

新生儿呼吸窘迫综合征研究进展

陈丹, 郝莉霞*

延安大学附属医院新生儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年3月1日; 录用日期: 2024年3月25日; 发布日期: 2024年4月3日

摘要

新生儿呼吸窘迫综合征(Neonatal Respiratory Distress Syndrome, NRDS)是由于肺表面活性物质缺乏所致的一种广泛肺泡萎陷损伤渗出的急性呼吸衰竭。肺表面活性物质能降低肺泡表面张力, 改善肺顺应性, 防止肺泡萎陷。NRDS多见于早产儿, 但近年来随着剖宫产率上升, 晚期早产儿及足月儿发生NRDS的比例也显著升高。该病常表现为生后不久出现进行性呼吸困难、呻吟、吐沫等, 胸片提示两肺透亮度减低甚至出现白肺, 通过合适的氧疗及PS替代治疗及后可改善。由于产前预防性糖皮质激素的使用和及时的治疗, NRDS的病死率及并发症发生率逐渐下降。本文将从NRDS的病理生理和发病机制、流行病学、发病相关因素、辅助检查及防治这五个方面进行综述。

关键词

新生儿呼吸窘迫综合征, 研究进展, 肺表面活性物质

Research Progress of Neonatal Respiratory Distress Syndrome

Dan Chen, Lixia Hao*

Department of Neonatology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 1st, 2024; accepted: Mar. 25th, 2024; published: Apr. 3rd, 2024

Abstract

Neonatal Respiratory Distress Syndrome (NRDS) is a type of acute respiratory failure caused by extensive alveolar collapse injury and exudation in both lungs due to lack of pulmonary surfactant. Pulmonary surfactant can reduce alveolar surface tension, improve lung compliance and prevent alveolar collapse. NRDS are more common in premature infants, but with the increase of cesarean

*通讯作者。

文章引用: 陈丹, 郝莉霞. 新生儿呼吸窘迫综合征研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 17-26.

DOI: 10.12677/acm.2024.144982

section rate in recent years, the proportion of NRDS in late preterm and term infants also increased significantly. The disease often presents with progressive dyspnea, moaning, spitting, etc., shortly after birth. Chest radiographs suggest that the opacity of both lungs is reduced and even white lungs appear, which can be improved by appropriate oxygen therapy and PS replacement therapy. Due to the use of prenatal prophylactic glucocorticoids and timely treatment, the mortality and complication rate of NRDS have gradually decreased. This article will review the pathophysiology and pathogenesis of NRDS, epidemiology, pathogenesis related factors, auxiliary examination and prevention of NRDS.

Keywords

Neonatal Respiratory Distress Syndrome, Research Progress, Pulmonary Surfactant

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)是一种以早产和晚期早产儿为主的呼吸系统疾病[1]。目前,我国NRDS的发病率逐年升高,根据数据显示,NRDS的致残率和死亡率分别为30%、25%,这对患儿生命安全及正常生长发育构成严重威胁[2]。随着肺表面活性物质的使用,NRDS的存活率已超过90% [3]。NRDS的治疗主要包括氧疗、PS替代治疗及营养支持等,因此正确认识NRDS并开展早期治疗对于患儿的健康具有重要意义。

2. 病理生理及发病机制

多数学者认为NRDS的发生与肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)合成不足或缺乏有关。PS是一种由肺泡II型上皮细胞所产生、分泌的磷脂蛋白复合物,主要由80%磷脂、10%中性脂质和10%蛋白质组成。PS储存在板层小体中,板层小体是一种溶酶体衍生的膜结合细胞器,各种刺激均可使其分泌减少。在肺泡中,表面活性磷脂以细胞外储存的形式即管状髓磷脂转运。磷脂和蛋白质成分在气液界面的表面活性物质单层中被回收,返回到肺泡II型细胞内,在那里被重新包装成板层小体。同时,肺泡巨噬细胞吞噬并降解表面活性物质成分[4]。表面活性物质中主要的饱和磷脂酰胆碱是二棕榈酰磷脂酰胆碱,简称DPPC。DPPC是PS中唯一具有表面活性的成分,能够将表面张力降至几乎为零。表面活性物质含有一组对其功能和宿主防御有重要作用的特异性蛋白质,其含量占表面活性物质的5%以上,其余5%的蛋白质主要来自血清蛋白。这四种表面活性剂蛋白SP-A、SP-B、SP-C和SP-D根据其物理特性被细分为疏水性蛋白(SP-B和SP-C)和亲水性蛋白(SP-A和SP-D)。疏水性表面活性剂蛋白在表面活性物质的表面活性特性中起主要作用,而亲水性表面活性剂蛋白在宿主防御、免疫调节、表面活性物质清除和代谢中起主要作用。SP-B是一种分泌蛋白,与膜联系紧密,并在板层小体形成过程中起重要作用。SP-C包含跨膜结构域和共价连接的脂肪酸(棕榈酸),使其与磷脂膜整合在一起。两者均由大的前体蛋白合成,通过分泌途径经过广泛的翻译后加工,最终到达板层小体。由于板层小体是SP-C的加工完成部位,遗传性SP-B缺乏症婴儿也缺乏成熟的SP-C,反而积累了大量无功能的SP-C前体[5]。因此,患有遗传性SP-B缺乏症的患者,尽管表面活性物质磷脂含量相对正常,但由于SP-B和SP-C的缺失,使得肺表面活性物质的表面张力很差。相反,由于SP-C在SP-B蛋白加工中不起作用,因此,缺乏SP-C的动物,SP-B、

