

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.12.007

新生儿疾病专题

## 高频振荡通气、肺表面活性物质联合一氧化氮吸入 治疗新生儿低氧性呼吸衰竭的临床研究

林新祝<sup>1</sup> 郑直<sup>1</sup> 李雅丹<sup>1</sup> 赖基栋<sup>1</sup> 姚岭松<sup>1</sup>  
兰朝阳<sup>1</sup> 黄静<sup>1</sup> 林雅茵<sup>1</sup> 陈潘虹<sup>1</sup> 陈涵强<sup>2</sup>

(1. 厦门市妇幼保健院新生儿科, 福建 厦门 361000; 2. 福建省妇幼保健院新生儿科, 福建 福州 350001)

**[摘要]** **目的** 探讨用高频振荡通气(HFOV)、肺表面活性物质(PS)联合一氧化氮吸入(iNO)治疗新生儿低氧性呼吸衰竭(HRF)的疗效。**方法** 116例HRF患儿随机分为三联组 and 二联组,各58例。三联组采用HFOV、PS联合iNO治疗;二联组采用HFOV联合iNO治疗。观察两组患儿治疗前及治疗后24h、48h的血气分析、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F)、OI值和肺动脉压力(PA)的变化,比较不同P/F值、OI值和是否合并PPHN患儿的治疗结局。**结果** 三联组的上机时间和iNO治疗时间均短于二联组( $P<0.01$ ),且治疗后24h、48h的血气指标 $\text{PaO}_2$ 、 $\text{PaCO}_2$ 均优于二联组( $P<0.01$ )。三联组合并PPHN的患儿治疗后24h、48h的PA值均较二联组下降明显( $P<0.01$ )。在P/F值 $\leq 50$ 的病例中,三联组的治愈率优于二联组( $P<0.05$ );两组死亡者的P/F值均低于存活者( $P<0.01$ )。在OI值 $\geq 40$ 的病例中,三联组的治愈率优于二联组( $P<0.05$ );两组死亡者的OI值均高于存活者( $P<0.01$ )。三联组合并PPHN患儿治愈率优于二联组( $P<0.05$ )。三联组住院时间较二联组缩短( $P<0.01$ )。三联组总治愈率高于二联组( $P<0.05$ )。两组患儿并发症发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗中两组均未监测到严重不良反应。**结论** HFOV、PS和iNO三联治疗较HFOV和iNO二联治疗新生儿HRF更为有效,可显著改善氧合,提高患儿的存活率,尤其是为患严重肺部疾病合并PPHN,且P/F值 $\leq 50$ 或OI值 $\geq 40$ 的病情极危重患儿提供了一个新的治疗手段。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(12): 1068-1073]

**[关键词]** 低氧性呼吸衰竭;高频振荡通气;肺表面活性物质;一氧化氮;新生儿

### Clinical effect of combination therapy with high-frequency oscillation ventilation, pulmonary surfactant and inhaled nitric oxide in the treatment of neonatal hypoxemic respiratory failure

LIN Xin-Zhu, ZHENG Zhi, LI Ya-Dan, LAI Ji-Dong, YAO Ling-Song, LAN Zhao-Yang, HUANG Jing, LIN Ya-Yin, CHEN Pan-Hong, CHEN Han-Qiang. Department of Neonatology, Maternal and Child Health Hospital of Xiamen City, Xiamen, Fujian 361000, China (Chen H-Q, Email: hqchen\_996@qq.com)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of combination therapy with high-frequency oscillation ventilation (HFOV), pulmonary surfactant (PS) and inhaled nitric oxide (iNO) in the treatment of neonatal hypoxemic respiratory failure (HRF). **Methods** A total of 116 neonates with HRF were studied, and they were randomly divided into two groups: triple therapy ( $n=58$ ) and dual therapy ( $n=58$ ). The triple therapy group received HFOV, PS, and iNO, while the dual therapy group received HFOV and iNO. Blood gas values,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (P/F), oxygenation index (OI), and pulmonary arterial pressure (PA) were determined before treatment and after 24 and 48 hours of treatment. Among the neonates with different P/F ratios and OI values and with or without persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN), the treatment outcomes of two groups were compared. **Results** The durations of mechanical ventilation and iNO therapy in the triple therapy group were significantly shorter than in the dual therapy group ( $P<0.01$ ). After 24 and 48 hours of treatment, the triple therapy group had significantly improved  $\text{PaO}_2$  and  $\text{PaCO}_2$  compared with the dual therapy group ( $P<0.01$ ). After 24 and 48 hours of treatment, the neonates with PPHN in the triple therapy

