

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.03.002

论著·临床研究

首选使用高频振荡通气治疗新生儿肺出血的临床效果分析

王华¹ 杜立中² 唐军¹ 伍金林¹ 母得志¹

(1. 四川大学华西第二医院儿科, 四川 成都 610041;
2. 浙江大学医学院附属儿童医院, 浙江 杭州 310003)

[摘要] **目的** 探讨首选高频振荡通气(HFOV)治疗新生儿肺出血的有效性及安全性。**方法** 回顾性分析首选HFOV(首选组)和常频通气(CMV)治疗效果欠佳再换为HFOV解救性治疗(解救组)肺出血患儿26例的临床效果,比较两组患儿的氧合指数(OI)、肺出血时间、住院时间、上机时间、氧疗时间、合并症及转归变化。**结果** 首选组治疗后1、6、12、24、48、72 h OI值明显低于解救组,差异有统计学意义($P<0.05$)。首选组呼吸机相关性肺炎(VAP)发生率明显低于解救组($P<0.05$),治愈率高于解救组($P<0.05$)。首选组气胸、颅内出血、消化道出血的发生率与解救组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。存活患儿中,首选组在肺出血时间、住院时间、上机时间、氧疗时间上较解救组明显缩短($P<0.05$)。**结论** 与解救组相比,首选HFOV较解救性使用HFOV能更好地改善肺出血患儿氧合功能,降低VAP的发生率,缩短病程,提高治愈率,且未增加不良反应的发生率。
[中国当代儿科杂志, 2015, 17(3): 213-216]

[关键词] 高频振荡通气; 肺出血; 新生儿

Clinical efficacy of preferred use of high-frequency oscillatory ventilation in treatment of neonatal pulmonary hemorrhage

WANG Hua, DU Li-Zhong, TANG Jun, WU Jin-Lin, MU De-Zhi. Department of Neonatology, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Wu J-L, Email: wujl_2000@sina.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of preferred use of high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) in the treatment of neonatal pulmonary hemorrhage. **Methods** The clinical efficacy of preferred use of HFOV (preferred use group) and rescue use of HFOV after conventional mechanical ventilation proved ineffective (rescue use group) in the treatment of 26 cases of neonatal pulmonary hemorrhage was retrospectively analyzed. The oxygenation index (OI), pulmonary hemorrhage time, hospitalization time, ventilation time, oxygen therapy time, complications, and outcome of the two groups were compared. **Results** Compared with the rescue use group, the preferred use group had significantly lower IO values at 1, 6, 12, 24, 48, and 72 hours after treatment ($P<0.05$). Compared with the rescue use group, the preferred use group had a significantly lower incidence of ventilator associated pneumonia (VAP) ($P<0.05$) and a significantly higher cure rate ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in the incidences of pneumothorax, intracranial hemorrhage, and digestive tract hemorrhage between the two groups ($P>0.05$). Compared with those in the rescue use group, children who survived in the preferred use group had significantly shorter pulmonary hemorrhage time, hospitalization time, ventilation time, and oxygen therapy time ($P<0.05$). **Conclusions** Compared with the rescue use of HFOV, preferred use of HFOV can better improve oxygenation function, reduce the incidence of VAP, shorten the course of disease, and increase cure rate while not increasing the incidence of adverse effects.
[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(3): 213-216]

Key words: High-frequency oscillatory ventilation; Pulmonary hemorrhage; Neonate

[收稿日期] 2014-08-19; **[接受日期]** 2014-10-26

[基金项目] 国家自然科学基金面上青年地区项目(81401239); 新生儿重症呼吸衰竭的综合救治技术研究(2012BA104B04); 四川省科技厅科技支撑项目(2012SZ01050)。

[作者简介] 王华, 女, 博士, 副教授。

[通信作者] 伍金林, 女, 副教授。

新生儿肺出血病情严重，是新生儿重症监护室中病死的高危因素。机械通气是治疗肺出血的主要手段，常频机械通气（conventional mechanical ventilation, CMV）的使用在一定程度上降低了患儿病死率^[1]，但其主要缺点为容易引起呼吸机相关性肺损伤。高频振荡通气（high frequency oscillatory ventilation, HFOV）作为一种肺保护性通气策略，在新生儿危急重症的救治中发挥着较为显著的疗效^[2]。为了探讨直接选用HFOV对肺出血治疗的安全性和有效性，本研究回顾性分析我院新生儿科使用CMV后效果不佳换用HFOV（简称解救组）和直接运用HFOV（简称首选组）治疗肺出血患儿的临床效果，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2013年5月至2014年5月入住四川大学华西第二医院的26例肺出血新生儿26例为研究对象，其中首选组12例，解救组14例，均符合第4版《实用新生儿学》中新生儿肺出血的诊断标准^[3]。其中男16例，女10例；早产儿18例，足月儿8例；出生体重<1500g 10例，1500~2500g 8例，>2500g 8例；发病日龄<3d的6例，3~7d 12例，>7d的8例；住院时间均>14d。两组患儿性别、胎龄、出生体重、1分钟Apgar评分等比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表1。

