

· 临床研究 ·

# 肺复张联合 INSURE 技术治疗早产儿呼吸窘迫综合征的疗效评价

王海军<sup>1</sup>, 赵玉祥<sup>2\*</sup>, 殷婷婷<sup>1</sup>, 王汇通<sup>1</sup>, 朱红霞<sup>1</sup>, 唐万文<sup>1</sup>, 潘兆军<sup>2</sup><sup>1</sup>涟水县人民医院新生儿科, 江苏 涟水 223400; <sup>2</sup>淮安市妇幼保健院新生儿科, 江苏 淮安 223002

**[摘要]** 目的: 研究肺复张联合气管插管-肺表面活性物质-拔管(intubation-surfactant-extubation, INSURE)技术治疗早产儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)的临床效果。方法: 选择2015年1月—2017年5月涟水县人民医院新生儿科住院的43例患有RDS且接受INSURE治疗的早产儿, 采用随机数字表分为研究组(肺复张联合INSURE治疗)和对照组(INSURE治疗)。比较两组治愈率、无创机械通气时间、氧疗时间、住院时间、第2剂肺表面活性物质(PS)和枸橼酸咖啡因应用情况、并发症情况。结果: 研究组治愈率较对照组高( $P < 0.05$ ), 研究组氧疗时间、住院时间和上机时间均明显短于对照组( $P < 0.05$ ), 研究组支气管肺发育不良、视网膜病、需药物关闭的动脉导管开放等并发症的发生率和拔管失败率均明显低于对照组( $P < 0.05$ ), 研究组需第2剂PS和咖啡因应用率亦明显少于对照组( $P < 0.05$ ); 而在气胸、坏死性小肠结肠炎、Ⅲ~Ⅳ级颅内出血等方面, 两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论: 肺复张联合INSURE技术治疗早产儿RDS在提高治愈率、改善氧合的同时, 可以缩短氧疗时间、上机时间、住院时间, 减少支气管肺发育不良、需药物关闭的动脉导管开放等并发症的发生, 值得临床推广。

**[关键词]** 呼吸窘迫综合征; 新生儿; INSURE; 肺复张**[中图分类号]** R722.1**[文献标志码]** B**[文章编号]** 1007-4368(2019)10-1518-03**doi:** 10.7655/NYDXBNS20191026

早产儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)是新生儿常见病, 是由于肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)缺乏及肺组织结构不成熟所致, 主要见于早产儿, 但足月儿也可发生, 胎龄越小, RDS发生率越高<sup>[1]</sup>。

目前气管插管-肺表面活性物质-拔管(intubation-surfactant-extubation, INSURE)策略<sup>[2]</sup>治疗早产儿RDS技术已较为成熟, 肺复张是近年来刚开始应用于临床治疗早产儿RDS的一种新方法。肺复张策略是在限定时间内通过维持高于潮气量的压力或容量, 使尽可能多的肺单位实现最大限度的生理膨胀以实现肺复张的方法, 其治疗早产儿RDS受到了新生儿医学界的广泛关注, 肺复张低成本、简单易行、床边即可完成<sup>[3]</sup>。动物实验已经证实出生时个体化肺复张的有效性<sup>[4]</sup>, 机械通气患者使用肺复张策略可以减轻肺损伤, 而不会增加炎症反应的发生<sup>[5]</sup>。PS应用前予肺复张策略, 更有利于PS在肺内的均匀分布, 目前国内相关临床研究报道较少。本研究应用肺复张联合INSURE治疗24例RDS早产儿, 疗效显

**[基金项目]** 淮安市应用与科技攻关(社会发展)计划(HAS2015004)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhao750925@163.com

著, 现报道如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

前瞻性研究2015年1月至2017年5月涟水县人民医院新生儿科收治的接受INSURE治疗的中度RDS早产儿。入选标准: ①中度(胸片提示Ⅱ~Ⅲ级)RDS; ②胎龄<37周; ③生后2 h内入院; ④接受INSURE治疗。排除标准: ①合并先天性畸形或遗传代谢病; ②家长不同意进入研究。采用随机数字表产生随机分组序列, 并通过密闭的信封将入选患儿随机分为研究组(肺复张联合INSURE治疗)和对照组(INSURE治疗)。本研究经我院医学伦理委员会批准, 所采用的治疗方法(包括INSURE、肺复张联合INSURE)均告知家长并签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 INSURE方法

