

- neonates, infants, and children [J]. The journal of pediatrics, 2015, 167(2): 238-245.
- [6] ROZANCE P J, HAY W W. Describing hypoglycemia--definition or operational threshold? [J]. Early human development, 2010, 86(5): 275-280.
- [7] ADAMKIN D H. Committee on fetus newborn. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants [J]. Pediatrics, 2011, 127(3): 575-579.
- [8] STANLEY C A, ROZANCE P J, THORNTON P S, et al. Re-evaluating "transitional neonatal hypoglycemia": mechanism and implications for management [J]. The journal of pediatrics, 2015, 166(6): 1520-1525.
- [9] MAAYAN-METZGER A, LUBIN D, KUINT J. Hypoglycemia rates in the first days of life among term infants born to diabetic mothers [J]. Neonatology, 2009, 96(2): 80-85.
- [10] TAM E W, HAEUSLEIN L A, BONIFACIO S L, et al. Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy [J]. The journal of pediatrics, 2012, 161(1): 88-93.
- [11] WONG D S, POSKITT K J, CHAU V, et al. Brain injury patterns in hypoglycemia in neonatal encephalopathy [J]. American journal of neuroradiology, 2013, 34(7): 1456-1461.
- [12] HATTIS D L, BATTIN M R, WWSTON P J, et al. Continuous glucose monitoring in newborn babies at risk of hypoglycemia [J]. Pediatrics, 2010, 157(2): 198-202.
- [13] HAY W W, ROZANCE P J. Continuous glucose monitoring for diagnosis and treatment of neonatal hypoglycemia [J]. Pediatrics, 2010, 157(2): 180-182.
- [14] ROZANCE P J, HAY W W. New approaches to management of neonatal hypoglycemia [J]. Maternal health, neonatology and perinatology, 2016, 2(3): 1-7.
- [15] HARRIS D L, WESTON P J, SIGNAL M, et al. Dextrose gel for neonatal hypoglycaemia (the sugar babies study): a randomised, double blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2013, 382(9910): 2077-2083.
- [16] HARRIS D L, ALSWEILER J M, ANSELL J M, et al. Outcome at 2 years after dextrose gel treatment for neonatal hypoglycemia: follow-up of a randomized trial [J]. Pediatrics, 2016, 170(2): 54-59.
- [17] RAWAT M, CHANDRASEKHARAN P, TURKOVICH S, et al. Oral dextrose gel reduces the need for intravenous dextrose therapy in neonatal hypoglycemia [J]. Biomedicine hub, 2016, 1(3): 1-9.
- [18] KERSTJENS J M, BOCCA-TJEERTES I F, WINTER A F, et al. Neonatal morbidities and developmental delay in moderately preterm born children [J]. Pediatrics, 2012, 130(2): 265-272.
- [19] TIN W, BRUNSKILL G, KELLY T, et al. 15-year follow-up of recurrent "hypoglycemia" in preterm infants [J]. Pediatrics, 2012, 130(6): e1497-e1503.
- [20] MCKINLAY C J, ALSWEILER J M, ANSTICE N S, et al. Association of neonatal glycemia with neurodevelopmental outcomes at 4.5 years [J]. JAMA pediatrics, 2017, 171(10): 972-983.
- [21] THOMPSON-BRANCH A, HAVRANEK T. Neonatal hypoglycemia [J]. Pediatrics in review, 2017, 38(4): 147-157.
- [22] ADAMKIN D H, POLIN R A. Imperfect advice: neonatal hypoglycemia [J]. Pediatrics, 2016, 176(10): 195-196.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2021-02-10 修回日期:2021-05-23)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.08.016

• 综述 •

新生儿重症监护室血流动力学评估及血管活性药物选择

詹实娜^{1,2}, 韩彤妍¹(1. 北京大学第三医院, 北京 100191; 2. 北京市顺义区妇幼保健院, 北京儿童医院顺义妇儿医院, 北京 101300)

[中图分类号] R722.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)08-0057-07

Hemodynamic Evaluation and Vasoactive Drug Selection in the Neonatal Intensive Care Unit

Zhan Shina^{1,2}, Han Tongyan¹(1. Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Shunyi Maternal and Children's Hospital, Shunyi Women's & Children's Hospital of Beijing Children's Hospital, Beijing 101300, China)

对于新生儿,临床中许多情况可致血液循环的生理机能受到破坏,导致器官灌注异常和缺氧,而持续的灌注不足会导致代谢紊乱、酸中毒、器官功能障碍,最终导

致严重的后果。临床中常通过临床征象及化验检查判断循环稳定,识别循环障碍,而超声心动图及近红外光谱的应用显著提高了对中央及局部循环的认识,并对是

作者简介:詹实娜(1984.02-),女,硕士,副主任医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail: zhanshina123@163.com。

通信作者:韩彤妍(1974.09-),女,博士,教授,主要从事新生儿疾病研究,E-mail: tongyanhan@qq.com。

否需要干预及药物的选择提供指导^[1]。新生儿血流动力学障碍通常可以得到有效解决,然而由于缺乏统一认识的准确的器官灌注评估指标及合适的干预阈值指标,心血管循环稳定干预仍存在不足。本文将就评估新生儿血流动力学障碍的常用循环参数的优缺点及血管活性药物的选择作一综述。

