

DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2024.11.012

· 临床研究 ·

牛肺表面活性剂不同给药途径对重症新生儿胎粪吸入综合征的影响研究*

高迪, 蒋伟峰, 张瑞

(商丘市第一人民医院 新生儿重症监护室, 河南 商丘 476000)

摘要: **目的** 观察牛肺表面活性剂不同给药途径对重症新生儿胎粪吸入综合征(MAS)的影响。**方法** 本研究为前瞻性研究,选择商丘市第一人民医院2021年3月至2023年6月收治的85例MAS患儿为研究对象,以计算机随机分组法将其分为常规组(42例)和双途径组(43例),常规组采用机械通气结合气管内滴入牛肺表面活性剂治疗,双途径组通过牛肺表面活性剂支气管肺泡灌洗结合气管内滴入治疗,比较两组患儿的炎症因子、血气指标、血管内皮功能变化情况,治疗后康复情况及并发症发生情况。**结果** 治疗后,双途径组的白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-10(IL-10)分别为(114.45±10.27) ng/mL、(60.45±10.31) pg/mL、(45.15±10.27) ng/mL,均低于常规组[(121.36±10.25) ng/mL、(65.27±10.36) pg/mL、(50.33±10.24) ng/mL] ($P<0.05$);双途径组的动脉氧分压(PO_2)、血氧饱和度(SaO_2)分别为(92.44±10.45) mmHg、(95.18±5.26)%,均高于常规组[(87.32±10.46) mmHg、(92.55±5.46)%] ($P<0.05$);动脉二氧化碳分压(PCO_2)[(40.24±10.33) mmHg]低于常规组[(45.11±10.19) mmHg] ($P<0.05$);双途径组的一氧化氮(NO) [(23.25±5.77) ppb]高于常规组[(20.47±5.16) ppb] ($P<0.05$),内皮素-1(ET-1) [(50.62±10.39) ng/L]低于常规组[(55.47±10.28) ng/L] ($P<0.05$);双途径组的通气时间、氧疗时间、住院时间分别为(3.36±0.24) d、(6.65±1.33) d、(10.33±2.26) d,均低于常规组[(4.18±1.77) d、(8.12±2.54) d、(14.42±4.15) d] ($P<0.05$);双途径组的并发症发生率[9.30% (4/43)]低于常规组[23.81% (10/42)] ($P<0.05$)。**结论** 牛肺表面活性剂肺泡灌洗+气管内滴入给药有利于改善MAS患儿的气道炎症及肺部血气指标,可一定程度上减轻血管内皮细胞损伤、加快康复进程并改善患儿预后。

关键词: 新生儿胎粪吸入综合征;牛肺表面活性剂;炎症反应;血管内皮功能;康复情况

中图分类号: R722.1

Effects of different administration routes of bovine lung surfactants on severe neonatal meconium aspiration syndrome*

GAO Di, JIANG Weifeng, ZHANG Rui

(Neonatal Intensive Care Unit, First People's Hospital of Shangqiu City, Shangqiu, Henan 476000, China)

Abstract: **[Objective]** To observe the effect of different administration routes of bovine lung surfactant on severe neonatal meconium aspiration syndrome (MAS). **[Methods]** This study is a prospective study, selecting 85 children with MAS admitted in the First People's Hospital of Shangqiu City between March 2021 and June 2023 as the study subjects. They were randomly divided into a conventional group (42 cases) and a dual pathway group (43 cases) using computer randomization. The conventional group received mechanical ventilation combined with tracheal instillation of bovine lung surfactant, while the dual pathway group received mechanical ventilation combined with bronchoalveolar lavage and tracheal instillation of bovine lung surfactant. The changes in inflammatory factors, blood gas indicators, vascular endothelial function, recovery after treatment, and incidence of complications between the two groups of children were compared. **[Results]** After treatment, the levels of IL-6, IL-8, and IL-10 in the dual pathway group were 114.45±10.27 ng/mL, 60.45±10.31 pg/mL, and 45.15±10.27 ng/mL, lower than the conventional group (121.36±10.25 ng/mL, 65.27±10.36 pg/mL, and 50.33±10.24 ng/mL) ($P<0.05$). The PO_2 and SaO_2 levels in the dual pathway group were 92.44±10.45 mmHg and 95.18%±5.26%, higher than the conventional group (87.32±10.46 mmHg and 92.55%±5.46%) ($P<0.05$). PCO_2 in the dual pathway group (40.24±10.33 mmHg) was lower than that of the conventional group (45.11±10.19 mmHg)

