

# 肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床观察

彭苍骄 姚泽忠 管敏昌

(温州医学院附属台州医院儿科 浙江临海 317000)

**摘要:**目的:探讨肺表面活性物质(PS)治疗新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)的疗效。方法:将 30 例 NRDS 的患儿早期给足量的固尔苏气管内使用,配以综合治疗措施,观察使用固尔苏前后肺功能指标、呼吸机参数、存活率、并发症发生率及肺泡充气程度。结果:使用后动脉氧分压( $\text{PaO}_2$ )、动脉二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )、动脉-肺泡氧分压比值( $\text{a/APO}_2$ )、氧合指数(OI)较用药前有明显的改善,差异有显著性( $P<0.05$ );呼吸机参数(除 PEEP 外)明显下降,差异有显著性意义( $P<0.05$ )。最后病死 4 例(13.33%),出现肺炎 11 例(36.67%),肺出血 5 例(16.67%),颅内出血为 2 例(6.67%),肺气漏 3 例(10%)。同时,X 线胸片显示肺野透亮度明显改善。结论:固尔苏能有效的改善 NRDS 肺的通气、换气功能和肺泡充气程度。

**关键词:**肺表面活性物质;固尔苏;新生儿呼吸窘迫综合征;呼吸机机械通气;临床观察

**Abstract:** Objective: To discuss the therapeutic effect of pulmonary surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). Methods: pneumofunction Indicator Respirator Index, Survival rate, Complication rate and alveoli aeration level were observed in the 30 cases of NRDS treated with enough curosurf in trachea early and treated synthetically. Results : Arterial  $\text{O}_2$  pressure ( $\text{PaO}_2$ ), Arterial  $\text{CO}_2$  Pressure ( $\text{PaCO}_2$ ), Oxygenate Index(OI) were ameliated after therapy ( $P<0.05$ ) and Respirator Index(except PEEP) was obviously lowered ( $P<0.05$ ). In the end, 4 cases died(13.33%), 11 case had pneumonia(36.67%), 5 cases had pneumothorax(16.67%), 2 cases had intracranial hemorrhage (6.67%), 3 cases had pneumothorax(10%)and chest X-ray showed a significant improvement in the lung aeration. Conclusions: Curosurf can improve pulmonary oxygenation, ventilation and lung aeration in NRDS infants.

中图分类号: R 722.12

文献标识码: B

文献编号: 1671-4040(2005)04- 0009-02

新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)常见于早产儿,病死率占早产儿之首,严重威胁新生儿的健康。近年来国内外一些临床资料表明肺表面活性物质(PS)替代治疗和预防 NRDS 有较好的疗效,提高了 NRDS 患儿的存活率。我院儿科监护病房(NICU)近几年用固尔苏治疗新生儿呼吸窘迫综合征并作临床分析。现报道如下:

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 本文研究的对象为从 2003 年 8 月~2004 年 12 月在本院 NICU 住院治疗的患儿共 30 例,并全都符合下列标准:(1)按《实用儿科学》标准,根据病史、临床表现、体征及胸部 X 线胸片结果,诊断为 II 期以上 NRDS<sup>[1]</sup>;(2)日龄 1~24 h;(3)家长同意患儿接受呼吸机治疗;(4)按治疗 NRDS 常规选择呼吸机参数,机械通气 1 h 后,动脉肺泡氧分压比值( $\text{a/APO}_2$ ) $<0.22$ 。其中男性 19 例,女性 11 例;胎龄 $<30$  周 3 例,30~32 周 8 例,32~34 周 14 例,34~36 周 5 例;出生体重:1 000~1 500 g 5 例,1 500~2 000 g 19 例,2 000~2 500 g 6 例;1 min Apgar 评分 $\leq 3$  分 3 例,4~7 分 5 例, $\geq 7$  分 22 例。围生期情况:宫内窒息史 2 例,胎盘早剥出血 1 例,母亲是糖尿病有 6 例,剖宫产 7 例。

### 1.2 治疗方法

1.2.1 制剂 固尔苏(curosurf),是从猪肺粉碎匀浆中提取的天然 PS 制剂,为混悬液,磷脂含量高,由意大利凯西制药有限公司生产。给药剂量:首次剂量 100mg/kg,再次给药剂量为 50 mg/kg。

