

· 综 述 ·

早产儿呼吸暂停发病机制的研究进展

田欣综述, 韦红审校

(重庆医科大学附属儿童医院新生儿科 400014)

关键词:早产儿呼吸暂停;化学感受器;神经递质

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.17.064

中图分类号:R714.21;R563.9**文献标识码:**A**文章编号:**1671-8348(2010)17-2387-03

早产儿呼吸暂停(apnea of prematurity, AOP)是指呼吸暂停时间大于 20 s,常伴有心动过缓(<100 次/分)及氧饱和度降低。发病率随着新生儿的成熟程度剧增,极低出生体质量儿为 49%,胎龄 28~29 周的早产儿可达 90%^[1]。AOP 可造成早产儿呼吸衰竭、肺出血、颅内出血、缺氧缺血脑损伤、多脏器衰竭,甚至猝死等后果,严重危及患儿生命,故了解其发病机制对指导临床防治工作则具有重要意义。尽管近 10 年来在呼吸控制方面的研究取得重大进展,由于缺乏成熟的呼吸暂停动物模型,大部分研究结果源于对早产儿和未成熟动物的生理学研究,因此,AOP 的发病机制尚未得到确切阐述。目前认为 AOP 是一种发育紊乱,可能与早产儿生理性呼吸控制不成熟、呼吸调节障碍有关。呼吸调节障碍与 AOP 发生的因果关系密切相关。组织学形态上,早产儿大脑发育不成熟,其突触连接、树突分枝及髓鞘的数量均较足月儿减少。早产儿发生呼吸暂停时听觉诱发反应常受损,这表明脑干传导时间延迟,但可通过氨茶碱治疗后能得到改善,提示为大脑功能性不成熟。此外,包括多巴胺、腺苷、内啡肽、 γ -氨基丁酸(GABA)及前列腺素等多种抑制性神经递质和调质,在生命早期呼吸障碍发病机制的中枢和外周感受器中的作用已被证实。本文将对 AOP 发病机制的研究进展综述如下。

1 呼吸中枢、化学感受器与 AOP

节律性呼吸活动起源于脑,但受到化学感受性呼吸反射和肺牵张反射等反射性调节,其中化学感受性呼吸反射是由中枢和外周化学感受器参与调节完成的。早产儿因为呼吸反射性调节不成熟,影响中枢和外周化学感受性呼吸反射,并抑制肺牵张反射,从而表现为低氧通气反应受损, CO_2 潴留以及对气管受体刺激反应的过度抑制。

位于延髓的中枢化学感受器不感受缺氧刺激,主要通过调节脑脊液的 H^+ 浓度,稳定中枢神经系统 pH 环境。因血液中的 CO_2 能迅速通过血脑屏障,在碳酸酐酶作用下与水进行水合反应生成 H^+ ,从而使外周感受器周围细胞外液中的 H^+ 浓度升高,刺激中枢化学感受器引起呼吸中枢兴奋,因此中枢化学感受器在 CO_2 引起的通气反应中起主要作用。而早产儿中枢神经系统结构和功能发育不全,中枢化学感受器敏感性受损,对 CO_2 升高的反应敏感性降低;且红细胞缺乏碳酸酐酶,碳酸分解为 CO_2 数量减少,从而不能有效地刺激呼吸中枢^[2]。AOP 时因为严重低氧血症,外周化学感受器对呼吸中枢的兴奋作用不足以克服低氧对中枢的直接抑制作用;同时因为低氧时可协同降低化学感受器对 CO_2 刺激的通气反应,从而致通气量下降。即在同等水平的 CO_2 浓度及相同肺泡 CO_2 变化程度时,发生呼吸暂停的患儿每分通气量较低。早产儿暴露于高氧常可抑制外周化学感受器如颈动脉体并可能导致呼吸暂停,

低氧对通气反应的迟发性抑制则被认为是起源于中枢,并可能代表着一种下行脑桥抑制通路的效应。但这种呼吸抑制似乎并没直接导致呼吸暂停发生,因为临床观察大多数婴儿呼吸暂停之前不缺氧,然而呼吸暂停一旦发生就可能被延长并延缓复苏。

