

ISSN1008—2514
CN61—1259/R

56
2002

中国中文医学科学核心期刊 | 中国学术期刊综合评价数据库来源期刊 | 中国科学引文数据库来源期刊

妇 幼 保 健 分 册

2002 年第 13 卷第 5 6 期

FUYOUBAOJIAN FENCE
SECTION OF MATERNAL AND CHILD HEALTH

目 次

专家论坛

发育儿科学研究中的若干方法学问题
——以铅对儿童发育影响和研究为例 沈晓明 (193)

综 述

一氧化氮合酶/一氧化氮与月经周期 林 坦综述 朱凤川审校 (195)
孕妇外周血中游离胎儿 DNA 的生物学及其在产前诊断中的应用 史文静等综述 李守柔审校 (197)
分娩疼痛和舒适的研究进展 柳 琳等综述 苟文丽审校 (200)
吸烟与女性生殖对卵细胞和胚胎的基因损伤 郑 玲综述 汤 洁审校 (201)
细胞凋亡与子宫内膜异位症 王 滨综述 郑维国审校 (203)
围产期皮质类固醇激素研究进展 李 红综述 王中弥审校 (206)
多囊卵巢综合征不成熟卵细胞体外成熟培养的研究进展 胡海燕等综述 陈晓燕等审校 (208)
羊水胎粪污染 李东至综述 何 平审校 (211)
肩难产 陶 丽综述 曹云霞审校 (213)
血管内皮生长因子(VEGF)与妊娠 夏松云综述 陈竹钦审校 (215)
胎儿脉冲血氧定量法的临床应用进展 李 刚综述 陈必良审校 (218)
层粘连蛋白受体在妇科肿瘤转移中的应用 胡艳英等综述 李 芬审校 (220)
妊娠滋养细胞肿瘤发病机制的研究进展 丁 峰综述 汤春生等审校 (222)
外阴癌治疗新进展 甘 泉综述 陈必良审校 (225)
特发性矮小的相关基因研究进展 陈晓丽综述 戴耀华等审校 (227)
儿童阅读障碍神经心理机制的研究进展 刘芳梅综述 静 进审校 (231)
儿童早期心理发展干预 郝 波综述 严仁英审校 (233)

西安交通大学第一医院承办

Omega 3 多不饱和脂肪酸与早产儿	陈文雄等综述	刘黎明等审校 (236)
脑室周围白质软化致痉挛性双瘫的研究进展	袁宝莉等综述	李瑞林审校 (239)
结节性硬化的基因研究与诊断	金玉等综述	张蕴璟审校 (241)
人乳的组成及其功能	郝文政综述	袁 则审校 (243)
免疫性不孕的诊治进展	李海燕综述	梁占光审校 (245)

讲 座

家庭环境评价技术在小儿生长发育中的应用	苏祖佑 (247)
儿童气质测量及其临床应用	姚凯南 (249)
儿童言语及语言障碍的神经机制	静 进 (251)
青春期发育的内分泌变化	闫晓莉 (257)
儿童听力发育评价技术与发育异常	李 平 (258)
儿童智力发育评价技术和智力发育异常	孙晓勉 (260)
新生儿神经发育评价技术及临床意义	孙晓勉 (265)
婴幼儿神经发育评价技术及临床意义	孙晓勉 (265)
儿童视觉发育的研究现状及检测技术	刘黎明 (266)
儿童体格生长与营养状况评价技术及营养发育疾病	潘建平 (269)

经验与交流

Cox 回归探讨宫颈癌预后影响因素	王 平等 (273)
阴道放置米索前列醇终止早孕 160 例临床效果分析	王 琼 (276)
85 例子痫的临床分析	赵 莉 (278)
略阳县综合性妇幼卫生贷款项目儿童保健指标分析	赵德学等 (280)
影响母乳喂养的开奶行为分析	沈玉英等 (281)
略阳县妇幼保健工作现状分析与对策	赵德学等 (282)
492 例剖宫产指征分析	马文娥等 (284)
中西医结合治疗小儿腹泻伴脱水疗效观察	瞿芬茹等 (285)
略阳县 1997 年 ~ 2001 年孕产妇及婴儿死亡分析	沈玉英等 (286)
白细胞介素 - 6 在有关疾病患者血清中的表达及意义	瞿芬茹等 (288)
74 例新生儿黄疸结合中西医治疗疗效观察	王成凤等 (289)
中西医结合治疗新生儿黄疸 70 例疗效观察和体会	许俊玲 (290)
利凡诺羊膜内注射联合米非司酮用于中期妊娠引产 46 例分析	刘佩华等 (291)
强力解毒敏临床疗效观察	许俊玲 (292)
小剂量米索前列醇用于晚期妊娠引产子宫破裂 1 例	刘 笠 (292)
双子宫右宫颈先天性闭锁并早孕保守治疗 1 例	王 琼 (293)
新生儿喉部先天性支气管源性囊肿 1 例误诊分析	朱栋森等 (293)
米索前列醇用于足月妊娠引产给药途径的临床探讨	王秀芳等 (294)
330 例妇女乳腺增生分析	邹清莲 (296)

介 评

雌激素和孕激素受体状态与停经后肥胖妇女发生乳腺癌的关系	李学成等 (封三)
-----------------------------------	-----------

其 它

《国外医学妇幼保健分册》简介	(封四)
《国外医学肿瘤学分册》征订启事	(封四)

期刊基本参数 :CN61-1259/R * 1990 * q * A4 * 104 * zh * P * 5 .00 * 6000 * 53 * 2002 10

《国外医学》妇幼保健分册

(双月刊)

第 13 卷第 5,6 期

2002 年 10 月 15 日出版

2002 年 10 月 (总第 49,50 期)

总发行 :陕西省邮政报刊发行局

印刷者 :煤 科 院 印 刷 厂

广告经营许可证号 6100004000033

国际标准刊号 :ISSN1008—2514

国内统一刊号 :CN61—1259/R

邮发代号 52—135

期定价 :5.00 元

主管单位 :中华人民共和国教育部

主办单位 :西安交通大学

出版者 :西安交通大学第一医院

编辑者 :《国外医学》妇幼保健分册编辑部

电话 :(029)8546568 传真 :(029)5275049

地址 :西安市朱雀大街 205 号 邮政编码 :710061

网址 <http://gwyxfbj.periodicals.net.cn/>

<http://SANE.chinajournal.net.cn/>

<http://mch.xjtu.edu.cn/>

电子 gwyxfbj@periodicals.net.cn

信箱 SANE@chinajournal.net.cn

bjblm@mail.xjtu.edu.cn

主 编 张蕴璟
副 主 编 曹缙孙 苏祖佑
姚凯南 张明慧

责任副主编 刘黎明
责任编辑 于学文 孙晓勉 韩 蓁
技术编辑、责任校对 王 懿 杨媛媛

国外医学妇幼保健分册	二	二年第十三卷第五期	第六期
国外医学妇幼保健分册	二	二年第十三卷第五期	第六期
国外医学妇幼保健分册	二	二年第十三卷第五期	第六期
国外医学妇幼保健分册	二	二年第十三卷第五期	第六期
国外医学妇幼保健分册	二	二年第十三卷第五期	第六期

发育儿科学研究中的若干方法学问题 ——以铅对儿童发育影响和研究为例

上海儿童医学中心(200127) 沈晓明

中图分类号 :R181.2 ;R72 文献标识码 :C 文章编号 :1008 2514(2002)05 0193 02

发育儿科学是研究儿童生长发育的一门学科。和临床医学和儿科的其他分支学科相比,发育儿科学具有以下特点。第一,儿童发育影响因素繁多,在其中,有环境因素和遗传因素的相互作用,也有生物因素和非生物因素的相互作用。因此,要比较两组研究对象的发育状况,必定要引入混杂因素和多因素分析的概念;第二,迄今为止,儿童发育的评价指标尚在不断的发展和成熟中,在研究中要特别注意评价指标的客观性和有效性;第三,儿童发育是一个连续的、不断变化的过程,因此,对儿童发育的研究要有时间的概念。

环境铅污染对儿童发育的影响是目前国家儿童保健和环境医学界众所关注的课题,特别是铅对儿童智能发育的影响成为儿童保健关注的焦点。各国的研究得出基本一致的结论,但也存在着不同的研究结果。除了可能的种族差异外,研究结果的差异主要是由于方法学上的差异引起的。本文以铅对儿童智能发育的影响为例,阐述发育儿科学研究中应该注意的若干方法学问题。

1 研究对象的选择和抽样误差

早期的研究以临床上发现的铅中毒病例或筛查发现的血铅过高者为研究对象。尽管许多研究均注重设立与实验组儿童家庭和社会背景相近的同龄儿童作为对照组,但仍然存在可能发生抽样偏倚的因素。例如,通过筛查发现的儿童铅中毒病例,去就诊的往往是那些除了血铅过高外还有家长认为可能与血铅过高有关的病理情况(如学习不良、行为问题等),这组儿童有较多的机会被纳入实验组,而那些血铅虽高但躯体和心理健康状况均佳的儿童往往被家长忽视而不去就诊,纳入实验组的可能性相对较小。这是临床型研究很难避免的抽样误差。

研究对象为居住于特定铅污染环境(多数为冶炼厂附近)儿童的流行病学研究中,研究对象来自工业污染区。这部分家庭往往是从事体力劳动为主、社会经济阶层(SES)较低。而研究已经证明,这部分人群恰恰是对铅毒性作用最敏感、易感性最高的人群,在这样的人群中,铅暴露与智能发育的关系相对更为密切。不难推断,这类研究可能过高估计了铅暴露对儿童智能发育的重要性。

在总体人群的研究中,抽样的代表性更是事关研究结果的关键问题。有些方法虽然在理论上能保证很小的抽样误差,但在目标样本确定后,往往会有一些研究对象因为家长的不合作而退出研究。研究认为,在退出研究的对象中,父母文化程度和家庭 SES 较低的儿童占有多数比例,其平均血铅水

平也比最终留在研究对象中的儿童为高。这使得实际研究的对象是受铅毒性较小、易感性较低的人群,这样的研究相对不易得出阳性结果,容易低估铅毒性的危害。在前瞻性研究的随访过程中也会出现类似的情况,家庭 SES 较高、躯体和心理健康状况较差的儿童相对不会失访,这样的偏差也最终影响研究结果的可信性。在一些关于齿铅的研究中,牙齿标本的收集有赖于儿童自愿供出脱落的乳齿,但是,Smith 等的研究发现,一些行为异常和认知障碍的儿童常常不愿提交脱落的乳牙供研究用。此外,齿铅测定必须要有完整的脱落的乳牙,但在一些低收入家庭儿童,由于未能得到正常的口腔保健,龋齿的患病率高,他们提供的牙齿往往因为是龋齿而不能进行铅含量测定,这些因素均使得相当数量的低 SES 和发育障碍儿童因这些非正常原因而未能进入研究对象的行列,导致抽样误差。在关于血铅的研究中也有类似问题。Silva 等研究发现,社会家庭背景的差异会影响儿童接受静脉穿刺(取血标本进行血铅测定)的意愿。同时,接受和拒绝抽血两组儿童的行为表现也不一样,拒绝抽血的儿童有较多的行为问题。

在选择研究对象或抽样时,除了需考虑上述复杂的社会因素外,当然也必须考虑医学因素的作用。在有关智能发育的研究中,为了尽可能地减少混杂因素,在选择研究对象时必须设立一定的选样标准,以保证本身存在一些影响智能发育医学因素的儿童被排除在研究对象之外。WHO 曾经建议,在有关铅与智商(IQ)的关系的研究中,下列情形之一不宜作为研究对象:出生体重低于 2 000 克;母亲报告小儿出生时有青紫;出生后小儿在母亲出院后 10 天或 10 天后方才出院;母亲怀孕期有酗酒、药物滥用史和癫痫发作史;母亲怀孕期曾感染风疹病毒;小儿曾患中枢神经系统疾病;曾有严重颅脑外伤史;曾患明确的运动、感觉障碍性疾病或其他确诊的慢性疾病;孩子的父母已离婚或父母中有一方已去世。这一标准值得进行其他发育儿科学研究时借鉴。

2 混杂因素的控制和统计学处理

从上述讨论中可以看出,在如此复杂,涉及许多社会和医学因素的流行病学研究中,要确保抽样误差小到可以不予考虑的速度,实在是非常困难的,在多数情况下,要完全按照人口和家庭社会因素配对设立对照组也不太可行。一个比较可行的补救办法,是在资料分析过程中寻找出实验组和对照组间,或样本和总体间可能存在偏倚的因素(混杂因素),然后用统计学的方法控制或校正这些因素,再进行比较和分析,以此保证结果的可信和客观。例如,根据血铅水平将某一样本分

为高铅和低铅两组,一般来说,高铅组中低收入家庭、父母 IQ 较低的儿童较多,而在低铅组中高收入家庭、父母 IQ 较高的儿童较多,直接比较两组的 IQ 显然是不合理的,因为事实上高、低铅组中除了血铅因素外,还有其它因素(家庭收入、父母 IQ)能够促成高铅组儿童 IQ 低于低铅组。合理的方法是先以统计学手段(如多元协方差分析)校正高、低铅的家庭收入、父母 IQ 等混杂因素到两组齐同,然后比较两组的 IQ 差别。Smith 认为统计学设计和混杂因素控制方法学方面的差异,是许多有关铅与 IQ 的研究得出不同研究结果的最主要原因。

早期的研究是根据传统的心理学研究结果或根据经验自行确定混杂因素,最多被作为混杂因素而控制的是父母的 IQ 特别是母亲 IQ,因为许多研究已经证明父母的 IQ 不但能反映儿童 IQ 的遗传趋势,也能在一定程度上反映儿童所处的家庭环境的优劣。早年有些研究仅仅控制母亲 IQ 一项,其主要原因是在计算机和数理统计应用软件尚不普及的 70 年代,要进行两项以上因素的控制和校正,在计算上有极大的困难。这种情往况往使混杂因素控制不足(under - controlling),一些有意义的因素得不到充分校正。后期的研究往往通过设计一份非常详尽的问卷,从中得到所有关于儿童的人口和家庭社会方面的信息,通过比较高、低铅两组的人口和社会家庭变量,或以这些变量作关于血铅或 IQ 的多元回归分析,寻找出在高、低铅组间分布偏倚的变量作为混杂因素。由于这项分析是建立在实际的研究对象基础上,所寻找出来的混杂因素具有针对性,应该较为合理。但是,在这些寻找出来的混杂因素内部之间(如 SES 和父母受教育程度、父母职业等)往往存在相关性,如果将所有这些因素一并作为混杂因素控制,会出现混杂因素控制过度(over - controlling),反而徒增分析中变量间的干扰,降低自由度和分析的敏感度。以多元逐步回归分析模型撇开因素间的相互作用,寻找出对血铅影响有独立作用的变量作为混杂因素,在理论上能避免混杂因素控制过度的问题。但在实际操作过程中,由于各社会因素间的关系太过于复杂,同时受到问卷设计严密性和科学性的影响,仍会出现预想不到的结果(如一些在理论上毫无作用的变量被引入方程),使研究者处于两难的境地,这需要根据实际情况进行判断和处理,是研究方法学上最困难之处。

3 关于反映铅负荷示标的确定

目前为止的研究有三类示标被用来反映人体铅暴露的状

况,血铅、齿铅和发铅。有一些研究报道认为发铅和儿童发育存在明确的相关关系。但由于发铅水平容易受到外来污染物的影响,绝大多数研究者认为其不能反映真实的铅负荷状态。齿铅除了上面述及取样方面的困难和容易引起抽样方面的偏倚外,由于不同部位、不同种类牙齿的含铅量均不同,其实用价值也受到质疑。虽然血铅仅仅能反映最近 1 个月左右时间的铅暴露状况,但由于在多数情况下儿童是处于稳定状态的暴露,血铅对判断儿童的铅负荷仍有其他示标无法替代的价值。

4 关于反映发育示标的确定

不同的研究选用不同的量表和工具对儿童发育水平进行评价。量表的选用根据研究对象的年龄和研究者个人习惯及偏好而定。目前的研究也未发现选用不同的量表和工具会对研究结果产生影响。但无论选用哪种量表,都必须注意:量表必须是经过当地标准化的;量表的效度必须经过和权威量表的比较研究;量表的信度必须经过严格的考核,如时间信度的考核和两人信度的考核;测量者(心理测量师)不应知道血铅测定结果,至少在测量之前不知道被测儿童的血铅水平,以减少可能的主观影响因素。

5 铅暴露与儿童发育关系研究结果的解释

和其他许多综述性文献一样,为了表达上的方便,在本文中常常以阳性结果和阴性结果来指高、低铅组间 IQ 差别有显著的统计学意义和没有显著的统计学意义。这里所说的统计学意义是指 $P < 0.05$,这是一个概率论上的概念,指的是统计学比较得出的差别来自抽样误差的可能性小于二十分之一。因此,若两组间差别的 P 值等于 0.055 或 0.060,虽然将其归类为阴性结果,但并不意味着铅对 IQ 没有作用。

据大致估计,目前大约有 220 项研究探讨高、低铅组 IQ 的差别,从统计学意义上来说,如果铅暴露对 IQ 没有任何作用,这 220 项研究中应该有 110 项左右得到的结果是高铅组 IQ 低于低铅组,另 110 项左右是高铅组 IQ 高于低铅组。但是事实上,至今为止,几乎没有研究得出“高铅组 IQ 高于低铅组”的结论。这一结论本身说明,从所有这些研究的总体上来看,存在着“高铅组 IQ 低于低铅组”的强烈趋势。因此,严格的地说,简单地将这些研究结果归类为阳性结果和阴性结果是不合理的。

作者更正

《国外医学妇幼保健分册》2002 年第 13 卷第 4 期 181 页《新生儿代谢异常的气相色谱—质谱分析法筛查》是暨南大学第一附属医院围产医学中心医学博士宋元宗的综述文章,该文由“中国博士后科学基金项目”资助(编号:2002031286)。

宋元宗更正:正文表 1 中编号为 5 的英文“hydroxyl”应为 hydroxy;正文表 1 中编号为 7 的中文“多种羧酸酶”应为“多种羧化酶”。

综 述

一氧化氮合酶/一氧化氮与月经周期

福建医科大学附属第一医院(350004) 林 坦综述 朱凤川审校

摘要:一氧化氮合酶(NOS)催化精氨酸生成一氧化氮(NO), NO 是一高活性自由基,参与体内多种生理和病理过程。NOS 在子宫内膜的表达水平随月经周期变化。NO 在子宫内膜局部通过改变血管活性、诱导细胞凋亡参与月经的调控。

关键词:一氧化氮;一氧化氮合酶;子宫内膜;月经

中图分类号:R711.51 文献标识码:A 文章编号:1008-2514(2002)05-0195-03

月经是女性最具特征性的生理现象。月经来潮是在周期末,雌孕激素撤退导致子宫内膜组织及血管结构改变的结果,经血的主要细胞成分可能涉及子宫内膜间质、血管以及围月经期涌入子宫内膜的大量游走细胞,包括各型白细胞、巨噬细胞等,在这个过程中伴随着内膜白细胞亚群的浸润、细胞外基质的降解、上皮细胞的凋亡和类似炎症反应的强烈的血管变化。关于月经调节的准确机制仍知之甚少,近年研究认为,血雌孕激素水平改变只是出血的激发因素,许多类固醇激素的效应是由局部因子介导的,包括前列腺素(PG)、内皮素(ET)、血管内皮生长因子(VEGF)、血小板活化因子(PAF)和一氧化氮(NO)^[1]。

NO 是 80 年代新发现的信息分子,已被证实参与人体内许多病理和生理过程。90 年代末发现人类子宫内膜中存在一氧化氮合酶(NOS),提示 NO 在子宫内膜功能活动中发挥某种作用。本综述探讨 NO 在控制月经周期中的作用及 NO 在病理状态下如功血和月经紊乱中潜在的作用。

1 NO 的生物学特性及其合成

NO 是不带电荷的小分子,含有一个未配对的电子,为高活性的自由基。NO 的半衰期很短,仅 2~30 秒,但它能渗入周围组织,激活各种靶分子而发挥效应。在体内 NO 主要参与三个反应^[2]: NO 激活鸟苷酸环化酶,发挥信号传导的功能;与红细胞中的血红蛋白结合生成亚硝酸血红蛋白而失去活性;与超氧阴离子反应,产生毒性很强的过氧化亚硝酸。

NO 能激活各种靶分子包括鸟苷酸环化酶,细胞色素 P450,蛋白激酶和磷酸酶,也能激活其它细胞的信号通道,因此 NO 是众多生理和病理过程的重要介质,它既有强烈的血管舒张和内源性平滑肌松弛作用,能抑制血小板聚集,刺激血管生成,同时也是一种神经递质,并且还是介导巨噬细胞细胞毒作用及细胞凋亡的关键介质。NO 也能调节多种女性生殖过程,如排卵、种植、维持妊娠、调节分娩、调控月经周期^[3-5]。

NO 由 NOS 家族合成, NOS 在氧气存在下催化 L-精氨酸分解生成 NO 和 L-瓜氨酸, NO 发挥作用后生成硝酸盐/亚硝酸盐。NOS 有三种亚型:神经型 NOS(nNOS, 型),诱导型 NOS(iNOS, 型)和内皮型 NOS(eNOS, 型),其中 nNOS 和

eNOS 又称为结构型 NOS(cNOS),它们为钙依赖性,主要位于内皮细胞及脑细胞,在基础条件下产生快速短暂的小剂量 NO; iNOS 为非钙依赖性,主要位于巨噬细胞、嗜中性细胞、内皮细胞及上皮细胞,一旦被诱导,将产生大量的 NO,常与病理状态有关。

NOS 的检测方法很多,如免疫组化方法、RT-PCR 法、杂交技术,还可测定组织中的 NADPH-黄递酶(NADPH-d)来检测 NOS 的活性与分布,但后者特异性较低。组织中 NO 的检测可采用硝酸盐/亚硝酸盐还原法,但该方法检测 NO 浓度较不稳定。

2 人子宫内膜 NOS 的表达与分布

对子宫内膜中 NOS 的研究最初是在大鼠和小鼠子宫组织中进行的。1995 年 Telfer 等^[6]通过原位杂交、免疫组化和 NADPH-d 等方法首次证明人子宫内膜中 NOS mRNA 和其蛋白的存在。此后陆续有其他研究人员报道人子宫内膜各种 NOS 亚型的表达及分布,由于他们采用各种检测技术的敏感性及样本不同,因此,关于人子宫内膜 NOS 的表达与分布,至今尚未达成共识。

Tseng 等^[7]收集绝经前妇女行子宫全切的子宫内膜标本 20 例,采用 NADPH-d 方法检测 NOS 活性和 Northern 印迹法定量检测 eNOS mRNA、iNOS mRNA 的表达。结果发现, NADPH-d 活性存在于子宫内膜上皮细胞和血管内皮,在分泌晚期活性最高。腺上皮表达 eNOS mRNA 于分泌期开始增加,分泌晚期表达量最高,间质细胞不表达 eNOS mRNA。而 iNOS mRNA 仅在月经期的腺上皮可检测到。

随后, Telfer 等^[8]应用免疫组化法和 RT-PCR 法也证实了子宫内膜腺上皮中存在 eNOS 和 iNOS,非孕妇女的间质细胞中则未能检测到 eNOS 和 iNOS 的免疫染色。与 Tseng 等发现不同的是,该研究未能揭示 eNOS mRNA 和 iNOS mRNA 表达有月经周期性变化,且其表达也与妇女月经量无关。两者研究结果的差异,可能因为 Northern 印迹法和 RT-PCR 两种技术的敏感性不同。

Taguchi 等^[9]取 34 例因良性妇科病行子宫切除的内膜组织制成低温切片后,进行免疫组化和 NADPH-d 活性检测,发现 eNOS 在子宫内膜所有血管(包括各种类型动脉、静脉、毛

收稿日期:2002-01-28

作者简介:林 坦(1971-),女,在读硕士,研究方向为妇科内分泌。

细血管)内皮均呈强染色,腺上皮 eNOS 染色与血管内皮相比,则相当弱,间质细胞不染色。eNOS 表达有时呈相依赖性,即增生早、中期表达很弱或不表达,晚增生期、早泌期和中泌期呈强表达,并且在增生期中 eNOS 阳性染色的血管逐渐增加,至早泌期大多数血管均为阳性。研究者同时也检测了血雌孕激素,发现 eNOS 表达上调可能与血 $17 - E_2$ 水平相关,但仍存在争议。

Ota 等^[10]用石蜡切片行免疫组化方法证实了 Tseng 等的结论,即正常子宫内膜表面上皮与腺上皮均表达 eNOS,其染色呈月经时相依赖性。但与 Tseng、Telfer 和 Taguchi 结论不同,作者发现子宫内膜间质细胞也表达 eNOS,这种差异可能与 Ota 用微波处理石蜡切片,可暴露更多的抗原分子,使在石蜡切片上行免疫组化染色敏感性更高有关。另外,研究者还检测了内膜异位症和子宫肌瘤症患者子宫内膜 eNOS 的表达,发现两者 eNOS 的表达在整个月经周期中均高于正常组,其表达在周期中无变化,提示持续性的 eNOS 高表达与内异症的子宫内膜病理过程有关。

由于 iNOS 可诱导产生高水平的 NO,它的活性不依赖钙而依赖脂多糖(LPS)和各种细胞因子的刺激,而 TNF- α 、IL-1 等细胞因子在分泌期子宫内膜中是增加的,月经来潮时明显增多,这些增加的细胞因子产量加上月经前间质中巨噬细胞的增加,可诱导 iNOS 的表达,许多学者推测 iNOS 的表达可能与月经或某些病理状态有关。另有越来越多的证据表明在经前期, iNOS 转变为子宫内膜主要的 NOS 亚型。Tschugguel 等^[11]和 Yoshiki 等^[12]分别利用免疫组化技术检测子宫内膜 iNOS 的表达,均发现 iNOS 蛋白定位于子宫内膜腔上皮和腺上皮,增生期 iNOS 表达极弱或阴性,分泌期 iNOS 表达强阳性,间质细胞 iNOS 表达均为阴性。前者还利用 RT-PCR 技术证实 iNOS mRNA 表达与其蛋白表达呈一致性。Tschugguel 等^[13]还发现月经期中子宫内膜 iNOS 活性是增生期或分泌晚期的 6 倍,分泌晚期和月经期中 iNOS mRNA 表达量分别比增生期高 144% 和 77%,而 eNOS 活性和 eNOS mRNA 在整个月经周期中保持不变,提示不是 eNOS 而是 iNOS 可能涉及月经期内膜脱落的始发机制。

总之,尽管对子宫内膜 NOS 不同亚型的表达模式仍存在相当的分歧,但有一点已达成共识:人子宫内膜确实表达 eNOS 和 iNOS。

3 NOS/NO 与人类月经的调控

NOS 在子宫内膜中的表达强烈提示 NO 可能参与月经的形成和月经出血的调控。有关月经来潮主要涉及两个方面,一是血管活性的变化。近年研究表明其主要受前列腺素(PGs)、内皮素(ET)及 NO 等血管活性物质的影响;二是组织破坏,该观点 90 年代才开始引起关注,近年研究认为,子宫内膜中基质金属蛋白酶(MMPs)与其组织抑制物间的平衡失调是导致组织破坏的原因。

较长时间以来,子宫内膜局部生成的 PGs 主要为 PGF_2 ,是公认的引起螺旋动脉节律性收缩的物质。Salvemini 等^[14]在不同的炎症模式发现,NO 是诱导型 COX-2 的强诱生剂,NO 提高炎症局部组织的 PGE_2 和 PGI_2 的浓度,NO 合成抑制剂则阻断 PG 合成。NO 作为一种强烈的血管舒张因子和血小板聚集抑制剂,不但参与月经形成,还可能与 PGE_2 、 PEI_2 一起决

定月经的出血量。Campbell 等^[15]提出 ET 也参与月经形成,Zhang 等^[16]提出 ET 在内膜修复中也起一定的作用,ET $_1$ 是已知最强的缩血管物质,由子宫内膜血管内皮细胞和腺上皮细胞分泌,而 ET 和 ETBR 结合后是血管内皮细胞释放 NO 的强刺激物。Lin 等^[17]在进行体外实验发现,子宫内膜细胞 NOS 对局部 ET 的分泌起着关键性作用。由此可见,NO 可能通过与 ET 相互促进合成参与月经期子宫内膜的崩解和修复。

另外, iNOS 生成的 NO 会通过激活 MMP 和诱导细胞凋亡来促进组织破坏。

近年发现,月经期子宫内膜脱落是一个与广泛细胞凋亡有关的过程,NO 是强烈的凋亡促发剂,两者间应有理论上的联系。越来越多的证据表明子宫内膜的凋亡是细胞因子协同作用的结果。细胞因子由基质淋巴细胞产生,为临近的上皮细胞提供适当的微环境,特别是 TNF- α 、IL-1 在月经将至的晚泌期中逐渐增加,它们可能导致月经期内膜脱落。Tschugguel 等^[13]测定子宫内膜 iNOS 活性在增生期、晚泌期很低,月经期显著增加,而同一标本中凋亡上皮细胞的比例在增生期也很低,晚泌期开始增加,并在月经期保持更高的水平。Yoshiki 等^[18]证明人正常子宫内膜可产生细胞因子 TNF- α 、IL-1,它们可共同诱导子宫内膜间质细胞表达 iNOS 基因和蛋白。这两种因子在分泌晚期特别是月经前期子宫内膜中浓度急剧升高,诱导 iNOS 高表达,由此产生的 NO 的量足以引发子宫内膜腺体细胞的凋亡或至少是导致凋亡信号传导中的一个成分。

上皮腺体细胞凋亡损伤后,接着是间质的坏死,坏死是通过胶原溶解引起细胞外基质的破坏。现认为 MMPs 是这一过程的始发因素。Hulboy 等^[19]在体外实验发现,NO 能诱导产生和分泌 MMPs,由此推测,子宫内膜局部高浓度的 NO 可能对邻近间质部分以旁分泌模式与细胞因子一起诱导间质退化,引发月经来潮。

遗憾的是,人们至今尚未对月经过多和月经紊乱的妇女子宫内膜 NOS 表达进行系统的研究,我们推测, NOS 表达异常与某些疾病之间可能存在一定的关系。早已有证据表明,NO 供体能提高人的子宫血流。Hurskainen 等^[20]发现子宫动脉搏动指数和月经失血总量呈显著的负相关,子宫血流增加促进子宫出血。Zervou 等^[21]发现功血月经过多患者子宫内膜 NO 的产量在整个月经周期均高于正常内膜。以上这些提示, NOS/NO 异常表达与月经过多有关,子宫内膜局部过多的 NO 产生可能通过增加子宫血流,松弛子宫平滑肌以及抑制血小板凝集等引发月经过多,那么,对月经过多或月经紊乱的病人用 NO 抑制剂治疗可能是有效的,在有时可能成为代替刮宫术、子宫切除术等外科治疗的一个措施。

NOS/NO 是近年妇产科生殖生育领域研究的一个新热点,已有大量资料显示, NOS/NO 参与妊娠维持、分娩发动,许多动物实验也提示 NOS/NO 与卵泡发育、排卵及胚胎着床有关。但 NOS/NO 在正常周期和异常子宫出血周期的子宫内膜活动中的作用才刚刚开始研究,报道的文献不多,随着研究的深入,NO 在这一方面的作用可能对阐明正常和病理状态下子宫出血的机理相当有意义,并将为异常子宫出血(如月经过多,功血)的非激素药物治疗和基因治疗提供理论基础。

参考文献:

[1] Salomonsen LA, Kovacs GT, Findlay JK. Current concepts of the

- mechanisms of menstruation [J]. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 1999, 13(2): 161 - 179.
- [2] Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly [J]. *Am J Physiol*, 1996, 271 (Cell Physiol 40): C1424 - 1437.
- [3] Chwalisz K, Buhimschi I, Garfield RE, et al. Role of nitric oxide in obstetrics [J]. *Prenat Neonat Med*, 1996, 1(3): 292 - 329.
- [4] Rosselli M. Nitric oxide and reproduction [J]. *Hum Reprod*, 1997, 3: 639 - 641.
- [5] Cameron IT, Campbell SC. Nitric oxide in the endometrium [J]. *Hum Reprod Update*, 1998, 4(5): 565 - 569.
- [6] Telfer JF, Lyall F, Norman JE, et al. Identification of nitric oxide synthase in human uterus [J]. *Hum Reprod*, 1995, 10(1): 19 - 23.
- [7] Tseng L, Zhang JZ, Peresleni TY, et al. Cyclic expression of endothelial nitric oxide synthase mRNA in the epithelial glands of human endometrium [J]. *J Soc Gynecol Invest*, 1996, 3(1): 33 - 38.
- [8] Telfer JF, Irvine GA, Kohnen G, et al. Expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase in non-pregnant and decidualized human endometrium [J]. *Mol Hum Reprod*, 1997, 3(1): 69 - 75.
- [9] Taguchi M, Alfer J, Chwalisz K, et al. Endothelial nitric oxide synthase is differently expressed in human endometrial vessels during the menstrual cycle [J]. *Mol Hum Reprod*, 2000, 6(2): 185 - 190.
- [10] Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, et al. Endothelial nitric oxide synthase in the endometrium during the menstrual cycle in patient with endometriosis and adenomyosis [J]. *Fertil Steril*, 1998, 69(2): 303 - 308.
- [11] Tschugguel W, Schreeberger C, Unfried G, et al. Induction of inducible nitric oxide synthase expression in human secretory endometrium [J]. *Hum Reprod*, 1998, 13(5): 436 - 444.
- [12] Yoshiki N, Kubota, Aso T, et al. Expression and localization of inducible nitric oxide synthase in human non-pregnant and early pregnant endometrium [J]. *Mol Hum Reprod*, 2000, 6(3): 283 - 287.
- [13] Tschugguel W, Schreeberger C, Unfried G, et al. Elevation of inducible nitric oxide synthase activity in human endometrium during menstruation [J]. *Biol Reprod*, 1999, 60(2): 297 - 304.
- [14] Salvemini D, Misko TP, Masterter J, et al. Role of nitric oxide in the regulation of cyclooxygenase [M]. In Moncada S, Feelish M and Busse R. (eds), *Biology of Nitric Oxide*, London: Biochemistry and Immunology Portland Press, 1995, 304 - 309.
- [15] Marsh MM, Findlay JK, Salamonsen LA. Endothelin and menstruation [J]. *Hum Reprod*, 1996, 11(supple 2): 83 - 89.
- [16] Zhang J, Salamonsen LA. Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) - 1, - 2 and - 3 in human endometrium during the menstrual cycle [J]. *Mol Hum Reprod*, 1997, 3(9): 735 - 741.
- [17] Lin Z, Kubota T, Masuda M, et al. Role of nitric oxide synthase in release of endothelin from cultured human endometrial cells [J]. *Eur J Endocrinol*, 1998, 138(4): 467 - 471.
- [18] Yoshiki N, Kubota T, Matsumoto Y, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase in human cultured endometrial stromal cells [J]. *Mol Hum Reprod*, 1999, 5(4): 353 - 357.
- [19] Hulboy DL, Rudolph LA, Matrisian LM, et al. Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function [J]. *Mol Hum Reprod*, 1997, 3(1): 27 - 31.
- [20] Hurskainen R, Teperi J, Paavonen J, et al. Menorrhagia and uterine artery blood flow [J]. *Hum Reprod*, 1999, 14(1): 186 - 189.
- [21] Zervou S, Klentzeris LD, Old RW, et al. Nitric oxide synthase expression and steroid regulation in the uterus of women with menorrhagia [J]. *Mol Hum Reprod*, 1999, 5(11): 1048 - 1054.

孕妇外周血中游离胎儿 DNA 的生物学及其在产前诊断中的应用

吉林大学第二医院(130041) 史文静 赵怡璇 孙宇辉综述 李守柔审校

摘要: 孕妇外周血中游离胎儿 DNA 的存在, 为非侵入性产前基因诊断开辟了崭新途径; 检测手段的简便、高效及胎儿 DNA 的稳定性使我们在对性连锁遗传病及单基因遗传病进行产前诊断方面又有了新的进展。同时, 血中游离胎儿 DNA 的浓度改变也与某些妊娠病理息息相关。这些均为今后的产前诊断及研究母胎间关系提供了更多思路。

关键词 胎儿 DNA; 产前诊断; 细胞外

中图分类号: R714.5 文献标识码: A 文章编号: 1008-2514(2002)05-0197-03

多年来, 学者们一直在寻找微创性进而非创伤性方法以获得胎儿 DNA 作为产前基因诊断的可行性途径。人们首先把焦点集中在胎儿细胞的获取上。1969 年, Walkowska 报

道母血循环中可能存在胎儿细胞^[1], 自此为由侵入性到非侵入性获取胎儿细胞的转变奠定了基础。至 90 年代中期, 流式细胞技术及密度梯度离心技术富集和分离胎儿细胞已基本成

收稿日期: 2002-04-18

作者简介: 史文静(1974-) 女, 在读博士, 研究方向为围产医学及内分泌学。

形,为后续 PCR 及 FISH 技术提供了可能。1997 年,学者们找到了直接获取胎儿 DNA 的方法。Lo 等^[2]首次发现母体外周血的血浆中存在游离胎儿 DNA,从而为非侵入性产前基因诊断开辟了崭新途径。

1 孕妇外周血中游离胎儿 DNA 的证实

对孕妇外周血中是否存在游离胎儿 DNA 的构想起源于肿瘤患者血浆及血清中肿瘤来源 DNA 的发现。诸多学者认为胎盘与恶性肿瘤间存在着较大的相似性,因此有人将胎盘的部分行为称为伪恶性。这种相似性提示既然在肿瘤患者循环血中可发现肿瘤 DNA,那么在母血浆中亦可能存在胎儿 DNA。这一推理促使 Lo 于 1997 年开始在母血浆及血清中寻找胎儿 DNA。

Lo 等^[2]应用快速煮沸法从孕母血浆及血清中提取 DNA,应用实时 PCR 方法检测胎儿 DNA 的特异 Y 染色体靶序列。此方法的检测符合率在血浆及血清中分别为 80%、70%。Smid 等^[3]应用巢式 PCR 亦在怀有男胎的孕母血浆中检测到 Y 染色体靶序列。继之 Perit 等^[4]报道应用复式荧光 PCR 扩增短串联重复序列 (STRs) 可检出胎儿特异的等位基因并结合父源等位基因的检测亦可分析胎儿性别。

Lo 等的后续研究表明平均每毫升孕妇血浆中含 25.4 个基因组的胎儿 DNA (167.64pg),且应用实时 PCR 检测血浆及血清中胎儿 DNA 浓度发现孕早、末期母血浆中胎儿 DNA 断片浓度分别为 3.4%、3.6%,而血清中分别为 0.13%、1%,这可能与凝血发生时的细胞性溶解过程而致的母血 DNA 释放增加有关^[5]。Lo 等连续跟踪孕期妇女发现孕母血中胎儿 DNA 绝对浓度随妊娠进展而增加,且近末期增加迅速,约高出孕早期 11.5 倍。有学者认为,这种增加与分娩生理过程息息相关。

母血中存在胎儿 DNA 的机制可能有以下几方面: 胎儿对于母体如同肿瘤对于机体,肿瘤 DNA 可以在人体血浆中检测出并作为早期诊断肿瘤的依据,同样,当胎儿细胞经过胎盘屏障到达母体血浆,母体会对胎儿产生一定的免疫排斥反应,使细胞膜破裂,而将胎儿细胞中的 DNA 释放入血浆; 在胎儿的母体/胎儿界面存在“新陈代谢”,胎儿细胞不断裂解,胎儿 DNA 不断地释放到母体血浆中; 在胎儿的发育过程中存在与发育相关的程序性细胞死亡。

2 孕妇外周血中游离胎儿 DNA 的清除

对母血浆中胎儿 DNA 清除率的研究是以经阴道分娩和剖宫产妇女的产前产后血浆为样本,测定胎儿游离 DNA 之差别而定的。研究表明,母血中的胎儿 DNA 很快被肾脏清除,半衰期为 16.3 分钟,与早期的将外源性 DNA 注入动物循环血中的实验一样均表明了胎儿 DNA 的快速肾脏清除率^[5]。因此,以血中游离 DNA 为产前基因诊断研究的对象可以避免前次妊娠可能残留有胎儿 DNA 而影响本次妊娠分析的结果。

母血中胎儿 DNA 的快速肾脏清除率与胎儿有核细胞的清除率明显不同,后者虽然大多数细胞于产后几周内就从母循环血中被清除掉,但仍有某些细胞亚群会在产后存在数十年^[6]。新近研究表明在系统性硬化病等自身免疫疾病中这种

胎儿细胞仍会发挥一定的潜在病理作用^[7]。胎儿细胞与胎儿 DNA 清除率间的明显差异可能是由于胎儿 DNA 来自滋养细胞的游离 DNA 而母血中的胎儿细胞系来自胎儿有核红细胞,与两者形成的优势细胞群明显不同有关。

在母血中胎儿 DNA 的清除过程各器官系统所起作用不尽相同。Botezatu 等^[8]的新近报道的数据表明肾脏在血浆 DNA 清除中可能起主要作用。而这一结果也使其发现了尿中存在游离胎儿 DNA 的事实。最初的构想来源于 Zhang 等^[9]的研究报道,他们发现在 17 例供方为男性的女性肾移植接受者中,有 14 例的尿中检测到了 Y 染色体特异序列,而 14 例供方为女性的女性肾移植患者的尿中则未被检出。Botezatu 等^[8]由此得到启发,应用 PCR 对 17 例孕早期妇女的尿液进行研究,在 10 例孕有男胎的妇女尿中扩增到了 Y 染色体特异序列,而另 7 例孕女胎者则无此特异序列出现。这一发现又为产前诊断另辟蹊径。但也有学者在此后持相反意见^[10],所以尚需进一步的研究加以证实。

3 母血中胎儿 DNA 在产前基因诊断中的应用

母血浆及血清中胎儿 DNA 的发现及已建立的相对可靠易行的检测方法为非侵入性产前基因诊断开辟了新途径。除了通过 Y 染色体序列的检测可诊断性连锁遗传病,研究者们很快又建立了 RhD 基因的检测。RhD 阴性的孕妇,若其血浆或血清中存在胎儿来源的 RhD 序列,则表明这是一个 RhD 阳性胎儿。此方法已被许多研究小组应用,他们将 RhD 基因的不同区带作为靶序列,证实了此法尤其是在孕中期的高度可靠性^[11]。

部分学者的研究焦点是对母血浆中的父源多态性微小卫星序列的检测。Perit 等^[12]报道应用多重荧光 PCR 检测到了可疑患病胎儿携带的 13、18、21 号染色体上的多态性微小卫星序列。Tang 等^[13]通过以女性胎儿携带父源性的位于 X 染色体上的多态性微小卫星序列作为女胎 DNA 的特异性标记物,对妊娠中、末期孕妇血浆中的游离胎儿 DNA 进行荧光标记 PCR,其检出率分别为 80%、71%。

该检测方法也被某些研究者应用于单基因病的产前诊断中。软骨发育不全是一种由单基因点突变引起的短肢畸形,基因突变点多位于编码成纤维细胞生长因子受体 3 (FGFR3) 的 1138bp 处。Hiroshi 等^[14]应用 PCR 及限制性片段长度多态性分析,成功实施了对母血浆中胎儿来源突变基因的检测,从而使对该病进行单基因非侵入性产前诊断成为可能。

另一重要启示是对 21 三体胎儿的检测。研究表明^[15],怀有 21 三体胎儿的孕母血浆中存在胎儿 DNA 的增多,这样通过检测母血浆中胎儿 DNA 即可对胎儿非整倍体疾病进行筛查,尤其当与其他血清生化标记物相结合时就更有意义。

健康孕妇血浆中胎儿 DNA 浓度的测定为判断与妊娠相关的胎儿 DNA 异常提供了研究平台。有人报道^[16]随妊娠进展母血清中胎儿 DNA 浓度逐渐增加,由此推测对早产孕妇这种增加可能较早出现。这一假设被 Leung 等所证实,早产孕妇的确比足月产孕妇存在着高胎儿 DNA 浓度状态;且发现经保胎治疗有效的孕妇,其血浆胎儿 DNA 浓度有所回降^[17]。另一常见的妊娠合并征是妊高征,Lo 证实与对照组相比,妊高

征患者血清中的胎儿 DNA 浓度要高出正常妊娠者的 5 倍^[18]。另外,因胎盘屏障的局部缺失可能与母血中胎儿 DNA 出现有关,所以 IUGR 或胎盘感染等都可能表现为母血中胎儿 DNA 浓度的异常。这提示我们可将母血中的胎儿 DNA 作为非特异性标志物,用于病理妊娠或妊娠合并症的筛选。

4 孕母外周血中胎儿 DNA 检测的全面评估

检测母血中胎儿 DNA 进行产前基因诊断的主要优势是其简便性,由于胎儿 DNA 在孕妇血浆总 DNA 中的比例较高(早期妊娠时占 3.4%),因此免去了繁琐的细胞富集过程;可大批量进行简便、高效的检测是其另一优势,基于实时 PCR 的胎儿 DNA 检测可以在一天内操作数百例样本;胎儿 DNA 的稳定性使得我们可以在间隔一定的时间或空间距离后进行多渠道或追溯性研究^[19]。

由于此技术检测的是与母方明显不同的父源性 DNA 序列,因此限制了它在遗传性疾病产前诊断的适用范围。

5 研究动态展望

虽然发现母血浆中存在游离胎儿 DNA 已近 5 年,但生物学上胎儿 DNA 的释放机制尚未明确,参与这种 DNA 释放过程中的优势细胞群尚未得到证实。

另一有趣的问题是母血浆中循环的胎儿 DNA 是否具有转录活性。令人兴奋的是,有动物模型提示,循环的肿瘤 DNA 具有功能性。如果胎儿 DNA 的确具有转录活性,那就为母胎间交互作用研究打开了新局面。

最近发现,与细胞间的嵌和性相似,母胎血浆 DNA 的嵌和性也是一种双向现象。也就是说,如同在母血浆中可找到胎儿 DNA 一样,在胎血浆中也可找到母 DNA^[20]。这种双向性及双形式的母胎运作为提高我们对母胎间关系的研究提供了大量的研究思路。

我们希望能进一步简化母血中胎儿游离 DNA 的提取及检测方法,并进一步拓宽其在产前诊断中的应用。

参考文献:

- [1] Walknowska J, Corte FA, Grumbach MM. Practical and theoretical implication of fetal/maternal lymphocyte transfer[J]. *Lancet*, 1969, 1: 1119 - 1122.
- [2] Lo YMD, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum[J]. *Lancet*, 1997, 350: 485 - 487.
- [3] Smid M, Lagons F, Papasergo N, et al. The timing of fetal DNA retrieved in the maternal blood and prenatal gender diagnosis by PCR[J]. *The AJ Human Genet*, 1999, 59(4): A142.
- [4] Perit B, Samura O, Sekizawa A, et al. Detection of male and female DNA in maternal plasma by multiplex fluorescent PCR amplification of short tandem repeats (STRs) [J]. *A J Human Genet*, 1999, 65(4): A77.
- [5] Lo YMD. Fetal DNA in maternal plasma: biology and diagnostic applications[J]. *Clinical Chemistry*, 2000, 46: 1903 - 1906.
- [6] Binchi DW, Zwickwolf GK, Weil GJ, et al. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93: 705 - 708.
- [7] Lo YMD, Zhang J, Leung TN, et al. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma[J]. *Am J Hum Genet*, 1999, 64: 218 - 224.
- [8] Botezatu I, Serdyuk O, Potapova G, et al. A new approach for detecting specific genomic DNA sequences from cells dying in an organism[J]. *Clin Chem*, 2000, 46: 1078 - 1084.
- [9] Zhang J, Tong KL, Li PK, et al. Presence of donor and recipient - derived DNA in cell - free urine samples of renal transplantation recipients: urinary DNA chimerism[J]. *Clin Chem*, 1999, 45: 1741 - 1746.
- [10] Zhong XY, Hahn D, Troeger C, et al. Cell - free DNA in urine: a marker for kidney graft rejection, but not for prenatal diagnosis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 945: 250 - 257.
- [11] Zhong X Y, Holzgreve W, Hahn S. Detection of fetal Rhesus D and sex using fetal DNA from maternal plasma by multiplex polymerase chain reaction[J]. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2000, 107: 766 - 769.
- [12] Perit B, Sekizawa AK, Samura L, et al. Detection of male and female DNA in maternal plasma by multiplex fluorescent polymerase chain reaction amplification of short tandem repeats (STRs) [J]. *Hum Genet*, 2000, 106: 45 - 49.
- [13] Tang NLS, Leung TN, Zhang J, et al. Detection of fetal - derived paternally inherited X - chromosome polymorphisms in maternal plasma[J]. *Clin Chem*, 1999, 45: 2033 - 2035.
- [14] Hiroshi Saito, Ak. Sekizawa, T. Morimoto, et al. Prenatal DNA diagnosis of a single gene disorder from maternal plasma [J]. *The Lancet*, 2000, 356: 1170.
- [15] Van Wij, Hoon AC, Jurhawan R, et al. Detection of apoptotic fetal cells in plasma of pregnant women[J]. *Clin Chem*, 2000, 46: 729 - 731.
- [16] Lo YMD, Tein MSC, Lau TK, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for non-invasive prenatal diagnosis[J]. *Am J Hum Genet*, 1998, 62: 768 - 775.
- [17] Leung TN, Zhang J, Lau TK, et al. Maternal plasma fetal DNA as a marker for preterm labour[J]. *Lancet*, 1998, 352: 1904 - 1905.
- [18] Lo YMD, Leung TN, Tein MSC, et al. Quantitative abnormalities of fetal DNA in maternal serum in preeclampsia[J]. *Clin Chem*, 1999, 45: 184 - 188.
- [19] Bianchi, Diana W A, Lo YMD, et al. Fetomaternal Cellular and Plasma DNA Trafficking: The Yin and the Yang[J]. *The Annals of the New York Academy of Science*, 2001, 945: 119 - 131.
- [20] Lo YMD, Lau TK, Chan LYS, et al. Quantitative analysis of the bidirectional fetomaternal transfer of nucleated cells and plasma DNA[J]. *Clin Chem*, 2000, 46: 1301 - 1309.

分娩疼痛和舒适的研究进展

泰山医学院计生系(271000) 柳 犇 张廷香 袁恒兰综述 苟文丽* 审校

摘要 :分娩疼痛不是病理性的,免除疼痛不足以满足分娩时产妇的舒适体验。减轻分娩疼痛和增进产妇舒适是提高产科护理质量的重要手段。本文系统论述了分娩时疼痛和舒适的意义以及研究进展,充分说明了分娩舒适护理的可行性和必要性。

关键词 :分娩;疼痛;舒适

中图分类号:R714.3 文献标识码:A 文章编号:1008-2514(2002)05-0200-02

很多学者认为,疼痛分娩是有害的,应该消除分娩疼痛。硬膜外麻醉的普遍应用表明消除分娩疼痛是可行的,但是分娩疼痛不是病理性疼痛,免除疼痛也不足以满足分娩时的舒适体验。Keri^[1]认为,分娩疼痛不会影响产妇的舒适体验;相反,舒适体验能减轻疼痛。因此,在产妇分娩疼痛时护士可以提供舒适护理,鼓励和协助产妇舒适分娩,是提高产科护理质量的重要手段。

1 分娩疼痛

Love^[2]认为分娩疼分为生理性和心理性疼痛两种。Hodnett^[3]认为,缓解疼痛是关怀产妇和使其分娩时舒适的根本,分娩疼痛可以影响产妇的舒适水平。Weber^[4]认为承认和处理分娩疼痛和不舒适是产科护理的关键要素。

1.1 分娩疼痛与其他疼痛的区别

Love^[2]认为分娩疼痛不是病理性的,它不仅是正常生理过程的一部分,而且可达到一个渴望目标,即娩出新生儿。产妇对疼痛的知觉取决于生理和心理两方面的因素。Varney^[5]认为,分娩疼痛的主要生理原因是子宫收缩。Yerby^[6]认为,子宫腔内压力和子宫收缩的联合作用使胎先露部压迫宫颈,通过增加前列腺素和其它物质的释放引起疼痛。临产时,子宫收缩通常是缓和且不规则的,随着产程的进展,子宫收缩强度、持续时间和分娩疼痛逐渐增强,使产妇逐渐认识和适应并最终积极参与分娩。

1.2 分娩疼痛具有保护功能

当组织有损伤迹象和被保护组织的完整性受损时,疼痛具有保护功能。第一产程活跃期的胎儿下降,第二产程的胎儿娩出,产妇通过分娩疼痛产生屏气感,主动调整用力,子宫收缩时向下用力,间歇时全身放松,安静休息,这种交替性的生物反馈,可以降低肌肉的潜在张力和撕裂力,减少组织受损和保护会阴组织。硬膜外麻醉后,产妇感觉不到与疼痛有关的压力,缺乏生物反馈性的保护性调整用力,需典型的分娩用力指导。

1.3 分娩疼痛的影响因素

不管产妇表达、管理,应对以及与分娩疼痛的调节作用是怎样的,这些都是个体的,并取决于多种因素。Love^[2]认为,母亲的自信心是对产妇解释分娩疼痛的关键变量之一,产妇的自信心是减轻疼痛的独立因素。Love^[2]还认为,分娩疼痛使产力加强,面对的挑战或有害的刺激是可觉察的,产妇对分娩疼痛的界定,可影响分娩疼痛的处理、舒适的体验、产妇的

自信心和产力。例如:大多数产妇为初产妇,缺乏正常分娩知识,对宫缩引起的分娩疼痛认识不足,产生焦虑、恐惧导致疼痛阈值降低;同时由于精神紧张所致植物神经失衡,导致子宫收缩功能紊乱,出现协调性宫缩乏力而致难产。50年代前苏联曾给予产妇精神上的安慰增加自信心,分解注意力,减轻分娩疼痛。国内在这方面也曾进行过尝试,设康乐待产室(让其爱人及其家属陪伴)和家庭化病房,鼓励和支持产妇,增加其对分娩的信心,可预防精神紧张所致的宫缩乏力。产妇渴望并积极参与分娩比依靠生理和药物控制分娩疼痛更有满足感。因此对这类问题的研究非常必要,例如:分娩过程中,哪些因素有助于孕妇产生自信心?哪些因素需要干预?

2 舒适

2.1 舒适的定义

分娩期间,产妇需要协助重新获得舒适。廖红辉^[7]认为舒适是使病人无论在生理、心理、社会、心灵上达到最愉快的状态,或缩短、降低其不愉快的程度。生理舒适:指身体的感觉,包括环境的温度、湿度、光线、噪音等带来的舒适以及解决舒适的方法:冷敷、热敷、姿势、音乐、按摩。心理舒适:指心理的感觉,如满足感、安全感、尊重感等。住院病人有两大需求:治疗与舒适,医生给予治疗,护理人员应给予舒适,所以使病人舒适是护士的重要职责。Morse^[8]对舒适曾经描述为“为病人提供护理时的最重要的护理行为”。Kolcaba^[9]认为舒适是一种护理技术,但是舒适的定义和操作性的理念是不清楚的;因此,Kolcaba^[9]把有关舒适的理论发展为较明确的定义,从概念方面分析,舒适有三个技术性意义:安然、舒服、超脱;从机体的整体观总结出四种情景:生理的、社会的、心理的和环境的;同时认为舒适域由12项要素组成,舒适分娩适合于这种分类并超越于生理性疼痛。有些学者把舒适看作是一种过程和结果。这些发现实现了对舒适的实验性研究,例如:如果安慰及鼓励产妇,消除精神紧张和恐惧心理,持续观察产妇是否在增加自信心的同时增加舒适的潜力。

2.2 舒适分娩的护理

Mores^[8]从人类学的角度对舒适的分析认为,舒适护理的两个主要内容是抚摸和交谈,次要部分是倾听,适合于“压力源很大”的病人。Kolcaba^[9]认为:“舒适护理”是对病人和护士的舒适知觉进行舒适刺激的过程,这一过程能明显增加病人的体力和机体的应对能力,所以舒适是护理的最大目标。Andrews^[10]认为在分娩期间强烈的阵疼时,只有减轻疼痛才有舒

收稿日期:2002-01-28

作者简介:柳 犇(1966-),女,讲师,医学硕士,从事护理教育护理研究。 *西安交通大学第一医院妇产科

适。Simkin^[10]认为,舒适护理显然是增加母亲自信心的变量之一,在有压力或疼痛时,应该鼓励产妇自我决定并给予舒适的护理措施,如听音乐、按摩、热水浴、意向作用,可以使产妇提高舒适、促进自信,增强产妇掌握分娩知识的能力。这种非药物性干预和药物联合作用缓减分娩疼痛可减少麻醉剂的用量,甚至可以替代麻醉剂。Weber^[4]认为,在分娩时如果对产妇实施舒适技巧,提供产妇认为舒适的护理措施,舒适或许占领知觉领域。舒适不仅仅是免除疼痛,而且需要解决乏力、满足饥饿、安慰鼓励,帮助放松,因此,分娩期间给予“促进舒适”护理比其它护理更重要的。增加舒适可以使产妇在分娩期间寻找力量和自然分娩力量相配合,相对照,美国非常流行的“药物化”分娩,使这些产妇远离了自己和自己的体验。促进舒适的措施是在分娩期间支持产妇最大努力地积极参与分娩,从而使她们保持身体、思想和体验之间的连接,因此舒适护理是整体护理的艺术。如今,有一种新兴的分娩方法正在世界范围内悄然兴起——“导乐”分娩,这种分娩方式可以消除产妇对分娩的恐惧感,使产妇得到应有的鼓励与支持。对产妇的整个分娩过程实施整体护理,给予减轻分娩疼痛的舒适护理,结果产后妇女的体能消耗明显减少,新生儿的 Apgar 评分较高,由于精神因素引起的产后出血明显减少^[11]。

3 展望

分娩疼痛是必然存在的,而且分娩舒适是人的基本需要,健康的要求,整体护理的成份,是很难定义或描述的。不管在分娩时舒适是否存在,不管分娩时促进舒适是否增强产力,不管舒适是否能促进产妇对分娩意义的理解以及减轻分娩疼痛,这些权限的有效性需进一步探讨。分娩疼痛和舒适是一个重要的研究课题。分娩时的舒适重新构造了生物医学模式中分娩疼痛的意义。用非药物性的干预增加分娩期间的舒适具有重要的意义,这种对产妇个人化的支持性措施是很有效的。Keri^[1]强调将来的研究课题包括:分娩疼痛的影响因素是什么?增加产妇的自信心是否减轻分娩疼痛?分娩时舒适可作为一种现象存在吗?分娩过程中产妇认为的舒适要素是

什么?增加舒适影响产妇对分娩认识的护理程序是怎样的?如果产妇认识到舒适分娩能增加产力,在分娩期间的药物用量是否减少?怎样用舒适分娩产生较好的生理性效果?尤其对会阴组织。舒适的生物性的和生理性的客观量化指标是什么?提供舒适的生理学效果哪些是可以量化的?等等。

参考文献:

- [1] Keri, Dumell, Schuiling. *et al*. Comfort in Labor and Midwifery Art [J]. *Image: Journal of Nursing Scholarship*, 1999, 31(1): 80.
- [2] Lowe. The pain and discomfort of labor and birth [J]. *Journal of Obstetrics, Gynecologic, and Neonatal Nursing*, 1996, 25(1): 82 - 92.
- [3] Hodnett. Nursing support of the laboring woman [J]. *Journal of Obstetrics, Gynecologic, and Neonatal Nursing*, 1996, 25(5): 257 - 264.
- [4] Weber. Cultural aspects of pain in childbearing women [J]. *Journal of Obstetrics, Gynecologic, and Neonatal Nursing*, 1996, 25(1): 67 - 72.
- [5] Varney H. *Varney's Midwifery* [M]. 1997, 3rd. Ed.
- [6] Yerby. Managing pain in labor: Part I: Perceptions of pain [J]. *Modern Midwife*, 1996, 25(1): 22 - 24.
- [7] 廖红辉. 拓展舒适护理研究, 提供优质护理服务 [J]. *黑龙江护理杂志*, 1999, 5(7): 40 - 41.
- [8] Morse, Bottorff, Hutchinson. The paradox of comfort [J]. *Nursing Research*, 1995, 44(1): 14 - 19.
- [9] Kolcaba. *Journal of Holistic Nursing* [C], 1995, 13: 117 - 131.
- [10] Simkin. Reducing pain and enhancing progress in labor: A guide to nonpharmacologic methods for maternity caregivers [J]. *Birth*, 1995, 22(2): 161 - 171.
- [11] 贺春艳. 减轻分娩疼痛方法——“导乐”分娩 [J]. *井冈山医学专学报*, 2000, 7(4): 98.

吸烟与女性生殖对卵细胞和胚胎的基因损伤

解放军 202 医院全军优生优育中心(110003) 郑玲综述 汤洁审校

摘要: 辅助生殖技术的应用,使人类配子的临床结局、减数分裂的成熟过程和基因完整性方面异常的检测成为可能。吸烟可引起生殖细胞的基因损伤,但此损伤在减数分裂期间可以修复;吸烟能改变卵母细胞减数分裂纺锤体,导致染色体数目异常,从而影响生殖结局。与吸烟有关的加合物已在卵巢粒层-黄体素细胞、卵母细胞、预植入胚胎中测出。

关键词: 吸烟;生殖健康;胚胎;基因

中图分类号: R329.2⁺3 文献标识码: A 文章编号: 1008 - 2514(2002)05 - 0201 - 03

众所周知,吸烟有害健康,是导致死亡(可以预防)的主要原因之一,但烟草的消费在人类社会仍广为流行,世界人口中大于 15 岁的人群约三分之一吸烟。目前,流行病学研究已表明吸烟影响女性生殖健康,即可导致受孕延迟约 2 个月,以及

闭经年龄提前约 2 年^[1]。

烟草中某些化合物直接或间接作用于配子细胞,从而影响其功能和活力。由于生殖系统是复杂的,从下丘脑-脑垂体-轴到配子细胞,所以吸烟对生殖的干扰是多部位、敏感

的。辅助生殖技术为生殖细胞及相关液体的获取提供了完善的方法,可以用来研究各因素对配子细胞减数分裂成熟过程和基因完整性的影响。以下对吸烟与女性生殖健康进行了综述,主要阐述配子的损伤机制。

1 生殖细胞的易损伤性和修复能力

配子形成是生殖细胞减数分裂成熟的过程,包括减数分裂和减数分裂;减数分裂染色体数量减少,产生具有单倍染色体的卵母细胞(23代替46)。吸烟在卵子形成过程中易引起基因损伤^[2],减数分裂、期间对外部因素具有不同的敏感阶段,也具有不同的修复损伤的能力。

卵子发生期间有一个长时间的初级卵母细胞减数分裂的停止期(减数分裂),它开始于出生前,持续到性成熟时每次排卵前。卵母细胞在减数分裂、期分裂时易受损伤,且代谢活跃,主要在两个阶段:一是前期时核网期(如双线期)前的胎儿期;二是性成熟后月经周期中排卵前阶段,此时卵母细胞恢复减数分裂,进入中期。小鼠双线期细胞具有一个有效的DNA修复系统,中期、时的卵母细胞在较小程度上也具有该修复能力,因此一些损伤可在受精前修复。小鼠和大鼠的受精卵是通过复制前和复制后机制来修复基因损伤的。生殖细胞因暴露的外部因素而损伤的危险性远高于雌性^[3];突变率雄性也高于雌性。

2 吸烟与临床生殖结局

辅助生殖技术有助于考察女性吸烟对IVF/胚胎转运的临床结局的影响^[4]。研究中对各因素进行调整如:年龄、小样本量、缺乏有关吸烟习性或尼古丁浓度、吸烟的靶物质以及无法进行剂量相关性。结果揭示了吸烟对女性临床生殖结局影响的两种机制:产生较少的卵细胞和流产率增加。

2.1 卵细胞数量的下降

对辅助生殖中吸烟的女性患者研究表明^[5],吸烟者卵子数量平均降低约8.0%;较重的吸烟者(每天11~30支烟),卵子数量平均降低17.2%。

有关自然妊娠方面的流行病学研究表明,与吸烟计量相一致的吸烟者妊娠延迟约2个月^[6]。已发现随着年龄的增长可恢复的卵细胞数量,吸烟者比非吸烟者下降得快^[7],说明年龄与吸烟的协同作用可能会增加卵细胞破坏率。吸烟者12%随年龄增加卵巢反应下降,而非吸烟者仅5%卵巢反应下降。吸烟者闭经年龄提前与吸烟剂量有关,病理表现为卵泡和卵细胞缺失。

2.2 自然流产

与辅助生殖有关的吸烟与自然流产危险增加的相关性报道结果表明吸烟者流产率较高;来自自然生育的约100 000妇女的流行病学评估结果显示,吸烟剂量增大使流产率显著增加^[8]。

3 吸烟对减数分裂中纺锤体功能的影响

烟草中含一定量的生物碱,生物碱与微管蛋白结合,而微管蛋白为纺锤体微管中的一种蛋白^[9];减数分裂中,生物碱的存在会干扰微管聚合和装配,使纺锤体功能受损,导致合成的子细胞染色体数目异常(非整倍体)^[1]。有研究发现双倍染色体(46而不是23)卵细胞比例增加与每天吸烟量有关($P=0.0006$),且三倍体受精卵比例也增加。

4 雪茄烟中各成分对生殖细胞的影响

烟草中含有几千种化合物,大部分为碳水化合物和蛋白质(约50%),其他重要成分为生物碱(占0.5%~5%),生物碱中尼古丁为主要的化合物(占总生物碱的90%~95%),其他还有多酚(0.5%~4.5%)、羧酸(0.1%~0.7%)、烷烃(0.1%~0.4%)、芳香烃、醛类、酮类、胺类、腈类、N-和O-杂环化合物、农药、碱性硝酸酯类(0.01%~5%)以及至少30种金属化合物。以上化合物中有40种以上为化学致癌物,大部分对人类来说是诱变剂。我们仅讨论烟草中可尼丁和苯并-芘对配子细胞的影响^[10]。

4.1 尼古丁/可尼丁

烟草中主要的生物碱为尼古丁,每支烟的等级及大小不同,其含量的变化范围从0.8~1.8mg不等,吸一支烟约吸收1mg尼古丁。尼古丁是毒性较大的生物碱,能够通过呼吸道口腔粘膜、皮肤很快地吸收^[11]。大约80%~90%的尼古丁主要由肝脏代谢,其它通过肾和肺代谢。

可尼丁是一种比尼古丁更稳定的化合物,半衰期约为20小时(尼古丁为2小时),而且其浓度不受其它因素如饮食的干扰。因此,可尼丁可作为最近烟草吸食或暴露及剂量监测的靶物质。在辅助生殖的妇女卵泡液中已测出可尼丁,且与烟草吸食量有关^[12]。内源和外源化学物质易于透过卵巢滤泡细胞;研究发现可尼丁同卵巢粒层—黄体素细胞的结合与卵泡液的可尼丁含量有关^[13];采用可尼丁抗血清和免疫过氧化酶,在粒层—黄体素细胞核和胞浆中可见到阳性反应,该生物碱与细胞核和胞浆蛋白结合,能影响卵泡成熟,导致卵细胞减数分裂成熟过程混乱。实验中发现给予雌仓鼠较高剂量尼古丁时,卵母细胞减数分裂的成熟期显著延迟和减数分裂停止。

4.2 苯并-芘

苯并-芘属环境污染物一类的多环芳烃(PAHs),主要由矿物燃料燃烧产生的。PAHs可与DNA共价结合形成加合物。香烟中苯并-芘是烟草燃烧产生的,数量为每支烟6~40ng,8小时消耗20支香烟(即每日一包烟)的吸烟者预计吸入0.067至0.568 μg 的苯并-芘。苯并-芘是高度致突变和致癌的化合物。致癌代谢物(8a-二羟-9a,10a-环氧-7,8,10-四氢化苯并-芘)是苯并-芘(BPDE-I)的二醇环氧化物衍生物^[14],它主要与DNA的鸟苷氨基结合形成加合物。这些加合物会损伤鸟核苷,如果未经修复则构成致癌损害的潜在来源。卵巢组织中卵细胞、黄体细胞、卵巢基质动脉内,均测出BPDE-DNA加合物。在粒层—黄体素细胞中测得的BPDE-DNA加合物平均值与卵泡液可尼丁剂量具相关性^[15]。

吸烟对卵巢功能的影响,不仅通过生殖腺细胞和烟草中成分间的相互作用,而且能够降低雌激素的分泌^[16]。女性吸烟者排卵周期中黄体期分泌雌激素的量仅为不吸烟者的三分之一;女性吸烟者雌激素缺乏与较早的绝经出现有相关性。

5 吸烟引起的氧化损伤

吸烟过程中产生各种有毒的氧活性物质,如超氧化物阴离子(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)和自由基(OH^\cdot);使体内促氧化剂/抗氧化剂不平衡,引起氧化应激(oxidative stress);氧化应激的积累引起线粒体和核DNA损伤^[17],使卵母细胞和胚胎细胞支架发生改变,导致非整倍染色体细胞的产生及细胞破碎。使用氧化剂可试验性地诱导鼠卵母细胞氧化应激,导致减数

分裂、期中染色体分离错误^[18]。

烟草焦油中氧化剂基团可与 DNA 共价地结合,产生 DNA 缺口(可采用 TUNEL 方法检测 IVF 中人胚胎 DNA 的断裂)。Tarin 等^[18]发现,在培养的人胚胎中,异常形态和细胞破碎机率的增加常常是由氧自由基引起的。Yang 等^[19]进行的试验表明,胚胎破碎的增加与培养基中 H₂O₂ 浓度的增加具相关性。

参考文献:

- [1] Wainer R. Smoking and ovarian fertility[J]. *Gynecol Obstet Fert* 2001, 29(12): 881 - 887.
- [2] Potts RJ, Newbury CJ, Smith G, et al. Sperm chromatin damage associated with male smoking[J]. *Mutat Res*, 1999, 423(1 - 2): 103 - 111.
- [3] Lessells K. More mutations in males[J]. *Nature*, 1997, 390: 236.
- [4] Klonoff H, Natarajan L, Marns R, et al. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra - Fallopian transfer[J]. *Hum Reprod*, 2001, 16(7): 1382 - 1390.
- [5] N A, Shawaf T, Sabatini L, et al. Effect of smoking on ovarian reserve and ovarian stimulation in in - vitro fertilization and embryo transfer[J]. *Hum Reprod*, 1998, 13: 2192 - 2198.
- [6] Curtis KM, Savitz DA, Arbuckle TE. Effects of cigarette smoking, caffeine consumption and alcohol intake on fecundability[J]. *Am J Epidemiol*, 1997, 32: 32 - 41.
- [7] Joesbury KA, Edirisinghe WR, Phillips MR, et al. Evidence that male smoking affects the likelihood of a pregnancy following IVF treatment: application of the modified cumulative embryo score [J]. *Hum Reprod*, 1998, 13: 1506 - 1513.
- [8] Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity[J]? *Fertil Steril*, 1996, 66: 679 - 689.
- [9] Jordan A, Hadfield JA, Lawrence NU, et al. Tubulin as a target for anti - cancer drugs: agents which interact with the mitotic spindle [J]. *Med Res Revs*, 1998, 18: 259 - 296.

- [10] Zenzes MT, Krishnan S, Krishnan B, et al. Cadmium accumulation in follicular fluid of women in IVF is higher in smokers[J]. *Fertil Steril*, 1995, 64: 599 - 603.
- [11] Gandini L, Lombardo F, Lenzi A, et al. The in - vitro effects of nicotine and cotinine on sperm motility[J]. *Hum Reprod*, 1997, 12: 727 - 733.
- [12] Zenzes MT, Reed TE, Wang P, et al. Cotinine, a major metabolite of nicotine, is detectable in follicular fluids of passive smokers in IVF therapy[J]. *Fertil Steril*, 1996, 66: 614 - 619.
- [13] Zenzes MT, Puy L, Bielecki R. Immunodetection of cotinine in granulosa - lutein cells of women in IVF exposed to cigarette smoke[J]. *Fertil Steril*, 1997, 68: 76 - 82.
- [14] Zenzes MT, Puy L, Bielecki R, et al. Detection of benzo(a) pyrene diol epoxide DNA - adducts in embryos from smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa [J]. *Hum Reprod*, 1999, 14: 125 - 131.
- [15] Zenzes MT, Puy L, Bielecki R. Immunodetection of benzo(a) pyrene in granulosa lutein cell of passive smoker women [J]. *Hum Reprod*, 1998, 13: 159 - 165.
- [16] Lucero J, Harlow BL, Barbieri RL, et al. Early follicular phase hormone levels in relation to patterns of alcohol, tobacco, and coffee use[J]. *Fertil Steril*, 2001, 76(4): 723 - 729.
- [17] Ollero M, Guzman E, Lopez MC, et al. Characterization of subsets of human spermatozoa at different stages of maturation: implications in the diagnosis and treatment of male infertility [J]. *Hum Reprod*, 2001, 16(9): 1912 - 1921.
- [18] Tarin JJ. Potential effects of age - associated oxidative stress on mammalian oocytes and embryos [J]. *Hum Reprod*, 1996, 11: 717 - 724.
- [19] Yang HW, Hwang KJ, Kwon HC, et al. Detection of reactive oxygen species (ROS) and apoptosis in human fragmented embryos [J]. *Hum Reprod*, 1998, 13: 998 - 1002.

