两餐之间口服为宜,既可减少对胃粘膜的刺激,又利于吸收。为减少胃肠副反应,可从小剂量开始,如无不良反应,可在 1~2 日内加至足量。同时服用维生素 C,可使三价铁还原成二价铁,使其易于溶解,增加吸收。牛奶、茶、咖啡及抗酸药等与铁剂同服均可影响铁的吸收,故以上食物或药物不宜与铁剂同时口服。

近年国内、外采用每周口服 1~2 次方法代替每天 3 次防治缺铁性贫血,疗效肯定且小儿

对口服铁剂顺应性增加。

表 13-4 各种口服铁制剂元素铁含量及剂量表

药品名称	剂型规格	含量元素	剂量
硫酸亚铁	片剂 0.3g	20%	每日 20~30mg/kg
Ferrous sulfate	2.5% 合剂*	5mg/ml	每日 0.8~1.2ml/kg
富马酸铁	片剂 0.05g, 0.2g	33%	每日 15~20mg/kg
Ferrous Fumarate	干糖浆	3.3%	每日 90~180mg/kg
葡萄糖酸亚铁	片剂 0.3g	12%	每日 40~50mg/kg
Ferrous Gluconate	糖浆 0.3g/10ml		每日 1ml/kg
琥珀酸亚铁	胶囊或片剂 0.1g	35%	每日 9~18mg/kg
Ferrous Succinate			
多糖铁化合物(力蜚能)	胶囊 150mg	100%	每日 4~6mg/kg

* 2.5% 硫酸亚铁合剂成分为: 硫酸亚铁 2.5g, 稀盐酸 2.9ml(或次磷酸 0.4g), 葡萄糖 12.5g(或 25g), 蒸馏水加至 100ml。此合剂放置久可能氧化成三价铁, 不宜久留。

2. 注射铁剂 注射铁剂较容易发生不良反应, 甚至可发生过敏性反应致死, 故应慎用。其适应证是: ①诊断肯定但口服铁合剂后无治疗反应者; ②口服后胃肠反应严重, 虽改变制剂种类、剂量及给药时间仍无改善者; ③由于胃肠疾病胃肠手术后不能应用口服铁剂或口服铁剂不良者。

铁剂治疗后反应: 口服铁剂 12~24h 后, 细胞内含铁酶开始恢复, 临床症状好转, 烦躁精神症状减轻, 食欲增加; 36~48h 开始出现红系统增生现象; 网织红细胞于服药后 48~72h 开始上升, 5~7 日达高峰, 以后逐渐下降, 2~3 周后下降至正常; 治疗 1~2 周后血红蛋白逐渐上升, 1~3 周每天上升 1~3g/L, 以后减慢, 通常于治疗 3~4 周达到正常; 如 3 周内血红蛋白上升不足 20g/L, 注意寻找原因, 如剂量不足、制剂不良、影响铁吸收因素存在或有继续失血。如治疗反应满意, 血红蛋白恢复正常后再继续服用铁剂 6~8 周, 以增加铁储存。

铁剂的副作用: 部分患儿口服铁剂有恶心、呕吐、腹泻或便秘、黑便、食欲减退、胃部不适等反应。肌肉注射铁剂时局部疼痛、荨麻疹, 还可有发热、关节痛、头痛或局部淋巴结肿大, 个别发生过敏性休克。静脉注射可发生局部静脉痉挛、静脉炎, 如外溢可引起剧痛和炎症; 全身反应轻者面部潮红、头痛、头晕, 重者肌肉酸痛、发热、寒战、恶心、呕吐, 严重者可气促、前胸压迫感、心动过速、出大汗, 个别亦可发生过敏性休克。

(四) 输血 一般不必输血。输血(有条件医院均应输注红细胞)适应证是: ①贫血严重, 尤其是发生心力衰竭者; ②合并感染者; ③急需外科手术者。贫血愈严重, 每次输血量愈应少些。Hb 在 30g/L 以下者, 应采用等量换血方法; Hb 在 30~60g/L 者, 每次可输注浓缩红细胞 4~6ml/kg(全血 10ml/kg); 贫血在中度以上者, 不必输血。

第四节 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(vitamin B₁₂)或(和)叶酸(folic acid)所致的一种大细胞性贫血。主要临床特点是贫血、神经精神症状、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。

【病因】

(一) 维生素 B₁₂缺乏的原因

1. 摄入量不足 胎儿可通过胎盘获得维生素 B₁₂,如孕妇缺乏维生素 B₁₂,可致婴儿维生素 B₁₂储存不足。单纯母乳喂养而未及时添加辅食的婴儿,尤其是乳母长期素食或患有维生素吸收障碍疾病者,可致维生素 B₁₂摄入不足。食物中以动物性食物含维生素 B₁₂丰富,而植物性食物一般不含维生素 B₁₂,偏食或仅进食植物性食物也可出现维生素 B₁₂不足。

2. 吸收和运输障碍 维生素 B₁₂的吸收是先与胃底部壁细胞分泌的糖蛋白结合成 B₁₂-糖蛋白的复合物后由末端回肠粘膜吸收,进入血循环后需与转钴蛋白(transcobalamin)结合,再运送到肝脏贮存,此过程任何一个环节异常均可致维生素 B₁₂缺乏。

3. 需要量增加 婴儿生长发育较快,对维生素 B₁₂的需要量也增加,严重感染的维生素 B₁₂的消耗量增加,如维生素 B₁₂摄入量不足即可致缺乏。

(二) 叶酸缺乏的原因

1. 摄入量不足 羊乳含叶酸量很低,牛乳中的叶酸如经加热也遭破坏,故单纯用这类乳品喂养而未及时添加辅食的婴儿可致叶酸缺乏。

2. 药物作用 长期应用广谱抗生素可使正常结肠内细菌所含的叶酸被清除而减少叶酸的供应。抗叶酸代谢药物(如甲氨蝶呤、巯嘌呤等)抑制叶酸代谢而致病。长期服用抗癫痫药(如苯妥英钠、苯巴比妥、扑痫酮等)也可导致叶酸缺乏。

3. 代谢障碍 慢性腹泻可影响叶酸的吸收。先天性叶酸代谢障碍(如小肠吸收叶酸缺陷及叶酸转运功能障碍)也可致叶酸缺乏。

【发病机制】 体内叶酸经叶酸还原酶的还原作用和维生素 B₁₂的催化作用后变成四氢叶酸,后者是 DNA 合成过程中必需的辅酶。因此,维生素 B₁₂或叶酸缺乏都可致四氢叶酸减少,进而引起 DNA 合成减少。

幼稚红细胞内的 DNA 减少使其分裂和增殖时间延长,导致细胞核的发育落后于胞浆(血红蛋白的合成不受影响)的发育,使红细胞的胞体变大,形成巨幼红细胞在骨髓内易被破坏,进入血循环的成熟红细胞寿命也较短,这些原因造成贫血。DNA 的不足也可致粒细胞核成熟障碍,胞体增大,故出现巨大幼稚粒细胞和中性粒细胞分叶过多现象。DNA 不足亦可使巨核细胞的核发育障碍而致核分叶过多。

脂肪代谢过程中,维生素 B₁₂能促使甲基丙二酸转变成琥珀酸而参与三羧酸循环,此作用与神经髓鞘中脂蛋白形成有关,因而能保持有髓鞘的神经纤维的功能完整性;当其缺乏时,可导致中枢和外周神经髓鞘受损,因而出现神经精神症状。

叶酸缺乏主要引起情感改变,偶见深感觉障碍,其机制尚未明了。

【临床表现】 以 6 月~2 岁多见。起病缓慢。

(一) 一般表现 多呈虚胖或颜面轻度水肿,毛发纤细稀疏、黄色,严重者皮肤有出血点或瘀斑。

(二) 贫血表现 皮肤常呈现蜡黄色,睑结膜、口唇、指甲等处苍白,偶有轻度黄疸;疲乏无力,常伴有肝、脾肿大。

(三) 精神神经症状 可出现烦躁不安、易怒等症状。维生素 B₁₂缺乏者表现为表情呆滞、目光发直、对周围反应迟钝,嗜睡、不认亲人,少哭不笑,智力、动作发育落后甚至退步。重症病例可出现不规则性震颤,手足无意识运动,甚至抽搐、感觉异常、共济失调、踝阵挛和 Babinski 征阳性等。叶酸缺乏不发生神经系统症状,但可导致神经精神异常。

(四) 消化系统症状 常出现较早,如厌食、恶心、呕吐、腹泻和舌炎等。

【辅助检查】

(一) 血象 呈大细胞性贫血,MCV >94 fl,MCH >32 pg。血涂片可见红细胞大小不等,以大细胞为多,易见嗜多色性和嗜碱点彩红细胞,可见巨幼变的有核红细胞,中性粒细胞呈分叶过多现象。网织红细胞、白细胞、血小板计数常减少。

(二) 骨髓象 增生明显活跃,以红细胞系增生为主,粒、红系统均出现巨幼变,表现为胞体变大、核染色质粗而松、副染色质明显。中性粒细胞的胞浆空泡形成,核分叶过多。巨核细胞的核有过度分叶现象。

(三) 血清维生素 B₁₂和叶酸测定 血清维生素 B₁₂正常值为200~800ng/L,<100ng/L为缺乏。血清叶酸水平正常值为5~6ug/L,<3ug/L为缺乏。

(四) 其他 血清乳酸脱氢酶(LDH)水平明显升高。维生素 B₁₂缺乏者血清胆红素水平中等度升高,尿甲基丙二酸含量增高。

【诊断】 根据临床表现、血象和骨髓象可诊断为巨幼红细胞性贫血。在此基础上,如精神症状明显,则考虑为维生素 B₁₂缺乏所致。有条件时测定血清维生素 B₁₂或叶酸水平可进一步协助确诊。

【治疗】

(一) 一般治疗 注意营养,及时添加辅食;加强护理,防止感染;震颤明显不能进食者可用鼻饲数天。

(二) 去除病因 对引起维生素 B₁₂和叶酸缺乏的原因应予去除。

(三) 维生素 B₁₂和叶酸治疗 有精神神经症状者,应以维生素 B₁₂治疗为主,如单用叶酸反有加重症状的可能。维生素 B₁₂每次肌注100ug,每周2~3次,连用数周,直至临床症状好转,血象恢复正常为止;当有神经系统受累表现时,可予每日1mg,连续肌注2周以上;由于维生素 B₁₂吸收缺陷所致的患者,每月肌注1mg,长期应用。用维生素 B₁₂治疗后6~7小时骨髓内巨幼红细胞可转为正常幼红细胞;精神症状2~4天后好转;网织红细胞2~4天开始增加,6~7天达高峰,二周后降至正常;精神神经症状恢复较慢。

叶酸口服剂量为5mg,每日3次,连续数周至临床症状好转、血象恢复正常为止。同时口服维生素C有助叶酸的吸收。服叶酸后1~2天食欲好转,骨髓中巨幼红细胞转为正常;2~4天网织红细胞增加,4~7天达高峰;2~6周红细胞和血红蛋白恢复正常。因使用抗叶酸代谢药物而致残者,可用甲酰四氢叶酸钙(calc leucovorin)治疗。先天性叶酸吸收障碍者,口服叶酸剂量应增至每日15~50mg才有效。

【预防】 改善哺乳母亲的营养,婴儿应及时添加辅食,注意饮食均衡,及时治疗肠道疾病,注意合理应用抗叶酸代谢药物。

第五节 红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症

红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏症是一种遗传性溶血性疾病。本病分布遍及世界各地,估计全世界有2亿以上的人患有G-6-PD缺陷,但各地区、各民族间的发病率差异很大。高发地区为地中海沿岸国家、东印度、菲律宾、巴西和古巴等。在我国,此病主要见于长江流域及其以南各省,以四川、广东、广西、云南、福建、海南等省(自治区)的发病率较高,北方

地区较为少见。

【遗传学】 本病是由于 G-6-PD 基因突变所致。G-6-PD 基因定位于 Xq28, 全长约 20Kb, 含 13 个外显子, 编码 515 个氨基酸。G-6-PD 缺乏呈 X 连锁不完全显性遗传。男性只有一个 X 染色体, 故其 G-6-PD 基因缺陷称为半合子(hemizygote); 女性二个 X 染色体上 G-6-PD 基因均缺陷者, 为纯合子; 男性半合子和女性纯合子均发病, 酶活性呈显著缺乏; 如女性只有一个 X 染色体上 G-6-PD 基因缺陷者, 称为杂合子(heterozygote); 女性杂合子发病与否, 取决于其缺乏 G-6-PD 的细胞数量在细胞群中所占的比例, 在临床上有不同的表现度, 故称为不完全显性。

自 1986 年克隆了 G-6-PD 基因后, 尤其是 1991 年发表了此基因的全序列(20114 个碱基)之后, 开始在 DNA 水平来检测 G-6-PD 基因的突变类型。迄今, G-6-PD 基因的突变已达 122 种以上; 据国内、外文献报告, 中国人(含海外华裔)的 G-6-PD 基因突变型已达 17 种, 其中最常见的是 nt1376G→T, nt1388G→A, 两者占有所有突变的 50% 以上。而且到目前为止, 此两种突变型以及 nt95A→G 突变仅在中国人中发现, 存在于中国多个民族中。研究还显示, 同一地区的不同民族其基因突变型相似, 而分布在不同地区的同一民族其基因突变型则差异很大。

按照世界卫生组织标准化的生化方法研究, 迄今已发现 400 多种 G-6-PD 变异, 其中有 20 多种能发生溶血, 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酶活力增高, 此类极为罕见, 且无临床症状。

基因突变型和生化变异型之间尚无明确的关系, 不同生化变异型可以有相同的基因突变型, 而同一种生化变异型又可以有不同的基因突变型。因此, 两者间的关系有待进一步研究。

【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(GSHpx)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, 当机体受到氧化物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 5 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),硝基咪唑类(呋喃西林、呋喃唑酮),磺胺类药,砷类药(氯苯砷等),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 G-6-PD 缺乏症高发地区由 G-6-PD 缺乏引起的新生儿黄疸并不少见。感染、病理分娩、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。贫血大多数为轻度或中度。血清胆红素含量增高,重者可致胆红素脑病。

(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 缺乏较为常见;糖无氧酵解通路中酶缺乏所致者称之为 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。

【辅助检查】

(一) **红细胞 G-6-PD 缺乏的筛选试验** 常用 3 种方法:

1. **高铁血红蛋白还原实验** 正常还原率 >0.75;中间型为 0.74~0.31;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 分钟~30 分钟出现荧光;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

近年发现有些珠蛋白生成障碍性贫血的相关分子缺陷可能位于 β 珠蛋白基因的启动区或位点控制区(locus control region, LCR),称为非典型 β 珠蛋白生成障碍性贫血基因。这种基因如与 β^+ 或 β^0 珠蛋白生成障碍性贫血基因组成双重杂合子, β 珠蛋白基因表达受到明显影响。

根据 β^0 或 β^+ 珠蛋白生成障碍性贫血基因的组合,可产生以下3型 β 珠蛋白生成障碍性贫血:①重型:为 β^0 基因的纯合子(β^0/β^0)、部分 β^+ 基因的纯合子(β^+/β^+)及部分 β^0 和 β^+ 基因的双重杂合子(β^0/β^+);②中间型:为某些 β^+ 基因纯合子(β^+/β^+)、部分 β^0 和 β^+ 基因的双重杂合子(β^0/β^+)、非典型 β 地贫杂合子、重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血合并 α 或 $\delta\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血及某些变异型 β 珠蛋白生成障碍性贫血的纯合子等;③轻型:是 β^+ 、 β^0 和 $\delta\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血的杂合子。

【病理生理】 重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血患者 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而形成 α 链包涵体,由于包涵体附着于红细胞膜而使其变僵硬,在骨髓内被破坏而导致“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易被破坏;红细胞内的包涵体还影响红细胞膜的通透性,从而导致红细胞寿命缩短。以上原因使患儿在临床上呈现慢性溶血性贫血。贫血和缺氧刺激红细胞生成素分泌增加,促使骨髓造血增生,因而引起骨骼的改变,临床上出现特殊面容。贫血使肠道对铁的吸收增加,加上治疗过程中反复输血,使大量的铁在组织贮存,导致含铁血黄素沉着症。中间型 β 珠蛋白生成障碍性贫血的基因缺陷使珠蛋白合成受到部分抑制,尚有部分 β 珠蛋白生成,其病理生理改变与重型基本相似但较轻,发病年龄迟于重型,贫血程度及其他临床表现较重型者轻。轻型 β 珠蛋白生成障碍性贫血基因是杂合子状态,其 β 珠蛋白合成仅轻度减少,故其病理生理无改变或极轻微改变。

【临床表现】

(一) **重型** 又称Cooley贫血。患儿出生时无症状,至3~12个月开始出现症状,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,上述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、颧高、鼻梁塌陷,两眼距离增宽,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。

(二) **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。本型易被忽略,多在重型患者家系调查时被发现。HbA₂升高是本型的特点。

(三) **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,生长发育障碍亦较轻。

【辅助检查】

(一) **血象** 除轻型无贫血或轻度贫血外,中、重型患者呈现中度以上贫血;贫血为小细胞低色素性,MCV<80fl, MCH<28pg, MCHC<32%。网织红细胞正常或增高。外周血细胞涂片染色示红细胞大小不等,中央浅染色区扩大,出现异型、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-周小体等。

②脾功能亢进者；③巨脾引起压迫症状者。为防止术后感染，应在术前1~2周注射多价肺炎球菌疫苗，术后应用长效青霉素预防治疗1年。脾切除术后血小板数于短期内升高，如 $PLT > 800 \times 10^9/L$ ，应予抗血小板凝集药物如潘生丁等。

（四）造血干细胞移植 目前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有效率可达70%以上，这是目前能根治本病的方法。如有HLA相配的造血干细胞供者，应作为治疗重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血的首选方法。

（五）基因调控治疗 应用化学药物增加 γ 基因表达或减少 α 基因的表达，以改善 β 珠蛋白生成障碍性贫血的症状，称为基因调控治疗。已报导的药物有多种，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、红细胞生成素等，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，对于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 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办法。

二、 α 珠蛋白生成障碍性贫血

α -珠蛋白生成障碍性贫血是由于调控 α 珠蛋白的基因缺失或功能缺陷，导致 α 珠蛋白合成障碍的一组溶血性贫血。

【遗传学】 人类 α 珠蛋白基因簇位于16pter-p13.3。每条染色体上各有2个 α 珠蛋白基因，从5'端到3'端顺序分别为 α_2 、 α_1 基因，一对染色体共有4个 α 珠蛋白基因($\alpha\alpha/\alpha\alpha$)。 α_2 和 α_1 基因具有高度同源性，均由3个外显子和2个内含子组成。 α 珠蛋白生成障碍性贫血大多由基因缺失所致，少数为点突变所致。如果1条染色体上2个 α 珠蛋白基因均缺失，导致 α 链合成完全缺乏者，称为 α^0 珠蛋白生成障碍性贫血(基因型为 $-/\alpha\alpha$ ，过去称为 α 地贫1)。如果1条染色体上一个 α 珠蛋白基因缺失者，尚能合成少量 α 链，称为 α^+ 珠蛋白生成障碍性贫血，(基因型为 $-\alpha/\alpha\alpha$ ，过去称为 α 地贫2)。缺失1个 α 珠蛋白基因的 α 珠蛋白生成障碍性贫血又分为两种情况：一种是缺失 α_2 基因，称为左侧缺失(leftward deletion)，所缺失的是4.2kb基因片段($\alpha^{4.2}$)；另一种是缺失 α_2 基因的3'端和 α_1 基因的5'端，形成了由 α_2 的5'端和 α_1 的3'端构成的融合基因，称为右侧缺失(rightward deletion)，所缺失的是3.7kb片段($\alpha^{3.7}$)，又分为 $-\alpha^{3.7I}$ (1436bp)， $-\alpha^{3.7II}$ (1339bp)， $-\alpha^{3.7III}$ (171bp)。在我国两广地区以右侧缺失为主，江西、湖北等地则左侧缺失较多。

非缺失型 α 珠蛋白生成障碍性贫血是由基因点突变导致的 α 珠蛋白基因缺陷(α^T)所致，迄今已发现突变达10多种，国内以HbCS(Hb Constant Spring, α^{CS})和Hb QS(Hb Quong Sze, α^{QS})为主，其他则较少见。HbCS是由于 α 基因CD125突变(CTG \rightarrow CCG)阻碍了 α - β 二聚体的形成，进而影响四聚体的产生，此突变虽未导致不稳定血红蛋白的产生，但可导致 α 珠蛋白生成障碍性贫血。

由 α^0 和 α^+ 珠蛋白生成障碍性贫血的基因组合，可产生以下几种 α 珠蛋白生成障碍性贫血。

（一）静止型 此型是 α^+ 珠蛋白生成障碍性贫血基因的杂合子，只有1个 α 珠蛋白基因缺失或缺陷。

(一) 传染性肝炎或肝硬化 HbH 病贫血较轻,还伴有肝脾肿大、黄疸,少数病例还可能有肝功能损害,故易被误诊为黄疸型肝炎或肝硬化。但依靠病史、家族史以及红细胞形态观察、血红蛋白电泳检查即可鉴别。

(二) 遗传性球形红细胞增多症(hereditary spherocytosis, HS) HS 是一种红细胞膜结构缺陷的遗传性溶血性疾病,以贫血、黄疸、脾肿大、血液中球形红细胞增多和红细胞渗透性增高为特点。HbH 病的贫血程度和遇诱因后溶血加重的特点与 HS 有相似之处。但通过红细胞形态观察、红细胞渗透脆性测定及血红蛋白电泳可资鉴别。

【治疗】 静止型和轻型 α 珠蛋白生成障碍性贫血无需特殊治疗。重型 α 珠蛋白生成障碍性贫血多在胎儿期或娩出后死亡,目前暂无治疗方法;子宫内造血干细胞移植处于研究阶段,尚未能在临床应用。中间型 α 珠蛋白生成障碍性贫血治疗介绍如下:

(一) 一般治疗 适当注意休息和营养,积极预防感染。

(二) 输血和铁螯合剂 由于 HbH 病贫血程度较轻,故输血量和输血频率均比重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血为少。因此,发生铁超负荷也较少,一般不必用铁螯合剂,只有在较长时间反复输血,出现铁超负荷之后才需使用铁螯合剂,其剂量和方法如前述。

(三) 急性溶血危象处理 如发生急性溶血危象,应对诱发急性溶血危象的原因进行治疗,如控制感染、停用导致溶血的药物等。供给足够水分,注意纠正电解质和酸碱失衡;口服或静脉补碱,使尿液保持碱性。贫血较重时应予输注红细胞。溶血危象呈自限性,大多于 7-14 天恢复。

(四) 脾切除 是目前治疗 HbH 病的重要方法之一,能明显改善贫血症状和减少输血。注意事项同前。

【预防】 同 β 珠蛋白生成障碍性贫血。婚前指导避免 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因携带者联姻,产前诊断胎儿水肿综合征并及时中止妊娠,是目前预防本病行之有效的办法。

第七节 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。

一、急性型原发性血小板减少性紫癜

【病因与发病机制】 本病的病因和发病机制尚未完全清楚。发病前常有急性病毒感染病史,少数病例发病前有疫苗接种史。病毒感染或其他因素使机体产生血小板相关抗体(PAIgG), PAIgG 与血小板膜发生交叉反应,使血小板受到损伤而被单核-巨噬细胞系统破坏,使血小板的寿命缩短,导致血小板减少。PAIgG 产生的机制尚未完全清楚,近年研究显示, T 细胞功能缺陷可能是抗体产生的重要原因。实验证明, ITP 患者细胞因子明显异常,代表 Th_1 型细胞因子(如 IL-2、IL-6、IFN- γ 、IL-11 等)升高,而代表 Th_2 型细胞因子(如 IL-4)则下降,说明 ITP 时 Th_1 与 Th_2 之间失衡。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。

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。补体在ITP的发病也起一定作用,ITP患者血小板检测到C₃、C₄与IgG相关,引起血小板寿命缩短。

【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。患儿女于发病前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,常伴有鼻出血或齿龈出血,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%患儿女于发病后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0.5%~1%,主要致死原因为颅内出血。

【辅助检查】

(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。用荧光标记、酶联免疫或放射免疫法等方法测定,特异性较低(特异性19%,敏感性70%),不能区分免疫性和非免疫性血小板减少。新开展的蛋白特异分析法(protein-specific assays),如抗原捕捉法(antigen capture assays,AC)和血小板抗原单克隆抗体固定法(monoclonal antibody immobilization of platelet antigens,MAIPA),能够测定结合在血小板表面的糖蛋白以及血小板内的抗GPⅡb/Ⅲa自身抗体,特异性较高(特异性91%,敏感性39%),并且能区分免疫性或非免疫性血小板减少。此外,AC法检测抗GPIIb/Ⅲa自身抗体,特异性达92%,敏感性66%。

(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。出血严重者可用冲击疗法: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) **大剂量静脉丙种球蛋白** 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,从而干扰单核巨噬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巨噬细胞所破坏;③抑制自身免疫反应,使抗血小板抗体减少。单独应用大剂量静脉滴注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,连用 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 周一次。副作用少,偶有过敏反应。

(四) 输血小板和红细胞 急性 ITP 患儿血循环中有大量 PAIgG,输入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。

(五) 脾切除 绝大多数急性 ITP 不必脾切除。脾切除适应证是:①发生危及生命的颅内出血或内脏大出血,应用其他方法治疗无效时,考虑紧急切脾;②须依赖大剂量泼尼松而又发生严重合并症者,可在 6 个月至 1 年内考虑切脾。脾切除时应注意有无副脾,如有者应同时切除。近年国外开展腹腔镜方法进行脾切除,取得良好效果。

二、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,新近发现 HIV 感染患儿可发生慢性 ITP。发病机制尚未完全明了,目前已知与以下因素有关。

(一) 免疫因素 慢性型是一种自身免疫的过程。患者血清中含有抗原特异性的自身抗血小板抗体,主要是 IgG,少数为 IgM。自身抗体作用于血小板膜糖蛋白(GPs),对血小板具有破坏作用。自身抗体产生机制未明,研究显示,CD4⁺ 和 HLA-DR 限制的 T 细胞在抗 GPs 抗体的产生及慢性 ITP 的病理过程中起重要作用。

此外,自身抗体使毛细血管内皮损伤,导致毛细血管通透性增加;还可使血小板第 3 因子活性减低,至血小板聚集和粘附功能减弱;这些因素可加重血小板减少所致的出血。

(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%的血小板是在脾、肝中被破坏和清除。附有 PAIgG 的血小板在脾、肝内被阻滞而被单核巨噬细胞吞噬和清除,导致血小板减少。脾也是产生抗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,在间歇期可无出血或仅有轻度鼻出血,约 30% 患儿于发病数年后可自然缓解。反复发作者脾脏常轻度肿大。

【辅助检查】 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。本型与急性型鉴别见表 13-5。本病伴有溶血性贫血者,称为 Evans 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、潘生丁非那西丁等),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 1~2mg/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 个月后,如血小板保持在有效止血水平,即 $>50\times 10^9/L$

时,即可停药。

表 13-5 急性型与慢性特发性血小板减少性紫癜的鉴别

	急性型	慢性型
发病年龄	2~8岁小儿	学龄期以后儿童
起病	急	缓
出血程度	重	较轻
病程	<6月	>6月,迁延
PLT	大多 $<20 \times 10^9/L$	一般在 $(30 \sim 80) \times 10^9/L$
骨髓巨核细胞	计数正常或增多,胞体大小不一,以小型为多,幼稚巨核细胞增多,分叶减少	计数显著增多,核浆发育不平衡,产血小板巨核细胞明显减少,胞浆出现空泡变性

(三) 大剂量静脉丙种球蛋白 同急性 ITP。

(四) 抗-D 免疫球蛋白(anti-D immunoglobulin) 又称抗 Rh 球蛋白,其作用机理尚未完全清楚,主要作用是封闭网状内皮细胞的 Fc 受体。其升高血小板作用较激素和大剂量静脉丙种球蛋白慢,但持续时间较长。常用剂量每日 $25 \sim 50 \mu g/kg$,静脉注射,连用 5 天为一疗程。主要副作用是轻度溶血性输血反应和 Coombs 试验阳性。

(五) 免疫抑制剂 适用于长期应用上述治疗方法无效、或复发的难治性患者。常选用:长春新碱每次 $0.05 \sim 0.075 mg/kg$ (总量 $<2mg$),或小剂量每次 $0.02 \sim 0.03 mg/kg$,加等渗氯化钠 20ml 静脉注射,或加入 250ml 等渗氯化钠中静脉点滴(注意避光),每周一次,连用 4~6 周;硫唑嘌呤每日 $2 \sim 3 mg/kg$,分 3 次服,用药 1 个月~数月;环磷酰胺每日 $1.5 \sim 3.0 mg/kg$,分 3 次口服,或每次 $300 \sim 600 mg/m^2$,每周静脉点滴 1 次,连用 8 周无效者停药,有效者用 8~12 周;环孢素 A 每日 $4 \sim 9 mg/kg$,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 切脾术有效率约 70%,适用于病程超过 1 年,血小板持续 $<50 \times 10^9/L$ (尤其是 $<20 \times 10^9/L$)、有较重出现症状者,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,剂量每日 $10 \sim 15 mg/kg$,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 $0.2 g/kg$,加入等渗葡萄糖液中静滴,20 天为一疗程。干扰素对部分病例有效,剂量每日 $1 \sim 5 万 U/kg$,皮下或肌肉注射,常用 12 天。

第八节 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。其共同特点为终身轻微损伤后发生长

时间出血。

【病因和发病机制】 血友病甲和乙均为 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,而引起血液凝固障碍,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 减低或缺乏的机制尚未明了。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、反复关节出血或深部组织(肌肉、内脏)出血,并常导致关节畸形;2%~5% 者为中型,患者于轻微损伤或手术后即严重出血,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,但无自发性出血或关节出血;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。患者的出血程度与Ⅺ因子的活性高低并不相关,有些患儿的因子Ⅺ活性虽为 $\geq 20\%$,却可有严重出血。本病患儿常合并 V、Ⅶ等其他因子缺乏。

【辅助检查】 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 3 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试验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(表 13-6)。

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。

【诊断与鉴别诊断】 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。

表 13-6 血友病甲、乙、丙纠正试验

患者血浆加入	血友病甲	血友病乙	血友病丙
正常血浆	纠正	纠正	纠正
正常血清	不能纠正	纠正	纠正
经硫酸钡吸附正常人血浆	纠正	不能纠正	纠正

【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 13-6。

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 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 13-7。

表 13-7 因子Ⅷ、因子Ⅸ替代疗法剂量和用法

出血程度	因子Ⅷ剂量和用法	因子Ⅸ剂量和用法
早期轻度出血	10~15 U/kg, q12h, 共 1~3 次	15~30 U/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 50 U/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 80 U/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. 输新鲜全血或血浆 血友病甲患者需输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 10 ml/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,仅适用于轻症患儿。

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、传播病毒传染病

等;大量反复应用者可出现肺水肿。

约5%~25%血友病甲患者经反复因子Ⅷ替代治疗后,血浆中出现抗因子Ⅷ抗体。当输注常规剂量因子Ⅷ后无效者,常提示因子Ⅷ抗体存在,如有条件测定抗体可协助确诊。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链球菌蛋白A吸附抗体。因子Ⅸ抗体发生率较低,如发生,可加大因子Ⅸ剂量即可达到止血目的。

(四) 药物治疗 ①1-脱氧-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,可用于治疗轻型血友病甲患者,减轻其出血症状,剂量为0.2~0.3μg/kg,溶于20ml等渗氯化钠中缓慢静注,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),每次滴0.25ml,作用相同;②其他: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有成功的报道。

【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基因携带者,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法进行产前诊断,如确定胎儿为血友病甲患者,可及时终止妊娠。

第九节 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,并激活纤维蛋白溶解系统,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、暴发性紫癜、狼疮性肾炎等;④新生儿疾病,如新生儿硬肿症、窒息、呼吸窘迫综合征、新生儿溶血等;⑤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 体内凝血系统被激活和血栓形成的机制尚未完全清楚,目前认为与下述因素有关。

1. 凝血酶生成 传统认为,DIC发病过程中凝血酶的生成由二个不同途径激活:①内源凝血系统的激活,是指内毒素及其他致病因子引起血管内皮损伤、胶原组织暴露,激活因子Ⅻ或直接激活因子Ⅺ,进而激活因子Ⅸ和因子Ⅹ,诱发凝血酶原转化为凝血酶;②外源凝血系统的激活,是指组织损伤和细胞破坏等因素促使组织释放出大量组织因子(TF)进入血循环,TF活化因子Ⅶ并与活化的因子Ⅶ结合成复合物,进而活化因子Ⅹ,诱发凝血酶原转变成凝血酶。

近年动物 DIC 模型研究显示,注射组织因子抑制物和活化因子Ⅷ抑制物后能阻止内毒素诱发 DIC 的发生,而应用内源凝血因子抑制物后却不能阻止内毒素诱发 DIC 的发生。因此,目前认为,即使在内毒素诱发的 DIC,组织因子的释放是凝血酶生成的根本原因。

组织因子在脑、肺、子宫等器官含量非常丰富,亦存在于其他组织、单核细胞、巨噬细胞和内皮细胞之中。造成大量组织因子进入血循环诱导 DIC 有以下原因:

(1)组织损伤:可直接释放组织因子进入血循环。

(2)细胞因子的作用:近年研究显示,细胞因子在 DIC 的发病过程中发挥非常重要的作用,不同病因所产生的细胞因子可略有不同,但释放多种细胞因子激活凝血途径是它们共同特征。白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子(TNF)最为重要,此外还有 IL-1、IL-8 和血小板活化因子(PAF)等。这些细胞因子能促进组织因子的释放、损伤血管内皮细胞、抑制生理抗凝机制、抑制纤维蛋白溶解,导致 DIC 的发生。

(3)血细胞的作用:近年研究还注意到内毒素诱发的 DIC 都有白细胞参与,白细胞(尤其是单核细胞)能产生组织因子,诱发凝血酶的生成。

红细胞和血小板破坏后可直接释放促凝物质进入血循环,诱发凝血酶的生成。

2. 凝血抑制因子缺乏 正常情况下凝血酶的生成受生理性抗凝系统的调节。在 DIC 发病过程中,由于细胞因子及其他因素使主要生理抗凝物质缺乏,以致不能抑制凝血酶的生成和抗凝作用减弱。

(1)抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)水平下降:AT-Ⅲ是重要的凝血酶抑制物。DIC 时 AT-Ⅲ水平下降,其原因:①凝血过程 AT-Ⅲ被消耗;②活化中性粒细胞释放出弹性蛋白酶可降解 AT-Ⅲ;③ AT-Ⅲ系统本身受损伤。

(2)蛋白 C 系统损伤:DIC 时一方面由细胞因子介导的内皮细胞血栓调节素活性下降,另一方面蛋白 S 的游离部分亦下降,这二种蛋白同时下降造成蛋白 C 活性明显下降。

(3)组织因子通路抑制物(TFPI)缺乏:TFPI 能与 TF/Ⅶ_a/Ⅹ_a复合物结合而起抗凝作用,尽管 DIC 时还没有获得 TFPI 缺乏或活性下降的直接证据,但已证实 TFPI 对组织因子活性的调节不足。

3. 纤维蛋白溶解缺陷 I 型纤维蛋白溶酶原活化抑制物(PAT-1)是纤维蛋白溶解系统的主要抑制物。动物实验证明,在 DIC 凝血活性高峰期,血浆 PAT-1 水平明显升高,纤维蛋白溶解系统大部分受到抑制。临床研究也证实纤维蛋白溶解受 PAT-1 所抑制,尽管在纤维蛋白形成时有纤维蛋白溶解反应,但这种溶解反应太低,不足以去除纤维蛋白的沉积。

4. 单核-巨噬细胞功能损伤 正常情况下,单核细胞-巨噬系统有清除血循环内的凝血酶、凝血活酶、纤溶酶,纤维蛋白及其降解产物的功能,暴发肝炎、肝硬化、长期应用肾上腺皮质激素、脾切除或脾功能下降等可使单核-巨噬细胞的功能受损,清除上述物质的功能减弱,加速凝血过程。

此外,代谢性酸中毒可使血管内皮细胞损伤,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;大量应用抗纤溶药物可使纤溶系统受到抑制;这些因素均可加重 DIC。

上述几种因素中一种或一种以上同时作用,均可形成大量病理性凝血酶,使血液凝固性增高、处于高凝状态,导致循环内广泛凝血、血栓形成;此过程消耗大量凝血因子,使血液由高凝状态转变为消耗性低凝状态而导致出血。

【辅助检查】 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,凝血时间可缩短。
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 PT 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 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 DIC 早期血浆中 AT-III 即明显减少。正常值为 80%~100%(活性)。
7. 因子 VIII 测定 DIC 时因子 VIII 中有促凝作用的 VIII:C 部分减少,而因子 VIII 相关抗原(VIII:Ag)部分不减或增多,故 VIII:C/VIII:Ag 比值降低(正常时比值为 1)。
8. 蛋白 C 测定,DIC 时蛋白 C 浓度下降。正常值 $0.8 \sim 1.2U/ml$ 。

(二) 反映纤维蛋白形成及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 天后转为阴性,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,而不含抗血纤素,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。但肺栓塞或动、静脉栓塞患儿也可升高。
4. 凝血酶时间(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 二聚体是一种新的抗原,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过程。DIC 患者 D 二聚体异常升高。此试验对 DIC 有特异性。

此外,观察外周血染色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。

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)、凝血酶调节蛋白(Tm)、前列环素(PGI₂)、组织型纤溶酶原活化素(tPA)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

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记物 如纤维蛋白肽 A(FPA)和 B- β 15-42 肽、凝血酶原活性肽片段 1、2(F_1 、 F_2)、可溶性纤维蛋白、凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、纤维酶- α_2 -纤维酶复合物(PAP)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,并在此基础上有出血倾向、微血管栓塞、休克和溶血等临床征象,或对抗凝治疗有效,即应高度警惕发生 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者年龄(新生儿日龄)、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。

尽管实验方法很多,目前仍以①血小板计数;②PT 或 KPTT;③AT-III;④纤维蛋白原含量;⑤3P 试验、FDP 或 D-二聚体测定等 5 项作为常用检查项目,如这些项目中 3 项阳性,结合临床特点可作出诊断。

【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,还可降低血液粘稠度、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 DIC 是否应用肝素尚有争论。肝素通过与 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,并有抑制血小板聚集、裂解及促使纤维蛋白溶解的作用;新近研究显示肝素还能在 mRNA 水平抑制单核细胞合成细胞因子。通常给药后 1~3 小时约 50% 肝素因灭活而失效,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有明显栓塞症状者;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血中发生作用时,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 60~125U/kg(1mg=125U)加入等渗氯化钠或葡萄

2)普通 B 细胞型(C-ALL): CD_{10} 、 CD_{19} 、 $CyCD_{22}$ 及 HLA-DR 阳性; Cy Ig(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 L_1 型。临床表现同早期前 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 L_3 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 CD_{13} 、 CD_{33} 、 CD_{14} 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,通常分为以下 3 型:

(1)标危型急性淋巴细胞白血病(SR-ALL):凡符合以下各项者为 SR-ALL:① $WBC < 50 \times 10^9/L$;②年龄 ≥ 1 岁, < 6 岁;③泼尼松试验效应良好(泼尼松 $60mg/m^2$ 诱导 7 天,第 8 天外周血白血病细胞 $< 1 \times 10^9/L$);④染色体核型无 $t(9;22)$ 或 $t(4;11)$;⑤免疫分型为非 T 或非成熟 B-ALL;⑥无中枢或睾丸白血病;⑦诱导治疗第 15 天骨髓(BM)明显抑制或原淋+幼淋 $< 5\%$ 者。

(2)中危型急性淋巴细胞白血病(MR-ALL):凡符合以下各项者为 MR-ALL:① $WBC \geq 50 \times 10^9/L$;②年龄 < 1 岁, ≥ 6 岁;③泼尼松试验效应良好者;④染色体核型无 $t(9;22)$ 或 $t(4;11)$;⑤免疫分型为 T-ALL 或非成熟 B-ALL;⑥如有中枢神经系统白血病(CNSL)者仅为脑膜病变且经化疗后能控制;⑦诱导化疗后第 15 天 BM 呈不同程度抑制。原淋+幼淋为 5%~25%者。

(3)高危型急性淋巴细胞白血病(HR-ALL):凡符合以下各项者为 HR-ALL:①泼尼松试验效应差者;②染色体核型为 $t(9;22)$ 或 $t(4;11)$;③免疫分型为成熟 B-ALL;④CNSL 为脑实质病变,或虽为脑膜病变但经化疗仍未能控制;⑤诱导治疗第 15 天 BM 部分抑制或不抑制,原淋+幼淋 $> 25\%$ 。

(二)急性非淋巴细胞白血病(acute non-lymphoblastic leukemia, ANLL)

1. FAB 分型

(1)原粒细胞白血病未分化型(M_1):骨髓中原粒细胞 $\geq 90\%$,早幼粒细胞很少,中幼粒以下各阶段细胞极少见,可见 Auer 小体。

(2)原粒细胞白血病部分分化型(M_2):骨髓中原粒和早幼粒细胞共占 50%以上,可见多少不一的中幼粒、晚幼粒和成熟粒细胞,可见 Auer 小体; M_2b 型即以往命名的亚急性粒细胞白血病,骨髓中有较多的核、浆发育不平衡的中幼粒细胞。

(3)颗粒增多的早幼粒细胞白血病(M_3):骨髓中颗粒增多的异常早幼粒细胞占 30%以上,胞浆多少不一,胞浆中的颗粒形态分为粗大密集和细小密集两类,据此又可分为两型,即粗颗粒型(M_{3a})和细颗粒型(M_{3b})。

(4)粒-单核细胞白血病(M_4):骨髓中幼稚的粒细胞和单核细胞同时增生,原始及幼稚粒

细胞>20%；原始、幼稚单核和单核细胞 \geq 20%；或原始、幼稚和成熟单核细胞>30%，原粒和早幼粒细胞>10%。除以上特点外，骨髓中异常嗜酸粒细胞增多。

(5)单核细胞白血病(M₅)：骨髓中以原始、幼稚单核细胞为主。可分为两型：①未分化型，原始单核细胞为主，>80%；②部分分化型，骨髓中原始及幼稚单核细胞>30%，原始单核细胞<80%。

(6)红白血病(M₆)：骨髓中有核红细胞>50%，以原始及早幼红细胞为主，且常有巨幼样变；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Ⅱb/Ⅲa(GPⅡb/Ⅲa)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，主要表现为如下。

(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，鼻出血或齿龈出血等；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、鼻出血、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炎，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(central nervous system leukemia, 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。由于化疗药物不易透入睾丸,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(chloroma)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。

【辅助检查】 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,大多为正细胞正血色素性贫血。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. 碱性磷酸酶 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(aplastic anemia) 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(infectious mononucleosis) 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(leukemoid reaction) 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;中性粒细胞碱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;早期予连续强烈化疗;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。连续完全缓解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;并发病毒感染者可用阿昔洛韦(acyclovir)或更昔洛韦(ganciclovir)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,可予以G-CSF、GM-CSF等集落刺激因子。

4. 高尿酸血症(hyperuricemia)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,可用肝素等治疗。

(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 13-8。急性白血病的化疗通常按下述次序分阶段进行。

表 13-8 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
地塞米松(Dex)	同上	口服	每日 6~10mg/m ² 分3次	同上
环磷酰胺(CITX)	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
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/kg, 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

药物	主要作用	给药途径	剂量和用法	毒性作用
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, 恶心, 呕吐
全反式维 A 酸 (A-TRT)	诱导分化剂, 与 PML/RAR α 融合基 因结合		每日 30 - 60mg/m ² , 分 2 - 3 次口服	维 A 酸综合征
三氧化二砷(As ₂ O ₃)	下调 BCL-2 基因表 达, 诱导细胞分化和 促进凋亡	静滴	每日 0.2 - 0.25mg/ kg	消化道症状, 皮肤色 素沉着, 关节肌肉酸 痛, 肝脾功能损害

* 剂量和用法随方案而不同。

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。M₃ 型常选用全反式维 A 酸(ATAR)或三氧化二砷(As₂O₃)进行“诱导分化”治疗。

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。

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 CNSL 在 3 年化疗期间的发生率可高达 50% 左右; 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儿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(Dex)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-硫鸟嘌呤(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 2 - 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、阿糖胞苷、地塞米松 3 种药物联合鞘内注射, 剂量见表 13-9。不同类型白血病的用法稍有不同, 参阅各型的治疗部分。

(2) 大剂量甲氨蝶呤-四氢叶酸钙(HDMTX-CF)疗法: 多用于急淋, 每 10 - 14 天为 1 疗程。每疗程 MTX 剂量为 2 - 5g/m², 其中 1/6 量 (< 500mg) 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 MTX 36 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 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 。

