

# 西维来司他钠联合 APRV 治疗小儿重度 ARDS 的 前瞻性随机对照研究<sup>△</sup>

王维娟\*, 李娜, 王璐, 成钧<sup>#</sup>(西北妇女儿童医院儿童重症监护室, 西安 710061)

中图分类号 R974 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)11-1329-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.11.008



**摘要** 目的:探讨西维来司他钠联合气道压力释放通气(APRV)治疗小儿重度急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的临床效果。方法:前瞻性选取2021年5月至2023年5月该院收治的重度ARDS患儿102例,按照随机数字表法分为对照组和研究组,各51例。对照组患儿给予APRV+基础对症治疗,研究组患儿给予西维来司他钠+APRV+基础对症治疗。比较两组患儿的临床症状体征、临床疗效和并发症发生率,治疗前后的肺功能指标、动脉血气指标和炎症因子水平。结果:研究组患儿的总有效率为94.12%(48/51),明显高于对照组的80.39%(41/51),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组患儿的机械通气时间、气促消失时间、肺部啰音消失时间和住院时间较对照组缩短,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗3、7 d后,两组患儿的血氧分压( $\text{PaO}_2$ )、动脉血氧饱和度( $\text{SaO}_2$ )高于治疗前,血二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )低于治疗前;且研究组患儿 $\text{PaO}_2$ 、 $\text{SaO}_2$ 和 $\text{PaCO}_2$ 的变化幅度大于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗3、7 d后,两组患儿的最大呼气压力、最大呼气流量、最大吸气压和最大呼气中段流量较治疗前升高,且研究组患儿高于对照组;治疗3、7 d后,两组患儿血清C反应蛋白、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、巨噬细胞移动抑制因子-1和白细胞介素6水平较治疗前降低,且研究组患儿低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组患儿的并发症发生率为5.88%(3/51),低于对照组的21.57%(11/51),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:西维来司他钠联合APRV治疗小儿重度ARDS的疗效显著,能有效抑制患儿血清炎症因子释放,改善患儿血气分析指标、临床症状和肺功能,且能减少并发症的发生。

**关键词** 西维来司他钠; 气道压力释放通气; 急性呼吸窘迫综合征; 动脉血气; 肺功能

## A prospective Randomized Controlled Study of Cilvelestat Sodium Combined with Airway Pressure Release Ventilation in the Treatment of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome in Children<sup>△</sup>

WANG Weijuan, LI Na, WANG Lu, CHENG Jun (Pediatric Intensive Care Unit, Northwest Women and Children's Hospital, Xi'an 710061, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the clinical effects of cilvelestat sodium combined with airway pressure release ventilation (APRV) in the treatment of severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children. **METHODS:** A total of 102 children with severe ARDS admitted into the hospital from May 2021 to May 2023 were prospectively selected and divided into the control group and study group according to the random number table method, with 51 cases in each group. The control group was given APRV+basic symptomatic treatment, while the study group received cilvelestat sodium+APRV+basic symptomatic treatment. The clinical signs and symptoms, clinical efficacy and complications, the lung function indicators, arterial blood gas indicators, and inflammatory factor levels before and after treatment were compared between two groups. **RESULTS:** The total effective rate of the study group was 94.12% (48/51), significantly higher than that 80.39% (41/51) of the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The mechanical ventilation time, disappearance time of shortness of breath, disappearance time of lung rales and length of stay in the study group were shorter than those in the control group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). After 3 and 7 d of treatment, the partial pressure of oxygen ( $\text{PaO}_2$ ) and arterial oxygen saturation ( $\text{SaO}_2$ ) in both groups were higher than those before treatment, and the partial pressure of carbon dioxide ( $\text{PaCO}_2$ ) was lower than that in the control group, and the change range of  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{SaO}_2$  and  $\text{PaCO}_2$  in the study group was greater than that in the control group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). After 3 and 7 d of treatment, the maximum expiratory pressure, peak expiratory flow rate, maximum inspiratory pressure, and maximum expiratory mid-flow rate in both groups increased compared with those before treatment, and the study group was higher than the control group; after 3 and 7 d of treatment, the levels of serum C-reactive protein, tumor necrosis factor  $\alpha$ , macrophage migration inhibitory factor-1, and interleukin-6 in both groups decreased compared with those before treatment, and the study group was lower than the control group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The incidence of complications in the study group was 5.88% (3/51),

