文章编号:1000-5404(2010)18-1991-04

论著

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

史 源[1],唐仕芳[2],赵锦宁[2],胡章雪[2],李廷玉[1] (400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院儿童营养研究中心[1];400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所儿科[2])

【摘要】 目的 比较经鼻间歇正压通气(nasal intermittent positive pressure ventilation, NIPPV)与经鼻持续气道正压通气(nasal continuous positive airway pressure, nCPAP)在新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)中的疗效。**方法** 采用前瞻性随机对照研究的方法,将109例于2008年1月至2009年12月在大坪医院儿科NICU(neonatal intensive care unit)住院的NRDS患儿(男性69例,女性40例)分为NIPPV组(51例)与nCPAP组(58例),观察比较两种方法治疗的时间、治疗前后患儿动脉血气分析结果、氧合指数(oxygenase index,OI)、并发症、治疗后需气管插管行机械通气的比例及预后。**结果** 治疗前两组血气分析、OI差异无显著性($P>0.05$),NIPPV组治疗后1 h动脉血pH值、$p(O_2)$和OI显著高于nCPAP组($P<0.05$)。NIPPV组治疗成功率显著高于nCPAP组(88.2% *vs* 75.9%,$P<0.05$)。NIPPV组患儿的预后结局中治愈好转出院者显著高于nCPAP组(94.1% *vs* 84.5%,$P<0.05$)。**结论** NIPPV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nCPAP。

【关键词】 呼吸窘迫综合征,新生儿;间歇正压通气;持续气道正压通气;前瞻性研究;随机对照试验
【中图法分类号】 R722.12;R195.4;R454.4 **【文献标志码】** A

Efficiency of nasal intermittent positive pressure ventilation *vs* nasal continuous positive airway pressure on neonatal respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study

Shi Yuan[1], Tang Shifang[2], Zhao Jinning[2], Hu Zhangxue[2], Li Tingyu[1] ([1]Center of Child Health Care, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400014; [2]Department of Pediatrics, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the efficiency of nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) compared with that of nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) on decreasing the possibility for endotracheal ventilation in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). Methods A prospective, randomized, controlled, single-center study was performed on 109 neonatal infants (male 69, female 40) who were admiited in the neonatal intensive care unit of Daping hospital from January 2008 to December 2009. These neonates were randomized into NIPPV group ($n=51$) and nCPAP group ($n=58$). Blood gas analysis, oxygenation index, the duration of respiratory support by NIPPV or nCPAP, and complication occurrence were detected and recorded. The ratio of requirement for endotracheal ventilation and the outcome were investigated. Results There was no signifincat difference between the neonates treated with NIPPV and with nCPAP in comparable clinical conditions at study entry ($P>0.05$). However, at 1 h after treatment, pH value, $p(O_2)$ and oxygenase index in NIPPV group were significantly higher than those in nCPAP group ($P<0.05$). More infants did not need endotracheal ventilation when they were treated initially with NIPPV compared with those treated with nCPAP (88.2% *vs* 75.9%, $P<0.05$). Moreover, NIPPV group had a significant higher ratio of good outcome than nCPAP group (94.1% *vs* 87.5%, $P<0.05$). Conclusion Both NIPPV

【基金项目】 国家自然科学基金重点项目(30830106);第三军医大学临床科研基金(2009)
【通信作者】 李廷玉,电话:(023)63623604,E-mail:lyli@vip.sina.com

and nCPAP decrease the requirement for endotracheal ventilation and improve the outcome in newborn infants suffering from NRDS, but the former has better clinical efficiency.

