

论著·临床研究

不同胎龄新生儿呼吸窘迫综合征临床特征分析

李茂军 吴青 石伟 阳倩 唐彬秩 陈昌辉

(四川省医学科学院/四川省人民医院儿科, 成都 四川 610072)

[摘要] **目的** 分析不同胎龄新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)临床特征,为临床早期诊治提供线索。**方法** 将133例RDS患儿依据胎龄分为<34周组($n=66$)、34周~组(晚期早产儿组, $n=31$)和37周~组(足月儿组, $n=36$)。回顾性分析母孕期病史、新生儿出生时情况,对不同组别患儿临床资料进行对比分析。**结果** 胎龄<34周组产前皮质激素使用率明显高于晚期早产儿组($P<0.05$)。胎龄<34周组比足月儿组和晚期早产儿组的原发病率更低($P<0.05$),发生呼吸困难的时间更晚($P<0.05$),脑室内出血发生率更高($P<0.05$)。胎龄<34周组血清白蛋白水平比足月儿组更低($P<0.05$)。足月儿组和晚期早产儿组的肺表面活性物质重复使用率高于胎龄<34周组($P<0.05$)。足月儿组高频振荡通气使用率高于胎龄<34周组($P<0.05$)。**结论** 不同胎龄RDS的临床特征不同,其RDS发生机制可能也不同,管理策略也应有所不同。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(10): 960-964]

[关键词] 呼吸窘迫综合征; 临床特征; 胎龄; 新生儿

Clinical features of respiratory distress syndrome in neonates of different gestational ages

LI Mao-Jun, WU Qing, SHI Wei, YANG Qian, TANG Bin-Zhi, CHEN Chang-Hui. Department of Pediatrics, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China (Chen C-H, Email: chen966888@aliyun.com)

Abstract: Objective To study clinical features of respiratory distress syndrome (RDS) in neonates of different gestational ages (GA). **Methods** According to GA, 133 neonates with RDS were classified into GA <34 weeks group ($n=66$), GA 34-36 weeks group (late preterm neonates; $n=31$), and GA ≥ 37 weeks group (full-term neonates; $n=36$). The mothers' medical history during pregnancy and the condition of the neonates at birth were retrospectively analyzed, and the clinical data were compared between groups. **Results** Prenatal corticosteroids supplementation in the GA <34 weeks group was more common than that in the GA 34-36 weeks group ($P<0.05$). Compared with the GA ≥ 37 weeks group and the GA 34-36 weeks group, the GA <34 weeks group showed a significantly lower rate of primary diseases, a significantly later time of the development of dyspnea ($P<0.05$), and a higher rate of intraventricular hemorrhage ($P<0.05$). Serum albumin levels in the GA <34 weeks group were significantly lower than in the GA ≥ 37 weeks group ($P<0.05$). The GA ≥ 37 weeks group and the GA 34-36 weeks group showed a significantly higher reuse rate of pulmonary surfactant ($P<0.05$). Use of high-frequency oscillatory ventilation was more common in the GA ≥ 37 weeks group compared with the GA <34 weeks group ($P<0.05$). **Conclusions** The clinical features of RDS are different across neonates of different GA, suggesting that the pathogenesis of RDS may be different in neonates of different GA.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(10): 960-964]

Key words: Respiratory distress syndrome; Clinical feature; Gestational age; Neonate

新生儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)为新生儿常见的危重症,是新生儿死亡的主要原因之一。研究认为,早产、胆汁

淤积、双胎、窒息等是发生RDS的危险因素^[1-2]。产前皮质激素和生后肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)已常规用于防治RDS,但每年仍然

