

沙丁胺醇联合猪肺磷脂注射液治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床研究

任亚方, 张焕新, 张 靖

南阳市中心医院 新生儿科, 河南 南阳 473000

摘 要: **目的** 探讨采取沙丁胺醇联合猪肺磷脂注射液治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床效果。**方法** 选取南阳市中心医院2016年2月—2017年2月收治的新生儿呼吸窘迫综合征患儿151例, 随机分为对照组(75例)和治疗组(76例)。对照组气管滴入猪肺磷脂注射液, 150 mg/kg; 治疗组患儿在对照组基础上雾化吸入吸入用硫酸沙丁胺醇溶液, 0.25 mL/次, 3次/d。两组患儿连续治疗3 d。观察两组患儿临床疗效, 比较治疗前后两组患儿心率、呼吸频率、舒张压、血气分析指标、肺功能指标和血清铁蛋白(SF)水平。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为85.33%, 显著低于治疗组的97.37%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿心率、呼吸频率、动脉二氧化碳分压($p\text{CO}_2$)和SF水平均显著降低, 舒张压、动脉血氧饱和度(SaO_2)、动脉血氧分压($p\text{O}_2$)、第一秒用力呼气容积(FEV_1)和最大呼气峰流速(PEF)显著升高, 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组患儿上述指标改善情况明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 沙丁胺醇联合猪肺磷脂注射液治疗新生儿呼吸窘迫综合征患儿临床疗效较好, 并能显著改善临床症状, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 吸入用硫酸沙丁胺醇溶液; 猪肺磷脂注射液; 新生儿呼吸窘迫综合征; 临床疗效; 心率; 二氧化碳分压; 第一秒用力呼气容积

中图分类号: R974; R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)05-1116-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.025

Clinical study on salbutamol combined with Poractant Alfa Injection in treatment of neonatal respiratory distress syndrome

REN Ya-fang, ZHANG Huan-xin, ZHANG Jing

Department of Neonatology, Nanyang City Central Hospital, Nanyang 473000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of salbutamol combined with Poractant Alfa Injection in treatment of neonatal respiratory distress syndrome. **Methods** Children (151 cases) with neonatal respiratory distress syndrome in Nanyang City Central Hospital from February 2016 to February 2017 were randomly divided into control (75 cases) and treatment (76 cases). Children in the control group were endotracheal instillation administered with Poractant Alfa Injection, 150 mg/kg. Children in the treatment group were atomization inhalation administered with Salbutamol Sulfate Inhalation Solution on the basis of the control group, 0.25 mL/time, three times daily. Children in two groups were treated for 3 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the heart rate, respiratory frequency, diastolic blood pressure, blood gas analysis indexes, lung function and SF levels in two groups before and after treatment was compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 85.33%, which was significantly lower than 97.37% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the heart rate, respiratory frequency, $p\text{CO}_2$ and SF levels in two groups were significantly decreased, but the diastolic blood pressure, SaO_2 , $p\text{O}_2$, FEV_1 and PEF levels were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Salbutamol combined with Poractant Alfa Injection has good clinical effect in treatment of neonatal respiratory distress syndrome, and can significantly improve the clinical symptoms, which has a certain clinical application value.

Key words: Poractant Alfa Injection; Salbutamol Sulfate Inhalation Solution; neonatal respiratory distress syndrome; clinical efficacy; heart rate; $p\text{CO}_2$; FEV_1

