

# 肺表面活性物质与肺持续扩张压力联合应用治疗 极低出生体重儿呼吸窘迫综合征

刘传军, 杨震英, 陈震, 邵宪花

(泰安市妇幼保健院新生儿科, 山东 泰安 271000)

**[摘要]** **目的** 探讨肺表面活性物质(PS)与肺持续扩张压力联合应用治疗极低出生体重儿呼吸窘迫综合征(RDS)的疗效及临床价值。**方法** 选取2003年1月至2006年12月收住我院新生儿科的所有患新生儿呼吸窘迫综合征的出生体重 $<1\ 500\text{ g}$ 、胎龄 $\leq 34$ 周的极低出生体重儿90例作为研究对象,联合组应用PS与Infant Flow Advance系统提供的相对恒定的肺持续扩张压力联合治疗;PS组为单用PS治疗;CDP组单用Infant Flow Advance系统治疗。观察3组患儿治疗后1,6,12,24 h临床症状、体征、血气变化,并发症如肺部感染、慢性肺病及住院天数、早产儿视网膜病发生情况。**结果** 3组患儿治疗前 $\text{PaO}_2$ 、 $\text{PaCO}_2$ 、pH值比较无统计学意义,治疗后1,6,12,24小时 $\text{PaO}_2$ 、 $\text{PaCO}_2$ 、pH值与治疗前比较有明显改善( $P < 0.01$ ),联合组 $\text{PaO}_2$ 、 $\text{PaCO}_2$ 分别与PS组,CDP组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),联合组pH值与PS组、CDP组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。3组患儿氧疗时间比较,观察组与PS组,CDP组相比差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),平均住院天数联合组少于其他两组( $P < 0.01$ )。**结论** PS与Infant Flow Advance系统联合应用,可有效治疗NRDS,减少机械通气率,缩短氧疗时间及住院天数,从而减少有创通气相关并发症。

[中国当代儿科杂志,2008,10(4):451-454]

**[关键词]** 肺表面活性物质;肺持续扩张压力;呼吸窘迫综合征;极低出生体重儿

**[中图分类号]** R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2008)04-0451-04

## Combined use of pulmonary surfactants with continuous distending pressure is useful in the treatment of respiratory distress syndrome in very low birth weight infants

LIU Chuan-Jun, YANG Zhen-Ying, CHEN Zhen, SHAO Xian-Hua. Department of Neonatology, Maternal and Child Health Hospital, Tai'an, Shandong 271000, China (Email: taian6621057@163.com)

**Abstract: Objective** To study the efficacy of pulmonary surfactants (PS) combined with continuous distending pressure (CDP) for treatment of respiratory distress syndrome (RDS) in very low birth weight (VLBW) infants. **Methods** Ninety VLBW infants with RDS (weight  $<1\ 500\text{ g}$ , gestational age  $<34$  weeks) were randomly treated with a combination of PS and the Infant Flow Advance system which can provide CDP, PS alone or the Infant Flow Advance system alone ( $n = 30$  in each group). Clinical symptoms, signs, and blood gas changes were assessed 1, 6, 12 and 24 hrs after treatment. The treatment outcomes were compared between the three groups. **Results** Clinical symptoms and signs, as well as the values of  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$  and pH, in the three groups were improved 1, 6, 12 and 24 hrs after treatment. The combined use of PS with CDP produced a higher  $\text{PaO}_2$  and a lower  $\text{PaCO}_2$  compared with the PS or CDP use alone ( $P < 0.01$ ). The combination treatment group had shorter duration of oxygen therapy and shorter length of hospital stay than the PS or CDP use alone group. **Conclusions** The combined use of PS with CDP can effectively improve pulmonary oxygenation and ventilation and shorten the duration of oxygen therapy and the length of hospital stay in VLBW infants with RDS. [Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (4):451-454]

**Key words:** Pulmonary surfactant; Continuous distending pressure; Respiratory distress syndrome; Very low birth weight infant

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)是早产儿死亡的主要原因之一。大规模临床研究已经证实外源性肺表面活性

物质(PS)与机械通气相结合的治疗方法,可使中重度NRDS患儿得以存活<sup>[1]</sup>。随着NRDS患儿生存率的提高,日益引起关注的问题是减少NRDS患儿对机械通气的需要,从而降低呼吸机诱导的肺损伤及

