

巨大动脉导管未闭治疗研究进展

杨鹏辉 李谧

(重庆医科大学附属儿童医院心血管内科 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

【摘要】 动脉导管未闭是最常见的先天性心脏病之一, 男女比例约 1:2。由于缺乏认识和延迟诊断等原因, 巨大动脉导管未闭患者仍然多见。巨大动脉导管未闭分流可明显降低全身血压, 减少流向全身器官的血流量, 增加肺血流量和肺血管压力并降低肺顺应性, 最终导致不可逆转的肺动脉高压, 危及生命。目前关于巨大动脉导管未闭的诊断标准和治疗方法尚无统一共识, 为了帮助临床医生了解相关的新进展, 现将概述药物、外科手术与介入治疗在巨大动脉导管未闭中的应用。

【关键词】 巨大动脉导管未闭; 药物治疗; 外科手术; 经导管封堵

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.01.017

Treatment of Large Patent Ductus Arteriosus

YANG Penghui, LI Mi

(Department of Cardiology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

【Abstract】 Patent ductus arteriosus (PDA) is one of the most common congenital heart diseases, and the ratio of male to female is about 1:2. Due to paucity of awareness and delay in diagnosis, patients with large PDA are still common. Large PDA shunt can decrease systemic blood pressure, reduce blood flow to systemic organs, increase pulmonary blood pressure and flow, and decrease lung compliance, ultimately leading to irreversible pulmonary arterial hypertension, which is life-threatening. At present, there is no consensus on the diagnostic criteria and treatment of large PDA. To help clinicians keep pace with the related research, this article provides an overview of the application of drug therapy, surgery and interventional therapy in large PDA.

【Key words】 Large patent ductus arteriosus; Pharmaceutical therapy; Surgical operation; Transcatheter closure

动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)是一种常见的先天性心脏病,在足月出生的活产儿中发病率约为 1/2 000,但在早产儿中的发病率为 20% ~ 60%,且与出生体重成反比^[1]。目前国内外关于巨大 PDA 的定义尚未统一,故本文将 PDA 直径/主动脉直径 > 0.5 或儿童体重 < 8 kg 且 PDA 直径 ≥ 6 mm 或成人 PDA 直径 ≥ 10 mm 的 PDA 均纳入巨大 PDA 综述范围^[2-3]。巨大 PDA 在早期将大量血液从主动脉分流回到肺部,从而更容易导致肺循环血流量增多,肺顺应性下降,肺动脉压力升高,持续的肺动脉高压引起肺小动脉壁肌层及内膜的组织改变,最终形成不可逆转的肺动脉高压(即艾森曼格综合征),而后发生逆向分流,将血液从肺动脉分流到主动脉,绕过肺部使未氧合的

血液与氧合后的血液混合并循环到全身,使机体难以获得充足的含氧血维持基本生命需要,故巨大 PDA 常造成不可逆的肺血管病变进而危及生命;另一方面,各种关闭巨大 PDA 的方式均因其直径大,常合并肺动脉高压而存在一定的挑战与风险。因此,及时和合理地治疗有重要的临床意义,目前的治疗方法主要有药物治疗、外科手术治疗和介入治疗三种。

1 药物治疗

足月儿的小到中度 PDA 绝大部分会在婴儿期自然闭合,因而可采取保守治疗,包括随访观察、避免不必要的氧气吸入(足够高的氧饱和度与尽量少的给氧量)、尽可能少的利尿剂使用、需补液时限制液体摄入量[从第 1 天液体摄入量 < 80 mL/(kg · d) 逐渐增加到第 2

基金项目:重庆市卫生健康委医学科研计划重点项目(2016ZDXM018)

通信作者:李谧, E-mail: lm_dhm@163.com

周时液体摄入量 $<150\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 、保证足够的蛋白质与热卡以及必要时的抗心力衰竭和呼吸支持等。对于合并巨大 PDA 的早产儿,应首先采取保守治疗还是首先采取早期常规药物治疗仍不明确,保守治疗可能是有害的,但早期常规药物治疗也并未减少 PDA 结扎率,且延迟了完全喂养,同时可能增加了败血症及死亡的风险^[4]。同早产儿有显著血流动力学意义的 PDA 一样,目前用于早产儿巨大 PDA 早期常规治疗的药物有吲哚美辛、布洛芬和对乙酰氨基酚^[5]。

