

技术·思维

支气管肺发育不良的防治策略

□程秀永

支气管肺发育不良(BPD)的本质是在遗传易感性基础上,各种不利因素(如炎症、氧中毒及气压伤等)对发育不成熟肺导致的损伤,以及损伤后肺组织异常修复。

病因及发病机制

遗传易感性

近年来,遗传易感性在BPD发病中的作用和机制备受关注。研究发现,基因遗传变异在BPD的发生中起着重要作用。

关于候选易感基因与BPD的关联性,众多研究试图建立已知分子或者通路(如炎症因子等)与BPD的关系,但对候选易感基因在BPD发生中的作用,不同研究者所得到的结果不尽相同。

由于存在遗传异质性等原因,目前仍没有一个明确的BPD致病基因。因为对BPD候选易感基因的研究揭示了其发生在遗传上的复杂性和异质性,所以人们试图应用适合研究复杂性状的遗传的全基因组关联分析(GWAS)来揭示BPD的遗传易感性。

但是,多项研究结果并不一致。专家认为,其遗传可能与稀有变异的关系更密切。虽然BPD的全外显子测序分析发现众多与肺的形态发生和肺泡化相关的基因发生了罕见的突变,但是尚无成熟的数据支持人们深入研究。

近年来,对BPD的表现观遗传学研究发现,表现观遗传因素也可能参与了BPD的发生,但尚缺乏深入研究。BPD是一种遗传与环境因素相互作用所致的多病因疾病,遗传因素对BPD的发生可能有举足轻重的作用。虽然目前遗传学研究尚未发现明确的BPD关联基因,但是对于BPD的遗传易感性的进一步深入研究,仍揭示其可能是发生BPD的不可忽视的环节。

肺发育不成熟
肺发育分为5期。
胚胎期(胚胎第3周~第6周),主要特征是肺芽、气管、初级支气管和主气道的形成。假腺期(第7周~第16周),主要是传导性气道从支气管树到终末支气管的形成时期。其特点是形成肺泡,再分支形成未来的肺泡管。小管期(第17周~第27周),主要是气道上皮的生长、肺腺泡发育和血管形成(肺毛细血管床大量增加)。标志性特征是I型和II型上皮细胞分化和肺泡毛细血管屏障的形成。由于在这个时期气体交换的可能平台已经建立,随着技术的发展,早产儿已能够存活。因此,小管期是人类肺生长与发育的重要时期。终末囊泡期(第28周~第36周),气道分支已完成,肺的进一步生长和发育主要是随着腺泡管膨胀的

外周气道扩张和气管壁的变薄,肺的潜在气体容量和表面积不断增加,为气体交换提供了解剖上的潜能。肺泡期(第37周~出生后2岁),是肺泡化和微血管成熟时期。肺发育的各个时期,均涉及多种细胞系精确的时空协调,在这个过程中特别容易受到细胞应激、宫内感染甚至营养受限等因素的影响而中断。而胎龄越小,肺发育的成熟度越低,且暴露于高浓度氧、机械通气、感染等不利环境的风险更高,更易发生BPD。因此,早产儿肺发育不成熟是BPD发生的重要基础。

氧中毒
未成熟肺暴露于高氧环境中极易导致肺损伤,其机理十分复杂。高氧可引起肺水肿、炎症、纤维蛋白沉积等,同时暴露于高氧环境下的机会会产生大量自由基。而早产儿细胞内抗氧化水平较低,不能及时清除体内产生的氧自由基,从而发生肺损伤。

机械通气性肺损伤
机械通气产生的高气道压力或高潮气量可引起肺泡过度扩张、毛细血管内皮和肺泡上皮细胞损伤及基底膜破裂等机械性损伤,导致毛细血管通透性增高,小分子蛋白及液体渗出,导致肺泡结构的破坏。

感染和炎症反应
研究结果已证实,绒毛膜羊膜炎和宫内感染可导致胎肺发育异常。胎儿暴露于宫内的炎症环境中,释放大量的炎症因子,引起肺发育停滞及肺损伤。而在临床上,许多生下早产儿的产妇存在无症状绒毛膜羊膜炎,应予以重视。

