

不同剂量猪肺磷脂注射液治疗新生儿呼吸窘迫综合症的疗效及安全性探讨

李淑华¹, 马圣洁²

(河南省濮阳市油田总医院, 1. 药剂科; 2. 儿科, 河南 濮阳, 457001)

关键词: 新生儿呼吸窘迫综合征; 肺表面活性物质; 猪肺磷脂注射液; 持续气道正压通气

中图分类号: R 722.12 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2013)11-103-03 DOI: 10.7619/jcmp.201311040

新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)是指新生儿出生后进行数分钟至数小时的短暂自然呼吸后,出现进行性呼吸困难、发绀、呻吟等为主的一系列急性呼吸窘迫症状,多发于早产儿,是导致呼吸衰竭及早产儿死亡的重要病因之一^[1-2]。肺表面活性物质(PS)缺乏是NRDS的主要发病基础^[3],早期应用外源性PS猪肺磷脂注射液对该病的治疗及预防的作用已得到广泛认可^[4],但对于其最佳剂量的选择尚存在一定争议。本院采用不同剂量的猪肺磷脂注射液治疗NRDS早产儿,并对其临床疗效及安全性进行对照分析,以期为临床最佳剂量的选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2011年5月—2012年12月本院收治的NRDS早产儿42例,其中男25例,女17例,胎龄28.0~33.2周,均符合《实用新生儿学》^[5]中的诊断标准。所有患儿均在出生后3h内发生进行性呼吸困难、间有呼吸暂停,伴呻吟,面色灰白或青灰,胸片显示双肺透亮度降低或白肺等肺透明膜病表现。排除入组前使用过外源性PS治疗,中重度窒息,严重感染、败血症及颅内出血,先天性心脏病及主要脏器先天性畸形的患儿。家属签署知情同意后,将42例患儿随机分为治疗组及对照组,每组21例。治疗组中男12例,女9例;胎龄28.0~32周,平均(30.5±2.6)周;出生体质量1 022 g~3 500 g,平均(1 529±352.0)g;依据胸片结果进行分期:Ⅰ期2例,Ⅱ期14例,Ⅲ期4例,Ⅳ期1例。对照组中男13例,女8例;胎龄28.2~33.2周,平均(31.2±2.4)周;出生体质量1 125 g~3 359 g,平均(1 522±321.4)g;依据胸片结果进行分期:Ⅰ期2例,Ⅱ期13例,Ⅲ期5

例,Ⅳ期1例。2组患儿性别、年龄、胎龄、出生体质量、NRDS分期等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

2组患儿一经确诊,应在出现呼吸困难后30 min内给药。患儿取仰卧位,行气管插管,吸净气道内分泌物,维持气道畅通;将猪肺磷脂注射液复温至37℃,以5 mL注射器吸取药液,连接头皮针。将头皮针斜插入气管插管导管中,缓慢推注猪肺磷脂注射液,治疗组给予200 mg/kg,对照组给予100 mg/kg,滴完后采用复苏囊加压通气15 min。若病情无显著缓解,可在首剂之后12 h及以上时间再次给药,剂量为100 mg/kg,但总量应≤400 mg/kg。拔除气管导管后给予鼻塞式持续气道正压通气(NCPAP),呼吸机参数:吸入氧浓度(FiO_2)40%~60%,呼气末正压(PEEP)4~6 cmH₂O。2组患儿应根据病情需要同时给予相应对症治疗,包括暖箱保暖、抗感染、丙种球蛋白及营养支持等。

1.3 观察指标

比较2组患儿:①治疗前及治疗12 h时动脉血气分析及呼吸机参数的变化,动脉血气分析指标包括pH值、氧分压 $Pa(O_2)$ 、二氧化碳分压 $Pa(CO_2)$,呼吸机参数包括 FiO_2 及PEEP;②治疗12 h时胸片改变情况;③需接受猪肺磷脂注射液第2、3剂的比例;④生后28 d内出现的并发症。

