

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.05.020

· 综述 ·

胎粪吸入综合征治疗进展

郑秦 综述, 邓春 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R722.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)05-0058-04

Treatment Progress in Meconium Aspiration Syndrome

Zheng Qin, Deng Chun (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

胎粪吸入综合征 (meconium aspiration syndrome, MAS) 常见于足月儿或过期产儿, 系胎儿在产前或产时吸入被胎粪污染的羊水, 导致呼吸道和肺泡机械性阻塞、肺泡表面活性物质失活及肺组织化学性炎症反应, 主要表现为呼吸窘迫, 同时伴其他脏器受损的一组综合征。随着围产医学的发展, 近年来 MAS 发病率有所下降, 但重症患儿病情重、并发症多、预后差, 仍是导致足月儿呼吸衰竭的主要原因之一。有报道, 发展中国家约 10% MAS 新生儿发展成呼吸衰竭, 病死率达 39%^[1]。目前 MAS 的综合治疗方式主要包括外源性肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) 的应用、高频振荡通气 (high frequency oscillatory ventilation, HFOV)、吸入一氧化氮 (inhaled nitric oxide, iNO) 和体外膜肺 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO), 同时糖皮质激素治疗 MAS 也逐渐为人们接受^[1]。笔者就 MAS 治疗进展作一综述。

1 清理呼吸道

吸出胎粪可直接减轻呼吸道阻塞。既往观点认为分娩中见羊水粪染时, 应在胎头娩出而胎肩和胸尚未娩出前经鼻咽和 (或) 口咽部清理呼吸道, 但 2004 年国外一项关于羊水粪染的新生儿多中心随机对照研究结果显示, 分娩期吸引组和未吸引组 MAS 发生率均为 4%, 且病死率、机械通气使用时间及氧依赖时间两组比较差异无统计学意义^[2]。故目前认为无论有无羊水粪染, 产时经口咽或鼻咽的吸引不再作为常规推荐^[3]。此外, 就 MAS 患儿是否需要气管内吸引胎粪的问题, 2010 年美国儿科协会在新生儿复苏指南中指出, 指征取决于新生儿是否有活力 (有活力的定义是呼吸有力, 肌张力好, 心率 > 100 次/分)。若羊水粪染, 且新生儿无活力, 应立即行气管插管吸引, 而对有活力的新生儿则不需要^[4]。

2 药物治疗

2.1 肺泡表面活性物质

PS 由肺泡 II 型上皮细胞分泌, 其主要功能为降低

肺泡表面张力, 稳定肺泡防止呼气时发生萎陷, 防止肺水肿, 抑制炎症反应、调节免疫等作用。MAS 的发生除了与气道机械性阻塞和肺泡上皮细胞化学性炎症损伤有关外, PS 合成受干扰、浓度降低和失活也是重要原因, 因而外源性补充 PS 对改善患儿肺氧合功能尤为重要。Findlay R D 等^[5]对 40 例行机械通气治疗的 MAS 患儿进行一项单中心随机对照研究, 结果表明采用较大剂量 (150 mg/kg) PS, 20 min 内气管内滴注, 能显著改善氧合, 减少气漏的发生 (PS 组 0%, 对照组 25%), 缩短机械通气时间 (PS 组较对照组短 29%) 及 ECMO 的使用 (PS 组 5%, 对照组 25%)。但国外一项临床 Meta 分析报告, 应用 PS 的确可缓解病情, 避免 ECMO 的使用, 但在缩短机械通气时间、降低气漏发生率等方面, 对照组和实验组相当^[6]。研究结果不一致可能与 PS 种类、用药时间、首剂量等有关, 合成 PS 较天然 PS 疗效差, 且肺泡灌洗越晚效果越差, 而首剂采用大剂量 PS 疗效更佳^[7]。

