

气管内滴入硝普钠治疗新生儿持续肺动脉高压的临床研究

陈 龙,唐仕芳,王 南,史 源,赵锦宁[△]

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所儿科,重庆 400042)

摘要:目的 探讨气管内滴入一氧化氮供体硝普钠对新生儿持续性肺动脉高压(PPHN)的治疗效果和安全性。方法 对 19 例 PPHN 患儿在机械通气下予以硝普钠气管内滴入,分别于基础状态、气管内滴入硝普钠后 30、60、120 min 测量平均肺动脉压(PAMP)、平均动脉压(AMP)、右上肢及左下肢的经皮血氧饱和度(TcSaO₂),并进行比较分析。结果 19 例 PPHN 患儿中,17 例患儿原发疾病在肺部,其中 82.35%(14/17)的患儿气管内滴入硝普钠后 PAMP 明显降低,30 min 时最明显[(21.30±4.20) mm Hg vs. (30.30±4.20) mm Hg],与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$);但治疗前、后 AMP[(56.00±3.00) mm Hg vs. (55.00±6.00) mm Hg]比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。2 例 PPHN 继发于先天性心脏病者无效。结论 气管内滴入硝普钠是治疗 PPHN 安全、有效且经济的方法。

关键词:硝普钠;持续性胎儿循环综合征;一氧化氮

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.11.012

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)11-1315-02

Clinical study on intratracheal instillation of sodium nitroprusside for treating persistent pulmonary hypertension of newborn

Chen Long, Tang Shifang, Wang Nan, Shi Yuan, Zhao Jiming[△]

(Department of Pediatrics, Daping Hospital, Research Institute of Field Surgery, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect and safety of the intratracheal instillation of sodium nitroprusside for treating persistent pulmonary hypertension of newborn (PPHN). **Methods** The intratracheal instillation of sodium nitroprusside was used to 19 cases of PPHN under the mechanical ventilation, and the pulmonary arterial mean pressure (PAMP), arterial mean pressure (AMP), transcutaneous oxygen saturation (TcSaO₂) of the right upper and left lower limb at the basic state, 30, 60, 120 min after intratracheal instillation of sodium nitroprusside were respectively measured and compared. **Results** Among 19 cases of PPHN, 17 cases had the primary lung disease. Of 17 cases, 14 cases (82.35%) had significant decrease of PAMP after intratracheal instillation of sodium nitroprusside, which was most significant at 30 min after therapy and the difference was statistically significant compared with before therapy [(21.30±4.20) mm Hg vs. (30.30±4.20) mm Hg, $P<0.05$], but AMP between before and after therapy had no statistical difference [(56.00±3.00) mm Hg vs. (55.00±6.00) mm Hg, $P>0.05$]. **Conclusion** The intratracheal instillation of sodium nitroprusside is the safe, effective and economic method for treating PPHN.

Key words: nitroprusside; persistent fetal circulation syndrome; nitric oxide

新生儿持续性肺动脉高压(persistent pulmonary hypertension of newborn, PPHN)是新生儿的一种少见严重疾病,常引起持续性低氧血症,吸高浓度氧气后发绀依然不能缓解。其在活产儿中的发病率为 0.1%~0.2%^[1],病死率高达 10%~40%^[2]。20 世纪 90 年代以来,对一氧化氮(NO)吸入的临床研究证实,NO 吸入治疗 PPHN 具有见效快、非创伤性及高选择性等特点,可明显改善部分 PPHN 患儿的氧合情况,降低肺动脉压力,减少体外膜肺的应用,并减轻了炎症反应和后遗症如支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)等的发生率,有效率为 70%~80%,是目前公认的标准治疗方法^[3-4]。但是,NO 吸入操作复杂,技术及仪器设备要求高、气源昂贵,在临床上极大地限制了其使用。

硝普钠是常用的血管扩张药物和外源性 NO 供体,将其静脉滴注治疗高血压危象^[5]、左心衰竭^[6]已广泛应用于临床,取得了满意的疗效。但是,硝普钠静脉应用时体内代谢快,局部组织浓度低,同时能够引起体循环动脉血压降低,有一定危险性。从而限制了硝普钠静脉滴注用于救治 PPHN。迄今为止,国内报道硝普钠雾化吸入治疗先天性心脏病继发 PPHN 较