板层小体及表面活性物质功能相对正常, 没有出现与表面活性物质功能障碍相关的围产期死亡。与生成表面活性磷脂的酶相同, SP-B 和 SP-C 的表达也由发育和激素共同调节, 在人类胎肺组织中, SP-C mRNA 在妊娠 12 周、SP-B mRNA 在妊娠 14 周时可检测到, 而成熟蛋白则在妊娠 24 周后才能在胎儿肺组织中检测到。妊娠 30 周后可在羊水中检测到 SP-B 蛋白, 足月时其含量增加。这是由发育调节所致, SP-B 和 SP-C 前体蛋白进行翻译后修饰蛋白发生水解。因此, 由于肺泡 II 型上皮细胞表面活性蛋白和磷脂产生酶的发育调节, 早产儿表面活性物质的成分、磷脂和疏水性蛋白的含量均减少。II 型细胞分化的速度和 PS 的二次生成都受内源性皮质类固醇水平的调节, 故早产时可通过给予糖皮质激素而加快 PS 的二次生成[6]。

PS 对于肺泡正常功能十分重要, 肺泡腔内持续分泌表面活性物质形成薄层液面以保护脆弱的肺泡上皮细胞[7]。气液平面上肺表面活性物质的存在可降低肺泡表面张力, 从而防止肺泡塌陷, 保证功能残气量, 并降低随后肺泡复张所需的张力。

除了公认的缺乏 PS 而导致的一种特发性疾病外, 还认为 NRDS 由于生产活性氧的来源很多, 抗氧化防御相对不足, 因此伴随着自由基的产生和氧化应激的炎症过程, 早产儿的肺尤其容易被氧化[8]。这说明 NRDS 多发生在早产儿, 早产儿肺发育不成熟, 不足以产生抗氧化反应, 对环境氧的需要量增加, 可能被破坏, 即使给外源性表面活性剂也是如此。

此前, NRDS 又被成为肺透明膜病, 其原因是该病在病理形态上有肺透明膜的形成, 在 NRDS 患儿尸检中可见肺组织均有不同程度瘀血、水肿, 呈深暗红色, 质实如肝, 部分肺组织切面可见散在小出血点。显微镜下的肺泡腔多为“肺不张”的变化, 有一层透明的均匀无结构或颗粒状嗜伊红膜样(肺透明膜)附着在肺泡管壁和终末毛细支气管壁上, 由脱落的肺泡上的皮细胞和含蛋白质的纤维素、基质等组成。部分肺透明膜形成的原因可能为窒息缺氧、酸中毒妨碍或延缓 PS 的合成、释放和转运, 同时羊水或胎粪吸入易造成肺不张, 加剧了局部 PS 消耗, 从而导致 NRDS 的发生[8]。

3. 流行病学

了解 NRDS 流行病学, 对于临床医生提升对 NRDS 的认知及防治措施具有重要的作用。NRDS 多发生在早产儿, 且胎龄越小, 发生率越高。在美国国家儿童健康与人类发展研究所(NICHHD)的一份报告中指出, 2002 年至 2008 年期间出生的 233,844 名新生儿中, 不同妊娠时期的发病率分别为 10.5% (34 周)、6% (35 周)、2.8% (36 周)、1% (37 周)、0.3% (≥ 38 周), 另外在晚期早产儿及足月儿中, 男性及白人患儿出现 NRDS 的概率更高。在美国, 大约 12% 的婴儿是早产儿, 而在 19 个欧洲国家, 这一范围为 6%~11%, 但目前呈上升趋势。全球每年约有 1.4 亿新生儿出生, 我们可以假设有 1000~1500 万新生儿早产。在美国, 约有 10% 的早产儿患上 NRDS, 而在 1960 年, 这些新生儿中约有一半死亡, 相当于每年约有 25,000 人死亡。如果我们计算出全世界的死亡率相似, 那么在 1960 年, 每年有近 100 万早产儿死于 NRDS。

我国 NRDS 的发病率也不可忽视。张娟[9]等人调查了陕西省内 12 家医院新生儿科 1 年期间收治的 9994 例患儿, 其中 NRDS 患儿 366 例, 发病率为 3.7%, 且发现男性发病率大于女性, 占 64.5% (236/366)。钟丽花[10]等人调查研究了海南省 7 家医院 3 年时间共出生的新生儿 32,183 例, NRDS 392 例, NRDS 发生率为 1.22%。黄华飞[11]等人回顾性分析 NRDS 发生率, 共纳入新生儿 75,799 例, NRDS 发病率为 0.97% (732 例), 早产儿 NRDS 发病率为 7.64% (672 例), 非早产儿 NRDS 发病率为 0.09% (60 例), 并研究了不同出生体重新生儿 NRDS 发病率, 其中 1500~1999 g 组病例数最多, 随着出生体重的增加 NRDS 发病率逐渐下降。

4. 发病相关因素

4.1. 胎龄

NRDS 的发生主要与缺乏 PS 有关, 而 PS 的产生和胎龄极具相关性, 据欧洲新生儿协会关于 2006

年 NRDS 发病指数的统计发现, 胎龄 23~25 周的发病率为 91%, 26~27 周为 58%, 25~29 周为 74%, 30~31 周为 52%。胎儿在胎龄 15 周开始有肺表面活性物质蛋白 B 和 C 的 mRNA 表达, 24~25 周开始合成磷脂和活性表面活性物质蛋白-B, 到胎龄 35 周~36 周左右 PS 分泌量达到高峰, 胎龄较小, PS 合成及分泌受影响, 若 PS 缺乏, 肺泡可能发生萎陷, 导致 NRDS 的发生; 且早产儿呼吸中枢发育不完善, 易出现呼吸暂停, 因此, 更易发生 NRDS。

