ARDS 专题 · 综述

新生儿急性呼吸窘迫综合征研究进展

迟明^{1,4} 梅亚波^{2,3} 综述 封志纯^{2,3} 审校

(1. 第二军医大学陆军总医院临床医学院附属八一儿童医院, 北京 100700;
2. 出生缺陷防控关键技术国家工程实验室, 北京 100700;
3. 儿童器官功能衰竭北京市重点实验室, 北京 100700; 4. 济南军区总医院儿科, 山东 济南 250031)

[摘要] 新生儿急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是新生儿常见的临床危重症, 是新生儿致死、致残的主要原因之一。新生儿 ARDS 病因及发病机制复杂, 与各种病理因素导致的继发性肺表面活性物质 (PS) 缺乏有关, 具有炎症性特点。新生儿 ARDS 作为一种临床综合征, 与其他疾病难以鉴别。该病的治疗目前缺乏特效手段, 仍以呼吸支持、PS 替代、体外膜肺氧合治疗、营养支持及液体管理等对症及综合治疗为主。该文就新生儿 ARDS 的病因分类、临床特点、诊断治疗策略等方面的研究进展做一综述。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(9): 724-728]

[关键词] 急性呼吸窘迫综合征; 新生儿

A review on neonatal acute respiratory distress syndrome

CHI Ming, MEI Ya-Bo, FENG Zhi-Chun. Bayi Children's Hospital, Clinical Medical College in Army General Hospital, Second Military Medical University, Beijing 100700, China (Feng Z-C, Email: zhifengzc@126.com)

Abstract: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a common clinical critical disease and is one of the main causes of death and disability in neonates. The etiology and pathogenesis of neonatal ARDS are complicated. It is an acute pulmonary inflammatory disease caused by the lack of pulmonary surfactant (PS) related to various pathological factors. It is difficult to distinguish neonatal ARDS from other diseases. At present, there is no specific treatment method for this disease. Respiratory support, PS replacement, extracorporeal membrane oxygenation, nutrition support and liquid management are main treatment strategies. This paper reviews the research advance in etiology, clinical characteristics, diagnosis and treatment strategies of neonatal ARDS.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(9): 724-728]

Key words: Acute respiratory distress syndrome; Neonate

1 概述

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 指不同病因引起的以肺部炎性细胞浸润、肺泡上皮细胞及肺泡毛细血管内皮细胞损伤、肺泡上皮屏障破坏及肺泡血管内皮渗透性增加为主要病理改变, 以严重低氧血症、呼吸窘迫、肺顺应性下降为主要临床特征的肺部急性炎症性疾病。ARDS 概念首先由 Aschbaugh 等^[1]在 1967 年提出, 但此后数十年, 对儿童尤其是新生儿 ARDS 认识不足, 直到 2015 年小儿急性

肺损伤共识会议 (the Paediatric Acute Lung Injury Consensus Conference, PALICC)^[2]才明确了小儿急性呼吸窘迫综合征 (pediatric acute respiratory distress syndrome, pARDS) 定义及分类, 并指出: pARDS 包括新生儿到青春期所有年龄段的儿童, 与成人 ARDS 相比, 在高危因素、病因及病理生理等方面均存在特殊性^[3]。将 PALICC 标准应用于儿童 ARDS 降低了总体死亡率^[4]。2017 年国际性多中心多学科协助组首次制定了新生儿 ARDS 诊断标准 (蒙特勒标准)^[5]。该标准重点强调了以下几点内容: 新生儿 ARDS 的适用年龄、诊断所需

[收稿日期] 2018-06-06; [接受日期] 2018-07-13

[作者简介] 迟明, 男, 博士研究生, 主治医师。

[通信作者] 封志纯, 男, 主任医师。

满足的标准（包括各种形式的呼吸支持模式）、排除标准、影像学表现、氧合障碍标准及氧合评价、并发症等。该标准是国际上首个制定的新生儿 ARDS 标准，是 PALICC 标准的进一步发展，对于危重新生儿的诊断、治疗与研究协作将产生积极的影响^[6]。

