

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.11.004

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 重型胎粪吸入综合征并发肺出血的临床研究

黄静 林新祝 郑直

(厦门市妇幼保健院新生儿科, 福建 厦门 361000)

[摘要] **目的** 探讨高频振荡通气(HFOV)联合肺表面活性物质(PS)治疗新生儿重型胎粪吸入综合征(MAS)并发肺出血(NPH)的有效性及安全性。**方法** 选取重型MAS并发NPH患儿48例,回顾性分析HFOV+PS(试验组, $n=25$)和单纯HFOV(对照组, $n=23$)治疗的临床疗效,比较两组患儿的血气分析、氧合指数(OI)、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F)值、肺出血时间、呼吸机治疗时间、住院时间、并发症及转归变化。**结果** 试验组治疗后6、12、24、48 h的 PaO_2 、OI值及P/F值均要优于对照组($P<0.05$);试验组的呼吸机治疗时间、NPH时间较对照组明显缩短($P<0.05$);试验组住院时间、并发症和治愈率与对照组相比差异无统计学意义。**结论** HFOV联合PS能更好地改善患儿氧合功能,缩短NPH时间和呼吸机治疗时间,未增加不良反应的发生率,是安全、有效的治疗方法。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(11): 1075-1079]

[关键词] 高频振荡通气;肺表面活性物质;胎粪吸入综合征;肺出血;新生儿

Clinical effect of high-frequency oscillatory ventilation combined with pulmonary surfactant in treatment of neonatal severe meconium aspiration syndrome complicated by pulmonary hemorrhage

HUANG Jing, LIN Xin-Zhu, ZHENG Zhi. Department of Neonatology, Maternal and Child Health Care Hospital of Xiamen, Xiamen, Fujian 361000, China (Lin X-Z, Email: xinzhuiff@163.com)

Abstract: Objective To study the clinical effect and safety of high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) combined with pulmonary surfactant (PS) in the treatment of neonatal severe meconium aspiration syndrome (MAS) complicated by neonatal pulmonary hemorrhage (NPH). **Methods** A total of 48 children with severe MAS complicated by NPH were enrolled, and a retrospective analysis was performed for the clinical effects of HFOV+PS (trial group, 25 children) and HFOV alone (control group, 23 children). The blood gas parameters, oxygenation index (OI), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F) value, duration of pulmonary hemorrhage, ventilation time, length of hospital stay, incidence of complications, and outcome were compared between the two groups. **Results** At 6, 12, 24, and 48 hours after treatment, the trial group had significantly better PaO_2 , OI, and P/F value than the control group ($P<0.05$). Compared with the control group, the trial group had significantly shortened ventilation time and duration of pulmonary hemorrhage ($P<0.05$). There were no significant differences in the length of hospital stay, the incidence of complications, and cure rate between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions** HFOV combined with PS can better improve oxygenation function and shorten the duration of NPH and ventilation time. Meanwhile, it does not increase the incidence of adverse events. Therefore, it is a safe and effective therapy.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(11): 1075-1079]

