

不同剂量米力农对新生儿肺动脉高压的疗效及肝肾功能的影响

胡春霞¹, 牛文忠²

1. 河南中南工业有限责任公司职工医院 儿科, 河南 南阳 473264

2. 南阳市中心医院 儿科, 河南 南阳 473003

摘要: **目的** 探讨不同剂量米力农对新生儿肺动脉高压 (PPHN) 的疗效及肝肾功能的影响。**方法** 将 2013 年 5 月—2017 年 6 月收治的 96 例肺动脉高压新生儿均分为 A、B、C 3 组, 在常规治疗的基础上应用米力农注射液治疗, 3 组维持剂量分别为 0.25、0.50、0.75 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。比较 3 组的血气指标、疗效和肝肾功能指标。**结果** 3 组治疗后的肺动脉血氧饱和度 (SpO_2)、氧分压 (PaO_2) 高于治疗前且二氧化碳分压 (PaCO_2)、肺动脉收缩压 (PASP) 低于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且 C 组的改善幅度大于 A、B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); A 组的改善幅度小于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。经治疗, C 组的总有效率高于 A、B 两组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); A 组总有效率低于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组治疗后的丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、尿素氮 (BUN) 和血肌酐 (Scr) 与治疗前差异无统计学意义, 且治疗前后组间差异无统计学意义。**结论** 在常规治疗的基础上应用米力农治疗 PPHN 可明显改善血气指标, 疗效显著, 无肝肾功能损伤及其他不良反应, 最佳维持剂量为 0.75 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。但有必要扩大样本量以对合适的剂量做进一步系统研究。

关键词: 肺动脉高压; 新生儿; 米力农; 疗效; 肝肾功能

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)06-1106-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.06.032

Curative effect of different doses of milrinone in treatment with pulmonary hypertension in newborns and its effect on liver and kidney function

HU Chunxia¹, NIU Wenzhong²

1. Pediatric Department, Henan Zhongnan Industrial Co., LTD, Nanyang 473264, China

2. Pediatric Department, Nanyang City Central Hospital, Nanyang 473003, China

Abstract: Objective To discuss the curative effect of different doses of milrinone in treatment with pulmonary hypertension in newborns (PPHN) and its effect on liver and kidney function. **Methods** A total of 96 pulmonary hypertension newborns treated in our hospital from May 2013 to June 2017 were divided into group A, B and C on the basis of routine therapy. The maintenance dose of milrinone for three groups were 0.25, 0.50, and 0.75 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$, respectively. The blood gas index, curative effect and liver and kidney function indexes of the three groups were compared. **Results** After treatment, SpO_2 , PaO_2 and PaCO_2 and PASP of three groups were lower than those before ($P < 0.05$), and the improvement of group C was greater than that of group A and group B ($P < 0.05$), the improvement of group A was less than that of group B ($P < 0.05$). After treatment, the total effective difference between the three groups was statistically significant ($P < 0.05$), and the total effective rate of group C was higher than that of group A and B ($P < 0.05$), and the total effective rate of group A was lower than that of group B ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in ALT, AST, BUN and Scr after treatment among three groups, and there was no significant difference of three groups before and after treatment. **Conclusion** On the basis of conventional treatment, milrinone in treatment with PPHN can obviously improve the blood gas index and the efficacy is remarkable, it shows no liver and kidney function injury and other adverse reactions. And the optimal maintenance dose is 0.75 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$. However, it is necessary to enlarge the sample size to study the appropriate dosage furtherly.

Key words: Pulmonary hypertension; newborns; milrinone; curative effect; liver and kidney function

收稿日期: 2017-11-13

第一作者: 胡春霞 (1967—), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向为普通儿科及新生儿。E-mail: huchunxia_2017@papmedline.cn