细胞凋亡与子宫内膜异位症

第四军医大学西京医院妇产科(710032) 王 滨综述 郑维国审校

摘要: 凋亡是真核生物体内细胞死亡的一种方法,它对于维持机体的自身稳定具有重要作用。近年来有资料表明子宫内膜异位症的发病机制与异位组织长期存活和腹腔中活化的巨噬细胞受累有关,本文就凋亡与子宫内膜异位症发病的关系作一综述。

关键词: 凋亡;子宫内膜异位症;病因学

中图分类号:R711.71 文献标识码:A 文章编号:1008 - 2514(2002)05 - 0203 - 04

细胞凋亡(apoptosis, APO)最初是由英国学者 Kerr 于 1972 年根据死亡细胞的形态学特征提出的,亦可称为细胞程序性死亡(programmed cell death, PCD),它是指象秋天树叶凋谢一样,细胞遵循自身的程序,自己结束生命^[1]。可见凋亡是受高度调节的生理过程,在正常组织器官的发育及机体自稳中起

着生理性细胞清除作用,是生物体维持自身稳定的重要负调节机制。若此环节发生异常,就会出现细胞生理状态的改变而引起各种疾病。子宫内膜异位症(endometriosis, EM)是指有活性的内膜组织在宫腔以外的部位生长。对于它的发病机理,目前仍不十分清楚。已提出的可能理论有经血逆流学说、

收稿日期:2002 - 04 - 12

作者简介:王 滨(1974 -)女,在读博士研究生,研究方向为子宫内膜异位症的临床与实验研究。

体腔上皮化生学说及血液淋巴播散学说等,但都不能完整地解释该病的发病原因。近年来越来越多的研究表明凋亡是子宫内膜细胞保持周期性结构和功能稳定的关键因素,异位内膜细胞得以在宫腔外种植并继续存活,与其对凋亡的抵抗力增强有关。本文就此作一简要综述。

1 凋亡相关蛋白与基因概述

凋亡对于维持机体内环境的稳定是必需的,它与细胞有丝分裂相互协调,共同调控胚胎发育、形态发生、正常组织的更新,同时清除多余、衰老和受损伤的细胞,以保持内环境的平衡。和细胞的生长分化一样,凋亡也具有复杂的分子调控机制,有多种基因参与了凋亡的发生,已发现的凋亡相关基因包括促进凋亡和抑制凋亡的基因^[2-4]。例如,凋亡促进基因有 bax 基因、野生型 P53 基因和 fas 基因等;凋亡抑制基因有: bcl-2 基因、突变型 P53 和 GrmA 基因等。目前与子宫内膜生理病理研究较多的有 bcl-2、bax 及 fas 等。

在与凋亡相关的原癌基因中 bcl-2 最引人注目。bcl-2 基因最初是从滤泡性淋巴瘤细胞染色体 14 和 18 的异位断裂点(14,18)上分裂出来的,被认为是淋巴瘤的一个癌基因,但后来的研究发现,与其它原癌基因不同,bcl-2 的作用不是刺激细胞分裂而是抑制细胞凋亡,它可编码 Bcl-2 (26kD)和 Bcl-2 (22kD)两种蛋白质。目前还发现了几种与 bcl-2 基因同源的基因,如 bax、bad、bcl-x、mcl-1、bak 等,构成了 bcl-2 基因家族。bax 基因是第一个被分离到的 bcl-2 同源基因^[5],编码 Bax 蛋白,分子量为 21KD,由 192 个氨基酸组成,与 Bcl-2 蛋白有 21%的同源性,Bax 能与 Bcl-2 形成异源二聚体,具有对抗 bcl-2 抑制凋亡的作用。研究发现 Bcl-2/Bax 两蛋白之间的比例是决定对细胞凋亡抑制作用强弱的关键因素,因此认为 bax 是极其重要的促细胞凋亡基因之一^[6]。另外 bax 自身能形成同源二聚体,当 bax 在细胞内过量表达,bax/bax 的比例大于 bcl-2/bax 的比例,促进细胞的凋亡;当 bcl-2 在细胞内过量表达,bcl-2/bax 的比例大于 bax/bax 的比例,凋亡被抑制^[5]。因此,细胞内 bcl-2 和 bax 的量决定了 bcl-2/bax 和 bax/bax 二聚体的比例,而这一比例又决定了细胞对凋亡信号的敏感性。Fas 是 I 型膜蛋白(又称为 Apo-1),属转化生长因子(TNF)受体家族成员,分子量为 36KD,许多细胞表达 Fas 蛋白,Fas 与其抗体或 Fas 配体(FasL)结合可诱导多种细胞的酪氨酸和丝/苏氨酸磷酸化,是引起细胞凋亡的主要途径之一^[7,8]。Fas 蛋白的主要功能是参与排除正常活化的淋巴细胞和某些病毒感染的细胞,发挥着杀伤细胞的作用,在一些与免疫相关的疾病中 Fas-FasL 可能具有重要作用。

此外,细胞凋亡还受到肿瘤抑制基因 P53 和 c-myc 等的调控。野生型 P53 基因可促进细胞凋亡,在某些细胞发生凋亡的过程中,P53 蛋白的表达是必需的。其功能在于:DNA 受损时,使细胞处于 G1 期完成修复,若修复失败,则启动凋亡。当 P53 基因发生变异时,细胞失去了这种重要的自身监视机制而导致增生性疾病的发生。通常认为 c-myc 基因的表达对细胞的生长调节具有双重作用,既可参与细胞的增殖、分化及细胞周期的调节,又能启动凋亡程序,促成凋亡的发生,可见它对凋亡的调控是一个复杂的过程。有资料显示^[9],c-myc 在一些 EM 标本中过度表达,而 P53 的含量无明显差异,其机理尚不清楚。

2 凋亡与正常子宫内膜

很多研究已表明,哺乳动物子宫内膜能够被凋亡调控,人类也不例外^[10]。一般来说,妇女子宫内膜增生早期的腺细胞和间质细胞中凋亡阳性反应不规律,在增生晚期至分泌中期阳性细胞少见,分泌晚期及月经期均为阳性染色细胞。与分泌中期相比,凋亡指数在增生早期显著增高,在分泌晚期及月经期则进一步升高。说明凋亡可能通过调节细胞增生与死亡之间的平衡而在子宫内膜的生理功能上起着重要作用^[11]。Ioffe 等^[12]也发现正常子宫内膜中的凋亡现象与月经周期有密切关系,受卵巢性激素的调节。凋亡细胞很少出现在内膜的基质中,而 bcl-2 在基质中的表达从增生期到月经前期一直在增高。Watanabe 等^[13]还发现 bcl-2 强表达于在位内膜的增生期,伴明显的周期性改变;Fas 的表达只见于腺细胞,无周期性变化,而凋亡细胞主要出现于分泌晚期及月经期底层的腺细胞中,很少见于内膜的基质中。Yamashita 等^[14]经实验发现 FasL 及 Fas 抗原在整个月经周期均可表达于内膜腺细胞的表面,bcl-2 显示出周期性的表达方式,在增生晚期出现峰值。可见 bcl-2 的消失恰好与月经周期中凋亡的增加一致,可能与内膜的增生分化有关;而 Fas 的表达在整个月经周期中均呈阳性,说明其不受激素调节。另外,大量资料表明^[15,16]转化生长因子(TGF-1)、表皮生长因子(EGF)、白细胞介素-1(IL-1)可增强内膜上皮对 Fas 诱导的凋亡的敏感性,而肝细胞生长因子(HGF)则抑制这一过程,说明细胞因子对内膜的凋亡有一定的调节作用。但也有学者发现^[13],bcl-2 及 Fas 的表达与子宫内膜细胞的凋亡无明显相关性,而且凋亡可能很少发生在人体正位的子宫内膜。

3 凋亡与子宫内膜异位症

子宫内膜与腹腔液巨噬细胞中均存在凋亡,多数学者认为正常凋亡的减弱对 EM 的发生有促进作用。Gebel 等^[17]做了 EM 在位及异位内膜与正常女性子宫内膜对凋亡敏感性的比较,发现 EM 患者无论在位还是异位内膜对凋亡的感受性均明显下降,异位者较在位者下降更明显,且无周期性变化。推测内膜组织对凋亡的敏感性下降可能是引发 EM 的一个原因。Meresman 等^[18]也通过对 EM 及非 EM 的在位内膜中凋亡细胞及 bcl-2、bax 基因表达的测定发现,EM 在位内膜的自发性凋亡水平明显降低,且与月经周期无关;Bcl-2 蛋白的表达在增生期明显增高。EM 与正常对照组 Bax 表达在增生期缺乏,分泌期却增高。说明 EM 女性表现出的在位内膜中凋亡减少,使这些具有异常生存能力的内膜细胞可能继续生长到异位病灶中去。McLaren 等^[19]认为内膜细胞与 PF 巨噬细胞发生的凋亡,部分是由 Bcl-2/Bax 蛋白家族调控的。他们通过免疫组化染色分析了 Bcl-2/Bax 在 EM 患者子宫内膜与 PF 巨噬细胞中的作用,发现 Bcl-2/Bax 免疫反应主要见于腺上皮细胞中,Bcl-2 主要表达于增生期,而 Bax 则在整个月经周期中均有表达。异位内膜病灶处可见大量 Bcl-2 阳性、Bax 阴性的组织巨噬细胞。进一步将从 EM 患者 PF 分离到的巨噬细胞分类后发现,EM 患者较非 EM 女性具有明显增多的 Bcl-2 阳性巨噬细胞,而非 EM 女性 PF 中 Bax 阳性巨噬细胞比例明显升高。说明 EM 患者 PF 中 Bcl-2 阳性的巨噬细胞可能将这些细胞进行“预处理”,使其抵抗凋亡的能力增加,所以他们认为这些有活性的细胞的长期存在对异位内膜组织的增殖和存活具有重要作用。Jones 等^[20]检测了正常人、卵巢子

宫异位症(OEM)及腺肌症患者子宫内膜中凋亡及 bcl-2 的表达,发现三者中的凋亡细胞均较少,无明显差异,基质中 bcl-2 的表达在分泌晚期的正常组与 OEM 在位内膜中增高,进一步通过双标记法测定发现大部分基质中 bcl-2 阳性的细胞为白细胞,OEM 的异位病灶中 bcl-2 阳性的基质细胞明显高于在位内膜,且不随月经周期改变,并包含大量非白细胞的 bcl-2 阳性基质细胞,腺上皮细胞 bcl-2 表达仍随月经周期改变,在增生期出现峰值,相反,表皮上皮细胞 bcl-2 表达在分泌晚期增高。故认为 OEM 病灶中基质 bcl-2 表达升高可能对异位内膜的生长与存活有作用。

也有些学者持不同看法。如 Suganuma 等^[10]认为在位的人体子宫内膜较异位者更不易发生凋亡,因为从增生期到早期分泌期可见到子宫内膜的腺细胞中 Bcl-2 的免疫反应活性增强,可能对正在经历凋亡的细胞具有保护性的调节作用,而在 OEM 的异位组织中,几乎未见到 Bcl-2 的表达。Watanabe 等^[13]也认为目前尚未发现 Bcl-2 或 Fas 的表达同内膜细胞凋亡之间有明显的联系,而 Bcl-2 的表达在异位内膜中缺乏周期性改变可能是在位与异位内膜增殖能力不同的原因。

还有些学者发现,通过对凋亡的研究可以区分 EM 与子宫腺肌症病因学上的不同。如 Suganuma 等^[10]发现所有来自 OEM 的样品均可见到凋亡,但在腺肌症中只有一部分出现凋亡。Bcl-2 几乎在所有来自 OEM 的样品中为阴性,而在增生期的腺肌症样品中均呈阳性。所以推测虽然 OEM 与腺肌症均表现为子宫内膜组织在异位生长,但二者可以在凋亡的存在与否方面加以区分,表明二者在发病与细胞状态方面可能存在差异。Goumenou 等^[21]研究了 Bcl-2 及 Bax 在人体卵巢异位内膜及腺肌症组织中的表达,发现 OEM 妇女 Bcl-2 的表达在月经周期的增生期与分泌期之间无差异,但在腺肌症患者中差异显著($P < 0.001$)。Bax 阳性的蛋白含量在 EM 与腺肌症患者体内差异不明显,但 OEM 较腺肌症患者在 Bcl-2 与 Bax 表达之间有更明显的负相关关系,由此推测 OEM 的病因可能与腺肌症不同。Matsumoto 等^[22]也认为在位子宫内膜凋亡的诱导受激素调节,且与 bcl-2 基因的表达负相关,而腺肌症异位内膜的凋亡不受激素调节,且与在位内膜有着不同的生物学特性与增殖能力,说明腺肌症的病变并不是来源于基底层子子宫内膜。

同时,宫外环境对凋亡也有作用。Selam 等^[23]发现当逆行月经中的内膜碎片与宫外环境(如盆腔腹膜)黏附时,这种黏附行为可以介导具有促进凋亡作用的 FasL 蛋白表达增高,进而通过诱导细胞毒 T 淋巴细胞的凋亡而增加机体的免疫耐受性,这样可促进异位内膜的宫外种植。Kwak 等^[24]研究了重度 EM 妇女血清和腹腔液(PF)中中性粒细胞的凋亡情况,发现当对体外培养的正常妇女的中性粒细胞中添加 10% 的 EM 患者的血清或 PF,则凋亡细胞的百分数均明显下降。若中和掉 IL-8 抗体,则可阻止由 EM 患者 PF 引起的中性粒细胞凋亡推迟,但是对 EM 血清引起者无效。推测 IL-8 是 EM 患者 PF 中中性粒细胞的存活因子,而血清中可能有一种尚未确定的存活因子存在。Koutsilieris 等^[25]通过实验证明 EM 患者腹腔中升高的胰岛素类生长因子-1(IGF-1)可以抵制凋亡,是一种存活因子,推测 EM 患者 PF 中增高的 IGF-1 活性可以增强内膜细胞在腹腔中的存活与生长。

此外, Nakahara 等^[26]还发现 EM 患者卵泡颗粒细胞(GCs)

中凋亡小体数目明显高于非 EM 对照组,且其数目随 RAFS 分期的增高而增加,有巧克力囊肿者较无巧克力囊肿者凋亡小体数目更高,推测 GCs 的过度凋亡可能对卵泡发育与卵子质量产生负面影响。

总之,细胞凋亡现象为认识 EM 展开了新的视野,研究不同的在位内膜与异位内膜对凋亡的敏感性将很有意义,理论上那些对凋亡敏感度低的内膜可能成为异位内膜,并对 EM 病情发展有增进作用。目前细胞凋亡在 EM 方面的研究尚处于初级阶段,凋亡与子宫内膜之间的复杂关系尚有许多未明之处,还存在不同见解,值得进一步深入研究。同时加强对 EM 凋亡领域的研究,尤其是利用现代分子生物学技术来研究可以调控凋亡的基因和蛋白,将内膜细胞从抵制凋亡状态中解放出来,将为临床诊治提供有效的帮助。相信随着细胞凋亡研究的不断深入,有可能为探索子宫内膜异位症和腺肌症的发病机制及防治方法开辟一条崭新的途径。

参考文献:

- [1] Kerr JFR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implication in tissue kinetics[J]. Br J Cancer, 1972, 26: 239.
- [2] Fesus L, Medel A, Balajthy Z, et al. Transglutaminase induction by various cell death and apoptosis pathways[J]. Experientia, 1996, 52: 942.
- [3] Schwartz LM, Osborne BA. Programmed cell death, apoptosis and killer genes[J]. Immunol Today, 1993, 14: 583.
- [4] Raff MC. Cell death genes: Drosophila enters the field[J]. Science, 1994, 264: 668.
- [5] Oltvai ZN, Millman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, bax, that accelerates programmed cell death[J]. Cell, 1993, 74: 609.
- [6] Hanada M, Aime SC. Structure-function analysis of Bcl-2 protein: identification of conserved domains important for homodimerization with Bcl-2 and heterodimerization with Bax[J]. J Biochem, 1995, 119: 62-11969.
- [7] Santana P. Acid sphingomyelinase-deficient human lymphoblasts and mice are defective in radiation-induced apoptosis[J]. Cell, 1996, 86(2): 189-199.
- [8] Cleveland JL. Contenders in FasL/TNF death signaling[J]. Cell, 1995, 81: 479.
- [9] Schneider J, Jimenez E, Rodriguez F, et al. c-myc, c-erbB-2, nm23 and p53 expression in human endometriosis[J]. Oncol Rep, 1998, 5(1): 49-52.
- [10] Suganuma N, Harada M, Furuhashi M, et al. Apoptosis in human endometrial and endometriotic tissues[J]. Hum Res, 1997, 48 Suppl: 342-347.
- [11] Tao XJ, Tilly KI, Maravei DV, et al. Differential expression of members of the Bcl-2 gene family in proliferative and secretory human endometrium: glandular epithelial cell apoptosis is associated with increased expression of bax[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(8): 2738-2746.
- [12] Ioffe OB, Papadimitriou JC, Drachenberg CB. Correlation of proliferation indices, apoptosis, and related oncogene expression (bcl-2 and c-erbB-2) and p53 in proliferative, hyper-

- plastic, and malignant endometrium[J]. *Hum Pathol*, 1998, 29(10): 1150 - 1159.
- [13] Watanabe H, Kanzaki H, Narukawa S, *et al*. Bcl-2 and Fas expression in eutopic and ectopic human endometrium during the menstrual cycle in relation to endometrial cell apoptosis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1997, 176(2): 360 - 368.
- [14] Yamashita H, Otsuki Y, Matsumoto K, *et al*. Fas ligand, Fas antigen and Bcl-2 expression in human endometrium during the menstrual cycle[J]. *Mol Hum Reprod*, 1999, 5(4): 358 - 364.
- [15] Tanaka T, Umesaki N. Cytokine regulation of apoptotic susceptibility in a human endometrial epithelial cell line[J]. *J Reprod Immunol*, 2000, 47(2): 105 - 119.
- [16] Gazvani R, Smith L, Fowler PA. Effect of interleukin-8 (IL-8), anti-IL-8, and IL-12 on endometrial cell survival in combined endometrial gland and stromal cell cultures derived from women with and without endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 2002, 77(1): 62 - 67.
- [17] Gebel HM, Braun DP, Tambur A, *et al*. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 1998, 69(6): 1042 - 1047.
- [18] Meresman GF, Vighi S, Buquet RA, *et al*. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 2000, 74(4): 760 - 766.
- [19] McLaren J, Prentice A, Chamock JDS, *et al*. Immunolocalization of the apoptosis regulating proteins Bcl-2 and Bax in human endometrium and isolated peritoneal fluid macrophages in endometriosis[J]. *Hum Reprod*, 1997, 12(1): 146 - 152.
- [20] Jones RK, Searle RF, Bulmer JN. Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis[J]. *Hum Reprod*, 1998, 13(12): 3496 - 3502.
- [21] Goumenou A, Panayiotides I, Matalliotakis I, *et al*. Bcl-2 and Bax expression in human endometriotic and adenomyotic tissues[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001, 99(2): 56 - 60.
- [22] Matsumoto Y, Iwasaka T, Yamasaki F, *et al*. Apoptosis and Ki-67 expression in adenomyotic lesions and in the corresponding eutopic endometrium[J]. *Obstet Gynecol*, 1999, 94(1): 71 - 77.
- [23] Selam B, Kayisi UA, Garcia VJA, *et al*. Extracellular matrix-dependent regulation of fas ligand expression in human endometrial stromal cells[J]. *Biol Reprod*, 2002, 66(1): 1 - 5.
- [24] Kwak JY, Park SW, Kim KH, *et al*. Modulation of neutrophil apoptosis by plasma and peritoneal fluid from patients with advanced endometriosis[J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(3): 595 - 600.
- [25] Koutsilieris M, Mastrogamvrakis G, Lembessis P, *et al*. Increased insulin-like growth factor 1 activity can rescue KLE endometrial-like cells from apoptosis[J]. *Mol Med*, 2001, 7(1): 20 - 26.
- [26] Nakahara K, Saito H, Saito T, *et al*. Ovarian fecundity in patients with endometriosis can be estimated by the incidence of apoptotic bodies[J]. *Fertil Steril*, 1998, 69(5): 931 - 935.

围产期皮质类固醇激素研究进展

云南省昆明市第一人民医院(650011) 李红综述 王中弥审校

摘要:皮质类固醇激素能有效促肺成熟,但重复疗程的疗效、对胎儿体重和新生儿大脑影响、以及在组织绒毛膜羊膜炎存在情况下激素使用的安全性仍需进一步探讨,本文就以上问题综述如下。

关键词:皮质类固醇;重复疗程;胎儿体重;脑损伤;羊膜炎

中图分类号:R714.7 文献标识码:A 文章编号:1008-2514(2002)05-0206-03

在美国,3年内产前皮质类固醇激素使用迅速增加,70%~90%的妊娠小于34周分娩的母亲至少接受一个疗程产前皮质类固醇激素的治疗^[1]。并确认产前使用皮质类固醇激素能有效减少50%新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)发生,显著降低新生儿脑室内出血(IVH)和新生儿死亡。推荐治疗剂量和方法为:倍他米松12mg肌注1次/日,连用2天为一个疗程;地塞米松6mg或5mg肌注2次/日连用2天为一个疗程。

1 皮质类固醇激素单疗程与多疗程疗效比较

有早产倾向的孕妇24~34周,每周用一个疗程皮质类固醇激素治疗目前较为常见,初次给药后24小时至7天内,能最有效地降低新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)。若未分娩,Stephen等^[2]认为7天后不必重复疗程,主要原因有两个:首

次给药后,对胎儿或新生儿疗效能持续7天以上;首次给药7天后早产分娩的孕妇,新生儿RDS的发生风险实际上已降低。该作者通过216例无胎膜早破28~34周单胎早产儿,倍他米松常规初次疗程后间隔1~2天、3~7天、8~14天进行回顾分析,结果1~2天、3~7天、8~14天分娩早产儿分别为97例、78例、41例,结果RDS发生率为39.2%、41.1%、36.6%。3~4级IVH发生率为11.1%、1.3%、0%,统计学上均无显著性差异,产前倍他米松单疗程治疗后8~14天分娩的早产儿较其更短时间内分娩的早产儿并未增加围产儿死亡率。一些资料认为皮质类固醇激素治疗3个或3个以上更多疗程,可降低出生体重、头围大小、增加败血症和新生儿死亡,以及可能增加慢性肺疾病^[3,4]。此外,Papile等^[5]研究资料表明,

收稿日期:2002-02-28

作者简介:李红(1970-),女,主治医师,在读硕士,研究方向为产科临床工作。

早产新生儿第一个月按药理剂量重复使用皮质类固醇治疗显著增加脑瘫和生长发育延缓。French 等 (Pediatr Res 1998 ;3 : 214A [abstract]) 对同时期儿童回顾分析, 产前接受一个以上疗程皮质类固醇激素治疗的儿童比接受一个疗程或没有治疗的儿童相比, 出现更多发育迟缓和行为异常, 且动物实验证实, 重复皮质类固醇激素治疗明显降低胎儿生长和头颅大小, 并增加神经系统的损害^[6]。Newnam 等^[7] 研究认为, 影响出生体重与母亲接受地塞米松治疗的剂量无关, 通过动物实验得出可能的解释为: 类固醇激素降低体重主要发生在第一疗程。

产前皮质类固醇激素重复疗程治疗的医学文献资料不是依据随机试验获得, 不排除存在潜在偏见, 然而产后新生儿重复皮质类固醇激素治疗是随机分组获得的试验数据。目前主张产前单疗程皮质类固醇激素治疗, 尚有待于通过持续、有计划的随机试验来评估产前多疗程皮质类固醇激素治疗的有效性和安全性。

2 产前皮质类固醇激素治疗使新生儿体重降低的程度与孕周关系

2.1 新生儿体重降低的程度

早在 1940 年发现小剂量皮质类固醇激素能快速抑制老鼠生长, 相似的影响随后在兔子、羊羔、恒河猴中观察到。例如 Newnam 等^[7] 对妊娠母羊随机分组研究, 一组用倍他米松、另一组用生理盐水, 给母羊注射后发现: 单剂量倍他米松治疗的羊羔平均体重减少 550g, 分析皮质类固醇激素影响体重增长的机制为: 降低细胞 DNA 和 RNA 生物合成, 以及延缓有丝分裂和细胞合成活性, 继之这些影响部分地损害了大脑、肺、心、肾、肾上腺、骨骼肌发育。为研究促进胎儿肺成熟母亲使用地塞米松对新生儿出生体重的影响, Steven 等^[8] 比较该院总的产科人群的新生儿出生体重, 地塞米松治疗的母亲, 新生儿出生体重比预期体重百分比降低的情况发生更频繁; 其次, 经地塞米松治疗的母亲, 新生儿出生体重均数比总的产科孕妇和对照组孕妇的新生儿出生体重低; 第三, 地塞米松治疗的新生儿出生体重均数较既往同孕周、未使用地塞米松新生儿相比, 从孕 24 周开始, 地塞米松 1 疗程或以上治疗的新生儿出生体重各孕周 24~26 周、27~29 周、30~32 周降低分别是 12g、63g、80g。Banks 等^[3] 也报道皮质类固醇激素治疗与胎儿生长体重降低有关: 710 例早产儿中, 产前接受 1 疗程或以上皮质类固醇激素治疗的新生儿较同孕龄的新生儿体重降低 39 克。令 Steven^[8] 惊奇的是地塞米松短暂治疗可导致新生儿预期出生体重降低, 可能解释为: 地塞米松治疗的可接受性与降低新生儿出生体重自身某些特异因子有联系。

2.2 新生儿体重降低与孕周关系

French 等^[4] 最近证明 166 例小于 33 周妊娠分娩的新生儿, 产前重复皮质类固醇激素治疗与胎儿生长减低之间存在独立联系。大于 33 周妊娠分娩, 产前地塞米松治疗的新生儿也有显著降低出生体重的风险, 孕龄日愈增加但出现体重相对减少有力支持了皮质类固醇激素有关的不良影响^[8]。而 Smith 等^[9] 则认为是妊娠早期体重降低伴随着低出生体重和早产风险的结果, 与足月胎儿相比, 早产胎儿本身注定出生体重就低。虽然地塞米松治疗对胎儿体重有影响, 但不增加新生儿死亡的风险以及也未发现地塞米松多疗程与新生儿死亡有关^[8]。

3 皮质类固醇激素与脑损伤

有关新生儿脑损伤发展变化的病因是复杂的。早产新生儿脑白质本身的脆弱性, 增加其对局部缺血的敏感性^[10]; 脑白质是高代谢分化迅速的组织, 局部缺血再灌注的情况下产生的自由基很容易伤害脑白质细胞^[11]; 导致脑室周围组织的局部缺血主要与早产新生儿大脑微血管和自动调节机制的不成熟有关, 因为新生儿脑循环不能适应血压的变化, 而脑局部缺血和脑高灌注的情况下可影响血压的变化; 一些早产病例的研究发现炎症反应与脑室周围白质软化症 (PVL) 的发展有关^[12]。PVL 是脑瘫声像图的标志, 声像图表现为产后持续 7 天低回声或任何低回声损伤。Joseph 等^[13] 回顾性分析产前使用和未使用皮质类固醇激素 24~34 周、出生体重 500~1 750g 早产儿, 根据早产儿产后 3 天、7 天前脑声像图, 发现产前皮质类固醇激素治疗, 发生 PVL 伴 IVH 的风险降低 56%; 不伴 IVH 的 PVL 风险降低 58%, 并证明产前类固醇的使用能显著降低 PVL 的发生, 他们认为类固醇激素降低脑损伤临床益处为: 激素能加速新生儿脑组织细胞分化和提前早熟^[14], 从而较短时间内营养物质能充分供应脑室周围组织, 减少脑室周围白质分界, 脑血管内皮细胞受激素作用分化增强促其成熟^[15], 脑灌注自动调节机制加速完善; 已证实类固醇激素能刺激降低神经细胞损伤有关的抗氧化剂酵素的活性, 降低与 PVL 有关的全身炎症反应的严重性^[12,13]。连续追踪调查至 12 岁, 曾为促进胎儿肺成熟给其母使用皮质类固醇激素治疗的儿童, 尚未发现对神经系统发育有不良影响^[16]。虽然地塞米松和倍他米松有相似的激素作用以及相似血浆半衰期, 但 Baud 等^[14] 报道预防新生儿 PVL, 倍他米松比地塞米松更有效。

4 组织绒毛膜羊膜炎 (HCA) 与产前皮质类固醇激素治疗

HCA 与早产、胎膜早破 (PROM)、新生儿脑瘫有关, 尤其与 PROM 关系密切, 有 HCA 的较无 HCA 孕妇平均早 2 周分娩, 且较低的孕龄和出生体重增加新生儿发病率。Andrew 等^[17] 分析 527 例体重 1 750g 产后病检有绒毛膜羊膜炎存在情况下, 皮质类固醇激素治疗组较未治疗组极显著地降低 RDS (39.6% vs 55.9%, $P < 0.001$)、IVH 和 PVL (21.9% vs 36.9%, $P < 0.001$)、广泛脑损害 (7.7% vs 18.4%, $P < 0.001$) 新生儿死亡 (8.3% vs 16.2%, $P < 0.01$) 以及 5 分钟 Apgar 评分 < 7 (18% vs 33.5%, $P < 0.001$) 发生率, 同时新生儿败血症并没有增加 (18.3% vs 14%, $P > 0.24$)。研究者认为: 积极发现产前亚临床感染 (绒毛膜羊膜炎亚临床感染指标: 母体血浆中的 C 反应蛋白, 羊水葡萄糖、L-乳酸脱氢酶、白细胞计数、补体 C3、IL-6、IL-8、细胞色素等改变), 皮质类固醇激素联合抗生素可以在产前使用。

同时, 研究还发现^[18] 绒毛膜羊膜炎存在的早产胎盘绒毛仍有很高的生物利用率, 因此对绒毛膜羊膜炎存在情况下进行产前类固醇激素的研究运用是有必要的。

参考文献:

- [1] Leviton LC, Goldenberg RL, Baker CS, et al. Methods to encourage the use of antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation: A randomized controlled trial[J]. JAMA, 1999, 281: 46-52.

- [2] Stephen T , David E , Roger B . Is betamethasone effective longer than 7 Days after treatment [J] ? AM J Obstet Gynecol ,2001 ,97 (4) :491 - 493 .
- [3] Banks BA , Chaan A , Morgan MA , *et al* . Multiple courses of corticosteroids and outcome of premature neonates[J] . AM J Obstet Gynecol ,1999 ,181 :709 - 717 .
- [4] French NP , Hagan R , Evans SF , *et al* . Repeated antenatal corticosteroids : Size at birth and subsequent development[J] . AM J Obstet Gynecol ,1999 ,180 :114 - 121 .
- [5] Papile LA , Tyson JE , Stoll BY , *et al* . A multicenter trial of two dexamethasone regimens in ventilator - dependent premature infants[J] . N Engl J Med ,1998 ,338 :1112 - 1118 .
- [6] Jobe AH , Newnham J , Willet K , *et al* . Fetal versus maternal and gestational age effects of repetitive antenatal glucocorticoids [J] . Pediatrics ,1998 ,102 :1116 - 1125 .
- [7] Newnham JP , Evans SF , Godfrey ME , *et al* . Maternal ,but not fetal ,administration of corticosteroids restricts fetal growth[J] . J Matern Fetal Med ,1999 ,8 :81 - 87 .
- [8] Steven L , Jeanne S , Donald D , *et al* . Antenatal dexamethasone and decreased birth weight[J] . Am J Obstet Gynecol ,2001 ,97 (4) :485 - 489 .
- [9] Smith GCS , Smith MFS , Mcnay MB , *et al* . First - trimester growth and the risk of low birth weight[J] . N Engl J Med ,1998 ,339 :1817 - 1822 .
- [10] Volpe J . Brain injury in the premature infant in : du Plessis AJ ed Clinics in perinatology [J] . Philadelphia : WB Saunders , 1997 ,567 - 587 .
- [11] Hirsch E , Blanchard R , Mehta S . Differential fetal and maternal contributions to the cytokine milieu in the murine model of infection - induced preterm birth [J] . Am J Obstet Gynecol , 1999 ,180 :429 - 434 .
- [12] Martinez E , Figueroa R , Gary D , *et al* . Elevated amniotic fluid interleukin - 6 as a predictor of neonatal periventricular leukomalacia and intraventricular hemorrhage [J] . Matern Fetal Invest ,1998 ,8 :101 - 107 .
- [13] Joseph C , Uma V , Paul F , *et al* . Antenatal steroids and neonatal periventricular leukomalacia [J] . AM J Obstet Gynecol , 2001 ,97(1) :135 - 138 .
- [14] Baud O , Foix LH L , Kaminski M , *et al* . Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants[J] . N Engl J Med ,1999 ,341 :1190 - 1196 .
- [15] Tassant P , Richter JA , Barankay A , *et al* . Does high - dose methylprednisone in aprotinin - treated patients attenuate the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting procedure ? [J] . Cardiothorac Vasc Arrest ,1999 ,13 : 165 - 172 .
- [16] Salokopi T , Sajaniemi N , Hallback H , *et al* . Randomized study of the effect of antenatal dexamethasone on growth and development of premature children at the corrected age of 2 years [J] . Acta Paediatr ,1997 ,86 :294 - 298 .
- [17] Andrew E , Uma V , Debra B , *et al* . Histologic Chorioamnionitis , Antenatal steroids , and Perinatal Outcomes[J] . AM J Obstet Gynecol ,2000 ,96(9) :333 - 336 .
- [18] Yoon BH , Romero R , Park JS , *et al* . Microbial invasion of the amniotic cavity with ureaplasma urealyticum is associated with a robust host response in fetal , amniotic , and maternal compartments[J] . AM J Obstet Gynecol ,1998 ,179 :1254 - 1260 .

多囊卵巢综合征不成熟卵细胞体外成熟培养的研究进展

西安交通大学第一医院妇产科(710061) 胡海燕 王红娟* 综述 陈晓燕 曹缙孙 审校

摘要 :多囊卵巢综合征(PCOS)是一种最常见的内分泌紊乱性疾病,也是引起女性不孕的常见病因。PCOS的治疗过程中,由于卵巢的特殊性,常出现促排卵失败或发生卵巢过度刺激综合征。近年来,随着不成熟卵细胞体外成熟培养技术的发展,从PCOS患者卵巢中获取不成熟卵细胞使在体外适宜的环境中成熟,从而为解决PCOS的不孕问题提供了新的治疗途径。本文就近年来有关PCOS不成熟卵细胞体外成熟培养的研究进行综述。

关键词 :多囊卵巢综合征 ;不成熟卵细胞 ;体外成熟培养

中图分类号 :R711.75 文献标识码 :A 文章编号 :1008 2514(2002)05 0208 04

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种病因复杂、临床表现多型的内分泌疾病。主要内分泌紊乱包括:黄体生成素(LH)与卵泡刺激素(FSH)比例增加,雄激素水平过高及不同程度的胰岛素抵抗;典型临床表现为月经异常(稀发、量少、闭经)、多毛、痤疮、肥胖、持续性无排卵及不孕。超声显示双侧卵巢多

囊样改变及不同程度的髓质回声增强。据统计PCOS在无排卵性不孕妇女中约占10%^[1]。PCOS不孕的治疗常采用促排卵或体外受精-胚胎移植(IVF-ET)方案。促排卵过程中,少数病人对促排卵药物的反应性低,导致治疗失败;而多数卵巢的敏感性高,不可避免地发生卵巢过度刺激综合征(OHSS)。

收稿日期 :2002 02 05

作者简介 胡海燕(1977 -) ,女 ,在读硕士 ,研究方向为妇科生殖内分泌。

* 陕西西安市户县人民医院妇产科

近年来,一些学者根据 PCOS 卵巢内持续存在多个小卵泡(直径 2~10mm)的特点,采用不成熟卵细胞体外成熟培养技术,用于 PCOS 不孕的治疗。此方案的实施可避免 OHSS 的发生,减少费用、缩短治疗周期,减少取卵次数,减轻病人痛苦;并为卵细胞库的建立提供基础。此外,它也可作为一种生物模型,帮助我们了解和掌握卵细胞成熟的过程。

1 不成熟卵细胞体外成熟培养的发展简史

Pincus 和 Enzmann(1935 年)在家兔实验中首次获得不成熟卵细胞体外成熟培养的成功。由此得到启示:可从人卵巢中获取不成熟卵细胞,进行体外培养成熟后,经 IVF-ET 进行临床不孕症的治疗。

Veek 等(1983 年)首次报道了自 IVF 周期获取不成熟卵细胞并进行体外培养成熟、受精、胚胎移植后成功妊娠的病例。为不成熟卵细胞的体外成熟培养提供了基础。

Cha 等(1991 年)从人类自然月经周期中获取不成熟卵细胞,体外培养成熟后,通过 IVF-ET 诞生了一例试管婴儿。开始了真正意义的卵细胞体外成熟培养的临床应用。

Trouson(1994 年)对 PCOS 患者卵巢内不成熟卵细胞体外成熟的能力进行了研究:抽吸的不成熟卵细胞在添加 10% 胎脐血清(FCS) + 0.075IU 人绝经期促性腺激素(HMG) + 0.5IU 绒毛膜促性腺激素(HCG)的培养液中培养 48~54 小时后,81% 不成熟卵细胞达 M 期,进行 IVF-ET 后足月分娩一活婴。从而证实 PCOS 不成熟卵细胞也具有体外成熟、受精及移植后着床的能力。

2 不成熟卵细胞的获取

不成熟卵细胞的获取是体外成熟培养的第一步。所取卵细胞的数量和质量关系到体外培养的成熟率、受精率及移植率。

2.1 内分泌状态的影响

PCOS 患者卵巢内存在多个小卵泡,常处于发育停滞状态;目前,虽认为它们在体外可完成减数分裂成熟,但研究发现睾酮(T)可明显降低卵细胞生长潜力及胚胎发育能力^[2],因此高雄激素血症的 PCOS 患者其不成熟卵细胞的体外成熟率可能较低。

2.2 卵细胞大小的影响

从 PCOS 卵巢中可抽取多个小卵泡,但仅部分卵细胞可体外成熟。未受外源性促性腺激素刺激的人卵细胞,其体外减数分裂和成熟能力依赖于卵泡大小,从直径 < 5mm 卵泡中抽吸的卵细胞很少能完成第一次减数分裂,即使形成胚胎,其存活能力也低^[3]。因此,多主张抽吸直径 > 5mm 卵泡中的不成熟卵细胞进行体外培养。

2.3 取卵时间的确定

不成熟卵细胞的获取在自然月经周期中,一般多于周期 5~7 天取卵,此期的取卵率较高;也有人认为无排卵的 PCOS 患者可随时取卵。但有报道自然月经周期收集的不成熟卵细胞,3/4 已出现不同程度的退化征象^[4],其中部分卵细胞难以恢复至正常成熟轨道,影响体外成熟率。若在月经周期的早期给予外源性促性腺激素后,可增加取卵的数量,恢复部分卵细胞的生长能力。

月经周期第 3 天开始应用重组 FSH(rFSH) 150IU/d,连续用 3 天,于停药后 8~9 天取卵,与未用药组相比,M 期成熟率明显升高(59% : 44%; $P < 0.05$),受精率及卵裂率无明显差

异^[5]。另有学者^[6,7]报道月经周期第 10~14 天,取卵前 36 小时给予 HCG 1 万单位肌注后,虽取卵数、受精率及卵裂率无明显差别,但体外培养 24 小时、48 小时成熟率明显提高(分别达 7.1% : 84.3%)。目前,对于是否进行取卵前的药物准备尚存在争论。

2.4 卵细胞的完整性

体内卵细胞胞浆及胞核的成熟需要卵丘细胞及它们之间的缝隙连接进行双向信号传递,以保持细胞代谢偶联和电偶联。取卵时虽打破了整个卵泡的周期性,但卵丘细胞之间的紧密连接仍存在,可支持卵细胞的体外成熟。已证实无卵丘的裸卵发育能力低于有完整卵丘的卵细胞^[8,9],因此取卵时应尽量保持卵丘的完整。

2.5 获取不成熟卵细胞的技术

阴道超声引导下卵泡穿刺术是一种常用的方法。吸卵压力一般为 10~15kPa(75~113 mmHg),近来 Kwang Y^[10] 研究发现采用特殊抽吸针(Cook Co., Spencer, IN)在 7.5kPa(56 mmHg)压力时,取卵率并无明显下降。另外,也有采用腹腔镜下直视取卵,卵巢楔形切除术后体视显微镜下寻找不成熟卵细胞。何种方式较佳尚无比较性研究。

3 不成熟卵细胞的体外成熟培养

自 Trouson 证明 PCOS 卵巢中不成熟卵细胞可体外成熟以来,学者们进行了大量的研究以提高体外成熟的成熟率。

3.1 寻求适宜的体外培养系统

培养系统是指不成熟卵细胞体外生长的环境,在此环境中卵细胞完成减数分裂成熟,以具备受精的能力,为后期形成高质量的胚胎提供保证。

3.1.1 卵泡液的添加

在体外,可模拟体内正常卵泡液环境以培养不成熟卵细胞成熟。生理情况下卵泡液中的减数分裂激活甾醇(MAS)具有促进卵细胞胞核成熟的功能。培养液中添加 MAS 30 μ g/mL 后明显提高 PCO 患者卵细胞体外存活的能力^[11]。虽然,卵泡液中也含有抑制卵细胞成熟的物质,但成熟卵泡液中抑制物的含量低于促成熟物质。有学者将 Ham'SF 10 + 50% 成熟卵泡液(FF)与 Ham'SF 10 + 20% 胎脐血清(FCS)相比,结果显示不成熟卵细胞在前者的成熟率、卵裂率明显高于后者(55.8% : 35.9% : 81.0% : 31.6%),说明在培养液中加适量的成熟卵泡液可促进不成熟卵细胞体外成熟。

3.1.2 促性腺激素的添加

促性腺激素通过 cAMP 途径促进颗粒细胞增生、卵丘细胞膨散,通过刺激颗粒细胞分泌成熟促进物,间接或直接作用于卵细胞,启动卵细胞的减数分裂。体外培养系统中添加促性腺激素通过此途径可提高不成熟卵细胞的成熟率和卵裂率。有报道在培养液 Ham'SF 10 + 7.5% 灭活血清中添加 HMG 75IU 后,不成熟卵细胞的成熟率、受精率明显高于未添加组(73.5% : 35.6% : 64.0% : 36.4%)。胎牛血清(FBS)及人血清中含有卵细胞成熟所需的营养物质及生长调节因子,与促性腺激素协同作用可提高体外卵细胞的成熟率。组织培养液 - 199(TCM - 199) + 20% FBS + 10IU/L 孕马血清促性腺激素(PMSG) + 10IU/LhCG 与既往 Ham'SF 10 + 卵泡液或腹腔液相比,前者有更多的卵细胞成熟^[10]。此外,促性腺激素增强不成熟卵细胞体外成熟的能力显著高于成熟卵泡液(41.8% : 21.1%; $P < 0.05$)。这可能与成熟卵泡液中含有一定浓度的

抑制物有关。

3.1.3 生长因子的添加

含有适宜浓度卵泡液及 HMG 的培养介质中添加一定浓度的表皮生长因子(EGF)可增强卵细胞的生长潜力。曾有比较 HMG75IU/L、150IU/L + 20%、40% 人卵泡液 + EGF 6 μ g/L、12 μ g/L 的 4 种组合中,以 HMG150IU/L + 40% 卵泡液 + EGF6 μ g/L 的成熟率最高 38% ($P < 0.05$),其中 EGF 的存在显得尤为重要,它可增强 HMG 的作用^[12]。有研究^[13]报道 IGF-1 可通过上调 bcl-2 mRNA 的表达和下调野生型 P53 基因 mRNA 的表达影响生发卵泡裂解,它是卵细胞减数分裂的标志。在促卵细胞成熟方面,适量浓度的 IGF-1 的作用强于 EGF。

3.1.4 其它添加剂

目前认为,卵细胞胞质不完全成熟将影响受精卵进一步卵裂,促进胞质成熟以改善植入前胚胎质量显得尤其重要。研究^[14]发现培养液中添加半胱氨酸或谷氨酸后,卵细胞胞质中的谷胱甘肽含量增加,体外受精的早期胚胎质量得到改善,但这些添加剂是否确实影响胞质成熟尚不清楚。

3.2 体外培养时间

卵细胞生长后期,生长能力的产生依赖于 RNA 的储备,延长成熟期(胞核成熟前)可提供必要的转录和翻译变化^[9]。一般培养时间为 24~54 小时。实验研究发现,与培养 36 小时比较 28 小时的成熟率、受精率、卵裂率及临床妊娠率是相似的^[15]。培养时间过长,可引起透明带硬化、厚度增加,精子穿透困难。近年来,随着单精子胞浆内注射(ICSI)的临床应用,发现 ICSI 可以克服透明带硬化带来的受精困难。故有人认为在应用 ICSI 时,体外成熟培养时间可适当延长。但通过延长培养时间来改善胞质成熟的条件仍需进一步明确。

4 体外受精及胚胎培养

体外成熟的卵细胞经过显微授精后,置入添加 10%~20% 灭活血清的适宜培养液如 TCM-199、改良 Ham'SF 10 或 HTF 中,使受精卵得以卵裂生长,发育成能够存活的胚胎。有主张通过共培养来提高胚胎的质量及着床率。培养液中的辅助细胞如输卵管上皮细胞可提供类似人体内卵裂的环境,清除胚胎代谢废物,减轻毒害作用,提高卵裂率及胚胎质量,但此辅助细胞的生存能力低,易受外界环境影响^[16]。此外,共培养可克服细胞胚胎发育停滞,解决胚胎移植的不同步。移植时选择卵裂球对称、含碎片少、卵裂球间粘附性大及透明带薄的胚胎,可提高着床率。

5 子宫内膜的同步化

子宫内膜与胚胎发育同步化是着床成功的基础。子宫内膜“种植窗口期”胚胎的着床率最高。获取不成熟卵细胞时,存在子宫内膜发育不良的问题,故常需用外源性雌、孕激素促使子宫内膜发育,以达到内膜与胚胎发育的同步化。但用药剂量、起始时间尚无统一的标准。有研究者从取卵日开始给予 E₂ 2mg/天,48 小时后补充 P100mg 每日两次,认为有利于内膜的同步化。Jeffrey^[17]将月经周期第 2 或第 3 天的内膜准备与周期第 6 天的进行比较,发现月经周期第 2 或 3 天开始给予 E₂ 4mg/天准备内膜时,干扰了卵细胞胞浆、胞核成熟的能力,降低体外成熟率和卵裂率;而月经周期第 6 天以内膜厚度决定 E₂ 的起始剂量及递增量,取卵日以 8mg/天作为维持量,取卵第 1 天补充 P 50mg,第 2 天以 100mg 持续至胚胎移植后

14 天妊娠实验。研究结果显示月经周期第 6 天开始用 E₂ 的成熟率 60%,受精率 75%,卵裂率 92%,并产生临床妊娠。另外,可通过超声监测其形态变化评价内膜容受性,多普勒超声所测子宫动脉血流指数为 2.00~2.99 组的着床率较高^[18]。

6 结束语

目前,不成熟卵细胞体外成熟培养技术仍处于探索阶段。据统计非 PCOS 患者 80% 不成熟卵细胞在加有促性腺激素的培养系统中能达到 M 期,85% 的成熟卵细胞能够受精及卵裂,但 PCOS 不成熟卵细胞的体外成熟能力相对较低,这可能与取卵前不成熟卵细胞受到的不可逆性功能损伤有关;另外,卵细胞内蛋白质合成异常及钙信号失常可解释低质量胚胎形成的部分原因,而关键因素在于人们对胞质成熟的机制尚未完全阐明。当前需要解决的关键问题是:取卵前内膜的准备;取卵时机的选择;培养系统的合理组合及培养时间的确定。

参考文献:

- [1] Gilling SC. Polycystic ovary syndrome [J]. *Reprod Med Rev*, 1993, 2: 15-32.
- [2] Anderies ZC. The effect of testosterone on the maturation and development capacity of murine oocytes in vitro [J]. *Hum Reprod*, 1995, 10: 2377-2381.
- [3] Karen L, Erwin M. The relationship between size and maturation in vitro in the unstimulated human oocyte [J]. *Fertil Steril*, 1995, 63(2): 404-410.
- [4] Gomez E, Tarin JJ, Rellicer A. Oocyte maturation in human: the role of gonadotropins and growth factors [J]. *Fertil Steril*, 1993, 60: 42-47.
- [5] Mikkelsen AL, Lindenberg S. Benefit of FSH priming of women with PCOS to the in vitro maturation procedure and the outcome: a randomized prospective study [J]. *Reproduction*, 2001, 122(4): 587-592.
- [6] Chian RC, Buckett WM. Prospective randomized study of human chorionic gonadotrophin priming before immature oocyte retrieved from unstimulated women with polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2000, 15(1): 165-170.
- [7] Chian RC, Buckett WM, Too LL, et al. Pregnancies resulting from in vitro matured oocytes retrieved from patients with polycystic ovary syndrome after priming with human chorionic gonadotropin [J]. *Fertil Steril*, 1999, 72(4): 639-642.
- [8] Byskov AG, Anderson CY. Cumulus cells of oocytes cumulus complexes secrete a meiosis-activating substance when stimulated with FSH [J]. *Mol Reprod Dev*, 1997, 46: 296-300.
- [9] Smitz J, Nogueira D, Albano C, et al. Improving in vitro maturation of oocytes in the human taking lessons from experiences in animal species [J]. *Reprod Somest Anim*, 2001, 36(1): 11-17.
- [10] Kwang Y, Se Y, Hyung M, et al. Pregnancies and deliveries after in vitro maturation culture followed by in vivo in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2000, 75(3): 978-983.
- [11] Cavilla JL, Kennedy CR, Baltzen M, et al. The effects of meiosis activating sterol on in vitro maturation and fertilization of human oocytes from stimulated and unstimulated ovaries [J]. *Hum Reprod*, 2001, 16(3): 547-555.
- [12] Goud PT, Goud AP, Qian C, et al. In vitro maturation of hu-

- man germinal vesicle stage oocyte role of cumulus cells and epidermal growth factor in the culture medium[J]. Hum Reprod, 1998, 13(7):1638 - 1644.
- [13] Weber GW, Sullivan CV. Effects of insulin-like growth factor on in vitro final oocyte maturation and ovarian steroidogenesis in striped bass[J]. Molec Sexatilis Biol, 2000, 63(4):1049 - 1057.
- [14] Grupen CG. Cysteamine enhances in vitro development of porcine oocytes matured and fertilized in vitro [J]. Biol Reprod, 1995, 53:173 - 176.
- [15] Wee YT. Potention of human oocytes maturation in vitro throung 28 or 36 hours[J]. Fertil Steril, 2000, 73(3):561 - 563.
- [16] Hwu YM, Lee RK, Chen CP, et al. Development of hatching blastocysts from immature human oocytes following in vitro maturation and fertilization using a co-culture system[J]. Hum Reprod, 1998, 13(6):1916 - 1921.
- [17] Jeffrey B, Kristen M. Unstimulated immature oocyte retrieval: early versus midfollicular endometrial priming[J]. Fertil Steril, 1997, 67(4):616 - 620.
- [18] Steer CV. The use of transvinal color flow imaging after in vitro fertilization to identify optimum uterine receptivity before embryo transfer[J]. Fertil steril, 1992, 57(3):372 - 376.

羊水胎粪污染

广州市妇婴医院妇产科(510180) 李东至综述 何平审校

摘要 :羊水胎粪污染在产科临床很常见,大多数产科医师认为胎粪排出与胎儿缺氧有关,有时甚至成为终止妊娠的唯一指征。但羊水胎粪污染与胎儿缺氧、特别是与胎粪吸入综合征(MAS)的关系一直存在争论。目前认为,简单地将羊水胎粪污染当作一个独立的胎儿缺氧指标证据不足,而用胎粪吸入也远不能解释 MAS 的病理生理。MAS 的发生机制要复杂得多,它可能表明胎儿在分娩前已出现宫内慢性缺氧和/或宫内感染,引起持续性肺动脉高压,导致新生儿缺氧。

关键词 羊水;胎粪;胎粪吸入综合征;缺氧

中图分类号:R714.43 文献标识码:A 文章编号:1008-2514(2002)05-0211-03

羊水胎粪污染是产科常见的临床表现,大多数产科医师认为胎粪排出是胎儿对缺氧的反应。但羊水胎粪污染与胎儿缺氧的关系,特别是在胎粪吸入综合征(meconium aspiration syndrome, MAS)发病中的作用一直存在争议。本文综述近年对羊水胎粪污染研究的有关进展。

1 胎粪排出

胎粪是胎儿肠道内容物,由胎毛、破碎上皮细胞、粘液以及胆色素组成。近年还发现胎粪内有胰酶、IL-8 和磷脂酶 A₂ 成分,这些为炎症介质,胎儿吸入后可能会在胎肺和胎盘引起炎症反应^[1,2]。胎粪最早在孕 10~12 周形成,过去认为,孕早期由于胎儿肛门括约肌功能未成熟,胎粪很容易进入羊水,而在孕后期羊水胎粪污染则视为异常。实际上,遗传学诊断行羊膜腔穿刺抽到绿色羊水的机会仅 1%~3%,而其中大部分还是血红蛋白降解产物所致,偶为胎粪污染。据统计,孕 36 周前羊水中鲜有胎粪污染,36~42 周为 25%,超过 42 周为 50%。胎粪排出受胎儿体内激素和神经调节。胃动素是引起肠蠕动和排粪的主要激素,其水平随孕期进展而上升,在过期妊娠儿最高,在羊水胎粪污染的新生儿较羊水清的同孕龄儿显著增高。胎粪排出还有赖于胎儿胃肠神经丛及副交感神经系统的发育完善。另外,胎儿窘迫也能诱导胎粪排出。羊水胎粪污染时宫腔内组织污染的程度取决于胎粪浓度、暴露时间和不同组织类型^[3]。新生儿指甲着色约需 6 小时,胎脂着色一般需要 15 小时。病理学检查发现羊水胎粪污染胎盘具有特征性改变:污染 1 小时,羊膜上皮细胞出现排列紊乱、堆

积,核淡染甚至消失,羊膜内巨噬细胞染成黄绿色,体积增大;污染 3 小时,胎盘和脐带大体已深染,绒毛膜中巨噬细胞着色明显;污染 16 小时,脐带可见溃疡和撕裂,脐血管和绒毛膜板血管发生坏死,血管局部炎症反应,大量胎粪污染巨噬细胞聚集。这就是为什么羊水胎粪污染胎盘要常规送病理学检查,以便能初步判断出胎粪排出时间。

2 羊水胎粪污染与胎儿缺氧

羊水胎粪污染在过期妊娠很常见^[4]。大多数合并羊水胎粪污染的新生儿预后良好,另一方面,许多因缺氧而致死产时并无胎粪污染。因此简单地将羊水胎粪污染当作一个独立的胎儿缺氧指标似乎证据不足。临床实践证明,若胎心率监护结果正常,羊水胎粪污染儿的预后并不比无羊水污染儿更差;相反,若胎心率监护结果异常,无羊水污染儿的预后并不比羊水胎粪污染儿更好^[5]。一项围产期协作临床研究发现,64% 羊水胎粪污染与绒毛膜羊膜炎相关,6% 与过期妊娠相关,6% 与引起低血流量的疾病相关,另有小部分与高龄孕妇、吸烟及先天畸形有关。但当把新生儿分为窒息组和非窒息组时,发现两组的羊水胎粪污染发生率无显著性差异^[6]。在妊娠的新西兰兔实验发现^[7],阻断子宫动脉引起胎儿缺氧后未见胎儿肠蠕动增加,却发现生理性排出胎粪的羊水清除机制受损。

3 胎粪吸入

胎粪吸入解剖学定义为声带以下存在胎粪,其发生机制有两种:胎儿深呼吸或喘息(gasping)^[8]。在正常非窒息胎儿,进出肺的液体净流量为流出量。据观察,正常胎儿呼吸运动

在 90% 情况下表现为浅的、规则的呼吸,伴随着液体进出声带;只有 10% 情况下,胎儿出现深大呼吸,液体流入量增加。这种呼吸运动随孕龄而增多,其发生机制不明,但被视为生理现象。胎儿喘息只发生于病理状态,通常继发于血 $p\text{CO}_2$ 中度升高或胎盘功能不全所致的严重酸中毒。在胎羊的实验表明,脐带阻塞可引起胎粪排出、喘息和胎粪吸入,并且观察到血 $p\text{CO}_2$ 仅上升 0.667kPa(5mmHg)(相当于一过性脐带受压)即可导致胎羊喘息。缺氧加重高碳酸血症引起喘息,但缺氧时间延长却抑制胎羊的呼吸运动。有人报道在胎死宫内前 24~72 小时的人胎儿也观察到喘息现象,提示此时胎儿可能已有胎粪吸入。另外,对死胎和尚无呼吸而死亡的新生儿尸检也发现了声带以下存在胎粪。临床上也发现,有时即使在新生儿自主呼吸前由产科医师清理呼吸道或由儿科医师行气管插管吸引,但仍会发生严重的吸入性肺疾病。以上这些事实均提示,由胎儿呼吸或喘息引起的损伤性疾病并不一定总在分娩时发生。

4 羊水胎粪污染与 MAS

虽然羊水胎粪污染临床上约占妊娠的 14%,但与之相关的严重疾病, MAS 并不多见,约占羊水胎粪污染儿的 11%。MAS 可根据严重程度分为轻度、中度和重度。MAS 相关的死亡仅见于重度病例,死亡率约为 12%。MAS 的确切病因目前尚不清楚。70 年代, MAS 被视为新生儿首次呼吸时吸入胎粪所致。因此,当时的观点认为只要分娩时尽量吸净胎儿鼻咽部及气管就可预防 MAS。但结果发现,这一措施确能降低轻、中度 MAS,而重度 MAS 的发生率未受影响^[9,10]。MAS 的主要临床表现为缺氧,持续肺动脉高压(persistent pulmonary hypertension, PPH)占重度 MAS 的 40%,占极度缺氧而必需体外生命支持(ECMO)MAS 的 75%,占最终导致新生儿死亡 MAS 的 100%^[11]。在一项 82 例胎粪吸入病例研究中,重度 MAS 儿发生 PPH 显著高于轻度 MAS(33% vs 7%),而在所有新生儿 PPH 病例中, MAS 占 60%。PPH 的病理生理特征为主动脉导管或卵圆孔发生右向左分流,为肺血管阻力增高的结果。其原因可能为肺血管反应性的一过性痉挛,或肺血管结构性改变,即小血管平滑肌增生,正常时无平滑肌细胞的远断终末细支气管小血管和肺泡血管壁出现平滑肌。因此,一旦出现 PPH,将导致缺氧,代谢性酸中毒,进一步引发肺血管收缩,形成恶性循环。对生后 48 小时内死亡的严重 MAS 儿尸检结果发现,肺内非弹性小血管壁平滑肌形成符合率为 100%。一般情况下,血管壁平滑肌形成至少需要 3~8 天,这提示胎儿出生前在宫内已受到长时间损害。

为了建立 MAS 模型,很多学者采用在新生动物自主呼吸前灌注胎粪的方法,但实验结果表明,单纯胎粪存在并不能诱发严重的肺疾患。这些研究发现:吸入胎粪的新生动物肺病变与吸入无污染羊水者相似;新生动物 48~72 小时后恢复正常;吸入胎粪本身不足以产生严重 MAS 的组织学和病理生理变化。总而言之,用单纯胎粪吸入的方法不能复制出 MAS 模型。临床资料也表明,新生儿气道内存在胎粪与临床症状并无相关性。因为三分之二气管内有胎粪儿无呼吸系统疾病,而一半患病且有胎粪污染儿肺中却无胎粪吸入。另外,只有约二分之一的 MAS 儿声带下证实存在胎粪。如果胎粪吸入引起严重 MAS 的话,疾病严重程度将与胎粪摄入量、暴露时间以及胎粪浓度有关。但目前尚无这方面相关性的报

道。Thureen 等^[11]报道 8 例生后 48 小时内死亡的严重 MAS 儿,产时及尸检均未发现大量胎粪吸入或阻塞气道。相反,即使产后严格清理新生儿呼吸道,仍有 37% 新生儿气管内存在胎粪,9% 将发展为 MAS。一些作者采用羊膜腔灌注方法治疗羊水胎粪污染,其理论依据是,如果 MAS 是产时发生,羊水灌注可稀释胎粪从而降低 MAS 发生率。初步结果表明^[12,13],羊水灌注组 MAS 发生率较对照组减低,同时胎儿窘迫率减少。但由于这些临床研究的对照组不采用羊水灌注(即使出现严重的胎心率变异),因此很难排除羊水灌注是通过缓解了脐带受压的机会而保护胎儿。一项临床随机对照试验观察了产时羊水灌注治疗足月妊娠中、重度羊水胎粪污染,治疗组每例均行预防性羊水灌注,对照组只有出现胎心率减速变异时才行羊水灌注,结果两组妊娠结局无显著性差异,胎粪吸入及 MAS 发生率相似。这说明产时稀释或清除污染羊水不能阻止胎粪吸入,引起 MAS 的病理因子在分娩前已经存在。事实也证明,许多严重 MAS 发生于择期剖宫产新生儿。既然单用胎粪吸入无法解释 MAS 发生,最近有学者提出以下两种情况似乎更符合 MAS 的病理生理。

4.1 胎儿宫内慢性窒息

Claussen 等^[14]发现过期妊娠儿较足月儿 MAS 发生机会更大。这常常被认为是过期妊娠伴胎粪排出较多,实际上它有可能反映了胎盘功能老化。Thureen 等^[11]报告了 6 例新生儿 48 小时内死亡的严重 MAS 胎盘呈缺氧改变。更有作者发现,在由于慢性缺氧而导致死胎或 48 小时内死亡的新生儿存在 PPH 改变,而不伴羊水胎粪污染。因此,胎儿宫内慢性窒息可能导致 PPH 发生,在部分病例合并胎粪排出而被诊断为 MAS。动物实验也表明,激活转录因子(ATF)-2 基因突变纯合子小鼠,由于体内缺氧诱导的基因高度表达出生后很快死亡,其病理解剖酷似 MAS^[15]。

4.2 宫内感染

MAS 常与绒毛膜羊膜炎同时存在,重度患者的发生率为 74%,而正常足月妊娠不到 5%^[16]。宫内感染的严重结局,新生儿脓毒症的发生率在严重 MAS 儿是合并羊水胎粪污染儿的 6 倍。在早产患者,羊膜腔穿刺为胎粪污染羊水,其羊水培养阳性率较无污染羊水显著增高^[17]。更为重要的是,严重 MAS 的早产儿几乎总是合并新生儿脓毒症,羊水培养阳性,组织学上为绒毛膜羊膜炎。经过研究分析发现,产前预测严重 MAS 最有价值的单项指标为胎儿心动过速,若阳性,新生儿需要机械通气的机会增加 26 倍。晚期和变异减速与严重 MAS 无显著相关性,若能排除胎儿心律失常,母亲未使用拟交感药物,胎儿心动过速为反映宫内感染的敏感指标,常在母亲体温升高之前出现。目前尚不清楚胎粪排出与宫内感染的关系,是胎儿咽下羊水水中的细菌刺激了肠蠕动,还是羊水内胎粪促进了细菌生长^[18]。一项临床随机研究在合并羊水胎粪污染患者的产程中预防性使用广谱抗生素,结果治疗组绒毛膜羊膜炎发生率显著降低,但两组新生儿脓毒症的发生率无差异。不过研究者未报告两组 MAS 发生情况。由于发展至新生儿脓毒症的时间要超过产程,提示分娩前胎儿已存在宫内感染。在羊水胎粪污染患者给予抗生素是否能预防严重 MAS 尚未见报道。

总之, MAS 的发生远非用胎粪吸入所能解释,羊水胎粪污染可能只是 MAS 病因所致临床结果的一个方面,最终阐明

MAS 的发生机制将有助于更好的对其进行预防和治疗。

参考文献：

- [1] Yamada T, Matsubara S, Minakami H, *et al*. Chemotactic activity for polymorphonuclear leukocytes: meconium versus meconium-stained amniotic fluid[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2000, 44: 275 - 278.
- [2] Yamada T, Minakami H, Matsubara S, *et al*. Meconium-stained amniotic fluid exhibits chemotactic activity for polymorphonuclear leukocytes in vitro[J]. *J Reprod Immunol*, 2000, 46: 21 - 30.
- [3] Benirschke K. Fetal consequences of amniotic fluid meconium[J]. *Contemporary OB/GYN*, 2001, 6: 1 - 12.
- [4] Sedaghatian MR, Othman L, Hossain MM, *et al*. Risk of meconium-stained amniotic fluid in different ethnic groups[J]. *J Perinatol*, 2000, 20: 257 - 261.
- [5] Ziadeh SM, Sunna E. Obstetric and perinatal outcome of pregnancies with term labour and meconium-stained amniotic fluid[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2000, 264: 84 - 87.
- [6] Phelan J, Ahn M, Kirkendall C, *et al*. Meconium is not a sign of fetal distress[J]. *Obstet Gynecol*, 1999, 93: 235.
- [7] Ciftci AO, Tanyel FC, Bingol KM, *et al*. Fetal distress does not affect in utero defecation but does impair the clearance of amniotic fluid[J]. *J Pediatr Surg*, 1999, 34: 246 - 250.
- [8] Hoekstra MO, Haas V, Alderen WM, *et al*. Meconium aspiration[J]. *Pediatrics*, 2000, 106: 867.
- [9] Wiswell TE, Gannon CM, Jacob J, *et al*. Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: results of the multicenter, international collaborative trial[J]. *Pediatrics*, 2000, 105(1 Pt 1): 1 - 7.

- [10] Oriot D, Perez T. Meconium in the amniotic fluid: prevention of meconium aspiration and elective tracheal suction[J]. *Arch Pediatr*, 2001, 8: 211 - 213.
- [11] Thureen P, Hall DM, Hofferberg A, *et al*. Fatal meconium aspiration in spite of appropriate perinatal airway management: pulmonary and placental evidence of prenatal disease[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1997, 176: 967 - 975.
- [12] Hofmeyr GJ. Amnioinfusion for meconium-stained liquor[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2000, 12: 129 - 132.
- [13] Pierce J, Gaudier FL, Sanchez RL. Intrapartum amnioinfusion for meconium-stained fluid: meta-analysis of prospective clinical trials[J]. *Obstet Gynecol*, 2000, 95(6 Pt 2): 1051 - 1056.
- [14] Clausson B, Chattingius S, Axelsson O. Outcomes of post-term births: the role of fetal growth restriction and malformations[J]. *Obstet Gynecol*, 1999, 94: 758 - 762.
- [15] Maekawa T, Bernier F, Sato M, *et al*. Mouse ATF-2 null mutants display features of a severe type of meconium aspiration syndrome[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274: 17813 - 17819.
- [16] Keski NL, Aalto ML, Katila ML, *et al*. Intrauterine inflammation at term: a histopathologic study[J]. *Hum Pathol*, 2000, 31: 841 - 846.
- [17] Robillard PY, Hulsey TC, Perianin J, *et al*. Evaluation of neonatal sepsis screening in a tropical area Part III: Neonatal sepsis in meconium stained deliveries[J]. *West Indian Med J*, 2001, 50: 130 - 132.
- [18] Kalis V, Turek J, Hudec A, *et al*. Meconium and its significance[J]. *Ceska Gynekol*, 2000, 65: 477 - 482.

肩难产

安徽医科大学第一附属医院妇产科(230032) 陶 丽综述 曹云霞审校

摘要：肩难产是产科的严重并发症。巨大儿和妊娠期糖尿病是肩难产的主要高危因素，处理肩难产时避免过度牵拉胎头和施力过快过强可减轻新生儿的损伤。预测肩难产的方法有多种，但目前仍没有很好的方法能避免肩难产的发生。本文从高危因素、处理方法及预测等方面进行综述，以期临床工作提供理论依据。

关键词：肩难产；高危因素；预测

中图分类号：R714.4 文献标识码：A 文章编号：1008-2514(2002)05-0213-03

肩难产是产科的严重并发症，对新生儿及其家庭，以及产科医师都带来不良的影响。肩难产的发生率约 0.15% ~ 0.3%，发生率的差别可能与肩难产定义的不同、人群差异、记录时的偏倚及回顾性研究方法的不同有关。

肩难产对母儿都有严重的影响。新生儿可发生臂丛神经损伤、窒息、锁骨骨折、肱骨骨折等。对母亲可导致软产道损伤、出血、感染等。近年来随着新生儿出生体重的增加及妊娠

期糖尿病患者的增多，肩难产的发生率有升高的趋势，因此对肩难产研究是必要的。本文就肩难产的高危因素和处理方法等作一综述。

1 定义

传统的肩难产的定义是指胎头娩出后胎肩嵌顿于耻骨联合上方，用常规的助产法不能娩出胎儿即是肩难产。也有用困难分娩来定义肩难产，所谓困难分娩是指需要使用旋转

方法,增加牵引力或改变母亲体位才能完成分娩者。1995 年 Spang 等观察了 250 例分娩,并且记录了从娩头到娩前肩、前肩到后肩及后肩到胎体娩出的间隔时间,着重观察的是娩头到娩胎体的间隔时间。结果显示在正常分娩中,胎头娩出后约 24 秒胎体全部娩出,平均的娩头-娩胎体的时间加上两个标准差仍低于 60 秒。因此将肩难产定义为娩头-娩胎体的时间间隔大于 60 秒或者需要辅助方法完成分娩者。

2 高危因素

2.1 巨大儿

巨大儿是肩难产的一个主要的危险因素。通常巨大儿是指出生体重(birth weight, BW) 4 000g,或大于孕龄的第 90 个百分位数。肩难产的发生率随着 BW 的增加而增高,在报道的肩难产病例中有 44%~64%的新生儿 BW > 4 000g。当 BW < 4 000g 时,肩难产的发生率为 1%;当 BW 4 000g 时,其的发生率为 3%~13%;而 BW > 4 500g 时发生率为 14%~35%^[1]。

2.2 糖尿病

许多报道中将糖尿病认定为肩难产的高危因素。在糖尿病妇女中大于胎龄的高出生体重儿和巨大儿的发生率增加。Modanlon 等指出糖尿病妇女的胎儿,其身体径线的测量值如肩径/头径、胸径/头径也与普通的胎儿不同。正是这形状上的不同,而不仅仅是体重增加了分娩的并发症。有的作者指出肩难产实际是骨骼的比例失衡而不是软组织的难产。

2.3 中骨盆助产

一些报道中认为肩难产与阴道助产有关。在肩难产中约 39%~58%的病例有中骨盆助产史^[1]。并且产钳助产与胎吸助产发生肩难产的比例也不同,使用胎吸有更高的发生肩难产的比率。Bofill 等^[2]指出用胎吸组肩难产发生率为 4.7%,而产钳组为 1.9%,并且随着胎吸使用时间延长,尤其是 > 6 分钟时,肩难产的发生率增高。

2.4 前次肩难产

许多文献中指出前次肩难产是重复发生肩难产的危险因素,甚至提出了“一次肩难产,次次剖宫产”。尤其有肩难产严重并发症臂丛神经损伤(brachial plexus injury, BPI),除非本次妊娠的胎儿体重显著小于有肩难产时的胎儿体重,可经阴道分娩,否则应首选剖宫产终止妊娠^[1]。

2.5 男婴

肩难产报道的病例中男婴占的比例比女婴在新生儿中的比例高。可以假定男婴的 BW 比女婴重,使得男婴有更大的风险发生肩难产。在男婴和女婴的身体径线测量方面也有差异,如同有无糖尿病妇女的新生儿间的差异一样。

2.6 产程异常

在许多肩难产中均有产程异常。Gemer^[3]等对无糖尿病的孕妇, BW 在 4 000~4 500g 进行比较发现肩难产组比对照组有更高的产程异常发生率。但目前还不能以产程的特点或模式来预测肩难产。

2.7 母亲过重或体重增加过多

此危险因素导致肩难产可能与巨大儿有关系。母亲过度肥胖是巨大儿的危险因素,相应地也是肩难产的危险因素。Perlow 等指出过度肥胖的孕妇(> 300 磅)发生巨大儿的可能性比对照组显著升高,分别是 30%和 11%。

总之,肩难产的危险因素很多,其中最重要的是巨大儿和

糖尿病。以上高危因素也只在 50%的肩难产病例有体现,因此肩难产在相当大的程度上来说是不能预测的。迅速熟练地处理肩难产是避免严重并发症的最有效的办法。

3 肩难产的处理

3.1 会阴切开法

可以增大操作的空间。

3.2 McROBERTS 法(简称 Mc 法)

Mc 法包括:产妇尽力向腹部屈曲髋部。此法有两点好处:第一,耻骨联合向头侧靠近,并且使腰椎变直,可以松解嵌顿的前肩;第二,使得骨盆最大平面的径线处于最有利的位,即垂直于分娩时的产力。这种方法可明显减少分娩所用的产力。Mc 法单独使用的有效率达 40%~80%。Cheman 等^[4]使用 X 线测量来对比膀胱结石位与 Mc 法时骨盆径线的改变,表明 Mc 法可以增加耻骨联合与骶骨隆凸的倾斜角度,证实了 Mc 法的有效性。

3.3 耻骨上加压法

从胎肩后面直接加压将其推入耻骨联合下,松解嵌顿的前肩,也可以从侧方加压,在前肩的后表面施压(Rubin 法),使胎肩内收,减小双肩径,双肩处于骨盆的斜径上利于分娩。

3.4 旋肩法

1943 年提出 Woods 法,利用力学原理,将骨盆看成螺母,胎肩看成螺钉,在后肩的前面施加压力,使后肩转成前肩。因为骨盆是个倾斜的通道,通过旋转使得嵌顿的前肩从耻骨联合下松解,即可以娩出胎肩。Woods 法可能使胎肩外展而增加了双肩径,故 Rubin 建议在后肩的后面施加压力使得双肩内收,减少双肩径,双肩径旋转到骨盆斜径上松解嵌顿的前肩使得胎肩娩出^[5]。

3.5 娩后肩法

如果旋肩法不能松解嵌顿的前肩,可以试图先娩出后臂:一只手放入阴道在肘前窝加压屈肘,抓住胎手沿胸将手和前臂牵出阴道而娩出后肩,再娩出前肩。此种方法有时因阴道太紧手不能进入而失败。

3.6 Zavarelli 法

即胎头复位法。其他方法失败后可以将胎头回纳入阴道,立即行剖宫产终止分娩。

4 处理肩难产的注意事项

4.1 避免过度牵拉胎头

过度牵拉胎头可并发臂丛神经损伤,因为过度侧牵胎头,牵拉了侧神经根,常可导致上脊髓神经的损伤(C5~C6),最终导致肩和上臂的损伤和麻痹(Erb-duchenne 麻痹)。少数病例可致低位神经根受影响(C7~T1),使手活动障碍(Klumpke 麻痹)。T1~T3 损伤可致非常罕见的 Homer 综合征。

值得庆幸的是在肩难产的病例中 BPI 并不常见,大约 10%,在总分娩中占 0.1%~0.2%^[1]。而且严重的持续性 BPI 只占少数,多数 BPI 在生后一月恢复。Jennett 等(1992)报道 54%的 BPI 并不与临床上可见的肩难产有关,他们认为子宫不协调的收缩及不协调的宫内力量可能在分娩期甚至在产前起作用。

4.2 避免牵拉力过快过强

在一系列的力学测试中,Allen 等发现随着分娩难度的增加,使用的牵拉力也增加。以牛顿(N)为单位,在正常分娩中使用的力量为 47N,困难分娩为 69N,肩难产为 100N。实际上

不论是在实验或临床上 100N 的力量均可以导致锁骨骨折。

施力的速度也很重要,施力过快更易导致胎儿损伤。在他们研究的 2 例肩难产中都以 100N 的高峰力量处理,而胎儿损伤则发生在施力过快的病例中。因此在处理肩难产时,牵拉胎头的力量必须缓慢逐渐的增加避免对胎儿的损伤。

总之,以后肩难产的发生是不可避免的。因此每个产科医师必须充分了解肩难产的应对措施,避免对胎儿的损伤。

5 预防和预测

巨大儿和妊娠期糖尿病是肩难产的高危因素,因此准确估计胎儿体重、选择性剖宫产、适时终止妊娠是避免肩难产发生的有效方法。Lurie 等^[6]对 96 例 II 型糖尿病孕妇进行研究发现在孕 38~39 周引产者中发生肩难产的占 1.4%,而不进行引产且孕周超过 40 周者肩难产的发生率为 10.2%。因此适时引产可以降低 II 型糖尿病孕妇肩难产的发病率。还有作者指出对糖尿病孕妇根据 B 超估计胎儿体重,如果 EFW (estimated fetal weight) > 4 250g 则实施剖宫产可以降低肩难产率而剖宫产率有所增加^[7]。Cohen 等^[8]对 5 年间的病例进行回顾性研究发现对于糖尿病孕妇超声下测量胎儿平均腹围与双顶径差(abdominal diameter - biparietal diameter, AD - BPD difference) > 2.6cm 有预测肩难产的价值。Eric 等^[9]对 2 222 个新生儿的双肩径进行测量,发现双肩径 > 140cm 预测肩难产的敏感性为 27.27%,特异性为 91.82%,阳性预测价值为 4.02%,阴性预测价值 99.01%。得出结论双肩径与体重有关,但仍不能很好地预测肩难产,而 BW > 4 000g 有较好的预测值。Riska 等^[10]用 B 超测量胎儿的肱骨头软骨与颈 7 棘突的间径(肱棘径),发现其与胎儿的双肩径有很好的相关性。提出 B 超测量肱棘径有可能作为预测肩难产的一种方法。

目前还没有很好的方法来预测肩难产,而且肩难产是难以避免的。即使所有 BW > 4 000g 的新生儿均实施剖宫产,也不能完全防止肩难产的发生^[11]。因此每个产科医师必须充分了解处理肩难产的方法来避免和减少胎儿的损伤。

参考文献:

[1] Gary A, Dildy MD. shoulder dystocia: Risk Identification[J]. Clin

Obstet Gynecol, 2000, 43(2): 265 - 282.

[2] Bofill JA, Rust OA, Devidas M, et al. Shoulder dystocia and operative vaginal delivery[J]. J Matern Fetal Med, 1997, 6: 220 - 224.

[3] Gener O, Bergman M, Segal S. Labor abnormalities as a risk factor for shoulder dystocia[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 1999, 78: 735 - 736.

[4] Cherman RB, Tramont J, Muffley P, et al. Analysis of McRoberts' maneuver by X - ray pelvimetry[J]. Obstet Gynecol, 2000, 95(1): 43 - 47.

[5] Patrick S, Ramsey MD, Kirk D, et al. Shoulder dystocia[J]. J Reprod Med, 2000, 45(2): 85 - 88.

[6] Lurie S, Inslar V, Hagay ZJ. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2[J]. Am J Perinatol, 1996, 13(5): 293 - 296.

[7] Deborah L, Conway MD, Langer MD. Elective delivery of infants with macrosomia in diabetic women: Reduced shoulder dystocia versus increased cesarean deliveries[J]. Am J Obstet Gynecol, 1998, 178(5): 922 - 925.

[8] Cohen B, Penning S, Major C. Sonographic prediction of shoulder dystocia in infants of diabetic mothers[J]. Obstet Gynecol, 1996, 88(1): 10 - 13.

[9] Eric V, Francois G, Marie F. Newborn shoulder width: a prospective study of 2222 consecutive measurements[J]. British J Obstet Gynecol, 1999, 106: 589 - 593.

[10] Riska A, Laine H, Voutilainen P. Estimation of fetal shoulder width by measurement of the humerospinous distance by ultrasound[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 1996, 7(4): 272 - 274.

[11] Kees S, Margalit V, Schiff E, et al. Features of shoulder dystocia in a busy obstetric unit[J]. J Reprod Med, 2001, 46(6): 583 - 588.

血管内皮生长因子(VEGF)与妊娠

第三军医大学附属大坪医院妇产科(400042) 夏松云综述 陈竹钦审校

摘要:血管内皮生长因子,是一种重要的血管生成因子,在刺激新血管发生与生长及在维持血管壁的完整性和通透性方面均具有重要意义。血管内皮生长因子在女性生殖方面贯穿从受精到胎儿分娩全过程,在滋养细胞增殖与侵入及胎盘的发生发展过程中有重要作用。

关键词:血管内皮生长因子;妊娠;胎盘

中图分类号:R714.1 文献标识码:A 文章编号:1008-2514(2002)05-0215-04

血管内皮生长因子(VEGF)也称血管渗透因子,是一种重要的血管生成因子,主要由血管内皮细胞产生。它是近年来发现的特异的作用于血管内皮细胞的高效促有丝分裂因子,在刺激新血管发生与生长及维持血管壁的完整性和通透性方

面均有重要意义。在妊娠过程中胎儿胎盘均有较高的 VEGF 及受体的表达。VEGF 在受精、着床、胎盘血管形成及胎儿生长发育中起重要作用。

收稿日期:2002-02-28

作者简介:夏松云(1973-),女,妇产科医师,在读研究生,研究方向为血管内皮因子。

1 VEGF 及受体结构、分布、调节和生理作用

VEGF 是一种具有高度保守性的糖蛋白,由两个相同亚基(Mr23000)以二硫键交联结合而成。分子量在 34 000 - 45 000 之间,等电点为 8.5。VEGF 有四种不同变异体,其基因定位于第六对染色体长臂,包括交替剪接的 8 个外显子和 7 个内含子,这四型 VEGF 生物活性相似,在人类细胞中其氨基酸残基数为 121,165,189 及 206。其中氨基酸残基为 121、165 的变异体易至靶细胞,而余者多在细胞基质中。

VEGF 有 3 个家族成员,它们是胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF),VEGF - B,VEGF - C。PLGF 基因序列与 VEGF 基因有高度同源性,53% 蛋白质氨基酸组成与 VEGF 相同,生物活性也与 VEGF 相似^[1]。VEGF 表达主要受缺氧环境的调节,缺氧可以引起 VEGF 表达的增高。此外,转化生长因子(TGF - B),血小板源性生长因子(PDGF),一氧化氮(NO),一些重要的金属离子及原癌基因、抗癌基因也对 VEGF 起调节作用。VEGF 广泛见于肿瘤及非肿瘤的病理生理过程中,肿瘤组织的 VEGF 表达水平与其微血管密度及恶性程度呈正相关,并明显高于非肿瘤组织。这表明 VEGF 以促进血管形成的方式促进肿瘤生成,尤其在高度血管化肿瘤中。哺乳动物的胎盘植入是一个复杂的、未完全明了的过程,在这个过程中,胎盘与子宫内膜血管的建立及胎盘侵入健康蜕膜组织的行为与肿瘤组织的侵入相联系,在胚泡植入与胎盘生长发育的过程中,VEGF 有极其关键的作用^[2]。

2 VEGF 在妊娠中的作用

2.1 VEGF 与着床

妊娠从着床到胎盘形成到启动分娩都离不开丰富的血液供应,离不开血管新生、通透性改变。英国 Ahmed^[3] 认为着床属于一种特殊的类炎性反应,血管扩张通透性提高,细胞外液增多。他认为这种变化由细胞因子通过旁分泌介导,进一步研究发现胎盘活化因子(PAF)及受体活性增高,继发引起 VEGF 合成分泌增加,导致炎性变化。受精卵着床时,胚泡与母血没有密切沟通,人的胚泡发育在相对缺氧状态,缺氧使 VEGF mRNA 活性上调,以 VEGF165 为主^[4]。Merviel^[5] 报道 VEGF165 与 Flt - 1 受体结合,促进 cNOS 的合成与释放,引起 NO 分泌,细胞外钙离子内流,辅助绒毛滋养层向子宫螺旋动脉侵入,促进妊娠早期绒毛的侵入与种植。

Rabbani^[6] 等对孕鼠子宫内膜血管的渗透性及增殖性的研究结果显示:VEGF 在受精卵植入期对子宫内膜血管的通透性及血管的增殖起关键作用。在交配 3 天后,分别给大白鼠注射 1.0,0.8,0.6ml Anti - VEGF 抗体,对照组未注射药物,交配第五天静脉推注伊凡思蓝,受精卵植入区内膜为蓝色,以蓝色条带确定植入数量,用双重免疫组化染色方法测定内皮细胞的增殖,结果注射 1.0ml Anti - VEGF 抗体组较对照组植入率明显降低($P < 0.05$),血管内皮细胞增殖率明显降低,0.6ml 组较 1.0 组及 0.8 组血管内皮细胞增殖率明显增强,三组血管密度无明显变化。

2.2 VEGF 与滋养细胞的分化和胎盘血管再构

胎儿 - 胎盘的生长发育主要取决于细胞滋养细胞(cytotrophoblast,CTB)分化和子宫胎盘血管网络的构建。CTB 存在两条截然不同的分化途径,分别形成两形态和功能不同的细胞:合体滋养细胞(syncytiotrophoblast)和间质滋养细胞(intermediate trophoblast),后者也称绒毛外滋养细胞(extravillous tro-

phoblast)。合体滋养细胞衬于游离绒毛表面,游离绒毛直接浸泡在绒毛间质中,与母血进行营养物质及气体交换。间质滋养细胞浸润螺旋小动脉在胎盘床血管重铸过程中具有关键的作用,它能逐渐取代血管内皮细胞,深入血管壁,降解血管平滑肌及弹力纤维,以致血管腔扩大,血流阻力下降,血流量增加。

Shiraishi 等^[7] 用免疫组化的方法观察了妊娠 6 - 41 周的人类胎盘,发现合体滋养细胞和侵蚀性绒毛外细胞在整个妊娠过程中都有 VEGF 的表达,但在早孕期间合体滋养细胞表达 VEGF 是不均衡的,在血管芽处浓度较高,另外绒毛间质细胞和蜕膜细胞也有 VEGF 的表达,形态学分析 VEGF 阳性表达区域正是绒毛血管的形成区域,这在妊娠 16 周时表现的很明显。作者还通过对 VEGF 阳性染色细胞和终末绒毛血管面积的分析,发现随着妊娠的进程 VEGF 表达增加,到 16 周左右达到高峰,之后表达逐渐下降,这与胎盘的生理发育相吻合,说明胎盘滋养叶细胞产生 VEGF 促进胎盘血管网络的发育。当妊娠晚期血管生成下降时,又发挥其调节血管通透性的作用,维持母子之间的营养交换。

Atharassiades^[8] 用 VEGF 对培养的绒毛外滋养细胞进行刺激,用^[3H]标记胸腺嘧啶观察,发现绒毛外滋养细胞增殖力明显加强。通过被 VEGF 刺激的细胞对 Millipore 膜的穿透力来研究其侵蚀力,发现绒毛外滋养细胞的侵蚀力也明显加强。且 VEGF165 和 VEGF121 的作用是相同的,这种作用被抗 VEGF 抗体阻断。说明 VEGF 有促进绒毛外滋养细胞侵蚀与增殖双重作用。Miles Assay 法证实 VEGF 是通过与其 KDR 受体相互作用后使 NO 产生增加^[9]。NO 又可激活环氧化酶而刺激前列腺素的产生。VEGF 与 KDR 结合有促进胎盘血管的扩张及通透作用。

2.3 VEGF 与胎儿的生长

胎盘丰富血管网络的构成和滋养细胞的侵入对胎儿的正常生长发育是极其重要的,Wheeler^[10] 报道妊娠 20 周之前胎盘 VEGF 与胎盘重量正相关,与胎儿大小无关,妊娠晚期,与胎盘的重量及胎儿的大小正相关。

2.4 VEGF 与妊娠期乳腺的发育

Pepper^[11] 研究发现哺乳动物妊娠期间乳腺 VEGF 表达升高 5 倍,哺乳期间升高 15 ~ 19 倍,VEGF - C 也有相应升高,约 2 ~ 3 倍。当手术清除乳腺上皮部分,VEGF 减少 75%,说明上皮导管是 VEGF 分泌的主要场所,其余 25% 来自间质。乳腺 VEGF 的原位杂交亦证实同一结论:VEGF mRNA 主要在导管及腺泡表达。逆转录显示,VEGFR - 2 与 VEGFR - 3 在妊娠期表达也提高 2 ~ 3 倍,VEGFR - 1、VEGFR - 2 与 VEGFR - 3,在泌乳期提高 2 ~ 4 倍,且在泌乳期后显著减少,这个实验说明 VEGF 及其受体在妊娠期乳腺的血管形成及产后乳汁的分泌起重要作用。

3 VEGF 与妊娠并发症

3.1 VEGF 与妊娠高血压综合征(PIH)

随着对妊高征发病的相关性研究,人们已发现全身血管内皮细胞广泛损伤、胎盘蜕膜部位血管发育不良是妊高征基本病理改变。目前,血管内皮细胞损伤的机理尚未完全阐明,免疫介导的滋养细胞浸润不足,可能是一个因素。鉴于 VEGF 的生理病理作用,胎盘蜕膜部位 VEGF 表达异常可能与妊高征的发病有关。

1995 年,美国学者 baker 等^[12]首先报道了 VEGF 与妊高征的关系,他们发现妊高征患者外周血 VEGF 水平增高,并认为这是胎盘循环缺氧调节的结果。然而,Layll 等^[13]同样用 ELISA 方法研究,却发现分娩前妊高征组 VEGF 水平显著低于正常妊娠组,分娩后两组无显著差异,这一结果似乎与妊高征胎盘缺氧的经典学说相矛盾。Anthony^[14]应用放免(radioimmunoassay,RIA)测得母血中 VEGF 升高,而酶联免疫的方法(ELISA)测得母血中 VEGF 降低。他认为结果的差异是 VEGF 蛋白复杂结构的影响,以及实验方法的不同。

Simmons^[15]应用 Doppler 超声测定脐血流阻力指数(VS-VD/VS),用免疫组化测定胎盘 VEGF,结果发现妊高征病人血流指数及胎盘 VEGF 都增高,得出妊高征病人 VEGF 升高来代偿血流阻力增高而造成血管内皮损伤。

3.2 VEGF 与胎儿宫内发育迟缓(IUGR)

妊娠期间,胎盘血管的发生发展与胎盘绒毛的发展是同步的。严重的 IUGR 脐静脉血流速度低,导致胎儿缺氧、酸中毒,提高了围产期的发病率及死亡率,形态学检查发现这些病人的胎盘外周绒毛树血管发育不全,及合体滋养细胞有丝分裂指数提高。Ahmed^[16]应用 western blot 分析了 IUGR 病人胎盘,发现胎盘 VEGF 表达下降,PLGF 升高,sFlt-1 也升高,提示胎盘处于缺氧状态。PLGF-1 升高引起合体滋养细胞分裂,对血管内皮细胞无影响;PLGF-2 升高抑制血管内皮细胞增殖,从而造成 IUGR 的病理学改变,VEGF 降低使滋养细胞发育不全及凋亡,胎盘血管形成受抑,胎儿胎盘血氧交换困难,造成 IUGR。

麦秀云等^[17]测定脐动脉波形异常伴胎儿宫内生长迟缓患者胎盘 VEGF 的表达,得出合体滋养细胞 VEGF 表达水平下降与脐动脉波形异常及 IUGR 有关,合体滋养细胞 VEGF 表达下降是导致脐动脉波形异常和 IUGR 状态时胎盘各级绒毛、血管发育不良的原因;脐动脉波形异常伴 IUGR 时,胎盘处于高氧状态的结论。Tse^[18]用免疫组化的方法测定 17 例 IUGR 患者胎盘及蜕膜 VEGF 的表达,结果发现在 IUGR 组及正常对照组 VEGF 表达部位没有明显不同,但表达量有显著差异,表达量的多少与胎儿的 Apgar 评分负相关,与脐带血红细胞压积正相关。

3.3 VEGF 与流产

习惯性流产的病因尚未完全明确,VEGF 家族及其受体的表达对胚胎的生长发育有关键作用,Vuorela^[19]用免疫组化的方法分析有习惯性流产和稽留流产病人与正常早期终止妊娠的孕妇胎盘蜕膜 VEGF、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 和 Tie-1R、Tie-2R 受体的表达。发现习惯性流产和稽留流产病人滋养细胞 VEGF 降低。VEGFR-1、VEGFR-2、Tie-1 和 Tie-2 在蜕膜血管内皮表达减弱。从而说明 VEGF 家族及其受体在习惯性流产、稽留流产发病中起一定作用。有学者用 RNA 酶保护分析法(The RNase protection assay)分析习惯性流产病人细胞因子的改变,发现习惯性流产病人月经周期 VEGF 分泌期表达减少。

3.4 VEGF 与滋养细胞疾病

胚胎滋养层对子宫内膜的侵入在本质上与高度侵入性肿瘤的浸润转移相似,滋养层失去控制的侵入会造成高度转移的绒癌。绒癌细胞株 BeWo 不仅表达 VEGF,而且表达 Flt-1 和 KDR 受体。VEGF165 能刺激细胞增殖和 MAPK 的酪氨酸

的磷酸化。Cha MS^[20]应用放射性 3H 胸腺嘧啶掺入法来测定 VEGF 促进绒癌滋养细胞增生的机理:发现使用 NOS 抑制剂可使 VEGF 促进 BeWo 细胞增殖加强。使用 NO 的供给体如硝普钠,可使增殖力减弱。体外实验显示是 VEGF 刺激有丝分裂蛋白激酶家族(MAPK)的细胞外传导激酶(Erk)引起 BeWo 细胞增殖,其中 NO 有关键作用。

Nomura 等^[21]用酶联免疫法测定葡萄胎和正常妊娠组母血中的 VEGF,在正常妊娠母血中 VEGF 从孕 7 周后达到较高水平。而葡萄胎的病人 VEGF 升高明显提前,认为通过 RT-PCR 半定量分析,母血中 VEGF 可作为葡萄胎的一个诊断指标。

4 结语

血管内皮生长因子是特异的血管内皮有丝分裂原,在血管生成和血管渗透方面起重要作用,参与了肿瘤及缺血疾病的发生。在女性生殖方面贯穿了从受精到胎儿分娩全过程,在滋养细胞增殖与侵入及胎盘的发生发展过程中有重要作用。随着对 VEGF 及胎盘的研究,必然会对一些与胎盘血管有关的妊娠并发症的发病机制提供理论依据和治疗方案。

参考文献:

- [1] Ziche M, Maglione D, Ribatti D, *et al*. Placenta growth factor - 1 is chemotactic, mitogenic [J]. *Lab Invest*, 1997, 76(4): 517 - 531.
- [2] Smith SK. Angiogenesis and implantation [J]. *Hum Reprod*, 2000, 15 Suppl 6: 59 - 66.
- [3] Ahmed A, Dean S, Shams M, *et al*. Localization, quantification, and activation of platelet-activating factor receptor in human endometrium during the menstrual cycle: PAF stimulates NO, VEGF, and FAKpp125 [J]. *FASEB J*, 1998, 12(10): 831 - 843.
- [4] Hefler L, Obermair A, Husslein P, *et al*. Vascular endothelial growth factor serum levels in pregnancy and preeclampsia [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000(1): 79 - 82.
- [5] Merviel P, Evain-Brion D, Challier JC, *et al*. The molecular basis of embryo implantation in humans [J]. *Zentralbl Gynakol*, 2001, 123(6): 328 - 339.
- [6] Rabhani ML, Rogers PA. Role of vascular endothelial growth factor in endometrial vascular events before implantation in rats [J]. *Reproduction*, 2001, 122(1): 85 - 90.
- [7] Shiraiishi S, Nakagawa K, Kirukawa N, *et al*. Immunohistochemical localization of vascular endothelial growth factor in the human placenta [J]. *Placenta*, 1996, 17(2-3): 111 - 121.
- [8] Athanassiades A, Hamilton GS, Lala PK. Vascular endothelial growth factor stimulates proliferation but not migration or invasiveness in human extravillous trophoblast [J]. *Biol Reprod*, 1998, 59(3): 643 - 654.
- [9] He H, Venema VJ, Gu X, *et al*. Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through flk-1/KDR activation of c- Src [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(35): 274.
- [10] Wheeler T, Evans PW, Anthony FW, *et al*. Relationship between maternal serum vascular endothelial growth factor concentration in early pregnancy and fetal and placental growth [J].

