

本文引用: 刘九月, 李同川, 张慧娟, 等. 高频振荡通气联合西地那非治疗新生儿持续性肺动脉高压[J]. 新乡医学院学报 2014, 31(1): 51-53.

【临床研究】

高频振荡通气联合西地那非治疗新生儿持续性肺动脉高压

刘九月, 李同川, 张慧娟, 贾西燕, 贾湘杰, 文海燕, 耿庆红, 郭瑞霞

(濮阳市妇幼保健院儿科 河南 濮阳 457000)

摘要: 目的 探讨高频振荡通气(HFOV)联合西地那非治疗新生儿持续性肺动脉高压(PPHN)的疗效。方法 50例PPHN患儿分为HFOV组(A组 $n=16$)、HFOV联合低剂量西地那非组(B组 $n=16$)和HFOV联合高剂量西地那非组(C组 $n=18$)。观察并比较3组治疗前及治疗3d后肺动脉压(PAP)、动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血氧饱和度(SaO_2)和动脉血 CO_2 分压($PaCO_2$)。结果 治疗前各组PAP、 PaO_2 、 SaO_2 及 $PaCO_2$ 比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后各组PAP较治疗前均显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$);各组PAP降幅比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。C组治疗有效率高于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后各组 PaO_2 、 SaO_2 较治疗前升高, $PaCO_2$ 下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。B、C组 PaO_2 和 SaO_2 升高的幅度及 $PaCO_2$ 下降的幅度大于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。C组 SaO_2 升高的幅度和 $PaCO_2$ 下降的幅度大于B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 HFOV联合西地那非治疗PPHN疗效较好。

关键词: 高频振荡通气; 西地那非; 新生儿持续性肺动脉高压

中图分类号: R722.1 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2014)01-0051-03

High frequency oscillatory ventilation combined with sildenafil for treatment on persistent pulmonary hypertension of the newborn

LIU Jiu-yue, LI Tong-chuan, ZHANG Hui-juan, JIA Xi-yan, JIA Xiang-jie, WEN Hai-yan, GENG Qing-hong, GUO Rui-xia

(Department of Pediatrics, Puyang Maternity and Child Care Centers, Puyang 457000, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the curative effect of high frequency oscillatory ventilation(HFOV) combined with sildenafil for treatment on persistent pulmonary hypertension of the newborn(PPHN). **Methods** Fifty PPHN patients were divided into HFOV group(group A $n=16$), HFOV combined with low-dose sildenafil group(group B $n=16$) and HFOV combined with high-dose sildenafil group(group C $n=18$). The pulmonary artery pressure(PAP), arterial oxygen tension(PaO_2), arterial oxygen saturation(SaO_2) and arterial carbon dioxide tension($PaCO_2$) of the three groups were observed before treatment and three days after treatment and then were analysed. **Results** Before treatment, there was no statistic significance of PaO_2 , SaO_2 and $PaCO_2$ among the groups($P>0.05$). Compared with before treatment, the PAP after treatment was decreased($P<0.05$) and the differences before and after treatment among the three groups were statistic($P<0.05$). Compared with before treatment, the PaO_2 and SaO_2 increased and the $PaCO_2$ decreased after treatment($P<0.05$); and the differences of PaO_2 , SaO_2 and $PaCO_2$ before and after treatment in group B and C were greater than those in group A($P<0.05$); the differences of SaO_2 and $PaCO_2$ before and after treatment in group C were greater than those in group B($P<0.05$). **Conclusion** The HFOV combined with sildenafil for treatment on PPHN has satisfactory efficacy.

