

乌司他丁联合沐舒坦保守治疗先天性心脏病围手术期气管狭窄分析*

蔡治祥¹ 王显悦² 张卫达² 唐郁宽³ 陈汉威³

[摘要] 目的:探讨在心脏围手术期使用乌司他丁联合沐舒坦治疗气管狭窄是否获益。方法:回顾性分析2012年6月—2018年6月于南部战区总医院诊断为先天性心脏病(先心病)合并气管狭窄(TS)患儿42例,其中男28例,女14例;年龄1~132(17.2±13.8)个月;体重4.5~38(9.8±3.9)kg,所有患儿均未切开气道,并根据是否采用乌司他丁联合沐舒坦治疗分为治疗组22例与对照组20例。对比分析两组入监护室时气道压力峰值(Ppeak)和动脉血气分析指标、肺部感染指标、抗生素使用时间、呼吸机辅助时间和ICU时间。结果:所有心脏手术均顺利完成,全组术后死亡2例,术后14例发生肺部感染经积极治疗后均顺利恢复。全组随访29例(72.9%),随访6~72个月,平均(35±14)个月,随访期间无死亡。与对照组比较,治疗组患儿入监护室时动脉血氧分压(PaO₂)和氧合指数低(OI)高,二氧化碳分压(PCO₂)和乳酸(LAC)低、Ppeak低,术后再次气管插管例数少(均P<0.05),呼吸机辅助时间及ICU时间缩短(均P<0.05),抗生素使用时间较短(P<0.05)。结论:绝大多数先心病合并TS患儿可采用不切开气道保守手术方式,围手术期使用乌司他丁联合沐舒坦可加快此类患儿术后康复。

[关键词] 小儿先心病;气管狭窄;乌司他丁;沐舒坦;保守治疗

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.09.010

[中图分类号] R541.3 **[文献标志码]** A

combined therapy with ulinastatin and mucosolvan in conservative management of congenital heart disease patients with tracheal stenosis

CAI Zhixiang¹ WANG Xianyue² ZHANG Weida²
TANG Yukuan³ CHEN Hanwei³

(¹Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, 510010, China; ²Department of Cardiovascular Surgery, General Hospital of Southern Theater Command, PLA; ³Guangzhou Panyu District Central Hospital)

Corresponding author: CHEN Hanwei, E-mail: docterwei@sina.com

Abstract Objective: To investigate whether the use of ulinastatin combined with mucosolvan in the treatment of airway stenosis during cardiac perioperative period is beneficial. **Methods:** From June 2012 to June 2018, 42 children diagnosed congenital heart disease combined with tracheal stenosis(TS) in the Southern Theater General Hospital were retrospectively analyzed, including 28 males and 14 females, with 1-132(17.2±13.8) months old, 4.5-38(9.8±3.9) kg. No airway incision was performed in all children, and they were divided into treatment group(22 cases) and control group(20 cases). The peak airway pressure(Ppeak) and arterial blood gas analysis indicators, pulmonary infection indicators, antibiotic use time, ventilator assistance time and ICU time were compared. **Results:** All cardiac operations were successfully completed, 2 patients died after operation in the whole group, and 14 patients suffered from pulmonary infection after operation and recovered smoothly after active treatment. Twenty-nine cases(72.9%) were followed up in the whole group for 6 to 72 months, with an average of(35±14) months. There was no death during the follow-up period. Compared with the control group, the arterial partial pressure of oxygen(PaO₂) and oxygenation index(OI) were high, the partial pressure of carbon dioxide(PCO₂), lactic acid(LAC), and Ppeak were low in the treatment group when they entered the intensive care unit. There were fewer cases of tracheal intubation(all P<0.05), shorter ventilator assistance time and ICU time(all

*基金项目:国家自然科学基金委员会资助项目-海外及港澳学者合作项目(No:81729003);广州市番禺区科技计划项目(No:2019-Z04-84);广州市科技计划项目(No:202103000002)

¹广州中医药大学(广州,510010)

²中国人民解放军南部战区总医院心血管外科

³广州市番禺区中心医院

通信作者:陈汉威,E-mail:docterwei@sina.com

引用本文:蔡治祥,王显悦,张卫达,等.乌司他丁联合沐舒坦保守治疗先天性心脏病围手术期气管狭窄分析[J].临床心血管病杂志,2022,38(9):731-735. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.09.010.

