

【编者按】 新生儿持续性肺动脉高压是很容易被误诊、漏诊的一类儿科心血管疾病,但 2003 年 WHO 肺动脉高压工作指南认为,应进一步加强此疾病的临床与基础研究工作。诊断及时,治疗得当,可以显著改善患者的预后。我国在此领域工作基础薄弱,临床经验少,科研工作几属空白。因此,作者希望以此篇文章抛砖引玉,引起同道尤其是儿科医疗护理及科研人员的重视。

# 新生儿持续性肺动脉高压

卿平,徐希奇,荆志成(中国医学科学院阜外心血管病医院,北京 100037)

中图分类号: R563; R541.3

文献标识码: A

文章编号: 1008- 1070(2004)07- 0011- 03

新生儿持续性肺动脉高压(persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN) 是一类值得重视的肺血管疾病,其特征主要是由于肺循环阻力增加,血液由肺循环向体循环分流,导致体循环低氧血症。此病理生理综合征过去曾被称为:持续性肺血管闭塞、持续性胎儿循环、肺血管痉挛、新生儿肺缺血、持续性过渡期循环等。随着对这种疾病病理生理的深入研究,PPHN 这个概念已逐渐被临床医师所接受。目前认为 PPHN 是由于肺循环阻力增加,导致部分静脉血未经肺泡氧合,直接通过胎儿期血液循环的某些通道(如:动脉导管或卵圆孔)逆流入体循环,从而导致体循环低氧血症。

按病因 PPHN 可分为以下三种类型:

(1) 继发于肺实质疾病的 PPHN: 如继发于肺透明膜病、胎粪吸入性肺炎及新生儿短暂性呼吸窘迫综合征的 PPHN,肺泡氧分压降低导致肺血管收缩可能是主要的致病因素。

(2) 影像学检查正常的 PPHN: 主要特征为临床上未发现肺实质有器质性病变。既往称为持续性胎儿循环(PFC)或原发性 PPHN。

(3) 合并肺组织发育不良的 PPHN: 如合并膈疝、肺泡毛细血管数量减少的 PPHN。

## 1 出生前后肺循环的生理变化

胎儿肺循环阻力远远大于体循环阻力,所以仅小部分血液经胎肺循环,血流阻力较低的胎盘是胎儿主要的气体交换场所。出生后因胎盘循环停止,体循环阻力随之迅速增加。

### 1.1 胎儿肺血管阻力较高可能与下列因素有关

1.1.1 低氧是强有力的血管收缩剂,当动脉血氧分压低于 40~ 50mmHg 时肺血管就会出现明显的收缩反应。胎儿的平均动脉血氧分压为 20~ 25mmHg,这种持续性低氧血症可导致持续性肺血管收缩。

1.1.2 在子宫腔内胎儿的肺脏扩张受限,肺血管不能完全扩张。出生后肺脏迅速膨胀,肺血管扩张,肺循环阻力随之下降。

1.1.3 二氧化碳引起肺血管收缩的作用较弱。然而当 PaCO<sub>2</sub>< 30mmHg 时可减弱低氧引起的肺血管收缩。

由于胎儿肺循环阻力较高,血液经卵圆孔和动脉导管直接流入循环阻力较低的体循环。一般来说新生儿动脉导管要经数周至数月才能达到解剖上的闭合。动脉导管对血氧分压比较敏感,新生儿的血氧分压大大超过了胎儿,所以出生后 24~ 36 小时动脉导管就能达到功能上的闭合。如果新生儿动脉血氧分压仍然较低,动脉导管就不能闭合。

### 1.2 出生后肺循环将发生以下变化

1.2.1 胎盘循环终止和体循环阻力增加,导致左房压和左室压升高;肺循环血流量增加导致左房血液回流量增加,也会引起左房压升高。当左房压超过右房压时,卵圆孔就会出现功能性闭合。