[收稿日期] 2013-04-29; [修回日期] 2013-06-06  
[基金项目] 福建省创新课题(编号: 2011-CXB-43)。  
[作者简介] 林新祝,男,大学,主任医师。  
[通信作者] 陈涵强,教授。

group had significantly decreased PA compared with the dual therapy group ( $P<0.01$ ). In the cases with a P/F ratio of  $\leq 50$ , the triple group had a significantly higher cure rate than the dual therapy group ( $P<0.05$ ). In both groups, the P/F ratios of the neonates who died were significantly lower than those of survivors ( $P<0.01$ ). In the cases with an OI of  $\geq 40$ , the triple group had a significantly higher cure rate than the dual therapy group ( $P<0.05$ ). In both groups, the OI values of the neonates who died were significantly higher than those of survivors ( $P<0.01$ ). In neonates with PPHN, the triple group had a significantly higher cure rate than the dual therapy group ( $P<0.05$ ). The triple therapy group had a significantly shorter length of hospital stay ( $P<0.01$ ) and a significantly higher cure rate ( $P<0.05$ ) compared with the dual therapy group. There were no significant differences in complications between the two groups ( $P>0.05$ ). No severe side effect was found during the treatment in either group. **Conclusions** Triple therapy with HFOV, PS and iNO is a more effective treatment for neonatal HRF compared with the dual therapy with HFOV and iNO. The triple therapy can significantly improve oxygenation and survival rate, providing a new treatment for the neonates with HRF, especially the critical cases who suffer severe lung disease with PPHN and have a P/F ratio of  $\leq 50$  or an OI of  $\geq 40$ .

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(12): 1068-1073]

**Key words:** Hypoxemic respiratory failure; High-frequency oscillation ventilation; Pulmonary surfactant; Nitric oxide; Neonate

新生儿低氧性呼吸衰竭 (hypoxemic respiratory failure, HRF) 是早期新生儿死亡的首位原因<sup>[1]</sup>。胎粪吸入综合征 (MAS)、新生儿呼吸窘迫综合征 (NRDS)、间质性肺气肿 (PIE)、持续肺动脉高压 (PPHN) 等是引起新生儿 HRF 最常见的原因。高频振荡通气 (high-frequency oscillatory ventilation, HFOV)、肺表面活性物质 (PS)、一氧化氮吸入 (inhaled nitric oxide, iNO)、液体通气 (liquid ventilation, LV) 和体外膜肺技术 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 是治疗新生儿 HRF 的有效手段<sup>[2]</sup>。但是, 以上技术单独使用治疗 HRF 往往效果不佳, 需要两种或三种技术的联合应用才能奏效。尤其是前三种技术的联合治疗, 由于操作相对简单、价格相对低廉, 在国内较多 NICU 能够开展<sup>[3]</sup>, 而 ECMO 为创伤性治疗, 且治疗费用昂贵, 操作较为复杂, 在国内仅有极少数 NICU 能够开展。因此, 在国内寻找一种能够部分替代 ECMO 治疗 HRF 的新方法, 成为新生儿临床工作者的主要任务。我科从 2008 年 1 月至 2012 年 12 月采用 HFOV、PS 联合 iNO (简称“三联疗法”) 治疗新生儿 HRF, 并与同期采用 HFOV 联合 iNO (简称“二联疗法”) 进行比较, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