$P < 0.05$), and shorter antibiotic use time ($P < 0.05$) in treatment group. **Conclusion:** Conservative treatment with Ulinastatin and Mucosolvan was safe and feasible for perioperative period of the majority of congenital heart disease patients with TS.

Key words congenital heart disease; tracheal stenosis; ulinastatin; mucosolvan; conservative management

气管狭窄(tracheal stenosis, TS)是指气管、支气管等气管理腔缩小。先天性心脏病(先心病)患儿术前 TS 诊断率低^[1-2],但绝大多数先心病合并 TS 患儿在心脏畸形矫治或外在压迫解除后,随着年龄增长,气管可逐渐发育至正常^[3-4]。有学者提出 TS 患儿心脏围手术期的肺部管理一直是临床的难点^[4-5]。沐舒坦为黏痰溶解药^[6],临床常用于防治肺部感染。乌司他丁是胰蛋白酶抑制剂^[7-9],有清除氧自由基、抑制炎症因子等作用。本中心将乌司他丁作为儿童先心病围手术期的心肺功能保护常用药^[10]。目前乌司他丁联合沐舒坦保守治疗先心病合并 TS 的临床疗效未见报道。本研究回顾性分析本中心乌司他丁联合沐舒坦保守治疗先心病围手术期 TS,现将结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性分析 2012 年 6 月—2018 年 6 月于我中心诊断为先心病合并 TS 患儿 42 例,其中气管性支气管狭窄 15 例,声门下主气管短端狭窄 10 例,单纯支气管狭窄 8 例,肺动脉吊带 6 例,气管桥 1 例,血管环 2 例;所有患儿根据 Cotton 法分期:气

管管腔阻塞 $< 70\%$,并根据 CT 图像计算气管狭窄程度^[11] = (狭窄段近端正常直径 - 最狭窄处直径) / 狭窄近端正常直径 $\times 100\%$;记录麻醉插管时气管压力峰值 T1 (airway pressure peak, P_{peak})。心血管畸形根据复杂程度分为简单先心病和复杂先心病,包括简单室/房间隔缺损、动脉导管未闭 18 例,法洛四联症 9 例,肺动脉吊带 6 例,主动脉弓缩窄 3 例,心内垫缺损 2 例,右心室双出口 2 例,肺动脉闭锁 1 例和双主动脉弓 1 例。

排除标准:急诊手术;再次手术;曾行其他重大手术;术中麻醉插管困难发现的气管狭窄;术后肺部反复感染、肺实变/肺不张或长时间脱机困难患儿,检查后发现的 TS 并紧急行 II 期气管修补或支架置入。

全组患儿家属知悉病情及治疗方案,并术前签署手术及围手术期药物治疗方案的书面知情同意书,将其中同意使用乌司他丁和沐舒坦 22 例设为治疗组,认为常规手术治疗即可的 20 例患儿设为对照组。两组患儿一般情况见表 1,差异无统计学意义,具有可比性。

表 1 患儿术前基本数据比较

Table 1 Patient basic data

$\bar{X} \pm S$

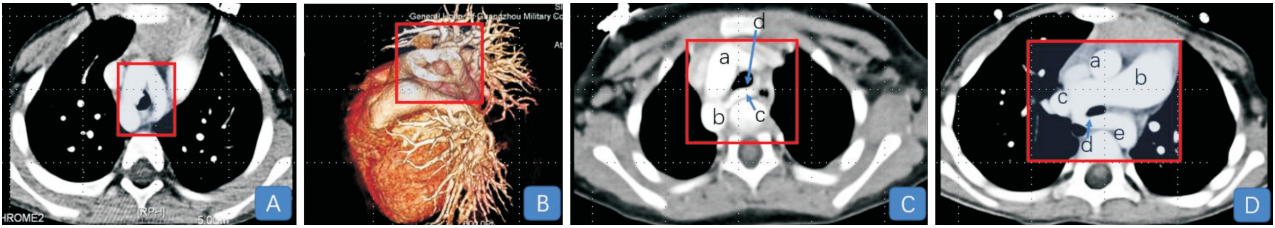
组别	男/例(%)	年龄/月	体重/kg	简单先心/ 复杂先心/例	心血管畸形 矫治/例	T1(P _{peak}) /mH ₂ O	气管狭窄程度 /%
治疗组(22 例)	12(54.5)	16.0 ± 17.5	10.9 ± 5.6	11/13	22	20.7 ± 3.6	41.5 ± 7.8
对照组(20 例)	14(70.0)	18.6 ± 19.2	9.4 ± 4.8	7/11	20	19.8 ± 4.1	38.2 ± 8.6
χ^2/t 值	0.440	0.459	0.927	0.203	—	0.727	1.107
P 值	0.507	0.649	0.359	0.653	1	0.453	0.275

