

# 极早产儿支气管肺发育不良相关肺高压合并动脉导管未闭 9 例预后分析

锡洪敏 马丽丽 尹向云 杨萍 姜红 李向红

(青岛大学附属医院新生儿科, 山东 青岛 266555)

**[摘要]** 目的 分析 9 例支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)相关肺高压(pulmonary hypertension, PH)合并动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)极早产儿行 PDA 结扎术后的临床转归。方法 回顾性分析 9 例合并 PDA 的 BPD 相关 PH 的极早产儿临床资料,所有患儿均给予 PDA 结扎手术,术后规律随访。结果 手术治疗后 7 例患儿肺动脉压力降至正常,顺利脱机并出院,且后期规律门诊随访,均随访至 2022 年 6 月。随访者中最大者已 4 岁,所有患儿心脏超声示心脏结构及功能、肺动脉压力均正常,生长发育正常,无反复呼吸道感染发生。2 例患儿死亡。结论 合并 PDA 的 BPD 相关 PH 的极早产儿病情危重,在药物治疗失败的情况下, PDA 适时结扎是改善预后的手段。

**[关键词]** 支气管肺发育不良;动脉导管未闭;肺动脉高压;结扎术;预后;婴儿,极度早产

**[中图分类号]** R725.622.9;R725.432 **[文献标志码]** A

## Prognosis of very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension and patent ductus arteriosus: An analysis of 9 cases

XI Hongmin, MA Lili, YIN Xiangyun, YANG Ping, JIANG Hong, LI Xianghong (Department of Neonatology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266555, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the clinical outcome of 9 very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia (BPD)-associated pulmonary hypertension (PH) and patent ductus arteriosus (PDA) after PDA ligation. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 9 very preterm infants with BPD-associated PH and PDA, and all infants underwent PDA ligation and were followed up regularly after surgery. **Results** After surgical treatment, 7 infants had normal pulmonary artery pressure and were discharged after successful ventilator weaning, and all these infants were regularly followed up to June 2022 at the outpatient service, among whom the oldest infant was aged 4 years; echocardiography showed that all infants had normal heart structure and function, pulmonary artery pressure, and growth and development, without recurrent respiratory infection. Two infants died. **Conclusion** Very preterm infants with BPD-associated PH and PDA often have critical situations, and in case of failed pharmacotherapy, timely PDA ligation is an important method to improve prognosis.

**[KEY WORDS]** Bronchopulmonary dysplasia; Ductus arteriosus, patent; Pulmonary arterial hypertension; Ligation; Prognosis; Infant, extremely premature

支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)为极低出生体重儿及超低出生体重儿的严重并发症,美国研究报道该类患儿肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)发生率为 14%~38%, BPD 患儿一旦并发了 PH,将严重影响远期预后,6 个月病死率高达 35%, 2~3 岁时仅约 25% 存活<sup>[1]</sup>。国内目前尚无 BPD 相关 PH 发生率的报道。BPD 的发病机制较为复杂,是由于多种综合因素导致的肺泡以及肺血管发育延迟所致。动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)特别是有血流动力学意义的 PDA(HsPDA),由于体肺分流量大,容易导致心肺负荷增加,致肺淤血、肺水肿。近年来研究

认为 HsPDA 及其持续时间与 BPD 有关<sup>[2]</sup>。COLLACO 等<sup>[3]</sup>还发现,需要手术结扎的 PDA 与 PH 相关;BANCALARI 等<sup>[4]</sup>认为早产儿 PDA 持续存在导致持续的体肺分流,可能与 BPD 患儿的肺动脉压升高有关。因此 BPD 相关 PH 同时合并 PDA 的临床情况更为复杂,治疗手段非常有限,处理更为棘手,而且没有统一治疗原则。本研究对本院 2013 年 7 月—2022 年 6 月收治的 9 例 BPD 相关 PH 同时合并 PDA 早产儿的临床特点及处理转归情况进行分析,探讨 PDA 的干预指征及时机。

### 1 对象和方法

选取 2013 年 7 月—2022 年 6 月于我院新生儿科重症监护室住院的 9 例重度 BPD 相关 PH 合并 PDA 极早产儿为研究对象。纳入标准:①BPD Ⅲ级

