

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.08.017

论著 · 临床研究

两种辅助通气方式治疗极低出生体重儿 呼吸窘迫综合征临床疗效分析

陈佳 高薇薇 许芳 杜岚岚 张涛 林兴 李伟涛

(广东省妇幼保健院新生儿科, 广东 广州 511400)

[摘要] **目的** 比较加温湿化经鼻导管高流量通气(HHHFNC)和鼻塞式持续气道正压通气(NCPAP)应用于极低出生体重儿呼吸窘迫综合征的临床疗效。**方法** 选择呼吸窘迫综合征(RDS)的极低出生体重患儿66例,接受猪肺表面活性物质及相关常规治疗后随机分为HHHFNC组和NCPAP组,观察两组患儿临床症状改善情况及其各种并发症的发生率。**结果** 与NCPAP组相比,HHHFNC组患儿开奶时间及达到全肠道喂养时间明显提前,氧暴露时间和有创通气时间降低,7d内重新插管、鼻部损伤、气漏、腹胀的发生率降低。**结论** 与NCPAP组相比,HHHFNC有相关损伤更小、耐受性更好的特点,是可以首选的一种治疗极低出生体重儿RDS的无创通气模式。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(8): 847-851]

[关键词] 呼吸窘迫综合征; 加温湿化经鼻导管高流量通气; 鼻塞式持续气道正压通气; 极低出生体重儿

Comparison of clinical efficacy of heated humidified high flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure in treatment of respiratory distress syndrome in very low birth weight infants

CHEN Jia, GAO Wei-Wei, XU Fang, DU Lan-Lan, ZHANG Tao, LING Xing, LI Wei-Tao. Department of Neonatology, Guangdong Provincial Women and Children's Hospital, Guangzhou 511400, China (Gao W-W, Email: mgbbbear@qq.com)

Abstract: Objective To compare the differences of clinical efficacy between heated humidified high-flow nasal cannula (HHHFNC) ventilation and nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in the treatment of respiratory distress syndrome (RDS) in very low birth weight (VLBW) infants. **Methods** A total of 66 VLBW infants who were admitted to the neonatal intensive care unit were diagnosed with RDS, and they were randomly assigned to HHHFNC group and NCPAP group after receiving treatment with porcine pulmonary surfactant and conventional treatment. The changes in clinical symptoms and the incidence of complications were observed in the two groups. **Results** The HHHFNC group had significantly earlier first milk feeding and full enteral feeding, significantly shorter oxygen exposure time and invasive ventilation time, and significantly lower incidences of second intubation within 7 days, nasal injury, air leak, and abdominal distention, as compared with the NCPAP group. **Conclusions** Compared with NCPAP, HHHFNC causes slighter injury and has better tolerability, and it can be considered as the first choice of noninvasive ventilation in the treatment of RDS in VLBW infants.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(8): 847-851]

Key words: Respiratory distress syndrome; Heated humidified high-flow nasal cannula; Continuous positive airway pressure; Very low birth weight infant

新生儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)是导致新生儿呼吸功能不全的主要原因,是导致早产儿死亡的主要疾病之一^[1]。有

创呼吸支持能够迅速改善缺氧状态,解决肺泡萎陷症状,是治疗RDS的有效措施,但其造成的喉头水肿、呼吸机相关性肺炎和支气管肺发育不良

[收稿日期] 2014-12-29; [接受日期] 2015-02-26

[基金项目] 广东省医学科研项目(A2011076)。

[作者简介] 陈佳,女,博士,医师。

[通信作者] 高薇薇,女,主任医师。

(bronchopulmonary dysplasia, BPD) 等并发症对患儿相关损伤较大^[2]。鼻塞式持续气道正压通气(nasal continuous positive airway pressure, NCPAP) 已被广泛应用于治疗早产儿 RDS 的临床实践^[3-4], 但随着 NCPAP 的推广应用, 发现其造成的鼻部损伤、腹胀及气漏等并发症也可直接影响疗效^[5]。加温湿化经鼻导管高流量通气(heated humidified high flow nasal cannula, HHHFNC) 是近年来国际上应用较为广泛的另一种无创呼吸支持模式^[6-8], 但有关两种无创通气作为首选呼吸支持模式治疗极低出生体重儿 RDS 的效果评价国内外均少有报道, 本研究通过对 HHHFNC 和 NCPAP 治疗极低出生体重儿 RDS 临床疗效的比较, 探讨临床上 HHHFNC 治疗 RDS 的效果及技术安全性, 寻求一种更加理想的治疗 RDS 的无创呼吸支持模式。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2013 年 10 月至 2014 年 10 月我院收治

