

肺表面活性物质预防早产儿
呼吸窘迫综合征的临床研究

周晓光¹,罗先琼¹,杨琳琳¹,陈运彬¹,张小庄¹,赵庆国²

(广东省妇幼保健院 1. 新生儿科; 2. 保健部,广东 * 广州 510010)

[摘要] 目的 探讨肺表面活性物质(PS)预防新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)的有效性及其临床价值。方法 25例高危早产儿气管内滴注单剂预防量PS,并与25例未用PS的高危早产儿进行前瞻性临床对照研究。结果 预防组早产儿在生后15 min~6 h,平均(3.4±1.9)h给予预防量PS,其临床症状及血气指标明显改善,氧疗时间、机械通气时间和住院天数分别为(9.5±6.9)d,(2.6±3.8)d和(40.8±17.8)d。而对照组氧疗时间、机械通气时间和住院天数分别为(13.1±6.5)d,(4.3±3.2)d和(53.8±27.8)d,两者比较差异具有显著性($P<0.05$)。预防组RDS发生率20%、病死率8%虽较对照组RDS发生率32%和病死率12%低,但两者间差异在统计学上无显著性意义($P>0.05$)。结论 PS预防性给药可改善早产儿临床症状及血气指标,缩短氧疗时间、机械通气时间和住院天数,对高危早产儿RDS具有减轻病情作用。

[关键词] 早产儿;呼吸窘迫综合征;肺表面活性剂;预防用药

[中图分类号] R722.12 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2001)04-0387-04

1959年Avery和Mead发现肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)缺乏是新生儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)的发病原因,为RDS的预防和治疗奠定了基础。长期以来,产前应用糖皮质激素是预防RDS的主要方法,而PS多用于RDS的替代治疗。1985年Enhoring等^[1]首先在产后应用PS预防RDS获得成功,为RDS的预防开辟了新的途径。迄今为止,国内应用PS预防RDS的研究报道极少。为探讨PS预防RDS的有效性及其临床应用价值,我们对50例高危早产儿进行了前瞻性临床对照研究,现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

研究对象系我院新生儿科加强医疗病房(NICU)1997年7月至2000年2月收治的50例高危早产儿,均符合以下条件:(1)出生体重<1500g或胎龄<32周,有可能发生RDS;(2)未能在产前给予糖皮质激素促胎肺成熟;(3)入院时或应用PS前胸部X线片无RDS改变。根据早产儿是否预防性应用PS而分为预防组 and 对照组,各25例,两组基本情况见表1,其他治疗两组相同。

表1 两组早产儿基本情况比较

分组	例数	男	女	入院日龄(h)	胎龄(周)	出生体重(g)	1 min Apgar 评分(例)	
							1~3分	4~7分
对照组	25	15	10	2.3±1.6	31.1±1.2	1239.2±121.7	3	9
预防组	25	15	10	2.4±2.1	30.4±1.7	1221.2±278.2	3	10

[收稿日期] 2001-01-10; [修回日期] 2001-05-31
[作者简介] 周晓光(1961-),男,硕士,副主任医师。

1.2 方法

1.2.1 PS 预防用药指征 (1) 出生体重 < 1 250 g 或胎龄 < 32 周; (2) 未接受产前糖皮质激素治疗; (3) 证实胎儿存在肺成熟度差或 PS 缺乏; (4) 合并围产窒息、胎粪吸入等早产儿可放宽指征; (5) 家庭经济条件允许。

1.2.2 PS 制剂 Exosurf neonatal (Wellcome Foundation Ltd, London) 系人工合成冻干粉剂, 由 85 % 二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC), 9 % 16 烷醇和 6 % 四丁酚醛配制而成。每瓶含 108 mg DPPC。并配专用溶剂 8 ml/支。

1.2.3 剂量与用药方法 高危早产儿入院后尽早给予预防剂量 67.5 mg/kg (5 ml/kg)。用药前先将 108 mg/支的 Exosurf 用配套的溶剂充分溶解, 并置于手心温化, 然后将药液抽吸于 10 ml 注射器中。吸尽气道分泌物后, 采用快速和慢速两种方法给药^[2]。除非有明显的呼吸道阻塞症状, 一般 6 h 内不作气道内吸引。

1.2.4 观察方法 注药后密切观察婴儿皮肤颜色、呼吸、心率、血压及经皮血氧饱和度 (TcSaO₂) 变化。用药前、用药后 6 h 及 24 h 分别采动脉血进行血气分析, 并拍胸部 X 线片, 以了解肺部情况。