- Hum Reprod, 1999, 14(6): 1619 - 1623.
- [11] Pepper MS, Baetens D, Mandriota SJ, *et al*. Intra-uterine - Arispe ML. Regulation of VEGF and VEGF receptor expression in the rodent mammary gland during pregnancy, lactation, and involution[J]. Dev Dyn, 2000, 218(3): 507 - 524.
- [12] Baker PN, Krasnow J, Roberters JM, *et al*. Elevates serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with preeclampsia[J]. Obstet Gynecol, 1995, 86(5): 815 - 821.
- [13] Lyall F, Greer LA, Boswell F, *et al*. Placental expression of serum vascular endothelial growth factor immunoreactivity in normal pregnancy and in pre-eclampsia[J]. Br J Obstet Gynecol, 1997, 104(4): 223 - 228.
- [14] Anthony FW, Evans PW, Wheeler T, *et al*. Variation in detection of VEGF in maternal serum by immunoassay and the possible influence of binding proteins[J]. Ann Clin Biochem, 1997, 34 (Pt 3): 276 - 280.
- [15] Simmons LA, Hennessy A, Gillin AG, *et al*. Uteroplacental blood flow and placental vascular endothelial growth factor in normotensive and pre-eclamptic pregnancy[J]. BJOG, 2000, 107(5): 678 - 685.
- [16] Ahmed A, Durk C, Ahmad S, *et al*. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PIGF) and soluble Flt - 1 by oxygen[J]. Placenta, 2000, 21 Suppl A: S16 - 24.
- [17] 麦秀云、庄依亮、陆惠娟等。脐动脉波形异常伴胎儿宫内生长迟缓患者胎盘血管内皮生长因子的表达。中华妇产科杂志, 2000, 35(10): 606 - 609.
- [18] Tse JY, Lao TT, Chan CC, *et al*. Expression of vascular endothelial growth factor in third-trimester placentas is not increased in growth-restricted fetuses[J]. J Soc Gynecol Investig, 2001, 8(2): 77 - 82.
- [19] Vuorela P, Carpen O, Tulppala M, *et al*. VEGF, its receptors and the tie receptors in recurrent miscarriage[J]. Mol Hum Reprod, 2000, 6(3): 276 - 282.
- [20] Cha MS, Lee MJ, Je GH, *et al*. Endogenous production of nitric oxide by vascular endothelial growth factor down-regulates proliferation of choriocarcinoma cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 282(4): 1061 - 1066.
- [21] Nomura S, Okamoto T, Matsuo K, *et al*. Serum and tissue vascular endothelial growth factor levels in hydatidiform mole[J]. Life Sci, 1998, 63(20): 1793 - 1805.

胎儿脉冲血氧定量法的临床应用进展

第四军医大学西京医院妇产科(710032) 李 刚综述 陈必良审校

摘要 :胎儿脉冲血氧测定法是近年国外兴起的一种新的产时胎儿监护方法,该方法可在产程中连续对胎儿进行血氧饱和度监测,及时发现胎儿宫内缺氧,最大限度地保证胎儿的安全,同时降低不必要的手术干预,降低新生儿窒息发生率及死亡率,对优生优育具有重要意义。但是,该方法在临床上判断胎儿窘迫或酸中毒准确性尚未定论,临床应用上还存在争议。故此本文对胎儿脉冲血氧定量法的原理、发展及临床研究进展作一介绍。

关键词 胎儿脉冲血氧定量法;胎儿;分娩

中图分类号:R714.5 文献标识码:A 文章编号:1008-2514(2002)05-0218-03

胎儿监护的目的是保护胎儿在整个妊娠期的正常生长发育,及时消除影响胎儿的各种因素,直至足月妊娠能够分娩出身体健康、智力发育良好的新生儿,产时胎儿监护是围产儿监护的一个重要环节。在产程进展中反复宫缩是对胎儿的最大负荷,加之脐带随时可能受压及发生其它机械性障碍,胎儿要克服种种风险才能娩出。产时监护的原则力求达到发现一瞬间的变化,及早进行处理,确保娩出无缺氧损伤的新生儿。胎心听诊是最早的胎儿监护方法,在电子监护之前产前检查发现胎心异常和羊水胎粪污染一直是诊断胎儿窘迫的标准。1960年 Creamer 通过孕妇的腹壁记录了胎心图。近几十年随着科学技术的发展超声 Doppler 技术和胎儿心率电子监护(electronic fetal heart rate monitoring)或称胎心宫缩监护(cardiotocography, CTG)是目前常规应用于临床的胎儿监护方法。随着影像技术和生物技术、遗传技术的快速发展,胎儿监护的方

法日渐增多,多种方法联合应用形成了完整的立体的胎儿监护技术。胎儿脉冲血氧测定法(fetal pulse oximetry)是近年来国外兴起的一种新的胎儿监护方法^[1,2],该方法可在产程中连续对胎儿进行胎儿血氧饱和度监测,对胎儿窘迫或酸中毒的诊断确保胎儿安全有较好的临床价值。

1 胎儿脉冲血氧定量法的原理及发展历史

血氧定量法是二战期间在美国和英国为空军服务时发展起来的,该技术依据 Lambert - Beer 定律(即光传播是光强度与吸收剂的比重或浓度呈对数函数关系)用光测定血液或组织中氧和血红蛋白浓度来确定血氧饱和度。用两种不同波长的光穿过组织或血管,氧和血红蛋白及脱氧血红蛋白吸收不同波长的光,氧和血红蛋白吸收靠近红外线的光(e.g., 920nm),脱氧血红蛋白吸收红光(e.g., 660nm),探测器的探头由一个发光二极管构成,光通过血管呈现红光和近红光,通过

分光光度计的光电探测器可以测出没有被氧和血红蛋白吸收的光来测出血氧饱和度。这种方法最早由 Aoyagi 发展并由 Nakajima 在 1975 年首次应用于临床患者。1980 年开始应用于麻醉、重症监护、及新生儿加强护理。其临床应用明显提高了对患者缺氧的诊断水平,降低了患者的死亡率及相关的法律诉讼和医疗过失的保险金额,对危重病人的救治起到了极大的作用。由于其探头是透射性的,需要放在组织的两侧,而胎儿在子宫内没有安装透照传感器的部分,因此设计出反射传感器,当宫口开大 2cm 时,即可将反射探测器放置到宫口与胎先露之间,探头紧靠在胎儿的面颊部来直接测定胎儿的血氧饱和度(FSpO₂)。也有通过 Copeland 夹夹在胎儿头皮表面或一种螺旋电极固定在胎先露部位。随着科学技术的进步胎儿血氧测定装置也将很快发展。Zourabian^[3]报道一种新型经孕妇腹部非侵入性胎儿脉冲血氧饱和度测定装置已经开始应用研究,这会更加方便实用,而且不仅只限于产时应用还能降低使用一次性探头的费用,提高经济效益比。

2 胎儿脉冲血氧定量法产时监测的诊断标准及与胎儿血液 PH 值的比较

近年来在美国及欧洲等发达国家对胎儿脉冲血氧定量法的研究较多,同时也取得了较快发展^[4-7]。动物实验研究和临床诊断实验研究得出产时胎儿脉冲血氧定量法测定胎儿血氧饱和度的正常值范围是 35%~65%,当胎儿血氧饱和度 FSpO₂ 30%持续 10~15 分胎儿将发生酸中毒。因此诊断胎儿窘迫或酸中毒的界值为 FSpO₂ 30%。Nijlard 等利用 6 只妊娠 127~135 天的母羊做动物实验,对胎羊进行手术行动脉插管直接测得血氧饱和度,并与胎儿脉冲血氧定量法测定结果进行对比,经过统计检验两者结果呈正相关。同时得出胎儿血氧饱和度 FSpO₂ 30%为截断点来确定是否有胎儿损害的指标,其特异度为:94%±10%,阳性预告值为:94%±10%。Maritta 等人经过 3 年对 46 例胎儿进行脉冲血氧测定及胎儿头皮血 PH 值测定并与新生儿出生后 Apgar 评分进行平行对比实验研究,结果显示胎儿 FSpO₂ 30%持续 10 分钟的胎儿头皮血 PH 值降低,两者呈密切相关,得出胎儿脉冲血氧定量法测定 FSpO₂ 对新生儿出生结果有一定预测价值。Carborne 等为比较胎儿脉冲血氧测定法与胎儿血气分析诊断价值的差异,对胎儿脉冲血氧定量法得出胎儿血氧饱和度(FSpO₂)和胎儿血液 PH 值与新生儿出生结果(Apgar 评分)进行了多中心临床诊断实验研究,结果表明,胎儿脉冲血氧定量法与胎儿血液 PH 值诊断胎儿窘迫或酸中毒及对新生儿出生结果的预测诊断具有相同结果。两者阳性预告值分别为 56%和 55%,阴性预告值分别为 81%和 82%,敏感性分别为 29%和 35%,特异性分别为 93%和 91%。并且两者的受试者工作特征曲线(ROC)也基本相似,截断点分别为 30%和 7.15。从而得出结论:胎儿脉冲血氧定量法是一种对胎儿窘迫或酸中毒诊断较有价值的诊断方法。

3 胎儿脉冲血氧定量法与胎儿心率监护

胎儿心率电子监护(FHR)或称胎心宫缩监护(CTG)是目前常规应用于临床的胎儿监护方法,但其是一种间接的检测方法,对诊断胎儿窘迫或酸中毒特异性低,临床应用效果尚存一些争议,特别是对胎心监护出现不确定图形时临床需要更多更可靠的信息来评估胎儿的安全状态。而胎儿脉冲血氧定

量法是一种直接反映胎儿血氧饱和度的方法。近年来国外有许多关于胎儿监护出现不确定图形的病例进行脉冲血氧定量法测定血氧饱和度的报道^[7-9]。Leszczynska^[8]回顾分析了经胎儿监护(CTG)有短变异(STV)的胎儿进行脉冲血氧定量法测定 FSpO₂ 得出这样结论:在第二产程中胎儿监护有短变异与胎儿脉冲血氧定量法测定的 FSpO₂ 有明显的相关性;胎儿脉冲血氧定量法对评估胎儿血氧状态特别是对胎儿监护有不正常变异图形的胎儿有一定的临床意义。Garite 等对胎儿脉冲血氧定量法进行多中心随机对照研究,将 1 010 名孕妇随机分为对照组(502 名)和研究组(508 名),对照组单纯行产时胎心监护来决定适时结束分娩,而研究组在行产时胎儿心率监护同时行胎儿脉冲血氧定量法测定胎儿血氧饱和度,当胎儿监护出现不确定图形时(即:持续迟发减速;正弦型;变异减速有下列情况之一或以上者 a.胎心率相对下降 70 次/分或绝对下降到 70 次/分持续 > 60 秒;b.持续慢回归到基线;c.长期变异 < 5 次/分;d.心动过速 > 160 次/分;反复发生延长减速;有下列情况之一 a.心动过速 > 160 次/分同时有长变异 < 5 次/分;b.持续减少变异 5 次/分持续 60 秒以上。)研究组以 FSpO₂ 30%做为诊断胎儿窘迫或酸中毒的标准适时选择分娩方式结束分娩。结果:对照组因出现不确定图形而行剖宫产的剖宫产率为 10.2%,而研究组因不确定图形而行剖宫产的剖宫产率为 4.5%比对照组降低 50%($P=0.007$)。而且两组新生儿结果(Apgar 评分)无明显差异。尽管该研究两组总的剖宫产率没有区别(研究组剖宫产人数 $n=147[29\%]$,对照组 $n=130[26\%]$; $P=0.49$)。研究组剖宫产率高的主要原因是病人因难产行剖宫产的比率较高,考虑为分组不平衡所致)但还是得出这样的结论:胎儿脉冲血氧测定法能降低因胎儿心率监护出现不确定图形而行剖宫产的比例,且不增加新生儿的危险,提高了诊断胎儿窘迫或酸中毒的敏感性,特别是作为胎儿监护的第二线辅助诊断手段减少了不必要的产科手术干预。胎儿心率监护与胎儿脉冲血氧定量法联合应用将是未来产时胎儿监护的发展趋势。

此外, Marc 等^[10]对 11 例胎儿监护(CTG)出现不正常图形且胎儿脉冲血氧定量法测定 FSpO₂ 30%的胎儿和 14 例正常胎儿同时进行 Doppler 超声检查对比,结果进行标准 t 检验,显示血氧饱和度减少胎儿脑膜中动脉的血流速度明显增高脉搏指数阻力指数下降($P<0.01$),而胎儿脐动脉血流变化不明显($P=0.61$)。从而得出结论:胎儿脉冲血氧定量法与 Doppler 对比证明血氧饱和度能及时有效地反映出胎儿是否真正处于缺氧状态,为临床诊断提供有价值的依据。Schmidt 等^[11]还用胎儿脉冲血氧测定法对分娩时产妇体位对胎儿血氧饱和度及胎儿的安全的影响进行研究,得出产妇分娩时仰卧位使胎儿血氧饱和度下降,坐位和倾斜坐位与水平体位相比是较适合的分娩方式,因此在产程中可通过胎儿脉冲血氧定量法测定血氧饱和度来指导产妇调整体位以便求得适当改善胎儿血氧状态。East 等^[12]人对 131 例接受产时胎儿脉冲血氧定量法监护的产妇放置探头后疼痛进行(visual analogue scal, VAS)评分,中度以上疼痛(VAS 评分为 0~7.5)的人数为 0。而 90%的产妇感觉良好。同时还对操作医生放置探头是否容易进行调查,容易放置的比例是 70%。1949 年 Johnson 等还对 112 例放置宫内探头的孕妇和 122 例没有行血氧测定的孕妇产后并发症对比研究,两组间母亲宫内感染率无差

异。胎儿脉冲血氧定量法监护的唯一并发症是胎先露放置探头的部位可出现暂时性的皮肤压痕,一般于分娩 24 小时后消失。

胎儿脉冲血氧测定法是一种安全可靠的评估胎儿安全的胎儿监护方法,特别是与胎儿监护(CTG)联合应用能更有效地监测胎儿血氧状态,为确保胎儿安全提供可靠诊断依据,减少产程中不必要的干预,降低因胎儿心率监护出现不确定图形而行剖宫产的剖宫产率。目前在欧美等发达国家胎儿脉冲血氧测定法已经或即将成为常规胎儿监护手段。同其它新技术一样我们应科学地谨慎对待胎儿脉冲血氧测定法,随着广泛的临床应用将展开进一步深入的临床研究,如母亲吸氧、静脉输液对胎儿血氧饱和度的影响,不同种族不同海拔地域胎儿脉冲血氧定量法测定血氧饱和度的正常范围及诊断胎儿窘迫或酸中毒的界值是否相同等。随着科学技术的发展和完善胎儿脉冲血氧测定法将开创产时胎儿监护的新纪元。

参考文献:

- [1] Yam J, Chua S, Anilkumar S. Intrapartum fetal pulse oximetry. Part 2 clinical application [J]. *Obstet Gynecol Surv* 2000, 55(3): 173 - 183.
- [2] Dildy GA. The future of intrapartum fetal pulse oximetry [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001, 13(2): 133 - 136.
- [3] Zourabian A, Siegel A, Chance B, et al. Trans - abdominal monitoring of fetal arterial blood oxygenation using pulse oximetry [J]. *J Biomed Opt* 2000, 5(4): 391 - 405.
- [4] Nijlard MJ, Shankar U, Iyer V, et al. Assessment of fetal scalp oxygen saturation determination in the sheep by transmission pulse oximetry [J]. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 183(6): 1945 - 1953.

- [6] Carbone B, Langer B, Goffinet F, et al. Multicenter study on the clinical value of fetal pulse oximetry [J]. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 177: 593 - 598.
- [5] Kuhnert M, Seelbach GB, Butterwegge M, et al. Predictive agreement between the fetal arterial oxygen saturation and fetal scalp PH: results of the German multicenter study [J]. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 178: 330 - 335.
- [7] Garite TJ, Dildy GA, McNamara H, et al. A multicenter controlled trial of fetal pulse oximetry in the intrapartum management of nonreassuring fetal heart rate patterns [J]. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 183(5): 1049 - 1058.
- [8] Leszczynska GB, Poniedzialek CE, Oleszczuk J. Intrapartum cardiotocography and fetal pulse oximetry in assessing fetal hypoxia [J]. *Int J Gynecol Obstet* 2002, 76(1): 9 - 14.
- [9] Roztocil A, Miklica J, Kucera M, et al. Continuous monitoring of fetal oxygen saturation (FspO₂) using intrapartum fetal pulse oximetry (IFPO) in the diagnosis of acute fetal hypoxia [J]. *Ceska Gynekol* 2000, 65(4): 224 - 230.
- [10] Marc W, Seelbach GB, Oehler MK, et al. Doppler ultrasonographic evidence of intrapartum brain - sparing effect in fetuses with low oxygen saturation according to pulse oximetry [J]. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 181: 216 - 220.
- [11] Schmidt S, Sierra F, Hess C, et al. Effect of modified labor posture on oxygenation of the fetus - a pulse oximetry study [J]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2001, 205(2): 49 - 53.
- [12] East CE, Colditz PB. Clinician' perceptions of placing a fetal oximetry sensor [J]. *J Qual Clin Pract* 2000, 20(4): 161 - 163.

层粘连蛋白受体在妇科肿瘤转移中的作用

包头医学院第一附属医院妇产科(014010) 胡艳英 郭喜娥* 综述
西安交通大学第一医院妇幼保健中心(710061) 李 芬 审校

摘要:层粘连蛋白受体是存在于细胞表面的跨膜糖蛋白,不同层粘连蛋白受体在肿瘤组织的表达不同,是肿瘤细胞与基膜中层粘连蛋白粘附的桥梁,在肿瘤侵袭转移过程中发挥重要作用。本文对其在妇科肿瘤转移中的作用进行了综述。

关键词:层粘连蛋白;层粘连蛋白受体;肿瘤;肿瘤/转移

中图分类号:R737.3 文献标识码:A 文章编号:1008-2514(2002)05-0220-03

层粘连蛋白受体(laminin receptor, LN - R)是存在于细胞表面的跨膜糖蛋白,它广泛存在于肿瘤细胞及某些附着于基膜的正常细胞表面。由于 LN - R 与基膜中的层粘连蛋白(laminin, LN)的相互作用与恶性肿瘤细胞的侵袭与转移密切相关,因此, LN - R 越来越受到重视。现就 LN - R 在妇科肿瘤转移中的作用进行综述。

1 层粘连蛋白受体及其功能

层粘连蛋白是基底膜基质的一种多功能结构性糖蛋白,与其受体结合参与细胞的粘附、运动、增殖、生长和分化等多

种功能。层粘连蛋白受体是存在于许多不同细胞表面的跨膜糖蛋白。又称层粘连蛋白结合蛋白(Laminin - binding proteins, LBPs)。目前至少有 17 种,分为 3 类,即糖蛋白类、糖类、整合素类。糖蛋白类:如 32/67 - KD 高度亲和 LN - R(67LR),与 LN 有很强的亲和力并能促使细胞移行。糖类又分为两小类:一类为含有半乳糖特异性凝集素结构的 galectin 类,可与 LN 分子的聚 - N - 乙酰乳糖胺位点结合,包括 galectin - 1, galectin - 3, 后者除与 LN 结合外,还有介导同种细胞粘附功能,另一类为不含上述结构的硫酸糖受体(glucose sulfate receptor,

GSR) ,如硫酸脑苷脂整合素(integrin)类 ,它们在结构上有共同特性 ,即都是由 和 两个亚单位组成的异质二聚体 ,具有介导细胞与基质、细胞与细胞之间粘合功能 ,目前至少有 1 1、2 2、3 1、6 1、6 4 5 种为 LN 粘附蛋白^[1]。不同的 LN - R 可与 LN 的不同位点结合使细胞粘附于 BM 的 LN 上 ,继而与 LN 相互作用发挥其功能。67LR 是最早发现且研究得最多的一种 LN - R ,67LR 广泛存在于上皮细胞、内皮细胞、周围神经细胞、巨噬细胞及大部分肿瘤细胞表面。结合位点为 LN B1 链的 YIGSR 序列。67LR 分子的前体是一个由 295 个氨基酸组成的称为 37LBP 的蛋白。后来发现 37LBP 与核糖体结合蛋白 P40 具有共同的顺序 ,是同一蛋白 ,所以该蛋白也称为 37LBP/P40。该蛋白在进化上有很强的保守性。在小鼠与人的序列间有 99% 的同源性。1996 年 ,Jachers 等从人类基因库中克隆出了人基因组中唯一的一个 37LBP/P40 功能基因 ,该基因由 7 个外显子和 6 个内含子构成 ,它在染色体上的位置是 3P21 3。37LBP 如何通过翻译后加工形成成熟的 67LR 分子还不清楚^[2]。LN - R 不仅促进细胞在 LN 基质上粘附 ,而且还促进细胞的趋化性迁移和 型胶原酶的分泌。它除了与肿瘤转移有关外 ,还参与细胞间相互识别及细胞内外信息的传递^[3]。各种不同类型的细胞中 ,LN - R 的信使核糖核酸(mRNA)的含量同细胞表面 LN - R 的数量呈正相关性 ,提示细胞表面 LN - R 的数量被细胞内可翻译的 LN - R 的 mRNA 量所控制。LN - R 的表达调节可能在转录、转录后加工、翻译和翻译后加工、修饰等多个水平上发挥作用。

2 层粘连蛋白受体在妇科肿瘤转移中的作用

2.1 层粘连蛋白受体在肿瘤转移中的作用

肿瘤细胞通过其整合素和非整合素类受体与 ECM 的特异性糖蛋白(如纤维连接蛋白、层粘连蛋白、纤维蛋白原等)附着 ,整合蛋白能以广泛的特异性和较低的亲和力与分子粘附。现在认为整合素通过与斜面蛋白、纽带蛋白和肌动蛋白微丝结合 ,而产生 ECM 成分和细胞非骨架间的结构联系 ,因此 ,整合素是细胞形态的一个重要决定因素。但在转化的细胞中 ,这些蛋白的密度有所改变。整合蛋白粘附能力的改变可直接或间接地调整肿瘤的发生和发展。最近有人用 LN 受体上结合区的一段合成肽 G(IPC N N K G A H S V G L M W W M L A R)体外能够明显促进肿瘤细胞在 LN 上的粘着 ,体内则使小鼠肺转移灶明显增加^[4]。有的学者用低浓度的 LN - R 结合片段处理肿瘤细胞 ,可明显抑制或消除注射肿瘤细胞的肺转移 ,证明了 LN - R 在血行转移中起重要作用^[5]。有研究在乳腺癌中证明 LN - R 的表达与间质微血管密度及肿瘤转移密切相关。Stitt 等^[6]通过鼠的动物模型观察 LN 及 LN - R 与内皮细胞的关系 ,现 LN 在实验开始后的第 17 天血管开始新生 ,持续至 21 天后新生血管停止发育 ;而 LN - R 在实验后的第 12 天开始出现 ,至 17 天以后开始减少 ,至 21 天完全消失。这一实验结果表明 ,在早期阶段 LN 及 LN - R 对肿瘤的新生血管形成至关重要 ,而对于成熟的血管则作用甚微。因此不难看出 LN - R 对于肿瘤的血管形成以及促进肿瘤的转移意义重大。大量的实验证明 LN - R 的表达水平与肿瘤细胞的转移能力密切相关 ,特别是上皮细胞肿瘤。如乳腺癌^[7~9]、肠癌^[10]、卵巢癌^[11]等都被发现 67LR 的存在与肿瘤的阶段有关。其表达还与癌的预后有关。

在肿瘤的侵袭转移过程中 ,细胞表面 LN - R 可以介导肿

瘤细胞粘附于 BM。正常上皮的 LN - R 可极化于基底面并与 BM 的 LN 结合 ,而侵袭中的癌细胞 LN - R 较多并分布于细胞的整个表面 ,且大多被 LN 所饱和 ,因而使细胞能结合更多的 LN ,这样为肿瘤细胞的粘着和侵袭过程提供了分子基础。目前认为 ,肿瘤组织 LN - R 的数量和程度的改变 ,可能是 BM 缺损的一个间接结果 ,细胞表面 LN - R 的合成量在调节 LN 介导的细胞粘着中是一个限速步骤。在恶性肿瘤细胞浸润和转移过程中 ,癌细胞能影响周围的 ECM(如降解基质成分) ;同样 ,ECM 复合物也能对癌细胞表面受体起调节作用。对人和小鼠细胞的研究表明 ,基质中的 LN 和纤粘蛋白能显著增加细胞中 67LR 的 mRNA 水平 ,使细胞表面保持高水平的 LN - R ,为肿瘤侵袭和转移的持续进行提供足够的 LN - R^[12]。

2.2 妇科肿瘤组织中 LN - R 的表达

大量的实验证明 LN - R 的表达水平与肿瘤细胞的转移能力密切相关。各种 LN - R 在肿瘤组织的表达不同。

2.2.1 宫颈癌

文献报道 ,宫颈浸润癌 67LR 呈高表达 ,与正常宫颈及不同分化程度的原位癌相比这种增加显著 ,而且 67LR 表达增加程度及趋势与细胞增殖状态呈正相关 ,因此 ,认为 67LR 表达增加与宫颈癌前病变 ,浸润癌的进展及细胞增殖能力有关^[13]。

2.2.2 子宫内膜癌

研究发现 ,晚期子宫内膜癌与邻近正常子宫内膜相比 67LR 及 galectin - 1 明显增加 ,galectin - 3 明显减少 ,67LR、galectin - 1 增强及 galectin - 3 减少表达与子宫内膜癌患者病程、预后等密切相关。低分化子宫内膜癌中整合素分子表达减少 ,而特异性的整合素的减少与淋巴结转移有关^[14]。子宫内膜癌 LN 及 67LR 表达关系的实验结果表明 :腺癌细胞(EC)中 LN 及 67LR 阴性 ,间质细胞(SC)中 LN 阳性常以正常及良性病变为主 ;而 BM 缺损 ,LN 及 67LR 在 EC 中呈阳性 ,SC 中 LN 阴性以恶性病变为主。推测 LN 及 67LR 共同表达与子宫内膜癌的早期发生及预后有关 ;LN 和 LN - R 的表达间存在内源性的相互调节关系。另外 ,67LR 的表达情况还与滋养叶细胞肿瘤转移情况有关。

2.2.3 卵巢癌

国外研究表明作为 LN - R 的 6 4 整合素表达极性丧失与卵巢肿瘤的恶性程度相关^[15]。在卵巢癌中发现 67LR 的存在与肿瘤的阶段有关。最近 ,Vanden 等^[11]先后两次应用免疫组化法和原位杂交技术检测卵巢癌组织 67LR 蛋白表达和 67LR mRNA 含量变化 ,均证实了 67LR 与卵巢癌病人的预后有明显的相关性的结论。67LR ,galectin - 1 在卵巢肿瘤表达增加并与卵巢肿瘤浸润类型及预后明显相关。67LR 的表达可作为预测肿瘤转移及判断预后的可靠指标。

3 展望

总之 ,LN - R 作为瘤细胞与基膜中 LN 粘附的桥梁 ,在肿瘤侵袭转移过程中发挥重要作用。LN - R 与妇科肿瘤密切相关 ,LN - R 的肿瘤转移的机制正处于研究过程中 ,通过干预 LN 与其受体的结合作为治疗手段已用于临床 ,为一新的治疗途径 ,目前制备的一些抗 LN - R 抗体(抗血清或单克隆抗体)已在 LN - R 研究中发挥越来越重要的作用。虽然对 LN - R 已有以上的认识 ,但 LN - R 在癌转移过程中的作用机制 ,为什么单个细胞表达如此多种的 LN - R 及它们之间关系如何 ?

均有待深入研究。这将对 LN - R 在妇科肿瘤转移的早期诊断、病情监测、患者预后估计及抗肿瘤治疗上具有潜在价值。我们期待着在进一步研究中获得新突破。

参考文献：

- [1] Timpl R , Tisi D , Talts JF . Structure and function of laminin LG modules[J] . Matrix Biology 2000 ,19(4) :309 - 317 .
- [2] Mercurio AM , Rabinov TZ , Shaw LM . The $\alpha 6 \beta 4$ integrin and epithelial cell migration [J] . Current opinion in cell Biology , 2001 ,13(5) :541 - 545 .
- [3] Jyrki H . Biology of tumor cell invasion : Interplay of cell adhesion and matrix degradation[J] . Int J Cancer ,1996 ,65 :717 - 722 .
- [4] Alessandra M , Elda T , Simona B , *et al* . Peptide G , containing the binding site of the 67 - Kda Laminin receptor , increases and stabilizes laminin binding to cancer cells[J] . J Biol Chem ,1996 , 27(49) :31179 - 31184 .
- [5] Tanaka M , Narumi K , Isemuma M , *et al* . Expression of the 67 - Kda laminin binding protein in murine lung tumor cell correct with tumor angiogenesis[J] . Cancer Letters ,2000 ,153(1 - 2) : 161 - 168 .
- [6] Stitt AW , Mckenna D , Simpson DA . The 67 - KD laminin receptor is preferentially expressed by Proliferating retinal Vessels in a murine model of ischemic retinopathy[J] . Am J Pathol ,1998 , 152 :1359 - 1365 .
- [7] Castronovo V , Venden BFA , Tackers P , *et al* . Decreased expression of galectin - 3 is associated with progression of human breast cancer[J] . J pathol , 1996 ,179 :43 .
- [8] Viacava P , Naccarato AG , Collecchip , *et al* . The spectrum of 67 - KD Laminin receptor expression in breast carcinoma progression[J] . J Pathol ,1997 ,182 :36 - 44 .
- [9] Sinha R , Unni E , Gauthier HE , *et al* . Methylseleninic acid , a potent growth inhibitor of synchronized mouse mammary ep : tumor cells in vitro[J] . Biochemical Pharmacology 2001 ,61(3) :311 - 317 .
- [10] Sanjuan X , Fernandez PL , Miquel R , *et al* . Overexpression of the 67KD laminin receptor correlates with tumour progression in human colorectal carcinoma [J] . J Pathol ,1996 ,179 :376 - 380 .
- [11] Vanden BFA , Castronovo V , Menard S , *et al* . Expression of the 67KD Laminin Receptor in human ovarian carcinomas as defined by a monoclonal antibody MluC5 [J] . Eur J Cancer ,1996 , 32A :1598 - 1602 .
- [12] Pellegrini R , Martignone S , Menard S , *et al* . Laminin receptor expression and function in small - cell lung carcinoma [J] . Int J Cancer ,1994 ,8(Supp) :116 - 120 .
- [13] Walid AS , Philippe D , Frederic AVDB , *et al* . Expression of the 67KD Laminin receptor in human cervical preneoplastic and neoplastic squamous epithelial lesions : An immunohistochemical study[J] . J Pathol ,1997 ,181 :287 - 293 .
- [14] Vanden BFA , Buicu C , Berchuck A , *et al* . Expression of the 67KD Laminin receptor , galectin - 1 , and galectin - 3 in advanced human uterine adenocarcinoma [J] . Hum Pathol ,1996 ,27(11) :1185 .
- [15] Skubitz AP , Bast RJ , Wayner EA , *et al* . Expression of alpha b and beta 4 integrins in serous ovarian carcinoma correlation with expression of the basement membrane protein Laminin [J] . Am J Pathol , 1996 ,148(5) :1445 .

妊娠滋养细胞肿瘤发病机制的研究进展

山东省立医院妇产科(250022) 丁 峰综述 汤春生 邢福祺* 审校

摘要 :妊娠滋养细胞肿瘤是一类严重威胁女性生殖健康的疾病 ,随着分子生物学技术的发展 ,研究发现多种因素参与其发病过程。本文从癌基因、抑癌基因、细胞因子、细胞增殖相关基因、细胞凋亡基因等多方面综述其浸润、转移机制的研究进展。

关键词 :GTD ;癌基因 ;细胞因子 ;细胞增殖相关基因 ;细胞凋亡基因

中图分类号 737.3 文献标识码 A 文章编号 :1008 - 2514(2002)05 - 0222 - 04

妊娠滋养细胞肿瘤 ,又称妊娠滋养细胞疾病 (gestitonal trophoblastic disease ,GTD) ,是胚胎的滋养细胞层发生恶变而形成的肿瘤。主要包括葡萄胎(完全性葡萄胎、部分性葡萄胎)、侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌及胎盘部位滋养细胞肿瘤。滋养细胞是人体极为奇特的细胞 ,来源于胚胎的胚外层细胞 ,早期具有较强的侵蚀母体能力 ,与肿瘤的浸润过程极为相似。但不同的是胎盘形成后滋养细胞即停止侵入 ,而变成肿瘤的滋养细胞却不断浸润 ,并发生转移 ,其机制尚未阐明。国内外关于此方面的研究报道较少 ,本文将从以下几个方面综述 GTD 浸

润、转移机制的研究进展。

1 癌基因、抑癌基因与妊娠滋养细胞肿瘤

1.1 c - erbB

c - erbB - 2 在细胞增殖和分化中起重要作用 ,其表达异常或变异可导致细胞恶变 ,促使恶性肿瘤的发生。Bauer 发现 40% 的完全性葡萄胎、66.7% 侵蚀性葡萄胎及 100% 绒毛膜癌中有 c - erbB - 2 表达 ,且显示出高度增殖及浸润能力。Fulop 发现 c - erbB - 2 定位于绒毛外滋养细胞的胞膜上 ,和正常胎盘及部分性葡萄胎相比 ,c - erbB - 2 在完全性葡萄胎及绒毛膜的表

收稿日期 :2002 - 03 - 14

作者简介 :丁 峰(1970 -) ,女 ,主治医师 ,博士 ,研究方向为滋养细胞节制性浸润的机制。

达均显著提高。与部分性葡萄胎的合体细胞相比,绒毛组织中 c-erbB-3 强表达,而正常胎盘及其他 GTD 滋养细胞无明显异常^[1]。另外,c-erbB-3 在完全性葡萄胎的绒毛外滋养细胞中染色明显增强,与其向恶性发展密切相关。说明 c-erbB-3 在完全性葡萄胎中表达增高,也许可影响 GTD 的发展。

1.2 ras 与 RasGAP

Ras GTP 酶活性蛋白 (Ras GTP activity protein, RasGAP) 蛋白表达水平与人 GTD 的恶性表型及其浸润能力成负相关。正常胎盘及非侵蚀性葡萄胎表达丰富的 RasGAP,绒毛组织几乎不表达 RasGAP 蛋白,绒毛细胞株 JEG、BeWo 的 RasGAP 水平比正常胎盘明显降低,说明 RasGAP 调节滋养细胞增生,RasGAP 蛋白灭活时,细胞则向恶性肿瘤发展。

RasGAP 存在于人胎盘滋养细胞,但其调节机制尚不清楚。Ye^[2]用 okadaic acid 处理人绒毛细胞株 JEG-3,使之产生时间、剂量依赖性分泌 RasGAP,同时加用蛋白激酶 C 活化剂,结果显示 okadaic acid 诱导 JEG-3 细胞株 RasGAP 蛋白的表达是通过细胞外信号调节激酶 ERK 及 c-Jun、c-Fos 蛋白的级联放大作用,且此作用独立于蛋白激酶 C 诱导的途径。

1.3 MMPs 与 TIMPs

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 在肿瘤转移中破坏局部组织及基底膜而利于肿瘤生长转移,同时改建细胞外基质,促进肿瘤新生血管的形成。MMPs 的组织抑制因子 (tissue inhibitor of matrix metallo proteinase, TIMPs) 通过抑制 MMPs 而抑制肿瘤浸润转移。

Vegh^[3]发现 90.0% 的绒毛 MMP1 强阳性表达,与正常胎盘、部分性葡萄胎、完全性葡萄胎相比均有差异,MMP₂ 定位于正常胎盘、部分性葡萄胎、完全性葡萄胎的合体滋养细胞及绒毛外滋养细胞,绒毛及部分性葡萄胎、完全性葡萄胎的绒毛外滋养细胞 MMP₂ 的表达与正常胎盘的绒毛外滋养细胞相比明显增强,同样 MMP₂ 在绒毛表达与正常胎盘、部分性葡萄胎、完全性葡萄胎的合体滋养细胞的表达有一定差异。MMP₃、MMP₉、MMP₁₃ 在四种组织表达相似,仅 MMP₃、MMP₁₃ 在合体滋养细胞,MMP₉ 在细胞滋养细胞中染色略强。在正常胎盘、部分性葡萄胎、完全性葡萄胎的合体滋养细胞发现有 TIMPs 的强阳性表达,而在绒毛无表达。由此可见 MMPs/TIMPs 在 GTD 发病机制中发挥一定作用。MMP₂、MMP₉ 的表达与肿瘤浸润转移密切相关,且受转化生长因子₁ (transforming growth factor₁, TGF₁) 的调控。Yudate 观察早孕、足月妊娠细胞滋养细胞及绒毛细胞株 BeWo 中 MMP₂、MMP₉ 的表达及浸润能力,发现早孕细胞滋养细胞及 BeWo 比足月妊娠细胞滋养细胞有较强的浸润能力,原因可能在于 MMP₂ 只在早孕细胞滋养细胞中表达。加入 TGF₁,BeWo 中 MMP₂、MMP₉ 量增加。

1.4 PA 与 PAI

纤维蛋白溶酶原激活剂 (plasminogen activator, PA) 有组织型 (tissue-type PA, tPA) 和尿激酶型 (urokinase-type PA, uPA) 两种形式。许多肿瘤的原发灶和转移细胞及周围邻近细胞 uPA、uPA 受体 (uPA receptor, uPAR) 高水平表达,以降解细胞外基质,利于肿瘤细胞的浸润和转移,而 uPA 抑制剂 - 纤溶酶原激活物抑制剂 1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1) 则抑制

其浸润能力。

胎盘发育早期,滋养细胞侵入子宫肌层,进入基底层及血管,并伴随黏附和细胞凋亡,浸润过程有 tPA、uPA、PAI-1 的产生。uPA 与 uPAR 结合可诱导蛋白分解及胎盘植入中母体蜕膜的重建,滋养细胞中 uPAR 可促进黏附、转移及浸润,肿瘤组织中 uPAR 高水平预示预后差。uPAR 定位于子宫内妊娠、异位妊娠的中间型滋养细胞,而呈不典型增生的中间型滋养细胞则无 uPAR 表达。尿胰蛋白酶抑制剂 UTI 可抑制肿瘤细胞的浸润和转移^[4],抗转移作用主要依赖于 UTI 羧基端第 II 区,其与 uPA 羟基端结合在一起形成杂和蛋白,观察其在体外的浸润行为,结果证实,杂和蛋白能有效抑制表达 uPAR 肿瘤细胞株的浸润,在人绒毛细胞中杂和蛋白抗转移能力远大于 uPAR 及 UTI。

2 细胞因子与妊娠滋养细胞肿瘤

2.1 EGF 与 EGFR

表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 和表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 发生作用时,通过一系列信号传递,改变细胞的骨架结构,使细胞发生分化、分裂和增殖。Depalo 指出体外晚孕胎盘合体滋养细胞分泌 EGFR,并存在 EGFR 的降解过程。当 EGF 浓度 < 1nm/mL 时,EGF 可刺激 EGFR 合成,但对 EGFR 降解过程的调节不明显;当 EGF 浓度 > 10nm/mL 时,EGF 可促进 EGFR 的降解。Caclia 发现 EGF 位于葡萄胎和侵蚀性葡萄胎的合体滋养细胞,EGFR 位于葡萄胎、侵蚀性葡萄胎的合体滋养细胞和细胞滋养细胞,绒毛的合体滋养细胞和细胞滋养细胞均表达 EGF、EGFR,EGF 在 GTD 中存在自分泌 - 旁分泌机制。人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) 是 GTD 恶变及预后的指标,HCG 升高预示疾病恶化,葡萄胎可能向侵蚀性葡萄胎或绒毛转化。EGF 可调节绒毛 JEG-3 细胞株中 HCG 亚单位的转录^[5],最大剂量时,EGF 可提高 HCG 亚单位活性的 50%,弗司扣林 (forskolin) 可提高 5 倍以上,若联合应用 EGF 与 forskolin,可产生协同作用,提高 8 倍以上。

2.2 TGF

TGF- β 是重要的生长调节因子,它在完全性葡萄胎的胎儿 - 母体界面的定位、作用尚不清楚。有学者^[6]观察到 TGF- β 在葡萄胎的细胞滋养细胞、合体滋养细胞胞浆中的表达强于正常同孕期胎盘,且 TGF- β 的浓度比正常胎盘高出 100 倍,结果提示 TGF- β 为 GTD 的过度增殖提供了有利条件。

滋养细胞浸润要受到 TGF- β 的严格调控。Khoo^[7]将 SV40Taq 转染到绒毛外滋养细胞株 EVT、HTR8 及 RSVT2、RSVT2/C 中,结果发现后两细胞株高度增生,浸润能力增强。加入 TGF- β 时,其增生浸润能力更强,且 TIMP-1 表达降低。TIMP-2 和 PAI-1 在 RSVT2/C 细胞中表达量也下降,这均有助于细胞高度浸润。TGF- β 促肿瘤细胞浸润的机理可能与 TGF- β 调节 TIMPs 及 PAI-1 的表达,使其抗浸润转移能力减低或受到抑制有关。

2.3 KGF

角质化细胞生长因子 (keratinocyte growth factor, KGF) 是肝细胞黏连成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 家族成员之一,是上皮细胞特有的有丝分裂原,有助于间质 - 上皮细胞间信息传递。角质化细胞生长因子受体 (keratinocyte growth factor receptor, KGFR) 是转移膜酪氨酸激酶,可连接 FGF

- 1 与 KGF。KGF 在子宫内膜基底细胞表达, KGFR 则在子宫内膜上皮细胞表达。从子宫内膜细胞来源的 KGF 可通过 KGFR 刺激鼠胚胎滋养细胞的快速生长, 且能提高人滋养细胞 HCG 的含量, 而 HCG 能调节细胞滋养细胞分化成合体滋养细胞。KGF 广泛存在于人类绒癌细胞株 BeWo、人畸胎瘤细胞株 PA-1 及人子宫内膜基底细胞^[8]。分泌晚期及早孕期, KGF 就已在内膜基底细胞存在, 而 KGF 受体只在绒癌细胞株 BeWo 中发现, 加入 KGF 并不影响 BeWo 及 PA-1 细胞株的增殖, 但能显著提高 BeWo 中 HCG 的含量。

3 细胞增殖相关基因与妊娠滋养细胞肿瘤

GTD 滋养细胞增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 阳性表达率可反应滋养细胞的增生程度, 有助于 GTD 的诊断。早孕三个月 GTD 中 PCNA 阳性细胞数比正常胎盘明显增加, 与肿瘤自然缓解组相比, 用化疗促使缓解组 PCNA 的染色强度明显提高, 但未发现 PCNA 阳性细胞比例与肿瘤细胞增生程度的相关性。

在 GTD 中, PCNA 与 P16 (细胞 G1 期调节因子)、Ki-67 (细胞增殖相关抗原) 相比, 又有其局限性^[9]。P16 在恶性滋养细胞表达与正常绒毛相比, 差异显著。在 P16 阳性样本中 PCNA 阳性率远低于阴性样本。P16 蛋白可抑制滋养细胞增殖, P16 基因的突变也许在滋养细胞癌变及无节制性增殖中发挥重要作用, P16 蛋白有助于预测病人预后。PCNA 与 P53 在葡萄胎与水肿非葡萄胎妊娠表达相比无差异, Ki-67 在两者细胞滋养细胞中的表达差异极其显著, Ki-67 在水肿非葡萄胎妊娠中表达低于完全性葡萄胎。Ki-67 比 PCNA 更有助于区分葡萄胎与水肿非葡萄胎妊娠。

4 细胞凋亡相关基因与妊娠滋养细胞肿瘤

4.1 P53 基因

P53 基因分为野生型 P53 和突变型 P53 基因。正常绒毛、绒毛外滋养细胞均表达低水平的野生型 P53, 而正常已分化的多核滋养细胞和感染人巨细胞病毒的合体滋养细胞表达高水平的野生型 P53, SV40Taq 转染的滋养细胞也高表达野生型 P53。但所有绒癌细胞株 (JAR、JEG-3、BeWo) 均表达突变型 P53 蛋白, P53 在恶性滋养细胞的突变可能与其异常增生有关。PCR-SSCP 分析葡萄胎、绒癌中 P53 基因突变, 结果发现 6/20 葡萄胎及 3/4 绒癌中有 P53 的表达, 而 9 例正常绒毛无表达。Qiao^[10] 发现在完全性葡萄胎中 P53 定位于细胞滋养细胞, 且细胞滋养细胞显示高比例的凋亡指数。从正常滋养细胞经葡萄胎发展到绒癌, P53 表达随之增强, 说明其可能在 GTD 发病过程及浸润过程中发挥重要作用。

Fulop^[11] 研究 GTD 中 P53 阳性标本中是否有 P53 突变, 结果发现 P53 蛋白在完全性葡萄胎、绒癌表达远较正常胎盘及部分性葡萄胎强, PCR-SSCP 分析其基因型发现只有 1 例是无意义的突变型 P53 基因, 说明在完全性葡萄胎、绒癌 P53 过表达的蛋白是野生型。Halperin^[12] 发现完全性葡萄胎、部分性葡萄胎及正常滋养细胞 P53 基因编码、非编码区均无突变, 100% 完全性葡萄胎、50% 部分性葡萄胎及 30% 正常胎盘均有 P53 的强表达, 主要定位在细胞滋养细胞, 凋亡细胞也定位在细胞滋养细胞, 且完全性葡萄胎、部分性葡萄胎的凋亡细胞比正常滋养细胞明显增强, 说明 P53 诱导的凋亡可调节滋养细胞的增生。P53 作用可被鼠双微体癌基因 2 (murine double minute 2, MdM2) 调控, MdM2 蛋白结合 P53 可抑制 P53 的诱导

凋亡作用, 导致细胞增殖、抗化疗作用^[13,14]。

4.2 bcl-2

Wang^[15] 检测 GTD 中细胞凋亡及 bcl-2、bax 的表达时发现所有葡萄胎的合体滋养细胞、细胞滋养细胞均有凋亡发生, 在自然流产及正常胎盘组织中有较少的细胞凋亡。凋亡指数 (AI) 在不同 GTD 有明显差异, 依次为正常胎盘 < 自然流产 < 绒癌 < 葡萄胎。病情自然缓解的 GTD 的 AI 要比化疗过程中发展成持续性 GTD 的 AI 要高的多。滋养细胞的 AI 与 bcl-2 的表达成负相关, AI 与 bax 的表达之间无明显相关性, 推测 AI 可作为葡萄胎临床预后指标。

Qiao^[10] 发现正常胎盘及完全性葡萄胎中, AI 分别为 1%、2%~4%, 在正常胎盘的合体滋养细胞有 bcl-2 表达, 正常胎盘、完全性葡萄胎的细胞滋养细胞及中间型滋养细胞无 bcl-2。有趣的是合体滋养细胞 Bax 蛋白阴性, 而在细胞滋养细胞为阳性, 这与 Bax 蛋白能增加细胞滋养细胞的凋亡敏感性相一致。在完全性葡萄胎中 bax/bcl-2 比例增高导致了凋亡细胞数的增加。

由此可看出, GTD 的发病过程及发病机理是极其复杂的, 癌基因, 抑癌基因, 细胞因子, 细胞增殖相关基因, 细胞凋亡相关基因等均参与了此过程, 且彼此间相互作用。随着研究的深入, 从多角度, 多方面了解 GTD 发病中多因素调节使我们对 GTD 的发病机制有了新的认识, 为 GTD 的诊断, 治疗及预后的预测提供了理论依据, 用于指导临床治疗和随访, 有助于提高病人的生存率及生活质量。

参考文献:

- [1] Cross JC, Lam S, Yagel S, *et al*. Defective induction of transcription factor interferon-stimulated gene factor-3 and interferon alpha insensitivity in human trophoblast cells [J]. *Biol Reprod*, 1999, 60(2): 312-321.
- [2] Ye F, Bourgeade MF, Cayre YE, *et al*. A protein Kinase C-independent pathway leading to c-jun-dependent expression of 100-kDa Ras GTPase-activating protein in JEG-3 human choriocarcinoma cells [J]. *Eur J Biochem* 2000, 267(6): 1589-1597.
- [3] Vegh GL, Selcuk TZ, Fuiop V, *et al*. Matrix metalloproteases and inhibitors in gestational trophoblastic disease and normal placenta [J]. *Gynecol Oncol*, 1999, 75(2): 248-253.
- [4] Kobayashi H, Sugino D, She MY, *et al*. A bifunctional hybrid molecule of the amino-terminal fragment of urokinase and domain II of bikunin efficiently inhibits tumor cell invasion and metastasis [J]. *Eur J Biochem*, 1998, 253(3): 817-826.
- [5] Roberson MS, Ban M, Zhang T, *et al*. Role of the cyclic AMP response element binding complex and activation of mitogen-activated protein kinases in synergistic activation of the glycoprotein hormone alpha subunit gene by epidermal growth factor and forskolin [J]. *Mol Cell Biol* 2000, 20(10): 3331-3344.
- [6] Molykutty J, Schultz G, Rajalekshmy YN, *et al*. Immunolocalization and quantitation of transforming growth factor alpha in hydatidiform mole [J]. *Tumor*, 1999, 85(3): 183-187.
- [7] Khoo NK, Bechberger JF, Shepherd T, *et al*. SV40Taq transformation of the normal invasive trophoblast results in a premalignant phenotype I mechanisms responsible for hyperinvasiveness

- and resistance to anti - invasive action of TGFbeta[J] . Int J Cancer ,1998 ,77(3) :429 - 439 .
- [8] Taniguchi F , Harada T , Ito M , *et al* . Keratinocyte growth factor in the promotion of human chorionic gonadotropin production in human choriocarcinoma cells [J] . Am J Obstet Gynecol ,2000 , 182(3) :692 - 698 .
- [9] Ostrzega N , Phillipson J , Liu P , *et al* . Proliferative activity in placentas with hydropic change and hydatidiform mole as detected by Ki - 67 and proliferating cell nuclear antigen immunostaining [J] . Am J Clin Pathol , 1998 ,110(6) :776 - 781 .
- [10] Qiao S , Nagasaka T , Harada T , *et al* . Expression of a novel isoform of Vav ,Vav - T ,containing a single Src homology 3 domain in murine testicular germ cells[J] . Placenta ,1998 ,19(5 - 6) :361 - 369 .
- [11] Fulop V , Mok SC , Genest DR , *et al* . P53 ,P21 ,Rb and mdm2 oncoproteins : expression in normal placenta , partial and complete mole , and choriocarcinoma [J] . J Reprod Med ,1998 ,43 (2) :119 - 127 .
- [12] Halperin R , Peller S , Sandbank J , *et al* . Expression of the p53 gene and apoptosis in gestational trophoblastic disease [J] . Placenta ,2000 ,21(1) :58 - 62 .
- [13] Wang H , Zeng X , Oliver P , *et al* . MDM₂ oncogene as a target for cancer therapy :An antisense approach [J] . Int J Oncol , 1999 ,15(4) :653 - 660 .
- [14] Chen L , Lu W , Agrawal S , *et al* . Ubiquitous induction of P53 in tumor cells by antisense inhibition of MDM₂ expression [J] . Mol Med ,1999 ,5(1) :21 - 34 .
- [15] Wong SY , Ngan HY , Chan CC , *et al* . Apoptosis in gestational trophoblastic disease is correlated with clinical outcome and bcl - 2 expression but not bax expression [J] . Mod Pathol ,1999 ,12 (11) :1025 - 1033 .
- [16] Chin PM , Ngan YS , Khoo US , *et al* . Apoptotic activity in gestational trophoblastic disease correlate With clinical outcome as assessment by the caspase - related M30 cytoDeath antibody [J] . Histopathology ,2001 ,38(3) :243 - 249 .

外阴癌治疗新进展

武警云南总队医院妇产科(650111) 甘 泉综述
第四军医大学西京医院妇产科(710032) 陈必良审校

摘要 :外阴癌是一少见的妇科恶性肿瘤 ,常因病人没有引起足够的重视或者医生误诊延误治疗 ,其最根本的治疗是手术 ,常见为磷癌 ,其次是黑色素瘤。对解剖最基本的了解和淋巴结转移机理限制了现有的手术技术 ,既不能根治范围小 ,又要减少复发 ,用警卫淋巴结进行染色体基因定位的方法 ,对未来治疗早期外阴癌 ,应该是有前景的。本文对此有关问题作了较详细的综述。

关键词 :外阴癌 ;腹股沟解剖标本 ;女阴/外科手术

中图分类号 :R737.33 文献标识码 :A 文章编号 :1008 - 2514(2002)05 - 0225 - 03

外阴癌占女性生殖器肿瘤的 5% ,并且占妇女恶性肿瘤的 1%^[1]。在美国 ,外阴癌列子宫内膜癌、卵巢癌及宫颈癌之后处第四位 ,每年有 500 例死于外阴癌。近年来 ,外阴癌发生率有增长趋势 ,可能与人乳头瘤病毒、单纯疱疹病毒感染有关。另外 ,与免疫抑制、高血压、糖尿病相关联。

1 外阴癌临床表现

外阴癌最常见的症状包括瘙痒、一个可见或可触及的包块、疼痛、出血、溃疡、排尿困难和阴道排液。外阴癌是一种能看见且可触及的疾病 ,发病多为老年妇女。尽管外阴癌是外表组织病变 ,应该早期诊断 ,但许多早期损害的病人还是被自己和医生延误治疗。任何体检发现外阴损害应行活检。取材部位应在病灶的中央 ,而不是边缘 ,边缘病灶可能为癌前病变 ,且无浸润癌表现。疾病分期、肿块大小及淋巴结转移是患者选择适当的保守手术术式的最有可能的预测因素。

临床评估应该注意病损位置及大小 ,有无腹股沟淋巴结出现。磷癌占 87% ,第二位是恶性黑色素瘤 ,大约占病损中 6% ,其它少见的组织学类型包括巴氏腺癌、肉瘤、基底细胞癌

和 Paget's 病。外阴癌有 3 种不同转移方式 :栓子通过局部淋巴管到淋巴结 ,直接蔓延至邻近组织 ,或血行播散 ,癌细胞形成栓子到局部淋巴结是一个有趣的现象 ,使我们在切除外阴病灶上可更保守。总的 5 年生存率为 67.9%。其中 I 期为 86.9% , II 期为 82.5% , III 期为 59.2% , IV 期为 43.6%^[2]。

2 外阴癌手术

最早的外科治疗在 1940 年及 1960 年被 Taussing 和 Way 首先描述为大胆处理外阴癌能显著地减少死亡率。外科治疗需要做一个基本的三角形切口切除整个外阴组织 ,沿下至泌尿生殖隔浅筋膜并且扩大侧面至腹股沟淋巴结。外阴癌最早被认为是一种疑难病 ,通过局部淋巴结渗透蔓延。并认为根治切除是最佳治疗的选择。直到最近 ,研究发现这种手术远期复发率约为 63% , I 期病人 5 年存活率为 91% , II 期或 III 期以上的 5 年存活率为 31%^[3]。另外还包括性功能障碍 ,下肢淋巴水肿(30% 到 70%)和尿失禁。手术后约 75% 有性生活者常抱怨性交痛。

为提高病人生活质量 ,在过去的十年里传统的根治切除

术不断改进。首先包括分离腹股沟切口、单独淋巴结切除、解剖警卫淋巴结并且处理盆腔淋巴结。因为临床上肿瘤直径 < 2cm, 其范围虽 < 1mm 深, 可发生淋巴结转移; 如果侵入深度 > 1mm, 发生淋巴结转移发生率约 7% 至 40%。腹股沟淋巴结转移在 I 期患者中占 9%, II 期占 25%^[4]。另一个改变是用单独腹股沟切开, 而不是用传统的“longham”切开, 其优点可保持外阴腹股沟间的皮肤, 因为外阴癌淋巴转移的病理生理是癌栓, 切开时可以因病人情况不同选择合适的方法, 禁忌症有临床肉眼可见淋巴结、阴蒂或阴阜损伤。第三个改变是如果单侧病灶可以行单侧腹股沟淋巴结切除, 单侧病灶切除距中线结构至少 1cm 以上, 对侧腹股沟淋巴结转移发生机率是 1%, 反之如果腹股沟含转移病灶, 对侧淋巴结也应该切除, 因此时双侧淋巴结转移率为 15%。如果单侧病灶病变转移到对侧, 应双侧腹股沟淋巴结全切除或术后盆腹股沟联合放疗。有研究将腹股沟淋巴结已有转移的病人随机分成两组, 两组病人均做过外阴切除根治术, 一组腹股沟淋巴结清扫, 另一组手术前、后盆腔放疗, 结果在早期肿瘤控制疾病自由存活率及全部存活率没有显著的不同, 所以治疗腹股沟淋巴结有转移的外阴癌, 最基本的原则是手术 + 放疗。因为这种方法保持了传统治疗的高生存率, 并且减少了复发率^[5]。

外阴癌的外科治疗向着减小切除局部原发病灶的方向努力, 结果表明局部根治的范围和术后的复发密切相关, 手术切除的各个方向都应超过肿瘤边缘 1cm, 比较局部切除和外阴切除两种方法, 表明手术可以向更保守的方向发展^[6]。

过去手术切除病灶、尿道、阴道或肛门、腹股沟淋巴结清扫 5 年生存率为 48%。然而并发症很多, 尤其是老年人。(gynecologic oncology group, GOG) 曾术前用更生霉素和 5 - Fu 化疗, 并且对外阴和腹股沟内淋巴结放疗, 减小肿瘤的范围, 大约 95% 的病人保持了尿道和胃肠道的完整性, 这是一个很有前景的发展方向, 病人既保留正常解剖组织, 又提高生存率。

3 外阴癌淋巴结基因定位

为减少腹股沟淋巴结清扫相关的发病率, 警卫淋巴结成为一个引起妇科肿瘤学者兴趣的热门话题, 在乳腺癌和皮肤癌中用 Technetium99 的硫胶体在病灶周围注射进行淋巴定位, 可以减少相关的发病率。在 1979 年 Disaia 最新研究在基质中有 8 ~ 10 个警卫淋巴结, 警卫淋巴结就是可疑病变部位淋巴回流最早的淋巴结, 这些淋巴结未受侵袭, 那么剩余淋巴结则未受到转移而不用做淋巴结清扫术^[7]。

Molpus 等^[8]报道术前淋巴结闪烁造影, 术中 isosulfan blue 染色剂注射及手动 探针的方法发现警卫淋巴结, 检出率 91%, 其中 19 个淋巴结中仅有一个阳性, 占 5%。其余 18 个阴性淋巴结中通过连续切片及免疫组化染色证明有两个微转移, 占 11%。Decesare^[9]报道 10 个病人, 3 个已确定转移, 所有病人均可在警卫淋巴结发现转移灶, 没有一个病人的警卫淋巴结未被侵袭而其它部位发现病灶, 这个结果令人兴奋。

淋巴定位从外阴浅表淋巴结开始逐渐深入到腹股沟深淋巴结, 最大的好处可以降低腹股沟淋巴结清扫术的相关并发症。但也有两大缺点存在: 首先, 没有足够证据证明单纯浅表淋巴结清除可以减少淋巴水肿的发生, 其次在淋巴结未转移时深部以及腹腔淋巴结即可见转移。所以, 大多数认为应行腹股沟浅、深淋巴结一并清除。

4 其它外阴恶性肿瘤

4.1 外阴黑色素瘤

外阴黑色素瘤虽然是一种罕见的恶性肿瘤, 但属外阴癌第二位, 通常表现为变大的色素转移病变, 常发生在小阴唇和阴蒂。预后主要依赖于病变大小和侵及深度。国际妇产科协会对外阴癌的分期并不适用于黑色素瘤, 相反这种不同的分期均可用于其它皮肤癌。Clark 分类建立在皮肤解剖之上, 测量病变位置的深度; Breslow 分期则是根据病变的垂直深度, 即从皮肤的颗粒层到病变侵袭的最深部位, 还有一种用淋巴结标记作为分期的方法^[10]。但大多数临床医生都倾向于 Breslow 分期, 因垂直深度对淋巴结转移和复发都很有预测意义。手术治疗黑色素瘤也发生改变, 保守的方法取代了广泛的根治方法, 根治性外阴切除对大多数患者距离尿生殖隔 2cm 就已经足够, 并且根治术也不能显著提高病人的生存率, 切除距病灶边缘 1cm 较适合小于 1mm 的外阴黑色素瘤, 而 1 ~ 4mm 厚的外阴黑色素瘤, 切除范围距病灶缘 2cm, 所有病人均应切除包括皮下脂肪肌内筋膜层以下 1cm^[11]。对于那些侵及深度 < 0.76mm 的病灶, 腹股沟淋巴结清扫也不进行, 并且也没有证据证明有淋巴管转移, 腹股沟淋巴结清扫是用来做更大的病灶, 许多妇产科学者是对 Clark 做腹股沟淋巴结清扫。

4.2 Paget 病

外阴 Paget 病是一种可见的上皮间病变, 肉眼看上去像边界清晰的红斑样湿疹样变, 形态不规则, 充血部位有一层浅表的白色外膜为特征样变, 镜下见大量嗜红细胞, Paget 细胞位于上皮的基底层或分布于真皮或真皮附属物周围。

外阴 Paget 病临床上可分为四种形式, 首先是没有浸润的原位腺癌, 治疗时切除病变周围 1cm 即可; 第二类则透过基底膜进入真皮和皮下脂肪, 其转移到双腹股沟淋巴结的概率为 50%, 因而治疗时必须广泛切除加双侧腹股沟淋巴结清扫; 第三种则可伴潜在的外阴腺癌, 通过汗腺或腺, 伴随形式多样, Fanning 回顾性报道 4% 的病人伴随腺癌, 而 Piura 等^[12]报道则有 21% 的患者并发外阴腺癌。最后, Paget 病还可以并发生殖器以外的腺癌, 特别是直肠、乳腺, 治疗时必须采取相应措施治疗。

Paget 病发生也很常见, 因为微小病变早已超过了肉眼可见的病变, 导致了切除边缘可见癌细胞, 一些作者推荐手术过程中送冰冻以确定手术彻底, 一些人则反对这样做, 因为即使边缘未见癌细胞已常复发。

4.3 外阴部原位癌

外阴原位癌被称为癌前病变, 一般位于阴唇间沟没有阴毛部位、后阴唇系带和会阴部。一般采取保守治疗, 因其极易复发, 大范围的局部切除可以获得较好的结果, 激光烧灼术对多发病变有效且损伤小, 感染 HIV 的女性易患生殖管道瘤, 感染人乳头状瘤病毒危险比普通女性高 4 倍。这种病毒极难治愈。一些研究表明感染 HIV 的女性外阴间皮性肿瘤发生率高, 这些人中外阴癌比宫颈癌发生率高^[13]。有资料表明 HIV 女性外阴癌发生率高, 所以妇检时不可忽略外阴。

4.4 外阴基底细胞癌

基底细胞癌可能来自皮肤毛束, 罕见, 占外阴癌的 2%^[14], 通常发生于 50 岁以上女性, 有浸润性但不转移, 治疗采用局部根治切除并连续随访即可, 边缘未见癌细胞则病人

治愈。

4.5 疣状癌

疣状癌是一种变异的鳞状细胞癌,菜花状,必须多处活检才能正确诊断,存浸润性但很少转移,大范围局部切除就可以了。病检在疣状癌和鳞状细胞癌中可以发现人乳头状瘤病毒,禁忌放疗。

5 结论

关于外阴癌的治疗发生很多变化,但基本治疗是手术。原则是减少腹股沟淋巴结切除术后的并发症,但要证明这种方法有效性需进一步持续研究。

参考文献:

- [1] Disaia PJ, Creasman WT. Invasive Carcinoma of the vulva. In: Clinical gynecologic oncology[J]. St. Louis: Mosby - Year Book, 1997, 202 - 232.
- [2] Wang S, Sun J. Carcinoma of the vulva: a report of treatment. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2000, 22(2): 170 - 173.
- [3] Verschraegen CF, Benjapibal M, Supakarapongkul W, et al. Vulvar melanoma at the M.D. Anderson Cancer: 25 years later[J]. Int J Gynecol Cancer, 2001, 11(5): 359 - 364.
- [4] Scheistroen M, Nesland JM, Trope C. Have patients with early squamous carcinoma of the vulva been overtreated in the past[J]. The Norwegian experience 1977 - 1991[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2002, 23(2): 93 - 103.
- [5] Balat O, Edwards C, Delclos L. Complications following combined surgery (radical vulvectomy versus wide local excision) and radiotherapy for the treatment of carcinoma of the vulva: report of 73 patients[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2000, 21(5): 501 - 503.
- [6] Piura B, Rabinovich A, Cohen Y, et al. Squamous cell carcinoma

of the vulva in the south of Israel: a study of 50 cases[J]. J Surg Oncol, 1998, 67(3): 174 - 181.

- [7] Trope C, Scheistroen M, Aas M, et al. Surgery and sentinel node examination in early vulvar cancer[J]. Tidsskr Nor Lægeforen, 2001, 121(23): 2723 - 2727.
- [8] Molpus KL, Kelley MC, Johnson JE, et al. Sentinel lymph node detection and microstaging in vulvar carcinoma[J]. J Reprod Med, 2001, 46(10): 863 - 869.
- [9] Decesare SL, Fiorica JV, Rokerts WS, et al. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer[J]. Gynec Of Oncol, 1997, 66: 425 - 428.
- [10] Hullu JA, Hollema H, Hoekstra HJ, et al. Vulvar melanoma: is there a role for sentinel lymph node biopsy[J]? Cancer, 2002, 94(2): 486 - 491.
- [11] Irvin WP Jr, Legallo RL, Stoler MH, et al. Vulvar melanoma: a retrospective analysis and literature review[J]. Gynecol Oncol, 2001, 83(3): 457 - 465.
- [12] Piura B, Rabinovich A, Dgani R. Extramammary Paget's disease of the vulva: report of five cases and review of the literature[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 1999, 20(2): 98 - 101.
- [13] Kuhn L, Sun XW, Wright TC. Human immunodeficiency virus infection and female lower genital tract malignancy[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 1999, 11: 35 - 37.
- [14] Benedet JL, Miller DM, Ehlen TG, et al. Basal cell carcinoma of the vulva: Clinical features and treatment results in 28 patients[J]. Obstet Gynecol, 1997, 90(5): 765 - 768.