新生儿 ARDS 生物学和临床证据证实，围生期继发性严重肺损伤与 ARDS 存在相似性，只是新生儿在肺部发育、免疫功能等方面的特殊性可能导致新生儿 ARDS 在病因、临床表现、治疗及预后方面均不同于儿童和成人 ARDS。新生儿 ARDS 与他年龄段 ARDS 的区别在于：常与围生期新生儿疾病叠加，临床病症更严重，具有更长的病程和更高的病死率，往往需要更多的 PS 使用、更高级的呼吸支持以及多器官综合支持。此外，由于新生儿 ARDS 患儿有胎粪吸入综合征、新生儿窒息、坏死性小肠结肠炎等围生期独有的病因，不宜采用呼吸死腔和静态肺顺应性测定、血氧饱和度（SpO₂）、SpO₂/FiO₂ 比值和肺分流指数等其他年龄段 ARDS 常用的诊断监测指标，治疗上较少用双水平正压通气，较普遍使用高频震荡通气^[7]。这些也充分说明深入研究新生儿 ARDS 的必要性和迫切性。

2 病因和发病机制

新生儿 ARDS 病因多种多样，各种肺内外因素，如窒息、酸中毒、感染、胎粪吸入、呼吸机剪切力的肺损伤等均可导致新生儿 ARDS。与早产、择期剖宫产、糖尿病母亲婴儿、SP-B 基因突变等原发性 PS 分泌不足所致 RDS 不同，新生儿 ARDS 是由于肺内外多种炎症性原因导致的 PS 继发性缺乏，发病具有炎症性特点^[8]。

研究表明，ARDS 发生前存在的全身炎症反应在发病机制中起关键作用^[9]。炎症反应细胞、促炎因子等通过复杂网络引起“瀑布式”级联炎症反应，导致肺泡上皮细胞及血管内皮细胞受损、肺毛细血管屏障功能障碍、通透性增加^[10]。炎症产物进入肺泡腔及肺毛细血管；大量富含蛋白及细胞成分的液体快速进入肺组织引起急性肺水肿^[11]。同时，炎症反应导致肺泡 II 型细胞损伤、PS 合成减少，炎症水肿使 PS 灭活，炎症反应激活的氧化和

水解作用使 PS 降解增加，从而引起 PS 继发性缺乏，最终导致透明膜形成和肺泡萎陷^[12]。ARDS 的动因也是 PS 的异常，但 PS 异常是继发于炎症性病因所致的肺部炎症反应。ARDS 在 PS 异常及其后续的一系列病理生理变化之前，就已存在弥漫性肺泡损伤和急性肺泡上皮、肺毛细血管内皮细胞损伤^[5]。

ARDS 并不是一种单一的疾病，而是一种临床综合征，与其他疾病难以鉴别。对新生儿而言，不同因素所致的急性肺损伤（acute lung injury, ALI）/ARDS 病理变化有明显差异。直接肺损伤（胎粪吸入、肺炎等）首先累及肺泡，所致的 ARDS 以肺泡上皮病变为主；间接肺损伤（缺氧窒息、脓毒症等）以多种不同的方式启动全身性炎症反应，肺外炎性介质进入肺内导致肺部损伤，以血管内皮损伤和多种炎症细胞浸润为主^[13]。

3 治疗

目前新生儿 ARDS 的治疗原则仍以纠正缺氧、降低肺动脉高压、治疗原发病等综合治疗为主，主要治疗手段包括呼吸支持、PS 替代、体外膜肺氧合治疗、营养支持及液体管理等。

3.1 呼吸支持

机械通气是治疗 ARDS 的基础手段，但同时也是 ARDS 的危险因素^[4]。ARDS 患儿肺部病变的不均一性导致传统的通气模式容易造成正常肺泡损伤，即呼吸机所致肺损伤（ventilator induced lung injury, VILI）。高潮气量是 ARDS 的一个独立危险因素^[5]。为了避免或减少 VILI，PALICC 标准推荐使用肺保护性通气策略（protective lung ventilation strategy, PLVS）。PLVS 的主要目的是通过较小的潮气量和适当的 PEEP，尽可能地减少肺容积伤、肺萎陷伤以及全身炎症所致的生物伤^[16]。一项临床大样本的随机对照试验证实，PLVS 策略的实施可以减少死亡率^[17]。PLVS 的应用一定程度改善了 ARDS 的治疗效果，但患者仍存在 VILI 的风险。因此有学者提出了超小潮气量通气的超保护性肺通气策略（ultra protective lung ventilation strategy, UPLVS）。但 UPLVS 在最大程度保护肺脏的同时，存在高呼吸频率通气、呼吸性酸中毒、高 PEEP 通气等弊端^[18]。因此如何优化选择呼吸支

