

## · 标准 · 方案 · 指南 ·

## 新生儿肺动脉高压诊治专家共识

中华医学会儿科学分会新生儿学组

《中华儿科杂志》编辑委员会

新生儿持续肺动脉高压 (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN) 是指生后肺血管阻力持续性增高, 使由胎儿型循环过渡至正常“成人”型循环发生障碍, 而引起的心房和 (或) 动脉导管水平血液的右向左分流, 临床出现严重低氧血症等症状。PPHN 约占活产新生儿的 0.2%, 但在所有呼吸衰竭新生儿患儿中伴有不同程度的肺动脉高压的比例可高达 10%<sup>[1]</sup>, 并有相对较高的死亡率。经典的 PPHN 多见于足月儿或过期产儿, 但近年来由于极低或超低出生体重儿存活率增加, 支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 并发的肺动脉高压开始受到重视; 这种慢性肺动脉高压可出现在新生儿后期, 甚至在新生儿重症监护病房 (NICU) 出院后在儿科病房被诊断。2013 年法国 Nice 第 5 次世界肺高压论坛 (WSPH) 对新生儿肺动脉高压分类强调新生儿期不同肺疾病在肺动脉高压发生发展中的作用<sup>[2]</sup>, 分为: (1) 根据新生儿期特殊解剖和生理特性所形成的肺动脉高压, 患儿在生后肺血管阻力不能有效地下降, 即新生儿 PPHN; (2) 肺动脉高压基于肺部疾病和 (或) 低氧, 属于发育性肺疾病范畴, 如产前、产后影响肺发育的肺泡、肺血管和结缔组织损伤, 常见有 BPD 并发的肺动脉高压。自 2002 年发表“新生儿持续肺动脉高压诊疗常规 (草案)”<sup>[3]</sup>以来, 该病的诊治已有较大的进展; 为进一步规范诊治, 参考国内外相关文献和指南<sup>[4-5]</sup>, 中华医学会儿科学分会新生儿学组和《中华儿科杂志》编辑委员会组织相关专家共同制定了本共识。

## 一、新生儿 PPHN

## (一) PPHN 发生的相关因素

1. 围产期窒息或肺实质性疾病: PPHN 继发于肺实质性疾病, 伴或不伴有窒息的胎粪吸入综合征

(MAS)、呼吸窘迫综合征 (RDS)、肺炎或败血症等。上述因素导致新生儿肺血管不能适应生后的环境而舒张, 肺动脉压力 (PAP) 不能下降, 又称为肺血管适应不良; 宫内慢性低氧等因素所致的肺血管重塑及肺血管排列异常, 而肺实质正常, 为肺血管发育不良, 又称为特发性肺动脉高压。因胸部 X 线片检查无实质性疾病表现, 肺透亮度并不降低, 也称“黑色肺 PPHN”<sup>[6]</sup>; 患儿肺动脉异常肌化, 严重低氧和肺血管收缩, 预后相对较差; 由于羊水过少、先天性膈疝、肺动脉阻塞 (红细胞增多、高黏血症等) 所致的肺发育不全。

2. 严重的新生儿湿肺: 又称为恶性湿肺<sup>[7]</sup>。因选择性剖宫产而致严重的新生儿湿肺, 当给予无正压的高氧 (如头罩或鼻导管) 后出现的吸收性肺不张, 使氧需求增加, 重者出现 PPHN 的临床表现。

3. 先天性膈疝并发肺动脉高压: 先天性膈疝常并发肺发育不全和 PPHN; 尽管其他病因的 PPHN 生存率已大有改善, 膈疝并发 PPHN 的病死率和需要体外膜肺氧合 (ECMO) 治疗的机会仍然较高。

4. 肺泡毛细血管发育不良 (ACD): 该病常伴有肺静脉分布和排列异常, 表现为严重的呼吸衰竭和 PPHN, 病死率极高<sup>[8]</sup>。

5. 心功能不全伴肺动脉高压: 宫内动脉导管关闭引起血液动力学改变, 生后出现肺动脉高压和右心衰竭; 左心功能不全引起肺静脉高压, 可继发肺动脉高压, 而治疗主要针对改善心肌功能, 而不是降低肺血管阻力 (PVR)。

6. 围产期药物应用: 母亲产前应用非甾体类抗炎药而致胎儿宫内动脉导管关闭、孕后期选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 应用等, 均与新生儿 PPHN 发病有关联<sup>[9-10]</sup>。

## (二) 临床表现

患儿多为足月儿、过期产儿或近足月儿; 可有围产期窒息、羊水被胎粪污染、胎粪吸入等病史。生后除短期内有呼吸窘迫外, 在 24 h 内可发现有发绀, 如有肺部原发性疾病, 患儿可出现呼吸窘迫的症状

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.03.002

基金项目: 国家自然科学基金 (81630037、81471480)