[收稿日期]2008-03-03;[修回日期]2008-04-10

[作者简介]刘传军,男,大学,副主任医师。主攻方向:新生儿急救。

其他并发症的发生。近年来,已有用鼻塞式持续气道正压治疗 NRDS 的报道,本研究对患 RDS 的极低出生体重儿应用 PS 后,继续给予 Infant Flow Advance 系统治疗,利用后者提供的相对恒定的肺部持续扩张压力,治疗新生儿呼吸窘迫综合征,取得了较好的疗效,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 对象

选取 2003 年 1 月至 2006 年 12 月收住我院新生儿科的所有患新生儿呼吸窘迫综合征的出生体重 < 1 500 g、胎龄 ≤ 34 周的极低出生体重儿 90 例作为研究对象,其中男 54 例,女 36 例。根据随机原则分为 3 组,每组 30 例。应用 PS 与 Infant Flow Advance 系统联合治疗为联合组;单用 PS 治疗为 PS 组;单用 Infant Flow Advance 系统治疗为 CDP 组。3 组患儿出生胎龄、性别、出生体重、1 分钟 Apgar 评分及 NRDS 分级经比较差异无统计学意义(表 1)。

表 1 3 组病人一般资料比较

( $\bar{x} \pm s$ )

分组	例数	男	女	出生胎龄(周)	出生体重(g)	1 分钟 Apgar 评分	NRDS 分级			
							I	II	III	IV
PS 组	30	19	11	31.5 ± 1.9	1 313.7 ± 239.7	8.4 ± 1.2	5	14	8	3
CDP 组	30	18	12	31.6 ± 1.6	1 305.4 ± 238.9	8.6 ± 1.0	8	9	11	2
联合组	30	17	13	31.8 ± 1.2	1 328.7 ± 243.1	8.6 ± 0.9	6	12	9	3
$\chi^2$ 或 <i>F</i> 值		0.2778		0.2760	0.0723	0.026	0.0534			
<i>P</i>		>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05			

### 1.2 诊断标准

根据《实用新生儿学》标准<sup>[2]</sup>,典型 X 线表现可分四级: I 级为全肺呈细小颗粒网状影(表示有肺萎陷); II 级见全肺较大密集颗粒网状影,伴支气管充气征(说明有肺不张); III 级时全肺呈磨砂玻璃样改变,横膈与心影部分模糊,支气管充气征明显(普遍肺萎陷), IV 级时全肺完全变白而呈“白肺”,心影不清,支气管充气征不明显。此外,可有膈肌高位(正常在后 8~9 肋,高位乃肺萎陷所致)。

### 1.3 方法

1.3.1 一般治疗 ①保温;②输液及营养:生后 3 日内因有缺氧性肠麻痹而需禁食;适当限制液量为每日 60~70 mL/kg,此后输液量可增加每日 10~20 mL/kg,发生动脉导管未闭(PDA)时,应适当限制液量;3 日后可鼻饲,奶量由 1 mL/次开始,逐渐增加,不足部分给予静脉高营养,补充葡萄糖、氨基酸、脂肪乳,输液期间按生理需要量给予钠、钾、钙,有代谢性酸中毒者用 5% 碳酸氢钠纠正。

1.3.2 PS 治疗 诊断为 NRDS 后,给予气管插管,吸尽气道内分泌物,将药瓶加温至 37℃ 并上下转动使药液混合均匀,第 1 剂用 PS(固尔苏,意大利凯西制药公司生产)100 mg/kg,用细塑料管经气管导管插入后,将药液分 3 等份,分别采用平卧及左右侧卧三体位注入,并即用复苏囊手控通气 1 min,在脉搏氧饱和度回升后再作第 2 次滴入,用药后 6 h 内不吸痰。重复用药标准<sup>[3]</sup>:①第 1 次用药后肺换气及通气功能无改善;②用药后病情好转,但数小时