收稿日期: 2023-12-27

* 基金项目: 河南省医学科技攻关项目 (LHGJ20210127)

($P<0.05$). The NO in the dual pathway group (23.25 ± 5.77 ppb) was higher than the conventional group (20.47 ± 5.16 ppb), while the ET-1 (50.62 ± 10.39 ng/L) was lower than the conventional group (55.47 ± 10.28 ng/L) ($P<0.05$). The ventilation time, oxygen therapy time, and hospitalization time of the dual pathway group were 3.36 ± 0.24 days, 6.65 ± 1.33 days, and 10.33 ± 2.26 days, lower than the conventional group (4.18 ± 1.77 days, 8.12 ± 2.54 days, and 14.42 ± 4.15 days) ($P<0.05$). The incidence of complications in the dual pathway group was 9.30% (4/43), lower than that in the conventional group [23.81% (10/42)] ($P<0.05$). **【Conclusion】** The dual pathway administration of bovine lung surfactant can effectively alleviate the inflammatory response and blood gas indicators in children with MAS, which has a positive significance in reducing vascular endothelial cell damage, accelerating the recovery process, and reducing the risk of complications.

Keywords: neonatal meconium aspiration syndrome; cow lung surfactant; inflammatory response; vascular endothelial function; rehabilitation situation

胎粪吸入综合征 (meconium aspiration syndrome, MAS) 是一种以呼吸窘迫为主要发病特征的临床疾病, 可严重影响新生儿肺功能和呼吸功能, 部分重症者随病情进展, 还可并发肺动脉高压、肺出血等相关症状。相关数据显示, 此病病死率超过 50%, 可给患儿生命安全造成严重威胁^[1-2]。机械通气为治疗重症 MAS 的重要手段, 该疗法能有效改善患儿呼吸功能及血气指标, 对降低患儿病死风险有重要意义^[3]。但传统机械通气多是通过高潮气量、高呼气峰压改善患儿通气功能, 新生儿机体免疫力、耐受性较差, 长期实施机械通气或会增加肺部感染风险^[4]。目前临床认为, 肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) 失活为 MAS 发病的重要原因, 除予以机械通气改善呼吸功能外, 通过补充外源性 PS 也是促进伴呼吸衰竭患儿肺表面张力及氧合功能恢复的重要措施^[5]。目前可用于 MAS 等呼吸功能异常患儿的 PS 主要包括注射用牛肺表面活性剂、猪肺磷脂注射液等两种, 已有的研究证实, 二者在改善患儿呼吸功能方面的效果、安全性近似, 临床可按需选择^[6]。有研究表明, 经气管内滴入牛肺表面活性剂能显著改善血气指标, 但会增加肺部并发症发生风险, 经支气管肺泡灌洗牛肺表面活性剂或更有利于稳定肺泡功能^[7]。本研究旨在观察牛肺表面活性剂不同给药途径对重症 MAS 炎症反应、内皮功能康复情况的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性研究, 选择 2021 年 3 月至 2023 年 6 月在商丘市第一人民医院接受治疗的 85 例 MAS 患儿为研究对象, 采用计算机随机分组法将其分为常规组 (42 例) 和双途径组 (43 例), 本次研究已获得医院伦理委员会批准 (1121-W)。

