

以排除潜在肿瘤可能。Thais A 等^[11]推测该病的复发可能与部分痊愈患者脑脊液及血清中仍持续存在抗 NMDAR 抗体有关。

通过对儿童 19 例抗 NMDAR 脑炎的分析,我们得出以下结论:儿童抗 NMDAR 脑炎无明显性别差异,部分早期表现与病毒性脑炎难区分,临床主要表现为发热、精神异常、抽搐、运动障碍、睡眠障碍,出现中枢性通气障碍及合并肿瘤较少见;约半数头颅 MRI 表现异常,主要为颞叶受损;脑电图主要表现为背景活动慢,脑脊液无明显特异改变,部分白细胞稍增高,少部分血清免疫抗体可为阴性,部分脑脊液抗体滴度高于血清滴度;大部分一线免疫治疗有效,较少需二线免疫治疗,大部分预后良好,复发率低于成人。

参考文献:

- [1] 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(2): 91-98.
- [2] DALMAU J, TUZUN E, WU H Y, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma [J]. Ann Neurol, 2007, 61(1): 25-36.
- [3] DALMAU J, GLEICHMAN J, HUGHES G, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies [J]. Lancet Neurol, 2008, 7(12): 1091-1098.
- [4] FLORANCE N R, DAVIS R L, LAIN C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents [J]. Ann Neural, 2009, 66(1): 11-18.
- [5] ARMANGUE T, TITULAER M J, MALAGA I, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients [J]. J Pediatr, 2013, 162(4): 850-856.
- [6] GRAUS F, TITULAER M J, BALU R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis [J]. Lancet Neurol, 2016, 15(4): 391-404.
- [7] DALMAU J, LANCASTER E, MARTINEZ-HERNANDEZ E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis [J]. Lancet Neurol, 2011, 10(1): 63-74.
- [8] THAIS A, FRANK L, IGNACIO M, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity [J]. Ann Neurol, 2014, 75(2): 317-323.
- [9] PRÜSS H, FINKE C, HÖLTJE M, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis [J]. Ann Neurol, 2012, 72(6): 902-911.
- [10] TITULAER M J, MCCracken L, GABILONDO I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study [J]. Lancet Neurol, 2013, 12(2): 157-165.
- [11] THAIS A, MAR P P, DALMAU J. Autoimmune encephalitis in children [J]. J Child Neurol, 2012, 27(11): 1460-1469.
- [12] SCHMIT S E, PARGEON K, FERCHETTE E S, et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis [J]. Neurology, 2012, 79(11): 1094-1100.
- [13] GRESA-ARRIBAS N, TITULAER M J, TORRENTS A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study [J]. Lancet Neurol, 2014, 13(2): 167-177.
- [14] MANN A P, GREBENCIUCOVA E, LUKAS R V. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: diagnosis, optimal management, and challenges [J]. Ther Clin Risk Manag, 2014, 10(5): 517-525.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2017-11-23 修回日期:2018-01-28)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.09.006

• 论著 •

布地奈德联合肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征疗效观察

赵金章,刘玲(西北妇女儿童医院,陕西西安 710061)

[摘要] 目的:探讨布地奈德联合肺表面活性物质(PS)治疗新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)的临床疗效。方法:将我院新生儿科 2016 年 1 月至 2017 年 1 月收治的 96 例 NRDS 患儿,采用随机数字表法分为观察组和对照组各 48 例。对照组给予 PS 制剂猪肺磷脂注射液 200 mg/kg 气管内滴入治疗,观察组给予布地奈德混悬液(0.25 mg/kg)与猪肺磷脂注射液(200 mg/kg)混合后气管内滴入,比较两组患儿在治疗后 48 h 的临床疗效。结果:观察组总有效率 87.5%,对照组总有效率 75.0%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:布地奈德混悬液联合猪肺磷脂注射液治疗 NRDS 较单用猪肺磷脂注射液疗效更为显著。