2 结果

2.1 动脉血气分析指标及呼吸机参数

2组患儿治疗12 h时动脉血气分析指标及呼吸机参数均较治疗前显著改善($P<0.01$),而治疗组治疗后各指标及参数均显著优于对照组

收稿日期: 2012-12-21

基金项目: 中国高校医学期刊临床专项资金(11321027)

($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 1。

表 1 2 组治疗前后动脉血气分析指标及呼吸机参数的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	pH	PaO ₂ /mmHg	PaCO ₂ /mmHg	FiO ₂ %	PEEP/cmH ₂ O
治疗组(n=21)	治疗前	7.18±0.05	45.64±4.85	63.52±6.04	65.10±10.51	5.41±1.59
	治疗 12 h 时	7.38±0.09***#	78.62±5.60***#	34.20±2.59***#	35.61±8.50***#	3.20±1.28***#
对照组(n=21)	治疗前	7.16±0.04	45.80±4.89	62.86±5.84	64.58±9.86	5.50±1.62
	治疗 12 h 时	7.32±0.10**	64.23±2.96**	45.69±2.53**	46.50±8.59**	4.21±1.25**

与治疗前比较, ** $P < 0.01$; 与对照组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

2.2 治疗 12 h 时胸片的变化

治疗 12 h 时, 治疗组胸片显示的 I 期患儿的比例显著高于对照组($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 注射第 2、3 剂的比例

治疗组接受第 2、3 剂猪肺磷脂注射液治疗的比例均显著低于对照组($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 并发症

2 组患儿生后 28 d 内感染性肺炎、肺气漏、肺动脉导管未闭等并发症发生率无显著差异($P > 0.05$), 见表 4。

表 2 2 组治疗 12 h 时胸片变化[n(%)]

组别	例数	I 期	II 期	III 期	IV 期
治疗组	21	12(57.14)*	7(33.33)	2(9.52)	0
对照组	21	5(23.81)	12(57.14)	4(19.05)	0

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 3 2 组接受第 2、3 剂猪肺磷脂注射液的比例[n(%)]

组别	例数	接受第 2 剂	接受第 3 剂
治疗组	21	6(28.57)*	2(9.52)*
对照组	21	13(61.90)	8(38.10)

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 4 2 组生后 28 d 内并发症发生率[n(%)]

组别	例数	感染性肺炎	肺气漏	肺动脉导管未闭
治疗组	21	2(9.52)	2(9.52)	2(9.52)
对照组	21	4(19.05)	3(14.28)	4(19.05)

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

NRDS 在新生儿生后或很短时间内即可发病, 并在生后 2 h 内呈进行性加重状态, 若不能及时诊断、正确治疗, 患儿可因呼吸衰竭及各种严重并发症导致呼吸及神经系统后遗症, 甚至死亡。胎龄 22~24 周时, 胎儿的 II 型肺泡细胞已可合成 PS, 但数量有限, 移至肺泡表面的数量较少, 而随着胎龄增长, 其合成 PS 的数量呈现递增状态。因此研究^[6]发现, 胎龄在 32 周以下的早产儿, 以及胎龄在 32 周以上但伴有新生儿宫内窘迫、新生儿窒息、母亲患有糖尿病等高危因素的早产儿, 其

发生 NRDS 的风险更大, 临床上对于该类新生儿应当引起足够重视。

早产儿的 II 型肺泡细胞发育不成熟, 缺氧、低温等因素均可导致其出生后 PS 的生成受到影响, 因此患儿肺泡表面张力增高, 肺泡的稳定性下降, 呼气时肺泡容易发生萎缩, 从而引发进行性肺不张和(或)肺水肿, 在生后数小时内即可出现呼吸困难、发绀、呻吟等呼吸衰竭征象^[7], 这也是导致患儿死亡的主要原因之一。目前, 针对 NRDS 的治疗以机械通气联合外源性 PS 为主^[8-10]。猪肺磷脂注射液是由猪肺的肺泡表面来源制备的一种天然 PS, 为外源性 PS, 主要含有磷脂及特异性蛋白, 在临床上广泛应用于 NRDS 的治疗, 并获得认可。NCPAP 可在患儿呼气末给予气道正压, 从而增加跨肺压, 使肺泡扩张, 功能残气量显著上升, 对肺泡萎陷的预防作用较好; PS 可降低肺泡表面张力, 防止肺泡萎陷, 维持肺泡稳定性。二者联用有助于维持肺泡表面性, 使 PS 充分渗透至肺泡气液界面从而更好的发挥疗效, 另外, NCPAP 还可使蛋白酶对 PS 的灭活作用受到抑制, 提高肺氧合能力, 从而使患儿肺顺应性升高, 通气量增加, 气道阻力下降, 这样患儿自主呼吸的做功消耗量显著降低, 因此二者联用的疗效较单纯机械通气更佳。但是, 如何提高 PS 的疗效, 关键在于给药时间及剂量的选择。