表 13-9 不同年龄三联鞘注药物剂量($\text{mg}/\text{次}$)

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

(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(无单侧放疗);与此同时继续进行巩固、髓外白血病防治和早期强化治疗。在维持缓解治疗期发生 TL 者,按上法予以治疗,紧接着用 VDLDex 和 VP16 + Ara-C 方案各一疗程。

(五) 造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) HSCT 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 HSCT 多用于急性非淋巴细胞白血病和部分高危型急性淋巴细胞白血病患者,一般在第 1 次化疗完全缓解后进行,其 5 年无病生存率约 $50\% \sim 70\%$;标危型急性淋巴细胞白血病一般不采用此方法。

【预后】 近十年来由于化疗方法的不断改进,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 $70\% \sim 80\%$;急性非淋巴细胞白血病的初治完全缓解率亦已达到 80% ,5 年无病生存率约 $40\% \sim 60\%$ 。

【附】 造血干细胞移植和常用化疗方法举例

一、造血干细胞移植

造血干细胞移植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

VOD),输血后肝炎及其他原因所致的肝损害;②泌尿系统,急性肾功能损害、出血性膀胱炎、肾脏感染、溶血尿毒综合征、抗利尿激素分泌不适当综合征及代谢性肾脏并发症(急性肿瘤溶解综合征);③中枢神经系统,白质脑病、中枢感染、脑出血、药物性中枢系统病变等;④消化系统有口腔粘膜溃疡、恶心呕吐等。晚期并发症较广泛,可累及各个系统,主要有间质性肺炎和眼部病变等。此外,强烈化疗和放疗可发生移植后继发性恶性肿瘤。

10. 血制品输注和营养的支持 在受者骨髓完全抑制期间应及时输注红细胞和血小板。移植过程因强烈化疗及放疗等可造成严重营养障碍,应予经口或静脉营养。

通常在移植后 21~28 天时患者外周血粒细胞计数仍未稳定于 $0.2 \times 10^9/L$ 以上时称之为移植失败,是直接危及患者生命的严重问题。

二、常用化疗方法举例

1. SR-ALL 的化疗

(1)诱导治疗:例如 VDLP 方案 4 周:长春新碱(VCR) $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ (每次最大量不超过 2mg) 静注,每周 1 次,共 4 次;柔红霉素(DNR) $30\text{mg}/\text{m}^2$,快速静脉滴注,第 8、第 9 天(d8、d9,下同),共 2 次;左旋门冬酰胺酶(L-Asp) $5000 \sim 10000\text{u}/\text{m}^2$,静脉滴注或肌肉注射,从 d9 开始隔日 1 次,共 8 次;泼尼松(Pred)d1~d28,每日 $60\text{mg}/\text{m}^2$,分 3 次口服,d29 开始每 2 日减半量,1 周内减停。

(2)巩固治疗:在诱导治疗 28 天达完全缓解时,宜在 d29~d32 开始巩固。例如 CAM 方案:环磷酰胺(CTX) $800 \sim 1000\text{mg}/\text{m}^2$,于 d1 快速静脉滴注(注意水化和保持尿碱性);Ara-C $1\text{g}/\text{m}^2$,d2~d4,每 12 小时静滴 1 次,共 6 次;6-MP 每日 $50\text{mg}/\text{m}^2$,d1~d7,晚间 1 次口服。

(3)髓外白血病预防性治疗

1)三联鞘内注射:于诱导治疗第 1 日先用 Ara-C + Dex 1 次;此后三联注射(剂量见表 10-8)于 d8、d15、d22,共 3 次;早期强化治疗末 1 次。

2)HDMTX-CF 疗法:常于巩固治疗休息 1~3 周后开始,如中性粒细胞绝对计数(ANC) $> 1.5 \times 10^9/L$,白细胞计数 $\geq 3.0 \times 10^9/L$,肝、肾功能无异常时则应尽早开始。每 10~14 天 1 疗程,共 3 个疗程。MTX $2\text{g}/\text{m}^2$,方法同前述。

(4)早期强化治疗:例如 VDLDex 方案:VCR、DNR 均于 d1、d8 各一次,剂量同前;L-Asp $5000 \sim 10000\text{U}/\text{m}^2$,于 d2、d4、d6、d8,共 4 次;Dex 每日 $8\text{mg}/\text{m}^2$,d1~d14,第 3 周减停。休息 1~2 周,接依托泊苷(鬼臼乙叉甙,VP16) + Ara-C 方案:VP16 $300\text{mg}/\text{m}^2$,然后继续滴注 Ara-C $300\text{mg}/\text{m}^2$,于 d1、d4、d7,共 3 次。

(5)维持和加强治疗

1)维持治疗:6-MP + MTX:6MP 每日 $75\text{mg}/\text{m}^2$,夜间睡前顿服,共 21 次;MTX 每次 $20 \sim 30\text{mg}/\text{m}^2$,肌肉注射或口服,每周 1 次,连用 3 周;接着 VDex 1 周(剂量同前);如此重复序贯用药,遇强化治疗暂停。

2)加强治疗:自维持治疗期起,每年强化一次,第 1、第 3 年选用 VDLDex(剂量方法同早期强化),第 2 年末选用 VP16 + Ara-C(同早期强化)。

3)HDMTX-CT 治疗和鞘内注射:从维持治疗第 2 个月开始,每 3 个月 1 次 HTMDX-CF,共 8 次,然后每 3 个月三联鞘内注射 1 次,直至治疗中止。

4)总疗程:自维持治疗算起,女孩为 2.5 年,男孩为 3 年。

2. MR-ALL 的化疗 除以下 3 点外其他同 SR-ALL:①诱导治疗的 DNR 增加 1 次(共 3 次);②髓外白血病预防改为 MCA 方案:HDMTX $3\text{g}/\text{m}^2$,用法同前,每 2 周 1 次共 4 次(d1、d15、d29、d43);CF15~ $30\text{mg}/\text{m}^2$,用法同前;Ara-C 每日 $200\text{mg}/\text{m}^2$,皮下注射或持续静脉滴注 24 小时,d9 开始每 2 周 1 次,共 4 次;③维持期间的加强治疗,每年第 3、第 9 个月各用 COAD-ex 方案 1 疗程(CITX 为 $600\text{mg}/\text{m}^2$),每年第 6 个月用 VDLDex 方案,每年第 12 个月用 VM26 或 VP16+Ara-C 1 疗程。

3. HR-ALL 的化疗

(1)诱导治疗:同 MR-ALL,如有条件以 IDA 代替 DNR,IDA 剂量为每日 $10\text{mg}/\text{m}^2$,共 3 次。

(2)巩固治疗和髓外白血病防治:下述 3 个方案按顺序应用:①Dex 每日 $8\text{mg}/\text{m}^2$,口服,d1~d7;VCR $1.5\text{mg}/\text{m}^2$,静注,d1,d6;HD Ara-C $2\text{g}/\text{m}^2$,静滴,q12h×2 次,d5;L-Asp $25000\text{U}/\text{m}^2$,静滴,d6;HDMTX $3\text{g}/\text{m}^2$,用法同前,d1;②Dex 同上,d1~d6;VCR 同上;DNR $30\text{mg}/\text{m}^2$,静滴,d5;异环磷酰胺(IFO) $800\text{mg}/\text{m}^2$,静滴(>1h),q12h×2 次,d3 下午开始,应同时予美斯钠;L-ASP 同上;HDMTX $3\text{g}/\text{m}^2$,d1;③Dex $8\text{mg}/\text{m}^2$,d1~d6;HD Ara-C $2\text{g}/\text{m}^2$,静滴,q12h×4 次,d1,d2;VP16 $100\text{mg}/\text{m}^2$,静滴(>2h),q12h×3 次;L-Asp 同上;IT,d5。

颅脑放疗适应证、剂量和方法同前述。

(3)早期强化治疗:同 SR-ALL。

(4)维持和强化治疗:维持和强化治疗同 MR-ALL。

已作颅脑放疗者每 12 周三联鞘注 1 次直至治疗中止;未作放疗者用 HDMTX,自维持治疗第 2 个月开始,每 3 个月 1 次共 8 次,然后每 3 个月三联鞘内注 1 次。

(5)总疗程:自维持治疗算起,女孩为 3 年,男孩为 3.5 年。

4. 急性非淋巴细胞白血病的治疗(M_3 型例外)

(1)诱导治疗:①DA 方案:DNR 每日 $30\sim 40\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,每日 1 次,d1~d3;Ara-C 每日 $150\sim 200\text{mg}/\text{m}^2$,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 $100\sim 150\text{mg}/\text{m}^2$,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 疗程。

2)骨髓抑制性维持治疗 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。或选用根治性强化治疗,例如 HD Ara-C+DNR(或)VP16 方案:Ara-C 每 12 小时静脉滴注 1 次,每次 $2\text{g}/\text{m}^2$,d4~d6;DNR 每日 $30\text{mg}/\text{m}^2$,每日静脉滴注 1 次,d1~d2;当 NDR 累积量 > $360\text{mg}/\text{m}^2$ 时,改为 VP16 每日 $100\text{mg}/\text{m}^2$,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)中枢白血病治疗 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。

5. M_3 型的治疗 M_3 型是 ANLL 的特殊类型,目前常选用全反式维 A 酸(ATRA)或三氧化二砷(As_2O_3)进行“诱导分化”治疗,待缓解后予维持治疗。

(1)诱导分化:ATRA 每日 $30\sim 60\text{mg}/\text{m}^2$,分 2~3 次口服,约 30~60 天可获缓解。ATRA 主要副作用有维 A 酸综合征、高白细胞综合征、高组胺综合征和颅内压增高。或选用 As_2O_3 每日 $0.2\sim 0.25\text{mg}/\text{kg}$,静脉滴注(3~4 小时),每日 1 次,连续 28 天为一疗程,间歇 5~7 天。

多数1个疗程可获得缓解。主要副作用有消化道症状、皮肤色素沉着、颜面下肢水肿、关节肌肉酸痛,肝肾功能损害等。

(2)维持治疗:CR后予联合强化治疗,常选用以下方案:①化疗:DA、HA、VP16 + Ara-C(或IDA + Ara-C)方案轮换化疗,以6-MP + MTX维持治疗;②化疗与ATRA(或 AS_2O_3)交替应用:即化疗1~2个疗程后再应用1~2个月ATRA(或 AS_2O_3)。

(李文益)

第十四章 神经肌肉系统疾病

第一节 神经系统解剖生理特点及检查方法

一、神经系统解剖生理特点

在小儿生长发育过程中,神经系统发育最早,速度亦快。出生时脑平均重量约为 370g,相当于体重的 $1/8 \sim 1/9$,6 个月时即达 700 克左右,1 岁时约达 900g;成人脑重约为 1500g,相当于体重的 $1/35 \sim 1/40$ 。新生儿大脑已有主要的沟回,但沟裂较浅,皮层较薄;出生时皮质已具有 6 层结构,但细胞分化不成熟,树突少,3 岁时细胞分化基本成熟,8 岁时接近成人。胎儿 10~18 周是神经元进行增殖的旺盛时期,增殖的神经细胞分别移行到大脑皮层、基底神经节和小脑。如果致病因素影响了神经细胞的增殖、移行、凋亡等过程,就会导致脑发育畸形。小儿出生后,大脑皮层神经细胞数目已同成人,以后的主要变化是神经细胞体积增大、树突的增多、髓鞘的形成和功能的日趋成熟。

神经髓鞘的发育从胎儿第 6 个月开始,至婴幼儿时期,神经纤维外层髓鞘的形成还不完善。髓鞘形成时间在神经系统各部位也不相同,脊髓神经是在胎儿 4 个月时开始形成,3 岁时完成髓鞘化;锥体束在胎儿 5~6 月开始形成,生后 2 岁完成;皮层的髓鞘化则最晚。故婴幼儿时期,外界刺激引起的神经冲动传入大脑,不仅速度慢,易于泛化,而且不易在大脑皮层内形成稳定兴奋灶。

新生儿皮层下中枢如丘脑、苍白球在功能上已较成熟,但大脑皮层及新纹状体发育尚未成熟,故出生时的活动主要由皮层下中枢调节,以后脑组织逐渐发育成熟,转变为主要由大脑皮层调节。脑干在出生时已发育较好,呼吸、循环、吞咽等维持生命之中枢已发育成熟。脊髓在出生时已具备功能,重约 2~6g,2 岁时结构已接近成人。脊髓下端在新生儿期位于第三腰椎下缘,4 岁时上移至第一腰椎,故做腰椎穿刺选择穿刺部位时要注意年龄特点。小脑在胎儿期发育较差,生后 6 个月达生长高峰,生后 15 个月小脑大小已接近成人。

小儿大脑富含蛋白质,占婴儿脑组织的 46%,成人为 27%;而类脂质、磷脂和脑苷脂的含量较少,类脂质在婴儿为 33%,成人为 66.5%。因小儿的脑正处于生长发育时期,故对营养成分和氧的需要量较大,在基础状态下,儿童脑的耗氧量为全身耗氧量的 50%,而成人仅为 20%。

二、小儿神经系统查体方法

小儿神经系统检查方法与成人大致相同,但由于其神经系统正处于生长发育阶段,而且有时难以合作,因此检查方法也有其特点,检查顺序也应灵活掌握。

(一) 一般检查

1. 意识和精神状态 需根据患儿对外界的反应状况来判断是否有意识障碍,意识障碍的

轻重程度可分为嗜睡、意识模糊、昏睡和昏迷等。精神状态要注意有无烦躁不安、激惹、谵妄、迟钝、抑郁、幻觉及定向障碍等。

2. 皮肤 许多先天性神经系统疾病常合并皮肤损害,如脑面血管瘤病(Sturge-Weber syndrome)在脑同侧面部可见红色血管痣;结节性硬化症(tuberous sclerosis)可见到面部血管纤维瘤及躯干或四肢的白色色素脱失斑;神经纤维瘤病(neurofibromatosis)可见浅棕色“咖啡牛奶斑”(café-au-lait spots)。

3. 头颅 首先要观察头颅外形及大小。狭而长的舟状头见于矢状缝早闭;宽而短的扁平头见于冠状缝早闭;各颅缝均早闭则形成塔头畸形。小儿出生时头围约 34cm, 生后前半年每月约增加 1.5cm, 后半年每月约增加 0.5cm, 1 岁时头围约 46cm, 2 岁时 48cm, 5 岁时 50cm, 15 岁时接近成人, 约 54-58cm。要注意头皮静脉是否怒张, 头部有无肿物及瘢痕。头颅触诊要注意前囟大小、紧张度和颅缝的状况等。囟门过小或早闭见于小头畸形;囟门迟闭或过大见于佝偻病、脑积水等;前囟饱满或隆起提示颅内压增高, 前囟凹陷见于脱水等。生后 6 个月不容易再摸到颅缝, 若颅内压增高可使颅缝裂开, 叩诊时可呈“破壶音”(macewen 征阳性)。颅骨透照检查只适于婴幼儿, 硬膜下积液时, 透光范围增大, 如有脑穿通畸形或重度脑积水时, 对侧也出现透光区。

4. 五官 许多疾病可合并五官发育畸形, 如小眼球、白内障见于先天性风疹或弓形体感染, 眼距宽可见于 21-三体综合征、克汀病, 耳大可见于脆性 X 染色体综合征, 舌大而厚见于克汀病、粘多糖病等。

5. 脊柱 应注意有无异常弯曲、强直、叩击痛, 有无脊柱裂、脊膜膨出及皮毛窦等。

(二) 脑神经检查

1. 嗅神经 可用牙膏、香精等有气味的物品, 通过患儿表情观察有无反应, 不可用刺激性强的物品, 如氨水、浓酒精、胡椒、樟脑等。

2. 视神经 正常儿出生后即有视觉, 检查婴幼儿的视觉可用移动的光或色泽鲜艳的物品, 年幼儿的视力可用图画视力表或小的实物放在不同的距离进行检查, 年长儿可用视力表检查视力。检查眼底时应注意小儿特点, 正常婴儿视乳头由于血管发育尚不完善, 颜色稍苍白, 不可误认为视神经萎缩。

3. 动眼、滑车、外展神经 此三对颅神经支配眼球的运动及瞳孔反射, 检查时应令小儿头不转动, 观察其视线跟随医生手指或玩具时的眼球活动情况。注意眼球位置, 眼裂大小, 有无斜视、复视、眼震、眼睑下垂等。检查瞳孔时应注意其大小、形状、是否对称及对光反射等。

4. 三叉神经 主要检查咀嚼肌的肌力、面部感觉及角膜反射。

5. 面神经 观察鼻唇沟深浅, 注意皱眉、闭眼、露齿、微笑、哭闹时左右是否对称。周围性面神经麻痹时, 患侧上下部面肌全部瘫痪, 该侧眼睑不能闭合、鼻唇沟变浅、口角歪斜等。中枢性面神经麻痹时, 只表现为病变对侧下部面肌麻痹, 如口角歪斜、鼻唇沟变浅, 而眼裂改变不明显。

6. 听神经 检查听力可观察患儿对声音、语言和耳语的反应。前庭功能检查时, 可做旋转试验或外耳道注冷水 2~4ml, 正常时发生眼震。前庭神经或脑干病变时, 不能引起眼震, 前庭器官或前庭神经兴奋性增强时, 眼震持续时间延长。

7. 舌咽、迷走神经 此二神经损害时表现为吞咽困难、声音嘶哑, 咽反射减弱或消失。一侧舌咽、迷走神经麻痹可见瘫痪侧软腭弓较低, 悬雍垂偏向健侧, 发“阿”音时, 病侧软腭不能

查,而且还可以进行细胞学、病原学、酶学、免疫球蛋白、乳酸盐、C反应蛋白等检查,对神经系统疾病特别是神经系统感染有重要诊断和鉴别诊断意义。

(二) **脑电图**(electroencephalography, EEG) 小儿脑电图正常与异常的标准,与成人相比有较大差异,且描记的技术要求较高。脑电图检查对许多功能性疾病和器质性疾病都有一定的诊断价值,特别是对癫痫的诊断和分型意义更大。常见的痫样放电波是棘波(spike wave)、尖波(sharp wave)、棘慢复合波(spike and slow wave complex)、尖慢复合波(sharp and slow wave complex)、多棘慢复合波(polyspike and slow wave)以及阵发性或暴发性慢节律(slow wave burst)等。脑电图检查技术包括常规脑电图、动态脑电图和录像脑电监测(Video-EEG)等。动态脑电图可以连续记录24小时以上,增加阳性率;同时根据患儿家属记录的患儿发作情况和时间,可以找出临床发作与脑电图的关系,以利诊断。Video-EEG不仅可监测脑电图,而且还可同时看到患儿的发作情况,对于排除非癫痫性发作,确定癫痫的诊断及类型,可提供准确而可靠的依据。

(三) **电子计算机断层扫描**(computed tomography, CT)检查 此项检查方便,迅速安全,无痛苦,适应于各年龄组小儿。对于不合作的婴幼儿应于检查前给予适量镇静药物。增强扫描时,应在检查前一天做碘过敏试验,或用非离子型碘水造影剂,以防各种不良反应。CT可以显示不同层面脑组织、脑室、脑池等结构的形态,广泛用于小儿神经系统疾病的诊断,但对脑组织的分辨率不如MRI高,且对颅后窝、脊髓等部位疾病的诊断,因受骨影干扰而难以达到满意的效果。

(四) **磁共振检查** 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI) 是根据物理学中核磁共振现象的原理而发展起来的一种新的检查方法。其优点是分辨率高,无放射线,不被骨质所阻挡,对颅后窝病变、中线结构病变、脊髓病变等都能显示清晰,能够清楚的分辩灰质、白质及基底节。不足之处是成像速度慢,婴幼儿常需镇静剂,此外,易漏诊脑内钙化灶等。MRI能显示大多数病变及其组织学特征,但仍有部分病变互相重叠或不能确定,需做增强扫描。此外颅内磁共振血管造影(MRA)对血管病变有较大的诊断价值。

(五) **数字减影血管造影**(digital subtraction angiography, DSA) 通过计算机程序把血管造影片上的骨与软组织影消除,仅突出血管的一种新的摄影技术。主要用于脑血管疾病(如脑动脉炎、脑梗塞、脑血管畸形等)的诊断,也可用于颅内占位性疾病的诊断。

(六) **放射性核素发射计算机断层扫描**(emission computed tomography, ECT) 这是在核医学的示踪技术和计算机断层基础上发展起来的医学检查手段。ECT根据探测放射性示踪剂所用的种类,又分为单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT)与正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography, PET)两种。SPECT扫描主要是通过测定放射性示踪剂的吸收或滞留,定量或半定量评价大脑血流改变及代谢状况的一种放射成像方法。PET扫描主要通过测定能发射正电子的示踪剂在组织内的分布情况,用来定量测定局部脑葡萄糖代谢、局部脑氧代谢和局部脑血流。二者在癫痫病灶的定位诊断中有重要意义,而且对小儿神经系统其他疾病的诊断和病理生理研究也有重要价值。

此外颅脑B超、脑干诱发电位、脑彩色多普勒超声检测等均可在不同病种、不同年龄作为选择性检测颅脑疾病的手段。

第二节 化脓性脑膜炎

化脓性脑膜炎(purulent meningitis,简称化脑),亦称细菌性脑膜炎(bacterial meningitis),

是由各种化脓菌引起的以脑膜炎为主的中枢神经系统感染性疾病。婴幼儿多见,2岁以内发病者约占本病的75%,发病高峰年龄是6~12个月,冬春季是化脑的好发季节。其主要临床特征是发热、头痛、呕吐、惊厥、意识障碍、脑膜刺激征阳性及脑脊液化脓性改变等。近年来本病的诊治虽有很大进展,发病率已明显减少,但仍有较高的死亡率和致残率,早期诊断和及时治疗是改善本病预后的关键。

【病因】

(一) 病原学 许多化脓菌都可引起脑膜炎,但在不同的年代,不同的地区,引起脑膜炎的各种细菌所占比例有很大差异。在我国脑膜炎双球菌、肺炎链球菌和流感嗜血杆菌脑膜炎占小儿化脑的2/3以上。近年来国内有人统计流感嗜血杆菌引起的化脑比肺炎链球菌引起的还多,而国外由于B型流感嗜血杆菌菌苗接种工作的开展,近10年来该菌引起的化脑明显减少。不同年龄小儿感染的致病菌也有很大差异,新生儿及出生2~3个月以内的婴儿,常见的致病菌是大肠杆菌、B组溶血性链球菌和葡萄球菌,此外还有其他肠道革兰氏阴性杆菌、李氏单胞菌等。出生2~3个月后的小儿化脑多由B型流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和脑膜炎双球菌引起,年长儿的主要致病菌是脑膜炎双球菌和肺炎链球菌。

(二) 机体的免疫与解剖缺陷 小儿机体免疫力较弱,血脑屏障功能也差,因而小儿,特别是婴幼儿化脑的患病率高。如果患有原发性或继发性免疫缺陷病,则更易感染,甚至平时少见的致病菌或条件致病菌也可引起化脑,如表皮葡萄球菌、绿脓杆菌等。另外颅脑外伤、手术、脑室液引流、皮肤窦道、脑脊膜膨出感染及瘘管等,均易继发感染而引起化脑。

【发病机制】 多数化脑是由于体内感染灶(如上呼吸道)的致病菌通过血行播散至脑膜。

细菌由局部病灶进入血循环后能否引起化脓性脑膜炎取决于机体的抵抗力和细菌致病力的相对强弱。机体抵抗力包括特异抗体的产生、单核巨噬细胞系统和补体系统功能是否完善等。细菌的致病力主要决定于其数量及是否具有荚膜。婴幼儿抵抗力弱,且往往缺乏抗荚膜抗体IgA或IgM,因而难以抵抗病原的侵入。病原体通过侧脑室脉络丛及脑膜播散至蛛网膜下腔,由于小儿脑脊液中补体成分和免疫球蛋白水平相对低下,使细菌得以迅速繁殖。革兰氏阴性菌细胞壁的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和肺炎链球菌细胞壁成分磷壁酸(teichoic acid)、肽聚糖(peptidoglycan)等均可刺激机体引起炎症反应,并可促使局部肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)等细胞炎症因子的释放,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。由细胞因子介导的炎症反应在脑脊液无菌后仍可继续存在,甚至可导致或加重化脑的慢性炎症形成后遗症。

少数化脑可由于邻近组织感染扩散引起,如鼻窦炎、中耳炎、乳突炎、头面部软组织感染、皮毛窦感染、颅骨或脊柱骨髓炎、颅脑外伤或脑脊膜膨出继发感染等。

【病理】 患儿蛛网膜下腔增宽,蛛网膜和软脑膜普遍受累。血管充血,脑组织表面、基底部、脑沟、脑裂等处均有不同程度的炎性渗出物覆盖,脊髓表面也有炎性渗出物,其中有大量的中性粒细胞及纤维蛋白和部分单核细胞、淋巴细胞浸润,用革兰氏染色可找到致病菌。病变严重时,动静脉均可受累,血管周围及内膜下有中性粒细胞浸润,可引起血管痉挛、血管炎、血管闭塞、坏死出血或脑梗塞。感染扩散至脑室内膜则形成脑室膜炎,在软脑膜下及脑室周围的脑实质亦可有细胞浸润、出血、坏死和变性,形成脑膜脑炎。脓液阻塞、粘连及纤维化,可使马氏孔(Magendie's foramen)、路氏孔(Luschka's foramen)或大脑导水管(sylvian aqueduct)流通不

畅,引起阻塞性脑积水。早期脉络膜受炎症刺激,使脑脊液分泌增加,或是后期大脑表面或底部蛛网膜颗粒因炎症发生粘连、萎缩而影响脑脊液的回吸收时,则形成交通性脑积水。颅内压的增高,炎症的侵犯,或有海绵窦栓塞时,可使视神经、动眼神经、面神经和听神经等受损而引起功能障碍。由于血管的通透性增加及脑膜间的桥静脉发生栓塞性静脉炎,常见硬膜下积液,偶有积脓。

由于脊神经及神经根受炎症刺激可引起脑膜刺激征。血管病变、脑实质炎症、颅内高压、乳酸酸中毒,脑室炎以及中毒性脑病等,可使患儿在临床上出现意识障碍、惊厥、运动障碍及感觉障碍等表现。

【临床表现】

(一) 急性起病 大多数患儿起病较急,病前数日常有上呼吸道感染或胃肠道症状。脑膜炎双球菌脑膜炎(流行性脑脊髓膜炎)的暴发型,起病急骤,迅速出现进行性休克、皮肤出血点或瘀斑、弥漫性血管内凝血及中枢神经系统功能障碍,如得不到及时治疗可在24小时内危及生命。

(二) 全身感染中毒症状 患儿常有高热、头痛、精神萎靡、疲乏无力、关节酸痛、皮肤出血点、瘀斑或充血性皮疹等。

(三) 神经系统表现

1. 颅内压增高 主要表现为头痛和喷射性呕吐,可伴有血压增高、心动过缓。婴儿可出现前囟饱满而紧张,颅缝增宽。重症患儿可有呼吸循环功能受累、昏迷、去脑强直、甚至脑疝。眼底检查一般无特殊发现。

2. 惊厥 20%~30%的患儿可出现全身性或部分性惊厥,以B型流感嗜血杆菌及肺炎链球菌脑膜炎多见。惊厥的发生与脑实质的炎症、脑梗塞及电解质代谢紊乱等有关。

3. 意识障碍 表现为嗜睡、意识模糊、甚至昏迷等,并可出现烦躁不安、激惹、迟钝等精神症状。

4. 脑膜刺激征 表现为颈项强直、Kernig征和Brudzinski征阳性。

5. 局灶体征 部分患儿可出现Ⅱ、Ⅲ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ颅神经受累或肢体瘫痪症状。

3个月以下的婴儿化脓性脑膜炎常缺乏典型的症状和体征,发热或有或无,甚至体温不升。主要表现为少动、嗜睡、易激惹、目光呆滞、哭声弱或呈高调、拒食、呕吐、黄疸、发绀、呼吸不规则、惊厥、休克、昏迷等,查体可见前囟隆起,而少有脑膜刺激征。

【并发症】

(一) 硬膜下积液(subdural effusion) 约10%~30%的化脓性脑膜炎患儿出现硬膜下积液,但其中85%~90%的患儿可无明显症状,1岁以内的婴儿及流感嗜血杆菌和肺炎双球菌脑膜炎较多见。硬膜下积液多在化脓起病后数日内发生,其临床特征是:①化脓在积极的治疗过程中体温不降,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,或叩诊有破壶音等。怀疑硬膜下积液时可做颅骨透照以协助诊断,该方法简便、可靠,其次是颅脑B超,必要时做CT或MRI检查;经前囟硬膜下穿刺可明确诊断。正常小儿硬膜下腔液体小于2ml,蛋白定量在0.4g/L以下。并发硬膜下积液时,液体量增多,蛋白含量增加,并偶可呈脓性,涂片可找到细菌。

(二) 脑室管膜炎(pyoccephalus)致病菌经血行播散、脉络膜裂隙直接蔓延或经脑脊液逆行感染等均可引起脑室管膜炎。临床多见于诊断治疗不及时的金黄色葡萄球菌引起的新生儿或

小婴儿脑膜炎。一旦发生则病情较重,患儿发热持续不退、频繁惊厥、甚至出现呼吸衰竭。临床治疗效果常不满意,查体前囟饱满,CT扫描显示脑室扩大。高度怀疑脑室管膜炎时可行侧脑室穿刺,如果脑脊液白细胞数 $\geq 50 \times 10^6/\text{L}$,糖 $< 1.6\text{mmol/L}$,蛋白 $> 0.4\text{g/L}$,或细菌学检查阳性,即可确诊。

(三) 脑性低钠血症 如果炎症累及下丘脑或垂体后叶,可引起抗利尿激素不适当分泌,即抗利尿激素异常分泌综合征(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH)。SIADH引起低钠血症和渗透压降低,可加重脑水肿,促发惊厥发作和意识障碍加重。

(四) 脑积水(hydrocephalus) 并发脑积水后,会导致颅内压增高,头围增大,脑功能障碍。多见于未能早期正确治疗、小于6月的婴儿。

(五) 其他 如颅神经受累可引起耳聋、失明等;脑实质受损可出现继发性癫痫、瘫痪、智力低下等。

【辅助检查】

(一) 外周血象 白细胞总数明显增高,可达 $20 \times 10^9/\text{L} \sim 40 \times 10^9/\text{L}$,分类以中性粒细胞为主,可占80%~90%以上。感染严重时,白细胞总数也可减少。

(二) 脑脊液检查

1. 常规检查 典型化脓性脑膜炎的脑脊液压力增高、外观混浊;白细胞总数明显增多,多在 $1000 \times 10^6/\text{L}$ 以上,分类以中性粒细胞为主;糖含量明显降低,常在 1.1mmol/L 以下;蛋白含量增高,多在 1g/L 以上。脑脊液涂片找菌是明确化脑病原的重要方法。已用过抗生素的患儿,使检菌阳性率明显降低,临床要尽早采集脑脊液标本,在作脑脊液常规的同时必须做培养及涂片,涂片可快速报告阳性结果,有利于正确早期诊断及治疗。

2. 脑脊液特殊检查

(1) 特异性细菌抗原测定:如对流免疫电泳法(countercurrent immuno-electrophoresis, 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等。乳胶凝集试验(latex agglutination)较CIE更敏感,可检测B组溶血性链球菌、流感杆菌、肺炎链球菌和脑膜炎双球菌。免疫荧光试验也可用于多种致病菌抗原检测,特异性及敏感性均较高。在已用抗生素的数天内,尽管细菌培养可能阴性,但其抗原检查仍可得到阳性结果。

(2) 脑脊液色氨酸试验或测定乳酸脱氢酶(LDH)、乳酸(lactic acid)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)、免疫球蛋白(Ig)及神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)等,虽无特异性,但对于化脑的诊断和鉴别诊断均有参考价值。

(三) 其他检查

1. 血培养 早期未用抗生素的患儿,血培养的阳性率较高。

2. 皮肤瘀点涂片检菌 是流行性脑脊髓膜炎重要的病原诊断方法之一。

3. 局部病灶分泌物培养 如咽培养、皮肤脓液或新生儿脐炎分泌物培养等,对确定病原都有参考价值。

4. 影像学检查 急性化脓性脑膜炎一般不常规做CT扫描,但对于出现异常定位体征、治疗效果不理想、持续发热、头围增大或有显著颅内压增高等情况而疑有并发症的患儿,应尽早进行颅脑CT检查。

【诊断】 早期诊断治疗对化脑患儿非常重要,对于发热患儿,一旦出现神经系统的异常症

状和体征应及时进行脑脊液检查,以明确诊断。有时在疾病早期脑脊液常规检查可无明显异常,此时若高度怀疑化脑,可在24小时后再复查脑脊液。经过不规则抗生素治疗的化脓性脑膜炎,其脑脊液改变可以不典型,涂片与细菌培养均可为阴性,必须结合病史、症状、体征及治疗经过综合分析判断。

对于化脓性脑膜炎的诊断和致病菌的确认,脑脊液检查非常重要。但是对于颅内压增高明显、病情危重的患儿做腰穿应特别慎重。如对颅内压增高的患儿必须做腰穿时,应先静脉注射20%甘露醇,待颅内压降低后再行穿刺,以防发生脑疝。

【鉴别诊断】 各种致病微生物如细菌、病毒、真菌等引起的脑膜炎,在临床表现上都有许多相似之处,其鉴别主要靠脑脊液检查(表14-1)。经过治疗的化脓性脑膜炎患儿或不典型病例,有时与病毒性脑膜炎或结核性脑膜炎容易混淆,应注意鉴别

表 14-1 神经系统常见疾病的脑脊液改变

	压力 (Kpa)	外观	潘氏试验	白细胞数 ($\times 10^6/L$)	蛋白 (g/L)	糖 (mmol/L)	氯化物 (mmol/L)	其他
正常	0.69~1.96 新生儿 0.29~0.78	清	-	0~5 小婴儿 0~ 20	0.2~0.4 新生儿 0.2	2.8~4.5 婴儿 3.9~	117~127 婴儿 110~ 122 ~1.2	5.0
化脓性脑膜炎	升高	混浊	+ ~ + +	数百~数万 多核为主	明显增加	明显减低	正常或减低	涂片,培养 可发现致病 菌
结核性脑膜炎	升高 阻塞时低	不太清 毛玻璃样	+ ~ + +	数十~数百 淋巴为主	增高,阻塞 时明显增高	减低	降低	涂片可发现 抗酸杆菌, 培养 TB 可 阳性
病毒性脑炎、 脑膜炎	正常或 升高	多数清	+ ~ + +	正常~数百 淋巴为主	正常或稍增 高	正常	正常	病毒培养有 时阳性
真菌性脑膜炎	高	不太清	+ ~ + +	数十~数百 单核为主	增高	减低	降低	墨汁涂片可 见发芽酵母 菌或隐球菌, 真菌培养 可阳性
脑脓肿	常升高	清或不太清	- + +	正常~数百	正常或稍高	正常	正常	
中毒性脑病	升高	清	- ~ +	正常	正常或稍高	正常	正常	

(一) 病毒性脑膜炎(viral meningitis) 一般全身感染中毒症状较轻,脑脊液外观清亮,细胞数0~数百个,以淋巴细胞为主,蛋白轻度升高或正常,糖含量正常,细菌学检查阴性等,均与化脑不同。有时在疾病的早期,细胞数可以较高,甚至以中性粒细胞为主,此时应结合糖含量和细菌学检查及临床表现等综合分析。

(二) 结核性脑膜炎(tuberculous meningitis) 本病与经过不规则治疗的化脑有时容易混淆,但结核性脑膜炎多数起病较缓(婴幼儿可以急性起病),常有结核接触史和肺部等处的结核病灶。脑脊液外观呈毛玻璃状,细胞数多 $< 500 \times 10^6/L$,以淋巴细胞为主,蛋白较高,糖和氯化物含量降低;涂片无化脓菌可见,抗酸染色可找到结核杆菌。另外 PPD 试验有重要参考价值,结核菌培养或动物接种可协助诊断。

(三) 隐球菌性脑膜炎(cryptococcus meningitis) 起病较慢,以进行性颅内压增高而致剧烈头痛为主要表现,脑脊液改变与结核性脑膜炎相似,确诊靠脑脊液墨汁染色见到厚荚膜的发

亮圆形菌体,或在 Sabouraud 琼脂培养基上有新型隐球菌生长。

(四) Mollaret 脑膜炎(Mollaret meningitis) 本病少见,病因不明,反复出现类似化脓性脑膜炎的临床表现和脑脊液改变,但脑脊液病原学检查均为阴性,可找到 Mollaret 细胞,用肾上腺皮质激素治疗有效,应注意与复发性化脑鉴别。

【治疗】

(一) 抗生素治疗

1. 用药原则 应尽早使用正确的抗生素治疗,静脉用药,所选药物应对血脑屏障有良好的通透性,联合用药时应注意药物之间的相互作用;用药量要足,疗程要适当;注意药物毒副作用。

2. 药物选择

(1)病原菌未明时:可选用氨苄青霉素或氯霉素,也可氨苄青霉素与青霉素合用。氨苄青霉素 200~300mg/(kg·d),分次静脉注射;氯霉素 60~100mg/(kg·d)(新生儿用量要小,而且要慎用),分次静脉点滴。有的病原菌对青霉素类耐药,氯霉素副作用较大,第三代头孢菌素抗菌谱广,疗效好,目前主张选用对血脑屏障通透性好的第三代头孢菌素,如头孢曲松钠或头孢噻肟钠。头孢噻肟钠 100~200mg/(kg·d),头孢曲松钠 50~100mg/(kg·d),分次静脉点滴。

(2)病原菌明确后:应参照细菌药物敏感试验结果选用抗生素。

1)流感嗜血杆菌脑膜炎:如对氨苄青霉素敏感可继续应用,如不敏感或有并发症可改用第二、三代头孢菌素。

2)肺炎链球菌脑膜炎:对青霉素敏感者可继续应用大剂量青霉素,青霉素耐药者可选用头孢曲松钠、头孢噻肟钠、氯霉素、万古霉素等。

3)大肠杆菌脑膜炎:对氨苄青霉素敏感者可继续应用,耐药者可换用头孢呋肟、头孢曲松或加用氨基甙类抗生素等。

4)金黄色葡萄球菌脑膜炎:可选用乙氧萘青霉素、氨基糖甙类、头孢噻肟钠、头孢呋肟、万古霉素等。

3. 疗程 与病原种类、治疗早晚、是否有并发症及机体的抵抗力等因素有关。国内一般认为流感杆菌脑膜炎和肺炎链球菌脑膜炎治疗不少于 2~3 周,而大肠杆菌和金黄色葡萄球菌脑膜炎疗程应达 3~4 周以上。如出现并发症或耐药,要酌情更换抗生素和延长疗程。

(二) 对症和支持疗法

1. 对急性期患儿应严密观察病情变化 如各项生命体征及意识、瞳孔的改变等,以便及时给予相应的处理。要注意热量和液体的供应,维持水电解质平衡。

2. 肾上腺皮质激素的应用 因其可以减轻炎症反应和中毒症状,降低颅内压,故常给予激素治疗。可给地塞米松 0.2~0.6mg/(kg·d),分次静脉注射,连用 3~5 天。

3. 及时处理高热、惊厥和感染性休克 高热时给予物理降温,必要时可给予药物降温。有惊厥者及时给予抗惊药物如地西洋、苯巴比妥等。流行性脑脊髓膜炎较易发生感染性休克,一旦出现,应积极给予扩容、纠酸、血管活性药物等抗休克治疗。

4. 有颅内高压者,应及时给予脱水药物 一般用 20%甘露醇每次 0.5~1.0g/kg,6~8 小时 1 次。对于颅内压增高严重者,可加大剂量(每次不超过 2g/kg)或加用利尿药物,以防脑疝的发生。

5. 并发症的治疗

(1)硬膜下积液:少量液体不需要处理,积液较多时特别是已引起颅内压增高或局部刺激症状时,则应进行穿刺放液。开始每日或隔日1次,每次一侧不超过20~30ml,两侧不超过50~60ml。放液时应任其自然流出,不能抽吸。1~2周后酌情延长穿刺间隔时间。若穿刺达10次左右积液仍不见减少,可暂停穿刺并继续观察,一旦出现症状再行穿刺。若反复穿刺仍有积液产生,应考虑手术治疗。

(2)脑室管膜炎:除全身抗生素治疗外,可做侧脑室穿刺引流,减低脑室内压,并注入抗生素。注入抗生素时一定要严格掌握剂量,如庆大霉素每次1000~3000IU,丁胺卡那霉素每次5~20mg,青霉素每次5000~10000IU,氨苄青霉素每次50~100mg等。

(3)脑性低钠血症:应适当限制液体入量,酌情补充钠盐。

6. 支持疗法 对于新生儿或免疫功能低下的患儿,可少量输注新鲜血液或静脉输注丙种球蛋白等。

【预防】 应以普及卫生知识,改善人类生活环境,提高人体免疫力为主。①要重视呼吸道感染的预防,化脑多数由上呼吸道感染发展而来,要对婴幼儿的上呼吸道感染等予以重视。平时让小儿多做户外锻炼,增强体质;在上感和化脑的好发季节,注意易感小儿的保护,如衣着适宜,避免相互接触传染等。②预防注射:国内已有流脑菌苗用于易感人群,流感杆菌菌苗国内近年已完成菌苗试制及局部推广工作。③药物预防:对于流脑密切接触者,可服用复方磺胺甲基异恶唑50mg/(kg·d),或利福平10mg/(kg·d),分两次服用,连用3日。对于流感杆菌感染患儿密切接触者,可服利福平4日。

第三节 急性病毒性脑炎

病毒性脑炎(viral encephalitis)是指各种病毒感染引起的脑实质的炎症,如果脑膜同时受累则称为病毒性脑膜脑炎(viral meningoencephalitis)。本病是小儿常见的神经系统感染性疾病之一,夏秋季发病率较高,病情轻重差异很大,轻者预后良好,重者可留有后遗症甚至导致死亡。

【病因】 许多病毒都可引起脑炎(表14-2),但引起急性脑炎较常见的病毒是肠道病毒、单纯疱疹病毒、虫媒病毒、腺病毒、巨细胞包涵体病毒及某些传染病病毒等。由于计划免疫的不断广泛和深入,使得脊髓灰质炎病毒、麻疹病毒等引起的脑炎已经少见,腮腺炎病毒、风疹病毒及流行性乙型脑炎病毒等引起的脑炎也大幅度地减少。

不同病毒引起的脑炎,具有不同的流行特点。如流行性乙型脑炎,由蚊虫传播,主要发生在夏秋季节(7,8,9月)。人对乙脑病毒普遍易感,但感染后发病者少,多呈隐性感染,感染后可获得较持久的免疫力,故患病者大多为儿童,约占患儿总数的60%~70%,2~6岁发病率最高。在我国肠道病毒脑炎最常见,约占病毒脑炎的80%,也主要发生在夏秋季,且大多患者为小儿。单纯疱疹病毒脑炎则高度散发,一年四季均可发生,且可感染所有年龄人群。

【发病机制】 病毒感染中枢神经系统大多通过血行播散,偶尔可沿嗅神经或其他神经通路蔓延。一般认为病毒通过消化道、呼吸道或蚊虫叮咬通过皮肤等部位进入人体后,先在局部淋巴系统增殖,而后随血流到达远处多个器官特别是网状内皮系统,此时可产生发热等全身感染中毒症状。如病毒在这些器官中再大量增殖并进入血流,则可进一步向全身播散。在小儿机体免疫力较低,血脑屏障功能不健全的情况下,病毒则可进入中枢神经系统而产生脑炎。

病毒性脑炎引起的神经系统损伤,主要由于:①病毒对神经组织的直接侵袭:病毒大量增

殖,引起神经细胞变性、坏死和胶质细胞增生与炎症细胞浸润;②患儿神经组织对病毒抗原的免疫反应:剧烈的组织反应可导致神经纤维脱髓鞘病变及血管和血管周围的损伤,而血管病变又影响脑循环加重脑组织损伤。

表 14-2 急性病毒性脑炎的病因

(一)只在人与人之间传播的病毒
1. 肠道病毒(enterovirus)
2. 流行性腮腺炎病毒(mumps virus)
3. 麻疹病毒(measles virus)
4. 风疹病毒(rubella virus)
5. 疱疹病毒(herpes virus)
(1)单纯疱疹病毒 I、II (herpes simplex, type I and II)
(2)水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus)
(3)巨细胞包涵体病毒(cytomegalovirus)
(4)EB 病毒(Epstein-Barr virus)
6. 微小病毒(parvovirus)
7. 流感病毒 A 和 B(influenza A and B)
8. 腺病毒(adenovirus)
9. 其他:如(1)呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus)
(2)副流感病毒(parainfluenza virus)
(3)轮状病毒(rotavirus)
(4)乙肝病毒(hepatitis B virus)
(二)虫媒病毒(arbovirus)
1. 流行性乙型脑炎病毒(epidemic type B encephalitis virus)
2. 蜱传播脑炎病毒(tick-borne encephalitis virus)
(三)经哺乳动物传播的病毒,如
1. 狂犬病毒(rabies virus)
2. 淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(lymphocytic choriomeningitis virus)