1.1 吲哚美辛和布洛芬

吲哚美辛和布洛芬是两种美国食品药品监督管理局批准的可用于早产儿 PDA 的药物,通过抑制环氧化酶关闭 PDA。两者均有肾功能不全、新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)、胃肠道出血、胃肠道穿孔、脑室内出血、慢性肺部疾病(chronic lung disease, CLD)和视网膜病变等不良反应发生可能。

一项 Cochrane meta 分析^[6]对 5 项试验($n=431$)进行了比较,发现吲哚美辛的长程疗法($0.1\text{ mg}/\text{kg}$, 1 次/d,共 6~7 d)和短程疗法($0.2\text{ mg}/\text{kg}$, 每 12 小时 1 次,共 3 次;或首次剂量 $0.2\text{ mg}/\text{kg}$, 后续 $0.1\text{ mg}/\text{kg}$, 每 12 小时 1 次,用 2 次以上)治疗 PDA 的平均闭合率分别为 75% 与 72%,两者在 PDA 闭合失败($RR\ 0.82, 95\% CI\ 0.51\sim 1.33$)、重新开放($RR\ 0.63, 95\% CI\ 0.39\sim 1.04$)、再治疗($RR\ 0.95, 95\% CI\ 0.67\sim 1.34$)、手术结扎率($RR\ 0.86, 95\% CI\ 0.49\sim 1.51$)、死亡率($RR\ 1.36, 95\% CI\ 0.86\sim 2.51$)、CLD($RR\ 1.35, 95\% CI\ 0.78\sim 2.36$)和脑室内出血($RR\ 0.64, 95\% CI\ 0.36\sim 1.12$)方面无显著差异,但长程疗法增加了 NEC($RR\ 1.87, 95\% CI\ 1.07\sim 3.27$)的风险,因此不建议延长吲哚美辛疗程对早产儿 PDA 进行常规治疗。如果一个短程疗法未能关闭 PDA,并且仍具有明显的血流动力学意义,则可考虑加大用量或再次采用短程疗法。

Irmesi 等^[7]回顾性分析了 15 657 例胎龄在 22~35 周、体重在 380~2 500 g 的新生儿,发现布洛芬与吲哚美辛关闭 PDA 的疗效相当(平均闭合率 74% vs 75%),且均有不良反应,但布洛芬能降低 NEC 与肾脏损害的风险。Ohlsson 等^[8]也有一致的结论,且发现口服与静脉注射布洛芬同样有效。在早产儿显著血流动力学意义的 PDA 中,高剂量口服布洛芬相较于标准剂量的吲哚美辛或布洛芬静脉注射,更可能关闭显著血流动力学意义的 PDA,虽然在长期预后方面并无差别^[9]。Demir 等^[10]在一项随机试验($n=72$)中发现,直肠给予布洛芬与口服布洛芬关闭早产儿显著血流动力学意义的 PDA 同样有效,但此研究规模较小。

出生后 24 h 内开始预防性使用吲哚美辛与降低

显著血流动力学意义的 PDA、PDA 手术结扎和脑室内出血发生率有关,但与长期预后的改善无关^[11]。2020 年的 Cochrane 分析了包括 1 070 例婴儿在内的 9 项试验后发现,预防性使用布洛芬可降低 PDA、PDA 手术结扎和脑室内出血发生率,但在死亡率、CLD、NEC 和完全喂养时间等方面,与安慰剂组或未干预组相比无显著性差异^[12]。可见,预防性治疗使大部分婴儿暴露于具有副作用的药物,但不会带来显著的短期益处。因此,当前临床研究不支持使用吲哚美辛或布洛芬预防 PDA^[13]。

