

一氧化氮吸入治疗新生儿持续肺动脉高压的临床研究

陈秀群, 陈健, 张宇茂

(广东省茂名市妇幼保健院新生儿科, 广东 茂名 525000)

摘要: **目的** 探讨吸入一氧化氮(NO)对新生儿持续肺动脉高压(PPHN)的治疗效果。**方法** 对 20 例临床诊断 PPHN 的患儿进行 NO 吸入治疗,入院后经高频振荡机械通气呼吸支持,应用 NO 前呼吸机吸入氧浓度(FiO_2)为(0.91 \pm 0.12),气道压力(MAP)为(1.31 \pm 0.21) kPa,入院 4~24 h 在呼吸机支持同时加 NO 吸入治疗。NO 吸入前、后 0.5 h、6 h、12 h、24 h、48 h 动态观察经皮血氧饱和度(SpO_2)、血气动脉血氧分压(PaO_2)、MAP、氧合指数(OI)、心率(HR)、血压(BP)的测定。**结果** 患儿吸入 NO 治疗 48 h 内经皮 SpO_2 明显上升, OI、MAP 明显下降($P < 0.05$), PaO_2 明显上升($P < 0.05$), 而 HR、BP 无明显变化($P > 0.05$)。24~48 h 后经皮 SpO_2 持续稳定。治愈 18 例, 2 例死于严重并发症,吸入 NO 时二氧化氮(NO_2)浓度监测均 < 2 ppm。**结论** NO 吸入能选择性扩张肺血管,改善氧合,对心血管无明显不良反应,在保证有效通气及良好灌注时为有效的治疗 PPHN 的手段。

关键词: 婴儿, 新生; 高血压, 肺性; 一氧化氮; 吸入法

中图分类号: R725 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2015)01-0088-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2015.01.038

Inhalation nitric oxide for newborns with persistent pulmonary hypertension

Chen Xiuqun, Chen Jian, Zhang Yumao

(Department of Neonatology, Maoming Maternal and Child Health Hospital, Maoming 525000, Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To study the therapeutic efficacy of inhaling nitric oxide (NO) for treating newborns with persistent pulmonary hypertension (PPHN). **Methods** Twenty neonates diagnosed of PPHN received NO inhaling. High frequency oscillatory mechanical ventilation was used after neonates were admitted to hospital. Before use of NO inhaling, ventilator oxygen concentration (FiO_2) was regulated at (0.91 \pm 0.12) and mean airway pressure (MAP) was (1.31 \pm 0.21) kPa. NO inhalation was added at meantime high frequency oscillatory ventilation therapy was performed 4~24 hours after neonates were admitted to hospital. Percutaneous oxygen saturation (SpO_2), arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) of blood gas, MAP, oxygenation index(OI), blood pressure (BP) and heart rate (HR) were measured at baseline, 0.5h, 6h, 12h, 24h and 48h after NO therapy. **Results** Following 48-hour inhalation of NO, percutaneous SpO_2 elevated significantly, OI and MAP decreased significantly ($P < 0.05$), PaO_2 elevated significantly ($P < 0.05$), whereas HR and BP did not change ($P > 0.05$). Sustained improvements in SpO_2 were noticed within 24~48 hours of NO therapy. Eighteen neonates cured and 2 died from severe complications, which the monitoring NO_2 concentration was all < 2 ppm while NO inhalation. **Conclusion** This preliminary clinical experience suggests that NO inhalation may be an effective therapy for PPHN, which can selectively enlarge pulmonary vessels, improve oxygenation, without adverse reaction, guarantee adequate ventilation and good perfusion.

Key words: infant, newborn; hypertension, pulmonary; nitric oxide; inhalation

新生儿持续肺动脉高压(PPHN)是由多种病因引起的新生儿出生后肺循环压力和阻力正常下降障碍,动脉导管和(或)卵圆孔水平的右向左分流持续存在所致的一种新生儿持续缺氧和发绀的病理状态。PPHN是新生儿重症监护室中常见的新生儿急危重症,治疗难度大,病死率高^[1]。近年来机械通气技术的改进,使该病病死率有所下降,但治疗难度仍较高。1992年起美国开始用一氧化氮(NO)吸入治疗 PPHN,获得良好效果。目前我市 NO 吸入治疗 PPHN 仍处于空白阶段,我院率先开展此项治疗技术^[2]。本研究选取本院 20 例临床诊断为 PPHN 患儿,在高频振荡通气同时给予 NO 吸入治疗,探讨 NO 吸入治疗在 PPHN 中的临床效果。