1 血流动力学评估

单个循环参数无法单独可靠地用于诊断、量化和指导存在血流动力学异常患儿的管理。新生儿科医师通常考虑一系列的血流动力学参数来决定血管活性药物的使用,见表 1。

表 1 与新生儿血流动力学有关的血液循环参数

血流动力学组成部分	血液循环参数
血容量	尿量、血压、心腔容积、下腔静脉宽度、下腔静脉塌陷指数
心功能	血压、尿量、心输出量、射血分数、心脏指数、组织多普勒和变异参数
血管舒缩规律	皮肤灌注、脉搏量、血压、心输出量
全身血流量	皮肤灌注、上腔静脉流量、心输出量、尿量、近红外光谱
细胞代谢	血乳酸、碱剩余

1.1 血压

血压仍是最常用的启动循环干预治疗的评估指标,生后早期平均动脉压(MAP)与颅内出血关系密切,持续过低的 MAP 可导致脑室周围白质软化,但低血压仍缺乏基于证据的干预阈值的定义。目前早产儿低血压的定义有 3 种:(1)新生儿生后第 1 天 MAP<30 mm Hg;(2)MAP 低于同胎龄儿正常 MAP;(3)极低出生体质量儿连续 2 次监测 MAP 均低于同日龄新生儿的第 10 百分位数,三种标准均有不足。有研究^[2]显示,超早产儿由于心血管系统发育极不成熟,生后易出现血压下降,生后 4~5 h 血压可降至最低,24 h 内血压有自行上升的生理现象,且治疗组与未治疗组 24 h 内 MAP 升高速率基本相同。早产儿血压可随着体质量、日龄的增加而增高,2 周后可逐渐接近正常足月儿,并保持稳定。而低血压作为循环血流量减少的指标是有局限性的,新生儿血压与心输出量、全身血流量及器官灌注呈弱相关性^[3]。同理,当脑循环灌注尚处于自动调节区时脑氧合与血压缺乏一致的相关性^[4]。因此,Barrington K J^[5]提出“允许性低血压”概念,即临床评估循环灌注良好的早产儿,即使存在较低的 MAP,也没有必要进行干预。研究^[6-7]证实,允许性低血压组与正常血压组的临床预后无差异。基于此,Dempsey E M 等^[8]提出“低血压临界值”概念,该值并非固定的血压值,而是动态变化的阈值,低于此值预后不良风险显著增加,积极治疗可以改善预后,但目前这一理想的临界值尚未确定。

1.2 皮肤灌注及尿量

当存在氧供不足时,机体优先供给重要器官,导致相对不重要的器官末梢微循环流量的减少。因此,皮肤灌注不足及尿量减少被视为循环不足的早期指标。然而,对于早产儿,尤其生后第 1 天,单独以皮肤毛细血管再充盈时间(CRT)及血压识别全身血流量不足是不可靠的。而结合 MAP<30 mm Hg 和 CRT≥3 s 进行判断,可将敏感性提高至 78%,但阳性预测值仍不高^[9]。对于新生儿,尿量作为评估指标也有局限性,因为在生后最初的 24~48 h 存在生理性少尿,肾小管应对血容量变化时浓缩尿液的能力是有限的,同时精确测量尿量存在技术问题。

1.3 灌注指数(perfusion index, PI)

通过脉搏血氧仪监测的有搏动的动脉血流吸收的非定量光线(AC)与被皮肤、其他组织或非搏动静态血流吸收的恒定光线(DC)的比值乘以 100(AC/DC×100)即为 PI。PI 表示监测部位的脉搏强度,反映血流灌注能力。PI 决定于胎龄及日龄,受监测部位、体温等的影响,它和中枢血流量、疾病的严重程度及新生儿的结局具有相关性^[10]。第 1~3 天,导管前 PI 显著高于导管后 PI,足月新生儿的导管前和导管后 PI 均显著高于早产儿,而外周灌注的 PI 在第 5 天达到稳定状态,差异消失。但是,目前在新生儿中如何应用 PI 指导治疗尚未达成共识。

1.4 心脏超声

临床中将心输出量(CO)、上腔静脉血流(SVC)作为休克循环灌注不足的治疗目标,这些指标可通过超声心动图检查获得。在早产儿,由于动脉导管及卵圆孔的分流,左/右心室输出量作为全身血流的指标可能并不合适。因此,SVC 可反映脑血量,可作为全身血流量的代表性指标^[11],局限性在于不能独立代表心肌或血管功能。对于新生儿感染性休克治疗的目标是心脏指数(CI)3.3~6.0 L/(min·m²)和 SVC>40 mL/(kg·min),该水平与神经系统预后和生存率改善有关。超声心动图在评估循环上还包括监测下腔静脉宽度及下腔静脉塌陷指数(IVC-CI)以评估血容量。采用超声心动图剑突下测量液体负荷前后吸气末和呼气末下腔静脉的直径,计算出其随呼吸变化的变异率,即 IVC-CI。IVC-CI 是一个良好的预测液体反应性的指标。因在吸气末,下腔静脉会发生塌陷,当血容量不足时,下腔静脉塌陷会显著增加;血容量过高时,下腔静脉塌陷会显著降低。但是下腔静脉直径受腹内压的影响较大,对于在不同腹腔内压水平下,下腔静脉直径的呼吸周期变化情况与液体反应性是否存在相关性,则需要进一步研究。同时心脏超声检查可排除心包积液、评估心肌收缩性和心室充盈状况。

