

· 临床经验 ·

吸入一氧化氮对儿科患者高铁血红蛋白浓度的影响

吕勇¹, 孙波²

(1. 安徽省立医院儿科, 安徽 合肥 230001; 2. 上海复旦大学附属儿科医院, 上海 200032)

[中图分类号] R72 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2008)02-0257-02

吸入一氧化氮(iNO)可选择性扩张肺血管,降低肺动脉压力,改善通气血流比例,改善氧合,主要用于治疗新生儿持续低氧血症和肺动脉高压^[1,2],一氧化氮(NO)吸入后,通过肺泡弥散进入肺毛细血管平滑肌,可降低胞浆内Ca²⁺浓度,扩张平滑肌^[3]。还有部分NO弥散入血管腔,迅速与血红蛋白(Hb)结合而失活,Hb与NO结合后先转变成亚硝酰基Hb,然后再转变成高铁血红蛋白(MetHb),MetHb携带的氧在组织中不能释放出来。MetHb在NADH-细胞色素b₅还原酶(MetHb还原酶)的作用下转化成血红蛋白和亚硝酸盐,亚硝酸盐可进一步转化成硝酸盐,硝酸盐及亚硝酸盐可经肾脏由尿液而排泄^[4]。正常人体内MetHb浓度是0~1%,MetHb含量的升高到一定程度将引起缺氧、呼吸窘迫、心动过速等,严重者可危及生命。

临床研究表明吸入NO浓度超过40 ppm(1 ppm = 1 × 10⁻⁶ 体积)可导致血MetHb含量升高^[5]。然而,我们发现在儿科重症监护病房,即使患儿吸入NO小于40 ppm也会导致其血中MetHb浓度升高,分析如下。

1 对象和方法

本研究在复旦大学附属儿科医院小儿呼吸急救实验室、内科新生儿病房、小儿心血管中心监护病房开展。

1.1 研究对象

为1999年10月至2002年5月本院新生儿科和心血管中心收治的病儿。各种原因引起的新生儿低氧性呼吸衰竭合并肺动脉高压14例(彩色多普勒超声心动图证实肺动脉压力高于6 kPa),及先天性心脏病伴有肺动脉高压者27例。iNO治疗的41

例患儿中,男27例,女14例。其中新生儿14例(早产儿6例),最小胎龄为29周,年龄最大者12岁;体重1.7~25 kg;应用iNO的平均时间51.6 h(10~186 h);开始iNO到第1次高铁血红蛋白测定平均时间为18 h。

1.2 NO吸入方法

NO气体及使用:治疗用NO由本实验室委托上海医用气体公司配制,分装于特制铝合金瓶内,用高纯度氮气作为平衡气体,其中NO浓度1000 × 10⁻⁶(百万分之一浓度,ppm),NO₂浓度<10 ppm。NO接入Siemens 300/NO呼吸机空氧混合室或经质量流量控制仪(本实验室研制)后接入呼吸机供气管道,在呼吸机供气管道近Y形管处取样,经电化学的NO/NO₂浓度检测仪连续监测供气管道中NO和NO₂浓度,NO开始吸入浓度一般为20 ppm,若吸入后经皮氧饱和度升高、动脉氧分压升高、肺动脉压力(经多普勒彩超或留置肺动脉导管测定)下降,则将NO吸入浓度逐渐下调至5~10 ppm;否则,将NO吸入浓度逐步上调,但最高不超过40 ppm。

1.3 观察项目

连续监测供气管道中NO和NO₂浓度;每24 h测血高铁血红蛋白含量(占总血红蛋白的百分比)及出血时间。

1.4 统计学处理

吸入NO浓度及血MetHb浓度采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,相关分析采用Pearson相关检验。

2 结果

2.1 血高铁血红蛋白含量

共有3名患儿最高高铁血红蛋白浓度>3%,其中1例最高高铁血红蛋白浓度为5.4%(当时吸入

[收稿日期]2007-07-05;[修回日期]2007-07-25

[作者简介]吕勇,硕士,主治医师。主攻方向:小儿呼吸急救。

浓度 35 ppm)。在 NO 吸入治疗过程中患者平均高铁血红蛋白浓度无明显变化(图 1),高铁血红蛋白浓度与其测定时吸入 NO 浓度有关(图 2),与累积吸入量无关(图 3)。

