

## • 新生儿科专题

# 新生儿呼吸窘迫综合征的治疗进展

赵锦英

(来宾市人民医院新生儿科, 广西 来宾 546100)

【摘要】新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)是新生儿常见的临床危重症,也是新生儿致死、致残的主要原因之一,已经成为临床相关医护人员关注的重点问题。随着各项新生儿呼吸替代或支持技术的不断发展,不同治疗方法应用于NRDS中的研究报道也日益增多。基于此,现就NRDS的病因及不同治疗方式,包括呼吸支持、肺表面活性物质替代治疗、药物治疗、体外膜肺氧合、营养支持和液体管理等对NRDS的临床应用现状与治疗效果进行综述,以期为今后临床治疗NRDS提供理论指导。

【关键词】新生儿呼吸窘迫综合征;呼吸支持;肺表面活性物质;药物治疗

【中图分类号】R722.1

【文献标识码】A

【文章编号】2096-3718.2023.15.0025.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.15.008

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)又称肺透明膜病(hyaline membrane disease, HMD),是由各种原因引起肺表面活性物质(PS)缺乏所导致。当PS缺乏时,肺泡会萎陷,出现进行性的肺不张,发生缺氧、酸中毒、肺小动脉痉挛、肺动脉高压等,使动脉导管和卵圆孔开放,从而加重缺氧,因此新生儿会在出生后数小时出现呼吸困难、皮肤青紫及呼吸衰竭并逐渐加重,也是引起新生儿死亡的主要原因之一。国内流行病学显示,NRDS多见于早产儿、母体合并妊娠期糖尿病、剖宫产儿等,其发病率与胎龄相关,胎龄越小则发病率越高,死亡率也越高<sup>[1]</sup>。国外一项研究显示,出生胎龄在23~25周的早产儿患病率可达91%,出生胎龄在26~27周时,患病率为88%,出生胎龄在28~29周时,患病率为74%,出生胎龄在30~31周时,患病率为52%<sup>[2]</sup>。近年来,临床针对NRDS的治疗方案多见于呼吸支持、PS替代治疗、药物治疗、体外膜肺氧合(ECMO)等,且疗效较好。现就上述各项治疗方案应用现状及治疗效果综述如下,为临床NRDS的治疗提供一定的理论指导。

## 1 病因与发病机制

NRDS的发病原因较为丰富,可受早产、择期剖宫产、母体合并妊娠期糖尿病及窒息、感染、胎粪吸入等因素导致,其中早产儿肺发育不成熟导致的PS合成分泌不足是NRDS的最主要病因。在分娩前行剖宫产,胎儿肾上腺素皮质激素和儿茶酚胺的应激反应减弱,致使PS分泌释放减

少;此外,择期剖宫产儿在宫内未经头盆碰撞,没有头颅充血和受阻后的一过性缺氧所致的反射性呼吸中枢兴奋,可导致正常呼吸反射建立延迟,从而引起缺氧。当母亲患有糖尿病时,高血糖持续经胎盘输入胎儿体内致其血糖升高,而在这种高血糖的持续刺激下,胎盘功能会下降,导致向胎儿输送血液、氧气及营养物质的能力也下降,进而致使胎儿出现宫内缺氧。窒息、感染、胎粪吸入等可导致新生儿机体处于缺氧状态,肺组织钠离子通道蛋白表达降低,肺液清除发生障碍;此外,活化的中性粒细胞和肺泡巨噬细胞迁移入肺,可导致肺部毛细血管通透性增加,液体漏出,使肺间质水肿和纤维蛋白沉着于肺泡表面,致使PS合成及功能受到抑制,进一步加重缺氧,形成恶性循环<sup>[3]</sup>。

## 2 呼吸支持

氧疗的常见方式有鼻导管法、面罩法、头罩法、暖箱给氧、无创通气、机械通气等,其目的是通过适当的方式为NRDS患儿输送氧气,改善肺泡气体交换和氧运过程,从而提高动脉氧分压,纠正缺氧,防止缺氧对患儿机体组织与器官造成不良影响<sup>[4]</sup>。

**2.1 无创通气** 近年来,临床上多推荐使用无创通气治疗NRDS,目前常用的无创呼吸支持通气模式主要包括以下几种:经鼻持续气道正压通气(NCPAP)、经鼻间歇正压通气(NIPPV)、双水平气道正压(BiPAP)、加温湿化高流量鼻导管通气(HFNC)、无创高频振荡通气(NHFOV)、经鼻同步间歇指令通气(NSIMV)。这些通

