

- methylxanthines for extubation in preterm infants [J]. Cochrane database of systematic reviews, 2010, 12(12): CD000139.
- [16] 许景林, 林贵第, 王瑞泉, 等. 枸橼酸咖啡因对原发性呼吸暂停早产儿的疗效研究[J]. 中国小儿急救, 2015, 22(4): 262-265.
- [17] 徐景武, 武兆磊, 陈泳涛, 等. 枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停临床应用观察[J]. 中国新生儿科杂志, 2015, 30(3): 215-217.
- [18] 许景林, 王瑞泉, 陈冬梅. 枸橼酸咖啡因与氨茶碱治疗早产儿原发性呼吸暂停的比较[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(11): 1129-1132.
- [19] MOUMEN C W, TIR TOUIL MEDDAH A, LÉKÉ A, et al. Establishment of the intestinal microflora and regulation of bacterial translocation after caffeine citrate treatment during postnatal period in rat [J]. Archives de pediatrie, 2012, 19(10): 1015-1020.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2015-12-11 修回日期:2016-03-03)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2016. 12. 005

• 论著 •

不同剂量牛肺表面活性物质治疗早产儿呼吸窘迫综合征的临床研究

李文¹, 孙爱荣², 姜红³, 赵日明⁴, 许平⁵, 刘建红⁶, 张成元⁷, 牛世平⁸, 江丽⁹, 邱丙平¹⁰, 姚国¹¹, 张志明¹², 陈为兵¹³, 刘秀香¹⁴, 王瑜¹⁵ (1. 山东大学齐鲁医院, 山东济南 250012; 2. 临沂市妇幼保健院, 山东临沂 276004; 3. 青岛大学医学院附属医院, 山东青岛 266003; 4. 莒县人民医院, 山东日照 276500; 5. 聊城市人民医院, 山东聊城 252002; 6. 济南市儿童医院, 山东济南 250022; 7. 潍坊市妇幼保健院, 山东潍坊 261011; 8. 淄博市妇幼保健院, 山东淄博 255000; 9. 德州市人民医院, 山东德州 253045; 10. 滕州市中心医院, 山东滕州 277500; 11. 泰安市中心医院, 山东泰安 271000; 12. 胜利油田中心医院, 山东东营 257034; 13. 日照市人民医院, 山东日照 276800; 14. 滨州医学院附属医院, 山东滨州 256603; 15. 济宁医学院附属医院, 山东济宁 272000)

[摘要] 目的:探讨不同剂量牛肺表面活性物质(珂立苏)治疗早产儿呼吸窘迫综合征的临床疗效。方法:选取我院2012年9月至2014年9月收治的227例新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)早产儿作为研究对象,均给予牛肺表面活性物质治疗,将患儿随机分为标准剂量组(70 mg/kg)117例、高剂量组(100 mg/kg)110例,比较两组用药后1 h、6 h、12 h、24 h、48 h呼吸机参数、血气指标、通气时间和并发症发生率。结果:高剂量组用药6 h、12 h、24 h、48 h平均气道压(MAP)低于标准剂量组($P<0.05$);高剂量组用药1 h、6 h、12 h、24 h、48 h后吸入氧浓度(FiO_2)低于标准剂量组($P<0.05$)。高剂量组用药1 h、6 h、12 h、24 h、48 h动脉血二氧化碳分压(PCO_2)均低于标准剂量组,动脉血氧分压(PO_2)高于标准剂量组($P<0.05$);高剂量组用药6 h、12 h、24 h后氧合指数(OI)均低于标准剂量组($P<0.05$)。高剂量组新生儿肺表面活性物质(PS)用药次数、通气时间均少于标准剂量组($P<0.05$)。高剂量组并发症发生率为8.18%,低于标准剂量组的18.80%($P<0.05$)。结论:牛肺表面活性物质治疗NRDS时,首剂用药剂量应满足100 mg/kg,安全有效。

[关键词] 新生儿呼吸窘迫综合征;早产儿;牛肺表面活性物质;用药剂量;血气指标

[中图分类号] R722.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)12-0013-04

Different Doses of Bovine Pulmonary Surfactant in the Treatment of Premature Infants with Respiratory Distress Syndrome

