

不同制剂肺表面活性物质对早产儿呼吸窘迫综合征的疗效分析

胥煥^{1,2} 许平¹

¹聊城市人民医院 NICU, 山东聊城 252000; ²聊城市人民医院中西医结合儿科重点实验室, 山东聊城 252000

通信作者: 许平, Email: sdxuping2009@126.com

【摘要】 **目的** 探讨早产儿呼吸窘迫综合征(RDS)的高危因素,对比分析牛肺表面活性剂联合布地奈德混悬液与猪肺磷脂注射液两种肺表面活性物质(PS)的疗效。**方法** 回顾性分析2016年7月至2020年7月在聊城市人民医院产科出生并于24 h内收住新生儿科重症监护病房(NICU)的早产儿临床资料,包括围生期情况、一般资料、PS治疗效果及预后等。根据新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)诊断标准将早产儿分为NRDS组和非NRDS组,首先比较两组患儿的临床资料并分析NRDS的相关因素,再通过二元多因素 Logistic 回归分析确认。此外,根据PS替代治疗方案将患儿分为牛肺表面活性剂联合布地奈德混悬液组和猪肺磷脂注射液组,对比两种PS制剂的疗效。**结果** ① 共1 690例早产儿纳入研究,其中NRDS患儿297例,NRDS发病率为17.6%。NRDS组与非NRDS组比较性别、胎龄、胎次、出生体重、新生儿窒息、剖宫产、胎膜早破、胎膜早剥、母亲妊娠期糖尿病和父亲烟瘾(母孕期烟雾暴露)差异均有统计学意义(男性:71.0%比59.0%;胎龄:<28周为4.1%比0.1%,28周≤胎龄<34周为70.0%比29.9%,34周≤胎龄<37周为25.9%比70.0%;胎次:2(1,3)比2(1,3);出生体重:<1 000 g为4.1%比0.4%,1 000 g≤出生体重<1 500 g为31.3%比6.5%,1 500 g≤出生体重<2 500 g为51.5%比58.9%,2 500 g≤出生体重<4 000 g为12.8%比33.1%,≥4 000 g为0.3%比1.1%;新生儿窒息:50.8%比14.6%;剖宫产:71.7%比65.0%;胎膜早破:66.7%比42.2%;胎膜早剥:11.4%比5.2%;妊娠期糖尿病:12.1%比7.0%;父亲烟瘾:80.8%比71.5%,均 $P<0.05$),而产前使用地塞米松(DEX)情况差异则无统计学意义(80.1%比84.1%, $P>0.05$)。二元多因素 Logistic 回归分析显示,胎龄、性别、剖宫产、胎膜早破、妊娠期糖尿病、父亲烟瘾和新生儿窒息为早产儿RDS的高危因素〔优势比(OR)和95%可信区间(95%CI)分别为0.621(0.557~0.693)、2.043(1.478~2.825)、1.365(1.036~1.797)、0.697(0.506~0.961)、3.223(1.906~5.449)、1.836(1.261~2.673)、3.596(2.622~4.933),均 $P<0.05$ 〕。② 共有160例Ⅲ/Ⅳ级NRDS患儿纳入PS替代治疗疗效分析,其中42例使用牛肺表面活性剂联合布地奈德混悬液,118例使用猪肺磷脂注射液。与猪肺磷脂注射液组比较,牛肺表面活性剂联合布地奈德混悬液组总用氧时间缩短〔d:9.0(5.0, 19.0)比13.0(6.0, 26.0)〕,住院费用降低〔万元:3.46(2.88, 5.18)比4.58(3.08, 6.06)〕,支气管肺发育不良(BPD)发生率降低(11.9%比28.8%),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 除胎龄、性别、剖宫产、胎膜早破、妊娠期糖尿病、新生儿窒息外,父亲烟瘾(母孕期烟雾暴露)是导致早产儿RDS的一项重要高危因素;产前应用DEX预防早产儿RDS的疗效受胎儿期烟雾暴露、用药时机、多胎等多种因素的影响;牛肺表面活性剂联合布地奈德混悬液在降低BPD发生率方面优于猪肺磷脂注射液。

【关键词】 早产儿; 新生儿呼吸窘迫综合征; 肺表面活性物质; 烟雾暴露

基金项目: 山东省重点研发计划项目(2018GSF118173)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201009-00660

