科杂志,2007,27(3):177-182.
[10] LÓPEZ-POUSA A, BROTO JM, GARRIDO T, et al. Giant cell tumour of bone: new treatments in development[J]. Clin Transl Oncol,2015,17(6):419-430.
[11] HU Y. The prognosis factors of surgical treatment in patients with giant cell tumor of bone around the knee[J]. Chin Orthop,2012,32(11):1083-1090.
[12] RUTKOWSKI P, FERRARI S, GRIMER RJ, et al. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone[J]. Ann Surg Oncol,2015,22(9):2860-2868.
[13] KIM Y, NIZAMI S, GOTO H, et al. Modern interpretation of giant cell tumor of bone: predominantly osteoclastogenic stromal tumor [J]. Clin Orthop Surg,2012,4(2):107-116.
[14] 郭卫,杨毅. 骨巨细胞瘤的外科治疗方法[J]. 中国骨与关节杂志,2016,5(1):1-3.
[15] CHANG SS, SURATWALA SJ, JUNG KM, et al. Bisphosphonates may reduce recurrence in giant cell tumor by inducing apoptosis [J]. Clin Orthop Relat Res,2004(426):103-109.
[16] BALKE M, CAMPANACCI L, GEBERT C, et al. Bisphosphonate treatment of aggressive primary, recurrent and metastatic Giant Cell Tumour of Bone[J]. BMC Cancer,2010,10:462.
[17] 解佳奇,董标,宋耕,等. 唑来膦酸联合不同分割放射治疗骨转移癌患者的临床分析[J]. 安徽医药,2014,18(1):146-149.
[18] NISHISHO T, HANAOKA N, MIYAGI R, et al. Local administration of zoledronic acid for giant cell tumor of bone[J]. Orthopedics,2015,38(1):e25-e30. DOI:10.3928/01477447-20150105-56.
[19] RIBATTI D, NICO B, MANGIERI D, et al. Neridronate inhibits angiogenesis in vitro and *in vivo*[J]. Clin Rheumatol,2007,26(7):1094-1098.
[20] MULLER S, MIGIANU E, LECOUVEY M, et al. Alendronate inhibits proliferation and invasion of human epidermoid carcinoma cells in vitro[J]. Anticancer Res,2005,25(4):2655-2660.
[21] KOBAYASHI Y, HIRAGA T, UEDA A, et al. Zoledronic acid delays wound healing of the tooth extraction socket, inhibits oral epithelial cell migration, and promotes proliferation and adhesion to hydroxyapatite of oral bacteria, without causing osteonecrosis of the jaw, in mice[J]. J Bone Miner Metab,2010,28(2):165-175.

(收稿日期:2017-09-12,修回日期:2017-12-16)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.06.046

◇药物与临床◇

机械通气联合不同肺表面活性物质在新生儿呼吸窘迫综合征中的价值

聂振清,陈晓燕
作者单位:内蒙古医科大学附属医院重症医学科,内蒙古自治区 呼和浩特 010050

摘要:目的 探讨机械通气联合不同的肺表面活性物质在治疗新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)中的临床价值。**方法** 连续性纳入自2016年3月至2017年3月内蒙古医科大学附属医院新生儿监护室所收治的NRDS病人共72例,均给予持续气道内正压通气(CPAP)联合肺表面活性物质治疗。据病儿家庭经济条件及家长意见病儿分别接受猪肺磷脂注射液(40例)和注射用牛肺表面活性剂(32例)治疗,比较两组病儿临床治疗结果和并发症等情况。**结果** 肺表面活性物质治疗后两组病儿血气指标均较治疗前明显改善(均$P<0.05$)。猪肺磷脂注射液组在用药后第4小时及第24小时血气氧分压[$p(O_2)$]分别为(78.39±12.34)、(85.61±9.46) mmHg,显著性高于注射用牛肺表面活性剂组,差异有统计学意义($t_{4\,h}=2.079$,$P_{4\,h}=0.041$;$t_{24\,h}=2.257$,$P_{24\,h}=0.027$);猪肺磷脂注射液组第24小时血气二氧化碳分压[$p(CO_2)$]为(38.16±11.72)mmHg,显著低于注射用牛肺表面活性剂组($t=2.193$,$P=0.031$)。猪肺磷脂注射液组给药时间为(4.73±1.67) min($t=13.142$,$P<0.001$),持续气道内正压通气(CPAP)时间为(96.34±22.17) h($t=3.227$,$P=0.002$),均显著性低于注射用牛肺表面活性剂组,但两组重复给药比例及住院时间、并发症发生率、病死率均差异无统计学意义(均$P>0.05$)。**结论** 猪肺磷脂注射液应用方便,可更加有效地改善病儿血气指标,缩短CPAP时间,且不增加病儿治疗风险。

