

重组人脑利钠肽冻干粉剂联合猪肺磷脂注射液治疗窒息早产儿对右室Tei指数的影响

贾西燕¹, 孙常华¹, 范盟¹, 高培贤¹, 王少志²

1. 郑州市第七人民医院 新生儿科, 河南 郑州 450000

2. 濮阳市妇幼保健院 新生儿科, 河南 濮阳 457000

摘要: **目的** 探讨重组人脑利钠肽冻干粉剂联合猪肺磷脂注射液治疗窒息早产儿对右室Tei指数的影响。**方法** 采用回顾性、便利抽样研究方法, 选取2015年8月—2018年1月在郑州市第七人民医院诊治的窒息早产儿120例作为研究对象, 根据治疗方法的不同分为观察组60例与对照组60例。对照组给予猪肺磷脂注射液200 mg/kg气管滴注结合呼吸支持治疗, 观察组在对照组治疗的基础上给予重组人脑利钠肽冻干粉剂辅助治疗, 负荷剂量0.5 μg/kg, 维持剂量速率为0.005~0.01 μg/(kg·min), 治疗48 h。记录两组患儿机械通气时间、住院天数、BNP水平、左室与右室Tei指数变化情况及患儿治疗后2、24 h的肺泡内正压参数。**结果** 观察组的机械通气时间与住院天数分别为(2.74±0.87) d和(22.19±3.29) d, 都显著短于对照组的(5.29±1.20) d和(27.82±3.11) d ($P<0.05$)。治疗后, 两组的BNP值都显著低于治疗前 ($P<0.05$), 治疗后观察组的BNP值与对照组相比无显著差异。两组治疗后的左室与右室的Tei指数都显著高于治疗前 ($P<0.05$), 治疗后观察组的Tei指数也显著高于对照组 ($P<0.05$)。观察组治疗后2、24 h的肺泡内正压参数都显著高于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 重组人脑利钠肽冻干粉剂联合猪肺磷脂注射液治疗窒息早产儿能改善患儿的右室Tei指数, 调节体内BNP水平, 改善肺泡内正压参数, 从而促进患儿康复。

关键词: 重组人脑利钠肽; 窒息; 早产儿; 右室Tei指数

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2019) 12-2426-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.027

Effects of recombinant human brain natriuretic peptide freeze-dried powder combined with Poractant Alfa Injection on right ventricular Tei index of asphyxiated premature infants

JIA Xiyan¹, SUN Changhua¹, FAN Meng¹, GAO Peixian¹, WANG Shaozhi²

1. Department of Neonatology, Zhengzhou NO.7 People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

2. Department of Neonatology, Puyang Maternity and Child Care Centers, Puyang 457000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of recombinant human brain natriuretic peptide freeze-dried powder combined with Poractant Alfa Injection on right ventricular Tei index in asphyxiated premature infants. **Methods** Used a retrospective, convenience sampling method, 120 cases of asphyxiated premature infants in Zhengzhou NO.7 People's Hospital from August 2015 to January 2018 were selected as the research object, children were divided into the observation (60 cases) and control (60 cases) groups according to the different treatment methods. Children in the control group were received 200 mg/kg intratracheal infusion of Poractant Alfa Injection combined with respiratory support treatment. Children in the observation group was given recombinant human brain natriuretic peptide freeze-dried powder adjuvant therapy based on the control group, the load dose was 0.5 μg/kg, the maintenance dose rate was 0.005 - 0.01 μg/(kg·min), and the treatment lasted 48 h. Mechanical ventilation time, hospitalization days, BNP level, changes of left and right ventricular Tei index, and alveolar positive pressure parameters at 2 and 24 h after treatment were recorded. **Results** After treatment, the duration of mechanical ventilation and hospitalization days in the observation group were (2.74 ± 0.87) d and (22.19 ± 3.29) d, respectively, which were significantly less than those in the control group of (5.29 ± 1.20) d and (27.82 ± 3.11) d ($P < 0.05$). After treatment, the BNP value in two groups were significantly lower than that of the control

