

新生儿急性呼吸窘迫综合征诊疗研究进展

邹远霞 张家瑜 周波 刘正希 邓惠 李贵平

摘要 新生儿急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是新生儿科常见的急危重症,即使在当今重症监护及治疗手段极大改善的情况下,病死率也高达 20%。新生儿 ARDS 是由严重肺部感染等直接肺损伤或脓毒症等间接肺损伤引起,以肺顺应性下降、进行性呼吸困难和顽固性低氧血症为特点的急性呼吸衰竭。临床中对于新生儿 ARDS 仍没有特效治疗方法,以呼吸支持、PS 替代治疗、体外肺膜氧合治疗、营养支持和液体管理为综合治疗手段。以 miRNA 检测为基础的新生儿 ARDS 预后相关研究近几年出现一些新的进展。

关键词 新生儿 急性呼吸窘迫综合征 诊疗进展

中图分类号 R722.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.03.031

新生儿急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是一种严重威胁新生儿生命的呼吸危重症,其主要表现为不同程度的低氧血症,双肺弥漫性透光度下降,炎性渗出,肺顺应性下降。ARDS 在我国的发生率可高达 11%,病死率约为 20%^[1]。2017 年国际上首次将新生儿 ARDS 与成人 ARDS 和儿童 ARDS 分开,单独制定诊断标准(蒙特勒诊断标准),该诊断标准强调了造成新生儿 ARDS 的肺损伤的发病因素,分为肺内因素如胎粪、胆汁、羊水等误吸、肺出血、感染性或胆汁性肺炎、呼吸机相关性肺炎等;肺外因素如:早发型或晚发型败血症、休克、围生期窒息、选择性剖宫产等^[2]。目前,新生儿 ARDS 仍缺乏特效治疗方法,临床中治疗新生儿 ARDS 的方法主要以呼吸支持、PS 替代治疗、体外肺膜氧合、营养支持和液体管理为综合治疗手段^[3]。近年来,以 miRNA 检测为主要手段,通过检测外周血中循环标志物辅助制定新生儿 ARDS 的治疗方案和评估预后并已取得一些研究成果。本文就新生儿 ARDS 诊疗相关的最新变化进行综述。

一、呼吸支持治疗

ARDS 患儿的肺部病理特征是正常肺泡和炎症、充血和部分肺泡不张同时存在。因此,传统的呼气末正压通气支持模式,虽然会给予患儿较大的潮气量,但由于同时扩张正常肺泡,易造成呼吸机相关性肺损

伤。肺保护性通气策略(protective lung ventilating strategy, PLVS)是目前临床中推荐使用的儿童 ARDS 呼吸支持策略。PLVS 建议潮气量的设定范围应不高于生理潮气量,根据患儿呼吸系统的顺应性分别设置潮气量,顺应性较好的患儿设定在 5~8ml/kg,顺应性较差的患儿设定在 3~6ml/kg。吸气时平台压限制为 28cmH₂O(1cmH₂O=0.098kPa)。将小潮气量和限制平台压结合的 PLVS 策略经过大多项研究证实可以有效降低患儿的病死率,已成为临床中新生儿 ARDS 的主要治疗措施^[4]。

PLVS 在临床应用的过程中,仍有少量患儿出现呼吸机相关性肺损伤。因此,一些研究者在 PLVS 的基础上,提出了“超”保护性肺通气策略(ultra protective lung ventilation strategy, UPLVS),UPLVS 主张将潮气量由原来的 6ml/kg 降至 4ml/kg,平台压由 30cmH₂O 降至 25cmH₂O,以改善患者的预后,但因该策略增加了呼吸频率,存在导致患儿出现呼吸性酸中毒的风险,最新研究显示,UPLVS 结合体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)和体外二氧化碳清除技术(extracorporeal CO₂ removal, ECCO₂R)可以有效预防 CO₂ 潴留^[5]。

二、PS 替代疗法

1. 肺表面活性物质(pulmonary surfactants, PS)是Ⅱ型肺泡上皮细胞分泌的一种磷脂蛋白复合物,覆盖在肺泡表面,PS 中主要含有 60% 的二棕榈酰卵磷脂(DPPC)和 10% 的表面活性物质结合蛋白(SP)。PS 分布于肺泡液体分子层表面,主要起降低肺泡气-液表面张力,维持肺泡稳定性,促进气体交换作用,PS 分泌量的多少是胎儿肺脏发育成熟度的重要

