

## 新生儿外科专题

## 先天性膈疝患儿术后肺功能评估及影响因素分析

王雪瑶<sup>1</sup>, 潘伟华<sup>1</sup>, 王伟鹏<sup>1</sup>, 刘全华<sup>2</sup>, 谢伟<sup>3</sup>, 王磊<sup>4</sup>, 王俊<sup>1</sup>

1. 上海交通大学医学院附属新华医院儿外科, 上海 200092; 2. 上海交通大学医学院附属新华医院呼吸内科, 上海 200092; 3. 上海交通大学医学院附属新华医院儿危急重症医学科, 上海 200092; 4. 上海交通大学医学院附属新华医院产科, 上海 200092

**[摘要]** **目的**·分析先天性膈疝(congenital diaphragmatic hernia, CDH)患儿术后肺功能状态, 探讨影响肺功能恢复的相关因素。**方法**·回顾性分析2016年11月—2020年11月在上海交通大学医学院附属新华医院儿外科门诊进行随访并行儿童肺功能检查的CDH患儿。对患儿肺功能检查结果按通气功能障碍类型分为限制组、阻塞组、混合组和正常组, 分析各组在患儿是否为产前诊断、诊断孕周、观察/期望肺头比(observed/expected lung-to-head ratio, O/E LHR)、出生体重、出生后1 min Apgar评分、疝侧、肝脏是否疝入、术中是否应用补片、呼吸机使用时间、住院天数、检查月龄和术后随访时间方面的差异。分析诊断孕周是否小于25周、肝脏是否疝入、术中是否应用补片对每千克体重潮气量(tidal volume per kg of body weight, TV/kg)、50%剩余潮气量时的潮气呼气流速(tidal expiratory flow 50% remaining tidal volume, TEF50%)等首次肺功能检查指标的影响。分析CDH术后随访患儿首次和末次肺功能检查指标的差异。**结果**·共有42例患儿纳入分析, 16例患儿行1次检查, 26例行2次及以上检查, 共行96次肺功能检查。限制组(6次)、阻塞组(68次)、混合组(9次)、正常组(13次)患儿在检查时月龄和术后随访时间的差异有统计学意义( $P=0.004$ ,  $P=0.002$ )。<25周诊断组患儿的TV/kg和TEF50%较≥25周诊断组低( $P=0.022$ ,  $P=0.043$ ), 肝脏疝入组患儿的TEF75%和TEF50%较非肝脏疝入组低(均 $P=0.040$ ), 使用补片组患儿的TEF50%和TEF25%较未使用补片组低( $P=0.034$ ,  $P=0.020$ )。O/E LHR越高, 达峰时间比、达峰容积比越高( $r=0.393$ ,  $P=0.005$ ;  $r=0.324$ ,  $P=0.023$ ); 呼吸机使用时间越少, 达峰时间比、达峰容积比越高( $r=-0.377$ ,  $P=0.000$ ;  $r=-0.314$ ,  $P=0.002$ )。术后1个月内, 阻塞性通气功能障碍6次(46.2%); 术后3个月后, 阻塞性通气功能障碍为49次(77.8%)。在接受多次肺功能检查的患儿中, 随着随访时间延长, 其末次检查的TV/kg、TEF75%、TEF50%、TEF25%较首次肺功能检查时有所增加( $P=0.001$ ,  $P=0.003$ ,  $P=0.001$ ,  $P=0.000$ ), 呼吸频率减少( $P=0.010$ )。**结论**·孕25周前诊断、肝脏疝入及术中应用补片的CDH患儿, 术后潮气呼吸肺功能更差。术后早、晚期通气功能障碍均主要表现为阻塞性。随着随访时间的推移, CDH患儿肺功能有所改善。**[关键词]** 先天性膈疝; 肺功能; 随访; 预测因素**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.09.006 **[中图分类号]** R726 **[文献标志码]** A

## Evaluation of postoperative pulmonary function in children with congenital diaphragmatic hernia and analysis of influencing factors

WANG Xue-yao<sup>1</sup>, PAN Wei-hua<sup>1</sup>, WANG Wei-peng<sup>1</sup>, LIU Quan-hua<sup>2</sup>, XIE Wei<sup>3</sup>, WANG Lei<sup>4</sup>, WANG Jun<sup>1</sup>

1. Department of Pediatric Surgery, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 2. Department of Pediatric Respiration, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 3. Department of Pediatric Surgery Intensive Care Unit, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 4. Department of Obstetrics, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

