

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.24.031

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20201124.1540.006.html\(2020-11-24\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20201124.1540.006.html(2020-11-24))

肺泡表面活性物质联合布地奈德治疗新生儿重症呼吸衰竭

李 花,钱向明,李 怡
(四川省绵阳市妇幼保健院新生儿科 621000)

[摘要] **目的** 比较肺泡表面活性物质(PS)及 PS 联合布地奈德(BUD)治疗新生儿重症呼吸衰竭疗效及安全性。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月在该院新生儿科住院接受机械通气(CMV)且使用 PS 或 PS 联合 BUD 治疗的重症呼吸衰竭患儿 64 例,分为对照组(CMV+PS)和观察组(CMV+PS+BUD),观察两组治疗后的血气结果、并发症发生情况及医疗结局。**结果** 两组治疗前血气结果比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但观察组治疗后氧指数(OI)下降优于对照组($P<0.05$);两组治疗后血气结果及 OI 比较,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组较对照组总 CMV 时间及用氧时间缩短,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组较对照组气胸、肺出血、呼吸机相关性肺炎(VAP)发生率,但差异无统计学意义($P>0.05$),两组新生儿持续肺动脉高压(PPHN)比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** PS 联合 BUD 治疗可改善重症呼吸衰竭新生儿预后。

[关键词] 肺表面活性物质;布地奈德;新生儿;重症呼吸衰竭
[中图分类号] R722.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)24-4176-04

Pulmonary surfactant combined with budesonide for treating severe neonatal respiratory failure

LI Hua, QIANG Xiangmin, LI Yi
(Department of Neonatology, Miayang Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

[Abstract] **Objective** To compare the efficacy and safety between pulmonary surfactant (PS) and PS combined with budesonide (BUD) for treating neonatal severe respiratory failure. **Methods** Sixty-four neonatal cases of severe respiratory failure receiving mechanical ventilation(MV) and using PS or PS combined with BUD in the neonatal department of this hospital from January 2018 to January 2020 were selected and divided into the control group(CMV+PS) and observation group(CMV + PS + BUD). The blood gas results, complications occurrence situation and medical outcomes were observed in the two groups. **Results** The blood gas results before treatment had no statistical difference between the two groups ($P>0.05$). But the oxygen index(OI) decrease after treatment in the observation group was superior to that in the control group($P<0.05$);the blood gas results and OI after treatment had statistical difference between the two groups ($P<0.05$);the total MV time and oxygen use time in the observation group were shortened compared with the control group,and the difference was statistically significant ($P<0.05$);the occurrence rates of pneumothorax,pulmonary hemorrhage and ventilator associated pneumonia (VAP) in the observation group were low compared with the control group,but the difference was not statistically significant ($P>0.05$);the persistent pulmonary hypertension of newborn (PPHN) had statistical difference between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** PS combined with BUD can improve the prognosis in the neonates with severe respiratory failure.

[Key words] pulmonary surfactant;budesonide;newborn;severe respiratory failure

新生儿呼吸衰竭(NRF)为新生儿重症监护病房(NICU)最常见的危重症,具有发病率高、病死率高及医疗费用高的特点。过去 20 年中,随着围产医学快速进步、NICU 的广泛建立,肺泡表面活性物质(PS)

作者简介:李花(1981—),副主任医师,硕士,主要从事新生儿科工作。

的应用及呼吸支持疗法的优化,显著降低了新生儿的病死率^[1],但 NRF 仍为导致新生儿死亡的重要原因之一,国内有文献报道总体病死率达到 24.19%,其中足月儿及近足月儿 NRF 发生率占总呼吸衰竭的 70.2%^[2]。既往文献报道布地奈德(BUD)联合 PS 治疗新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)^[3-6]、胎粪吸入性肺炎(MAS)^[7]及新生儿急性呼吸窘迫综合征(ARDS)^[8]均获得良好疗效,但是这些研究中,BUD 用药方式多为雾化吸入为主,另外虽已有研究证实气管内直接滴入 BUD 的用药方式可靠且有效,但是仅针对单个病种的研究,缺乏系统及综合的研究^[9]。因此,本研究比较 PS 及 PS 联合布地奈德(BUD)治疗 NRF 患儿的疗效及安全性,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 1 月 1 日至 2020 年 1 月在本院新生儿科住院接受机械通气(CMV)且使用 PS 或 PS 联合 BUD 治疗的重症呼吸衰竭患儿 64 例,所有患儿均符合 2004 年 NRF 协作组制订的诊断标准^[10]。纳入标准:(1)进行有创辅助通气且使用 PS 患者;(2)使用 PS 前氧指数(OI)>10;(3)胎龄大于或等于 35 周(以避免胎龄过小并发症过多对结果的影响);(4)家属均签署知情同意书。本研究获得本院医学伦理委员会批准通过。排除标准:因先天畸形,外科手术后,先天性心脏病等接受有创辅助通气患儿;PS 使用前发生气胸,肺出血,持续肺动脉高压(PPHN)及有创通气后 24 h 内非计划出院者。气胸、肺出血、PPHN 诊断标准参考人民卫生出版社第五版《实用新生儿学》^[11],呼吸机相关肺炎诊断依据《医院感染诊断标准》^[12]。根据是否联合应用 BUD 分为 2 组,单用 PS(200 mg/kg)联合有创辅助通气为对照组(29 例),PS(200 mg/