4.2. 性别

有研究表明, 男性患儿更易发生 NRDS [12], 性别影响 NRDS 风险的机制尚不清楚, 有两种可能的解释: 1) 男性胎儿早产的可能性明显高于女性胎儿, 其平均胎龄明显低于女性胎儿。此外, NRDS 的发病率与胎龄呈负相关; 2) 肺发育过程中的性激素作用可能存在联系。雄激素包括脱氢表雄酮、雄烯二酮和睾酮, 男性的主要雄激素是睾酮, 由睾丸间充质细胞产生并释放到循环系统中。在选定的靶组织中, 睾酮被还原为 5 α -二氢睾酮, 这被认为是最有效的天然雄激素, 睾酮可以在胎儿期由胚胎型间充质基质细胞分泌, 这与 Lee 等[13]发现雄激素可以通过激活 SRC 来延缓胎儿 II 型上皮细胞成熟来增加 EGF 通路的活性。一般认为, 肺表面活性剂不足和胎儿 II 型上皮细胞不成熟是导致 NRDS 发生的原因。因此, 可以合理地假设, 可以在胎儿期分泌的睾酮可能导致胎儿 II 型上皮细胞不成熟, 从而增加男性新生儿发生 NRDS 的风险。雌性的保护作用可以通过雌激素对增强肺泡发育和肺表面活性剂合成的影响来解释, 而子宫内睾酮暴露时间延长会抑制雄性胚胎中肺表面活性剂的合成, 这可能解释了保护作用。

4.3. 剖宫产

NRDS 在早产儿中更常见, 但也可累及足月新生儿。然而, 足月新生儿 NRDS 的潜在病因与早产儿 NRDS 的病因不同, 即使在足月新生儿中, NRDS 的发生率也与胎龄和剖宫产有关, 尤其是在妊娠 39 周之前。既往研究表明, 在没有分娩体征的情况下, 择期剖宫产与 NRDS 风险增加相关[14], 其发病机制为: 1) 剖宫产患儿内源性的糖皮质激素水平低而影响肺成熟; 2) 肺液清除延迟: 剖宫产出生胎儿头胸部未受到产道挤压, 肺内液体不能完全排出, 易导致湿肺; 3) 剖宫产时无宫缩造成胎儿交感神经系统未被完全激活, 减少儿茶酚胺类激素分泌, 使 PS 分泌减少。因此, 临床医生应严格掌握剖宫产指征, 减少剖宫产对患儿的影响。

4.4. 低出生体重

随着医学科技的进步和社会的进步, 人工生育技术的普及和设备的改进, 使经过抢救的高危儿得以生存, 特别是早产儿、低出生体质量儿(VLBW, 体重 ≤ 1.5 kg)的比例逐年上升。Fehlmann [15]等大样本研究显示, 不论产前是否预防性使用糖皮质激素, NRDS 的发病率和死亡率无明显差异, 但体重与 NRDS 发病率、死亡率呈负相关, 因此低出生体重儿是 NRDS 的独立危险因素。

4.5. 宫内窘迫及新生儿窒息

窒息是患儿缺氧的一个状态, 是 NRDS 的高危因素。窒息会出现血管痉挛, 使肺泡表面张力增加, 造成肺泡塌陷; 还会使凝血亢进加重, 形成微血栓, 造成胎儿慢性缺氧, 减少肺血流, 严重影响肺换气及通气功能等, 导致发生 NRDS [12] [13]。宫内窘迫是胎儿缺氧及酸中毒的表现, 有研究提示宫内窘迫是 NRDS 的保护因子, 也有研究表明是危险因素, 其原因为宫内窘迫形成的急性缺氧会影响 PS 的合成和分泌; 而慢性缺氧会使胎儿宫内发育迟缓, 胎肺发育相对成熟, 从而减少 NRDS 的发生率。另外, 缺氧可使肠道运动素分泌增多, 引致胎儿肛门括约肌松弛, 胎粪被排入羊水损伤肺组织, 抑制 PS 的产生和

分泌, 促使 NRDS 的发生。

4.6. 基因异常

作为一种与多种因素相关的疾病, NRDS 近年来的研究逐步聚焦于基因突变和肺表面活性蛋白多态性这一方向。PS 包括 SP-A、SP-B、SP-C、SP-D 四种蛋白, 其相关编码基因突变均与 NRDS 相关。研究发现, SP-A、SP-B、SP-C 等基因异常会造成胎儿 PS 代谢功能异常。

SP-A 是一种天然的免疫分子, 在肺部健康中起着重要作用。SP-A 通过影响树突细胞和 T 细胞的生物活性和免疫功能来维持肺稳态。SP-A 通过 C 型碳水化合物识别结构域识别和结合微生物表面糖基, 然后通过胶原样区域结合相应的细胞表面受体(如 C1qRp、CRT-CD91 复合体、CD14、SP-R210、Toll 样受体、SIRP- α 、CR3 等), 随后介导生物效应。SP-A 通过促进 II 型肺泡上皮细胞对表面活性物质的吸收以及肺泡巨噬细胞对病原微生物的吞噬, 调节肺部固有免疫。SP-A 还通过抑制 DC 成熟和 T 细胞增殖分化, 调节肺部适应性免疫[16]。既往研究发现, SP-A 表达水平可影响胎儿肺成熟度, 可能成为检测 NRDS 的一种新型标志物。生存研究表明, 动物研究中的 SP-A 在感染后具有保护作用。此外, 目前的经验表明, 表面活性剂治疗“单纯性”NRDS 或感染的婴儿效果较差, 而在表面活性剂中加入 SP-A 或单独使用 SP-A 还可以用于治疗早产儿呼吸窘迫综合征。