的 RDS 极低出生体重儿纳入本前瞻性随机对照研究。

入选标准: (1) 在我院出生; (2) 胎龄 <37 周且体重 <1500 g; (3) 生后 2~6 h 出现呼吸困难, 进行性加重, 并出现低氧血症, 胸部 X 线证实为 II ~ III 级 RDS, 符合 RDS 的诊断标准^[9]; (4) 同意接受肺表面活性物质替代治疗。

排除标准: (1) 先天性呼吸道畸形、唇裂、腭裂、Pierre-Robin 综合征、先天性膈疝、先天性肺发育不良、气管食管瘘、脐膨出、腹裂等及其他危及生命的先天畸形; (2) 患胎粪吸入综合征、胆红素脑病、肺出血等; (3) 未能完成治疗自动出院者。

本研究获得我院医学伦理委员会批准及家长书面知情同意。

最终有 66 例极低出生体重儿纳入本研究, 其中 HHHFNC 组 34 例, NCPAP 组 32 例。两组患儿出生胎龄、性别等一般情况比较差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患儿一般资料的比较

组别	例数	胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	男婴 [n(%)]	多胎 [n(%)]	窒息 [n(%)]	小于胎龄儿 [n(%)]	产前使用激素 [n(%)]
NCPAP	32	32 ± 4	21(66)	5(16)	13(41)	11(34)	26(81)
HHHFNC	34	32 ± 5	21 (62)	6(18)	14(42)	12(35)	27(80)
$\chi^2(t)$ 值		(0.048)	0.106	0.049	0.002	0.01	0.035
P 值		0.966	0.745	0.826	0.964	0.93	0.851

1.2 治疗方案

入选患儿生后 4~6 h 内均气管内注入猪肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS) 200 mg/kg 后随机分组, 分别给予相应的呼吸支持。

HHHFNC 组应用美国 BIRD 公司生产的鸟牌空氧混合器连接新西兰费雪派克(Fisher & Paykel) 医疗公司生产的 OptiflowTM 鼻导管吸氧系统。初设参数: 吸入氧浓度(FiO_2) 30%~40%, 流量(Flow) 2~8 L/min, 加温湿化吸入气体温度 37℃。

NCPAP 组应用英国 EME 公司所生产 Infant Flow System 及美国 Fisher & Paykel 公司生产的 Bubble CPAP。初调参数: Flow 4~8 L/min, PEEP 5~7 cm H₂O, FiO_2 40%。根据患儿临床症状改善

情况和血气结果调整呼吸机参数, 以维持 PaO_2 60~80 mm Hg, $PaCO_2$ 40~50 mm Hg, 经皮氧饱和度(SpO_2) 88%~92%。

两组患儿若发生无创辅助通气失败, 立即改用气管插管, 接同步间歇指令通气(synchronized intermittent mandatory ventilation, SIMV) 辅助通气。出生后 3 d 内无创辅助通气失败的患儿立即予气管插管的给予第 2 次 PS (100 mg/kg)。

1.3 无创辅助通气失败指征

(1) PEEP>8 cm H₂O 或者 FiO_2 >60% 仍不能维持 $SpO_2 \geq 88\%$; (2) 严重呼吸暂停: 24 h 内发作 >6 次, 或 >2 次经复苏囊正压通气; (3) 面色苍白, 末梢紫绀, 四肢湿冷, 毛细血管再充盈时间延长, 无法维持与胎龄相符的正常血压或休

克；(4)难以纠正的严重的代谢性酸中毒或呼吸性酸中毒；(5)腹壁紧张、明显腹胀(24 h 腹围增加大于1.5 cm 并伴有肠型)并伴有以下任一条：①反应差、伴血糖波动；②消化道出血；③代谢性酸中毒($BE < -10 \text{ mmol/L}$)；④体温不稳定；⑤呼吸暂停和心动过缓的发生明显增加(超过3次/日)。

1.4 撤除无创呼吸支持的标准

患儿胸部X光片及临床表现好转； SpO_2 及血气分析正常。HHHFNC组呼吸机参数降低： $Flow < 2 \text{ L/min}$ ， $FiO_2 < 25\%$ ；NCPAP组呼吸机参数降低： $PEEP < 4 \text{ cm H}_2O$ ， $FiO_2 < 25\%$ 。

