

临床经验

一氧化氮吸入联合西地那非口服在先天性重症膈疝治疗中的价值

张永红¹ 王俊² 朱莹¹ 杨祖菁³ 谢利娟¹

(上海交通大学医学院附属新华医院 1. 新生儿科; 2. 外科; 3. 产科, 上海 200092)

先天性膈疝(CDH)是膈肌先天性发育不全或缺损导致腹部脏器疝入胸腔,引起一系列病理生理变化,对患儿的心肺功能、心肺发育等均可造成不同程度的影响。目前主张采取肺保护性通气 and 延迟手术策略来提高CDH的存活率,但先天性重症膈疝常合并肺发育不良和肺动脉高压,CDH的严重后果是由之引起的肺发育不良和肺动脉高压导致的呼吸、循环功能障碍,患儿多死于严重的低氧血症和高碳酸血症所致的严重酸碱平衡紊乱和呼吸、循环功能衰竭,因此,积极处理肺动脉高压是成功救治CDH的关键之一^[1-2]。近年来,我院在多学科合作和程序化管理的基础上,采用一氧化氮吸入(iNO)联合西地那非口服积极处理肺动脉高压,成功救治5例重症先天性膈疝,现将临床资料总结如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为2009年4月到2012年3月入住上海交通大学医学院附属新华医院诊断为CDH,且在CDH程序化管理基础上采用iNO联合西地那非治疗的足月新生儿,其中男性3例,女性2例。

5例均为重症膈疝患儿,均于产前超声明确诊断,首次诊断胎儿CDH时间:1例为胎龄18周,1例为21周,1例为24周,其余2例为28周。5例患儿母亲均在我院产科进行超声随访,超声仪器采用日立EUB525和GE VOLUSON 730E x pert,有固定的专业人员负责检查。确定膈疝发生的位置、测定胎儿肺头比例来评估肺发育不良程度。

5例患儿出生时胎龄 38.5 ± 1.5 周,出生体重 2996 ± 550 g,其中3例出生时有窒息史。产前超声测定肺头比例评估肺发育程度,1例膈疝肺头比例小于1,1例为1.3,其余3例肺头比例大于1.6。其中1例膈疝发生在右侧,其余4例膈疝在左侧。

1.2 出生后程序化处理

对所有CDH患儿,在实施脐带结扎前先给予气管插管和胃肠负压减压($10 \sim 15$ cm H₂O),复苏抢救后立即转入NICU进行机械通气。均给予咪唑安定或万可松镇静。积极扩容后给予多巴胺维持,使平均血压 >40 mm Hg,尿量 >2 mL/(kg·h)。

1.3 彩色多普勒超声心动图评估心脏功能和肺动脉压力

使用飞利浦公司HD13000彩色多普勒诊断仪,探头频率7~4 MHz,生后24 h内行床边检查,观察患儿心脏内部结构,测量各房室间的腔内径、三尖瓣反流以及三尖瓣反流的速度及其压差的不同,通过诊断测量来估测新生儿肺动脉的收缩压。

1.4 iNO和西地那非口服治疗

使用仪器为NOSYS SLE 3600-Inhaled Nitric Oxide System(英国产)。明确患儿有严重的肺动脉高压,在肺保护性通气策略下,患儿不能维持正常的氧饱和度,即给予iNO治疗。调节iNO的浓度,开始为8~10 ppm,如效果不佳,每15~30 min增加5 ppm(最大量为20 ppm)。手术后24 h建立正常的胃肠道营养,依据肺动脉压力及临床表现逐渐停止iNO治疗,均给予西地那非口服治疗,每次2 mg/kg, q8h。心脏彩超随访肺动脉压力,正常后停用西地那非。

