

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.07.011

论著·临床研究

猪肺表面活性物质气管内灌洗治疗重症新生儿胎粪吸入综合征的临床研究

林新祝 赖基栋 兰朝阳 林雅茵

(厦门市妇幼保健院新生儿科, 福建 厦门 361000)

[摘要] **目的** 研究猪肺表面活性物质(PS)气管内灌洗治疗重症新生儿胎粪吸入综合征(MAS)的临床疗效。**方法** 2010年1月至2013年6月收治的重症MAS足月儿136例,随机分为PS气管内灌洗治疗组(灌洗组)和PS气管内注入治疗组(注入组),每组68例。灌洗组采用稀释后的PS 3~5 mL/次(12 mg/mL)气管内灌洗;注入组采用PS原液 200 mg/kg(首剂)气管内注入。比较两组患儿治疗前及治疗后2、12、24、48 h的血气分析、OI值、P/F值的动态变化,以及两组患儿的上机时间、并发症、治愈率。**结果** 灌洗组在PS使用后的12 h、24 h、48 h PaO₂、PaCO₂、OI、P/F值均优于注入组($P<0.01$)。灌洗组的上机时间短于注入组($P<0.01$),平均应用PS数量少于注入组($P<0.01$);灌洗组治愈率(97%)高于注入组(88%)($P<0.05$),并发症发生率低于注入组($P<0.05$)。**结论** PS稀释后进行气管内灌洗在改善通气和氧合方面优于PS气管内注入,并可减少上机时间,减少并发症,提高治愈率。**[中国当代儿科杂志, 2014, 16(7): 709-713]**

[关键词] 胎粪吸入综合征;肺表面活性物质;高频振荡通气;新生儿

Clinical effect of endotracheal lavage with porcine pulmonary surfactant in term neonates with severe meconium aspiration syndrome

LIN Xin-Zhu, LAI Ji-Dong, LAN Zhao-Yang, LIN Ya-Yin. Department of Neonatology, Maternal and Child Health Hospital of Xiamen, Xiamen, Fujian 361000, China (Email: xinzhu@163.com)

Abstract: Objective To evaluate the clinical effect of endotracheal lavage with porcine pulmonary surfactant (PS) in term neonates with severe meconium aspiration syndrome (MAS). **Methods** A total of 136 full-term infants with severe MAS who were admitted to the neonatal intensive care unit between January 2010 and June 2013 were randomly and equally divided into PS lavage and PS injection groups. In the PS lavage group, patients were treated with endotracheal lavage using 3-5 mL of diluted PS (12 mg/mL) each time, and the PS injection group was given PS by intratracheal injection at the first dose of 200 mg/kg. Blood gas, oxygenation index (OI), and PaO₂/FiO₂ (P/F) of the two groups were evaluated before and 2, 12, 24, and 48 hours after the treatment, and the duration of mechanical ventilation, complication rate, and cure rate were compared between the two groups. **Results** Compared with the PS injection group, the PS lavage group had significantly higher PaO₂ and P/F ratio and significantly lower PaCO₂ and OI at 12, 24, and 48 hours post-treatment ($P<0.01$), a significantly shorter duration of mechanical ventilation ($P<0.01$), a significantly smaller amount of PS ($P<0.01$), a significantly lower complication rate ($P<0.05$), and a significantly higher cure rate (97% vs 88%; $P<0.05$). **Conclusions** Compared with the intratracheal injection of PS, endotracheal lavage with diluted PS in term neonates with severe MAS can increase ventilation and oxygenation efficiency, shorten the duration of mechanical ventilation, reduce the complication rate, and increase the cure rate, indicating that this method is a safe and effective therapeutic strategy. **[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(7): 709-713]**

Key words: Meconium aspiration syndrome; Pulmonary surfactant; High-frequency oscillatory ventilation; Neonate

[收稿日期] 2013-11-15; [接受日期] 2014-01-27

[作者简介] 林新祝,男,大学,主任医师。

目前,国内外对新生儿重症胎粪吸入综合征(MAS)的治疗尚无特效手段,主要为高浓度氧疗和人工机械通气。国内已有应用一氧化氮吸入(inhaled nitric oxide, iNO)、高频振荡通气(high frequency oscillatory ventilation, HFOV)治疗重症MAS的报道,在发达国家体外膜肺技术(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是治疗MAS的终极手段。MAS的发病机制除了与气道的机械性阻塞和肺内上皮细胞化学性炎症损伤有关外,肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)的失活亦是一个重要原因^[1],国内已有PS气管内注入治疗MAS的多中心随机对照研究(RCT)报道,证实PS可以改善MAS患儿的氧合和通气效率^[2]。但应用PS气管内灌洗治疗重症MAS国内文献报道不多,为比较两种不同给药方法的疗效,本研究将PS气管内灌洗与同期PS气管内注入治疗重症MAS进行比较,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