1.2 对乙酰氨基酚

对乙酰氨基酚在低浓度下刺激前列腺素的合成,在高浓度下抑制前列腺素的合成。然而,与环氧化酶抑制剂不同,它不具有外周血管收缩作用,可用于有非甾体抗炎药禁忌证的患儿。Marconi 等^[14]纳入了 88 项研究,共包括 14 568 例受试者,发现对乙酰氨基酚与布洛芬疗效相当,但鉴于产前、产后对乙酰氨基酚暴露对神经发育有不良影响,以及晚期口服对乙酰氨基酚虽能减少巨大 PDA 患者的结扎率,但同时会增加 CLD 的风险^[15]。除非有更多关于安全性和长期疗效的数据,否则不建议将其作为首选。

综上,当尝试用药物关闭早产儿巨大 PDA 时,可首先考虑布洛芬(高剂量口服、静脉或直肠给药)或是短程吲哚美辛疗法,对于有环氧化酶抑制剂禁忌证的患儿可使用对乙酰氨基酚,目前不建议预防性使用药物治疗。

2 外科手术治疗

巨大 PDA 患者,特别是体重较轻的婴幼儿,因其血管腔细壁薄,PDA 直径接近降主动脉内径,经导管封堵术存在输送鞘管尺寸过大,刚度太强,封堵器易遮挡降主动脉,对术者操作要求高等问题,可导致栓塞、溶血、左肺动脉狭窄和降主动脉阻塞等并发症,因此外科手术成为此类患者的主要选择,尤其是保守及药物治疗失败的早产儿,应考虑手术闭合以降低死亡率和支气管肺发育不良的发生率^[16]。

2.1 传统外科手术

传统外科手术治疗巨大 PDA 有两种方式,其一为体外循环低温低灌注条件下,依靠降低脑氧代谢率的低温保护作用,经胸骨正中切口,切开主肺动脉,从肺动脉切口缝闭或以涤纶片缝补导管。其二为非体外循环条件下,经左侧胸腔行单纯结扎、加垫结扎及切断缝合等。传统外科手术创伤较大,陈立波等^[17]和陈保俊等^[18]报道,巨大 PDA 外科术中损伤喉返神经所致声带麻痹、主动脉破裂出血所致术后肾衰竭、截瘫及死亡均有发生。

2.2 杂交手术

刘瑞生等^[19]和 Wen 等^[20]均采用杂交手术完成封堵,刘瑞生经胸小切口成功封堵 13 例巨大 PDA 患者,其方法为经左侧胸骨旁第 2 肋间 2~3 cm 切口进入胸腔,在食管超声引导下,采用比导管最窄处内径大 4~6 mm 的国产封堵器堵闭 PDA。且该术式在封堵器中央用 Prolene 线缝一根“安全线”,将封堵器固定在肺动脉壁,从而避免封堵器脱落;Wen 在体外循环条件下,经胸骨正中切口入路,在食管超声引导下,采用封堵器及自体心包补片辅以“安全线”成功封堵 9 例巨大 PDA 合并中重度肺动脉高压者,该疗法适用于任何直径的 PDA 并伴有其他心脏畸形的患者。杂交手术有手术时间相对较短和并发症少等优点,发展前景良好,但仍需增加样本量,追踪中远期随访结果。

目前体重低、合并症多、一般情况较差的巨大 PDA 患者均采用外科手术进行封堵,这其中各种限定条件也因各心脏中心的理念和技术差异而有所不同,但可作为治疗巨大 PDA 最直接的方式和介入治疗最坚强的后盾,且外科手术也在朝着创伤小和并发症少的方向发展。

3 介入治疗

介入治疗发展过程中出现的弹簧圈、Rashkind 双面伞、“纽扣”装置、Botallo 封堵器和 Amplatzer 导管封堵器(Amplatzer duct occluder, ADO)-II 等封堵器主要用于中小型 PDA;而用于介入治疗巨大 PDA 的封堵器有 Amplatzer 导管封堵器、Amplatzer 肌部室间隔缺损封堵器(Amplatzer muscular ventricular septal defect occluder, AMVSDO)、Amplatzer 间隔缺损封堵器(Amplatzer septal occluder, ASO)、Cera PDA 封堵器(Cera duct occluder, CO)、Occlutech PDA 封堵器(Occlutech duct occluder, ODO)和 Cocoon Duct 封堵器(Cocoon Duct occluder, CDO)等。

