

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.12.001

论著 · 临床研究

## 支气管肺发育不良早产儿体积描记肺功能的动态观察

张静 张玲萍 康兰 雷小平 董文斌

(西南医科大学附属医院新生儿科, 四川 泸州 646000)

**[摘要]** **目的** 探讨支气管肺发育不良(BPD)对早产儿肺功能的影响。**方法** 根据是否发生BPD及BPD程度将72名早产儿分为3组:非BPD组( $n=44$ )、轻度BPD组( $n=15$ )、中度BPD组( $n=13$ ),采用体积描记术测定各组生后7 d、14 d及28 d的肺功能。**结果** 3组早产儿公斤体重潮气量(TV/kg)、功能残气量(FRC)、达峰时间比(%T-PF)、达峰容积比(%V-PF)在生后7 d、14 d及28 d均逐渐升高,而公斤体重气道阻力(Reff/kg)及呼吸频率(RR)则逐渐下降( $P<0.05$ );轻度及中度BPD组在生后7 d、14 d、28 d的TV/kg、FRC、%T-PF、%V-PF均低于非BPD组,而Reff/kg及RR则高于非BPD组( $P<0.05$ );中度BPD组在生后7 d的气道阻力(Reff)、Reff/kg、公斤体重功能残气量(FRC/kg)高于轻度BPD组( $P<0.05$ )。**结论** BPD患儿存在一定程度的肺功能受损;体积描记肺功能监测有助于评估BPD患儿在新生儿期的肺发育。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(12): 1153-1158]

**[关键词]** 支气管肺发育不良;肺功能;体积描记术;早产儿

### Dynamic observation of pulmonary function by plethysmography in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia

ZHANG Jing, ZHANG Ling-Ping, KANG Lan, LEI Xiao-Ping, DONG Wen-Bin. Department of Neonatology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China (Dong W-B, Email: dongwenbin2000@163.com)

**Abstract: Objective** To study the effect of bronchopulmonary dysplasia (BPD) on lung function in preterm infants. **Methods** According to the presence/absence or the severity of BPD, 72 preterm infants were divided into non-BPD group ( $n=44$ ), mild BPD group ( $n=15$ ) and moderate BPD group ( $n=13$ ). Lung function was assessed by plethysmography on days 7, 14 and 28 after birth. **Results** The preterm infants in the three groups had gradual increases in tidal volume per kilogram (TV/kg), functional residual capacity (FRC), ratio of time to peak tidal expiratory flow to total expiratory time (%T-PF) and ratio of volume to peak tidal expiratory flow to total expiratory volume (%V-PF) on days 7, 14 and 28 after birth, while there were gradual reductions in effective airway resistance per kilogram (Reff/kg) and respiratory rate (RR) ( $P<0.05$ ). Compared with the non-BPD group on days 7, 14 and 28 after birth, the mild and moderate BPD groups had significantly lower TV/kg, FRC, %T-PF, and %V-PF and significantly higher Reff/kg and RR ( $P<0.05$ ). On day 7 after birth, the moderate BPD group had significantly higher airway resistance, Reff/kg and FRC/kg than the mild BPD group ( $P<0.05$ ). **Conclusions** There is a certain degree of pulmonary function impairment in preterm infants with BPD. Dynamic monitoring of lung function by plethysmography is useful for assessing lung development in the neonatal period in these infants.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(12): 1153-1158]

**Key words:** Bronchopulmonary dysplasia; Pulmonary function; Plethysmography; Preterm infant

随着救治技术的提升,早产儿的存活率明显升高,但支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)的发病率仍居高不下<sup>[1]</sup>,且其遗留的肺功能异常可持续至儿童期<sup>[2]</sup>,到成年后可导致

慢性阻塞性肺疾病、运动及认知功能障碍等严重疾病负担<sup>[3-5]</sup>。目前对BPD缺乏有效的防治措施,早期发现及干预对BPD的防治至关重要。研究显示,发生BPD后肺泡简单化、肺泡数量减少及肺

[收稿日期] 2019-07-31; [接受日期] 2019-10-17

[基金项目] 国家自然科学基金(81571480)。

[作者简介] 张静,女,硕士研究生。

[通信作者] 董文斌,男,教授。Email: dongwenbin2000@163.com。

泡体积变大等结构改变是导致肺功能发生改变的重要病理学基础<sup>[6-7]</sup>。婴幼儿体积描记仪可同时测定肺容量及气道阻力,且能反映肺部及气道的功能状态、病变部位,已被广泛用于婴幼儿肺功能的测量。May等<sup>[8]</sup>用氦气稀释法及单呼吸阻断法在早产儿生后3 d、5 d、7 d、14 d、21 d及28 d测定功能残气量及顺应性,发现功能残气量及顺应性较低者更易发展成中重度BPD; Tortorolo等<sup>[7]</sup>在早产儿生后3 d、5 d、7 d及10 d测定肺力学,发现顺应性低者更易发生重度BPD,且生后7 d、10 d的低顺应性可预测BPD的程度。研究表明,BPD在新生儿期已经出现肺功能异常,早期发现早产儿的肺功能异常有利于早期识别BPD高危人群,进而采取相应的干预措施减少BPD的发病率,而目前国内外尚无采用体积描记仪测定新生儿期肺功能的研究。本研究旨在利用婴幼儿体积描记仪动态监测早产BPD患儿、早产非BPD患儿在新生儿期肺功能的动态变化,以期早期发现BPD对肺功能的影响,为BPD的早期诊疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象及分组

