

重复使用肺表面活性物质治疗新生儿重症胎粪吸入综合征的临床研究

王 嫻, 姚宝珍[△] (武汉大学人民医院儿科, 武汉 430000)

【摘要】 目的 评估和验证重复使用肺表面活性物质(PS)治疗新生儿胎粪吸入综合征(MAS)的临床疗效。**方法** 选择 50 例 MAS 患儿均给予机械通气, 并采用 PS 治疗。使用首剂药物 Curosurf 100 mg/kg, 间隔 12 h 后再使用第 2 剂 PS。**结果** 第 1 剂 PS 治疗后 12 h 患儿动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血氧分压与吸入氧浓度比值($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、动脉肺泡血氧分压比值(a/APO_2)虽高于用药前, 但与之比较差异无统计学意义($P>0.05$)。应用第 2 剂 PS 后, 患儿 PaO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、 a/APO_2 均显著升高, 差异有统计学意义($P<0.01$); 且呼吸机参数吸入氧浓度(FiO_2)、峰压(PIP)、平均气道压(MAP)、呼吸频率(RR)明显降低, 用药 12 h 后以上参数与第 1 剂 PS 用药 12 h 后比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 重复使用 PS 能更有效并持续改善 MAS 患儿肺顺应性及氧合功能。

【关键词】 肺表面活性物质; 新生儿; 胎粪吸入

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.04.015 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)04-0475-02

Repeated administration of surfactant therapy in newborn infants with meconium aspiration syndrome WANG Xian, YAO Bao-zhen[△] (Department of Pediatric, the People's Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430000, China)

【Abstract】 Objective To evaluate and validate the efficacy of repeated surfactant therapy in newborn infants with meconium aspiration syndrome(MAS). **Methods** Fifty neonates with MAS were treated with mechanical ventilation and pulmonary surfactant. The first dose was given with drug Curosurf (Italy) 100 mg/kg, after 12 hours the second dose was been used. **Results** Twelve hours after administration of the first dose of surfactant, the values for arterial partial pressure oxygen(PaO_2), PaO_2 /fraction of inspired oxygen(FiO_2) ratio, arterial oxygen/alveolar oxygen ratio(a/APO_2) of those patients were higher than those before treatment although, but there were no significant differences($P>0.05$). After receiving a second dose of surfactant, PaO_2 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, a/APO_2 of those patients significantly increased, and after twelve hours above parameters were significant differences compared with those parameters receiving the first dose of surfactant twelve hours($P<0.01$), and FiO_2 , PIP, MAP, RR significantly decreased, and after twelve hours above parameters were significant differences compared with those parameters receiving the first dose of surfactant twelve hours($P<0.05$). **Conclusion** Repeated use PS can improve the MAS children with pulmonary compliance and oxygenation function more effectively and continuously.

【Key words】 pulmonary surfactants; newborn; meconium aspiration

胎粪吸入综合征(MAS)是导致过期产儿和足月儿呼吸衰竭的一个重要病因, 目前国内外治疗 MAS 的方法主要有高浓度氧疗、机械通气、使用肺表面活性物质(PS)、吸入一氧化氮、高频通气、体外膜肺等。其中 PS 治疗 MAS 的给药方式及剂量是国内外研究的热点。目前国内对单次使用 PS 治疗 MAS 的临床疗效观察的报道较多, 但重复使用 PS 治疗 MAS 的研究不多。现对该院新生儿重症监护病房(NICU)重复使用 PS 治疗 MAS 进行探讨, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1 月至 2014 年 8 月该院 NICU 共收治新生儿重症 MAS 患儿 50 例, 其中男 28 例, 女 22 例; 12 例阴道分娩, 38 例剖宫产; 均为足月儿; 体质量大于 2.5 kg; 日龄 15 min 至 5 h; 出生时 1 min 阿氏评分小于或等于 3 分 11 例, 4~7 分 33 例, >7 分 6 例; 宫内窘迫 38 例, 母亲妊娠高血压综合征 25 例, 脐带绕颈 22 例。纳入标准^[1]: (1) 羊水被胎粪污染。(2) 气管内吸出胎粪污染的羊水。(3) 出现呼吸窘迫症状, 放射学检查见 MAS 证据(胸片示 2 肺有广泛的粗颗粒阴影或斑片状云絮影, 甚至并发气胸、大片肺不张)。均排除严重先天性畸形包括严重先天性心脏病, 颅内出血 II~IV。

