

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.11.003

论著·临床研究

早产儿支气管肺发育不良伴肺动脉高压的临床特征及预后

王陈红 施丽萍 马晓路 杜立中

(浙江大学医学院附属儿童医院新生儿重症监护室, 浙江 杭州 310052)

【摘要】 目的 调查早产儿支气管肺发育不良(BPD)并发肺动脉高压(PH)的临床特征及预后。**方法** 对191例BPD患儿的临床资料进行回顾性分析。**结果** 191例BPD患儿中, 37例(19.4%)在纠正胎龄36周后并发PH, 均发生于中度和重度BPD患儿, 中度、重度BPD患儿的PH发生率分别为5.7%(5/87)和47.8%(32/67)。并发PH组患儿的出生胎龄、出生体重明显小于无PH组患儿($P<0.01$); 并发PH组患儿小于胎龄儿(SGA)比例、重度BPD比例、动脉导管未闭(PDA)手术率及新生儿呼吸窘迫综合征、有血流动力学意义的PDA、肺部感染的发生率明显高于无PH组($P<0.01$); 并发PH组患儿的吸氧、气管插管、正压通气时间均明显大于无PH组($P<0.01$); 并发PH组患儿的早产儿视网膜病、宫外生长发育迟缓发生率及病死率均明显高于无PH组, 住院时间明显延长($P<0.01$)。37例PH患儿中(6例为轻度PH, 14例中度, 17例重度), 轻、中度PH患儿均存活, 重度PH患儿中15例(88%)死亡。**结论** 中重度BPD患儿的PH发生率较高, 建议定期筛查BPD患儿的肺动脉压力。低出生胎龄和体重、SGA和重度BPD患儿更易并发PH。BPD并发PH患儿的并发症发生率和病死率较高, 预后相对不良。 [中国当代儿科杂志, 2018, 20(11): 893-896]

【关键词】 支气管肺发育不良; 肺动脉高压; 早产儿

Clinical features and prognosis of bronchopulmonary dysplasia complicated by pulmonary hypertension in preterm infants

WANG Chen-Hong, SHI Li-Ping, MA Xiao-Lu, DU Li-Zhong. Department of Neonatal Intensive Care Unit, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China (Du L-Z, Email: dulizhong@zju.edu.cn)

Abstract: Objective To study the clinical features and prognosis of bronchopulmonary dysplasia (BPD) complicated by pulmonary hypertension (PH) in preterm infants. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 191 preterm infants with BPD. **Results** In the 191 preterm infants with BPD, 37 (19.4%), all with moderate or severe BPD, developed PH beyond 36 weeks' corrected age. The incidence rates of PH in infants with moderate and severe BPD were 5.7% (5/87) and 47.8% (32/67) respectively. Gestational age and birth weight were lower in infants with PH than in those without PH ($P<0.01$). Infants with PH had higher incidence rates of small for gestational age (SGA), severe BPD, surgical ligation of patent ductus arteriosus (PDA), neonatal respiratory distress syndrome, hemodynamically significant PDA, and pneumonia than those without PH ($P<0.01$). Durations of oxygen therapy, intubation, and positive pressure ventilation were longer in infants with PH than in those without PH ($P<0.01$). Infants with PH had higher incidence rates of retinopathy of prematurity and extrauterine growth retardation, a higher mortality, and a longer length of hospital stay compared with those without PH ($P<0.01$). In the 37 infants with PH (6 with mild PH, 14 with moderate PH, and 17 with severe PH), those with mild or moderate PH all survived; 15(88%) out of 17 infants with severe PH died. **Conclusions** The incidence of PH is high in preterm infants with moderate or severe BPD. Regular screening of pulmonary artery pressure is recommended for infants with BPD. Infants with low gestational age and birth weight, SGA, and severe BPD are more likely to develop PH. Infants with BPD complicated by PH have relatively high incidence rates of complications, high mortality, and poor prognosis. [Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(11): 893-896]