[收稿日期] 2016-05-06; [接受日期] 2016-06-21

[作者简介] 李茂军,男,硕士,副主任医师。

[通信作者] 陈昌辉,男,主任医师。

有为数不少的足月儿因为呼吸窘迫进入新生儿重症监护室(NICU)^[3]。国外报道,在RDS患儿中,9.9%~11.5%的出生体质量>2500 g,7.8%的胎龄 ≥ 37 周^[3]。早产儿发生RDS的病理机制是其肺泡Ⅱ型细胞发育不成熟,原发性PS生成不足所致,但部分足月儿及晚期早产儿发生RDS的病因、发病机制、临床特征尚未完全明了。本文对我院收治的133例RDS患儿的临床资料进行回顾性分析,期望了解本地区新生儿RDS人群构成、不同胎龄新生儿RDS的临床特征差异及影响因素,旨在为临床早期诊治提供线索。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2012年1月至2015年7月在我院NICU住院的RDS为研究对象。根据胎龄分为3组:<34周RDS组、34周~RDS组(晚期早产儿RDS组)和37周~RDS组(足月儿RDS组)。RDS定义为在空气条件下 $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mm Hg}$ 、中心性发绀或需给氧以维持 $\text{PaO}_2 > 50 \text{ mm Hg}$,并有典型的X线胸片表现^[4]。纳入病例的X线胸片由2位放射医师独立诊断。排除合并先天性呼吸道畸形、复杂性先天性心脏病、遗传代谢病等。胎龄<34周组早产儿均在产前使用皮质激素预防RDS发生^[4]。

1.2 研究方法

采用回顾性病例对照研究方法,收集并分析各组患儿以下数据:(1)性别、胎龄、出生体重、Apgar评分、分娩方式、母孕期疾病和产前使用皮质激素情况;(2)入院时第1次血气分析指标和3日龄血气分析指标,包括动脉血pH、氧分压与吸入氧浓度比值($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$);(3)生后PS使用情况;(4)辅助通气方式:初期呼吸支持多使用持续气道正压(CPAP)无创通气,有 CO_2 潴留患儿给予常频呼吸机支持治疗,呼吸指标改善不良或加重给予高频振荡通气(HFOV);(5)继发性PS缺乏引起的RDS以窒息、胎粪吸入、宫内感染作为主要原发病^[5-6],分析原发病对RDS恢复情况的影响。所有患儿入院时常规进行气道深部抽吸物检查,连续3 d检测血清C反应蛋白,入院时和入院48 h连续2次检测血清降钙素原。(6)入院时血红蛋白(Hb)、血清白蛋白(ALB)、

X线胸片结果、动脉导管未闭(PDA)和脑室内出血(IVH)情况。

纳入分析的危险因素包括选择性剖宫产、双胎、男性、宫内窘迫、窒息、母亲妊娠期糖尿病、母亲妊娠期胆汁淤积综合征等。

1.3 统计学分析

数据统计分析采用SPSS 22.0统计软件。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用SNK检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)即 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

2012年1月至2015年7月我院NICU住院的1470例患儿中,发生RDS 133例(9.0%)。其中,胎龄<34周的230例患儿中发生RDS 66例(28.7%);34周~的645例患儿中发生RDS 31例(4.8%);37周~的595例患儿中发生RDS 36例(6.1%)。其中胎龄<34周的患儿中RDS所占的比例明显高于晚期早产儿和足月儿,晚期早产儿和足月儿中RDS所占比例差别无统计学意义($\chi^2 = 128.495, P < 0.01$)。

133例RDS患儿中,男75例,女58例;出生体重820~4150 g,平均 $2194 \pm 834 \text{ g}$;胎龄 $26^{+2} \sim 40^{+6}$ 周,平均 34 ± 3 周;在发生RDS人群构成比中,胎龄<34周组66例(49.6%),34周~组31例(23.3%),37周~组36例(27.1%)。

2.2 危险因素比较

3组RDS中,选择性剖宫产、双胎、宫内窘迫、5 min Apgar评分、母亲妊娠期糖尿病、母亲妊娠期胆汁淤积综合征的发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。胎龄<34周的RDS患儿产前皮质激素使用率明显高于晚期早产儿RDS组($P < 0.01$);胎龄<34周的RDS组患儿的ALB水平明显低于足月儿RDS组($P < 0.05$);晚期早产儿和足月儿RDS组中伴有原发病的患儿比例明显高于<34周RDS早产儿($P < 0.01$)。见表1。

