

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.03.014

论著·临床研究

早期应用牛肺泡表面活性物质对晚期早产儿及足月儿呼吸窘迫综合征治疗的随机对照研究

周文莉 周琪 李丛 武辉

(吉林大学第一医院新生儿科, 吉林 长春 130021)

[摘要] **目的** 观察牛肺泡表面活性物质(PS)治疗晚期早产儿及足月儿呼吸窘迫综合征(RDS)的有效性。**方法** 采用随机对照研究观察按照不同时间和不同剂量气管内应用PS对胎龄 ≥ 35 周及氧合指数(OI)在10~20的RDS患儿的有效性。治疗1组($n=58$)入院6h内应用PS 50 mg/kg, 治疗2组($n=58$)入院6h内应用PS 70 mg/kg, 对照组($n=59$)入院6h内不给予PS, 入院6h后若单纯应用机械通气等综合治疗后病情无缓解应用PS 50 mg/kg, 各组用药后观察12h无缓解可以给予第二剂PS 50 mg/kg。**结果** 3组病死率差异无统计学意义; 治疗2组住院费用及机械通气时间低于治疗1组和对照组, 且治疗1组低于对照组; 治疗2组住院时间和呼吸机相关肺炎比率低于治疗1组和对照组; 治疗1组和治疗2组的PS 2次及以上应用率、最高OI值、CPAP应用时间及气漏综合征、肺动脉高压发生率均低于对照组。**结论** 早期足量应用PS可减少晚期早产儿及足月儿PS 2次应用、住院费用及RDS并发症的发生, 缩短机械通气及住院时间。 [中国当代儿科杂志, 2014, 16(3): 285-289]

[关键词] 呼吸窘迫综合征; 肺泡表面活性物质; 晚期早产儿; 足月儿

Early use of calf pulmonary surfactant in late preterm and full-term infants with respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial

ZHOU Wen-Li, ZHOU Qi, LI Cong, WU Hui. Department of Neonatology, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China (Wu H, Email: wuhui97@126.com)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of calf pulmonary surfactant (PS) in the treatment of respiratory distress syndrome (RDS) in late preterm and full-term infants. **Methods** A randomized controlled trial was designed to evaluate the efficacy of calf PS intratracheally given at different times and doses in infants with RDS who had a gestational age of ≥ 35 weeks and an oxygenation index (OI) of 10-20. The subjects were randomly assigned to treatment group 1 ($n=58$), treatment group 2 ($n=58$), and control group ($n=59$). Treatment group 1 was given PS (50 mg/kg) within 6 hours after admission. Treatment group 2 was given PS (70 mg/kg) within 6 hours after admission. The control group was not given PS within 6 hours after admission and was given PS (50 mg/kg) over 6 hours after admission if having no remission by conventional therapy including mechanical ventilation. For each group, a second dose of PS (50 mg/kg) was given if no remission was observed within 12 hours after the first administration. **Results** There were no significant differences in mortality between the three groups. Treatment group 2 had lower hospitalization expense and shorter duration of mechanical ventilation compared with treatment group 1, and treatment group 1 had lower hospitalization expense and shorter duration of mechanical ventilation compared with the control group. The incidence of ventilator-associated pneumonia and length of hospital stay in treatment group 2 was lower than those in treatment group 1 and control group. Compared with the control group, Treatment groups 1 and 2 showed decreases in 2 or more times of PS use, maximum OI, duration of continuous positive airway pressure treatment, and incidence of air leak syndrome and pulmonary hypertension. **Conclusions** Early use of sufficient PS in late preterm and full-term infants with RDS can reduce complications, secondary use of PS, duration of mechanical ventilation and length of hospital stay, and hospitalization expense. [Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(3): 285-289]

Key words: Respiratory distress syndrome; Pulmonary surfactant; Late preterm infant; Full-term infant

