

· 临床研究 ·

极低出生体重早产儿动脉导管未闭的手术和监测

张永生, 顾海涛*, 陆凤霞, 孟雅玲, 孔祥莹

南京医科大学第一附属医院妇幼分院小儿心胸外科, 江苏 南京 210036

[摘要] 目的:探讨极低出生体重早产儿动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)的外科微创结扎手术方法和围手术期监测的价值。方法:8例在本院就诊且出现相应临床表现的有血流动力学意义的动脉导管未闭(hemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA)早产儿作为hsPDA组,均为极低出生体重早产儿,均在出生后40 d内实施了经胸膜外微创外科结扎动脉导管的手术治疗。无不适临床表现的11例PDA患儿为无症状PDA组,在小儿心胸外科门诊接受体检的13例健康新生儿为正常新生儿组。采用电化学发光法监测N端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP),以反映动脉导管分流的大小;各组均进行超声心动图的检测,以反映肺充血程度和体循环供血情况。结果:hsPDA组患儿全部存活,随访显示导管全部闭合,生长发育明显改善。术后NT-proBNP明显下降,超声心动图指标提示心功能好转。结论:对极低出生体重早产儿PDA伴发临床症状者及内科保守治疗无好转者,外科微创手术治疗安全有效。NT-proBNP对早产儿hsPDA围术期监测很有价值。

[关键词] 围术期;早产儿;动脉导管未闭;结扎术**[中图分类号]** R726.2**[文献标志码]** B**[文章编号]** 1007-4368(2019)07-1034-04**doi:** 10.7655/NYDXBNS20190719

极低体重早产儿出生后常合并动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA),直径较大的导管持续开放容易引起血流动力学显著改变,出现相应临床表现的PDA被称为有血流动力学意义的PDA(hemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA)^[1],同时合并重度肺动脉高压、慢性低氧血症,经常并发心肺等多器官功能不全,甚至有生命危险^[2]。目前hsPDA的诊断主要依赖超声心动图,但超声检查对早产儿PDA存在误差可能,而且重症早产儿经常无法得到及时的床边心超检查,一些心脏生化标志物如脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、N端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)等,成为研究早产儿PDA的热点^[3],同时对选择治疗方法和时机有重要帮助。传统手术方法是标准切口下开胸结扎动脉导管,虽然能阻断肺循环的过度充血和降低心脏前负荷,但手术切口较长,离断肌肉较多,术中肺组织受到持续压迫,因此早产儿传统开胸手术创伤大,手术风险较大,甚至不排除死亡可能^[4]。降低各种治疗中的创伤和加强围手术期病情的监测,是改进治

疗效果的关键。

1 对象和方法

1.1 对象

8例患有hsPDA的极低出生体重早产儿于2017—2018年在我院小儿心胸外科明确诊断和手术指征,随后接受手术治疗,月龄小于2个月。转入外科之前先由内科予以布洛芬口服治疗,动脉导管(ductus arteriosus, DA)未能关闭^[5],纳入hsPDA组。新生儿期开始在小儿心胸外科门诊接受随访观察的11例PDA患儿,无不适临床表现,纳入无症状PDA组。在小儿心胸外科门诊接受健康体检的13例新生儿,未发现疾病,纳入正常新生儿组。

hsPDA组患儿中男3例,女5例,包括1对双胞胎。8例患儿出生时胎龄均小于29周,体重小于1 500 g;手术时日龄小于40 d,体重小于2 400 g。心前区听诊均有明显心脏杂音,合并有卵圆孔未闭或房间隔缺损4例,合并明显呼吸窘迫2例,合并肺部感染6例,合并心功能衰竭2例,喂养困难和不能脱离氧气4例。DA直径3.3~7.5 mm,合并卵圆孔未闭直径2~3 mm,合并房间隔缺损直径3.0~6.5 mm。hsPDA组早产儿均有一定程度的呼吸功能障碍,有3例术前行呼吸机辅助通气。

[基金项目] 江苏省卫生厅面上项目(H2017026)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: guhaitao@hotmail.com

无症状PDA组11例患儿PDA直径1.0~1.5 mm,能正常喂养。心脏超声提示正常新生儿组13例新生儿的心脏结构和功能正常。无症状PDA组和正常新生儿组不需要临床治疗,均行无创性的心脏超声和尿NT-proBNP检查,均取得家属的知情同意,并获得南京医科大学第一附属医院医学伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 二维超声心动图检查