**[Abstract]** **Objective**·To analyze the postoperative pulmonary function of children with congenital diaphragmatic hernia (CDH) and explore the related factors affecting the recovery of pulmonary function. **Methods**·The medical data of children with CDH who were treated in the Department of Pediatric Surgery, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, and underwent infant pulmonary function test (IPFT) from November 2016 to November 2020 were retrospectively reviewed. According to the type of ventilatory dysfunction in the examination, the children were divided into restrictive group, obstructive group, mixed group and healthy group. The differences in prenatal diagnosis, diagnostic gestational week, observed/expected lung-to-head ratio (O/E LHR), birth weight, 1 min Apgar score, hernia side, liver-up, use of patch during operation, duration of mechanical ventilation, length of hospital stay, month age at the time of IPFT and postoperative follow-up time in each group were analyzed. The pulmonary function results of the first-time test were analyzed in the diagnosis of whether the gestational age was less than 25 weeks, whether there was a liver-up and whether the patch was used during the operation. The difference between the results of the first and last test was analyzed. **Results**·Forty-two children were included in the analysis. A total of 96 tests were conducted in patients. Sixteen cases underwent IPFT once, and 26 cases had 2 or more tests. There were significant differences in month age at the time of IPFT and postoperative follow-up time among the restrictive ( $n=6$ ), obstructive ( $n=68$ ), mixed ( $n=9$ )**[作者简介]** 王雪瑶(1995—), 女, 硕士生; 电子信箱: wangxueyao95@126.com。**[通信作者]** 王俊, 电子信箱: wangjun@xinhua.com.cn。**[Corresponding Author]** WANG Jun, E-mail: wangjun@xinhua.com.cn.

and healthy ( $n=13$ ) groups ( $P=0.004$ ,  $P=0.002$ ). Overall, the tidal volume per kg of body weight (TV/kg), and tidal expiratory flow 50% remaining tidal volume (TEF50%) in children with diagnosis of gestational age less than 25 weeks were lower ( $P=0.022$ ,  $P=0.043$ ), TEF75% and TEF50% in children with liver-up were lower (both  $P=0.040$ ), and TEF50% and TEF25% in children with use of patch during operation were lower ( $P=0.034$ ,  $P=0.020$ ). The higher the O/E LHR, the higher the ratio of time to peak tidal expiratory flow to total expiratory time (TPEF/TE) and the ratio of volume at peak tidal expiratory flow to expiratory tidal volume (VPEF/VE) ( $r=0.393$ ,  $P=0.005$ ;  $r=0.324$ ,  $P=0.023$ ). The less the duration of mechanical ventilation, the higher the TPEF/TE and VPEF/VE ( $r=-0.377$ ,  $P=0.000$ ;  $r=-0.314$ ,  $P=0.002$ ). Within 1 month after operation, obstructive ventilatory dysfunction occurred 6 times (46.2%), and obstructive ventilatory dysfunction was found 49 times (77.8%) 3 months after operation. In patients who received IPFT twice or more, with the increase of follow-up time, TV/kg, TEF75%, TEF50% and TEF25% in the last IPFT were higher than those in the first test ( $P=0.001$ ,  $P=0.003$ ,  $P=0.001$ ,  $P=0.000$ ), and the respiratory rate decreased ( $P=0.010$ ). **Conclusion** The tidal respiratory function of CDH children diagnosed before the first 25 weeks of pregnancy, with liver-up and intraoperative patch use is even worse. The main manifestation of early and late postoperative ventilatory dysfunction is obstruction. With the passage of time of postoperative follow-up, the pulmonary function of children with CDH is improved.

**[Key words]** congenital diaphragmatic hernia (CDH); pulmonary function; follow-up; predictive factor

先天性膈疝 (congenital diaphragmatic hernia, CDH) 是一种先天性膈肌缺损, 即由腹腔器官通过先天缺损的膈肌疝入胸腔, 导致一系列病理生理变化。在世界范围内, 大约每 10 000 名活产儿中就有 2.6 名发生 CDH<sup>[1]</sup>。手术修补缺损的膈肌是治愈 CDH 的唯一手段。随着围生期诊治技术的不断进步, 病死率已从过去的 50%~60% 下降至 20%~40%<sup>[2]</sup>, 但严重 CDH 患儿存活率的提高也导致了肺部、胃肠道和神经系统长期并发症发病率的增加<sup>[3-4]</sup>。

CDH 的病理生理机制涉及不同程度的肺发育不良和肺动脉高压, 而肺发育不良致持续性气流阻塞、治疗期间机械通气所致医源性肺损伤可能是导致 CDH 患儿死亡的重要因素, 也是影响存活患儿慢性肺部疾病发生和呼吸功能受损的主要因素<sup>[5-6]</sup>。目前, 国际上研究多集中于术后长期肺功能随访方面, 对于术后近期肺部并发症的研究较少。筛选出术后需要进行早期肺部强化治疗的患儿对于帮助患儿术后肺功能的恢复有重要意义<sup>[7]</sup>。本研究通过对 CDH 存活患儿进行术后肺功能动态检查, 深入了解、评估术后肺功能的受损状态, 并分析影响术后肺功能的相关因素。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