通信作者: 杜立中, 310051 杭州, 浙江大学医学附属儿童医院新生儿科, Email: dulizhong@zju.edu.cn

和体征,如气促、三凹征或呻吟;动脉血气分析显示严重低氧,动脉血二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )相对正常。应强调在适当通气情况下,任何新生儿早期表现为严重的低氧血症且与肺实质疾病的严重程度或胸部 X 线表现不成比例并除外气胸及先天性心脏病时,均应考虑 PPHN 的可能。

PPHN 患儿常表现为明显发绀,吸氧后一般不能缓解;通过心脏听诊可在左或右下胸骨缘闻及三尖瓣反流(TR)所致的收缩期杂音。因 PAP 增高而出现第二心音增强。当新生儿在应用机械通气时,呼吸机参数未变而血氧合不稳定,应考虑有 PPHN 可能。因肺实质性疾病存在通气/血流失调时,也可出现血氧分压的不稳定,故该表现并非 PPHN 特有。

### (三) 诊断

1. 临床诊断:通过病史和体检,同时结合动脉导管开口前(右上肢)与动脉导管开口后(下肢)动脉血氧分压差  $10 \sim 20 \text{ mmHg}$  ( $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ ),或常用经皮血氧饱和度( $\text{SaO}_2$ )差 5% 或以上(下肢测定值低于右上肢),提示 PPHN 存在动脉导管水平的右向左分流;当患儿仅有心房卵圆孔水平右向左分流时,不出现上述氧分压或  $\text{SaO}_2$  差,此时也不能排除 PPHN。传统的高氧(100%)和高通气试验,因有高氧肺损伤和过度通气影响脑血流等不良作用以及常规超声检查评估肺动脉压力技术的普及,近年来较少应用<sup>[11]</sup>。对于有明显低氧血症且与 X 线片所示的肺部疾病程度不成比例时,应考虑存在 PPHN;但应该与发绀型先天性心脏病鉴别。此外,典型的 PPHN 起病很少超过生后 1 周,或经 2 周常规治疗或经 ECMO 应用无效时,应考虑 ACD、肺表面活性物质蛋白缺乏<sup>[12]</sup>、ABCA3 基因缺陷<sup>[13]</sup>等并发的 PPHN;可行肺部 CT 检查、肺组织活检和相关基因如 FOX 转录因子基因检测等辅助诊断<sup>[8]</sup>。

2. 超声心动图检查:在 PPHN 诊断中,评估 PAP 十分重要;超声多普勒方法几乎成为确诊肺动脉高压、监测不同干预方法治疗效果的“金标准”。超声检查可排除发绀型先天性心脏病和评估心脏功能;有多种超声心动图指标可直接或间接评估 PAP;而对于 PVR,尚无可靠的无创评估方法。推荐新生儿有持续低氧血症时,请有经验的儿科超声医生评估 PAP<sup>[11]</sup>。

(1) TR:这是评估 PAP 的最准确的方法,通过超声多普勒探及经过 TR 血流的峰值流速(重复数个血流频谱的包络线),该流速速度与右心室压直

接相关,而右心室收缩压与肺动脉收缩压(sPAP)相等;反流血流的速度与右室-右房压力差的关系可通过流体力学公式(简化 Bernoulli 方程)计算:右心室收缩压 = 右心房压(常假定为  $5 \text{ mmHg}$ ) + ( $4 \times \text{TR 速度}^2$ )。超声诊断新生儿肺动脉高压的标准可根据:①sPAP  $> 35 \text{ mmHg}$  或  $> 2/3$  体循环收缩压;或②存在心房或动脉导管水平的右向左分流<sup>[14]</sup>。

(2) 动脉导管血流速度和方向:通过动脉导管水平的血流方向和血流速度可对 PAP 进行判断:单纯的右向左血流提示在整个心动周期 PAP 超过体循环压;双向的血流提示 PAP 与体循环压大致相等,仅在收缩期出现右向左分流而舒张期出现左向右分流(在健康新生儿生后 12 h 内,双向分流较为常见,但当主动脉压力超过 PAP 后成为单纯的左向右分流)。

(3) 心房水平的分流:PPHN 患儿可在卵圆孔水平出现不同程度的右向左分流,而完全的右向左分流比较少见,如出现完全右向左分流应与完全性肺静脉异位引流(TAPVD)鉴别。