多^[7],而气管内滴入治疗 PPHN 较少,国外报道主要治疗药物为 NO、西地那非、米力农、波生坦和硫酸镁等^[8-9]。本研究基于 NO 吸入能有效降低肺动脉高压理论,探讨气管内滴入 NO 供体硝普钠对 PPHN 的治疗效果和安全性,以探索一种有效、简便、廉价的治疗方法,为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院新生儿重症监护病房 2004 年 1 月至 2007 年 6 月收治确诊的 PPHN 患儿 19 例,均予以气管插管、呼吸机辅助呼吸,同时应用气管内滴入硝普钠治疗。其中男 11 例,女 8 例,足月儿 15 例,早产儿 4 例;胎龄(37.90±3.20)周,出生体质量(3 056.60±473.70)g;原发疾病:胎粪吸入综合征 7 例;重症肺炎 6 例,急性呼吸窘迫综合征 4 例,先天性心脏病 2 例。PPHN 的诊断标准依据参考《儿科学》教材第 6 版:出现明显发绀,呼吸频率增快,动脉血氧分压(PaO₂)<50 mm Hg,吸入高浓度氧发绀不能改善;动脉导管前肢体(右上肢)经皮血氧饱和度(TcSaO₂)较导管后肢体(左下肢)高 10%以上;多普勒超声心动图测量平均肺动脉压(PAMP)>20 mm Hg。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 本研究采用前瞻性研究方法,以试验前、后数据作自身对照。本研究经过医院伦理委员会审批同意,对每例纳入患儿的双亲之一签署了知情同意书。19 例患儿均予机械通气(Drager 呼吸机),监测相关指标为基础值,然后 2 mL 生理盐水,经气管插管缓慢滴入,30 min 后监测相关指标,作为自身对照;再将 5 mg 硝普钠溶于 2 mL 生理盐水,以 $0.50 \sim 10.00 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 速度经气管插管、呼吸机辅助呼吸下缓慢持续气管内滴入,初始滴入速度为 $0.50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,如 5 min 内 TcSaO_2 依然不能稳定在 85% 以上,则予以缓慢增加滴入速度,加量速度为每次 $0.50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,最大速度不超过 $10.00 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

1.2.2 监测指标 于滴入生理盐水前、后及滴入硝普钠后 30、60、120 min,监测 PAMP、体循环血压和动脉导管前、后 TcSaO_2 。PAMP 测量采用飞利浦 SD-800 脉冲多普勒超声心动图仪,探头频率 7.5 MHz,取样容积 2 mm,部位胸骨左缘 2~3 肋间,获取肺动脉血流频谱。同时持续监测无创血压,包括收缩压、舒张压及平均动脉压(AMP),动脉导管前后相应部位(右上肢及左下肢)的 TcSaO_2 等。根据右心室射血前时间(RPEP)、肺动脉收缩期血流加速时间(AT)计算 PAMP,计算公式^[2]: $\text{PAMP} = 43.20 \times \text{RPEP} / \text{AT} - 4.60$ 。

1.2.3 疗效判定 治疗后检测 PAMP 下降大于或等于 5 mm Hg 或 $\text{PAMP} \leq 20$ mm Hg,同时 TcSaO_2 稳定在 85% 以上为有效,否则为无效。有效者继续使用目前的方法予以治疗,无效者更换其他方法。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,滴入硝普钠前、后参数比较采用重复测量数据的方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