首选组肺透明膜病4例、胎粪吸入性肺炎3例、新生儿窒息3例、败血症4例、呼吸暂停3例、重度黄疸2例；解救组肺透明膜病5例、胎粪吸入性肺炎4例、新生儿窒息5例、败血症5例、呼吸暂停2例、新生儿硬肿症1例、重度黄疸（血清胆红素>340 μmol/L）3例、新生儿出血症2例。所有病例均包含上述2个或2个以上诊断，两组原发病比较差异无统计学意义。

表1 两组患儿一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男/女 (例)	胎龄 (周)	出生体重 (g)	1分钟 Apgar 评分
首选组	12	7/5	34 ± 6	2130 ± 656	8.2 ± 2.5
解救组	14	9/5	36 ± 5	2332 ± 689	8.0 ± 3.0
$t(\chi^2)$ 值		(0.189)	1.356	1.291	0.842
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 一般治疗

所有患儿在进行呼吸机治疗的同时均给予常规治疗，包括维持水、电解质平衡，纠正酸中毒，维持血压及血糖的正常水平，保证热卡供给、止血、防治感染及呼吸道管理等对症措施。

1.3 首选组通气方案

采用 Sensormedics 3100A 高频振荡呼吸机，初调参数：FiO₂ 0.4~1.0，频率 9~15 Hz（1 Hz=60次/min），平均气道压（MAP）10~15 cm H₂O，振荡压 20~30 cm H₂O，以看到或触至脐部以上胸廓有较明显振动为度；根据血气及患儿临床表现调节参数；当临床症状改善，参数 FIO₂ ≤ 0.3，MAP ≤ 5 cm H₂O 而且血气分析结果正常后改为常频通气或直接撤机。

1.4 解救组通气方案

首先选用 Babylog8000 或 西门子 Servo300 常频呼吸机，初调参数：FiO₂ 0.4~1.0，吸气峰压（PIP）20~25 cm H₂O，呼气末压（PEEP）5~8 cm H₂O，呼吸频率 40~60 次/min；当 PIP 大于 25 cm H₂O，PEEP 大于 8 cm H₂O，患儿动脉血 PaO₂<6.67 kPa，PaCO₂>8 kPa 时换为 3100A 高频振荡呼吸机，初调参数、调节及撤机指征同上。

1.5 观察指标

观察患儿生命体征，记录呼吸机参数，上机前及上机后 1、6、12、24、48 及 72 h 采动脉血行血气分析，计算氧合指数 [OI=MAP (cm H₂O) × FiO₂ × 100/PaO₂]，记录上机时间、机械通气时间、肺出血停止时间（肺出血停止标准：气管内无血性液体吸出，血气或 SaO₂ 正常，呼吸机参数可下调，胸片示两肺透光度增强）、氧疗时间、住院时间、并发症、病情转归及预后情况等。

1.6 统计学分析

所有数据采用 SPSS 13.0 统计软件分析，资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或率 (%) 表示，组间比较采用方差分析、两样本均数的 t 检验或卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿肺 OI 比较

解救组存活 9 例，首选组存活 10 例；两组共死亡 7 例。对两组存活儿 OI 值进行比较，治

疗前解救组与首选组 OI 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组患儿经治疗 1 h 后 OI 逐渐下降, 1、6、12、24、48、72 h 均明显低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 另外, 首选组 72 h OI 值明显低于 1、6、12、24、48 h, 48 h OI 值明显低于 1、6、12 h ($P<0.05$); 首选组治疗后各时间点 OI 值均明显低于解救组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。解救组 72 h OI 值明显低于 1、6、12、24、48 h, 48 h OI 值明显低于 1、6、12 h ($P<0.05$)。见表 2。

2.2 并发症

首选组呼吸机相关性肺炎 (VAP) 发生率明显低于解救组 ($P<0.05$), 两组间气胸、颅内出血、消化道出血、持续肺动脉高压 (PPHN)、支气管肺发育不良 (BPD) 等发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

2.3 转归及预后

解救组治愈 9 例 (64%), 2 例死于感染性休克合并弥散性血管内凝血 (DIC), 2 例死于 PPHN, 1 例家属放弃自动出院; 首选组患儿治愈 10 例 (83%), 1 例死于感染性休克、多脏器功

