

## 纳洛酮治疗急性新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效及其心肌保护作用

张森山, 罗明海\*

安康市中心医院新生儿科, 陕西 安康 725000

**摘要:** **目的** 探讨纳洛酮对急性新生儿呼吸窘迫综合征 (NRDS) 的临床疗效及心肌的保护作用。**方法** 入选急性 NRDS 100 例, 随机分为对照组 (50 例) 和研究组 (50 例); 对照组给予常规治疗, 研究组在对照组治疗的基础上加用纳洛酮治疗。比较两组治疗前后血清肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 和肌钙蛋白 I (cTnI) 水平。比较两组住院天数、机械通气天数、用氧天数、呼吸机参数、氧合功能指标[动脉氧分压 (PaO<sub>2</sub>)、氧合指数 (OI) 及动脉血/肺泡气氧分压比 (a/APO<sub>2</sub>)] 及治愈率。**结果** 治疗后研究组 CK、CK-MB、cTnI 水平均显著低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。研究组氧合功能各指标均优于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。研究组呼吸机参数除 PEEP 外均优于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。研究组的用氧天数、机械通气天数、住院天数均低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组治愈率相比差异无统计学意义。**结论** 纳洛酮有助于提高 NRDS 整体疗效, 对 NRDS 心肌保护作用明显。

**关键词:** 纳洛酮; 新生儿呼吸窘迫综合征; 心肌保护

**中图分类号:** R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 02 - 0255 - 04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.02.016

## Clinical efficacy and myocardial protection of naloxone in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS)

ZHANG Senshan, LUO Minghai

Department of pediatrics, Ankang people's Hospital of Shanxi Province, Ankang 725000, China

**Abstract: Objection** To investigate the clinical efficacy and myocardial protection of naloxone in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods** 100 patients who suffer from NRDS were randomly divided into the study group (50 cases) and the control group (50 cases). The control group were given conventional treatment while the study group was additionally treated with naloxone. Before and after the study, their serum levels of CK, CK-MB, cTnI were compared between the two groups. The following parameters (days in hospital, duration time of ventilation, oxygenation function (PaO<sub>2</sub>, OI and a/APO<sub>2</sub>), cure rate) also compared between the two groups. **Results** The serum level of CK, CK-MB, cTnI in the study group were obviously lower than the control group. The oxygenation function of the study group was superior to the control group ( $P < 0.05$ ). The ventilation function of the study group was better than the control group except PEEP. After treatment, the days in hospital, the duration time of ventilation and the oxygen days were better than the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant statistical difference between the two groups in the cure rate. **Conclusion** Naloxone can protect myocardial and improve the effectiveness on the conventional treatment in the NRDS.

**Key words:** naloxone; neonatal respiratory distress syndrome; myocardial protection

急性新生儿呼吸窘迫综合征 (neonatal respiratory distress syndrome, NRDS), 即肺透明膜病, 患儿呈现进行性呼吸困难、青紫、吸气性三凹征, 目前研究认为该病是由于肺发育不成熟及缺乏肺泡表面活性物所引起, 以早产儿多见, 且发病率与胎龄呈负相关<sup>[1]</sup>。临床上主要通过呼吸机治疗和

机械通气, 对症支持进行治疗。纳洛酮是阿片受体拮抗剂, 促进冠脉血流量, 有研究发现纳洛酮能保护多种因素引起的心肌损伤<sup>[2]</sup>, 同时, 纳洛酮治疗 NRDS 疗效明显<sup>[3]</sup>, 但纳洛酮对 NRDS 的临床疗效及是否对心肌有保护作用报道较少。本文研究纳洛酮对急性 NRDS 的临床疗效及心肌保护作用。

收稿日期: 2017-10-16

第一作者: 张森山 (1982—), 男, 本科, 主治医师, 研究方向为新生儿。Tel: 18009151335 E-mail: zhangsenshan\_1982@papmedhos.top