气模式能在不对患儿造成创伤的前提下维持肺泡呼吸末正压,并帮助已经萎陷的肺泡重新张开,从而减少机械通气的使用次数,减少呼吸机相关性肺损伤和感染等并发症的发生,不过,在临床使用时仍需持续观察患儿情况以随时更换治疗方式<sup>[5]</sup>。相关研究表明,对于所有可以自主呼吸但属于NRDS高危群体的早产儿,应通过面罩或鼻塞进行正压通气以稳定患儿呼吸;同时,需设置起始压力为6~8 cmH<sub>2</sub>O(1 cmH<sub>2</sub>O=0.098 kPa),随后根据患儿的临床表现、氧合和循环等情况进行调整<sup>[6-7]</sup>。NCPAP是一种在自主呼吸前提下,通过鼻塞或面罩等途径提供一定的压力,使整个呼吸周期内气道压力持续维持高于大气压的通气方式,可以改善氧合功能,降低气道阻力,但部分研究者发现,NCPAP可能会对患儿鼻部造成机械性损伤,影响喉部的吞咽功能;此外,机器产生的噪音可能会损伤患儿的听力<sup>[8-9]</sup>。NIPPV则是在NCPAP的基础上给予间歇正压的通气模式,可增加功能残气量、潮气量及每分钟通气量,提高平均气道压力,支持肺泡扩张,但NIPPV对技术和设备的要求较高,目前仍待改进。如果出生后已行气管插管,使用NIPPV可降低拔管失败率;如使用NCPAP,可在撤机阶段代替HFNC,从而减少对鼻腔黏膜的损伤。NHFOV是在NCPAP的基础上叠加了压力振荡功能,有利于二氧化碳等呼吸废物的排出,减少潴留,同时减少压力伤、容量伤的发生,是上述无创通气模式失败后的营救性治疗方式<sup>[10]</sup>。此外,NSIMV是在NIPPV的基础上提供具有一定频率的间歇正压的通气方式,能为新生儿给予更强大的呼吸支持,在临床治疗中能有效改善患儿动脉血气分析指标,降低并发症的发生率<sup>[11]</sup>,且目前已有用于治疗NRDS的案例。

**2.2 机械通气** 对于病情严重的NRDS或无创呼吸支持效果不佳的患儿,应使用机械通气。部分研究认为,机械通气可引起容积伤、气压伤、肺不张伤及生物伤等呼吸机引起的肺损伤(VILI),为了减少肺损伤,临床提倡将潮气量设置为等于或低于生理潮气量<sup>[12-13]</sup>。肺保护性通气策略(LPVS)是一种能改善低氧血症,并尽可能避免机械通气导致的肺损伤和对循环功能的抑制,最终降低急性呼吸窘迫综合征(ARDS)等危重患者病死率的通气策略,包括定压通气、小潮气量通气、允许性高碳酸血症、限压气道平台压、合理的呼气末正压(PEEP)和肺复张手法(ARMs)等通气策略。其中,定压通气和允许性高碳酸血症最为常用;此外,还有“超”LPVS,是将潮气量由原来的6 mL/kg降至4 mL/kg,平台压由30 cmH<sub>2</sub>O降至25 cmH<sub>2</sub>O,利用更小的潮气量及低平台压,配合高PEEP,来达到维持肺扩张状态<sup>[14]</sup>。通常在潮气量达6 mL/kg时仍存在高气道平台压的情况下使用。高频振荡通气(HFOV)是20世纪

80年代发展起来的一种机械通气技术,其通常采用≤生理的潮气量(<2.5 mL/kg 体重)、高于4倍以上的生理呼吸频率,在较低的呼吸道压力下来维持机体的气体交换,更适用于机体有二氧化碳潴留的状况;另外,HFOV还可以在较低的肺泡充气压,压力和容量变化较小、保持肺在功能残气量之上的相对恒定的容积下,进行适当的气体交换,与常频机械通气相比,可最大程度减少容量伤、气压伤及肺萎陷伤的发生<sup>[15]</sup>。故建议在常频机械通气参数较高、效果不理想时,应改为HFOV,以减少肺损伤。

