

·论著·

# 疑难病研究——我国首例先天性中枢性低通气综合征的诊治

陈克正

(广州市儿童医院新生儿监护中心,广东 广州 510120)

**[摘要]** 报道我国首例先天性中枢性低通气综合征(CCHS)患儿临床诊治情况。患儿胎龄36周,生后第1天即发病,整个临床过程表现为低通气并致高碳酸血症及低氧血症,经机械通气后血气迅速恢复正常,撤机或降低呼吸机参数后又出现异常血气,导致撤机困难。住院第6天后发现患儿于醒觉期自主呼吸活动增强,睡眠期呼吸活动减弱且无呼吸增快,并伴体温波动,心律失常及胸骨上窝轻度吸气性凹陷,参照国外相关文献,最后确诊为CCHS,并以机械通气治疗至住院第14天家属放弃。 [中国当代儿科杂志,2004,6(1):42-45]

**[关键词]** 先天性;高碳酸血症;先天性中枢性低通气综合征;婴儿,新生

**[中图分类号]** R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2004)01-0042-04

## Diagnosis and treatment of congenital central hypoventilation syndrome: first reported case in China

Ke-Zheng CHEN. Neonatal Intensive Care Unit, Guangzhou Children's Hospital, Guangzhou 510120, China (E-mail: his-gzb@21cn.net)

**Abstract:** This is the first reported case of CCHS in China. The infant, of gestation age 36 weeks, had dyspnea immediately after birth. Through the course of the disease, the infant manifested hypercapnia and hypoxemia induced by hypoventilation. These manifestations were improved by mechanical ventilation. However, abnormal blood gas findings were noted after weaning of ventilatory support or by altering ventilator parameters. On day 6 of his life, the infant's autonomous breathing during wakefulness improved, with an increase in respiratory rate to 36 times per minute, although hypoventilation still existed. However, during sleep, there was a decrease in the respiratory rate to 15 times per minute, as well as arrhythmia and sternal retractions. The infant survived for 14 days on ventilation support. These symptoms are consistent with previously overseas reported cases of CCHS. [Chin J Contemp Pediatr, 2004, 6(1): 44-47]

**Key words:** Congenital central hypoventilation syndrome; Hypercarbia; Hypoxemia; Infant, newborn

### 1 概述

先天性中枢性低通气综合征(congenital central hypoventilation syndrome, CCHS)是指呼吸中枢化学感受器的原发性缺陷,对二氧化碳敏感性降低,自主呼吸控制衰竭,造成肺通气减少,导致高碳酸血症、低氧血症及一系列临床症状的综合征。CCHS为一罕见疾病,1962年 Severinghans 及 Mitchell 以 Ondine's curse 综合征为名报道3例脑干术后因低通气而致低氧血症及高碳酸血症成人患者,1970年

Mellins 首次以 CCHS 为名报导1例与 Ondine's curse 综合征表现相同的婴儿患者<sup>[1]</sup>,此后全世界陆续发现此类病例,美国报道其发生率为1/10 000~1/15 000活产儿。据1999年美国胸科学会报道<sup>[2]</sup>,全世界记录存活儿童约160~180例。国内,自1970年至今已发表资料,未见有关CCHS病例报道,我院新生儿科于2002年发现1例,现报道其临床诊断经过与治疗情况。

#### 1.1 病因

CCHS 病因至今未明。有报道与先天发育异常有关,因发现部分 CCHS 患儿伴发先天性巨结肠、先

[收稿日期] 2003-07-03; [修回日期] 2003-11-17  
[作者简介] 陈克正(1940-),男,教授,主任医师。主攻方向:新生儿。  
[通讯作者] 陈克正,广东省广州市儿童医院新生儿监护中心,邮编:510120。

天性成神经细胞瘤、成神经节胶质细胞瘤或脑干神经胶质瘤,提示脑干中含5-羟色胺的神经细胞原发性缺陷导致CCHS<sup>[3]</sup>;亦有报道认为自主神经功能衰竭所致<sup>[4]</sup>;但近年更倾向于认为此病由遗传因素所致,已有研究发现CCHS为受体酪氨酸蛋白激酶Ret原癌基因突变<sup>[5]</sup>、内皮素基因突变<sup>[6]</sup>或Rnx基因缺陷<sup>[7]</sup>所致,1例CCHS母亲所生女儿亦为CCHS<sup>[8]</sup>。

