

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.12.013

新生儿疾病专题

奥曲肽治疗新生儿先天性乳糜胸

刘振球 华子瑜 陈贻骥 韦红 余加林

(重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊治中心, 重庆 400014)

新生儿乳糜胸是由于先天性和获得性因素导致淋巴液漏入胸腔引起^[1], 是造成新生儿呼吸困难的罕见疾病, 却是新生儿期胸腔积液最常见的原因之一, 患病率约为出生婴儿中的十万分之一, 病死率可高达20%~50%^[1]。产前治疗主要为胸腔羊膜腔引流防止肺发育不良。产后治疗方案一直有争论, 分保守治疗和手术治疗^[2]。保守治疗包括含有中链甘油三酯的低脂高蛋白饮食、全胃肠外营养、胸腔引流、呼吸支持、化学或机械的胸膜固定术。手术治疗包括胸腔镜胸膜固定术、胸膜腹膜分流术、胸导管结扎和胸膜部分切除术。

奥曲肽是生长抑素类似物, 过去主要用于乳糜胸术后病人, 逐渐用于对保守治疗无效的顽固性乳糜胸^[3], 关于新生儿应用的文献很少。奥曲肽能够抑制乳糜胸病人术后乳糜的产生及减少胸腔闭式引流量, 减少住院费用, 缩短住院时间及降低发病率^[4]。1986年国外学者将奥曲肽第一次用于治疗婴儿先天性高胰岛素血症^[5]。国内黄瑛等^[6]于2005年报道生长抑素治疗先天性乳糜胸1例。然而, 系统地研究奥曲肽治疗先天性乳糜胸的文献仍然有限^[7]。因此, 本文将我院4例先天性乳糜胸新生儿使用奥曲肽治疗的效果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本组病例选取于我院2012年收住的新生儿先天性乳糜胸4例, 其中男3例, 女1例; 平均胎龄 39 ± 3 周, 平均出生体重 2943 ± 363 g; 平均入院日龄为 14 ± 11 d, 平均发病日龄为 12 ± 11 d。4例患儿中, 1例为21-三体综合征, 余染色体均正常; 除患有乳糜胸外, 1例合并败血症, 1例合并

先天性心脏病及并指畸形, 1例合并新生儿呼吸窘迫综合征、肺发育不良及胃肠道出血。

1.2 诊断

所有患儿的乳糜胸诊断基于临床表现、胸片及胸腔引流液化验结果。见表1。

表1 患儿诊断情况

	病例1	病例2	病例3	病例4
胸腔引流部位	右胸	右胸	右胸	右胸
胸腔引流液				
颜色	乳白色	乳白色	橙黄色	橙黄色
蛋白(g/L)	250.6	90.5	33.2	29.1
细胞总数(个/ μ L)	18500	20750	2998	27750
有核细胞计数(个/ μ L)	8500	18250	1500	3280
多核型百分比(%)	28	15	15	30
单核型百分比(%)	72	85	85	70
乳糜试验	+	+	+	+
病因诊断	先天性	先天性	先天性	先天性

2 治疗及结果

所有患儿均入院后即接受胸腔闭式引流。奥曲肽在传统保守治疗第3~9天后胸腔引流液仍 $>50\sim 100$ mL/d时开始静脉滴注奥曲肽, 直到胸腔引流液 <50 mL/d时停药。每例患儿奥曲肽的具体使用剂量及时间详见表2。用药同时监测血糖、肝功能及有无新生儿坏死性小肠结肠炎征像。所有患儿均行眼底检查除外视网膜病。当胸腔引流液 <50 mL/d, 开始加用低脂高中链脂肪酸配方饮食, 如果耐受且维持2周, 此时可恢复母乳或正常配方奶喂养。

所有患儿平均胸腔引流时间为 36 ± 9 d; 平均禁食时间为 13 ± 5 d, 平均恢复全胃肠内营养时间为 18 ± 7 d。患儿于入院后平均 6 ± 3 d开始使用奥

