

# 重度呼吸衰竭新生儿早期联合使用一氧化氮吸入治疗的临床效果观察

王伟,李振光\*,刘刚,薛莉

(徐州医学院附属徐州儿童医院新生儿科,江苏 徐州 221006)

**[摘要]** 目的:探讨早期联合使用吸入一氧化氮(inhaled nitric oxide, iNO)治疗新生儿重度呼吸衰竭的临床效果。方法:选择2013年10月~2014年12月徐州市儿童医院新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)收治的重度呼吸衰竭新生儿作为iNO治疗组,共入组45例;在基础治疗、机械通气的基础上早期联合应用iNO进行治疗。观察患儿iNO治疗前后1、6、12、24 h动脉血气指标和呼吸功能指标等;并回顾性分析2012年8月~2013年9月NICU收治的新生儿重度呼吸衰竭病例共31例,设为对照组,入组标准参照iNO治疗组,比较两组机械通气时间、治疗期间并发症、用氧时间及住院天数等。结果:iNO吸入组患儿治疗后1、6、12、24 h的pH值、动脉血氧分压及二氧化碳分压均较治疗前明显改善( $P < 0.05$ );治疗后6、12、24 h的吸入氧浓度和氧合指数较治疗前明显下降( $P < 0.05$ );治疗后6、12、24 h的平均气道压小于治疗前( $P < 0.05$ );治疗后1、6、12、24 h的动脉肺泡氧分压比值大于治疗前( $P < 0.05$ );治疗后24 h肺动脉压力较治疗前明显下降( $P < 0.05$ )。iNO治疗组治疗期间并发症、上机时间、用氧时间、住院时间、病死率较对照组明显减少。结论:机械通气联合应用iNO治疗新生儿重度呼吸衰竭可以改善其动脉血气指标和呼吸功能指标,改善其氧合,减少并发症,提高抢救质量。

**[关键词]** 呼吸衰竭;一氧化氮;机械通气;新生儿

**[中图分类号]** R725.6

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2015)06-870-04

**doi:**10.7655/NYDXBNS20150623

新生儿重症呼吸衰竭是新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)的急重症,是导致新生儿死亡的重要病因<sup>[1]</sup>,随着NICU呼吸支持技术的发展和进步,大多数呼吸衰竭患儿通过积极的气道护理和机械通气后病情得到缓解,但有部分严重呼吸衰竭患儿通过上述治疗仍不能恢复正常氧合,病死率高。一氧化氮(nitric oxide, NO)是由血管内皮细胞产生和释放的血管活性物质,具有广泛的生理活性,可使肺血管平滑肌和支气管平滑肌舒张,降低肺动脉压力和气道压力,减轻内毒素所致的肺部炎症反应,减少细胞因子及介质的释放,阻止免疫损伤和炎症反应的发生和过度发展等。欧美国家已将吸入一氧化氮(inhaled nitric oxide, iNO)运用于肺动脉高压、肺纤维化、新生儿持续肺动脉高压(persistent pulmonary hypertension of newborn, PPHN)、呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)和急性低氧性呼吸衰竭等疾病的治疗,2013年徐州医学院附属徐州儿童医院引进一氧化氮吸入治疗仪,应用于新生儿重度呼吸衰竭病例治疗,取得良好临床效果,现总结报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选择2013年10月~2014年12月徐州市儿童医院NICU收治的重度呼吸衰竭新生儿,新生儿机械通气指征及并发症诊断标准参照《实用新生儿学》<sup>[2]</sup>,重度呼吸衰竭标准:常规机械通气4 h以上,吸入氧浓度( $\text{FiO}_2$ ) $> 50\%$ 时动脉血氧分压( $\text{PaO}_2$ )低于50 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),经皮测动脉血氧饱和度( $\text{TeSaO}_2$ )低于0.85和(或)6 h内2次血气分析氧合指数(oxygenation index, OI) $> 15$ 。排除标准:先天性呼吸道或消化道畸形,机械通气治疗不足24 h,严重先天性心脏病或严重左心衰,有出血性疾病或出血倾向,严重贫血。共入组45例,在基础治疗、机械通气的基础上联合应用iNO进行治疗。观察所有患儿治疗前及治疗后1、6、12、24 h动脉血气指标、呼吸功能指标及转归情况等。并将2012年8月~2013年9月本院NICU收治的新生儿重度呼吸衰竭病例设为对照组,标准参照iNO治疗组,符合条件共31例。比较两组机械通气时间、治疗期间并发症、用氧时间及住院天数等。两组一般资料见表1,经统计学处理,两组在性别、入院年龄、出生体重、胎龄、治疗前平均OI值、原发病等方面差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**[基金项目]** 徐州市推动科技创新项目(KC14SH046)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail:281224490@qq.com

