

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.04.011

论著·临床研究

高频振荡通气联合肺表面活性物质治疗 新生儿肺出血的疗效观察

林新祝¹ 赖基栋¹ 吕梅¹ 祝垚¹ 王恋¹ 陈超²

(1. 厦门市妇幼保健院新生儿科, 福建 厦门 361000; 2. 上海复旦大学儿科医院新生儿科, 上海 201102)

[摘要] **目的** 探讨高频振荡通气(HFOV)联合肺表面活性物质(PS)治疗新生儿肺出血(NPH)的临床疗效。**方法** 将2010年1月至2014年6月确诊为NPH的122例患儿,按胎龄分层后,随机分为HFOV+PS治疗组(简称试验组)和单纯HFOV治疗组(简称对照组),每组61例。两组患儿均在发生NPH后行HFOV,试验组在行HFOV后2~4h给予气管内注入PS,然后继续HFOV。观察两组患儿上机时及上机后6、12、24h的血气分析、OI值、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F)值的动态变化,比较两组患儿的肺出血时间、上机时间、并发症和治愈率。**结果** 试验组在上机后6、12、24h的 PaO_2 、 PaCO_2 、OI值、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F)值均要优于对照组($P<0.05$);试验组的肺出血停止时间及上机时间均短于对照组($P<0.01$),且并发症发生率低于对照组($P<0.05$);试验组治愈率(87%)与对照组(82%)相比差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** HFOV联合PS治疗NPH可以改善氧合,缩短NPH时间及上机时间,减少并发症的发生,但与单纯HFOV相比并不能降低病死率。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(4): 345-349]

[关键词] 肺出血;肺表面活性物质;高频振荡通气;新生儿

Clinical efficacy of high-frequency oscillatory ventilation combined with pulmonary surfactant in treatment of neonatal pulmonary hemorrhage

LIN Xin-Zhu, LAI Ji-Dong, LV Mei, ZHU Yao, WANG Lian, CHEN Chao. Department of Neonatology, Maternal and Child Health Care Hospital of Xiamen City, Xiamen, Fujian 361000, China (Chen C, Email: chen6010@163.com)

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) combined with pulmonary surfactant (PS) in the treatment of neonatal pulmonary hemorrhage (NPH). **Methods** A total of 122 neonates diagnosed with NPH between January 2010 and June 2014 were enrolled. After being stratified by gestational age, the neonates were randomly divided into treatment (HFOV+PS) and control (HFOV alone) groups ($n=61$ each). Both groups were treated with HFOV after the onset of NPH. After 2-4 hours of HFOV treatment, the treatment group received PS via intratracheal injections, followed by continuous use of HFOV. Dynamic changes in the blood gas, oxygenation index (OI), and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F) values of the neonates were determined before HFOV treatment and after 6, 12, and 24 hours of HFOV treatment. The time to hemostasis, duration of ventilation, incidence of complications, and cure rate were compared between groups. **Results** After 6, 12, and 24 hours of HFOV treatment, the treatment group had significantly improved PaO_2 , PaCO_2 , OI, and P/F values compared with the control group ($P<0.05$). The time to hemostasis and the duration of ventilation were significantly shorter in the treatment group than in the control group ($P<0.01$), and the incidence of complications was lower in the former than in the latter ($P<0.05$). There was no significant difference in the cure rate between the treatment (87%) and control (82%) groups ($P>0.05$). **Conclusions** HFOV combined with PS is an effective treatment to improve oxygenation, shorten the time to hemostasis and the duration of ventilation, and reduce the incidence of complications in neonates with NPH. However, the dual therapy is unable to reduce the mortality of neonates compared with HFOV monotherapy.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(4): 345-349]