Li Wen¹, Sun Airong², Jiang Hong³, Zhao Riming⁴, Xu Ping⁵, Liu Jianhong⁶, Zhang Chenyuan⁷, Niu Shiping⁸, Jiang Li⁹, Qiu Bingping¹⁰, Yao Guo¹¹, Zhang Zhiming¹², Chen Weibing¹³, Liu Xiuxiang¹⁴, Wang Yu¹⁵ (1. Qilu Hospital, Shandong University, Shandong Ji'nan 250012, China; 2. Maternal and Child Health Care Hospital of Linyi City, Shandong Linyi 276004, China; 3. Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China; 4. People's Hospital of Juxian County, Shandong Rizhao 276500, China; 5. People's Hospital of Liaocheng City, Shandong Liaocheng 252002, China; 6. Children's Hospital of Ji'nan City, Shandong Ji'nan 250022, China; 7. Maternal and Child Health Care Hospital of Weifang City, Shandong Weifang 261011, China; 8. Maternal and Child Health Hospital of Zibo City, Shandong Zibo 255000, China; 9. People's Hospital of Dezhou City, Shandong Dezhou 253045, China; 10. Central People's Hospital of Tengzhou City, Shandong Tengzhou 277500, China; 11. Central Hospital of Tai'an City, Shandong Tai'an 271000, China; 12. Central Hospital of Shengli Oil Field, Shandong Dongying 257034, China; 13. People's Hospital of Rizhao, Shandong Rizhao 276800, China; 14. Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Shandong Binzhou 256603, China; 15. Affiliated Hospital of Jining Medical College, Shandong Jining, 272000, China)

作者简介:李文(1969.02~),女,博士,副主任医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail: liwz@sina.com。

[Abstract] **Objective:** To explore the effects of different doses of bovine pulmonary surfactant (Calsurf) in the treatment of premature infants with respiratory distress syndrome. **Methods:** Two hundreds and twenty-seven premature infants with neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) were selected as the study subjects. All children were treated in our hospital from September 2012 to September 2014. All children were randomly divided into standard dose group (117 cases) and high dose group (110 cases), standard dose group was treated with bovine pulmonary surfactant 70 mg/kg, high dose group was treated with bovine pulmonary surfactant 100 mg/kg. The changes of ventilator parameters, blood gas indexes at the 1st, 6th, 12th, 24th and 48th hour after drug use, duration of ventilation and incidence of complications were compared between the two groups. **Results:** After 6 hours, 12 hours, 24 hours and 48 hours, the mean arterial pressure (MAP) of high dose group were significantly lower than those of standard dose group ($P < 0.05$). After 1 hour, 6 hours, 12 hours, 24 hours and 48 hours, oxygen concentration (FiO_2) of high dose group were significantly lower than those of standard dose group ($P < 0.05$). After 1 hour, 6 hours, 24 hours and 48 hours, arterial partial pressure of carbon dioxide (PCO_2) of high dose group were lower than those of standard dose group while arterial partial pressure of oxygen (PO_2) were higher than those of standard dose group ($P < 0.05$). After 6 hour, 12 hours and 24 hours, OI of high dose group were significantly lower than those of standard dose group ($P < 0.05$). In the high dose group, the time of using pulmonary surfactant (PS) and duration of ventilation were significantly less than those in standard dose group ($P < 0.05$). The incidence rate of complications in high dose group (8.18%) was significantly lower than that in standard dose group (18.80%, $P < 0.05$). **Conclusion:** When using Calsurf in the treatment of premature infants with NRDS, the first dose should be 100 mg/kg. Thus, the treatment is safe and effective.

[Keywords] neonatal respiratory distress syndrome; premature infant; bovine pulmonary surfactant; dosage of drug; blood gas index

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)是临床常见的危重疾病,与新生儿肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)缺乏密切相关,是早产儿死亡的重要原因^[1-2]。外源性 PS 替代疗法是临床治疗 NRDS 患儿的有效手段,能够有效改善患儿氧合功能,改善预后。近年来,牛肺表面活性物质(珂立苏)广泛用于临床治疗 NRDS,疗效确切,但关于牛肺表面活性物质用药的理想剂量尚存在争议。本文分析了不同剂量牛肺表面活性物质对 NRDS 早产儿呼吸机参数、血气指标及预后的影响,旨在探讨珂立苏安全用药剂量,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取收集 2012 年 9 月至 2014 年 9 月 NRDS 早产儿 227 例作为研究对象,均给予牛肺表面活性物质治疗,根据用药剂量分为标准剂量组 117 例和高剂量组 110 例。标准剂量组男 68 例,女 49 例,胎龄 28 ~ 36 (32.26 ± 3.52) 周,出生日龄 (11.62 ± 3.05) h, 生后 10 min Apgar 评分 (9.25 ± 0.19) 分,入院体质量 (1 654.21 ± 402.57) g; 胸部 X 线片分级: I 级 32 例, II 级 71 例, III 级 13 例, IV 级 1 例。高剂量组男 63 例,女 47 例,胎龄 29 ~ 36 (33.51 ± 3.46) 周,出生日龄 (10.98 ± 4.21) h, 生后 10 min Apgar 评分 (9.38 ± 0.27) 分,入院体质量 (1 615.84 ± 386.55) g; 胸部 X 线片分级: I 级 35 例, II 级 61 例, III 级 12 例, IV 级 2 例。两组患儿性别、胎龄、日龄、生后 10 min Apgar 评分、临床分级等比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入标准及排除标准