\*通信作者: 罗明海 (1983—), 男, 本科, 主治医师, 研究方向为儿科、消化、感染。Tel: 15399156270 E-mail: luominghai\_1983@papmedhos.top

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2014 年 2 月—2017 年 2 月期间安康市中心医院接收, 临床诊断明确为 NRDS 的新生儿 100 例为研究对象, 随机数字表法分为对照组 (50 例) 和研究组 (50 例)。NRDS 诊断标准参考《实用新生儿学》第 4 版<sup>[4]</sup>。本研究经本院伦理委员会批准进行, 所有研究对象监护人均知情同意。对照组男 45 例, 女 5 例, 研究组男 42 例, 女 8 例; 对照组胎龄 (32.3±2.9) 周, 研究组 (32.7±2.3) 周; 对照组出生体质量 (1 831.5±598.6) g, 研究组出生体质量 (1 714.5±414.6) g, 两组患儿性别、胎龄、出生体质量、Apgar 评分、NRDS 分期等基线资料两组间差异无统计学意义, 具有可比性。

### 1.2 纳入和排除标准

纳入研究对象需同时满足如下条件: ①出生时体质量>2 kg; ②急性起病; ③进行性呼吸困难, 严重低氧血症; ④患儿家属知情同意。出现以下任何一项予以排除: ①合并患有遗传性疾病; ②患儿已经出现严重呼吸衰竭; ③其他原因引起的呼吸功能障碍患儿; ④入选前已经接受纳洛酮或其他药物治疗的患儿。⑤患儿家属不同意加入实验。

### 1.3 治疗方法

两组患儿均进行呼吸机机械通气、对症治疗及支持治疗。对照组进行常规治疗。研究组在对照组基础上加用盐酸纳洛酮注射液 (成都天台山制药有限公司生产, 规格 2.0 mg, 生产批号 130201), 总剂量为 0.05 mg/(kg·d), 将其分 4 次静脉滴注, 连续 3 d。

### 1.4 观察指标

血清肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 和肌钙蛋白 I (cTnI) 测定: 分别于治疗前后采用酶联免疫吸附法测定。

观察记录两组患儿的住院天数、机械通气天数、

用氧天数、呼吸机参数[吸气峰压 (PIP)、呼气末正压 (PEEP)、平均呼吸道压 (MAP) 和吸入氧体积分数 (FiO<sub>2</sub>) ]。

肺氧合功能: 治疗前后取动脉血进行血气分析, 动脉氧分压 (PaO<sub>2</sub>)、氧合指数 (OI) 及动脉血/肺泡气氧分压比 (a/APO<sub>2</sub>) 进行比较。

### 1.5 治愈标准

原发疾病明显好转, 呼吸症状消失, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 恢复正常, 胸 X 片肺部病变消失<sup>[5]</sup>。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 进行统计处理, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 *t* 检验, 技术资料采用  $\chi^2$  检验, 检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组血清指标比较

两组患儿血清 CK、CK-MB 及 cTnI 水平与治疗前相比均无显著性差异, 治疗后各指标均较治疗前显著降低, 差异均有统计学意义 ( $P<0.01$ )。治疗后, 研究组 3 个指标均较对照组显著降低, 差异均有统计学意义 ( $P<0.01$ )。见表 1。

### 2.2 治疗后肺氧合功能比较

两组患儿治疗前 PaO<sub>2</sub>、OI 和 a/APO<sub>2</sub> 组间差异无统计学意义。两组患儿治疗后所有指标均较治疗前有所改善, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 但治疗后研究组 PaO<sub>2</sub> 和 a/APO<sub>2</sub> 高于对照组, OI 值低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 治疗后呼吸机参数比较

研究组 PIP 高于对照组, MAP、FiO<sub>2</sub> 均低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 而 PEEP 两组间差异无统计学意义。见表 3。

### 2.4 治疗后住院天数、用氧天数、机械通气天数比较

治疗后, 研究组的用氧天数、机械通气天数、住院天数均低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 4。

表 1 两组血清 CK、CK-MB 及 cTnI 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=50$ )

