

肺表面活性物质联合鼻塞式气道正压通气对早产儿防治的临床研究

杨丽娟,田兆方,刘娟,祁海啸,王祥

(南京医科大学附属淮安市第一人民医院新生儿科,江苏 淮安 223300)

[摘要] 目的:探讨早产儿极低出生体重儿早期应用肺表面活性物质固尔苏联合鼻塞式气道正压通气(nasal continuous positive airway pressure, NCPAP)的临床防治作用。方法:将 100 例胎龄 < 30 周且在出生后 0.5 h 内入住重症监护室的早产儿,随机分为 2 组,治疗组和对照组,两组在常规治疗的基础上,入院后即予气管插管滴入固尔苏。治疗组拔管后,继之 NCPAP 辅助呼吸,而对照组拔管后则根据患儿病情变化采取规范性治疗。分别比较两组患儿固尔苏使用剂量、气管插管率、气管内插管机械通气治疗时间、呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)发生率及其程度、慢性肺部病变(chronic pulmonary disease, CPD)发生率以及病死率等为疗效指标。结果:治疗组固尔苏使用剂量明显低于对照组,气管插管率、气管内插管机械通气治疗时间、RDS 发生率及其程度以及慢性肺部病变发生率明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:早期应用肺表面活性物质联合 NCPAP 对胎龄 < 30 周的早产儿能降低气管插管率,减少固尔苏用量,缩短机械通气时间,减少新生儿 RDS 发生率及其程度,减少 CPD 的发生率,有一定的临床意义。

[关键词] 早产儿; 极低出生体重儿; 肺表面活性物质; 鼻塞式气道正压通气

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] B

[文章编号] 1007-4368(2012)01-093-03

随着现代人生活方式和环境等因素的改变,极低出生体重早产儿的发生率越来越高,而呼吸系统疾病一直是极低出生体重早产儿的死亡首因,呼吸支持技术尤其是新型鼻塞式气道正压通气(nasal continuous positive airway pressure, NCPAP)在新生儿重症监护中应用十分普遍。研究报道,新型 NCPAP 可维持肺容量和较大的功能残气量,稳定早产儿胸壁顺应性,提高胸廓和腹部运动的同步和呼吸作功,降低上呼吸道阻力,改善氧合作用,并改变呼吸模式^[1-2]。尤其是近年来肺表面活性物质替代治疗,使极低出生体重早产儿的抢救成功率不断提高,病死率不断下降。但如何不断完善这些呼吸支持技术,尤其是在降低有创机械通气,缩短机械通气时间,以及呼吸机相关并发症方面,有需要改进的地方。近年国外学者提出 INSURE(Intubation-surfactant-extubation)临床方案^[3-4],即对于胎龄 < 30 周的早产儿,早期气管插管注入肺表面活性物质后拔出气管插管,然后根据病情需要,采取规范性治疗,可以减少有创呼吸机使用以及呼吸机相关并发症等,但是发现这类患儿往往需要重复使用 INSURE 方案,国外也有类似报道^[5]。针对这种情况,南京医科大学附属医院淮安市第一人民医院新生儿科自 2008 年 9 月~2011 年 9 月期间也进行了一些探索,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

采用前瞻性研究 2008 年 9 月~2011 年 9 月期间入住新生儿重症监护、胎龄 28~30 周,日龄 < 0.5 h、出生时无窒息以及抢救史、无严重畸形,不需要正压给氧支持呼吸的早产儿 100 例,其中男 55 例,女 45 例,早产儿置于中性环境温度保暖、心电、血糖、脉氧等监护,应用抗生素预防感染,给予部分静脉营养或全静脉营养等。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

研究开始时平均日龄(0.15 ± 0.10) h,平均胎龄(29.1 ± 1.0)周,平均出生体重($1\ 238.8 \pm 190.6$) g,以患儿出生后 0.5 h 为研究起点,以治愈出院或死亡为研究终点,按照研究顺序将患儿随机分为 2 组,治疗组和对照组,两组性别比例、胎龄、出生体重、剖宫产比例以及围生期母亲使用激素比例等方面,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组和对照组患儿入院后即予气管插管滴入固尔苏(剂量 100~200 mg/kg,气管插管最佳位置 T2~T3 水平),治疗组拔管后,继之 NCPAP(德国 STEPHAN 公司)辅助呼吸,持续时间至少 72 h,初调氧浓度(FiO_2)为 21%~30%,呼吸末正压(positive end expiratory pressure,