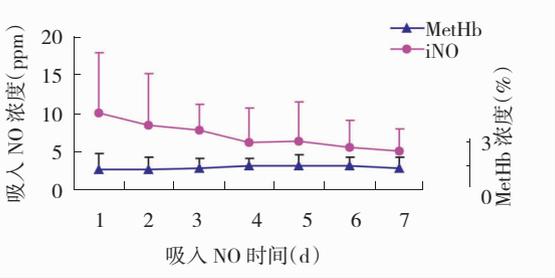


图 1 治疗过程中吸入气中平均 NO 浓度及血高铁血红蛋白浓度变化(第 1~7 天 n 值分别为 41,37,30,19,7,4,2)

3 讨论

目前,iNO 主要应用于新生儿肺动脉高压及体外循环术后肺动脉高压危象的儿科患儿治疗。iNO 的主要不良反应包括:高铁血红蛋白血症、出血时间延长和直接肺损伤,前二者由较高浓度 NO 本身而引起,后者则由高浓度 NO₂ 而引起^[6]。人体内高铁血红蛋白浓度主要与高铁血红蛋白产生速度及高铁血红蛋白还原酶活性有关。Roberts 等^[7]发现新生儿肺动脉高压吸入 NO 时,若维持浓度在 15~20 ppm,在吸入 NO 5 d 以后患儿血平均高铁血红蛋白浓度可达 3%~5%。Hermon^[8]也曾报道先天性心脏病体外循环术后吸入 NO 者,吸入浓度在 5~40 ppm 时,也可出现高铁血红蛋白血症,并且随着吸入 NO 天数的增加,血高铁血红蛋白浓度明显增高。本研究发现吸入低浓度 NO(即使 3 ppm)即可引起高铁血红蛋白血症,但与 Roberts 及 Hermon 发现不同的是,在吸入 NO 3~7 d 时,患者血平均最高高铁血红蛋白浓度为 1.3%~1.5%,并无明显增高。这可能与 Roberts 及 Hermon 研究所用的维持浓度较高(15ppm 左右),而本研究所用的维持浓度较低(5~10 ppm)有关,也可能与不同种族者红细胞内高铁血红蛋白还原酶活性差异有关^[2]。Salguero 等^[9]发现足月新生儿吸入 NO 浓度 <40 ppm 时,累积 NO 吸入量是反映血 MetHb 的最好指标,而本研究却发现两指标无明显相关。这可能由于我们维持的 NO 吸入浓度较低,持续产生的高铁血红蛋白速度较慢,可被高铁血红蛋白还原酶迅速降解,较少在体内累积有关。针对 iNO 时出现高铁血红蛋白血症可以下调 NO 浓度和/或预防性应用维生素 C 静脉输注,但常规性监测其水平变化,特别在计划长时间吸入 NO 浓度 >10 ppm 时应及时制订并执行对应高铁血红蛋白血症的措施。目前一般倾向于低于 10 ppm 水平的 iNO 维持治疗策略。

致谢:感谢复旦大学附属儿科医院新生儿科邵肖梅、陈超教授、张旭东副教授,心血管中心陈张根教授及儿科研究所徐凤飞技师。

[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. (下转第 260 页)

2.2 死亡患儿平均最高高铁血红蛋白浓度

6 例死亡患儿的高铁血红蛋白的浓度为(1.6 ± 0.8)%, (0.8%~2.5%), 35 例存活患儿平均最高高铁血红蛋白浓度为(1.7 ± 1.1)%, (0.45%~5.4%), 两组间高铁血红蛋白浓度差异无显著性(P > 0.05)。

[参 考 文 献]

染色体异常。de Echaniz Espejo^[6]报道1例合并有多种畸形的歪嘴哭综合征患者其染色体核型为47, XX, +i(18p)。自上世纪90年代中期以来,一些学者认为歪嘴哭面容与染色体22 q11的微缺失有关。在许多合并畸形尤其是合并心血管畸形的歪嘴哭综合征患者中,用荧光原位杂交可以检测出染色体22 q11的微缺失^[7]。22 q11微缺失人群发生率约为1/4 000,是最常见的基因组异常综合征,表现为多器官缺陷。但22 q11微缺失与歪嘴哭面容之间的关系,仍不是特别清楚。

歪嘴哭面容在国外并不罕见,Lahat等^[5]报道该病年发病率为0.31%。Garzena等^[8]报道该病年发病率为0.24%,与染色体22 q11微缺失在人群中的发生率(0.025%)存在很大差异,说明22 q11微缺失并不是造成歪嘴哭面容的惟一因素,歪嘴哭面容很可能是多种因素共同作用的结果。