2008 年 1 月至 2012 年 12 月在我科 NICU 住院的 HRF 患儿 116 例, 遵循随机数字法原则, 随机给予“三联疗法”(三联组)和“二联疗法”(二联组)治疗各 58 例, 两组患儿胎龄、出生体重、日龄的差异无统计学意义, 见表 1。

### 1.2 入选标准

入选标准包括: 吸入氧浓度 (FiO<sub>2</sub>)  $\geq 80\%$ , 平均气道压 (MAP)  $>10\text{ cm H}_2\text{O}$ , 常频或高频机械通气持续 1 h 以上, 动脉血氧分压 (PaO<sub>2</sub>)  $<50\text{ mm Hg}$  或经皮血氧饱和度 (T<sub>c</sub>SO<sub>2</sub>)  $<85\%$ , 足月儿氧合指数 (OI)  $>15$ , 早产儿 OI  $>10$ <sup>[4-5]</sup>。本研究获得我院医学伦理委员会批准及家长书面知情同意。

### 1.3 排除标准

排除标准包括: 复杂型先天性心脏病; 住院不足 24 h 放弃治疗或死亡; 先天膈疝; 胎龄  $<34$  周; 出生体重  $<1500\text{ g}$ ; 生后 24 h 内头颅 B 超证实颅内出血 III ~ IV 级; 入院日龄  $>28\text{ d}$ ; 染色体异常; 先天性多囊肾。

表 1 两组患儿的一般情况

组别	n	男/女 (例)	胎龄	日龄	出生体重	原发病因 (例)						
			( $\bar{x} \pm s$ , 周)	( $\bar{x} \pm s$ , h)	( $\bar{x} \pm s$ , g)	RDS	肺炎	湿肺	PIE	败血症	MAS	PPHN
二联组	58	41/17	38 $\pm$ 4	7.5 $\pm$ 2.2	3 141 $\pm$ 235	18	8	2	3	3	19	5
三联组	58	42/16	38 $\pm$ 3	7.9 $\pm$ 2.6	3 127 $\pm$ 230	17	6	3	3	3	20	6

注: RDS 呼吸窘迫综合征; PIE 间质性肺气肿; MAS 肺炎吸入综合征; PPHN 持续肺动脉高压。

### 1.4 研究方法

三联治疗组患儿先给予HFOV, 然后30 min内给予气管内注入PS, 后立即接上NO吸入(iNO)。二联治疗组患儿先给予HFOV, 后立即接上NO吸入。其他治疗如维持有效器官功能灌注、抗休克、维持内环境稳定、镇静、适当补液及抗感染治疗等两组相同。

1.4.1 HFOV应用方法 二联和三联治疗组两组患儿均用STEPHANIE呼吸机, 均采用HFOV及高容量策略, 初调参数FiO<sub>2</sub> 0.8~1.0, MAP 15~30 cm H<sub>2</sub>O, 吸气时间(Ti) 33%, 频率(RR) 8~12 Hz, 振幅3~6级(Pose 30~60 cm H<sub>2</sub>O), 以能看到胸廓明显振动为度, 胸片显示右横膈在第8.5~9后肋。根据血气调整呼吸机参数, 当FiO<sub>2</sub> ≤ 40%, MAP ≤ 8 cm H<sub>2</sub>O, 血气正常时, 可过渡到同步间歇指令通气(SIMV), 撤机后给予经鼻塞持续正压通气(CPAP)。

1.4.2 PS应用方法 三联组采用凯西公司提供的PS(猪肺磷脂, 商品名: 固尔苏), 首次剂量为200 mg/kg 气管内注入, 4~6 h后, 若FiO<sub>2</sub>>50%, MAP>12 cm H<sub>2</sub>O, 才能维持T<sub>c</sub>SO<sub>2</sub>>85%, 则重复应用第二剂或第三剂, 剂量为100 mg/kg, 应用前吸净气道内分泌物, 维持循环稳定, 纠正酸碱紊乱, PS注入后气囊快速加压通气1 min 随后接上呼吸机, 维持HFOV。