特发性矮小的相关基因研究进展

北京首都儿科研究所儿保中心(100020) 陈晓丽综述 戴耀华 宋 日方审校

摘要:近年来有关特发性矮小致病机理研究日渐受重视,以期能明确病因,指导治疗。本研究就近几年特发性矮小相关基因研究作一综述,指出生长激素受体基因以及伪常染色体同源成骨基因(SHOX)是目前研究的焦点。

关键词:特发性矮小;生长激素受体基因;伪常染色体同源成骨基因(SHOX)

中图分类号:R725.8 文献标识码:A 文章编号:1008-2514(2002)05-0227-05

身材矮小指在相似环境下,身高较正常同年龄、同性别、同种族的人群身高均值低于2个标准差(-2SD)或第3百分位数以下。由于矮小给患者将来的学习、工作、生活及心理诸多方面带来不良影响,从而成为儿科内分泌门诊常见症状之一。现代人工合成生长激素(recombination human growth hormone, rhGH)的应用给矮小患者开辟了美好的治疗前景,然而在身高小于正常身高第3百分位的矮小儿童中,仅不到1%的矮小儿童属于生长激素缺乏(growth hormone deficiency, GHD)或其他可用GH治疗的矮小,如Turner综合征、慢性肾功

能衰竭等。其余患者,在排除一系列矮小原因如:慢性系统疾病、骨骼或内分泌异常、染色体病外,剩下的常被医生诊断为特发性矮小(idiopathic short stature, ISS,又称非内分泌性矮小、正常身材矮小、非GH依赖性身材矮小),通俗地说,对该类患者矮小原因目前尚不清楚。在意大利Positano召开的第一届儿科专家圆桌会议上曾就特发性矮小诊断曾作出一些要求^[1],并给予分类(表1,2),但全球并未对此达成共识,因为一些学者认为,对一些特发性矮小,或许仅仅由于当时条件所限,才称其为特发性矮小。随着检测手段改进,找到原因后,就

收稿日期:2002-02-28

作者简介:陈晓丽,女,博士研究生,研究方向为儿科学。

不再是特发性矮小,所以特发性矮小诊断应该是动态、时刻变化的^[2]。我所门诊曾报道,在矮小门诊就诊的 432 个矮小儿童中,特发性矮小占 20.8%。国外有文章报道如将家族性矮小和体质性生长发育延迟包含在特发性矮小内,将占 80%^[3]。关于特发性矮小儿童是否采用 rhGH 治疗,仍存在争议,我国也尚未将特发性矮小列于 GH 治疗的适应症。

表 1 特发性矮小的诊断(来自第一届儿科专家圆桌会议)

ISS 的诊断应该建立在排除其他可致矮小原因的基础上,至少符合以下几点:

- 出生身长在同胎龄婴儿身长正常范围内(> - 2SD);
 - 身体比例正常;
 - 无慢性器质性疾患;
 - 无心理疾患或严重情感障碍;
 - 食物摄入正常;
 - 无内分泌缺陷;
- 整个生长过程生长速度正常或缓慢。

表 2 特发性矮小的亚分类(来自第一届儿科专家圆桌会议)

ISS 的亚分类:

- 青春期前:
 - 家族性矮小:与同种族、同性别、同年龄人群相比,属于矮小,但却在其家族预期身高内;
 - 非家族性矮小:与同种族、同性别、同年龄人群相比,属于矮小,并且低于其家族预期身高;
- 进入青春期后,家族性矮小或非家族性矮小又可以分为以下两类:
 - 青春期发动正常;
 - 青春期发动延迟;

表 3 生长障碍的相关基因突变

蛋白或基因	该基因缺陷所表现的紊乱
POU1F1(PIT1)	多垂体激素缺乏
PROP1	多垂体激素缺乏
GHRH	尚未发现
GHRH receptor	家族单纯性 GH 缺乏
GH - 1	家族单纯性 GH 缺乏
GH receptor (GHR)	GH 不敏感综合征(又称 Laron 综合征) 特发性矮小(部分 GH 不敏感)
IGF - 1	IGF - 1 缺乏(GH 不敏感)
IGF - 1 receptor	IGF - 1 不敏感
SHOX(PHOG)	Leri - Weill 综合征(软骨发育不全) Turner 综合征 特发性矮小

专业词汇缩略语:

GHRH :Growth Hormone Releasing Hormone

GH :Growth Hormone

GHR :Growth Hormone Receptor

IGF - 1 :Insulin - Like Growth Factor 1

SHOX :Short Stature Homeobox - Containing gene

PHOG :Pseudautosomal Homeobox - Containing gene

POU1F1 :Pou domain , Class 1 , Transcription Factor 1

PROP1 :Prophet of PIT1

毫无疑问,生长是一个多因素过程,它涉及到遗传、营养和其他环境决定因子,其中内分泌生长激素释放激素—生长激素—胰岛素样生长因子(GHRH - GH - IGF - 1)内分泌轴对生长起很重要的作用,因而人们对这些因素分泌和其信号传递路径投入了更多的兴趣,寻找其异常。近几年随着分子生物学快速发展,在胰岛素样生长因子 - 1 (insulin like factor 1, IGF - 1)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3(insulin like factor binding protein 3, IGF - BP3)、和生长激素结合蛋白(growth hormone binding protein, GHBP)血清学检测手段的辅助下^[4],科研人员成功克隆和定位出一些与人类生长相关的基因,并进行了突变基因的筛查和致病机理研究。现科研人员认识到 GHRH - GH - IGF - 1 轴上一些基因突变使胰岛素样生长因子分泌、利用阻碍,从而引起生长落后(见表 3)。本文就近几年有关特发性矮小基因研究进展作一回顾。

1 生长激素受体(GHR)基因

GHR 基因是第一个证明与生长有关的基因,定位在第 5 号染色体,与促乳素(PRL)受体基因比邻。全长约 90Kb, cDNA 共 1914bp,有 9 个外显子,2 - 7 外显子编码 GHR 细胞外区域,外显子 8 编码 GHR 跨膜区域,外显子 9 - 10 编码 GHR 细胞内区域。两个 GHR 分子和一个 GH 分子结合后发生二聚体,保证了信号顺利传导^[2]。GHR 缺陷导致完全性生长激素不敏感综合征(growth hormone insensitivity syndrome, GHIS 或称 Laron 综合征),表现为严重生长落后以及其他生理特征。

1.1 特发性矮小存在部分生长激素不敏感

特发性矮小进行 GHR 基因研究的理由主要来自两方面:一是 GHBP、IGF - 1 和 IGF - BP3 血清学指标变化,二是 rhGH 疗效不佳,两方面都证实特发性矮小患者存在部分生长激素不敏感。对特发性矮小儿童进行 GHR 基因研究的想法首先要归功于 GHBP 血清学检测的迅速发展。GHBP 在结构上和 GHR 胞外部分相同,现认为 GHBP 由 GHR 发生蛋白水解, GHR 胞外部分脱落形成, GHBP 配体结合免疫功能检测水平可以了解 GHR 细胞外区域是否存在。大约 75% ~ 80% 生长激素不敏感综合征患者由于 GHR 基因上编码胞外区域发生纯合型突变导致 GHR 胞外丢失,引起 GHBP 水平低下^[5]。但 GHR 基因编码跨膜或胞内部分突变, GHBP 正常或升高^[6],说明即使 GHBP 是一个有用的筛查方式,但对于 GHBP 正常者仍不能排除生长激素不敏感综合征。

如选择性挑选特发性矮小患者,即那些很矮,被建议采用 rhGH 治疗的特发性矮小患者,测定 GHBP 水平,就会发现一些问题。Attie^[2]收集 511 个青春期前的、正在接受 rhGH 治疗的特发性矮小患儿, GHMax 都大于 10ng/L,身高 SDS(standard deviation score, 标准差记分) < - 2,无任何明确的矮小原因。通过比较他们与正常身高、GHD 和 Turner 综合征患儿的身高 SDS、GHBP、IGF - 1、12 小时 GH 分泌平均值、rhGH 治疗后生长速度,发现前者 GHBP 平均值明显比后两组低,101 人(约 20%) GHBP SDS < - 2。如根据 GHBP 值把特发性矮小分为两组:A 组和 B 组,即 GHBP < - 2 和 GHBP > - 2,两组身高 SDS、性别分布、GHMax 无差异,但 A 组 12 小时 GH 分泌平均值明显高于 B 组, IGF - 1 SDS 却低于 B 组。相关性分析显示即使

控制年龄、IGF - 1 SDS、体重别身高因素 ,A 组仍存在高水平 12 小时 GH 分泌平均值 ;同样控制年龄、12 小时 GH 分泌平均值、体重别身高因素后 A 组 IGF - 1 仍低下。该研究说明 ,A 组患儿由于存在部分生长激素不敏感 ,从而使 GHBP 低下 ,IGF - 1 表达下降。Mauras N 也证实特发性矮小患儿 GHBP 平均值明显低于正常组 6 人(40%) 低于 100pmol/L。认为 GHBP 低下的特发性矮小患者可能存在 GHR 缺失 ,导致矮小。国内某些医院曾开展 GHBP、IGF - 1 血清学检测 ,在部分非 GHD 患者中有类似结论。

对于特发性矮小 rhGH 治疗 ,存在明显多样性^[7] ,但都有一个不争的事实 :对一定条件下筛选出来的特发性矮小患者 ,rhGH 治疗确有疗效 ,既比 GHIS 强 ,但又不如 GHD ,存在部分生长激素不敏感证据。在 Goddard AD 的研究中 ,相同的 rhGH 方案(1.05IU 或 0.35mg·kg⁻¹·week⁻¹) 下 ,一些患者效果显著 ,如患者 5 和 6 治疗前生长速度分别是 3.8 和 3.9cm·year⁻¹ ,1 年治疗就达到 10.2 和 10.1cm·year⁻¹ ,而患者 2 和 3 起先生长反应较好 ,后来仅为中等程度生长 ,但最终身高仍比完全生长激素不敏感综合征患者的最终身高理想。Attie(1995)在上述研究中也比较两组相同 rhGH 治疗方案(0.26mg·kg⁻¹·week⁻¹ 相同注射部位 3.5 次/周或 3.7 次/周)的生长速度 ,4 年内生长速度明显低于 GHD 患者。

1.2 特发性矮小存在 GHR 基因突变

Goddard AD 最先在特发性矮小中开展 GHR 基因研究 ,他采用一定筛选方案(见表 4) ,共选出 14 名特发性矮小患儿进行 GHR 基因研究。结果发现 4 名患者存在杂合型 GHR 突变 ,突变位点也各不相同(见表 5)。一名患者为复杂杂合型突变 ,另一种突变的纯合型在 Laron 综合症中已得以证实 ,相反在对照组未发现如此现象。体外功能表达证实这些突变妨碍了 GHR 和 GH 的顺利结合 ,使下一步信号传导受阻。他们因而提出大胆假设 :GHR 基因复杂性杂合突变和纯合型突变导致 GH 完全不敏感 ,表现为明显生长落后(-3SD) ;而 GHR 基因普通杂合突变可能导致 GH 部分不敏感 ,生长落后也不显著 ,仅仅低于第 3 百分位数(-2SD)。

表 4 Goddard AD 研究中的入筛条件

入筛条件	
身高 SD Score	< - 2.5
GHBP SD Score	< - 2
IGF - 1 SD Score	< 0
GH 刺激实验时最大血清浓度(GHMax ug/L)	> 10
无系统性疾患	

为证明以上观点 ,了解 GHR 突变在特发性矮小中发生的概率 ,Goddard 等^[7] 扩大研究对象 ,增加 76 名参与 GH 治疗、GHBP 正常的特发性矮小儿童 ,以及 10 名新诊断、未测 GHBP 和 IGF - 1 的特发性矮小儿童。结果在新增加患者中 ,发现 3 个杂合型细胞外区域突变(患者 6、7、8) ;而在 10 名 ISS 患者中又发现 3 个杂合型突变 :一个(患者 5)杂合型跨膜区域 A478T 突变 ;有意思的是 ,这些含 GHR 突变的患者 GHBP 值有很大的波动 ,患者 7 的 GHBP 升高 ,患者 5、6、8 的 GHBP 水平趋于正常 ,患者 2~4 的 GHBP 却明显低下(< - 2SDS) ,而患者 1 根本检测不到 GHBP。同样 ,IGF - 1 水平有时也正常(如患者 7) ,而且 ISS 患者的 GHMax 也不象典型 GHIS 患者那么高。因

此 Goddard AD 认为 :患者能否表现为部分生长激素不敏感综合征 ,可能关键在于各人的基因结构 ,有可能 GHR 基因其他位点的变化或其他基因位点上的变化导致表型的多样性。

来自 Sanchez 等^[8] 的研究同样有相似结论 ,他们在门诊收集 100 名矮小患儿 ,排除了染色体异常、炎症、肠道疾患、垂体功能减退、肿瘤等明确病因后 ,选择血 GH 水平正常、IGF - 1 水平正常或降低患者 ,共 17 人。用单链结构多态性(single strand conformational polymorphism , SSCP)和反双链(HdD)分析寻找 GHR 外显子上碱基突变和小的插入或缺失。发现 8 名患者存在异常构象 ,测序后证实 :1 名患者 GHR 基因编码区 144 外显子 6 上第一个碱基替换(G - A) ,致使 β 氨酸变成异亮氨酸 ,为杂合型 ,其母和弟弟也有相同突变 ,该突变复杂杂合型曾在 GHIS 患者中报道。患者及家属都无生长激素不敏感综合征的面部特征 ,如半面部发育不良、塌鼻、肥胖。

迄今为止 ,人们在 GHR 基因上共发现 30 多种突变^[5] ,完全生长激素不敏感综合征主要为纯合型和复杂杂合型突变 ,患者有明显临床特点。但在特发性矮小人群中主要是非损伤、杂合型突变^[2,9,10] ,突变主要涉及 GHR 基因编码胞外区域 ,即外显子 4 - 7 ,致使 GH 部分不敏感 ,临床表现不明显。尽管目前技术不能发现所有 GHR 突变 ,但据专家估计 ,在筛选的特发性矮小患者中可能 5% 患者存在杂合型 GHR 突变 ,导致部分 GHIS。当然这取决于研究者挑选对象的条件 ,在众多存在 GHR 基因突变的研究对象中 ,都存在明显矮小(身高 SDS < - 2.5) ,IGF - 1 和 GHBP 低下 ,骨龄落后三个条件 ,这样才会增加 GHR 基因突变筛查阳性率 ,同样也只有这样的特发性矮小患者更需要明确病因和及时治疗。

表 5 含 GHR 基因突变患者的临床特征 (来自 Goddard AD 的研究)

患者编号	性别	入筛年龄(岁)	身高 SDS	GHBP SDS	IGF - 1 SDS	GH _{MAX} (ug/L)	GHR mutation	突变的作用
患者 1	男	3.0	-5.1	查不出	-0.7	42	R211H	GHR 胞外区域表达下降 4 倍
患者 2	男	1.6	-3.2	查不出	-1.2	18.8	C122X	E44K 使 GH 与 GHR 的结合力下降 350 倍
患者 3	男	8.7	-2.9	-2.8	-4.2	20.7	E44K/R161C/R161C	突变机理尚不清楚 ,但其纯合突变导致完全 GHIS
患者 4	女	3.5	-3.2	-2.6	-2.3	19.2	E224D	GHR 细胞下定位缺陷
患者 5	男	6.8	-3.3	0.4	-3.1	15.3	A478T	
患者 6	男	8.7	-3.1	-1.4	-0.9	15.3	R161C	
患者 7	男	3.2	-3.3	2.4	0.3	125.5	R211H	
患者 8	男	10.3	-2.0	-1.2	-1.0	7.8	R161C	

2 SHOX 基因

X 和 Y 染色体短臂的末端存在相同基因 ,其在显形减数分裂时合成 ,该区域被称为伪常染色体区域 ,很久前就已经明确该区域缺失和矮小有关 ,并且呈现数量梯度(极量敏感)方式。最近在该区域的 X_p^{22.3} 发现一新基因 ,其在骨生长发育中起作用 ,被定义为伪常染色体同源成骨基因(PHOX)和(SHOX)^[11]。该基因编码胎儿早期发育的一种转录因子 ,在成骨细胞(骨髓的成纤维细胞)和其他组织中高度表达 ,但目前

SHOX 基因产物的功能尚不清楚。现已证明 SHOX 基因功能不全不是 Leri - Weill 综合征(一种软骨发育不全)的原因^[12], 60% 的 Leri - Weill 综合征患者存在 SHOX 基因突变,特别是缺失,表现为矮小伴有小腿短、前臂马德隆氏畸形。最新研究还发现在 Turner 综合征存在 SHOX 基因缺失^[11],导致患者矮小。

随着 SHOX 基因研究深入,人们开始在特发性矮小患者中研究 SHOX 基因的作用。Binder G 等^[13]选择 68 个特发性矮小患儿,身高 SDS < - 2,预期身高正常,无明显骨龄落后、内分泌异常、骨骼系统异常、慢性系统性疾病。筛查发现一个 15 岁女孩 SHOX 基因完全缺失,该患者染色体核型正常,前臂中部短缺,小腿短。本研究表明 SHOX 基因所引起的矮小并非罕见,对于伴四肢骨骼比例不当的矮小患者,应考虑 SHOX 基因筛查。Rao^[11]筛选 91 个特发性矮小患者,发现一个患者存在功能性 SHOX 基因突变,导致蛋白截断。家庭中矮小成员有此突变,而正常身高成员和 300 名正常儿都没有该突变。Ogata^[14]在将近 400 个患者中进行 SHOX 基因突变筛查,也发现三种突变类型,分别是 SHOX 基因的杂合型无义和错义突变。这些研究表明在 ISS 人群中 SHOX 基因突变发生率大约为 1%。关于 SHOX 基因的 GH 治疗效果也有报道。Binder^[13]对 SHOX 基因缺失矮小患者采用和 Turner 综合征相同的 rhGH 治疗方案($1\text{IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{week}^{-1}$),结果在 1 年后两个患者就分别长了 9.5cm 和 9.4cm,但下肢末端生长比躯干和小臂稍差。说明 rhGH 可以有效促进该患者生长,唯一问题是生长比例不协调。Shanske A 报道一个 10 岁、存在 Y;13 易位和 Y_p 缺失(包含全部伪常染色体区域)的男孩,使 SHOX 基因单一缺失, rhGH 治疗效果明显。

3 其他基因

关于其他基因突变与生长落后的研究也有报道。首先转录因子 POU₁F₁ (原先称 PIT₁)能影响垂体的发育,出现严重家族全垂体功能不全;尽管理论上存在 GHRH 突变,但目前还没有发现患者;关于 GHRH 受体,已经在一些起源印度亚岛的种族中发现一个非激活型 GHRH 受体基因突变^[15],另外在比利时种族中也发现明显 GHRH 受体突变,导致单纯 GHD rhGH 治疗有效;GH₁ 基因除了使 GH 分泌缺乏,有时仅是损伤信号传导,导致 GH 分泌正常,但无生物活性^[3];IGF - 1 基因部分缺失造成的原发性 IGF - 1 缺乏病例也有报道,并且 rhIGF - 1 治疗有效。

在非洲埃及人中已经发现由 IGF - 1 受体基因突变所致矮小, rhIGF - 1 治疗无效。目前认为任何影响 GH - IGF - 1 轴分泌的基因都可能成为候选基因,导致 ISS。同时 GH - IGF - 1 轴外的功能基因突变,如 D₂ - 多巴胺受体基因也有待于研究。

总之,对于单纯矮小而没有其他生理表现的患者,人们发现 GHR 和 SHOX 基因突变是特发性矮小主要原因,约 1% ~ 5% 特发性矮小患者存在基因突变,当然这要看临床如何筛选进行基因研究的特发性矮小人群以及检查程序和手段是否准确。

4 研究前景

目前我国有关矮小或特发性矮小的研究仍停留在病历报道和临床治疗性研究,仅见关于 GHD 和软骨发育不全基因研

究,相关基因研究远远滞后于国际水平。因而今后研究前景看好:一方面对尚未发现原因、显著矮小患者,需要改进检查程序,如增加 IGF - 1、GHBP 等血清学检查,部分开展以上相关基因的突变筛查工作,意义在于能够为特发性矮小患儿,特别是那些身高低于正常值 3 或更多 SD 的特发性矮小患儿寻找出潜在的原因,为临床治疗提供很好的理论依据;另一方面对已经发现的突变,开展体外功能表达研究证明该突变作用。展望未来,或许临床上一个极易于操作的检查就可以检测一切与身高有关的基因,成为常规检查项目,从而提高矮小遗传学诊断水平,使得越来越少的矮小孩子被标以特发性矮小。

参考文献:

- [1] Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature[J]. *Hormone Research*, 1996, 45(suppl 2): 64 - 66.
- [2] Attie KM. Genetic studies in idiopathic short stature[J]. *Current Opinion In Pediatrics* 2000, 12: 400 - 404.
- [3] Takahashi Y, Chihara K. Clinical significance and molecular mechanisms of bioinactive growth hormone[J]. *Int J Mol Med*, 1998, 2(3): 287 - 291.
- [4] Attie KM, Julius JR, Stoppani C, et al. National cooperative growth study substudy V: the clinic utility of growth - hormone - binding protein, insulin - like growth factor I, and insulin - like growth factor - binding protein 3 measurements[J]. *Journal of pediatrics*, 1997, 131(1) - part 2: s56 - s60.
- [5] Woods KA, Clark AJ, Amselem S, et al. Relationship between phenotype and genotype in growth hormone insensitivity syndrome[J]. *Acta Paediatr Suppl* 1999, 88: 158 - 162.
- [6] Iida K, Takahashi Y, Kaji H, et al. Growth hormone(GH) insensitivity syndrome with serum GH - binding protein levels caused by a heterozygous splice site mutation of the GH receptor gene producing a lack of intracellular domain[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83: 531 - 537.
- [7] Goddard AD, Dowd P, Chermousek S, et al. Partial growth - hormone insensitivity: the role of growth - hormone receptor mutations in idiopathic short stature[J]. *J Pediatr*, 1997, 131(1 Pt 2): s51 - 55.
- [8] Sanchez JE, Perera E, Baumbach L, et al. Growth hormone receptor mutations in children with idiopathic short stature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(11): 4079 - 4083.
- [9] Saenger P. Partial growth hormone insensitivity - idiopathic short stature is not always idiopathic[J]. *Acta Paediatr Suppl*, 1999, 88(428): 194 - 198.
- [10] Johnston LB, Clark AJL, Savage MO. Molecular screening of the growth hormone receptor in idiopathic short stature[J]. *Acta Paediatrics Suppl*, 1999, 428: 194 - 198.
- [11] Rao E, Weiss B, Fukami M, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome[J]. *Nat Genet*, 1997, 16: 54 - 63.
- [12] Belin V, Cusin V, Viot G, et al. SHOX mutation in dyschondrosteosis(Leri - Weill syndrome)[J]. *Nat Genet*, 1998, 19: 67 - 69.

- [13] Binder G, Schwarze CP, Ranke MB Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone[J]. The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism 2000.
- [14] Ogata T. SHOX: Pseudoautosomal homeobox containing gene for short stature and dyschondrosteosis[J]. Growth Horm IGF Res

1999, 9(Suppl B) 53 - 57.

- [15] Salvatori R, Hayashida CY, Aguiar O MH, et al. Familial dwarfism due to a novel mutation of the growth hormone-releasing hormone receptor gene[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, Mar; 84(3): 917 - 923.

儿童阅读障碍神经心理机制的研究进展

中山大学公共卫生学院(510089) 刘芳梅综述 静 进审校

摘要: 发育性阅读障碍影响着 10% 的在校儿童, 是一种特殊的学习困难, 但其神经机理至今仍未知晓。目前, 在神经科学领域中, 研究者们从认知角度出发, 围绕着语音缺陷、视觉大细胞缺陷及时间加工缺陷等假说开展了积极研究, 取得一定进展, 本文就相关研究结果作一简要综述。

关键词: 阅读障碍; 语音缺陷; 视觉大细胞缺陷; 时间加工

中图分类号: R179 文献标识码: A 文章编号: 1008 - 2514(2002)05 - 0231 - 03

阅读障碍, 是一种特殊的学习障碍, 在表音文字(如英语)国家中, 有 10% 左右的儿童存在阅读障碍, 占学习困难儿童的 80%^[1]。阅读障碍不仅影响儿童的学习, 亦影响其社会化过程, 在西方社会引起了极大的关注。但目前, 关于阅读障碍的机制仍未知晓, 依据几个理论框架, 研究者在神经学各领域中努力进行病因探索, 寻找有效的矫治措施。

1 语音缺陷假说

自发现阅读障碍现象以来, 研究者倾向从神经学角度来说明阅读障碍的病因, 1980 年以后, 随着认知心理学的发展, 研究者开始从认知角度来说明问题。由于表音文字自身的特点, 对语音加工的研究得到了越来越多的注意与重视, 大量的证据发现阅读障碍儿童处理语音信息困难, 表现为语音记忆障碍、命名困难、不能利用短时记忆中的语音编码等。目前, 对于阅读障碍的认知特征, 研究者们逐步达到了共识, 认为阅读障碍是语言障碍的连续体, 造成阅读困难的主要原因就是语音缺陷, 包括语音意识缺陷与语音加工缺陷^[2], 就此提出了语音缺陷假说(the phonological deficit hypothesis)。DeIl^[3]关于言语产生的两阶段交互激活模型认为从语义到语音的提取过程主要分为三个层次, 每一层次上均有大量的结点, 最高层为语义层, 中间层为辅助层, 底层为音素层, 由起始音素、核心部分、结尾音素等组成。反过来说, 大脑识别语言是分级进行的, 在词到达高层被理解之前, 必须先进行词的解码, 若底层的音素层缺陷将阻碍高级的语言处理功能, 从而妨碍了语义的提取及对文章的理解。从这种角度来说, 阅读障碍就是以语音缺陷为主要特点的一种特殊语言障碍。语音缺陷假说还得到了追踪研究的支持, 大量的研究发现语音缺陷可伴随阅读障碍者终生, Simpson 等^[4,5]指出曾经诊断为发育性阅读障碍的成年人, 即使基本的阅读困难得以补偿, 语音意识及语音加工方面仍存在持续缺陷, 尤其在不规则词及非词类的阅读拼写方面显得困难。

在国外的许多研究中都发现语音意识在儿童阅读能力发

展中的重要地位。语音意识(phonological awareness)是参与识别和操纵音位水平语言表征的能力, 如音位切分、音位删除、音位取代及运用音素合成词等等。这种明确分析言语的语音成分的能力与我们日常生活中理解语言所用的无意识的机械分析行为是截然不同的。依据 Frith 的阅读发展理论, 儿童阅读能力的发展经历三个发展阶段: 字符阶段(logographic phase), 拼音阶段(alphabetic phase), 字形阶段(orthographic phase)。在字符阶段, 儿童将字作为一个整体的视觉图形来记忆, 然而, 这种视觉加工的学习方式很快面临困难。随着词汇量的增加, 儿童越来越难以区分大量的视觉表象, 此时, 需要进入第二阶段, 掌握和运用字形、音位(grapheme - phoneme)对应规则(GPR)来识记字词。表音文字含一套相当规则的形 - 音变换系统, 由其字形直接进行语音的组合加工, 从而获取意义。但由于表音文字读写能力的获得在很大程度上依靠语言技能, 而口语与文字之间的联系并非一一对应, 如英语含 44 个音素, 按照 1 120 余种方法进行组合, 毋须质疑, 形音之间具有不完全的对应规则, 给学习阅读带来一定的难度。正因为表音文字的语音转换规则具有复杂性及其一定的模糊性, 使得一部分儿童的语音意识建立与发展发生困难, 大量的研究却证实明确的语音意识是儿童从字符阶段向表音阶段发展、过渡的关键因素, 因此, 语音意识缺陷使得儿童的阅读能力停留在字符阶段, 不能运用字形 - 音位对应规则(GPR)来迅速对字词再编码, 从而严重影响其阅读成绩, 成为阅读障碍者。

此外, 研究还发现学龄前儿童的语音能力能预测以后的阅读技能, 有学者对阅读障碍儿童进行语音意识训练, 结果儿童的阅读能力显著提高。语音意识对儿童今后的阅读能力发展有着重要的作用, 不仅表现在表音文字上, 也表现在汉语阅读中。一项追踪调查研究发现: 开始阅读前的语音技能能有效地预测儿童 2~3 年后的语文阅读水平, 语音方面的知识似乎有助于儿童按照汉字的特征来使用音位成分^[6]。但在我国儿童中进行英语语音意识研究^[7], 显示了不同英语水平儿童语音意

识发展的组间无差异性,不支持英语学习不良儿童语音意识缺陷的存在。究其原因,在汉语学习中,儿童常借助于拼音来学习,掌握汉字的发音,教学中特别强调对声母韵母的操作,而拼音类似于英语的文字,无形中训练了儿童的英语语音意识。而且汉字为表义文字,虽然不存在形音对应规则,但占汉字 80% 的形声字的声旁具有示音作用,形旁具有示义作用,有助于儿童学习汉字^[8]。由此可见语音意识在阅读中所起的重要作用,一旦语音意识缺陷,必将影响阅读成绩,语音缺陷可视为阅读障碍的一种亚临床标识。

2 大细胞缺陷理论

语音技能缺陷不是发育性阅读障碍者所面临的唯一问题,一些研究已表明许多阅读障碍者存在着轻微的视觉大细胞功能缺陷,从而提出大细胞缺陷理论(the magnocellular deficit theory),认为在大脑的视听觉系统的某个区域存在着轻微的神经发育异常,影响阅读障碍者运动知觉及对快速言语或非言语声音的感受能力。在视网膜神经节有 10% 的细胞是大细胞(magnocellular),80% 是小细胞(parvocellular),两者构成了独立且平行的视觉信息加工通路。在灵长目动物中,大细胞通路传导快速、低对比的视觉信息,小细胞通路传导慢速、高对比的视觉信息。Livingstone 等^[9]在研究中发现,施加快速、低对比刺激时,阅读障碍者的视觉诱发电位(VEP)减少,而在施加慢速、高对比刺激时,VEP 正常,并认为诱发电位的异常与 V₁ 区或 V₁ 区之前的大细胞通路的缺陷结果相符合。其后,他们比较了阅读障碍者与非阅读障碍者的外侧膝状核(lateral geniculate nucleus, LGN),同样发现异常存在于大细胞。另有研究指出存在选择性大细胞通路异常,Kubova 等^[10]研究了阅读障碍者的运动诱发电位及图案反视诱发电位,前者主要用于检测大细胞系统的功能,后者主要用于检测小细胞系统的功能,结果显示图案反视诱发电位无异常,运动诱发电位明显延长($P < 0.001$)。进一步证实在阅读障碍者中存在选择性异常,运动诱发电位可以作为阅读障碍早期诊断的一个客观性指标。因此,在承认阅读障碍的语音缺陷理论的同时必须坚持阅读障碍的极大异质性,视知觉加工缺陷是导致阅读障碍的一个不容忽视的原因。

阅读需要良好的正字法技能来识别视觉文字信息,从而直接获取意义。根据 Frith 的理论,在正字法阶段,儿童学习以正字法单元的形式阅读单词,只有在遇到不熟悉字或低频字时才会使用 GPR 进行语音译码,如果儿童不能实现向正字法阶段的过渡,词汇识别始终依靠 GPR 就会出现表层阅读障碍的特征。因此,对视觉运动的敏感度决定正字法技能的好坏,进一步决定阅读能力的好坏。Stein^[11]和 Cornelissen 等^[12]认为在阅读障碍者中,视觉大细胞系统的发育受损:他们的外侧膝状核的大细胞层发育异常,对运动的敏感度下降,大多数阅读障碍者双眼固定不稳,造成不良的视觉定位,尤其是左侧(即左侧忽视)。这与临床观察结果一致,临床研究发现 75% 的阅读障碍者伴有眼科问题,导致双眼视功能与运动知觉异常。此外,研究发现单眼阅读能提高阅读成绩,Stein 等将一群双眼固定不稳的阅读障碍者随机分为两组,一组配带黄色眼镜但遮闭左眼,一组配带黄色眼镜但不遮闭左眼。追踪发现在前 3 个月中,遮闭左眼组获得稳定的双眼固定人数明显多于不遮闭左眼组,且获得稳定的双眼控制能力的儿童阅读成绩提高 9.4 个月,而对照组没有获得稳定的双眼固定的儿

童阅读成绩仅提高 3.9 个月。说明获得稳定的双眼控制能力可明显地提高阅读成绩,即眼扫描书面文字的稳定性会影响儿童的阅读能力及其发展,当儿童不能稳定地保持阅读时双眼跳跃,则必然导致阅读时感到文字飘忽、重叠。因此,良好的大细胞功能是良好的正字法技能发展的必要条件,正常的视知觉是阅读能力发展的必需。

近十几年来,有关阅读障碍的大细胞缺陷理论受到了大量来自对比敏感度研究资料的质疑,Skottun^[13]在分析了这些资料后指出,在空间对比敏感度研究中,更多的结果显示敏感度无变化,或即使有变化,其原因也不在于视觉大细胞的缺陷,时间对比敏感度研究也与大细胞缺陷结果难以吻合,这些均说明大细胞缺陷理论的无确定性。此外,Frack^[14]认为,虽然在视觉及听觉任务中,阅读障碍者与对照组之间存在明显的差异,但越来越清楚地显示这些结果只来自阅读障碍者群体中的 1/3,而剩余的 2/3 是正常的。造成这些不同结果的原因是:大细胞缺陷可能仅存在于表层型阅读障碍者中,意大利、德国等表音文字国家中正字法简单,形音对应规则,这些国家表层型阅读障碍者较少,而英国等表音文字国家正字法复杂,表层型阅读障碍者较多。这样,在实验中选用的样本就可能为不同的亚型,出现不同的结果也就不足为奇了。其次,在试验中,由于注意力及其他的认知能力的介入,有些结果可用言语及非言语智商来解释,如言语短时记忆对操作的影响。

3 时间加工缺陷假说

现阶段另一个争论的焦点是:上述所有的缺陷来自一个更为根本的问题,即时间加工缺陷(the temporal processing),并指出发育性阅读障碍可能是神经系统在加工、综合快速变化的视听觉信息时存在困难。阅读障碍者在各维度的时间加工中存在缺陷是一个普遍的现象,Michel^[15]在分析资料后指出,阅读障碍的各种表现可用时间加工缺陷加以解释,如缺乏时间概念源自大脑中关于时间译码的网络发育缺陷,并指出数概念、精细运动水平、书写困难等认知加工都依赖于时间整合,说明阅读障碍者具有广泛的时间加工缺陷。

大量的实验室资料显示多数发育性阅读障碍者存在着明显的感觉缺陷,尤其在感知快速呈现或快速改变的刺激时。早在 1973 年,Tallar 和 Piercy 就提出语言学习缺陷(LLI)儿童对简短的、快速改变的刺激加工不足,其后他们的一系列研究又发现当刺激持续时间为 40ms 时,LLI 儿童不能识别音节/ba/-/da/,然而,将刺激时间延长至 85ms 时,LLI 儿童就能正常识别这些音节。Stein 等也指出阅读障碍儿童无论有无明显的口语问题,都证实具有速度加工缺陷,而给予静态刺激时,很少出现组间差异,除非限制加工时间。基于此发现,在 1996 年,Tallar 及 Merzenich 等人提出对阅读障碍者施予时间矫治措施。为了验证时间缺陷假说,De^[16]采用两个连续辅音/P/-/S/进行时间顺序判断(temporal order judge, TOJ)试验,试验同时包含延长刺激时间及延长刺激间隔时间两种情况。结果阅读障碍者 TOJ 成绩明显低于对照组,而在延长刺激时间与延长刺激间隔时间时,情况与 Tallar 和 Piercy 的研究结果一致。这些现象暗示着时间加工缺陷可能为阅读障碍的根本原因,阅读成绩与语音加工,如音素删除,韵律判断及非词拼写等相关,正常阅读者的语音加工在潜意识水平快速进行,以至无所觉察,而阅读障碍者时间加工缺陷,在短时间内无法完成字词的解码,阅读成绩差,一旦给以足够时间,就能完成解码

任务,提高阅读成绩。

在过去的几年里,时间加工缺陷假说引起了相当激烈的争论。阅读障碍者存在的时间加工缺陷到底是泛感觉的还是仅仅限于听觉通道呢,Heim等^[17]所提供的心理物理评估数据发现无一例阅读障碍儿童表现出视觉通路的时间加工缺陷,结果认为阅读障碍的广泛时间加工缺陷假说不成立,并提示听觉时间加工的局限性可以由功能良好的视通道给以补偿。Mody等^[18]采用经典的/ba/-/da/配对及另两对在语音学上认为更具有对比性的/da/-/sa/和/ba/-/sha/进行实验,旨在检验 Tallar 和 Piercy 早期的研究结果的有效性。结果发现只在/ba/-/da/组,阅读障碍儿童成绩不如对照组,并由此推断时间顺序判断试验,反映的是语音间距,而非时间顺序。

总之,在阅读障碍的研究中,已取得一定的研究成果,但由于对象的界定,对照组的选择,实验操作等方面的标准不尽相同,研究结果有差异。在今后的研究中,需进一步统一界定标准,规范操作,使研究结论具有可靠性,为阅读障碍的矫治提供有力的依据。

参考文献:

- [1] Sally E, Shaywitz MD. Dyslexia[J]. The New England Journal of Medicine, 1998, 338(5): 307 - 312.
- [2] Alison Gallaghaer, Uta F, Margaret J. Precursors of literacy delay among children at genetic of dyslexia[J]. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2000, 41(2): 203 - 213.
- [3] Dell GS, Schwartz MF, Martin N, et al. Lexical access in aphasic and non-aphasic speech[J]. Psychological Review, 1997, 104: 801 - 837S.
- [4] Simpson S. Dyslexia: a developmental language disorder[J]. Child Care Health Dev, 2000, 26(5): 355 - 380.
- [5] Snowling MJ, Nation K, Moxham P, et al. Phonological processing deficits in dyslexic students[J]. A Preliminary Account Journal of Research in Reading, 1997, 20: 31 - 34.
- [6] Ho C, Suk H, Bryant P. Phonological skills are important in learning to read Chinese[J]. Development Psychology, 1997, 33: 946 - 951.
- [7] 俞国良,王燕.英语学习不良儿童语音意识假词拼读与单词认知能力的关系研究[J].心理科学,2001,24(6):683 - 686.
- [8] Shu H, Anderson RC. Role of radical awareness in the character and word acquisition of Chinese children[J]. Reading Research Quarterly, 1997, 32: 78 - 89.
- [9] Livingstone MS, Rosen GD. Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1991, 88(18): 7943 - 7971.
- [10] Kubova Z, Kuba M, Peregrin J, et al. Visual evoked potential evidence for magnocellular system deficit in dyslexia[J]. Physio Res, 1996, 45(1): 87 - 89.
- [11] Stein J. The magnocellular theory of developmental dyslexia[J]. Dyslexia, 2001, 7(1): 12 - 36.
- [12] Cornlissen PL, Hansen PC, Hutton JL, et al. Magnocellular visual function and children's single word reading[J]. Vision Res, 1998, 38(3): 471 - 482.
- [13] Skottun BC. The magnocellular deficit theory of dyslexia: the evidence from contrast sensitivity[J]. Vision Res, 2000, 40(1): 111 - 127.
- [14] Franck R. Dyslexia: talk of two theories[J]. Nature, 2001, 412: 393 - 395.
- [15] Michel H. The neurological basis of developmental dyslexia: an overview and working hypothesis[J]. Brain, 2000, 123: 2373 - 2399.
- [16] De MS, Espesser R, Rey V, et al. The 'temporal processing deficits' hypothesis in dyslexia: new experimental evidence[J]. Brain Cogn, 2001, 46(1 - 2): 104 - 108.
- [17] Heim S, Freeman RBJ, Eulitz C, et al. Auditory temporal processing deficit in dyslexian is associated with enhanced sensitivity in the visual modality[J]. Neuroreport, 2001, 12(3): 507 - 510.
- [18] Mody M, Studdert KM, Brady S. Speech perception deficits in poor readers: auditory processing or phonological coding[J]? J Exp Child Psychol, 1997, 64: 199 - 231.

儿童早期心理发展干预

北京大学第一医院妇产科妇儿保健中心(100034) 郝波综述 严仁英审校

摘要:儿童早期心理发展指的是0~8岁儿童智力、社会-情绪、个性行为的发展。促进儿童早期发展的研究及应用,在一些发达国家已经开展多年,积累了一定的经验,近年正尝试在发展中国家推行。本文从对儿童进行干预、对儿童父母进行干预、对儿童及其父母进行综合干预等三个方面,对儿童早期心理发展的研究及干预效果进行了阐述。

关键词:儿童早期;心理发展;干预效果

中图分类号:R174 文献标识码:A 文章编号:1008-2514(2002)05-0233-03

1 儿童早期心理发展干预的必要性

出生后的前三年是人脑发育最快的时期,在这期间儿童

的生命经历了戏剧性的变化。从依赖成人的新生儿,到会说话、能走、试着解决问题并学习处理与成人及其他小朋友的关

收稿日期:2002-03-27

作者简介:郝波(1962-),女,主治医师,研究方向为婴幼儿保健。

系的 3 岁孩子。儿童早期经历对其发展至关重要。儿童早期丰富的环境刺激既可促进婴儿发展也可能使其易受伤害;儿童早期经历既可增强也可抑制他们与生俱来的潜能的发展。父母或养护人的保护、照顾和刺激塑造了儿童早期发展^[1]。

悉心地照顾儿童,及时了解和满足儿童需要,在适当的发展阶段,给予适宜的刺激,如对儿童说话,与儿童玩耍,这些良性刺激有利于儿童认知能力、社会情绪、个性行为的发育。反之,儿童早期未受到必要的照顾、缺乏适宜刺激或经历紧张和压力,除易出现学习和语言困难外,更可能在依恋行为和社会情绪方面出问题。剥夺环境刺激的儿童如孤儿院的儿童,其与生俱来的运动及社会心理能力将退化。

良好的社会-情绪(social-emotional development)包括良好的道德情操、乐观幽默的品性、克服困难的勇气、自尊、自信、良好的人际关系等非智力因素。社会情绪及个性行为不仅对儿童认知、运动和语言发展而且对儿童的学习能力和发展都很重要,他们比智力因素对人生成功的影响可能更大^[2]。

2 针对不同干预对象进行的儿童早期心理发展干预研究及效果

2.1 以儿童为主要对象的早期干预

以儿童为中心的早期干预方法,即在社区中心、门诊部或其它公共场所或私人家里,专业人员直接对儿童进行促进智力发育的训练,干预强度较高。有研究显示在儿童保健中心进行的心理发育干预活动,如确保质量,则对儿童认知能力和 IQ 评分产生有利影响^[3]。一项研究社区学前儿童保健质量与 4~8 岁儿童认知和社会情绪发展关系的结果表明,学前儿童保健质量对儿童语言和学习能力及社会情绪发展有长期影响,该影响至少持续到幼儿园或长至小学 2 年级^[4]。一些针对处于不利情况下儿童的早期干预项目包括大规模实施的项目,如在美国进行的 Head Start 项目,通过提供社会心理刺激和加强儿童的认知能力,最终减少了越轨行为,提高了学校成绩及其他社会发展指标的水平^[5]。

2.2 以父母为中心的干预

以父母为中心的干预即直接与父母接触,通过改变父母育儿行为,提高父母的育儿技能,改善家庭环境中的社会心理刺激,达到最终改善儿童发育水平的目的,同时母亲从干预活动中也有所收获。许多被设计用于改善育儿技能和家庭环境的典型干预项目,是通过家庭访视实施的。家庭访视项目因目标、频率水平、家庭服务类型及工作人员类型等方面差别而有所不同。Elmira 护理家庭访视研究,可能是证明以父母为中心,家庭为基础的项目有效性的最明显的例子。该研究将家庭经济状况不好的第一次怀孕的妇女随机分为实验组和对照组,由经过良好培训的医生对实验组进行 2 年的额外的家庭访视服务。结果表明,实验组妇女忽视及虐待孩子的发生率显著低于对照组^[6]。几个以父母为中心的干预项目至少显示了对父母或对儿童的积极影响:如父母作老师(PAT)项目。该项目旨在通过家庭访视,帮助父母提高孩子的阅读水平,为孩子将来上学奠定良好的基础,在两个随机化实验中已显示有积极的影响^[7,8]。Seitz 等^[9]人的研究结果表明,主要以父母为中心的家庭访视项目,对父母产生了积极的影响,但似乎对

儿童的影响较少。一项探讨儿童保健与认知和语言发展关系的研究,对来自美国 10 个地区的 0~3 岁的儿童进行追踪,结果显示,单纯培训母亲与对儿童进行干预效果无区别,尽管 3 岁时在儿童中心作保健的儿童比接受其它类型保健的儿童表现好,但早期家庭儿童保健经历,比其它类型保健经历与 3 岁时儿童较好的表现更相关。这种关系未随家庭收入、环境质量、性别或种族而变化^[10]。

2.3 对儿童和父母共同进行干预

有些项目通过保健中心对儿童进行强化的社会心理刺激,同时通过父母培训班、家庭访视为父母提供支持性服务,改善父母育儿技能。另外一些项目开始时以家庭访视为主,当儿童略大时通过保健中心对儿童进行干预。父母与儿童相结合的干预比单独儿童心理发育干预效果好,同样,当将儿童强化教育项目与家庭支持相结合时,比只有家庭支持对儿童心理发育有更强的影响^[3,11]。在美国开展的综合儿童发展项目(CCDP 项目),对 0~3 岁的儿童进行以家庭为基础的干预,如对父母进行育儿知识培训、就业技能培训等,对 3~5 岁的儿童提供以儿童为中心的儿童保健干预。尽管该项目由于各种原因总体结果未达到预期目的,但在其中 1 个实施地区的结果显示,参加 CCDP 项目的儿童 PPVT 评分增加 9 分,父母更了解孩子的需要,虐待孩子的行为较少^[12]。

3 干预开始时间、持续时间、频率对效果的影响

以儿童为干预对象的学前项目针对 3~5 岁儿童。以父母为干预对象的研究多从出生时开始进行。项目有效性研究及有关环境影响婴儿脑发育的神经学证明,婴儿期开始的干预比学前或学龄期开始的干预更可能防止认知发育不良^[13]。几个研究提示,干预持续时间和频率可以加强干预效果^[3]。美国加利福尼亚初学者项目,在对儿童进行早期干预结束后追踪 4~7 年,儿童被随机分为婴儿~3 岁组、婴儿~5 岁组、5~8 岁组及对照组。结果表明,学前干预对智力发育和学习成绩的积极影响可持续到 12 岁;单独学龄期干预无明显效果。随着干预时间的延长,对儿童认知和学习成绩的积极影响相应增加。

在牙买加进行的精心设计的研究,试图确定不同访视频率对儿童发育水平的影响。结果显示,接受每周访视的儿童在操作、听力和语言分测量及发育商上有显著意义的改善,每 2 周访视的儿童只是发育商和操作分测量评分增加,每月访视无改善。干预效果随访视频率从无到每月、到每 2 周、到每 1 周的增加而增加。

4 社会文化背景、干预范围对效果的影响及干预的长期影响

大多数有效果评估的项目是以美国等发达国家为基础的,在美国等国家贫困不是主要问题,由于父母都就业或单亲家庭而缺乏照顾孩子的时间,以及社会功能失调如酗酒、吸毒、家庭冲突和街头暴力等才是影响儿童心理发展的主要因素。在发展中国家家庭中,父母缺乏儿童保健知识和技能是主要问题,因此,提高父母知识和技能干预比美国等国的高

危家庭的儿童更有效。

美国学前项目就大范围儿童早期干预有效性进行了一些研究,结果表明,大范围干预对学前心理测验评分有积极影响,尽管与小样本的典型研究相比影响较少及有较少一致性,但大范围干预对儿童的长期影响更大,主要表现在留级和去特殊学校学习的儿童比率下降。Young^[14]断定,儿童早期干预项目与较高的认知评分、较高的入学率、较低的复读率和辍学率有关。其中 Head Start 项目得到了最广泛的实施和评估。评估结果显示,Head Start 项目对儿童心理发育和未来成功有长期和积极的影响^[15]。

在美国进行的 36 个早期发展项目,追踪儿童到 8 岁,以了解干预的长期影响。参加儿童早期教育项目的儿童 IQ 测验评分较高且维持到上学,上学后 IQ 测验评分常有所下降,但留级率和去特殊学校就学率有所降低^[3]。

5 中国儿童早期心理发展干预研究及效果

我国儿童早期心理发展干预研究开始的时间不长,主要在城市进行,目前多采用教育父母的干预方法,干预内容侧重智力方面。其中 4 项研究是针对正常新生儿进行的,2 项是对早产儿和低出生体重儿进行干预,干预持续时间为 1~2 年左右,主要为小样本的研究。研究结果表明可改善儿童智力发育指数评分,其中早产儿和低出生体重儿的智力发育指数改善更明显,同时还有利于防止早产儿和低出生体重儿智力低下的发生。

综上所述,以儿童为中心的干预对儿童认知发育有较强的影响,对 3 岁以上的较大儿童似乎更适合;以父母为中心的干预对父母育儿行为有较多的影响,更适合 3 岁以下的婴幼儿。两者结合的项目效果最明显。儿童早期心理干预对早产、低出生体重儿童及贫困儿童认知发育的改善比较显著。此外,干预开始时间、频率、持续时间、干预人员素质、干预对象的社会文化背景及干预范围对结果的影响应受到足够的重视。

值得注意的是,大多数儿童早期干预项目是在发达国家开展的,他们在发展中国家的应用及效果有待确定。多数干预项目主要针对 3 岁以上儿童,对 3 岁以下儿童的干预研究不多。干预的效果评估指标侧重于认知测验评分,对儿童社会情绪、个性行为等方面心理发育的关注较少。

我国开展的儿童早期心理发展项目,多为小样本的研究,少见大范围的干预;多在城市开展,未见在农村进行的报道;多以教育母亲为主,鲜见儿童和父母干预相结合;多为智力干预,较少对社会-情绪、个性行为等方面的干预及效果评价,缺乏早期干预的长期影响的研究。

参考文献:

[1] Thompson RA . Development in the first years of life[J] . *Future Child* 2001 ,11(1) 20 - 33 .
 [2] Lozoff B . Explanatory mechanism for poorer development in iron - deficient anemic infants . In : Nutrition , health , and child development : research advances and policy recommendations . Pan American Health organization , Tropical Metabolism Research Unit

of the University of the West Indies , and Yhe World Bank[J] . Scientific Publication 1998 ,566 :162 - 178 .

- [3] Hertzman C , Wiens M . Child development and long - term outcomes : a population health perspective and summary of successful interventions[J] . *Social science and medicine* , 1996 , 43 :1083 - 1095 .
 [4] Peiner ES , Burchinal MR , Clifford RM , *et al* . The relation of preschool child - care quality to children' s cognitive and social developmental trajectories through second grade[J] . *Child Development* , 2001 ,72 (5) :1534 - 1553 .
 [5] Barnett SW . Lives in the balance : age 27 benefit - cost analysis of the HighScope Perry Preschool Program[J] . Ypsilanti , MI , HighScope Press(No . 1056) , 1996 .
 [6] Olds D L , Eckenrode J , Henderson C R , *et al* . Long - term effects of home visitation on maternal life course and child abuse and neglect : Fifteen - year follow - up of a randomized trial[J] . *Journal of the American Medical Association* , 1997 ,278 :637 - 643 .
 [7] Winter M M , McDonald D S . Parents as teachers : Investing in good beginnings for children . In G .W . Albee & T .P . Gullotta (Eds .) , *Primary prevention works . Issues in children' s and families' lives*[J] . Thousand Oaks , 1997 ,6 :119 - 145 .
 [8] Wagner M . The Parents As Teachers Program : Results from two demonstrations[J] . MenloPark , CA : SRI International . 1998 .
 [9] Seitz V , Apfel N H . Effective interventions for adolescent mothers [J] . *Clinical psychology : Science and Practice* , 1999 ,6 :50 - 66 .
 [10] National Institute of Child Health and Human Development Early Child Care Research Network . The relation of child care to cognitive and language development[J] . *Child development* , 2000 , 71(4) :960 - 980 .
 [11] St . Pierre R G , Layzer J I . Improving the life chances of children in poverty : Assumptions and what we have learned[J] . *Social Policy Report : Society for Research in Child Development* , 1998 ,XII(4) ,1 - 25 .
 [12] Abt Associates . National impact evaluation of the Comprehensive Child Development Program : Final report [J] . Cambridge , 1997 ,MA : Author
 [13] Ramey CT , Ramey SI . Early intervention and early experience [J] . *American psychologist* , 1998 ,53 :109 - 120 .
 [14] Young ME . Early child development : investing in the future [J] . Washington , DC , The World Bank , 1996 .
 [15] Baker A J L , Piotrkowski C S , Brooks G J . The effects of the Home Instruction Program for Preschool Youngsters(HIP PY) on children' s school performance at the end of the program and one year later[J] . *Early Childhood Research Quarterly* , 1998 ,13 : 571 - 588 .

Omega - 3 多不饱和脂肪酸与早产儿

福建医科大学附属协和医院儿内科(350001) 陈文雄 Robert A Gibson* Maria Makrides* 综述
西安交通大学第一医院(710061) 刘黎明 康 燕 审校

摘要 近 10 多年来,关于 Omega - 3 多不饱和脂肪酸在早产儿神经及视功能发育中的研究已经有了相当的进展。早产儿随机临床对照试验对这一领域的发展做了较为详尽的阐述。发现 Omega - 3 多不饱和脂肪酸的添加有益于早产儿神经及视功能的发育,但也发现它对早产儿的生长发育有一定的副作用,而同时添加 AA 减少了不利影响。某些混淆因素如出生前早产儿母亲皮质激素的注射可能影响研究结果。在提倡早产儿饮食中添加 Omega - 3 多不饱和脂肪酸之前我们还需要更多的研究,以追踪及评估婴幼儿的长期预后。

关键词 早产儿;多不饱和脂肪酸

中图分类号:R722 文献标识码:A 文章编号:1008 - 2514(2002)05 - 0236 - 03

Omega - 3 脂肪酸是一类不饱和脂肪酸,结构最简单的 Omega - 3 是 α -亚麻酸 (α -linolenic acids 18:3 n-3, ALA), 是人体必需营养素,从食物中被人体摄取后,在体内可延长碳链,形成一系列具有重要生理功能的长链不饱和脂肪酸如二十碳五烯酸(eicosapentaenoic Acid 20:5 n-3, EPA)及二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid 22:6 n-3, DHA), 尤其 DHA 是大脑及视网膜中脂肪酸的主要成分。另一类不饱和脂肪酸是 Omega - 6 不饱和脂肪酸,结构最简单的 Omega - 6 是亚油酸(linoleic acids 18:2 n-6, LA), 是人体必需脂肪酸,经人体摄入后形成一系列结构复杂的脂肪酸如花生四烯酸(arachidonic acid 20:4 n-6, AA)。近 10 多年来,关于 Omega - 3 多不饱和脂肪酸在大脑皮层及视觉功能发育中的研究有了相当的进展。

80 年代初,Neuringer 等^[1]最早发现如果用低 Omega - 3 多不饱和脂肪酸的饲料喂养幼猴,可造成出生前及出生后恒河猴的视网膜及神经功能的异常,且为不可逆的损害。因为他们所使用的饲料中脂肪酸的成份与当时许多婴幼儿配方奶中脂肪酸成份近似相同,故而他们质疑当时婴幼儿配方奶的脂肪酸成分,指出其组成可能不适合婴幼儿生长发育的需要。从那以后,许多动物实验、足月儿及早产儿的临床实验都试图阐明食物中 Omega - 3 多不饱和脂肪酸与视觉及神经功能发育之间的关系。

1 随机双盲对照试验

在我们最近查阅了一篇综述后^[2],又总结了 9 篇有关足月儿与 Omega - 3 关系的随机双盲对照试验(randomised double - control trials, RCT)。关于 Omega - 3 多不饱和脂肪酸添加对足月儿视网膜及神经功能的发育有益与否尚有争议。

与足月儿比较,早产儿对营养的要求更高。在人类胎儿发育期间, Omega - 3 族脂肪酸的增加,并不呈直线关系,而是在胎儿发育的最后 3 个月增加最为明显,平均每公斤体重每天增加 50mg,如此,如果早产儿是 34 周前出生的,将会被剥夺这最关键的 Omega - 3 族脂肪酸的增加期。此外,早产儿体内去饱和酶尚未完全成熟,导致体内长链 Omega - 3 脂肪酸尤

其是 DHA 形成不足,因而可能需要外界 DHA 的补充。

这篇综述立足于随机双盲对照试验(RCT),关于 Omega - 3 多不饱和脂肪酸与早产儿视功能及神经功能发育之间的关系,提供 Omega - 3 多不饱和脂肪酸的原料不尽相同,如鱼油或鸡蛋磷脂等;再加上所用的衡量婴幼儿视功能及神经功能发育评估的指标及评估的年龄段也不尽相同,所以有时较难解释和对比研究的结果。在这些研究中有些文章报道 Omega - 3 多不饱和脂肪酸的添加有益于早产儿视网膜及神经功能的发育,但有少数文章得出相反的结论。

2 食物干预

LA 与 ALA 的比率及 LA 与 ALA 在配方奶中的绝对含量都是非常重要的指标,因为他们决定了 Omega - 6 及 Omega - 3 族长链脂肪酸在婴幼儿体内合成的比率。故而,有两个问题需要提出。首先,是否只要单独提供 ALA 就能满足早产儿生长发育的需要;其次,如果单独提供 ALA 不能满足早产儿生长发育的需要,直接添加 Omega - 3 多不饱和脂肪酸是否可行?

许多随机对照试验表明在婴幼儿配方奶添加 DHA 可以改善婴幼儿组织中 DHA 的状况,其组织中 DHA 的水平与母乳喂养儿体内 DHA 水平基本相当。所有都选择了直接在配方奶当中以不同的方式不同的含量(0.03% ~ 0.6%, 占总脂肪量,多数在 0.2% ~ 0.4%)添加长链多不饱和脂肪酸的替代战略。

有报道 EPA 是 3 类前列腺素的母核,过高的 EPA 可竞争性抑制 AA 的合成,从而影响生长发育。一些最近的研究,已经开始避免使用 EPA 含量高的鱼油,转而用 DHA 含量高的鱼油如金枪鱼鱼油,以便赶上母乳中 Omega - 3 多不饱和脂肪酸的组成水平。另外,一些研究已经用鸡蛋磷脂作为配方奶中补充 DHA 成份的替代品。鸡蛋磷脂中 DHA 及 AA 的含量与西方妇女母乳中该类脂肪酸的含量基本相近,虽然有些成份与母乳不尽相同,如额外的磷酸盐、胆碱、胆固醇等。单细胞组织如菌类及藻类所提取出来的油在一些研究中也用作配

收稿日期:2001 - 11 - 13

作者简介:陈文雄(1968 -)男,主治医师,儿科学硕士研究生,研究方向为儿童神经精神。

* Child Nutrition Research Centre, Child Health Research Institute, 72 King William Road, North Adelaide, SA 5042, Australia.

基金资助:雀巢国际营养奖学金资助项目

方奶中补充 DHA 成份的替代品。

Carlson 等^[5]给早产儿补充含鱼油的配方奶直到足月,以探讨这些早产儿能否赶上足月儿的营养供应。在早期的研究中^[4],给早产儿提供含鱼油的配方奶直到他们的体重达到 1.8kg,而后接受足月儿配方奶。与上述两个研究不同的是,在他们最近的一个研究中^[9],早产儿足月之后,继续服用的配方奶中仍然含有 Omega-3 多不饱和脂肪酸,但含量要较早产儿期少。

发表于 90 年代初的研究^[3]还征集了一些志愿者分为若干组,作为对照提供有关视功能发育的信息,除了母乳喂养组之外,还有宫内组、足月儿配方奶组、全母乳喂养组。

然而,像许多早期的研究一样,有些研究还有明显的缺点。如有些研究中母乳喂养组婴儿仅仅只是饮食中 75% 为母乳,而不足的部分是用试验的婴儿配方奶作为补充。那么比较母乳喂养组与人工喂养组之间结果的可信度便受到了影响。另外,如果真的想用母乳喂养儿作为金标准或基准尺度,那么在一些研究中仅仅只用了很少量的母乳喂养儿作为参照,有些研究甚至没有用母乳喂养儿作为参照,其研究结果的可信度显然也受到了影响。再则,所提供 Omega-3 多不饱和脂肪酸原料的毒副作用也鲜有报道,故而 Omega-3 多不饱和脂肪酸的安全性还需要进一步的研究。

3 视功能及认知能力的评估

直到现在,有些不同的方法被用来评价 Omega-3 多不饱和脂肪酸对婴幼儿的潜在功用。视敏度可以由电生理手段如视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)或行为方法(acuity card procedure, ACP)来测定。有时,即便是使用相同的方法,不同的试验所选用的参数也不同,有的研究者选用 VEP 的潜伏期作为指标,而这一指标不能换算为视敏度。同样地,研究者倾向于更多的全面的发育评估,用于检测智力、语言及运动发育的各种方面,勿庸置疑,有些得出了不同的结果。

具有相同的可比性的评估指标对于阐明 Omega-3 多不饱和脂肪酸对婴幼儿视功能及认知发育是否有益是很有必要的, Sangiovanni 等^[11]发现添加 DHA 配方奶组早产儿的视敏度(VEP)在 2 个月与 4 个月时与无 DHA 添加组早产儿相比差异有显著性。用行为方法(ACP)所检测的视敏度在相同的时间段也可见到差异的显著性。以上结果支持 Omega-3 多不饱和脂肪酸的摄取有益于早期视觉系统的发育。另外, Neuringer 等的研究还发现上述的区别在 6 个月时也可见到。

有两个研究^[6,7]使用视觉诱发电位的潜伏期而非视敏度作为视觉功能发育的指标。然而他们使用的是不同类型的视觉诱发电位——闪光视觉诱发电位及瞬息视觉诱发电位,所以比较难于比较这些测验所得出的潜伏期。其中一个研究^[6]发现服用添加了 DHA 配方奶的早产儿与对照组相比其闪光 VEP 的潜伏期要来的更短。然而,另外一篇文章^[7]却发现服用添加了 DHA 配方奶的早产儿与没有服用者在服后一个月相比其瞬息 VEP 潜伏期差异没有显著性。这个研究^[7]的结果有别于原因:其一,该研究每组人员太少,每组少于 15 人;其二,时间过短,仅仅 30 天;其三,仅仅只有潜伏期的测量而没有视敏度的测量。此外,对视觉功能和认知能力尽可能进行全面的综合评估,在试验设计时应慎重对待,以避免统计学上发生错误。

4 研究的功效

推测试验所需的样本数必须用统计学来估算,每组大约有 20~30 名婴儿参与随机对照试验。虽然参与婴儿的数量上可能足够用于观察到血浆、红细胞膜中脂肪酸的变化以及视功能和神经功能的变化,但是这个数量可能不足以观察到生长发育指标的真正变化。

San giovanni 等^[11]通过 Meta 分析所得出的曲线发现:用 2 个月的结果进行随机对比需要每组参与的早产儿数至少 21 人才能使试验的功效达到 85%,而 4 个月时进行比较,想达到同样的功效则至少需要每组 57 人。这意味着如果所进行的试验越长,那么每组所需要的样本数也就越多。

某些研究有时每组才征集和追踪了 8~15 名婴儿。Neuringer 等^[10]的研究已经征集了每组大约 140 名婴儿参与试验。

5 副作用

一般来说,生长发育及血生化指标已经被广泛地用来衡量儿童营养试验安全性的手段。多数的深海鱼油所含有的 EPA(15%)较 DHA(11%)高,但母乳中长链 Omega-3 多不饱和脂肪酸的成分主要是 DHA。

Carlson 等^[4]早期的研究提供含 0.3% EPA 和 0.2% DHA 的婴儿配方奶给早产儿服用,直到生后的第 79 周。他们报道对照组与试验组相比生后 40 周开始在身高、体重及头围的 Z 值评分较低。在此后的研究中^[5],配方奶中 DHA 含量不变而相应减少了 EPA 的含量,(减少 0.06%),同时减少了服用时间(由 11 个月减为 5 个月)。经过这些调整之后,试验组与对照组之间对比,身高无显著性差异,体重仅在 6 个月及 9 个月,头围仅在 9 个月更低。另外,试验组体重与身高的比值与对照组相比在 2、6、9 及 12 个月时更低。因为体重与身高的比值降低多数是生长发育受限最早的指征。这个试验告诉我们即便是服用含低 EPA 的鱼油也会对生长发育产生一定的副作用。

在 Bougle 等^[7]的研究发现,服用鱼油组和对照组之间在周围神经成熟方面还存在着轻微的区别。虽然神经运动速度从试验第 1 天到第 30 天无论是试验组还是对照组都有增快,但是服用鱼油组与对照组相比速度增加更慢。他们推测这可能是因为服用丰富 Omega-3 多不饱和脂肪酸可能影响了神经髓鞘的形成,而神经髓鞘是影响神经传导速度的主要因子。当然如前所述,这一研究还存在一定的缺陷,服用 Omega-3 多不饱和脂肪酸的早产儿会影响神经传导速度这一事实还需要进一步的论证。

最近刚刚发表并由多个研究中心(Ross Preterm Lipid Study Group)共同完成的研究^[8]发现:试验组早产儿服用同时添加了 DHA 及 AA 的配方奶与正常对照组在生长发育指标如身高、体重及头围等方面的比较无显著性差别。在早产儿的配方奶中添加 DHA 的同时,添加 AA 可能是一种可行性的添加策略用以减少长链 Omega-3 多不饱和脂肪酸对早产儿可能不良的生长发育之影响。

6 混淆因素和结果的修饰

由于这些随机对照试验所得出的结果不尽相同,需排除一些潜在的混淆因素。对这些不同的结果有各种各样的假想推测,包括诸如提供 DHA 的原料及剂量、-亚麻酸的含量、样本数大小及不同的设计方法等等。

某些来自胎儿时期的干预因素以及社会文化因素也可能

是造成上述结果不同的潜在的混淆因素。这些因素包括怀孕期间用药情况, Apgar 评分, 性别, 出生体重, 种族, 孕龄, 试验者被测试的年龄, 疾病情况, 产后第一周黄疸情况, 孕期过度辛劳, 母亲的产次、营养、身高、体重、年龄、吸烟、酗酒、吸毒及婚姻状况等等。

我们知道, 针对孕龄非常小的早产儿, 一些较新的措施已经被用来改善这些早产儿在生长发育方面的预后, 如肺表面活性剂的治疗、母亲孕期皮质激素的注射用于减少支气管肺的发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)和早期高营养高质量营养的支持等等。通常这些低龄低体重早产儿需要较长期的氧气的支持, 很多最终还会发展成 BPD。

然而, 最近 Quinlivan 等^[12,13] 研究小组完成的系列动物研究发现, 给母羊注射几次激素后不仅会影响出生小羊周围神经轴突的生长发育, 还可能对中枢神经系统的发育有不利的影响。另外, 重复注射激素还可能造成视网膜成熟异常及显著影响胎儿羊的生长发育。这样一来, 在研究早产儿与 Omega-3 多不饱和脂肪酸关系的研究中, 母亲怀孕时激素的注射是一个必须注意排除的混淆因素, 虽然一些早期婴幼儿的追踪试验以及老鼠试验并没有得出母亲怀孕时注射激素会产生副作用。

我们还发现较差的 VEP 视敏度与母亲及家庭成员的吸烟有直接的关系, Eskerazi 等报道孩子在出生前及出生后长期暴露在抽烟的环境里, 能造成这些小孩神经发育及行为上的微妙差别。

此外, 酗酒者后代所出现的行为问题已经被一些文章所综述, 这些文章归纳发现这些小孩比较容易出现反社会行为, 学业上成就感较差, 认知能力较差, 更易发生多动症的。动物试验发现用甲醛喂养的成年大鼠会出现视皮层诱发电位的改变。一些早期的研究发现母亲怀孕期间吸毒可能造成孩子神经发育及生长发育的后遗症。

以上讨论的容易混淆的因素会潜在的影响婴儿视功能及认知功能的评估, 特别是怀孕期母亲激素注射必须作为一个主要的影响因素在探讨早产儿与 Omega-3 多不饱和脂肪酸关系的研究中予以排除。

当然还有更多的潜在的影响因素存在, 需要我们予以考虑。控制好已经知道的影响因素至关重要, 如试验中必须有大的样本数, 严格的样本录取条件等等。

7 结论

与足月儿试验相比, 多数研究倾向于 Omega-3 多不饱和脂肪酸的添加对早产儿视功能及神经功能的发育有促进作用, 虽然它的添加也可能影响早产儿的生长发育。这一结果令人鼓舞, 目前发达国家几乎所有的婴儿配方奶都已经添加了 ALA, 几个欧洲及日本的奶粉制造商已经直接在早产儿配方奶粉里添加了 DHA。

虽然如此, 对 Omega-3 多不饱和脂肪酸添加的安全性还必需进行更加广泛和综合的评估, 尤其是特别需要长期的跟踪试验。多数的研究发现, 在婴儿早期, 神经发育的关键期及敏感期缺乏某些必需的营养能够造成以后生活的认知功能的缺陷。从这个角度上来说, 我们需要更多的证据来确认 Omega-3 多不饱和脂肪酸的提供是否改善生活的质量, 而好的预后是评估安全性的重要指标。

我们知道人类需要长链 Omega-3 多不饱和脂肪酸那是毋庸置疑的。不仅仅只是婴幼儿, 而且还有一些特殊的群体, 如孕妇和老人对它也有特别的需求。我们所需要的就是使它更安全更适合人类的需要。

参考文献:

- [1] Neuringer M, Connor WE, Van P C, *et al*. Dietary omega-3 fatty acid deficiency and visual loss in infant rhesus monkeys[J]. *J Clin Invest*, 1984, 73: 272-276.
- [2] Gibson RA, Makrides M. N-3 polyunsaturated fatty acid requirements of term infants[J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71 (suppl): 251s-255s.
- [3] Birch EE, Birch DG, Hoffman DR, *et al*. Dietary essential fatty acid supply and visual acuity development[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992, 33 (11): 3242-3253.
- [4] Carlson SE, Werkman SH, Rhodes PG, *et al*. Visual acuity development in healthy preterm infants: effect of marine-oil supplementation[J]. *Am J Clin Nutr*, 1993, 58 (1): 35-42.
- [5] Carlson SE, Werkman SH, Tolley EA. Effect of long-chain n-3 fatty acid supplementation on visual and growth of preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Clin Nutr*, 1996, 63 (5): 687-697.
- [6] Faldella G, Govoni M, Alessandroni R, *et al*. Visual evoked potentials and dietary long chain polyunsaturated fatty acids in preterm infants[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ED*, 1996, 75 (2): F108-F112.
- [7] Bougle D, Denise P, Vimard F, *et al*. Early neurological and neurophysiological development of the preterm infant and polyunsaturated fatty acids supply[J]. *Clin Neurophysiol*, 1999, 110 (8): 1363-1370.
- [8] O'Connor DL, Hall R, Adamkin D, *et al*. Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: A prospective, randomized controlled trial[J]. *Pediatrics*, 2001, 108: 359-371.
- [9] Carlson SE, Werkman SH, Rhodes PG, *et al*. Visual acuity development of preterm (PT) infants fed docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (ARA): Effect of age at supplementation[J]. *Pediatr Res*, 1999, 45: 279A.
- [10] Neuringer M, Adamkin D, Auestad N, *et al*. Efficacy of dietary longchain polyunsaturated fatty acids(LCP) for preterm(PT) infants[J]. *Conference Proc USA* 2000.
- [11] Sangiovanni JP, Para CS, Graham A, *et al*. Meta-analysis of dietary fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants[J]. *Pediatr* 2000, 105: 1292-1298.
- [12] Dunlop SA, Archer MA, Quinlivan JA, *et al*. Repeated prenatal corticosteroids delay myelination in the ovine central nervous system[J]. *J Matern Fetal Med*, 1997, 6 (6): 309-313.
- [13] Quinlivan JA, Beazley LD, Evans SF, *et al*. Retinal maturation is delayed by repeated, but not single, maternal injections of betamethasone in sheep[J]. *Eye* 2000, 14 (Pt 1): 93-98.

脑室周围白质软化致痉挛性双瘫的研究进展

西安交通大学第二医院儿科(710004) 袁宝莉 郭亚乐综述 李瑞林审校

摘要 :痉挛性双瘫是脑瘫的最常见类型,严重影响患儿的生存质量,多由脑室周围白质软化引起,本文从脑室周围白质软化所致痉挛性双瘫的机制着手,系统探讨其临床、肌电图表现以及治疗进展,以期对这一肢残性疾病做以全面把握。

关键词 脑室周围白质软化;痉挛性双瘫;肌电图

中图分类号:R722.12 文献标识码:A 文章编号:1008-2514(2002)05-0239-03

痉挛性双瘫(spastic diplegia)是一种常见的神经系统后遗症,多发生于脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL)之后^[1]。患儿表现有不同程度的动作延迟、异常步态及肌肉挛缩。这一肢残性疾病严重影响患儿的运动功能及社交能力,日益引起学术界关注。本文就 PVL 导致痉挛性双瘫的机制、临床和肌电图(EMG)表现及治疗进展做以综述,以期对痉挛性双瘫进行系统探讨。

1 PVL 导致痉挛性双瘫

PVL 最早由 Banker 和 Laroche 在上世纪 60 年代提出,用来描述大脑白质的一种损害,其病变为灰白色小结节,常对称分布于侧脑室的侧方和上方。小结节的中心为凝固状或液态的物质,周围血管丰富但无出血。镜下可见病变区由肥大的星形细胞及受急性损伤的胶质细胞组成。这种异常是发育中的脑对各种不同有害刺激所产生的非特异性反应。

1.1 PVL 导致痉挛性双瘫的机制

PVL 多发生于早产儿,是因为未成熟脑的解剖学易损性,即具有不同于成年人和足月成熟儿的特殊血管分水岭区。分水岭区白质的脑组织血供有两个方面来源,表面灰白质接受大脑前、中、后动脉的皮层穿支,而深部的灰白质接受深部穿支和脉络膜动脉。两路供血动脉交接区的供应白质称为分水岭区,对早产儿来说,其未成熟脑的深部穿支即脉络膜动脉发育较差。因此脑的大部分深部灰白质供血来源于脑表面的穿支动脉,故其分水岭区位于侧脑室旁。当新生儿大脑血管系统压力减少时,该区很容易发生血流不足,导致缺氧后代偿性能量利用,从而造成白质损伤。加之早产儿脑血流自我调节功能不完善,对脑血流异常波动形成被动压力脑循环,更加重了白质损伤。近来有学者认为细胞因子亦参与了该区的白质损害。已被证实的有 IL-6、IL-1、TNF- α 。Minagawa 等^[2]研究认为 IL-18 作为一种对脑或其他组织的病生学改变具有高度敏感性的细胞因子,借助于脐血中 IL-18 的水平可以预测 PVL 的发生。当脐血中的 IL-18 超过 200pg/mL 时,约有 87.5% 的孩子发生了 PVL,这就说明 PVL 与感染也有密切关系。因此目前学术界倾向于认为造成白质损害的原因应包含感染与缺血两方面^[3]。

从解剖结构而言,运动皮质的下行纤维位于侧脑室的上方和两侧靠中间,侧脑室周围的纤维控制下肢功能,故直接位于侧脑室上方和两侧的白质软化灶与早产儿痉挛性双下肢瘫有关。

1.2 流行状况

Dunin 等^[4]曾对在 1985 年 1 月到 1990 年 12 月间经华沙儿童健康中心依据颅脑超声诊断为 PVL 的 68 名早产儿和足月儿进行临床观察,发现在新生儿期症状多以下肢肌张力减退为主。当持续观察到 6 岁时,只有 42 名孩子(占 61.8%)表现正常,其余 26 名孩子(占 38.2%)在生后 6 月到 12 月间相继出现脑瘫症状,其中又以痉挛性双瘫占多数。

Campistol 等^[5]对 135 名痉挛性双瘫患儿中的 90 名做回顾性 CT 扫描,其中 51 名孩子(占 56.6%)发现了典型的残余 PVL。由于诊断工具的分辨率及操作人员技术水平限制,由 PVL 所导致的痉挛性双瘫的具体发生率还不是很肯定。有资料证实,囊状 PVL 的早产儿脑瘫发生率为 38%~93%。

1.3 从微结构损伤探讨 PVL 所致神经系统后遗症

PVL 对早产儿脑的损害不仅表现在病灶中心区组织结构的破坏,而且对于后续脑的发育也产生了一定影响。应用神经病理学方法对早产儿白质损伤进行研究,发现室周白质病灶中心的所有细胞均发生坏死,并且伴有坏死区扩散形成的稍低程度的扩散区损伤,这种损伤主要是少突胶质细胞破坏及轴突损伤但无明显轴突缺失。需要指出的是,有时这种扩散损伤可以不伴有中心区坏死^[6]。

Huppi 等^[7]应用 diffusion tensor MRI 测定一种轴突纤维和少突胶质细胞生长的扩散向量指标 RA,借此来评价白质损伤对于脑发育微结构的影响,发现有无白质损伤的最大区别就在于损伤区及内囊后肢下行纤维的 RA 表现。损伤区低 RA 伴有多方向、短向量的纤维方向改变表明病灶中心被破坏或它们的后续发育受到干扰或二者兼有。从损伤区发出的到达内囊后肢的下行纤维束的低 RA 表现表明内囊部位有明显轴突损伤,对于室周白质软化而言不是一种普通神经病理表现,说明这是一种继发于损伤区的轴索瓦楞氏变性或代表了轴突及少突胶质细胞生长不足而引起的轴索—少突胶质单元的发育不良。由此可见围产期脑白质损伤尤其是 PVL 对后续神经系统发育,无论是白质损伤区还是末梢纤维束都产生了相当大危害。

2 痉挛性双瘫的临床表现

2.1 动作延迟

痉挛性双瘫主要影响下肢功能,损伤较重时也会影响躯干及肩部功能,由此将会导致爬行、坐位等能力获得延迟。Yokochi^[8]对 20 名不能行走的痉挛性双瘫患儿进行连续观察,

发现 14 名患儿在 18 月龄前会腹爬,余下 6 名约延迟至 30 月龄左右,仅有 5 名轻症患儿观察到了支撑爬;在 10 名轻症患儿中,3 名两岁时会坐,6 名在三岁,1 名在四岁;10 名重症患儿中的 2 名、2 名、4 名、2 名分别在二岁、三岁、四岁、五岁时会坐。

轻症患儿与重症患儿在翻滚能力上无明显差别,这是由于翻滚能力反映了躯干肌功能,如果延迟则表明躯干肌发育受到影响;腹爬能力反映了肩部承重功能,从腹爬发展为双手支撑爬在许多轻症患儿中可以观察到,这些孩子都具有稍好的躯干及臀部功能;坐的能力反映了躯干肌及臀肌的功能,早期坐位能力获得但却无法行走反映了下肢功能缺陷;PVL 影响到顶枕区白质和皮质脊髓束时可能对视路造成一定影响,从而可引起观察性运动障碍,以至影响躯体平衡能力。

在研究痉挛性双瘫患儿的预后时,发现有两个因素会导致行走不能。其一是原始反射的滞留和姿势反应的发育缺失;其二就是粗运动功能的延迟获得,许多研究表明坐位的获得年龄可以预示患儿行走功能的发展,2 岁前会坐的一般都可以学会行走,18 月龄前会爬滚及用手抓物或 30 月龄前会爬也表明可以获得行走能力,其机制尚待进一步阐明^[9]。

2.2 异常步态

痉挛性双瘫患儿的步态取决于优势肌的功能联合^[10]。许多痉挛性双瘫的患儿可以用屈曲臀、膝、踝的方式来行走,这种步态被称为蹲伏式步态(crouch gait),反映了臀屈肌、膝屈肌、跖屈肌的联合,同时这种优势也反映了拮抗肌的功能不足。

足尖行走伴双侧足跖曲,可以在部分痉挛性双瘫患儿的最初行走中观察到,这种行走方式源于跖屈肌的过度活动;硬膝模式也是痉挛性双瘫患儿的一种行走方式,由于膝部伸肌的过度活动,导致膝关节活动范围特征性减小而产生的独特行走模式。

2.3 肌肉挛缩

以往研究发现能行走的痉挛性双瘫患儿中约有 1/3 发生了踝关节挛缩,并且踝关节挛缩的单独出现仅在轻微运动障碍的患儿中发生,大部分严重功能障碍的患儿将伴有臀肌和膝部肌肉的挛缩。亦有个别患儿未出现肌肉挛缩,原因可能是痉挛状态这种中枢性瘫痪会导致外周的不同表现。比如共济失调在表现为痉挛性瘫痪时往往会被掩盖;前臂挛缩与手功能障碍并无联系,这表明病理过程导致的前臂挛缩和痉挛性双瘫患儿手功能失调是不同的。

3 痉挛性双瘫的肌电图(EMG)表现

由 PVL 导致的痉挛性双瘫(SDPL)的下肢肌电图表现较为特异^[11],借此可与 AS 综合征(Angelman Syndrome)这种染色体 15q11-13 缺失的遗传性疾病所致的痉挛性双瘫相区别。站立位时,正常儿与 AS 患儿的极微小活动即可在 EMG 中记录出电变化,SDPL 则描记为强直性电变化;正常儿若以半膜肌姿势活动,在活动前将有 130~200ms 的电活动暂停,SDPL 和 AS 中均无此表现。相反 40%~80% 的 SDPL 患儿在活动前比目鱼肌将有一次预爆发,紧接着胫骨前肌将会控制踝部做出姿势准备,上述特异电变化 AS 中均无表现;在活动中,正常儿在最大膝角速度之前除了胫骨前肌外没有明显描记活动,在最大峰速度之后,绝大多数肌肉可见爆发活动,与之相比较 SDPL 患儿的四头肌、二头肌、半膜肌、腓肠肌从活动开始

就连续性收缩。AS 患儿表现了在所描记肌肉中最大角速度前早期节律性爆发;在活动结束时正常儿及 AS 患儿无描记,但 SDPL 仍保持所描记肌肉的强直活动。

4 治疗

痉挛性双瘫的治疗目的是纠正异常的活动和姿势,减轻功能障碍,防止肢体挛缩和变形,促进正常运动发育,培养能力,争取回归社会。除了给患儿关爱,帮助他们树立信心外,可辅以运动疗法,即争取在患儿运动障碍尚未固定之前训练,力求运动发育大幅改善,甚至功能相对正常,比较流行的有 Vojta 法,整形外科中的选择性脊神经后根切断术对缓解患儿四肢肌肉痉挛有一定效果;在此基础上还可辅以传统中医按摩、针灸。

以上治疗措施中很大一部分创伤及危险性较大,其他保守疗法在增加运动范围、降低肌痉挛效果不显著,大部分患儿仍不能避免严重运动障碍。用 A 型肉毒素(botulinum toxin, BTX-A)进行治疗,近年来引起人们广泛关注^[12],它能引起靶肌肉不同程度化学性失神经支配,消除或缓解功能性肌肉痉挛及其引起的疼痛,降低肌张力,提高拮抗肌力量,重建四肢痉挛屈肌与相对无力的拮抗肌之间的功能平衡,提高物理及矫正治疗的效果,改善运动功能,开辟了治疗痉挛性双瘫的新途径。

参考文献:

- [1] Mulas F, Smeyers P, Tellez M M, et al. Periventricular leukomalacia neurological and radiological sequelae and long term neuro psychological repercussions[J]. Rev Neurol, 2000, 31(3): 243 - 252.
- [2] Minagawa K, Tsuji Y, Ueda H, et al. Possible correlation between high levels of IL-18 in the cord blood of pre-term infants and neonatal development of periventricular leukomalacia and cerebral palsy[J]. Cytokine 2002, 17(3): 164 - 270.
- [3] Dammann O, Leviton A. Brain damage in preterm newborns: might enhancement of developmentally regulated endogenous protection open a door for prevention[J]. Pediatrics, 1999, 104(3): 541 - 550.
- [4] Durin W D, Potakiewicz W, Rowecka T K, et al. Estimate of clinical dynamic in periventricular leukomalacia[J]. Pediatr Pol, 1996, 71(9): 789 - 795.
- [5] Campistol P J, Escofet S C, Poo A P. Periventricular leukomalacia: its retrospective diagnosis in children with spastic diplegia[J]. An Esp Pediatr, 1996, 44(6): 553 - 556.
- [6] Okoshi Y, Itoh M, Takashima S. Characteristic neuropathology and plasticity in periventricular leukomalacia[J]. Pediatr Neuro, 2001, 25(3): 221 - 226.
- [7] Huppi PS, Murphy B, Maier SE, et al. Microstructural brain development after perinatal cerebral white matter injury assessed by diffusion tensor magnetic resonance imaging[J]. Pediatrics, 2001, 107(3): 455 - 460.
- [8] Yokochi K. Motor functions in non-ambulatory children with spastic diplegia and periventricular leukomalacia[J]. Brain Dev, 2001, 23(5): 327 - 332.
- [9] Fedizzi E, Pagliano E, Marzaroli M, et al. developmental sequence of postural control in prone position in children with spas-

- tic diplegia[J]. *Brain Dev*, 2000, 22(7): 436 - 444.
- [10] Yokochi K. Gait patterns in children with spastic diplegia and periventricular leukomalacia[J]. *Brain Dev*, 2001, 23(1): 34 - 37.
- [11] Dan B, Bouillot E, Bengoetxea A, et al. Distinct multi-joint control strategies in spastic diplegia associated with prematurity

- or Angelman syndrome[J]. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112(9): 1618 - 1625.
- [12] Friedman A, Diamond M, Johnston MV, et al. Effects of botulinum toxin A on upper limb spasticity in children with cerebral palsy[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2000, 79(1): 53 - 59.

结节性硬化的基因研究与诊断

兰州医学院第一附属医院小儿科(730000) 金玉 张宏文综述 张蕴玉审校

摘要 :结节性硬化症(TSC)是一种常染色体显性遗传疾病,由 TSC1 和 TSC2 两个基因异常引起,临床以智力低下、癫痫和面部血管纤维瘤三联症为主要表现,身体其他器官、组织也可受累。基因突变分析可以确诊,但临床诊断主要依赖于发现两个或多个独立的错构瘤,核磁共振和 CT 成像检测在诊断中具有重要价值。

关键词 结节性硬化症;错构瘤;肾,多囊;常染色体显性;皮脂腺肿瘤

中图分类号:R593.9 文献标识码:A 文章编号:1008-2514(2002)05-0241-02

目前对于结节性硬化症(TSC)的诊断仍以智力低下、癫痫和面部血管纤维瘤为标准,但近期研究发现临床上大约 1/2 的 TSC 患者智力正常,约 1/4 没有癫痫。近年来分子生物学和影像技术的迅速发展,使人们对该病的复杂性有更深入的了解。

1 TSC 的遗传异质性

1995 年 Gunther 和 Penrose 提出 TSC 是常染色体显性遗传病,已知有两个基因 TSC1 和 TSC2。TSC1 基因定位于第 9 号染色体长臂上(9q34),与 AKI 和 ABO 血型基因有连锁关系,其蛋白产物被称为 hamartin^[1]。TSC2 基因定位于第 16 号染色体短臂上(16p13.3),与型多囊肾(PKD)基因近端的 DNA 标记有连锁,其蛋白产物被称为 tuberin。由于 TSC 有遗传异质性,故由两个不同基因型引起的临床表现是否一致值得进一步研究。在某些情况下,遗传异质性有助于解释诸如多发性神经纤维瘤等临床的不同形式。然而,除了邻近基因缺失综合征, TSC1 和 TSC2 基因异常都可引起所有的 TSC 并发症,由这两个基因或特异性突变引起的表现型也许有轻微的不同。有证据表明 TSC2 突变引起的疾病较 TSC1 更严重,但这一点仍需要进一步证实^[2]。最近有研究发现 hamartin 和 tuberin 的细胞内作用途径相同,因此认为两者的临床表现无明显差异^[3]。

2 基因的功能

已知 TSC 的两个基因都是抑癌基因,它们的功能是调节细胞的生长和分化。当两个基因发生突变时,它们对细胞的生长调节失控,致使肿瘤形成。一些 TSC 的错构瘤患者显示了杂合性的丢失, TSC 病人中 9q34 或 16p13 的标记是杂合性的,但在肿瘤中则是纯合性的^[4,5]。杂合性的丢失说明 TSC 患者通过遗传或胚胎早期的基因突变造成一个基因复本的缺失,且仅在以前正常的复本有一个体细胞的突变时才会发病。

最近对 Eker 小鼠(TSC 动物模型)和 tuberin 蛋白细胞内功能的研究进一步支持了肿瘤抑制假说。Eker 小鼠在 TSC2 基

因有一个突变时,可发生显性遗传的肾细胞癌、室管膜下和皮质下错构瘤。重新诱导一个野生型 TSC2 基因可抑制该模型中肾肿瘤的发展^[6]。同源性序列研究发现 tuberin 和 GTP 酶激活蛋白 GAP3 具有部分同源性^[7],已知 GTP 酶参与细胞生长和分化的调节,因此认为 tuberin 也许有调节这一活性的作用。

3 TSC 的邻近基因缺失

多囊肾在 TSC 中较常见,其发病与 TSC1 和 TSC2 基因有关。一些多囊肾病发病较早,临床症状较重,多由一个邻近基因缺失所致,同时影响 TSC2 和 PKD1 基因^[8]。对诊断 TSC 的患儿若怀疑合并多囊肾,应进行双肾超声检查。

4 TSC 的镶嵌性

TSC2 和 PKD1 邻近基因缺失的病人其临床表现较轻,这是由于他们的邻近基因缺失是体细胞镶嵌体的,即体细胞后天自发的突变。体细胞镶嵌体有两个或多个细胞系,但只有两个等位均发生突变的细胞系,才会导致生长和分化的紊乱。体细胞镶嵌体在伴有或不伴有邻近 TSC2 - PKD1 综合征的 TSC1 和 TSC2 病人都被报道过^[9,10]。镶嵌型疾病的病情程度差异很大,有的也可以很严重。

一般情况下,如果细胞系的异常被确定在性腺(性腺镶嵌体)那么表现型正常的父母所生子女受影响的危险性就较高,但在 TSC 时并不发生这种情况,研究证实父母未受影响养育一个 TSC 小儿后,下一胎受影响的风险率仅为 2% ~ 3%^[11]。

5 头颅核磁共振成像

头颅核磁共振成像(MRI)技术对许多 TSC 患者诊断具有重要的价值。结节灶可以在 T2 加权像上显示,但也许在液体衰减反转恢复技术(fluid attenuated inversion recovery sequence, FLAIR)中更易显像^[12,13]。MRI 对头颅内结节数量及定位比 CT 准确,但对结节的定性判断不如 CT,故颅 CT 和 MRI 对脑

内结节的确定具有互相补充作用。

6 TSC 的筛查

TSC 病人在肾脏常有肾血管平滑肌脂肪瘤及多囊肾表现,可通过超声检查及 CT 确诊。TSC 病人在神经系统方面常表现脑内特异性结节、室管膜下结节和室管膜下巨细胞星形胶质瘤。大脑巨细胞星形胶质瘤发生率大约 5%,病变多位于临近室间孔的侧脑室,少数在第四脑室,可通过头颅 CT 或 MRI 确诊。

TSC 合并症较严重,早期临床诊断和及时治疗可避免严重后果。肾出血能引起 TSC 病人病情的突然恶化,巨细胞星形胶质瘤会引起颅内压升高。故对智力低下病人的诊断应仔细、认真,出现不能解释的行为举止,以及颅内压高等症状时,应该谨慎对待,并考虑头颅 CT 或 MRI 扫描^[14]。另外,应了解 TSC 常见表现有:面部血管纤维瘤或前额斑,指(趾)甲周的纤维瘤,鲨鱼皮样斑,肾错构瘤,皮质错构瘤,室管膜下结节,巨细胞星形胶质瘤,心脏横纹肌瘤,肾血管平滑肌脂肪瘤或肺淋巴管肌瘤等^[15]。

7 TSC 的诊断

由于基因突变分析花费较大,因此许多基因突变仍不能作为常规检查,目前 TSC 的诊断主要依靠临床表现综合判断,其临床表现可以相差很大,诊断的关键在于提高警惕性。传统的临床主要和次要诊断标准已经被有关错构瘤的检测方法取代,两个或更多独立的错构瘤的发现会强有力的支持 TSC 的诊断。单个错构瘤患者,也可能通过该器官一个细胞中随机的两次体细胞突变形形成,但如果没有遗传或早期的胚胎性突变,不可能在同一个体的不同器官发生两次。在临床上,在受影响的个体通常很容易发现两个错构瘤。在没有其他 TSC 证据时,血管平滑肌脂肪瘤和肺淋巴管肌瘤必须被认为是相互依赖的错构瘤,因为它们经常一起发生。诊断时必须进行全面的临床检查,包括眼底检查和头颅 MRI,肾成像虽然也有帮助但更易引起混淆所以不被推荐。超声心动图检查仅在年青儿童中 useful。其他特征,例如黑色素斑等,应该被看作是需进一步检查的指征而不是作为一个可信的 TSC 体征。非侵袭性不再认为会发生^[16]。

参考文献:

[1] Van SM, Hoogt R, Hermans C, *et al*. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34 [J]. *Science*, 1997, 277(5327): 805 - 808.