持参数是肺保护性通气所面临的难题。小潮气量的肺保护性通气虽减少了肺部损伤,但不能解决ARDS新生儿同时存在的肺泡萎陷。为了解决这一问题,有学者提出了肺复张策略(lung recruitment maneuver, LRM)。LRM可复张萎陷的肺泡,防止肺泡反复扩张和萎陷^[19]。但LRM在新生儿领域的应用较少,有效性有待证实。高频震荡通气(high frequency oscillatory ventilation, HFOV)与常规通气模式相比,有着高通气频率、低潮气量、稳定的气道压等优点,可显著改善氧合及促进CO₂清除;可避免肺过度扩张引起的气压伤等并发症,能够更好的保护肺部,减少肺部炎症^[20]。HFOV可降低支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)发生率,但增加气漏发生率^[21]。Samransamruajkit等^[22]认为,HFOV联合LRM在治疗重症小儿ARDS中具有更好的氧合作用,对血流动力学参数没有显著影响,并且无严重并发症。对于严重呼吸衰竭新生儿,HFOV并非必须在常频通气治疗无效的基础上才可应用,早期应用可能更有利于提高治疗效果^[23]。HFOV联合PS应用可降低ALI/ARDS新生儿肺泡表面张力,改善肺顺应性,缩短机械通气时间、用氧时间及改善预后^[24]。对于轻度ARDS患儿,有学者认为可试用无创正压通气(noninvasive positive pressure ventilation, NIPPV)以避免有创通气引起的呼吸机相关性肺炎、BPD等并发症^[2,25]。NIPPV比经鼻持续呼吸道正压通气(nasal continuous positive airway pressure, NCPAP)提高了气道压力及肺部通气量,能够更好地改善通气状况^[26]。NIPPV既可用于ARDS呼吸支持的初始治疗,也可用于ARDS拔管和撤离呼吸机的过渡治疗。早期NIPPV在减少呼吸衰竭和有创通气方面确实优于NCPAP^[27-28]。与NCPAP相比,NIPPV减少了拔管失败的发生率,并在48h至1周内减少了需要重新插管的概率;但对慢性肺病和死亡率没有影响^[29]。关于NIPPV是否能有效避免气管插管机械通气及相关并发症仍存在争议^[30]。做为一种无创呼吸支持技术,NIPPV在新生儿ARDS的治疗安全性、有效性尚需进一步验证,临床应严格掌握适应证及使用时机。

3.2 PS替代治疗

PS在降低肺泡表面张力、防止呼气末肺泡塌

陷、增加肺顺应性、促进肺间质液体回流及参与肺器官局部防御体系等方面起着重要作用^[31]。早期PS替代治疗能明显提高氧合功能,改善换气;PS联合HFOV可减少ARDS患儿机械通气时间及用氧时间^[24]。PS对于轻度ARDS患儿疗效明显,可减缓病情持续进展。但部分重度ARDS患儿往往需要重复PS给药,或即使重复给药病情仍难以缓解,这可能与肺部或全身炎症导致PS持续耗竭、失活或破坏有关,也可能与病情重对PS反应差或开始治疗时间晚、PS首剂量不足有关^[32]。有报道^[33]称对于非炎症因素(如溺水)引起的新生儿ARDS,重复应用PS收到了较好的治疗效果。ARDS的炎症性特点导致其病程中持续存在PS异常以及肺部损伤。此外,新生儿ARDS发病机制的复杂性和病理生理改变的异质性导致PS的应用方面存在许多问题,如给药时机、最佳剂量、疗效判断等,目前仍主要依赖临床经验,尚缺乏更有力的依据^[34]。

3.3 体外膜肺氧合治疗

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)已成为常规治疗手段无效的ARDS患儿唯一有效的救治手段,也是目前最高等级的支持技术。ECMO能部分替代肺功能,维持主要器官供血、供氧,为肺功能恢复赢得时间^[35]。ECMO支持下可明显降低肺通气需求,实施肺保护性通气,减少呼吸机相关肺损伤^[36]。据统计,ECMO救治胎粪吸入综合征、新生儿肺动脉高压、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿败血症的存活率分别为94%、77%、84%、73%^[37]。因此,对于常规治疗无效的ARDS患儿可应用ECMO技术挽救生命。但Barbaro等^[38]研究显示,ECMO支持治疗的严重ARDS儿童并没有更好的预后结局。因此,对于危重新生儿,如何把握ECMO应用指征,最大程度降低并发症发生,是临床工作者面临的巨大挑战。做为终极治疗手段,ECMO治疗虽提高了ARDS新生儿存活率,但缺乏强有力的多中心随机对照试验等证据支持。同时由于费用高昂、临床技术及管理经验要求高等制约条件,限制了ECMO技术广泛开展^[39]。