对 2016 年 11 月—2020 年 11 月在上海交通大学医学院附属新华医院儿外科门诊随访的 CDH 术后患儿进行单中心回顾性研究。

纳入标准: ①在我院行手术治疗, 并痊愈出院。②在儿外科门诊随访, 并于我院成功进行肺功能检查。排除标准: ①在儿外科门诊随访但未于我院行手术治疗。②失访或未能按照要求完成肺功能检查。③因复发而再次行膈肌修补手术。④有严重的心肺畸形。

资料收集已获得监护人知情同意并签署知情同意书, 已通过上海交通大学医学院附属新华医院医学伦理, 批

件号: XHEC-D-2021-074。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 肺功能试验** 使用德国 JEAGER 公司生产的 Master Screen 肺功能仪, 采用潮气呼吸流速容量环检测。检查前记录患儿性别、出生日期、检查日期、身高、体质量等基本信息。患儿常规口服 10% 水合氯醛 (给药剂量为 0.5 mL/kg, 婴幼儿 1 次剂量不超过 1 g), 待其平静入睡后开始测试。受试者仰卧于床上, 头部稍向后仰, 在平静呼吸的状态下罩住口鼻, 用示指和中指压住两侧鼻翼, 确保硅橡胶面罩不漏气。每人平均测试 5 次, 每次记录 20 次潮气呼吸。获得潮气呼吸状态下的流速-容量曲线及其衍生参数, 系统自动取平均值作为肺功能检查指标的结果。

受试患儿在麻醉镇静时, 可能存在发生不良反应的风险, 常表现为呼吸暂停或呼吸困难、面色青紫、嗜睡等。尤其是对于复杂性先天性心脏病、严重营养不良、气道狭窄等疾病的患儿, 其出现严重不良反应的概率较大。本研究遵循严格的安全管理和监护流程: ①于开具镇定药物处方时对患儿进行详细评估, 排除有严重心肺疾病等禁忌证的患儿。②于镇静室配备必要的抢救设备, 如抢救车、氧气、负压吸引器、血氧饱和度监测仪等。③配备经验丰富的医护人员负责患儿的给药指导和镇静后监护观察, 对检查完毕的患儿监测其生命体征, 待患儿 Steward 苏醒评分 >4 分, 方可允许其离开。

相关参数包括: 每千克体质量潮气量 (tidal volume per kg of body weight, TV/kg), 呼吸频率 (respiratory rate, RR), 吸气时间, 呼气时间, 吸呼气时间比 (inspiratory to expiratory ratio, I/E ratio), 达峰时间比 (ratio of time to peak tidal expiratory flow to total expiratory time, TPEF/TE), 达峰容积比 (ratio of volume at peak tidal expiratory flow to expiratory tidal volume, VPEF/VE), 75% 剩余潮气量时的潮气呼气流量 (tidal

expiratory flow 75% remaining tidal volume, TEF75%)、TEF50%、TEF25%。定义TPEF/TE、VPEF/TE值在28%~55%为正常范围,小于该范围为阻塞性通气功能障碍;TV/kg在6~10 mL/kg为正常值,小于该范围为限制性通气功能障碍;同时有阻塞性和限制性通气功能障碍表现的异常,则归类为混合性通气功能障碍。

**1.2.2 资料收集** 回顾性收集:①产前数据。包括是否为产前诊断、诊断孕周、观察到的肺头比[lung-to-head ratio, LHR;即超声测量的健侧肺面积(心脏四腔观水平)与头围的比率]与期望LHR的比值(observed/expected LHR, O/E LHR;用Jane法<sup>[8]</sup>在<https://www.perinatology.com>网站计算得出)。②围产期数据。包括性别、分娩孕周、出生体质量、出生后1 min Apgar评分。③手术数据。包括疝侧、肝脏是否疝入、术中是否应用补片。④住院期间的数据。包括呼吸机使用时间、吸氧时间、住院总时长。

**1.2.3 随访** 患儿家属均被告知应于术后1个月内和术后3、6、9、12、18、24个月,以及之后每年1次进行随访,并询问术后是否出现呼吸系统症状,有无术后并发症发生(包括胃食管反流、漏斗胸、肺炎等)。每次随访时均要求行肺功能检查,以纵向了解患儿肺功能恢复情况。随访期间,患儿均被告知需采取合适的康复训练(采取适时的俯卧位、适当的哭闹刺激和扩胸运动等锻炼)、对症治疗(如雾化吸入、吸痰等)和培养环境隔离意识等。

