

法。患者平卧于手术台,一般选择右侧股动静脉为穿刺血管。局麻(小儿全麻)后穿刺右股动脉行主动脉弓降部侧位造影,观察 PDA 的形态;穿刺右股静脉行右心造影,建立股静脉→肺动脉→PDA→降主动脉的输送轨道,若导丝无法经 PDA 进入降主动脉,则经股动脉将导丝经 PDA 逆行送入肺动脉,用抓捕器将导丝从股静脉内拉出,建立输送轨道;选择合适的输送鞘管及封堵器,透视下经输送鞘管将封堵器送至降主动脉;先释放主动脉侧的封堵器前伞,回撤输送鞘管使封堵器的“腰部”完全卡于 PDA 内,再释放动脉导管内的后伞。此时听诊心脏杂音是否消失或减弱,10min 后重复主动脉弓降部造影,若证实封堵器位置合适,无或仅少量残余分流时,即释放封堵器,重复右心导管检查后撤出导管压迫止血^[15]。

选择正确的封堵器是手术成功的关键,有研究显示婴幼儿的 PDA 伸展性比年长儿好,故在选择封堵器时,年龄越小的患者所选的封堵器直径相对偏大^[16]。另外,还应综合考虑 PDA 的位置及形态等因素,使得选择的封堵器能一次性封堵成功。

对于合并重度肺动脉高压的 PDA,目前也多用 Amplatzer 法进行封堵。一般分 2 个步骤:试封堵及永久性封堵。试封堵是指封堵器到位后暂不释放,观察 10~30min,如果肺动脉压力降低>20%,主动脉压力和血氧饱和度无下降或上升,且无全身反应,可释放封堵器,进行永久封堵;如肺动脉压力不降反升,主动脉压力下降,患者出现全身明显症状,应立即收回封堵器。国内有学者报道应用上述方法治疗获得良好的效果^[17]。对于老年 PDA 患者(>70 岁),已有不同程度的充血性心力衰竭的表现,合并肺动脉高压,仍可使用 Amplatzer 法进行封堵,能有效改善症状及左室功能,术后密切随访^[18]。

我国也自行研发了国产 Amplatzer 蘑菇伞封堵器,其结果与应用进口 Amplatzer 封堵器封堵 PDA 的效果相似,且成功率、并发症、X 线曝光时间等方面两者无明显差异^[19,20]。国内多位学者通过对 PDA 封堵术后患者进行数年的随访,证实了国产封堵器介入封堵治疗 PDA 短期和长期的良好疗效和安全性^[21,22]。因国产封堵器价格相对低廉,在我国应用广泛。

2. 特殊类型 PDA 的介入治疗:(1)细小型动脉导管未闭的介入治疗:细小型 PDA 是否需要介入治疗是有争议的。因为 PDA 患者终身有患感染性心内膜炎的风险,且近年来沉默型 PDA 相关的感染性

心内膜炎病例报道逐渐增多,故 Giroud 等^[23]认为该类患者应行相对较低风险的经导管封堵手术。(2)合并其他心脏畸形的动脉导管未闭介入治疗:动脉导管未闭合并其他心血管畸形目前多主张同期处理,可遵循“先易后难”的原则^[24]。如 PDA 合并室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)时,一般先行 VSD 封堵术,后行 PDA 封堵术。PDA 合并房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)时,一般先行 PDA 封堵术,后行 ASD 封堵术。PDA 合并主动脉狭窄,可置入带膜血管内支架^[25]。PDA 合并肺动脉瓣狭窄时,如果肺动脉瓣狭窄较重,可考虑先行经皮气囊肺动脉瓣成形术(percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty, PBPV);如果 PDA 较粗大,可先行 PDA 封堵术,后行 PBPV。(3)合并感染性心内膜炎的介入治疗:PDA 是最容易并发 IE 的几种先天性心脏病之一。PDA 如果并发了 IE,其赘生物理论上在右心系统,如果超声未见赘生物,可在充分的抗生素治疗情况下,考虑介入治疗。(4)外科手术后再通动脉导管未闭的介入治疗:外科导管结扎术后再通的发生率为 0.4%~23%,再通 PDA 的管径较外科术前缩小。因此细小的再通 PDA,直径<2mm,适合用可控弹簧圈封堵,所用弹簧圈直径一般至少为再通 PDA 最小直径的 2 倍。对最窄直径>2mm 的再通 PDA 患者,可试用 Amplatzer 封堵器或国产蘑菇型 PDA 封堵器封堵,选用比再通 PDA 最窄直径大 1~2mm 的 PDA 封堵器。

