

不同剂量牛肺表面活性剂联合经鼻间歇正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床观察

张靖*,张焕新#,王景(南阳市中心医院新生儿科,河南南阳 473000)

中图分类号 R725.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)35-4985-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.35.29

摘要 目的:探讨不同剂量牛肺表面活性剂联合经鼻间歇正压通气(NIPPV)治疗新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)的临床疗效及并发症。方法:选取在我院新生儿科治疗的NRDS患儿90例,按随机数字表法分为大剂量组、中剂量组和小剂量组,各30例。3组患儿均给予NIPPV联合牛肺表面活性剂治疗,大剂量组患儿牛肺表面活性剂剂量为100 mg/kg,中剂量组为70 mg/kg,小剂量组为40 mg/kg。观察3组患儿治疗前后血气指标,并比较其治疗情况、住院时间、治疗费用和并发症发生率。结果:治疗前,3组患儿血清pH值、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血氧饱和度(SaO₂)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,3组患儿上述指标均显著改善,且大剂量组明显优于中剂量组和小剂量组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。3组患儿辅助通气时间、氧疗时间、痊愈率、治疗费用比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);大剂量组患儿用药次数和住院时间明显少于或短于中剂量组和小剂量组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。大剂量组、中剂量组、小剂量组并发症发生率分别为20.0%、23.3%、16.7%,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:牛肺表面活性剂联合NIPPV可有效改善NRDS患儿血气状态,大剂量牛肺表面活性剂可减少患儿住院时间,且不增加治疗费用及并发症发生率。

关键词 呼吸窘迫综合征;牛肺表面活性剂;经鼻间歇正压通气;新生儿;不同剂量

Clinical Observation of Different Doses of Calf Pulmonary Surfactant Combined with Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome

ZHANG Jing, ZHANG Huanxin, WANG Jing (Dept. of Neonatology, Nanyang Central Hospital, Henan Nanyang 473000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore clinical efficacy and compliance of different doses of calf pulmonary surfactant combined with nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **METHODS:** 90 children diagnosed as NRDS were collected from neonatal department of our hospital, and were divided into high-dose group, middle-dose group and low-dose group by random number table method, with 30 cases in each group. 3 groups received NIPPV combined with calf pulmonary surfactant; the dose of calf pulmonary surfactant in high-dose group, middle-dose group and low-dose group were 100, 70, 40 mg/kg, respectively. Blood gas indexes, treatment, hospitalization duration, treatment cost, the incidence of compliance were compared among 3 groups. **RESULTS:** Before treatment, there was no statistical significance in pH, PaCO₂, PaO₂, SaO₂ among 3 groups ($P>0.05$); after treatment, above indexes of 3 groups were all improved significantly, and the high-dose group was significantly better than middle-dose group and low-dose group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in duration of ventilation, oxygen therapy duration, cure rate and treatment cost among 3 groups ($P>0.05$). Medication times and hospitalization time of high-dose groups were significantly lower or shorter than those of middle-dose group and low-dose group, with statistical significance ($P<0.05$). The rate of complication in high-dose group, middle-dose group and low-dose group were 20.0%, 23.3% and 16.7%, respectively, there was no statistical significance ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Calf pulmonary surfactant combined with NIPPV could effectively improve the blood gas status of newborn with NRDS. High dose of calf pulmonary surfactant can reduce hospitalization time and doesn't increase treatment cost and the rate of compliance.

KEYWORDS Respiratory distress syndrome; Calf pulmonary surfactant; Nasal intermittent positive pressure ventilation; Newborn; Different doses

新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)是由于肺泡功能发育不全,肺泡Ⅱ型上皮细胞分泌肺泡表面活性物质(PS)不足而导

致新生儿出生后短期内出现呼吸困难、三凹征、低氧血症等呼吸窘迫症状,又称为肺透明膜病,多见于早产儿,致残率与致

[8] 李春霞.恩替卡韦防治血液肿瘤化疗后乙肝病毒再激活的临床研究[J].临床医学,2014,34(4):26.

[9] 孙德聪,陈丽,吴志勇,等.化疗相关乙肝病毒再激活的诊治现状[J].中国临床药理学与治疗学,2014,19(5):584.

* 主治医师。研究方向:新生儿科。电话:0377-61660237。
E-mail:12285494@qq.com

[10] 王洪,杨澍,曾秀忠,等.恩替卡韦治疗慢性重症乙型肝炎的疗效观察[J].中国药房,2008,19(26):2 050.

