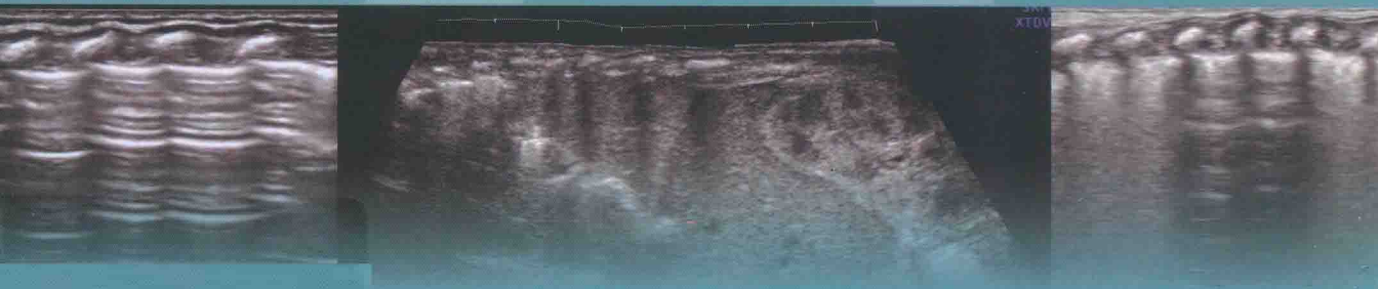
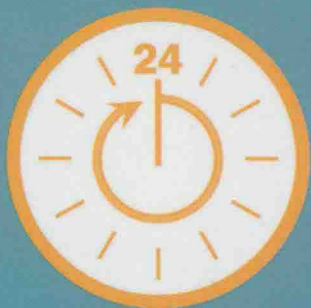


◎长期以来，肺脏疾病的诊断一直被认为是超声检查的“禁区”，但近年来，这一“禁区”已被打破，肺脏超声已成为一种重要的检查和疗效监测手段而用于肺脏疾病的诊断，而新生儿肺脏超声的开展更改变了我们对疾病的某些固有认识。本书对新生儿肺脏超声的基本原理、检查方法及新生儿常见肺脏疾病的超声影像学特点等均结合典型图谱进行了较为详细的介绍，期望对推动肺脏超声在我国新生儿领域内的广泛开展有所帮助。

## NEONATAL LUNG ULTRASONOGRAPHY

# 新生儿 肺脏疾病 超声诊断学

刘 敬 曹海英 程秀永 著



Neonatal Lung Ultrasonography

# 新生儿肺脏疾病超声诊断学

刘 敬 曹海英 程秀永 著

河南科学技术出版社

· 郑州 ·

## 声 明

在我们已经发表的有关新生儿肺脏超声的论文、本专著及以后相关研究报告中，如有前后不一致，甚至矛盾之处，均以最新出版者为准，特此声明。

作者

## 图书在版编目 (CIP) 数据

新生儿肺脏疾病超声诊断学/刘敬, 曹海英, 程秀永著. —郑州:  
河南科学技术出版社, 2013. 10  
ISBN 978 - 7 - 5349 - 6785 - 6

I. ①新… II. ①刘… ②曹… ③程… III. ①新生儿疾病 - 肺疾病 - 超声波诊断 IV. ①R563.04

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 295099 号

---

出版发行: 河南科学技术出版社

地址: 郑州市经五路 66 号 邮编: 450002

电话: (0371) 65737028 65788870

网址: [www.hnstp.cn](http://www.hnstp.cn)

策划编辑: 马艳茹

责任编辑: 任燕利 马晓薇

责任校对: 郭 莉

封面设计: 张 伟

版式设计: 栾亚平

责任印制: 朱 飞

印 刷: 郑州龙洋印务有限公司

经 销: 全国新华书店

幅面尺寸: 185 mm × 260 mm 印张: 8.25 字数: 183 千字

版 次: 2013 年 10 月第 1 版 2013 年 10 月第 1 次印刷

定 价: 80.00 元

---

如发现印、装质量问题, 影响阅读, 请与出版社联系并调换。

# 前 言

长期以来，医学界对肺脏疾病的诊断主要依赖于胸部 X 线检查。由于肺泡内充满气体，超声波在遇到气体时会发生全反射，因此，对肺脏疾病的诊断一直被认为是超声检查的“禁区”。但近年来，这一“禁区”已逐渐被打破，而且技术日益成熟，超声诊断肺部疾病已成为一种重要的检查和治疗效果监测手段，逐渐被临床医师所接受和认可。很多过去主要依赖于胸部 X 线检查而诊断的肺部疾病，现在借助于超声检查均可很容易做出诊断。肺脏超声为新生儿肺脏疾病的诊断与鉴别诊断开辟了一个崭新的领域，希望本书的出版能够对推动肺脏超声在我国新生儿领域内的开展和应用有所帮助。