(4) 心脏功能和心输出量:PAP 增加常伴有肺血流量降低和肺血管阻力增加;肺高压时右心房、右心室、肺动脉扩大并不少见;因右心室压力增高而出现室间隔比较平坦或凸向左心室,提示右心室压超过左心室压;PPHN 时左心输出量常降低,严重时心输出量可由正常的  $150 \sim 300 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  降为  $< 100 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ;正确的心输出量评估对临床是否需要应用正性肌力药物、吸入一氧化氮(iNO)和其他对心输出量有影响的药物有较大的指导价值;当左房、左室充盈不足时,应注意是否有 TAPVD;当有心房水平的左向右分流时,基本可排除 TAPVD;监测左心功能可指导肺血管扩张药物的应用和选择;当存在左心功能不全时,出现肺静脉高压,后者在肺血管扩张药应用后氧合可进一步恶化。

3. 其他:脑钠肽或氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)由心室分泌,在心室充盈压力增高时分泌增加;PPHN 急性期血浆脑钠肽水平显著增高,而非 PPHN 的呼吸系统疾病或正常新生儿脑钠肽一般不增高,但属于非特异性检测;脑钠肽一般  $< 100 \text{ ng/L}$ ,但肺高压时可以上升至数百、甚至  $> 1000 \text{ ng/L}$ ,且其与氧合指数(oxygenation index,  $\text{OI} = \text{FiO}_2 \times \text{平均气道压} \times 100/\text{PaO}_2$ )有较好的相关性,可作为 PPHN 的鉴别诊断、判断是否需要 iNO 治疗以及疗效评价的快速监测指标<sup>[15-16]</sup>。

### (四) 治疗

PPHN 的程度从轻度低氧伴轻度呼吸窘迫到严重低氧血症伴心肺功能不稳定。PPHN 的治疗目的是降低 PVR, 维持体循环血压, 纠正右向左分流和改善氧合。除治疗原发疾病外, 应给予支持治疗。

1. 治疗原则: (1) 一般支持: 给予最佳的环境温度和营养支持、避免应激刺激, 必要时镇静和止痛。肌松剂可能会增加病死率, 应尽可能避免使用。(2) 对确诊的 PPHN 的治疗原则: ①保持最佳肺容量, 用温和的通气。因人工呼吸机高通气使  $\text{PaCO}_2$  降低而减少脑灌注, 应该避免; ②维持正常心功能; ③纠正严重酸中毒, 使 PPHN 急性期血  $\text{pH} > 7.25$ ,  $7.30 \sim 7.40$  最佳, 但应避免过度碱化血液; ④肺血管扩张剂的应用; ⑤ECMO 的应用。

2. 具体治疗措施: (1) 呼吸支持和维持最佳肺容量: 被确诊 PPHN 的患儿一般均需要机械通气呼吸支持。①保持最佳肺容量: 因肺过度充气或萎陷均可导致 PVR 增加, 应选择合适的呼气末正压 (PEEP) 和平均气道压 (MAP), 使胸部 X 线片显示吸气相的肺下界在 8、9 后肋间; 为避免气压伤和容量损伤, 可选择相对低的气道峰压 (PIP) 和潮气量, 目标  $\text{PaCO}_2$  一般保持在  $40 \sim 50 \text{ mmHg}$ <sup>[17]</sup>。呼吸机初调值: 吸入氧浓度 ( $\text{FiO}_2$ )  $> 0.80 \sim 1.00$ , 呼吸频率  $50 \sim 70$  次/min, PIP  $15 \sim 25 \text{ cmH}_2\text{O}$  ( $1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$ ), 呼气末正压  $3 \sim 4 \text{ cmH}_2\text{O}$ , 吸气时间  $0.3 \sim 0.4 \text{ s}$ <sup>[18]</sup>。②应用高频通气: 高频通气的目的是募集和复张更多的肺泡和减少肺损伤, 而不是单纯为了降低  $\text{PaCO}_2$ 。对于有肺实质性疾病的 PPHN, 如 RDS、MAS 等, 可采用高频通气模式; 在常频通气模式下, 如 PIP  $> 25 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、潮气量  $> 6 \text{ ml/kg}$  才能维持  $\text{PaCO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ , 也可改为高频通气。当患儿经  $12 \sim 48 \text{ h}$  趋于稳定后, 可将导管后  $\text{SaO}_2$  维持在  $> 0.90$ ; 为尽量减少肺气压伤, 此时可允许  $\text{PaCO}_2$  稍升高。对于有肺实质性疾病, 如 RDS、肺炎等, 高频通气和 iNO 联合应用有协同作用, 但对于特发性 PPHN 或合并先天性膈疝, 上述联合应用一般无效<sup>[19]</sup>。③应用肺表面活性物质: 对于有肺实质性疾病, 如 RDS、MAS、肺炎等存在原发或继发性表面活性物质失活, 其并发的 PPHN 在使用肺表面活性物质后可募集和复张更多的肺泡、改善氧合。对相对轻症的 PPHN ( $\text{OI} = 15 \sim 25$ ) 效果较好<sup>[20]</sup>; 非肺实质性疾病者, 表面活性物质一般无效。

