临床研究 文章编号:0253-3626(2009)01-0331-04

大动脉转位并室间隔完整患儿的术前治疗策略

吴晓云[1], 田 杰[1], Nick Archer[2]

(1.重庆医科大学附属儿童医院心血管内科,重庆 400014;2.牛津儿童医院小儿心内科,牛津 OX3 9DU)

【摘 要】目的:探讨大动脉转位并室间隔完整(Transposition of the great rteries-intactventriculon septum,TGA-IVS)患儿的术前诊治。方法:收集 28 例确诊为 TGA-IVS 病例的完整临床资料,分析患儿的主要临床表现,确诊依据,术前治疗方案,术前死亡率、并发症等相关资料。结果:本组病例男 19 例,女 9 例,平均妊娠年龄 38+4 周,平均产重 3.244 kg。产前诊断 7 例(25%),产后诊断 21 例(75%),产后平均确诊年龄为 45 h,均不伴有染色体异常及心外畸形。所有患儿均以紫绀为最突出和首要的临床表现。一旦经超声心动图检查确诊或高度疑诊,立即给予前列腺素 E_2(PGE_2)持续滴注,其中 25 例(89%)有效的维持了动脉导管的开放,并于确诊后成功施行了球囊房间隔造口术(BAS),BAS 时患儿的平均年龄为 21 h,平均血氧浓度从 BAS 前的 (56±26)% 提高至 BAS 后的 (82±19)%($P<0.05$),术前死亡及严重并发症各 1 例(3.5%),其中 9 例(32%)病情稳定的患儿回家观察,等待手术。结论:本组病例术前 100%采用了 PGE_2 及 BAS 治疗,其应用安全、有效,能显著提高血氧浓度,降低术前并发症及死亡率,及时挽救患儿的生命,为进一步手术治疗的宝贵时机。

【关键词】先天性心脏病;大动脉转位;球囊房间隔造口术;前列腺素

【中国图书分类法分类号】R541.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-09-22

作者介绍:吴晓云(1966-),女,副教授,博士,
研究方向:儿童先天性心脏病的基础及临床研究。

基金项目:国家留学基金委"西部地区人才培养特别项目"
(留金出[2004]3050 号)资助。

本身对人体无毒性和免疫抑制作用。因此,脂质体在许多疾病,尤其在癌症治疗中显示出明显的优越性。

脂质体给药系统的有效性在于其可使抗肿瘤药物用量大大增加而不增加药物的毒副作用,其通过肿瘤组织特有的生理特性——通透性增强与滞留效应(Enhanced permeability and retention effect,EPR)可增加肿瘤组织与肿瘤细胞内药物的浓度,故与游离药物相比,脂质体包载药物时可增加药物的细胞毒性。本文将 DOX 制成脂质体剂型,提高了对细胞的有效杀伤能力。而相较于游离 DOX,脂质体剂型则有一定的逆转作用。

MDR 发生的机制与多种蛋白的表达和代谢有关:MDR 外排泵(p-glyco-protein,P-gp)、MDR 相关蛋白(Multidrug resistance-associated proteins,MRP1)以及拓扑异构酶等。其中,P-gp 介导的 MDR 在肿瘤的耐药形成中具有重要作用,被称为经典的 MDR。

脂质体包载抗肿瘤药物逆转 MDR 的假设机理目前包括脂质体直接与 P-gp 相互作用。中性磷脂酸如卵磷脂(PE)和磷脂酰乙醇胺(PC)等是多种脂质体的主要的组成成分,被认为是 P-gp 的作用底物,可与药物竞争 P-gp 结合位点。例如含 PC 和 PE 的脂质体使药物的内吞增加且增加 MDR 细胞的细胞毒性,这一现象不但发生在脂质体包载药物而且也发生在空白脂质体与药物的混合物,表明脂质体与细胞发生直接作用[5]。

参 考 文 献

[1] 于冬青,易永芳.肿瘤多药耐药研究进展[J].中华实用医学,2001,3(12):26-29.