患儿入院后立即行床旁胸片检查, 根据临床表现结合胸片结果诊断中度RDS; 入院后均能做到生后4 h内(平均插管时间是入院后2 h)气管插管并行肺复张后使用PS, 然后迅速拔管转为经鼻持续气道正压通气(nasal continuous positive airway pressure,

NCPAP),即INSURE策略。NCPAP初调参数:呼气末压力(PEEP)6 cmH<sub>2</sub>O,吸入氧浓度(FiO<sub>2</sub>)以经皮氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)维持在0.90~0.93为目标。

### 1.2.2 肺复张方法

在肺部超声指导下行肺复张,肺复张压力由前期预试验得到。入院气管插管后在呼吸机PRVC模式下,PEEP根据患儿体重分别调至12 cmH<sub>2</sub>O(体重<1.5 kg)、15 cmH<sub>2</sub>O(1.5~2.0 kg)、18 cmH<sub>2</sub>O(>2.0 kg)维持30 s;肺复张后,5 min内渐下调PEEP,每次下调1 cmH<sub>2</sub>O,保持PEEP≥5 cmH<sub>2</sub>O,SpO<sub>2</sub>不低于0.90。在实施肺复张前后进行有关指标的观察和监测,如心率、血压、PaCO<sub>2</sub>等,警惕CO<sub>2</sub>潴留、肺气漏、血流动力学异常改变等并发症发生。

### 1.2.3 观察指标

记录患儿无创机械通气时间、氧疗时间、住院时间、第2剂PS应用和并发症等情况。

### 1.3 统计学方法

应用SPSS19.0统计软件进行统计分析。符合正态分布的定量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用*t*检验;定性资料以例数(百分率)表示,组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。*P*≤0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况比较

研究组24例,对照组19例,两组患儿性别、胎

龄、出生体重、分娩方式、窒息、Ⅲ级RDS(无Ⅳ级RDS病例)、产前激素应用、妊娠高血压综合征等一般情况比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05,表1)。

### 2.2 临床指标比较

两组患儿治疗前动脉血气PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、pH及PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>等差异均无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后24 h上述指标均有改善,研究组改善更明显,治疗后24 h研究组PaO<sub>2</sub>、pH及PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>明显优于对照组,两组比较差异有统计学意义(*P*<0.05,表2)。

### 2.3 临床结局比较

研究组治愈率明显高于对照组,研究组氧疗时间、住院时间和无创通气时间短于对照组,支气管肺发育不良(BPD)、需药物治疗的动脉导管未闭(PDA)等并发症发生率及需要咖啡因(用药指征:所有胎龄小于32周患儿;胎龄大于32周,入院后反复出现呼吸暂停者)、第2剂PS使用率、生后3 d内再插管率均明显低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05);两组气胸、坏死性小肠结肠炎(NEC)、Ⅲ~Ⅳ级颅内出血(IVH)、早产儿视网膜病(ROP)发生率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05,表3)。

## 3 讨论

RDS是早产儿常见死亡原因之一,其临床表现为早期呼吸窘迫,包括发绀、呻吟、吸气性三凹征和呼吸急促,如不及时治疗,可因进行性缺氧和呼吸衰竭而死亡<sup>[6]</sup>。虽然RDS早产儿生后早期予NCPAP

表1 两组患儿一般情况比较

指标	研究组(n=24)	对照组(n=19)	χ <sup>2</sup> /t值	P值
男/女(n)	14/10	11/8	0.001	0.977
阴道产/剖宫产(n)	15/9	13/6	0.164	0.686
重度窒息[n(%)]	2(8.3)	3(15.8)	0.078	0.781
RDS Ⅲ级[n(%)]	2(8.3)	1(5.3)	0.000	1.000
产前激素应用[n(%)]	11(45.8)	8(42.1)	0.060	0.807
妊娠高血压综合征[n(%)]	6(25.0)	4(21.0)	0.000	1.000
胎膜早破>18 h[n(%)]	8(33.3)	5(26.3)	0.248	0.619
胎龄(周, $\bar{x} \pm s$ )	32.3 ± 2.2	32.8 ± 1.9	-0.761	0.451
出生体重(kg, $\bar{x} \pm s$ )	1.99 ± 0.49	2.01 ± 0.43	-0.272	0.787

