

• 临床研究 •

不同剂量固尔苏治疗 40 例新生儿呼吸窘迫综合征的临床研究

汪 丽¹,李仁君²,马 娟¹,史 源¹,刘 蕾^{1△}

(1. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所儿科,重庆 400042;2. 重庆市綦江县人民医院儿科 401420)

摘 要:**目的** 观察在并发有新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)的早产儿中,不同首次剂量固尔苏的临床效果。**方法** 将胎龄小于 36 周,生后 3 d 内诊断为早产儿呼吸窘迫综合征的 40 例患儿随机分为治疗组和对照组,前者在确诊 NRDS 后即给予固尔苏 200 mg/kg 治疗,后者给予固尔苏 100 mg/kg 治疗,若病情无明显改善可在每 12 小时后再次给予固尔苏 100 mg/kg,但总量不得超过 400 mg/kg。具有机械通气指征时均予行机械通气。**结果** 治疗组患儿需要接受第 2、3 剂固尔苏治疗的比例以及平均机械通气时间。平均吸氧时间均低于对照组($P<0.05$);治疗组血气分析结果较对照组明显改善($P<0.05$);胸片结果也明显优于对照组;两组患儿严重并发症的累积发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 对于确诊为 NRDS 的早产儿,首次给予固尔苏治疗剂量(200 mg/kg)可减少再次用药比例,改善患儿血气分析及胸片结果,缩短早产儿机械通气时间及氧疗时间,值得临床广泛推广。

关键词:呼吸窘迫综合征;早产儿;固尔苏

doi:10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2012. 06. 016 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2012)06-0559-02

Clinical research on treatment of neonatal respiratory distress syndrome by different doses of curosurf in 40 Cases

Wang Li¹,Li Renjun²,Ma Juan¹,Shi Yuan¹,Liu Lei^{1△}

(1. Department of Pediatrics, Daping Hospital, Institute Research of Surgery, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China; 2. Department of Pediatrics, Qijiang County People's Hospital, Chongqing 401420, China)

Abstract: **Objective** To observe the clinical effects of different first doses of curosurf in treating premature neonatal respiratory distress syndrome(NRDS). **Methods** 40 newborns with gestational age less than 36 weeks were diagnosed as NRDS within 3 d after born and divided into the therapy group and the control group. The therapy group was given curosurf 200mg/kg, while the control group was given curosurf 100 mg/kg, but the total dose did not exceed 400mg/kg. **Results** The ratio needing the second and third doses of curosurf, the average time of mechanical ventilation and oxygen inhalation in the therapy group were lower than those in the control group, showing statistical difference ($P<0.05$). The results of chest X-ray in the therapy group also was obviously superior to the control group. The difference in cumulative incidence rate of complications had no statistical significance between two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Premature neonates diagnosed as NRDS receiving curosurf of 200 mg/kg as the first dose can decrease the ratio of receiving curosurf again, decrease the time of mechanical ventilation and oxygen inhalation, which is worth spreading in clinic.

Key words: respiratory distress syndrome, newborn; premature; curosurf

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS),是新生儿出生后早期出现的以进行性呼吸困难为主要表现的呼吸系统疾病,是呼吸衰竭的主要病因,也是早产儿死亡的主要原因。其发病基础是肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)缺乏。临床应用外源性 PS 可预防和治疗 NRDS,这已被国内外大量研究所证实。但对于固尔苏临床应用的最佳剂量,目前仍无明确定论。大坪医院儿科应用不同首次剂量固尔苏治疗并发有呼吸窘迫综合征(RDS)的早产儿,对其临床疗效和安全性进行随机对照研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 6 月至 2010 年 10 月在大坪医院儿科 NICU 住院的早产儿(胎龄小于 36 周),共 40 例,均于生后 12 h 内入院。根据病史、临床表现、胸片结果,参照《实用新生儿学》,符合以下条件:出生后 1~6 h 内出现进行性呼吸困难、鼻煽、吸气性凹陷、呻吟及发绀,听诊双肺呼吸音减低,胸片证实为 NRDS。在家属签署知情同意书后,将患儿随机分为治疗组和对照组,治疗组 20 例,其中男 16 例,女 14 例,胎龄 27~36 周,平均(32.31±2.14)周;出生体质量 890~3 100 g,平均