[2] Jones AC, Daniells CE, Snell RG, *et al*. Molecular genetic and phenotypic analysis reveals differences between TSC1 and TSC2 associated familial and sporadic tuberous sclerosis [J]. *Hum Mol Genet*, 1997, 6(12): 2155 - 2161.

[3] Nillist M, Slegterhorsy MA, Goedbloed M, *et al*. Characterisati-

on of the cytosolic tuberin - hamartin complex, tuberin is a cytosolic chaperone for hamartin [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(50): 35647 - 35652.

- [4] Green A, Johnson P, Yates J. The tuberous sclerosis gene on chromosome 9q34 acts as a growth suppressor [J]. *Hum Mol Genet*, 1994, 3(10): 1833 - 1834.
- [5] Green A, Smith M, Yates JR. Loss of heterozygosity on chromosome 16p13.3 in hamartomas from tuberous sclerosis patients [J]. *Nat Genet*, 1994, 6(2): 193 - 196.
- [6] Kobayashi T, Smith M, Takahashi R, *et al*. Transgenic rescue from embryonic lethality and renal carcinogenesis in the Eker rat model by introduction of a wild-type TSC2 gene [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(8): 3990 - 3993.
- [7] Wienecke R, Konig A, Declue JE. Identification of tuberin, the tuberous sclerosis - 2 product. Tuberin possesses specific Rap1-GAP activity [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(27): 16409 - 16414.
- [8] Sampson JR, Maheshwar MM, Aspinwall R, *et al*. Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene [J]. *Am J Hum Genet*, 1997, 61(4): 843 - 851.
- [9] Kwiatkowska J, Wigowska SJ, Napierala D, *et al*. Mosaicism in tuberous sclerosis as a potential cause of the failure of molecular diagnosis [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(9): 703 - 707.
- [10] Verhoef S, Vrtel R, Essen T, *et al*. Somatic mosaicism and clinical variation in tuberous sclerosis complex [J]. *Lancet*, 1995, 345(8943): 202.
- [11] Yates JR, Baker I, Sepp T, *et al*. Female germline mosaicism in tuberous sclerosis confirmed by molecular genetic analysis [J]. *Hum Mol Genet*, 1997, 6(13): 2265 - 2269.
- [12] Maeda M, Tartaro A, Matsuda T, *et al*. Cortical and subcortical tubers in tuberous sclerosis and FLAIR sequence [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 1995, 19(4): 660 - 661.
- [13] Harrison JE, O'Callaghan FJ, Hancock E, *et al*. Cognitive deficits in normally intelligent patients with tuberous sclerosis [J]. *Am J Med Genet*, 1999, 88(6): 642 - 646.
- [14] Nabout R, Santos M, Rolland Y, *et al*. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66(3): 370 - 375.
- [15] O'Callaghan FJ, Osborne JP. Advances in the understanding of tuberous sclerosis [J]. *Arch Dis Child*, 2000, 83(2): 140 - 142.
- [16] Osborne JP, Jones AC, Burley MW, *et al*. Non-penetrance in tuberous sclerosis [J]. *Lancet*, 2000, 355(9216): 1698.

人乳的组成及其功能

西安市中心医院儿科(710003) 郗文政综述 袁 则审校

摘要:人乳是婴儿最佳的天然食物,其中所含的碳水化合物、蛋白质、脂肪与脂肪酸、维生素、矿物质、微量营养素、激素能为婴儿的生长发育提供能量及必需的营养物质,其中的生长因子、淋巴因子及免疫细胞不仅能够促使新生儿胃肠生长及功能成熟,还能提供免疫防护作用。本文对人乳的组成及其功能加以综述,并标出一些成分的正常数值,以便在给婴儿添加辅食时作以参考。

关键词:人乳;成分含量及功能

中图分类号:R174+.4 文献标识码:A 文章编号:1008-2514(2002)05-0243-03

人乳是一种复杂的生物体液,由数千种成分组成,水相真溶液占87%,酪蛋白体溶液占0.3%,脂肪乳剂占4%,其余为脂肪球膜及活的细胞,其中:

1 能量 每升成熟乳所含的能量为2730~2940KJ^[1]。

2 碳水化合物

2.1 乳糖 乳糖作为乳汁中的能量,在初乳中的含量为20~30g/L,成熟乳为67g/L。

2.2 葡萄糖 初乳含量0.1~1.0g/L,成熟乳0.2~0.3g/L,为能量来源。

2.3 低聚糖 初乳含量22~24g/L,成熟乳12~14g/L,为微生物的配体,防止热稳定性大肠杆菌肠毒素、流感杆菌及肺炎球菌附着到呼吸道上皮,抑制霍乱血凝素活性^[2]。

2.4 葡糖胺聚糖 抑制人免疫缺陷病毒gp120结合到CD4受体上。

3 蛋白质

3.1 总氮 初乳含量3g/L,成熟乳1.9g/L;非蛋白氮初乳0.5g/L,成熟乳0.45g/L;蛋白氮:初乳2.5g/L,成熟乳1.45g/L。

3.2 总蛋白 初乳16g/L,成熟乳9g/L。

3.3 酪蛋白 初乳3.8g/L,成熟乳5.7g/L。

3.4 酪蛋白 初乳2.6g/L,成熟乳4.4g/L。

3.5 酪蛋白 初乳1.2g/L,成熟乳1.3g/L,为离子载体,抑制微生物粘附到粘膜上,抑制幽门螺杆菌结合到人胃粘膜上,抑制肺炎球菌与嗜血流感杆菌结合到人呼吸道上皮细胞,胃酪蛋白巨肽双歧杆菌有效生长促进因子。

3.6 酪蛋白吗啡(casomorphins) 具有行为调节及免疫调节作用,对产乳及内源性器官发育生长因子有协同作用。

3.7 乳白蛋白 初乳3.62g/L,成熟乳3.26g/L,为离子载体(钙),乳糖合成酶的一部分。

3.8 乳铁蛋白 初乳3.53g/L,成熟乳1.94g/L,有抗感染作用,为铁的载体,与铁螯合,对嗜铁细菌及真菌有抑制作用,抗病毒活性,可能通过人乳干扰人免疫缺陷病毒,巨细胞包涵体病毒,单纯疱疹病毒吸附或穿入细胞;免疫调节活性,减少单核细胞释放白介素1,白介素2,白介素6与肿瘤坏死因子,及巨噬细胞释放前列腺素E₂;激活自然杀伤细胞,对补体激活及凝血有促进作用,对大肠杆菌有抗粘附作用,影响新

生儿小肠生长与从损伤中修复,从而减少小肠感染^[3]。

3.9 血清白蛋白 初乳0.39g/L,成熟乳0.41g/L。

3.10 SIgA 初乳2.0g/L,成熟乳1.0g/L;IgM 初乳0.12g/L,成熟乳0.2g/L;IgG 初乳0.34g/L,成熟乳0.05g/L;IgD及IgE,均有免疫防护功能,针对特异性抗原的抗感染活性,抗菌,抗病毒及抗微生物毒素,增强新生儿的免疫系统成熟。^[4]

3.11 糖蛋白 有防止霍乱菌结合的作用。

3.12 粘蛋白 防止伞状链球菌,大肠杆菌结合。

3.13 乳糖粘连蛋白 有防止轮状病毒结合的作用。

4 酶

4.1 溶菌酶 含量50~250mg/L,溶解细菌,水解细菌细胞壁内的乙酰葡萄糖胺与乙酰胞壁酸之间的1-4链接;免疫活性,胞壁二肽增强IgA产生,激活巨噬细胞,结合于细菌脂多糖,减少内毒素作用。

4.2 过氧化氢酶 有抗炎作用(降解H₂O₂)。

4.3 谷胱甘肽过氧化物酶 有抗炎,防止脂质过氧化作用。

4.4 血小板活化因子乙酰水解酶 降解血小板活化因子。

4.5 脂肪酶 有消化作用,产生游离脂肪酸,有抗原虫及抗菌活性。

4.6 淀粉酶 有消化作用。

4.7 1抗胰蛋白酶 能抑制炎症。

4.8 2抗糜蛋白酶 能抑制炎症。

5 脂肪与脂肪酸

5.1 总脂 初乳占2%,成熟乳占3.5%。

5.2 甘油三酯 含量3.0~4.5g/L,初乳内占总脂的97%~98%,成熟乳内占总脂的97%~98%,为能量的来源。^[5]

5.3 甘油一酯 大多数活化,月桂酸(C12:O)与亚油酸(C18:2),有抗感染作用^[6]。

5.4 胆固醇 初乳内占总脂的0.7%~1.3%,成熟乳内占总脂的0.4%~0.5%。

5.5 磷脂 初乳内占总脂的1.1%,成熟乳内占总脂的0.6%~0.8%。

5.6 脂肪酸 初乳内占总脂的88%,成熟乳内占总脂的88%。

收稿日期:2002-05-14

作者简介:郗文政(1947-),男,儿科副主任医师,研究方向为儿童营养及感染性疾病。

5.7 长链多不饱和脂肪酸 为脑与视网膜发育及婴儿生长所必需^[7]。

5.8 游离脂肪酸 有抗感染作用,抗原虫兰氏贾第鞭毛虫,抗微生物 流感嗜血杆菌, B 组链球菌,表皮葡萄球菌;抗病毒 呼吸道合胞病毒,单纯疱疹病毒 1。

5.9 总饱和脂肪酸 初乳内占 43%~44%,成熟乳内占 44%~45%,其中 C12 :O 成熟乳内占 5%,C14 :O 成熟乳内占 6%,C16 :O 成熟乳内占 20%,C18 :O 成熟乳内占 8%。

5.10 单不饱和脂肪酸 成熟乳内占 40%,其中 C18 :100-9 在初乳内占 32%,成熟乳内占 31%。

5.11 多不饱和脂肪酸 在初乳内占 13%,成熟乳内占 14%~15%。

5.12 总 -3 脂肪酸在初乳内占 1.5%,成熟乳内占 15%,其中 C18 :3-3 在初乳内占 0.7%,成熟乳内占 0.9%,C22 :5-3 在初乳内占 0.2%,成熟乳内占 1%,C22 :6-3 在初乳内占 0.5%,成熟乳内占 0.2%。

5.13 总 -6 脂肪酸在初乳内占 11.6%,成熟乳内占 13.06%,其中 C18 :2-6 在初乳内占 8.9%,成熟乳内占 11.3%,C20 :4-6 在初乳内占 0.7%,成熟乳内占 0.5%;C22 :4-6 在初乳内占 0.2%,成熟乳内占 0.1%。

6 水溶性维生素

6.1 抗坏血酸(维生素 C) 成熟乳含量 100mg/L,有抗感染清除氧自由基作用。

6.2 硫胺 初乳含量 20μg/L,成熟乳含量 200μg/L。

6.3 核黄素 成熟乳含量 400~600μg/L。

6.4 烟酸 初乳含量 0.5mg/L,成熟乳含量 1.8~6.0mg/L。

6.5 维生素 B₆ 成熟乳含量 0.09~0.31mg/L。

6.6 叶酸 成熟乳含量 80~140mg/L。

6.7 维生素 B₁₂ 成熟乳含量 0.5~1.0μg/L。

6.8 泛酸 成熟乳含量 2.0~2.5mg/L。

6.9 生物素 成熟乳含量 5~9μg/L。

7 脂溶性维生素

7.1 维生素 A(胡萝卜素,视黄醇) 初乳含量 2mg/L,成熟乳含量 0.3~0.6mg/L,抗炎,清除自由基^[8]。

7.2 类胡萝卜素 初乳含量 2mg/L,成熟乳含量 0.2~0.6mg/L,抗炎,清除自由基。

7.3 维生素 K 初乳含量 2~5μg/L,成熟乳含量 2~3μg/L^[9]。

7.4 维生素 D 成熟乳含量 0.33μg/L。

7.5 维生素 E(生育酚) 初乳含量 8~12mg/L,成熟乳含量 3~8mg/L,有抗炎清除自由基作用。

8 主要矿物质

8.1 钙 初乳含量 250mg/L,成熟乳含量 200~250mg/L。

8.2 镁 初乳含量 30~35mg/L,成熟乳含量 30~35mg/L。

8.3 磷 初乳含量 120~160mg/L,成熟乳含量 120~140mg/L。

8.4 钠 初乳含量 300~400mg/L,成熟乳含量 120~150mg/L。

8.5 钾 初乳含量 600~700mg/L,成熟乳含量 400~

550mg/L。

8.6 氯 初乳含量 600~800mg/L,成熟乳含量 400~450mg/L。

9 微量矿物质

9.1 铁 初乳含量 0.5~1.0mg/L,成熟乳含量 0.3~0.9mg/L。

9.2 锌 初乳含量 8~12mg/L,成熟乳含量 1~3mg/L。

9.3 铜 初乳含量 0.5~0.8mg/L,成熟乳含量 0.2~0.4mg/L。

9.4 锰 初乳含量 5~6μg/L,成熟乳含量 3μg/L。

9.5 硒 初乳含量 40μg/L,成熟乳含量 7~33μg/L。

9.6 碘 成熟乳含量 150μg/L。促进脑发育^[10]。

9.7 氟 成熟乳含量 4~15μg/L。

10 微量营养素

10.1 核苷酸 增强 T 细胞成熟,自然杀伤细胞的活性,抗体对某些疫苗的反应,小肠成熟与腹泻损伤后的修复;促进双歧乳酸杆菌的生长,抑制新生儿小肠内肠源菌的生长^[11]。

11 激素

11.1 泌乳素 增强 B 淋巴细胞与 T 淋巴细胞的发育,影响小肠淋巴组织的分化。

11.2 皮质醇 促进新生儿的小肠成熟与小肠宿主防御机制的发育。

11.3 甲状腺素 促进新生儿小肠成熟与小肠防御机制的发育。

11.4 胰岛素 含量 3~20mg/L,降低血糖,促进组织细胞对葡萄糖的利用,促进新生儿小肠成熟与小肠宿主防御机制的发育。

11.5 前列腺素 E₁ 与前列腺素 E₂ 有细胞保护作用。

11.6 松弛素 含量 0.3~0.5mg/L。

11.7 红细胞生成素 含量 11 700±750mU/L。

11.8 褪黑激素 含量 43 000~99 000fm/L,使新生儿觉醒。

12 生长因子

12.1 表皮生长因子 含量 3~107μg/L,促进胃肠生长及功能成熟,肠管闭合^[12]。

12.2 转化生长因子 促进上皮细胞生长及胃肠道生长。

12.3 转化生长因子 抗炎,抑制淋巴细胞功能,抑制胃肠道生长。

12.4 胰岛素样生长因子 I 含量 1.3~11.0μg/L,刺激全身生长。

12.5 胰岛素样生长因子 II 刺激红细胞及粒细胞前期细胞。

13 淋巴因子

13.1 白介素 1 在乳腺内产生防御剂,诱导许多细胞产生其他淋巴因子,刺激早期肝细胞,调节免疫^[13]。

13.2 白介素 3 刺激粒细胞,巨噬细胞,嗜酸细胞,单核细胞及血小板的产生。

13.3 白介素 4 刺激 细胞,树突细胞,CFU-GM 与 CFU-E,调节免疫。

13.4 白介素 5 刺激 细胞与嗜酸细胞。

13.5 白介素 6 调节乳腺功能,刺激巨核细胞生长,增强浆细胞的增殖。

13.6 白介素 8 促进小肠细胞内白细胞趋化,刺激中性白细胞产生及功能,作为前炎症因子。

13.7 白介素 10 调节上皮屏障完整性,抑制巨噬细胞,自然杀伤细胞及 T 细胞功能。抑制淋巴因子产生,调节免疫细胞,刺激肥大细胞。

13.8 白介素 12 增加炎症淋巴因子的产生,增加免疫活性细胞的产生。

13.9 干扰素 调节上皮屏障完整性,抑制 CFU - MIX, CFU - GM, 及 BFU - E, 抑制淋巴因子产生,免疫调节剂。

13.10 肿瘤坏死因子 调节乳腺功能,抑制早期多能干前期细胞,刺激晚期前期细胞。对成红形成红细胞单位 (blast - formin unit - erythroid, BFU - E) 及集落形成红细胞单位 (colony - forming unit - erythroid, CFU - E) 作用较为明显。刺激胃肠道生长。

13.11 转化生长因子受体 RI, RII 结合并抑制 转化生长因子。

13.12 肿瘤坏死因子 抑制胃肠道生长。

14 细胞

14.1 上皮细胞

14.2 巨噬细胞,中性白细胞及淋巴细胞 吞噬微生物,产生淋巴因子及细胞因子,增强并与其他保护性因子相互作用^[14]。

参考文献:

- [1] Wagner CL, Purcitt DM. Clinical aspects of human milk and lactation[J]. Clin Perinatal, 1999, 26:1.
- [2] Dai D, Nanthkumar NN, Newburg DS, et al. Role of oligosaccharides and glycoconjugates in intestinal host defense[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2000, 30(suppl):23.

[3] Cleary TG. Human milk feeding provides redundant protection from bacillary dysentery[J]. Pediatr Res, 1999, 45:742.

[4] Garofalo RP, Goldman AS. Expression of functional immunomodulating and antiinflammatory factors in milk[J]. Clin Perinatal, 1999, 26:361.

[5] Jensen RG. Lipids in human milk[J]. Lipids, 1999, 34:1243.

[6] Hamosh M, Peterson JA, Hendersen TR, et al. Protective function of human milk: the milk fatglobule[J]. Semin Perinatol, 1999, 23:242.

[7] Koletzko B, Rodriguez P M. Polyunsaturated fatty acids in human milk and their in early human development[J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 1999, 4:269.

[8] Hskell MJ, Brown KH. Maternal Vitamin A nutriture and the Vitamin A content of human milk[J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 1999, 4:243.

[9] Greer FR. Vitamin K status of lactating mothers and their infants[J]. Acta Paediatr 88(suppl), 1999, 95.

[10] Delange F. The role of iodine in brain development[J]. Proc Nutr Soc, 2000, 59:75.

[11] Cosgrove M. Perinatal and infant nutrition: Nucleotides[J]. Nutrition, 1988, 14:748.

[12] Dvorak B, Williams CS, McWilliam DL, et al. Milk - bone epidermal growth factor modulates intestinal transforming growth factor - levels in neonatal rats[J]. Pediatr Res, 2000, 47:194.

[13] Hawkes JS, Bryan DL, James MJ, et al. Cytokines (IL1, IL6, TNF - , TGF - 1 and TGF - 2) and prostaglandin E2 in human milk during the first three month postpartum[J]. Pediatr Res, 1999, 46:194.

[14] Margi H. Bioactive factors in human milk[J]. The Pediatric Clinics of North America, 2001, 48(1):69.

免疫性不孕的诊治进展

云南大理学院妇幼产科(671000) 李海燕综述 梁占光* 审校

摘要:免疫性不孕在临床上越来越受到广泛的重视,其诊断主要涉及多种抗体的检测,如:抗精子抗体、抗卵巢抗体、抗子宫内膜抗体及抗绒毛膜促性腺激素抗体。而治疗效果不尽人意,有关文献认为综合治疗可提高疗效。

关键词:不孕;免疫性;诊断;治疗

中图分类号:R711.6 文献标识码:A 文章编号:1008-2514(2002)05-0245-02

人类生殖免疫为一复杂问题,涉及男女双方。不孕症中约有 20% 属于免疫性不孕。由于生殖系统抗原的自身免疫或同种异体免疫引起,如:精子、精浆、卵子的透明带、卵巢产生类固醇激素的细胞及子宫内膜细胞作为特异性抗原,刺激机体产生特异性抗体引起不孕。与不孕有关的抗体包括抗精子抗体(ASAb)、抗透明带抗体(ZPAb)、抗卵巢抗体(AOAb)、抗子宫内膜抗体(EMAb)、抗绒毛膜促性腺激素抗体(hCGAb)等。

以 ASAb 为主。

1 免疫学检查

1.1 精子穿透宫颈粘液的检查

1.1.1 性交后试验

是检测生殖道局部 ASAb 的方法之一。

1.1.2 精子宫颈粘接触试验

能判断 ASAb 存在于宫颈粘液或是精液中,易有假阳性。

1.2 ASAb 的测定

有资料表明,约有 10%~30% 不孕女性的血清中,可检出 ASAb。ASAb 滴度与妊娠数成反比,滴度在 1:1024 以上,妊娠数为 0。也可作宫颈粘液精子的测定,了解局部免疫状况。

1.2.1 精子制动试验

取血作定性检测,特异性强,但敏感性差,假阴性率高。

1.2.2 精子凝集试验

取血作定性检测,特异性差,假阳性率高。

1.2.3 酶联免疫吸附及生物素—亲和素酶联免疫吸附(BA-ELISA)法

可检测待检标本 ASAb 的量及种类。抗球蛋白放免法及免疫球蛋白结合试验,可检测精子表面的抗体,可定量及定位。

1.3 ZPAb 测定

利用透明带有种间交叉抗原的特点,以猪透明带抗原检测人血清 ZPAb 体,可用间接免疫荧光法或 BA-ELISA 法检测。临床应用不多。

1.4 AOAb 测定

Narayanan 等^[1]报道在不孕症妇女中 AOAb 的阳性率为 59.7%,且随年龄的增加而增加。

1.5 EMAb 测定

在子宫内膜异位症患者血清中,EMAb 的检出率可达 70%~80%^[2]。经达那唑及 GnRHa 治疗后,血清中 EMAb 明显下降。EMAb 转阴后妊娠率最低为 11.94%,这与内膜异位症干扰妊娠环节多,单一环节治疗效果不肯定有关^[3]。

1.6 hCGAb 测定

王丽等^[4]对 1020 例免疫性不孕患者检查发现 hCGAb 阳性率为 23.61%。hCGAb:hCGAb 可特异性灭活 hCG 导致不孕,hCGAb 浓度高者妊娠率低^[5]。

2 治疗

2.1 避免抗原接触

用避孕套/性交中断/体外排精法,6~12 个月。待抗体转阴后排卵期性生活。妊娠率达 50%。常与其它疗法联合应用。

2.2 免疫抑制剂

主要用类固醇类激素。皮质激素对抗体的消除不具特异性,不因多种抗体并存而增加用量,治疗作用可保持半年。对免疫性不孕患者的方法有局部疗法、低剂量持续疗法、大剂量间歇疗法。

2.2.1 局部疗法

用氢化可的松栓置于阴道内,用于宫颈粘液中 ASAb 阳性者。

2.2.2 低剂量持续疗法

强地松 5mg,每日 3 次,连用 3~12 月。适用于 ASAb 阳性的少精症患者。

2.2.3 大剂量间歇疗法

甲基强地松龙 32 mg,2 次/日~3 次/日,月经周期第 5~11 天(或第 21~28 天,或第 1~7 天),夫妇同用,可连续用 6 个月。或 60~100 mg/天,自月经周期最后一周起至下一周期的第 2 周止。强地松龙 40~80 mg/天,月经第 1~10 天,夫妇同用。副反应较重,妊娠率 20%~33%。

2.3 精子洗涤+宫腔内受精(IUI)

丈夫精子洗涤后宫腔内人工受精,通过洗涤及用 IUI 避开宫颈粘液,使 ASAb 的有害作用降到最低。妊娠率为 10%~15%。最近报道用特异性 IgA 蛋白酶体外处理精子使结合抗体的精子数由 90%降至 <10%,可能是一种有潜力的方法。

2.4 助孕技术

人工授精(AIN 及 AID),体外受精(IVF)、IUI、体外受精-配子移植(IVF-ET)、配子输卵管内移植(GIFT)、种植前遗传学诊断(PGD)、带下授精(SUZI)、卵细胞单精子显微注射(ICSI)等,妊娠率 10%~20%。

2.5 中药治疗^[6]

有一定疗效。

2.5.1 辨证

肝肾阴虚型 知柏地黄汤合左归饮加减:生熟地各 12g,山茱萸 10g,淮山药 10g,丹皮 10g,知母 10g,黄柏 10g,枸杞子 12g,菟丝子 12g,当归 10g,赤白芍各 10g。

阴虚夹瘀型 四物汤加减 黄芪 20g,党参 10g,茯苓 10g,当归 10g,赤白芍各 12g,熟地黄 10g,桃仁 10g,山楂 10g,菟丝子 12g,杜仲 10g,鹿角片 10g。

2.5.2 专方

知柏地黄丸 6g/次,每天 3 次,连服 3~6 月。

2.5.3 中西医结合

强的松 5mg,1 次/日~2 次/日,用 3 个月,加中药。

2.6 维生素 E 及维生素 C

维生素 E 可减少抗原的产生,加速抗体的消除。维生素 C 可加强维生素 E 的作用。因此,在免疫性不孕的治疗中,应常规应用。

2.7 硫酸锌

硫酸锌对治疗抗精子抗体阳性的少精症有明显效果。用法 250 mg 2 次/日,用 3 个月^[7]。

2.8 其它

有报道,用换血疗法及免疫磁性法分离带抗体标记人精子,以治疗免疫性不孕,但临床价值尚无法判断。牛 FSH 疫苗免疫可治疗免疫性少精症患者^[8]。

参考文献:

- [1] Narayanan M, Murthy PS, Munaf SA, et al. Antiovarian antibodies and their effect on the outcome of assisted reproduction[J]. J Assist Reprod Genet, 1995, 12(9): 599-605.
- [2] Mathur S, Garza DE, Smith LF. Endometrial autoantigens eliciting immunoglobulin(Ig) G, IgA, and IgM responses in endometriosis[J]. Fertil Steril, 1990, 54: 56-58.
- [3] 李大金, 朱关珍, 李超荆. 子宫内膜异位症的免疫发病机理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 1997, 13: 335-337.
- [4] 王丽, 黄萍, 黄晓燕, 等. 1020 例免疫性不孕患者的治疗结果分析[J]. 中华妇产科杂志, 1999, 34(4): 234-236.
- [5] Roy F, Maurel MC, Combes B, et al. The negative effect of repeated equine chorionic gonadotropin treatment on subsequent fertility in Alpine goats is due to a humoral immune response involving the major histocompatibility complex[J]. Biol Reprod, 1999, 60(4): 805-813.
- [6] 罗丽兰. 不孕与不育[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999, 405.
- [7] Omu AE, Dashti H, Othman S. Treatment of asthenozoospermia with zinc sulphate: andrological, immunological and obstetric outcome[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1998, 79(2): 179-184.
- [8] Moudgal NR, Murthy GS, Prasanna KM, et al. Responsiveness of human male volunteers to immunization with ovine follicle stimulating hormone vaccine: results of a pilot study[J]. Hum Reprod, 1997, 12(3): 457-463.

讲 座

家庭环境评价技术在小儿生长发育中的应用

西安交通大学第一医院儿科(710061) 苏祖佑

中图分类号 :R174+.2 文献标识码 :C 文章编号 :1008 2514(2002)05 0247 03

遗传是小儿生长发育的物质基础,后天环境是小儿生长发育的条件。社会上有众多因素可以影响小儿的生长发育,如居住地区、城乡差别、经济状况、营养状况、疾病,以及家庭的亲子关系、环境污染等均可对小儿的生长发育造成影响,尤其家庭环境影响最大。随着我国改革开放,经济发展,人民生活水平显著提高,带来一些负面影响,如家庭破裂,未婚先孕

的子女增多,由此产生的虐待、歧视等问题,对小儿的身心发育极为有害。据研究,失去母爱的孩子其身高比得到母爱的孩子身高低,3岁以内小儿甚至可影响脑垂体分泌生长激素形成侏儒。在孤儿院长大的小孩子,会坐、会走的时间比其他小儿要晚,开始说话的时间也较晚,长大后常有行为问题,易发生思维推理能力差等情况。

表 1 小儿发展、父母发展和家庭发展

小儿发展阶段	性格发展(erikson)	父母发展(friedman)	家庭发展(scbman)
婴幼儿 (幼儿园) 学前期	信任与不信任 自主性、害羞和怀疑 创造性与内疚感	学习暗示 学习接受孩子的成长和发展 学习与小儿分开	结婚,第一个孩子出生,婚姻巩固,父母角色建立。 家庭成员性格的各自发展—— 角色变化,相互独立
学龄期	勤奋与自卑	学习接受小儿的暂时拒绝,让小儿自由而不是彻底不管,	
少年期	识别与识别混淆	学习建立一种新生活	子女的离开——子女长大成人, 父母角色变换。

1 家庭功能的分类

衡量家庭功能是否有效,有以下 9 个尺度: 家庭事务的实施:家庭在家庭事务、养育子女、经济控制上是否有效和平稳; 角色互补:家庭成员既可作为工作者和家庭的支持者,同时又是丈夫、妻子、父亲、母亲、儿子、女儿或兄弟姐妹,如何平等一人或多个人的身兼数角; 家长的类型:父母与子女间的领导和权力关系,以及每个成员和整个家庭使用权力的平衡; 交流的形式:家庭内交流是否直率,语言和非语言交流之间的平衡; 表达和控制感情和影响的形式:家庭成员之间相互影响如何,家庭成员如何表达和对待不良情感,如愤怒和嫉妒; 履行需求的形式:家庭成员在接受他人需求时是否明确,他们满足对方需求的形式,如何平衡某一人和他人的需求; 价值观系统:家庭成员的价值观和目标是否明确、稳固,家庭的价值观和其它成员的价值观如何平衡; 一体化和团结一致:家庭作为一个整体的能力如何,如何识别每一个成员的作用; 与外界社会的关系:家庭作为一个集体与邻居、社会交往的广度,家庭成员在社会中的地位。

在过去的 20 年中,对家庭功能及其功能失调的分类有多种。这些分类有根据家庭的适应形式而分的,有根据家庭发展阶段而分的,也有按家庭功能失调来分的。

Tseng, Arensdorf 和 McDermott 提出了一个很有趣和有帮助性的分类方法,他们将上述三种分类的因素都包括在内: 家庭的适应形式; 家庭发展阶段; 家庭功能失调。Tseng 又

提出了六种病理家庭,他指出这六种类型所列的不是所有的病理家庭类型,也许没有一个家庭能够确切地符合这六种类型。

这六种类型是: 小儿型家庭; 父母型家庭; 婚姻型家庭; 未解决的三人型家庭; 特殊主题型家庭; 全病理型家庭。

在小儿型家庭中,小儿的问题通常是发育性、神经心理或生理性的,家庭的相互作用集中在他们身上;父母型家庭中的问题在于一方父母,通常父母有严重的神经心理人格问题或精神病;在婚姻型家庭中,父母都是正常人,而孩子的问题是由于慢性婚姻破裂造成;在未解决的三人型家庭中,孩子中有一个无意地同父母存在的不能解决的冲突;特殊主题型是指该家庭具有神秘感,“浪漫家庭”,文化信仰,通常由父母发展一个主题,子女无意地选择这种主题,有时相传几代;全病理型家庭又分许多亚型。全病理型家庭的所有功能都是病理的,其亚型是:a. 不适应家庭,所有成员均功能失调;b. 非一体化家庭;c. 病理型非一体化家庭。

许多研究表明,父母对其子女的态度和期望可以影响小儿的性格发展,父母的态度决定了育儿的方法。态度和方法共用比分开使用小儿性格的影响更大。父母的态度和行为可以通过与亲子关系有关的几个尺度来衡量。下表总结了亲子关系的尺度,这种尺度表示了亲子关系的程度,刺激的强弱度,育儿方法的好坏,需求的满足程度,一致性的程度,称赞和惩罚的程度。

表 2 父母与子女关系的尺度

父母的态度和行为	衡量尺度	
	极限	低限
父母对子女接受	被接受	拒绝
父母估价自己的孩子是从孩子本身出发 还是出于自己的需要	内在价值	外在价值
孩子对父母的重要性	过高估价	过低估价
父母如何表示影响(热爱 温和 教养 还是分离或敌对)	主动	被动
父母与子女的交流(用适合孩子水平的词句 还是无语言或争论)	适当的	不适当的
父母的保护性	过分保护	忽视
父母对孩子需求的宽容或阻挠	过分放纵	过分阻挠
父母对孩子能力的赞赏或识别	过分赞赏	贬低
父母的控制(控制时过分自信或与小儿愿望相违)	过分控制	控制不足
父母对小儿的批评(公开或暗示)	过分批评	批评不足
父母对小儿的期望	过分激动	激励不足

Baldwin 研究表明 温和民主的父母给他们的孩子以自主权 这样的孩子外出社交时能应付各种情况 在学校中参加活动很主动 一般都很果断 并常能成功 享有名望 而父母溺爱的孩子都趋向于不活泼、软弱、在社交上失败。Radke 描述了专制的父母其孩子比民主的父母的孩子的孩子更不出名 更好争吵 更鲁莽和不受禁令约束。Sears 发现父母冷酷 常惩罚小儿 其子女具有高度攻击性。

2 家庭环境评价技术

2.1 家庭环境量表(home 量表)

主要观察环境因素对小儿行为的影响。包含 0~3 岁用和 3~6 岁用两种。0~3 岁小儿共 45 个项目分 6 个分量表(母亲对婴儿的反应 母亲约束的程度 关于环境 玩具的种类和数量 物质需要的满足 刺激多样化的程度)。3~6 岁小儿量表有 85 个项目 8 个分量表 该表的特点是要求探查者深入家庭 了解家庭 接触养育小儿的人 量表的 1/3 内容需要通过接触才能评分。

2.2 婴儿依附性量表(infant attachment scale)

是测定 12~24 个月的依附性测验 让孩子和双亲同处在一系列爆发的事件 如陌生人出现等 并逐渐增加刺激或压力的强度 以观察孩子的反应 包括与双亲同在不 双亲离开时 双亲返回时孩子的反应。结果可以安全感、不安全感、不安全回避、不安反抗或混乱来评定。

2.3 双亲 - 子女关系观察表(arent - child interaction)

为观察 Greespan - Lieberman 提出的双亲或抚养者与孩子在游戏中的关系 评估 4、8、12 个月婴儿的情绪、认知、感觉、情感及运动等 各项能力均从正面提问 回答“是”、“否”或“不肯定”进行评分。主要观察： 父母的一般育儿方式； 小儿的行为倾向。

2.4 新生儿行为量表(neonatal behavioral assessment scale, NBAS)

Bragelton 设计此量表的目的是用于生后 3~9 天的足月新生儿 但亦可用于高危儿。主要反映行为反射、社交、情感控制、运动行为、对刺激的生理反应等。如评估新生儿的行为表现： 与环境相互作用(定向、易安慰程度)； 运动(肌张力、生理反射、手、口活动)； 生理状态的调节(习惯化速度，睡—醒状态状的难易)； 对紧张事件应答的表情(颤抖、肤色改变、惊跳反应)。

孩子双亲的工作方式(the parent's working model of the child)是一种会谈方式 探讨孩子的发育 双亲对孩子个性和行为的了解以及亲子关系。双亲的反应 分别记录于连贯性 丰富的、扭曲、紧张等项目表上。双亲的行为方式则可评为平衡的、放开的及严管的三种。

其它 如婴儿气质量表、贝利婴儿发育量表、木兰婴儿早期发育量表、中国儿童发展中心(CDCC)婴儿智能发育量表、丹佛发育筛查(DDST)等 可根据不同目的和需要选用。

3 家庭环境污染

小儿对环境污染在诸多方面与成人不同 小儿的生化系统在胎儿和儿童时期尚处在发育之中 其去毒和排毒能力不如成人 很多器官正在生长和分化 对生物异源性作用的严重程度也不同于成人。

儿童与成人之间 不同年龄儿童之间 暴露于环境毒素的机会、地点 毒素作用器官也不尽同。因而必须根据小儿的发育阶段进行研究。

3.1 受孕前期

受孕前期双亲暴露于环境毒素 可从两方面危害胎儿 可直接影响父方或母方的生殖器官； 储积在体内 在妊娠期影响胎儿发育。1968 年日本妇女食用污染 PCBs 的米油 患 Yusho 病 症状包括畸形、色素沉着及肝功能失常 母亲的脂肪组织沉积的 PCBs 其婴儿可患先天的 PCB 中毒。妇女使用含铅物质可致出生的婴儿先天性铅中毒。

父亲受雇于玻璃、陶瓷、石料、纺织工厂 有出生死产、出生小于胎龄儿的高度危险。在暴露汞蒸汽、环苯乙烷、橡胶化学、溶剂的环境中 使其婴儿自发性流产或出生为无脑儿。焊接工的婴儿易患 Wilm 瘤。父亲暴露于烃类聚合物可造成小儿患 prader - willi 综合征。许多环境污染物是造成基因突变的诱发剂 可引发基因突变。

3.2 胎儿时期

细胞的快速生长使胎儿组织特别容易受环境毒素的损害 随着细胞分裂数目的增加 使毒素有更多机会引起细胞内 DNA 不正确的复制 导致细胞突变和肿瘤(癌症)。母亲的胎盘和胎儿之间的隔膜能使毒性物质渗透 一些小分子量的复合物如一氧化碳 亲脂复合物如乙醇、铅等毒性物质均可透过胎膜 其它毒物 离子化放射性物 声音和热力等则可直接影响胎儿。

能通过胎盘影响胎儿的致癌性药物如二合青霉素,在母亲用于治疗经绝期或阴道炎时可引起胎儿在子宫内接触,使出生婴儿患阴道腺癌。1956~1967年日本爆发水俣病,母亲进食汞污染的鱼,其生育的子女患脑瘫、弥漫性脑萎缩、视野缺损等增多。

母亲吸烟或被动吸烟,可致流产、宫内发育迟滞、新生儿患病率和死亡率增加,出生时 Apgar 评分低,猝死的可能性增加,兔唇腭裂增多,患癌症的危险增加,肺功能受损,出生后生长障碍,以及认知和行为发育不良。其机制是一氧化碳通过胎盘作用于胎儿,形成一氧化碳血红蛋白,引起胎儿低氧致胎儿宫内生长迟滞。

3.3 新生儿期

新生儿器官和组织处于快速生长期,复杂的大分子物质之间产生严重的相互作用。包括神经系统、肺、血液、躯体细胞及上皮细胞。神经系统的神经元细胞分化至孕龄 6 个月始完成,然而神经系统细胞的移行、分化、触突形成、髓鞘化以及程度性死亡在小儿娩出直至少年时的不同时期才完成。肺泡发育生后至少一直在不断发育。躯体发育在生后第一年快速生长,其它器官则终生快速进行细胞化,包括造血和上皮系统,这些皆是异体性生长物质的靶器官。

在新生儿代谢和排泄也发生改变,由于肝脏的 γ -尿甘酸化酶活性过低,发生新生儿生理黄疸,由于延迟代谢和排泄,故长期暴露于毒性物质的机会也增加,治疗用药时应特别小心。

新生儿期有胃肠道及皮肤通透性高的特性,所以食物如母乳、配方奶以及皮肤接触都可成为暴露毒物通道。通过母亲的衣、鞋和身体可携带毒性物质传染给新生儿。以上污染来源均须包括在询问环境内容之中。

新生儿的胃肠道通透性高,这特点一直保持至 3 岁。汞的化合物和过氧化物容易通过胃肠道吸收,尤其是铅,新生儿对乳汁中的汞和铅及其敏感,而且容易沉积于脑中。

新生儿时期的皮肤也是高通透性的,我院曾有 1 名新生儿皮炎因涂抹脓痂疹软膏(含汞)而肾功衰竭。如一种治疗疥疮药 lindane,亦可通过皮肤吸收而致神经损害等等。

3.4 婴儿和少儿期

这个时期小儿处于快速生长时,呼吸率和能量消耗量均快速增加。这是生理特点,使小儿从口和胃肠道受环境污染物侵入的危险大增。此时小儿活动能力和范围扩大,到处乱爬乱抓,脏手净手都往口内塞,食用水果的机会也多,农药和铅中毒的机会也渐多见。

此时期小儿呼吸率提高,吸入气体中的环境毒物也多,如 ETS,可以引起婴儿喉炎、气管炎、肺炎、中耳炎等。

新装修房子的地板、墙、油漆中的甲醛等污染物均可通过口、呼吸道进入小儿体内而中毒。

3.5 学龄前儿童和学龄期

学龄前儿童和学龄儿童的生活和活动范围,主要是家庭居室和户外的托幼机构及学校。家庭居室近年来国内各地兴建住宅使用的装饰材料,多为胶合板家具、复合木地板、粘合剂、消毒剂、防腐剂、纤维地毯等,含有甲醛,可引起甲醛中毒。在使用煤炉、煤气炉、液化石油气灶及以燃烧生物燃料时产生的有害物质,家属吸烟等均可造成污染。托儿所、幼儿园、小学建在工厂或公路边,则受汞、铜、砷、镉等污染的可能性就更大。在临近种植果蔬地区,则接触农药的机会就很多。

生活在低碘或高氟地区的家庭应严密注意缺碘或高氟的防治。有关母婴健康的化学物的监测可选择的样本:碘——尿;氟——血、尿、齿、胎盘、羊水、骨;铅——血、尿、发、甲、齿、骨、胎盘、脐带血、乳汁、粪便;甲基汞——血、发、甲、脑、肝、胎盘、脐带血;无机汞——血、尿、脑、肾、胎盘、乳汁;有机氯制剂——血、乳汁、脂肪组织;多氯联苯——血、乳汁、脂肪组织;一氧化碳——血,呼出气体;可送给专门机构,如防疫站或法医毒理学教研室检测。

(此文为《全国儿科发育诊断技术研讨班》会议资料)

儿童气质测量及其临床应用

西安交大第二医院发育行为儿科研究室(710004) 姚凯南

中图分类号:R395.6 文献标识码:C 文章编号:1008-2514(2002)05-0249-03

1 气质的概念

气质是人的心理特性之一,是指个人心理活动的稳定的动力特性,它主要表现在心理活动的强度、速度、稳定性、灵活性及指向性上。

气质是先天的、典型的、稳定的心理特征。气质主要表现在人的心理活动的动力特性之上:心理过程进行的速度和稳定性(感知觉的速度、注意力集中的长短,思维的快慢);心理过程的强度(情绪的强弱,意志努力的程度);心理活动的指向性(有的人倾向于外部事物,对人热情,善于社交;有的人倾向于内部,不愿意与别人交往,倾向于分析自己的思维和印象)等。

这些心理活动的动力特性,使个体的全部心理表现涂以一种色彩,体现出人的气质特征。

2 气质的结构

著名的托马斯及切斯气质调查表由气质维度和气质类型组成:气质维度(因子)共有九个:即活动水平、节律性、趋避性、适应性、反应阈限、反应强度、心境特点、分心程度、注意广度和持久性。根据一定的气质理论及 9 个气质维度的得分情况,儿童气质共分为 5 个类型。

3 我国儿童气质常模

全国儿童气质量表标准化协作组于 1997 年结束了 4 个年龄段儿童气质量表(中国婴儿气质量表(CITS),中国幼儿气

质量表(CTTS),中国学龄前儿童气质量表(CPTS)及中国学龄儿童气质量表(CSTS)的标准化工作,分别制定了常模。

4 影响气质的因素

4.1 遗传因素的影响

双生子研究中显示同卵双生子的气质相关程度明显大于异卵双生子($P < 0.01$),认为活动水平、行为退缩、情感转移、抑郁等与遗传有关;认为认知和成就有高度的基因相关性;波兰 Keltikanges 从载脂蛋白表达顺序与行为相关性研究了个体气质的差异。

4.2 环境因素

4.2.1 文化背景

4.2.1.1 中国(大陆及台湾省)和美国儿童的气质类型之间有差别,中国儿童气质类型以平易型、中间偏平易型所占比例相对较多,而美国儿童以麻烦型、中间偏麻烦型所占比例较多。气质维度三地间亦有差别。

4.2.1.2 与美国儿童相比,大陆儿童分心程度高、活动节奏差、适应性慢、活动水平低、反应阈限较高,对新事物多采取回避态度,心境倾向消极。

4.2.1.3 与台湾省儿童相比,大陆儿童的活动水平偏低,反应阈限偏高,注意分散,注意广度及持久性差,对新事物多采取消极心态。

4.2.2 双亲的文化水平

随着双亲的文化水平的升高,儿童气质维度中的活动水平、节律性、适应性及反应阈限逐渐升高。但分心程度亦随之增大,随着城市规模变大,儿童气质维度中的节律性增强,而适应性变差;随着幼儿园的等级水平升高,儿童气质维度中的活动水平增强,趋避反应倾向于接近和探究,注意力增强。

4.3 年龄因素

长期纵向观察研究证明儿童的气质类型相对稳定,已成为不争事实;随年龄的增长构成气质的各项维度可能发生一些倾向性变化,即活动水平及反应强度降低,注意广度及持续性变差,节律性变好,注意力趋向集中,反应阈限升高,但消极心境却也增多。

4.4 性别因素

气质类型分布在婴幼儿及学龄前期儿童没有性别差异,到学龄期儿童则可出现差异,即男性儿童麻烦型气质类型相对增多,部分气质维度从小即与性别有关,即男性倾向于积极心境,活动水平高,反应强度大,反应阈限低,注意广度及持久性差。女性有相反的倾向。

5 气质在实践中的应用

5.1 气质评价及其双重性

人的气质类型无好坏之分,任何类型的气质均有积极及消极两方面的特点。

5.2 气质评价与人的社会价值及成就

气质不能决定一个人的社会价值和成就高低。各类气质的人群中均有优秀人物,同一职业或工作范畴的优秀人物可来自不同的气质类型。成人气质可分为胆汁质、多血质、粘液质及抑郁质四个类型,而同属大文学家的普希金、赫尔岑、克雷洛夫及果戈里则分属于上述 4 个气质类型。

5.3 气质对儿童活动的影响

各型气质的情绪反应迥然不同,与其他儿童建立伙伴关系的难易也不尽相同。因此,在组织儿童活动、实施儿童保健

措施中必须因人而异,使每个儿童都能良好地适应环境。

成人气质对实践活动不起决定性作用,只影响活动进行的性质和效率。如胆汁质、多血质适宜于迅速而灵活的工作(军事、特警);多血质适于从事营销工作;粘液质适宜于会计工作;而抑郁质适宜于秘书工作等。

5.4 气质不能决定智力发展水平,但可影响其活动特点和方式

气质类型相同的儿童其 IQ 得分不同,各种气质类型的儿童都有 IQ 得分很高的优秀人材,麻烦型或平易型气质的儿童 IQ 互有高低。

5.5 气质与亲子依恋的发展

亲子依恋是婴儿与抚养者之间一种积极的、充满深情的感情联结,是在亲子之间相互影响、交往和依恋中逐渐形成。它可激发父母更精心地照顾后代,对形成儿童的最初信赖和个性特点有着重要的影响;6~13 个月的婴儿气质特征对母亲的反应没有影响;12~18 月麻烦型幼儿的母亲对幼儿提出的社会性要求和训练较少,出现抚育困难;2 岁以后的麻烦型气质特征对母亲影响最大,母亲对其子女态度较强硬(采取警告、禁止等方式),孩子反抗也加大,导致母子冲突增加。Olwens 研究指出,当儿童脾气暴躁、顽劣不化时,母亲往往让步,会助长儿童的侵犯性和坏脾气,形成恶性循环。

5.6 气质与行为障碍

麻烦型气质和中间偏麻烦型气质的儿童行为异常率达 24.0% 及 38.5%,而平易型仅为 4.1%,两者有非常明显的差异($P = 0.0011$),说明气质类型是儿童行为障碍的重要相关因素,麻烦型气质儿童的行为障碍发生率高。

不同气质类型儿童的各个行为因子得分有高度显著性差异($P = 0.025 \sim 0.00$)。E 型儿童各类行为因子得分显著低于 D 型和其它气质类型的儿童。D 型儿童行为因子得分高于其它气质类型的儿童。

气质维度是对行为因子影响较大的因素,活动水平越高,节律性越差,趋避性愈倾向于回避,心境越倾向于消极等,则愈可增加行为的偏离率。

一个行为偏离的孩子,应首先除外气质因素,之后,方可按诊断标准诊断行为障碍。美国精神卫生学会的“精神障碍诊断统计手册,即 DSM-IV-PC”,拟将儿童气质因素作为一个轴考虑进去,此标准正在制定之中。

5.7 气质与训练、教育及学习障碍

一些儿童的基本训练如断奶、排泄等均应根据每个孩子的气质特点来设计和训练。以减少孩子的抗拒、焦虑等情绪,提高训练成功率。特别对麻烦型气质的儿童更要特别设计。

儿童初进入托儿所、幼儿园及学前班等的适应性,明显受到孩子对新环境的反应特点及适应速度的影响,而这些恰是气质维度所反映的,特别是对麻烦型和缓动型气质的儿童更为贴切。

学校教育中应根据气质类型及维度的管理建议,发扬它们的积极面,克服消极面,设计课堂及家庭作业的时间表及最佳模式,以提高教育效果。

气质维度与学习成绩明显相关;高的注意广度及持久性、低的分心程度和活动水平都能显著提高学习成绩。

教师对学生的态度受学生气质特点的影响,他们偏爱有高度作业责任心和灵活性、低活动水平的学生。教师的态度

将影响对学生的管理,或许还明显影响他们的学习成绩。

学习障碍学生的气质维度特点是:活动水平高、节律性差、适应慢、注意广度及持续性低。

多动性障碍(ADHD)儿童,其气质类型几乎全是麻烦型或中间偏麻烦型气质。我们认为不少儿童可能仅是他们的麻烦型气质与环境要求不能适应。这些儿童的症状仅部分符合现行的 DSM - 多动性障碍的诊断标准,但缺乏连贯性,与正常儿童行为区别不明显,事实上这些儿童的功能良好或很好。基于此,DSM - 的 ADHD 诊断标准要求从多个层面证实注意缺陷及多动症状,不能仅从父母及教师的评分中就确定诊断。这比 DSM - R 要求高多了。

5.8 气质与临床疾病

气质与身体疾病间的相互影响主要有两类:可使某些儿童日后倾向于发生某些问题和情况,如意外伤害、儿童被虐待、儿童被漠视、生长迟缓、婴儿体重超重、肠痉挛、睡眠障碍、反复腹痛或头痛等;可影响其它一些事物的处理和结果,如影响儿童对疾病、诊断和治疗过程的反应;使用药物治疗的机率;对住院和手术的反应;在慢性或发育疾病中影响其管理的难易及行为问题的发生。儿科医师在临床工作中必须充分了解儿童的气质特点及其对儿童疾病的影响,学会测验儿童气质类型的方法及管理气质类型及维度的方法。

平易型气质儿童由于顺应性好,对新事物和环境适应快,平和,疾病的临床特征表现不明显,易被掩饰,因此易于低估病情,造成诊断延误。此类患儿易于进行治疗、操作及护理,很合作。对康复过程有一定的促进性影响。

麻烦型气质儿童由于反应阈限低,反应一般较为强烈,且易有消极的反应。临床上易于早期发现问题,早期诊断,但对治疗、操作及护理不易合作,拒绝甚或抗拒。既往影响康复进程。在治疗过程中亦易受到虐待。

5.9 气质与疾病的处理流程

气质对儿童正常行为模式及异常行为的发生均有着明显的影响。在处理儿童出现的行为困扰的过程中,必须首先弄清儿童的气质类型及气质维度的特点,儿童所处的环境特点,儿童气质和环境间的相互作用及适应状态,尽量确定气质在行为困扰中的作用,只有充分考虑或排除气质的影响后,才可根椐相关心理行为障碍的诊断标准确定诊断、治疗及处理。由于每个儿童所出现的行为困扰错综复杂,它们的治疗及处理方法也不尽相同。

5.10 气质的掩盖

气质类型具有“天赋性”,有相当的稳定性,所谓“禀性难移”即指气质而言。

儿童可在气质的基础上,在发育和环境的共同作用下形成每一个儿童独特的性格类型。

在特定的情况下,这种性格特征可掩盖孩子原来气质表现的行为特征,即气质的掩盖。特定情况消失,其行为模式又可表现出原有气质的特点。此即气质掩盖的局限性。

6 气质类型及维度的管理

随着对儿童各型气质及各个维度的深入了解,以及监护人(父母、教师等)在应对各种类型不同的气质和其维度时,逐渐摸索出一些管理措施,以便引导、干预儿童的心理发展,形成良好的性格特征。

7 气质的测量

儿童气质测量有三个主要方法:晤谈法、观察法及问卷法。问卷法是根据气质结构特点设计的系列问题,要求儿童的监护人按照小孩子的行为表现强度评分,分别按要求计算出各气质因子的得分,根据各气质因子的得分情况确定其气质类型。此方法简单易行,易于标准化,正在被广泛采用。最近 20 余年来已先后制定许多问卷及量表用于实际工作,其中常用表如下:Chess,Thomas 儿童气质问卷系列;斯特里劳儿童气质调查表(STI)等。

8 气质的本质

以下几点已为多数学者所接受:气质涉及全脑的神经活动,但主要是认知脑及情绪脑,即大脑皮质前半部及大脑边缘系统;神经组织的结构及功能特点(如皮层的分层结构及功能,神经细胞间的联系方式,突触结构及功能,分子介导功能等)的多样性。以及它们之间联系组合的多样性,为气质的产生机制提供了广阔的基础;气质相关基因可通过影响这些形态结构及分子介导特性搭配来塑造人的气质特性;环境可以通过对突触及其分子介导功能的影响,来“掩盖”或改变某些气质维度的特性,但这种变化是局限的或暂时的。

气质作为评价儿童个性心理特征的一个基本评价体系之一,是儿童心理行为保健及疾病的防治工作中不可缺少的测验评估内容。我们应该掌握儿童的气质特点,了解它的应用范围,在保健及临床工作中正确地提供诊断、干预和治疗方案,以保证儿童心理行为的健康发展,提高儿童的生命质量。

(此文为《全国儿科发育诊断技术研讨班》会议资料)

儿童言语及语言障碍的神经机制

广州中山医科大学公共卫生学院(510089) 静 进

中图分类号:R395.2 文献标识码:C 文章编号:1008-2514(2002)05-0251-06

1 前言

语言(language)是由语音、词汇和语法构成的符号系统,是用来进行思想交流的工具。它属于人类所特有的心理社会现象。语言包括口头语言、书面语言和内部语言等三种形式及其有关的形态语言。言语(speech)是指人们说的话,也就是

个体发出的声音(sounds)。这些声音经过不同顺序的组合就产生了口头语言,它是语言的个体部分,属于一种心理物理现象。语言障碍是指语言的理解、表达以及交流过程中出现的障碍,包括各种原因引起的言语发育延迟、发育性语言困难、后天获得性失语等。言语障碍是指口头语言中的发音、发声

及言语节律性的障碍,包括发育性发音障碍及口吃等。语言是建立在条件反射基础上的复杂的高级信号活动过程,通常成为第二信号系统。人们的语言信号是通过视觉器官眼与听觉器官耳感知后输入中枢,在中枢语言处理分析器处理分析、存贮后,再经神经传出支配言语运动器官咽、喉、舌而进行语言的口头表达。若这三个环节中任何一环的功能不正常均会产生语言或言语障碍。

人类的大脑在长期的进化过程中已经分化出一定的大脑皮质区域,负责语言信号的处理与存贮,形成了所谓的“语言中枢”。这些部位损害时,语言功能就会发生障碍。在人类大脑发育过程中,97%的个体最终语言中枢定位于左侧大脑半球。现在已清楚地认识到,左侧大脑半球的下列部位与语言功能有关。颞上回后部(Wernicke区)负责音节的综合及对词的理解的信号贮存,当该部位损害时发生感受性失语,表现为对多个音节组成的词理解有困难,而单个音节的感知无障碍。位于顶枕颞叶交界处的角回(39区)负责文字信号的贮存与分析,与阅读功能有关,该部位损害时引起失读,表现为对文字的视觉感知正常,而不理解字的意义。额下回后部的44、45区(Broca区)贮存有口语表达的记忆痕迹,与语言的口语表达有关,该区损害发生运动性失语,表现为患者的言语运动器官活动正常,而不能用口语进行语言的表达。颞叶后部的37区与21区后部贮存有与物体名称有关的记忆痕迹,此处损害时引起命名性失语,表现为对某一物体的具体用途理解,但叫不出名字。上述部位均为语言处理分析的二、三级中枢。另外,与听觉有关的一级颞叶听觉中枢,与视觉有关的枕叶一级视觉中枢,与口语运动有关的额叶一级口语运动中枢,及其各中枢之间的联络纤维损害同样可引起语言功能障碍。人类个体大脑发育的语言功能侧化大约在2岁以后开始,亦有学者认为,出生后120天,新生儿即形成语言功能的侧化倾向。脑半球功能的非对称性在12岁以后基本确定。如果12岁以前出现语言神经基础的损害,可由非优势半球进行功能代偿,使语言功能再度活化而重建语言功能。相反,12岁以后优势半球损害引起的语言功能丧失,则极难再度恢复。

个体语言功能的发展还有赖于良好的听力,3岁以前听力损害时,因听力障碍而失去语音听觉和辨别能力,导致聋哑或语言辨别障碍。语言的口头表达还需喉、咽、舌、唇、齿、腭等发音器官的结构完整与功能正常,否则也会影响个体语言的发展,或者出现口吃、口齿不清等言语障碍。

2 言语和语言障碍的定义和分类

2.1 言语和语言

言语指用以与他人交流的声音。

语言是一种符号,它是通过特定的交流信号系统来表达外界的各种思想。语言通常分成4个主要的成分:

语音学——怎样把声音组合成词语。

句法学——怎样把词语组合成句子的形式。

语义学——怎样解释词语和句子的意义。

语用学——怎样产生和保持交流的相互作用,听话时怎样预知所需的信息,并在说话中正确的表达意思、语调和情绪。

一个人的能力应当应用上述成分产生和理解语言,临床上会经常遇见一些儿童有上述1种或1种以上的功能障碍。必须区分语言“开始产生和发展中的延迟,以及言语和语言发

展中的迟滞或退化。

2.2 语言延迟和障碍

有关儿童言语和语言障碍有各种名称,诸如:语言延迟,发育性语言障碍(developmental language disorder, DLD),或特殊性语言损害(specific language impairment, SLI)。为明确起见,应区分延迟和障碍二者的界限。延迟即儿童的技能与实际年龄不相称,表现技能迟于实际应达到的述评。即这类儿童遵循发展的正常顺序,但比正常速度要慢。许多轻至中度精神发育迟滞儿童显示其言语和语言发展的延迟。障碍即指儿童的发展偏离了正常顺序,在任何年龄都显示延迟,语言不具代表性。

2.3 原发性、继发性及混合型语言障碍

也可区分原发性和继发性语言障碍。儿童除了有明显的交流困难之外,其他的发育均为正常,称之为“特殊性语言损害”或“原发性语言障碍”。精神发育迟滞、孤独症、大脑损伤、癫痫等儿童,所表现交流困难可理解为继发性语言障碍。此外,象ADHD、CD儿童可表现一些与沟通障碍无关的其它类语言问题,对此的鉴别很重要。

2.4 遗传性和获得性障碍

亦有分类为遗传性和获得性障碍,研究提示大多数原发性语言障碍儿童患有大脑发育的先天性问题,但神经学基础研究缺乏损害的证据。大脑外伤或中风后可有语言障碍,也可在癫痫和失聪后发展形成。

2.5 分类

儿童的言语和语言障碍一般分为三类:表达型障碍(isolated expression disorder, IED);表达和感受两者混合的障碍(mixed expression and receptive disorder, MERD);较高级的顺序加工障碍(disorder of higher order processing, DHOP)。

美国发育儿科学学界倾向在上述三类又分出二个亚型,其中某些类型较易识别。

表达型:言语运用障碍,患儿言语和语言理解好,但学习说话特别困难,患儿无生理性损害,如发音困难或麻痹,而是发声时运动性活动的协调问题。

表达和感受混合型:言语听觉性认识不能,即患儿能听到言语的声音,但不能理解其中的意思。这些儿童常能理解姿势或手势,能学习阅读但不会讲。这种情况也提示中枢性听觉困难或词性性耳聋。

较高级顺序加工型:语义—语用障碍包括那些说话流利,语法完整的儿童。他们对话的内容非常肤浅,或者难以保持在话题上,或始终停留在自己选择的话题上。这种障碍表现为“鹦鹉学舌”,因为这类儿童说得很多,显得喋喋不休,但缺乏实际意义。

感受型障碍在儿童中较少见,多见于脑卒中的成人。因年幼儿童一般尚未建立完全的语言技能,而语言感受性的丧失导致表达技能的低下。儿童期的所谓“超阅读症”是一种少见的语言障碍,这类儿童对书写词汇的认知过早,超过了他们一般的智力所达到的水平。典型表现是即使不理解许多词语的意思,但能认识这些词语。虽然似乎表现很早“阅读”,但入学后易出现阅读理解困难。通常对听觉和视觉材料(词语、图片、模型及颜色等)有很好的记忆,但往往是一种分化的技能,因为他们不能进行词语分类,或缺乏利用词义或句法线索来帮助记忆。语言神经学似乎提示,这类儿童虽存储了相关

信息,但无法建立在语言或认知上进行加工的内在联系。超阅读症也发生于某些孤独症和非言语型学习障碍儿童中,这需要把这类患儿与那些阅读能力真正超前的儿童区分开来。

2.6 语言倒退(language regression,LR)

既丧失以前获得的语言能力的状态,多见于孤独症儿童。1~3岁发生语言丧失,并伴有孤独特征的认知和社会发育紊乱,应考虑为孤独症的倒退。若是大于3岁儿童,已有的正常语言能力发生全面倒退现象,则应考虑 Landau-Kleffner 综合征(癫痫性失语症)或儿童时期“折线型孤独症”。临床上家长可能报告孩子开始说话在12~15个月,然后逐渐丧失语言能力。但实际上,在此之前这类儿童的发育并非完全正常,EEG非特异性异常,此现象实际上表示语言技能的“萎缩”,而不是已有技能的倒退。

2.7 智力低下和语言发展

临床诊断的重要步骤在于评价儿童的整体智力发展,可用非言语性测验来测量其认知能力,或用一些特别设计的测试,以评价有听觉或口语交流障碍的儿童。

轻度至中度智力低下儿童的语言能力类似于低年龄儿童的智龄和言语长度。实际而言,智力低下、特殊性语言发育障碍和正常儿童三者作相同的智龄比较的话,特殊性语言发育障碍儿童有较明显的语言全面功能的损害。而轻度智力低下儿童与语言损害儿童比较,前者更能适应相应水平的交流及理解他人的指令。

2.8 语言发展延迟的有关因素

临床观察表明,约85%的语言延迟儿童为男孩。特殊性语言障碍有高发家族史倾向,说明遗传起着明显作用。双生子研究发现,单卵双生子共同发病的比例高于双卵双生子。前者发病率为33%~100%,后者为29%~52%之间,提示阅读障碍的发生至少一半以上是遗传因素所致。一项改进的连锁性研究对8个具有阅读障碍家族史家庭的3代人进行了调查研究,发现有阅读障碍者的15号短臂染色体LOD长度超过了3.0,当调查对象增至14家时,1/3的人具有上述特性,并提示阅读障碍的遗传具有两个以上的位点。除15号染色体外,有两个家庭的6p遗传位点乙醛酶和LOD数显示了正值。研究进而发现,家族遗传特性与白血球抗原域内的6号染色体产生了强的相关。

最新研究对阅读障碍的特异性作了遗传异质性分析报告。为确定阅读障碍的连锁特性,研究者对6个阅读障碍史家庭的表现型进行了以下分类和连锁分析:音韵意识;音韵解读;快速自动命名;单词阅读;智力与阅读执行间的差异。结果,染色体6与音韵意识、单词阅读因子存在连锁相关,前者更为显著。染色体15与单词阅读有连锁相关,但与音韵意识没有连锁相关。这至少明确了阅读障碍表现型是与不同染色体间存在特异连锁关系。

然而,遗传因障碍的类型而有差异,在语言表达和感受混合型的家庭中,语言/言语和学习问题的发生率要增加3~4倍;在儿童只有语言表达延迟的家庭中,其发生率并不增加。其它与语言延迟有关的因素包括:大家庭中孩子年龄相差近并且排行较小的儿童,低社会阶层家庭的儿童等。对前者的解释是,最小的孩子可能不会受到成人足够的关注,在儿童早年没有语言示范以促进正常的语言发展。社会阶层的作用不清楚,可能与这些家庭有较多的低智商而混淆起来。

亦有可能的问题是,父母与儿童之间减少了言语相互交流是儿童语言延迟的结果,而非原因。常患中耳炎,特别在儿童早年,被认为是引起语言障碍的一个原因。一些证据表明反复中耳炎与早期构音困难有关联,但也有的研究显示这不是语言延迟的原因,特别是持续至4岁后还有的中耳炎。

3 与正常语言发展有关的神经学因素

语言发展有许多明显的“过程”——产生咿呀学语、一个字的词、二个字的短句、三个字的句子等,而神经学的发育却无截然分明的界限。髓鞘化至少经历20年,细胞死亡持续终生。新突触形成的高峰在1至3岁间,而突触变性至少持续10~15年。因此,难以发现语言发展进程和神经学改变之间的分离性关系。

然而,现在认为“学习”过程可能与正在发育的大脑的某些生理过程有关。例如,中枢神经系统的生理性生长的每一个过程有退化或减退。因此,细胞形成和神经元的移动与细胞死亡是对抗进行的。轴突发育的突出也是与轴突的退缩相对抗的。年幼儿童的大脑皮质内和皮质间发展丰富的突触联系,大约2岁出现的突触比成人期的突触要多50%以上。突触的形成是逐渐发展的过程,并在突触变性的过程中,突触联系作选择性的“修剪”——即重要的或功能性的突触保留下来,其余的则逐渐凋亡。

研究提示,大脑加工语言是受其结构的三个层次的相互作用。首先,产生大脑左右半球广泛的神经系统的大聚集,体现机体和其环境(各种感觉)之间的非相互作用。其次,是较小的神经系统聚集,一般在左侧大脑半球,呈现出音素(各种声音),音素的结合和用以结合词语的句法规则,它是听觉或视觉语言信号最初的加工过程(对感觉的词语的表达)。第三层结构也主要定位于左脑,调节着前二个水平,并产生了概念。目前认为语言是源于所有这三个过程的结合(概念性理解)。

通过符号(语言)中介,概念的形成不完全依赖于大脑内储存,使之成为一完整的图像,很可能是记录下突触联系的各种形式,这样能再产生对一个事物的个别的一系列活动。而且,每一记录形式能刺激其它有关的记录形式。例如端一杯茶时,大脑能收集各种与之有关的感觉——手端住茶杯的形状、茶的颜色、茶水的温度、味道和气味,然后得出端住一杯茶的结论。神经学的信息加工过程使这个活动很快地,并且是同时地产生,所以不可能意识到它的发生。这个活动发生于各个功能区,汇合了几个“集中区”。这些集中区可能单独、顺序或同时地工作,以加工(解释或产生)各种概念。

3.1 大脑损伤和语言发展

与特定大脑病灶有关的语言紊乱是临床常见的形式。例如,左侧大脑舌回的颞叶部分的损伤可致命名障碍(anomia)症状,即不能说出物品的名称,即使其有分类和视觉匹配的技能也不行。左后颞叶和下顶叶的病灶引起不能正确对其所知的词语发音,如把“回家”发成“回啊”。与其邻近的西尔维厄斯外周的后区损害可影响音素结合成词语及完整的词语形式,还可出现不适当的词语错误,如用代词或词语代替较一般的分类,如“他”代替“她”、或语义上代替个人所要表达的概念,如“爸爸”代替“大人”。然而,这个区域的损害不会干扰个人的言语节律或句子的语法结构,而只是代词和连接词有错误。

已表明,失聪者左半球局灶性损害,即使他们的视皮质仍完好,但可丧失视手语能力或理解手势语言的能力,他们显然能看到各种形式,但不能从语言上加以解释。相反,失聪者的病灶在右半球,它可丧失正确察觉物体之间的空间关系,但不丧失视觉或理解视觉语言的能力。说明,即不管语言信息经过哪一感觉通道,左脑是语言解释和实施的物质基础。

3.2 儿童大脑损伤

在儿童中,大脑损伤的区域、部位和大小与语言困难类型之间无很大的关系。然而,大多数严重语言障碍发生在有双侧大脑半球损伤的儿童。这似乎表明除非有广泛的损害,年幼儿童有能力在大脑未曾预料区域再建立基本的语言认知功能。与传统的、左右大脑特殊性的观点相反,许多左脑病变的儿童保存了原先已有的言语能力,因为他们的右脑代替了通常左脑的功能。然而,右脑损伤的儿童把右脑的功能移置于左脑较为困难,这说明右脑更具可塑性,而左脑更具“预先决定的”或“特殊化的”功能潜势。

人们期望在大脑语言区诸如颞平面,西尔维厄斯外周的后区和左脑的脑岛区或胼胝体的压部发现异常。SPECT 研究表明言语困难儿童在音素辨认测试中,左脑下顶叶区域无激活,而颞叶-顶叶区有低灌注或右额叶上区有低活动性。

言语困难和诵读困难儿童的尸解表明,许多异常可能太细微,以致不能在通常影象扫描中发现。已注意到儿童局灶性小的发育不良、神经元的异常,皮质和小脑回的发育不良、颞区的囊性病变、异位(ectopia)可有语言障碍。儿童阅读障碍在 MRI 颞面无不对称性(L > R),而这一特征在正常情况下是胎龄第 7 个月时就呈现的。无不对称和皮质发育不良似乎反映了神经元移行的缺陷。因此,许多神经功能障碍儿童可能是细微畸形的结果而非大脑的损伤。病理解剖的显微镜观察,发现皮质第一层局部神经元集合异位(ectopia),造成层次形成异常或出现下层断裂。轻者皮质局部柱状结构缺乏连续性,重者出现皮层内囊突起,引致多发性微小脑回。这种过剩的小脑回可导致层次融合、柱状结构损害。目前认为这种神经异位是发生在妊娠中期。异位通常容易发生在神经胶质软膜分化时期,后者作用在于防止神经元向皮层内移动。局部的异常导致结构排序紊乱,以大脑外侧裂、额叶中下部为主,有时出现多达 30~120 处异位,且以左侧为多。目前还不清楚异位数量与阅读障碍程度间的关系。

另一所见是,与语言功能相关的颞叶平面面积的改变。一般约 65% 正常人左侧颞叶平面面积稍大一些。阅读障碍者则左右颞叶面积对称,这并非因其左侧颞叶变小,而是右侧增大所致。只有 24% 阅读能力正常者出现左右颞叶对称。较早的研究主要集中于男性患者,后来研究对象涉及到女性患者,所得研究结果存在差异。如女性患者异位现象少见,亦未发现半球对称性改变。较多见的是局部神经元损害和神经胶质化现象,病变部位虽有小范围无神经元区,但仍保持柱状结构,神经胶质细胞增多。病灶直径大部分在 700 μ 左右,在大脑沟内形成簇集,而且大部分形成髓鞘,髓鞘极易被髓磷脂染色,它一般是在个体出生后几年内随大脑皮质髓鞘化完成时形成。这种见于阅读障碍者的神经异位现象以及大脑异常可以说明患者阅读时出现的听觉与视觉异常。异位导致大脑神经通道发生改变,进而影响大脑整体功能。例如大形细胞集合部出现一过性视觉信号处理障碍。Livingstone 等发现,病

理的外侧膝状体核部(LGN)大形细胞层组织结构发生改变,层次分化不明显,其大形细胞的体积比正常人要小 27%。这对一部分患者的听觉辨别障碍假说是个妥切的解释。同样,内侧膝状体听觉核(MGN)的神经元断层面积减小,神经元体积和数量均低于正常人。一般神经心理学的视觉、听觉检测也发现,阅读障碍者感觉系统确实存在某种改变,这促使学习障碍的发生。视觉皮层的改变进而引致异位发生,从而对言语中枢和各感觉系统产生影响。据神经解剖学发现认为,异位可能发生在神经元向皮层移行前或移行期间(妊娠 6 个月时终止)。这同样见于女性患者的神经胶质化区域(表示神经元遭破坏区域),它主要发生在神经元移行终止后的产前期。这种跨越两个发展阶段的障碍和/或发育不同时期罹及两个皮质区域的障碍可以导致脑内发生异位和神经元损害。

4 儿童语言障碍的表现特征

语言和运动发育有问题的儿童在临床检测中较多出现所谓的阳性“神经系统软体征”(见附表)。尽管其神经机制尚不清楚,并且异于锥体或锥体外系症状,但其阳性率对诊断这类儿童有较好的参考价值。当然,还须考虑被检儿童的年龄问题。

附表 常见阳性神经系统软体征

1. 精细动作笨拙(如系鞋带、系纽扣等)
2. 有连带动作(镜象动作)
3. 转换运动困难(disidiadokinesis)
4. 不能闭合单侧眼睛
5. 走一字线步态笨拙、摇晃
6. 轻度吞咽困难
7. 舞蹈病样不随意动作
8. 轻度腱反射亢进
9. 瞳孔左右不等大
10. 手指触觉辨认困难
11. 皮肤触觉辨认困难
12. 利手分化延迟或混合利,左右辨认困难
13. 闭眼单腿独立短暂
14. 闭眼伸手实验阳性
15. 辨别两点刺激困难
16. 手眼协调困难
17. 辨别皮肤上所画图形困难

4.1 语言理解障碍

4.1.1 语言听觉失认(verbal auditory agnosia):也称发育感觉型失语或先天性语聋。听力和智力正常,语言理解明显损害,语言表达亦有缺陷。不能表达语言或即使能说出少许单词,构音却明显困难。此与成人 Wernicke 失语症不同,患儿可以理解音乐,能够精细地绘画。若伴有音乐理解困难则同时缺乏节奏感。患儿对他人言语理解困难,常表现“听而不闻”,故易被视为病理性失语。有的患儿能逐字读和理解文章,有的却表现为类似精神性耳聋。认为障碍部位大致在优势侧脑半球缘上回后部,年龄低的儿童可能是双侧性的。另外,有些癫痫患儿发作时可诱发“癫痫性失语综合征”颇似本症的表现,但其病质较难确定,也可能是脑炎后遗症所致。

4.1.2 语义理解和用语困难(semantic-pragmatic syndrome):表现较似孤独症,唯在对人亲昵感上有区别。机械记

忆文章突出,而且能运用较复杂的词汇,但对文章理解低劣,不合时宜地使用语词或文章。幼儿期较常出现镜象言语(鹦鹉学舌般),有时能够命名物体名称,但常表现喋喋不休或多嘴多舌。用词联想奔逸,使人难懂在讲什么。喋喋不休是患儿为了寻求社交、企望他人理解而又难于实现时的表现。智力测验 PIQ 高于 VIQ,类似成人超皮层感觉型失语或语义性失语。障碍定位不清楚。

4.2 语言表达障碍

4.2.1 音韵统语障碍(phonologic - syntactic syndrome):也称发育运动性失语。这类儿童听力和智力正常,能理解言语,但语言表达困难。说话较迟,开始说话常省略辅音、转换和用词变化,不能使用功能性语言(即意义词组),语句里少用关系词。能够掌握对方部分词汇,大致会明白对方讲话的意思。有的儿童伴有肢体轻度障碍,学龄期常出现阅读和书写障碍。该类型较似 Broca 型失语,儿童期难以作障碍定位。另外,特殊性语言发育迟缓症状类似此型,有人也将它划归在一起。后者语言理解虽然正常,但大都 3 岁以后才开始说话。此后语言发展迅速,至 6 岁时基本达到正常水平,预后良好,多有家族性。须与发育运动性语言障碍相鉴别。

4.2.2 发育性口语失用:也称重型语言表达障碍。言语理解良好而语言表达困难。可模仿说出单音,但不能模仿说出词组。有的患儿可自动反射性说出一两句词汇,但随意有目的性说话十分困难。有类似口吃表现,节律混乱,语调缺乏抑扬,说话伴身体摇晃。病灶定位困难。

4.2.3 辍词、用语困难:表现为辍词困难,口语受限明显。对主语和谓语的关系理解困难,但尚可理解动词和补语。可理解简单的指令,但不能理解复杂的词句。有时能理解单词,能命名物体,会选用适当的单词,但不能组成成套的语句。病灶定位困难,至今无法判定对应于成人失语的哪一类型。

4.3 阅读障碍

4.3.1 言语障碍综合征(language disorder syndrome, LD): LD 儿童大部分伴有阅读方面的问题。此型与成人后颞叶性失读类似。语言理解和表达没有明显障碍,但对文字的阅读和学习明显困难。这在表音文字国家的儿童尤为多见。日本儿童出现假名阅读困难者比汉字阅读困难者多。能读出单字,有时能抄写文字,但阅读词汇和句子明显困难,并且物体命名困难,进而可导致语言理解障碍。

4.3.2 构音和书写困难(articulation and graphomotor discoordination):言语理解正常,但发音和组词困难,精细协调动作困难,致使书写障碍。若是表音文字可以整体读出,但不能分读音节,组词读出时不能提取相应的词汇。多伴有运动性失语,类似成人额叶性失读,约占儿童阅读障碍的 10%。儿童期的病区尚难确定,推测可能处于左前额叶下部或左侧中央后回的角部。

4.3.3 顺序认知障碍(sequencing deficit syndrome):该类型源于 Gerstmann 综合征,约占儿童阅读障碍的 10%。典型特征是手指失认,左右认知障碍,计算障碍,书写障碍。儿童期则伴有阅读障碍。并且有读字遗漏、阅读时字节顺序混乱、漏行、视觉倒翻阅读和书写,不能逐字阅读,计算时位数混乱和颠倒。病灶为左侧顶叶后部。

4.3.4 视空间障碍(visual - spatial perceptin syndrome):本症少见,约占 5%。特征是视空间认知和视觉记忆障碍。口语

发育虽然正常,但有明显的文字符号镜象处理现象,如把 p 视为 q, b 为 d, m 为 w, was 为 saw 等。阅读时视点与字节对应困难,有时是较长的词组。

4.3.5 发育纯粹性失读(developmental pure dyslexia)。这种患者不能阅读和抄写,但有可能自发书写。不能命名颜色,病灶不清楚。

有研究认为,儿童发生阅读障碍和书写障碍是因为语音系统在音位层上的缺陷所致。依据这一假说,音位处理的缺陷损害了解码,从而妨碍了单词识别。即低级语言功能的根本缺陷阻碍了高级语言处理功能及对文章的理解。音位处理功能定位大致在优势侧脑半球语言皮层的下前脑回(broca 区)。研究还显示,男女阅读时音位表达位置有着明显区别,女性可同时激活两侧的下前脑回。这就能够解释为什么左脑损害后女性语言能力的损害没有男性明显,女性往往比男性更易对阅读障碍进行补偿。

4.4 书写障碍

4.4.1 发育结构性失写(developmental constructional agraphia):能读文字,但不能自发书写,手技巧笨拙(如不会使用筷子、握持笔困难、绘画不良)。结构性障碍使视觉模形信号无法传入运动系统,从而使空间知觉不良,方位确认障碍。

4.4.2 发育纯粹性失写(developmental pure agraphia):类似 Myklebust 称谓的“再视觉化缺陷导致的书写障碍”,能够识认文字符号,但不能自发书写和听写,认为是文字表象提取困难所致。

4.5 计算障碍

计算障碍可由言语理解障碍、阅读障碍和量概念形成困难三种因素导致。较多见于 clumsy 儿童和发育性 Gerstmann 综合征儿童。因听觉和视觉分析困难,难以理解数字意义和符号意义,计算位数颠倒,虽然鹦鹉学舌般会读计算口诀,但难以与量概念结合。视觉分析不足还导致对长短、高矮、形状图形、大小的判断困难。

5 临床评估与测试

对这些儿童进行智力测试有以下几个理由: 认知评价的标准化方法; 鉴别诊断; 判断预后; 制定治疗或教育方案。

评价儿童认知能力的传统方法强调语言加工,但是在上述一些情况下就要求进一步区分认知能力,如言语和非言语智能的差别。实际上,语言障碍儿童的定义是:语言能力明显落后于正常,但是非言语智能却显示平均范围。传统的智测是取决于语言的,其评价工具的内容和评价方法都需要语言加工。用标准化的测试来评价沟通障碍儿童很重要,这样我们就能将他们的行为与同龄的典型儿童的行为相比较以判断他们的智力水平。许多非正规的评价方法都是依赖于交流和相互作用。一个不擅言辞的孩子在测验中可能表现不出最佳的得分。而有些语言障碍如威廉斯综合征(williams - syndrome)患儿非常多话,但他们的认知能力有限。有的时候,因为他们的多嘴和好交际,在用非正规方法评价时就会高估他们的智力水平。

鉴别诊断往往取决于对儿童认知能力精确而全面的评价。如:你试图鉴别诊断幼儿的言语障碍或智能落后,那么用言语的智测方法就不能确立诊断。因为用这种测定方法,两种障碍儿童均表现低于正常水平。但是,如果应用非言语测

试方法。语言障碍儿童与同龄儿比较,典型地表现为平均范围的操作水平,而智能落后儿童则低于平均操作水平。有时,非言语测试所提供的信息能帮助医生决定是否进行特殊的医学检查。

精确的智能评价能提高对预后的判断。教育和治疗的进展也与智力水平相关。儿童对抽象信息的理解力和处理新信息的能力都可以在智测中预见。儿童适应性行为的获得,如自理能力,非言语测试比语言测试能更好地做出评估。