收稿日期: 2018-03-29

第一作者: 贾西燕(1975—),男,河南濮阳人,硕士,副主任医师,研究方向为新生儿 Tel:13721798098 E-mail:Jiaksiyan_197512@163.com

group ($P < 0.05$), and the BNP value in the observation group was not significantly different compared to the control group after treatment. After treatment, Tei index of left ventricle and right ventricle in two groups were significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$), and the Tei index in the observation group were also higher than that of the control group ($P < 0.05$). The positive pressure in the alveolar of 2 and 24 h after treatment in the observation group were significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The recombinant human brain natriuretic peptide freeze-dried powder combined with Poractant Alfa Injection can improve the right ventricular Tei index, and regulate the level of BNP *in vivo*, and improve the positive parameters of alveolar pressure in asphyxiated premature infants, so as to promote the rehabilitation of children.

Key words: recombinant human brain natriuretic peptide; asphyxia; preterm infant; right ventricular Tei index

新生儿窒息是常见的新生儿呼吸系统疾病,在临床上主要表现为急性呼吸窘迫症状和呼吸衰竭,极易引起患儿死亡^[1-2]。特别是早产儿提前脱离母体,心功能尚未发育完全,并发窒息可导致心功能损伤。及时有效地治疗可降低新生儿窒息的死亡率,主要治疗方法为肺表面活性物质的应用和呼吸支持^[3-4]。B型利钠肽(BNP)由心室产生和释放,生理状态下分泌极少,具有平滑肌松弛、尿钠排泄、利尿等作用,也可达到扩张静脉和动脉、增加心输出量、降低心脏前后负荷等作用^[5-6]。当心肌细胞受损时,虽然机体内BNP分泌量显著增加,但是在一定情况下很难完全补偿体内过度激活的神经内分泌系统,为此需要补充外源性BNP进行治疗^[7-8]。重组人脑利钠肽冻干粉剂是人工合成的激素,与内源性的BNP具有相同的生物活性、氨基酸排序、空间结构,且半衰期更长,在体内更加稳定^[9]。Tei指数是全面评价心脏收缩与舒张功能的一种指标,其不受心室几何形态、心瓣膜返流、心率、血压的影响,

可准确反映心室收缩与舒张功能的变化,从而有利于综合评价心功能^[10-11]。本研究具体探讨了重组人脑利钠肽冻干粉剂联合猪肺磷脂注射液治疗窒息早产儿对右室Tei指数的影响,希望为重组人脑利钠肽冻干粉剂的推广应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性、便利抽样研究方法,选取2015年8月—2018年1月在郑州市第七人民医院诊治的窒息早产儿120例作为研究对象。纳入标准:早产胎龄 ≤ 36 周;符合窒息的诊断标准;胸片成像显示两肺透亮度减低甚至白肺;单胎;检查时早产儿无急性期并发症及心功能不全临床表现;生后出现呼吸困难、三凹征、呻吟、青紫并逐渐加重。排除标准:患儿及母亲均发热、使用激素等;复杂性先天性心脏病和心律失常患儿。根据治疗方法的不同将分为观察组60例与对照组60例,两组孕龄、日龄、体质量、性别、Apgar评分对比无显著差异,见表1。

表1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	性别/例		Apgar 评分	胎龄/周	日龄/d	体质量/kg
		男	女				
对照	60	38	22	7.11 $\pm$ 0.24	33.11 $\pm$ 1.98	3.38 $\pm$ 0.81	2.81 $\pm$ 0.98
观察	60	36	24	7.23 $\pm$ 0.77	33.67 $\pm$ 2.43	3.29 $\pm$ 0.44	2.89 $\pm$ 1.29

1.2 治疗方法

对照组给予猪肺磷脂注射液结合呼吸支持治疗,采用肺表面活性物质猪肺磷脂注射液(意大利凯西制药公司,注册证号H20080428,规格3 mL:240 mg,批号01004056)200 mg/kg气管滴注治疗,选择持续气道正压呼吸进行呼吸支持,呼吸参数:吸氧温度36.8~37.3℃,FiO₂ 40%~50%,氧流量5~7 L/min。