<sup>△</sup> 基金项目:陕西省重点研发计划项目(No. 2021SF-026)

\* 主治医师。研究方向:儿童急危重症。E-mail:lismoak3@21cn.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任医师。研究方向:儿科危重症。E-mail:478196998@qq.com

lower than the 21.57% (11/51) in the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). CONCLUSIONS: Cilvelestat sodium combined with APRV is effective in the treatment of severe ARDS in children, which can effectively inhibit the release of serum inflammatory factors, improve blood gas, clinical symptoms and lung function in children, and reduce the occurrence of complications.

KEYWORDS Cilvelestat sodium; Airway pressure release ventilation; Acute respiratory distress syndrome; Arterial blood gas; Lung function

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 属于呼吸系统疾病,其特征是顽固性低氧血症,新生儿是最常见的发病人群<sup>[1]</sup>。ARDS 患儿由于肺功能受损、肺内流增加、通气/换气失衡等,导致低氧血症发生风险增加,病死率较高<sup>[2]</sup>。目前,临床主要通过机械通气帮助患儿改善缺氧症状,缓解呼吸困难。气道压力释放通气 (APRV) 是一种特殊类型的机械通气模式,能通过周期性地增加和释放气道压力,模仿正常人的呼吸模式,促使肺泡内气体交换,从而改善氧合和通气,减轻呼吸肌疲劳,减少肺损伤,但治疗效果不甚理想<sup>[3]</sup>。既往研究指出,血浆中性粒细胞弹性蛋白酶 (NE) 水平升高是 ARDS 发生的重要标志,与 ARDS 的发病和病情严重程度密切相关<sup>[4]</sup>。西维来司他钠是我国新型冠状病毒感染暴发期批准上市的用于 ARDS 的靶向性药物,属于中性粒细胞弹性蛋白酶 (NE) 抑制剂,能有效抑制 NE 活性,从而减轻肺组织损伤<sup>[5]</sup>。然而,在临床实践中西维来司他钠治疗 ARDS 的效果仍存在较大争议,尤其是在小儿 ARDS 治疗中缺乏足够的临床经验与循证证据。为此,本研究通过评估西维来司他钠联合 APRV 治疗小儿重度 ARDS 的疗效及安全性,为临床治疗

提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取 2021 年 5 月至 2023 年 5 月我院收治的重度 ARDS 患儿 102 例。纳入标准:经胸部 X 线检查,符合《实用新生儿学》(第 3 版)中小儿 ADRS 诊断标准<sup>[6]</sup>;初始诊断 4 h 后有创机械通气下氧合指数 (OI)  $\geq 16$  或氧饱和度 (OSI)  $\geq 12$ , 或无创机械通气下氧分压 (PaO<sub>2</sub>) / 吸入氧浓度 (FiO<sub>2</sub>)  $\leq 100$  mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 或脉搏血氧饱和度 (SpO<sub>2</sub>) / FiO<sub>2</sub>  $\leq 150$  mm Hg; 年龄为 3 个月至 6 岁;原发疾病均为重症肺炎;患儿监护人知情同意本研究。排除标准:合并自身免疫缺陷或造血系统障碍者;先天性膈疝、先天性心脏病或呼吸道畸形者;合并宫内感染、气胸者;合并呼吸衰竭者;合并代谢性疾病者;鼻狭窄患儿;伴有恶性肿瘤者;伴有湿肺、胎粪吸入综合征者;入院 24 h 内死亡者;对本研究药物过敏者。采用随机数字表法分为对照组 ( $n = 51$ )、研究组 ( $n = 51$ )。两组患儿一般资料均衡可比,见表 1。本研究经过医院伦理委员会批准 (伦理批号:202100013)。

