

- [12] 李卫华,孙志成.A型肉毒毒素在面部整形美容手术切口愈合中的应用效果分析[J].中国美容医学,2015,24(20):10-13.
- [13] CHEN HC, YEN CI, YANG SY, et al. Reply: comparison of steroid and botulinum toxin type A monotherapy with combination therapy for treating human hypertrophic scars in an animal model[J]. Plast Reconstr Surg, 2018, 141(3):452-453.
- [14] THOMAS AJ, LARSON MO, BRADEN S, et al. Effect of commer-

cially available botulinum toxin neuromodulators on facial synkinesis: a randomized clinical trial [J]. AMA Facial Plast Surg, 2017, 28(9):1393-1398.

- [15] WILSON AM. Use of botulinum toxin type A to prevent widening of facial scars[J]. Plast Reconstr Surg, 2006, 117(6):1758-1766.

(收稿日期:2018-03-13,修回日期:2019-01-18)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.05.048

◇ 药物与临床 ◇

米力农和硫酸镁治疗新生儿肺动脉高压的疗效比较

张小玲

作者单位:西安高新医院新生儿科,陕西 西安 710075

摘要:目的 评价米力农和硫酸镁治疗肺动脉高压的有效性及安全性。方法 回顾性分析西安高新医院2011年1月至2016年12月收治的新生儿持续肺动脉高压(PPHN)45例,按治疗方法不同分别纳入米力农组22例和硫酸镁组23例。对比分析两组PPHN治疗有效率,不良反应发生情况。结果 米力农组治疗有效22例(95%),硫酸镁组治疗有效20例(91%),差异无统计学意义($P > 0.05$),在不良反应发生情况方面,米力农组无不良反应发生,硫酸镁组发生了15例,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 米力农和硫酸镁组治疗PPHN临床治疗效果相似,但米力农治疗后未见不良反应发生。

关键词:高血压,肺性; 米力农; 硫酸镁; 婴儿,新生

Comparison of efficacy of millinon and magnesium sulfate in the treatment of neonatal pulmonary hypertension

ZHANG Xiaoling

Author Affiliation: Department of Neonatal, Xi'an High-tech Hospital, Xi'an, Shaanxi 710075, China

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Millinon and Magnesium sulfate in the treatment of pulmonary hypertension. **Methods** 45 cases of neonatal persistent pulmonary hypertension (pulmonary hypertension of the NEW-BORN, PPHN) admitted to Xi'an High-tech Hospital from January 2011 to December 2016 were analyzed retrospectively. According to different treatment methods, 22 cases were included in Millinon group and 23 cases in magnesium sulfate group. The treatment efficiency, adverse reactions occurred of the two groups of PPHN were compared. **Results** 22 Cases (95%) were effective in the treatment of Millinon Group, 20 cases (91%) were effective in the treatment of magnesium sulfate group, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). The incidence of adverse reactions was significantly lower than that of magnesium sulfate group. There was no adverse reaction in the Millinon group, 15 cases occurred in magnesium sulfate group ($P = 0.05$). **Conclusion** The therapeutic effect of Millinon and Magnesium sulfate group on PPHN is similar, however, no adverse reactions occurred after Millinon treatment.

Key words: Pulmonary hypertension; Millinon; Magnesium sulfate; Infant, newborn

新生儿持续肺动脉高压(PPHN)是由于生后肺血管不能很好舒张,肺动脉压力超过体循环压力,血液出现右向左分流,出现低氧血症,导致全身代谢紊乱^[1],常常危及新生儿生命,发病率在国外报道是0.1%~0.68%,在极低体质量儿中达2%^[2],病死率较高。PPHN多见于足月新生儿或过期产儿,最常见的新生儿窒息、胎粪吸入综合征及急性呼吸窘迫综合征等,是一些急危重症的并发症,如不及时救

治将会导致不良后果。而且随着新生儿救治技术的成熟,超早产儿和急早产儿的存活率上升,支气管肺发育不良发生率也相对较高,其中并发PPHN也成为新的临床问题,国际肺动脉高压组织已将该类肺动脉高压列入诊治对象^[3],但这种PPHN多在儿科被诊断,本项研究主要选择米力农和硫酸镁作为扩张肺动脉的药物,联合机械通气治疗45例新生儿PPHN,取得良好效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年1月及2016年12月在西安高新医院诊断为PPHN的足月新生儿45例,年龄范围为2~34 h,胎龄范围为37~41周,出生体质量范围为3 100~4 300 g,男22例,女23例,胎粪吸入综合征19例,急性呼吸窘迫综合征26例,按单双号随机分为硫酸镁组和米力农组,病人或其近亲属均签署知情同意书,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 诊断标准 新生儿肺动脉高压诊治专家共识^[4]:病人在原发病的基础上出现发绀、呻吟、气促,三凹征阳性,高浓度吸氧无缓解,动脉血气分析显示严重低氧血症,除外青紫性先天性心脏病。超声心动图有以下任一显示:①肺动脉收缩压(PASP) > 35 mmHg,或大于2/3体循环收缩压;②存在心房或动脉导管水平的右向左分流。