收稿日期: 2017-10-31

作者简介: 任亚方(1980—), 男, 主治医师, 硕士, 主要从事新生儿科疾病诊治。E-mail: ryf20081980@qq.com

新生儿呼吸窘迫综合征是儿科临床上常见的呼吸疾病,主要发病于早产新生儿,机制与新生儿肺泡表面未产生成熟的表面活性物质有关,若不及时进行治疗可造成患儿的死亡^[1]。据相关研究报道,新生儿呼吸窘迫综合征导致患儿死亡是早产儿死亡的首要原因,占比 50%~70%,严重影响着患儿的生命安全^[2]。猪肺磷脂注射液是从猪肺中提取制得的一种外源性肺泡表面活性物质,其主要成分包括一些特异性蛋白、磷脂等,在临床上广泛应用于新生儿呼吸窘迫综合征^[3]。硫酸沙丁胺醇是一种 β_2 受体激动剂,其主要作用是舒张支气管,增大肺容量,同时还可以起到抑制炎症反应的作用,对新生儿呼吸窘迫综合征有一定的治疗作用^[4]。因此,本研究选取 151 例新生儿呼吸窘迫综合征患儿作为研究对象,探究硫酸沙丁胺醇联合猪肺磷脂注射液治疗的安全性及有效性。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取南阳市中心医院儿科于 2016 年 2 月—2017 年 2 月收治的 151 例新生儿呼吸窘迫综合征患儿作为研究对象,其中男 87 例,女 64 例;孕周 29~37 周,平均孕周 (31.97 ± 5.17) 周;顺产患儿 103 例,剖宫产 48 例;根据病情,Ⅰ级患儿 21 例,Ⅱ级患儿 65 例,Ⅲ级患儿 46 例,Ⅳ级患儿 19 例。

纳入标准:(1)所有入选患儿均符合《欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治指南》中对新生儿呼吸窘迫综合征的诊断标准^[5];(2)患儿孕周 28~38 周;(3)患儿及其家属均自愿签订知情同意书。

1.2 药物

猪肺磷脂注射液由 Chiesi Farmaceutici S.p.A. 生产,规格 3 mL:0.24 g,产品批号 1016135;吸入用硫酸沙丁胺醇溶液由 GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd. 生产,规格 5 mg/2.5 mL,产品批号 BB0009。

1.3 分组及治疗方法

151 例患儿随机分成对照组(75 例)和治疗组(76 例),其中对照组男 43 例,女 32 例;孕周 29~37 周,平均孕周 (32.03 ± 5.14) 周;顺产患儿 51 例,剖宫产 24 例;根据病情,Ⅰ级患儿 10 例,Ⅱ级患儿 33 例,Ⅲ级患儿 22 例,Ⅳ级患儿 10 例,治疗组男 44 例,女 32 例;孕周 29~37 周,平均孕周 (31.88 ± 5.21) 周;顺产患儿 52 例,剖宫产 24 例;根据病情,Ⅰ级患儿 11 例,Ⅱ级患儿 32 例,Ⅲ级患儿 24 例,Ⅳ级患儿 9 例。两组患儿在性别、分娩

方式以及病情程度等一般资料方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患儿入院后及时给予心电监护和生命体征监测,同时采用婴儿呼吸机 SLE5000(济南腾览仪器有限公司)进行机械通气,维持患儿酸碱、水、电解质水平的稳定。对照组气管滴入猪肺磷脂注射液,150 mg/kg;治疗组患儿在对照组基础上雾化吸入吸入用硫酸沙丁胺醇溶液,0.25 mL/次,3 次/d。两组患儿连续治疗 3 d。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:患儿各项呼吸道症状均完全消失,X 线显示两肺纹理清晰,同时患儿血气分析指标亦恢复正常;有效:患儿各项呼吸道症状均显著改善,X 线只能显示两肺有少量阴影存在,同时患儿血气分析指标较治疗前显著改善但未恢复正常;无效:患儿各项呼吸道症状以及血气分析指标均无改善甚至加重,同时仍需要机械通气治疗。

有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 心率、呼吸频率以及舒张压 所有患儿入院后均对其生命体征指标进行观察,取入院和出院时指标进行统计分析。

1.5.2 血气指标 采用雷度 ABL800 血气分析仪(上海生科仪器有限公司)对患儿治疗前后动脉血氧饱和度(SaO_2)、动脉血氧分压($p\text{O}_2$)、动脉二氧化碳分压($p\text{CO}_2$)进行检测。

1.5.3 肺功能指标 采用日本 MINATO(美能)肺功能仪(广州澳讯仪器有限公司)对患儿治疗前后肺功能指标第一秒用力呼气容积(FEV_1)、最大呼气峰流速(PEF)进行检测。

1.5.4 血清铁蛋白(SF) 采用 SF 检测试剂盒(上海将来实业股份有限公司)对患儿治疗前后血清水平进行检测,具体采用酶联免疫吸附法进行检测。

1.6 不良反应

观察治疗期间两组患儿的不良反应情况,并对其统计分析。

1.7 统计学方法

本次研究中的所有数据均采用 SPSS 19.0 统计学软件处理。计数资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患儿临床效果比较

治疗后,对照组显效 39 例,有效 25 例,有效

率为85.33%；治疗组显效44例，有效30例，有效率高达97.37%，两组患儿临床有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表1。