[收稿日期] 2013-08-01; [接受日期] 2013-11-10
[基金项目] 中华医学会第二届双鹤珂立苏科研基金(cjp 2011003)。
[作者简介] 周文莉, 女, 硕士, 主治医师。
[通信作者] 武辉, 女, 教授。

近年来国内外均发现,随着非医学适应症剖宫产比例的增高,晚期早产儿及足月儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)发病率逐渐增加^[1-2],国内研究表明在晚期早产儿呼吸系统疾病中,其发生率占19%^[3],故(近)足月儿RDS已日益受到人们重视。与早期早产儿不同,(近)足月儿的RDS多是由于胎粪吸入综合征、肺炎、湿肺、肺出血等引起的继发性肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)缺乏所致,其临床表现及对PS治疗的反应也与早期早产儿RDS不同,故对(近)足月儿RDS应用PS治疗仍未达成共识^[4-5]。国内多中心调查发现(近)足月儿RDS开始应用呼吸机辅助呼吸时间较晚,氧合情况较差,PS应用效果较差,易发生气漏和肺动脉高压等并发症^[6]。张成云等^[7]发现PS对早产儿RDS疗效显著,对(近)足月新生儿RDS疗效较差,主张对(近)足月新生儿RDS的治疗以去除原发病因及机械通气为主,必要时可使用高频震荡通气。El Shahed等^[8]对4个针对胎粪吸入综合征(近)足月新生儿应用PS治疗的随机对照研究进行系统回顾分析表明:PS的应用可以减少呼吸窘迫的程度及体外膜肺氧合的应用,但没有缩短呼吸机应用及需氧时间,没有减少气漏综合征、支气管肺发育不良、颅内出血及带氧出院的时间。刘艳红等^[9]通过PS对不同胎龄RDS的临床疗效观察,认为PS对早产儿RDS疗效显著,对(近)足月新生儿RDS疗效相对较差,且应用PS后呼吸困难持续时间较长,易并发支气管肺发育不良、气漏、肺动脉高压。因此,笔者认为PS对(近)足月新生儿RDS疗效不如早期早产儿的原因除与其PS缺乏原因不同及原发疾病不同有关外,还与用药时机的选择、用药剂量及用药次数密切相关,而目前国内外针对(近)足月新生儿RDS的PS治疗的最适剂量、最佳给药时间及给药次数的随机对照研究仍较少。

故本课题拟通过随机对照研究观察不同时间应用不同剂量牛肺泡表面活性物质对晚期早产儿及足月儿RDS的治疗效果,旨在探讨牛肺泡表面活性物质对(近)足月儿RDS治疗的疗效、最佳给药时间及最适剂量。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

本临床研究严格遵守赫尔辛基宣言的人体医学研究的伦理准则,于2011年11月7日在中国临床试验注册中心注册,注册号:ChiCTR-TRC-11001696。于2011年12月1日至2013年4月1日完成。实验开始前通过医院伦理委员会审批,进入受试前由医生向患者家属说明,填写知情同意书。

病例纳入标准:(1)胎龄 ≥ 35 周;(2)急性起病,生后72h内出现的新生儿呼吸窘迫,吸氧无效,需机械通气;(3)新生儿呼吸窘迫诊断标准:必须具备以下临床症状5条中的2条以及典型的X表现:①呼吸频率大于60次/min;②空气下出现中心性青紫;③鼻翼扇动;④三凹征阳性;⑤呼气性呻吟;(4)氧合指数(oxygenation index, OI) = $FiO_2(\%) \times MAP(\text{cm H}_2\text{O}) / PaO_2(\text{mm Hg}) \geq 10$ 。排除标准:(1)严重先天畸形包括严重先天性心脏病;(2)气漏综合征;(3)由于肺外疾病引起的呼吸窘迫;(4)入院时已经发生严重宫内感染者;(5)OI ≥ 20 。

