



CrossMark

毛细血管扩张性共济失调症多学科呼吸管理

Jayesh M. Bhatt¹, Andrew Bush², Marjo van Gerven³, Andreea Nissenkorn^{4,5}, Michael Renke⁶, Lian Yarlett⁷, Malcolm Taylor⁸, Thomy Tonia⁹, Adilia Warris¹⁰, Stefan Zielen⁶, Shairbanu Zinna¹ and Peter J.F.M. Merkus³

附属机构：¹Nottingham Children's Hospital, UK Paediatric National Clinic, Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham, UK. ²Imperial College and Royal Brompton Hospital, London, UK. ³Dept of Paediatrics, Division of Respiratory Medicine, Amalia Children's Hospital Radboud, University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands. ⁴Rare Diseases Service and Pediatric Neurology Unit, Edmond and Lilly Safra Pediatric Hospital, Sheba Medical Center, Tel HaShomer, Israel. ⁵Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel. ⁶Dept of Allergology, Pneumology and Cystic Fibrosis, Children's Hospital, GoetheUniversity Theodor-Stern Kai, Frankfurt/Main, Germany. ⁷The A-T Society, IACR-Rothamsted, Harpenden, UK. ⁸School of Cancer Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK. ⁹Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland. ¹⁰Institute of Medical Sciences, University of Aberdeen and the Royal Aberdeen Children's Hospital, Aberdeen, UK.

通讯作者：Jayesh M. Bhatt, Nottingham Children's Hospital, Respiratory Paediatrics, East Block, QMC, Derby Road, Nottingham, NG7 2UH, UK. E-mail: jayeshbhatt@hotmail.com

摘要：

毛细血管扩张性共济失调症（Ataxia telangiectasia, A-T）是一种罕见的进行性多系统性疾病，其临床表现复杂多样，且随年龄而变化多端。毛细血管扩张性共济失调症病人常过早死于两种主要致死病因，即呼吸系统疾病和癌症。呼吸系统表现包括因免疫功能障碍导致的反复上下呼吸道感染；因神经变性性缺损导致的吞咽障碍而造成误吸；无效咳嗽；间质性肺疾病、肺间质纤维化等。营养不良是其重要合并症。申请放射学检查时，应该牢记一点，即该类病人的放射敏感性及其致癌风险升高。本声明旨在制定毛细血管扩张性共济失调症肺部疾病的国际化管理方案，其形成的基础，是在来自国家多学科诊所（national multidisciplinary clinics）的多个学科的专家经验性指导下，对该症肺部疾病多种临床表现的积极主动的监测和治疗实践。神经病变的管理不在本声明讨论范围。

前言：

毛细血管扩张性共济失调症（Louis Bar 综合征，OMIM 208900）是一种常染色体隐性遗传性疾病，由 ATM 基因（ataxia telangiectasia mutated）11q22.3 突变造成。该基因表达广泛，其编码的一种蛋白激酶（ATM 激酶），在控制 DNA 双链裂解性修复中起关键作用。据欧洲罕见药品及罕见病登记网站（Orphanet is a European website providing information about orphan drugs and rare diseases. It contains content both for physicians and for patients.--译者注）估计，该病儿童平均发病率为 1/100,000^[1]。至少在英国，最可靠的估计发病率为 3/1,000,000^[2]。因此，医生往往对该病的治疗缺乏经验。该病在欧洲的发病率估计约为 1/150,000^[3]。

在欧洲，现有 410 例存活病人在欧洲免疫缺陷登记管理项下登记在册^[4]。面对毛细血管扩张性共济失调症病人或患儿家庭，医生希望了解必需的临床经验、专门知识、指导意见和正在进行的研究情况，以便进行适当的转诊。病人和专家能够获得适当的专家指导意见和建议，对于这一罕见疾病的管理非常重要。

毛细血管扩张性共济失调症是一种罕见的进行性多系统性疾病，其临床表现繁多复杂，且随年龄而变化多端（表 1）。

表 1 毛细血管扩张性共济失调症的临床表现

	继发于复发性/慢性感染和误吸的支气管扩张症
	间质性肺疾病
	闭塞性细支气管炎
	由吞咽不协调造成的误吸综合征
	机会性感染
	由脊柱侧凸、神经肌肉疾病或纤维化造成的限制性肺病
免疫缺陷	无临床表现
	不同程度
	通常为非进行性
	最常见为 IgA 及 IgG2 缺乏
	也可见总 IgG 及 IgE 降低
	多糖抗体反应差
	多种细胞免疫缺陷[T 细胞、B 细胞降低]
恶性肿瘤风险增加	主要是淋巴组织肿瘤[<16 岁]
	较年长病人可见淋巴组织或非淋巴组织肿瘤
神经系统*	小脑神经变性
	进行性小脑性共济失调
	动眼神经失用
	运动障碍：舞蹈症、肌张力障碍
其他*	眼、皮肤、肌肉毛细血管扩张
	加速衰老
	糖尿病

#：无肺毛细血管扩张；*：本文未讨论。

本病的临床谱可以非常多变，而个体间肺部疾病、免疫系统、神经系统等临床表现的严重性差异巨大，取决于 ATM 基因突变的严重程度和残留 ATM 激酶活性^[5]。最近有人提议，应当将毛细血管扩张性共济失调症（A-T）改称为毛细血管扩张性共济失调症基因突变综合征（ATM 综合征）。ATM 综合征代表了一组伴随多系统损害的神经变性性疾病，该组疾病由 ATM 蛋白或激酶活性丧失或降低引起^[6]。该综合征以表现为运动性疾病为特征，如小脑性共济失调、肌张力障碍、舞蹈病、肌阵挛等，伴随系统性异常，如免疫缺陷、恶性肿瘤、眼皮肤毛细血管扩张及 α -甲胎蛋白水平升高。该病大多数患者常在其 30 岁至 40 岁年龄段表现出共济失调症状。评估有共济失调症状的年幼儿童，重要的第一步是检测 α -甲胎蛋白。接下来通过基因检测鉴定突变以确立诊断，测量 ATM 基因产物即蛋白激酶 ATM。这种诊断试验可能只见于某些专门的实

验室。

毛细血管扩张性共济失调症病人常过早死于两种主要致死病因，即呼吸系统疾病和癌症。某项最低估测，15-19岁的白种病人年死亡率为19.5/1000，据报道，非洲裔美国病人高出3倍^[7]。在两项大型队列研究中，一项前瞻性研究（中位死亡年龄由修正的Kaplan-Meier生存曲线加以估测）及一项回顾性研究，中位生存期分别为25岁、19岁。死亡年龄范围广泛。前瞻性研究的25%、75%百分位死亡年龄为18岁、28岁；而回顾性研究的25%、75%百分位死亡年龄为14岁、28岁。在这两项队列研究中，预期寿命与神经系统损害相关性不强^[8]。法国大型登记调查表明，毛细血管扩张性共济失调症病人的预后自1954年以来没有变化，按照Kaplan-Meier生存曲线估测，20年生存率报告数据为53.4%^[9]。

本文范围：

本文讨论审核毛细血管扩张性共济失调症呼吸系统方面的病变，包括慢性复发性感染、支气管扩张症、间质性肺疾病；与毛细血管扩张性共济失调症相关的免疫缺陷；由吞咽障碍导致的误吸综合征。共济失调本身及生长迟缓不在本文讨论范围。

本文目的在于对肺部疾病的表型加以分类，检查自然病史，描述现行的最佳监测手段，以及提供针对肺部疾病多方面的最佳治疗策略。目前没有关于毛细血管扩张性共济失调症肺部并发症治疗的随机对照研究。本文旨在作为一部共识声明，就当前的证据及最佳实践加以总结，目的是安排未来的转化性、流行病学及临床研究工作日程。相应地，本文无法应用GRADE评分系统（GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation）（<http://taskforces.ersnet.org/about-task-forces/item/how-to-apply-for-ers-funding>）对证据进行正式评估。

方法：

该ERS多学科工作组由多领域有经验的专家（包括呼吸系统、感染性疾病、免疫学、神经病学及遗传学领域，理疗师，及一名语言训练师）、来自英国毛细血管扩张性共济失调症国家慈善机构的病人代表（L. Yarlett，一位年轻毛细血管扩张性共济失调症病人的父母，毛细血管扩张性共济失调症社团托管委员会主席）组成。

毛细血管扩张性共济失调症的呼吸疾病表型：

发病学，自然病程，体检：

主要有三种公认的肺疾病表型：1) 免疫功能不全导致反复上下呼吸道感染，后者反过来可以引起支气管扩张症；2) 伴有因神经变性所致吞咽功能障碍和咳嗽机能不全的肺疾病，前者可增加误吸危险，从而也引起或加重支气管扩张症；3) 间质性肺疾病/肺间质纤维化。

上述所述不同表型间，初始首发症状存在较大重叠。譬如，慢性或间歇性胸闷，伴有咳嗽、咳痰；上述症状可因咳嗽机制受损，导致气道清除痰液困难造成，或与免疫缺陷造成继发感染有关，也可因误吸造成。相反，间质性肺疾病常常引起干咳，伴随气短、肺部啰音、低氧血症、杵状指，而无呼吸道病毒或细菌感染的征象。

免疫缺陷:

免疫缺陷是多因素的,伴有循环 T、B 细胞数减少(由胸腺输出减少及凋亡增加所致)以及淋巴功能障碍(抗原受体库受限, B 细胞类别转换异常,幼稚 B、T 细胞内环境紊乱所致),两者均对表型的形成构成影响^[10,11]。抗体缺乏的严重程度不同,与幼稚 B、T 细胞内环境紊乱有关,可能是 V(D)J 基因片段重组关联的 T 细胞、B 细胞产生数目减少的结果,其结果是 T 细胞、B 细胞抗原受体库受限。T 细胞依赖性记忆性 B 细胞数目也有减少^[11]。最常见的体液免疫缺陷是血清 IgA 及 IgG₂ 显著减少或缺乏,针对疫苗的抗体反应受损^[12]。尽管经典毛细血管扩张性共济失调症病人的某一亚群(≤10%)具有早期发病的严重低丙种球蛋白血症^[13]及 IgM 水平升高^[14],血清 IgG 水平可能正常,即便某些 IgG 亚类减少。IgM 水平升高的毛细血管扩张性共济失调症病人病情较其他病人更为严重^[12]。IgG₂ 或 IgG₄ 减少的病人更易发生呼吸道感染^[15]。经典毛细血管扩张性共济失调症病人存在两个截断性突变,其结果是 ATM 激酶活性完全丧失;而较轻症表型的毛细血管扩张性共济失调症病人至少存在一个错义突变或剪切点突变,其结果是 ATM 激酶活性部分存在(见“表型与基因型相关性”一章)。变异型毛细血管扩张性共济失调症病人发病较晚,抗体缺陷较轻^[5,10,11]。

