

· 临床经验 ·

# 肺表面活性物质、一氧化氮吸入联合高频振荡通气治疗新生儿持续肺动脉高压(附3例报告)

欧阳长安 林新祝 赖基栋 黄荔涵 李雅丹 郑直

(厦门市妇幼保健院新生儿科,福建 厦门 361000)

[中图分类号] R543.2 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2010)07-0583-03

新生儿持续肺动脉高压(persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN)是导致低氧性呼吸衰竭(hypoxic respiratory failure, HRF)最常见的原因,且一直是新生儿领域的一大难题。肺表面活性物质(PS)替代治疗、机械通气(常频或高频)、一氧化氮吸入(iNO)、液体通气和体外膜肺(ECMO)等是目前比较先进的急救技术。由于这些技术的应用,HRF的抢救成功率不断提高,尤其是前3种技术,操作相对简单、价格相对低廉,在国内较多新生儿重症监护室普遍开展,对降低新生儿的死亡率起着重要的作用。但仍有部分HRF用其中的1项或两项方法联合应用,治疗效果仍然不好,而采用3项联合治疗,目前国内报告不多,我科从2007年12月至2008年3月采用iNO、PS联合高频振荡通气(HFOV)抢救3例PPHN,获得成功,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 入选标准

①均存在HRF<sup>[1]</sup>,标准为:吸入氧浓度(FiO<sub>2</sub>) ≥ 80%,平均气道压(MAP) > 10 cmH<sub>2</sub>O,常频机械通气持续1 h以上,动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>) < 60 mmHg或经皮血氧饱和度(TCSO<sub>2</sub>) < 85%;②胸片显示肺气漏,如:间质气肿,纵隔气肿,皮下气肿,气胸等;③胸片显示肺不张,节断性、肺叶、一侧肺肺不张等;④持续高碳酸血症,PaCO<sub>2</sub> > 65 mmHg,不能撤离呼吸机;⑤排除复杂型先心病。

### 1.2 入选前的治疗

3例患儿入院后均使用STEPHANE呼吸机,先进行常频通气,选用A/C模式,根据原发病选择参数,当达到上述标准并征得家属知情同意后进入三联治疗。同时予以其他治疗如维持有效器官功能灌注,维持内环境稳定,镇静,适当补液及抗感染治疗等。

### 1.3 一般资料

3例患儿均符合上述入选标准,其入选时(治疗前)的一般情况见表1。

表1 3例患儿的一般情况

病例	日龄	原发病	胎龄(周)	出生体重(g)	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	肺泡动脉血氧分压差(mmHg)	呼吸指数	氧合指数	FiO <sub>2</sub> (%)	MAP(cmH <sub>2</sub> O)	经血氧饱和度(%)	肺动脉压力(mmHg)
例1	6 h	RDS 并纵隔气肿 肺间质气肿	34 <sup>+5</sup>	2 060	36.5	639	17.5	35.6	100	13	58~70	55
例2	12 h	重度窒息 MAS PPHN 重度HIE	40 <sup>+5</sup>	3 380	37.7	593	15.7	45.1	100	17	54~72	68
例3	23 d	新生儿肺炎 肺不张	32 <sup>+6</sup>	2 170	31.5	650	25.8	30.5	80	12	50~70	45

### 1.4 PS的应用

PS采用意大利凯西公司提供的猪肺磷脂(固尔

苏),首次剂量为200 mg/kg。6~8 h后,若FiO<sub>2</sub> > 50%,MAP > 8 cmH<sub>2</sub>O,可重复应用第2剂或第3

[收稿日期]2009-09-11;[修回日期]2009-12-15  
[作者简介]欧阳长安,男,大学,主任医师。

剂,剂量为100 mg/kg。应用前吸净气道内痰液,维持循环稳定,纠正酸碱紊乱。PS总量一次性气管内注入,随后气囊加压通气1 min后接上呼吸机,给予高频振荡通气。

### 1.5 HFOV 的应用

用STEPHANE呼吸机,采用HFOV模式及高容量策略(即MAP比常频通气时的MAP高1~2 cmH<sub>2</sub>O),FiO<sub>2</sub>维持常频通气时浓度,MAP较常频高1~2 cmH<sub>2</sub>O,频率10~12 Hz,振幅3~5 cmH<sub>2</sub>O,以能看到胸廓明显振动为度,胸片显示右膈肌在第8.5~9后肋。监测血气,若PaO<sub>2</sub><55 mmHg,TCO<sub>2</sub><85%,则提高FiO<sub>2</sub>或MAP;若PaCO<sub>2</sub>>55 mmHg,则提高振幅或降低频率,维持血气分析在pH 7.30~7.50,PaO<sub>2</sub>≥55~60 mmHg,PaCO<sub>2</sub>≤50~55 mmHg,TCO<sub>2</sub>≥90%~93%。当FiO<sub>2</sub><40%,MAP<8 cmH<sub>2</sub>O,血气正常时,可过渡到同步间歇指令通气(SIMV)后撤机。