Key words: Bronchopulmonary dysplasia; Pulmonary hypertension; Preterm infant

[收稿日期] 2018-06-15; [接受日期] 2018-09-05

[基金项目] 浙江省医药卫生科技计划(2017ZD023)。

[作者简介] 王陈红, 女, 硕士, 副主任医师。

[通信作者] 杜立中, 男, 主任医师, 教授。

随着早产儿,尤其是极低、超低出生体重儿存活率的提高,支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)患儿不断增多^[1]。BPD早产儿易出现心血管系统并发症,如肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)、右心室和/或左心室肥大、高血压和体-肺循环侧枝血管形成^[2]。PH是导致这些患儿高病死率的重要原因。Khemani等^[3]报道BPD相关性PH的病死率高达38%。国内新生儿科医生对BPD并发PH的认识和关注存在很大差距,相关研究甚少。本研究总结了本院2012~2016年期间BPD并发PH患儿的临床特点和预后,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2012年1月至2016年12月期间本院新生儿重症监护病房中所有住院的BPD患儿为研究对象。排除标准:(1)纠正年龄36周内死亡患儿;(2)存在除动脉导管未闭(PDA)、房间隔缺损(ASD)以外的先天性心脏病患儿。

1.2 相关诊断标准

BPD的诊断和分度标准参照文献^[4]:(1)吸氧至少28d;(2)对于出生胎龄<32周者,在纠正胎龄36周或出院时进行评估;出生胎龄32周以上者在出生后56d或出院时评估:其中不需吸氧者为轻度;需吸氧,但氧浓度低于30%者为中度;需吸氧(氧浓度 $\geq 30\%$)或需正压通气者为重度。

PH的定义^[5-6]:(1)肺动脉收缩压(sPAP)大于体循环收缩压(sBP)的50%。肺动脉收缩压用三尖瓣最大反流速度(TRmax)评估[排除肺动脉流出道狭窄后: $sPAP=(4 \times TRmax^2)+5$],或用动脉导管压差评估;(2)当不能探及TRmax或动脉导管压差而无法评估肺动脉压时,可通过观察收缩末期心室间隔位置估计,即因右心室压力增高而出现室间隔比较平坦或凸向左心室(伴或不伴右心室扩张),提示右心室压等于或超过左心室压。符合以上一项条件者诊断为PH。BPD患儿在纠正胎龄36周之后存在PH诊断为BPD相关性PH。

PH程度的划分参照文献^[5-6],即轻度:肺动脉收缩压与体循环收缩压之比(sPAP/sBP)大于0.5,但小于0.75;中度:sPAP/sBP 0.75~<1.0;重度:

sPAP/sBP ≥ 1.0 、卵圆孔/动脉导管右向左分流、室间隔平坦或凸向左心室,符合其中任何一条。

1.3 治疗和随访

BPD患儿在心脏超声筛查出现PH后给予西地那非和/或波生坦降低肺动脉压治疗,部分重度PH伴有严重低氧血症需机械通气患儿,在上述药物治疗基础上给予一氧化氮吸入治疗,维持患儿目标氧饱和度95%左右。所有BPD并发PH患儿定期接受超声心动图检查监测肺动脉压力,治疗期间1~2周复查一次,PH缓解后每4~8周复查一次,直至停止吸氧后6个月左右。

1.4 资料收集

回顾性调查和收集所有患儿的围产期资料、住院及随访期间的临床和心脏超声资料。

(1)围产期指标:母亲羊水过少、妊娠期高血压、胎膜早破、产前激素的应用、分娩方式。

(2)临床指标:出生体重、出生胎龄、性别、1 min及5 min Apgar评分、BPD分度;气管插管、正压通气及吸氧持续时间、住院时间;是否小于胎龄儿(SGA);是否行PDA手术;是否合并新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)、有血流动力学意义的PDA(hsPDA)、肺部感染、败血症及其他并发症,如重度颅内出血(IVH)、新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)、早产儿视网膜病(ROP)、宫外生长发育迟缓(EUGR)等。