### 1.2 病理生理

正常情况下,呼吸的神经控制由三个系统配合组成:(1)自动控制系統;(2)机械感受系统;(3)化学感受系统:包括中枢化学感受器及外周化学感受器。当血中PaCO<sub>2</sub>升高,脑脊液中H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>分解出H<sup>+</sup>,可刺激中枢化学感受器并传导至呼吸中枢,产生通气功能<sup>[9]</sup>。根据CCHS患儿睡眠时高碳酸血症及低氧血症逐渐加重,并对此缺乏通气反应,但清醒时能维持充分自主呼吸这一特性,推测CCHS患儿通气不足,其实质病变部位应为脑干呼吸中枢化学感受器,但目前检测手段尚未能加以证实<sup>[10]</sup>。外周化学感受器有两类:颈动脉体(CBs)及肺神经上皮小体(NEBs)。作为外周化学感受器,CBs内球细胞及NEBs均具有细胞膜-细胞内信号转导功能,能通过细胞膜上还原型辅酶(NADPH)氧化酶-氧敏感K<sup>+</sup>通道产生低氧化学信号转换。NEBs仅对缺氧敏感,对高碳酸无反应,而CBs则对PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>及血pH变化均能感知;Cutz<sup>[9]</sup>报导2例CCHS患儿(年龄分别为3月及2岁)病理中虽未发现呼吸中枢异常改变,但通过免疫组化证实CBs内球细胞显著增生,球细胞内致密核心小泡(DCV)及DCV所储存的胺及肽类神经递质均显著减少,而肺组织中NEBs数目及体积增加2倍,推测CBs异常可能为CCHS的原发因素,而NEBs异常则继发于CBs缺陷后呈代偿性增生。

机体的呼吸在醒觉时主要由行为呼吸控制中枢控制,在睡眠时主要由代谢性呼吸控制系统控制,其中快速动眼睡眠相(REM)由CBs或NEBs向呼吸中枢传入刺激,非快速动眼睡眠相(NREM)则由中枢化学感受器向呼吸中枢发出刺激。CCHS患儿在清醒时因属行为呼吸控制中枢主导,故可维持充分自主呼吸,REM期NEBs仅能发出低氧信号而维持一定的PaO<sub>2</sub>,但在NREM期则因中枢化学感受器原发性缺陷而发生明显低通气,以致此期间出现严重气体交换障碍<sup>[11]</sup>。CCHS的通气生理控制异常表现在(1)睡眠期尤其NREM期低通气导致高碳酸血症及低氧血症,(2)睡眠和醒觉状态对高碳酸刺激

通气敏感性低,(3)睡眠时对低氧血症的通气敏感性低<sup>[12]</sup>。

### 1.3 临床表现

CCHS可发生于任何年龄,但91%于新生儿期即可发病<sup>[2]</sup>,以足月适于胎龄儿为多,阿氏评分不一。但因对轻型病例或对CCHS本身认识不足可致诊断延误。临床特点为慢性呼吸衰竭而无明显肺、心及神经肌肉原发疾病。呼吸衰竭严重程度因人而异,可由仅于睡眠期有轻微低通气,清醒时肺泡通气良好,至睡眠期及清醒期均存在严重低通气不等。轻症患儿生后头几个月低通气表现并不明显,随月龄的增长症状逐渐加重。重症患儿于出生数小时后即可出现症状,表现为睡眠期发绀,呼吸慢弱或不规则,有较长时间(>40s)的呼吸暂停,由于低通气而发生高碳酸血症及低氧血症,无呼吸增快及醒觉反应,醒觉期自主呼吸运动可增强而血气恢复正常。某些患儿在清醒期与睡眠期均有胸壁活动减弱及呼吸暂停。呼吸困难不常见,但严重时可导致气道萎陷及微小肺不张。部分患儿常因出现不可解释的长时间呼吸暂停导致死亡而被误诊为婴儿猝死综合征<sup>[13]</sup>。此外,部分患儿可有植物神经功能异常而出现心律失常如窦性心动过缓、期前收缩甚或心脏停搏而误为先天性心脏病<sup>[14]</sup>,亦可伴体温波动、吞咽困难、胃食道返流、便秘、肌张力低下、惊厥<sup>[15]</sup>及瞳孔缩小、对光反射迟钝、斜视等<sup>[16]</sup>。有16%可伴先天性巨结肠(HD),而HD患儿中1.5%伴CCHS<sup>[15]</sup>。