观察组在对照组治疗的基础上给予重组人脑利钠肽冻干粉剂(成都诺迪康生物制药有限公司生

产,国药准字S20050033,规格0.5 mg,批号20161124)治疗,负荷剂量0.5 μ g/kg,维持剂量速率为0.005~0.01 μ g/(kg·min),治疗48 h。

1.3 观察指标

(1)记录两组患儿机械通气时间、住院天数。(2)记录与观察两组患儿治疗前后BNP的变化情况。(3)记录两组患儿治疗前后左室与右室的Tei指数,测量二尖瓣口舒张期血流频谱止点到下一血流频谱起点时间(a)和主动脉瓣口收缩期血流频谱持续时间(b),Tei指数=(a-b)/b,以上测量均由同一

检查者操作,各点所测时间值为3个心动周期所测得的平均值。(4)记录两组患儿治疗后2、24 h的肺泡内正压参数变化情况。

1.4 统计方法

选择SPSS 21.00软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,经 t 检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组预后恢复情况对比

观察组的机械通气时间与住院天数分别为 (2.74 ± 0.87) d和 (22.19 ± 3.29) d,都显著短于对照组的 (5.29 ± 1.20) d和 (27.82 ± 3.11) d,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),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	机械通气时间/d	住院天数/d
对照	60	5.29 ± 1.20	27.82 ± 3.11
观察	60	$2.74 \pm 0.87^*$	$22.19 \pm 3.29^*$

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表4 两组左室与右室Tei指数变化对比

Table 4 Comparison on left and right ventricular Tei index between two groups

组别	n/例	左室Tei指数		右室Tei指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	0.38 ± 0.13	$0.43 \pm 0.11^*$	0.36 ± 0.13	$0.43 \pm 0.10^*$
观察	60	0.37 ± 0.08	$0.53 \pm 0.14^{*#}$	0.36 ± 0.09	$0.49 \pm 0.12^{*#}$

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

2.2 两组肺泡内正压参数对比

观察组治疗后2、24 h的肺泡内正压参数均显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

3 讨论

早产儿肺发育不成熟,常伴随有肺泡表面缺乏活性物质,容易诱发窒息的发生。其发病率随着胎

表5 两组不同时间点肺泡内正压参数对比

Table 5 Comparison on positive pressure parameters of alveolar between two groups at different time points

组别	n/例	肺泡内正压参数/mmHg	
		治疗后2 h	治疗后24 h
对照	60	5.73 ± 0.63	5.05 ± 0.39
观察	60	$6.44 \pm 0.22^*$	$5.76 \pm 0.46^*$

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组BNP变化对比

治疗后,两组的BNP值都显著低于治疗前,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组的BNP值与对照组相比无显著差异,见表3。

表3 两组BNP变化对比

Table 3 Comparison on BNP changes between two groups

组别	n/例	BNP/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后
对照	60	284.67 ± 48.94	$240.29 \pm 72.49^*$
观察	60	288.49 ± 56.22	$244.92 \pm 65.19^*$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment

2.3 两组左室与右室Tei指数变化对比

治疗后,两组的左室与右室的Tei指数都显著高于治疗前,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组的Tei指数显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

龄的增加会相应下降,临床上可表现为肺动脉压力升高,造成恶性循环,严重者容易出现死亡情况^[12]。

补充外肺表面活性物质猪肺磷脂注射液可有效改善早产窒息儿肺的预后,可增加肺功能残气量,从而改善肺氧合功能^[13]。持续气道正压呼吸治疗可改善气体交换和肺氧合作用,降低各重要器官的氧耗,有利于心肺功能迅速恢复正常^[14]。特别是早产儿提前脱离母体,心脏收缩舒张性能差,各器官发育不完善,心肌中收缩肌成分少,心储备量低,从而容易造成心肌缺血损伤而发生心力衰竭^[15]。在药物辅助治疗中,与BNP相比,重组人脑利钠肽冻干粉剂能快速有效地降低肺动脉气压、血浆肾素活性,且不增加患儿的心率,从而使血流动力学获得明显改善^[16]。本研究显示,观察组机械通气时间与住院天数分别为 (2.74 ± 0.87) d和 (22.19 ± 3.29) d,