采用二维彩色多普勒超声心动图检测仪进行床旁检测,研究对象处于安静状态,由训练有素的超声专科医师进行检测。选择的超声检查指标是DA直径、左心房和主动脉根部直径比值(LA/AO)、左心室排出量与上腔静脉血速度比。每个指标至少在3个心动周期连续测量3次并取其均值。

1.2.2 NT-proBNP检测

血浆NT-proBNP检测取空腹时静脉血2 mL置于肝素抗凝管中,室温下离心后收集上清血浆,用电化学发光法检测NT-proBNP水平,采用罗氏NT-proBNP试剂盒(新生儿NT-proBNP水平参考正常值263~5918 pg/mL)。尿NT-proBNP检测取清晨清洁中段尿2 mL,离心后即检测,避免尿内沉淀物质对检测的干扰,测定方法和血浆NT-proBNP的相同。

1.2.3 hsPDA组围手术期监测处理和手术治疗方法

hsPDA组8例早产儿术前临床查体和心脏超声检查都明确诊断PDA,DA内左向右的血液分流引起血流动力学异常,排除患儿存在依赖DA生存的复杂性先心病^[6]。术前合并肺部感染的心功能不全的患儿,需呼吸机辅助,予以强心、利尿、吸氧、抗感染等针对性治疗后好转。

标准心脏手术室内进行手术,气管插管、全身麻醉、暖风毯保温、有创动脉血压、心电监测均常规性采用。术中取左胸后外侧小切口,右侧卧位,沿胸壁肌肉自然分布方向进行分离肌肉间隙至第4肋间,显露出胸膜后保持其完整性,肋间隙撑开约1.5 cm,沿壁层胸膜逐渐游离至主动脉外膜后显露出降主动脉,小心游离出动脉导管,注意保护好喉返神经,予7号丝线行两道结扎动脉导管,观察发现下肢动脉有创血压略升高^[7]。术后患儿入重症监护室,观察血压、心率、呼吸、血氧等指标,均在正常范围内。

1.3 统计学方法

运用SPSS11.5统计软件分析。数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用*t*检验,不同时间点之间分析采用重复测量的两因素方差分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组基线资料比较

3组所有成员在分组前进行体重测量和超声心动图检查。hsPDA组的DA直径显著高于无症状PDA组,hsPDA组LA/AO均大于1.3,明显高于无症状PDA组(表1),符合Malviya等^[8]对hsPDA的定义。无症状PDA组和正常新生儿组所有成员的比值均小于1.3,并且没有统计学差异。尿NT-proBNP检测显示hsPDA组大于无症状PDA组,后者又大于正常新生儿组,差异均有统计学意义(表1)。

2.2 hsPDA组术前、术后的NT-proBNP和超声心动图检测结果

术前1 d尿NT-proBNP水平显著大于术后第3天,

表1 各组一般资料比较

组别	例数	体重(g)	DA直径(mm)	LA/AO	尿NT-proBNP(pg/mL)
hsPDA组	8	1 950 ± 312	3.90 ± 0.47	1.60 ± 0.23	148.25 ± 21.37
无症状PDA组	11	2 875 ± 431	1.10 ± 0.25 [*]	1.10 ± 0.17 [*]	50.23 ± 6.15 [*]
正常新生儿组	13	3 463 ± 486	—	1.00 ± 0.15 [*]	15.43 ± 14.63 ^{*△}

与hsPDA组比较,^{*} $P < 0.05$;与无症状PDA组比较,[△] $P < 0.05$ 。

后者又显著大于术后第7天(表2)。术前1 d血NT-proBNP水平显著大于术后第3天,术后第3天和术后第7天NT-proBNP水平无明显差异(表2)。术后LA/AO显著小于术前,提示肺充血明显减轻;术后左心室排出量与上腔静脉血速度比值显著小于术前,提示体循环供血明显改善^[9]。

2.3 hsPDA组手术治疗和随访结果

手术时间为45~66 min,术中测量患儿DA直径

4.5~7.0 mm,均为短管型,8例手术胸膜腔完整,因此肺顺应性较好,并且不需留置胸腔内引流管。出院时体重增加至1 400~3 200 g,术后超声提示没有DA残余分流,临床体检没有声音嘶哑、乳糜胸。术后1例胸腔积液予胸腔穿刺引流,随后多次影像学复查均提示积液消失。术后患儿常规呼吸机辅助通气2~8 d,氧气辅助9~21 d。术前存在呼吸窘迫综合征的早产儿全面加强呼吸道护理后心肺功能好

表2 hsPDA组手术前后各检测指标比较

($\bar{x} \pm s$)