1.3 治疗方法 确诊后给予常规保暖,补液,纠酸及补充肺泡表面活性物质等治疗,并在治疗原发病的基础上呼吸机辅助通气,高频振荡通气模式,氧浓度80%,平均气道压15 cm H₂O,频率10 Hz,振幅20 cmH₂O,使胸部X线片显示吸气的肺下界在8、9后肋。目标二氧化碳分压(PaCO₂)保持在40~50 mmHg,根据分组情况给予硫酸镁注射液,负荷量200 mg/kg,半小时输完,给予维持量20~50 mg·kg⁻¹·h⁻¹,输液泵24 h持续输入,根据肺动脉压力下降情况调整剂量;米力农负荷量75 μg/kg静脉滴注,大于1 h,即给予维持量0.5~0.75 μg·kg⁻¹·min⁻¹,输液泵24 h持续输入,根据肺动脉压力下降情况调整剂量。动态复查血气分析,根据血气结果调整呼吸机参数,进行有创动脉血压监测。

1.4 观察指标 治疗后两组临床症状变化情况,呼吸频率下降,呼吸困难缓解,一般情况好转,氧和指数(oxygenation index, OI)改善,肺动脉压力下降为临床治疗有效,否则为无效,监测治疗前后的心率(HR),呼吸(R)、血压(BP),每日做一次心脏超声检查,了解肺动脉压力下降情况。记录治疗后不良反应发生情况。

1.5 统计学方法 应用SPSS 19.0软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,其中部分呈非正态分布,故两组间比较统一采用秩和检验;计数资料用例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后临床症状缓解情况及相关指标

改善情况 治疗前后两组患儿临床症状及相关指标均较治疗前有显著改善($P < 0.05$),见表1。

表1 两组新生儿肺动脉高压主要观察指标改善情况/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	呼吸/(次/分)	肺动脉收缩压/mmHg	氧和指数
硫酸镁组	23			
治疗前		63.0±4.6	57.0±8.6	151±26
治疗后		41.0±2.8	25.0±2.2	351±11
Z值		-4.200	-4.199	-4.190
P值		0.000	0.000	0.000
米力农组	22			
治疗前		63.0±4.6	60.0±3.3	144±13
治疗后		38.0±8.3	25.0±2.9	351±11
Z值		-4.110	-4.113	-4.110
P值		0.000	0.000	0.000
治疗前 Z值, P值		-4.18, 0.87	-3.98, 0.93	-4.17, 0.89
治疗后 Z值, P值		-3.95, 0.03	-4.08, 0.02	-4.21, 0.33

2.2 两组治疗后临床症状缓解情况及相关指标有效率的比较 治疗结果:3例无效,硫酸镁组2例,米力农组1例,其他患儿经治疗后呼吸困难情况好转,呼吸频率下降, OI上升,氧饱和度监测正常, sPAP下降;在72 h复查心脏超声肺动脉压力均降至正常,右向左分流消失。硫酸镁组治疗有效率为91%,米力农组为95%,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 两组新生儿肺动脉高压治疗有效率的比较

组别	例数	有效/例	无效/例	总有效率/%
硫酸镁组	23	21	2	91
米力农组	22	21	1	95 ^a

注:两组比较,^a $\chi^2 = 0.077, P = 0.781$

2.3 两组不良反应发生情况的比较 硫酸镁组发生腹胀4例,肌张力降低3例,心率减慢4例,呼吸抑制2例,电解质紊乱2例,总共发生15例,发生率为56%。米力农组无一例患儿发生不良反应。

3 讨论

胎儿娩出后肺血管扩张,肺血管阻力下降,肺动脉压力下降,肺血流量增多,动脉导管和卵圆孔发生功能上关闭,胎儿型循环过渡到成人型循环,而由于产前产后多种因素导致的肺血管发育不良,肺血管发育不全及肺血管适应不良使得肺血管扩张不良,肺动脉阻力持续升高,右心室压力增高,血流经动脉导管及卵圆孔发生右向左分流,产生的一组临床综合征^[5],以发绀和持续低氧为主要症状,导致多脏器功能紊乱,之前的高氧高通气是治疗PPHN的重要手段,但是高氧可诱导慢性肺疾病,过