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

[收稿日期] 2016-06-06; [接受日期] 2016-07-09

[作者简介] 黄静, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 林新祝, 男, 主任医师。

新生儿胎粪吸入综合征 (meconium aspiration syndrome, MAS) 是指胎儿在宫内或产时吸入胎粪污染的羊水, 引起以通气障碍为主的严重肺部疾病。文献报道, 国内因 MAS 导致的新生儿病死率为 7.0%~15.8%^[1]。而新生儿肺出血 (neonatal pulmonary hemorrhage, NPH) 是指新生儿期肺大量出血, 至少累及 2 个肺叶, 其发病率仅占活产婴儿的 0.1%~0.5%, 尸检发病率高达 40%~84%, 死亡率约 38%~57%^[2-3]。MAS 若并发 NPH, 将加重呼吸衰竭, 造成抢救难度加大, 病死率增加。高频振荡通气 (high-frequency oscillatory ventilation, HFOV) 作为一种肺保护性通气策略越来越多的应用于新生儿呼吸衰竭的治疗。文献报道, HFOV 联合外源性肺表面活性物质 (PS) 成功应用于 MAS 或 NPH 的治疗^[2,4]。但是, 对于重型 MAS 并发 NPH 患儿, HFOV 联合 PS 治疗疗效国内外未见报道。为了探讨 HFOV 联合 PS 治疗 MAS 合并 NPH 的有效性和安全性, 本研究回顾性分析我院 NICU 进行机械通气的重型 MAS 合并 NPH 患儿的临床资料, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2012 年 12 月 1 日至 2015 年 12 月 1 日在本院确诊为重型 MAS 并同时并发 NPH 的患儿 48 例, 所有患儿均有羊水胎粪污染史, 出生后出现呼吸窘迫, 而需机械通气^[1,5]。NPH 诊断标准符合 2001 年中华医学会儿科学分会新生儿学组制定《新生儿肺出血诊断与治疗指南》标准^[6]。NPH 均为气管内吸出大量 (1 mL 以上) 鲜红色血性液体, 排除气管插管损伤所致, 且均发生在生后 24 h 内。本院分娩 17 例, 外院转入 31 例; 男 24 例, 女 24 例; 平均入院时间 3.8 ± 3.9 h; 平均胎龄 39.6 ± 1.3 周, 足月儿 47 例, 早产儿 1 例 (胎龄 35 周); 平均出生体重 3236 ± 525 g, 出生体重 1500~2500 g 4 例, >2500 g 44 例; 顺产 33 例, 剖宫产 15 例; 1 min Apgar 评分 1~3 分 8 例, 4~7 分 16 例, 8~10 分 24 例, 生后予气管插管、气管内吸痰 21 例。

排除标准: (1) 入院不足 24 h 死亡或放弃治疗; (2) 先天膈疝; (3) 染色体病; (4) 先天性复杂型心脏病; (5) 先天大脑发育畸形;

(6) 10 min Apgar 评分 <3 分, 复苏后仍处于昏迷状态; (7) NPH 发生于出生 24 h 后。

依据不同治疗方法, 将 48 例重型 MAS 合并 NPH 患儿分为 HFOV+PS 组 (试验组, $n=25$), HFOV 组 (对照组, $n=23$)。两组患儿性别、发病日龄、胎龄、出生体重、1 min Apgar 评分的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究获得医院人体试验委员会批准及监护人书面知情同意。

1.2 治疗方法

所有患儿予以保暖, 注射用血凝酶气管内注入, 抗休克 (多巴胺、多巴酚丁胺、肾上腺素、氢化可的松、输注血浆和冷沉淀), 抗感染, 维持有效器官功能灌注等治疗, 部分患儿因并发气胸和持续肺动脉高压 (PPHN) / 低氧性呼吸衰竭, 予行胸腔闭式引流和一氧化氮吸入治疗。

48 例患儿均用 STEPHANIE (德国产) 呼吸机, 采用经口气管插管, 初调参数: 吸入氧浓度 (FiO_2) 0.6~1.0, 平均气道压 (MAP) 8~12 cm H₂O, 吸气时间 (T_i) 33%, 频率 (RR) 8~12 Hz (1 Hz=60 bpm), 振幅 3~5 级 (振荡压 20~50 cm H₂O), 以能看到胸廓明显振动为度, 胸片显示右横膈在第 8~9 后肋。发现 NPH 后 MAP 升至 12~25 cm H₂O, 根据血气调整呼吸机参数, 当 $FiO_2 \leq 40\%$, $MAP \leq 8$ cm H₂O, 血气正常时, 气管内吸引未见血性痰时, 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)。

试验组患儿采用凯西公司提供的 PS (猪肺磷脂, 商品名: 固尔苏 120 mg/剂), 21 例患儿发生 NPH 时间为生后 4.2 ± 3.0 h, 上机时间为生后 4.0 ± 3.2 h, 上机前气管内吸痰为血性液体, HFOV 2~4 h 后气管内吸引血性液体减少时予 PS 气管内注入。首次剂量为 100~200 mg/kg, 3 例患儿重复使用第二剂 PS, 剂量为 100 mg/kg。PS 应用前吸净气道内分泌物, PS 注入后气囊快速加压通气 1 min 随后接上呼吸机。4 例患儿上机前未发现 NPH, 因 PaO_2/FiO_2 (P/F) 值 <300 诊断为重型 MAS 合并急性肺损伤^[7], 予 PS 首次剂量为 100~200 mg/kg 气管内注入, 发生 NPH 时间为上机后 6~8 h, PS 治疗方案同前。

