

· 专题 · 出生缺陷产前产后一体化诊治 ·

多学科诊疗模式下先天性膈疝患儿的临床转归



全文二维码

孟楚怡^{1,2} 冯众² 王莹² 魏延栋² 刘超² 李景娜² 吴涛² 张艳霞² 马立霜²¹首都儿科研究所, 北京 100020; ²首都儿科研究所附属儿童医院新生儿外科, 北京 100020

通信作者: 马立霜, Email: malishuang2006@126.com

【摘要】 目的 探讨多学科诊疗模式下先天性膈疝(congenital diaphragmatic hernia, CDH)的临床转归以及预后相关因素。**方法** 本研究为回顾性研究。以2016年1月至2022年8月首都儿科研究所附属儿童医院收治的103例产前诊断为CDH的患儿为研究对象,以出生24h内出现体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)使用指征为分组标准,将患儿分为ECMO达标组和非ECMO达标组,其中ECMO达标组39例,非ECMO达标组64例。分析两组患儿临床预后、超声心动图表现,以及ECMO达标组患儿死亡风险因素。**结果** 103例患儿总病死率为29.1% (95% CI: 20.6%~38.9%)。ECMO达标组病死率为53.9% (95% CI: 37.2%~69.9%),高于非ECMO达标组的14.1% (95% CI: 6.6%~25.0%),该组存活患儿有创呼吸机使用时间为336.5 (160.5, 578.5)h,住院时长为37.5 (22.8, 51.3)d。非ECMO达标组有创呼吸机使用时间为177.0 (121.0, 311.0)h,住院时长为25 (19, 34)d。与非ECMO达标组相比,ECMO达标组右侧膈疝占比更多,肝脏疝入发生率更高,膈肌缺损程度更大($P < 0.05$),早期肺动脉高压更严重($P < 0.01$),右心增大(69.7%比27.3%, $P < 0.01$)以及左心功能不全(18.2%比0, $P < 0.01$)的发生率更高。多因素回归分析结果显示,诊断胎龄 < 25 周、动脉二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)偏高、氧合指数(oxygenation index, OI)偏大是ECMO达标组CDH患儿死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 在CDH患儿诊治中,采取产前-产时-产后一体化诊疗模式,优化通气管理和血管活性药物的精准个性化使用,可获得与ECMO中心相仿的治疗效果。建议ECMO在CDH患儿中的使用更加谨慎。患儿诊断胎龄早及生后早期氧合功能差与死亡结局密切相关。

【关键词】 疝, 横膈, 先天性; 多学科治疗; 体外膜肺氧合治疗; 治疗结果; 对比研究**基金项目:** 2022年度慢性病防治与健康教育科研项目(BJMB0012022028001); 北京市自然科学基金资助项目(7224321); 北京市儿科学科协同发展中心儿科重点专项(XTZD20180305)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202304028-002

Analysis of clinical outcomes for infants with congenital diaphragmatic hernia under a multidisciplinary diagnostic and treatment approachMeng Chuyi^{1,2}, Feng Zhong², Wang Ying², Wei Yandong², Liu Chao², Li Jingna², Wu Tao², Zhang Yanxia², Ma Lishuang²¹ Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China; ² Department of Neonatal Surgery, Affiliated Children's Hospital, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

Corresponding author: Ma Lishuang, Email: malishuang2006@126.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical outcomes and prognostic factors associated with infants of congenital diaphragmatic hernia (CDH) under multidisciplinary treatments. **Methods** The relevant clinical data were collected from 103 cases of prenatally diagnosed CDH treated from January 2016 to August 2022. Based upon whether or not fulfilling the criteria for using extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) within 24h post-birth, they were assigned into two groups of ECMO-indicated ($n = 39$) and non-ECMO-indicated ($n = 64$). Clinical outcomes, echocardiographic findings and independent risk factors were examined for mortality in ECMO-indicated group. **Results** The overall discharge mortality rate was 29.1% (95% CI: 20.6% -