[2] 柯爱武,李 羲.脂质体逆转肿瘤多药耐药研究进展[J].国外医学:预防.诊断.治疗用生物制品分册,2005,28(2):75-79.

[3] Grant G J,Baronholz Y,Bolotin E M,et al. A novel liposomal bupivacaine formulation to produce ultralong-acting analgesia[J]. Anesthesiolongy,2004,101(1):133-137.

[4] Wang J,Goh B,Lu W,et al. In vitro cytotoxicity of stealth liposomes co-encapsulating doxorubicin and verapamil on doxorubicin-resistant tumor cells[J]. Biol Pharm Bull,2005,28(5):822-828.

[5] Lo Y L. Phospholipids as muhidrug resistance modulators of the transport of epirubicin in human intestinal epithelial Caco-2 cell layers and everted gut sacs of rats[J]. Biochem Pharmacol,2000,60(9):1381-1390.

(责任编辑:关蕴良)

Preoperative management strategy for patients with transposition of the great arteries and intact ventricular septum

WU Xiao-yun, et al

(*Department of Pediatric Cardiology, the Children's Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】 *Objective*: To assess the preoperative management strategy for patients with transposition of the great arteries and intact ventricular septum(TGA-IVS). *Methods*: Twenty eight patients with TGA-IVS were reviewed. We analyzed their clinical characteristics, method of diagnosis, preoperative management and outcome, mortality rate and the complication incidence before surgery. ***Results***: There were 19 boys and 9 girls in this group, with the mean gestational age of 38^{+4} weeks and birth weight of 3.244 kg. 7 cases (25%) were prenatal diagnosis, while the remaining 21 cases were postnatal diagnosis at the mean age of 45 hours. The karyotype was normal in those tested and no extracardiac anomalies were found. Cyanosis was the most common and critical characterization been noticed. Diagnosis generally could be confirmed by echocardiography. All patients received prostaglandin E_2 (PGE_2) infusion once highly suspected of or confirmed with TGA-IVS, 25 of whom (89%) effectively maintained the patency of the ductus arteriosus preoperatively and was stopped PGE_2 after Balloon atrial septostomy(BAS). BAS was performed successfully in all cases at the mean age of 21 hours, as judged by oxygen saturation increased from (56 ± 26)% before BAS to (82 ± 19)% after BAS($P<0.05$). Both preoperative mortality and serious morbidity were 3.5%. Nine patients (32%) went home during BAS and surgery. *Conclusions*: All cases in our group managed with PGE_2 and BAS preoperatively, which proves to be safe and effective, may dramatically improve in oxygenation, reduce preoperative mortality and morbidity, support life until definitive surgery can be performed.

【Key Words】 Congenital heart defects; Transposition of great vessels; Balloon atrial septostomy; Prostaglandin

大动脉转位(Transposition of the great arteries, TGA)是新生儿期最常见的严重威胁生命的紫绀型先天性心脏畸形,约占所有先天性心脏病的 9.9%,其中约 50%~70%并室间隔完整(Intact ventricular septum, IVS)[1]。自 1950 年首次施行 Blalock-Hanlon 房间隔切口术进行故息治疗以来,经过 70 年代的Mustard 及 Senning 心房调转术实行大血管的生理连接,到 80 年代的动脉调转术(Arterial switch operation, ASO)进行解剖和功能的矫治,该病的愈后发生了显著的变化。相关临床研究表明,ASO 手术施行的时间及术前的心功能状况是决定手术成败及术后并发症的关键因素,如何提高术前诊断和处理水平成为关系到 TGA-IVS 患儿愈后的重要环节。作者利用在英国牛津儿童医院访问学习的机会,收集了该院自 2000 年 1 月至 2007 年 5 月共 28 例 TGA-IVS 的临床资料,总结其术前的诊治经验成文发表,以供借鉴和提高。