【病理】 受累脑组织及脑膜充血水肿,有单核细胞、浆细胞、淋巴细胞浸润,常环绕血管形成血管套(perivascular cuffs)。可有血管内皮及周围组织的坏死,胶质细胞增生可形成胶质结节。神经细胞呈现不同程度的变性、肿胀和坏死,可见噬神经细胞现象(neurophagia)。神经细胞核内可形成包涵体,神经髓鞘变性、断裂,如果脱髓鞘程度严重但仍保留神经元及轴索,常提示是感染后或变态反应性脑炎。不同病原引起的病变部位不同,如单纯疱疹病毒脑炎常侵犯颞叶皮层,虫媒病毒脑炎往往累及全脑,但以大脑皮质、间脑和中脑最为严重,脊髓、神经根和周围神经也有不同程度的受累。

【临床表现】 由于病毒性脑炎的病变部位和受累程度差别很大,因此临床表现多种多样,且轻重不一。轻者 1~2 周恢复,重者可持续数周或数月,甚至致死或致残。即使是同一病原引起者,也有很大差别。有的起病时症状较轻,但可迅速加重;有的起病突然,频繁惊厥;但大多患儿先有全身感染症状,而后出现神经系统的症状体征。

(一) 前驱症状 常先有上呼吸道感染症状或胃肠道症状,如发热、头痛、恶心、呕吐、腹痛、肌痛等。

(二) 神经系统症状体征

1. 颅内压增高 主要表现为头痛、呕吐、血压升高、心动过缓、婴儿前囟饱满等,严重时可出现脑疝危及生命。

2. 意识障碍 轻者可无意识障碍,重者出现不同程度的意识障碍。可伴有精神症状和异常动作,部分患儿精神症状非常突出。

3. 惊厥 常出现全身性或局限性抽搐。

4. 病理征 常为阳性,累及脑膜时则出现脑膜刺激征。

5. 局灶性症状体征 如肢体瘫痪、失语、颅神经障碍等。一侧大脑病变为主者,特别是有血管梗塞时,可引起急性偏瘫;小脑受累明显时可出现共济失调;脑干受累明显时可出现交叉性瘫痪和中枢性呼吸衰竭;后组颅神经受累明显则出现吞咽困难,声音低微;植物神经受累可出现二便功能障碍;基底神经节受累明显则出现手足徐动、扭转痉挛等。

(三) 其他系统症状 如单纯疱疹病毒脑炎可伴有口唇或角膜疱疹,肠道病毒脑炎可伴有心肌炎和各种不同类型的皮疹,腮腺炎脑炎常伴有腮腺肿大等。

大部分病毒性脑炎的病程在2周左右,多可完全康复,但重者可留下不同程度后遗症,如肢体瘫痪、癫痫、智力低下、失语、失明等。

【辅助检查】

(一) 脑脊液检查 大多患儿脑脊液压力增高,外观清亮,白细胞总数正常或增加,多在 $300 \times 10^6/L$ 以下,以淋巴细胞为主(病初可以中性粒细胞占多数)。蛋白大多轻度增高或正常,糖和氯化物无明显改变。涂片或培养均无细菌发现。

(二) 病毒学检查 在发病早期可收集脑脊液或咽分泌物、大便等标本,进行病毒的分离培养与鉴定,或直接用PCR等技术检测病毒抗原。血清学检查需采集患儿早期和恢复期双份血清,且恢复期血清的抗体效价比早期血清中的抗体效价升高4倍才有诊断意义。

(三) 脑电图 主要表现为高幅慢波,多呈弥漫性分布,少数可有痫样放电波。脑电图虽无特异性,但能提示脑实质病变,故有较高的参考价值。

(四) 影像学检查 CT和MRI均可发现病变的部位、范围及性质,但在病毒性脑炎的早期或轻症病例多不能发现明显异常改变。

【诊断和鉴别诊断】 病毒性脑炎的诊断主要靠病史、临床表现、脑脊液检查和病原学鉴定。在临床上应注意和下列疾病进行鉴别:

(一) 化脓性脑膜炎 经过不规则治疗的化脓性脑膜炎,其脑脊液改变可以与病毒性脑炎相似,应结合病史、治疗经过、特别是病原学检查进行鉴别。

(二) 结核性脑膜炎 婴幼儿结核性脑膜炎可以急性起病,而且脑脊液细胞总数及分类与病毒性脑炎相似,有时容易混淆。但结核性脑膜炎脑脊液糖和氯化物均低,常可问到结核接触史,身体其他部位有结核灶,再结合PPD试验和病原学检查等,可以鉴别。

(三) 真菌性脑膜炎 起病较慢,病程长,颅内压增高明显,头痛剧烈,脑脊液墨汁染色可确立诊断。

(四) 其他 如中毒性脑病、脑肿瘤、脑脓肿、脑寄生虫病及Mallaret脑膜炎有时亦需鉴别。

【治疗】 除疱疹病毒脑炎外,多无特效治疗,以对症处理和支持疗法为主。

(一) 一般治疗 应密切观察病情变化,加强护理,保证营养供给,维持水电解质平衡,重症患儿有条件时应在PICU监护治疗。

(二) 对症治疗

1. 控制高热 可给予物理降温或化学药物降温。

2. 及时处理颅内压增高和呼吸循环功能障碍 重症脑炎常见的死亡原因是急性脑疝和生命中枢受累,因此脱水疗法非常重要。

3. 控制惊厥 可适当应用止惊剂如安定、苯巴比妥等。

(三) 病因治疗 ①对于疱疹病毒脑炎可给予阿昔洛韦(acyclovir)治疗,每次 10mg/kg,于 1 小时内静脉注射,每 8 小时用 1 次,疗程 1~2 周。②对其他病毒感染可酌情选用干扰素、更昔洛韦、病毒唑、静脉注射免疫球蛋白、中药等。

(四) 肾上腺皮质激素的应用 急性期应用可抑制炎症反应,减轻脑水肿、降低颅内压,有一定疗效,但意见尚不一致。

(五) 抗生素的应用 对于重症婴幼儿或继发细菌感染者,均应给予抗生素治疗。

(六) 康复治疗 对于恢复期患儿或留有后遗症者,应进行功能训练,可给予针灸、按摩、高压氧治疗等,以促进神经功能的恢复。

【预防】 由于风疹、麻疹、脊髓灰质炎、流行性乙型脑炎、流行性腮腺炎等减毒疫苗的广泛应用,使得这些病毒引起的脑炎已明显减少,但有些病毒(如埃可病毒、柯萨奇病毒)尚不能用疫苗预防,因此教育儿童加强体育锻炼,增强体质;开展爱国卫生运动,积极消灭蚊虫,保证饮食清洁等,对预防病毒性脑炎的发生都有重要作用。

第四节 急性炎症性脱髓鞘性多神经根神经病

急性炎症性脱髓鞘性多神经根神经病(acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy AIDP),又称 Guillain-Barré 综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS),传统上称之为急性感染性多发性神经根炎。本病是进展迅速而又大多可恢复的以运动神经受累为主的周围神经病,多见于儿童,夏秋季好发,男略多于女。该病在我国的发病率为 1.6/10 万,农村高于城市。其主要临床特征是急性进行性对称性弛缓性麻痹,多为上行性,常有颅神经受累,重者可出现呼吸肌麻痹甚至危及生命。脑脊液呈现蛋白细胞分离现象。

【病因及发病机制】 本病的病因及发病机制的研究已取得了较大进展,但其确切病因至今不明。国内外学者大多认为本病是与感染有关的自身免疫性疾病。大多数患儿于发病前 2~3 周有上呼吸道或胃肠道感染等前驱疾病,最常见的是上呼吸道病毒感染。除了常见的肠道病毒和呼吸道病毒以外,还有巨细胞病毒、EB 病毒、水痘病毒、麻疹病毒、肝炎病毒、流感病毒、HIV 等。也有人报道弓形体、肺炎支原体等感染或疫苗接种后也可发生本病。近年来,国内有关本病与空肠弯曲菌(*Campylobacter jejuni*)的关系报道较多,血清学检查发现不少患儿空肠弯曲菌 IgM、IgG 抗体显著增高。由于本病患儿同时有显著的抗 GM₁ 或抗 GD_{1a} 的 IgG 抗体增高,目前认为是空肠弯曲菌外膜脂多糖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,再加上宿主个体易感性的差异,最后导致患儿的神经病变。

【病理】 本病典型病理改变是周围神经根、神经干的急性、多灶性、节段性髓鞘脱失,崩解的髓鞘被巨噬细胞吞噬;神经节和神经内膜水肿及灶性炎细胞浸润;在严重病例,轴索可发生肿胀、变性或断裂。这种典型的病理改变称为 AIDP。另外还有一种急性运动轴索神经病(a-

cute motor axonal neuropathy, AMAN), 现大多数认为是 GBS 的轴索型, 其主要病理特征是轴索的瓦勒样变性(Wallerian degeneration), 仅有轻微的髓鞘脱失和炎症反应, 此型与空肠弯曲菌感染的关系更为密切。

【临床表现】 多数患儿发病前 2~3 周有上呼吸道感染史, 起病较急, 也可呈亚急性起病。85% 的患儿 1~2 周内病情达高峰, 2~3 周后开始恢复。少数患儿 1~3 天即可发展至疾病高峰, 也有的患儿 2 周后仍有进展, 但麻痹进展一般不超过 4 周。如不继发感染, 患儿一般体温不高, 其主要临床表现如下。

(一) **运动障碍** 进行性肌无力是本病的突出表现, 一般先从下肢开始, 逐渐向上发展, 累及上肢及颅神经, 少数患儿呈下行性进展。两侧基本对称, 远端重于近端。瘫痪呈弛缓性, 腱反射消失或减弱, 受累部位肌肉渐见萎缩。约半数以上的患儿出现轻重不同的呼吸肌麻痹, 可使呼吸表浅、咳嗽无力、声音微弱, 其中 7%~15% 的患儿需辅助呼吸。患儿肌力恢复的顺序是自上而下, 与进展顺序相反, 下肢最后恢复。

(二) **颅神经麻痹** 约半数患儿累及后组颅神经, 表现为语音低微、吞咽困难、进食呛咳, 易发生误吸。约 20% 的患儿合并周围性面瘫。少数患儿可出现视乳头水肿而无明显视力障碍。眼外肌受累较少, 但是少数患儿在病程早期即可出现动眼神经的严重受累, 如 Miller-Fisher 综合征, 其特征是眼外肌麻痹、共济失调和反射消失, 这是 GBS 的一种变异型, 预后良好。

(三) **感觉障碍** 感觉障碍远不如运动障碍明显, 且主观感觉障碍明显多于客观检查发现。在发病初期, 患儿可述肢体痛、麻、痒或其他不适的感觉, 持续时间比较短, 常为一过性。少数患儿可查到手套、袜子型的感觉障碍。不少患儿因惧怕神经根牵涉性疼痛而致颈有抵抗感。

(四) **植物神经功能障碍** 患儿常有多汗、肢体发凉、皮肤潮红、心率增快、血压不稳等植物神经症状。少数可有一过性尿潴留或尿失禁。植物神经症状多出现在疾病早期, 持续时间较短。但也有报道可发生心律不齐甚至心跳骤停的病例, 因此心血管功能的监护还是十分重要的。

【辅助检查】

(一) **脑脊液检查** 多数患儿的脑脊液呈现蛋白细胞分离现象, 即脑脊液中蛋白含量增高而白细胞数正常。然而, 病初蛋白可以正常, 病后第 2 周开始升高, 第 3 周达高峰, 之后又逐渐下降。糖含量正常, 细菌培养阴性。

(二) **电生理检查** 电生理改变与 GBS 的型别有关。AIDP 型运动神经传导速度明显减慢, F 波的潜伏期延长, 感觉神经传导时间也延长。AMAN 型患儿主要表现为运动反应波幅降低, 而传导速度基本正常。

(三) **其他检查** 肌酸激酶可正常或轻度升高。

【诊断与鉴别诊断】 根据患儿急性或亚急性起病, 不发热、意识清楚、进行性对称性弛缓性麻痹, 脑脊液呈蛋白细胞分离现象, 诊断一般不困难。但在病程早期或临床表现不典型时, 需与以下疾病鉴别:

(一) **脊髓灰质炎(poliomyelitis)** 先有发热, 于体温开始下降时出现瘫痪, 体温正常后不再进展。瘫痪为非对称分布, 以单侧下肢瘫多见。无感觉障碍。疾病早期脑脊液细胞数增加。粪便病毒分离或血清学检查可证实诊断。

(二) 急性脊髓炎(acute myelitis) 特别是高位脊髓炎,可出现四肢瘫痪,在脊髓休克期表现为肌张力低下,腱反射消失,需注意鉴别。但急性脊髓炎常有明显的感觉障碍平面和植物神经功能障碍引起尿潴留、大便失禁等。

(三) 脊髓肿瘤 多进展缓慢,有根性痛,常呈不对称性上运动神经元性瘫痪,可有感觉障碍和排便功能障碍,MRI 检查可明确诊断。

(四) 急性脑干脑炎 常累及颅神经并可引起交叉性瘫痪,应注意与 Miller-Fisher 综合征鉴别。

(五) 其他 如周期性麻痹、瘧病性瘫痪、卟啉病引起弛缓性麻痹等亦应注意鉴别。

【治疗】 本病对患儿的主要威胁是呼吸肌麻痹,其次是后组颅神经功能障碍。如能顺利渡过急性期,大多恢复良好,因此急性期细心护理和综合治疗非常重要。

(一) 一般治疗及护理 因本病患儿可以进展很快,甚至 24 小时内即可出现呼吸肌麻痹,因此应严密观察病情变化和呼吸情况。耐心细致的护理对本病尤为重要,要使瘫痪患儿体位舒适,勤翻身,维持肢体功能位;及时清除口咽分泌物,保持呼吸道通畅。脑神经受累者进食要小心,吞咽困难时给予鼻饲,以防食物呛入气管。室内温度、湿度要适宜,保证营养、水分供应及大小便通畅等。

(二) 呼吸肌麻痹的处理 凡因呼吸肌麻痹引起明显呼吸困难、咳嗽无力特别是吸氧后仍有低氧血症者,应及时行气管切开术。术后按时拍背吸痰,防止发生肺不张及肺炎。定期做血气分析,必要时用人工呼吸器辅助呼吸。

(三) 血浆置换(plasma exchange)疗法 只用于重症患儿,多能减轻病情,缩短瘫痪时间,减少并发症,改善预后。但因需专用设备且价格昂贵,使临床应用受到限制。

(四) 静脉注射免疫球蛋白 疗效与血浆置换相当或更好,是当前急进型患儿首选的治疗方案。按 $0.3\sim 0.5\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,连用 3~5 天,大多可迅速见效,且未见明显副作用。

(五) 激素和免疫抑制剂 对于静脉注射免疫球蛋白无效的重症患儿,可用激素或免疫抑制剂。但对此尚有不同见解。

(六) 其他对症治疗 如并发肺炎应及时给予抗生素治疗,如有心功能异常应及时处理等。

第五节 癲 痼

癲痼(epilepsy)是由于多种原因引起的一种脑部慢性疾患,其特征是脑内神经元群反复发作性过度放电引起突发性、暂时性脑功能失常,临床出现意识、运动、感觉、精神或植物神经功能障碍。癲痼发作(seizure)的表现与放电的部位、范围及强度有关,因而表现十分复杂。每次发作均起病突然,持续短暂,恢复较快,但有时可呈持续状态。

癲痼的患病率约为 3%~6%,大多癲痼患者(约 60%)起病于儿童时期。近年来由于小儿癲痼基础与临床研究的不断深入及有关知识的普及,使大多患儿得到了正规治疗,约 80%的患儿可获完全控制,其中大部分能正常生活和学习。

【病因】 小儿癲痼根据病因可分为三类:①特发性(原发性)癲痼:是指脑部未能找到有关的结构变化和代谢异常的癲痼,而与遗传因素有较密切的关系;②症状性(继发性)癲痼:即具有明确脑部病损或代谢障碍的癲痼;③隐源性癲痼(cryptogenic epilepsy):是指虽疑症状性癲

痫但尚未找到病因者。

引起癫痫的原因很多,但可归为以下几类。

(一) **遗传因素** 癫痫患儿的家系调查、孪生子研究、脑电图分析等均已证实遗传因素在癫痫的发病中起重要作用。近年来有关癫痫基因的研究取得了一定进展,如已将少年肌阵挛癫痫(juvenile myoclonic epilepsy, JME)的基因定位在染色体 6p21.3;进行性肌阵挛癫痫(progressive myoclonic epilepsy)的基因定位于 21q22.3;将良性家族性新生儿惊厥(benign familial neonatal convulsion)的基因定位于染色体 20q13.2-q13.3 和 8q。

(二) **脑部病变或代谢异常** 先天性或后天性的脑损害,均可能成为继发性癫痫的病因:①脑发育异常:如脑回畸形、胼胝体发育不全、灰质异位症、神经皮肤综合征、先天性脑积水、遗传代谢病或染色体病引起的脑发育障碍等;②脑血管疾病:如颅内出血、血栓、栓塞、血管畸形、血管炎等;③感染:如病毒、细菌、寄生虫引起的颅内感染;④外伤:产伤或生后外伤;⑤中毒、脑缺血缺氧或代谢异常;⑥颅内占位病变:如肿瘤、囊肿、结核瘤等;⑦变性疾病:如脑灰质变性病。

(三) **诱发因素** 大多特发性癫痫好发于某一特定的年龄阶段,女性患儿在青春期可使癫痫发作加频,有的癫痫常在睡眠中发作,这说明年龄、内分泌、睡眠等与癫痫发作有一定关系。此外疲劳、睡眠不足、饥饿、便秘、饮酒、感情冲动、过度换气、过度饮水、过敏反应及一过性代谢紊乱等均可诱发某些癫痫发作。只有在某种刺激(如光、声等)作用下才发作的癫痫称为反射性癫痫(reflex epilepsy)。

【临床分类】

(一) **小儿癫痫的发作分类** 根据临床发作时的表现和脑电图改变进行分类(表 14-3),是临床上常用的分类方法。

表 11-3 癫痫发作分类

(一)部分(局限、局灶)性发作[partial (focal, local)seizures]
1. 简单部分性发作(simple partial seizures, consciousness not impaired)
(1)运动性发作(with motor signs)
(2)感觉性发作(with somatosensory or special-sensory symptoms)
(3)植物神经性发作(with autonomic symptoms or signs)
(4)精神症状性发作(with psychic symptoms)
2. 复杂部分性发作(complex partial seizures, with impairment of consciousness)
3. 部分性发作转变为全身性发作(partial seizures evolving to secondarily generalized seizures)
(二)全身(广泛、弥漫)性发作(generalized seizures)
1. 失神发作(absence seizures)
(1)典型失神发作(typical absence)
(2)不典型失神发作(atypical absence)
2. 肌阵挛发作(myoclonic seizures)
3. 阵挛性发作(clonic seizures)
4. 强直性发作(tonic seizures)
5. 强直-阵挛发作(tonic-clonic seizures)
6. 失张力发作(atonic seizures)
7. 婴儿痉挛(infantile spasm, tonic-spasm)
(三)其他分类不明的各种发作(unclassified epileptic seizures)

(二) 癫痫和癫痫综合征的分类 1985年国际抗癫痫协会以临床发作分类为基础,结合病因、起病年龄、转归等特点,将癫痫和癫痫综合征进行分类,1989年又重新修订(参见附录)。

【临床表现】

(一) 癫痫发作的临床表现

1. 部分性发作 神经元过度放电起始于一侧大脑的某一部位,临床表现开始仅限于一侧身体的某部。

(1) 简单部分性发作(没有意识障碍)

1) 运动性发作:多表现为一侧某部位的抽动,如肢体、手、足、指、趾、口角、眼睑等处。也可表现为旋转性发作、姿势性发作或杰克逊发作(Jacksonian seizures)等。杰克逊发作是指异常放电沿着大脑皮层运动区扩展,其所支配的肌肉按顺序抽动,如发作先从一侧口角开始,依次波及手、臂、肩、躯干、下肢等。部分运动性发作后,抽动部位可以出现暂时性瘫痪,称为 Todd 麻痹。

2) 感觉性发作:表现为发作性躯体感觉异常或特殊感觉异常。

3) 植物神经症状发作:发作时可有各种植物神经症状,如上腹不适、呕吐、苍白、潮红、出汗、竖毛、瞳孔散大、肠鸣或尿失禁等。这些症状常伴随其他的发作形式,单独植物神经发作性癫痫少见。

4) 精神症状性发作:可表现为幻觉、错觉、记忆障碍、认知障碍、情感障碍或语言障碍等,但精神症状性发作单独出现的很少,多见于复杂部分性发作。

(2) 复杂部分性发作:见于颞叶癫痫和部分额叶癫痫。该类发作与简单部分性发作的根本区别是伴有不同程度的意识障碍,一般都有精神症状和反复刻板的自动症(automatism),如吞咽、咀嚼、舔唇、拍手、摸索、自言自语等。

(3) 部分性发作演变为全身性发作:由简单部分性或复杂部分性发作泛化为全身性发作,也可先由简单部分性发作发展为复杂部分性发作,然后继发全身性发作。

2. 全身性发作 指发作一开始就有两侧半球同时放电,发作时常伴有意识障碍。

(1) 失神发作:以意识障碍为主要症状。典型失神发作时起病突然,没有先兆,正在进行的活动停止,两眼凝视,持续数秒钟恢复,一般不超过 30 秒,发作后常可继续原来的活动,对发作不能回忆。小儿失神发作常发作频繁,每天数次至数十次,脑电图示对称、同步、弥漫性双侧 3Hz 的棘慢复合波。不典型失神发作时起止均较缓慢,且肌张力改变较典型失神明显;脑电图示 1.5~2.5Hz 的慢棘慢波,且背景活动异常。

(2) 强直-阵挛发作:又称大发作(grand mal),主要表现是意识障碍和全身抽搐,典型者可分三期,即强直期、阵挛期和惊厥后期,但小儿发作常不典型。发作时意识突然丧失,全身肌肉强直收缩;也可尖叫一声突然跌倒、呼吸暂停、面色发绀、双眼上斜、瞳孔散大、四肢躯干强直,有时呈角弓反张状态;持续数秒至数十秒钟进入阵挛期,出现全身节律性抽动,口吐白沫,持续约 1~5 分钟逐渐停止,患儿可有尿失禁;发作后入睡,醒后可有头痛、乏力等。脑电图在强直期表现为每秒 10 次或 10 次以上的快活动,频率渐慢,波幅渐高;阵挛期除高幅棘波外,间断出现慢波。发作间期可有棘慢波、多棘慢波或尖慢波。

(3) 强直性发作:表现为强烈的肌肉收缩,使身体固定于特殊体位,如头眼偏斜、双臂外旋、呼吸暂停、角弓反张等。发作时脑电图为低波幅快活动,或 9~10Hz 以上的快节奏,频率渐减而波幅渐高。

闭眼后 1~20 秒枕部或后颞部出现高幅棘波、尖波或棘慢波,单侧或双侧,同步或不同步;大约 30%~50% 的患儿仅在人睡后脑电图才出现变化。本病用抗癫痫药易于控制,预后良好,不影响智力发育。

3. 小儿慢性进行性持续部分性癫痫(Kojewnikow 综合征) 病变涉及皮层运动区引起的部分性运动性发作,表现为面部或肢体的局部持续抽动,意识无改变。本综合征可分为两型:①各年龄组都可发病,病因明确如外伤、血管疾病等。阵挛发作保持局限,肌阵挛出现较晚。脑电图背景波正常,可见局灶性慢波增多或棘慢波发放。病情一般不进展,不影响智力。②病因不明,可能为慢性病毒性脑炎。2~14 岁起病,发病前正常,发病后表现为部分性阵挛发作,以上肢为主,或一侧肢体,发作频繁,常伴其他类型发作,肌阵挛出现较早,常伴偏瘫和智力落后,病程呈慢性进行性。脑电图背景波异常,有弥漫性或多灶性棘慢波发放。本型称作 Rasmussen 综合征,治疗困难。

4. 颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy) 患儿常有新生儿惊厥或高热惊厥病史,多表现为复杂部分性发作。发作时常有明显的精神症状、植物神经症状及感觉异常,如幻觉、错觉、情绪异常、上肢不适等,该类症状出现在意识障碍前称为先兆(aura)。运动症状主要表现在意识障碍时的运动中断、呆滞不动或者在意识朦胧状态下的自动症,如咀嚼、吞咽、拍手、摇晃身体、摸索衣服被褥等,发作持续 1~数分钟,发作后嗜睡或暂时精神错乱。发作时脑电图在双侧颞、额区可有痫样放电。

5. 小儿失神癫痫(childhood absence epilepsy) 3~13 岁起病,5~9 岁多见,女孩多于男

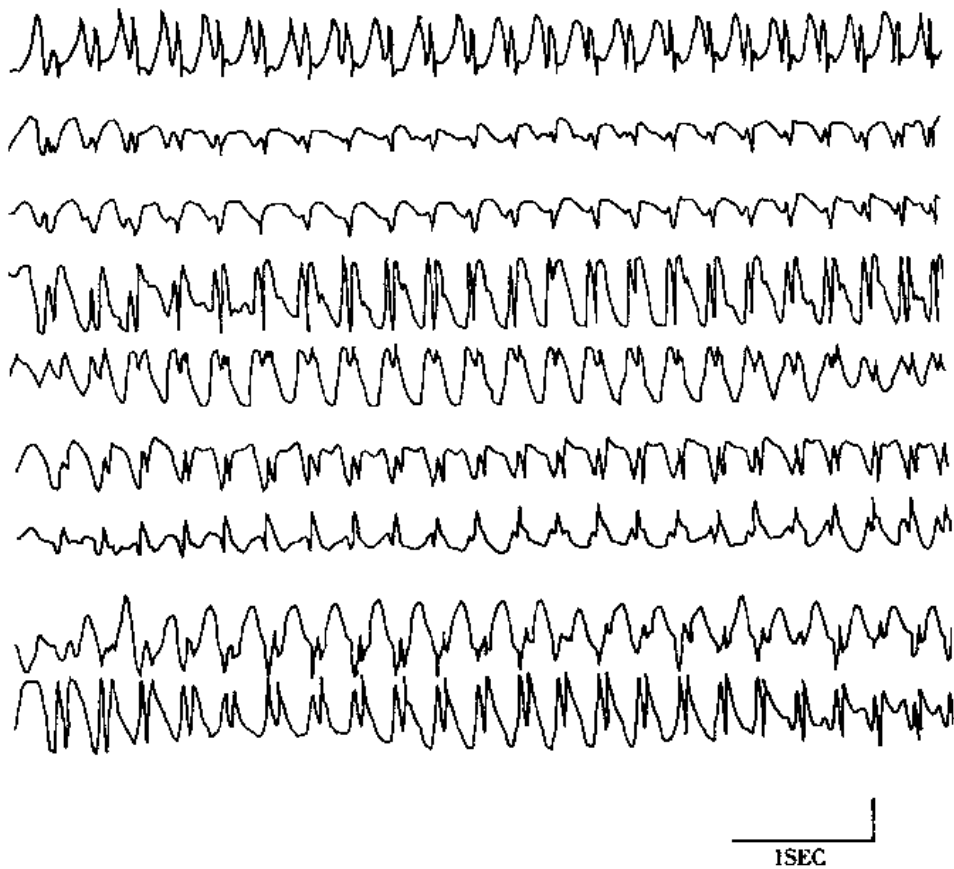


图 14-2 小儿失神癫痫脑电图

Lennox-Gastaut 综合征或其他形式的发作。

9. Lennox-Gastaut 综合征 主要特点是:多在学龄前起病,兼有多种形式的发作,脑电图呈慢棘慢波,智力发育大多落后。

起病年龄 1~7 岁,3~5 岁为高峰,男孩略多。常见发作形式为强直性、不典型失神、肌阵挛和失张力发作,也可有全身强直-阵挛发作,患儿可同时具有 2 种或 2 种以上发作形式,也可由一种形式转变为另一种形式。发作间期脑电图背景波不正常,且有 1.5~2.5Hz 的慢棘慢波(图 14-4)。本病预后欠佳,不仅治疗困难,而且精神运动发育落后,大约半数患儿 IQ 在 50 以下。

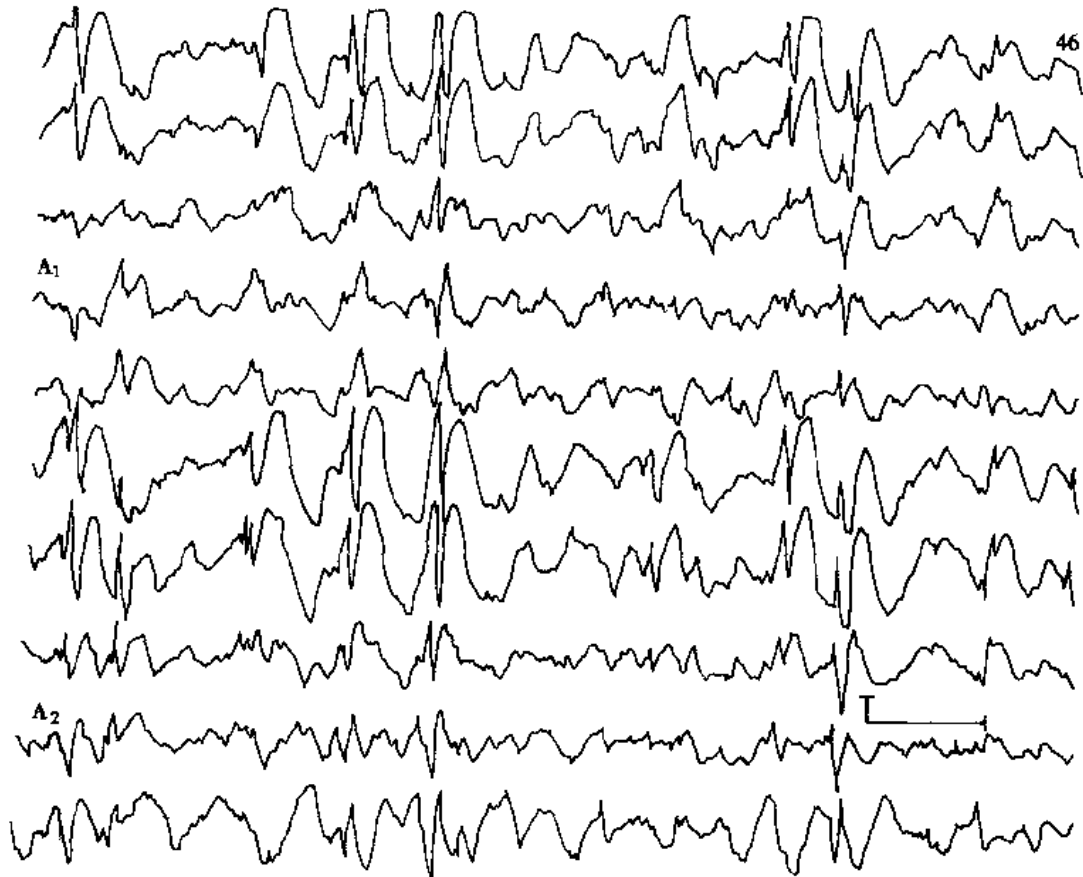


图 14-4 Lennox-Gastaut 综合征脑电图

10. 早期婴儿癫痫性脑病伴暴发抑制脑电图 (early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst) 又称大田原综合征(Ohtahara syndrome)。生后 3 个月以内起病,大多在新生儿期发病。主要为强直性发作,单个或成簇出现;也可见部分性发作,部位不定;有时还可见到面肌抽动或半侧抽动;但很少见到肌阵挛发作。脑电图为暴发抑制(图 14-5),暴发呈高波幅慢波及棘波,持续 1~3 秒,随后为脑电抑制,几乎呈平坦直线,持续 3~4 秒,再暴发。本病治疗非常困难,多有重度智力低下及体格发育障碍,不少患儿早期死亡。

11. 获得性失语性癫痫(Landau Kleffner syndrome) 1.5~13 岁均可发病,4~7 岁为高峰,男女之比为 2:1。病前语言功能正常,起病短时间内发生听觉失认,继之语言表达障碍,甚至完全不能言语。失语出现之前后或同时可有癫痫发作,发作形式不一,可为大发作、部分运

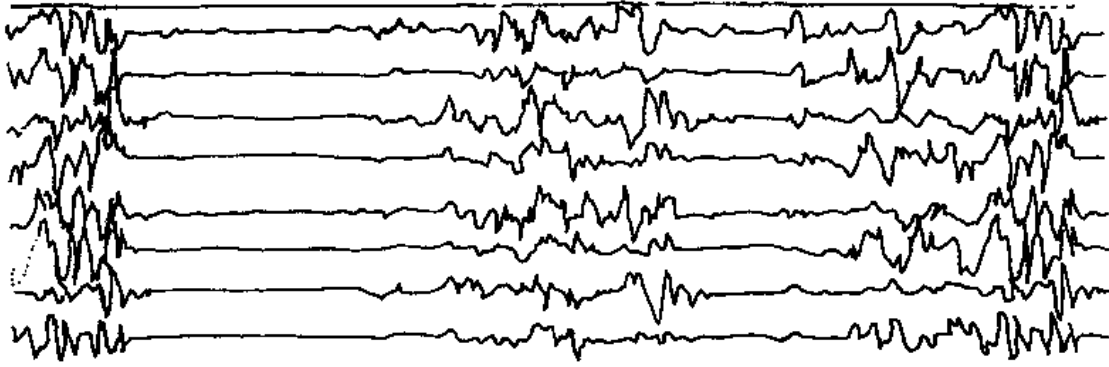


图 14-5 大田原综合征脑电图

动性发作或复杂部分性发作等,发作次数多不频繁,约 1/4 患儿无惊厥发作。脑电图背景活动正常,一侧或双侧有多灶棘波或棘慢波发放,慢波睡眠期异常放电明显增多。本病癫痫发作较易控制,但 5 岁以内起病者语言功能的完全恢复有时困难。

(三) 癫痫持续状态(status epilepticus) 指一次癫痫发作持续 30 分钟以上;或反复多次发作 30 分以上,发作间期意识不恢复者。惊厥性癫痫持续状态最常见,占小儿全部癫痫持续状态的 75% 以上,主要表现为持续性阵挛,易发生脑损伤。非惊厥性癫痫持续状态多见于 Lennox-Gastaut 综合征,表现为不典型失神发作,长时间意识混乱,可伴肌阵挛或失张力发作。有时复杂部分性癫痫也可呈持续状态,表现为精神错乱、自动症或行为异常等。癫痫患儿出现持续状态常可找到诱因,如突然停药、更换药物不当、感染、高热等。原无癫痫病史的患儿发生癫痫持续状态多与急性脑损伤有关,如颅内感染、中毒、外伤、急性脑病、脑血管意外等。高热惊厥也可出现持续状态。癫痫持续状态是小儿急症,需及时处理。

【诊断】 诊断小儿癫痫时,首先应判断是否为癫痫,然后确定发作类型及应归属的癫痫综合征,再进一步寻找并确定病因。因为医师很难目睹患儿发作情况,因此诊断时必须有详细的病史,全面的查体和必要的辅助检查。

(一) 病史与查体 应注意问起病年龄、发作时的表现、起始部位、意识状态、治疗经过等,还要问出生史、生长发育史、既往病史、家族史等。查体应仔细,特别是头面部、皮肤和神经系统的检查。

(二) 脑电图 脑电图是诊断癫痫重要的客观指标之一,如果出现棘波、尖波、棘慢波、尖慢波、多棘慢波或阵发性的高幅慢波,对癫痫的诊断有重要意义,但是癫痫患儿发作间期脑电图近 40% 正常,因此 1 次正常脑电图不能排除癫痫,必要时可做 24 小时长程脑电图或录像脑电图(Video-EEG)。

(三) 影像学检查 CT 和 MRI 可发现脑结构异常,凡有局灶性症状体征、抗癫痫治疗效果不好或进行性恶化、或有颅内压增高症状者,均应及时做 CT 或 MRI 检查,以明确病因。单光子发射断层扫描(SPECT)和正电子发射断层扫描(PET)可检测脑血流量和代谢率,有利于确定癫痫灶。

(四) 其他实验室检查 根据需要可选做遗传代谢病筛查、基因分析、染色体检查、血生化检查、脑脊液检查等。

【鉴别诊断】 小儿癫痫应注意与其他发作性疾病鉴别。

(一) 屏气发作(breath holding spells) 又称呼吸暂停症。多 6~18 个月起病,1~2 岁发

(5)服药要规律、疗程要长:每日给药次数应视药物的半衰期而定,要保证患儿规律服药,在服药5个半衰期后才能达稳态血浓度。一般在停止发作后还要继续服药2~4年。

(6)停药过程要慢:患儿停药前要有个缓慢减量的过程,一般要1年左右,如突然停药易引起癫痫持续状态。

(7)定期复查,注意观察疗效和药物毒副作用,特别是用药初期,应定期查血常规、尿常规、肝功等。有条件时应作血药浓度检测。

2. 常用抗癫痫药物 儿科常用的抗癫痫药物有丙戊酸(VPA)、卡马西平(CBZ)、扑痫酮(PRM)、氯硝西洋(CNP)、苯巴比妥(PB)、苯妥英钠(PHT)等(表14-5)。PHT和CBZ的作用机制主要是选择性的阻止电压依赖性钠离子通道,限制持续重复放电。PB和PRM主要是增强GABA介导的神经抑制作用,阻止痫性电活动的传导。VPA可抑制GABA转氨酶,增加GABA的抑制功能,同时还可限制钠离子通道。氯硝西洋作用于抑制性受体而起抗癫痫作用。

表 14-5 常用抗癫痫药物

药名	每日剂量 (mg/kg)	半衰期 (hr)	最佳血浓度 ($\mu\text{mol/L}$)	主要毒副作用
丙戊酸钠	15~40	11~20	300~600	食欲增加,肥胖,肝损害
卡马西平	10~30	8~20	15~45	皮疹,白细胞减少
扑痫酮	10~25	6~15	25~50	同苯巴比妥
氯硝西洋	0.05~0.2	20~60	60~200	嗜睡,呼吸道分泌物增多,肌肉松弛
苯巴比妥	3~5	50~160	50~130	嗜睡,多动,兴奋,皮疹
苯妥英钠	3~6	7~60	40~80	牙龈增生,毛发增多,共济失调,皮疹,白细胞减少,肝功受累

3. 抗癫痫新药 近年来有不少新型抗癫痫药上市,主要用于难治性癫痫的治疗。例如:①妥泰(Topamax):可阻滞钠通道、增强GABA的抑制作用,拮抗谷氨酸受体,有广谱的抗癫痫作用。服药从小剂量开始,逐渐加量,维持量是4~8mg/(kg·d)。主要副作用有嗜睡、烦躁、易惊、厌食等。②拉莫三嗪(Lamotrigin):阻滞钠通道,抑制兴奋性氨基酸谷氨酸的释放,主要用于肌阵挛发作、失张力发作、全身强直-阵挛发作等。从小剂量开始,维持量5~15mg/(kg·d)。若与丙戊酸钠合用,则维持剂量是1~5mg/(kg·d)。③氨己烯酸(Vigabatrin):可抑制GABA转氨酶而使GABA浓度增高,对婴儿痉挛等有较好效果。但近来发现可影响视野而限制了本药的应用。④其他还有加巴喷丁(gabapentin)、非氨酯(felbamate)、奥卡西平(oxcarbazepine)等,在国内尚无应用经验。

(四) 手术治疗 主要适用于系统药物治疗无效或效果不佳、频繁发作影响患儿的日常生活且适于手术者。主要手术方法有癫痫灶切除、胼胝体部分切开、立体定向手术等。部分性癫痫,定位明确,切除癫痫灶不引起神经功能缺陷者手术效果较好,如颞叶癫痫。

(五) 癫痫持续状态的治疗

1. 原则 ①尽快控制发作;②保持呼吸道通畅;③保护脑和其他重要脏器功能,防治并发症;④病因治疗;⑤发作停止后,给予抗癫痫药物以防再发。

2. 控制惊厥 ①一般仍以安定类药物为首选。劳拉西洋0.05~0.1mg/kg(一次最大不超过4mg),或氯硝西洋每次0.01~0.06mg/kg缓慢静脉注射;也可选地西洋0.25~0.5mg/kg静脉注射(速度每分钟约1mg,新生儿每分钟0.1~0.2mg),必要时20分钟后可再用;此类药物可抑制呼吸,用时需注意。②苯妥英钠 可先给予负荷量15~20mg/kg,分2次静脉注

射,(每分钟 $<1\text{mg}/\text{kg}$)。24小时后给予维持量每日 $5\text{mg}/\text{kg}$ 。③苯巴比妥 负荷量 $20\text{mg}/\text{kg}$,分次静注(速度每分钟 $<50\text{mg}$)或肌注,24小时后改为维持量($5\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{d}$)。④其他 10%水合氯醛($0.5\text{ml}/\text{kg}$)稀释灌肛;也可用丙戊酸钠静脉注射等。若仍不能控制,可在备好气管插管和辅助呼吸设备的情况下使用硫喷妥钠。

【附】 癫痫和癫痫综合征的分类

(一)与部位有关(局灶性、局部性、部分性)的癫痫和癫痫综合征 [localization-related (focal, local, partial) epilepsies and syndromes]

1. 特发性(起病与年龄有关) [idiopathic (with age-related onset)]

(1)具有中央-颞区棘波放电的小儿良性癫痫 (benign children epilepsy with centrol-temporal spike)

(2)具有枕区放电的小儿癫痫 (children epilepsy with occipital paroxysms)

(3)原发性阅读性癫痫 (primary reading epilepsy)

2. 症状性 (symptomatic)

(1)小儿慢性进行性部分连续性癫痫 [chronic progressive epilepsy partialis continua of childhood (Kojewnikow's syndrome)]

(2)有特殊促发方式的癫痫综合征 (syndromes characterized by seizures with specific modes of precipitation)

(3)其他局灶性癫痫:①颞叶癫痫 (temporal lobe epilepsies);②额叶癫痫 (frontal lobe epilepsies);③顶叶癫痫 (parietal lobe epilepsies);④枕叶癫痫 (occipital lobe epilepsies)

3. 隐源性 (cryptogenic)

(二)全身性癫痫和癫痫综合征 (generalized epilepsies and syndromes)

1. 特发性 [idiopathic (with age-related onset-listed in order of age)]

(1)良性家族性新生儿惊厥 (benign neonatal familial convulsions)

(2)良性新生儿惊厥 (benign neonatal convulsions)

(3)良性婴儿肌阵挛性癫痫 (benign myoclonic epilepsy in infancy)

(4)小儿失神癫痫 (childhood absence epilepsy)

(5)少年失神癫痫 (juvenile absence epilepsy)

(6)少年肌阵挛性癫痫 (juvenile myoclonic epilepsy)

(7)觉醒时全身强直-阵挛性癫痫 (epilepsy with grand mal seizures on awakening)

(8)未列入上述的其他全身性特发性癫痫 (other generalized idiopathic epilepsies not defined above)

(9)特殊促发方式发作的癫痫 (epilepsies with seizures precipitated by specific modes of activation)

2. 隐源性或症状性 [cryptogenic or symptomatic (in order of age)]

(1)婴儿痉挛 (infantile spasm, West syndrome)

(2)Lennox-Gastaut 综合征

(3)肌阵挛站立不能发作性癫痫 (epilepsy with myoclonic-astatic seizures)

(4)肌阵挛失神发作性癫痫(epilepsy with myoclonic absences)

3. 症状性(symptomatic)

(1)非特异性病因(non-specific etiology)

1)早期肌阵挛脑病(early myoclonic encephalopathy)

2)早期婴儿癫痫性脑病伴暴发抑制(early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst)

3)未列入上述的其他症状性全身性癫痫(other symptomatic generalized epilepsies not defined above)

(2)特异性综合征(specific syndromes: epileptic seizures may complicate many disease states. Under this heading are included disease in which seizures are presenting or predominant feature)

(三)不能确定为局灶性或全身性的癫痫和癫痫综合征(epilepsies and syndromes undetermined whether focal or generalized)

1. 既有全身又有局灶性发作(with both generalized and focal seizures)

(1)新生儿发作(neonatal seizures)