1.3 观察指标

比较两组患儿上机时及上机后 6、12、24、48 h 的血气分析, 计算 P/F 值、OI 值

($FiO_2 \times MAP \times 100/PaO_2$)，比较两组患儿的机械通气时间、NPH 停止时间（NPH 停止标准：气管内无血性液体吸出，血气或 SaO_2 正常，呼吸机参数可下调，胸片示两肺透光度增强）、住院时间、并发症、病情转归及预后情况等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理，计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，计数资料用例 (%) 表示，两组间比较采用 t 检验或 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿血气分析及氧合指标比较

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、48 h 时试验组的 PaO_2 、OI 值及 P/F 值优于对照组 ($P < 0.05$)。 $PaCO_2$ 在上机后 12、24、48 h 低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组患儿血气分析及氧合指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PaO_2 (mm Hg)					$PaCO_2$ (mm Hg)				
		0 h	6 h	12 h	24 h	48 h	0 h	6 h	12 h	24 h	48 h
对照组	23	49 \pm 45	56 \pm 6	72 \pm 6	78 \pm 4	84 \pm 4	57 \pm 4	51 \pm 5	46 \pm 3	42 \pm 4	37 \pm 4
试验组	25	50 \pm 7	62 \pm 5	78 \pm 7	84 \pm 4	90 \pm 5	58 \pm 6	49 \pm 4	43 \pm 4	37 \pm 3	34 \pm 4
t 值		0.57	4.41	3.42	5.36	4.52	0.83	1.47	3.24	2.33	2.97
P 值		>0.05	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.01

续表 1

组别	例数	OI					P/F 值				
		0 h	6 h	12 h	24 h	48 h	0 h	6 h	12 h	24 h	48 h
对照组	23	14.4 \pm 4.4	10.8 \pm 2.0	9.7 \pm 1.7	8.3 \pm 2.3	5.0 \pm 2.3	143 \pm 21	170 \pm 28	180 \pm 23	204 \pm 25	270 \pm 24
试验组	25	16.9 \pm 4.5	8.0 \pm 3.4	5.7 \pm 2.7	4.2 \pm 1.8	2.9 \pm 0.9	124 \pm 27	192 \pm 18	221 \pm 25	260 \pm 28	303 \pm 25
t 值		1.054	2.145	2.286	2.878	2.797	1.503	2.121	2.597	2.881	2.054
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	>0.05	<0.05	<0.05	<0.01	<0.05

2.2 两组并发症比较

两组间气漏综合征、PPHN、休克、缺氧缺血性脑病 (HIE)、脑室内出血 (IVH)、呼吸机

相关性肺炎 (VAP) 等发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 2。

表 2 两组患儿并发症的比较 [n (%)]

组别	例数	气漏综合征	PPHN	休克	HIE	IVH	VAP
对照组	23	2(8)	4(17)	5(22)	14(60)	2(8)	3(13)
试验组	25	3(12)	2(8)	3(12)	10(40)	1(4)	0(0)
χ^2 值		0.00	0.29	0.26	1.33	0.01	1.60
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.3 转归及预后

试验组治愈 23 例 (92%)，2 例放弃治疗自动出院；对照组治愈 20 例 (87%)，1 例死于感染性休克，1 例因重度 HIE 放弃治疗自动出院后死

亡，1 例放弃治疗自动出院。两组治愈率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。试验组 NPH 时间、呼吸机治疗时间均较对照组明显缩短，两组住院时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 3。

表 3 两组转归及预后比较 [($\bar{x} \pm s$) 或 n (%)]

组别	例数	呼吸机治疗 时间 (h)	NPH 时间 (h)	住院时间 (d)	治愈率
对照组	23	93 ± 45	31 ± 13	15 ± 4	20(87)
试验组	25	57 ± 32	23 ± 11.3	13 ± 7	23(92)
χ^2/t 值		3.081	2.561	1.655	0.327
P 值		<0.01	<0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