肺微血管发育的异常
既往研究主要关注肺泡化损伤。

近年来,肺微血管发育在BPD中的作用日益受到重视,有些专家提出了BPD发病的“血管假说”:肺泡化和肺血管化之间存在微妙的平衡,肺微血管发育可以加快肺泡化进展,而肺微血管受损则导致肺泡化受损。围产期各种不利因素可导致肺微血管受损,进而影响肺泡化的进程。

病理学特征
“经典BPD”的病理特征为肺实质的慢性炎症和肺间质纤维化,表现为严重的气道损伤、肺泡间隔破坏、肺泡数目减少及最终的纤维化,以于在这个时期气体交换的可能平台已经建立,随着技术的发展,早产儿已能够存活。因此,小管期是人类肺生长与发育的重要时期。终末囊泡期(第28周~第36周),气道分支已完成,肺的进一步生长和发育主要是随着腺泡管膨胀的

为最终临床结局。

影像学表现

“经典BPD”患者的胸部X线检查显示早期双肺磨玻璃影,以后发展成双肺广泛纤维化伴肺气肿。Northway(纳斯威,音译)等根据BPD的病理过程,将胸片X线表现分为4期:I期胸片提示两肺广泛颗粒影,肺野密度增加,支气管充气影明显;II期胸片提示两肺的肺野密度普遍增加,心缘模糊;III期胸片提示肺野有小圆形蜂窝状透明区,肺野密度不规则,似梅花样;IV期胸片提示整个肺野有大小不一的圆形透明区,两肺过度扩张。

“新型BPD”患者的胸片X线特征与“经典BPD”差异很大,表现不典型,特征性不强。轻型病例的X线检查结果可无改变或仅为肺纹理增多、模糊,或仅见磨玻璃状改变。尽管患者的胸部X线检查结果没有特征性,不再作为疾病严重程度的评估依据,但是依然是BPD诊断、评价急性期的病理演变及随访观察最基本的依据。肺CT检查比X线检查,更容易发现肺异常,尤其是高分辨CT提高了对BPD的早期诊断能力,主要表现为两肺野呈毛玻璃样改变,过度充气,囊状透亮影、条索状影、致密影和胸膜增厚影,常发生于双下肺,呈对称性。

预防与治疗

呼吸支持管理
无创呼吸支持:机械通气导致的肺损伤是BPD发病机制之一,因此,采用鼻塞持续气流正压通气(nCPAP)、鼻塞间歇通气(nIPPV)、鼻塞高频通气(nHFV)及高流量导管湿化氧疗(HHFC)等无创呼吸支持方式是减少BPD发生的重要措施。无创呼吸支持是解决早产儿呼吸问题的最好方法。

我国最新制定的《早产儿呼吸窘迫综合征早期防治专家共识》建议,胎龄 ≤ 30 周,对有较强自主呼吸者在出生后即刻刻给予nCPAP治疗。

肺保护性通气策略:机械通气相关性肺损伤是BPD的重要危险因素之一。因此,在早产儿呼吸机应用中应注意对肺的保护,尽可能缩短机械通气时间,并且采用低压力、小潮气量、短吸气时间等方法等是早产儿机械通气常用且有效的肺保护性通气策略。目前,早产儿允许性高碳酸血症的病理表现主要以肺泡及肺微血管发育不良为主要特征,表现为肺泡数目少,体积大,肺泡结构简单化,而肺泡、气道损伤及肺间质纤维化较轻,以阻塞性通气障碍及肺气肿

关,但较低的血氧饱和度则会增加新生儿的死亡率等。早产儿最佳目标氧饱和度既应避免过度氧暴露产生的并发症(如ROP),又要避免因长期缺氧导致的死亡率上升、新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)和不良神经发育结局等潜在的负面影响。目前,早产儿最佳目标氧饱和度和尚无统一标准。

