

论著·临床研究

InSure 技术治疗极早产儿呼吸窘迫综合征失败的高危因素分析

李婷 姜红 刘冬云 李向红

(青岛大学附属医院新生儿科, 山东 青岛 266003)

[摘要] **目的** 分析 InSure 技术治疗极早产儿呼吸窘迫综合征 (RDS) 失败的高危因素。**方法** 回顾分析应用 InSure 技术治疗的 71 例 RDS 极早产儿的临床资料, 其中治疗成功组 42 例, 失败组 29 例, 比较两组患儿的一般情况, 并行多因素 logistic 回归分析。**结果** InSure 技术失败率为 41%。失败组在出生体重、产前糖皮质激素使用率、经阴道分娩率明显低于成功组 ($P<0.05$), 而动脉导管未闭发生率较成功组显著增加 ($P<0.05$); 失败组的 PaO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、 $\text{PaO}_2/\text{PAO}_2$ 均明显低于成功组 ($P<0.05$), 且 PaCO_2 较成功组明显增高 ($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示出生体重 $<1\ 150\ \text{g}$ ($OR=22.240$ 、 $95\%CI=2.124\sim232.901$)、 $\text{PaCO}_2>54\ \text{mm Hg}$ ($OR=9.360$ 、 $95\%CI=1.958\sim44.741$)、及 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2<195$ ($OR=6.570$ 、 $95\%CI=1.027\sim42.003$) 是 InSure 技术治疗 RDS 失败的独立危险因素。此外, 失败组氧疗时间、住院时间及 BPD 发生率均明显高于成功组 ($P<0.05$)。**结论** InSure 技术治疗极早产儿 RDS 失败的高危因素包括低出生体重、高 PaCO_2 及低 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(6): 610-613]

[关键词] InSure 技术; 呼吸窘迫综合征; 高危因素; 早产儿

Risk factors for the failure of the InSure method in very preterm infants with respiratory distress syndrome

LI Ting, JIANG Hong, LIU Dong-Yun, LI Xiang-Hong. Department of Neonatology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266003, China (Jiang H, Email: jianghongbs@163.com)

Abstract: Objective To study the risk factors for the failure of the InSure method in very preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS). **Methods** Seventy-one very preterm infants with RDS treated with InSure method were enrolled. These infants were categorized into two groups: InSure success (42 cases) and InSure failure (29 cases). The differences in basic information were compared between the two groups, and logistic regression analysis was used to identify the risk factors for InSure failure. **Results** The failure rate of the InSure method was 41%. The failure group were much lower in the birth weight, the antenatal steroids utilization rate and the vaginal delivery rate than the success group ($P<0.05$). The incidence of patent ductus arteriosus in the failure group was significantly higher than in the success group ($P<0.05$). PaO_2 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and $\text{PaO}_2/\text{PAO}_2$ in the failure group were significantly lower than in the success group ($P<0.05$). PaCO_2 in the failure group was much higher than in the success group ($P<0.05$). Further logistic regression analysis showed that birth weight $<1\ 150\ \text{g}$ ($OR=22.240$ $95\%CI=2.124\sim232.901$), $\text{PaCO}_2>54\ \text{mm Hg}$ ($OR=9.360$, $95\%CI=1.958\sim44.741$, and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2<195$ ($OR=6.570$, $95\%CI=1.027\sim42.003$), were the independent risk factors for InSure failure. Furthermore, the duration of oxygen therapy, the total time of hospitalization and the incidence of BPD in the failure group were much longer and higher than in the success group ($P<0.05$). **Conclusions** Low birth weight, elevated PaCO_2 and low $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio are the risk factors for the failure of the InSure method in very preterm infants.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(6): 610-613]

Key words: InSure method; Respiratory distress syndrome; Risk factor; Preterm infant

