

不同剂量猪肺磷脂注射液治疗 新生儿呼吸窘迫综合征疗效比较

桑 旭,武玉猛,彭万胜,陈 信,王素梅

[摘要] **目的:**观察首次不同剂量猪肺磷脂注射液对新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)早产儿的临床治疗效果。**方法:**对胎龄小于 37 周、诊断为 NRDS 的 81 例早产儿,按猪肺磷脂注射液应用剂量分为大剂量组(29 例)、中剂量组(25 例)和小剂量组(27 例),分别给予 200、150、100 mg/kg 治疗及适当的对症支持治疗。**结果:**大剂量组胸片显著改善率及动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)水平明显高于中剂量组及小剂量组($P < 0.01$),平均机械通气时间、氧疗时间均低于中等剂量组及小剂量组($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。3 组动脉导管未闭、重症感染、颅内出血、死亡及放弃治疗的总发生率差异均有统计学意义($P < 0.01$),大剂量组发生率最低,其次是中剂量组和小剂量组。**结论:**对于确诊为 NRDS 的早产儿,首次给予猪肺磷脂注射液治疗剂量 200 mg/kg 可显著改善患儿胸片及动脉血气分析结果,缩短早产儿机械通气时间及氧疗时间,值得临床推广。

[关键词] 呼吸窘迫综合征;早产儿;猪肺磷脂注射液

[中图分类号] R 722.1

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.12.011

Comparison of curative effect of different doses of poractant alfa injection in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome

SANG Xu, WU Yu-meng, PENG Wan-sheng, CHEN Xin, WANG Su-mei

(Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of the different first doses of poractant alfa injection in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) in premature infants. **Methods:** Eighty-one premature infants (gestational age < 37 weeks) with NRDS were divided into the high dose group (29 cases), medium dose group (25 cases) and low dose group (27 cases), and treated with 200, 150 and 100 mg/kg poractant alfa injection combined with appropriate symptomatic support treatment, respectively. **Results:** The significant improvement of chest film, and levels of PaO_2 and PaCO_2 in high dose group was significantly higher than in medium and low dose groups ($P < 0.01$), and the average mechanical ventilation time and oxygen cure time in high dose group were lower than those in medium and low dose groups ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). The differences of the total incidence rates of patent ductus arteriosus, severe infection, intracranial hemorrhage, death and giving up treatment between three groups were statistically significant ($P < 0.01$), and which in high dose group, medium dose group and low dose group gradually decreased in turn. **Conclusions:** The 200 mg/kg poractant alfa injection in the treatment of NRDS in premature infants can significantly improve the chest film and arterial blood gas analysis, shorten the mechanical ventilation time and oxygen therapy time, and is worthy of promotion in clinic.

[Key words] respiratory distress syndrome; premature infant; poractant alfa injection

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)主要表现为新生儿出生后数小时出现进行性加重的呼吸困难、青紫和呼吸衰竭,发病基础是肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)的缺乏。病理上出现肺透明膜病变,又称为肺透明膜病,多见于早产儿,病死率和严重后遗症发生率均较高,我国发病率较欧美国家低,约为 1%^[1]。临床应用外源性 PS 如猪肺磷脂注射液可

以防治 NRDS。但对于临床应用猪肺磷脂注射液的最佳剂量,目前尚无明确定论。本文就不同剂量猪肺磷脂注射液治疗 NRDS 早产儿的临床疗效作一探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 7 - 12 月,我科新生儿重症监护病房住院早产儿 81 例,均在生后 12 h 内入院。根据相关病史、临床表现、胸片改变,按照《实用新生儿学》(第 4 版)NRDS 标准:出生后 1 ~ 6 h 内出现进行性呼吸困难、呻吟、鼻翼扇动、吸气性凹陷及青紫,双肺听诊呼吸音降低,胸片表现为 NRDS。排除标准:出生前羊水检查确证胎肺已成

[收稿日期] 2016-05-18

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 儿科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 桑 旭(1986 -),男,硕士,住院医师。

[通信作者] 王素梅,主任医师,副教授。E-mail:tkxylgq@sina.com

熟;入院前已应用过外源性 PS 治疗;出生后 5 min 心率仍低于 100 次/分;出生后 5 min Apgar 评分仍低于 3 分;确定有主要脏器畸形;确定或怀疑有染色体异常;有其他的严重疾病(颅内出血、重症感染等)。经患儿家长签署知情同意书后,将患儿随机

分为猪肺磷脂注射液大剂量组、中剂量组和小剂量组。3 组患儿的性别、胎龄、体质量、Apgar 评分、胸片分级、分娩方式及产前激素差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 1),具有可比性。

表 1 3 组患儿的一般资料比较(n)