(2) 目标氧合的保持: 氧是有效的肺血管扩张剂, 但过高浓度氧可致肺损伤; 吸入  $100\%$  氧甚至可导致肺血管收缩、对 iNO 的反应性降低、氧化应激

损伤等。因 PPHN 存在肺外分流, 超过正常的血氧分压并不能进一步降低肺血管阻力, 相反使肺的氧损伤增加。推荐将动脉导管开口前的  $\text{PaO}_2$  维持在  $55 \sim 80 \text{ mmHg}$ ,  $\text{SaO}_2 0.90 \sim 0.98$ 。对于严重的 PPHN, 尤其是先天性膈疝并发 PPHN, 如血乳酸水平正常 ( $< 3 \text{ mmol/L}$ ) 和尿量  $\geq 1 \text{ ml/(kg} \cdot \text{h)}$ , 动脉导管开口后的  $\text{SaO}_2$  在  $0.80$  左右是可以接受的<sup>[11]</sup>。

(3) 维持正常体循环压力: 维持体循环压血压可减少 PPHN 时的右向左分流, 推荐体循环收缩压  $50 \sim 70 \text{ mmHg}$ , 平均压  $45 \sim 55 \text{ mmHg}$ <sup>[17]</sup>。当有血容量丢失或因血管扩张剂应用后血压降低时, 可用白蛋白、血浆、输血、生理盐水等补充容量; 使用正性肌力药物以纠正左心和右心功能的降低, 增加氧的递送。将血压提升至超过正常值范围以对抗动脉导管水平的右向左分流虽可短期改善氧合, 但并不能降低 PVR, 故应避免使用。

(4) 血管扩张剂降低 PAP: 在采取了充分的肺泡募集和复张措施, 包括常频、高频辅助通气, 表面活性物质应用后, 要依据氧合状态、体循环血压、超声测定的心脏功能等, 选择进一步的扩血管治疗方案。下列扩血管药物可以单用或联合应用; 但应注意在左心功能不全时, 多数降低 PVR 的药物会增加肺血流、导致肺静脉和左心房压力增高, 使病情恶化。在多数情况下,  $\text{OI} > 25$  是血管扩张剂的适应证<sup>[5]</sup>。① iNO<sup>[11]</sup>: NO 是选择性肺血管扩张剂, 应用后不显著影响体循环血压; iNO 分布于有通气的肺泡, 故能改善 V/Q 比值; 临床研究已证明 iNO 能改善 PPHN 的氧合, 减少 ECMO 的使用, 故已属于足月或近足月儿 PPHN 的标准治疗手段。PPHN 时需接受 iNO 治疗的常用初始剂量是  $20 \text{ ppm}$  (NO 气体体积占总气体体积比例,  $\times 10^{-6}$ ); 如氧合稳定, 可在  $12 \sim 24 \text{ h}$  后逐渐降为  $5 \sim 6 \text{ ppm}$  维持; 一般  $1 \sim 5 \text{ d}$  不等。iNO 应用后氧合改善,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  较基础值增加  $> 20 \text{ mmHg}$  提示有效。iNO 的撤离: 当氧合改善,  $\text{PaO}_2$  维持在  $\geq 60 \text{ mmHg}$  ( $\text{SaO}_2 \geq 0.90$ ) 并持续超过  $60 \text{ min}$ , 可首先将  $\text{FiO}_2$  降为  $< 0.60$ 。iNO 应逐渐撤离, 可通过每 4 小时降低  $5 \text{ ppm}$ ; 在已达  $5 \text{ ppm}$  时, 每  $2 \sim 4$  小时降低  $1 \text{ ppm}$ ; 为减少 iNO 停用后的反跳, 可降至  $1 \text{ ppm}$  再撤离。应持续监测吸入的 NO 和  $\text{NO}_2$  浓度。间断测定血高铁血红蛋白浓度; 可在应用后 2 和  $8 \text{ h}$  分别测定 1 次, 然后每天 1 次; 如开始数天的高铁血红蛋白浓度均  $< 2\%$ , 且 iNO  $< 20 \text{ ppm}$ , 可停止检测。对于早产儿, 应用 iNO 后应密切观察, 注意出血倾向。②西地那非: 属目前应用

