

- kine receptors CCR4 and CCR8 upon activation of polarized human type 2 Th cells[J]. J Immunol, 1998, 161(10):5111-5115.
- 32 Maruyama T1, Kono K, Izawa S, et al. CCL17 and CCL22 chemokines within tumor microenvironment are related to infiltration of regulatory T cells in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Dis Esophagus, 2010, 23(5):422-429.
- 33 Ishida T, Ishii T, Inagaki A, et al. Specific recruitment of CC chemokine receptor 4-positive regulatory T cells in Hodgkin lymphoma fosters immune privilege[J]. Cancer Res, 2006, 66(11):5716-5722.
- 34 Gobert M, Treilleux I, Bendriss-Vermare N, et al. Regulatory T cells recruited through CCL22/CCR4 are selectively activated in lymphoid infiltrates surrounding primary breast tumors and lead to an adverse clinical outcome[J]. Cancer Res, 2009, 69(5):2000-2009.
- 35 Faget J, Biota C, Bachelot T, et al. Early detection of tumor cells by innate immune cells leads to T(reg) recruitment through CCL22 production by tumor cells[J]. Cancer Res, 2011, 71(19):6143-6152.
- 36 Qin XJ, Shi HZ, Deng JM, et al. CCL22 recruits CD4-positive CD25-positive regulatory T cells into malignant pleural effusion[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(7):2231-2237.
- 37 Ye ZJ, Zhou Q, Yin W, et al. Interleukin 22-producing CD4+ T cells in malignant pleural effusion[J]. Cancer Lett. 2012, 326(1):23-32.
- 38 Ye ZJ, Zhou Q, Yin W, et al. Differentiation and immune regulation of IL-9-producing CD4+ T cells in malignant pleural effusion[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(11):1168-1179.
- [收稿日期 2014-05-08][本文编辑 谭毅 黄晓红]

新进展综述

新生儿呼吸窘迫综合征的治疗进展

黄国盛(综述), 谭毅(审校)

基金项目: 广西钦州市科研与技术开发计划项目(编号:20120302)

作者单位: 535099 广西,钦州市妇幼保健院新生儿科

作者简介: 黄国盛(1973-),男,大学本科,医学学士,副主任医师,研究方向:临床儿科。E-mail:huang245679@sina.com

[摘要] 新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)是由肺表面活性物质(PS)缺乏而引起的新生儿早期死亡的危重疾病。近年来对NRDS的治疗取得显著进展,该文概述了NRDS的PS替代疗法、氧疗和体外膜氧合的治疗进展。

[关键词] 新生儿呼吸窘迫综合征; 肺表面活性物质; 氧疗; 液体通气; 体外膜氧合

[中图分类号] R 722.1 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2014)11-1078-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.11.32

Progress in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome HUANG Guo-sheng, TAN Yi. Department of Pediatrics, Women and Children's Health Hospital of Qinzhou City, Guangxi 535099, China

[Abstract] Neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) is a critical illness that caused early neonatal death because the lack of pulmonary surfactant (PS). Remarkable progress in the treatment of NRDS has been made in recent years. This paper summarized the progress in treatment of NRDS with PS replacement therapy, oxygen therapy and extracorporeal membrane oxygenation.

[Key words] Neonatal respiratory distress syndrome (NRDS); Pulmonary surfactant; Oxygen therapy; Liquid ventilation; Extracorporeal membrane oxygenation

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)又称肺透明膜病,是由肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)缺乏而引起的新生儿早期死亡的危重疾病。其病理生理特征为弥

漫性肺不张及肺顺应性降低,临床以出生后不久即出现进行性呼吸困难为主要表现^[1]。近年来对NRDS的治疗取得显著进展,现概述如下。

1 PS 替代疗法

1980 年日本 Fujiwara 首次用外源性 PS 治疗 NRDS 取得成功,此后国际上经过 10 多年数万例临床试用,PS 对 NRDS 的疗效得到普遍公认和充分肯定,已成为 NRDS 的首选和常规治疗手段^[2-6]。

