

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.08.001

论著·临床研究

## 两种无创呼吸支持治疗极低出生体重儿 呼吸窘迫综合征疗效分析

王柱 向建文 高薇薇 沈永珍 周文姬 陈佳 许芳 杨杰

(广东省妇幼保健院新生儿科, 广东 广州 511400)

**[摘要]** **目的** 探讨早期应用经鼻间歇正压通气(NIPPV)与加温湿化经鼻导管高流量通气(HHFN)治疗极低出生体重呼吸窘迫综合征(RDS)早产儿的临床疗效。**方法** 89例极低出生体重RDS早产儿依据初始呼吸支持治疗方式随机分为NIPPV组(46例)和HHFN组(43例)。分析两组患儿初始治疗失败率、肺表面活性物质(PS)使用率、呼吸支持治疗相关数据及各种并发症的发生率。**结果** NIPPV组治疗72h内气管插管率、PS使用率、有创辅助通气时间、无创辅助通气时间及总用氧时间、严重呼吸暂停发生率、肺炎发生率与HHFN组的差异无统计学意义( $P>0.05$ )；NIPPV组支气管肺发育不良、颅内出血、早产儿视网膜病、坏死性小肠结肠炎、动脉导管未闭、气漏的发生率与HHFN组的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )；NIPPV组鼻损伤的发生率高于HHFN组( $P<0.05$ )。**结论** 对于极低出生体重RDS早产儿的初始呼吸支持治疗，HHFN与NIPPV疗效相当，是可供临床选择的另一种安全和有效的无创辅助通气治疗方式。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(8): 603-607]

**[关键词]** 呼吸窘迫综合征；经鼻间歇正压通气；经鼻导管高流量通气；极低出生体重儿

### Comparison of clinical efficacy of two noninvasive respiratory support therapies for respiratory distress syndrome in very low birth weight preterm infants

WANG Zhu, XIANG Jian-Wen, GAO Wei-Wei, SHEN Yong-Zhen, ZHOU Wen-Ji, CHEN Jia, XU Fang, YANG Jie. Department of Neonatology, Guangdong Women and Children's Hospital, Guangzhou 511400, China (Yang J, Email: jasjie\_yang@163.com)

**Abstract: Objective** To compare the clinical efficacy of nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) and heated humidified high flow nasal cannula (HHFN) in the treatment of respiratory distress syndrome (RDS) among very low birth weight (VLBW) preterm infants. **Methods** A total of 89 very low birth weight premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) who were randomly administered with NIPPV ( $n=46$ ) and HHFN ( $n=43$ ) as an initial respiratory support. The incidence of initial treatment failure, the usage of pulmonary surfactant (PS), the parameters of respiratory support treatment and the incidence of complications were compared between the two groups. **Results** There were no significant differences between the NIPPV and HHFN groups in the following items: the rate of intubation within 72 hours, rate of PS use, duration of invasive or non-invasive mechanical ventilation, duration of oxygen therapy, and incidence rates of severe apnea and pneumonia ( $P>0.05$ ). There were also no significant differences in the incidence rates of bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity, patent ductus arteriosus, intracranial hemorrhage, and air leak between the two group ( $P>0.05$ ). The incidence rate of nose injury in the NIPPV group was higher than that in the HHFN group ( $P<0.05$ ). **Conclusions** As an initial respiratory support for very low birth weight preterm infants with RDS, HHFN has a similar clinical effect as NIPPV, suggesting that HHFN is a safe and effective clinical option as a non-invasive ventilation treatment.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(8): 603-607]

**Key words:** Respiratory distress syndrome; Intermittent positive pressure ventilation; High flow nasal cannula; Very low birth weight infant

