

- with bone lesions[J]. Clin Chem, 2005, 51(4): 695-707.
- [27] REN Y, WANG H, LU D, et al. Expression of serum amyloid A in uterine cervical cancer[J]. Diagn Pathol, 2014, 9(1): 16-20.
- [28] 王峰, 李美红, 李春仙, 等. 血清淀粉样蛋白 A 在子宫内膜癌早期诊断中的临床意义[J]. 浙江医学, 2016, 38(14): 1206-1207.
- [29] SANTIN A, COCCO E, ELSAHI K, et al. Serum amyloid A (saa): a novel biomarker for uterine serous papillary cancer[J]. Cancer Res, 2009, 69(9): 335-341.
- [30] DE C S, ARSCOTT R, BOOTH S, et al. Invariant NKT cells modulate the suppressive activity of Serum Amyloid A-differentiated IL-10-secreting neutrophils[J]. Nat Immunol, 2010, 11(11): 1039-1046.
- [31] MAN O, LUNG M, LUNG H. Differential angiogenic roles of serum amyloid A 1 (SAA1) isoforms in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) [J]. Cancer Research, 2014, 74(19 suppl): 1550-1552.
- [32] 胡玲, 苏雷, 冯佳, 等. 恶性肿瘤患者血液中血清淀粉样蛋白 A 水平与其血液高凝状态的关系[J]. 实用癌症杂志, 2014, 30(9): 1101-1104.
- [33] CHOI H, IGNACIO R M C, LEE E S, et al. Augmented Serum Amyloid A1/2 Mediated by TNF-induced NF- κ B in Human Serous Ovarian Epithelial Tumors[J]. Immune Network, 2017, 17(2): 121-127.

(收稿日期: 2018-06-27 修回日期: 2018-08-28)

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.22.045

血液流变学在新生儿常见疾病中的应用进展

姜荣荣 综述, 杜 琨[△]审校

(云南省昆明市儿童医院新生儿科 650000)

关键词: 血液流变学; 新生儿; 缺氧缺血性脑病; 硬肿症; 红细胞增多症; 高胆红素血症
中图分类号: R722.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2018)22-3464-03

血液流变学主要研究血液在血管中流动的规律, 包括血液中有形成分的变形性及无形成分的流动性及其对血液流动的影响, 以及血管和心脏之间相互作用的学科。目前已广泛用于基础医学、预防医学及临床医学中, 对疾病的诊断、病因的发现及发病机理的探讨, 都提供了新的信息。现今血液流变学多项指标在成人中应用已较广泛, 但血液流变学检查作为常规实验室检查指标, 应用于临床实际诊疗操作中, 仍未得到普及。近年来, 血液流变学在新生儿常见疾病中的诊断、治疗过程中的意义, 已引起广泛关注, 并取得一定进展, 现就新生儿常见疾病血液流变学近几年研究进展综述如下。

1 血液流变学概述

流变学概念首先由 Binhan 于 1903 年提出, 指物体在应力作用下可发生流动与变形。而生物流变学的概念则于 1948 年由 Copley 首先提出, 即生物体内的体液包括细胞内液、细胞外液等、软组织、骨骼肌肉等的细胞质均可发生流变。至 1951 年提出血液流变学(hemorheology)概念, 指研究血液及其有形成分的流动性、凝固性、血细胞间聚集性和黏弹性规律的学科^[1-2], 包括微观血液流变学和宏观血液流变学, 微观血液流变学主要研究红细胞及血小板的聚集性及变形性; 宏观血液流变学主要包括血液及血浆黏度、红细胞沉降率及管壁应力分布等。

2 血液流变学与新生儿常见疾病

2.1 新生儿缺氧缺血性脑病(HIE) HIE 是指由于

围生期缺氧导致的颅脑损伤, 根据疾病损伤程度可出现不同程度后遗症, 尤以重度 HIE 预后更差^[3]。该病的病理过程复杂, 轻症患者临床表现多不典型, 少部分临床表现典型者, 可出现特征性的神经病理及病理生理过程。因其发病的关键是缺氧, 缺氧对整个机体的影响, 尤其是重要脏器的影响广泛且持久, 因其病变过程复杂, 故能否早期发现并及时改善症状, 对于疾病的预后影响极其重要^[4]。通过对 HIE 发病过程中的相关血液流变学指标的检测, 可及时、及早改善疾病发病过程中的症状及减轻后遗症的发生。

