

· 临床经验 ·

## 吸入一氧化氮治疗新生儿重度呼吸衰竭疗效观察

高喜容, 吴运芹, 彭小明, 黄玫, 刘新晖

(湖南省儿童医院新生儿科, 湖南, 长沙, 410007)

[中图分类号] R722 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2006)02-0155-03

吸入一氧化氮(iNO)治疗新生儿持续肺动脉高压(PPHN)已在临床应用,并已取得较好疗效,但对于各种原因引起的新生儿重度呼吸衰竭的疗效仍在进一步探讨中。我院新生儿重症监护病房2004年5月至2005年8月使用呼吸机加iNO治疗新生儿重度呼吸衰竭18例,动态监测氧合和气体交换功能,分析显示iNO疗效显著。报告如下。

### 1 研究对象与方法

#### 1.1 研究对象

1.1.1 病例选择标准 各种原因所致的新生儿重度呼吸衰竭病例,常规机械通气4 h以上,吸入氧浓度( $\text{FiO}_2$ ) $>0.50$ 时,动脉血氧分压( $\text{PaO}_2$ )低于50 mmHg,经皮测动脉血氧饱和度( $\text{TcSaO}_2$ )低于0.85和(或) $\text{PO}_2 \text{ a/A} < 0.22$ ,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200^{[1]}$ 。

1.1.2 病例 2004年5月至2005年8月我院新生儿重症监护病房收治的18例重度呼吸衰竭的患儿,在常频呼吸机通气下低氧血症不能改善且达到以上标准者加用NO治疗。男10例,女8例;早产儿6例,最小胎龄30周,平均 $37.29 \pm 3.65$ 周。出生体重 $2850 \pm 810$  g( $1100 \sim 4650$  g),入院日龄 $14.19 \pm 10.32$  h。原发病新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)6例,胎粪吸入综合征7例,重症肺炎5例。其中6例经心脏彩超证实合并持续肺动脉高压(PPHN)。

#### 1.2 治疗

1.2.1 治疗方法 18例患儿均予常规治疗,包括呼吸机正压通气、稳定血压、镇静及其他对症处理。6例NRDS中2例在iNO前予肺表面活性物质治疗。根据血气分析结果调整呼吸机参数。达到前述标准,加用NO治疗。采用带有NO/ $\text{NO}_2$ 传送和

监测系统的西门子300A呼吸机机械通气。NO开始浓度10 ppm,无效每15~30 min增加5~10 ppm,最高达到20 ppm,有效则至少维持相应浓度6 h,以后每30 min降低NO浓度5~10 ppm,至6 ppm时维持36~72 h,同时酌情调整呼吸机参数,维持 $\text{TcSaO}_2 > 0.90$ 时所需的最低 $\text{FiO}_2$ ;无效者则停用。 $\text{NO}_2$ 含量小于NO浓度的1%,控制 $\text{NO}_2$ 浓度低于3 ppm。

1.2.2 疗效判定 吸入NO 30 min后, $\text{TcSaO}_2$ 提高了10%以上;血气分析 $\text{PaO}_2$ 提高 $>10$  mmHg,判为有效;否则判为无效。停用指征为iNO浓度6 ppm维持36~72 h后, $\text{PaO}_2 > 60$  mmHg, $\text{TcSaO}_2 > 90\%$ , $\text{FiO}_2 < 0.5^{[2]}$ 。

1.2.3 观察指标 在吸入NO前0.5 h,吸入后1,6,12,24,48 h使用Bayer348血气分析仪行血气分析,监测 $\text{FiO}_2$ , pH,  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , 血氧含量( $\text{O}_2\text{CT}$ ),肺泡动脉氧分压差 $[\text{PO}_2(\text{A-a})]$ ,  $\text{PO}_2(\text{a/A})$ 等参数变化。在治疗过程中每小时记录呼吸机参数,连续监测HR,  $\text{TcSaO}_2$ 及BP变化。定期检查血小板、头颅B超,必要时查出、凝血时间。于iNO 12~24 h后测定高铁血红蛋白(MHb)含量。

#### 1.3 统计学方法

应用SPSS11.5软件对数据进行自身对照配对 $t$ 检验,数据分析采用平均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )来表示。