表2 两组患儿治疗前后临床指标比较

( $\bar{x} \pm s$ )

指标	治疗前				治疗后24 h			
	研究组(n=24)	对照组(n=19)	t值	P值	研究组(n=24)	对照组(n=19)	t值	P值
血气pH	7.19 ± 0.12	7.24 ± 0.15	-1.206	0.235	7.34 ± 0.14	7.25 ± 0.13	2.124	0.040
血气PaCO <sub>2</sub> (kPa)	5.00 ± 0.33	5.06 ± 0.37	-0.514	0.610	5.33 ± 0.83	5.23 ± 1.11	0.370	0.713
血气PaO <sub>2</sub> (kPa)	4.69 ± 0.80	4.74 ± 0.77	-0.185	0.854	7.08 ± 0.86	6.38 ± 0.83	2.692	0.010
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	188.79 ± 18.15	188.13 ± 13.64	0.137	0.892	233.11 ± 22.31	210.54 ± 24.31	3.133	0.003

表3 两组患儿临床结局的比较

指标	研究组 (n=24)	对照组 (n=19)	$\chi^2/t$ 值	P值
氧疗时间(d, $\bar{x} \pm s$ )	9.4 ± 2.8	12.7 ± 6.0	2.222	0.032
无创通气时间(h, $\bar{x} \pm s$ )	70.6 ± 9.3	81.5 ± 21.0	2.099	0.042
住院时间(d, $\bar{x} \pm s$ )	21.3 ± 3.9	28.9 ± 10.3	3.072	0.004
需药物关闭的PDA[n(%)]	1(4.2)	6(31.6)	4.009	0.045
Ⅲ~Ⅳ级IVH[n(%)]	4(16.7)	4(21.0)	0.000	1.000
BPD[n(%)]	2(8.3)	8(42.1)	5.017	0.025
NEC[n(%)]	2(8.3)	1(5.3)	0.000	1.000
ROP[n(%)]	1(4.2)	3(15.8)	0.938	0.333
气胸[n(%)]	3(12.5)	1(5.3)	0.080	0.777
需要咖啡因[n(%)]	5(20.8)	10(52.6)	4.721	0.030
第2剂PS[n(%)]	2(8.3)	8(42.1)	5.017	0.025
生后3d内再插管[n(%)]	1(4.2)	6(31.6)	4.009	0.045
治愈[n(%)]	23(95.8)	13(68.4)	4.009	0.045

等无创通气治疗,部分患儿可能避免PS应用<sup>[7]</sup>,但INSURE技术作为一种肺保护性通气策略目前在早产儿RDS中的应用仍越来越广泛,INSURE技术治疗早产儿RDS成功率并不是100%,大约还会有19%~69%的病例治疗失败<sup>[8]</sup>。由于RDS的主要病理改变是肺泡塌陷,故可以选择不同方法来复张塌陷的肺泡,具体包括持续肺膨胀和逐部提高PEEP直至肺复张,肺复张的主要目的是打开塌陷的肺泡并保持肺泡处于开放状态<sup>[9]</sup>。肺复张联合高频、常频通气治疗RDS已广泛应用于临床<sup>[10-11]</sup>。RDS早产儿生后即给予肺复张有利于获得更大的肺膨胀体积、更多的肺液体清除和功能残气量的建立<sup>[12]</sup>。对有自主呼吸的轻、中度RDS早产儿,早期应用无创通气策略可以减少气管插管机械通气和PS的应用,同时可以减少肺部、其他脏器的并发症发生率以及新生儿病死率<sup>[13]</sup>。

有研究表明,肺复张联合PS应用有助于改善气体交换和血液氧合<sup>[14]</sup>,可以减少并发症的发生,从而改善患儿的结局<sup>[15]</sup>。本研究患儿入院诊断中度RDS后即行气管插管行肺复张,然后立即予INSURE治疗,结果显示两组患儿治疗后血气及氧和指数均较治疗前明显改善,治疗组血pH、PO<sub>2</sub>、Pa(O<sub>2</sub>)/FiO<sub>2</sub>较对照组改善更明显。治疗组BPD和需药物治疗的PDA发生率、需要咖啡因、第2剂PS使用率、生后3d内再插管率均明显低于对照组( $P < 0.05$ )。气胸是儿科患儿特别是新生儿肺复张时最常担心的并发症<sup>[16]</sup>,本科在做肺复张治疗时也特别小心,本研究组气胸发生率12.5%,对照组发生率5.3%,虽然看起来较对照组偏高,但经统计学分析,两组气胸发生