各组原发病（窒息、胎粪吸入、宫内感染）构成分布总体比较，差异有统计学意义（ $\chi^2=20.42$ ， $P<0.05$ ）。不同胎龄 RDS 组间窒息、胎粪吸

入、宫内感染发生率比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表 2。

表 1 RDS 患儿部分危险因素比较 [n (%)] 或 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男性	产前使用皮质激素	ALB(g/L)	伴有原发病
<34 周组	66	35(53)	30(46)	28 ± 6	32(49)
34 周 ~ 组	31	18(58)	6(19) ^a	29 ± 6	17(55) ^a
37 周 ~ 组	36	22(61)	0(0) ^{a,b}	32 ± 6 ^a	29(81) ^a
$\chi^2(F)$ 值		0.665	25.598	(3.481)	10.121
P 值		0.717	<0.001	0.034	0.006

注：a 示与胎龄 <34 周组比较， $P<0.05$ ，b 示与 34 周 ~ 组比较， $P<0.05$ 。

表 2 各组原发病发生率比较 [n (%)]

组别	例数	窒息	胎粪吸入	宫内感染
<34 周组	66	20(30)	8(12)	26(39)
34 周 ~ 组	31	10(32)	3(10)	11(35)
37 周 ~ 组	36	14(39)	5(14)	17(47)
χ^2 值		0.788	0.324	1.031
P 值		0.674	0.886	0.626

2.3 三组呼吸指标比较

足月儿 RDS 组和晚期早产儿 RDS 组发生呼吸困难的时间较胎龄 <34 周 RDS 组早（ $P<0.05$ ）。不同胎龄 RDS 组间 3 日龄 pH、PaO₂/FiO₂ 的差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表 3。

表 3 各组呼吸指标比较 ($\bar{x} \pm s$) 或 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	呼吸困难出现时间 (h)	pH		PaO ₂ /FiO ₂	
			入院时	3 日龄	入院时	3 日龄
<34 周组	66	1.0(0.3,3.0)	7.19 ± 0.10	7.31 ± 0.10	176 ± 56	296 ± 94
34 周 ~ 组	31	0.4(0.2,1.3) ^a	7.22 ± 0.11	7.35 ± 0.06	179 ± 77	285 ± 65
37 周 ~ 组	36	0.4(0.2,0.5) ^a	7.22 ± 0.08	7.35 ± 0.05	182 ± 70	258 ± 68
$F(H)$ 值		10.404	1.182	2.582	0.073	1.079
P 值		0.006	0.310	0.080	0.929	0.343

注：a 示与胎龄 <34 周组比较， $P<0.05$ 。

为明确原发病对不同胎龄 RDS 组间呼吸指标恢复的影响，对有原发病和无原发病 RDS 组间 3 日龄 pH、PaO₂/FiO₂ 进行多元方差分析。结果显示，有原发病的患儿 3 日龄的 PaO₂/FiO₂ 明显低于无原发病患儿（ $P<0.05$ ），而两组间 pH 值无差异，提示原发病的存在不影响 RDS 患儿 3 日龄 pH 的恢复，但是影响 RDS 患儿 3 日龄 PaO₂/FiO₂ 的恢复，见表 4。

2.4 三组治疗及结局比较

足月儿 RDS 组和晚期早产儿 RDS 组的 PS 重复使用率明显高于胎龄 <34 周 RDS 组（ $P<0.05$ ），足月儿 RDS 组 CPAP 使用率明显高于晚期早产儿 RDS 组（ $P<0.05$ ）；足月儿 RDS 组 HFOV 使用率

明显高于胎龄 <34 周 RDS 组（ $P<0.05$ ），晚期早产儿 RDS 组和足月儿 RDS 组 IVH 发生率低于胎龄 <34 周 RDS 组（ $P<0.05$ ），见表 5。