19 例 PPHN 患儿中,2 例原发疾病为先天性心脏病者治疗无效, TcSaO_2 依然不能维持在 85% 以上,后来家属放弃治疗。17 例原发疾病为肺部疾病患儿中,14 例治疗有效,有效率为 82.35% (14/17),3 例使用硝普钠无效者中更换为西地那非治疗,2 例无效死亡,1 例有效好转后出院。17 例 PPHN 患儿滴入生理盐水后各项监测指标未见明显变化,滴入硝普钠治疗 30 min 后 PAMP 下降至 (21.30 ± 4.20) mm Hg,与基础值及生理盐水比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$);滴入硝普钠治疗后, TcSaO_2 等指标均有明显改善,与基础值和生理盐水比较,右上肢和左下肢 TcSaO_2 差值比变小 ($P < 0.01$),60、120 min 后 PAMP 与基础值及生理盐水比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。但较 120 min 时 PAMP 有上升趋势,部分患儿已接近基础值, TcSaO_2 等指标也有类似变化。而治疗前、后 AMP 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 17 例 PPHN 患儿气管滴入生理盐水和硝普钠前、后各指标的变化 ($\bar{x} \pm s$)

项目	PAMP (mm Hg)	右上肢 TcSaO_2 (%)	左下肢 TcSaO_2 (%)	AMP (mm Hg)
基础值	30.30 ± 4.20	74.87 ± 3.92	63.74 ± 6.24	55.00 ± 6.00
生理盐水	29.50 ± 3.70	73.45 ± 4.27	65.36 ± 4.68	58.00 ± 4.00
硝普钠 30 min	21.30 ± 4.20^a	89.33 ± 8.51^a	87.69 ± 6.12^a	56.00 ± 3.00
硝普钠 60 min	22.60 ± 3.50^b	87.26 ± 9.41^a	86.32 ± 8.76^a	62.00 ± 4.00
硝普钠 120 min	25.20 ± 5.50^b	82.37 ± 7.69^a	83.31 ± 7.23^a	60.00 ± 5.00

^a: $P < 0.01$, ^b: $P < 0.05$,与基础值和生理盐水比较。

3 讨论

本研究应用前瞻性研究的方法,比较气管插管下气管内滴

入硝普钠对肺动脉压力变化的影响,同时验证其安全性。结果表明,气管内滴入硝普钠后 PAMP 较基础值有明显降低,30 min 时最明显,而未见 AMP 降低。

PPHN 是常见的新生儿危重症,患儿有持续的低氧血症,病死率一直处于较高水平^[10]。部分存活患儿由于长时间缺氧常出现缺氧性后遗症,如脑瘫、神经发育异常等。PPHN 通常继发于肺部疾病,常见于胎粪吸入综合征导致的肺血管适应不良。其肺血管阻力增高通常是可逆的,及时解除肺血管痉挛和(或)选择性扩张肺血管药物通常能够有较好的治疗效果^[11]。NO 作为一种内源性气体信号分子,能够选择性地作用于血管平滑肌从而起到舒张肺血管的作用,大量临床研究证实,NO 吸入能够有效降低新生儿肺动脉高压,阻断 PPHN 引起的缺氧性恶性循环,改善 PPHN 患儿的缺氧症状和预后。迄今为止,NO 吸入疗法依然是目前治疗 PPHN 的最有效的方法。但是 NO 吸入技术及仪器设备要求高、气源昂贵,在临床上极大地限制了其使用。

硝普钠为硝基化合物,是一种速效和作用时间短的内皮细胞依赖性的血管扩张剂,对动脉和静脉平滑肌均有直接作用。目前广泛应用于高血压危象等的临床治疗。硝普钠的分子结构中含有硝基基团可与体内多种巯基反应,在血管平滑肌细胞、内皮细胞和血浆中形成不稳定的活性 S-亚硝基化合物,在谷胱甘肽-S-转换酶的参与下释放 NO,引起血管扩张。因此,硝普钠是 NO 供体^[12]。此外,硝普钠还能减少钙离子内流,通过激活肌浆网钙-ATP 酶和钠-钾 ATP 酶导致血管舒张。近年研究发现,呼吸道各部位对硝普钠均有良好的吸收作用,肺泡毛细血管膜是理想的部位,气管内注入硝普钠后,其通过毛细血管膜吸收进入血浆后直接自发性释放 NO,在肺组织局部扩张血管,从而增加血流,降低肺血管压力^[13]。本研究观察了气管内滴入硝普钠治疗 PPHN 的效果,与标准的治疗方案 NO 吸入治疗的国外文献相比^[3,14],有相近效果。在 19 例 PPHN 患儿气管内滴入硝普钠治疗中,以肺部疾病为原发因素者,82.35% (14/17) 治疗有效;然而,与心脏结构异常相关的肺动脉高压,治疗难度较大,2 例先天性心脏病给药后肺动脉压降低不明显。这提示原发先天性心脏病所致的 PPHN 与肺部疾病导致的 PPHN 可能有不同的致病途径。此外,本研究发现硝普钠滴入 30 min 后 PAMP 下降最为明显,而 120 min 后 PAMP 呈升高趋势,其原因可能为硝普钠是速效和短时作用的血管扩张剂,120 min 后,硝普钠代谢后其作用减弱。因此,推测在 120 min 左右可再次给药,以延续其扩血管效应。