kg)+BUD(0.25 mg/kg)联合有创辅助通气为观察组(35 例)。给药方式均为气管内给药。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较

项目	对照组($n=29$)	观察组($n=35$)	t/χ^2	P
男性(n)	18	22	0.004	0.576
孕周($\bar{x}\pm s,w$)	38.8 $\pm$ 2.1	38.4 $\pm$ 2.2	0.005	0.329
体重($\bar{x}\pm s,g$)	3 263.9 $\pm$ 492.7	3 120.3 $\pm$ 433.8	0.008	0.423
剖宫产(n)	18	25	0.630	0.299
窒息(n)	3	4	0.019	0.607
母亲糖尿病(n)	1	2	0.182	0.571
母亲高血压(n)	2	2	0.038	0.619
CMV 时间($\bar{x}\pm s,h$)	14.1 $\pm$ 9.8	18.1 $\pm$ 13.5	3.781	0.183

1.2 观察指标

给药前血气结果,给药后 2~6 h 血气变化,给药前后 OI,需要重复使用 PS 例数,机械通气(CMV)时间,总用氧时间,并发症发生情况,住院时间。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后血气结果比较

两组治疗前血气各项指标及 OI 值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后血气各项指标比较差异无统计学意义($P>0.05$),但 OI 值比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组组内血气各项指标及 OI 值在治疗前后比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组治疗前后血气结果比较($\bar{x}\pm s$)

时间	组别	n	pH	PCO ₂ (mm Hg)	PO ₂ (mm Hg)	OI
治疗前	观察组	35	7.27 $\pm$ 0.10	50.9 $\pm$ 10.7	60.2 $\pm$ 15.3	15.3 $\pm$ 4.2
	对照组	29	7.29 $\pm$ 0.08	50.7 $\pm$ 11.1	59.6 $\pm$ 17.9	16.6 $\pm$ 2.2
治疗后	观察组	35	7.39 $\pm$ 0.05 ^a	40.6 $\pm$ 7.4 ^a	87.4 $\pm$ 19.3 ^a	6.8 $\pm$ 2.4 ^a
	对照组	29	7.38 $\pm$ 0.06 ^b	44.4 $\pm$ 8.8 ^b	84.9 $\pm$ 24.2 ^b	9.7 $\pm$ 2.1 ^{bc}

^a: $P<0.05$,与观察组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组治疗前比较;^c: $P<0.05$,与观察组治疗后比较。

2.2 两组并发症比较

对照组气漏、肺出血、VAP 发生率较观察组高,但差异无统计学意义($P>0.05$);对照组 PPHN 发生率较观察组高,差异有统计学意义($P<0.05$);两组多次 PS 使用比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$),

见表 3。

2.3 两组治疗结局比较

对照组 CMV 时间及用氧时间较观察组明显延长,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组 2 例治疗失败,对照组无,差异无统计学意义($P>0.05$);两组住

院时间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 3 两组并发症比较[n(%)]

并发症	对照组(n=29)	观察组(n=35)	χ^2	P
气漏	7(24.1)	5(14.3)	1.010	0.315
肺出血	5(17.2)	3(8.6)	1.090	0.296

表 3 两组并发症比较[n(%)]

并发症	对照组(n=29)	观察组(n=35)	χ^2	P
PPHN	16(55.2)	7(20)	8.522	0.004
多次 PS	2(6.9)	3(8.6)	0.062	0.804
VAP	6(20.7)	4(11.4)	1.927	0.165