**[收稿日期]** 2023-12-10; **[修订日期]** 2024-02-07

**[基金项目]** 青岛大学附属医院“临床医学+X”科研项目(QD-FY+2021013)

**[通讯作者]** 李向红, Email: lixianghong0329@126.com

者,②中-重度 PH,③HsPDA。其中 BPD Ⅲ级的诊断和分级标准参考 2018 年美国国立儿童健康和人类发展研究所(NICHHD)专家建议<sup>[5]</sup>。新生儿 PH 分级参考 KRISHNAN 等<sup>[6]</sup>建议。患儿 HsPDA 诊断参照相关文献中的标准<sup>[7-8]</sup>。

收集入组早产儿母亲围生期并发症、生产方式,早产儿的出生胎龄、体质量、有无窒息、呼吸支持模式及时间、手术前后脑利钠肽(BNP)水平、手术时日龄、手术方式、手术前体质量、心脏超声检查结果(主要包括 PDA 直径及血液分流方向、肺动脉压力程度)、并发症、总住院时间,所有存活早产儿出院后进行规律门诊随访,最后一次随访为 2022 年 6 月。

## 2 结 果

### 2.1 早产儿临床特点

9 例早产儿(男性 4 例)中有 3 例母亲为妊娠高血压合并子痫前期,1 例母亲合并妊娠糖尿病,5 例有胎膜早破史,6 例早产儿有生后窒息史。出生胎龄最小 24 周,最大 29<sup>+</sup>1 周,中位胎龄 28 周;出生体质量最小 620 g,最大 1 360 g,中位体质量 920 g,其中 1 例早产儿系小于胎龄儿(SGA)。行 PDA 结扎术前体质量最小 1 220 g,最大 4 900 g,中位体质量 1 650 g。手术时日龄最早生后 29 d,最迟 145 d,中位手术时间 58 d。术前矫正胎龄最小 30 周,最大 48 周,中位胎龄 36 周。

### 2.2 相关辅助检查

所有患儿 BNP 均有升高,最低 583  $\mu\text{g/L}$ ,最高 20 500  $\mu\text{g/L}$ ,中位 BNP 为 8 693  $\mu\text{g/L}$ 。PDA 均为大型 PDA<sup>[9]</sup>,直径最小 0.32 cm,最大 0.42 cm,中位直径为 0.38 cm;LA/OA 最小 1.7,最大 2.5,中位数为 2.2;分流方向 1 例为双向分流,8 例为左向右分流。早期 PH 5 例,PH 发生时间最早是生后 4 d,晚期 PH 4 例,最晚为生后 60 d,中位 23 d;PH 最低 43 mmHg,最高 62 mmHg,中位 PH 48 mmHg;2 例早产儿同时合并房间隔缺损。

### 2.3 治疗方法

早期均给予早产儿肺保护通气策略(术前无创呼吸支持 5 例,吸氧浓度 $\geq 30\%$ ;有创呼吸机支持 4 例,MAP $> 10$  cmH<sub>2</sub>O,FI<sub>O<sub>2</sub></sub> $> 50\%$ )。生后第 3 天行床边心脏超声筛查 PDA,针对 HsPDA 在呼吸支持、限液的基础上给予非甾体类抗炎药物(布洛芬或泰诺林)关闭 PDA,每用药 1 疗程后复查心脏超声 1 次。药物干预失败后,每 2 周复查 1 次心脏超声,矫正胎龄 36 周时评估 BPD 程度并再次复查心脏超

声。BPD 合并 PH 患儿给予足够呼吸支持的同时积极控制感染,目标氧饱和度 92%~95%。2 例早期 PH 患儿给予有创通气+NO 吸入治疗后肺动脉高压改善不明显,PDA 持续增大;6 例患儿给予西地那非治疗;2 例未予药物治疗。由于 PDA 持续开放分流量大,BPD 合并 PH 不能缓解,在综合评估后选择行开胸 PDA 结扎术。

