

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.01.029

高频振荡通气联合肺表面活性物质对 NRDS 患儿血流动力学、 氧合功能及炎症因子水平的影响*

关浩锋¹ 刘 东¹ 郭青云¹ 王方方¹ 司徒娉婷¹ 黄碧茵¹ 许小慧¹ 谭宝莹¹ 傅晓莹²

(1 中山大学附属江门医院儿科 ICU 广东 江门 529070; 2 广东省人民医院普内科 广东 广州 510030)

摘要 目的:探讨高频振荡通气(HFOV)联合肺表面活性物质(PS)对新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)血流动力学、氧合功能及炎症因子水平的影响。**方法:**选取 2016 年 6 月~2019 年 4 月期间我院接收的 129 例 NRDS 患儿,按照随机数字表法将患儿分为研究组(n=65)、对照组(n=64),均给予 PS 治疗,在此基础上,对照组患儿给予常频机械通气(CMV)治疗,研究组给予 HFOV 治疗,比较两组患儿疗效、血流动力学、氧合功能、炎症因子水平及并发症发生情况。**结果:**研究组治疗 24h 后的临床总有效率为 89.23% (58/65),高于对照组的 68.75% (44/64) ($P<0.05$)。两组患儿治疗 24h 后动脉血氧分压(PaO_2)升高,且研究组高于对照组 ($P<0.05$); 心率(HR)、肺动脉压(PAP)、白介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、动脉二氧化碳分压(PaCO_2)、氧合指数(OI)均下降,且研究组低于对照组 ($P<0.05$)。两组并发症总发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论:**HFOV 联合 PS 治疗 NRDS 可有效改善患儿血流动力学、氧合功能及炎症因子水平,且不增加并发症发生率,临床应用价值较高。

关键词:高频振荡通气;肺表面活性物质;呼吸窘迫综合征;血流动力学;氧合功能;炎症因子

中图分类号:R722;R725.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)01-133-04

Effects of High Frequency Oscillatory Ventilation Combined with Pulmonary Surfactant on Hemodynamics, Oxygenation and Inflammatory Factors in NRDS Children*

GUAN Hao-feng¹, LIU Dong¹, GUO Qing-yun¹,WANG Fang-fang¹, SITU Ping-ting¹, HUANG Bi-yin¹, XU Xiao-hui¹, TAN Bao-ying¹, FU Xiao-ying²

(1 Department of Pediatric ICU, Jiangmen Hospital Affiliated to Zhongshan University, Jiangmen, Guangdong, 529070, China;

2 Department of General Internal Medicine, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou, Guangdong, 510030, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of high frequency oscillatory ventilation (HFOV) combined with pulmonary surfactant (PS) on hemodynamics, oxygenation and inflammatory factors in neonates with respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods:** A total of 129 cases of neonates with NRDS in our hospital from June 2016 to April 2019 were selected. According to the method of random number table, they were divided into the control group (n=64) and study group (n=65). All the patients were given PS treatment. On this basis, the children in the control group were given conventional mechanical ventil (CMV) treatment, and the study group was given HFOV treatment. The therapeutic effect, hemodynamics, oxygenation, inflammatory factors and complications were compared between the two groups. **Results:** The total clinical effective rate of the study group at 24h after treatment was 89.23% (58/65), which was higher than 68.75% (44/64) of the control group ($P<0.05$). The arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) increases, and that in the study group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The heart rate (HR), pulmonary artery pressure (PAP), interleukin-6 (IL-6), procalcitonin (PCT), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), oxygenation index (OI) decreased in the two groups at 24h after treatment, and those in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence of complications between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** HFOV combined with PS is effective in the treatment of NRDS. It can effectively improve the hemodynamics, oxygenation and inflammatory factors in children, and it does not increase the incidence of complications. It has a high clinical value.

Key words: High frequency oscillatory ventilation; Pulmonary surfactant; Respiratory distress syndrome; Hemodynamics; Oxygenation; Inflammatory factors

Chinese Library Classification(CLC): R722; R725.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)01-133-04

* 基金项目:广东省医学科研基金资助项目(A2012727);江门市科技局科研项目(江科[2014]71 号-29)

作者简介:关浩锋(1979-),男,硕士,副主任医师,研究方向:新生儿的救治,E-mail: guanhf138@163.com

(收稿日期:2020-03-15 接受日期:2020-04-10)