1 对象和方法

1.1 对象 20 例 PPHN 均为 2014 年 1 月~2014 年 10 月入住 NICU 的患儿,男 12 例,女 8 例,均在生后第 1 d 内入院,体重(3000 \pm 350) g,胎龄(40 \pm 2)周。16 例胸片证实有胎粪吸入。所有患儿经心脏超声检测均未见先天性心血管畸形;所有患儿机械通气吸氧浓度大于 0.8 时,动脉导管前后血氧饱和度(SpO_2)相差 > 1.33 kPa,临床诊断为 PPHN。

1.2 治疗方法

1.2.1 NO 应用前的治疗 机械通气治疗采用 Stephanie Sophie 婴儿人工呼吸机,操作方法按本院 NICU 常规,先用 A/C 模式,较高参数下氧合改善不明显者改为高频振荡通气, FiO_2 平均为(0.91 \pm

0.12), 平均动脉压 MAP 为 (1.31 ± 0.21) kPa, 机械通气同时应用生理盐水、血浆或人血白蛋白等胶体液及多巴胺正性肌力药物提高体循环血压。经上述处理氧合改善不明显或虽有改善但不稳定者, 加用 NO 治疗。所有患儿均未用硫酸镁、西地那非降肺动脉压。

1.2.2 NO 吸入治疗 NO 的吸入浓度自 20 ppm 开始, 4~6 h 后根据经皮 SpO_2 逐步下调 NO 浓度, 至 3~5 ppm, 持续吸入时间 24~72 h。其中 3 例持续吸入 NO 的时间为 24 h, 12 例 48 h, 5 例 72 h。NO 和 NO_2 浓度采用 SLE NO 吸入治疗仪进行持续监测。

1.3 观察指标 在 NO 吸入前、后 0.5 h、6 h、12 h、24 h、48 h 动态观察经皮 SpO_2 、血气动脉血氧分压 (PaO_2)、平均气道压 (MAP)、氧合指数 (OI)、心率 (HR)、血压 (BP) 情况。OI = 平均气道压力 \times $FiO_2 \times 100 \div$ 动脉氧分压^[3], OI 正常值 < 5 ^[4]。吸入 NO 12~24 h 内测定高铁血红蛋白浓度。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件进行统计, 所有数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 多组计量资料比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 吸入 NO 后 48 h 内 SpO_2 、 PaO_2 、MAP、OI 的变化情况 20 例患儿吸入 NO 后 SpO_2 、 PaO_2 值在 0 h、0.5 h、6 h、12 h、48 h 逐渐升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 而 MAP、OI 值逐渐降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 见表 1。

表 1 20 例患儿吸入 NO 后 48 h 内 SpO_2 、 PaO_2 、MAP、OI 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

时间	SpO_2 (%)	PaO_2 (kPa)	MAP (kPa)	OI
0 h	75.3 \pm 12.5	6.68 \pm 2.72	1.31 \pm 0.21	42.79 \pm 16.93
0.5 h	90.5 \pm 8.6	10.95 \pm 4.16	1.28 \pm 0.19	31.26 \pm 14.32
6 h	93.3 \pm 6.5	12.46 \pm 4.46	1.16 \pm 0.17	16.78 \pm 7.96
12 h	94.2 \pm 6.1	12.88 \pm 4.82	1.04 \pm 0.14	10.13 \pm 5.84
24 h	95.1 \pm 5.9	14.09 \pm 5.02	0.97 \pm 0.13	8.25 \pm 3.79
48 h	95.3 \pm 5.8	16.67 \pm 5.66	0.95 \pm 0.12	5.61 \pm 2.43
F	18.830	10.760	17.710	43.110
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 吸入 NO 后 48 h 内 HR、BP 的变化情况 20 例患儿在吸入 NO 后 48 h 内 HR、BP 值在 0 h、0.5 h、6 h、12 h、48 h 的变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 20 例患儿吸入 NO 后 48 h HR、BP 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

时间	HR(次/分)	收缩压(kPa)	舒张压(kPa)
0 h	141.21 \pm 12.53	8.69 \pm 1.24	5.75 \pm 1.19
0.5 h	139.26 \pm 11.05	8.83 \pm 0.77	5.40 \pm 0.75
6 h	142.18 \pm 13.52	8.51 \pm 0.66	5.30 \pm 0.82
12 h	140.71 \pm 10.89	8.89 \pm 0.57	5.69 \pm 0.80
24 h	142.03 \pm 11.25	8.43 \pm 0.50	4.97 \pm 0.82
48 h	141.28 \pm 12.11	8.35 \pm 0.61	5.26 \pm 0.80
F	0.160	1.620	2.180
P	0.977	0.161	0.061

2.3 治疗效果及并发症情况 治愈 18 例, 2 例死于严重并发症。吸入 NO 后高铁血红蛋白含量均 $< 3\%$, 吸入时 NO 浓度监测均为 < 2 ppm。

