论著

文章编号:1000-5404(2010)21-2333-03

牛肺表面活性物质治疗早产儿呼吸窘迫综合征对脑血流动力学的影响

李禄全[1],余加林[1],陈静宇[2],张先红[1],袁晓丽[1] (400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院:新生儿诊治中心[1],超声科[2])

【摘要】 目的 探讨肺表面活性物质珂立苏治疗早产儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome,NRDS)对脑血流动力学的影响。方法 2008年5月至2010年3月,共收治NRDS早产儿301例,观察组(使用珂立苏)162例,对照组(未使用珂立苏)139例。观察组在使用珂立苏前,及使用后0.5、6、12、24、48 h采用头颅B超测定脑血流动力学参数,对照组在开始呼吸机辅助呼吸时及0.5、6、12、24、48 h进行相同检查。测定的脑血流参数包括:双侧大脑前、中、后动脉及基底动脉收缩期峰值流速(Vs)、舒张末期流速(Vd)及血流阻力指数(RI)。检测完成后按照胎龄相差不超过1周,出生体质量相差不超过500 g;初次摄胸片提示的NRDS分级级数相同原则进行逐一配对分析。结果 未能完成相关检测指标的观察组33例、对照组41例排除在本研究之外,剩余的观察组129例,对照组98例逐一配对,最终纳入配对数为71对。与对照组相比,观察组除在使用珂立苏后30 min时间点大脑前动脉收缩期峰值流速、中动脉血流阻力指数、12 h时间点中动脉血流阻力指数低于对照组($P<0.05$)外,其余各时间点2组间脑血流参数指标差异无显著性意义($P>0.05$)。结论 气管内缓慢注入珂立苏治疗早产儿NRDS对脑血流动力学变化无显著影响。

【关键词】 新生儿呼吸窘迫综合征;牛肺表面活性物质;脑血流动力学;早产儿
【中图法分类号】 R331.37;R722.12;R977.6 【文献标志码】 A

Effect of bovine pulmonary surfactant on cerebral hemodynamics in premature neonates with respiratory distress syndrome

Li Luquan[1], Yu Jialin[1], Chen Jingyu[2], Zhang Xianhong[1], Yuan Xiaoli[1] ([1] Neonatal Diagnosis and Treatment Center, [2] Department of Ultrasonography, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400014, China)

【Abstract】 Objective To study the effect of bovine pulmonary surfactant (Calsurf) on cerebral hemodynamics in premature neonates with respiratory distress syndrome (RDS). Methods Three hundred and one neonates with RDS admitted to Children's Hospital of Chongqing Medical University in May 2008 to April 2010 were divided into observation group ($n=162$) and control group ($n=139$). Neonates in observation group were treated with Calsurf and those in control group were not given Calsurf. Hemodynamic parameters including systolic peak velocity, diastolic flow velocity and flow resistance index of the anterior, middle and posterior cerebral arteries as well as the basal artery in observation group and control group were detected by cerebral ultrasonography in 0.5, 6, 12, 24 and 48 h after Calsurf administration and before respirator-aided ventilation, respectively. The gestational age less than one week and the birth weight less than 500 g after cerebral ultrasonography were used to match the 2 groups. Severity of RDS suggested on X-ray film was analyzed by paired analysis. Results Thirty-three neonates in observation group and 41 neonates in control group were excluded from this study because no complete data was available. The remaining 129 cases in observation group and 98 cases in control group were finally included. Although the peak systolic flow velocity in anterior cerebral artery in 30 min after Calsurf administration and the resistance index of anterior cerebral artery in 12 h after Calsurf administration were lower in observation group than in control group ($P<0.05$), and no significant difference was observed in cerebral hemodynamic parameters between the two group at most other time points ($P>0.05$). Conclusion Slow intravenous injection of Calsurf has no significant effect on cerebral hemodynamics in premature neonates with RDS.

【Key words】 respiratory distress syndrome of neonate; surfactant; cerebral hemodynamics; premature neonate

Supported by the First Science Fundation of Shuanghe Calsurf Project by Chinese Journal of Pediatrics (2008), and the Funded by Key Medicl Disciplinary of Chingqing Municipal Health Bureau (2010-53). Corresponding author: Li Luquan, Tel: 86-23-63632787, E-mail: iluquan456@yahoo.com.cn

【基金项目】 《中华儿科杂志》第一届双鹤珂立苏儿科科研基金(2008);重庆市卫生局医学重点学科建设项目[渝卫科教(2010)53号]
【通信作者】 李禄全,电话:(023)63632787,E-mail:iluquan456@yahoo.com.cn