基金项目:四川省科技创新苗子工程培育项目(2019044)

作者单位:646000 泸州,西南医科大学附属中医医院(邹远霞、周波、刘正希、邓惠、李贵平);650021 昆明,云南中医药大学第一临床医学院(张家瑜)

通讯作者:李贵平,主任医师,电子信箱:1406708269@qq.com

指标。

天然的 PS 主要从动物肺脏和人羊水中提取获得, Kim 等^[6]研究出一种高分子聚合物的 PS 试图解决天然 PS 来源不足的问题, 已在小鼠体内验证了其安全性, 但是人工合成的 PS 由于成本较高, 效果不确定, 仍需进一步研究。PS 替代治疗中, 不同来源的 PS 推荐使用剂量也不同, 关于 PS 在临床中的使用剂量, 目前仍有争论。研究发现高剂量肺表面活性物质治疗新生儿急性呼吸窘迫综合征与低剂量比较, 更能有效改善肺通气, 减少并发症, 缩短住院时间。此外, 用 0.9% NaCl 注射液和肺表面活性剂对误吸引起的新生儿 ARDS 进行支气管肺泡灌洗 (bronchoalveolar lavage, BAL) 可以清除吸入物质, 含有稀释表面活性剂的 BAL 可以使表面活性物质在气-液界面快速吸收, 从而阻止病理性肺部疾病的进展, 进而扰乱炎症循环^[7]。

2. PS 为脂溶性药物, 无法通过静脉滴注或口服给药。目前临床中 PS 的使用通常是经口气管插管, 将胃管或硅胶管置入气管插管末端, 将 PS 经胃管或硅胶管注入肺部, 给药后快速拔管。由于新生儿 ARDS 患儿肺部分肺泡不张、与正常肺泡同时存在, 管插管后需要短暂的正压通气使塌陷肺泡张开, 传统机械正压气道通气方式由于设定的潮气量大, 在打开患儿塌陷肺泡的同时, 对于正常肺泡也可引起过度扩张, 出现气压伤、容积伤和气管插管相关并发症等肺损伤; 而在给药过程中, 需将呼吸气囊与气管导管分离, 氧供中断, 可能加重患儿缺氧; 注射给药方式可能会堵塞患儿气道, 出现迷走神经反射等不良反应^[8]。

PS 无创或微创给药的方式目前报道较多的有以下几种: (1) INSURE 给药: 气管插管-注入肺表面活性剂-拔管后经鼻持续气道正压通气 (intubation-surfactant-extubation, INSURE), INSURE 技术给药将 PS 替代疗法与机械通气联合使用, 可持续对气道产生正压, 使得肺泡保持开放, 增加气体交换面积, 提高氧合, 减少功能性残气量及肺泡内表面液体渗出, 达到改善氧合及增加肺换气功能的目的。与传统经口气道通气给药方式比较, INSURE 技术可以使 PS 能够到达气管深部的肺泡表面, 在提高患儿肺顺应性和增加气体交换量的同时, 能有效维持患儿气道的连续性, 预防 PS 药物堵塞气道, 保证氧供, 提高临床治疗效果。但该方法不能解决机械通气使得正常肺泡过度扩张、给药时氧供中断等问题^[9]。相关研究显示, INSURE 给药技术在母亲患妊娠糖尿病经剖宫产

的男性患儿的治疗中有较高的失败率, 而这 3 项因素同时也是新生儿 ARDS 发生的危险因素。(2) 雾化给药: 将 PS 雾化后给药, 可避免呼吸道损伤、给药时氧供中断等问题, 研究表明, 面罩雾化给药 PS 在肺内沉积率明显低于 CPAP 给药^[10]。气管导管给药虽然可以提高药物在肺内沉积率, 但经系统评价验证, 雾化给药与有创机械通气给药比较, 其临床疗效比较差异无统计学意义。由于气溶胶直径问题、雾化对药物稳定性的改变和药物损耗等问题, PS 雾化给药治疗方式在临床中使用中受到限制。但由于雾化给药对患儿是完全无创, 研究者仍认可雾化 PS 给药在未来治疗新生儿 ARDS 中价值^[11, 12]。(3) LISA 和 MIST 给药: LISA 法 (less invasive surfactant administration, LISA) 和 MIST 法 (minimally invasive surfactant treatment, MIST) 是两种微创 PS 给药方式, 两者各具特点。与 INSURE 技术比较, LISA 法可避免气管插管, 可降低气胸和脑室出血风险。MIST 则在 LISA 基础上通过气道正压通气 (CPAP) 治疗, 有效预防肺泡塌陷, 降低非侵入性通气失败概率, 改善患儿肺功能及预后^[13]。