毛细血管扩张性共济失调症病人的细胞免疫也受到影响:胸腺发育异常, Hassall 小体及皮质髓质分化缺失;迟发变态反应或针对有丝分裂原的淋巴增殖反应受损;CD4 淋巴细胞进行性减少^[16]。T 淋巴细胞减少是毛细血管扩张性共济失调症病人常见的实验室所见,但其临床意义尚不清楚。而且,毛细血管扩张性共济失调症病人并未显示对典型机会致病菌如耶氏肺孢子菌存在易感性,原因也不太清楚。

对免疫接种的反应:

常规儿童期免疫接种,包括加强型活病毒疫苗接种,通常已经在诊断毛细血管扩张性共济失调症之前及/或认识到毛细血管扩张性共济失调症相关免疫缺陷之前完成^[12]。有关毛细血管扩张性共济失调症病人接种活病毒疫苗后发生毒副反应的报告非常罕见,而且多半能够良好地耐受^[17]。

毛细血管扩张性共济失调症病人能够针对常规儿童型(结合)疫苗,如白喉及破伤风疫苗,产生保护性抗体。但针对 23 价肺炎链球菌疫苗(PPV)的免疫反应却存在差异。Nowak-Wegrzyn 等^[12]报道,69%的病人接种肺炎链球菌疫苗后,检测的所有血清型抗体均达到了保护性水平。但其他研究却报道,接种肺炎链球菌疫苗后抗体反应较差^[18,19]。针对 7 价肺炎链球菌结合疫苗(PCV)的免疫反应非常充分,接种后所有 7 种血清型抗体水平较基线值高出 2-7.5 倍^[20]。PCV 接种后应用后续复强剂量 PPV 可以增强针对 23 价肺炎链球菌疫苗的抗体反应,尽管在毛细血管扩张性共济失调症病人组(较基线值增加 1.5-7 倍)较之对照组(较基线值增加 9-34 倍)人群肺炎链球菌抗体滴度较低^[19]。

通常给所有毛细血管扩张性共济失调症病人及其近亲属密切接触者注射灭活流感疫苗;没有关于经鼻滴入的流感病毒减毒活疫苗的资料。但如上所述,毛细血管扩张性共济失调症儿童能够耐受其他病毒减毒活疫苗^[12]。通常甚至给那些接受免疫球蛋白替代治疗的病人使用减毒活疫苗,因为静脉用免疫球蛋白可能不含有针对季节性流感病毒抗原的特异性抗体^[16]。水痘带状疱疹疫苗(VZV)也应用于那些未曾罹患过麻疹而无免疫反应者,以及那些非重度免疫功能不全者。对于重度免疫抑制者通常需要采用水痘带状疱疹疫苗(VZV)免疫球蛋白及阿昔洛韦进行暴露/接触后预防^[16]。人类乳头瘤病毒疫苗是一种灭活疫苗,鉴于针对乳头瘤病毒存在明显的异常反应而导致皮肤疣形成,以及对恶性疾病包括癌症呈现普遍易感,理论上该疫苗对毛细血管扩张性共济失调症女孩尤其重要。卡介苗通常不作为常规应用,但对于那些结核病暴露/接触高风险人群可以考虑(取决于来自结核病流行国家的病人的地域及起源),除非存在显著的 T 淋巴细胞减少^[21]。

实验室异常所见及临床感染:

Nowak-Wegrzyn 等^[12]发现, 呼吸道感染频率与 IgG、IgA、IgG 亚类缺乏之间不存在相关性。

感染的类型:

几项回顾性病例报告(发表的文献^[8,15,20,22]及未发表文献[个人通信: S. Zielen, 变态反应、肺脏病及囊性纤维化科, 儿童医院, Theodor-Stern Kai 歌德大学, 法兰克福/迈因, 德国])表明, 毛细血管扩张性共济失调症病人复发性及慢性上下呼吸道感染发病率高, 且下呼吸道感染发病率随年龄增长而升高。上述报告中关于复发性感染的定义的确宽泛, 譬如, 每年 5 次以上(肺炎以外)反复呼吸道感染或每年发生一次肺炎^[23], 或每年冬季 3 次以上需要抗生素治疗的呼吸道感染, 或针对单次感染的严重或非典型反应^[10]。一项小型前瞻性研究的初步结果揭示, 毛细血管扩张性共济失调症儿童(年龄中位数 11 岁[5-25 岁])与年龄匹配的对照组之间, 在症状计分、发病次数、有症状天数、幼儿园或学校或工作岗位缺勤天数等方面, 存在高度统计学显著性差异。然而, 需要住院治疗的严重感染发病率却出人意料地低, 但毛细血管扩张性共济失调症病人的病毒感染后持续性咳嗽却非常多见(个人通信: S. Zielen)。

由放射学确诊的支气管扩张症多于发病头十年的末期作出诊断^[9,17,23]。在上述病例报告中, 支气管扩张症的发病率为 10%^[17]~47%^[23]。根据工作组成员的经验, 主动监测及积极的多学科治疗可以延缓支气管扩张症的发病, 并稳定其病情。

毛细血管扩张性共济失调症肺部疾病病原学:

并非所有研究均经微生物学确定感染^[9,10,12,22], 即便有条件进行微生物学鉴定, 样本性质却是多样化的(鼻咽吸出物、喉拭子、咳嗽拭子、痰液、支气管灌洗液、血液等)^[17,23,24]。通常每次就诊都要留取痰液进行涂片镜检和培养(有痰并能咳出的儿童)^[23], 或留取咳嗽拭子(不能咳出者)^[23]。对于呼吸道症状突出而微生物学结果阴性的无痰病人, 有时需要进行诱导痰或支气管灌洗(属于侵袭性检查, 作为最后手段)^[23]。

病毒:

呼吸系统感染常见于毛细血管扩张性共济失调症幼年期^[12,23], 尽管难以确定是否叠加存在对早期病毒感染的正常年龄相关易感性。即使是非计划的非急诊就诊, 也能检出普通呼吸道病毒^[24]; 然而, 病毒感染在毛细血管扩张性共济失调症中的作用和影响尚待确定。

细菌:

毛细血管扩张性共济失调症的肺部感染通常见于较年长儿童, 且多为常见细菌性病原体感染, 如流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌等。研究发现, 年轻毛细血管扩张性共济失调症病人的气道容易定植金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌或肺炎链球菌, 而随着时间延长, 上述定植菌被类黏液铜绿假单胞菌所取代^[12,17,23,24]。

机会性感染:

机会性感染不常见于毛细血管扩张性共济失调症病人。大多数病例报告未发现机会致病菌的证据, 即便见于报告, 也甚为罕见^[9,12,17,24]。

因此, 毛细血管扩张性共济失调症病人的呼吸道微生物学不同于其他原发性免疫缺陷者, 而更近似于囊性肺纤维化病人的微生物学所见^[17]。其他与囊性肺纤维化病人所见相似之处包括罕见感染性病原体的全

身播散、未见机会性感染，以及常见因复发性肺部疾病导致的支气管扩张和气胸^[17,23]。

免疫缺陷是否进展？

毛细血管扩张性共济失调症病人的免疫系统可能从出生起就不正常。目前为止只有几例伴有进行性免疫缺陷的病例报告^[25,26]。一项回顾性研究发现^[12]，随着时间延长，免疫球蛋白缺陷症的患病率没有差异。随着年龄增长，毛细血管扩张性共济失调症病人的免疫异常的发病频率及严重程度并未随之增多或加重，而且，通常对于绝大多数病人而言，免疫缺陷的严重程度（从临床及免疫学血清标志物两个方面^[11]）看起来没有显著恶化。如果复发性呼吸道感染发生在（生命的）较晚阶段，那么可能要用其他致病因素（如咳嗽/吞咽困难、神经肌肉异常、基础肺部疾病等）加以解释^[27]。

免疫替代与预防性抗生素治疗：

关于预防性抗菌治疗及免疫替代治疗，尚未进行安慰剂对照的临床研究。

抗生素：

呼吸道感染影响毛细血管扩张性共济失调症病人的生存预期，而且是该症一个独立的致死危险因素。不同医生在给毛细血管扩张性共济失调症病人开具抗生素处方上存在很大差异。一项大型注册研究^[9]显示，预防性抗生素治疗（有效针对荚膜型细菌，如流感嗜血杆菌、肺炎链球菌）可能对疾病早期阶段有益，但这是基于来自其他免疫缺陷性疾病的一种推断。医生遵照不统一的、非循证医学的标准，为很高比例（74%）的毛细血管扩张性共济失调症儿童开具预防性抗生素治疗^[24]。一项纵向随访研究（平均随访期为 5 年）发现，44 例病人中有 30 例（68%）为了降低呼吸道细菌感染频率和严重程度而较早地开始了预防性抗生素治疗^[27]。在美国，有慢性呼吸道症状并曾长期应用大环内酯类抗生素的毛细血管扩张性共济失调症病人，所占比例较低（存活的 36 例毛细血管扩张性共济失调症病人中有 12 例，因呼吸道疾病死亡的 65 例毛细血管扩张性共济失调症病人中无一例）；然而，缺乏关于没有慢性呼吸道症状的毛细血管扩张性共济失调症病人的比较资料^[17]。

没有设对照的临床研究提供关于毛细血管扩张性共济失调症病人彻底清除铜绿假单胞菌定植及感染的证据^[24]。有趣的是，临床医生似乎更偏向于采用针对囊性肺纤维化的方法，使用口服环丙沙星联合雾化吸入粘菌素进行治疗。对于那些病情较为严重的病人，常常采用联合静脉输注抗铜绿假单胞菌活性的抗生素。

当呼吸道感染负担加重时，需要在个体化基础上进行预防性抗生素治疗，但应当牢记微生物耐药性和毒副作用。

免疫球蛋白替代：

决定进行免疫球蛋白替代治疗的临床前提是，毛细血管扩张性共济失调症儿童有反复呼吸道感染病史，而且经强化免疫特异性抗体反应低^[16]。血清 IgG 浓度达到其年龄段的底线且对儿童疫苗产生保护性抗体反应，同时没有严重或复发性感染病史的毛细血管扩张性共济失调症儿童，无需接受替代治疗^[12]。因此，接受替代治疗者所占比例有较大差异（表 2）。