1.1 PS 作用机制 (1)降低肺泡表面张力,防止肺泡萎缩。吸气时肺泡扩张,PS 分子分散,回缩力增高,以防止肺泡过度扩张;呼气时肺泡收缩,PS 密集,作用增强,肺泡腔内表面张力降低,回缩力减弱,不至于发生肺泡萎缩。(2)调节肺泡表面张力,稳定不同大小的肺泡内压力,使小肺泡不至于萎陷,大肺泡不至于过度膨胀。(3)维持肺泡顺应性。正常肺组织的弹性有赖于弹力纤维和 PS 的作用,其中 PS 的作用占 65%~75%^[2],尤其是在低肺容量时,肺顺应性更取决于 PS。(4)维持肺泡-毛细血管间液体平衡,防止肺水肿。如肺泡表面张力增高,肺泡萎缩,则毛细血管液体容易进入肺泡,发生肺水肿。(5)参与呼吸道免疫调节及防御机制,PS 蛋白质 SP-A 和 SP-D 在呼吸道起着非常重要的防御作用,参与气道免疫调节机制^[2-4]。

1.2 PS 应用 PS 应用方式有预防用药和治疗用药,预防用药是在出生 15~30 min 给药;治疗用药是确诊 NRDS 后给药。目前预防用药主要用于确有 PS 缺乏,存在发生 NRDS 高风险的早产儿(胎龄 < 28 周,或出生体质量 < 1 000 g,孕母产前未接受肾上腺皮质激素治疗,或经证实确存在肺成熟度差患儿)^[9]。临床观察发现对已出现临床症状的 NRDS 患儿,出生 1~12 h 给药的效果显著优于出生 24 h 以后给药者,表明治疗用药时间越早越好,患儿一旦出现呼吸困难和呻吟即给药,不需等肺部出现典型的 X 线改变后再用药,早期用药是治疗成功的关键^[9]。给药方法是通过气管插管直接注入肺内,分仰卧、左、右侧位均等注入;给药剂量根据 PS 制剂种类和应用的指征不同而不同,一般为 100~200 mg/kg,也可首剂用 200 mg/kg,续剂用 100 mg/kg;给药次数应根据需要用药,一次用药后如呼吸机参数 $\text{FiO}_2 > 0.5$ 或 $\text{MAP} > 0.78 \text{ kPa}$ (8 cmH₂O),应重复给药。根据临床经验总结,多数病例需给药 2~3 次,间隔时间 8~12 h。重复给药的指征为有证据提示 NRDS 在进展,如持续不能离氧、需要机械通气,首剂给药后 $\text{FiO}_2 > 0.4$ ^[4]。刘云等^[11]比较观察了进口猪肺磷脂注射液(猪 PS)和国产牛肺表面活性剂(牛 PS)治疗 IV 级 NRDS 的疗效及并发症发生率。结果显示猪 PS 组有效率(97%)高于牛 PS 组(83%)($P < 0.01$);

猪 PS 组治愈率(84%)亦高于牛 PS 组(66%)($P < 0.01$);猪 PS 组气胸发生率(3%)低于牛 PS 组(7%)($P < 0.05$);猪 PS 组住院时间(21 ± 4)d 较牛 PS 组(23 ± 4)d 短($P < 0.05$);两组平均住院总费用差异无统计学意义($P > 0.05$)。表明猪 PS 治疗 IV 级 NRDS 疗效优于牛 PS,不仅能缩短呼吸机上机和氧疗时间,还可降低并发症发生率及缩短住院时间。每次用药前给患儿充分吸痰和清理呼吸道,用药 6 h 内禁止吸痰。用药后几分钟至 2 h, PaO_2 迅速提高 50% 以上,因此要及时下调吸入氧体积分数和吸气峰压(peak inspiratory pressure, PIP),以免发生高氧性损伤和肺容量伤。

2 氧疗

2.1 氧疗目的和给氧方式 氧疗目的是以适当的方式给 NRDS 患儿输送氧气,改善肺泡气体交换和氧运过程,以提高动脉氧分压(PaO_2),纠正缺氧,防止缺氧对机体组织和器官的不良影响和损害。常用的给氧方式有鼻导管法、鼻塞法、面罩法、头罩法、暖箱给氧、经鼻持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)、间歇正压通气(intermittent positive pressure ventilation, IPPV)和气管插管机械通气、液体通气等^[13]。