表 1 两组患儿一般资料比较

组别	性别/例 (%)		年龄/ ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	体重/ ( $\bar{x} \pm s$ , kg)	感染源/例 (%)			
	男性	女性			病毒感染	细菌感染	真菌感染	混合感染
研究组 ( $n = 51$ )	26 (50.98)	25 (49.02)	3.26 $\pm$ 0.98	14.30 $\pm$ 2.45	29 (56.86)	15 (29.41)	5 (9.80)	2 (3.92)
对照组 ( $n = 51$ )	23 (45.10)	28 (54.90)	3.09 $\pm$ 0.87	13.82 $\pm$ 2.48	28 (54.90)	17 (33.33)	4 (7.84)	2 (3.92)
<i>t</i>	0.354		0.926	0.983		0.254		
<i>P</i>	0.552		0.356	0.328		0.969		

### 1.2 方法

患儿入院后积极进行对症治疗,包括控制感染、补液、维持呼吸道通畅、营养支持、镇静镇痛和纠正水、电解质紊乱等。(1) 对照组患儿给予 APRV 治疗:建立人工气道进行机械通气 (PB-840 型呼吸机),设置呼吸频率为 1 min 14~20 次,吸气流速为 40~60 L/min,潮气量为 4~7 mL/kg,触发灵敏度为 2 L/min,呼吸模式为双水平气道正压通气,通气时气道低平均压、高平均压分别预设为 0 和 30 cm H<sub>2</sub>O (1 cm H<sub>2</sub>O = 0.098 kPa),低压持续时间为 0.4~0.8 s,高压持续时间为 4~8 s,同时监测动脉血气,将 PaO<sub>2</sub> 维持在  $\geq 60$  mm Hg,二氧化碳分压 (PaCO<sub>2</sub>) 维持在 30~50 mm Hg,通气 12 h 检测患儿呼吸改善情况,适当调整呼吸机参数。(2) 研究组患儿给予西维来司他钠联合 APRV 治疗:APRV 与对照组保持一致;注射用西维来司他钠 (规格:0.1 g) 按体重计算 24 h 给药量 (4.8 mg/kg),加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 稀释,持续静脉泵入,给药速度为 0.2 mg/(kg·h),持续治疗 7 d。

### 1.3 观察指标

(1) 临床症状体征:记录并比较两组患儿肺部啰音消失时间、机械通气时间、气促消失时间和住院时间。(2) 动脉血气:分别于治疗前、治疗 3 d 和治疗 7 d 后采用 ABL80 型血气分析

仪检测患儿动脉血 PaCO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub> 和动脉血氧饱和度 (SaO<sub>2</sub>)。(3) 肺功能:分别于治疗前、治疗 3 d 和治疗 7 d 后采用 AS-507 型肺功能检测仪检测患儿最大呼气中段流量 (MMF)、最大呼气压力 (PE<sub>max</sub>)、最大吸气压力 (PI<sub>max</sub>) 和最大呼气流量 (MEF)。(4) 炎症因子:分别于治疗前、治疗 3 d 和治疗 7 d 后采集患儿空腹静脉血 3 mL,分离上清液,采用酶联免疫吸附试验检测血清肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素 6 (IL-6) 和巨噬细胞移动抑制因子-1 (MIF-1) 水平。(5) 并发症:记录比较两组患儿治疗期间呼吸机相关性肺炎、呼吸道黏膜损伤和间质性肺气肿发生率。

### 1.4 疗效评定标准

参考《急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南 (2006)》拟定:肺部阴影缩小  $\geq 80\%$ ,肺部啰音消失,血气指标完全恢复正常,为显效;肺部阴影缩小 50%~ $<80\%$ ,肺部啰音基本消失,血气指标明显改善,为有效;血气指标、肺部啰音和肺部阴影均无明显改善,为无效<sup>[7]</sup>。总有效率 = (总病例数 - 无效病例数) / 总病例数  $\times 100\%$ 。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据,计数资料如疗效、并发症发生率等以率 (%) 表示,行  $\chi^2$  检验;计量资料如临床症

