

注射用牛肺表面活性剂与猪肺磷脂注射液替代治疗对早产儿呼吸窘迫综合征患者呼吸、神经系统的影响

陈志君, 杨冰岩, 付四毛, 赖春华, 陈广明

中山市博爱医院 新生儿科, 广东 中山 528400

摘要: **目的** 探讨两种肺泡表面活性物质(PS)替代治疗对早产儿呼吸、神经系统的影响。**方法** 2013年2月—2016年12月选择在中山市博爱医院诊治的早产儿呼吸窘迫综合征97例作为研究对象,根据随机数字表法分为观察组48例与对照组49例,对照组给予猪肺磷脂注射液(固尔苏)治疗,观察组治疗给予注射用牛肺表面活性剂(珂立苏),在给药途径中,不中断进行机械通气,此后根据患儿临床表现与呼吸困难改善情况可重复使用,最大使用次数不超过3次;两组都治疗观察14 d。记录并比较两组的机械通气时间、住院天数与住院费用,两组治疗前后的肺泡内正压参数变化情况,行为神经测定(NBNA)评分及神经损伤因子情况。**结果** 观察组的通气时间、氧疗时间与住院时间都明显少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组与对照组的肺泡内正压参数都明显低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);同时治疗后观察组的肺泡内正压参数明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组与对照组的纠正胎龄37周时NBNA评分分别为(36.98±3.11)分和(31.49±3.87)分,都明显高于治疗前的(25.72±2.92)分和(25.14±3.11)分,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后观察组的NBNA评分明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组与对照组的血清NSE含量明显低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组的血清NSE含量也明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 不中断机械通气给予注射用牛肺表面活性剂能改善呼吸窘迫综合征患儿的肺功能,促进患儿康复,且有利于患儿神经功能的恢复,有很好的应用价值。

关键词: 肺泡表面活性物质; 早产儿; 神经系统; 呼吸窘迫综合征

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)06-1114-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.06.034

Effects of two kinds of pulmonary surfactant pathway replacement therapy on the breathe and nervous system in preterm infants

CHEN Zhijun, YANG Bingyan, FU Simao, LAI Chunhua, CHEN Guangming

Neonatology Department, Boai Hospital of Zhongshan, Zhongshan 528400, China

Abstract: Objective To investigate the effects of two kinds of pulmonary surfactant (PS) pathway replacement therapy on the breathe and nervous system in preterm infants. **Methods** From February 2013 to December 2016, 97 cases of preterm infants acute lung injury in our hospital diagnosis and treatment were selected and were randomly divided into observation group of 48 cases and 49 cases in the control group, the control group was given curosurf treatment, the observation group was given kelisu treatment, all the PS were rewarming to 37°C, the first dose were 200 mg/kg, then were given additional dose accorded to the clinical manifestations of the patients with disease rehabilitation, the highest dose of 400 mg/kg; two groups were treated with 14 d. **Results** The ventilation time, oxygen treatment time and hospitalization time in the observation group were significantly less than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the positive alveolar pressure parameters of the observation group and the control group were significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), while the observation group were significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the NBNA scores (correct fetal age 37 weeks) in the observation group and the control group were (36.98 ± 3.11) points and (31.49 ± 3.87) points, were significantly higher than that before treatment of (25.72 ± 2.92) points and (25.14 ± 3.11) points ($P < 0.05$), and the observation group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum NSE contents of the observation group and the control group was significantly lower than that before

收稿日期: 2017-11-20

第一作者: 陈志君(1980—),男,广东中山人,本科,主治医师,研究方向为新生儿科学。E-mail: chenzhijun_1020@163.com

treatment ($P < 0.05$), and the serum NSE content in the observation group was also significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Kelisu in the treatment of preterm infants acute lung injury without interruption of mechanical ventilation can improve the pulmonary function, promote the rehabilitation of children, and improve the neurological function of children with acute lung injury, it has good application values.

