

• 论著 • 先天性心脏病 •

婴幼儿先心病肺动脉高压合并唐氏综合征的外科治疗



徐彦斌, 周笠, 王树伟, 杭永斌, 曹军营, 李刚

解放军第 153 中心医院 心脏外科 (郑州 450042)

【摘要】 目的 探讨婴幼儿先心病肺动脉高压合并唐氏综合征的治疗方法。方法 回顾性分析 2015 年 3 月至 2016 年 8 月在本院收治的先天性心脏病合并肺动脉高压 60 例患儿的临床资料。其中 30 例患儿合并唐氏综合征为试验组, 另外 30 例患儿为对照组。两组患儿均行择期手术治疗, 并于术后给予法舒地尔联合西地那非治疗肺动脉高压。结果 两组患儿术中体外循环时间、主动脉阻断时间、改良超滤时间和术后呼吸道并发症发生率无显著差异。与术前相比, 两组患儿术后 24 h 肺动脉收缩压均有显著下降 (P 均 <0.05)。与对照组相比, 试验组患儿术后 6 h 氧分压和氧合指数均显著降低 (P 均 <0.05)。试验组患儿术后机械通气时间和重症监护时间较对照组延长 (分别为 $P=0.007$ 和 $P=0.000$)。无近期死亡和再手术患者。结论 婴幼儿先天性心脏病肺动脉高压合并唐氏综合征围手术期具有较高的肺部并发症发生率。通过严格把握适应证和术后早期完善肺保护、控制肺动脉高压等措施, 多数患儿能够通过手术获得理想的治疗效果。

【关键词】 婴幼儿; 唐氏综合征; 先天性心脏病; 肺动脉高压

Surgical treatment for infants of congenital heart diseases with pulmonary artery hypertension in Down syndrome

XU Yanbin, ZHOU Li, WANG Shuwei, HANG Yongbin, CAO Junying, LI Gang

Department of Cardiothoracic Surgery, No.153 Hospital of Liberation Army, Zhengzhou, 450042, P.R.China

Corresponding author: WANG Shuwei, Email: wangsw007@163.com

【Abstract】 Objective To explore the treatment method of congenital heart disease (CHD) with pulmonary artery hypertension (PAH) in infants with Down syndrome (DS). **Methods** Sixty CHD patients with PAH from March 2015 to August 2016 were retrospectively analysed. There were 30 infants were diagnosed as a DS group (trial group) and the other 30 patients were classified as a control group. All the patients underwent surgical treatment and fasudil combined with sildenafil were used to prevent pulmonary hypertension crisis postoperatively. **Results** There were no significant differences in cardiopulmonary bypass time, aortic cross-clamping time, modified ultrafiltration time and the incidence of postoperative respiratory complications between the two groups. The pulmonary systolic blood pressure significantly decreased at 24 h after operation (both $P<0.05$). The arterial oxygen pressure and oxygenation index of the trial group were lower than that of the control group at 6 h after operation (both $P<0.05$). The mechanical ventilation time and intensive care time of the trial group were significantly longer than those of the control group ($P=0.007$ and $P=0.000$, respectively). There were no reoperations or early death. **Conclusion** The effects of surgical repair of congenital heart disease with PAH in infants with DS were satisfactory by grasping the indication, protecting lung function and controlling of PAH in the early postoperative period, although there is a high incidence of pulmonary complication.

【Key words】 Infants; Down syndrome; congenital heart disease; pulmonary artery hypertension

唐氏综合征 (Down syndrome, DS) 是一种先天性染色体畸变所致临床疾病。DS 常合并先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD), 并由于患者

本身肺组织的异常发育和身体发育畸形等多种原因, 此类患者更容易早期形成肺动脉高压 (pulmonary artery hypertension, PAH)^[1], 并呈进行性发展, 从而影响患者手术时机的选择和术后恢复效果。同时, 因 DS 患者术后肺部并发症的发生率