### 3 PS 替代治疗

PS是由肺泡Ⅱ型上皮细胞分泌的一种复杂的脂蛋白,常分布于肺泡液体分子层表面,具有降低肺泡表面张力的作用,可维持肺泡容量的相对稳定,阻止肺泡毛细血管中液体向肺泡内滤出<sup>[16]</sup>。PS替代治疗在NRDS管理中至关重要,早期进行PS替代治疗能够明显提高氧合功能,改善换气,但是对不同胎龄早产儿选择最优制剂、最适剂量及最佳使用时间尚不明确。研究发现,相较于低剂量PS,高剂量PS治疗NRDS更能有效改善患儿肺通气,减少支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)、神经功能损害等并发症,缩短住院时间<sup>[17]</sup>。目前,PS首选天然的动物来源,而使用PS主要有以下3种方法:①气管插管-使用PS-拔管(INSURE)技术:对于存在自主呼吸的患儿可采用此法,先进行气管插管,成功后从侧孔或经头皮针刺入管腔内,注入PS并进行通气,给药后立即拔除,可以减少肺损伤,为常规推荐技术。②微创给药技术:微创表面活性物质注射(LISA)或微创表面活性物质给药(MIST)是针对可自主呼吸的患儿,将细导管从声门送入气管并注射PS的方式,尤其推荐用于胎龄25~32周的患儿。③雾化吸入:该法可避免气管插管,但疗效尚不明确,需要进一步临床研究。

### 4 药物治疗

**4.1 咖啡因治疗** 咖啡因是一种甲基黄嘌呤类药物,可通过拮抗腺苷受体,刺激呼吸中枢,增加外周化学感受器对二氧化碳的敏感性。尚彪等<sup>[18]</sup>研究中,将收治的90例NRDS患儿分为枸橼酸咖啡因组、氨茶碱组、对照组,所有患儿均接受PS替代治疗及机械通气等基础治疗,结果显示,咖啡因组整体有效率为86.7%,明显高于氨茶碱组的73.3%和对照组的56.7%,表明枸橼酸咖啡因可有效改善NRDS患儿的呼吸功能。早产儿体内肝酶不成熟,导致咖啡因代谢受到限制,可能会导致烦躁不安、心动过速等不良反应的发生。有研究认为,在对咖啡因进行治疗药物监测的同时,还应考虑药物效应动力学(简称药效学)



的影响<sup>[19]</sup>。YU 等<sup>[20]</sup>研究了早产儿心率、呼吸频率、呼吸暂停发生率及不良反应与咖啡因血清浓度之间的关系, 结果发现, 心动过速与咖啡因血清浓度呈正相关性, 使用高浓度枸橼酸咖啡因可增加新生儿发生心动过速的风险。所以, 当使用高浓度咖啡因治疗时, 还应充分考虑药效学的影响。

**4.2 糖皮质激素治疗** NRDS 是由于Ⅱ型肺上皮细胞发育迟缓导致 PS 缺乏或不足所致。糖皮质激素属于Ⅱ型肺细胞成熟和表面活性剂合成的主要调控因子, 可通过促使表面活性蛋白和磷脂的合成, 促进肺液吸收和肺间质的成熟, 从而避免或降低 NRDS 的发生及严重程度。目前, 产前应用糖皮质激素已得到临床的广泛认可, 认为产前使用该药物对降低 NRDS 所导致的 BPD 发生率及病死率有显著效果; 也有报道建议, 对于妊娠 34~36 周、有早产风险的不超过 37 周的孕妇应在产前 7 d 服用倍他米松<sup>[21-22]</sup>。此外, 针对糖皮质激素应用于 NRDS 患儿的研究报道较少, 国外一项研究效仿糖皮质激素治疗成人呼吸窘迫综合征的临床试验方案, 证实了低剂量糖皮质激素治疗儿童呼吸窘迫综合征的可行性, 其氧合和 / 或通气の変化与早期急性呼吸窘迫综合征的病理生理学和相应成人临床试验结果一致<sup>[23]</sup>。但对其是否会影响小儿的生长发育和神经发育仍待进一步探讨。