选取2017年12月至2019年4月入住西南医科大学附属医院新生儿重症监护室(NICU)胎龄<34周或出生体重<1500 g的85例早产儿为研究对象。排除标准为:(1)明显的先天畸形或染色体疾病如复杂型先天性心脏病、21-三体综合征;(2)存在影响呼吸功能的神经肌肉疾病,如重症肌无力;(3)存在上呼吸道结构异常,如气管狭窄;(4)测试结果不符合质控标准(未完成肺功能测试、潮气量或功能残气量变异系数>10%);(5)在评估BPD程度之前放弃治疗或死亡者;(6)接受有创呼吸机辅助通气无法进行肺功能测量者。

根据排除标准,共剔除13例,其中复杂性先天性心脏病2例,因有创呼吸机辅助通气无法进行肺功能测试3例,在评估BPD程度之前死亡及放弃治疗各2例,因早醒未完成肺功能测试1例及21-三体综合征3例,共72例患儿完整地进行3次肺功能检测。依据美国国家儿童保健和人类发展研究院2000年通过的BPD新诊断标准<sup>[9]</sup>将其分为:非BPD组( $n=44$ )、轻度BPD组( $n=15$ )及

中度BPD组( $n=13$ ),分别在出生后7 d、14 d、28 d进行体积描记肺功能检测。本研究已通过西南医科大学伦理委员会批准(批准号:20171115-01),所有患儿家属均已签署知情同意书。

### 1.2 肺功能检测

按照美国胸科协会/欧洲呼吸协会颁布的婴幼儿肺功能测试指南<sup>[10]</sup>,采用婴幼儿体积描记仪测定早产儿生后7 d、14 d、28 d的肺功能。测试前对仪器进行环境温度、大气压及容积校准,检测时间为进食后0.5~2 h,保证无腹胀,检测前6 h无支气管扩张剂及肾上腺皮质激素等药物使用史,在自然睡眠时进行肺功能测量。检查前测量并录入患儿的体重、身长等,清理患儿口鼻分泌物,将患儿仰卧于体描箱中,使其颈部稍向后方伸展,保持呼吸道通畅,使面罩紧扣口鼻,保证不漏气,依次测量潮气呼吸、气道阻力以及功能残气量参数。每次测试采集5组数据,手动剔除变异系数>10%的组数,由电脑自动取剩余几组数据的平均值。主要检测参数包括:潮气量(VT)、公斤体重潮气量(VT/kg)、呼吸频率(RR)、达峰时间比(%T-PF)、达峰容积比(%V-PF)、呼气峰流速(PTEF)、25%/50%/75%潮气量时潮气呼气流速(FEF25/50/75)、功能残气量(FRC)、公斤体重功能残气量(FRC/kg)、气道阻力(Reff)、公斤体重气道阻力(Reff/kg)。

### 1.3 统计学分析

应用SPSS 22.0统计软件进行数据处理。正态分布的计量数据采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料以构成比(%)表示。多组间均数比较采用单因素方差分析,多组间均数在不同时间的比较采用重复测量方差分析,组间两两比较采用LSD法;多组计数资料率的比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料的比较

与非BPD组相比,轻度及中度BPD组患儿出生体重更轻,胎龄更小,住院时间、氧疗时间及无创呼吸辅助通气时间更长( $P<0.05$ );中度BPD组的住院时间及氧疗时间较轻度BPD组更长( $P<0.05$ );各组的男女比例、产前激素使用率、

产后肺表面活性物质使用率、小于胎龄儿率、动脉导管未闭率、机械辅助通气率等的比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表1。