状态征改善情况、动脉血气指标和肺功能指标等以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间、组内比较分别采用独立样本  $t$  检验、配对样本  $t$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效

研究组患儿的总有效率为 94.12%, 较对照组的 80.39% 更高, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.320, P = 0.038$ ), 见表 2。

表 2 两组患儿疗效比较 [例 (%)]

组别	无效	有效	显效	总有效
研究组 ( $n=51$ )	3 (5.88)	21 (41.18)	27 (52.94)	48 (94.12)
对照组 ( $n=51$ )	10 (19.61)	19 (37.25)	22 (43.14)	41 (80.39)

### 2.2 临床症状体征改善情况

与对照组比较, 研究组患儿机械通气时间、气促消失时间、肺部啰音消失时间和住院时间缩短, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 两组患儿临床症状体征改善情况比较 ( $\bar{x} \pm s, d$ )

组别	气促消失时间	肺部啰音消失时间	机械通气时间	住院时间
研究组 ( $n=51$ )	1.87±0.41	5.59±0.27	10.22±1.26	15.27±2.43
对照组 ( $n=51$ )	2.35±0.50	6.15±0.36	12.30±1.71	18.04±3.02
$t$	-5.301	-8.887	-6.993	-5.103
$P$	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 动脉血气指标

与对照组比较, 研究组患儿治疗 3、7 d 后的  $\text{PaCO}_2$  降低,  $\text{PaO}_2$ 、 $\text{SaO}_2$  升高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.4 肺功能指标

与对照组比较, 研究组患儿治疗 3、7 d 后的 MMF、MEF、PEmax 和 PImax 升高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

### 2.5 炎症因子

与对照组比较, 研究组患儿治疗 3、7 d 后的血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP 和 MIF-1 水平降低, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 6。

组别	$\text{PaCO}_2/\text{mm Hg}$			$\text{PaO}_2/\text{mm Hg}$			$\text{SaO}_2/\%$		
	治疗前	治疗 3 d 后	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 3 d 后	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 3 d 后	治疗 7 d 后
研究组 ( $n=51$ )	52.17±3.62	43.29±2.84 <sup>a</sup>	38.72±2.14 <sup>a</sup>	45.68±3.70	71.03±4.81 <sup>a</sup>	83.54±3.43 <sup>a</sup>	67.83±3.81	78.64±4.28 <sup>a</sup>	92.51±2.75 <sup>a</sup>
对照组 ( $n=51$ )	51.85±3.28	46.37±3.06 <sup>a</sup>	40.96±2.37 <sup>a</sup>	46.20±3.55	66.39±3.94 <sup>a</sup>	80.16±3.07 <sup>a</sup>	68.37±4.02	72.31±3.74 <sup>a</sup>	87.44±3.11 <sup>a</sup>
$t$	0.468	-5.269	-5.010	-0.724	5.329	5.244	-0.696	7.953	8.722
$P$	0.641	<0.001	<0.001	0.471	<0.001	<0.001	0.488	<0.001	<0.001

注: 与同组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 两组患儿治疗前后动脉血气指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	MMF/(L/s)			MEF/(L/s)			PEmax/%			PImax/%		
	治疗前	治疗 3 d 后	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 3 d 后	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 3 d 后	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 3 d 后	治疗 7 d 后
研究组 ( $n=51$ )	0.78±0.13	1.16±0.15 <sup>a</sup>	1.46±0.23 <sup>a</sup>	1.12±0.12	1.48±0.20 <sup>a</sup>	1.93±0.25 <sup>a</sup>	30.41±3.11	40.06±4.36 <sup>a</sup>	48.72±4.79 <sup>a</sup>	60.82±4.29	71.25±5.02 <sup>a</sup>	81.13±5.27 <sup>a</sup>
对照组 ( $n=51$ )	0.80±0.11	1.03±0.12	1.27±0.20 <sup>a</sup>	1.15±0.13	1.31±0.16	1.62±0.21 <sup>a</sup>	30.93±3.28	36.45±3.71	42.35±4.15 <sup>a</sup>	61.15±3.87	66.94±4.21	74.46±4.39 <sup>a</sup>
$t$	-0.839	4.833	4.452	-1.211	4.740	6.781	-0.822	4.503	7.178	-0.408	4.698	6.945
$P$	0.404	<0.001	<0.001	0.229	<0.001	<0.001	0.413	<0.001	<0.001	0.684	<0.001	<0.001