前言

新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)是早产儿的常见并发症,临床主要表现为呻吟、面色发绀及进行性呼吸困难等症状,若未能及时予以治疗,可并发呼吸衰竭,危及患儿生命^[1-3]。NRDS发病的主要原因在于缺乏肺泡表面活性物质(PS),肺泡表面张力异常,无法维持正常的肺部功能^[4]。因此,临床针对NRDS患儿常给予PS及机械通气治疗。常频机械通气(CMV)是临床治疗NRDS最常用的机械通气模式,可有效纠正肺部及其他组织缺氧状态,已被证实是治疗NRDS的有效方法^[5]。高频振荡通气(HFOV)是一种以高频率、小潮气量为特征的通气方式,相对稳定的气道压力可保持肺开放状态,具有肺保护作用,减少支气管肺发育(BPD)的发生^[6]。现临床有关何种通气方式联合PS为最优的治疗NRDS方案尚存在一定争议,本研究就此展开分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年6月~2019年4月期间我院接收的NRDS患儿129例,本次研究已获得医院伦理学委员会批准进行。纳入标准:(1)诊断标准参考《实用新生儿学》^[7];(2)胸片均见双肺通透性减低,散在颗粒影及网状影,严重者可见支气管充气征、心缘模糊或者白肺表现,证实为病情II~IV级;(3)患儿家属知情本研究且签署同意书。排除标准:(1)严重气漏综合征、严重气道阻塞性疾病;(2)新生儿患有先天性心脏病者;(3)伴有严重感染性疾病者;(4)伴有遗传代谢性疾病者。分组方法选用随机数字表法,将入选患者分为研究组($n=65$)、对照组($n=64$),其中对照组女28例,男36例,胎龄28~35周,平均 (31.09 ± 0.93) 周;出生时体质量1300~1900g,平均 (1593.28 ± 73.29) g;病情分级:I级26例,II级22例,III级16例。研究组女25例,男40例,胎龄29~35周,平均 (31.17 ± 0.88) 周;出生时体质量1400~1900g,平均 (1583.27 ± 86.21) g;病情分级:I级25例,II级23例,III级17例。两组基础资料比较无差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

两组均给予无创通气、保暖、预防出血、改善循环、吸痰、维持水电解质、酸碱平衡等常规治疗。同时两组患儿均常规给予猪肺磷脂(PS)(意大利凯西制药)200 mg/kg 气管内注入治疗,在此基础上,研究组给予HFOV治疗,对照组给予CMV治疗,具体如下:两组均采用英国SLE5000呼吸机,通气前清理患儿呼吸道,选取平卧仰卧位,将呼吸机与供氧管道连接,对照组设置参数如下:定压模式,吸气时间0.3~0.5s,给氧浓度40%~60%,吸气峰压20~30 cm H₂O(1 cm H₂O=0.098 kPa)、呼吸频率30~60次/min,呼气末正压4~7 cm H₂O。研究组设置参数如下:HFOV,给氧浓度40%~60%,振幅35~45cmH₂O,频率10~15 Hz,吸气时间百分比为33%,气道内平均压12~15 cm H₂O。

1.3 观察指标

(1)统计两组治疗24h后的治疗情况。显效:面色发绀及进行性呼吸困难等症状消失,血氧分压恢复正常,成功撤除呼吸机;有效:面色发绀及进行性呼吸困难等症状有所改善,血氧分压有所改善,但未恢复正常,无法完全撤除呼吸机;无效:症状未见改善甚至加重^[8]。有效率+显效率=总有效率。(2)抽取患儿右侧桡动脉血,抽血时间:治疗前、治疗24h后。选用罗氏公司采购的试剂盒,参照说明书操作进行,采用酶联免疫吸附法检测炎症因子:白介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)。采用雅培公司300-G血气分析仪检测动脉二氧化碳分压(PaCO₂)、动脉血氧分压(PaO₂),计算氧合指数(OI)。(3)于治疗前、治疗24h后检测心率(HR)变化,超声心电图监测患儿肺动脉压(PAP)。(4)记录两组并发症情况。

1.4 统计学方法

本研究所有数据应用SPSS17.0软件进行统计学分析,计数资料以[n(%)]表示,应用 χ^2 检验。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,应用t检验,将 $P<0.05$ 记作差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

治疗24h后,研究组的临床总有效率为89.23%(58/65),高于对照组的68.75%(44/64)($P<0.05$);详见表1。

表1 临床疗效比较 [例(%)]

Table 1 Comparison of clinical effects [n (%)]