营养与液体控制
增加能量和蛋白质供给有利于增加机体抗感染、抗氧化能力,有利于肺组织生长、成熟和加快损伤组织的修复。

但是,BPD患儿对液体耐受差,易引起肺间质和肺泡水肿,导致肺功能恶化。限制液体量可能提高肺功能,减少需氧量,早期液体限制对于BPD的防治有益。因此,在早产儿早期营养与液体控制之间出现矛盾的一面。在新生儿出生后的最初几天应适当限制液体量并优化能量摄入,以后逐渐增加液体的供给;若无法进行肠道营养或肠道营养受限,需要增加肠道外营养和液体量时,可考虑应用利尿剂。

药物疗法
肺表面活性物质应用:对呼吸窘迫综合征早产儿应早期规范应用肺表面活性物质,尽可能避免机械通气或缩短机械通气持续时间,以及气漏的发生,削弱促使BPD发生的因素,有助于减少BPD的发生。

糖皮质激素:糖皮质激素具有较强的抗炎作用,因此在临床上被广泛应用于BPD的防治。但是,糖皮质激素治疗BPD仍存在诸多争议。

2002年,国外的一些儿科协会一致推荐的出生后糖皮质激素应用原则为:不主张将糖皮质激素全身用药作为极低出生体重儿预防与治疗慢性肺疾病的常规方案;仅限于设计周密的随机对照研究;仅在病情严重等特殊临床情况下使用。对已接受或正在接受地塞米松治疗的婴儿应进行长期的神经系统发育评价。尽可能小剂量、短疗程,并告知家长可能的近期或远期不良结局。专家对通过雾化吸入气道内应用糖皮质激素防治BPD进行了研究。研究结果显示,早产儿出生后2周内吸入糖皮质激素并不能有效降低BPD的发生率和目标人群的病死率。最新的Meta分析(荟萃分析)结果显示,出生后早期(7天内)气道内雾化吸入布地奈德,可降低早产儿BPD的发生率,且不增加其病死率;联合应用肺表面活性物质气管内滴入,效果可能优于单独雾化吸入布地奈德。发布于2016年的《欧洲呼

吸窘迫综合征管理指南》推荐,机械通气超过1周或2周的患儿,小剂量、短疗程的地塞米松有助于成功拔管撤机,但不推荐把激素雾化吸入作为减少BPD的常规治疗措施。

NO(一氧化氮)吸入:NO是一种具有多种调节作用的重要信号分子,在体内具有多方面的作用。临床研究已证实,NO治疗新生儿持续性肺动脉高压(PPHN)有明显效果。

近年来,对吸入NO在BPD的防治方面进行了较多研究,研究结果不尽相同。最新的Meta分析结果显示,吸入NO不能有效降低早产儿BPD的发生率。因此,不主张将早产儿常规吸入NO用于防治BPD。

利尿剂:研究者发现,长期使用利尿剂可改善肺功能,但是无证据表明长期使用利尿剂可以减少BPD的发生。若病情较重,或需要增加热量、增加输血量时,可考虑应用利尿剂。

维生素A:维生素A在肺发育过程中起着重要作用。维生素A可促进肺泡上皮细胞增殖,调节肺胶原水平,促进肺泡成熟,维持呼吸道上皮的完整性。

一项大规模、多中心随机对照研究也发现,对超低出生体重儿给予5000IU(医学效用单位)维生素A,肌肉注射,3次/周,持续纠正至胎龄36周,可以降低BPD的发生率。但是,迄今尚缺乏关于维生素A对远期效果和安全性研究。

枸橼酸咖啡因:枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停已取得肯定效果,因其具有刺激呼吸中枢、增进膈肌收缩,防止膈肌疲劳、增加肺顺应性等作用,早期应用可缩短机械通气时间并有助于成功拔管,对预防BPD发生具有一定作用。2016年发布的《欧洲呼吸窘迫综合征管理指南》推荐,所有存在机械通气高风险的患儿,例如出生体重 < 1250 克并计划使用无创通气的早产儿,均应尽早使用枸橼酸咖啡因。

干细胞治疗
近年来,动物实验证实了间充质干细胞治疗BPD的有效性,目前已开展了临床试验研究。虽然干细胞治疗应用于临床尚需时日,但是随着细胞移植技术的逐渐成熟,以细胞为基础的治疗BPD的新方法值得期待。