本研究中, 2 组患儿一经诊断均尽早进行相关治疗, 结果显示, 治疗 12 h 时 200 mg/kg 剂量组动脉血气分析指标、呼吸机参数及胸片改善情况均显著 100 mg/kg 剂量组, 且接受第 2、第 3 剂 PS 注射的比例显著下降, 说明 PS 200 mg/kg 的疗效显著优于 100 mg/kg。国外研究^[11]发现, 对于 NRDS 患儿, 200 mg/kg 的 PS 较 100 mg/kg 的 PS 在体内的半衰期更长, 氧合能力更佳, 与本研究结果一致。

正常足月儿娩出时 PS 的含量约 20 mg/kg, 在自主呼吸逐渐建立后, 其 II 型肺泡细胞合成 PS 的含量显著升高, 因此在生后 24 h 内 PS 含量可

维持在 80~100 mg/kg。以往外源性 PS 的治疗以 100 mg/kg 为首选剂量,但是这些外源性 PS 可被肺泡表面的蛋白酶等物质灭活,给药后可能维持一段时间的疗效,但呼吸消耗后仍会再次出现呼吸困难等呼吸窘迫症状,因此需加大用药剂量,或多次给药才可维持较好的疗效^[12]。

本研究中,2 组患儿在生后 28 d 内均有感染性肺炎、肺气漏、肺动脉导管未闭等发生,可能与治疗后患儿通气功能改善,血管扩张、阻力下降,导致心、肺、脑等血流量增加所致,但发生率无显著差异。因此,200 mg/kg 和 100 mg/kg 的 PS 对并发症发生率的影响并无显著差异,而胎龄、体质量可能是并发症发生率及程度的重要决定因素,可在今后的研究中加大样本量进一步证实。

参考文献

- [1] Yin X, Meng F, Qu W, et al. Clinical, radiological and genetic analysis of a male infant with neonatal respiratory distress syndrome[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(4): 1157.
- [2] Sweet D G, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory dis-

- stress syndrome in preterm infants - 2010 update [J]. *Neonatology*, 2010, 97(4): 402.
- [3] 曲雯雯, 谢露, 王春枝, 等. 新生儿呼吸窘迫综合征肺表面活性物质蛋白 B 不同表达水平分析[J]. *中国新生儿科杂志*, 2013, 28(1): 7.
- [4] 高薇薇, 谭三智, 杨杰, 等. 早产极低出生体重儿早期预防性应用鼻塞式持续气道正压与肺表面活性物质的临床比较[J]. *中国妇幼保健*, 2012, 27(7): 1005.
- [5] 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. *实用新生儿科学*[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 421.
- [6] Dani C, Lista G, Pratesi S, et al. Sustained lung inflation in the delivery room in preterm infants at high risk of respiratory distress syndrome (SLI STUDY): study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2013, 14: 67.
- [7] 杨永胜, 关键. 肺表面活性物质相关蛋白与呼吸系统疾病[J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(3): 413.
- [8] Jordan B K, Donn S M. Lucinactant for the prevention of respiratory distress syndrome in premature infants[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2013, 6(2): 115.
- [9] Leone F, Trevisanuto D, Cavallin F, et al. Efficacy of INSURE during nasal CPAP in preterm infants with respiratory distress syndrome[J]. *Minerva Pediatr*, 2013, 65(2): 187.
- [10] 王燕, 武彦秋, 孙鹏, 等. 联合应用肺表面活性物质和保护性通气策略治疗婴儿急性呼吸窘迫综合征[J]. *中国妇幼保健*, 2010, 25(34): 5039.
- [11] Cogo P E, Facco M, Simonato M, et al. Dosing of porcine surfactant: effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(5): e950.
- [12] Kisal N, Akpınar R, Cetinkaya M. et al. Early administration of the second surfactant dose in preterm infants with severe respiratory distress syndrome [J]. *Turk J Pediatr*, 2009, 51(6): 556.