1.5 近红外光谱(near-infrared spectroscopy, NIRS)

近红外光谱能够对区域进行无创、实时和连续的测量氧合和灌注。研究表明^[12],低脑氧合与不良的长期预后相关,如果用近红外光谱成像(NIRS)监测婴儿,可减

轻缺氧负担,但以 NIRS 主导的循环干预并没有改善早产儿的远期预后。

1.6 血乳酸水平

乳酸是葡萄糖无氧代谢的终末产物,通常在组织缺氧和缺血的情况下增加。高血清乳酸水平与新生儿疾病的严重程度和不良结局相关^[13]。早期有效地清除乳酸可提高败血症、围产期窒息及先天性心脏病患儿的存活率。

2 常用血管活性药物的选择

大多数血管活性药物通过改变细胞内钙浓度来调节肌肉舒缩,通过作用于心血管上的肾上腺素能受体、多巴胺能受体和加压素受体发挥调节效能。在早产儿和足月新生儿,由于受体成熟度和药代动力学不同,可能产生不同的血流动力学效应^[14]。血管活性药物具有剂量依赖性,不同的剂量激动的受体不同,产生的临床效应不同。

2.1 多巴胺

多巴胺是去甲肾上腺素生物合成的前体。临床使用剂量为 2~20 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,不同剂量的多巴胺的药理机制不同。小剂量 $[\leq 4 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})]$ 激动多巴胺受体,扩张内脏、肾血管,改善内脏血流和氧气输送,增加尿量。但多巴胺的肾脏效应很弱,且有研究证明小剂量多巴胺未能防止肾损伤进展或避免肾脏替代治疗^[15]。中等剂量 $[5 \sim 9 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})]$ 激动心肌 β_1 受体,通过正性肌力和正性节律增加心率及心搏出量。大剂量 $[10 \sim 20 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})]$ 主要激动 α_1 受体,增加外周血管阻力使 MAP 增加,并不增加心输出量。一项 Meta 分析^[16]显示,多巴胺可有效升高血压,且升压效果明显优于多巴酚丁胺、氢化可的松等,且多巴胺可增加早产儿脑血流量,并不增加神经系统不良预后的发生率。新生儿感染性休克治疗中,多巴胺仍作为抗休克的一线药物^[17],而对于多巴胺出现抵抗或无效时,则用肾上腺素替代多巴胺^[18]。Baske K 等^[19]的一项比较多巴胺及肾上腺治疗新生儿败血症所致休克的双盲随机对照研究显示,肾上腺素 0.2~0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 和多巴胺 10~20 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 具有相似的疗效和安全性,肾上腺素与 $\leq 30^{+6}$ 周早产儿的较好预后相关。多巴胺是肺动脉高压继发右心衰失代偿期的更好选择,其激活 α 受体后具有维持血压的作用, β 受体激活后可增加心排血量,但多巴胺剂量增加至 15 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 后,心动过速的风险大大增加^[20]。使用多巴胺过程中会影响脑垂体功能,抑制催乳素、生长激素、甲状腺激素的分泌,对早产儿早期神经系统发育可产生不利影响,但停药后可很快恢复至正常^[21]。

2.2 多巴酚丁胺

多巴酚丁胺是人工合成的儿茶酚胺,主要药理作用表现为激动 β_1 受体。与多巴胺不同,多巴酚丁胺不是通过内源性去甲肾上腺素的释放间接发挥作用,而是直

接作用于心脏,使心肌收缩力增强,冠状动脉血流增加,心肌耗氧量增加,并不影响全身血管阻力^[22]。其有效剂量为 5~20 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,而剂量达到 15 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 时可引起肺水肿,导致心动过速,因此剂量不宜过大。多巴酚丁胺特别适用于治疗由于心肌功能不全或低心排出量引起的新生儿低血压。对于失代偿性右心衰竭,多巴酚丁胺可增加心排血量,但对血压改善不明显。一项 Meta 分析^[23]表明,多巴胺升高 MAP 更多,而多巴酚丁胺对左室流出量(LVO)的影响更大。与肾上腺素和多巴胺相比,多巴酚丁胺可改善冠状动脉血流,在增加和维持全身血流方面优于多巴胺^[24]。因此,临床中发生心脏射血分数减低、心功能不全表现时会应用多巴酚丁胺;当已出现低血压症状,往往联合多巴胺或肾上腺素同时治疗。

