

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.08.054

◇ 药物与临床 ◇

猪肺表面活性物质联合氨溴索治疗新生儿肺透明膜病 84 例疗效观察

龚志敏

作者单位:马鞍山市妇幼保健院新生儿科,安徽 马鞍山 243011

基金项目:国家科技支撑计划(2012BAI32B00)

摘要:目的 观察猪肺表面活性物质联合氨溴索治疗新生儿肺透明膜病(neonatal hyaline membrane disease, NHMD)的临床效果与安全性。方法 回顾性分析2016年6月至2018年4月马鞍山市妇幼保健院收治的84例NHMD患儿临床资料,以开始治疗时的出生时间为分组依据,分为生后<4h组(43例)和生后≥4h组(41例)。比较两组患儿治疗前后血气分析指标、临床疗效、症状缓解时间、氧疗时间、持续正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)时间、住院时间以及不良反应发生情况。结果 生后<4h组患儿治疗后的动脉血氧分压(PaO_2)水平(69.26 ± 7.14)mmHg较治疗前(40.41 ± 5.27)mmHg明显升高,治疗后动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)(35.46 ± 4.23)mmHg及吸入氧浓度(FiO_2)(50.45 ± 5.33)%较治疗前(51.32 ± 5.17)mmHg及(81.06 ± 6.67)%均显著降低,生后≥4h组患儿治疗后的 PaO_2 水平(60.47 ± 6.39)mmHg较治疗前(41.77 ± 5.18)mmHg也明显升高,治疗后 PaCO_2 (41.77 ± 4.68)mmHg及 FiO_2 (54.13 ± 4.79)%较治疗前(52.04 ± 6.25)mmHg及(82.11 ± 5.76)%也显著降低,且生后<4h组患儿显著优于生后≥4h组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。生后<4h组患儿症状缓解时间(11.36 ± 2.47)h、氧疗时间(7.16 ± 2.32)d、CPAP时间(3.15 ± 1.43)d及住院时间(13.46 ± 3.21)d均显著短于生后≥4h组患儿(19.86 ± 4.35)h、(8.93 ± 3.11)d、(4.76 ± 1.52)d及(16.39 ± 3.62)d,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。生后<4h组总有效率为95.35%,显著高于生后≥4h组(80.49%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间,两组患儿均未发生明显的不良反应或者并发症,治疗方案安全性均较好。结论 猪肺表面活性物质联合氨溴索治疗NHMD具有较好的临床疗效,能够明显改善患儿相关症状,并发症较少、安全性较高,且越早使用改善效果越好。

关键词:透明膜病; 肺表面活性物质相关蛋白质类; 氨溴索; 猪; 新生儿; 治疗结果

The clinical efficacy and safety of pulmonary surfactant combined with ambroxol in the treatment of 84 neonatal hyaline membrane disease

GONG Zhimin

Author Affiliation: Department of Neonatology, Ma'anshan Maternal and Child Health Care Center Neonatal, Ma'anshan, Anhui 243011, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of pulmonary surfactant (PS) combined with ambroxol in the treatment of neonatal hyaline membrane disease (NHMD). **Methods** Eighty-four cases newborns with NHMD in Ma'anshan Maternal and Child Health Care Center Neonatal from June 2016 to April 2018 were enrolled and retrospectively analyzed. Based on the starting treatment time, they were assigned into groups with postnatal <4 h (43 cases) and postnatal ≥4 h (41 cases). The blood gas analysis indexes, clinical efficacy, symptoms remission time, oxygen therapy time, CPAP time, hospital stay, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** In postnatal <4 h group, the arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) level [(69.26 ± 7.14) mmHg] was significantly higher than that before treatment [(40.41 ± 5.27) mmHg], while the arterial blood carbon dioxide partial pressure (PaCO_2) and inhaled oxygen concentration (FiO_2) were significantly lower than that before treatment [(35.46 ± 4.23) mmHg vs. (51.32 ± 5.17) mmHg, (50.45 ± 5.33)% vs. (81.06 ± 6.67)%, respectively]. In postnatal ≥4 h group, The levels PaO_2 [(60.47 ± 6.39) mmHg] was significantly higher than that before treatment [(41.77 ± 5.18) mmHg], PaCO_2 and FiO_2 was significantly lower than that before treatment [(41.77 ± 4.68) mmHg vs. (52.04 ± 6.25) mmHg, (54.13 ± 4.79)% vs. (82.11 ± 5.76)%, respectively]. and the children in the <4 h group after birth were significantly better than in the ≥4 h group after birth, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The symptoms remission time, oxygen therapy time, CPAP time, hospital stay in postnatal <4 h group were significantly shorter than that in postnatal ≥4 h group [(11.36 ± 2.47) h vs. (19.86 ± 4.35) h, (7.16 ± 2.32) d vs. (8.93 ± 3.11) d, (3.15 ± 1.43) d vs. (4.76 ± 1.52) d, (13.46 ± 3.21) d vs. (16.39 ± 3.62) d, respectively, all $P < 0.05$). The total effective rate of postnatal <4 h group was 95.35%, which was significantly higher than (80.49%) of postnatal ≥4 h group, and the differ-