3 讨论

PPHN 病因复杂, 治疗困难。20 世纪 70 年代初几乎 100% 死亡, 20 世纪 80 年代用高氧高频率通气治疗后病死率有所下降, 因高通气易造成气压伤, 且由于 $PaCO_2$ 过低影响颅内灌流, 故未能获得满意疗效。体外膜肺的应用使预示达到 80% 的死亡率下降为 20%, 但因技术复杂、价格昂贵、设备要求高, 故国内目前尚未广泛应用。1992 年美国 Roberts 等^[5] 和 Kinsella 等^[2] 首先报道用 NO 吸入治疗 PPHN 获得成功, 此后有较多报道。iNO 技术是 20 世纪 90 年代新生儿呼吸医学技术的重要突破。NO 具有迅速改善低氧血症的作用^[6]。NO 是一种内皮依赖性舒张因子, 尤其对肺血管平滑肌有高度的选择性。

气道吸入 NO 后能快速弥散至肺泡周围的阻力性血管平滑肌细胞, 激活细胞内可溶性鸟苷酸环化酶, 通过胞浆内环鸟苷酸, 促进钙离子外流, 舒张血管平滑肌, 降低肺动脉压和肺血管阻力^[7-8], 减少肺内、外分流, 改善通气血流比值, 更快纠正低氧血症^[9]。本组 PPHN 患儿在 NO 吸入 48 h 内经皮 SpO_2 由 $(75.3 \pm 12.5)\%$ 上升至 $(95.3 \pm 5.8)\%$, PaO_2 由 (6.68 ± 2.72) kPa 上升至 (16.67 ± 5.66) kPa, MAP 由 (1.31 ± 0.21) kPa 下降至 (0.95 ± 0.12) kPa, OI 由 (42.79 ± 16.93) 降至 (5.61 ± 2.43) , 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。而吸入 NO 后 BP 和 HR 无明显变化 ($P > 0.05$)。吸入 NO 后高铁血红蛋白含量均 $< 3\%$, NO_2 浓度均 < 2 ppm。20 例中治愈 18 例, 2 例并发严重感染性休克、弥散性血管内凝血 (DIC) 死亡。故认为: ①低剂量 NO 吸入可持续降低肺血管阻力, 目前认为低剂量 NO 吸入效果良好, 20 例中 18 例在吸入 NO 20 ppm 30 min 后 SpO_2 迅速上升, 24 h 后以 5 ppm 吸入效果持续稳定。②心功能不良、灌注不足影响 NO 吸入效果; 死亡 2 例因并发严重感染、感染性休克、DIC, 心功能极度不良, 组织灌注不足, 吸入 NO 治疗后仍然死亡, 认为有心功能不良、灌注不足时吸入效果会受影响。③保证有效通气才能使 NO 吸入取得较好效果; 凡胸片中无广泛性肺不张及肺萎陷者辅助通气治疗加 NO 吸入效果较为显著, 常频通气难以维持时, 改高频振荡通气 + NO 吸入治疗效果更好, 故认为 NO 吸入前必需先改善通气。④NO 吸入后由于迅速弥散进入血管内很快与氧合血红蛋白结合形成高铁血红蛋白而失活, 故对体循环无影响。20 例中测得的 BP、HR 均无明显变化。吸入 NO 后高铁血红蛋白含量均 $< 3\%$, 未出现明显的临床症状, 表明吸入 NO 后产生的高铁血红蛋白在可以接受的范围内, 与国外报道一致^[10]。NO 遇氧迅速生成 NO_2 , 可造成肺水肿及炎症反应等, 但临床治疗用 NO 浓度低, 产生的 NO_2 很少超过 2 ppm, 有害作用不明显。

总之, NO 吸入能改善氧合, 在保证有效通气及保持良好的心功能情况下, 于 NO 产生作用后, 用低剂量吸入治疗, 为治疗 PPHN 的有效方法。

(下转第 91 页)

3 讨论

在医学上将巨细胞病毒感染归类于疱疹病毒,也就是 DNA 病毒的一种,具有广泛嗜细胞性和易感的特点,尤其是好发于新生儿,在感染巨细胞病毒的情况下,受机体有效免疫反应的影响,通常在临床反应上具有显著性,且呈现多样化临床表现,严重的可产生远期神经系统后遗症,即表现为视觉障碍、听力障碍及其智力低下等,因此,加强抗病毒治疗至关重要。