通信作者:主任医师。研究方向:新生儿科。电话:0377-61660237。E-mail:nylzq@sohu.com

(收稿日期:2016-01-21 修回日期:2016-06-06)

(编辑:黄欢)

死亡率均较高^[1-2]。目前治疗NRDS的方法包括机械通气、经鼻持续气道正压通气(NCPAP)、经鼻间歇正压通气(NIPPV)和PS替代疗法等。2010年欧洲NRDS共识指南^[3]提出,采用PS替代治疗的新生儿病情稳定后应及时拔管并改用NCPAP或NIPPV非侵入性呼吸支持治疗,但关于PS最佳剂量的报道仍较少。本研究通过比较不同剂量PS联合NIPPV治疗NRDS的临床效果,旨在为NRDS的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合2010年欧洲NRDS共识指南中NRDS诊断标准^[3]者;(2)出生后进行性呼吸困难且需要氧疗者;(3)X线平片出现NRDS特征性影像学表现;(4)胎龄32~36周,入

院时间为出生后48 h内,且有自主呼吸。

排除标准:(1)胎粪吸入、中重度窒息、新生儿颅内出血、气胸等患儿;(2)宫内感染者;(3)先天性心脏病、呼吸道畸形、膈疝等患儿;(4)无自主呼吸或无法接受PS治疗者;(5)入院前曾接受外源性PS治疗者。

1.2 研究对象

选取2011年1月—2014年6月在我院新生儿科治疗的NRDS患儿90例,采用随机数字表法分为大剂量组、中剂量组、小剂量组,各30例。3组患儿一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患儿监护人知情同意并签署知情同意书。

表1 3组患儿一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information among 3 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	胎龄,周	男性/女性,例	入院日龄,日	出生体质量,g	出生1 min Apgar评分,分	出生5 min Apgar评分,分	剖宫产,例	胎膜早破,例
小剂量组	30	34.1±1.7	17/13	1.3±0.3	2 283±489	6.12±2.20	7.09±2.20	14	11
中剂量组	30	34.4±1.9	15/15	1.1±0.3	2 306±533	6.02±2.04	7.01±2.04	13	9
大剂量组	30	34.2±2.1	16/14	1.2±0.5	2 256±472	5.79±1.93	7.09±1.93	15	10

1.3 治疗方法

3组患儿均采用NIPPV治疗,并在被诊断为NRDS后1 h内经气管插管注射不同剂量注射用牛肺表面活性剂(华润双鹤药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20052128,规格:70 mg),其中小剂量组患儿剂量为40 mg/kg,中剂量组为70 mg/kg,大剂量组为100 mg/kg。药物注射后,复苏气囊加压通气5 min以促进其混悬液在肺内分布均匀,依据患儿的病情继续行NIPPV。治疗过程中密切监测患儿一般状况,若症状无改善则再给药2~3次,给药间隔6~12 h;若无明显呼吸道阻塞症状,用药4 h内不对患儿行吸痰、排痰等操作。

1.4 观察指标及疗效评价标准

(1)观察两组患儿治疗前后血气指标,包括血清pH值、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血氧饱和度(SaO₂)。(2)比较两组患儿治疗情况,包括辅助通气时间、氧疗时间、用药次数及临床疗效。临床疗效评价标准^[3-4]——痊愈:呼吸窘迫症状消失,胸部病变消失,血气分析恢复正常,生命体征稳定,呼吸平稳,原发疾病治愈;好转:患儿病情平稳,生命体征稳定,血气分析及胸部检查显著改善;无效:原发疾病无好转或恶化,呼吸症状无改善或恶化,血气分析及胸部检查无改善或恶化,或患儿死亡。(3)观察两组患儿住院时间、治疗费用,以及治疗过程中并发症发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 来表示,采用方差分析;计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患儿治疗前后血气指标比较

治疗前,3组患儿pH值、PaCO₂、PaO₂、SaO₂比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,3组患儿pH值、PaCO₂、PaO₂、SaO₂均较治疗前明显改善,且大剂量组患儿pH值、PaO₂、SaO₂明显高于中剂量组和小剂量组,PaCO₂明显低于中剂量组和小剂量组,差异均有统计学意义($P<0.05$);中剂量组和小剂量组患儿pH值、PaCO₂、PaO₂、SaO₂比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2(1 mm Hg=0.133 kPa)。

