

·临床研究报道·

一氧化氮治疗新生儿持续肺动脉高压的临床研究

向建文,杨琳琳,陈运彬

(广东省妇幼保健院新生儿科,广东 广州 510010)

[摘要] 目的 一氧化氮吸入疗法是20世纪90年代才逐渐发展起来的治疗肺动脉高压一种新技术,国内尚缺乏系统的临床研究,该文探讨吸入一氧化氮(NO)治疗新生儿持续肺动脉高压(PPHN)的疗效和不良反应。方法 对40例PPHN患儿在呼吸机机械通气下行NO吸入,浓度从 20×10^{-6} mg/L (20 ppm)开始,不超过 40×10^{-6} mg/L,治疗时观察氧合情况的变化,监测心率、血压、吸入前后血高铁血红蛋白(MHb)定量及凝血功能。结果 患儿经NO治疗后肺动脉压力显著下降($P < 0.01$); PaO_2 、 TcSaO_2 、MAP等指标改善均有显著性意义($P < 0.01$);心率、血压、凝血功能无明显改变,MHb定量的改变无临床意义。结论 低浓度短期NO吸入疗法治疗肺血管痉挛所致持续肺动脉高压有显著疗效,且未见明显副作用。 [中国当代儿科杂志,2004,6(6):513-515]

[关键词] 一氧化氮;新生儿持续肺动脉高压;治疗

[中图分类号] R722 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1008-8830(2004)06-0513-03

新生儿持续肺动脉高压(persistent pulmonary hypertension of newborn, PPHN)是新生儿常见重症之一,治疗困难,病死率高。自1992年首次报道将一氧化氮(nitric oxide, NO)用于临床治疗取得成功^[1], NO吸入便被认为是PPHN有前景的治疗方法,本院亦自1997年开始研究应用NO吸入治疗新生儿PPHN,现将40例患儿治疗情况报告如下。

1 资料及方法

1.1 对象

我院新生儿重症监护中心自1997年起收治确诊PPHN并应用NO治疗(超过12 h)的患儿共40例,病情均较重,伴呼吸衰竭,需上呼吸机治疗。其中男25例,女15例,早产儿11例,足月儿29例;胎龄 38.7 ± 2.4 周,出生体重 3128.6 ± 523.2 g;发病时龄 8.4 ± 5.7 h;原发疾病:胎粪吸入综合征18例;重症肺炎12例,支气管肺发育不良2例,呼吸窘迫综合征合并肺出血3例,先天性心脏病3例,原因不明2例。

1.2 诊断

PPHN的诊断标准依据:在MAS基础上出现明显青紫,呼吸频率增快, $\text{PaO}_2 < 6.67$ kPa (50

mmHg),呼吸窘迫与低氧血症不平行,吸入高浓度氧青紫不能改善;动脉导管前肢体(右上肢)经皮测 SaO_2 较导管后肢体(左下肢)高10%以上,或动脉导管前 PaO_2 较导管后 PaO_2 高2 kPa (15 mmHg);多普勒超声心动图检查肺动脉收缩压 > 4.0 kPa (30 mmHg)。呼吸衰竭诊断标准、上呼吸机指征均依据《新生儿呼吸系统疾病学》^[2]。

1.3 治疗方法

全部患儿入院后均予机械通气(纽邦200呼吸机,主要予SIMV模式)、扩容、稳定血压、镇静及其他对症处理。患儿在诊断了PPHN且上呼吸机低氧血症无明显改善后,予NO吸入治疗。在呼吸机机械通气情况下,将充填压力10 MPa、质量浓度 1000×10^{-6} mg/L (1000 ppm)的NO气源经减压阀减压至0.3~0.4 MPa后加入呼吸机环路中,并使用质量流量控制仪调节NO流量(NO吸入装置由广州军区总医院设备科和本院共同设计安装)。同时使用NO浓度监测仪监测NO浓度。效果根据氧合情况(经皮测血氧饱和度等)的改善来判断。NO质量浓度从 20×10^{-6} mg/L (20 ppm)开始,每经15~30 min效果不好可增加 $(5 \sim 10) \times 10^{-6}$ mg/L,最高可达 40×10^{-6} mg/L。有效者经予吸入较高浓度NO 6 h后,每30 min降低NO质量浓度 $(5 \sim 10) \times$