能衰竭合并弥散性血管内凝血 (DIC), 1 例家属放弃自动出院。卡方检验显示, 两组治愈率比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。首选组存活患儿肺出血时间、上机时间、住院时间及氧疗时间均较解救组明显缩短, 见表 4。

表 2 两组治疗前后 OI 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

治疗时间	首选组 (n=10)	解救组 (n=9)	t 值	P 值
治疗前	38 ± 13	37 ± 15	0.675	>0.05
治疗后 1 h	30 ± 11	33 ± 12	2.33	<0.05
治疗后 6 h	26 ± 9	30 ± 10	2.586	<0.05
治疗后 12 h	20 ± 7	27 ± 8	2.381	<0.05
治疗后 24 h	21 ± 9	15 ± 8	2.434	<0.05
治疗后 48 h	11 ± 7 ^{a,b,c,d,e}	16 ± 8 ^{a,b,c,d}	2.462	<0.05
治疗后 72 h	8 ± 4 ^{a,b,c,d,e,f}	10 ± 6 ^{a,b,c,d,e,f}	3.143	<0.05
F 值	11.45	12.32		
P 值	<0.05	<0.05		

注: a 示与治疗前比较, $P<0.05$; b 示与治疗前 1 h 比较, $P<0.05$; c 示与治疗前 6 h 比较, $P<0.05$; d 示与治疗前 12 h 比较, $P<0.05$; e 示与治疗前 24 h 比较, $P<0.05$; f 示与治疗前 48 h 比较, $P<0.05$ 。

表 3 两组患儿并发症的比较 [n (%)]

组别	例数	气胸 (%)	颅内出血 (%)	消化道出血 (%)	PPHN (%)	VAP (%)	BPD (%)
首选组	12	2(17)	3(25)	3(25)	3(25)	1(8)	2(17)
解救组	14	3(21)	4(29)	3(21)	3(21)	4(29)	3(21)
χ^2 值		1.35	1.86	2.95	2.95	5.89	1.35
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

注: PPHN (持续肺动脉高压); VAP (呼吸机相关性肺炎); BPD (支气管肺发育不良)。

表 4 两组转归及预后比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	肺出血时间 (h)	上机时间 (h)	住院时间 (d)	氧疗时间 (d)
首选组	12	16 ± 6	83 ± 30	28 ± 6	13 ± 5
解救组	14	21 ± 6	105 ± 45	36 ± 8	18 ± 7
t 值		3.169	3.25	2.228	2.262
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

由于新生儿肺发育不完善、肺毛细血管通透性差及凝血机制发育不完善等特点, 容易因围产期的一些高危因素导致肺出血, 病死率高。虽然传统 CMV 治疗能够降低病死率, 但在治疗过程

中会出现不同程度的并发症和肺损伤。高频通气 (HFV) 是一种潮气量小而通气频率极快的机械通气方式, 其中 HFOV 的优势在于: 潮气量小, 可以使用较 CMV 高的 MAP 以及能单独控制通气和氧合^[4]。动物实验表明在 HFOV 下气道远端的压力低于 CMV, 从而减少了呼吸机相关性肺损伤^[5-6]。最初在新生儿中使用 HFOV 是希望它能够降低新生儿呼吸衰竭的病死率及早产儿 BPD 的发生率, 虽然从目前有关 HFOV 及 CMV 的 RCT 研究结果, 不能推断出新生儿呼吸衰竭时选择 HFOV 比 CMV 有更明显的优势^[7], 但是研究报道有明确的 RCT 研究数据表明 CMV 使用无效时解救性使用 HFOV 有益^[8-12]。而近年来国内外均有研究显示新生儿肺出血时选用 HFOV 是一种安全有效的治疗

方式^[13-14]，但是国内尚无研究表明新生儿肺出血发生时首先选用 HFOV 和先使用 CMV 失败后再选用 HFOV 比较有无明显差异。

本研究显示首选组及解救组治疗后 1、6、12、24、48、72 h OI 值均明显下降，与治疗前比较差异有统计学意义，表明 HFOV 是治疗肺出血的有效方法。首选 HFOV 治疗 1 h 疗效就明显优于先用 CMV 再次选 HFOV 治疗 1 h，提示肺出血时尽早使用 HFOV 能有效改善肺通气及换气功能，而且首选组在治疗后各时间点 OI 值均较解救组低，进一步表明肺出血早期使用 HFOV 较先选用 CMV 效果欠佳继而再使用 HFOV 能更快改善肺氧合功能。这可能与 HFOV 采用主动呼气的工作方式，能迅速将滞留肺内的 CO₂ 排出体外，而且呼吸机产生的振荡气流可促进呼吸道纤毛的摆动并使呼吸道黏液层附着力降低，非常有利于气道内血性分泌物的排出，继而缩短出血时间有关^[15]。

