

重组人凝血因子 VIIa 联合猪肺磷脂注射液治疗新生儿肺出血的临床研究

罗 静¹, 黄春平², 樊亚慧¹

1. 安阳市第六人民医院 新生儿科, 河南 安阳 455000

2. 71352 部队医院 儿科, 河南 安阳 455000

摘要: **目的** 探讨重组人凝血因子VIIa 联合表面活性物质猪肺磷脂注射液治疗新生儿肺出血疗效。**方法** 选择 2013 年 6 月—2017 年 6 月在安阳市第六人民医院出生或诊治的肺出血新生儿患者 64 例, 随机分为对照组和观察组, 各 32 例, 两组患儿在给予基础治疗的同时, 对照组给予血凝酶气管内注射+猪肺磷脂注射液治疗; 观察组给予静脉注射重组人凝血因子VIIa+猪肺磷脂注射液治疗。比较两组患儿的临床疗效, 观察两组患儿肺出血时间, 治疗前、治疗后 6、24、48 h 血气分析指标、凝血功能。**结果** 观察组肺出血时间明显少于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 且观察组治疗后 24 h 止血率为 93.75%, 显著高于对照组的 56.25% ($P<0.05$)。观察组和对照组的总止血率分别为 100%、90.6%, 两组相比差异无统计学意义。两组患儿在治疗后, 血气指标明显改善, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 且在治疗后各时间点观察组的效果显著优于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。与治疗前相比, 两组患儿治疗后的凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、D-二聚体 (DD) 显著降低, 纤维蛋白原 (Fbg) 含量明显上升, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 且观察组的 PT、APTT、DD 明显低于对照组, 且观察组 Fbg 含量显著高于对照组 ($P<0.05$)。对照组治愈率为 84.38%, 观察组治愈率为 93.75%, 两组相比差异无统计学意义。**结论** 重组人凝血因子VIIa 联合表面活性物质治疗的效果更显著, 可有效控制新生儿肺出血病情发展, 缓解患儿呼吸窘迫, 提高患儿生存质量。

关键词: 重组人凝血因子VIIa; 血凝酶; 表面活性物质; 新生儿肺出血

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)04-0615-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.022

Analysis the curative efficacy of recombinant human coagulation factor VIIa and hemagglutination enzyme I combined with surfactant for neonatal pulmonary hemorrhage

LUO jing¹, HUANG Chunping², FAN Yahui¹

1. Neonatology Department, Anyang People,s Hospital No.6, Anyang 455000, China

2. Pediatric Department, 71352 Military Hospital, Anyang 455000, China

Abstract: Objective To investigate the curative efficacy of recombinant human coagulation factor VIIa and hemagglutination enzyme I combined with surfactant for neonatal pulmonary hemorrhage. **Methods** From June 2013 to June 2017, 64 neonates with pulmonary hemorrhage were diagnosed and treated in our hospital. 64 neonates with pulmonary hemorrhage were randomly divided into two groups of control group ($n = 32$) and observation group ($n = 32$). Two groups were given basic treatment ;at the same time control group received hemagglutination enzyme I + PS treatment; and the observation group was given recombinant human coagulation factor VIIa +PS treatment. The clinical curative effect of two groups were compared. **Results** The observation group pulmonary hemorrhage time was significantly less than the control group ($P < 0.05$), and after treatment 24 h the observation group of hemostatic rate was 93.75% higher than that of the control group (56.25%, $P < 0.05$). The total bleeding rates in the observation group and the control group were 100%, 90.6% respectively, and the difference between two groups was no significant. After treatment, the blood gas indexes of the two groups were significantly improved ($P < 0.05$) and the effect of the observation group was better than control group at each time point ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the two groups of PT, APTT significantly decreased after treatment, the content of DD increased significantly ($P < 0.05$). The observation group of PT, APTT was significantly

收稿日期: 2017-11-09

第一作者: 罗 静 (1976—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为新生儿科。E-mail: zhangqibin_6911@163.com

lower than the control group, and the content of DD in observation group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). 27 (84.38%) cases was cured in control group, and 30 (93.75%) cases in observation group, the difference between the two groups was not statistically significant. **Conclusion** Recombinant human coagulation factor VIIa combined with surfactant for neonatal pulmonary hemorrhage have more significant effect, which can effectively control the disease development of neonatal pulmonary hemorrhage, relieving respiratory distress, improving the quality of life of children