外周化学感受器主要位于颈动脉体,在机体低氧时,通过感受器所处环境氧分压(PO_2)下降的刺激使传入冲动增加,反射性刺激增强呼吸反应以适应缺氧环境。增强和减弱外周化学感受器功能,均可能导致早产儿呼吸暂停、心动过缓和氧饱和度降低。哺乳动物胎儿在宫内环境时,颈动脉体化学感受器氧敏感性与胎儿环境的低动脉血氧分压(PaO_2) (约 23~27 mm Hg)相适应。出生后随着呼吸 PaO_2 增加了 3 倍,外周化学感受器敏感性下调^[3]。目前,外周化学感受器发育不成熟对 AOP 产生的影响不清楚,无论足月与否,外周化学感受器敏感性一般在出生后 2 周完全成熟^[3],然而大多数早产儿,严重而持久的呼吸暂停可持续数周到数月。

对支气管肺发育不良的婴儿观察,因反复缺氧外周化学感受器敏感性提高,在氧合水平波动明显时可能使呼吸不稳定。而数据表明,间隙性低氧暴露可导致在以后的低氧暴露下颈动脉体感觉放电增加、活性增强^[4]。如在周期性呼吸中,为适应随着呼吸暂停频率增加,颈动脉体活性不断增强造成的组织内高氧,早产儿每分通气量会明显降低^[5],这与临床观察一致,即加重早产儿缺氧,诱导通气的增加与呼吸暂停发作次数增多是相关的。另外,足月儿和早产儿动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)基值比呼吸暂停阈值(PaCO_2 低于此值时就易出现呼吸暂停)仅高 1~1.3 mm Hg^[6],而当早产儿低氧暴露下新陈代谢被抑制,还可缩小 PaCO_2 基值与阈值间的差值。

2 心动过缓与 AOP

心动过缓是 AOP 的突出特点,有学者描述每 8 个 AOP 中则有心电图提示缺乏 QRS 波群达 3 s 者,即为心搏停止发生。心动过缓与 AOP 的内在联系尚不明确。有研究指出氧饱和度和下降和心率下降有显著相关性,推测呼吸暂停时,严重 PaO_2 降低对颈动脉体化学感受器的刺激,会反射性地兴奋迷走神经;特别在肺牵张反射弱时,还可抑制通气增加对交感神经的反射性兴奋,从而导致心动过缓。临床数据表明,在呼吸暂停中,伴有或不伴心动过缓同预后密切相关,伴有心动过缓时死亡率和后遗症率均高于无心动过缓组^[7]。亦有研究发现,如果早产儿伴轻至中度心率减慢(80~120 次/分)时,脑血流在舒张期减慢;而伴重度心率减慢(<80 次/分),脑血流速度在舒张期降至基线,收缩期也明显减慢,这提示伴随心率减慢出现脑血流减少有可能引起脑损害。呼吸系统和心血管系统在心动过缓产生中的相互作用,及与 AOP 的关联性尚需进一步

研究。

3 喉化学反射(LCR)与 AOP

近期有生理学实验动物模型表明,胃内容物反流,吞咽呼吸不协调,或其他某些因素致咽部分泌物积聚等均可通过喉上神经反射性抑制呼吸引起呼吸暂停。这种因为喉感受器激活,吞咽活动和上气管关闭导致呼吸暂停发生的强烈抑制反射被称为 LCR^[8]。但 LCR 与 AOP 之间的关联机制不太清楚,与 AOP 类似,LCR 亦随着胎龄的增加而成熟。在早产儿和发育不成熟动物中,有被认为是继发于中枢神经输出减少或存在明显的中枢抑制通路这一说法。