此外, 聂泽坤等^[14]采用 3D 打印技术制作了一种三接口的“Y”形密闭气管内给药装置, 用于新生儿 ARDS 患儿的 PS 给药治疗, 经过临床实验证实具有良好的临床治疗效果。

三、体外肺膜氧合治疗

体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 又称人工膜肺氧合, 是利用机械装置对心脏或呼吸衰竭的患者进行临时生命支持的一种体外生命支持系统, 在传统呼吸机治疗无效时, 使用 ECMO 可有效缓解重度 ARDS 患儿症状。ECMO 通过体外膜式氧合器, 临时取代肺脏的呼吸功能, 维持患者的气体交换, 可以有效预防机械通气相关性肺损伤, 使肺可以获得暂时的“休息”, 为呼吸功能的恢复和原发疾病的治疗争取时间^[15]。

ECMO 的灌流方式包括静脉-动脉灌流 (venous-arterial, V-A)、静脉-静脉 (V-V) 灌流、静脉-静脉-动脉 (V-VA) 灌流和动脉-静脉 (A-V) 灌流 4 种, 新生儿 ECMO 灌流以颈部静脉-动脉灌流方式为主。儿童 ARDS 应用 ECMO 的指征包括: (1) 严重呼吸衰竭或氧合指数 (oxygenation index, OI) > 40。(2) 对常频即步通气和 (或) 其他抢救治疗无效 (高频通气、一氧化氮吸入、俯卧位等)。(3) 高呼吸机参数: 常频呼吸机时, 平均气道压 > (20 ~ 25) cmH₂O;

高频呼吸机时,平均气道压 $> 30\text{cmH}_2\text{O}$;存在医源性气压伤。(4)高碳酸性呼吸衰竭;即使给予适当的机械通气治疗,仍存在无法纠正的严重呼吸性酸中毒 ($\text{pH} < 7.1$)^[16]。

自 Bartlett 等(1975 年)使用 ECMO 治疗新生儿呼吸衰竭获得成功后,ECMO 在临床中治疗新生儿 ARDS 的应用不断深入。Khemani 等^[17] 研究显示, $\text{OI} > 16$ 的 ARDS 患儿群体在使用 ECMO 救治后,生存率从原来的 60% 提高到了 70% 以上。但是,由于目前仍缺乏筛选可以从 ECMO 治疗中获益的患者和 ECMO 治疗时呼吸机相关设置参数的指南或推荐意见,ECMO 治疗新生儿 ARDS 中实施肺保护性通气原则的具体操作步骤尚不明确,因此,ECMO 在新生儿 ARDS 治疗中的应用仍有待于进一步临床研究。

四、营养支持和液体管理

营养支持和液体管理是治疗新生儿 ARDS 的重要环节,早期给予患儿少量肠内营养联合肠外营养,既可满足患儿的生理代谢需求,同时可以促进患儿肠道菌群的建立,长达 5 年的出生后随访结果显示,肠内肠外联合营养治疗对于患儿的生长、神经系统的发育和肠道耐受性有较好的促进效果,从而降低患儿的病死率^[18]。国外研究显示,脓毒血症患者早期的大量补液与 ARDS 的发生存在相关性,而临床上重症感染引起的 ARDS 患儿在早期治疗中通常要补充大量的液体,因而对于 ARDS 患儿的补液提倡限制性补液管理以缩短 ARDS 患者呼吸机使用时长和 ICU 住院时间^[19]。Srinivasan 等^[20] 研究发现,对于心肺衰竭的患儿,早期肠内营养与改善患儿的短期治疗效果和长期临床结果都有较大相关性。

五、miRNA 检测

微小 RNA(microRNA, miRNA) 是一类在细胞增殖、分化和凋亡中有着重要作用的短小、单链 RNA。miRNA 在许多肺部疾病中表达异常,参与了诸多肺部疾病的发生、发展。李华^[21] 通过 miRNA 芯片杂交技术,筛选出 318 种在 ARDS 患儿和正常新生儿血清中差异表达的 miRNA,证实部分 miRNAs 的血清表达水平与新生儿 ARDS 发病之间的相关性。李宏宾等^[22] 通过动物实验发现,长链非编码 RNA 阻滞特异转录物 5(lncRNA GAS5) 的下调,miRNA - 200c - 3p 表达,使 ACE2 表达下降,从而使得肺上皮细胞凋亡增加,促进 ARDS 的进展。杨辉等^[23] 通过实时荧光定量聚合酶链反应测定在 ARDS 病死患儿与存活患儿血清中的 miRNA - 155 - 5p 的表达水平,研究显示