1.2.5 RDS 的诊断标准^[3] ①患儿出现进行性呼吸窘迫表现; ②双肺呼吸音减弱; ③X 线胸片显示肺透亮度减低, 可见肺部颗粒状或细小网状阴影及支气管充气征, 甚至见肺野呈“白肺”改变。

1.2.6 统计方法 采用 SPSS 软件 8.0 版本进行统计学分析。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 预防组用药前后各组均数间比较及预防组和对照组均数间比较, 采用广义线性模型方差分析; 其它样本均数间的比较采用 *t* 检验; 样本率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 用药时间、次数和方法

对预防组 25 例早产儿均给予单剂 PS, 用药时间为生后 15 min~6 h, 平均为 (3.4 ± 1.9) h, 其中采用快速法给药 21 例, 慢速法给药 4 例。给药过程中出现药液返流 7 例, 经复苏囊加压给氧后好转; 无明显青紫、呼吸、心率减慢及 TcSaO₂ 降低; 用药前后血压基本稳定。其中 15 例在给予复苏囊加压给氧 10 min 后拔出气管插管, 改用头罩给氧; 另 10 例分别因重度窒息、胎粪吸入综合征、感染性肺炎及反复呼吸暂停等给予机械通气。

2.2 PS 预防性用药前后血气变化

预防组应用 PS 后 20~30 min, 婴儿皮肤颜色转红, TcSaO₂ 增高, 呼吸症状改善。预防组 PaO₂ 和 pH 较用药前增高, 而 PaCO₂ 较用药前降低。对照组 PaO₂ 和 pH 较用药前亦增高, PaCO₂ 较用药前有所降低。经广义线性模型方差分析, 主效应及时间效应对两组 PaO₂, PaCO₂ 和 pH 具有明显影响, 而分组与时间因素的交互作用无明显影响。见表 2。

表 2 两组早产儿 PS 用药前后血气分析结果 ($\bar{x} \pm s$)

用药时间	PaO ₂ (kPa)		PaCO ₂ (kPa)		pH	
	预防组	对照组	预防组	对照组	预防组	对照组
用药前	7.3 ± 2.3	7.4 ± 1.8	6.6 ± 1.3	6.4 ± 1.3	7.30 ± 0.09	7.31 ± 0.07
用药后 6 h	9.3 ± 2.4	9.0 ± 1.5	5.1 ± 1.2	5.6 ± 1.1	7.40 ± 0.08	7.37 ± 0.06
用药后 24 h	8.9 ± 1.3	8.9 ± 1.4	5.3 ± 1.1	5.5 ± 0.7	7.37 ± 0.08	7.37 ± 0.07
主效应	F = 3.820, P < 0.01		F = 7.751, P < 0.01		F = 6.300, P < 0.01	
分组效应	F = 0.532, P > 0.05		F = 1.328, P > 0.05		F = 0.563, P > 0.05	
时间效应	F = 7.150, P < 0.01		F = 17.482, P < 0.01		F = 14.249, P < 0.01	
交互效应	F = 0.134, P > 0.05		F = 1.231, P > 0.05		F = 1.220, P > 0.05	

注: 主效应指分组效应、时间效应、交互效应及病人个体综合因素的分析; 分组效应指分组因素对指标的影响; 时间效应指不同采样时间对指标的影响; 交互效应指分组因素与时间因素之间的相互作用

2.3 两组早产儿 RDS 发生率的比较

入院时或应用 PS 前 50 例早产儿均拍胸部 X 线片, 未见 RDS 改变。预防组早产儿应用 PS 后 8~24 h, 有 5 例早产儿出现进行性呼吸窘迫症状、胸部 X 线片出现 RDS 改变, 其中 II 级 RDS 4 例, I 级

RDS 1 例, 发生率为 20 % (5/25), 2 例需要机械通气; 对照组早产儿在生后 3~12 h 内, 有 8 例出现呼吸窘迫症状、胸部 X 线片出现 RDS 改变, 其中 II 级 RDS 4 例, IV 级 2 例, I 级和 II 级各 1 例, 发生率为 32 % (8/25), 6 例需要机械通气; 虽然两组 RDS 发