### 2 结果

本组患儿18例, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 均 $<200$ , $\text{PO}_2(\text{a/A})$ 均 $<0.22$ ,16例 $\text{PO}_2(\text{a/A}) < 0.15$ 。iNO治疗前11例 $\text{FiO}_2$ 达1.0,4例 $\text{PaO}_2 < 30$  mmHg。iNO的时间6~120 h,平均67 h,起始浓度10 ppm。iNO 1 h后, $\text{TcSaO}_2$ ,  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ,  $\text{PO}_2 \text{ a/A}$ 上升; $P(\text{A-}$

[收稿日期]2005-11-12;[修回日期]2005-12-30

[作者简介]高喜容,女,硕士,副主任医师。主攻方向:新生儿急救。

a)  $O_2$ 、 $FiO_2$  下降,与治疗前比较差异有显著性( $P < 0.05$ )。随着治疗时间延长, $PaO_2/FiO_2$ 、 $P(A-a)O_2$ 、 $PO_2(a/A)$  逐步提高,与治疗前比较差异有显著性( $P < 0.05$ )。 $O_2$  CT 治疗前较治疗后 1 h 有升高,但直至治疗 24 h 后差异方有显著性( $P < 0.05$ ),见表 1。18 例患儿,15 例 iNO 治疗有效,有效率 83.3%。

治疗过程中心率、血压、PH、动脉血二氧化碳分压( $PaCO_2$ )均无显著变化( $P > 0.05$ ),MHb 含量治疗后未见显著增高,治疗前后 PLT 无明显变化,定期头颅 B 超检查无颅内出血发生,且未观察到其他

不良反应,见表 2。

预后:9 例痊愈,5 例好转出院,2 例放弃治疗,2 例死亡。死亡 2 例均为新生儿呼吸窘迫综合征,iNO 前均予固尔苏气管内给药治疗,1 例胎龄 37 周,1 例胎龄 32 周,吸入 NO 时间均  $< 24$  h,无效后撤离。6 例 PPHN 引起的呼吸衰竭患儿均为足月儿,iNO 治疗起效快,氧合改善明显,疗效显著。6 例早产儿中 3 例 iNO 治疗无效,其中有 1 例死亡,疗效相对较差。

表 1 吸入 NO 前后氧合功能、气体交换功能指标变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标                   | iNO 前               | iNO 后(h)            |                     |                     |                     |                     |
|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                      |                     | 1                   | 6                   | 12                  | 24                  | 48                  |
| $PaO_2/FiO_2$ (mmHg) | $58.60 \pm 9.60$    | $84.10 \pm 14.60$   | $87.20 \pm 9.30$    | $104.90 \pm 13.10$  | $132.90 \pm 13.40$  | $167.60 \pm 20.30$  |
| $PO_2(a/A)$          | $0.09 \pm 0.02$     | $0.14 \pm 0.03$     | $0.15 \pm 0.02$     | $0.17 \pm 0.02$     | $0.23 \pm 0.03$     | $0.30 \pm 0.04$     |
| $PO_2(A-a)$ (mmHg)   | $484.60 \pm 174.40$ | $437.40 \pm 162.30$ | $362.20 \pm 169.50$ | $343.80 \pm 178.70$ | $233.40 \pm 128.40$ | $194.60 \pm 133.80$ |
| $O_2$ CT (mL)        | $15.05 \pm 5.89$    | $17.44 \pm 4.16$    | $17.99 \pm 2.87$    | $17.52 \pm 5.43$    | $19.71 \pm 3.04$    | $19.52 \pm 2.78$    |
| TcSaO <sub>2</sub>   | $0.84 \pm 0.01$     | $0.90 \pm 0.04$     | $0.90 \pm 0.03$     | $0.91 \pm 0.03$     | $0.90 \pm 0.05$     | $0.91 \pm 0.03$     |
| $PO_2$ (mmHg)        | $40.20 \pm 14.06$   | $55.31 \pm 17.60$   | $51.05 \pm 14.92$   | $55.83 \pm 22.59$   | $55.52 \pm 12.91$   | $63.05 \pm 16.63$   |