(2)婴儿严重肌阵挛性癫痫(severe myoclonic epilepsy in infancy)

(3)发生于慢波睡眠时有持续性棘慢波的癫痫(epilepsy with continuous spike-waves during slow wave sleep)

(4)获得性失语性癫痫[acquired epileptic aphasia(Landau-Kleffner syndromes)]

(5)未列入上述的其他不能确定的癫痫(other undetermined epilepsies not defined above)

2. 没有明确的全身或局灶特征的癫痫(without unequivocal generalized or focal feature)

(四)特殊综合征(special syndromes)

与某些情况有关的发作(situation-related seizures)

1. 热性惊厥(febrile convulsion)

2. 孤立的发作或孤立的癫痫状态(isolated seizures or isolated status epilepticus)

3. 仅出现于急性代谢障碍或中毒情况的发作,如酒精中毒、药物中毒、子痫、非酮性高血糖等(seizures occurring only when there is an acute metabolic or toxic event due to factors such as alcohol, drugs, eclampsia, nonketotic hyperglycemia)

第六节 脑性瘫痪

脑性瘫痪(cerebral palsy)简称脑瘫,是指小儿早期各种原因引起的非进行性的脑损伤所致的中枢性运动障碍及姿势异常,并可同时伴有智力低下、癫痫和视听障碍等。其发病率国外报道为1.5%~5%活婴,我国1995~1997年对浙江、江苏部分地区进行脑瘫流行病学调查,发现7岁以下小儿脑瘫患病率约为1.5%~1.8%。

【病因】本症病因不一,有时为多种因素所造成,约有三分之一的患儿临床上难以确定原因。可将病因分为:①出生前因素:主要由于先天性感染、缺氧、中毒、接触放射线、孕妇营养不良、妊高症及遗传因素等引起的脑发育不良或脑发育畸形;②出生时因素:主要为早产、过期产、多胎、低出生体重、窒息、产伤、缺血缺氧性脑病等;③出生后因素:新生儿期各种感染、外

伤、颅内出血、胆红素脑病等。

过去一直认为出生时窒息、产伤、早产等是小儿脑瘫的重要原因,但是尽管近年来产科和新生儿保健水平显著提高,而脑瘫的发病率并无明显下降。不少研究证明窒息仅占脑瘫患儿的10%,生后因素约占10%,近80%的脑瘫都是胎儿发育中的遗传和环境因素造成的,因此,今后应把防治脑瘫的重点放在发育生物学领域。

【病理】 其病理变化与病因有关,可见各种畸形与发育不良。但最常见的还是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。

【临床表现】

(一) **运动障碍** 脑瘫的主要表现是运动障碍和姿势异常。根据患儿瘫痪的不同表现,可分为以下不同类型,其中痉挛型最常见,其次是手足徐动型,余者都不多见。

1. **痉挛型(spasticity)** 约占全部患儿的60%~70%。

(1) **痉挛性四肢瘫**:是脑瘫中最严重的类型,四肢运动严重受累,合并智力低下和惊厥者最多。婴儿期即发现运动发育明显落后于同龄正常儿。神经系统检查可见四肢肌张力增高,自发运动减少,腱反射亢进,巴氏征阳性,行走时呈剪刀步态(图14-6),年长儿膝和肘部常有屈曲性挛缩。

(2) **痉挛性双瘫**:也是四肢受累,但两下肢受累较重,上肢及躯干比较轻。此型患儿双下肢痉挛性瘫痪常在婴儿爬行时被发现:在爬行时双臂呈正常相互交替姿势向前,但其双腿则被拖拉前进,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) **痉挛性偏瘫**:瘫痪肢体自发运动减少,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。患侧手生长迟滞,膝腱反射亢进,可有踝阵挛及巴氏征。约1/3患儿在1~2岁时有惊厥发作;25%的患儿有认知障碍、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。

(4) **其他**:还可见痉挛性截瘫、单肢瘫、双重性偏瘫等,但均少见。

2. **手足徐动型(athetosis)** 约占脑瘫20%,主要病变在锥体外系统,表现为难以用意志控制的不自主运动。当进行有意识运动时,不自主、不协调及无效的运动增多,紧张时加重,安静时减少,入睡后消失。由于颜面肌、舌肌、口咽肌运动受累,常伴有喂养困难,经常作张嘴伸舌状,且语言障碍明显。单纯手足徐动型脑瘫腱反射不亢进,不表现巴氏征阳性。1岁以内患儿常表现肌张力低下,随年龄增大肌张力逐渐增高。本型患儿智力障碍一般不严重。

3. **强直型(rigidity)** 由于全身肌张力显著增高,身体异常僵硬,运动减少。常伴有严重智力低下。此型也与锥体外系受损有关。

4. **共济失调型(ataxia)** 表现为小脑症状,步态不稳,走路时两足间距加宽,四肢动作不协调,上肢常有意意向性震颤,肌张力低下。



图14-6 脑瘫患儿剪刀步态

特征的临床综合征,因1963年由Reye等首先报告本病而得此名。一般认为其发病与病毒感染有关,临床主要表现为呕吐、意识障碍、惊厥等脑病症状及肝功能异常和代谢紊乱。各年龄段小儿都可患病,无性别差异。近年来西方国家由于慎用阿司匹林,使该病的患病率大幅度的下降。

【病因和发病机制】 病因尚不十分明确,多认为与下列因素有关:①病毒感染:Reye综合征常有前驱疾病,其中上呼吸道感染最多,约占90%,其次是水痘,约占5%~7%。因此认为本病与病毒感染有关,特别是B型流感病毒和水痘病毒感染易诱发本病;②服用水杨酸盐:研究发现病毒感染后服用水杨酸盐(阿司匹林)与本病的发病有关。20世纪80年代欧美国家为预防Reye综合征限制了水杨酸盐的应用。

本综合征主要损伤部位是线粒体,急性脑病和肝脏的脂肪变性都是线粒体功能障碍的结果,此外肾脏、胰腺、心肌等均可受累。线粒体对氨基酸代谢、脂肪代谢、有机酸代谢和糖代谢都有影响,线粒体损伤后,其中的酶类如鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)、氨基甲酰磷酸合成酶(CPS)、丙酮酸脱氢酶均减少。由于OTC和CPS活性减低,致使尿素循环障碍,不能将体内的氨变成尿素,从而引起高氨血症。脂肪代谢紊乱,短链脂肪酸及游离脂肪酸产生过多,从而抑制了三羧酸循环的氧化磷酸化作用,使细胞产生的ATP减少,这不仅对脑功能有不良影响,而且造成脂肪沉积于细胞内而引起内脏脂肪变性。重症患儿葡萄糖生成不足,肝糖原减少及机体对胰高糖素缺乏反应,常有低血糖。

【病理】 本综合征的病理特点是弥漫性脑水肿和内脏的脂肪变性。脑组织在光镜下可见神经元和星形胶质细胞肿胀,但没有炎症和脱髓鞘改变。肝脏呈浅黄至白色,表明甘油三酯含量增高;光镜下可见肝细胞质广泛泡沫样变且伴有脂肪沉积;电镜下线粒体呈特征性的形态学改变,有脂质空泡和糖原消耗,过氧化小体增多,肿胀,滑面内质网增加。

【临床表现】 典型的Reye综合征多见于平素健康的小儿,临床上可分为两个阶段。先有上呼吸道感染等发热性前驱疾病,而后的5~7天内,似乎在前驱病的恢复过程中突然出现频繁呕吐、烦躁不安、行为异常,神经系统症状发展迅速,常可很快出现惊厥、昏迷、颅内压增高征,甚至死亡。一般无神经系统定位体征。肝脏轻中度肿大,肝功能异常但无黄疸。

临床上可分为5期:Ⅰ期:常较安静,主要表现为呕吐、嗜睡、淡漠,实验室检查可发现肝功异常;Ⅱ期:意识模糊、谵妄、不安、过度呼吸、腱反射亢进;Ⅲ期:浅昏迷、可有惊厥、去皮层强直、瞳孔对光反射存在;Ⅳ期:昏迷加深、惊厥、去大脑强直、瞳孔固定;Ⅴ期:昏迷、腱反射消失、呼吸抑制、瞳孔散大固定、全身肌弛缓或间歇性去脑强直、脑电图呈等电位。

本病轻重不一,轻者恢复较快,1周内可痊愈;重者可在数日或24小时内进展至Ⅳ~Ⅴ期,甚至死亡,存活者常有后遗症。

【辅助检查】

(一) 血生化 可见肝功异常和代谢紊乱:血清转氨酶升高、乳酸脱氢酶升高、胆红素正常或稍高,淀粉酶也可升高;血氨升高,血糖降低;凝血酶原时间延长。

(二) 脑脊液 除压力明显升高外,余无异常。

(三) 脑电图 为弥漫性高幅慢波活动,可有痫样放电波。

【诊断】 本病的主要诊断依据是:①具有急性非炎症性脑病症状;②肝脏肿大,肝功异常,无黄疸;③代谢紊乱:血氨升高、血糖降低、凝血酶原时间延长等;④有病毒感染的前驱疾病;

⑤排除遗传代谢病、中毒等引起的 Reye 综合征样表现。

【鉴别诊断】

(一) **中枢神经系统感染** 如病毒、细菌等引起的脑炎、脑膜炎,脑脊液检查可以鉴别。

(二) **中毒** 某些药物中毒如丙戊酸、有机磷农药、鼠药等均可引起急性脑病症状和肝功异常,应注意鉴别。临床上有怀疑时,应详细询问病史,必要时进行药物检测。

(三) **遗传代谢病** 近年来对 Reye 综合征的研究发现了一些遗传代谢病在临床上酷似 Reye 综合征,如尿素循环酶(OTC、CPS)缺陷引起的高氨血症、脂肪酸氧化或氧化磷酸化代谢缺陷、有机酸尿症等,需通过详细询问病史和遗传学检查进行鉴别。

【治疗】 应尽早诊断及时治疗。原则上应积极纠正代谢紊乱,控制脑水肿和降低颅内压,并应加强护理,做好各种对症处理。

(一) **纠正代谢紊乱** 可给予 10%~15%的高渗葡萄糖纠正低血糖。

(二) **降低颅内压** 迅速进展的脑水肿和颅内高压可危及患儿生命,因此应及时降低颅内压,可用 20%甘露醇,每次 1g/kg,每 4~6 小时 1 次。同时可配合其他有益措施,如抬高头位、机械通气及激素的应用等。

(三) **对症治疗和支持治疗** 如惊厥时应给予止惊剂。

第八节 注意力缺陷多动症

注意力缺陷多动症(attention deficit hyperactivity disorder,ADHD),又称儿童多动症,是指智力基本正常的小儿,表现出与年龄不相称的注意力不集中,不分场合的过度活动,情绪冲动并可有认知障碍和学习困难的一组症候群。

ADHD 的患病率约为 3%~5%,男孩比女孩多,男:女为 4~9:1。多动症的症状大多在学龄前出现,但往往入学后才被注意。

【病因和发病机制】 ADHD 的病因及发病机制至今尚不十分清楚。多数研究认为该病是由多种因素协同作用造成的一种综合征。

(一) **遗传因素** 通过对 ADHD 患儿家系、双胞胎和寄养儿的研究发现,ADHD 患儿家系中发生 ADHD 的危险性较对照组高;单卵双胞胎的 ADHD 儿童的患病率高于双卵双胞胎;患 ADHD 的寄养儿童的亲生父母有多动、品行障碍及精神障碍者明显高于养父母和对照组儿童的父母。这些均支持 ADHD 有遗传倾向。

(二) **环境因素** 各种环境因素造成的轻微脑损伤,可能与 ADHD 有关。另外严重的家庭不和、经济条件差、父母犯罪、父母亲有精神障碍等因素均为 ADHD 的易发因素。还有人提出食品添加剂和人工色素会引起儿童过度活动,冲动和学习问题,特别是过敏体质者更易发生,但对此还有争论。

有人认为 ADHD 的发生与额叶前部-纹状体-丘脑皮层的儿茶酚胺通路异常有关。PET 检查发现 ADHD 患儿脑血流灌注减少,葡萄糖代谢低下,特别是前额部。而前额和皮层运动区的功能与维持注意、控制冲动和攻击有关。还有人认为 ADHD 患儿的胼胝体发育有异常,但结论尚不一致。

【临床表现】 ADHD 的临床表现以动作过多、易冲动和注意力不集中为主。

(一) **活动过多** 大多患儿的多动在幼儿或学龄前才引起家长注意,但可出现很早。幼时

可表现为睡眠不安,喂养困难。至学龄前期则症状明显,表现为多动不宁,不听大人指挥,常惹人生气。入学后可在课堂上玩铅笔、咬指甲、扭屁股,甚至在课桌底下钻来钻去。在家做作业时,很难坐下来按时完成。

(二) 注意力不集中 患儿主动注意功能明显减弱,对无关的刺激却给予过分的注意。因此上课不能专心听讲,精力分散。做什么事情都是虎头蛇尾,不能善始善终。

(三) 情绪不稳、冲动任性 本病患者缺乏克制能力,容易激惹,对愉快或不愉快的刺激,常出现过度兴奋或异常愤怒的反应。想要什么,非得立刻满足不可。情绪不稳,常会干扰别人的谈话或工作,甚至无故地叫喊或哄闹。没有耐心,做什么事情都急急匆匆。

(四) 学习困难 虽然大多 ADHD 患儿智力正常或接近正常,但因多动和注意力不集中而给学习带来一定困难。

(五) 其他 不少患儿合并抽动症,还可出现某些行为问题,认知功能障碍等。

【诊断和鉴别诊断】 诊断本病主要根据病史,体格检查和心理测试。7岁以前起病,病程在6个月以上,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(表14-6)可进行ADHD诊断。在诊断标准中强调ADHD的多动、冲动及注意力不集中与正常小儿的发育年龄不相称,因此生理性的与年龄相应的多动不能诊为ADHD。此外还需与下列疾病鉴别:

表 14-6 ADHD 的诊断标准(DSM-IV,1994)

A. (1)或(2)

(1)注意分散:以下症状 ≥ 6 条,持续6个月以上且达到与发育阶段不相适应和不一致的程度:

- a)常常不注意细节问题或经常在作业、工作或其他活动中犯一些粗心大意的错误;
- b)在完成任务或游戏中难以保持注意集中;
- c)别人和他说话时常似听非听;
- d)常不能按别人的指示完成作业、家务或工作(不是由于违抗行为或未能理解所致);
- e)常难以组织工作和游戏;
- f)常逃避、讨厌或不愿做要求保持注意集中的工作(如学校作业或家庭作业);
- g)常常丢失学习和活动要用的物品(如玩具、学校指定的作业、铅笔、书本或工具);
- h)常容易受外界刺激而分散注意力;
- i)日常活动中容易忘事;

(2)多动/冲动:以下症状 ≥ 6 条持续6个月以上且达到与发育阶段不相适应和不一致的程度:

- a)常常手或脚动个不停或在座位上不停扭动;
- b)在课堂上或其他要求保持坐位的环境中常离开座位;
- c)常在不适当的情况下乱跑或乱爬;
- d)常难以安静的玩耍或从事闲暇活动;
- e)经常忙个不停象是被迫地活动过分;
- f)经常话多;
- g)常常别人问话未完就抢着回答;
- h)经常难以按顺序排队等待;
- i)常打断或干扰别人的活动(如插话或干扰别人的游戏)。

B. 7岁前就有一些造成损害的多动/冲动或注意力障碍症状。

C. 一些症状造成的损害出现在两种或两种以上的环境中(如在学校、工作单位或家庭)。

D. 必须有明确的社会功能、学习功能或职业功能损害的临床证据。

E. 排除广泛性发育障碍、精神分裂症、心理障碍或其他精神疾病引起的多动。

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,肌细胞间质内大量脂肪和结缔组织增生。心肌可有脂肪浸润变性。假肥大型肌营养不良的肌活检标本用免疫组化染色可见 dystrophin 缺失或明显减少。

【临床表现】 各型的临床表现均与肌无力有关,但由于起病年龄、受累部位和进展速度的不同,临床表现也有较大差别。

(一) 假肥大型肌营养不良 由于 dystrophin 功能缺陷的程度不同,又分为两种类型。

1. Duchenne 肌营养不良(DMD) 是最常见的类型,在男活婴中的发病率约为 1/3600。婴儿时期很少有症状,或运动发育稍落后。3 岁以后开始出现症状,下肢无力较上肢明显,走路摇摆,犹如鸭行步态,上楼梯及蹲位站立时困难,容易跌倒。由仰卧起立时,必须先翻身转为俯卧位,然后以双手撑地成跪位,继而两膝关节伸直用双手和双腿共同支起躯干,再用双手依次撑在膝前、膝、大腿前方,才能逐步使躯干伸直而成立位,这种起立过程称为 Gower 征(图 14-7),是本病的特征性表现。肩胛带肌肉受累,举臂无力。前锯肌和斜方肌受累,不能固定肩胛内缘,使肩胛游离呈翼状竖立于背部,称“翼状肩胛”,当双臂前推时最为明显。双侧腓肠肌肥大,触之坚硬,此外三角肌、冈下肌、股外侧肌也可肥大。四肢近端、躯干、颈部肌肉等逐渐萎缩。早期膝腱反射即可减弱,跟腱可发生挛缩甚至引起骨骼变形。肌营养不良患儿肌无力逐渐加重,部分患儿智能也逐渐落后。至 10~12 岁左右大多已无法行走,多于 20 岁前因心肺合并症死亡,仅 25%左右的患儿可活至 20 岁以后。

2. Becker 肌营养不良(BMD) 较 DMD 少见。可能因 dystrophin 功能部分缺失而致,起病晚,进展慢。平均起病年龄是 11 岁,25~30 岁左右常不能行走,50~60 岁左右死亡,有的寿命更长。心肌受累少,智力多正常。

(二) Emery-Dreifuss 肌营养不良 亦属 X 连锁隐性遗传,基因定位于 Xq28 处。多在 10 岁以前发病,也有青少年或成年发病者,进展慢,无假性肥大。肩胛部肌肉受累明显而面肌受累不明显,心肌受累一般较重。

(三) 面肩肱型肌营养不良(facioscapulohumeral muscular dystrophy) 常染色体显性遗传,多在少儿或青年期起病,面部肌肉常最先受累,表现为眼闭合无力,吹哨、鼓腮困难等,以后病变可逐渐波及肩胛带肌肉(出现翼状肩胛)、三角肌、肱二头肌、肱三头肌,而后发展至下肢肌,病情进展缓慢,心肌一般不受累。

(四) 肢带型肌营养不良(limb-girdle muscular dystrophy) 多为常染色体隐性遗传,少数为常染色体显性遗传。年长儿、青少年或成年期起病,发病越晚,进展越慢。首发症状常为骨盆带肌肉萎缩,腰椎前凸,鸭行步态,下肢近端无力,上楼困难。以后发生肩胛带肌肉萎缩,抬臂困难。面肌一般不受累,有时可伴有腓肠肌假性肥大。平均于发病 20 年后丧失行动能力。

(五) 强直性肌营养不良(myotonic dystrophy) 常染色体显性遗传。本病可在新生儿起病,但多在少年期或更迟,后者进展较慢,肌强直可出现在肌萎缩之前或同时发生,主要影响手部动作、行走和进食。例如用力握手后不能立即将手指伸直、用力闭眼后不能立即睁开,需重复数次后方可。用叩诊锤叩击四肢肌肉、躯干肌肉甚至舌肌时,可见局部肌球形成,持续数秒钟后才恢复原状。肌肉萎缩往往先累及肢体远端,继而累及头面部,尤其是颞肌和咬肌萎缩最明显。本病可有多个系统受累,如心脏传导阻滞、白内障、性腺萎缩、智力低下等。

新生儿期发病者,其母多为本病患者。妊娠期可有胎动减少、羊水过多,50% 胎儿可发生早产,出生后可有双侧面瘫,使口型特殊,上唇呈倒立 V 形,吸吮困难,重者呼吸肌受累可危及

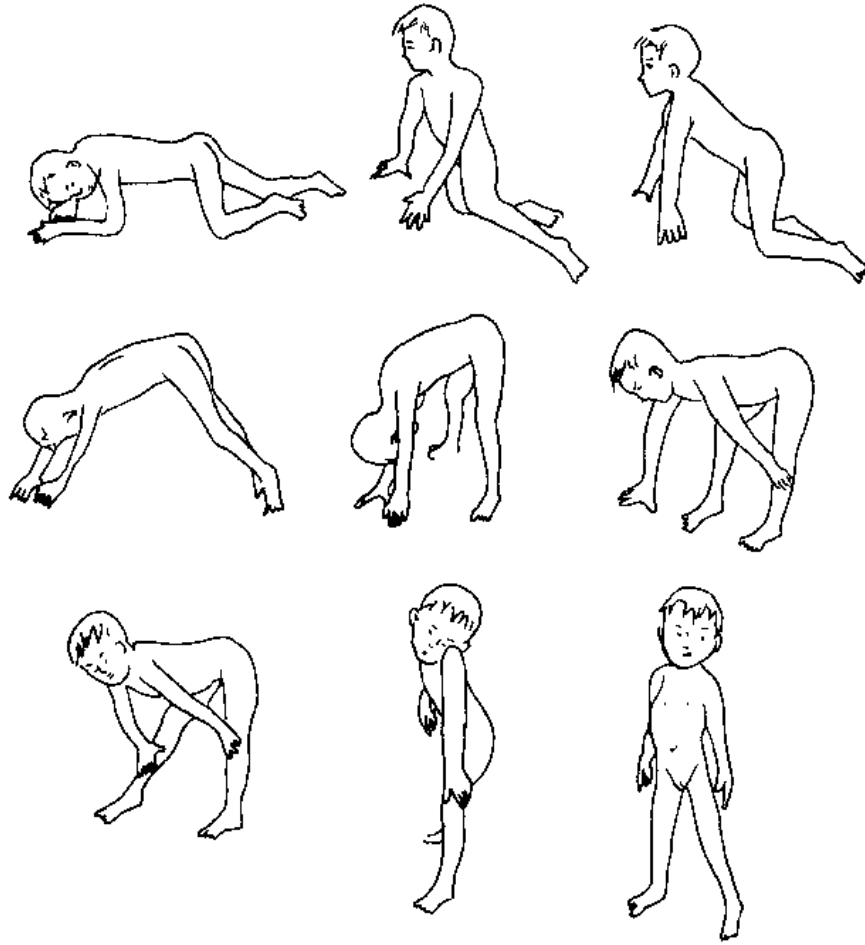


图 14-7 进行性肌营养不良 Gower 征

生命。

(六) 先天性肌营养不良 (congenital muscular dystrophy) 常染色体隐性遗传。有不同的临床类型, Fukuyama 型在日本报道较多。本组患儿生后即表现为肌无力, 无假性肥大, 进展速度不一。

【辅助检查】

(一) 血清酶检查 血清肌酸激酶 (creatinine kinase, CK) 升高, 在 DMD 等许多类型中升高显著, 且乳酸脱氢酶、谷草转氨酶等也可增高。

(二) 肌电图检查 示肌源性损害。

(三) 肌肉活检 符合肌营养不良的改变。

(四) 其他 如心电图、胸部 X 线检查等, 有条件可做基因分析。

【诊断和鉴别诊断】 根据临床表现, 肌酶测定、肌电图及肌肉病理检查, 诊断一般没有困难。有时需与下列疾病鉴别。

(一) 进行性脊髓性肌萎缩 为常染色体隐性或显性遗传, 发病早, 一般在 6 个月以内, 临床有进行性、对称性、以近端为主的迟缓性瘫痪和肌肉萎缩。肌电图示神经元性损害, CK 不高。

(二) 多发性肌炎 小儿皮肌炎较常见, 而多发性肌炎较少, 表现为慢性或亚急性进行性

肌肉无力,常有肌肉压痛,血沉增快,CK增高,必要时可做肌肉活检鉴别。

【治疗和预防】

(一) 至今尚无特效治疗,以对症及支持疗法为主。要关心鼓励患儿,合理安排生活和学习。让患儿尽可能的从事日常活动,但应避免过劳,防止继发感染。对症治疗包括肌肉关节的被动运动和按摩等,以维持肌力和减缓肌腱的挛缩。重症患儿应加强护理,注意防治感染等并发症。药物如激素、维生素、加兰他敏、胰岛素、苯丙酸诺龙、中药阿胶等均有人试用,皆无肯定疗效。基因替代疗法正在研究中。

(二) 通过家系调查,CK测定和DNA分析,尽早发现基因携带者并给予遗传咨询和生育指导,对已怀孕的基因携带者应进行胎儿产前诊断,防止患儿的出生。

(孙若鹏)

第十五章 内分泌疾病

第一节 概 述

人体内分泌学是研究激素及其相关物质的一门重要生物医学,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。近代医学研究显示,内分泌系统、神经系统、免疫系统是人体藉以协调和稳定生物整体功能系统,这一神经-内分泌-免疫网络调控系统使机体保持代谢稳定、脏器功能协调、对环境变化适应等功能,既维护生物自身的生存,又维系种族的延续。随着细胞分子生物学、免疫学、遗传学等学科的飞速进展,有关激素的研究已推进到分子生物学的进展阶段,使许多经典的内分泌学概念受到冲击,并使其不断地扩展、丰富和提高;同时新激素、新概念不断出现和更新,进一步促进了内分泌学的迅速发展。

经典的内分泌(endocrine)概念是指激素释放入血循环,并转运至相应的靶细胞发挥其生物学效应,它是与外分泌(将分泌物释放到体外或体腔中)相对而言的。广义的概念是指激素既能以传统的内分泌方式起作用,也能以旁分泌(paracrine)、并列分泌(juxtacrine)、自分泌(autocrine)、腔分泌(solinochrine)、胞内分泌(intracrine)、神经分泌(neurocrine)和神经内分泌(neuroendocrine)等方式发挥作用。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间的调节作用而处于动态平衡。

所谓内分泌激素是由一系列高度分化的内分泌细胞所合成和分泌的化学信使,是一种参与细胞内外联系的内源性信息分子和调控分子,进入血液或细胞间起着传递信息的作用。在一定生理浓度下,作用于靶细胞引起生物效应,并对机体生理代谢活动起调节作用。在人体内,多数内分泌细胞聚集形成经典的内分泌腺体,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,或广泛分布于全身组织中,前者如肾素-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、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、神经生长因子、血小板源性生长因子)的细胞等。此外,还有一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,其分泌的肽类激素亦称神经激素,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控机体的生理代谢过程。由此可见,内分泌细胞与激素之间主要是互为对应的关系,但也有一种内分泌细胞可产生多种激素,而一种激素又可由多种内分泌细胞产生,如不仅下丘脑神经元可产生生长抑素,甲状腺C细胞、胰岛D细胞、肠上皮细胞及中枢和周围神经的许多神经元也能产生,又如垂体前叶、下丘脑、肾上腺及许多免疫细胞都能产生甘丙肽、可卡因和前阿片黑素细胞皮质激素(POMC)等。

内分泌系统的基本功能单位是激素分泌细胞,各种分泌细胞合成和分泌其特异的内分泌激素。根据激素的化学结构可分为4类:①蛋白质或多肽激素(如胰岛素、胃泌素、神经生长因子等);②固醇类激素(如孕酮、雌二醇、皮质类固醇、维生素D及其代谢产物);③氨基酸衍生

随着对内分泌疾病发病机制认识的不断深入,已使某些疾病不但能早期预测,有的还可以早期防治,加之新药物和新技术的不断开拓和问世,以及具有良好的临床思维、逻辑推理、科学求证基础,将使儿科内分泌疾病的临床诊治提高到更新的水平。

第二节 先天性甲状腺功能减低症

先天性甲状腺功能减低症(congenital hypothyroidism)简称甲低。根据病因可分为两大类:散发性和地方性。散发性甲低是由于先天性甲状腺发育不良、异位或甲状腺激素合成途径缺陷所致的内分泌疾病,临床较常见,发生率为1/5 000~1/7 000;地方性甲低多见于甲状腺肿流行的地区,系由于地区性水、土和食物中碘缺乏所致。先天性甲低可以通过新生儿筛查获得早期诊断和治疗,并可获得良好预后。

【病因和病理机制】

(一) 散发性先天性甲低(sporadic congenital hypothyroidism) 主要是由于先天性甲状腺发育障碍及甲状腺激素合成途径缺陷所致。

1. 甲状腺不发育或发育不全 亦称原发性甲低。如甲状腺缺如、发育不良、异位等,约占先天性甲低患者的90%,多见于女孩。其原因可能与相关基因遗传缺陷有关。其中约1/3病例甲状腺可完全缺如,亦可在宫内发育不全,或在下移过程中停留在异常部位(如舌下至正常甲状腺部位),形成部分或完全丧失功能的异位甲状腺。

2. 母体服用抗甲状腺药物或母体存在抗甲状腺抗体 亦称暂时性甲低。如母体TSH受体阻断抗体(TRBAb、TNII)可通过胎盘进入胎儿体内起作用,通常在3个月内消失。

3. 甲状腺激素(thyroid hormone)合成途径障碍 亦称家族性甲状腺激素合成障碍。其发病率仅次于甲状腺发育缺陷,多为常染色体隐性遗传病。甲状腺激素的合成需多种生物酶参与(过氧化物酶、偶联酶、脱碘酶及甲状腺球蛋白合成酶),任何因素引起酶的先天缺陷都可导致甲状腺激素水平低下。

4. 促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)缺乏 亦称下丘脑-垂体性甲低。是指因特发性垂体功能低下或下丘脑-垂体发育缺陷(TRH不足)导致垂体分泌TSH障碍而起病。单纯TSH缺乏极为少见,常与其他垂体激素联合缺陷。垂体特异性转录因子Pit-1基因突变产生GH、TSH及PRL等多种垂体激素缺乏,临床称为多垂体激素缺乏综合征(CPHD)。

5. 甲状腺或靶器官反应低下 前者是指甲状腺细胞膜上Gs α 蛋白缺陷,使cAMP生成障碍而对TSH不敏感,与促甲状腺素受体(TSH-R)基因突变有关;后者是甲状腺激素靶器官对T₃、T₄不敏感所致,与 β 甲状腺素受体基因缺陷有关。

目前尚未明确阐明先天性原发性甲低的分子病因学,但一些临床与实验研究已表明,其发病可能与某些在甲状腺原基移行和分化中发挥作用的基因变化有关。如调控甲状腺胚胎发育的甲状腺转录因子I(thyroid transcription factor-I, TTF-I)、甲状腺转录因子II(thyroid transcription factor-II, TTF-II)、Pax8基因及促甲状腺素受体(TSH-R)基因等,甲状腺特异转录因子的靶基因TG、TPO等,这些基因的改变可能导致甲状腺发育不良。

(二) 地方性先天性甲低(endemic congenital hypothyroidism) 多因孕妇饮食缺碘,致使胎儿在胚胎期即因碘缺乏而导致先天性甲低。随着我国广泛使用碘化食盐作为预防措施,其发病率已明显下降。

TSH 高峰,标本采集必须在出生第 3 天以后进行。

(二) 年幼儿童甲低诊断 根据典型的临床症状、甲状腺功能测定、甲状腺抗体测定综合判断,由于游离甲状腺(FT_3 、 FT_4)可穿过血管壁进入组织,直接与靶细胞作用而发挥生物学效应,可不受甲状腺结合球蛋白浓度影响,故测定价值较大。甲状腺放射性核素显像、超声波检查和骨龄测定皆有助于确诊。

【鉴别诊断】

(一) 21-三体综合征 亦称先天愚型。患儿智能、骨骼和运动发育均迟缓,有特殊面容:眼距宽、外眼角上斜、鼻梁低、舌外伸,关节松弛,皮肤和毛发正常,无粘液水肿。染色体核型分析呈 21 三体型。

(二) 先天性软骨发育不良 四肢短,躯干正常,故属不均称矮小;头大,指短分开(三叉指),腹膨隆,臀后翘,骨骼 X 线摄片检查可资鉴别。

(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) 粘多糖 I 型 本病是由于在粘多糖降解过程中缺乏艾杜糖醛酸酶,造成过多粘多糖积聚于组织器官而致病。出生时大多正常,不久便可出现临床症状。头大,鼻梁低平,丑陋面容,毛发增多,肝脾肿大,X 线检查可见特征性肋骨飘带状、椎体前部呈楔状,长骨骨髓增宽,掌骨和指骨较短。

【治疗】 先天性甲低的治疗原则包括:①不论器质病因何在,一旦确诊立即治疗;②对先天性甲状腺发育异常或代谢异常起病者需终身治疗;③对下丘脑-垂体性甲低患者,甲状腺素治疗需从小剂量开始,同时给生理需要量皮质激素,防止突发性肾上腺皮质功能衰竭;④疑有暂时性甲低者,一般需正规治疗 2 年后,再停药 1 个半月,复查甲状腺功能,若功能正常,则可停药。甲状腺素是治疗先天性甲低的最有效药物。

目前甲状腺素制剂(thyroid hormone preparation)有 3 种:①干甲状腺片(thyroid):从动物(猪、牛)的甲状腺中提取,较稳定,半衰期 6 天左右;②左旋甲状腺素钠(L-thyroxine, $L-T_4$):是干甲状腺片中的主要成分,肠道吸收完全;③左旋三碘甲腺酪氨酸钠(L-triiodothyronine, $L-T_3$):作用较 $L-T_4$ 更迅速,不仅进入周围组织速度快,而且代谢、排泄较迅速,一般用于紧急状态。新生儿期患儿一般均采用 $L-T_4$,剂量每天 $10\mu\text{g}/\text{kg}$,一次或二次分服;婴儿期剂量为 $6\sim 8\mu\text{g}/\text{kg}$,儿童为 $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 。药源有困难者可口服干甲状腺片,剂量见表 15-1。经上述剂量治疗后,继续治疗必须个体化,即使是同一个体在不同时间反映亦有差异,须定期随访,观察生长曲线、智商、骨龄,以及血 T_3 、 T_4 、TSH 变化等,不断加以调整。部分患儿在开始治疗时可产生暂时性不适,如急躁、头痛、心慌,严重反应可表现近似精神病样发作,性格暴躁,此时应立即停药或减量,待症状消失或处于轻度甲低状态再从小剂量开始治疗。

表 15-1 干甲状腺片治疗常用剂量

年 龄	开始治疗剂量 (mg/d)	维持剂量 (mg/d)	年 龄	开始治疗剂量 (mg/d)	维持剂量 (mg/d)
~6 月	5~10	15~30	~7 岁	60	80~140
~1 岁	10~30	30~60	~14 岁	80	120~180
~3 岁	30~40	60~80			

【预防】

(一) 新生儿筛查 鉴于本病在内分泌代谢性疾病中的发病率最高,因此许多国家都已列入常规遗传缺陷病的筛查项目。通常于出生后第3天采集外周毛细血管血至特制纸片检测TSH浓度作为初筛,TSH $>20\text{mU/L}$ 时再采血测血清 T_4 和TSH加以确诊。该筛查项目方法简便、费用低廉、准确率较高,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预防措施。

(二) 产前诊断 由于甲状腺素缺乏可直接影响胎儿脑发育,故新生儿筛查诊断的甲低患儿仍有可能存在神经系统异常。因此产前诊断甲低甚为重要,通过超声波检查可发现可疑甲低胎儿;羊水测定TSH和 rT_3 ,并同时测定母亲血TSH,若母亲TSH正常、羊水TSH升高和 rT_3 降低,则可拟诊胎儿甲低。羊水 rT_3 正常值为:胎龄 <20 周为 $330 \pm 31\text{ng/dl}$;胎龄 $20 \sim 30$ 周为 $323 \pm 91\text{ng/dl}$;胎龄 $31 \sim 35$ 周为 $91 \pm 3.0\text{ng/dl}$;胎龄 $36 \sim 42$ 周为 $93 \pm 5.0\text{ng/dl}$ 。对有先证者再孕母亲可进行产前相关基因诊断。

第三节 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)是一组常染色体隐性遗传性疾病,其病因在于类固醇激素生物合成过程中某种酶的先天性缺乏,引起肾上腺皮质合成皮质醇不足,经下丘脑-垂体-肾上腺轴反馈调节,促肾上腺皮质激素释放激素(corticotrophic-releasing hormone, CRH)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)分泌增加,导致肾上腺皮质增生。典型的CAH发病率约为 $1/10,000$,而非典型的发病率约为典型的10倍,并存在种族特异性。男女比率为 $2:1$ 。临床主要特点为肾上腺皮质功能不全、性腺发育异常及伴(或不伴)水盐代谢失调。

【病理生理】

(一) 解剖、生理特征 人体肾上腺由皮质和髓质两个功能不同的内分泌器官组成,皮质分泌肾上腺皮质激素,髓质分泌儿茶酚胺激素。肾上腺皮质又可分为3个区带:①球状带:位于肾上腺皮质最外层,占皮质的 $5\% \sim 10\%$,主要合成和分泌盐皮质激素;②束状带:位于中间层,约占皮质的 75% ,是储存胆固醇的重要场所,主要合成糖皮质激素,如皮质醇及少量脱氧皮质酮(DOC)、脱氧皮质醇(S)和皮质酮(B);③网状带:位于肾上腺皮质最内层,主要合成肾上腺雄激素。诸类肾上腺皮质激素均为胆固醇的衍生物,其合成过程极为复杂,必须经过一系列的酶促反应加工而成。在诸多类固醇激素合成酶中,除 3β 羟类固醇脱氢酶($3\beta\text{-HSD}$)外,均为细胞色素 P_{450} (cytochrome P_{450})蛋白超家族成员,表15-2概括了主要参与肾上腺皮质类固醇激素合成的酶和辅酶。

(二) 发病机制 在正常情况下,下丘脑分泌的CRH和垂体分泌的ACTH能促进肾上腺皮质细胞增生、激素合成和分泌,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。若在类固醇激素合成途径中任何一个酶发生缺陷时,都会使血中皮质醇浓度降低,负反馈作用消失,以致ACTH分泌增加,刺激肾上腺皮质增生;同时酶缺陷导致前体中间代谢产物增多,经旁路代谢可致雄激素产生过多。由于醛固酮合成和分泌在常见类型的CAH中亦大多同时受到影响,故常引起血浆肾素活性(PRA)增高。

表 15-2 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 _{scc})	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 _{c17})	微粒体	17 α 羟化 17-20 裂解	CYP17; 10q24-q25
CYP21(P450 _{c21})	微粒体	21 α -羟化	CYP21B; 6p21.3
CYP11B1(P450 _{c11β})	线粒体	11 β -羟化	CYP11B1(两个同源基因); 8q22
CYP11B2(P450 _{c11AS}) (醛固酮合成酶)	线粒体	18-羟化 18-脱氢	CYP11B2
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

CAH 主要包括 21-羟化酶缺乏症(21-OHD)、11 β 羟化酶缺乏症(11 β -OHD)、3 β 羟类固醇脱氢酶(3 β -HSD)缺乏症、17 α 羟化酶缺乏症(17 α -OHD)、胆固醇碳链酶缺乏症(类脂性肾上腺皮质增生症)等类型。其中 21-OHD 是最常见的 CAH, 约占 CAH 总数的 90% 以上, 11 β -OHD 次之, 约占 5% ~ 8%, 再其次为 3 β -HSD 缺乏症, 17 α -OHD 和胆固醇碳链酶缺陷症则十分罕见, 约占 1%。

表 15-3 CYP21B 基因缺陷类型

基因突变	氨基酸改变	核苷酸改变	外显子
失盐型			
Del 8bp	移码突变	8 bp 丢失	3
Cluster			
-I236N	Ile \rightarrow Asn at 236	碱基置换 T \rightarrow A at 1380	6
-V237E	Val \rightarrow Glu at 237	碱基置换 T \rightarrow A at 1383	6
-M239K	Met \rightarrow Lys at 239	碱基置换 T \rightarrow A at 1389	6
G291S	Gly \rightarrow Ser at 291	碱基置换 G \rightarrow A at 1713	7
1760 + T	移码突变	插入 T at 1760	7
Q318X	Gln \rightarrow Stop at 318	碱基置换 C \rightarrow T at 1994	8
R339H	Arg \rightarrow His at 339	碱基置换 G \rightarrow A at 1994	8
R483X	Arg \rightarrow Stop at 483	碱基置换 C \rightarrow G at 2669	10
失盐型或单纯男性化型			
剪接异常	移码突变	碱基置换 A/C \rightarrow T at 655	2-3
R356W	Arg \rightarrow Trp at 356	碱基置换 C \rightarrow T at 2108	8
单纯男性化型			
I172N	Ile \rightarrow Asn at 172	碱基置换 T \rightarrow A at 999	4
隐匿型			
P30L	Pro \rightarrow Leu at 30	碱基置换 C \rightarrow T at 98	1
V281L	Val \rightarrow Leu at 281	碱基置换 G \rightarrow T at 1683	7
P453S	Pro \rightarrow Ser at 453	碱基置换 C \rightarrow T at 2578	10

(三) 遗传特征 CAH 是常染色体隐性遗传病。参与类固醇激素合成酶和辅酶的相关基

因定位见 15-2,均具有较高的种族差异和物种同源性。CAH 的分子病理为相关基因的遗传突变,导致编码蛋白缺陷,故为单基因遗传病。

1. CYP21B 基因 人类 21 羟化酶基因定位于第 6 号染色体短臂(6p21.3),与 HLA 基因族紧密连锁。由 A、B 两个基因座构成,A 基因(CYP21A)是假基因,B 基因(CYP21B)是编码 21-OH 的功能基因,两者高度同源。CYP21A 和 CYP21B 各有 10 个外显子及 9 个内含子组成,基因全长为 3 463bp。CYP21B 基因突变是导致 21-OHD 的根本原因,包括基因缺失、转换和点突变等,见表 15-3。

2. CYP11B 基因 人类编码 11 β 羟化酶的基因为 CYP11B1,定位于第 8 号染色体长臂(8q22)。基因突变热点在外显子 2、6、7 和 8,至今已发现 20 种基因点突变。

3. HSDB1 基因 与 CAH 发病相关的 3 β 羟类固醇脱氢酶主要由 HSD3B2 基因编码表达,与 HSDB1 同功酶基因的同源序列高达 93%,均定位于第 1 号染色体短臂(1p11-13),由 4 个外显子和 3 个内含子组成,基因全长约 7.8kb。目前已报道的基因缺陷不少于 17 种,主要包括移码突变、无义突变和错义突变。

4. CYP17 基因 人类 17 羟化酶基因定位于第 10 号染色体长臂(10q24-25),包含 8 个外显子和 7 个内含子,基因全长 6.6kb。基因缺陷包括小片段缺失、重复及点突变,迄今未见大片段缺失报道。

【临床表现】

(一) 21 羟化酶缺乏症(21-hydroxylase deficiency, 21-OHD) 占本病的 90%。临床特征为皮质醇分泌不足、失盐及雄激素分泌过多所引起的各种表现。通常将其分为三种临床类型:

1. 单纯男性化型(simple virilizing, SV) 本型约占 21-OHD 总数的 25%,是由于 21-OH 不完全缺乏所致(酶活性为正常的 1~11%)。患者不能正常合成 11 脱氧皮质醇、皮质醇、11 脱氧皮质酮,致使其相应前体物质 17 羟孕酮、孕酮和脱氢异雄酮合成增多,促使男性化表现。同时由于患儿仍有残存的 21-OH 活力,能少量合成皮质醇和醛固酮,故无失盐症状。临床主要表现为雄激素增高的症状和体征。①男孩:同性性早熟。初生时多无任何症状,至 6 月龄后逐步出现体格生长加速和性早熟,4~5 岁时更趋明显,表现为阴茎、阴囊增大,出现阴毛、变声、痤疮等,生长加速和肌肉发达、骨龄提前,但成年终身高落后,智能发育正常;②女孩:出生时即可出现不同程度的男性化体征:阴蒂肥大、不同程度的阴唇融合而类似男孩尿道下裂样改变,子宫卵巢发育正常,其他体格发育类似男孩。

2. 失盐型(salt wasting, SW) 本型是 21-OH 完全缺乏所致,占 21-OHD 患者总数约 75%。临床上除出现单纯男性化型表现外,还可因醛固酮严重缺乏导致低血钠、高血钾及血容量降低等失盐症状的出现,表现为呕吐、腹泻、脱水、消瘦、呼吸困难和紫绀等。常因诊断延误、治疗不及时在出生 2 周内死亡。

3. 非典型型(nonclassic, NC) 亦称迟发型、隐匿型或轻型,是 21-OH 轻微缺乏所引致的一种变异型。症状轻微,临床表现各异。发病年龄不一,多在肾上腺功能初现年龄阶段出现症状。男孩为阴毛早现、性早熟,生长加速、骨龄超前;女孩表现为初潮延迟、原发性闭经、多毛症、不孕症等。