1.4.3 iNO治疗 两组患儿均给予iNO治疗。治疗用NO气体由复旦大学儿科医院提供, NO浓度1000 ppm, NO<sub>2</sub>浓度≤ 10 ppm, NO经专用质量流量控制仪后接入呼吸机供气管道, 在呼吸机供气管道近Y型管处取样, 经电化学的NO/NO<sub>2</sub>浓度检测仪NOxBOX puls (Bedfond公司, England)控制并监测气道中NO和NO<sub>2</sub>浓度, 同时用高铁血红蛋白(MHb)探头监测MHb浓度。iNO初始浓度为5 ppm, 1 h后如T<sub>c</sub>SO<sub>2</sub>上升>10%, PaO<sub>2</sub>上升>10 mm Hg为完全效应, 保持T<sub>c</sub>SO<sub>2</sub> ≥ 90%, 逐渐下调至FiO<sub>2</sub> ≤ 50%, MAP<12 cm H<sub>2</sub>O时, 血气正常后, 每2~4 h下调iNO浓度1 ppm,

至FiO<sub>2</sub> ≤ 40%, MAP<8 cm H<sub>2</sub>O时, iNO浓度为2 ppm以下, 维持4~6 h, 如PaO<sub>2</sub>>60 mm Hg, T<sub>c</sub>SO<sub>2</sub> ≥ 90%, 则可停用iNO。若1 h后T<sub>c</sub>SO<sub>2</sub>上升<10%, PaO<sub>2</sub>上升<10 mm Hg为部分效应, 若1 h后T<sub>c</sub>SO<sub>2</sub>和PaO<sub>2</sub>不上升, 甚至继续下降, 为无效效应。部分效应或无效效应, iNO浓度均上升至10 ppm, 不论是否有效, iNO浓度均不再上升, 然后按上述方法调节。

### 1.5 观察指标

监测两组患儿治疗前及治疗后24 h、48 h的血气分析, 计算PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、OI值和肺动脉压力(PA), 同时密切监测MHb浓度, 随时进行床边胸部X线, 每日常规检查血小板及凝血功能和床边头颅B超、心脏彩超, 注意观察生命体征和24 h液体出入量。

### 1.6 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件进行数据处理, 计量资料用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 计数资料用例数(%)表示, 两组间比较采用t检验或 $\chi^2$ 检验, P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿呼吸机及iNO使用时间比较

二联组平均呼吸机使用时间为157 ± 20 h, 明显长于三联组(139 ± 17 h) (t=5.24, P<0.01)。二联组iNO治疗时间为78 ± 9 h, 明显长于三联组(67 ± 7 h) (t=7.81, P<0.01)。

### 2.2 两组患儿治疗前后的血气分析指标比较

两组治疗前(0 h)的血气指标差异无统计学意义, 治疗后24 h、48 h三联组的PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>均优于二联组(P<0.01), 见表2。

### 2.3 两组患儿治疗前后PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>值、OI值的比较

两组治疗前(0 h)的PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>值、OI值差异均无统计学意义。治疗后24 h、48 h三联组的PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>值和OI值的均优于二联组(均P<0.01)。见表3。

表2 两组患儿治疗前后的血气分析比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	pH			PaO <sub>2</sub> (mm Hg)			PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)		
		0 h	24 h	48 h	0 h	24 h	48 h	0 h	24 h	48 h
二联组	58	7.0 ± 2.2	7.3 ± 2.2	7.5 ± 2.4	38 ± 5	47 ± 5	58 ± 7	69 ± 7	59 ± 6	47 ± 4
三联组	58	7.0 ± 2.2	7.4 ± 2.4	7.5 ± 2.3	37 ± 5	63 ± 6	80 ± 8	67 ± 7	46 ± 5	37 ± 5
t值		0.07	0.23	0.02	1.78	15.20	16.50	1.16	12.91	12.71
P值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01