表 2 毛细血管扩张性共济失调症病人免疫球蛋白替代疗法

研究设计 ^[参考文献]	病人例数 n	接受免疫球蛋白替代疗法的例数 (%)
回顾性调查 [10]	80	12.5*
回顾性调查 [12]	100	13

回顾性调查 [9]	15	60
回顾性调查 [27]	240	34.8**
回顾性调查 [28]	44	15.9
回顾性调查 [10]	100	18.8

*: 占存在无义突变病人的 17%; **: 占支气管扩张症病人的 75.6%

来自美国的病例报告显示^[12], 接受静脉免疫球蛋白替代治疗的起始中位年龄为 4 岁 (1.9-10.7 岁)。复发性呼吸道感染的发病频率减少、病程缩短、严重程度降低^[12,23], 所有儿童在应用免疫球蛋白后总体幸福感提高^[23]。补充性输注免疫球蛋白与毛细血管扩张性共济失调症病人较低的 FVC% 预计值有关。这种关联可能是由于那些存在较为严重免疫缺陷的病人呼吸道感染复发率更高, 从而使其肺功能更差。这是一种显而易见的偏差, 因为较为严重的病人才接受静脉免疫球蛋白治疗^[28], 也正如 Noordzij 等的病例报告^[13], 后者包含了高 IgM 及严重免疫缺陷的毛细血管扩张性共济失调症病人。上述发现提示, 识别肺功能较差的高风险组可能有助于指导对毛细血管扩张性共济失调症病人的护理, 改善其临床结局。如果需要考虑免疫球蛋白替代治疗, 大多数医疗中心采用皮下注射法, 这也是目前给严重免疫缺陷症病人所推荐的方法^[29-31]。

间质性肺疾病:

97 例有慢性呼吸系统症状或肺部疾病 (被列为致死性病因) 的毛细血管扩张性共济失调症病人中, 25 例 (25.8%) 表现为间质性肺疾病^[32]。在其肺部疾病发病前, 这些病人中没有人出现感染的证据。许多人此前曾被当作癌症进行治疗。间质性肺疾病发病的平均年龄为 17.5 岁 (9-28 岁)。症状和体征出现在放射学证据之前, 包括干咳 (25 例中 21 例)、气短 (25 例中 12 例)、发热 (25 例中 11 例)。具有 1 个月以上咳嗽、气短、发热及听诊异常的 10 例病人, 放射学上均有间质性改变。没有一例在抗生素治疗后出现持久的临床改善。间质性肺疾病可以在没有明显免疫缺陷的情况下出现。毛细血管扩张性共济失调症病人的间质性肺疾病组织学类型不符合 ATS/ERS 分类中特发性间质性肺炎的某一特定类型, 而是表现为一种独特的间质性肺疾病类型。毛细血管扩张性共济失调症病人的间质性肺疾病在组织学上独具特征, 独特地表现为肺纤维化和伴随淋巴细胞或淋巴组织细胞浸润的慢性炎症, 以及出现不典型上皮及间质细胞, 后两者具有大而深染的多形性细胞核。支气管肺泡灌洗液内含有 >70% 淋巴细胞, 20% 巨噬细胞, <5% 中性粒细胞, 未发现嗜酸性粒细胞和肿瘤细胞^[32]。关于对激素治疗的反应以后讨论^[32]。

由于症状体征无特异性, 所以临床检查对间质性肺疾病的诊断意义不大。肺功能检查呈限制性改变可能提示存在间质性病变。对于有肺部症状、经强有力抗生素抗感染治疗阴影未完全消退的毛细血管扩张性共济失调症病人, 进行胸部放射学扫描 (图 1) 通常被认为是可取的。因为不进行影像学检查的影响远小于对于该放射剂量下对病人造成组织损伤的任何担心。同样地, 甚至 HRCT (图 2) 通常也被认为是可取的 (尽管 MRI 可能成为备选技术, 见以后的讨论), 常作为肺活检前确诊间质性肺疾病的前期手段。然而, 某一诊断步骤如肺活检的获益应当与其麻醉和手术风险相权衡 (见随后的放射学诊断和治疗章节)。



图 1 一例毛细血管扩张性共济失调症病人的胸部平片显示双肺底部弥漫性间质性改变

毛细血管扩张性共济失调症病人间质性肺疾病及肺纤维化的病因及发病机制尚不清楚。可能多种潜在的激发因子/致病因素参与发病，包括非典型病原体或病毒感染及慢性误吸，以及免疫缺陷本身的作用（间质性肺疾病在免疫缺陷部分被充分描述，虽然病理上更为典型地表现为滤泡性细支气管炎-淋巴细胞性间质性肺炎的一部分）。在最大的一项病例报告中^[32]，未发现间质性肺疾病的发病与异常的免疫球蛋白水平之间的相关性。那些接受化疗的病人，看起来属于不同的间质性肺疾病类型（以肺纤维化为主）。

只有在病程早期进行全身激素治疗才与临床及影像学改善有关。25 例间质性肺疾病病人中 19 例在发病后 24 个月内死亡。出现肺间质性改变 1 年以上方才接受全身激素治疗的病人没有一例存活，而截止到评估时，7 例接受早期激素治疗者中 5 例仍然存活。因此，需要对间质性肺疾病高度警惕，以便及时给予早期积极治疗。激素治疗的获益需要与其潜在副作用如诱发或加重糖尿病、骨质疏松相权衡。骨质疏松可能继发于营养差及过早限制于轮椅生活。动物实验表明，ATM 缺陷因为减少骨形成和增加骨吸收^[33]或加速细胞衰老^[34]而导致形成小鼠骨质疏松表型。

毛细血管扩张性共济失调症病人弥漫性肺疾病（可能与间质性肺疾病相似）的其他非感染性病因包括继发于淋巴瘤的肺实质侵犯^[35,36]和恶性肿瘤化疗所致的肺纤维化^[37]。有关毛细血管扩张性共济失调症病人接受化疗药物如博来霉素导致肺功能迅速下降的风险，已经有详细描述。其原因可能是损伤修复机制存在缺陷^[38]。因为上述药物对培养的毛细血管扩张性共济失调症纯合子细胞具有离子化放射效应，在应用于毛细血管扩张性共济失调症病人时需要特别谨慎，除非确实必要^[39]。据报道，淋巴细胞性间质性肺炎是毛细血管扩张性共济失调症病人发生弥漫性肺疾病的另外一个原因，且激素治疗有效^[40]。

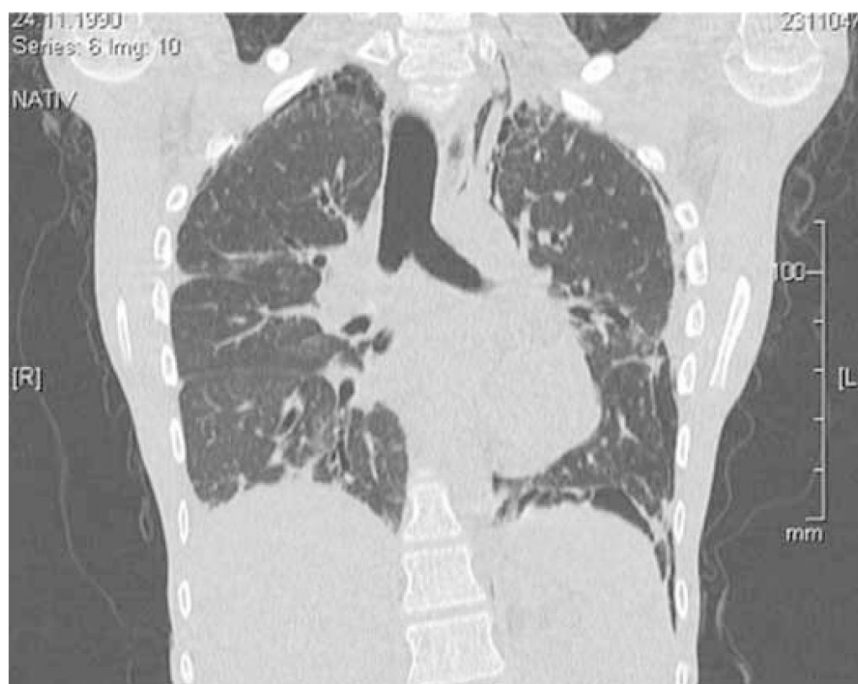


图 2 一例毛细血管扩张性共济失调症病人的胸部 CT 显示双肺底部弥漫性间质性改变及小叶间网织样密度增高，伴小叶间间隔增厚，右下叶支气管扩张。注意在放射成像过程中尽可能采用最低剂量，并排除放射线过敏。

呼吸系统监测：

肺功能检查需要用力 and 配合，神经系统的侵犯^[41]使得毛细血管扩张性共济失调症病人难以获得可靠的可重复性结果。然而，几位研究者发现，通过对肺功能检测进行适当修正，可以获得可靠的重复性良好的结果，用以追踪毛细血管扩张性共济失调症病人肺功能随时间延长的下降率情况^[23,28,41-43]。

标准肺功能：

当病人进行用力呼气动作时稳定头部、夹紧颊部，以及优化口件的切合度和评估系统漏气情况，可以改善肺功能检测结果的重复性。这样，绝大多数毛细血管扩张性共济失调症青少年都能够完成肺功能检测而无需太多校正^[41]。流量-容积曲线确实能够达到推荐的重复性标准，但常常不能达到用力肺活量检测时的其他推荐标准^[43]而低估肺功能状况。