表 1 两组患儿一般资料

一般资料	iNO 治疗组 (n=45)	对照组 (n=31)	$t/\chi^2$ 值	P 值
例数			0.250	>0.05
男	31	23		
女	14	8		
入院日龄(d)	20.33 ± 9.56	22.78 ± 10.11	1.073	>0.05
出生体重(g)	2 303 ± 903	2 411 ± 812	0.534	>0.05
孕周(周)	34.43 ± 5.67	35.17 ± 5.83	1.300	>0.05
入院时平均 OI	28.66 ± 9.79	27.03 ± 7.96	0.768	>0.05
原发病(例)			0.570	>0.05
呼吸窘迫综合征	23	14		
胎粪吸入综合征	8	5		
窒息	5	5		
肺炎/败血症	9	7		

## 1.2 方法

### 1.2.1 两组常规治疗

两组患儿均采取呼吸机辅助通气治疗,采取肺保护性通气策略,根据患儿血气分析设置呼吸机参数初调值,然后根据治疗效果等逐步调高或降低参数。同时予保温、维持内环境稳定、营养支持、应用多巴胺等心血管活性药物保证心血管功能稳定等;并针对原发病如 RDS 常规使用表面活性剂,肺部感染使用抗生素,并发气胸及时给予胸腔穿刺或胸腔闭式引流,消化道出血或新生儿坏死性小肠结肠炎(neonatal necrotizing enterocolitis, NEC) 予禁食、胃肠减压,合并动脉导管未闭予布洛芬关闭动脉导管未闭等治疗。

### 1.2.2 iNO 治疗组治疗方法

患儿入院后根据临床及血气分析符合重度呼吸衰竭标准,在向患儿家人交代病情并签署知情同意后入组,接受 iNO 治疗,iNO 起始浓度为 15 ppm,以  $TcSaO_2 \geq 90\%$  为基础,iNO 30~60 min 如  $TcSaO_2$  提高 > 10%、 $PaO_2$  提高 > 10 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 判定为有效(否则判定为无效),则 iNO 浓度下调 2~3 ppm,无效者逐渐增加 iNO 浓度 2~3 ppm,直至  $TcSaO_2$  及  $PaO_2$  稳定。患儿病情好转后每隔 6~12 h 逐渐下调 iNO 浓度及  $FiO_2$ ,当 iNO 降至 3 ppm,如  $FiQ \leq 30\%$ 、 $TcSaQ \geq 90\%$ ,且持续 12 h,则停用 iNO。治疗病例中最高 1 例 iNO 浓度达 30 ppm,后因严重并发症家人放弃治疗,平均有效 iNO 浓度  $(10.97 \pm 3.01)$  ppm。最长 iNO 时间 96 h,平均 iNO 时间  $(52.66 \pm 25.17)$  h。期间监测  $NO_2$  水平,定期监测血小板功能及凝血功能。