1.2 方法 所有患儿均给予机械通气并采用 PS 治疗: (1) 剂量: 使用首剂药物 Curosurf (意大利) 100 mg/kg。6~12 h 后, 若患儿症状改善不明显, 呼吸机参数较高, 间隔 12 h 后再使用第 2 剂 PS。(2) 用药方法: 先将药物充分复温, 5 mL 注射器吸取已温化的药液。患儿取仰卧位, 先吸净气道内分泌物, 局部碘伏消毒, 将 0.55 头皮针从气管导管中下段以 30~45° 穿刺, 将药液匀速注入肺内, 注药同时用气囊加压给氧促使药液在肺内充分弥散, 并使患儿血氧饱和度维持在 90% 以上。注射完毕继续连接呼吸机并严密观察。注药后一般 6 h 内不做气道内吸引。

1.3 观察指标 用药前和用药后 1、6、12 h 均采动脉血做血气分析, 随时调整呼吸机参数。观察患儿动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血氧分压与吸入氧浓度比值($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、动脉肺泡血氧分压比值(a/APO_2)的变化($\text{PAO}_2 = 713 \text{ mm Hg} \times \text{FiO}_2 - \text{PaCO}_2/0.8$)。记录呼吸机参数: 峰压(PIP)、呼吸末正压(PEEP)、平均气道压(MAP)、呼吸频率(RR)、吸入氧浓度(FiO_2)的变化。

1.4 疗效评定 总有效率 = 显效率 + 有效率。显效: X 线片检查示 2 肺肺纹理清晰, 血气指标正常, 呼吸平稳, 无酸碱平衡

失调。有效: X 光线示异常阴影改善, 血气指标好转, 呼吸较平稳。无效: 不符合上述标准者。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析, 计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PS 治疗前后血气指标结果比较 应用第 1 剂 PS 1 h 后, 患儿 PaO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、 a/APO_2 比值明显升高, 此后各项参数逐渐降低。用药 12 h 后各参数虽仍高于用药前, 但差异无统

计学意义($P > 0.05$)。第 2 剂 PS 应用后各参数均显著升高, 且用药后 12 h 各参数较应用第 1 剂 PS 12 h 后比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 PS 治疗前后呼吸机监测各指标结果比较 应用第 1 剂 PS 后 1、6、12 h, FiO_2 和 RR 逐渐降低, 与用药前比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 而 PIP、MAP 虽有降低, 但与用药前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。第 2 剂 PS 应用后 FiO_2 、PIP、MAP、RR 明显降低, 用药 12 h 后与应用第 1 剂 PS 12 h 后比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 MAS 患儿 PS 治疗前后血气指标结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

监测指标	剂量	用药前	1 h	6 h	12 h
PaO_2 (kPa)	第 1 剂	5.27 ± 1.10	$8.83 \pm 1.55^*$	$7.83 \pm 1.83^*$	6.11 ± 1.43
	第 2 剂	5.67 ± 1.11	$7.81 \pm 1.67^*$	$8.45 \pm 1.53^*$	$9.25 \pm 1.69^* \blacktriangle$
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	第 1 剂	8.63 ± 3.56	$16.79 \pm 4.25^*$	$15.88 \pm 5.51^*$	13.78 ± 5.91
	第 2 剂	11.31 ± 2.17	$17.81 \pm 4.15^*$	$21.79 \pm 6.11^*$	$23.88 \pm 7.51^* \blacktriangle$
a/APO_2	第 1 剂	0.11 ± 0.08	$0.21 \pm 0.06^*$	0.17 ± 0.08	0.15 ± 0.09
	第 2 剂	0.38 ± 0.05	$0.22 \pm 0.03^*$	$0.23 \pm 0.08^*$	$0.22 \pm 0.19^* \blacktriangle$