三、手术治疗

手术治疗通常应用于药物治疗有禁忌证或合并其他复杂心血管畸形无法实行介入治疗的重症患者,主要有微创手术、一般手术治疗(多采用腋下小切口手术方法)^[26~28]。手术治疗经过多年发展已成熟,手术成功率高。微创治疗与介入治疗两者优势互补,使治疗更加安全有效。

四、展 望

动脉导管未闭的不同治疗方法各有优缺点和适应证,故因结合患者的具体情况选择治疗方法,以获得最佳的临床疗效和最少的并发症。目前介入治疗以其具有简单、安全、有效、并发症少等优点,在临床上应用较为广泛。随着介入技术及器材的不断更新,以及治疗经验的积累,特殊类型的 PDA 患者免于外科手术而行介入治疗。国有自主知识产权的封堵器的开发应用,大大降低了 PDA 治疗费用,使 PDA 的介入治疗在国内迅速得以推广。

除了上述两种药物,目前仍在寻找治疗 PDA 有

效的药物。有动物实验发现 NO 在维持动脉导管的开放中起重要作用,故可联合使用 NO 合成酶抑制剂和前列腺素合成酶抑制剂,促进动脉导管更有效地收缩和闭合^[29]。另外,PDA 的发生与多因子遗传有关,如染色体异常,未来随着基因治疗的发展,可以在遗传学上改变发生 PDA 的基因,从根本上减少 PDA 的发生率。

参考文献

- 1 Mullins CE, Pagotto L. Patent ductus arteriosus. In *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. Edited by: Garson AJ, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR. Baltimore, Md: Williams & Wilkins, 1998; 1181 - 1197
- 2 韩玉昆,傅文芳,许植之.实用新生儿急救指南[M].沈阳:沈阳出版社,1997:403 - 446
- 3 Benson LN, Cowan KN. The arterial duct: its persistence and its patency. In *Paediatric Cardiology second edition*. Edited by: Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ, Rigby ML, Shinebourne EA, Tynan M. London: Churchill Livingstone, 2002: 1405 - 1459
- 4 Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis [J]. *N Eng J Med*, 1976, 295(10): 530 - 533
- 5 金汉珍,黄德珉,官希吉.实用新生儿学[M].3版,北京:人民卫生出版社,2002:570 - 572
- 6 Overmeire B V, Chemtob S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus [J]. *Seminars in Fetal&Neonatal Medicine*, 2005, 10(2): 177 - 184
- 7 Clyman MD, Ronald L, Nancy P, *et al*. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment [J]. *J Pediatr*, 2007, 10(3): 216 - 219
- 8 Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, *et al*. Early versus late indomethacin treatment for patent dutus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome [J]. *J Pediatr*, 2002, 140(4): 487 - 488
- 9 Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, *et al*. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP) [J]. *J Pediatr*, 2006, 148(6): 730 - 734
- 10 Bort Van Overmeire, Koen Smets, Dominiek Lecoutere, *et al*. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of Patent ducts arteriosus [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 343(10): 674 - 681
- 11 Grace P. Ibuprofen lysine (NeoProfen) for the treatment of patent ductus arteriosus [J]. *Proceedings Baylor University Medical Center*. 2007, 20(1): 83 - 85
- 12 Su P H, Chen J Y, Su C M, *et al*. Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants [J]. *Pediatrics International*, 2003, 45(6): 665 - 670
- 13 Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, *et al*. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus [J]. *New England Journal of Medicine*, 2000, 343(10): 674 - 681