常规组中男 22 例, 女 20 例; 胎龄 38~41 周, 平均 (39.52 ± 5.11) 周; 出生时体重 3 000~4 000 g, 平均 ($3 525.36\pm 100.67$) g; 分娩方式: 12 例为剖宫产分娩, 30 例为经阴道自然分娩。双途径组中男 22 例, 女 21 例; 胎龄 39~40 周, 平均 (39.55 ± 5.12) 周; 出生时体重 3 200~3 800 g, 平均 ($3 544.25\pm 100.38$) g; 分娩方式: 15 例为剖宫产分娩, 28 例为经阴道自然分娩。两组患儿一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

纳入标准: ①入组患儿均为足月出生; ②均符合 MAS 诊断标准^[8], 经评估确认为重症 MAS; ③符合机械通气治疗指征; ④符合牛肺表面活性剂治疗指征。排除标准: ①合并先天性心肺结构畸形者; ②合并其他感染性症状者; ③伴其他呼吸系统疾病者。

1.2 方法

两组患儿入院后先予以常规保暖, 结合药敏试验预防性应用抗生素, 密切监测生命体征, 并纠正酸碱失衡及水电解质紊乱。后统一予以机械通气+牛肺表面活性剂 (华润双鹤药业股份有限公司, H20052128, 70 mg) 治疗, 机械通气治疗方法如下: 采用 PA-700A 型呼吸机 (山东济南, 济南博坤科学仪器有限公司, 国械注准 20143081900) 治疗, 治疗时通气模式为同步间歇指令通气, 治疗参数如下: 吸气峰压初始为 20~25 cmH₂O (1 cmH₂O=0.098 kPa), 呼气末正压初始值为 0~4 cmH₂O, 呼吸频率为 20~40 次/min, 吸入氧浓度为 0.6~0.8, 具体治疗参数需根据患儿恢复情况调整。常规组经气管内滴入牛肺表面活性剂治疗, 于患儿出生后 6 h 内实施气管插管, 并经气管内滴入 100 mg/kg 牛肺表面活性剂, 用药前需将药液加热至 37℃左右后, 加入注射用水震荡为混悬液, 并经气管导管缓慢滴入, 给药时机

为 10~15 min, 滴入完毕后继续予以机械通气, 给药后 6 h 内不可变化体位, 不可进行翻身、拍背、吸痰, 根据患儿恢复情况可间隔 6~8 h 给药 1 次, 最多不可超过 4 次; 双途径组经牛肺表面活性剂支气管肺泡灌洗+气管内滴入给药, 经气管内滴入给药前, 需在牛肺表面活性剂中加入浓度为 0.9% 的无菌氯化钠溶液进行稀释, 后按少量多次原则进行支气管肺泡灌洗, 直至灌洗液变清澈位置, 其余气管内滴入疗法及机械通气疗法同常规组。

1.3 观察指标

①比较两组患儿的炎症因子, 评估方法: 以 2 mL 外周静脉血为检测样本, 按 3 000 r/min、半径 0.5 cm 离心 5 min 后, 经酶联免疫吸附试验检测白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 等炎症因子变化情况, 治疗后 IL-6、IL-8、IL-10 越低越好。②比较两组患儿的血气指标, 评估方法: 检测样本及方法同上, 治疗后动脉氧分压 (PO₂)、血氧饱和度 (SaO₂) 越

高越好, 动脉二氧化碳分压 (PCO₂) 越低越好。

③比较两组患儿的血管内皮功能, 评估方法: 检测样本及方法同炎症因子, 治疗后一氧化氮 (NO) 越高越好, 内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 越低越好。④比较两组患儿的康复情况, 评估方法: 记录两组通气时间、氧疗时间、住院时间。⑤比较两组患儿间质性肺炎、肺出血、持续肺动脉高压、气胸等并发症发生情况。

