

- 32 许玉韵. 述评:提高我国心肌梗死心电图规范化诊断水平[J]. 临床心电学杂志,2011,20(3):161-163.
 - 33 李爱英. 冠状动脉三支血管病变患者心电图分析及其临床意义[J]. 内蒙古医学杂志,2012,44(11):1332-1334.
 - 34 Gorgels AP, Vos MA, Mulleneers R, et al. Value of the electrocardiogram in diagnosing the number of severely narrowed coronary arteries in rest angina pectoris [J]. Am J Cardiol, 1993, 72(14):999-1003.
 - 35 Kurum T, Oztekin E, Ozcetik F, et al. Predictive value of admission electrocardiogram for multivessel disease in acute anterior and anterior-inferior myocardial infarction [J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2002, 7(4):369-373.
- [收稿日期 2015-09-09][本文编辑 谭毅 刘京虹]

新进展综述

肺表面活性物质治疗早产儿呼吸窘迫综合征 给药时间的研究概况

黄宏坤, 廖克准, 韦海林(综述), 谭毅(审校)

作者单位: 547000 广西,河池市第三人民医院儿科(黄宏坤); 547000 广西,河池市妇幼保健院儿科(廖克准,韦海林)

作者简介: 黄宏坤(1957-),男,大学本科,医学学士,副主任医师,研究方向:儿童急救与新生儿疾病的诊治。E-mail:gxhchhk8081@126.com

[摘要] 肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)已常规用于新生儿呼吸窘迫综合征的防治,其疗效肯定,并有大量文献报道其使用效果、给药方式、使用剂量等临床研究。但关于PS最佳给药时间的研究不多,给药时间与给药目的紧密相关,主要有早期的预防性给药、中期的替代治疗抢救性给药、晚期的挽救性给药和重复给药,因我国医疗发展的客观条件、治疗理念差别等因素在使用PS的时间界点上各有报道,该文对PS治疗早产儿呼吸窘迫综合征给药时间的研究情况作一概述。

[关键词] 肺表面活性物质; 呼吸窘迫综合征; 给药时间; 研究概况

[中图分类号] R 722.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2016)05-0458-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.05.30

Research progress on the time of administration of pulmonary surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome in premature infants HUANG Hong-kun, LIAO Ke-zhun, WEI Hai-lin, et al. Department of Pediatrics, the Third People's Hospital of Hechi City, Guangxi 547000, China

[Abstract] Pulmonary surfactant(PS) has been conventionally used for prevention and treatment of neonatal respiratory distress syndrome(NRDS). A large number of literature on the clinical effects, the mode of administration, and the dosage of PS for the treatment of NRDS have been reported, but there are few researches on the optimal time of administration at present. The time of administration is closely related to the purposes of administration, including a prophylactic administration in the early stage, an alternative therapy for salvaging administration in the middle stage and a rescuing and repeated administration in the late stage of NRDS. Due to the different medical conditions and concepts of using PS, different time intervals of administration of PS have been reported in different parts of China. How to effectively administer PS in different patients in different levels hospitals needs to be further investigated. In this paper, the time of administration of PS for the treatment of respiratory distress syndrome in premature infants is reviewed.

[Key words] Pulmonary surfactant; Respiratory distress syndrome; Time of drug administration; Research progress

早产儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)是由于缺乏肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)所引起,主要表现为出生后6~12 h内出现进行性呼吸困难和呼吸衰竭,是

早产儿尤其极低体重新生儿发病及死亡的主要原因。近年来随着 PS 应用研究的进展,使 NRDS 患儿存活率明显提高。PS 替代治疗 NRDS 的疗效是肯定的,但何时给药疗效最佳,有不同的报道。国外研究提出早期给药是在出生 1~2 h 内给药,晚期给药是指在出生 2 h 后给药^[1],早期抢救性给药对预后的影响优于后期给药^[2]。而关于早期、中期、晚期给药的时间定义也不尽相同,比较早晚期给药时间界点的研究不多。2010 年《欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治指南》仍指出不同胎龄早产儿应用 PS 的最佳时间尚不清楚^[3]。因此,探讨 PS 应用的适宜时机、剂量及影响因素对提高 NRDS 的救治成功率有重要意义。现将 PS 治疗 NRDS 的几种不同给药时间及相关的研究进展作一综述,为临床治疗提供参考依据。

