

早期应用 BNCPAP 防治新生儿呼吸窘迫综合征的临床研究

肖作源, 陈国娟, 唐新意, 张雪华, 黄师菊, 郭 蕾, 李晓峰, 冯艳萍

(中山大学附属第三医院新生儿科, 广东 广州 510630)

摘 要:【目的】探讨早期应用压力为 8 cmH₂O 的气泡式鼻塞持续正压通气(BNCPAP)预防及治疗新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)的效果。【方法】56 例胎龄 27 ~ 37 周、羊水泡沫实验(- ~ +)的早产儿,分为预防组 31 例(治疗前未出现呼吸窘迫);治疗组 25 例, (治疗前出现呼吸窘迫症状,胸片提示有不同程度 NRDS 改变)。均于生后半小时内应用压力为 8 cmH₂O 的 BNCPAP 预防和治疗 NRDS。【结果】预防组 31 例中有 27 例未出现呼吸窘迫症状,预防成功率为 87.1%。4 例患儿 4 ~ 6 h 后出现呼吸窘迫症状,其中 2 例(胸片为 I ~ II 级)继续治疗 8 h 后症状逐渐改善;2 例(胸片为 III ~ IV 级)于生后 8 h 行气管插管注入 PS 并改用机械通气,存活 1 例,死亡 1 例(为 27 周,死于大面积硬肿和感染性休克),死亡率为 3.3%。治疗组 25 例中有 24 例治疗 2 h 后血气改善,治疗 6 ~ 8 h 后临床症状改善,BNCPAP 治疗成功率为 96%。1 例在 8 h 后呼吸困难加重行气管插管注入 PS 并改用机械通气最终存活。【结论】生后早期(半小时内)应用压力为 8 cmH₂O 的 BNCPAP 对于预防及治疗胎龄 28 周或以上早产儿 NRDS 是安全有效的。

关键词: 新生儿呼吸窘迫综合征; 气泡式鼻塞持续正压通气; 预防; 治疗

中图分类号: R722.12

文章标识码: A

文章编号: 1672-3554(2009)01-0078-04

Early Application of Bubble Nasal Continuous Positive Airways Pressure in Prophylaxis and Therapeutics of Neonatal Respiratory Distress Syndrome

XIAO Zuo-yuan, CHEN Guo-juan, TANG Xin-yi, ZHANG Xue-hua, HUANG Shi-ju,

GUO Lei, LI Xiao-feng, FENG Yan-ping

(Neonatal Intensive Care Unit, The Third Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】 To evaluate the effects of early bubble nasal continuous positive airways pressure (BNCPAP) (pressure of 8 cmH₂O) in prophylaxis and treatment of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS).【Methods】 We assigned 56 infants at 27-to-37-week gestation in the Department of Neonatal Intensive Care Unit in the Third Affiliated Hospital of SUN Yat-sen University to early BNCPAP (pressure of 8 cmH₂O) 0.5 h after birth. All the infants' foam tests of amniotic fluid were negative. The infants were divided into 2 groups: prophylactic group (PG) which was given BNCPAP before development of dyspnea or immediately after admission with X-ray changes and non-prophylactic group (NPG) which was given a BNCPAP after the development of dyspnea or X-ray changes. 【Results】 With 31 infants in PG, 27 infants did not have respiratory distress syndrome, and the prophylactic achievement ratio was 87.1%. Only four infants got dyspnea after 4 ~ 6 h of BNCPAP, and two of them finally improved the syndrome. Two infants needed PS and mechanical ventilation 10 h after treatment of BNCPAP and finally one died of NRDS and infective shock in the 27th week. The success rate was 96.7%, while the mortality rate was 3.3 %. With 25 infants in NPG, 24 of them improved, and the success rate was 96%. Only one of them got dyspnea after 4 ~ 6 h of BNCPAP and needed PS and mechanical ventilation 24 h after the treatment of BNCPAP. There was no pneumothorax or carbon dioxide retention. 【Conclusions】 Early BNCPAP (pressure of 8 cmH₂O) was significantly effective in prophylaxis and treatment of infants born more than 28-week gestation with neonatal respiratory distress syndrome.

