

维生素 A 联合牛肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合症的临床研究

朱 琼¹, 陈小利², 叶 华²

1. 重庆市合川区妇幼保健计划生育服务中心 儿科, 重庆 401520

2. 重庆市合川区妇幼保健计划生育服务中心 内儿科, 重庆 401520

摘要: **目的** 探讨维生素 A 软胶囊联合注射用牛肺表面活性剂治疗新生儿呼吸窘迫综合症的临床疗效。**方法** 选取 2013 年 11 月—2015 年 11 月重庆市合川区妇幼保健计划生育服务中心收治的新生儿呼吸窘迫综合征患儿 80 例, 采用随机数字表法将患儿分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组气管内给予注射用牛肺表面活性剂, 首剂量 40~100 mg/kg, 根据病情需要 6~24 h 重复用药, 最多 3 次, 72 h 后不再给药。治疗组在对照组基础上口服维生素 A 软胶囊 4 500 U/d, 以配方奶为载体, 每天 11:00~12:00 一次性给予。两组患儿均连续治疗 7 d。观察两组的临床疗效, 同时比较两组治疗前后血气指标、机械通气参数、氧化应激指标。**结果** 治疗后, 对照组、治疗组的总有效率分别为 72.6%、90.0%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组二氧化碳分压 (PaCO_2)、呼吸频率 (RR)、呼气末正压 (PEEP)、吸入气中氧浓度分数 (FiO_2)、丙二醛 (MDA) 均显著降低, 氧分压 (PaO_2)、pH 值、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px), 均显著升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 维生素 A 软胶囊联合注射用牛肺表面活性剂治疗新生儿呼吸窘迫综合征具有较好的临床疗效, 能够改善肺功能, 减轻机体抗氧化能力, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 维生素 A 软胶囊; 注射用牛肺表面活性剂; 新生儿呼吸窘迫综合征; 血气指标; 机械通气参数; 氧化应激指标

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2016)08 - 1268 - 05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.08.035

Clinical study on vitamin A combined with calf pulmonary surfactant in treatment of neonatal respiratory distress syndrome

ZHU Qiong¹, CHEN Xiao-li², YE Hua²

1. Department of Pediatrics, Chongqing Hechuan District Maternal and Child Health Care Family Planning Service Center, Chongqing 401520, China

2. Department of Pediatrics and Internal Medicine, Chongqing Hechuan District Maternal and Child Health Care Family Planning Service Center, Chongqing 401520, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Vitamin A Soft Capsules combined with Calf Pulmonary Surfactant for injection in treatment of neonatal respiratory distress syndrome. **Methods** Children (80 cases) with neonatal respiratory distress syndrome in the Chongqing Hechuan District Maternal and Child Health Care Family Planning Service Center from November 2013 to November 2015 were divided into the control and treatment groups according to the random number table, and each group had 40 cases. Children in the control group were given Calf Pulmonary Surfactant for injection through trachea, and the initial dose was 40—100 mg/kg. According to the needs of condition, the drugs were repeatedly given in 6—24 h, up to 3 times, and there was no medication after 72 h. Children in the treatment group were administered with Vitamin A Soft Capsules on the basis of the control group 4 500 U/d at 11:00—12:00, with formula milk as the carrier, once daily. Children in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical curative effects in the two groups were evaluated, and blood gas indexes, mechanical ventilation indexes, and oxidative stress indexes were compared before and after treatment. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 72.6% and 90.0%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), respiratory rate (RR), positive end expiratory pressure (PEEP), fraction of inspiration oxygen (FiO_2), and

收稿日期: 2016-05-16

作者简介: 朱 琼 (1974—), 女, 副主任医师, 研究方向为儿科、新生儿科疑难重症的诊治、急症的抢救。

Tel: 13883260689 E-mail: 2776160970@qq.com

malondialdehyde (MDA) were significantly decreased, while oxygen partial pressure (PaO_2), pH value, superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) in the two groups were significantly increased, and the differences were statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Vitamin A Soft Capsules combined with Calf Pulmonary Surfactant for injection has good clinical efficacy in treatment of neonatal respiratory distress syndrome, can improve lung function, reduce the body's antioxidant capacity, which has a certain clinical application value.