### 1.4 辅助检查

CCHS有意义的辅助检查不多,除有血气改变外,对较大儿童可于机械通气下分别吸入3%、5%和7%的二氧化碳(CO<sub>2</sub>),各持续20~30min,观察不同浓度时患儿在清醒、REM及NREM时的分钟通气量,可发现患儿NREM期分钟通气量减少,随着CO<sub>2</sub>浓度的增高,呼吸频率并没有增快<sup>[17]</sup>。夜间睡眠多导记录仪可发现肺泡低通气主要发生在NREM期,同时伴高碳酸血症及低氧血症。头部CT或MR既可正常,亦可有轻度脑萎缩、脑室扩大、脑沟增宽等改变,但无脑干异常。部分病例心脏彩超可有肺动脉高压。脑干诱发电位可见I~V波潜伏期延长,提示中脑至上脑干近呼吸中枢区域受到影响。

### 1.5 诊断与鉴别诊断

CCHS极为罕见,体检无重大发现而常致漏诊或误诊,故需提高警惕。由于至今尚未能在病理上证实本病的存在,故诊断主要依靠临床。主要表现为慢性呼吸衰竭而无明显肺、心及神经肌肉原发疾

病,典型临床特点是在清醒时有足够自主通气,睡眠时常因自主通气不足,发生高碳酸血症甚或伴低氧血症而须机械通气,严重病例则在清醒和睡眠时均因自主通气不足而须机械通气<sup>[2]</sup>。须鉴别的疾病包括原发性神经肌肉疾病、代谢性疾病、神经系统疾病、先天性心脏病及因肥胖、脑干感染等所致继发性低通气综合征。

### 1.6 治疗及预后

CCHS 患儿虽可存活至正常寿命,但属终生性疾病,故治疗上必须得到患儿、家长和医护人员的通力合作。新生儿及婴儿期治疗主要是气管切开以后家庭用呼吸机作常规机械通气<sup>[2]</sup>,当婴儿可以走动时,可用膈肌起搏器<sup>[18]</sup>,最终目标是睡眠期维持  $\text{SaO}_2 > 95\%$ ,  $\text{PaCO}_2 30 \sim 35 \text{ mmHg}$ <sup>[2]</sup>。已证明氨茶碱、纳洛酮等呼吸兴奋药物,因不能改善低通气而无多大作用<sup>[19]</sup>。此外,尚须作对症治疗,如吞咽困难的鼻管喂养,胃食道返流的促胃动力药应用,先天性巨结肠的外科治疗等。对轻型病例,作下肢被动运动可增强呼吸而使  $\text{PaCO}_2$  下降<sup>[20]</sup>。治疗期间应每 1~2 个月对通气状况进行评估,每 6 个月进行生长、语言、精神、运动发育评估,3 岁后定期检查心肺状况;因缺乏呼吸困难表现,故应适当限制活动及警惕肺部感染<sup>[20]</sup>。

若 CCHS 诊断治疗及时,一般预后良好,症状于生后 6~12 个月得到改善。部分长大后有不同程度的生长发育迟缓、肺心病、智力障碍、抓物功能障碍、惊厥等,可能与继发间歇缺氧有关。部分患儿病情恶化死亡,死亡率主要取决于长期机械通气的并发症、肺心病、长时间呼吸暂停及先天性巨结肠的严重程度<sup>[2]</sup>。

## 2 诊断要点

临床诊断需符合以下 4 项<sup>[20]</sup>: (1) 睡眠期持续通气不足及高碳酸血症 ( $\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ ), (2) 症状常在生后 1 年内发生, (3) 不存在导致通气不足的肺部原发性疾病或神经肌肉疾患, (4) 无原发性心脏疾患。

## 3 病例报告

患儿,男,入院日龄 20 d,胎龄  $36^{+2}$  周,顺产出生,出生体重 2 880 g,阿氏评分 7 分、8 分、9 分。生后 3 h 开奶,间有呛奶,10 h 发现颜面青紫,双肺闻干湿罗音,诊为吸入性肺炎,予气道冲洗,不久突发