新生儿肺动脉高压 (PPHN) 是指新生儿出生后肺血管阻力持续增高, 肺动脉压明显高于体循环动脉压, 从而导致患儿心房或动脉导管水平血液的右向左分流的临床综合症, 患儿可出现严重低氧血症^[1]。该症属于新生儿时期的常见重症, 发病率为 0.1%~0.2%^[2]。降低肺动脉压力, 维持体循环压力, 纠正右向左分流, 改善血氧饱和度是治疗 PPHN 的关键^[3]。PPHN 的临床发病原因较多, 治疗方法也各不相同, 未见统一^[4]。米力农作为一种磷酸二酯酶抑制剂, 具有明显的扩张肺动脉和扩张体循环的血管床作用, 而被用于新生儿肺动脉高压治疗^[5]。本研究对不同剂量米力农治疗新生儿肺动脉高压的效果及其是否对肝肾功能产生影响进行了探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以 2013 年 5 月—2017 年 6 月河南中南工业有限责任公司职工医院收治的 96 例肺动脉高压新生儿为研究对象。所有患儿均经临床和多普勒超声心动图确诊。纳入标准: ①符合 2003 年中华医学会儿科分会新生儿组制定的标准^[6]; ②病例资料完整。排除标准: ①青紫型先天性膈疝、先天性心脏病等先天性疾病者; ②排除严重心衰、复杂性出血和急性肝功能损害者。其中男 55 例, 女 41 例, 胎龄 (38.8±5.3) 周, 出生体质量 (3 415.3±534.6) g, 年龄 (13.5±2.7) d; 羊水吸入性肺炎 37 例, 感染性肺炎 25 例, 胎粪吸入综合征 28 例, 败血症 7 例。根据治疗方案不同分为 A、B、C 组各 32 例。A 组, 男 17 例, 女 15 例, 胎龄 (39.2±4.0) 周, 出生体质量 (3 529.3±498.5) g, 年龄 (14.2±2.4) d; 羊水吸入性肺炎 11 例, 感染性肺炎 8 例, 胎粪吸入综合征 9 例, 败血症 1 例。B 组, 男 19 例, 女 13 例, 胎龄 (38.9±5.5) 周, 出生体质量 (3 345.2±427.6) g, 年龄 (13.0±2.0) d; 羊水吸入性肺炎 12 例, 感染性肺炎 9 例, 胎粪吸入综合征 8 例, 败血症 1 例。C 组, 男 19 例, 女 13 例, 胎龄 (38.6±5.1) 周, 出生体质量 (3 442.0±512.3) g, 年龄 (13.7±2.6) d; 羊水吸入性肺炎 14 例, 感染性肺炎 8 例, 胎粪吸入综合征 11 例, 败血症 1 例。3 组的性别、胎龄、出生体质量、年龄和疾病等一般资料差异无统计学意义, 具可比性。

1.2 治疗方法

所有患儿均给予高频通气, 并根据病情给予纠正酸中毒、补充维生素、抗菌药物抗感染和维持正

常心功能等常规治疗。此外, 给予米力农注射液 (扬子江药业集团江苏海慈生物药业有限公司生产, 批准文号: 国药准字 H20123132, 规格: 5 mL:5 mg, 生产批号 08060201) 以负荷量 50 μg/kg, 10 min 静脉滴注。之后, A、B、C 组分别用微量泵以 0.25、0.50、0.75 μg/(kg·min) 的米力农持续滴注, 连续使用 3 d。治疗期间, 密切监测患儿的心率、血压和血小板等情况。

1.3 观察指标和疗效标准

治疗前后采用全自动血液细胞分析仪检测肺动脉血氧饱和度 (SpO₂)、氧分压 (PaO₂) 和二氧化碳分压 (PaCO₂), 采用多普勒超声心动图检测肺动脉收缩压 (PASP)。

疗效评价^[7]: ①显效为患儿发绀、气促明显缓解, SpO₂≥90%, PASP<30 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa); 有效为患儿发绀、气促有所缓解, 指标未达到上述标准, 但 SpO₂上升≥10%, PASP 下降>10 mmHg; 无效为发绀无缓解, SpO₂未见增加甚至降低, PASP 下降≤10 mmHg 甚至上升。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

采集患儿治疗前后的静脉血 3 mL, 3 000 r/min 离心 10 min 取血清。采用全自动生化分析仪检测肝、肾功能指标丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、尿素氮 (BUN) 和血肌酐 (Scr), 操作严格按照说明书进行。

1.4 统计学方法

用 SPSS 18.0 分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 LSD 检验, 组内比较采用配对样本 *t* 检验; 计数资料用 χ^2 检验; 等级资料用 Kruskal-Wallis 检验。