[Key words] respiratory distress syndrome, newborn; intermittent positive-pressure ventilation; continuous positive airway pressure; prospective studies; randomized controlled trial

Supported by the Key Project of National Natural Science Foundation (30830106) and the Cinical Research Foundation of Third Military Medical University (2009). Corresponding author: Li Tingyu, Tel: 86-23-63623604, E-mail: tyli@vip.sina.com

肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)的应用和新生儿呼吸机械通气技术的发展,使新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)的病死率显著降低。然而,如发生呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)、支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)等严重并发症就必须对患儿行经气管插管机械通气,其又将导致预后不良。因此,在可能需要气管插管的新生儿中应采用轻柔的、非侵入性的无创机械通气,尽可能避免经气管插管机械通气的损伤[1]。

经鼻间歇正压通气(nasal intermittent positive pressure ventilation, NIPPV)是在广泛应用的经鼻持续气道正压通气(nasal continuous positive airway pressure, nCPAP)的基础上给予间歇正压的一种呼吸支持模式,近年来在国外得到高度重视。应用NIPPV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[2]。然而,目前有关NIPPV作为呼吸支持的初始模式治疗NRDS的研究病例甚少,NIPPV与nCPAP比较,疗效有无差别?尚需深入研究。本研究于2008年1月至2009年12月,采用前瞻性、随机对照研究的方法,比较NIPPV或nCPAP治疗后需气管插管行机械通气的比例及其预后。

1 资料与方法

1.1 入选标准

NRDS诊断标准[3],患儿有NRDS特征性临床表现:生后不久即出现呼吸急促、三凹征、鼻翼扇动、呻吟、紫绀等,并具有典型的NRDS的X线表现如颗粒样阴影、支气管充气征、白肺等。X线片由放射科副主任医师以上审核者联合读片。排除标准为:由感染、胎粪吸入、湿肺或产时窒息导致的呼吸窘迫,严重先天性畸形,入院24 h内死亡,入院24 h内因其他原因离开NICU,其父母或监护人拒绝签署知情同意书,符合立即应用气管插管行机械通气治疗的其他情况如重症呼吸性酸中毒[$p(CO_2)$ >60 mmHg]、新生儿肺出血、心跳呼吸骤停且复苏后未建立有效自主呼吸者等。

1.2 研究程序

本研究在美国Clinical Trial注册(Protocol ID: NCR2008053, Clinical Trials.gov ID: NCT0078062)。采用前瞻性、随机对照研究的方法。诊断为NRDS并符合入选标准的患儿经其父母或监护人知情同意后,按照随机数字表法分为NIPPV和nCPAP两组。本研究经第三军医大学大坪医院野战外科研究所医学伦理委员会审定同意。

1.3 研究对象

所有患儿为2008年1月至2009年12月期间收治于第三军医大学大坪医院野战外科研究所儿科NICU(neonatal intensive care unit)的新生儿,研究历时2年,研究期间该NICU总共收治新生儿2 972例,其中,初始时符合入选标准的NRDS患儿115例,占3.9%。诊断明确后,根据注册方案所确定的随机方法原则,由专人查阅随机数字表,将符合入选标准的NRDS患儿随机分为NIPPV组56例,nCPAP组59例。研究过程中,依据排除标准,NIPPV组排除5例:入院24 h内离开NICU 2例、严重先天性畸形2例、入院24 h内死亡1例;nCPAP组排除严重先天性畸形1例。实际纳入研究对象者NIPPV组51例,nCPAP组58例,共计109例。

如表1所示,可见两组之间的性别、早产/足月儿比例、胎龄、年龄、出生体质量、5 min Apgar评分、新生儿急性生理学评分(SNAP-Ⅱ)、使用PS等均无显著差异($P>0.05$)。

1.4 无创呼吸支持方法

NIPPV组采用双鼻塞密闭环路方式,所使用的呼吸机为VIP Bird(美国)或Drager Babylog 8000(德国),主要调节指标为吸气峰压(peak inspiratory pressure, PIP)15~20 cmH_2O,呼气末压(positive end-expiratory pressure, PEEP)4~6 cmH_2O,吸入氧浓度(FiO_2)根据维持经皮氧饱和度在90%~95%调节,范围为0.25~0.50,呼吸机频率一般在10~20/min。nCPAP组同样采用双鼻塞方式,使用Stephan CPAP机(美国),压力为4~6 cmH_2O,FiO_2根据维持经皮氧饱和度在90%~95%调节,范围为0.25~0.50。