分组	n	性别		胎龄/周	体质量/g	Apgar 评分(1 min)/分			胸片分级/级			剖宫产例数	产前激素应用例数
		男	女			0~3	4~7	8~10	II	III	IV		
大剂量组	29	16	13	29.30 ± 1.01	1340.5 ± 221.0	7	11	11	8	10	11	21	23
中剂量组	25	14	11	29.05 ± 1.53	1326.7 ± 205.1	6	10	9	8	8	9	19	19
小剂量组	27	13	14	29.72 ± 1.98	1337.6 ± 211.5	7	9	11	7	10	10	22	21
χ^2	—	0.40		1.25*	0.04*	0.27			0.28			0.65	0.09
P	—	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05			>0.05			>0.05	>0.05
$MS_{组内}$	—	—		2.393	32.444	—			—			—	—

* 示 t 值

1.2 治疗方法 选用进口猪肺磷脂注射液(意大利凯西制药公司,1.5 mL:120 mg,注册证号:H20140849;3 mL:240 mg,注册证号:H20140848)。在确诊 NRDS 后,大、中、小剂量组分别给予猪肺磷脂注射液 200 mg/kg、150 mg/kg、100 mg/kg 治疗。如果病情未见明显好转,3 组患儿均可在首剂之后的 12 h 或更长时间再次追加猪肺磷脂注射液 100 mg/kg,总量均不超过 400 mg/kg。患儿取仰卧位,于无菌操作下气管插管,用药前必须吸净气道内分泌物,直接通过气管插管将药液注入下部气管,手工通气约 1 min,氧气浓度与用药前相同。然后将呼吸机重新连上,根据临床表现和动脉血气结果给予适当的机械通气。并同时给予适当的对症支持治疗,包括心电监护、保暖、镇静处理、抗感染、调节免疫、改善循环、保护重要脏器及静脉营养支持等。

1.3 观察指标 比较 3 组患儿胸部 X 线片改善情况、动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)、机械通气及氧疗时间和并发症、死亡、放弃治疗情况。

1.4 统计学方法 采用 t 检验、方差分析、 q 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 3 组胸部 X 线片变化比较 大剂量组患儿胸部 X 线片显著改善 25 例,中等剂量组 15 例,小剂量组 11 例,大剂量组胸片显著改善率明显高于中剂量组及小剂量组($\chi_1^2 = 12.58, \chi_2^2 = 21.27, P < 0.01$)。

2.2 3 组动脉血气分析结果比较 大剂量组 PaO_2 、 $PaCO_2$ 水平明显高于中剂量组及小剂量组($P <$

0.01);中剂量组明显高于小剂量组($P < 0.01$);而 3 组 pH 值差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 2)。

2.3 3 组机械通气时间及氧疗时间比较 大剂量组均低于中剂量组及小剂量组($P < 0.05 \sim P < 0.01$);中剂量组均低于小剂量组($P < 0.05$)(见表 3)。

表 2 3 组患儿动脉血气分析结果比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	PaO_2 /kPa	$PaCO_2$ /kPa	pH
大剂量组	29	87.31 ± 2.05	33.35 ± 2.31	7.39 ± 0.15
中剂量组	25	70.20 ± 1.78**	43.27 ± 1.36**	7.37 ± 0.13
小剂量组	27	65.15 ± 1.37***##	46.73 ± 2.31***##	7.33 ± 0.11
F	—	121.89	318.01	1.49
P	—	<0.01	<0.01	>0.05
$MS_{组内}$	—	3.109	4.263	0.017

q 检验:与大剂量组比较** $P < 0.01$;与中剂量组比较## $P < 0.01$

表 3 3 组机械通气时间及氧疗时间比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	机械通气时间/h	氧疗时间/h
大剂量组	29	87.33 ± 41.06	130.73 ± 63.64
中剂量组	25	140.26 ± 55.37*	201.66 ± 80.15*
小剂量组	27	205.48 ± 89.63***##	271.34 ± 93.72***##
F	—	23.12	21.75
P	—	<0.01	<0.01
$MS_{组内}$	—	42.255	63.576

q 检验:与大剂量组比较* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与中剂量组比较## $P < 0.05$

2.4 3 组严重并发症和死亡、放弃治疗的总发生率比较 3 组动脉导管未闭、重症感染、颅内出血、死亡及放弃治疗的总发生率差异有统计学意义($P < 0.01$),大剂量组发生率最低,其次是中剂量组和小

剂量组($P < 0.01$)(见表 4)。

表 4 3 组严重并发症和死亡、放弃治疗情况比较(n)

分组	n	肺动脉 导管未闭	重症 感染	颅内 出血	死亡及 放弃治疗	总发生率/%	χ^2	P
大剂量组	29	4	3	4	2	44.8	11.54	<0.01
中剂量组	25	5	4	6	4	76.0		
小剂量组	27	7	4	7	5	85.2		
合计	81	16	11	17	11	67.9		