3.1 ADO

ADO 是第一个专门为封堵 PDA 而设计的设备,也是美国食品药品监督管理局最早批准用于堵闭 PDA 的封堵器。ADO 由镍钛合金制成金属丝网框架,其中填充有聚酯纤维以促进血栓形成,并且配套有输送鞘管用以可控释放 ADO。Shabbir 等^[21]对 100 例巨大 PDA 患者采取 ADO 封堵,术后即刻有 70 例患者完全闭合,26 例微量分流,4 例少量残余分流,术后 24 h 全部患者均无残余分流,故认为 ADO 能安全有效地用于巨大 PDA 的治疗。值得注意的是,ADO 装置的最大尺寸为 16/14 mm,不能堵闭超尺寸的更大的导管,而且,ADO 的腰部高度小,在特殊形态的 PDA 中无法完全扩展,从而导致残留分流和溶血。

3.2 AMVSDO 与 ASO

AMVSDO 与 ASO 分别是基于 Amplatzer 平台治疗肌部室间隔缺损与房间隔缺损的标准设备。PDA 的形状及术者的偏好会影响左右封堵器的选择,加之对于 PDA 封堵器的研发热情不如房间隔缺损封堵器和 ASO,因此出现了专为其他心脏结构异常研发的封堵器非常规用于 PDA 的情况。譬如短而宽的巨大 PDA 让人们倾向于 AMVSDO,因为其对称的双盘结构能有效地闭合缺损,却不损伤肺动脉分支,降低主动脉狭窄的风险。Cubeddu 等^[22]报道及回顾了 11 例巨大 PDA 患者,均使用比 PDA 最窄直径大 2~3 mm 的 AMVSDO,2 例患者术后即刻有少量残余分流,但在随访期内消失,1 例患者出现少量心包积液,无其他并发症发生。可见,AMVSDO 适用于巨大 PDA 的封堵,但此种封堵器的价格通常是 ADO 的 3 倍,不适用于经济水平较低的地区及人群。国内有尚小珂等^[23]使用房间隔缺损封堵器对 16 例年龄为(6.8±1.8)个月(3.6~10.8 个月),PDA 内径为(6.2±0.6)mm(3.5~7.7 mm)的巨大 PDA 患者进行封堵,均取得成功,随访期内无并发症发生,且早期治疗能有效地逆转肺动脉高压,改善患者预后,但仍需更多的临床试验进一步证实。García-Montes 等^[24]对 17 例最终采取 ASO 治疗的巨大 PDA 患者(14 例漏斗形,2 例管型,1 例怪异型)进行了回顾性分析,发现封堵后在随访期内[(28.4±14.4)个月],除 1 例存在微量残余分流外,其他患者均完全堵闭。但因 ASO 设计是针对房间隔缺损的形状特性,将其放置于 PDA 时,它的腰部比肺动脉末端直径大 64%,比主动脉末端大 3%,故只有当主动脉端比肺动脉端大 1.5 倍,并且导管非常短时,该装置才可更好地与导管壁贴合,且伞盘突出到左肺动脉的可能性较小。综上,ASO 封堵巨大 PDA 时的限制条件较多。

3.3 CO

由中国深圳制造的 CO 封堵器的设计与 ADO 类似,框架是镍钛合金编织而成的自膨胀网状结构,其表面覆盖氮化钛陶瓷膜从而限制镍离子从封堵器表面释放并最大限度地减少血栓形成,最大尺寸为 26/24 mm。Sudhakar 等^[25]对 9 例巨大 PDA 患者采用 CO 封堵,均顺利放置封堵器,且令合并有严重肺动脉高压患者的肺动脉压力下降,有 1 例在术后 24 h 存在残余分流,无封堵器脱落和栓塞等其他并发症发生。国内有针对 CO 封堵左向右分流先天性心脏病患者的 5 年长期随访研究与改进后的 CO 封堵中小型 PDA 的中短期研究^[26-27],结果证明其成功率高,并发症发生率低,有效性和安全性与普通封堵器相当,但缺乏更多 CO 封堵巨大 PDA 的研究报道。