注: 与同组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 5 两组患儿治疗前后肺功能指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IL-6/(pg/mL)			TNF- $\alpha$ /(ng/mL)			CRP/(mg/L)			MIF-1/( $\mu\text{g/L}$ )		
	治疗前	治疗 3 d 后	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 3 d 后	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 3 d 后	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 3 d 后	治疗 7 d 后
研究组 ( $n=51$ )	172.41±30.65	89.92±23.06 <sup>a</sup>	36.28±10.24 <sup>a</sup>	3.58±0.62	2.12±0.47 <sup>a</sup>	1.27±0.25 <sup>a</sup>	42.18±6.13	30.20±5.14 <sup>a</sup>	20.34±4.23 <sup>a</sup>	635.80±42.37	312.27±31.28 <sup>a</sup>	143.61±26.55 <sup>a</sup>
对照组 ( $n=51$ )	170.58±32.17	114.37±27.81 <sup>a</sup>	51.79±13.16 <sup>a</sup>	3.60±0.74	2.88±0.60 <sup>a</sup>	1.69±0.31 <sup>a</sup>	41.66±5.87	35.43±5.57 <sup>a</sup>	25.47±6.02 <sup>a</sup>	633.41±37.69	384.80±35.77 <sup>a</sup>	205.28±30.17 <sup>a</sup>
$t$	0.294	-4.833	-6.643	-0.148	-7.121	-7.532	0.438	-4.928	-4.979	0.301	-10.901	-10.959
$P$	0.769	<0.001	<0.001	0.883	<0.001	<0.001	0.663	<0.001	<0.001	0.764	<0.001	<0.001

注: 与同组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.6 并发症发生率

研究组患儿的并发症发生率为 5.88%, 低于对照组的 21.57%, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 5.299, P = 0.021$ ), 见表 7。

表 7 两组患儿并发症发生率比较 [例 (%)]

组别	间质性肺炎	呼吸机相关性肺炎	呼吸道黏膜损伤	合计
研究组 ( $n=51$ )	1 (1.96)	1 (1.96)	1 (1.96)	3 (5.88)
对照组 ( $n=51$ )	2 (3.92)	3 (5.88)	6 (11.76)	11 (21.57)

## 3 讨论

由于小儿呼吸道黏膜娇嫩, 免疫系统发育尚未完全成熟, 下呼吸道狭窄, 难以有效清除感染病原体, 易引发肺部炎症, 使肺部组织受损, 影响气体交换, 严重时可导致 ADRS 发生, 患儿一旦发病可导致呼吸困难, 危及生命<sup>[8]</sup>。研究结果显示, 小儿 ARDS 与肺部炎症和肺表面活性物质缺乏关系密切, 肺部炎症会使肺组织受损, 影响气体交换, 从而引发低氧血症, 而活性物质缺乏会引起肺泡萎缩, 导致呼吸困难<sup>[9-10]</sup>。目前, 临床常采用机械通气来改善患儿的低氧血症症状, APRV 通过周期性释

放气道压力帮助患儿进行自主呼吸, 能使患儿肺内气流再分布, 充分排出痰液和呼出二氧化碳, 同时保持一定的呼气正压, 有助于防止肺泡萎陷和改善肺顺应性<sup>[11-12]</sup>。然而, 单纯的机械通气并不能解决肺部炎症和肺表面活性物质缺乏的根本问题。