1.2.2 呼吸运动开始后,肺泡氧分压和动脉血氧分压均升高,引起肺血管扩张,肺循环阻力下降并低于体循环;氧分压升高还可导致动脉导管收缩并出现功能性闭合。

1.2.3 呼吸开始后肺脏膨胀,对肺血管的机械压迫作用消除。

1.2.4 此时尽管动脉导管仍未闭合,但血液已开始由高阻力的体循环流向低阻力的肺循环。

1.2.5 通过以上变化肺脏取代胎盘成为血液氧合部位。

1.2.6 随着肺脏取代胎盘成为气体交换的主要器官,新生儿的心肺功能过度顺利完成。

## 2 PPHN 的发病机制

PPHN 的发病机制尚不完全清楚,目前有以下几种解释:

2.1 胎儿期由于子宫内动脉闭塞,迫使血液流入血管阻力较高的肺循环 这种情况见于妊娠晚期服用大剂量阿司匹林的妇女<sup>[1]</sup>。在羊胚胎研究中发现前列腺素抑制剂可引起子宫血管闭塞,容易导致死胎,存活的大多数发生持续性肺动脉高压。在人的研究中也发现这

种现象。

2.2 肺血管对缺氧的反应异常 即使缺氧纠正以后肺血管仍不能很好的舒张。

2.3 反复的宫内缺氧可引起肺细动脉中层平滑肌细胞增生 而且肺血管也长期处于收缩状态。病理学研究显示 PPHN 新生儿的肺动脉中层平滑肌增厚<sup>[2]</sup>。

2.4 部分肺泡通气不良 尽管肺部影像学检查无异常,但仍可出现区域性肺泡缺氧。

2.5 肺血管发育异常 常见于先天性膈疝或其他原因引起的肺组织发育不良。

2.6 血管活性物质的影响 多种血管活性物质在胎盘循环向肺循环转变的过程中起着重要的作用,如 NO、内皮素等<sup>[3]</sup>。但白介素、肿瘤坏死因子、血小板活化因子水平升高可导致肺血管收缩,从而引起低氧血症。

2.7 肺血管床微血栓形成 部分死于 PPHN 的新生儿血液中血小板数量明显减少;病理检查发现肺血管内有血小板-纤维素形成的微血栓<sup>[4]</sup>。这些微血栓及释放的血管活性物质可导致肺动脉高压。

2.8 其他 围生期窒息、低血糖、低钙血症、高粘血症和败血症等也可能在 PPHN 的发病机制中起一定的作用。

### 3 病理生理

PPHN 这种病理生理综合征,是由于出生后肺血管阻力不能随着肺泡的扩张和氧分压的升高而下降,此时尽管体循环血管阻力因胎盘循环停止而增加,但是肺循环血管阻力仍然等于或高于体循环血管阻力。这样部分血液继续经卵圆孔和动脉导管循环。因胎盘循环已经停止,有效的肺循环又不能建立,导致动脉血氧分压下降。如果得不到及时纠正,新生儿就会死于严重的低氧血症。

PPHN 患儿的体循环和肺循环血管阻力均增加,心脏特别是右心室的后负荷明显增加。随着血管阻力的增加和低氧血症的加重,心肌灌注明显减少,从而导致右心室扩张、三尖瓣关闭不全,甚至右心功能衰竭。

### 4 诊断

PPHN 多发生在足月或过期妊娠的新生儿。主要临床表现为紫绀、呼吸困难、呼吸急促等。但出生第一天上述症状通常不明显。新生儿胸部影像学检查可以正常(如原发性 PPHN,即持续性胎儿循环),也可以出现肺炎、膈疝、肺透明膜病样改变。吸氧可以部分纠正低氧血症。经动脉导管检查可以发现血液右向左分流,如果分流量较大,则动脉导管前端与后端的血氧分压差较大,即血氧分压自右上肢到下肢逐渐下降。经卵圆孔的右向左分流,氧分压差别就不会太明显。心

力衰竭和持续性缺氧晚期还可以引起体循环低血压。

超声心动图对 PPHN 的确诊有重要作用。超声心动图可以发现心脏解剖结构有无异常,有无肺动脉高压,还可提供心脏各腔大小及心脏收缩功能的具体数值。

### 5 治疗

目前对 PPHN 尚无特效的治疗方法。应根据每个患儿的具体情况,实行个体化治疗原则。主要治疗目的是改善患儿的生活质量,提高生存率。治疗应达到以下目标:①动脉血气指标: pH: 7.45~7.55, PaO<sub>2</sub>: 50~100mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 25~40mmHg; ②体循环血压: 达到同龄正常体重新生儿血压值的上限; ③维持红细胞比容大于 40% 以保证血液有充分携带氧的能力。具体治疗措施如下:

5.1 吸氧提高肺泡氧分压 当合并肺实质病变时吸氧尤为重要。肺泡氧分压升高可以促使肺动脉舒张,肺血流量随之增加。

5.2 减少不正常的肺血管收缩反应

5.2.1 过度通气可以引起低碳酸血症,从而阻断缺氧性肺血管收缩,增加肺循环血流量,改善血氧饱和度。

5.2.2 维持适当的体循环动脉压,有利于增加肺灌注。理论上讲,增加体循环动脉压可以减少经动脉导管的右向左分流,增加肺灌注,从而改善动脉血氧分压。临床上经常应用多巴胺和多巴酚丁胺增加心输出量,提高体循环动脉压。

5.2.3 血管扩张剂的应用。血管扩张剂不仅能扩张肺血管,也能扩张体循环血管,所以在临床应用中还存在争议。最常用的血管扩张药物是妥拉唑林<sup>[5]</sup>。妥拉唑林是一种 α- 肾上腺素能受体阻滞剂,但它的作用机制尚未完全清楚。去甲肾上腺素等拟交感药物能使血管收缩,妥拉唑林通过阻断 α- 肾上腺素能受体引起血管舒张。另有研究表明妥拉唑林的作用是由组胺介导的,在实验中阻断肺内的组胺受体,妥拉唑林反而会引起血管收缩。研究表明气管内应用妥拉唑林在部分 PPHN 患儿中取得较好的疗效。当发生循环衰竭时,联合应用多巴胺和妥拉唑林可能会取得意想不到的效果。

5.2.4 NO: 目前已对吸入性 NO 治疗 PPHN 进行了深入的研究。NO 是内源性血管内皮舒张因子。NO 吸入后直接作用于鸟苷酸环化酶,导致平滑肌细胞内的 cGMP 水平升高。cGMP 抑制平滑肌细胞内肌球蛋白横桥连接形成,使血管舒张。临床实验表明吸入 NO 可以使部分 PPHN 新生儿的血氧分压升高<sup>[6]</sup>。但吸入 NO 对先天性膈疝患儿引起的 PPHN 疗效不明显<sup>[7]</sup>。

FDA 于 1999 年 12 月 23 日批准对患有低氧性呼吸衰竭需要机械通气的足月或接近足月新生儿应用 NO 治疗, 这些新生儿已被临床和/或超声心动图证实有肺动脉高压。

5.2.5 PGI<sub>2</sub> (前列环素): 前列环素是由花生四烯酸代谢产生的, 是肺内主要的内源性血管舒张因子。当肺血管收缩时前列环素生成增多, 引起肺血管舒张。PPHN 是否缺乏 PGI<sub>2</sub> 目前尚不清楚。**给 PPHN 患儿应用药理剂量的前列环素已经取得了良好的疗效, 并且对妥拉唑林无效的患儿也同样有效<sup>[8]</sup>。**

5.3 机械通气和控制性碱血症 **PPHN 通常需要机械通气治疗, 目的是维持足够的通气量和提高血氧分压。**并可通过过度通气造成轻度碱血症 (pH 为 7.45~7.55, PaCO<sub>2</sub> 为 25~35mmHg) 来缓解缺氧性肺血管收缩。如果常规通气模式不能达到理想的血气指标, 应考虑使用高频率振动通气模式<sup>[9]</sup>。

也可通过**静滴碳酸氢钠来碱化血液。**首次按 2~3mmol/kg 的剂量给予, 如果不能达到所需的碱化水平, 继续给予 1~2mmol/(kg·h) 的剂量持续滴注, 滴注过程应注意监测血钠水平。

5.4 合理使用镇静剂和肌松剂 由于新生儿不能配合治疗, 应常规使用**镇静剂和肌松剂。**从新生儿生理角度来看, 建议两者联合使用。硫酸吗啡开始以 10μg/(kg·h) 的速度持续静脉注入; 分次或持续静滴安定可增强镇静效果。肌松剂可以用哌库溴铵, 用法为每 1~3 小时静脉注入 0.1~0.2mg/kg。