McGrath-Morrow 等^[41]发现，进行肺功能检测的大多数毛细血管扩张性共济失调症青少年，其 FRC 正常、TLC 接近正常、RV 增高、VC 降低、最大呼气压力降低，表明存在呼气肌力减退和/或配合不佳，难以呼气至 RV 位。由于 FRC 的测定只需被动配合，因此被认为是那些不能进行最大吸气呼气动作者最可靠的检查方式。因为 VC% 预计值与 FRC% 预计值之间无相关性，绝大多数毛细血管扩张性共济失调症青少年的 VC% 预计值降低可能表明整个呼气过程呼气困难（即呼气肌力减退或配合欠佳）而非肺容量减少。由于毛细血管扩张性共济失调症青少年的 FRC% 预计值通常是低的，在对序列肺功能结果解读时，应以其个人基线值为最佳参照，而非参照正常预计值^[43]。Berkun 等^[42]对较年幼{中位年龄为 8.8 岁（3.7-19.3 岁）}的毛细血管扩张性共济失调症儿童进行了队列研究。该研究发现，大多数病人的流速达峰时间较正常值延长 3-4 倍（250-350ms vs 正常值 70-80ms）。这种呼吸初始过程的延迟，可能不是阻塞性肺疾病本身所致，部分是神经功能障碍的结果，以及呼气启动前的处理过程延迟。因为（年轻的）毛细血管扩张性共济失调症病人

呼气时程常常不超过 1s, FEV1 (第一秒用力呼气量) 可能不能作为反映这一特殊人群支气管阻塞的准确参数, 而 FEV0.5 可能是更好的参数^[43]。

一小部分毛细血管扩张性共济失调症病人存在阻塞性或混合性通气功能障碍^[23,28,41,42]。当在基线流量-容积环上观察到可重复的阻塞性改变时, 应进行支气管扩张剂可逆性试验, 以确定支气管扩张剂及可能包括吸入性激素是否有效。作为一种非侵袭性方法, 脉冲振荡法可以测量气道阻力, 可作为一种选择用于不能可靠地进行肺量计检测的儿童。

造成阻塞性改变的可能原因包括因呼吸配合差导致肺功能检测未达最佳标准, 存在支气管扩张症, 因误吸或非误吸原因造成感染累及小气道, 哮喘或其他气道合并症。

不能完全呼气至 RV 位及呼气时间短可以造成 FVC 降低、FEV1/FVC 比值升高, 而表现为限制性通气障碍。如果疑诊限制性通气障碍, 需要通过评估 TLC 及其他静态肺容量参数 (采用体描仪或气体稀释法) 加以确定。然而, 由于许多病人依赖轮椅生活, 无法进行所要求的呼吸动作, 因此体描仪常常不是一种可行的选择。如果有条件, 氦气稀释法无需用力配合, 可以作为检测肺容量的一种选择^[44]。

造成限制性改变的可能原因包括因呼吸配合差导致肺功能检测未达最佳标准, 骨骼肌疲劳, 吸气肌功能障碍, 间质性肺疾病及矽肺, 或胸廓畸形。

McGrath-Morrow 等^[28]探讨了几种与毛细血管扩张性共济失调症病人肺功能较差有关的潜在因素。他们发现, ≥ 11 岁的女性, 染色体断裂比例较高且需要补充 γ 球蛋白的男性, FVC% 预计值较低, 而体重指数 (BMI) 百分值或胃管营养支持与低 FVC% 预计值无关联。下列观察结果为此提供了进一步佐证, 25 例病人中的一个亚组, 经平均 2 年期的一次以上肺功能检测, 肺功能无明显恶化。

气体交换:

有时需要考虑进行肺一氧化碳弥散量 (DL_{CO}) 测定, 尤其需要提供气体交换障碍的证据以评估是否存在间质性肺疾病。然而, 重度毛细血管扩张性共济失调症病人伴有严重的神经变性性功能障碍, 这类试验, 尤其一口气法 DL_{CO} 测定可能并不可行; 可能需要采用重复呼吸法。因此, 在密切监测诸多重点指标上存在争议, 比如临床状况 (呼吸频率、呼吸用力情况、听诊)、静息状态下经皮氧饱和度监测 (有条件时, 进行运动过程中及夜间监测)。

通过评估毛细血管血液气体或潮气末二氧化碳浓度监测伴有中重度肺部疾病的年轻成人 II 型呼吸衰竭恶化情况。8 例病人于平均 10 岁左右出现慢性呼吸功能不全 (动脉血氧分压 78 \pm 5mmHg)。2 例诊断肺泡低通气 (动脉血二氧化碳分压平均值 <52mmHg; 正常值 35-45mmHg) ^[23]。

缺乏对毛细血管扩张性共济失调症病人外周气道功能的研究。

睡眠相关呼吸障碍:

随着神经性病变的进展和肺功能储备的下降, 睡眠呼吸障碍成为十几岁青少年后期呼吸疾病的一部分。McGrath-Morrow 等^[45]对 12 例平均年龄 16 岁 (13-20 岁) 的毛细血管扩张性共济失调症青少年进行了夜间多导睡眠监测。所有病人均受限于轮椅生活, 中位 FVC 为 44% 预计值 (16-82% 预计值)。绝大多数病人睡眠过程中出乎意料地存在不频发的部分或完全上气道阻塞及夜间最小限度的低氧血症。病人的睡眠效率切实降低, 部分原因可能是其神经病变所致。与囊性肺纤维化病人不同, 未发现 FVC 与睡眠效率降低之间存在相关性。囊性肺纤维化病人睡眠中断的强度与 FEV1 降低的严重程度相关, 但与夜间低氧或低通气的程度没有直接相关性^[46]。没有关于无创通气用于毛细血管扩张性共济失调症睡眠呼吸障碍的研究, 但从其他神经肌肉性疾病推断, 如果存在气体交换异常或睡眠片段化的证据, 应当考虑实施氧疗或无创通气支持^[44]。

咳嗽与粘液纤毛清除:

毛细血管扩张性共济失调症的进行性神经功能下降可能归因于肺部疾病某些方面的异常。为了产生有效的咳嗽以清除气道分泌物,需要协调而最大化的吸气及呼气努力。呼吸动作及咳嗽动作涉及周期性肌肉动作,后者需要小脑协调(该协调机制在毛细血管扩张性共济失调症病人受到损害),很可能(除肌无力之外)肌肉控制机制受损加重了肺功能的下降。因神经功能下降所致的呼吸肌功能异常,可造成潮气量下降、无效咳嗽^[41]。研究发现,最大呼吸肌功能下降是毛细血管扩张性共济失调症病人疾病进展和发生呼吸衰竭的标志^[41]。由于上气道及呼吸肌系统损害所致的肺部疾病,其临床指征可能包括慢性虚弱或咳嗽不协调及呼吸疾病的迁延不愈或难以复原。受限于轮椅生活的毛细血管扩张性共济失调症病人缺乏锻炼,也是其肺功能恶化的一个原因。

有神经肌肉无力的儿童及青少年中,吸气相肺活量 $<1.1L$ 者因下呼吸道感染住院的风险增加^[44]。因此,肺活量测定可作为呼吸肌肌力的替代标志。从这个角度说,毛细血管扩张性共济失调症病人可以看作是与其他疾病以大致同样的方式造成了神经肌肉损害,比如杜氏(Duchenne)肌营养不良症(DMD)及脊髓性肌肉萎缩症,尽管(除肌无力以外)不协调性及疲劳是造成毛细血管扩张性共济失调症病人肺部疾病的更为显著的病因。

最大吸气及呼气压力(分别为MIP、MEP)评估是反映呼吸肌肌力及协调性的公认的标志^[47]。

呼吸肌肌力训练(RMST)目标在于,当疾病进展导致呼吸状况恶化,出现协调障碍、咳嗽机制受损、粘液纤毛清除能力下降(因吞咽障碍而发生误吸)时,增加吸气肌及呼气肌产生力量的能力^[48]。与毛细血管扩张性共济失调症病人这方面相关的资料非常匮乏,但最近一项纵向研究,对11例毛细血管扩张性共济失调症病人和9例健康志愿者,评估了吸气肌肌力训练前后24周的肺功能、呼吸困难的主观感受、MIP、MEP及生活质量等。研究发现,吸气肌力训练有效地改善了毛细血管扩张性共济失调症病人的通气模式、肺容量、呼吸肌肌力及生活质量指标的健康及活力选项等。吸气肌力训练可能是毛细血管扩张性共济失调症病人药物治疗以外的一项有效的辅助治疗措施^[49]。呼吸肌力训练是否能改善吞咽安全性从而能减少误吸,正如在其他神经变性疾病的研究中所见,本研究未作评估^[50]。

反复感染和误吸可以使粘液纤毛清除能力受损,前两者均常见于毛细血管扩张性共济失调症病人。所造成的粘膜损伤及继发性纤毛运动障碍进一步损害分泌物清除能力。用于肺囊性纤维化及原发性纤毛运动障碍的气道清除理疗,可以调动和促进下呼吸道粘液的运动。改善肺清除能力和防止肺不张的措施很可能对毛细血管扩张性共济失调症病人有益,尤其是那些神经功能明显下降者,因为后者粘液纤毛清除及咳嗽清除能力均受到损害。当然,这些证据和经验是由其他慢性呼吸系统疾病推导而来,尽管不能认为其证据基础是主要的。这样的干预措施包括了胸部理疗、震荡阀(波动阀)疗法和咳嗽辅助装置。像治疗其他神经肌肉疾病一样,急性加重时需要加强治疗^[51,52]。与健康对照者相比,毛细血管扩张性共济失调症病人的吸气容量显著减少,且在咳嗽(能力)、用力肺活量位咳嗽、咳嗽峰流速、咳嗽峰流速与呼气峰流速比值及每次(咳嗽或用力呼吸)动作中达峰值次数(减少或降低)之前发生^[53]。另外,尽管咳嗽峰流速随年龄增加,与健康正常人相比,毛细血管扩张性共济失调症病人的年增加率显著减少。如此一来,与年龄相近的健康对照者相比,毛细血管扩张性共济失调症病人的咳嗽能力减弱,且随年龄而加重^[53]。一项小样本研究显示,咳嗽辅助装置(个人通信:I. Sarouk, The Edmond and Lily Safa Children's Hospital, Sheba Medical Center, Ramat-Gan, Israel.)可以获得一定程度的成功。该研究中,5例病人中有3例病人的FVC、咳嗽峰流速、呼气中段流速均有显著改善。

急切期待采用具有某种技术的理疗装置,能够在不可逆性肺结构破坏发生前优化气道清除机制或能力,尽管尚无确切证据基础提供专门的装置用于毛细血管扩张性共济失调症病人。多数专家通常向毛细血管扩张性共济失调症病人及其看护者建议进行某种形式的规律锻炼,即便年幼儿童尚能运动,或其肺功能及神经功能尚未转入下行轨迹。