目前许多学者研究已证明 SP-B 基因缺陷与 NRDS 发病密切相关, 而 SP-B 基因的缺陷多由 SP-B 基因突变引起。SP-B 是产生功能性肺表面活性剂的绝对必要条件, 这是一种独特的多层膜网络, 可稳定呼吸气液界面。有人提出, SP-B 组装成疏水环和疏水管, 促进磷脂从膜储存快速转移到界面并形成多层薄膜, 确保肺泡的稳定性, 防止导致其塌陷的物理力。两种小疏水蛋白 SP-B 和 SP-C 的存在对于肺表面活性剂的最佳界面活性是严格必要的, 允许脂质有效地吸附到界面上, 并在吸入-呼气循环期间具有适当的呼吸力学。具体而言, SP-B 以高效的方式发挥这些界面活动, 因此对维持呼吸表面至关重要。其表达的缺失导致人类和 SP-B 缺陷小鼠出生时的致命呼吸衰竭。SP-B 的缺乏不仅会改变表面活性剂膜的界面动力学, 还会导致 SP-C 前驱体加工不完全。SP-B 还参与组织表面活性剂脂质堆积以产生层状体, 即分泌的表面活性剂组装体[17]。SP-B 诱导的脂质堆积的不稳定是促使不同表面活性剂结构之间转变的关键, 这最终导致肺泡气液界面的表面张力降低, 并在呼吸周期中稳定呼吸表面[18]。

SP-C 是表面活性剂蛋白中最小、疏水性最强的, 实际上它是哺乳动物产生的疏水性最强的蛋白质之一。它的小尺寸使其成为摩尔基础上最丰富的表面活性剂蛋白质, 平均每 500~1000 个磷脂分子中约有一个 SP-C 分子。此外, SP-C 缺乏已知的同源蛋白, 并且仅由肺泡 II 型上皮细胞产生, 而其他表面活性剂蛋白具有同源物, 并且显然也在呼吸道和胃肠道中的其他细胞中产生[19]。SP-C 由位于 8 号染色体上的 SFTPC 基因编码, 是一种 21 kDa II 型跨膜棕榈酰化蛋白, 由 197 个氨基酸残基组成, 成熟的 SP-C 部分通过几个步骤被未知酶分几步切割出来。SFTPC 突变与 NRDS 有关。目前临床对于 NRDS 的治疗已经发展到制成人工 SP-C 和 SP-B [20]。

有研究发现, ATP 连接盒转运子 A3 (ATP-binding cassette transporter A3, ABCA3) 的基因突变也可导致 NRDS 的发生。ABCA3 是一种层状体相关磷脂转运蛋白, 在肺泡 II 型上皮细胞(AEC2)内表达。自携带双等位基因 ABCA3 突变的患者的支气管肺泡灌洗样本减少了或改变了肺表面活性剂的组成, 由 AEC2 分泌并降低呼吸空气生物肺泡中的表面张力。虽然 ABCA3 脂质转运功能的缺陷导致表面活性剂的磷脂组成改变并可能导致疾病发病机制, 但 ABCA3 突变介导的 AEC2 表型被其他细胞途径破坏尚未在人类中得到系统评估。孙玉良[21]等人通过将这些人 ABCA3 突变患者 iPSC 系和工程敲入 iPSC 与其基因校正的同源对照系并行区分为 AEC2, 发现患者特异性 AEC2 通过减少表面活性剂磷脂的分泌和改变层状体形态和功能来概括临床观察到的表面活性剂功能障碍, 从而导致患儿 NRDS 的发生。

4.7. 妊娠期高血压

孕母患妊高症会导致胎盘血流量减少, 引起胎儿肺血流减少, 出现宫内慢性缺氧, 影响肺发育, 减少 PS 分泌, 且妊高症的孕妇体内血清脂联素水平下降, 导致胎儿发生宫内发育迟缓、早产和宫内死亡及 NRDS 的风险更大。另一方面, 妊高症可出现一系列影响胎儿健康的并发症, 医生结合孕妇情况后会建议治疗性引产或剖宫产, 使早产儿出生率增加, 胎 NRDS 发生率会相应增加[22]。刘雪荣[23]等人的一项研究发现, 子痫组患儿 NRDS 的发生率高于对照组。近年国外的研究表明, 妊娠期高血压与 NRDS 的发生具有相关性。因此, 产科医生及儿科医生需加强围生期管理, 积极干预及治疗孕母并发症, 以提高新生儿生存质量, 改善患儿预后。

4.8. 妊娠期糖尿病(GDM)