注: 与用药前比较, $^* P < 0.05$; 与第 1 剂比较, $\blacktriangle P < 0.01$ 。

表 2 MAS 患儿 PS 治疗前后呼吸机监测各指标结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

监测指标	剂量	用药前	1 h	6 h	12 h
FiO_2	第 1 剂	0.75 ± 0.18	$0.51 \pm 0.12^*$	$0.45 \pm 0.09^*$	$0.43 \pm 0.12^*$
	第 2 剂	0.55 ± 0.13	0.43 ± 0.11	$0.34 \pm 0.09^*$	$0.30 \pm 0.10^* \blacktriangle$
PIP (cm H_2O)	第 1 剂	26.30 ± 5.50	25.10 ± 4.70	23.30 ± 4.30	23.10 ± 2.10
	第 2 剂	24.10 ± 3.60	23.30 ± 4.15	$21.10 \pm 2.40^*$	$20.30 \pm 2.10^* \blacktriangle$
PEEP (cm H_2O)	第 1 剂	3.60 ± 1.10	3.80 ± 1.40	4.20 ± 1.10	4.00 ± 1.50
	第 2 剂	4.30 ± 1.20	4.10 ± 1.30	3.90 ± 1.20	3.40 ± 1.10
MAP (cm H_2O)	第 1 剂	14.70 ± 2.10	13.60 ± 1.90	13.30 ± 1.70	13.10 ± 0.90
	第 2 剂	15.30 ± 1.90	14.50 ± 1.30	$12.10 \pm 1.50^*$	$11.30 \pm 1.10^* \blacktriangle$
RR (次/分)	第 1 剂	55.00 ± 11.00	52.00 ± 13.00	48.00 ± 12.00	$43.00 \pm 9.00^*$
	第 2 剂	45.00 ± 10.00	43.00 ± 8.00	40.00 ± 5.00	$35.00 \pm 5.00^* \blacktriangle$

注: 与用药前比较, $^* P < 0.05$; 与第 1 剂比较, $\blacktriangle P < 0.05$ 。

2.3 PS 治疗后临床疗效结果比较 50 例 MAS 患儿应用第 1 剂 PS 治疗后, 显效 21 例 (42%), 有效 11 例 (22%), 无效 18 例 (36%), 总有效率 64%。应用第 2 剂 PS 治疗后显效 38 例 (76%), 有效 12 例 (24%), 总有效率 100%。在 PS 治疗过程中, 并发新生儿持续肺动脉高压 2 例, 呼吸机相关肺炎 2 例。呼吸机使用时间 $3 \sim 8 \text{d}$ [$(4.2 \pm 1.5) \text{d}$]。50 例患儿全部存活, 住院 $16 \sim 21 \text{d}$ [$(18.5 \pm 2.1) \text{d}$] 痊愈出院。

3 讨 论

MAS 的发生是因为吸入混有胎粪的羊水, 胎粪引起小气道机械性梗阻, 在胎粪吸入后 $12 \sim 24 \text{h}$, 由于吸入胎粪对小气道的刺激, 可引起化学性炎性和肺间质水肿。此外, 胎粪中存在溶蛋白酶、游离脂肪酸、磷脂、胆盐、脱落细胞、多种蛋白质、胆固醇、三酰甘油等使 PS 灭活, 从而导致继发性 PS 缺乏, 肺泡萎陷, 造成急性肺损伤, 表现为顽固性低氧血症、呼吸窘迫、肺顺应性下降等。而外源性 PS 的给予则可降低肺泡气液界面的表面张力, 使萎缩的肺泡重新充气, 从而减少肺内分流, 改善肺通气血流比例失调的状况, 改善低氧血症, 提高肺的顺应性^[2]。也有研究显示, 急性肺损伤时, 血管内皮生长因子 (VEGF) 杂乱分布在内皮细胞, 增加肺血管的通透性, 导致肺

