

论著·临床研究

经鼻间歇正压通气在初始治疗早产儿 呼吸窘迫综合征中的临床应用

付春花 夏世文

(湖北省妇幼保健院新生儿科, 湖北 武汉 430070)

[摘要] **目的** 探讨经鼻间歇正压通气(NIPPV)在初始治疗早产儿呼吸窘迫综合征(NRDS)中的临床有效性及安全性,探索NIPPV参数的初始设置。**方法** 采用随机对照研究方法,将100例NRDS早产儿随机分为NIPPV组($n=50$)和经鼻持续气道正压通气(NCPAP)组($n=50$),比较采用NIPPV或NCPAP初始呼吸支持治疗NRDS时,在改善 CO_2 潴留、改善氧合、减少再次气管插管率和再次使用肺表面活性物质(PS)率、减少有创呼吸支持时间,减少需氧时间以及并发肺气漏、腹胀、呼吸机相关性肺炎之间有无差异。**结果** 在给予无创呼吸支持1h和6h时,NIPPV组在减轻 CO_2 潴留、改善氧合方面明显优于NCPAP组($P<0.05$);可降低再次插管机械通气率、再次使用PS率、有创呼吸时间及 $\text{FiO}_2>0.21$ 时间(均 $P<0.05$);呼吸暂停发生次数及呼吸机相关肺炎发生率明显低于NCPAP组(均 $P<0.05$);肺气漏和腹胀发生率在两组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 初始即予NIPPV呼吸支持治疗早产儿NRDS,临床有效、安全,值得推广。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(5): 460-464]

[关键词] 新生儿呼吸窘迫综合征;经鼻间歇正压通气;经鼻持续气道正压通气;新生儿

Clinical application of nasal intermittent positive pressure ventilation in initial treatment of neonatal respiratory distress syndrome

FU Chun-Hua, XIA Shi-Wen. Department of Neonatology, Hubei Maternal and Child Health Hospital, Wuhan 430070, China (Xia S-W, Email: shiwenxia66@163.com)

Abstract: Objective To study the clinical effectiveness and safety of nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) in the initial treatment of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) and the initial setting of NIPPV parameters. **Methods** One hundred neonates with NRDS were divided into NIPPV group ($n=50$) and nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) group ($n=50$). A randomized controlled study was conducted to compare the effectiveness of NIPPV versus NCPAP in the initial treatment of NRDS from the following aspects: reducing CO_2 retention, improving oxygenation, reducing second endotracheal intubation and second use of pulmonary surfactant (PS), reducing the duration of invasive respiratory support, reducing the duration of oxygen use, and reducing the incidence of air leak, abdominal distension and ventilator-associated pneumonia. **Results** After 1 and 6 hours of noninvasive respiratory support, the NIPPV group was superior to the NCPAP group with respect to the reduction in CO_2 retention and improvement in oxygenation ($P<0.05$); in addition, compared with the NCPAP group, the NIPPV group had significantly lower rates of second endotracheal intubation and second PS use, significantly shorter duration of invasive respiratory support and time of $\text{FiO}_2>0.21$, and significantly lower incidence of apnea and ventilator-associated pneumonia ($P<0.05$); there were no significant differences in the incidence of air leak and abdominal distention between the two groups. **Conclusions** NIPPV is effective and safe in the initial treatment of NRDS and holds promise for clinical application.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(5): 460-464]

Key words: Neonatal respiratory distress syndrome; Nasal intermittent positive pressure ventilation; Nasal continuous positive airway pressure; Neonate