率并无显著性差异( $P > 0.05$ )。肺复张明显的不良反应是对血流动力学的可能影响。Das等<sup>[17]</sup>研究认为:肺复张对ARDS患者心输血量等血流动力学的负性影响大于对机体氧合的改善作用,结果是导致机体组织氧供减少,本科在肺复张应用过程中严密监测患儿的血压、心率及呼吸力学等指标,未见明显的血流动力学影响,以后将进行相关更大样本的多中心研究。

总而言之,应用肺复张联合INSURE治疗早产儿RDS临床效果较为满意。但本研究样本例数偏少,且对治疗过程中患儿心输出量的变化未能密切观察,尚需以后大样本、多中心的临床研究,今后将进一步阐明肺复张联合INSURE治疗早产儿RDS对患儿远期预后的影响。

[参考文献]

- [1] 许云仙,金蕊,陈筱青,等. miR-2在早产儿呼吸窘迫综合征患儿血清中表达水平的研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2018,38(10):1409-1412
- [2] Ognean ML, Stoicescu SM, Boanta O, et al. Intubation-surfactant: Extubation on continuous positive pressure ventilation. Who are the best candidates? [J]. J Crit Care Med, 2016, 2(2): 73-79
- [3] Santos RS, Silva PL, Pelosi P, et al. Recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome: The safe way is the best way [J]. World J Crit Care Med, 2015, 4(4): 278-286
- [4] Tingay DG, Rajapaksa A, Zannin E, et al. Effectiveness of individualized lung recruitment strategies at birth: an experimental study in preterm lambs [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2017, 312(1): L32-L41
- [5] Akıncı İÖ, Atalan K, Tuğrul S, et al. Recruitment maneuver does not increase the risk of ventilator induced lung injury [J]. Balkan Med J, 2013, 30(2): 229-234
- [6] 凌 岚,管亚飞,马方方,等. mir-124-3p/SPOCK2在急性呼吸窘迫综合征早产儿血浆中表达的临床研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2016,36(5):615-619
- [7] Wiingreen R, Greisen G, Ebbesen F, et al. Surfactant need by gestation for very preterm babies initiated on early nasal CPAP: a danish observational multicentre study of 6628 infants born 2000-2013 [J]. Neonatology, 2017, 111(4): 331-336
- [8] Vento G, Pastorino R, Boni L, et al. Efficacy of a new technique - INTubate - REcruit - SURfactant - Extubate - "IN-REC-SUR-E" - in preterm neonates with respiratory distress syndrome: study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2016, 18(17): 414

(下转第1528页)