### 1.2.3 观察指标

观察所有患儿治疗前及治疗后 1、6、12、24 h 动脉血气指标、呼吸功能指标,前者包括 pH 值、 $PaO_2$ 、

$PaCO_2$ ;后者包括  $FiO_2$ 、平均气道压(MAP)、OI、动脉肺泡氧分压比值(a/A)、肺动脉压力,其中  $OI=100 \times MAP \times FiO_2 / PaO_2$ ,  $a/A = PaO_2 / (713 \times FiO_2 - PaCO_2 / 0.8)$ 。观察治疗期间并发症如气胸、肺出血、消化道出血/NEC、多脏器损伤。观察两组机械通气时间、治疗期间并发症、用氧时间、病死率及平均住院天数。

## 1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组比较采用  $t$  检验,重复测量数据组间比较采用方差分析,计数资料采用卡方检验, $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 动脉血气指标

iNO 治疗组患儿治疗前及治疗后 1、6、12、24 h 的 pH 值、 $PaO_2$ 、 $PaCO_2$  比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后 6、12、24 h 的 pH 值大于治疗前,治疗后 1、6、12、24 h 的  $PaO_2$  大于治疗前,治疗后 1、6、12、24 h 的  $PaCO_2$  小于治疗前,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 2)。

表 2 iNO 治疗组患儿治疗前后动脉血气指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	pH(值)	$PaCO_2$ (mmHg)	$PaO_2$ (mmHg)
治疗前	7.09 ± 0.11	68.44 ± 6.75	35.42 ± 6.74
治疗后 1 h	7.13 ± 0.09	51.90 ± 4.67*	50.23 ± 5.88*
治疗后 6 h	7.28 ± 0.07*	47.82 ± 6.18*	55.03 ± 4.96*
治疗后 12 h	7.33 ± 0.07*	44.49 ± 5.51*	59.79 ± 6.11*
治疗后 24 h	7.35 ± 0.05*	41.25 ± 3.99*	65.73 ± 5.22*
F 值	48.32	27.79	59.67
P 值	<0.05	<0.05	<0.05

与治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。

### 2.2 呼吸功能指标

iNO 治疗组患儿治疗前及治疗后 6、12、24 h 的  $FiO_2$ 、MAP、OI 比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后 6、12、24 h 的  $FiO_2$ 、OI 及 MAP 小于治疗前,治疗后 1、6、12、24 h 的 a/A 大于治疗前,治疗后肺动脉压力较治疗前明显下降,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 3)。

### 2.3 两组患儿临床转归

iNO 治疗组入院后并发气胸 2 例,消化道出血/NEC 10 例,肺出血 1 例,多脏器损伤 14 例。对照组并发气胸 9 例,消化道出血/NEC 18 例,肺出血 5 例,多脏器损伤 23 例。两组并发症比较,iNO 治疗组并发症减少;iNO 治疗组患儿的机械通气时间、用氧时间及住院天数均较对照组减少;iNO 治疗组 4 例放弃治疗后死亡,其中 3 例 iNO 治疗有效,但合并严

表3 iNO治疗组患儿治疗前后呼吸功能影响比较

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

时间	FiO <sub>2</sub> (%)	MAP(mmHg)	OI	a/A	肺动脉压力(mmHg)
治疗前	89.82 ± 15.13	16.73 ± 3.54	28.66 ± 9.79	0.08 ± 0.03	59.32 ± 17.78
治疗后 1 h	87.66 ± 16.56	16.89 ± 2.97	27.82 ± 8.86	0.11 ± 0.05*	-
治疗后 6 h	60.92 ± 13.69*	14.47 ± 2.83*	19.90 ± 4.71*	0.17 ± 0.04*	-
治疗后 12 h	51.33 ± 10.78*	13.53 ± 1.96*	13.65 ± 2.99*	0.20 ± 0.07*	-
治疗后 24 h	45.37 ± 10.15*	13.02 ± 2.25*	11.57 ± 2.48*	0.23 ± 0.50*	29.75 ± 7.56*
F 值	55.47	10.98	22.63	79.33	5.53
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与治疗前比较, \*P<0.05。