Key words: Pulmonary surfactant; route of administration; preterm infant; nervous system; respiratory distress syndrome

当前由于各种因素的影响,我国早产儿人数越来越多,伴随的各种早产儿疾病也比较常见^[1]。呼吸窘迫综合征是早产儿主要的死亡原因之一,出生后可发生不同程度的呼吸窘迫,同时伴有重要脏器受损等严重现象,主要因为肺泡表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)缺乏所致^[2]。PS是由肺泡II型细胞分泌的一种脂蛋白,分布于肺泡液体分子层的表面,主要成分是二棕榈酰卵磷脂。目前PS对早产儿急性肺损伤的疗效已得到公认,外源性PS的应用可降低肺泡表面张力,改善氧合,维持大小肺泡容积的相对稳定,防止肺水肿,减少呼吸机的使用^[3]。注射用牛肺表面活性剂(珂立苏)是从健康新生小牛肺中分离提取的PS,主要成分包括游离脂肪酸和少量磷脂、胆固醇、三酰甘油、肺表面活性物质蛋白等^[4]。猪肺表面活性剂(固尔苏)作为肺泡表面活性物质替代治疗药物,可增加肺功能残气量,从而改善肺氧合功能^[5]。但是PS的应用对早

产儿的神经系统也有一定的损伤,可造成一定的不良反应^[6]。本文具体对比了两种PS替代治疗对早产儿神经系统的影响,希望为合理选择PS给药途径提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2013年2月—2016年12月选择在中山市博爱医院诊治的早产儿呼吸窘迫综合征97例作为研究对象,纳入标准:患儿家长知情同意本研究及使用PS;符合早产儿呼吸窘迫综合征的诊断标准(参考实用新生儿科学第五版);临床上主要表现为进行性呼吸困难、吸气性三凹征、呻吟、紫绀等表现;研究得到医院伦理委员会的批准。排除标准:临床资料不完整者;出生5 min后Apgar评分 < 4 分。根据随机数字表法分为观察组48例与对照组49例,两组患儿的性别、胎龄、体质量、Apgar评分、分娩方式等对比无明显差异。见表1。

表1 两组早产儿的基线资料对比

Table 1 Baseline data comparison between two groups of preterm infants

组别	n/例	性别(男/女)	分娩方式(自然分娩/剖宫产)	Apgar评分	胎龄/周	体质量/kg
对照	49	27/22	13/36	5.72±1.22	33.14±3.52	2.07±0.44
观察	48	28/20	10/38	5.86±1.49	33.45±4.13	2.09±0.34

1.2 治疗方法

对照组给予猪肺磷脂注射液(固尔苏,意大利凯西制药公司生产,国药准字H20030598,规格240 mg,生产批号:131695、1010734、1045804)治疗。

观察组:给予注射用牛肺表面活性剂(珂立苏,北京双鹤现代医药技术有限责任公司,国药准字H20052128,规格70 mg,生产批号:120991、130691、1405991)治疗。

在PS的给药途径中,预先将药液充分溶解或复温至37℃,固尔苏每次用量200 mg/kg,珂立苏每次用量100 mg/kg,此后根据患儿临床表现与呼吸困难改善情况重复使用,但使用次数均不超过3次。

两组均给予机械通气、吸氧、抗感染,改善微循环、营养支持等治疗。

两组都治疗观察14 d。

1.3 观察指标

(1)记录两组的机械通气时间、住院天数与住院费用。(2)记录两组治疗前后的肺泡内正压参数变化情况。(3)行为神经测定(NBNA)评分(纠正胎龄37周时):在治疗前与治疗后进行NBNA评分测定,主要包括行为能力、被动肌张力、主动肌张力等维度,NBNA总分为40分,得分越高,神经行为功能越好。(4)神经损伤因子测定:在治疗前后采集空腹外周血4 mL,3 000 r/min离心10 min取上层血清,采用酶联免疫吸附法检测神经元特异性烯醇化酶(NSE)含量。

