DOI:10.16016/j.1000-5404.201507023

不同起始量肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的多中心临床疗效比较

廖翎帆[1],龚 华[1],易 明[2],龙 华[3],陈 文[1],周利刚[1],钟晓云[1],罗 茜[1] (400013 重庆,重庆市妇幼保健院新生儿科[1]; 404000 重庆,重庆三峡中心医院妇儿分院新生儿科[2]; 408000 重庆,重庆市涪陵中心医院新生儿科[3])

[摘要] **目的** 探讨不同起始量的肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)治疗新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome,NRDS)的疗效及差异。**方法** 采用前瞻性、多中心对照临床研究方法,按多阶段分层随机抽样的方法,收集三家医院新生儿病房收治的143例新生儿呼吸窘迫综合征的患儿,且使用肺表面活性物质(商品名:珂立苏)治疗,采用完全随机设计的方法分成对照组和实验组,分别使用起始剂量为70 mg/kg和100 mg/kg的PS进行治疗,检测并记录使用PS前后不同时间血气分析结果、胸片结果、重复使用PS的次数、并发症的发生、机械通气时间、用氧时间及住院天数等指标。**结果** ①两组用药后需氧浓度、PaO_2、$PaCO_2$、胸片结果均较用药前有好转($P<0.05$);② PS_{100}组应用PS后12、24、36 h较PS_{70}组对氧的需求更低($P<0.05$),PO_2及PCO_2改善更明显($P<0.05$);③ PS_{100}组应用PS后24 h,胸片情况较PS_{70}组明显好转($P<0.05$);④PS_{100}组在机械通气时间、用氧时间方面均低于PS_{70}组($P<0.05$)。**结论** 应用肺表面活性物质治疗NRDS起始剂量为100 mg/kg的疗效优于70 mg/kg。

[关键词] 肺表面活性物质;新生儿呼吸窘迫综合征;早产儿;多中心研究
[中图法分类号] R722.563.8;R972.6 [文献标志码] A

Difference of multi-center controlled clinical efficacy in treatment of neonatal respiratory distress syndrome with different initial doses of pulmonary surfactant

Liao Lingfan[1], Gong Hua[1], Yi Ming[2], Long Hua[3], Chen Wen[1], Zhou Ligang[1], Zhong Xiaoyun[1], Luo Qian[1] ([1]Department of Neonatology, Chongqing Health Centre for Women and Children, Chongqing, 400013; [2]Department of Neonatology, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing, 404000; [3]Department of Neonatology, Fuling Center Hospital of Chongqing City, Chongqing, 408000, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the difference of clinical efficacy in treatment of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) with different initial doses of pulmonary surfactant (PS). **Methods** Prospective multi-center controlled clinical trials and multi-stage stratified random sampling were employed, and 143 cases of NRDS treated with PS from 3 NICUs were enrolled in the trails. The neonates were randomly divided into 2 groups, which were treated with initial dose of PS at 70 mg/kg (PS_{70}) and at 100 mg/kg (PS_{100}), respectively. Blood gas analysis, chest X-ray results, repeated use of PS, complication occurrence, duration of mechanical ventilation, oxygen therapy and hospitalization were analyzed. **Results** The data demonstrated that PaO_2, $PaCO_2$ and chest X-ray results were improved in both groups after PS treatment ($P<0.05$). PS_{100} group had lower oxygen demand ($P<0.05$) at 12, 24 h and 36 h after PS administration compared with PS_{70} group, and PO_2 and PCO_2 were improved more significantly in PS_{100} group ($P<0.05$). PS_{100} group showed significantly improved chest X-ray results at 24 h after PS administration compared with PS_{70} group ($P<0.05$). Duration of mechanical ventilation and oxygen therapy were reduced more in PS_{100}

[基金项目] 重庆市医学科研项目(2011-2-304)
[通信作者] 陈 文,E-mail:chenwen6429@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151204.1355.036.html(2015-12-04)

group than in PS_{70} group ($P<0.05$). **Conclusion** PS exerts better clinical efficacy in NRDS at the initial dose of 100 mg/kg than at 70 mg/kg.