[关键词] 布地奈德;肺表面活性物质;新生儿;呼吸窘迫综合征

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)09-0017-03

Budesonide Combined with Pulmonary Surfactant in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome

Zhao Jinzhang, Liu Ling (Northwest Women and Children's Hospital, Shaanxi Xi'an 710061, China)

作者简介:赵金章(1979.07-),男,硕士,主治医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail:Zhaojinzhang2012@126.com。

[Abstract] Objective: To investigate the clinical efficacy of budesonide combined with pulmonary surfactant (PS) in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods:** Ninety-six children with NRDS from Newborn Department of our hospital from Jan. 2016 to Jan. 2017 were extracted to be divided into observation group and control group via the random number table, with 48 cases in each group. The control group was given poractant alfa injection of 200 mg/kg in intratracheal instillation therapy, while the observation group received intratracheal instillation of budesonide (0.25 mg/kg) mixed with poractant alfa injection (200 mg/kg). The clinical efficacy of two groups was compared within the specified time. **Results:** The total effective rate of observation group and control group were respectively 87.5% and 75.0%, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Liquid budesonide combined with poractant alfa injection is more effective than poractant alfa injection alone in the treatment of NRDS.

[Keywords] budesonide; pulmonary surfactant; neonatal; respiratory distress syndrome

近年来,随着围产医学及新生儿医学的快速发展,越来越多的早产儿,尤其是极低出生体重儿(出生体重 $<1\,500\text{ g}$)得以存活;同时,这些早产儿的相关并发症如新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)、支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)也越来越多。由于 NRDS 患儿长期吸氧及机械通气导致了肺部炎症,而肺部炎症又是 BPD 发生的主要病理机制。为了改善 NRDS 患儿早期呼吸状况,减少后期吸氧及机械通气对其肺部的损伤进而减少 BPD 的发生,国外学者^[1]提出将糖皮质激素气管内局部应用治疗 NRDS,而国内这方面的研究报道较少且意见不一。有学者^[2]在早产儿发生 BPD 后长期不能脱离呼吸机或停氧时,给予短疗程($\leq 3\text{ d}$)、小剂量 $0.2\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的地塞

米松取得了较好的治疗效果。本研究以布地奈德混悬液作为载体,在气管内注入肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)与布地奈德的混合物,从而观察 NRDS 患儿的血气、胸片及临床表现改善情况。

1 资料和方法

1.1 临床资料

2016 年 1 月至 2017 年 1 月我院新生儿科收治的 NRDS 患儿共 96 例,其中男 56 例,女 40 例。按随机数字表法分为观察组和对照组各 48 例。两组患儿性别、胎龄、出生体重、出生方式、NRDS 病情严重程度^[3]比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较

组别	例数	性别		胎龄		出生体重		出生方式			NRDS 分级			
		男	女	28~30 周	>30~32 周	<1 000 g	1 000~1 500 g	顺产	剖宫产	其他	I 级	II 级	III 级	IV 级
对照组	48	26	22	23	25	19	29	26	18	4	13	16	12	7
观察组	48	30	18	24	24	21	27	27	16	5	14	15	13	6
χ^2		0.686		0.015		0.171		0.173			0.186			
P		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05			>0.05			

1.2 纳入标准和排除标准

NRDS 诊断符合《实用新生儿学》第 4 版标准^[3]。纳入标准:胎龄 <32 周、出生体重 $<1\,500\text{ g}$ 、出生 4 h 内发生 NRDS 需要呼吸支持(包括有创通气或无创通气)的早产儿。排除标准:颅内出血患儿、遗传代谢性疾病患儿、患有先天缺陷及严重先天性心脏病的患儿。本研究获得患儿家长知情同意及我院医学伦理委员会批准。