目前没有任何一项措施可以独立有效地预防和治疗BPD,但是临床上对于BPD的防治在不同阶段应有所侧重,早期预防尤为重要。

(作者供职于郑州大学第一附属医院)

骨与软组织肿瘤由于发病率偏低,很多患者甚至一部分非肿瘤专业的骨科医生对该类疾病认识不足。与其他部位的实体瘤类似,骨与软组织肿瘤往往进展缓慢,多数患者可通过新辅助治疗控制肿瘤负荷后进行保肢治疗。但个别患者肿瘤进展快,需要进行急诊手术。

下面,我通过一个病例分析骨与软组织肿瘤患者的急诊手术。

患者为男性,69岁,2年前大腿局部出现肿块,未治疗;肿块逐渐增大,2个月前约鸡蛋大小,在其他医院局麻下进行肿块切除术。术中,医生发现切除困难,进行直接缝合。因为切口愈合差,患者转院。医生换药处理一个月后,患者的肿块破溃,病理检查结果提示“未分化多形性肉瘤”。患者转院至河南省肿瘤医院,做了相关检查(见图1)。

患者存在低白蛋白血症、贫血、炎症指标高等。在影像学检查期间,患者出现高热。医生评估肿瘤可能侵犯股血管,由于肿瘤进展快,局部肿块破溃出血伴感染,局部换药及抗炎治疗无效。因为无法进行抗肿瘤治疗,且患者整体处于消耗状态,与患者及家属沟通后,为患者急诊做截肢手术。术后,患者体温逐步恢复正常,各项血液学指标恢复正常(见图2)。

图1A中,肿块侵犯皮肤、浅筋膜、深筋膜及股内肌,血管周围有明显水肿。图1B中,增强扫描结果显示肿块内部不均匀强化,肿块周围有大量的迂曲血管团。

图2中,术前炎症指标如CRP(C反应蛋白)、PCT(降钙素原)及白细胞持续升高,血红蛋白逐渐下降,术后各项指标逐渐恢复正常。

骨与软组织肿瘤患者需要急诊手术的情况较少。我与同事认为,同时符合以下条件的患者可考虑急诊手术:1.肿瘤快速进展。2.肿瘤破溃,大量出血。3.严重消耗,患者身体状况差,不能耐受全身治疗。4.肿瘤破溃伴感染且局部控制不佳。

患者预后往往较差,四肢急诊手术多以截肢为主。在肿瘤快速进展期,患者往往体质差,局部水肿广泛,边界不清,尽管切除范围比常规手术更加广泛,但是术后并发症(切口延迟愈合、感染等)的发生率较高。

骨与软组织肿瘤患者,避免急诊手术的方法有:1.早诊早治,尤其是触及浅表肿物时,要考虑发生软组织肉瘤的可能,及早就诊,避免肿瘤负荷过大时才就诊。2.尽量避免切开活检(破坏屏障,肿瘤生长加速)。3.进行有创操作时,要严格无菌操作。

小结:
骨与软组织肿瘤患者急诊手术预后差,应尽量避免;肿瘤快速进展伴感染等,医生应根据患者的情况判断是否通过外科治疗手段迅速控制局部肿瘤来挽救生命。同时,患者要早诊早治,进行规范化治疗,避免发展到需要急诊手术的地步。

(作者供职于河南省肿瘤医院)