ence had statistical difference ($P < 0.05$). During the treatment period, no obvious adverse reactions or complications occurred in the two groups, and the safety of the treatment plan was good. **Conclusion** The co-treatment with PS and ambroxol in the treatment of NHMD has better clinical efficacy, and could significantly improve related symptoms, with fewer complications and higher safety, and the earlier beginning co-treatment, has better clinical efficacy.

Key words: Hyaline membrane disease; Pulmonary surfactant-associated proteins; Ambroxol; Swine; Neonatus; Treatment outcome

新生儿肺透明膜病(neonatal hyaline membrane disease, NHMD)又称新生儿呼吸窘迫综合征,是指新生儿出生后数小时内出现进行性呼吸困难和呼吸衰竭等症状的呼吸科危重疾病^[1]。该病主要是由肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)缺乏所致的肺不张引起,多见于早产儿,胎龄越小,发病率越高,是导致早产儿死亡的常见病因^[2]。临床多采用呼吸支持联合补充外源性PS治疗NHMD,已取得较好的临床疗效,但由于机械通气时间较长所致其预后效果不理想^[3]。国内外学者均主张保证有效治疗NHMD的同时应尽量缩短机械通气时间,以改善其预后效果^[4,5]。近年来,马鞍山市妇幼保健院在治疗NHMD的过程中进行呼吸支持结合补充外源性PS同时联合应用氨溴索,取得较好的临床效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2016年6月至2018年4月马鞍山市妇幼保健院收治的84例NHMD患儿临床资料,其中男46例,女38例;胎龄范围为29~43周,胎龄(33.54 ± 4.27)周;出生体质量范围为1 300~4 010 g,出生体质量($2 010.45 \pm 547.35$)g。

入选标准:(1)患儿经肺部X线检查均符合《诸福棠实用儿科学》^[6]中NHMD诊断标准。(2)患儿均伴有呻吟、呼吸困难、吐沫、口唇发绀等呼吸系统症状。

排除标准:(1)存在先天性器官发育不全或畸形等患儿。(2)伴有基因突变的患儿。(3)吸入胎粪或羊水所导致呼吸窘迫患儿。

以患儿开始治疗时的出生时间为分组依据,将84例入选患儿分为两组:生后<4 h组:患儿出生后4 h内给予治疗,共43例。生后 ≥ 4 h组:患儿出生后4 h后给予治疗,共41例。两组患儿的性别、胎龄、

出生体质量等一般资料相比,均差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,且征得患儿监护人知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患儿入院后均立即进行持续正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP),纠正酸中毒、电解质失衡、抗感染、胃肠减压、营养支持等基础治疗。生后<4 h组患儿出生4 h内即给予氨溴索注射液(海南卫康药业有限公司,生产批号H20090230)静脉滴注治疗,每12小时给药1次,每次7.5 mg,每次给药时间不少于10 min,同时联合猪肺磷脂注射液(固尔苏,意大利凯西制药有限公司,生产批号H20140848),每日用量为每次100 mg/kg。将患儿分别置于仰卧、左侧卧及右侧卧位,每个体位经气管导管注入1/3治疗量的猪肺磷脂注射液,每次注射完后用气囊加压呼吸3 min,治疗结束后继续CPAP。生后 ≥ 4 h组患儿均在出生4 h后开始给予治疗,治疗方案与生后<4 h组患儿相同。