非言语智力测试有助于制定教育和治疗方案。例如,要为言语运用障碍的儿童提供一种沟通的变通方法,如图片交流沟通系统(PECS),那么智力测试的信息能指导教育者或治疗者从孩子的哪个水平入手。

除了获得 IQ 分数或智龄外,一个精细的智测还能获得智能方面强弱的形式,或叫做智力结构剖面图。传统的智测中我们可以看到这种形式的大概,如 WISC 和 WPPSI 着重于语言和操作测试得分的差异以及各分测验的强弱项。然而,非言语测试还可以评价各种不同的智力。一种区别的方法是模仿性和非模仿性测试项目。一些模仿项目要求儿童直接模仿测试者所作的,如把积木搭成一定的形状,用特定的方式折纸或用规定的方式移动手脚。智能落后儿童或语言障碍儿童在作这些活动时,与其它非模仿性项目,如完成插板或拼板一样,典型的表现为与自己的智力水平相同的行为。相反,孤独症儿童在非模仿性项目上具有明显的优势,如拼板和插板。而在直接模仿项目显示明显缺陷。一种非言语性智力测验 Merrill - Palmer(M - P)含有两种类型的测试项目。一些图片嵌入项目通过拼块的嵌入就能完成,即使儿童并不认识图片的内容。另一些相互联系的拼图项目要依靠识别图片内容才能成功。孤独症儿童在两种类型的测试项目上有较大区别。图片嵌入项目明显好于相互联系的拼图项目。相反,其它儿童这两种类型的项目表现为相同的发育能力。

5.2 测试类型介绍

5.2.1 Merrill - Palmer 智力量表:这项检查包括一些语言项目,但可以省略。省略的项目有一标准化的分数折算方法,得出的结果是非言语的 IQ 分。该量表已经很旧,这需要考虑到它的效度。该检查适用于 2~5 岁儿童。它包括模仿性和非模仿性项目,分析性和综合性项目,拼板和拼图。儿童往往会自然地所有操作项目所吸引,沉溺在多彩的盒子里。手协调障碍的儿童对这些项目有困难。

5.2.2 学前操作量表(PPS):完全是一个非言语测试。对于聋儿和有听力的儿童均设有标准。许多项目与 M - P 的项目类似,但标准较新。M - P 的优点和缺点同样运用于 PPS。PPS 产生 6 个分测验分数和总的 IQ 分。

5.2.3 贝莉婴儿发育量表 - 智力量表:这是个运用于 0~3 岁儿童的很好的测试。它没有单独的非言语分数,但是认知项目能从语言项目中被识别和区分出来。这些认知项目实际上是非言语的。通过所有项目的操作,测试者可以对言语和非言语能力的差别得出一个定性的结论。各种类型的项目可作为 M - P 和 PPS 的向下延伸,可用在 M - P 和 PPS 的测试中。

5.2.4 Wechsler 学前和初小儿童智力量表(WPPSI):这个检查适用于 3~6 岁儿童。有言语和操作部分和相对应的各自的 IQ 分,但是操作部分对于那些对口头指示理解困难的幼

儿很难进行,6 项分测验中的 3 项要求对幼儿进行相当的言语提示和解释(动物房、图片填充、迷宫)。另外 3 项要求模仿性应答。这对于孤独症的儿童很困难。对于言语和语言障碍儿童,不建议应用此量表。

5.2.5 Wechsler 儿童智力量表 - 第三版(WISC - 3):这项检查是为 6~16 岁儿童设计的。有言语和操作部分及相对应的各自的 IQ 分。与 WPPSI - R 相反,操作部分可彼作为认知能力的非言语测试。研究表明,对聋儿操作部分用手势来做指示是一种有效的变换处理方法。聋儿和言语/语言障碍儿童对这些分测验都很适用。

5.2.6 Stanford - Binet 智力量表(第四版):为 2~18 岁儿童设计。没有单独的非言语部分和分数,但有 8 个分测验实际上是非言语项目,然而这些项目对于无言语的儿童很难实施,因此不建议应用这项检查。两个分测验要求很强的语言理解,其他分测验要求直接模仿。记忆和矩阵分测验可以用其他检查所代替,如 K - ABC 和 Leiter - R。

5.2.7 Leiter 国际操作量表(修订版):是一个完全的非言语测试,适用于 2~18 岁儿童(1997 年标准)。它是一个成熟的检查,包括两个部分:视觉和推理组及注意和记忆组。视觉和推理组产生分测验分数和一个总的认知分数。这个检查是非时间限制的,并且要求身体的应答很少,所以对于注意短暂和精细运动障碍的儿童很适合,但对孤独症的儿童有时较困难,因为它缺乏操作性的要求,并且要求孩子注意测试者的非言语提示。不建议对 2 岁儿童应用这一检查。

5.2.8 考夫曼儿童评价量表(K - ABC)适用于 2~12 岁儿童。含有适用于 4~12 岁儿童的非言语部分。许多非言语分测验要求模仿性反映或注意测试者的非言语提示,所以对于孤独症儿童较困难。但是,对于言语和语言障碍儿童,它是一项很好的检查。它有图片矩阵项目,是通过图片分析来评价非言语推理的经典方法,这种矩阵类推被应用于许多儿童和成人的非言语认知评价方法中。

5.2.9 鉴别能力量表适用于 2~17 岁儿童。学前儿童部分含有一些非言语分测验,但它们中的大多数项目要求模仿性应答(搭积木,画线),孤独症儿童对此困难。图片类同分测验是一种矩阵类推项目,是非言语推理的传统测试法。这是一个结构较好的检查,但是对孤独症类障碍的鉴别诊断有其局限性。

5.2.10 McCarthy 儿童能力量表适用于 2~8 岁儿童。6 个分测验是“感知操作”(非言语的),但是 3 个分测验要求言语理解,3 个分测验要求直接模仿,因此对于这个年龄阶段儿童的非言语评估没有帮助。

5.2.11 非言语智力测试 - 第三版(TONI - 3):适用于 6~18 岁儿童。用一系列图片矩阵类推作为整个检查。它没有覆盖足够范围的智力,只是代表非言语认知推理的一种评价。然而,在研究语言障碍儿童时,可将它作为非言语能力的筛查方法。

5.2.12 其他测试:Raven 矩阵和 Raven 色彩系列矩阵是两种不同的矩阵测试,已有很长的历史,它们有儿童标准。哥伦比亚智力成熟量表(3~10 岁)是一个综合图片归类和矩阵类推的测试,对 TONI - 3 的评论同样适用于这三项测试。

(此文为《全国儿科发育诊断技术研讨班》会议资料)

青春期发育的内分泌变化

西安市儿童医院(710003) 闫晓莉

中图分类号:R179 文献标识码:C 文章编号:1008 2514(2002)05 0257 02

1 青春期的定义

青春期是从儿童转入成人的过渡时期,即从第二性征出现开始,直到体格发育停滞为止。青春期出现身高突长,第二性征出现并逐渐成熟,继而获得生育能力,与此同时伴随着精神和心理的改变。上述变化是下丘脑—垂体—性腺轴逐渐成熟,性激素分泌增多的结果。

2 男、女孩发育过程和平均年龄

表 1 女孩性发育的过程和平均年龄

年龄(岁)	发育情况
9 - 10	骨盆发育,横径增宽,体态丰满,乳晕色素沉着
10 - 11	乳头发育,阴毛开始生长
11 - 12	内、外生殖器发育,阴道涂片有改变。乳房进一步发育
12 - 13	乳头色素沉着,月经初潮
13 - 14	排卵
14 - 15	痤疮,声音变调
16 - 17	骨骼发育停止

表 2 男孩性发育的过程和平均年龄

年龄(岁)	发育情况
10 - 11	睾丸首次发育
11 - 12	阴囊发育和色素沉着,阴茎发育
12 - 13	前列腺活性,阴毛发育
13 - 14	睾丸和阴茎迅速发育,乳晕下乳腺组织发育
14 - 15	腋毛、上唇向下,声音变调
15 - 16	精子成熟

3 青春期的发育分期

4 青春期各激素变化

4.1 促性腺激素释放激素(GnRH)

GnRH 又称促黄体激素释放激素(LHRH),当青春期中枢神经达到成熟临界值时,下丘脑—垂体—性腺(HPG)轴可进入活动期,GnRH 脉冲释放频率及强度增大,这是青春期发动内分泌变化的关键。

4.2 促性腺激素

垂体前叶分泌促性腺激素,可分为促黄体生成素(LH)和促卵泡素(FSH)两种激素。LH 对女性的黄体形成和男性的睾丸间质细胞起作用。FSH 对女性卵泡成熟和男性的精子成熟起作用。FSH 和 LH 对雄激素、雌激素和孕酮起刺激作用。在

第二性征发育之前,内分泌系统已有改变,下丘脑和垂体对反馈抑制的敏感性下降,出现睡眠期阵发性促性腺激素分泌。随着青春期的发育进程,醒觉期出现 LH 和 FSH 分泌高峰的频率也逐渐增多,到青春期的后期终日均有促性腺激素分泌高峰出现,血浆 LH 和 FSH 水平明显升高。青春发育期 FSH 升高早于 LH 约一年,且女孩的 FSH 升高(10~11岁)先于男孩(11~12岁)。

4.3 性类固醇

青春发育开始后,血浆性类固醇的分泌进行增多,其分泌与促性腺激素分泌相平行。性类固醇可由肾上腺和性腺分泌。

4.3.1 肾上腺性激素:肾上腺皮质雄激素(脱氧表雄酮、硫酸脱氢表雄酮及 4 雄烯二酮)开始分泌,即肾上腺皮质机能初现。男孩在 7~8 岁,女孩在 6~7 岁时,肾上腺皮质雄激素分泌开始增多,并继续增多至青春发育晚期。典型的青春前期,部分青春期的生长增速,女孩腋毛、阴毛的出现均由肾上腺雄激素分泌引起。

4.3.2 性腺激素:青春发育期 GnRH 分泌增多,促使性腺分泌功能增强。外周血中女孩 E2 在 10~12 岁时明显升高,男孩血 T 在 12~14 岁时上升。青春期前男孩血 T 分泌峰随 LH 峰 1~2 小时后出现,首先表现在深睡眠期。11 岁后日间醒觉期血 T 水平亦升高。在性激素的作用下第二性征进行发育。

4.3.3 泌乳素(PRL):女孩青春发育早期、中期 PRL 升高,男孩青春发育及至成人,PRL 水平皆较恒定。雄激素在青春发育期刺激女孩乳头、乳晕增大及部分乳腺发育,PRL 则促进乳房发育成熟。

4.3.4 生长激素:GH 的分泌青春期前出现在睡眠中分泌的脉冲增多,强度增大,在青春发育的中期,分泌达高峰,以后渐减至与成人水平相近。青春期身高加速生长,主要是性腺激素分泌增多,协同 GH 分泌增强的结果。

4.3.5 甲状腺激素:在青春发育生长加速期甲状腺体积可略增大,基础代谢及垂体分泌的 TSH(促甲状腺素)有暂时性的升高,甲状腺摄碘功能亦增强,但不伴有外周甲状腺激素水平的上升。这是因为与甲状腺激素结合的球蛋白,前蛋白的含量暂时性下降的缘故。

表 3 青春期的发育分期

阶段	男性		女性	
	外阴部	其他	外阴部	其他
第 1 期	青春前期	青春前期	青春前期	青春前期
第 2 期	阴毛 :在阴茎基部有软长直的阴毛 睾丸 :开始增大 阴茎 :开始变大 阴囊 :开始变薄	面部、腋下无毛 声音小儿型	阴毛 少量长直的阴毛分布在大阴唇上 大阴唇 :变厚 阴道 :变厚 阴道 :上皮肥厚 阴道 PH 低下	乳房乳头突出 ,乳晕大 腋下无毛
第 3 期	阴毛 :长、硬向两侧扩展 睾丸 :更大 阴茎 :更大 阴囊 :更薄	上唇有胡须 ,腋下偶有毛 ,声音变粗	阴毛 :粗、扩展到全阴部 子宫 :增大 阴道 :pH 低下 大阴唇 :肥厚(初潮)	乳房增大与胸壁的界限不清腋下偶有毛
第 4 期	阴毛 :硬 ,在阴茎基部出现 睾丸 :接近成人 阴茎 :接近成人	上唇胡须变浓腋下下毛增多 声音变更粗	阴毛 :成人样范围小 阴道 :阴道褶 子宫 :更增大(排卵)	乳头乳晕突出 ,乳房轮廓明显 腋下多毛
第 5 期	成人	成人	成人	成人

儿童听力发育评价技术与发育异常

西安儿童医院儿保科(710003) 李 平

中图分类号 :R764.04 文献标识码 :C 文章编号 :1008 2514(2002)05 0258 03

正常听觉发育概况

1 听觉通道的解剖

1.1 外耳道

成人耳道的直径平均约 8mm ,长度平均约 25mm(正常范围为 20 ~ 30mm)。外耳道的长短对耳朵频率相应有一定的影响 ,外耳道对 1/4 波长和声波有共振作用。频率为 2.5KHz ~ 3.5KHz 的声波在空气中传播时 ,1/4 波长约相当于 20 ~ 30mm ,使相应的频率在近鼓膜处的声压明显的比耳道口强。

1.2 中耳

鼓膜、听骨链、鼓室、中耳肌、咽鼓管等结构 ,主要起传声作用。鼓膜是封闭外耳道内端的薄膜结构 ,是将内外耳分隔 ,声波从外耳道进入后 ,使鼓膜产生相应的振动 ,鼓膜内外接触的介质是空气。所以中耳腔正常时充满空气 ,两侧的空气使鼓膜自由振动。听骨链是由 3 块听小骨组成 ,锤骨柄附着于鼓膜内面 ,镫骨底封盖在内耳的前庭窗膜上 ,砧骨在锤骨与镫骨之间 ,鼓膜振动刺激听骨链使声波传入耳蜗。

中耳肌 :或称内耳肌 ,包括 鼓膜张肌、镫骨肌。内耳肌的收缩分别使鼓膜拉紧及镫骨固定 ,起限制声音传向耳蜗。

咽鼓管 :由鼓室通向咽部 ,平时关闭 ,吞咽打呵欠时开放。作用 :使鼓室内空气压力随时与外面的大气压保持平衡。

1.3 内耳

深藏于颅内最硬的颞骨岩内 ,耳蜗是司听的重要结构 ,与司体位平衡的前庭器官相邻 ,这两个器官都是充满淋巴液 ,但功能有很大差异。

1.4 耳蜗、蜗管内部的主要结构

1.4.1 耳蜗(cochlea) 指的是前庭神经纤维与蜗神经纤维汇合后进入延髓 ,是重要的听觉器官之一。耳蜗卷曲 ,人类是两圈半。

剖面图示 :蜗底到蜗顶又分成前庭阶、鼓阶和中阶(蜗管) ,分隔鼓阶与蜗管底膜状结构为基底膜。

1.4.2 基底膜(basilar membrane) 是由纤维束、均匀基质血管和神经纤维及组织间细胞构成 ,平均长度 34mm。特征 :基底膜在蜗顶处直径反而宽约 500 μ m ,结构厚而松弛。在蜗底宽反而较窄 ,直径约 80 μ m ,结构较薄而紧密。基底膜各处的质量和张力不同 ,也就有差异 ,声学特征是蜗底接受高频波 ,蜗顶接受低频波。

1.4.3 柯蒂氏器(spiral organ) 沿蜗轴卷曲螺旋状 ,有 3 行外毛细胞 ,1 行内毛细胞。由多种类型的支持细胞构成 ,整齐的排列在基底膜上。螺旋器上方是一个盖膜 ,与毛细胞的纤毛接触。作用是 蜗感受声音和声 - 电换能的部位。

1.4.4 血管纹(stria vascularis) 分布在蜗管外侧 ,有丰富的毛细血管。上皮细胞与血管网交织在一起 ,称血管纹。作用 :有选择性的吸收与分泌功能 ,向蜗管释放大量的 ATP 和 K⁺ ,是为声电换能提供能量和电源 ,选择性释放 K⁺ ,也称为钾泵。

1.4.5 毛细胞 人的每侧耳蜗约有外毛细胞 12 000 个 ,内毛细胞 3 500 个 ,每个外毛细胞约有百余根纤毛 ,每根内毛细胞有几十个纤毛 ,纤毛呈圆柱状 ,直径 0.2 ~ 0.8 μ m ,长 4 ~ 8 μ m ,纤毛之间有物质交联(link) ,在声波作用下 ,激活纤毛尖端处的 K⁺ 通道。内毛细胞 :呈烧瓶状细胞 ,底面与传入神

经纤维形成突触连接；外毛细胞：呈试管状细胞，底面与传出神经纤维传入神经纤维形成突触连接。

1.4.6 内外毛细胞的神经支配：内毛细胞的神经来自蜗神经节(在耳蜗内) 蜗神经节的神经元是双极细胞，从蜗神经节至毛细胞的神经纤维有两种类型，一种是呈放射状，较粗。一种呈螺旋状，较细，内毛细胞主要的是接受放射状神经纤维的支配；外毛细胞的神经来自蜗 N 节和螺旋状两种传入神经纤维及来自上橄榄核的传出神经。近年研究认为听觉信息不从外细胞传入。

2 听觉的中枢和通道

2.1 第一级听觉中枢—蜗神经核(cochlear nucleus)

位于延髓，发出神经纤维交叉到对侧止于橄榄核交换 N 元后上行，形成外侧丘系，小部分不交叉的神经纤维在同侧上行。止于上橄榄核或外侧丘系核或下丘。

2.2 第二级听觉中枢—上橄榄核

位于延髓，接受同侧或对侧神经核的传入神经纤维，另一方发出纤维经外侧丘系上行至外侧丘系或下丘。传出神经纤维下行蜗神经核至耳蜗的外毛细胞。

2.3 第三级听觉中枢—外侧丘系

位于脑干的外侧，主要由神经纤维组成，上行通路起于蜗神经核的上橄榄核，止于下丘。

2.4 下丘(inferior collicles)

下丘是中脑四叠体的一部分，包括中央旁核群，外侧核，接受以上三级中枢神经元的传入神经纤维，发出上行纤维止于同侧的内侧膝状体，小部分止于丘脑后核，是听觉与体感相互作用的重要中枢。

2.5 内侧膝状体(medial geniculate body)

在丘脑是听觉的皮层下中枢，分：腹核接受下丘来的纤维发出或上行纤维组成听放射；背核接受从中脑被盖束的神经纤维的上行纤维，止于其他的皮层区域，原发听皮层也有下行的神经纤维到背核和腹核；内侧核传入神经纤维来自下丘，除听觉外，内侧膝状体与振动、前庭的感觉系统有联系。

2.6 原发听皮层(primary auditory cortex)

是大脑皮层听觉信息处理的皮层高级中枢。(原发或称初级)位于皮层颞叶，是听觉信息到达大脑的第一站，神经纤维来源于内侧膝状体的听放射纤维。原发听皮层和皮层更高级的整合中枢联系，另有下行传出神经纤维分别到内侧膝状体、下丘、纹状体、网状核、上丘、中脑被盖、脑桥等部位。

2.7 皮层的高级整合中枢

位置尚未定，也不是专司听觉信息的处理，原发听皮层的周围有次级听皮层，颞叶皮质是听觉信息最高级的整合中枢，还有与听觉活动密切有关的结构，例如：网状结构，脑干和听觉中枢相连。作用：听觉和辨认、语言识别、说话、音乐欣赏、思维等；声音的反射，发声作用。

3 听觉的基本特征及定性、定量表达

听觉是声音作用于听觉系统引起的感觉。声音是一种振动，由一定能量作用于可振动物体上而产生的由介质传播的波。声音在空气中的速度是 340m/s。其表达方式：频率 f：每秒正弦振动的次数，单位是赫兹。人耳能感受的频率为听频，正常范围 20 ~ 20 000Hz。超过以上为超声，以下为次声；

谐波：非正弦的周期性振动速率(次/秒)；波长：声速除以频率即为波长，在空气中 1000Hz 纯音的波长为 34cm；倍频

程：频率跨度上下限相差 2 的多少次方，例如：音乐中的八度部分为 1 倍。频段：含八度音阶，12 个半音，频率差各为 1/12 倍频段；强度：声音的强度在声学的测量中常用声强 I，表示按能量计算用声压 P 表示，单位为 Pa，公式： $P_a = \sqrt{I \cdot \rho \cdot c}$ ，约相当于 10mg/cm²，由于听觉系统能感受的声音强度范围极大，那么强度又以对数关系表示较方便，我们常用的分贝就是用对数表示的声压比值，1 分贝就是 1 贝的 1/10，那么具体计算，能量比的对数值是几时，定义为几 B $2 \times 10^{-5} \text{Pa} = 0 \text{dB}$ ，也称为声压级(sound pressure level, SPL)。听力测查 0dB 就是正常听力级；声阻抗(acoustic impedance)：声波在介质中传播时，所遇到的阻力统称为阻抗。含容抗和感抗。包括声音从外耳道向中耳内耳传播时的声阻抗。声顺是中耳功能状况的良好指标。声顺是容抗的倒数；听域(auditory span)：声音的强度在阈值以上即可以引起听觉。超强时，除听觉外还可使鼓膜产生触、以至疼痛等感觉。听阈与其他感觉阈之间有很大的动态范围。在听频范围内，听阈曲线和感觉阈曲线所包进的区域称为听域。

4 听觉信息在中枢的分析和整合

听觉中枢在结构、功能、活动方式、规律、机制等方面都比其他感觉复杂得多。

4.1 特定的空间构型

听 N 的传入 Nf 只支配内毛细胞，不是一对一的关系，而是蜗 N 核的一个听 N 元，可以接受多根传入纤维，一根纤维分支可以达到同一 N 元，以不同的方式形成突触。信息经一番分析整合后，提炼为更高一级的样式重新编码上传，部分重复，每一级中枢都会在高一级的水平上重复一次，使听觉信息从简单的频率、强度参数，提高转变为复杂特征声像，直接的感知、识别、理解、思维，这个过程在皮质下有 4 级感觉层次(蜗 N 核、上橄榄核、外侧丘系核、下丘)其他感觉系统只有 1 ~ 2 级中枢。

4.2 复杂的神经元

已经清楚被描述的蜗 N 核的 N 元有 9 种之多。各级 N 元上行到每侧下丘中央核的有 24 种 N 细胞 f，中枢通路的连接方式，有上、下行，有横向、交叉和不交叉组成了环路网络。按 Nf 功能的作用则可划分成兴奋与抑制性，听觉信息在中枢的处理过程丰富多样。

发自内侧膝状体的听放射纤维，止于原发听皮层即初级听皮质(primary auditory cortex) AI 区，位于颞叶，也就是 Brodmann 41 区，在外侧裂内。AI 区的外围呈带状的原发听皮质或次级听皮质(secondary auditory cortex) A 区。A 区和 A 区的细胞结构与其它感觉皮质相仿。A 区还包括一些听觉信息处理的皮质，A 区接受的传入纤维不是听放射。A 区和 A 区有复杂的联系，属高位的皮质信息整合中枢，除了听觉以外，信息整合也可能有关。

皮层共分为 6 层，1 层体细胞很少，2、3 层为小锥体细胞；4 层为密集的颗粒细胞，接受内侧膝状体投射来的轴长；5、6 层主要为大锥体细胞。

由于 A 区和 A 区有复杂的联系层，高位的皮质信息整合中枢对于简单的单声的信息处理，在低位中枢大体上可基本完成，而高位整合中枢不被简单的声刺激兴奋，却对复杂声刺激呈特异性反应，并有刺激越复杂，反应越强的趋势。例如，损伤一小块皮质，不影响简单的单声感受，但却会影响较

复杂的听觉功能,如声源定位不精确、复杂的识别障碍。

听觉系统对声音感受的动态范围,100dB 以上人的语言和动物的叫声是复杂声,复杂声的信息处理要由整个听觉系统共同完成,听皮层最后整合,目前复杂声和感受机制难以全面阐明,有两种观点:观点一,复杂声在听觉中枢引起的神经过程,是各组成成分引起神经活动过程的总合,因而从神经元对简单声反应特征,可以推断对复杂声有无反应和反应模式;观点二,听觉系统有分工检测各种复杂声或声音特征的专门结构单元,特征探测器,它们只对特定的声音特征敏感,对其他声音或声音特征不反应。例如:吵闹环境中可听到熟人的声音。

5 大脑皮层对听觉信息的分析和整合

从不同通道传入的信息,包括频谱信息和时序信息在脑干及内侧膝状体中枢汇集,经整合提炼成频谱-时序的复合体,内侧膝状体还有一些很特殊的神经元,它们的作用是使声信号在不同时段的信息在差不多时间内到达内侧膝状体中枢,进行时间整合,特别是对语音识别甚为重要,语音识别要求对信息有一定的时间的积累,很短 20ms 的一段语音是不能被识别的,细胞的延迟、特征,引起了一个短期的储存器的作用。方位目标距离等信息的传输,最初多数是以时序特征按时间进行编码的,可见下丘和内侧膝状体神经元的活动模式有一定的可塑性,学习和训练可以改变这些神经元的反应特征。目前较清楚的是各种在皮质下完成的听觉反射都受到听皮质的控制。

听力发育异常在儿童期的常见原因

1 遗传性耳聋

机体各个生理器官的生长发育质量的优劣,都要从父母那里接受某些基因。在美国约有 41% 的聋人是遗传所致。遗传性耳聋可有以下三种:单纯性耳聋,不伴其他疾病;伴有其他异常的综合征;染色体异常。

2 疾病引起的耳聋

疾病引起耳聋是极为常见的,在胎儿期可因多病毒而引起耳聋。例如:风疹,到了婴儿期,因为“上感”导致的化脓性中耳炎引起的耳聋;麻疹病毒经过血液循环到达耳蜗的血管引起的迷路炎;微循环障碍所致的中重度耳聋;水痘病毒可以潜伏于感觉神经节,发生耳聋;流脑发病机制同上;在 50 年代

30% ~ 40% 的耳聋由脑膜炎、乙脑等因素引起,中枢神经细胞受到感染,治疗无效而致残;上呼吸道感染所致的中耳炎。

3 医源性耳聋

由于用药不当,防护指导无力,造成的药物性耳聋较常见,多见于大环内脂类药物和氨基甙类药物。

4 耳聋的种类

耳聋原因很多,但概括起来是两大类:外耳道病变所致的传导性耳聋、外耳道堵塞、鼓膜穿孔、中耳的反复炎症;神经性耳聋。

听力异常的预防与干预

预防耳聋应从早期开始,首先要防止孕期的感染。孕母应避免使用耳聋性药品,使用胎教用品时要注意避免不良的刺激或过度刺激,孕母的情绪、强烈的声音均会引起胎动,影响胎儿发育,其中包括耳的声音。

禁烟酒:烟中的尼古丁产生的一氧化碳使胎盘收缩,从而减少胎儿血液供应导致使胎儿缺氧,导致听力受损。

酒精可致胎儿宫内发育不良,大量饮酒则可出现听力损害。

防止噪音:噪音造成的耳聋是无法根治的,所以要注意儿童的生活环境。个人预防的方法是佩戴防声耳塞。儿童喜欢放鞭炮,要防止氧压突然改变而造成的鼓膜穿孔,致听力下降。对上感的儿童要防止中耳炎的发生,耳腔要点 0.5% ~ 1% 呋麻。擤鼻涕时要注意将一侧鼻孔压住,从另一侧排出。不要将双侧鼻孔堵住用力,否则会使鼻涕挤入中耳导致炎症。

助听器的使用:一旦听力受损,配上合适的助听器,使儿童不至于语言发生障碍,这是十分重要的方面。

对于孤独症儿童,由于听力敏感所致的孤僻。目前有人使用听力按摩的方法治疗不失为一种有效的措施。(见听觉综合训练原理对象与方法)

检测听力不良儿童的听觉发育。儿童用药要谨慎,避免使用耳聋性药物。目前国内各地儿童均在新生儿期进行听力筛查,使用新生儿听力测量仪,观察婴儿对所听声音的反应。脑干诱发电位在听力检查中,不失为一个重要的检查手段。及时发现,及时治疗,使儿童听觉障碍立即纠正,保障儿童的语言发育。

(此文为《全国儿科发育诊断技术研讨班》会议资料)

儿童智力发育评价技术和智力发育异常

西安交通大学第一医院儿科(710061) 孙晓勉

中图分类号:R179 文献标识码:C 文章编号:1008-2514(2002)05-0260-06

常用的发育筛查方法

1 丹佛智能发育筛查测验(Denver Developmental Screening Test, DDST)

从 60 年代开始,美国儿童工作者对影响小儿发展的疾病筛选工作逐渐开展,并首次以立法形式规定全体儿童必须进

行苯丙酮尿症的筛选。随后又规定新生儿到 18 岁的青少年都要筛选聋哑一直到代谢障碍疾病,要筛选的项目激增,因而行为发展的筛选也因需要而产生。

丹佛市的学者 Fankenburg 等选择 Gesell、Bayley 等 10 余种量表的一些项目,制定了 DDST。初步方案在丹佛和全国一万

多名儿童中进行了标准化。由于它简便、易行、省时,能在无症状的居民中,把无问题的人和可能有病的人鉴别出来,及早发现问题,及早进行进一步检查确诊,因为它只是一种筛选检查,不能定出 IQ 和 DQ。

DDST 发表以后,已经在美国广泛应用,世界上许多国家也都采用。日本上田礼子 1997 年在日本作了标准化(小儿科诊断),英国的 Bryant 1997 年在英国的 Carliff 作了标准化。我国于 1979 年组成全国协作组开展标准化工作。

DDST 共有 105 个项目,分为四个行为领域,即应人能、细动作应物能、语言能和动作能,应用年龄是两周至 6 岁 4 个月。

DDST 最后评价可分正常、可疑、异常、无法测定四种。所谓无法测定是指小儿不合作,拒测试项目数太多,无法进行评价。第一次测验结果若是异常、可疑或无法测定,应于 2~3 周后进行复试。若复试后仍属异常、可疑或无法测定,则应送到专业人员处作进一步检查。DDST 属筛选性的,并不能测定 IQ 和 DQ,所以不能代表诊断性评价,它仅说明小儿当前的状况,对小儿将来的发展并无预言作用。

2 绘人测验(draw-a-man test)

绘人测验是绘画测验的一种。多数学者认为它反映小儿智能水平,是有效的智力测验之一。能反映小儿的听、视觉协调运动,理解、记忆、观察能力,数概念等,因是 Goodenough 首创,故又称古氏绘人测验。评分为每画出一项为 1 分,每分代表 3 个月。

智龄 = 3 月 × 得分数 + 3 岁

代入公式求出智商。适用于 3~10 岁小儿。

我们在西安测查了 1 000 多名小儿,从直线回归方程求得智龄计算公式是:

$$\text{智龄} = 2.7 \text{ 月} \times \text{得分数} + 2 \frac{11}{12} \text{ 岁}$$

从智商频数分布看,10 岁以后各组得分非常接近,而 4 岁以下小儿则很难完成,所以用于 4~10 岁恰当,5~7 岁最合适。

绘人测验的目的是了解儿童的认识水平和适应能力。绘人测验与推理、空间能力和知识的相关性最高。绘人测验是测定儿童的智能成熟程度,而不是测定个性、品质和天才。儿童在画人作品中,表现出注意力,记忆力,观察力,想象力和创造力以及空间知觉和方位知觉水平。它体现出儿童智能由具体形象思维向抽象逻辑思维的发展,亦可以看出儿童绘画技能和手眼协调等精细动作的发展。

Silver 认为绘人测验不但能迅速测定小儿智龄,并可从中得到该小孩的情感、人格情况。所以有些教科书将其列入情感测验或人格分析,一些学者认为绘人是人体或自身意象的表达,它可以作为一种天然的手段表达,测试者的个人需求、兴趣及心理矛盾,并把它投射到所绘的人物里。

绘人测验也和其它智能测验一样有它的局限性。

绘人测验的评分方法国内采用改良的日本小林重雄评分法(50 分)的常模。

3 0~6 岁发育筛查测验(DST)

0~6 岁发育筛查测验(developmental screening test for children under six, DST)是上海医科大学儿科医院刘湘云教授等人承接的国家“七·五”攻关项目,已在全国进行了标准化。DST 是

参考二十种国内外常用智力量表,并根据我国儿童的实际情况而编制的。DST 分为运动、社会适应和智力三个能区。分别测查儿童神经肌肉成熟状况、全身运动的发展、运动协调和平衡;对现实社会文化的个人反应能力和料理自己生活的能力;各种感知和认识能力。DST 的结果可用异常、可疑、正常和无法测定表示,也可用发育商数(QQ)和智力指数(MZ)表示,既能定性又能定量,其鉴别力高,敏感度也高于 DDST。

4 皮博迪图片词汇测验(peabody picture vocabulary test, PPVT)

美国 Dunn LM 在 1965 年修改发表的 PPVT 是目前美国智力落后协会(AAMD)所常用的一种智力测验方法。它可供 2 岁半~18 岁儿童使用,由 150 组黑白图形组成,测试小儿的一般能力。每组四幅图印成一张图片。共计为 150 个词汇,当主试者说一个词汇时,受试者指出与所说词汇相符的图来,与答案符合就得 1 分,得分总和即初分(raw score),可换算成智龄、智商和百分数。Dunn 认为,此方法可通过听觉词汇来测试语言智能。由于测试时不需要受试者讲话,所以对各种原因丧失说话能力(如哑巴、失语、脑瘫)或说话、表达能力薄弱(如口吃、智能低下、胆怯孤僻等)的人特别适用。

在国内,于 1980 年由中国科学院心理研究所冯申禁等对此法进行修订,并在北京、上海、乌鲁木齐等地进行了测查工作。

此后,上海新华儿童医院郭迪等也进行了修订,他们编制成 120 张图片,即代表 120 个词汇。在上海市对 3 岁半~8 岁的 140 名儿童进行了预测,然后又对 764 名 3 岁半~8 岁的儿童进行了标准化取样,样本来自上海 10 个区,每区随机抽样一个托儿所,一个幼儿园和一所小学。

5 50 项提问智能测验法

本量表原为 43 项,是美国儿科学院加州分院使用的“儿童入学准备测验”。包括运动、常识、记忆、视觉、听觉、思维、语言等多方面的能力。后由上海、北京等十四个省市协作研究,认为应用于学前儿童入学测验具有较高的可靠性,补充修订成为 50 项,定名为“50 项提问智能测验法”。试用结果证明入学前测试的得分与入学第一学期语文成绩有较明显的相关。本量表适用于 4~7 岁儿童。曾通过我国北京等九城市 8837 名 4~7 岁儿童的取样分析,得出我国儿童的标准化资料。该量表简单易行,不需特殊设备,费时少,每个受试者约需 15~20 分钟,评分标准容易掌握。

常见的智力发育异常性疾病

1 婴儿孤独症

1.1 流行病学

1.1.1 患病率:近 10 多年来,欧美各国对孤独症患病率报告不大一致,这可能与使用不同的定义和标准有关。目前世界各国婴儿孤独症的患病率大致每万名儿童 2~13 人。

1.1.2 性别、年龄与患病率:性别:男:女约为 2.6~5.7:1;年龄:有报道 5~7 岁组为最高患病率组约 12.4/万,某些地区报告 4~14 岁组患病率为 11.6/万。

1.2 病因

1.2.1 遗传因素 同病率,高发家系的研究,实验室的发现均提示遗传因素在孤独症的发病中是一个不可忽视的因素。同病率及高发家系研究;染色体异常。

1.2.2 神经生物学因素

1.2.2.1 神经解剖及影像学检查：尸检所见脑结构改变；脑影像学检查 a 脑 CT 扫描 b 磁共振(MRI) ;c 正电子发射体层摄影(PET) ;d 单光子发射电子计算机体层扫描(SPECT)。

1.2.2.2 神经生化代谢 研究尚多,但无定论。

1.2.2.3 神经生理学

1.2.2.4 围产期并发症问题

1.2.3 社会心理因素

1.3 临床表现

孤独症的基本临床特征为“Kanner”三联征。有诊断意义。

1.3.1 社会交往障碍

1.3.2 言语发育障碍 沉默不语或较少使用语言；言语运用能力的损害；刻板重复的言语或模仿言语；语音音调、节奏的障碍；出于自我刺激的使用言语；非语言性交流的损害。

1.3.3 兴趣范围狭窄以及刻板、僵硬的行为方式 对环境倾向于要求固定不变或不正常反应；不寻常的兴趣和非同一般的游戏方式；刻板、重复的行为和特殊的动作姿势；对物体的非主要特性的兴趣,以及特殊的接触方式。

1.3.4 感知觉的异常

1.3.5 智力和认知缺陷

1.4 诊断

1.4.1 步骤与方法

1.4.1.1 收集详细病史

1.4.1.2 仔细的精神检查：非定式检查；定式检查；智力检查。

1.4.1.3 体格检查和实验室检查：全面的体格检查；必要时检查血尿常规及肝肾功能和心电图检查；染色体及脆性 X 位点检查；其他：如脑电图、脑电地形图、CT 及 MRI 等。

1.4.1.4 孤独症症状检查评定量表：孤独症行为评定量表(autism behavior checklist ;ABC)；儿童期孤独症评定量表(childhood autism rating scale ;CARS)。

1.4.2 诊断标准

按 ICD-10 标准归纳如下：起病于 3 岁以前 病前无明显正常发育期。

症状标准：严重的社交障碍；不同程度的社交用语和/或语言发育障碍；重复刻板单调的动作或行为。以上三大类症状的表现可参阅临床表现；排除了其他精神病：如精神分裂症、婴儿痴呆。

1.5 鉴别诊断

Rett's 综合征；婴儿痴呆；精神发育迟滞；抽动秽语综合征；儿童精神分裂症；选择性缄默。

1.6 病程和预后

孤独症是慢性病程,预后大多较差。预后的好坏与疾病的严重程度,早年言语发育状况,智商高低,病因及训练教育状况等有关。

1.7 治疗

1.7.1 教育性治疗

1.7.2 行为治疗

1.7.3 药物治疗

2 Asperger's 综合征

2.1 定义和分类

DSM-IV 和 DSM-IV-TR 都认为 Asperger's 综合征是孤独症的轻度变异。ICD-10 草案认为 Asperger's 综合征是一个明确的广泛发育障碍的亚型,并将它定义为：全部兴趣和活动具有孤独症的典型特点,同样以相互社会交往的实质性损害和限制性、刻板性、重复性为特点的一种障碍,在语言或认知发展方面没有全面迟滞。

2.2 临床表现及诊断

Asperger's 综合征与孤独症儿童一样有社交能力损害,但其表现可以回避、不退缩,甚至喜欢与人交往,但显得笨拙、愚蠢,热衷单方面交往,不能建立自然、轻松融洽的关系。他们存在言语上的问题,但表面上可以显得喜欢谈话,谈话显得夸张、笨拙,停留于单调的话题。非言语交流也存在缺陷,面部表情和姿势性语言受限。有时说话过少或表现出音调转换的异常。

DSM-IV, ICD-10 和我国精神疾病分类和诊断标准未给此症提供诊断标准。Gillberg 等(1989)提出 Asperger 综合征诊断标准有以下六点：社交严重损害；兴趣局限,内向；日常程序及兴趣刻板化；尽管表面看来言语表达技能甚佳,但仍存在着言语及语词问题；非言语交流也有问题；运动笨拙。

2.3 治疗和预后

药物治疗只对改善症状有作用。

3 Rett's 综合征

本征是一种迄今为止只见之于女童的渐进性脑病,以运动技能及智力进行性衰退为其临床特征。据估计本症的患病率为 1/10 000~15 000,可见于任何民族和国家的任何社会阶层。

3.1 临床表现

其典型的表现是早期发育正常,但在 7~24 月时便丧失原来获得的语言能力和手部精细运动操作技能。患儿常有过度换气发作,面部表情特别。躯体和神经系症状和体征较突出。多数病例伴有癫痫发作,有的病例在迅速的发育倒退时发生“孤独样症状”。将临床分成四种形式：6 月至 18 月早期发作停滞状态；1~2 岁迅速发育倒退状态；3~4 岁为假性停滞状态。也可能晚一些直至 10 岁；晚期运动衰退状态,其往往发生在学龄或青春早期。

3.2 治疗及预后

有研究报道卡马西平(carbamazepine)可能控制其癫痫发作,尤其是复杂的部分发作。一般躯体支持疗法十分重要。

大多数患儿预后不良。

4 婴儿痴呆

婴儿痴呆(dementia infantilis)又名瓦解性精神病,是一种发生在幼儿以智力和行为迅速倒退为特点的儿童精神障碍。

4.1 临床表现

起病前常有 3~4 年正常的发育阶段,发病数月内其既往所获得的多种功能迅速丧失。最突出的是语言能力的迅速倒退,严重病例在几个月内完全丧失语言的功能。行为方面表现为活动多,刻板重复的动作,游戏内容单调,丧失对周围环境的兴趣,也失去与人交往的要求。独自活动,游戏的水平

低,生活自助能力受到严重破坏,情绪变化无常。过了退化阶段病情可以稳定很多年,但行为仍然异常,语言功能恢复相当有限,甚至不能有任何恢复,通常有相当好的运动能力。一般的躯体和神经系统检查无明显异常发现。所有这些患儿都有严重精神发育迟滞。

大多数病例起病前未能发现患有明显的躯体病,少数病例患过麻疹、脑炎或其他有明确损害的中枢神经系统脑病。

4.2 诊断

ICD-10 的诊断依据是:至少在 2 岁前有明确正常发育期,接着是既往获得技能肯定的丧失,还可有游戏、社交技能相适应行为的退化,也常见大小便失禁,有时出现运动控制能力衰退,典型病例可伴有对环境普遍丧失兴趣、刻板重复的运动性作态以及类似孤独症的社交和沟通障碍。

4.3 治疗

教育和行为治疗对控制和减少异常行为是很重要的。更多的是一般健康护理,如合理饮食和营养,预防感染,对伴有的精神症状可给予相应的药物,抗抑郁药和精神兴奋剂用以控制本症患儿的“活动过度”、“吵闹”、“攻击”无效。

4.4 预后

一般说本症预后恶劣。

5 21 - 三体综合征

21 - 三体综合征(trisomy 21 syndrome)又称先天愚型或伸舌样痴呆,是由于异常增多了一条 21 号染色体所致。

5.1 临床表现

智力低下;语言发育障碍;行为障碍;运动发育迟缓;生长发育障碍;躯体畸形;其他。

5.2 实验室检查

5.2.1 核型分析 三体型:a 初级不分离,b 次级不分离;嵌合型(mosaic);易位型(translocation)。

5.2.2 血液学改变

5.2.3 免疫功能

5.2.4 生化改变

5.2.5 电生理改变

5.3 预后

本病预后不良

5.4 诊断

一般根据特殊面容、异常体征、智力低下可作出诊断,但上述特征非 21 - 三体综合征所特有,进一步确定诊断需作染色体检查。

5.5 治疗

本病无特殊治疗,应着重进行长期耐心的教育和训练,以增强患儿的体力和生活能力,加强护理,预防感染及传染病,早期应用维生素 B6、叶酸、Y - 氨基酪酸等对神经营养及发育可能有一定作用。

5.6 预防

应避免接触前述的各种可能致病的因素,适龄生育,高危育龄妇女要做好产前诊断及咨询。

6 脆性 X 综合征

脆性 X 综合征(fragile X syndrome)是近年新认识的一种 X 连锁的遗传性疾病,临床以智力低下、巨睾症、特殊面容、语言行为障碍为特征。主要为男性发病,女性可有异常表型。

6.1 临床表现

不同年龄和性别的 Fra(X) 综合征患者临床表现可不同,而且同一症状的程度也可不同。常有:智力低下;语言障碍;行为障碍;特殊面容;巨睾症;癫痫;其他异常。男性患者绝大多数具有典型临床表现,女性 70% 为智力正常的携带者,只 30% 女性杂合子表现出不同程度智力低下。

6.2 实验室检查

6.2.1 染色体检查

6.2.2 其他:CT、MRI、EEG 等

6.3 诊断

根据家族性男性发病的智力低下、巨睾、大耳等临床特征,进一步做染色体检查可以确定诊断。

6.4 治疗

采用叶酸治疗。一般认为对智力改善不明显。对成年患者无效。有报道中枢神经系统兴奋剂效果明显优于叶酸,也有报道用 - 阻滞剂如心得安、纳多洛尔和锂剂治疗有效。

7 先天性卵巢发育不全

先天性卵巢发育不全,又称 Turner's 综合征(Turner's syndrome)为女性缺少一条 X 染色体所致的身材矮小、原发性闭经、颈蹼、肘外翻等异常。

7.1 临床表现

本病临床表现在不同患者可有较大差异,尤其在嵌合体型的患者,其临床表现取决于嵌合细胞株所占的比例。身材矮小;智力低下;行为改变;第二性征及生殖器发育不全;其他异常。

7.2 实验室检查

7.2.1 核型分析:典型核型;嵌合型;其他核型。

7.2.2 其他

7.3 诊断

根据身体矮小、原发闭经、第二性征发育不全、颈蹼等临床特点可怀疑此症,检查其体细胞核性染色质阴性时要考虑本病可能,进一步性染色体检查可明确诊断。

7.4 治疗

主要治疗原发性闭经,促进性腺和身体发育。

8 先天性睾丸发育不全

先天性睾丸发育不全,又称 Klinefelter's 综合征(Klinefelter's syndrome)为男性 X 染色体异常增多所致的男性无生育能力或第二性征发育不全、智力、行为障碍以及身材高大等异常。

8.1 临床表现

本病青春期前缺乏明显临床症状,仅少数有轻度智力低下和行为异常,青春期则出现明显男性第二性征发育不全表现。智力低下;精神异常;第二性征发育障碍;畸形及皮纹异常。

8.2 实验室检查

8.2.1 核型分析:典型核型;嵌合型;变异型。

8.2.2 内分泌改变

8.3 预后

可存活至成年,但易并发恶性肿瘤,亦有糖尿病、骨质疏松症、系统性红斑狼疮和血栓栓塞的报告。

8.4 诊断

根据男性第二性征发育不全、外生殖器异常、智力发育落后、行为异常等,进一步作口腔粘膜性染色质及染色体核型分

析可确诊。

8.5 治疗

采用雄激素替代疗法。

9 苯丙酮尿症

苯丙酮尿症(phenylketonuria PKU)是一种先天性苯丙氨酸羟化酶缺乏而致的代谢性疾病。

9.1 临床表现

患儿在初生时一般是正常的,哺乳后 48~72 小时出现高苯丙氨酸血症。呕吐可能是最早出现的症状,还可能有易激惹、轻度湿疹样皮疹。若不及时治疗,则发育逐渐落后,2~3 个月时渐出现明显的其他方面的症状。智力低下; 脑电图异常; 其他神经系统表现; 行为怪异; 色素缺乏; 特殊气味。

除智力低下外,其他大部分症状和体征是可逆的,治疗后减轻或消失。

9.2 实验室检查

苯丙酮尿症的生化异常主要是血、尿液中苯丙氨酸及其代谢产物增高。

临床筛选或普查时常使用定性或半定量方法: 三氯化铁试验; 二硝基苯胍试验; Guthrie 试验。

9.3 诊断

根据临床表现及尿三氯化铁试验阳性(排除其他假阳性因素),基本上可以明确诊断。如血氨基酸定量分析发现苯丙氨酸增高而酪氨酸正常或稍低(10~40mg/L),则可确诊无疑。诊断的关键在于早期诊断和进一步分型。

早期诊断的最好办法自然是新生儿普查。

9.4 预后

如前所述,PKU 的大部分临床表现是可逆的,智力低下则例外。

9.5 治疗

主要是饮食疗法,限制苯丙氨酸摄入量,使血苯丙氨酸维持在 30~120mg/L 水平。

10 结节性硬化症

结节性硬化症(tuberous sclerosis)临床以智力低下、癫痫和面部皮脂腺瘤为特征。

10.1 临床表现

本病的症状出现频率和严重程度随发病年龄而不同,主要有四个方面的表现:智力低下、惊厥、皮肤损害和包括脑在内的各器官肿瘤。智力低下; 惊厥; 皮肤表现(a 皮脂腺瘤 b 白斑(色素脱失斑); c 甲周纤维瘤(Koenen 瘤); d 颗粒状斑); 各器官肿瘤。

此外,还发现本病患者中有多种内分泌异常。

10.2 实验室检查

X 线检查,脑电图。

10.3 预后

患儿预后优劣相差悬殊。

10.4 诊断

对具有特征性皮肤损害、惊厥和智力低下的典型病例不难诊断。婴儿有色素脱失斑、婴儿痉挛症和发育迟缓者也有助诊断。此外,阳性家族史,头颅 X 线及 CT 检查对诊断亦有重要意义。

10.5 治疗

目前无特殊治疗。

11 神经纤维瘤病

神经纤维瘤病(neurofibromatosis)主要表现为神经系统多发性肿瘤,皮肤有咖啡牛奶斑及其他脏器肿瘤。

11.1 临床表现

本病是一种慢性进行性疾病。在婴儿的早期患者除皮肤有咖啡牛奶斑外,其他症状很少,随着年龄增长,症状逐渐增多,主要表现为皮肤色素斑和多发性肿瘤。脑膜和脑实质也可发生神经胶质瘤或脑膜瘤。

11.1.1 皮肤表现

皮肤症状往往比神经系统症状出现得早,有以下几种表现形式: 咖啡牛奶斑(café au lait spot); 皮肤肿瘤

11.1.2 神经系统表现: 中枢神经系统; 周围神经; 其他表现。

11.2 实验室检查

脑电图; CT。

11.3 诊断

当发现患者有皮肤咖啡牛奶斑时即应考虑本病,并进一步做详细体格检查(包括血压、眼底)和神经系统检查。

11.4 治疗

治疗主要是对症。

12 先天性甲状腺功能低下

先天性甲状腺功能低下(congenital hypothyroidism)或称先天性克汀病(cretinism)或呆小病,是由于先天性因素使得甲状腺素的分泌减少或完全缺乏而致生长发育迟缓、智力低下的疾病,是精神发育迟滞的重要原因之一。

该病分两型:甲状腺发育不全型和甲状腺肿大型。

12.1 病因

12.1.1 先天性甲状腺发育不全

12.1.2 甲状腺肿大型: 甲状腺摄取或转运碘障碍; 碘有机化缺陷; 碘化酪氨酸偶联缺陷; 脱碘障碍; 甲状腺球蛋白代谢异常; 甲状腺素分泌困难; 甲状腺对促甲状腺素(TSH)不起反应; 周围组织对甲状腺素不起反应。

以上 ~ 为常染色体隐性遗传, 为常染色体显性遗传。此外,母孕期服用抗甲亢药物,如他巴唑、丙基咪唑啉等亦可导致腺肿型甲低。

12.2 临床表现

先天性甲状腺功能低下主要表现为智力低下,生长发育迟缓及基础代谢率降低。

12.3 实验室检查

12.3.1 X 线检查

12.3.2 甲状腺功能有关检查: 血清 T4; 血清 T3; 血清 TSH; 吸 I¹³¹ 率; 血清甲状腺球蛋白; 过碘酸盐(99mTc)或 I¹³¹ 扫描; 其他。

12.4 诊断

典型克汀病根据临床表现就可确诊。有疑问者结合 X 线检查、甲状腺功能有关检查,诊断并不困难。必要时可进行诊断性治疗,2~4 周后临床表现常有明显改善。有甲状腺肿的患者应进一步明确病因及进一步检查明确代谢异常的类型。

12.5 预后

该病的预后差异较大,但主要取决于两个方面的因素:一

是发病时间,在发病机理中已讨论;二是治疗是否及时,这很大程度上取决于医疗条件及诊治水平。

12.6 治疗

主要是甲状腺素替代疗法,并需终生治疗。甲状腺素片; L-甲状腺素钠; 三碘甲腺原氨酸(T₃); 碘; 其他。

13 先天性颅脑畸形

先天性颅脑畸形可导致多种颅脑的形态改变和不同的神经系统功能障碍。此处主要介绍颅缝早闭所导致的一些疾病。颅缝早闭(craniosynostosis); 其他与精神发育迟滞有关的颅脑畸形:先天性脑积水(dandy-walker syndrome)、穿通畸形、巨脑回畸形、胼胝体发育不全。

(此文为《全国儿科发育诊断技术研讨班》会议资料)

新生儿神经发育评价技术及临床意义

西安交通大学第一医院儿科(710061) 孙晓勉

中图分类号:R174+.2 文献标识码:C 文章编号:1008-2514(2002)05-0265-01

1 新生儿正常的行为能力

1.1 六种意识状态

安静觉醒状态; 活动觉醒状态; 哭的状态; 瞌睡状态; 安静睡眠状态; 活动睡眠状态。

1.2 新生儿的视觉能力

1.3 新生儿的听觉能力

1.4 新生儿的触觉、味觉和嗅觉能力

1.5 新生儿的运动能力

1.5.1 运动自胎内开始

1.5.2 “生物钟”支配运动

1.5.3 特有的原始反射 a Babkin 反射 b 觅食反射;c 吸吮反射 d 握持反射 e 拥抱反射 f 颈肢反射 g 自动踏步;

1.5.4 主动运动:a 帮助下爬行 b 模仿张嘴;c 头竖立;d 牵拉反射;

2 新生儿行为神经测定(NBNA)

布雷寿顿的新生儿行为估价评分(NBNA)是一套完整的行为测定方法,重点在行为方面,是研究新生儿心理发育的良好方法。但没有正常和异常的评分标准,方法复杂,测查需30分钟,评分和分析方法不易掌握。目前我国临床上很难推广应用,很多临床儿科医生和儿童保健工作者希望建立一种比较简便有效的新生儿行为测定方法。因此,吸取美国布雷寿顿新生儿行为估价评分和法国阿米尔-梯桑(Amiel-Tison)新生儿神经运动测定方法的优点,结合自己的经验建立我国新生儿20项行为神经测定方法(neonatal behavioral neurological assessment,简称NBNA)。

新生儿行为神经测定方法共有20项,分为5个部分:

第一部分:新生儿行为能力(6项): 对光刺激反应减

弱; 对格格声反应减弱; 非生物听定向反应(对格格声反应); 非生物视定向反应(对红球反应); 生物性视定向反应(对说话人的脸反应); 安慰。

第二部分:被动肌张力(4项): 围巾征; 前臂弹回; 下肢弹回; 握窝角。

第三部分:主动肌张力(4项)“颈屈、伸肌主动收缩(头竖立反应); 手握持; 牵拉反应; 支持反应。

原始反射(3项): 自动踏步和放置反应; 拥抱反应; 吸吮反应。

一般估价(3项): 觉醒度; 哭声; “活动度”。

测查环境、顺序和检查者的训练 测查应在新生儿两次喂奶中间进行,一般在喂奶后1小时睡眠状态开始。因为吃完奶立即开始测查,新生儿刚入睡。检查环境要安静、半暗。光线过亮,声音嘈杂,会影响新生儿对声、光的习惯化形成,影响听定向能力。一般室温应在22~27℃。

顺序:从睡眠时开始 先测光和咯咯声音反应减弱项目 然后打包、脱衣,观察四肢情况(上、下肢弹回,围巾征,握窝角) 接着拉成坐位(观察头竖位) 扶起(直立支持反应,踏步,放置反应) 放成仰卧(握持,牵拉)(哭闹时观察安慰反应) 然后包裹新生儿(视、听定向反应)。吃奶好,不用试吸吮反射。掌握该方法靠传授,不能单靠阅读和看录像,自己测查至少20个新生儿,接受4~5次辅导后才能合格。

正常值:39~40分 90.4%; >37分可疑;<35分为异常。

鲍氏评分:7天评分 35分为轻度脑挫伤;14天评分 35分为重度脑挫伤。

(此文为《全国儿科发育诊断技术研讨班》会议资料)

婴幼儿神经发育评价技术及临床意义

西安交通大学第一医院儿科(710061) 孙晓勉

中图分类号:R174+.2 文献标识码:C 文章编号:1008-2514(2002)05-0265-02

1 目的

探讨我国从初生到三岁婴幼儿智能发育的规律,制定出适合我国实际情况的从初生到三岁的婴幼儿智能发育量表。

2 测查对象

测查对象是除早产儿(早产一个月以上)、臀位产、胎吸、宫内窒息、产钳产、出生体重低于2500克、双胎、难产、有遗传

性疾病、有严重佝偻病、有二度以上窒息、中度以上贫血、严重视力、听觉、中枢神经系统等障碍、习惯性流产、早期病毒感染(怀孕三个月内)、病理性黄疸之外的正常儿童。一般一家只测一个儿童。样本来自儿童保健门诊、托儿所、幼儿园以及散居儿童。

3 领域和行为项目安排

本量表采用两分法的领域安排,这两方面是相互补充的,每一方面对临床评价有其独特贡献。

3.1 智力量表

其设计是用以评价感知敏锐性、注意分辨能力以及对外界作出反应的能力,早期获得物体恒常性、记忆、学习及回答问题的能力,形成作为抽象思维基础的早期概括化和分类能力,注意婴儿感知觉、注意、记忆和认识能力的发展规律。此外,还包括语言发展,着重在开始发音和语言交流的萌芽,对声音的反应,发音到说完整句子。这一部分共 121 个项目,是从 200 多个项目中筛选出来的。

3.2 运动量表

运动量表是专门指能反应运动协调和技巧行为能力的发展。例如:对身体控制的程度,大肌肉协调,全身运动的发展以及手和手指的操作技巧的发展,用手取物能力的发展规律等,这一部分共有 61 个项目,是从 100 多个项目中筛选出来的。

智力量表的结果以一种标准得分,即智力发育指数(mental developmental index, MDI)来表示。运动量表的测验结果以另一种标准得分,即心理运动发育指数(psycho-motor developmental index, PDI)表示。运动量表的发育指数所以用心理指数(PDI)表示,是为了区别于智力量表指数(MDI)的第一个字母,并不是因为“运动”和“心理运动”之间有什么区别。

在儿童对环境定向反应的发展中,运动能力起着重要作用。这些能力影响孩子与环境交互作用的范围。儿童的行为和对身体的控制能力可以使孩子在适应新的各种变化以及趋进或回避不同性质对象时,有更大的回旋余地。在婴儿身上,可以清楚地看到手的操作技巧的发展促进了其他各种基本智力过程的发展和运用。研究结果表明,在近一岁的儿童中,智

力和运动二量表的结果之间有很高的相关,其相关系数可达到 0.5 或 0.6,临床观察发现运动功能失调常常是更为重要的神经损伤的早期迹象。

这一年龄阶段的儿童其智力和体力正在迅速发展。关于他们的临床工作,对其发展状态的鉴定是很重要的。应用本量表,可以为临床医生提供一个婴幼儿发育的全面评定以及同年龄儿童相比较的方法。发育指数的主要价值在于对孩子当前的发育状态作出评价,以了解偏离正常发展的程度。遇有智力和运动发展落后的儿童,就可以对他们的早期矫正提供依据。一旦发现发育的问题,就可诊断其原因,如感觉缺陷(如视力、听力受损),神经缺损(如因产前或产期受到伤害,或酶功能的失调所致),情绪波动或不利的因素,以便采取适合于儿童发育年龄的措施,适时地加以矫治。

4 对测验者的培训

测验者必须熟悉本量表所用的材料和测验程序,并能把握在测验时婴幼儿可能产生的一切问题。测验者必须善于和母亲及儿童相处,取得他们的信任,减少儿童对测验的不安。测验者经过培训还必须掌握测量理论以及儿童心理发展的理论,以便对不同测验结果作出恰当的解释。

培训测验者以 3 至 5 人的学员小组为宜,这样可取得最佳的教学效果。培训中他们应该先观察不同年龄儿童的示范测验,然后每一个学员都应在其他学员监督之下,测查一个儿童。指导老师应随时对孩子的反应及学员对测验项目的呈示,对待孩子的方式,用以使母亲和孩子的情绪放松的方法等等作出口头的评价。每一测验之后,应对测验中出现的问题及成功的地方作出总结和讨论。学员对每年龄组的儿童参加 2 至 3 次测验之后,如果需要,还应争取有更多的测验实习的机会,但不一定有人在旁观察。比较理想的情况是:每一个学员应对头几个月的每一月龄婴儿,8~12 月龄每隔两个月的孩子及 15~36 个月龄间每隔三个月的孩子,测试一个或更多个,以便在较大的年龄范围内取得经验,熟悉可能碰到的不同反应和特点,这有助于更为可靠地进行评分。

(此文为《全国儿科发育诊断技术研讨班》会议资料)

儿童视觉发育的研究现状及检测技术

西安交通大学第一医院(710061) 刘黎明

中图分类号:R770.4 文献标识码:C 文章编号:1008-2514(2002)05-0266-04

眼睛是了解外界事物的主要通道,是人体极其重要的器官。视觉发育是一个动态发育的过程,在每个时期内发育的程度和速度都不相同。儿童是视觉发育及眼球发育的重要时期。医学研究证明,眼睛在 6 岁以前发育最快,然而在这一时期可受多种因素的影响,引起视力低常。因而儿童时期是预防和治疗视力低常的最佳年龄,其防治重点应放在儿童视力下降之前。根据世界卫生组织(WHO)报道,全球约有 1.1 亿视觉残疾者;我国盲与低视力流行病学调查显示,全国约有 10 万低视力儿童,发病率为 18.0%;黑龙江省一项资料报道,儿童斜视、弱视的发病率达 7.75%;上海新华医院调查显示,3 岁儿童视力异常为 10.3%,4 岁儿童为 12.5%;上海赖丽芳的

一项调查表明,幼儿视力低常率为 24.6%,两眼均低常的占 22.7%,有一眼正常,一眼低常的占 3.7%,并且幼儿视力近半数处于 0.8 段。研究还发现,在 24 个月至 66 个月的幼儿中,视力低常率有随年龄升高而下降的趋势。

本文旨在了解儿童视觉发育的研究现状,掌握目前多种视功能检测技术,寻找儿童视力低常的原因,为防治儿童眼部疾病提供科学依据。

1 检测手段

视功能检查可分为视觉心理物理学检查及视觉电生理检查两大类方法,其中视觉心理物理学检查包括视力、视野、色觉、暗适应、立体视觉、对比敏感度等方法。视力是临床上一

项重要的视功能指标,在很大程度上能够反映儿童的视觉发育状况。对于幼儿,尤其是 2 岁以下的婴幼儿,由于不能准确表达及理解测试内容,因而难以进行视力检查。目前测定婴幼儿视力的方法可有视动性眼震(optokinetic nystagmus, OKN)、选择观看法(preferential looking test, PL)和视觉诱发电位(visually evoked potential, VEP)等多项选择。

1.1 传统视力检查

是通过让被检查者辨认视力表上的视标而得到,国际标准视力表(E 视力表)以小数值记录视力。在光线充足的环境中,被检者距视力表 5m,并安置在适当高度,使 5.0 行与被检眼等高。被检者能将哪一行的字符完全认出,该行标志的数字即为被检者的视力。这种方法较适用于成人和 3 岁以上儿童。

1.2 视觉诱发电位

是指在一定的视觉内容刺激下,信号经视网膜和视觉通路传入,从患者枕区头皮记录的皮层反应电位。依据刺激内容不同 VEP 可被分为棋盘格、其它几何图形或弥散性光刺激三种;按刺激频率不同分为瞬现刺激($< 2\text{Hz}$)和稳态刺激 VEP;因刺激显示方式不同分为图形翻转(pattern reversal)和图形移位(pattern shift)VEP。目前在临床上常用的是瞬现图形翻转 VEP(pattern reversal visual evoked potential, PVEP)和瞬现闪光刺激 VEP(flash visual evoked potential, FVEP):

1.3 选择观看法

是一种较常用的客观地检查婴幼儿视力的方法,是向婴幼儿同时提供一个均匀灰色图像和一个黑白相间的条纹图像,如受检儿童有视力,他会更多地注视条纹图像而不愿看灰色均匀图像;如果视力较差,则只对宽条纹有图像感觉,对细条纹则感到与灰色均匀图像无明显区别;如视力较好,就会对细条纹也有图像感觉。通过对不同宽度条纹的反应来测算受检儿童的视力。

1.3.1 图形翻转视觉诱发电位(PVEP):

正常 PVEP 主要由四个波组成。国际惯例按波的极性(阳性波向下,以 P 表示,阴性波以 N 表示)和潜伏期(标于字母右下角)来命名。婴幼儿各波的潜伏期均较成人长,且随发育过程而变化,故对小儿的 PVEP,大多数学者主张根据波的极性和出现顺序来命名,依次被命名为 N1、P1、N2 和 P2。PVEP 是由视皮层不同神经元产生。与成人一样,小儿 PVEP 也总是以 P1(成人 P100)波最稳定,波幅最高,是临床分析判断的主要依据。VEP 对视觉通路中的病变比较敏感,并且可以分别进行左或右半侧视野刺激,因此这种刺激方式对检查视交叉及交叉后视觉通路病变是必须的。此外对于视力评价及弱视筛查也都取得了较好的检测效果。目前有学者在婴幼儿及不合作患者中使用间断叠加法或散瞳后睡眠描记法,均取得了满意的效果。

1.3.2 闪光视觉诱发电位(FVEP):

FVEP 是利用瞬现弥散性闪光刺激激发的皮层视觉诱发电位。然而,正常的 FVEP 波形、极性、潜伏期和波幅在不同个体或同一个体前后测试中均有很大变异,也易受测试技术的影响,因此对于视觉传导通路的敏感性远不及 PVEP。目前主要用于:婴幼儿和不合作患儿及无法恒定地注视荧屏者、PVEP 无反应波者、严重屈光不正或眼球本身病变直接影响光线通过引起视线模糊者。对视交叉前病变而言,当 PVEP 缺失而仍有 FVEP 波时至少能提示视网膜至枕区间视通路的某些纤维依然完好。对眼部疾患视

力受损不能完成 PVEP 检查的患者, FVEP 有一定价值。然而对于弱视的发现, FVEP 远不如 PVEP 敏感。

1.4 图形视力表

对于 2~4 岁的幼儿,国内外学者开发了多种图形视力表,通过让幼儿辨认他们熟悉的图形视标,来了解幼儿视力发育情况。目前,国外常采用的图形视力表有 Teller 视力表, HOTV 视力表和 LEA—SCREENER 图形视力表等。用 LEA—SCREENER 图形视力表测定幼儿视力,可作为筛查之用,一般在幼儿园较适用。该视力表由 4 个基本图形组成,每行随机排列 5 个视标,检查距离可设置为 3~6m,然后换算为 Snellen 视力。预先将图形视力表的视标、图标(苹果、房子、圆形、方形)交给各班教师,嘱其教会幼儿正确辨认视标及准确表达。同时发放幼儿视力调查表。将检查室设置于一个光线充足的房间内,检查顺序依次为双眼近视力、右眼近视力、左眼近视力,双眼远视力、右眼远视力和左眼远视力。近用视力表检查距离为 30cm,远用视力表检查距离为 3m,检查时让每一个小儿从视力表第一行起逐个读出图形视标的名称,依次向下读,当某行 5 个视标中有 4 个视标能准确辨认时,即可停止测试,并记录该行视力。

1.5 字母匹配视力测试法

1.5.1 测试方法:需二位测试者;测试者甲与小儿并排坐在一小桌旁,桌上放一张字母卡;测试者乙坐在小儿对面 3 米远处,手中拿一本字母活页本(与年龄相同的字母卡中的字母相同);测试者乙指一字母(活页本上),让小儿找与其一样的卡片上的字母;字母活页本的高度应与小儿眼的水平一致;测试者逐一地翻过字母活页本,让小儿从头至尾指出卡片中相同的字母;先遮盖左眼,测试右眼,后遮盖右眼,测试左眼;测试者甲逐一记录下小儿不能匹配的字母及数字编码。

1.5.2 测试时间:每个小儿大约 3~5 分钟。

1.5.3 评价标准:字母匹配视力测试结果的评定分 3 类。

异常:如果小儿任何一眼不能匹配字母活页本中标记 T4、V4 或更大的字母,表示该眼异常,需转眼科作进一步检查;如果小儿任何一眼不能匹配字母活页本中的最小字母 H3 和 O3 时,表示该眼视力可疑,应在 3 个月后再复查一次,若结果异常,转眼科;如果小儿任一眼能匹配字母活页本中的所有字母或最小一个字母,表示该眼视力正常。斜视小儿即使能匹配所有字母,仍应转眼科检查。

1.5.4 注意事项:测试时儿童精力充沛,环境安静,光线充足;测试者善于与年幼儿童交往;测试中需母亲或小儿所熟悉的老师参加,减少小儿紧张情绪;正式测试前,向小儿详细解释该方法,使小儿理解如何测试;测试距离正确测量 3 米;测试一眼需盖另一眼,两眼不能同时看;测试时要求小儿将字母活页中的所有字母匹配完;若小儿对大的字母匹配错误,而小的字母却匹配正确,应证实该儿童图形辨认困难或视力问题。

1.6 婴幼儿视力筛查法

小儿清醒时在距小儿眼 20cm 处用一红球缓慢移动,小儿注视红球或双眼随红球移动,说明小儿视力存在,反之则无。

小儿清醒时面对面的谈话,当小儿注视你的眼时,慢慢地移动你头的位置,若小儿视线随你的头的移动而移动,说明小儿视力存在。

小儿清醒时用手在小儿眼前晃动,若小儿有眨眼动作,说明小儿视力存在。

小儿清醒时用一手手电筒迅速照射小儿面部,若有闭眼动作,说明小儿视力存在。

2 儿童发育期疾病类型和诊断要点

儿童时期是视力发育的敏感时期,在这个时期内易受多种因素的影响,而导致视力发育异常。常见的儿童发育期疾病主要有两大类:屈光不正和眼外肌病。

2.1 屈光不正

也称为非正视眼,主要有以下几类:

2.1.1 近视眼:眼在调节松弛状态下,平行光线经眼的屈光系统屈折后,所形成的焦点落在视网膜之前,而在视网膜上形成一个弥散环,因此看远处的目标模糊不清。

2.1.2 远视眼:在调节松弛的状态下,平行光线经眼的屈光系统屈折后,在视网膜后形成焦点,在视网膜上形成一个弥散环,不能得到清晰物像。

2.1.3 散光:由于眼球各径线的屈光力不同,平行光线进入眼内不能在视网膜上形成焦点,而形成焦线的一种屈光状态。

2.1.4 屈光参差:双眼屈光状态不等,不论是屈光不正的性质不同还是度数不同,均称为屈光参差。

2.2 眼外肌病

2.2.1 斜视:主要有两类。

2.2.1.1 共同性斜视:眼外肌肉本身和它的支配神经均无器质性病变而发生眼位偏斜,在向各个不同方向注视或更换注视眼时,偏斜度均相同。

2.2.1.2 非共同性斜视:主要指麻痹性斜视,是由支配眼肌运动的神经核、神经或眼外肌本身的器质性病变所引起,可以是单条或多条眼外肌完全性或部分性麻痹。

2.2.2 弱视:也分为两类:中心注视性弱视及旁中心注视性弱视。

2.2.2.1 弱视的特点:弱视是由于先天性或在视觉发育的关键期进入眼内的光刺激不够充分,剥夺了形成清晰物像的机会(视觉剥夺)和(或)两眼视觉输入不等引起清晰物像与模糊物像之间发生竞争所造成的单眼或双眼视力减退。

2.2.2.2 弱视的预防治疗:越来越多的研究表明,在儿童中,弱视的发病率日趋增高。因此,弱视的预防和治疗也日益受到研究者的重视,并具有深远意义。婴儿视觉系统的敏感期约在 2 岁前开始,2 岁时可能已过高峰,大幅度下降至 4 岁,然后缓慢下降至 9 岁为止。如在敏感期内存在角膜混浊、先天性或外伤性白内障、较长期遮盖一眼,屈光参差、高度远视和斜视,均可能引起不同程度的弱视。同时这个时期也是治疗弱视的最佳年龄,因此弱视的治疗应包括:矫正屈光不正;早期治疗先天性白内障和先天性完全上睑下垂;治疗弱视。弱视的疗效与治疗年龄和注视性质有关,年龄越小,患中心注视,其疗效越高。6 岁以前,治愈效果最好,成年后则治疗基本无望。

中心注视性弱视:多采用遮盖健眼,强迫弱视眼注视的方法。为了防止发生遮盖性弱视,对一岁儿童应采用 3:1 规律,即遮盖健眼 3 天,遮盖弱视眼 1 天,每周复诊。

旁中心注视性弱视:大多数人主张采用遮盖法,也有人认为遮盖健眼反而使弱视眼的旁中心注视点更加牢固,因而加

以反对。其他还有增视疗法、红色滤光片疗法和压抑疗法等。

3 影响儿童视觉发育的相关因素

3.1 父母因素

研究未发现视力低常与父亲的学历、父亲的职业有联系,但发现与母亲的学历及职业有关。父母亲的职称高低与视力有关,其职称愈高对儿童的期望值相应愈高,他们往往望子成龙成凤心切,可能较多地重视智力开发,而忽略了身心健康的发展。使家长在育儿的观念上形成了偏移,导致这些儿童的用眼时间高于其他儿童的用眼时间,造成视力的下降。同时,母亲承担了较多的养育责任,因此高学历及从事管理职业的母亲较之父亲对儿童视力的影响更大。

目前,研究未发现儿童视力与父母亲视力有统计学意义的联系。

3.2 围产期因素

3.2.1 孕期营养素摄入:孕期营养物质的均衡摄入,在胎儿视觉发育方面起着十分重要的作用。维生素 A 在维持正常视觉发育方面起十分重要作用,维生素 A 的缺乏直接影响视网膜视杆细胞感光及视觉传导。锌在维持正常视力发育中也有着重要意义。孕妇偏食可造成胎儿生长及视力发育必需的营养素——维生素 A、铁、锌的缺乏,从而导致视力发育障碍。

3.2.2 生产过程:研究发现“剖宫产”儿童视力的低常率高于顺产儿。

3.2.3 出生时体重:出生时体重在正常范围内者,双眼视力较好。

3.3 饮食习惯

一般说来,由于维生素、微量元素和蛋白质缺乏而引起的眼病及视力发育问题相对较多。因此,保证儿童合理、健康、全面的饮食对于正常的视觉发育是必要而且有益的。喜欢甜食的儿童,视力会低于一般儿童。因为过量的甜食在体内代谢时,会消耗大量的碱性物质,使血液渗透压降低,导致晶状体和眼房水的渗透压改变,造成视力下降;同时过量的高糖成分在体内要消耗大量的维生素 B1,机体缺乏维生素 B1,又会使近视的程度加深;另外大量的甜食会使血糖升高,胰岛素过量消耗,造成铬元素缺乏,引起眼睛屈光度改变,从而导致儿童视力发育不良。

3.4 用眼卫生

研究发现“坐在小椅子上,书放在腿上看书”和“坐在桌旁,书放在桌上看书”,这两种姿势与儿童视力有统计学上的联系。持前种姿势的儿童,视力低常率高于平时不采用这一姿势者。而持后一种姿势者,视力低常率低于平时不采用这一姿势的儿童。另外每天看电视的时间长短与儿童视力成负相关,有资料显示:近 1/3 的小儿每天看电视达 3 小时以上,其视力异常检出为 45.0%,明显高于每天看电视 1 小时者,其视力异常检出率为 13.2%,因此应合理控制小儿看电视的时间。同时近距离看电视对视力也有影响,它可能是视力异常的原因,也可能是视力异常的结果。

3.5 活动爱好

喜爱“搭积木”或喜爱“外出”的儿童,视力低常率均低于其他儿童。经常的户外活动,远、近眺望,可以进行眼部调节,避免其处于疲劳状态,同时还可减少室内用眼时间。户外活动和自然光线对不成熟的视力发育有利。因此为了儿童的视

力健康,建议家长应带他们多到户外。

3.6 其他因素

对于学龄前儿童,玩电子游戏和近距离看书写字的时间还少,因此玩电子游戏和室内的灯光还不是影响学龄前儿童视力发育最重要的环境因素。父母近视与学龄前儿童视力异常无关,这可能与发育中的视力对环境的影响更为敏感,或与有近视的父母对自己子女眼睛的保护意识更强有关。还应做更大样本量才能明确其间的关系。另外家长对营养、遗传、休息、游戏、疾病和卫生等问题愈重视,儿童视力低常率就愈低。

现在,世界上已有 34 个国家和政府都推荐和要求学龄前儿童普遍接受视力筛查。据调查,美国 6 岁以下儿童也仅有 14% 接受过视力检查,21% 作过视力筛查。目前在我国,学龄前儿童的视力问题应该受到重视,他们的视力问题常常要到学龄期视力进一步下降后才被发现,这时就错过了视觉发育的敏感期,使视力难以恢复正常。因此必须在学龄前儿童中进行广泛筛查才能做到早发现、早矫治,同时还必须广泛宣传早期预防的措施。凡遇小儿眯着眼看,斜着眼看或看电视的距离越来越远等情况时,应高度警惕小儿是否有视力障碍。

4 预防策略及建议

4.1 强调挖掘儿童的主体意识,帮助儿童形成正确的认识

让儿童在视力教育中懂得保护眼睛的重要性以及用眼卫生,形成自我保护意识与能力;培养有利于视力正常发育的行为,加强锻炼学会自我调节,消除眼部疲劳;养成良好的用眼卫生习惯与饮食习惯,摄入平衡的营养膳食,以确保儿童视力的正常发育。

4.2 托幼机构要更新健康教育观

构建包括视力教育在内的整个幼儿园健康教育体系,促进教师更新教育观,使儿童视力教育在幼儿园课程和卫生保健工作中占据应有的位置;重视优化环境管理,无论在膳食营养搭配、视力环境创造及师资队伍建立上,都应将其列为优化环境的最佳因素;丰富教师对有关儿童视觉发育的专业知识及相关指导方法,使其不仅在理论上而且在实践中都能真正地、全面地对家长进行指导。

4.3 引导家长重视儿童视力教育

使家长认识到儿童时期是视觉发育的关键时期,也是预防和治疗视觉异常的最佳年龄;学习有关视力问题及医学理论知识,了解影响儿童视力发育的因素,掌握科学护眼、练眼、用眼的基本方法;调节儿童饮食,科学合理安排儿童活动,创设良好的家庭视觉环境,以家长自身的良好用眼习惯给孩子潜移默化的影响,以促进儿童视力的良好发育。

4.4 儿童视力要引起全社会的关注

寻求社会各界全方位的支持,特别是寻求从事眼科专业人士的指导,必要时制定法规,规定专业人员介入此项工作;大力宣传儿童视力问题对其个体的重要性,以及对提高整个民族素质所产生的积极影响,在全民中广泛普及有关的儿童视力科普知识,开设家长学校等,积极拓宽视力宣传渠道,争取更多的专业人才,有识之士投身于儿童视力的研究范畴中。建议政府各部门在对儿童视力矫治上加强财力投资,及时推行各种良好的经验,并依法实施。及时引进国外先进的知识和技术,加强研究力度,提高研究质量,推动视力研究持久、有效、深入地进行。

(此文为《全国儿科发育诊断技术研讨班》会议资料)

儿童体格生长与营养状况评价技术及营养发育疾病

西安交通大学第一医院妇幼保健中心(710061) 潘建平

中图分类号:R179 R153.2 文献标识码:C 文章编号:1008-2514(2002)05-0269-04

儿童体格生长发育原理

1 所有健康儿童的生长发育都遵从一个特定模式

这个模式包括五个方面:

1.1 总体生长模式

无论什么种族、民族和性别,凡属健康的个体,其生长都遵从一个共同的总体模式。如果将儿童从出生至成熟的生长发育总体程度以 100% 计,体格生长曲线表示的这种总体生长模式具有如下特点:整个曲线由 2 个快速生长期(0~5 岁和 10 岁以后)和位于二者之间的一个相对缓慢生长期(5~10 岁)组成;整个曲线随年龄的增长呈不断上升的趋势;从出生至 10 岁的儿童一直处于生长速度(生长率)的减速阶段,只有 10 岁以后才有 2~3 年处于生长率的加速状态。

1.2 生长增长模式

正常儿童的体格随时间的推移而不断生长,并在不同的

年龄分别达到相应的特定水平,这就是特定的生长增长模式。如果定期、连续地测量儿童的某项生长指标,并标记在相应的坐标图中,即可得到该指标的增长曲线。在评价个体或群体儿童生长状况时(如儿童生长监测)常用的图表及其方法都属此类。

1.3 生长增长率模式

生长增长率指单位时间内生长增长的数值,也称为生长速率。儿童期体格生长速率在不同的年龄阶段并不相同。如果连续测量儿童在各年龄段中某项生长指标的增长值并标记在相应的坐标图上,即可绘成该指标的生长速率曲线。

男女儿童身高与体重的增长率模式为:5 岁以前二者均呈减速生长,5 岁至青春期前身高为减速生长,体重为加速生长;青春期开始后身高与体重均呈加速生长(尤以身高的加速生长更为明显);青春期中、后期则二者均呈减速生长,直至青春期末生长停止。

1.4 生长顺序与时限

每个儿童从出生到走向成人的过程中,都要按顺序经历各个不同的发育阶段,且对所有儿童来说,其基本发育顺序和时限是相同的。例如胎儿期头 3 个月以内脏发育最为迅速,中间 3 个月以身长的增长为最快,而体重增长的最快时期为胎儿期末 3 个月。此外,人体不同的部位在不同的时限完成生长。

1.5 身体各部分比例的变化

人体在从胎儿期向青春期生长、发育和成熟的过程中,不论在某个年龄阶段,还是在发育完成后,身体各部分之间相比,或某一部分生长一定时间前后相比,均存在一些特定的比例关系,并呈规律性变化。例如,从胎儿到成人的生长过程中,头部长占身长的比例逐渐减小,下肢占身长的比例越来越大,而躯干占身长的比例则变化不大。一般来说,一个发育成熟的成人与其出生时相比,头的长度大约增加 1 倍,躯干大约增长 2 倍,上肢大约增长 3 倍,下肢大约增长 4 倍。

2 不同的健康儿童其体格生长发育可能存在较大的差异。

例如,女童的成熟比男童大约早 2 岁,但也有少数成熟较早的男童和成熟较晚的女童;个别早熟的男童比晚熟的女童成熟得还早。

对健康儿童来说,体格生长发育虽存在个体差异,但变异均有一定的范围,这个范围通常为同性别、同年龄参考人群该项指标的第 3 至第 97 百分位数值。凡超出这一范围者,均应对该个体的健康状况作进一步的调查分析。