纳入标准: (1) 符合《实用新生儿学》^[3] 中拟定的 NRDS 相关诊断标准; (2) 胎龄 < 37 周; (3) 体质量 <

2 500 g; (4) 入院时间 > 36 h; (5) 经医院伦理学委员会通过, 患儿家属自愿签署知情同意书。排除标准: (1) 由胎粪吸入、肺炎等引起的呼吸窘迫; (2) 合并宫内感染; (3) 肺、支气管先天畸形; (4) 10 min Apgar 评分 < 3 分; (5) 严重感染。

1.3 方法

两组患儿确诊为 NRDS, 1 h 内行气管插管, 经气管内滴入牛肺表面活性物质(珂立苏)。按照药物说明书, 将牛肺表面活性物质稀释成混悬液, 经气管插管置入无菌鼻饲管至插管边缘下, 采用快速注入法用药, 其中标准剂量组用药剂量为 70 mg/kg, 高剂量组用药剂量为 100 mg/kg, 每次滴注完毕后, 手工加压 1 ~ 2 min, 并给予呼吸机辅助通气, 促使药物均匀分布于肺表面, 血氧饱和度 (SaO_2) 控制在 85% ~ 92%, 动脉血二氧化碳分压 (PCO_2) 控制在 45 ~ 55 mm Hg, 根据潮气量适当调节气道峰压 (PIP); 用药 6 h 后不予以吸痰。密切观察患儿病情, 若用药 6 ~ 48 h 后呼吸困难症状未见好转, 再次给予牛肺表面活性物质治疗, 最多用药 3 次。

1.4 观察指标

比较两组患儿用药后 1 h、6 h、12 h、24 h、48 h 呼吸机参数平均气道压 (MAP)、 FiO_2 , 两组用药前和用药后 1 h、6 h、12 h、24 h、48 h 血气指标氧合指数 (OI)、动脉血氧分压 (PaO_2)、 PCO_2 的变化, 记录两组给药次数、机械通气时间、治疗后并发症发生率及转归。 $\text{OI} = (\text{MAP} \times \text{FiO}_2 \times 100) / \text{PaO}_2$ 。

1.5 统计学方法

应用 SPSS19.0 软件, 计数资料采用百分比表示, 行 χ^2 检验, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 重复测量资料采用重复测量设计方差分析, 组间比较采用 $\text{LSD-}t$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿用药后呼吸机参数比较

与用药 1 h 后比较,两组患儿用药 24 h 后 MAP 明显降低($P<0.05$);用药 6 h 后两组患儿 FiO_2 降低($P<0.05$);高剂量组用药 6 h、12 h、24 h、48 h MAP 低于标准剂量组($P<0.05$);高剂量组用药 1 h、6 h、12 h、24 h、48 h 后 FiO_2 低于标准剂量组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿用药后呼吸机参数变化比较

观察指标	组别	用药后				
		1 h	6 h	12 h	24 h	48 h
MAP/mm Hg	标准剂量组	12.22±2.82	11.43±3.57	11.03±3.85	10.21±3.39 *	9.35±3.63 *
	高剂量组	10.75±3.02	9.95±2.47	9.56±2.75	8.62±2.65 *	8.35±3.34 *
	<i>t</i>	3.792	3.610	3.304	3.920	2.156
	<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
FiO_2 /%	标准剂量组	50.93±14.13	43.52±12.84 *	40.42±13.08 *	37.84±12.57 *	36.15±12.07 *
	高剂量组	46.35±13.77	39.87±9.64 *	36.95±9.13 *	34.72±9.70 *	33.09±8.47 *
	<i>t</i>	2.471	2.410	2.304	2.084	2.199
	<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: * 与同组用药后 1 h 比较, $P<0.05$ 。