## 5 ECMO 治疗

ECMO 又称人工膜肺氧合, 是利用机械装置对心脏或呼吸衰竭患者进行暂时生命支持的一种体外生命支持系统, 通过体外膜式氧合器, 暂时取代肺脏的呼吸功能, 维持患者的气体交换; 同时, 其还可以有效预防机械通气相关性肺损伤<sup>[24]</sup>。李娜娜等<sup>[25]</sup>研究中将 ECMO 用于急性呼吸窘迫综合征的临床辅助治疗中发现, 治疗 1、2、3 d 时 ECMO 组患者心率、氧合指数、呼气末正压、pH 值、动脉血二氧化碳分压、血乳酸水平均优于非 ECMO 组, 表明 ECMO 支持治疗可改善重症肺部感染所导致的急性呼吸窘迫综合征患者的各项临床参数。目前, 儿科重症医师将 ECMO 应用于儿童重症 ARDS 中发现, ECMO 建立后患儿低氧血症及高碳酸血症得到迅速纠正, 呼吸机参数明显下调, 且在 ECMO 期间经液体平衡、抗凝、并发症控制、营养及呼吸道等多方面综合管理, 患儿肺部渗出明显减少, ECMO 参数下调, 并于 18 d 后成功撤离 ECMO, 总住院时间 81 d, 出院随访过程中未见脏器功能不全, 表明 ECMO 的合理应用及管理能有效纠正重症急性呼吸窘迫综合征患儿的临床体征, 改善预后<sup>[26]</sup>。但在呼吸衰竭的早产儿、低出生体重儿及新生儿中, 应用仍具有较大挑战; 同时, 由于 ECMO 费用高昂、临床技术及管理经验要求高等制约

条件, 限制了该技术的广泛开展。

## 6 营养支持和液体管理

NRDS 因缺氧、高碳酸血症导致机体酸碱失衡、水与电解质紊乱、循环功能障碍, 因此, 需要及时给予纠正, 使患儿顺利度过严重时期, 降低死亡率<sup>[27]</sup>。研究表明, 早期给予 NRDS 患儿少量肠内营养联合肠外营养, 既可满足患儿机体的生理代谢需求, 又可促进患儿肠道菌群的建立, 且对于患儿的生长、神经系统的发育和肠道耐受性有着较好的促进作用, 还可降低患儿的病死率<sup>[28]</sup>。在赵艳茹<sup>[29]</sup>研究中, 对 28 例新生儿缺氧缺血性脑病患儿实施早期肠外与肠内营养支持, 发现早期营养支持能改善患儿机体细胞免疫功能, 缩短病程。另外, 国外研究表明, 脓毒血症患者早期的大量补液与急性呼吸窘迫综合征存在相关性<sup>[30]</sup>。而临床对于重症感染引起的 NRDS 患儿在早期治疗中通常需补充大量液体, 针对此类情况建议限制性补液管理以缩短 NRDS 患儿呼吸机使用时长。

## 7 小结与展望

NRDS 的发病率与胎龄相关, 胎龄越小则发病率越高, 且死亡率较高, 危害较大, 因此, 针对妊娠 34~36 周、有早产风险的不超过 37 周的孕妇应于产前使用激素进行预防, 以此来降低 NRDS 的发病率和病死率; 对于有自主呼吸的早产儿应首选无创呼吸支持, 对于无创呼吸支持失败者, 尽早使用 PS 替代治疗, 对于存在自主呼吸不需要气管插管和机械通气的患儿, 推荐使用微创给药技术 (LISA 或 MIST), 通过注入 PS, 以减少 NRDS 患儿 BPD 的发生及对远期神经系统发育影响。在 NRDS 的临床治疗中, 呼吸支持治疗早期应用无创呼吸机, 可给患儿佩戴鼻塞, 呼吸过程中给予一定压力, 帮助肺扩张; 患儿病情较严重, 行有创机械通气, 即对患儿进行气管插管, 给予一定的压力及固定的呼吸频率; 对于出生较早的早产儿, 在产前未进行激素治疗, 且在患儿出生后确诊的 NRDS, 则可应用肺 PS 进行替代治疗; 此外, 针对体外膜肺氧合也为 NRDS 的临床治疗提供了新的治疗方向。但是, 目前仍未有一种针对 NRDS 的特效治疗方案, 仍需临床对该疾病的治疗进行长期全方位的探索研究, 尤其可针对基因、干细胞治疗方面, 以期对 NRDS 的诊疗作出进一步改进。

## 参考文献

- [1] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 575-578.
- [2] SWEET D G, CARNIELLI V, GREISEN G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory

- distress syndrome in preterm Infants-2013 update[J]. Neonatology, 2013, 103(4): 353-368.
- [3] SAKONIDOU S, DHALIWAL J. The management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants (European Consensus Guidelines-2013 update)[J]. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2015, 100(5): 257-259.
- [4] GUO Y, FAN L. Bayesian network meta-analysis of the efficacy of 22 ventilation strategies in premature infants with respiratory distress syndrome[J]. Expert Rev Respir Med, 2021, 15(9): 1197-1216.
- [5] 孙伟璠, 阚清, 周晓玉. 新生儿呼吸窘迫综合征无创通气治疗的研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2016, 43(10): 803-806.
- [6] TUCCI M R, COSTA E L, NAKAMURA M A, et al. Noninvasive ventilation for acute respiratory distress syndrome: The importance of ventilator settings[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(9): E982-E986.
- [7] CHEN P, ZHANG Y, LI L Y. Current perspectives for management of acute respiratory insufficiency in premature infants with acute respiratory syndrome[J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 70(1): 73-76.
- [8] 宁萍, 田国治. 持续气道正压辅助通气和经鼻高流量氧疗治疗小儿急性呼吸衰竭的效果及对患儿血清炎症因子水平的影响 [J]. 山西医药杂志, 2021, 50(15): 2307-2310.
- [9] 杨一民, 曾谷兰, 曹松霞, 等. 高流量加温湿化经鼻导管正压通气与经鼻持续正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的疗效比较 [J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23(7): 496-498.
- [10] ZHU X W, ZHAO J N, TANG S F, et al. Noninvasive high-frequency oscillatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with moderate-severe respiratory distress syndrome: A preliminary report[J]. Pediatr Pulmonol, 2017, 52(8): 1038-1042.
- [11] 赵锦英, 蒋晓梅, 梁秋荣. 经鼻同步间歇指令通气疗法对 NRDS 患儿动脉血气分析指标、并发症及撤机成功率的影响 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2022, 19(3): 74-78.
- [12] 王欣. 经鼻间歇正压通气与机械通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征疗效比较 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.
- [13] 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.
- [14] 朱峰, 郭光华. “超”保护性肺通气策略 [J/CD]. 中华损伤与修复杂志 (电子版), 2015, 10(6): 1-4.
- [15] 黎小年. 常频机械通气与高频振荡通气治疗早产儿呼吸窘迫综合征的疗效及安全性分析 [J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(8): 1087-1089.
- [16] 廖翎帆, 龚华, 易明, 等. 不同起始量肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的多中心临床疗效比较 [J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(4): 411-415.
- [17] AMIGONI A, PETTENAZZO A, STRITONI V, et al. Surfactants in acute respiratory distress syndrome in infants and children: Past, present and future[J]. Clin Drug Investig, 2017, 37(8): 729-736.
- [18] 尚彪, 董文斌, 刘娟, 等. 枸橼酸咖啡因治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床研究 [J]. 重庆医学, 2018, 47(24): 3155-3157, 3161.
- [19] 文诗雨, 马红, 李悦, 等. 咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的研究进展 [J]. 药学与临床研究, 2022, 30(6): 545-549.
- [20] YU T, BALCH A H, WARD R M, et al. Incorporating pharmacodynamic considerations into caffeine therapeutic drug monitoring in preterm neonates[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2016, 17(1): 22.
- [21] 向蕊, 曲书强. 糖皮质激素联合肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征研究进展 [J]. 中国医师进修杂志, 2019, 42(12): 1141-1145.
- [22] ROBERTS D, BROWN J, MEDLEY N, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 3(3): CD004454.
- [23] DRAGO B B, KIMURA D, ROVNAGHI C R, et al. Double-blind, placebo-controlled pilot randomized trial of methylprednisolone infusion in pediatric acute respiratory distress syndrome[J]. Pediatr Crit Care Med, 2015, 16(3): e74-81.
- [24] 朱德胜, 卢秀兰, 肖政辉, 等. 体外膜肺氧合成功救治创伤所致急性呼吸窘迫综合征患儿二例报道及文献复习 [J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(3): 227-2300.
- [25] 李娜娜, 刘艳菊, 王杰, 等. ECMO辅助亚胺培南/西司他丁钠治疗急性呼吸窘迫综合征的疗效 [J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(10): 1486-1490.
- [26] 余佳, 张晨美, 林茹. 体外膜肺氧合治疗儿童重度急性呼吸窘迫综合征一例 [J]. 中国小儿急救医学, 2017, 24(5): 390-394.
- [27] HO M Y, YEN YU, HSIEH M C, et al. Early versus late nutrition support in premature neonates with respiratory distress syndrome[J]. Nutrition, 2003, 19(3): 257-260.
- [28] 崔凤静, 单若冰. 呼吸窘迫综合征早产儿宫外生长受限及早期营养干预 [J]. 中国小儿急救医学, 2013, 20(2): 135-139.
- [29] 赵艳茹. 早期肠内营养联合肠外营养支持在新生儿缺氧缺血性脑病中的应用 [J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(25): 3519-3521.
- [30] SEETHALA R R, HOU P C, AISIKU I P, et al. Early risk factors and the role of fluid administration in developing acute respiratory distress syndrome in septic patients[J]. Ann Intensive Care, 2017, 7(1): 11.