3.4 营养支持及液体管理

营养支持治疗及合理的液体管理在新生儿ARDS治疗中同样发挥极其重要的作用。早期少量

肠内营养联合肠外营养,有利于肠道菌群的建立、增加肠道耐受性、维持肠道功能、减少胃肠道并发症^[40]。因重症感染导致的ARDS患儿在早期救治过程中往往需要大量的液体复苏。但有研究表明,脓毒症患者早期的液体复苏与ARDS的发生相关^[41]。限制性液体管理能够减少ARDS患者呼吸机使用时间和ICU住院时间^[42]。因此限制性液体管理在ARDS患儿的救治过程中显得尤为关键。重症ARDS患儿液体管理应该在保证血流动力学稳定及组织灌注情况下,避免因液体超负荷而增加肺水肿的风险。

4 展望

历经半个世纪的不断研究与探索,新生儿ARDS的相关研究虽取得了长足的进展,但目前尚缺乏特效的治疗手段。新生儿ARDS的病因病理、临床诊治不是成人或儿童的简单重复,需要有特定的临床诊疗指南。蒙特勒标准只是建立在对成人与儿童ARDS研究的文献综合理解基础上的专家共识,缺乏符合新生儿特点的科学数据作支持,尚需在临床实践中不断完善^[43]。该标准未满足人们对高质量新生儿ARDS临床指南的期待。因此开展新生儿ARDS诊治的大样本前瞻性临床研究以获取高等级循证医学证据成为当务之急。

【参 考 文 献】

- [1] Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults[J]. *Lancet*, 1967, 2(7511): 319-323.
- [2] Group PALI. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(5): 428.
- [3] Rotta AT, Piva JP, Andreolico C, et al. Progress and perspectives in pediatric acute respiratory distress syndrome[J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2015, 27(3): 266-273.
- [4] Parvathaneni K, Belani S, Leung D, et al. Evaluating the performance of the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference definition of acute respiratory distress syndrome[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2016, 18(1): 17-25.
- [5] De Luca D, van Kaam AH, Tingay DG, et al. The montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(8): 657-666.
- [6] 中国医师协会新生儿科医师分会. “新生儿急性呼吸窘迫综合征”蒙特勒标准(2017年版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(19): 1456-1458.
- [7] Wang C, Guo L, Chi C, et al. Mechanical ventilation modes for respiratory distress syndrome in infants: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 108.
- [8] Pramanik AK, Rangaswamy N, Gates T. Neonatal respiratory distress[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2015, 62(2): 453-469.
- [9] Hammoud MS, Raghupathy R, Barakat N, et al. Cytokine profiles at birth and the risk of developing severe respiratory distress and chronic lung disease[J]. *J Res Med Sci*, 2017, 22: 62.
- [10] Orwoll BE, Sapru A. Biomarkers in pediatric ARDS: Future directions[J]. *Front Pediatr*, 2016, 4: 55.
- [11] Wohlrab P, Kraft F, Tretter V, et al. Recent advances in understanding acute respiratory distress syndrome[J]. *F1000Res*, 2018, 7(F1000 Faculty Rev): 263.
- [12] Dushianthan A, Cusack R, Goss V, et al. Clinical review: Exogenous surfactant therapy for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome—where do we go from here[J]. *Critical Care*, 2012, 16(6): 238.
- [13] Shaver CM, Bastarache JA. Clinical and biological heterogeneity in acute respiratory distress syndrome[J]. *Clin Chest Med*, 2014, 35(4): 639-653.
- [14] Nadir Y, Thomas NJ. Relevant outcomes in pediatric acute respiratory distress syndrome studies[J]. *Front Pediatr*, 2016, 4: 51.
- [15] Beitler JR, Schoenfeld DA, Thompson BT. Preventing ARDS[J]. *Chest*, 2014, 146(4): 1102-1113.
- [16] Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(6): 562-572.
- [17] The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome[J]. *N England J Med*, 2000, 342(18): 1301-1308.
- [18] Costa EL, Amato MB. Ultra-protective tidal volume: how low should we go?[J]. *Crit Care*, 2013, 17(2): 127.
- [19] 周晓光, 洪慧. 新生儿急性呼吸窘迫综合征的治疗进展 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(2): 81-84.
- [20] 王明强, 祁绍艳. 高频震荡通气对急性呼吸窘迫综合征患者氧代谢和炎症因子的影响 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016(4): 444-448.
- [21] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, 等. 欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治共识指南: 2016版 [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(3): 169-176.
- [22] Samransamruajkit R, Rassameehirun C, Pongsanon K, et al. A comparison of clinical efficacy between high frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation with lung volume recruitment in pediatric acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2016, 20(2): 72-77.
- [23] 赖娟, 杜立中, 熊国强, 等. 1108例新生儿呼吸衰竭的临床流行病学特征 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(1): 10-14.
- [24] 常明, 卢红艳, 相虹, 等. 不同机械通气方式联合肺表面活性物质对新生儿急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征疗效比较 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(11): 1069-1074.
- [25] Mesiano G, Davis GM. Ventilatory strategies in the neonatal and paediatric intensive care units[J]. *Paediatr Res Rev*, 2008, 9(4):