[**Key words**] pulmonary surfactant; neonatal respiratory distress syndrome; premature; multi-center controlled clinical trials

Supported by the Medical Research Project of Chongqing Municipal Bureau of Health (2011-2-304). Corresponding author: Chen Wen, E-mail: chenwen6429@163.com

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)为肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)缺乏所致,是早产儿出生后呼吸窘迫的常见疾病[1]。PS的发现及应用极大地提高了NRDS患儿的救治成功率。近年来,有关不同剂量PS治疗效果的探讨研究层出不穷,从35 mg/kg到200 mg/kg剂量不等[2-4]。目前国外的研究多集中在使用剂量为100~200 mg/kg之间[3-4]。本研究为随机对照、前瞻性、多中心临床试验,在3家大型医院新生儿科同时进行,旨在对比国内广泛采用的两种PS起始治疗剂量:70 mg/kg和100 mg/kg疗效的异同,为合理、均衡的使用医疗资源,快速、有效地救治NRDS患儿提供客观的临床证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究在通过医院伦理委员会且家属签署同意书的基础上采用多阶段分层随机抽样选取重庆市妇幼保健院新生儿科、重庆三峡中心医院妇儿分院新生儿科、重庆市涪陵中心医院新生儿科作为调查点,将各调查点2011年1月至2013年6月新生儿病房住院的NRDS患儿作为调查对象,采用完全随机设计的方法,按照使用国产注射用牛肺表面活性剂(商品名:珂立苏)起始剂量70 mg/kg和100 mg/kg,分成对照组(PS_{70}组)和实验组(PS_{100}组)。纳入标准:患NRDS需要使用PS替代治疗的病例(诊断标准参考《实用新生儿学》[1])。排除标准:患NRDS同时合并严重的危及生命的先天发育畸形(如完全性大动脉转位、左心发育不良综合征等),或存在非NRDS引起的呼吸衰竭,用PS前合并气漏、肺出血、休克、心衰等病例。共收集病例143例,2例因不符合标准而排除,实际纳入病例141例。PS_{70}组80例,PS_{100}组61例。PS_{70}组中男性47例,女性33例;出生胎龄28~40(32.7±2.9)周;出生体质量990~3 000(1 881±573)g;PS_{100}组中男性37例,女性24例;出生胎龄28~39.71(31.8±2.6)周;出生体质量1 010~2 300(1 615±348)g。

1.2 治疗方法

PS给药方法:生后2 h内给药。给药前清理患儿呼吸道,予气管插管、气囊加压给氧;给药时用无菌注射器吸取已加温至37 ℃左右的PS药液,将与注射器相接的细硅胶管通过气管插管送至气管插管下口,并将所需药量等分4份,依次按平卧、右侧卧、左侧卧、半卧位快速注入,给药间隔予气囊加压给氧1~3 min;给药结束后视患儿病情及血气分析结果予以氧疗,包括经鼻持续呼吸道正压通气(nCPAP)、呼吸机辅助通气等呼吸支持方法。如无特殊情况,6 h内避免清理呼吸道。

1.3 观察指标

①血气分析:2组患儿在首次PS治疗前及治疗后1、12、24、36 h行动脉血气分析;②胸片:首次使用PS前及之后24 h复查;③记录首次PS治疗前及治疗后1、12、24、36 h的呼吸支持方式、需氧浓度;④重复使用PS的次数;⑤并发症:气漏、肺出血、颅内出血、呼吸机相关性肺炎、脑室周白质软化、支气管肺发育不良、早产儿视网膜病;⑥住院天数及住院费用。

1.4 统计学方法

所有数据使用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料采用$\bar{x}\pm s$进行统计描述,组间差异的比较使用独立样本t检验或配对样本t检验。计数资料采用频数或率进行描述,组间差异的比较采用χ^2检验或Fisher精确概率法。

2 结果

2.1 一般情况

2组患儿性别、窒息发生率、母亲妊娠合并症、产前激素的正规使用及生产方式等差异均无统计学意义($P>0.05$)。PS_{100}组出生胎龄及体质量较PS_{70}组更小(表1)。