2.2 两组患儿心率、呼吸频率和舒张压比较

治疗后，两组患儿心率和呼吸频率均显著降低，舒张压显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组患儿各指标改善情况明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表2。

2.3 两组患儿血气分析指标比较

治疗后，两组患儿 SaO_2 、 $p\text{O}_2$ 均较治疗前显著

升高， $p\text{CO}_2$ 水平显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组各指标改善更明显，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表3。

2.4 两组患儿肺功能指标和 SF 水平比较

治疗前，两组患儿肺功能指标无显著差异。治疗后，两组患儿肺功能指标 FEV_1 、 PEF 均显著升高，SF 水平显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组肺功能指标和 SF 水平明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	75	39	25	11	85.33
治疗	76	44	30	2	97.37*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组心率、呼吸频率和舒张压比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on heart rate, respiratory frequency and diastolic blood pressure between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	心率/(次·min ⁻¹)		呼吸频率/(次·min ⁻¹)		舒张压/mmHg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	75	149.11 ± 18.26	128.76 ± 13.11*	65.58 ± 6.17	39.54 ± 3.22*	50.13 ± 4.58	60.87 ± 6.94*
治疗	76	148.94 ± 18.32	113.64 ± 11.98* [▲]	65.37 ± 6.21	45.65 ± 3.26* [▲]	49.86 ± 4.69	71.69 ± 8.82* [▲]

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 两组血气分析指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on blood gas analysis indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	$\text{SaO}_2/\%$		$p\text{O}_2/\text{mmHg}$		$p\text{CO}_2/\text{mmHg}$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	75	76.15 ± 6.51	88.43 ± 9.26*	55.14 ± 4.93	90.43 ± 9.34*	57.24 ± 7.88	47.29 ± 6.81*
治疗	76	75.98 ± 6.54	96.19 ± 9.31* [▲]	54.86 ± 4.98	98.86 ± 9.87* [▲]	56.83 ± 7.95	36.87 ± 5.83* [▲]

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4 两组肺功能指标和 SF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on lung function and SF levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	$\text{FEV}_1/\%$		$\text{PEF}/(\text{L} \cdot \text{s}^{-1})$		$\text{SF}/(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	75	41.54 ± 2.63	49.97 ± 3.52*	3.34 ± 0.86	5.07 ± 1.11*	180.97 ± 60.79	160.49 ± 46.72*
治疗	76	41.68 ± 2.59	61.57 ± 4.06* [▲]	3.27 ± 0.84	8.79 ± 1.32* [▲]	181.65 ± 61.33	85.73 ± 23.47* [▲]

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 两组患儿不良反应比较

两组患儿在治疗期间均出现了一系列的不良反应, 包括肌肉震颤、低钾血症、皮疹、肺出血等,

对照组和治疗组不良反应发生率分别为 9.33%、6.58%, 且两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 5。

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse events between two groups

组别	n/例	肌肉震颤/例	低钾血症/例	皮疹/例	肺出血/例	发生率/%
对照	75	2	2	2	1	9.33
治疗	76	2	1	2	1	6.58

3 讨论

新生儿呼吸窘迫综合征是早产新生儿常见的危急重症, 发病率也随着社会发展与环境污染的因素而连年攀升, 若不及时有效进行治疗, 易造成患儿肺功能受损, 甚至死亡^[7]。目前临床上对于新生儿呼吸窘迫综合征的治疗主要依靠机械通气和一些药物, 但效果并非理想^[8]。猪肺磷脂注射液是一种天然的表面活性物质, 磷脂酰胆碱和特异性蛋白是其主要成分, 约占总物质的 70%。药理学研究表明, 磷脂和特异性蛋白具有扩张肺泡的作用, 并且可以促进患儿肺泡内源性表面活性物质的合成与分泌, 促进其肺功能的发育与再生, 因此对于新生儿呼吸窘迫综合征有一定的治疗效果^[9]。硫酸沙丁胺醇是一种 β_2 受体激动剂, 近年来国际上有文献报道其对新生儿呼吸窘迫综合征的治疗具有显著作用, 包括存在的炎症反应和氧化应激损伤情况^[10], 本文认为硫酸沙丁胺醇抑制炎症反应、抗氧化应激以及扩张支气管的药理作用对于新生儿呼吸窘迫综合征的治疗有着积极作用。