2.3 去甲肾上腺素

去甲肾上腺素主要药理作用为强效激动 α_1 受体,弱到中效激动 β_1 受体,对 β_2 受体几乎无作用。可使外周血管阻力增高,心脏射血阻力增加,心排出量不变或下降。建议使用剂量 0.1~1.0 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,中心静脉给药。目前尚无评估去甲肾上腺素在新生儿心血管循环灌注不足方面的随机对照试验,主要用药依据来自观察性试验。在出现脓毒症休克时,它可以用来改善较低的全身血管阻力(SVR);在成人和患有感染性休克的较大儿童中,选择去甲肾上腺素正是由于存在低 SVR^[25]。去甲肾上腺素给药也与尿量增加和乳酸减少有关,其可改善心功能和组织灌注^[26]。Rizk M Y 等^[27]报道了去甲肾上腺素对 30 例脓毒性休克早产儿的影响,也强调了给药后 MAP 和尿量的增加。我国 2009 年关于感染性休克的诊治指南指出,若患儿有全身性血管阻力下降(脉压差增大、舒张压低于收缩压 50%),建议单独使用去甲肾上腺素。有专家建议去甲肾上腺素与多巴酚丁胺联用,且与使用大剂量多巴胺及肾上腺素相比,能够改善毛细血管和内脏血流^[18]。Rowcliff K 等^[28]回顾性研究了胎龄 <32 周患儿使用去甲肾上腺素的情况,发现其可有效增加 MAP,可能引起心动过速,但未发现其他不良反应。去甲肾上腺素可增加 SVR 和肺血流量,对肺血管有扩张效应,从而改善肺动脉高压的预后,可在治疗重度新生儿持续性肺高压(PPHN)所致的循环衰竭中发挥作用^[29]。

2.4 肾上腺素

肾上腺素强效激动 α_1 和 β_1 受体,激动 β_2 受体效应较弱,常用剂量 0.05~1.00 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,中心静脉给药,紧急情况下,可经外周静脉及骨髓内途径给药。肾上腺素具有强烈的正性肌力及变时效应,小剂量 $[<0.3 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})]$ 可激动 β_1 、 β_2 受体,增加心输出量和心率,降低 SVR,尤其是骨骼肌和皮肤血管阻力。治疗低血压方面作为二线用药,一般在多巴胺和多巴酚丁胺联合应用剂量达 15 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 升压无效后才考虑使

用^[30],其升压作用与提高左右心室输出量相关。多巴酚丁胺或多巴胺抵抗性低心排出量休克可应用肾上腺素逆转休克^[17]。但国内的一项研究^[31]显示,与多巴胺相比,肾上腺素能更有效纠正脓毒性休克患儿的血流动力学及氧代谢异常,早期应用能改善预后。且有研究^[32]认为,在多巴胺试验治疗时,有可能浪费宝贵的治疗时间。Pellicer A 等^[33]研究显示,对于极早产儿低血压,肾上腺素比多巴胺更能增加脑血流、维持血压,且不会加重 PPHN。同时其团队在后续的前瞻性病例对照研究^[34]显示,两组患儿生后 40 周脑损伤(脑室内出血、脑室周围缺血性梗死等)发生率及校正年龄 2 岁时神经系统不良结局比较差异无统计学意义,提示肾上腺素可有效升高血压,且未增加神经系统不良预后的发生风险。而 Valverde E 等^[35]比较了多巴胺和肾上腺素在治疗早产儿低血压中的副作用显示,经过 24~36 h 的持续输注,肾上腺素可显著增加心率(HR)、血糖浓度及乳酸水平,因此不能作为治疗早产儿低血压的一线用药,其安全性及有效性仍需进一步探讨。

2.5 米力农

米力农为选择性磷酸二酯酶Ⅲ抑制剂,作用于心肌及血管平滑肌,产生类似 β_1 、 β_2 受体激动效应,其通过强效的血管舒张作用及正性肌力作用,降低肺血管阻力从而降低心脏后负荷。因此,米力农因扩张肺动脉和周围血管,使其成为治疗 PPHN 的首选药物^[36]。负荷剂量 50~75 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,维持剂量 0.25~0.75 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 。研究^[36-37]显示,加用米力农可降低氧合指数和平均气道压力。在患有 iNO 抵抗性 PPHN 的婴儿中,米力农改善了 LVO、RVO,最终降低了 iNO 需求量^[38]。而一项动脉

导管结扎术后应用超声心动图监测 LVO 的研究^[39]显示,接受米力农治疗的患者通气失败率、氧合衰竭、血管活性药物或类固醇激素需求均显著降低,心血管稳定性得到改善。而对于休克患儿并非优选,以前研究建议谨慎使用米力农,因为它可以暂时降低平均动脉压(MBP)^[40]。米力农经肾代谢,在肾功能不全者半衰期延长,不推荐选用。