[收稿日期] 2004-03-30; [修回日期] 2004-06-25

[作者简介] 向建文(1972-),男,大学,主治医师。主攻方向:新生儿疾病。

10⁻⁶ mg/L,可降至 6 ×10⁻⁶mg/L 后维持 36~72 h。

1.4 监测指标

在吸入 NO 前,吸入 30 min 后监测肺动脉压力(PAP),肺动脉压力采用 ACUSON2128XP/10 多普勒超声心动图以压差法按照公式:肺动脉压力(PAP) = 主动脉压力(AOP) - ΔP 左右心室(或 AOP - ΔP 主肺动脉)计算。并动态监测血气分析,动脉血氧分压(PaO₂)。持续监测无创血压(收缩压、舒张压及平均压),动脉导管前后相应部位(右上肢及左下肢)的经皮测血氧饱和度(TcSaO₂)、心率、平均气道压(MAP)等。全部病例均于吸入 12~24 h 及撤离 NO 后测定高铁血红蛋白(MHb)定量,并监测出凝血时间、凝血酶原时间及肝肾功能。

1.5 统计学方法

本组全部观察数据采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,检验方法采用 NO 吸入前后参数作配对 *t* 检验。

2 结果

2.1 治疗效果

患儿肺动脉压力在 NO 治疗前平均为 60.3 ± 5.2 mmHg,经 NO 治疗 30 min 后肺动脉压力下降至 35.2 ± 4.5 mmHg,差异有显著性意义(*P* < 0.01); PaO₂, TcSaO₂, MAP 等指标均有改善,差异有显著性意义(*P* < 0.01)。见表 1。

表 1 40 例 PPHN 患儿吸入 NO 前后的主要检测指标的变化 (n = 40, $\bar{x} \pm s$)

	PaO ₂ (mmHg)	MAP(kPa)	右上肢 TcSaO ₂ (%)	左下肢 TcSaO ₂ (%)	PAP(mmHg)
吸入前	5.82 ±0.33	17.10 ±1.47	73.56 ±4.53	65.35 ±4.61	60.3 ±5.2
吸入后 30 min	7.85 ±1.07 ^a	15.32 ±1.86 ^a	79.87 ±4.12 ^a	77.28 ±4.38 ^a	35.2 ±4.5 ^a
吸入后 12~24 h	8.26 ±1.35 ^{a,b}	13.79 ±2.03 ^{a,b}	90.36 ±5.89 ^{a,b}	87.53 ±6.16 ^{a,b}	28.9 ±4.9 ^{a,b}
吸入后 36~72 h	8.32 ±1.27 ^a	13.25 ±2.18 ^a	89.56 ±7.13 ^a	88.53 ±5.38 ^a	28.6 ±3.8 ^a
停 NO 12 h	8.56 ±1.23 ^a	14.75 ±2.34 ^a	89.39 ±5.17 ^a	86.69 ±7.23 ^a	29.6 ±5.7 ^a

注: a 与吸入前比较 *P* < 0.01; b 与吸入后 30 min 比较 *P* < 0.01

2.2 不良反应情况

患儿吸入 NO 前、后血压及心率均无明显改变,见表 2。吸入 NO 前 MHb 为 (0.23 ±0.08) %,吸入 12~24 h 后为 (0.61 ±0.13) %,两者比较差异有显著性(*t* = 6.35, *P* < 0.01),但所有检测结果 < 10 %。患儿无明显异常紫绀症状。吸入 NO 后测出血时间为 2.1 ±0.2 s,凝血时间 4.3 ±0.5 s,凝血酶原时间 16.5 ±2.6 s,在正常范围内。肝肾功能检测亦正常。

转院。

3 讨论

PPHN 是常见的新生儿重症,常继发于严重缺氧状态,给治疗带来很大的困难。死亡率一直处于较高水平^[3]。治疗 PPHN 的关键,一是要尽快纠正低氧血症和酸中毒,切断加重肺动脉高压的恶性循环;二是要扩张肺血管,降低肺动脉压。既往应用妥拉苏林效果不理想且有胃肠道出血等副作用,已少用。近年硫酸镁应用较多,但也容易引起血压及血钙改变,须小心监测。自 1987 年发现 NO 就是血管内皮的舒张因子的气体形式,可选择地舒张肺血管后,就为 NO 吸入治疗 PPHN 提供了理论基础。此后,Roberts^[1]将其成功应用于临床。更多的研究证实 NO 吸入选择性地舒张肺血管,促进氧合,降低肺动脉压,减少动脉导管及/或卵圆孔水平右向左的分流,改善通气血流比值,从而改善缺氧状况^[4]。本组患儿吸入 NO 后全身氧合情况显著改善,PaO₂, TcSaO₂ 均迅速升高,持续低浓度的 NO 吸入能持续改善全身氧合情况,因此 NO 吸入疗法治疗 PPHN 是非常有效的。