经验最多的磷酸二酯酶-5 (PDE-5) 抑制剂, 通过抑制 PDE-5 的降解, 增加血管平滑肌 cGMP, 使 NO 通路的血管扩张效果持续。常用口服 0.5 ~ 1.0 mg/次, 每 6 小时 1 次, 可显著降低 PAP; 静脉制剂对重症、口服有困难者或肠道生物利用度不确定者更有优势, 但国内尚无相关的静脉制剂<sup>[21]</sup>。西地那非急性期主要不良反应是体循环低血压。③内皮素受体拮抗剂: 内皮素为强力的血管收缩多肽, PPHN 患儿存在血浆内皮素水平增高, 通过抑制内皮素受体可扩张肺血管。常用内皮素受体拮抗剂为波生坦, 口服应用剂量为每次 1 ~ 2 mg/kg, 每天 2 次。但尚无足够的证据支持内皮素拮抗剂单独或辅助 iNO 治疗 PPHN<sup>[22]</sup>。内皮素受体拮抗剂的急性期主要不良反应是肝功能损害。④吸入用前列环素: 静脉应用前列腺素类药物因其选择性扩张肺血管效果差, 影响 V/Q 匹配而限制了其临床价值, 吸入治疗有其一定的肺血管选择性。常用伊诺前列素雾化吸入, 1 ~ 2 μg/kg, 每 2 ~ 4 小时 1 次, 吸入时间 10 ~ 15 min; 儿童期吸入偶有支气管痉挛风险<sup>[23]</sup>。⑤米力农: 为磷酸二酯酶-3 (PDE-3) 抑制剂, 通过抑制 PDE-3 活性, 增加平滑肌 cAMP, 使前列腺素途径的血管扩张作用持续; 同时有正性肌力作用。对于 PPHN 伴左心功能不全时, 表现为左房压力增高, 心房水平的左向右分流而在动脉导管水平的右向左分流, 此时 iNO 可以加重肺水肿使呼吸和氧合状态恶化, 属于禁忌证, 可选用米力农。使用剂量为: 负荷量 50 ~ 75 μg/kg 静脉滴注 30 ~ 60 min, 随即给予 0.50 ~ 0.75 μg/(kg · min) 维持; 有体循环低血压时不用负荷量。对于 < 30 周的早产儿, 负荷量 135 μg/kg 静脉滴注 3 h, 随即给以 0.2 μg/(kg · min) 维持。因是非选择性血管扩张剂, 有体循环低血压可能; 在负荷量前通过给予容量, 如生理盐水 10 ml/kg 可减少低血压不良反应<sup>[24]</sup>。

(5) ECMO 的应用: 对于严重低氧性呼吸衰竭和肺动脉高压, 伴或不伴心力衰竭时, ECMO 疗效是肯定的。对于新生儿预期生存率只有 20% 者目前 ECMO 的总的存活率达 80%。随着 iNO 和高频通气的广泛使用, 需要接受 ECMO 仅作为呼吸支持的病例相对减少, 但是患儿在接受 ECMO 前由于已接受了最大的常规呼吸支持, 再通过增加呼吸支持来改善氧合的潜力已几乎没有; 因此, 对严重的 PPHN, 如:  $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ ,  $\text{FiO}_2 = 1.0$ ,  $\text{PIP} > 35 \text{ cmH}_2\text{O}$ , 常频通气  $\text{OI} > 30$ , 高频通气  $\text{OI} > 40$ , 高频通气后 2 ~ 12 h 病情仍不改善, 可提前告知有转

移至有 ECMO 条件的单位接受治疗的可能性。

ECMO 应用指征<sup>[4]</sup>: ①在常频机械通气时  $\text{OI} \geq 40$ , 在高频通气时  $\text{OI} \geq 50$ 。②在最大的呼吸支持下, 氧合和通气仍不改善:  $\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$  超过 2 h; 在常频机械通气  $\text{PIP} > 28 \text{ cmH}_2\text{O}$ , 或在高频通气下  $\text{MAP} > 15 \text{ cmH}_2\text{O}$ , 但动脉导管前  $\text{SaO}_2 < 0.85$ 。③代谢性酸中毒,  $\text{pH} < 7.15$ , 血乳酸增高  $\geq 5 \text{ mmol/L}$ , 液体复苏或正性肌力药物应用仍不能纠正的低血压或循环衰竭, 尿量  $< 0.5 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$  持续 12 ~ 24 h。④其他: 出生胎龄  $> 34$  周, 出生体重  $> 2 \text{ kg}$ 。⑤酸中毒和休克。

ECMO 的禁忌证: ①绝对禁忌证: III ~ IV 度脑室内出血; 严重、不可逆的脑损伤; 致死性的先天性畸形; 明显的、不可治疗的先天性心脏病; 严重的、不可逆的肺、肝或肾脏疾病。②相对禁忌证: 出生胎龄  $< 34$  周; 出生体重  $< 2 \text{ kg}$ ; 机械通气时间  $> 14 \text{ d}$ ; I ~ II 度脑室内出血; 疾病状态提示有非常大的预后不良可能性; 先天性膈疝伴肺发育不良, 且动脉导管开口前的  $\text{PaO}_2$  始终没有超过 70 mmHg 或  $\text{PaCO}_2$  始终没有  $< 80 \text{ mmHg}$ 。