2.6 血管加压素

精氨酸-血管加压素是一种有效的内源性血管收缩剂。血管效应加压素是通过血管中的 V1 和 V2 受体介导。在新生儿中,加压素主要用于液体和儿茶酚胺抵抗的休克。加压素的大多数证据来自于早产儿顽固性低血压的观察性研究,在不增加乳酸的情况下,应用加压素可改善 MAP、尿量和 HR^[41]。有研究^[42]比较了加压素和多巴胺对极低出生体质量儿低血压的治疗作用,这两种药物都被证明对增加全身血压有效,但加压素与降低动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)、减少肺表面活性剂的使用和心动过速有关。加压素在 PPHN 的治疗中亦有潜在的益处,低剂量的血管加压素可通过作用于 V2 受体选择性的使肺血管、冠脉血管、脑血管舒张,并可通过 V1 受体使其他血管床收缩,从而升高 MAP,降低 PPHN 患儿的肺动脉压与全身血压的比值^[43]。一项针对 10 例 PPHN 患儿的小型观察研究^[44]发现,应用加压素可改善氧合、血压、尿量,并降低对 iNO 的需求。加压素不良反应包括低钠血症、短暂性血小板减少和肝脏坏死^[45]。

2018 年 Singh Y 等^[46]对新生儿休克中血流动力学管理作了综述,其中总结了常用血管活性药物的作用机制及应用剂量,对临床应用有一定指导意义,见表 2。

表 2 常用血管活性药物的作用机制及应用剂量汇总

药物名称	剂量	作用/受体	血流动力学作用
多巴胺	1~4 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$	多巴胺受体	扩张肾和肠系膜血管
	5~10 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$	α 受体	强心
	11~20 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$	β 受体	血管加压,增加 SVR 和 PVR
多巴酚丁胺	5~20 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$	β_1 受体、 β_2 受体,部分 α 受体	强心,降低 SVR;增加心排出量
肾上腺素	0.02~0.30 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$	β_1 受体、 β_2 受体	强心,降低 SVR
	0.31~1.00 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$	α_1 受体	血管加压,增加 SVR
去甲肾上腺素	0.1~1.0 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$	α_1 受体、 α_2 受体	血管加压,增加 SVR
氢化可的松	1.0~2.5 mg/kg, q4~6h	提高儿茶酚胺敏感性	增强对儿茶酚胺的敏感性
后叶加压素	0.018~0.120 U/($\text{kg} \cdot \text{h}$)	后叶加压素 1 受体	提高 SVR
米力农	50~75 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 负荷,0.25~0.75 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 维持	抑制磷酸二酯酶Ⅲ; β_1 受体、 β_2 受体	扩血管,松弛,增加收缩性,降低 SVR
左西孟旦	6~24 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 负荷,0.1~0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 维持	多重作用,包括大剂量时抑制磷酸二酯酶	扩血管,增加收缩性而不增加心肌耗氧量

注:PVR-肺血管阻力

3 其他常用改善血压的药物糖皮质激素

临床中有超过 1/4 的极低出生体质量儿发生低血

压时,即使给予高剂量的常规血管活性药物也不能纠正,则可接受糖皮质激素治疗。糖皮质激素可以逆转心血管系统的肾上腺素受体下调,增加心血管系统对儿茶

酚胺的敏感性,升高血压。地塞米松作为糖皮质激素的代表药物,可使血管活性药物抵抗的顽固性低血压患儿血压显著增高,但因会对神经系统发育产生明显的负面影响,临床已少用。近年来氢化可的松的应用呈上升趋势,其可在不改变心输出量的前提下,通过增加全身血管阻力和后负荷或室壁应力来提高血压^[47],主要用于极早产儿或危重新生儿难治性低血压的治疗。Higgins S 等^[48] Meta 分析表明,早产儿低血压时应用氢化可的松可升高血压,增加肾血流量,改善心功能并可减少升压药物的使用。Hochwald O 等^[49] 将胎龄<30 周或出生体质量<1 250 g 的极低出生体质量儿随机分为氢化可的松治疗组与对照组(应用等量生理盐水),两组高血糖、坏死性小肠结肠炎、肠穿孔等并发症的发生风险比较差异无统计学意义,而氢化可的松治疗组支气管肺发育不良的发生率更低。在缺血缺氧性脑病亚低温治疗中出现的液体抵抗性低血压,除标准多巴胺治疗外,加氢化可的松“0.5 mg/kg, q6h”比安慰剂组有更多患儿 2 h 内 MAP 升高>5 mm Hg,并可缩短循环支持时间、降低血管活性药物用药峰值^[50]。氢化可的松与吡哆美辛联用时可增加胃肠道穿孔的风险,因此在应用氢化可的松治疗早产儿低血压时,应注意避免与吡哆美辛同时使用^[51]。氢化可的松治疗早产儿低血压的剂量范围尚缺乏共识,建议每次剂量 1 mg/kg,应用 2~4 h 后需评估心功能及血压,如血压无改善则应停止使用^[52]。而对于难治性休克通常起始剂量为 2~5 mg/kg,每 6~12 h 一次,后续剂量应依据患儿的反应而定,维持减停,但具体用药剂量、给药方案、最佳维持时间、停药时机仍不明确。

4 小结

产前糖皮质激素的应用、脐带延迟结扎、早期使用肺表面活性剂、减少机械通气均能有效减少过渡期间的心血管损害。然而,对于确实发生的心血管损害,很少有新的研究来指导治疗方法。目前仍然没有关于血管活性药物治疗早产儿低血压和低血流量状态的终末器官灌注和预后的证据,还不清楚是否会增加、改变或减少脑灌注。目前多数为回顾性观察研究,缺乏有力的随机对照研究证据。因此,对于循环状态的评估及治疗选择及预后仍有进一步研究的必要性。