1.5 观察指标

主要观察指标：腹胀发生率、开奶时间、达到全肠道喂养时间、总辅助通气时间、无创辅助通气时间、有创辅助通气的时间、总用氧时间、治疗后3 d内重新插管率、7 d内重新插管率、第二次PS使用率等。

并发症及转归：(1)鼻部损伤：包括鼻部外伤、鼻中隔损伤、前庭狭窄、鼻黏膜溃疡、鼻黏膜红肿等；(2)气漏：包括间质性肺气肿、纵隔积气、气胸、心包积气、气腹和皮下气肿等；(3)颅内出血；(4)脑白质软化(PVL)^[10]；(5)坏死性

小肠结肠炎(NEC)；(6)早产儿视网膜病(ROP)；(7)动脉导管未闭(PDA)；(8)支气管肺发育不良BPD^[11]；(9)全肠道喂养时间：奶量达到每日130~150 mL/kg的时间^[12]。

1.6 统计学分析

采用SPSS 18.0统计软件进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位间距) $[M(P_{25} \sim P_{75})]$ 表示，组间比较采用 t 检验或Mann-Whitney U 检验；计数资料用率(%)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 主要观察指标的比较

与NCPAP组相比，HHHFNC组腹胀发生率明显降低，开奶时间及达到全肠道喂养时间明显提前，总用氧时间和有创辅助通气的时间明显减少，7 d内的重新插管率明显降低，差异有统计学意义($P < 0.05$)；两组总辅助通气时间、无创辅助通气时间、3 d内重新插管率、第2次PS使用率的差异无统计学意义，见表2。

表2 两组患儿主要观察指标的比较

组别	例数	腹胀 [$n(\%)$]	开奶时间 [$M(P_{25} \sim P_{75}), h$]	达到全肠道喂养时间 [$M(P_{25} \sim P_{75}), d$]	总辅助通气时间 [$M(P_{25} \sim P_{75}), d$]	有创辅助通气时间 [$M(P_{25} \sim P_{75}), d$]
NCPAP	32	9(28)	35.5(18.8~81.1)	19.5(14.0~23.4)	13.5(8.5~22.0)	7.0(4.0~8.5)
HHHFNC	34	2(6)	30.5(12.8~52.9)	16.5(12.8~21.1)	13.0(8.0~20.5)	4.5(3.0~7.0)
$\chi^2(U)$ 值		4.128	(2.22)	(2.019)	(1.275)	(2.293)
P 值		0.042	0.026	0.043	0.202	0.022

续表2

组别	例数	无创辅助通气时间 [$M(P_{25} \sim P_{75}), d$]	总用氧时间 [$M(P_{25} \sim P_{75}), d$]	3 d内重新插管率 [$n(\%)$]	7 d内重新插管率 [$n(\%)$]	第2次PS使用率 [$n(\%)$]
NCPAP	32	6.5(5.0~16.5)	15.0(7.9~32.3)	7(22)	16(50)	6(19)
HHHFNC	34	8.0(4.0~16.5)	14.0(5.3~31.1)	8(24)	10(29)	6(18)
$\chi^2(U)$ 值		(0.902)	(2.069)	0.026	4.506	0.013
P 值		0.367	0.039	0.873	0.034	0.908

2.2 并发症及转归的比较

HHHFNC组气漏、鼻部损伤的发生率明显低于NCPAP组，差异有统计学意义($P < 0.05$)；两

组颅内出血、PVL、PDA、ROP、BPD、NEC的发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$) (表3)。

表 3 两组患儿临床并发症的比较 [n (%)]

组别	例数	气漏	颅内出血	PVL	PDA	ROP	BPD	NEC	鼻部损伤
NCPAP	32	8(25)	8(25)	9(28)	12(38)	12(38)	12(38)	5(16)	15(47)
HHHFNC	34	2(6)	9(26)	10(29)	11(32)	12(35)	13(38)	3(9)	3(9)
χ^2 值		4.687	0.019	0.013	0.192	0.035	0.004	0.716	12.034
P 值		0.035	0.891	0.908	0.661	0.852	0.951	0.397	0.001

