

## ·专家笔谈·

## 小儿肺隔离症的病因与解剖学研究进展

贾慧敏

肺隔离症(pulmonary sequestration, PS)是小儿少见的先天性肺发育畸形。主要为部分肺组织体-肺分离,单独发育,直接受体循环动脉供血,并无正常肺功能。自1861年Rokitansky首先报道以来,小儿肺隔离症引起了越来越多学者的关注<sup>[1]</sup>。命名最终扩展为“肺隔离症及相关先天性支气管肺血管畸形”。在一个多世纪的探索中,大量学者们致力于探究其病因及发病机制,但至今并未有明确的答案。

## 一、肺部胚胎发育

人类原始支气管树先于妊娠第3周开始分化,在原始前肠腹侧形成腹侧袋膨出,随后分为五个阶段,即胚胎期、假性腺期、腺泡(或小管状)期、囊状期和肺泡期。胚胎期(约26天至6周):原始支气管树左右分叉形成左右肺芽;假性腺期(孕6~16周):气道开始发育,包括软骨气管环、假复层柱状上皮细胞及上皮纤毛首次出现;腺泡期(孕16~28周):肺气体交换基本结构已出现,主要是I型、II型肺泡细胞初始分化;囊状期(孕28~34周):远端气道继续增殖分化,形成更为复杂的气体交换单位;肺泡期(孕34周至出生):肺泡继续发育。

## 二、肺隔离症的发病机制

1861年,Rokitansky和Rektořik首次报道肺隔离症病例。10年后,有学者就其发病机制提出过度生长学说<sup>[2]</sup>。1902年,有学者发现存在独立血供的肺芽组织,并且可随正常组织发育,考虑为肺发育不全所致,并称其为辅助肺芽<sup>[3]</sup>。如果辅助肺芽出现在胚胎早期胸膜发育之前,则其发育为叶内型肺隔离症;如果辅助肺芽与邻近的新生肺已分离,发育较晚,则其发育为叶外型肺隔离症。此后也有学者提出牵引学说,即当肺组织发生脱离时,由于某种原因本该衰退吸收的与背主动脉相连的原肠、肺芽周围的内脏毛细血管吸收不全同时残存,形成主动脉异常分支的动脉,牵引部分胚胎肺组织形成肺隔离症,此为目前多

数学者公认的学说之一<sup>[4]</sup>。但也有学者认为该理论可解释肺外隔离症,但不能解释肺内隔离症或交通性支气管胸膜前畸形(communicating bronchopulmonary foregut malformations CBPFM)。

1941年,Cockayne EA和Gladstone RJ<sup>[5]</sup>提出部分肺芽分离可能是由于腹内器官发育移动而导致肺芽受到牵引。1951年,Cole FH<sup>[6]</sup>考虑是下胸部发育异常导致肺隔离症。1956年,Smith RA<sup>[7]</sup>提出暂为公认学说之一的肺动脉供血不足学说,即胚胎期肺动脉发育不全,体动脉压力较高,病变肺组织受压而产生囊性纤维样病变,最终导致肺隔离症。1958年,Boyden EA<sup>[8]</sup>提出反对意见,即非功能性肺组织与全身动脉之间并不存在因果关系。1959年,Ge-baeur PW<sup>[9]</sup>提出肺隔离症可能是由于局部感染引起,感染导致的后天获得性学说开始流行,但多数学者仍支持先天发育异常。1984年,Stocker JT<sup>[10]</sup>支持肺隔离症为感染后天获得性学说,并提出肺隔离症组织肺韧带及肺动脉均与正常无差异,可通过长期感染阻塞支气管或闭塞肺动脉,导致局部动脉肥大,形成异常供血动脉。感染可通过肺泡间隙及支气管肺泡连接处扩散到肺隔离症段,如Kohn孔及Lambert管,最终形成获得性ILS<sup>[11]</sup>;但叶外型及CBPFM并未能给予解释。