1.2 研究对象及分组

根据纳入标准及排除标准选择研究对象180例,采用计算机产生的随机化表,将研究对象分为治疗1组、治疗2组及对照组,各组分别为60例,入组后家属由于经济原因无法继续治疗放弃5例,由于无法统计所有观察指标,无论放弃治疗后是否存活均视为脱落病例,最终治疗1组58例,脱落2例;治疗2组58例,脱落2例;对照组59例,脱落1例。三组患儿住院期间均根据病情给予呼吸支持(包括高频或常频机械通气、CPAP通气或吸氧)、液体治疗及营养管理,监测血气分析,维持电解质和酸碱平衡等。治疗1组入院6h内气管内注入牛肺表面活性物质50 mg/kg(珂立苏,双鹤药业,生产批号:20110992),用药后观察12h,如果呼吸困难无缓解或胸部X线片仍有RDS表现且OI值 ≥ 10 ,同时排除由于气漏综合征或肺动脉高压引起者,可以给予第二剂牛肺表面活性物质50 mg/kg;治疗2组在入院

6 h内气管内注入牛肺表面活性物质 70 mg/kg, 余治疗同治疗1组, 二次应用PS指征同治疗1组, 剂量 50 mg/kg; 对照组在入院6 h内不给予牛肺表面活性物质, 其余治疗同治疗组, 入院6 h后若单纯应用机械通气等综合治疗后病情无缓解(仍有呼吸困难或胸部X线片RDS表现且除外肺动脉高压和气漏综合征导致)且OI ≥ 10, 应用牛肺表面活性物质 50 mg/kg, 用药后观察12 h, 是否需要二次应用PS指征同治疗1组。

1.3 观察指标

(1) 疗效指标: 住院期间病死率和治愈+好转率、住院时间、住院费用。(2) 呼吸机相关指标: ①呼吸支持依赖时间: 包括机械通气、CPAP、鼻导管吸氧; ②最高氧合指数(OI); ③PS应用超过2次比率; (3) 并发症: 气漏综合征、肺动脉高压、呼吸机相关性肺炎、肺出血。

1.4 统计学分析

应用SPSS 16.0软件对数据进行统计分析。非正态分布的连续性变量以中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示, 多组间比较采用Spearman秩和检验; 正态分布的连续性变量以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较采用F检验, 组间两两比较采用SNK-q检验; 发生率以例数和百分比(%)

表示, 多组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组治疗前一般情况比较

各组新生儿平均胎龄、性别、胎次、出生体重、Apgar评分、分娩方式、入院时间、入院时OI值等比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表1。

2.2 各组治疗期间观察指标

2.2.1 疗效指标比较 各组住院期间病死率和治愈+好转率差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗2组住院时间均低于治疗1组和对照组(均 $P < 0.05$), 治疗1组和对照组差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗2组住院费用低于其余两组, 且治疗1组低于对照组(均 $P < 0.05$)。见表2。

2.2.2 呼吸机相关指标比较 治疗1组和治疗2组中PS应用2次及以上、最高OI值、CPAP时间均少于对照组(均 $P < 0.05$), 治疗2组和治疗1组比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 治疗2组机械通气时间短于其他两组, 且治疗1组短于对照组(均 $P < 0.05$); 3组鼻导管吸氧时间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表1 各组新生儿一般情况