1.5 观察指标

患儿一般情况包括胎龄、出生体质量、年龄、性别、Apgar评分、新生儿急性生理学评分(SNAP-Ⅱ)、PS应用情况、治疗前后动脉血气分析、氧合指数(oxygenase index, OI)、应用NIPPV或nCPAP治疗时间、需用气管插管行机械通气的时间、并发症、预后等。所有患儿尽可能征得父母或监护人同意予以PS治疗,

表 1 2 组患儿的主要临床指标比较

组别	n	男/女(例)	早产/足月儿(例)	胎龄(周,$\bar{x}\pm s$)	年龄(h,$\bar{x}\pm s$)	体质量(g,$\bar{x}\pm s$)	5 min Apgar 评分(分,$\bar{x}\pm s$)	SNAP-Ⅱ($\bar{x}\pm s$)	使用过 PS[例(%)]
NIPPV 组	51	32/19	40/11	34.51 ± 2.63	27.61 ± 2.73	2 380.78 ± 797.48	8.73 ± 1.33	14.94 ± 11.16	44(86.3)
nCPAP 组	58	37/21	44/14	34.33 ± 4.70	29.29 ± 20.68	2 416.71 ± 767.87	8.74 ± 1.26	12.86 ± 10.01	49(84.5)

表 2 2 组患儿治疗前后血气分析指标、OI 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	pH 值		$p(O_2)$(mmHg)		$p(CO_2)$(mmHg)		OI(mmHg)	
		治疗前	治疗 1 h 后	治疗前	治疗 1 h 后	治疗前	治疗 1 h 后	治疗前	治疗 1 h 后
NIPPV 组	51	7.20 ± 0.09	7.38 ± 0.05	50.08 ± 11.69	64.41 ± 11.98	49.24 ± 9.09	49.60 ± 9.74	215.05 ± 128.23	257.01 ± 157.27
nCPAP 组	58	7.21 ± 0.06	7.35 ± 0.05	50.17 ± 12.61	58.79 ± 11.53	40.59 ± 7.38	39.67 ± 9.80	194.34 ± 112.53	216.06 ± 102.75
P		0.42	0.01	0.97	0.03	0.84	0.59	0.37	0.04

若患儿经 NIPPV 或 nCPAP 治疗 1 h 后病情无改善或继续加重,其需要应用气管插管行机械通气的指征为:重症呼吸性酸中毒[$p(CO_2)$ >60 mmHg]、新生儿肺出血、心跳呼吸骤停且复苏后未建立有效自主呼吸者等。

1.6 疗效判定标准

治疗成功:使用 NIPPV 或 nCPAP 治疗后病情改善,呼吸困难缓解,呼吸暂停消失,血氧饱和度改善,顺利撤离 NIPPV 或 nCPAP 不需气管插管行机械通气,即为治疗成功。治疗失败:使用 NIPPV 或 nCPAP 治疗后病情改善不明显或继续加重,需改用气管插管和机械通气,即为治疗失败。预后:治愈的标准是指患儿病情治愈出院时无症状和体征,好转是指出院时还有轻微症状,但已无需氧疗,可以离开 NICU。预后良好是指患儿治愈或好转出院,预后不良是指患儿死亡或离开 NICU 时仍不能脱离呼吸支持治疗。

1.7 统计学分析

所有数据以 Excel 2003 软件进行统计学处理,两组均数之间的比较以返回式双样本 t 检验,两组比率之间的比较以 CHITEST 返回检验相关性方法计算 χ^2 检验。

2 结果

2.1 NIPPV 组和 nCPAP 组的疗效

如表 2 所示,NIPPV 组与 nCPAP 组治疗前血气分析 pH 值、$p(O_2)$、$p(CO_2)$、OI 均无显著差异($P>0.05$);但 NIPPV 组治疗后 1 h 血气分析 pH 值、$p(O_2)$、OI 显著高于 nCPAP 组($P<0.05$)。