1 资料和方法

1.1 资料

收集 2000 年 1 月 ~2007 年 5 月在英国牛津儿童医院确诊为 TGA-IVS 病例的完整临床资料共 28 例。

1.2 方法

分析 TGA-IVS 患儿的病史特点,主要临床表现,确诊依据,术前治疗方案,术前死亡率、并发症及转归等相关数据和资料。

1.3 统计学处理

采用 SPSS11.5 统计学分析软件分析。需统计学分析的数据以均数 ± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用均数比较的方差分析,$\alpha=0.05$ 为差异有统计学意义的标准。

2 结 果

2.1 病史特点

本组 28 例确诊为 TGA-IVS 的患儿,其中男 19 例,女 9 例,男女比例为 2.1:1,均不伴有染色体异常及心外畸形;出生时的平均妊娠年龄为 38^{+4} 周(34^{+5}~41^{+3} 周),平均产重 3.244 kg(1.905~4.440 kg);其中产前诊断 7 例(25%),均为母孕期 20 周的常规产前胎儿超声初诊, 生后随即确诊; 产后诊断 21 例(75%),平均确诊年龄为 45 h(1 h~16 d)。

2.2 临床表现

所有患儿均以紫绀为最突出和首要的临床表现,血氧浓度明显降低,平均血氧浓度为 56%(30%~80%),不能通过吸氧纠正。其中 9 例于出生时即出现青紫,Apgar 评分下降,8 例伴有明显的代谢性酸

中毒，所有病例均有不同程度的气促、喂养困难、循环不良等表现。

2.3 确诊依据

依靠超声心动图检查确诊。通常采用剑下或心尖的双室流出道切面、胸骨旁左室长轴切面及大动脉短轴切面的探查结果进行判断。同时还需评价卵圆孔/房间隔缺损的大小、动脉导管的开放程度和血液的分流情况，明确有无左、右室流出道狭窄，左、右肺动脉分支狭窄，左、右冠状动脉的起源和走行异常，以及主动脉缩窄或主动脉弓离断。

2.4 前列腺素的应用

所有病例一旦高度疑诊或确诊，均立即给予前列腺素（Prostaglandins，PG）以保持动脉导管的开放，剂量应结合体肺循环间的分流程度、血氧浓度、周围循环的情况确定。本组病例采用 PGE_2 从 5 ng/(kg·min)开始持续静脉滴注，可逐渐调整剂量至 20 ng/(kg·min)。其中，1 例患儿应用 PGE_2 最大剂量至 40 ng/(kg·min)，因出现严重的心动过缓停药；5 例出现发热、呼吸暂停或心率下降等并发症，经调整剂量和对症处理后缓解。共 25 例(89%)在用药期间有效的维持了动脉导管的开放，并于球囊房间隔造口术（Balloon atrial septostomy，BAS）后逐渐减量停药，2 例患儿因持续循环灌注不良、严重紫绀及低血氧用药至 ASO 术前。

2.5 球囊房间隔造口术

本组所有病例均于确诊后施行了 BAS，手术时患儿的平均年龄为 21 h(2 h~6 d)。其中，25 例在监护室床旁经胸超声引导下应用 Rashkind 或 Miller 球囊房间隔造口导管经脐静脉行 BAS(见图 1~3)，其余 3 例脐静脉已闭锁的患儿在心导管室经 X 线透视引导下应用球囊扩张导管经右侧股静脉行 BAS。超声心动图显示 BAS 后房间隔缺损的大小为 4~6 mm，左心房向右心房血液分流通畅，平均血氧浓度从 BAS 前的(56±26)% 提高至 BAS 后的(82±19)%，经统计学分析表明差异具有显著性($P<0.05$)。紫绀及循环灌注不良明显缓解，术中及术后未出现并发症。