ECMO 使用状态的呼吸机调整: 常用呼吸机参数:  $\text{FiO}_2 0.21 \sim 0.30$ ,  $\text{PIP} 15 \sim 22 \text{ cmH}_2\text{O}$ , 呼吸频率 (RR) 12 ~ 20 次/min, PEEP 5 ~ 8  $\text{cmH}_2\text{O}$ , 吸气时间 (Ti) 0.5 s。

## 二、早产儿 BPD 并发肺动脉高压

极低体重儿在生后早期发生 PPHN 的比例可高达 2%<sup>[25]</sup>。而近年来极低或超低出生体重儿因 BPD 并发肺动脉高压逐年增加, 成为 BPD 的重要并发症。BPD 致肺小动脉的减少、肺泡-毛细血管面积减少、低氧、感染、肺血管重塑等, 最后导致肺动脉高压; 此外, 左心室舒张功能降低也可以引起 BPD 并发肺动脉高压。因属于慢性进行性肺动脉高压, 病死率可高达 40% 以上。BPD 肺动脉高压一般发生在生后数周的早产儿, 较多在新生儿病房出院后随访中或在儿科病房被诊断; 根据发病时间, 也可将早发型 BPD 并发肺动脉高压定义为生后 10 ~ 14 d 发病, 迟发型定义为校正胎龄 36 周后发病<sup>[26]</sup>。

1. 临床表现和诊断: 患儿常为极低或超低体重儿, 长期呼吸机或氧依赖、呼吸支持要求进行性增高、氧需求与肺本身疾病不成比例、反复发绀发作、明显高碳酸血症、持续肺水肿、利尿剂依赖、血脑钠肽和 NT-proBNP 增高; 虽为中度早产 (胎龄 32 ~ 33 周), 但伴有宫内生长迟缓或有胎膜早破、宫内羊水减少的 BPD 患儿, 均属危险因素, 易发生肺动脉

高压。应注意与伴发疾病的鉴别,包括胃食管反流(GER)、气道异常、气管支气管软化等。

2. 超声心动图检查:(1)推荐用超声心动图筛查:通过 TR 血流速度评估肺动脉压力最为可行,但敏感性和特异性不如足月儿;BPD 时的肺过度充气、胸廓扩张、心脏位置变化等均会影响 TR 血流速度的正确测量;尽管有上述缺点,超声检查仍是筛查 BPD 并发肺动脉高压的最有效方法。应对所有校正胎龄 36 周的中-重度 BPD 进行超声筛查;具体筛查指征包括<sup>[5, 27]</sup>:①长期呼吸机或氧依赖,呼吸支持要求进行性增高,氧需求与胸部 X 线片病变程度不成比例;②反复发绀发作;③明显高碳酸血症(提示气道阻塞、肺顺应性不良、肺实质疾病等);④持续肺水肿、利尿剂依赖;⑤生长受限、宫内发育迟缓、羊水少;⑥出生胎龄 < 26 周;⑦脑钠肽和 proBNP 增高。(2)BPD 并发肺动脉高压的超声心动图评价:BPD 并发肺动脉高压时可能不出现典型的动脉导管或卵圆孔水平右向左分流的超声影像,通过 TR 血流速度评估 PAP 有重要意义。可将 sPAP 超过 50% 体循环收缩压(SBP),即 sPAP/sBP > 0.5 定义为肺动脉高压;也可将 sPAP/sBP < 0.5 称为正常或轻度肺动脉高压,sPAP/sBP ≥ 0.5 但 < 1.0 称为中度肺动脉高压;sPAP/sBP > 1.0 称为重度肺动脉高压<sup>[26]</sup>。当不能探及 TR 而无法评估肺动脉压时,可通过观察心室间隔位置估计,即因右心室压力增高而出现室间隔比较平坦或凸向左心室,提示右心室压超过左心室压。

3. 心导管检查:以心导管评估 PAP 为金标准,但属于创伤性检查,在国内尚不能普遍开展。心导管检查的指征为:(1)持续严重的心肺疾病且病情与气道病变无关;(2)肺疾病和并发症处理后肺动脉高压无改善;(3)需要长期进行药物治疗肺动脉高压及不能解释的反复肺水肿者;(4)为明确程度、排除严重的心脏结构畸形、明确是否有体-肺侧支循环、肺静脉阻塞或左心舒张功能不全等<sup>[5]</sup>。

4. 治疗:(1)积极治疗原发病,包括慢性 GER 和吸入、气道结构异常如声门下狭窄、气管软化、气道反应性增加、肺水肿和肺功能不全。必要时行气管镜、食管 pH 测定等检查。(2)氧疗:用氧能降低 PVR,是对 BPD 并发肺动脉高压的常用治疗手段;对怀疑肺动脉高压者将 SaO<sub>2</sub> 保持 > 0.93,对确诊肺高压者, SaO<sub>2</sub> > 0.95<sup>[4]</sup>;为避免高氧潜在的损害,也可将 SaO<sub>2</sub> 维持在 0.92 ~ 0.94<sup>[5]</sup>。(3)利尿:当 BPD 有容量负荷过多时应用利尿剂(双氢氯噻嗪和安替