(3)心脏超声指标:三尖瓣反流的峰值流速、动脉导管血流速度和方向、卵圆孔水平的分流、室间隔位置。

1.5 统计学分析

采用SPSS 16.0统计软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用成组 t 检验;非正态分布资料两组间比较采用两独立样本比较的非参数检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共有191例BPD患儿符合纳入标准:轻度37例,中度87例,重度67例;出生胎龄 28.1 ± 1.8 周;出生体重 1144 ± 252 g;男130例,女61例。

2.2 PH 的发生率

191 例 BPD 患儿中, 共有 37 例 (19.4%) 在纠正胎龄 36 周后并发 PH。PH 均发生于中重度 BPD 患儿中, 中度和重度 BPD 的 PH 发生率分别为 5/87 (5.7%) 和 32/67 (47.8%)。

2.3 BPD 并发 PH 与 BPD 无 PH 患儿临床资料的比较

将 154 例中重度 BPD 患儿分为 PH 组和无 PH 组。PH 组患儿的出生胎龄、出生体重明显小于无 PH 组患儿 ($P<0.01$); SGA 比例、重度 BPD 比例、PDA 手术率及 NRDS、hsPDA、肺部感染的发生率明显高于无 PH 组 ($P<0.01$); PH 组患儿的吸氧、气管插管、正压通气时间均明显大于无 PH 组 ($P<0.01$); PH 组患儿的 ROP、EUGR 发生率、病死率均明显高于无 PH 组, 住院时间明显延长 ($P<0.01$) (表 1)。

表 1 并发 PH 与否的两组患儿的临床资料比较

($\bar{x} \pm s$) 或 [例 (%)]

项目	无 PH 组 (n=117)	PH 组 (n=37)	t/χ^2 值	P 值
胎龄 (周)	28.4 ± 1.7	27.5 ± 1.7	-2.897	0.004
出生体重 (g)	1 183 ± 246	975 ± 221	-4.592	<0.001
男性	84(71.8)	23(62.2)	1.230	0.267
5 min Apgar 评分	7.3 ± 2.4	7.1 ± 2.2	-0.412	0.681
SGA	3(2.6)	6(16.2)	9.521	0.006
羊水过少	8(6.8)	3(8.1)	0.068	0.726
胎膜早破	24(20.5)	11(29.7)	1.360	0.265
妊娠期高血压	7(6.0)	6(16.2)	3.809	0.083
吸氧时间 (d)	74 ± 21	143 ± 59	7.047	<0.001
气管插管时间 (d)	13 ± 15	53 ± 41	5.820	<0.001
正压通气时间 (d)	38 ± 24	98 ± 41	8.468	<0.001
重度 BPD	35(29.9)	32(86.5)	36.603	<0.001
NRDS	78(66.7)	33(89.2)	7.085	0.007
hsPDA	69(59.0)	34(91.9)	13.752	<0.001
PDA 手术	15(12.8)	16(43.2)	16.182	<0.001
肺部感染	77(65.8)	35(94.6)	11.741	<0.001
NEC	7(6.0)	3(8.1)	0.209	0.704
败血症	33(28.2)	13(35.1)	0.644	0.418
ROP	30(25.6)	19(51.4)	8.565	0.005
EUGR	19(16.2)	19(51.4)	18.646	<0.001
住院时间 (d)	74 ± 18	124 ± 38	7.775	<0.001
病死率	1(0.9)	15(40.5)	51.452	<0.001

注: [SGA] 小于胎龄儿; [BPD] 支气管肺发育不良; [NRDS] 新生儿呼吸窘迫综合征; [hsPDA] 有血流动力学意义的动脉导管未闭; [PDA] 动脉导管未闭; [NEC] 坏死性小肠结肠炎; [ROP] 早产儿视网膜病; [EUGR] 宫外生长发育迟缓。