2 结果

2.1 3 组患者治疗前后血气指标比较

治疗前, 3 组的 SpO₂、PaO₂、PaCO₂ 和 PASP 差异无统计学意义, 3 组治疗后的 SpO₂、PaO₂ 高于且 PaCO₂、PASP 低于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 且 C 组的改善幅度大于 A、B 组, 组间差异有统计学意义 ($P<0.05$); A 组的改善幅度小于 B 组, 组间差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。

2.2 3 组的疗效比较

经治疗, 3 组间的总有效率差异有统计学意义, C 组的总有效率高于 A、B 两组, 组间差异有统计学意义 ($P<0.05$); A 组总有效率低于 B 组, 组间差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 3组的肝肾功能指标比较

3组治疗后的 ALT、AST、BUN 和 Scr 与治疗

前差异无统计学意义, 且治疗前后组间差异无统计学意义, 见表3。

表1 3组患者治疗前后血气指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=32$)Table 1 Comparison on blood gas indicators before and after treatment in three groups ($\bar{x} \pm s$, $n=32$)

组别	SpO ₂ /%		PaO ₂ /mmHg		PaCO ₂ /mmHg		PASP/mmHg	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A	70.19±13.62	86.59±9.47 [*]	38.65±5.49	75.24±10.13 [*]	69.35±10.78	45.24±6.93 [*]	67.34±10.13	46.62±7.76 [*]
B	69.18±12.54	92.64±8.11 ^{*#}	37.15±6.21	84.29±10.95 ^{*#}	68.83±11.22	38.72±5.42 ^{*#}	66.82±11.25	34.17±6.02 ^{*#}
C	70.33±13.24	95.26±8.75 ^{*#Δ}	38.29±6.67	88.35±12.32 ^{*#Δ}	70.24±13.53	35.59±4.87 ^{*#Δ}	67.92±10.56	31.74±5.93 ^{*#Δ}

与同组治疗前比较: ^{*} $P < 0.05$; 与治疗前 A 组比较: [#] $P < 0.05$; 与治疗前 B 组比较: ^Δ $P < 0.05$ ^{*} $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs A group after treatment; ^Δ $P < 0.05$ vs B group after treatment

表2 3组的疗效比较

Table 2 Comparison on efficacy in three groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
A	32	14	14	4	87.50
B	32	16	13	3	90.63 [*]
C	32	21	9	2	93.75 ^{*#}

与 A 组比较: ^{*} $P < 0.05$; 与 B 组比较: [#] $P < 0.05$ ^{*} $P < 0.05$ vs A group; [#] $P < 0.05$ vs B group表3 3组的肝肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=32$)Table 3 Comparison on indexes of liver and kidney function in three groups ($\bar{x} \pm s$, $n=32$)

组别	ALT/(U·L ⁻¹)		AST/(U·L ⁻¹)		BUN/(mmol·L ⁻¹)		Scr/(μmol·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A	33.74±9.25	34.16±7.78	25.86±4.95	26.15±5.23	4.85±1.34	4.93±1.56	78.53±12.14	79.41±13.19
B	33.15±8.74	33.42±5.69	26.07±4.45	26.29±4.55	4.91±1.28	4.74±1.11	79.01±11.33	80.17±14.02
C	32.69±7.42	33.28±6.87	25.48±3.97	25.94±5.43	4.79±1.12	5.03±1.54	79.48±12.65	78.51±15.32

3 讨论

在胎儿阶段, 新生儿的肺循环系统尚处于压缩状态, 完全依靠胎盘供应血液, 当胎儿出生以后才开始转为自身肺循环。从胎儿至新生儿阶段, 血流动力学改变均以胎儿的组织学条件为基础, 但由于胎儿发育阶段因基因缺陷或其他病因致使某些新生儿出现酸中毒或低氧血症, 导致其肺小动脉发育不良, 造成了肺部血管高阻力和肺动脉高压持续存在^[8]。其治疗原则为最大限度地扩张肺血管, 提高心输血量, 充分通气和氧合, 尽量减少有效刺激, 防止机械通气或高浓度氧气造成的伤害, 治疗方法为通气策略和使用肺血管扩张剂。目前, 国内外用于降低 PASP 的方法包括药物和非药物两种。常用药物包括硫酸镁、前列腺素、肺表面活性剂、一氧化氮载体和磷酸二酯酶抑制剂等; 非药物治疗主要为机械通气^[9]。米力农为磷酸二酯酶抑制剂, 经 β