分组	例数	入院时间 [$M(P_{25}, P_{75}), h$]	平均胎龄 ($\bar{x} \pm s, 周$)	入院OI值 ($\bar{x} \pm s$)	性别 (男/女, 例)	单胎/多胎 (例)	出生体重 ($\bar{x} \pm s, g$)	Apgar评分[例(%)]			分娩方式[例(%)]	
								0~3	4~7	8~10	自然分娩	剖宫产
对照组	59	32(1,61)	37.2 ± 1.5	15.1 ± 1.1	41/18	57/2	2579 ± 466	3(5)	20(34)	36(61)	7(12)	52(88)
治疗1组	58	31(1,63)	37.3 ± 1.5	14.7 ± 1.0	42/16	56/2	2614 ± 369	2(3)	24(41)	32(55)	6(10)	52(90)
治疗2组	58	31(1,65)	37.3 ± 1.5	14.9 ± 0.8	46/12	57/1	2579 ± 455	2(3)	23(40)	33(57)	7(12)	51(88)
$F(\chi^2)$ 值		(0.026)	0.083	2.460	(1.531)	(0.402)	1.106	(0.645)			(0.102)	
P值		0.814	0.921	0.088	0.465	0.818	0.333	0.958			0.950	

表2 各组疗效指标比较

组别	例数	疗效[例(%)]		住院时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	住院费用 ($\bar{x} \pm s, 万元$)
		病死	治疗+好转		
对照组	59	10(17)	49(83)	16 ± 4	3.3 ± 0.4
治疗1组	58	6(10)	52(90)	15 ± 4	2.9 ± 0.5 ^a
治疗2组	58	5(9)	53(91)	13 ± 3 ^{ab}	2.6 ± 0.6 ^{ab}
$F(\chi^2)$ 值		(2.146)		8.453	29.525
P值		0.342		<0.001	<0.001

注: a为与对照组比较, $P < 0.05$; b为与治疗1组比较, $P < 0.05$ 。

2.2.3 发生并发症情况 治疗1组和治疗2组的气漏综合征、肺动脉高压发生率均低于对照组(均 $P < 0.05$), 两治疗组间差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗2组的呼吸机相关肺炎发生率低于治疗1组和对照组(均 $P < 0.05$), 治疗1组与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 3组间肺出血发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

表 3 各组呼吸机相关指标比较

组别	例数	PS 应用 ≥ 2 次 [例 (%)]	最高 OI 值 ($\bar{x} \pm s$)	机械通气时间 ($\bar{x} \pm s, h$)	鼻导管吸氧时间 ($\bar{x} \pm s, h$)	CPAP 时间 ($\bar{x} \pm s, h$)
对照组	59	18(31)	16.4 ± 1.1	175 ± 28	77 ± 12	119 ± 28
治疗 1 组	58	7(12) ^a	14.4 ± 1.0 ^a	141 ± 29 ^a	79 ± 15	73 ± 23 ^a
治疗 2 组	58	6(10) ^a	14.1 ± 1.3 ^a	96 ± 32 ^{a,b}	80 ± 13	72 ± 27 ^a
$F(\chi^2)$ 值		(10.055)	69.513	105.837	0.722	63.723
P 值		0.007	<0.001	<0.001	0.487	<0.001

注: a 为与对照组比较, $P < 0.05$; b 为与治疗 1 组比较, $P < 0.05$ 。

表 4 各组并发症发生率比较 [例 (%)]

组别	例数	气漏 综合征	肺动脉 高压	呼吸机相 关性肺炎	肺出血
对照组	59	15(25)	15(25)	18(30)	3(5)
治疗 1 组	58	5(9) ^a	3(5) ^a	16(28)	3(5)
治疗 2 组	58	5(9) ^a	4(7) ^a	7(12) ^{a,b}	2(4)
χ^2 值		9.018	13.455	6.379	0.251
P 值		0.011	0.001	0.041	0.882

注: a 为与对照组比较, $P < 0.05$; b 为与治疗 1 组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