表 2 两组患儿治疗前后血气指标比较

观察指标	组别	用药前	用药后				
			1 h	6 h	12 h	24 h	48 h
PCO_2 /mm Hg	标准剂量组	52.79±13.21	47.26±11.12 *	42.64±9.10 *	41.81±7.79 *	41.20±8.46 *	47.11±15.54
	高剂量组	53.80±14.40	43.51±11.54 *	39.72±10.23 *	40.04±10.21 *	38.46±7.47 *	42.86±10.85
	<i>t</i>	0.551	3.498	2.275	1.474	2.580	2.375
	<i>P</i>	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05
PO_2 /mm Hg	标准剂量组	62.96±36.82	70.60±28.56 *	71.86±22.05 *	68.60±23.25 *	72.77±22.56 *	77.07±22.52 *
	高剂量组	65.80±48.26	87.92±55.10 *	80.89±32.81 *	79.52±32.97 *	80.04±17.73 *	81.04±26.75 *
	<i>t</i>	0.500	3.000	2.447	2.897	2.688	1.212
	<i>P</i>	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05
OI	标准剂量组	9.85±4.23	8.78±3.69 *	7.36±3.84 *	6.43±4.29 *	6.40±3.86 *	6.18±4.22 *
	高剂量组	9.26±4.69	7.67±5.29 *	6.19±3.84 *	5.24±3.15 *	5.14±3.28 *	5.71±5.26 *
	<i>t</i>	0.996	1.843	2.294	2.370	2.642	0.775
	<i>P</i>	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

注: * 与用药前比较, $P<0.05$ 。

2.3 两组患儿 PS 用药次数、通气时间比较

高剂量组患儿 PS 用药次数、通气时间均少于标准剂量组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿 PS 用药次数、通气时间比较

组别	例数	PS 用药次数	通气时间/h
标准剂量组	117	1.98±0.64	192.64±42.33
高剂量组	110	1.57±0.43	135.43±32.54
<i>t</i>		5.629	11.365
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.4 两组患儿并发症及病死率比较

两组病死率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.146, P>$

2.2 两组患儿治疗前后血气指标比较

与用药前比较,两组用药后 PCO_2 、OI 均降低, PO_2 均升高($P<0.05$)。高剂量组用药 1 h、6 h、24 h、48 h PCO_2 均低于标准剂量组, PO_2 高于标准剂量组($P<0.05$);高剂量组用药 6 h、12 h、24 h 后 OI 均显著低于标准剂量组($P<0.05$)。见表 2。

0.05);标准剂量组并发症发生率为 18.80%,高于高剂量组的 8.18% ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患儿并发症及病死率比较 例(%)

组别	例数	并发症				病死率
		气胸	颅内出血	肺出血	合计	
标准剂量组	117	1(0.85)	19(16.24)	2(1.71)	22(18.80)	3(2.56)
高剂量组	110	2(1.82)	3(2.73)	4(3.64)	9(8.18)	2(1.82)
χ^2	—	0.404	11.827	0.818	5.425	0.146
<i>P</i>	—	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

3 讨论

新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)为新生儿常见危

重病,胎龄<32 周早产儿出现 NRDS 的概率高达 50%,病死率较高,严重影响患儿预后及生存质量。有研究^[4]指出,早期给予肺表面活性物质(PS)代替治疗,能够提高 NRDS 早产儿肺泡表面张力,增加顺应性,改善肺部通气功能,降低病死率。

牛肺表面活性物质(珂立苏)是临床常用的外源性 PS,疗效确切。目前,国内外临床已肯定珂立苏在 NRDS 中的应用价值。然而,受患儿家庭经济状况、病情评估不准确等因素的影响,仍存在 PS 用量不足的现象,影响临床疗效^[5-6]。临床关于珂立苏治疗 NRDS 最佳用药剂量尚不明确,且国内研究文献较少。

珂立苏说明书显示,用药剂量为 40~100 mg/kg^[8]。本组研究中,将患儿分为标准剂量组(70 mg/kg)、高剂量组(100 mg/kg),发现高剂量组用药后 6 h、12 h、24 h、48 h MAP 和用药 1 h、6 h、12 h、24 h、48 h 后 FiO_2 改善情况显著优于标准剂量组($P<0.05$);高剂量组用药 1 h、6 h、24 h、48 h PCO_2 均低于标准剂量组, PO_2 高于标准剂量组($P<0.05$);高剂量组用药 6 h、12 h、24 h 后 OI 均显著低于标准剂量组($P<0.05$),高剂量组珂立苏治疗早产儿 NRDS 在改善肺通气功能的效果优于标准剂量组,可能与首次高剂量珂立苏治疗 NRDS 药物代谢时间长有关。有研究^[9]指出,早期给予大剂量 PS 治疗 NRDS,能够改善肺顺应性,提高肺功能。