奥地利 Graz 医科大学的 Sorantin Erich 教授是我们开展新生儿肺脏超声的启蒙老师。他是欧洲儿童放射学领域的权威专家，具有丰富的经验和极高的造诣，曾多次应邀到我院进行床旁超声教学和指导，修正了我们的一些错误认识或观念，为我们开展新生儿肺脏超声检查的准确性和可靠性方面提供了技术保障。此次 Sorantin Erich 教授欣然为本书作序，使本书增色不少，在本书出版之际，我们谨对 Sorantin Erich 教授的无私帮助与指导表示衷心感谢！



本书结合国内外最新研究成果，对书中涉及的各种新生儿肺病的病因、病理生理、临床特点及诊断与治疗等均给予了适当介绍。因此，本书不但适合超声科医师也适合新生儿科和围产医学专业医师的阅读，尤其对那些希望亲自开展新生儿肺脏超声检查的新生儿专业医师会更有裨益。超声检查具有诸多优点，如简便、准确、可靠、可在床边开展、可以随时检测、便于动态观察，尤其重要的是不但可以及时做出诊断，而且可以使被检查者、同病室其他患儿及医务人员免遭射线损伤，尤其值得在新生儿监护病房内广泛开展。不仅如此，肺脏超声检查还改变了我们对疾病的传统认识，甚至纠正了我们的某些不正确的观点。

新生儿肺脏超声诊断较为简单易学，有超声诊断仪的单位，经过适当培训与学习均可开展。本书对肺的发育与解剖、新生儿肺脏超声的基础、肺脏超声的检查方法及新生儿常见肺脏疾病（如呼吸窘迫综合征、暂时性呼吸增快症、胎粪吸入综合征、感染性肺炎、肺不张等）的超声影像学特点进行了比较详细的介绍。其中，将新生儿肺不张列为单独的章节予以介绍，在专业参考书中尚属首次。书中对每种疾病均配有适量插图，其中多数插图均有详细的病史介绍和说明，有利于读者理解和自学。对于一些需在实时超声下才能清楚显示的动态特征，提供了相应的动态图谱，读者点击相关链接即可实时查看。由于先天性肺发育不良或畸形较为少见，超声不是其诊断的主要手段且诊断技术尚不够成熟，故本书对此未做介绍。

美国加州大学圣地亚哥分校的吴哲教授对书中有关超声基础和超声原理方面的内容提出了宝贵意见，修正了有关理念或认识上的某些偏差，使本书避免了一些错误，在此对吴哲教授的帮助与支持表示感谢！

肺脏超声首先在我院新生儿重症监护病房得以成功开展，是我院领导极力推动与大力支持的结果；同时我们也得到了新生儿科全体医护人员的鼎力协助、领导的支持及同事的帮助，这不仅是该项工作得以顺利开展的基础，也是本书能够最终完成的保证。二十余年来，我们在工作和学习上也得到了国内众多新生儿专家和超声专家的无私培养与扶植，他们的期望和鼓励是我们在业务上不断努力与进步的动力。在拙著出版之际，谨向所有关心、鼓励和帮助过我们的专家、领导和同事表示由衷的感谢！

本书的出版得到了河南科学技术出版社的大力支持，该出版社的期望是使本书得以与读者见面的保证，在此表示感谢！

虽然我们在新生儿肺脏疾病的超声诊断方面已有了一定的摸索与积累，并通过不同途径向国外专家学习和请教，但由于我们的接受理解能力及水平所限，对疾病的研究尚不够深入，且同一疾病不同程度、不同阶段的表现也有所差异；加之尚无可借鉴的参考书，差错和不妥之处在所难免。我们将在今后的工作中进一步加深研究、认识，并对本书进行及时补充、纠正和完善，也恳请广大读者和同道们不吝赐教与指正，以利于我们修正错误及进一步提高。

北京军区总医院附属八一儿童医院 刘 敬

2013年7月于北京

# Preface

Neonates and premature babies represent the most vulnerable patient group due to their limited ability to compensate the “unfamiliar” life after delivery. Therefore a special environment using incubators is used to provide homeostasis eg. temperature. “Minimal handling” is one of the major strategies in neonatology and every action has to be balanced between possible harms and benefits.