DOI: 10.7507/1007-4848.201808020

通信作者: 王树伟, Email: wangsw007@163.com

较高^[2],对围术期治疗提出了更高的要求。本文回顾性分析 30 例婴幼儿 DS 合并先心病肺动脉高压的治疗经验,探讨此类患儿的外科治疗方法。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2015 年 3 月至 2016 年 8 月在本院收治的 CHD 合并 PAH 共 60 例。入选标准主要包括:(1)年龄 <2 岁;(2)通过术前超声心动图三尖瓣反流法估测肺动脉压力,符合肺动脉高压诊断;(3)患儿术前未合并心力衰竭、肺炎或呼吸功能衰竭等并发症。入选患者中合并 DS 30 例为试验组,其中男 17 例、女 13 例,平均年龄 (1.15 ± 0.25) 岁,平均体重 (7.9 ± 1.5) kg。所有患儿术前均经遗传学检查确诊为 DS,其中具有 DS 特殊面容者共 24 例。试验组患儿均有不同程度的生长发育迟缓和智力发育障碍、生理反射较差、对医护处置配合度差等表现。同期收治的 CHD 合并 PAH 并排除 DS 患儿共 30 例为对照组,该组患儿男 20 例、女 10 例,平均年龄 (1.24 ± 0.30) 岁,平均体重 (7.8 ± 1.8) kg。两组患儿术前指标均无显著差异;见表 1。术前均常规给予吸氧、口服西地那非 (1.0 mg/kg) ,每 6 h 给药 1 次)降肺压治疗。参考刘迎龙等提出的评估该类患者手术适应证的“诊断性治疗”方案^[3],术前经皮血氧饱和度小于 95%者,给予吸氧、降肺压药物治疗后升至 95%以上方考虑手术。

1.2 肺动脉高压分级

应用超声心动图三尖瓣反流法估测肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure, PASP),将肺动脉高压分为 3 级,即 PASP 31~45 mm Hg 为轻度,46~70 mm Hg 为中度, >70 mm Hg 为重度。于术中体外循环转机前进行肺动脉压力(Pp)和体动脉压力(Ps)测量,并根据(Pp/Ps)比值进一步判定肺动脉高压的严重程度。即 Pp/Ps 0.31~0.45、0.46~0.75、 >0.75 ,分别为轻度、中度、重度肺动脉高压^[4]。

1.3 手术及术后处理要点

全组患者均在全身麻醉体外循环直视下行心脏畸形矫治术,于转机前分别行肺动脉和体动脉压力测量,测定 Pp/Ps 比值。常规应用优化改良超滤技术以减轻心肌和肺组织水肿^[5]。术后给予肾上腺素 $0.03\sim 0.08\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,多巴胺 $3\sim 8\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,硝酸甘油 $0.3\sim 0.6\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 等血管活性药物;给予法舒地尔 $5\sim 10\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 微量泵入,经胃管注入西地那非 (1.0 mg/kg) ,每 6 h 给

药 1 次)治疗肺动脉高压。待患儿血流动力学稳定,自主呼吸平稳后及时拔除气管插管。对于术中测压提示 Pp/Ps 比值 >0.75 (即重度 PAH)患儿,于术后继续强心、利尿并口服降肺压药物治疗 6 个月以上。

1.4 观察指标

统计术中肺/体动脉压力比值、体外循环时间、主动脉阻断时间和改良超滤时间。所有患儿均于术前和术后 24 h 应用超声心动图三尖瓣反流法估测 PASP。分别于术后 6 h 和 24 h 行动脉血气分析,计算氧合指数(氧合指数=动脉血氧分压/吸入氧浓度)。统计术后机械通气时间、重症监护时间和呼吸道并发症发生率等。呼吸道并发症主要包括术后肺部感染、难以纠正的低氧血症、气胸和二次插管等。

1.5 统计学分析

使用 SPSS19.0 软件进行统计分析,正态分布的计量资料使用均数 \pm 标准差 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用独立样本 t 检验比较组间差异;计数资料采用百分比表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿肺动脉压力测量

通过术前超声心动图三尖瓣反流法估测,试验组 12 例患儿 PASP 为 55.0~68.6 (59.1 ± 3.8) mm Hg,诊断为中度 PAH;18 例患儿 PASP 为 72.5~94.2 (79.4 ± 5.5) mm Hg,诊断为重度 PAH。对照组 19 例患儿 PASP 为 50~70 (62.8 ± 5.9) mm Hg,诊断为中度 PAH;11 例患儿 PASP 为 70.3~86.0 (76.6 ± 4.3) mm Hg,诊断为重度 PAH。患儿均于体外循环转机前行肺/体动脉压力比值测定,两组测量结果无显著差异($P=0.136$,表 2)。试验组术前和术后 24 h PASP 测量结果与对照组相比无显著差异(分别为 $P=0.192$ 和 $P=0.279$);两组患儿术后 24 h PASP 较术前均有显著下降(P 均 <0.01 ,表 3)。