表 4 原发病对 3 日龄 RDS 患儿呼吸指标影响的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	pH	PaO ₂ /FiO ₂
无原发病组	55	7.34 ± 0.09	323 ± 60
有原发病组	78	7.33 ± 0.08	254 ± 84
F 值		1.528	3.669
P 值		0.221	0.028

表5 三组患儿治疗情况及并发症比较 [n(%)]

组别	例数	PS 重复使用	CPAP	HFOV	PDA	IVH
<34 周组	66	17(26)	28(42)	5(8)	17(23)	13(20)
34 周 ~ 组	31	15(48) ^a	11(36)	7(23)	4(18)	2(7) ^a
37 周 ~ 组	36	20(56) ^a	23(65) ^b	10(28) ^a	6(17)	1(3) ^a
χ^2 值		63.156	6.326	7.954	0.543	7.019
P 值		<0.001	0.042	0.019	0.797	0.030

注: a 示与胎龄 <34 周组比较, $P<0.05$; b 示与 34 周 ~ 组比较, $P<0.05$ 。

4 例患儿 (胎龄 <34 周 RDS 组 2 例, 晚期早产 RDS 组 1 例, 足月儿 RDS 组 1 例) 在医院内死亡。3 例患儿放弃后死亡 (3 组各 1 例)。主要死因为严重感染和继发的持续肺动脉高压, 其中 1 例胎龄 <34 周 RDS 72 h 内死亡。

3 讨论

产前皮质激素和 PS 替代治疗挽救了无数早产、极低出生体重儿的生命, 但并非只有胎龄 <34 周、极低出生体质量的早产儿才发生 RDS, 足月儿和晚期早产儿 RDS 越来越引起人们的关注。本研究结果显示, 在 133 例 RDS 患儿中, 胎龄 <34 周的早产儿占 49.6%, 晚期早产儿占 23.3%, 足月儿占 27.1%。说明胎龄 <34 周的早产儿是 RDS 的主要发生人群, 但足月儿和晚期早产儿 RDS 也不容忽视。

原发性 (先天性) 或继发性 PS 质或量的异常是发生 RDS 的根本原因。早产儿刚出生时肺泡 II 型细胞可以分泌少量 PS, 由于 PS 分泌不足和消耗增加, 肺泡逐渐塌陷。本研究中, 胎龄 <34 周的 RDS 呈现进行性呼吸困难特征, 但比足月儿和晚期早产儿 RDS 发生呼吸困难的时间更晚。足月儿 RDS 的发病机制较复杂, 有多因素参与。呼吸道和肺间质存在的损伤性炎症反应, 可能会影响肺表面活性物质的合成、分泌和代谢, 从而削弱肺泡稳定, 影响气体交换和肺的功能^[7]。研究认为, 足月儿 RDS 与各种因素导致肺损伤、肺血管渗出增多引起肺水肿和继发性 PS 减少有关^[4]。足月儿 RDS 肺组织苏木素伊红染色后镜下可见肺泡壁上附着一层均质嗜伊红透明膜^[8]。足月儿 RDS 与早产儿 RDS 的原发病因有所不同, 但两者的病理生理学机制相同, 均表现为肺不张、肺的顺应性降低和肺内血流分流异常。本研究显示, 足月儿及

晚期早产儿 RDS 可继发于原发病, 或与原发病共存, 比胎龄 <34 周的早产儿 RDS 的原发病更多, 发生呼吸困难的时间比胎龄 <34 周的早产儿 RDS 更早。说明受原发病所致肺损伤影响, 足月儿及晚期早产儿 RDS 生后即存在 PS 失活或继发性减少。呼吸困难常为原发病临床表现的延续或重叠^[8]。另外本研究发现原发病的存在, 将影响 3 组患儿 3 日龄时 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 的恢复, 说明在原发病未能完全控制的情况下, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 不能完全改善。提示在临床上需要积极控制原发病, 消除 PS 失活或继发性减少的因素, 促使 RDS 患儿恢复。