水肿^[3]。而外源性 PS 有可能通过调节 VEGF 水平, 改善血管内皮的通透性, 减轻肺水肿, 避免由于血管通透性增高引起的二次损伤及毛细血管渗漏综合征, 从而提高肺顺应性^[4]。

评价肺氧合功能的敏感指标有 PaO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 及 a/APO_2 。 PaO_2 提示有无低氧血症及其严重程度, 但其高低与 FiO_2 有一定关系, 由于不同患儿机械通气的 FiO_2 不同, 使相互间 PaO_2 的比较造成一定误差。而 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比值则在一定程度上可排除 FiO_2 的影响, 从而客观反映患儿在吸氧状态下的氧合情况。 a/APO_2 是衡量肺氧合功能最好的指标之一, 体现动脉血与肺泡之间氧分压的差别, 反映肺换气功能, 与肺内血流分流量有关, 反映肺血管床和肺泡损伤, 与肺外器官的衰竭发生并无相关性。 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比值、 a/APO_2 比值升高, 提示肺氧合功能改善。而呼吸机参数 PIP 和 MAP 的逐渐降低, 表明患儿肺顺应性逐渐改善。本研究结果表明, 应用第 1 剂 PS 治疗 MAS 后, 各指标均显著升高, 但 12 h 后各参数虽然仍高于用药前, 但与之比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 应用第 1 剂 PS 治疗后, 患儿呼吸机参数 PIP 和 MAP 虽较用药前下降, 但与之比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。应用第 2 剂 PS 治疗后患儿 PaO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、 a/APO_2 (下转第 479 页)

抵抗急性心机炎发生的作用。由于本研究样本量有限,后续研究需扩大标本量,深入研究 miR-133 和 miR-1291 作为急性心机炎临床诊断及治疗分子标志物的可行性。

综上所述,本研究结果显示,miR-133 和 miR-1291 在急性心机炎患者血浆中表达明显上升,且其急性期的表达水平高于恢复期,表明 miR-133 和 miR-1291 可能参与了急性心机炎的发生、发展过程。

参考文献

- [1] Breinholt JP, Moulik M, Dreyer WJ, et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patient[J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(7): 739-746.
- [2] 张辉, 卢新政. 心机炎的研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(2): 103-107.
- [3] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116(28): 281-297.
- [4] Widmer R, Woo-Young C, Joerg H, et al. The association between circulating microRNA levels and coronary endothelial function[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109650.
- [5] 彭健豪, 张连峰. 病毒性心机炎的发病机制[J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(1): 54-57.
- [6] Goren Y, Meiri E, Hogan C, et al. Relation of reduced expression of miR-150 in platelets to atrial fibrillation in patients with chronic systolic heart failure[J]. Am J Cardiol, 2014, 113(21): 976-981.
- [7] Schlosser K, White RJ, Stewart DJ. miR-26a linked to pulmonary hypertension by global assessment of circulating extracellular microRNAs[J]. Am J Respir Crit Care

- Med, 2013, 188(13): 1472-1475.
- [8] 石明, 仇雪梅, 樊红. 血浆 miRNA 检测在肿瘤临床应用的研究进展[J]. 东南大学学报: 医学版, 2012, 31(1): 122-125.
- [9] Bao JL, Lin L. MiR-155 and miR-148a reduce cardiac injury by inhibiting NF- κ B pathway during acute viral myocarditis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(16): 2349-2356.
- [10] Corsten MF, Papageorgiou A, Verhesen W, et al. MicroRNA profiling identifies microRNA-155 as an adverse mediator of cardiac injury and dysfunction during acute viral myocarditis[J]. Circ Res, 2012, 111(4): 415-425.
- [11] Feng Y, Niu LL, Wei W, et al. A feedback circuit between miR-133 and the ERK1/2 pathway involving an exquisite mechanism for regulating myoblast proliferation and differentiation[J]. Cell Death Dis, 2013, 4(6): e934.
- [12] Xu C, Lu Y, Pan Z, et al. The muscle-specific microRNAs miR-1 and miR-133 produce opposing effects on apoptosis by targeting HSP60, HSP70 and Caspase-9 in cardiomyocytes[J]. J Cell Sci, 2007, 120(17): 3045-3052.
- [13] Yin C, Wang X, Kukreja RC, et al. Endogenous micromas induced by heat-shock reduce myocardial infarction following ischemia-reperfusion in mice[J]. FEBS Lett, 2008, 582(56): 4137-4142.
- [14] Benjamin M, Andreas K, Britta V, et al. MicroRNA signatures in total peripheral blood as novel biomarkers for acute myocardial infarction[J]. Basic Res Cardiol, 2011, 106(19): 13-23.