重神经系统并发症(颅内出血、重度窒息、重度胎粪吸入),1例治疗期间合并肺出血,家长要求放弃治疗,病死率8.8%。对照组共10例放弃治疗后死亡,病死率为32.2%,差异有统计学意义(P<0.05,表4)。

表4 两组患儿临床转归比较

临床转归	iNO 治疗组	对照组	t/χ <sup>2</sup> 值	P 值
机械通气时间(h)	93.55 ± 25.17	117.8 ± 30.42	3.794	<0.05
并发症(例)				
气胸	2	9	4.890	<0.05
消化道出血	10	18	4.530	<0.05
/NEC				
肺出血	1	5	4.090	<0.05
多脏器损伤	14	23	4.560	<0.05
用氧时间(h)	127.7 ± 29.11	149.9 ± 33.39	3.065	<0.05
住院天数(d)	15.7 ± 3.5	20.9 ± 4.9	4.985	<0.05
死亡例数(例)	4	10	4.470	<0.05

### 3 讨论

新生儿呼吸衰竭(neonatal respiratory failure, NRF)是NICU最常见的危重症,也是导致新生儿死亡的重要原因。研究发现,胎龄≥34周的NRF患儿最常见的病因为RDS,其次为胎粪吸入综合征、肺炎/败血症及湿肺,我国既往的多中心流行病学调查结果也显示,呼吸系统疾病是NRF最常见的病因,其中RDS最为常见,其他病因包括新生儿缺氧缺血性脑病、原发性或继发性肺动脉高压及各种先天性畸形<sup>[3]</sup>。

近20年来,由于机械通气在新生儿NRF的应用逐渐成熟,极大降低了NRF的病死率,国内新生儿机械通气病死率已由20世纪80年代的63.1%降至90年代的17.8%<sup>[4]</sup>,但仍有部分重症NRF患儿经机械通气后需较高呼吸机参数如高浓度的氧及高压机械通气才能维持患儿正常血气,或者不能缓解缺氧症状,这部分新生儿抢救成功率仍相对较低,并发症多,严重影响患儿的生存率及其预后,分析其原因有:原发病严重、表面活性物质消耗导致

肺萎陷、炎性介质释放、内源性NO分泌减少、肺动脉痉挛而导致肺动脉高压等原因,因此,部分重症NRF患儿采用单纯机械通气治疗效果不佳<sup>[5-6]</sup>。

iNO治疗是近年发展起来的一种新的呼吸支持手段,NO是一种由血管内皮细胞释放的内源性血管舒张因子,大量研究已证实NO在许多疾病的病理生理过程中均发挥着重要作用。国内外临床研究已经发现,NO可用于减轻肺移植造成的缺血再灌注损伤,选择性降低心脏移植及先天性心脏病患者的肺动脉阻力,治疗严重的缺氧型呼吸衰竭、高原型肺水肿、急性呼吸窘迫综合征等<sup>[7]</sup>。本科于2013年引入iNO治疗设备,并将其用于重度NRF早期干预治疗,一旦患儿各项指标符合重度呼吸衰竭标准,常规机械通气4h以上氧合指标仍差,尽早予iNO治疗,结果显示早期应用iNO辅助呼吸机支持治疗,其机械通气时间、用氧时间、住院天数等均少于对照组,iNO治疗组并发症的发生率及病死率也明显低于对照组,差异具有统计学意义,提示早期联合使用iNO辅助治疗新生儿重度呼吸衰竭效果确切,可明显缩短患儿呼吸支持时间,减少相关并发症,提高抢救成功率。iNO治疗期间检测患儿24h动态血压、血小板功能及凝血功能,均无明显异常变化。