Key words: Recombinant human coagulation factor VIIa; Hemagglutination enzyme I; Surfactant; Neonatal pulmonary hemorrhage

新生儿肺出血,指肺部大量出血至少涉及两个肺叶。国内外研究表明,新生儿肺出血是新生儿期常见的严重病症,且常出现在新生儿各种疾病如寒冷损伤、窒息、吸入性肺炎、感染性肺炎、败血症、黄疸、急性心力衰竭等疾病的晚期,虽然发病率低,但其致死率高达50%左右^[1-2,6]。相关研究表明,在死亡新生儿中,经尸检证明,新生儿肺出血的检出率竟高达56.9%^[2]。目前,关于新生儿肺出血病因尚不明确,国外学者提出新生儿急性心力衰竭与早产儿凝血机制障碍造成新生儿肺出血病症^[6-8]。近年来,对于新生儿肺出血的治疗主要有:原发病的治疗、基础治疗(保暖,输氧保持呼吸顺畅,纠酸,机械通气)、凝血功能障碍治疗^[9-11]。本研究通过分析重组人凝血因子VIIa与血凝酶分别联合表面活性物治疗新生儿肺出血的临床疗效,为新生儿肺出血的临床治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选自2013年6月—2017年6月在安阳市第六人民医院出生或诊治的肺出血新生儿患者64例。本院出生40例,外院转入24例。新生儿肺出血诊断标准按照中华医学会儿科学制定的新生儿肺出血的诊断与治疗方案^[12]。随机分为2组。对照组32例,其中本院出生19例,外院转入13例;其中早产儿16例,足月16例;观察组32例,本院出生21例,外院转入11例,其中早产儿17例,足月15例。两

组患儿在胎龄、体质量、性别、分娩类型、1 min和5 min Apgar评分、并发症等基本资料无统计学差异,具有可比性。见表1。

纳入标准:符合《新生儿肺出血的诊断与治疗》新生儿肺出血诊断标准;患儿监护人知情并同意;排除标准:先天性心脏病,先天性支气管发育不良,出生后24 h内治疗死亡,胎粪样吸入导致肺出血,患儿母亲有产前感染史。本研究获得医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

所有患儿,予以保暖,保证患儿血容量,多巴胺注射保持正常心功能,抗感染及纠酸的基础治疗同时给予口气管插管连接STEPHANIE(德国产)呼吸机,设置呼吸机参数:吸入氧浓度(FiO_2)0.6~1.0,平均气道压(MAP)0.78~1.18 kPa,吸气时间(Ti)33%,频率(RR)8~12 Hz,振幅3~5级(振荡压1.96~4.90 kPa),根据患儿血气调整呼吸机参数,当 $\text{FiO}_2 \leq 40\%$, $\text{MAP} \leq 0.78$ kPa,血气正常时,气管内吸引未见血性痰时,可过渡到同步间歇指令通气(SIMV),撤机后给予经鼻塞持续正压通气(CPAP)。

对照组:给予0.5 kU血凝酶(锦州奥鸿药业有限公司生产,规格1 kU,国药准字H20041730,生产批号20121120、20140202、20140906、20150609、20160910)气管内注射,同时给予猪肺磷脂注射液(意大利凯西制药公司生产,进口药品注册证号

表1 两组患儿一般资料比较

Table 1 Comparison on children's general data between two groups

组别	胎龄/周	体质量/g	性别(男/女)	分娩类型(顺产/剖宫产)	Apgar 评分/分	
					1 min	5 min
对照	35.3±2.2	2344.7±112.2	18/14	15/17	6.9±1.2	7.1±0.9
观察	34.8±2.4	2305.4±115.7	17/15	19/13	6.7±1.1	7.0±1.2

组别	并发症/例	肺部感染/例	颅内出血/例	呼吸窘迫综合征/例	休克/例
对照	30	6	4	16	4
观察	31	5	5	18	4

H20140848, 规格 3 mL:240 mg, 生产批号 1019397、1028313、1040332、1054333、1055222), 根据患儿体质量 150 mg/kg, 必要时可再次注射, 剂量为 100 mg/kg。注入后气囊快速加压通气 1 min, 随后接上呼吸机。