治疗中还发现给药前、后 AMP 未发现明显变化,可能是硝普钠在由肺循环经由心脏进入体循环过程中,随着药物代谢,浓度降低,其作用已逐渐消失,说明此浓度可以相对选择性的作用于肺血管。本文的研究表明,硝普钠气管内滴入可作为治疗 PPHN 的标准方法 NO 吸入治疗的替代方法之一。然而,本文采用的是自身对照,而且病例有限,因此,尽管结果显示了明显的疗效,其结果依然需要进一步研究明确。后续随机对照组的纳入研究有助于进一步明确硝普钠的疗效和安全性,为临床应用性治疗打下基础。

参考文献:

- [1] Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes[J]. Pediatrics, 2000, 105(1 Pt 1): 14-20. (下转第 1319 页)

部成为针刺最危险区域^[7],而 GV15 穴及 GV16 穴就位于其中。尸体解剖显示,GV15 穴和 GV16 穴的安全深度分别为 33.33 mm 和 35.07 mm^[7-8],当针刺深度不当或角度改变时,即可引起脑干或脊髓的损伤及蛛网膜下腔出血等并发症^[9-10]。

3.2 GV15 和 GV16 的针刺危险深度与年龄并无相关性,但年龄对部分病例存在影响 尽管整体而言,GV15 和 GV16 的针刺深度与年龄并无明显关系,但根据罗氏指数的分组,18~<45 岁组与 45~60 岁组适中型人群的 GV15 和 GV16 的针刺危险深度差异有统计学意义($P<0.05$);在肥胖型人群中,45~60 岁组的 GV15 针刺危险深度最短,而 45~60 岁组和大于 60 岁组的 GV16 针刺危险深度亦存在差异,说明年龄对部分病例存在影响。

3.3 GV15 和 GV16 的危险深度与罗氏指数存在正相关 本研究对 98 例志愿者进行正中矢状位的头颅 MRI 检查,并在不同年龄段根据罗氏指数进行分组研究,最后对 GV15 和 GV16 的直刺危险深度进行了统计。研究发现,GV15 和 GV16 的针刺危险深度与罗氏指数存在正相关,即随着罗氏指数的增加,GV15 穴及 GV16 穴的针刺危险深度也随之增加,换言之,其安全深度也随之增加,许多研究亦支持这一观点^[11-12]。

综上所述,本文通过 MRI 正中矢状面 T₁WI 的高清图像,发现 GV15 和 GV16 的针刺危险深度与年龄并无相关性,但与罗氏指数存在正相关,这为临床针刺判断患者的针刺危险或安全深度、减少针刺并发症的发生提供了参考依据。但临床操作中,并不能完全机械化依靠公式断定具体患者的针刺危险或安全深度,必须综合考虑患者年龄性别等方面的影响^[13],才能在临床操作中避免针刺并发症的发生。

参考文献:

[1] Chou PC, Chu HY, Lin JG. Safe needling depth of acupuncture points[J]. J Altern Complement Med, 2011, 17(3):199-206.

[2] 黄龙祥. 世界卫生组织标准针灸经穴定位(西太平洋地

区)[M]. 岗卫娟,李素云,黄幼民,译. 北京:人民出版社, 2010:204.

[3] 白华,程为平. 针刺风府穴的安全性研究进展[J]. 针灸临床杂志, 2009, 25(4):53-54.

[4] 郭严. 针刺治疗颈性眩晕 78 例[J]. 陕西中药, 2007, 28(8):1063-1064.