2.2 动脉血气分析及需氧浓度的比较

2组在治疗前动脉血气分析显示FiO_2、PO_2、PCO_2等差异无统计学意义($P>0.05$);PS_{100}组应用PS后12、24、36 h的FiO_2较PS_{70}组同期均降低($P<0.05$);PS_{100}组应用PS后1、12、24、36 h的PO_2均高于同期PS_{70}组($P<0.05$);PS_{100}组在应用PS后12、24、36 h的PCO_2均低于同期PS_{70}组($P<0.05$,表2)。

表 1 2 组患儿一般情况比较结果

组别	n	体质量(g)	胎龄(周)	男婴(例)	窒息史(例)	顺产(例)	产前正规应用激素(例)	母合并 ICP(例)	母合并 GDM(例)	母合并妊娠高血压(例)
PS_{70}组	80	1 881±573	32.7±2.9	47/80	18/80	15/80	36/80	8/80	9/80	6/80
PS_{100}组	61	1 615±348	31.8±2.6	37/61	16/61	18/61	34/61	9/61	8/61	6/61
t/χ^2		−3.846	−2.245	0.052	0.263	2.234	1.596	0.738	0.114	0.243
P		0	0.026	0.819	0.608	0.135	0.206	0.39	0.736	0.622

表 2 2 组患儿在 PS 治疗前,后 1、12、24、36 h 动脉血气分析及需氧浓度的比较结果($\bar{x}\pm s$)

组别	FiO_2(%)					PO_2(mmHg)				
	治疗前	治疗后 1 h	治疗后 12 h	治疗后 24 h	治疗后 36 h	治疗前	治疗后 1 h	治疗后 12 h	治疗后 24 h	治疗后 36 h
PS_{70}组	37.10±14.18	33.04±11.50	31.51±11.35	30.32±12.0	29.93±11.99	50.58±13.17	74.33±11.98	61.0±12.54	55.64±10.58	52.49±9.02
PS_{100}组	34.85±10.07	29.94±8.53	26.49±6.68	26.05±6.82	24.64±5.28	52.89±11.41	85.15±11.70	74.47±11.88	69.26±14.36	67.28±11.99
t	−0.611	−1.264	−2.490	−2.562	−3.167	0.663	3.266	5.453	5.290	6.824
P	0.542	0.209	0.014	0.012	0.002	0.509	0.001	0.000	0.000	0.000
t^a		10.265					−22.795			
P^a		0.000					0.000			

组别	PCO_2(mmHg)				
	治疗前	治疗后 1 h	治疗后 12 h	治疗后 24 h	治疗后 36 h
PS_{70}组	49.06±11.38	40.52±10.88	41.81±10.48	42.39±10.42	42.72±11.48
PS_{100}组	47.78±12.92	39.51±10.28	35.38±10.13	36.03±9.12	34.70±9.70
t	−0.030	0.271	−3.004	−2.951	−4.288
P	0.976	0.787	0.003	0.004	0.000
t^a		8.519			
P^a		0.000			

a:PS 治疗前后 1 h 组内比较

表 3 2 组患儿在使用 PS 前后 NRDS 分期情况比较

组别	使用 PS 前(例)					使用 PS 后(例)					χ^2	前后比较 P 值
	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级		
PS_{100}组	0	39	12	8	2	41	14	5	0	1	76.497	0.000
PS_{70}组	0	52	16	9	3	33	27	15	4	1	43.195	0.000
χ^2			0.271					11.413				
P			0.988					0.011				

表 4 2 组患儿在重复使用 PS 的次数、机械通气时间、用氧时间、住院天数及总费用的情况比较结果($\bar{x}\pm s$)

组别	PS 的次数	机械通气时间(d)	用氧时间(d)	住院天数(d)	总费用(元)
PS_{100}组	1.15±0.41	3.10±3.56	6.43±7.43	27.19±15.01	31 144.48±10 267.54
PS_{70}组	1.22±0.48	4.28±3.21	9.45±10.22	24.85±15.66	28 559.05±11 063.47
t	−1.129	−2.170	−2.088	0.883	1.330
P	0.261	0.032	0.039	0.379	0.186

2.3 2 组患儿在使用 PS 前后胸片情况比较

据胸片表现对 NRDS 进行分期,2 组在使用 PS 前差异无统计学意义($P>0.05$);PS 使用后,2 组胸片均较使用前明显好转($P<0.05$),而 PS_{100}组胸片情况较 PS_{70}组好转更明显($P<0.05$)。见表 3。