38.9%)。And mortality rate in ECMO-indicated group was higher than that in non-indicated group [53.9% (95% CI: 37.2%–69.9%) vs. 14.1% (95% CI: 6.6%–25%)]. The median duration of invasive ventilator use in survivors was 336.5 (160.5, 578.5) hours with a median hospital stay of 37.5 (22.8, 51.3) days. In contrast, 177.0 (121.0–311.0) hours and 25 (19, 34) days in non-indicated group respectively. Proportion of right-sided diaphragmatic hernia, occurrence of hepatic hernia and extent of diaphragmatic defect were higher in ECMO-indicated group ($P < 0.05$). Early pulmonary hypertension of ECMO-indicated group was more severe ($P < 0.01$) with higher incidences of right heart enlargement (69.7% vs. 27.3%, $P < 0.01$) and left ventricular dysfunction (18.2% vs. 0, $P < 0.01$). Multivariate regression analysis revealed that for ECMO-indicated group, a diagnostic gestational age of 25 weeks, PaCO₂ and oxygenation index (OI) are independent mortality risk factors ($P < 0.05$). **Conclusion** Despite non-using ECMO, our center achieved a mortality rate comparable to that of international high-volume treatment centers for high-risk CDH patients through strengthening an integrated management model before, during and after childbirth. ECMO-indicated CDH patients have more severe pulmonary arterial hypertension and a higher incidence of heart dysfunction. In addition, gestational age at diagnosis < 25 weeks, PCO₂ and OI were independent risk factors for mortality in this cohort of patients.

[Key words] Hernias, Diaphragmatic, Congenital; Multidisciplinary Treatment; Extracorporeal Membrane Oxygenation; Treatment Outcome; Comparative Study

Fund program: Project of Beijing Research Association for Chronic Disease Prevention & Health Education in 2022 (BJMB0012022028001); Beijing Municipal Natural Science Foundation (7224321); Pediatric Special Fund of Beijing Pediatric Discipline Collaborative Development Center (XTZD20180305)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202304028-002

先天性膈疝 (congenital diaphragmatic hernia, CDH) 是一种严重先天性结构畸形, 发病率约占活产婴儿的 2.6/10 000^[1]。患儿由于胎儿时期膈肌发育缺损, 腹腔脏器疝入胸腔, 进而对肺脏和心脏产生压迫, 出生后往往伴随不同程度肺发育不良、持续肺动脉高压 (persistent pulmonary hypertension of newborn, PPHN) 以及心功能障碍, 影响患儿预后^[2]。文献报道 CDH 病死率居高不下, 不同医疗中心生存率差异较大, 总体生存率在 65%~88%^[3]。体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 被视为重症 CDH 患儿的最后治疗手段, 但由于 ECMO 的并发症以及实践上的差异, 其对患儿生存获益的优势仍然存在较大争议, 使用 ECMO 的 CDH 患儿死亡率仍达 50%~70%^[4]。

随着国内胎儿医学的发展, 首都儿科研究所附属儿童医院探索产前-产时-产后一体化诊疗模式, 积极与产前诊断中心合作, 针对 CDH 患儿实施联合产科的产前评估及产时宫外手术, 并开通“高危新生儿救治绿色通道”, 完善和优化临床救治流程^[5-6]。患儿出院后仍通过多学科协作门诊进行随访, 以改善患儿生存预后。作为未开展 ECMO 救治的 CDH 大容量救治中心, 分析本中心基于多学科诊疗模式的 CDH 患儿生存结局对于指导临床实践具有重要意义。因此, 本研究旨在回顾性分析本中心收治的 CDH 患儿临床及转归特点, 探讨存在肺

动脉高压及出生后早期达到 ECMO 使用指征的 CDH 患儿死亡危险因素。

资料与方法

一、研究对象

以 2016 年 1 月至 2022 年 8 月首都儿科研究所附属儿童医院新生儿外科收治的 CDH 患儿为研究对象, 共纳入 103 例 CDH 患儿, 均接受产前-产时-产后一体化诊疗。病例纳入标准: ①经北京市及周边产前诊断中心明确诊断为 CDH; ②经绿色通道转入本中心进行治疗。排除标准: ①于出生后确诊 CDH 者; ②出生后未转入本中心治疗的 CDH; ③产前检查发现存在染色体异常者; ④流产或终止妊娠者。本研究获得首都儿科研究所附属儿童医院伦理委员会批准 (SHERLLM2022009), 患儿家属均签署知情同意书。

二、研究方法及分组

采用回顾性研究方法, 参考先天性膈疝协作组 (Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group, CDH-SG) 及 2016 年欧洲 CDH 共识等文献, 收集患儿临床资料^[3,7-10]。ECMO 使用指征: ①缺氧, 即无法维持动脉导管前经皮动脉血氧饱和度 (percutaneous arterial oxygen saturation, SpO₂) $> 85\%$ 或导管后 SpO₂ $> 70\%$; ②代谢性酸中毒, 乳酸 ≥ 5 mmol/L, 且

pH < 7.20; ③高碳酸血症, 动脉二氧化碳分压 (arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂) 持续上升 (> 70 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa), 且 pH < 7.20; ④低血压、组织灌注不良, 12 ~ 24 h 内尿量 < 0.5 mL · kg⁻¹ · h⁻¹ 或对输液和输入正性肌力药物治疗反应不佳; ⑤氧合指数 (oxygenation index, OI) 持续 3 h ≥ 40; OI = 平均气道阻力 (mean airway pressure, MAP) × 吸入氧浓度 (fraction of inspired oxygen, FiO₂) / 动脉血氧分压 (partial pressure of oxygen in arterial blood, PaO₂)。由于本组患儿来自不同的产前诊断中心, 其肺头比测算结果存在较大差异, 故不作为病例纳入条件之一。本研究筛选出生后 24 h 经综合治疗后仍存在严重呼吸和 (或) 心力衰竭的 CDH 患儿, 其生理指征符合以上任意一条即归类为 ECMO 达标组, 其余归为非 ECMO 达标组。根据患儿临床结局, 进一步分为死亡组和存活组。