近几十年来, 全球 GDM 的患病率持续上升, 根据国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)的数据, GDM 全球发生率约为 14%。一项 meta 发现中国 GDM 的发病率为 11.91% [24]。在“二孩政策”生效之后, 中国 GDM 的患病率逐年上升, GDM 女性所生的后代发生巨大儿、新生儿低血糖、高胆红素血症和 NRDS 的风险增加[25]。国外一项前瞻性研究结果表示妊娠期糖尿病被确定为新生儿 NRDS 的独立危险因素。尤庆旺[26]等人的研究表明, GDM 母亲妊娠中晚期血糖控制不良, 主要体现在产妇分娩前末次 HbA1c 检测值偏高, 是近足月和足月 NRDS 发生的重要原因。主要的发生可能机制: 1) 对妊娠期胎肺发育成熟的影响: 血糖控制不良使得高浓度的血糖通过胎盘屏障到达胎儿血循环, 胎儿高血糖促使胰岛 β 细胞增生, 胎儿胰岛素分泌增多而产生高胰岛素血症, 高胰岛素血症抑制其体内生理剂量的糖皮质激素诱导肺成熟, 导致肺间质变薄, 降低了胰岛素样生长因子受体(IGF-1R)的表达, 最终导致胎儿表面活性剂系统的延迟成熟。2) 对分娩后 PS 分泌的影响: 母亲妊娠期血糖控制不良, 导致胰岛素样生长因子(IGF-1)分泌增多, 使胎儿生长过快, 从而发生胎儿窘迫、窒息, 进而导致早产风险增大, 导致 NRDS 发生。此外, 胎儿胰岛素水平升高, 抑制了新生儿甲状腺激素、糖皮质激素等分泌, 从而抑制肺泡上皮细胞钠离子通道的表达和活性, 妨碍了肺上皮细胞从分泌型向重吸收型转变, 引起肺液吸收延迟, 从而导致新生儿暂时性呼吸困难和 NRDS 的发生。因此, 为确保最佳的母胎结局, 应及时诊断妊娠期糖尿病, 并密切评估和监测 GDM 孕妇的临床情况以及胎儿情况。

4.9. 胎膜早破

现阶段胎膜早破对 NRDS 的影响仍无定论, 有研究认为胎膜早破引起继发感染降低 PS 的活性, 且会导致羊水过少, 一方面导致胎儿胸廓受到挤压而使肺泡内液体产生减少, 另一方面使羊水-肺泡压力发生变化及影响胎肺呼吸道正常压力梯度, 影响肺的发育。但也有研究发现, 胎膜早破可使产妇提前分娩, 避免引起感染, 使 NRDS 发生率降低。

国内外研究表明, 发生胎膜早破的孕妇羊水及血清中白介素、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子水平升高, 而炎症因子与胎儿肺发育密切相关[27] [28]。Kallapur [29]等发现在羊膜腔内注射内毒素可引起炎症因子升高, 促进肺成熟。Bry [30]等发现在羊膜腔内注射 IL-1 可以诱导 SP 的表达, 促进肺成熟。蔡娜[31] [32]等人的研究及国外研究推断胎膜早破未发生感染时, 炎症因子适当分泌增多, 可增加 PS 的分泌, 降低 NRDS 发病率; 而当胎膜早破孕妇发生明显感染时, 炎症因子明显升高, 体内炎症反应平衡打破, 炎症介质释放明显增多, 引起广泛性肺组织细胞损伤, 导致 NRDS 的发生。因此, 当产妇发生胎膜早破时, 应密切监测产妇感染指标变化及产妇有无体温升高等感染表现, 正常者可继续妊娠; 明显升高时, 应及时使胎儿娩出, 防止并发症的发生。

5. 辅助检查

NRDS 患儿 LUS 诊断主要依据为肺实变, 它是最重要的影像学表现和诊断必备条件, 可具有的影像学表现为胸膜线异常、A 线消失、双肺点、胸腔积液。有研究发现, 胸片诊断常作为检测金标准, 但由于图像质量有限, 对于早期诊断易出现漏诊, 往往需要多次进行检测, 且其本身具有辐射, 对于体质较差的患儿易产生不良影响, 且不便在产房和手术室、NICU 中使用, 因此, 胸片的评估作用有限。LUS 对气胸、肺水肿、肺液和肺实变分辨率敏感, 可清楚地辨别 NRDS, LUS 诊断 NRDS 具有确切价值[33], 灵敏度为 100%, 特异度为 99%, 且无放射性损伤风险, 操作简便, 可在床边开展, 可以随时检测、便于动态观察等, 可将 LUS 作为肺部疾病筛查、诊断、监测的首选手段在新生儿领域开展使用[34]。

6. NRDS 防治

疾病的诊治应遵循防患于未然, 故相比治疗, 预防也很重要。NRDS 的治疗主要包括氧疗、PS 替代疗法、体外膜肺及营养支持等治疗。

6.1. NRDS 预防

糖皮质激素促进胎儿肺成熟已成为预防早产儿并发症的主要手段, 在不降低新生儿出生体重的情况下, 在产前应用可显著降低 NRDS、脑室出血和新生儿死亡的发生率[35]。有研究发现, 妊娠 24~33 + 6 周的人群, 在产前就糖皮质激素促进胎儿肺成熟达成共识, 各国指南都建议在未来 7D 内, 有高风险早产的人群给予糖皮质激素。2022 年欧洲 NRDS 管理指南亦提出强烈建议对所有妊娠 < 34 周的早产风险高的孕妇提供单一疗程的产前糖皮质激素, 最优化的给药时间是至少于分娩前 24 h 使用。对于 34~36 + 6 周的新生儿是否产前使用糖皮质激素还有待评估。

6.2. 氧疗

氧疗目的是给 NRDS 患儿输送氧气, 纠正缺氧, 防止缺氧对机体组织和器官的不良影响和损害。

6.2.1. 无创通气

美国儿科学会以及欧洲共识指南均推荐无创机械通气作为 NRDS 的治疗方式, NCPAP 为无创呼吸支持的首选方式[1]。Lemyre [36]等在极早产儿(胎龄 28 周及以上)中, NIPPV (鼻间歇正压通气)可能比 NCPAP 更有效地降低拔管失败的发生率和拔管后 48 小时内至拔管后 1 周内的再插管需求。妊娠 28 周以下婴儿的数据很少。NIPPV 组的肺漏也可能减少。然而, 它对其他临床相关结局没有影响, 如胃肠道穿孔、NEC、慢性肺病或死亡率。NHFOV (无创高频通气)应用于 NRDS 患儿是相对较新、有效且可行的新型无创通气方式。有研究表明, 如果在拔管后和出院前使用 NHFOV, 可略微缩短早产儿有创机械通气的持续时间, 并且 NHFOV 和 NIPPV 的再插管风险均低于 NCPAP。