PS 的给药方式包括气管内滴注和稀释后支气管肺泡灌洗。气管内滴注时, PS 剂量为 100 mg PL/mL, 如氧饱和度仍不满意应每 6 h 重复使用 1 次, 且早期 (生后 < 2 h)、多次给药优于较晚、单次给药^[8]。早年, PS 治疗 MAS 的研究以气管内滴注为主, 但此种方式易发生 PS 分布不均, 而采用肺泡灌洗能稀释胎粪, 使其更易清除, 从而有效改善通气/血流比值 (V/Q)。林新祝等^[9]将 136 例足月重症 MAS 患儿随机分为气管内滴注组和灌洗组, 结果显示支气管肺泡灌洗较气管内滴注治疗重症 MAS 的足月儿, 可以提高机械通气和氧合效率, 缩短机械通气时间, 减少并发症的发生及提高治愈率。PS 支气管肺泡灌洗似乎是治疗重症 MAS 的一种安全有效的方式, 但国内外 Meta 分析结果显示, 在降低病死率或 ECMO 的使用风险方面, 支气管肺泡灌洗疗效并未优于气管内滴注^[7,10], 因此, 仍需要多中心临床对照实验证实支气管肺泡灌洗的有效性, 同时需与其他治疗方法进行比较。尽管 PS 能迅速改善肺泡氧合功能, 但不能消除胎粪所致气道机械性阻塞, 其改善氧合功能的作用需建立在机械通气基础之上, 因而, 采用保护性机械性通气策略联合 PS 治疗能明显提高疗效, 且可有效避免呼

吸机相关性肺损伤。目前研究结果表明,PS 在治疗 MAS 方面有一定的效果,但给药方式、剂量、频次、时机等问题仍有待进一步研究。

2.2 糖皮质激素

胎粪是炎症因子的来源之一,如 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-6 、 IL-8 ,这些炎症因子可直接或间接通过刺激中性粒细胞、巨噬细胞及表皮细胞释放细胞因子或炎性介质导致肺损伤^[11]。肺部的炎症反应主要发生于胎粪吸入后的 12~48 h,此外,胎粪介导的炎症反应还可累及全身,在 MAS 的发病中起重要作用^[1]。糖皮质激素具有很强的抗炎作用,可抑制炎症细胞聚集和活化,抑制炎症因子活化,稳定细胞膜直接降低微血管通透性,此外,还可直接作用于肺血管神经,抑制肺血管收缩和血管纤维化^[12]。目前,有关糖皮质激素治疗 MAS 的动物和临床实验已有多项结果表明糖皮质激素可减轻肺水肿、肺血管扩张和控制感染,尤其是重症 MAS 患儿。但尚无确凿证据推荐常规使用糖皮质激素,而具体的使用时机、疗程、种类等还有待进一步研究^[12]。Mikolka P 等^[13]将布地奈德雾化吸入联合 PS 应用于 MAS 家兔模型,结果表明二者联合使用较单独使用可有效改善肺功能,因此,糖皮质激素除单独使用外,作为 PS 治疗的辅助用药也是未来的研究方向。

2.3 抗生素

抗生素的使用在临床上尚有争议,理论上胎粪为细菌良好培养基,但目前的临床研究表明,对羊水粪染的新生儿预防性使用抗生素并未有效减少败血症的发生^[14]。未合并围产期感染高危因素的 MAS 患儿常规使用抗生素对于临床症状、住院时间及感染等并发症影响不大,因而不推荐常规使用^[14]。MAS 抗生素使用指征为:胎粪所致肺不张和细菌性肺炎难以鉴别;围产期细菌性感染高危因素引起的羊水粪染;胎粪细菌培养阳性^[15]。同时无指征预防性使用抗生素所致细菌耐药也应引起临床医师的关注。

2.4 盐酸氨溴索

盐酸氨溴索作为一种快速祛痰药在临床中应用广泛,具有肺保护功能,体现于以下方面:(1)直接作用于气道分泌细胞,促进浆液分泌,使纤毛摆动频率及强度增加,促使痰液排出;(2)具有高度肺组织亲和力,抗氧化、清除氧自由基,有效增强肺组织的自身氧化防御作用;(3)刺激 II 型肺泡细胞合成及分泌 PS,降低肺泡表面张力及分泌物的黏附力,同时协同抗生素提高在支气管分泌区的药物浓度^[16]。临床研究显示,早期盐酸氨溴索联合持续正压通气治疗 MAS,可缩短呼吸机使用时间、减少并发症及降低住院费用^[17]。

2.5 其他

2.5.1 氨茶碱 当其血药浓度维持在 10~20 $\mu\text{g/mL}$ 时,主要作用为舒张气道和血管平滑肌,降低血管通透性及增强由磷酸二酯酶抑制剂和腺苷拮抗剂介导的抗

炎作用,当血药浓度为 5~10 $\mu\text{g/mL}$ 时则通过活化脱乙酰化酶从而发挥抗炎及免疫调节作用,减轻胎粪所致的肺水肿^[18]。

2.5.2 人重组克拉细胞蛋白(rhCC10) 作为一种新型抗炎蛋白,已有体外实验证明 rhCC10 可抑制分泌型磷酸酯酶 A2 的活性,MAS 动物模型中应用 rhCC10 可以有效降低支气管肺泡灌洗液中炎症因子 $\text{TNF-}\alpha$ 和肿瘤血管生长因子(TAF)水平,但对 IL-8 和分泌型磷脂酶 A2 的影响不大^[19]。