Key words: Vitamin A Soft Capsules; Calf Pulmonary Surfactant for injection; neonatal respiratory distress syndrome; blood gas indexes; mechanical ventilation indexes; oxidative stress indexes

新生儿呼吸窘迫综合征是由肺表面活性物质缺乏引起的疾病,临床常表现为进行性呼吸困难、发绀等,部分可能发展为呼吸衰竭,死亡率较高。肺表面活性物质替代治疗是治疗新生儿呼吸窘迫综合征的特效疗法,肺内代谢后可在短时间内降低肺泡张力,改善肺功能,剩余部分可长期在肺组织发挥作用而不被其他组织代谢,安全性较高^[1]。随着外源性肺表面活性物质在新生儿呼吸窘迫综合征治疗中的应用,疾病死亡率降低了30%左右,但仍有部分患儿预后较差,可见肺表面活性物质并非导致新生儿呼吸窘迫综合征的唯一因素^[2]。维生素A具有维持上皮组织功能和结构完整的作用,孕晚期维生素A经胎盘转运并存储于胎儿肝脏,一旦出现维生素A缺乏,会造成肺表面活性物质合成减少,影响肺部发育。对此,有学者提出,临床可通过补充维生素A辅助治疗新生儿呼吸窘迫综合征,促使内源性牛肺表面活性物质合成^[3]。有研究指出,低剂量维生素A辅助治疗新生儿肺炎疗效确切^[4]。因此,本文分析了维生素A联合注射用牛肺表面活性剂治疗新生儿呼吸窘迫综合征的疗效及对血气指标、氧化应激反应的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年11月—2015年11月重庆市合川区妇幼保健计划生育服务中心新生儿科监护室住院治疗确诊为新生儿呼吸窘迫综合征患儿80例,其中男49例,女31例,胎龄27~41周,平均 (37.51 ± 1.56) 周,出生体质量1100~4100g,平均体质量 (2304.64 ± 461.27) g,日龄为2~14d,平均 (6.25 ± 1.64) d。

纳入标准:符合《实用新生儿学》^[5]中拟定的新生儿呼吸窘迫综合征诊断标准;胸片变化Ⅱ级以上;根据病情需要接受气管插管机械通气;入院1h内接受注射用牛肺表面活性剂治疗;经医院伦理协会通过,患儿家属知情并自愿参与本研究。

排除标准:由胎粪吸入综合征、先天性肺炎等引起的呼吸窘迫疾病;先天畸形;胸片变化Ⅰ级;入院后接受其他肺表面活性物质治疗;合并营养代谢疾病、脏器功能障碍性疾病患儿。

1.2 药物

注射用牛肺表面活性剂由华润双鹤药业股份有限公司生产,规格为70mg/支,产品批号150922;维生素A软胶囊由浙江海力生制药有限公司生产,规格 2.5×10^4 U,产品批号120801。

1.3 分组与治疗

采用随机数字表法将患儿分为对照组和治疗组,每组各40例。对照组中,男26例,女14例,胎龄27~40周,平均 (36.94 ± 1.41) 周,出生体质量1200~4000g,平均 (2291.64 ± 497.61) g,日龄为2~12d,平均 (5.97 ± 1.57) d。治疗组中,男23例,女17例,胎龄27~41周,平均 (38.15 ± 1.63) 周,出生体质量1300~4100g,平均 (2339.64 ± 4671.24) g,日龄为3~14d,平均 (6.51 ± 1.42) d。两组患儿性别、年龄、胎龄、出生体质量、日龄等比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患儿入院后均给予保暖、补液、抗生素治疗、纠正酸碱电解质、机械通气等治疗。对照组气管内给予注射用牛肺表面活性剂,首剂量40~100mg/kg,根据病情需要6~24h重复用药,最多3次,72h后不再给药。给药时撤离机械通气,吸净呼吸道内分泌物,取鼻饲管经气管插管深入,直至插管下缘,将注射用牛肺表面活性剂加温至37℃后取仰卧位一次性滴注给药,再采用球囊手工加压给氧1~2min,促使药液均匀分布于肺内,给药后再次连接机械通气,用药6h后不予以吸痰。治疗组在对照组基础上口服维生素A软胶囊4500U/d,以配方奶为载体,每天11:00~12:00一次性给予。两组患儿均连续治疗7d。