6.2.2. 机械通气

机械通气可通过改善 NRDS 患儿通气及换气功能, 减少呼吸肌做功来治疗 NRDS。但有研究指出, 长期机械通气可能导致支气管肺发育不良、肺损伤等并发症, 影响预后。机械通气包括常规机械通气(CMV)和高频振荡通气(HFOV) [37]。CMV 作为常用的治疗 NRDS 的有创机械通气方式, 它易引发呼吸机相关性肺损伤。30 年来, HFOV 一直是广泛生理学研究的主题, 尤其是关于其在治疗 NRDS 中的潜在用途的激烈辩论。尽管使用非常低的潮气量(等于或小于解剖学死腔)且速率非常高(新生儿为 12~15 Hz), 但 HFOV 仍能充分进行气体交换。且 HFOV 应该通过避免推定的肺泡开放和闭合(远端创伤)以及由于肺泡不稳定(生物创伤)而推定的炎性细胞因子释放来预防或减少呼吸机相关肺损伤的发生[38]。

6.2.3. 液体通气

人类有肺呼吸空气, 没有鳃像鱼一样呼吸液体。当肺的气液界面的表面张力增加时, 就像急性肺损伤一样, 科学家们开始考虑用液体而不是空气填充肺部, 以降低表面张力并促进通气。液体通气(LV)是一种机械通气技术, 其中用含氧全氟化学液体而不是含氧气体混合物给肺部充气[39]。使用全氟化学品作为氧气和二氧化碳的惰性载体, 为治疗急性肺损伤提供了许多优势。众所周知, 新生儿呼吸系统疾病是新生儿重症监护病房发病和死亡最常见原因之一。在过去几年中, 已经引入了几种新的治疗方法。其中之一, 就是液体通气, 大部分现有研究都集中在此, 需要用全氟化碳(PFC)部分填充肺部, 并使用传统的机械呼吸机用气体潮气量进行通气。PFC 的各种物理化学性质使其成为理想的介质。它可显著改善肺顺应性和氧合性, 并降低平均气道压力和氧气需求, 目前无关于其副作用的报道[40]。

6.3. PS 替代治疗

NRDS 的发生与 PS 缺乏有关, 1955 年 Pattle 首次从动物肺中分离出这种物质, 并称之为肺表面活性物质(PS)。4 年后, 有学者发现 NRDS 与 PS 缺乏有关。1980 年, 日本从牛肺中提出 PS, 用于治疗 NRDS 成功。此后国际上经过数万例临床试用, PS 对 NRDS 的疗效得到国内外公认, 且目前 PS 替代治疗已成为 NRDS 的首选治疗方法。对于有 PS 缺乏实验室证据(卵磷脂/鞘磷脂比值小于 2:1、气泡稳定性试验显示肺发育不成熟或缺乏磷脂酰甘油)的新生儿, 也需预防性使用 PS。对所有具有 NRDS 表现的早产儿, 都建议早期抢救式使用 PS, 使用越早、效果越明显[41]。若使用第一次后, 症状仍未完全缓解(如需持续机械通气和需氧浓度高), 建议二次给药。对需要辅助通气的患儿进行早期 PS 给药, 可降低急性肺损伤的风险, 也可以降低死亡和 BPD 的风险[42]。气管内滴注表面活性剂是最广泛接受的技术。表面活性剂通过气管插管以液体形式以单次推注剂量给药, 速度与新生儿耐受的速度相同。一些研究建议一次施用所有表面活性剂, 而另一些研究则主张将推注分成较小的等分试样。另一种称为 INSURE 技术的给药技术是在尚未插管的新生儿身上进行的。INSURE 技术使用内 - 出插管程序来施用表面活性剂。这个过程包括插管, 然后给药, 然后拔管。限制旧方法侵入性的新方法在实践中, 也是当今研究的目标。其中一种技术被称为微创表面活性剂疗法或 MIST。MIST 方法将患者与无创呼吸支持联系起来, 通过这种方法, 表面活性剂的给药与自主呼吸有关[43]。这种方法越来越多地用于降低插管率及其相关病理。另一种方法是侵入性较小的表面活性剂给药或 LISA 技术。这种方法利用在自主呼吸期间放置在气管中的柔性细导管进行表面活性剂输送。通常, 它需要 CPAP 的支持, 不需要插管, 因此可以减少肺损伤的可能性, 就像插管一样。

6.4. 体外膜氧合(Extracorporeal Membranous Oxygenation, ECMO)

体外膜氧合(ECMO)又称为体外膜肺, ECMO 是治疗危重患儿心肺衰竭的宝贵资源。严重的 NRDS 常导致患儿发生呼吸衰竭, 此时就需要一种机器来帮助患儿维持呼吸及生命体征平稳。ECMO 机器是将患者体内的血液泵入人工肺(氧合器), 为其添加氧气和排出二氧化碳。因此, 它取代了患者自身肺的功能。然后, ECMO 再通过泵将血液输送回患者体内, 泵的力量与心脏相同, 这就取代了心脏的功能。迄今为止, 已有超过 36,000 名儿童接受了 ECMO, 随着 ECMO 技术的进步, 这种挽救生命的治疗方法的使用范围不断扩大[44]。国内在儿童群体尤其是新生儿群体开展 ECMO 仍处于起步阶段[45]。ECMO 技术治疗 NRDS 患儿的有效性和安全性尤为重要, 故未来研究应集中于优化 ECMO 的策略, 治疗更多 NRDS 患儿。