PEEP)为 2~3 cmH₂O,吸入气体温度达到 30℃左右,湿度达到饱和,30 min 后根据血气结果或临床症状调节,有呼吸困难、呼吸衰竭者,逐步调节 PEEP 每次增加 1~2 cmH₂O,早产儿不宜超过 6 cmH₂O,FiO₂ 逐步增高至 60%,但不能超过 2 h。对照组拔管后(INSURE 法)依据血气结果,有低氧情况者给予吸氧;当吸氧浓度 > 60%~70%、PaO₂ 低于 6.67~8.00 kPa 时,改用 NCPAP,如有呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome,RDS)征象,给予 1 剂肺表面活性物质(pulmonary surfactant,PS)(剂量 100~200 mg/kg),若严重的呼吸性酸中毒,PCO₂ > 8.00 kPa;低氧血症,经改善通气吸入 100% 氧气而 PaO₂ 仍低于 5.33 kPa,或反复出现呼吸暂停或胸片显示 3、4 级 RDS 征象者予机械通气;当病情稳定或逐渐好转,PaO₂ 稳定在 6.67~9.33 kPa,可逐渐降低 PEEP,每次降低 1~2 cmH₂O,观察调整前后血氧变化,当 PEEP 达 2~3 cmH₂O 时,可停用 NCPAP,并给适当的氧浓度环境。

1.2.2 观察指标

分别比较 2 组患儿肺表面活性物质使用情况,气管插管率(不包括入院时气管插管给药)、气管内

插管机械通气治疗时间,RDS 发生率及其程度,慢性肺病变(chronic pulmonary disease,CPD)发生率以及病死率等为疗效指标。

1.3 统计学方法

计数资料用 Fisher 确切概率检验,计量资料采用 *t* 检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义,应用 SPSS 11.0 统计软件进行数据处理。

2 结果

治疗组固尔苏使用剂量(142.9 ± 23.8) mg/kg,对照组(245.8 ± 56.5) mg/kg,前者明显低于后者(*P* < 0.05),RDS 发生率为 24.0%(影像学病变达到 3、4 级者占 8.0%),而对照组 RDS 发生率为 46.0%(影像学病变达到 3、4 级者占 28.0%),差异有统计学意义(*P* < 0.05);治疗组与对照组气管插管率(14.0% vs 36.0%)差异有统计学意义(*P* < 0.05);两组 CPD 发生率(12.0% vs 30.0%),两组患儿病死率(10.0% vs 12.0%)无明显差异(*P* > 0.05,表 1)。治疗组与对照组气管插管机械通气时间分别是(2.4 ± 1.0) d 和(4.3 ± 1.2) d,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 1 两组患儿治疗结果的比较

组别	RDS 发生率	RDS 影像学 3、4 级	气管插管率	CPD 发生率	病死率
治疗组(<i>n</i> = 50)	12(24.0)	4(8.0)	7(14.0)	6(12.0)	5(10.0)
对照组(<i>n</i> = 50)	23(46.0)	14(28.0)	18(36.0)	15(30.0)	6(12.0)
<i>P</i>	0.035	0.017	0.020	0.048	1.0

3 讨论

胎儿在胎龄 22~24 周腺泡上皮已演变为扁平上皮,在形态上能辨认出 II 型细胞,肺表面活性物开始形成,30 周之前仅有少量 II 型细胞,肺表面活性物量较少且功能比较低下,肺泡血气交换能力严重不足,所以胎龄 < 30 周的早产儿合并 RDS 发生率较高^[5],PS 的主要功能是降低肺泡表面张力,保持肺泡稳定性,减少液体自毛细血管向肺泡渗出,同时具有防御功能,以及降低毛细支气管末端的压力等,临床应用愈早,效果愈好^[6]。NCPAP 能让患儿在呼吸相保持一定的气道内正压,使气道阻力降低,因而可防止小气道闭合和肺萎陷或使萎陷的肺泡重新扩张,使肺泡表面积增加,从而增加功能残气量,有利于气体交换及减少肺内分流^[7],改善氧合,减少 PS 消耗,从而减少 PS 给药次数,减轻了社会和患者经济负担,在此理论上,目前,越来越多

的临床报道表明肺表面活性物质联合 NCPAP 治疗新生儿 RDS 是安全、有效的,故近年来国内外肺表面活性物质和 NCPAP 应用愈加普遍。但是在预防新生儿 RDS 方法上意见不一,本研究是在 INSURE 方案的基础上,即拔管后继之 NCPAP 辅助呼吸,持续时间至少 72 h。研究结果表明胎龄 < 30 周早产儿及早预防应用 PS 联合 NCPAP 可以减少 PS 的用量,有效的预防 RDS 或减轻 RDS 程度,降低气管插管率,减少应用有创机械通气的机会和机械通气时间。因 PS 代谢时间较短,仅 12~24 h,而 PS 自然生成一般生后 72 h,所以临床往往需要反复给药,如果单用 PS 或 CPAP,内源性 PS 尚未分泌,肺泡可能会再次萎陷,此时无论提高氧浓度,复用 PS 或者机械肺复张,此过程对肺都会造成较大的损伤,从而促进了 CPD 的发生^[8],此外机械辅助通气合并呼吸机相关性肺炎,肺损伤也会促进 CPD 的发生,再者因本研究对象胎龄短,出生体重低,住院时间较长,