Almost 40 years are gone since the introduction of ultrasound to clinical use. Starting with obstetrics, many body areas can be scanned safely by ultrasound, most frequently investigations are abdominal, urinary tract, gynecologic and obstetric sonography as well as echocardiography. Children differ in many aspects from adults—in terms of psychology it includes communication, circulation, body composition and proportions just to name a few. In dependency to age a variable, usually considerable, amount of the skeleton is not calcified but consisting of cartilage—thus offering new challenges and possibilities for ultrasound. Due to the reduced cranio-caudal chest length, as compared to adults, the upper abdominal organs are less covered by the rib cage, and in combination with the small amount of intestinal fat content, high quality images with excellent resolution can be obtained easily. In addition, Doppler ultrasound enables to detect, monitor and quantificate flow. Therefore challenging applications like brain ultrasound, spinal or hip sonography are possible. Even better, all investigations can be done bedside including incubators thus making ultrasound to the perfect imaging tool in neonatology.

It has to be considered, that till the mid-eighties of the last century, for those patients only plain films were available for routine imaging as well as angiography (sometimes done using the umbilical artery) in highly selected cases. Therefore all staff engaged in pediatric medicine got a new tool, enabling fascinating and enlightening information in neonatologic patients. Brain hemorrhage represents a perfect example, since before the introduction of ultrasound the diagnosis could be only suspected, lumbar puncture as well as direct ventricular puncture through the fontanelle being the only possibility to ensure the diagnosis. Moreover, if a complicating hydrocephalus was suspected, serial ventricular punctures were performed. Whoever has performed this procedure know how nasty it was. At the moment, where ultrasound appeared on the horizon the sun was rising, we could establish a variety of diagnosis from the mentioned

brain hemorrhage as well as brain malformations, congenital heart disease, intestinal obstruction including pylorus stenosis, urinary tract malformations, obstructions, suprarenal hemorrhage to hip dislocation, bone fractures and much more. Almost every day another exiting application attracted us for exploration.

In Neonatology lung immaturity and diseases are a frequent cause of patient morbidity and unfortunately mortality – for many years plain film being the most frequent performed imaging modality. Several attempts in lung sonography were tried and within the literature only a few cites exist.

The book of Drs. LiuJing and Haiying represents the first book in Chinese, giving a comprehensive overview on lung sonography in neonatology. Starting with the development and anatomy of the lung, as well a chapter about ultrasound technology, all major neonatological lung diseases are covered and the clever didactic concept enables the reader to follow the text easily. The book orientates on clinical practise and starts always with an overview and background information, followed by the ultrasound examination and findings, exemplary images facilitates easy understanding.

I congratulate both authors for their tremendous work writing this book and therefore spreading lung ultrasound in Neonatology thus exploiting the non-invasive nature of ultrasound for diagnosis and monitoring of lung diseases. As a consequence the number of chest X – rays will be potentially reduced, saving those susceptible patients from radiation.

Prof. Dr. Sorantin Erich, PhD. MD. Graz Medical University

July 1, 2013

In Austria

# 目 录

|                          |      |
|--------------------------|------|
| 第一章 肺的发育与解剖 .....        | (1)  |
| 第一节 肺的发育 .....           | (1)  |
| 一、肺发育分期 .....            | (1)  |
| 二、肺发育的分子基础及调节 .....      | (3)  |
| 第二节 肺的解剖 .....           | (14) |
| 一、肺形态及分叶 .....           | (14) |
| 二、支气管树 .....             | (15) |
| 三、支气管肺段 .....            | (15) |
| 四、肺血管 .....              | (16) |
| 第二章 肺脏超声的基本原理与检查方法 ..... | (17) |
| 第一节 肺脏超声的基本原理 .....      | (17) |
| 一、声波的常用物理量 .....         | (17) |
| 二、声波和组织的交互作用 .....       | (19) |
| 三、彩色超声 .....             | (19) |
| 四、超声伪像 .....             | (20) |
| 第二节 肺脏超声的检查方法 .....      | (21) |
| 一、探头的选择 .....            | (21) |
| 二、检查方法 .....             | (22) |
| 三、超声检查时的注意事项 .....       | (22) |
| 第三章 新生儿正常肺脏超声表现 .....    | (23) |
| 第一节 肺脏超声常用术语 .....       | (23) |
| 一、胸膜线 .....              | (23) |
| 二、A 线 .....              | (23) |
| 三、B 线与彗星尾征 .....         | (23) |
| 四、肺滑 .....               | (26) |
| 五、肺实变 .....              | (27) |
| 六、肺岛 .....               | (27) |
| 七、肺泡-间质综合征 .....         | (28) |
| 八、弥漫性白肺 .....            | (28) |
| 九、间质综合征 .....            | (29) |