三、基于多学科协作的诊疗方法

本组 CDH 患儿均于胎儿期诊断, 出生后即转入新生儿外科治疗。从确诊到出生后治疗的过程中, 联合新生儿外科、产科、影像科、麻醉科、新生儿科多个学科进行全程评估诊治。患儿经产前超声获诊断后, 通过多学科联合会诊进行预后咨询, 决定是否继续妊娠。选择继续妊娠后则联合产科、新生儿科、重症医学科制定分娩时抢救及转运计划。患儿经产时或生后即刻插管有创机械通气后转入新生儿外科, 按本中心标准治疗方案进行治疗^[6,11]。治疗过程中经多学科团队商讨, 给予最佳治疗策略, 包括以允许性高碳酸血症为原则的机械通管理、体液管理、镇静镇痛、正性肌力药物联合降 pH 靶向药物、吸入性一氧化氮 (inhaled nitric oxide, iNO) 治疗以及抗生素治疗。在患儿达到生理稳定后, 再考虑手术修复。手术决策和手术过程中, 新生儿外科联合麻醉科、小儿心外科、呼吸内科和重症医学科多科协作, 明确手术时机和手术指征为: 经超声测量平均动脉压为 40 ~ 45 mmHg, FiO₂ < 50% 时导管前血氧饱和度 > 85%、pH > 7.25, 导管后 PaCO₂ > 30 mmHg、PaCO₂ 45 ~ 65 mmHg、血乳酸 < 3 mmol/L, 尿量 > 1 mL · kg⁻¹ · h⁻¹。采取与呼吸、消化、保健科联合建立的多学科康复门诊对患儿进行出院后随访, 以确保术后恢复及正常发育。

四、统计学处理

采用 SPSS 26.0 进行统计学分析。计数资料采用频数及百分比表示, 计算率及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。采用单样本 K-S 检验对

所有计量资料进行正态分布检验, $P > 0.05$ 即认为数据服从正态分布。服从正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 不服从正态分布的计量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用 Pearson χ^2 检验或 Fisher 精确检验进行组间比较。二元 Logistic 回归分析确定 ECMO 达标组 CDH 患儿死亡危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、ECMO 达标组和非 ECMO 达标组患儿基本资料

ECMO 达标组患儿病死率为 53.9% (95% CI: 37.2% ~ 69.9%), 死亡原因为 PPHN (15/21)、顽固性低氧血症所致酸中毒、多器官功能衰竭 (13/21)、肾功能不全 (6/21)、术后肺出血 (4/21); 8 例 (38%) 于手术前死亡。非 ECMO 达标组患儿病死率为 14.1% (95% CI: 6.6% ~ 25.0%), 死亡原因为 PPHN (3/9)、顽固性低氧血症导致酸中毒、多器官功能衰竭 (3/9)、肾功能不全 (3/9)、术后气胸 (1/9)、肺出血 (1/9), 1 例 (11.1%) 于手术前死亡。

ECMO 达标组与非 ECMO 达标组患儿在膈疝侧别、肝脏疝入和膈肌缺损程度、手术类型上比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而性别、胎龄、出生体重及诊断胎龄、有无疝囊及合并畸形因素上比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 见表 1。

二、ECMO 达标组与非 ECMO 达标组患儿超声心动图结果比较

共收集到 88 例患儿超声心动图记录 (表 2)。ECMO 达标组患儿右心增大及左心功能不全的发生率更高, 三尖瓣反流程度更重, 肺动脉高压更严重, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

三、ECMO 达标组患儿死亡危险因素分析

对 ECMO 达标组患儿死亡危险因素进行单因素分析及多因素 Logistic 回归分析发现, 诊断胎龄 < 25 周、PaCO₂ 偏高、OI 值偏大是 ECMO 达标组患儿死亡的独立相关因素 ($P < 0.05$), 见表 3、表 4。