表1 各组患儿一般资料的比较 ( $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ )

| 项目             | 非 BPD 组<br>( $n=44$ ) | 轻度 BPD<br>组 ( $n=15$ )      | 中度 BPD<br>组 ( $n=13$ )      | $F/\chi^2$ 值 | $P$ 值  |
|----------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|--------|
| 出生体重 (g)       | 1471 $\pm$ 191        | 1317 $\pm$ 174 <sup>a</sup> | 1217 $\pm$ 109 <sup>a</sup> | 12.258       | <0.001 |
| 胎龄 (周)         | 31.6 $\pm$ 1.0        | 29.3 $\pm$ 1.2 <sup>a</sup> | 29.9 $\pm$ 1.2 <sup>a</sup> | 28.62        | <0.001 |
| 男性             | 28(64)                | 11(73)                      | 10(77)                      | 1.084        | 0.582  |
| 产前激素           | 38(86)                | 12(80)                      | 13(100)                     | 4.192        | 0.123  |
| PS 应用          | 37(84)                | 12(80)                      | 13(100)                     | 4.453        | 0.108  |
| PDA            | 14(32)                | 6(40)                       | 4(31)                       | 0.376        | 0.829  |
| SGA            | 10(23)                | 2(13)                       | 3(23)                       | 0.701        | 0.704  |
| 住院时间 (d)       | 30 $\pm$ 8            | 44 $\pm$ 7 <sup>a</sup>     | 55 $\pm$ 10 <sup>ab</sup>   | 55.219       | <0.001 |
| 氧疗时间 (d)       | 7 $\pm$ 5             | 34 $\pm$ 5 <sup>a</sup>     | 52 $\pm$ 10 <sup>ab</sup>   | 240.497      | <0.001 |
| 无创通气<br>时间 (d) | 4.8 $\pm$ 2.2         | 11.1 $\pm$ 4.0 <sup>a</sup> | 13.8 $\pm$ 6.3 <sup>a</sup> | 27.490       | <0.001 |
| 机械通气           | 4(9)                  | 2(13)                       | 1(8)                        | 0.288        | 0.866  |

注: a 示与非 BPD 组相比,  $P<0.05$ ; b 示与轻度 BPD 组相比,  $P<0.05$ 。[BPD] 支气管肺发育不良; [PS] 肺表面活性物质; [PDA] 动脉导管未闭; [SGA] 小于胎龄儿。

## 2.2 体积描记肺功能参数比较

(1) 肺容量和气道阻力指标: 3 组新生儿 TV、TV/kg 及 FRC 在生后 7 d、14 d、28 d 均逐渐升高, 而  $Reff/kg$ 、 $Reff$  则逐渐下降 ( $P<0.05$ ) ; 轻度及中度 BPD 组在生后 7 d、14 d、28 d 的 TV、TV/kg、FRC 均低于非 BPD 组, 而  $Reff/kg$  及  $Reff$  则高于非 BPD 组 ( $P<0.05$ ) ; 中度 BPD 组在生后 7 d 的  $Reff$ 、 $Reff/kg$ 、FRC/kg 高于轻度 BPD 组 ( $P<0.05$ )。TV、FRC、FRC/kg 及  $Reff/kg$  存在组别及时间的交互效应 ( $P<0.05$ )。见表2。

(2) 小气道功能指标: 3 组新生儿 %T-PF、%V-PF、FEF75 在生后 7 d、14 d 及 28 d 均逐渐升高 ( $P<0.05$ ) ; 轻度及中度 BPD 组在生后 7 d、14 d、28 d 的 %T-PF、%V-PF 均低于非 BPD 组 ( $P<0.05$ ) , 但轻度与中度 BPD 组的 %T-PF、%V-PF 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) ; 中度 BPD 组在生后 7 d 的 FEF75 低于非 BPD 组 ( $P<0.05$ ) , 但轻度 BPD 组与非 BPD 组差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) ; 3 组新生儿生后 14 d 的 FEF75 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) ; 轻度及中度 BPD 组在生后 28 d 的 FEF75 均低于非 BPD 组 ( $P<0.05$ ) , 但轻度与中度 BPD 组差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表3。

(3) 呼气流速及 RR: 3 组新生儿 PTEF、FEF25、FEF50 在生后 7 d、14 d 及 28 d 均逐渐升高, 而 RR 逐渐降低 ( $P<0.05$ ) ; 轻度及中度 BPD 组在生后 7 d、14 d、28 d 的 RR 均高于非 BPD 组 ( $P<0.05$ ) ; 轻度 BPD 组在生后 7 d 的 PTEF、FEF25 低于非 BPD 组 ( $P<0.05$ ) ; 轻度及中度 BPD 组在生后 28 d 的 PTEF、FEF50 低于非 BPD 组 ( $P<0.05$ ) ; FEF50 存在组别及时间的交互效应 ( $P<0.05$ )。见表4。