参考文献:

- [1] LEVY P T, TISSOT C, HORSBERG E B, et al. Application of neonatologist performed echocardiography in the assessment and management of neonatal heart failure unrelated to congenital heart disease [J]. *Pediatr Res*, 2018, 84(S1): 78-88.
- [2] BATTON B, LI L, NEWMAN N S, et al. Evolving blood pressure dynamics for extremely preterm infants [J]. *J Perinatol*, 2014, 34(4): 301-305.
- [3] KHARRAT A, RIOS D I, WEISZ D E, et al. The relationship between blood pressure parameters and left ventricular output in neonates [J]. *J Perinatol*, 2019, 39(5): 619-625.
- [4] BAIK N, URLESBERGER B, SCHWABERGER B, et al. Blood pressure during the immediate neonatal transition: is the mean arterial blood pressure relevant for the cerebral regional oxygenation? [J]. *Neonatology*, 2017, 112(2): 97-102.
- [5] BARRINGTON K J. Hypotension and shock in the preterm infant [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2008, 13(1): 16-23.
- [6] AHN S Y, KIM E S, KIM J K, et al. Permissive hypotension in extremely low birth weight infants ($\leq 1\ 000$ g) [J]. *Yonsei Med J*, 2012, 53(4): 765-771.
- [7] DEMPSEY E M, AL HAZZANI F, BARRINGTON K J. Permissive hypotension in the extremely low birth weight infant with signs of good perfusion [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2009, 94(4): F241-F244.
- [8] DEMPSEY E M, BARRINGTON K J. Evaluation and treatment of hypotension in the preterm infant [J]. *Clin Perinatol*, 2009, 36(1): 75-85.
- [9] OSBORN D A, EVANS N, KLUCKOW M. Clinical detection of low upper body blood flow in very premature infants using blood pressure, capillary refill time, and central-peripheral temperature difference [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2004, 89(2): F168-F173.
- [10] HAKAN N, DILLI D, ZENCIROGLU A, et al. Reference values of perfusion indices in hemodynamically stable newborns during the early neonatal period [J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(5): 597-602.
- [11] KLUCKOW M, EVANS N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2000, 82(3): F182-F187.
- [12] PLOMGAARD A M, ALDERLIESTEN T, VAN BEL F, et al. No neurodevelopmental benefit of cerebral oximetry in the first randomised trial (SafeBoosC II) in preterm infants during the first days of life [J]. *Acta Paediatr*, 2019, 108(2): 275-281.
- [13] SIMOVIC A, STOJKOVIC A, SAVIC D, et al. Can a single lactate value predict adverse outcome in critically ill newborn? [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2015, 116(10): 591-595.
- [14] GARVEY A A, KOOI E M W, DEMPSEY E M. Inotropes for preterm infants: 50 years on are we any wiser? [J]. *Front Pediatr*, 2018, 6: 88. doi: 10.3389/fped.2018.00088.
- [15] STRATTON L, BERLIN D A, ARBO J E. Vasopressors and inotropes in sepsis [J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2017, 35(1): 75-91.
- [16] SASSANO-HIGGINS S, FRIEDLICH P, SERI I. A Meta-analysis of dopamine use in hypotensive preterm infants: blood pressure and cerebral hemodynamics [J]. *J Perinatol*, 2011, 31(10): 647-655.
- [17] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 739.
- [18] 陈冬梅, 李灼, 王昊飞, 等. 小儿、新生儿感染性休克血液动力学支持临床实践指南解读(3): 心血管药物治疗的选择[J]. *实用儿科临床杂志*, 2009, 24(22): 1776-1779.
- [19] BASKE K, SAINI S S, DUTTA S, et al. Epinephrine versus dopamine in neonatal septic shock: a double-blind randomized