文献报道, MAS 占发展中国家新生儿呼吸衰竭病例的 10%, 死亡率高达 39%^[8]。MAS 并发 NPH 将加重呼吸衰竭, 病死率增加。本研究入组病例均为重型 MAS 并发 NPH, 上机前 P/F<300, 提示重型 MAS 合并急性肺损伤^[7], 严重缺氧、酸中毒引起肺小动脉收缩, 肺血管内压力增高, 毛细血管通透性和脆性增加, 易致破裂出血。同时胎粪通过趋化中性粒细胞和巨噬细胞释放氧自由基, 使肺泡上皮细胞和肺血管内皮细胞受损伤, 破坏肺泡—毛细血管屏障, 导致毛细血管通透性增加, 肺组织发生广泛的间质和肺泡水肿, 从而导致肺出血^[8]。文献报道 NPH 高危因素包括围生期窒息、感染、动脉导管未闭、产房复苏、胎龄小、低出生体重、肺表面活性物质的使用、缺乏产前激素、输血等, PS 剂量越大 NPH 发生率越高, 但多元回归分析结论为两者并无相关性^[3]。通常生后 24 h 内发生的 NPH 多与围产因素有关^[9], 为减少混杂偏倚, 本研究纳入 48 例病例 NPH 均发生在生后 24 h 内, 其中足月儿 47 例, 两组胎龄、出生体重和 1 min Apgar 评分比较差异无统计学意义。

Kaneko 等^[10]报道证实外源性 PS 治疗 MAS 并发 NPH 有效。本研究结果表明, 与单纯 HFOV 治疗相比, HFOV+PS 可以明显改善重型 MAS 并发 NPH 的氧合和通气功能, 试验组 PaCO₂ 在 12、24、48 h 后低于对照组, 上机 24 h 和 48 h 后的 PaCO₂ 显示出过度通气, 主要原因考虑试验组应用 PS 后, 补充了外源性的 PS, 缩短了肺出血的时间, 迅速地改善患儿的通气功能, 且 HFOV 是主动呼气, 可以迅速地排出 CO₂ 有关。因过度通气易造成脑血流量减少, 缺氧加重, 尤其对于早产儿可加重颅内出血, 虽然本研究中两组 HIE 和 IVH 发生率比较无统计学差异, 在今后临床工作中仍需谨慎调节呼吸机参数, 避免过度通气或通气不足。

本研究显示, 与对照组比较, 试验组的呼吸机治疗时间、NPH 持续时间明显缩短, 提示 HFOV+PS 治疗重型 MAS 并发 NPH 疗效高于单纯 HFOV。文献报道 NPH 患儿的气道吸出的 PS 中, 总磷脂和主要成分卵磷脂(PC)、磷脂酰甘油(PG)明显减少, 同时 NPH 患儿的支气管肺泡灌洗液中 SP-A 水平明显下降, 与 NPH 的严重程度呈负相关^[11]。NPH 时肺泡渗出液中含大量大分子蛋白质, 可直接抑制 PS 的活性^[12]。HFOV 以其小潮气量、高恒定的 MAP 产生的持续压迫止血作用, 振荡气流可促进呼吸道纤毛摆动并使呼吸机黏液层附着力降低, 有利于气道内胎粪和血性分泌物排出。HFOV+PS 更有优势的机制在于: HFOV 可使闭塞的小气道和肺泡开放, 减少炎性细胞的浸润, 有利于外源性 PS 均匀分布, 同时极快的通气频率加快了外源性 PS 在小气道的分布, 其独特的气体交换方式也有利于肺泡壁上外源性 PS 均匀分布^[13], 从而降低肺泡表面张力, 防止肺泡萎缩, 改善肺顺应性和氧合, 缩短上机时间和 NPH 持续时间。

另外, 本研究发现两组住院时间、并发症发生率、治愈率的差异无统计学意义, 提示气管内注入 PS 虽然是安全、有效的, 但不能改善患儿的重要并发症和预后。有文献认为预防性使用 PS 会快速降低肺内压, 促进导管水平左向右分流, 增加 NPH 发生率, 而治疗性使用 PS 并不会增加该风险^[14]。罗菲菲等^[15]的 Meta 分析显示 PS 治疗 MAS 组与未用 PS 治疗 MAS 组对比肺出血发生比例差异无统计学意义。本研究中, 试验组 4 例患儿 NPH 前使用 PS 治疗, 其中 3 例心脏彩超监测无 PDA, 1 例 PDA 宽约 0.3 cm, 呈双向分流, 且 PS 治疗后复查胸片双肺透亮度未见明显下降, 考虑 NPH 发生主要与基础疾病有关, 因样本量少, PS 治疗重型 MAS 是否增加 NPH 风险仍有待规范大规模、多中心的随机对照研究论证。