NO是由血管内皮细胞产生和释放的血管活性物质,是一种脂溶性气体分子,具有广泛的生理活性,能迅速渗入气道及肺部血管平滑肌细胞中,与细胞内鸟苷酸环化酶结合并使之活化,提高细胞环磷酸鸟苷(cGMP)的水平,从而选择性地舒张肺血管,降低肺动脉压力,改善通气/血流比例,改善心功能,减少右向左分流,同时NO还能活化胞膜上的Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATP酶,使气道平滑肌松弛,舒张气道,增加通气量;NO透过肺毛细血管入血,与血红蛋白结合而快速失活,因此无全身血管扩张作用,对外周血压影响较小。在NO的作用下整个肺部的通气/血流比例趋于合理,氧合效率得到相对提高,从而降低了所需吸入氧气的浓度,提高动脉血氧分压,可在

一定程度上缓解低氧血症<sup>[8-9]</sup>;另外研究也表明,iNO 可通过抑制核因子  $\kappa$ B 介导的促炎性介质释放过程,减少中性粒细胞在肺内聚集,减轻肺部炎症,并可改善表面活性剂的功能<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,本组患儿 iNO 治疗后 6、12、24 h 的 pH 值、 $\text{PaO}_2$  大于治疗前, $\text{PaCO}_2$  小于治疗前;治疗后 6、12、24 h 的  $\text{FiO}_2$ 、OI、MAP 小于治疗前,治疗后 1、6、12、24 h 的 a/A 大于治疗前,平均肺动脉压力治疗后 24 h 较治疗前明显下降,表明联合应用呼吸支持,iNO 可以改善重度呼吸衰竭新生儿的动脉血气指标和呼吸功能指标,降低肺动脉高压,改善其氧合。iNO 治疗组应用 iNO 后肺氧合功能快速改善, $\text{FiO}_2$  和机械通气压力降低,可避免或减少高氧和高压力通气对肺的损伤。由于机械通气和气管插管时间的缩短,可减少肺部继发感染的发生,因此,可缩短病程、改善预后、提高治愈率<sup>[11]</sup>。

[参考文献]

[1] Qian L,Liu C,Zhuang W, et al. Neonatal respiratory failure:a 12-month clinical epidemiologic study from 2004 to 2005 in China[J]. Pediatrics,2008,121(5):115-1124  
[2] 樊肖梅,叶鸿瑁,邱小汕.实用新生儿学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2011:421-455  
[3] 郭艳梅,刘翠青.河北省儿童医院新生儿呼吸衰竭的临床流行病学特点[J].中华围产医学杂志,2012,15(11):

670-677  
[4] 周晓光.新生儿机械通气的过去、现在与未来[J].广东医学,2005,26(7):873-875  
[5] Stevens TP,Harrington EW,et al,et al. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev,2007,17(4):CD00306  
[6] 刘丽娟,高喜容,吴盼,等.低氧性呼吸衰竭新生儿呼出气一氧化氮的测定[J].中华急诊医学杂志,2011,20(8):856-860  
[7] 徐梅先,曹利静.一氧化氮在呼吸系统疾病治疗中的作用[J].中华小儿急救医学,2010,17(5):456-458  
[8] Donohue PK,Gilmore MM,Cristofalo E,et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants:a systematic review[J]. Pediatrics,2011,127(2):414-422  
[9] Muraca MC,Negro S,Sun B,et al. Nitric oxide in neonatal hypoxemic respiratory failure[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2012,25(1):47-50  
[10] Teman NR,Thomas J,Bryner BS,et al. Inhaled nitric oxide to improve oxygenation for safe critical care transport of adults with severe hypoxemia[J]. Am J Crit Care,2015,24(2):110-117  
[11] 戴立英,张健,刘光辉,等.一氧化氮吸入联合高频振荡通气治疗新生儿重度呼吸衰竭[J].临床肺科杂志,2014,19(8):1362-1365

[收稿日期] 2015-02-09

热烈祝贺《南京医科大学(自然科学版)》编辑部  
荣获第四届江苏省科技期刊“金马奖”优秀团队奖!