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

[收稿日期] 2014-09-11; [接受日期] 2014-11-16

[作者简介] 林新祝,男,本科,主任医师。

[通信作者] 陈超,男,教授。

新生儿肺出血 (neonatal pulmonary hemorrhage, NPH) 指新生儿期肺大量出血, 至少累及2个肺叶。是新生儿期主要的危重疾病及死亡原因, 目前报道 NPH 的尸检率高达 40%~84%, 但发病率仅占活产婴儿的 0.1%~0.5%, 提示在危重新生儿中, 肺出血的普遍性和严重性超出临床的观察和预测, 必须引起临床的高度重视^[1]。机械通气是治疗 NPH 的重要手段, 常频机械通气 (conventional mechanical ventilation, CMV) 的应用在一定程度上降低了 NPH 的病死率, 但仍高达 50%~81%^[2]; 因此, 高频振荡通气 (high-frequency oscillatory ventilation, HFOV) 以其特有的优越性逐渐受到临床医师的重视, 并应用到 NPH 的治疗, 取得了一定的效果, 但病死率仍高达 26.7%^[3]。Neumayr 等^[4]报道, 成功应用外源性肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) 治愈 1 例 4 周龄肺出血婴儿, 提示外源性给予 PS 可用于 NPH 的治疗。因此, 为了探讨进一步降低 NPH 病死率的有效方法, 我科从 2010 年 1 月至 2014 年 6 月期间, 采用 HFOV 联合 PS 治疗 NPH, 并与同期单纯采用 HFOV 治疗 NPH 进行比较。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2010 年 1 月至 2014 年 6 月收入厦门市妇幼保健院 NICU 进行 HFOV 的 122 例 NPH 患儿为研究对象, 按胎龄分层后, 遵循随机数字表法分为 HFOV+PS 试验组 (简称试验组) 和单纯 HFOV 治疗组 (简称对照组), 每组 61 例。试验组中, 男 34 例, 女 27 例, 日龄 3.1 ± 1.1 岁, 出生体重 2906 ± 302 g; 对照组中, 男 36 例, 女 25 例, 日龄 3.4 ± 1.2 岁, 出生体重 3105 ± 311 g。病例均符合 2001 年中华医学会儿科学组制定的《新生儿肺出血诊断与治疗指南》标准^[5]。本研究获得本院人体试验委员会批准及家长的书面知情同意。

1.2 排除标准

排除标准包括: (1) 先天膈疝; (2) 复杂型先天性心脏病; (3) 先天大脑发育畸形; (4) 急性肾功能衰竭, 持续无尿或少尿 >24 h; (5) 10 min Apgar 评分 <3 分, 复苏后仍处于昏迷状态; (6) 先天多囊肾; (7) 染色体畸形;

(8) 入院不足 24 h 死亡或放弃治疗; (9) 入院日龄 >28 d。

1.3 治疗方法

两组患儿均给予 HFOV 机械通气, 试验组在 HFOV 之后 2~4 h 给予气管内注入 PS, 然后继续 HFOV。其他治疗如维持有效器官功能灌注、注射用血凝酶气管内注入、抗休克、镇静、适当补液及抗感染治疗等两组相同。

1.4 HFOV 应用方法

试验组 NPH 有 82% (50/61) 发生在 24 h 内, 仅 18% (11/61) 发生在 24 h 以后; 对照组 NPH 有 84% (51/61) 发生在 24 h 内, 仅 16% (10/61) 发生在 24 h 以后。在未发现 NPH 前, 呼吸机按照原发病的情况进行机械通气; 发现 NPH 后给予 HFOV 机械通气, 均用 STEPHANIE 呼吸机 (德国), 采用经口气管插管, 初调参数: 吸入氧浓度 (FiO_2) 0.6~0.8, 平均气道压 (MAP) 15~30 cm H₂O, 吸气时间 (T_i) 33%, 呼吸频率 (RR) 8~12 Hz, 振幅 3~6 级 (Pose 30~60 cm H₂O), 以能看到胸廓明显振动为度, 胸片显示右横膈在第 9~10 后肋水平; 若肺出血停止后, 根据血气逐渐调整呼吸机参数, 维持血气 pH 值在 7.40~7.50, PaO_2 在 60~80 mm Hg 之间, PaCO_2 在 35~55 mm Hg 之间, 当 $\text{FiO}_2 \leq 40\%$, $\text{MAP} \leq 8$ cm H₂O, 血气正常时, 气管内吸引未见血性痰, 临床症状改善, 可过渡到同步间歇指令通气 (SIMV), 撤机后给予经鼻塞持续正压通气 (CPAP), 再改为头罩给氧。

