

· 短篇论著 ·

地塞米松治疗幼兔重症胎粪吸入综合征时
临床参数观察

李娜 武荣 周海燕

【摘要】 目的 观察地塞米松对幼兔重症胎粪吸入综合征的临床参数观察。方法 将24只新生兔随机分为三组:空白组、生理盐水组、地塞米松组。空白组气管插管后不灌胎粪,后两组气管插管后注入4 ml/kg的45 mg/ml胎粪混合物,地塞米松组在胎粪灌入后1 h和3 h静脉注射地塞米松0.5 mg/kg,生理盐水组在同样时间静脉注射等量的生理盐水;三组均在呼吸机比例辅助通气(PAV)模式下通气,以维持正常潮气量(TV)范围(4~6 ml/kg)正常血氧饱和度(85%以上)及正常血气值为准。通气6 h后记录呼吸频率(RR)、心率(HR)、VT、肺动态顺应性(Cydn)、血气分析值和氧合指数。结果 生理盐水组和地塞米松组,RR、HR比较差异无统计学意义($P > 0.05$); PO_2 、 PCO_2 、pH、Cydn、VT比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 两次小剂量地塞米松对重症新生兔胎粪吸入综合征具有良好的治疗效果。

【关键词】 地塞米松; 胎粪吸入综合征; 比例辅助通气

胎粪吸入综合征(meconium aspiration syndrome, MAS)是新生儿常见的危重疾病之一,常常需要重症监护^[1]。目前MAS的发病机制还不是完全清楚,对MAS的治疗对新生儿科医师仍然是一个挑战。胎粪吸入后导致肺巨噬细胞激活进而在肺部引起强烈的炎症反应和淋巴细胞广泛的渗出^[2]。有实验研究了不同制剂的类固醇类药物对炎症反应的抑制作用,发现体外类固醇类药物可以下调相关促炎症因子的水平^[3]。有动物实验表明,静脉应用地塞米松可以改善胎粪吸入新生猪和成年兔肺的气体交换,减少肺内分流,肺水肿,气道高反应性,抑制IL-1、IL-6、IL8、TNF- α 等细胞因子的释放^[4-5]。目前,尚未见地塞米松对重症新生兔胎粪吸入综合征影响的相关报道,本文观察了地塞米松对重症新生兔MAS的治疗作用。现报道如下。

一、材料和方法

1. 材料:(1)实验动物:健康白色日本大耳幼兔24只(由安徽医科大学实验动物中心提供),日龄20~30 d,性别不限,体重300~500 g。(2)胎粪制备:取多个足月健康新生儿头次胎粪,真空冷冻干燥。研磨成粉末状,用无菌生理盐水稀释成45 mg/ml浓度的均匀胎粪悬混液,-20℃保存,分装待用。

2. 方法:(1)分组:将24只新生兔随机分为三组:空白组、生理盐水组、地塞米松组,每组8只。(2)动物模型的制备^[6]:固定,仰卧位,2%利多卡因局麻下气管切开气管插管,插管型号为2.5 mm,深度为10~15 mm,胶布固定,记录生理参数,空白组气管插管后不灌胎粪;生理盐水组和地塞米松组气管导管内注入4 ml/kg的胎粪混合物,分两次注入,每次2 ml/kg。继而注入2 ml空气,两次注入之间使用复苏气囊按压5 min,确保胎粪均匀进入支气管及肺泡,灌注全程给100% O₂。通气30 min后,顺应性下降达到 0.89 ± 0.05 ,表示模型制备成功。

3. 机械通气:使用德国Stephanie小儿呼吸机,模式为比例辅助通气(proportional assist ventilation, PAV)。PAV模式参数设置^[7-8]:吸入氧浓度(inspired oxygen concentration, FiO₂):0.21~1.0,呼气末压(positive end expiratory pressure, PEEP)为:0.5~2.5 cm H₂O;弹性阻力卸载(elastance, Ers)值为:0.25~2.5 cm H₂O/ml,气道黏性阻力卸载(resistance, Rrs)值为:25~100 cm H₂O·L⁻¹·s⁻¹。遵循呼吸生理学的基本原则,通过临床判断(潮气量、动态顺应性、每分通气量、血气值)适当调整具体参数。参数调节以维持潮气量(tidal volume, VT)范围(4~6 ml/kg),正常血氧饱和度(85%以上)及正常血气值为准。

4. 地塞米松应用方法:MAS模型制备后,地塞米松组1 h和3 h静脉注射地塞米松0.5 mg/kg,生理盐水组在同样时间静脉注射等量的生理盐水。

5. 观察指标:通气6 h后记录幼兔肺动态顺应性(pulmonary dynamic compliance, Cydn)、VT、呼吸频率(RR)、心率(heart rate, HR)、血气分析值。

6. 统计学处理:采用SPSS 13.0软件进行统计学分析。数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。以One-Way ANOVA分析组间差异,以重复测量分析组内差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