(收稿日期: 2015-06-02 修回日期: 2015-09-20)

(上接第 476 页)

均持续升高, PIP 和 MAP 明显降低, 且应用第 2 剂 PS 12 h 后与应用第 1 剂 PS 12 h 后各数值比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 说明应用第 2 剂后患儿肺氧合功能及肺顺应性得到持续改善。据有关研究数据显示, MAS 肺泡内胎粪及化学性炎性物质对 PS 有抑制作用^[5]。其中多种蛋白质对 PS 的生物活性的抑制作用具有可逆性, 存在竞争机制^[6]。而重复、多次给予外源性 PS 可有效对抗多种蛋白质对 PS 的抑制作用。本研究结果也进一步证实。

另有研究报道, 部分患儿在应用 PS 时可出现肺出血、气胸、颅内出血等并发症, 肺出血可能与使用 PS 后增加肺血管血流, 引起肺组织的充血水肿有关。MAS 患儿呼吸阻力为正常者的 4~5 倍, 肺顺应性为正常者的 1/2~1/3, 因此所需吸气峰压会较正常者高, 应用 PS 后肺顺应性增高, 此时如不及时下调呼吸机参数, 则极易造成气胸甚至纵隔气肿。颅内出血则可能与应用 PS 后增加了肺血流量, 全身血液重新分配, 脑血流增加有关。本研究 50 例患儿未出现以上并发症, 可能与本组使用 PS 后暂缓下调 PEEP, 以维持较高的呼吸末正压, 及时下调 PIP 等有关, 另外, 在用药前应注意维持患儿内环境稳定(如纠正酸中毒、低血压等), 并限制液体质量、减轻肺水肿、扩张肺血管等, 防止发生持续肺动脉高压, 才能保证 PS 持续改善患儿肺顺应性及氧合功能, 提高治愈率。

综上所述, 使用 PS 治疗 MAS 疗效确切, 而重复使用 PS

能更持续、有效地改善 MAS 患儿的肺顺应性及氧合功能, 值得临床推广和应用。

参考文献

- [1] 潘家华. 新生儿胎粪吸入综合征的诊治进展[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(9): 823-826.
- [2] Stevens TP, Sinkin RA. Surfactant replacement therapy[J]. Chest, 2007, 131(25): 1577-1582.
- [3] Corne J, Chupp G, Lee CG, et al. IL-13 stimulate vascular cell growth factor and protects against hyperoxic acute lung injury[J]. J Clin Invest, 2000, 106(10): 783-791.
- [4] 夏耀方, 刘翠青. 外源性肺泡表面活性物质对胎粪吸入综合征患儿肺功能及血管内皮生长因子的影响[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(1): 31-33.
- [5] Dargaville PA, South M, McDougall PN. Surfactant and surfactant inhibitors in meconium aspiration syndrome[J]. J Pediatr, 2001, 138(1): 113-118.
- [6] Kobayashi T, Nitta, Ganzuka M, et al. Inactivation of exogenous surfactant by pulmonary edema fluid[J]. Pediatr Res, 1991, 29(5): 353-356.

(收稿日期: 2015-06-25 修回日期: 2015-09-15)