将2010年1月至2013年6月收入我科NICU进行机械通气的136例重症MAS患儿按Apgar评分0~3、4~7、 ≥ 8 分进行分层,然后遵循随机数字法分为PS气管内灌洗治疗组(简称灌洗组)和PS气管内注入治疗组(简称注入组)各68例。病例入选标准为:(1)羊水Ⅲ度污染,且符合《实用新生儿学(第四版)》MAS诊断标准^[3];(2)胎龄 ≥ 37 周,出生体重 ≥ 2500 g;(3)生后日龄 <24 h;(4)均有机械通气指征;(5)氧合指数(OI) ≥ 15 ,动脉氧分压与吸入氧浓度比值($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, P/F值) ≤ 100 ;两组患儿入院时的各项指标经统计学处理差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究获得我院人体试验委员会批准及家长的书面知情同意。

1.2 排除标准

排除标准包括:(1)先天膈疝;(2)先天性心脏病;(3)Ⅲ~Ⅳ级脑室内出血;(4)合并急性肾功能衰竭,持续无尿或少尿 >24 h;(5)合并张力性气胸;(6)合并难治性休克;(7)10 min Apgar评分 <3 分,复苏后仍处于昏迷状态;(8)大量肺出血;(9)入院不足24h死亡或放弃治疗。

1.3 PS气管内灌洗

患儿进入NICU 30 min内给予稀释的PS(12 mg/mL,意大利Chiesi制药有限公司,下同)3~5 mL/次,10~15 s通过密闭式吸痰器的侧孔气管内注入,在高频振荡通气下给予扣背(双侧)1 min,然后用密闭式吸痰器进行充分的气管内吸引,如此重复操作3次,将1支稀释的PS(120 mg/支)10 min内用完为一疗程,若最后一次气管内吸引液仍为黄色,说明胎粪尚未吸引干净,则需立即进行下一疗程的气管内灌洗,直到气管内吸引液呈白色为止。

1.4 PS气管内注入

患儿进入NICU 30 min内首剂给予PS 200 mg/kg(原液)气管内注入,给药后4 h不作气管内吸引,然后继续HFOV。符合重复给药指征时,可重复给药2~3次,每次为100 mg/kg。重复给药指征为下列情况的任一项:(1)OI值无改善或 >10 ;(2) $\text{FiO}_2>0.5$;(3)气道内吸引仍有胎粪样物质。

1.5 HFOV

两组患儿入院后均采用经口、气管插管进行HFOV,使用德国生产的STEPHANIE呼吸机,初调参数:吸入氧浓度(FiO_2)0.8~1.0,呼吸频率(RR)8~10 Hz,吸气时间(T_i)33%,平均气道压(MAP)12~20 cm H₂O,振荡幅度3~5级,振荡压力40~70 cm H₂O;注入PS后适当降低 FiO_2 、MAP和振荡幅度,以后根据血气分析调整呼吸机参数,维持血气pH值在7.40~7.50, PaO_2 在

表1 两组MAS患儿的一般情况比较

组别	n	入院日龄 ($\bar{x} \pm s, \text{h}$)	胎龄(周,例)			出生体重 ($\bar{x} \pm s, \text{g}$)	1 min Apgar 评分(例)			分娩方式(例)	
			37~40	41~42	>42		0~3	4~7	≥ 8	顺产	剖宫产
注入组	68	4.2 ± 1.4	38	23	7	3498 ± 225	5	36	27	31	37
灌洗组	68	3.9 ± 1.2	35	27	6	3462 ± 235	4	38	26	33	35
$t(\chi^2)$ 值		1.34		(0.52)		0.93		(0.182)		(0.118)	
P值		0.182		0.771		0.354		0.912		0.731	