2.4 BPD 并发 PH 患儿的预后

37 例并发 PH 患儿中, 有 6 例轻度 PH, 14 例中度 PH, 17 例重度 PH。9 例伴右心室增大, 均发生于重度 PH 患儿中。轻度 PH 患儿全部存活, 其中 5 例未经治疗自行缓解。中度 PH 患儿经药物治疗均缓解。17 例重度 PH 患儿中, 15 例 (88%) 死亡, 其中 9 例于 6 月龄内死亡, 6 例于 6~12 月龄间死亡; 2 例经药物治疗缓解。

3 讨论

PH 已被公认为一个与早产儿 BPD 相关的严重并发症, 是导致中重度 BPD 患儿死亡的主要原因。研究显示, BPD 患儿肺循环的特点为肺泡数目和表面积减少的同时, 肺内血管的大小和数目也不足, 肺血管床总截面积明显减小和肺泡缺氧引起肺血管系统结构性重构, 导致肺血管张力和反应性升高, 最终形成 PH^[6]。文献报道 BPD 患儿 PH 的发生率为 17%~37%^[7-9]。本研究中 BPD 患儿 PH 总体发生率为 19.4%, 其中中度、重度 BPD 患儿的 PH 发生率分别为 5.7% 和 47.8%。

BPD 患儿并发 PH 是多因素作用的结果。PH 与 BPD 的严重程度有关, 大部分发生于重度 BPD 患儿中^[7-8,10]。本研究中 86% (32/37) 的 PH 患儿为重度 BPD。发生 PH 的其他危险因素包括极低出生胎龄、低出生体重、羊水过少、机械通气时间过长, 以及长时间氧疗、感染^[7-8,11-12]。Check 等^[13]的研究发现 SGA 与 BPD 并发 PH 相关, 出生体重在第 25 百分位数以下是 PH 的高危因素。del Cerro 等^[5]的研究对 29 例有 PH 的 BPD 患儿进行心导管造影和肺部血管 CT 检查, 发现 19 例 (65.5%) 伴有心血管异常, 包括肺静脉狭窄、房间隔缺损、动脉导管未闭和主动脉-肺动脉侧支循环。Collaco 等^[12]还发现 PDA 结扎与 PH 相关。本研究也发现并发 PH 患儿的出生胎龄、出生体重明显小于无 PH 患儿, 而 SGA 比例、PDA 手术、肺部感染的发生率明显高于无 PH 组; PH 患儿的吸氧、气管插管、正压通气时间均明显大于无 PH 组。

BPD 并发 PH 患儿的症状和体征呈非特异性, 与重度 BPD 患儿的部分症状相似, 难以从临床表现早期发现 PH, 因此对 BPD 患儿需定期筛查是否并发 PH。对于筛查的时间和指征无统一的标准。

BPD 并发的 PH 诊断时间不一致, 但大部分发生于 BPD 后期。An HS 等^[7]的报道中, PH 诊断的中位数时间为日龄 65 d (7~232 d)。Bhat 等^[14]对出生 4 周时有严重肺部疾病的超低出生体重儿行超声心动图检查, 发现 18% 的患儿在出院前被诊断为 PH, 但其中只有 1/3 的病例在 4 周龄时存在 PH 的超声心动图证据。Kim^[15]建议对中、重度 BPD 患儿每月行超声心动图筛查是否并发 PH, 即使在重症监护病房住院期间没有并发 PH, 也需出院后在随访门诊随访。Krishnan 等^[16]推荐, 对生后 7 d 仍需机械通气且心脏超声有早期 PH 的证据或需要持续性呼吸支持伴反复缺氧发作的任何年龄段早产儿或被诊断为 BPD 的患儿等行常规心脏超声检查, 以筛查是否伴有 PH。美国心脏协会也建议对 BPD 患儿定期行心脏超声检查筛查 PH^[17]。超声心动图作为无创监测手段, 仍是 PH 筛查的首选; CT 检查排除有无心血管畸形如肺静脉狭窄、体肺侧枝循环等; 心导管造影是诊断 PH 的金标准, 但因其创伤性而受到限制。del Cerro 等^[5]建议对持续性 PH 的 BPD 患儿行心导管造影检查, 如存在左向右分流心血管畸形, 可行封堵或侧枝循环栓塞术, 同时达到诊断治疗的目的。