|                         |      |
|-------------------------|------|
| 十、肺搏动 .....             | (29) |
| 十一、肺点 .....             | (29) |
| 十二、双肺点 .....            | (30) |
| 第二节 新生儿正常肺脏超声 .....     | (30) |
| 一、正常肺脏超声表现 .....        | (30) |
| 二、肺脏超声检查的适应症 .....      | (30) |
| 三、肺脏超声检查的局限性 .....      | (31) |
| 第四章 新生儿呼吸窘迫综合征 .....    | (32) |
| 第一节 早产儿呼吸窘迫综合征 .....    | (32) |
| 一、发病率 .....             | (32) |
| 二、病因与发病机制 .....         | (32) |
| 三、病理生理变化 .....          | (33) |
| 四、临床表现 .....            | (34) |
| 五、辅助检查 .....            | (34) |
| 六、鉴别诊断 .....            | (34) |
| 七、治疗 .....              | (35) |
| 八、预防 .....              | (37) |
| 第二节 足月儿呼吸窘迫综合征 .....    | (37) |
| 一、病因、分类与发病机制 .....      | (37) |
| 二、临床特点 .....            | (40) |
| 三、诊断 .....              | (41) |
| 四、治疗 .....              | (42) |
| 第三节 呼吸窘迫综合征的超声诊断 .....  | (44) |
| 第五章 新生儿暂时性呼吸增快症 .....   | (55) |
| 第一节 概述 .....            | (55) |
| 一、发病率与高危因素 .....        | (55) |
| 二、发病机制 .....            | (55) |
| 三、临床表现 .....            | (57) |
| 四、胸部 X 线表现 .....        | (57) |
| 五、鉴别诊断 .....            | (58) |
| 六、治疗 .....              | (58) |
| 第二节 暂时性呼吸增快症的超声诊断 ..... | (58) |
| 第六章 新生儿胎粪吸入综合征 .....    | (66) |
| 第一节 概述 .....            | (66) |
| 一、病因与发病机制 .....         | (66) |
| 二、病理生理 .....            | (66) |
| 三、临床表现 .....            | (67) |
| 四、辅助检查 .....            | (68) |

|     |                          |       |
|-----|--------------------------|-------|
|     | 五、鉴别诊断 .....             | (68)  |
|     | 六、治疗 .....               | (68)  |
|     | 第二节 胎粪吸入综合征的超声诊断 .....   | (69)  |
| 第七章 | 新生儿感染性肺炎 .....           | (72)  |
|     | 第一节 概述 .....             | (72)  |
|     | 一、病因 .....               | (72)  |
|     | 二、病理生理 .....             | (73)  |
|     | 三、病理学 .....              | (73)  |
|     | 四、临床表现 .....             | (73)  |
|     | 五、辅助检查 .....             | (76)  |
|     | 六、治疗 .....               | (76)  |
|     | 第二节 感染性肺炎的超声诊断 .....     | (77)  |
| 第八章 | 新生儿肺不张 .....             | (84)  |
|     | 第一节 概述 .....             | (84)  |
|     | 一、病因与病理生理 .....          | (84)  |
|     | 二、临床表现 .....             | (85)  |
|     | 三、病程 .....               | (85)  |
|     | 四、并发症 .....              | (85)  |
|     | 五、辅助检查 .....             | (85)  |
|     | 六、治疗 .....               | (86)  |
|     | 第二节 肺不张的超声诊断 .....       | (86)  |
|     | 一、局灶性肺不张 .....           | (86)  |
|     | 二、隐匿性肺不张 .....           | (86)  |
| 第九章 | 新生儿气胸 .....              | (96)  |
|     | 第一节 概述 .....             | (96)  |
|     | 一、病因与病理生理 .....          | (96)  |
|     | 二、临床表现 .....             | (97)  |
|     | 三、辅助检查 .....             | (97)  |
|     | 四、治疗 .....               | (97)  |
|     | 第二节 气胸的超声诊断 .....        | (98)  |
|     | 一、气胸的超声表现 .....          | (98)  |
|     | 二、超声诊断气胸的注意事项 .....      | (100) |
|     | 三、超声诊断气胸的局限性 .....       | (100) |
| 第十章 | 肺脏超声的其他用途 .....          | (102) |
|     | 第一节 肺脏超声监测下指导呼吸机撤离 ..... | (102) |
|     | 一、新生儿机械通气指征 .....        | (102) |
|     | 二、超声检测下指导机械通气的撤离 .....   | (102) |
|     | 第二节 肺脏超声鉴别长期氧依赖 .....    | (106) |