随着围产医学技术的不断提高,越来越多的早产儿得以存活,但早产儿是发生颅内出血(intraventricular hemorrhage,IVH)的高危人群。某些外在因素如不恰当的机械通气[1],不良的刺激,不正确的气管内吸引、窒息、感染等均是IVH发生的诱因[2]。肺表面活性物质(pulmonary surfactant ,PS)治疗新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory stress syndrome ,NRDS)具有确切疗效,由于在使用PS后短时间内肺泡快速扩张,在迅速改善肺通气,改善肺血流的同时,是否对脑血流动力学产生影响,从而影响IVH的发生及转归尚不得知,本研究前瞻性研究在应用PS后NRDS早产儿脑血流动力学变化,为临床安全用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以2008年5月至2010年4月我院收治的NRDS早产儿为研究对象。每例患儿均由家长签署是否同意使用珂立苏的知情同意书,本研究初期并未用随机分组,而是初步分组为:同意使用珂立苏(北京双鹤药业有限公司,70 mg/瓶)为观察组,不同意者为对照组。待研究完成后再逐一配对分组。本研究具备本院伦理委员会知情同意书(编号:200804)

1.2 疾病诊断标准

NRDS诊断标准:生后6 h内出现进行性加重的呼吸困难等表现,结合床旁X线检查,确诊NRDS,临床分级:Ⅰ度:双肺透亮度降低,可见毛玻璃样改变;Ⅱ度:双肺透亮度降低,见支气管充气征,但心缘清楚;Ⅲ度:双肺透亮度进一步降低,见支气管充气征,心缘及膈肌影模糊;Ⅳ:双肺呈"白肺"改变[3]。IVH分度标准参照piple分布标准[4],并统计其最高级IVH。

1.3 珂立苏使用方法

清理呼吸道后呼吸机辅助呼吸下气管导管内缓慢(注入时间不少于15 min)注入珂立苏(40~100)mg/kg。使用珂立苏后6 h内非紧急状况不予吸痰处理。

1.4 检测指标

观察组在使用珂立苏前及使用后0.5、6、12、24、48 h采用头颅B超测定脑血流动力学参数,对照组在开始呼吸机辅助呼吸时及0.5、6、12、24、48 h进行相同检查。测定的脑血流参数包括:双侧大脑前、中、后动脉及基底动脉收缩期峰值流速(Vs)、舒张末期流速(Vd)及血流阻力指数(RI)。对于IVH的检测除上述时间点之外,在住院1周内均进行复查,如存在IVH者每周复查1次,如未发现IVH者不再进行复查。

1.5 初步纳入及排除标准

所有患NRDS的早产儿均初步纳入研究,排除标准:①未能完成相应时间点脑血流动力学参数及血气分析测定者;②预防性使用PS者;③重复使用PS者因难以确定血气分析、脑血流参数指标的检测起始时间,故也排除在外;④在规定检测时间(48 h内)使用nCPAP者;⑤难以找到配对对照者。

1.6 最终配对分组方法及纳入标准

该研究完成后,采用配对方法进行分组,配对方法为:每一例观察组患儿按照入院时间先后顺序选择1例未使用者为其配对,纳入标准为:①两者胎龄相差不超过1周,出生体重相差不超过500 g;②两者初次摄片提示的NRDS分级级数相同。如果最终观察组某患儿无法寻找到对照组与之配对,则该例观察组患儿排除在本研究之外。

1.7 统计学处理

数据输入SPSS 13.0统计软件包,计量资料采用$\bar{x} \pm s$表示,并进行方差齐性检验,方差齐同者采用配对t检验,方差不齐者采用非参数检验,计数资料采用χ^2检验。

2 结果

2.1 配对分组情况

研究期间,共收治NRDS早产儿301例,观察组162例,对照组139例。因并发症严重未到检测时间点即病死等原因未能完成检测指标的观察组中33例、对照组中41例均排除在本研究之外,剩余观察组129例,对照组98例进行逐一配对,观察组中6例出生超低体质量、12例较大体质量以及40例因胎龄、体质量及NRDS分级因素无法找到配对对照组而排除在本研究之外,最终纳入配对数为71对。

2.2 NRDS患儿一般情况描述

纳入统计的NRDS患儿中,男性98例,女性44例,观察组平均胎龄、出生体质量、入院日龄分别为(33.51±1.59)周、(1 727.32±261.47)g、(10.84±2.39)h,NRDS分布为:Ⅰ级19例,Ⅱ级41例,Ⅲ级10例,Ⅳ级1例;对照组平均胎龄、出生体质量、入院日龄分别为(33.57±1.51)周、(1 749.03±272.91)g、(11.21±3.08)h、NRDS分布为:Ⅰ级19例,Ⅱ级41例,Ⅲ级10例,Ⅳ级1例。2组间平均胎龄、出生体质量、入院日龄比较差异无显著性($P>0.05$),治愈率比较:观察组为88.73%(63/71),对照组为76.06%(54/71),2组比较差异有统计学意义($\chi^2=3.932$,$P<0.05$)。