### 1.3 统计学方法

使用IBM SPSS 26.0软件进行统计分析。对定量资料进行正态性检验:若符合正态分布,则采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析;若不符合正态分布,则采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,2组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis检验。定性资料以频数(百分比)表示,2组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。相关性分析如满足双变量正态分布采用Pearson相关性分析,反之采用Spearman分析,并给出相应的相关系数( $r$ )与 $P$ 值。采用配对样本 $t$ 检验分析患儿术后肺功能随时间恢复情况。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本人口学参数及临床特征

2016年11月—2020年11月期间,共有61名于我科门诊随访并行肺功能检查的患儿,排除外院手术5例,肺

功能资料不完整1例,外院首次手术、我院膈疝复发行二次手术7例,合并心脏畸形3例,外院行肺功能检查3例,共42例患儿纳入研究。其中男性21例,女性21例;产前明确诊断39例,占比92.9%;左侧膈疝36例,右侧膈疝6例;术中证实肝脏疝入7例,占比31.8%(术中明确疝入脏器类型为22例);术中应用补片5例,占比11.9%。平均呼吸机使用天数为 $(9.1 \pm 7.8)$  d,需要氧气补充的中位天数为3.0(2.0, 6.0) d。中位随访月龄为6.4(2.9, 14.5)个月,中位术后随访月龄为6.0(2.5, 14.0)个月。

16例患者行1次肺功能检查,26例患者接受了 $\geq 2$ 次的检查(2次检查12例,3次检查9例,4次检查1例,5次检查1例,6次检查1例,7次检查2例),总检查次数为96次。

### 2.2 肺功能检查结果的影响因素分析及术后恢复情况分析

**2.2.1 影响患儿肺功能结果类型的临床因素** 96次肺功能检查中,行1次检查与行 $\geq 2$ 次检查的患儿在各项临床特征方面的差异无统计学意义。因此,对所有肺功能检查结果按肺功能检查意见分组。其中表现为限制性、阻塞性通气功能障碍的为限制组、阻塞组,2种异常类型均有的为混合组,通气功能正常的为正常组,分别有6、68、9、13次。各组之间针对相应的临床特征进行统计分析,结果(表1)显示,限制组、阻塞组、混合组、正常组各组在是否为产前诊断、诊断孕周、O/E LHR、出生体质量、出生后1 min Apgar评分、疝侧、肝脏疝入情况、补片使用、呼吸机使用时间、住院时间方面差异均无统计学意义,而在检查时月龄和术后随访时间之间的差异有统计学意义( $P=0.004$ ,  $P=0.002$ )。

**2.2.2 影响术后第1次随访肺功能参数的临床因素** 按诊断孕周分为 $<25$ 周诊断组和 $\geq 25$ 周诊断组,按术中发现肝脏是否在胸腔内分为肝脏疝入组和非肝脏疝入组,按术中是否使用补片分为使用补片组和未使用补片组,分别对第1次检查的肺功能结果指标进行组间差异性分析。随访患儿的第1次肺功能检查中( $n=42$ ), $<25$ 周诊断组的TV/kg、TEF50%更低,差异有统计学意义( $P=0.022$ ,  $P=0.043$ );肝脏疝入组的TEF75%、TEF50%更低,差异有统计学意义(均 $P=0.040$ );术中应用补片组的TEF50%、TEF25%更低,差异有统计学意义( $P=0.034$ ,  $P=0.020$ )(表2)。

**2.2.3 与TPEF/TE、VPEF/VE相关的临床因素** 对O/E LHR、诊断孕周、呼吸机使用时间与TPEF/TE、VPEF/VE之间进行相关性分析,发现O/E LHR与TPEF/TE、VPEF/VE之间存在正相关性( $r=0.393$ ,  $P=0.005$ ;  $r=0.324$ ,  $P=0.023$ ),呼吸机使用时间与TPEF/TE、VPEF/

表 1 肺功能检查结果分组的临床特点对比

Tab 1 Comparison of clinical characteristics among pulmonary function test groups