观察组: 给予静脉注射重组人凝血因子 VIIa (美国拜耳公司生产, 注册证号 S20070028、S20120059、S20140037, 规格 250 IU/瓶, 生产批号 27N19R1、270T4J2、270T222) 50 μ g/kg/次, 隔 3 h 后可再应用; 同时给予猪肺磷脂注射液气管内注射根据患儿体质量 150 mg/kg, 必要时可再次注射, 剂量为 100 mg/kg。注入后气囊快速加压通气 1 min, 随后接上呼吸机。

两组患儿肺出血停止后可停止注射血凝酶与重组人凝血因子 VIIa, 只应用表面活性物质治疗。

1.3 观察指标

观察两组患儿肺出血时间, 治疗前、治疗后 6、24、48 h 血气分析指标 (PaO₂、PaCO₂、OI 值), 患儿治疗前后采集静脉血 2ml 置于含 0.109mol/L 柠檬酸钠 1:9 的抗凝管, 采用 Coachrome IV 凝血仪检测凝血功能[凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、D-二聚体 (DD)、纤维蛋白原 (Fbg)] 以及两组患儿的疗效。新生儿肺出血治愈标准^[13]: 血气分析正常, 呼吸机参数正常, 气管内无血液吸出, 临床症状消失或明显改善, 两侧肺部啰音消失

或明显减少。

1.4 数据分析

本研究数据采用 SPSS 23.0 软件分析, 同时使用 *t* 检验分析计量资料, 卡方检验分析计数资料, 采用 Fisher 检验。

2 结果

2.1 两组患儿肺出血时间比较

观察组肺出血时间明显少于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组治疗后 24 h 止血率为 93.75% 显著高于对照组 56.25%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组和对照组的总止血率分别为 100%、90.6%, 两组相比差异无统计学意义。见表 2。

2.2 两组患儿治疗前后血气分析 (PaO₂、PaCO₂、OI 值)

两组患儿在治疗后, 血气指标明显改善, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且在治疗后各时间点观察组的效果显著优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 两组患儿治疗前后凝血功能比较

与治疗前相比, 两组患儿治疗后的 PT、APTT、DD 显著降低, Fbg 含量明显上升, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组的 PT、APTT、DD 明显低于对照组, 且观察组 Fbg 含量显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 两组患儿肺出血时间比较

Table 2 Comparison on pulmonary hemorrhage time between two groups

组别	n/例	肺出血时间/d	肺出血停止		治疗后 24 h 内止血	
			n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	32	1.9 $\pm$ 0.4	29	90.6	18	56.25
观察	32	1.2 $\pm$ 0.3*	32	100	30	93.75*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组患儿治疗前后血气分析结果比较

Table 3 Comparison on blood gas analysis results before and after treatment between two groups of children

组别	n/例	时间	PaO ₂ /mmHg	PaCO ₂ /mmHg	OI 值
对照	32	治疗后 6 h	61.6 $\pm$ 6.5	48.9 $\pm$ 3.1	8.4 $\pm$ 1.3
		治疗后 12 h	74.3 $\pm$ 6.4	40.7 $\pm$ 4.1	6.6 $\pm$ 0.8
		治疗后 48 h	86.1 $\pm$ 5.1*	36.9 $\pm$ 4.0*	6.1 $\pm$ 0.7*
观察	32	治疗后 6 h	66.1 $\pm$ 6.2	45.3 $\pm$ 3.5	7.2 $\pm$ 1.4
		治疗后 12 h	80.4 $\pm$ 5.5	36.2 $\pm$ 3.7	5.9 $\pm$ 1.0
		治疗后 48 h	94.6 $\pm$ 5.7*#	32.1 $\pm$ 3.8*#	5.4 $\pm$ 0.9*#

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

表4 两组患儿治疗前后凝血功能

Table 4 Comparison on blood coagulation function before and after treatment between two groups of children

组别	n/例	PT/s		APTT/s		Fbg/(g·L ⁻¹)		DD/(m·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	32	25.0±3.2	21.67±2.2*	70.2±11.8	53.6±5.2*	1.81±0.21	2.03±0.16*	320.6±27.2	284.5±24.1*
观察	32	24.9±3.3	19.14±2.4*#	72.8±10.4	48.1±5.3*#	1.79±0.27	2.21±0.15*#	323.7±25.8	248.3±26.5*#