(1 528±321)g;根据胸片结果进行 NRDS 分期,Ⅳ期 2 例,Ⅲ期 5 例,Ⅱ期 13 例。对照组 20 例,其中男 17 例,女 13 例;胎龄 28~36 周,平均(32.28±2.84)周,出生体质量 1 050~3 080 g,平均(1 624±364)g;根据胸片结果进行 NRDS 分期Ⅳ期 3 例,Ⅲ期 4 例,Ⅱ期 13 例。两组在性别、胎龄、出生体质量、胸片 NRDS 分期等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 排除标准 出生前羊水检查已证实胎肺成熟;入选前已使用过外源性表面活性物质治疗;首剂肺表面活性物质使用前已使用高频通气;出生后 5 min 内心率不能稳定在 100 次/min 之上;出生后 5 min Apgar 评分小于或等于 3 分;妊娠期间即明确诊断有主要脏器的先天畸形、或者出生时发现主要脏器的畸形;有其他可能影响心肺功能的严重疾病(严重感染、败血症及颅内出血等);确诊或怀疑有染色体异常;出生后在产房内进行过心肺复苏或使用过升血压药物(肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺等)、碳酸氢钠、静脉输液者;其他不适合入组的患者。

1.2.2 治疗方法 (1)给药方法:在确诊 NRDS 后,治疗组即

△ 通讯作者, Tel:13038300661。

给予固尔苏(意大利凯西制药公司生产,每 1 毫升固尔苏中含磷脂 80 mg)200 mg/kg 治疗;对照组即给予固尔苏 100 mg/kg 治疗。如果病情无明显改善,两组患儿均可以在首剂之后的 12 h 或更长时间再次给予固尔苏 100 mg/kg,必要时每 12 小时重复给药,但总量不得超过 400 mg/kg。患儿取仰卧位,用药前须吸净气道内分泌物,保证通气良好;先将固尔苏置于暖箱中复温至 37℃,用 5 mL 注射器吸取药液,注射器连接头皮针备用。气管插管操作尽量做到无菌操作、快速准确、动作轻柔、位置正确。将头皮针斜插入气管插管导管中,医师缓推退注给药,护士在旁持续用复苏囊加压通气。用药过程中严密监测患儿 SaO₂、心率、呼吸、血压变化。若患儿出现呼吸暂停、SaO₂ 及心率下降,暂停注药,迅速加压给氧,使药液快速进入肺内,直至恢复稳定状态。(2)其他治疗:两组患儿根据病情需要行机械通气治疗,并同时给予同等对症支持治疗,包括暖箱保暖,上机期间多巴胺改善循环、镇静处理,广谱青霉素类或头孢菌素抗感染,丙种球蛋白支持及静脉营养等。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件对结果进行统计分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 或率表示,组间均数的比较采用 *t* 检验,组间率的比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患儿需要接受第 2 剂固尔苏的比例 见表 1。

表 1 两组患儿需要接受第 2 剂固尔苏的比例		
组别	<i>n</i>	需接受第 2 剂[n(%)]
对照组	20	12(60.0)
治疗组	20	7(35.0)▲
合计	40	19(47.5)

▲:*P* < 0.05,与对照组比较。

2.2 两组患儿需要接受第 3 剂固尔苏的比例 见表 2。

表 2 两组患儿需要接受第 3 剂固尔苏的比例		
组别	<i>n</i>	需要接受第 3 剂[n(%)]
对照组	20	6(30.0)
治疗组	20	3(15.0)▲
合计	40	9(22.5)

▲:*P* < 0.05,与对照组比较。

2.3 两组患儿生后 28 d 内严重并发症比较 两组患儿出生后 28 d 内严重并发症比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 3。

表 3 两组患儿生后 28 d 内严重并发症比较(<i>n</i>)				
分组	<i>n</i>	颅内出血	严重感染及败血症	肺动脉导管未闭
对照组	20	5	4	4
治疗组	20	3	3	2

2.4 两组患儿用药 12 h 血气分析结果比较 用药后 12 h 比较两组患儿血气分析结果见表 4。

表 4 两组患儿用药 12 h 血气分析结果($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	PaO ₂	PaCO ₂	pH
对照组	20	64.50 ± 2.95	45.52 ± 2.38	7.32 ± 0.11
治疗组	20	78.61 ± 2.02★	34.31 ± 2.58▲	7.38 ± 0.16

▲:*P* < 0.01,★:*P* < 0.05,与对照组比较。

2.5 两组患儿用药 12 h 后胸部 X 线变化 40 例患儿入院后均立即行胸部 X 线检查,其中肺内细小颗粒影或斑片影 32 例,支气管充气征 35 例,肺野透亮度减低 34 例,白肺 5 例,所有病例至少有 2 种以上征象。根据胸片结果进行 NRDS 分期:Ⅳ期 5 例,Ⅲ期 9 例,Ⅱ期 26 例。给予 PS 治疗 12 h 后 X 线治疗组患儿胸片显示肺部病变显著改善 13 例;对照组治疗 12 h 后胸片结果显著改善 8 例。