表2 各组患儿肺容量和气道阻力的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标                | 非 BPD 组<br>( $n=44$ )        | 轻度 BPD<br>组 ( $n=15$ )         | 中度 BPD<br>组 ( $n=13$ )         | $F$ 值                | $P$ 值               |
|-------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|---------------------|
| TV (mL)           |                              |                                |                                |                      |                     |
| 7 d               | 8.8 $\pm$ 1.9                | 6.7 $\pm$ 1.0 <sup>a</sup>     | 6.9 $\pm$ 1.4 <sup>a</sup>     | 12.670               | <0.001              |
| 14 d              | 10.9 $\pm$ 1.8 <sup>c</sup>  | 8.6 $\pm$ 1.4 <sup>ac</sup>    | 8.6 $\pm$ 1.2 <sup>ac</sup>    | 17.138               | <0.001              |
| 28 d              | 15.3 $\pm$ 2.5 <sup>cd</sup> | 12.3 $\pm$ 1.7 <sup>ac,d</sup> | 11.6 $\pm$ 1.7 <sup>ac,d</sup> | 19.627               | <0.001              |
| $F$ 值             | 111.703                      | 63.475                         | 35.318                         | 6.782 <sup>*</sup>   | 0.002 <sup>*</sup>  |
| $P$ 值             | <0.001                       | <0.001                         | <0.001                         |                      |                     |
| TV/kg (mL)        |                              |                                |                                |                      |                     |
| 7 d               | 5.8 $\pm$ 0.8                | 5.1 $\pm$ 0.7 <sup>a</sup>     | 5.6 $\pm$ 0.7 <sup>a</sup>     | 4.522                | 0.014               |
| 14 d              | 6.6 $\pm$ 0.8 <sup>c</sup>   | 5.7 $\pm$ 0.5 <sup>ac</sup>    | 6.1 $\pm$ 0.5 <sup>ac</sup>    | 10.165               | <0.001              |
| 28 d              | 7.4 $\pm$ 0.8 <sup>cd</sup>  | 6.5 $\pm$ 0.3 <sup>ac,d</sup>  | 6.6 $\pm$ 0.6 <sup>ac,d</sup>  | 19.262               | <0.001              |
| $F$ 值             | 43.463                       | 28.407                         | 8.853                          | 2.571 <sup>*</sup>   | 0.084 <sup>*</sup>  |
| $P$ 值             | <0.001                       | <0.001                         | 0.001                          |                      |                     |
| FRC (mL)          |                              |                                |                                |                      |                     |
| 7 d               | 33.6 $\pm$ 6.5               | 24.7 $\pm$ 4.0 <sup>a</sup>    | 27.9 $\pm$ 2.7 <sup>a</sup>    | 20.300               | <0.001              |
| 14 d              | 44.5 $\pm$ 6.4 <sup>c</sup>  | 32.9 $\pm$ 4.0 <sup>ac</sup>   | 35.0 $\pm$ 5.1 <sup>ac</sup>   | 26.176               | <0.001              |
| 28 d              | 64.2 $\pm$ 8.2 <sup>cd</sup> | 43.9 $\pm$ 4.4 <sup>ac,d</sup> | 44.3 $\pm$ 4.7 <sup>ac,d</sup> | 87.421               | <0.001              |
| $F$ 值             | 210.215                      | 81.503                         | 48.032                         | 21.846 <sup>*</sup>  | <0.001 <sup>*</sup> |
| $P$ 值             | <0.001                       | <0.001                         | <0.001                         |                      |                     |
| FRC/kg (mL)       |                              |                                |                                |                      |                     |
| 7 d               | 22.4 $\pm$ 4.4               | 18.9 $\pm$ 2.7 <sup>a</sup>    | 22.8 $\pm$ 3.3 <sup>b</sup>    | 5.010                | 0.009               |
| 14 d              | 27.1 $\pm$ 4.3 <sup>c</sup>  | 22.1 $\pm$ 2.4 <sup>ac</sup>   | 25.0 $\pm$ 4.0                 | 15.640               | <0.001              |
| 28 d              | 31.5 $\pm$ 4.1 <sup>cd</sup> | 23.3 $\pm$ 1.8 <sup>ac</sup>   | 25.2 $\pm$ 3.2 <sup>a</sup>    | 35.492               | <0.001              |
| $F$ 值             | 50.306                       | 14.709                         | 1.878                          | 11.140 <sup>*</sup>  | <0.001 <sup>*</sup> |
| $P$ 值             | <0.001                       | <0.001                         | 0.167                          |                      |                     |
| Reff (kPa·s/L)    |                              |                                |                                |                      |                     |
| 7 d               | 3.9 $\pm$ 1.6                | 5.0 $\pm$ 1.3 <sup>a</sup>     | 6.3 $\pm$ 1.4 <sup>ab</sup>    | 13.768               | <0.001              |
| 14 d              | 2.9 $\pm$ 1.4 <sup>c</sup>   | 3.9 $\pm$ 0.9 <sup>ac</sup>    | 3.8 $\pm$ 1.7 <sup>ac</sup>    | 4.429                | 0.016               |
| 28 d              | 1.7 $\pm$ 0.9 <sup>cd</sup>  | 2.7 $\pm$ 0.8 <sup>ac,d</sup>  | 3.4 $\pm$ 1.5 <sup>ac</sup>    | 15.541               | <0.001              |
| $F$ 值             | 35.779                       | 17.805                         | 13.699                         | 2.345 <sup>*</sup>   | 0.058 <sup>*</sup>  |
| $P$ 值             | <0.001                       | <0.001                         | <0.001                         |                      |                     |
| Reff/kg (kPa·s/L) |                              |                                |                                |                      |                     |
| 7 d               | 2.7 $\pm$ 1.2                | 3.9 $\pm$ 1.3 <sup>a</sup>     | 5.2 $\pm$ 1.4 <sup>ab</sup>    | 20.990               | <0.001              |
| 14 d              | 1.8 $\pm$ 1.0 <sup>c</sup>   | 2.6 $\pm$ 0.8 <sup>ac</sup>    | 2.7 $\pm$ 1.3 <sup>ac</sup>    | 7.326                | 0.001               |
| 28 d              | 0.9 $\pm$ 0.5 <sup>cd</sup>  | 1.4 $\pm$ 0.4 <sup>ac,d</sup>  | 1.9 $\pm$ 0.9 <sup>ab,c</sup>  | 19.366               | <0.001              |
| $F$ 值             | 50.535                       | 31.312                         | 26.035                         | 105.064 <sup>*</sup> | <0.001 <sup>*</sup> |
| $P$ 值             | <0.001                       | <0.001                         | <0.001                         |                      |                     |