目前缺氧对红细胞的损伤及损伤后的影响, 在临床实际应用中已取得一定的进展, 得到许多学者的高度重视。红细胞作为血液中数量最多的血细胞, 是影响血液流动阻力的重要原因, 因此红细胞流变学特性的变化, 是影响缺氧时血液流变学变化的重要原因^[5], 通过监测红细胞的生物学特性, 可及时发现血液流变学异常指标, 对疾病的早期诊治及对预后的改善有一定的意义。有研究表明, HIE 患儿红细胞压积(HCT)明显升高, 且升高程度与疾病的严重程度呈正比关系, 因此考虑 HIE 患儿血液流变性的改变, 可能参与并加重缺氧、缺血的脑组织损伤, 缺氧导致 HCT 升高, HCT 升高导致全血黏度增高, 影响心、脑血流量及微循环灌注, 导致该病形成恶性循环, 给治疗增加难度^[6]。同时, 以上报道也支持下述研究结论, HIE 患儿血液的高切黏度、低切黏度均有不同程度升高, 尤其是重度患儿的高黏状态更显著, 其血液黏度的升

高和血流的淤滞,可能是该病患儿脑血流减少的重要原因^[6-8]。

有研究表明,HIE 患儿急性期其平均红细胞体积(MCV)也会增大,其受累程度与病情密切相关^[9]。发病的原因可能为 MCV 的增大导致血液中球形红细胞增多,而球形红细胞变形能力弱,直接影响脑组织微循环的有效灌注。综上可知,通过监测 HIE 患儿的 MCV 及红细胞形态的改变,可间接反映脑组织血液微循环的有效灌注,从而判断脑组织损伤程度。对于红细胞血液流变学的检测,使我们对 HIE 患儿的研究水平从器官、组织深入到细胞水平,这可能对于临床上深入了解该病病情更有意义。因此,在治疗 HIE 患儿时,通过设法改善机体红细胞的变形能力,可间接改善脑血流微循环的有效灌注,减轻脑组织的缺氧缺血性损伤,为临床指导治疗开拓了新的途径。

另有研究显示,新生儿窒息导致的缺氧、酸中毒不仅可以直接损伤红细胞功能,还可通过损伤血管内皮,导致其释放大量的凝血物质,通过间接影响红细胞的电泳能力,导致血液黏度增加,因高黏血症是许多新生儿疾病的病理生理基础,这一研究结论提醒我们,通过保持红细胞良好的流动性、抑制高黏血症的形成,可助于新生儿窒息的治疗^[10]。

2.2 新生儿硬肿症 新生儿硬肿症是一种临床综合征,目前常见确切发病原因主要为寒冷损伤、感染或早产等,其中以寒冷损伤最为常见。该病临床表现主要为皮下脂肪硬化和水肿^[3],其发病机制是产热减少、体温过低,引起脂肪变硬、循环阻力增大、血流不畅、局部血流量减少,导致局部或全身微循环障碍^[11]、凝血功能异常^[12]等,严重者发展成 DIC,是导致肺出血的主要原因之一^[3,13]。目前公认该病的主要致死病因是多器官的功能障碍,直接死亡原因是严重肺出血,导致肺功能迅速恶化^[13]。随着新生儿硬肿症发病的进展,微循环障碍逐渐加重,血黏度同时升高,而全血黏度的升高可导致全身多器官功能的损害^[14]。因此,通过检测该病发病过程中血黏度的流变性,可及时发现并判断器官损伤程度,以期达到通过改善血黏度而改善器官功能的目的,最终减轻疾病对机体的损伤程度。该病目前有确切治疗效果的方案,是小剂量多巴胺联合多巴酚丁胺,改善硬肿状态,保护组织功能,值得临床推广^[15]。若无法及时对本病进行治疗及提前干预,可引发患儿出现心、脑、肾等器官的综合性功能损伤^[14],对后期治疗造成难以改变的进行性进展。

2.3 新生儿红细胞增多症 新生儿红细胞增多症指出生一周内静脉血 HCT ≥ 0.65 (65%)^[16-18],临床特征主要是红细胞数目、血红蛋白、红细胞比容和血液总容量显著超过正常^[5],包括真性红细胞增多及假性红细胞增多,前者指在缺氧等因素影响下红细胞数目代偿性增多,后者指由于各种原因导致新生儿血容量的增多。目前治疗方法主要是外周动静脉全自动同