2.6 两组患儿的平均机械通气和吸氧时间比较 治疗组平均机械通气及吸氧时间低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 5。

表 5 两组患儿的平均机械通气和吸氧时间比较($\bar{x} \pm s$)			
分组	<i>n</i>	平均机械通气时间(h)	平均吸氧时间(h)
对照组	20	182.34 ± 112.23	256.43 ± 112.27
治疗组	20	116.03 ± 62.48▲	176.38 ± 65.29▲

▲:*P* < 0.05,与对照组比较。

3 讨 论

NRDS 是早产儿的一种严重疾病,是由于缺乏 PS 引起的。胎龄 32 周以下,或胎龄大于 32 周但有高危因素,如新生儿宫内窘迫、出生时发生窒息、母亲是糖尿病患者的早产儿发生 NRDS 的概率非常高^[1]。PS 是由Ⅱ型肺泡细胞产生并分布在肺泡表面的磷脂蛋白复合物,具有降低肺泡表面张力、防治肺不张和肺水肿、保持肺泡细胞稳定等重要功能^[2-3]。胎儿在胎龄 22~24 周时Ⅱ型肺泡细胞已能产生 PS,但量不多,且较少转移至肺泡表面^[4],随着胎龄的增长,PS 的合成逐渐增加,因此早产儿胎龄越小,肺中的 PS 量越少,NRDS 的发生率也越高,所以在 PS 缺乏阶段补充外源性表面活性物质可以起到根本的治疗作用^[5]。

尽管对于 NRDS 患儿的治疗方法已取得了很大的进步,但 NRDS 仍然是导致早产儿死亡的重要原因^[6-7]。时至今日,国内外的新生儿学家对于如何更好地预防和治疗 NRDS 的研究从未停止^[8-10]。

PS 对于治疗 NRDS 患儿的临床疗效已被广泛证实,但 PS 价格高昂,很多患儿家庭无力承担反复用药。本研究表明,治疗组患儿需要接受第 2 剂及第 3 剂固尔苏的比例明显小于对照组,说明首剂应用 200 mg/kg 疗效迅速,相对于 100 mg/kg 而言,可以明显降低再次应用固尔苏的比例。比较平均机械通气和吸氧时间发现,治疗组患儿平均机械通气和吸氧时间都明显短于对照组,这是因为首剂给予足量 PS,可以使 PS 充分扩散至肺泡表面,进一步扩张肺泡,保护肺泡上皮细胞,维持其稳定性,从而缩短其病理过程。比较两组患儿出生后 28 d 内严重并发症差异无统计学意义,究其原因,可能与使用 PS 治疗后,部分患儿的通气、换气功能改善,血管阻力下降,血管扩张,肺、脑、肾、心等器官血流增加,在刺激、缺氧、内环境改变等外因诱导下导致出血或功能衰竭^[11-12]。但此部分患儿大多集中于胎龄小、体质量低的早产儿,尤其是超未成熟儿,因此作者认为胎龄和体质量是决定并发症发生的首要原因而非首剂 PS 的用量。对于胎龄小、体质量轻的早产儿及早地预防和治疗肺出血、颅内出血及心衰、肾衰、新生儿坏死性小肠结肠炎等并发症显得尤为重要。至于首剂应用 200 mg/kg 固尔苏能否较 100 mg/kg 有效减低此类并发症的发生率,作者将在今后的研究中加大样本量进一步观察。

综上所述,首剂使用 200 mg/kg 固尔苏治(下转第 563 页)

cells[J]. *Hepatology*,2001,33(3):738-750.

[3] Paradis V,Youssef N,Dargère D,et al. Replicative senescence in normal liver,chronic hepatitis C,and hepatocellular carcinomas[J]. *Hum Pathol*,2001,32(3):327-332.

[4] Falkowski O,An HJ,Ianus IA,et al. Regeneration of hepatocyte buds in cirrhosis from intrabiliary stem cells[J]. *J Hepatol*,2003,39(3):357-364.

[5] Theise ND,Badve S,Saxena R,et al. Derivation of hepatocytes from bone marrow cells in mice after radiation-induced myeloablation[J]. *Hepatology*,2000,31(1):235-240.

[6] Alison MR,Poulsom R,Jeffery R,et al. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells[J]. *Nature*,2000,406(6793):257.