2.3 NRDS患儿脑血流动力学指标变化

由表1可见除在用药后30 min时间点大脑前动脉收缩期峰值流速、中动脉血流阻力指数、12 h时间点中动脉血流阻力指数2组比较差异有显著性意义($P<0.05$)外,其余各时间点2组间大脑前、中、后动脉、基底动脉收缩期流速、舒张期流速及血流阻力指数差异无显著性意义($P>0.05$)。

2.4 IVH患病率比较

观察组在使用前即存在IVH共9例,使用后48 h内新发现5例,7 d内新增3例,共17例,IVH患病率为23.94%(17/71),其中Ⅰ度4例,Ⅱ度12例,Ⅲ度1例。对照组上机前即存在IVH共6例,上机后48 h内新发现4例,7 d内新增9例,共19例,IVH患病率为26.76%(19/71)。2组比较差异无显著性意义($P>0.05$)。

3 讨论

导致早产儿IVH发生的重要因素之一为脑血流剧烈波动,NRDS患儿使用PS可快速促进肺泡扩张,肺血管阻力迅速降低及肺血管血流增加,这一"外在因素"是否导致脑血流剧烈波动是本研究的重点。本

表 1 珂立苏治疗 NRDS 患儿对脑血流参数的影响(cm/s, $n=71$)

时间	ACA-Vs	ACA-Vd	MCA- Vs	MCA-Vd	PCA-Vs	PCA-Vd	BA-Vs	BA-Vd	ACA-RI	MCA-RI	PCA-RI	BA-RI
观察组使用前	25.79±6.91	10.06±2.49	28.38±8.31	11.69±2.76	25.82±8.24	10.11±1.79	26.68±8.00	9.99±2.74	0.608±0.070	0.709±0.050	0.633±0.040	0.614±0.080
对照组上机前	25.60±9.00	10.40±2.12	28.32±6.81	11.68±2.97	25.14±7.12	9.76±1.70	26.46±6.36	10.38±2.72	0.620±0.070	0.702±0.060	0.624±0.080	0.629±0.070
观察组用药后 30 min	21.45±7.48[a]	10.25±2.12	30.39±7.44	12.13±2.88	26.66±8.94	9.93±1.62	24.97±5.32	10.06±2.64	0.590±0.620	0.660±0.070[a]	0.619±0.050	0.617±0.080
对照组上机后 30 min	24.08±5.01	10.70±2.18	28.60±8.41	11.99±3.14	27.04±7.84	9.94±1.65	25.86±3.09	10.51±2.87	0.598±0.070	0.712±0.070	0.623±0.080	0.627±0.080
观察组用药后 6 h	25.59±8.88	10.40±2.05	30.25±7.94	12.18±2.97	25.99±7.55	10.29±1.58	25.42±6.32	10.32±2.82	0.624±0.070	0.698±0.080	0.623±0.060	0.617±0.080
对照组上机后 6 h	24.71±6.70	10.20±2.14	29.55±7.66	11.96±2.92	26.25±7.58	9.77±1.75	26.54±4.87	10.64±2.93	0.606±0.080	0.676±0.090	0.637±0.060	0.625±0.070
观察组用药后 12 h	28.76±9.84	10.84±2.29	29.54±7.84	12.28±2.78	26.20±8.32	10.29±1.77	26.11±8.06	10.07±2.65	0.609±0.060	0.681±0.080[a]	0.635±0.070	0.627±0.060
对照组上机后 12 h	26.90±8.78	11.32±2.24	28.31±7.82	11.90±2.89	26.17±8.14	10.05±1.54	26.26±6.28	10.64±2.75	0.621±0.070	0.710±0.060	0.626±0.080	0.626±0.070
观察组用药后 24 h	29.30±9.10	11.39±2.33	32.42±7.27	12.57±2.86	26.46±7.76	10.36±1.50	27.72±7.23	11.40±2.75	0.624±0.070	0.715±0.050	0.620±0.080	0.630±0.060
对照组上机后 24 h	26.88±8.80	11.05±2.22	31.33±9.74	11.71±2.70	25.94±5.65	10.30±1.50	26.63±6.71	11.06±2.93	0.637±0.080	0.705±0.070	0.646±0.080	0.634±0.070
观察组用药后 48 h	32.76±7.38	11.49±2.20	32.86±8.71	12.47±2.84	28.46±6.59	10.54±1.64	29.96±6.13	11.58±2.51	0.638±0.080	0.707±0.040	0.638±0.080	0.633±0.070
对照组上机后 48 h	32.50±7.95	11.55±2.27	32.59±8.82	12.21±2.74	27.81±7.43	10.64±1.47	29.53±5.04	11.93±2.36	0.637±0.070	0.714±0.070	0.659±0.070	0.639±0.070