2.4 2 组患儿在重复使用 PS 的次数、机械通气时间、用氧时间、住院天数及住院总费用的情况比较

PS_{100}组在机械通气时间、用氧时间方面均明显低于 PS_{70}组;而在重复使用 PS 的次数、住院天数及住院总费用方面 2 组间差异无统计学意义($P>0.05$,表 4)。

2.5 2组患儿并发症的比较结果

2组患儿在并发症如肺气漏、颅内出血的发生率上差异无统计学的意义($P>0.05$);而在肺出血的发生率上 PS_{100}组较 PS_{70}组低($P<0.05$,表5)。

表5 2组患儿并发症的比较结果(例)

组别	肺气漏	肺出血	颅内出血
PS_{70}组	3/80	11/80	12/80
PS_{100}组	0/61	2/61	16/61
	-	4.534	2.742
*P*值	0.258	0.033	0.098

-:使用 Fisher 精确概率法

3 讨论

新生儿呼吸窘迫综合征是由于早产儿肺脏中PS发育性生成不足以及结构未成熟所致的临床综合征,也可以出现在个别先天性PS生成障碍的新生儿。约有1%的新生儿会出现NRDS,是导致早产儿死亡的首要原因[5]。早产儿胎龄越小,发病率越高,胎龄26~28周发病率约为50%,胎龄30~31周发病率约为25%。NRDS临床以进行性呼吸困难为主要表现,病理以出现嗜伊红透明膜和肺泡萎陷为特征[1,6]。1980年日本Fujiwara首先发表了牛肺PS成功治愈NRDS的报道,由此开启了PS在临床应用的序幕[7]。PS具有降低肺泡表面张力,有助于萎缩肺泡的张开作用,使得肺泡在呼气末保持开放增加功能残气量,从而减少肺泡表面活性物质的消耗,更有效地提高肺氧合功能改善肺顺应性。在对不同剂量PS治疗效果的探讨中,刘传合等[2]对通过肺灌洗造成的豚鼠肺表面活性物质缺乏模型的实验研究中发现,使用从小牛肺提取的PS制剂可以显著改善肺顺应性及气体交换效率,并呈现剂量依赖性:35 mg/kg剂量已有显著治疗作用,高剂量效果优于低剂量,最适剂量约为100 mg/kg。而国外PS使用剂量多集中在100 mg/kg和200 mg/kg[3-4],结果大多提示后者具有更好的疗效。在国内已经结束的两项随机、对照、多中心临床试验分别单独对70 mg/kg[8]和100 mg/kg[9]的PS疗效进行观察,结果显示2种剂量的PS和对照组相比,均可明显改善NRDS患儿氧合及通气功能,减少死亡率及住院天数。在本研究中应用的是国产牛肺表面活性物质,2组患儿在用药后需氧浓度、PaO_2、$PaCO_2$、胸片结果均较用药前有好转($P<0.05$),也与以往的研究结果一致,再一次证实了PS替代治疗的显著疗效。在本研究中,2组在性别、生产方式、窒息史、产前正规应用激素及母亲的妊娠合并症(ICP、GDM、妊娠高血压)方面均无统计学差异,具有可比性。与PS_{70}组相比,PS_{100}组患儿的胎龄、体质量更小,据以往统计数据,估计该组患儿病情可能更重。但本研究结果表明PS_{100}组和PS_{70}组相比,2组间病情比较差异无统计学意义,有利于后续疗效的对比评价。PS_{100}组应用PS后12、24、36 h的FiO_2、PO_2、PCO_2均优于同期的PS_{70}组,而胸片结果提示PS_{100}组肺部病变改善更加明显,说明更加足量PS的应用,可以有效补充内源性PS的不足及外源性PS的消耗,在更长时间内维持有效的呼吸功能,或是在相对较低的呼吸支持强度下,达到相同的治疗效果。对于早产儿特别是超未成熟儿来说,这无疑是更加优选的保护性治疗策略,因为在降低肺部损伤、早期预防早产儿视网膜病变(ROP)及支气管肺发育不良(BPD)等方面,具有积极的意义。2组在重复使用PS的次数方面未发现有明显差异,可能与部分家长因为经济原因未考虑重复使用PS有关,有待更大样本量的统计以明确差异。另外早产儿病情复杂多变,多种因素可能影响住院时间,尤其是PS_{100}组患儿的胎龄、体质量较PS_{70}组更小,估计其住院时间相对更长、住院总费用相对更多,而本结果显示2组比较并无统计学差异。说明PS_{100}组尽管可能增加了早期的PS治疗费用,但并不增加总的住院费用。关于PS替代治疗的并发症各家报道不一,有学者认为应用PS制剂后,可能导致颅内出血、肺出血和肺气漏的发生率增加,但有报道早期应用PS可减少肺出血的发生率[10],本研究结果显示2组在肺气漏、IVH的发生率均较低,组间比较无统计学差异;但PS_{70}组肺出血的发生率较PS_{100}组高。但本研究2组发生并发症的阳性病例数较少,不具备较好的可比性,有待今后更大样本量的数据分析。另外呼吸机相关性肺炎、脑室周白质软化、支气管肺发育不良、早产儿视网膜病等在本研究中由于发生例数极少,不便进行相关统计,有待后续积累更多的临床资料。