表 3 两组患儿治疗前后的 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 值和 OI 值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 值			OI 值		
		0 h	24 h	48 h	0 h	24 h	48 h
二联组	58	41 ± 7	95 ± 11	151 ± 14	37.2 ± 5.4	15.7 ± 1.9	8.4 ± 1.7
三联组	58	39 ± 7	116 ± 12	180 ± 15	38.7 ± 6.1	11.5 ± 1.7	5.5 ± 1.2
<i>t</i> 值		1.83	9.70	11.04	1.40	12.49	10.92
<i>P</i> 值		>0.05	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01

#### 2.4 两组治疗前不同 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 值患儿的预后比较

二联组治疗前 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 值 >50 者治愈率与三联组 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 值 >50 者治愈率差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.18, P>0.05$ ); 而三联组中 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 50 的患儿的治愈率明显高于二联组 ( $\chi^2=4.99, P<0.05$ ), 见表 4。

二联组存活 45 例, 死亡 13 例, 存活患儿 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 值 (58 ± 7) 明显高于死亡患儿 (41 ± 3) ( $t=10.19, P<0.01$ )。三联组存活 53 例, 死亡 5 例, 存活患儿 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 值 (57 ± 6) 明显高于死亡患儿 (39 ± 4) ( $t=9.67, P<0.01$ )。

#### 2.5 两组治疗前不同 OI 值患儿的预后比较

二联组 OI 值为 10~40 的患儿治愈率与三联组 OI 值 10~40 的患儿治愈率比较差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.25, P>0.05$ ); 而二联组 OI 值 ≥ 40 患儿的治愈率明显低于三联组 OI 值 ≥ 40 患儿 ( $\chi^2=4.75, P<0.05$ ), 见表 5。

二联组存活 45 例, 死亡 13 例, 存活患儿的

平均 OI 值 (33 ± 4) 明显低于死亡者 (55 ± 6) ( $t=12.11, P<0.01$ )。三联组存活 53 例, 死亡 5 例, 存活患儿平均 OI 值 (32 ± 5) 也明显低于死亡者 (60 ± 7) ( $t=9.22, P<0.01$ )。

#### 2.6 两组 PPHN 患儿 PA 及预后比较

二联组原发 PPHN 5 例, 继发 PPHN 29 例; 三联组原发 PPHN 6 例, 继发 PPHN 31 例, 两组 PPHN 患儿治疗前 (0 h) 的 PA 值差异无统计学意义 ( $t=1.56, P>0.05$ ), 治疗后 24 h、48 h 三联组的 PA 值均明显低于二联组 (均  $P<0.01$ ), 见表 6。

二联组中 PA 正常者治愈率明显高于 PPHN 者治愈率 ( $\chi^2=4.67, P<0.05$ )。三联组中 PA 正常者治愈率与 PPHN 患儿的治愈率比较差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.62, P>0.05$ )。二联组和三联组中 PA 正常患儿的治愈率差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.23, P>0.05$ ), 但三联组 PPHN 患儿的治愈率明显高于二联组 PPHN 患儿 ( $\chi^2=4.93, P<0.05$ ), 见表 7。

表 4 治疗前不同 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 值患儿的预后比较

组别	治愈率 (%)	
	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> >50	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 50
二联组	89(23/26)*	69(22/32)*
三联组	92(23/25)*	91(30/33)*
$\chi^2$ 值	0.18	4.99
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05

注: \* 括号中数据为治愈患儿例数与该项总例数之比。

表 5 治疗前不同 OI 值患儿的预后比较

组别	治愈率 (%)	
	OI 值 10~40	OI 值 ≥ 40
二联组	91(30/33)*	60(15/25)*
三联组	94(32/34)*	88(21/24)*
$\chi^2$ 值	0.25	4.75
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05

注: \* 括号中数据为治愈患儿例数与该项总例数之比。

表 6 两组 PPHN 患儿治疗前后的 PA 值比较

组别	例数	治愈率 (%)		
		0 h	24 h	48 h
二联组	34	53.7 ± 5.0	33.6 ± 3.7	23.2 ± 2.1
三联组	37	55.6 ± 5.2	28.5 ± 3.6	15.7 ± 1.9
<i>t</i> 值		1.56	5.88	15.76
<i>P</i> 值		>0.05	<0.01	<0.01