较长时间呼吸暂停,即予持续正压通气(CPPV)。痰培养曾有肺炎克雷白菌,经用抗生素后,痰培养阴性,病情迅速好转。曾 4 次撤机,均因撤机后不久出现发绀,血气提示低氧血症及高碳酸血症而被迫再上机,转运至我院。无家族史。入院后查体温  $36.4 \sim 37.6$ ,呼吸  $40 \sim 60 \text{ 次/min}$ ,心率  $136 \sim 160 \text{ 次/min}$ 。精神略倦,双肺呼吸音粗,余无异常,诊为新生儿肺炎。胸片示轻度肺炎,予头罩供氧,使用抗生素并反复气道吸引。入院第 17 h 一般情况良好,但血气示  $\text{PaCO}_2 148.1 \text{ mmHg}$ ,  $\text{SaO}_2 80\%$ ,即予 CPPV,1 h 后血气正常。入院第 3 天因血气一直维持正常,胸片肺炎好转而改同步指令通气(SIMV),机械呼吸频率维持在  $20 \text{ 次/min}$ ,此期间  $\text{SaO}_2 80\% \sim 92\%$ ,  $\text{PaCO}_2 42.9 \sim 57.1 \text{ mmHg}$ 。曾发现患儿安静下自主呼吸微弱,疑当地使用苯巴比妥剂量过大而加用氨茶碱与纳洛酮,后检苯巴比妥血药浓度未见异常。第 5 天机械呼吸频率降至  $15 \text{ 次/min}$ 后,  $\text{SaO}_2 80\%$ ,  $\text{PaCO}_2 75.2 \text{ mmHg}$ ,经气道冲洗无效,重新提高机械呼吸频率,血气恢复正常。第 6 天意外脱管,发现患儿有轻度胸骨上窝吸气性凹陷,醒觉时间较短,但自主呼吸较强,呼吸  $36 \text{ 次/min}$ ,安静入睡后呼吸浅慢,呼吸频率渐降至  $15 \text{ 次/min}$ ,心率  $70 \sim 80 \text{ 次/min}$ ,  $\text{PaCO}_2 130.1 \text{ mmHg}$ ,伴四肢抽搐 1 次,即予复苏囊加压供氧后血气迅速恢复,但心律不齐,间有期前收缩,重新给予 CPPV 后,  $\text{PaCO}_2 45.9 \text{ mmHg}$ ,  $\text{PaO}_2 75.2 \text{ mmHg}$ 。住院期间痰及气管导管远端细菌培养均阴性, TORCH 检查阴性,心脏彩超见动脉导管及卵圆孔未闭。由于临床表现为明显低通气及高碳酸血症改变,符合 CCHS 诊断指标而最后诊断为 CCHS。患儿一直采用低参数 CPPV,情况稳定,但因家属感到难以长期维持呼吸机治疗,于入院第 14 天决定放弃,患儿于撤机后不久死亡。

## 4 诊断思维

患儿在当地曾有呛奶后颜面青紫,双肺闻干湿罗音,诊为吸入性肺炎,并经持续正压通气后病情迅速好转,对当地 4 次撤机失败,仅疑撤机方法不当,或气道分泌物过多致气道堵塞。虽入院后气道仅吸出少量稀薄分泌物,但  $\text{PaCO}_2$  仍显著升高而须机械通气,对肺炎诊断仍未加怀疑。入院第 3 天曾发现患儿安静下自主呼吸微弱,活动肢体等刺激后呼吸增强,亦仅疑当地使用苯巴比妥剂量过大而加用氨茶碱与纳洛酮,尽管用药后安静下自主呼吸未见增强,苯巴比妥血药浓度亦正常,仍未警惕。第 5 天发

现患儿安静入睡后呼吸浅慢,呼吸频率渐降,开始对诊断有所怀疑:疑反复插管致喉气道损伤或喉气道软化,但纤维喉镜检查未见异常;疑肺不张、肺发育不全,但经胸片检查后被排除;疑中枢神经系统畸形或病变,但检头部CT仅见双侧脑室轻度扩大,脑干诱发电位(BEAR)I-V波传导延迟,根据经验及相关文献觉难以解释。第6天意外脱管,发现患儿于睡眠期有一明显低通气及高碳酸血症改变,经查阅国外文献,本例临床经过已符合CCHS诊断标准。本例患儿因家属不同意而未作病理检查。有报道<sup>[19]</sup>32例患儿中,26例均符合CCHS诊断标准而未作病理检查,6例病理检查亦无呼吸中枢病理改变,且CCHS患儿亦有伴发脑室扩大,脑萎缩, BEAR异常等。

## 5 评论

CCHS极为罕见,多发生于新生儿期,诊断依靠临床表现。当机械通气后病情好转而撤机困难,须引起注意,当发现睡眠期甚或清醒期有低通气现象,导致严重高碳酸血症及低氧血症,但无临床特殊体征,无明显肺脏、心脏及神经肌肉疾病,即可作出诊断。轻型病例诊断困难,须有较长时间的临床观察。本文病例应属重症CCHS,推测实际于生后第1天即已发病,且符合典型CCHS临床经过,只因认识不足而有较长时间的误诊。