检测指标	术前1 d	术后第3天	术后第7天
尿NT-proBNP水平(pg/mL)	148.25 ± 21.37	75.37 ± 8.23*	28.37 ± 5.46* [△]
血NT-proBNP水平(pg/mL)	18 524.51 ± 2 732.69	1 104.37 ± 105.28*	976.91 ± 80.67*
LA/AO	1.60 ± 0.23	—	1.10 ± 0.16*
左心室排出量与上腔静脉血速度比	4.40 ± 0.67	—	2.30 ± 0.48*

与术前1 d比较,* $P < 0.05$;与术后第3天比较,[△] $P < 0.05$ 。

转。全部手术患儿均存活,未发生大出血,术后2~4周内顺利出院。出院后随访时间均超过3个月,发现患儿进食量增加而体重增长,无心肺功能障碍,生长发育和同龄早产儿相似。出院后1例患儿肺部感染,内科常规抗感染和对症治疗10 d后恢复正常。

3 讨论

虽然婴幼儿危重先天性心脏病治疗最近几年有了很大进步,但内科保守治疗对早产儿PDA效果欠佳^[5],当早产儿动脉导管内直径较大时,产生明显的血液分流,容易发生明显的充血性心力衰竭^[10],在接受内科口服布洛芬等药物关闭动脉导管后,有相当高的比例无法闭合^[11]。内科予强心、利尿等治疗后临床表现常常不能改善,伴发喂养困难和生长发育受限。这些hsPDA患儿的LA/AO超过1.5则提示动脉导管分流量过大,左心室排出量与上腔静脉血速度比值超过4则提示左心排量明显下降,需及时治疗以防止发生心力衰竭^[9],本研究与之符合。但这些患儿是继续口服药物还是手术治疗^[12],仅凭临床症状和超声心动图检查还无法明确^[13],需要更多的围手术期监测指标来评估,近年来BNP、NT-proBNP成为这些指标中的研究热点。

NT-proBNP的代谢酶和清除模式都不同于BNP,其稳定性好,而且半衰期较长,更加适合作为反映心脏功能受损的指标,已广泛应用于心脏疾病的诊断、危险分层并可指导治疗和判定预后^[14]。当PDA产生较大分流时NT-proBNP显著升高^[15],并且与其他疾病导致的心力衰竭患儿的NT-proBNP水平有显著差异^[16],因而适合作为hsPDA患儿围手术期的监测指标。本研究也证实了hsPDA患儿术前血和尿中NT-proBNP较无症状PDA患儿显著升高,同时超声提示血流动力学显著改变,和心肺功能不全的临床表现符合,手术后患儿临床表现显著改善,NT-proBNP成为确定手术指征的重要依据。术后1周超声指标提示心功能好转,同时NT-proBNP显著下降,尤其尿NT-proBNP在术后呈现出持续下降趋势。考虑到尿NT-proBNP检查是无创性检查,并且

操作比床边超声容易,适合作为连续性、无创化的动态观察指标^[17],协助评估患儿术前和术后病情变化,对于提高危重早产儿救治成功率有重要价值。

虽然运用NT-proBNP评估早产儿hsPDA很有价值,具有高灵敏度和特异度,但是目前有关早产儿NT-proBNP的研究仍有局限性。总样本量相对较少,对哪些PDA早产儿适合直接手术治疗,暂时缺乏相关研究^[18],本研究也存在这样的不足之处。另外NT-proBNP诊断界值差异很大^[19],还需要更多样本进行相关的前瞻性研究来确定其适合的界值^[20],以早期诊断hsPDA以及确定手术指针和指导治疗。

极低体重的早产儿常常伴发多器官发育落后,常伴有早产儿呼吸窘迫综合征,因此手术的耐受能力较差,在生后1个月或2个月内进行心脏手术风险很大^[21]。新生儿开胸的可能并发症有胸膜肥厚硬化症、肩关节活动障碍、胸廓不对称性等,而且传统开胸手术创伤较大^[22],早产儿术中和术后有生命危险可能。内科微创介入治疗需经过血管内进行,但早产儿血管直径明显小于手术器械本身,所以不能成熟开展^[23]。胸腔镜辅助心脏手术虽然可以在较大儿童的先心病手术中开展,但运用于极低体重的早产儿十分困难。因此我们设法改良外科手术操作方法,尽可能减小切口,并且减少术中对肌肉等组织的创伤,实现微创治疗。改良后的手术切口一般在2.5 cm左右,肌肉层尽可能钝性分离,动脉导管结扎在胸膜外完成,对肺组织的压迫较轻,术后胸膜、肩关节、胸廓均保持良好,因此能够有效避免手术创伤。NT-proBNP在应激创伤时也会显著升高^[24],但本研究术后NT-proBNP持续下降,提示通过改善手术方法,显著减小了手术创伤,降低手术对患儿的不利影响,因此患儿术后恢复优于传统手术方法,提高了早产儿手术成功率,是挽救hsPDA早产儿生命的有效可行方法^[25]。