- controlled trial [J]. *Eur J Pediatr*, 2018, 177(9): 1335-1342.
- [20] 周佳, 谢伟. 临床药师对先天性膈疝合并肺动脉高压患儿围术期应用血管活性药物和镇痛镇静药物的药学监护分析[J]. *儿科药理学杂志*, 2018, 24(4): 40-43.
- [21] TOTH-HEYEN P, CATALDI L. Vasoactive compounds in the neonatal period [J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(27): 4633-4639.
- [22] NOORI S, SERI I. Neonatal blood pressure support: the use of inotropes, iustotropes, and other vasopressor agents [J]. *Clin Perinatol*, 2012, 39(1): 221-238.
- [23] BRIERLEY J, CARCILLO J A, CHOONG K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(2): 666-688.
- [24] MAHMOUD K M, AMMAR A S. Norepinephrine supplemented with dobutamine or epinephrine for the cardiovascular support of patients with septic shock [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2012, 16(2): 75-80.
- [25] RIZK M Y, LAPOINTE A, LEFEBVRE F, et al. Norepinephrine infusion improves haemodynamics in the preterm infants during septic shock [J]. *Acta Paediatr*, 2018, 107(3): 408-413.
- [26] TOURNEUX P, RAKZA T, ABAZINE A, et al. Noradrenaline for management of septic shock refractory to fluid loading and dopamine or dobutamine in full-term newborn infants [J]. *Acta Paediatr*, 2008, 97(2): 177-180.
- [27] RIZK M Y, LAPOINTE A, LEFEBVRE F, et al. Norepinephrine infusion improves haemodynamics in the preterm infants during septic shock [J]. *Acta Paediatr*, 2018, 107(3): 408-413.
- [28] ROWCLIFF K, DE WAAL K, MOHAMED A L, et al. Noradrenaline in preterm infants with cardiovascular compromise [J]. *Eur J Pediatr*, 2016, 175(12): 1967-1973.
- [29] TOURNEUX P, RAKZA T, ABAZINE A, et al. Noradrenaline for management of septic shock refractory to fluid loading and dopamine or dobutamine in full-term newborn infants [J]. *Acta Paediatr*, 2008, 97(2): 177-180.
- [30] DANNEVIG I, DALE H C, LIESTOL K, et al. Blood pressure in the neonate: three non-invasive oscillometric pressure monitors compared with invasively measured blood pressure [J]. *Acta Paediatr*, 2005, 94(2): 191-196.
- [31] 朱金兰, 马伟科. 肾上腺素与多巴胺治疗儿童脓毒性休克疗效比较[J]. *儿科药理学杂志*, 2016, 22(5): 12-15.
- [32] JAIN P, BANSAL A. Epinephrine in pediatric septic shock: does the algorithm speak what the recommendations say? [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(4): 1237-1238.
- [33] PELLICER A, VALVERDE E, ELORZA M D, et al. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial [J]. *Pediatrics*, 2005, 115(6): 1501-1512.
- [34] PELLICER A, BRAVO M, MADERO R, et al. Early systemic hypotension and vasopressor support in low birth weight infants: impact on neurodevelopment [J]. *Pediatrics*, 2009, 123(5): 1369-1376.
- [35] VALVERDE E, PELLICER A, MADERO R, et al. Dopamine versus epinephrine for cardiovascular support in low birth weight infants: analysis of systemic effects and neonatal clinical outcomes [J]. *Pediatrics*, 2006, 117(6): e1213-e1222.
- [36] JAMES A, BEE C, CORCORAN J, et al. Treatment of premature infants with pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction with milrinone: a case series [J]. *J Perinatol*, 2015, 35(4): 268-273.
- [37] SAMIEE-ZAFARGHANDY S, RAMAN S R, VAN DEN ANKER J N, et al. Safety of milrinone use in neonatal intensive care units [J]. *Early Hum Dev*, 2015, 91(1): 31-35.
- [38] JAMES A T, CORCORAN J D, MCNAMARA P J, et al. The effect of milrinone on right and left ventricular function when used as a rescue therapy for term infants with pulmonary hypertension [J]. *Cardiol Young*, 2016, 26(1): 90-99.
- [39] JAIN A, SAHNI M, EL-KHUFFASH A, et al. Use of targeted neonatal echocardiography to prevent postoperative cardiorespiratory instability after patent ductus arteriosus ligation [J]. *J Pediatr*, 2012, 160(4): e584-e589.
- [40] JAMES A, BEE C, CORCORAN J, et al. Treatment of premature infants with pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction with milrinone: a case series [J]. *J Perinatol*, 2015, 35(4): 268-273.
- [41] NI M, KAISER J R, MOFFETT B S, et al. Use of vasopressin in neonatal intensive care unit patients with hypotension [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2017, 22(6): 430-435.
- [42] RIOS D R, KAISER J R. Vasopressin versus dopamine for treatment of hypotension in extremely low birth weight infants: a randomized, blinded pilot study [J]. *J Pediatr*, 2015, 166(4): 850-855.
- [43] ACKER S N, KINSELLA J P, ABMAN S H, et al. Vasopressin improves hemodynamic status in infants with congenital diaphragmatic hernia [J]. *J Pediatr*, 2014, 165(1): 53-58.
- [44] MOHAMED A, NASEF N, SHAH V, et al. Vasopressin as a rescue therapy for refractory pulmonary hypertension in neonates: case series [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15(2): 148-154.
- [45] IKEGAMI H, FUNATO M, TAMAI H, et al. Low-dose vasopressin infusion therapy for refractory hypotension in ELBW infants [J]. *Pediatr Int*, 2010, 52(3): 368-373.
- [46] SINGH Y, KATHERIA A C, VORA F. Advances in diagnosis and management of hemodynamic instability in neonatal shock [J]. *Pediatrics*, 2018, 6; 2. doi: 10.3389/fped.2018.00002.
- [47] NOORI S, MCNAMARA P, JAIN A, et al. Catecholamine resistant hypotension and myocardial performance following patent ductus arteriosus ligation [J]. *J Perinatol*, 2015, 35(2): 123-127.
- [48] HIGGINS S, FRIEDLICH P, SERI I. Hydrocortisone for hypotension and vasopressor dependence in preterm neonates: a Meta-analysis [J]. *J Perinatol*, 2010, 30(6): 373-378.
- [49] HOCHWALD O, PELLIGRA G, OSIOVICH H. Adding hydrocortisone as 1st line of inotropic treatment for hypotension in very low birth weight infants: authors' reply [J]. *Indian J Pediatr*, 2014, 81(9): 988.
- [50] KOVACS K, SZAKMAR E, MEDER U, et al. A randomized controlled study of low-dose hydrocortisone versus placebo in dopamine-treated hypotensive neonates undergoing hypothermia treatment for hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *J Pediatr*,

2019, 211(4): 13-19.