[收稿日期] 2018-03-19; [接受日期] 2018-06-03

[作者简介] 王柱, 男, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 杨杰, 女, 主任医师。

呼吸窘迫综合征 (respiratory distress syndrome, RDS) 是极低出生体重早产儿的常见疾病, 是导致早产儿死亡的主要疾病之一。有创机械通气能够迅速改善缺氧状态, 解决肺泡萎陷症状, 但可导致喉头水肿、呼吸机相关性肺炎和支气管肺发育不良等并发症<sup>[1-2]</sup>。目前, 多种无创辅助通气模式已应用于临床, 早期应用经鼻间歇正压通气 (nasal intermittent positive pressure ventilation, NIPPV) 治疗早产儿 RDS 降低了气管插管率, 减少了有创通气时间<sup>[3]</sup>。但 NIPPV 对呼吸机设备及医护人员要求较高, 而且对鼻塞密闭性要求也较高, 容易发生鼻损伤。加温湿化经鼻导管高流量通气 (heated humidified high flow nasal cannula, HHHFNC) 作为一种新型无创呼吸支持模式, 在早产儿 RDS 的多项随机对照试验已被证实其安全性和有效性<sup>[4-5]</sup>。HHHFNC 装置相对简便, 容易操作, 可减少鼻粘膜损伤和出血, 患者耐受性好<sup>[6]</sup>。本研究采用前瞻性随机对照设计, 比较早期 NIPPV 和 HHHFNC 两种呼吸支持模式治疗极低出生体重儿 RDS 的临床疗效, 为 RDS 无创呼吸支持模式的选择提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2015 年 5 月至 2016 年 12 月广东省妇幼保健院新生儿科收治的本院出生的 RDS 患儿进行研究。纳入标准: (1) 出生胎龄 28~32 周; (2) 出生体重 1000~1500 g; (3) 符合《实用新生儿学》第 4 版 RDS 诊断标准<sup>[7]</sup>: 有呼吸困难包括气促、呼吸频率 >60 次/min, 伴呻吟、吸气性三凹征, 且呼吸进行性加重, 出生后 6 h 内的胸部 X 线片提示 RDS I ~ III 级。排除标准: (1) 先天性呼吸道畸形; (2) 严重先天性心脏病; (3) 先天性膈疝、气管食管瘘、食道闭锁; (4) 染色体异常; (5) 未能完成治疗自动出院者。最终 89 例纳入研究, 按照随机数字表法分为 NIPPV 组 (46 例) 和 HHHFNC 组 (43 例)。两组患儿在性别构成、出生胎龄、出生体重, 以及重度窒息、III 级 RDS、产前使用激素、多胎、剖宫产、试管婴儿所占比例的差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较

组别	例数	男性 [例 (%)]	胎龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 周)	出生体重 ( $\bar{x} \pm s$ , g)	重度窒息 [例 (%)]	III 级 RDS [例 (%)]	产前使用 激素 [例 (%)]	多胎 [例 (%)]	剖宫产 [例 (%)]	试管婴儿 [例 (%)]	母亲年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)
NIPPV 组	46	21(46)	30.3 ± 1.3	1 313 ± 157	4(9)	6(13)	38(83)	23(50)	21(46)	6(13)	30 ± 5
HHHFNC 组	43	18(42)	30.2 ± 1.2	1 355 ± 120	3(7)	4(9)	30(70)	27(63)	26(61)	4(9)	30 ± 4
( $\chi^2$ ) t 值		(0.130)	0.466	1.430	-	-	(2.033)	(1.477)	(1.957)	-	1.084
P 值		0.719	0.642	0.156	1.000*	0.741*	0.154	0.224	0.162	0.741*	0.282

注: [NIPPV] 经鼻间歇正压通气; [HHHFNC] 加温湿化经鼻导管高流量通气。\* 示采用 Fisher 确切概率法。

根据文献<sup>[8]</sup>, 出现以下任一情况时给予气管插管常频或高频呼吸机振荡通气。(1) 频繁呼吸暂停 (6 h 内 >6 次), 或  $\geq 2$  次的面罩正压通气; (2) 动脉血气分析: pH < 7.20, 二氧化碳分压 (PaCO<sub>2</sub>) > 60 mm Hg, 氧分压 (PaO<sub>2</sub>) < 50 mm Hg; (3) NIPPV 组平均气道压 (mean airway pressure, MAP) > 10 cm H<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> > 40%, 经皮血氧饱和度 (SpO<sub>2</sub>) < 0.88; (4) HHHFNC 组 Flow > 8 L/min, FiO<sub>2</sub> > 40%, SpO<sub>2</sub> < 0.88; (5) 新生儿坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC) 进展期。生后 72 h 内无创辅助通气失败的

