

· 论 著 ·

高频震荡通气对新生儿呼吸窘迫综合征的治疗作用及其潜在危害性的 Meta 分析

张金萍¹, 肖昕¹, 周晓光²

(1. 暨南大学医学院第一附属医院围产医学中心, 广东 广州 510632; 2. 广州医学院第二附属医院新生儿科, 广东 广州 510260)

【摘 要】 目的 综合比较高频震荡通气(HFOV)与传统机械通气(CMV)对新生儿呼吸窘迫综合征的治疗作用及其潜在危害性。方法 通过数据库检索出符合纳入分析条件的相关文献 12 篇,采用 Meta 分析方法进行定性、定量综合分析,得出合并 OR 值及其 95% 的可信区间。结果 与 CMV 相比,HFOV 能明显改善呼吸窘迫综合征患儿的呼吸功能($P < 0.05$)以及降低慢性肺部疾病的发生率($P < 0.01$),但增加了新生儿颅内出血的危险性($P < 0.05$);在 HFOV 和 CMV 两种通气方式导致的气漏发生方面,则无明显差异($P > 0.05$)。结论 经用 Meta 分析认为应用 HFOV 治疗新生儿呼吸窘迫综合征的效果优于 CMV,并可减少慢性肺部疾病的发生,但应注意新生儿颅内出血的并发症发生。

[中国当代儿科杂志,2003, 5(2): 104-108]

【关 键 词】 高频震荡通气;传统机械通气;呼吸窘迫综合征;Meta 分析;新生儿

【中图分类号】 R72 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2003)02-0104-05

Meta Analysis of Prospective Clinical Trials: High Frequency Oscillatory Ventilation in the Treatment of the Neonatal Respiratory Distress Syndrome

Jin-Ping ZHANG, Xin XIAO, Xiao-Guang ZHOU. Center of Perinatalogical Medicine, First Affiliated Hospital to the Medical College, Jinan University, Guangzhou 510632, China (Email: txin@jun.edu.cn)

Abstract: **Objective** To compare the therapeutic effect and complications of high frequency oscillatory ventilation (HFOV) and conventional mechanical ventilation (CMV) in neonates with the respiratory distress syndrome (RDS). **Methods** Meta analysis was used to evaluate the data extracted from 12 published papers. Combined Odds ratio (OR) and its 95% confidence interval were calculated. **Results** Compared to CMV, HFOV was found to improve pulmonary function ($P < 0.05$) and reduce the incidence of chronic lung disease (CLD) ($P < 0.01$). However, the use of HFOV resulted in an increase in intracranial hemorrhage (ICH) ($P < 0.05$) in infants with RDS. There was no difference in the incidence of air leak induced by HFOV and CMV. **Conclusions** HFOV is more beneficial than CMV in its therapeutic effect on neonatal RDS and in its ability to reduce the incidence of CLD. This benefit may be offset by the increase in the occurrence of ICH when using this modality. [Chin J Contemp Pediatr, 2003, 5(2): 104-108]

Key words: High frequency oscillatory ventilation; Conventional mechanical ventilation; Infant respiratory distress syndrome; Meta analysis

高频震荡通气(high frequency oscillatory ventilation, HFOV)治疗新生儿呼吸衰竭已有 20 余年的历史,积累了不少的实验及临床资料。多数研究结果表明:在新生儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)治疗方面, HFOV 可能优于传统机械通气(conventional mechanical ventilation,

CMV),同时也存在某些潜在的危害性;但也有少数研究报告得出相反的结论^[1]。由于许多有关 HFOV 治疗 RDS 的研究各自独立,且为非随机对照研究,故上述结论的准确性有待于进一步证实。本文针对 12 篇随机采用 HFOV 及 CMV 治疗新生儿 RDS 的文献,应用 Meta 分析综合比较了 HFOV 和

[收稿日期] 2003-02-01; [修回日期] 2003-03-05

[作者简介] 张金萍(1975-),女,硕士,住院医师,主攻方向:新生儿疾病。

[通讯作者] 肖昕,广东省广州市暨南大学医学院第一附属医院围产医学中心,邮编:510632。

CMV 治疗对 RDS 患儿呼吸功能的影响以及脑室内出血 (intraventricular hemorrhage, IVH)、慢性肺疾病 (chronic lung disease, CLD) 和气漏的发生率, 以期获得全面可靠的研究结论。