有研究发现, 西维来司他钠能缩短 ARDS 成年患者的机械通气时间, 降低病死率<sup>[13]</sup>。然而, 儿童人群具有一定的特殊性, 关于西维来司他钠在儿童 ARDS 中应用的研究较少, 且存在一定的争议。本研究将西维来司他钠联合 APRV 应用于 6 岁以下重度 ARDS 患儿, 结果显示, 治疗 3、7 d 后, 研究组患儿的 MMF、MEF、PEmax 和 PImax 较对照组明显升高, 表明联合西维来司他钠能有效改善患儿肺功能指标, 利于促进患儿肺功能恢复。Pezza 等<sup>[14]</sup>指出, 动脉血气分析是评估小儿 ARDS 病情严重程度和治疗效果的重要指标之一。  $\text{PaCO}_2$  能衡量肺通气功能, 当  $\text{PaCO}_2$  升高时, 表明肺通气功能受损或呼吸肌疲劳;  $\text{PaO}_2$  反映氧合状态, 可评估机体缺氧情况;  $\text{SaO}_2$  反映血红蛋白氧饱和度, 可评估氧输送能力<sup>[15]</sup>。本研究结果显示, 与对

对照组相比,研究组患儿治疗 3、7 d 后的 PaCO<sub>2</sub> 降低,PaO<sub>2</sub>、SaO<sub>2</sub> 升高,说明西维来司他钠联合 APRV 能改善患儿的呼吸功能和气体交换,提高肺的氧合能力,从而有利于肺功能改善。陆通安等<sup>[16]</sup>的研究结果表明,ARDS 患者联合应用西维来司他钠治疗能进一步改善肺通气功能,与本研究结论一致。分析其原因,西维来司他钠作为选择性 NE 抑制剂,能抑制 NE 活性,减少炎症介质的产生和释放,减轻肺组织损伤,改善肺功能,联合 APRV 能发挥协同作用,改善患儿的呼吸功能、气体交换和肺功能,理论上能降低低氧血症的发生风险<sup>[17-18]</sup>。此外,本研究还发现,联合西维来司他钠治疗后,患儿的总有效率由 80.39% 升至 94.12%,而并发症发生率由 21.57% 降至 5.88%,可进一步证实西维来司他钠联合 APRV 在小儿重度 ARDS 中具有较好的疗效和安全性。

炎症因子的合成与释放是 ARDS 发生、发展的重要机制,当肺部受到严重感染时,机体的免疫系统会启动炎症反应来对抗感染,促使大量炎症因子释放入血,导致血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 CRP 等细胞因子水平急剧升高,同时也可触发炎症级联反应,进一步促进患儿病情发展<sup>[19-20]</sup>。MIF-1 是内分泌免疫物质,能通过促进炎症细胞的聚集和活化,释放炎症介质,加剧炎症反应,也可与血管内皮细胞和肺泡上皮细胞表面受体结合,增加其通透性,导致肺水肿的形成<sup>[21]</sup>。本研究结果显示,治疗 3、7 d 后,研究组患儿血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP 和 MIF-1 水平均较对照组降低,表明西维来司他钠联合 APRV 能抑制炎症反应,促进患儿康复。这可能与西维来司他钠抑制炎症介质的产生和释放有关。既往研究表明,NE 能扰乱肺屏障功能,并诱导促炎因子的释放,而西维来司他钠能作用于细胞间隙,选择性抑制 NE 的释放,从而降低肺血管通透性,抑制 IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子的释放,改善由中性粒细胞诱导的 ARDS<sup>[22]</sup>。

综上所述,西维来司他钠联合 APRV 能有效改善重度 ARDS 患儿的临床症状,降低血清炎症因子水平,促进患儿肺功能与血气指标恢复,疗效确切,且具有一定的安全性。然而,本研究样本量较小,可能影响结果的可靠性,且未进一步分析不同年龄段患儿的疗效,可能导致结果的泛化性受限。未来研究可通过扩大样本量,对不同年龄段患儿的疗效进行深入研究,为小儿重度 ARDS 的治疗提供更加科学和有效的方案。