2.2 两组患儿围术期指标比较

两组患儿术中体外循环时间、主动脉阻断时间和改良超滤时间无显著差异(P 均 >0.05);见表 2。试验组术后 6 h 氧分压和氧合指数均显著低于对照组(分别为 $P=0.026$ 和 $P=0.024$);术后 24 h 氧分压和氧合指数两组间无显著差别(分别为 $P=0.187$ 和 $P=0.180$);两组患者术后 24 h 氧分压和氧合指数较术后 6 h 均有显著提高(P 均 <0.01)。

试验组患儿术后机械通气时间和重症监护时间较对照组明显延长(分别为 $P=0.007$ 和 $P=0.000$)。试验组患儿呼吸道并发症发生率较高,但与对照组相比无显著差异($P=0.166$)。两组患儿围术期临床指标比较结果见表 3。

2.3 术后随访结果

全组患儿均顺利出院,无近期死亡和再手术患者。患儿分别于术后 3 个月、6 个月来院复诊 1 次,此后每年复诊 1 次。术后随访时间 20~37 个月,所有患儿心功能分级(NYHA)为 I 或 II 级。

3 讨论

唐氏综合征又称为 21 三体综合征或先天愚型,是一种染色体畸变所致的先天性疾病。DS 患者因为本身肺组织发育异常及身体发育畸形等常导致早期出现不可逆的肺血管损害,并呈进行性发展。DS 患者由于遗传基因学改变,肺动脉血管存在先天性发育异常表现,并且具有早期发展为 PAH 的倾向^[1]。因此,DS 合并 CHD 的患儿应警惕 PAH 的存在。同时,术前应谨慎评估病情和 PAH 程度,制定相应手术及术后治疗方案。

应用心导管检查能够直接测定肺动脉压力和血流动力学的各项参数,被认为是临床诊断 PAH 的金标准^[6],但是由于部分患儿体重小、配合度较差等原因,该项检查的应用受到一定程度的限制。采用彩色超声心动图三尖瓣反流法估测肺动脉收缩压具有无创、经济的优点,对于 CHD 合并 PAH 的判断具有独特的优势。本组患儿均通过术前经胸心脏彩超估测肺动脉压力,并于术中依据肺/体循环压力(P_p/P_s)比值判定 PAH 的严重程度,并以此指导患儿围术期 PAH 的处理,获得了满意的治疗效果。对于术中测压提示 P_p/P_s 比值 >0.75 (即重度 PAH) 患儿,于术后继续强心、利尿并口服降肺压药物治疗 6 个月以上,获得了良好的近期随访结果。

围术期 PAH 的有效控制是保证患者预后的重要因素。CHD 合并 PAH 的围术期药物治疗已经相对成熟^[7],但是对于合并 DS 患者围术期 PAH 的药物治疗方法,目前相关的研究还较少。相关研究^[8]报道了 DS 患者血管活性物质浓度的异常:当 DS 合并 PAH 时,血液中精氨酸和一氧化氮水平明显减少,但是非对称性二甲基精氨酸水平明显增高,这可能是血液中一氧化氮水平减低的原因。DS 合并 PAH 的患者,术后对一氧化氮吸入药剂的反应

表 1 两组患者术前临床资料比较 [例 (%) / $\bar{x} \pm s$]

临床资料	对照组 (n=30)	试验组 (n=30)	t 值/ χ^2 值	P 值
男性	20 (66.7)	17 (56.7)	0.635	0.426
年龄/岁	1.24±0.30	1.15±0.25	1.317	0.193
体重/kg	7.8±1.8	7.9±1.5	0.156	0.876
术前诊断				
VSD	20 (66.7)	17 (56.7)	0.635	0.426
ASD	5 (16.7)	7 (23.3)	0.417	0.519
VSD+ASD	2 (6.7)	4 (13.3)	-	0.671
CTECD	3 (10.0)	2 (6.7)	-	1.000
合并 PDA	5 (16.7)	4 (13.3)	-	1.000
PAH 分级				
中度 PAH	19 (63.4)	12 (40.0)	-	-
重度 PAH	11 (36.6)	18 (60.0)	3.27	0.071

