

# 新生儿肺泡毛细血管发育不良一例

叶 鹏 吴 洋 于慕刚 (通讯作者)

沈阳市儿童医院 辽宁 沈阳 110031

**【摘 要】**：本文报道 1 例新生儿肺泡毛细血管发育不良 (ACD/MPV) 伴肺静脉失调，患儿以出生后不久出现呼吸窘迫伴发绀，呼吸衰竭进展迅速为主要表现，全外显子检测提示 FOXF1 基因 c.691\_698delGCGGCGGC (p.Ala231Argfs\*61) 杂合变异，出生 25 小时家长放弃治疗死亡。

**【关键词】**：新生儿；FOXF1 基因；肺泡毛细血管发育不良；呼吸衰竭

DOI:10.12417/2705-098X.26.10.065

患儿男，21 小时，因“气促、呻吟伴发绀 3 小时”收入院。第 1 胎第 1 产，胎龄 39 周+6 天自然分娩，出生体重 2850 克，Apgar 评分 1min、5min、10min 均 10 分，羊水、胎盘、脐带无异常，无胎膜早破。父母身体健康，否认家族遗传病史。入院前 3 小时（生后 18 小时）出现呼吸急促、呻吟、周身发绀，导管前血氧饱和度 45% 左右，于外院面罩吸氧 (Flow8L/min) 血氧饱和度升至 90% 以上，呼吸困难无缓解，转诊本院。

体格检查：体温 36.5℃，脉搏 146 次/分，呼吸 64 次/分，血压 64/31mmHg，呻吟，三凹征 (+)，呼吸音糙，其余查体无异常。

血常规：WBC $17.1 \times 10^9/L$ ，N82.9%，L13.3%，RBC $5.04 \times 10^{12}/L$ ，Hb180g/L，HCT52.2%，PLT $224 \times 10^9/L$ ，CRP9.83mg/L。血气分析见表 1，胸部 X 线片见图 1。

心脏超声：房间隔左向右分流，考虑卵圆孔未闭，肺动脉压力增高，三尖瓣中-重度返流；左室收缩功能正常，舒张功能减退（见图 2）。

全外显子测序见表 2、图 3。予气管插管呼吸机辅助通气 (FiO<sub>2</sub> 1.0, PIP/PEEP 26/5 cmH<sub>2</sub>O, RR50 次/分)，抗感染、纠酸等治疗。

入院 2.5 小时，患儿血氧饱和度下降至 50%—60%，导管前后无差异，呼吸衰竭、高乳酸血症进行性加重，反复惊厥、浅昏迷状态，家属放弃治疗后死亡并拒绝尸检。

最终诊断：ACD/MPV，高乳酸血症，新生儿呼吸衰竭。

表 1 患儿入院后血气分析结果

入院时间	PH	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	Lac (mmol/L)	BE (mmol/L)
入院时	7.236	25.4	68.6	13.9	-14.76

1 小时	7.334	24.0	54.1	12.5	-10.93
2 小时	6.967	79.1	10.6	14.8	-16.32



图 1 胸片

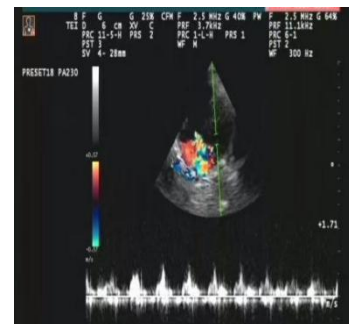


图 2 心脏彩超及左心功能

作者简介：

第一作者：叶 鹏，男 (1986—)，满族，辽宁省沈阳市人，本科，沈阳市儿童医院，责任主治医师，研究方向：新生儿危重症救治。

通讯作者：于慕刚，女 (1972—)，汉族，辽宁省沈阳市人，研究生，沈阳市儿童医院，科主任，研究方向：新生儿危重症救治。

表 2 患儿全外显子测序检测结果

基因	FOXF1
染色体位置	chr16:86544858-86544865
转录本编号	NM_001451.2
核苷酸变化	c.691_698delGCGGCGGC
氨基酸变化	p.Ala231Argfs*61
基因亚区	EX1/CDS1
基因型	杂合
致病性分类	致病
相关疾病/遗传模式	肺泡毛细血管发育不良伴肺静脉失调 (OMIM:265380) /AD

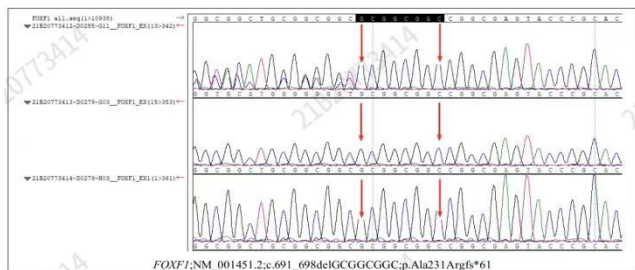


图 3 患儿及其父母基因测序图

## 1 讨论

肺泡毛细血管发育不良 (ACD/MPV) 伴肺静脉失调是一类肺和肺血管发育不良相关的疾病<sup>[1]</sup>, 一般发病于婴儿期。多合并肺外脏器畸形, 江静波<sup>[2]</sup>等报道了 1 例 ACD/MPV 就是以肛门闭锁为主因入院治疗的, 入院后发现胆囊缺如、脐疝等先天发育异常。ACD/MPV 的病变部位为小肺泡及其内部的毛细