由于肺表面活性物质的替代治疗目前仍然花费昂贵,如何兼顾近、远期疗效而不进一步加重患者的经济负担,是临床医师应该关注的问题。本研究进一步证实了对于NRDS早期给予肺表面活性物质的疗效是肯定的。同时,本研究还表明国产牛肺表面活性物质起始剂量为100 mg/kg的疗效优于起始剂量为70 mg/kg,并且起始剂量为100 mg/kg并未明显增加住院总费用,目前没有发现2组在预后及并发症方面有明显差

异,故推荐使用国产牛肺表面活性物质的起始剂量为100 mg/kg。

参考文献:

[1] 陈超. 新生儿呼吸窘迫综合征[M]//邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学. 4版. 北京:人民卫生出版社, 2011: 395-398.

[2] 刘传合, 董声焕, 徐辉, 等. 两种肺表面活性剂药效的实验比较[J]. 中国新药杂志, 1997, 6(2): 145-148.

[3] Cogo P E, Facco M, Simonato M, *et al*. Dosing of porcine surfactant: effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome[J]. Pediatrics, 2009, 124(5): e950-e957. DOI:10.1542/peds.2009-0126

[4] Tsakalidis C, Giougki E, Karagianni P, *et al*. Is there a necessity for multiple doses of surfactant for respiratory distress syndrome of premature infants? [J]. Turk J Pediatr, 2012, 54(4): 368-375.

[5] Kamath B D, Macguire E R, McClure E M, *et al*. Neonatal mortality from respiratory distress syndrome: lessons for low-resource countries[J]. Pediatrics, 2011, 127(6): 1139-1146. DOI:10.1542/peds.2010-3212

[6] Ghaemi S, Mohamadymasodi M, Kelishadi R. 表面活性物质替代治疗新生儿呼吸窘迫综合征的疗效评估[J]. 中国当代儿科杂志,2009, 11(3): 188-190.

[7] Ruegger C, Hegglin M, Adams M, *et al*. Population based trends in mortality, morbidity and treatment for very preterm- and very low birth weight infants over 12 years[J]. BMC Pediatr, 2012, 12: 17. DOI:10.1186/1471-2431-12-17

[8] 董声焕, 孙眉月, 寇同欣, 等. 肺表面活性剂(珂立苏)治疗新生儿呼吸窘迫综合征多中心临床试验[J]. 中国小儿急救医学, 2009, 16(2): 120-124. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2009.02.008

[9] 李杰, 樊寻梅, 宋国维, 等. 肺表面活性制剂治疗新生儿呼吸窘迫综合征多中心临床观察[J]. 中华儿科杂志, 2000, 38(6): 344-347.

[10] 珂立苏治疗新生儿呼吸窘迫综合征多中心协作组. 肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征时有效减少肺出血发生率的应用时限选择的多中心回顾性研究[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(11): 1203-1207.

(**收稿**:2015-07-04;**修回**:2015-10-09)

(编辑 黄 超)