患儿立即给予气管插管并注入 PS。

本研究经医院伦理委员会审批及患儿家属知情同意。

### 1.2 呼吸机参数设置

(1) NIPPV 组: 选用 SLE5000 呼吸机给予 NIPPV 模式呼吸支持治疗, 连接本院新生儿科自行研制的鼻塞 (万用无创机械通气鼻塞, 专利号: 200920051413)。初始参数设定参照文献<sup>[9-10]</sup>: 吸气峰压 (peak inspiratory pressure, PIP) 18 cm H<sub>2</sub>O, 呼气末压 (positive end expiratory pressure, PEEP) 6 cm H<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> 40%, 呼吸频率 (respiratory

rate, RR) 40次/min。(2) HHHFNC组: 选用新西兰费雪派克医疗公司 optiflow 高流量通气系统, 气体经湿化器湿化。初始参数设定: FiO<sub>2</sub> 40%, Flow 5 L/min, 加温湿化气体温度 37℃。

### 1.3 撤除无创辅助通气标准

撤除无创辅助通气标准参照文献<sup>[8-10]</sup>: (1) 患儿临床表现及胸部 X 线片好转; (2) SpO<sub>2</sub> 及血气分析正常; (3) NIPPV 组 MAP < 6 cm H<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> < 30%, RR < 30 次/min; 或者 HHHFNC 组 Flow < 2 L/min, FiO<sub>2</sub> < 30%。

### 1.4 观察指标

主要观察指标: 治疗后 72 h 内插管率、PS 使用率, 严重呼吸暂停发生率、肺炎发生率、有创辅助通气时间、无创辅助通气时间、总吸氧时间。

次要观察指标: 支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD)、早产儿视网膜病 (retinopathy of prematurity, ROP)、坏死性小肠结肠炎 (NEC)、动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus, PDA)、颅内出血 (intraventricular

hemorrhage, IVH)、鼻损伤、气漏的发生率, 诊断均参照文献<sup>[7]</sup>进行。

### 1.5 统计学分析

应用 SPSS18.0 统计软件进行数据处理。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 非正态分布的计量资料以中位数四分位数 [*P*<sub>50</sub> (*P*<sub>25</sub>, *P*<sub>75</sub>)] 表示, 两组间比较采用 *U* 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿治疗后主要观察指标比较

与 HHHFNC 组比较, NIPPV 组治疗 72 h 内气管插管率、PS 使用率、严重呼吸暂停发生率、肺炎比例、以及有创辅助通气、无创辅助通气和总用氧时间的差异均无统计学意义 (P > 0.05)。见表 2。

表 2 两组患儿治疗后主要观察指标比较

组别	例数	72 h 内气管插管 [例 (%)]	应用 PS [例 (%)]	严重呼吸暂停 [例 (%)]	肺炎 [例 (%)]	有创辅助 通气时间 [ <i>P</i> <sub>50</sub> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ), h]	无创辅助 通气时间 [ <i>P</i> <sub>50</sub> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ), h]	总用氧时间 [ <i>P</i> <sub>50</sub> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ), h]
NIPPV 组	46	4(9)	4(9)	4(9)	6(13)	91(66, 175)	125(72, 188)	303(129, 620)
HHHFNC 组	43	4(9)	4(9)	3(7)	4(9)	99(76, 109)	151(80, 432)	329(118, 697)
<i>U</i> 值		-	-	-	-	17.0	785.5	956.0
<i>P</i> 值		1.000*	1.000*	1.000*	0.741*	0.935	0.095	0.786

注: [PS] 肺表面活性物质; [NIPPV] 经鼻间歇正压通气; [HHHFNC] 加温湿化经鼻导管高流量通气。\* 示采用 Fisher 确切概率法。

### 2.2 两组患儿并发症比较

与 HHHFNC 组比较, NIPPV 组 BPD、中 - 重度 BPD、NEC、ROP、PDA、Ⅲ度以上 IVH 及

气漏的发生率差异均无统计学意义 (P > 0.05); NIPPV 组鼻损伤的发生率较高 (P < 0.05)。见表 3。

表 3 两组患儿并发症比较 [n (%)]

组别	例数	BPD	中 - 重度 BPD	NEC ≥ Ⅱ B 期	ROP	Ⅲ度以上 IVH	PDA	鼻损伤	气漏
NIPPV 组	46	10(22)	3(7)	2(4)	2(4)	3(7)	19(41)	8(17)	4(9)
HHHFNC 组	43	12(28)	4(9)	2(5)	3(7)	2(5)	18(42)	1(2)	2(5)
$\chi^2$ 值		0.454	-	-	-	-	0.003	-	-
<i>P</i> 值		0.500	0.708*	1.000*	0.670*	1.000*	0.958	0.031*	0.678*