临床工作中针对早期早产儿 RDS 的治疗, PS 应用更积极, 2010 年欧洲 NRDS 防治指南^[10] 对其预防及治疗有了明确阐述, 而对于晚期早产儿及足月儿 RDS 如何应用 PS, 其最佳给药时间及最适剂量仍缺乏研究。以往多认为(近)足月新生儿 RDS 的 PS 缺乏为继发所致, 故治疗重点放在治疗原发病及呼吸支持方面, 同时由于(近)足月新生儿体重相对较大, PS 用量相对多, 出于对住院费用及疗效的考虑, 造成对于(近)足月新生儿 RDS 的 PS 治疗应用较晚, 往往是已经应用了呼吸机辅助通气, 吸入高浓度氧气及 PCO_2 都已经很高, OI 值超过 20, X 线片已经显示“白肺”的情况下才考虑应用, 从而限制了其疗效。本课题组曾对 166 例晚期早产儿及足月儿 RDS 的临床资料进行回顾性分析发现, 应用 PS 的患儿最高 OI 值为 24 (22.0, 26.5), 未应用 PS 的患儿最高 OI 值为 16 (12.5, 20.0), 说明在以往工作中针对晚期早产儿及足月儿 RDS 的治疗, 是在患儿缺氧已经很重的情况下才考虑应用 PS, 而此时机体由于严重的缺氧、酸中毒等因素继发性 PS 合成进一步减少及大量消耗, 需要较高的呼吸机参数才能维持血氧相对正常, 由于高参数机械通气造成压力伤、容积伤以及高

氧性肺损伤, 从而造成机械通气及 CPAP 应用时间长, 呼吸机相关性肺炎的发生几率加大, 最终延长了住院时间, 增加了患儿家属经济负担, 提示以往认为 PS 治疗(近)足月新生儿 RDS 的效果不如治疗早期早产儿明显与用药时机选择过晚有关^[11]。

本研究选择研究对象时考虑到了确诊 RDS 后第一次用药时机选择的因素, 除必须满足 RDS 的诊断标准外, 对入院时 OI 值进行了界定, 在 RDS 病情早期, OI 值达到 10 就考虑应用 PS, 同时排除了 OI 值大于 20 的重症和晚期 RDS 病例, 因为如果入院时 OI 值已经达到 20 应立即考虑应用 PS, 而不应再因为随机分组而延迟治疗。本研究将住院 6 h 内应用 PS 者设为治疗组(早期应用 PS 组), 6 h 以后应用者设为对照组(晚期应用 PS 组)。关于国产注射用牛肺泡表面活性物质治疗(近)足月儿 RDS 的最佳剂量目前尚缺乏临床随机对照研究, 根据药品说明书首次给药范围可在 40~100 mg/kg 出生体重^[12], 本研究在早期治疗组中选择了 70 mg/kg 和 50 mg/kg 两种剂量观察。关于 PS 治疗(近)足月儿 RDS 的二次用药问题, 由于(近)足月儿体重相对大, 用量相对多, 患儿家庭的经济条件限制了此药的应用及用量, 本研究中一方面由于经济原因, 另一方面由于第 1 次应用 PS 后病情已经在一定程度上得到了缓解, 故第 2 次及以上应用 PS 的剂量选择为 50 mg/kg。

本研究发现, 病死率方面, 虽然对照组(晚期治疗组)在例数上大于早期治疗组, 但 3 组间并没有统计学差异, 同时 3 组肺出血的发生率比较无显著性差异, 考虑一方面与样本数有关外, 还由于(近)足月儿 RDS 的发生和病程转归不仅为 PS 的减少、破坏增加或者功能失活导致, 多种因素如病因的去除、原发病的轻重、并发症的发生以及治疗等均为影响 RDS 治疗成功与否的重要原因。本研究中, 早期 50 mg/kg 及 70 mg/kg PS 治