1 资料与方法

1.1 资料来源

应用 high frequency oscillatory ventilation (HFOV)、conventional mechanical ventilation (CMV) 和 respiratory distress syndrome (RDS) 等关键词, 从 Medline (EBSCO) 数据库、SDOS 全文数据库、中国生物医学文献数据库和中国科技论文数据库中检索 1989 年 1 月至 2002 年 6 月期间的相关论文、综述及其相应的参考文献、摘要和专家评述; 同时手检专题论文集和近期出版的英文期刊资料。

1.2 资料的选择

① 研究设计为病例对照研究 (case-control study); ② 治疗对象为患有 RDS 的早产儿 (胎龄 ≤ 32 周); ③ 实验组用 HFOV 治疗, 对照组用 CMV 治疗; ④ 研究对象除具备出生胎龄和体重、RDS 出现时间外, 至少还含有以下临床资料之一: 动脉血氧饱和度 (SaO_2)、动脉血氧分压 (PaO_2)、pH 等血气分析指标、气漏、IVH、CLD、早产儿视网膜病、动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus, PDA) 和坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC) 的发生率等。共检出满足上述条件且可供分析的文献 12 篇^[2-13], 均为病例对照研究, 包括早产儿 1 692 例, 其中实验组 (HFOV 治疗) 865 例, 对照组 (CMV 治疗) 837 例。

1.3 数据的选择

由两位作者各自独立地阅读了符合入选条件的

文献。其中一位在非盲条件下选择数据, 另一位在对文献发表的年份、杂志、作者及作者所在的单位均不知晓的情况下, 对纳入文献的设计、实施和分析过程进行再评价。两位作者的结论有分歧时, 则通过讨论解决。

1.4 统计方法

计算相对危险度 OR 值、合并 OR 值及其 95% 可信区间, 并进行齐性检验。统计运算采用 SAS 和 EGRET 软件完成。

Meta 分析如下:

ORI 的齐性检验: $Q = \sum wi yi^2 - (\sum wi yi)^2 / \sum wi$ 。

综合的 ORs = $\exp(\bar{y}_w)$

当 $P > 0.05$ 时, 用固定效应模型: $ORs = \exp(\bar{y}_w)$, OR 的 95% 可信区间为 $\exp(\bar{y}_w \pm 1.96 / \sum wi)$; $\chi^2 = (\sum wi yi)^2 / \sum wi$ 。

当 $P < 0.05$ 时, 用随机效应模型: $D = (Q - K + 1) \times \sum wi / \{(\sum wi)^2 - \sum wi^2\}$; $Wi^* = (D + Wi^{-1})^{-1}$; $ORs = \exp(\bar{y})$, OR 的 95% 可信区间为 $\exp(\bar{y} \pm 1.96 Sy)$; $X^2 = (\sum wi^* yi)^2 / \sum wi$ 。

2 结果

2.1 HFOV 治疗对患儿 SaO_2 和呼吸功能的影响

已纳入研究的呼吸功能包括潮气量、每分钟通气量、肺顺应性和呼吸阻力等。HFOV、CMV 治疗与 SaO_2 、呼吸功能改善的 Meta 分析见表 1。表中 P 值指 HFOV 与 CMV 治疗有效率的比较的统计学概率值。统计学检验: $\chi^2 = -2 \sum \ln(P_i)$, $v = 2k(k = n - 1)$, $\chi^2 = 70.50$, 计算合并的 $P < 0.005$ 。提示: 与 CMV 相比, HFOV 能明显改善 RDS 患儿的 SaO_2 和呼吸功能。

表 1 HFOV、CMV 治疗与 SaO_2 、呼吸功能的改善

Table 1 Comparison of the improvement of the pulmonary function between the HFOV group and CMV group

文献及发表年限	实验组 (HFOV 治疗)		对照组 (CMV 治疗)		P 值
	有效例数	无效例数	有效例数	无效例数	
Abbasi, 1991 ^[3]	16	5	18	4	>0.05
Clark, 1992 ^[4]	16	14	6	20	0.008
Chan, 1995 ^[18]	11	2	2	18	0.001
Gerstman, 1996 ^[8]	63	1	52	9	0.008
Pianosi, 2000 ^[10]	9	3	4	16	0.007
Dimitriou, 2002 ^[16]	28	0	0	28	0.001