注: a 示与非 BPD 组相比,  $P<0.05$ ; b 示与轻度 BPD 组相比,  $P<0.05$ ; c 示与同组生后 7 d 相比,  $P<0.05$ ; d 示与同组生后 14 d 相比,  $P<0.05$ ; \* 示组别与时间的交互效应统计量。[TV] 潮气量; [TV/kg] 公斤体重潮气量; [FRC] 功能残气量; [FRC/kg] 公斤体重功能残气量; [Reff] 气道阻力; [Reff/kg] 公斤体重气道阻力。

表 3 各组患儿小气道功能的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标           | 非 BPD 组<br>(n=44)         | 轻度 BPD 组<br>(n=15)          | 中度 BPD 组<br>(n=13)          | F 值                | P 值                |
|--------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|
| %T-PF        |                           |                             |                             |                    |                    |
| 7 d          | 30.5 ± 8.3                | 24.6 ± 2.7 <sup>a</sup>     | 23.6 ± 1.5 <sup>a</sup>     | 13.556             | <0.001             |
| 14 d         | 34.2 ± 6.4                | 28.2 ± 5.1 <sup>a,b</sup>   | 28.7 ± 6.8 <sup>a,b</sup>   | 7.383              | 0.001              |
| 28 d         | 34.5 ± 5.2 <sup>b</sup>   | 29.5 ± 3.9 <sup>a,b</sup>   | 29.6 ± 6.0 <sup>a,b</sup>   | 8.080              | 0.001              |
| F 值          | 3.868                     | 5.848                       | 8.767                       | 0.321 <sup>*</sup> | 0.726 <sup>*</sup> |
| P 值          | 0.025                     | 0.006                       | 0.002                       |                    |                    |
| %V-PF        |                           |                             |                             |                    |                    |
| 7 d          | 30.8 ± 6.7                | 25.5 ± 2.3 <sup>a</sup>     | 24.9 ± 2.3 <sup>a</sup>     | 12.761             | <0.001             |
| 14 d         | 33.7 ± 5.1                | 27.6 ± 3.7 <sup>a</sup>     | 29.1 ± 5.0 <sup>a,b</sup>   | 10.884             | <0.001             |
| 28 d         | 34.8 ± 4.5 <sup>b</sup>   | 30.1 ± 3.9 <sup>a,b</sup>   | 30.6 ± 3.9 <sup>a,b</sup>   | 9.494              | <0.001             |
| F 值          | 5.367                     | 6.754                       | 11.844                      | 0.428 <sup>*</sup> | 0.654 <sup>*</sup> |
| P 值          | 0.006                     | 0.003                       | <0.001                      |                    |                    |
| FEF75 (mL/s) |                           |                             |                             |                    |                    |
| 7 d          | 17.4 ± 6.5                | 15.0 ± 4.1                  | 14.3 ± 2.7 <sup>a</sup>     | 4.531              | 0.019              |
| 14 d         | 24.9 ± 4.8 <sup>b</sup>   | 22.8 ± 6.0 <sup>b</sup>     | 22.2 ± 5.1 <sup>b</sup>     | 1.885              | 0.160              |
| 28 d         | 34.1 ± 6.1 <sup>b,c</sup> | 30.4 ± 5.5 <sup>a,b,c</sup> | 27.8 ± 6.3 <sup>a,b,c</sup> | 6.299              | 0.003              |
| F 值          | 109.688                   | 32.426                      | 24.183                      | 1.167 <sup>*</sup> | 0.328 <sup>*</sup> |
| P 值          | <0.001                    | <0.001                      | <0.001                      |                    |                    |