舒通),安替舒通有盐皮质激素样阻滞剂作用,能改善 BPD 肺功能。(4)针对血管收缩机制的靶向治疗:目前多数针对肺动脉高压的药物在新生儿尤其是早产儿属于超说明书应用的,多数扩血管药物疗效有限,仅限于在严格的诊断评估和积极治疗原发病基础上单用或联合应用 iNO、西地那非、内皮素受体拮抗剂等。主要扩血管药物:①iNO:可选择性扩张肺血管,改善 BPD 的氧合,但对 BPD 长期使用 iNO 并无有效的证据。iNO 开始剂量为 10 ~ 20 ppm,大多数患儿可 2 ~ 10 ppm 维持;更低的剂量对 V/Q 比值和氧合更有利;②西地那非:在 BPD 并发肺动脉高压的药物治疗中,应用经验最多的是西地那非<sup>[4]</sup>,常用口服 0.5 ~ 1.0 mg/次,每 6 小时 1 次,可显著降低 PAP;但对呼吸和氧合改善不明显,对长期疗效尚不确定;BPD 肺高压常需要较长期用药,而长期使用(> 2 年)西地那非有增加病死率风险的报道<sup>[28]</sup>;③内皮素受体拮抗剂:同 PPHN 的治疗。

5. 随访<sup>[5]</sup>:系列超声心动图随访,进行 PAP 和心功能评估对指导治疗有较大意义。当超声心动图评估正常或接近正常时,可以考虑撤离上述血管扩张药物。对早产儿肺动脉高压接受治疗者或拟撤离药物者的超声心动图随访策略如下:(1)住院期间每周 2 次行超声检查 + 脑钠肽测定;(2)出院后患儿每 3 个月行超声检查;(3)对婴幼儿期生长迟缓、极低体重儿每 3 ~ 6 个月行超声检查。

(杜立中 薛辛东 母得志  
周文浩 冯星 执笔)

参与本共识审定的专家(以单位拼音为序):安徽省立医院(周晓丽、潘家华);北京大学第三医院(童笑梅);北京协和医院(王丹华);重庆医科大学儿童医院(华子瑜);第三军医大学大坪医院(史源);福建省妇幼保健院(杨长仪);福建省泉州市儿童医院(陈冬梅);复旦大学儿科医院(周文浩);广东省妇幼保健院(杨杰);广西医科大学第一附属医院儿科(陈玉君);广州市妇女儿童医疗中心(周伟);哈尔滨儿童医院(董力杰);河北省儿童医院(马莉);湖北省妇幼保健院(夏世文);华中科技大学同济医院(李文斌);吉林大学第一医院(严超英);江西省儿童医院(何玲);昆明医科大学第一附属医院(段江);陆军总医院八一儿童医院(李秋平);南方医科大学附属深圳市妇幼保健院(杨传忠);南京医科大学附属儿童医院(周晓光);内蒙古医学院附属医院(梅花);宁夏医科大学总医院(李怀玉);青岛大学医学院附属医院(姜红);青海省妇女儿童医院(刘充德);山东大学齐鲁儿童医院(李晓莺);山西省儿童医院(秦桂秀);陕西省妇幼保健院(李占魁);上海交通大学儿童医学中心(孙建华);上海交通大学医学院附属新华医院(张拥军);首都儿科研究所(李莉);首都医科大学附属北京儿童医院(王亚娟);四川大学华西二院(母得志);苏州大学儿童医院(冯星);天津中心妇产医院(郑军);

温州医科大学附属育英儿童医院(陈尚勤);西南医科大学附属医院(董文斌);新疆维吾尔自治区人民医院(李龙);浙江大学医学院附属儿童医院(杜立中、马晓路、施丽萍);郑州大学第三附属医院(徐发林);郑州市儿童医院(康文清);中国医科大学附属盛京医院(薛辛东、富建华);中南大学湘雅医院(岳少杰);遵义医学院附属医院(曹云涛)