[收稿日期] 2013-07-16; [接受日期] 2013-12-07

[作者简介] 付春花,女,硕士,主治医师。

[通信作者] 夏世文,男,主任医师。

应用无创呼吸支持治疗新生儿呼吸窘迫综合征 (neonatal respiratory distress syndrome, NRDS) 一直是新生儿领域临床研究的重点。《NRDS的管理—欧洲共识指南 2010 版》^[1] 推荐“气管插管—表面活性物质—拔管无创通气” (Intubate-Surfactant-Extubate, INSURE) 治疗, 提倡对于病情稳定的早产 NRDS 患儿, 在气管插管给予肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) 后应尽快 (或早期) 拔出气管插管, 改为无创的通气方式, 如经鼻间歇正压通气 (nasal intermittent positive pressure ventilation, NIPPV) 和经鼻持续气道正压通气 (nasal continuous positive airway pressure, NCPAP)。目前, 国内多选用 NCPAP 作为 NRDS 的初始呼吸支持模式^[2], 对有自主呼吸的 NRDS 患儿, NCPAP 可在整个呼吸周期提供持续的气道正压, 减少呼吸做功, 避免肺泡塌陷。然而, 在早产儿中枢性呼吸衰竭、频繁呼吸暂停、呼吸动作微弱等通气不足情况下, NCPAP 就不足以支持患儿的呼吸功能。NIPPV 的无创呼吸支持模式, 不管患儿有无自主呼吸, 呼吸机均按预置的压力、频率等呼吸参数进行辅助通气, 其在 NCPAP 的基础上增加了设置频率的间歇吸气相正压, 可提高平均气道压力, 增加潮气量和每分通气量, 支持肺泡扩张, 增加气体交换, 较 NCPAP 具有更强的呼吸支持作用^[3], 已在国外新生儿重症监护病房得到高度重视并逐渐推广, 用于 NRDS 呼吸支持治疗的初始模式^[4]。但目前国内对 NIPPV 的研究较少, 本研究于 2011 年 1 月至 2013 年 6 月, 采用随机对照研究的方法, 比较 NIPPV 或 NCPAP 在初始治疗早产儿 NRDS 中的临床有效性及安全性, 探索合适的转换 NIPPV 呼吸支持时机和参数的初始设置。临床取得了较好疗效, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

入选标准: (1) 胎龄 ≥ 30 周而 ≤ 34 周, 适于胎龄儿; (2) 由本院产科出生, 生后 30 min 内转入新生儿重症监护病房; (3) 满足 NRDS 诊断标准^[5], 排除出生后需要立即应用气管插管行机械通气治疗的情况; (4) 除外气胸、复杂性先天性心脏病、其它先天畸形等所致的呼吸衰竭;

(5) 除外重度窒息, 严重宫内感染、出血性疾病或出血倾向、严重贫血及循环衰竭; (6) 排除住院未满 72 h 者。共 100 例新生儿, 随机分为 NIPPV 组 50 例和 NCPAP 组 50 例。本研究获得医院伦理委员会的批准及家属知情同意。

1.2 无创呼吸支持方法

由新生儿科医师参与所有小于 34 周早产儿的出生初始复苏。不论生后何时, 一旦出现呼吸急促、三凹征、呻吟、需氧 ($\text{FiO}_2 > 0.21$) 等有可能是 NRDS 的症状, 即开始使用 NIPPV 或 NCPAP 呼吸支持, 选择合适的鼻塞及妥善的固定, 给予必要的安抚、镇静, 正确的体位, 保持呼吸道通畅等以保持有效正压。在初始无创通气的 30 min 内, 根据新生儿的呼吸状态调整呼吸机参数, 使其短时间内符合新生儿的呼吸生理状态。并行动脉血气分析, 申请胸部 X 线, 尽早明确诊断是否为 NRDS; 两组患儿于无创通气下, 至少 CPAP 为 6 cm H_2O 时, 若持续 $\text{FiO}_2 > 40\%$, 或 FiO_2 有逐渐增加趋势, 或有 NRDS 进展的其它证据, 均于明确诊断为 NRDS 后, 尽早行气管插管, 气管内给予首剂足量 PS (猪肺磷脂混悬液 200 mg/kg); 对拔除气管插管的早产儿, 使用至少 6 cm H_2O 的呼气末压 (positive end-expiratory pressure, PEEP); 密切监测各项生命体征指标及血液动力学改变, 若出现呼吸困难加重或生命体征不稳定等, 如重症呼吸性酸中毒 [$\text{PaCO}_2 > 65$ mm Hg, $\text{FiO}_2 > 0.6$]、严重或频繁呼吸暂停、消化道出血、新生儿肺出血、休克、心跳呼吸骤停等, 及时予气管插管机械通气, 必要时给予第 2 剂、第 3 剂 PS (100 mg/kg)。

1.3 无创呼吸支持设备及参数设置

NIPPV 组采用双鼻塞密闭环路方式, 使用 Dräger Babylog 8000 (德国) 呼吸机, 吸气峰压 (peak inspiratory pressure, PIP) 15~25 cm H_2O , PEEP 5~10 cm H_2O , FiO_2 根据维持经皮氧饱和度在 85%~93% 调节, 范围为 0.21~0.60, 呼吸频率 (RR) 一般在 20~60 min, 吸气时间 (T_i) 0.30~0.45 s。当参数降至 $\text{RR} \leq 20$ 次/min, 平均气道压 (MAP) ≤ 8 cm H_2O , $\text{FiO}_2 \leq 0.3$ 时可转成 CPAP 并渐次至撤机。NCPAP 组同样采用双鼻塞方式, 使用 Dräger Babylog 8000 (德国) CPAP 模式, 压力为 5~10 cm H_2O 。当参数降至 $\text{CPAP} \leq 4$ cm H_2O , $\text{FiO}_2 = 0.21$ 时可撤机。