ACA-Vs:前动脉收缩期峰值流速;ACA-Vd:前动脉舒张末期流速;MCA-Vs:中动脉收缩期峰值流速;MCA-Vd:中动脉舒张末期流速;PCA-Vs:后动脉收缩期峰值流速;PCA-Vd:后动脉舒张末期流速;BA-Vs:基底动脉收缩期峰值流速;BA-Vd:基底动脉舒张末期流速;ACA-RI:前动脉血流阻力指数;MCA-RI:中动脉血流阻力指数;PCA-RI:后动脉血流阻力指数;BA-RI:基底动脉血流阻力指数;a:$P<0.05$,与对照组比较

研究系统检测 2 组患儿大脑前、中、后动脉、基底动脉收缩期峰值流速、舒张期流速及血流阻力指数,发现除在用药后 30 min 时间点大脑前动脉收缩期峰值流速、中动脉血流阻力指数、12 h 时间点中动脉血流阻力指数 2 组比较差异有显著性意义外,其余各时间点 2 组间脑血流参数差异无显著性意义。考虑到大脑中动脉是大脑动脉中最粗大的一支,携带约大脑 80% 血液流至大脑半球,大脑中动脉血流动力学参数改变可较准确反映脑组织灌注状况[5],2 组间多时间点、多部位的检测指标均无差异,从而认为 PS 使用后对脑血流动力学指标无显著影响。PS 使用后是否对脑血流动力学指标产生影响尚存在争议,Kaiser 等[6] 发现在使用 PS 后短期内 NRDS 患儿平均脑血流速度明显增加。但其注入 PS 的速度尚不清楚。有研究发现脑血流速度是否改变与注入 PS 的速度密切相关,Saliba 等[7] 快速注入 PS(不超过 5 min)后,NRDS 患儿脑血流呈增加趋势,而缓慢注入(不低于 15 min)组患儿脑血流参数并无明显改变,其他动物实验[8] 及临床研究[9] 也提示注入 PS 对脑血流动力学指标无显著性影响。也有研究认为,注入 PS 后脑血流速度 2 h 内呈降低趋势[10]。考虑到有诸多外在因素如窒息、感染、不恰当的机械通气,不良的刺激,不正确的气管内吸引等可致脑血流波动,这可能是目前尚存在争议的原因之一。

需要指出的是在国外的同类研究中,往往采用脑血流监护仪动态、实时监测脑血流动力学指标变化,而国内诸多探讨新生儿脑血流动力学指标变化并未动态、实时监测,而是选择某一时间点检测,推测与设备、条件有关。本研究并不具备如此条件,我们选择在不同时间点一次性检测脑血流动力学指标变化,并非动态、实时的监测。因此,本研究具有一定的局限性。但本研究系统性检测使用 PS 是否对脑血流动力学指标产生影响,初步认为临床缓慢注入珂立苏治疗 NRDS 不会对脑血流动力学指标产生显著影响,为临床安全用药提供了理论依据。

参考文献:

[1] Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it[J]. Clin Perinatol, 2009, 36(4): 737-762, v.

[2] 毛健. 新生儿颅内出血[J]. 中国实用儿科杂志, 2005, 20(6): 377-380.

[3] 孙眉月. 新生儿肺透明膜病[M]//董声焕. 现代儿科危重症医学. 北京: 人民军医出版社, 1999: 482-493.

[4] Papile L A, Burstein J, Burstein R, *et al*. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1, 500 gm[J]. J Pediatr, 1978, 92(4): 529-534.

[5] 马晓利, 宋金枝, 吴俊, 等. 新生儿早期脑血流动力学变化规律的研究[J]. 中国新生儿科杂志, 2010, 25(3): 136-138.

[6] Kaiser J R, Gauss C H, Williams D K. Surfactant administration acutely affects cerebral and systemic hemodynamics and gas exchange in very-low-birth-weight infants[J]. J Pediatr, 2004, 144(6): 809-814.

[7] Saliba E, Nashashibi M, Vaillant M C, *et al*. Instillation rate effects of Exosurf on cerebral and cardiovascular haemodynamics in preterm neonates[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1994, 71(3): F174-F178.

[8] Kusuda S, Ito Y, Kim T J, *et al*. Cerebral hemodynamics after exogenous surfactant administration for respiratory distress syndrome in piglet model[J]. J Perinat Med, 2000, 28(5): 363-371.

[9] Nuntnarumit P, Bada H S, Yang W, *et al*. Cerebral blood flow velocity changes after bovine natural surfactant instillation[J]. J Perinatol, 2000, 20(4): 240-243.

[10] Murdoch E, Kempley S T. Randomized trial examining cerebral haemodynamics following artificial or animal surfactant[J]. Acta Paediatr, 1998, 87(4): 411-415.

(收稿 2010-06-07 修回 2010-08-26)

(编辑 王 红)