- [51] ATTRIDGE J T, CLARK R, WALKER M W, et al. New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: SIP is associated with early indomethacin exposure [J]. J Perinatol, 2006, 26(2): 93-99.

- [52] WATTERBERG K L. Hydrocortisone dosing for hypotension in newborn infants: less is more [J]. J Pediatr, 2016, 174(4): 23-26.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2020-12-23 修回日期:2021-02-04)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2023. 08. 017

• 综述 •

粪菌移植治疗艰难梭菌属感染新进展

张殿龙¹, 詹学² (1. 青岛市妇女儿童医院, 山东青岛 266000; 2. 重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R725. 9

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)08-0063-04

Progress of Therapy for Fecal Microbiota Transplantation in *Clostridium Difficile* Infection

Zhang Dianlong¹, Zhan Xue² (1. Qingdao Women and Children's Hospital, Shandong Qingdao 266000, China; 2. Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

艰难梭状芽孢杆菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)是医院获得性胃肠道感染的主要原因,给医疗带来极大负担。在美国一项调查显示,仅2011年CDI就达50多万人,并有29 000例死亡^[1]。2016年的Meta分析报道,在中国产毒的CDI合并腹泻的发生率约为14%^[2]。CDI患者的临床表现轻重不一,可无症状,或出现轻度腹泻、伪膜性肠炎,严重者导致死亡。目前对CDI的治疗主要是停止使用相关抗菌药物,并予万古霉素、甲硝唑治疗,此外循证医学证据也证实一些新兴抗菌药物(替考拉宁、呋西地酸等)在CDI的治疗中也有重要作用^[3]。

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)又称肠道菌群移植或粪便细菌治疗,是指将健康人群的粪便悬浊液通过各种方式植入患病人群的肠道中的一项技术^[4]。近年来FMT在复发CDI中治愈率高达90%,花费少,不良反应少,其作为新兴治疗手段备受关注,本文就国内外FMT治疗艰难梭菌属感染的最新研究现状作一综述。

1 CDI与肠道菌群的关系

1.1 正常肠道菌群

人体存在数百万亿微生物,这些微生物大多数定植在肠道内,机体健康状态下肠道内有500~2 000种微生物定植^[5],肠道内丰富多样的微生物组共同维持肠道内菌群平衡,近年来甚至被称为“第二大脑”“肠脑”^[6]。四种最常见的细菌分别是厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形菌门^[7]。细菌的密度从胃肠道的近到远呈指数增长,在结肠达到其峰值,肠道菌群对于调节免疫应

答、维持黏膜屏障、抑制病原体过度生长具有重要作用^[3,7]。此外,肠道菌群随着年龄、饮食、习惯等因素动态变化^[8-9]。

1.2 CDI患者肠道菌群变化

抗菌药物的滥用导致肠道菌群失调,为艰难梭菌的定植和活化提供有利环境。有研究^[10]证明,CDI患者肠道菌群中,对于抗生素敏感的肠道菌群(后壁菌门、拟杆菌门等)减少,耐药菌群(放线菌门、变形菌门等)繁殖增多。过度增殖的艰难梭菌粘附于肠道上皮细胞的黏液层,产生的毒素(毒素a和毒素b)会诱导固有层上皮细胞和免疫细胞释放炎症趋化因子和细胞因子,引起机体病变,导致腹泻和结肠炎的发生^[11]。

2 FMT治疗CDI的历史

FMT在中国历史悠久^[12],自东晋时期《肘后备急方》便有记载;16世纪明朝,也有针对胃肠道疾病(包括腹泻、便秘和腹痛)的患者使用新鲜或发酵的粪便悬浮液的描述。1958年Eiseman B等首次报道FMT成功治愈了伪膜性肠炎患者^[13];2012年,Hamilton M J等用标准冻存粪菌随机对照试验象征着FMT的标准化转变^[14];2020年,波兰胃肠病协会将FMT治疗复发艰难梭菌感染方案列入最新的指南^[15]。FMT不仅在CDI、炎症性肠病等胃肠道疾病备受关注,其在肿瘤、自身免疫性疾病、肥胖、代谢性疾病也有一定的治疗效果^[4]。

3 粪便悬浊液的收集与处理

作者简介:张殿龙(1993. 11-),男,硕士,主要从事儿童消化系统疾病研究,E-mail: 649827199@qq.com。

通信作者:詹学(1967. 12-),男,主任医师,副教授,主要从事感染性疾病及消化系统疾病研究,E-mail: zhanxue@hotmail.com。