2.5.3 重组人超氧化物歧化酶(recombinant human superoxide dismutase, rhSOD) rhSOD 是内源性氧自由基清除剂,同时具有抗炎和选择性扩张肺血管作用,可用于 MAS 所致肺动脉高压的辅助治疗^[13]。

3 机械通气

3.1 高频机械通气

目前 20%~30% MAS 患儿采用高频机械通气进行呼吸支持,大部分为 HFOV,其已成为 MAS 治疗的重要方式^[20]。HFOV 呼气过程是主动的,潮气量的递送通过活塞泵、扬声器、振荡膜或主动负压源抽吸完成,通气时的潮气量一般小于解剖无效腔,能保持较高的平均气道压,使气道保持通畅,可有效减轻气道阻塞及避免肺过度通气,使萎陷的肺泡重新张开。MAS 合并严重新生儿持续性肺动脉高压(PPHN)时,HFOV 联合 iNO 较常频呼吸机更显优势。早期数据显示单独使用 HFOV 治疗 MAS 时,约 50% 的患儿疗效欠佳需使用 ECMO^[21],而近年来的报道显示仅 5% 患儿采用 HFOV 联合 iNO 治疗失败需要 ECMO^[22]。现阶段高频通气常应用于常规机械通气治疗失败后,及作为 PS、iNO、液体通气(liquid ventilation, LV)等治疗方法的辅助手段^[23]。

3.2 液体通气

LV 研究始于上世纪 60 年代,分为全液体通气(total liquid ventilation, TLV)和部分液体通气(partial liquid ventilation, PLV)。1990 年 Greenspan 等首次报道了 23~28 周早产儿 LV 的资料,研究结果显示,早产儿应用 LV 后肺顺应性气体交换得到了改善,未出现心血管系统并发症,使 LV 运用于临床治疗 MAS 变得可能。但目前尚无有关液体通气治疗 MAS 的临床报道,尽管在动物模型中已有相关 MAS 的研究并取得显著效果,PLV 及 TLV 较常规机械通气在提高氧合能力及减少肺部并发症上具有优势,同时 TLV 在减少胎粪相关性肺组织损伤方面优于 PLV 或常频机械通气^[24]。Puthiyachirakkal M 等^[25]以羊为实验模型,将 TLV 与稀释 PS 支气管肺泡灌洗联合治疗 MAS,结果表明 TLV 较常规 PS 支气管肺泡灌洗更有利于胎粪排出和肺泡氧合功能的改善。动物实验结果显示,LV 是治疗 MAS 的有效方式,但由于随机对照临床试验数据的缺乏,LV 的安全性和有效性仍需进一步探索和研究。

3.3 体外膜肺

ECMO 主要用于其他治疗方式包括高频机械通气联合 iNO、PS 治疗失败后。ECMO 治疗重症 MAS 始于 1976 年,且 MAS 患儿为使用 ECMO 的主要人群。由于其技术复杂,价格昂贵,国内尚未正式应用。国外报道 ECMO 治疗 MAS 成功率高达 95%^[21],但随着近年来高频机械通气联合 iNO 吸入治疗 MAS 的应用成功,ECMO 使用率有所下降。