Table 1 Comparison on serum levels of CK, CK-MB and cTnI between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=50$ )

组别	时间	CK/(U·mL <sup>-1</sup> )	CK-MB/(U·mL <sup>-1</sup> )	cTnI/(pg·mL <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	551.27±55.81	133.59±14.2	522.27±52.88
	治疗后	471.15±48.65*	104.55±9.54*	432.67±42.89*
研究	治疗前	544.43±55.38	133.66±14.9	521.14±54.66
	治疗后	380.55±39.77*#	72.54±7.55*#	323.22±32.97*#

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与治疗对照组比较: # $P<0.05$

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

表2 两组治疗后肺氧合功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=50$ )Table 2 Comparison on pulmonary oxygenation after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=50$ )

分组	时间	PaO <sub>2</sub> /kPa	OI	a/APO <sub>2</sub>
对照	治疗前	4.58±1.22	15.27±2.77	0.14±0.05
	治疗后	5.71±2.52*	10.99±5.73*	0.22±0.17*
研究	治疗前	4.61±1.54	15.04±3.01	0.15±0.06
	治疗后	8.40±2.77*#	6.32±4.07*#	0.33±0.18*#

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与治疗前对照组比较: # $P < 0.05$

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

表3 两组治疗后应用呼吸机参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison on ventilator parameters after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n/例	PIP/kPa	PEEP/kPa	MAP/kPa	FiO <sub>2</sub>
对照	50	1.89±0.16	0.40±0.06	1.42±0.06	65.4±13.0
研究	50	2.41±0.13*	0.41±0.05	1.23±0.07*	52.2±9.7*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表4 两组治疗后住院天数、用氧天数、机械通气天数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison on number of hospitalization days, number of days of oxygen consumption, and number of days of mechanical ventilation after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n/例	用氧天数/d	机械通气天数/d	住院天数/d
对照	50	17.1±3.5	9.8±1.7	30.7±4.1
研究	50	11.5±1.0*	5.1±0.8*	19.8±4.0*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

## 2.5 预后转归

研究组 50 例患者全部治愈, 治愈率 100%, 对照组治愈 47 例, 3 例好转但未达到治愈标准, 治愈率 94%。两组患儿的治愈率差异无统计学意义。见表 5。

表5 两组治疗后治愈情况比较

Table 5 Comparison on prognosis between two groups after treatment

分组	n/例	治愈/例	未治愈/例
对照	50	47	3
研究	50	50	0

## 3 讨论

NRDS 以早产儿多见, 临床上表现为进行性呼吸困难, 治疗不及时会在数小时内出现严重的低氧血症和呼吸衰竭, 对心肌造成严重损伤。目前对该疾病的常规治疗措施是机械通气呼吸支持和补充外源性肺表面活性物质<sup>[6]</sup>。低氧血症引起脑组织缺氧后造成内源性内啡肽增多, 而内啡肽属于阿片样物

质, 可抑制前列腺素及儿茶酚胺的作用, 引起血压下降, 呼吸抑制等。纳洛酮为阿片受体的拮抗剂, 通过竞争并取代内啡肽与受体结合, 解除抑制, 恢复儿茶酚胺对循环、呼吸的兴奋作用, 使心输出量增加、心肌兴奋, 呼吸改善<sup>[3]</sup>, 对心肌可能存在一定的保护作用。因此本研究在常规治疗基础上给予纳洛酮治疗, 以期观察纳洛酮的临床疗效和心肌保护作用。

目前公认用于评判心肌损伤的指标有 CK、CK-MB 及 cTnI<sup>[7-8]</sup>, 本研究用酶联免疫吸附法测定血清中 CK、CK-MB 及 cTnI。结果显示, 与治疗前相比血清 CK、CK-MB 及 cTnI 的水平均显著下降, 且治疗后研究组各指标均显著低于对照组。研究表明在经过治疗后患儿的心肌损伤得到改善, 纳洛酮对心肌损伤确有保护作用。