讨 论

CDH 是一种个体差异较大的高危疾病, 需要更准确的产前及产后指标以早期诊断评估和及时采取针对性治疗。本组患儿均经产前-产时-产后一

表 1 ECMO 达标组与非 ECMO 达标组 CDH 患儿临床资料比较

Table 1 Baseline characteristics of ECMO-indicated and non-indicated groups

分组	例数	男性	胎龄	出生体重	诊断胎龄	膈疝侧别[例(%)]			肝疝入
		[例(%)]	[$M(Q_1,Q_3)$,周]	($\bar{x}\pm s$,kg)	[$M(Q_1,Q_3)$,周]	左侧	右侧	双侧	[例(%)]
ECMO 达标组	39	22(56.4)	37.5(37.0,38.0)	2.98±0.63	24(22,28)	20(51.3)	18(46.2)	1(2.6)	33(84.6)
非达标组	64	38(59.4)	37.5(37.1,37.2)	2.97±0.53	25(23,30)	59(92.2)	5(7.8)	0(0)	5(7.8)
$Z/\chi^2/t$ 值		$\chi^2=0.088$	$Z=-0.951$	$t=0.109$	$Z=-1.309$		$\chi^2=22.286$		$\chi^2=61.396$
P 值		0.767	0.342	0.914	0.191		0.001		0.001

分组	例数	疝囊 ^a	EXIT	手术			CDHSG 分级[例(%)]			
		[例(%)]	[例(%)]	胸腔镜	开放手术	未手术	B	C	D	未知
ECMO 达标组	39	10(30.3)	18(46.2)	11(28.2)	20(51.3)	8(20.5)	1(2.6)	17(43.6)	18(46.2)	3(7.7)
非达标组	64	19(30.6)	28(43.8)	52(81.3)	11(17.2)	1(1.6)	8(12.5)	47(73.4)	8(12.5)	1(1.6)
$Z/\chi^2/t$ 值		$\chi^2=0.001$	$\chi^2=0.057$		$\chi^2=32.254$			$\chi^2=18.679$		
P 值		0.972	0.812		0.001			0.001		

分组	例数	合并畸形[例(%)]				存活者 IMV 使用时间	住院时间	死亡[例(%)]		
		胃肠道	心脏 畸形	呼吸 系统	其他	[$M(Q_1,Q_3)$,h]	[$M(Q_1,Q_3)$,d]	总死 亡率	术前 死亡	术后 死亡
ECMO 达标组	39	3(7.7)	3(7.7)	4(7.7)	4(10.3)	336.5(160.5,578.5)	37.5(22.8,51.3)	21(53.8)	8(38.1)	13(61.9)
非达标组	64	5(7.8)	3(4.7)	3(6.3)	7(10.9)	177.0(121.0,311.0)	25.0(19.0,34.0)	9(14.1)	1(11.1)	8(88.9)
$Z/\chi^2/t$ 值		/	/	/	$\chi^2=0.012$	$Z=285.5$	$Z=-2.597$	$\chi^2=18.580$	/	/
P 值		1	0.671	1	1	0.007	0.011	0.001	0.210	0.210

注^a:根据术中及病理解剖结果所见(非 ECMO 达标组 63 例;ECMO 达标组 36 例);EXIT:子宫外产时处理;IMV:有创机械通气;CDH:先天性膈疝;“/”代表采用 Fisher 精确概率法

表 2 ECMO 达标组与非 ECMO 达标组 CDH 患儿超声心动图结果比较

Table 2 Comparison of echocardiographic results between ECMO-indicated and non-indicated groups

分组	例数	右心增大	右心室功能不全	左心室功能不全	三尖瓣反流程度		PH 严重程度[例(%)]			
		[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	微量及以下	少量及以上	无	轻-中度	中度	重度
ECMO 达标组	33	23(69.7)	2(6.1)	6(18.2)	12(36.4)	21(63.6)	3(9.09)	5(15.15)	7(21.21)	18(54.55)
非达标组	55	15(27.3)	0(0)	0(0)	37(67.3)	18(32.7)	15(27.27)	25(45.46)	9(16.36)	6(10.91)
χ ² /t 值		χ ² = 15.13	/	/	χ ² = 7.985			χ ² = 23.56		
P 值		<0.001	0.138	0.002	0.005			<0.001		
分组	例数	动脉导管分流方向[例(%)]			动脉导管内径	卵圆孔分流方向[例(%)]			卵圆孔内径	
		右向左	左向右或双向	未发现	($\bar{x} \pm s$, mm)	右向左	左向右或双向	未发现	($\bar{x} \pm s$, mm)	
ECMO 达标组	33	18(54.5)	13(39.4)	2(6.1)	3.9 ± 1.8	3(9.1)	27(81.8)	3(9.1)	2.2 ± 1.0	
非达标组	55	19(34.5)	31(56.4)	5(9.1)	3.1 ± 1.6	5(9.1)	48(87.3)	2(3.6)	2.2 ± 0.8	
χ ² /t 值			χ ² = 3.388		t = 2.103		χ ² = 1.152		t = 0.315	
P 值			0.184		0.066		0.562		0.753	