疗组患儿最高OI值的均值分别为14.4及14.1,而对照组患儿最高OI值均值为16.4,虽然差异有统计学意义,但均低于20,对照组缺氧程度相对我科以往收治的同类患儿仍较轻,故在辅助通气治疗措施及其他综合治疗水平提高的前提下,随着原发病的好转以及自身产生PS的恢复,患儿病情也随之恢复,致3组之间在病死率方面无差异。但本研究也发现,早期应用70 mg/kg剂量的PS与晚期应用PS相比,可以使住院时间、住院费用、PS 2次及以上应用率、最高OI值、机械通气及CPAP应用时间,以及气漏综合征、呼吸机相关肺炎、肺动脉高压发生率等方面均降低,说明早期应用足量PS可以明显优化(近)足月儿RDS的治疗效果,早期应用PS替代治疗一方面可以提高肺顺应性,改善肺的气体交换,另一方面由于用药后呼吸机参数下调、减轻了肺组织的压力和容量伤,机械通气时间缩短,也减少了相关合并症的发生,缺氧程度减轻,肺动脉高压发生率减少,从而提高了治疗的有效性,也缩短了住院时间,减少了住院费用。在以上观察的大部分指标中,应用70 mg/kg剂量的PS治疗组与应用50 mg/kg剂量的PS治疗组无统计学区别,但70 mg/kg剂量的PS治疗组较50 mg/kg剂量的PS治疗组机械通气时间缩短,呼吸机相关肺炎发生率明显减少,住院时间缩短,住院费用减少,说明70 mg/kg剂量的疗效要优于50 mg/kg的剂量,提示除需早期应用外,选择最佳剂量治疗RDS也非常重要,剂量不足往往会影响疗效。但也应指出,在治疗方面也应根据患儿家庭经济状况及体重选择50~70 mg/kg的剂量,因为早期应用50 mg/kg剂量PS除在住院时间及呼吸机相关性肺炎方面与对照组无差异外,其也可以显著减少最高OI值,减少机械通气及CPAP应用时间,降低气漏综合征和肺动脉高压发生率,减少PS 2次及以上应用和住院费用。

总之,在积极治疗原发病及积极加强综合

治疗的基础上,在OI值大于10以上就早期应用PS,可以显著减少(近)足月新生儿RDS的并发症,缩短呼吸机应用及住院时间,减少住院费用,优化治疗效果,足量治疗效果更佳。

[参 考 文 献]

- [1] Tita AT, Landon MB, Spong CY, et al. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(2): 111-120.
- [2] 吴秀静, 张宣东, 施丽萍, 等. 选择性剖宫产与足月儿呼吸窘迫综合征回顾性分析[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(9): 658-661.
- [3] Ma X, Huang C, Lou S, et al. The clinical outcomes of late preterm infants: a multi-center survey of Zhejiang, China[J]. *J Perinat Med*, 2009, 37(6): 695-699.
- [4] Gouyon JB, Ribakovsky C, Ferdynus C, et al. Severe respiratory disorders in term neonates[J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2008, 22(1): 22-30.
- [5] Consortium on Safe Labor, Hibbard JU, Wilkins I, et al. Respiratory morbidity in late preterm births[J]. *JAMA*, 2010, 304(4): 419-425.
- [6] 陈安, 施丽萍, 郑季彦, 等. 晚期早产儿和足月儿呼吸窘迫综合征的临床特点[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(9): 654-657.
- [7] 张成云, 杨建丽, 王丹. 早产儿与(近)足月新生儿呼吸窘迫综合征临床分析[J]. *医学信息内·外科版*, 2009, 22(8): 718-719.
- [8] El Shahed AI, Dargaville P, Ohlsson A, et al. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term/near term infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 18: CD002054.
- [9] 刘艳红, 赵先锋, 闫安平. 肺表面活性物质对不同胎龄新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效观察[J]. *国际儿科学杂志*, 2012, 39(6): 642-643.
- [10] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants, 2010 update[J]. *Neonatology*, 2010, 97(4): 402-417.
- [11] Ghaemi S, Mohamadyasodi M, Kelishadi R. Evaluation of the effectes of surfactant replacement therapy in neonatal respiratory distress syndrome[J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(3): 188-190.
- [12] 刘云, 李丽, 梁文英, 等. 不同种类肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的疗效比较[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(4): 253-255.

(本文编辑: 王庆红)