

论著 · 临床研究

目标容量控制通气治疗重症新生儿呼吸窘迫综合征的前瞻性随机对照研究

刘翠青 崔泽 夏耀方 马莉 范丽莉

(河北省儿童医院新生儿科,河北 石家庄 050031)

[摘要] **目的** 评价目标容量控制通气治疗重症新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)的疗效。**方法** 将2008年6月至2010年1月收治的84例重症NRDS患儿随机分为3组:同步间歇正压加容量保证通气组(SIPPV+VG, 31例)、高频振荡通气组(HFOV, 23例)、间歇指令通气组(IMV, 30例)。观察各组氧合情况、氧疗时间、呼吸机使用时间、并发症发生情况。**结果** SIPPV+VG组、HFOV组患儿在上机12h时氧合明显改善, P/F值、a/APO₂与上机前比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 而IMV组直至24h氧合方有改善; SIPPV+VG、HFOV组患儿氧疗时间和呼吸机使用时间均低于IMV组($P < 0.05$); SIPPV+VG、HFOV组患儿气漏和呼吸机相关性肺炎(VAP)的发生率均低于IMV组($P < 0.05$); HFOV组Ⅲ级以上颅内出血发生率高于SIPPV+VG和IMV组。**结论** SIPPV+VG和HFOV比IMV能更迅速地改善重症NRDS患儿氧合状况, 缩短氧暴露和呼吸机应用时间, 减少气漏、VAP的发生。

[中国当代儿科杂志, 2011, 13(9): 696-699]

[关键词] 目标容量控制通气; 同步间歇正压通气; 高频振荡通气; 呼吸窘迫综合征; 新生儿

[中图分类号] R722.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)09-0696-04

Randomized controlled study of targeted tidal volume ventilation for treatment of severe neonatal respiratory distress syndrome

LIU Cui-Qing, CUI Ze, XIA Yao-Fang, MA Li, FAN Li-Li. Department of Neonatology, Children's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050031, China (Email: liu.cuiqing@gmail.com)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of targeted tidal volume ventilation in the treatment of severe neonatal respiratory distress syndrome (RDS). **Methods** Eighty-four neonates with severe RDS between June 2008 and January 2010 were randomly assigned to 3 groups according to the ventilation mode: synchronized intermittent positive pressure ventilation plus volume guarantee (SIPPV+VG; $n = 31$), high frequency oscillation ventilation (HFOV; $n = 23$) and intermittent mandatory ventilation (IMV; $n = 30$). The oxygenation status, the durations of oxygen exposure and ventilation and the incidence of complications were observed. **Results** The oxygenation status (P/F and a/APO₂) in the SIPPV+VG and the HFOV groups was improved significantly 12 hrs after ventilation ($P < 0.05$). While in the IMV group, the oxygenation status was not improved until 24 hrs after ventilation. The durations of oxygen exposure and ventilation in the SIPPV+VG and the HFOV groups were shorter than in the IMV group ($P < 0.05$). The incidences of air leak syndrome and ventilation-associated pneumonia (VAP) were lower in the SIPPV+VG and the HFOV groups than in the IMV group ($P < 0.05$). The incidence of severe intracranial hemorrhage in the HFOV group was higher than in the other two groups ($P < 0.05$). **Conclusions** Compared with IMV, SIPPV+VG and HFOV can improve the oxygenation status more quickly, shorten the ventilation duration and decrease the incidences of air leak syndrome and VAP in neonates with severe RDS.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13(9): 696-699]

Key words: Targeted tidal volume ventilation; Synchronized intermittent positive pressure ventilation; High frequency oscillation ventilation; Respiratory distress syndrome; Neonate

应用机械通气联合肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)治疗新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)已经大大降低了患儿的病死率,但是传统的压力限制、时间切

换的通气模式所致肺损伤(ventilator-induced lung injury)等也已经成为临床的重要问题。对合并呼吸衰竭的重症NRDS,使用同步和控制潮气量的通气模式是目前国际上推崇的一种新的通气模式^[1],但