1.2 术中情况、麻醉及术后监护管理

所有患儿根据术前评估均施行心血管畸形根治性手术,对肺动脉吊带、血管环等继发性 TS 行术中气管外充分游离,解除压迫,如图 1。麻醉气管插管前充分估计插管深度及难度,对于可能插管困难者,备婴幼儿纤支镜引导下气管插管;尽可能将气管插管放置于狭窄段上缘,避免刺激狭窄段气管加重术后症状,如图 2;对于简单心血管畸形患儿使用短效肌松剂,争取术后早期拔除气管插管。患儿手术入重症监护室,呼吸模式采用同步间歇指令通气(SIMV)。监测有创动脉血压、中心静脉压,根据病情合理使用血管活性药物和利尿剂,每小时晶体液体入量根据中华医学会小儿围术期液

体和输血管理指南(2009 版),使用胶体调节循环容量。患儿苏醒后逐渐减少辅助呼吸频率,当辅助呼吸频率减至 4 次/min,且动脉血气分析指标良好,即拔除气管插管。无脏器功能不全、无手术部位活动性出血、生命体征平稳后转出重症监护室。

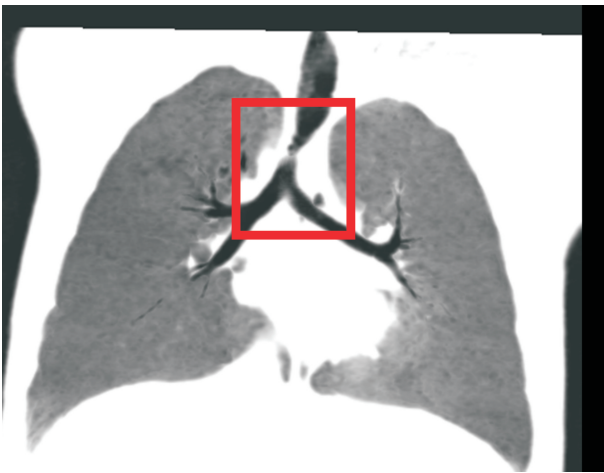
治疗组用药方法:①术中体外循环时预充乌司他丁 20 000 U/kg,术后给予乌司他丁 20 000 U/kg,1 次/d,注射泵给药,持续 3 d。②沐舒坦采用 3+1+7 给药方式,术前 3 d,手术当天及术后 7 d,均采用注射泵给药。用量: < 1 岁,30 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,分 4 次给药;1~2 岁,7.5 mg/次,2 次/d;2~6 岁,7.5 mg/次,3 次/d;6~12 岁,15 mg/次,3 次/d。



A、B:双主动脉弓压迫气管的增强 CT 和三维重建;C:迷走左锁骨下动脉压迫气道,其中 a 为右位主动脉弓,b 为右位降主动脉,c 为迷走左锁骨下动脉,d 为气管;D:肺动脉吊带,其中 a 为升主动脉,b 为肺主动脉,c 为右侧肺动脉,d 为左侧肺动脉,e 为降主动脉。

图 1 血管环压迫气管的胸部增强 CT 及三维重建

Figure 1 Chest CT and three-dimensional reconstruction of tracheal stenosis by vascular rings



注:主气管狭窄。

图 2 胸部平扫 CT

Figure 2 Chest plain CT of tracheal stenosis

1.3 观察指标

比较两组患儿整体治疗效果,包括患儿转归、肺部感染例数、抗生素使用时间、呼吸机辅助时间、多次气管插管患儿例数和 ICU 时间。

手术后入监护室即时动脉血气分析指标包括:患儿动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)和氧合指数、二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)、乳酸值(lactate value, LAC);呼吸功能相关指标包括:入监护室即时 T2(P_{peak});肺部感染指标包括:术后患儿白细胞计数(WBC)、降钙素原(PCT)和 C 反应蛋白(CRP)情况。肺部感染诊断标准^[12]:①痰