后又反复;③用药后胸部 X 线检查提示肺充气程度无改善或虽有改善,但数小时后又反复。

1.3.3 应用肺持续扩张压力治疗 治疗仪器为 Infant Flow Advance 系统(美国 VIASYS 公司生产),应用 trPA + AP 模式,初调值吸入氧浓度为(FiO<sub>2</sub>) 0.4,压力 4 cmH<sub>2</sub>O,压力援助为 3 cmH<sub>2</sub>O,选择患儿合适的鼻塞,固定,于使用前及使用后 1,6,12,24 h 做血气分析,根据病情可逐步调整 FiO<sub>2</sub> 及压力。撤离:疾病好转后,当 FiO<sub>2</sub> < 0.3,压力降至 3 cm H<sub>2</sub>O 时,在脉搏氧饱和度监测下可逐渐撤离。在撤离过程中注意胸部吸气时凹陷症状及胸部 X 光片,无呼吸窘迫即可撤离。

1.3.4 机械通气的转换 治疗有效的标准:使用 Infant Flow Advance 系统后患儿生命体征稳定,面色红润,发绀、呻吟、吸气性凹陷等呼吸困难逐渐减轻,经皮测血氧饱和度 > 90%,血气分析 pH 7.35~7.45, PaO<sub>2</sub> > 6.67 kPa, PaCO<sub>2</sub> < 6.67 kPa, X 线显示肺通气状态改善,此时可以下调参数,降低 FiO<sub>2</sub> 和压力,当 FiO<sub>2</sub> < 0.3,压力 < 3 cm H<sub>2</sub>O,且无呼吸暂停发生,即可停用 Infant Flow Advance 系统,部分病例停用后继续给予面罩吸氧。

PS 组治疗 12 h 后,若呼吸困难仍明显,PaO<sub>2</sub> < 6.67 kPa,即给予第 2 剂固尔苏,剂量及方法同第 1 剂;经第 2 剂治疗 12 h 后,若呼吸困难仍明显,PaO<sub>2</sub> < 6.67 kPa,即给予气管插管,改用常规机械通气治疗。

CDP 组经 24 h 治疗,当 FiO<sub>2</sub> 已达 0.8,压力 >

8 cmH<sub>2</sub>O, 而患儿呼吸困难仍明显, PaO<sub>2</sub> 仍在 6.67 kPa 以下或 PaCO<sub>2</sub> > 8.0 kPa 即给予气管插管, 改用常规机械通气治疗。

联合组经 24 h 治疗, 而患儿呼吸困难仍明显, PaO<sub>2</sub> 仍在 6.67 kPa 以下或 PaCO<sub>2</sub> > 8.0 kPa 即给予气管插管, 改用常规机械通气治疗。

### 1.4 资料统计

用 PEMS 3.0 作方差分析, 并经 Kruskal-Wallis 秩和检验及 SNK-q 检验 (Student-Newman-Keuls 法), 均数 ± 标准差以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。

## 2 结果

联合组有 1 例 IV 级患儿转为机械通气治疗后死亡, 另 2 例 IV 级患儿经治疗后好转; PS 组和 CDP 组

分别有 8 例和 3 例转为机械通气治疗, 其中 5 例 IV 级患儿转为机械通气治疗后死亡。

### 2.1 3 组患儿治疗前后 PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH 的比较

3 组患儿治疗前 PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH 比较均无统计学意义, 治疗后 1, 6, 12, 24 h PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、pH 与治疗前比较有明显改善, 联合组分别与 PS 组, CDP 组比较 PaO<sub>2</sub> 显著升高 ( $P < 0.01$ ), PaCO<sub>2</sub> 明显下降 ( $P < 0.01$ ), pH 差异无统计学意义 (表 2)。

### 2.2 3 组患儿治疗结果及并发症的比较

氧疗时间联合组与 CDP 组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 平均住院天数联合组少于 CDP 组 ( $P < 0.01$ ), 并发症亦少于其他两组; PS 组有 16 例应用 2 次固尔苏; PS 组、CDP 组患儿各有 1 例发生早产儿视网膜病变 (表 3)。

表 2 3 组患儿治疗前后 PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH 的比较

( $\bar{x} \pm s$ )