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

2.4 两组患儿预后, 并发症及死亡率

对照组治愈 27 (84.38%) 例, 同时 2 例肺部感染, 1 例颅内出血, 1 例呼吸窘迫综合征未见好转, 1 例死于休克。观察组治愈 30 例 (93.75%), 同时 1 例颅内出血, 1 例肺部感染, 无死亡病例。

表5 两组患儿并发症转归情况及死亡率

Table 5 Comparison on complications and mortality between two groups of children

组别	n/例	并发症/%	治愈率/%	死亡率/%
对照	32	12.5	84.38	3.13
观察	32	6.25	93.75	0

3 讨论

新生儿肺出血发病率为 1.2%, 但病死率高达 56.9%; 关于新生儿肺出血病因尚不清楚, 国外学者提出新生儿急性心力衰竭与早产儿凝血机制障碍造成新生儿肺出血病症, 综合国内外关于新生儿肺出血的发病机制总结以下几种机制^[6-8]: (1) 围生期缺氧造成氧自由基损伤; (2) 肺表面活性剂异常; (3) 高粘滞血症导致肺动脉高压; (4) 细胞因子表达异常; (5) 肺毛细血管张力衰竭; (6) 凝血障碍; (7) 急性肺损伤。白小红等发现早产及低体质量患儿为新生儿死亡主要因素分别占死亡新生儿的 64.4% 和 62.8%。其中早产儿死亡主要原因为肺出血^[14]。目前对于新生儿肺出血的基础治疗主要包括: 保暖, 输氧保持呼吸顺畅, 纠酸, 机械通气; 及辅助凝血功能障碍治疗。周利等^[15]研究发现机械通气辅助呼吸的同时进行气管内注入血凝酶可有效治疗新生肺出血, 减少患儿死亡率, 有利于患儿的病情改善。Zahr 等^[16]发现在治疗新生儿肺出血时基础治疗适当结合凝血治疗可提高患儿治愈率。

在本研究中, 观察组重组人凝血因子 VIIa 联合表面活性物质与对照组血凝酶联合表面活性物质治疗新生儿肺出血, 观察组肺出血时间明显少于对照组 ($P<0.05$), 且观察组治疗后 24 h 止血率为

93.75% 显著高于对照组 (56.25%, $P<0.05$)。观察组和对照组的总止血率分别为 100%、90.6%, 两组相比差异无统计学意义。提示重组人凝血因子 VIIa 联合表面活性物质治疗新生儿肺出血, 临床止血效果好, 利于患儿恢复。

血气分析 (PaO₂、PaCO₂、MAP) 是衡量病患呼吸状态的有力参考^[17-18]。苗耐英等^[19]发现患儿在接受治疗后血气指标上升, 呼吸状态恢复。同时翟炳辉等^[20]也发现患儿在机械通气联合肺表面活性物质治疗后血气指标上升, 呼吸窘迫情况缓解。Bozdağ 等^[21]研究发现为低体重肺出血患儿进行肺表面活性物质治疗可改善患儿的氧合指数。本研究结果显示对照组及观察组所有患儿在治疗后, 血气指标明显改善 ($P<0.05$), 且在治疗后各时间点观察组的效果显著优于对照组 ($P<0.05$)。表明重组人凝血因子 VIIa 联合表面活性物质治疗可有效改善患儿呼吸状态, 缓解患儿呼吸窘迫。

重组人凝血因子 VIIa 是一种新型止血药物, 近年来被广泛用于外科手术中治疗凝血功能障碍患者, 临床疗效较好^[22]。研究表明重组人凝血因子 VIIa 主要通过组织因子 (TF) 互作, 进而影响机体凝血酶活性调节机体凝血功能^[23]。在本研究中, 与治疗前相比, 两组患儿治疗后的 PT、APTT、DD 显著降低, Fbg 含量明显上升 ($P<0.05$)。观察组的 PT、APTT、DD 明显低于对照组, 且观察组 Fbg 含量显著高于对照组 ($P<0.05$), 提示重组人凝血因子 VIIa 可有效增强患儿凝血功能。