注 PH:肺动脉高压;CDH:先天性膈疝;“/”代表采用 Fisher 精确概率法

表 3 ECMO 达标组 CDH 患儿死亡的单因素分析[例(%)]

Table 3 Univariate analysis of prognostic factors for ECMO-indicated group[n(%)]

分组	例数	男性	出生胎龄	出生体重	诊断胎龄	膈疝侧别[例(%)]		CDHSG 分级[例(%)]			
		[例(%)]	<37 周 [例(%)]	<2.5 kg [例(%)]	<25 周 [例(%)]	左侧	右或双侧	B	C	D	未知
存活组	18	9(50.0)	4(22.2)	2(11.1)	7(38.8)	8(44.4)	10(55.6)	0(0)	11(61.1)	7(38.9)	0(0)
死亡组	21	13(61.9)	5(23.8)	4(19.0)	16(76.2)	12(57.1)	9(42.9)	1(4.8)	6(28.6)	11(52.4)	3(14.3)
Z/χ ² /t 值		χ ² = 0.559	/	/	χ ² = 5.574		/		χ ² = 5.634		
P 值		0.455	1	0.667	0.025		0.622		0.08		

续上表

分组	例数	疝囊 [例(%)] ^a	肝脏疝入 [例(%)]	24 h 最佳 pH [<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	24 h 最佳 PaCO ₂ ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	24 h 最佳 OI [<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	术前呼吸机模式[例(%)]	
							CMV	HFOV
存活组	18	8(44.4)	16(88.9)	7.38(7.34,7.39)	37.00 ± 9.34	8.47(7.32,10.96)	6(33.30)	12(66.70)
死亡组	21	2(13.3)	17(81.0)	7.27(7.19,7.38)	50.87 ± 26.48	16.97(9.11,31.29)	2(9.52)	19(90.48)
Z/ χ^2 /t 值	/	/	/	Z = 89.500	t = -2.170	Z = 89.500	$\chi^2 = 3.788$	
P 值	0.070	0.667	0.009	0.037	0.009	0.009	0.112	

注^a:根据术中及病理解剖结果所见; CMV:常频机械通气; HFOV:高频振荡通气; CDH:先天性膈疝; “/”代表采用 Fisher 精确概率法

表 4 影响 ECMO 达标组 CDH 患儿预后的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression prognostic analysis for ECMO-indicated group

变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值(95% CI)	P 值
产前诊断孕周	2.303	0.986	5.460	10.009(1.450 ~ 69.102)	0.019
PCO ₂	0.114	0.048	5.722	1.121(1.021 ~ 1.230)	0.017
OI	0.139	0.052	7.183	1.149(1.038 ~ 1.273)	0.007

注 ECMO:体外膜肺氧合; CDH:先天性膈疝; PaCO₂:二氧化碳分压; OI:氧合指数

体化多学科合作模式诊治,包括产前诊断 CDH 后对胎儿心肺功能的监测评估、产时子宫外气管插管或生后即刻插管,确保患儿平稳过渡到生理稳态,最大程度减轻肺气压伤,以及生后联合多学科确定最佳通气策略和肺动脉高压靶向药物应用,这对于改善 CDH 患儿的预后至关重要^[12]。多年来,本院新生儿外科团队与产科团队在产前咨询、产时干预及生后救治上形成一体化模式,使 CDH 患儿救治成功率得到显著提升,病死率呈下降趋势,2016—2019 年病死率为 38.8%,2020—2022 年为 20.4%。7 年间 CDH 患儿总体病死率为 29.1%,ECMO 达标组病死率为 53.8%。相比之下,Snoek 等^[13]对欧洲 4 个高容量救治中心的救治统计显示,10 年间 CDH 患儿总体病死率为 28.1%。另外,Snyder 等^[14]根据儿童住院数据库(kid's inpatient database,KID)统计,1 189 例 CDH 新生儿中使用 ECMO 的比例为 11.2%,病死率为 54%。使用 ECMO 的 CDH 患儿平均住院时长较于未使用者增加 69.8 d,平均住院费用增加约 4.4 倍。而一项针对美国加利福尼亚州的高容量救治中心进行的回顾性队列研究中,CDH 的总体病死率为 28.3%,其中约 82.8%的患儿接受了 ECMO 治疗,术前死亡率为 58.2%^[15]。