另外，本研究中发现首选组 VAP 的发生率低于解救组，而且两组中颅内出血的发生率差异无统计学意义，首选 HFOV 也没有增加气胸、消化道出血的发生率，提示首选 HFOV 在肺出血时是一种安全的治疗模式。首选组 VAP 的发生率较低可能与 HFOV 降低了炎性因子的浸润和中性粒细胞的释放等有关^[16-18]。

同时，本研究显示，与解救组比较，首选组的肺出血时间、上机时间、住院时间及需要氧疗时间明显缩短、治愈率增加，说明了首选 HFOV 治疗肺出血的疗效高于解救性使用 HFOV。

[参 考 文 献]

- [1] Dufourq N, Thomson M, Adhikari M, et al. Massive pulmonary hemorrhage as a cause of death in the neonate: a retrospective review[J]. S Afr Med J, 2004, 94(4): 299-302.
- [2] Froese AB, Kinsella JP. High frequency oscillatory ventilation: lessons from the neonatal/pediatric experience[J]. Crit Care Med, 2005, 33(3 Suppl): S115-S121.
- [3] 邵肖梅, 叶鸿瑛, 丘小汕. 实用新生儿学第四版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 409.
- [4] Bunnell JB. High-frequency ventilation: general concepts[M]// Donn SM, Sinha SK, editors. Neonatal Respiratory Care. 2nd ed. Philadelphia: Mosby, Inc.; 2006: 222-230.
- [5] Boros SJ, Mammel MC, Coleman JM, et al. Comparison of high-frequency oscillatory ventilation and high-frequency jet ventilation in cats with normal lungs[J]. Pediatr Pulmonol, 1989, 7(1): 35-41.
- [6] Jackson JC, Truog WE, Standaert TA, et al. Effect of high-frequency ventilation on the development of alveolar edema in premature monkeys at risk for hyaline membrane disease[J]. Am Rev Respir Dis, 1991, 143(4 pt 1): 865-871.
- [7] Bhuta T, Clark RH, Henderson-Smart DJ. Rescue high frequency oscillatory ventilation vs. conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2001, 1: CD002974.
- [8] HIFO Study Group. Randomized study of high-frequency oscillatory ventilation in infants with severe respiratory distress syndrome[J]. J Pediatr, 1993, 122(4): 609-619.
- [9] Prashanth GP. Elective high-frequency oscillatory ventilation in neonates playing devils advocate[J]. Indian Pediatr, 2012, 49(11): 927.
- [10] Al Ethawi Y. Elective high-frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants[J]. J Clin Neonatol, 2012, 1(3): 121-123.
- [11] Prashanth GP, Malik GK, Singh SN. Elective high-frequency oscillatory ventilation in preterm neonates: a preliminary investigation in a developing country[J]. Pediatr Int Child Health, 2012, 32(2): 102-106.
- [12] Cools F, Askie LM, Offringa M, et al. Elective high-frequency oscillatory versus conventional ventilation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of individual patients' data[J]. Lancet, 2010, 375(9731): 2082-2091.
- [13] SOLL RF. The clinical impact of high frequency ventilation: review of the Cochrane meta analyses[J]. J Perinatol, 2006, 26(Suppl 1): S38-S42.
- [14] 陈丹, 黄西林, 李小萍, 等. 高频振荡通气治疗新生儿肺出血的临床研究[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(3): 212-215.
- [15] Kharfy TM. High frequency ventilation in the management of very-low-birth-weight infants with pulmonary hemorrhage[J]. Am Perinatol, 2004, 21(1): 19.
- [16] Luecke T, Herrmann P, Kraincuk P, et al. Computer tomography scan assessment of lung volume and recruitment during high frequency oscillatory ventilation[J]. Crit Care Med, 2005, 33(3 Suppl): S155-S162.
- [17] Muellenbach RM, Kredel M, Said HM. High-frequency oscillatory ventilation reduces lung inflammation: a large animal 24 h model of respiratory distress[J]. Intensive Care Med, 2007, 33(8): 1423-1433.
- [18] von der Hardt K, Kandler MA, Fink L, et al. High frequency oscillatory ventilation suppress inflammatory response in lung tissue and microdissected alveolar macrophages in surfactant depleted piglets[J]. Pediatr Res, 2004, 55(2): 339-346.

(本文编辑: 王庆红)