病死组患儿血清中 miRNA - 155 - 5p 的表达高于存活组,表明 miRNA - 155 - 5p 的表达与 ARDS 患儿的病死呈正相关,对 ARDS 患儿的结局预测具有一定借鉴作用。近年来,一些实验及动物研究显示对 miRNA 的一些分型的调控能有效调控炎症反应,同时普遍认同炎症反应与 ARDS 的结局高度相关,表明通过调控炎症相关 miRNA 治疗 ARDS 和预测 ARDS 结局是一个值得研究的方向,但其相关的临床研究较少^[24]。对新生儿 ARDS 的 miRNA 检测的研究正在不断深入,将对指导治疗新生儿 ARDS 和指导新药的研发提供重要参考依据。

六、展 望

新生儿 ARDS 患儿除面临 PS 分泌不足、呼吸困难等问题外,还面临温度、营养及感染等问题。综合治疗可有效预防或降低新生儿 ARDS 的发生风险,同时可有效强化治疗效果。以 PS 替代疗法为基础的联合用药、联合通气等综合治疗对于新生儿 ARDS 伴发的感染、生命支持等也拥有许多临床效果较好的治疗方案。但是,目前仍没有一种针对新生儿 ARDS 的特效治疗方案,仍需对该疾病的治疗进行长期的、全方位的探索研究,特别是基因、干细胞治疗等目前处于前沿的新兴治疗方法的研究,有望对新生儿 ARDS 的诊疗做出进一步改进。

参考文献

- 唐烁,包蕾. 新生儿急性呼吸窘迫综合征临床特征与预后相关因素分析[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(9): 898 - 902
- 郭静雨,陈龙,史源. 2017 年新生儿急性呼吸窘迫综合征蒙特勒诊断标准解读[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(8): 571 - 574
- 周晓光,洪慧. 新生儿急性呼吸窘迫综合征的治疗进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(2): 81 - 84
- The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the pediatric acute lung injury consensus conference[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(5): 428 - 439
- Chaves R, Rabello FR, Timenetsky KT, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation: a literature review[J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2019, 31(3): 410 - 424
- Kim HC, Suresh MV, Singh VV, *et al.* Polymer lung surfactants[J]. *ACS Applied Bio Materials*, 2018, 1(3): 581 - 592
- Amigoni A, Pettenazzo A, Sritoni 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
- 林玲,彭好. 肺泡表面活性物质在新生儿呼吸窘迫综合征中的微创应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 23: 1834 - 1835
- Dua A, Kibrik P, Pociavsek L, *et al.* Trends and determinants of readmissions to another facility after endovascular aortic repair[J]. *Ana Vasc Surg*, 2020, 66: 434 - 441
- Nord A, Linner R, Salomone F, *et al.* Lung deposition of nebulized