早产儿胃食管反流常常被认为是导致 LCR 产生的重要因素之一,从而导致呼吸暂停、心动过缓和低氧饱和度发生。临床观察发现早产儿发生呼吸暂停时的确常合并有胃食管反流,但对二者的发生进行回顾性分析,却表明在时间上并无相关性。有研究发现,AOP 发生时,胃食管反流会延长呼吸暂停的结论证据不足^[9]。然而,胃食管反流却是症状性 AOP 的主要病因。在早产儿特别是体质量小于 2 500 g 的低体质量儿中,症状性呼吸暂停发生率极高。因为低体质量早产儿下食管括约肌张力较低,而一过性下食管括约肌张力松弛的频发和持续时间延长,导致胃排空延迟。同时肠壁肌层发育差,肠管蠕动能力降低,消化物在肠管滞留时间长,加剧胃排空延迟,导致胃食管反流发生。而胃食管反流所致的呼吸道梗阻、吸入性肺炎亦可继发性症状性 AOP。

4 神经递质与 AOP

目前已发现包括氨基丁酸(GABA)、腺苷、内啡肽及前列腺素等多种神经递质与 AOP 发病机制相关,这些神经递质产生的效应可造成早产儿和成熟动物通气控制损害^[10]。

GABA 是重要的中枢神经系统内源性抑制性神经递质^[11]。高碳酸血症结果表明,激发延髓 GABAergic 神经元分泌增多。在胎儿和新生儿早期生命中,GABA 可通过促离子型受体(GABA_A 受体)和促代谢型受体(GABA_B 受体)在呼吸节律的发生及调节中起重要作用,其中有研究者通过对不同年龄小鼠 GABA_A 受体对呼吸相关神经元产生影响的观察,发现特别是 GABA_A 受体在呼吸中枢中具有稳定的经常性的抑制作用。

腺苷与 AOP 的关系已经得到证实。临床已经广泛使用腺苷受体抑制剂甲基黄嘌呤,如咖啡因和氨茶碱治疗 AOP。可增加分钟通气量,提高呼吸中枢对 CO₂ 的敏感性,降低呼吸抑制,增强膈肌活动,并减少周期性呼吸。此外,动物试验中发现氨茶碱可通过预防实验动物 LCR 而减少 AOP 发生^[12]。最近有报道证实 GABA 和腺苷在呼吸控制上有相互作用^[13]。已报道由于猪仔 GABA_A 受体被阻滞,消除了腺苷 A_{2A} 受体激动剂 CGS-1680 (CGS) 所致膈肌活动抑制。此外,由于腺苷 A_{2A} 受体激活,通过 CGS 管理抑制膈神经活性和促进了 LCR,而随后对 GABA_A 受体的阻滞则扭转了 CGS 的影响。临床使用甲基黄嘌呤预防早产儿及 LCR 的呼吸暂停,可能是通过呼吸中枢封锁 A_{2A} 受体 GABAergic 中间神经元,从而防止 GABA 释放,减少呼吸抑制而起作用的。

此外,在中枢神经系统,腺苷可通过激活腺苷 A₁ 受体作为抑制性神经递质。通过动物模型观察,腺苷 A₁ 受体基因缺失还可预防低氧诱导的脑白质损害和脑室扩大^[14]。如对新生鼠缺氧时予以咖啡因,它可直接与神经元突触后膜上 A₁ 型腺苷受体结合,产生阻断腺苷的抑制性效应。通过改善髓鞘形

成,减少脑室扩大和围生期脑白质损伤,从而产生一定保护作用^[15],而对神经发育结果的后续报道则证明还可明显降低脑瘫和认知能力延迟的发生^[16]。

具有神经递质与神经内分泌作用的内啡肽类物质也与呼吸暂停有关。内啡肽类物质可降低脑干对 CO₂ 刺激的敏感性,抑制通气功能,从而减弱体内维持氧交换生理平衡机制。内啡肽引起心血管功能紊乱包括心率减慢、呼吸减弱、呼吸暂停及通气不足而致低氧血症、高碳酸血症,这可以又进一步刺激内啡肽释放入血,从而为早产儿产生原发性呼吸暂停奠定病理生理基础。