2.2 CPAP 和 IPPV (1)CPAP 是一种使自主呼吸的患儿呼气相保持气道正压的氧疗技术。其目的是防止呼气末肺泡萎陷,增加功能残气量,减少肺内分流,纠正严重的低氧血症。CPAP 一般初始压力用 4~6 cmH₂O(3.5~4.5 mmHg),必要时可增至 10~12 cmH₂O(8~12 mmHg),流量为 8~10 L/min。史学凯等^[14]观察了 CPAP 与传统机械通气(conventional mechanical ventilation, CMV)辅助治疗 IV 级 NRDS 的疗效,结果显示 CMV 组新生儿出生 12 h 胸片变化明显,有效率 95% 高于 CPAP 组的 61%($P < 0.05$);CMV 组治愈率为 80% 高于 CPAP 组的 28%($P < 0.05$);CMV 组出生 6 h、12 h 及 24 h 时 PaO_2 和 PaCO_2 改善均明显优于 CPAP 组。表明在治疗 IV 级 NRDS 方面,CMV 辅助治疗效果明显优于 CPAP。(2)IPPV 也称传统指令通气,应用 IPPV 可以降低早产儿拔管后再次插管的比率,有助于治疗早产儿呼吸暂停,并可能在 PS 后作为呼吸支持治疗的初始模式^[15]。史源等^[16]采用前瞻性随机对照研究的方法,观察了 IPPV 和 CPAP 辅助治疗 NRDS 的疗效,结果 IPPV 组治疗后 1 h 动脉血 pH 值、 PaO_2 和 OI 显著高于 CPAP 组($P < 0.05$);IPPV 组治疗成功率显著高于 CPAP 组(88.2% vs 75.9%, $P < 0.05$);IP-

PV 组患儿的预后结局中治愈好转出院者显著高于 CPAP 组 (94.1% vs 84.5%, $P < 0.05$)。认为 IPPV 可显著降低 NRDS 患儿气管插管行机械通气的比例,其临床疗效优于 CPAP。Moreltic 等^[17]四项随机对照研究结果显示,与 CPAP 比较,在拔管后应用 IPPV 可以减少拔管撤离呼吸机的失败率。

2.3 高频震荡通气 (high frequency oscillatory ventilation, HFOV) 近年来许多临床研究^[18,21]发现 HFOV 在改善患儿肺氧合和防止肺损伤等方面明显优于常频机械通气。HFOV 是通过高频 (500 ~ 3 000 次/min) 活塞泵或震荡隔膜的运动,将小于解剖死腔量的气体送入或抽出呼吸道,用接近或等于平均气道压 (mean airway pressure, MAP) 的呼气末压 (positive end-expiratory pressure, PEEP) 使萎陷的肺泡复张,吸气峰压 (PIP) 和 MAP 低,故很少导致气压伤和容量伤的发生。HFOV 是一种肺保护性的通气模式,一般初设参数为振荡频率 10 ~ 15 Hz,振幅 3 ~ 4 kPa,随后根据 PaO_2 调整振幅,在氧合改善后,维持 MAP 不变,并逐步降低 FiO_2 ,直至 0.6 以下并维持氧合至少 12 h 以上,开始降低 MAP。使用时要避免循环和 PaO_2 的急剧变化,以防止缺血性损伤的发生。刘志军等^[21]采用 meta 分析方法分析了 HFOV 和 CMV 辅助治疗 NRDS 的安全性,结果显示:与 CMV 相比,HFOV 可以降低 NRDS 患儿慢性肺部疾病 (chronic lung disease, CLD) 的发生率 ($P = 0.007$),但增加新生儿脑室内出血 (intraventricular hemorrhage, IVH) 的危险性 ($P < 0.05$);两种通气方式引起的气漏、动脉导管重新开放、坏死性小肠结肠炎、早产儿视网膜病和脑白质软化方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 液体通气 尽管新生儿通气技术近年来得到了很大的发展,但通气过程中造成的气道和肺间质损伤仍然是重要的并发症。为了减少损伤的发生,研究者开发了一些新的方法,液体通气就是其中之一^[13]。目前用于临床的液体通气方法有两种:一是完全液体通气 (total liquid ventilation, TLV),二是部分液体通气 (partial liquid ventilation, PLV)。TLV 是在肺内注入相当于肺总量的全氟化碳 (perfluorocarbons, PFC) 液体,通过体外的膜式氧合器进行通气,吸气时液体呼吸机将潮气量的充氧 PFC 液体送入肺内,而呼气时肺内 PFC 液体流出,并将体内 CO_2 带出。TLV 需要特殊的液体呼吸机,操作复杂,技术要求高,费用昂贵,清除 CO_2 能力低,易造成 CO_2 潴留,从而限制了它的临床应用^[22]。而 PLV 是向肺内注入少于或相当于功能残气量 (functional residual