综上所述, 重组人凝血因子 VIIa 联合表面活性物质治疗的效果更显著, 可有效控制新生儿肺出血病情发展, 缓解患儿呼吸窘迫, 提高患儿生存质量。

参考文献

- [1] Li L, Yu J, Wang J, et al. A prediction score model for risk factors of mortality in neonate with pulmonary hemorrhage: the experience of single neonatal intensive care unit in Southwest China [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2010,

- 43(10): 997-1003.
- [2] 陈克正, 张 喆. 新生儿肺出血的病因分析 [J]. 中国新生儿科杂志, 2008, 23(1): 3-7.
- [3] 李妮芝. 影响新生儿肺出血死亡的独立危险因素分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(11): 1195-1197.
- [4] 郑丽玲, 吴 斌. 新生儿肺出血预后影响因素分析 [J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(9): 812-815.
- [5] 刘绍基, 陈克正. 出生 24 h 内新生儿肺出血病因与死因分析 [J]. 中国小儿急救医学, 2010, 17(2): 119-122.
- [6] Su J P, Yun K T, Kim W D, et al. The risk factors and prognosis associated with neonatal pulmonary hemorrhage [J]. Korean J Pediatr, 2010, 53(4): 503-509.
- [7] Nussbaum W. Maternal asian flu and pulmonary hemorrhage in newborn [J]. Oncology, 1960, (17): 96-100.
- [8] 包道成, 蔡金兰, 卞洪亮, 等. 新生儿肺出血高危因素的临床分析 [J]. 江苏医药, 2017(1): 64-65.
- [9] 林新祝, 赖基栋, 吕 梅, 等. 高频振荡通气联合肺表面活性物质治疗新生儿肺出血的疗效观察 [J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(4): 345-349.
- [10] 蔡凯乾, 程光清. 高频振荡通气联合蛇毒血凝酶治疗新生儿肺出血的疗效 [J]. 临床肺科杂志, 2015, 22(8): 1478-1480.
- [11] 项 莉, 周 闯. 机械通气联合不同途径白眉蛇毒血凝酶治疗早产儿肺出血的效果 [J]. 解放军医药杂志, 2016, 29(s1): 44-45.
- [12] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿肺出血的诊断与治疗方 案 [J]. 现代实用医学, 2003, 15(6): 395-395.
- [13] 童燕梅, 邓 莉, 王章星. 肺表面活性物质联合机械通气治疗新生儿肺出血疗效观察 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2016, 8(4): 390-392.
- [14] 白小红, 熊 英, 张德双, 等. 住院新生儿 180 例死亡原因分析 [J]. 中国新生儿科杂志, 2013, 28(2): 88-91.
- [15] 周 利, 郭丽华, 刘海洲, 等. 血凝酶气管内注入联合机械通气治疗新生儿肺出血的临床疗效观察 [J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(36): 6047-6049.
- [16] Zahr R A, Ashfaq A, Marron-Corwin M. Neonatal pulmonary hemorrhage [J]. Neoreviews, 2012, 13(5): e302-e306.
- [17] 冯 琼, 李春蕾. 两种通气在新生儿呼吸衰竭中的应用效果分析 [J]. 重庆医学, 2016, 45(36):5113-5115.
- [18] Bass C M, Sajed D R, Adedipe A A, et al. Pulmonary ultrasound and pulse oximetry versus chest radiography and arterial blood gas analysis for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome: a pilot study [J]. Critical Care, 2015, 19(1):282.
- [19] 苗耐英, 温慧敏, 梁红彦. 肺表面活性物质在新生儿肺出血中的应用效果 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(5): 931-933.
- [20] 翟炳辉, 王晓冰. 高频振荡通气联合肺表面活性物质治疗新生儿肺出血的临床研究 [J]. 临床医学, 2017, 37(7).
- [21] Bozdağ Ş, Dilli D, Gökmen T, et al. Comparison of two natural surfactants for pulmonary hemorrhage in very low-birth-weight infants: a randomized controlled trial [J]. Am J Perinatol, 2015, 32(3): 211-218.
- [22] 陈奇翰, 周 键. 小剂量重组人凝血因子VIIa 治疗单纯性颅脑创伤性凝血功能障碍临床效果分析 [J]. 浙江创伤外科, 2016, 21(1): 158-159.
- [23] 俊 英, 梁宗安, 董 芸, 等. 重组人凝血因子VIIa 对创伤性大出血的疗效观察 [J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(6): 45-47.