注:除  $O_2$  CT,1,6,12 h 外,余均  $P < 0.05$

表 2 吸入 NO 前后心率、血压、pH、 $PaCO_2$  变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 观察时间  | HR           | 血压 (mmHg)       |                 | pH              | $PaCO_2$          |
|-------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|
|       | (次/min)      | 收缩压             | 舒张压             |                 |                   |
| iNO 前 | $140 \pm 13$ | $64.7 \pm 11.6$ | $36.7 \pm 12.3$ | $7.30 \pm 0.12$ | $52.83 \pm 18.03$ |
| iNO 后 |              |                 |                 |                 |                   |
| 1 h   | $143 \pm 13$ | $65.2 \pm 7.9$  | $39.4 \pm 5.9$  | $7.36 \pm 0.11$ | $57.51 \pm 15.82$ |
| 6 h   | $141 \pm 14$ | $65.2 \pm 12.1$ | $37.5 \pm 8.4$  | $7.36 \pm 0.10$ | $50.86 \pm 13.22$ |
| 12 h  | $139 \pm 13$ | $63.8 \pm 5.4$  | $39.1 \pm 5.7$  | $7.36 \pm 0.13$ | $51.27 \pm 17.13$ |
| 24 h  | $140 \pm 15$ | $67.3 \pm 6.7$  | $40.3 \pm 4.5$  | $7.42 \pm 0.09$ | $45.55 \pm 11.76$ |
| 48 h  | $140 \pm 10$ | $65.9 \pm 6.9$  | $40.3 \pm 4.5$  | $7.41 \pm 0.10$ | $51.70 \pm 15.32$ |

3 讨论

大量动物实验表明,吸入 NO 能有效地降低因低氧血症与酸中毒所引起的肺循环高阻力<sup>[3]</sup>。当低浓度吸入时,可使已收缩的肺血管扩张,肺动脉高压得到缓解。临床试验证实,NO 对调节围生期新生儿的肺血管张力有重要作用<sup>[4]</sup>。由于 NO 通过肺泡和血管壁后,进入肺毛细血管腔,很快与血红蛋白结合而被灭活,因此它可选择性地扩张肺血管而对体循环压无明显的作用。iNO 治疗 PPHN 疗效确切,国内外均有相关文章报道<sup>[5,6]</sup>,本研究中 6 例 PPHN 引起的呼吸衰竭患儿 iNO 治疗疗效显著,亦证实了这一点。NO 能最有效地扩张并只扩张与通

气良好的肺单位相关的肺血管,降低肺血管压力,减少肺内分流,增加通气/血流比值,改善氧合;减少右向左分流,降低氧合指数,提高动脉血氧张力,故对新生儿重度呼吸衰竭治疗有效。Finer 等<sup>[7]</sup>认为,在 NO 的初始吸入浓度问题上,建议对缺氧性呼吸衰竭的足月儿和近足月儿,NO 吸入浓度为 20 ppm 较合适。然而,随着浓度的增高,NO 及 NO<sub>2</sub> 的毒性作用也相应增加,而疗效却无增加。故从安全角度出发,我们采用的初始浓度为 10 ppm,最高不超过 20 ppm,并采用逐渐降低 iNO 浓度的方法来维持血氧的稳定,临床治疗结果表明该方法对新生儿重度呼吸衰竭疗效明显,未观察到副作用的发生。