capacity, FRC) 的 PFC,然后使用传统呼吸机进行 CMV,送入潮气量的气体使肺内 PFC 液体氧合,PFC 再与肺泡毛细血管进行气体交换,排出 CO_2 。临床研究表明 PLV 操作简便、易行,对血流动力学影响小,清除 CO_2 能力较 TLV 强,平均气道压较 CMV 和 TLV 小,可用常规呼吸机进行通气,无需特殊设备,故临床应用较广^[22]。

3 体外膜氧合

体外膜氧合 (extracorporeal membranous oxygenation, ECMO) 又称为体外膜肺,是利用体外设备替代或部分替代人的肺、心功能,支持生命,以争取心、肺病变治愈及功能恢复的机会。现代的 ECMO 装置可持续维持生命 1 周至半个月时间,可作为 ICU 中支持心肺衰竭的一种替代方法。1975 年,美国 Michigan 大学 Bartlett 首次将 ECMO 应用于新生儿呼吸衰竭,亦是儿科首次应用^[13]。在西方发达国家,ECMO 已成为治疗新生儿呼吸衰竭的常用方法,可使 NRDS 的治愈率高达 84%^[23]。ECMO 分静脉-静脉 (V-V) 转流与静脉-动脉 (V-A) 转流两种方式。V-V 转流适合单纯肺功能受损,无心脏停跳危险的病例;V-A 转流适用于心功能衰竭、肺功能严重衰竭,并有心脏停跳可能的病例。ECMO 适应证:(1) 常规机械通气治疗无效或机械通气 3 h 后, PaO_2 仍 $< 55 \text{ mmHg}$;(2) 肺泡-动脉氧分压差 (aADO_2) $> 600 \text{ mmHg}$,持续 6 ~ 8 h;(3) 氧合指数 (OI) > 40 ,持续 4 h 以上;(4) 机械通气出现气压伤。ECMO 禁忌证:(1) 出生体重 $< 2 000 \text{ g}$,或胎龄 < 32 周;(2) 有颅内出血或出血体征的患儿;(3) 严重先天性畸形;(4) 严重的先天性支气管肺发育不良、严重膈肌发育不良;(5) 持续机械通气 $> 10 \text{ d}$;(6) 应用 ECMO 前,患儿已有明显不可逆转的病情。据体外生命支持组织 (extracorporeal life support organization, ELSO) 2005 年统计报告^[24],国外儿童 ECMO 治疗以新生儿及心脏病患儿围手术期心功能支持为主,每年约开展 800 例新生儿及 200 例儿童的 ECMO 治疗,新生儿呼吸衰竭的生存率可达 77%,心脏疾病的生存率也达到了 38%。我国开展 ECMO 治疗较晚,自 2004 年起首先应用于成人,儿童应用更是处于起步阶段,近几年仅有为数不多的几家儿童专科医院开展 ECMO 治疗。复旦大学附属儿科医院自 2008 年起应用 ECMO 技术救治危重症患儿,2011-12 起在小儿急重症抢救中心 (pediatric intensive care unit, PICU) 实现了非开胸置管进行 ECMO 治疗的病例。先后治疗 9 例患儿,ECMO 使用时间为 5 ~ 280 h,中位时间为 112 h,经

治疗后 8 例病情好转,撤离 ECMO 治疗,其中 7 例痊愈出院^[25]。

4 结语

综上所述,近年来 NRDS 治疗方法和治疗技术不断发展,大幅度地提高了治疗效果。PS 替代疗法为 NRDS 首选和有效的治疗方法,且早期和重复用药是治疗成功的关键;氧疗是成功救助 NRDS 重要措施之一,其中 HFOV 在改善患儿肺氧合和防止肺损伤等方面优于传统机械通气,可优先应用;液体通气虽可减少肺损伤,但在国外应用属于起步观察阶段,仍有诸多问题如实施液体通气时,如何更好地进行呼吸机操作,治疗时机和疗程如何确定,PFC 液体适合剂量等需要进一步研究论证;ECMO 临床应用虽可取得较满意的治疗效果,但在国内应用仍处在起步阶段,需要培训大批专业人员,才能在广大医院推广应用。