注: a 示与非 BPD 组相比,  $P<0.05$ ; b 示与同组生后 7 d 相比,  $P<0.05$ ; c 示与同组生后 14 d 相比,  $P<0.05$ ; \* 示组别与时间的交互效应统计量。[%T-PF] 达峰时间比; [%V-PF] 达峰容积比; [FEF75] 用力呼出 75% 肺活量的瞬间流速。

表 4 各组患儿呼气流速及 RR 的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标           | 非 BPD 组<br>(n=44)     | 轻度 BPD 组<br>(n=15)      | 中度 BPD 组<br>(n=13)      | F 值                | P 值                |
|--------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|
| PTEF (mL/s)  |                       |                         |                         |                    |                    |
| 7 d          | 23 ± 4                | 20 ± 4 <sup>a</sup>     | 21 ± 4                  | 4.009              | 0.023              |
| 14 d         | 32 ± 6 <sup>b</sup>   | 29 ± 5 <sup>a,b</sup>   | 30 ± 5 <sup>b</sup>     | 2.532              | 0.087              |
| 28 d         | 45 ± 6 <sup>b,c</sup> | 40 ± 6 <sup>a,b,c</sup> | 41 ± 5 <sup>a,b,c</sup> | 5.198              | 0.008              |
| F 值          | 178.589               | 55.974                  | 58.448                  | 1.367 <sup>*</sup> | 0.262 <sup>*</sup> |
| P 值          | <0.001                | <0.001                  | <0.001                  |                    |                    |
| FEF25 (mL/s) |                       |                         |                         |                    |                    |
| 7 d          | 20 ± 4                | 17 ± 4 <sup>a</sup>     | 19 ± 4                  | 3.392              | 0.039              |
| 14 d         | 29 ± 7 <sup>b</sup>   | 25 ± 4 <sup>a,b</sup>   | 27 ± 5 <sup>b</sup>     | 2.872              | 0.063              |
| 28 d         | 41 ± 7 <sup>b,c</sup> | 37 ± 6 <sup>a,b,c</sup> | 38 ± 6 <sup>b,c</sup>   | 2.967              | 0.058              |
| F 值          | 142.055               | 61.638                  | 48.438                  | 0.359 <sup>*</sup> | 0.828 <sup>*</sup> |
| P 值          | <0.001                | <0.001                  | <0.001                  |                    |                    |
| FEF50 (mL/s) |                       |                         |                         |                    |                    |
| 7 d          | 21 ± 5                | 18 ± 5 <sup>a</sup>     | 19 ± 4                  | 2.936              | 0.060              |
| 14 d         | 30 ± 5 <sup>b</sup>   | 27 ± 5 <sup>a,b</sup>   | 28 ± 5 <sup>b</sup>     | 2.485              | 0.091              |
| 28 d         | 42 ± 6 <sup>b,c</sup> | 37 ± 6 <sup>a,b,c</sup> | 37 ± 4 <sup>a,b,c</sup> | 8.404              | 0.001              |
| F 值          | 176.269               | 46.514                  | 52.805                  | 3.502 <sup>*</sup> | 0.036 <sup>*</sup> |
| P 值          | <0.001                | <0.001                  | <0.001                  |                    |                    |
| RR (次/min)   |                       |                         |                         |                    |                    |
| 7 d          | 62 ± 5                | 71 ± 5 <sup>a</sup>     | 71 ± 5 <sup>a</sup>     | 27.949             | <0.001             |
| 14 d         | 57 ± 5 <sup>b</sup>   | 65 ± 5 <sup>a,b</sup>   | 65 ± 5 <sup>a,b</sup>   | 18.533             | <0.001             |
| 28 d         | 52 ± 4 <sup>b,c</sup> | 58 ± 5 <sup>a,b,c</sup> | 59 ± 5 <sup>a,b,c</sup> | 17.702             | <0.001             |
| F 值          | 42.740                | 25.845                  | 20.350                  | 3.196 <sup>*</sup> | 0.015 <sup>*</sup> |
| P 值          | <0.001                | <0.001                  | <0.001                  |                    |                    |

注: a 示与非 BPD 组相比,  $P<0.05$ ; b 示与同组生后 7 d 相比,  $P<0.05$ ; c 示与同组生后 14 d 相比,  $P<0.05$ ; \* 示组别与时间的交互效应统计量。[PTEF] 呼气峰流速; [FEF25] 用力呼出 25% 肺活量的瞬间流速; [FEF50] 用力呼出 50% 肺活量的瞬间流速; [RR] 呼吸频率。

### 3 讨论

本研究发现,与未发展成BPD的早产儿相比,发展成BPD的早产儿在新生儿期存在一定程度的肺功能异常;不论发生BPD与否,早产儿肺功能随着日龄的增加逐渐成熟;但在生后28 d时,发展成BPD的患儿的肺功能仍比未发展成BPD的患儿差。