1.5 PS 应用方法

PS 应用指征: (1) 肺出血后行 HFOV 2~4 h; (2) 未吸引状态下气管内无血性液体涌出, 气管内吸引时血性液体较前减少; (3) 呼吸次数 ≥ 60 次/min; (4) $\text{FiO}_2 > 50\%$, $\text{MAP} > 12$ cm H₂O, 才能维持经皮氧饱和度 (TcSO_2) $> 85\%$; (5) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F) 值 < 300 ; (6) 原发病诊断为 RDS 患儿。PS (猪肺磷脂, 商品名: 固尔苏) 为凯西公司产品, 首次剂量为 200 mg/kg, 气管内注入, 6 h 后, 若 $\text{FiO}_2 > 50\%$, $\text{MAP} > 12$ cm H₂O, 才能维持 $\text{TcSO}_2 > 85\%$, 且吸痰仍为血性, 则重复应用第 2 剂或第 3 剂, 剂量为 100 mg/kg, 气管内注入前先气道内吸血性分泌物 1~2 次, 然后 PS 注入后气囊快速加压通气 1 min, 随后接上呼吸机, 继续行 HFOV。

1.6 肺出血停止时间的判断

在常规 q6 h 气管内吸引中, 连续两次的气管内吸引未发现血性或咖啡色液体, 即判断肺出血已停止, 肺出血停止时间以上一次气管内吸引时间为准。若一次气管内吸引无血性或咖啡色液体, 但下一次气管内吸引又发现血性或咖啡色液体, 则不能认定肺出血停止。

1.7 观察指标

监测两组患儿上机时及上机后 6、12、24 h 的血气分析, 计算 P/F 值、OI 值 ($\text{FiO}_2 \times \text{MAP} \times 100 / \text{PaO}_2$), 比较两组患儿的上机时间、肺出血停止时间、并发症、治愈率及病死率。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计分析, 计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料用百分率 (%) 表示, 两组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床资料

两组患儿在性别及入院时的胎龄、日龄、出生体重、Apgar 评分、羊水情况、分娩方式、肺出血时间及原发疾病等方面比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

2.2 两组患儿上机前后血气分析

两组患儿在上机时 (0 h) 的 PaO_2 、 PaCO_2 、OI 值及 P/F 值比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 但在上机后 6、12、24 h 时试验组的 PaO_2 、 PaCO_2 、OI 值及 P/F 值均要优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 试验组气管内注入 PS 的情况

试验组 61 例患儿中, 给予气管内注入 PS 1 剂 50 例 (82%), 注入 2 剂 7 例 (11%), 注入 3 剂 4 例 (7%), 注入 2~3 剂的均为 RDS 患儿; PS 气管内注入时间平均为上机后 3.2 ± 0.4 h。

表 1 两组患儿临床资料比较

组别	例数	男/女 (例)	日龄 ($\bar{x} \pm s$, d)	胎龄 [例 (%)]				出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	Apgar 1min 评分 [例 (%)]			羊水情况 [例 (%)]		分娩方式 [例 (%)]	
				28~32 ^周	33~36 ^周	37~42	>42		0~3	4~7	≥ 8	清	III°	顺产	剖宫产
对照组	61	34/27	3.1 ± 1.1	6(10)	6(10)	47(77)	2(3)	2906 ± 302	6(10)	18(30)	37(61)	41(67)	20(33)	29(48)	32(52)
试验组	61	36/25	3.4 ± 1.2	7(11)	5(8)	46(75)	3(5)	3105 ± 311	5(8)	17(28)	39(64)	39(64)	22(36)	30(49)	31(51)
$t(\chi^2)$ 值		(0.134)	1.440	(0.480)				1.910	(0.192)			(0.128)		(0.119)	
P 值		0.751	0.284	0.751				0.148	0.891			0.725		0.735	