同时,由于手术在胸膜外进行,对胸腔的干扰较少,肺部感染等术后并发症少,但手术操作空间狭小^[26],对术者手术基本功要求极高,所有手术步骤都要轻柔、精确地钝性分离胸膜与周围组织。探

查、游离DA时,DA表面不宜过多分离纤维组织,结扎DA的力度要适中,杜绝大出血的发生。还要做好DA破裂时在深低温停循环下行DA切断缝合的准备工作。我们改良后的微创手术方法,患儿术后心肺功能明显改善,均能逐渐脱离呼吸机和氧气,术后NT-proBNP检测指标均提示病情显著优于术前,术后心脏超声提示心功能明显好转,随访也显示喂养明显改善和体重逐渐增加。胸膜外动脉导管结扎的手术方法不仅手术切口美观,而且创伤小,术后心肺等重要器官的功能相对容易恢复^[27],因此成为治疗极低出生体重早产儿PDA的适宜方法^[28]。

[参考文献]

- [1] Sehgal A, McNamara PJ. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? [J]. *Eur J Pediatr*, 2009, 168(8): 907-914
- [2] Kusuda S, Fujimura M, Uchiyama A, et al. Trends in morbidity and mortality among very-low-birth-weight infants from 2003 to 2008 in Japan [J]. *Pediatr Res*, 2012, 72: 531-538
- [3] Mine K, Ohashi A, Tsujis S, et al. B type natriuretic peptide for assessment of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants [J]. *Acta Paediatr*, 2013, 102(8): e347-352
- [4] Youn YA, Moon CJ, Kim SY, et al. Outcomes of primary ligation of patent ductus arteriosus compared with secondary ligation after pharmacologic failure in very-low-birth-weight infants [J]. *Pediatr Cardiol*, 2014, 35(5): 793-797
- [5] El-Farrash RA, El Shimy MS, El-Sakka AS, et al. Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 9: 1-8
- [6] Foglia EE, Schmidt B. Neurodevelopmental outcomes following surgical ligation for patent ductus arteriosus among extremely preterm infants: case closed [J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171(5): 422-424
- [7] Terlemez S, Işık O, Şahin S, et al. A rare complication of patent ductus arteriosus ligation: inadvertent ligation of the left pulmonary artery [J]. *Heart Surg Forum*, 2017, 20(6): E266-E268
- [8] Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 3: CD003951
- [9] 郑军, 王晓鹏, 刘鹤. 早产儿动脉导管未闭防治的新观点 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(2): 89-93
- [10] Vida VL, Lago P, Salvatori S, et al. Is there an optimal timing for surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants [J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(5): 1509-1515
- [11] Alexander F, Chiu L, Kroh M, et al. Analysis of outcome in 298 extremely low-birth-weight infants with patent ductus arteriosus [J]. *J Pediatr Surg*, 2009, 44(1): 112-117
- [12] Jaillard S, Larrue B, Rakza T, et al. Consequences of delayed surgical closure of patent ductus arteriosus in very premature infants [J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(1): 231-234
- [13] Tschuppert S, Doell C, Arlettaz-Mieth R, et al. The effect of ductal diameter on surgical and medical closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates: size matters [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 135(1): 78-82
- [14] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347: 161-167
- [15] 黄慧洁, 刘霞, 尉迟今新, 等. N端脑钠肽前体检测在早产儿动脉导管未闭诊治中的价值 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(4): 751-754
- [16] Hajdinjak E, Klemen P, Grmec S. Prognostic value of a single prehospital measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and troponin T after acute ischaemic stroke [J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(2): 768-776
- [17] Czernik C, Metze B, Müller C, et al. Urinary NT-proBNP and ductal closure in preterm infants [J]. *J Perinatol*, 2013, 33(3): 212-217
- [18] 陈丹, 毛健. 不同治疗方式对早产儿动脉导管未闭的疗效及安全性评价 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(10): 1032-1038
- [19] Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, et al. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review [J]. *Pediatrics*, 2015, 135: e510-525
- [20] Ramakrishnan S, Heung YM, Round J, et al. Early N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurements predict clinically significant ductus arteriosus in preterm infants [J]. *Acta Paediatr*, 2009, 98: 1254-1259
- [21] Arlettaz R. Evaluation of patent ductus arteriosus in preterm infants [J]. *Front Pediatr*, 2017, 5: 147
- [22] Stankowski T, Aboul-Hassan SS, Fritzsche D, et al. Surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants weighing less than 750 grams [J]. *Kardiologia Pol*, 2018, 76(4): 750-754