合并 CPD 患儿易反复出现呼吸道感染,且往往因呼吸衰竭需要再次插管,机械呼吸,形成恶性循环。本研究结果证实 PS 联合 NCPAP 减少了早产儿 CPD 的发生,同时降低了病死率。

总之,早期应用 NCPAP 联合 PS 对胎龄 < 30 周的早产儿,可以减少 PS 用量,降低气管插管率,缩短机械通气时间,减少新生儿 RDS 的发生及其程度、减少 CPD 的发生,具有一定的临床意义。

[参考文献]

[1] Boumecid H,Rakza T,Abazing A,et al. Influence of three nasal continuous positive airway pressure devices on breathing pattern in preterm infants [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed,2007,92(10):298-300
[2] Dani C,Bertini G,Cecchi A,et al. Brain haemodynamic effects of nasal continuous airway pressure in preterm infants of less than 30 weeks gestation [J]. Acta Paediatrica,2007,96 (10):1421-1425
[3] Dani C,Corsini I,Bertini G,et al. Infants of less than 30

weeks' gestation [J].Matern Fetal Med,2010,23 (9): 1024-1029

[4] Tsakalidis C,Kourti M,Karayianni P,et al. Early Rescue administration of surfactant and nasal continuous positive airway pressure in preterm infants < 32 weeks gestation [J]. Indian Pediatr,2011,48(8):601-605
[5] Dani C,Berti E,Barp J,et al. Risk factors for INSURE failure in preterm infants[J]. Minerva Pediatr,2010,62(3 Suppl 1):19-20
[6] Kaplan HC,Lorch SA,Pinto-Martin J,et al. Assessment of surfactant use in preterm infants as a marker of neonatal intensive care unit quality [J]. BMC Health Serv Res, 2011,31:11-22
[7] Saianda A,Fernandes RM,Saldanha J. Early nasal continuous positive airway pressure versus INSURE in VLBW neonates [J]. Rev Port Pneumol,2010,16 (5): 779-795
[8] Rennie MJ. 罗伯顿新生儿学[M]. 4 版. 北京:北京大学医学出版社,2009:500-507

[收稿日期] 2011-06-03

(上接第 52 页)
445-454

[8] Miner PJ,Orr W,Filippone J,et al. Rabeprazole in nonerosive gastroesophageal reflux disease: a randomized placebo-controlled trial [J]. Am J Gastroenterol, 2002,97(6):1332-1339
[9] McColl KE,Kennerley P. Proton pump inhibitors-differences emerge in hepatic metabolism [J]. Dig Liver Dis, 2002,34(7):461-467
[10] Wang YQ,Zhang HW,Meng L,et al. Influence of CYP2C19 on the relationship between pharmacokinetics and intragastric pH of omeprazole administrated by intravenously successive infusion in Chinese healthy volunteers [J]. Eur J Clin Pharmacol,2010,66 (6):563-569
[11] Horn J. Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors - focus on rabeprazole [J]. Aliment Pharmacol Ther,2004,20 (S6): 11-19
[12] Wang YQ,Yuan YZ,Meng L,et al. Study of the pharmacokinetics and intragastric pH of rabeprazole administrated by successive intravenous infusion in healthy Chinese volunteers[J]. Eur J Clin Pharmacol,2011,67(1):25-31
[13] Ariizumi K,Ohara S,Koike T,et al. Therapeutic effects of

10 mg/day rabeprazole administration on reflux esophagitis was not influenced by the CYP2C19 polymorphism[J]. J Gastroenterol Hepatol,2006,21(9):1428-1434

[14] Kawamura M,Ohara S,Koike T,et al. The effects of lansoprazole on erosive reflux oesophagitis are influenced by CYP2C19 polymorphism [J]. Aliment Pharmacol Ther,2003,17(7):965-973
[15] Setoyama T,Laurent A,Humphries T,et al. Pharmacokinetics of rabeprazole following single intravenous and oral administration to healthy subjects[J]. Int J Clin Pharmacol Ther,2005,43(1):37-42
[16] 欧宁,张宏文,王永庆,等. 食物对口服雷贝拉唑肠溶胶囊吸收的影响研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2010,30(1):17-19
[17] Yasuda S,Ohnishi A,Ogawa T,et al. Pharmacokinetic properties of E3810,a new proton pump inhibitor,in healthy male volunteers [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 1994,32(9):466-473
[18] Sachs G. Improving on PPI-based therapy of GORD[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2001,13(S1):35-41
[19] DSc GS,Shin JM,Vagin O,et al. The gastric H⁺,K⁺ ATPase as a drug target: past,present,and future[J]. J Clin Gastroenterol,2007,41(S2): 226-242

[收稿日期] 2011-07-12