3.4 ODO

德国推出的 ODO 由镍钛合金丝制成,覆盖氧化钛涂层并填充聚乙烯纤维。ODO 在肺动脉端较宽且还具有主动脉扁平固位盘,使该设备与导管的解剖结构更好地吻合,并降低栓塞风险,在肺动脉端因螺钉易于固定,其表面的氧化钛涂层能减少钛的释放。ODO 最大可提供 24/18 mm(直径)和 16 mm(长度)的尺寸。现有研究报道 ODO 在针对中大型 PDA 的封堵中表现良好,357 例患者中有 3 例出现封堵器移位,1 例发生肺动脉栓塞,无随访期外的残余分流及其他设备相关并发症^[28-35],其中 Lehner 等^[35]使用 ODO 封堵了 8 例巨大 PDA 合并肺动脉高压患者,4 例即刻封堵成功,4 例存在残余分流但在随访期内消失,术后所有患者均未出现溶血、封堵器移位及栓塞,术后平均肺动脉压下降 41.7%,可见 ODO 可针对巨大 PDA 合并肺动脉高压患者且疗效良好,但仍需更多的患者、更长的随访时间以及与其他设备的比较数据以评估其性能。

3.5 CDO

CDO 由镍钛合金丝制成,覆盖有铂并填充有聚丙烯纤维。CDO 拥有良好的生物相容性,且依靠其表面的铂涂层提供更好的射线不透性,同时阻止镍泄漏到血液中来防止镍过敏。CDO 的主动脉端总是比肺动脉端大 2 mm,其最大尺寸为 18/20 mm。Sinha 等^[36]对 57 例巨大 PDA 患者采用 CDO 通过 6~10 F 输送鞘管进行介入封堵,术后血管造影显示 49 例(85.9%)患者立即完全闭合,8 例(14.1%)患者出现残余分流。术后 1 d 的心脏超声显示 52 例(91.3%)患者完全闭合。在术后第 30 天,所有患者均完全闭合,并维持到第 180 天。且在术后 180 d 内无患者出现溶血、栓塞、降主动脉阻塞以及死亡。由此可见,使用 CDO 治疗巨大 PDA 患者较为安全和有效,但目前尚无更多关于 CDO 治疗巨大 PDA 的报道,因此需更大样本量及更大范围的长期随访研究以评价其长期疗效及并发症。

随着经验的积累、封堵设备及输送装置的改进,如果经导管封堵巨大 PDA 的成功率仍很高且相关并发症仍很低,则该方法在未来可能会取代其他的导管闭合方式。

综上所述,随着人们对巨大 PDA 认识的加深、医生技术水平的提高以及相关医疗设备的成熟与改进,药物、外科手术及介入治疗均得到发展。但目前不同的治疗方法各有利弊,因此应采取个体化治疗,根据患者的具体情况和切实的医疗条件选择恰当的治疗方式,以取得最佳疗效。