而作为主要神经胶质细胞之一的星型胶质细胞,则对神经传递起着重要作用。除能够合成及释放包括腺苷、D-丝氨酸和谷氨酸等化学递质外,因其细胞膜上还存在多种神经递质受体,通过其长突起在脑和脊髓内交织成网而构成支持神经元的支架,从而还扮演着同步神经元活动和调制突触传递的作用。星型胶质细胞对呼吸调节作用的研究结果表明,应用一种星型胶质细胞释放谷氨酸的抑制剂——蛋氨酸亚氨基代砒,可降低在延髓头端相关呼吸节律,从而可减少呼吸频率^[17]。

5 遗传变异与 AOP

遗传学在 AOP 发病中的作用还需进一步研究探索。先天性中枢性低通气综合征患儿发生 PHOX2B 基因突变^[18],提示遗传变异对呼吸调节和呼吸暂停具有一定程度影响。先天性中枢性低通气综合征患儿临床表现与 AOP 类似,患儿并没有明显的大脑、肌肉、心脏或肺部病变,但在出生后最初几个月,即表现出不存在或急剧降低的通气反应和缺氧,而且此综合征一级血缘父母的婴儿 AOP 的发病率较其他婴儿要高。以上发现提出可能存在某些促成发育调控基因,可促使具有易患因素的早产儿发生呼吸暂停。因此通过对低通气综合征与婴儿先天性遗传背景潜在机制的研究,将可能有助于提高对 AOP 问题的理解。

综上所述,与 AOP 发病机制相关的早产儿呼吸中枢发育不完善对呼吸调节的影响,多种中枢神经递质的抑制性调节,心动过缓、LCR 与 AOP 的内在关联,以及遗传变异参与的发育调控等因素已被逐步证实。随着对 AOP 理解的逐步提高,未来的研究将需更好地集中对 AOP 监测技术的改进、AOP 发生的严重性、特异性预防及治疗等方面,如采用更先进的长期采集脉搏血氧饱和度数据仪进行监测,防止在早期生命中低氧饱和度反复发作造成的神经功能障碍,以及针对中枢抑制性神经调节递质采取特异性靶器官治疗等,从而进一步提高早产儿的生存率。

参考文献:

- [1] 金汉珍,黄德珉,官希吉.实用新生儿学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2003:230.
- [2] 沈晓明,王卫平.儿科学[M].北京:人民卫生出版社,2008:91.
- [3] Wilson DF, Roy A, Lahiri S. Immediate and long-term responses of the carotid body to high altitude[J]. High Alt Med Bid, 2005, 6(2): 97.
- [4] Peng YJ, Rennison J, Prabhakar NR. Intermittent hypoxia augments carotid body and ventilatory response to hypoxia in neonatal rat pups[J]. J Appl Physiol, 2004, 97(5): 2020.

- [5] Cardot V, Chardon K, Tourneux P, et al. Ventilatory response to a hyperoxic test is related to the frequency of short apneic episodes in late preterm neonates[J]. *Pediatr Res*, 2007, 62(5):591.
- [6] Khan A, Mansour Q, Kim K, et al. Measurement of the CO₂ apneic threshold in newborn infants: possible relevance for periodic breathing and apnea[J]. *J Appl Physiol*, 2005, 98(4):1171.
- [7] 何腊树, 李树军. 早产儿反复呼吸暂停预后分析[J]. *中国医药导报*, 2009, 6(24):30.
- [8] St-Hilaire M, Samson N, Duvareille C, et al. Laryngeal stimulation by an acid solution in the preterm lamb[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2008, 605:154.
- [9] DiFiore JM, Arko M, Whitehouse M, et al. Apnea is not prolonged by acid gastro- esophageal reflux in preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2005, 116:1059.
- [10] Martin RJ, Wilson CG, Abu-Shaweesh JM, et al. Role of inhibitory neurotransmitter interactions in the pathogenesis of neonatal apnea: implications for management[J]. *Semin Perinatol*, 2004, 28(4):273.
- [11] Tyzio R, Holmes GL, Ben-Ari Y, et al. Timing of the developmental switch in GABA(A) mediated signaling from excitation to inhibition in CA3 rat hippocampus using gramicidin perforated patch and extracellular recordings[J]. *Epilepsia*, 2007, 48 Suppl 5:96.
- [12] Wilson CG, Martin RJ, Jaber M, et al. Adenosine A2A receptors interact with GABAergic pathways to modulate respiration in neonatal piglets[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2004, 141(2):201.
- [13] Zaidi SI, Jafri A, Martin RJ, et al. Adenosine A2A receptors are expressed by GABAergic neurons of medulla oblongata in developing rat[J]. *Brain Res*, 2006, 1071(1):42.
- [14] Abu-Shaweesh JM. Activation of central adenosine A2A receptors enhances superior laryngeal nerve stimulation-induced apnea in piglets via a GABAergic pathway[J]. *J Appl Physiol*, 2007, 103(4):1205.
- [15] Back SA, Craig A, Luo NL, et al. Protective effects of caffeine on chronic hypoxia-induced perinatal white matter injury[J]. *Ann Neurol*, 2006, 60(6):696.
- [16] Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(19):1893.
- [17] Young JK, Dreshaj IA, Wilson CG, et al. An astrocyte toxin influences the pattern of breathing and the ventilatory response to hypercapnia in neonatal rats[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2005, 147(1):19.
- [18] Gaultier C, Amiel J, Dager S, et al. Genetics and early disturbances of breathing control[J]. *Pediatr Res*, 2004, 55(5):729.

