

· 论 著 ·

支气管肺发育不良婴儿肺功能的初步研究*

陈泽伟^{1,2}, 余加林^{1△}, 刘晓红^{2▲}, 李 腾²

(1. 重庆医科大学附属儿童医院新生儿科/儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室/重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地 400014; 2. 重庆医科大学深圳市儿童医院新生儿科, 深圳 518026)

摘要:目的 探讨支气管肺发育不良(BPD)及早产对肺功能的影响。方法 将入选的婴儿,分为足月儿组($n=34$ 例)、BDP组($n=22$ 例)及非 BDP 早产儿组($n=25$ 例)。平均纠正胎龄 38 周时(37~41 周),在安静睡眠状态下,运用超声流量计,采用反复呼吸气体洗出法进行功能残气量(FRC/kg)、通气不均匀性和潮气呼吸等肺功能参数的检测。结果 BPD 组、非 BPD 早产儿组与足月儿组比较,FRC/kg 降低,代表肺通气均匀性的肺清除指数(LCI)增高,呼吸频率(RR)增快,呼气达峰时间比(TPTEF/TE)降低,差异有统计学意义($P<0.01$);且 BPD 组与非 BPD 早产儿组各指标比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 BPD 及非 BPD 早产儿在婴儿早期均存在功能残气量和通气效率降低及小气道阻塞,以 BPD 患儿更明显。

关键词:支气管肺发育不良;呼吸功能试验;婴儿

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.29.001

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)29-3017-03

The lung function tests of infants with bronchopulmonary dysplasia by ultrasonic flow meter*

Chen Zewei^{1,2}, Yu Jialin^{1△}, Liu Xiaohong^{2▲}, Li Teng²

(1. Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Key Laboratory of Pediatrics in Chongqing/Chongqing International Science and Technology Cooperation Center for Child Development and Disorders, Chongqing 400014, China; 2. Department of Neonatology, Shenzhen Children's Hospital of Chongqing, Shenzhen 518026, China)

Abstract: Objective To investigate lung function characteristics of preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia(BPD), and to assess the influence of premature birth and BPD for the functional development of the lungs. **Methods** Twenty-two preterm infants with BPD, 25 preterm infants without BPD and 34 healthy born-infants were studied at a matched post menstrual age of 38 weeks(37 weeks to 41 weeks) during quiet natural sleep. Lung function parameters measured were functional residual capacity(FRC/kg) and ventilation inhomogeneity by multiple breath washout measurements using an ultrasonic flow meter, as well as tidal breathing parameters. **Results** Compared with healthy term infants, preterm infants with BPD and preterm infants without BPD had lower FRC/kg, increased ventilation inhomogeneity, expressed as LCI, higher respiratory rates and lower ratios of time to peak expiratory flow and expiratory time(TPTEF/TE) ($P<0.01$). The BPD infants differed from preterm infants without BPD in the same variables ($P<0.05$). **Conclusion** At the same postmenstrual age of 38 weeks, BPD and non-BPD preterm have a significant reduced FRC, impairment of gas mixing efficiency and small airway obstruction, the BPD group is more evident.

Key words: bronchopulmonary dysplasia; respiratory function tests; infant

随着产前糖皮质激素、外源性表面活性物质替代治疗、高频机械通气等在早产儿治疗方面的广泛应用,出生体质量更低、胎龄更小的极不成熟儿存活率不断提高,支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)的发生率却没有相应下降^[1]。BPD 患儿长时间氧依赖,成为新生儿重症监护室的棘手问题。目前,临床上主要根据吸氧的浓度来评估 BPD 的严重程度,但不能客观地反映患儿肺部病理、生理改变及损伤程度。国外已有研究表明 BPD 患儿存在肺功能异常^[2-3],但国内尚缺乏这方面相关资料。本文初步探讨了 BPD 患儿和非 BPD 早产儿肺功能的变化,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 7 月至 2011 年 8 月在深圳市儿童医院新生儿科住院的胎龄小于 34 周早产儿共 47 例,这些早产儿均除外先天性心脏病、膈疝、咽喉部先天性畸形等影响肺功能的疾病。出生后 28 d 仍有氧依赖者诊断为 BPD^[4]。其中发生 BPD 者 22 例(BPD 组),未发生 BPD 者 25 例(非 BPD 早产儿组)。另设正常足月儿对照组 34 例。各组临床资料以及个人资料见表 1。

1.2 肺功能测试 依据美国胸科学会(ATS)与欧洲呼吸学会(ERS)制定的婴幼儿肺功能测试指南^[5],对 3 组婴儿进行肺功

* 基金项目:深圳市医疗重点学科专项建设基金资助项目(2001B19)。 △ 通讯作者, Tel: 13896069217; E-mail: yujialin486@sohu.com。