1.4 PS 给予方法

2组患儿均经家属同意后应用猪肺磷脂混悬液(固尔苏,意大利凯西制药公司)200 mg/kg,治疗后呼吸机辅助通气1 h,生命体征稳定的早产儿拔管,NIPPV组继续予NIPPV模式,而NCPAP组继续予NCPAP模式。

1.5 观察指标

患儿一般情况(胎龄、出生体重、给予初始呼吸支持日龄、性别、Apgar评分、首剂PS使用时间);动脉血气分析,氧合指数(OI)= $MAP \times FiO_2 \times 100 / PaO_2$ (mm Hg);需再次气管插管行机械通气率、再次使用PS率、有创辅助呼吸支持时间、 $FiO_2 > 0.21$ 时间;呼吸暂停、呼吸机相关肺炎、肺气漏和腹胀发生率。

1.6 统计学分析

以SPSS 13.0软件对数据进行统计学处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料的比较

NIPPV组和NCPAP组患儿在胎龄、出生体重、性别、5 min Apgar评分、初始给予无创呼吸支持时间、第一剂PS给予时间及NRDS的临床分级等一般临床资料间的比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表1。

表1 两组患儿临床资料比较 (例, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	胎龄 (周)	体重 (g)	5 min Apgar 评分(分)	初予无创呼吸 支持时间(h)	初予PS时间 (h)	NRDS临床 分级
NCPAP组	50	26/24	32.5 $\pm$ 1.6	1457 $\pm$ 202	8.9 $\pm$ 1.0	0.3 $\pm$ 1.4	1.5 $\pm$ 0.5	2.7 $\pm$ 1.3
NIPPV组	50	28/22	32.0 $\pm$ 1.5	1510 $\pm$ 151	8.8 $\pm$ 1.3	0.2 $\pm$ 1.6	1.3 $\pm$ 0.6	2.9 $\pm$ 1.0
$t(\chi^2)$ 值		(0.16)	1.61	1.49	0.43	0.33	1.81	0.86
P 值		0.69	0.11	0.14	0.67	0.74	0.07	0.39

2.2 两组动脉血气分析及OI等指标的比较

初予呼吸支持前、PS治疗前(气管插管前)与PS治疗后1 h(呼吸机通气1 h拔管时)两组患儿的pH、 $PaCO_2$ 、OI差异无统计学意义(均

$P > 0.05$);但改为不同无创通气模式后,NIPPV组 $PaCO_2$ 较NCPAP组下降,OI和pH值较NCPAP组升高(均 $P < 0.05$),提示NIPPV组在减轻 CO_2 潴留、改善氧合时优于NCPAP组。见表2。

表2 两组治疗前后动脉血气及OI的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	pH					$PaCO_2$ (mm Hg)				
		初次呼吸 支持前	PS前	PS后1h	无创1h	无创6h	初次呼吸 支持前	PS前	PS后1h	无创1h	无创6h
NCPAP组	50	7.2 $\pm$ 0.2	7.2 $\pm$ 0.1	7.3 $\pm$ 0.1	7.4 $\pm$ 0.3	7.4 $\pm$ 0.1	54 $\pm$ 4	52 $\pm$ 6	43 $\pm$ 6	50 $\pm$ 6	51 $\pm$ 4
NIPPV组	50	7.2 $\pm$ 0.1	7.2 $\pm$ 0.3	7.4 $\pm$ 0.2	7.5 $\pm$ 0.2	7.5 $\pm$ 0.1	53 $\pm$ 4	54 $\pm$ 7	44 $\pm$ 5	46 $\pm$ 5	45 $\pm$ 3
t 值		0.63	0.89	1.26	2.16	3.50	1.28	1.64	0.88	3.87	8.41
P 值		0.53	0.37	0.21	0.03	<0.01	0.20	0.11	0.38	<0.01	<0.01