(收稿日期:2009-11-26 修回日期:2010-03-04)

• 综 述 •

重症监护病房侵袭性真菌感染特点及诊断

骆雪萍 综述, 梅铭惠 审校

(广西桂林医学院附属医院 ICU, 桂林 541001)

关键词:重症监护病房;侵袭性真菌感染;特点;诊断

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.17.065

中图分类号:R519.04

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)17-2389-03

重症监护病房(intensive care unit, ICU)侵袭性真菌感染(invasive fungal infection, IFI)呈逐年增多趋势,因 IFI 临床上无特异性症状和体征,早期诊断十分困难,常导致诊断延迟、抗真菌治疗延误,使治疗往往终止于 IFI,严重影响患者的预后,增加病死率。因此,IFI 的早期临床诊断已成为危重症感染研究领域的热点和难点问题。本文就近年 ICU IFI 特点及诊断综述如下。

1 ICU IFI 的流行病学

近年来 IFI 的发病率呈明显上升趋势。有资料统计从 1979 年到 2000 年,真菌感染率上升了 207%^[1]。由于 ICU 患者病情危重、侵入性操作多、免疫力低下、广谱抗菌药物的广泛使用等诸多危险因素的存在,ICU 已成为院内 IFI 发生的主要部门之一。在过去的几十年中 ICU 患者 IFI 的发病率不断升高,Alberti 等^[2]报道 ICU 院内真菌感染率在 1980~1990 年增加了 1 倍。

与此同时,ICU 院内获得性真菌感染的主要病原菌念珠菌

属的分布也发生了变迁,即白色念珠菌的检出率有所下降,而非白色念珠菌感染所占比例有明显上升趋势,国内文献报道 ICU 呼吸机相关真菌肺炎(ventilator associated fungal pneumonia, VAFP)病原菌的分布以热带念珠菌居首位,达 45.2%,白色念珠菌仅占 33.3%^[3]。陆军等^[4]报道在 ICU 检出的 123 株深部感染真菌中,光滑念珠菌及热带念珠菌占 45.5%,而白色念珠菌检出率为 34.1%。国外文献报道在 ICU 送检的 345 例血液标本中,有 33 例感染念珠菌,其中非白色念珠菌占 51.5%^[5]。顾军等^[6]报道外科 ICU 真菌败血症病原菌以热带念珠菌最多,白色念珠菌仅占 27.66%。

2 ICU IFI 的特点

在 ICU 中,IFI 除了可发生于存在免疫抑制基础疾病或接受免疫抑制治疗的患者外,更多的则是发生于之前无免疫抑制基础疾病的重症患者。与其他科室的患者相比,ICU 患者最突出的特点是其解剖生理屏障完整性的破坏,带有多种体腔和血管内的插管,消化道难以正常利用,故使得正常定植于体表皮