1.2.2 给药方法 患儿确诊后,立即于气管插管,呼吸机机械通气。先吸净气道内分泌物,将患儿置于右侧卧位,用无菌注射器吸取已加温至 37℃左右的固尔苏,将与注射器相接的细硅胶管通过气管插管送至气管下部或右主支气管处,缓慢注入 1/2 的药量,抽出细管,捏皮球加压呼吸 1~2 min。再置

患儿于左侧卧位,用同样方法将剩余 1/2 药液注入肺内。为减少药液损失,除非有明显气道阻塞,用药后 4~6 h 内不进行“拍背吸痰”。

1.2.3 用药次数 可根据病情需要用药 1~3 次,每次间隔 12 h。

1.2.4 重复用药标准 (1)第 1 次用药后肺氧合功能无改善, $\text{a/APO}_2$  仍 $<0.22$ ;(2)用药后病情好转,但数小时后又反复, $\text{a/APO}_2<0.22$ ;(3)用药后胸片提示肺充气程度无改善或虽有改善,但数小时后又反复,仍在 II 期以上。

1.2.5 其他综合治疗与护理 (1)置于远红外辐射抢救台;(2)上机期间给予全静脉营养,补液量按孕周、体重、呼吸窘迫轻重程度,比正常需要量每公斤体重酌减 20~30 mL;(3)均予抗生素预防感染,一般选用 1 种抗生素,对呼吸道分泌物和血标本均进行细菌培养与药敏试验,根据药敏及时调整抗生素;(4)对极低体重儿在上机数日后,静脉用丙种球蛋白,每次 500mg/kg,每周 1~2 次;(5)室内用多功能动态杀菌机消毒空气;(6)按机械通气常规护理,强调严格洗手和器械消毒,对无分泌物或分泌物量少者尽量少吸痰。

1.2.6 观察项目及指标 分氧合及肺功能指标和呼吸机参数 X 线胸片转归。予以患儿床边多功能监护仪持续监测  $\text{SaO}_2$ 、HR、BP。分别于用药前 30 min 及用药后 2、8、24、48 h 和 3 d 观察临床反应、血氧饱和度、血气变化,记录呼吸机参数[包括氧浓度( $\text{FiO}_2$ )、吸氧峰压(PIP)、呼气末正压(PEEP)、平均气道压力(MAP)等],并计算出动脉血氧分压与肺泡氧分压的比率( $\text{a/A}$ )、氧合指数(OI)。X 线胸片:分别于用药前 30 min 及用药后 8、24、48 h 和 3 d 摄 X 线胸片。按《实用儿科学》NRDS 的 X 线片分级标准,采用单盲法进行半定量积分,每级积 1 分,对所积分数进行统计学处理。给药前及给药后 3 d 查肝功能、肾功能、血糖和电解质情况。

1.2.7 统计学处理 所有计量资料以均数± 标准差 ( $\bar{X} \pm S$ ) 表示,采用成组 *t* 检验,用 SPSS10.0 统计软件处理。

2 结果

2.1 氧合及肺功能指标的比较 从气管内滴入固尔舒后,患儿的发绀明显好转,PaO<sub>2</sub>、a/APO<sub>2</sub> 和 OI 均显著上升,PCO<sub>2</sub> 下降显著。用药后各个观察时间的 PaO<sub>2</sub>、a /APO<sub>2</sub>,OI 和 PCO<sub>2</sub> 与用药前比较,均为 *P*<0.05(见表 1)。

表 1 新生儿呼吸窘迫综合征患儿氧合及肺功能指标用药前后的比较 ( $\bar{X} \pm S$ )

|                        | 用药前          | 用药后(h)       |              |              |              |              |
|------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                        |              | 2            | 8            | 24           | 48           | 72           |
| PaO <sub>2</sub> /mmHg | 47.78± 13.62 | 92.59± 34.15 | 92.13± 46.45 | 89.19± 36.23 | 88.76± 33.25 | 77.95± 12.34 |
| a/A PaO <sub>2</sub>   | 0.12± 0.03   | 0.26± 0.12   | 0.29± 0.16   | 0.33± 0.33   | 0.35± 0.24   | 0.33± 0.14   |
| PCO <sub>2</sub> /mmHg | 44.29± 13.74 | 25.87± 6.10  | 27.82± 5.69  | 30.17± 6.35  | 30.02± 17.39 | 28.88± 11.81 |
| OI                     | 14.50± 5.32  | 6.73± 2.77   | 6.54± 3.56   | 9.92± 9.01   | 7.44± 4.02   | 4.85± 2.83   |