		PS 组	CDP 组	联合组	F	P
治疗前	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	46.4 ± 3.38	46.5 ± 2.33	45.8 ± 2.63	0.6483	>0.05
	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	55.4 ± 2.33	55.7 ± 2.63	55.1 ± 2.18	0.4757	>0.05
	pH	7.20 ± 0.19	7.21 ± 0.18	7.19 ± 0.15	0.0989	>0.05
治疗后 1 h	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	62.6 ± 2.10 <sup>a</sup>	58.5 ± 3.38 <sup>a</sup>	84.0 ± 4.13 <sup>a</sup>	513.84	<0.01
	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	47.9 ± 2.63 <sup>a</sup>	51.2 ± 3.08 <sup>a</sup>	46.5 ± 1.73 <sup>a</sup>	27.36	<0.01
	pH	7.29 ± 0.15 <sup>a</sup>	7.27 ± 0.13 <sup>a</sup>	7.30 ± 0.14 <sup>a</sup>	0.3559	>0.05
治疗后 6 h	PaO <sub>2</sub> mmHg	66.3 ± 2.93 <sup>a</sup>	69.6 ± 3.53 <sup>a</sup>	86.4 ± 4.50	226.83	<0.01
	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	45.9 ± 1.95	48.5 ± 2.33	41.6 ± 1.88	86.06	<0.01
	pH	7.31 ± 0.12 <sup>a</sup>	7.31 ± 0.16 <sup>a</sup>	7.32 ± 0.09 <sup>a</sup>	0.0624	>0.05
治疗后 12 h	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	70.4 ± 3.08 <sup>a</sup>	71.7 ± 2.85 <sup>a</sup>	81.0 ± 4.05 <sup>a</sup>	89.05	<0.01
	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	43.2 ± 1.58 <sup>a</sup>	45.5 ± 1.80 <sup>a</sup>	40.7 ± 1.43 <sup>a</sup>	57.90	<0.01
	pH	7.34 ± 0.13 <sup>a</sup>	7.33 ± 0.17 <sup>a</sup>	7.35 ± 0.08 <sup>a</sup>	0.1724	>0.05
治疗后 24 h	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	70.1 ± 2.78 <sup>a</sup>	71.1 ± 3.83 <sup>a</sup>	80.1 ± 3.68 <sup>a</sup>	75.95	<0.01
	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	40.9 ± 2.18 <sup>a</sup>	44.2 ± 1.73 <sup>a</sup>	36.7 ± 1.50 <sup>a</sup>	127.73	<0.01
	pH	7.34 ± 0.06 <sup>a</sup>	7.33 ± 0.07 <sup>a</sup>	7.34 ± 0.07 <sup>a</sup>	0.0060	>0.05

a: 与治疗前比较  $P < 0.01$

表 3 3 组患儿治疗结果及并发症的比较

分组	例数	肺出血	肺炎	慢性肺病	颅内出血	氧疗天数	转机械通气数	住院天数	死亡	视网膜病变数
联合组	30	1	2	1	1	3.0 ± 0.6	1	30 ± 2.8	1	0
PS 组	30	4	10	5	6	5.9 ± 1.3 <sup>a</sup>	8	40 ± 3.9 <sup>a</sup>	4	1
CDP 组	30	2	4	3	4	6.3 ± 1.8 <sup>a</sup>	3	39 ± 4.1 <sup>a</sup>	3	1

a 与观察组比较, 均  $P < 0.01$

## 3 讨论

NRDS 主要发生在早产儿, 这与胎儿肺未成熟, 合成分泌 PS 量不足直接有关。胎龄 22 ~ 24 周时肺 II 型细胞已能产生 PS, 但量不多, 且极少转移至肺泡表面, 35 周以后是 PS 迅速进入肺泡表面的阶段。

早产儿出生后肺仍迅速发育, 出生后 72 ~ 96 h 产生的 PS 一般能维持正常呼吸。因此只要在 PS 缺乏阶段加以补充, 使早产儿度过难关, 存活率可以提高<sup>[4-6]</sup>。

外源性供给的 PS 易被肺泡内存在的多种物质如蛋白渗液所灭活, 并随着呼吸消耗后不久症状可能会重新加重, 往往需要较大剂量, 多次重复给药才

能维持疗效。但因 PS 药源有限,价格昂贵,在一定程度上限制了其应用。本文联合组应用 Infant Flow Advance 系统,利用其提供的肺部持续扩张压力,减少高氧的吸入时间。NRDS 患儿均每次给予 PS 100 mg/kg,没有重复使用第 2 剂。给药后重新连接 Infant Flow Advance 系统,取得良好通气效果。说明 PS 与 Infant Flow Advance 系统联合应用可节省 PS 的使用剂量和投药次数,是一种经济有效的 PS 应用策略,可起到事半功倍的效果。