Item	Restrictive group (n=6)	Obstructive group (n=68)	Mixed group (n=9)	Healthy group (n=13)	P value
Prenatal diagnosis/n(%)	6 (100.0)	60 (88.2)	9 (100.0)	12 (92.3)	0.913
Gestational week at diagnosis/week	23.7 (22.8, 1.1)	24.1(23.0, 35.8)	23.0 (22.0, 24.4)	24.3 (23.0, 28.0)	0.327
O/E LHR/%	59.9 (47.8, 61.8)	59.9 (46.9, 60.1)	47.2 (33.5, 78.8)	60.1 (46.1, 63.5)	0.684
Birth weight/g	3 480.0 (3 250.0, 4 000.0)	3 230.0 (2 787.5, 3 300.0)	2 700.0 (2 600.0, 3 350.0)	3 016.0 (2 900.0, 3 300.0)	0.098
1 min Apgar score/score	8.7±0.8	8.8±1.1	8.0±1.3	9.1±1.0	0.936
Hernia side (left)/n(%)	4 (66.7)	58 (85.3)	7 (77.8)	11 (84.6)	0.543
Liver-up <sup>①</sup> /n(%)	2 (50.0)	10 (28.6)	2 (50.0)	2 (50.0)	0.657
Patch use/n(%)	1 (16.7)	12 (17.6)	2 (22.2)	1 (7.7)	0.812
Mechanical ventilation time/d	6.5±7.6	10.0±7.6	13.2±11.0	5.6±4.1	0.079
Hospital length of stay/d	21.5 (16.8, 31.3)	29.0 (20.0, 31.0)	26.0 (20.5, 46.0)	21.0 (18.0, 31.0)	0.531
Month age at the time of test/month	1.0 (1.0, 3.0)	5.0 (3.0, 9.0)	6.0 (1.5, 9.0)	3.0 (2.0, 4.0)	0.004
Postoperative follow-up age/month	1.0 (1.0, 2.3)	5.5 (3.0, 9.3)	6.0 (1.5, 9.0)	3.0 (2.0, 3.0)	0.002

Note: <sup>①</sup>The missing data of liver-up in restrictive, obstructive, mixed and healthy group are 2, 33, 5, 9, respectively.

表 2 诊断孕周、肝脏疝入、补片使用分组对首次肺功能结果的影响

Tab 2 Influences of diagnosis of gestational ages, liver-up and patch use on the results of first pulmonary function test

Item	Gestational week at diagnosis			Liver-up			Patch use		
	<25 weeks	≥25 weeks	P value	Yes	No	P value	Yes	No	P value
TV/kg/(mL·kg <sup>-1</sup> )	6.2±1.7	7.7±2.0	0.022	6.2±2.6	7.7±1.7	0.151	6.3±1.7	6.9±2.0	0.486
RR/(times·min <sup>-1</sup> )	46.0±10.2	38.6±13.5	0.075	46.0±11.3	38.6±13.7	0.958	44.2±10.2	42.5±13.5	0.768
I/E ratio	0.8±0.1	0.8±0.2	0.588	0.8±0.2	0.8±0.2	0.966	0.7±0.1	0.8±0.2	0.226
TPEF/TE/%	24.5±10.7	25.0±10.8	0.907	24.5±10.6	25.0±8.0	0.561	19.9±10.7	25.5±10.8	0.265
VPEF/VE/%	26.3±9.8	26.5±8.3	0.956	26.3±9.0	26.5±6.5	0.537	22.7±9.8	26.9±8.3	0.319
TEF75%/(mL·s <sup>-1</sup> )	68.8±20.7	88.3±36.3	0.053	68.8±39.5	88.3±32.5	0.040	58.0±20.7	80.7±36.3	0.090
TEF50%/(mL·s <sup>-1</sup> )	60.6±19.8	78.1±29.3	0.043	60.6±31.2	78.1±25.4	0.040	47.6±19.8	71.9±29.3	0.034
TEF25%/(mL·s <sup>-1</sup> )	44.9±16.0	57.0±22.1	0.069	44.9±26.8	57.0±17.0	0.078	33.0±16.0	53.6±22.1	0.020

VE之间存在负相关性 ( $r=-0.377$ ,  $P=0.000$ ;  $r=-0.314$ ,  $P=0.002$ ), 诊断孕周与TPEF/TE和VPEF/VE间无相关性(表3)。

表 3 临床特征与TPEF/TE、VPEF/VE之间的简单线性回归分析

Tab 3 Simple linear regression analysis between clinical features and TPTEF/TE and VPEF/VE

Item	TPEF/TE		VPEF/VE	
	r value	P value	r value	P value
O/E LHR	0.393	0.005	0.324	0.023
Gestational week at diagnosis	-0.047	0.675	-0.043	0.704
Mechanical ventilation time	-0.377	0.000	-0.314	0.002

2.2.4 潮气呼吸通气功能结果类型占比分析 接受首次肺功能检查的患儿(n=42)中,呼吸功能正常的有6例,异常36例。所有肺功能检查中,呼吸功能异常有83次

(86.5%); 其中阻塞性通气功能障碍是最常见的异常表现,为68次,占比70.8%;限制性通气功能障碍为6次,占比6.3%;混合性通气功能障碍为9次,占比9.4%;13次潮气通气功能正常,占比13.5%。