### 2.4 随访

9 例早产儿在手术结扎后复查心脏超声显示 PDA 均关闭,无残留分流,术后第 1 天复查心脏超声肺动脉压力降至正常,BNP 明显下降。有 3 例早产儿(术前无创通气者)术后 1 周内撤机,1 例有创通气患儿术后第 5 天停有创呼吸机辅助通气。住院时间最少 65 d,最多 165 d,无早产儿视网膜病变、颅内出血及坏死性小肠结肠炎发生。出院患儿门诊定期随访生长发育情况,目前患儿最大者 4 岁,最小者 0.6 岁,生长发育均在正常范围内,心功能正常,肺动脉压力正常,无反复呼吸道感染及再入院。死亡患儿中 1 例出生胎龄 24 周,术后第 30 天复查心脏超声示 PDA 已关闭,肺动脉压力降至正常,术后第 133 天因重度 BPD 家属放弃治疗后死亡;1 例出生胎龄 28 周患儿因合并大型房间隔缺损及术前严重心力衰竭于术后第 3 天死亡。

## 3 讨 论

BPD 这个概念于 1967 年首次被提出,目前随着产前激素应用、辅助呼吸策略改进和肺表面活性物质应用,超低出生体质量儿和极低出生体质量儿的存活率逐渐提高,但因此而产生的早产儿相关并发症 BPD 的发生率又有所增高<sup>[10]</sup>。BPD 患儿病理特点是肺泡数目减少和结构简单化,同时伴有肺血管发育异常、肺血管数目减少、肺血管床总截面积明显减小,也可以伴有肺血管功能异常,表现为肺血管张力升高,最终血管重塑形成 PH<sup>[11]</sup>。PH 是早产儿 BPD 相关的严重并发症,也是导致中-重度 BPD 患儿后期死亡的重要原因。BPD 程度越重,合并 PH 风险越高,其临床高危因素还包括机械通气持续时间长、羊膜炎、感染及 SGA 等<sup>[12]</sup>。本研究纳入的早产儿均存在重度 BPD,有 4 例早产儿存在长时间机械通气的高危因素。

根据 PH 确诊时间分为早期和晚期 PH,其中早期 PH 是指生后 28 d 内确诊的 PH<sup>[13]</sup>。早期 PH 发生的高危因素包括母亲妊娠期糖尿病、早产儿 3 级颅内出血及高频通气等。早产儿早期 PH 是发生

BPD 相关 PH 的高危因素之一<sup>[14]</sup>。因此,对于早产儿早期进行心脏筛查,并实施动态监测极为重要。KRISHNAN 等<sup>[6]</sup>建议符合以下条件的患儿应常规进行心脏超声监测和 PH 筛查:①生后不久由于持续 PH 导致的严重低氧性呼吸衰竭;②生后需要呼吸支持超过 7 d 或生后  $\geq 7$  d 心脏超声提示 PH;③生后始终依赖呼吸支持,尤其是低氧血症反复发作;④矫正胎龄 36 周时确诊 BPD,尤其是中-重度 BPD 者。且建议在早产儿住院期间任何时候发生氧需或呼吸支持增加时要及时复查心脏超声。参考以上标准,本组患儿均在生后 3~7 d 内完成首次心脏超声检查,并每用药 1 疗程后或有病情加重时复查心脏超声 1 次;无特殊情况,间隔 2 周复查 1 次。心脏超声发现本组患儿早期均存在 HsPDA,同时发现 5 例为早期 PH,最早发生时间为生后第 4 天,本组患儿中 PH 最晚发生时间是生后第 60 天。因此提醒临床医生要适时筛查心脏超声,并注意对合并早期 PH 的早产儿实施动态心脏超声评估。

28 周以内出生的早产儿约有 50%~70% 存在 PDA,长时间存在左向右的血液分流,加之 BPD 患儿肺血管床发育不良,PDA 导致的血液分流亦成为导致 PH 的重要因素之一。当前对于这些人群的 PDA 处理一直存在有争议。普遍的观点认为 PDA 的分流程度及暴露时间可能与 BPD 相关。目前各个监护中心采取的干预措施及干预时间并未达成一致。日本研究发现小于 28 周的婴儿持续暴露于中-重度 PDA 分流 7~13 d 会导致 BPD 或死亡的发生率明显增加,因此建议对超早产儿 PDA 进行积极处理<sup>[15]</sup>。本研究中患儿有 6 例超早产儿,PDA 均属于大型分流、持续开放时间长(也有患儿 PDA 关闭后再开放),早期也均给予了积极内科干预治疗。我国浙江大学医学院附属儿童医院报道的 BPD 合并 PH 组中有 91.9% 存在 PDA,而 BPD 未合并 PH 组 69% 存在 PDA,BPD 合并 PH 组需要 PDA 结扎的比例也明显高于无 PH 组<sup>[16]</sup>。目前关于 PDA 手术干预的时机对早产儿病死率及远期预后的影响尚无确切定论,有研究认为与晚期结扎手术(生后大于 3 周手术)相比,早期结扎手术(生后 2~3 周手术)早产儿呼吸状况和营养状况更好<sup>[17]</sup>;也有研究认为 BPD 早产儿肺内血管床发育不全,轻或中度分流对其影响更大,早期关闭分流可改善预后<sup>[18]</sup>。WEISZ 等<sup>[19]</sup>指出,对于持续存在 HsPDA 的早产儿进行手术结扎可降低病死率,且不会使慢性肺病、早产儿视网膜膜病、神经发育障碍的发生率增高。由此可见,多