在1864—1868年间有多名学者分别提出肺隔离症的产生可能是由于胚胎过程发育、基因调控异常、生长因子信号传导异常、先天性支气管肺前肠畸形等先天性发生的理论。随着肺隔离症临床表型的多样化、非典型化,1974年,Sade<sup>[12]</sup>提出“pulmonary sequestration spectrum”来命名多种单支原发性异常支气管血管综合征,包括异常支气管分支、供血动脉及静脉回流,将镰刀综合征(肺发育不全综合征)及其变异也纳入在内。1984年,Thilenius再次定义“pulmonary sequestration spectrum”,认为正常动脉供血的异常肺组织仍属于肺隔离症。1987年,Clements BS<sup>[13]</sup>用“肺隔离症及相关支气管肺血管畸形”将更多非典型的以及多样的肺支气管、动静脉异常包含在内。此外,还有学者认为肺隔离症

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2018.05.002

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81671503)

作者单位:中国医科大学附属盛京医院小儿普外胸外科(辽宁省沈阳市,110004),Email:jiahuiminmm@163.com

的形成可受多种外界因素的影响,如母体营养不良、酗酒、药物成瘾,胎儿呼吸运动、肺液等,均可能对肺的发育产生影响<sup>[14,15]</sup>。

### 三、基因学研究进展

1994年,有学者提出 Hox 基因调控胚胎肺组织发育过程,编码高度保守的转录因子蛋白。其中 Hoxb-5 主要参与肺发育早期分支过程<sup>[16-18]</sup>;Hoxb-5 在胚胎前肠肺憩室出芽前的胸膜中高表达,直到气道、肺分化完成后,Hoxb-5 表达降为正常<sup>[18,19]</sup>。2003年,Volpe MV<sup>[20]</sup>研究 Hoxb-5 在胎儿肺发育阶段的表达情况,结果显示假性腺泡期分支形成过程中高表达;小管期支气管分支完成且出现气管-肺交换区域时,Hoxb-5 表达量骤减;肺泡期表达量继续降低,与正常相近。

在肺隔离症组织中,Hoxb-5 蛋白处于持续高表达状态,可能因其参与气道柱状上皮细胞增殖分化,导致柱状上皮细胞增多,缺乏肺泡样结构,最终导致肺隔离症。Hox 基因也可通过改变细胞粘附性来调控细胞-细胞的信息交换、细胞增殖与凋亡,可通过周围间质迁移而形成肺隔离症。

纤维母细胞生长因子(FGFs),其受体与 Hox 基因在肺形态发育过程中相互作用<sup>[21-23]</sup>。Fgf10 及其受体 FGFR2IIIb 的表达对气道分支是必要的<sup>[24]</sup>。有研究发现表皮生长因子在小鼠肺发育早期上调 Hoxb-5、促进肺成熟的肺发育因子(包括地塞米松及甲状腺激素)下调 Hoxb-5、下调的 Hoxb-5 可改变 Tenascin-C、FGF10 的表达及旁分泌因子平衡,改变 Hoxb-5 的正常表达,均可导致肺隔离症的发生<sup>[25]</sup>。

### 四、解剖及病理学分型

肺隔离症根据异常肺组织与正常胸膜包裹情况可分为叶内型及叶外型。叶内型与正常肺同属一脏层胸膜内,常与支气管相通或初不相通而后再通。一般在妊娠第4周肺芽形成期间与主支气管之间不沟通,并由单独脏层胸膜包裹。根据肺胚芽从原始前肠分化程度可分为胸内型肺隔离症及腹内型肺隔离症<sup>[12]</sup>。叶内型约60%以上位于左肺下叶的后基底段,约35%位于右肺下叶。肺隔离症血液供应约75%通过肺韧带,常由体循环供血,73%来自胸降主动脉异常分支,10%~15%来自腹主动脉异常分支<sup>[26]</sup>,肋间来源占3%,此外异常血管分支还可来源于主动脉弓、无名动脉、内乳动脉、肋间动脉、锁骨下动脉、胃左动脉、冠状动脉、肠系膜上动脉、腹腔干、膈动脉或肾动脉等,其静脉回流至肺下静脉。