- 14 Porstmann W, Warnke H. The closure of the patent ductus arteriosus without thoractomy [J]. *Thoraxchir Vask Chir*, 1967, 15(2): 199 - 203
- 15 Vijayalakshmi IB, Chitra N, Rajasri R, *et al*. Amplatzer angled duct occluder for closure of patent ductus arteriosus larger than the aorta in an infant [J]. *Pediatr Cardiol*, 2005, 26(4): 480 - 483
- 16 熊寿贵,余更生,田杰,等.不同大小动脉导管未闭封堵治疗的方法学探讨[J].*临床心血管病杂志*, 2007, 23(4): 267 - 270
- 17 韩秀敏,朱鲜阳,张玉威,等. Amplatzer 封堵器关闭动脉导管未闭合并重度肺动脉高压的临床应用 [J]. *介入放射学杂志*, 2004, 13(2): 117 - 119
- 18 Antonio Rapacciuolo, Maria Angela Losi, Francesco Borgia, *et al*. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus reverses left ventricular dysfunction in a septuagenarian [J]. *J Cardiovasc Med*, 2009, 10(4): 344 - 348
- 19 Faella HJ, Hilazi ZM. Closure of the patent ductus arteriosus with the amplatzer PDA device: immediate results of the international clinical trial [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2000, 51(1): 50 - 54
- 20 Bilkis AA, Alwi M, Hasri S, *et al*. The Amplatzer duct occluder: experience in 209 patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(1): 258 - 261
- 21 田金萍,杨荣,孔祥清,等.经导管介入封堵治疗动脉导管未闭术后 175 例疗效分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2007, 27(6): 583 - 585
- 22 周文兵,杨大严,时之秀,等.经导管介入治疗动脉导管未闭 [J]. *中国心血管病研究杂志*, 2007, 5(1): 18 - 19
- 23 Giroud JM, Jacobs JP. Evolution of strategies for management of the patent arterial duct [J]. *Cardiol Young*, 2008, 18(3): 358 - 360
- 24 刘芳,黄国英,梁雪村,等.主动脉缩窄 96 例临床分析 [J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(26): 1854 - 1856
- 25 Pedra CAC, Fontes VF, Esteves CA, *et al*. Use of covered stents in the management of coarctation of the aorta [J]. *Pediatr Cardiol*, 2005, 26(4): 431 - 439
- 26 Kienlen - campard P, Tasiaux B, Octave JN. The processing and biological function of the human amyloid precursor protein (APP): lessons from different cellular models [J]. *Exp Gerontol*, 2000, 35(6 - 7): 843 - 850
- 27 Nicklin SE, Hassan IA, Wickramasinghe YA, *et al*. The light still shines, but not that brightly? The current status of perinatal near infrared spectroscopy [J]. *Arch Dis Child (Fetal Neonatal Ed)*, 2003, 88(4): 263 - 268
- 28 Yokoyama U. Chronic activation of the prostaglandin receptor EP4 promotes hyaluronan mediated neointimal formation in the ductus arteriosus [J]. *Clin Invest*, 2006, 116(5): 3026 - 3034
- 29 Seidner SR, Chen YQ, Oprysko PR, *et al*. Combined prostaglandin and nitric oxide inhibiti on produces anatomic remodeling and closure of the ductus arteriosus in the premature newborn baboon [J]. *Pediatric Research*, 2001, 50(3): 365 - 373

(收稿:2010 - 10 - 21)

(修回:2011 - 02 - 28)

动脉导管未闭的治疗

郑红艳 宋 杰

动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)是常见的先天性心脏病之一,大约占先天性心脏病的7%~10%^[1]。动脉导管是在胎儿期连接降主动脉和肺动脉主干的必需渠道。胎儿娩出后血液中氧分压急剧上升,可使导管壁肌肉收缩;另一方面,激肽酶原-缓激肽系统激活后使前列腺素等血管活性物质合成受抑制,促使动脉导管收缩和关闭^[2]。动脉导管一般在胎儿出生后数天至数月自然闭合,遗留形成动脉韧带,如1岁后仍未完全闭合,即为动脉导管未闭。