NIPPV 组治疗成功率为 88.2%(45/51),nCPAP 组治疗成功率为 75.9%(44/58),NIPPV 组显著高于 nCPAP 组($P=0.03$)。45 例 NIPPV 组治疗成功者的应用 NIPPV 的时间为(68.20 ± 28.93) h,而 44 例 nCPAP 组治疗成功者的应用 nCPAP 时间为(70.59 ± 29.18) h,两组之间无显著差异($P=0.68$)。6 例 NIPPV 组治疗失败者改以气管插管行机械通气前应用 NIPPV 的时间为(32.33 ± 24.48) h,而 14 例 nCPAP 组治疗失败者气管插管上呼吸机前应用 nCPAP 的时间为(37.71 ± 28.77) h,两组之间也无显著差异($P=0.69$)。

2.2 并发症与预后

在应用 NIPPV 或 nCPAP 治疗期间,未见院内感染、气漏、腹部膨胀等并发症发生。51 例纳入 NIPPV 组患儿的预后结局是:治愈好转出院、预后良好者 48 例,占 94.1%,58 例纳入 nCPAP 组患儿的预后结局是:治愈好转出院、预后良好者 49 例,占 84.5%,预后结局 NIPPV 或 nCPAP 组之间比较具有统计学差异($P=0.04$)。

3 讨论

NRDS 主要是因为 PS 合成与分泌不足而引起的进行性呼吸窘迫,是早产儿最常见的呼吸危重病之一,NRDS 及其后遗症如 BPD 占早产儿病死率的 21%[4],近年来,足月儿与近足月儿 NRDS 发病率也有增加趋势[5,6]。

PS 的应用和机械通气技术的发展使 NRDS 病死率显著降低,然而,经气管插管机械通气与 VAP、BPD 等严重并发症密切相关,从而导致预后不良。在 NRDS 治疗中应用无需气管插管的无创呼吸支持一直是新生儿临床研究的重点[7]。nCPAP 作为无创呼吸支持模式治疗 NRDS 效果显著,然而,大规模临床研究显示,多达 55% 胎龄在 25 ~ 26 周和 40% 胎龄在 27 ~ 28 周早产儿尽管使用了 nCPAP,仍然需要在 5 d 内气管插管进行机械通气[8]。NIPPV 在 nCPAP 基础上增加了一定频率的间歇正压,该压力被传输至下呼吸道,增加潮气量和每分通气量,提高平均气道压力,提高肺容量和支持肺泡扩张,增加气体交换,从而较之于 nCPAP 具有更强的呼吸支持作用[9]。

在体质量低于 1 500 g 的极低体质量出生儿中的随机对照研究显示,NIPPV 与 nCPAP 比较,将需要气管插管进行机械通气的比例由 60% 降低到 31%,而且,即使那些需要气管插管机械通气的患儿,其机械通气时间相似,但早期用 NIPPV 者与早期用 nCPAP 者比较,其 BPD 发病率有所降低[10]。在一项胎龄小于 32 周的早产儿 NRDS 中进行的随机对照研究[11] 中,应用 PS 后 90 min 内拔管改用 NIPPV 组,其 BPD 发病率仅

为继续用气管插管机械通气组的三分之一。在28～34周早产儿NRDS的最新临床观察提示,NIPPV较之于nCPAP,可将需气管插管行机械通气的比例由35.9%降至13.5%[12]。尽管上述研究的样本量较小,却提示如果能够以NIPPV代替气管插管机械通气,对于NRDS患儿具有益处,特别是对于减少BPD似乎具有显著效果。本研究应用前瞻性随机对照研究的方法,比较NIPPV与nCPAP在治疗NRDS中的疗效,结果表明,NIPPV治疗NRDS的成功率显著高于nCPAP,NIPPV组的预后较nCPAP组为好。然而,仍然有不同的结果,一项在28～34周早产儿NRDS中的观察[13]提示,除了呼吸暂停改善、应用呼吸机时间缩短以外,NIPPV组和nCPAP组在其他方面似乎未有显著差别。NIPPV治疗NRDS的大规模多中心临床研究正在北美和欧洲开展。