[收稿日期] 2013-04-07; [修回日期] 2013-05-13

[基金项目] 重庆医科大学附属儿童医院临床创新项目。

[作者简介] 刘振球, 男, 住院医师。

曲肽,胸腔引流量在使用奥曲肽后均有明显减少。治疗过程中无因用药出现任何副作用(新生儿坏死性小肠结肠炎,血糖异常,肝功能异常,视网膜病)。4例患儿中3例痊愈出院,平均住院天数为 31 ± 18 d(表3)。病例4为产前诊断患儿,使用奥曲肽治疗后,胸水吸收满意,但因其合并严重呼吸窘迫综合征及存在肺发育不良,难以撤机,家长放弃治疗后出院。4例患儿均未行手术治疗。

表2 患儿奥曲肽使用情况

	病例1	病例2	病例3	病例4
开始时间(d)	3	7	5	9
使用总时间(d)	9	11	10	13
起始剂量($\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$)	1	0.4	1	0.5
每天增加量($\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$)	0.5~1	0.38~1	0.5~1	0.5~1
最大量($\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$)	4	3.27	4.5	5

表3 患儿治疗结局

	病例1	病例2	病例3	病例4
呼吸机使用时间(d)	0	0	0	40
住院时间(d)	20	25	22	57
胸腔引流时间(d)	10	10	11	14
禁食时间(d)	9	10	11	20
恢复全肠胃内饮食时间(d)	14	15	16	28

3 讨论

先天性乳糜胸是新生儿胸腔积液最常见的原因,故一般在新生儿期起病。严重者在宫内或出生时即有表现,如胎儿水肿、胸腔积液、呼吸困难等;也可在出生1~2周后逐渐发生。临床表现为呼吸急促伴胸廓运动减弱、呼吸音减低,胸片显示双侧或单侧胸腔密度增强,肋膈角消失,即可考虑先天性乳糜胸。胸部超声亦是检测胸腔积液的可靠方法。明确诊断还需要行胸腔穿刺、胸腔引流液检查和乳糜试验。Al-Tawil等^[8]定义先天性乳糜胸应符合以下标准:(1)症状开始时年龄 <28 d;(2)入院时年龄 <2 个月;(3)存在胸腔积液;(4)胸水特点为培养无菌生长,淋巴细胞 $>1000 \times 10^6/\text{L}$ ($>70\%$),甘油三酯 >1.3 mmol/L,蛋白 >20 g/L,或外观呈牛奶样。

传统治疗先天性乳糜胸为保守治疗,之前报道过唯一用于乳糜胸的药物就是生长抑素及其类似物。生长抑素是一种调节性抑制多肽,对多种激素如生长激素、胰岛素具有抑制作用,也能抑制淋巴液的产生。在儿童多用于治疗分泌性腹泻、先天性胰岛功能亢进综合征引起的低血糖和肢端

肥大症。奥曲肽是一种合成的生长抑素类似物,同样具有内分泌抑制功能,但奥曲肽半衰期比生长抑素更长(2~6 h)。其通过选择性收缩内脏血管包括肝静脉血管,抑制胃、胰岛、肠的消化液分泌,显著减少胸导管的淋巴流量,抑制了乳糜胸水的形成,促进了胸导管瘘的愈合^[9]。

文献报道,乳糜胸患者使用奥曲肽后5~6 d就开始起效,引流量明显减少^[9-10]。奥曲肽的使用剂量相差甚远(每小时0.3~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$),给药维持时间亦不同(3~27 d)^[10]。先天性乳糜胸消失时间为16 h~18 d^[11]。

Parames等^[12]曾报道用奥曲肽治疗16例先天性心脏病术后乳糜胸患儿,剂量为每小时4~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$,持续给药平均时间为17 d,直到乳糜胸消失。然而,没有数据来表明这些患儿可以接受的最大剂量是多少。

在本研究中,奥曲肽剂量逐渐增大以避免出现副作用,当达到最大剂量(每小时5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)时,效果明显。这与有些报道的最大剂量(每小时10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)有较大出入^[13-15]。文献报道奥曲肽可有副作用,如心律失常、注射疼痛、恶心、呕吐、便秘或腹泻、高血糖症、低血糖症、眩晕、疲劳、肝功能损害、一过性甲状腺功能低下和新生儿坏死性小肠结肠炎等^[5]。Arevalo等^[16]报道奥曲肽可诱发低氧血症、肺动脉高压、胆结石及抑制视网膜新生血管形成。