### 1.6 iNO 治疗

高频振荡通气后给予iNO治疗。治疗用NO气体由复旦大学儿科医院呼吸急救实验室提供,浓度为NO 1 000 ppm,NO<sub>2</sub>浓度≤10 ppm,NO经专用质量流量控制仪后接入呼吸机供气管道,在呼吸机供气管道近Y型管处取样,经电化学的NO/NO<sub>2</sub>浓度检测仪NOxBOX puls(Bedfont公司,England)控制并监测气道中NO和NO<sub>2</sub>浓度。iNO起始浓度:>34周患儿(例2)为10 ppm,≤34周(例1、例3)为5 ppm,1 h后如TCO<sub>2</sub>>10%,PaO<sub>2</sub>>10 mmHg为有效,有效后,保持TCO<sub>2</sub>≥90%,逐渐下调至FiO<sub>2</sub>≤50%,MAP<10 cmH<sub>2</sub>O时,血气正常后每2~4 h下调iNO浓度2~3 ppm,至FiO<sub>2</sub>至≤40%时,MAP

<6 cmH<sub>2</sub>O时,iNO浓度为2~3 ppm,维持4~6 h,如PaO<sub>2</sub>>60 mmHg,TCO<sub>2</sub>≥90%,则可停用iNO。

### 1.7 观察指标

PS注入、iNO及高频振荡通气后2 h及24 h,动态监测血气分析,计算PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比值、肺泡动脉血氧分压差、呼吸指数、氧合指数值及肺动脉压力,随时监测高铁血红蛋白(MHb),检查血小板及凝血四项,每周检查床边头颅B超,注意观察生命体征。

## 2 结果

### 2.1 缺氧程度改善

3例患儿均先用常频通气1 h到46 h不等,治疗效果不佳,且符合上述入选标准后,进入三联治疗,先应用PS治疗,其中有2例早产儿应用1剂PS,剂量为200 mg/kg,随后应用高频振荡通气,并同时应用iNO治疗,NO浓度均需达到5 ppm,缺氧症状很快改善,在1 h内,TCO<sub>2</sub>均从70%以下上升至90%以上,呈完全效应。例1应用呼吸机77 h,iNO 41 h,例3应用呼吸机106 h,iNO 46 h。例2为足月儿,应用PS达3剂,第1剂为200 mg/kg,后两剂为71 mg/kg,间隔6 h,iNO浓度达10 ppm,在1 h内,TCO<sub>2</sub>从75%上升至90%,但随后出现波动,根据指征又用了2剂PS后,病情才稳定下来,总共应用呼吸机82 h,iNO 56 h。

### 2.2 实验室指标改善

从pH值、PaCO<sub>2</sub>、BE、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、肺泡动脉血氧分压差、呼吸指数、氧合指数值及肺动脉压力等指标来看,亦提示缺氧得到改善。见表2。

表2 3例患儿治疗前后的呼吸功能指标

指标	例1			例2			例3		
	治疗前	治疗后2 h	治疗后24 h	治疗前	治疗后2 h	治疗后24 h	治疗前	治疗后2 h	治疗后24 h
pH	7.11	7.32	7.41	7.05	7.30	7.40	7.08	7.33	7.45
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	67.3	46.1	38.5	66.5	52.2	40.8	70.1	48.2	40.1
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	36.5	92.6	110.1	37.7	64.8	93.6	25.2	106.0	101.2
BE(mol/L)	-7.6	-3.6	-2.5	-8.1	-5.6	-2.8	-3.8	-2.0	+1.5
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	36.5	115.7	220.1	37.7	81	156	31.5	151.4	253
肺泡动脉血氧分压差(mmHg)	639	502	269	593	463	279	650	208	95
呼吸指数	17.5	4.8	2.0	15.7	7.1	3.6	25.8	2.7	1.2
氧合指数	35.6	9.5	4.5	45.1	13.6	7.7	30.5	7.1	2.1
肺动脉压力(mmHg)	35	28	21	60	35	28	45	30	25

### 2.3 不良反应

3例患儿使用iNO后6 h监测MHb浓度在1.0%~1.8%,NO<sub>2</sub>浓度在1.5~2.5 ppm,血小板及凝血四项均正常,头颅B超未发现颅内出血,无