▲ 通讯作者, Tel: 13823376526; E-mail: lxh040131@yahoo.com.cn。

表 1 患儿基本信息($\bar{x}\pm s$)

组别	足月组($n=34$)	非 BPD 早产儿组($n=25$)	BPD 组($n=22$)	统计值	P
出生胎龄(周)	38.04±0.88	32.47±0.95	28.90±1.25	$F=585.25$	<0.01
出生体质量(kg)	3.29±0.34	1.69±0.25	1.13±0.23	$F=455.09$	<0.01
上机时间(d)	—	5.36±3.13	24.39±10.99	$t=-8.01$	<0.01
吸氧天数(d)	—	15.72±4.30	49.78±13.92	$t=-11.24$	<0.01
测量时孕周(周)	38.44±0.60	38.02±0.61	38.18±0.83	$F=2.935$	0.06
测量时体质量(kg)	3.24±0.33	2.21±0.19	2.05±0.18	$F=288.59$	<0.01

—:表示无数据。

能测试。3 组婴儿需满足的条件:胎龄纠正至 37~41 周、不伴下呼吸道感染、未吸氧状态下血氧饱和度在 90%以上。测试时不使用镇静剂或呼吸兴奋剂,在进食后安静自然睡眠状态下,婴儿处于仰卧位,头保持中立位,颈部无任何支撑物,面罩置于新生儿口鼻腔上,确保无漏气并保持呼吸道通畅。运用反复呼吸气体洗出法(multiple breath washout, MBW)技术,采用氦(He)作为示踪气体,使用德国 GANSHORN 公司生产的 PowerCubic 超声流量计进行静态肺容积和潮气呼吸的肺功能测试。经体温、气压和水蒸气饱和度(BTPS)校正,在测量时注意监测患儿的心率、血氧饱和度。

1.3 主要参数 每千克分通气量(MV/kg),呼吸频率(RR),潮气量(Vt/kg),吸气时间(Ti),气时间(Te),吸呼比(Ti/Te),达峰时间比(TPTEF/TE),达峰容积比(VPEF/VE),剩余 75%、50%、25%潮气容积时的呼气流速(TEF75、TEF50、TEF25)。

1.4 统计学处理 运用 SPSS16.0 软件进行数据处理。受体质量影响的数据以每千克体质量来校正。正态分布计量数据采用 $\bar{x}\pm s$,组间比较采用方差分析,组内比较采用 q 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本信息 3 组患儿出生胎龄、出生体质量及测量时体质量比较差异有统计学意义($P<0.05$),而测量时胎龄比较差

异无统计学意义($P=0.06$),见表 1。

2.2 静态肺容积 校正胎龄至平均 38 周时,与相应胎龄足月比较,BPD 组和非 BPD 早产儿组 FRC/kg 降低,肺清除指数(LCI)增高($P<0.01$);且与非 BPD 早产儿组比较,BPD 组患儿 FRC/kg 降低,LCI 增高($P<0.05$)。见表 2 和图 1、图 2。

表 2 校正胎龄平均 38 周时 3 组婴儿静态肺容积比较($\bar{x}\pm s$)

指标	分组			F	P
	足月组	非 BPD 组	BPD 组		
FRC	20.67±2.24	18.61±1.84 ^a	16.45±3.03 ^{a,b}	14.59	<0.01
LCI	6.56±0.75	7.18±0.70 ^a	7.92±1.05 ^{a,b}	17.99	<0.01

^a: $P<0.01$,与足月儿组相比较;^b: $P<0.05$,与非 BPD 早产儿组比较。

2.3 潮气参数 与足月儿组相比较,BPD 组和非 BPD 早产儿组 RR 增快、Ti 和 Te 缩短,Ti/Te 降低,MV/kg 增高,TPTEF/TE 和 VPEF/VE 降低,TEF50 和 TEF25 降低(均 $P<0.05$),TV/kg 和 TEF75 差异无统计学意义($P>0.05$)。与非 BPD 早产儿组比较,BPD 患儿 RR 增快,Ti 及 Te 均缩短,MV/kg 增高,TPTEF/TE 和 VPEF/VE 降低,TEF50 和 TEF25 降低($P<0.05$),但 Ti/Te 和 Vt/kg 差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3 和图 3。

表 3 纠正胎龄 38 周时 3 组婴儿潮气呼吸参数比较($\bar{x}\pm s$)