Copons等^[17]报道了10例用奥曲肽治疗的术后乳糜胸病人,其中5例痊愈,无1例出现药物相关副作用。而且,许多单个奥曲肽治疗病例报告都提示安全无副作用^[18],本文中4例疗效亦良好,无副作用出现。

综上,奥曲肽对于新生儿来说是一种相对安全的药物,可以减少外科手术的需要,且这些手术可能并不能有效的治疗乳糜胸。合理使用奥曲肽能够提高乳糜胸治愈率,缩短全胃肠外营养及患儿住院时间,减少住院费用,降低复发率。在每小时0.5~5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的使用剂量范围内是安全的。最大剂量仍存在争议,需要更多严谨的临床对照试验来评估证实其安全性及有效性。

[参 考 文 献]

- [1] Caray BE. Neonatal chylothorax[J]. Neonatal Netw, 2001, 20(2): 53-55
- [2] Das A, Shah PS. Octreotide for the treatment of chylothorax in neonates[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, (9): CD006388.
- [3] Rocha G, Henriques Coelho T, Correia Pinto J, Guedes MB,

- Guimares H. Octreotide for conservative management of post-operative chylothorax in the neonate[J]. *Acta Med Port*, 2007, 20(5): 467-470.
- [4] Stajich GV, Ashworth L. Octreotide[J]. *Neonatal Netw*, 2006, 25(5): 365-369.
- [5] Laje P, Halaby L, Adzick NS, Stanley CA. Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism[J]. *Pediatr Diabetes*, 2010, 11(2): 142-147.
- [6] 黄瑛, 徐虹. 生长抑素和全肠道外营养治疗先天性乳糜腹一例[J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(2): 152-153.
- [7] Bulbul A, Okan F, Nuhoglu A. Idiopathic congenital chylothorax presented with severe hydrops and treated with octreotide in term newborn[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2009, 22(12): 1197-1200.
- [8] Al-Tawil K, Ahmed G, Al-Hathal M, Al-Jarallah Y, Campbell N. Congenital chylothorax[J]. *Amer J Perinatol*, 2000, 17(3): 121-126.
- [9] Rasiah SV, Oei J, Lui K. Octreotide in the treatment of congenital chylothorax[J]. *J Paediatr Child Health*, 2004, 40(9-10): 585-588.
- [10] Sivasli E, Dogru D, Aslan AT, Yurdakok M, Tekinalp G. Spontaneous neonatal chylothorax treated with octreotide in Tur-key: a case report[J]. *J Perinatol*, 2004, 24(10): 261-262.
- [11] Helin RD, Angeles ST, Bhat R. Octreotide therapy for chylothorax in infants and children: a brief review[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2006, 7(6): 576-579.
- [12] Parames F, Freitas I, Fragata J, Trigo C, Pinto MF. Octreotide-additional conservative therapy for postoperative chylothorax in congenital heart disease[J]. *Rev Port Cardiol*, 2009, 28(7-8): 799-807.
- [13] Shah D, Sinn JK. Octreotide as therapeutic option for congenital idiopathic chylothorax: a case series[J]. *Acta Paediatrica*, 2012, 101(4): E151-E155.
- [14] Sousa PR, Leitao H, Camacho MC, Nunes JL. Idiopathic congenital chylothorax treated with octreotide[J]. *BMJ Case Rep*, 2010, DOI: 10.1136/bcr.06.2009.1950.
- [15] Bulbul A, Okan F, Nuhoglu A. Idiopathic congenital chylothorax presented with severe hydrops and treated with octreotide in term newborn[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2009, 22(12): 1197-1200.
- [16] Arevalo RP, Bullabh P, Krauss AN, Auld PA, Spigland N. Octreotide-induced hypoxaemia and pulmonary hypertension in premature neonates[J]. *J Pediatr Surg*, 2003, 38(2): 251-253.
- [17] Copons Fernandez C, Benitez Segura I, Castillo Salinas F, Salcedo Abizanda S. Neonatal chylothorax: aetiology, clinical course and efficacy of treatment[J]. *An Pediatr (Barc)*, 2008, 68(3): 224-231.
- [18] Siu SL, Lam DS. Spontaneous neonatal chylothorax treated with octreotide[J]. *J Paediatr Child Health*, 2006, 42(1-2): 65-67.

(本文编辑: 王庆红)