[收稿日期] 2014-02-06; [接受日期] 2014-04-24

[作者简介] 张永红,女,硕士,主治医师。

2 结果

彩色多普勒超声心动图结果显示,治疗前所有5例CDH患儿肺动脉压力均在60 mm Hg以上,其中2例达到80 mm Hg。5例患儿转入NICU后均采用高频振荡通气。其中1例产前18周发现的并且肺动脉压力为80 mm Hg的CDH患儿,实施高频通气2 h,即使氧浓度(FiO_2)高于0.8以上,患儿氧饱和度仍不能维持在80%以上。在积极采取综合措施的基础上,采用iNO治疗降低肺动脉压力。iNO治疗后24 h,患儿病情相对稳定,接受手术治疗。术中见左侧膈疝,大部分的肝脏、脾脏、胃、小肠及部分大肠均进入胸腔。其余4例采用iNO治疗的平均时间为15 h。1例右侧膈疝,肝脏全部疝入胸腔,其余3例左侧膈疝,脾脏、胃及大部分小肠疝入胸腔。5例术后心脏彩超显示仍存在不同程度的肺动脉高压,继续给予高频通气并iNO治疗。建立胃肠道营养后,加用口服西地那非。依据肺动脉压力及临床表现决定是否停止iNO治疗。5例患儿iNO治疗时间平均为4 d,最长5 d,最短3 d。西地那非治疗时间平均为15 d,最长达35 d。产前18周发现的这例CDH患儿经iNO和西地那非联合治疗,术后30 d拔管,1周后再次出现呼吸衰竭,家属拒绝再次插管后死亡。其余4例均存活。

3 讨论

CDH是新生儿时期极其严重和复杂的先天性疾病之一。临床上,尽管在出生后对CDH患儿进行积极的对症支持及相应外科手术治疗,但该病重症患儿的病死率仍高达50%~60%。其存活率不仅取决于多学科合作和程序化管理,更与CDH合并症肺发育不良和肺动脉高压密切相关^[1-3],因此,积极处理肺动脉高压是成功救治CDH的关键之一。

iNO治疗主要作用机制是通过肺泡-毛细血管膜弥散而刺激肺小动脉平滑肌内的鸟嘌呤环化酶而产生血管舒张作用,血管平滑肌松弛,然后一氧化氮(NO)很快被循环中的Hb所灭活,从而使其血管舒张作用局限于肺血管。因此,NO是一种选择性的肺动脉舒张剂,它可明显舒张肺动脉而不造成全身低血压。大量文献已报道,CDH

患者合并肺动脉高压存在左向右分流时选择NO吸入,可以明显改善氧合指数并减少对体外膜肺氧合(ECMO)的需求^[4-5]。但也有文献显示,CDH发病机制复杂,单纯的NO吸入并不减少CDH患者的病死率^[6]。

最近,Noori等^[7]进行了一项研究,观察西地那非对iNO治疗无效的CDH及持续性肺动脉高压新生儿最初两周治疗期间心血管和呼吸系统参数的变化。结果显示,右心输出量增加且左心输出量在初次西地那非治疗后1.5~4 h即增加,该效应持续整个研究过程。超声心动图指标显示异常升高的肺血管阻力显著降低,血压呈下降趋势,左室缩短比例并未变化。提示对于iNO治疗无效的CDH患儿,西地那非对降低肺动脉高压起到很好的作用。

西地那非是一种高效、高选择性的磷酸二酯酶5(PDE-5)抑制剂。由于新生儿肺动脉高压的主要机制是肺动脉中层增生和血管收缩,抑制PDE-5(从而升高第二信使cGMP的浓度,并且增强NO介导的血管舒张)能够靶向作用中层肌肉增生和诱导血管舒张,因此是一种很有希望的治疗肺动脉高压的方法。在国外,西地那非可以静脉给药,也可以口服。最近已经通过美国FDA批准,可以不受功能分类限制用于治疗成年人肺动脉高压。对于儿童甚至新生儿,其被用于抢救治疗或作为试验用药,最新动物实验报道,产前使用西地那非可以减轻CDH的肺动脉高压^[8]。国内有文献报道,口服西地那非治疗新生儿肺动脉高压取得很好的疗效,但未见在膈疝患者中的使用报道^[9]。

膈疝患者由于合并肺发育不良常导致持续性肺动脉高压,需要长时间的治疗。又有文献报道,突然停止NO吸入,有可能出现低氧血症和肺动脉高压的反跳。由于膈疝早期特别是手术前实施胃肠道负压吸引,对于国内仅有口服制剂来说,早期使用西地那非存在一定的困难。为此,本研究的5例重症膈疝患儿,在术后尽快建立胃肠道营养,尽早口服西地那非并逐渐停止NO吸入。其中1例术后30 d拔管后,1周后再次出现呼吸衰竭,家属拒绝再次插管后死亡外,其余4例均存活,取得了满意的疗效。