[收稿日期] 2013-12-19; [接受日期] 2014-03-20

[作者简介] 李婷, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 姜红, 女, 教授, 主任医师。

新生儿呼吸窘迫综合征 (NRDS) 为新生儿时期常见的危重症, 是导致新生儿死亡的主要原因之一。目前国内外主张应用 InSure 技术 [气管插管-注入肺表面活性物质 (PS)-拔管后经鼻持续正压通气 (NCPAP)], 对于需要 PS 的新生儿通过该方法从最大程度上避免了机械通气, 且能提高气管插管拔管的成功率, 避免再次上机^[1-2]。然而, 临床上有一部分患儿应用 InSure 技术不成功, 仍需再次气管插管机械通气。目前, 国内关于 InSure 技术失败率的研究较少, 因此本研究拟通过将 InSure 技术成功组与失败组进行比较, 总结出 InSure 技术失败的相关危险因素, 有助于合理选择呼吸支持模式, 提高 NRDS 治愈率, 降低并发症的发生。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取我院新生儿科重症监护室 (NICU) 2010 年 1 月至 2013 年 8 月收治的胎龄小于 32 周应用 InSure 技术治疗的 NRDS 患儿 71 例为研究对象, 均符合 NRDS 的诊断标准^[3], 排除合并宫内感染性肺炎、胎粪吸入综合征、早发型败血症、先天性呼吸道畸形、复杂性先天性心脏病、严重的先天性畸形、遗传代谢病等。根据 InSure 技术的治疗情况, 可将其分为成功组与失败组, 其中成功组 42 例 (59%), 失败组 29 例 (41%)。InSure 失败指应用 NCPAP 后病情无好转或恶化, 符合机械通气指征^[4]: $PO_2 < 60$ mm Hg, 且吸入氧浓度 $> 60\%$, $PCO_2 > 60$ mm Hg, 伴持续酸中毒 $pH < 7.20$, 或频繁发生严重呼吸暂停需正压通气缓解, 且在生后 72 h 内再次插管上机。

1.2 治疗方法

所有患儿入院后均予 NCPAP 辅助呼吸 (德国产, STEPHAN CPAP SYSTEM), 并均使用 PS (猪肺磷脂注射液, 固尔苏, 意大利凯西制药公司生产)。PS 给药方法: 用量 100~120 mg/kg, 经气管插管用无菌细硅胶管单体位一次性快速气管导管内注入给药, 同时用气囊加压给氧 2 min。拔管后使用 NCPAP 治疗, 设定呼气末正压 (PEEP): 5~6 cm H₂O。用药后 6 h 内不进行拍背吸痰, 若有证据表明 RDS 进行性加重如持续增加的吸入氧

浓度至 60% 或需要机械通气时均给予第二、三剂 PS, 间隔时间 10~12 h。两组其他基础治疗方法相同, 如补液、纠酸及维持血糖、血压、体温的稳定等。

1.3 研究方法

收集并分析两组患儿以下数据: (1) 性别、胎龄、出生体重、Apgar 评分、分娩方式、产前糖皮质激素应用、是否合并动脉导管未闭 (PDA) 及母孕期疾病。(2) 应用 PS 前血气指标, 包括动脉血氧分压 (PaO_2)、动脉血二氧化碳分压 ($PaCO_2$)、动脉血氧分压与吸入氧浓度比值 (PaO_2/FiO_2)、动脉血氧分压与肺泡氧分压比值 (PaO_2/PAO_2)。(3) PS 应用时间、应用次数。(4) 氧疗时间、住院时间。(5) 后期并发症, 如支气管肺发育不良 (BPD)、气胸 (PNX)、早产儿视网膜病 (ROP)、颅内出血 (ICH) 等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计学处理, 定量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 定性资料用百分数 (%) 表示。定量资料符合正态分布和方差齐性的情况下行 *t* 检验, 否则行 Mann-Whitney *U* 检验; 定性资料进行卡方检验。Logistic 回归分析 (多因素分析) 检验 InSure 技术失败的高危因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般情况比较

失败组患儿的出生体重、产前糖皮质激素使用率及经阴道分娩率均明显低于成功组 ($P < 0.05$), 而 PDA 发生率高于成功组 ($P < 0.05$); 失败组的 PaO_2 、 PaO_2/FiO_2 及 PaO_2/PAO_2 均明显低于成功组 ($P < 0.05$), $PaCO_2$ 较成功组明显增高 ($P < 0.05$); 失败组氧疗时间、住院时间及 BPD 发生率均明显高于成功组 ($P < 0.05$)。其他方面两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 危险因素的 logistic 回归分析