Groups	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group($n=64$)	15(23.44)	29(45.31)	20(31.25)	44(68.75)
Study group($n=65$)	21(32.31)	37(56.92)	7(10.77)	58(89.23)
χ^2				8.174
P				0.004

2.2 血流动力学指标比较

两组患儿治疗前HR、PAP比较无差异($P>0.05$);两组患儿治疗24h后HR、PAP均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$);详见表2。

2.3 氧合功能指标比较

两组患儿治疗前PaO₂、OI、PaCO₂比较无差异($P>0.05$);两组患儿治疗24h后OI、PaCO₂下降,且研究组低于对照组($P<0.$

05);PaO₂升高,且研究组高于对照组($P<0.05$);详见表3。

2.4 炎症因子水平比较

两组患儿治疗前IL-6、PCT、hs-CRP比较无差异($P>0.05$);两组患儿治疗24h后IL-6、PCT、hs-CRP均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$);详见表4。

2.5 并发症发生情况比较

对照组治疗后出现1例肺出血、2例肺气漏、1例呼吸机相

关性肺炎、2 例败血症,并发症总发生率为 9.38%(6/64);研究 (8/65)。两组并发症总发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.287$,
组治疗后出现 3 例肺气漏、1 例肺出血、1 例败血症、2 例呼吸 $P=0.592$)。
机相关性肺炎、1 例颅内出血,并发症总发生率为 12.31%

表 2 血流动力学指标比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of hemodynamic indexes($\bar{x}\pm s$)

Groups	HR(times/min)		PAP(mmHg)	
	Before treatment	24h after treatment	Before treatment	24h after treatment
Control group(n=64)	139.37 $\pm$ 11.86	128.39 $\pm$ 6.48 ^a	44.35 $\pm$ 2.17	36.17 $\pm$ 1.87 ^a
Study group(n=65)	137.79 $\pm$ 10.75	117.65 $\pm$ 8.53 ^a	45.17 $\pm$ 2.33	33.25 $\pm$ 1.31 ^a
t	0.793	8.043	0.454	10.545
P	0.425	0.000	0.651	0.000

Note: Compared with before treatment, ^a $P<0.05$.

表 3 氧合功能指标比较($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of oxygenation function indexes($\bar{x}\pm s$)

Groups	PaO ₂ (mmHg)		OI(cmH ₂ O/mmHg)		PaCO ₂ (mmHg)	
	Before treatment	24h after treatment	Before treatment	24h after treatment	Before treatment	24h after treatment
Control group(n=64)	65.15 $\pm$ 7.35	79.23 $\pm$ 8.03 ^a	12.14 $\pm$ 4.13	9.93 $\pm$ 3.88 ^a	53.14 $\pm$ 6.42	39.83 $\pm$ 5.02 ^a
Study group(n=65)	64.07 $\pm$ 8.47	91.09 $\pm$ 7.17 ^a	12.85 $\pm$ 5.27	7.64 $\pm$ 2.21 ^a	52.90 $\pm$ 5.57	28.76 $\pm$ 6.82 ^a
t	0.773	8.852	0.851	4.127	0.227	10.486
P	0.441	0.000	0.396	0.000	0.821	0.000

Note: Compared with before treatment, ^a $P<0.05$.

表 4 炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of inflammatory factors($\bar{x}\pm s$)

Groups	IL-6(μ g/L)		PCT(μ g/L)		hs-CRP(mg/L)	
	Before treatment	24h after treatment	Before treatment	24h after treatment	Before treatment	24h after treatment
Control group(n=64)	45.26 $\pm$ 5.19	34.33 $\pm$ 6.24 ^a	27.21 $\pm$ 5.41	12.25 $\pm$ 5.12 ^a	75.31 $\pm$ 14.22	22.03 $\pm$ 4.69 ^a
Study group(n=65)	46.23 $\pm$ 6.14	22.35 $\pm$ 5.27 ^a	27.52 $\pm$ 6.28	9.39 $\pm$ 3.38 ^a	74.73 $\pm$ 15.34	15.98 $\pm$ 2.51 ^a
t	0.968	11.787	0.300	3.750	0.320	9.154
P	0.553	0.000	0.765	0.000	0.750	0.000

Note: Compared with before treatment, ^a $P<0.05$.