|                      |       |
|----------------------|-------|
| 一、氧依赖与支气管肺发育不良 ..... | (106) |
| 二、肺脏超声对氧依赖的鉴别 .....  | (107) |
| 附录  肺脏超声发展简史 .....   | (110) |
| 参考文献 .....           | (114) |

# Neonatal Lung Ultrasonography

## Contents

|                     |                                                                    |      |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------|------|
| <b>Chapter I</b>    | <b>The development and anatomy of lung</b>                         | (1)  |
| Section 1           | The development of lung                                            | (1)  |
| Section 2           | The anatomy of lung                                                | (14) |
| <b>Chapter II</b>   | <b>Basic principle and operational approach of lung ultrasound</b> | (17) |
| Section 1           | Basic principle of lung ultrasound                                 | (17) |
| Section 2           | Operational approach of lung ultrasound                            | (21) |
| <b>Chapter III</b>  | <b>Lung ultrasound imaging in normal newborns</b>                  | (23) |
| Section 1           | The ultrasonic terminology in lung ultrasound                      | (23) |
| Section 2           | Lung ultrasound imaging in normal newborns                         | (30) |
| <b>Chapter IV</b>   | <b>Respiratory distress syndrome of the newborn</b>                | (32) |
| Section 1           | Respiratory distress syndrome in premature Infants                 | (32) |
| Section 2           | Respiratory distress syndrome in term infants                      | (37) |
| Section 3           | Ultrasound diagnosis of respiratory distress syndrome              | (44) |
| <b>Chapter V</b>    | <b>Transient tachypnea of the newborn</b>                          | (55) |
| Section 1           | Clinical information of transient tachypnea of the newborn         | (55) |
| Section 2           | Ultrasound diagnosis of transient tachypnea of the newborn         | (58) |
| <b>Chapter VI</b>   | <b>Meconium aspiration syndrome of the newborn</b>                 | (66) |
| Section 1           | Clinical information of meconium aspiration syndrome               | (66) |
| Section 2           | Ultrasound diagnosis of meconium aspiration syndrome               | (69) |
| <b>Chapter VII</b>  | <b>Infectious pneumonia of the newborn</b>                         | (72) |
| Section 1           | Clinical information of infectious pneumonia of the newborn        | (72) |
| Section 2           | Ultrasound diagnosis of Infectious pneumonia of the newborn        | (77) |
| <b>Chapter VIII</b> | <b>Pulmonary atelectasis of the newborn</b>                        | (84) |
| Section 1           | Clinical information of pulmonary atelectasis of the newborn       | (84) |
| Section 2           | Ultrasound diagnosis of pulmonary atelectasis of the newborn       | (86) |
| <b>Chapter IX</b>   | <b>Neonatal pneumothorax</b>                                       | (96) |
| Section 1           | Clinical Information of neonatal pneumothorax                      | (96) |
| Section 2           | Ultrasound diagnosis of neonatal pneumothorax                      | (98) |

**Chapter X Other uses of lung ultrasound** ..... (102)

    Section 1 Withdrawn mechanical ventilation under the monitoring of lung  
            ultrasound ..... (102)

    Section 2 Identify neonatal long – term oxygen dependence using lung  
            ultrasound ..... (106)