都显著短于对照组的(5.29±1.20)d和(27.82±3.11)d($P<0.05$);治疗后两组的BNP值都显著低于对照组($P<0.05$),治疗后观察组的BNP值与对照组相比无显著差异,表明重组人脑利钠肽冻干粉剂的应用能调节体内BNP水平,促进患儿的康复。

早产儿心肌结构未发育成熟,心室顺应性差,容易导致心肌收缩舒张功能明显降低。传统方法通过测量左室射血分数和房室瓣口血流频谱来评价患儿的心脏功能,但是在早产儿的应用有一定的局限性^[17]。而采用呼吸频率、肺水肿、肝脏肿大、心率、X线心胸等征象进行判定,缺乏定量分析指标。Tei指数是等容舒张时间(IRT)+心室等容收缩时间(ICT)与心室射血时间(ET)的比值,是定量评估心室整体功能可靠而敏感的指标,并且在临床检测中不受年龄、心率、心室几何形态、血压的影响^[18-19]。Tei指数评价心脏功能时,心脏收缩功能障碍时表现为心室等容收缩时间延长,心室射血时间缩短;心脏舒张功能障碍时引起等容舒张时间延长,心室射血时间缩短^[20]。有研究表明,早产儿右心室等容舒张时间与心室等容收缩时间延长,心室射血时间缩短,表明早产儿右心功能较足月儿差,从而使得早产儿更容易出现心力衰竭和肺水肿^[21]。本研究显示,两组治疗后的左室与右室的Tei指数都显著高于治疗前($P<0.05$),治疗后观察组的Tei指数也显著高于对照组($P<0.05$)。当前也有研究表明重组人脑利钠肽冻干粉剂能快速有效地降低肺动脉楔压,适当地补充重组人脑利钠肽冻干粉剂有助于优化患儿的整体状态^[22]。

早产儿胎龄小、呼吸中枢发育不完善、体质量低,使肺表面活性物质出现合成不足,从而容易导致新生儿窒息。在新生儿窒息的传统治疗中,猪肺磷脂注射液作为肺泡表面活性物质替代治疗药物,可改善肺氧合功能与增加肺功能残气量。持续气道正压通气不仅能提高氧合度能保护心脏,增强心脏负荷功能^[23]。重组人脑利钠肽冻干粉剂是人工合成的激素,与内源性的BNP具有相同的作用效应^[24]。本研究显示,观察组治疗后2、24h的肺泡内正压参数都显著高于对照组($P<0.05$),表明重组人脑利钠肽冻干粉剂的应用更能改善患儿的肺泡内正压参数。