60~80 mm Hg 之间, PaCO₂ 在 35~55 mm Hg 之间, 胸片显示横膈在第 9 后肋水平。当 HFOV 参数降到 FiO₂ ≤ 0.4, RR 8 Hz, MAP ≤ 8 cm H₂O, 振荡幅度 ≤ 2.5 级, 振荡压 25~30 cm H₂O 时, 血气分析正常, 则过渡到 SIMV+PSV 通气模式。当呼吸机参数降到 FiO₂ < 0.4, RR < 10 次 / 分, PIP 16 cm H₂O, PSV 10 cm H₂O, PEEP 2 cm H₂O, Ti 0.5~0.6 s 时, 血气分析正常, 自主呼吸有力, 无明显三凹征, 气管内痰不多, 能耐受 2~4 h 一次的吸痰操作, 可给予撤机, 撤机后均应用鼻塞持续气道正压通气 (NCPAP), 仪器为英国 The Infant Flow System (EME)。参数为 FiO₂ 0.4~0.6, CPAP 压力为 3~4 cm H₂O, 病情稳定后, 逐渐降低参数, 过渡到鼻导管给氧, 直至撤离氧气。

1.6 其他治疗

两组间抗感染、改善微循环、镇静、脱水降颅压及液体疗法相同。

1.7 观察指标

观察两组患儿 PS 使用前、治疗后 2、12、24、48 h 的动态血气分析, 同时计算 OI 值, P/F 值, 比较两组患儿的上机时间、并发症、治愈率及病死率。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理, 计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料用率 (%) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验或 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 PS 使用前后的 PaO₂、PaCO₂、OI 值、P/F 值比较

灌洗组在 PS 使用前和使用后 2 h 的 PaO₂、PaCO₂、OI 值、P/F 值与注入组相比差异均无统计学意义 (*P* > 0.05), 但在 PS 使用后的 12 h、24 h、48 h PaO₂、P/F 值均高于注入组 (*P* < 0.01); PaCO₂、OI 值均低于注入组 (*P* < 0.01)。见表 2、表 3。

2.2 两组患儿的上机时间 (有创) 比较

灌洗组平均上机时间 (有创) 为 65 ± 12 h, 明显短于注入组 (有创) 为 79 ± 14 h (*t* = 6.12, *P* < 0.01)。

2.3 两组患儿应用 PS 的数量比较

注入组 68 例患儿总共应用 338 支 PS, 平均 5.0 ± 1.3 支, 其中应用 1 支 PS (首剂) 40 例, 2 支 23 例, 3 支 5 例; 灌洗组 68 例患儿总共应用 184 支 PS, 平均 2.7 ± 0.8 支, 其中应用 1 支 PS 8 例, 2 支 13 例, 3 支 38 例, 4 支 9 例。统计学检验显示, 灌洗组应用 PS 数量明显少于注入组 (*t* = 12.24, *P* < 0.01)。

2.4 两组患儿治愈率的比较

灌洗组治愈 66 例 (97%), 1 例死亡, 1 例自动出院; 注入组治愈 60 例 (88%), 5 例死亡, 3 例自动出院。卡方检验显示, 灌洗组的治愈率优于注入组 (χ^2 = 3.89, *P* < 0.05)。

表 2 两组患儿 PS 使用前后的 PaO₂ 和 PaCO₂ 的比较 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

组别	例数	PaO ₂					PaCO ₂				
		0 h	2 h	12 h	24 h	48 h	0 h	2 h	12 h	24 h	48 h
注入组	68	47 ± 6	57 ± 7	61 ± 8	74 ± 9	83 ± 10	62 ± 7	55 ± 6	49 ± 6	42 ± 5	41 ± 4
灌洗组	68	47 ± 6	60 ± 7	71 ± 8	86 ± 9	96 ± 11	64 ± 7	53 ± 5	40 ± 5	36 ± 4	35 ± 4
<i>t</i> 值		0.31	1.67	6.95	7.99	6.95	1.54	1.80	9.69	7.49	7.72
<i>P</i> 值		0.859	0.245	<0.001	<0.001	<0.001	0.231	0.196	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 两组患儿使用前后的 OI 值和 P/F 值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	OI 值					P/F 值				
		0 h	2 h	12 h	24 h	48 h	0 h	2 h	12 h	24 h	48 h
注入组	68	34.2 ± 4.0	25.4 ± 3.6	20.3 ± 3.0	14.2 ± 2.6	9.1 ± 2.0	60 ± 7	90 ± 10	121 ± 10	157 ± 12	216 ± 16
灌洗组	68	34.7 ± 4.1	24.1 ± 3.2	15.7 ± 2.7	11.1 ± 2.2	5.5 ± 1.8	59 ± 7	92 ± 10	159 ± 13	188 ± 14	261 ± 17
<i>t</i> 值		0.72	1.37	9.40	7.51	11.03	1.48	1.37	19.25	13.80	16.25
<i>P</i> 值		0.574	0.210	<0.001	<0.001	<0.001	0.226	0.210	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 两组患儿的并发症比较