2.2 HFOV 治疗与气漏、IVH 和 CLD 的发生率

HFOV 和 CMV 治疗可引起 IVH (包括 3~4 级

的重度 IVH)、气漏、CLD、早产儿视网膜病、PDA 和 NEC。表 2~4 所示 HFOV、CMV 治疗与 IVH、气漏和 CLD 发生率及其 OR 值(涉及到早产儿视网膜病、PDA 和 NEC 的发生率的文献太少,未进行分析)。合并表 2~4 各相同因素的 OR 值,计算其 95% 的可信区间(confidence interval, CI)并进行齐性检验,结果列于表 5。若合并后的 $OR < 1$,表示暴露因素(HFOV 治疗)使疾病的危险度降低,是疾病的保护性因素;反之 $OR > 1$ 时,则表示暴露因素是疾病的危险性因素。

表 2 HFOV、CMV 治疗与 IVH 的发生率文献及发表年限
Table 2 Incidence of IVH in the HFOV group and CMV group

文献及发表年限	实验组(HFOV 治疗)		对照组(CMV 治疗)		OR 值
	有 IVH	无 IVH	有 IVH	无 IVH	
HIFI Group, 1989 ^[2]	160(84)	167	146	200	1.31
Abbasi, 1991 ^[3]	1(1)	20	2(2)	20	0.50
Clark, 1992 ^[4]	15(6)	15	12(6)	13	1.08
HIFO Group, 1993 ^[5]	29(6)	52	17(2)	67	2.19
Ogawa, 1993 ^[6]	7(2)	39	6(1)	40	1.19
Clark, 1994 ^[7]	27(10)	30	12(6)	13	0.98
Gerstman, 1996 ^[8]	11(2)	45	16(6)	39	0.59
Rimensberger, 2000 ^[9]	13(7)	19	15(5)	24	1.09
Pianosi, 2000 ^[10]	2	10	5	15	0.20
Gerstman, 2001 ^[11]	6	30	13	20	0.31
Moriette, 2001 ^[12]	34	105	19	115	1.95

注: 括号内数据为重度(3~4 级)IVH 的例数

表 3 HFOV、CMV 治疗与气漏的发生率
Table 3 Incidence of air leak in the HFOV group and CMV group

文献及发表年限	实验组(HFOV 治疗)		对照组(CMV 治疗)		OR 值
	有气漏	无气漏	有气漏	无气漏	
Abbasi, 1991 ^[3]	10	12	4	16	3.33
Gerstman, 1996 ^[8]	8	56	11	50	0.65
Helbich, 1998 ^[13]	4	14	4	14	1.00
Pianosi, 2000 ^[10]	1	11	1	19	1.73
Rimensberger, 2000 ^[9]	5	27	9	30	0.62
Moriette, 2001 ^[12]	15	124	15	119	0.96

表 4 HFOV、CMV 治疗与 CLD 的发生率
Table 4 Incidence of CLD in the HFOV group and CMV group

文献及发表年限	实验组(HFOV 治疗)		对照组(CMV 治疗)		OR 值
	有 CLD	无 CLD	有 CLD	无 CLD	
Clark, 1992 ^[4]	13	14	17	9	0.49
Gerstman, 1996 ^[8]	15	49	27	34	0.39
Rimensberger, 2000 ^[9]	6	21	22	13	0.17
Moriette, 2001 ^[12]	79	60	74	60	1.07
Gerstman, 2001 ^[11]	8	28	16	17	0.31

表5 表2~4各相同因素 OR 值的合并及 Meta 分析

Table 5 Meta analysis of data of Table 2-4

观察指标	齐性检验 Q 值	P 值	效应模型	加权合并的 OR 值	95% 的 CI		χ^2	P 值
					下限	上限		
气漏	7.93	0.05	固定	1.40	1.01	1.93	0.02	0.05
总 IVH	14.25	>0.05	固定	1.28	1.03	1.58	5.04	<0.05
				(1.12)	(1.01)	(1.49)		
重度 IVH	7.93	>0.05	固定	1.40	1.01	1.93	4.19	<0.05
CLD	13.40	<0.05	随机	0.61	0.23	2.34	39.73	<0.01
				(0.69)	(0.37)	(2.72)		