参考文献

- [1] Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC. The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years[J]. *Semin Perinatol*, 2003, 27(4):281-287.
- [2] Pass RH, Hijazi Z, Hsu DT, et al. Multicenter USA Amplatzer patent ductus arteriosus occlusion device trial: initial and one-year results[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(3):513-519.
- [3] 中国医师协会心血管内科分会先心病工作委员会. 常见先天性心脏病介入治疗中国专家共识 三、动脉导管未闭的介入治疗[J]. *介入放射学杂志*, 2011, 20(3):172-176.
- [4] Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, et al. PDA-TOLERATE trial: an exploratory randomized controlled trial of treatment of moderate-to-large patent ductus arteriosus at 1 week of age[J]. *J Pediatr*, 2019, 205:41-48.
- [5] Sivanandan S, Agarwal R. Pharmacological closure of patent ductus arteriosus: selecting the agent and route of administration[J]. *Paediatr Drugs*, 2016, 18(2):123-138.
- [6] Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 18(2):CD003480.
- [7] Irmesi R, Marcialis MA, Anker JV, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the management of patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants and variations in attitude in clinical practice: a flight around the world[J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(27):3132-3152.
- [8] Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 2(2):CD003481.
- [9] Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2018, 319(12):1221-1238.
- [10] Demir N, Peker E, Ece I, et al. Efficacy and safety of rectal ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in very low birth weight preterm infants[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30(17):2119-2125.
- [11] Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (7):CD000174.
- [12] Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 1(1):CD004213.
- [13] Yamada S, Terzic A. Path toward proactive therapy for patent ductus arteriosus[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106(6):1187-1190.
- [14] Marconi E, Bettiol A, Ambrosio G, et al. Efficacy and safety of pharmacological treatments for patent ductus arteriosus closure: a systematic review and network meta-analysis of clinical trials and observational studies[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 148:104418.
- [15] Mashally S, Nield LE, McNamara PJ, et al. Late oral acetaminophen versus immediate surgical ligation in preterm infants with persistent large patent ductus arteriosus[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(5):1937-1944.
- [16] Ko SM, Yoon YC, Cho KH, et al. Primary surgical closure should be considered in premature neonates with large patent ductus arteriosus[J]. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 46(3):178-184.
- [17] 陈立波, 赵洪序, 张秀和, 等. 285 例粗大动脉导管未闭的外科治疗[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 1997, 23(1):74-75.
- [18] 陈保俊, 王淦, 魏静义, 等. 粗大型动脉导管未闭的外科治疗[J]. *江苏医药*, 2001, 27(3):189-190.

(下转第 85 页)

- inherited primary arrhythmia syndromes[J]. *Heart Rhythm*,2013,10(12):e85-e108.
- [7] Gonzalez Rebollo JM, Hernandez Madrid A, Garcia A, et al. Recurrent ventricular fibrillation during a febrile illness in a patient with the Brugada syndrome[J]. *Rev Esp Cardiol*,2000,53(5):755-757.
- [8] Mizusawa Y, Morita H, Adler A, et al. Prognostic significance of fever-induced Brugada syndrome[J]. *Heart Rhythm*,2016,13(7):1515-1520.
- [9] Morita H, Nagase S, Kusano K, et al. Spontaneous T wave alternans and premature ventricular contractions during febrile illness in a patient with Brugada syndrome[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*,2002,13(8):816-818.
- [10] Adler A, Topaz G, Heller K, et al. Fever-induced Brugada pattern; how common is it and what does it mean[J]. *Heart Rhythm*,2013,10(9):1375-1382.
- [11] Rattanawong P, Vutthikraivit W, Charoensri A, et al. Fever-induced Brugada syndrome is more common than previously suspected: a cross-sectional study from an endemic area[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*,2016,21(2):136-141.
- [12] Michowitz Y, Milman A, Sarquella-Brugada G, et al. Fever-related arrhythmic events in the multicenter survey on arrhythmic events in Brugada syndrome[J]. *Heart Rhythm*,2018,15(9):1394-1401.
- [13] Yamagata K, Horie M, Aiba T, et al. Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for the clinical and electrocardiographic characteristics of probands with Brugada syndrome: a Japanese multicenter registry [J]. *Circulation*,2017,135(23):2255-2270.
- [14] Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, et al. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*,1996,27(5):1061-1070.
- [15] Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts[J]. *Circulation*,2000,101(5):510-515.
- [16] Shimizu W, Antzelevitch C, Suyama K, et al. Effect of sodium channel blockers on ST segment, QRS duration, and corrected QT interval in patients with Brugada syndrome[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*,2000,11(12):1320-1329.
- [17] Hong K, Brugada J, Oliva A, et al. Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations [J]. *Circulation*,2004,110(19):3023-3027.
- [18] Hasdemir C, Payzin S, Kocabas U, et al. High prevalence of concealed Brugada syndrome in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia[J]. *Heart Rhythm*,2015,12(7):1584-1594.
- [19] Barra S, Providência R, Nascimento J. Fever outperforms flecainide test in the unmasking of type 1 Brugada syndrome electrocardiogram[J]. *Europace*,2013,15(3):394.