培养致病菌阳性,菌落数 > 10⁵;②胸片改变伴发热,WBC 升高或 PCT、CRP 升高;③纤维支气管镜肺泡灌洗培养致病菌阳性培养致病菌阳性;④其他可以临床诊断肺部感染者。

1.4 统计学处理

用 SPSS 20.2 统计软件进行统计处理,计量资料采用 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入监护室时呼吸和氧合功能指标分析

与对照组比较,治疗组患儿 PaO₂ 和氧合指数高,PaCO₂、LAC 低;入监护室即时 P_{peak} 低(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.2 术后肺部感染相关指标比较

全组术后 14 例发生肺部感染患儿经积极治疗后均顺利恢复。手术后两组患儿 WBC、PCT、CRP 指标和肺部感染例数无明显差异(均 $P > 0.05$),见表 3。

2.3 治疗效果

所有心脏手术均顺利完成,全组术后死亡 2 例,两组各 1 例。治疗组死亡 1 例,患儿诊断主动脉缩窄合并 TS,因呼吸循环功能衰竭死亡;对照组 1 例 PA/VSD 合并左主支气管 TS 患儿行根治术后因循环衰竭放弃治疗。与对照组相比,治疗组患儿抗生素使用时间、机械通气时间、ICU 时间较短 ($P < 0.05$);治疗组多次气管插管例数较少(均 $P < 0.05$),见表 4。

表 2 患儿血气及氧合指标分析

Table 2 Early postoperative blood gas and oxygenation indexes

组别	PaO ₂ /mmHg	PaCO ₂ /mmHg	氧合指数	LAC/(mmol · L ⁻¹)	T2(P _{peak})/cmH ₂ O
治疗组(21 例)	177.0 ± 35.8	39.6 ± 7.4	430.2 ± 39.2	0.9 ± 0.7	22.8 ± 7.1
对照组(19 例)	155.9 ± 26.3	44.6 ± 6.3	393.4 ± 38.6	1.5 ± 1.0	28.8 ± 8.6
<i>t</i> 值	2.105	2.289	2.987	2.216	2.42
<i>P</i>	0.042	0.028	0.005	0.033	0.021

表 3 患儿感染相关指标分析

Table 3 Postoperative infection related indexes

 $\bar{X} \pm S$

组别	WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	PCT/($\mu g \cdot L^{-1}$)	CRP/($mg \cdot L^{-1}$)	肺部感染/例(%)
治疗组(21例)	11.2 \pm 4.8	0.34 \pm 0.20	63.5 \pm 18.2	6(28.6)
对照组(19例)	11.5 \pm 4.4	0.39 \pm 0.25	62.3 \pm 20.5	8(42.1)
χ^2/t 值	0.205	0.702	0.196	0.803
<i>P</i> 值	0.838	0.487	0.846	0.370

表 4 患儿术后一般数据比较

Table 4 Early postoperative clinical data

 $\bar{X} \pm S$

组别	机械通气时间/h	ICU 时间/h	抗生素使用时间/d	多次气管插管/例(%)
治疗组(21例)	37.8 \pm 11.1	58.8 \pm 5.1	9.1 \pm 3.3	3(14.3)
对照组(19例)	48.1 \pm 19.8	63.6 \pm 6.8	11.9 \pm 4.8	8(42.1)
χ^2/t 值	2.056	2.541	2.168	3.872
<i>P</i> 值	0.047	0.015	0.037	0.049

2.4 随访情况

全组随访 29 例(72.9%),随访 6~72 个月,平均(35 \pm 14)个月,随访期间无死亡,其中治疗组 16 例(76%),随访时间 6~72 个月;对照组 13 例(68%),随访时间 6~60 个月,其中 1 例 8 个月 VSD 合并 TS 患儿因反复发作性呼吸困难多次住院治疗,至 1 岁 3 个月后有再次住院,其余患儿效果良好。

3 讨论

1892 年首次报道 TS^[13],先心病伴 TS 患者因呼吸道临床表现易被原发的心脏病症状所掩盖,术前诊断率较低,且各医院报道 TS 发病率在 0.15%~42.4%^[14,3],完善术前 CT 检查可提高 TS 的临床诊断率^[15-16]。研究中所有患者术前完善胸部 CT 检查。近年来,随着产前筛查技术普及,先心病患儿的出生率也在逐步降低^[17],但是在云南、贵州、西藏等医疗条件较差的山区,先心病患儿的出生率依然较高。本中心在云南、贵州等地区救治儿童先心病近万例,纳入本研究病例大多数来自偏远山村,此类患者复诊依从性较差^[18]。同时,本研究排除了术前漏诊和行气管成型或支架治疗的 TS 患儿。