注: [NIPPV] 经鼻间歇正压通气; [HHHFNC] 加温湿化经鼻导管高流量通气; [BPD] 支气管肺发育不良; [NEC] 坏死性小肠结肠炎; [ROP] 早产儿视网膜病变; [IVH] 颅内出血; [PDA] 动脉导管未闭。\* 示采用 Fisher 确切概率法。

### 3 讨论

随着无创辅助通气技术的发展,低出生体重、极低出生体重或超低出生体重 RDS 早产儿早期使用无创通气方式治疗已成为国内外研究热点<sup>[11-12]</sup>。

研究表明, NIPPV 最初作为气管插管撤除后及应用 PS 后的过渡无创通气模式可降低拔管失败率<sup>[13-14]</sup>。随着研究的深入, 早期应用 NIPPV 治疗 RDS 早产儿逐渐增多。有研究<sup>[15]</sup>表明其疗效优于持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP), 可将出生胎龄 28~34 周、需气管插管行机械通气的 RDS 早产儿比例由 35.9% 降低至 13.5%, 降低 BPD 的发生率。一项 meta 分析显示, NIPPV 和 CPAP 相比可降低 RDS 早产儿 72 h 内的插管风险<sup>[16]</sup>。前期本课题组应用 NIPPV 治疗 RDS 早产儿临床观察研究<sup>[9-10]</sup>亦显示可降低气管插管率和 PS 的使用率, 能有效对 RDS 早产儿进行呼吸支持治疗。

HHHFNC 近年来逐渐成为新生儿无创辅助通气的新型模式, 该模式装置相对简便, 直接将适宜双侧鼻孔的鼻导管放入鼻腔, 不存在外力压迫, 有效避免鼻损伤, 减少鼻黏膜损伤和出血<sup>[17]</sup>。本研究中 HHHFNC 鼻损伤的发生率低于 NIPPV 组, 与文献相符。无创辅助通气存在压力和流量衰减特点。Saslow 等<sup>[18]</sup>发现, HHHFNC 流量为 5 L/min 时, 对早产儿呼吸功和肺顺应性的改善与鼻塞式持续气道正压通气的呼吸末压 6 cm H<sub>2</sub>O 相当。HHHFNC 鼻导管尺寸与初始流量设置对其影响较大。高流气体可产生气道正压, 防止早产儿肺泡塌陷, 产生的气道压力和流量及体重密切相关, 体重越小, 压力越大<sup>[19]</sup>。

国内在极低出生体重 RDS 早产儿中早期给予 HHHFNC 治疗的研究较少。Kugelman 等<sup>[8]</sup>研究表明, 初始使用 HHHFNC 治疗 RDS (胎龄 <35 周, 出生体重 >1000 g, 初始流量 1 L/min) 与 NIPPV 对比, 气管插管率 (28.9% 比 34.2%)、机械通气时间、PS 使用率差异均无统计学意义。Calum 等<sup>[20]</sup>将 HHHFNC (初始流量为 6~8 L/min) 与 NCPAP 对胎龄小于 32 周早产儿 RDS 治疗效果进行对比, 结果显示 72 h 内气管插管率的 (21.4% 比 16.1%) 差异无统计学意义。本研究给予 28~32 周的极低出生体重 RDS 早产儿早期 HHHFNC (鼻导管尺寸

约为鼻孔直径 50%, 初始流量设置为 5 L/min) 治疗或 NIPPV 治疗, 72 h 内气管插管率的差异也无统计学意义 (9.3% 比 8.7%), 而且无创辅助通气时间、有创辅助通气时间及总用氧时间的差异亦无统计学意义。本研究气管插管率低于文献报道, 可能与初始流量设置、插管上机应用有创呼吸机标准、出生胎龄、出生体重、RDS 严重程度及样本量等有关。对于 HHHFNC 治疗不同出生体重 RDS 早产儿初始参数设定及有创呼吸支持的应用指征尚无共识, 需要更深入细致研究。

伴随着更小胎龄和更低出生体重新生儿的救治成功, BPD 这一慢性肺疾病越来越多见于临床<sup>[21]</sup>。本研究显示 HHHFNC 与 NIPPV 两组间的 BPD 和中-重度 BPD 发生率的差异无统计学意义, 与 Calum 等<sup>[20]</sup>研究结果基本一致。结果还显示, 在 ROP、NEC  $\geq$  II B 期、IVH  $\geq$  III 度、PDA、气漏的发生率方面, HHHFNC 组与 NIPPV 组的差异无统计学意义。提示 HHHFNC 有效、安全; 但本研究样本量偏小, 还需提示扩大样本进一步证实。