- 281-289.
- [26] Lemyre B, Laughon M, Bose C, et al. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants[J]. *Cochrane Database Sys Rev*, 2016, 12(12): D5384.
- [27] Li W, Long C, Zhangxue H, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome: A meta-analysis and up-date[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2015, 50(4): 402-409.
- [28] Course C, Chakraborty M. Respiratory support for preterm infants—the Cochrane evidence and beyond[J]. *Paediatr Child Health*, 2016, 26(4): 147-151.
- [29] Lemyre B, Davis PG, de Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, (1): CD002272.
- [30] 中国新生儿急性呼吸窘迫综合征研究协作组. 基于蒙特勒标准诊断新生儿急性呼吸窘迫综合征多中心横断面调查和影响因素分析 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2018, 13(1): 70-74.
- [31] Mehrabadi A, Lisonkova S, Joseph KS. Heterogeneity of respiratory distress syndrome: risk factors and morbidity associated with early and late gestation disease[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 16(1): 281.
- [32] 余晶, 祝华平, 李宁, 等. 足月儿和近足月儿呼吸窘迫综合征需重复应用肺表面活性物质高危因素分析 [J]. *中国新生儿科杂志*, 2016, 31(2): 115-119.
- [33] Fettah N, Dilli D, Beken S, et al. Surfactant for acute respiratory distress syndrome caused by near drowning in a newborn[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2014, 30(3): 180-181.
- [34] Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, et al. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future[J]. *Pediatr Res*, 2017, 81(1-2): 240-248.
- [35] 洪小杨, 封志纯. 体外膜肺氧合技术在新生儿重症救治中的应用 [J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 18(10): 721-724.
- [36] 刘玲, 刘松桥, 邱海波. 急性呼吸窘迫综合征临床防治进展 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(3): 233-237.
- [37] 封志纯. 需要体外膜肺氧合 (ECMO) 呼吸支持的常见新生儿疾病有哪些? [J]. *中华新生儿科杂志*, 2016, 31(6): 437.
- [38] Barbaro RP, Xu Y, Borasino S, et al. Does extracorporeal membrane oxygenation improve survival in pediatric acute respiratory failure?[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(9): 1177-1186.
- [39] 洪小杨, 封志纯. 重度儿科急性呼吸窘迫综合征临床救治的出路 [J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(5): 324-326.
- [40] Wong JJ, Ong C, Han WM, et al. Protocol-driven enteral nutrition in critically ill children: a systematic review[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2014, 38(1): 29-39.
- [41] Seethala RR, Hou PC, Aisiku IP, et al. Early risk factors and the role of fluid administration in developing acute respiratory distress syndrome in septic patients[J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1): 11.
- [42] 尹文, 李俊杰, 张斌, 等. 急性呼吸窘迫综合征诊疗新进展 [J]. *临床急诊杂志*, 2017, 18(2): 81-85.
- [43] Wong JJ, Quek BH, Lee JH. Establishing the entity of neonatal acute respiratory distress syndrome[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(11): 4244-4247.

(本文编辑: 俞燕)