肺部管理对于先心病合并 TS 患儿围手术期至关重要,肺部感染一直是此类患儿临床中需要克服的难题^[5,19]。其原因为小儿气管排痰能力较差,且存在心肺循环异常,经围手术期体外循环、麻醉、手术创伤等打击可加重肺相关损伤,导致功能障碍^[20]。沐舒坦能够增加呼吸道黏膜浆液腺的分泌,抑制黏液腺分泌,从而降低痰液的黏稠度。并且沐舒坦可增加肺泡表面活性物质的分泌,促进支气管纤毛的摆动,从而使得痰液容易咳出来,因此沐舒坦常用于临床肺部感染的防治和呼吸状况的改善,特别是婴幼儿或气道发育异常的患者^[6]。乌

司他丁是从人尿中提取的糖蛋白,因其主要作用是能够较好地抑制胰蛋白酶还有各种胰酶的活性,既往多用于胰腺炎的治疗和急性循环衰竭的抢救治疗,同时该药物还具有稳定溶酶体膜及抑制溶酶体酶释放,稳定单核细胞和中性粒细胞膜,抑制心肌抑制因子分泌,改善微循环,并且还能够清除氧自由基及抑制炎症递质释放的作用,因此,在急危重症领域普遍应用^[21],如心外科体外循环手术中用于心脏、肾脏、肝脏等脏器的保护。近年来,有学者报道,乌司他丁可显著改善复杂先心病体外循环后患者氧合指数、肺泡-动脉血氧分压差、吸气平台差、肺静态顺应性等肺功能参数指标,并明显降低血液中炎症因子肿瘤坏死因子(TNF- α)和白细胞介素(IL-6)的水平^[22]。且本中心在儿童先心病围手术期用乌司他丁保护心、肺功能有近 10 年经验^[10]。故将使用沐舒坦联合乌司他丁患儿设为研究治疗组,术后通气相关指标较对照组满意($P < 0.05$),呼吸机辅助通气时间和 ICU 时间缩短($P < 0.05$),但术后两组感染相关指标无差异($P > 0.05$),推测感染原因与心脏畸形复杂程度、手术时间、体外循环时间等关系更加密切。研究中沐舒坦联合乌司他丁虽然改善了术后通气指标,但肺部感染率(35%)依然较高,肺部管理仍需麻醉和 ICU 医生、护理团队共同努力。

本中心对于先心病合并 TS 患儿首选内科保守治疗。相对于外科或支架植入治疗,绝大多数先心病合并 TS 患儿保守治疗可获益更多,1 岁后气管管腔发育较同龄正常儿童呈现“超速增长”现象,9 岁时可达到正常儿童水平^[3-4]。研究中 1 例 8 个月室间隔缺损合并 TS 患儿,术后因反复发作性呼吸困难多次住院治疗,至 1 岁 3 个月后有再次住院,其余患儿效果良好。刘慧等^[3]对 195 例 CHD 合并 CTS 患儿进行多排螺旋 CT 气管重建或纤维

支气管镜检查发现 80.9% 狭窄由外在压迫所致, 90% 以上患儿采用保守治疗效果满意。本研究患儿实施气管外松解压迫的先心病合并 TS 的患者, 如双主动脉弓、右位主动脉弓左侧动脉韧带、迷走锁骨下动脉、肺动脉吊带、血管环等随访治疗效果满意。研究中 1 例 TS 合并主动弓缩窄伴弓发育不良患者, 术前右主支气管 30% 狭窄, 术中采用扩大端端吻合, 上提、下拉主动脉后吻合口张力过大, 继而造成左主支气管受压死亡, 此类患儿本中心建议应充分游离主动脉, 必要时使用肺动脉补片加宽主动脉吻合口^[22]。

综上所述, 心外科 TS 术前确诊率不高, 但绝大多数此类患儿采用不切开气管的保守治疗可获得较满意疗效。先心病合并 TS 患儿围手术期采用乌司他丁联合沐舒坦药物治疗可获得较满意临床疗效, 但本研究中纳入病例数量有限, 矫正心脏手术主刀并非同一人。本研究为单中心回顾性分析, 为此类保守治疗患者提出了治疗方案, 但尚需多中心、大样本随机研究予以证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Parental risk factors associated with congenital heart disease in a Thai population: multivariable analysis [J]. *Asian Biomed*, 2021, 15(6): 267-276.