VSD: 室间隔缺损; ASD: 房间隔缺损; CTECD: 完全型心内膜垫缺损; PDA: 动脉导管未闭; PAH: 肺动脉高压

表 2 两组患者术中临床资料 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=30)	试验组 (n=30)	t 值	P 值
肺/体动脉压力比值	0.68±0.12	0.73±0.11	1.512	0.136
体外循环时间 (min)	56.9±7.9	55.8±7.4	0.522	0.604
主动脉阻断时间 (min)	26.9±11.2	29.6±11.3	0.926	0.358
改良超滤时间 (min)	10.8±2.5	10.3±2.4	0.823	0.414

表 3 两组患儿围术期临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$ / 例)

项目	PASP (mm Hg)		PaO ₂ (mm Hg)		氧合指数		机械通气时间 (h)	重症监护时间 (h)	呼吸道并发症
	术前	术后 24 h	术后 6 h	术后 24 h	术后 6 h	术后 24 h			
对照组 (n=30)	67.9±8.6	41.6±10.5*	72.5±8.9	87.6±10.5**	241.6±29.6	291.6±34.6**	37.4±6.9	91.0±17.0	3
试验组 (n=30)	71.3±11.2	44.3±8.1*	66.1±12.3	83.8±11.5**	219.6±42.2	279.0±37.1**	45.0±13.2	112.9±19.5	7
t 值/ χ^2 值	1.322	1.093	2.288	1.334	2.330	1.358	2.782	4.629	1.920
P 值	0.192	0.279	0.026	0.187	0.024	0.180	0.007	0.000	0.166

与术前相比, * $P<0.01$; 与术后 6 h 相比, ** $P<0.01$; PASP: 肺动脉收缩压; PaO₂: 动脉氧分压

性较差^[9]。而 D'Alto 等^[10]的研究结果提示, 无论是否合并 DS, CHD 相关 PAH 的成年患者应用内皮素受体拮抗剂波生坦均可获得满意的治疗效果。波生坦作为新型降肺压药物, 在 6 个月以内的婴儿先心病合并 PAH 患者中的应用也取得了满意的效果^[11]。但是成本-效用分析研究结果显示, 波生坦治疗 PAH 的成本较常规治疗组增加明显^[12]。因此在欠发达地区仍然未能普遍推广。而目前的研究结果提示: 法舒地尔作为一种选择性高效 Rho 激酶抑制剂, 能够通过抑制 Rho 激酶活性, 抑制肺动脉内皮细胞、平滑肌细胞增生, 促进细胞凋亡, 减轻和逆转肺动脉结构重塑^[13-14]。相关基础及临床研究结果已提示其具有良好的降低肺动脉压力及改善围术期患者心脏功能的作用^[15-16]。本研究中, 患儿术后均使用法舒地尔联合西地那非进行降肺压治疗, 两组患儿术后 24 h PASP 较术前均有显著下降, 全组患儿无 PAH 危象出现, 心功能恢复满意。提示在婴幼儿 DS 合并 CHD 和 PAH 的围术期降肺压治疗中, 法舒地尔与西地那非联合应用的短期疗效值得肯定。由于受到研究类型的限制, 且病例数有限, 因此法舒地尔和西地那非联合应用与常规降肺压药物应用的疗效差异尚需要进一步的随机对照研究及多中心应用结果以确定。

由于 DS 患者多合并先天性肺泡和终末支气管发育异常^[17-18], 常导致患者肺部通气和换气功能损害。本研究中, 试验组患儿术后 6 h 氧分压和氧合指数均显著低于对照组, 且术后机械通气时间也较对照组明显延长, 提示术中体外循环等因素对 DS 患儿术后肺氧合功能的影响或更为显著。另外, 两组患儿术后 24 h 氧分压和氧合指数无显著差别, 且患儿术后 24 h 氧分压和氧合指数较术后 6 h 均有显著提高, 提示术后早期肺保护的重要性。