本研究中,高剂量组 PS 用药次数、通气时间均少于标准剂量组($P<0.05$);标准剂量组颅内出血发生率为 16.24%,显著高于高剂量组的 2.73%,差异有统计学意义($P<0.05$)。有研究^[10]指出,首次 PS 用药剂量大,能够减少重复用药次数,减轻肺损伤。王小虎等^[11]指出,首剂 70 mg/kg 珂立苏治疗 NRDS 患儿 PCO_2 改善情况优于 40 mg/kg 组,且氧疗时间和住院时间短于 40 mg/kg 组。段竹梅等^[12]研究 100~120 mg/kg、40~60 mg/kg 珂立苏治疗早产儿 NRDS 患儿的疗效,发现 100~120 mg/kg 组通气功能改善情况优于 40~60 mg/kg 组,并发症发生率低于 40~60 mg/kg 组,本研究结果与其相符。

综上所述,对于早产儿 NRDS 患儿首次应用 PS 用药剂量应满足 100 mg/kg,能够有效改善肺顺应性,缩短机

械通气时间,改善预后。PS 用药方式、用药速度对病情控制的影响,还有待大样本、多中心临床试验深入研究。

参考文献:

- [1] SWEET D G, CARNIELLI V, GREISEN G, 等. 欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治指南-2010 版[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(1): 27-33.
- [2] 田青, 吴本清, 刘晓红, 等. 深圳地区新生儿呼吸窘迫综合征流行病学调查[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(14): 1083-1085.
- [3] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 邱小汕. 实用新生儿学[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 395.
- [4] 徐健, 黄平, 宋冰, 等. 外源性肺表面活性物质对新生儿呼吸窘迫综合征影响的系统评价[J]. 中国急救医学, 2012, 32(7): 599-602.
- [5] 董秀波, 高彩云, 刘芳, 等. 固尔苏联合鼻塞式持续呼吸道通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征 102 例[J]. 中国药业, 2014, 23(23): 123-124.
- [6] 马桐生, 黄玉克. 不同剂量固尔苏对极低出生体重儿呼吸窘迫综合征的疗效比较[J]. 中国药业, 2015, 24(5): 25-26.
- [7] 万红, 唐国红, 邹洪等. 不同剂量猪肺磷脂联合 nCPAP 治疗 NRDS 临床疗效分析[J]. 中国医药导刊, 2014, 16(6): 1022-1023.
- [8] 李文斌, 夏世文, 王琳, 等. 注射用牛肺表面活性物质防治新生儿呼吸窘迫综合征多中心调查[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(14): 1061-1064.
- [9] 付朝阳. 不同剂量固尔苏治疗晚期早产儿呼吸窘迫综合征的疗效研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(4): 565-566.
- [10] 陈筱青, 郭丽敏, 李悦, 等. 不同剂量肺表面活性剂治疗新生儿呼吸窘迫综合征[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(6): 416-420.
- [11] 王小虎, 姜红, 牛世平, 等. 不同剂量牛肺表面活性物质治疗晚期早产儿呼吸窘迫综合征的临床研究[J]. 中国新生儿科杂志, 2014, 29(1): 43-45.
- [12] 段竹梅, 王冰, 孙晓华, 等. 不同剂量珂立苏治疗极低出生体重早产儿呼吸窘迫综合征的疗效比较[J]. 山东医药, 2014, 54(32): 47-48.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2015-12-01 修回日期:2016-05-05)

· 编者 · 作者 · 读者 ·

本刊特别欢迎各类基金课题论文

为了鼓励作者将基金课题(包括国家自然科学基金、国家各部委及各省、市、自治区级的各种基金)产生的论文投到《儿科药理学杂志》发表,以进一步提高本刊的学术水平,由上述基金课题产生的论文将在本刊优先发

表,同时对该基金课题产生的研究性论文给予优厚稿酬。基金项目稿件需附基金课题文件复印件并在文中注明基金名称及编号,否则无效。热忱欢迎广大作者投稿。投稿网址: <http://ekyx.journalserv.com>。