研究结果显示, 研究组的用氧天数、机械通气天数、住院天数及肺氧合功能各项指标均优于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组治疗后 PaO<sub>2</sub>、OI 和 a/APO<sub>2</sub> 均显著高于同组治疗前水平,

且研究组显著高于对照组, 研究结果与文献报道一致<sup>[9]</sup>。呼吸机参数除 PEEP 外均研究组优于对照组, 表明加用纳洛酮能有效改善患儿的肺氧合功能, 有助于改善患儿预后。研究结果表明纳洛酮的干预虽不能显著提高 NRDS 的治愈率(治愈率两组相比差异无统计学意义), 但能有效缩短患者病程(氧疗时间及住院时间均明显缩短), 减低医疗费用, 减轻患者的经济负担和疾病体验, 提高整体的临床疗效。

综上, 研究组治疗 NRDS 的整体疗效优于对照组。NRDS 在常规治疗的基础上, 纳洛酮可有效改善患儿血氧水平, 对患儿心肌具有明显的保护作用。但是由于本研究并未对患儿预后转归进行长期随访, 因此长期影响有待于进一步研究。

#### 参考文献

- [1] 陈瑜, 肖善秋, 肖劲花. 猪肺表面活性物质不同剂量对新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效与安全性评价 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(4): 853-856.
- [2] 张春燕, 温春玲. 肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床护理 [J]. 护理研究, 2015, 29(9): 3423-3425.
- [3] 辛玥, 郑荣秀. 新生儿呼吸窘迫综合征合并气胸 27 例临床分析 [J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(2): 148-152.
- [4] 周维东, 夏安周, 张探, 等. 纳洛酮对大鼠缺血再灌注心肌细胞凋亡及 Fas、FasL 表达的影响 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2011, 31(3): 395-398.
- [5] 陈边防, 高妍. 鼻塞式 CPAP 联合纳洛酮治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床研究 [J]. 中国社区医师(医学专业), 2011, 13(31): 139-140.
- [6] 李雪, 沈洁, 赵锦林, 等. 氮氧混合气吸入联合经鼻间歇正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的随机对照研究 [J]. 中国循证儿科杂志, 2013, 8(4): 252-256.
- [7] 韩玉昆, 蔡栩栩. 足月新生儿急性呼吸窘迫综合征的病因和临床诊断 [J]. 小儿急救医学, 2004, 11(1): 62-63.
- [8] 车伟坤, 梁晶, 许燕颖. 不同胎龄段新生儿呼吸窘迫综合征发病因素及临床特点分析 [J]. 青岛医药卫生, 2017, 49(2): 128-129.
- [9] 唐敬丽. 新生儿呼吸窘迫综合征临床特点及高危因素分析 [J]. 吉林医学, 2013 (20): 4116-4117.
- [10] 郭亚男, 朱亚平. 盐酸氨溴索联合猪肺磷脂注射液治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效及护理 [J]. 山西医药杂志, 2015, 44(18): 2201-2203.
- [11] 黄胜奇, 李哲, 梁荣伟. 肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的疗效观察 [J]. 当代医学, 2013, 19(5): 12-13.
- [12] 林艳. 综合护理干预对猪肺卵磷脂注射液联合通气疗法治疗新生儿呼吸窘迫综合征患儿的应用价值探讨 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016 (12): 1625-1626.
- [13] Maria-nefeli Tsaloglou, Adrian Jacobs, Hywel Morgan. A fluorogenic heterogeneous immunoassay for cardiac muscle troponin cTnI on a digital microfluidic device [J]. Anal Bioanal Chem, 2014, 406(24): 5967-5976.
- [14] Flouris Andreas-D, Dinas Petros-C, Tzatzarakis Manolis-N, et al. Exposure to secondhand smoke promotes sympathetic activity and cardiac muscle cachexia [J]. Int J Envir Health Res, 2014, 24(3): 189-194.
- [15] 冯琼. 纳洛酮对新生儿呼吸窘迫综合征后氧化应激的影响及心肌损害的保护作用 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(8): 1391-1394.