(下转第1051页)

- 15-19
- [5] Liu S, Perez-Ruiz F, Miner JN. Patients with gout differ from healthy subjects in renal response to changes in serum uric acid[J]. *Joint Bone Spine*, 2016, 84(2): 183
- [6] Kawasaki M. Tissue characterization of coronary plaques as a key to relationship between serum uric acid level and cardiovascular disease: a direct risk or an indirect marker? [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(8): 425-429
- [7] 赵华云,王文会,陈伟强,等. 益气舒心丸对急性冠脉综合征患者冠状动脉造影术中冠脉血流储备的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23(5): 33-36
- [8] 申倩南,刘俊. 冠状动脉临界病变的评价及治疗[J]. *心血管病学进展*, 2016, 37(2): 192-197
- [9] 陈桂浩,杨跃进. 冠状动脉粥样硬化斑块的影像学成像方法及相应的优缺点[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(6): 265-266
- [10] Juraschek SP, Gelber AC, Choi HK, et al. Effects of the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet and sodium intake on serum uric acid[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(12): 4325-4328
- [11] 朱思平,林蔚,刘晋,等. 超声测量腹腔不同部位脂肪厚度与心血管风险因素的相关性[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(5): 99-103
- [12] Caliceti C, Calabria D, Roda A, et al. Fructose intake, serum uric acid, and cardiometabolic disorders: a critical review[J]. *Nutrients*, 2017, 9(4): 395-397
- [13] Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 484(35): 150-152
- [14] 陆海波,鲁传华. 高尿酸血症治疗药物黄嘌呤氧化酶抑制剂的研究进展[J]. *安徽医药*, 2016, 20(4): 626-630
- [15] 吴鑫翰,蔡晓琴,张彬,等. 冠心病患者血尿酸与血脂的相关性研究[J]. *心肺血管病杂志*, 2016, 35(9): 734-736
- [16] 边素艳,刘宏斌,刘宏伟,等. 北京社区老年居民血清尿酸水平与代谢综合征和慢性肾病的关系[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(5): 452-456
- [17] 刘畅,王淳,郑媛,等. 利湿活血方对高尿酸血症模型大鼠血管内皮功能的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2016, 39(1): 10-15
- [18] 谢平畅,余伟清,严夏. 冠心病合并高尿酸血症病人尿酸水平与冠脉病变的相关性研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(15): 1780-1782
- [19] 陆荣荣,呼小龙. 高尿酸血症介导 ox-LDL 与 LOX-1 系统与冠心病发病的相关性研究分析[J]. *中国医药导报*, 2017, 15(32): 25-26
- [20] 张绍金,唐诚,陈红,等. 冠脉 CTA 钙化积分与冠心病患者血清炎症因子、斑块稳定性指标的相关性[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(4): 425-427
- [收稿日期] 2018-10-11

(上接第 1037 页)

- [23] 曹黎明,金波,王凤鸣,等. 儿童动脉导管未闭合并中重度肺动脉高压介入治疗临床分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(12): 1534-1537
- [24] Zhang Q, Shi ZY, Luo CH, et al. Application of NT-proBNP in Ventilator weaning for preterm infants with RDS [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49(8): 757-763
- [25] Mohamed MA, El-Dib M, Alqahtani S, et al. Patent ductus arteriosus in premature infants: to treat or not to treat? [J]. *J Perinatol*, 2017, 37(6): 652-657
- [26] Andescavage NN, Metzler M, Govindan V, et al. The impact of surgical patent ductus arteriosus closure on autonomic function in premature infants [J]. *Am J Perinatol*, 2017, 34(9): 874-878
- [27] Gentilino V, Macchini F, Morandi A, et al. Evidence for thoroscopic ligation of patent ductus arteriosus [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2016, 26(2): 219-220
- [28] Ito S, Matsuda T, Usuda H, et al. Surgical ligation for patent ductus arteriosus in extremely premature infants: strategy to reduce their risk of neurodevelopmental impairment [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2016, 240(1): 7-13
- [收稿日期] 2018-11-19