1.3 观察指标 比较两组患儿治疗前后血气分析指标、临床疗效、症状缓解时间、氧疗时间、CPAP时间、住院时间以及不良反应发生情况。临床疗效评估标准^[7]:显效:治疗24 h后,患儿呼吸窘迫明显改善,呻吟消失,呼吸恢复平稳,电解质、酸碱水平及血气指标水平均恢复至正常,经X线显示肺部纹理清晰;有效:治疗24 h后,临床症状及体征有所好转,呻吟消失,呼吸比较平稳,血气指标明显好转,经X线显示肺部异常阴影有所改善;无效:治疗24 h后,临床症状、体征无明显改善,甚至继续加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。应用多功能监护仪监测血气分析指标,包括

表1 新生儿肺透明膜病84例一般资料比较

组别	例数	男性/例(%)	胎龄/(周, $\bar{x} \pm s$)	出生体质量/(g, $\bar{x} \pm s$)	窒息/例(%)	剖宫产/例(%)
生后<4 h组	43	24(55.81)	32.46 ± 2.37	$1 990.80 \pm 510.45$	37(86.04)	31(72.09)
生后 ≥ 4 h组	41	22(53.65)	31.79 ± 2.55	$1 865.47 \pm 565.90$	36(87.80)	28(68.29)
$\chi^2(t)$ 值		0.039	(1.248)	(0.380)	0.057	0.145
P值		0.843	0.216	0.705	0.811	0.703

动脉血氧分压 (PaO₂)、动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂)、吸入氧浓度 (FiO₂),记录 CPAP 及氧疗时间,观察不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 所有数据均采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,血气分析指标、症状缓解时间、氧疗时间、机械通气时间、住院时间等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 *t* 检验;性别比例、临床疗效及不良反应发生率等计数资料以例数 (%) 表示,进行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后血气指标水平比较 治疗前,两组患儿的 PaO₂、PaCO₂、FiO₂ 血气指标水平相比,均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患儿的 PaO₂ 水平均显著升高,PaCO₂、FiO₂ 水平均显著降低,且生后 < 4 h 组患儿显著优于生后 ≥ 4 h 组,均差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.2 两组患儿症状缓解时间、氧疗时间、CPAP 时间、住院时间比较 生后 < 4 h 组患儿症状缓解时间、氧疗时间、CPAP 时间及住院时间均显著短于生后 ≥ 4 h 组患儿,均差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.3 两组患儿临床疗效比较 生后 < 4 h 组患儿显效 16 例、有效 25 例,总有效率为 95.35%;生后 ≥ 4 h 组患儿显效 13 例、有效 20 例,总有效率为 80.49%。生后 < 4 h 组患儿总有效率显著高于生后 ≥ 4 h 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

2.4 两组患儿并发症情况比较 两组患儿均未发生肺出血、颅内出血、气胸等严重并发症,两种治疗

表 4 新生儿肺透明膜病 84 例临床疗效比较

组别	例数	显效 / 例	有效 / 例	无效 / 例	总有效率 / 例 (%)
生后 < 4 h 组	43	16	25	2	41 (95.35)
生后 ≥ 4 h 组	41	13	20	8	33 (80.49)
χ^2 值		0.281	0.739	4.420	4.420
<i>P</i> 值		0.596	0.390	0.036	0.036