综上所述, HFOV 联合 PS 治疗重型 MAS 并发 NPH 有显著的疗效, 具有较好的临床应用价值。本研究不足之处在于系回顾性研究, 纳入病例 NPH 发生于生后 24 h 内, 从而限制了样本量; 其次重型 MAS 并发 NPH 是新生儿期的急危重症, 并发症多, 本研究因样本量少, 仅对比气漏综合征、PPHN 等不足以全面评估患儿预后, 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] 邵肖梅,叶鸿瑁,邱小汕.实用新生儿学.第4版[M].北京:人民卫生出版社,2011:398-401.
- [2] 林新祝,赖基栋,吕梅,等.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[J].中国当代儿科杂志,2015,17(4):345-349.
- [3] Ferreira CH, Carmona F, Martinez FE. Prevalence, risk factors and outcomes associated with pulmonary hemorrhage in newborns[J]. J Pediatr (Rio J), 2014, 90(3): 316-322.
- [4] Chen DM, Wu LQ, Wang RQ. Efficiency of high-frequency oscillatory ventilation combined with pulmonary surfactant in the treatment of neonatal meconium aspiration syndrome[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(8): 14490-14496.
- [5] Fischer C, Rybakowshi C, Ferdynus C, et al. Apopulation-based study of meconium aspiration syndrome in neonates born between 37 and 43 weeks of gestation[J]. Int J Pediatr, 2012, 2012: 321545.
- [6] 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.
- [7] Demirakça S, Dötsch J, Knothe C, et al. Inhaled nitric oxide in neonatal and pediatric acute respiratory distress syndrome: dose response, prolonged inhalation, and weaning[J]. Crit Care Med, 1996, 24(11): 1913-1919.
- [8] Swarnam K, Soraisham AS, Sivanandan S. Advances in the management of meconium aspiration syndrome[J]. Int J Pediatr, 2012, 2012: 359571.
- [9] 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.
- [10] Kaneko M, Watanabe J, Ueno E. Surfactant lavage and replacement in meconium aspiration syndrome with pulmonary hemorrhage[J]. J Perinat Med, 2001, 29(4): 351-356.
- [11] 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.
- [12] Jasani B, Kabra N, Nanavati R. Surfactant Replacement Therapy Beyond Respiratory Distress Syndrome in Neonates[J]. Indian Pediatr, 2016, 53(3): 229-234.
- [13] 周伟,荣箫.高频振荡通气在新生儿的应用[J].中国新生儿科杂志,2012,27(4):217-222.
- [14] Kanavaki I, Vutskits L, Rimensberger PC. Use of therapeutic surfactant lavage in a preterm infant with massive pulmonary hemorrhage[J]. Clin Pract, 2012, 2(3): e74.
- [15] 罗菲菲,杨迪元,陈攀,等.肺表面活性物质治疗新生儿胎粪吸入综合征临床疗效的 meta 分析[J].中国当代儿科杂志,2012,14(6):413-417.

(本 文 编 辑 : 王 庆 红)

· 消息 ·

2017 年《中国当代儿科杂志》征稿征订启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管,中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),中国科学引文数据库(CSCD)核心库期刊,北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘》(EM)及世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊,同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊,并被《中国期刊网》《中国学术期刊(光盘版)》全文收录。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重,反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国内外儿科研究及动态、论著(临床研究、病例分析、儿童保健、流行病学调查和实验研究)、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊,每月15日出版,向国内外公开发行人。欢迎全国各高等医学院校,各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位,各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价20元,全年240元。邮发代号:国内42-188;国外3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件处理系统,免审稿费,审稿周期2-4周。欲浏览本刊或投稿,请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路87号《中国当代儿科杂志》编辑部,邮编410008

电话:0731-84327402;传真:0731-84327922;Email:ddek7402@163.com;网址: <http://www.cjcp.org>

《中国当代儿科杂志》编辑部