灌洗组出现并发症2例(3%),分别为气漏综合征和持续肺动脉高压(PPHN)各1例;注入组出现并发症9例(13%),其中4气漏综合征,2例PPHN,3例肺出血。卡方检验显示,灌洗组的并发症发生率低于注入组($\chi^2=4.85$, $P<0.05$)。

3 讨论

MAS多见于足月儿和过期产儿,尤其是有宫内窘迫或产时窒息者,在有胎粪污染的活产婴中,MAS发生率约为5%^[4]。常常出现呼吸衰竭、气漏综合征、PPHN、继发性呼吸窘迫综合征等严重并发症,国外流行病学显示病死率为4%~12%^[5],在我国MAS占住院新生儿呼吸系统疾病的3.6%^[6],是需要积极处理的新生儿危急重症。

胎粪的某些成分(游离脂肪酸、胆固醇、胆盐、胆红素、血、蛋白水解酶等)可通过多种机制抑制内源性PS的产生,使内源性PS的消耗增加并失去活性^[2]。因此,应用外源性PS治疗重症MAS的理论基础是:(1)增加PS代谢池,减少蛋白渗出到肺泡间隙,拮抗血浆渗出抑制PS的合成和分泌;(2)可减轻由于正压通气和高氧暴露导致的肺和气管损害;(3)下调核转录因子(NF- κ B)的表达和调节由促炎因子(白介素1、6、8、10和肿瘤坏死因子等诱发的化学性炎症反应^[7])。因此,本研究试图用PS气管内灌洗以期更快更多地清除吸入肺内的胎粪物质,同时又能够留下一定治疗量的具有功能的PS,从而改善MAS的病程。

稀释后的PS溶液是有效的去污剂,用它进行气管内灌洗是一种新颖的、尚在探索中的治疗MAS有效手段,灌洗方法能够降低胎粪的粘滞度和改善通气/血流,有利于清除气道的胎粪。Ohana等^[8]和Lan等^[9]报道,分别用少量稀释的牛肺表面活性物质灌洗4例和6例MAS新生儿,均观察到患儿临床状况改善。Cochrane等^[10]和Dargaville等^[11]也发现用大量稀释的PS进行肺灌洗,能增加MAS的动物模型胎粪的清除和改善肺功能。

胎粪粘滞性高,移动性差,吸入后首先存在于大气道,移动到终末气道需要2~3h,这段时间是除去胎粪的最佳时间^[12]。而HFOV是一种以高

频活泵或震荡隔膜片前后移动产生振荡气流,将小于或等于解剖死腔的潮气量送入和抽出气道的通气,其呼气是主动的,有利于肺部分泌物的松动和清除,因此,本研究在患儿进入NICU 30 min内给予稀释PS后在HFOV下给予扣背1 min,然后进行吸引,目的是保持在整个吸痰操作中HFOV不中断。灌洗组在PS使用后的12 h、24 h、48 h PaO₂、PaCO₂、OI、P/F均要优于注入组,说明灌洗组在改善通气和提高氧合效率方面优于注入组。且灌洗组还可以缩短上机时间,减少并发症,提高治愈率。与罗菲菲等^[13]报道不符,究其原因考虑与本研究采用PS稀释后的浓度较高有关,也与PS气管内灌洗的时机不同有关,胎粪引起的支气管阻塞和炎症反应,在吸入后12~24 h达高峰,灌洗时间越晚,效果越差。本研究灌洗组入院日龄为 3.9 ± 1.2 h,在进入NICU 30 min内即进行气管内灌洗,基本上是在清除胎粪的最佳时间内,因此临床效果较好。而且,灌洗组使用的PS的数量明显少于注入组,说明灌洗组还可以节约患儿的经济资源。Wiswell等^[14]报道用人工合成PS进行气道灌洗过程中,有20%的患儿因严重低氧血症和系统性低血压而中断灌洗,但这种情况在本研究并未出现,可能与本研究使用的PS制剂不同有关。说明用猪PS稀释后进行MAS气管内灌洗是安全有效的,与文献报道灌洗疗法与传统疗法相比,氧合作用改善快且持久,并证明PS灌洗治疗MAS安全有效的观点相符^[15],值得临床上推广应用。但PS灌洗的时机、浓度、方法、疗程等问题尚需要多中心随机大样本的对照研究进一步证实和规范。