- surfactant in newborn piglets; Nasal CPAP vs Nasal IPPV[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2019, 55(2): 514–520
 - 11 Ricci F, Casiraghi C, Storti M, *et al.* Surfactant replacement therapy in combination with different non – invasive ventilation techniques in spontaneously – breathing, surfactant – depleted adult rabbits [J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e200542
 - 12 Shim GH. Update of minimally invasive surfactant therapy[J]. *Korean J Pediatr*, 2017, 60(9): 273–281
 - 13 Aldana – Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, *et al.* Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and Meta – analysis[J]. *Arch Dis Childhood – Fetal and Neonatal Edition*, 2016, 102(1): F17–F23
 - 14 聂泽坤, 唐龙, 高坤, 等. 密闭式气管内给药器在 NRDS 患儿气管内给药中的应用研究[J]. *护理研究*, 2020, 34(10): 1860–1862
 - 15 闫钢凤, 陆国平, 陆铸今, 等. 体外膜肺氧合在儿童急性呼吸窘迫综合征中的应用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(9): 701–705
 - 16 叶莉芬, 张晨美, 范勇, 等. 体外膜肺氧合救治儿童重度急性呼吸窘迫综合征的适应证和时机[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 7: 889–892
 - 17 Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, *et al.* Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(5 Suppl 1): S23–S40
 - 18 Panchal AK, Manzi J, Connolly S, *et al.* Safety of enteral feedings in critically ill children receiving vasoactive agents[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40(2): 236–241
 - 19 Seethala RR, Hou PC, Aisiku IP, *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
 - 20 Srinivasan V, Hasbani NR, Mehta NM, *et al.* Early enteral nutrition is associated with improved clinical outcomes in critically ill children: a secondary analysis of nutrition support in the heart and lung failure – pediatric insulin titration trial[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, 21(3): 213–221
 - 21 李华. 新生儿急性呼吸窘迫综合征血清 microRNA 谱的初步研究[D]. 广州: 广州医学院, 2013: 1–82
 - 22 李宏宾, 瞿盼盼, 石慧娟, 等. 长链非编码 RNA 生长阻滞特异转录物 5/微小 RNA 200c – 3p/血管紧张素转换酶 2 信号轴参与呼吸窘迫综合征人肺上皮细胞 A549 的凋亡[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(41): 3354–3359
 - 23 杨辉, 林秋玉, 陈永照, 等. 血清 miR – 155 – 5p 表达水平预测新生儿呼吸窘迫综合征预后价值研究[J]. *创伤与急危重病医学*, 2020, 8(3): 171–174
 - 24 豆业芸, 陈建荣, 朱保锋, 等. 炎症相关 microRNA 在急性呼吸窘迫综合征中的研究进展[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(2): 172–176
- (收稿日期: 2020 – 09 – 25)
(修回日期: 2020 – 10 – 26)
-
- (上接第 113 页)
- 2 Longo M, Bellastella G, Maiorino MI, *et al.* Diabetes and aging: from treatment goals to pharmacologic therapy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 45
 - 3 Nanditha A, Ma RC, Ramachandran A, *et al.* Diabetes in Asia and the Pacific: implications for the global epidemic [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(3): 472–485
 - 4 Greenhill C. Designing a new therapy for T2DM[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(12): 684
 - 5 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2020[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(Suppl 1): S1–S212
 - 6 Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, *et al.* Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP – NIDDM trial [J]. *JAMA*, 2003, 290(4): 486–494
 - 7 Dekkers CCJ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. New diabetes therapies and diabetic kidney disease progression: the role of SGLT – 2 inhibitors[J]. *Curr Diabetes Rep*, 2018, 18(5): 27
 - 8 Shimo N, Matsuoka TA, Miyatsuka T, *et al.* Short – term selective alleviation of glucotoxicity and lipotoxicity ameliorates the suppressed expression of key beta – cell factors under diabetic conditions[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(4): 948–954
 - 9 许晓华, 孙云鹰, 颜诗雯. 磷酸西格列汀联合阿卡波糖治疗老年 2 型糖尿病效果及对肠道菌群的影响[J]. *中国乡村医药*, 2016, 23(9): 21–22
 - 10 张倩, 梁晓春, 赖晋智, 等. 糖尿病患者的血糖波动与早期心功能改变的相关性研究[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(8): 85–89
 - 11 Kramer CK, Zinman B. Sodium – glucose cotransporter – 2 (SGLT – 2) inhibitors and the treatment of type 2 diabetes[J]. *Annu Rev Med*, 2018, 70: 323–334
 - 12 Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T, *et al.* Receptor for advanced glycation end products (RAGE): a novel therapeutic target for diabetic vascular complication[J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(5): 487–495
 - 13 Ye Y, Bajaj M, Yang HC, *et al.* SGLT – 2 inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. Further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 inhibitor[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(2): 119–132
 - 14 Lahnwong S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Potential mechanisms responsible for cardioprotective effects of sodium – glucose co – transporter 2 inhibitors[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 101–118
 - 15 Bertero E, Prates Roma L, Ameri P, *et al.* Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(1): 12–18
 - 16 Kusaka H, Koibuchi N, Hasegawa Y, *et al.* Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1): 157
 - 17 Kim SR, Lee YH, Lee SG, *et al.* The renal tubular damage marker urinary N – acetyl – β – D – glucosaminidase may be more closely associated with early detection of atherosclerosis than the glomerular damage marker albuminuria in patients with type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 16
- (收稿日期: 2020 – 10 – 20)
(修回日期: 2020 – 11 – 17)