Key words: neonatal respiratory distress syndrome; bubble nasal continuous positive airways pressure; prophylaxis; therapeutics

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2009, 30(1): 78-81; 87]

收稿日期: 2008-07-25

基金项目: 广东省科技计划项目(2006B36008010)

作者简介: 肖作源, 副主任医师, 硕士生导师, E-mail: xiaozzy2@126.com

肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)和机械通气(mechanical ventilation, MV)在防治新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS, 新生儿肺透明膜病)以来已取得显著的成效, 使该病的发病率和病死率均有显著下降, 但无论是 PS 还是机械通气的应用, 均无法避免气管插管, 因而存在声带损伤、气胸和肺部感染等的风险。另外 PS 价格昂贵, 使其应用也有一定的局限性。近年来, 应用气泡式鼻塞持续气道正压通气(bubble nasal continuous positive airway pressure, BNCPAP)防治 NRDS 的研究引起重视。其中 Polin A 等介绍的美国哥伦比亚大学 NICU 在早产儿出生后早期(5 ~ 10 min)应用 BNCPAP 在防治 NRDS 中的成功经验更引人关注^[1], 本研究借鉴哥伦比亚大学的经验, 对早产儿生后早期(半小时内)应用压力为 8 cmH₂O BNCPAP 防治 NRDS, 以论证其疗效及减少 PS 和呼吸机应用的可能。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2007 年 4 月 30 日至 2008 年 3 月 30 日在中山大学附属第三医院分娩出生, 在生后半小时内收入新生儿病房的早产儿 56 例。胎龄 27 ~ 37 周, 羊水泡沫实验(- ~ +), 出生时无严重窒息、胎粪吸入及其他严重心肺疾病。

预防组 31 例: 应用 BNCPAP 前未出现呼吸窘迫情况, 胸部 X 片无 NRDS 改变。其中男 18 例, 女 13 例, 剖宫产 19 例; 胎龄为 31.14($S=2.18$)周, 胎龄 27 周 1 例, 胎龄在 28 ~ 30 周 6 例, 胎龄 30⁺ ~ 32 周 8 例, 胎龄 32⁺ ~ 35 周 11 例, 胎龄 35⁺ ~ 37 周 5 例; 出生体质量为($1\,719 \pm 477$)g, 其中 1 000 ~ 1 500 g 10 例, 1 501 ~ 2 000 g 14 例, 2 001 ~ 2 500 g 7 例; 1 min、5 min 的 Apgar 评分分别为 9.10 ± 0.85 、 9.80 ± 0.41 ; 母亲糖尿病 5 例, 高血压 5 例。

治疗组 25 例: 应用 BNCPAP 治疗前已经出现呼吸窘迫情况(包括紫绀、三凹征及呼气性呻吟), 胸部 X 片有不同程度 RDS 表现(I 级: 7 例, II 级: 8 例, III 级: 6 例, IV 级: 4 例)。其中男 15 例, 女 10 例, 剖宫产 14 例; 胎龄为(32.01 ± 2.24)周, 胎龄 28 ~ 30 周 5 例, 胎龄 30⁺ ~ 32 周 10 例, 胎龄 32⁺

~ 35 周 8 例, 胎龄 35⁺ ~ 37 周 2 例; 出生体质量为($1\,854 \pm 461$)g, 其中 1 000 ~ 1 500 g 6 例, 1 501 ~ 2 000 g 9 例, 2 001 ~ 2 500 g 8 例, > 2 500 g 2 例; 1 min、5 min 的 Apgar 评分分别为 9.06 ± 0.87 、 9.83 ± 0.38 ; 母亲糖尿病 3 例, 高血压 1 例。

两组患儿入院后均予心电监护、经皮血氧饱和度监测、置中性环境温度保暖、静注维生素 K1 防治出血性疾病、抗生素预防感染、部分或全部静脉营养、监测血气、每 2 h 松动鼻塞 1 次并经口和经鼻腔吸痰、插胃管并根据其腹胀的情况定期开放胃管排气等处理。

1.2 方 法

1.2.1 羊水泡沫实验 将 1 mL 羊水置于直径 1 cm 的玻璃试管中, 加入等量 950 mL/L 乙醇, 用力摇荡 15 s, 静置 15 min 后观察试管内液面周围泡沫环的形成。无泡沫为(-); $\leq 1/3$ 试管周有小泡沫层为(+); $> 1/3$ 试管周至整个试管周有一层小泡沫为(++); 试管上部有较厚的泡沫层为(+++)。(-)表示 PS 分泌不足, (+)或(++)提示可疑 PS 分泌不足, (+++)表示 PS 分泌充足, 肺已成熟。