5.5 其他可能对 PPHN 有效的治疗方法 如静脉注射硫酸镁<sup>[10]</sup>、精氨酸以及使用全氟碳液体通气治疗等。目前这些治疗方法尚处于实验阶段, 还未广泛应用于临床。

5.6 使用体外膜肺氧合支持系统 当出现下列情况:**心功能不全不能维持正常体循环动脉压; 血液不能进行充分氧合; 需要较高碱血症才能维持氧分压; 不能脱离高水平的高频振荡通气(HFOV) 支持; 应用上述治疗手段效果不明显时, 应考虑使用体外膜肺氧合支持系统。**

## 6 预后

**部分 PPHN 能够在出生后 36 小时至数周内自愈。严重 PPHN 可导致患儿死亡的严重后果。**在应用体外膜肺氧合支持系统以前, PPHN 的死亡率为 12%~50%。虽然膜肺氧合支持系统可以使严重 PPHN 的存活率提高到 85% 左右, 但致残率仍高达 10%~45%<sup>[11]</sup>。

对治疗后存活的 PPHN 患儿(不包括先天性膈疝患儿)进行几个月的随访发现, 出现肺血管和循环系统

结构异常的几率比较少见, 但可出现其他并发症。Walton 等报道, 经过过度通气治疗存活的患儿中, 53% 发生了感音神经性耳聋<sup>[12]</sup>。但其他报道并未发现有如此高的听力障碍发生率。Marron 等人采用适度通气治疗, 结果没有发现患儿发生感音神经性耳聋。Bifano 认为在**膜肺使用以前, 过度通气时间过长可能影响患儿神经系统的发育。**目前大多数研究者认为存活 PPHN 患儿的神经系统发育是正常的。总之, 随着治疗技术和手段的发展, PPHN 的预后已经有了很大的改观。

## 参考文献:

- [1] Perkin RM, Levin DL, Clark R. Serum salicylate levels and right-to-left ductus shunts in newborn infants with persistent pulmonary hypertension[J]. J. Pediatr. 1980, 96: 721-726.
- [2] Wedgwood S, Black SM. Role of reactive oxygen species in vascular remodeling associated with pulmonary hypertension[J]. Antioxid Redox Signal[J]. 2003, 5(6): 759-69.
- [3] Steinhom RH, Millard SL, Morin FC. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Role of nitric oxide and endothelin in pathophysiology and treatment[J]. Clin Perinatol. 1995, 22: 405-428.
- [4] Momow WR, Haas JE, Benjamin DR. Nonbacterial endocardial thrombosis in neonates: relationship to persistent fetal circulation[J]. J. Pediatr. 1982, 100: 117-122.
- [5] Kamata S, Kamiyama M, Usui N, et al. Is adrenomedullin involved in the pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]? Pediatr Surg Int. 2004 20(1): 24-6. Epub 2003 Dec 23.
- [6] Sadiq HF, Mantych G, Benawra RS, et al. Inhaled nitric oxide in the treatment of moderate persistent pulmonary hypertension of the newborn: a randomized controlled, multicenter trial[J]. J Perinatol, 2003, 23(2): 98-103.
- [7] The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia[J]. Pediatr. 1997, 99: 838-845.
- [8] Weinberger B, Weiss K, Heck DE, et al. Pharmacologic therapy of persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. Pharmacol Ther. 2001, 89(1): 67-79.
- [9] Jirapaet KS, Kiatchukul P, Kolatat T, et al. Comparison of high-frequency flow interruption ventilation and hyperventilation in persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. Respir Care. 2001, 46(6): 586-94.
- [10] Daffa SH, Milaat WA. Role of magnesium sulphate in treatment of severe persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. Saudi Med J. 2002, 23(10): 1266-9.
- [11] Andrews AF, Roloff DN, Bartlett RH. Use of extracorporeal membrane oxygenation in persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. Clin Perinatol. 1984, 11: 729-735.
- [12] Walton JP, Hendricks-Munoz K. Profile and stability of sensorineural hearing loss in persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. J Speech Hear Res. 1991, 34: 1362-1370.