(上接第 102 面)

3 讨论

研究表明,急性梗死的进展与脑梗死周围半暗带出现炎症反应相关,脑梗死后 6~12 h,缺血区即开始分泌大量炎症因子,炎症细胞开始聚集,多种炎症细胞聚集与脑组织损伤的严重程度、神经功能恶化密切相关^[7]。CRP 作为炎症反应的敏感性标志物,是缺血性脑损伤的重要危险因素,CRP 水平越高,说明炎症程度越高,造成的脑损伤越严重^[8]。本研究中治疗组患者经盐酸法舒地尔治疗后,CRP 水平由 (11.81 ± 1.79) mg/L 降至 (5.22 ± 1.40) mg/L,较对照组显著降低,提示法舒地尔可明显减轻患者体内炎症反应。其可能是通过抑制蛋白激酶 C 的作用,直接阻断肌质内球蛋白轻链的活性而达到松弛痉挛血管,进而干预脑梗死患者因炎症反应所带来的继发性损伤;此外法舒地尔还可通过舒张粥样硬化斑块狭窄部位,降低内皮细胞的张力,从而改善缺血脑组织微循环^[9-10]。本研究中治疗组患者经过治疗后,NIHSS 评分明显降低显著,患者神经功能明显改善,原因可能是由于法舒地尔改善了梗死区周围的侧支循环,及微循环血管痉挛,减轻缺血半暗带水肿效应,从而减轻炎症反应,使患者神经功

能修复加快。

参考文献

- [1] Khaja A M, Grotta J C. Established treatments for acute ischaemic stroke[J]. *The Lancet*, 2007, 369(9558): 319.
- [2] 邓志宽, 董为伟. 电刺激小脑顶核对局灶性脑缺血“治疗时间窗”影响的实验研究[J]. *中华医学杂志*, 2003, 83(13): 1173.
- [3] Shibuya M, Hirai S, Seto M, et al. Effects of fasudil in acute ischemic stroke: Results of a prospective placebo controlled double blind trial[J]. *J Neural Sci*, 2005, 238(1): 31.
- [4] 邓志宽, 吴静, 王若丹, 等. 盐酸法舒地尔对急性脑梗死的疗效及其对血清 hsCRP 含量的影响[J]. *中国药业*, 2010, 19(5): 13.
- [5] 王海臣, 姚新华, 雷青翠. 盐酸法舒地尔治疗急性脑梗死 50 例临床观察[J]. *重庆医科大学学报*, 2008, 33(s1): 89.
- [6] Brott T, Adams HP Jr, Olinger C P, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale [J]. *Stroke*, 1989, 20(7): 864.
- [7] Danton G H, Dietrich W D. Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2003, 62: 127.
- [8] 吴育彬, 郭锡池, 周谦武, 等. 法舒地尔治疗急性脑梗死的疗效及对 C 反应蛋白的影响[J]. *中国医师杂志*, 2011, 13(2): 259.
- [9] Shin H K, Salomone S, Ports E M. et al. Rho-kinase inhibition acutely augments blood flow in foetal cerebral ischemia via endothelial mechanisms[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27: 998.
- [10] Otsuka T, Ibuki C, Suzuki T, et al. Vasodilatory effect of subsequent administration of fasudil, a rho-kinase inhibitor, surpasses that of nitroglycerin at the concentric coronary stenosis in patients with stable angina pectoris[J]. *Circ J*, 2006, 70(4): 402.