1.4 统计学方法

数据均采用软件 SPSS 22.0 软件处理。计数资料以百分率 (%) 表示, 用 χ^2 检验; 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用 t 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后炎症因子比较

两组治疗前的炎症因子比较, 差异无统计学意义 (P>0.05); 双途径组治疗后的 IL-6、IL-8、IL-10 均低于常规组, 差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 1。

表 1 两组患儿治疗前后炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6/(ng/mL)		IL-8/(pg/mL)		IL-10/(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
双途径组	43	152.45±20.35	114.45±10.27 [†]	85.25±10.37	60.45±10.31 [†]	70.22±10.49	45.15±10.27 [†]
常规组	42	152.33±20.41	121.36±10.25 [†]	85.36±10.28	65.27±10.36 [†]	70.31±10.52	50.33±10.24 [†]
t		0.027	3.104	0.049	2.150	0.040	2.328
P		0.978	0.003	0.961	0.035	0.969	0.022

注: †与同组治疗前比较, P<0.05。

2.2 两组患儿治疗前后血气指标比较

两组治疗前的血气指标比较, 差异无统计学意义 (P>0.05); 双途径组治疗后的 PO₂、SaO₂ 均

高于常规组, PCO₂ 低于常规组, 差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 2。

表 2 两组患儿治疗前后血气指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PO ₂ /mmHg		PCO ₂ /mmHg		SaO ₂ /%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
双途径组	43	72.33±10.41	92.44±10.45 [†]	65.22±10.36	40.24±10.33 [†]	80.72±10.46	95.18±5.26 [†]
常规组	42	72.25±10.51	87.32±10.46 [†]	65.18±10.45	45.11±10.19 [†]	80.35±10.28	92.55±5.46 [†]
t		0.035	2.257	0.018	2.188	0.164	2.262
P		0.972	0.027	0.986	0.032	0.870	0.026

注: 1 mmHg=0.133 kPa; †与同组治疗前比较, P<0.05。

2.3 两组患儿治疗前后血管内皮功能比较

两组治疗前的血管内皮功能比较, 差异无统计学意义 (P>0.05); 双途径组治疗后的 NO 高于常规组, ET-1 低于常规组, 差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 3。

2.4 两组患儿康复进程比较

在不同治疗方案下, 双途径组的通气时间、氧疗时间、住院时间均低于常规组, 差异有统计学意义 (P<0.05), 见表 4。

表 3 两组患儿治疗前后血管内皮功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NO/ppb		ET-1/(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
双途径组	43	12.26±3.35	23.25±5.77 [†]	75.49±10.33	50.62±10.39 [†]
常规组	42	12.31±3.41	20.47±5.16 [†]	75.28±10.52	55.47±10.28 [†]
t		0.068	2.340	0.093	2.163
P		0.946	0.022	0.926	0.033

注: †与同组治疗前比较, P<0.05。

表 4 两组患儿康复进程比较 ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	n	通气时间	氧疗时间	住院时间
双途径组	43	3.36±0.24	6.65±1.33	10.33±2.26
常规组	42	4.18±1.77	8.12±2.54	14.42±4.15
t		3.010	3.354	5.661
P		0.004	0.001	<0.001

2.5 两组患儿并发症发生率比较

在不同治疗方案下, 双途径组的并发症发生率 [9.30% (4/43)] 低于常规组 [23.81% (10/42)], 差异有统计学意义 ($\chi^2=7.620, P=0.006$), 见表 5。

表 5 两组患儿并发症发生率比较 [n(%)]

组别	n	间质性肺炎	肺出血	持续肺动脉高压	气胸	合计
双途径组	43	2(4.65)	0(0.00)	1(2.33)	1(2.33)	4(9.30)
常规组	42	3(7.14)	2(4.76)	2(4.76)	3(7.14)	10(23.81)