2.2 3组患儿治疗情况比较

3组患儿辅助通气时间、氧疗时间、临床疗效比较,差异均

无统计学意义($P>0.05$);大剂量组患儿用药次数明显少于中剂量组和小剂量组,差异均有统计学意义($P<0.05$);中剂量组和小剂量组患儿用药次数比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表2 3组患儿治疗前后血气指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of blood gas indexes among 3 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	pH值	PaCO ₂ ,mm Hg	PaO ₂ ,mm Hg	SaO ₂ ,%
小剂量组	30	治疗前	7.25±0.06	60.05±14.08	51.63±10.52	81.25±3.85
		治疗后	7.33±0.07**	48.73±11.83**	61.33±11.38**	91.78±4.26**
中剂量组	30	治疗前	7.25±0.06	58.75±13.42	49.25±10.74	80.25±3.76
		治疗后	7.35±0.05**	45.86±12.35**	64.35±13.38**	93.35±4.12**
大剂量组	30	治疗前	7.26±0.06	59.86±15.31	50.26±11.53	80.26±3.79
		治疗后	7.40±0.08*	34.67±10.39*	78.37±12.27*	98.37±4.03*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与大剂量组比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. high-dose group, * $P<0.05$

表3 3组患儿治疗情况比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of treatment among 3 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	辅助通气时间,d	氧疗时间,d	用药次数,次	临床疗效,例(%)		
					痊愈	好转	无效
小剂量组	30	3.25±2.21	9.35±7.33	1.73±0.42*	12(40.0)	10(33.3)	8(26.7)
中剂量组	30	3.17±2.08	8.74±7.52	1.65±0.39*	13(43.3)	11(36.7)	6(20.0)
大剂量组	30	2.95±2.26	7.68±6.45	1.18±0.35	16(53.3)	10(33.3)	4(13.3)

注:与大剂量组比较,* $P<0.05$

Note: vs. high-dose group, * $P<0.05$

2.3 3组患儿治疗费用与住院时间比较

3组患儿治疗费用比较,差异无统计学意义($P>0.05$);大剂量组患儿住院时间明显短于中剂量组和小剂量组,差异均有统计学意义($P<0.05$);中剂量组和小剂量组患儿住院时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表4 3组患儿治疗费用与住院时间比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of treatment cost and hospitalization time among 3 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗费用,元	住院时间,d
小剂量组	30	49 864.6±32 522.8	29.8±8.5*
中剂量组	30	50 225.3±30 083.2	27.5±7.5*
大剂量组	30	58 768.9±35 218.7	23.6±6.3

注:与大剂量组比较,* $P<0.05$

Note: vs. high-dose group, * $P<0.05$

2.4 3组患儿并发症发生情况比较

大剂量组患儿发生心律失常2例、肺出血1例、肺气漏1例、呼吸机相关肺炎2例,并发症发生率为20.0%;中剂量组患儿发生气胸2例、肺出血2例、呼吸机相关肺炎2例、败血症1例,并发症发生率23.3%;小剂量组患儿发生心律失常1例、肺出血1例、肺气漏2例、气胸1例,并发症发生率16.7%,3组患儿并发症发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

NRDS患儿缺乏PS,易造成肺泡壁表面张力增高、顺应性降低,肺泡进行性萎缩并产生肺不张,不张肺组织区域无法进行气血交换,肺换气不足而引发低氧血症及高碳酸血症,肺毛细血管通透性增加诱发纤维蛋白渗出并覆盖于肺组织表面形成透明膜,肺小动脉痉挛诱发肺动脉高压;这些病理改变进一步加重肺组织缺氧,从而使PS进一步减少,形成恶性循环,故NRDS病情呈进行性加重,出生后1~2d即可产生呼吸衰竭导致患儿死亡;同时,NRDS可诱发一系列并发症,如动脉导管未闭、肺出血、颅内出血等,进一步加重病情、恶化预后^[9]。

NCPAP可使新生儿气道在整个呼吸周期保持扩张状态,进而起到提高跨肺压、改善肺顺应性、预防肺不张、避免内源性PS进一步丢失等作用,然而新生儿仍可能由于频繁呼吸暂停等进展为呼吸衰竭^[6]。NIPPV可通过间歇提高咽喉部压力而提高呼吸道压力,使后者更为平均,间歇膨胀的气道易激活自主呼吸,可减少呼吸肌做功,预防呼吸肌疲劳。相关研究提示,NIPPV在改善患儿分钟通气量、潮气量、肺容量等方面优于NCPAP,且无创通气失败后转气管插管率明显低于NCPAP^[7-8]。