表 4 两组治疗结局比较

项目	对照组(n=29)	观察组(n=35)	t/ χ^2	P
CMV 时间($\bar{x}\pm s$,h)	131.0 $\pm$ 27.7	77.3 $\pm$ 35.3	0.001	0.000
用氧时间($\bar{x}\pm s$,h)	169.8 $\pm$ 37.7	112.1 $\pm$ 62.1	1.656	0.000
病死或治疗失败(n)	0	2	1.711	0.191
住院时间($\bar{x}\pm s$,d)	14.9 $\pm$ 3.3	14.3 $\pm$ 11.2	1.771	0.767

3 讨 论

尽管近年来新生儿急救及重症监护技术在快速提升,危重新生儿抢救成功率也在逐步提高,但 NRF 仍是 NICU 最常见的危重症,国内外报道发病率为 2%~43%,病死率为 11.1%~32.1%^[13-16]。对于发生呼吸衰竭的新生儿,绝大多数需要气管插管行 CMV,在 CMV 过程中,新生儿未成熟的肺受到呼吸机高压、高容量引起的机械性损伤和高浓度氧引起的化学性损伤后,大气道因为炎症损伤导致黏膜增生,功能降低,肺通气阻力增加,顺应性下降,肺泡及毛细血管间隔的基膜增厚,肺泡组织结构重建,肺泡数目减少,换气功能减低,造成撤机和停氧困难,上机时间长,短期容易导致 VAP 发生。长期导致新生儿尤其早产儿生长发育迟缓,甚至严重影响中枢神经系统发育^[17-18]。

外源性 PS 有降低肺泡表面张力、促进萎陷肺泡重新开放、减少肺内液体渗出等作用,在重症 NRF 中已被广泛使用;糖皮质激素有抑制炎症反应的作用,能减轻支气管及肺水肿,促进肺抗氧化酶及 PS 的生成,迅速改善肺功能,提高拔管成功率,减少氧暴露,降低肺损伤的发生率。BUD 作为一种新合成的糖皮质激素,其亲脂性比全身激素强,在肺内沉积率高,有利于促进肺泡Ⅱ型细胞成熟,从而促进合成和释放表面活性物质,且局部使用的不良反应发生率比全身使用明显降低。YEH 等^[19]发现,给予患有严重呼吸窘迫综合征的极低出生体重儿气管导管内滴入 BUD 联合 PS 与单纯滴入 PS 相比,白细胞介素水平明显下

降。进一步研究显示,气管内滴入相对于反复多次雾化吸入而言,操作更方便、使用疗程及总剂量更小,而且增加了进入气道的有效量^[20]。

气管导管内滴入 BUD,其输送浓度随着气道管径减小和分支的增加而减小,肺泡内 BUD 的沉积量明显少于大、小气道内的沉积量。发生呼吸衰竭时,肺组织处于萎陷状态,肺内含气量少而含血量多,使单纯从气管内滴入激素更难以到达肺组织毛细血管末端和肺泡内,不能有效阻止肺内炎症反应。YEH 等^[20]研究发现,与单独使用 PS 和 BUD 气管内给药相比,PS 和 BUD 联合给药进一步提高了小鼠的荧光强度。因此,本研究通过比较单用 PS 或 PS+BUD 联合有创辅助通气治疗 NRF,结果发现两组治疗 NRF 均明显改善血气结果,迅速纠正呼吸衰竭,使用后短期内迅速改善 OI。虽两组在改善血气结果方面无明显差异,但观察组改善 OI 优于对照组,总 CMV 时间、用氧时间明显短于对照组,PPHN 发生率也比对照组低。考虑原因为 BUD 是一种高效抗炎作用的糖皮质激素,局部应用该激素避免了全身使用的不良反应,而通过肺泡毛细血管及呼吸道黏膜吸收快,直接作用于靶器官,减轻细胞因子及炎症介质释放,还具有促进呼吸道纤毛摆动,减轻毛细血管血管通透性、改善肺通气的作用^[21],且与 PS 联合使用增加了肺顺应性、减少了肺渗出及肺损伤、调节了免疫等^[22],综合改善了重症 NRF 的疗效。

综上所述,PS+BUD 联合有创辅助通气治疗 NHF 安全有效,且可缩短 CMV 时间及用氧时间,减少 PPHN 发生,改善新生儿预后。由于样本量相对较少,纳入病例时仅考虑是否 CMV 及依据 OI,未考虑具体疾病的影响,远期预后尚无准确数据,需要扩大样本量及延长随访时间进一步研究。

参考文献

[1] MARKESTAD T,KAARESEN P I,RØNNES TAD A,et al. Early death,morbidity,and need of treatment among extremely premature infants[J]. Pediatrics,2005,115(5):1289-1298.