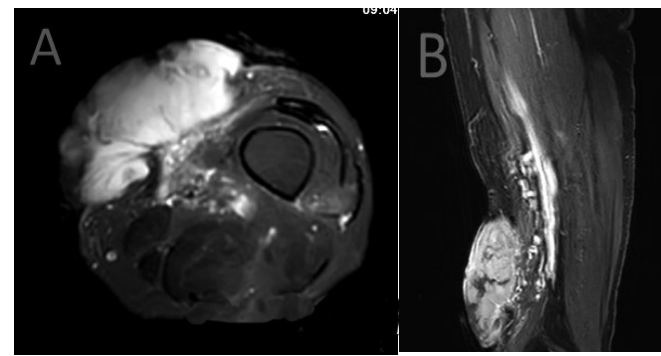


图1

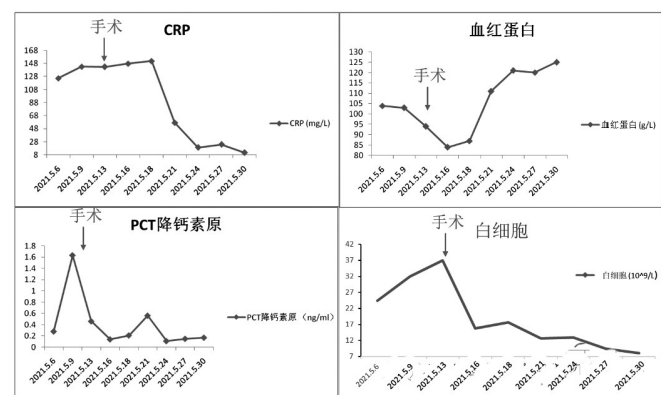


图2



高龄股骨头坏死患者一定要手术?

□陈献韬 文/图

高龄股骨头坏死患者一般有两个出路:
A. 尽快进行人工关节置换术。
B. 保守治疗,等待进行人工关节置换术。

我今天所说的病例,会给人带来一些思考:对高龄股骨头坏死患者,要因因人而异,因病制宜,用发展的眼光看问题,选择治疗方法。



影像图

患者为男性,71岁,既往体健,2016年8月8日住院治疗。与股骨头坏死患者20岁~40岁的高发年龄比较,该患者堪称高龄。

该患者和许多股骨头坏死患者相似:都是臀部疼痛,先是被诊断为腰椎间盘突出症,经治疗无效,然后确诊为股骨头坏死,再去股骨头坏死专科就诊。

患者有臀部疼痛,除了怀疑腰椎间盘突出问题外,如果同时不能很利索地跷二郎腿、穿鞋袜或者大腿根内侧疼痛,就要警惕股骨头坏死。MRI(磁共振成像)是诊断股骨头坏死的“金标准”。

患者的MRI检查结果显示双侧股骨头坏死。X线检查结果显示右侧股骨头塌陷,关节间隙消失。

CT检查是制定股骨头坏死治疗方案的重要依据。患者左侧股骨头坏死(无症状),如何治疗:
A.置之不理?
B.髓芯减压?
C.微创植骨?

我和同事考虑到患者没有症状,右侧接受了关节置换,进一步手术治疗会影响右下肢康复,遂告知患者进行药物治疗和一些注意事项,叮嘱他定期复查。

患者每年都来河南省洛阳正骨医院复查。

今年,患者在复查时做了X线检查(见左图)。可以看到,图上箭头所指的区域密度均匀增高,关节面未塌陷。

对比患者2020年8月10日和2021年5月27日的片子,可以看到,股骨头坏死面积没有

扩大,坏死边界却变得更模糊了,而且骨密度增高。这提示股骨头坏死得到逆转。

患者膝关节不太好,髋关节根本不受影响。

我和同事建议患者继续间断进行冲击波+药物治疗,继续定期复查。

我谈一下自己的感受。股骨头坏死和骨折创伤明显不同的一点是:病情个体化差异巨大,病因不同、年龄不同、代谢不同、依从性不同……注定制股骨头坏死的治疗不能一个方法套下来,思想僵化的结果就是加速塌陷。至于药物治疗还是手术植骨,临床医生会根据患者的情况综合考虑。对于文中这个患者,根据他的情况,我们综合考虑,没有让他手术。

(作者供职于河南省洛阳正骨医院)

征稿

科室开展的新技术,在临床工作中积累的心得体会,在治疗方面取得的新进展,对某种疾病的治疗思路……本版设置的主要栏目有《技术·思维》《医技在线》《临床笔记》《精医懂药》《医学检验》《医学影像》等,请您关注,并期待您提供稿件给我们。

稿件要求:言之有物,可以为同行提供借鉴,或有助于业界交流学习;文章可搭配1张~3张医学影像图片,以帮助读者更直观地了解技术要点或效果。
联系人:贾领珍
电话:(0371)85966391
投稿邮箱:337852179@qq.com
邮编:450046
地址:郑州市金水东路与博学路交叉口东南角河南省卫生健康委8楼医药卫生报社编辑部