**Apperdix History of Lung Ultrasound** ..... (110)

**References** ..... (114)

# 第一章 肺的发育与解剖

## 第一节 肺的发育

### 一、肺发育分期

传统上把肺发育分为五期：胚胎期（embryonic period）、假腺期（pseudoglandular period）、小管期（canalicular period）、终末囊泡期（terminal sac period）和肺泡期（alveolar period）。近年来也有人将肺泡期分为两期，即肺泡期和微血管成熟期。肺发育的每一时期都有特异的发育标志（表1-1）。在每一时期都可能发生与肺发育异常相关的先天畸形（表1-2）。

#### （一）胚胎期

胚胎第3~7周为肺发育的胚胎期，该期的主要特征是肺芽、气管、初级支气管和主气道的形成。人类肺起源于胚胎3~4周的原肠腹壁侧的气管憩室（laryngotracheal diverticulum），原始憩室末端膨大分成两支，成为左右肺芽，是主支气管和肺的原基。两个肺芽向后腹侧生长进入间叶组织，并分支形成左右主支气管。约于胎龄37 d、42 d及48 d分别形成叶支气管、段支气管及次段支气管。

#### （二）假腺期

胚胎第7~16周为假腺期，主要是传导性气道从支气管树到终末支气管的形成时期。其特点是形成胎肺，再分支形成未来的肺泡管。假腺期与胚胎期的区分在于细胞的分化过程，在胚胎期形成的肺芽、气管、初级支气管和主气道均被未分化的柱状上皮细胞覆盖，而在假腺期近端上皮、远端上皮和间质将分化为特定的细胞类型。上皮分化呈离心性，未分化的细胞分布于远端气道，而分化中的细胞分布于近端气道。第13周，近端气道出现上皮分化，近端气道上皮来源于未分化的柱状上皮，以后分化为纤毛细胞、无纤毛的柱状细胞和肺神经内分泌细胞。远端气道上皮来源于立方细胞或低柱状细胞，并分化为肺泡Ⅱ型上皮细胞。间质细胞分化为成纤维细胞、软骨细胞和成肌细胞。肺发育过程中气道分支发生和细胞分化都取决于上皮-间质细胞的相互作用。肺动脉和静脉也在假腺期形成。肺动脉与呼吸道相伴生长，于第14周出现动脉管道。肺静脉的发育模式与肺动脉不同，肺静脉将肺分成肺段和次段。

#### （三）小管期

胚胎第17~27周为小管期，这一时期的主要特征是气道上皮的生长、肺腺泡发育

表 1-1 肺发育分期

| 分期    | 时间       |              | 事件                                      |
|-------|----------|--------------|-----------------------------------------|
|       | 人类（周）    | 鼠（天）         |                                         |
| 胚胎期   | 3 ~ 7    | E9 ~ 11.5    | 气管、左右主支气管、肺段支气管的形成                      |
| 假腺期   | 7 ~ 16   | E11.5 ~ 16.5 | 上皮细胞分化、传导性气道和终末支气管形成，肺动脉和肺静脉形成          |
|       | 17 ~ 27  | E16.5 ~ 17.5 | 呼吸性气道、肺泡管和原始肺泡形成；Ⅰ型细胞、Ⅱ型细胞分化和肺泡毛细血管屏障形成 |
| 终末囊泡期 | 28 ~ 36  | E17.5 ~ PN5  | 增加气体交换面积，Ⅰ型细胞、Ⅱ型细胞进一步分化                 |
| 肺泡期   | 36 ~ 2 岁 | PN5 ~ 28     | 肺泡分隔和增加，终末支气管和肺泡扩大                      |

表 1-2 与肺发育异常相关的先天性畸形

| 胚胎期      | 假腺期       | 小管期     | 终末囊泡期/肺泡期      |
|----------|-----------|---------|----------------|
| 肺发育不良    | 囊性腺瘤样畸形   | 肺发育不良   | 肺发育不良          |
| 气管或喉发育   | 肺隔离症      | 腺泡发育不良  | 呼吸窘迫综合征/慢性肺部疾病 |
| 不全或闭锁    | 肺囊肿       | 呼吸窘迫综合征 | 腺泡发育不良         |
| 气管或支气管软化 | 肺发育不良     |         | 肺泡毛细血管         |
| 支气管畸形    | 先天性肺淋巴管扩张 |         | 发育不良           |
| 异位叶      | 先天性膈疝     |         |                |
| A - V 畸形 |           |         |                |
| 先天性肺囊肿   |           |         |                |