[5] Zhang ZJ, Chen HY, Yip KC, et al. The effectiveness and safety of acupuncture therapy in depressive disorders: Systematic review and meta-analysis[J]. J Affect Disord, 2010, 124(1/2):9-21.

[6] Lu W, Rosenthal DS. Recent advances in oncology acupuncture and safety considerations in practice[J]. Curr Treat Options Oncol, 2010, 11(3/4):141-146.

[7] 邵水金,张建华,董艳. 危险穴位针刺安全深度的研究-严振国教授的学术成果介绍[J]. 上海中医药大学学报, 2007, 21(2):9-11.

[8] 王琪. 哑门穴针刺方法探讨[J]. 针灸临床杂志, 2007, 23(8):57.

[9] 伦新. 慎用膻穴的针灸意外防治[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2007:201.

[10] 李莉芳,丛萃,金庆文. 针刺风府穴致蛛网膜下腔出血损伤[J]. 中国针灸, 2008, 28(4):292.

[11] 杨松堤,李亚东,姜国华,等. 应用 CT 测量风府针刺深度的研究[J]. 中国针灸, 2008, 28(1):47.

[12] 刘征,胡妮娜,程为平,等. 风府、风池、大椎、悬枢、命门、肩中俞等穴位针刺深度研究概况[J]. 针灸临床杂志, 2009, 25(9):58-60.

[13] Cheng WP, Dong SP. Discussion on the safe angle and depth of acupuncture at Jiuwei (CV 15) [J]. Zhongguo Zhen Jiu, 2012, 32(6):515-518.

(收稿日期:2013-09-08 修回日期:2013-12-10)

(上接第 1316 页)

[2] Steinhorn RH. Nitric oxide and beyond; new insights and therapies for pulmonary hypertension [J]. J Perinatol, 2008, 28 Suppl 3:S67-71.

[3] Robertts JD, Polaner DM, Lang P, et al. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn [J]. Lancet, 1992, 340(8823):818-819.

[4] Sanchez Luna M, Franco ML, Bernardo B. Therapeutic strategies in pulmonary hypertension of the newborn: where are we now? [J]. Curr Med Chem, 2012, 19(27):4640-4653.

[5] Chandar J, Zilleruelo G. Hypertensive crisis in children [J]. Pediatr Nephrol, 2012, 27(5):741-751.

[6] Valchanov KP, Arrowsmith JE. The role of venodilators in the perioperative management of heart failure [J]. Eur J Anaesthesiol, 2012, 29(3):121-128.

[7] 刘建实,汪曾炜,费诚鉴,等. 先天性心脏病合并肺动脉高压外科治疗 2169 例室间隔缺损的外科治疗 [J]. 中华外科杂志, 1996, 34(5):261-264.

[8] Cabral JE, Belik J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment [J]. J Pediatr (Rio J), 2013, 89(3):226-242.

[9] Abman SH. Recent advances in the pathogenesis and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn [J]. Neonatology, 2007, 91(4):283-290.

[10] 张玲,周丛乐,李源,等. 围产期缺氧对新生儿肺动脉压的影响 [J]. 新生儿科杂志, 1999, 14(3):97-99.

[11] Weinberger B, Weiss K, Heck DE, et al. Pharmacologic therapy of persistent pulmonary hypertension of the newborn [J]. Pharmacol Therap, 2001, 89(1):67-79.

[12] Vesey CJ, Cole PV. Blood cyanide and thiocyanate concentrations produced by longterm therapy with sodium nitroprusside [J]. Br J Anaesth, 1985, 57(2):148-155.

[13] Martin RJ, Walsh MC. Inhaled nitric oxide for preterm infants--who benefits? [J]. N Engl J Med, 2005, 353(1):82-84.

[14] Schreiber MD, Dixit R, Rudinsky B, et al. Direct comparison of the effects of nebulized nitroprusside versus inhaled nitric oxide on pulmonary and systemic hemodynamics during hypoxia-induced pulmonary hypertension in piglets [J]. Crit Care Med, 2002, 30(11):2560-2565.

(收稿日期:2013-09-13 修回日期:2014-01-03)