4 PPHN 的治疗

胎粪吸入肺内一方面可引发严重的炎症反应导致肺损伤,另一方面,MAS 患儿血浆中 ET-1、TXB₂、LTB₄、LTD₄ 等炎症因子水平升高使肺动脉收缩,导致持续性肺动脉高压和右向左分流^[18],这也是一些 MAS 患儿对常规机械通气和 PS 治疗反应欠佳,最终导致治疗失败甚至死亡的原因。尽管近年来 PPHN 的治疗方式有一定进展,但基本原则仍为高频通气、纠正酸中毒、提高体循环压力。药物治疗主要包括 PS、内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂、前列环素、硫酸镁、抗氧化应激药物等^[25]。一般扩血管药物往往不能选择性扩张肺动脉,其临床疗效常有限,且可产生低血压等不良反应,但由于 iNO 费用较高,部分基层医院条件具备时可使用。氧自由基清除剂,如 rhSOD,可降低肺动脉压,改善氧合,提高对 NO 的反应^[11]。自 1987 年 Moncada 等发现 NO 是血管内皮衍生的血管舒张因子以来,iNO 治疗 MAS 所致 PPHN 逐渐成为学者们关注的焦点。NO 可有效降低肺动脉压,提高肺泡氧合能力,降低病死率,同时减少 ECMO 的使用^[26]。使用起始剂量为 20 ppm,氧分压在 30 min 内提升 ≥ 20 mm Hg,无效者可增加至 40 ppm,随着氧合能力的提升逐渐减少用量^[15]。目前着重研究 iNO 联合 HFVO 治疗 MAS 所致 PPHN,结果表明二者联合使用,疗效大大提升。iNO 的不良反应包括抑制血小板聚集、产生 NO₂ 和高铁血红蛋白。Tanriverdi S 等^[26]应用 iNO 治疗 PPHN 患儿血栓弹力图测定,结果显示 iNO 和 PPHN 均可能影响凝血功能,因而治疗期间还应严密监测凝血功能。

随着现代医疗技术水平的提高和围产医学的发展,MAS 的发病率已逐年减少。虽然 MAS 发病机制研究不断深入,MAS 治疗方案不断更新,但仍需要多中心随机对照实验证明其安全性和有效性,同时长期随访其远期影响和预后也十分重要。

参考文献:

[1] 杨迪元, 华子瑜. 糖皮质激素治疗胎粪吸入综合征的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(6): 505-508.
[2] VAIN N E, SZYLD E G, PRUDENT L M, et al. Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicentre, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2004, 364(9434): 597-602.

[3] PERLMAN J M, WYLLIE J, KATTWINKEL J, et al. Part II: neonatal resuscitation: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations [J]. American heart associate, 2010, 122(6): supplement 2, S516-S538.
[4] KATTWINKEL J ED, Text Book of Neonatal Resuscitation [M]. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 6th Ed, 2010.
[5] FINDLAY R D, TAEUSCH H W, WALTHER F J. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome [J]. Pediatrics, 1996, 97(1): 48-52.
[6] EL SHAHED A I, DARGAVILLE P A, OHLSSON A, et al. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 12: CD002054. doi: 10.1002/14651858.CD002054.pub3.
[7] 罗菲菲, 杨迪元, 陈攀, 等. 肺表面活性物质治疗新生儿胎粪吸入综合征临床疗效的 meta 分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(6): 413-417.
[8] DARGAVILLE P A, MILLS J F. Surfactant therapy for meconium aspiration syndrome: current status [J]. Drugs, 2005, 65 (18): 2569-2591.
[9] 林新祝, 赖基栋, 兰朝阳, 等. 猪肺表面活性物质气管内灌洗治疗重症新生儿胎粪吸入综合征的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(7): 9-13.
[10] HAHN S, CHOI H J, SOLL R, et al. Lung lavage for meconium aspiration syndrome in newborn infants [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 4: CD003486. doi: 10.1002/14651858.CD003486.pub2.
[11] ASAD A, BHAT R. Pharmacotherapy for meconium aspiration [J]. J Perinatol, 2008, 28 (Suppl 3): S72-78.
[12] MOKRA D, MOKRY J. Glucocorticoids in the treatment of neonatal meconium aspiration syndrome [J]. Eur J Pediatr, 2011, 170(12): 1495-1505.
[13] MIKOLKA P, MOKRA D, KOPINCOVA J, et al. Budesonide added to modified porcine surfactant Curosurf may additionally improve the lung functions in meconium aspiration syndrome [J]. Physiol Res, 2013, 62(Suppl 1): S191-S200.
[14] GOEL A, NANGIA S, SAILI A, et al. Role of prophylactic antibiotics in neonates born through meconium-stained amniotic fluid (MSAF)-a randomized controlled trial [J]. Eur J Pediatr, 2014, 174(2): 237-243.
[15] 詹峰, 胡波. 胎粪吸入综合征的药物治疗[J]. 医学综述, 2011, 17(15): 2360-2361.
[16] 潘家华. 新生儿胎粪吸入综合征的治疗进展[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(9): 823-826.
[17] 吴雪红, 施学文, 戴文献, 等. 早期大剂量盐酸氨溴索联合持续正压通气治疗新生儿胎粪吸入综合征的临床研究[J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(12): 1659-1661.
[18] MOKRA D, MOKRY J, TONHAJZEROVA I. Anti-inflammatory treatment of meconium aspiration syndrome: benefits and risks [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2013, 187(1): 52-57.
[19] KAAPA P, SOUKKA H. Phospholipase A2 in meconium-induced lung injury [J]. J Perinatol, 2008, 28 (Suppl 3): S120-S122.
[20] PARANKA M S, CLARK R H, YODER B A, et al. Predictors