Key words: high frequency oscillatory ventilation; sildenafil; persistent pulmonary hypertension of the newborn

新生儿持续性肺动脉高压(persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN)是由多种原因引起的新生儿肺血管阻力持续增加,临床表现为全身发绀等严重低氧血症,是新生儿常见的危重症之一^[1]。传统方法如纠正酸中毒、常频机械通气等方

法治疗肺动脉高压效果有限,因此该病早期病死率较高^[2]。近年来,濮阳市妇幼保健院实施以高频振荡通气(high frequency oscillatory ventilation, HFOV)技术和西地那非治疗PPHN,取得一定疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集濮阳市妇幼保健院新生儿重

DOI: 10.7683/xyxyxb.2014.01.015

收稿日期: 2013-10-07

作者简介: 刘九月(1964-),女,河南濮阳人,副主任医师,研究方向: 新生儿重症救护。

症监护室 2009 年 1 月至 2012 年 12 月收治的 PPHN 患儿 50 例,男 34 例,女 16 例。原发疾病包括肺炎 21 例,窒息 12 例,胎粪吸入综合征 10 例,呼吸窘迫综合征 7 例。PPHN 诊断标准遵循中华医学会儿科学分会制定的 PPHN 诊疗标准^[3]:(1)经心脏彩色超声证实肺动脉压(pulmonary arterial pressure, PAP) > 40 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa);(2)临床表现为严重发绀,吸入纯氧不能缓解;(3)动脉导管或卵圆孔水平存在右向左分流。排除先天性心肺发育异常、放弃治疗及死亡患儿。将患儿分为 HFOV 组(A 组)16 例、HFOV 联合低剂量西地那非组(B 组)16 例和 HFOV 联合高剂量西地那非组(C 组)18 例。A 组男 10 例,女 6 例,年龄(7.8 ± 1.9)h,胎龄(39.1 ± 1.9)周,体质量(3.13 ± 0.59)kg, PAP(51.2 ± 6.8)mmHg; B 组男 11 例,女 5 例,年龄(7.7 ± 2.1)h,胎龄(38.6 ± 1.7)周,体质量(3.26 ± 0.65)kg, PAP(49.7 ± 7.2)mmHg; C 组男 13 例,女 5 例,年龄(8.0 ± 2.0)h,胎龄(38.3 ± 1.7)周,体质量(3.08 ± 0.58)kg, PAP(52.8 ± 8.1)mmHg。各组患儿性别、胎龄、年龄、体质量和 PAP 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 A 组采用 SLE5000 呼吸机,给予 HFOV; B、C 组在 A 组的基础上加服西地那非, B 组每次 1 mg · kg⁻¹, C 组每次 2 mg · kg⁻¹。2 组均将西地那非配制为浓度 2 g · L⁻¹的混悬液经鼻饲管喂入,每 6 h 1 次,治疗 48 ~ 72 h 后停用。所有患儿均采取对症治疗并积极治疗原发病。所有治疗方案均经医院伦理委员会及患儿家长同意。

1.3 观察指标 (1)采用德国西门子公司生产的 Acuson Sequoia 520 超声心动仪监测患儿 PAP,记录治疗前及治疗 3 d 后 PAP 水平,以用药后 PAP < 40 mmHg 为治疗有效,计算有效率。(2)连续监测左下肢血压和经皮氧饱和度,并间断行血气分析,记录治疗前及治疗 3 d 后动脉血氧分压(arterial oxygen tension, PaO₂)、动脉血氧饱和度(arterial oxygen saturation, SaO₂)和动脉血 CO₂ 分压(arterial carbon dioxide tension, PaCO₂)。(3)观察患儿服用西地那非后不良反应发生情况。

saturation, SaO₂) 和动脉血 CO₂ 分压(arterial carbon dioxide tension, PaCO₂)。(3)观察患儿服用西地那非后不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 采用 SAS 9.2 软件进行统计学分析。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,组间疗效比较采用方差分析及 SNK 两两比较法;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组治疗前后 PAP 比较 结果见表 1。3 组治疗后 PAP 较治疗前均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 组 PAP 降幅有所不同, C 组降幅显著高于 A、B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。C 组有效率高于 A 组,差异有统计学意义($P < 0.05$), B 组与 A、C 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 3 组治疗前后 PAP 的比较

组别	n	PAP/mmHg			有效人数/例	有效率/%
		治疗前	治疗后	差值		
A	16	51.2 ± 8.9	36.8 ± 5.3 ^a	14.4 ± 3.2	9	56.25
B	16	49.7 ± 8.6	30.4 ± 4.8 ^a	19.3 ± 2.9 ^b	13	81.25
C	18	52.8 ± 9.1	25.2 ± 5.1 ^a	27.6 ± 3.1 ^{bc}	17	94.44 ^b