(二) 11 β 羟化酶缺乏症(11 β -hydroxylase deficiency, 11 β -OHD) 占本病的 5%~8%。临床可分为典型与非典型型。因 11 β -OH 缺乏而导致 DOC 增加,可使部分患儿出现高血钠、低血钾、碱中毒及高血容量,故有 2/3 患者出现高血压症状;又因皮质醇合成减少引起肾上腺雄

激素水平增高,出现类似 21 羟化酶缺乏的高雄激素症状和体征。但一般女孩男性化体征较轻,男孩出生后外生殖器多正常,至儿童期方出现性早熟体征。非典型型临床表现差异较大,部分患儿可至青春发育期因多毛、痤疮和月经不规则而就诊,大多血压正常,男孩有时仅表现为生长加速和阴毛早现,临床较难与 21-OHD 的非典型患者区别。

(三) **3 β 羟类固醇脱氢酶(3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 3 β -HSD) 缺乏症** 典型病例出生后即出现失盐和肾上腺皮质功能不全的症状,如厌食、呕吐、脱水、低血钠、高血钾及酸中毒等,严重者因循环衰竭而死亡。男性可有不同程度的外生殖器发育不良,女性则出现不同程度男性化。非典型病例约占本症 10%~15%,出生时往往无异常,至青春发育期前后出现轻度雄激素增高体征,如女孩阴毛早现、多毛、痤疮、月经量少及多囊卵巢等。

(四) **17 羟化酶缺乏症(17-hydroxylase deficiency, 17-OHD)** 由于皮质醇和性激素合成受阻,而 DOC 和皮质酮分泌增多,导致临床发生低钾性碱中毒和高血压,女性青春期呈幼稚型性征和原发性闭经;男性则表现男性假两性畸形。

【辅助检查】

(一) **生化检测** 尿液包括 17 羟类固醇(17-hydroxycorticosteroid, 17-OHCS)、17-酮类固醇(17-ketosteroid, 17-KS)和孕三醇;血液包括钠(Na)、钾(K)、肾素血管紧张素原(PRA)、醛固酮(Aldo)、17 羟孕酮(17-OHP)、脱氢异雄酮(DHEA)、脱氧皮质酮(DOC)及睾酮。临床检测判断意义参见表 15-4。

表 15-4 各种类型 CAH 实验室检查

酶 缺 陷	血 液								尿 液		
	Na	K	PRA	Aldo	17-OHP	DHEA	DOC	T	17-OHCS	17-KS	孕三醇
21-羟化酶(失盐型)	↓	↑	↑↑	↓↓	↑↑	N, ↑	N, ↓	↑↑	↓	↑↑	↑↑
(单纯男性化型)	N	N	↑	N, ↓	↑↑	N, ↑	N, ↓	↑↑	↓	↑↑	↑↑
11 β -羟化酶	↑	↓	↓	↓	↑	N, ↑	↑↑	↑	↑	↑↑	↑
17-羟化酶	↑	↓	↓	N, ↓	↓	↓↓	↑↑	↓	↓	↓	↓↓
3 β -羟类固醇脱氢酶	↓	↑	↑	↓	N, ↑	↑	N, ↓	↓	↓	↓	N, ↑
类脂性肾上腺皮质增生	↓	↑	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
18-羟化酶	↓	↑	↑	↓	N	N	N	N	N	N	N

(二) **基因分析**

1. 直接聚合酶链反应(PCR) 应用该项技术可直接检测相关基因缺失。

2. 聚合酶链反应-寡核苷酸杂交(PCR-ASO) 将 PCR 扩增产物与特异性寡核苷酸探针(野生型和突变型)杂交,并根据杂交特异条带鉴别相关基因突变性质。

3. 聚合酶链反应-限制性内切酶片段长度多态性(PCR-RFLP) 利用基因点突变可造成限制性内切酶的酶切位点改变(产生或消失酶切位点),将 PCR 扩增产物进行相应酶解反应,从中判断是否存在相应的基因突变,如 CYP21B 基因突变(见表 15-3)。

【诊断和鉴别诊断】 本病应争取早期诊断和及时治疗(见表 15-5)。新生儿期失盐型患儿应与幽门狭窄、食道闭锁等症相鉴别;儿童期患儿应与性早熟、真两性畸形、男(或女)性化肾上腺皮质肿瘤、性腺肿瘤等相鉴别;

【治疗】 治疗原则:①一经诊断应立即早期给予治疗;②首选皮质醇类药物;③药物剂量因人而异;④应激情况应加大剂量;⑤女性患者及失盐型男女患者应终生治疗,单纯男性化型

的男性患者在进入青春期和成年期后可酌情停药。

表 15-5 各种类型 CAH 临床特征

酶缺乏	盐代谢	临床类型
21-羟化酶(失盐型)	失盐	男性假两性早熟,女性假两性畸形
(单纯男性化型)	正常	同上
11 β -羟化酶	高血压	同上
17-羟化酶	高血压	男性假两性畸形,女性幼稚
3 β -羟类固醇脱氢酶	失盐	男、女性假两性畸形
类脂性肾上腺皮质增生	失盐	男性假两性畸形,女性幼稚
18-羟化酶	失盐	男、女性发育正常

(一) 失盐型患儿必须及时纠正水、电解质紊乱 可用生理盐水或 0.45% 盐水加入碳酸氢钠进行补液,但不能使用含钾溶液。必要时可肌注 DOCA 1~3mg/日或口服氟氢可的松每日 0.05~0.1mg,剂量应按当日补给的氯化钠量适当调整。

(二) 糖皮质激素的使用 大多应用氢化可的松,按每日 10~20mg/m² 计算,2/3 量晚间用,1/3 量分次白天服用。

(三) 盐皮质激素的应用 21 羟化酶缺乏症患儿无论是否失盐,其血浆肾素活性都很活跃,应用氟氢可的松可协同糖皮质激素作用,使 ACTH 分泌进一步减少。

(四) 治疗监测 在治疗过程中必须进行临床评估和血浆 17-OHP、DHEA、T 和 PRA 的测定,以调节两类激素的用量,达到最佳治疗效果。

【预防】

(一) 新生儿筛查 主要是新生儿 21 羟化酶缺乏症的筛查。目的是①预防危及生命的肾上腺皮质危象及盐皮质功能不足而导致的 CAH 患儿脑损伤或死亡;②预防女性患儿由于外生殖器男性化造成性别判断错误;③预防过多雄激素造成患儿日后身材矮小、心理生理发育等障碍。方法:生后 2~5 天足跟采血滴于特制滤纸片上,经 ELISA、荧光免疫等方法测定 17-OHP 浓度来早期诊断。正常新生儿出生后 17-OHP 可增高,至 12~24 小时后降至正常。判断标准参见表 15-6。

表 15-6 不同出生体重 17-OHP 浓度异常的判断标准

出生体重	可能异常的 17-OHP 浓度 (nmol/L)	肯定异常的 17-OHP 浓度 (nmol/L)
<1 299	≥ 408.51	
1 300~1 699	347.99~405.48	≥ 408.51
1 700~2 199	196.69~296.31	≥ 272.34
$\geq 2 200$	121.04~269.31	≥ 272.34

(二) 产前诊断 因 CAH 是常染色体隐性遗传病,每生育一胎就有 1/4 概率为 CAH 患者。因此,对家族中有本病先证者的孕妇应做产前诊断,并及时给孕妇地塞米松进行胎儿预防性治疗。①21-OHD 通常在孕 9~11 周取绒毛膜(CVS)活检进行胎儿细胞 DNA 分析,孕 16~20 周取羊水(AF)检测孕三醇、17-OHP 等生化项目。由于大部分非典型 21-OHD 患儿出生后 17-OHP 水平未明显升高,因而无法通过新生儿筛查而发现,基因检测是此型患儿唯一早期诊

断的手段。②11-OHD 产前诊断类似 21-OHD,主要测定羊水 DOC 及取绒毛膜进行相关基因分析。

第四节 生长激素缺乏症

小儿身高低于同年龄、同性别、同地区正常健康儿童平均身高的 2 个标准差(-2SD)者称为儿童矮小症(short stature),其中部分患儿是因垂体前叶分泌生长激素(growth hormone, GH)不足所致,即原发性生长激素缺乏症(growth hormone deficiency, GHD),亦称垂体性侏儒,是临床较常见的内分泌激素缺乏症之一。其发病率约为 1/5 000~1/4 000,大多为散发性,约 5~30% 是家族遗传性,称为家族性单纯性生长激素缺乏症(IGHD)。

【生长激素的合成、分泌和功能】 人体生长是极为复杂的生物过程,包括遗传基因的表达调控、细胞分裂增殖等,基因的表达调控同时又受体内外诸多因素影响,如营养、内分泌激素等。目前已知人体生长与下丘脑-垂体-胰岛素样生长因子轴的生理作用密切相关,该生长轴主要包括下丘脑、垂体、肝和生长软骨,其中涉及多种神经递质(多巴胺、胆碱、5-羟色胺、脑磷脂等)、神经肽(阿片类、神经激素等)、下丘脑激素(生长激素释放激素[GHRH]、生长激素释放抑制激素[GHIH 或 SRIH])、垂体生长激素(GH)、生长激素受体(GHR)和生长激素结合蛋白(GHBP)、胰岛素样生长因子 1(IGF1)、胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP)及胰岛素样生长因子受体(IGFR)。

人生长激素(hGH)是由垂体前叶细胞合成与分泌,其编码基因 GH1 位于第 17 号染色体长臂(17q22-24),由 5 个外显子和 4 个内含子组成。约 80% 的 GH 为 191 肽,分子量 22kD,另有 20% 为 20kD。分别以单体、二聚体、寡聚体形式或 N-乙酰化等变异体形式存在,并存有种族特异性。GH 呈脉冲分泌模式,并存在昼夜节律,一般在夜间深睡眠后的早期分泌最高。在血循环中,大约 50% 的 GH 与 GH 受体胞外结构部分的 GHBP 结合,以 GH-GHBP 复合物的形式存在。GH 的表达释放受控于下丘脑神经元分泌的两种神经分泌激素,即 GHRH 和 GHIH, GHRH 促进垂体 GH 分泌细胞合成分泌 GH;GHIH 则抑制多种促分泌剂对 GH 的促分泌作用。血循环中 GH 浓度及 GH 依赖的胰岛素样生长因子 1(IGF1)浓度亦可反馈调节垂体 GH 的分泌,或间接作用于下丘脑 GHRH、GHIH 而影响 GH 分泌。GH 的基本功能是促进生长,同时也是体内代谢途径的重要调节因子,调节多种物质代谢,两者相互协调,共同发挥作用。

①促生长效应:GH 促进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,如刺激软骨细胞局部产生 IGF1,使软骨细胞增殖,促进骨骼生长。此外,GH 还可协同性激素及促钙化激素(PTH、1,25-(OH)₂D₃、降钙素)共同干预骨的重塑。GH 对骨骼靶细胞发挥效应可以刺激软骨前体细胞分化增殖发挥直接效应,亦可由 IGF1 介导发挥间接作用,以增强促生长效应;②促代谢效应:GH 促生长作用的基础是促合成代谢,可促进蛋白质的合成和氨基酸的转运,表现正氮平衡;对脂肪代谢则有降解作用,是有力的脂解激素;对糖代谢作用复杂,能减少外周组织对葡萄糖的利用,亦降低细胞对胰岛素的敏感性。

【病因】 GH 缺乏(GHD)是由于 GH 分泌不足,可有原发性或获得性、孤立性或多垂体激素缺乏。其主要病因如下:

(一) **先天性 GHD** 属常染色体隐性或显性遗传病的皆为原发起病,按遗传方式不同可分为 3 型:IGHD I 型、IGHD II 型和 IGH D III 型。①IGHD I 型:为常染色体隐性遗传。又可分

为 I_A 和 I_B 两型,前者多见 GH1 基因缺失或点突变,使患儿体内不表达 GH1 基因,GH 完全缺乏;后者多为 GH1 基因剪切位点突变或复合性基因缺陷,影响 GH 蛋白分子的稳定性和正常分泌。②IGHD II 型:为常染色体显性遗传。亦以 GH1 基因剪切位点突变为主,造成 GH 突变体蛋白结构异常,破坏蛋白分子正常运转。③IGHD III 型:为 X 连锁遗传。此型可能与多位点基因缺陷有关,如相关基因连续性缺失(Xq21.3-q22),临床可伴有低丙种球蛋白血症。此外,GHRH 受体基因、下丘脑转录调控基因缺陷亦可引起 GHD,后者可造成多垂体激素缺乏症(combined pituitary hormone deficiency,CPHD)。另有极少数罕见的遗传性疾病是由于 GH 分子结构异常、GH 受体缺陷(Laron 综合征)或 IGF1 受体缺陷(非洲侏儒症),临床类似 GHD,但均呈 GH 抵抗或 IGF1 抵抗,血清 GH 水平并不降低或反见增高。属于先天发育缺陷者可有垂体不发育或发育不全、面中线发育异常等。

(二) **获得性 GHD** 继发于下丘脑、垂体或其他颅内肿瘤、感染、细胞浸润、放射性损伤和头颅创伤等。其中产伤是国内 GHD 患儿的最主要原因。

(三) **暂时性 GHD** 体质性青春期生长延迟、社会心理性生长抑制、原发性甲状腺功能低下等。

【临床表现】 以男性多见。患儿出生时身长可正常,但多有胎位不正等难产史,可有新生儿窒息史。自幼食欲低下,约 1/3 病例伴有多饮多尿,呈部分性尿崩症。生长缓慢多于 2~3 岁后引起注意,学龄期年增长不足 5cm,严重者仅 2~3cm,身高偏离在正常身高均数 -2SD 水平以下。肢体匀称、面容幼稚(娃娃脸)和腹脂堆积为本症典型表现。男孩常伴有外生殖器发育不良,睾丸阴茎皆小。易发生低血糖者提示可能有多垂体激素缺乏。患儿智力正常,骨龄延迟(低于实际年龄 2 岁以上)。青春发育大多延迟(与骨龄成熟程度有关)。器质性 GHD 可发生于任何年龄,并伴有原发疾病的相应症状。

【辅助检查】

(一) **内源性 GH 分泌测定** 包括运动试验、夜睡眠 GH 试验和尿液 GH 测定。此类试验通常用作临床筛查。本病患者内源性 GH 往往分泌不足或分泌异常。

(二) **GH 药物激发试验** 由于正常人体 GH 是呈脉冲性释放,故随机采血检测 GH 无诊断价值。临床多采用药物激发试验来判断垂体分泌 GH 状况。常用药物激发剂有胰岛素、精氨酸、L-多巴、可乐宁、GHRH 等,诸多药物激发 GH 的机制不尽相同:精氨酸是介导子抑制 GHIH 的分泌;L-多巴介导于神经递质多巴胺能途径的兴奋,或刺激 GHRH 释放,以促进 GH 应答反应;可乐宁属 α -肾上腺素能增强剂,亦有促使 GHRH 分泌作用。由于各种药物激发 GH 反应途径不同,各种试验的敏感性、特异性亦有差异,故通常采用至少 2 种作用途径不同的药物进行激发试验才能作为判断的结果。一般认为两种试验 GH 激发峰值 $<5\mu\text{g/L}$ 为 GH 完全缺乏;介于 $5\sim 9\mu\text{g/L}$ 为部分缺乏; $\geq 10\mu\text{g/L}$ 即为 GH 不缺乏。

(三) **血清 IGF1、IGFBP3 测定** 血循环中 IGF1 大多与 IGFBP₃ 结合(95%以上),两者分泌模式与 GH 不同,呈非脉冲性分泌和较少日夜波动,故血中浓度稳定,并与 GH 水平呈一致关系,是较理想的检测下丘脑-GH-IGF 生长轴功能指标。IGFBP₃ 尚有运送和调节 IGF1 的功能。GHD 患者血清 IGF1、IGFBP₃ 皆低下。

(四) **其他** 生长激素结合蛋白(GHBP)对人 GH 的分布、代谢和生理活动有重要影响。临床检测血清 GHBP 有助于 GH 抵抗患者的诊断。此外,根据临床表现可选择性地检测血 TSH、T₄、TRH 激发试验和 LHRH 激发试验等,以判断有无甲状腺、性腺轴激素缺乏。

第五节 儿童糖尿病

糖尿病(diabetes mellitus,DM)是一种以高血糖为主要生化特征的全身慢性代谢性疾病,儿童时期的糖尿病主要是指在15岁以前发生的糖尿病。儿童原发性糖尿病主要分为三大类:① I型糖尿病(type I diabetes mellitus):是以胰岛 β 细胞破坏、胰岛素分泌绝对缺乏所造成的糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱的一类糖尿病,且必须使用胰岛素治疗,故又称胰岛素依赖型糖尿病(insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM),98%儿童期糖尿病属此类型;② II型糖尿病(type II diabetes mellitus):是一类胰岛 β 细胞分泌胰岛素不足和(或)靶细胞对胰岛素不敏感(胰岛素抵抗)所致的糖尿病,亦称非胰岛素依赖型糖尿病(noninsulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM),在儿童期发病者甚少,但由于我国近年来发生儿童肥胖症明显增多,于15岁前发病者有增加趋势;③其他特殊类型糖尿病:如青少年 MODY(maturity-onset type diabetes of the young)型糖尿病,这是一种常染色体显性的单基因遗传病,属非胰岛素依赖型糖尿病,儿童极为罕见;又如一些遗传综合征(21-三体综合征、Turner 综合征、Klinefelter 综合征等)、内分泌疾病(Cushing 综合征、甲亢)等伴随糖尿病,但儿童期发病者均甚为罕见。本章主要叙述儿童期 I型糖尿病。

【流行病学】 儿童糖尿病的全球发病率差异较大,欧美地区年发病率较高(9.6~21.6/ 10×10^4),东南亚地区较低(1.9/ 10×10^4 ~2.46/ 10×10^4),我国大陆22个地区15岁以下儿童的平均发病率为0.56/ 10×10^4 。儿童糖尿病的发病年龄一般多见于10~14岁儿童,婴幼儿糖尿病较少。秋、冬季节相对高发。随着我国社会经济发展和生活方式的改变,儿童糖尿病亦有逐年增高趋势。

【病因和发病机制】 流行病学调查提示,糖尿病的发生与种族、地理环境、生活方式、饮食、感染等有关。近年研究又表明,I型糖尿病的发生与胰岛自身免疫、遗传易感性及环境因素密切相关。但确切的病因仍不清楚。

(一) 自身免疫 近年研究发现,导致 β 细胞破坏的过程涉及淋巴细胞、细胞因子、自由基等多个细胞免疫环节。T淋巴细胞是破坏胰岛的主要浸润细胞,可直接或间接地杀伤 β 细胞。同时T淋巴细胞、巨噬细胞等分泌产生的淋巴因子(IFN γ , IL-2, TNF β)和炎症前因子(IL-1 α , IL-1 β , TNF α 等)对胰岛 β 细胞有破坏作用。氧自由基可作为细胞因子诱导 β 细胞破坏的中介者。体液免疫表现为体内出现自身抗体,如抗谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体、胰岛素抗体(IAA)、胰岛素受体抗体(如酪氨酸磷酸酶 LA2 抗体)和胰岛细胞抗体(ICA)等。此类抗体可能引起免疫细胞间的复杂作用,产生一些有攻击胰岛 β 细胞作用的细胞因子,如 IL-1、TNF α 、IFN γ 及 NO 等导致胰岛 β 细胞的死亡而致病。此外,患者还可伴有其他免疫性疾病,如甲状腺功能亢进症、桥本甲状腺炎等。对于胰岛 β 细胞的凋亡过程亦是目前研究的热点。

(二) 遗传易感性 遗传因素在 I型糖尿病的发病过程中起着重要的作用。目前已知该病为多基因遗传病,有多个基因与糖尿病的遗传易感性有关。目前研究最多的是 I型糖尿病与人类白细胞抗原(HLA)的 D 区 II 类抗原基因,后者位于第 6 号染色体短臂(6p21.3)。发现携带 HLA-DQA₁ 52 位精氨酸、HLA-DQB₁ 57 位非门冬氨酸决定了 I型糖尿病的易感性;反之,HLA-DQA₁ 52 位非精氨酸和 HLA-DQB₁ 57 位门冬氨酸决定了 I型糖尿病的保护性。由此可见, DQ α 52Arg 是 I型糖尿病的易感标志,但相对危险性比 DQ β 非 57Asp 要低,而 DQ β 57Asp 和 52 位是非 Arg 的基因为保护基因。

(三) 环境因素 环境因素与Ⅰ型糖尿病的关系最为复杂,难以肯定。全球性流行病学调查研究发现,DM发病率的地区差异性可达数百倍。①病毒感染:在环境因素中对柯萨奇病毒、巨细胞病毒、脑心肌病毒等病毒致动物糖尿病的研究较多,并逐渐深入。其他病毒还包括EB病毒、流行性腮腺炎病毒及风疹病毒等感染均可引起糖尿病;②牛乳蛋白:包括BSA、 α -酪蛋白、 β -酪蛋白、乳球蛋白等,可作为Ⅰ型糖尿病体液和细胞免疫的靶抗原,其中酪蛋白为牛乳中的主要抗原片段,可致机体产生相应交叉抗体;③牛胰岛素:牛乳中含有牛胰岛素,可引起机体免疫反应。其他如年龄、出生体重等也可能有一定影响。青春期发病最多,其余的发病因素都尚不能确定。

【病理生理】 主要病理变化为胰岛 β 细胞数量明显减少,胰岛呈现纤维化和萎缩,且有大量淋巴细胞浸润。而分泌胰高糖素的 α 细胞和其他细胞则呈相对增生现象。

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,其中唯有胰岛素是促进能量储存的激素,其余5种激素在饥饿状态下皆促进能量释放,因而称为反调节激素。Ⅰ型糖尿病患者胰岛 β 细胞破坏,胰岛素分泌不足或完全缺乏,是造成代谢失衡的主要原因。随着胰岛素分泌不足而反调节激素分泌增加亦加剧了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,胰岛素能促进葡萄糖、氨基酸和钾离子的膜转运;促进糖利用和蛋白质合成;促进肝、肌肉和脂肪组织储存多余的能量;抑制肝糖原和脂肪分解。在饥饿状态时血中胰岛素浓度甚低,反调节激素浓度增高,使机体动用葡萄糖以外的能源,使储存能量转变为释放能量。糖尿病患者由于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糖原分解和葡萄糖异生作用,脂肪和蛋白质分解加速,造成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 或 180mg/dl)时,即产生糖尿。自尿液排出的葡萄糖量可达 $200\sim 300\text{g/d}$,导致渗透性利尿,临床出现多尿症状,每日约丢失水分 $3\sim 5\text{L}$ 、钠和钾 $200\sim 400\text{mmol/L}$,因而造成严重的电解质失衡和慢性脱水。由于机体的代偿作用,患儿呈现渴感增加、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,血中脂肪酸增高,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作用下加速氧化,导致乙酰乙酸、 β -羟丁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造成中枢神经系统的功能损伤,甚至导致意识障碍或昏迷。

【临床表现】 Ⅰ型糖尿病者起病较急,多数患儿常因感染、饮食不当或情绪激惹的诱发而起病。表现为多饮、多尿、易饿多食和体重减轻,称为“三多一少”。婴幼儿多饮多尿不易发现,并很快发展为脱水和酸中毒。学龄儿童亦有因夜间遗尿而就诊者。在病史较长的年长儿中,消瘦、精神不振、倦怠乏力等体质显著下降颇为突出。除消瘦外一般无阳性体征,或出现相应并发症的体征。

【并发症】

(一) 急性并发症

1. 糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis) 儿童时期糖尿病约有 $1/3$ 以上发生酮症酸

中毒,表现为不规则深长呼吸、有酮体味,突然发生恶心、呕吐、厌食或腹痛、腿痛等症状,严重者出现神志改变。常易误诊为肺炎、败血症、急腹症或脑膜炎等。通常血糖甚高,血生化示不同程度酸中毒,血尿酮体增高。

2. 低血糖(hypoglycemia) 由于胰岛素用量过多或用药后未按时进食而引起。表现心悸、出汗、饥饿感、头晕或震颤等,严重者可致昏迷、惊厥,若不及时抢救可致死亡。反复低血糖发作可引起脑功能障碍。

3. 感染 与免疫功能障碍有关。各种感染、咳嗽、阴道搔痒或结核病等常与糖尿病共存,严重感染可发生中毒性休克。

4. 糖尿病高渗性非酮症性昏迷 在儿童中较少见。表现为糖尿病昏迷伴高血糖(血糖可达 41.7mmol/L 或 750mg/dl 以上),但无酸中毒,血尿酮体无明显增高,血浆渗透压 $>310\text{mmol/L}$ 。

(二) 中期并发症 糖尿病治疗后会出现某些并发症,主要与治疗不当有关。中期并发症若持续时间不长则为可逆性的。

1. 骨骼和关节异常 儿童患病率为 $3\sim 25\%$ 。表现为关节活动受限,又称 Rosenbloom 综合征。

2. 生长障碍 典型者称 Mauriac 侏儒,表现为面色苍白、皮肤增厚、腹部膨隆、肝肿大,可有柯兴氏样面容。

3. 其他 性成熟延迟、智力发育受损、IDDM 患儿(尤5岁前发病者)神经心理发育可有一定程度受损及白内障等。

(三) 慢性并发症

1. 糖尿病视网膜病(diabetic retinopathy) 是糖尿病微血管病变最常见的并发症,90%患者最终将出现此并发症,造成视力障碍,甚至失明。

2. 糖尿病肾病(diabetic nephropathy) 其患病率随病程而增加,30%~40%的 IDDM 患儿有明显的肾病,表现为浮肿、蛋白尿及高血压等,但少见终末期肾病。肾功能衰竭亦是引起儿童期糖尿病死亡的原因之一。

3. 糖尿病周围神经病变(diabetic perineuropathy) 儿童 IDDM 并不多见,18岁以下约占3%。

【辅助检查】

(一) 血液 ①血糖:增高,随机检测血糖可 $>11.1\text{mmol/L}$ ($>200\text{mg/ml}$);②血脂:血清胆固醇、甘油三酯均可明显增高;③血电解质:发生酮症酸中毒时血电解质紊乱,应测血 Na、K、Cl、 CO_2CP 、血 pH、血浆渗透压;④血酮体:增高;⑤血常规检查 WBC 可增高。

(二) 尿液 ①尿糖:当糖尿病患者血糖超过肾阈值($>8.9\sim 10\text{mmol/L}$)时尿糖可出现阳性;②尿酮体:糖尿病酮症酸中毒时应测尿酮体;③尿微量白蛋白排泄率(UAE):是用放射免疫法定量分析尿中白蛋白含量。正常人 $\text{UAE}<20\mu\text{g/min}$ ($<30\text{mg}/24\text{h}$)。留8~12h或24h夜尿测微量白蛋白,计算每分钟的UAE。若 $\text{UAE}>20\mu\text{g/min}$ 、 $<200\mu\text{g/min}$ 时(应在半年内重复检测3次)可以考虑为早期糖尿病肾病,应加强血糖控制,UAE可以减轻或转为阴性。若持续 $\text{UAE}>200\mu\text{g/min}$,则尿蛋白可 $>0.5\text{g}/\text{日}$,为临床糖尿病肾病。

(三) 糖化血红蛋白(HbA1c) 是血中葡萄糖与血红蛋白非酶性结合而产生,可以反映红细胞半寿期即60天内的血糖平均水平。正常人 $<6\%$,未治疗患者常大于正常的2倍以上。

糖尿病患者血糖控制水平平均 $<8.3\text{mmol/L}$ 时 HbA1c 常 $<7\%$,为最理想的控制水平。血糖平均水平 $<10\text{mmol/L}$ 时 HbA1c $<9\%$,亦能减少微血管并发症的发生和发展。若 HbA1c $>9\%$ 时发生糖尿病微血管并发症的危险增加。糖化血红蛋白在体内还可进一步代谢,最终生成糖基化终末产物(AGEs),是发生血管并发症的因素之一。

(四) 葡萄糖耐量试验(glucose tolerance test) 一般 I 型糖尿病不需做葡萄糖耐量试验,仅用于无明显症状、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,于清晨按 1.75g/kg 口服葡萄糖(最大量不超过 75g), $3\sim 5$ 分钟内服完;在口服前(0 分钟)和口服后 60、120、及 180 分钟分别采血测血糖和胰岛素浓度。正常人 0 分钟血糖 $<6.2\text{mmol/L}$ (110mg/dl),口服葡萄糖后 $<10.0\text{mmol/L}$ (180mg/dl),糖尿病患儿 120 分钟 \geq 血糖 $>11.1\text{mmol/L}$ (200mg/dl),且血清胰岛素峰值亦低下。

【诊断和鉴别诊断】 儿童时期糖尿病诊断标准:①空腹血糖 $\geq 7.0\text{mmol/L}$ ($\geq 126\text{mg/dl}$),并有糖尿病症状;②随机血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ ($\geq 200\text{mg/dl}$);③糖耐量试验中 2 小时血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ ($\geq 200\text{mg/dl}$)。凡符合上述任何一条即可诊断为糖尿病。儿童 I 型糖尿病一旦出现临床症状、尿糖阳性、空腹血糖达 7.0mmol/L 以上和随机血糖在 11.1mmol/L 以上,一般不需做糖耐量试验就能确诊。糖化血红蛋白均增高、胰岛素和 C 肽水平降低,血清 ICA、GAD、IAA 及 LA-2 抗体可呈阳性。

【治疗】 I 型糖尿病的治疗目的和要求:①消除临床症状;②预防糖尿病酮症酸中毒发生;③避免发生低血糖;④保证患儿正常生长、发育和性成熟;⑤防止肥胖;⑥防止和及时纠正情绪障碍;⑦早期诊断和治疗并发症及伴随疾病;⑧防止慢性并发症的发生和发展。对儿童期的糖尿病必须坚持不懈的努力,加强糖尿病的控制,使患儿能长期维持血糖接近正常水平,保证儿童正常的生活和活动。

(一) 胰岛素(insulin)治疗 胰岛素仍是 IDDM 治疗的最主要的药物。

1. 胰岛素制剂和作用 目前所用的胰岛素主要为基因重组技术合成的人胰岛素。从作用时间上分为短效、中效和长效三类。各类制剂作用时间见表 15-7。

表 15-7 胰岛素的种类和作用时间

胰岛素种类	开始作用时间(h)	作用最强时间(h)	维持时间(h)
短效(RI)	0.5	3~4	6~8
中效(NPH)	1.5~2	4~12	18~24
混合(短效+中效)	0.5	2~8	18~24
长效(PZI)	3~4	14~20	24~36

2. 新诊患儿的初始治疗 开始胰岛素治疗应选用短效胰岛素(RI),初始剂量应根据患儿体重计算,每天 $0.5\sim 1.0\text{U/kg}$ (<5 岁为 0.5U/kg , >5 岁为 1.0U/kg),分 4 次于早、中、晚餐前 30 分钟皮下注射,临睡前再注射一次。每日胰岛素总量的分配:早餐前 $30\%\sim 40\%$ 、中餐前 $20\%\sim 30\%$ 、晚餐前 30% 、临睡前 10% 。

3. 胰岛素的调节 一般当饮食和运动量固定时血糖是调节胰岛素的根据。用 RI 时应根据每餐后及下一餐前的血糖调节次日该餐前的胰岛素剂量。每次增加或减少胰岛素的剂量不宜过大,以 $1\sim 2\text{U}$ 为宜。

4. 胰岛素治疗的并发症①低血糖:严重者可致永久性脑损伤,应及时加餐或饮含糖饮料;

②慢性胰岛素过量(Somogyi 反应):是指胰岛素(尤其是晚餐前中效胰岛素)慢性过量,凌晨2~3时易发生低血糖,低血糖又引发反调节激素分泌增高,清晨出现高血糖,即低-高血糖反应。如清晨尿糖阴性或弱阳性,而尿酮体阳性,则提示夜间低血糖,应检测早晨2~3时血糖,并减少晚餐前或睡前胰岛素用量。

(二) 饮食治疗(diet therapy) 已知营养与糖尿病关系密切,热量的过多摄入及肥胖是II型糖尿病发病率增高的重要因素。此外,高蛋白摄入、微量元素缺乏等与IDDM型糖尿病发生有关。I型糖尿病的饮食治疗是为了使血糖能控制在要求达到的范围内,饮食应基于个人口味和嗜好,且必须与胰岛素治疗同步进行。①热量需要:应满足儿童年龄、生长发育和日常生活的需要。每日总热量 kcal(千卡) $=1000+[年龄\times 70\sim 100]$ 。对婴幼儿宜稍偏高;②食物的成分:糖类50%~55%、蛋白质15%~20%、脂肪30%,脂肪宜用含不饱和脂肪酸的植物油,蛋白质宜选动物蛋白;③热量分配:全日热量分三大餐和三次点心,早餐为总热量的2/10,午餐和晚餐各3/10,上午和下午的餐间点心各0.5/10,睡前点心为1/10。应强调根据患者的生活方式制定食谱,注重现实可行,鼓励父母或家庭的积极配合。

(三) 运动治疗 运动是儿童正常生长发育所必需的生活内容,运动亦对糖尿病患儿至关重要。糖尿病患儿应每天安排适当的运动,运动前减少胰岛素的用量或运动前后适当加餐,防止发生低血糖。运动应在血糖控制良好后才开始,并坚持每天固定时间运动、有利于热卡摄入量和胰岛素用量的调节。

(四) 儿童糖尿病酮症酸中毒 ①纠正脱水、酸中毒及电解质紊乱:按中度脱水计算输液量(80~100ml/kg),再加继续丢失量后为24h的总液量,开始先给生理盐水20ml/kg,脱水严重时可再加入20ml/kg,以后根据血钠决定给半张或1/3张不含糖的液体。前8h输入总液量的1/2,余量在后16h输入,同时见排尿后即加入氯化钾3~6mmol/kg。只有当血pH<7.2时才用SB纠正酸中毒,通常先给计算量的一半,再测血气,如pH>7.2时则不再需碱性液。②胰岛素应用:采用小剂量胰岛素持续静脉输入,儿童胰岛素用量为0.1U/kg/h,加入生理盐水中输入。

(五) 糖尿病的教育和监控 由于糖尿病是慢性终生疾病,因此对本病的管理和监控非常重要。应做到及时联络、定期随访。

1. 糖尿病教育 内容包括①糖尿病的性质与危害;②糖尿病治疗目的和原则;③胰岛素注射技术;④如何调整胰岛素剂量;⑤饮食治疗的重要性和如何制定食谱;⑥运动疗法的选择及注意事项;⑦如何监测血糖、尿糖、尿酮体和记录要求;⑧低血糖症的识别、预防和治疗;⑨足、皮肤、口腔的保健和护理;⑩糖尿病患儿及其家庭成员的心理治疗。

2. 糖尿病监控 ①血糖测定:由于血糖是调节胰岛素用量的根据,故每天应常规四次测量血糖(三餐前及临睡前),每周测一次凌晨2~3时血糖。血糖应控制在餐前4.4~6.7mmol/L(80~120mg/L)、餐后血糖<8.3~10mmol/L(150~180mg/L),每日平均血糖应<8.3mmol/L(150mg/L)为理想,微血管并发症的发生可以明显减少;②糖化血红蛋白(HbA1c)测定:应每3~4月检测一次。要求青少年HbA1c $\leq 8\%$ 、婴幼儿控制在9~9.5%。若检测HbA1则要求达到9.5~10%;③尿微量白蛋白排泄率测定:一般每年检测1~2次,以监测早期糖尿病肾病的发生。同时严密观察血压,若发生高血压应予治疗。

第六节 儿童性早熟

通常对任何儿童性发育特征初现年龄较正常儿童平均年龄提前2个标准差以上,即性发育启动年龄显著提前者称为性早熟(sexual precocity)。目前全世界仍普遍认为,女孩在8岁前、男孩在9岁前出现第二性征者临床可判断为性早熟。本病女孩较多见,男女之比约为1:4。

【下丘脑-垂体-性腺轴功能】 人体生殖系统的发育和功能维持受下丘脑-垂体-性腺轴(HPGA)的控制。下丘脑以脉冲形式分泌促性腺激素释放激素(gonadotropic releasing hormone, GnRH),刺激垂体前叶分泌促性腺激素(gonadotropic hormone, Gn),即黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH),促进卵巢和睾丸发育,并分泌雌二醇和睾酮。青春期前儿童下丘脑-垂体-性腺轴功能处于较低水平;当青春发育启动后, GnRH脉冲分泌频率和峰值明显增加, LH、FSH脉冲分泌峰亦随即增高,致使性激素水平升高,性征呈现和性器官发育。

【青春发育的生理过程】 人体由童年向成年过渡的时期称为青春发育期,此过程蕴涵着人体生理、心理和体征等诸多方面的变化,包括①神经内分泌系统的启动而导致下丘脑-垂体-性腺轴功能增强;②第二性征的出现、发育到成熟;③由青春期身高“窜长”(spurt)至骨骺愈合而停止生长;④生殖器官发育成熟,并有成熟的生殖功能;⑤精神与心理逐渐成熟。其核心仍是性发育,即由于性激素作用而致的性征出现,尤以性腺、性器官发育为特征。故所谓青春发育期应是指青春发育开始直至具有生育能力的性成熟序贯过程。

【病因和分类】

(一) **临床分类** 通常根据性早熟的发病机制和病因,可将之分为中枢性性早熟和外周性性早熟,两者具有明显的本质差异。①中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP):亦称完全性或真性性早熟,是指由于下丘脑-垂体-性腺轴功能提前激活,导致性腺发育及功能成熟,与正常青春发育成熟机制完全一致,并可具有一定的生育能力。中枢性性早熟主要包括继发于中枢神经系统各种器质性病变和特发性性早熟两大类。所谓特发性性早熟(ICPP)又可称为体质性性早熟,是指经检查未发现患儿提前启动青春发育器质性病因的性早熟。此类型以女孩居多(约占女孩CPP的80%~90%),亦是CPP中最常见病因;继发性性早熟以男孩居多,约占男孩性早熟的60%。②外周性性早熟(peripheral precocious puberty):亦称部分性或假性性早熟,是非受控于下丘脑-垂体-性腺轴功能所致的性发育,有性激素水平的升高,并促使性征提前发育,但无生育能力;③部分性性早熟:单纯性乳房早发育、单纯性阴毛早发育、单纯性早初潮。此外,提前出现的性征与其真实性别相一致者称为同性性早熟(isosexual precocity);反之为异性性早熟(heterosexual precocity)。

(二) **病因** 儿童性早熟的主要病因见表15-8。在中枢性性早熟中,80%以上女孩属于特发性性早熟,而男孩则仅占40%,多数为器质性病变所致的继发性性早熟,故对男孩中枢性性早熟尤应注意探查原发疾病。

【发病机制】 儿童中枢性性早熟的发病机制较复杂,尚难确切阐述,可能与神经内分泌功能密切相关。下丘脑GnRH脉冲频率与幅度增加是人体进入青春发育的重要标志,而调控该脉冲发生器的兴奋启动则涉及神经内分泌系统的调节机制。由于某些原因可使下丘脑神经抑制性因子与兴奋性因子间的平衡失调,造成人体正常青春发育启动的自稳调控机制紊乱,导致

周性早熟具有重要意义。一般采用静脉内注射 GnRH(十肽),按 $2.5\mu\text{g}/\text{kg}$ (最大剂量 $\leq 100\mu\text{g}$),于注射前(基础值)和注射后 30、60、90 及 120 分钟分别采血检测血清 LH 和 FSH。当 LH 峰值 $>15\text{U}/\text{L}$ (女)或 $>25\text{U}/\text{L}$ (男)、LH/FSH 峰值 >0.7 、或 LH 峰值较基础值增加 3 倍以上时可认为其性腺轴功能已经启动。

【鉴别诊断】

(一) **单纯性乳房早发育**(premature thelarche) 是女孩不完全性性早熟的特殊表现,起病年龄小,常 <2 岁,乳腺仅轻度发育,常呈现周期性变化。不伴生长加速和骨龄提前,血清 E_2 和 FSH 的基础值常有轻度增高,GnRH 兴奋试验中 FSH 峰值增高。由于本病部分患者可逐步演变为真性性早熟,故应重视和随访女孩乳房早发育的发生发展过程(尤较小年龄者),争取及时介入最佳治疗。

(二) **单纯性阴毛早发育**(premature pubarche) 属性早熟的特殊类型,两性均可发病。好发于 6 岁左右,除阴毛外可伴有腋毛发育,但无其他副性征出现,无性腺发育,亦不发生男性化。部分患儿可有轻度生长加速和骨龄提前。常有家族史。可能与肾上腺功能早现(adrenarche)、过早分泌大量雄激素有关。

(三) **外周性性早熟** 误服含有性激素的药物或食物是导致儿童性早熟的常见原因,女孩可有不规则阴道出血,且与乳房发育不相称,应详细询问病史和随访加以确诊。当男孩出现性征发育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(CAH)、肾上腺肿瘤等。单侧睾丸或卵巢增大者须除外性腺肿瘤的可能性。

(四) **McCune-Albright 综合征** 本症是由于 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】 本病治疗应依据病因而定。中枢性性早熟的治疗目的是:①控制或减缓第二性征发育,延迟性成熟过程;②抑制性激素引起的骨成熟,防止骨骺早闭而致成人期矮身材;③同步进行适当的心理和行为指导,从而达到保证儿童理想生长发育的目的。

(一) **促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)** 此类药物是将 GnRH(10 肽)分子结构中第 6 位甘氨酸换成 D-色氨酸(达必佳和达菲林)、D-丝氨酸(布舍瑞林)、D-亮氨酸(抑那通)或 D-组氨酸(组氨瑞林)等的长效合成激素,其作用原理是利用下丘脑激素类似物竞争性抑制自身分泌的 GnRH,减少垂体促性腺激素分泌。可按 $50\sim 100\mu\text{g}/\text{kg}$ 用药,每 4 周肌注一次。D-丝氨酸-GnRH 也可通过鼻粘膜吸收。由于本药可延缓骨骺愈合,若能尽早治疗可改善成人期最终身高。

(二) **性腺激素** 其作用机制是采用大剂量性激素反馈抑制下丘脑垂体促性腺激素分泌。如甲孕酮(安宫黄体酮)可用于女孩性早熟,口服量为 $10\sim 30\text{mg}/\text{日}$,分次口服,出现疗效后减量维持;环丙孕酮是 17-羟孕酮衍生物,不仅可阻断性激素受体,并可减少促性腺激素的释放,剂量为每日 $70\sim 150\text{mg}/\text{m}^2$ 。上述两药不能改善成年期最终身高。

(王 伟)

第十六章 小儿常见危重症

第一节 儿科危重病概述

儿科危重病学(pediatric critical care medicine)是一门跨学科的儿科专业,发达国家从20世纪60~70年代开始,我国从80年代陆续建立儿童危重监护病房(pediatric intensive care unit, PICU)和新生儿监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)。儿科危重病学已成为研究威胁小儿生命的疾病病理生理的重要学科,而PICU和NICU则是治疗抢救危重患儿的专业病房。危重病理论理论和危重监护病房的临床实践涉及生理、药理、诊断和治疗技术等多学科和多专业领域。患者常需要多项专业化的服务,如急救转运、抢救室的急救处理及各种高新的内外科诊断和治疗技术等。正是由于ICU高水平的跨专业合作和交流,使危重患儿抢救成功率日益提高。PICU和NICU提供24小时特殊的医疗环境、设备和各类专业医务人员组成的综合医疗队伍,以监护、诊断和治疗急危重患儿。

一、PICU的常见急危重症

小儿危重症的疾病谱、临床表现和诊治中存在的矛盾随着社会环境及医学发展而变化,目前我们面对的危重症患儿较以往更为严重和复杂,收住PICU常见的急、危重病如下:

1. 各种原因引起的昏迷、惊厥,包括癫痫、癫痫持续状态、各种代谢紊乱、中枢神经系统疾病。
2. 急性呼吸衰竭(包括肺衰竭和呼吸泵衰竭)、心力衰竭、肾功能衰竭。
3. 各种类型休克和多脏器功能不全综合征。
4. 上呼吸道梗阻,包括各种原因的喉梗阻、气管异物、球麻痹和假性球麻痹等。
5. 大出血(胃肠道、颅内出血)。
6. 中枢神经系统感染 如病毒性脑炎、脑膜炎。
7. 各种中毒 包括毒物(有机磷、鼠药)、药物、食物、一氧化碳中毒等。
8. 心跳呼吸骤停。
9. 哮喘和哮喘持续状态。
10. 糖尿病酮症酸中毒。
11. 创伤意外 包括溺水、交通事故、烧伤、电击等。

二、ICU常用的监护仪器

有心脏监护仪、呼吸监护仪、体温监护仪、血压监护仪、经皮氧分压监护仪、脉搏氧饱和度监护仪、经皮二氧化碳分压监护仪。这些仪器的构造原理虽不相同,但都包括以下几个部分:①传感器:是联接患儿的电极或探头,能精确测量所需的生理参数改变;②信息处理系统和显示器:将传感器传送的信号加以处理,转换成波形和/或数字,显示于荧光屏上;③记录器和报