随访早期组(术后1个月内)中,限制性通气功能障碍4次(30.8%),阻塞性6次(46.2%),混合性2次(15.4%),正常1次(7.7%);随访晚期组(术后3个月后)中,限制性1次(1.6%),阻塞性49次(77.8%),混合性6次(9.5%),正常7次(11.1%)。随访早期、晚期潮气呼吸通气试验中,阻塞性均为主要通气功能障碍类型。

2.2.5 首次与末次肺功能试验结果对比 26例患儿接受了≥2次的肺功能检查,在其首次和末次检查中,阻塞性通气功能障碍均为最主要的异常类型,分别为16例(61.5%)、18例(69.2%)。对比2次检查的肺功能结果发



现, TV/kg、TEF75%、TEF50%、TEF25% 随时间增加 ( $P=0.001$ ,  $P=0.003$ ,  $P=0.001$ ,  $P=0.000$ ), 呼吸频率随时间降低 ( $P=0.010$ )。TPEF/TE、VPEF/VE 均较前改善, 但差异无统计学意义 ( $P=0.558$ ,  $P=0.661$ ) (表4)。

表4 首次与末次肺功能试验结果对比

Tab 4 Comparison of results of the first and last pulmonary function test

Item	The first time group ( $n=26$ )	The last time group ( $n=26$ )	$P$ value
Postoperative follow-up age/month	1.9 (0.9, 4.5)	11.2 (5.5, 19.8)	0.000
Month age at the time of test/month	2.9 (1.1, 5.8)	12.3 (5.7, 20.2)	0.000
TV/kg/( $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	6.2 $\pm$ 1.6	7.8 $\pm$ 1.9	0.001
RR/(times $\cdot\text{min}^{-1}$ )	45.6 $\pm$ 10.7	36.6 $\pm$ 12.8	0.010
I/E ratio	0.8 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.2	0.183
TPEF/TE/%	23.6 $\pm$ 10.9	25.2 $\pm$ 9.4	0.558
VPEF/VE/%	25.7 $\pm$ 9.6	26.8 $\pm$ 7.7	0.661
TEF75%/( $\text{mL}\cdot\text{s}^{-1}$ )	72.8 $\pm$ 24.6	102.5 $\pm$ 39.6	0.003
TEF50%/( $\text{mL}\cdot\text{s}^{-1}$ )	63.4 $\pm$ 22.3	89.0 $\pm$ 30.0	0.001
TEF25%/( $\text{mL}\cdot\text{s}^{-1}$ )	46.7 $\pm$ 18.9	67.3 $\pm$ 19.7	0.000

### 3 讨论

CDH是新生儿呼吸衰竭的主要病因之一, 其发生主要是肺动脉高压和肺发育不良的结果。肺动脉高压在出生后立即出现, 但最终会消失, 而由于机械通气所致的氧中毒和气压伤所致的肺损伤、肺部并发症是比较常见的<sup>[9]</sup>。

尽管CDH患儿出生时即可发生严重的呼吸衰竭, 但之前的研究<sup>[10]</sup>表明, 在新生儿期后存活的患儿长期肺功能相对保持不变, 成年CDH幸存者仅留下轻微的肺功能异常。此外, Koumbourlis等<sup>[9]</sup>研究表示, CDH患儿的肺功能和发育可在生后6~24个月之间恢复正常。Toussaint-Duyster等<sup>[11]</sup>发现, 在近1/3接受肺功能试验的CDH患儿中观察到气流阻塞的明显可逆性, 儿呼吸科医师的支持性治疗, 包括支气管扩张剂的使用, 可能有助于降低肺部发病率、提高运动耐量。在CDH患儿门诊随访期间, 本机构同时注意对患儿的肺部感染情况进行动态监测, 并且嘱咐家属应采取合适的呼吸道治疗、康复训练以及培养环境隔离意识, 以减少后续可能出现的呼吸道继发感染、减轻对肺功能的反复损害。本研究发现, CDH术后患儿首次、末次检查纵向分析, TV/kg、TEF75%、TEF50%、TEF25%有所提高, 提示这部分患儿的肺功能随着时间的推移而有所恢复, 应坚持从呼吸功能方面进行更密切的随访, 分析评估这些患者的肺部疾病轨迹, 直到青春期和成年期。