续表2

组别	例数	OI(mm Hg)				
		初次呼吸支持前	PS前	PS后1h	无创1h	无创6h
NCPAP组	50	193 $\pm$ 24	198 $\pm$ 35	229 $\pm$ 31	224 $\pm$ 24	232 $\pm$ 26
NIPPV组	50	201 $\pm$ 30	205 $\pm$ 38	236 $\pm$ 40	243 $\pm$ 23	257 $\pm$ 20
t 值		1.46	0.96	0.98	4.07	5.41
P 值		0.14	0.34	0.33	<0.01	<0.01

2.3 两组临床各指标比较

NCPAP组再次插管机械通气率、再次使用PS率、有创辅助呼吸时间和 $\text{FiO}_2 > 0.21$ 时间均明显高于NIPPV组(均 $P < 0.05$)；NIPPV可明显减少

呼吸暂停发生次数及呼吸机相关肺炎的发生(均 $P < 0.05$)；肺气漏和腹胀发生率在两组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表3。

表3 两组临床各指标比较 [例(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	例数	再次插管机械通气率	再次使用PS率	有创辅助呼吸时间(h)	$\text{FiO}_2 > 0.21$ 时间(h)	肺气漏发生率	呼吸暂停发生率	腹胀发生率	呼吸机相关肺炎发生率
NCPAP组	50	18(36)	14(28)	62 ± 13	36 ± 10	5(10)	15(30)	7(14)	10(20)
NIPPV组	50	7(14)	5(10)	34 ± 11	20 ± 9	3(6)	4(8)	9(18)	3(6)
$\chi^2(t)$ 值		6.45	5.26	(11.89)	(8.43)	(0.54)	7.86	0.30	4.33
P 值		0.01	0.02	< 0.01	< 0.01	0.46	0.01	0.58	0.04

3 讨论

NRDS是早产儿常见的呼吸急症，起病急，进展快，病情危重。良好的呼吸管理是NRDS治疗成功的关键，也是决定早产儿近远期预后的重要因素。对于早产儿，一旦怀疑为NRDS，应早期给予呼吸支持，应用无创呼吸支持治疗NRDS一直是新生儿领域临床研究的重点，早期给予适当的无创呼吸支持不仅可缩短用氧时间还可减少机械通气的可能性^[6]。NCPAP因可以提供整个呼吸周期持续的气道正压，降低呼吸做功，避免肺泡塌陷，是目前国内应用较多的主要无创辅助通气模式。但是，对于一些自主呼吸浅弱、频繁呼吸暂停的NRDS患儿，NCPAP就不足以提供必需的呼吸支持。而NIPPV不论患儿有无自主呼吸，均可按照预设的呼吸参数提供一定频率、压力的辅助通气，在NCPAP基础上增加了设置频率的间歇吸气相正压，可提高平均气道压，改善氧合，具有更强的呼吸支持作用。已在国外新生儿重症监护病房应用并逐渐推广，除用于NRDS呼吸支持的初始模式之外，还被用于NRDS治疗拔管和撤离呼吸机的过程，治疗呼吸暂停等^[7]。

本研究应用前瞻性随机对照研究的方法，比较NIPPV与NCPAP在初始治疗NRDS中的疗效。结果显示：NIPPV初始治疗NRDS的成功率显著高于NCPAP，能显著提高INSURE治疗拔管后的成功率，减少NRDS患儿机械通气的比例，减少有创呼吸支持时间，减少需氧时间，并可减少早产儿呼吸暂停次数。分析原因：(1)NIPPV降低 CO_2 潴留、改善氧合、减少需氧时间的作用

较NCPAP强。给予PS拔管后1h及6h，NIPPV组的 PaCO_2 下降，OI及pH值增高均优于NCPAP组，这与NIPPV可提供设置频率的吸气相峰压，提供高于NCPAP的MAP支持，从而减少患儿的呼吸做功，减少呼吸肌的疲劳，降低PS和能量的消耗相关；(2)NIPPV组需要再次气管插管进行机械通气的比例为14%，明显低于NCPAP组的36%，与Sai等^[8]在28~34周早产儿NRDS的最新临床观察：NIPPV组及NCPAP组再次气管插管行机械通气的比例分别为13.5%、35.9%一致。而且，即使那些需要气管插管机械通气的NIPPV组患儿，其有创机械通气时间也可以缩短，本研究显示NIPPV组及NCPAP组有创通气时间均值分别为34h、62h，这与NIPPV可提供更强的呼吸支持作用，NRDS进展的患儿可耐受较晚再次插管及较快再次脱离有创通气相关。然而，目前尚无判断NIPPV与有创呼吸支持之间相互转换最佳时机的临床指南。本课题组的经验是，当患儿有创通气的参数降至 $\text{MAP} \leq 10 \text{ cm H}_2\text{O}$ ， $\text{FiO}_2 \leq 0.4$ 时可转成NIPPV；而NIPPV的参数降至 $\text{RR} \leq 20 \text{ 次/min}$ ， $\text{MAP} \leq 8 \text{ cm H}_2\text{O}$ ， $\text{FiO}_2 \leq 0.3$ 时可转成NCPAP并渐次至撤机。而且在初始无创呼吸支持时，不管是在NCPAP组还是在NIPPV组，临床倾向初始给予较高的PEEP支持，PEEP可常规设置于5~10 cm H_2O ^[9]。