和血管形成（肺毛细血管床的大量增加）。标志性的特征是Ⅰ型和Ⅱ型上皮细胞分化和肺泡毛细血管屏障的形成。由于这时传导性气道的发育已完成，肺发育主要是建立气体交换功能，包括肺腺泡的出现、气血屏障的上皮分化，以及Ⅰ型和Ⅱ型上皮细胞的分化。远端气道立方形的Ⅱ型细胞分化出扁平的Ⅰ型细胞，24 周后Ⅱ型细胞开始产生和分泌表面活性物质，由Ⅰ型细胞形成的细胞层支持气体交换功能。此时，气体交换的可能平台已经建立，随着围产技术的发展胎儿早产出生已能够存活，因此，小管期是人类肺生长与发育的重要时期。

（四）终末囊泡期

胚胎第 28 ~ 36 周为终末囊泡期，其特点是继发性嵴引起的囊管再分化。在此期气道分支已完成，肺的进一步生长和发育主要是随着腺泡管膨胀的外周气道扩张和气道壁的变薄，肺的潜在气体容量和表面积不断增加为气体交换提供了解剖上的潜能。在此期Ⅰ型细胞、Ⅱ型细胞的进一步分化和包含层状体的Ⅱ型细胞的增加。随着肺泡隔

以及毛细血管、弹力纤维和胶原纤维的出现, 终末囊泡最先肺泡化。

### (五) 肺泡期

肺泡期是肺泡化和微血管成熟时期。肺泡发育的时间在不同物种有很大不同, 羊的肺泡发育多数在出生前已完成, 鼠的肺泡化则持续到出生后 28 d。人类肺发育过程中在宫内已经开始肺泡化, 而全肺的肺泡化一直持续到出生后 2 岁才完成, 微血管成熟要持续到出生后 3 岁。肺泡形成期是肺发育的最关键阶段, 涉及多种细胞系精确的时空协调。这就使得该过程特别容易被细胞应激、宫内感染, 甚至营养受限等因素的影响而中断, 从而引起肺气肿及肺泡毛细血管发育不良, 且这些病理改变不易逆转。

### (六) 出生后肺生长

出生时肺泡数量为千万至 5 千万个, 肺泡的增殖持续到 2~3 岁, 肺泡的大小与表面的增长持续到青春期。到成年时肺泡的最终数量可达 3 亿至 8 亿个, 约每立方毫米 170 个。尸体解剖显示由于男性的肺泡数量和面积均大于女性, 因此, 男性的肺大于女性。最新研究显示, 随着年龄的增长, 小支气管和肺泡的大小明显增大, 到 22 岁达到顶峰。

## 二、肺发育的分子基础及调节

关于肺生长的知识绝大多数来源于对动物的研究, 而动物的肺形态生长的时机与人类有很大不同, 例如, 羊的肺泡发育多数在出生前已完成。由于鼠的肺泡多数在出生后发育, 因此, 鼠可能是研究人类肺发育较为有用的模型。

器官的形态发生依赖于组织选择性和无所不在的转录因子和基因。正如所有组织发生一样, 肺的形成依赖于许多信号和接收分子的相互作用, 调节细胞增殖、存活、迁移、极性、分化和功能。然而对肺形成的分子和细胞事件精确调节的认识仍处于初步阶段。在细胞-细胞、细胞-基质相互作用的复杂机制的转录调控下, 肺的协调发育形成气血界面, 为出生后生理性气体交换做准备。通过旁分泌和自分泌机制, 转录因子、生长因子和其他信号分子调节着上皮-间质的相互作用。转录调控着最早期的肺发育阶段, 导致原始肺芽的细胞分化和细胞决定, 以及建立分支形态发生和形成的框架模式。Wnt 信号在早期前肠发生阶段起重要作用, Wnt2 和 Wnt2b 联合缺失可导致 Nkx2-1 的表达缺失和 Sox2 过表达及前肠分隔失败。