1.4 疗效评价标准

根据《实用新生儿学》^[5]评估临床疗效。显效:

呻吟明显减弱,手足温暖,呼吸急促改善,颜面及四肢无发绀,四肢及肌张力正常,反应可, pH 7.30~7.40, 氧分压 (PaO₂) >80 mmHg (1 mmHg=133 Pa), 二氧化碳分压 (PaCO₂) 35~45 mmHg; 有效: 呻吟减弱,手足温暖,呼吸急促缓解,口鼻有发绀,四肢及肌张力正常,反应欠佳, pH ≥7.3~7.40, PaO₂ 50~80 mmHg, PaCO₂ 45~50 mmHg; 无效: 未达到上述标准。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

血气指标: 记录两组用药前后 PaO₂、PaCO₂ 及 pH 值变化。机械通气参数变化: 记录两组用药前后呼吸频率 (RR)、呼气末正压 (PEEP)、吸入气中氧浓度分数 (FiO₂)。氧化应激指标: 行空腹静脉采血 3 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, -20 °C 下保存, 采用硫代巴比妥酸法检测丙二醛 (MDA) 水平, 采用分光光度计法测定超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 水平, 所用试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。

1.6 不良反应

记录两组患儿心率改变、血压波动、呼吸暂停等不良反应的发生情况。

1.7 统计学处理

采用统计学软件 SPSS 19.0 处理数据, 计数资料以百分数表示, 采取 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$

表示, 采取 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 14 例, 有效 15 例, 总有效率为 72.6%; 治疗组显效 19 例, 有效 17 例, 总有效率为 90.0%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 (*P*<0.05), 见表 1。

2.2 两组血气指标比较

治疗后, 两组 PaO₂、pH 值均显著升高, PaCO₂ 显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 (*P*<0.05); 且治疗组 PaO₂、PaCO₂ 改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 (*P*<0.05), 见表 2。

2.3 两组机械通气参数比较

治疗后, 两组 RR、PEEP、FiO₂ 均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 (*P*<0.05); 且治疗组 PEEP、FiO₂ 改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 (*P*<0.05), 见表 3。

2.4 两组氧化应激指标比较

治疗后, 两组 MDA 水平显著下降, SOD、GSH-Px 水平显著上升, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 (*P*<0.05); 且治疗组这些指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 (*P*<0.05), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical curative effect between the two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	14	15	11	72.6
治疗	40	19	17	4	90.0*

与对照组比较: **P*<0.05

**P*<0.05 vs control group

表 2 两组血气指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 2 Comparison on blood gas indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	观察时间	PaO ₂ /mmHg	PaCO ₂ /mmHg	pH 值
对照	治疗前	43.57 ± 4.39	64.11 ± 5.05	7.12 ± 0.38
	治疗后	81.05 ± 6.24*	47.31 ± 4.82*	7.35 ± 0.39*
治疗	治疗前	42.26 ± 3.69	63.87 ± 4.96	7.09 ± 0.34
	治疗后	88.26 ± 5.69* [△]	41.05 ± 5.61* [△]	7.38 ± 0.41*

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=133 Pa)

**P*<0.05 vs same group before treatment; [△]*P*<0.05 vs control group after treatment (1 mmHg=133 Pa)

表3 两组机械通气参数比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 3 Comparison of mechanical ventilation parameters between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	观察时间	RR/(次·min ⁻¹)	PEEP/cmH ₂ O	FiO ₂ /%
对照组	治疗前	56.43 ± 8.24	4.61 ± 0.52	0.77 ± 0.40
	治疗后	48.13 ± 7.10*	3.89 ± 0.57*	0.46 ± 0.23*
治疗组	治疗前	55.16 ± 7.82	4.59 ± 0.51	0.79 ± 0.31
	治疗后	47.25 ± 8.63*	3.57 ± 0.61* [△]	0.36 ± 0.15* [△]