2.6 术前死亡率、并发症及转归

本组病例术前死亡 1 例(3.5%)，该患儿在生后 16 d 确诊 TGA-IVS，虽经过积极抢救，仍于 20 d 时死于多器官功能衰竭。1 例于生后 6 d 确诊的患儿并发脑栓，急诊手术后存活。术前并发酸中毒、低血糖或感染的患儿经对症处理后好转，留院监测等待手术。9 例(32%)经 PGE_2 及 BAS 治疗后生命体征及血氧浓度稳定、喂养顺利的患儿回家观察，等待手术。本组 28 例均采用 ASO 术式进行了解剖矫治，平均手术年龄为 15 d(6~30 d)，术后死亡 1 例，手术成功率为 96.4%。经 1 月至 7 年的术后随访，除 1 例并发中度的左、右肺动脉狭窄外，未发生如冠状动脉异常等严重并发症。

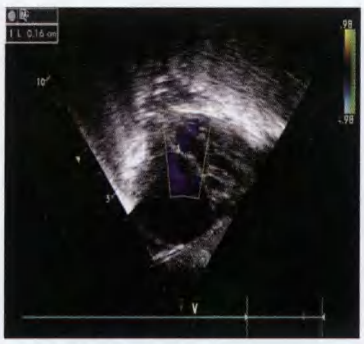


图 1 经胸超声显示 BAS 前的小型卵圆孔，左心房向右心房分流受限



图 2 经胸超声显示 BAS 时球囊经卵圆孔自左心房通过房间隔到右心房



图 3 经胸超声显示 BAS 后的房间隔缺损，左心房向右心房分流通畅

3 讨 论

自 1793 年英国医生 Baillie 首次描述 TGA 以来，有关其发生机制的假设理论不断的被各国学者提出，但至今均未被证实。TGA-IVS 的病理特征为胚胎心脏发育时大动脉解剖关系错位并室间隔完整，由于胎儿循环期动脉导管及卵圆孔的开放，这种解剖畸形的发生对胎儿的血供及生长发育影响不明显。而出生后随着肺循环的建立、动脉导管及卵圆孔相继关闭，血液循环途径迅速变换，这种解剖畸形的存在导致了体、肺循环成为两个独立的循环，既肺循环的含氧血经左心至肺动脉后仍回到肺循环，而体循环的低氧血经右心至主动脉后仍回到

体循环,体、肺循环间血流不能进行有效交换,造成机体严重缺氧。这类患儿的存活必须依赖于心房水平或大血管水平的血液交流,既动脉导管依赖型的先天性心脏病,必须及早诊断并应用 PGE 保持动脉导管开放,同时通过 BAS 增加心房水平的血液交流以最大限度地缓解机体的缺氧和低灌注,特别是 PaO_2<25 mmHg 及 pH<7.15 的患儿需要立即行 BAS。

本组病例术前 100%采用了 PGE_2 及 BAS 治疗,术前死亡率及严重并发症仅为 3.5%,显示 PGE_2 及 BAS 的术前应用安全、有效,能显著提高血氧浓度,缓解紫绀及循环灌注不良,降低术前并发症及死亡率,效果明显优于单独应用 PGE_2 或 BAS 治疗的病例[2,3]。特别值得提出的是,有 32%的病例经 PGE_2 及 BAS 积极处理后能保持稳定的生命体征及血氧浓度,喂养顺利,术前不再需要特殊的药物治疗及监护,可回家观察并等待手术,为部分地区的患儿转往具备 ASO 手术能力的心血管中心进一步治疗提供了宝贵的时机。