PS是由肺泡Ⅱ型上皮细胞分泌的一种磷脂蛋白复合物,其主要有效成分为二棕榈酰卵磷脂(DPPC),可降低肺泡表面张力,提高肺组织顺应性,维持肺泡稳定性,扩张已萎缩的肺泡,减少肺泡毛细血管液体外渗,改善氧合功能且避免肺水肿的发生,提高气道清除功能。外源性PS治疗NRDS的临床效果已有较多研究证实:由军等^[9]的研究发现,NCPAP联合外源性PS可明显改善NRDS患儿血气状态,减少机械通气,降低并发症发生率,提高存活率,效果显著;常明等^[10]的研究发现,外源性PS治疗NRDS、急性肺损伤可改善氧合功能及肺顺应性,缩短氧疗时间及机械通气时间,具有改善预后的作用。

本研究结果显示,3组患儿治疗后pH值、PaCO₂、PaO₂、SaO₂均较治疗前明显改善,大剂量组治疗后pH值、PaCO₂、PaO₂、SaO₂明显优于中剂量组和小剂量组,且该组患儿用药次数、住院时间明显少于或短于其余两组,中剂量组和小剂量组患儿间上述指标比较无显著性差异。3组患儿辅助通气时间、氧疗时间、痊愈率、并发症发生率等无显著性差异,这说明了外源性PS能有效改善患儿血气指标,大剂量PS效应最强,同时剂量的提高并未增加患儿并发症的发生率,但仍需后期进一步增加样本量以验证其安全性。本研究发现,大剂量组患

儿治疗费用虽高于其余两组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。大剂量PS的价格虽高于中剂量及低剂量,但大剂量PS可缩短住院时间,减少PS的应用次数。

综上所述,牛肺表面活性剂联合NIPPV可有效改善NRDS患儿血气状态,大剂量牛肺表面活性剂可减少患儿住院时间,且不增加住院费用及并发症发生率。鉴于本研究样本量较小,同时未对所有患儿进行长期跟踪随访调查,故后期仍需进一步增加病例数验证大剂量的有效性和安全性。

参考文献

- [1] Dizdar EA, Sari FN, Oguz SS, et al. Poractant alfa versus beractant in the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome[J]. *J Paediatr Child Health*, 2013,49(12):1 084.
- [2] 程艳霞,邹敏,任林,等. 氨溴索预防新生儿呼吸窘迫综合征的系统评价[J]. *中国药房*,2011,22(44):4 201.
- [3] 孙秀静,王丹华. 新生儿呼吸窘迫综合征的管理:欧洲共识指南2010版[J]. *中国新生儿科杂志*,2010,28(6):378
- [4] Trembath A, Hornik CP, Clark R, et al. Comparative effectiveness of surfactant preparations in premature infants [J]. *J Pediatr*,2013,163(4):955.
- [5] Naderi HM, Murray JC, Dagle JM. Single mutations in ABCA3 increase the risk for neonatal respiratory distress syndrome in late preterm infants: gestational age 34-36 weeks [J]. *Am J Med Genet A*,2014,164A(10):2 676.
- [6] Shi Y, Tang S, Zhao J, et al. A prospective, randomized, controlled study of NIPPV versus NCPAP in preterm and term infants with respiratory distress syndrome[J]. *Pediatr Pulmonol*,2014,49(7):673.
- [7] Gizzi C, Montecchia F, Panetta V, et al. Is synchronised NIPPV more effective than NIPPV and NCPAP in treating apnoea of prematurity (AOP)? A randomised cross-over trial[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*,2015,100(1): F17.
- [8] Maclaren G, Ramanathan KR, Sorokin V. Extubation to facilitate mother-baby bonding in refractory acute respiratory distress syndrome[J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(10):1 558.
- [9] 由军,傅聪,侯学敬,等. 新生儿呼吸窘迫综合征早期应用持续气道正压呼吸和肺泡表面活性物质防治研究[J]. *中国急救医学*,2014,34(7):641.
- [10] 常明,卢红艳. 肺泡表面活性物质对新生儿急性肺损伤氧合功能的影响[J]. *中国小儿急救医学*,2013,20(6):584.

(收稿日期:2016-03-02 修回日期:2016-06-13)

(编辑:黄 欢)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊,欢迎投稿、订阅