综上所述,重组人脑利钠肽冻干粉剂联合猪肺磷脂注射液治疗窒息早产儿能改善患儿的右室Tei指数,调节体内BNP水平,改善肺泡内正压参数,从而促进患儿康复。

参考文献

- [1] Osman A M, El-Farrash R A, Mohammed E H. Early rescue Neopuff for infants with transient tachypnea of newborn: a randomized controlled trial [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(4): 597-603.
- [2] Shin J, Lee E H, Lee J H, et al. Individualized ibuprofen treatment using serial B-type natriuretic peptide measurement for symptomatic patent ductus arteriosus in very preterm infants [J]. Korean J Pediatr, 2017, 60(6): 175-180.
- [3] 黄晓玲, 陈柏梁, 仇 烨, 等. 血清肌钙蛋白I、血浆脑钠肽联合心脏Tei指数评估窒息新生儿心肌损伤及心功能 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(14): 1112-1114.
- [4] Weisz D E, McNamara P J, El-Khuffash A. Cardiac biomarkers and haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants [J]. Early Hum Dev, 2017, 105: 41-47.
- [5] König K, Guy K J, Nold-Petry C A, et al. BNP, troponin I, and YKL-40 as screening markers in extremely preterm infants at risk for pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 311(6): L1076-L1081.
- [6] Tauber K A, Doyle R, Granina E, et al. B-type natriuretic peptide levels normalise in preterm infants without a patent ductus arteriosus by the fifth postnatal day [J]. Acta Paediatr, 2016, 105(8): e352-e355.
- [7] 杜 薇, 徐 斌, 王海丽, 等. 窒息早产儿血浆脑利钠肽右室Tei指数与缺氧性肺动脉高压的相关性研究 [J]. 河北医学, 2014, 20(12): 2004-2006.
- [8] Jeong H A, Shin J, Kim E, et al. Correlation of B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic parameters in preterm infants with patent ductus arteriosus [J]. Korean J Pediatr, 2016, 59(4): 183-189.
- [9] König K, Guy K J, Walsh G, et al. Association of BNP, NTproBNP, and early postnatal pulmonary hypertension in very preterm infants [J]. Pediatr Pulmonol, 2016, 51(8): 820-824.
- [10] Choi Y S, Lee B S, Chung S H, et al. Central venous pressure and renal function in very low birth weight infants during the early neonatal period [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(3): 430-434.
- [11] 陈 瑶, 于永慧. 氨基末端B型脑钠肽前体在早期评估危重症患儿心血管功能障碍中的价值 [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(2): 149-152.
- [12] Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, et al. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review [J]. Pediatrics, 2015, 135(2): e510-e525.

- [13] König K, Guy K J, Drew S M, et al. B-type and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides are equally useful in assessing patent ductus arteriosus in very preterm infants [J]. *Acta Paediatr*, 2015, 104(4): e139-e142.
- [14] 包志丹, 万俊, 凌厉. 不同程度窒息所致心肌损伤新生儿血浆BNP的临床分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18(4): 675-676.
- [15] Vijlbrief D C, van Bel F, Molenschot M C, et al. Early detection of prenatal cardiocirculatory compromise in small for gestational age infants [J]. *Neonatology*, 2014, 105(4): 256-262.
- [16] Keilhoff G, Ebmeier U, Schild L. Spontaneous hypothermia is not able to completely counteract cardiac arrest-induced mitochondrial impairment in the rat heart [J]. *Neonatology*, 2013, 103(2): 131-133.
- [17] 李莲. 多巴胺对新生儿肺动脉高压患儿血浆BNP的影响及临床疗效研究 [J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 34(9): 99-101.
- [18] Blohm M E, Arndt F, Sandig J, et al. Cardiovascular biomarkers in paired maternal and umbilical cord blood samples at term and near term delivery [J]. *Early Hum Dev*, 2016(94): 7-12.
- [19] Carella D M. Brain natriuretic peptide: it's not about the brain or just another smart polypeptide: it's about the heart [J]. *Neonatal Netw*, 2015, 34(6): 355-359.
- [20] 蔡俊伟, 蔡晓东, 李景霞, 等. 新生儿脓毒症患儿血清C-反应蛋白和脑钠肽变化的临床研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(2): 292-294.
- [21] Chen C A. Diagnostic role of B-type natriuretic peptide in clinical myocardial injury related to neonatal asphyxia [J]. *Pediatr Neonatol*, 2016, 57(2): 87-88.
- [22] Zhu R, Nie Z H. A clinical study of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide in myocardial injury after neonatal asphyxia [J]. *Pediatr Neonatol*, 2016, 57(2): 133-139.
- [23] 孙芸, 何海英, 刘利军. BNP、NT-proBNP、肌钙蛋白在新生儿心血管疾病中的研究进展 [J]. *系统医学*, 2017, 2(15): 166-168.
- [24] Simović A M, Kosutić J L, Prijić S M, et al. The role of biochemical markers as early indicators of cardiac damage and prognostic parameters of perinatal asphyxia [J]. *Vojnosanit Pregl*, 2014, 71(2): 149-155.