迄今为止,绝大多数研究显示NIPPV具有显著疗效而无严重并发症。早期的NIPPV使用中,提及的并发症是应用面罩时由于鼻咽部压力增加,可能出现胃肠道扩张,然而,在近年来的观察中却未见报道,推测与绝大多数研究都使用更适合新生儿的鼻塞式有关,尽管本研究也未发现间质性肺气肿、气胸等,但有理由警惕由于跨肺压力增加而导致的肺过度扩张等危险因素[14]。

除用于NRDS呼吸支持的初始模式之外,NIPPV还被用于NRDS治疗拔管和撤离呼吸机的过程,过去nCPAP是应用较多的模式,nCPAP可以通过持续的压力稳定肺容量,然而,在中枢性呼吸暂停、呼吸动作微弱等造成的通气不足情况下,nCPAP可能就不足以支持患儿的呼吸功能,既往的研究表明,多达25%～40%脱离呼吸机的早产儿不能顺利应用nCPAP治疗。因而,NIPPV作为一种新的呼吸支持策略应用于拔管撤离呼吸机的过程中,四项随机对照研究[15]均显示,与nCPAP比较,在拔管后应用NIPPV可以减少拔管撤离呼吸机的失败率。

总之,NIPPV作为新的无创呼吸支持技术,在NRDS的治疗中显示了广阔的前景,值得高度重视和进一步研究。

参考文献:

[1] 史源,李华强. 经鼻间歇正压通气在新生儿机械通气中的应用[J]. 中华儿科杂志,2008,46(9):669-671.

[2] Davis P G, Morley C J, Owen L S. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2009, 14(1): 14-20.

[3] Stark A R, Cloherty J P. Manual of neonatal care. ed 4[M]. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven, 1998: 330.

[4] Mathews T J, MacDorman M F. Infant mortality statistics from 2005 period linked birth/infant death data set[J]. Natl Vital Stat Rep, 2008, 57(2): 1-32.

[5] Hansen A K, Wisborg K, Uldbjerg N, *et al*. Elective caesarean section and respiratory morbidity in the term and near-term neonate[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2007, 86(4): 389-394.

[6] 李禄全,余加林,王家蓉,等. 建立影响新生儿肺出血危险因素量化评分体系的研究[J]. 第三军医大学学报,2008,30(15):1473-1477.

[7] Bancalari E, Claure N. Non-invasive ventilation of the preterm infant[J]. Early Hum Dev, 2008, 84(12): 815-819.

[8] Morley C J, Davis P G, Doyle L W, *et al*. COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants[J]. N Engl J Med, 2008, 358(7): 700-708.

[9] Lampland A L, Meyers P A, Worwa C T, *et al*. Gas exchange and lung inflammation using nasal intermittent positive-pressure ventilation versus synchronized intermittent mandatory ventilation in piglets with saline lavage-induced lung injury: an observational study[J]. Crit Care Med, 2008, 36(1): 183-187.

[10] Ali N, Claure N, Alegria X, *et al*. Effect of non-invasive pressure support ventilation (NI-PSV) on ventilation and respiratory effect in very low birth weight infants[J]. Pediatr Pulmonol, 2007, 42(8): 704-710.

[11] Kugelman A, Fererkorn I. Riskin A, *et al*. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study[J]. J Pediatr, 2007, 150(5): 521-526. e1.

[12] 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 Paediatr, 2009, 98(9): 1412-1415.

[13] Pantalitschka T, Sievers J, Urschitz M S, *et al*. Randomised crossover trial of four nasal respiratory support systems for apnoea of prematurity in very low birthweight infants[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2009, 94(4): F245-F248.

[14] Owen L S, Morley C J, Davis P G. Neonatal nasal intermittent positive pressure ventilation: what do we know in 2007?[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007, 92(5): 414-418.

[15] Moretti C, Giannini L, Fassi C, *et al*. Nasal flow-synchronized intermittent positive pressure ventilation to facilitate weaning in very low-birthweight infants: unmasked randomized controlled trial[J]. Pediatr Int, 2008, 50(1): 85-91.

(收稿 2010-07-13 修回 2010-07-26)

(编辑 栾 嘉)