总之,本研究结果显示iNO联合西地那非治疗重症CDH合并肺动脉高压有一定的疗效。但由

于样本数偏少,评价 iNO 和西地那非在重症 CDH 中的治疗价值还需要扩大样本量进行进一步的研究。

[参 考 文 献]

- [1] Reiss I, Schaible T, van den Hout L, et al. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus[J]. Neonatology, 2010, 98(4): 354-364.
- [2] Tracy ET, Mears SE, Smith PB, et al. Protocolized approach to the management of congenital diaphragmatic hernia: benefits of reducing variability in care[J]. J Pediatr Surg, 2010, 45(6): 1343-1348.
- [3] 吉毅,刘文英.先天性膈疝肺发育不良的研究进展[J].中国当代儿科杂志,2010,12(4): 316-320.
- [4] Kinsella JP, Ivy DD, Abman SH. Pulmonary vasodilator therapy in congenital diaphragmatic hernia: acute, late, and chronic pulmonary hypertension[J]. Semin Perinatol, 2005, 29(1): 123-

- 128.
- [5] Logan JW, Rice HE, Goldberg RN, et al. Congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and summary of best-evidence practice strategies[J]. J Perinatol, 2007, 27(9): 535-549.
- [6] Muraca MC, Negro S, Sun B, et al. Nitric oxide in neonatal hypoxemic respiratory failure[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012(Suppl): 47050.
- [7] Noori S, Friedlich P, Wong P, et al. Cardiovascular effects of sildenafil in neonates and infants with congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypertension[J]. Neonatology, 2007, 91(2): 92-100.
- [8] Luong C, Rey-Perra J, Vadivel A, et al. Antenatal sildenafil treatment attenuates pulmonary hypertension in experimental congenital diaphragmatic hernia[J]. Circulation, 2011, 123(19): 2120-2131.
- [9] 裘刚,张育才,黄绮薇,等.西地那非治疗新生儿持续性肺动脉高压对比研究[J].临床儿科杂志,2009,8(3): 701-704.

(本文编辑: 邓芳明)

· 消息 ·

2014 年湘雅小儿神经高峰论坛会议通知

“2014 年湘雅小儿神经高峰论坛”将于 2014 年 11 月 7~9 日在美丽的星城湖南省长沙市举办。本次论坛将邀请国际知名大学专家及国内小儿神经专业知名教授 10 余名,围绕目前小儿神经系统疾病研究进展及热点问题专题讨论,内容包括“免疫抑制剂在儿童自身免疫性疾病中的应用、儿童癫痫的遗传学诊断进展、儿童癫痫持续状态的诊治进展、儿童自身免疫性脑炎的诊治进展、儿童多发性硬化的诊治进展、儿童智力障碍筛查、儿童抽动症的诊治进展、精神疾病的遗传研究现状与未来”等;同时数家国内知名医院小儿神经专科会带来疑难病例进行交流和分享。热忱欢迎全国同仁积极投稿并参加会议。参会者将授予省级继续教育学分。现将有关事宜通知如下。

1. 会议费用: 会务费 800 元/人;食宿由大会统一安排,住宿标准 140 元/天/人,费用自理,回单位报销。

2. 征文内容: 小儿神经专业临床与基础方面的最新研究成果、研究动向;新技术、新发展以及临床治疗方面的进展与改进。适宜刊登的稿件将优先在中国当代儿科杂志上发表。

征文要求: 为未公开发表过的 800 字以内的学术论文摘要(包括目的、方法、结果、结论),以 word 格式保存。

投稿方式: 邮寄到湖南省长沙市湘雅路 87 号湘雅医院儿科教研室李清香收,邮编 410008。或将稿件以 Email 形式发送到 liqingxiangxy@163.com,并注明“2014 湘雅小儿神经高峰论坛征文”,截稿日期: 2014 年 10 月 20 日。

为便于安排食宿,务请各位代表于 2014 年 10 月 15 日前将回执寄到: 湖南省长沙市湘雅路 87 号中南大学湘雅医院儿科教研室李清香收,邮编 410008,或手机短信(13975883165)、Email 报名,Email 地址 liqingxiangxy@163.com。联系人: 李清香(0731-84327208 或 13975883165);彭镜(13548966986)。

中南大学湘雅医院 / 中国当代儿科杂志社

2014 年 7 月 10 日