表 2 40 例 PPHN 患儿吸入 NO 前后心率血压的变化 (n = 40, $\bar{x} \pm s$)

时间	心率(bpm)	血压(mmHg)		
		收缩压	舒张压	平均压
吸入前	161 ±8	69 ±5	41 ±3	57 ±3
吸入后 30 min	156 ±11	66 ±2	40 ±2	56 ±3
吸入后 12~24 h	158 ±9	67 ±3	43 ±3	54 ±4

2.3 转归

40 例患儿中 31 例(77.5 %)治愈出院,另有 3 例放弃治疗,5 例因各种原因抢救无效死亡,1 例

由于 NO 治疗 PPHN 还未广泛应用,经验不多,所以本中心应用 NO 治疗选择较低浓度,不超过 40×10^{-6} mg/L,并同时作相应的监测。本研究显示,吸入 NO 后,患儿缺氧症状能迅速缓解,而血压、心率在吸入前后均无明显改变。有报道^[5]NO 可引起血小板聚集,降低其粘附性,从而影响凝血功能,在本组患儿中,监测出凝血时间、凝血酶原时间均正常,并没有出现加重临床出血的情况。由于 NO 与血中的血红蛋白亲和力极强,当其超过一定浓度时会降低血红蛋白的携氧能力,从而加重患儿缺氧,因此要定期监测血中 MHb 的浓度。本组患儿吸入 NO 后 MHb 定量结果显示差异有显著性,但所有检测结果均远低于 10%,均未出现明显的临床症状,表明吸入 NO 后高铁血红蛋白的产生在可以接受的范围内,这与国外报道一致^[6]。所有这些均表明低浓度的 NO 吸入治疗是安全的。

本文 NO 吸入疗法对 PPHN 的治疗起效快、疗效明显,未发现有明显的副作用,高铁血红蛋白改变在可以接受的范围内,说明 NO 吸入治疗是治疗 PPHN 的高效、特异的方法,低浓度吸入效果好,安全性高。作者建议在 40×10^{-6} mg/L 浓度下应用,

并可以按本文方法推广。操作中应注意尽量把 NO 从气管插管末端给入,减少与氧气接触生成 NO₂。当然,NO 吸入治疗应用还不多,有无其他的副作用,吸入浓度是否可再调整都有待进一步的研究。

[参 考 文 献]

- [1] Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn [J]. Lancet, 1992, 340(8823): 818 - 819.
- [2] 许植之,陈自励 1 新生儿呼吸系统疾病学 [M]1 北京:中国医药科技出版社,1993, 353 - 410.
- [3] 杜立中 1 新生儿持续肺动脉高压发病的相关因素及治疗进展 [J]1 中国实用妇科与产科杂志,2003, 19(6): 327 - 328.
- [4] Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med, 1993, 328(6): 399 - 405.
- [5] 蔡俊伟,秦玉明,贡晓明 1 吸入一氧化氮对持续肺高压新生儿血小板聚集功能的影响 [J]1 中国当代儿科杂志,2003, 5(1): 35 - 36.
- [6] The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in fullterm and nearly fullterm infants with hypoxic respiratory failure [J]. N Engl J Med, 1997, 336(9): 597 - 604.

(本文编辑:吉耕中)

消息 ·

新生儿颅脑 B 超诊断学习班通知

为提高围产期脑损伤及其他中枢神经系统疾病的诊断水平,充分利用已有的医疗资源,推广颅脑 B 超检查诊断技术,北京大学第一医院儿科拟于 2005 年 3 月 15 日至 3 月 19 日举办为期 5 天的新生儿颅脑 B 超诊断学习班。本班属国家级继续教育项目,授课教师为本科及北京市著名专家教授。主要授课内容包括:新生儿脑损伤的诊断及治疗;不同疾病颅脑 B 超特点;不同影像检查方法的比较与选择;B 超检查原理方法;B 超及脑解剖实习。招收学员对象:儿科、新生儿专业医师,B 超专业医师、技师。

学习班学费 800 元(包括讲义费),结业考试合格者将获得北京大学结业证书及相应的学分。学习班负责安排住宿(床位费约每人 30、50、80 元/日),食宿费自理,报到时请带 1 寸免冠照片 1 张及学分册、身份证。欲参加者请与我们联系。联系人:王红梅、周丛乐。北京大学第一医院儿科,邮编 100034,电话:66551122 - 3213 或 3461, E-mail:xsxxb1122@126.com。

北京大学第一医院儿科