续表 1

组别	例数	肺出血时间 [例 (%)]			原发疾病 [例 (%)]					
		≤ 1 d	2~6 d	≥ 7 d	RDS	MAS	肺炎	TTN	败血症	HIE
对照组	61	50(82)	7(11)	4(7)	18(30)	16(26)	11(18)	8(13)	5(8)	3(5)
试验组	61	51(84)	6(10)	4(7)	19(31)	17(28)	9(15)	7(11)	5(8)	4(7)
$t(\chi^2)$ 值		(0.271)				(0.651)				
P 值		0.984				0.967				

注: RDS: 呼吸窘迫综合征; MAS: 胎粪吸入综合征; TTN: 湿肺; HIE: 缺氧缺血性脑病。

2.4 两组患儿肺出血停止时间比较

试验组平均肺出血停止时间为 28 ± 6 h; 明显短于对照组 (37 ± 7 h), 差异有统计学意义 ($t=7.43$, $P < 0.01$)。

2.5 两组患儿的上机时间比较

试验组平均上机时间为 76 ± 9 h; 明显短于对照组 (84 ± 9 h), 差异有统计学意义 ($t=4.82$, $P < 0.01$)。

表2 两组患儿上机前后血气分析指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PaO ₂				PaCO ₂			
		0 h	6 h	12 h	24 h	0 h	6 h	12 h	24 h
对照组	61	50 ± 5	55 ± 6	72 ± 7	83 ± 9	58 ± 6	49 ± 5	42 ± 4	38 ± 4
试验组	61	49 ± 5	58 ± 6	84 ± 9	90 ± 10	56 ± 6	42 ± 4	37 ± 4	35 ± 3
<i>t</i> 值		1.17	2.10	8.42	4.20	1.75	8.49	5.73	5.01
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01

续表2

组别	例数	OI 值				P/F 值			
		0 h	6 h	12 h	24 h	0 h	6 h	12 h	24 h
对照组	61	14.5 ± 2.6	9.8 ± 1.9	7.0 ± 1.8	6.5 ± 1.2	162 ± 10	189 ± 12	255 ± 18	310 ± 26
试验组	61	15.2 ± 3.1	8.7 ± 1.5	6.1 ± 1.2	5.3 ± 1.1	159 ± 10	201 ± 16	280 ± 20	323 ± 27
<i>t</i> 值		1.35	3.55	3.25	5.76	1.94	4.45	7.23	2.60
<i>P</i> 值		>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01	<0.05

2.6 两组患儿的并发症比较

试验组出现并发症4例(7%),其中气漏综合征1例,呼吸机相关肺炎(VAP)2例,早产儿脑室内出血(IVH)2例;对照组出现并发症12例(20%),其中气漏综合征3例,VAP4例,支气管肺发育不良(BPD)3例,IVH2例;两组并发症发生率相比,差异有统计学意义($\chi^2=4.60$, $P<0.05$)。

2.7 两组患儿治愈率的比较

试验组治疗过程中死亡3例,放弃治疗后死亡5例,治愈率为87%(53/61);对照组治疗过程中死亡5例,放弃治疗后死亡6例,治愈率为82%(50/61);两组治愈率相比,差异无统计学意义($\chi^2=0.56$, $P>0.05$)。