注: PVL: 脑白质软化; PDA: 动脉导管未闭; ROP: 早产儿视网膜病变; BPD: 支气管肺发育不良; NEC: 坏死性小肠结肠炎。

3 讨论

国内外研究均证实 INSURE 策略^[13-15]可以很快改善患儿氧合状态,是治疗早产儿 RDS 的有效手段,而 NCPAP 是最早应用于治疗 RDS 呼吸支持的无创通气模式,但由于 NCPAP 头面部繁琐厚重的装束所产生的压力可使局部组织坏死,容易导致患儿的鼻翼受压、鼻周皮肤受损,鼻孔明显扩张、变形,造成鼻黏膜水肿、淤血等损伤;鼻塞会刺激鼻孔使鼻腔内分泌物增多,增加鼻部和全身性感染的风险。在 Jatana 等^[16]的研究中,13.2% 的患儿接受 NCPAP 支持治疗后仅 10 d 即出现了一系列的鼻腔并发症,包括前庭狭窄、鼻黏膜溃疡、鼻部外伤等。

HHHFNC 近年来逐渐成为新生儿无创呼吸支持的另一模式^[17],该模式无需头部包裹,直接将适宜双侧鼻孔的鼻导管放入鼻腔,不存在外力的压迫,有效避免头部变形和鼻损伤,已在许多新生儿重症监护病房广泛使用。Saslow 等^[18]研究发现,在 HHHFNC 流量达到 5 L/min 时,对于早产儿呼吸功和肺顺应性的改善与 NCPAP 6 cm H₂O 相当。HHHFNC 较 NCPAP 装置轻便,但呼吸产生的压力接近于 NCPAP 产生的压力^[19-20],国外临床研究也表明,HHHFNC 能与 NCPAP 产生同样的治疗效果,具有更好的耐受性;并且在没有增加病死率和 BPD 等疾病发生率的情况下,缩短了呼吸机使用天数^[21]。极低出生体重儿早期使用 NCPAP 呼吸支持时,舒适度和鼻部损伤是两个一直存在的问题。本研究证实 HHHFNC 组患儿鼻部损伤的发生率明显低于 NCPAP 组,表明 HHHFNC 可有效避免极低出生体重儿鼻部损伤。Osman 等^[22]对使用 HHHFNC 和 NCPAP 的患儿行疼痛评分,发现 HHHFNC 组患儿疼痛明显较少,耐受性明显提升。

HHHFNC 组患儿相对 NCPAP 组鼻部损伤和

气漏发生率显著减少,还与 HHHFNC 装置的加温湿化率相对较高有关。Campbell 等^[23]研究发现出生体重 <1 250 g 的新生儿吸入未经湿化、加温处理的气体的通气支持可导致气漏发生率的增加、肺表面活性物质的活性降低以及引发更严重的慢性肺部病变。

腹胀、NEC 同样是 NCPAP 应用于治疗早产儿 RDS 中的突出问题,也是造成早产儿 3 d 后无创辅助通气失败,需要重新插管的重要因素。本研究证实,HHHFNC 组发生腹胀发生率明显低于 NCPAP 组,而且开奶及达到全肠道喂养时间也明显短于 NCPAP 组。对于极低出生体重儿来说,尽早开奶及达到全肠道喂养至关重要,可降低胆汁淤积等并发症的发生率。因此 HHHFNC 较 NCPAP 更有利于患儿体重的增长、有助于肠内营养以及蛋白/能量比值的均衡,从而满足患儿生长发育的需求,有利于极低出生体重儿的远期生存质量。本研究结果还显示,患儿应用 HHHFNC 进行呼吸支持与 NCPAP 相比总用氧时间及有创辅助通气时间明显缩短,这与 Woodhead 等^[24]研究结果相一致。

综上所述,HHHFNC 较 NCPAP 可明显降低患儿鼻损伤、腹胀的发生率,缩短用氧时间,提早开奶时间,尽早达到全肠道喂养,减少有创呼吸支持的使用,并且未增加 BPD、ROP、PVL、颅内出血、PDA 的发生率,未延长无创辅助通气时间,且使患儿更加舒适、容易耐受,装置易于操作,可作为早产极低出生体重儿无创通气模式中一种较好的选择。

[参 考 文 献]