国内目前未见这方面的报告。本研究通过对同步间歇正压加容量保证通气 (synchronized intermittent positive pressure ventilation plus volume guarantee, SIPPV + VG) 与传统的间歇指令通气 (intermittent mandatory ventilation, IMV)、高频振荡通气 (high frequency oscillation ventilation, HFOV) 治疗重症 NRDS 的临床疗效及通气相关肺损伤的发生情况进行比较, 以期为进一步降低重症 NRDS 病死率和减少并发症的发生提供临床证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2008 年 6 月至 2010 年 1 月在我院新生儿科住院的 84 例重症 NRDS 患儿为研究对象。NRDS、呼吸衰竭符合金汉珍主编的《实用新生儿学》第三版的诊断标准^[2]。

纳入标准: (1) 临床和胸部 X 线证实为 III 度、IV 度 NRDS, 需要应用气管插管、呼吸机辅助呼吸者; (2) 血气分析示 pH < 7.25, PaO₂ < 50 mm Hg, PaCO₂ > 50 mm Hg; (3) PaO₂/FiO₂ ≤ 250 mm Hg, 动脉/肺泡氧分压比值 (a/APO₂) ≤ 0.22; (4) 出生日龄 ≤ 12 h; (5) 同意接受肺表面活性物质治疗。

剔除标准: (1) 先天性呼吸道畸形; (2) 肺出血; (3) 气漏; (4) 宫内感染性肺炎; (5) 胎粪吸入综合征; (6) 湿肺; (7) 复杂性先天性心脏病; (8) III-IV 级颅内出血。

采用随机数字表法将入选患儿随机分为 3 组: (1) SIPPV + VG 组, 31 例, 男 23 例, 女 8 例, 胎龄 28 ~ 35 周, 平均 31.5 ± 3.6 周, 体重 860 ~ 2340 g, 平均 1702 ± 701 g; (2) HFOV 组, 23 例, 男 14 例, 女 9 例, 胎龄 27 ~ 34 周, 平均 30.2 ± 4.8 周, 体重 920 ~ 2450 g, 平均 1813 ± 732 g; (3) IMV 组, 30 例, 男 20 例, 女 10 例, 胎龄 27 ~ 35 周, 平均 32.3 ± 3.4 周, 体重 880 ~ 2460 g, 平均体重 1902 ± 603 g。

3 组患儿入院时胎龄、体重、入院日龄、男女性别比、分娩方式以及应用肺表面活性物质时间的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 研究方法

1.2.1 呼吸机的使用 所有患儿入院后立即予行气管插管机械通气, 应用呼吸机开始时间记为 0 h。SIPPV + VG 组采用 Baby log 8000 Plus 呼吸机, 初设参数: 潮气量 (VT) 4 ~ 6 mL/kg, 呼气末正压 (PEEP) 4 ~ 5 cm H₂O, 呼吸次数 (RR) 30 ~ 40 次/min, 吸气时间 0.3 ~ 0.5 s, 流量 8 ~ 10 L/min, 吸氧浓度

(FiO₂) 40% ~ 60%。HFOV 组采用 Sensor Medics 3100A 型高频振荡呼吸机, 初设参数: 平均气道压 (MAP) 12 ~ 15 cm H₂O, 振幅 (ΔP) 20 ~ 30 cm H₂O, 振荡频率 10 ~ 13 Hz, 吸气时间 33%, FiO₂ 40% ~ 60%。IMV 组: 采用 VIP BIRD 婴儿型呼吸机, 初设参数: 吸气峰压 (PIP) 20 ~ 25 cm H₂O, PEEP 4 ~ 5 cm H₂O, RR 30 ~ 40 次/min, 吸气时间 0.3 ~ 0.5 s, 流量 6 ~ 8 L/min, FiO₂ 40% ~ 60%。3 组均根据临床和血气结果及时进行呼吸机参数的调节, 维持 PaO₂ 50 ~ 80 mm Hg, PaCO₂ 40 ~ 50 mm Hg, pH 7.25 ~ 7.40, 动脉血氧饱和度 (SaO₂) 88% ~ 93%。

1.2.2 肺表面活性物质的使用 生后 12 h 内应用国产牛肺表面活性物质 70 mg/kg (珂立苏, 北京双鹤制药生产), 经气管插管一次性快速注入, 4 ~ 6 h 后复查胸片。