1.3 治疗方法

对照组患儿在一般治疗、呼吸支持的基础上,给予气管内滴入 PS——猪肺磷脂注射液(固尔苏,意大利凯西制药公司) $200\text{ mg}/\text{kg}$;观察组患儿在一般治疗、呼吸支持的基础上,气管内滴入猪肺磷脂注射液(剂量同对照组)混合布地奈德混悬液(阿斯利康) $0.25\text{ mg}/\text{kg}$ ^[4]。两组患儿均在出生 4 h 内给药,用药后根据患儿临床表现及血气、胸片结果,调整呼吸机参数,如有需要,在出生 6~12 h 可再重复使用 1 次 PS。

1.4 疗效判定标准

NRDS 患儿在生后 48 h 时病情最重^[3],病死率较高,故将疗效判定时间界定于生后 48 h。依据治疗后临床反应情况,重点以临床表现及血气、胸片变化作为临

床效果评价指标^[3]。显效:治疗后 48 h 内临床表现及血气、胸片明显好转,呼吸支持模式降级(如有创通气改无创通气、无创通气过渡至鼻导管吸氧);有效:治疗后 48 h 内临床表现及血气、胸片稍有好转,但呼吸支持模式不变(只是通气参数氧浓度下调、平均气道压力下调);无效:治疗后 48 h 内临床表现及血气、胸片无明显改变或需要重复使用 PS、病情恶化(无创改有创通气或呼吸机参数升高)。显效+有效=总有效。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以频数和(或)百分率表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较

结果见表 2。观察组总有效率为 87.5%,对照组总有效率为 75.0%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 19.0, P < 0.05$);观察组显效率为 65.0%,对照组显效率为 56.0%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 13.1, P < 0.05$)。

表 2 两组患儿疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	48	27(56.0)	9(18.8)	12(25.0)	75.0
观察组	48	31(65.0)	11(22.9)	6(12.5)	87.5
χ^2		13.1			19.0
P		<0.05			<0.05

例(%)

2.2 不良反应

本研究中,布地奈德液体与 PS 混合后通过气管内滴入的局部用药方式,且用药剂量极少,故观察组在用布地奈德联合 PS 治疗 NRDS 过程中,未发现明显的近期不良反应。

3 讨论

临床上,NRDS 患儿在接受长时间机械通气及高浓度氧治疗后出现肺部炎症损伤,导致肺组织结构重建,纤维组织增生,肺通气阻力增加,顺应性下降,进而演变成 BPD,造成脱机和停氧困难。国外已有研究^[5]表明,患有 BPD 的患儿,容易出现生长缓慢,甚至发育停滞,严重者影响大脑神经发育。由此可见,预防 NRDS 进展为 BPD 就显得尤为重要。

目前对于 NRDS 的预防及治疗,PS 的出现及应用具有里程碑的意义。但在某些严重 NRDS 治疗方面,单靠 PS 替代治疗,临床上并不能取得令人满意的治疗效果。有研究^[6]指出,对于部分极低出生体质量儿,其 PS 完全缺乏,通气血流比例失调,如果仅气管内滴入 PS 只能短时间内使肺泡表面张力下降,不能持续改善肺功能。而激素则具有抑制炎症反应,减轻肺水肿,促进肺抗氧化酶及 PS 的生成,能够迅速改善肺功能,有利于 NRDS 患儿早日撤机及脱氧,从而减少了呼吸机相关肺损伤的发生^[7]。

国外研究^[8]已经证实,气管内滴入 PS 和布地奈德混悬液的混合物能有效改善肺功能,缩短机械通气时间,减少 NRDS 病程。本研究根据治疗方法不同,将入组患儿随机分为对照组和观察组,对照组采用 PS 治疗,观察组在对照组治疗基础上加用布地奈德混悬液,发现在治疗后 48 h 内,两组患儿的总有效率及显效率比较差异均有统计学意义,提示布地奈德混悬液联合 PS 气管滴入对改善 NRDS 患儿的临床表现及血气、胸片等方面,存在着明显的优势。