注:与用药前比较,*P*<0.05。

2.2 呼吸机参数比较 患儿接受固尔苏治疗后,FiO<sub>2</sub> 逐渐下降,用药后 8、24、48 和 72h,FiO<sub>2</sub> 与用药前比较,差异均有显著意义。用药后 48 h,患儿平均气道压力(MAP)与用药前比较均明显下降,*P*<0.05。用药后 48h 内,机械通气峰压和呼气末正压均无明显改变(见表 2)。

表 2 新生儿呼吸窘迫综合征患儿呼吸机参数和 X 线胸片用药前后的比( $\bar{X} \pm S$ )

|                        | 用药前         | 用药后(h)     |             |             |             |             |
|------------------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                        |             | 2          | 8           | 24          | 48          | 72          |
| FiO <sub>2</sub> %     | 0.61± 0.04  | 0.55± 0.06 | 0.56± 0.05  | 0.50± 0.11  | 0.47± 0.13  | 0.41± 0.13  |
| PIP/CmH <sub>2</sub> O | 21.44± 2.31 | 1.27± 3.16 | 19.13± 2.74 | 19.40± 2.95 | 19.28± 3.60 | 19.01± 2.76 |
| MAP/CmH <sub>2</sub> O | 10.07± 1.49 | 9.47± 1.45 | 9.45± 1.43  | 9.36± 1.32  | 8.85± 2.40  | 7.96± 2.56  |
| PEEP                   | 3.27± 0.48  | 3.13± 0.39 | 3.29± 0.49  | 3.44± 0.52  | 3.44± 0.52  | 3.28± 0.50  |
| X 线胸片(积分)              |             | 3.1± 0.6'  | 1.8± 0.41'  | 1.8± 0.61'  | 1.9± 1.01'  | 1.0± 1.11'  |

注:与用药前比较,*P*<0.05。

2.3 固尔舒治疗前后胸部 X 线片的变化 气管内注入固尔苏后 8h,胸部 X 线片显示肺野透亮度明显改善,用药后各个观察时间,胸片 NRDS 积分值与用药前比较均明显降低,均为 *P*<0.05(表 2)。

2.4 转归情况 在用固尔苏治疗过程中,一共存活 26 例(86.67%),死亡 4 例,(13.33%);感染性肺炎发生 11 例(36.67%),肺出血 5 例(16.67%),颅内出血 2 例(6.67%),肺气漏 3 例(10%)。治愈病例中用 1 次药的有 20 例,用 2 次 5 例,用 3 次 1 例。呼吸机平均维持时间(54.08± 47.66)h。4 例死亡的病例当中 *P* 胎龄:<30 周占 2 例,30~32 周占 2 例;出生体重:1 000~1 500g 占 3 例,1500~2 000g 占 1 例。

3 讨论

PS 由Ⅱ型肺泡上皮细胞产生,在胎龄 20~24 周时出现,但量不多,35 周后迅速增加,能降低肺泡壁与肺泡内气体交界处的表面张力。PS 缺乏时,肺泡表面张力增高,肺顺应性明显降低,呼气时肺泡萎缩,导致进行性肺不张。临床上出现呼吸困难并进行性加重,进而发生呼吸衰竭。NRDS 的病理基础是 PS 缺乏,在孕 35 周以前,肺表面活性物质很少合成,一旦娩出很难存活。只有在出生后 3~4d 患儿的肺才能够产生足够的 PS 维持其正常的呼吸。而外源性 PS 能降低肺泡表面张力,扩张肺泡,防止肺萎缩,使 NRDS 的严重程度降低,改善了低氧血症和提高了肺顺应性<sup>[2]</sup>。因此在 NRDS 患儿生后 PS 缺乏阶段尽早补充外源性 PS 可以有效提高存活率。

本组在衡量固尔苏能否改善患儿氧合及肺功能时,我们选用了 PaO<sub>2</sub>、a /APO<sub>2</sub> 和 OI 这 3 个指标。PaO<sub>2</sub> 是临床最常用的指标,它的值直接反映了有无低氧血症及低氧血症的严重程度,a/APO<sub>2</sub> 比值体现了肺泡和动脉 PO<sub>2</sub> 之间的差别,能具