本研究结果发现采用硫酸沙丁胺醇联合猪肺磷脂注射液治疗的呼吸窘迫综合征患儿, 临床有效率要显著高于猪肺磷脂注射液单独治疗的临床有效率, 同时治疗后两组患儿的心率和呼吸频率均显著降低, 而舒张压均显著升高, 且治疗组患儿各指标之间改善的更为明显, 以上数据均表明硫酸沙丁胺醇能够显著提升猪肺磷脂注射液治疗新生儿呼吸窘迫综合征患儿的临床治疗效果。新生儿呼吸窘迫综合征可因呼吸困难常导致其血气指标紊乱和肺部功能的损伤^[11-12], 故本次研究对两组患儿的血气指标和肺功能指标进行了分析, 结果发现治疗后两组患儿的 SaO_2 、 $p\text{O}_2$ 均较治疗前显著升高, $p\text{CO}_2$ 水平显著降低, 肺功能指标 FEV_1 、 PEF 均显著性升高, 且治疗组患儿各指标改善的更明显, 说明硫酸沙丁胺

醇在猪肺磷脂注射液的治疗基础上显著改善了患儿的缺氧状态, 减轻了疾病对肺组织的损伤, 促进其快速恢复。

近年来研究发现 SF 与新生儿呼吸窘迫综合征的发生与发展有着密切的联系, 通常可反映患儿肺损伤的程度, 肺损伤越严重, 其 SF 水平就越高^[13]。本研究结果发现治疗后两组患儿的 SF 水平显著降低, 且采用硫酸沙丁胺醇联合猪肺磷脂注射液治疗的治疗组降低的更明显, 这也证明了上述硫酸沙丁胺醇与猪肺磷脂注射液的联合使用可改善患儿的肺功能, 减轻疾病对肺组织的损伤的论证。另外, 本研究对两组患儿的不良反应进行统计, 结果发现两组患儿的不良反应发生率比较无显著性差异, 这也就说明硫酸沙丁胺醇与猪肺磷脂注射液的联合使用并未增加猪肺磷脂注射液单独治疗的副作用, 因此安全性较高。

综上所述, 沙丁胺醇联合猪肺磷脂注射液治疗新生儿呼吸窘迫综合征患儿临床疗效显著, 并能显著改善患儿的临床症状, 降低不良反应发生率, 值得临床推广。

参考文献

- [1] 王 娜, 王 楠, 范旭芳, 等. 新生儿急性呼吸窘迫综合征的发病机制及诊断治疗进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2013, 40(6): 572-574.
- [2] 新生儿呼吸疾病研究协作组. 国内部分地区新生儿重症监护病房新生儿呼吸窘迫综合征诊治现状及东西部差异调查 [J]. 中华围产医学杂志, 2009, 12(2): 121-126.
- [3] 王红雁, 迟 雁. 猪肺磷脂注射液 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(4): 333-334.
- [4] 徐 隽, 陈冠容. 沙丁胺醇的药理作用及临床新用 [J]. 中国社区医师, 2007, 23(11): 14-15.
- [5] 冯 琪. 欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治指南 [J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(1): 27-33

- [6] 诸福棠. 实用儿科学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 458-462.
- [7] 刘笑梦. 新生儿呼吸窘迫综合征的预防现状与展望 [J]. 右江医学, 2002, 30(3): 242-243.
- [8] 甘小庄, 宋国维. 新生儿呼吸窘迫综合征治疗进展 [J]. 中国医刊, 2010, 45(4): 13-17.
- [9] 申宇站, 柯伟群, 刘燕秀. 猪肺磷脂注射液治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床研究 [J]. 中国基层医药, 2015, 22(3): 402-405.
- [10] 丁瑛雪, 崔红. 沙丁胺醇在新生儿呼吸窘迫综合征中的作用 [J]. 中国医刊, 2013, 48(11): 101-103.
- [11] 王少华, 匡凤梧, 吴仕孝. 新生儿呼吸窘迫综合征呼吸力学动态监测及临床意义 [J]. 中华实用儿科临床, 2000, 16(2): 314-316.
- [12] 王娜, 王楠, 范旭芳, 等. 新生儿急性呼吸窘迫综合征的发病机制及诊断治疗进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2013, 40(6): 572-574.
- [13] 陈碧芬, 秦振宇, 何靖. 急性肺损伤患者血清铁蛋白测定的临床价值 [J]. 中国基层医药, 2007, 14(10): 1658-1659.