3 讨论

NRDS 是新生儿尤其是早产儿的常见疾病,部分患儿在出生早期即出现进行性呼吸困难,严重者甚至导致患儿死亡^[9-11]。人体正常的呼吸主要依靠 PS 维持肺表面张力保持肺泡开放,而当人体缺乏 PS 或者 PS 不足时,会导致肺泡无法张开而出现呼吸困难^[12-14]。早产儿由于肺泡细胞发育不成熟,无法顺利合成 PS,致使早产儿的 NRDS 发病率较高^[15]。此外,近年来随着二胎政策的开放,高龄产妇的增加,剖宫产率不断升高,致使胎儿在娩出过程中肺部未能得到有效的挤压,而使得肺泡内液体残留增加,亦无法顺利合成 PS,故足月儿 NRDS 亦并不少见^[16-18]。现临床有关 NRDS 的治疗主要为补充外源性 PS 及机械通气,而在这之中,机械通气又主要包括 CMV、HFOV 两种通气模式,CMV 是既往临床常用的通气模式,但近年来不少临床研究证实 CMV 在一定程度上引起呼吸机相关性肺损伤^[19],对肺保护

通气的实施和 BPD 的预防有着不利影响。HFOV 是应用小于或等于解剖死腔的潮气量并以高频率的振荡产生双相压力变化来实现气体交换的一种通气方式,现逐渐应用于 NRDS 的治疗中^[20]。

本次研究显示,研究组治疗后的临床总有效率 89.23%高于对照组 68.75%,可见相较于 CMV 联合 PS 治疗 NRDS, HFOV 联合 PS 治疗可进一步提高治疗效果。分析其原因,通过补充外源性 PS 可减少肺泡表面张力,使肺泡易于扩张,提高肺顺应性^[21],而 HFOV 具有特殊的气体交换模式,较 CMV 具有更好的气道开放效果,可促使肺泡均匀膨胀,辅助 PS 发挥协同作用,改善肺顺应性,提高治疗效果^[22-24]。本次研究结果还显示,两组患者的氧合功能、血流动力学均有所改善,且 HFOV 联合 PS 治疗者改善效果更佳,这主要是 HFOV 中的吸气和呼气均为主动模式,可有效改善肺泡的换气和通气功能,促进二氧化碳排出;同时,HFOV 可将患儿平均气道压维持在相对稳定的

水平,减少了肺泡呼气末萎陷的发生,使患儿的肺容量达到最适状态,从而改善肺的通气/血流,使氧合增加,肺顺应性好转,降低了PAP,从而可减轻右心的后负荷,达到优化血流动力学的目标^[25-27]。既往研究结果表明^[28],炎症反应与BPD密切相关,机械通气损伤肺部可促进肺部炎症细胞的募集和激活以及促炎细胞因子的增加,而肺保护通气及PS的使用,可以减少肺部炎症反应。本研究中两组患儿炎症因子水平均有所改善,且HFOV联合PS治疗患儿的改善效果更好,这可能是因为HFOV可减轻气道及肺部损伤,发挥较好的肺保护作用,减少促炎细胞因子释放,改善炎症因子水平,进而可能有助于减少BPD的发生^[29]。两组并发症总发生率比较无差异,可见HFOV安全性较好,不增加并发症发生率。

综上所述,采用HFOV联合PS治疗可有效改善NRDS患儿血流动力学、氧合功能及炎症因子水平,且不增加并发症发生率,临床应用价值较高。

参考文献(References)