警器。现代的监护仪往往将几种功能组合,如心脏、呼吸、血压、体温、氧饱和度监护仪;或心脏、呼吸、经皮氧分压、二氧化碳分压监护仪。其记录器能同步记录各项结果,以了解它们之间的相互关系,并用计算机收集、储存各种参数,按照一定的程序进行连续分析,便于医生了解动态变化,为诊断、治疗提供依据。

1. 心脏监护仪 危重疾病发展至一定程度均可发生心电图改变,这种变化常预示病情恶化。心脏监护仪主要用于持续监测心电活动,发现心率和心律改变,如心率急剧增快或减慢,各种心律失常。仪器组成包括:

(1)传感器:由三个银-氯化银制成的皮肤生物电位电极组成。多数采用双极胸导联,正、负、地极分别贴于左、右前胸及大腿或腋中线下胸部皮肤上,接受人体心电信号。可通过导联选择键和所需振幅,选择最佳导联。

(2)显示器:持续显示心电波形和以数字或光柱上、下波动方式显示平均心率,同时具有与收缩期同步的闪烁和声音讯号。

(3)趋向显示功能(trend):按键后荧光屏以某一频道或方格形式显示过去一段时间监测的趋向图形(其记录时间可有2、4、8、24小时等,可按需选择)记载各种参数变化的程度和次数。

(4)调节报警上、下限:当参数超出报警范围时,发出声响及数字闪动,有的仪器在报警时可自动记录,亦可连续记录。

2. 呼吸监护仪 呼吸监护和心脏监护通常组合在同一仪器内,传感器共用一组电极,通过测定呼吸运动时胸廓阻抗的改变来测出呼吸频率,能及时发现呼吸频率的变化和呼吸暂停。荧光屏连续显示呼吸频率和呼吸波形。调节报警上、下限和呼吸暂停时间(一般调节在15秒或20秒),当呼吸频率或呼吸暂停时间超过预定值时,发出音响和数字闪动报警。亦有趋向显示,以便了解过去一段时间的呼吸频率和呼吸暂停发生情况。

3. 血压监护仪 同时监测收缩、舒张及平均动脉压,常用两种方法。

(1)直接测压法(创伤性测压法):经动脉插入导管,连接于充满生理盐水肝素液的管道系统并接至传感器,传感器将压力转变为电信号,经处理于荧光屏连续显示血压波形及收缩、舒张和平均压数值。报警系统在超过或低于预定范围时发生报警。

(2)间接测压法(无创性测压法)

1)多普勒血压测定仪:应用超声多普勒原理制成的传感器,以传统的气体袖带缚于上臂,经充气加压后逐渐减压,传感器放于袖带下动脉处接收信号,脉冲血流通过时,经处理可发出高频音波,测得收缩压。

2)Dinamap 血压测定仪:以专用的袖带束缚上臂,仪器自动充气、放气,通过监测气体袖带内出现振动波和变化时的压力,以数字显示出收缩压、平均压、舒张压和心率。能根据需要按一定间隔时间,自动测量血压。但心率高于180次/分或脉压差过小时常不易测出血压。

间接测压法准确性虽不如直接测压法,但在周围灌注良好时,两种方法所测数值相近,无创伤,方法简便。当周围灌注不良时,则宜采用直接测量法。

4. 经皮血气监护 用于连续监测血 O_2 及 CO_2 分压。

(1)经皮氧分压监测仪($tclP_{O_2}$):传感器又称皮肤电极,由金制阳极,银制阴极以及热敏电阻和加热器组成。用电解质和聚丙烯薄膜覆盖在传感器上,经加热贴于皮肤表面,血液中氧穿过皮肤和薄膜在电极发生反应,产生电流,其大小与皮肤表面氧分压成直线关系,经处理后,以

数字显示在荧光屏上。

(2) 经皮二氧化碳分压监护仪($tcPCO_2$): 传感器是用玻璃电极和标准电极、热敏电阻和加热器制成, 用电解质和薄膜覆盖在传感器上, 经加热贴于皮肤表面可连续测出二氧化碳分压。

5. 脉搏氧饱和度监护仪 应用光电分析技术, 经皮连续测定血氧饱和度。具有无创、连续监护、无烫伤危险, 价格低廉及使用方便和准确等优点, 目前已广泛应用于临床。使用时将探头夹于耳垂、手掌或足底部, 不需要校准, 数秒钟后即可显示氧饱和度数值。可调节报警上下限。

6. 体温监护 辐射保暖床用于监护和保持新生儿、小婴儿处于适中的环境温度。其顶部有辐射加热器, 产生的热量能保持床面环境温暖, 患儿裸露置于床上。有人工控制和自动控制两种方法。自动控制装置是将传感器贴于腹部皮肤, 调节所需皮肤温度(新生儿腹部皮肤温度在 $36.5^{\circ}\text{C} \sim 37^{\circ}\text{C}$ 时, 机体耗氧量最小), 温度控制器根据传感器实测皮肤温度和所需的皮肤温度差异, 控制加热器开关, 使患儿皮肤温度达到并保持于所需的温度。

三、ICU 常用的治疗技术

(一) 机械通气(mechanical ventilation) 是儿科 ICU 应用最广泛的呼吸支持治疗技术。它不但应用于呼吸系统的危重病, 近年来强调在急性心力衰竭、休克和多脏器功能不全综合征时早期应用。此项技术取得极大发展。目前发达国家已广泛应用于临床, 我国从 80 年代开始在 ICU 内应用。

1. 常频机械通气(conventional mechanical ventilation, CMV) 指用常频正压或负压呼吸机(ventilator)进行间歇的机械通气。呼吸机的作用是改善通气和换气功能, 减少呼吸肌做功, 保持呼吸道通畅。由于电子、计算机技术的进步, 呼吸机的种类、性能不断完善。常频正压呼吸机是目前临床应用最广的机械通气。呼吸机的通气方式分为控制通气(control ventilation)和辅助通气(assistant ventilation)两大类, 其中经鼻持续正压通气(Nasal Continuous Positive Airway Pressure, NCPAP)系应用不同型号的硅胶鼻塞和氧气混合器、温湿化器和水封瓶等组成的辅助通气系统, 广泛应用于病情轻、中度的新生儿及婴幼儿呼吸功能不全。

2. 高频通气(high frequency ventilation) 以近于或小于生理潮气量和高于生理呼吸 4 倍以上频率进行气体交换的一种机械通气方式。目前主要有 3 种高频通气方式:

(1) 高频振荡通气(high frequency oscillation ventilation, HFOV): 用往复运动的活塞泵进行通气, 吸气时将气体送入肺内, 呼气时将气体抽出, 潮气量可比正常生理死腔还小, 频率可高达 $300 \sim 2400$ 次/分。目前认为 HFOV 是最理想的高频通气方式, 我国已有此类高频呼吸机。

(2) 高频喷射通气(high frequency jet ventilation, HFJV): 它是由细喷嘴以每分钟 $100 \sim 300$ 次高速喷射气体进行正压通气, 高频喷射的气流可借助周围的负压将四周空气混掺带人气道, 使气流量增大而压力不高。

(3) 高频气流阻断(high frequency flow interrupter ventilation, HFFIV): 气流通过具有中心通路的高速旋转轴, 每当中心通路方向与气流方向一致时, 即有气流通过, 如此形成高频的间歇气流。

(二) 其他呼吸支持疗法

1. 肺表面活性物质(surfactant SF)替代疗法 肺表面活性物质是由肺 II 型细胞产生的以磷脂为主的一种复合物, 主要功能是降低表面张力、防止肺不张、维持正常功能残气量。早产

儿 RDS 或儿童的 ARDS、急性肺损伤(ALI)时,肺表面活性物质缺乏或功能异常,导致通气/血流比例(V/Q)失衡,肺顺应性减低,是发生低氧血症的重要机制之一。外源性表面活性物质给予已成为治疗早产儿 RDS 常用方法,并取得明显疗效,在儿童和成人中也有临床应用报道。可气管插管内给人或雾化吸入。

2. 一氧化氮(nitric oxide,NO)吸入疗法 NO 是一种不稳定气体,已知其在体内有许多生理活性,如扩张肺、体循环血管,舒张呼吸道平滑肌,还可能是支配气道神经的递质。90 年代首次报道吸入 NO 能够缓解急性肺动脉高压。由于吸入 NO 能够迅速与血红蛋白结合,半衰期非常短,因此吸入时不能进入人体循环,故 NO 是选择性肺循环血管扩张剂。又由于其选择性扩张通气良好周围的肺血管,使通气/血流比例失调得以纠正。目前临床上主要用于新生儿持续肺动脉高压,先心病术后肺动脉高压危象和 ARDS。吸入的 NO 浓度为 5~40ppm(ppm 为百万分之一),最大不超过 80ppm。

肺表面活性物质、高频通气和 NO 吸入的联合应用已使合并呼吸衰竭的许多危重患儿病死率下降。

3. 液体通气(Liquid ventilation, LV) 液体通气使用的液体是氟碳(perfluorocarbons, PFCs),具有高度的气体溶解性,对氧气的溶解性大于盐水 25 倍,对二氧化碳的溶解性大于盐水的 75 倍;表面张力只有盐水的 1/4。无化学和生理活性,大部分通过挥发从气道排出。目前主要采用部分液体通气(partial liquid ventilation, PLV),即肺的功能残气量部分充满氟碳化合物后进行机械通气。使用液体通气能够明显改善氧合、通气及肺顺应性,并可清除炎症介质。与常规机械通气相比,呼吸机所致的肺损伤明显减少。此技术仍在实验阶段。

4. 体外膜肺(extracorporeal membrane oxygenation ECMO) 又称为膜肺,是真正可以代替肺脏通气和换气功能的仪器。从右颈内静脉插管到右房,流出血液通过由硅胶半透膜制成的毛细管组成的膜氧合器,与在其周围流动的含 95%O₂ 与 5%CO₂ 的气体进行交换。经过氧合的血经右颈总动脉插管回到体内。此过程需应用肝素进行抗凝。ECMO 是目前对严重心肺功能衰竭患儿最有效的治疗手段,但价格昂贵。近年来,随着肺表面活性物质、一氧化氮吸入和高频通气的联合应用,需要用 ECMO 治疗的患儿数在减少。

(三) 床旁血液净化(Bedside Blood Purification) 是近 20 年迅速发展应用于危重病抢救的有效技术。通过插入导管建立有效的血管通路,将通路连接于用高分子物质制成的特殊的血滤器、灌流器或置换器上,应用专用的血泵运转形成血液循环旁路,达到净化血液的目的。血液净化除作为肾衰时的肾脏替代疗法外,还普遍用于危重病和各种免疫性疾病的炎症介质、毒物和细胞因子的清除。常用的血液净化技术包括:持续血液滤过(continuous hemofiltration)、血液灌流(hemoperfusion)或称为碳肾、血浆置换(plasma exchange)等,一些学者将腹膜透析亦包括在内。

1. 血液滤过 将血液通过高通透性膜制成的滤器,通过压力作用滤出大量水分和部分溶质(超滤液),再通过输液装置补充与细胞外液成分相似的电解质滤液(置换液)。

2. 血液灌流 实际上是血液吸附。将血液通过广谱解毒效应的吸附装置,清除血中外源性或内源性毒物。

3. 血浆置换 将血液吸入血浆交换装置,分离血液和细胞成分,弃去血浆,而将细胞成分和与废弃血浆等量的置换液一起输回体内,借以除去自身抗体、免疫复合物、高粘物质及与蛋白质结合的毒物等。

第二节 感染性休克和多脏器功能不全综合征

感染性休克(septic shock)是细菌、病毒、真菌、立克次体等致病微生物感染所引起的急性循环功能不全。为儿科危重症,病死率高达40%左右。

【病因与常见原发病】

(一) 病因 多种病原微生物感染均可伴发感染性休克,其中尤以革兰氏阴性菌所致者最多见。常见病原菌为:痢疾杆菌、脑膜炎双球菌、绿脓杆菌、大肠杆菌、克雷白杆菌、沙门菌属及变形杆菌等。此类细菌的细胞壁含内毒素(脂多糖),系磷脂多糖复合体,具有高度抗原性,当细菌溶解时释放入血,触发免疫网络反应,释放多种细胞因子和炎症介质,致使心肌收缩力减弱、微循环舒缩功能紊乱、有效循环血量减少、脏器灌注不足、组织细胞缺氧、代谢障碍以及弥漫性血管内凝血(DIC)。革兰氏阳性球菌,如耐甲氧青霉素金黄色葡萄球菌(MRSA)和表皮葡萄球菌(MRSE)感染时,外毒素、抗原抗体反应、脱水等亦可引起休克,以“暖休克”多见。患儿外周血管扩张、血压下降,心输出量及血容量多属正常。

(二) 常见原发病 近年来,暴发型流行性脑脊髓膜炎、中毒型痢疾等急性传染病所致的感染性休克病例减少。发生于住院危重患儿的休克病例增多,原发病多样化。小婴儿的重症肺炎、败血症、肠炎,年长儿的重症病毒性中枢神经系统感染,白血病,各种慢性自身免疫性疾病和血液病继发感染等均可导致感染性休克。患儿常长期接受激素、免疫抑制剂治疗或经受各种创伤性治疗、检查,病原菌多为院内耐药的条件致病菌。

【发病机制】 感染是感染性休克的重要外因。20世纪60~70年代我国学者根据中毒性痢疾临床表现提出微循环功能障碍学说。但仍有许多难以解释的问题。随着细胞分子生物学研究的进展,对感染性休克的发病机制有了更深入的理解。它广泛涉及神经体液、内分泌、免疫、凝血等多个系统。认识到免疫炎症反应失控导致内环境失衡、细胞功能损害在休克发病机制中起重要作用。现在认为休克是外因、内因和医源性因素构成致病网络作用下,机体由全身炎症反应综合征(SIRS)、严重败血症发展为多脏器功能不全综合征过程中的急性循环衰竭。

(一) 微循环障碍 微循环指微动脉与微静脉之间的血液循环。典型的微循环由微动脉、后微动脉、前毛细血管(毛细血管前括约肌)、直通毛细血管、真毛细血管网、微静脉(包括毛细血管后微静脉、集合微静脉和肌性微静脉)、动静脉吻合枝组成。微循环的血流有三条途径:①直接通路:血液从微动脉经后微动脉、直通毛细血管入微静脉。安静情况下,大部分血液经此回流。该通路压力高、流速快,保证了回心血量,很少进行物质交换。②迂回通路:即营养通路。血液从后微动脉经前毛细血管入真毛细血管网,流入微静脉。此通路压力低、流速慢,为物质交换的主要场所。正常情况下只有20%处于开放状态,所含血量占全身血量的5%~10%。当其全部开放时,含血量可达正常含血量的4倍左右,使回心血量减少。③短路分流:即动静脉吻合枝开放:血液由微动脉经动静脉吻合枝直接进入微静脉。一般情况下吻合枝大多处于关闭状态,仅有少量开放形成分流,如肺分流量为2%~5%。休克时短路分流增加,血液不经真毛细血管网直接回流,因此组织缺氧缺血。

(二) 免疫炎症反应失控 免疫炎症反应的本质是机体对抗外来致病因子(包括感染和非感染)侵袭的保护性反应。它是把“双刃剑”,在有利于机体抵御外因损伤的同时,也存在自身伤害的危险。感染引起的免疫炎症反应表现为机体不同层次、由多种免疫细胞、分子参与的正负反馈系统。目前认为,此系统中最重要儿种介质是肿瘤坏死因子(TNF- α),白介素2,6,

环境不感兴趣。肾脏低灌注使尿量减少,插导尿管监测尿量小于 $1\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。由于皮肤血管收缩患儿面色苍白,肢端发凉。因缺氧代偿性呼吸、心率增快,血压正常或略低[下降 $<2.67\text{kPa}(20\text{mmHg})$]。但由于小动脉痉挛和舒张压增加,脉压差已变小[$<4\text{kPa}(30\text{mmHg})$]。实验室检查可出现高乳酸血症和低氧血症。

(二) 休克失代偿期 患儿面色青灰,四肢厥冷,肛指温差 $>6^{\circ}\text{C}$,唇、指(趾)端明显发绀,皮肤毛细血管再充盈时间 $>3\text{s}$ 。由于心肌缺氧、中毒致心音低钝。脑缺氧表现明显时,患儿意识模糊,昏睡或昏迷,有时谵妄或惊厥。呼吸心率明显增快,甚至出现呼吸节律不整。血压下降,脉压差改变。此期可出现各脏器的功能不全。

(三) 难治性休克期 此期指由于基础疾病的加重,或常规抗休克治疗难以纠正,或反复发生的临床阶段。难治性休克是当前休克研究和临床治疗的难点。患儿表现为血压明显下降,心音极度低钝,常合并肺水肿或ARDS, DIC、肾衰,脑水肿和胃肠功能衰竭等多脏器功能衰竭。

90年代人们提出多脏器功能不全综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的概念。临床上MODS可分为速发型和迟发型,或分别称为原发性和继发性。前者是由于休克直接引起多个器官营养和氧供不足,表现为循环、呼吸、肾脏、肝脏、中枢神经系统和凝血等多脏器功能衰竭。后者则呈亚急性起病,在休克纠正、原发损伤恢复几天后,肌酐、肝转氨酶升高,出现高胆红素血症,进行性呼吸和循环功能不全。机体反应性异常、肠道细菌移位或其他继发感染原是该型MODS的主要发病机制。其MODS诊断见附录。

【诊断】 认识休克早期表现、早诊断、及时治疗是减低病死率的关键。为此,必须对休克的高危疾病和临床状态,以及存在休克诱因的患儿给予足够的警惕和实施适宜的监护。

脏器低灌注,包括急性神志改变、少尿(插Foley导尿管,尿量小于 $1\text{ml}/\text{kg}\cdot\text{h}$)、高乳酸血症(动脉血乳酸 $>2\text{mmol/L}$)和低氧血症,常是休克的早期表现,难于解释的过度通气、面色苍白及不能解释的心动过速常是发生休克的先兆。

肢端凉而发绀,肛指温差加大、毛细血管再充盈时间 >3 秒、代谢性酸中毒、血压下降、脉搏细弱、呼吸浅促甚至节律不整是休克失代偿的体征。休克晚期则呈现多脏器功能受损,出现昏迷、心力衰竭、呼吸衰竭、肝、肾功能衰竭和DIC,预后极差。

休克预后不良的指征为:年幼、治疗过晚或不恰当、革兰氏阴性细菌感染、深昏迷、呼吸窘迫、难以纠正的高乳酸血症、多系统器官功能衰竭。

【治疗】 早期感染性休克,及时容量复苏、纠酸,恢复内环境平衡,并对原发病进行控制后常可使休克纠正。如发展为难治性休克阶段,应在必要的血气、血生化和有创血流动力学监测下,从不同层次(从整体、脏器功能至细胞、分子水平)仔细分析休克存在或恶化的机制和主要矛盾,据此制定正确的治疗策略和方案进行治疗。

(一) 液体复苏阶段 在具备血流动力学和血气、血生化监测条件的ICU内,可按图16-2的治疗程序进行。

如果不具备监测条件或即刻不能获得有关血气、血生化测定值时则可按下述步骤进行:

1. 首批快速输液 应于 $1\sim1.5\text{h}$ 快速静脉滴入 $20\text{ml}/\text{kg}$ 等张含钠液。多用2:1液(2份生理盐水:1份等张碳酸氢钠)、生理盐水等,以补充血容量、降低血液粘稠度、纠正酸中毒。重症常用右旋糖酐,它既可提高血浆胶体渗透压,扩容作用强,又可降低血液粘稠度,疏通微循环,防止DIC。低分子右旋糖酐疏通微循环效果更好。对重症休克患儿,多同时用晶体与胶体

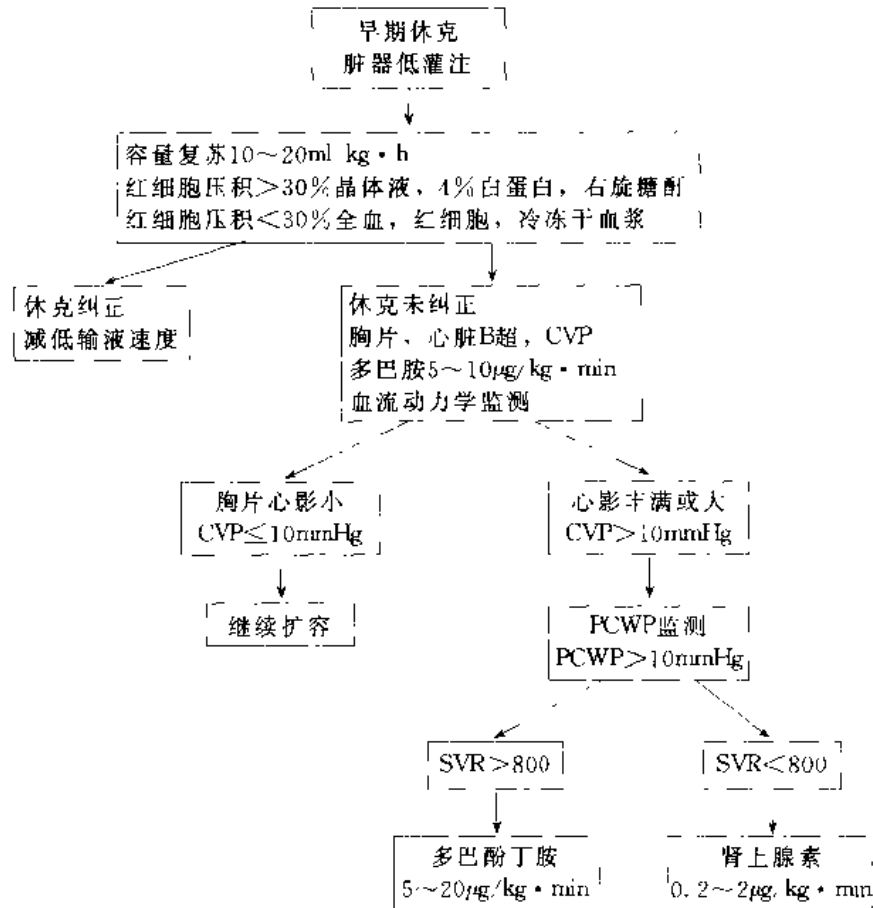


图 16-2 感染性休克的血流动力学支持程序
注: CVP 中心静脉压, PCWP 肺动脉楔压, SVR 体血管阻力

液扩容。以后应用的液体成分和张力,应根据血气和血生化值决定。

2. 继续输液 轻症休克首批快速输液后血压多可回升,并趋稳定。重症患儿血压往往仅略有回升,此时需继续输液,在 6~8h 内给予液体 30~60ml/kg。有时可用至 80~100ml/kg,一般应分批进行,每批 10ml/kg,依血生化结果给予 1/2~3/4 张液体。宜“先浓后淡”,维持液体总张力 1/2~2/3 左右。必要时也可再用右旋糖酐 5~10ml/kg。需注意右旋糖酐过多可使尿粘稠度增加,肾小管堵塞,肾功能损害。经上述处理,如患儿安静入睡或神志清楚,四肢温暖,毛细血管再充盈时间 < 1s;收缩压 > 90mmHg,脉压 > 30mmHg;脉搏有力,尿量 > 1ml/(kg·h);可视为休克得到纠正。

3. 维持输液 用于维持生理需要。考虑到患儿微循环障碍已解除,大量淤积于毛细血管网中之血液进入有效循环;同时,在抗休克阶段已输入大量液体,故此时应限制液量。休克基本纠正后第 1 个 24h 的输液量为 50~80ml/kg,多用含钾维持液匀速输注。

4. 关于纠正酸中毒 纠酸多与扩容同时进行。首批快速输注 2:1 液或用 1.4% 碳酸氢钠之后,应视血气结果调整继续输液方案。因为扩容后微循环疏通,大量积存的酸性代谢产物可被冲刷入血循环,再次使 pH 降低。为防止矫枉过正,亦不可过多使用碱性液。一般以 pH 值维持在 7.25 以上即可。患儿尿量增加后即可发挥肾脏的自我调节作用。婴幼儿已有脏器功能衰竭时纠酸应慎重进行,更不可快速给高渗碳酸氢钠。因为休克所致代谢性酸中毒,并非碳

酸氢根丢失所致。补充碳酸氢根虽有一定作用,但微循环不改善,缺氧不缓解,乳酸等酸性代谢产物仍会源源不断产生,酸血症不可能完全纠正。

(二) 血管活性药物应用 目前国内应用的血管活性药物有三类:一类为交感-肾上腺素能神经兴奋剂,主要是儿茶酚胺类药物,多数对 α 、 β 受体均有兴奋作用,其作用强弱与剂量关系密切。二类为交感-肾上腺素能神经阻滞剂,可逆转 α 、 β 受体的异常兴奋,但疗效有争议,很少单独使用。三类为副交感胆碱能神经抑制剂,能阻滞节后胆碱能神经支配效应器上的M受体,使用广泛。常用的血管活性药物剂量和作用见表16-1。

1. 多巴胺 剂量不同对受体的作用亦不同。小剂量:每分钟 $<5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,存在扩张肾血管作用, $5\sim 10\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 主要为 β 受体兴奋作用, $>20\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 为兴奋 α 受体效应。

2. 多巴酚丁胺 为人工合成儿茶酚胺,由异丙基肾上腺素制成。 β_1 效应较多巴胺强,可加强心肌收缩力。常规剂量几乎不引起血管收缩。但心输出量增加后,也可间接使肾与内脏血流量增多。用量 $5\sim 20\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。

3. 阿拉明(重酒石酸间羟胺) 为人工合成药物。可直接作用于 α 和 β 受体,但以兴奋 α 受体为主。使血压升高。剂量 $5\sim 15\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。

表 16-1 常用血管活性药物的剂量和作用

药 物	常用剂量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	作用部位	作 用
多巴胺(dopamine)	0.5~4.0 4.0~10 11~20	多巴胺受体 β $\alpha>\beta$	扩肾血管 正性肌力 缩血管
多巴酚丁胺(dobutamine)	1~20	β_1 和 β_2	正性肌力 扩张血管(β_2)
肾上腺素(epinephrine)	0.05~2.0	$\beta>\alpha$	正性肌力 肾血流减少 心率增快
去甲肾上腺素(norepinephrine)	0.05~2.0	$\alpha>\beta$	缩血管 正性肌力
氨力农(Amrinone)	1~20	磷酸二酯酶抑制剂	正性肌力 扩张血管 心率增快

4. 肾上腺素 $0.05\sim 0.2\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 兴奋 β 受体,具有正性肌力和正性频率作用、扩张血管作用。 $0.5\sim 2.0\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 以兴奋血管 α 受体为主,使血管阻力增加,血压升高。常用于心跳呼吸骤停和心肺复苏后休克状态。

5. 去甲基肾上腺素 是肾上腺素能神经末梢释放的主要介质。 $0.02\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 有 β_1 效应,但更重要的是兴奋受体,表现强力的缩血管作用,皮肤、粘膜最明显,肾、肝、肠系膜、肌肉次之。血管收缩使外周阻力增加,血压升高。用量: $0.02\sim 0.2\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。血压稳定后逐渐减量、渐停。以往认为其副作用较多,如:脏器、组织缺血,易发生肾衰与局部组织坏死。但近年来又有重新起用该药趋势。

6. 萘苄类药物 可调节微循环舒缩紊乱,既能解除儿茶酚胺所致血管痉挛,又可对抗乙酰胆碱的扩血管作用。常用:①山萘苄碱(654-2): $1\sim 3\text{mg}/\text{kg}$,每 $10\sim 15\text{min}$ 静脉注射一次,重症休克最初可 $5\sim 10\text{min}$ 给药一次,直至面色转红、肢体温暖、血压回升、尿量增多。此后延

最后导致全部组织坏死,机体永久性不可逆死亡。

【病因】 引起小儿心搏或呼吸骤停的原因与成人不尽相同。成人以原发性心脏病导致心律失常,泵衰竭为心搏骤停最常见的原因,其次为意外与中毒;小儿则原因甚多,其中许多因素成人并不存在。如婴儿猝死综合征、低钙性喉痉挛、气管异物、胃食道反流、肺炎痰堵引起上下气道梗阻、药物、毒物、植物误服引起中毒、外伤与意外、先天性代谢性疾病等。值得重视的是各种原因中,感染导致的呼吸衰竭,急性心力衰竭与循环衰竭是心跳呼吸骤停的常见原因。由于小儿正值生长发育时期,新陈代谢旺盛;全身性慢性疾病较少;加之胸廓较柔软而有弹性等解剖生理特点,在作胸外心脏按压时,胸骨下陷程度明显大于成人,故复苏成功机会相对较成人高。但另一方面,婴幼儿应激状态下代偿能力低,原发病导致的严重细胞缺氧,使脑肾等对缺氧极敏感的器官在心停跳前即已严重受损,心肺复苏虽可使心脏复跳,但随后却因多脏器功能衰竭死亡,或因脑复苏不理想残留神经系统后遗症。

【病理生理】 心跳呼吸骤停后的主要病理生理改变为缺氧、二氧化碳潴留、混合性酸中毒及随之发生的能量代谢障碍,三磷酸腺苷耗竭,钠泵、钙泵功能障碍,水与电解质紊乱,游离脂肪酸及氧自由基生成以及脑缺血后再灌注损伤。一切抢救治疗措施均应针对上述病理生理改变进行。

【诊断】 根据心搏呼吸骤停的临床表现确诊并不困难。凡小儿突然昏迷,瞳孔散大,呼吸停止,触诊无大动脉或心前区搏动即可诊断。此时听诊心音消失,心电图呈等电位线。值得注意的是严重的心动过缓,年长儿 <30 次/分,婴儿 <60 次/分,高危新生儿 <100 次/分,心输出量即严重不足,须心脏按压进行复苏。否则因心肌严重缺血缺氧和酸中毒可致心脏突然停搏,更增加复苏困难。呼吸过于浅弱、缓慢、呈倒气样呼吸,也不能进行有效气体交换;或呼吸极度困难,虽有呼吸动作,胸部听诊无呼吸音,其所造成的病理改变与呼吸停止相同,亦须进行人工呼吸,必要时甚至可打断原有呼吸节律。新生儿1分钟无自主呼吸即为复苏指征。

【治疗】

(一) 小儿心肺复苏基本生命程序和技术(见表16-3)

表 16-3 小儿心肺复苏术 BLS 程序

操作	<1岁	1~8岁	>8岁
A 通畅气道	仰头抬额(无创伤者) 推下颌 口张开	仰头抬额(无创伤者) 推下颌 口张开	仰头抬额(无创伤者) 推下颌 口张开
B 呼吸支持	口对口鼻	口对口	口对口
开始	吹2次每次1~2秒	吹2次每次1~2秒	吹2次每次1.5~2秒
随后	每分20次	每分20次	每分12次
C 循环支持			
摸脉	臂动脉或股动脉	颈动脉	颈动脉
按压部位	胸骨下1/3	胸骨下1/3	胸骨下1/2
按压方式	2或3个指头	一只手掌根部	双手重叠用掌根
深度(cm)	约1.5~2.5	约2.5~4	4~5
频率(次/分)	至少100	100	80~100
按压:通气	5:1	5:1	15:2

1. 口对口人工呼吸法 患儿呈平卧位,肩背部稍垫高,头后仰,以保持气道平直。施救者位于患儿一侧,用手将下颌向前上方托起,注意解除舌后坠对咽部的阻塞。如为小婴儿,则不

必垫高肩部,仅将手置于患儿前额后使头略后仰即可。另一手的拇指、食指则捏紧患儿鼻孔,施救者深吸气一口,对准患儿口腔将气吹入,此时可见患儿上胸部抬起;停止吹气后,立即放开患儿鼻孔,由于胸廓、肺弹性回缩自然出现呼气动作,排除肺内气体。按此步骤反复进行,儿童18~20次/分,婴儿30~40次/分。每次吹气时间约占一次呼吸周期的1/3。数次吹气后应缓慢地挤压患儿上腹部一次,以排除胃内积聚的空气。注意吹气要均匀,否则气道内气流形成紊流,将增加进气阻力,影响气体分布,减少有效通气量;应避免用力过猛,以免肺泡破裂,缓慢而稳定地吹气还能最大限度地减少胃胀气。若患儿牙关紧闭,可采用口对鼻吹气法,此时用手捏住患儿口唇,对准鼻孔吹气。对于小婴儿,术者也可用嘴完全覆盖患儿的口鼻吹气。

采用口对口人工呼吸法即使方法正确,供氧浓度也 $<18\%$,更难于保证通气量恒定,同时急救者可因过度换气而疲乏眩晕,故应尽快用复苏器取代。

2. 胸外心脏按压术(见图16-3、4、5) 患儿仰卧于硬板上,以保证按压效果。对年长儿用双掌法。施救者将手掌根部重叠置于患儿胸骨中、下1/3交界处,亦可置于乳头连线下方胸骨上。施术者肘关节伸直,凭借体重、肩、臂之力垂直向患儿脊柱方向挤压,使胸骨下陷3~4cm。下压与放松时间相等;或下压时间占按压周期的60%。按压时手指不可触及胸壁,避免压力传至肋骨引起骨折。放松时手掌不应离开患儿胸骨,以免按压点移位。注意用力不可过猛,否则可能造成肺、肝、胃破裂。对幼儿可用单掌或平卧位双指按压,使胸骨下陷2~3cm,此时需注意消除死腔。对婴儿、新生儿多采用环抱法,即用双手围绕患儿胸部,四手指重叠位居后背,用双拇指或双拇指重叠按压,使患儿胸廓下陷1.5~2cm。新生儿还可用单掌环抱法,即拇指指向后背四指方向挤压。按压频率同该年龄小儿正常心率或为其3/4,即年长儿为80次/分,幼儿100次/分即可。



图16-3 小婴儿胸外心脏按压环抱法(按压点在乳头连线下一指)

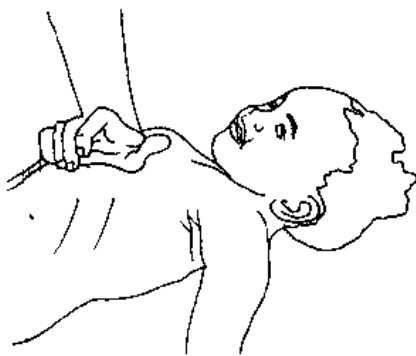


图16-4 幼儿胸外心脏按压单掌法(按压点在剑突上一指)

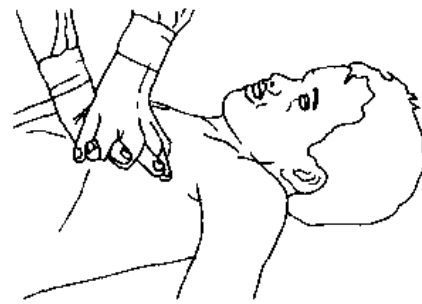


图16-5 年长儿胸外心脏按压双掌法(按压点在剑突上一指)

(二) 小儿心肺复苏术进一步生命支持程序

1. 气管插管、机械通气 气管插管成功后将插管直接与呼吸机连接,或先接复苏器(resuscitator)以手控通气,再视病情决定是否换用呼吸机。一般复苏多采用间歇正压通气法,即吸气时用正压送气,呼气末压力降至零。病情需要时还可加用呼气末正压,以提高功能残气量,防止肺泡萎陷,减少肺内分流,避免高浓度氧吸入。患儿出现自主呼吸后,再根据其呼吸能

力采用间歇指令通气、压力支持等方法为脱离机器作准备。

2. 药物治疗

(1)给药途径:首先应在原有的静脉通道给药,以争取时间。由于复苏时上腔静脉及肺循环尚存在,故以利用上腔静脉系统的周围静脉为好。若90秒钟尚不能开放静脉,应立即行骨髓穿刺。骨髓内给药可靠、安全,各种复苏药物、液体和血液均可经此途径给予并能迅速到达心脏。用药剂量与输液速度同静脉给药。气管内给药即使在心脏按压时也可望回流至心。肾上腺素、阿托品、异丙肾上腺素、多巴胺、利多卡因均可气管内注入。用药剂量较静脉剂量大5~10倍,并稀释后应用,婴幼儿以2~5毫升为宜。心内注射已不被采用。

(2)常用药物

1)肾上腺素:①临床药理:低剂量(0.05~0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$)兴奋 β 受体,具有正性肌力和正性频率作用、扩张血管作用。高剂量(0.5~2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$)以兴奋血管 α 受体为主,使血管阻力增加,血压升高。半衰期2分钟。很快被肝和其他组织内的单胺氧化酶代谢,少量以原型经尿和乳汁排出。清除率有较大的个体差异,危重症时变化更大。心跳骤停时的药代动力学尚不清楚。②用法:首次静脉或骨髓内0.01mg/kg(0.1ml/kg,1:10,000溶液),气管内0.1mg/kg。第2次静脉、气管内均按0.1mg/kg(0.1ml/kg,1:1,000)给予,3~5分钟重复1次。一般3~5次。如果采用持续静脉点滴最大速度为20 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。心跳恢复后持续静点的速度为0.05~1.0 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。

2)阿托品:①药理作用:是乙酰胆碱竞争性抑制剂,被认为是副交感阻滞药。它通过降低迷走神经张力使窦房结和心房频率增加,加速房室结传导。小剂量时可使心率减慢,伴房室传导减慢,可能系刺激迷走神经核所致。其增快心率的效应在正常成人明显,而婴儿和老年人即使大剂量也无明显心率增快作用。半衰期 3.5 ± 1.5 小时。应用指征:导致低血压和低灌注的心动过缓、预防和治疗气管插管时刺激迷走神经所致的心动过缓、房室传导阻滞。婴幼儿的心动过缓大多由于缺氧引起,因此给氧和呼吸支持是最主要的治疗。另外,对持续性的心动过缓更有效的治疗是肾上腺素,因其有正性肌力和正性频率作用。阿托品在心跳停止和无搏动电活动时是否有效尚不清楚。②用法:0.02mg/kg,最大0.1mg/kg(为避免低剂量所致的心率下降),5分钟重复1次,最大剂量儿童1mg,青少年2mg。更大剂量时可引起完全性迷走阻滞,毫无益处。通常经静脉、骨髓和气管内给药。气管内给药剂量较静脉内大2~3倍。

3)碳酸氢钠:①多年来被认为是CPR的必用药之一,但近年来此观念逐渐受到怀疑。这是由于及时开放气道人工呼吸,使 CO_2 潴留机会大为减少;再是临床实践证明,应用碳酸氢钠可导致高钠、低钾、高渗并加重细胞内酸中毒。因此,应用此药需慎重。有人认为复苏的最初4分钟内不宜使用,其后应用该药的指征是:pH<7.20,严重肺动脉高压、高血钾。②剂量:可按5%碳酸氢钠5ml/kg稀释成等张液体快速静滴。碳酸氢钠的进一步用量应根据血pH和 PaCO_2 而定,如果心跳仍不恢复,又缺乏血气等检查条件时,可每分钟缓慢注射碳酸氢钠0.5mmol/kg。研究表明,由组织缺氧引起的代谢性酸中毒,采用碳酸氢钠治疗有弊,而非缺氧性时应用碳酸氢钠有效。尽管碳酸氢钠已不作为一线复苏用药,但如果患儿有足够通气量,第一次肾上腺素给药后效果不佳时可考虑使用。注意静注碳酸氢钠后要用生理盐水冲管。

新型的纠酸剂,如双氢醋酸钠(DCA)能加速乳酸从体内清除;Carbicab为不产生 CO_2 的纠酸剂,能纠正细胞内酸中毒,可用于乳酸中毒。

4)葡萄糖:糖的给予在CPR时易被忽视。由于低血糖的症状与休克、低灌注相似,不易被

发现,因此复苏时应床边监测血糖。剂量:0.5~1.0g/kg,最大浓度 25%。

5)钙剂:1984 年以来钙剂已不作为 I 期复苏用药,但在低钙血症、高钾血症(非洋地黄中毒时)、高镁血症时仍可应用,以改善血液动力学功能。但可能导致细胞内钙超载,加重已缺氧细胞的损伤。钙剂的用法:葡萄糖酸钙 100~200mg/kg(即 10%葡萄糖酸钙 1~2ml/kg),最大剂量 2.0g/次。氯化钙 20~50mg/kg/次(10%氯化钙 0.2~0.5ml/kg),最大剂量 1.0g/次。首次给钙速度不应超过 100mg/min,否则可引起严重心动过缓。

6)利多卡因:儿科 CPR 时出现心动过缓和心脏停跳远较室颤和室性心动过速为多见。室颤仅占 10%,而且多与代谢、酸碱和电解质紊乱有关,因此去除室颤的原因是治疗的关键。利多卡因剂量:负荷量为 1mg/kg,维持量为 20~50 μ g/(kg·min),有效血浓度为 1.5~5.0 μ g/ml。利多卡因的血浆半衰期为 16~30 分钟,系二室模型药物,由中央室向周边室分布时血药浓度可能迅速下降,使心律失常复发,因此在给负荷量后应立即给与静脉维持。

(三) 延续生命支持的技术和方法 此期为心肺复苏第 3 阶段,需解决的主要问题有:

1. 维持有效循环、纠正低血压 导致低血压的原因为心肌收缩无力、心血管中枢调节功能障碍、严重电解质紊乱(如酸中毒、高钾、低钾血症)、循环血量不足或存在气胸、心包渗出等。此期心血管支持的重点是正性肌力,偶而需要升压支持。具体应用药物见下表 16-4。

表 16-4 心跳恢复后心血管支持药物的配置和应用

药 物	制剂配制方法	1ml/h 的 药物速度	常用剂量范围 (μ g/kg/min)
肾上腺素和异丙肾上腺素	(0.6×kg)加入 100ml 溶液	0.1 μ g/kg/min	0.05~1.0
多巴胺	(6×kg)加入 100ml 溶液	1.0 μ g/kg/min	0.5~2.0(扩肾血管) 2.0~15(正性肌力) >15(升压)
多巴酚丁胺		同上	2.0~20
利多卡因	(60×kg)加入 100ml 溶液	10 μ g/kg/min	20~50

注:(0.6×kg)为配置药物 mg 数。

2. 纠正心律失常 必需分析心律失常的原因并加以纠正,如:酸中毒、电解质紊乱、原发性心脏病、心肌缺氧、复苏药物剂量过大、低体温等。故应针对原因处理,不可盲目用药,一般偶有早搏无需处理。对室性心动过速或室颤可用利多卡因。

3. 脑复苏(brain resuscitation) 主要措施是为脑组织创造低温、低压的颅内环境,防止脑水肿和颅内压增高。如降温、脱水疗法、过度通气、激素、维持内环境稳定等。巴比妥疗法效果并不肯定,但巴比妥类药物的镇静、止惊以及与低温疗法合用时降低代谢的作用仍有利于复苏。其他用于脑复苏的药物目前多属实验和临床观察阶段。包括:①钙通道阻滞剂:如尼莫地平、硝苯吡啶、利多氟嗪。654-2 和硫酸镁也有钙通道阻滞剂作用。②铁离子螯合剂。③氧自由基清除:如超氧化物歧化酶(SOD)、辅酶 Q₁₀、维生素 C、E 等。

(陈贤楠)

第四节 急性呼吸衰竭

急性呼吸衰竭(acute respiratory failure, ARF) 是儿科危重症抢救的主要问题。其病死率可达 40%~75%,占住院儿童死亡的 33%。

【定义及分型】 由于直接或间接原因导致呼吸功能异常,使肺脏不能满足机体代谢的气体交换需要,造成动脉血氧下降和/或二氧化碳潴留。其血气诊断标准为:动脉血氧分压(PaO_2)小于 50mmHg (6.5kPa)和/或动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)大于 50mmHg(6.5kPa)。

根据血气分析将其分为低氧血症型(I型)和高碳酸血症低氧血症型(II型)呼吸衰竭,I型呼吸衰竭(type I respiratory failure) PaO_2 低于 50mmHg, PaCO_2 正常或降低,多由肺实质病变引起,II型呼吸衰竭(type II respiratory failure) PaO_2 低于 50mmHg, PaCO_2 高于 50mmHg,多由呼吸泵异常及气道梗阻所致,此分型临床较常用;根据主要发病机制的不同,分为通气性和换气性呼吸衰竭;根据原发病变部位不同分为中枢性和周围性呼吸衰竭;根据病程经过不同分为急性和慢性呼吸衰竭。