综上所述, NRDS 早诊断、早治疗即可降低患儿死亡率及并发症的发生率, 从而改善患儿预后。

参考文献

- [1] 赵仕国, 杨子浩, 张晨美, 等. 新生儿呼吸窘迫综合征的管理: 欧洲的共识指南(2022版)解读[J]. 浙江医学, 2024, 46(2): 113-123, 161.
- [2] 陈霞, 张贝, 皇甫佳欣, 等. 新生儿呼吸窘迫综合征流行病学特点及影响因素分析[J]. 临床心身疾病杂志, 2020, 26(4): 158-161.
- [3] Polin, R.A. and Carlo, W.A. (2014) Surfactant Replacement Therapy for Preterm and Term Neonates with Respiratory Distress. *Pediatrics*, **133**, 156-163. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3443>
- [4] Possmayer, F., Yu, S.H., Weber, J.M., et al. (1984) Pulmonary Surfactant. *Canadian Journal of Biochemistry and Cell Biology*, **62**, 1121-1133. <https://doi.org/10.1139/o84-146>
- [5] Noguee, L.M. (2004) Alterations in SP-B and SP-C Expression in Neonatal Lung Disease. *Annual Review of Physiology*, **66**, 601-623. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.66.032102.134711>
- [6] Serrano, A.G. and Pérez-Gil, J. (2006) Protein-Lipid Interactions and Surface Activity in the Pulmonary Surfactant System. *Chemistry and Physics of Lipids*, **141**, 105-118. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2006.02.017>
- [7] Sharma, D., Padmavathi, I.V., Tabatabaie, S.A., et al. (2021) Late Preterm: A New High Risk Group in Neonatology. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **34**, 2717-2730. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1670796>
- [8] 杨晓荣, 郑洪, 谭娜. 新生儿肺透明膜病 12 例尸检病理分析[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(4): 423-426.
- [9] 张娟, 刘俐, 王全丽, 等. 陕西省新生儿呼吸窘迫综合征流行病学调查[J]. 中国妇幼健康研究, 2015, 26(3): 402-405.
- [10] 钟丽花, 王亚洲, 李欣. 海南省新生儿呼吸窘迫综合征流行病学调查分析[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(1): 10-13.
- [11] 黄华飞, 袁天明, 钟文华, 等. 2012~2016 年住院分娩新生儿呼吸窘迫综合征发病率回顾性调查[C]//2019 长三角围产医学学术会议暨浙江省围产医学学术大会论文集汇编. 杭州: 浙江大学出版社, 2019: 135-136.
- [12] 麻伟博. 新生儿呼吸窘迫综合征发病危险因素的 Logistic 回归分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2016, 9(2): 182-184.
- [13] Lee, M.K., Smith, S.M., Murray, S., et al. (2014) Dihydrotestosterone Potentiates EGF-Induced ERK Activation by Inducing SRC in Fetal Lung Fibroblasts. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **51**, 114-124. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0179OC>
- [14] Stylianou-Riga, P., Boutsikou, T., Kouis, P., et al. (2021) Maternal and Neonatal Risk Factors for Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Term Neonates in Cyprus: A Prospective Case-Control Study. *Italian Journal of Pediatrics*, **47**, Article No. 129. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01086-5>
- [15] Fehlmann, E., Tapia, J.L., Fernandez, R., et al. (2010) Impact of Respiratory Distress Syndrome in Very Low Birth Weight Infants: A Multicenter South-American Study. *Archivos Argentinos de Pediatría*, **108**, 393-400.
- [16] Dong, S., Pang, H., Li, F., et al. (2024) Immunoregulatory Function of SP-A. *Molecular Immunology*, **166**, 58-64. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2024.01.005>
- [17] Martinez-Calle, M., Prieto, M., Olmeda, B., et al. (2020) Pulmonary Surfactant Protein SP-B Nanorings Induce the Multilamellar Organization of Surfactant Complexes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Biomembranes*, **1862**, Article ID: 183216. <https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2020.183216>
- [18] Johansson, J. and Curstedt, T. (2019) Synthetic Surfactants with SP-B and SP-C Analogues to Enable Worldwide Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome and Other Lung Diseases. *Journal of Internal Medicine*, **285**, 165-186. <https://doi.org/10.1111/joim.12845>
- [19] Morán-Lalangui, M., Coutinho, A., Prieto, M., et al. (2024) Exploring Protein-Protein Interactions and Oligomerization State of Pulmonary Surfactant Protein C (SP-C) through FRET and Fluorescence Self-Quenching. *Protein Science*, **33**, e4835. <https://doi.org/10.1002/pro.4835>
- [20] Pérez-Gil, J. (2022) A Recipe for a Good Clinical Pulmonary Surfactant. *Biomedical Journal*, **45**, 615-628. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2022.03.001>
- [21] Sun, Y.L., Hennessey, E.E., Heins, H., et al. (2024) Human Pluripotent Stem Cell Modeling of Alveolar Type 2 Cell Dysfunction Caused by ABCA3 Mutations. *Journal of Clinical Investigation*, **134**, e164274. <https://doi.org/10.1172/JCI164274>
- [22] 郑婉婷, 潘石蕾, 黄郁馨, 等. 晚期早产儿与足月新生儿呼吸窘迫综合征的母体高危因素比较[J]. 广东医学, 2021, 42(7): 773-776.
- [23] 刘雪荣, 张璐璐, 张美艳, 等. 重度子痫前期对早产儿呼吸系统并发症影响[J]. 青岛大学学报(医学版), 2021, 57(1): 129-132.