[2] Yubbu P, Abdul Latiff H, Musa H, et al. Cardiovascular causes of tracheobronchial compression; a decade experience in a Paediatric Congenital Heart Centre [J]. *Cardiol Young*, 2022, 32(3): 374-382.

[3] 刘慧, 刘晓燕. 先天性心脏病合并气道异常患儿的临床分析[J]. *中国循证儿科杂志*, 2015, 10(5): 345-349.

[4] 王旭, 李守军, 段雷雷, 等. 先天性心脏病合并气管狭窄的保守治疗策略[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2012, 12(1): 12-14.

[5] 邸勇, 王葵亮, 曹倩, 等. 保守插管策略在先天性心脏病合并气管狭窄患儿术中的应用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(2): 179-180.

[6] Guo K, Tan Q. Observation on the clinical efficacy of mucosolvan aerosol inhalation combined with intravenous drip in the treatment of neonatal pneumonia[J]. *Clin Med Engin*, 2019, 110: 50.

[7] Zhang R, Ma J, Zheng P, et al. Ulinastatin plus biapenem for severe pneumonia in the elderly and its influence on pulmonary function and inflammatory cytokines[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(5): 5027-5034.

[8] Xi S, Le H, Wu H, et al. The Protection Effect of Uli-

nastatin on Freshwater Instillation-Induced Acute Lung Injury in Rabbits[J]. *Heart*, 2020, 110: 50.

[9] Xiong S, Guo W, Ren Z, et al. Effects and mechanisms of drug-loaded ulinastatin nanoparticles on inflammatory response in sepsis[J]. *Sci Adv Mater*, 2021, 13(3): 481-489.

[10] 于浩, 颜涛, 马涛, 等. 乌司他丁对复杂先天性心脏病患儿体外循环围术期肺保护作用的研究[J]. *广东医学*, 2017, 38(20): 3184-3187.

[11] 王荣品, 梁长虹, 黄美萍, 等. 儿童先天性心脏病伴气管支气管狭窄的多层螺旋 CT 诊断[J]. *中华放射学杂志*, 2010, 44(8): 811-815.

[12] 王红阳, 张庆, 郭纪全. 呼吸内科疾病诊断标准[M]. 北京, 人卫, 2009: 110.

[13] Coln E, Carrasco J, Coln D. Demonstrating relief of cardiac compression with the Nuss minimally invasive repair for pectus excavatum[J]. *J Pediatr Surg*, 2006, 41(4): 683-686; discussion 683-6.

[14] 殷勇, 肖洁, 岳孟源, 等. 先天性心脏病合并气管狭窄的诊治策略[J]. *复旦学报(医学版)*, 2005, 32(2): 159-160.

[15] Hou Q, Gao W, Zhong Y, et al. Diagnostic Accuracy of Three-dimensional Turbo Field Echo Magnetic Resonance Imaging Sequence in Pediatric Tracheobronchial Anomalies with Congenital Heart Disease [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2529.

[16] Green GE, Ohye RG. Diagnosis and management of tracheal anomalies and tracheal stenosis-science direct [J]. *Heart*, 2021, 110: 50.

[17] 黄杏玲, 邓新娥, 王远流, 等. 不同类型胎儿先天性心脏病的产前诊断及预后分析[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(21): 2990-2994.

[18] 孙欣彤, 崔晓霏, 解辉, 等. 山东省单中心肺动脉高压患者社会支持情况与诊疗依从性调查研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(2): 146-151.

[19] 向军, 何玲, 舒凯森, 等. 儿童先天性心脏病术后低心排综合征的危险因素分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(6): 554-558.

[20] 陈小莉, 魏利娟, 郭仲辉, 等. 压力控制容量保证用于婴幼儿先天性心脏病术中肺保护性通气的效果[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(4): 470-474.

[21] 王志岭, 王洁. 乌司他丁灌注对先天性心脏病患者体外循环后肺功能、炎症因子的影响[J]. *临床研究*, 2020, 28(6): 29-30.

[22] 蔡治祥, 王显悦, 颜涛, 等. 自体肺动脉补片和扩大端端/端侧术矫治婴幼儿主动脉缩窄疗效分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(8): 797-802.

(收稿日期: 2022-02-16)