1 早期预防性给药

NRDS 主要表现为出生后 6~12 h 内出现进行性呼吸困难和呼吸衰竭,早期预防性给药是指新生儿出生 6 h 内尚未达到 NRDS 诊断标准,为预防出现呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)而用药。从目前的的研究资料来看,有建议产房内第一次呼吸前即刻用药,有主张在出生 15 min 内产房预防用药,也认为出生 2~6 h 内临床尚未出现 RDS 前给药为早期预防性用药,有限的研究对用药时间进行比较,结果多提示越早期预防用药效果越好。有研究采用羊膜腔内注射 PS 预防性给药^[4],即将 PS 在超声的导视下,行羊膜腔内注射至胎儿口周或鼻腔内,通过呼吸运动将 PS 吸入肺内,即羊水内给药法,这一胎早期预防用药时间与方式临床资料和数据较少,胎兔肺组织动物实验也证明其有效性与安全性^[5,6],其临床应用推广有待进一步研究。2001 年,欧洲“PS 治疗指南”推荐,对具备 3 个以上 RDS 危险因素的早产儿应预防性使用 PS,危险因素有胎龄 <28 周(为预防性治疗的绝对指征)、出生前未使用激素或激素用量不足、男性、出生时窒息、出生时需要气管插管、剖宫产、多胎、母亲有糖尿病、家族易感性。2007 年“欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治指南”建议应给予几乎 <27 孕周患儿和考虑给予 >26 孕周、<30 孕周,在产房需要气管插管或其母亲产前未进行激素治疗的患儿在出生 15 min 内给予 PS 预防治疗。2010 年欧洲 RDS 指南仍指出不同胎龄早产儿应用 PS 的最佳时间尚不清楚,建议对胎龄 26 周以下的早产儿均应在出生 15 min 内预防性应用 PS^[3],目前多以《2010 年的欧洲新生儿呼吸窘迫

综合征防治指南》为指导思想。国内专家建议胎龄 <30 周,或羊水卵磷脂/鞘磷脂(L/S)比值 <1.5,或泡沫试验(-)的新生儿,应在出生后尽可能早给予外源性 PS^[7]。但也有不同看法,认为一些早产儿从生化角度衡量肺已成熟,无需进行 PS 预防治疗,而且可能对不发生 NRDS 的早产儿增加不必要的气管插管操作及费用。关于早期预防性用药疗效的研究有不同的报道,国外研究提示预防性给药对有 RDS 高发风险的早产儿出生 30 min 内在产房预防性给予 PS,能显著降低 RDS 的发生率和严重程度,减少死亡和气漏发生^[1]。国内康文清等^[8]研究 2 h 内给药在机械通气时间、氧疗时间、病死率以及并发症发生率方面优于 2 h 后给药。方慧英等^[9]研究资料显示早期预防性使用 PS 降低了 NRDS 的发生率,大部分患儿使用 PS 后仅通过鼻塞气道持续正压就可以维持治疗,能有效改善患儿的氧合功能,减少上呼吸机的病例。彭通^[10]报道 40 例早产儿于出生后 30 min 内早期预防性应用 PS 治疗,对照组不给予 PS,结果两组早产儿 RDS 发病率分别为 76.67%、45.00%,差异有统计学意义,表明 PS 早期预防用药效果肯定。关于早期预防用药对支气管肺发育不良(bronchi pulmonary dysphasia, BPD)的发生率也有不同报道,国外资料有 >30 周的早产儿早期用药能降低 BPD 的发生率,而 30 周以下的早产儿对 BPD 的发生没有影响^[11]。国内吴晓萍等^[12]报道胎龄 ≤30 周的早产儿早期预防性使用 PS 能降低 BPD 的患病率。目前 PS 早期预防性给药指征:(1) 出生体重 <1 250 g 或者胎龄 <32 周;(2) 未接受产前糖皮质激素治疗;(3) 证实胎儿存在肺成熟度差或 PS 缺乏;(4) 存在 RDS 发病的高危因素时,预防用药可放宽指征;强调早期给药是治疗 NRDS 成功的关键,一旦出现呼吸困难、呻吟应立即给药,不要等到 X 线出现典型 NRDS 的改变,应预防性用药。