本中心在 CDH 诊治过程中尚未开展 ECMO,但临床 ECMO 达标组及总体 CDH 患儿的生存率与上述研究相仿。目前国际上对于 ECMO 的使用指征和模式选择尚无统一的实践标准,且受治疗中心容量和临床医师经验影响较大。此外 ECMO 引起的出凝血方面并发症以及其远期对患儿神经系统发育的影响,无疑增加了死亡风险。使用 ECMO 的患

儿平均住院时长延长,住院费用高,也为患儿家庭带来了较重的经济负担^[14]。近年来临床上 CDH 救治数量逐年增加,但使用 ECMO 的病例数并未随之增长。根据一项全球体外生命支持组织报告的 ECMO 在新生儿的使用情况,近年来 CDH 患儿接受 ECMO 维持治疗的比例逐年下降^[16]。在某些医院中,患儿出院时并未达到完全脱氧。本中心出院标准为患儿自主呼吸下脉搏血氧饱和度维持在 95% 以上,即使是 ECMO 达标组患儿,出院时也达到了该标准,加以门诊定期复诊的序贯治疗及康复策略,患儿远期生长发育水平与同龄儿相仿^[12]。进一步说明 ECMO 的使用也许并不能为高危 CDH 患儿带来较大的生存获益。随着病人管理策略的进步,本中心主张对于 CDH 患儿使用 ECMO 应更加谨慎。国际上已有研究显示,在非 ECMO 中心或低容量 ECMO 救治中心的 CDH 患儿生存率与 ECMO 中心相当甚至更好,且长期随访并无神经发育异常^[17-19]。亦有中心报道随着治疗策略的优化,减少 ECMO 使用后患儿生存率明显提高(53% 比 79%)^[20]。

近年来,越来越多的研究认为,心脏功能和肺动脉高压是 CDH 严重程度的重要决定因素^[21]。PPHN 是 CDH 患儿常见并发症和致死的主要原因。超声心动图作为一种无创肺动脉高压和心脏功能评估方法被广泛应用,可指导肺动脉高压靶向药物的个性化使用。本研究中 ECMO 达标组患儿存在更严重的三尖瓣反流和 PH。Ferguson 等^[22]对 1 472 例患儿入院 48 h 以内的超声心动图进行比较,与本研究有相同的发现,早期肺动脉高压的严重程度是预测 CDH 预后的有效工具。而 Patel

等^[23]提出早期左心室功能障碍是 CDH 严重程度的主要影响因素之一,这亦与我们的研究结果一致,ECMO 达标组患儿右心增大的发生率和左心室功能不全的发生率明显高于非 ECMO 达标组,因此早期关注和评估 CDH 患儿的动态心功能是必要的。

本研究中,ECMO 达标组与非 ECMO 达标组患儿在胎龄及出生体重上比较无统计学意义,可能与多学科联合诊治有关。此外两组患儿术后病死率均大于术前。目前 CDH 手术修复的最佳时机仍然存在争议,尤其是对于重度、生理状态差的患儿。在 ECMO 达标组中,患儿因生理状态不稳定、膈肌缺损大或疝入脏器嵌顿而选择了开放手术、胸腔镜中转开放手术,对患儿造成了较大的手术打击,虽然解决了胸腔压迫,但无法逆转肺动脉高压,继而出现多脏器功能衰竭,是术后死亡率高的原因。而在非 ECMO 达标组死亡患儿中,即使是术前达到生理稳态的患儿,术后仍可能出现持续性低氧血症。在一部分 CDH 患儿中,出生后 12~36 h 被认为是“蜜月”期,该阶段的特征是机体暂时保证了足够的气体交换,可以达到血液动力学稳定,但之后仍可能出现进行性呼吸恶化。本中心建议对中重度 CDH 患儿维持 24~48 h 呼吸循环功能稳定后及早手术,既可以尽早解除脏器压迫,又可避免因等待时间过长而失去手术机会。对于呼吸循环功能已较稳定而短时间内快速恶化的患儿,应高度警惕是否存在脏器嵌顿的可能,需急诊手术挽救生命。本研究 ECMO 达标组的死亡率及术前死亡率高于非 ECMO 达标组,反映了 CDH 患儿的早期生理状态对于预后的指示作用。

本研究通过多因素回归分析发现,在 ECMO 达标组 CDH 患儿中,诊断胎龄 < 25 周、PaCO₂ 偏高、OI 偏大对于患儿死亡有更高的预测价值,与其他研究结果一致^[14,24-25]。ECMO 达标组患儿往往最终死于难以纠正的高碳酸血症和混合型酸中毒、顽固性低氧血症及 PPHN,早期病情严重程度与预后密切相关。但本研究为单中心回顾性研究,受限于样本量和部分数据收集不完整,预后因素的分析仍存在一定的局限性,后续将进一步加强新生儿协作网络多学科研究,以指导改善 CDH 患儿的预后。