受体旁道途径起效, 通过选择性抑制心肌细胞内磷酸二酯酶 III 使得心肌和血管平滑肌的细胞膜电压依赖性钙通道开放, 促进钙离子内流, 使心肌收缩和心脏排血量增加^[10]。米力农能克服心肌耗氧量高、β 受体下调引起药效降低和时相作用等缺点, 并具有改善舒张期双室顺应性以及价格便宜等优点而被临床广泛应用心、肺血管系统疾病等^[11]。有研究提示, 其血管效应和扩血管作用均与其剂量有关^[12]。但米力农用于治疗成人肺动脉高压会伴有心率加快、低血压和血小板减少等不良反应, 而对于肝肾功能无明显影响^[13]。因此, 探讨合适的米力农维持剂量用于安全、有效地治疗 PPHN 尤为重要。

本研究以 0.25、0.50、0.75 μg/(kg·min) 的米力农维持量治疗 PPHN。结果显示, 经治疗 3 组的 SpO₂、PaO₂、PaCO₂ 和 PASP 均有明显改善, 且血气指标的改善幅度以及治疗总有效率随着米力农剂

量的增大而增大,提示米力农的药效随着其维持剂量的增大而增大。3组均未见心率加快、低血压和血小板减少等不良反应,可能是因为婴儿的血浆分布容积和血浆清除率高于成人,而米力农的血浆浓度取决于药物血浆分布容积(与所需负荷量成正比)和血浆清除率(与静脉维持量成反比)^[14]。3组治疗后的ALT、AST、BUN和Scr与治疗前差异不明显且治疗前后组间差异无统计学意义,提示此剂量范围的米力农并不会对PPHN的肝肾功能造成损伤。

综上,在常规治疗的基础上应用米力农治疗PPHN可明显改善血气指标,疗效显著,无肝肾功能损伤及其他不良反应,最佳维持剂量为0.75 μg/(kg·min)。但有必要扩大样本量以对合适的剂量做进一步系统研究。

参考文献

- [1] 王媛媛,李哲,马常建. 新生儿持续肺动脉高压治疗进展 [J]. 中国临床研究, 2013, 26(9): 978-979.
- [2] 顾虹. 新生儿持续肺动脉高压诊疗新进展 [J]. 心肺血管病杂志, 2015, 34(11): 836-838.
- [3] 肖燕燕,韩玲. 新生儿持续肺动脉高压诊治 [J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(6): 421-424.
- [4] 潘雅芳. 新生儿持续肺动脉高压治疗进展综述 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(6): 174-175.
- [5] 杨明. 米力农对一氧化氮吸入治疗效果欠佳的新生儿持续肺动脉高压的药理学作用摘要 [J]. 中国小儿急救医学, 2013, 20(1): 51.
- [6] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿持续肺动脉高压诊疗常规(草案) [J]. 中华围产医学杂志, 2003, 6(1): 61-62.
- [7] 杨月霞,姜兰. 米力农治疗新生儿持续肺动脉高压的疗效 [J]. 中国药物经济学, 2012, 33(5): 141-142.
- [8] 钱爱民,矫凤飞. 米力农治疗新生儿持续性肺动脉高压的临床观察 [J]. 中国药房, 2016, 27(35): 4993-4995.
- [9] 林丽聪,许丽萍,张浩,等. 米力农联合高频振荡通气治疗新生儿中-重度持续肺动脉高压疗效分析 [J]. 现代医药卫生, 2017, 33(15): 2321-2323.
- [10] 顾莹莹. 米力农的临床应用 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(31): 169-170.
- [11] 蔡及明,杨艳敏,陈玲. 米力农治疗心力衰竭和肺动脉高压的研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2005, 32(6): 375-377.
- [12] 冯永萌,郭瑞霞,张菲菲. 不同剂量米力农在充血性心力衰竭治疗中的疗效及安全性的比较 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(3): 152-153.
- [13] 于丁,李军霞. 不同剂量米力农静脉泵入治疗肺动脉高压对比观察 [J]. 山东医药, 2016, 56(35): 98-100.
- [14] 黄铃沂,杨茵. 米力农治疗新生儿持续肺动脉高压的临床研究 [J]. 海峡科学, 2012(8): 111-113.