[参 考 文 献]

- [1] Cleary G, Wiswell M. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome an update[J]. *Pediatr Clin North Am*, 1998, 45(5): 511-529.
- [2] 新生儿呼吸疾病研究协作组. 猪肺表面活性物质治疗胎粪吸入综合征的多中心随机对照研究[J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(5): 354-359.
- [3] 杜立中. 吸入综合征[M]//邵肖梅,叶鸿瑁,邱小汕. 实用新生儿学. 第4版. 北京:人民卫生出版社, 2011: 398-401.
- [4] Wiswell TE. Advances in the treatment of meconium aspiration syndrome[J]. *Acta Paediatr Suppl*, 2001, 436(1): 28-30.
- [5] Greenough A, Milner AD. 急性呼吸道疾病[M]//Rennie JM (刘锦纷主译). 罗伯顿新生儿学. 北京:北京大学医学出版社, 2009: 550-557.

- [6] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 中国住院新生儿流行病学调查[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(1): 15-30.
- [7] Chinese Collaborative Study Group for Neonatal Respiratory Diseases. Treatment of severe meconium aspiration with porcine surfactant: a multicentre, randomized, controlled trial[J]. Acta Paediatrica, 2005, 94(7): 896-902.
- [8] Ohana Y, Ogawa Y. Treatment of meconium aspiration syndrome with surfactant lavage in an experimental rabbit model[J]. Pediatr Pulmonol, 1999, 28(1): 18-23.
- [9] Lan BC, Yeung CY. Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome a pilot study[J]. Pediatrics, 1999, 103(10): 1014-1018.
- [10] Cochrane CG, Revak SD, Merritt TA. Bronchial lavage with KL4- surfactant in models of meconium aspiration syndrome[J]. Pediatr Res, 1998, 44(6): 705-715.
- [11] Dargaville PA, Mills JF, Hendley BM. Therapeutic lung lavage in the piglet model of meconium aspiration syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168(4): 456-463.
- [12] 陈超. 肺表面活性物质在新生儿肺部疾病中的应用进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2003, 18(11): 651-654.
- [13] 罗菲菲, 杨迪元, 陈攀, 等. 肺表面活性物质治疗新生儿胎粪吸入综合征临床疗效的 meta 分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(6): 413-417.
- [14] Wiswell TE, Knight GR, Finer NN. A multicenter randomized controlled trial comparing surfaxin(Lucinactant) lavage with standard care for treatment of meconium aspiration syndrome[J]. Pediatrics, 2002, 109(10): 1081-1087.
- [15] 杨彤, 沈琪, 黄献文. 肺表面活性物质治疗新生儿胎粪吸入综合征的系统评价[J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(3): 220-226.
- (本文编辑: 王庆红)

· 消息 ·

2014 年《中国当代儿科杂志》征订征稿启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库(CSCD)收录期刊, 北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)和荷兰《医学文摘》(EM)收录期刊。同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊, 并被《中国期刊网》《中国学术期刊(光盘版)》全文收录, 2013 年本刊又通过了世界卫生组织西太平洋地区索引评审委员会的评审, 顺利进入了西太平洋地区索引(WPRIM)数据库。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重, 反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国外儿科动态、论著(临床研究、实验研究、疑难病研究)、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊, 每月 15 日出版, 向国内外公开发行人。从 2014 年开始本刊全新改版, 版面编排、设计更加美观, 且全本杂志改为彩色印刷, 欢迎全国各高等医学院校, 各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位, 各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价 20 元, 全年 240 元。邮发代号: 国内 42-188; 国外 3856 (BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件远程处理系统, 免收审稿费。审稿周期 4~6 周。欲浏览本刊或投稿, 请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国当代儿科杂志》编辑部, 邮编: 410008

电话: 0731-84327402 传真: 0731-84327922 Email: ddek7402@163.com 网址: <http://www.cjcp.org>

中国当代儿科杂志编辑部
2014 年 1 月 15 日