激素的全身使用可能引起感染、高血压、高血糖、肥厚性心肌病、胃肠道穿孔、新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)、脑发育及神经运动发育异常等不良反应^[9]。本研究中局部应用布地奈德具有高效地局部抗炎作用,能够减轻肺部炎症,改善肺的顺应性和肺通气功能^[10]。布地奈德生物转化形式多样,血浆半衰期短(4.13 h),代谢较快,不易在肝脏及其他组织蓄积,从而避免了激素的诸多副作用。

综上所述,PS 联合液体剂型布地奈德可显著改善 NRDS 患儿的血气、胸片结果及临床症状,且未见明显不良反应。但由于本研究病例数较少,布地奈德混悬液在 NRDS 治疗方面的有益作用和远期不良反应,亦有待进一步研究。近年来,吸入布地奈德在 NRDS 治疗方面也

有研究。国外有学者^[11]报道,吸入布地奈德可以降低气道的敏感性,延长气道的局部抗炎作用,提示气雾剂型布地奈德在 NRDS 治疗方面或许更胜一筹。国内林云等^[12]利用布地奈德雾化吸入在 NRDS 治疗方面,也取得了良好的效果。同时也有报道^[13]提出,目前气管内滴入含有布地奈德的 PS 制剂正在积极研发中,这也许会成为 NRDS 治疗的另一大福音。

参考文献:

- [1] KASAT K, PATEL H, PREDTECHENSKA O, et al. Anti-inflammatory actions of endogenous and exogenous interleukin-10 versus glucocorticoids on macrophage functions of the newly born [J]. J Perinatol, 2014, 34(5): 380-385.
- [2] TANNEY K, DAVIS J, HALLIDAY H L, et al. Extremely low-dose dexamethasone to facilitate extubation in mechanically ventilated preterm babies [J]. Neonatology, 2011, 100(3): 285-289.
- [3] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 395-398.
- [4] SLAUGHTER J L, STENGER M R, REAGAN P B, et al. Utilization of inhaled corticosteroids for infants with bronchopulmonary dysplasia [J]. PLoS One, 2014, 9(9): e106838.
- [5] CARVALHO C G, SILVEIRA R C, PROCIANOY R S. Ventilator-induced lung injury in preterm infants [J]. Rev Bras Ter Intensiva, 2013, 25(4): 319-326.
- [6] 晏路标, 韩树萍, 储晓彬, 等. 布地奈德联合肺表面活性物质对机械通气极低出生体质量儿脑损伤的保护作用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(6): 419-423. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2014.06.007.
- [7] 申昆玲, 李云珠, 李昌崇, 等. 糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(1): 86-91. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2011.01.021.
- [8] KUO H T, LIN H C, TSAI C H, et al. A follow-up study of preterm infants given budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants [J]. J Pediatr, 2010, 156(4): 537-541.
- [9] 赵德育, 秦厚兵. 支气管哮喘患儿长期吸入糖皮质激素的安全性研究进展与对策[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(4): 249-251. doi: 10.3760/ema.j.issn.2095-428X.2013.04.004.
- [10] YANG C F, LIN C H, CHIOU S Y, et al. Intratracheal budesonide supplementation in addition to surfactant improves pulmonary outcome in surfactant-depleted newborn piglets [J]. Pediatr Pulmonol, 2013, 48(2): 151-159.
- [11] MELTZER E O, PEARLMAN D S, ECKERWALL G, et al. Efficacy and safety of budesonide administered by pressurized metered-dose inhaler in children with asthma [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2015, 115(6): 516-522.
- [12] 林云, 贾雁平. 布地奈德雾化吸入辅助治疗早产儿呼吸窘迫综合征疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(8): 30-32. doi: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108x.2015.08.012.
- [13] 李秋平, 刘敬, 孔祥永, 等. 欧洲早产儿呼吸窘迫综合征管理指南(2013)介绍及解读[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(24): 1915-1920. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2013.24.023.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2017-06-28 修回日期:2017-09-21)