对出生体重 (< 1150 g)、分娩方式、孕母产前是否应用糖皮质激素、是否合并 PDA、 PaO_2 (< 65 mm Hg)、 $PaCO_2$ (> 54 mm Hg)、 PaO_2/FiO_2 (< 195) 及 PaO_2/PAO_2 (< 0.40) 等共 8 项相关因素进行 logistic 分析, 结果显示出生体重 < 1150 g ($OR = 22.240$ 、 $95\%CI = 2.124 \sim 232.901$)、

PaCO₂>54 mm Hg (OR=9.360、95%CI=1.958~44.741) 及 PaO₂/FiO₂<195 (OR=6.570、95%CI=1.027~42.003) 是 InSure 技术治疗极早产儿 NRDS 失败的独立危险因素, 见表 2。

表 1 两组患儿一般情况、围产期及新生儿情况比较

因素	成功组 (n=42)	失败组 (n=29)	统计 量	P 值
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	30.6 ± 1.1	30.5 ± 1.5	1.570	0.121
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1392 ± 311	1243 ± 284	2.060	0.043
<1 150 g [n(%)]	8(19)	12(41)	4.228	0.040
Apgar 5 min 评分 ($\bar{x} \pm s$)	9.4 ± 0.8	9.0 ± 1.3	-0.900	0.331
男 [n(%)]	17(41)	14(48)	0.424	0.515
经阴道分娩 [n(%)]	15(36)	4(14)	4.206	0.040
多胎 [n(%)]	12(29)	7(24)	0.172	0.678
产前应用激素 [n(%)]	38(90)	19(66)	6.751	0.009
合并 PDA [n(%)]	5(12)	9(31)	3.966	0.045
宫内窘迫 [n(%)]	0(0)	3(10)	2.340	0.126
胎膜早破 [n(%)]	16(38)	9(31)	0.375	0.540
妊娠期高血压 [n(%)]	18(43)	16(55)	1.043	0.370
妊娠期糖尿病 [n(%)]	9(21)	2(7)	1.768	0.184
宫内发育迟缓 [n(%)]	10(24)	9(31)	0.457	0.499
PaO ₂ ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	70 ± 16	58 ± 19	2.830	0.006
PaO ₂ <65 mm Hg [n(%)]	15(36)	19(66)	6.106	0.013
PaCO ₂ ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	49 ± 11	57 ± 10	-3.148	0.002
PaCO ₂ >54 mm Hg [n(%)]	12(29)	18(62)	7.899	0.005
PaO ₂ /FiO ₂ ($\bar{x} \pm s$)	226 ± 65	158 ± 57	4.558	<0.001
PaO ₂ /FiO ₂ <195 [n(%)]	12(29)	24(83)	20.152	<0.001
PaO ₂ /PAO ₂ ($\bar{x} \pm s$)	0.45 ± 0.14	0.34 ± 0.12	3.643	0.001
PaO ₂ /PAO ₂ <0.40 [n(%)]	15(36)	22(76)	11.080	0.001
PS 首剂时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	56 ± 6	74 ± 7	0.353	0.859
PS 应用次数 ($\bar{x} \pm s$)	1.2 ± 0.5	1.7 ± 0.5	0.482	0.653
氧疗时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	10 ± 15	18 ± 22	-3.675	<0.001
住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	48 ± 22	49 ± 28	-3.731	<0.001
BPD [n(%)]	6(14)	10(35)	4.009	0.045
PNX [n(%)]	0(0)	1(3)	0.035	0.851
ROP [n(%)]	1(2)	1(3)	0.000	1.000
ICH [n(%)]	8(19)	4(14)	0.067	0.796