注: 括号内数值代表校正后数值

3 讨论

HFOV 通气是指通气频率大于正常频率 4 倍以上的辅助通气,以高频活塞泵或震荡隔膜运动将少量气体(20%~80%解剖死腔量)送入和抽出气道。在新生儿科领域,HFOV 主要用于早产儿 RDS 的治疗,有关其治疗效果(肺功能改善等)和潜在危害性(如导致 IVH 和气漏等)存在着争论。

Meta 分析是对具有相同目的的研究结果进行系统合并和定量综合评价的一种统计方法。通过 Meta 分析,可以达到增加统计学功效、改善效应大小的估计、解决不同研究结果差异所导致的不确定性以及提出新问题等目的。本文应用 Meta 分析将 HFOV 与 CMV 对 RDS 患儿的治疗效果及其副作用进行了比较,进一步证实:①在改善患儿 SaO_2 和潮气量、每分钟通气量、肺顺应性和呼吸阻力等呼吸功能方面,HFOV 优于 CMV;动物实验和临床资料表明,HFOV 的治疗效果取得与其能迅速改善氧合和气体交换,使肺液渗出、炎症变化及组织改变减轻有关;早期使用 HFOV 能使萎陷的肺泡及早复张,阻止了因肺泡上皮受损所致的蛋白漏出和炎症细胞的浸润等^[1,8,9]。②HFOV 在降低 CLD 发生率,导致早产儿 IVH(包括重度 IVH)方面与 CMV 相比差异有显著性。HFOV 降低 CLD 发生原因可能是:HFOV 可以避免气道、肺泡内压力或容量的急剧变化(骤升或骤降)。资料表明,在 CMV 模式中可能存在气道和肺泡中压力升高,从而萎陷的肺泡突然张开,导致表面活性物质及其再生所依赖的蛋白质漏出肺泡,表面活性物质缺乏,肺泡难以复张,易形成 CLD;而在 HFOV 治疗过程中,不但新生儿的自主呼吸频率提高,血氧含量得以改善,而且使肺复张

于最佳状态并保持气道、肺泡中压力和肺容量恒定,可减少肺损伤和肺脏不均衡气肿的发生^[17,18],更有利于肺泡内气体交换,使之不易形成 CLD。HFOV 易引起早产儿 IVH 的可能解释是:早产儿的中枢神经系统发育本身就不完善,HFOV 中几乎恒定的平均气道压阻碍了颅内静脉回流,间接引起颅内压增高;HFOV 的高频率机械震荡也可传入颅内,使患儿颅内压波动,增加了颅内出血的危险性; CO_2 压力的剧烈变化或长时间的低 CO_2 血症引起中枢神经系统血流的调节紊乱和脑血流减少。③本文 Meta 分析结果提示,HFOV 与 CMV 相比,在气漏发生率方面差异无显著性。气漏的发生是肺泡过度扩张的结果,HFOV 治疗过程中,通过平均气道压使萎陷的肺泡重新张开,震荡在较高的肺容量中进行。若患儿具有肺泡良好的顺应性,在保证充足的氧和效果的前提下,应用最低的峰值进行 HFOV,并不增加气漏的发生率。在使用 HFOV 时,远端气道内的压力波动小,压力在上端气道内达到平衡,气体以恒定的膨胀压向前运送,气道和胸膜腔内压力差减少,吸气时气体漏出减少,有学者^[19]提出 HFOV 还可以治疗气漏,当然需要更进一步的研究。由于文献中涉及早产儿视网膜病、PDA 和 NEC 等并发症较少,本文难以进行 Meta 分析。

与 CMV 相比,虽然 HFOV 有增加颅内出血的危险性,但其低 CLD 发生率和明显改善患儿呼吸功能的优点也不可忽视,有着广泛的临床应用前景。目前,HFOV 除应用于 RDS 的治疗外,还应用于新生儿持续肺动脉高压(与一氧化氮吸入治疗联合应用时,可使一氧化氮更好地分布于肺泡)、先天性膈疝、胎粪吸入综合征等方面的治疗以及替代体外膜肺抢救严重呼吸衰竭患儿。HFOV 对于这些患儿的疗效和潜在危险性也有必要通过设计严密的随机