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

表4 两组氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 4 Comparison on oxidative stress indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	观察时间	MDA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	SOD/($\mu\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	GSH-Px/($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	治疗前	8.04 ± 0.47	55.71 ± 9.87	423.02 ± 45.77
	治疗后	7.16 ± 0.32*	67.22 ± 11.42*	453.36 ± 48.77*
治疗	治疗前	9.64 ± 0.41	53.64 ± 9.85	421.26 ± 43.28
	治疗后	6.13 ± 0.33* [△]	98.18 ± 11.35* [△]	490.49 ± 52.16* [△]

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

2.5 两组不良用药反应比较

治疗组中, 1例出现一过性血压波动, 占2.5%; 对照组中, 无1例出现不良反应, 两组不良反发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

新生儿呼吸窘迫综合征自然病程为出生6h内, 呈进展性发展, 是新生儿生后3d内死亡的主要原因之一^[6]。新生儿呼吸窘迫综合征发生与肺表面活性物质缺乏, 尤其是表面活性蛋白产生和释放不足密切相关。早期诊断、早期干预治疗, 是降低新生儿呼吸窘迫综合征发生的有效措施。

外源性肺表面活性物质补充是临床治疗新生儿呼吸窘迫综合征的有效方式, 可减少肺泡表面张力, 预防肺泡萎缩, 提高肺内压力, 降低疾病死亡率。近年来, 肺表面活性物质联合机械通气在临床治疗新生儿呼吸窘迫综合征中应用较为广泛, 但仍有部分患儿预后不佳。可见, 新生儿呼吸窘迫综合征预后还与其他因素有关。维生素A是人体必须的脂溶性维生素, 在人体细胞分化和增殖、脏器官生长发育、机体免疫、生殖功能等中发挥着重要作用。视黄酸是维生素A在体内生物活性最强的衍生物, 能作用于细胞核内受体, 主要包括视黄酸受体及视黄醇类物质X受体。近年来, 临床研究发现, 肺上皮细胞和成纤维细胞中均有视黄酸受体表达^[7]。有学者报道, 视黄酸-视黄酸受体信号途径在肺组织发

育中具有重要意义^[8]。

研究结果显示, 维生素A缺乏是常见的微量营养元素缺乏性疾病, 且随着孕周的延长, 孕妇对维生素A需求量增加, 易导致新生儿出现维生素A缺乏, 造成肺部上皮组织改变, 抑制组织细胞增殖和生长, 易导致肺部疾病^[9]。多数学者认可维生素A有利于肺泡上皮细胞功能成熟, 促使肺表面活性物质合成^[10-11]。维生素A在肺表面活性物质合成中的作用机制如下: (1) 肺表面活性蛋白质(SP)主要包括4种, 即SP-A、SP-B、SP-C、SP-D, 其中疏水性SP-B的功能最强, 而视黄酸能够上调肺组织中SP-B的基因表达; (2) Chailley-Heu等^[12]研究中, 维生素A缺乏鼠胎非表面活性物质中, 磷脂与血浆视黄醇具有良好的相关性, 当血浆视黄醇下降30%, 肺表面活性物质合成显著减少。可见, 维生素A在肺早期发育和肺表面活性物质合成中起重要作用。

本研究采用低剂量维生素A联合牛肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征, 发现治疗组总有效率为90.0%, 明显高于对照组的72.6% ($P < 0.05$); 治疗组治疗后血气指标和机械通气参数改善情况优于对照组 ($P < 0.05$); 说明低剂量维生素A佐治新生儿呼吸窘迫综合征能够提高患儿血清维生素A水平, 促使牛肺表面活性物质合成, 改善肺功能。有研究报道, 充足的维生素A能够促使肺组织上发育成熟, 减少肺泡张力^[3-14]。孟君等^[15]采集40例新生

儿呼吸窘迫综合征和 30 例无呼吸障碍患儿的血清标本,发现新生儿呼吸窘迫综合征血清维生素 A 水平显著低于对照组,并提出维生素 A 能够促使新生儿肺泡发育,降低肺表面张力,减轻疾病严重程度。