[7] Oh SH,Miyazaki M,Kouchi H,et al. Hepatocyte growth factor induces differentiation of adult rat bone marrow cells into a hepatocyte lineage in vitro[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2000,279(2):500-504.

[8] Bathgate AJ,Garden OJ,Forsythe JR,et al. The outcome of the first 165 orthotopic liver transplants in Scotland [J]. *Scott Med J*,1999,44(1):9-10.

[9] 朱纯超,邱伟华,杨卫平. 人工肝治疗前后细胞因子的变化及其意义[J]. *外科理论与实践*,2008,13(4):380-382.

[10] Oh SH,Hatch HM,Petersen BE. Hepatic oval 'stem' cell in liver regeneration[J]. *Semin Cell Dev Biol*,2002,13(6):405-409.

[11] Liu ML,Mars WM,Zarnegar R,et al. Uptake and distribution of hepatocyte growth factor in normal and regenerating adult rat liver[J]. *Am J Pathol*,1994,144(1):129-140.

[12] Tanaka M,Miyajima A,Oncostatin M,a multi functional cytokine [J]. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*,2003(149):39-52.

[13] Nakamura K,Nonaka H,Saito H,et al. Hepatocyte Proliferation and Tissue Remodeling Is Impaired After Liver Injury in Oncostatin M Receptor Knockout Mice [J]. *Hepatology*,2004,39(3):635-644.

[14] Hamada T,Sato A,Hirano T,et al. Oncostatin M gene therapy attenuates liver damage induced by dimethylnitrosamine in rats [J]. *Am J Pathol*,2007,171(3):872-881.

[15] Znoyko I,Sohara N,Spicer SS,et al. Expression of oncostatin M and its receptors in normal and cirrhotic human liver[J]. *J Hepatol*,2005,43(5):893-900.

[16] Matsui T,Kinoshita T,Morikawa Y,et al. K-Ras mediates cytokine induced formation of E-cadherin-based adherens junctions during liver development[J]. *Eur Mol Biol Org J*,2002,21(5):1021-1030.

[17] Wu ZL,Zhang L,Yabe T,et al. The involvement of heparan sulfate (HS) in FGF1/HS/FGFR1 signaling complex [J]. *Biol Chem*,2003,278(19):17121-17129.

[18] Marsden ER,Hu Z,Fujio K,et al. Expression of acidic fibroblast growth factor in regenerating liver and during hepatic differentiation[J]. *Lab Invest*,1992,67(4):427-433.

(收稿日期:2011-09-28 修回日期:2011-12-02)

(上接第 560 页)

疗并发现有 NRDS 的早产儿疗效确切,相对于首剂使用 100 mg/kg 固尔苏的患儿,能明显减少再次用药的比例,缩短住院治疗时间,在减少 NRDS 患儿病死率的同时为患儿家属节省治疗费用,因此值得临床进一步推广应用。

参考文献:

[1] 张志华. 新生儿呼吸窘迫综合征的临床特点与高危因素 [J]. *临床医学*,2011,2:453-454.

[2] 吴勇. 肺表面活性物质与新生儿呼吸窘迫征 [J]. *泸州医学院学报*,2011,34(1):106-108.

[3] 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):413-415.

[4] 金汉珍,黄德珉,官希吉,等. 实用新生儿学 [M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2003:395-400.

[5] 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):99-104.

[6] Subramaniam P,Henderson-Smart DJ,Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants

[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2005,(3):CD001243.

[7] 陈洁,王敏,周光耀. 肺表面活性物质早期治疗新生儿呼吸窘迫综合征 [J]. *药学与临床*,2010,13(6):866-868.

[8] Bradbury J. Could treatment of neonatal RDS improve further[J]. *Lancet*,2002,360(9330):394-399.

[9] Almlen A,Stichtenoth G,Linderholm B,et al. Surfactant proteins B and C are both necessary for alveolar stability at end expiration in premature rabbits with respiratory distress syndrome[J]. *Appl Physiol*,2008,104(4):1101-1108.

[10] Hilgendorff A,Aslan E,Schaible T,et al. Surfactant replacement and open lung concept-Comparison of two treatment strategies in an experimental model of neonatal ARDS[J]. *BMC Pulm Med*,2008,14(8):10-21.

[11] 陈超. 肺表面活性物质在新生儿肺部疾病中的应用进展 [J]. *中国实用儿科杂志*,2003,18(11):652-653.

[12] 杨树杰,易海英,徐舒,等. 肺表面活性物质救治早产儿肺透明膜病 108 例并发症分析 [J]. *中国现代医生*,2009,47(36):157-158.

(收稿日期:2011-05-26 修回日期:2011-11-28)