表 2 InSure 技术失败高危因素 logistic 回归分析

因素	b	S _b	Wald χ^2	P	OR	95%CI
出生体重 (<1 150 g)	3.102	1.198	6.700	0.010	22.240	2.124~232.901
PaCO ₂ (>54 mm Hg)	2.236	0.798	7.848	0.005	9.360	1.958~44.741
PaO ₂ /FiO ₂ (<195)	1.882	0.947	3.951	0.047	6.570	1.027~42.003

3 讨论

NRDS 主要发生在早产儿, 胎龄越小, 发病率越高, 是导致 NICU 中早产儿死亡的重要原因。目前国内大量研究表明 InSure 技术治疗 NRDS 已取得良好的临床效果^[5-6], 且已成为治疗 NRDS 较为成熟的模式之一。然而, 临床上有一部分患儿应用 InSure 技术不成功, 仍需再次气管插管机械通气, 可因此延误最佳机械通气时机, 增加并发症的发生。因此, 通过临床上的特征性表现及化验指标识别危重患儿, 合理选择呼吸支持模式是非常重要的。

国外研究发现 InSure 技术的失败率在 15%~50%。Andersen 等^[7] 回顾性分析 115 名早产儿, InSure 失败率为 49%; Reininger 等^[8] 在胎龄在 29~35 周早产儿应用 InSure 与单用 NCPAP 两组的比较中发现 InSure 失败率为 50%; Dani 等^[5] 研究胎龄小于 30 周早产儿应用 InSure 治疗 NRDS, 其失败率为 15%。但各个研究结果相差较大, 考虑与研究对象在胎龄、体重的选取条件、各个中心选择应用 InSure 技术的条件及研究的样本例数不同有关。本研究显示, 胎龄小于 32 周的 NRDS 早产儿应用 InSure 技术治疗 NRDS 失败率为 41%, 与国外研究比较, 失败率偏高, 考虑有以下原因: (1) 本研究选取的研究对象均为胎龄小于 32 周的早产儿, 胎龄小、体重低, NRDS 程度相对较重; (2) 国外对于胎龄小、体重低, 具有发生 NRDS 高危因素的患儿, 生后在产房即应用 NCPAP 辅助呼吸, 并立即使用 PS, 但受治疗条件影响, 本研究中患儿均在转入 NICU 才开始予 NCPAP, PS 应用时间较国外报道延迟。(3) 因 PS 费用较高, 受经济条件影响, 本研究中的患儿 PS 单次用量为 100~120 mg/kg, PS 用量尚未达到 2013 版欧洲 NRDS 防治指南推荐用量 200 mg/kg^[9]。以上均为本研究失败率较高的可能原因, 也是今后本课题组改进治疗方法、提高 InSure 成功率需要加强的重点。此外, 本研究选取的样本例数较国外研究少, 对最终结果也会产生影响。

本项研究结果显示, 出生体重、产前是否应用激素、分娩方式、是否合并 PDA、PaO₂、PaCO₂、PaO₂/FiO₂ 及 PaO₂/PAO₂ 均与 InSure 技术失败相关, 其中出生体重 <1 150 g、PaCO₂>54 mm Hg