既往研究<sup>[12-14]</sup>表明, 与普通人群相比, 阻塞性和限制性肺部疾病在CDH治愈存活患儿中更常见。本研究发现大部分随访的CDH患儿术后均存在不同程度的阻塞性或限制性通气损害。另外通过比较术后1个月内和3个月后肺功能异常组成的不同, 可以发现术后早、晚期通气障碍大部分均表现为阻塞性, 这一结果与其他研究的结果相符<sup>[9,13]</sup>。TPEF/TE为到达呼气峰流速的时间与呼气时间之比, 是反映小气道阻塞的一个最主要指标<sup>[15]</sup>; 即阻塞越重, 其比值越低; 正常为28%~55%。本研究平均TPEF/TE为(24.8 $\pm$ 10.5)%, 处于轻度阻塞水平, 说明阻塞性通气功能障碍在CDH术后肺部并发症中普遍存在。VPEF/VE为到达呼气峰流速的容积与呼气容积之比, 是反映气道阻塞的另一个主要指标, 其变化基本与TPEF/TE同步, 正常范围为28%~55%。TEF75%、TEF25%是潮气呼吸中高肺容量及低肺容量流速指标, 其中TEF25%与小气道阻塞关系密切<sup>[16]</sup>。CDH存活患儿阻塞性通气功能障碍的普遍性可能与肺实质生长停止有关, 可能提示演变成肺气肿的先兆。本研究中TEF75%、TEF25%平均值分别为(77.2 $\pm$ 28.0)、(50.7 $\pm$ 18.9) mL/s, 均为较低值; 提示CDH患儿肺泡发育受阻, 小气道牵张不足, 加之膈肌缺损修补, 呼吸肌力量弱, 导致潮式呼吸流速低。

本研究假设产前评估的肺发育不良的严重程度(如O/E LHR、肝脏疝入等)可以预测术后肺功能。其中术中发现的肝脏位置, 经常被用来作为CDH的预后标志<sup>[17]</sup>。我们的数据表明, 肝脏位置与肺功能异常类型之间差异无统计学意义, 但肝脏是否疝入对TEF75%、TEF50%结果有影响。本研究未发现O/E LHR与肺功能检查的异常类型之间存在相关性, 但将O/E LHR与TPEF/TE、VPEF/VE进行相关分析, 发现两者之间存在正相关性; 即O/E LHR越高, TPEF/TE、VPEF/VE越高, 这说明O/E LHR反映的肺发育不良一定程度上可以用于预测CDH患儿术后肺部阻塞性通气障碍的情况。本研究发现CDH患儿的呼吸机使用天数与TPEF/TE、VPEF/VE之间存在负相关性。过去的研究也显示了类似的关联。Majaesic等<sup>[18]</sup>认为这种现象与高气道压和直接氧中毒造成的创伤有关。然而, 这也可能仅仅是CDH患儿出生时肺部发育不良更为严重的一个标志, 对术后长期的肺功能恢复的影响还需进一步随访。

诊断孕周与患儿存活率和住院时间显著相关, 诊断时较早的孕周可能反映较大的膈肌缺损, 从而导致较差的临床结局<sup>[19-20]</sup>。对CDH流产胎儿肺组织的分析表明, 病变肺的大体结构和组织学变化发生在胎龄27~30周<sup>[21]</sup>, 这是细支气管和肺泡囊肿从管状向滤泡期过渡的活跃发

育期。本机构既往研究<sup>[22]</sup>发现, 诊断孕周<25周的CDH患者膈肌缺损面积较大, 机械通气时间和住院时间均长于诊断孕周≥25周的患儿。本研究发现, 虽然诊断孕周与TPEF/TE、VPEF/VE之间没有相关性, 但通过对比诊断孕周<25周和诊断孕周≥25周的CDH患儿的肺功能检查结果发现, 诊断孕周<25周的CDH患儿TV/kg、TEF50%更低, 而TV/kg下降可出现于限制性病变或某些严重性阻塞性病变的婴幼儿中。这提示诊断孕周<25周可能在一定程度上也能反映肺发育不良的严重程度, 对探究CDH患儿肺发育不良的机制可能有所帮助。Muratore等<sup>[13]</sup>认为, 接受膈肌缺损补片修补的患者在儿童早期有更严重的肺部疾病。一项长期随访研究<sup>[23]</sup>发现, 接受补片修补的CDH患者, 即膈肌缺损较大的患者, 肺功能中度降

低, 并表现出比没有修补的患者更显著的长期后遗症。本研究发现, 接受补片修补的CDH患儿, 首次肺功能检查的TEF50%、TEF25%更低, 说明应用补片对术后肺功能检查结果有一定影响。对这类诊断孕周<25周、术中应用补片的CDH患儿需要更密切地观察肺功能情况。

综上所述, 本研究发现大多数CDH患儿术后随访均有不同程度的肺功能异常表现。诊断孕周<25周、术中发现肝脏疝入及应用补片的CDH患儿, 术后潮气呼吸肺功能更差。术后早期和晚期通气功能障碍均主要表现为阻塞性。随着术后随访时间的推移, CDH患儿肺功能有所改善。目前, CDH存活患儿术后发生阻塞性肺疾病的潜在机制尚不完全清楚, 需进一步扩大样本量进行前瞻性随机对照试验验证。