1.2.3 观察指标 所有患儿均自桡动脉采血, 上呼吸机前查血气分析, 机械通气后每 4 ~ 6 h 做血气分析 1 次, 并于上机前、上机 12 h、24 h、72 h 动态观察动脉血氧合情况, 包括 PaO₂、PaCO₂、FiO₂、MAP, 计算出 P/F 和 a/APO₂。计算方法: $P/F = PaO_2 / FiO_2$ (mm Hg); $a/APO_2 = PaO_2 / (713 \times FiO_2 - PaCO_2 / 0.8)$ 。记录各组氧疗时间、呼吸机使用时间。根据病情及时给予查床旁胸片、头颅超声、心脏彩超检查。记录出院前临床转归和并发症情况 (包括气漏、呼吸机相关性肺炎、III-IV 级颅内出血)。本研究获得我院医学伦理委员会批准和家长书面知情同意。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理, 计量资料进行正态性检验和方差齐性检验, 服从正态分布和方差齐性的资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。计量资料间的比较采用单因素方差分析。P/F 和 a/APO₂ 随时间的变化采用重复测量设计方差分析, 对资料进行正态及球对称检验, 不满足球对称条件时, 使用 Greenhouse-Geisser (G-G) 法的球对称系数进行校正。计数资料比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 氧合功能改善情况

3 组患儿在机械通气前 P/F、a/APO₂ 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。IMV 组上机后 12 h 时 P/F、a/APO₂ 与 0 h 相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 24 h 后 P/F、a/APO₂ 较 0 h 和 12 h 明显改善 ($P < 0.05$), 而 SIPPV + VG、HFOV 两组在上机 12 h 时 P/F、

a/APO₂ 即明显高于 0 h,显示氧合改善较 IMV 组迅速;在 12 h、24 h 及 72 h 时,SIPPV + VG 组、HFOV 组的 P/F、a/APO₂ 均明显优于 IMV 组 ($P < 0.05$)。

提示 SIPPV + VG 和 HFOV 对氧合的改善效果优于 IMV。

表 1 3 组在治疗不同时间点氧合状况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	P/F (mm Hg)				a/APO ₂			
	0 h	12 h	24 h	72 h	0 h	12 h	24 h	72 h
IMV	140 ± 73	161 ± 67	256 ± 41 ^{b,c}	295 ± 65 ^{b,c,d}	0.19 ± 0.05	0.20 ± 0.12	0.41 ± 0.25 ^{b,c}	0.49 ± 0.23 ^{b,c,d}
HFOV	114 ± 53	243 ± 87 ^{a,b}	254 ± 66 ^{a,b,c}	319 ± 71 ^{a,b,c,d}	0.17 ± 0.07	0.33 ± 0.14 ^{a,b}	0.48 ± 0.28 ^{a,b,c}	0.59 ± 0.19 ^{a,b,c,d}
SIPPV + VG	124 ± 60	228 ± 70 ^{a,b}	266 ± 71 ^{a,b,c}	321 ± 68 ^{a,b,c,d}	0.19 ± 0.09	0.41 ± 0.25 ^{a,b}	0.46 ± 0.16 ^{a,b,c}	0.61 ± 0.23 ^{a,b,c,d}
<i>F</i> 值			108.47				29.89	
<i>P</i> 值			<0.01				<0.01	

a:与同时时间点 IMV 组比较, $P < 0.05$; b:与同组 0 h 比较, $P < 0.05$; c:与同组 12 h 比较, $P < 0.05$; d:与同组 24 h 比较, $P < 0.05$

2.2 氧疗及呼吸机使用时间

SIPPV + VG、HFOV 两组的氧疗时间和呼吸机使用时间均短于 IMV 组 ($P < 0.05$),SIPPV + VG、HFOV 两组间相比差异无统计学意义,见表 2。

表 2 3 组氧疗时间及上机时间的比较 ($\bar{x} \pm s$; h)