叶外型与正常肺叶支气管不相通,一般无症

状,较为少见,可分为胸内型及腹内型。其实质为原始肺叶或副肺段,一般有独立脏层胸膜。叶外型肺隔离症在妊娠第19周时超声即可检出<sup>[27]</sup>。胸内型约有64%~77%位于左侧,与食管相邻,常位于膈肌与下叶之间,也可见于心包、纵隔及膈肌实质内<sup>[28]</sup>。其异常血管可位于膈肌上方或下方,较细小且多发,常由体循环供血,但静脉回流约80%回流至奇静脉或半奇静脉,也可经腔静脉回流至右心房。腹内型发病率约10%~15%,常位于膈下或腹膜后,多位于左肾上区,易误诊为肾上腺肿物。

Gerle RD 等<sup>[29]</sup>于1968年报道13例罕见与胃肠道相通的肺隔离症病例,首次提出支气管肺前肠畸形(bronchopulmonary foregut malformation, BPFM)。Heithoff KB 等<sup>[30]</sup>于1976年完善这一概念,其不仅包括胃肠道本身的异常畸形,还包括前肠憩室、肠重复畸形、气管食管瘘、肺隔离症及先天性肺囊性腺瘤样畸形等。Sutliff 和 Hutchins 详细描述了胚胎期呼吸道与消化道的正常分隔过程,当气管及食管发育延长时,支气管间充质(中胚层)通过诱导可使呼吸、消化系统达到各自正确的解剖位置,而 BPFM 中的肺隔离症主要由辅助肺芽独立出现后发育形成,其发育时间决定肺隔离症为叶内型还是叶外型。现大多数学者认同当肺隔离症与上消化道交通时为交通性支气管前肠畸形(CBPFM)。肺隔离症与食管、胃底间瘘管容易误诊,应特别注意。

虽然已有诸多机制及理论问世,但肺隔离症的确切病因及发病机制尚未明确,准确了解其解剖及病理学分型,可有效避免术前误诊,减少术中风险,最终获得理想治疗效果。

### 参考文献

- 1 Singh R, Davenport M. The argument for operative approach to asymptomatic lung lesions[J]. Semin Pediatr Surg, 2015, 24(4):187-195. DOI:10.1053/j.sempedsurg.2015.02.003.
- 2 Nalkic M, Cuénoud PF, Corthésy ME, et al. Pulmonary sequestration a review of 26 cases[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 1998, 14(2):127-133.
- 3 Pryce DM, Sellors TH, Blair LG. Intralobar sequestration of lung associated with an abnormal pulmonary artery[J]. Br J Surg, 1947, 35(137):18-29.
- 4 Pryce DM. Lower accessory pulmonary artery with intralobar sequestration of lung; a report of seven cases[J]. J Pathol Bacteriol, 1946, 58(3):457-467.
- 5 Cockayne EA, Gladstone RJ. A case of accessory lungs associated with hernia through a congenital defect of the dia-