体反映肺的换气功能;OI 是反映氧合功能的敏感指标。

本组患儿接受固尔苏治疗后紫绀迅速缓解。用药后 2h,PaO<sub>2</sub>、a/APO<sub>2</sub> 和 OI 明显上升,观察期间一直持续在较高水平。说明固尔苏治疗能快速有效地改善 NRDS 患儿的肺氧合功能而且持续时间较长。而固尔苏主要成分是卵脂酰胆碱(占总磷脂大约 70%)和大约 1%~2%的特异疏水性低分子量表面活性蛋白 B(SP.B)和表面活性蛋白 C(SP.C),这也是固尔苏起效快峰效快持续时间长的基础<sup>[3]</sup>。另外用药后患儿 PCO<sub>2</sub> 逐渐下降,2h 后下降显著。提示固尔舒治疗在改善肺换气功能的同时,也能有效地改善肺通气功能。从表 2 中我们可以发现,随着患儿的氧合和肺功能的改善,呼吸功能衰竭的好转,FiO<sub>2</sub> 和 MAP 也随着下调;这也是本组气胸和气漏发生率较低的原因之一。患儿用药后 8h,X 线胸片显示肺野透亮度明显增加,说明肺泡充气程度得到改善。同时我们注意到,4 例死亡的患儿中,胎龄:<30 周占 2 例,体重<1500g 就占 3 例,说明胎龄越小,出生体重越低,其死亡率就越高。这与 PlaraKaR 等提倡 NRDS 的患儿尽早补充外源性 PS 相一致。

本组用药中未出现不良反应,用药后未发现与药物有关的毒性反应,用药后 3 天肝、肾功能检查也无明显异常。尽管固尔苏中的蛋白质属于异种动物蛋白,但已证实极少会引起过敏反应<sup>[4]</sup>。本实验中亦未发现过敏反应病例。本文中 5 例肺出血,2 例颅内出血,也不排除与使用 PS 后肺泡扩张,肺内毛细血管阻力降低,肺血流增加全身血流重新分配,由于血液动力学的改变可以使肺出血、颅内出血发生率增加<sup>[5]</sup>有关。另外有 7 例发生肺炎,26.67%,均为呼吸机所致肺炎,见于使用呼吸机 5d 后,但该发病率明显比李杰等<sup>[6]</sup>用固尔舒治疗本病发生率的要低,可能与我们在治疗中采取了一系列严格的无菌措施及 PS 治疗后患儿机械通气时间缩短有关。说明在给药及机械通气等开放性操作中增强无菌意识和护理非常重要,早期应用抗生素及加强支持治疗以提高机体抗病力。

本文的结果说明,用 PS 治疗 NRDS 呼吸衰竭取得了较好的疗效,安全可靠,副作用较少。目前国内大中城市已普遍用 PS 治疗 NRDS,PS 的替代治疗已经成为治疗 NRDS 的有效的手段之一。可以相信,随着 PS 治疗方案的进一步完善,还可以取得更好的疗效。

参考文献

[1]吴瑞萍,胡亚美,江载芳,等.诸福棠实用儿科学[M].第 6 版.北京:人民卫生出版社,1996.449,454  
[2]Victor YH, Feng Zk,Reginald CT,et al.Testbook of neonatal medicine: a Chinese perspective [M].Hong Kong: Hong Kong University,1996.265~274  
[3]Tneusch HW,Ballard RA.Avery's Diseases of The Newborn [M].7thed.Philadelphia:WBSaunders,2001.585~590  
[4]Couser RJ,Ferrara TB,Wheeler W,etal.Pulmonary follow-up 25 year afterrandomized,controlled multipledosebovines surface tantsstudy of pretermnewborninfant[J].Pediatr Pulmonal,1993,15: 163  
[5]泽康,余宇熙,曾振锚,等.中华新生儿学[M].南昌:江西科学技术出版社,1998.272~273  
[6]李杰,樊寻梅,宋国维,等.肺表面活性制剂治疗新生儿呼吸窘迫综合征多中心临床观察[J].中华儿科杂志,2000,38(6): 344~347

(收稿日期: 2005-04-01)