还没有关于雾化吸入高渗盐水、重组人 DNA 酶、吸入性甘露醇以改善毛细血管扩张性共济失调症病人气道粘液运动的研究。一般说来，对于毛细血管扩张性共济失调症病人，因为存在神经病变，吸入疗法可能相对无效。从关于其他疾病（非囊性纤维化支气管扩张症或气道软化症）的研究推导可知，很可能但不确定的是，重组人 DNA 酶可能无效。雾化吸入高渗盐水或吸入性甘露醇可能对某些病人有益^[54]，而这一观点来自专门护理毛细血管扩张性共济失调症儿童的专家经验，以及针对这些治疗措施的临床观察（只有 1 例病人）结果。该临床观察进行了仔细的病例选择

毛细血管扩张性共济失调症中基因型与表型的关系：

一段时间以来已知毛细血管扩张性共济失调症病人免疫调节紊乱存在异质性，而 Fiorilli 等指出^[55]，ATM 蛋白的存在与缺失最充分解释了该病的临床异质性和免疫缺陷。新近的工作已经证实这一点，而且表明，因突变造成 ATM 激酶活性全部丧失且有临床病征的病人，与那些因拼接位点错漏或错义突变，造成一定程度正常激酶活性或突变残留激酶活性表达者相比较，明显更容易罹患复发性呼吸系统感染，且需要预防性抗生素治疗。上述结果提示，残存的少量 ATM 功能保护机体免于发生免疫缺陷^[10,11]。Micol 等^[9]在法国的一项大型注册研究中，按照 ATM 产物期望的功能活性将突变进行了分类。这些 ATM 产物的功能活性要么是完全丧失表达（A 类或无效突变），要么是表达下降或残留一些活性（B 类或亚效等位基因突变）。该研究发现，呼吸系统感染是 ATM 亚效等位基因突变病人死亡的主要危险因素，而那些完全丧失表达者在其幼年期即具有更高的患癌风险（主要是血液系统恶性肿瘤）。研究者假设，与那些具有无效基因突变者相比，呼吸系统感染增加了 ATM 亚效等位基因突变病人病死率；ATM 亚效等位基因突变病人癌症发病更晚或许可以解释这一点^[9]。然而，需要重视一点，即在一项大型队列研究中，发病早的儿童缺乏 ATM 蛋白，这表明在大多数毛细血管扩张性共济失调症儿童存在经典表型^[56]。

营养对肺部疾病及免疫功能的影响：

几项小型横断面研究显示，毛细血管扩张性共济失调症病人营养不良比例增高、身材短小、体重减轻（个人通信：E. Stewart et al. Nottingham Children's Hospital, UK Paediatric National Clinic, Nottingham University Hospitals, NHS Trust, Nottingham, UK.）^[56-59]。尽管很显然能量摄入适当，尤其直到青少年早期，很高比例（58%）的毛细血管扩张性共济失调症病人体重指数低于第三个百分位（the third percentile）{译者注：75%。按照四个象限表达百分位。}，这可能说明，由于氧化应激和炎症导致了基础代谢过高^[57]。随年龄增长，体重指数进行性下降（个人通信：E. Stewart 等）^[57,59]。营养不良的发病取决于营养平衡与营养需求之间的关系，如果毛细血管扩张性共济失调症病人吸收的摄入能量少于每日总的能量消耗，则要么出现体重减轻要么出现正常生长发育停滞。多种因素可导致生长发育障碍^[56,60]，包括神经变性、进食减少，同时疾病进展、吞咽困难或吞咽不协调，体质锻炼不足、体内激素变化、性腺机能减退、胰岛素抵抗、葡萄糖不耐受、胰岛素样生长因子-1（生长调节素 C）异常表达及胰岛素样生长因子结合蛋白-3 减少，感染及感染相关高基础代谢，等等。在囊性肺纤维化病人，肺部炎症可能与静息状态下基础代谢率增加有关。慢性肺部疾病的急性恶化增加静息状态下基础代谢率，炎症治疗后几周静息状态下基础代谢率回归基线水平^[61]；类似因素可能（未证实）与毛细血管扩张性共济失调症病人（的代谢率增加）有关。毛细血管扩张性共济失调症引起极端的胰岛素抵抗^[62]，但临床上糖尿病并不常见^[63-66]；在土耳其一项病例报告中，160 个身体发育迟缓的病人常见（胰岛素抵抗），但只有 2 例罹患显性临床糖尿病^[67]。尚不清楚糖尿病的存在是否能以某种方式影响肺部疾病，但围手术期管理中需要时刻牢记糖尿病的影响（讨论见后）。

基于简单测量（如体重、身高等）的人体测量数据评估，足以发现身体组成的变化。采用更精确的评估方法，生物阻抗法（个人通信：Pommering, Dept of Nutrition and Dietetics, The Royal Brisbane & Women's Hospital, Brisbane, Queensland, Australia.）^[59]体细胞质量（BCM）测定，发现毛细血管扩张性共济失调症病

人营养不良患病率很高（69%）。需要特别指出的是，3例按照人体测量数据标准属于超重或肥胖的儿童，经鉴定属于营养不良（n=2）或中度 BCM 消耗（depletion）（n=1），BCM 消耗随年龄而恶化，依此（BCM 消耗）鉴定，所有 9 岁以上参与调查者均存在营养不良^[59]。

营养状况恶化增加感染相关的发病率和死亡率^[68]。

儿童营养不良具有特殊意义，因其不仅影响体质发育，还可以影响肺发育^[69]。可能需要进行胃造口术以改善毛细血管扩张性共济失调症病人进餐次数相关的营养品质和营养数量，减少误吸相关风险，改善生活质量^[70]。

吞咽困难、误吸、胃食管反流及胃造口术：

延髓肌肉功能受损可以导致吞咽机能不全及慢性误吸，后者可引起和加重肺部疾病^[71,72]。罹患毛细血管扩张性共济失调症者，吞咽困难的问题常常于十几岁时出现^[72]。然而，与神经肌肉疾病如 DMD 及脊柱肌肉萎缩症不同，毛细血管扩张性共济失调症病人的误吸原因是吞咽动作不协调，致病因素复杂，而非单一的原发性肌无力。因小脑病变所致的共济失调、运动机能亢进、延髓机能不全等，所有这些因素都可引起口腔运动及吞咽动作不协调。按照工作组成员的经验，神经肌肉营养不良症病人表现为吞咽动作无力而出现粘稠食物协调性障碍（problems with thick consistencies）^[73]，而毛细血管扩张性共济失调症儿童表现为稀薄食物协调性障碍（problems with thin consistencies），这一点已经由电视荧光纤维镜吞咽研究（VFSS）评估证实^[71]。据后者报告，误吸最常见于较年长病人采用吸管摄入稀薄液体时。

咳嗽或进食堵塞提示存在吞咽机能不全和误吸。体重不增加可能是热卡过度消耗的指征，原因在于呼吸功增加或难以摄入适当的热量^[56-58]。

疲乏，虽然在临床研究中不能测量和难以描述，进而与误吸及无效咳嗽有关。毛细血管扩张性共济失调症病人常见口咽性吞咽障碍伴误吸，且在较年长病人（十几岁）呈进行性加重。吞咽障碍的发病与营养状况恶化同期出现，尽管在一项横断面研究中，无法证实或区别营养不良与吞咽障碍之间的因果关系^[71]。进食过程中出现或不出现咳嗽气道在吞咽过程中是否发生污染的可靠指征，71%的病人发生静默性误吸，需要电视荧光纤维镜检测发现。VFSS 是评估吞咽过程咽喉段潜在异常的金标准，这种潜在异常只能通过临床观察加以推断。经常需要通过放射学检查确定吞咽机能不全，以指导对毛细血管扩张性共济失调症病人治疗。关于这一点，工作组成员之间没有普遍的共识，有些人只是依赖于临床评估，包括进食过程中的观察和颈部听诊。为了捕捉吞咽障碍的模式同时减少放射暴露，推荐合理地使用 VFSS 检查方案^[71]。缩短 VFSS 检查时程，检查对象局限于以下毛细血管扩张性共济失调症病人，包括年长的（主要是 9 岁以上儿童）有口咽吞咽障碍征象者{如进食过程中或餐间咳嗽或窒息，过度流口水或进食时间过长（定义为平均>40 分钟）}和/或复发性呼吸道感染或用其他原因不能解释的体重百分位数下降或体重下降。每位病人进行电视荧光纤维镜检查的总时间平均不足 1 分钟（40-90s）。这相当于估计值为 0.1mSv（10mrem）的有效（放射）剂量（一次常规的胸部放射学检查释放的有效剂量为 0.02-0.04mSv）^[71]。全面地看，英国平均年自然背景放射剂量为 2.2mSv^[74]，或海平面水平每年~3mSv，更高海拔为 6mSV，如美国丹佛市^[75]。

由发音及语言治疗师定期复查至关重要，可以保证及时采用适当装置或设施改变日常进食方式，如淘汰稀薄饮食、放慢液体摄入速率及进食易咀嚼食物等。饮食过程中保持稳定的直立体位以避免颈部过短，这一点至关重要。不间断地关注误吸和/或适当的营养应当能够促使病人寻求胃造口插管术。在 Lefton-Greif 等^[70]的病例报告中，16%的病人因为非姑息性原因而接受了胃造口插管术。这项回顾性研究表明，在毛细血管扩张性共济失调症病人年龄较轻时进行胃造口插管术放置营养胃管是安全的，且护理满意度较好（喂食更容易）。虽然难以确定进行胃造口插管术的最佳年龄，但自 8 岁起体重、身高及 BMI z 计分开始出现明显下降（个人通信：E. Stewart 等）。儿童期发病，伴有可预期的疾病进展和吞咽机能受损者，早期放置营养胃管远较晚期放置获益更多^[70]。尽管毛细血管扩张性共济失调症病人放置营养胃管后不一定能看到体

重或 BMI z 计分的明显增加，以及其他严重静止性或进行性神经性疾病，健康相关生活质量计分几乎普遍得到改善^[70,76]。经过为期 6 个月、12 个月的观察，容易给药和喂食对绝大多数病人的健康产生了良好影响^[76]。另外，延迟进行胃造口插管术很可能带来更差的结局^[70,77]。