对照临床研究来加以阐明。

【参考文献】

- [1] Keszler M, Durand DJ. Neonatal high - frequency ventilation; past, present, and future [J]. Clin Perinatol, 2001, 28(2): 579 - 588.
- [2] The HIFI Study Group. High - frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants [J]. N Engl J Med, 1989, 320(4): 88 - 93.
- [3] Abbasi S, Bhutani VK, Spitzer AR, et al. Pulmonary mechanics in preterm neonates with respiratory failure treated with high - frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation [J]. Pediatrics, 1991, 87(3): 487 - 493.
- [4] Clark RH, Gerstmann DR, Null DM, et al. Prospective randomized comparison of high - frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome [J]. Pediatrics, 1992, 89(1): 5 - 12.
- [5] HIFO Study Group. Randomized study of high - frequency oscillatory ventilation in infants with severe respiratory distress [J]. J Pediatr, 1993, 122(1): 609 - 619.
- [6] Ogawa Y, Miyasaka K, Kawano T, et al. A multicenter randomized trial of high frequency oscillatory ventilation as compared with conventional mechanical ventilation in preterm infants with respiratory failure [J]. Early Hum Dev, 1993, 32(6): 1 - 10.
- [7] Clark RH. High frequency ventilation [J]. J Pediatr, 1994, 124(4): 661 - 670.
- [8] Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, et al. The Provo multicenter early HFOV trial; improved pulmonary and clinical outcomes in respiratory distress syndrome [J]. Pediatrics, 1996, 98(6): 1044 - 1057.
- [9] Rimensberger PC, Beghetti M, Hanguinet S, et al. First intention high - frequency oscillation with early lung volume optimization improves pulmonary outcome in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome [J]. Pediatrics, 2000, 105(1): 1202 - 1208.
- [10] Pianosi PT, Fisk M. High frequency ventilation trial; nine year follow up of lung function [J]. Early Hum Dev, 2000, 57(2): 225 - 234.
- [11] Gerstmann DR, Wood K, Miller A, et al. Childhood outcome after early high - frequency oscillatory ventilation for neonatal respiratory distress syndrome [J]. Pediatrics, 2001, 108(11): 617 - 623.
- [12] Moritte G, Paris - Llado J, Walti H, et al. Prospective randomized multicenter comparison of high - frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome [J]. Pediatrics, 2001, 107(11): 363 - 372.
- [13] Helbich DA. Newborn infants with severe hyaline membrane disease: radiological evaluation during high frequency oscillatory versus conventional ventilation [J]. Eur J Radiol, 1998, 10(1): 243 - 249.
- [14] Pellicer A, Francisco G, Rosario M, et al. Noninvasive continuous monitoring of the head position on brain hemodynamics in ventilated infants [J]. Pediatrics, 2002, 3(3): 434 - 441.
- [15] Werner RV, Alex V, Bernbart R, et al. A prospective, randomized, multicenter trial of high - frequency oscillatory ventilation compared with conventional ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome receiving surfactant [J]. J Pediatr, 1998, 132(4): 249 - 255.
- [16] Dimitriou G, Greenough A, Broomfield D, et al. Rescue high frequency oscillation and predictors of adverse neurodevelopmental outcome in preterm infants [J]. Early Hum Dev, 2002, 66(10): 133 - 141.
- [17] DeLemos RA, Coalson JJ, DeLemos JA, et al. High frequency oscillatory ventilation improves the non - uniform lung inflation of hyaline membrane disease [J]. Am Rev Respir Dis, 1989, 139(12): 438 - 441.
- [18] Chan V, Greenough A, Dimitriou G, et al. High frequency oscillation, respiratory activity and changes in blood gases [J]. Early Human Dev, 1995, 40(2): 87 - 94.
- [19] McGettigan MC, Adolph VR, Ginsberg HG, et al. New ways to ventilate newborns in acute respiratory failure [J]. Pediatr Clin North Am, 1998, 45(11): 475 - 509.

(本文编辑: 吉耕中)