本研究显示, 在继发 RDS 或与 RDS 共存的主要原发病构成中, 感染所占比例较大。因为炎症反应可直接损伤肺泡 II 型细胞, 使 PS 生成减少和失活^[9]。因此, 控制感染就成为原发病治疗中的重点。

PS 的主要成分包括约 90% 的磷脂和 10% 的表面活性蛋白。部分患儿生后血清 ALB 水平低, 蛋白合成贮备不足, 必将影响 PS 表面活性蛋白的合成和分泌。ALB 水平低还将导致血浆胶体渗透压下降, 引发血管外肺水肿, 增加氧合负担和肺内分流。最终加重缺氧和酸中毒, 加剧肺损伤, 引起继发性 PS 生成不足和 PS 失活, 促发和加重 RDS^[10]。有报道低 ALB 血症和患儿死亡率关系密切^[11]。本研究显示, 早产儿 RDS 比足月儿 RDS 的 ALB 低, 胎龄 <34 周的早产儿更为明显, RDS 发生率更高。提示存在低 ALB 血症的早产儿需要及时予以纠正, 以改善内环境对 PS 的影响。

本研究中发现足月儿 RDS 患儿的 HFOV 使用率明显高于 <34 周早产儿 RDS 患儿, 足月儿和晚期早产儿 RDS 患儿的 PS 重复使用率也明显高于 <34 周早产儿 RDS 患儿, 与文献报道相似^[9,12]。提示足月儿及晚期早产儿 RDS 大多继发于原发病, 或与原发病共存, 可能更需要重复使用 PS 或加强

呼吸支持。

综上所述,胎龄<34周的早产儿是发生RDS的主要人群。足月儿及晚期早产儿RDS大多伴有原发病,或与原发病共存,发生呼吸困难的时间比胎龄<34周的早产儿RDS更早。不同胎龄RDS的发生机制不同,管理策略应有所不同,胎龄小的早产儿重点在于产前皮质激素的使用和预防,及时纠正低ALB血症;足月儿和晚期早产儿RDS应当积极治疗原发病。

[参 考 文 献]

- [1] Rook M, Vargas J, Caughey A, et al. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e28343.
- [2] Altman M, Vanpée M, Cnattingius S, et al. Risk factors for acute respiratory morbidity in moderately preterm infants[J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2013, 27(2): 172-181.
- [3] Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S. Respiratory distress of the term newborn infant[J]. Paediatr Respir Rev, 2013, 14(1): 29-36.
- [4] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, 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.
- [5] 刘敬. 足月新生儿呼吸窘迫综合征的诊断与治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(14): 1117-1120.
- [6] Liu J, Yang N, Liu Y. High-risk Factors of Respiratory Distress Syndrome in Term Neonates: A Retrospective Case-control Study[J]. Balkan Med J, 2014, 31(1): 64-68.
- [7] Speer CP. Neonatal respiratory distress syndrome: an inflammatory disease?[J]. Neonatology, 2011, 99(4): 316-319.
- [8] 杨晓路, 郭俊良. 足月新生儿肺透明膜病临床病理分析[J]. 临床儿科杂志, 2000, 18(6): 361-363.
- [9] Sun H, Xu F, Xiong H, et al. Characteristics of respiratory distress syndrome in infants of different gestational ages[J]. Lung, 2013, 191(4): 425-433.
- [10] Holme N, Chetcuti P. The pathophysiology of respiratory distress syndrome in neonates[J]. Paediatrics and Child Health, 2012, 22(12): 507-512.
- [11] Morris I, McCallion N, El-Khuffash A, et al. Serum albumin and mortality in very low birth weight infants[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2008, 93(4): F310-F312.
- [12] Wang L, Chen L, Li R, et al. Efficacy of surfactant at different gestational ages for infants with respiratory distress syndrome[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(8): 13783-13789.

(本文编辑: 王庆红)