3 讨论

MAS 是一种以呼吸道机械化阻塞、肺泡华学较有炎症反应为主要病理变化, 及出生后以呼吸窘迫为主要临床特征的新生儿常见病, 多见于足月、过期产儿, 胎粪中主要成分为胆盐, 若胎儿在宫内或娩出时吸入大量含胎粪的羊水则会导致机体缺氧, 并加重肺部通气-换气功能障碍^[9-10]。机械通气为 MAS 的重要疗法之一, 对稳定患儿通气功能、促进氧合功能恢复有重要意义, 但此类患儿血液循环量较少, 长时间实施机械通气也可能导致体液丢失或循环障碍, 部分患儿也可因此发生休克或死亡^[11]。PS 缺乏为 MAS 发病的主要原因之一, 通过补充外源性 PS 能一定程度上缩短通气时间、改善患儿预后, 牛肺表面活性剂为其常用 PS, 可通过增强 MAS 患儿的 PS 活性而抑制肺泡萎陷, 对增强气道清除功能、促进氧合功能恢复均有积极意义^[12]。但 MAS 患儿机体免疫功能尚未发育完全, 应用牛肺表面活性剂进行治疗或可增加肺部感染风险。近年有研究表明, 在经气

管内滴入牛肺表面活性剂治疗前, 通过肺泡灌洗此药能一定程度上加快重症 MAS 康复进程, 并降低并发症发生风险^[13-14]。

本研究结果显示, 双途径组治疗后的炎症因子水平较常规组更低, 提示在实施机械通气治疗基础上, 牛肺表面活性剂双途径给药更有利于减轻患儿炎症反应, 考虑原因如下: MAS 患儿吸入大量胎粪后肺部会释放大量炎性分泌物。通过肺泡灌洗的负压吸引技术能有效吸出气道阻塞物, 在确保患儿气道通畅后再经气管内滴入药物, 并实施机械通气治疗也能确保药物充分扩散至肺表面, 从而进一步稳定肺泡功能^[15-16]。故双途径组患儿的 PO₂、SaO₂ 均高于常规组, PCO₂ 低于常规组。吴靖等^[17] 研究结果显示, 试验组经牛肺表面双途径给药后的 PO₂、SaO₂ 较对照组更高, PCO₂ 较对照组更低, 与本研究结果一致。气道炎症反应加剧会导致血管内皮功能损伤, 并加重患儿病情, 通过肺泡灌洗+气管内滴入的双途径给药改善血气指标后, 还能有效增强肺顺应性并改善患儿的气体交换状态。肺泡灌洗能将气管内胎粪、炎性物质直接吸出, 在调节患儿通气、血流比同时, 还能有效减轻血管内皮损伤^[18-19]。故双途径组患儿的 NO 高于常规组, ET-1 低于常规组。郝玉贵等^[20] 研究结果显示, 研究组在机械通气基础上实施牛肺表面活性剂双途径给药后的 NO 高于对照组, ET-1 低于对照组, 与本研究结果一致。改善 MAS 患儿气体交换状态及呼吸功能为实施氧疗或机械通气治疗的主要目标, 当联合应用牛肺表面活性剂双途径给药改善减轻气道炎症、改善肺动脉血气及血管内皮功能后, 也能有效缩短氧疗、机械通气时间, 对降低气道、肺泡损伤, 并加快患儿康复进程并降低并发症发生风险均有积极意义。故双途径组治疗后的通气时间、氧疗时间、住院时间及并发症发生率均低于常规组。