步换血治疗,可有效提高患儿红细胞变形能力,通过抑制红细胞聚集而降低血黏度,恢复正常血流速度,改善缺氧症状,减轻因缺氧造成的器官功能损害^[19-20]。

血黏度的增高可引起血流的减慢,导致全身多脏器供氧减少,严重者引起脏器功能损伤,而早期发现并及时治疗,多能改善预后^[21]。HCT、红细胞变形性及血浆黏滞度这 3 个因素决定全血黏度,但最重要的是 HCT,故治疗首要目的是降低 HCT。陈广明等^[22]发现,部分换血可降低患儿 HCT 及血红蛋白,达到降低血黏度的目的。

2.4 新生儿高胆红素血症 新生儿高胆红素血症是新生儿期最常见的症状之一,约 60% 的足月儿和 80% 的早产儿在生后第一周可出现肉眼可见的黄疸^[3],严重者常伴随其他脏器的病变,比如胆红素脑病、高胆红素心肌损害等,可不同程度影响患儿后期的生活质量。基于目前对于新生儿高胆红素血症引起的心肌损害的发育原因及机制仍有很多争议,所以治疗方法也不统一,因此疗效差异甚大^[23-24]。

有资料显示,新生儿高胆红素血症时随胆红素水平升高,心肌酶升高,血液流变异常也越明显,主要表现为血浆黏度升高,引起心肌损害,及时治疗可有效改善红细胞变形能力,减轻血液黏滞度,改善新生儿高胆红素血症造成的心肌损害,而红细胞变形能力的下降,也说明新生儿高胆红素血症合并心肌损害,可能与血黏滞度升高有关^[6]。在对新生儿高胆红素血症的治疗过程中,通过改善微循环而降低全血黏滞度,可能对于提高患儿的治愈率有一定的帮助。目前,这一问题的发现,对于治疗难治性黄疸增加了新的突破口。

3 问题及展望

新生儿窒息时机体凝血功能亢进,易导致微血栓形成,而凝血功能指标在血栓形成前基本都处于正常值之间,不能有效反映新生儿是否有内凝血现象,同时有研究指出窒息患儿的全血黏度显著增高,但这一异常的发现在疾病的发展过程中是否具有相应的作用还需进一步探明^[10]。尤其针对血液流变学的改变与疾病发生及进展时的前后关系,在疾病早期能否提前预测疾病的发展情况,在疾病进展过程中是否可以判断疾病的轻重程度,在治疗过程中能否作为疾病好转及恶化的评价指标,以及在疾病好转后能否作为判断预后及对后遗症的相关关系的指标,这些问题都还需进一步探讨。目前血液流变学在疾病的应用并未得到普及,在研究血液的流动性、血液的有形成分等在各种疾病中的变化中,需进一步了解这些变化的病理生理意义,以利于疾病的诊断、治疗和预防,及时、及早发现血液流变学异常的可逆阶段,采取改善血液流变学的措施,阻止疾病进一步发展^[7]。

综上所述,由于新生儿血液流变学应用研究起步相对较晚,并未引起足够的关注,尤其在新生儿呼吸

窘迫综合征、新生儿肺动脉高压、新生儿胎粪吸入综合征及新生儿慢性肺病等新生儿常见病中的开展应用极少,并未得到普及,但是从本文来看其应用前景广阔。

参考文献

[1] SANTISAKULTARM T P, PADUANO C Q, STOKOL T, et al. Stalled cerebral capillary blood flow in mouse models of essential thrombocythemia and polycythemia vera revealed by in vivo two-photon imaging [J]. J Thromb Haemost, 2014, 12(12): 2120-2130.

[2] 闫涵, 赵忠凯, 侯楠楠. 浅议血液流变学检验影响因素 [J]. 检验医学与临床, 2015, 12(z2): 225-226.

[3] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版, 2015: 68.

[4] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 32.

[5] 陈赛, 张丙宏. 高胆红素血症新生儿血清中 NPY、EPO 和 NSE 的变化及其临床意义 [J]. 职业与健康, 2016, 32(8): 1149-1152.