方案的安全性均较好。

3 讨论

NHMD 是新生儿常见疾病之一,多见于胎龄低于 35 周的早产儿,且胎龄越小,其发病率越高,严重危害新生儿的健康^[8]。该病主要是因为早产儿肺发育不成熟,PS 分泌不足所引起的。由于早产儿缺乏足够的 PS,分娩出生后,其肺泡壁与外界空气接触,容易导致肺泡壁接触面的张力升高,引发进行性肺泡萎陷,进而引起进行性呼气性肺泡不张以及小叶不张,从而出现弥漫性肺不张,通气量下降,导致二氧化碳积累和低氧血症,氧合作用较差,不能满足机体的需要,最终诱发 NHMD^[9-10]。NHMD 临床主要表现为呼吸急促、鼻翼扇动、呼气性呻吟、吸气性三凹征、皮肤发绀等,严重者可导致呼吸衰竭,若不及时治疗极易导致死亡^[11]。因此,治疗该病的主要措施是快速改善患儿呼吸窘迫、纠正缺氧状态、补充 PS。

猪肺磷脂注射液是经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗 NHMD 的外源性 PS,可快速、有效降低肺泡表面张力,提高肺氧合功能,同时能有效促进 PS 的合成及分泌,并取得较为显著的临

表 2 新生儿肺透明膜病 84 例治疗前后血气指标水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	PaO ₂ /mmHg		PaCO ₂ /mmHg		FiO ₂ /%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
生后 < 4 h 组	43	40.41 \pm 5.27	69.26 \pm 7.14 ^a	51.32 \pm 5.17	35.46 \pm 4.23 ^a	81.06 \pm 6.67	50.45 \pm 5.33 ^a
生后 ≥ 4 h 组	41	41.77 \pm 5.18	60.47 \pm 6.39 ^a	52.04 \pm 6.25	41.77 \pm 4.68 ^a	82.11 \pm 5.76	54.13 \pm 4.79 ^a
<i>t</i> 值		1.192	5.935	0.576	6.489	0.771	3.230
<i>P</i> 值		0.237	< 0.001	0.556	< 0.001	0.443	0.001

注:PaO₂为动脉血氧分压,PaCO₂为动脉血二氧化碳分压,FiO₂为吸入氧浓度;与治疗前相比,^a $P < 0.05$

表 3 新生儿肺透明膜病 84 例症状缓解时间、氧疗时间、CPAP 时间、住院时间比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	缓解时间/h	氧疗时间/d	CPAP 时间/d	住院时间/d
生后 < 4 h 组	43	11.36 \pm 2.47	7.16 \pm 2.32	3.15 \pm 1.43	13.46 \pm 3.21
生后 ≥ 4 h 组	41	19.86 \pm 4.35	8.93 \pm 3.11	4.76 \pm 1.52	16.39 \pm 3.62
<i>t</i> 值		11.078	2.966	5.002	3.929
<i>P</i> 值		< 0.001	0.004	< 0.001	< 0.001

床效果^[12]。但是由于猪肺磷脂注射液治疗成本较高,且需要较长时间机械通气,容易引发肺炎、肺出血等并发症,故单纯使用猪肺磷脂注射液进行补充PS治疗受限^[13]。氨溴索是临床上常用的一种止咳化痰的药物,能促进呼吸道黏稠分泌物的排出,是一种快速排痰药物。同时具有刺激肺泡Ⅱ型细胞合成并释放PS的作用。此外,氨溴索还具有清除氧自由基、抑制炎症因子释放、降低肺损伤的作用,已经普遍用于临床治疗NHMD^[14]。近年来,我院在治疗NHMD的过程中进行呼吸支持及补充外源性PS的同时,联合应用氨溴索,取得较好的临床效果。本研究以患儿开始治疗时的出生时间为分组依据,进一步观察二者联合治疗NHMD的临床效果与安全性,以期优化临床治疗方案。