1.2.2 CPAP 的用法 研究对象均在生后半小时内应用 Bubble nasal CPAP(仪器为 Fisher & Paykel Healthcare, New Zealand)。初调值: 压力为 8 cmH₂O; 氧流量为 6 ~ 8 L/min; 吸氧浓度预防组为 25% ~ 30%, 治疗组为 40% ~ 50%, 使经皮血氧饱和度在 90% ~ 95%; 吸氧温度在 36.8 °C ~ 37.3 °C。选择患儿合适的硅胶鼻塞(短的双鼻孔鼻塞, 插入鼻孔约 1 cm), 护理人员注意保持鼻塞位置固定, 维持在给定的水柱压力水平下有持续匀速的气泡从排气管中冒出。当吸氧浓度已达 60%, 压力 ≥ 10 cmH₂O, 而患儿经皮血氧饱和度 $< 90\%$, $\text{PaCO}_2 > 65$ mmHg, $\text{pH} < 7.2$; 或者有严重的常规治疗无效的呼吸暂停, 即给予气管插管注入 PS 并改用常频呼吸机治疗。撤 CPAP 指征: 预防组在应用 BNCPAP 24 ~ 48 h 后未出现呼吸窘迫症状; 治疗组在吸氧浓度为 21% 的情况下, 患儿经皮血氧饱和度 $> 90\%$, 无气促及三凹征、无呼吸暂停或心动过缓等情况。

1.2.3 呼吸窘迫综合征的诊断标准 符合《实用新生儿学》新生儿呼吸窘迫综合征的诊断标准^[2]。

1.2.4 胸片分级 I 级: 表现为肺野呈细网格状及颗粒状阴影; II 级: 表现为病变有融合成小斑片状, 支气管充气征越过心脏边缘, 心缘膈面尚清

晰;Ⅲ级:表现为肺野呈毛玻璃状,心影边缘和膈面模糊不清;Ⅳ级:表现为“白肺”,肺泡几乎完全萎缩,实变,肺野一片增白,心缘及膈面边缘难辨^[3]。

1.2.5 观察指标 临床症状(包括呼吸频率、紫绀等情况)、血气分析、通气时间、氧疗时间、住院天数、死亡率、并发症的发生率。

1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件,观察指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验或 χ^2 检验。

2 结 果

预防组 31 例研究对象中有 27 例未出现呼吸窘迫症状,预防成功率为 87.1%。4 例患儿 4 ~ 6 h 后出现呼吸窘迫症状,其中 2 例(胸片为 I、Ⅱ级)继续治疗 8 h 后症状逐渐改善;2 例(胸片为Ⅲ ~ Ⅳ级)于生后 8 h 行气管插管注入 PS 并改用机械通气,存活 1 例,死亡 1 例(该患儿 27 周,出生体质量为 1 100 g,在生后 6 h 出现大面积硬肿,最后死于感染性休克)。应用成功率为 93.5%,病

死率为 3.3%,应用 PS 和机械通气的比例为 6.5%。1 例 29 周患儿,出生体质量为 1 200 g,纠正胎龄 36 周后仍需要吸氧;6 例发生鼻黏膜糜烂(19.3%)。治疗组 25 例研究对象中,24 例治疗 2 h 后血气改善,治疗 6 ~ 8 h 后临床症状改善,1 例(胸片分级为Ⅳ级)8 h 后行气管插管注入 PS 并改机械通气,最终存活。治疗成功率为 96%,应用 PS 及机械通气的比例为 4%。1 例继发肺部感染;4 例发生鼻黏膜糜烂(16%)。两组研究对象均未出现肺出血、气胸等严重并发症。

应用 8 cmH₂O BNCAP 的患儿 2 h 后动脉血气即出现明显改善(表 1、表 2)。治疗组在应用 BNCAP 前有明显二氧化碳潴留的情况,治疗后 2 h 二氧化碳分压(PaCO₂)即开始迅速下降,最终反而出现轻度呼吸性碱中毒。

预防组的平均 CPAP 通气时间为(50 ± 14) h,最长应用 CPAP 时间为 166 h;而氧疗时间为(65 ± 26) h,最长连续氧疗时间为 178 h。治疗组的 CPAP 通气时间为(60 ± 34) h,最长应用 CPAP 时间为 182 h;氧疗时间为(76 ± 37) h,最长连续氧疗时间为 182 h。