机械通气是临床治疗新生儿呼吸窘迫综合征的常用辅助方式,可提供高压、高浓度氧改善氧合指标,但高活性氧易引发氧化应激反应,若未进行有效的控制,可能诱发肺部损伤。MAD 是反映机体组织受自由基损伤的程度的重要指标,SOD 属于抗氧化酶,能清除超氧阴离子,减轻氧自由基损伤。GSH-Px 是人体内广泛存在的催化过氧化氢分解的酶,可保护细胞膜,清除人体内的过氧化脂质,抑制羟自由基形成。维生素 A 不仅能参与机体细胞免疫和体液免疫,还具有抗氧化作用,抑制氧自由基作用于细胞膜上的不饱和脂肪酸,抑制脂质过氧化物形成。本研究中,治疗组治疗后两组 MDA、SOD、GSH-Px 水平改善情况显著优于对照组,差异具有统计意义 ($P < 0.05$),说明维生素 A 能够减轻新生儿呼吸窘迫综合征患儿氧化应激反应程度。刘圈炜等^[16]采用动物实验研究显示,维生素 A 能够提高机体抗氧化能力,金鹿等^[17]的研究也得出一致结论。

综上所述,维生素 A 软胶囊联合注射用牛肺表面活性剂治疗新生儿呼吸窘迫综合征具有较好的临床疗效,能够改善血气指标,减轻机体氧化应激反应程度,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 李 钢, 李小兵. 肺表面活性物质的功能及其在急性肺损伤中的临床应用 [J]. 医学综述, 2014, 20(13): 2320-2322.
- [2] 杨燕玲, 单若冰. 重度新生儿呼吸窘迫综合征死亡危险因素分析 [J]. 中国小儿急救医学, 2014, 21(7): 423-426.
- [3] 孙合强, 周 浩, 史 源. 维生素 A 在治疗新生儿肺疾病中的研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2011, 38(5): 461-464.
- [4] 刘 瑶. 小剂量维生素 A 佐治新生儿感染性肺炎疗效观察 [J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(18): 1373, 1375.
- [5] 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 199-201.
- [6] 杨建生, 吴本清, 贺务实, 等. 经鼻间歇正压通气治疗早产儿呼吸窘迫综合征疗效观察 [J]. 中国新生儿科杂志, 2011, 26(5): 315-318.
- [7] 邱 琳, 孙 强. 视黄醇受体与肺癌变 [J]. 医学综述, 2009, 15(13): 1957-1959.
- [8] 高 萌, 吴福玲, 李莹莹, 等. 呼吸道合胞病毒毛细支气管炎大鼠肺组织视黄醇受体相关核受体 γ t 水平增加 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(11): 1492-1496.
- [9] 刘友红, 陈贻骥, 房春晓, 等. 孕鼠 VA 缺乏对胎肺 VA 及其受体和表面活性蛋白基因的影响 [J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(6): 728-731.
- [10] 温省初, 王一飞, 李爱明, 等. 斑蝥酸钠维生素 B6 注射液对人肺癌细胞系 A549 增殖抑制及核因子 κ B 和 Caspase3/7 的影响 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(36): 4176-4179.
- [11] 许春阳, 郭锡熔, 叶宏伟, 等. 轻度维生素 A 缺乏对大鼠肺发育中肺组织血小板源性生长因子 A 表达的影响 [J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(19): 1477-1480.
- [12] Chailley-Heu B, Chelly N, Lelièvre-Pégorier M, *et al.* Mild vitamin A deficiency delays fetal lung Maturation in the rat [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1999, 21(1): 89-96.
- [13] 林 涵, 王鑫虹, 侯 光, 等. 产前服用维生素 A 及地塞米松对膈疝胎鼠肺结构的影响 [J]. 河北医学, 2012, 18(1): 18-21.
- [14] 梁 燕, 梁宇翔, 米 勇, 等. 维生素 A 辅助治疗鸡慢性呼吸道病的药理作用 [J]. 中国兽医学报, 2013, 33(1): 119-124.
- [15] 孟 君, 吴洪涛. 新生儿呼吸窘迫综合征维生素 A、矿物质水平的研究 [J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23(11): 1221-1223.
- [16] 刘圈炜, 孙瑞萍, 魏立民, 等. 维生素 A 对海南和牛抗氧化指标及血液生化指标的影响 [J]. 中国畜牧兽医, 2012, 39(9): 110-113.
- [17] 金 鹿, 闫素梅, 史彬林, 等. 维生素 A 抗氧化功能的机制 [J]. 动物营养学报, 2015, 27(12): 3671-3676.