### 【参 考 文 献】

- [1] Mellins RB, Balfour Jr HH, Turino GM, Winters RW. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). report of an infant born with this syndrome and review of the literature [J]. *Medicine*, 1970, 49(6): 487 - 504.
- [2] American Thoracic Society. Idiopathic Congenital Central Hypoventilation Syndrome: diagnosis and management [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(1): 368 - 373.
- [3] Weese-Mayer DE, Brouillette RT, Naidich TP, McClone DG, Hunt CE. Magnetic resonance imaging and computerized tomography in central hypoventilation [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 137(2): 393 - 398.
- [4] Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Huffman AD, Smok-Pearsall SM, Kowal MH, Maher BS et al. Case/control family study of nervous system dysfunction in idiopathic congenital central hypoventilation syndrome [J]. *Am J Med Genet*, 2001, 100(3): 237 - 245.
- [5] Sakai T, Wakizaka A, Matsuda H, Nirasawa Y, Itoh Y. Point mutation in exon 12 of the receptor tyrosine kinase proto-oncogene RET in Ondine-Hirschsprung syndrome [J]. *Pediatrics*, 1998, 101(5): 924 - 926.
- [6] Bolk S, Angrist M, Xie J, Yanagisawa M, Silvestri JM, Weese-Mayer DE, et al. Endothelin-3 frame shift mutation in congenital central hypoventilation syndrome [J]. *Nat Genet*, 1996, 13(4): 395 - 396.
- [7] Shirasawa S, Arata A, Onimare H, Roth KA, Brown GA. RnX deficiency results in congenital central hypoventilation [J]. *Nat Genet*, 2000, 24(3): 287 - 290.
- [8] Sritippayaman S, Hamutcu R, Kun SS, Nerz, Ponce M, Keens TG. Mother-daughter transmission of congenital central hypoventilation syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(3): 367 - 369.
- [9] Cutz E, Ma KF, Perrin DG, Moore AM, Becker E. Peripheral chemoreceptors in congenital central hypoventilation syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 155(1): 358 - 363.
- [10] Child F, Couriel J. The control of breathing with reference to congenital central hypoventilation syndrome [J]. *J R Soc Med*, 1998, 91(9): 479 - 483.
- [11] Fleming PJ, Cade D, Bryan MH, Bryan AC. Congenital central hypoventilation and sleep state [J]. *Pediatrics*, 1980, 66(3): 425 - 428.
- [12] Paton JY, Swaminathan S, Sargent CW, Keens TG. Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in awake children with congenital central hypoventilation syndrome [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 140(2): 368 - 372.
- [13] Southall DP, Samuels MP, Talbert DG. Recurrent cyanotic episodes with severe arterial hypoxemia and intrapulmonary shunting: a mechanism for sudden impending death [J]. *Arch Dis Child*, 1990, 65(9): 953 - 961.
- [14] Silvestri JM, Hanna BD, Volgman AS, Jones JP, Barnes SD, Weese-Mayer DE. Cardiac rhythm disturbances among children with idiopathic congenital central hypoventilation syndrome [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2000, 29(5): 351 - 358.
- [15] Croaker GD, Shi E, Simpson E, Simpson E, Cartmill T, Cass DT. Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease [J]. *Arch Dis Child*, 1998, 78(4): 316 - 322.
- [16] Lambert SR, Yang LL, Stone C. Tonic pupil associated with congenital neuroblastoma, hirschsprung disease, and central hypoventilation syndrome [J]. *Am J Ophthalmol*, 2000, 130(2): 238 - 240.
- [17] Gozal D. Congenital central hypoventilation syndrome: a update [J]. *Pediatr Pulmonol*, 1998, 26(4): 273 - 282.
- [18] Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Kenny AS, Ilbawi MN, Hauptman SA, Lipton JW. Diaphragm pacing with a quadriplegic phrenic nerve electrode: an international study [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1996, 19(9): 1311 - 1319.
- [19] Gozal D. Ondine Curse [J]. *eMedicine*, 2002, 3(5): Section 1 - 10.
- [20] Shea SA, Andres LP, Shannon DC, Banzett RB. Ventilatory responses to exercise in humans lacking ventilatory chemosensitivity [J]. *J Physiol*, 1993, 468: 623 - 640.

(本文编辑:谢岷)