关键词:新生儿呼吸窘迫综合征; 机械通气; 肺表面活性物质; 临床价值

Value of different pulmonary surfactant combined with mechanical ventilation in neonatal respiratory distress syndrome

NIE Zhenqing, CHEN Xiaoyan
Author Affiliation: Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhhot, Inner Mongolia Autonomous Region 010050, *China*

Abstract:Objective To investigate the differences of clinical value of different pulmonary surfactant combined with mechanical ventilation in neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods** Seventy-two cases of NRDS patients admitted to Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University from March 2016 to March 2017 were enrolled. Both groups were treated with the continuous airway pressure ventilation (CPAP) combined pulmonary surfactant. According to the decisions of parents and their family financial conditions, patients took Porcine pulmonary phospholipid injection (40 cases) or Bovine pulmonary surfactant for injection (32 cases). The clinical value and complications were compared between two groups. **Results** Indexes of blood gas in both groups were significantly ameliorated after pulmonary surfactant therapy (all $P<0.05$). $p(O_2)$ of 4 h [(78.39±12.34) mmHg, $t=2.079$, $P=0.041$] and 24 h [(85.61±9.46) mmHg, $t=2.256$, $P=0.027$] in Porcine pulmonary phospholipid injection group were significantly higher than those in Bovine pulmonary surfactant for injection group, and $p(CO_2)$ of 24 h [(38.16±11.72) mmHg, $t=2.193$, $P=0.031$] in Porcine pulmonary phospholipid injection group was significantly lower than that in Bovine pulmonary surfactant for injection group. The dosing time [(4.73±1.67) min, $t=13.142$, $P<0.001$] and CPAP time [(96.34±22.17) h, $t=3.227$, $P=0.002$] in Porcine pulmonary phospholipid injection group were significantly lower than those in Bovine pulmonary surfactant for injection group, but the dose repeated ratio, length of hospital stay, the complication rate and the mortality rate between the two groups had no staistical difference (all $P>0.05$). **Conclusion** Porcine pulmonary phospholipid injection was more convenient to use, and could better improve the blood gas indexes with shorter CPAP time and did not increase the risk.

Key words: Neonatal respiratory distress syndrome; Mechanical ventilation; Pulmonary surfactant; Clinical value

新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)是早产儿群体常见的并发症,常表现为出生早期进行性的呼吸困难,极易导致呼吸衰竭[1]。NRDS 发病机制主要表现为肺表面活性物质的缺乏,进而导致肺泡塌陷,新生儿出生 6~12 h 内便会出现进行性加重的气促、发绀、三凹征等[2]。NRDS 为自限性疾病,随着新生儿存活时间的延长,其肺泡表面活性物质分泌增多,肺成熟度增高,病情好转。但早期整体表现为胎龄越小,NRDS 发病率越高;出生体质量越低,病情越危重,死亡风险越大[3]。早期联合应用机械通气和肺表面活性物质是改善病儿临床症状,提高存活率最重要临床治疗方式[2,4-5]。外源性肺表面活性物质可以有效调节肺泡表面张力,防治肺泡塌陷,组织 NRDS 进展,从而提高临床治愈率。目前临床常用的肺表面活性物质主要包括猪肺泡表面活性物质(猪肺磷脂注射液)和牛肺泡表面活性物质(注射用牛肺表面活性剂)两类,但目前关于两者临床疗效比较的研究较少。本文通过比较机械通气联合不同种类肺表面活性物质在 NRDS 治疗中的临床价值,以求为临床实践选择提供一定的理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续性纳入自 2016 年 3 月至 2017 年 3 月内蒙古医科大学附属医院新生儿监护室所收治的 NRDS 病人共 72 例。入组标准:①符合 NRDS 诊断标准[2];②胎龄≤32 周;③自主呼吸;④家长知情并同意此研究。排除标准:①无自主呼吸;②胎龄>32 周;③合并误吸、贫血、心力衰竭或先天畸形等疾病;④入科时已气管插管。根据病儿家庭经济条件及家长意见病儿分别接受猪肺磷脂注射液(40 例)和注射用牛肺表面活性剂(32 例)治疗,治疗前两组资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 治疗方法 所有病儿基础治疗相同,均给予抗感染、保温、维持内环境稳定、营养支持等治疗。所有病儿均给予气管插管,充分清除气道内分泌物后行机械通气,持续气道内正压通气(CPAP),根据病儿心电监护及血气分析结果调整呼吸机参数,脉氧目标设定为 90%~95%,血气氧分压目标设定为 50~80 mmHg,待病儿临床症状好转,呼吸平稳后逐步脱机拔管改为普通氧疗。肺表面活性物质使用方法为,待病儿气管插管并清理气道后给予猪肺磷脂注射液(Chiesi Farmaceutici S. p. A. 生产,规格:3 mL:240 mg,批号 20020215)200 mg/kg 或注射用牛肺表面活性剂(华润双鹤药业股份有限公司生