[6] 董琳, 孙捷, 曾玲, 等. 新生儿高胆红素血症合并心肌损害与血液流变学相关性研究 [J]. 疑难病杂志, 2017, 16(7): 706-708.

[7] 杜琨, 李杨方, 杨汝文. 新生儿高胆红素血症血液流变学分析 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(5): 710-712.

[8] ALSAFADI T R, HASHMI S M, YOUSSEF H A, et al. Polycythemia in neonatal intensive care unit, risk factors, symptoms, pattern, and management controversy [J]. J Clin Neonatol, 2014, 3(2): 93-98.

[9] 常正义, 马迎教, 潘云, 等. 缺氧缺血性脑病患儿红细胞及血小板参数变化的实验研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(16): 37-40.

[10] 邹海珊, 梁桂兰, 梁洁莹. 新生窒息患儿早期凝血功能检测的临床意义 [J]. 实验与检验医学, 2016, 34(3): 369-371.

[11] 薛雄豪. 酚妥拉明持续注射治疗 52 例新生儿硬肿症 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(20): 247-247.

[12] 李向丽, 张立环. 新生儿寒冷损伤综合征的凝血功能研究 [J]. 卫生职业教育, 2013, 31(7): 150-152.

[13] 曾春英, 陈碧兰, 张桂香. 早产儿肺出血临床特征及危险因素分析 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(15): 2371-2373.

[14] GAVRIILAKI E, SAMPANIS N, KAVLAKOUDIS C, et al. An exceptional case of renal artery restenosis in a patient with polycythemia vera [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014, 25(8): 904-906.

[15] 谢财华, 余琴. 小剂量多巴胺联合多巴酚丁胺治疗新生儿硬肿症疗效分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(10): 2221-2222.

[16] ARUCH D, MASCARENHAS J. Contemporary approach to essential thrombocythemia and polycythemia vera [J]. Curr Opin Hematol, 2016, 23(2): 150-160.

[17] LI P B, NIE H J, LIU W, et al. A rat model of high altitude polycythemia rapidly established by hypobaric hypoxia exposure [J]. Chinese J Applied Physiol, 2014, 30(6): 526-531.

[18] VLUG R D, LOPRIORE E, JANSSEN M, et al. Thrombocytopenia in neonates with polycythemia: incidence, risk factors and clinical outcome [J]. Expert Rev Hematol, 2015, 8(1): 123-129.

[19] 李捷, 耿丽娟, 谷献芳, 等. 全自动同步换血术治疗重症新生儿溶血病 27 例临床分析 [J]. 中国当代医药, 2014, 21(2): 35-37.

[20] 任悦, 付蓉, 瞿文, 等. 真性红细胞增多症 70 例临床特点及疗效分析 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(18): 1378-1381.

[21] 钟晓冰, 朱顺叶, 唐本玉. 新生儿红细胞增多症 38 例临床分析 [J]. 新医学, 2017, 48(5): 351-353.

[22] 陈广明, 杨冰岩, 赖春华, 等. 新生儿红细胞增多症换血治疗前后脑血流变化的临床意义 [J]. 黑龙江医学, 2016, 40(7): 590-591.

[23] 侯国强, 王莉, 阴怀清. 新生儿重症高胆红素血症与 UGT1A1 基因多态性的相关性研究 [J]. 中国新生儿科杂志, 2016, 31(4): 247-250.

[24] 韩雪芹, 唐建军, 夏斌. 足月新生儿 ABO 溶血病伴高胆红素血症的临床分析 [J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志 (电子版), 2016, 12(2): 154-158.

(收稿日期: 2018-05-17 修回日期: 2018-07-18)

• 综述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 22. 046

硫化氢在糖尿病肾病中的保护作用及机制研究进展

李超综述, 王岩[△]审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院泌尿外科, 哈尔滨 150001)

关键词: 糖尿病肾病; 硫化氢; 氧化应激

中图分类号: R587.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)22-3466-05

糖尿病肾病(DN)是糖尿病的常见并发症之一,也是 2 型糖尿病患者最主要的致死因素之一,其发病率逐年上升,常常进展到末期肾衰竭,对患者的经济

及身体造成严重负担。DN 的病理形态学改变主要是细胞外基质的过量聚集、肾小球和肾小管基膜的增厚及系膜基质的增多,从而引起肾小球和肾小管的纤维