综上所述, 牛肺表面活性剂双途径给药联合机械通气能有效改善重症 MAS 的气道炎症、动脉

血气指标,对促炎患儿血管内皮功能恢复、缩短通气时间,并降低并发症发生风险均有积极意义。

参 考 文 献

- [1] 邵桂莲,吕艳.高频震荡通气辅助肺表面活性物质治疗重症胎粪吸入综合征的应用效果分析[J].国际医药卫生导报,2020,26(8):1090-1093.
- [2] OSMAN A, HALLING C, CRUME M, et al. Meconium aspiration syndrome: a comprehensive review[J]. J Perinatol, 2023, 43(10): 1211-1221.
- [3] HAO LX, WANG F. Effectiveness of high-frequency oscillatory ventilation for the treatment of neonatal meconium aspiration syndrome[J]. Medicine, 2019, 98(43): e17622.
- [4] 王进,沈凤祥.鼻塞式持续气道正压通气治疗新生儿呼吸衰竭的效果观察[J].华夏医学,2020,33(5):111-114.
- [5] 张鹏.双水平正压通气联合猪肺磷脂注射液对新生儿呼吸窘迫综合征患儿动脉血气指标及血清Th1/Th2平衡的影响[J].淮海医药,2021,39(2):176-178.
- [6] 毛晓惠.注射用牛肺表面活性剂与猪肺磷脂注射液治疗新生儿呼吸窘迫综合征的效果[J].山西医药杂志,2020,49(16):2108-2110.
- [7] GLASER K, WRIGHT CJ. EBNEO Review: aerosolised Calfactant in infants with RDS: a feasible route of surfactant administration? [J]. Acta Paediatr, 2021, 110(5): 1699-1700.
- [8] 邓碧滢.新生儿胎粪吸入综合征的超声诊断[J].中国小儿急救医学,2019,26(8):583-587.
- [9] 白文婷,刘艳.肺超声评分评价新生儿胎粪吸入综合征严重程度的研究[J].中国超声医学杂志,2023,39(6):713-715.
- [10] 刁艳霞,徐倩倩,沈怀云.新生儿胎粪吸入综合征临床结局的影响因素分析[J].蚌埠医学院学报,2023,48(7):905-909.
- [11] 刘洪,王欣睿,李帅.经鼻持续气道正压通气与经鼻无创高频振荡通气在新生儿胎粪吸入综合征机械通气撤机中的应用[J].中国医药导报,2023,20(24):105-108,120.
- [12] 宋莉.肺表面活性物质联合机械通气治疗新生儿重症胎粪吸入综合征[J].河南医学研究,2021,30(4):642-644.
- [13] 余鹏程,黄晓群.HFOV联合牛肺表面活性剂对新生儿胎粪吸入综合征血气指标的影响[J].中国实用医药,2019,14(36):11-14.
- [14] MOTA-ROJAS D, VILLANUEVA-GARCÍA D, MOTA-REYES A, et al. Meconium aspiration syndrome in animal models: inflammatory process, apoptosis, and surfactant inactivation[J]. Animals, 2022, 12(23): 3310.
- [15] 包莉娜,李立新,黄宇婷.珂立苏气管肺泡灌洗及气管内滴入治疗重症新生儿胎粪吸入综合征的临床分析[J].中国医学创新,2020,17(7):67-70.
- [16] 董洪美,王丽娟,宋艳艳.珂立苏气管肺泡灌洗及气管内滴入治疗重症新生儿胎粪吸入综合征的效果观察[J].中国妇幼保健,2022,37(16):3009-3012.
- [17] 吴靖,张红阳,周曼丽.注射用牛肺表面活性剂双途径给药对重症新生儿胎粪吸入综合征的治疗价值[J].河南医学研究,2023,32(12):2222-2226.
- [18] ARAYICI S, SARI FN, KADIOGLU SIMSEK G, et al. Lung lavage with dilute surfactant vs. bolus surfactant for meconium aspiration syndrome[J]. J Trop Pediatr, 2019, 65(5): 491-497.
- [19] 封在李,尹兆青,龚靖强,等.支气管肺泡灌洗在治疗重症新生儿肺炎和胎粪吸入综合征中的应用价值[J].重庆医学,2022,51(13):2184-2188.
- [20] 郝玉贵,周江平.注射用牛肺表面活性剂双途径给药在重症新生儿胎粪吸入综合征中的应用[J].中国药物与临床,2022,22(2):157-160.

(张咏 编辑)