【病因及发生机制】 缺氧与二氧化碳潴留,是呼吸衰竭的基本病理生理改变。

(一) 通气功能障碍 即肺泡与外界气体交换障碍。由呼吸中枢至呼吸效应器官的任一部位发生病变,均可通过以下机制造成缺氧及二氧化碳潴留。

1. 呼吸动力减弱 系由药物、脑炎和脑水肿等使呼吸中枢受抑制所致。呼吸中枢包括随意呼吸动作的大脑皮层、脑干(间脑、脑桥、延髓)和脊髓。呼吸节律起源于延髓(吸气和呼气中枢),脑桥(上部调整中枢及下部长吸中枢)使呼吸节律更为完善,脊髓是脑和呼吸肌间联络的通路。呼吸中枢任一部位的病变都可减弱呼吸动力,产生通气功能障碍。

2. 肺实质疾患 ①一般性肺实质疾患:包括各种肺部感染、肺炎、毛细支气管炎、间质性肺疾病和肺水肿;②新生儿呼吸窘迫综合征(RDS):见于早产儿,由于肺表面活性物质缺乏,引起广泛肺不张;③成人型呼吸窘迫综合征(ARDS):常在严重感染、外伤、大手术或其他严重疾患时出现,以严重的肺损伤为特征。肺间质水肿、肺不张和肺微血管栓塞为其病理特点。肺实质疾患除引起通气障碍,还加重换气功能障碍。

3. 胸廓和肺扩张受限 见于呼吸肌麻痹(如格林巴利综合征)、肺炎、胸腔积液、肥胖、硬肿症时,广义地说这也属于呼吸动力问题,肺泡不能正常膨胀,潮气量下降,致使通气量降低。

4. 气道阻力增加 肺炎、毛细支气管炎、哮喘时气道痉挛、狭窄或阻塞,通气量减少。

肺泡通气不足导致 PaCO_2 升高及 PaO_2 下降,但 PaO_2 容易被吸氧所纠正。

(二) 换气功能障碍 指肺泡内气体与流经肺泡的血液内气体交换发生障碍,主要导致 PaO_2 降低。

1. 通气/血流(V/Q)失衡 这是低氧血症最常见的原因。正常 V/Q 平均为 0.8。V/Q 增加等于死腔样通气,即肺泡通气正常或增加而血流不足,见于局部血流灌注减少。可用死腔量 V_D 与潮气量 V_T 比值来表示,正常为 0.3;在肺栓塞、急性肺损伤和/或 ARDS 时 V_D/V_T 明显增加,在 ARDS 时可增加到 0.75。V/Q 下降等于病理性肺内动静脉分流,指血流经过无通气或通气不良的肺泡,为最严重的低氧血症原因,主要表现为动脉血氧分压显著降低,增加吸氧不能提高动脉血氧分压,可见于局部通气异常,如肺炎、肺不张、肺水肿等。用肺内分流与肺血流量比来表示,正常小于 5%,当比值大于 15% 时将会严重损害氧合作用。

2. 弥散障碍 是指氧气通过肺泡毛细血管膜弥散异常。凡弥散面积减少(如肺炎、肺不张)或弥散膜增厚(如肺水肿、肺纤维化)时均产生弥散障碍。因为二氧化碳的弥散能力比氧的弥散能力约大 20 倍,因此弥散障碍主要导致 PaO_2 下降,而无二氧化碳潴留。

通常换气障碍用 AaDO_2 来估计,正常值为 5~15mmHg(0.67~2.0kPa),比 PaO_2 更敏感,它能较早反映摄取氧的情况。这一差值主要由于肺内动-静脉短路及肺内各部 V/Q 不一致造

成。AaDO₂ 升高提示换气障碍,有人提出 >50mmHg(6.7kPa)为急性呼吸衰竭的诊断标准之一。但须注意心输出量减少及吸氧时肺泡-动脉氧分压差也可增大。

总之,急性呼吸衰竭时引起 PaO₂ 下降最常见的原因是 V/Q 失衡,最严重的原因因为肺内动静脉分流增加;而引起 PaCO₂ 增高最根本的原因因为肺泡通气不足。小儿呼吸系统疾患时可有不同程度的换气障碍,其中 ARDS 以肺内分流增加较著;而 V/Q 失调则是一般肺病变时较普遍存在的情况。几种低氧血症的鉴别,见表 16-5。

表 16-5 ARF 时低氧血症不同机制的鉴别

机制	PaO ₂	PaCO ₂	AaDO ₂	吸高浓度氧
通气不足	↓	↑	不变	PaO ₂ 改善,PaCO ₂ 仍↑
V/Q 比值失调	↓ ↓	不变或稍高	↑ ↑	PaO ₂ 及 AaDO ₂ 改善
弥散障碍	↓ ↓	不变	↑	PaO ₂ 及 AaDO ₂ 改善
肺内动静脉分流	↓ ↓ ↓	正常或稍↓	↑ ↑ ↑	PaO ₂ 及 AaDO ₂ 无改善

【临床表现】 小儿急性呼吸衰竭时,临床表现除原发病症状外,主要是缺氧和二氧化碳潴留引起的多脏器功能紊乱。

(一) 原发病的临床表现 根据原发病不同而异。如吸气性喉鸣为上气道梗阻的征象,儿科最常见的疾病有喉气管支气管炎、喉软化、会厌炎、异物吸入及先天性气道异常。呼气延长伴喘鸣是下气道梗阻的征象,最常见的疾病是病毒性毛细支气管炎及支气管哮喘。

(二) 呼吸困难的临床表现

1. 周围性 ARF(peripheral acute respiratory failure) 呼吸增快常是婴儿呼吸衰竭最早期的表现。早期呼吸多为浅速,但呼吸节律整齐,后出现呼吸无力及缓慢。凡呼吸减至 8~10 次/分提示病情极其严重;一旦减至 5~6 次/分,则数分钟之内呼吸即可停止。用力呼吸的征象是三凹征及鼻翼扇动。呼气性呻吟是婴儿及儿童呼吸衰竭的另一个临床征象。周围性呼吸衰竭严重时往往伴有中枢性呼吸衰竭。

2. 中枢性 ARF(central acute respiratory failure) 表现为呼吸节律不齐。早期多为潮式呼吸,晚期出现抽泣样呼吸、叹息样呼吸、呼吸暂停及下颌呼吸等。

(三) 低氧血症的临床表现

1. 发绀 一般血氧饱和度(blood oxygen saturation, SO₂)降至 80% 以下时出现发绀。需指出的是发绀是相对较晚出现的呼吸衰竭的体征。发绀的出现与血中还原血红蛋白的百分比有关。贫血患儿可有严重缺氧而发绀不明显。休克时由于末梢循环不良,氧饱和度高于 80% 时即可有发绀出现。

2. 神经系统表现 烦躁、意识模糊甚至昏迷、惊厥。

3. 循环系统表现 心率增快,后可减慢,心音低钝,轻度低氧血症时心输出量增加,严重时减少,血压先增高后期则降低,严重缺氧可致心律失常。

4. 消化系统表现 可有消化道出血,亦可有肝功能损害,谷丙转氨酶增高。

5. 肾功能损害 尿中出现蛋白、白细胞及管型,少尿或无尿。因严重缺氧可引起肾小管坏死,出现肾功能衰竭。

(四) 高碳酸血症的临床表现

1. 早期可有头痛、烦躁、摇头、多汗、肌震颤。

2. 神经精神异常表现 淡漠、嗜睡、谵语、严重者可有昏迷、抽搐,视乳头水肿。如出现脑疝,可有“两高”(颅压高、肌张力高)、“两乱”(意识紊乱及呼吸节律紊乱)和瞳孔变化(忽大忽小或一大一小),视受累部位及程度而定,顶叶沟回疝时患侧瞳孔先缩小后扩大,枕骨大孔疝时双侧瞳孔散大。

3. 循环系统表现 心率增快,心输出量增加,血压上升。严重时心率减慢,血压下降,心律不齐。

4. 毛细血管扩张症状 四肢湿,皮肤潮红,唇红,眼结膜充血及水肿。

(五) 水、电解质与酸碱紊乱 血钾多偏高,由于缺氧致细胞膜通透性改变,钠泵功能失调,钾离子向细胞外弥散。高碳酸血症使细胞内外离子交换增多也可致高血钾。但饥饿、入量少、脱水剂与利尿剂的应用,又常可引起低血钾、低血钠。酸中毒时肾排酸增多,同时二氧化碳潴留时,碳酸氢根离子代偿保留,而使血氯相应减少。

ARF 时可见各种酸碱平衡紊乱,Ⅱ型时以呼吸性酸中毒或混和性酸中毒多见,见表 16-6。

(六) 呼吸功能障碍 临床上呼吸功能障碍分为三个阶段:

1. 潜在性呼吸功能不全 安静状态下无呼吸困难,血气大致正常,只是在负荷增加时出现异常,通气功能检查已有异常。

2. 呼吸功能不全 血氧分压在 80mmHg(10.6kPa)以下为轻度低氧血症。开始时由于代偿缺氧而过度通气,PaCO₂分压可偏低。病情进展,患儿代偿能力逐渐下降,通气量由高转为低,低氧血症加重,二氧化碳潴留亦由轻变重。

3. 呼吸衰竭 出现相应的临床表现及血气结果。

总之,急性呼吸衰竭患儿的临床表现较复杂。凡呼吸频率由快变慢,幅度由深变浅,节律由整变不整,辅助呼吸肌运动由强而有力变为弱而无力时,均提示急性呼吸衰竭患儿的病情严重,或并发了中枢性急性呼吸衰竭。同时,必须注意 PaCO₂ 升高可致皮肤潮红,口唇樱红之假象。

【并发症】 包括呼吸衰竭时对机体各系统的影响以及各种治疗措施(主要是呼吸机治疗)带来的危害。

表 16-6 不同类型的酸碱失衡

	pH	P _a CO ₂	HCO ₃ ⁻	BE	举 例
急性呼吸性酸中毒	↓	↑	稍↑	←→	小儿重症肺炎,窒息
慢性呼吸性酸中毒	←→	↑	↑	↑	哮喘、慢性肺心病
急性呼吸性碱中毒	↑	↓	稍↓	←→	通气过度,心衰早期
慢性呼吸性碱中毒	←→	↓	↓	↓	慢性气管炎
呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒	↓↓	↑	↓	±-↓	重症肺炎,ARF 加腹泻或肾衰
呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒	←→	↑	↑↑	↑	慢性肺疾病和长期应用利尿剂

注:↑升高 ↓下降 →增大 ←减少 +正值 -负值

(一) 感染 肺部感染或败血症为急性呼吸衰竭最常见的并发症,原因为继发性免疫功能

低下、肺清除功能受损、导管的放置(气管插管、尿管、静脉管、胸腔气囊导管等)、呼吸治疗(如雾化吸入、气管插管)及其他器械污染等。病原菌以革兰氏阴性杆菌为主,绿脓杆菌与大肠杆菌最常见。预防措施主要为加强消毒隔离及严格执行无菌操作。

(二) 循环系统 心律紊乱较常见,应注意预防,如纠正低氧血症,低钾及预防 pH 值大幅度波动。ARF 合并心衰虽以右心衰竭为常见,但也应注意左心衰竭(有时可为主要表现)。

(三) 胃肠道出血 见于并发胃炎或溃疡时,原因为应激反应、胃扩张、胃酸度过高及应用激素。应密切注意红细胞压积,血红蛋白变化及有无大便潜血,可用抗酸剂及甲氧咪胍预防。

(四) 肾功能衰竭(见第十六章第六节)。

(五) 弥漫性血管内凝血 特别是成人型呼吸窘迫综合征及重症腺病毒肺炎患儿容易发生,应密切注意大便潜血、红细胞形态、血小板计数,并适时测定纤维蛋白原、凝血酶原时间及其他凝血指标。

(六) 深层静脉血栓形成及肺栓塞 可因长期卧床及脱水诱发,有人主张用小剂量肝素预防,但需注意有增加胃肠出血的危险。

(七) 气管插管及机械通气的并发症 气管插管及切开的常见合并症有痰块堵塞、气管插管脱落。气管插管拔除后的最常见合并症是喉水肿,个别可造成永久性喉损伤。长期气管切开可造成局部溃疡、坏死,严重者引起气管狭窄。应用呼吸机时由于肺部病变因素,或压力过高、气量过大,可造成不同程度的压力损伤,如间质性肺气肿、张力性气胸、纵隔气肿、心包积气、动脉或静脉空气栓塞。压力损伤以新生儿和小婴儿常见。

【治疗】 其关键在于呼吸支持,改善呼吸功能,维持血气正常或接近正常,争取时间渡过危机并更好地对原发病进行治疗。在确定 ARF 的同时应注意查找原发病并需要判断是通气障碍还是换气障碍。对早期呼吸衰竭积极处理,以预防严重呼衰的发生并减少并发症。对严重濒危者则需进行紧急抢救,并强调同时进行原发病的治疗。

治疗的基本原则是改善氧气摄取及促进二氧化碳的排出。早期及轻症的呼吸衰竭用一般内科疗法即可;晚期或危重病例则需进行气管插管或气管切开及机械通气。ARF 的具体处理措施如下:

(一) 一般内科治疗 为便于记忆,可用英文名词简写 A、B、C、D、E、F 表示处理要点。

1. A(Airway)气道管理和通畅气道 ①湿化、雾化及排痰:插管者用蒸馏水或生理盐水 3~5ml 滴入或 20ml 雾化,必须强调加热湿化和温雾化,及时吸痰;②解除支气管痉挛和水肿:在雾化液中加入庆大霉素、异丙基肾上腺素、地塞米松、痰易净等雾化吸入,每日 3 次,每次 15 分钟。使用支气管扩张剂。

2. B(Breathing and Brain)保障呼吸和大脑功能 ①给氧:主张加热湿化给氧,急性缺氧时用中浓度(40%~50%),慢性缺氧时给低浓度(30%~40%),吸纯氧不超过 6 小时,以防氧中毒。②改善通气:对通气功能障碍,轻者经气道管理即可改善,重者需机械通气。③呼吸兴奋剂:必须慎用,对神经肌肉病引起的急性呼吸衰竭无效,常用药为可拉明、山梗菜碱、回苏灵等。应首先改善气道阻塞,而后用呼吸兴奋剂,否则增加呼吸肌无效做功,使之疲劳反而加重急性呼吸衰竭。④降颅压、控制脑水肿:原则为“既脱又补”、“边脱边补”。出现脑疝时可“快脱慢补”,原则以保持轻度脱水状态为宜。应用脱水剂如甘露醇 0.5~1g/kg,每日 3~4 次。液量控制:婴幼儿 40~60ml/kg·d,年长儿 30~50ml/kg·d,不超过 1200ml/m²·d。同时可采用过

度通气迅速降低颅内压,但应使 PaCO_2 维持在 $25\sim 30\text{mmHg}$ ($3.25\sim 3.90\text{kPa}$),不可过低。

3. C(Cardia and Circulation)维持心血管功能 ①强心剂:用快速制剂如西地兰;②利尿剂:速尿对右心衰竭及肺水肿有效;③血管活性药,如多巴胺及多巴酚丁胺等。

4. D(Drug)其他药物治疗 针对病因对症用药。急性呼吸衰竭的酸中毒原则上必须通过积极改善通气来纠正, pH 值小于 7.25 的代谢性酸中毒或混合性酸中毒时用碱性药物。

5. E(Etiology)病因治疗 选用适当的抗生素、广谱抗病毒药。

6. F(Fluid)液体治疗 液量一般 $60\sim 80\text{ml/kg}\cdot\text{d}$,脑水肿时 $30\sim 60\text{ml/kg}\cdot\text{d}$ 。

(二) 气管插管及气管切开指征 难以解除的上气道梗阻;需要清除大量下呼吸道分泌物;吞咽麻痹、呼吸肌麻痹或昏迷;需要进行机械通气。气管插管可经口或经鼻进行。气管插管内径(mm) = $(16 + \text{年龄})/4$ 。一般新生儿气管插管内径为 3.5mm ,1岁婴儿为 4.0mm 。

(三) 机械通气 是指用呼吸机产生间歇正压,将气体送入肺内的机械呼吸,呼气是靠胸廓和肺脏的自然回缩完成的。呼吸机的作用是改善通气功能和换气功能,减少呼吸肌的负担,也有利于保持呼吸道通畅。

1. 呼吸机的类型 ①定容型:呼吸机每次输入恒定的调定量气体;②定压型:呼吸机每次输入气体达到一定压力后停止;③定时型:呼吸机的送气时间可以设定。目前的呼吸机多为定容定时或定压定时型。

2. 常规呼吸机的通气方式 ①控制通气:患儿的呼吸完全由呼吸机控制,呼吸频率、潮气量、吸/呼气时间等均可预先调定;②辅助通气:指由患儿吸气触发机械送气;③呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP):呼吸机使呼吸道在呼气末仍保持正压以增加功能残气量,避免呼气时肺泡闭合,改善氧合。正常生理状况下呼气末即有轻微正压($2\sim 3\text{cmH}_2\text{O}$);④持续正压通气(Continuous Positive Airway Pressure, CPAP):自主呼吸条件下,于整个呼吸周期,气道内始终保持正压通气。CPAP 一般在 $2\sim 5\text{cmH}_2\text{O}$ 。作用是使萎陷或即将萎陷的肺泡扩张,减少肺泡内液体渗出,减少肺内分流及提高氧合的作用。但存在明显气道梗阻或通气障碍者则易加重 CO_2 潴留,适用于 PaCO_2 无明显增高的低氧血症及撤机和拔管后的给氧。可采用气管内插管、面罩及鼻塞等方法;⑤间歇指令通气(intermittent mandatory ventilation, IMV):指呼吸机进行间歇机械通气。在呼吸机不做正压通气时,患者可进行自主呼吸。⑥同步间歇指令通气(simultaneous intermittent mandatory ventilation SIMV):是指每次机械通气是与自主呼吸同步进行;⑦压力支持通气(pressure support ventilation, PSV),为辅助通气方式,由患儿的吸气信号引发,以预先调定的压力支持水平帮助患儿吸气,吸气时间及呼吸频率均可由患儿控制,比较符合生理需要,更有利于发挥患儿自身的呼吸能力。

3. 非常规呼吸机的通气方式(参照本章第一节)

(申昆玲)

第五节 充血性心力衰竭

充血性心力衰竭(congestive heart failure)是因心肌收缩或舒张功能下降,导致心排血量绝对或相对不足而不能满足机体组织代谢需要的病理状态。心力衰竭是小儿急重症之一。

小儿心衰以1岁内发病率最高,其中先天性心脏病引起者最为多见。先天性心脏病中,流出道狭窄即可导致后负荷(afterload)(压力负荷)增加,某些流入道狭窄引起相同作用。而左向右分流和瓣膜反流则导致前负荷(preload)(容量负荷)的增加。心力衰竭也可继发于缺血性心脏病或原发性心肌病变所致的心肌收缩障碍,如病毒性或中毒性心肌炎、川崎病、心肌病、心内膜弹力纤维增生症等。儿童时期以风湿性心脏病和急性肾炎所致的心衰最为多见。此外贫血、营养不良、电解质紊乱及甲状腺机能亢进等疾病均可引起心衰。

【病理生理】 心脏功能从正常发展到心力衰竭,要经过一段被称之为代偿(compensation)的过程。在代偿过程中出现心率增快、心肌肥厚和心脏扩大。心肌纤维拉长和增厚使收缩力增强,心腔扩大在一定限度内使心室容量增多、心排血量增多以满足机体需要。如病因持续存在,即使通过代偿亦不能满足机体的需要,即出现心力衰竭。

心力衰竭时,心排血量较代偿期低,一般均减少到低于正常休息时的心排血量,故称为低输血量心力衰竭。但甲状腺机能亢进、组织缺氧、严重贫血,动静脉瘘等引起的心力衰竭,由于体循环量增多,静脉回流量和心排血量均高于正常,心力衰竭发生后,心排血量虽较代偿期低,但仍可超过正常休息时的心排血量,故称为高输出血量心力衰竭。心衰时由于心室收缩期排血量减少,心室内残余血量增多。舒张期充盈压力增高,可同时出现组织缺氧及心房和静脉淤血。组织缺氧通过神经反射,引起皮肤内脏血管收缩,使血液重新分布,以保证重要器官的血液供应。肾血管收缩后肾血流量减少,肾小球滤过率降低,肾素分泌增加,继之醛固酮分泌增多,使近端和远端肾小管对钠的重吸收增加,体内水钠潴留,导致血容量增多、组织间隙等处体液淤滞。近年来对神经内分泌在心衰发生发展中的调节作用有了新的认识,心衰时心排出量减少,可通过交感神经激活肾素—血管紧张素—醛固酮系统,从而引起 β 受体—腺苷酸环化酶系统调节紊乱,使外周血管收缩,水钠潴留,从而加剧心室重塑,促进心衰恶化。

心室负荷过重分为容量负荷过重和压力负荷过重。轻、中度负荷过重时前者心肌代偿能力较后者好,例如房间隔缺损时,虽有时分流量很大,但属舒张期负荷过重,在儿童期很少发生心力衰竭,而肺动脉瓣狭窄属收缩期负荷过重,心衰出现的更早。主动脉瓣狭窄伴动脉导管未闭则兼有收缩和舒张期负荷过重,故在新生儿时期即可致死。

【临床表现】 年长儿心衰的症状与成人相似,主要表现为乏力、活动后气短、食欲减低、腹痛和咳嗽。安静时心率增快,呼吸浅表、加速,颈静脉怒张,肝脏增大且有压痛,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,还可听到心尖区第一心音减低和奔马律。

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,严重时鼻唇三角区出现青紫。

【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,不能用发热或缺氧等原因解释者;②呼吸困难,青紫突然加重,安静时呼吸频率在60次/分以上;③肝大达肋下3cm以上,或在短时间内较前增大,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者;⑥尿少、下肢浮肿,并除外营养不良、肾炎、维生素 B_1 缺乏等原因所造成者。

(二) 其他检查 上述前4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,肺部淤血。

2. 心电图检查 不能明确有无心衰,但有助于病因诊断及指导洋地黄的合理应用。

3. 超声心动图检查 可见心室和心房间扩大,M 型超声心动图显示心室收缩时间间期(systolic time interval)延长,射血分数(ejection fraction)降低。心脏舒张功能不全时,二维超声心动图对诊断和判断心衰的病因有帮助。

临床诊断标准(1985 年全国标准):

(1)具备以下 4 项者考虑为心力衰竭:①呼吸急促:婴儿 > 60 次/min,幼儿 > 50 次/min,儿童 > 40/min;②心动过速:婴儿 > 160 次/min,幼儿 > 140 次/min,儿童 > 120 次/min;③心脏扩大(X 线检查或超声心动图);④烦躁、喂养困难、尿少、水肿、多汗、发绀、阵发性呼吸困难(两项以上)。

(2)具备以上 4 项加以下 1 项,或以上 2 项加以下 2 项可确诊为心力衰竭:①肝肿大,婴儿肋下 $\geq 3\text{cm}$,若进行性肝肿大或伴触痛者更有意义;②肺水肿;③奔马律。严重心力衰竭可出现周围循环衰竭。

【治疗】重视病因治疗。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段时期;如为心肌病所致,内科治疗可使症状获得暂时的缓解;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需及时治疗原发疾病。心力衰竭的内科治疗有如下几方面:

(一) 一般治疗 心衰时,充分的休息和睡眠可减轻心脏负担。可平卧或取半卧位,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,但需警惕其抑制呼吸。即使患儿无发绀,也需适当供氧。心衰时,易发生酸中毒、低血糖和低血钙,应予以及时纠正。

控制钠、水摄入,液体量开始可按 65ml/(kg·d)计算,随病情好转,逐渐加量。一般饮食中应减少钠盐摄入,但很少需要严格的低钠饮食。应给予容易消化且富有营养的食物。

(二) 洋地黄类药物 迄今为止,以洋地黄为代表的强心甙,仍是儿科临床上广泛应用的强心药物之一。洋地黄作用于心肌细胞上的 Na⁺-K⁺ ATP 酶,抑制其活性,使细胞内 Na⁺ 浓度升高,通过 Na⁺-Ca²⁺ 交换使细胞内 Ca²⁺ 升高,从而加强心肌收缩力,使心室排空完全,心室舒张终末期压力明显下降,从而静脉淤血症状减轻。以往多强调洋地黄对心肌的正性肌力作用,近年更认识到它对神经内分泌和压力感受器的影响。洋地黄能直接抑制过度的神经内分泌活性(主要抑制交感神经活性)。除正性肌力作用外,洋地黄还具有负性传导、负性心率等作用。洋地黄对左心瓣膜反流、心内膜弹力纤维增生症、扩张型心肌病和某些先心病等所致的充血性心力衰竭均有效,尤其是合并心率增快、房扑、房颤者效果更佳,而对贫血、心肌炎引起者疗效较差。小儿时期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。地高辛口服吸收率更高。早产儿对洋地黄比足月儿敏感,后者又比婴儿敏感。婴儿的有效浓度为 2~4 毫微克/毫升,大年龄儿童为 1~2 毫微克/毫升。由于洋地黄的剂量和疗效的关系受到多种因素的影响,所以洋地黄的剂量要个体化。

1. 小儿常用剂量及用法(见表 16-7)。

表 16-7 洋地黄类药物的临床应用

洋地黄制剂	给药法	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,分 2 次	2 小时	4~8 小时	1~2 天	4~7 天
	静脉	口服量的 1/2~2/3		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		15~30 分钟	1~2 小时	1 天	2~4 天

(1)洋地黄化法:如病情较重或不能口服者,可选用毛花甙丙或地高辛静注。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;能口服的患儿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。

(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。

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 心力衰竭愈重者、心功能愈差,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、低血钾、高血钙、心肌炎和大量利尿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。

4. 洋地黄中毒的处理 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。轻者氯化钾 0.075~0.1g/(kg·d),分次口服;重者 0.03~0.04g/(kg·h)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见第十一章第五节。

(三)利尿剂 钠、水潴留为心力衰竭的一个重要病理生理改变,故合理应用利尿剂是其治疗的一项重要措施。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(见表 16-8)。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,可排除较多的 Na^+ ,而 K^+ 的丢失相对较少。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治疗,防止电解质紊乱。

(四)血管扩张剂 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,肺充血的症状亦可得到缓解,对左室舒张压增高的患者更为适用。

1. 血管紧张素转换酶抑制剂 通过抑制血管紧张素转换酶,以减少循环中血管紧张素 II

的浓度而发挥效应。近年来,国际大规模多中心随机对照的临床试验证明该药能有效缓解心衰的临床症状,改善左室的收缩功能,防止心肌的重构,逆转心室肥厚,降低心衰患儿的死亡率。目前在儿科临床的中、长期疗效还有待观察。卡托普利(巯甲丙脯酸)剂量为 $0.4\sim 0.5\text{mg/kg}\cdot\text{d}$,分2~4次口服,首剂 0.5mg/kg ,以后根据病情逐渐加量。依那普利(苯脂丙脯酸)剂量为 $0.05\sim 0.1\text{mg/kg}\cdot\text{d}$,一次口服。

表 16-8 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(利尿酸) 25mg/支、20mg/片 呋塞米(速尿)25mg/ 支、20mg/片	静注:每次 1mg/kg ,稀释成 2mg/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	+++
噻嗪类: 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小 时达高峰,持续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	1小时开始,4~6小时达 高峰,持续12小时		+

2. 硝普钠 硝普钠能释放NO,使cGMP升高而松弛血管的平滑肌,扩张小动脉、静脉的血管平滑肌,作用强,起效快且持续时间短。硝普钠对急性心衰(尤其是急性左心衰、肺水肿)伴周围血管阻力明显增加者效果显著。在治疗体外循环心脏手术后的低心排综合征时联合多巴胺效果更佳。应在动脉压力监护下进行。剂量为 $0.2\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$,以5%葡萄糖稀释后点滴,以后每隔5分钟,可增加 $0.1\sim 0.2\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$,直到获得疗效或血压有所降低。最大剂量不超过 $3\sim 5\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ 。如血压过低则立即停药,使用时间尽可能缩短。

3. 酚妥拉明(苄胺唑啉) 为 α 受体阻滞剂,以扩张小动脉为主,兼有扩张静脉的作用。剂量为 $0.07\sim 0.1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,以5%葡萄糖稀释后静滴。

4. 其他药物治疗 心衰伴有血压下降时可应用多巴胺,按 $5\sim 10\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。必要时剂量可适当增加,但一般不超过 $30\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。如血压显著下降,可给予肾上腺素 $0.1\sim 1.0\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续静脉滴注,有助于增加心搏出量、提高血压而心率不一定明显增快。

(桂永浩)

第六节 急性肾衰竭

急性肾衰竭(acute renal failure, ARF)是指由于肾脏自身和/或肾外各种原因引起的肾功能在短期内(数小时或数天)急剧下降的一组临床综合征,患儿出现氮质血症、水及电解质紊乱和代谢性酸中毒。急性肾衰竭是儿科较为常见的危急重症,如不进行及时和有效的救治,死亡率高。

【病因】 急性肾衰竭常见的病因可分为肾前性、肾实质性和肾后性三大类。

(一) **肾前性肾衰竭** 系指任何原因引起有效血循环量急剧降低,致使肾血流量不足、肾小球滤过率(GFR)显著降低所导致的急性肾衰竭。肾前性肾衰竭多为功能性肾衰竭,肾脏本身无实质性病变,及时补充血容量后肾功能一般能迅速恢复正常,若低血容量持续得不到纠正,或反复出现严重低血容量,也可发展为肾实质性肾衰竭。

肾前性肾衰竭常见的原因包括:呕吐、腹泻和胃肠减压等胃肠道液体的大量丢失、大面积烧伤、大手术或创伤、大出血等引起的绝对血容量不足;感染性休克、严重低蛋白血症、心源性休克、严重心律失常、心包填塞和充血性心力衰竭等引起的相对血容量不足。

(二) **肾实质性肾衰竭** 亦称为肾性肾衰竭,系指各种肾实质病变所导致的肾衰竭,或由于肾前性肾衰竭未能及时去除病因、病情进一步发展所致。常见的原因包括:急性肾小管坏死(ATN)、急性肾小球肾炎、急性间质性肾炎、肾血管病变(血管炎、血管栓塞和弥漫性血管内栓塞)、以及慢性肾脏疾患在某些诱因刺激下肾功能急剧衰退。其中,ATN又称为狭义的急性肾衰竭,是指急性肾缺血或中毒引发的局灶性或弥漫性肾小管上皮细胞损伤或坏死,同时出现肾功能急剧衰退,ATN是肾性肾衰竭中最常见的类型,约占总数的75%。

(三) **肾后性肾衰竭** 各种原因所致的泌尿道梗阻引起的急性肾衰竭,称为肾后性肾衰竭,又称为急性梗阻性肾病。引起尿路梗阻病因可在肾内(如双侧或孤立肾肾静脉血栓形成、肾内肿瘤等),也可在肾外(如输尿管或尿道梗阻);可以在尿路内,也可在尿路外。尿路内梗阻常见原因有:尿路结石、肿瘤、血凝块、坏死的肾组织所致的梗阻、及先天性输尿管肾盂连接部狭窄、先天性输尿管膀胱连接部狭窄、输尿管囊肿、尿道狭窄和后尿道瓣膜等所致的梗阻;尿路外常见原因包括腹膜后淋巴瘤、腹膜后纤维化等压迫和粘连所引起的尿路梗阻。

【发病机制】 急性肾衰竭的发病机制十分复杂,目前仍不清楚,本章着重讨论ATN的主要发病机制。

(一) **肾小管损伤** 肾缺血或肾中毒时引起肾小管急性严重的损伤,小管上皮细胞变性、坏死和脱落、肾小管基膜断裂,一方面脱落的上皮细胞引起肾小管堵塞,造成管内压升高和小管扩张,致使肾小球有效滤过压降低和少尿;另一方面肾小管上皮细胞受损引起肾小管液回漏,导致肾间质水肿。一般认为肾小管堵塞和肾小管液回漏在ATN早期起重要作用。

(二) **肾血流动力学改变** 肾缺血和肾毒素能使肾素-血管紧张素系统活化,肾素和血管紧张素Ⅱ分泌增多、儿茶酚胺大量释放、 $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$ 比例增加、以及内皮素水平升高,均可导致肾血管持续收缩和肾小球入球动脉痉挛,引起肾缺血缺氧、肾小球毛细血管内皮细胞肿胀致使毛细血管腔变窄,肾血流量减少,GFR降低而导致急性肾衰竭。另外,肾缺血可致一氧化氮合酶(NOS)活性和NO释放增加,导致肾小管细胞粘附力下降,小管内碎片和Tamm-Horsfall蛋白增加,阻塞肾小管致急性肾衰竭。

(三) **缺血-再灌注肾损伤** 肾缺血再灌注时,细胞内钙通道开放,钙离子内流造成细胞内钙超负荷;同时局部产生大量的氧自由基,使原有的损伤进一步加重,可使肾小管细胞的损伤发展为不可逆性损伤。

(四) **肾小管间质炎性损伤** 肾缺血时外渗的中性粒细胞粘附于血管内皮,内皮细胞中的粘附分子-1(ICAM-1)促进中性粒细胞粘附,激活炎性细胞因子的释放,导致肾小管间质炎性损伤。

(五) **非少尿型ATN的发病机制** 非少尿型ATN的发生主要是由于肾单位受损轻重不一所致。动物实验显示:非少尿型ATN仅2/3的肾小管上皮细胞损伤和堵塞,健存的肾小管

不恰当使用抗生素有关。

(二) 利尿期 当 ARF 患儿尿量逐渐增多, 全身水肿减轻, 24 小时尿量达 $250\text{ml}/\text{m}^2$ 以上时, 即为利尿期。一般持续 1~2 周(长者可达 1 个月), 此期由于大量排尿, 可出现脱水、低钠和低钾血症, 仍有生命危险, 早期氮质血症持续甚至加重, 后期肾功能逐渐恢复, 血尿素氮、血肌酐水平降至正常范围。

(三) 恢复期 利尿期后, 肾功能改善, 尿量恢复正常, 血尿素氮和肌酐逐渐恢复正常, 而肾浓缩功能需要数月才能恢复正常, 少数患儿遗留不可逆性的肾功能损害。此期患儿可表现为虚弱无力、消瘦、营养不良、贫血和免疫功能低下。

药物所致的 ATN 多为非少尿型急性肾衰竭, 非少尿型急性肾衰竭无少尿表现, 临床表现较少尿型急性肾衰症状轻、并发症少、病死率低。

【辅助检查】

(一) 尿液检查 尿液检查有助于鉴别肾前性 ARF 和 ATN。①尿比重和尿渗透压: 肾前性 ARF 尿比重 > 1.020 , 尿渗透压 $> 500\text{mOsm}/\text{L}$; ATN 尿比重多 < 1.010 , 尿渗透压 $< 350\text{mOsm}/\text{L}$ 。②尿沉渣镜检: 肾前性 ARF 可正常或见透明管型、细颗粒管型和红、白细胞; ATN 常有肾小管细胞管型、棕色粗颗粒管型和红细胞管型等。③尿钠测定: 肾前性 ARF 尿钠 $< 20\text{mmol}/\text{L}$; ATN 尿钠 $> 40\text{mmol}/\text{L}$ 。④尿肌酐和尿素氮测定: ARF 时尿肌酐排泄量多 $< 1\text{g}/\text{d}$, 尿素氮排泄量 $< 10\text{g}/\text{d}$ 。

(二) 血生化检查

1. 电解质 ARF 患儿应注意监测电解质浓度变化。

2. 肌酐、尿素氮 血肌酐和尿素氮较正常升高。

(三) 肾影像学检查 采用腹平片、超声波检查、逆行性和下行性肾盂造影、放射性核素检查、肾血管造影和 CT、磁共振等检查有助于了解肾脏的大小、形态, 血管及输尿管、膀胱有无梗阻, 也可了解肾血流量、肾小球和肾小管的功能。

(四) 肾活检 对原因不明的 ARF 肾活检是可靠的诊断手段, 可帮助诊断和评估预后。

【诊断和鉴别诊断】 当患儿尿量急剧减少、肾功能急剧恶化时, 均应考虑到 ARF 的可能, 而 ARF 诊断一旦确定, 须进一步鉴别是肾前性、肾性还是肾后性 ARF。

(一) 诊断依据 ①尿量显著减少: 出现少尿(每日尿量 $< 250\text{ml}/\text{m}^2$ 或无尿(每日尿量 $< 50\text{ml}/\text{m}^2$); ②氮质血症: 血清肌酐 $\geq 176\mu\text{mol}/\text{L}$, 血尿素氮 $\geq 15\text{mmol}/\text{L}$, 或每日血肌酐增加 $\geq 44\sim 88\mu\text{mol}/\text{L}$, 或血尿素氮增加 $\geq 3.57\sim 7.5\text{mmol}/\text{L}$, 有条件者测肾小球滤过率(如内生肌酐清除率)常每分钟 $\leq 30\text{ml}/1.73\text{m}^2$; ③有酸中毒、水电解质紊乱等表现。无尿量减少为非少尿型 ARF。

(二) 临床分期 如前所述。

(三) 病因诊断

1. 肾前性和肾实质性 ARF 的鉴别 见表 16-9。

$$\text{肾衰指数} = \frac{\text{尿钠}(\text{mmol}/\text{L}) \times \text{血浆肌酐}(\text{mg}/\text{dL})}{\text{尿肌酐}(\text{mg}/\text{dL})}$$

$$\text{滤过钠排泄分数} = \frac{\text{尿钠}(\text{mmol}/\text{L}) \times \text{血浆肌酐}(\mu\text{mol}/\text{L})}{\text{血清钠}(\text{mmol}/\text{L}) \times \text{尿肌酐}(\mu\text{mol}/\text{L})} \times 100\%$$

补液试验: 用 0.9% 氯化钠液 $20\text{ml}/\text{kg}$, 1 小时内静脉注入。

表 16-9 肾前性和肾实质性 ARF 的鉴别

指标	肾前性	ATN
尿沉渣	偶见透明管型、细颗粒管型	粗颗粒管型和红细胞管型
尿比重	多 >1.020	多 <1.010
尿渗透压	>500mOsm/L	<350mOsm/L
尿肌酐/血肌酐	>40	<20(多<5)
肾衰指数	<1	>1
尿钠	<20mmol/L	>40mmol/L
滤过钠排泄分数	<1%	>1%
中心静脉压	<50mmH ₂ O	正常或增高
补液试验	尿量增多	无变化

2. 肾后性 ARF 泌尿系统影像学检查有助于发现导致尿路梗阻的病因。

【治疗】 其原则是去除病因,积极治疗原发病,减轻症状,改善肾功能,防止并发症的发生。

(一) 少尿期的治疗

1. 去除病因和治疗原发病 肾前性 ARF 应注意及时纠正全身循环血流动力学障碍,包括补液、输注血浆和白蛋白、控制感染和使用洋地黄等;避免接触肾毒性物质,严格掌握肾毒性抗生素的用药指征,并根据肾功能调节用药剂量,密切监测尿量和肾功能变化;淋巴瘤、白血病化疗和痛风时的高尿酸结晶在肾小管沉积可引起梗阻性肾病,应注意预防。

2. 饮食和营养 应选择高糖、低蛋白、富含维生素的食物,尽可能供给足够的能量。供给热量 210J~250J/(kg·d),蛋白质 0.5g/(kg·d),应选择优质动物蛋白,脂肪占总热量 30%~40%。

3. 控制水、钠摄入 坚持“量入为出”的原则,严格限制水、钠摄入,有透析支持则可适当放宽液体入量。每日液体量控制在:尿量+显性失水(呕吐、大便、引流量)+不显性失水-内生水。无发热患儿每日不显性失水为 300ml/m²,体温每升高 1℃,不显性失水增加 75ml/m²;内生水在非高分解代谢状态为 250~350ml/m²。所用液体均为非电解质液。袢利尿剂(呋塞米)对少尿型 ARF 可短期试用。

4. 纠正代谢性酸中毒 轻、中度代谢性酸中毒一般无须处理,改善血流量,降低组织分解代谢,控制感染是纠正代谢性酸中毒的重要综合性措施。当血浆 HCO₃⁻ <12mmol/L 或动脉血 pH <7.2,可补充 5% 碳酸氢钠 5ml/kg,提高 CO₂CP 5mmol/L。纠酸时宜注意发生低钙性抽搐。

5. 纠正电解质紊乱 包括高钾血症、低钠血症、低钙血症和高磷血症的处理。

(1)高钾血症的处理:主要包括以下几个方面:①严格限制含钾食物和药物的摄入;②促进钾排出体外;③促进钾向细胞内转移;④拮抗钾离子电生理效应;⑤透析治疗。

(2)低钠血症的处理:当血钠低于 120mmol/L,有症状时,可按 3% 氯化钠 12ml/kg 静脉滴注提高 10mmol/L 血清钠来补充钠。若出现高血压、心衰时,须透析治疗。

(3)低钙血症的处理:出现低钙症状、尤其是纠正代谢性酸中毒时,应注意补钙,可用 10% 葡萄糖酸钙 0.5ml/kg 静脉滴注。

(4)高磷血症的处理:氢氧化铝,60mg/(kg·d),或氢氧化铝凝胶 1g/(kg·d),或碳酸钙

1. 询问病史 尽可能了解中毒毒物名称和中毒量、准确的中毒时间、中毒发生的现场情况。对怀疑中毒病例应详细询问其饮食内容,生活情况活动范围,家长是否从事毒物接触工作以及环境中放置的有毒物质和药品。总之,急性起病,不能以一种疾病全部解释症状体征时应想到中毒的可能。

2. 体格检查 进行全面仔细的体格检查。并注意口唇甲床发绀、呼出气的味道和衣服、口袋中的遗留物,以提供诊断线索。

(二) 毒物鉴定 毒物鉴定常用于原因不明的昏迷、确定毒物以明确使用何种特殊毒剂、确定已知毒物的中毒量,用以制定解毒方案。在不明确中毒原因时,应尽可能直接采集剩余毒物、药物或食物标本,如呕吐物,胃内容物,血,尿,便,以及其他可疑物。常见毒物中毒时宜采集的标本见表 16-10。

表 16-10 常见毒物中毒时宜采集的体液标本

毒物种类	胃内容	尿	血	大便
有机物	+++			+
氰化物	+++		+++	
醇	+++	+	+	
巴比妥盐	+++	++	+	
一氧化碳			+++	
酚	+++	++		+
生物碱	+++	++		
吗啡阿片	++	+++		
砷	+++	++	+	++
汞	+++	+		++
铅	+	+	+	++

注:+++ 首选 ++ 次选 + 尚可选

【处理原则】 急性中毒是危重症,必须分秒必争地组织抢救。在未明确毒物的性质时,按一般的中毒治疗原则救治患儿。要尽快阻断毒物对机体的损害,维持重要的生命器官的功能和促进解毒和排泄。

(一) 清除毒物 根据毒物的品种、中毒的途径、时间采取不同的排毒手段。

1. 口服中毒

(1) 催吐:适用于年龄较大、神志清醒和合作的患儿。一般在中毒后 6~8h 以内进行。镇静及安眠药中毒可使胃排空时间延迟,故中毒后 12h 以内仍应进行催吐。腐蚀性毒物中毒者一律不催吐。一般可用手指、筷子、压舌板刺激咽部引起反射性呕吐;药物催吐现已少用。

(2) 洗胃:一般服毒物后 6~8h 以内洗胃最有效。经鼻或经口插入胃管后,用 50ml 注射器抽吸,直至洗出液清澈为止。首次抽出物送毒物鉴定。常用的洗胃液有:①温水:用在毒物不明者;②鞣酸:用于可沉淀生物碱,铅、银等重金属;③高锰酸钾(1:2000~5000):多种生物碱和有机毒物的氧化剂;④碳酸氢钠(2%~5%):除敌百虫外的有机磷中毒、硫酸亚铁中毒;⑤生理盐水或温水加食盐:用于多种中毒,尤其是硝酸银中毒更适用。⑥洗胃禁忌的腐蚀性毒物中毒可用中和法,即强酸用镁乳、氢氧化铝凝胶、淡肥皂水等弱碱;强碱中毒用淡醋、果汁等。牛奶、豆浆、蛋清亦可起中和作用,同时可在胃内形成保护膜,减少刺激。

(3)导泻:在催吐和洗胃后进行,中毒超过12h者可单独应用(不包括一些使胃排空延迟的毒物中毒)。常用的泻药有硫酸镁,每次0.25g/kg,配成25%的溶液,可口服或由胃管灌入。

(4)利尿:多数毒物经肾脏排出,故利尿是清除毒物的方法之一,可用:①速尿每次1~2mg/kg静注。②给20%甘露醇0.5~1g/kg,或25%山梨醇1~2g/kg静滴。大量利尿时应注意适当补充钾盐。保证尿量每小时在3~6ml/kg。