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与 A 组比较^b $P < 0.05$;与 B 组比较^c $P < 0.05$;1 mmHg = 0.133 kPa。

2.2 3 组治疗前后血气指标比较 结果见表 2。治疗前 3 组 PaO₂、SaO₂ 及 PaCO₂ 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 3 组 PaO₂、SaO₂ 较治疗前升高, PaCO₂ 下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。B 组和 C 组 PaO₂ 和 SaO₂ 升高的幅度及 PaCO₂ 下降的幅度大于 A 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。C 组 SaO₂ 升高的幅度和 PaCO₂ 下降的幅度大于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。B、C 组 PaO₂ 增幅比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 不良反应发生情况 各组患儿均未出现恶心、呕吐、低血压、心律失常等不良反应。

表 2 3 组治疗前后血气指标比较

组别	n	PaO ₂ /mmHg			SaO ₂ /%			PaCO ₂ /mmHg		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
A	16	34.1 ± 8.1	75.5 ± 9.6 ^a	41.4 ± 6.4	65.8 ± 12.3	92.6 ± 4.7 ^a	26.8 ± 3.8	55.8 ± 7.3	42.9 ± 6.8 ^a	12.9 ± 3.1
B	16	36.5 ± 9.1	82.3 ± 10.1 ^a	45.8 ± 5.7 ^b	62.1 ± 13.8	93.7 ± 4.9 ^a	31.6 ± 2.9 ^b	54.6 ± 8.2	37.4 ± 5.4 ^a	17.2 ± 3.3 ^b
C	18	38.4 ± 8.8	86.5 ± 11.2 ^a	48.1 ± 5.3 ^b	62.6 ± 12.9	96.7 ± 3.2 ^a	34.1 ± 3.2 ^{bc}	57.9 ± 7.8	35.2 ± 4.8 ^a	23.8 ± 2.9 ^{bc}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与 A 组比较^b $P < 0.05$;与 B 组比较^c $P < 0.05$;1 mmHg = 0.133 kPa。

3 讨论

PPHN 是由于围生期各种病因使肺从胎儿型向

成人型转变发生障碍,肺血管阻力持续增高,进入肺循环血液减少,导致新生儿持续缺氧和发绀的病理

状态,是新生儿常见的危重病症之一^[4],宫内窒息、肺实质性疾病、母亲妊娠期用药以及遗传因素等均可导致发病^[5]。PPHN的病理生理基础是肺血管张力、反应性和(或)结构改变,肺血流减少,肺血管高阻力持续存在,肺循环压高于体循环压,从而产生大量的右向左分流,心脏负荷加重^[6]。PPHN主要见于足月儿和过期产儿,国外报道的活产儿发病率为0.2%,但其病死率较高,80年代该病病死率高达30%。近年来,由于治疗技术的提升,其病死率降至10%^[7]。如何提高PPHN患儿治愈率是临床学者研究重点。

PPHN治疗的基本原则是降低PAP,维持体循环压,改善患者缺氧症状。机械通气是治疗PPHN的基本方法之一。近年来,HFOV用于治疗新生儿PPHN的疗效被广大学者所肯定^[8-9]。传统的常频通气由于压力低,氧气通气量不足,不能有效改善患儿氧合状况,而使用高压、高氧通气容易导致肺组织受损并出现高氧并发症。与之相比,HFOV的通气特点是小潮气量,可限制肺泡过度膨胀;高频率,吸气和呼气相比较高的平均呼吸道压,可阻止肺泡的萎陷和改善氧合;肺泡内容量和压力变化很小,减少开放、关闭所引起的肺机械损伤^[10]。其作用机制可能为增强肺内气体弥散,起到分流和摆动作用。由于HFOV不会出现过度通气,减少了过度通气对脑血流的影响,从而降低了患儿出现神经损害的可能^[11],故其疗效及安全性均能得到保证。本研究显示,患儿行HFOV治疗后,PAP、PaO₂、SaO₂和PaCO₂均较治疗前有所改善,且未发现相关不良反应,证实了HFOV的疗效及安全性,与国内相关研究一致^[12]。