低的二氧化碳可引起颅内出血及全身代谢的紊乱^[6]而被废弃,目前主张温和通气使二氧化碳和氧分压保持在一定范围以减少相关脏器的损伤^[7],强调对有肺实质性疾病伴有PPHN者进行肺募集和复张治疗^[8],机械通气上首推高频振荡通气以及更有针对性的靶向治疗为主,有3个分子途径:①内皮素途径;②一氧化氮途径;③前列环素途径^[9]。首推一氧化氮吸入,由于设备的限制,而且当心房水平存在左向右分流,动脉导管水平存在右向左分流,吸入一氧化氮可加重肺水肿,使呼吸困难加重,氧合恶化,是吸入一氧化氮的禁忌证,且容易导致早产儿出血^[10],阻碍了在临床的广泛推广。我科用硫酸镁及米力农治疗PPHN,两药均可发挥良好的降低肺动脉压力的作用。硫酸镁是Ca²⁺拮抗剂,阻止钙离子内流非选择性舒张血管平滑肌,镁离子可抑制中枢神经的活动,抑制运动神经-肌肉接头乙酰胆碱的释放,解除肌肉收缩作用,因此硫酸镁不但是血管扩张剂也是镇静剂和肌松剂,在使用后患儿的临床症状缓解,OI好转,肺动脉压力下降。但是硫酸镁在使用过程中容易出现呼吸抑制、心率减慢及高镁血症,肌张力降低,自主活动偏少、腹胀等不良反应,有效血药浓度为2.1~2.9 mmol/L,有效血药浓度范围窄,需要监测电解质,增加护士操作及患儿的医源性失血,而且抑制钙离子内流使得心肌收缩力减弱,在新的诊疗指南中已经淘汰用硫酸镁来治疗PPHN^[4]。米力农是磷酸二酯酶-3抑制剂(phosphodiesterase enzyme, PDE-3),因其抑制磷酸二酯酶活性有放大一氧化氮作用的效果,被认为是一氧化氮供体类药物,通过抑制PDE-3的活性,增加平滑肌细胞内环磷酸腺苷依赖蛋白激酶的活性有关,发挥列腺素途径的血管扩张作用,使动静脉血管平滑肌松弛,血管扩张,改善全身血液供应,并降低肺循环阻力,同时调控心肌内膜钙通道,钙离子内流增多而发挥正性肌力作用,降低心脏前后负荷,对平均动脉压及心率无明显影响^[9],尤其在PPHN合并心功能不全时对心肌有保护作用^[11],按照0.5 μg·kg⁻¹·min⁻¹静脉使用1~3 d肺动脉压力明显下降,且无明显副作用,和Tzialla等^[12]和Bassler等^[13]报道一致。伊洛前列素是较稳定的拟前列环素药物,米力农有增强伊洛前列素降低肺动脉压的作用^[14],从多方面发挥降低肺动脉压力的作用,而取得了良好的治疗效果,因其也是非选择性血管扩张剂,要注意监测血压,因我科开展了有创动脉血压监测,随时根据血压调整给药的速度,无

一例低血压发生。本研究中米力农组治疗效果与硫酸镁组相似,但在不良反应的发生方面,米力农组明显低于硫酸镁组,逐渐取代硫酸镁已成为国内专家共识。

综上所述,米力农治疗PPHN,取得了良好的效果,无不良反应发生,但两药都是超说明书用法,至于远期影响尚需长期随访跟踪。

参考文献

- [1] 祝焱,林新祝.新生儿持续肺动脉高压的治疗进展[J].中国新生儿科杂志,2015,30(1):74-76.
- [2] 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.
- [3] IVY DD, ABMAN SH, BARST RJ, et al. Pediatric pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(25Suppl):D1117-D1126.
- [4] 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.新生儿肺动脉高压诊治专家共识[J].中华儿科杂志, 2017, 55(3):163-168.
- [5] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿科学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2011:425-427.
- [6] VAN KAAM AH, DE JAEGERE AP, RIMENSBERGER PC. Incidence of hypo- and hyper-capnia in a cross-sectional European cohort of ventilated newborn infants[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2013, 98(4):F323-F326.
- [7] DHILLON R. The management of neonatal pulmonary hypertension[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2012, 97(3):F223-F228.
- [8] 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.
- [9] 杨超,谭益,唐胜军,等.婴幼儿先天性心脏病合并肺动脉高压的外科治疗[J].重庆医学,2008,37(4):372,375.
- [10] BARRINGTON KJ, FINER NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2001(4):CD000509. DOI: 10.1002/14651858.CD000509.
- [11] 谢利剑,滕国良,张育才,等.米力农对先天性心脏病并肺动脉高压及心力衰竭患儿的术前干预作用[J].实用儿科临床杂志, 2009, 24(13):1022-1024.
- [12] TZIALLA C, CERBO RM, PEROTTI G, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn refractory to inhaled nitric oxide treated with milrinone: a case report[J]. Turk J Pediatr, 2010, 52(1):78-80.
- [13] BASSLER D, KREUTZER K, MCNAMARA P, et al. Milrinone for persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010(11):CD007802. DOI: 10.1002/14651858.CD007802.pub2.
- [14] RAO S, BARTLE D, PATOLE S. Current and future therapeutic options for persistent pulmonary hypertension in the newborn[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2010, 8(6):845-862.

(收稿日期:2017-04-25,修回日期:2019-01-25)