参考文献

- 赵祥文. 儿科急诊学[M]. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社,2010:276-279.
- 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,2011:384-386,395-397.
- Lal MK, Sinha SK. Surfactant respiratory therapy using surfaxin/sinapultide[J]. Ther Adv Respir Dis, 2008, 2(5):339-344.
- 黄国盛,毕雷,黄培禄,等. 不同剂量肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的效果分析[J]. 广西医学,2013,35(11):1509-1511.
- Sweet DG, Carnielli V, Greisen G et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update[J]. Neonatology, 2010, 97(4):402-417.
- Engle WA. Surfactant - replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate[J]. Pediatrics, 2008, 121(2):419-432.
- 陶莉,周伟. 新生儿呼吸窘迫综合征的表面活性物质替代治疗指南[J]. 实用儿科临床杂志,2009,24(2):157-160.
- Cogo PE, Facco M, Simonato M, et al. Dosing of porcine surfactant: Effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome[J]. Pediatrics, 2009, 124(5):e950-e957.
- 岳少杰,王铭杰. 新生儿呼吸窘迫综合征的诊断与治疗进展[J]. 实用儿科临床杂志,2008,23(2):87-89.
- 李锦芬,俞生林. 肺表面活性物质联合经鼻间歇正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征[J]. 实用药物与临床,2013,16(2):157-158.
- 刘云,李丽,梁文英,等. 不同种类肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的疗效比较[J]. 中国当代儿科杂志,2012,14(4):253-255.
- 王君,周忠蜀,陈飒英,等. 新生儿呼吸窘迫综合征的挽救性治疗策略[J]. 实用儿科临床杂志,2011,26(2):125-127.
- 周伟. 实用新生儿治疗技术[M]. 北京:人民军医出版社,2010:35-50.
- 史学凯,吴时光,罗晓鸿,等. 鼻塞持续呼吸道正压通气与机械通气治疗 IV 级新生儿呼吸窘迫综合征的疗效[J]. 实用儿科临床杂志,2010,25(2):123-124.
- Davis PG, Morley CJ, Owen LS. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation[J]. Sem in Fetal Neonatal Med, 2009, 14(1):14-20.
- 史源,唐仕芳,赵锦宁,等. 间歇与持续经鼻正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效比较[J]. 第三军医大学学报,2010,32(18):1991-1994.
- Moretti C, Giannini L, Fassi C, et al. Nasal flow-synchronized intermittent positive pressure ventilation to facilitate weaning in very low birth weight infants: unmasked randomized controlled trial[J]. Pediatr Int, 2008, 50(1):85-91.
- 游楚明,傅万海,孟琼,等. 高频振荡通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的研究[J]. 中国新生儿科杂志,2013,28(2):99-101.
- Jian MY, Koizumi T, Yokoyama T, et al. Comparison of acid-induced inflammatory responses in the rat lung during high frequency oscillatory and conventional mechanical ventilation[J]. Inflamm Res, 2010, 59(3):931-937.
- 谭开卷,陈雄,黄晓凌,等. 高频振荡通气治疗重症新生儿呼吸窘迫综合征的临床分析[J]. 基层医学论坛,2013,17(13):1642-1644.
- 刘志军,李思涛,郝虎,等. 高频振荡通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的安全性分析[J]. 临床儿科杂志,2008,26(3):191-194.
- 刘芳,赵时敏. 液体通气[J]. 临床儿科杂志,2003,21(11):747-749.
- Ford JW. Neonatal ECMO: Current controversies and trends[J]. Neonatal Network, 2006, 25(4):229-238.
- Chauhan S, Subin S. Extracorporeal membrane oxygenation, an anesthesiologist's perspective: physiology and principles. Part 1[J]. Ann Card Anaesth, 2011, 14(3):218-229.
- 程晔,贾兵,刘江滨,等. 体外膜肺技术在 9 例危重症患儿中的应用[J]. 中国循证儿科杂志,2012,7(4):258-262.

[收稿日期 2014-05-06][本文编辑 谭毅 刘京虹]