表 7 两组合并 PPHN 患儿治愈率的比较

组别	治愈率 (%)			
	PA 正常	PPHN	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
二联组	92(22/24)*	68(23/34)*	4.67	<0.05
三联组	95(20/21)*	89(33/37)*	0.62	>0.05
$\chi^2$ 值	0.23	4.93		
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05		

注: \* 括号中数据为治愈患儿例数与该项总例数之比。

## 2.7 两组患儿平均住院时间、并发症和治愈率比较

二联组平均住院时间为  $24 \pm 4$  d, 高于三联组平均住院时间 ( $19 \pm 4$  d), 差异有统计学意义 ( $t=7.81, P<0.01$ )。二联组合并继发性 PPHN 29 例, 合并休克 26 例, 合并肺出血 24 例; 三联组合并继发性 PPHN 31 例, 合并休克 28 例, 合并肺出血 23 例, 两组合并发症发生率差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.106, P=0.948$ )。治疗中二联组出现并发症 6 例 (10%), 分别是肺间质气肿 2 例, 呼吸机相关肺炎 (VAP) 2 例, BPD 2 例; 三联组出现并发症 5 例 (9%), 分别是肺间质气肿 1 例, VAP 3 例, BPD 1 例, 两组并发症病种的比例差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.10, P>0.05$ )。二联组总治愈率 (78%, 45/58) 明显低于三联组总治愈率 (91%, 53/58), 差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.21, P<0.05$ )。

## 2.8 两组患儿的不良反应监测

116 例患儿 iNO 后均常规用 Mhb 探头监测 Mhb 浓度均  $<2.0\%$ ,  $\text{NO}_2$  浓度均  $<2.0$  ppm, 血小板及凝血功能均在正常范围, 头颅 B 超监测未发现颅内出血。

## 3 讨论

HFOV 是一种以高频活塞泵或震荡隔膜片前后移动产生振荡气流, 将小于或等于解剖死腔的潮气量送入和抽出气道的通气<sup>[6]</sup>。过去国内外常将 HFOV 用作常频呼吸机治疗失败后的营救性治疗, 近 10 余年来经反复动物实验及临床论证表明, 应用 HFOV 后气漏发生率显著降低, 呼吸机导致的肺损伤减少。Gerstmann 等<sup>[7]</sup> 研究发现, 用 HFOV 治疗可减少 PS 应用次数, 患者存活率上升, 生后 30 d 无慢性肺部疾病。国内戎群芳等<sup>[8]</sup> 报道, HFOV 可使一部分常规指令通气 (CMV) 治疗无效的重症呼吸衰竭患儿存活, 因此认为, HFOV 是治疗新生儿重症呼吸衰竭的重要手段之一。

自从 PS 使用以来, 早产儿 HRF 的病死率已有明显下降, 尤其用于 NRDS 的替代疗法, 其治疗效果已得到公认<sup>[9]</sup>。多年来, 国外临床及动物实验证实加用 PS 治疗对多种新生儿严重肺部疾病有效。Cochrane 研究表明, 在重症 MAS 和难治性呼吸衰竭患儿, 早期给予外源性 PS 能改善氧合和通气效率, 减少对高频通气和 ECMO 治疗的需要<sup>[10]</sup>。Lotze 等<sup>[11]</sup> 对严重呼吸衰竭的足月儿使用 PS 治疗后发现应用 PS 可减少 ECMO 使用。

谢桂芬等<sup>[12]</sup> 发现新生儿呼吸衰竭和机械通气时其内源性 NO 代谢物有下降的趋势, 证实 NO 在低氧状态下产生减少, 再加上危重患儿往往合并酸中毒, 使肺小动脉痉挛, 造成 PPHN, 而 PPHN 与 HRF 形成恶性循环, 更进一步加重低氧血症。文献已证实低浓度 iNO 可显著降低肺动脉压力, 而对体循环压力无影响<sup>[13]</sup>。对伴有 NRDS 的早产羊羔通过吸入 NO 进行治疗, 发现可以改善氧合和增加动脉血氧分压<sup>[14]</sup>。对于足月儿的 HRF 多中心的临床研究已表明 NO 可减少患儿对 ECMO 的需求, 改善氧合<sup>[15]</sup>。