## 参 考 文 献

- [1] Steinhorn RH. Neonatal pulmonary hypertension[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2010, 11 (2 Suppl): S79-84. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181e76cdc.
- [2] Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, et al. Pediatric pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62 (25 Suppl): D1117-1126. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.028.
- [3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编委会新生儿学组. 新生儿持续肺动脉高压诊疗常规(草案)[J]. *中华儿科杂志*, 2002, 40(7): 438-439.
- [4] Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, et al. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK[J]. *Heart*, 2016, 102 Suppl 2: ii49-56. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308591.
- [5] Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society[J]. *Circulation*, 2015, 132 (21): 2037-2099. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000329.
- [6] Wild LM, Nickerson PA, Morin FC 3rd. Ligating the ductus arteriosus before birth remodels the pulmonary vasculature of the lamb[J]. *Pediatr Res*, 1989, 25(3): 251-257. DOI: 10.1203/00006450-198903000-00006.
- [7] Keszler M, Carbone MT, Cox C, et al. Severe respiratory failure after elective repeat cesarean delivery: a potential preventable condition leading to extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Pediatrics*, 1992, 89(4 Pt 1): 670-672.
- [8] Stankiewicz P, Sen P, Bhatt SS, et al. Genomic and genic deletions of the FOX gene cluster on 16q24.1 and inactivating mutations of FOXF1 cause alveolar capillary dysplasia and other malformations[J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 84(6): 780-791. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.05.005.
- [9] Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM Jr, et al. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. *Pediatrics*, 2001, 107(3): 519-523.
- [10] Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(6): 579-587. DOI: 10.1056/NEJMoa052744.
- [11] Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. *Neoreviews*, 2015, 16(12): e680-e692. DOI: 10.1542/neo.16-12-e680.
- [12] Hamvas A, Cole FS, Nogee LM, et al. Genetic disorders of surfactant proteins[J]. *Neonatology*, 2007, 91(4): 311-317. DOI: 10.1159/000101347.
- [13] Shulenin S, Nogee LM, Annino T, et al. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(13): 1296-1303. DOI: 10.1056/NEJMoa032178.
- [14] Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al. Low-dose inhaled nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(7): 469-474. DOI: 10.1056/NEJM200002173420704.
- [15] Shah N, Natarajan G, Aggarwal S. B-type natriuretic peptide: biomarker of persistent pulmonary hypertension of the newborn? [J]. *Am J Perinatol*, 2015, 32(11): 1045-1049. DOI: 10.1055/s-0035-1548540.
- [16] Vijlbrief DC, Benders MJ, Kemperman H, et al. B-type natriuretic peptide and rebound during treatment for persistent pulmonary hypertension[J]. *J Pediatr*, 2012, 160(1): 111-115. e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.06.038.
- [17] Marter LJ. Persistent pulmonary hypertension of newborn [M]// Cloherty JP, Eichenwald EC, Hansen AR, et al. *Manual of neonatal care*. 7 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012: 435-442.
- [18] Ambalavanan N, Schelonka RL, Carlo WA. Ventilation strategies [M]// Goldsmith JP, Karotkin EH, Siede BL. *Assisted ventilation of the neonate*. 5 ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2011: 269.
- [19] Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. *J Pediatr*, 1997, 131(1 Pt 1): 56-62.
- [20] Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, et al. Multicenter study of surfactant (Beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. Survanta in Term Infants Study Group [J]. *J Pediatr*, 1998, 132(1): 40-47.
- [21] Vargas-Origel A, Gómez-Rodríguez G, Aldana-Valenzuela C, et al. The use of sildenafil in persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. *Am J Perinatol*, 2009, 27(3): 225-230. DOI: 10.1055/s-0029-1239496.
- [22] More K, Athalye-Jape GK, Rao SC, et al. Endothelin receptor antagonists for persistent pulmonary hypertension in term and preterm infants[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(8): CD010531. (2016-08-18) [2016-12-30]. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010531.pub2>. DOI: 10.1002/14651858.CD010531.pub2.
- [23] Soditt V, Aring C, Groneck P. Improvement of oxygenation induced by aerosolized prostacyclin in a preterm infant with persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. *Intensive Care Med*, 1997, 23(12): 1275-1278.
- [24] Lakshminrusimha S, Steinhorn RH. Inodilators in nitric oxide resistant persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(1): 107-109. DOI: 10.1097/PCC.0b013e318250af44.
- [25] Aikio O, Metsola J, Vuolteenaho R, et al. Transient defect in nitric oxide generation after rupture of fetal membranes and responsiveness to inhaled nitric oxide in very preterm infants with hypoxic respiratory failure[J]. *J Pediatr*, 2012, 161(3): 397-403. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.03.008.
- [26] Mirza H, Ziegler J, Ford S, et al. Pulmonary hypertension in preterm infants: prevalence and association with bronchopulmonary dysplasia[J]. *J Pediatr*, 2014, 165(5): 909-914. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.07.040.
- [27] Kim DH, Kim HS, Choi CW, et al. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia[J]. *Neonatology*, 2012, 101(1): 40-46. DOI: 10.1159/000327891.
- [28] Abman SH, Kinsella JP, Rosenzweig EB, et al. Implications of the U. S. Food and Drug Administration warning against the use of sildenafil for the treatment of pediatric pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(6): 572-575. DOI: 10.1164/rccm.201210-1928PP.

(收稿日期: 2016-12-30)

(本文编辑: 李伟)