目前针对该疾病的治疗,美国研究出了更昔洛韦,基于该药物对疾病的作用优势,使其在临床上得到了广泛的推广和应用,并成为目前临床新生儿巨细胞病毒感染治疗的首选药物。该药物的作用机制在于进入宿主细胞后,在敏感病毒的诱导作用下,将一种或多种细胞激酶磷酸转换为更昔洛韦三磷酸,在病毒感染细胞内浓度是正常细胞的 100 倍以上,再在不同方式的作用下对病毒复制予以抑制,即对病毒 DNA 聚合酶竞争性抑制,终止病毒 DNA 链延长,并且不易产生耐药性^[4]。但是在临床用药的过程中,该药物会对少数用药新生儿产生一些不利的影 响,即抑制骨髓,进而降低中性粒细胞、血小板、血红蛋白数量,同时还会刺激患儿的消化系统,使其产生恶心和呕吐等不良反应,并且增加肝酶和肾功能损伤,还有就是发生神经系统症状、发热、皮疹等严重不良反应,但是在停药之后,症状会逐渐消失^[5]。同时经国内外大量研究证明,结合高剂量的诱导治疗和长程的维持治疗所取得的成效要显著优于多个疗程或单个疗程的低剂量治疗,并指出更昔洛韦的治疗有效性与长疗程和高剂量具有密切相关性^[6]。

通过对 46 例新生儿巨细胞病毒感染的观察和研

究,我们发现,临床上在常规治疗的基础上,对患儿给予更昔洛韦治疗,具有治疗成效显著的特点,因此值得在临床上大力的推广应用。但是值得注意的是,该药物在应用的过程中会产生一些不良反应,大部分较轻,在停药之后能够逐渐缓解和恢复,但是仍有少数不良反应较严重,会对新生患儿的生命安全造成严重的影响。因此,为了保障临床的治疗有效性和用药安全,必须在患儿用药之后,加强各项指标的监测和观察,及时地发现不良反应并做出针对性处理,促进患儿的治疗和治愈,提升患儿的生命质量,推进医疗卫生事业的发展。

参考文献:

- [1] 付慧,张璋,曹汴英.更昔洛韦治疗新生儿先天性巨细胞病毒感染临床效果观察[J].中国当代医药,2013(9):83-84.
- [2] 王湘蓉.更昔洛韦治疗新生儿巨细胞病毒感染的临床疗效观察[J].中国医学工程,2014(7):79.
- [3] 陆青梅,黄春兰,梁英,等.农村留守儿童营养不良综合干预效果分析[J].右江民族医学院学报,2014,36(4):631-632.
- [4] 覃平良,汤丽霞,龙显科.325 例儿童呼吸道感染的病原菌种类及耐药分析[J].右江民族医学院学报,2014,36(4):609-611.
- [5] 梁秀丽,张金明.小儿变异性咳嗽哮喘的发病特点及治疗效果分析[J].右江民族医学院学报,2014,36(4):603-604.
- [6] 凌赛泳.新生儿病理性黄疸治疗方法近况[J].右江民族医学院学报,2008,30(3):486-488.

收稿日期:2014-08-21;修回日期:2014-12-01

(上接第 89 页)

参考文献:

- [1] 郑增鑫,黄洁玲,何敏.吸入一氧化氮联合高频振荡通气治疗新生儿持续肺动脉高压的临床研究[J].中国医药科学,2014,4(12):14-16.
- [2] Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. Lancet, 1992, 340(8823): 819-820.
- [3] 赵芳萍,石静云,易彬.新生儿持续肺动脉高压的治疗进展[J].中国妇幼保健,2012,32(22):3521-3523.
- [4] 李燕,潘新年,杨广林,等.一氧化氮吸入治疗新生儿持续肺动脉高压[J].中国小儿急救医学,2011,18(4):355-357.
- [5] Roberts JD, Polaner DM, Lang P, et al. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. Lancet, 1992, 340(8823): 818-819.
- [6] Fioreto JR, Bonatto RC, Ricchetti SM, et al. Early admin-

istration of inhaled nitric oxide to children with acute respiratory distress syndrome and its effects on oxygenation and ventilator settings: prospective preliminary report of ten patients[J]. Croat Med J, 2001, 42(10): 527-534.

- [7] 黄胜奇,农定猛,吴昔林,等.高频振荡通气治疗新生儿持续肺动脉高压的临床观察[J].中国现代医生,2014,52(17):141-143.
- [8] 孙夫强.一氧化氮治疗新生儿持续肺动脉高压[D].天津:天津医科大学,2012:1-13.
- [9] 高晓燕.一氧化氮吸入治疗新生儿持续性肺动脉高压的疗效及对颅内出血的影响[J].右江医学,2012,40(4):463-465.
- [10] Roberts JD, Fineman JR, Morin FC, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. N Engl J Med, 1997, 336(10): 605-606.

收稿日期:2014-12-12;修回日期:2015-01-07