结果见表1,2。

表1 6 h 各组观察指标的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	RR(次/min)	HR(次/min)	Cydn(ml/cm H ₂ O)	VT(ml/kg)
空白组	59 ± 7	137 ± 14	14.15 ± 4.67	7.55 ± 0.61
生理盐水组	221 ± 25	198 ± 6	2.05 ± 0.61	5.59 ± 1.06
地塞米松组	217 ± 17	200 ± 5	3.56 ± 1.04	8.77 ± 2.19
F 值	216.928	115.525	179.341	9.769
P 值	0.000	0.000	0.000	0.001

表2 6 h 血气分析数值变化($\bar{x} \pm s$)

组别	pH 值	PCO ₂ (mm Hg)	PO ₂ (mm Hg)
空白组	7.39 ± 0.63	39.49 ± 3.52	103.75 ± 8.83
生理盐水组	7.32 ± 0.62	48.69 ± 2.63	81.25 ± 5.55
地塞米松组	7.36 ± 0.49	40 ± 5.48	90.38 ± 2.77
F 值	3.595	13.014	26.403
P 值	0.045	0.000	0.000

三组间 RR 比较差异有统计学意义($F = 216.928, P = 0.000$),生理盐水组和地塞米松组比较差异无统计学意义($P = 0.597$);空白组和生理盐水及地塞米松组比较差异有统计学意义($P = 0.000$)。

三组间 HR 比较差异有统计学意义($F = 115.525, P = 0.000$),生理盐水及地塞米松组和地塞米松组比较差异无统计学意义($P = 0.774$);空白组和生理盐水及地塞米松组比较差异有统计学意义($P = 0.000$)。

三组间 PO₂ 值比较差异有统计学意义($F = 26.403, P = 0.000$),生理盐水组和地塞米松组比较差异有统计学意义($P = 0.008$);空白组和生理盐水及地塞米松组比较差异有统计学意义($P = 0.000$)。

三组间 PCO₂ 比较差异有统计学意义($F = 13.014, P = 0.000$),空白组和地塞米松组比较差异无统计学意义($P = 0.803$),空白组和生理盐水组比较差异有统计学意义($P = 0.000$),生理盐水组和地塞米松组比较差异有统计学意义($P = 0.000$)。

三组间 pH 值比较差异有统计学意义($F = 3.595, P = 0.045$),空白组和生理盐水组比较差异有统计学意义($P = 0.015$),空白组和地塞米松组比较差异无统计学意义($P = 0.336$),生理盐水组和地塞米松组比较差异无统计学意义($P = 0.110$)。

三组间 Cydn 比较差异有统计学意义($F = 179.341, P = 0.000$),生理盐水组和地塞米松组比较差异有统计学意义($P = 0.003$);空白组和生理盐水及地塞米松组比较差异有统计学意义($P = 0.000$)。

三组间 VT 比较差异有统计学意义($F = 9.769, P = 0.001$),空白组和生理盐水组比较差异有统计学意义($P = 0.013$),空白组和地塞米松组比较差异无统计学意义($P = 0.109$),生理盐水组和地塞米松组比较差异有统计学意义($P = 0.000$)。

三、讨论

MAS 是一个十分复杂的综合征,呼吸窘迫的严重程度从轻微到严重呼吸衰竭,持续肺动脉高压,甚至死亡。了解其病理生理有助于确定合适的治疗策略,包括一氧化氮吸入、表面活性物质、氨溴索、持续气道正压通气、常规机械通气、HFOV、液体通气、比例辅助通气和体外膜肺等^[9-12]。目前,在 MAS 发生后还没有统一的治疗方案。

重度 MAS 一般需要机械通气治疗,PAV 是近年来呼吸生理学和计算机智能分析技术结合的产物,国内外研究结果初步显示了 PAV 的优势,在新生儿领域具有良好的临床应用前景,较传统机械通气模式,其通气时气道峰压低、通气效率高、感觉舒适,患者易接受^[7-8,12]。目前有动物实验研究显示 PAV 在治疗 MAS 时可减少胸腹协调障碍和胸壁变形^[13]。因此,本实验选择 PAV 作为机械通气的模式。

地塞米松是人工合成的糖皮质激素中生物作用最强的激素之一,仅需要很小的量即能达到与天然皮质醇相似的作用,因其量小,分布在血中浓度很低,可明显抑制多种炎症介质的合成与释放^[14],是临床应用较普遍的药物。目前国外有报道单次静脉注射地塞米松和双次静脉注射的区别,发现双次静脉注射对肺功能的作用更好^[15]。所以,本实验采用双次小剂量静脉注射地塞米松。

本实验结果可以看出胎粪吸入使新生儿 HR 和 RR 显著增加,其中生理盐水组和地塞米松组比较差异无统计学意义,说明地塞米松对 HR 和 RR 的影响不明显,这和国外研究报道一致^[16];胎粪吸入后 PO₂ 下降,PCO₂ 升高,而地塞米松组 PO₂ 较生理盐水组显著升高,PCO₂ 较生理盐水组降低,说明地塞米松可以提高氧合,减少 CO₂ 潴留。实验结果提示应用地塞米松后可以增加新生兔的 Cydn、VT 和提高氧合指数。其可能的机制是地塞米松可减轻新生兔胎粪吸入的肺水肿及肺组织的炎症损