西地那非是5型磷酸二酯酶抑制剂(phosphodiesterase 5 inhibitor,PDE5),最早被用于治疗男性勃起功能障碍。近年来发现其治疗肺动脉高压有一定疗效。西地那非能抑制PDE5,从而降低环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate,CGMP)的水解,由于CGMP可选择性作用于肺血管平滑肌,具有舒张肺血管的作用,因此,西地那非通过直接增加CGMP水平以降低肺血管阻力^[13]。同时,西地那非还能与NO产生协同作用^[14],改善血管内皮功能^[15],防止血管重塑及心室肥厚等^[16]。本研究发现,在HFOV治疗的基础上加服西地那非,其PAP、PaO₂、SaO₂和PaCO₂改善情况均较单纯使用HFOV好,且用药期间未出现不良反应,肯定了西地那非治疗PPHN的疗效及安全性。另外,关于PPHN患儿西地那非用药剂量尚未明确,目前主张的用药剂量一般为0.5~

5.0 mg·kg⁻¹,分3次或4次服用^[17]。本研究对比了高剂量组和低剂量组治疗PPHN疗效,发现高剂量组患儿PAP、SaO₂和PaCO₂改善情况优于低剂量组,提示在临床应用中,可适当增加西地那非剂量以达到更好的疗效。

综上所述,HFOV联合西地那非治疗PPHN疗效较好,且安全性高,可在临床应用上推广。

参考文献:

- [1] 李华强. 新生儿持续肺动脉高压的诊断和治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(2): 86-88.
- [2] 杨梅, 朱晓静, 马静, 等. 新生儿肺动脉高压治疗进展[J]. 中国优生优育, 2012, 18(5): 311-312, 324.
- [3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿持续肺动脉高压诊疗常规[J]. 中华儿科学杂志, 2002, 40(7): 438-439.
- [4] 申孟平, 李晓艳, 贾冬梅. 新生儿持续肺动脉高压危险因素的Logistic回归分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(18): 1405-1408.
- [5] 杜立中. 新生儿持续肺动脉高压的病因及治疗[J]. 中国小儿急救医学, 2008, 15(6): 516-519.
- [6] 梁红, 周伟, 唐娟, 等. 脑钠肽在新生儿持续肺动脉高压诊断和治疗中的意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(11): 874-876.
- [7] Silvani P, Camporesi A. Drug-induced pulmonary hypertension in newborns: a review[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2007, 5(2): 129-133.
- [8] Stayer S A, Liu Y. Pulmonary hypertension of the newborn[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2010, 24(3): 375-386.
- [9] 董世霄, 刘红, 钱素云. 高频振荡通气治疗新生儿持续肺动脉高压疗效评价[J]. 山西医科大学学报, 2012, 43(9): 700-703.
- [10] 王莹. 急性呼吸窘迫综合征治疗新进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(6): 401-404.
- [11] Konduri G G, Kim U O. Advances in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2009, 56(3): 579-600.
- [12] 闫安平, 刘艳红, 聂春霞. 高频振荡通气辅助治疗新生儿持续肺动脉高压效果[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2011, 46(4): 650-652.
- [13] Cruz-Blancuel A, Espinosa-Oropeza A, Romo-Hernández G, et al. Persistent pulmonary hypertension in the newborn: therapeutic effect of sildenafil[J]. *Proc West Pharmacol Soc*, 2008, 51: 73-77.
- [14] 黄玲莉, 韦红. 西地那非治疗新生儿持续性肺动脉高压研究进展[J]. 儿科药理学杂志, 2012, 18(1): 46-49.
- [15] Rossi R, Nuzzo A, Lattanzi A, et al. Sildenafil improves endothelial function in patients with pulmonary hypertension[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2008, 21(1): 172-177.
- [16] Takimoto E, Kass D A. Sildenafil's protective effect against cardiac hypertrophy[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2009, 2(4): 323-327.
- [17] Saxena A, Juneja R, Ramakrishnan S. Drug therapy of cardiac diseases in children[J]. *Indian Pediatr*, 2009, 46(4): 310-338.

(本文编辑: 孟月 英文编辑: 孟月)