综上所述, HFOV、PS 和 iNO 均是治疗 HRF 有效的治疗手段, 但它们之间的组合治疗, 如 HFOV 和 iNO、HFOV 和 PS 已有不少文献报道, 均较单一的 HFOV、PS、iNO 治疗更为有效。一项多中心研究表明, HFOV 和 iNO 联合治疗的成功率高于单用 HFOV 或 iNO 者, 对于严重肺部疾患并发 PPHN 者, HFOV 和 iNO 联合治疗优于单用 HFOV 或 CMV 联合 iNO 治疗者<sup>[2]</sup>。John 等<sup>[16]</sup> 认为主要是气道持续 iNO, 虽可以选择性地作用于肺内阻力性小血管, 使血管平滑肌松弛, 降低肺血管阻力, 降低肺动脉高压, 但严重肺部疾病患儿往往存在通气不足、肺泡萎陷, 肺内毛细血管通透性增加, 造成毛细血管渗出, 肺泡表面覆盖一层浆液, 形成透明膜, 导致 NO 不能直接作用于肺泡毛细血管而影响疗效。而 HFOV 可通过保持较高的 MAP 以防止肺泡萎陷, 并可使萎陷的肺泡重新扩张, 肺内分流减少, 同时, 肺内气体分布更为均匀, 到达作用部位的 NO 增加, 更有利于 NO 的弥散, 从而为 NO 直接作用于肺泡毛细血管创造条件<sup>[17]</sup>。且由于上述严重疾病导致 PS 生成减少, 灭活增加, PS 的活性受到抑制。因此, 应用 HFOV 打开肺泡后, 立即气管内注入 PS, 可使肺泡进一步呈均一的扩张状态, 为 iNO 直接作用于肺泡毛细血管内皮创造条件, 最大限度地发挥三联组合治疗的协同作用。

本研究患儿均患有严重肺部疾病, 其中三联组治疗后 24 h、48 h 的血气指标  $\text{PaO}_2$ 、 $\text{PaCO}_2$  的改善均优于二联组,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  值和 OI 值的改善也均优于二联组。在两组存在 PPHN (原发和继发) 的病例中, 三联组治疗后 24 h、48 h 的 PA 值均较二联组下降明显。另外, 在  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  值  $\leq 50$  的患儿中, 三联组的治愈率要优于二联组, 两组患儿死亡病例的  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  均明显小于存活者, 提示  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  值越低, 病情越重, 预后越差, 病死率越高。OI 值  $\geq 40$  的患儿中三联组的治愈率要优

于二联组,且两组患儿死亡者的OI值均高于存活者,提示OI值越高,病情越重,预后越差,病死率越高。当常规治疗如机械通气、NO吸入、高频通气、PS替代等治疗无效时,应用ECMO已成为治疗严重呼吸、循环衰竭的最终手段<sup>[18]</sup>,文献报道新生儿选择应用ECMO最常见的指征为OI值 $\geq 40$ , A-aDO<sub>2</sub>>600,病情急剧恶化, pH<7.15, PaO<sub>2</sub><40 mm Hg<sup>[6]</sup>。一般情况下,预计新生儿病死率达80%,可考虑ECMO治疗, OI值是最常用的指标, OI>25的病死率为50%, OI $\geq 40$ 为80%。本研究显示,三联组OI值 $\geq 40$ 治愈率明显高于二联组,证实了三联疗法可以部分替代ECMO。三联组中PPHN患儿治愈率高于二联组。三联组的HFOV和iNO使用时间要短于二联组,平均住院时间短于二联组,三联组治愈率高于二联组,而两组并发症发生率及并发症病种分布比较无显著性差异,提示HFOV、PS和iNO三联治疗较HFOV和iNO二联治疗新生儿HRF更为有效,三者之间可以起到协同作用,从而显著改善氧合,提高患儿的存活率,缩短住院时间。尤其为患严重肺部疾病合并PPHN,且PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>值 $\leq 50$ 或OI值 $\geq 40$ 的病情极危重患儿提供了一个新的治疗手段。本研究两个治疗组均未发现严重不良反应,可见HFOV、PS和iNO三联治疗是安全的,且效果良好,可部分替代ECMO,减少对ECMO的依赖。但本文病例数少,其近期和远期效果如何,有待于多中心随机大样本的研究证实。