综上所述, 对于极低出生体重 RDS 早产儿的初始呼吸支持治疗, HHHFNC 与 NIPPV 疗效相当, 而且 HHHFNC 装置简便, 患儿容易耐受, 是可供临床选择的另一种安全和有效的无创辅助通气治疗方式, 值得临床进一步应用研究。

#### [参 考 文 献]

- [1] 王陈红, 施丽萍, 马晓路, 等. 无创高频振荡通气模式在极低出生体重儿呼吸支持中的应用 [J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(3): 177-181.
- [2] 周建国, 陈超. 无创通气技术在新生儿呼吸疾病中的应用 [J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(1): 65-68.
- [3] Lemyre B, Laughon M, Bose C, et al. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 12: CD005384.
- [4] 陈佳, 高薇薇, 许芳, 等. 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 [J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 17(8): 847-851.
- [5] Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 3(9): CD003212.
- [6] Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CPF, et al. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 66(5): CD006405.

- [7] 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,2011:396,413,417,434,479,534,707,889.
- [8] Kugelman A, Riskin A, Said W, et al. A randomized pilot study comparing heated humidified high-flow nasal cannulae with NIPPV for RDS[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2015, 50(6): 576-583.
- [9] 陈佳,高薇薇,聂川,等.经鼻间歇与鼻塞式持续正压通气治疗早产低出生体重儿呼吸窘迫综合征[J].*中华围产医学杂志*, 2015, 18(2): 111-116.
- [10] 高薇薇,柳国胜,许芳,等.极低出生体重早产儿生后早期鼻塞式间歇与持续正压通气的比较[J].*中山大学学报(医学科学版)*, 2015, 36(2): 231-236.
- [11] 张华岩.早产儿肺损伤的预防及新生儿呼吸支持的研究进展[J].*发育医学电子杂志*, 2017, 5(4): 220-223.
- [12] 中国医师协会新生儿科医师分会.早产儿呼吸窘迫综合征早期防治专家共识[J].*发育医学电子杂志*, 2017, 5(3): 129-131.
- [13] Ramanathan R, Sekar KC, Rasmussen M, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation after surfactant treatment for respiratory distress syndrome in preterm infants<30 weeks' gestation: a randomized, controlled trial[J]. *J Perinatol*, 2012, 32(5): 336-343.
- [14] Kahramaner Z, Erdemir A, Turkoglu E. Unsynchronized nasal intermittent positive pressure versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants after extubation[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(9): 926-929.
- [15] 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 Paediatrica*, 2009, 98(9): 1412-1415.
- [16] Meneses J, Bhandari V, Alves JG. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2012, 166(4): 372-376.
- [17] 陈佳,高薇薇,许芳,等.不同辅助通气方式预防超低出生体重早产儿拔管失败的临床研究[J].*中国新生儿科杂志*, 2016, 31(2): 86-90.
- [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] Jeon GW. Respiratory support with heated humidified high flow nasal cannula in preterm infants[J]. *Korean J Pediatr*, 2016, 59(10): 389-394.
- [20] Calum T, Roberts MB, Ch B, et al. Nasal high-flow therapy for primary respiratory support in preterm infants[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(12): 1142-1151.
- [21] Kong X, Xu F, Wu R, et al. Neonatal mortality and morbidity among infants between 24 to 31 complete weeks: a multicenter survey in China from 2013 to 2014[J]. *BMC Pediatr*, 2016, 16(1): 174.

(本文编辑: 俞燕)

· 消息 ·

## 《中国当代儿科杂志》网站域名更改通知

由于本刊网站原域名(www.cjcp.org)为国际域名,工信部要求更改为国内域名,因此本刊已于2018年6月18日起使用新的网站域名,即www.zgddk.com。请本刊各位读者、作者、外审专家即日起使用并收藏此新域名。如果以前收藏了本刊原网站域名,请将收藏夹中的中国当代儿科杂志官网链接进行更新。由此给大家带来的不便之处敬请谅解,如在日后网站使用过程中出现任何问题,欢迎大家向本刊反馈并提出宝贵意见。

联系方式:电话:0731-84327402;传真:0731-84327922;Email:ddek@vip.163.com, ddek7402@163.com

中国当代儿科杂志编辑部

2018年6月20日