本研究结果显示,两组患儿治疗总有效率分别为95.35%、80.49%,治疗效果较为理想,尤其是生后<4h组患儿,其总有效率显著高于生后≥4h组患儿,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示患儿出生4h内立即进行联合用药治疗,可提高总有效率。进一步分析比较两组患儿治疗前后血气分析指标变化情况,结果显示,两组患儿治疗后 PaO_2 、 PaCO_2 、 FiO_2 等血气分析指标均明显改善,且生后<4h组显著优于生后≥4h组,均差异有统计学意义($P < 0.05$),提示患儿出生4h内立即进行联合用药治疗,可更好地改善患儿血气指标。王红霞等^[15]临床研究结果也显示在NHMD早期给予CPAP联合PS治疗效果明显,可减少机械通气率,降低支气管肺发育不良等并发症,改善预后,特别在发病4h内应用于临床治疗效果最佳,与本研究意见一致。这是由于在肺泡塌陷前越早补充外源性PS,可有效降低肺泡表面张力,提高肺氧合功能,联合应用氨溴索,可尽早促进PS的合成、分泌,进而使患儿的肺顺应性及气体的交换得到改善,进而更好地改善血气分析指标^[16]。此外,本研究结果显示生后<4h组患儿症状缓解时间、氧疗时间、CPAP时间及住院时间均显著短于生后≥4h组患儿,均差异有统计学意义($P < 0.05$),提示患儿出生4h内尽早进行联合用药治疗,可加速缓解患儿症状,缩短机械通气、氧疗及住院时间,减轻患儿家庭经济负担。两组患儿均未发生肺出血、颅内出血、气胸等严重并发症,提示猪肺磷脂注射液联合氨溴索治疗NHMD,安全性高、并发症少。

综上所述,猪肺磷脂注射液联合氨溴索治疗

NHMD具有较好的临床疗效,能够明显改善患儿相关症状,并发症较少、安全性较高,且越早使用改善效果越好,推荐临床尽早使用。

参考文献

- [1] 张璟璠. 新生儿呼吸窘迫综合征的病因学研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(80): 31, 35.
- [2] RAO Y, SUN X, YANG N, et al. Neonatal respiratory distress syndrome and underlying mechanisms in cloned cattle[J]. Mol Reprod Dev, 2018, 85(3): 227-235.
- [3] 王志红. 肺表面活性物质联合持续正压通气对新生儿肺透明膜患儿康复进程的影响[J]. 河南医学研究, 2017, 26(22): 4080-4081.
- [4] 李巧云, 卓瑞燕, 程奇. 固尔苏与NCPAP的联合应用在早产儿中应用效果评价[J]. 海峡药学, 2017, 29(11): 147-149.
- [5] ALKAN S, OZER EA, ILHAN O, et al. Surfactant treatment for neonatal respiratory disorders other than respiratory distress syndrome[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015, 28(2): 131-133.
- [6] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 458-462.
- [7] 曾媛, 朱双燕, 陈润红, 等. 新生儿肺透明膜病行全面护理干预的效果评价[J]. 湘南学院学报(医学版), 2016, 18(1): 59-60.
- [8] 叶艳艳, 邹安庆, 林振浪. 2006—2015年住院新生儿病因及死亡变化趋势分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(16): 3358-3361.
- [9] WONG JJ, QUEK BH, LEE JH. Establishing the entity of neonatal acute respiratory distress syndrome [J]. J Thorac Dis, 2017, 9(11): 4244-4247.
- [10] 付扬喜, 唐振, 欧阳志翠, 等. 胃液稳定微泡实验早期诊断早产儿肺透明膜病价值探讨[J]. 天津医药, 2017, 45(10): 1068-1071.
- [11] 刘新建, 闫向真, 韩艳梅, 等. 早期肺表面活性物质微泡给药在早产儿肺透明膜病预防中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(9): 1253-1256.
- [12] ZHANG C, ZHU X. Clinical effects of pulmonary surfactant in combination with nasal continuous positive airway pressure therapy on neonatal respiratory distress syndrome [J]. Pak J Med Sci, 2017, 33(3): 621-625.
- [13] 尹标. 无创呼吸机联合猪肺磷脂对早产儿肺透明膜病的疗效观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(4): 451-452.
- [14] 黄小英, 林素惠, 陈国华. 盐酸氨溴索治疗新生儿肺透明膜病的效果分析[J]. 海峡药学, 2015, 27(9): 93-95.
- [15] 王红霞, 徐心坦, 张晓慧. 不同时机应用经鼻持续气道正压通气联合肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(7): 1565-1568.
- [16] CONDO V, CIPRIANI S, COLNAGHI M, et al. Neonatal respiratory distress syndrome: are risk factors the same in preterm and term infants? [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 30(11): 1267-1272.

(收稿日期:2018-08-15,修回日期:2018-10-18)