2 中期替代治疗抢救性给药

中期替代治疗抢救性给药是指早产儿在出生 6~12 h 内出现进行性呼吸困难,经胸片等检查证实达到 RDS 诊断标准,临床有足够的用药指征,但多方面原因未能在前期预防用药所进行的用药。在此阶段内源性 PS 基本耗尽,需要补充外源性 PS,多主张大剂量用药,而且尽可能早用,但也没有具体最佳给药时间的报道。徐嘉莉等^[13]在对 PS 治疗 NRDS 的临床观察中报道 PS 能迅速有效地改善肺部氧合功能和肺通气,治疗组临床治愈率为 81.25%,而对照组为 60.00%,效果显著,值得肯定。杨宁等^[14]在观

察 PS 治疗 NRDS 结果提示近期能降低病死率,远期可提升患儿体格发育和改善肺功能,是提高 NRDS 患儿生存质量的有效方法。而马立新等^[15]研究认为 PS 治疗 NRDS 对远期因呼吸道疾病再住院的频率及智力发育无显著影响。胎龄的不同, NRDS 的发病时间也不同,因而选择用药时间不同。有国外资料报告孕周 >35 周或足月儿 RDS 开始上机时间并使用 PS 的时间明显晚于孕周 <34 周的早产儿^[16]。陈飒英等^[17]研究显示,胎龄 >34 周的早产儿 RDS 出生 2~4 h 才出现呼吸窘迫症状,胸片的典型表现要滞后一段时间,足月儿滞后的时间更长。因此对于孕周 >34 周以上的具有 RDS 高危因素的患儿,一旦出现呼吸困难或低氧血症时应立即予 PS 治疗,如果出现 X 线改变后再用药就会导致疾病进一步加重,错过最佳治疗时机。由重庆医科大学附属儿童医院新生儿科牵头进行的 PS 治疗新生儿 RDS 时有效降低肺出血发生率的应用时限选择的多中心回顾性研究认为出生后 5 h 内使用 PS 是治疗 NRDS 时有效降低肺出血发生率最后用药时限^[18]。张真等^[19]报道从 4 家省级医疗机构早产儿使用首剂 PS 时间中位数为出生后 5.5 h。

3 晚期挽救性给药

晚期挽救性给药是指在错过早期的预防性给药和中期的抢救性给药时间,经呼吸机等其他治疗措施手段仍不能达到临床治疗目的,于 12~24 h 后患儿自身不能合成足够的 PS 满足需要,仍需要补充外源性 PS 的补救性给药方法。晚期因未能及时用药使部分肺泡萎陷严重,PS 分布不均,并发症增多,治疗的困难加重;肺泡内透明膜形成,影响疗效;肺内炎症反应加重而渗出的蛋白质类物质可能有拮抗 PS 的作用,故较晚期使用 PS 效果欠佳^[20]。但王宝宏等^[21]研究提示出生 24 h 后晚期若能及时应用 PS 对治疗 NRDS 呼吸功能有明显改善,且疗效显著,表明 PS 治疗 NRDS 不要轻易放弃或再错过晚期的挽救性给药。临床研究结果多强调早期预防用药或中期替代抢救性用药,关于晚期挽救性用药的研究资料不多。

4 重复给药

在实际临床工作中,有一部分 NRDS 即使早期使用 PS,再次出现肺功能下降而需要重复用药。Merrill^[22]和 Beresford^[23]等发现有该症状患儿的肺表面活性物质 B 和 C 蛋白的水平显著下降,将这一现象称为 PS 使用后耗竭,其原理为 PS 缺乏、被灭活或功能丧失。加拿大胎儿和新生儿学组建议,第 1 次