### 参·考·文·献

- [1] Politis MD, Bermejo-Sánchez E, Canfield MA, et al. Prevalence and mortality in children with congenital diaphragmatic hernia: a multicountry study[J]. *Ann Epidemiol*, 2021, 56: 61-69. e3.
- [2] Kalanj J, Salevic P, Rsovac S, et al. Congenital diaphragmatic hernia: a Belgrade single center experience[J]. *J Perinat Med*, 2016, 44(8): 913-918.
- [3] American Academy of Pediatrics Section on Surgery, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, Lally KP, et al. Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(3): 627-632.
- [4] Hollinger LE, Harting MT, Lally KP. Long-term follow-up of congenital diaphragmatic hernia[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2017, 26(3): 178-184.
- [5] Spoel M, Laas R, Gischler SJ, et al. Diagnosis-related deterioration of lung function after extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(6): 1531-1537.
- [6] Thibeault DW, Haney B. Lung volume, pulmonary vasculature, and factors affecting survival in congenital diaphragmatic hernia[J]. *Pediatrics*, 1998, 101(2): 289-295.
- [7] Chotzoglou E, Hedrick HL, Herkert LM, et al. Therapy at 30 days of life predicts lung function at 6 to 12 months in infants with congenital diaphragmatic hernia[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55(6): 1456-1467.
- [8] Jani JC, Peralta CF, Nicolaides KH. Lung-to-head ratio: a need to unify the technique[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012, 39(1): 2-6.
- [9] Koumbourlis AC, Wung JT, Stolar CJ. Lung function in infants after repair of congenital diaphragmatic hernia[J]. *J Pediatr Surg*, 2006, 41(10): 1716-1721.
- [10] Spoel M, van der Cammen-van Zijp MH, Hop WC, et al. Lung function in young adults with congenital diaphragmatic hernia: a longitudinal evaluation[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2013, 48(2): 130-137.
- [11] Toussaint-Duyster LCC, van der Cammen-van Zijp MHM, Spoel M, et al. Lung function in school-aged congenital diaphragmatic hernia patients: a longitudinal evaluation[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2019, 54(8): 1257-1266.
- [12] Arena F, Baldari S, Centorrino A, et al. Mid- and long-term effects on pulmonary perfusion, anatomy and diaphragmatic motility in survivors of congenital diaphragmatic hernia[J]. *Pediatr Surg Int*, 2005, 21(12): 954-959.
- [13] Muratore CS, Kharasch V, Lund DP, et al. Pulmonary morbidity in 100 survivors of congenital diaphragmatic hernia monitored in a multidisciplinary clinic[J]. *J Pediatr Surg*, 2001, 36(1): 133-140.
- [14] Stefanutti G, Filippone M, Tommasoni N, et al. Cardiopulmonary anatomy and function in long-term survivors of mild to moderate congenital diaphragmatic hernia[J]. *J Pediatr Surg*, 2004, 39(4): 526-531.
- [15] 张皓, 郭宇芬, 黄剑峰, 等. 儿童肺功能检测及评估专家共识[J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(2): 104-114.
- [16] 齐利峰, 余加林, 刘晓红, 等. 不同胎龄新生儿肺功能动态监测[J]. *中华医学杂志*, 2013, 24: 1886-1890.
- [17] Zamora IJ, Olutoye OO, Cass DL, et al. Prenatal MRI fetal lung volumes and percent liver herniation predict pulmonary morbidity in congenital diaphragmatic hernia (CDH)[J]. *J Pediatr Surg*, 2014, 49(5): 688-693.
- [18] Majaesic CM, Jones R, Dinu IA, et al. Clinical correlations and pulmonary function at 8 years of age after severe neonatal respiratory failure[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2007, 42(9): 829-837.
- [19] Bouchghoul H, Senat MV, Storme L, et al. Congenital diaphragmatic hernia: does gestational age at diagnosis matter when evaluating morbidity and mortality?[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213(4): 535. e1-535. e7.
- [20] Gentili A, Pasini L, Iannella E, et al. Predictive outcome indexes in neonatal congenital diaphragmatic hernia[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(13): 1602-1607.
- [21] Bargy F, Beaudoin S, Barbet P. Fetal lung growth in congenital diaphragmatic hernia[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2006, 21(1): 39-44.
- [22] Wang WP, Pan WH, Wang J, et al. Predictive value of gestational age at diagnosis for outcomes in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(14): 2317-2322.
- [23] Wigen RB, Duan WM, Moraes TJ, et al. Predictors of long-term pulmonary morbidity in children with congenital diaphragmatic hernia[J]. *Zeitschrift Fur Kinderchirurgie*, 2019, 29(1): 120-124.

[收稿日期] 2021-04-01

[本文编辑] 崔黎明