3 健康儿童在整个生长发育过程中的生长模式基本稳定

3.1 生长模式的稳定

就正常而言,个体儿童生长测量值的变化通常不超出参考人群该指标值的正负 1 个百分位数水平(百分位数水平是指由某些特定的百分位数“界值”将参考人群某项身体测量值划分成的相应的等级与范围。常用的划分界值为第 97、90、75、50、25、10、3 百分位数,从而将参考人群全部测量值划分成 8 个百分位数水平)。

如果在生长发育过程中,某项生长测量值偏离儿童自身特定的生长模式达 2 个或 2 个以上百分位数水平,则提示该儿童可能存在生长异常,需进行进一步的检查评价。

如果儿童在生长发育过程中,某项测量值偏离其自身特定的生长模式,达到参考人群测量值的第 97 百分位数以上,或低于第 3 百分位数以下,那么即使其变化未达到或超过 2 个百分位数水平,也视为异常,需作进一步的检查评价。

3.2 身体各生长测量值之间的相关

一个儿童在任何一个年龄时,其各项生长指标的测量值应处于参考人群测量值的同一百分位数水平。当一个儿童的 2 个有关测量值(例如身高与体重、身高与坐高、头围与胸围等)出现 2 个或 2 个以上百分位数水平差别时,提示该儿童可能存在某些生长发育的异常,需要作进一步的检查评价。其中最常见的是身高与体重之间的百分位数水平的差别。

其内在因素决定的

生长发育潜力是指儿童在出生前即已形成的、决定其生长发育模式的潜在能力。

影响儿童生长发育的因素包括内在因素和外部因素,其中内在因素是生长发育潜力的决定因素。

内在因素是指作用在从胚胎形成至胎儿娩出这一期间的、能影响该儿童生长发育潜力的所有因素,主要是指遗传因素,也包括能够影响出生前儿童发育的非遗传性先天因素(例如母亲在妊娠早期服用可致胎儿畸形的药物、胎儿出生前因宫内缺氧造成的脑损伤等)。

5 一个儿童生长发育潜力的发挥程度主要决定于外部因素

外部因素是指能影响儿童生长发育潜力表达程度的出生后的环境因素,例如营养、疾病、理化因素、体格锻炼,以及儿童的周围环境(如风俗习惯、文化教育、气象、地理等)。

儿童体格生长与营养状况评价指标

1 体重

主要反映目前或近期的营养状况。体重随年龄有规律地增长是儿童身体健康和营养状况良好的表现;体重增长速度减慢,说明喂养不当、营养缺乏或患病。

1.1 年龄别体重(W/A)

即按特定年龄分布、计算的体重,是评价儿童生长与营养状况最常用的指标。W/A 既可反映儿童急性、近期营养状态,也可反映慢性、远期营养情况,是一项综合性评价指标。国际上把低于一定界值点的 W/A 称为“体重低下”或“低体重”。但 W/A 不能区分近期或远期营养异常:W/A 超标者可能有又高又瘦的远期营养较好而近期营养不良者,也可能有又矮又胖的远期营养较差而近期营养过剩者;对 W/A 超标者也不能区分肥胖和肌肉发达(体重超标者并不都是肥胖,也可能是由于瘦体重较大、肌肉发达所致)。

1.2 身高别体重(W/H)

即按特定身高分布、计算的体重。W/H 是反映近期、急性营养情况的敏感指标,也是评价肥胖状况的较准确、客观指标。国际上把低于一定界值点的 W/H 称为“消瘦”;将超过一定界值点的 W/H 称为肥胖。

2 身高或身长

主要反映慢性(过去或远期)营养状况。一般 3 岁以下小儿仰卧测量,测量值为身长;3 岁及 3 岁以上儿童立位测量,测量值为身高。

年龄别身高(H/A)

即按特定年龄分布、计算的身高。H/A 是反映过去、远期营养变化的敏感指标。国际上把 H/A 低于一定的界值点称为“发育迟缓”或“矮身材”。

3 体块指数(BMI)

即根据身高调整的体重指数[体重(kg)/身高(m²)],是评价肥胖的有效指标。详见后叙。

4 皮褶厚度

又称为皮脂厚度,指皮肤和皮下脂肪的双层厚度。可用

来评价体内脂肪的贮备情况(皮下脂肪约占全身脂肪的三分之一)进而推测营养状况。但测量需要专用仪器、不同的操作者对同一个人测量出的结果变异较大,个体成长过程中它也不保持在恒定的百分位,不能象 BMI 那样很好地预示血压、血脂、血脂蛋白水平和远期并发症发生率。评价部位一般为肱三头肌部、肩胛骨下角部和腹部,三者分别反映肢体、躯干部和腹部皮下脂肪的贮存情况。

5 头围

即头部经双侧眉弓上缘及枕骨粗隆的围度值,表示颅及脑的大小及发育情况,是出生后至学龄前期儿童生长发育的重要指标。头围过小可能为小头畸形;头围过大要注意除外脑积水等异常。

6 胸围

是胸部的围度值,可反映胸廓、胸肌、皮下脂肪及肺的发育程度,并在一定程度上表明身体形态及呼吸器官的发育状况。胸围在生后第一年发育最快,可增加 12cm;1 岁至 1 岁半胸围超过头围,但增长速度明显减慢,第二年平均增加 3cm;以后至 12 岁以前平均每年约增加 1cm,至青春期后增长加快。一般 1 岁后至 12 岁间胸围与头围的差值约等于儿童的年龄。

7 上臂围

在 1 岁以下增加迅速,但在 1~5 岁之间仅增加 1~2cm,且营养良好与营养不良儿童之间差别较大,加之测量简便,因此在没有条件测体重和身长时,可用上臂围作为筛查营养不良的指标。适宜年龄为 1~5 岁儿童。一般规律:< 12.5cm 为营养不良,12.5~13.5cm 为营养中等,> 13.5cm 为营养良好。

8 生理功能指标

常用的生理功能指标有:脉搏、血压、呼吸差、肺活量、最大耗氧量、握力、背肌力等。儿童除脉搏、心率、呼吸频率外,各生理功能指标的各个参数均随年龄的增加而上升,且各项指标男童一般均大于女童,年龄越大,差异也越大。

9 生化和临床检验指标

例如血清铁、血清铁蛋白、红细胞内游离原卟啉、总铁结合力、运铁蛋白饱和度、尿中肌酐测定等。通过这些指标的测定,可以了解体内组成成分变化及日常代谢情况。

儿童体格生长与营养评价标准

1 世界卫生组织推荐的国际标准

世界卫生组织(WHO)推荐用 NCHS(美国国家卫生统计中心)参照人群值作为全世界儿童生长评价的统一标准。一般常称的“国际标准”、“WHO 标准”等均是指的这个标准。NCHS 标准均包括男、女儿童各年龄组的年龄别体重(W/A)、年龄别身高(H/A)、身高别体重(W/H)的百分位数法评价标准与离差法评价标准。

2 中国标准

是以中国 9 市(哈尔滨、北京、西安、上海、武汉、南京、广州、福州、昆明)或 10 省等地区抽样儿童为参照人群而制定的生长发育衡量值,包括以 1975 年、1985 年、1995 年调查测量值制定的相应标准。标准均包括男、女儿童各年龄组的年龄别

体重(W/A)、年龄别身高(H/A)、身高别体重(W/H)的百分位数法评价标准与离差法评价标准。

儿童体格生长与营养的评价方法

1 标准差单位法

又称标准差法、离差法或 Z 评分法。即将个体儿童的体格测量数值与评价标准的中位数(M)及标准差(SD)比较,根据与该中位数差异的大小和高低,以评价该儿童的生长或营养状况。

1.1 分级标准

根据 M 加减不同的 SD,一般分为五等级和六等级两种分级标准。五等级标准可用于个体或群体的评价,比较常用。六等级标准可用于计算某群体儿童中达到评价标准中位数以上的个体百分率,因此主要用于群体儿童的评价。

1.2 评价方法

将被评价对象生长指标实测值,与“评价标准”中同年龄、同性别相应指标的中位数作比较,将二者间的差值除以标准差,即获得超过或低于中位数的标准差数(即 z 评分数),然后评定其所处的等级。计算公式为:

$$z \text{ 评分} = \frac{\text{体格测量值} - \text{评价标准中位数值}}{\text{评价标准的标准差}}$$

在实际工作中,为了应用方便,一般先将参照人群衡量值按“分级标准”进行计算,再将所得的一组数据列成表格作为评价标准。在应用时只要将被评价儿童的体格测量值直接与标准对比,即可得知其所处的级别。还可先选定某一参照人群值为基准,以年龄为横坐标,体格测量指标(体重、身高等)为纵坐标,用曲线形式将各年龄的评价标准表示在曲线图中。男女儿童应分别制成各自的曲线图。实际应用时,只要将被评价儿童的某项体格测量值与评价曲线图比较即可确定其发育等级。如作动态连续观察时,只要将某个儿童在不同时期中测量的数值分别标在图上的相应位置,再连接成曲线,即可根据该曲线的变化形式与趋势来分析和评价其生长状况。

若对一个群体进行体格评价,先将其中每一个儿童的测量值与相应性别、年龄的评价标准进行比较,得出每一个儿童的发育等级,然后合并计算每项指标中处于各个级别的儿童数及其占总人数的百分比,即可对该群儿童作出评价。若用六等级评价法,还可计算出处于评价标准(中位数)以上的个体占总人数的百分比。

国际上一般将某项指标的测量值 $M - 3SD$ (即 $Z < -3$) 定为“重度”,测量值 $M - 3SD \sim M - 2SD$ (即 $Z < -3$ 但 > -2) 定为“中度”。例如:W/A $< M - 3SD$ 为重度低体重(重度营养不良);W/H $M - 3SD \sim M - 2SD$ 定为“中度消瘦”;H/A $M - 2SD$ 定为“中、重度发育迟缓”等。

2 百分位数法

即将个体儿童的体格测量数值与作为生长评价标准的各百分位数比较,根据其所处的百分位数,来评价该儿童的生长或营养水平(通常以第 50 百分位数“ P_{50} ”为基准值,以第 3、10、25、50、75、90、97 等百分位数值为离散距来划分评价等级)。

2.1 分级标准

根据对第 50 百分位数(P₅₀)的不同离散距,一般可分为五等级(P₁₀ P₂₅ P₇₅ P₉₀)或七等级(P₃ P₁₀ P₂₅ P₇₅ P₉₀ P₉₇)两种分级标准。

2.2 评价方法

百分位数评价法同标准差单位法一样,也可分别采用发育等级评价表法或发育曲线图评价法,其评价方法完全一样,仅是图形或评价表中的分级单位不同。

如需对集体儿童进行评价,则可按上法将个体逐个作出评价,再统计各发育等级的人数及百分比。也可将上述百分数与标准中各等级所占的理论百分数进行比较评价。

国际上一般认为某项指标的测量值 > P₉₇ 为上等, P₉₇ ~ P₉₀ 为中上等, P₉₀ ~ P₁₀ 为中等, P₁₀ ~ P₃ 为中下等, < P₃ 为下等。

3 中位数百分比法

即以相应年龄、性别组儿童参照人群某项体格衡量值的中位数值(M)为评价标准(作为 100%),以被评价儿童的实际测量值与之相比较,根据其高于或低于中位数值百分比,来评价该儿童的生长或营养水平。

3.1 评价方法

首先测量被评价儿童的某项或几项体格测量指标(如体重、身高、头围、胸围等),然后用相应年龄、性别的同一指标参照值(即评价标准中位数)进行比较。计算公式如下:

$$x\% = \frac{\text{体格测量值}}{\text{评价标准(中位数)}} \times 100\%$$

若计算结果大于(或小于)100%,说明该儿童该项体格测量值高于(或低于)评价标准。

3.2 评价标准

年龄别体重 计算结果 < 60% 为严重营养不良;60% ~ 80% 为中度营养不良;80% ~ 90% 为轻度营养不良;90% ~ 110% 为正常;110% ~ 120% 为体重超重;> 120% 为肥胖(120% ~ 130% 为轻度肥胖,130% ~ 140% 为中度肥胖,140% ~ 160% 为重度肥胖,> 160% 为极重度肥胖)。国际上一般将 < 80% 称为体重低下。

年龄别身高 计算结果 < 80% 为矮小,80% ~ 93% 为稍低,93% ~ 105% 为正常,> 105% 为巨大。国际上一般将 < 90% 称为生长迟缓。

身高别体重 计算结果 < 80% 为消瘦,80% ~ 120% 为正常(110% ~ 120% 为超重),120% ~ 130% 为轻度肥胖,130% ~ 150% 为中度肥胖,> 150% 为重度肥胖。

儿童肥胖的评价方法

如上所述,目前评价儿童肥胖的指标和方法很多,从客观性、准确性、实用性来分析,各有利弊。总体来说,比较常用的是 W/H 的中位数百分比法;近年来受重视和受推荐的指标是体块指数(BMI)。

1 体块指数(BMI)的意义

1.1 BMI 作为肥胖的评价指标,有很高的特异性和有效性。据研究,BMI 几乎能正确判定所有非肥胖的儿童(特异性),对肥胖与非肥胖儿童的正确判定率大于 80%(有效性);

1.2 BMI 在个体生长过程中始终保持在恒定的百分位,

据此可预测其成人后肥胖症和相关疾病的发生率(BMI 值越高,患者的血压、血脂也越高)。研究发现,成人 BMI 值超过 25 时,高血压、高血脂、高胰岛素血症发生率和肥胖相关疾病导致的死亡率急剧上升;成人 BMI 值超过 30 时,疾病发生率和死亡率上升得更快。

2 体块指数(BMI)的应用

美国儿童肥胖专家委员会对儿童肥胖的诊断标准为: BMI 值大于或等于同年龄同性别人群 95 百分位数值为肥胖,在 85 百分位数和 95 百分位数之间为超重。国际肥胖特别工作组提出成人界值点为: BMI 大于或等于 25 为超重,大于或等于 30 为肥胖。Cole 等综合 6 个国家有代表性得 BMI 数据,制订了一组世界范围适用判定不同年龄、性别儿童超重或肥胖的界值,见下表,供参考。

不同年龄、性别儿童超重/肥胖界值(kg/m²)

年龄(岁)	超 重		肥 胖	
	男	女	男	女
2	18.41	18.02	20.09	19.81
3	17.89	17.56	19.57	19.36
3.5	17.69	17.40	19.39	19.23
4	17.55	17.28	19.29	19.15
4.5	17.47	17.19	19.26	19.12
5	17.42	17.15	19.30	19.17
5.5	17.45	17.20	19.47	19.34
6	17.55	17.34	19.78	19.65
6.5	17.71	17.53	20.23	20.08
7	17.92	17.75	20.63	20.51
7.5	18.16	18.03	21.09	21.01
8	18.44	18.35	21.60	21.57
8.5	18.76	18.69	22.17	22.18
9	19.10	19.07	22.77	22.81
9.5	19.46	19.45	23.39	23.46
10	19.48	19.86	24.00	24.11
10.5	20.20	20.29	24.57	24.77
11	20.55	20.74	25.10	25.42
11.5	20.89	21.20	25.58	26.05
12	21.22	21.68	26.02	26.67
12.5	21.56	22.14	26.43	27.24
13	21.91	22.58	26.84	27.76
13.5	22.27	22.98	27.25	28.20
14	22.62	23.34	27.63	28.57
14.5	22.96	23.66	27.98	28.87
15	23.29	23.94	28.30	29.11
15.5	23.60	24.17	28.60	29.29
16	23.90	24.37	28.88	29.43
16.5	24.19	24.54	29.14	29.56
17	24.46	24.70	29.41	29.69
17.5	24.73	24.85	29.70	29.84
18	25	25	30	30

(此文为《全国儿科发育技术研讨班》会议资料)

经验与交流

Cox 回归探讨宫颈癌预后影响因素

陕西省肿瘤医院妇瘤科(710061) 王 平

西安交通大学医学院(710061) 路 平

摘要: [目的]探讨临床病理参数对宫颈鳞癌、腺癌预后的影响。[方法]用单因素和 COX 回归生存模型多因素分析法探讨宫颈鳞、腺癌临床病理参数对预后的影响。[结果]702 例宫颈癌组织中,鳞癌 630 例,占 89.7%,腺癌 72 例,占 10.3%;宫颈癌 5 年生存率为 57.4%,其中鳞癌 58.3%,腺癌 57.3%,差异无显著性。单因素分析显示影响宫颈鳞、腺癌预后因素有临床分期、淋巴结转移、肿瘤大小和组织分化程度;多因素分析 FIGO 分期和淋巴结转移进入鳞、腺癌 Cox 回归方程。[结论]淋巴结转移和临床分期均可作为独立的评价宫颈鳞、腺癌预后的指标。

关键词: 宫颈鳞癌;宫颈腺癌;COX 回归生存模型

中图分类号:R737.33 文献标识码:B 文章编号:1008-2514(2002)05-0273-03

宫颈癌是最常见的妇女生殖器官恶性肿瘤,严重威胁妇女健康和生命,尤其是发展中国家,5 年总的生存率仍维持在 55%左右^[1],因此探讨宫颈癌的预后因素仍然非常重要。在宫颈癌不同组织类型中,鳞癌占 90%~95%,腺癌占 5%~10% 其它仅占 1%左右。但是近年来腺癌发生比例逐渐增加,35 岁以下者发生比例增高。鳞、腺癌的生物行为和临床病理参数与预后是否有关联仍不十分清楚,因此本研究用单因素和 Cox 回归模型多因素分析方法探讨了各临床病理参数对宫颈鳞癌、腺癌预后的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象

资料来源于陕西省肿瘤医院 1990~1995 年收治的宫颈癌病历登记资料,研究对象为该期间有病理确诊的宫颈鳞、腺癌患者 702 例。选择研究病历的项目有患者的年龄、临床及病理诊断、FIGO 分期、肿瘤大小、分化、淋巴结转移与否以及治疗情况和随访记录。根据病理号在病理科取相应的标本以便进行实验室指标检测。鳞、腺癌治疗标准基本相同:即 I-IIa 期主要以手术治疗为主,IIb-III 以放疗为主,IV 期采取综合治疗。

在 702 例宫颈癌中,鳞癌 630 例,占 89.7%,腺癌 72 例,占 10.3%。年龄 25~87 岁,平均 47.8 岁 \pm 10.65。所有病历均有随访记录,对随访资料不完整(随访中断)者 210 例进行了后续随访,随访方式为信访或电话访问,最终失访者 110 例(按截尾数据处理)。

1.2 Cox 回归生存模型

以危险度 $h(t)$ 作为应变变量(时间变量),将可能的危险因子如患者年龄、分期、肿瘤大小、淋巴结转移、组织分化等指标进行数据量化,并作为协变量引入 Cox 回归方程。

1.3 统计学处理

数据处理采用 SPSS10.0 软件包,方法用趋势卡方检验、Fisher 精确概率法、Cox 回归模型、寿命表法等。

2 结果

2.1 鳞、腺癌主要临床病理参数的分布特征

由表 1 看出,宫颈鳞癌和腺癌生物学行为的不同主要表现在 FIGO 分期、肿瘤大小和淋巴结转移三因素上(趋势卡方检验和卡方检验的 $P < 0.05$),即随着 FIGO 分期进展、肿瘤体积增大,鳞癌所占比例增高,而腺癌比例减少。腺癌在淋巴结转移组的比例高于鳞癌。此外,在年龄分布,无论鳞癌或腺癌发病年龄高峰均位于 35~69 岁组,分别占 86.7%、87.5%,但 35 岁以下者,腺癌所占的比例高于鳞癌,但无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 临床病理参数对宫颈鳞、腺癌预后的影响(单因素分析和多因素分析)

在对 702 例宫颈癌的随访中,随访时间最长 117 月,最短 2 月。按寿命表(LT)法计算生存率,结果表明:宫颈癌的 5 年生存率为 57.4%,鳞癌 5 年生存率为 58.3%,腺癌为 57.3%。单因素分析表明影响鳞癌预后的因素有 FIGO 分期、淋巴结转移、肿瘤大小和组织分化,影响腺癌预后因素有 FIGO 分期、淋巴结转移、组织分化。即分期愈晚、癌细胞分化程度愈差,鳞、腺癌的 5 年生存率则愈低,淋巴结转移者鳞、腺癌的 5 年生存率低于未转移者,肿瘤体积愈大,鳞癌的预后愈差(见表 2)。

在 FIGO 每一期中,鳞癌的生存率均高于腺癌,但差异无显著性。Cox 回归模型多因素分析中,把对宫颈癌预后可能有影响的临床病理参数,如分期、肿瘤大小、分化程度、淋巴结转移、患者就诊时的年龄等因素作为协变量,以危险度(随访的实际月数)作为应变变量(时间变量)引入 Cox 回归方程($a =$

表 1 鳞癌、腺癌主要临床病理参数的分布及构成(%)情况

	鳞 癌		腺 癌		合 计	
	n(%)	组间构成比	n(%)	组间构成比	n	总构成
年龄(岁)						
< 35	48 (7.6)	88.9	6(8.3)	11.1	54	7.7
35~69	546(86.7)	89.7	63(87.5)	10.3	609	86.7
70	36(5.7)	92.3	3(4.2)	7.7	39	5.6
分期						
I	123(19.5)	82.0**	27(37.5)	18.0**	150	21.4
II	246(39.0)	90.1	27(37.5)	9.9	273	38.9
III~IV	261(41.5)	93.5	18(25.0)	6.5	279	39.7
分化程度						
I	52(8.2)	89.7	6(8.3)	10.3	58	8.3
II	352(55.9)	90.1	39(54.2)	9.9	391	55.7
III	226(35.9)	89.3	27(37.5)	10.7	252	36.0
淋巴结转移						
是	51(8.1)	81.0*	12(16.7)	19.0	63	9.0
否	579(91.9)	90.6	60(83.3)	8.4	639	91.0
肿瘤大小						
< 3cm	253(40.2)	86.9*	38(52.8)	13.1	291	41.5
≥ 3cm	377(59.8)	91.7	34(47.2)	8.3	411	58.5

注 : * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 2 临床病理参数对宫颈鳞、腺癌 5 年生存率(%)的影响

	鳞 癌		腺 癌		合 计	
	5 年生存率	χ^2	5 年生存率	χ^2	5 年生存率	χ^2
年龄(岁)						
< 35	56.25		83.33		59.26	
35~69	57.33	0.75	55.00	3.87	57.10	0.70
70	58.33		50.00		57.14	
分期						
I	90.24		74.07		87.33	
II	68.70	171.03**	66.67	11.85**	65.20	172.07**
III~IV	33.89		30.33		33.33	
分化程度						
I	80.25		100.0		83.33	
II	57.72	12.86**	63.89	13.18**	58.51	16.66**
III	57.14		0.00		51.56	
淋巴结转移						
是	29.41		16.67		26.98	
否	59.76	12.05**	65.00	5.96**	60.25	15.22**
肿瘤大小						
< 3cm	68.40		61.80		66.70	
≥ 3cm	50.00	6.23*	42.90	3.04	45.60	4.82*

注 : χ^2 总组间比较值, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 3 宫颈鳞、腺癌 COX 回归方程的变量结果

	宫颈癌		鳞 癌		腺 癌				
	β	P	β	P	β	P			
分期	0.64	0.008	2.87	0.60	0.001	1.83	1.06	0.008	2.87
淋巴结转移	0.67	0.016	1.96	0.85	0.011	2.33	1.52	0.023	4.56
癌细胞分化	0.34	0.01	1.41	0.39	0.005	1.48	/	/	/

注 : 为回归系数, P 为概率, β 为标准回归系数

0.05, $P < 0.05$), 进入方程变量(见表 3)。得出宫颈癌的 Cox 回归方程为 $h(t, x) = h_0(t) \exp(0.64z_1 + 0.67z_2 + 0.34z_3)$, 鳞癌 Cox 回归方程为 $h(t, x) = h_0(t) \exp(0.60z_1 + 0.85z_2 + 0.39z_3)$, 腺癌回归方程为 $h(t, x) = h_0(t) \exp(1.06z_1 + 2.92z_2)$ 。方程中 z_1 、 z_2 、 z_3 的含义分别为分期、淋巴结转移和组织分化。多因素分析提示影响宫颈癌预后主要的因素依次为淋巴结转移、临床分期和癌细胞分化程度。淋巴结转移和临床分期可能是评价宫颈鳞、腺癌预后最重要的临床病理参数指标。

3 讨论

3.1 关于预后分析的方法学问题

由于生存数据不仅包含有生存时间 T , 同时还有截尾数据, 因此造成了研究生存时间的困难, 而 Cox 回归模型(又叫比例风险模型, PHREG)是将协变量对生存期的影响表现为它对危险函数的关系上, 以危险度 $h(t)$ 作为因变量(时间变量), 解决了截尾数据的困难, 使多因素生存分析成为可能。Cox 模型将生存时间和因素之间的关系用回归方式来表示, 使两者之间的关系以数量来表达, 它主要解决了多因素对生存期的影响。该模型主要能在众多预后因素共存的情况下, 排除混杂因素的干扰, 提高预后分析质量, 被公认为是目前生存分析多因素预后评价中较理想的方法。

3.2 宫颈鳞、腺癌临床病理参数对宫颈癌预后的影响

影响宫颈癌预后的因素很多, 最主要的是肿瘤情况, 其次是全身状况及精神心理状态、治疗方法、经济状况。关于宫颈癌临床病理参数对宫颈癌预后影响的文献报道较多, 主要集中于鳞癌, 临床分期^[2]、淋巴结转移^[3]、肿瘤细胞分化程度^[4], 被公认为影响宫颈癌预后的重要因素, 即临床分期高、淋巴结转移阳性、肿瘤细胞分化差为高危因素; 而病理类型^[5]、年龄^[6,7]、肿瘤大小^[8,9] 等因素是否影响宫颈癌预后仍在探讨。本研究从鳞、腺癌分布构成差异探讨了宫颈癌预后, 并采用 Cox 回归模型分析各宫颈癌临床病理参数对宫颈癌预后的影响。

从宫颈鳞、腺癌分布组成上看, 随着患者 FIGO 分期进展、肿瘤体积增大, 鳞癌占的比例增加, 腺癌所占比例减小; 淋巴结转移组腺癌的发生比例高于鳞癌, 也就是说腺癌多内生型, 易于侵犯血管淋巴间隙, 较早发生淋巴结转移。在年龄分布组成上, 鳞、腺癌发病年龄高峰在 35~69 岁, 35 岁以下者腺癌比例增高, 但无统计学意义。根据宫颈鳞、腺癌临床、病理参数的分布, 本研究显示虽然在 FIGO 的每一期鳞癌的生存率均高于腺癌, 但无统计学意义。此结果提示宫颈癌的病理类型可能不能作为评价宫颈癌预后指标。对鳞、腺癌预后的单因素和多因素分析均表明, 淋巴结转移和 FIGO 分期是最重要的预后评价指标。尽管本研究在多因素分析中显示肿瘤大小与宫颈癌预后无统计学相关性, 但单因素分析表明, 宫颈鳞癌的肿瘤体积大小与其预后呈负相关, 即肿瘤体积愈大, 鳞癌的预

后愈差, 而腺癌没有发现这种相关性。因此我们认为肿瘤大小可以作为评价宫颈鳞癌的预后指标, 而不能作为腺癌的预后评价指标。单因素和多因素预后分析表明, 无论鳞癌或腺癌年龄对其预后的影响无统计学相关性。本研究中鳞癌和腺癌的 5 年生存率与组织分化程度呈负相关, 但在多因素分析中, 鳞癌的分化程度进入 COX 回归方程, 而腺癌的未进入, 因此我们认为癌组织的分化程度可以作为评价宫颈鳞癌的主要的预后指标之一, 但可能不能作为宫颈腺癌预后的独立评价指标。

综上所述, 尽管本研究结果与以往研究结果不尽相同, 但本研究从宫颈鳞癌和腺癌临床、病理参数分布特征的组间构成差异, 探讨了它们对宫颈癌预后的影响, 结论有一定的新意。然而本研究也存在一些不足, 如腺癌观察例数较少、资料中存有缺失项, 使得该结论的可扩展性受到限制。

参考文献:

- [1] 连利娟. 林巧稚妇科肿瘤学[M]. 第三版. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 266 - 277.
- [2] Rutledge FN, Mitchell MF, Munsell M, et al. Youth as a prognostic factor in carcinoma of the cervix: a matched analysis[J]. Gynecol Oncol, 1992, 44: 123 - 130.
- [3] Carolyn M, Matthews, Thomas W, et al. Stage I cervical adenocarcinoma prognostic evaluation of surgically treated patients[J]. Gynecologic Oncology, 1993, 49: 19 - 23.
- [4] Fuller AF, Elliott N, Kosloff C, et al. Determinants of increased risk for recurrence in patient undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix[J]. Gynecol Oncol, 1989, 33: 34 - 39.
- [5] Shingleton HM, Bell MC, Fremgen A, et al. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix[J]? Cancer, 1995, 76: 1948 - 1955.
- [6] Serur E, Fruchter RG, Maiman M, et al. Age, substance abuse, and survival of patients with cervical carcinoma[J]. Cancer, 1995, 75: 2530 - 2538.
- [7] Chapman GW. Survival of advanced age females with cervical carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 1992, 46: 287 - 291.
- [8] Gunnar B, Kristensen, Vera M, et al. Tumor size, depth of invasion and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma[J]. Gynecologic Oncology, 1999, 74: 245 - 251.
- [9] Rutledge FN, Mitchell MF, Munsell M, et al. Youth as a prognostic factor in carcinoma of the cervix: A matched analysis[J]. Gynecol Oncol, 1992, 44: 123 - 130.

阴道放置米索前列醇终止早孕 160 例临床效果分析

陕西省南郑县妇幼保健院妇产科(723100) 王 琼

摘要: [目的]探讨米索前列醇终止早孕的最佳剂量和给药途径。[方法]将 310 例停经 80 天内的早孕要求药物终止妊娠的妇女随机分成两组:实验组 160 例(阴道放置米索前列醇组),米非司酮 25mg,每天 2 次,连服 3 天,第 4 天晨来院阴道放置米索前列醇 0.6mg;对照组 150 例(口服米索前列醇组),米非司酮 25mg,每天 2 次,首量加倍,服完 150mg,第 4 天晨来院顿服米索前列醇 0.6mg。[结果]完全流产率实验组为 94.38%,高于对照组的 90%,但无统计学差异($P > 0.05$);胚囊排出时间实验组 3.60 ± 1.81 小时,慢于对照组的 2.26 ± 1.52 小时,有显著性差异($P < 0.01$);流产时平均出血量实验组 16.61 ± 10.21 mL,明显少于对照组的 23.42 ± 12.53 mL($P < 0.01$);流产后阴道流血时间实验组平均为 12.56 ± 5.82 天,明显短于对照组的 20.45 ± 11.34 天($P < 0.01$);胃肠道副反应发生率实验组占 67.5%,明显低于对照组的 89.33%($P < 0.01$)。[结论]阴道放置米索前列醇 0.6mg 继服米非司酮后终止早孕,是一种简便、经济、有效和无侵害性的方法,阴道出血少、流产后阴道流血持续时间短,且胃肠道副反应发生率比口服低,米索前列醇阴道给药比口服给药更好,该药稳定,容易贮存,是终止早孕的好方法,适合于临床推广应用。

关键词 米索前列醇;米非司酮;人工流产;早期妊娠

中图分类号:R719.3⁺1 文献标识码:B 文章编号:1008-2514(2002)05-0276-02

人工流产是一项人为终止妊娠的手术,受术者在生理上承受的前期痛苦较大。而米非司酮配伍米索前列醇终止妊娠是 90 年代以来国内外盛行的药物流产方法,从用于早孕始,已广泛用于中、晚期妊娠引产,小剂量米索前列醇用于计划分娩,取得了明显效果,克服了人工流产的不足。为了寻求一种更安全有效、副反应更小的终止早孕的方法,于 1999 年 1 月至 2001 年 1 月采用阴道放置米索前列醇 0.6mg 与口服米非司酮配伍终止早孕 160 例的临床观察研究,通过与对照组比较,效果明显,报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1999 年 1 月至 2001 年 1 月来院就诊,停经 80 天,自愿要求终止妊娠,年龄在 18 岁至 35 岁之间的妇女,子宫大小与停经时间相符,尿 HCG 阳性,B 超确诊为宫内妊娠,无药物流产禁忌证,无内外科疾患、慢性疾病及药物过敏史,月经规律,近期末接受过激素治疗及口服避孕药、避孕药膜,共计 310 例,随机分组进入实验组 160 例,对照组 150 例,两组在年龄(实验组 25.8 ± 3.9 岁,对照组 26.1 ± 3.7 岁)、职业构成、孕产次方面均具有均衡性($P > 0.05$)。

1.2 药物及用药方法

1.2.1 药物来源

药物选用上海华联制药公司生产的米非司酮,每片 25mg;澳大利亚 searle 药厂生产的米索前列醇每片 0.2mg。

1.2.2 用药方法

实验组(阴道放置米索前列醇)每日上午 8 时及下午 8 时各服米非司酮 25mg,连用 3 天,第 4 日早晨来院,阴道放置米索前列醇 0.6mg 并卧床休息,观察阴道排出物;对照组(口服米索前列醇)米非司酮 25mg 口服,每日 2 次,首量加倍,服完总量 150mg 后第 4 天早晨来院顿服米索前列醇 0.6mg 后继续观察。

1.2.3 临床观察

用药前详细告诉孕妇药物用法、注意事项,回家服完米非

司酮后于第 4 日按时来院用米索前列醇,用后留院观察宫缩、阴道流血量、孕囊排除时间、胃肠道反应。完全流产者可回家,1 月后复诊,并注意阴道流血持续时间。不全流产及出血多者及时清宫,失败者采用吸刮宫手术补救。

1.3 流产效果评定标准

1.3.1 完全流产

用药后排出的组织量与妊娠天数相符,15 天内阴道出血完全停止,尿 HCG 转阴,或虽阴道出血超过 15 天,但 B 超诊断或清宫术证实宫内无组织残留。

1.3.2 不全流产

药流后胚囊停止发育(已死亡)不能排出或有阴道大出血者;排出的组织虽有绒毛,但量小于妊娠天数,尿 HCG 阳性持续 20d 以上,或阴道流血量长时间多于月经量;或 B 超诊断、清宫术证实宫内有残留物。

1.3.3 失败

用药后无组织排出,胚囊存活,B 超见孕囊完整甚至增大,以吸宫术终止者。

1.4 统计学处理

全部资料经整理,汇总后进行统计学处理,计数资料用 χ^2 检验,计量资料用 t 检验。

2 结果

2.1 流产效果

实验组完全流产率为 94.38% (151/160),高于对照组的 90% (135/150),但经统计学处理无显著性差异($P > 0.05$),详见表 1。

2.2 胚囊排出时间

两组胚囊排出时间均以用药后 2~5 小时内比例最高(实验组为 88.05%,对照组为 91.84%),实验组平均为 3.60 ± 1.81 小时,对照组为 2.26 ± 1.52 小时,经统计学处理两组具有显著性差异($P < 0.01$),试验组胚囊排出慢于对照组。详见表 2。

表 1 两组流产效果比较

分组	例数	完全流产		不全流产		失败	
		n	%	n	%	n	%
实验组	160	151	94.38	8	5.00	1	0.62
对照组	150	135	90.00	12	8.00	3	2.00

$\chi^2 = 2.0747$ $P > 0.05$

表 2 两组胚囊排出时间

分组	例数	最短时间(小时)	最长时间	X ± S
实验组	159	3.1	8.5	3.60 ± 1.81
对照组	147	2.5	7.4	2.26 ± 1.52

$\mu = 3.096$ $P < 0.01$

2.3 完全流产者流产时阴道出血量、流产后阴道持续出血天数

实验组流产时出血量平均为 16.61 ± 10.21mL, 对照组为 23.42 ± 12.53mL, 经统计学处理有显著性差异 ($P < 0.05$)。流产后阴道流血持续时间实验组为 12.56 ± 5.82 天, 对照组为 20.45 ± 11.34 天, 统计学处理有极显著性差异 ($P < 0.01$), 实验组流产时出血少, 流产后阴道流血时间短。详见表 3。

表 3 两组流产时出血量及流产后阴道流血持续时间

分组	例数	流产时出血量(mL)	流产后阴道流血天数(天)
实验组	151	16.61 ± 10.21	12.56 ± 5.82
对照组	135	23.42 ± 12.53	20.45 ± 11.34
μ 值		5.0023	7.2729
P 值		< 0.05	< 0.01

2.4 用药后副反应

用药后主要副反应为胃肠道反应, 大部分程度较轻, 无需特殊处理。实验组发生副反应者占 61.25%, 对照组发生副反应者占 94%, 经 χ^2 检验, 实验组副反应发生率明显低于对照组 ($P < 0.01$)。详见表 4。

表 4 两组流产时药物副反应比较

分组	n	恶心		呕吐		腹痛		腹泻		总计	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
实验组	160	15	9.38	7	4.38	97	60.63	13	8.13	98	61.25
对照组	150	50	33.33	38	25.33	136	90.67	18	12.00	141	94.0

$\chi^2 = 20.045$ $P < 0.01$

3 讨论

米非司酮是作用于受体水平的新型抗生育药物, 它主要作用于子宫内膜的孕激素受体 (PR), 通过与受体结合而竞争性地阻断孕酮的作用, 引起蜕膜和绒毛膜变性, 导致出血和 HCG 水平急剧下降, 内源性前列腺素释放, 促进宫颈软化并导致流产。张立会等^[1] 研究也证实了米非司酮终止妊娠的机理是拮抗全部或大部分孕酮的受体, 阻断孕酮的作用而达到流产的目的, 且其作用部位主要在蜕膜, 即羊膜和绒毛也是米非司酮的作用部位。米非司酮配伍米索前列醇, 共同作用于宫颈, 使之软化、扩张, 利于胚胎、子宫蜕膜的排出, 可有效地终止早期妊娠。本文分析了采用口服米非司酮与阴道放置米索前列醇终止早孕 160 例资料, 其完全流产率为 94.38% 高于对照组的 90%, 但无统计学差异 ($P > 0.05$)。药物流产时避免了直接吸刮宫术时扩张宫颈及吸刮宫时痛苦大、副作用多的缺点, 即使发生不全流产或胚胎组织未流出, 也可使宫颈软

化、扩张, 大部分妊娠组织分离、脱落、易刮出, 且子宫已收缩、壁厚、有一定张力, 不易造成子宫穿孔等损伤。

米索前列醇阴道放置, 局部粘膜吸收能力比胃粘膜吸收慢^[2], 故胚囊排出时间实验组长于对照组。但局部粘膜吸收时胃肠道副作用少, 比口服更安全, 可能是因为局部用药吸收慢, 子宫靶器官先吸收药物而产生宫缩, 进入血液后再分布于胃肠道的稍少、慢, 且子宫收缩早、强而遮盖胃肠平滑肌收缩所产生的不适, 故出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻者少且轻。

米索前列醇阴道放置可持续发挥药物的效应, 长时间作用于子宫, 以利于子宫复旧^[2], 加之克服了米索前列醇口服时的首关消除效应(肝脏破坏、降解), 故流产时出血少, 流产后促进子宫复旧, 缩短了流产后阴道流血持续时间。本资料实验组流产时出血少, 流产后阴道出血持续时间短证实了该论点。部分对象胚胎排出时, 药片未排出, 未完全融化, 窥器检查时见药片在阴道穹窿部, 此时虽完全流产, 仍可持续发挥药物的效应, 促进子宫复旧, 减少阴道出血^[3]。虽出血量少、持续时间短, 但胚囊排出慢于对照组之特点, 证实阴道放置米索前列醇局部药物吸收慢于口服给药, 而持续作用时间长。药物流产能减少出血的原因是药物能促使子宫收缩, 并能软化、扩张宫颈以及使绒毛、蜕膜变性、坏死、脱落, 以致妊娠组织完整排出。即使未完整排出, 清宫也能较容易地清出残留组织, 手术时间短、出血少、减少了药流后阴道反复出血, 时间长的弊端^[4]。但药物流产后阴道出血时间相对较长并导致一些并发症的发生, 仍是药物流产的最大缺憾, 这一问题可能与多种因素有关, 如子宫因素、胎囊因素及药物吸收的个体差异, 受体敏感度不同等^[5]。凡无清宫条件的单位, 发生不全流产未能及时清宫者容易引起大出血、失血性休克, 临床上仍可见到, 故国内学者认为该药不宜供无清宫、输血条件的个体医、乡村级医院使用, 更不能在未确诊宫内妊娠时自行购药服用, 以免发生不全流产大出血或误用于宫外孕引起破裂发生腹腔大出血, 危及孕妇生命安全。药物流产后阴道出血时间长时, 应采取综合措施防治, 若达 2 周以上者需及时清宫, 减少出血, 尽快恢复月经周期。

阴道放置米索前列醇配伍米非司酮抗早孕, 具有流产率高、用药方便、副作用少、费用低、易贮存、易推广的优点, 同时避免了人工流产手术可能出现的子宫穿孔, 刮宫过深导致内膜基底层损伤、宫腔粘连等并发症, 特别对那些过度前倾、后倾、宫颈坚硬、疤痕子宫、双角子宫妊娠等病人较适合, 并且对医疗设备条件要求不高, 是值得推广的一种好方法。

参考文献:

- [1] 张立会, 胡秀英, 李荷连, 等. 米非司酮对人蜕膜、羊膜及绒毛膜雌、孕激素受体的影响[J]. 白求恩医科大学学报, 1999, 25(6): 732.
- [2] 林萍. 阴道放置米索前列醇终止早孕临床效果分析[J]. 中国厂矿医学, 2001, 14(2): 131.
- [3] 李风莲. 阴道放置米索前列醇终止早孕临床效果分析[J]. 生殖医学杂志, 1996, 5(3): 150.
- [4] 彭贵兰, 王瑾. 米非司酮配伍米索前列醇终止 10~14 周妊娠的安全性与有效性[J]. 生殖与避孕, 1998, 18(2): 114-115.
- [5] 段云葵, 等. 药物流产胚囊滞留机理探讨与临床处理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 1996, 12(5): 310.

85 例子痫的临床分析

陕西省汉中市中心医院妇产科(723000) 赵 莉

摘要 :[目的]了解 20 年来我院子痫的发病情况及其对母儿预后的影响 ,重点讨论子痫的预防。

[方法]回顾性分析 1980 年 1 月至 1999 年 12 月住院的子痫患者 85 例 ,对 1980 年 1 月 ~ 1989 年 12 月及 1990 年 1 月 ~ 1999 年 12 月两阶段的子痫发生率、分娩方式比较 ,采用 χ^2 检验。[结果]后 10 年子痫发生率明显低于前 10 年 ($P < 0.01$) ,前 10 年子痫构成以院外为主 ,近 10 年子痫的构成发生变化 ,院内子痫居多。孕产妇死亡 3 例 ,死于并发症 ;围产儿死亡 8 例 ,其中死胎、死产各 1 例 ,新生儿死亡 6 例 ,均为重度窒息。[结论]加强孕期保健宣教 ,母婴监护及院内管理 ,开展妊高征的预防、早期诊断和治疗 ,适当时机及方式终止妊娠 ,有望降低妊高征子痫发生率及孕产妇、围产儿死亡率。

关键词 妊高征 ;子痫 ;预防

中图分类号 :R714.24⁺5 文献标识码 :B 文章编号 :1008 - 2514(2002)05 - 0278 - 03

妊高征 ,特别是重度妊高征严重威胁母婴安全与健康 ,迄今仍是孕产妇及围产儿死亡的主要原因之一^[1]。本文通过 20 年的临床回顾性总结 ,了解重度妊高征——子痫的发病情况及其对母儿预后的影响 ,重点讨论子痫的预防。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1980 年 1 月至 1999 年 12 月在汉中市中心医院分娩总数为 19 852 例 ,妊高征 1 490 例(占 7.5%) ,子痫 85 例 ,占分娩总数的 0.43% ,妊高征中子痫发生率为 5.7%。年龄 19~34 岁 ,平均 24.05 岁 ,以农民居多 63 例占 74.1%。初产妇 80 例 ,经产妇 5 例。单胎 81 例 ,双胎 4 例。发病孕周 31~42 周 ,平均 38.44 周。抽风次数最少 1 次 ,最多 15 次 ,平均 3.12 次。按首次发生场所划分院外子痫 58 例 ,院内子痫 27 例。按首次发作时间划分产前子痫 36 例 ,产时子痫 32 例 ,产后子痫 17 例。产前检查 8 次者 19 例 ,4~7 次 32 例 ,0~3 次 34 例。诊断按妇产科学第 4 版为准。

1.2 药物治疗

妊高征患者入院或子痫发作时即给予硫酸镁解痉治疗 ,硫酸镁 2.5g 加入 10% 葡萄糖液 20mL 稀释 ,5 分钟静推 ,继之给予静滴 ,速度每小时 1.5g 为宜 ,日总量 15~20g。镇静给冬眠 1 号 1/2 量肌注或安定注射液 10~20mg 静推 ,4~6 小时后酌情重复。甘露醇脱水降颅压 ,抗感染扩容治疗。当收缩压 > 23.94kPa(180mmHg)或舒张压 > 14.7kPa(110mmHg)时 ,为防止发生脑血管意外 ,给予降压药 ,常用酚妥拉明 20~40mg 加入 5% 葡萄糖液 500mL 中静滴。

1.3 统计学处理

用 χ^2 检验 ,四格表确切概率法。

2 结果

2.1 子痫发生的季节 ,(见表 1)。

表 1 不同季节子痫发生率

	1~3月	4~6月	7~9月	10~12月	合计
例数	20	12	13	40	85
(%)	23.5	14.1	15.3	47.1	100

2.2 分娩方式及转归

经阴道自然分娩 44 例 ,臀位助产 3 例 ,行胎吸术 12 例 ,

产钳术 10 例 ,剖宫产 14 例。另 2 例因孕龄 32~33 周 ,产前子痫好转后自动出院。孕产妇及围产儿并发症(见表 2 表 3)。

表 2 孕产妇并发症

	早产	羊水过多	胎盘早剥	脑水肿 脑疝形成	心衰肺水肿	肾衰	产后出血	产褥感染
例数	7	1	1	2	3	1	7	4
%	8.23	1.18	1.18	2.35	3.53	1.18	8.23	4.71

其中孕产妇死亡 3 例 ,死因 2 例为脑疝形成 ,1 例为心衰、肺水肿。

表 3 围产儿并发症

	死胎	死产	胎儿畸形	IUGR	胎儿窘迫	新生儿窒息 Apgar 评分 0~3 4~7	羊水吸入性肺炎	颅内出血
例数	1	1	1	10	35	10 54	2	2
%	1.15	1.15	1.15	11.49	40.23	11.49 62.07	2.30	2.30

共有围产儿 87 例(双胎 4 例 ,2 例孕妇自动出院) ,围产儿死亡 8 例 ,占 9.20% ,死胎 1 例 ,死产 1 例(胎盘早剥) ,新生儿死亡 6 例(均为重度窒息 ,其中早产儿 1 例 ,1 例抢救后并发胎粪吸入性肺炎 ,呼衰 ,1 例并发颅内出血)。

2.3 子痫发生率、分娩方式比较(见表 4)。

表 4 子痫发生率、分娩方式比较

年份	分娩总数	子痫 发生类型			发生场所		分娩方式				
		n	%	产 前 产 时 产 后	院内	院外	自然分娩	阴道助产	剖宫产		
1980~1989	9 144	64	0.70	32	24	8	15	49	35	19	8
1990~1999	10 708	21	0.20	4	8	9	12	9	9	6	6
χ^2 值			29.363								2.851
P 值			<0.01								>0.05

3 讨论

3.1 子痫的发生与季节和保健的关系

妊高征在冬季和初春寒冷季节和气压升高的情况下易发病 ,因为气温和气压的变化可使人体血管收缩 ,血流发生明显

的变化,使血液浓缩,血容量下降,从而诱发。本组资料子痫发生于 10~12 月份 40 例(47.1%),在此季节,尤应加强产前检查。本资料中农村妇女子痫发生率明显高于城市居民,这与本地区是以农村人口聚集为主有关。而且许多妇女保健意识不强,整个孕期无一次产前检查或偶尔行 1~3 次不正规的产前检查者共 34 例(占 40%),往往就诊时病情已很重。文献报道,179 例子痫中 34 例(19%)是个人错误,没有产前监护机构,或没有按指定的监护计划执行^[2]。因此,应对育龄妇女以及社会成员进行健康教育,使其了解妊高征的本质和对母婴的危害,促使孕妇自觉地从妊娠早期进行定期的产前检查。近 10 年,随着各基层医疗单位孕期保健的加强,三级围产保健网的建立,孕妇自身保健意识的增强,子痫的发生率较前 10 年已明显下降。

3.2 妊高征的监测与治疗

3.2.1 积极治疗妊高征,避免子痫发生,适时终止妊娠是关键

妊高征是孕期特有的疾病,适时终止妊娠是治疗重度妊高征的有效方法,可减少母儿的发病率及死亡率。据文献报道,用生化方法检查胎肺成熟期,有高血压病者比正常妊娠约提前 2 周,其峰值在 33 周^[3],因此对于重度妊高征的胎儿早期终止妊娠不必过分顾虑。一旦胎肺成熟即应使胎儿尽早脱离不良的宫内环境。对 36 孕周者应尽快终止妊娠,对 33~36 孕周者应进行胎盘功能测定,胎儿成熟度测定,如提示胎肺成熟可考虑终止妊娠,而对孕 33 周以下者,由于胎肺不成熟,死亡率高,可给促胎肺成熟治疗,为选择终止妊娠的适当时机创造条件。卢海英报道,重度妊高征 37 周胎儿窘迫,新生儿窒息,吸入性肺炎发生率增高,以为孕 34~36⁺6 周终止妊娠时机最好^[4]。有条件分娩者应缩短产程,病情严重,不能在短期内经阴道分娩者则宜采用剖宫产结束分娩。子痫患者经治疗后 2~24 小时可考虑行剖宫产结束分娩。本组资料前后 10 年子痫的构成有明显差异,前 10 年以院外子痫为主,而近 10 年院内子痫发生增多,共 12 例均为足月妊娠。其中 4 例入院诊断为妊高征,1 例先兆子痫,未能尽快终止妊娠,2 天后发生产前子痫;另 1 例多次阴道诱导宫缩无效,于入院第 9 天才考虑手术,术后 4 小时发生子痫。

3.2.2 加强产时、产后的监护

妊娠本身即使不合并先兆子痫,中枢神经系统趋向于交感神经占优势,先兆子痫是交感神经处于过度紧张状态^[5]。临床产后子宫收缩影响产妇血液动力学改变,加上外界刺激,产妇情绪焦急、忧虑、恐惧,增加了先兆子痫和子痫的发生^[6,7]。近 10 年 12 例院内子痫中,产程进展异常的 4 例,2 例于阴道检查和产钳时发生,2 例入院时血压正常,产程中未监测血压,突然子痫发生;产程中血压首次升高的有 2 例,只含服“心痛定”降压,未予足够重视,致产后子痫发生。故产程中应严密注意产妇的精神状态,产程进展及血压变化,加强院内管理,提高产科质量尤为重要。

3.3 妊高征的预测和预防

3.3.1 心理因素预测

不良社会心理因素在妊高征明显高于正常组^[8],建议凡具有不良社会、心理因素的孕妇应视为高危妊娠,对其进行系统管理,设法消除不利因素。

3.3.2 口服钙剂的预防

通过流行病学和动物实验,表明钙摄入量不足,血钙水平低,细胞内钙离子增加可致高血压^[9]。妊娠期间母体为了适应胎儿生长发育的需要,钙的需求量明显增加,使血钙浓度相对降低,同时肾小球滤过率增加也使尿钙排泄增加,而且雌激素又抑制母体对骨钙的重吸收,所以孕期处于低钙状况^[10]。Belizan 通过采用不同剂量(1g, 1.5g, 2g)的钙进行补钙实验,发现补钙与血压之间存在“量效关系”,以 2g/天效果较佳^[11]。丛克家等对照研究结果表明,自孕 20 周每日补充 2g 钙的孕妇其妊高征发病率为 7.5%,而对照组为 16.5%,差异显著^[12]。

3.3.3 维生素 E 预防重度妊高征

近年的研究表明,血管内皮损伤可能是妊高征发病机理的中心环节,脂质过氧化可能就是造成血管内皮损伤的原因,而维生素 E 具有抗氧化功能这一特性。谭永玲^[13]报道,轻度妊高征服用维生素 E(维生素 E 0.1/次,3 次/日,直至预产期)平均动脉压,重度妊高征发生率及剖宫产率明显低于对照组。对预防轻度妊高征发展为重度妊高征有重要价值。

南京东南大学医学院附属中大医院对 296 例孕妇的前瞻性研究表明,孕中期(26 周左右)尿钙 3.23mmol/L 及尿钙/肌酐 0.42 对预测妊高征有一定作用。同济医科大学附属协和医院对 130 例孕妇前瞻性研究指出,血浆纤维结合蛋白水平应以 475mg/L 为切点,预测胎儿生长迟缓的敏感性为 57.1%,特异性为 95.7%;以 460mg/L 为切点预测妊高征的敏感性为 42.90%,特异性为 91.40%。北京妇产医院对 432 例孕妇追踪检查孕中期血 HCG 2.0、2.5、3.0 预测重度妊高征的敏感性均为 50.00%,特异性分别为 88.70%、93.00%、97.00%^[8]。

参考文献:

- [1] 刘棣临,邢淑敏,盖铭英.全国妊高征及其并发症的诊断及处理学术研讨会纪要[J].中华妇产科杂志,1993,28:262.
- [2] Sibai BM, Abdella N, Spinnato A, et al. The incidence of non-preventable eclampsia[J]. Am J Obstet Gynecol, 1986, 154: 581-586.
- [3] 桶口诚一.胎肺成熟和最佳分娩时期[J].国外医学妇产科学分册,1987,6:348.
- [4] 卢海英,郭晓玲.重度妊高征及围产儿预后分析[J].现代妇产科进展,2001,10(4):318.
- [5] Atkinson W, Guinn D, Owen J, et al. Does magnesium sulfate effect the length of labor induction in women with pregnancy-associated hypertension[J]? Am J Obstet Gynecol, 1995, 173: 1219-1222.
- [6] Lewinsky RM, Riskin M. Autonomic imbalance in preeclampsia[J]. Evidence for increased sympathetic tone in response to the supinepressor test[J]. Obstet Gynecol, 1988, 91: 935-939.
- [7] Tapio K, Vilho H, Raimo R, et al. Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia[J]. Obstet Gynecol, 2000, 95: 487-490.
- [8] 侯存明,邢涉敏.全国妊娠高血压综合征基础与临床研究学术研讨会会议纪要[J].中华妇产科杂志,2001,4:201.
- [9] 周长钰.钙与高血压[J].天津医学,1988,16:125.
- [10] 赵艳梅,叶惠方.妊高征与缺钙[J].中华妇产科杂志,1993,28:172.

[11] Belizan JM . Lopez Jaramillo Preliminary evidence of calcium supplementation on blood pressure in normal pregnant women [J] . Am J Obstet Gynecol ,1983 ,146(2) :175 .

[12]丛克家 ,迟绍霖 ,刘桂荣 . 钙与妊高征[J] . 中华妇产科杂志 ,1993 ,11 :658 .

[13]谭永玲等 . 维生素 E 预防重度妊高征的临床研究[J] . 实用妇产科杂志 ,1997 ,6 :313 .

略阳县综合性妇幼卫生贷款项目 儿童保健指标分析

陕西省略阳县妇幼保健站(724300) 赵德学 张桂琴 方汉琴

摘要 :略阳县是综合性妇幼卫生贷款项目县之一 ,1995 年正式启动。为了了解略阳县项目实施 7 年来 ,7 岁以下儿童保健主要指标达标情况 ,本文对 1995 年 ~ 2001 年的儿童保健服务及健康指标进行了分析。结果显示婴儿死亡率 2001 年为 21.17‰(项目要求降至 60‰以下) 5 岁以下儿童死亡率 2001 年为 22.02‰(项目要求降至 70‰以下) 均达到项目的目标要求。7 岁以下儿童保健管理率逐年上升。由此可见 项目实施后妇幼保健管理服务及儿童健康水平明显提高。

关键词 项目 ;妇幼保健 ;指标分析

中图分类号 :R172 文献标识码 :B 文章编号 :1008 2514(2002)05 0280 02

综合性妇幼卫生保健项目是世行贷款项目之一 ,其总目标是降低孕产妇和儿童的死亡率及发病率。自 1995 年项目启动以来 ,通过妇幼卫生综合服务能力的提高 ,三级妇幼保健网络的巩固 ,人才培养力度的加大 ,健康教育知识的宣传 ,孕产妇及儿童系统管理的全面开展 ,使我县的儿童死亡率明显降低。

1 资料与方法

1.1 资料来源

1995 ~ 2001 年项目实施以来我县 7 岁以下儿童卫生保健服务及健康状况资料。

1.2 资料收集

采用村—乡—县逐级上报和年度回顾补漏的方法收集信息资料。

1.3 数据分析

采用卫生统计学处理。

2 结果与分析

2.1 卫生服务利用指标

2.1.1 儿童保健管理

7 岁以下儿童保健管理率逐年提高 ,1995 年项目启动时为 38.48% ,在 2001 年明显提高到 82.31%。3 岁以下儿童系统管理率由 1995 年的 11.48% 提高到 2001 年 71.61%。四个月内母乳喂养率由 1995 年的 40% 上升到 2001 年的 85% 以上。儿童计划免疫“四苗”接种率一直保持在 95% 以上。

2.1.2 小儿急性呼吸道感染及腹泻管理率

1995 年分别为 27.54% 和 25.19% 2001 年提高到 90.91% 和 93.38%。

2.2 健康指标

5 岁以下儿童死亡率 ,婴儿死亡率 ,新生儿死亡率明显下降(见表 1)。新生儿破伤风死亡率由 1992 年 8.28‰ 下降到 1995 年 0.48‰ ,从 1996 年到 2001 年这六年无 1 例发生。5 岁以下儿童呼吸道感染死亡率由 1995 年 261.59/10 万下降到

2001 年的 85.39/10 万。

表 1 5 岁以下儿童死亡情况

健康指标	1992 年	1995 年	2001 年
5 岁以下儿童死亡率(‰)	111.73	81.43	22.02
婴儿死亡率(‰)	99.56	77.14	21.17
新生儿死亡率(‰)	78.54	38.57	16.96

2001 年与 1995 年比较 , $P < 0.05$

2.3 5 岁以下儿童死亡率下降速度

5 岁以下儿童死亡率、婴儿死亡率和新生儿死亡率 ,在 1992 年基调的基础上 ,分别下降了 80.29% ,78.74% 和 78.41%。平均年下降速度分别为 70.27% ,64.47% 和 44.16%。

2.4 婴儿死因顺位及死亡地点

1995 年到 2001 年婴儿死因前三位为肺炎、新生儿窒息、早产及低出生体重儿 ,与 1992 年基调一致。1995 年意外及先天异常为第四、第五位死因。2001 年先天异常上升为第三位 ,意外死亡为第四位。死亡地点 1995 年家中占 60% ,县级以上医院占 16% ,乡卫生院占 12% ,与 1992 年基调基本一致(家中 76.11% ,县级医院 9.44% ,乡级医院 6.67%)。2001 年县级以上医院占 56% ,乡卫生院占 44%。家中 ,途中及其他无一例。

3 讨论

3.1 项目指标完成情况

我县项目实施 7 年来 ,5 岁以下儿童死亡率 ,婴儿死亡率及新生儿死亡率均降到项目的要求指标。项目结束时的 2001 年 5 岁以下儿童死亡率为 22.02‰ ,明显低于 1995 年的 81.43‰ ,有显著性差异 ($P < 0.05$) ;婴儿死亡率 2001 年为 21.17‰。比 1995 年有显著下降 ($P < 0.005$) ;新生儿死亡率 2001 年为 16.96‰ ,比 1995 年有明显下降 ($P < 0.05$)。儿童死亡率的降低是该项目实施后表现出的最显著效果。

3.2 儿童保健管理指标的明显提高

项目实施以来 ,通过培训 ,强化妇幼保健规范化管

理,对目标人群进行健康教育、知识宣传等等,从而提高了我县妇幼保健水平及广大人民群众的自我保健意识。同时对急救设备、医疗用房等硬件建设的投入,为基层儿童保健工作提供了方便,医疗服务得到了保障。

3.3 婴儿死亡原因及死亡地点有所改变

从死亡原因来看,2001 年前三位死因与 1992 年、1995 年一致。但意外死亡及先天异常有上升趋势,说明加强安全教育和防范措施以及降低先天异常发生势在必行。从死亡地点分析,小儿患病在县级以上医院及乡卫生院就医者明显增加。从而说明人们对医疗保健水平要求在不断提高,同时,也反映了乡级医疗机构的服务水平通过项目工作的实施有了较大提高,更说明了还需进一步加强对内儿科医生的专业技术培训

及强化。

儿童保健管理及三岁以下儿童系统管理的提高,从而使 7 岁以下儿童死亡率明显降低。随着儿童保健管理工作的加强,系统管理的提高使婴儿死亡率也随之下降,说明项目工作得到了落实,并有显著成效。

通过我县项目工作的实施,儿童保健服务水平的提高,婴儿死亡率的降低,为我们今后的工作又提出了新的、更高的要求和工作重点。首先我们要加强项目工作的巩固与提高;其次要对重点人群提供更好的服务;尤其在孕产妇保健方面,为优生优育,降低出生缺陷,提高人口质量多作工作,同时要加强出生缺陷的监测。

影响母乳喂养的开奶行为分析

陕西省略阳县县医院妇产科(724300) 沈玉英

陕西省略阳县妇幼保健站(724300) 方汉琴 罗翠珍

摘要:本文调查分析了略阳县医院和略阳铁路医院 430 名住院分娩产妇的开奶行为及其与新生儿期母乳喂养的关系。调查结果,产后 24 小时内开奶率为 14.4%,平均开奶时间为 52.8 ± 24.6 小时;婴儿开奶前喂养率为 69.3%,奶瓶使用率为 73.9%,奶瓶喂养率为 57.7%。新生儿期母乳喂养与产后开奶时间、婴儿开奶前喂养及奶瓶喂哺等因素有明显相关($P < 0.01$)。提出在具备住院分娩母婴同室的地区,仍应积极开展母乳喂养健康教育。

关键词:母乳喂养;住院分娩;健康教育

中图分类号:R174⁺.4 文献标识码:B 文章编号:1008-2514(2002)05-0281-02

为探讨孕产妇住院分娩后母婴同室影响母乳喂养成功的因素,为提高母乳喂养率提供干预依据,本文对我县两所县级医院 430 例产妇的开奶行为及其与新生儿期母乳喂养的关系进行了调查分析。

1 材料与方法

1.1 调查对象

为 2000 年 1 月~2000 年 12 月略阳县医院和略阳铁路医院 2~6 月龄婴儿的母亲,住院分娩后母婴同室并给婴儿开过奶者(因母婴健康因素影响开奶和哺乳者除外)共 430 名。

1.2 方法

采取 1 人 1 表逐项询问的方法。询问内容包括产妇及婴儿一般情况;产后开奶时间;开奶前喂养以及奶瓶使用情况;新生儿期喂养方式等。根据喂养方式,将调查对象划分为母乳组和非母乳组(含混合喂养和人工喂养)进行分析。

1.3 喂养方式的划分标准

1.3.1 母乳喂养

新生儿期只哺母乳,不用其它乳类或代乳品者。

1.3.2 混合喂养

新生儿期除哺母乳外,还需补充其它乳类或代乳品者。

1.3.3 人工喂养

指开奶后母亲“缺乳”而完全以其它乳类或代乳品喂养者。

2 结果

本次调查 430 名产妇和婴儿,其新生儿期以母乳喂养者

260 人,占 65.1%;非母乳喂养者 170 人,占 34.9%,其中混合喂养 124 人,人工喂养 46 人。

2.1 开奶时间

430 名产妇在分娩后 24 小时内给婴儿开奶者 62 人(14.4%),其中只有 12 人(2.8%)在产后 12 小时内开奶,在 24~48 小时内开奶者 130 人(30.2%);48 小时~72 小时开奶者 214 人(49.8%);72 小时以上开奶者 24 人(5.6%)。开奶时间最早者为产后 3 小时,最晚者为产后 124 小时。平均开奶时间为产后 52.8 ± 24.6 小时。非母乳组产后平均开奶时间明显晚于母乳组,差异有显著性意义(见表 1)。

表 1 产后开奶时间比较($\bar{x} \pm SD$)

组别	人数	产后开奶时间	t 值	P
非母乳组	170	60.70 ± 21.80		
母乳组	260	47.71 ± 25.01	3.91	< 0.05

2.2 开奶前喂养及奶瓶使用情况

430 名婴儿开奶前喂过糖水和(或)牛奶者 298 人,开奶前喂养率为 69.3%,其中用奶瓶喂哺者 248 人(占 82.8%),奶瓶喂哺率为 57.7%。

430 名婴儿开奶前使用过奶瓶者 318 人,除上述 248 人喂糖水和/或牛奶外,另有 70 名用奶瓶喂中药或(和)白开水,奶瓶使用率为 73.9%。

非母乳组开奶前喂养率、奶瓶使用率及奶瓶喂养率明显高于母乳组,经统计学处理有显著性差异(见表 2),表明开奶前喂养,特别是用奶瓶做喂具喂养,可影响母乳喂养。

表 2 开奶前喂养、奶瓶喂养、奶瓶使用情况

组别	人数	开奶前喂养		奶瓶使用		奶瓶喂养	
		人数	%	人数	%	人数	%
非母乳组	170	146	85.9	152	89.4	132	77.60
母乳组	260	152	58.5	166	63.8	116	44.6
χ^2		18.16		17.44		22.97	
P		<0.01		<0.01		<0.01	

3 讨论

3.1 关于开奶时间

目前国内外一致认为,产后应尽早开奶,帮助母亲在产后半小时内开奶。近年来,我国不少地区对产科管理体制进行了重大改革,实行母婴同室,目的是为了婴儿能早吸吮、按需哺乳创造条件,提高母乳喂养率。我县各县级医院虽然具备母婴同室的条件,但早开奶率仍很低,产后 24 小时内开奶率只有 14.4%,49.8% 的产妇在产后 2~3 天才给婴儿开奶,这与人们普遍接受“奶胀开奶”和产后 2~3 天开奶的传统观念有关。

3.2 关于开奶前喂养

开奶前喂养是指哺乳前喂给婴儿代乳品、牛奶或糖水。目前,我国城乡均存在开奶前喂养的习惯,在农村显得尤为突

出。本文资料中,开奶前喂养、奶瓶喂养和奶瓶率使用在母乳组与非母乳组之间存在显著性差异,正说明了三者对母乳喂养的直接影响。据卫 贷款项目推荐的有关母乳喂养的适宜技术认为,开奶前喂养无必要,因为少量的初乳已能满足正常新生儿的需要。只要做到早开奶,按需喂哺,妈妈就有足够乳汁哺喂婴儿。

3.3 积极开展母乳喂养健康教育

母乳喂养能否成功,关键是要有一个成功的开始。正确的开奶是母乳喂养成功开始的基础。从本文调查结果看,在具备母婴同室条件的我县城内两所县级医院,仍然存在开奶时间普遍较晚,开奶前喂养比例过高等不正确的开奶行为,表明在具备住院分娩条件的医院,仍应积极开展母乳喂养健康教育。特别是在农村乡镇卫生院分娩的产妇,更应加大对母乳喂养知识的宣传力度。通过健康教育,把母乳喂养知识、技术传授给每位母亲,特别是在孕期保健对孕妇的宣教和医院产科对妈妈的指导帮助非常重要。产科应建立母乳喂养指导责任制护理,鼓励早开奶,按需喂哺,不给新生儿添加其它食物和饮料,保证每个健康的产妇都能在母乳喂养上有个成功的开始。这对促进母乳喂养率的提高具有重要意义。

略阳县妇幼保健工作现状分析与对策

陕西省略阳县妇幼保健站(724300) 赵德学 方汉琴

陕西省略阳县卫生局(724300) 高永庆

摘要:针对略阳县妇幼保健工作存在的问题,如三级妇幼保健网的结构与目标人群对卫生保健日益增长的需求不相适应,现行的预防保健经济体制与发展农村卫生保健事业不相适合等,提出深入进行妇幼保健体制改革,健全预防保健补偿机制等对策。

关键词: 妇幼保健;现状;对策

中图分类号:R172 文献标识码:B 文章编号:1008-2514(2002)05-0282-02

为了深入了解我县妇幼卫生工作现状,认真探讨和研究解决新形势下促进妇幼卫生工作发展的新举措,现就我们日常监督指导工作调查收集到的情况整理分析如下:

1 现状

1.1 三级妇幼保健网的结构与目标人群对卫生保健日益增长的需求不相适应

随着市场经济的发展和计划生育国策的落实,我县农村妇幼保健需求发生了极大的变化。纵观我县人口结构,65 岁以上老年人口占总人口的比重为 7.15%,0~7 岁儿童占总人口比重为 8.22%,育龄妇女占总人口比重为 22.18%,这三种人群占总人口比重为 37.55%,其中孕产妇比重占总人口的 10.18%。由此可见,加强目标人群的预防保健工作已显得十分迫切。由于农村经济有了迅速发展,农村目标人群与城镇目标人群一样希望得到系统的保健服务,要求就近有比较稳定、技术水平和服务能力较强的妇幼保健专业人才给予提供优质的医疗保健服务。然而,从我县三级保健网结构的现状看,尚有不少问题有待进一步解决。首先,县级妇幼保健机构

由于受多年传统医学模式的影响,国家投资卫生事业的经费有限,致使妇幼保健结构成为薄弱环节。目前,县级妇幼保健机构严重存在房屋设备、技术力量不配套,人员老龄、知识老化,适应不了妇女儿童疾病预防、系统保健、婚姻保健、计划生育技术指导的需要。

乡镇卫生院,由于财政拨款逐年减少,普遍实行了以经济效益与工资挂钩,部分乡镇实行了承包经营责任制,导致妇幼专干严重存在“两不专”(人员不专职,经费不全额专补)的问题。妇幼医生固定兼职从事医疗、会计、出纳、护理、药房等专业者占 81%,县财政虽然对妇幼医生普遍按档案工资的 60% 实行定向定额补助,但大部分卫生院妇幼医生的定额补助搞了平均分配,并给妇幼医生普遍实行了定额业务。

村级妇幼保健机构由于个体行医占主体,使开展预防保健工作失去了巩固的阵地。村卫生员从事防保工作劳务报酬虽然由县财政年补助 60 元,但村级报酬得不到合理解决,严重影响了村级防保任务的落实。

综上所述,可以看出目前三级妇幼保健网的现状是具有

一定的保健机构存在,但患有严重的“营养不良”症,乡卫生院的妇幼专干可以说是逐步形成为虚设机构,严重存在“三多两不专”(初级人员多、兼职多,新手多;人员不专职,经费不全额专补)的问题,村级卫生组织解体,队伍不稳定。其几何结构是“倒三角”形,头重脚轻,下面工作松垮与我们面临的服务工作对象是一个“正三角”形的几何形态不相适应,不利于《母婴保健法》、《妇女发展纲要》、《儿童发展纲要》和人人享受卫生保健权利的贯彻落实。

1.2 现行的预防保健经济体制与发展农村卫生保健事业不相适应

目前,预防保健机构面临的主要矛盾是三级预防保健网提供的卫生保健服务与社会日益增长的需求不相适应。究其原因,主要存在以下弊端:

其一,我县对防保机构现行的经济体制是“定向”“定额”“包干”制,这种定向定额包干的体制脱离了我国目前的基本国情,成为事业发展的“桎梏”。由于在管理上片面强调预防保健的福利性质,违背了价值规律,使防保机构在经济上形成了一个“剪刀差”。据 2001 年统计,县妇幼保健站财政预算补助 10.53 万元,但实际支出职工工资、退休人员经费、用于基层保健的公业务费达 14.50 万元,业务活动经费十分紧缺,更谈不上对设备更新。

其二,预防保健补偿机制不健全。首先反映在财政补偿机制不健全。防保机构属全额单位,但实际不足全额补助标准。二是价格体系不健全。已开展的部分有偿服务实行低成本收费或不计成本只收取劳务费。三是农村贫困人口面广人多,有病无钱治,检查无资金,有时只好无偿服务或仅收取药品费。

由于国家补偿机制和市场补偿机制不健全,使预防保健服务的活劳动消耗和物化劳动消耗得不到合理的补偿,预防保健机构不能维持“简单再生产”和“扩大再生产”,机构越办越穷,工作越搞越滑坡。

1.3 防保队伍素质与提高农村群体卫生保健工作质量不相适应

目前,我县保健队伍人员短缺,妇幼保健人员国家规定应按人口 1 1 万的比例配备,山大林深,交通不便的山区是按 1 15 000 的比例配备,我县 21 万人口应配备 21 名,而实际只有 18 人,(按编制只有 7 人)。从专业人员的结构看,高级人员缺乏,中级人员虽占 50%,但中初级人员相当一部分是学非所用或未经正规培训的人员进入了保健工作岗位,使保健专业队伍素质下降,专业水平低,真正发挥预防保健业务指导中心作用还有一定差距。

全县乡卫生院妇幼医生中,初级人员占 67%,无一例大专以上学历,中专文化程度占 42.86%,从事妇幼保健工作五年以下的占 33.33%,其中 60% 以上的人员为学非所用或非专业人员,大多未接受过系统的妇幼保健培训,知识匮乏,保健服务质量低劣,适应不了日益增长的保健需求。村级具有中专学历的达不到 5%,大部分经每年一周短期培训而掌握很肤

浅的一点保健知识,只能起到收集信息报送报表的作用。

2 对策

2.1 深入进行妇幼保健体制制度的改革

如何深化妇幼保健改革,我们认为应从三级保健网的现状入手,注重从体制上纠正“倒三角”形的结构形态,使三级防保网形成稳定的结构体系。

县妇幼保健站应重点加强“三配套”建设,努力提高疾病监测、系统保健服务手段和技术水平,不断深化妇幼保健机构内部改革,本着开放搞活,服务于社会的原则,坚持无偿服务与有偿服务相结合,积极拓宽和扶持妇幼保健的服务范围,扩大服务项目,合理组织创收,增强自身活力。

乡卫生院要调整卫生体制方向,坚持以预防为主、防治结合。为了强化“预防为主”的方针,卫生院要根据“多功能”的性质,扩大预防保健功能结构,调整、充实防保人员,加强防保组织的业务技术力量,把那些懂业务、爱岗敬业的防保人员充实调整到防保队伍,以适应农民对预防保健服务日益增长的需求,防保人员在管理上要力求做到人员专职,经费全额、专向定位补助到人,防保人员的工资津贴实行任务带浮动,根据年终工作考核成绩再兑现到人,以促进基层防保工作的落实。

村级要对卫生室建设进一步加强整顿,把有专长、有特长的女村医充实到村卫生室,以承担防疫、妇幼工作,以巩固预防保健的前沿阵地。

2.2 健全预防保健补偿机制

一方面要完善国家对妇幼保健事业的补偿机制,调整投资比例,保证与工作任务相适应的经费投入。对开展有偿服务的收入不予上缴,作为事业发展投资、无偿服务消耗的补偿、改善职工工作条件及生活福利待遇。另一方面在实行有偿服务与无偿服务相结合的同时,根据坐标规律调整妇幼保健收费标准,按照不同的劳务产品和不同的交换对象,实行不同的价格政策。

在妇幼保健补偿机制健全之后,妇幼保健部门就能在国家补助的条件下,扩大再生产的能力,提高妇幼保健工作的经济效益和社会效益,基层从事妇幼卫生工作人员的劳务报酬也能迎刃而解,这将有利于三级保健网的稳固和妇幼卫生工作的健康发展。

2.3 广开渠道,多方筹措妇幼保健经费

农村人民生活水平的提高,为发展妇幼保健事业提供了一定的经济条件。为此,要充分调动县、乡、村地方财政和农民对防保事业投入的积极性,采取多渠道、多层次、多形式筹措经费,以加快防保事业的发展。

2.4 加强基层妇幼保健人员的业务培训工作

国家财政给予一定的培训基金,以加强基层防保人员的专业知识培训,提高农村卫生防病、群体保健质量和社会效益的重要环节。有计划的分期分批对乡村从事妇幼保健工作的人员进行为期 3~6 个月的进修学习和短期培训,使他们具备能防能治、能保健、能开展计划生育技术指导等“多维”知识结构,以胜任基层开展妇幼保健工作的需要。

492 例剖宫产指征分析

陕西省城固县妇幼保健所 (723200) 马文娥 刘自健

摘要:为了分析剖宫产率及剖宫产指征的变化。选择三年间剖宫产病例 492 例,分析剖宫产率及指征的变化。结果:剖宫产率逐年上升;在剖宫产指征中胎儿因素居首位,难产因素、社会因素分列 2、3 位。结论:剖宫产指征中难产因素、社会因素逐年升高,胎儿因素逐年下降,但仍居首位。

关键词:剖宫产术;剖宫产率;剖宫产指征

中图分类号:R719.8 文献标识码:B 文章编号:1008 2514(2002)05 0284 02

近年来,剖宫产率呈不断上升趋势,已引起产科学界的广泛关注,总结我所 1999 年 1 月至 2001 年 12 月剖宫产术 492 例,就其原因作回顾性分析。

1 临床资料

1999 年 1 月至 2001 年 12 月在我所分娩总数 1 623 例,剖宫产 492 例,剖宫产率 30.31%。

2 结果

2.1 近 3 年来剖宫产率逐年增高(见表 1)

表 1 剖宫产率变化

年份	分娩总数	剖宫产数	剖宫产率
1999	449	115	25.61%
2000	633	186	29.38%
2001	541	191	35.30%

2.2 剖宫产指征变化

因同一病历有几个手术指征,本资料仅统计第一指征,将剖宫产主要指征分为:胎儿因素;难产因素;社会因素;妊娠并发(合并)症,在剖宫产指征中,胎儿因素占首位,比率在逐年下降,难产因素占第二位,比率在逐年增高,社会因素占第三位,比率逐年增高,妊娠并发(合并)症处第四位,比率无明显变化(见表 2)。

表 2 剖宫产指征变化(%)

年份	胎儿因素	难产因素	社会因素	妊娠合并(并发)症
1999	62.60	19.13	9.57	8.69
2000	56.45	23.11	10.21	9.67
2001	42.93	35.08	12.57	8.90

2.3 492 例剖宫产指征按因素分析

2.3.1 胎儿因素

254 例,占 51.63%,包括胎儿窘迫(占 26.83%),臀位(占 11.18%),羊水过少和脐绕颈(占 11.51%),胎位异常、双胞胎等。

2.3.2 难产因素

139 例,占 28.25%,包括骨盆狭窄,相对性头盆不称,巨大儿、胎头位置异常(见表 3)。

表 3 难产因素分析

原因	例数	比例(%)
相对性头盆不称	78	15.85
骨盆狭窄	29	5.89
持续性枕横(后)位	19	3.86
巨大儿	13	2.64

2.3.3 社会因素

54 例,占 10.97%,包括高龄初产和珍贵儿 13 例,占 2.64%,无明确指征家属要求手术 31 例,占 6.30%。

2.3.4 妊娠并发(合并)症

45 例,占 9.15%,包括重度妊高征、前置胎盘、胎盘早剥、妊娠合并内科疾病,其他母体疾病(见表 4)。

表 4 妊娠并发(合并)症分析

原因	例数	占比例(%)
重度妊高征	17	3.46
前置胎盘、胎盘早剥	15	3.05
妊娠合并内科疾病	7	1.42
其他母体疾病	6	1.22

3 讨论

本资料结果显示,胎儿因素成为剖宫产率增高的主要因素。由于计划生育的开展,B 超及胎儿监护仪的应用,孕期保健的逐步深入,使臀位、羊水过少、脐绕颈、胎儿窘迫均成为剖宫产的主要因素之一。臀位分娩中可能出现产伤、后出头困难等意外情况,病人及家属均不愿冒试产的危险,入院后几乎常规要求行剖宫产,但手术和麻醉存在一定的危险性,对正常骨盆、中等大的单纯臀位的胎儿,产力良好的条件下可经阴道分娩。因此臀位并非一律行剖宫产分娩。B 超的应用使羊水过少、脐绕颈的产前诊断率大为提高,但并未达到 100% 准确率,且单一脐绕颈因素并非剖宫产绝对指征,临床中应认真观察产程,多数脐绕颈能经阴道分娩。胎儿窘迫是胎儿因素的主要原因,由于胎儿监护仪的应用,1996 年我们开始使用仪器时,对 NST 无反应型,特别是对 NST 时的胎心率减速一律行剖宫产,导致因胎心率波形异常而诊断的胎儿窘迫为指征的手术大幅的增加。2001 年以来,我们对胎心率的异常波形有了进一步的认识,不再以一时的胎心率异常而手术,而是综合分析,在没有宫缩影响下出现的减速,其意义比较复杂,一般要结合临床条件(如是否过期及羊水过少),其它检查结果(如 B 超胎盘分级及 E₃ 测定),以及监护当时情况(如是否存在不同程度的仰卧位低血压综合征)等进行综合分析,若同时存在上述任何不利因素,便可做出相应的诊断。如果无上述各因素可寻,则应让孕妇试行翻身,并延长监护时间,以进一步观察有无胎动及加速。使因胎儿窘迫为指征的剖宫产率有所下降,但如胎儿宫内缺氧,若不及时分娩可导致新生儿缺氧缺血性脑病,甚至胎死宫内,因此,胎儿窘迫为主的胎儿因素仍高居首位。如能正确掌握胎儿窘迫的诊断,对母儿情况进行综合分析,力求做到不盲目增加手术率,又不延误治疗,这样,以胎儿因素为指征的剖宫产率将会有所下降。

难产因素占手术指征的第二位,且逐年有上升趋势,其中

明确骨盆狭窄是剖宫产的合理指征,而相对头盆不称原因比较复杂,是个比较模糊而灵活的指征。部分头盆不称标准掌握不够严谨,宫缩乏力时,对产妇过度疲劳未给予纠正,应用催产素而未达到有效宫缩,枕横位、枕后位和产程异常,试产时间不足,未严密观察产程,及时进行转化治疗,即以头盆不称手术;巨大儿比例增多,由于部分孕妇饮食结构不合理,同时孕期过多休息,使胎儿体重明显增加。因此,做好孕期保健,加强合理膳食指导,应用妊娠图监测胎儿发育,避免胎儿过大。同时经充分试产后再诊断头盆不称,将可减少一部分剖宫产。

当前社会因素对剖宫产率的影响值得重视,本资料社会因素在剖宫产指征中呈逐年增加趋势。优生优育的愿望不仅

要求围产儿存活,还要保证今后生理、智力发育正常,产妇及家属错误认为剖宫产较阴道分娩对胎儿安全,将来小儿聪明而要求剖宫产,部分高龄初产妇因惧怕阴道分娩而不愿试产,不论有无指征强烈要求手术,产科医生担心分娩过程中万一发生意外将受到家属的指责,迫于压力使剖宫产指征放宽。因此,应对产妇和家属耐心解释,进行有关正确认识剖宫产的健康教育,使他们了解剖宫产术及其可能的危害,了解分娩过程,消除对分娩的恐惧心理,尽可能减少社会因素剖宫产。

综上所述,剖宫产率上升主要指征是胎儿因素、难产因素和社会因素的比例增高,如能设法降低这三项指征的比例,则剖宫产率会明显下降。

中西医结合治疗小儿腹泻伴脱水疗效观察

陕西省泾阳县妇幼保健院(713700) 瞿芬茹 瞿亚茹 王玲

摘要:为了降低婴幼儿死亡率,提高治疗小儿腹泻病的疗效,我们将 100 例腹泻伴脱水患儿,50 例用西医治疗作为对照组,50 例采用中西医结合治疗。结果显示:采用中西医结合治疗腹泻伴脱水较对照组有显著差异($P < 0.01$)。采用中西医结合治疗小儿腹泻病程明显缩短,胃肠功能恢复较快。

关键词:儿童;腹泻;中西医结合/疗法

中图分类号:R723.11 文献标识码:B 文章编号:1008-2514(2002)05-0285-02

小儿腹泻病是 5 岁以下儿童的常见病,其发病率仅次于呼吸道感染,居第 2 位。据 1988 年中国妇幼卫生示范县的资料统计^[1],小儿腹泻的年发病率为 201%,平均每人每年患 2.01 次腹泻,其病死率为 0.19%,发病年龄在 2 岁以下小儿占 80%,严重影响着儿童的生长发育。近几年来本病发病率和死亡率已明显降低,但仍是婴幼儿时期的常见病、多发病和死亡原因之一。为此,我们于 2001 年 7 月至 2001 年 10 月对 50 例腹泻伴脱水患儿采用中西医结合进行治疗,现总结如下:

1 对象与方法

1.1 对象

两组患儿均符合《实用儿科学》关于婴幼儿腹泻病诊断标准。均为住院和留院观察患儿,入院时病程均为 1~5 天。中西医结合治疗组共 50 例,其中男 26 例,女 24 例;年龄 3 个月至 7 岁,平均年龄 2.3 岁;轻、中度脱水 39 例,重度脱水 11 例;对照组 50 例,其中男 32 例,女 18 例;年龄 2 个月至 8 岁,平均年龄 2.1 岁;轻、中度脱水 37 例,重度脱水 13 例。两组儿童年龄、性别及脱水程度均无显著差异($P > 0.05$)。

1.2 方法

100 例腹泻患儿治疗期间均不禁食,对照组用西医疗法:纠正脱水及电解质紊乱,轻、中度脱水者口服 ORS 液,严重脱水伴酸中毒者静脉输液、纠酸。非细菌性感染者针对病因治疗,有胃肠道外感染所致腹泻者应用敏感抗生素治疗。中西医结合组按上述治疗原则加服中药煎剂,采取辨证施治方法,对伤食型腹泻方用保和丸加减,以消食化积和止泻,对风寒型腹泻方用藿香正气散加减,以疏风散寒,化湿祛邪;对湿热型方用葛根黄芩黄连汤加减,以清热利湿;对脾虚型方用七味白术散加减,健脾止泻;对脾肾阳虚型方用附子理中汤加四神丸,补脾温肾。

1.3 统计处理

采用卡方检验比较两组治疗效果。

2 结果

2.1 治愈率

两组治愈率均达 100%,但对照组经治疗 3 天以内治愈 19 例,治愈率 38%;中西医结合治疗组经治疗 3 天以内治愈 34 例,治愈率 68%。两组 3 天内治愈率比较有显著性差异($P < 0.01$),见附表。

附表 两组 3 日内治愈率比较

组别	n	3 日内治愈数	治愈率(%)	P 值
对照组	50	19	38	
中西医组	50	34	68	< 0.01

2.2 病案举例

病例 1 王文姣,女,10 个月。以腹泻发烧 2 天前来诊治,就诊时体温 38,大便呈稀水样量多,色黄有奶瓣,无脓血,日达 5~6 次,偶伴吐奶,尿少,舌红苔黄腻,纹紫,皮肤弹性稍差,口唇及口舌粘膜干燥,精神不振,纳差。证属湿热泻(西医诊断为腹泻伴轻度脱水),治以清热利湿。方用葛根黄芩黄连汤加味(葛根 10g 黄芩 6g 黄连 3g 银花 6g 甘草 3g 车前子 6g(包煎)焦三仙各 3g)日服一剂,加服 ORS 液,连服三日,烧退吐止,精神好转,乳食增加,大便成形一日一次。

病例 2 岳维,女,1 岁。以腹泻 3 天前来就诊。就诊前曾服止泻散、泻痢停等效果不佳,大便日达 10 余次,稀水样便,量多。面色苍白,纹淡,消瘦乏力,舌淡苔薄白,皮肤弹性差,口唇及口舌粘膜干燥,口渴,尿少,哭无泪,食欲差。证属脾虚夹湿(西医诊断为腹泻伴重度脱水),治以健脾益气祛湿。方用七味白术散加减(党参 6g 白术 7g 山药 12g 甘草 2g 草薢 2g 炮姜 5g 黄芩 6g 葛根 10g 山楂 6g 炒扁豆 10g)每日一剂,并

给静脉输液以补充电解质,纠正脱水及酸中毒。四日后精神明显好转,食欲增加,大便成形,一日一次。

3 讨论

祖国医学认为:“泄泻之本无不由脾胃。”“湿盛则濡泄。”小儿泄泻病因虽多,但总离不开脾伤积湿,故治泻总则当以调中分利,虚者补之,寒者温之,有食积则消导,有湿则清利,久泻必升提,滑需固涩。祖国医学还认为,脱水就是丢失津液,大量津液丢失,势必导致水竭火燎,表现高烧烦渴少尿等。在这种情况下足量补液(口服 ORS 液或静脉补液),犹如干旱降雨万物得救,然后频饮中药,以达祛除病邪调理脾胃之目的。

治疗小儿腹泻期间一般不用禁食^[2],因禁食可使患儿因饥饿哭闹不安,使营养状态恶化,影响肠粘膜修复,减少小肠双糖酶及胰液的分泌,降低消化吸收功能,使腹泻易于迁延。但如患儿脱水较重或伴呕吐宜暂不进食,采用口服 ORS 液或

静脉输液,加服中药,可使胃肠功能很快恢复。一旦病情好转,宜早恢复喂养。治疗腹泻一般不用抗生素,当胃肠道感染所致腹泻时才用敏感抗生素治疗。抗生素对控制胃肠道感染有肯定疗效,但对病毒所致腹泻则无能为力,对病程迁延、久泻伤肾、脾肾不足、脾失温煦、气阴两伤和伤食治疗无效。鉴于这种情况,我们采用中西医结合治疗临床观察,除临床症状及体征改善明显外,病程明显缩短,还可增强机体免疫力,提高了治疗小儿腹泻伴脱水的总体疗效。

参考文献:

[1]王凤兰.农村妇幼卫生岗位培训教材[M].北京:医科大学中国协和医科大学联合出版社,1995.467-477.