- [1] Kim JH, Lee SM, Lee YH. Risk factors for respiratory distress syndrome in full-term neonates [J]. Yeungnam Univ J Med, 2018, 35 (2): 187-191
- [2] Fiorenzano DM, Leal GN, Sawamura KSS, et al. Respiratory distress syndrome: influence of management on the hemodynamic status of $\leq$ 32-week preterm infants in the first 24 hours of life [J]. Rev Bras Ter Intensiva, 2019, 31(3): 312-317
- [3] Wang HZ, Yang C, Zhang BY, et al. Influence of mesenchymal stem cells on respiratory distress syndrome in newborn swines via the JAK-STAT signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23 (17): 7550-7556
- [4] 何丹,涂小琼,李燕,等.经鼻间歇正压通气联合猪肺磷脂注射液治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效[J].现代生物医学进展, 2017, 17(4): 705-708
- [5] 刘文强,徐艳,韩爱民,等.两种不同通气模式在呼吸窘迫综合征早产儿撤机阶段的应用对比[J].中国当代儿科杂志,2018,20(9): 729-733
- [6] 林新祝,黄静,祝焱,等.高频振荡通气对呼吸窘迫综合征早产儿脑损伤的影响[J].中华围产医学杂志,2017,20(8): 611-617
- [7] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].北京:人民卫生出版社, 2011: 163
- [8] 路琰,孔少云,朱良梅.高频振荡通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征临床效果观察[J].临床军医杂志,2019, 47(7): 733-734
- [9] Jeon GW. Surfactant preparations for preterm infants with respiratory distress syndrome: past, present, and future [J]. Korean J Pediatr, 2019, 62(5): 155-161
- [10] Wen YH, Yang HI, Chou HC, et al. Association of Maternal Preeclampsia with Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Very-Low-Birth-Weight Infants[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 13212
- [11] Jain K, Nangia S, Ballambattu VB, et al. Goat lung surfactant for treatment of respiratory distress syndrome among preterm neonates: a multi-site randomized non-inferiority trial [J]. J Perinatol, 2019, 39 (Suppl 1): 3-12
- [12] Manandhar SR. Outcome of Respiratory Distress in Neonates with Bubble CPAP at Neonatal Intensive Care Unit of a Tertiary Hospital [J]. JNMA J Nepal Med Assoc, 2019, 57(216): 92-97
- [13] Alfarwati TW, Alamri AA, Alshahrani MA, et al. Incidence, Risk factors and Outcome of Respiratory Distress Syndrome in Term Infants at Academic Centre, Jeddah, Saudi Arabia[J]. Med Arch, 2019, 73(3): 183-186
- [14] Jagła M, Grudziński A, Starzec K, et al. Lung ultrasound in the diagnosis of neonatal respiratory failure prior to patient transport[J]. J Clin Ultrasound, 2019, 47(9): 518-525
- [15] Chen F, Huang F, Zhan F. Correlation between serum transforming growth factor β 1, interleukin-6 and neonatal respiratory distress syndrome[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(1): 671-677
- [16] Xiang J, Wang P. Efficacy of pulmonary surfactant combined with high-dose ambroxol hydrochloride in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(1): 654-658
- [17] Lee M, Wu K, Yu A, et al. Pulmonary hemorrhage in neonatal respiratory distress syndrome: Radiographic evolution, course, complications and long-term clinical outcomes[J]. J Neonatal Perinatal Med, 2019, 12(2): 161-171
- [18] Bae CW, Kim CY, Chung SH, et al. History of Pulmonary Surfactant Replacement Therapy for Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Korea[J]. J Korean Med Sci, 2019, 34(25): e175
- [19] 周英,顾美群,李明霞,等.常频与高频呼吸机治疗早产儿呼吸窘迫综合征疗效对比[J].中国新生儿科杂志, 2016, 31(1): 19-23
- [20] 赵璠,贺琳晰.高频机械通气治疗急性呼吸窘迫综合征患儿的护理体会[J].中国医科大学学报, 2016, 45(2): 167-168
- [21] 马娟,王晓蕾,李征瀛,等.肺表面活性物质联合沐舒坦对呼吸窘迫综合征新生儿免疫功能、肝肾功能影响[J].海南医学院学报, 2016, 22(20): 2486-2489, 2493
- [22] 王中柱,刘杰.高频振荡通气与常频机械通气联合吸入一氧化氮治疗新生儿呼吸窘迫综合征的疗效及安全性分析[J].中国妇幼保健, 2019, 34(6): 1423-1426
- [23] Tana M, Lio A, Tirone C, et al. Extubation from high-frequency oscillatory ventilation in extremely low birth weight infants: a prospective observational study [J]. BMJ Paediatr Open, 2018, 2(1): e000350
- [24] Belteki G, Morley CJ. High-frequency oscillatory ventilation with volume guarantee: a single-centre experience[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2019, 104(4): F384-F389
- [25] 姚岭松,徐延波.呼吸支持在新生儿先天性膈疝围手术期的应用[J].中国小儿急救医学, 2015, 22(9): 617-620
- [26] Aurilia C, Ricci C, Tana M, et al. Management of pneumothorax in hemodynamically stable preterm infants using high frequency oscillatory ventilation: report of five cases[J]. Ital J Pediatr, 2017, 43 (1): 114
- [27] de Haro C, Ochagavia A, López-Aguilar J, et al. Patient-ventilator asynchronies during mechanical ventilation: current knowledge and research priorities[J]. Intensive Care Med, 2019, 7(Suppl 1): 43
- [28] Jobe AH. Animal Models, Learning Lessons to Prevent and Treat Neonatal Chronic Lung Disease[J]. Front Med, 2015, 2(1): 49
- [29] Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Turkish Neonatal Society guideline on prevention and management of bronchopulmonary dysplasia[J]. Turk Pediatr Ars, 2018, 53(Suppl 1): S138-S150