毛细血管扩张性共济失调症与脊柱侧凸：

尽管以往文献提及，毛细血管扩张性共济失调症病人常见脊柱侧凸，但没有关于其发病率及自然病史的系统性研究^[78]。严重的特发性脊柱侧凸（6.7/1000）也见于毛细血管扩张性共济失调症病人的直系血亲^[79]，且因为毛细血管扩张性共济失调症携带者乳腺癌患病风险增加而可能有某种相似的解释。来自诺丁汉诊所的资料显示^[21]，80 例病人中有 18 例（22.5%）存在明显的脊柱侧凸。绝大多数有脊柱侧凸的病人为经典型毛细血管扩张性共济失调症；18 例有脊柱侧凸的病人中只有 2 例（11.1%）为非典型毛细血管扩张性共济失调症。作出脊柱侧凸诊断时的年龄范围为 5-19 岁，男女均常见；18 例中有 3 例（16.7%）为严重侧凸，其中 2 例需要行脊柱手术治疗。

因此，随着神经性疾病的进展，青少年脊柱侧凸更为常见，病人需要在轮椅上度过漫长的时间，因而容易依靠同一侧肘部支持，尽管不可能说是否存在因果关系，或反向因果关系，或单纯伴随关系。脊柱侧凸从轻度至重度，表现多端。在进行性神经肌肉疾病中发现，脊柱侧凸加重限制性肺疾病，原因是“负荷”即呼吸力学改变与“泵”即呼吸肌肌力之间的不平衡所致^[80]。尽可能长时间地维持辅助步行（比如使用步行器而非轮椅）可能阻止脊柱侧凸的发生以及肺功能的下降，但需要更进一步的研究支持或证实该临床观察结果。

毛细血管扩张性共济失调症诊断性放射治疗的风险：

罹患各类型毛细血管扩张性共济失调症的病人通常对治疗剂量的电离辐射不敏感^[81]。体外实验中，来自毛细血管扩张性共济失调症纯合子病人的纤维母细胞和淋巴母细胞显示对电离辐射及一些类放射性自由基释放剂的敏感性增加^[82,83]。细胞或染色体对放射的敏感性增加构成了某类诊断试验之一的基础，这类诊断试验用于诊断毛细血管扩张性共济失调症，具有高度敏感性和相当特异性^[84]。现有关于毛细血管扩张性共济失调症病人放射敏感性的证据，是基于确定毛细血管扩张性共济失调症诊断前，对其进行癌症放疗的临床观察所得。毛细血管扩张性共济失调症儿童接触/暴露于治疗剂量电离辐射，因放疗严重副作用而导致死亡。然而，没有关于诊断性放射检查及 CT 扫描对毛细血管扩张性共济失调症病人毒副作用的资料。在缺乏任何证据的情况下，多数工作组成员按照一种实用的方法使用诊断性放射检查和 CT 扫描。因此，为达到诊断目的，如为避免延误诊断和必要的治疗而进行的脊柱侧凸评估，可进行单次放射检查。临床医生和放射专家应当考虑每项研究的利弊，将放射暴露量尽可能降至最低；应当避免反复放射学检查，因为一般人群在早年即便是诊断剂量放射线暴露也与儿童期白血病风险增加有关^[85]。

CT 扫描在评估肺病变方面极为卓越，但其弊端是放射暴露，尽管技术革新使暴露量减少^[86]。有时采用单次低剂量扫描，尤其疑似间质性肺疾病时。因为放射剂量直接与受照射部位体积成比例，对特定部位的限制扫描能进一步减少剂量。应当尽可能采用最小放射剂量。有时需要考虑采用非放射线成像技术，如 MRI 扫描或胸部超声（后者主要用于胸膜疾病）。MRI 不专门用于肺部，是因为不能观察充气的肺泡；然而，对于病变的肺，如部分肺不张或肺实变、支气管扩张及支气管壁增厚^[87]、肺泡出血^[88]等，可以在 MRI 图像上显示为非特异性气腔充填性病变，类似于 CT 扫描所见，因而能够提供类似于 CT 扫描的信息而不增加放射暴露；这些诊断方法正越来越多地被采用。弥散加权成像 MRI 技术，被证明是用于检测多种免疫缺陷性疾病肺病变的可靠技术^[89,90]。对于中度至重度支气管和肺实质病变，CT 扫描与 MRI 所见有可比性。最近的研究首次表明，即便是用于毛细血管扩张性共济失调症儿童及成人，MRI 对于判断肺部病变的范围和程度均很有价值，因此未来很可能成为一种诊断选择，尤其是随着扫描时间的进一步缩短和分辨率的进一步改

善^[91]。

毛细血管扩张性共济失调症与癌症：

关于毛细血管扩张性共济失调症与癌症关系的详细讨论超出本文范围。大约~20%的毛细血管扩张性共济失调症病人在其一生中罹患某种癌症，绝大多数为淋巴组织起源。关于毛细血管扩张性共济失调症儿童罹患血液系统恶性肿瘤的最佳治疗策略，尚未达成共识。从历史观点上说，许多这类病人一旦罹患血液系统恶性肿瘤，其接受的治疗强度远小于非毛细血管扩张性共济失调症患癌病人的常规治疗强度{治疗方案采用低剂量放疗及替代选择类放射性药物如博来霉素及神经毒性药物，修正的化疗方案避免采用有引起儿童继发性恶性肿瘤高风险的药物（拓扑异构酶抑制剂）}。尽管这种较低强度的措施起源于患儿不能耐受高强度化疗的观念，事实上没有资料支持这一观点^[21]。显然毛细血管扩张性共济失调症儿童需要在高强度化疗方案基础上对某些成分加以调整^[21]。

毛细血管扩张性共济失调症患者围手术期管理：

毛细血管扩张性共济失调症病人可能需要全麻下行支气管镜检查及支气管肺泡灌洗、肺活检、胃造口插管术、脊柱侧凸矫正术等。迄今为止，尚缺乏关于毛细血管扩张性共济失调症病人麻醉风险的证据，而麻醉前需要进行全面的评估^[92,93]。为依赖呼吸机的以神经肌肉疾病为主的高危病人制定一套细致的评估方案，可以使绝大多数病人完成全麻下外科治疗，使术后并发症发生率降至最低，达到好的手术结局^[94]。由多数专门管理这类病人的专家对毛细血管扩张性共济失调症病人作出类似的详细评估。毛细血管扩张性共济失调症病人误吸风险增加，可能需要术后机械通气支持。毛细血管扩张性共济失调症可能与胰岛素分泌受损有关，增加了胰岛素抵抗、葡萄糖不耐受及2型糖尿病风险^[62,95,96]。为促进适当治疗，围手术期血清葡萄糖控制监测非常重要。给明显肾脏病及肌无力病人使用琥珀酰胆碱可以造成高钾血症。最大的一项病例报告，描述了21例毛细血管扩张性共济失调症病人，15年间（1995-2009）接受了34例次全麻，共41个手术步骤。麻醉风险与其他复杂内科疾病儿童的麻醉风险相似。所有病人都收住多学科医学中心，以保证疾病专属的围手术期优化管理及术后随访。所有病人都存活，而且没有麻醉并发症，没有非预期的入住儿科ICU。1/4病人需要术后24小时氧疗。所有病人在住院部实施麻醉，虽然20%病人能够在手术当天回家。儿科加强护理有益于稳定病情及优化管理，尤其有益于急诊流程管理^[97]。

毛细血管扩张性共济失调症肺部疾病护理的组织管理：

毛细血管扩张性共济失调症的呼吸疾病是复杂的，对其理解和管理需要多学科投入。目前的措施是基于毛细血管扩张性共济失调症病人有限的可及的证据，以及根据其他更常见疾病如囊性肺纤维化推导而来。毛细血管扩张性共济失调症的肺部疾病在许多方面与囊性肺纤维化相似，比如肺疾病的急性恶化及顺序发展（慢性肺化脓症、支气管扩张症及慢性鼻窦炎）^[23]。认识到与囊性肺纤维化病人的这些相似性，迫切需要呼吸医师的尽早介入，以监测肺功能变化，优化胸部护理，后者包括早期积极应用抗生素治疗、采用好的气道清除技术、使用戒烟装置（包括二手烟）等^[23]。然而，神经性及免疫性病变对毛细血管扩张性共济失调症肺部疾病的作用不同于囊性肺纤维化，因此强调需要多学科专家参与这一毁灭性疾病的管理。

有数家管理毛细血管扩张性共济失调症的多学科诊所分布在欧洲（英国、荷兰、挪威、法国、德国）及其他地方{以色列、巴尔的摩（美国马里兰州）}，以及布里斯班（澳大利亚）等地。这些诊所为这一多系统罕见病提供多学科专家咨询。

上述诊所间的合作，以及建立多国毛细血管扩张性共济失调症病人注册机构及进行前瞻性研究，将有助于确定多种抗生素预防性治疗方案的结局，确定规律性使用抗生素与按需使用、口服与静脉使用抗生素

的相对有效性。期望这样的合作将有助于的随机对照临床研究的实施和证据基础的改进。

【当前的临床实践】

免疫学及感染：

1]对每一例病人进行常规免疫学检查，包括总免疫球蛋白水平及其亚类、破伤风病毒特异性 IgG 抗体、流感嗜血杆菌 B 及肺炎链球菌血清型及外周血免疫表型鉴定等。

2]由于可通过疫苗加以预防的一些疾病具有潜在致死性，毛细血管扩张性共济失调症病人（应当）接受针对呼吸道病原体（包括在接种肺炎链球菌结合疫苗之后接种肺炎链球菌多糖疫苗）进行所有可获得的疫苗接种，包括灭活的流感疫苗接种。

3]每年冬季发生三次以上需要抗生素治疗的呼吸道感染，或针对一次感染出现严重/不适当反应，被认为是感染易感性增加。需要进行早期积极抗生素治疗和气道清洁。

4]如果复发性呼吸道感染晚期出现，需要积极寻找其他致病因素（如咳嗽或吞咽困难、神经肌肉病变、存在间质性肺疾病等）。

5]当呼吸道感染的负荷很高，如果存在相关的特异性多糖抗体缺陷，以及存在确定的支气管扩张症时，需要考虑进行预防性抗生素治疗。决策常常基于看护者、病人及医生的判断。需要权衡利（病程较短及生活质量较好）弊（微生物学耐药性及毒副作用）。

6]当出现低免疫球蛋白血症和/或特异性抗体缺乏，伴有复发性呼吸道感染及确定的支气管扩张症时，或当其他预防措施如疫苗接种、预防性抗生素治疗等无法改善呼吸道感染临床症状时，无论免疫异常的严重程度如何，需要考虑进行免疫替代治疗。