应用 PS 治疗后,如果患儿存在持续或者反复需要吸入氧浓度超过 30%,应考虑重复应用 PS 治疗,时间最早可以在用完第 1 剂 2 h 后,大部分均在 6~12 h 之后重复给药 2~3 次^[24]。王君等^[25]报道较重 NRDS 患儿在首次用药 6~30 h 后进行了重复给药,均获得了满意效果。多中心的临床观察还发现多次给药疗效优于单次给药,重复给药的指征为有证据提示 RDS 在进展,如持续不能离氧、需要机械通气,首剂给药后吸入气中的氧浓度分数(FiO_2) >0.4^[3]。武志红等^[26]研究严重 NRDS 尤其是胎龄 <30 周的极不成熟的早产儿出现 PS 使用耗竭后重复使用 PS,通过外源性 PS 的使用补偿内源性 PS 的缺乏,从而改善氧和,缩短机械通气和用氧时间,降低 BPD 的发生率,提高生存质量。总之,在用 PS 对 NRDS 患儿进行治疗时,需要把握好 PS 的应用时间、剂量及次数,一般早期预防可予小剂量,晚期抢救治疗需予重复大剂量给药,首次用药时间应在出生后 24 h 内,越早疗效越好。

5 结语

目前国内有关 PS 给药时间的报道主要有早期、中期、晚期给药,给药的目的有预防性、替代抢救治疗性和挽救性给药。相关报告及研究资料有限,用药时间的不同与其近远期预后讨论多强调早期预防性给药是治疗 NRDS 成功的关键,中期或后期重复给药也是必要的,关于 PS 给药的最佳时间界点仍有待进一步研究。

参考文献

- 1 Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, et al. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (4): CD003063.
- 2 Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, (2): CD001456.
- 3 Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2010 update [J]. *Neonatology*, 2010, 97(4): 402-417.
- 4 杨 霁, 张 斌, 邬建文. PS 羊膜腔注射预防早产儿肺透明膜病的临床疗效观察 [J]. *现代诊断与治疗*, 2013, 24(11): 2517-2518.
- 5 吴 静, 刘冬云, 刘 敬, 等. 羊膜腔内注射肺表面活性物质对宫内感染致肺损伤胎兔肺表面活性相关蛋白 A 表达的影响 [J]. *检验医学与临床*, 2012, 9(13): 1565-1567, 1569.
- 6 王英兰, 苏放明, 魏晓萍, 等. 肺表面活性物质羊膜腔注射预防早