3 讨论

PS 是一种磷脂蛋白复合物,由 II 型肺泡上皮细胞分泌产生,分布在肺泡表面;其作用是降低肺泡表面张力,维持肺泡稳定,防治肺水肿和肺不张^[2-3]。NRDS 对于新生儿而言是一种严重疾病,多发生于早产儿,尤其是胎龄 < 32 周的早产儿,或者胎龄已超过 32 周但有高危因素的新生儿,例如患儿母亲为糖尿病病人,新生儿存在宫内窘迫、出生时窒息,发生 NRDS 的概率将会显著增高^[4]。究其原因主要是因为早产儿 PS 的合成和分泌不足,肺不成熟的构造所致^[5]。胎儿在孕 22 ~ 24 周左右已能合成 PS,不仅量少,而且很少分布在肺泡表面^[1],随着胎龄的增加,PS 的合成逐渐增加。研究^[6]表明,胎龄 < 27 周的超早产儿 NRDS 的发生率达 95% 以上,而且几乎是在生后即发病,这些超早产儿病情危重,存活概率低;胎龄 < 28 周的发病率亦高达 80%,而胎龄在 34 周以上的发病率则降为 25% 左右。国内外临床研究^[7-10]证实,尽早补充外源性 PS 可以起到预防和治理 NRDS 的作用。

猪肺磷脂注射液是由猪肺制备的一种天然 PS。临床研究^[11-12]显示,猪肺磷脂注射液能够降低肺泡表面张力,保持肺顺应性,防止肺泡萎陷,维持肺泡毛细血管之间的液体平衡,防止肺水肿,清除肺液,保护肺泡上皮细胞。目前猪肺磷脂注射液在临床上应用较多,可迅速改善患儿的临床症状、血气及胸片情况。本研究显示,猪肺磷脂注射液大剂量组机械通气和氧疗时间均明显低于其他 2 组,说明首剂应用 200 mg/kg 效果明显,可显著降低再次用药的比例,平均机械通气和氧疗时间亦有明显缩短。究其原因,首剂给予足量的猪肺磷脂注射液,可使其充分

扩散至肺泡表面,保护肺泡上皮细胞,促进肺泡扩张,提高肺顺应性,从而缩短了病理过程。大剂量组发生严重并发症和死亡、放弃治疗的例数均少于其他 2 组,这部分患儿多数集中在孕周小、体质量轻的早产儿,易出现喂养困难和感染等问题。因此严重并发症的发生和死亡率高低主要取决于出生体质量和孕周,而首剂猪肺磷脂注射液的应用剂量则可能只是其中的一个影响因素。

综上所述,早期、足量应用猪肺磷脂注射液能有效治疗 NRDS,可以改善其临床表现,缩短平均机械通气和氧疗时间,值得临床广泛推广应用。在使用猪肺磷脂注射液替代治疗的同时,应加强对症支持治疗和护理,及时处理各种并发症,维持内环境稳定,提高猪肺磷脂注射液的疗效。

[参 考 文 献]

- [1] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2011:395.
- [2] 吴勇.肺表面活性物质与新生儿呼吸窘迫[J].泸州医学院学报,2011,34(1):106.
- [3] 杨水胜,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.
- [4] 张志华.新生儿呼吸窘迫综合征的临床特点与高危因素[J].医学信息,2011,24(2):453.
- [5] LYRA PPR, DINIZ EMA, ABE-SANDES K, et al. Surfactant protein B gene polymorphism in preterm babies with respiratory distress syndrome [J]. Braz J Med Biol Res, 2011, 44(1): 66.
- [6] SWEET DG, HALLIDAY HL. The use of surfactants in 2009 [J]. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2009, 94(3): 78.
- [7] 刘博,韩万凤,黄晓戈.肺表面活性物质预防新生儿呼吸窘迫综合征临床分析[J].中国优生与遗传杂志,2010,18(12):99.
- [8] KOTERA A, KOUZUMA S, MIYAZAKI N, et al. A case of acute exacerbation of interstitial pneumonia after appendectomy managed with spinal anesthesia [J]. Masui, 2012, 61(12): 1347.
- [9] 李文杰,谢彦媛,李慧仪.氨溴索和猪肺磷脂注射液治疗足月新生儿呼吸窘迫综合征的对比研究[J].中国现代医生,2012,50(19):53.
- [10] 王承峰,陈光明.肺表面活性物质在新生儿呼吸窘迫综合征治疗中的应用[J].中国妇幼保健,2013,28(10):1602.
- [11] 周晓光,肖昕,农绍汉.新生儿机械通气治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2004:547.
- [12] 李杰,樊寻梅,宋国维.肺表面活性制剂治疗新生儿呼吸窘迫综合征多中心临床观察[J].中华儿科杂志,2000,38(6):344.

(本文编辑 姚仁斌)