#### [参 考 文 献]

[1] 孙眉月. 新生儿呼吸衰竭治疗的新进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2004, 13(6): 368-369.  
[2] 陶建平. 高频振荡通气与一氧化氮吸入的联合临床应用[J]. 现代临床医学生物工程学杂志, 2000, 6(1): 60-61.  
[3] 欧阳长安, 林新祝, 赖基栋, 黄荔涵, 李雅丹, 郑直. 肺表面活性物质、NO吸入联合高频振荡通气治疗新生儿持续肺动脉高压(附3例报告)[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(7): 583-585.

[4] Dudell GG, Jain L. Hypoxic respiratory failure in the late preterm infant[J]. Clin Perinatol, 2006, 33(4): 803-830.  
[5] Du L, Shi L, Sun M, Zhou B, Chen C, Shao X, et al. Inhaled nitric oxide in preterm and term neonates with hypoxemic respiratory failure and persistent pulmonary hypertension[J]. Acta Pharmacol Sin, 2002, 23(1): 69-73.  
[6] 黄绮薇. 高频通气[M]//周晓光,肖昕,农绍汉. 新生儿机械通气治疗学. 北京:人民卫生出版社, 2004: 262-282.  
[7] Gertmann DR, Minton SD, Stoddard RA, Meredith KS, Monaco F, Bertrand JM, et al. The provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome[J]. Pediatrics, 1996, 98(6 Pt 1): 1044-1057.  
[8] 戎群芳, 黄绮薇, 汤定华, 张宇鸣. 高频通气治疗新生儿重症呼吸衰竭[J]. 小儿急救杂志, 2004, 11(4): 228-230.  
[9] 余章斌, 韩树萍, 郭锡熔. 吸入一氧化氮治疗早产儿低氧性呼吸衰竭的Meta分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2007, 2(5): 327-337.  
[10] Soll RF, Dargaville PA. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term infants(Cochrane Review) [EB/OL]. [April 20, 2013]. <http://www.update-software.com/Abstracts/ab002054.htm>. 2005-04-19.  
[11] Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI. Multicenter study of surfactant(beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure[J]. J Pediatr, 1998, 132(1): 40-47.  
[12] 谢桂芬, 邵肖梅, 孙波. 新生儿呼吸衰竭尿NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>、肺功能变化及其临床意义[J]. 小儿急救杂志, 1998, 5(1): 71-73.  
[13] Nakagawa TA, Morris A, Gomez RJ. Dose response to inhaled nitric oxide in pediatric patients with pulmonary hypertension and acute respiratory distress syndrome[J]. J Pediatr, 1997, 131(1): 63-69.  
[14] Skimming JW, Demarco VG, Cassin S. The effects of d nitric oxide inhalation on the pulmonary circulation of preterm lambs[J]. Pediatr Res, 1995, 37(1): 35-40.  
[15] Finer NN, Barrington KI. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): CD000399.  
[16] John PK, Steven HA. Controversies in the use of inhaled nitric oxide therapy in the newborn[J]. Clin Perinatol, 1998, 25(1): 206.  
[17] 高喜容, 吴运芹, 彭小明, 黄玫, 刘新晖. 吸入一氧化氮治疗新生儿重度呼吸衰竭疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(2): 155-157.  
[18] 李玖军, 薛辛东. 新生儿体外膜肺技术的应用进展[J]. 国外医学儿科学分册, 2005, 32(6): 337-339.

(本文编辑: 王庆红)