表 1 新生儿呼吸窘迫综合征 72 例一般临床资料的比较

组别	例数	性别/例		胎龄/(周,$\bar{x}\pm s$)	体质量/(g,$\bar{x}\pm s$)	剖宫产/例		Apgar 评分/(分,$\bar{x}\pm s$)	
		男	女			是	否	1 min	5 min
猪肺磷脂注射液组	40	24	16	29.56±2.39	1291.34±67.87	37	3	7.43±2.27	8.09±2.71
注射用牛肺表面活性剂组	32	23	9	30.27±2.13	1334.28±78.12	31	1	7.79±2.43	8.56±2.87
$t(\chi^2)$值		(1.106)		1.313	1.751	(0.649)		0.648	0.712
P值		0.292		0.193	0.089	0.421		0.519	0.478

产,规格:70 mg,批号 200507AD)100 mg/kg 气道内应用。猪肺磷脂注射液组直接将药物通过气管插管滴至气管下部,随后气囊辅助通气约 1 min 以便于药物分布;注射用牛肺表面活性剂组使用细导管插至气管插管间断,总剂量分为 4 次,每次注药时间 15 s 左右,按照平卧位、左侧卧位、右侧卧位、半卧位的顺序依次注入,每次注药后气囊通气约1 min。两组注药结束后尽可能 4 h 内避免吸痰,若病情需要可间隔 12 h 以上再次应用肺表面活性物质1~2 次,剂量为首剂一半。

1.3 统计学方法 统计学分析采用 SPSS 22.0 统计软件完成,连续变量经检验符合正态分布后,采用独立样本 t 检验进行统计分析,并以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料使用 χ^2 检验进行统计分析,并以例(%)表示,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血气结果比较 肺表面活性物质治疗后两组病儿血气指标均较治疗前明显改善(均 $P<0.05$)。组间比较发现,猪肺磷脂注射液组在用药后第 4 小时($t=2.079$,$P=0.041$)及第 24 小时($t=2.256$,$P=0.027$)血气氧分压[$p(O_2)$]显著性高于注射用牛肺表面活性剂组,第 24 小时血气二氧化碳分压[$p(CO_2)$]($t=2.193$,$P=0.031$)显著性低于注射用牛肺表面活性剂组,见表 2。

2.2 治疗情况比较 猪肺磷脂注射液组用药时间($t=13.142$,$P<0.001$)及 CPAP 时间($t=3.227$,$P=0.002$)显著性低于注射用牛肺表面活性剂组,但两组重复给药比例及住院时间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.3 并发症情况比较 两组病儿气胸、呼吸机相关性肺炎(VAP)、支气管发育不良(BDP)、早产儿视网膜病变(ROP)等并发症发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。两组病死率也差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