1.4 统计方法

选择SPSS 20.00软件进行数据分析,计量数据

以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料以率和构成比表示, 对比方法包括 χ^2 分析、*t* 检验等。

2 结果

2.1 预后恢复情况对比

观察组的通气时间、氧疗时间与住院时间都明显少于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组预后恢复情况对比

Table 2 Comparison on prognosis between two groups

组别	n/例	通气时间/h	氧疗时间/d	住院时间/d
对照	49	81.48±11.52	11.11±3.10	25.25±6.13
观察	48	68.39±10.48*	8.56±2.59*	19.58±5.66*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组治疗前后持续肺泡内正压参数变化对比

Table 3 Comparison on continuous alveolar positive pressure between two groups before and after treatment

组别	n/例	持续肺泡内正压/mmHg	
		治疗前	治疗后
对照	49	6.19±0.28	6.08±0.21*
观察	48	6.21±0.35	5.76±0.17*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$;
1 mmHg=0.133 kPa

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group
after treatment; 1 mmHg=0.133 kPa

2.2 肺泡内正压参数变化对比

2.2 肺泡内正压参数变化对比

治疗后观察组与对照组的肺泡内正压参数都明显低于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 同时治疗后观察组的肺泡内正压参数明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 4 两组治疗前后神经损伤因子变化对比

Table 4 Comparison on nerve injury factors between two groups before and after treatment

组别	n/例	NSE/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后
对照	49	32.98±4.22	16.19±5.66*
观察	48	33.21±3.20	11.27±4.14*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group
after treatment

2.3 NBNA 评分变化对比

治疗后观察组与对照组的 NBNA 评分分别为 (36.98±3.11) 分和 (31.49±3.87) 分, 都明显高于治疗前的 (25.72±2.92) 分和 (25.14±3.11) 分, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗后观察组的 NBNA 评分 (纠正胎龄 37 周时) 明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 神经损伤因子变化对比

治疗后观察组与对照组的血清 NSE 含量明显低于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后观察组的血清 NSE 含量也明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

早产儿呼吸窘迫综合症当前在临床上比较常见, 以进行性呼吸困难加重为主要特征, 但是无明显的先天性心肺结构异常。肺泡表面活性物质 PS 是由肺泡 II 型上皮细胞分泌的, 能保持大小肺泡容积的稳定性; 防止肺泡内形成组织液, 以利于肺换气; 也可防止肺泡萎陷, 有利于肺扩张。早产儿肺

发育不成熟, 肺泡表面活性物质缺乏是造成早产儿呼吸窘迫综合症发病的主要原因, 继发肺组织炎症、支气管机械性阻塞, 从而造成重要脏器受损等^[8]。

自从各种天然的 PS 应用到临床以来, 由于其具有有效促进氧合、增加肺的顺应性、降低肺泡表面张力、减少气漏用等优点, 已被广泛应用于治疗早产儿呼吸窘迫综合症^[9]。在注入 PS 时不中断机械通气, 利于药物持续进入肺部, 避免了人工按压气囊时用力不均所导致的通气不足或通气过度, 能减少药液聚积在气道内, 防止气道阻塞^[10]。并且, 珂立苏为牛肺表面活性物质, 能改善气体交换和肺氧合作用, 有利于肺、脑等脏器在缺氧情况下迅速恢复正常状态, 降低各重要器官的氧耗^[11]。而在替代治疗中, 以不间断地机械通气为保障, 能避免因早产儿自主呼气将药物喷出, 保证了用药剂量的准确性; 也能改善换气, 使萎陷的肺泡再度充气, 从而达到缓解机体缺氧状况的目的^[12]。本研究显示观察组的通气时间、氧疗时间与住院时间都明显少于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后观察组与对照组的肺泡内正压参数都明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 同时治疗