及 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 195$ 是独立危险因素。国外较近的研究表明, 导致孕周小于 30 周新生儿使用 InSure 技术失败的危险因素可能有以下几个方面: 出生体重 $< 750 \text{ g}$ 和产后血气分析示 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 218$, $\text{PaO}_2/\text{PAO}_2 < 0.44$ ^[10]; Cherif 等^[11] 回顾性分析病例认为, InSure 技术失败的危险因素为 PaCO_2 、平均血气交换氧压差和经胸片提示的重度 NRDS。本研究结果与既往研究基本一致。早产儿胎龄越小、出生体重越低, 各器官发育越不成熟, 生后易出现多系统并发症, 其中因 PS 合成分泌不足造成的 RDS 则为早产儿死亡的重要原因, 本研究中两组患儿胎龄差异无统计学意义而出生体重差异具有统计学意义, 且出生体重 $< 1150 \text{ g}$ 为独立危险因素, 可能与本研究已设定入选样本为小于 32 周的早产儿, 胎龄已较小并相对集中有关。本研究显示孕母产前未应用糖皮质激素与 InSure 失败相关, 有文献报道, 产前孕母应用糖皮质激素促胎肺成熟联合产后患儿应用 PS, NRDS 的发生率和严重性明显下降, 住院时间缩短, 可明显改善新生儿预后, 与单纯产前应用糖皮质激素或单纯产后使用 PS 相比, 由 NRDS 引起的死亡危险和死于各种原因的危险显著减少^[12]。本研究显示, 剖宫产也是 InSure 失败相关因素之一, 原因为在分娩发动前行剖宫产, 因未经正常宫缩, 儿茶酚胺和肾上腺皮质激素的应激反应较弱导致 PS 合成较少, 因此应尽量减少选择性剖宫产, 不得不剖宫产的情况下, 应注意产前应用糖皮质激素促进胎肺成熟。本研究中 $\text{PaCO}_2 > 54 \text{ mm Hg}$ 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 195$ 为 InSure 失败的独立高危因素, 这两项指标是反映患儿呼吸衰竭程度及肺气体交换障碍程度的重要指标, 也是判断 NRDS 严重程度的重要实验室指标, 说明重度 NRDS 是应用 InSure 失败的高危因素。以往报道经胸片提示的重度 NRDS 是 InSure 失败的高危因素^[11], 本研究因许多患儿在未行胸部正位片前已出现明显的呼吸困难、呻吟、青紫等典型 NRDS 的临床表现, 随即立刻给药, 所以影像学资料不完整, 未列入比较中。

此外, 失败组氧疗时间与住院时间明显长于成功组, BPD 的发生率明显高于成功组, 提示应用 InSure 技术失败的患儿仍将面临各种严重的并发症, 因此, 早期识别 NRDS 患儿的危重程度, 选择合适的呼吸支持, 避免因延误机械通气时机导致严重并发症发生显得尤为重要。

综上所述, 本研究通过回顾分析发现出生体重、产前是否应用糖皮质激素、分娩方式、是否合并 PDA、 PaO_2 、 PaCO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 及 $\text{PaO}_2/\text{PAO}_2$ 水平均与 InSure 技术失败相关, 其中出生体重 $< 1150 \text{ g}$ 、 $\text{PaCO}_2 > 54 \text{ mm Hg}$ 及 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 195$ 是该技术失败的独立危险因素。今后的临床工作中应严密监测高危患儿, 及时更换呼吸支持模式, 避免延误治疗时机, 从而减少并发症的发生。

[参 考 文 献]

- [1] Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome[J]. *Perinat Med*, 2007, 35(1): 175-186.
- [2] Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, et al. 欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治指南-2010 版 [J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(1): 27-33.
- [3] 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 421-428.
- [4] 邵肖梅, 叶鸿帽, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 395-398.
- [5] Dani C, Bertini G, Pezzati M, et al. Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants < 30 weeks' gestation[J]. *Pediatrics*, 2004, 113(6): e560-e563.
- [6] Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, et al. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(4): CD003063.
- [7] Andersen T, Holm HS, Kamper J. Surfactant treatment of newborn infants receiving continuous positive airway pressure treatment[J]. *Ugeskr Laeger*, 2006, 23(168): 3723-3727.
- [8] Reininger A, Khalak R, Kendig JW, et al. Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks' gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: a randomized controlled trial[J]. *Perinatol*, 2005, 25(11): 703-708.
- [9] David G. Sweet, Virgilio Carnielli, Gorm Greisen, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 Update[J]. *Neonatology*, 2013, 103(4): 353-368.
- [10] Dani C, Corsini I, Bertini G, et al. The INSURE method in preterm infants of less than 30 weeks' gestation[J]. *Matern Fetal Neonatal Med*, 2010, 23(9): 1024-1029.
- [11] Cherif A, Hachani C, Khrouf N. Risk factors of the failure of surfactant treatment by transient intubation during nasal continuous positive airway pressure in preterm infants[J]. *Am J Perinatol*, 2008, 25(10): 647-652.
- [12] Jobe AH, Mitchell RR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants[J]. *Am J Obstet Gynecol* 1993, 168(2): 508-513.

(本文编辑: 王庆红)