- 产儿呼吸窘迫综合征的疗效及药物浓度分析[J]. 现代妇产科进展, 2012, 21(3): 189-192.
- 7 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 396-397.
 - 8 康文清, 孙慧清, 陈宇辉, 等. 不同时间给予肺表面活性物质治疗对呼吸窘迫综合征早产儿的影响[J]. 中国新生儿科杂志, 2012, 27(1): 32-35.
 - 9 方慧英, 周均华, 王金范. 预防性使用肺表面活性物质治疗早产儿呼吸窘迫综合征的疗效[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(4): 738-739.
 - 10 彭 通. 早期应用肺表面活性物质和保护性通气防治早产儿呼吸窘迫综合征的临床观察[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(4): 632-635.
 - 11 Soll R, Ozek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, (1): CD001079.
 - 12 吴晓萍, 杨祖铭, 蔡 燕. 早产儿预防性使用肺表面活性物质的临床观察[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(19): 154-156.
 - 13 徐嘉莉, 钟晓云. 肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的疗效观察[J]. 儿科药理学杂志, 2015, 21(10): 18-20.
 - 14 杨 宁, 王新刚, 王昭睿. 肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征随访调查[J]. 儿科药理学杂志, 2013, 19(11): 33-36.
 - 15 马立新, 戴怡衡, 俞 红, 等. 早期应用肺表面活性物质联合 NC-PAP 防治早产儿呼吸窘迫综合征的随访研究[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(15): 2393-2395.
 - 16 Haliloglu B, Aksungar FB, Celik A, et al. Negative correlation between D-dimer and homocysteine levels during pregnancy and the postpartum period: a prospective study[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010, 153(1): 23-26.
 - 17 陈飒英, 蓬 蕊, 杨 凌, 等. 肺表面活性物质对不同胎龄呼吸窘迫综合征新生儿的疗效[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(14): 1099-1100, 1107.
 - 18 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.
 - 19 张 真, 王亚洲, 潘新年, 等. 肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征 306 例效果分析[J]. 广西医学, 2014, 36(10): 1442-1443, 1446.
 - 20 黄国日, 潘 革. 机械通气下不同时段使用猪肺表面活性物质治疗早产儿呼吸窘迫综合征的临床分析[J]. 海南医学, 2012, 23(11): 9-11.
 - 21 王宝宏, 贾秀红, 马莲美. 晚期应用肺表面活性物质治疗对呼吸窘迫综合征新生儿呼吸功能的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(16): 1260-1262.
 - 22 Merrill JD, Ballard RA, Cnaan A, et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants[J]. Pediatr Res, 2004, 56(6): 918-926.
 - 23 Beresford MW, Shaw NJ. Bronchoalveolar lavage surfactant protein a, b, and d concentrations in preterm infants ventilated for respiratory distress syndrome receiving natural and synthetic surfactants[J]. Pediatr Res, 2003, 53(4): 663-670.
 - 24 Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society (CPS). Recommendations for neonatal surfactant therapy[J]. Paediatr Child Health, 2005, 10(2): 109-116.
 - 25 王 君, 周志蜀, 陈飒英, 等. 新生儿呼吸窘迫综合征的挽救性治疗策略[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(2): 125-127.
 - 26 武志红, 陈 晓, 袁高乐, 等. 新生儿呼吸窘迫综合征晚期重复应用肺表面活性物质的临床观察[J]. 江西医药, 2012, 47(9): 799-801.
- [收稿日期 2016-03-08][本文编辑 谭 毅 吕文娟]

《国外英文生物医学期刊中文译名对照手册》

邮购启事

随着医学科学和信息技术的快速发展,医学学术论文写作和医学期刊编辑出版的标准化、规范化的要求越来越严格。目前我国生物医学药学期刊已达1400多种,每年所刊发的学术论文数十万篇,但我们在长期的期刊编辑工作中发现,在众多的医学论文中发生引用、参考、著录、编译外文医学期刊期名不全、不规范、不标准、错漏及缩写语不正确等问题较为普遍,严重影响了论文和期刊的学术质量。因此,为了方便、有效、快捷地使广大的医药卫生科技人员和广大的读者、论文作者、期刊编者全面、正确地掌握和标准、规范使用和参考及著录国外英文期刊及缩写语,我们收集了国外3000多种英文生物医学、药学期刊,对其规范的英文全名、缩写语和中文名称进行了编译,并注明出版(地),按英文字母顺序进行编排,便于读者、论文作者和期刊编者查阅和对照。本书能有效地帮助广大的医学科研、教学、临床业务人员,在校的博士生、硕士生、本科生,医学期刊编辑人员和图书情报信息人员解决在撰写、修改和编辑科研报告、学位论文,学术论文中查阅、参考外文医学期刊不方便,引用、著录不规范、不标准的问题,以提高广大医学业务技术人员学术论文写作的水平和期刊的编辑学术质量。

本书大32开本,彩色封面,精美印刷,已由接力出版社出版,每册售价20元,由《中国临床新医学》杂志编辑部发行。订阅者请通过邮局直接汇款(书价20元,挂号邮寄费5元,共计25元)到编辑部订购(请在汇单上注明“购手册”)。款到即发货并开具正式发票。

汇款邮编、单位及地址:530021 广西南宁市桃源路6号《中国临床新医学》杂志编辑部

收款人:韦 颖