7]定期进行呼吸道标本微生物学检验，尽早启动积极治疗。

呼吸系统监测：

8]能够进行肺功能检测的儿童应当尝试进行基础肺量计测定。定期评估肺功能可提供对精细判断肺部疾病进展有价值的信息，甚至在未出现临床症状之前。可以在罹患呼吸系统疾病期间，或围手术期评估时，或准备早期干预时进行。至少每年 2 次定期评估，可以提供对肺功能下降程度的认识，以便于主动实施早期干预。

9]咳嗽峰流速及用力肺活量测定被认为是对毛细血管扩张性共济失调症病人进行临床评估的重要基础。

10]多数看护毛细血管扩张性共济失调症病人的专家，建议规律性地清洁气道，以及实施增强咳嗽和粘液纤毛清除能力的措施。如果呼吸道症状恶化，则加强上述措施。雾化吸入高渗盐水或吸入甘露醇对某些病人是一种有用的辅助性气道清除措施。

11]需要对毛细血管扩张性共济失调症病人青少年进行夜间多导睡眠监测，尤其是那些疑诊存在睡眠呼吸障碍，肺功能快速进行性下降，或正在发生脊柱侧凸者。

12]进行性弥漫性肺部疾病，且对积极的抗生素治疗、理疗、免疫球蛋白替代治疗等反应很差，不考虑误吸为其致病因素者，需要考虑非感染性原因所致毛细血管扩张性共济失调症肺部疾病，包括间质性肺疾病和肺纤维化，需要早期给予激素治疗。

营养与吞咽：

13]至少应当每年一次对营养摄入的充分性和安全性进行评估。对于营养状况逐年恶化的病人应当积极

口服或经肠道补给辅加性热卡制剂。对于吞咽障碍或营养摄入不足者，可能需要尽早进行胃造口插管。当年轻的毛细血管扩张性共济失调症病人开始出现进行性营养不良、呼吸状况恶化、因吞咽困难导致误吸，而通常的保守措施（即饮食调整及内科治疗）无效时，或因喂食而中断日常活动时，应当考虑进行胃造口插管术。

其他：

14]早期及不断的理疗常常延缓或缓解挛缩及脊柱侧凸的发生和影响。常采用胸部（绷带）支撑作为过渡性步骤，该法不能治愈，且对肺活量有负面影响，可降低呼吸系统顺应性和潮气量通气。对于合并神经肌肉疾病和脊柱侧凸的病人，采用一系列不同的外科技术进行脊柱加固成为治疗脊柱侧凸的标准方法；然而，外科干预的时间点确定需要规律而积极的监测，然后根据个体情况作出决定。

15]应当保证进行多学科特定疾病围手术期肺功能优化评估及随访，以改进疾病结局。

16]尽管不同国家的健康保健模式不同，由所有亚专科专家提供的多学科“一站式”服务应当成为这一罕见毁灭性疾病管理的最终目标。

参考文献

- 1 Orphanet. Ataxia-telangiectasia. www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=100 Date last accessed: March 15, 2015. Date last updated: October 2007.
- 2 Woods CG, Bunday SE, Taylor AM. Unusual features in the inheritance of ataxia telangiectasia. *Hum Genet* 1990; 84: 555 - 562.
- 3 Thompson D, Duedal S, Kirner J, et al. Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 813 - 822.
- 4 Gathmann B, Binder N, Ehl S, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol* 2012; 167: 479 - 491.
- 5 Verhagen MM, Last JJ, Hogervorst FB, et al. Presence of ATM protein and residual kinase activity correlates with the phenotype in ataxia-telangiectasia: a genotype - phenotype study. *Hum Mutat* 2012; 33: 561 - 571.
- 6 Teive HAG, Moro A, Moscovich M, et al. Ataxia-telangiectasia - a historical review and a proposal for a new designation: ATM syndrome. *J Neurol Sci* 2015; 355: 3 - 6.
- 7 Morrell D, Cromartie E, Swift M. Mortality and cancer incidence in 263 patients with ataxia-telangiectasia. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77: 89 - 92.
- 8 Crawford TO, Skolasky RL, Fernandez R, et al. Survival probability in ataxia telangiectasia. *Arch Dis Child* 2006; 91: 610 - 611.
- 9 Micol R, Ben Slama L, Suarez F, et al. Morbidity and mortality from ataxia-telangiectasia are associated with ATM genotype. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 382 - 389.
- 10 Staples ER, McDermott EM, Reiman A, et al. Immunodeficiency in ataxia telangiectasia is correlated strongly with the presence of two null mutations in the ataxia telangiectasia mutated gene. *Clin Exp Immunol* 2008; 153: 214 - 220.
- 11 Driessen GJ, Ijspeert H, Weemaes CM, et al. Antibody deficiency in patients with ataxia telangiectasia is caused by disturbed B- and T-cell homeostasis and reduced immune repertoire diversity. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1367 - 1375.
- 12 Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, et al. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 2004; 144: 505 - 511.
- 13 Noordzij JG, Wulffraat NM, Haraldsson A, et al. Ataxia-telangiectasia patients presenting with hyper-IgM syndrome. *Arch Dis Child* 2009; 94: 448 - 449.
- 14 Waldmann TA, Broder S, Goldman CK, et al. Disorders of B cells and helper T cells in the pathogenesis of the immunoglobulin deficiency of patients with ataxia telangiectasia. *J Clin Invest* 1983; 71: 282 - 295.
- 15 Oxelius VA, Berkel AI, Hanson LA. IgG2 deficiency in ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1982; 306: 515 - 517. 16 Davies EG.

- Update on the management of the immunodeficiency in ataxia-telangiectasia. *Expert Rev Clin Immunol* 2009; 5: 565 – 575.
- 17 Schroeder SA, Zielen S. Infections of the respiratory system in patients with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 389 – 399.
- 18 Sanal O, Ersoy F, Yel L, et al. Impaired IgG antibody production to pneumococcal polysaccharides in patients with ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol* 1999; 19: 326 – 334.
- 19 Stray-Pedersen A, Aaberge IS, Frøh A, et al. Pneumococcal conjugate vaccine followed by pneumococcal polysaccharide vaccine; immunogenicity in patients with ataxia-telangiectasia. *Clin Exp Immunol* 2005; 140: 507 – 516.
- 20 Schubert R, Reichenbach J, Rose M, et al. Immunogenicity of the seven valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 269 – 270.
- 21 AT Society. Ataxia-telangiectasia in Children: Guidance on Diagnosis and Clinical Care. www.atsociety.org.uk/ clinical-guidance Date last accessed: March 17, 2015. Date last updated: September 9, 2015.
- 22 Moin M, Aghamohammadi A, Kouhi A, et al. Ataxia-telangiectasia in Iran: clinical and laboratory features of 104 patients. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 21 – 28.
- 23 Bott L, Lebreton J, Thumerelle C, et al. Lung disease in ataxia-telangiectasia. *Acta Paediatr* 2007; 96: 1021 – 1024. 24 Bhatt JM, Bush A. Microbiological surveillance in lung disease in ataxia telangiectasia. *Eur Respir J* 2014; 43: 1797 – 1801.
- 25 Ammann AJ, Good RA, Bier D, et al. Long-term plasma infusions in a patient with ataxia-telangiectasia and deficient IGA and IGE. *Pediatrics* 1969; 44: 672 – 676.
- 26 Cawley LP, Schenken JR. Monoclonal hypergammaglobulinemia of the gamma M type in a nine-year-old girl with ataxia-telangiectasia. *Am J Clin Pathol* 1970; 54: 790 – 801.
- 27 Chopra C, Davies G, Taylor M, et al. Immune deficiency in ataxia-telangiectasia: a longitudinal study of 44 patients. *Clin Exp Immunol* 2014; 176: 275 – 282.
- 28 McGrath-Morrow SA, Lederman HM, Aherrera AD, et al. Pulmonary function in children and young adults with ataxia telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 84 – 90.
- 29 Borte M, Pac M, Serban M, et al. Efficacy and safety of Hizentra®, a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, in pediatric patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2011; 31: 752 – 761.
- 30 Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, et al. Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin Immunol* 2011; 141: 90 – 102.
- 31 Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, et al. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000; 20: 94 – 100.
- 32 Schroeder SA, Swift M, Sandoval C, et al. Interstitial lung disease in patients with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 537 – 543.
- 33 Rasheed N, Wang X, Niu Q-T, et al. Atm-deficient mice: an osteoporosis model with defective osteoblast differentiation and increased osteoclastogenesis. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1938 – 1948.
- 34 Davis T, Kipling D. Assessing the role of stress signalling via p38 MAP kinase in the premature senescence of ataxia telangiectasia and Werner syndrome fibroblasts. *Biogerontology* 2009; 10: 253 – 266.
- 35 Canny GJ, Roifman C, Weitzman S, et al. A pulmonary infiltrate in a child with ataxia telangiectasia. *Ann Allergy* 1988; 61: 422 – 423, 466 – 468.
- 36 Yalçın B, Kutluk MT, Sanal O, et al. Hodgkin' s disease and ataxia telangiectasia with pulmonary cavities. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 399 – 403.
- 37 Chen RL, Wang PJ, Hsu YH, et al. Severe lung fibrosis after chemotherapy in a child with ataxia-telangiectasia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 77 – 79.
- 38 Sandoval C, Swift M. Treatment of lymphoid malignancies in patients with ataxia-telangiectasia. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31: 491 – 497.