伤^[17],并可通过抑制环氧酶(COX-2)的表达,减轻胎粪吸入导致的肺部炎症反应,调节炎症介质的活性和减少中性粒细胞活化、聚集等机制在肺组织内发挥其强大的抗炎作用^[18-19]。

目前,糖皮质激素在治疗MAS的临床应用存在较大的争议。有报道^[20],临床上长期使用糖皮质激素预防早产儿慢性肺部疾病,会引起感染、高血糖、高血压、消化道出血等短期副作用,更会产生早产儿视网膜病及神经系统后遗症等长期副作用。但是,MAS大多数发生在足月儿和过期儿,且采用小剂量、双次静脉短期内使用,目前尚未见有不良反应的报道。综上所述,地塞米松治疗重症MAS具有一定的临床应用前景。本实验只观察了胎粪吸入后6h内的变化,其长远的影响还需进一步观察。

参 考 文 献

- [1] Singh BS, Clark RH, Powers RJ, et al. Meconium aspiration syndrome remains a significant problem in the NICU: outcomes and treatment patterns in term neonates admitted for intensive care during a ten-year period. *J Perinatol*, 2009, 29: 497-503.
- [2] Kojima T, Hattori K, Fujiwara T, et al. Meconium-induced lung injury mediated by activation of alveolar macrophages. *Life Sci*, 1994, 4: 1559-1562.
- [3] Hidalgo HA, Helmke RJ, German VF, et al. The effects of cyclosporine and dexamethasone on an alveolar macrophage cell line (NR8383). *Transplantation*, 1992, 53: 620-623.
- [4] Mokra D, Mokry J, Drgova A, et al. Intratracheally administered corticosteroids improve lung function in meconium-instilled rabbits. *J Physiol Pharmacol*, 2007, 58 Suppl 5: 389-398.
- [5] Khan AM, Shabarek FM, Kutchback JW, et al. Effects of dexamethasone on meconium aspiration syndrome in newborn piglets. *Pediatr Res*, 1999, 46: 179-183.
- [6] 周海燕, 武荣. 新生兔重度胎粪吸入模型的制备. *安徽医学*, 2010, 31: 1101-1104.
- [7] 李云, 武荣. 比例辅助通气在胎粪吸入综合征治疗中的应用. *中国医疗前沿*, 2009, 4: 34-39.
- [8] 周海燕, 武荣. PAV在新生儿机械通气中的研究进展. *华西医学*, 2010, 25: 278-279.
- [9] Goldsmith JP. Continuous positive airway pressure and conventional mechanical ventilation in the treatment of meconium aspiration syndrome. *J Perinatol*, 2008, 28 Suppl 3: S49-55.
- [10] Dargaville PA, Copnell B, Mills JF, et al. Randomized Controlled Trial of Lung Lavage with Dilute Surfactant for Meconium Aspiration Syndrome. *J Pediatr*, 2011, 158: 383-389.
- [11] Khaja WA, Bilen O, Lukner RB, et al. Evaluation of heparin assay for coagulation management in newborns undergoing ECMO. *Am J Clin Pathol*, 2010, 134: 950-954.
- [12] Schulze A, Gerhardt T, Musante G, et al. Proportional assist ventilation in low birth weight infants with acute respiratory disease. A comparison to assist/control and conventional mechanical ventilation. *Pediatr*, 1999, 135: 339-344.
- [13] Pugin J, Verghese G, Widemer MC, et al. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 1999, 27: 304-312.
- [14] Christmas JW, Lancaster LH, Blackwell TS. Nuclear factor kappa B: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy. *Intensive Care Med*, 1998, 24: 1131-1142.
- [15] Mokra D, Mokry J, Drgova A, et al. Single-dose versus two-dose dexamethasone effects on lung inflammation and airway reactivity in meconium-instilled rabbits. *Physiol Pharmacol*, 2007, 58 Suppl 5: 379-387.
- [16] Mokra D, Tonhajzerova I, Petraskova M, et al. Effects of dexamethasone on cardiovascular functions in acute phase in meconium-injured rabbits. *Pediatr Int*, 2009, 51: 132-137.
- [17] 李娜, 周海燕, 武荣. 地塞米松治疗新生兔胎粪吸入的肺组织病理观察. *安徽医学*, 2010, 31: 1211-1213.
- [18] 武荣, 李娜, 周海燕, 等. 地塞米松对重症胎粪吸入新生兔环氧酶水平的影响. *中国医药*, 2011, 3: 349-350.
- [19] Sadikot RT, Jansen ED, Blackwell TR, et al. High-dose dexamethasone accentuates nuclear factor-kappa b activation in endotoxin-treated mice. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164: 873-878.
- [20] Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants [DB/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 21: CD00145.

(收稿日期: 2011-06-03)

(本文编辑: 戚红丹)