3 讨论

NRDS 是早产儿极为常见的并发症,其主要发生机制是新生儿肺发育不成熟,缺乏肺表面活性物质所致。肺表面活性物质是肺泡Ⅱ型上皮细胞合成并分泌的磷脂蛋白混合物,其中脂类占 90%,蛋白质占 10%[6]。饱和二棕榈酰磷脂酰胆碱是最重要的磷脂组成成分,与表面活性蛋白 B 和 C 协同,起到降低肺泡表面的液气层面张力,抑制呼气末肺泡塌陷的作用[7-8]。除此之外,表面活性蛋白 A 和 D 为亲水性大分子蛋白,还具有先天性免疫功能,参与病儿防御功能,有助于控制新生儿肺部炎症,预防肺部感染[9-11]。

表 2 新生儿呼吸窘迫综合征 72 例血气结果比较/$\bar{x} \pm s$

组别	例数	pH			$p(O_2)$/mmHg			$p(CO_2)$/mmHg		
		治疗前	4 h	24 h	治疗前	4 h	24 h	治疗前	4 h	24 h
猪肺磷脂注射液组	40	7.17±0.11	7.41±0.13	7.42±0.10	45.13±6.65	78.39±12.34	85.61±9.46	61.91±12.79	45.91±15.45	38.16±11.72
注射用牛肺表面活性剂组	32	7.19±0.09	7.38±0.07	7.40±0.12	47.29±7.32	72.45±11.67	80.71±8.74	59.76±14.28	49.28±13.18	44.52±12.87
t 值		0.828	1.175	0.771	0.648	2.079	2.256	0.672	0.980	2.193
P 值		0.409	0.244	0.443	0.519	0.041	0.027	0.503	0.331	0.031

表 3 新生儿呼吸窘迫综合征 72 例治疗情况比较

组别	例数	用药时间/(min,$\bar{x} \pm s$)	重复给药/例(%)	CPAP 时间/(h,$\bar{x} \pm s$)	住院时间/(d,$\bar{x} \pm s$)
猪肺磷脂注射液组	40	4.73±1.67	2(5.00)	96.34±22.17	16.71±6.73
注射用牛肺表面活性剂组	32	11.31±2.56	3(9.38)	112.49±19.68	17.62±7.45
$\chi^2(t)$ 值		(13.142)	0.527	(3.227)	0.543
P 值		<0.001	0.468	0.002	0.558

表 4 新生儿呼吸窘迫综合征 72 例并发症情况及死亡数的比较/例(%)

组别	例数	气胸	VAP	BDP	ROP	死亡
猪肺磷脂注射液组	40	2(5.00)	5(12.40)	1(2.50)	2(5.00)	1(2.50)
注射用牛肺表面活性剂组	32	1(3.13)	6(18.75)	1(3.13)	3(9.38)	2(6.25)
χ^2 值		0.156	0.536	0.026	0.526	0.626
P 值		0.692	0.464	0.873	0.468	0.429

肺表面活性物质是NRDS最重要的临床治疗途径之一,主要包括动物源性和合成型两大类[12-13],随机试验发现,相比于合成型,动物源性肺泡表面活性物质在NRDS治疗中能使病儿减少机械通气时间,尽早结束氧疗,并可以降低病死率[14-15]。目前国内临床常用的动物源性药物主要包括猪肺泡表面活性物质和牛肺泡表面活性物质两种类型。虽然两种不同种类的药物在临床治疗中均有着显著地疗效,但不同肺表面活性物质其有效成分的种类、含量以及制作工艺的不同,可能导致临床疗效的差异,目前关于两种药物临床疗效比较的研究商较少。

文献[16]在临床随机对照试验中发现,猪肺磷脂注射液与注射用牛肺表面活性剂在改善NRDS病儿临床症状及血气指标方面临床疗效和安全性相似,但猪肺磷脂注射液可以缩短病儿机械通气时间。有研究[17]发现两种药物临床应用过程中病死率和并发症无区别,但相比于注射用牛肺表面活性剂,猪肺磷脂注射液可以缩短病儿CPAP时间,吸氧时间以及住院时间。本研究结果发现,两种药物联合CPAP均能有效地改善病儿的血气指标,猪肺磷脂注射液能在改善病儿血气指标方面效果更佳,且给药时间短,可以缩短病儿CPAP时间,两种药物并发症和病死率差异无统计学意义。以上研究结果基本类似,但各有差异,考虑其主要原因为肺表面活性物质给药途径不同、首次给药剂量范围较大、重复给药时间、剂量的选择等临床治疗方式的差异。