血管丛。该病患者的肺泡毛细血管发育异常, 毛细血管数量显著降低并且血管的位置异常地生成于肺泡壁内部, 从而阻碍了氧气和二氧化碳的交换。另外该病患者还有可能出现其他肺部血管异常肺静脉错位, 并且有可能和肺动脉错误附着在一起。肺动脉壁肌肉组织过度生长, 导致动脉壁增厚, 动脉内径狭窄。这些病变限制了正常的血液流动, 从而导致肺动脉高压和心脏泵血困难。如果不进行肺移植, 患儿常于出生后 1 年内死亡, 大部分患儿仅能存活几周<sup>[3]</sup>。该病非常罕见, 全世界仅有约 200 例患儿被报道, 发病率不详<sup>[4]</sup>。

ACD/MPV 极其罕见, 多数在生后数小时发生 PPHN 和严重呼吸衰竭<sup>[5-6]</sup>, 对于呼吸机辅助通气及药物, 甚至是应用 ECMO 治疗效果不佳<sup>[7-8]</sup>。陈冬梅<sup>[9]</sup>等报道了 1 例新生儿期发病并接受了 ECMO 治疗的 ACD/MPV 病例, 撤离 ECMO 不久出现持续性肺动脉高压复发并最终死亡。严重的呼吸衰竭引起的肺动脉高压是一类严重的新生儿疾病, 病因有很多, 包括 MAS、NRDS 或是严重的感染如早发败血症等。主要的治疗方式有机械通气、应用牛肺表面活性物质、一氧化氮吸入治疗、血管活性药物及西地那非的使用, 甚至 ECMO 治疗。但 ACD/MPV 疗效不明确。

严重的低氧血症、呼吸衰竭, 高乳酸且进展迅速, 应警惕本病。且根据基因变异不同临床病情进展存在差异, 尽早完善血尿遗传代谢病及全外显子基因检测明确诊断及遗传咨询至关重要<sup>[10]</sup>。

ACD/MPV 诊断主要依赖于全外显子基因检测<sup>[4]</sup>, 肺活检病理检测是诊断本病的金标准, 本病根治的方法是肺移植, 但新生儿肺移植难度巨大, 且后续排斥反应等情况不明确, 不确定性甚多; 并且如何维持到行肺移植手术亦是难题之一<sup>[11-12]</sup>, 早期应用 ECMO 治疗可能会为肺移植争取时间, 但不能改变疾病结局。

## 参考文献:

[1] Bishop NB,Stankiewicz P,Steinhorn RH.Alveolar capillary dysplasia.Am J Respir Crit Care Med.2011;184(2):172-179.  
 [2] 林沂,江静波,夏焱,等.新生儿肺泡毛细血管发育不良伴肺静脉错位一例并文献复习[J].中华儿科杂志,2020,58(10):838-842.  
 [3] Alturkustani M,Li D,Byers JT,et al.Histopathologic features of alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins with atypical clinical presentation.Cardiovasc Pathol.2021;50:107289.  
 [4] Jourdan-Voyen L,Touraine R,Masutti JP,et al.Phenotypic and genetic spectrum of alveolar capillary dysplasia:a retrospective cohort study.Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.2020;105(4):387-392.  
 [5] Deng L,Liu X,Min J,et al.De novo mutation of FOXF1causes alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins:a case report[J].Medicine(Baltimore),2021,100(14):e25375.  
 [6] Abu-El-Haija A,Fineman J,Connolly AJ,et al.Two patients with FOXF1 mutations with alveolarcapillarydysplasia with misalignment of pulmonary veins and other malformations:two different presentations and outcomes[J].Am J Med Genet A.2018,176(12):2877-2881.  
 [7] Plat G,Rouquette I,MarcouxMO,et al.Alveolar capillary dysplasia and persistent pulmonary hypertension of the newborn[J].Arch Mal Coeur Vaiss,2007,100(5):458-461.

- [8] Sen P,Gerychova R,Janku P,et al.A familial case of alveolar.capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins supports paternal imprinting of FOXF1 in human[J].EurJHum Genet,2013,21(4):474-477.
- [9] 张伟峰,刘志勇,陈冬梅等.FOXF1 基因变异致肺泡毛细血管发育不良并肺静脉错位患儿 1 例的诊治及基因分析[J].中华医学遗传学杂志,2023,40(09):1171-1175.
- [10] Edel GG,Hol JA,Slot E,et al.Clinical Relevance of Rapid FOXF1-Targeted Sequencing in Patients Suspected of Alveolar Capillary Dysplasia With Misalignment of Pulmonary Veins.Lab Invest.2023;103(11):100233.
- [11] 岳冰清,陈静瑜.儿童肺移植国内外研究进展[J].中华实用儿科临床杂志,2021,36(02):154-157.
- [12] Nakajima D,Oda H,Mineura K,et al.Living-donor single-lobe lung transplantation for pulmonary hypertension due to alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins.Am J Transplant.2020;20(6):1739-1743.