肺芽的发育完全依赖于肺芽上中胚叶 FGF10 和内胚层 FGFR2 的局部表达, FGF10 缺失时没有肺芽扩张的发生, 尽管气管有分离。

尽管对一些影响因素已有所认识, 但有关前肠分隔为气管和食道的分子机制仍不清楚。分支形态发生源于对肺泡化起关键作用的传导性气道的形成。各个阶段的肺发育受到不同信号分子及其受体时空分布的影响, 也受旁分泌、自分泌和内分泌机制正性和负性信号的调控。肺分支形态发生和肺泡化受转录因子、生长因子信号分子及细胞外基质蛋白的调节。肺芽的形成和细胞分化受 HNF-3 $\beta$ , SHH, Nkx2.1, HNF-3/ $\beta$  Forkhead homolog-8 (HFH-8), *Gli*、GATA 等转录因子的调控。Nkx2.1 表达被 HNF-3 $\beta$  和 GATA6 激活并与其他转录因子一起启动肺形态发生。初级和次级分支形成主要受 FGF10 正性信号和 SHH、BMP4 及 *spry2* 负性信号的影响。EGF、PDGF 及其他 FGFs 与上述因子一起影响进一步分支发生。维甲酸和 PDGF 在肺泡化和二次分隔中起关键作



用, Nkx2.1 和 GATA6 助于细胞分化、I 型细胞、II 细胞和表面活性系统的发育。HFH-4 对于纤毛上皮细胞系的分化尤为重要。HNF-3 $\beta$  影响前肠内胚层的形成, HNF-3 $\beta$  调控对远端肺结构形成的关键转录因子 Nkx2.1, Nkx2.1 调节表面蛋白基因, 产生于前肠内胚层的 SHH 通过间叶细胞上 *Gli* 的表达调节肺的形态发生信号。源于中胚叶的 FGF10 通过其在上皮细胞上的受体调节分支形态发生。肺泡化和肺毛细血管网的形成受多种因素的影响, 如 PDGF、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及维甲酸。

从现有的证据来看, 还没有一个信号成分能在肺发育的调节中扮演统治者的角色, 然而它们作为一个团队在一起相互作用, 调控着肺的发育 (表 1-3、表 1-4)。

表 1-3 一些转录因子和生长因子在发育和生长中的可能作用

| 转录因子和生长因子                  | 在发育和生长中的可能作用                                                     |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------|
| FOXA1, FOXA2, GATA4, GATA6 | 前肠形成和保持                                                          |
| TBX4                       | 肺芽的定位                                                            |
| FGFs                       | 出自前肠的器官定位, 诱导肺芽和分支 (FGF 10), 肺泡化, II 型细胞分化和诱导 SP-C (FGF2 和 FGF7) |
| SHH                        | 抑制 FGF10 表达和分支发生                                                 |
| BMP4                       | 背侧和腹侧分支的形成和控制                                                    |
| EGF                        | 气道增殖、分化和分支                                                       |
| PDGF                       | 肺泡化                                                              |
| TGF $\beta$                | 肺损伤后修复, 基质产生, 抑制细胞分化                                             |
| IGF                        | 气道增殖                                                             |
| VEGF                       | 血管和淋巴管生成                                                         |
| GMCSF                      | 巨噬细胞分化                                                           |

(一) 转录因子

目前对于调节肺形成的特定的转录因子尚不确定。尽管已确定了许多转录因子及其结合位点与肺特殊基因的调节相关, 但涉及肺形成和功能方面的转录调控网络的进化和形成才刚被认识。对于肺选择性基因表达的研究始于对 TTF-1 控制的表面蛋白基因 (如 *Sftpa*、*Sftpb*、*Sftpc* 和 *Sftpd*) 的认识。在肺器官发生的最早期阶段, 受多种转录因子的调控, 这些转录因子通过影响靶基因的转录而调节细胞的分化和增殖。从原始前肠的肺形态发生的开始就需要上皮-间质细胞信号来限定和协调结合在特殊启动子区域的转录因子的激活或抑制以及启动基因的表达。早期前肠发育所需的转录因子在以后肺形态发生时仍起作用, 例如, 敲除 *Foxa2*、*Catnb*、*Sox17*、*Gata-6*、*Stat3* 基因和其他转录因子在内胚层源于前肠细胞的表达可引起肺形成前正常胚胎模式的失败。肺特殊基因调节区域的功能分析显示, 肺发育的正常活动需要多种特殊转录因子的相互协同作用, 包括甲状腺转录因子-1 (thyroid transcription factor-1, TTF-1, 也称为