[2] 赖娟,杜立中,熊国强,等. 1 108 例新生儿呼吸衰竭的临床流行病学特征[J]. 中国当代儿科杂志,2016,18(1):10-14.

[3] VENKATARAMAN R,KAMALUDDEEN M,HASAN S U,et al. Intratracheal administration of budesonide-surfactant in prevention of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants:a systematic review and meta-analysis[J]. Pediatr Pulmonol,2017,52(7):968-

- 975.
- [4] HASCOËT J M, PICAUD J C, LIGI I, et al. Review shows that using surfactant a number of times or as a vehicle for budesonide may reduce the risk of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Acta Paediatr*, 2018, 107(7): 1140-1144.
- [5] KOTHE T B, SADIQ F H, BURLEYSON N, et al. Surfactant and budesonide for respiratory distress syndrome: an observational study[J]. *Pediatr Res*, 2020, 87(5): 940-945.
- [6] DU F L, DONG W B, ZHANG C, et al. Budesonide and Poractant Alfa prevent bronchopulmonary dysplasia via triggering SIRT1 signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(24): 11032-11042.
- [7] MIKOLKA P, KOPINCOVA J, TOMCIKOVA MIKUSIAKOVA L, et al. Effects of surfactant/budesonide therapy on oxidative modifications in the lung in experimental meconium-induced lung injury [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2016, 67(1): 57-65.
- [8] DELILOGLU B, TUZUN F, CENGİZ M M, et al. Endotracheal surfactant combined with budesonide for neonatal ARDS[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8(2): 210.
- [9] CHEN C M, CHANG C H, CHAO C H, et al. Biophysical and chemical stability of surfactant/budesonide and the pulmonary distribution following intra-tracheal administration [J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 604-611.
- [10] QIAN L, LIU C, ZHUANG W, et al. Neonatal respiratory failure: a 12-month clinical epidemiologic study from 2004 to 2005 in China[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(5): e1115-1124.
- [11] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 1005.
- [12] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314-320.
- [13] WANG H, DONG Y, SUN B, et al. Admission volume is associated with mortality of neonatal respiratory failure in emerging neonatal intensive care units[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(13): 2233-2240.
- [14] XIONG J, ZHANG L, BAO L. Complications and mortality of venovenous extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of neonatal respiratory failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 124.
- [15] LILLIE J, BOOT L, SPEGGIORIN S, et al. Factors behind decline of venovenous extracorporeal membrane oxygenation to support neonatal respiratory failure[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, 21(8): e502-504.
- [16] TOUSSAINT-DUYSTER L C C, VAN DER CAMMEN-VAN ZIJP M H M, TAKKEN T, et al. Improvement of exercise capacity following neonatal respiratory failure: a randomized controlled trial[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2020, 30(4): 662-671.
- [17] VLIEGENTHART R J S, VAN KAAM A H, AARNOUDSE-MOENS C S H, et al. Duration of mechanical ventilation and neurodevelopment in preterm infants[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2019, 104(6): F631-F635.
- [18] GUILLOT M, GUO T, UFKES S, et al. Mechanical ventilation duration, brainstem development, and neurodevelopment in children born preterm: a prospective cohort study[J]. *J Pediatr*, 2020, 3476(20): 30653.
- [19] YE H T F, CHEN C M, WU S Y, et al. Intra-tracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(1): 86-95.
- [20] HUANG L T, YE H T F, KUO Y L, et al. Effect of surfactant and budesonide on the pulmonary distribution of fluorescent dye in mice [J]. *Pediatr Neonatol*, 2015, 56(1): 19-24.
- [21] FILIPPONE M, NARDO D, BONADIES L, et al. Update on postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Perinatol*, 2019, 36(2): S58-62.
- [22] HILLMAN N H, KOTHE T B, SCHMIDT A F, et al. Surfactant plus budesonide decreases lung and systemic responses to injurious ventilation in preterm sheep[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 318(1): L41-48.