BPD 并发 PH 进一步发展可导致右心室肥厚, 甚至右心衰竭而引起患儿死亡^[18]。Mourani 等^[19]研究显示, 新型 BPD 合并 PH 的患儿晚期病死率很高, 诊断 PH 后 6 个月存活率为 64%, 1 年为 61%, 2 年为 52%。本研究中并发 PH 患儿的病死率高达 41% (15/37)。此外, BPD 并发 PH 患儿的 EUGR、ROP 的发生率也高于无 PH 患儿, 住院时间明显延长, 预后相对不良。

综上, 本研究显示, 中重度 BPD 患儿的 PH 发生率高。低出生胎龄和体重、SGA 和重度 BPD 患儿更易并发 PH。BPD 并发 PH 患儿的并发症发生率和病死率较高, 预后相对不良。建议定期筛查 BPD 患儿的肺动脉压力以早期发现和治疗 PH。

[参 考 文 献]

- [1] Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2014, 100(3): 145-157.
- [2] Mourani PM, Abman SH. Pulmonary hypertension and vascular abnormalities in bronchopulmonary dysplasia[J]. Clin Perinatol, 2015, 42(4): 839-855.
- [3] Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era[J]. Pediatrics, 2007, 120(6): 1260-1269.
- [4] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(7): 1723-1729.
- [5] del Cerro MJ, Sabaté Rotés A, Cartón A, et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes[J]. Pediatr Pulmonol, 2014, 49(1): 49-59.
- [6] Mirza H, Ziegler J, Ford S, et al. Pulmonary hypertension in preterm infants: prevalence and association with bronchopulmonary dysplasia[J]. J Pediatr, 2014, 165(5): 909-914.e1.
- [7] An HS, Bae EJ, Kim GB, et al. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. Korean Circ J, 2010, 40(3): 131-136.
- [8] Kim DH, Kim HS, Choi CW, et al. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia[J]. Neonatology, 2012, 101(1): 40-46.
- [9] Slaughter JL, Pakrashi T, Jones DE, et al. Echocardiographic detection of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia requiring prolonged positive pressure ventilation[J]. J Perinatol, 2011, 31(10): 635-640.
- [10] Bruno CJ, Meerkov M, Capone C, et al. CRIB scores as a tool for assessing risk for the development of pulmonary hypertension in extremely preterm infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. Am J Perinatol, 2015, 32(11): 1031-1037.
- [11] Ali Z, Schmidt P, Dodd J, et al. Predictors of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension in newborn children[J]. Dan Med J, 2013, 60(8): A4688.
- [12] Collaco JM, Dadlani GH, Nies MK, et al. Risk factors and clinical outcomes in preterm infants with pulmonary hypertension[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0163904.
- [13] Check J, Gotteiner N, Liu X, et al. Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. J Perinatol, 2013, 33(7): 553-557.
- [14] Bhat R, Salas AA, Foster C, et al. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants[J]. Pediatrics, 2012, 129(3): e682-e689.
- [15] Kim GB. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. Korean J Pediatr, 2010, 53(6): 688-693.
- [16] Krishnan U, Feinstein JA, Adatia I, et al. Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia[J]. J Pediatr, 2017, 188: 24-34.e1.
- [17] Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric pulmonary hypertension guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society[J]. Circulation, 2015, 132(21): 2037-2099.
- [18] Altit G, Dancea A, Renaud C, et al. Pathophysiology, screening and diagnosis of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia—a review of the literature[J]. Paediatr Respir Rev, 2017, 23: 16-26.
- [19] Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond[J]. Curr Opin Pediatr, 2013, 25(3): 329-337.

(本文编辑: 邓芳明)