- [1] Jobe AH. What is RDS in 2012?[J]. Early Hum De, 2012, 88 Suppl 2: S42-S44.
- [2] Kamath BD, Macguire ER, McClure EM, et al. Neonatal mortality from respiratory distress syndrome: lessons for low-resource countries[J]. Pediatrics, 2011, 127(6): 1139-1146.
- [3] Verder H, Bohlin K, Kamper J, et al. Nasal CPAP and surfactant

- for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Acta Paediatr*, 2009, 98(9): 1400-1408.
- [4] 陈信, 潘家华. 无创通气在早产儿呼吸窘迫综合征中的应用进展[J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(11): 1177-1182.
- [5] Walsh BK, Brooks TM, Grenier BM. Oxygen therapy in the neonatal care environment[J]. *Respir Care*, 2009, 54(9): 1193-1202.
- [6] Manley BJ, Owen L, Doyle LW, et al. High flow nasal cannulae and nasal continuous positive airway pressure use in non-tertiary special care nurseries in Australia and New Zealand[J]. *J Paediatr Child Health*, 2012, 48(1): 16-21.
- [7] Nath P, Ponnusamy V, Willis K, et al. Current practices of high and low flow oxygen therapy and humidification in UK neonatal units[J]. *Pediatr Int*, 2010, 52(6): 893-894.
- [8] Holleman-Duray D, Kaupie D, Weiss MG. Heated humidified high-flow nasal cannula: use and a neonatal early extubation protocol[J]. *J Perinatol*, 2007, 27(12): 776-781.
- [9] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 395-398.
- [10] 周丛乐, 姜毅, 汤泽中, 等. 早产儿脑白质损伤的发生、预后与病因探讨[J]. *中华围产医学杂志*, 2003, 6(6): 325-328.
- [11] Ramani M, Ambalavanan N. Feeding practices and necrotizing enterocolitis[J]. *Clin Perinatol*, 2013, 40(1): 1-10.
- [12] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(7): 1723-1729.
- [13] Dani C, Corsini I, Bertini G, et al. The INSURE method in preterm infants of less than 30 weeks' gestation[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010, 23(9): 1024-1029.
- [14] 徐小静, 虞人杰, 王俊怡. INSURE 技术在超低出生体重儿呼吸支持中的应用价值 83 例临床分析[J]. *中华围产医学杂志*, 2013, 16(1): 30-34.
- [15] 黄西林, 陈丹, 李小萍, 等. INSURE 策略治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(1): 9-13.
- [16] Jatana KR, Oplatek A, Stein M, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure and cannula use in the neonatal intensive care unit setting[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 136(3): 287-291.
- [17] Hough JL, Shearman AD, Jardine LA, et al. Humidified high flow nasal cannulae: current practice in Australasian nurseries, a survey[J]. *J Paediatr Child Health*, 2012, 48(2): 106-113.
- [18] Saslow JG, Aghai ZH, Nakhla TA, et al. Work of breathing using high-flow nasal cannula in preterm infants[J]. *J Perinatol*, 2006, 26(8): 476-480.
- [19] Al-Alaiyan S, Dawoud M, Al-Hazzani F. Positive distending pressure produced by heated, humidified high flow nasal cannula as compared to nasal continuous positive airway pressure in premature infants[J]. *J Neonatal Perinatal Med*, 2014, 7(2): 119-124.
- [20] Lavizzari A, Veneroni C, Colnaghi M, et al. Respiratory mechanics during NCPAP and HHHFNC at equal distending pressures[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2014, 99(4): F315-F320.
- [21] Shoemaker MT, Pierce MR, Yoder BA, et al. High flow nasal cannula versus nasal CPAP for neonatal respiratory disease: a retrospective study[J]. *J Perinatol*, 2007, 27(2): 85-91.
- [22] Osman M, Elsharkawy A, Abdel-Hady H. Assessment of pain during application of nasal-continuous positive airway pressure and heated, humidified high-flow nasal cannulae in preterm infants[J]. *J Perinatol*, 2015, 35(4): 263-267.
- [23] Campbell DM, Shah PS, Shah V, et al. Nasal continuous positive airway pressure from high flow cannula versus Infant flow for preterm infants[J]. *J Perinatol*, 2006, 26(9): 546-549.
- [24] Woodhead DD, Lambert DK, Clark JM, et al. Comparing two methods of delivering high-flow gas therapy by nasal cannula following endotracheal extubation: a prospective, randomized, masked, crossover trial[J]. *J Perinatol*, 2006, 26(8): 481-485.

(本文编辑: 王庆红)