表 1 31 例早产儿预防性应用 BNCAP 压力为 8 cmH₂O 前后动脉血气比较

Table 1 Comparison of blood gas analysis of 31 BNCAP (8 cmH₂O) in prophylactic group ($\bar{x} \pm s$)

Time	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	<i>t</i>	<i>P</i>	PaCO ₂ (mmHg)	<i>t</i>	<i>P</i>	pH	<i>t</i>	<i>P</i>
Before use of BNCAP	166 ± 74	—	—	41 ± 12	—	—	7.37 ± 0.12	—	—
After use of BNCAP									
2 h	307 ± 119	5.57	<0.01	36 ± 13	2.42	0.025	7.37 ± 0.10	4.45	0.541
8 h	407 ± 185	5.51	<0.01	33 ± 12	3.88	0.01	7.43 ± 0.11	5.83	<0.01
24 h	397 ± 156	6.84	<0.01	30 ± 10	5.343	<0.01	7.44 ± 0.08	6.72	<0.01

T test was used to compare the blood gas analysis of before and after use of BNCAP; 2 h after use of BNCAP PaCO₂, pH had no difference with that before use of BNCAP ($P=0.025, 0.541$), but after 8 h and 24 h use of BNCAP the PaCO₂ and pH are different with that before use of BNCAP. There was a significant difference in PaO₂/FiO₂ between after use of BNCAP (2 h, 8 h, 24 h) and before use of BNCAP ($P<0.01$).

3 讨 论

新生儿呼吸窘迫综合征是导致早产儿死亡的主要原因,PS 和机械通气的应用,使 NRDS 的发生率降低了 20% ~ 30%,死亡风险率降低了 40%^[4];但其增加起声带损伤、气胸和肺部感染的风险不容忽视。近年来,BNCAP 在早产儿出生后早期应用于防治 NRDS 的临床研究引起重视,其

中 Polin 等^[1]介绍的美国哥伦比亚大学 NICU 在早产儿出生后早期(5 ~ 10 min)应用 BNCAP 在防治 NRDS 中的成功经验更引人关注。他们主张对有自主呼吸但存在呼吸窘迫需要供氧的早产儿出生后 5 ~ 10 min 内在产房立即应用 BNCAP 预防及治疗 NRDS,其中 80%以上体质量为 1 251 ~ 1 500 g 的 NRDS 患儿及 70%体质量为 1 001 ~ 1 250 g 的 NRDS 患儿应用 BNCAP 获得成功^[1,5]。新西兰 De Klerk 等^[6]人应用与哥伦比亚大学类似的

表 2 25 例早产儿治疗性应用 BNCPPAP 压力为 8 cmH₂O 前后动脉血气比较Table 2 Comparison of blood gas analysis of the 25 BNCPPAP (8 cmH₂O) in therapeutic group ($\bar{x} \pm s$)

Time	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	<i>t</i>	<i>P</i>	PaCO ₂ (mmHg)	<i>t</i>	<i>P</i>	pH	<i>t</i>	<i>P</i>
Before use of BNCPPAP	157 ± 70	—	—	52 ± 12	—	—	7.27 ± 0.08	—	—
After use of BNCPPAP									
2 h	284 ± 123	4.59	<0.01	39 ± 13	5.71	<0.01	7.36 ± 0.10	4.04	<0.01
8 h	387 ± 173	6.59	<0.01	36 ± 12	8.27	<0.01	7.42 ± 0.11	5.83	<0.01
24 h	386 ± 138	8.37	<0.01	34 ± 10	6.73	<0.01	7.43 ± 0.08	6.8	<0.01

T test was used to compare the blood gas analysis of before and after use of BNCPPAP. There were significant differences in PaO₂/FiO₂, PaCO₂, pH between after use of BNCPPAP (2 h, 8 h, 24 h) and before use of BNCPPAP ($P < 0.05$).