后观察组的肺泡内正压参数明显低于对照组 ($P < 0.05$), 表明给予不中断机械通气给药珂立苏治疗早产儿呼吸窘迫综合征, 对比固尔苏治疗的对照组, 更能改善患儿的肺功能, 促进早产儿神经系统康复。

另外, 本研究也显示治疗后观察组与对照组的NBNA评分分别为(36.98 ± 3.11)分和(31.49 ± 3.87)分, 都明显高于治疗前的(25.72 ± 2.92)分和(25.14 ± 3.11)分 ($P < 0.05$), 且治疗后观察组的NBNA评分明显高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后观察组与对照组的血清NSE含量明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 治疗后观察组的血清NSE含量也明显低于对照组 ($P < 0.05$), 表明珂立苏较固尔苏更能拮抗兴奋性氨基酸的过度释放, 进一步激活神经细胞蛋白质合成, 促进脑神经的代谢, 促进神经功能的恢复^[13]。特别是其能抑制NSE的释放, 从而促进损伤神经细胞的恢复^[14]。

总之, 不中断机械通气给药珂立苏治疗早产儿呼吸窘迫综合征能改善患儿的肺功能, 促进早产儿神经系统康复, 有很好的应用价值。

参考文献

- [1] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 395-398.
- [2] 汪晓波, 刘光辉, 尹传高, 等. 珂立苏治疗早产儿肺透明膜病与支气管肺发育不良的关系 [J]. 安徽医学, 2014, 8(10): 1366-1368.
- [3] 李曼莎, 谢丹, 黄小霞, 等. 氨溴索联合牛肺表面活性剂注射剂(珂立苏)治疗早产儿肺透明膜病效果分析 [J]. 青岛医药卫生, 2016, 48(5): 344-345.
- [4] Xia W J, Jiang S, Tang Q L, et al. Geranylgeranyl diphosphate synthase modulates fetal lung branching morphogenesis possibly through controlling K-Ras prenylation [J]. Am J Pathol, 2016, 186(6): 1454-1465.
- [5] 马桐生, 黄玉克. 不同剂量固尔苏对极低出生体重儿呼吸窘迫综合征的疗效比较 [J]. 中国药业, 2015, 24(5): 25-26, 27.
- [6] Li L, Zhang H, Min D, et al. Sox9 activation is essential for the recovery of lung function after acute lung injury [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 37(3): 1113-1122.
- [7] 高勤在. 固尔苏气管内给药与N-CPAP联合治疗早产儿肺透明膜病疗效分析 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(03): 483-484.
- [8] Lambertsen K L, Østergaard K, Clausen B H, et al. No effect of ablation of surfactant protein-D on acute cerebral infarction in mice [J]. J Neuroinflammation, 2014, 19(11): 123-124.
- [9] 上官华英, 魏刚, 傅碧云, 等. 经气管导管改良法推注肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征临床应用 [J]. 江西医药, 2014, 10(4): 1065-1066.
- [10] 阎志新, 张西凯, 张有起, 等. 改良法推注肺表面活性物质神经系统后遗症观察 [J]. 中国误诊学杂志, 2012, 12(9): 2039-2041.
- [11] Brinkerhoff B T, Houghton D C, Troxell M L. Renal pathology in hematopoietic celltransplant recipients: a contemporary biopsy, nephrectomy, and autopsy series [J]. Mod Pathol, 2016, 29(6): 637-652.
- [12] 霍汝亚寒, 陈晶, 刘恒. 高频震荡通气联合肺泡表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(8): 1535-1537.
- [13] 王吉, 徐巧, 李超, 等. 晚期早产儿呼吸窘迫综合征应用猪肺泡表面活性物质治疗的临床研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(7): 1634-1636.
- [14] 张费通, 崔其亮. 极低出生体质量早产儿80例肺泡表面活性物质蛋白B外显子测序分析 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(2): 97-100.