鼻塞式气道正压通气(NCPAP)是一种无创通气方法,用于有自主呼吸者。在整个呼吸周期中,通过提供持续的气道正压,使得肺泡在呼气末保持开放,增加功能残气量。NCPAP 与 PS 联合应用,有利于维持肺泡表面积,使 PS 可以充分进入到肺泡气-液界面发挥作用;NCPAP 还可以阻止肺泡-毛细血管膜破坏,减少血浆蛋白渗入肺泡腔,减轻蛋白对 PS 的灭活。NCPAP 还有稳定胸廓框架结构,防止呼吸道胸廓塌陷导致的早产儿呼吸暂停的作用<sup>[7]</sup>。因此两种疗法联合应用,可在整个呼吸周期(吸气相及呼气相)维持充分的气体交换,更有效地提高肺氧合能力,改善肺顺应性。氧合功能的改善,又可促使肺泡自身产生 PS,从而形成良性循环,有利于病情恢复。本研究结果也显示:对 NRDS 的早产儿,经气道内给予肺表面活性物质后予 Infant Flow Advance 系统呼吸支持治疗,患儿症状、体征明显改善,治疗后 1,6,12,24 h 测动脉血气,血氧分压升高,二氧化碳分压降低,血 pH 值改善,显示了其良好的改善肺通气及换气功能,该结果与王菲等<sup>[8]</sup>报道的结论一致。

Infant Flow Advance 系统较简易 CPAP 多了连接空气压缩机的氧气调节装置,减少吸入高氧的时间,与简易 CPAP 比较,降低了因吸入纯氧致早产儿氧中毒、慢性肺支气管纤维化、早产儿视网膜病的发

生<sup>[7]</sup>。与常规机械通气治疗相比,Infant Flow Advance 系统的治疗避免了气管插管,早期使用可减少 CMV 的使用<sup>[6]</sup>,保护了气道的完整,保持气道防御机制,增加了患儿的舒适度,改善肺泡气体交换,同时也降低了费用,减轻了患者的经济负担<sup>[8,9]</sup>。

本研究结果显示对极低出生体重儿 RDS,及时给予 PS 和 Infant Flow Advance 系统联合治疗,能减少机械通气使用率、用氧和住院时间,从而减少有创通气相关并发症。

#### [参 考 文 献]

- [1] Escobedo MB, Gunkel JH, Kennedy KA, Shattuck KE, Sanchez PJ, Seidner S, et al. Early surfactant for neonates with mild to moderate respiratory distress syndrome; a multicenter, randomized trial[J]. J Pediatr, 2004,144(6):804-808.
- [2] 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.
- [3] 崔玉涛,李克华,樊寻梅,甘小庄,宋国维,李杰. 肺表面活性制剂治疗新生儿呼吸窘迫综合征多中心临床观察[J]. 中华儿科杂志,2000,38(6):344-347.
- [4] 胡琴,连金媚,李俭庆. 沐舒坦不同给药方式预防早产儿呼吸窘迫综合征疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志,2006,8(4):301-303.
- [5] 李珊,陈晶,刘恒,盛红. 沐舒坦在预防早产儿呼吸窘迫综合征中的疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志,2004,6(5):425-426.
- [6] 周晓光,罗光琼,杨琳琳,陈运彬,张小庄,赵庆国. 肺表面活性物质预防早产儿呼吸窘迫综合征的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志,2001,3(4):387-390.
- [7] Tooley J, Dyke M. Randomized study of nasal continuous positive airway pressure in the preterm infant with respiratory distress syndrome[J]. Acta Paediatr, 2003,92(10):1124-1126.
- [8] 王菲,甘小庄,张琪,宋国维. 新型鼻塞持续气道正压与机械通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的疗效比较[J]. 中国小儿急救医学,2008,15(1):25-29.
- [9] 江洪清,邓筹芬,潘健儿,吴玉玉,钟红磊. 新型鼻塞持续气道正压通气在新生儿呼吸窘迫综合征中的应用[J]. 中国实用儿科杂志,2005,20(3):177-178.

(本文编辑:吉耕中)