分组	例数	氧疗时间	上机时间
IMV	30	183 ± 37	155 ± 46
HFOV	23	149 ± 36 ^a	121 ± 41 ^a
SIPPV + VG	31	142 ± 40 ^a	115 ± 27 ^a
<i>F</i> 值		37.05	92.14
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01

a: 与 IMV 组比较, $P < 0.05$

2.3 并发症与转归

SIPPV + VG、HFOV 两组气漏和呼吸机相关性肺炎的发生率均低于 IMV 组 ($P < 0.05$),SIPPV + VG、HFOV 两组间相比差异无统计学意义;HFOV 组Ⅲ级以上颅内出血的发生率高于 SIPPV + VG 和 IMV 组 ($P < 0.05$);3 组间病死率差异无统计学意义。见表 3。

表 3 3 组间并发症及转归的比较 [例(%)]

分组	例数	死亡	气漏	VAP	Ⅲ度以上 IVH
IMV	30	3(10)	6(20)	11(37)	2(7)
HFOV	23	2(9)	0(0) ^a	4(17) ^a	6(26) ^{a,b}
SIPPV + VG	31	2(6)	1(3) ^a	3(10) ^a	1(3)
χ^2 值		0.03	8.50	7.89	8.01
<i>P</i> 值		0.98	0.01	0.02	0.02

a:与 IMV 组比较, $P < 0.05$; b:与 SIPPV + VG 组比较, $P < 0.05$

VAP:呼吸机相关性肺炎; IVH:颅内出血

3 讨论

资料显示,NRDS 是我省新生儿住院病例中发

生呼吸衰竭的第一位构成疾病^[3-4],因此选择合适的通气模式以尽量避免通气相关肺损伤显得尤为重要。目前我国治疗重症 NRDS 的主要通气方式仍然是传统的 IMV 模式(58.5%)。其常见的并发症包括气漏综合征、视网膜病变、支气管肺发育不良、严重颅内出血等^[5],这些并发症的出现延长了 NRDS 患儿的呼吸支持、用氧及住院时间,增加了再住院的几率,甚至日后发生严重的神经系统后遗症,给患儿及其家庭带来较大的经济负担。改善 NRDS 患儿的通气策略、避免通气相关肺损伤、脑损伤是减少其并发症、最大程度上改善 NRDS 患儿长期预后的方法之一。越来越多的证据表明,对轻-中度的 NRDS 患儿在使用肺表面活性物质后给予经鼻持续正压通气(nasal continuous positive airway pressure,NCPAP)可大大减少有创呼吸机的使用^[6]。研究证明:经鼻间歇正压通气(nasal intermittent positive pressure ventilation,NIPPV)可作为 NRDS 的首选呼吸支持模式,比 NCPAP 能减少拔管后再插管的风险^[7]。但对于重度 NRDS 患儿,仍不可避免需要使用气管插管机械通气。传统的 IMV 模式,不能有效控制潮气量。过低的潮气量不能使 NRDS 患儿早期存在肺泡萎陷扩张,过大的潮气量则使呼气末肺过度膨胀增加了容量损伤^[8],而且可能导致低碳酸血症、脑血流量下降,引起脑白质周围软化和支气管肺发育不良(BPD)发生率增加。本研究中应用了 IMV 压力控制通气模式的 30 例 NRDS 患儿氧合改善相对较慢,且发生气漏、呼吸机相关性肺炎等并发症的机会均比另外两种通气模式高,氧疗和呼吸机应用时间均比其余两组长。

目标容量控制通气模式是常频通气的一种新模式,包括容量控制(volume-controlled)、容量保证(volume guarantee, VG)及容量限制(volume-limited)。