CPAP 通气策略后机械通气率从 65% 降至 14%, 肺表面活性物质的需要率从 40% 降至 12%, 平均机械通气时间从 6 d 降至 2 d, 需氧时间从 4 d 降至 2 d。而 Morley 等^[7]人对胎龄 25 ~ 28 周早产儿在生后 5 min 内应用 8 cmH₂O 的 BNCPPAP 并比较其与气管插管机械通气的治疗效果, BNCPPAP 组患儿需要应用 PS 的比例(38%)、平均机械通气时间(3 d)明显低于机械通气组(分别为 77%、4 d), 并证明在胎龄为 (26.1 ± 1.9) 周的患儿早期使用 8 cmH₂O 是安全而有效的。

本研究因为条件所限, 无法做到在产房内即应用 BNCPPAP, 因此对患儿在出生后半小时内应用 BNCPPAP 且初始压力设定为 8 cmH₂O。预防组 31 例早产儿中, BNCPPAP 的预防成功率为 87.1%, 应用成功率为 93.5%(29/31)。而在胎龄大于 28 周的早产儿中, BNCPPAP 的预防成功率为 90.0%, 应用成功率为 96.7%。预防成功的患儿, 胎龄最小为 28 周, 出生体质量 1 100 g。对 NRDS 高危儿预防性应用 BNCPPAP 的成功率与国内初桂兰、本院新生儿科邓红珠等预防性应用 PS 的成功率相似^[8-9]。本研究应用 BNCPPAP 的时间为患儿生后半小时内, 比国外 Morley 等人早期应用 8 cmH₂O 压力 BNCPPAP 的时间(生后 5 ~ 10 min)要晚, 但成功率比 Morley 等人的成功率高, 死亡率则要低, 考虑是本院所选患儿平均胎龄及体质量均较大[Morley 等^[7]人研究患儿的胎龄为 (26.1 ± 1.9) 周, 体质量均在 1 500 g 以下]所致。

治疗组 25 例患儿中, 仅 1 例行气管插管注入 PS 并改用机械通气(最终存活), 治疗成功率为 96%。应用压力为 8 cmH₂O BNCPPAP 治疗 NRDS 的成功率明显高于国内郑达等人联合应用 PS 与 CPAP 治疗 NRDS(77.8%)的成功率^[10]。这充分证

明了在早产儿早期应用压力为 8 cmH₂O 的 BNCPPAP 治疗 NRDS 是安全有效的。

为什么尽早应用初始压力为 8 cmH₂O 的 BNCPPAP 能取得如此良好效果? 新生儿出生并建立呼吸后, 肺泡扩张的刺激能促进内源性 PS 的分泌^[11], 而早期应用 BNCPPAP, 可以促进肺泡的扩张和小气道的开放。有研究表明辅助通气能促进内源性的 PS 分泌, 可能与此有关^[1]。此外, 有研究指出 PS 缺乏的动物建立第一次呼吸时, 肺泡内可见血清蛋白漏出, 而该蛋白能抑制 PS 的活性。在早产儿出生后早期给予高压力的 BNCPPAP, 可尽早增加肺泡内的压力, 减少血清蛋白的漏出, 从而减少 PS 的灭活^[12]。也有研究表明应用 BNCPPAP 后能减少对外源性 PS 的需要, 可能是由于避免了气管插管、减少导致肺损伤的细胞因子 IL-1β 和 IL-8 mRNA 等的生成, 从而减少了肺损伤导致的 PS 分泌减少^[13]。至于 CPAP 压力的选择, 有临床实验指出在早产儿使用压力为 8 cmH₂O 的 CPAP 时, 患儿气道呼气末容量、潮气量、氧合和呼吸频率及胸腹协调运动均优于压力为 2、4、6 cmH₂O 的 CPAP^[14]。Mulrooney 等^[13]人对早产羔羊分别用采压力为 5 cmH₂O、8 cmH₂O 的 BNCPPAP, 结果使用压力为 8 cmH₂O 时肺的顺应性更好。

从患儿血气分析情况看应用压力为 8 cmH₂O BNCPPAP 后两组患儿血气分析中 PaO₂、PaO₂/FiO₂ 均迅速上升。治疗组患儿治疗前存在明显二氧化碳潴留但治疗后 2 h 降至正常。本研究并没有气胸的发生, 与哥伦比亚大学早期应用 BNCPPAP 的经验相似。用压力为 8 cmH₂O 的 BNCPPAP 并不会引起气胸及二氧化碳潴留, 最终反而出现了轻度的呼吸性碱中毒的情况, 这值得我们关注。

(下转第 87 页 to page 87)