国内外文献报道均显示,TGA 患儿除≥50%合并 IVS 外还常伴室间隔缺损/和肺动脉狭窄等畸形,但极少伴有心外的其他畸形及染色体异常,且在胎儿期多发育正常,不易流产。而出生后迅速发展为严重威胁患儿生命的紫绀型心脏疾病,需要非常及时的诊断和处理来挽救生命。目前,该病的产前诊断在发达国家已普遍开展,其超声心动图的诊断标准已较完善,通过超声心动图探测胎儿心脏的标准四腔心切面及大动脉长轴切面在妊娠 20 周左右即可准确判断[4]。本组病例有 25%为母孕期 20 周的常规产前超声检查初诊,均于生后通过超声心动图检查得以确诊。Damien Bonnet[5]等报道 TGA 的产前诊断可显著降低该病在新生儿期的并发症及死亡率,并可通过测定胎儿期动脉导管及卵圆孔的血流情况预测患儿新生儿期临床表现的严重程度,其特异性达 84%,敏感性达 54%,能帮助临床医生更好地掌握治疗的时机和策略。

目前,国外大多数心血管中心均采用 ASO 作为 TGA-IVS 的常规术式,术后死亡率已≤2%,再手术率为 0.5%~5.8%,主动脉瓣反流、右室流出道梗阻、左右肺动脉分支狭窄及冠状动脉梗阻等近期及远期并发症少见[6,7]。以往绝大多数文献报道认为 TGA-IVS 患儿的最佳 ASO 手术时期为新生儿阶段,超过该年龄的患儿术前可并发肺动脉高压及术后左心功能不全,影响手术效果,建议实行分期纠治,即先行肺动脉环缩术以减少肺血流、锻炼左心功能,然后再行解剖矫治。Nicholas Kang 等[8]新近报道 TGA-IVS 患儿的 ASO 手术时期可延长到 2 月,大年龄组(3 周~2 月)术后左心功能良好,死亡率和住院时间与小年龄组(≤3 周)无明显差异,还能避免由于分期纠治而施行的肺动脉环缩术所致的相关并发症。为由于各种原因延误了诊断或无条件在新生儿期施行 ASO 手术的病例争取时机进行一次性解剖矫治手术提供了依据。

综上所述,TGA-IVS 患儿产前及产后的超声心动图诊断技术,生后应用 PGE2 及 BAS 成功地挽救生命,以及 ASO 手术的不断完善,是近代医学技术迅猛发展、造福患者的成功典范,为进一步拓展和提高先天性心脏畸形的诊治水平提供了优良的模式。

(致谢:衷心感谢英国牛津儿童医院心脏中心 Dr Nicky Manning、Dr Neil Wilson、Dr Philip Roberts 在本文的病例收集及撰写过程中给予的支持和帮助)

参 考 文 献

[1] Sarris G, Chatzis A, Giannopoulos N, et al. The arterial switch operation in Europe for transposition of the great arteries: A multi-institutional study from the European congenital heart surgeons association[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 132 (3): 633-639.

[2] Dinarevic S, Maksic H, Haznadar M. Saturation with oxygen for ductal dependent congenital heart diseases before and after the prostaglandin therapy[J]. Bosn J Basic Med, 2005, 5 (1): 14-18.

[3] Tapson V. Atrial septostomy: why we still need it[J]. Chest, 2007, 131 (4): 947-948.

[4] Benacerraf B R. Sonographic detection of fetal anomalies of the aortic and pulmonary arteries: values of four-chamber view vs direct images[J]. Am J Roentgenol, 1994, 163 (6): 1483-1489.

[5] Bonnet D, Coltri A, Butera G, et al. Morbidity and mortality detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal[J]. Circulation, 1999, 99 (7): 916-918.

[6] Dibardino D J, Allison A E, Vaughn W K, et al. Current expectations for newborns undergoing the arterial switch operation[J]. Annals of Surgery, 2004, 239 (5): 588-596.

[7] Losay J, Touchot A, Serraf A, et al. Late outcome after arterial switch operation for transposition of the great arteries[J]. Circulation, 2001, 104 (12): 121-126.

[8] Kang N, Marc R, Elliott M, et al. Extending the boundaries of the primary arterial switch operation in patients with transposition of the great arteries and intact ventricular septum[J]. Circulation, 2004, 110 (11): 123-127.

(责任编辑:冉明会)