- phragm[J]. J Anat, 1917, 52(Pt1):64-96.
- 6 Cole FH, Alley FH, Jones RS. Aberrant systemic arteries to the lower lung[J]. Surg Gynecol Obstet, 1951, 93(5):589-596.
  - 7 Smith RA. A theory of the origin of intralobar sequestration of lung[J]. Thorax, 1956, 11(1):10-24.
  - 8 Boyden EA. Bronchogenic cysts and the theory of intralobar sequestrations; new embryologic data[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1958, 35(5):604-616.
  - 9 Gebauer PW, Mason CB. Intralobar pulmonary sequestration associated with anomalous pulmonary vessels: a nonentity[J]. Dis Chest, 1959, 35(3):282-288.
  - 10 Stocker JT, Malczak HT. A study of pulmonary ligament arteries: relationship to intralobar sequestration[J]. Chest, 1984, 86(4):611-615.
  - 11 Tashtoush B, Memarpour R, Gonzalez J, et al. Pulmonary Sequestration: A 29 Patient Case Series and Review[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(12):AC05-08. DOI:10.7860/JCDR/2015/16004.7006.
  - 12 Albrenchtsen D. Pulmonary sequestration. A case of an intermediate link between extra-and intralobar sequestration and its haemodynamics[J]. Scand J Thorac Cardiovasc Surg, 1974, 8(1):64-66.
  - 13 Clements BS, Warner JD. Pulmonary sequestrations and related bronchopulmonary-vascular malformations: nomenclature and classification bases on anatomical and embryological considerations[J]. Thorax, 1987, 42(6):401-408.
  - 14 Bush A, Hogg J, Chitty LS. Cystic lung lesions-prenatal diagnosis and management[J]. Prenat Diagn, 2008, 28(7):604-611. DOI:10.1002/pd.2039.
  - 15 Azizkhan RG, Crombleholme TM. Congenital cystic lung disease: contemporary antenatal and postnatal management[J]. Pediatr Surg Int, 2008, 24(6):643-657. DOI:10.1007/s00383-008-2139-3.
  - 16 Bogue CW, Gross I, Vasavada H, et al. Identification of Hox genes in newborn lung and effects of gestational age and retinoic acid on their expression[J]. Am J Physiol, 1994, 266(4 Pt 1):L448-454.
  - 17 Kappen C. Hox genes in the lung[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1996, 15(2):156-162.
  - 18 Volpe MV, Martin A, Vosatka RJ, et al. Hoxb-5 expression in the developing mouse lung suggests a role in branching morphogenesis and epithelial cell fate[J]. Histochem Cell Biol, 1997, 108(6):495-504.
  - 19 Volpe MV, Vosatka RJ, Nielsen HC. Hoxb-5 control of early airway formation during branching morphogenesis in the developing mouse lung[J]. Biochim Biophys Acta, 2000, 1475(3):337-345.
  - 20 Volpe MV, Pham L, Lessin M, et al. Expression of Hoxb-5 during human lung development and in congenital lung malformations[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2003, 67(8):550-556.
  - 21 Deschamps J, Van d AE, Forlani S, et al. Initiation, establishment and maintenance of Hox gene expression patterns in the mouse[J]. Int J Dev Biol, 1999, 43(7):635-650.
  - 22 Hogan BL. Morphogenesis[J]. Cell, 1999, 96(2):225-233.
  - 23 Packer AI, Mailutha KG, Ambrozewicz LA, et al. Regulation of the Hoxa4 and Hoxa5 genes in the embryonic mouse lung by retinoic acid and TGFbeta1: implications for lung development and patterning[J]. Dev Dyn, 2000, 217(1):62-74.
  - 24 Clark JC, Tichelaar JW, Wert SE, et al. FGF-10 disrupts lung morphogenesis and causes pulmonary adenomas in vivo[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2001, 280(4):705-715.
  - 25 Volpe MV, Ramadurai SM, Pham LD, et al. Hoxb-5 down regulation alters Tenascin-C, FGF10 and Hoxb gene expression patterns in pseudoglandular period fetal mouse lung[J]. Front Biosci, 2007, 12:860-873.
  - 26 Ayloo SM, Addeo P, Buchs NC, et al. Intralobar pulmonary sequestration with an aberrant artery arising from the celiac trunk[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 39(3):418. DOI:10.1016/j.ejcts.2010.06.026.
  - 27 Sauerbrei E. Lung sequestration. Duplex Doppler diagnosis at 19 weeks gestation[J]. J Ultrasound Med, 1991, 10(2):101-105.
  - 28 胡芳,肖恩华.肺隔离症影像诊断研究进展[J].医学影像学杂志, 2011, 21(11):1763-1767. DOI:10.3969/j.issn.1006-9011.2011.11.045.
  - Hu F, Xiao EH. Imaging diagnostic research development of pulmonary sequestration[J]. J Med Imaging, 2011, 21(11):1763-1767. DOI:10.3969/j.issn.1006-9011.2011.11.045.
  - 29 Gerle RD, Jaretzki A 3rd, Ashley CA, et al. Congenital bronchopulmonary-foregut malformation. Pulmonary sequestration communicating with the gastrointestinal tract[J]. N Engl J Med, 1968, 278(26):1413-1419.
  - 30 Heithoff KB, Sane SM, Williams HJ, et al. Bronchopulmonary foregut malformations: a unifying etiological concept[J]. AJR Am J Roentgenol, 1976, 126(1):46-55.

(收稿日期:2017-01-28)

**本文引用格式:**贾慧敏. 小儿肺隔离症的病因与解剖学研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2018, 17(5):325-327. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2018.05.002.

**Citing this article as:** Jia HM. Pathogenesis and anatomy of pulmonary sequestration in children[J]. J Clin Ped Sur, 2018, 17(5):325-327. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2018.05.002.