总之, 婴幼儿 DS 合并 CHD 和 PAH 时病情相对复杂, 患儿肺动脉血管存在先天性发育异常, 具有早期发展为 PAH 的倾向, 因此宜早期进行完善的病情评估和全面诊断。彩色超声心动图三尖瓣反流法估测肺动脉收缩压具有无创、经济的优点, 对于先心病合并 PAH 的判断具有独特的优势。同时, 由于彩色超声心动图三尖瓣反流法估测肺动脉收缩压的准确性受到病变种类、操作水平等限制, 可选择术中测量肺/体循环压力 (Pp/Ps) 比值以进一步判定 PAH 的严重程度, 并以此指导患儿围术期 PAH 的处理。法舒地尔具有良好的降低肺动脉压力及改善围术期心脏功能的作用, 对于 DS 合并 CHD 和 PAH 的婴幼儿, 通过术后给予法舒地尔联

合西地那非治疗围术期 PAH 能够获得良好的近期效果。通过手术及围术期综合治疗, 多数 DS 合并 CHD 和 PAH 的婴幼儿能够获得理想的治疗效果。

参考文献

- 1 Saji T. Clinical characteristics of pulmonary arterial hypertension associated with Down syndrome. *Pediatr Int*, 2014, 56(3): 297-303.
- 2 Fudge JC Jr, Li S, Jagers J, et al. Congenital heart surgery outcomes in Down syndrome: analysis of a national clinical database. *Pediatrics*, 2010, 126(2): 315-322.
- 3 刘迎龙. 先天性心脏病相关肺动脉高压的临床诊治. *心肺血管病杂志*, 2015, 34(11): 809-811.
- 4 高伟, 顾红, 胡大一, 等. 2015 年先天性心脏病相关性肺动脉高压诊治中国专家共识. *中国介入心脏病学杂志*, 2015, 23(2): 61-69.
- 5 张小贞, 李刚, 王树伟, 等. 优化改良超滤用于婴幼儿心脏手术的临床效果研究. *中国体外循环杂志*, 2018, 16(2): 76-79.
- 6 Haeck ML, Vliegen HW. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Heart*, 2015, 101(4): 311-319.
- 7 张国富, 刘宏宇. 肺动脉高压治疗的进展. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2015, 22(12): 1157-1162.
- 8 Cua CL, Rogers LK, Chicoine LG, et al. Down syndrome patients with pulmonary hypertension have elevated plasma levels of asymmetric dimethylarginine. *Eur J Pediatr*, 2011, 170(7): 859-863.
- 9 Cannon BC, Feltes TF, Fraley JK, et al. Nitric oxide in the evaluation of congenital heart disease with pulmonary hypertension: factors related to nitric oxide response. *Pediatr Cardiol*, 2005, 26(5): 565-569.
- 10 D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Therapy for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease and Down's syndrome. *Int J Cardiol*, 2013, 164(3): 323-326.
- 11 刘义敏, 王辉, 杨宇强, 等. 内皮素受体拮抗剂在围术期治疗 6 个月以下婴儿肺动脉高压的临床意义. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2011, 18(5): 478-480.
- 12 范长生, 吴久鸿. 波生坦片治疗肺动脉高压成本-效用分析. *药品评价*, 2016, 13(8): 13-19.
- 13 Ziino AJ, Ivanovska J, Belcastro R, et al. Effects of rho-kinase inhibition on pulmonary hypertension, lung growth, and structure in neonatal rats chronically exposed to hypoxia. *Pediatr Res*, 2010, 67(2): 177-182.
- 14 Firth AL, Choi IW, Park WS. Animal models of pulmonary hypertension: Rho kinase inhibition. *Prog Biophys Mol Biol*, 2012, 109(3): 67-75.
- 15 Mouchaers KT, Schaliij I, de Boer MA, et al. Fasudil reduces monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension: comparison with bosentan and sildenafil. *Eur Respir J*, 2010, 36(4): 800-807.
- 16 Antoniu SA. Targeting RhoA/ROCK pathway in pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16(4): 355-363.
- 17 Galambos C. Alveolar Capillary Dysplasia in a Patient with Down's Syndrome. *Pediatr Dev Pathol*, 2006, 9(3): 254-255.
- 18 Shehata BM, Abramowsky CR. Alveolar capillary dysplasia in an infant with trisomy 21. *Pediatr Dev Pathol*, 2005, 8(6): 696-700.

收稿日期: 2018-08-10 修回日期: 2018-10-15

本文编辑: 董敏