生率比较无显著性差异(χ^2 为0.967, $P > 0.05$),但预防组RDS病情较常规组轻。

2.4 PS对氧疗时间和机械通气时间的影响

预防组25例早产儿氧疗时间为3~29 d,平均(9.5 ± 6.9) d,其中12例因RDS,重度窒息、胎粪吸入综合征、感染性肺炎及反复呼吸暂停等需要机械通气,机械通气时间为2~16 d,平均(2.6 ± 3.8) d;对照组25例氧疗时间为3~24 d,平均(13.1 ± 6.5) d,其中13例需要机械通气,机械通气时间为2~19 d,平均(4.3 ± 3.2) d。两组间氧疗时间和机械通气时间比较,差异均有显著性意义($P < 0.05$)。

2.5 主要并发症

在预防组早产儿中,出现肺部感染5例,肺出血3例,动脉导管开放、呼吸暂停和脑室内出血各2例,支气管肺发育不良(BPD)1例。对照组早产儿出现肺部感染7例,肺出血、脑室内出血、气胸、肺不张各2例,动脉导管开放和BPD各1例。

2.6 转归

预防组存活率、病死率及3日内死亡率分别为92%(23/25),8%(2/25)及4%(1/25),对照组为88%(22/25),12%(3/25)及4%(1/25),两组比较差异无显著性意义。预防组住院天数为(40.8 ± 17.8) d,对照组为(53.8 ± 27.8) d,两组比较差异有显著性意义($P < 0.05$)。

3 讨论

PS是肺泡Ⅱ型细胞产生,并分泌到肺泡表面的磷脂蛋白复合物,具有降低肺泡表面张力,防止肺不张和肺水肿,保持肺泡稳定等重要功能。研究表明,30周内早产儿肺内PS极少,总量不足足月儿的10%。由于早产儿肺内PS缺乏,而导致RDS的发生。在早产儿出生后尚未发生RDS以前,即给予PS预防性给药,以补充早产儿PS的不足,从而防止RDS的发生。1985年Enhörning等的临床研究得到了肯定的结果^[1]。

对于产后PS预防性给药的指征,目前尚未统一。有学者^[3]认为,出生体重<1 000 g或胎龄<28周的极不成熟儿,未接受产前糖皮质激素治疗,证实胎儿存在肺成熟度差或PS缺乏者即应预防性给药。也有学者^[4]认为,出生体重<1 250 g或胎龄<32周可能发生RDS的高危早产儿,应给予预防性给药。由于国内现采用妊娠28周至产后7 d为围产期,出生体重<1 000 g或胎龄<28周的极不成熟儿较少;而合并围产期窒息、胎粪吸入综合征等因

素可增加PS的消耗,并减少PS的合成,易发生RDS。因此,我们采用的PS预防性给药指征为:出生体重<1 250 g或胎龄<32周;未接受产前糖皮质激素治疗;证实胎儿存在肺成熟度差或PS缺乏;存在RDS发病高危因素时,预防用药可放宽指征。

动物实验观察到,在PS缺乏的动物开始第1次呼吸时,可见肺泡内出现血清蛋白漏出,后者可抑制PS的活性^[5]。若在婴儿第1次呼吸前给予PS,可促进肺液吸收和肺部的第1次通气,减少血清蛋白的渗出,而且有利于PS在肺内的均匀分布。因而,产后PS预防性给药最好在婴儿第1次呼吸前进行^[6],但临床上很难施行,故一般认为在产后15~30 min内或在呼吸机开始通气前进行预防性给药^[4,6],较为实际。本组病例中仅1例在生后15 min内给药,而其余病例均于生后6 h内在开始呼吸机通气前预防性给药。

PS预防性给药的方法,可通过气管插管插入鼻饲管至气管分叉处将PS快速注入肺内,亦可通过气管插管接头的侧孔将PS缓慢注入肺内。前者发生气管堵塞症状较少,肺内分布也较均匀;而后者易发生药液反流导致药液涌出或/和气管堵塞。给药时可改变婴儿体位以利于PS在肺内均匀分布。PS预防性给药剂量与治疗剂量相同,若用天然制剂多为75~150 mg/kg。若用合成制剂如Exosurf,则为67.5 mg/kg。一般应用单剂量即可,对部分PS反应不良者可给予多剂量。预防组早产儿全部应用单剂合成制剂Exosurf,仅发生5例Ⅰ、Ⅱ级RDS,RDS发生率20%;而对照组早产儿发生RDS 8例,发生率为32%。预防组发生RDS的病情严重程度较对照组轻,需要机械通气的病例也较对照组少,提示PS可减轻RDS发生的严重程度。