指标	足月组	非 BPD 早产儿组	BPD 组	F	P
RR(次/分)	39.21±5.39	47.00±6.04 ^a	50.91±3.57 ^{a,b}	38.55	<0.01
Ti(s)	0.62±0.76	0.50±0.66 ^a	0.43±0.67 ^{a,b}	50.44	<0.01
Te(s)	0.93±0.12	0.79±0.07 ^a	0.71±0.07 ^{a,b}	37.52	<0.01
Ti/Te(s)	0.67±0.06	0.64±0.05	0.61±0.11 ^a	4.28	0.017
Vt(mL/kg)	6.76±0.88	7.15±0.63	6.93±0.70	1.91	0.155
MV(mL/kg)	269.59±7.91	335.86±44.58 ^a	366.75±43.83 ^{a,b}	33.27	<0.01
TPTEF/TE	30.82±4.27	26.64±4.12 ^a	23.41±3.90 ^{a,b}	22.38	<0.01
VPEF/VE	31.97±3.92	27.24±3.29 ^a	24.77±3.94 ^{a,b}	26.92	<0.01
TEF75	46.15±6.40	43.12±5.77	42.62±6.34	2.21	0.116
TEF50	42.76±6.4	39.86±6.52	36.67±5.46 ^{a,b}	6.32	0.003
TEF25	33.67±5.47	31.60±4.26	27.85±3.81 ^{a,b}	9.72	<0.01

^a: $P<0.01$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与非 BPD 早产儿组比较。

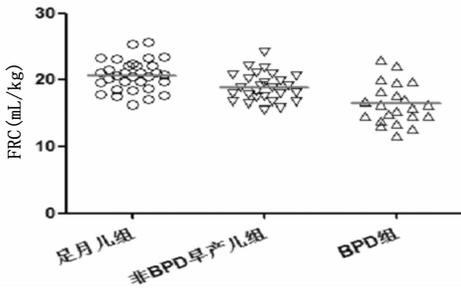


图 1 3 组患儿 FRC/kg 比较

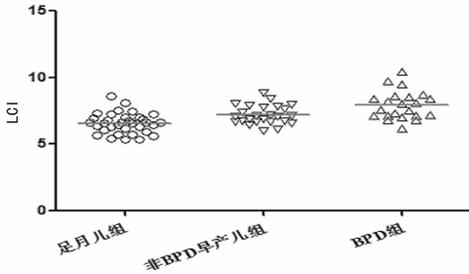


图 2 3 组患儿 LCI 比较

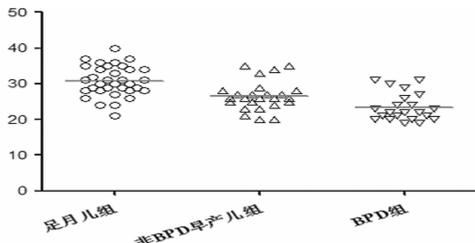


图 3 3 组患儿呼气达峰时间比较 (TPTEF/TE)

3 讨论

肺功能主要用于呼吸系统疾病性质及严重程度的判定,有助于更客观地理解疾病状态下肺脏的病理生理变化。但功能残气量和潮气呼吸肺功能的检测不需要受试者的理解和配合及特殊的呼吸动作,且能敏感地反映患儿通气功能和肺容量的变化,因此,可用于新生儿的检查。

FRC 是肺功能目前能够检测的重要静态指标,在生理上起着稳定肺泡的作用。LCI 由反复呼吸惰性气体洗出法所测出的肺生理指标,是指把不溶于水的惰性气体从肺中清除至初始值的 1/40 时所需的通气量,通常以 FRC 量来表示,其反映肺部通气均匀性。能更敏感、更早的发现小气道疾病,且在不同年龄段变化小,可用于不同年龄段患儿肺功能的长期随访^[6]。目前,关于 BPD 患儿 FRC 和 LCI 改变的观点不一致。Hjalmarson 和 Sandberg^[7]发现 BPD 患儿氧依赖程度与 FRC/kg 降和 LCI 增高存在一定的相关性,认为 FRC 及 LCI 值反映了 BPD 严重程度。而 Latzin^[8]则认为 BPD 患儿与正常足月儿相比较,上述指标无明显变化。本研究发现 BPD 患儿 FRC/kg 降低,LCI 增高。推测可能是 BPD 患儿出生后暴露于高氧、正压机械通气和炎症等条件下,干扰了肺的发育,导致肺泡发育停滞^[9]。表现为肺泡数目减少而体积增大以及纤维化,使某些区域通气不良^[10],FRC 降低而 LCI 增高。此外,本研究中非 BPD 组较足月儿 FRC/kg 降低及 LCI 升高,这与 Hjalmarson 和 Sandberg^[11]在对非 BPD 早产儿进行胎龄校正至 40