综上所述,尽管未使用 ECMO,本中心采取产前-产时-产后一体化诊疗模式,优化通气和血管活性药物精准个性化使用,所达到的救治效果与 ECMO 中心相仿。建议 ECMO 在 CDH 患儿中的使用应更加谨慎。诊断胎龄 < 25 周、PaCO₂ 及 OI 值

偏高是早期 ECMO 达标组患儿死亡的独立风险因素。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 孟楚怡负责研究的设计、实施和起草文章;文献检索为冯众;王莹、魏延栋、刘超、李景娜、吴涛、张艳霞负责病例数据收集及分析;马立霜负责研究实施,并对文章知识性内容进行审阅

参 考 文 献

- [1] Paoletti M, Raffler G, Gaffi MS, et al. Prevalence and risk factors for congenital diaphragmatic hernia: a global view [J]. J Pediatr Surg, 2020, 55 (11): 2297-2307. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.06.022.
- [2] Wynn J, Krishnan U, Aspelund G, et al. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management [J]. J Pediatr, 2013, 163 (1): 114-119. e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.12.036.
- [3] Morini F, Lally PA, Lally KP, et al. The congenital diaphragmatic hernia study group registry [J]. Eur J Pediatr Surg, 2015, 25 (6): 488-496. DOI: 10.1055/s-0035-1569151.
- [4] Deprest J, Flake A. How should fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia be implemented in the post-TOTAL trial era: a discussion [J]. Prenat Diagn, 2022, 42 (3): 301-309. DOI: 10.1002/pd.6091.
- [5] 赵云龙, 马立霜, 蒋宇林, 等. 新生儿膈疝产时宫外治疗的临床经验及预后相关因素 [J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20 (9): 808-813. DOI: 10.12260/lxewkzz.2021.09.002. Zhao YL, Ma LS, Jiang YL, et al. Clinical experience of ex-utero intrapartum treatment and prognostic factors of neonatal diaphragmatic hernia [J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20 (9): 808-813. DOI: 10.12260/lxewkzz.2021.09.002.
- [6] 王莹, 马立霜, 刘超, 等. 产前诊断先天性膈疝的转运救治机制与临床实证分析 [J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21 (1): 58-62. DOI: 10.3760/cma.j.cn.101785-202107031-011. Wang Y, Ma LS, Liu C, et al. Transfer and treatment mechanism and practical effect analysis of prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia [J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21 (1): 58-62. DOI: 10.3760/cma.j.cn.101785-202107031-011.
- [7] Snoek KG, Reiss IKM, Greenough A, et al. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH Euro consortium consensus-2015 update [J]. Neonatology, 2016, 110 (1): 66-74. DOI: 10.1159/000444210.
- [8] Horn-Oudshoorn EJJ, Vermeulen MJ, Knol R, et al. The oxygen saturation index as early predictor of outcomes in congenital diaphragmatic hernia [J]. Neonatology, 2023, 120 (1): 63-70. DOI: 10.1159/000527407.
- [9] Ito M, Terui K, Nagata K, et al. Clinical guidelines for the treatment of congenital diaphragmatic hernia [J]. Pediatr Int, 2021, 63 (4): 371-390. DOI: 10.1111/ped.14473.
- [10] Hoffman SB, Massaro AN, Gingalewski C, et al. Survival in congenital diaphragmatic hernia: use of predictive equations in the ECMO population [J]. Neonatology, 2011, 99 (4): 258-265. DOI: 10.1159/000319064.
- [11] 魏延栋, 马立霜, 王莹, 等. 胸腔镜手术治疗先天性膈疝的经验及技术要点分析 [J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20 (9): 819-824. DOI: 10.12260/lxewkzz.2021.09.004. Wei YD, Ma LS, Wang Y, et al. Key technical essentials and experiences during thoracoscopy for congenital diaphragmatic hernia