## 参考文献

- [1] GORMAN E A, O'KANE C M, MCAULEY D F. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management[J]. *Lancet*, 2022, 400(10358): 1157-1170.
- [2] MEYER N J, GATTINONI L, CALFEE C S. Acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet*, 2021, 398(10300): 622-637.
- [3] NAENDRUP J H, STEINKE J, GARCIA BORREGA J, et al. Airway pressure release ventilation in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome—a multicenter propensity score-matched analysis[J]. *J Intensive Care Med*, 2024, 39(1): 84-93.
- [4] MOHAMED M M A, EL-SHIMY I A, HADI M A. Neutrophil elastase inhibitors: a potential prophylactic treatment option for SARS-CoV-2-induced respiratory complications? [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 311.
- [5] SAHEBNASAGH A, SAGHAFI F, SAFDARI M, et al. Neutrophil elastase inhibitor (sivelestat) may be a promising therapeutic option for management of acute lung injury/acute respiratory distress

- syndrome or disseminated intravascular coagulation in COVID-19 [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(6): 1515-1519.
- [6] 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 124-125.
- [7] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J]. *中华急诊医学杂志*, 2007, 16(4): 343-349.
- [8] BHANDARI A P, NNATE D A, VASANTHAN L, et al. Positioning for acute respiratory distress in hospitalised infants and children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 6(6): CD003645.
- [9] LUYT C E, BOUADMA L, MORRIS A C, et al. Pulmonary infections complicating ARDS[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(12): 2168-2183.
- [10] KAKU S, NGUYEN C D, HTET N N, et al. Acute respiratory distress syndrome: etiology, pathogenesis, and summary on management[J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(8): 723-737.
- [11] MALLORY P, CHEIFETZ I. A comprehensive review of the use and understanding of airway pressure release ventilation[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2020, 14(3): 307-315.
- [12] AYALA C, BAIU I, OWYANG C, et al. Rhinovirus-associated severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) managed with airway pressure release ventilation (APRV) [J]. *Trauma Surg Acute Care Open*, 2019, 4(1): e000322.
- [13] MA S L, LI C, GAO Z W, et al. Effects of intravenous sivelestat sodium on prevention of acute respiratory distress syndrome in patients with sepsis: study protocol for a double-blind multicentre randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2023, 13(9): e074756.
- [14] PEZZA L, SARTORIUS V, LOI B, et al. Evolution of ultrasound-assessed lung aeration and gas exchange in respiratory distress syndrome and transient tachypnea of the neonate[J]. *J Pediatr*, 2023, 256: 44-52. e2.
- [15] 赵碧娜, 黄烈平, 邹小卫. 持续气道正压通气联合肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征患儿的疗效及对血气指标的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(18): 3466-3469.
- [16] 陆通安, 苏丽娟, 彭演国, 等. 西维来司他钠联合乌司他丁治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的疗效及安全性[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(36): 84-87.
- [17] GAO X X, ZHANG R J, LEI Z L, et al. Efficacy, safety, and pharmacoeconomics of sivelestat sodium in the treatment of septic acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(11): 11910-11917.
- [18] JING L, PENG X, LI D Y, et al. Treatment with sivelestat sodium of acute respiratory distress syndrome induced by chemical pneumonitis: a report of three cases[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 26(4): 476.
- [19] 陈松峰, 陈杏园, 陈宗波, 等. 血清 TGF- $\beta$ 1、BMP-7、IL-6 及 TNF- $\alpha$  与新生儿呼吸窘迫综合征的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(17): 3375-3379.
- [20] 黄静娴, 张又祥, 翁志媛. 血清 CRP 水平对早产新生儿呼吸窘迫综合征患儿预后的预测价值[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(1): 121-123.
- [21] 宋涛, 李晓栋, 贾茜. 巨噬细胞移动抑制因子在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征中的表达及与血管内皮损伤的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(11): 2864-2869.
- [22] 中国医师协会儿童重症医师分会. 西维来司他钠在儿童重症医学科应用专家共识[J]. *中国实用儿科杂志*, 2023, 38(5): 321-326.

(收稿日期:2024-03-20 修回日期:2024-05-30)