周后与足月对照组进行 FRC 及 LCI 比较后所得结果相符。推测可能的原因:患儿出生时肺发育尚未完善,仍处于囊泡和肺泡发育阶段,宫外环境对肺器官的生长发育产生了一定的影响。

TPTEF/TE 及 VPEF/VE 是反映气道阻塞(尤其是小气道阻塞)的最主要指标^[12-13]。对气道阻塞的患儿,TPTEF/TE 和 VPEF/VE 下降,提示小气道阻塞;值越低,提示阻塞越重。在本研究中,BPD 组患儿较其他两组 TPTEF/TE、VPEF/VE、TEF50 及 TEF25 明显降低,提示小气道阻塞和低肺容量时气流流速降低。其可能的原因:BPD 患儿存在终末气道发育不良伴慢性气道炎症,随后发展为气道高反应性和气道重塑,表现为气流阻塞;在 BPD 患儿中可能存在极度早产导致的低程度肺泡化,低程度肺泡化减少了每个气道所附的肺泡数,且肺泡顺应性降低,限制了气道管径的正常扩张,容易发生气道狭窄。在本研究中作者还发现非 BPD 早产儿组与足月儿组比较,上述各指标也存在显著统计学差异,提示非 BPD 的早产儿也存在小气道阻塞。这与 Friedrich^[14]对出生后没有肺部疾病的早产儿进行肺功能研究后得出的结论一致。TPTEF/TE 降低可能与早产儿呼吸系统疾病高发病率存在相关性。Haland 和 Fau-Carlson^[15]对 616 名健康婴儿自出生开始进行了长达 10 年的肺功能研究,发现出生时 TPTEF/TE 处于同龄儿中位数以下的婴儿,在 10 岁时哮喘的发病率是中位数以上儿童的 3.5 倍。在本研究中,BPD 及非 BPD 早产儿 TPTEF/TE 均较同胎龄的足月儿低,而这些早产儿将来是否更易患哮喘尚需进一步随访证实。本研究还发现,与足月儿组比较 BPD 组及非 BPD 组的 RR 明显增快,每千克体质量分钟通气量明显升高,但潮气量变化不大,提示 BPD 患儿是通过增加呼吸频率而非增加潮气量来保证有效的分钟通气量。该研究与刘晨和丁晓春^[16]报道的 BPD 患儿可能存在小气道阻塞观点相似,但通过与相应胎龄的足月儿比较,进一步发现没有发生 BPD 的早产儿也存在肺功能异常,另一方面,通过测量这些患儿的 FRC 和通气不均匀性,进一步评估了患儿静态肺容量的变化,有助于更加全面了解肺功能损伤程度。

参考文献:

- [1] Stoll BJ. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD neonatal research network[J]. Pediatrics, 2010, 126(3): 443-456.
- [2] Filbrun AG. Longitudinal measures of lung function in infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. Pediatr Pulmonol, 2010, 46(4): 369-375.
- [3] Fakhoury KF. Serial measurements of lung function in a cohort of young children with bronchopulmonary dysplasia[J]. Pediatrics, 2010, 125(6): 1441-1447.
- [4] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(7): 1723-1729.
- [5] Frey U, Stocks F. Specifications for equipment used for infant pulmonary function testing. ERS/ATS task force on standards for infant respiratory function testing[J]. Eur Respir Soc/Amer Thoracic Soc, 2000, 345(16): 731-740.

信使,传递上游促进恶性肿瘤增殖的信号,需进一步研究。

参考文献:

- [1] Jaffe BM, Parker CW, Philpott GW. Immunochemical measurement of prostaglandin or prostaglandin-like activity from normal and neoplastic cultured tissue J[J]. Surg Forum, 1971,22:90-92.
- [2] Jacoby RF, Seibert K, Cole CE, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib is a potent preventive and therapeutic agent in the min mouse model of adenomatous polyposis [J]. Cancer Res, 2000,60(18):5040-5044.
- [3] 杨鹏远. 前列腺素 E₂ 通过 Gs_Axin_Catenin 信号途径促进结肠癌细胞生长[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2007,14(1):25-27.
- [4] Wu J, Tan X, Peng X, et al. Translocation and phosphorylation of calcyclin binding protein during retinoic acid-induced neuronal differentiation of neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. J Biochem Mol Biol, 2003, 36(4):354-358.
- [5] 胡文华, 尹芳, 金晓航, 等. CacyBP 编码基因对胃癌细胞多药耐药性形成的影响[J]. 中华肿瘤杂志, 2002,24(5):426-429.
- [6] Filipek A, Jastrzebska B, Nowotny M, et al. Ca²⁺-dependent translocation of the calcyclinbinding protein in neurons and neuroblastoma NB-2a cells [J]. J Biol Chem, 2002,277(23):21103-21109.
- [7] Filipek A, Kuznicki J. Molecular cloning and expression of a mouse brain cDNA encoding a novel protein target of calcyclin[J]. J Neurochem, 1998,70(5):1793-1798.
- [8] Pircher TJ, Geiger JN, Zhang D, et al. Integrative signaling by minimal erythropoietin receptor forms and c-Kit [J]. J Biol Chem, 2001,276(12):8995-9002.
- [9] Hu W, Yin F, Jin X, et al. Effect of human calcyclin binding protein encoding gene on development of multiple drug resistance in gastric cancer[J]. Zhonghua Zhongliu Zazhi, 2002,24(5):426-429.
- [10] Yongquan Shi, Wenhua Hu, Fang Yin, et al. Regulation of drug sensitivity of gastric cancer cells by human calcyclin-binding-protein(CacyBP)[J]. Gastric Cancer, 2004,7(3):160-166.
- [11] Sun S, Ning X, Liu J, et al. Over expressed CacyBP/SIP leads to the suppression of growth in renal cell carcinoma [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007,356(4):864-871.
- [12] 宁晓暄, 孙世仁, 张坤, 等. S100 分子结合域缺失对钙周期素结合蛋白生物学功能影响的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008,15(13):968-971.
- [13] 王宁菊, 马刚, 翟惠虹. 钙周期素结合蛋白与乳腺癌临床的相关性研究[J]. 第四军医大学学报, 2009,30(21):2403-2407.
- [14] Chen X, Han G, Zhai H, et al. Expression and clinical significance of CacyBP/SIP in pancreatic cancer[J]. Pancreatology, 2008,8(4):470-477.
- [15] Chen X, Mo P, Li X, et al. CacyBP/SIP protein promotes proliferation and G₁/S transition of human pancreatic cancer cells[J]. Mol Carcinog, 2011,46(10):1002-1004.
- [16] Zhai H, Shi Y, Yu J, et al. Establishment and characterization of calcyclin-binding-p rotein(CacyBP) monoclonal antibody[J]. Hybri doma(Larchm), 2006,25(2):91-94.
- [17] Zhai HH, Shi YQ. Expression of calcyclin-binding-protein/ Siah-1-interacting-protein in normal and malignant human tissues; an immunohisto- chemical survey [J]. J Histochem Cytochem, 2008,56(8):765-772.
- [18] 俞慧宏, 吴小翎, 张苜, 等. 测定胃癌患者肿瘤组织与外周血中前列腺素 E₂ 的临床意义[J]. 第三军医大学学报, 2008,30(5):444-446.

(收稿日期:2012-03-09 修回日期:2012-04-28)

(上接第 3019 页)

- [6] Horsley A. Lung clearance index in the assessment of airways disease[J]. Respir Med, 2009,103(6):793-799.
- [7] Hjalmarson O, Sandberg KL. Lung function at term reflects severity of bronchopulmonary dysplasia[J]. J Pediatr, 2005,146(1):86-90.
- [8] Latzin P. Lung volume breathing pattern and ventilation inhomogeneity in preterm and term infants [J]. PLoS One, 2009,4(2):235-237.
- [9] Herting E. Bronchopulmonary dysplasia: pathogenesis, risk factors and early prevention strategies[J]. Chin Med J (Engl), 2010,123(20):2955-2957.
- [10] Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth[J]. N Engl J Med, 2007,357(19):1946-1955.
- [11] Hjalmarson O, Sandberg K. Abnormal lung function in healthy preterm infants[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002,165(1):83-87.
- [12] Davis SD. Neonatal and pediatric respiratory diagnostics [J]. Respir Care, 2003,48(4):367-369.
- [13] 张亚平, 张皓, 邵肖梅. 机械通气新生儿肺功能的随访研究[J]. 临床儿科杂志, 2004,22(4):238-241.
- [14] Friedrich L. Reduced lung function in healthy preterm infants in the first months of life[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006,173(4):442-447.
- [15] Haland G, Fau-Carlson KCL. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age[J]. N Engl J Med, 2006,355(16):1682-1689.
- [16] 刘晨, 丁晓春. 支气管肺发育不良肺功能变化的初步观察 [J]. 中国新生儿科杂志, 2010,25(4):212-215.

(收稿日期:2012-03-09 修回日期:2012-04-23)