但该病在国内的报道罕见,近10年仅报道22例,可能与入种因素有关,也与临床医生对该病的认识程度密切相关。许多临床医生不熟悉该病,患儿又常因其他疾病就诊,容易被忽略。

因此,临床上如果观察到患儿哭时歪嘴,应高度警惕本病,以免误诊、漏诊。当患儿平素或笑脸时嘴唇左右对称,但啼哭时一侧嘴角下拉,形成歪嘴哭脸这一特殊面部表情时,在充分排除面瘫或其他神经系统疾病后,可以诊断歪嘴哭面容,当合并有其他先天畸形,诊断歪嘴哭综合征。有条件时做染色体检查,证实有无染色体异常,如22 q11微缺失等。

歪嘴哭面容本身仅是一种轻微的面部先天性畸形,除影响美观外,并无其他重要影响,故治疗以治

疗原发病为主,我院的5例患儿均在原发病治愈后出院。但当合并有其他较严重的先天畸形,尤其是心血管畸形时,应在条件合适的情况下,及早通过介入或外科手术治疗。我院诊断的5例患儿,均告知其在小儿心血管科随访择期治疗。

[参 考 文 献]

- [1] 马海侠,李秀文,郭纯全,吴明昌. 新生儿歪嘴哭综合征10例分析[J]. 中华全科医师杂志, 2007, 6(2): 110-111.
- [2] 刘瑛. 歪嘴哭综合征伴内脏转位1例报告[J]. 中国当代儿科杂志, 2004, 6(5): 384.
- [3] 杨思源. 小儿心脏病学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社, 2005. 24-25.
- [4] Pape KE, Pickering D. Asymmetric crying facies: an index of other congenital anomalies[J]. J Pediatr, 1972, 81(1): 21-30.
- [5] Lahat E, Heyman E, Barkay A, Goldberg M. Asymmetric crying facies and associated congenital anomalies: prospective study and review of the literature[J]. J Child Neurol, 2000, 15(12): 808-810.
- [6] de Echaniz Espejo L, Narbona Garcia J, Garcia Corchon C, Villa Elizaga I. Asymmetric crying facies syndrome[J]. An Esp Pediatr, 1987, 27(3): 199-204.
- [7] Eiris-Punal J, Iglesias-Meleiro JM, Blanco-Barca MO, Fuster-Siebert M, Barros-Angueira F, Ansedo A, et al. Phenotypic variability of deletion 22q11.2. An analysis of 16 observations with special emphasis on the neurological manifestations[J]. Rev Neurol, 2003, 37(7): 601-607.
- [8] Garzena E, Ventriglia A, Patanella GA, Simonitti A, Becchino L, Garbarini S, et al. Congenital malformations and asymmetric crying facies[J]. Acta Biomed Ateneo Parmense, 2000, 71 (Suppl 1): 507-509.

(本文编辑:吉耕中)

(上接第258页)

- [2] Nakagawa TA, Morris A, Gomez RJ, Johnston SJ, Sharkey PT, Zaritsky AL. Dose response to inhaled nitric oxide in patients with pulmonary hypertension and acute respiratory distress syndrome [J]. J Pediatr, 1997, 131(1 Pt 1): 63-69.
- [3] 黄勇,陈惠黎. 酶与细胞跨膜信号转导[M]. //陈惠黎. 生物大分子的结构和功能. 上海:上海医科大学出版社, 1999, 285-327.
- [4] 孙波. 吸入一氧化氮在肺部疾病中的治疗应用和安全性[M]. //钟慈声,孙安阳. 一氧化氮的生物医学. 上海:上海医科大学出版社, 1996, 221-222.
- [5] Nakajima W, Ishida A, Arai H, Takada G. Methaemoglobinaemia after inhalation of nitric oxide in infant with pulmonary hypertension[J]. Lancet, 1997, 350 (9083): 1002-1003.
- [6] Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, Laskin JD. The toxicology

of inhaled nitric oxide[J]. Toxicol Sci, 2001, 59(1): 5-16.

- [7] Roberts JD, Fineman JR, Morin FC, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. N Engl J Med, 1997, 336 (9): 605-610.
- [8] Hermon MM, Burda G, Golej J, Boigner H, Stoll E, Kitzmüller E, et al. Methemoglobin formation in children with congenital heart disease treated with inhaled nitric oxide after cardiac surgery [J]. Intensive Care Med, 2003, 29(3): 447-454.
- [9] Salguero KL, Curnmings JJ. Inhaled nitric oxide and methemoglobin in full-term infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2002, 15(1): 1-5.

(本文编辑:吉耕中)