- ing, 2017, 44(5):744-756
- [5] Lassmann M, Luster M, Hanscheid H, et al. Impact of I-131 diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants[J]. J Nucl Med, 2004, 45(4):619-625
- [6] Chantadisai M, Kingpetch K. Usefulness of <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate whole body scan with neck and chest SPECT/CT for detection of post-surgical thyroid remnant and metastasis in differentiated thyroid cancer patients [J]. Ann Nucl Med, 2014, 28:674-682
- [7] Kueh SS, Roach PJ, Schembri GP. Role of Tc - 99m pertechnetate for remnant scintigraphy post-thyroidectomy [J]. Clin Nucl Med, 2010, 35(9):671-674
- [8] Giovanella L, Suriano S, Ricci R, et al. Postsurgical thyroid remnant estimation by Tc-99 m pertechnetate scintigraphy predicts radioiodine ablation effectiveness in patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. Head Neck, 2011, 33(4):552-556
- [9] Nadig MR, Pant GS, Bal C. Usefulness of Tc-99 m pertechnetate single - photon emission computed tomography in remnant mass estimation of postsurgical patients of differentiated thyroid cancer during internal dosimetry [J]. Nucl Med Commun, 2008, 29(9):809-814
- [10] Nishiyama Y, Yamamoto Y, Ono Y, et al. Comparison of <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin with <sup>201</sup>Tl and <sup>131</sup>I in the detection of differentiated thyroid cancer metastases [J]. Nucl Med Commun, 2000, 21(10):917-923
- [11] Kanmaz B, Erdil TY, Yardi OF, et al. The role of <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin in the evaluation of thyroid nodules [J]. Nucl Med Commun, 2000, 21(4):333-339
- [12] Uğur O, Kostakoğlu L, Caner B, et al. Comparison of <sup>201</sup>Tl, <sup>99m</sup>Tc-MIBI and <sup>131</sup>I imaging in the follow-up of patients with well-differentiated thyroid carcinoma [J]. Nucl Med Commun, 1996, 17(5):373-377
- [13] Němec J, Nývltová O, Preiningerová M, et al. Positive thyroid cancer scintigraphy using <sup>99m</sup>Tc - tetrofosmin (Myoview): a preliminary report [J]. Nucl Med Commun, 1995, 16(8):694-697
- [14] Dietlein M, Moka D, Scheidhauer K, et al. Follow-up of differentiated thyroid cancer: comparison of multiple diagnostic tests [J]. Nucl Med Commun, 2000, 21(11):991-1000
- [15] Khamash NF, Halkar RK, Abdel-Dayem HM. The use of technetium - 99 m pertechnetate in postoperative thyroid carcinoma. A comparative study with iodine-131 [J]. Clin Nucl Med, 1988, 13(1):17-22
- [16] Campbell CM, Khafagi FA. Insensitivity of Tc - 99m pertechnetate for detecting metastases of differentiated thyroid carcinoma [J]. Clin Nucl Med, 1990, 15(1):1-4
- [17] Lou KQ, Gu YS, Wang SY, et al. Technetium - 99m - pertechnetate whole-body SPET/CT scan in thyroidectomized differentiated thyroid cancer patients is a useful imaging modality in detecting remnant thyroid tissue, nodal and distant metastases before <sup>131</sup>I therapy. A study of 416 patients [J]. Hell J Nucl Med, 2018, 21(2):121-124
- [18] Lopez OL, Maisano ER. Vascular retention of Tc - 99 m pertechnetate simulating ectopic or metastatic thyroid tissue [J]. Clin Nucl Med, 1983, 8(10):503-504

[收稿日期] 2019-04-29

(上接第1520页)

- [9] Bhalla AK, Khemani R. Recruitment maneuvers to the extreme [J]. Respir Care, 2016, 61(2):260-261
- [10] Samransamruajkit R, Rassameehirun C, Pongsanon K, et al. A comparison of clinical efficacy between high frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation with lung volume recruitment in pediatric acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial [J]. Indian J Crit Care Med, 2016, 20(2):72-77
- [11] Keenan JC, Formenti P, Marini JJ. Lung recruitment in acute respiratory distress syndrome: what is the best strategy? [J]. Curr Opin Crit Care, 2014, 20(1):63-68
- [12] Grasso C, Sciacca P, Giacchi V, et al. Effects of sustained lung inflation, a lung recruitment maneuver in primary acute respiratory distress syndrome, in respiratory and cerebral outcomes in preterm infants [J]. Early Hum Dev, 2015, 91(1):71-75
- [13] Afjeh SA, Sabzehei MK, Khoshnood Shariati M, et al. Evaluation of initial respiratory support strategies in VLBW neonates with RDS [J]. Arch Iran Med, 2017, 20(3):158-164
- [14] Trojik T, Shosholcheva M, Radulovska-Chabukovska J, et al. Evaluation of effects of repetitive recruitment maneuvers [J]. Acta Inform Med, 2012, 20(2):85-89
- [15] Aleksandrovich YS, Pechueva OA, Pshenishnov KV. Application of exogenous surfactant and recruitment maneuver in newborns with respiratory distress-syndrome [J]. Anesteziol Reanimatol, 2014, 2:47-52
- [16] González-Pizarro P, García-Fernández J, Canfrán S, et al. Neonatal pneumothorax pressures surpass higher threshold in lung recruitment maneuvers: an *in vivo* interventional study [J]. Respir Care, 2016, 61(2):142-148
- [17] Das A, Haque M, Chikhani M, et al. Hemodynamic effects of lung recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome [J]. BMC Pulm Med, 2017, 17(1):34

[收稿日期] 2018-12-03