重度呼吸衰竭是新生儿期死亡的一个重要原因,有文献报道<sup>[8]</sup>, $PO_2(a/A) \leq 0.15$ ,预期死亡率

为80%。而在本组患儿中,有16例 $PO_2(a/A) < 0.15$ ,其中6例 $PO_2(A-a) > 600$  mmHg,提示为严重呼吸衰竭。有气体交换及氧合功能障碍,是国外采用体外膜肺(ECMO)治疗的指征,但ECMO技术复杂,价格昂贵,在国内尚未应用于临床。本研究16例患儿中,治愈8例,表明NO吸入治疗新生儿重度呼吸衰竭有效,显著地降低了死亡率,减少了体外膜肺的使用。为了综合评价呼吸衰竭新生儿肺氧合功能及气体交换功能,对患儿 $TcSaO_2$ ,  $FIO_2$ ,  $PaO_2$ ,  $PaO_2/FiO_2$ ,  $O_2CT$ ,  $P(A-a)O_2$ ,  $PO_2(a/A)$ 等肺氧合功能及换气功能的相关指标进行了动态监测。结果表明,吸入适宜浓度NO后, $TcSaO_2$ ,  $PaO_2$ ,  $O_2CT$ ,  $PaO_2/FiO_2$ ,  $PO_2(a/A)$ 上升, $FIO_2$ ,  $P(A-a)O_2$ 下降,提示氧合功能和气体交换功能得到改善。Rossaint等<sup>[9]</sup>观察到NO提高肺氧合和改善循环作用高峰在治疗第3~4天。本研究显示, $O_2CT$ 治疗后较前有升高,但直至治疗24h后方显著增高。 $PaO_2$ ,  $PaO_2/FiO_2$ ,  $PO_2(a/A)$ 亦随时间延长逐渐上升, $P(A-a)O_2$ 逐渐下降,提示氧合及气体交换功能随NO治疗时间的延长而逐步得到改善。故iNO治疗有效,且应维持治疗一段时间。通过监测同时发现,随着患儿病情的好转或恶化, $PO_2(a/A)$ 相应地升高或降低,因此 $PO_2(a/A)$ 可做为NICU判断患儿氧合功能的较好指标。

有文献报道<sup>[10]</sup>,认为对早产儿iNO的短期效果不肯定,虽然氧合明显改善,但其病死率仍然很高;在存活者中,神经系统后遗症发生率也很高,产生的效果不一定大于潜在的毒性作用;亦有报道<sup>[11]</sup>,体重 $\leq 1500$  g的早产儿吸入NO治疗,死亡率及支气管肺发育不良的发生率并没有降低。本组6例早产儿中3例iNO治疗无效,疗效相对较差,不过,由于病例数较少,还有待于今后积累更多的临床经验和进一步地探讨治疗方案,提高疗效。因此,iNO对早产儿的治疗作用尚有待更深入的探索确定,在临床使用中应十分慎重。

总之,iNO对足月儿重度呼吸衰竭治疗安全有效,能显著改善肺部氧合功能和气体交换功能,但对早产儿疗效尚不确定。

#### [参 考 文 献]

- [1] 周晓光,肖昕,容绍汉. 新生儿机械通气治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社,2004,84-85.
- [2] 陈运彬,高薇薇. 一氧化氮治疗新生儿持续肺动脉高压42例疗效观察[J]. 中国实用儿科杂志,2003,18(7):411-413.
- [3] Barrington KJ, Etches PC, Schulz R, Talbot JA, Graham AJ, Pearson RJ. The hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and endogenous nitric oxide synthesis blockade in newborn piglets during infusion of heat-killed group B streptococci[J]. Crit Care Med, 2000,28(3):800-808.
- [4] Kinsella JP, Abman SH. Recent developments of inhaled nitric oxide therapy of the newborn[J]. Curr Opin Pediatr, 1999,11(2):121-126.
- [5] 向建文,杨琳琳,陈运彬. 一氧化氮治疗新生儿持续肺动脉高压的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志,2004,6(6):513-515.
- [6] Sehgal A, Callander I, Stack J, Momsen T, Sterling-Levis K. Experience with inhaled nitric oxide therapy in hypoxic respiratory failure of the newborn[J]. Indian J Chest Dis Allied Sci, 2005,47(4):245-249.
- [7] Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide therapy for the newborn infant[J]. Semin Perinatol, 2000,24(1):59-65.
- [8] O'Rourke PP, Crone RK. Extracorporeal membrane oxygenation and conventional medical therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a prospective randomized study[J]. Pediatrics, 1989,(84):957-963.
- [9] Rossaint R, Gerlach H, Schmidt-Rohnke H, Pappert D, Lewandowskik, Steudel W, et al. Efficacy of inhaled NO in patients with severe ARDS[J]. Chest, 1995,107(4):1107-1115.
- [10] Field D, Elbourne D, Truesdale A, Grieve R, Hardy P, Fenton AC, et al. Neonatal ventilation with inhaled nitric oxide versus ventilatory support without inhaled nitric oxide for preterm infants with severe respiratory failure: the INNOVO multicentre randomised controlled trial[J]. Pediatrics, 2005,115(4):926-936.
- [11] Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Ball MB, Poole WK, et al. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure[J]. N Engl J Med, 2005,353(1):13-22.

(本文编辑:吉耕中)