- of failure of high-frequency oscillatory ventilation in term infants with severe respiratory failure [J]. *Pediatrics*, 1995, 95(3): 400-404.
- [21] DARGAVILLE P A, COPNELL B. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome [J]. *Pediatrics*, 2006, 117(5): 1712-1721.
- [22] HENDERSON-SMART D J, DE PAOLI A G, CLARK R H, et al. High frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 3: CD002974. doi: 10.1002/14651858.CD002974.pub2.
- [23] NAKAMURA T, MATSUZAWA S, SUGIURA M, et al. A randomised control study of partial liquid ventilation after airway lavage with exogenous surfactant in a meconium aspiration syndrome animal model [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2000, 82(2): F160-F162.
- [24] AVOINE O, BOSSE D, BEAUDRY B, et al. Total liquid ventilation efficacy in an ovine model of severe meconium aspiration syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(5): 1097-1103.
- [25] PUTHIYACHIRAKKAL M, MHANNA M J. Pathophysiology, management, and outcome of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical review [J]. *Front Pediatr*, 2013, 1: 23. doi: 10.3389/fped.2013.00023.
- [26] TANRIVERDI S, KOROGU O A, UYGUR O, et al. The effect of inhaled nitric oxide therapy on thromboelastogram in newborns with persistent pulmonary hypertension [J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(10): 1381-1385.
- (编辑:王乐乐)
- (收稿日期:2014-12-26 修回日期:2015-01-14)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.05.021

• 综述 •

儿童感染性肺不张治疗进展

龙煜雯 综述,李渠北 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2016)05-0061-04

Treatment Progress of Infectious Atelectasis in Children

Long Yuwen, Li Qubei (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China*)

肺不张指由多种原因引起的全肺或部分肺的收缩和无气状态,是肺部病理形态学改变,主要确诊方法依赖于胸部 X 线或 CT,主要病因是感染^[1]。

儿童感染性肺不张常见病原有肺炎支原体、细菌、病毒等,其中肺炎支原体最为多见^[2],主要发病年龄是 5 岁以上^[3]。张永明等^[4]报道,肺炎支原体肺炎住院患儿中有 10.03% 合并肺不张。感染性肺不张患儿在支气管镜下可见支气管黏膜粗糙肿胀、气管管腔内黏液栓塞及管腔开口炎性狭窄甚至闭塞。有研究对支气管黏膜活检时发现,支气管黏膜纤毛结构被明显破坏,9+2 微管的结构显示不清,提示排痰功能障碍是由支气管局部纤毛损伤所致^[5],这些病理改变都是感染性肺不张的病理基础。此外,当肺部严重感染、肺表面活性物质的产生减少、肺泡萎陷,也可导致肺不张。儿童年龄越小,气道越窄,越容易出现气道阻塞而发生肺不张,若气道阻塞一直未能解决,甚至可能导致不可逆的肺不张^[6]。因此,有效抗生素的使用,及时清除呼吸道黏液、改善肺部通气功能是治疗感染性肺不张的有效途径。但随着近

几年抗生素的广泛应用,细菌耐药及多重感染现象明显增加,感染性肺不张的治疗更加困难。现就儿童感染性肺不张治疗进展作一综述。

1 抗感染治疗

儿童感染性肺不张是在支气管炎性肿胀和(或)痉挛致管腔狭窄的基础上,炎性分泌物堵塞所致,一旦形成,特别是延误治疗后,其治疗将极为困难,故应早期针对病因进行治疗。该病常起源于肺炎,病原各异,故对于肺炎合并肺不张患儿,特别是疗效欠佳者,应尽早行病原学检查及细菌培养,明确病原,并选择有效的药物治疗。

儿童感染性肺不张最常见的病原是肺炎支原体和细菌,细菌感染患儿可根据其药敏试验结果,选择敏感抗生素治疗。而对于肺炎支原体引起的肺不张,大环内酯类是首选药物^[7-8],现临床多选用阿奇霉素。但阿奇霉素在肺组织中浓度高,而红霉素在血液中浓度高,故选择用药时,还需兼顾血液和组织药物浓度。朱庆龄等^[9]发现,治疗肺炎支原体肺炎,阿奇霉素在退热、止