FRC指平静呼气末肺内所含的气体总量,是反映肺容积的指标。本研究发现3组患儿在新生儿期的FRC随日龄呈上升趋势,但生后28 d时轻度及中度BPD组FRC仍显著低于非BPD组,这与目前国内外大部分的研究结果一致<sup>[8,11-13]</sup>,这是因为BPD患儿在生后暴露于高氧、机械通气、炎症等刺激下干扰了正常的肺发育,导致肺泡发育停滞及不同程度纤维化,肺组织弹性回缩力增大,肺扩张受限及部分区域通气不良,从而导致FRC降低。虽然在临床上采用的一些干预措施,如保护性肺通气策略及限制补液量等使BPD患儿发生一定程度的肺功能追赶,但是其生后28 d的肺功能仍差于非BPD患儿。Schmalisch等<sup>[14]</sup>在矫正胎龄50周、70周、100周时采用婴幼儿体积描记法、重复呼吸惰性气体冲洗法两种方法对29名BPD患儿、26名非BPD患儿进行FRC测定时发现,两种方法测定的FRC BPD组均低于非BPD组,但两组间的体积描记法测定的FRC差异无统计学意义,推测FRC的差异主要反映了BPD导致参与气体交换的肺体积比例的减少,而并非反映肺发育的缺陷,本研究结果与之不一致,可能是由于上述研究肺功能测量的时间是BPD发生后期,研究对象的平均胎龄比本研究小,且该研究中BPD组均接受有创呼吸机辅助通气。本研究进一步发现,轻度BPD组与中度BPD组FRC无明显差异,这与Hilgendorff等<sup>[15]</sup>的研究认为肺容积减少与早产相关,而与BPD程度关系不大的观点相一致。但是,尹燕丹等<sup>[13]</sup>及Fakhoury等<sup>[16]</sup>却发现FRC降低与BPD患儿氧依赖程度相关,可以反映BPD的严重程度。因此,BPD严重程度能否影响肺容积需要进一步的研究证实。

%T-PF和%V-PF是反映小气道阻塞的敏感指标,其值越低,阻塞程度越重<sup>[17-18]</sup>,PTEF、FEF25主要反映大气道阻塞情况,而Reff、Reff/kg是直

接反映气道阻力的指标。本研究发现轻度及中度BPD组患儿的%T-PF、%V-PF低于非BPD组,Reff、Reff/kg高于非BPD组,但PTEF、FEF25的组间差异不明显,提示BPD组患儿主要存在小气道阻塞,而无大气道梗阻表现,这与Latzin等<sup>[12]</sup>及王淑玉等<sup>[19]</sup>的研究结果一致。可能是由于早产导致肺泡化过程提前中断,肺泡化不全,肺泡表面活性物质产生不足,气道壁上所附的肺泡数目减少,肺顺应性降低,肺的正常扩张受限,而生后高氧、高压力的刺激导致终末气道、肺泡、肺血管发育不良,每个气道所附的肺泡数目减少,气道-肺实质配对减少,肺泡顺应性降低,限制了呼气相气道管径的正常扩张,且合并白三烯、血小板活化因子等炎症介质的释放,导致纤毛受损,黏膜水肿,气道管径变形,从而表现为气流受限。BPD导致的小气道损伤的修复是一个漫长的过程,有研究表明其肺功能受损可持续至儿童中期<sup>[20-21]</sup>,甚至是成年期<sup>[22]</sup>。

VT指平静呼吸时每次吸入或呼出的气量,是反映呼吸功能的储备能力的指标,新生儿的潮气量一般是6~10 ml/kg。本研究发现,无论是否发展成BPD的早产儿,在生后7 d时均表现出不同程度的潮气储备能力降低及气促表现,轻、中度BPD组的RR较非BPD组明显增快,但TV/kg低于非BPD组,推测早产儿,尤其是BPD患儿,是通过增加RR而非增加VT来满足机体的氧耗,这与Latzin等<sup>[12]</sup>及陈泽伟等<sup>[23]</sup>的研究结果一致。这可能是因为早产儿新陈代谢率高,需氧量高,但早产儿肺泡数目少,肺容量小,呼吸肌发育不成熟,胸廓顺应性大,且呼吸系统阻力高,通气死腔较大,只能通过增加RR以保证氧耗;而由于通气需求增加,BPD婴儿的每分钟通气量高于健康婴儿,根据肺顺应性曲线的S形形状,在保持VT的同时提高RR来增加每分钟通气量可能在能量上更有效。

本研究是目前国内首次对BPD患儿在新生儿期进行体积描记肺功能测定的研究,主要创新点在于:使用相同的测量技术对早产儿肺功能进行连续的评估,展示了早产儿在新生儿期肺功能的动态改变,且肺功能的测量是患儿在安静睡眠时进行的,反映了生理状态下的肺功能。本研究的不足在于:研究仅局限于单中心;纳入BPD的样本量较小;缺乏健康婴儿作为对照;由于实际操