目前应用较多的是采用 VG 模式。医师可根据患儿的个体情况,直接设定所需要的潮气量,对患儿进行实时呼出气潮气量的监测,保证每次呼吸的潮气量稳定,实现较好的氧合和较小的损伤^[9]。研究表明:SIPPV + VG 模式能够避免过度通气,防止低碳酸血症,缩短机械通气时间,降低肺气漏的发生,并有降低支气管肺发育不良发生的趋势^[9-10]。小潮气量通气是肺保护性通气策略的主要选择之一。人们在动物实验中发现应用同样的吸气降压,小潮气量肺的炎症程度低于大潮气量组^[11];在成人 ICU 开展的一项临床随机对照研究中,将急性肺损伤患者随机分为大潮气量(12 mL/kg)及小潮气量(6 mL/kg)通气,发现小潮气量组病死率及通气时间均明显下降^[12]。目前有关早产儿最合适的潮气量数据还较少,通常人们设定在 4 ~ 6 mL/kg^[13]。本研究中 31 名应用 SIPPV + VG 模式的 NRDS 患儿,设定目标潮气量为 4 ~ 6 mL/kg。结果显示:与 IMV 组相比,SIPPV + VG 组患儿氧合迅速改善,氧疗和呼吸机使用时间均明显缩短,发生气漏、呼吸机相关性肺炎、严重颅内出血的比例下降。与 HFOV 组相比,Ⅲ级以上颅内出血的发生率较低。

HFOV 的特点是潮气量、高频率、低吸气峰压,其优点在于能够维持小气道的开放,减少容量和压力的变化,在最低的气道压下进行气体交换^[14]。HFOV 被推荐为当应用 IMV 仍存在严重呼吸衰竭时应用^[15],它可以明显改善氧合。本研究中 23 例 NRDS 患儿应用了 HFOV 通气模式,结果显示:HFOV 也可使 NRDS 患儿氧合状况迅速改善,与 IMV 组相比,其氧疗和上机时间均较短,发生气漏、呼吸机相关性肺炎的几率下降,但发生重度颅内出血的比例较其他两组高,与 Moriette 等^[16]报告相同。由于本研究观察例数较少,原因有待于进一步探讨。

综上所述,研究表明,与传统的 IMV 模式相比,SIPPV + VG 模式治疗重度 NRDS,可以迅速地改善其氧合,减少氧疗和呼吸机使用时间,减少气漏、呼吸机相关性肺炎的发生率,是一种值得推广应用的新的通气模式。

[参 考 文 献]

[1] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of

neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2010 update[J]. *Neonatology*, 2010, 97(4): 402-417.

[2] 金汉珍,黄德珉,管希吉.实用新生儿学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2003: 400-401.

[3] 李文静,刘翠青,马莉.河北省儿童医院新生儿呼吸衰竭的前瞻性临床流行病学调查[J]. *中国当代儿科杂志*, 2008, 10(3): 307-310.

[4] Ma L, Liu C, Wang Y, Li S, Zhai S, Gu X, et al. Mortality of neonatal respiratory failure related to socioeconomic factors in Hebei province of China[J]. *Neonatology*, 2011, 100(1): 14-22.

[5] Qian L, Liu C, Zhuang W, Guo Y, Yu J, Chen H, et al. Neonatal respiratory failure: a 12-month clinical epidemiologic study from 2004 to 2005 in China[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(5): e1115-e1124.

[6] Halliday HL. Towards earlier neonatal extubation[J]. *Lancet*, 2000, 355(9221): 2091-2092.

[7] Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B, Bader D. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study[J]. *J Pediatr*, 2007, 150(5): 521-526.

[8] Dreyfuss D, Saumon G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 148(5): 1194-1203.

[9] Greenough A, Dimitriou G, Prendergast M, Milner AD. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (1): CD000456.

[10] McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, (3): CD003666.

[11] Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits[J]. *J Appl Physiol*, 1989, 66(5): 2364-2368.

[12] Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(18): 1301-1308.

[13] Keszler M, Nassabeh-Montazami S, Abubakar K. Evolution of tidal volume requirement during the first 3 weeks of life in infants <800 g ventilated with volume guarantee[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2009, 94(4): F279-F282.

[14] Buckmaster AG, Arnolda G, Wright IM, Foster JP, Henderson-Smart DJ. Continuous positive airway pressure therapy for infants with respiratory distress in non tertiary care centers: a randomized, controlled trial[J]. *Pediatrics*, 2007, 120(3): 509-518.

[15] Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, (3): CD000104.

[16] Moriette G, Paris-Llado J, Walti H, Escande B, Magny JF, Cambonie G, 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(2): 363-372.

(本文编辑:王庆红)