动脉导管未闭在足月新生儿的发病率大约是1/2000,但在早产儿,尤其是低体重儿中有更高的发病率^[1,3]。动脉导管未闭的主要病理生理改变为左向右分流,当分流量大时,会出现发育迟缓,反复感染,充血性心力衰竭等症状。查体于胸骨左缘闻及连续性心脏杂音,有时仅有收缩期杂音,可出现心前区活动亢进和洪脉。目前主要根据临床检查结合超声心动图或右心造影来诊断。PDA的治疗主要有药物、介入治疗和外科手术结扎。本文就动脉导管未闭的治疗做一综述。

一、药物治疗

目前使用的药物主要有吲哚美辛和布洛芬,主要针对早产儿、低体重新生儿。这两种药物为非选择性的环氧合酶抑制物,能够有效抑制机体合成前列腺素,促进动脉导管平滑肌收缩。另外,能够增加肺动脉压,减少主、肺动脉间压差及分流,促进动脉导管闭合。

1. 吲哚美辛是1976年第一个被报道在药物治疗PDA方面有用的药物^[4]。多年来被认为是治疗动脉导管未闭的首选药物^[5]。大规模临床药物试验发现,吲哚美辛用于治疗新生儿动脉导管未闭的有效率达70%~90%^[6]。30多年来,大量的研究去寻求最有效的治疗方案,但是直到目前为止,其治疗的时机及剂量仍然是有争议的。预防性使用吲哚美辛能减少PDA的发生率和外科手术结扎率,但是同时可能

治疗了接近40%会自然闭合而不需要治疗的极低出生体重(extremely-low-birth-weight, ELBW)早产儿。Clyman等^[7]认为不应过早进行药物或手术治疗,因为新生儿在出生2~3年内未闭的动脉导管大部分会自行闭合。适当提高吲哚美辛剂量和增加给药次数,可以提高PDA的关闭率,但不显著增加不良反应。吲哚美辛的不良反应主要有暂时性尿量减少、低钠血症、肾功能损害,新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)、血小板下降及出血倾向等,这是与该药能引起脑、肠系膜和肾血管等血管的收缩,减少肾和肠系膜血流有关^[8]。值得注意的是,如果新生儿没有PDA,吲哚美辛的预防性治疗与安慰剂相比有较高的支气管肺发育不良的发生率^[9]。但是目前还没有强有力的证据说明预防疗法会增加坏死性小肠结肠炎和肠穿孔的发生率。

2. 布洛芬关闭动脉导管的作用机制与吲哚美辛相似,效果亦相似,但它不影响脑、肠系膜及肾脏的血流^[10]。众多的临床研究报道,布洛芬治疗动脉导管未闭的有效性跟吲哚美辛相当,而不良反应却较吲哚美辛小^[11,12]。Van Overmeire等^[13]报道,两者治疗PDA的有效率相当,但是在对肾功能损害上,布洛芬治疗组明显低于吲哚美辛治疗组。还有临床试验发现,布洛芬治疗PDA组中坏死性结肠炎的发生率要显著低于吲哚美辛治疗组,故布洛芬很快地成为吲哚美辛的替代物,广泛应用于临床。

二、经导管介入治疗

1. 单纯PDA的介入治疗:自从1967年PORTSMANN等^[14]首次经导管应用海绵塞(ivalon)封堵PDA成功以来,随着心导管技术和介入材料的不断改进和完善,介入方法封堵未闭的动脉导管取得了飞快发展,在临床使用日益广泛。20世纪90年代中晚期弹簧栓及Amplatzer蘑菇伞状PDA封堵器在我国的应用,极大地推进了PDA封堵技术在我国地开展。因Amplatzer蘑菇伞状PDA封堵器介入治疗简单安全,在临床上应用较为广泛。

Amplatzer法是目前介入治疗PDA最常用的方