综上所述,虽然注射用牛肺表面活性剂价格相对便宜,但猪肺磷脂注射液的临床疗效更加确切。但本研究为单中心、小样本研究,尽管两组病儿基线资料均衡,但且因药品价格昂贵,本研究并未随机对照研究,分析时亦未采用多因素分析校正混杂因素,证据等级较低,仍需进一步多中心、大样本的随机对照试验结果支持。

参考文献

[1] Network of Northwest Neonatal Professional Collaboration Group. Epidemiolotgical survey of neonatal respiratory distress syndrome in part of northwest regions in China[J]. Chinese Journal of Pediatrics,2015,53(5):341-347.

[2] SAKONIDOU S, DHALIWAL J. The management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants (European Consensus Guidelines:2013 update)[J]. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2015,100(5):257-259.

[3] TOCHIE JN, CHOUKEM SP, LANGMIA RN, et al. Neonatal respiratory distress in a reference neonatal unit in Cameroon:an analysis of prevalence, predictors, etiologies and outcomes[J]. Pan Afr Med J,2016,24:152.

[4] CONDÓ 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.

[5] PRAMANIK AK, RANGASWAMY N, GATES T. Neonatal respiratory distress:a practical approach to its diagnosis and management [J]. Pediatr Clin North Am,2015,62(2):453-469.

[6] YUE TT, XU Y, LI SX, et al. Lipid extraction mediates aggregation of carbon nanospheres in pulmonary surfactant monolayers[J]. Phys Chem Chem Phys,2016,18(28):18923-18933.

[7] THEODOROU IG, RUENRAROENGSAK P, GOW A, et al. Effect of pulmonary surfactant on the dissolution, stability and uptake of zinc oxide nanowires by human respiratory epithelial cells[J]. Nanotoxicology,2016,10(9):1351-1362.

[8] NAKAHARA H. Fluidizing and solidifying effects of perfluorooctylated fatty alcohols on pulmonary surfactant monolayers[J]. J Oleo Sci,2016,65(2):99-109.

[9] SU XY, LI ZF, WANG ML, et al. The protective effect of different airway humidification liquids to lung after tracheotomy in traumatic brain injury:the role of pulmonary surfactant protein-A (SP-A)[J]. Gene,2016,577(1):89-95.

[10] RUGE CA, HILLAIREAU H, GRABOWSKI N, et al. Pulmonary surfactant protein A-mediated enrichment of surface-decorated polymeric nanoparticles in alveolar macrophages[J]. Mol Pharm, 2016,13(12):4168-4178.

[11] LOPEZ-RODRIGUEZ E, PASCUAL A, ARROYO R, et al. Human pulmonary surfactant protein SP-A1 provides maximal efficiency of lung interfacial films[J]. Biophys J,2016,111(3):524-536.

[12] YANG HY, LI H, WANG YG, et al. Correlation analysis between single nucleotide polymorphisms of pulmonary surfactant protein a gene and pulmonary tuberculosis in the han population in China [J]. Int J Infect Dis,2014,26:31-36.

[13] GUILLAMAT-PRATS R, GAY-JORDI G, XAUBET A, et al. Alveolar type II cell transplantation restores pulmonary surfactant protein levels in lung fibrosis[J]. J Heart Lung Transplant,2014,33(7): 758-765.

[14] 康文清,孙慧清,陈宇辉,等. 不同时间给予肺表面活性物质治疗对呼吸窘迫综合征早产儿的影响[J]. 中国新生儿科杂志,2012,27(1):32-35.

[15] ZHANG L, CAO HY, ZHAO S, et al. Effect of exogenous pulmonary surfactants on mortality rate in neonatal respiratory distress syndrome:a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Pulm Pharmacol Ther,2015,34:46-54.

[16] 赵冰,潘家华. 不同肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征疗效比较[J]. 中国新生儿科杂志,2014,29(3):158-161.

[17] 刘春枝,梅花. 不同肺表面活性物质对新生儿呼吸窘迫综合征患儿影响的对比研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志,2016,24(7):61-63,69.

(收稿日期:2017-06-06,修回日期:2017-07-20)