3 讨论

NPH是新生儿期的急危重症,一般发生在疾病的晚期,由于缺乏特异的诊断方法,早期诊断比较困难,漏诊和误诊率都很高,陈克正等^[6]报道788例经尸检证实NPH,生前临床诊断NPH的仅26.8%,此外,5%临床诊断NPH的实为消化道出血,而7%的NPH被误诊为消化道出血。NPH的病死率较高,机械通气是治疗NPH的重要手段。用CMV治疗NPH时,往往需要较高的吸气峰压和呼气末压来达到止血的目的,容易出现局部肺泡的过度扩张或部分肺泡出现膨胀不良,且在高压力的情况下,肺泡的反复张开、闭合,可在局

部形成高剪切力,从而出现气压伤和容量伤,造成肺泡的继发性肺损伤,不利于NPH的愈合。

文献报道^[7],NPH有两个高峰时间,即生后24h内,与围产因素有关;还有生后1周,与感染因素有关。但本研究发现两组患儿NPH的时间大部分发生在24h内。提示NPH的发生大部分与围产因素和原发病有关。本组病例发现NPH时间较早,与我科早期发现NPH的方法有关:认为若有围产期不良因素,如重度窒息、羊水Ⅲ°、宫内窘迫、生后低体温、严重酸中毒等,出现不能用原发病解释的临床表现,如呼吸窘迫、呻吟、肤色苍白、血压不稳、TeSO₂不能维持正常、口腔吸引有血性泡沫等情况时,应立即给予气管插管,若气管内吸引有血性液体1mL以上,即可诊断NPH,给以早期机械通气治疗。

HFOV由于其特有的优越性,越来越多的应用于NPH的治疗,文献报道与CMV相比,HFOV组用氧时间、住院时间、氧疗时间明显缩短,治愈率提高,且未增加不良反应的发生率,认为HFOV治疗NPH的疗效优于CMV。这主要是因为HFOV用较高恒定的MAP防止肺泡萎陷,使肺泡呈均一的扩张状态,从而产生持续的压迫止血作用且有利于肺泡的气体交换,并且每一次呼吸周期的气体容量和压力变化很小,避免造成肺泡的反复张开、闭合,避免了继发性的肺损伤。有研究表明HFOV治疗NPH的治愈率达73.3%,明显高于CMV的46.9%^[3]。

NPH的发病机制与氧自由基损伤有关^[8],认

为氧自由基可损害肺血管内皮细胞及其间隙连接,损伤肺泡Ⅱ型上皮细胞使PS减少,使血管内皮细胞结构和功能受损,甚至膜破裂,从而血液外渗而致肺出血。文献报道^[9],从NPH患儿的气道吸出物分析PS的生化成分和表面活性,结果发现,肺出血时PS总磷脂和主要成分卵磷脂(PC)、磷脂酰甘油(PG)明显减少,提出补充外源性PS制剂治疗肺出血,可能有一定的疗效。也有文献报道,NPH患儿的支气管肺泡灌洗液中SP-A水平明显下降,与NPH疾病的严重程度呈负相关。这些研究为PS应用于NPH的治疗提供了理论依据。Aziz等^[10]的回顾性调查发现既往的病例报道及前瞻性非对照性研究证实外源性PS治疗NPH有效。因此,气管内注入外源性PS治疗NPH的机制可能是:(1)改善患儿肺顺应性,降低气道阻力,避免机械通气较长造成的肺泡和小气道损伤;(2)补充因肺出血造成的内源性PS消耗,改善氧合;(3)降低肺泡表面张力,防止肺泡萎陷,改善V/Q比值;(4)减少肺泡内皮细胞的进一步损害,预防肺出血的复发。

Yen等^[11]研究报道,严重肺出血发生后应用PS的平均时间为1.2h,在PS组,出血后2~4h期间的肺泡-动脉氧压差(AaDO₂)及OI值均明显改善,表明应用PS治疗严重肺出血是有效的。这进一步证实了PS可应用于治疗NPH。本研究在肺出血2~4h后气管内注入PS,平均3.2±0.4h,目的是通过呼吸机治疗后使肺出血有所停止,病情稳定后再使用PS^[12],防止肺出血急性期PS注入后很快被破坏,且PS不容易注入气管内的缺点,最大限度的发挥PS的作用。