苯巴比妥类、水杨酸中毒必要时可用血液透析、亦可用腹膜透析法或血浆置换。

(二) 阻滞毒物吸收

1. 接触中毒时应脱去衣服,用清水冲洗毒物接触部位,或用中和法即用弱酸、弱碱中和强碱、强酸。

2. 吸入中毒时应立即把患儿移出现场,放置在通风良好空气清新的环境,必要时给氧气吸入。

3. 止血带 注射或有毒动物咬伤所致的中毒,在肢体近心端加止血带,阻止毒物经静脉或淋巴管弥散,止血带应每10~30min放松1次。

4. 吸附剂 活性炭加水于,洗胃后灌入或吞服可迅速吸附毒物。

(三) 特效解毒药物

1. 阿托品 为节后抗胆碱药,主要用于:①拟胆碱药中毒;②毒蕈中毒;③有机磷农药中毒;④锑剂中毒引起的心律失常。

2. 胆碱酯酶复活剂 治疗有机磷农药中毒、神经性毒气中毒,常用解磷定、氯磷定,双复磷和双解磷已少用。近年来我国研制的苯克磷和长效托宁对抢救有机磷中毒效果显著。

3. 巯基络合物

(1)二巯基丙醇(BAL):与金属盐形成较稳定的化合物后排出体外,用于重金属中毒。剂量:轻度中毒:每次2.5mg/kg,前2d每4h1次;第3日每12h1次;第4~10日,每日1~2次,深部肌注。重度中毒则每次3mg/kg前2d每4h1次;第3日每6h1次;第4~10日,每日2次,深部肌注。由于副作用及毒性相对较大,易过敏故已逐渐淘汰。

(2)二巯基丙磺酸钠:副作用和毒性较上药小,主要对神、汞作用强,可皮下、肌肉、静脉注射,5%溶液每次5mg/kg,每6~8h1次,逐渐延长给药时间,7d为一疗程。

(3)二巯基丁二钠(DMS,简称NaDMS):是我国研制的广谱金属解毒剂,毒性较低,对铅也有解毒作用。剂量:1~2岁0.3~0.4g,7~8岁1g加入注射水10ml静推,每4h1次。

(4)依地酸钙钠(CaNa₂-EDTA):是目前治疗急、慢性铅中毒最常用的药物,注意查尿,防止中毒性肾病发生。剂量0.5~1g/次加入5%葡萄糖200ml缓慢静点,每日1次,连用3d休息4d为一疗程。

(5)依地酸二钠(EDTA-2Na):可络合钙离子,用于洋地黄中毒,尤其是心律缓慢或有房室传导阻滞者。

4. 亚甲蓝(美蓝) 为氧化还原剂,对血红蛋白有双重作用:小剂量能使高铁血红蛋白还原成血红蛋白,可解救亚硝酸盐、苯胺、硝基苯类等中毒。较大剂量亚甲蓝可使多量血红蛋白氧化为高铁血红蛋白,再与氰离子结合,解救氰化物中毒。剂量:1~2mg/kg加入葡萄糖中。稀释后于10~15min内慢慢静推,必要时可重复使用。

5. 硫代硫酸钠(次亚硫酸钠) 在体内能与各种金属形成无毒硫化物而由尿排出,还能与氰化物、碘、溴等物结合解毒。剂量每次 10~20mg/kg,用注射用水溶解成 5%~10%溶液,肌注或静注,每日 1 次,共 3~5 次。治疗氰化物中毒以 0.25~0.5g/kg 溶于注射用水 25~50ml 中,5~10min 推完,必要时可重复半剂量。

6. 纳洛酮 对阿片类药物有三种形式拮抗,对吗啡有解毒作用。剂量:0.01mg/kg 静注,实际上此量远远不能拮抗由吗啡类止痛药所造成的深昏迷,故应酌情加量。作用时间短,可重复用药,亦可气管内给药。

(四) 常见毒物中毒的处理 见表 16-11。

表 16-11 常见毒物的特效解毒剂及其剂量和用法

中毒种类	有效解毒剂	剂量、用法及注意事项
砷、汞、金、铊、铜、铬、钨、铀、钼、钒、钴、铁、硒、镉、铂、汞、镭	二巯基丙醇(BAL)	每次 2.5~4mg/kg,肌注,最初 2 日每 4 小时 1 次,第 3 日每 6 小时 1 次,第 4 日以后改为 12 小时 1 次,7~14 日为一疗程
	二巯基丙磺酸钠	每次 5% 溶液 0.1ml/kg,皮下或肌注,第 1 日 3~4 次,第 2 日 2~3 次,第 3 日以后每日 1~2 次,共用 3~7 日,总剂量 30~50ml
	二巯基丁二酸钠(DMS)	对酒石酸锑钾解毒力很强,约为 BAL 的 10 倍,成人剂量急性中毒首次 2g 加注射用水 10~20ml 中缓慢静脉注射,以后每次 1g,每日 1~2 次,危重患儿可每小时 1 次,共用 5~6 次。小儿酌减
	硫代硫酸钠	每次 10~20mg/kg,配成 5%~10% 溶液,静脉注射或肌注,每日 1 次,3~5 日。或 10~20ml 口服,每日 2 次(口服只能作用于胃肠道内未被吸收的毒物)
铅、锰、铀、镉、钒、钴、铁、硒、镉、铂、汞、镭	依地酸二钠钙(Ca-Na ₂ EDTA)	每次 15~25mg/kg,配成 0.3%~0.5% 溶液静脉点滴,需 1 小时以上滴完,每日 2 次,每个疗程不超过 5 天,疗程间休息 2 天,总治疗量以患儿反应而定
	促排灵(Ca-Na ₂ -DTPA)	每次 15~30mg/kg,配成 10%~25% 溶液肌注,或以生理盐水稀释成 0.2%~0.5% 溶液静脉点滴,每日 2 次,3 日为一疗程,间隔 3 日再用第二疗程
	去铁敏	治疗铁中毒,每次 50mg/kg,肌注,每 6 小时 1 次,一次量不超过 1~2g,每天总量不超过 6g,严重中毒时静脉点滴速度不超过 15mg/kg/小时
	青霉胺	治疗肝豆状核变性时,20~25mg/(kg·d),分 3 次口服。治疗慢性铅、汞中毒 100mg/(kg·d),分 4 次口服,5~7 天为一疗程
高铁血红蛋白血症 亚硝酸盐、苯胺、非那西丁、硝基苯安替比林、氨酸盐类、磺胺类	亚甲蓝(美蓝)	每次 1~2mg/kg,配成 1% 溶液,静脉注射,或每次 2~3mg/kg,口服,若症状不消失或重现,1 小时后可再重复上量治疗,同时给以氧气吸入
	维生素 C	每日 500~1000mg 加在 5%~10% 葡萄糖溶液内静脉点滴,或每日口服 1~2g(作用比美蓝慢)
氢氰酸及氰酸化合物 杏仁、杏仁、李子仁、櫻桃仁、枇杷仁、亚麻仁、木薯	亚硝酸异戊酯	吸入剂用时压碎,每 1~2 分钟吸入 15~30 秒,反复吸入至硝酸钠注射为止
	亚硝酸钠	6~10mg/kg,配成 1% 溶液静脉注射,3~5 分钟注入,每次注射前要准备好肾上腺素,当血压急剧下降时应给注射肾上腺素
	硫代硫酸钠	25% 溶液每次 0.25~0.5g/kg,静脉缓慢注射(约 10~15 分钟内注完)
	亚甲蓝(美蓝)	每次 1% 溶液每次 10mg/kg,静脉缓慢注射,注射时观察口唇,至口唇变暗紫色即停止注射
以上三种药,最好先注射亚硝酸钠,继之注射硫代硫酸钠,或先注射美蓝,继之注射硫代硫酸钠,重复时剂量减半,注意血压下降时应给注射肾上腺素		

中毒种类	有效解毒剂	剂量、用法及注意事项
有机磷化合物 1605、1059、3911、敌百虫、敌敌畏、乐果、其他有机磷农药	解磷定(磷敌 PMA) 氯磷定 双复磷 阿托品	每次 15~30mg/kg(成人 0.5~1g/次),配成 2.5% 溶液静脉缓慢注射或静点,严重患儿 2 小时后可重复注射,并与阿托品同时应用,至肌肉颤动停止意识恢复。氯磷定可作肌肉注射 成人 0.25~0.75g/次,皮下、肌内或静脉注射均可。小儿酌减 严重中毒:首次剂量 0.05~0.1mg/kg,静脉注射,以后每次 0.05mg/kg,5~10 分钟 1 次,至瞳孔开始散大,肺水肿消退,改为每次 0.02~0.03mg/kg,皮下注射,15~30 分钟 1 次,至意识恢复改为每次 0.01~0.02mg/kg,30~60 分钟 1 次。中度中毒:每次 0.03~0.05mg/kg,15~30 分钟 1 次皮下注射,减量指征同上。轻度中毒:每次 0.02~0.03mg/kg,口服或皮下注射,必要时重复。以上治疗均为瞳孔散大后停药,严密观察 24~48 小时,必要时再给药。同时合并应用解磷定比单用阿托品效果好,阿托品的剂量也可以减小
烟碱、毛果芸香碱、新斯的明、毒扁豆碱、槟榔碱、毒草	解磷定,氯磷定或双复磷 阿托品	对烟碱、新斯的明、毒扁豆碱中毒有效,剂量同上 每次 0.03~0.05mg/kg,皮下注射,必要时 15~30 分钟 1 次
氟乙酰胺	乙酰胺(解氟灵)	0.1~0.3g/(kg·d),分 2~4 次肌注,可连续注射 5~7 日,危重病例第 1 次可注射 0.2g/kg,与解痉药和半胱氨酸合用,效果更好
芳香族氮化合物(苯、甲苯、酚等)	葡萄糖醛酸内酯(肝泰乐)	0.05(5 岁以下)~0.1g(5 岁以上)/次,口服,每日 3 次。肌注 0.1g/次,每日 1 次,严重中毒亦可加大剂量静脉滴入
阿托品类 莨菪碱类 曼陀罗 颠茄	毛果芸香碱(匹罗卡品) 水杨酸毒扁豆碱	每次 0.1mg/kg,皮下或肌注,15 分钟 1 次 本药只能对抗阿托品类引起副交感神经作用,对中枢神经中毒症状无效,故应加用短作用的巴比妥类药物,如戊巴比妥钠或异戊巴比妥等 重症患儿用 0.5~2mg 缓慢静脉注射,至少 2~3 分钟;如不见效,2~5 分钟后再重复一次,一旦见效(显著好转)则停药。复发者缓慢减至最小用量,每 30~60 分钟 1 次。能逆转阿托品类中毒引起的中枢神经系统及周围神经系统症状
四氯化碳 草酸盐 氟化物 麻醉剂、阿片	葡萄糖酸钙 氯化钙 纳络酮	10% 溶液 10~20ml 加等量的 5%~25% 葡萄糖溶液静脉缓慢注射 3% 溶液 10~20ml 加等量的 5%~25% 葡萄糖溶液静脉缓慢注射 每次 0.01mg/kg,静脉注射,开始 2~3 分钟 1 次,共 2~3 次,至麻醉药的抑制消失,再现再给注射。
吗啡 可待因 海洛因 度冷丁 美沙酮 其他阿片类	丙烯吗啡 丙烯左吗喃 麻黄碱 尼克刹米 山梗菜碱 苯甲酸钠咖啡因 回苏灵	每次 0.1mg/kg,静脉、皮下或肌内注射,需要时隔 10~15 分钟再注射 1 次 每次 0.02mg/kg,静脉注射 每次 1mg/kg,皮下、肌注或口服,必要时每 4~6 小时 1 次 25% 溶液每次 0.05mg/kg,肌注或静注,每 0.5~4 小时 1 次。 1~3mg/次,肌注,0.3~3mg/次,缓慢静注,必要时每 20~30 分钟 1 次 每次 6~12mg/kg,皮下、肌注,必要时可每 4 小时重复一次 成人 8mg 稀释于 5% 葡萄糖溶液或生理盐水内,静脉注射或静滴。小儿酌减。有痉挛的患儿忌用或慎用 以上药物最好交替使用。

续表

中毒种类	有效解毒剂	剂量、用法及注意事项
巴比妥类及水合氯醛 苯巴比妥(鲁米纳) 巴比妥 巴比妥钠 阿米妥 速可眠 硫喷妥钠	纳络酮 印防己毒素 麻黄碱, 尼可刹米 山梗菜碱, 苯甲酸 钠, 咖啡因 美解眠	剂量如前 每次 0.1~0.3mg/kg, 肌内或静脉注射, 每 20 分钟可重复一次, 直至角膜反射恢复 剂量同治疗麻醉剂中毒 每次 1mg/kg 加于 5% 葡萄糖溶液内静脉滴注或缓慢注射, 直至患儿醒时为止
氯丙嗪(冬眠灵) 奋乃静	苯海拉明	每次 1~2mg/kg, 口服或肌内注射, 只对抗肌肉震颤
苯丙胺(安非他明)	氯丙嗪	每次 0.5~1mg/kg, 6 小时 1 次, 若已用巴比妥类, 剂量应减少
乙酰水杨酸	乙酰唑胺 (醋唑磺胺) 碳酸氢钠 乳酸钠 维生素 K ₁	每次 5mg/kg, 口服或肌注, 必要时 24 小时内可重复 2~3 次 纠正脱水后若仍有严重酸中毒, 可用 5% 碳酸氢钠溶液每次 6ml/kg, 静脉滴入, 以后必要时可重复 1 次, 治疗开始后每半小时查尿一次, 使尿保持为碱性, 若变为酸性时, 应静脉滴入 1.4% 碳酸氢钠溶液 10ml/kg 用 1/6mol 浓度的乳酸钠溶液代替上述 1.4% 碳酸氢钠溶液亦可, 但效果不如碳酸氢钠 20~50mg 肌内注射, 预防出血
一氧化碳(煤气)	氧气	100% 氧气吸入, 高压氧舱
肉毒中毒	多价抗肉毒血清	1 万~5 万单位肌注
河豚中毒	半胱氨酸	动物试验可很快解毒

(陈贤楠)

参 考 文 献

1. 王慕逖. 儿科学. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000
2. 吴瑞萍, 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996
3. 王伯岳, 江青仁. 中医儿科学. 北京: 人民卫生出版社, 1984
4. 魏书珍, 张秋业. 儿童生长发育性疾病. 北京: 人民卫生出版社, 1996
5. 闻芝梅, 陈君石译. 现代营养学. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998
6. 王继山, 陈俭红. 实用小儿胃肠病学. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1997
7. 张家骧, 魏克伦, 薛辛东. 新生儿急救学. 北京: 人民卫生出版社, 2000
8. 虞佩兰, 杨于嘉. 小儿脑水肿与颅内高压. 北京: 人民卫生出版社, 1999
9. 左伋, 张克雄. 医学遗传学. 第二版. 上海: 上海医科大学出版社, 1998
10. 陈竺, 王亚新. 分子生物学与疾病. 上海: 百家出版社, 1994
11. 蒋明等. 风湿病学. 北京: 科学出版社, 1998
12. 杨思源. 小儿心脏病学. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1994
13. 周爱卿. 心导管术-先天性心脏病诊断与治疗. 山东: 山东科学技术出版社, 1997
14. 易著文. 小儿临床肾脏病学. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998
15. 吴希如, 林庆. 小儿神经系统疾病基础与临床. 北京: 人民卫生出版社, 1999

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、西文性氏的主题词,按英文字母顺序排于各部之首;(3)主题词后附有英文对照;(4)英文对照后的数字为页码。

A

- ABO 血型 ABO blood type 126
Alstrom 综合征 Alstrom syndrome 79
Apgar 评分 apgar score 103
Aschoff 小体 Aschoff body 167
癌基因 oncogene 335
矮小症 short stature 393
艾森曼格综合征 Eisenmenger syndrome 253

B

- Bardet -Biedl 综合征 Bardet-Biedl syndrome 79
B 系急性淋巴细胞白血病 B-acute lymphatic leukemia 336
B 细胞 B cell 151
B 组链球菌肺炎 group B streptococcal pneumonia 114
白肺 white lung 114
白细胞介素-1 interleukin-1, IL-1 352
白血病 leukemia 335
白血病细胞浸润 leukocyte infiltration 338
半合子 hemizygote 317
半影区 penumbra 106
膀胱输尿管反流 vesicoureteric reflux, VUR 288
膀胱炎 cystitis 288
钡灌肠 barium enema 186
贲门失弛缓症 achalasia 190
苯丙氨酸 phenylalanine 142
苯丙氨酸羟化酶 phenylalanine hydroxylase, PAH 142
苯丙酮尿症 phenylketonuria, PKU 142
必需氨基酸 essential amino-acids 54,87
必需脂肪酸 essential fatty acids 54,89
闭锁肺 silent lung 232
扁桃体腺样增殖肥大 adenotonsillar hypertrophy 28
变异 variation 135
标准 standard 13

表面活性物质蛋白
病毒性肺炎
病毒性脑膜脑炎
病毒性脑膜炎
病毒性脑炎
病毒性心肌炎
病理性黄疸
补体缺陷
补体系统

surfactant protein, SP 113
viral pneumonia 226
viral meningoencephalitis 357
viral meningitis 355
viral encephalitis 357
viral myocarditis 262
pathologic jaundice 124
complement deficiency 159
complement system 153

C

Chvostek 征
Coombs 试验
Crigler-Najjar 综合征
参数
差异性紫绀
产后感染性肺炎
产前感染性肺炎
产时感染性肺炎
肠肝循环
肠套叠
肠粘膜保护剂
常见变异型免疫缺陷病
常频机械通气
超低出生体重儿
超基因家族
超抗原
超声心动图
持续气道正压
充血性心力衰竭
出生缺陷
杵状指(趾)
川崎病
传染性单核细胞增多症
床旁血液净化
磁共振成像
促甲状腺素
促肾上腺皮质激素
促肾上腺皮质激素释放激素
促胃肠动力药
促性腺激素
促性腺激素释放激素

Chvostek's sign 86
Coombs' test 127
Crigler-Najjar syndrome 125
reference 13
differential cyanosis 255
postpartum infectious pneumonia 120
prenatal infectious pneumonia 120
perinatal infectious pneumonia 120
enterohepatic circulation 124
intussusception 198
intestinal mucosa protector 209
common variable immunodeficiency, CVID 156
conventional mechanical ventilation, CMV 115,406
extremely low birth weight, ELBW 96
supergene family 135
superantigen 171
echocardiography 246
continuous positive airway pressure, CPAP 114,423
congestive heart failure 245,423
birth defects 139,140
clubbing digits 212
Kawasaki disease 179,245
infectious mononucleosis 340
bedside blood purification 407
magnetic resonance imaging, MRI 186,248,351
thyroid-stimulating hormone, TSH 385
adrenocorticotrophic hormone, ACTH 388
corticotrophic-releasing hormone, CRH 388
prokinetic agents 190
gonadotropic hormone, Gn 401
gonadotropic releasing hormone, GnRH 401

猝死

sudden death 262

D

Down 综合征

Down syndrome 140

大发作

grand mal 364

大脑导水管

sylvian aqueduct 352

大田原综合征

Ohtahara syndrome 368

大于胎龄儿

large for gestational age, LGA 96

大运动

gross motor 18

代偿

compensation 424

代谢性碱中毒

metabolic alkalosis 47

丹佛发育筛查法

Denver developmental screening test, DDST 23

单纯型肾病综合征

simple type nephrotic syndrome 274

单纯性乳房早发育

premature thelarche 403

单纯性阴毛早发育

premature pubarche 403

胆骨化醇

cholecalciferol 80

胆红素脑病

bilirubin encephalopathy 124,127

蛋白尿

proteinuria 278,281

蛋白特异分析法

protein-specific assays 325

蛋白质-能量营养不良

protein-energy malnutrition, PEM 73

等渗性脱水

isotonic dehydration 45

等张

isotonicity 48

低出生体重儿

low birth weight, LBW 96

低蛋白血症

hypoproteinemia 282

低钾血症

hypokalemia 46

低渗性脱水

hypotonic dehydration 45

低体温

hypothermia 130

低体重

underweight 25

低血糖

hypoglycemia 398

低氧血症

hypoxemia 223

低张

hypotonicity 48

地方性先天性甲低

endemic congenital hypothyroidism 385

第二房间孔

ostium secundum 242

第二心音固定分裂

fixed splitting of the 2nd heart sound 252

第一房间孔

ostium primum 242

癫痫

epilepsy 362

癫痫持续状态

status epilepticus 369

癫痫发作

seizure 362

点突变

point mutation 136

电子计算机断层扫描

computed tomography, CT 186,351

凋亡

apoptosis 107

动脉导管未闭

patent ductus arteriosus, PDA 254

高脂血症
 睾丸白血病
 个性
 弓形虫病
 功能残气量
 宫内发育迟缓
 共济失调毛细血管扩张综合征
 佝偻病串珠
 佝偻病手、足镯
 孤立性蛋白尿
 孤立性血尿
 谷氨酰胺
 骨龄
 骨髓外造血
 骨髓移植
 骨髓造血期
 光照疗法
 过敏性紫癜
 过期产儿
 过氧化氢酶
 过早搏动

hyperlipemia 282
 testic leukcemia, TL 339
 personality 21
 toxoplasmosis 121
 functional residual capacity, FRC 113
 intrauterine growth tetardation, IUGR 395
 ataxia-telangiectasia, AT 158
 rachitic rosary 83
 rachitic 83
 isolated proteinuria 274
 isolated hematuria 274
 glutamine, Gln 88
 bone age 15
 extramedullary hematopoiesis 303
 bone marrow transplantation 165
 medullary hemotopoiesis 302
 phototherapy 128
 anaphylactoid purpura 176
 postterm infant 96
 catalase, Cat 317
 premature beat 264

H

H₂受体拮抗剂
 海洋性贫血
 郝氏沟
 核心温度
 亨-舒综合征
 红细胞生成缺铁期
 红细胞生成素
 红细胞游离原卟啉
 后负荷
 呼气峰流速
 呼气末正压
 呼气呻吟
 呼吸道合胞病毒
 呼吸机
 呼吸机相关性肺炎
 呼吸窘迫
 呼吸窘迫综合征
 呼吸试验
 呼吸性碱中毒

H₂-receptor blockers 195
 thalassemia 319
 harrison groove 83
 core temperature 131
 Henoch-Schonlein purpura, HSP 176
 iron deficient erythropoiesis, IDE 311
 erythropoietin, EPO 303
 free erythrocyte protoporphyrin, FFP 312
 afterload 424
 peak expiratory flow rate, PEFR 233
 positive end-expiratory pressure, PEEP 423
 respiratory grunt 212
 respiratory syncytial virus, RSV 219
 ventilator 406
 ventilator-associated pneumonia, VAP 115
 respiratory distress 113
 respiratory distress syndrome, RDS 112
 breath tests 187
 respiratory alkalosis 48

呼吸性酸中毒 respiratory acidosis 48
呼吸暂停 apnea 101
化脓性脑膜炎 purulent meningitis 351
坏死 necrosis 107
换血疗法 exchange transfusion 129
黄体生成素 luteinizing hormone, LH 401
混合性酸中毒 mixed acidosis 48
获得性免疫缺陷综合征 acquired immunodeficiency syndrome, AIDS 160
获得性失语性癫痫 Landau Kleffner syndrome 368

I

IgA 缺陷 IgA deficiency 157

J

机械通气 mechanical ventilation 406
鸡胸 chicken breast 83
基本生命支持 basic life support, BLS 414
基础代谢 basal metabolism 53
基因 gene 135
基因病 gene disorders 138
基因突变 gene mutation 136
基因组 genome 135
基因组印迹 genomic imprinting 137
激素敏感型肾病综合征 steroid-responsive nephrotic syndrome 274
激素耐药型肾病综合征 steroid-resistant nephrotic syndrome 274
激素依赖型肾病综合征 steroid-dependent nephrotic syndrome 274
极低出生体重儿 very low birth weight, VLBW 96
急进性肾小球肾炎 rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN 273
急性非淋巴细胞白血病 acute non-lymphoblastic leukemia, ANLL 337
急性呼吸衰竭 acute respiratory failure, ARF 418
急性脊髓炎 acute myelitis 362
急性链球菌感染后肾小球肾炎 acute poststreptococcal glomerulonephritis, APSGN 275
急性淋巴细胞白血病 acute lymphoblastic leukemia, ALL 336
急性气管支气管炎 acute tracheobronchitis 218
急性上呼吸道感染 acute upper respiratory infection, AURI 215
急性肾衰竭 acute renal failure, ARF 427
急性肾小球肾炎 acute glomerulonephritis, AGN 273,275
急性胃炎 acute gastritis 191
急性炎症性脱髓鞘性多神经根神经病 acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, AIDP 360
急性运动轴索神经病 acute motor axonal neuropathy, AMAN 361
急性支气管炎 acute bronchitis 218
棘波 spike wave 351

- 棘慢复合波
- 脊髓灰质炎
- 计划免疫
- 记忆
- 继发性呼吸暂停
- 继发性免疫缺陷病
- 继发性肾小球疾病
- 家族性矮小症
- 家族性低磷血症
- 家族性再发性血尿
- 甲状腺激素
- 甲状腺素制剂
- 甲状腺转录因子 I
- 甲状腺转录因子 II
- 假基因
- 假性球麻痹
- 假性血尿
- 间歇指令通气
- 杰克逊发作
- 结肠镜
- 结合胆红素
- 结核性脑膜炎
- 结节性硬化症
- 解剖性根治术
- 介入疗法
- 近端肾小管酸中毒
- 进行性肌营养不良
- 进一步生命支持
- 经食道超声心动图
- 惊厥
- 晶体后纤维组织增生
- 精细运动
- 静止突变
- 巨大儿
- 巨细胞病毒
- 觉醒时全身强直-阵挛性癫痫

- spike and slow wave complex 351
- poliomyelitis 361
- planned immunization 30
- memory 19
- secondary apnea 103
- secondary immunodeficiency diseases, SID 159
- secondary glomerular diseases 274
- family dwarfism 396
- familial hypo-phosphatemia 84
- familial recurrent hematuria 274
- thyroid hormone 385
- thyroid hormone preparation 387
- thyroid transcription factor- I , TTF- I 385
- thyroid transcription factor- II , TTF- II 385
- pseudogene 135
- pseudobulbar paralysis 350
- pseudohematuria 300
- intermittent mandatory ventilation, IMV 423
- Jacksonian seizures 364
- colonoscope 187
- conjugated bilirubin 124
- tuberculous meningitis 355
- tuberous sclerosis 349
- arterial switch operation 261
- interventional therapy 256
- proximal renal tubular acidosis, PRTA 297
- progressive muscular dystrophy 379
- advanced life support, ALS 414
- transesophageal echocardiography 246
- convulsion 85
- retrolental fibroplasia, RLF 115
- fine motor 19
- static mutation 136
- macrosonia 96
- cytomegalovirus, CMV 121
- epilepsy with grand mal seizures on awakening 367

- K**
- K-F 环
- 卡氏肺囊虫性肺炎
- 抗利尿激素异常分泌综合征
- 抗体
- kayser-fleisher ring, K-F ring 145
- pneumocystis carinii pneumonia, PCP 163, 340
- syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH 354
- antibody 151

抗体释放试验
抗原捕捉法
咳嗽变异性哮喘
空肠弯曲菌
空气灌肠
口服补液盐
快速眼动睡眠

antibody release test 127
antigen capture assays, AC 325
cough variant asthma 235
campylobacter jejuni 360
air enema 200
oral rehydration salts, ORS 50
rapid eye movement sleep, REM 27

L

Lennox-Gastaut 综合征
Lucey-Driscoll 综合征
狼疮性肾炎
类白血病反应
类风湿因子
离差智商
连续性“机器”样杂音
联合免疫缺陷病
临床儿科学
临床死亡
流感嗜血杆菌肺炎
漏斗部
漏斗胸
颅骨软化
路氏孔
绿色瘤
卵磷脂
卵泡刺激素
卵圆孔
轮状病毒

Lennox-Gastaut syndrome 368
Lucey-Driscoll syndrome 125
lupus nephritis 274
leukemoid reaction 340
rheumatoid factor, RF 173
deviation IQ, DIQ 23
continuous machinery murmur 255
combined immunodeficiency, CID 154
clinical pediatrics 1
clinical death 414
hemophilus influenza pneumonia 227
infundibulum 258
funnel breast 83
craniomalacia 83
luschka's foramen 352
chloroma 339
lecithin 113
follicle stimulating hormone, FSH 401
foramen ovale 242
rotavirus 205

M

Mollaret 脑膜炎
M 型超声心动图
马氏孔
慢性肺疾病
慢性肉芽肿病
慢性肾小球肾炎
慢性胃炎
毛玻璃样
毛细支气管炎
弥散性血管内凝血
泌尿道感染

Mollaret meningitis 356
M-mode echocardiogram 246
Magendie's foramen 352
chronic lung disease, CLD 115
chronic granulomatous, CGD 158
chronic glomerulonephritis 273
chronic gastritis 191
ground glass 114
bronchiolitis 219
disseminated intravascular coagulation, DIC 330
urinary tract infection, UTI 287

觅食反射
 免疫
 免疫反应
 免疫复合物
 免疫功能低下
 免疫活性细胞
 免疫球蛋白
 免疫缺陷病
 免疫系统
 免疫抑制剂
 膜部瘤
 母乳喂养

rooting reflex 99
 immune 149
 immune reaction 149
 immuno complex 166
 immunocompromice 159
 immunocompetent cell 149
 immunoglobulin, Ig 149
 immunodeficiency diseases, ID 153
 immune system 149
 immunosuppressives 175
 aneurysm of membranous septum 254
 breast feeding 60

N

内窥镜逆行胰胆管造影
 内链球菌素
 脑电图
 脑积水
 脑脊液
 脑面血管瘤病
 脑室管膜炎
 脑性瘫痪
 逆转录病毒
 尿道炎
 尿毒症
 脓气胸
 脓胸

endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP 186
 endostreptocin 275
 electroencephalography, EEG 351
 hydrocephalus 354
 cerebral spinal fluid 350
 Sturge-Weber syndrome 349
 pyocephalus 353
 cerebral palsy 373
 retrovirus 335
 urethritis 288
 uremia 429
 pyopneumothorax 224
 empyema 224

P

pH 监测
 Pickwickian 综合征
 Prader-Willi 综合征
 泡沫试验
 疱疹性咽峡炎
 皮肤粘膜淋巴结综合征
 皮下结节
 屏气发作
 葡萄球菌肺炎
 葡萄糖耐量试验

pH monitoring 187
 Pickwickian syndrome 78
 Prader-Willi syndrome 78
 foam test 113
 herpangina 215
 mucocutaneous lymph node syndrome, MCLS 179
 subcutaneous nodules 168
 breath holding spells 26,369
 staphylococcal pneumonia 227
 glucose tolerance test 399

Q

脐静脉 umbilical vein 243

气管插管 tracheal intubation 423
 气管切开 incision of tracheal 423
 迁延性肾小球肾炎 persistent glomerulonephritis 273
 前负荷 preload 424
 前列腺素 E₁ prostaglandin E₁, PGE₁ 261
 前列腺素 E₂ prostaglandin E₂, PGE₂ 352
 嵌合体 mosaic 136,141
 鞘磷脂 sphingomyelin 113
 青春期 puberty 11,16
 青春期医学 adolescent medicine 1
 情感 emotion 21
 球麻痹 bulbar paralysis 350
 去铁蛋白 apoferritin 309
 全肠道外营养 total parenteral nutrition, TPN 87
 全身型幼年类风湿性关节炎 systemic onset juvenile rheumatoid rthritis, SysJRA 172
 全营养混合液 total nutrient admixture, TNA 92
 缺铁性贫血 iron deficiency anemia, IDA 311
 缺氧发作 anoxic spell 259
 缺氧缺血性脑病 hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE 106

R

Rh 血型 Rh blood type 126
 染色体 chromosome, CS 135,138
 染色体病 chromosome disorders 138
 热休克蛋白 heat shock protein, HSP 180
 人工喂养 artificial feeding 67
 妊娠后期 third trimester of pregnancy 2
 妊娠早期 first trimester of pregnancy 1
 妊娠中期 second trimester of pregnancy 2
 瑞氏综合征 Reye syndrome 375

S

3β-羟类固醇脱氢酶 3β-hydroxysteroid dehydrogenase, 3β-HSD 391
 Ⅲ级新生儿病房 level III nursery 98
 散发性先天性甲低 sporadic congenital hypothyroidism 385
 上臂围 upper arm circumference, UAC 10
 上腔静脉 superior vena cava 243
 上消化道内镜 upper gastrointestinal endoscopy 187
 少关节型幼年类风湿性关节炎 pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis 173
 少年肌阵挛癫痫 juvenile myoclonic epilepsy 363,367
 社会行为 social behavior 21
 射频消融术 radiofrequency ablation 266

身材	status 9
身材矮小	stunt 25
身长	recumbent length 9
身高	standing height 9
身体比例	proportion of body 10
神经纤维瘤病	neurofibromatosis 349
神经元特异性烯醇化酶	neuron-specific enolase, NSE 107
肾病综合征	nephrotic syndrome, NS 273,281
肾小管酸中毒	renal tubular acidosis, RTA 294
肾小球肾炎	glomerulonephritis 273
肾性佝偻病	renal ricket 84
肾炎型肾病综合征	nephritic type nephrotic syndrome 274
肾盂肾炎	pyelonephritis 288
生长	growth 7
生长迟缓	stunting 25,76
生长激素	growth hormone 393
生长激素缺乏症	growth hormone deficiency, GHD 393
生长曲线	growth chart 12
生长速度	growth velocity 13
生理性腹泻	physiological diarrhea 207
生理性黄疸	physiological jaundice 124
生理性贫血	physiological anemia 303
生理性体重下降	physiological loss of body weight 100
生物死亡	biologic death 414
湿肺	wet lung 114
湿疹-血小板减少伴免疫缺陷	Wiskott-Aldrich syndrome, WAS 157
11 β -羟化酶缺乏症	11 β -hydroxylase deficiency, 11 β -OHD 390
17-羟化酶缺乏症	17-hydroxylase deficiency, 17-OHD 391
17-羟类固醇	17-hydroxycorticosteroid, 17-OHCS 391
17-酮类固醇	17-ketosteroid, 17-KS 391
食管下端括约肌	lower esophageal sphincter, LES 188
视感知	vision 17
室间隔缺损	ventricular septal defect 253
室间隔完整	intact ventricular septum 261
室性心动过速	ventricular tachycardia 266
室性早搏	ventricular premature beat 265
适于胎龄儿	appropriate for gestational age, AGA 96
收缩早期喀喇音	early systolic click 252
数字减影血管造影	digital subtraction angiography, DSA 351
水肿	edema 107,278,282
睡眠障碍	sleep disorders 27,370
吮拇指癖、咬指甲癖	biting thumb 26
思维	thinking 20

T

- Trousseau 征
T 系急性淋巴细胞白血病
T 细胞
胎儿超声心动图
胎儿期
胎粪吸入综合征
胎龄
糖尿病
糖尿病母亲婴儿
糖尿病肾病
糖尿病视网膜病
糖尿病酮症酸中毒
糖尿病周围神经病变
体格生长偏离
体外膜肺
体细胞遗传病
体型匀称
体质指数
体重
体重低下
体重过重
铁蛋白
铁减少期
听感知
同步间歇指令通气
同基因造血干细胞移植
同性性早熟
铜蓝蛋白
头围
脱水
- Trousseau's sign 86
T-acute lymphatic leukemia 336
T cell 150
fetal echocardiography 247
fetal period 1
meconium aspiration syndrome, MAS 110
gestational age, GA 96
diabetes mellitus, DM 396
infant of diabetic mother, IDM 113
diabetic nephropathy 398
diabetic retinopathy 398
diabetic ketoacidosis 397
diabetic perineuropathy 398
deviation of growth 24
extracorporeal membrane oxygenation, ECMO 407
somatic genetic disorders 138
weight by stature 10
body mass index, BMI 78
weight 9
underweight 75
overweight 25
ferritin 309
iron depletion, ID 311
audition 17
simultaneous intermittent mandatory ventilation, SIMV 423
syngeneic hemotoc stem cell transplantation 344
isosexual precocity 401
ceruloplasmin 144
head circumference, HC 10
dehydration 45,204

W

- Wilson 病
外周性性早熟
完全性大动脉错位
晚期代谢性酸中毒
晚期新生儿
微量元素
微生态疗法
微血管病性溶血性贫血
围生期
- Wilson's disease 144
peripheral precocious puberty 401
complete transposition of the great arteries 260
late metabolic acidosis 99
late newborn 96
microelement 90
microecological therapy 209
microangiopathic hemolytic anemia 332
perinatal period 2,96

- 围生期死亡率
围生期医学
维生素
维生素 B₁₂
维生素 D 缺乏性佝偻病
维生素 D 缺乏性手足搐搦症
维生素 D 依赖性佝偻病
维生素 D 中毒
未结合胆红素
味觉
胃肠测压法
胃电图
胃食管反流
胃炎
握持反射
无分流型
无症状性菌尿
舞蹈病
- perinatal mortality 2
perinatology 1
vitamin 94
vitamin B₁₂ 314
rickets of vitamin D deficiency 80
tetany of vitamin D deficiency 85
vitamin D-dependent ricket 84
poisoning of vitamin D 87
unconjugated bilirubin 124
taste 18
manometry esophageal gastric rectal 187
electrical gastro graphy, EGG 187
gastroesophageal reflux, GER 188
gastritis 191
grasp reflex 100
non-shunt type 251
asymptomatic bacteriuria 288
chorea 168
- X**
- X 连锁无丙种球蛋白血症
吸气喘鸣
吸入气氧分数
吸吮反射
习惯性阴部摩擦
细胞色素 P₄₅₀
下腔静脉
先天畸形
先天性肥厚性幽门狭窄
先天性疾病
先天性甲状腺功能减低症
先天性肾病综合征
先天性肾上腺皮质增生症
先天性无丙种球蛋白血症
先天性心脏病
纤维支气管镜
腺病毒肺炎
想象
消化性溃疡
消瘦
小儿腹泻
小儿良性癫痫
- X-linked agammaglobulinaemia, XLA 156
inspiratory wheeze 212
fraction of inspired oxygen, FiO₂ 115
sucking reflex 100
masturbation 370
cytochrome P₄₅₀ 388
inferior vena cava 243
congenital malformation 139
congenital hypertrophic pyloric stenosis 196
congenital disease 138
congenital hypothyroidism 385
congenital nephrotic syndrome 274
congenital adrenal hyperplasia, CAH 388
congenital agammaglobulinemia 154
congenital heart disease 249
fiberoptic bronchoscope 214
adenovirus pneumonia 227
imagination 20
peptic ulcer 193
wasting 76
infantile diarrhea 200
benign children epilepsy 365

小儿失神癫痫
 小儿急性感染性喉炎
 小于胎龄儿
 哮喘性支气管炎
 心电图
 心肺复苏
 心理测试
 心理紊乱
 心律失常
 心内膜弹力纤维增生症
 心内膜垫
 心血管造影
 心源性休克
 心脏导管检查
 心脏骤停
 新生儿
 新生儿败血症
 新生儿持续性肺动脉高压
 新生儿出血症
 新生儿感染
 新生儿寒冷损伤综合征
 新生儿化脓性脑膜炎
 新生儿坏死性小肠结肠炎
 新生儿黄疸
 新生儿急救中心
 新生儿监护病房
 新生儿梅毒
 新生儿破伤风
 新生儿期
 新生儿溶血病
 新生儿学
 新生儿硬肿症
 新生儿暂时性呼吸增快
 新生儿窒息
 新生儿
 性病研究实验室试验
 性发育延迟
 性早熟
 胸腔镜
 胸围
 许兰-亨诺血管炎
 嗅觉
 选择性 IgG 亚类缺陷
 childhood absence epilepsy 366
 acute infectious laryngitis of children 216
 small for gestational age, SGA 96
 asthmatic bronchitis 218
 electrocardiogram 246
 cardiopulmonary resuscitation, CPR 414
 psychometry 23
 psychological disorders 26
 cardiac arrhythmia 264
 endocardial fibroelastosis 261
 endocardial cushion 242
 angiocardiology 248
 cardiogenic shock 262
 cardiac catheterization 248
 cardiac arrest 414
 neonate, newborn 2,96
 neonatal septicemia 116
 persistent pulmonary hypertension of newborn, PPHN 111
 hemorrhagic disease of newborn, HDN 132
 infection of neonate 116
 neonatal cold injury syndrome 130
 neonatal purulent meningitis, NPM 118
 neonatal necrotizing enterocolitis, NEC 133
 neonatal jaundice 123
 neonatal intensive care unit, NICU 98
 neonatal intensive care unit, NICU 404
 neonatal syphilis 122
 neonatal tetanus 120
 neonatal period 2
 hemolytic disease of newborn, HDN 126
 neonatology 1,96
 sclerema neonatorum 130
 transient tachypnea of newborn, TTN 114
 asphyxia of newborn 102
 neonatal infant 2
 venereal disease research laboratories, VDRL 123
 delayed puberty 16
 precocious puberty 16,401
 thoracocope 215
 chest circumference, CC 10
 Schonlein-Henoch vasculitis 176
 olfaction 18
 selection IgG subclass deficiency 156

学龄期	school age 3
学龄前期	preschool age 2
学习困难	learning disability 28
学习障碍	learning disorder 28
血岛	blood island 302
血管套	perivascular cuffs 358
血浆鱼精蛋白副凝试验	plasma protamine paracoagulation, 3P 333
血浆置换	plasma exchange 362,407
血尿	hematuria 278,299
血清肌酸激酶	creatine kinase, CK 107
血清铁蛋白	serum ferritin, SF 311
血小板抗原单克隆抗体固定法	monoclonal antibody immobilization of platelet antigens, MAIPA 325
血氧饱和度	oxygen saturation, SO_2 420
血液灌流	heamoperfusion 407
血液滤过	heamofiltration 407
血友病	hemophilia 327

Y

亚麻酸	linolenic acid 55
亚油酸	linoleic acid 55
咽-结合膜热	pharyngo-conjunctival fever 215
延续生命支持	prolonged life support, PLS 414
严重联合免疫缺陷	severe combined immunodeficiency, SCID 154
炎症性肠病	inflammatory bowel disease 173
氧疗	oxygen therapy 114,226
叶酸	folic acid 314
液体通气	liquid ventilation, LV 407
1,25-二羟胆骨化醇	1,25-dihydroxycholecalciferol, 1,25-(OH) ₂ D ₃ 80
I级新生儿病房	level I nursery 98
I型呼吸衰竭	type I respiratory failure 419
I型糖尿病	type I diabetes mellitus 396
一氧化氮	nitric oxide, NO 407
一氧化氮吸入	inhaled nitric oxide, iNO 112
衣原体	chlamydia 122
衣原体肺炎	chlamydial pneumonia 229
胰岛素	insulin 399
胰岛素依赖型糖尿病	insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM 396
移植物抗宿主病	graft versus host disease, GVHD 344
遗传	heredity 135
遗传病	genetic disease 135
遗传携带者	genetic carrier 139
遗传性进行性肾炎	hereditary progressive nephritis 274

再感染
再生障碍性贫血
早产儿
早期新生儿
造血干细胞移植
张力
真性血尿
阵发性室上性心动过速
震颤
正常出生体重儿
正常足月儿
正电子发射计算机断层扫描
症状性泌尿道感染
支气管充气征
支气管肺发育不良
支气管肺炎
支气管哮喘
脂多糖
脂肪乳剂
止泻剂
指距
质子泵抑制剂
智龄
智能
智能发育迟缓
智商
中毒
中胚叶造血期
中枢神经系统白血病
中枢性急性呼吸衰竭
中枢性性早熟
中心静脉
中性温度
肿瘤坏死因子
周围静脉
周围性急性呼吸衰竭
珠蛋白小体
主动脉缩窄
注意
注意力缺陷多动症
转钴蛋白
转铁蛋白
转铁蛋白饱和度
reinfection 293
aplastic anemia 340
preterm infant 96
early newborn 96
hematopoietic stem cell transplantation, HSCT 343
tonicity 48
true hematuria 300
paroxysmal supraventricular tachycardia 265
thrill 254
normal birth weight, NBW 96
normal term infant 98
positron emission tomography, PET 351
symptomatic urinary tract infection 288
air bronchogram 114
bronchopulmonary dysplasia, BPD 115
bronchopneumonia 222
asthma 229
lipopolysaccharide, LPS 352
lipid emulsion 89
antidiarrheal agent 209
span 11
hydrogen pump inhibitors 196
mental age, MA 23
intelligence 23
mental retardation 29
intelligent quotient, IQ 23
poisoning 432
mesoblastic hematopoiesis 302
central nervous system leukemia, CNSL 339
central acute respiratory failure 420
central precocious puberty, CPP 401
central veins 93
neutral temperature 100
tumor necrosis factor, TNF 331,352
peripheral veins 93
peripheral acute respiratory failure 420
heinz body 317
coarctation of aorta 261
attention 19
attention deficit hyperactivity disorder, ADHD 377
transcobalamin 315
transferrin, Tf 309
transferin saturation, TS 309