- [J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20(9): 819-824. DOI: 10. 12260/lexewkzz. 2021. 09. 004.
- [12] 李海振, 马立霜, 王莹, 等. 新生儿先天性膈疝预后相关因素分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21(5): 458-462. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202012069-011.
- Li HZ, Ma LS, Wang Y, et al. Analysis of prognostic factors of neonatal congenital diaphragmatic hernia[J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21(5): 458-462. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202012069-011.
- [13] Snoek KG, Greenough A, van Rosmalen J, et al. Congenital diaphragmatic hernia; 10-year evaluation of survival, extracorporeal membrane oxygenation, and foetoscopic endotracheal occlusion in four high-volume centres[J]. Neonatology, 2018, 113(1): 63-68. DOI: 10. 1159/000480451.
- [14] Snyder AN, Cheng T, Burjonrappa S. A nationwide database analysis of demographics and outcomes related to Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in congenital diaphragmatic hernia[J]. Pediatr Surg Int, 2021, 37(11): 1505-1513. DOI: 10. 1007/s00383-021-04979-y.
- [15] Apfeld JC, Kastenber ZJ, Gibbons AT, et al. Treating center volume and congenital diaphragmatic hernia outcomes in California[J]. J Pediatr, 2020, 222: 146-153. e1. DOI: 10. 1016/j. jpeds. 2020. 03. 028.
- [16] Jancelewicz T, Langham MR Jr, Brindle ME, et al. Survival benefit associated with the use of extracorporeal life support for neonates with congenital diaphragmatic hernia[J]. Ann Surg, 2022, 275(1): e256-e263. DOI: 10. 1097/SLA. 0000000000003928.
- [17] Khachane Y, Halliday R, Thomas G, et al. Outcomes for infants with congenital diaphragmatic hernia: a single campus review with low extracorporeal membrane oxygenation utilisation[J]. J Paediatr Child Health, 2022, 58(1): 90-96. DOI: 10. 1111/jpc. 15659.
- [18] Lum LCS, Ramanujam TM, Yik YI, et al. Outcomes of neonatal congenital diaphragmatic hernia in a non-ECMO center in a middle-income country: a retrospective cohort study[J]. BMC Pediatr, 2022, 22(1): 396. DOI: 10. 1186/s12887-022-03453-5.
- [19] Larsen UL, Jepsen S, Strøm T, et al. Congenital diaphragmatic hernia presenting with symptoms within the first day of life; outcomes from a non-ECMO centre in Denmark[J]. BMC Pediatr, 2020, 20(1): 196. DOI: 10. 1186/s12887-020-02072-2.
- [20] Yang MJ, Fenton S, Russell K, et al. Left-sided congenital diaphragmatic hernia; can we improve survival while decreasing ECMO? [J]. J Perinatol, 2020, 40(6): 935-942. DOI: 10. 1038/s41372-020-0615-3.
- [21] Bhombal S, Patel N. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2022, 27(4): 101383. DOI: 10. 1016/j. siny. 2022. 101383.
- [22] Ferguson DM, Gupta VS, Lally PA, et al. Early, postnatal pulmonary hypertension severity predicts inpatient outcomes in congenital diaphragmatic hernia[J]. Neonatology, 2021, 118(2): 147-154. DOI: 10. 1159/000512966.
- [23] Patel N, Massolo AC, Paria A, et al. Early postnatal ventricular dysfunction is associated with disease severity in patients with congenital diaphragmatic hernia[J]. J Pediatr, 2018, 203: 400-407. e1. DOI: 10. 1016/j. jpeds. 2018. 07. 062.
- [24] Yoneda K, Amari S, Mikami M, et al. Development of mortality prediction models for infants with isolated, left-sided congenital diaphragmatic hernia before and after birth[J]. Pediatr Pulmonol, 2023, 58(1): 152-160. DOI: 10. 1002/ppul. 26172.
- [25] Kadir D, Lilja HE. Risk factors for postoperative mortality in congenital diaphragmatic hernia: a single-centre observational study[J]. Pediatr Surg Int, 2017, 33(3): 317-323. DOI: 10. 1007/s00383-016-4032-9.

(收稿日期: 2023-04-11)

本文引用格式: 孟楚怡, 冯众, 王莹, 等. 多学科诊疗模式下先天性膈疝患儿的临床转归[J]. 临床小儿外科杂志, 2023, 22(8): 706-712. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202304028-002.

Citing this article as: Meng CY, Feng Z, Wang Y, et al. Analysis of clinical outcomes for infants with congenital diaphragmatic hernia under a multidisciplinary diagnostic and treatment approach[J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22(8): 706-712. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202304028-002.

· 编读往来 ·

本刊报道范围

1. 对小儿外科疾病诊疗策略、研究方向、技术方法及存在问题, 或对小儿外科基础理论研究现状、目标的见解、建议和发展思路, 小儿外科疾病诊疗指南、专家共识、指南解读。
2. 小儿外科临床诊疗实践、手术技术、手术运用以及相关基础与临床研究成果报告。
3. 微创技术、腔镜内镜技术及机器人手术的临床应用, 各类新技术、新器械、新方法、新术式的介绍与探讨。
4. 小儿外科疾病的流行病学调查、随访评价、预后评估以及康复经验, 复杂疑难罕见病例、多学科会诊治案例的分享与析评。
5. 针对小儿外科理论与实践意义重大或分歧较多问题开展的学术争鸣与讨论, 针对学术文献中的概念、观点、方法或者存在问题的思考与评价, 小儿外科相关专业的研究进展与研究成果。