数学者对于持续存在 HsPDA 的早产儿主张手术干预的治疗策略。

本研究中患儿均为 HsPDA,且早期多剂非甾体类消炎药物治疗失败,但手术干预时间普遍较晚,最早是生后第 56 天(矫正胎龄 36 周),最晚是生后第 145 天(矫正胎龄 48 周),但 PDA 结扎后患儿临床症状明显好转,提示晚期关闭 PDA 仍有助于改善患儿预后。但是对于右向左分流或者双向分流的 PDA 早产儿手术结扎需要谨慎,当存在肺血管疾病时,PDA 开放用来缓冲肺动脉压力,此时关闭 PDA 很危险,可能加重 PH,甚至加速患儿死亡。故有条件者术前需进行心导管检查评估血流动力学情况。

综上,BPD 合并 PH 早产儿需要结合临床及高危因素动态进行心脏超声评估。对于合并 PDA 的 BPD 相关 PH 早产儿,手术结扎可能有助于改善预后,但绝大多数研究报道不推荐预防性结扎,具体结扎时机有待大样本随机对照研究进一步确定。

**作者声明:**锡洪敏、李向红、姜红参与了研究设计;锡洪敏、马丽丽、尹向云、杨萍参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。所有作者均声明不存在利益冲突。

## [参考文献]

- [1] SHEPHERD J L, NOORI S. What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? [J]. *Congenit Heart Dis*, 2019,14(1):21-26.
- [2] 周可,李东玉. 早产儿动脉导管未闭早期治疗的研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2020,47(6):411-415.
- [3] COLLACO J M, DADLANI G H, NIES M K, et al. Risk factors and clinical outcomes in preterm infants with pulmonary hypertension[J]. *PLoS One*, 2016,11(10):e0163904.
- [4] BANCALARI E, CLAURE N, GONZALEZ A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants[J]. *Biol Neonate*, 2005,88(3):192-201.
- [5] HIGGINS R D, JOBE A H, KOSO-THOMAS M, et al. Bronchopulmonary dysplasia: Executive summary of a workshop[J]. *J Pediatr*, 2018,197:300-308.
- [6] KRISHNAN U, FEINSTEIN J A, ADATIA I, et al. Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia[J]. *J Pediatr*, 2017,188:24-34.e1.
- [7] MALVIYA M N, OHLSSON A, SHAH S S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(3):CD003951.
- [8] HAMRICK S E G, SALLMON H, ROSE A T, et al. Patent ductus arteriosus of the preterm infant[J]. *Pediatrics*, 2020, 146(5):e20201209.