[2]张澍.现代儿科学[M].北京:人民军医出版社,1998.484-490.

略阳县 1997 年 ~ 2001 年孕产妇及婴儿死亡分析

陕西省略阳县县医院妇产科(724300) 沈玉英
陕西省略阳县妇幼保健站(724300) 罗翠珍 方汉琴

中图分类号:R17 文献标识码:B 文章编号:1008 2514(2002)05 0286 03

孕产妇死亡率和婴儿死亡率的高低是代表一个国家或地区的政治、经济、文化及卫生工作好坏的重要指标之一,并列入 90 年代中国妇女和儿童发展纲要的重要指标,也是妇幼卫生工作的重要指标。为了解我县孕产妇及儿童系统管理工作的现状与存在的问题,进一步降低孕产妇及婴儿死亡率提供科学依据,本文通过对略阳县近五年的孕产妇死亡及婴儿死亡情况,与 1992 年卫 基调数据进行了比较,现将近五年来的结果分析如下:

1 资料与方法

1.1 资料来源

1997 年 ~ 2001 年略阳县 25 个乡镇 259 个行政村的有关报表资料和孕产妇、0 ~ 4 岁儿童死亡报告。

1.2 方法

由经过培训的妇幼医生按照略阳县妇幼卫生工作报表,孕产妇 0 ~ 4 岁儿童死亡报告的统一要求填写,由县妇幼保健站进行现场调查、核实并汇总,再由县评审小组对孕产妇及婴儿死亡进行每年两次评审分析。

2 结果

2.1 孕产妇死亡率及婴儿死亡率

2.1.1 孕产妇死亡率

1997 年 ~ 2001 年全县活产总数为 7646 例,孕产妇死亡 7 例,平均死亡率为 91.55/10 万。1992 年活产数为 1808 例,孕产妇死亡率为 255.90/10 万。1997 年 ~ 2001 年平均孕产妇死亡率较 1992 年下降 64.22%。

2.1.2 婴儿死亡率

1997 年 ~ 2001 年婴儿死亡 250 例,平均死亡率为 32.70‰。新生儿死亡 202 例,平均死亡为 26.42‰。5 岁以下儿童死亡 275 例,平均死亡率为 35.97‰;1992 年婴儿死亡 180

例,死亡率为 99.56‰。新生儿死亡 142 例,死亡率为 78.54‰,5 岁以下儿童死亡 202 例,死亡率为 111.73‰。1997 年 ~ 2001 年婴儿死亡率、新生儿死亡率及 5 岁以下儿童死亡率较 1992 年分别下降 67.16%、66.36% 及 67.81%。

2.2 孕产妇死亡及婴儿死亡地区分布

2.2.1 孕产妇死亡地区分布

1997 年 ~ 2001 年孕产妇死亡 7 例,其中城镇孕产妇死亡 2 例,占死亡例数的 28.57%;农村孕产妇死亡 5 例,占死亡例数的 71.43%,由此可见,孕产妇死亡以农村居多。

2.2.2 婴儿死亡地区分布

1997 年 ~ 2001 年婴儿死亡 250 例,其中城镇婴儿死亡 39 例,占死亡例数的 15.60%;农村婴儿死亡 211 例,占死亡例数的 84.40%;新生儿死亡 202 例,其中城镇新生儿死亡 24 例,占死亡例数的 11.88%;农村新生儿死亡 178 例,占死亡例数的 88.12%;5 岁以下儿童死亡 275 例,其中城镇死亡 39 例,占死亡例数的 14.18%;农村死亡 236 例,占死亡例数的 85.82%。由此可见,5 岁以下儿童死亡以农村居多。

2.3 孕产妇及婴儿死亡原因

2.3.1 孕产妇死亡原因

7 例孕产妇死亡中,产科出血及内科合并症造成死亡各占 3 例,占孕产妇死亡的 42.86%,其它原因死亡 1 例,占孕产妇死亡的 14.29%。1992 年卫 基调及本次报告结果,产科出血仍占居孕产妇死亡顺位第一位。同时,应该看到内科合并症引起的死亡有上升的趋势。

2.3.2 5 岁以下儿童死亡原因

婴儿、新生儿及 5 岁以下儿童前 4 位死因依次为肺炎、新生儿窒息、早产、先天畸形。婴儿前 4 位死因占婴儿死亡的 82.40%。新生儿前 4 位死因占新生儿死亡的 88.12%,5 岁以下儿童前 4 位死因占 5 岁以下儿童死亡的 76.73%。与 1992

年卫 基调前 3 位死因相同。中可见先天畸形、意外死亡及其他疾病引起的死亡有增高趋势。

2.4 孕产妇及婴儿死亡地点、死前就诊级别与构成比

2.4.1 孕产妇死亡地点、死前就诊级别及构成比(见表 1 和表 2)

表 1 1997 年~2001 年孕产妇死亡地点及构成与 1992 年比较

年度	1997 年~2001 年		1992 年卫 基调	
	例数	%	例数	%
县级以上医院	4	57.14	/	/
乡卫生院	/	/	1	11.12
家中及途中	3	42.86	8	88.89
其 它	/	/	/	/

表 2 1997 年~2001 年孕产妇死亡前就诊医院及构成比较

年度	1997 年~2001 年		1992 年卫 基调	
	例数	%	例数	%
未就诊	2	28.57	4	44.44
县级以上医院	4	57.14	/	/
乡卫生院	/	/	1	11.12
村卫生室	/	/	/	/
家 中	1	14.29	4	44.44

从表 1、表 2 可见,1992 年孕产妇死亡以家中及途中死亡占居首位,而 1997 年~2001 年五年间死亡地点以县级医院为主。从表 2 中显示 1992 年孕产妇死前有 44.44% 的从未就过诊,有 44.44% 的孕产妇死前就诊在家中,在 1997 年~2001 年五年间有 57.14% 的死前就诊在县级医院。说明通过 1995 卫 项目实施以来,孕产妇保护自身的健康意识逐步得到加强。

2.4.2 婴儿死亡地点、死前就诊级别与构成比(见表 3 和表 4)

表 3 1997 年~2001 年与 1992 年卫 基调婴儿死亡及 5 岁以下儿童死亡地点及构成比较

年度	1997 年~2001 年				1992 年卫 基调			
	婴儿死亡		5 岁以下儿童死亡		婴儿死亡		5 岁以下儿童死亡	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
县级以上医院	97	38.80	101	36.73	17	9.44	20	9.90
乡卫生院	24	9.60	24	8.73	12	6.67	12	5.94
家中及途中	127	50.80	147	53.45	150	83.33	167	82.67
其 他	2	0.80	3	1.09	1	0.56	3	1.49

表 4 1997 年~2001 年与 1992 年卫 基调婴儿死亡及 5 岁以下儿童死前就诊级别及构成比较

年度	1997 年~2001 年				1992 年卫 基调			
	婴儿死亡		5 岁以下儿童死亡		婴儿死亡		5 岁以下儿童死亡	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
未就诊	51	20.40	65	23.64	98	54.44	109	53.96
县级以上	110	44.00	115	41.81	17	9.44	22	10.89
乡卫生院	52	20.80	52	18.91	19	10.56	22	10.89
村卫生室	32	12.80	37	13.46	46	25.56	46	22.77
家 中	5	2.00	6	2.18	/	/	3	1.49

从表 3、表 4 可知,1992 年婴儿死亡地点几乎全在家中或途中,死前有 50% 以上儿童未曾在任何医疗单位就诊过,在 1997 年~2001 年的五年中儿童死亡地点、死前就诊医院也在逐年发生变化。

2.5 妇幼卫生基本服务状况(见表 5)

表 5 1997 年~2001 年与 1992 年卫 基调妇幼卫生基本服务情况比较

	1997 年~2001 年	1992 年卫 基调
产前检查率(%)	76.50	44.63
产后访视率(%)	73.95	29.04
孕产妇系统管理率(%)	68.66	/
新法接生率(%)	93.82	30.53
住院分娩率(%)	61.18	13.33
高危孕产妇住院分娩率(%)	94.24	62.23
5 岁以下儿童系统管理率(%)	41.38	0.10
7 岁以下儿童保健管理率(%)	55.15	30.94

1997 年~2001 年,我县的妇幼卫生基本服务得到明显改善,各项指标较 1992 年卫 基调时有明显提高。

3 讨论

3.1 孕产妇死亡率及婴儿死亡率

本文分析表明,1997 年~2001 年我县的孕产妇平均死亡率较 1992 年卫 基调下降 64.22%,婴儿平均死亡率、新生儿平均死亡率及 5 岁以下儿童平均死亡率较 1992 年卫 基调分别下降 67.16%、66.36% 及 67.81%,且达到 90 年代我国妇女、儿童发展纲要中孕产妇死亡率下降 1/2,婴儿死亡率及 5 岁以下儿童死亡率分别下降 1/3 的要求。从孕产妇死亡及婴儿死亡分布来看,孕产妇死亡农村高于城镇 2.5 倍,婴儿死亡农村高于城镇 5.4 倍,5 岁以下儿童死亡农村高于城镇 6.0 倍,结合 1992 年卫 基调的结果,说明孕产妇死亡及 5 岁以下儿童死亡均为农村居多,这与农村医疗条件、医务人员接生质量、诊治及急救技术水平较差和农村群众自我保健意识淡薄有关。因此降低孕产妇及 5 岁以下儿童死亡率的工作重点应放在农村。

3.2 孕产妇死亡原因及婴儿死亡原因

本文结果表明,孕产妇死亡首要原因是产科出血及内科合并症,结合 1992 年卫 基调结果,内科合并症引起的死亡明显上升。因此,在加强产科质量及产科出血防治,提高医务人员业务技术水平的同时,还应加强内科合并症的防治。婴儿、新生儿及 5 岁以下儿童死亡前 4 位死因依次为肺炎、新生儿窒息、早产、先天畸形,与 1992 年基调时前 3 位死因相同。而先天畸形,意外死亡及其他疾病引起的死亡无论在婴儿期、新生儿期及 5 岁以下儿童中均占较高比例,因此,在加强基层儿童系统管理,普及科学育儿知识,进行疾病预防和监测及高危儿管理的同时,提示我们今后首先要加强出生缺陷的监测工作;二是加强小儿管护人员的儿童意外防范措施的宣传教育;三是将小儿危重症状的识别知识教给家长,以提高其识别能力,从而降低 5 岁以下儿童死亡率。

3.3 孕产妇及婴儿死亡地点及死前就诊单位

从本文可看出,1997 年~2001 年,我县孕产妇死亡 7 例中,死于县级以上医院占 57.14%,死于家中及途中占 42.86%。无一例死于乡级卫生院。死前未就诊占 28.57%,就诊于县级医院占 57.14%,就诊于家中占 14.29%,而 1992 年卫 基调中,无一例死于县级医院,死于家中及途中占 88.89%,死于乡卫生院占 11.11%,死前未就诊占 44.44%,就诊于家中占 44.44%,就诊于乡卫生院占 11.12%。由此可见,

近几年,人们对就医条件的要求有所提高。但死于家中、途中和未及时到医院就诊占有相当的比例。因此,加强乡村孕产妇系统管理力度,取缔家庭接生,提高农村孕产妇在乡级以上医院住院分娩更为重要。

从婴儿死亡及 5 岁以下儿童死亡情况来看,死于县级以上医院分别为 38.80% 及 36.73%,乡卫生院分别为 9.60% 和 8.73%,家中及途中分别为 50.80% 及 53.45%,死于其他地点分别为 0.80% 及 1.09%。而死前未就诊的分别为 20.40% 及 23.64%。就诊于县级以上医院分别为 44.00% 及 41.81%;乡卫生院分别为 20.80% 及 18.91%,村卫生室分别为 12.80% 及 13.46%,家中分别为 2.00% 及 2.18%。与 1992 年卫 基调相比,1997 年~2001 年婴儿及 5 岁以下儿童死亡地点及死前就诊于县级以上医院及乡卫生院明显高于 1992 年,死于家中、途中,死前未就诊及就诊于村卫生室的明显低于 1992 年。由此说明,近几年,人们的自我保健意识提高了,对医疗保健的

服务要求及观念也改变了。因此,加强县乡两级医疗卫生机构的服务设施,提高服务质量及医务人员的技术水平是搞好妇幼卫生工作的当务之急,尤其要加强乡(镇)卫生院基础设施、器械设备、急救设备等医疗条件的改善,加强健康教育知识的宣传,为降低婴儿及 5 岁以下儿童死亡率奠定基础。

3.4 妇幼卫生基本服务与降低孕产妇及婴儿死亡的关系

表 5 显示 1992 年与 1997 年~2001 年 5 年间的妇幼卫生基本服务情况来看,各项服务指标均有显著的提高,特别是孕产妇系统保健管理,儿童系统保健管理工作的加强,提高了新法接生率和住院分娩率,注重了高危孕产妇的监护管理,对降低孕产妇及婴儿死亡起到了积极作用。这可能与通过系统保健管理、健康教育和适宜技术的推广,使目标人群的自我识别、自我监测危险因素,自觉选择保护健康和生存的能力提高有关。

白细胞介素 - 6 在有关疾病患者血清中的表达及意义

陕西省泾阳县妇幼保健院(713700) 瞿芬茹 李晓红 宗军健

摘要:白细胞介素 - 6(IL-6),是一种炎性细胞因子,具有广泛的生物学活性。近年来,IL-6 的作用引起人们的关注。通过实验证明,IL-6 参与机体免疫反应及免疫调节,可诱导机体急性反应期蛋白的合成,故与体内感染、免疫有密切关系。为临床观察、治疗、判断疾病的轻重程度及预后转归等提供了有效的参考指标。

关键词:白细胞介素 - 6;小儿支气管肺炎;支气管哮喘;乙型脑炎;心力衰竭;格林—巴利综合征

中图分类号:R392.12 文献标识码:B 文章编号:1008 2514(2002)05 0288 02

IL-6 于 1982 年首次由 content 等人从鼠成纤维细胞中检测到,它由 212 个氨基酸组成,人 IL-6 的基因定位于第 7 号染色体上,整个基因组合 6kb,其中包括 5 个外显子和 4 个内含子。机体 T 细胞、B 细胞、单核—巨噬细胞、成纤维细胞及骨小球系膜细胞等在细菌内毒素、植物白细胞凝集素(PHA)、某些炎症细胞因子(ck)如:IL-1、肿瘤坏死因子(TNF)、粒—巨噬细胞集落刺激因素(GM-CSF)等物质刺激下均能产生 IL-6。IL-6 具有广泛的生物学活性,主要包括:促进 B 细胞分化,刺激 B 细胞分泌免疫球蛋白;促进 PHA 或 conA 激活的 T 细胞增殖,刺激未成熟的胸腺细胞分化为成熟的细胞毒性 T 细胞(CTL);扩大自然杀伤(NK)细胞对靶细胞 K562 的杀伤能力;诱导肝细胞合成急性期反应蛋白;具有典型的干扰素样活性,启动抗病毒及抗肿瘤作用。根据 IL-6 的生物活性,现将它有关疾病血清中的表达及意义分述如下:

1 IL-6 与小儿支气管肺炎

IL-6 放免试剂盒均由解放军总医院东亚免疫研究所提供。采用放免法测定,使用 FJ-2021 型 Y 放射免疫计数仪,对 42 例支气管肺炎和 25 例对照组(体检健康小儿)血清 IL-6 水平进行了测定,各组测定值用均数表示,两组比较用 t 检验,结果 P 值 < 0.05 。

显示肺炎组 IL-6 水平为 21.46 ± 15.62 ng/mL,高于对照组 21.46 ± 15.62 ng/mL ($P < 0.05$)。另外又将肺炎组分为轻症和重症两组进行比较,18 例重症肺炎患儿血清 IL-6 水平为 101.33 ± 45.54 ng/mL,24 例轻症肺炎患者 41.56 ± 29.12 ng/mL

两组比较有明显差异 ($P < 0.01$)。IL-6 水平与患儿疾病严重性密切相关,病情越重其水平也越高。在肺炎恢复期 IL-6 水平逐渐降至正常。提示 IL-6 是反映肺炎感染严重程度的良好指标,并与病情及预后有关。

2 IL-6 与支气管哮喘

IL-6 在哮喘发病中的作用已受到关注。Yokoyama 等^[1]发现,哮喘发作期患者血清 IL-6 水平高于缓解期患者,无症状的哮喘患者高于正常人。症状性哮喘患者支气管上皮细胞 IL-6 基因表达增强,其培养上清液中 IL-6 含量也显著增高^[2]。Mattoli 等^[3]发现非过敏性哮喘患者支气管泡灌洗液中 IL-6 水平明显高于正常对照组,且 IL-6 主要由气道非纤毛上皮细胞和(或)单核细胞产生,故认为 IL-6 局部合成和释放增加在哮喘炎症发应中起重要作用。

3 IL-6 与乙型脑炎

冯红艳等采用 ELISA 法,对乙型脑炎患者血清及脑脊液中 IL-6 水平进行了测定,用 DG-I 型酶联免疫检测仪测 OD 值。正常值 $< 25 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$ 。结果显示不同病程血清及脑脊液中 IL-6 无显著差异。同一病例极期与恢复期 IL-6 水平亦无显著差异。乙脑病人极期、恢复期血清及脑脊液中 IL-6 水平均高于正常值,表明乙脑病人极期 IL-6 已经增高,IL-6 参与疾病的发病过程,并可进入脑脊液,也参与脑部的病理变化。IL-6 在乙脑极期刺激 B 细胞增殖、分化、产生抗体。恢复期血清与脑脊液内 IL-6 仍不下降,可能是炎症未完全消退、或是抑制炎症反应后引起抑制免疫、拮抗炎症作用所致。

4 IL—6 与心力衰竭

充血性心力衰竭(CHF)是心血管病的严重阶段,其发生机理目前尚不明确。丁福生等^[5]采用双抗体夹心 ELISA 法,测定了 62 例 CHF 患者和 30 例对照组的血清 IL—6 水平,结果显示观察组各级心功能患者的血清 IL—6 水平平均较对照组明显升高($P < 0.01$),且各级心功能患者之间的 IL—6 水平亦有显著差异($P < 0.01$)。文献报道,冠心病、不稳定心绞痛患者的 IL—6 水平明显增高,IL—6 与心肌缺血再灌注性损伤及心脏移植后早期心脏血流动力学恶化有关;用田鼠乳头肌研究证明,IL—6 能使田鼠的乳头肌收缩性降低。最近 Mohler 等发现严重心力衰竭患者的血清 IL—6 水平高于正常对照组近 6 倍,据其升高程度与心功能 NYHA 分级可对患者的预后进行预测。

5 IL—6 与格林—巴利综合征

格林—巴利综合征(GBS)的发病机制迄今为止尚未完全清楚,一般认为它是由病毒感染诱发的自身免疫性疾病,王嗣欣等^[6]采用生物学方法检测 30 例格林—巴利综合征(GBS)患者和 30 例对照组(健康献血员)血清 IL—6 水平,GBS 组为 44.61 ± 31.50 ,高于对照组 4.62 ± 2.37 ,($P < 0.01$)。并对其中 10 例患者动态血清 IL—6 及免疫球蛋白水平进行动态观察,发现随着监测时间的延长,血清 IL—6 及免疫球蛋白水平逐渐下降。IL—6 与 GBS 发病机制有关,血清 IL—6 监测可作为判断疾病转归的一个参考指标。

综上所述:血清中 IL—6 水平的高低与疾病的轻重程度密切相关。即在患病期血清 IL—6 明显高于机体正常情况下血清中的含量;患病的严重期,极期明显高于轻症及恢复期;

在患脑部炎症的情况下,除血清中 IL—6 含量升高外,脑脊液中 IL—6 的水平也高于正常脑脊液中的水平。所以,监测、研究及进一步了解患病期间机体血清中 IL—6 存在的规律,对于分析、判断疾病的严重程度,做出正确的治疗方案,并对疾病预后、转归具有一定的临床意义。

参考文献:

- [1] Yokoyama A, Romo N, Fujino S, et al. Circulating interleukin - 6 levels in patients with bronchial asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 151: 1354 - 1358.
- [2] Mavini M, Vitrou E, Hollemberg J, et al. Expression of the Potent inflammatory cytokines, granulocyte - macrophage - colony stimulating factor and interleukin - 6 and interleukin - 8 in bronchial epithelial cells of patients with asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 1992, 89: 1001 - 1009.
- [3] Mattoli S, Mattoso VL, Soloperto M, et al. Cellular and biochemical characteristics of bronchoalveolar lavage fluid in symptomatic non-allergic asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 1991, 87: 794 - 802.
- [4] 冯红艳, 殷国庆, 黄萍, 等. 乙型脑炎患者血清及脑脊液中 IL - 6 检测的意义 [J]. 南京铁路医学院学报, 1998, 17(2): 131.
- [5] 丁福生, 苏国海, 黄晓林. 心力衰竭患者血清白介素 - 1 和白介素 - 6 水平的变化及意义 [J]. 山东医药, 1999, (39): 3.
- [6] 王嗣欣, 高燕军, 李绍英, 等. 格林 - 巴利综合征患者血清白细胞介素 - 6 动态观察及意义 [J]. 临床神经病学杂志, 1998, (11): 6.

74 例新生儿黄疸结合中西医治疗疗效观察

湖北省十堰市妇幼保健院(442000) 王成凤 陈雁

摘要: 74 例新生儿黄疸以中西医结合治疗,对照组单用西医治疗,结果证实,以中医为主结合西医治疗,治疗效果明显好于单纯西医治疗,无论黄疸消退时间,总胆红素的下降,治疗组和对照组相比有显著性差异,中西医结合组病例,住院比例明显少于对照组。本研究证明,中西医结合治疗新生儿黄疸有较强的优势,大多患儿不需住院,不需特殊的医疗仪器,药物价格低廉,减轻了广大患儿家庭的经济负担,值得在临床大力推广使用,尤其适合广大的基层医院。

关键词: 中西医结合;新生儿黄疸;疗效观察

中图分类号:R722.17 文献标识码:B 文章编号:1008-2514(2002)05-0289-02

新生儿黄疸是新生儿常见症状,病理性黄疸主要由新生儿 ABO 溶血, C—6—PD 缺乏症、感染等引起,不及时治疗,部分病理性黄疸可导致胆红素脑病,甚至死亡。为此我们近三年来使用中西医结合治疗新生儿黄疸,取得了很好的疗效,现将结果报告如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 一般资料:自 1998 年 1 月 1 日至 2001 年 12 月 30 日收治的新生儿黄疸病例 128 例。其中男 84 例,女 44 例,足月儿 94 例,早产儿 34 例,平均年龄 16.5 ± 14.8 天,治疗组 74 例,对照组 54 例。

1.1.2 新生儿期符合中医黄疸主要症状和主要依据:目

黄、身黄、尿黄者。

1.1.3 符合下列新生儿病理性黄疸的诊断标准任一者:生后 1 天内出现的黄疸;足月儿血清总胆红素超过 $205 \mu\text{mol/L}$ (12mg/L),早产儿超过 $257 \mu\text{mol/L}$ (15mg/L);结合胆红素超过 $34 \mu\text{mol/L}$ (12mg/L);胆红素增加每天超过 $85 \mu\text{mol/L}$ (5mg/L),黄疸持续时间延长,足月儿超过 2 周,早产儿超过 3~4 周仍有黄疸者。

1.1.4 对象 愿意参加本研究及能口服中药者。

1.2 治疗方法

1.2.1 治疗组治疗方法

1.2.1.1 中药治疗方法 中医以清热、利湿、退黄为主,药以茵陈 120g,炒栀子 6g,制大黄 6g,黄芩 10g,白术 10g,茯苓

10g、陈皮 6g、甘草 4g,分 4 次口服,每日一剂,也可少量多次频服。腹胀者加木香 6g、砂仁 6g;呕吐者加半夏 6g;发热者加银花 15g、连翘 6g;小便短赤者加竹叶 6g;消化不良者加砂仁 3g、建曲 3g;便溏次数较多者加前仁 6g、干姜 4g;气虚者加太子参。

1.2.1.2 西医疗法 退黄药物(茵栀黄、吗咪爱等)多饮水,或住院给予光疗,补液、抗生素,必要时白蛋白输注及用肾上腺皮质等治疗。

1.2.2 对照组治法 同治疗组西医疗法。

2 结果

2.1 两组病例的可比性

表 1 治疗组与对照组实验结果比较

	年龄(天)	总胆红素 umol/L	结合胆红素 umol/L	白细胞计数	中性细胞比例
治疗组	16.2±15.48	578±108	87.4±44.2	36.8±6.4	136±22
对照组	16.6±14.8	658±116	89.0±46.4	36.2±6.8	132±20
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.15	>0.05

2.2 两组病例的治疗情况

2.2.1 治疗组 门诊治疗 54 例(73%),仅给予中药及口服退黄药物(茵栀黄、吗咪爱及维生素类等)治疗,住院治疗 20 例,给予光疗,输注白蛋白及补液等治疗。

2.2.2 对照组 门诊治疗 20 例,口服退黄药物(茵栀黄、吗咪爱及维生素类等),多照阳光及多饮水等治疗,34 例需住院给予光疗,输注白蛋白及补液等治疗。

2.2.3 两组病例黄疸消退时间比较

表 2 治疗组与对照组黄疸消退时间比较

	7 天		10 天		14 天	
	黄疸消退	总胆	黄疸消退	总胆	黄疸消退	总胆
治疗组	20(54)	304.6±64	58(156.8)	114.8±36.4	70(189.2)	79.4±14.8
对照组	4(148)	385.6±108	12(88.8)	318.6±55.8	84(148.2)	134.8±28.6
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:黄疸消退指肉眼黄疸消退的例数,括号内数字是百分率,黄疸消退

例数两组间的显著性检验采用 X² 检验。总胆的单位是 umol/L,两组间的显著性检验采用 t 检验。

3 讨论

中医认为,新生儿黄疸可称为胆黄(胆疸),诊断重点:主要依据身黄、目黄、小便黄为主症;年龄:出生一月内的新生儿;辅助诊断:血胆红素增高。中医还认为:胆黄的病因有胎孕湿热,外感邪毒,肝郁血瘀等,病因病机不外胎气、湿、郁三者,胎气是胆黄将有的发病机制,病位以肝胆为主,病理以阴黄、阳黄为纲领。临床一般分为阳黄和阴黄两大类,但以阳黄为多见。中医治疗胆黄有较多的方剂,对治疗黄疸重点是早发现早治疗,《金匱要略黄疸病》提出:“黄疸之病,当以十八日为期,治之十日以上瘥,反剧为难治”,说明黄疸病要在短期内治愈,如果迁延失治,正不胜邪,病情反而加剧者,则较为难治。中医治疗以清热利湿、化瘀退黄,健脾和胃为主,在临床中取得了很好效果。特别是结合西医给予退黄药物,多饮水、多照阳光等治疗方法,临床效果更佳。

通过观察证实,治疗组、对照组病例在临床症状,黄疸轻重上相一致(P>0.05),具有可比性。以中医治疗为主结合西医疗法效果明显优于单纯性西医疗法,无论黄疸消退时间,血总胆红素的下降,治疗组和对照组相比有显著性差异(P<0.05)。同时,中西医结合治疗新生儿黄疸具有较强的优势,大多数患儿不需住院,不需特殊的医疗仪器,药物价格低廉,减轻了广大患儿家庭的经济负担,值得在临床上大力推广使用,尤其适合广大的基层医院。

参考文献:

- [1]左启华.儿科学[M].第 2 版.北京:人民卫生出版社,1994.9:102-104.
- [2]上海中医学院主编.中医儿科学[M].上海:上海科学技术出版社,1979.10:132-133.
- [3]李君芸.新生儿黄疸防治方法[J].中医药信息,1994,1:5-6.
- [4]张晓天,张询邦.对新生儿黄疸治疗摘要[J].上海中医药杂志,1996,11:1.

中西医结合治疗新生儿黄疸 70 例 疗效观察和体会

陕西省汉中市妇幼保健院(723000) 许俊玲

摘要:本文对 70 例新生儿黄疸采用中西医结合,辨证施治。通过治疗前后临床症状及血胆红素改变的对比观察,疗效显著,服药方法也是增进疗效的重要因素。

关键词:中西医结合;辨证施治;新生儿黄疸

中图分类号:R722.17 文献标识码:B 文章编号:1008-2514(2002)05-0290-02

新生儿黄疸是新生儿最常见的症状,据文献记载上海第一妇婴保健院出生的 550 名新生儿观测结果 90% 有不同程度的黄疸。笔者自 98 年至今共接诊新生儿黄疸 70 例,采用中西医结合的方法进行治疗,获得满意疗效。

临床资料:70 例患儿中,男 35 例,女 35 例,年龄:10 日龄内 6 例,20 日龄内 24 例,30 日龄内 16 例,满月后 24 例,年龄

最小为 6 日龄,最大 80 日龄。

患病程度:初诊在自然光线下,皮肤巩膜轻、中、重度黄染不等。本院一滴血微量肝功测定:总胆红素最低为 21.7 umol/L,最高为 140umol/L,直接胆红素最低为 10.3umol/L,最高为 36umol/L。

伴随症状:吐奶 36 例,占 51.43%;腹泻 15 例,占

21.43% 湿疹 5 例 ,占 7.14% 脐炎 8 例 ,占 11.43% 鹅口疮 5 例 ,占 7.14%。此外 就诊时均有不同程度的饮奶量减少 ,夜间哭闹 ,尿黄 ,个别有便秘或肛周皮炎。

治疗方法 :在排除梗阻性黄疸及外科情况之后 ,采用中西医结合进行治疗。中医辩证施治 根据患儿不同情况 ,分为茵陈高汤或茵陈五苓散为基本方 ,临症加减变化 ,灵活配伍 ,热重加板兰根 ,清热解毒凉血 ,湿重加焦白术健脾燥湿 ,滑石利尿渗湿 ,腹泻加双花炭 ,吐奶则加竹茹 ,清胃热 ,止呕吐 ,便秘腹胀加炒莱附子 ,每方均用柴胡引经入药。西药则以助消化、肝酶诱导剂、保肝及对症治疗 对伴有脐炎、鹅口疮者施以局部处理。

疗效观察 :一般患儿经上述治疗后 轻者一周 重者两周内 皮肤巩膜黄染逐日减退 ,直至恢复正常 ,临床诸症消失 ,复查肝功 总胆红素、直接胆红素均正常。也有个别患儿因家长不愿采血复查肝功 ,则以黄疸消退、诸症消失来判断疗效。

结果 :70 例患儿中 ,除一例未坚持系统治疗 ,胆红素居高不下外 ,其余临床随访 全部治愈 ,有效率为 98.5%。

典型病例 :

1、叶紫璇 ,女 初诊 20 日龄 皮肤及面目黄染 ,吐奶 ,奶量甚少 ,总胆红素 73umol/L ,直接胆红素 18umol/L 经治 2 周 ,黄疸退 ,诸症消失 ,复查肝功 胆红素恢复正常。

2、杨嘉豪 ,男 初诊 34 日龄 面目皮肤黄染 ,夜啼 ,腹泻 ,吐奶(其母曾患胆汁瘀积症) ,总胆红素 58umol/L ,直接胆红素 18umol/L 经治 8 天 诸症消失 ,复查肝功 胆红素恢复正

常。

3、刘佳欣 ,女 初诊 14 日龄 黄疸并脐炎 ,鹅口疮 ,总胆红素 49umol/L ,直接胆红素 11umol/L 经一周治疗 诸症消失 ,胆红素恢复正常。

体会 :

1、祖国医学对新生儿黄疸早有研究 ,称本病为胎黄 ,且有阳黄、阴黄之分。认为母体素有湿热 ,传与胎儿 ,初生婴儿脏腑娇嫩 ,形气未充 ,湿热蕴于体内 ,熏蒸肌肤是阳黄 ;另外 小儿元气不足 脾气虚弱 ,寒湿之邪不能温化疏泄 ,溢于肌表而成阴黄。阳黄者 皮肤巩膜黄色鲜明 ,治宜清热利湿 ,阴黄者 ,皮肤巩膜黄色晦暗 治则温阳化湿。临床必须辨明阴阳 正确施治 ,且应临症灵活加减变化 ,方能收到满意疗效。

2、正确的服药方法也是关系到疗效的关键所在。有的家长治病心切 ,一次给患儿服药量太大 ,易引起呕吐 ,有的则按常规每日三次 ,每次量又很小 ,这样都会影响疗效。本人根据母乳喂养的原则 指导家长 ,即少量多次 ,每次喂奶前喂服中药汤液 10~15mL ,并要求汤药温度凉热适宜。实践证明 ,用此方法解决了小婴儿服用中药的量次问题 ,收到很好的效果。

3、新生儿黄疸是新生儿时期常见病之一 ,对本组患儿运用中西医结合治疗 ,不必输液 ,不进行蓝光照射 ,而以中药为主 ,西药对症为辅 ,经口给药 ,取得较好疗效 ,即减轻了患儿痛苦 ,又减轻了家长的经济负担和住院治疗的麻烦。实践证明 ,用此方法治疗新生儿黄疸 花钱少 ,见效快 ,对缺乏设备技术的基层医院来说 的确是值得推广的好方法。

利凡诺羊膜内注射联合米非司酮用于中期妊娠引产 46 例分析

陕西省汉中市妇幼保健院(723000) 刘佩华 蒋秋丽

中图分类号 :R719.3⁺1 文献标识码 :B 文章编号 :1008 2514(2002)05 0291-02

以往利凡诺羊膜腔内注射已广泛用于中期妊娠引产 ,但若有避孕失败 ,多次宫腔内操作施行人流术者 或是药物引起宫缩过强 ,而宫颈口不能相应扩张 ,可导致引产失败 ,产程延长 胎盘、胎膜残留粘连出血多 ,更是子宫破裂的主要原因 ,我们采用羊膜腔内注射利凡诺联合口服米非司酮引产效果良好 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2000 年 6 月以来我们对自愿要求终止妊娠患者 46 例(16~27 周孕) 年龄最小 19 岁 ,最大 36 岁 ,其中初产妇 29 例 ,经产妇 17 例 ,并将 46 例中期妊娠引产的患者分为两组 单一利凡诺组和利凡诺联合米非司酮组(联合组) ,每组 23 例。所有孕妇常规检查均正常 ,无利凡诺引产和米非司酮引产禁忌证。

1.2 方法

利凡诺组 :腹部检查选择穿刺点 ,常规消毒 ,铺无菌巾 ,以 9 号带针芯穿刺针经腹壁穿刺入羊膜腔 ,抽出针芯 ,回抽羊水证实羊膜腔内后 ,注射利凡诺药液 100mg ,再放入针芯 ,拔出穿刺针 ,用无菌纱布覆盖穿刺部。联合组 :孕妇入院后口服米非司酮 50mg ,共服三次 ,每次间隔时间 8 小时 ,第一次口服米非司酮 50mg 后 经腹壁穿刺入羊膜腔内注射利凡诺与前组相同。

1.3 统计学方法

采用 t 检验

2 结果

2.1 两组孕妇的年龄、孕周、胎次均无明显差异。

2.2 两组孕妇引产情况比较

联合组从引产开始至胎儿娩出及总产程时间均较利凡诺组短 ($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$) ,两组引产成功率和产后出血量差异无显著性 ($P > 0.05$) ,见表 1。

表 1 两组孕妇的引产情况比较 ($\bar{x} \pm SD$)

引产情况	利凡诺组	联合组
引产开始至胎儿娩出(h)	42.16 ± 4.56	31.34 ± 6.53
总产程(h)	9.25 ± 2.14	5.32 ± 3.15
引产成功率(%)	100	100
产后出血量(mL)	105.16 ± 24.25	90.45 ± 22.46

3 讨论

3.1 羊膜腔内注射利凡诺的安全性 唐落韵等^[1]认为羊膜腔内注射利凡诺后 ,羊水中雌激素/孕激素(E/p)比值可升高 ,改变了妊娠的局部雌孕激素的平衡状态 ,通过促进内源性前列腺素的产生 ,子宫肌细胞催产素受体及间隙联接的形成增多 ,从而诱发宫缩 ,发动分娩。中期妊娠引产羊膜腔内注射利凡诺的安全量为 100mg ,有效量为 120mg ,中毒量 500mg ,故安全范围较大^[2]。但由于利凡诺引产引起的宫缩并非自

发,易发生不协调宫缩及强直性宫缩,因此,易造成子宫破裂,是产科极严重的并发症。鉴于此,在应用米非司酮对抗孕酮及促宫颈成熟是预防此类并发症的重要环节。

3.2 米非司酮在利凡诺引产中的价值 米非司酮在抗早孕,中孕引产中的作用,近年来越来越受临床上的关注。米非司酮属于甾体类化合物,在与孕酮并存时通过与孕激素的竞争受体而引起强效抗孕激素作用,它可以直接作用于合体细胞,抑制 HCG、HPL、孕激素的分泌和产生,使孕激素受体迅速下降,抑制 PGDH 的活性,PGF₂ 增高,提高子宫肌细胞对前列腺素的敏感性,引起蜕膜组织的缺血、变性,进而间接地影响绒毛组织的血液供应,同时促进宫颈胶原分解加强,扩张和

软化宫颈^[3]。46 例引产结果证实,利凡诺联合米非司酮用于中期妊娠引产安全可靠,明显缩短引产至分娩和总产程时间,减少了出血量,减轻了孕妇痛苦和住院时间。

参考文献:

- [1]唐落韵,吴白涛,周宗旗.中晚期妊娠利凡诺引产时血和羊水中雌孕激素水平的变化[J].中国实用妇科与产科杂志,1993,9:358.
- [2]郑怀美,苏应宽.妇产科学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,1986:455.
- [3]徐永萍,戴 笙.米非司酮对胎盘结构,功能及胎儿的影响[J].实用妇产科杂志,2000,16(5):237.

强力解毒敏临床疗效观察

陕西汉中市妇幼保健院(723000) 许俊玲

中图分类号:R969.4 文献标识码:B 文章编号:1008-2514(2002)05-0292-01

1 临床资料与疗效

我院内儿科门诊于 1998 年 6 月至 99 年 6 月,应用强力解毒敏治疗各种湿疹、过敏性皮疹(包括化妆品过敏、酒精过敏、药物过敏的皮疹)共 40 例;尿布皮炎、蚊虫叮咬、皮肤疖肿、水痘、麦粒肿、泪囊炎、急性结膜炎、腹泻、包皮水肿、过敏性哮喘共 28 例,均取得显著疗效。68 例患者中,男 36 例、女 32 例,年龄分为 0~29 岁,1~14 岁 22 例,成人 17 例,最小年龄为新生儿 10 日龄,最大为 65 岁。对上述患者主要使用西安长城制药厂生产的强力解毒敏注射液,常规用量,肌肉注射,每日二次,辅以对症治疗,轻者用药 1~2 天,重者 3~5 天即可痊愈,且改善临床症状有立竿见影之效。

2 分析与体会

强力解毒敏系由中药甘草提取、分离、精制的甘草酸铵与 L-半胱氨酸、甘氨酸制成的一种中西药配伍制剂。中医籍载:“甘草,味甘性平,具有解毒、缓急和药之功能。”“用于痈疽疮毒,有清热解毒之力。”“缓和药性,解百药毒。”现代药理证明,本品对抗原抗体反应有良好的抑制作用,促进肝脏机能及其化合解毒作用,并具有付肾皮质激素样作用,其抗过敏反应优于付肾皮质激素,是一种网状内皮系统的激活剂。笔者认为,强力解毒敏具有下述优点:适应症广泛;使用方便、安全(经治病例中尚未发现任何不良反应);临床疗效确切;价格经济,患者易于接受;药源丰富。实为一种临床适应广泛、安全、经济有效的抗炎、抗过敏、清热解毒之良药,值得推广使用。

小剂量米索前列醇用于晚期妊娠引产子宫破裂 1 例

陕西省汉中市汉台区妇幼保健院(723000) 刘 笠

中图分类号:R719.3⁺1 文献标识码:B 文章编号:1008-2514(2002)05-0292-01

患者 35 岁,孕₃产₁。因孕 41⁺4 周阴道见红于 2001 年 5 月 16 日 9 时入院。孕期顺利。入院 T36、P80 次/min、Bp13/8Kpa,心肺正常,产科情况:宫高 36 cm,腹围 98 cm,LoA 胎心 140 次/min,宫口未开,胎头半定,改良 Bishop 宫颈评分 7 分,无头盆不称。胎心监护 NST 有反应,宫缩不规律。入院 3 小时空腹服米索前列醇 50 微克(英国制造)服药 30 分钟宫缩规律,1 小时 30 分钟宫口开大 2 cm S=0,宫缩强,舌下含化硫酸舒喘灵 4.8mg 2 小时 30 分下腹剧裂疼痛并突然破水,继而阴道流鲜红血,宫缩消失,胎头上浮,胎心消失,腹部胎肢体清晰 Bp8/6kpa,诊断:子宫破裂;失血性休克。立即输液、输血、补充血容量,局麻下行剖宫探查术。术中见腹腔积血 2 000 mL,子宫下段后壁正中全层纵形裂开 15 cm,胎体下半部分在腹腔,行臀牵引娩出一男胎无生命体征,重 3 500g。因患者重度休克,心跳骤停,子宫下段裂口活动出血而行子宫次全

切除。术后抗感染,纠正贫血,切口甲级愈合,痊愈出院。

讨论 米索前列醇用于晚期妊娠引产尚处于探索阶段。米索前列醇对各期妊娠子宫都有兴奋作用,对分娩前的子宫更为敏感,且人对米索前列醇敏感性差异较大,故多主张在晚期妊娠引产时,用药应从小剂量(25 微克)开始,方法以阴道放药为佳,出现过强宫缩者,应及时应用子宫松弛剂。晚期妊娠引产适应症为:具备药物引产适用症,无阴道分娩禁忌症;宫颈评分 5 分;无子宫手术史;经产妇慎用;4~6 小时内无催产素应用史。本例子宫破裂可能与该产妇对米索前列醇高度敏感有关、未及时有效抑制强宫缩以及未掌握用药适应症有关。本例提示米索前列醇用于晚期妊娠引产时要掌握适应症,特别对经产妇及先兆临产者慎用,应加强用药期间监护。

双子宫右宫颈先天性闭锁并早孕 保守治疗 1 例

陕西省南郑县妇幼保健院妇产科(723100) 王 琼

中图分类号 :R711.1 文献标识码 :B 文章编号 :1008 2514(2002)05 0293 01

先天性双子宫双宫颈,一侧宫颈先天性闭锁并同侧宫内孕临床少见,药流、保守治疗闭锁宫颈贯通并流产成功则属罕见。

1 病例资料

刘×× 28岁,汉族,已婚,以“停经69天,要求终止妊娠”之主诉于2001年5月25日就诊。LMP3月20日,停经40⁺天有早孕反应。尿HCG(+).孕3产2,93年足月死产一次,95年足月顺产一次,产后上环一直未再孕,平素无痛经。查体:生命体征正常,心肺腹(-)。专科情况:外阴、阴道未见异常,单宫颈,子宫略大、中位,其右旁触及孕70天大小包块、活动,双附件触诊不满意,行B超检查:双子宫,右子宫8.3cm×7.1cm×6.4cm,轮廓规则,宫内可见一约2.8cm×2.6cm孕囊,其内可见胎芽组织回声及胎心管搏动;左子宫大小正常,宫内见一节育环。诊断:1.双子宫单宫颈 2.右宫腔早孕。行药物流产,服完米非司酮3日后,第4日阴道后穹窿置米索前列醇600μg,出现宫缩但6小时后未排出孕囊,行常规清宫发现不能进入右宫腔,复查宫颈右旁无裂孔、可触及质硬突起推测可能为宫颈右闭锁,在B超监视下经左宫腔、宫颈及右穹窿部无通道进入右宫腔,但宫缩明显,便收住院准备手术治疗。入院后给预防感染、对症治疗后宫缩减弱至逐渐消失,改择期手术。5月30日B超右子宫8.7cm×7.3cm×5.9cm,宫内见3.5cm×3.2cm孕囊,可见胎芽组织、未见胎心管搏动,盆腔无积液,病情稳定。经与家属商量,讨论后家属同意保守治疗。在米非司酮治疗基础上再加用MTX彻底杀胚及破坏滋养细胞,使其坏死吸收或机化从而避免手术。5月31日常规操作下两人配合经下腹右宫腔孕囊穿刺局部注药失败,观察1日无异于6月1日行MTX 20mgivQd×4d治疗。用药第4日早晨有小腹下坠、尿频、尿急感,无发热及粘膜疼痛、溃疡,当日晚加重,于23点查阴道右穹窿近宫颈处(原似有一结节突起处有一3cm×4cm突起包块、中部呈囊性、触疼,右宫底下降、子宫较前缩小,检查时不慎使前述包块中部破裂、流出少量胚胎

样组织。立即插导尿管向膀胱输生理盐水500mL后B超右子宫7.2cm×6.0cm×4.9cm,宫内见1.8cm×1.4cm增强回声实性团块、子宫下段见一约2.8cm×2.6cm液区,便在B超监视下,常规操作下用探针经宫颈右旁包块中部裂口探入右宫腔,确实后分别用5、6、7、号扩宫器扩大该裂口后用7号吸刮勺进入右宫腔负压吸宫,出血少、吸刮物为己坏死的胚胎组织,无其它异常不适,证实该裂口处为闭锁的右宫颈,经预防感染、促进宫缩、对症治疗临床治愈出院。修订诊断:双子宫双宫颈;先天性右宫颈闭锁;右宫内早孕。

2 讨论

2.1 右宫内孕可能机理

追问病史首次妊娠前无痛经,生后行经仅有小腹不适,二次孕产后仍无明显痛经,两次分娩都在我院,产前、产后检查及B超均漏诊子宫畸形,推测右子宫发育差,在两次孕产后进进一步发育,为本次孕创造了条件。左子宫放IUD且未再孕,有利于右子宫受孕,右宫颈先天闭锁、两宫腔又不通。能妊娠可能有两途径:精子经左宫腔、左输卵管入右输卵管与卵细胞受精植入宫腔。受精卵自左输卵管游走入盆腔、经右输卵管入右宫腔种植妊娠。

2.2 先天性右宫颈闭锁药流、保守治疗贯通原因

药物流产使胚胎死亡、直接收缩子宫、促宫颈成熟,以及胚胎死亡后进一步引起宫缩促使子宫下段及宫颈受压扩张。MTX进一步杀胚及破坏滋养细胞,坏死组织引起PG合成促进宫缩加强扩宫颈作用,促进闭锁宫颈开通,同时MTX对闭锁宫颈内部细胞破坏也可能加快了宫颈贯通,因为治疗后并未发生阵发性、持续较久、过强宫缩,却能在药流及保守治疗8日后贯通,并非单纯靠轻度宫缩所为。该例歪打正着,药流前未弄清右子宫有无出口,用药后胚胎组织无法排出,导致治疗困难,后经保守治疗发生右宫颈闭锁开通,并经此道入宫腔吸刮宫,获得了保守治疗先天性宫颈闭锁并早孕同时成功实属罕见。

新生儿喉部先天性支气管源性 囊肿 1 例误诊分析

陕西省南郑县妇幼保健院儿科(723100) 朱栋森 王 琼

中图分类号 :R726.2 文献标识码 :B 文章编号 :1008 2514(2002)05 0293 02

1 病例资料:男7天。以皮肤黄染5天,加重2天,高热1小时于2001年2月1日住院。1胎1产,足月孕于7天前因宫内窘迫,行会阴侧切、胎头吸引娩出。生后Apgar评分4分,

经窒息复苏后,二评8分、三评9分,给输液预防感染、防止出血及对症治疗,患儿一般情况好转,24小时排胎便和尿,第2天开奶,母乳喂养,偶有口吐白沫,第3天颜面皮肤出现黄染,

迅速加重至全身,吃奶差。1 小时前高热,体温 39.5,经降温后转入我科。体检:T36.5、P140 次/分、R40 次/分、wt 3.0kg。神志清楚,精神、反应差,哭声低弱。颜面皮肤重度黄染,有直径 2 mm 大小,密集分布的脓疱疹,以前额为著。躯干、四肢皮肤中度黄染,手足心淡黄染。头顶部有 7cm × 7cm 大小包块,有波动感,未超过颅缝,前囟平软,眼神呆滞,巩膜重度黄染,口周稍青紫。颈软,漏斗胸,三凹征(+),呼吸节律不齐,双肺可闻及少许细小湿性罗音。心腹无异常。肌张力及原始反射减弱。血常规 WBC $21.2 \times 10^9/L$,GR9.2%、LY84.7%。胸片:双肺纹理增重,边缘模糊,双肺中、下野中、内带可见边缘不清、密度不均之小斑片状高密度影。入院诊断:高胆红素血症;新生儿重症肺炎;脓疱疹;头皮血肿;缺氧缺血性脑病;颅内出血?给吸氧、保暖、光疗、白蛋白增加胆红素联结、纠酸、改善脑细胞代谢、降颅压,支持治疗,并给青霉素,先锋必二联抗感染,于入院第 4 日黄疸消退,脓疱疹好转,遂停用白蛋白及光疗,但其余症状无缓解,体温波动于 36~39 之间,喉中痰多,考虑肺部感染重,第 6 日换用先锋 V 及庆大霉素抗感染,加酚妥拉明、多巴胺改善肺微循环、维持水、电解质平衡、扶植肠道正常菌群等治疗 2 天,无效,第 8 日改用菌必治治疗,病情渐轻,体温降至正常,精神、反应好转,吃奶增加,量约 20~40 mL/次,吸吮有力,呼吸节律齐、无痰,肺部罗音消失,肌张力、原始反射及外周血象正常,第 17 日停酚妥拉明、多巴胺及菌必治,换用先锋 V 巩固治疗 3 天,第 20 天拍胸片受凉后病情又加重,吃奶减少,喉中痰多,多次因痰阻致其呼吸困难、窒息,经吸痰、给氧等处理能缓解,每次均可吸出白色或黄色痰液、量不多。再次换用菌必治抗感染、静脉补钙等治疗无效,且痰阻逐渐加重,频繁出现喉

痉挛、窒息,呼吸暂停,转上级医院治疗 1 日余,家属放弃,出院后 10 天死亡(存活 40 天)。尸检:喉部声门下前壁有 1.5cm × 1.5cm 囊状肿物,压闭气管口 3/4,内有透明粘液;气管内有大量粘液和少量奶花。病理报告:支气管源性囊肿。

2 讨论:支气管源性囊肿分先天性和后天性两类。本例属先天性,它发生在胚胎的 26~40 天左右,这时支气管开始萌芽,由于萌芽的异常造成支气管的一段或多段与肺芽分离,并分开形成盲囊,囊内分泌的粘液累积而成囊肿^[1],一般为单个,多位于右侧气管分叉附近。临床表现的轻重与囊肿的大小、位置和有关并发症有关。大囊肿离支气管较近可出现压迫现象,继发感染时出现发热、咳嗽、呼吸困难、紫绀、烦躁等,有的新生儿以感染现象为主,反复发生肺炎,经久不愈。X 线检查是诊断本病的重要手段,单个粘液性囊肿呈一界限清晰的圆形或卵圆形致密阴影。先天性者可以手术治疗。本例误诊的主要原因:该病发病率低,占婴儿和儿童纵膈包块的 5% 以下^[2],新生儿则更为少见,且本例囊肿位于喉部,位置高,临床罕见,医生对其认识不足,警惕性不高;本例肺部感染久,治疗后反复,医生仅考虑常见病、多发病,忽视少见病,且患儿在频发喉痉挛时未及时进行喉镜、气管镜检,加之家属放弃治疗使上级医院也未能查清,导致死前未能确诊。体会:对于新生儿呼吸系统反复感染性疾病,且治疗效果不佳者,除了考虑常见病外,要警惕肺囊肿等先天性、少见性疾病。

参考文献:

- [1] 金汉珍,黄德珉,官希吉.实用新生儿学[M].第 2 版.北京:人民卫生出版社,1997.344.
[2] 廖清奎.儿科症状鉴别诊断学[M].北京:人民卫生出版社,1997.73.

米索前列醇用于足月妊娠引产 给药途径的临床探讨

陕西省清涧县医院妇产科(718300) 王秀芳 贺凤英 王红 白小明

摘要:目的 探讨米索前列醇(简称米索)足月妊娠引产的最佳给药途径。方法 对 108 例足月妊娠、单胎头位、无阴道分娩禁忌症者,随机分为两组:米索口服组 55 例,米索阴道组 53 例,分别用米索 25 mg 口服与阴道置药 3~4h 无效后重复给药,48h 为一疗程,总量不超 200ug。比较两组不同途径给药的引产成功率,总产程、分娩方式、急产发生率、剖宫产率、产后两小时出血量、新生儿窒息发生率。结果 米索口服引产成功率为 94.55%,高于米索阴道组 79.25% ($P < 0.05$);阴道组总产程显著较口服组短 ($P < 0.01$),阴道组急产发生率 21.42%,高于口服组 1.96% ($P < 0.01$),阴道组剖宫产率 22.64%,显著高于口服组 7.27% ($P > 0.05$)。两组产后出血量,新生儿窒息发生率均无明显差异 ($P < 0.05$)。结论 小剂量米索(25ug)口服用于足月妊娠引产是一种简便、易行、安全有效的给药最佳途径。

关键词: 米索前列醇;足月妊娠引产;给药途径

中图分类号:R719.3⁺1 文献标识码:B 文章编号:1008-2514(2002)05-0294-03

米索用于足月妊娠引产,被广大产科工作者认可。近年来,有不少报道米索用于足月妊娠引产的临床分析,而剂量与给药途径,各家报道不一。我院从 1999 年 2 月至 2001 年 10

月采用米索 25 ug,口服与阴道置药两种给药途径,观察其临床效果,现总结如下:

1 资料与方法

1.1 资料来源

1999 年 2 月至 2001 年 10 月就诊于我院各种指征需进行引产的单胎头位、无明显头盆不称、胎儿窘迫及无使用前列腺素制剂禁忌症,无肝肾功能异常的足月孕产妇 108 例 随机分为米索口服组(简称口服组)与米索阴道组(简称阴道组),两组年龄、孕周、孕次无显著差异。

1.2 药物

由北京第三制药厂生产,每包含米索 200ug。

1.3 用药方法

所有病例引产前均进行产科检查,排除明显的头盆不称、软产道异常,行 B 超检查了解羊水量,胎盘功能、位置,胎心监护了解胎儿宫内储备力及胎心率;专人行阴道检查进行宫颈 Bishop 评分。

1.3.1 口服组给药方法 米索 25 ug 口服(饭前或饭后 1 h 服用,以减少胃肠道反应) 3~4h 给药一次直至出现有效宫缩(10min 内 3 次宫缩,每次持续 30~40s)后停止用药。

1.3.2 阴道组给药方法 外阴消毒后,用窥器扩开阴道,用干棉块擦净阴道分泌物,用弯钳夹住米索 25 ug 放置后穹窿,置药后抬高臀部平卧 30min,3~4h 给药一次,直至出现有效宫缩后停止用药。

无论口服或阴道置药均于每日早 8 时开始用药,晚 8 时加安定 10mg 静推,夜间休息停止用药,无效时次日早 8 时重复应用,总量不超过 200ug,给药后每隔 1h 行胎心监护一次,观察胎心音及宫缩情况。

1.4 观察指标

用药前后的血压、脉搏、胎心音、胎心率的变化;宫缩情况(子宫收缩过强为 10min 内出现 5 次以上宫缩或宫缩持续时间 >2min) 药物的副反应、用药总量、总产程、分娩方式;新生儿体重、Apgar 评分、产后 2h 出血量(以容器测量为准)。

1.5 效果评定

1.5.1 成功:指末次用药后 24h 内分娩或临产,宫缩规律(10min 内 3 次,每次持续 30~40s)伴随宫口开大 >2cm,先露下降。

1.5.2 无效或失败:指末次用药 24 h 内未发动有效宫缩为无效;用药后因宫缩过强或出现胎儿窘迫行急诊剖宫产者为失败。

1.6 统计学方法

计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 μ 检验。

2 结果

2.1 引产结果

口服组引产成功率为 94.55%,阴道组引产成功率为 79.25%,差异显著($P < 0.05$)见表 1。

表 1 两组引产成功率比较

组别	例数	成功		无效或失败	
		例数	%	例数	%
口服组	55	52	94.55	3	5.45
阴道组	53	42	79.25	11	20.75
P 值		< 0.05			

口服组中 2 例用 8 个剂量(200ug),38 例用 4~7 个剂量(100~175ug),13 例用 2~3 个剂量(50~75ug),2 例用 1 个剂

量(25ug),1 例无效、2 例失败,有 7 例在第二产程中宫缩欠佳,静滴小剂量催产素直至分娩。口服组中最大有效剂量 200ug,最小有效剂量 25ug,多数有效剂量为 100~175ug。阴道组中 3 例用 8 个剂量(200ug),10 例用 4~7 个剂量(100~175ug),35 例用 2~3 个剂量(50~75ug),5 例用 1 个剂量(25ug)。阴道组中多数有效剂量 50~75ug。本组 2 例无效,9 例引产失败。

2.2 两组分娩方式及母婴情况比较(见表 2)

表 2 两组分娩方式与母婴情况比较

组别	例数	总产程 h	剖宫产 例(%)	急产 例(%)	产后 2h 出血量 mL	新生儿窒息 1min Apgar 7 分(%)
口服组	55	7.41±3.78	7.27	1.96	220.00±30.40	7.27
阴道组	53	5.57±2.76	22.64	21.42	210.00±40.10	9.43
P 值		< 0.01	< 0.05	< 0.01	> 0.05	> 0.05

口服组中 4 例剖宫产除 3 例引产失败外,1 例因持续性枕后位。51 例阴道分娩,其中 5 例第二产程延长,行会阴侧切,产钳助产,1 例急产为经产妇。阴道组中 12 例剖宫产,除 11 例引产失败外,1 例相对性头盆不称,4 例阴道分娩,4 例因第二产程延长,行会阴侧切产钳助产术。9 例急产,6 例为经产妇。两组新生儿窒息共 9 例,均为 1 分钟内 Apgar 评分 7 分,5 分钟后均评 10 分。

2.3 副反应

本文 108 例用药前后的血压、脉搏稳定,未出现过敏症状及消化道症状。

3 讨论

3.1 药理作用

米索前列醇(简称米索)是人工合成 PGE₁ 类似物。近年来发现,它同体内分泌的前列腺素一样能促进宫颈结缔组织释放多种蛋白酶促进胶原纤维降解而软化宫颈,同时能引起子宫平滑肌收缩而发动分娩^[1]。许多研究揭示,米索前列醇可使足月妊娠宫颈胶原纤维分解、数量减少,排列松散,水分增加,促宫颈成熟,这正是诱导分娩的关键。

3.2 米索前列醇在引产中的作用

引产是计划分娩的重要措施,其主要目的是促宫颈成熟及发动子宫收缩,以终止妊娠。引产成功的关键,在于宫颈是否成熟,虽然国内促宫颈成熟的方法很多,但米索既促宫颈成熟,又能于短时间发动规律宫缩,两者达同步化,这一方面报道很多。研究表明对宫颈未成熟而需引产的产妇,引产前阴道放置米索促宫颈成熟有明显的效果^[2]。潘明明等报道,单独米索阴道用药,对终止中、晚期妊娠有促进宫颈迅速软化、缩短、宫口扩张,兴奋子宫和扩张诱发宫缩的作用^[3]。因此说米索不仅有引产作用,还有促宫颈成熟的作用。本文中 3 例虽然无效,但宫颈 Bishop 评分明显提高,更能说明这一作用。

3.3 米索用于足月妊娠引产不同给药途径的临床效果

据文献报道,米索距作用靶器官越近,临床效果越好,所需有效剂量也越小^[4]。本文采用相同剂量米索 25ug 口服与阴道置药两种不同途径给药,观察其结果:引产成功率口服组 94.55%,高于阴道组 79.25% ($P < 0.05$);阴道组急产发生率 21.42%,高于口服组 1.96% ($P < 0.01$);剖宫产率阴道组

22.64% ,高于口服组 7.27% ($P < 0.05$) ;产后 2 小时出血量、新生儿窒息情况无明显差异。经比较认为相同剂量米索口服给药较阴道给药安全。阴道给药确有诸多不便 ,且隐患无穷 ,阴道给药作用快 ,时间短 ,但急产发生率高 ,易引起子宫收缩过强过频而致胎儿宫内窘迫 ,本文阴道组中有 8 例因子宫收缩过频致胎儿宫内窘迫而引产失败。可能由于药物距靶器官近 ,直接作用宫颈及子宫肌层未经血液缓冲系统作用 ,致子宫过强收缩有关。而口服小剂量米索相对更好 ,该药具备吸收快 ,30min 达血药峰浓度 ,代谢快 ,半衰期为 90min ,具备口服用于足月妊娠引产的条件。

3.4 米索前列醇引产的安全性

由于米索口服后吸收快 ,半衰期为 90min ,故 3~4h 再次给药是安全的。本文无论口服组或阴道组虽出现子宫过频收缩 ,但未发生子宫破裂或新生儿重度窒息 ,这可能与观察严密、处理及时或用药剂量小、观察例数少有关。本文显示了小剂量米索口服用于足月妊娠引产成功率高 ,对母婴影响小的特点。

综上所述小剂量米索口服用于足月妊娠引产成功率高 ,不仅降低剖宫产率、急产发生率 ,减少阴道感染机会 ,减轻病人的思想压力及经济方面的负担 ,而且还减少床位和工作人

员的负担 ,病人易接受。但不可忽视药物过敏可能 ,已有报道米索致过敏性休克的病例^[5] ,值得重视。服药后应严密观察及时处理 ,更不宜带药回家以免出现危险失去抢救时机。

通过临床观察 ,我们认为 :米索用于足月妊娠引产给药的最佳途径是 25ug 口服给药 ,其效果可靠 ,副作用小 ,同时可避免药物所致的宫缩过强过频而造成胎儿宫内窘迫或急产 ,甚至子宫破裂等不良反应 ,是一种简便、易行、安全有效的引产给药最佳途径 ,值得推广。

参考文献 :

[1]王琳 ,史常旭 ,阳元珍等 . 米索前列醇用于足月妊娠引产的临床观察[J]. 中华妇产科杂志 ,1997 ,32(11) :666.
 [2]刘雅琴 . 米索前列醇和 PGE 凝胶在引产前促宫颈成熟的对照性研究[J]. 国外医学妇产科分册 ,1996 ,23(3) :303.
 [3]潘明明 ,张振钧 . 分娩动因研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志 ,1995 ,11(1) :75.
 [4]袁筑华 ,曾涛 ,黄德秀等 . 米索前列醇用于足月妊娠引产不同给药途径的临床观察[J]. 实用妇产科杂志 ,2000 ,16(3) :141.
 [5]胡小英 . 药物流产口服米索前列醇致过敏性休克 2 例[J]. 中国实用妇产科杂志 ,1999 ,15(5) :255.

330 例妇女乳腺增生分析

陕西省略阳县妇幼保健站(724300) 邹清莲

摘要 :本文对我县 3 158 名妇女进行了乳腺病防癌普查 ,对 330 例乳腺增生进行分析。结果显示 :乳腺病患率为 12.92% ,乳腺增生发病率为 10.45% ,并分析了乳腺增生与月经紊乱、哺乳、人流次数等的关系 ,从而为我县广大妇女积极防治乳腺病提供了科学依据。

关键词 :冷强光透照 ;红外线扫描 ;自觉症状 ;乳腺增生

中图分类号 :R655.8 文献标识码 :B 文章编号 :1008 2514(2002)05 0296 02

我县于 1996 年 5 月至 2000 年 6 月对本县城镇居民驻厂矿及县乡附近 45 个单位 3 158 名妇女进行了乳腺病防癌普查 ,共发生乳腺增生 330 例 ,患病率为 10.45%。现简要分析如下 :

1 资料来源

本资料系 1996 年 5 月至 2000 年 6 月。略阳县五年乳腺病普查资料。

2 诊断方法和判定标准

2.1 根据教科书并结合临床表现。

2.2 自觉症状、手触摸、冷强光透照、红外线扫描。增生严重的可有透光度降低、血管变粗。

2.3 对乳腺增生 330 例患者除采用乳房触诊、光透照证实外 ,还对个别增生严重者采用针管吸取液和对 3 例溢液者进行涂片检查。

3 结果与分析

本次普查妇女 3 158 名 ,发现各种乳腺病 408 例患病率为 12.92% ,其中乳腺增生 330 例 ,占受检人数的 10.45%。

3.1 年龄分布

年龄最小的 17 岁 ,最大的 60 岁(见下表)

乳腺增生的年龄分布(岁)

	19	20~29	30~39	40~49	50~59	60	合计
患病数	4	36	184	90	12	4	330
构成比(%)	1.2	10.9	55.8	27.3	3.6	1.2	100%

3.2 病史

最短 30 天 ,最长 6 年。

3.3 症状与体征

有乳房胀痛者 290 例 ,占 87.88% ,有乳房肿块者达 98% 以上 ,其中弥漫型肿块占 72% ,结节型肿块占 20% ,发病部位在外上象限者占 52.4% ,内上象限者占 25%。

3.4 与口服避孕药的关系

口服避孕药 1 年以上受检者 712 人 ,患病 142 人 ,患病率 19.94% ,未服药受检 2 446 人 ,患病 188 人 ,患病率 7.69% ($P < 0.01$)。

3.5 与接触毒物的关系

普查中接触二氧化碳 ,硫酸、苯、汞、乙醚、粉尘等毒物史者 816 人 ,患病 166 人 ,患病率为 20.34% ;无接触史者 2 342

人患病 164 人,患病率为 6.98% ($P < 0.01$)。

3.6 与月经紊乱的关系

有月经紊乱史者 402 例,患病 160 例,患病率为 39.80%; 无月经紊乱史者 2 756 人,患病 170 例,患病率为 6.17% 经检验 $P < 0.01$ 。

3.7 与哺乳的关系

无哺乳史者 196 人,患病 36 人,患病率为 18.37%; 哺乳 7 个月以内者 1 416 例,患病 242 例,患病率 17.09%; 8 个月以上者 1 546 人,患病 52 人,患病率为 3.36% 经检验 $P < 0.01$ 。

3.8 与人流次数的关系

无人流史者 816 人,患病 42 人,患病率为 5.15%; 有一次人流史者 1 010 人,患病 100 人,患病率为 9.90%; 有二次以上者 1 332 人,患病 188 人,患病率为 14.11% ($P < 0.01$)。

3.9 与乳腺癌的关系

在 3 158 名妇女中,发现乳腺癌 4 例,患病率为 0.63%,经病理证实,全部进行手术治疗。

4 讨论

本次调查,患病年龄高峰在 30~49 岁,占 83% 以上,与乳腺增生有关报告接近,肯定了这一年龄段为高发期。本病临床主要表现为周期性经前乳房肿胀痛。多数伴有月经紊乱,

乳腺肿块及乳腺增生病的主要体征可达 98% 以上,发病部位以乳房外上象限最多,占 50% 左右,其次内上象限及外上象限占 30% 左右。

乳腺增生与内分泌功能紊乱有关。有关资料与实用外科学报导一致,这是已经公认的。同时本次调查进一步证实乳腺增生与月经紊乱、口服避孕药、人流次数、接触毒物、哺乳时间有关。未哺乳和哺乳时间短者,发病较哺乳时间长的发病高,年轻的母亲为了保持自己的体形,不愿给孩子哺乳;少数妇女由于工作不便,不能按时给孩子哺乳,使乳房常处于充盈状态,乳汁淤积是易患乳腺疾病的主要原因。

乳腺增生与乳腺癌的关系 报告不一,有的认为增生是乳腺癌的早期病变(癌前病变)、乳腺增生、乳腺癌的机会比一般女性高 3~4 倍,级以上病变率高,应定期普查,本次普查 3 158 名妇女中仅发现 4 例乳腺癌,因例数少,说明不了什么问题。

本次调查是我县乳腺病的连续 5 年调查报告妇女乳腺增生情况,并对 330 例乳腺增生的原因进行分析,为防治妇女乳腺病提供了科学依据,但我们对乳腺病的分析还不能完善,发病原因分析还不全面,有待今后待工作中进行探讨。

介 评

雌激素和孕激素受体状态与停经后

肥胖妇女发生乳腺癌的关系

西安交通大学第一医院妇幼保健中心(710061) 李学成 于学文

中图分类号:R730.231⁺.4 文献标识码:D 文章编号:1008-2514(2002)05-0297-01

在疾病的临床过程中,乳腺组织雌激素受体(estrogen receptor,ER)和孕激素受体(progesterone receptor,PR)存在与否常作为一个重要的预后指标。然而有不同受体的乳腺癌是否存在不同的危险因素还不清楚。一致认为停经后肥胖增加了乳腺癌的危险性,但在乳腺癌组织存在 ER 和 PR 的情况下,停经后肥胖和其他一些危险因素与乳腺癌发生的关系还需进一步调查。Yoo 等利用病例对照方法调查了受体存在与否是否是停经后肥胖妇女患乳腺癌的危险因素。

病例组 1 154 例,均在组织学上已经证实为乳腺癌;对照组为同一医院诊断,过去和现在均无癌症史的 2 147 例妇女。酶联免疫试剂盒测定乳腺组织中雌激素受体;孕激素受体用葡聚糖包被活性炭方法检测。由于检测方法的限制(肿瘤组织大于 20mm 用葡聚糖包被活性炭方法检测;肿瘤组织大于 10mm 用酶联免疫方法检测),只有 40% 的病例完成了受体测定,但已知受体的病例和未知受体的病例在其它危险因素方面无明显差异。病例组和对照组用非条件 Logistic 多元回归分析统计处理。

病例组 40% 已经测定了雌激素受体,其中 64% ER 阳性。

病例组 39% 测定了孕激素受体,其中 44% 为 PR 阳性。Logistic 多元回归分析显示,乳腺癌与职业(家庭主妇)、一级亲属有乳腺癌病史、20~29 岁时不规则月经、停经年龄、第一次生育年龄、吸烟、现在的体重和现在的 BMI 有明显的相关性。总之停经后肥胖,无论是体重还是 BMI 均增加了乳腺癌的发病危险(体重 OR 1.17,95% CI 1.10~1.25;BMI OR 1.07,95% CI 1.04~1.01)。在 ER 阳性且有高的 BMI 的停经后妇女 OR 增高了(OR 1.09,95% CI 1.05~1.13),但患乳腺癌的危险性与人体测量值的关系与 ER 存在与否无明显相关性。PR 阳性且有较重体重的妇女患乳腺癌的危险性明显高于 PR 阴性的妇女。

停经后肥胖妇女乳腺癌的危险仅受到 PR 的影响,PR 阳性且有高 BMI 的病例,患乳腺癌的危险性增加,但 PR 阴性病例降低。停经后肥胖妇女患乳腺癌的危险性与 ER 状态无关,而停经后妇女肥胖指数与 PR 状态相关又无统计学意义,因此需在更大人群中进一步研究。

参考文献(略)

敬告读者

《国外医学妇幼保健分册》2002 年第 5 期、第 6 期因故合刊。敬请读者、作者谅解。

《国外医学妇幼保健分册》杂志编辑部

欢迎订阅 欢迎投稿

《国外医学妇幼保健分册》简介

《国外医学妇幼保健分册》杂志于 1990 年创刊,1993 年 1 月 5 日经国家科委[93]国科信字 015 号文件批准在国内公开发行。国际连续刊号:ISSN1008-2514;国内统一刊号:CN61-1259/R,创刊时为季刊,2002 年改为双月刊。该刊遵循“洋为中用”、“预防为主”的策略,从妇女儿童的健康出发,主要报道国外有关妇幼卫生保健的新理论、新进展、新动向、新科技。报道形式主要采用综述栏目及不定期的专家论坛、介评、讲座、经验交流、信息等栏目。“专家论坛”栏目,旨在开辟一个学术新观念讨论的园地,启发和引导读者去探索新的研究方向和课题。目前,《国外医学妇幼保健分册》杂志已取得《中国期刊网》和《中国学术期刊(光盘版)》全文收录证书及“中国学术期刊综合评价数据库”、“中国科学引文数据库”来源期刊证书。同时被《中文核心期刊要目总览》收录、《中国生物医学期刊目次数据库》(CMCC)、《中国科技期刊篇名数据库》及两种书本式检索刊《中国科技资料目录》(医药卫生)、《中国医药文献》进行目次、文摘或全文的收录,并被万方数据——数字化期刊群收录。

主 编:张蕴璟

主管单位:中华人民共和国教育部

主办单位:西安交通大学 承办单位:西安交通大学第一医院

电 话:(029)8546568 传 真:(029)5275049

邮发代号 52—135 定 价 5.00 元

邮政编码:710061 地 址:西安市朱雀大街 205 号 144 号信箱

电子信箱:bjbllm@mail.xjtu.edu.cn

本刊承接与学科领域相关的各种广告,同时欢迎在本刊发布信息、消息、新书介绍等,欢迎联系洽谈。

《国外医学肿瘤学分册》征订启事

《国外医学肿瘤学分册》是由中华人民共和国卫生部主管、山东省医学科学院主办的肿瘤专业学术性期刊,是《国外医学》系列刊物之一,主要介绍肿瘤学科的国外新动态、新技术、新进展和新经验,主要设置“综述与编译”、“文摘”等栏目。本刊被“中国科学引文数据库”、“中国生物医学文献数据库”、“中文科技期刊数据库”、“中国学术期刊(光盘版)”、“中国学术期刊综合评价数据库”收录,为中国生物医学核心期刊,列被引频次最高的中国科技期刊 500 名排行榜第 352 位。获“中国学术期刊(光盘版)检索与评价数据规范”执行优秀奖。适合于广大肿瘤学及其相关学科的高中级医疗、教学和科研工作者阅读和参考。

《国外医学肿瘤学分册》为双月刊,大 16 开,80 页,每期 17 万字,双月 8 日出版,每期定价 7 元,全年 42 元。本刊刊号 CN37-1108/R,ISSN1000-8225,邮发代号 24-64,欢迎在各地邮局订阅,漏订者可汇款至济南市十路 89 号《国外医学肿瘤学分册》编辑部补订,邮编 250062,电话、传真(0531)2949227,E-mail gwyxjn@sina.com。