多数研究显示NIPPV具有显著疗效而无严重并发症^[10-11]。本研究亦显示使用NIPPV并未增加肺气漏、腹胀等的发生率，可能与选择合适鼻塞及妥善的固定、给予必要的安抚、镇静，保持正确的体位，保持呼吸道通畅，并给予呼吸支持患

儿常规留置胃管,必要时持续或间断减压等相关。目前,NIPPV的临床使用中尚有以下问题需要注意:(1)由于NIPPV并不形成一个完全封闭的通气系统,所提供的PIP与预设的PIP数值不能完全一致,在治疗过程中平均气道压力往往存在变化,从而可能由于跨肺压力增加而导致肺过度扩张^[12];(2)目前大部分国内国外NICU临床使用的NIPPV装置不含流量监测探头,并不能提供设置触发和实时监测肺功能^[13];(3)任何一种无创辅助通气都不可能完全取代有创呼吸支持,当NRDS患儿明显呼吸衰竭,需要进行气管插管时应当机立断,毫不犹豫,及时转为“有创”通气,以免延误治疗,影响近远期预后。

总之,NIPPV作为新的无创呼吸支持技术,在NRDS的治疗中显示了广阔的前景。但是NIPPV在早产儿和足月儿、早产儿不同胎龄和体重、不同基础疾病的临床治疗作用、临床如何保持及监测气道有效正压以及临床治疗的远期疗效等方面,均尚需大规模的临床多中心进一步的研究。

[参 考 文 献]

- [1] 孙秀静,王丹华.新生儿呼吸窘迫综合症的管理—欧洲共识指南2010版[J].中国新生儿杂志,2010,25(6):378-380.
- [2] Bancalari E, Claure N. Non-invasive ventilation of the preterm infant [J]. Early Hum Dev, 2008, 84(12): 815-819.
- [3] Lampland AL, Meyers PA, Worwa CT, et al. Gas exchange and lung inflammation using nasal intermittent positive-pressure ventilation versus synchronized intermittent mandatory ventilation in piglets with saline lavage-induced lung injury: an observational study[J]. Crit Care Med, 2008, 36(1): 183-187.
- [4] Davis PG, Morley CJ, Owen LS. Noninvasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress:continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2009, 14(1): 14-20.
- [5] 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,2003:421-427.
- [6] Sandri F, Ancora G, Lanzoni A, et al. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure in newborns of 28-31 weeks gestation: multicentre randomised controlled clinical trial[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2004, 89(5): F394-F398.
- [7] Ramanathan R. Nasal respiratory support through the nares: its time has come[J]. Perinatol, 2010, 30 Suppl: S67-S72.
- [8] Sai Sunil Kishore M, Dutta S, Kumar P. Early nasal intermittent positive pressure ventilation versus continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome[J]. Acta Paediatr, 2009, 98(9): 1412-1415.
- [9] Sankaran K, Adegbite M. Noninvasive respiratory support in neonates: a brief review[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(9): 644-652.
- [10] 高薇薇,谭三智,陈运彬,等.鼻塞式同步间歇指令通气和持续气道正压通气在早产儿呼吸窘迫综合征中的应用比较[J].中国当代儿科杂志,2010,12(7):524-526.
- [11] 唐仕芳,赵锦宁,沈洁,等.经鼻间歇和持续气道正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的Meta分析[J].中国循证儿科杂志,2011,6(4):255-263.
- [12] Owen LS, Morley CJ, Davis PG. Neonatal nasal intermittent positive pressure ventilation:what do we know in 2007?[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007, 92(5): 414-418.
- [13] Owen LS, Morley CJ, Davis PG. Pressure variation during ventilator generated nasal intermittent positive pressure ventilation in preterm infants[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2010, 95(5): F359-F364.

(本文编辑:王庆红)