一例出现气胸。

### 2.4 转归

例1住院20 d,例2住院16 d,例3住院16 d,均痊愈出院。出院后1个月门诊随访头颅CT未发

现异常。

### 3 讨论

新生儿呼吸窘迫综合症(NRDS)、胎粪吸入综合症(MAS)、PPHN、重度窒息等是新生儿HRF的常见病因,传统的治疗方法是应用常频机械通气。但随着科学的发展,20世纪90年代PS在我国开始应用,使HRF的治疗看到了曙光,尤其是早产儿HRF的病死率明显下降<sup>[2]</sup>,但仍然有一些患儿应用PS及常频机械通气不能改善氧合,直到21世纪初iNO开始在我国应用,使得部分应用PS治疗无效的患儿得以存活。由于上述急救技术的进步,使得HRF对ECMO的依赖明显减少。因此,PS、机械通气和iNO治疗成为国内抢救严重HRF的有效手段。

PS用于NRDS的替代治疗,其有效性已得到新生儿学界的广泛认可。近年来,已拓展应用到MAS、重症肺炎、肺出血等病的辅助治疗。但临床上发现,部分患儿在应用PS后氧合改善不明显,究其原因除PS缺乏外,谢桂芬等<sup>[3]</sup>发现新生儿呼吸衰竭和机械通气时其内源性NO代谢物有下降的趋势。本研究3例患儿心脏彩超检查发现均存在不同程度的PPHN,存在动脉导管及卵圆孔水平的右向左分流,这就为PS与iNO的联合治疗提供了理论依据,两者合用既能改善肺泡通气,又能增加肺血流,使通气/血流比例(V/Q)趋向合理,从而改善氧合,起到协同作用。NO在低氧状态下产生减少,再加上危重患儿往往合并酸中毒,使肺小动脉痉挛,造成PPHN,而PPHN与HRF形成恶性循环,更进一步加重低氧血症。文献已证实低浓度iNO可显著降低肺动脉压力,而对体循环压力无影响<sup>[4]</sup>。但NO直接作用于肺血管要依赖于肺泡的扩张,除了应用PS使肺泡扩张,防止萎陷外,目前认为HFOV采用高容量策略最大的好处是以较高的平均气道压力防止肺泡的陷闭,使肺泡均一扩张而避免组织的牵拉,

可以募集更多的肺泡,有利于气体的交换,为NO吸入后作用于肺血管内皮创造条件。具体用法是PS首剂应达200 mg/kg,第2、3剂100 mg/kg,一般不超过3剂,在高频通气下给予,可以使PS在肺部分布更均匀,随后给予NO吸入。这样PS、HFOV和iNO三联治疗就可以互相协同,阻断PPHN与低氧血症的恶性循环,在国内尚未普遍开展ECMO的情况下,成为抢救严重PPHN的最终手段。

本研究3例患儿三联治疗均在常频通气1~46 h无效的基础上,其中例2的氧合指数达45.1。文献报道氧合指数 $\geq 45$ 即要考虑应用ECMO<sup>[5]</sup>,但本组病例给予三联治疗均抢救成功,结果表明,治疗后2 h、24 h的pH值、PaCO<sub>2</sub>、BE、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、肺泡动脉氧分压差、呼吸指数、氧合指数均较治疗前好转,且肺动脉压力亦明显下降,24 h后肺动脉压力即降到正常,提示PS、HFOV和iNO三联治疗可以起到协同作用,从而显著改善氧合,提高患儿的存活率。治疗中未见不良反应,PS、HFOV和iNO三联治疗是安全的,且效果良好,可减少对ECMO的需求。但本研究病例数少,其近期和远期效果如何,有待于多中心随机大样本的研究证实。

#### [参 考 文 献]

- [1] Dudell GG, Jain L. Hypoxic respiratory failure in the late preterm infant[J]. Clin Perinatol, 2006, 33(4):803-830.
- [2] 高树辉,周杰,朱晓玲. 肺表面活性物质治疗早产儿肺透明膜病14例[J]. 中国当代儿科杂志, 2002, 4(2):137-139.
- [3] 谢桂芬,邵肖梅,孙波,周兆晖,徐凤飞. 新生儿呼吸衰竭尿NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>、肺功能变化及其临床意义[J]. 小儿急救杂志, 1998, 5(1):71-73.
- [4] Nakagawa TA, Morris A, Gomez RJ, Neish SR, Lvy DD, Sheila G, et al. Dose response to inhaled nitric oxide in pediatric patients with pulmonary hypertension and acute respiratory distress syndrome[J]. J Pediatr, 1997, 131(1):63-69.
- [5] 周晓光,肖昕,农绍汉. 新生儿机械通气治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004:281-299.

(本文编辑:王庆红)