国内潘荣华等^[13]通过(SIMV+PS vs SIMV)随机对照研究,观察外源性PS在足月儿NPH中的治疗作用,结果表明,SIMV+PS组可明显缩短机械通气时间、肺出血时间、改善氧合,且病死率低于对照组(10% vs 15%),但差异无统计学意义,提示在肺出血中应用PS是安全的。

本研究应用HFOV+PS(试验组)治疗NPH,结果表明,试验组与单纯HFOV(对照组)相比,可以明显改善NPH氧合和通气功能,两组患儿在上机时(0h)的PaO₂、PaCO₂、OI值、P/F值比较差异无统计学意义,但6、12、24h后试验组的PaO₂、PaCO₂、OI值、P/F值均要优于对照组,说明NPH在HFOV治疗时,选择适当的时机(上机

后3h左右)气管内注入PS可明显改善氧合状况,改善病情。且试验组的NPH停止时间和上机时间要短于对照组,并发症发生率要少于对照组,且由于试验组减少上机时间,氧合改善快,可尽快下调FiO₂和MAP,故可减少VAP、IVH、BPD和气漏综合征等并发症的发生。但两组的治愈率差异无统计学意义,提示应用HFOV+PS治疗虽可以短期改善氧合,缩短肺出血时间及上机时间,减少并发症,但并不能减少病死率,这与Meena等^[14]报道一致。这可能与本研究样本数较少有关,同时也与NPH的原发疾病较复杂有关,将有待于大样本、前瞻性、多中心的随机对照研究进一步证实。

[参 考 文 献]

- [1] 史源,李华强.新生儿肺止血的格床问题[J].实用儿科临床杂志,2005,20(10):1055-1056.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Neumayr TM, Watson AM, Wylam ME. Surfactant treatment of an infant with acute idiopathic pulmonary hemorrhage[J]. Pediatr Crit Care Med, 2008, 9(1): e4-e6.
- [5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组.新生儿肺出血的诊断与治疗[J].中华儿科杂志,2001,39(4):248.
- [6] 陈克正,张喆.新生儿肺出血的病因分析[J].中国新生儿科杂志,2008,23(1):3-7.
- [7] 陈超.肺出血[M]//邵肖梅,叶鸿瑁,邱小汕.实用新生儿学.第4版.北京:人民卫生出版社,2011:408-411.
- [8] 陈克正,王卫,吕回.新生鼠出血肺组织病理与氧自由基关系[J].小儿急救医学,2002,9(4):207-208.
- [9] 蔡栩栩,毛健,辛颖,等.新生儿肺出血支气管肺泡灌洗液SP-A及TNF-α的变化及其相关性研究[J].中国当代儿科杂志,2005,7(3):198-201.
- [10] Aziz A, Ohlsson A. Surfactant for pulmonary haemorrhage in neonates[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 7: CD005254.
- [11] Yen TA, Wang CC, Hsieh WS, et al. Short-term outcome of pulmonary hemorrhage in very-low-birth-weight preterm infants[J]. Pediatr Neonatol, 2013, 54(5): 330-334.
- [12] Rennie JM 著,刘锦纷译.罗伯顿新生儿学[M].第4版.北京:北京大学医学出版社,2009:561-564.
- [13] 潘荣华,张士发,邵海服,等.肺表面活性物质治疗足月新生儿肺出血的临床研究[J].药物治疗学,2014,19(4):454-458.
- [14] Meena N, Meena K, Jonathan B, et al. The use of extracorporeal membrane oxygenation, high-frequency oscillatory ventilation, and surfactant for the management of intraoperative acute pulmonary hemorrhage in tetralogy of Fallot[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2011, 25(2): 313-315.

(本文编辑:万静)