作及安全等因素, 缺乏对重度 BPD 患儿的研究。

总之, BPD 在新生儿期即开始出现相应的肺功能异常, 因此动态监测早产儿肺功能对于 BPD 的早期诊疗至关重要, 但 BPD 及早产本身对肺功能的影响程度仍需进一步的相关研究。体积描记仪最大的亮点在于可同时测定潮气呼吸肺功能及肺容量, 动态监测新生儿期的肺功能有助于评估 BPD 对早产儿肺发育的影响, 有利于早期识别 BPD 高危儿, 体积描记肺功能检测可作为一项评估早产儿肺发育的有效措施。

#### [参 考 文 献]

- [1] Jobe AH. Mechanisms of lung injury and bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Perinat*, 2016, 33(11): 1076-1078.
- [2] Verheggen M, Wilson AC, Pillow JJ, et al. Respiratory function and symptoms in young preterm children in the contemporary era[J]. *Pediatr Pulm*, 2016, 51(12): 1347-1355.
- [3] Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary dysplasia: chronic lung disease of infancy and long-term pulmonary outcomes[J]. *J Clin Med*, 2017, 6(1): pii: E4.
- [4] Martinez FD. Early-life origins of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 871-878.
- [5] Cheong JLY, Doyle LW. An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Semin Perinatol*, 2018, 42(7): 478-484.
- [6] Lui K, Lloyd J, Ang E, et al. Early changes in respiratory compliance and resistance during the development of bronchopulmonary dysplasia in the era of surfactant therapy[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2000, 30(4): 282-290.
- [7] Tortorolo L, Vento G, Matassa PG, et al. Early changes of pulmonary mechanics to predict the severity of bronchopulmonary dysplasia in ventilated preterm infants[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2002, 12(5): 332-337.
- [8] May C, Kennedy C, Milner AD, et al. Lung function abnormalities in infants developing bronchopulmonary dysplasia[J]. *Arch Dis Child*, 2011, 96(11): 1014-1019.
- [9] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(7): 1723-1729.
- [10] Frey U, Stocks J, Sly P, et al. Specification for signal processing and data handling used for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society[J]. *Eur Respir J*, 2000, 16(5): 1016-1022.
- [11] Kavvadia V, Greenough A, Dimitriou G. Early prediction of chronic oxygen dependency by lung function test results[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2000, 29(1): 19-26.
- [12] Latzin P, Roth S, Thamrin C, et al. Lung volume, breathing pattern and ventilation inhomogeneity in preterm and term infants[J]. *PLoS One*, 2009, 4(2): e4635.
- [13] 尹燕丹, 祁媛媛, 洪达, 等. 支气管肺发育不良早产儿 1 岁和 2 岁时体积描记肺功能的随访研究 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2016, 11(5): 352-356.
- [14] Schmalisch G, Wilitzki S, Roehr CC, et al. Development of lung function in very low birth weight infants with or without bronchopulmonary dysplasia: longitudinal assessment during the first 15 months of corrected age[J]. *BMC Pediatr*, 2012, 12: 37.
- [15] Hilgendorff A, Reiss I, Gortner L, et al. Impact of airway obstruction on lung function in very preterm infants at term[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2008, 9(6): 629-635.
- [16] Fakhoury KF, Sellers C, Smith EO, et al. Serial measurements of lung function in a cohort of young children with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Pediatrics*, 2010, 125(6): e1441-e1447.
- [17] Godfrey S, Bar-Yishay E, Avital A, et al. What is the role of tests of lung function in the management of infants with lung disease?[J]. *Pediatric Pulmonol*, 2003, 36(1): 1-9.
- [18] 朱春梅, 陈慧中. 婴幼儿肺功能检测 [J]. *中国医刊*, 2009, 44(9): 9-12.
- [19] 王淑玉, 吕朝霞, 赵丽. 支气管肺发育不良患儿肺功能变化的动态随访研究 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2015, 23(1): 73-75.
- [20] Fortuna M, Carraro S, Temporin E, et al. Mid-childhood lung function in a cohort of children with "new bronchopulmonary dysplasia"[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2016, 51(10): 1057-1064.
- [21] Um-Bergström P, Hallberg J, Thunqvist P, et al. Lung function development after preterm birth in relation to severity of bronchopulmonary dysplasia[J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17(1): 97.
- [22] Caskey S, Gough A, Rowan S, et al. Structural and functional lung impairment in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, 13(8): 1262-1270.
- [23] 陈泽伟, 余加林, 刘晓红, 等. 支气管肺发育不良婴儿肺功能的初步研究 [J]. *重庆医学*, 2012, 41(29): 3017-3019.

( 本文编辑: 邓芳明 )