- (2020 版)[J]. 中华儿科杂志, 2020,58(6):447-454.
- [2] NAM H K, RHIE Y J, LEE K H. Vitamin D level and gene polymorphisms in Korean children with type 1 diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2019,20(6):750-758.
- [3] CARAKUSHANSKY M, PATEL P, BEN KHALLOUQ B A, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in children with type 1 diabetes mellitus[J]. *Cureus*, 2020,12(4):e7836.
- [4] MAYER-DAVIS E J, KAHKOSKA A R, JEFFERIES C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018,19(Suppl 27):7-19.
- [5] 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 中华儿科杂志编辑委员会, 毛萌, 等. 中国儿童维生素 D 营养相关临床问题实践指南[J]. 中华儿科杂志, 2022,8(5):387-394.
- [6] 汪爱平, 宋文惠. 维生素 D 与 1 型糖尿病发病机制的研究新进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016,10(21):3304-3307.
- [7] INFANTE M, RICORDI C, SANCHEZ J, et al. Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes[J]. *Nutrients*, 2019,11(9):2185.
- [8] MIRHOSSEINI N, VATANPARAST H, MAZIDI M, et al. Vitamin D supplementation, glycemic control, and insulin resistance in prediabetics: A meta-analysis[J]. *J Endocr Soc*, 2018,2(7):687-709.
- [9] ZIPITIS C S, AKOBENG A K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Dis Child*, 2008,93(6):512-517.
- [10] SØRENSEN I M, JONER G, JENUM P A, et al. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring[J]. *Diabetes*, 2012,61(1):175-178.
- [11] WU J, ATKINS A, DOWNES M, et al. Vitamin D in diabetes: Uncovering the sunshine hormone's role in glucose metabolism and beyond[J]. *Nutrients*, 2023,15(8):1997.
- [12] TREIBER G, PRIETL B, FRÖHLICH-REITERER E, et al. Cholecalciferol supplementation improves suppressive capacity of regulatory T-cells in young patients with new-onset type 1 diabetes mellitus—A randomized clinical trial[J]. *Clin Immunol*, 2015,161(2):217-224.
- [13] MAESTRO B, DÁVILA N, CARRANZA M C, et al. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003,84(2-3):223-230.
- [14] MAJEED M, SIDDIQUI M, LESSAN N. Vitamin D deficiency increases with age and adiposity in Emirati children and adolescents irrespective of type 1 diabetes mellitus: A case control study[J]. *BMC Endocr Disord*, 2023,23(1):150.
- [15] FEDERICO G, GENONI A, PUGGIONI A, et al. Vitamin D status, enterovirus infection, and type 1 diabetes in Italian children/adolescents[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018,19(5):923-929.
- [16] 王莹, 蔡威. 维生素 D 对免疫功能的影响[J]. 中国临床营养杂志, 2004,12(2):146-148.
- (本文编辑 耿波 厉建强)
- 
- (上接第 177 页)
- [9] MCNAMARA P J, SEHGAL A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus; The need for disease staging[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2007,92(6):F424-F427.
- [10] CAO Y, JIANG S Y, SUN J H, et al. Assessment of neonatal intensive care unit practices, morbidity, and mortality among very preterm infants in China[J]. *JAMA Netw Open*, 2021,4(8):e2118904.
- [11] KALIKKOT THEKKEVEEDU R, GUAMAN M C, SHIVANNA B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology[J]. *Respir Med*, 2017,132:170-177.
- [12] 陈春, 黄鹏, 林冰纯, 等. 早产儿支气管肺发育不良伴肺动脉高压的高危因素与转归[J]. 中华儿科杂志, 2020,58(9):747-752.
- [13] SETH S A, SORAISHAM A S, HARABOR A. Risk factors and outcomes of early pulmonary hypertension in preterm infants[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018,31(23):3147-3152.
- [14] SHETH S, GOTO L, BHANDARI V, et al. Factors associated with development of early and late pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. *J Perinatol*, 2020,40(1):138-148.
- [15] CLYMAN R I, HILLS N K, LIEBOWITZ M, et al. Relationship between duration of infant exposure to a moderate-to-large patent ductus arteriosus shunt and the risk of developing bronchopulmonary dysplasia or death before 36 weeks[J]. *Am J Perinatol*, 2020,37(2):216-223.
- [16] 王陈红, 施丽萍, 马晓路, 等. 早产儿支气管肺发育不良伴肺动脉高压的临床特征及预后[J]. 中国当代儿科杂志, 2018,20(11):893-896.
- [17] YAN H L, MA F, LI Y F, et al. The optimal timing of surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm or very-low-birth-weight infants: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020,99(9):e19356.
- [18] DEL CERRO M J, SABATÉ ROTÉS A, CARTÓN A, et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: Clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014,49(1):49-59.
- [19] WEISZ D E, MIREA L, RESENDE M H F, et al. Outcomes of surgical ligation after unsuccessful pharmacotherapy for patent ductus arteriosus in neonates born extremely preterm[J]. *J Pediatr*, 2018,195:292-296.e3.
- (本文编辑 耿波 厉建强)