- 39 Taylor AM, Rosney CM, Campbell JB. Unusual sensitivity of ataxia telangiectasia cells to bleomycin. *Cancer Res* 1979; 39: 1046 - 1050.
- 40 Tangsinmankong N, Wayne AS, Howenstine MS, et al. Lymphocytic interstitial pneumonitis, elevated IgM concentration, and hepatosplenomegaly in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 2001; 138: 939 - 941.
- 41 McGrath-Morrow S, Lefton-Greif M, Rosquist K, et al. Pulmonary function in adolescents with ataxia telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 59 - 66.
- 42 Berkun Y, Vilozni D, Levi Y, et al. Reversible airway obstruction in children with ataxia telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 230 - 235.
- 43 Vilozni D, Berkun Y, Levi Y, et al. The feasibility and validity of forced spirometry in ataxia telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 1030 - 1036.
- 44 McGrath-Morrow SA, Gower WA, Rothblum-Oviatt C, et al. Evaluation and management of pulmonary disease in ataxia-telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 847 - 859.
- 45 McGrath-Morrow SA, Sterni L, McGinley B, et al. Polysomnographic values in adolescents with ataxia telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 674 - 679.
- 46 Naqvi SK, Sotelo C, Murry L, et al. Sleep architecture in children and adolescents with cystic fibrosis and the association with severity of lung disease. *Sleep Breath* 2008; 12: 77 - 83.
- 47 Jackson CE, Rosenfeld J, Moore DH, et al. A preliminary evaluation of a prospective study of pulmonary function studies and symptoms of hypoventilation in ALS/MND patients. *J Neurol Sci* 2001; 191: 75 - 78.
- 48 Sapienza C, Troche M, Pitts T, et al. Respiratory strength training: concept and intervention outcomes. *Semin Speech Lang* 2011; 32: 21 - 30.
- 49 Felix E, Gimenes AC, Costa-Carvalho BT. Effects of inspiratory muscle training on lung volumes, respiratory muscle strength, and quality of life in patients with ataxia telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 238 - 244.
- 50 Troche MS, Okun MS, Rosenbek JC, et al. Aspiration and swallowing in Parkinson disease and rehabilitation with EMST: a randomized trial. *Neurology* 2010; 75: 1912 - 1919.
- 51 Hull J, Aniapravan R, Chan E, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax* 2012; 67: Suppl. 1, i1 - i40.
- 52 Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 456 - 465.
- 53 Vilozni D, Lavie M, Berkun Y, et al. Cough flow volume profile in ataxia telangiectasia. *Eur Respir J* 2011; 38: Suppl. 55, p2016.
- 54 Hart A, Sugumar K, Milan SJ, et al. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5: CD002996.
- 55 Fiorilli M, Businco L, Pandolfi F, et al. Heterogeneity of immunological abnormalities in ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol* 1983; 3: 135 - 141.
- 56 Voss S, Pietzner J, Hoche F, et al. Growth retardation and growth hormone deficiency in patients with ataxia telangiectasia. *Growth Factors* 2014; 32: 123 - 129.
- 57 Schubert R, Reichenbach J, Zielen S. Growth factor deficiency in patients with ataxia telangiectasia. *Clin Exp Immunol* 2005; 140: 517 - 519.
- 58 da Silva R, dos Santos-Valente EC, Burim Scomparini F, et al. The relationship between nutritional status, vitamin A and zinc levels and oxidative stress in patients with ataxia-telangiectasia. *Allergol Immunopathol* 2014; 42: 329 - 335.
- 59 Ross LJ, Capra S, Baguley B, et al. Nutritional status of patients with ataxia-telangiectasia: a case for early and ongoing nutrition support and intervention. *J Paediatr Child Health* 2015; 51: 802 - 807.
- 60 Peretz S, Jensen R, Baserga R, et al. ATM-dependent expression of the insulin-like growth factor-I receptor in a pathway regulating radiation response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 1676 - 1681.

- 61 Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr* 2000; 19: 387 - 394.
- 62 Bar RS, Levis WR, Rechler MM, et al. Extreme insulin resistance in ataxia telangiectasia: defect in affinity of insulin receptors. *N Engl J Med* 1978; 298: 1164 - 1171.
- 63 Schalch DS, McFarlin DE, Barlow MH. An unusual form of diabetes mellitus in ataxia telangiectasia. *N Engl J Med* 1970; 282: 1396 - 1402.
- 64 Morrell D, Chase CL, Kupper LL, et al. Diabetes mellitus in ataxia-telangiectasia, Fanconi anemia, xeroderma pigmentosum, common variable immune deficiency, and severe combined immune deficiency families. *Diabetes* 1986; 35: 143 - 147.
- 65 Robinson S, Kessling A. Diabetes secondary to genetic disorders. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1992; 6: 867 - 898.
- 66 Blevins LS, Gebhart SS. Insulin-resistant diabetes mellitus in a black woman with ataxia-telangiectasia. *South Med J* 1996; 89: 619 - 621.
- 67 Ersoy F, Berkel AI, Sanal O, et al. Twenty-year follow-up of 160 patients with ataxia-telangiectasia. *Turk J Pediatr* 1991; 33: 205 - 215.
- 68 Bresnahan KA, Tanumihardjo SA. Undernutrition, the acute phase response to infection, and its effects on micronutrient status indicators. *Adv Nutr* 2014; 5: 702 - 711.
- 69 Girardet JP, Viola S. Nutrition and severe chronic respiratory diseases: pathophysiologic mechanisms. *Pediatr Pulmonol* 2001; Suppl. 23: 20 - 21.
- 70 Lefton-Greif MA, Crawford TO, McGrath-Morrow S, et al. Safety and caregiver satisfaction with gastrostomy in patients with ataxia telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 23.
- 71 Lefton-Greif MA, Crawford TO, Winkelstein JA, et al. Oropharyngeal dysphagia and aspiration in patients with ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 2000; 136: 225 - 231.
- 72 Crawford TO, Mandir AS, Lefton-Greif MA, et al. Quantitative neurologic assessment of ataxia-telangiectasia. *Neurology* 2000; 54: 1505 - 1509.
- 73 van den Engel-Hoek L, Erasmus CE, van Hulst KC, et al. Children with central and peripheral neurologic disorders have distinguishable patterns of dysphagia on videofluoroscopic swallow study. *J Child Neurol* 2014; 29: 646 - 653.
- 74 UK Government. UK Atmospheric Nuclear Weapons Tests Factsheet 4: Radiation and Health. www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/82780/ntvfactsheet4.pdf Date last accessed: September 9, 2015. Date last updated: June 16, 2008.
- 75 Brody AS, Frush DP, Huda W, et al. Radiation risk to children from computed tomography. *Pediatrics* 2007; 120: 677 - 682.
- 76 Mahant S, Friedman JN, Connolly B, et al. Tube feeding and quality of life in children with severe neurological impairment. *Arch Dis Child* 2009; 94: 668 - 673.
- 77 Sy K, Mahant S, Taback N, et al. Enterostomy tube placement in children with spinal muscular atrophy type 1. *J Pediatr* 2006; 149: 837 - 839.
- 78 Sedgwick RP, Boder E. Ataxia-telangiectasia. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. New York, American, 1972; pp. 267 - 339.
- 79 Welshimer K, Swift M. Congenital malformations and developmental disabilities in ataxia-telangiectasia, Fanconi anemia, and xeroderma pigmentosum families. *Am J Hum Genet* 1982; 34: 781 - 793.
- 80 Mayer OH. Scoliosis and the impact in neuromuscular disease. *Paediatr Respir Rev* 2015; 16: 35 - 42.
- 81 Pollard JM, Gatti RA. Clinical radiation sensitivity with DNA repair disorders: an overview. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1323 - 1331.
- 82 Shiloh Y, Tabor E, Becker Y. Cells from patients with ataxia telangiectasia are abnormally sensitive to the cytotoxic effect of a tumor promoter, phorbol-12-myristate-13-acetate. *Mutat Res* 1985; 149: 283 - 286.
- 83 Taylor AM, Laher HB, Morgan GR. Unscheduled DNA synthesis induced by streptonigrin in ataxia telangiectasia fibroblasts.

- Carcinogenesis 1985; 6: 945 - 947.
- 84 Huo YK, Wang Z, Hong JH, et al. Radiosensitivity of ataxia-telangiectasia, X-linked agammaglobulinemia, and related syndromes using a modified colony survival assay. *Cancer Res* 1994; 54: 2544 - 2547.
- 85 Bartley K, Metayer C, Selvin S, et al. Diagnostic X-rays and risk of childhood leukaemia. *Int J Epidemiol* 2010; 39: 1628 - 1637.
- 86 Wielpütz MO, Heußel CP, Herth FJF, et al. Radiological diagnosis in lung disease: factoring treatment options into the choice of diagnostic modality. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 181 - 187.
- 87 Puderbach M, Eichinger M, Gahr J, et al. Proton MRI appearance of cystic fibrosis: comparison to CT. *Eur Radiol* 2007; 17: 716 - 724.
- 88 Kaleel M, Schramm C, Pascal M, et al. Serial lung magnetic resonance imaging to monitor disease progression in a child with a diffuse alveolar hemorrhage syndrome. *J Clin Med Res* 2015; 7: 267 - 269.
- 89 Serra G, Milito C, Mitrevski M, et al. Lung MRI as a possible alternative to CT scan for patients with primary immune deficiencies and increased radiosensitivity. *Chest* 2011; 140: 1581 - 1589.
- 90 Milito C, Pulvirenti F, Serra G, et al. Lung magnetic resonance imaging with diffusion weighted imaging provides regional structural as well as functional information without radiation exposure in primary antibody deficiencies. *J Clin Immunol* 2015; 35: 491 - 500.
- 91 Montella S, Mollica C, Finocchi A, et al. Non-invasive assessment of lung disease in ataxia telangiectasia by high-field magnetic resonance imaging. *J Clin Immunol* 2013; 33: 1185 - 1191.
- 92 Baum VC. *Anesthesia for Genetic, Metabolic, and Dysmorphic Syndromes of Childhood*. 3rd Edn. Philadelphia, Wolters Kluwer, 2015.
- 93 Bissonnette B, ed. *Syndromes: Rapid Recognition and Perioperative Management*. 1st Edn. New York, McGraw-Hill, 2005.
- 94 Chatwin M, Bush A, Macrae DJ, et al. Risk management protocol for gastrostomy and jejunostomy insertion in ventilator dependent infants. *Neuromuscul Disord* 2013; 23: 289 - 297.
- 95 Miles PD, Treuner K, Latronica M, et al. Impaired insulin secretion in a mouse model of ataxia telangiectasia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E70 - E74.
- 96 Armata HL, Golebiowski D, Jung DY, et al. Requirement of the ATM/p53 tumor suppressor pathway for glucose homeostasis. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 5787 - 5794.
- 97 Lockman JL, Iskander AJ, Bembea M, et al. Anesthetic and perioperative risk in the patient with ataxia-telangiectasia. *Paediatr Anaesth* 2012; 22: 256 - 262.

复旦大学附属金山医院王金德翻译，医脉通王玉云审核，医脉通屈胜胜编辑排版，医脉通核发

医脉通指南翻译组出品

“医脉通指南翻译组”是由医脉通组织的，
平等协作的国际指南翻译组织。

现长期招募翻译、审核专家，

报名请戳下面链接：

<http://group.medlive.cn/topic/91821>