收稿日期:2020-05-29

(上接第 71 页)

- [19] 刘瑞生, 邢旺, 孙伟, 等. 经胸小切口封堵术治疗粗大动脉导管未闭[J]. *中国微创外科杂志*,2015,15(9):843-845.
- [20] Wen B, Yang J, Liu H, et al. Pulmonary artery closure in combination with patch technique for treating congenital heart disease combined with large patent ductus arteriosus: a clinical study of 9 cases [J]. *Pak J Med Sci*,2016,32(3):539-544.
- [21] Shabbir M, Akhtar K, Maadullah, et al. Transcatheter closure of large sized patent ductus arteriosus using the Amplatzer duct occluder device [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*,2009,19(5):275-278.
- [22] Cubeddu RJ, Babin I, Ingleess I. The off-label use of the Amplatzer muscular VSD occluder for large patent ductus arteriosus: a case report and review [J]. *Cardiovasc Interv Ther*,2014,29(3):256-260.
- [23] 尚小珂, 黄鹤. 使用肌高 5 室间隔缺损封堵器封堵婴儿巨大动脉导管未闭的研究[J]. *中国介入心脏病学杂志*,2014,22(12):781-784.
- [24] Garcia-Montes JA, Camacho-Castro A, Sandoval-Jones JP, et al. Closure of large patent ductus arteriosus using the Amplatzer septal occluder [J]. *Cardiol Young*,2015,25(3):491-495.
- [25] Sudhakar P, Jose J, George OK. Contemporary outcomes of percutaneous closure of patent ductus arteriosus in adolescents and adults [J]. *Indian Heart J*,2018,70(2):308-315.
- [26] 谢育梅, 邱庆欢, 张智伟, 等. 生物陶瓷镀膜封堵器治疗儿童左向右分流型先天性心脏病的中远期随访研究 [J]. *中华实用儿科临床杂志*,2015,30(11):818-822.
- [27] 陈芑嫒, 周超然, 李刚. 第二代 Cera 动脉导管未闭封堵器介入治疗小儿先天性心脏病的疗效分析 [J]. *临床小儿外科杂志*,2019,18(7):573-578.
- [28] Godart F, Houeijeh A, Domanski O, et al. Is the new Occlutech duct occluder an appropriate device for transcatheter closure of patent ductus arteriosus? [J]. *Int J Cardiol*,2018,261:54-57.
- [29] Pepeta L, Greyling A, Nxele MF, et al. Patent ductus arteriosus closure using Occlutech Duct Occluder, experience in Port Elizabeth, South Africa [J]. *Ann Pediatr Cardiol*,2017,10(2):131-136.
- [30] Dedeoglu R, Bilici M, Demir F, et al. Short-term outcomes of patent ductus arteriosus closure with new Occlutech® duct occluder: a multicenter study [J]. *J Interv Cardiol*,2016,29(3):325-331.
- [31] Kudumula V, Taliotis D, Duke C. The new occlutech duct occluder: immediate results, procedural challenges, and short-term follow-up [J]. *J Invasive Cardiol*,2015,27(5):250-257.
- [32] Boudjemline Y. The new Occlutech® patent ductus arteriosus occluder: single centre experience [J]. *Arch Cardiovasc Dis*,2016,109(6-7):384-389.
- [33] Abdelbasit MA, Alwi M, Kandavello G, et al. The new Occlutech® PDA occluder: initial human experience [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*,2015,86(1):94-99.
- [34] Bilici M, Demir F, Akln A, et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus in children with the occlutech duct occluder [J]. *Pediatr Cardiol*,2017,38(8):1598-1605.
- [35] Lehner A, Ulrich S, Happel CM, et al. Closure of very large PDA with pulmonary hypertension: initial clinical case-series with the new Occlutech® PDA occluder [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*,2017,89(4):718-725.
- [36] Sinha SK, Razi M, Pandey RN, et al. Prospective evaluation of the feasibility, safety, and efficacy of Cocoon Duct Occluder for transcatheter closure of large patent ductus arteriosus: a single-center study with short- and medium-term follow-up results [J]. *Anatol J Cardiol*,2017,18(5):321-327.

收稿日期:2020-06-16