PS预防性给药可增加最初呼吸时肺通气,促进肺液吸收,改善注入的PS在肺内分布,减少蛋白抑制物渗出,减少氧疗及辅助通气的需要和气压伤的发生。多数研究认为预防性给药能降低RDS病死率,尤其是27周以内早产儿,并证实预防性给药使气胸和慢性肺疾病(CLD)发生率降低^[5,7]。但Dunn等^[8]应用CLSE进行相似研究,认为预防性给药增加早产儿28 d内氧疗的需要及CLD发生率。本文研究表明,预防组氧疗时间和机械通气时间较对照组明显缩短,二者间差异具有显著性意义($P < 0.05$);而预防组病死率与对照组比较差异上无显著性意义($P > 0.05$);两组均发生CLD 1例,未发生肺气漏,与Kattwinkel等^[5,7]的结果一致。预防组住院时间较对照组明显缩短,提示PS预防性用

药可减少住院时间。有文献报道^[5],60 %的 29~32 周早产儿可能不发生 RDS,因而,对近一半的早产儿来说预防性给予 PS 是不必要的。

对这些对象预防性给予 PS 将增加医疗费用和不必要的气管插管,增加出现不良反应的危险性。而且,在复苏初期婴儿情况不稳定,PS 预防给药可暂时中断复苏的连续过程。因此,对于预防性应用 PS 的有效性及安全性,均有待进行大量的临床研究证实。

[参 考 文 献]

[1] Enhorning G, Shennan A, Possmayer F, et al. Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal instillation of surfactant: a randomized clinical trial [J]. Pediatrics, 1985, 76 (2): 145 - 153.

[2] 周晓光,罗先琼,杨琳琳,等. 肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床对照研究 [J]. 中华儿科杂志,2000, 38 (8): 490 - 493.

[3] Egberts J, de Winter JP, Sedin G, et al. Comparison of prophylaxis and rescue treatment with Curosurf in neonates less than 30

weeks 'gestation: A randomized trial [J]. Pediatrics, 1993, 92 (6): 768 - 774.

[4] Hoekstra RE, Jackson JC, Myers TF, et al. Improved neonatal survival following multiple doses of bovine surfactant in very premature neonates at risk for respiratory distress syndrome [J]. Pediatrics, 1991, 88(1): 10 - 18.

[5] Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore p, et al. Prophylactic administration of calf lung surfactant extract is more effective than early treatment of respiratory distress syndrome in neonates of 29 though 32 weeks 'gestation [J]. Pediatrics, 1993, 92(1): 90 - 98.

[6] Galan HL, Cipriani C, Coalson JJ, et al. Hyaline membrane disease surfactant prophylaxis in the preterm baboon: a comparison of postpartum versus in utero therapy [J]. Prenatal and Neonatal Medicine, 1996, 1(2): 122 - 130.

[7] Kendig JW, Notter RH, Cox C, et al. A comparison of surfactant replacement as immediate prophylaxis and as rescue therapy in newborns of less than 30 weeks 'gestation [J]. N Engl J Med, 1991, 324(13): 865 - 871.

[8] Dunn MS, Shennan AT, Zayack D, et al. Bovine surfactant replacement therapy in neonates of less than 30 weeks 'gestation: a randomized controlled trial of prophylaxis versus treatment [J]. Pediatrics, 1991, 87(3): 377 - 386.

(本文编辑:曹励之 英文译文见本期 482 页)

· 消息 ·

《第五次全国儿科疾病诊治技术学术会议》征稿启事

由《临床儿科杂志》编辑部和全军儿科学术组等联合召开的第 1~4 届《全国儿科疾病诊治技术学术会议》相继于 1991 年,1996 年及 1999 年在上海、江西九江、浙江宁波、广东韶关胜利举办,现拟于 2002 年 4~5 月间召开《第五次全国儿科疾病诊治技术学术会议》。会议地点:上海。会议专题定为新生儿(包括围产)、临床用药、传染感染及消化、急救、呼吸等 5 个专业,学术活动方式仍为专家讲座、专题研讨和大会论文交流。

来稿请采用文稿纸,应包括 1500 字左右(尽量不附图表)的全文和 500 字以内的摘要,论文格局一般可以前言、临床资料(或、材料与结果)、讨论进行重点、摘要的表述。来稿请寄上海市控江路 1169 号,邮编:200092,我刊编辑部收,并在信封左下角标出“会议征稿”字样,免与杂志稿件混淆。截稿日期 2001 年 8 月 30 日。欢迎全国儿科医师踊跃投稿。欢迎各医药公司(厂)到会宣传与参展。

临床儿科杂志编辑部