- [24] Juan, J. and Yang, H. (2020) Prevalence, Prevention, and Lifestyle Intervention of Gestational Diabetes Mellitus in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, Article 9517. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249517>
- [25] 周玉, 吴素英, 彭芬. 妊娠期糖尿病对产妇及新生儿结局的影响[J/OL]. 武汉大学学报(医学版), 2023: 1-6. <https://doi.org/10.14188/j.1671-8852.2023.0362>, 2024-01-16.
- [26] 尤庆旺, 袁颖娟, 周月, 等. 妊娠期糖尿病患者孕晚期血糖和新生儿脐血激素水平与新生儿呼吸窘迫综合征的关系[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(16): 2994-2998.
- [27] Kemp, M.W., Miura, Y., Payne, M.S., et al. (2014) Repeated Maternal In-Tramascular or Intraamniotic Erythromycin Incompletely Re-Solves Intrauterine Urea Plasma Parroum Infection in a Sheepmodel of Pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **211**, 134.E1-134.E9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.02.025>
- [28] Stinson, L.F., Ireland, D.J., Kemp, M.W., et al. (2014) Effects of Cytokine-Suppressive Anti-Inflammatory Drugs on Inflammatory Activation in *ex Vivo* Human and Ovine Fetal Membranes. *Reproduction*, **147**, 313-320. <https://doi.org/10.1530/REP-13-0576>
- [29] Kallapur, S.G., Willet, K.E., Jobe, A.H., et al. (2001) Intra-Amniotic Endo-Toxin: Chorioamnionitis Precedes Lung Maturation in Preterm Lambs. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **280**, L527-L536. <https://doi.org/10.1152/ajplung.2001.280.3.L527>
- [30] Bry, K., Lappalainen, U. and Hallman, M. (1997) Intraamniotic Interleukin-L Accelerates Surfactant Protein Synthesis in Fetal Rabbits and Improves Lung Stability after Premature Birth. *Journal of Clinical Investigation*, **99**, 2992-2999. <https://doi.org/10.1172/JCI119494>
- [31] 蔡娜, 陈志强, 陶敏, 等. 胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎与极早产儿呼吸窘迫综合征的相关性研究[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(9): 905-910.
- [32] Vayrynen, O., Glumoff, V. and Hallman, M. (2002) Regulation of Surfactant Proteins by LPS and Proinflammatory Cytokines in Fetal and Newborn Lung. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **282**, L803-L810. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00274.2001>
- [33] Kartikeswar, G.A.P., Parikh, T., Pandya, D., et al. (2022) Lung Ultrasound (LUS) in Pre-Term Neonates with Respiratory Distress: A Prospective Observational Study. *Lung India*, **39**, 417-421. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_13_22
- [34] 王玉晴, 游芳. 肺部超声在新生儿呼吸窘迫综合征中的研究进展[J]. 中国医学创新, 2023, 20(29): 174-178.
- [35] 徐刘毅. 早期应用肺表面活性物质预防新生儿呼吸窘迫综合征的效果分析[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(24): 4858-4861.
- [36] Lemyre, B., Deguise, M.O., Benson, P., et al. (2023) Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation (NIPPV) versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) for Preterm Neonates after Extubation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **7**, CD003212. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003212.pub4>
- [37] Zhu, X., Qi, H., Feng, Z., et al. (2022) Noninvasive High-Frequency Oscillatory Ventilation vs Nasal Continuous Positive Airway Pressure vs Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation as Postextubation Support for Preterm Neonates in China: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*, **176**, 551-559. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.0710>
- [38] Dreyfuss, D., Ricard, J.D. and Gaudry, S. (2015) Did Studies on HFOV Fail to Improve ARDS Survival Because They Did Not Decrease VILI? On the Potential Validity of a Physiological Concept Enounced Several Decades Ago. *Intensive Care Medicine*, **41**, 2076-2086. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4062-0>
- [39] 程志鹏, 梁志欣. 液体通气治疗急性呼吸窘迫综合征研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2021, 42(9): 988-992.
- [40] Sarkar, S., Paswan, A. and Prakas, S. (2014) Liquid Ventilation. *Anesthesia: Essays and Researches*, **8**, 277-282. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.143109>
- [41] 黄国盛, 谭毅. 新生儿呼吸窘迫综合征的治疗进展[J]. 中国临床新医学, 2014, 7(11): 1078-1081.
- [42] Zens, T., Ochoa, B., Eldredge, R.S. and Molitor, M. (2023) Pediatric Venous Arterial and Venovenous ECMO. *Seminars in Pediatric Surgery*, **32**, Article ID: 151327. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2023.151327>
- [43] Herting, E., Härtel, C. and Göpel, W. (2020) Less Invasive Surfactant Administration: Best Practices and Unanswered Questions. *Current Opinion in Pediatrics*, **32**, 228-234. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000878>
- [44] Le Gall, A., Follin, A., Cholley, B., et al. (2018) Venous-Arterial-ECMO in the Intensive Care Unit: From Technical Aspects to Clinical Practice. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, **37**, 259-268. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2017.08.007>
- [45] 程晔, 贾兵, 刘江滨, 等. 体外膜肺技术在 9 例危重症患儿中的应用[J]. 中国循证儿科杂志, 2012, 7(4): 258-262.