Efficacy analysis of different pulmonary surfactants in premature infants with respiratory distress syndrome

Xu Huan^{1,2}, Xu Ping¹

¹Department of Neonatal Intensive Care Unit, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China; ²Key Laboratory for Pediatrics of Integrated Traditional and Western Medicine, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China

Corresponding author: Xu Ping, Email: sdxuping2009@126.com

【Abstract】 Objective To explore high-risk factors of respiratory distress syndrome (RDS) and to compare the clinical efficacy of calf pulmonary surfactant (PS) combined with budesonide suspension and poractant alfa injection in the treatment of RDS in premature infants. **Methods** A retrospective analysis was conducted. Preterm infants who were born in the obstetrics department of Liaocheng People's Hospital and admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) within 24 hours from July 2016 to July 2020 were enrolled. The clinical data of these patients including perinatal conditions, clinical features, therapeutic regimens of PS and outcomes were collected and analyzed. According to the diagnostic criteria of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS), premature infants were divided into NRDS group and non-NRDS group. First, the clinical data of the two groups were compared to analyze the related factors

of NRDS. Then the related factors of NRDS were confirmed by Logistic regression analysis. In addition, according to the therapeutic regimens of PS, the children were divided into calf PS combined with budesonide suspension group and poractant alfa injection group, and the efficacy of the two PS was compared. **Results** ① A total of 1 690 preterm infants were included, including 297 preterm infants were diagnosed with NRDS which accounted for 17.6% of live preterm infants. There were significant differences in gender, gestational age (GA), birth parity, birth weight (BW), asphyxia of newborn, caesarean section, premature rupture of membrane, placental abruption, gestational diabetes and father's smoking addiction (maternal exposure to smoke during pregnancy) between NRDS group and non-NRDS group (male: 71.0% vs. 59.0%; GA: < 28 weeks was 4.1% vs. 0.1%, 28 weeks \leq GA < 34 weeks was 70.0% vs. 29.9%, 34 weeks \leq GA < 37 weeks was 25.9% vs. 70.0%; birth parity: 2 (1, 3) vs. 2 (1, 3); BW: < 1 000 g was 4.1% vs. 0.4%, 1 000 g \leq BW < 1 500 g was 31.3% vs. 6.5%, 1 500 g \leq BW < 2 500 g was 51.5% vs. 58.9%, 2 500 g \leq BW < 4 000 g was 12.8% vs. 33.1%, BW \geq 4 000 g was 0.3% vs. 1.1%; asphyxia of newborn: 50.8% vs. 14.6%; caesarean section: 71.7% vs. 65.0%; premature rupture of membrane: 66.7% vs. 42.2%; premature rupture of fetal membranes: 11.4% vs. 5.2%; gestational diabetes: 12.1% vs. 7.0%; father's smoking addiction: 80.8% vs. 71.5%, all $P < 0.05$), but there was no significant difference in prenatal use of dexamethasone (DEX) between NRDS group and non-NRDS group (80.1% vs. 84.1%, $P > 0.05$). Binary multivariate Logistic regression analysis showed that GA, gender, cesarean section, premature rupture of membranes, gestational diabetes, father's smoking addiction and neonatal asphyxia were the risk factors of RDS [odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) were 0.621 (0.557–0.693), 2.043 (1.478–2.825), 1.365 (1.036–1.797), 0.697 (0.506–0.961), 3.223 (1.906–5.449), 1.836 (1.261–2.673), 3.596 (2.622–4.933), all $P < 0.05$]. ② A total of 160 patients diagnosed with grade III/IV NRDS were included to analyze the efficacy of PS. Among them, 42 cases were treated with calf PS combined with budesonide suspension, and 118 cases were treated with poractant alfa injection. Compared with the poractant alfa injection group, the total oxygen consumption time of the calf PS group was shorter [days: 9.0 (5.0, 19.0) vs. 13.0 (6.0, 26.0)], the hospitalization expenses were lower [ten thousand Yuan: 3.46 (2.88, 5.18) vs. 4.58 (3.08, 6.06)], and the incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD) was lower (11.9% vs. 28.8%), with statistically significant differences (all $P < 0.05$). **Conclusions** In addition to GA, gender, cesarean section, premature rupture of membranes, gestational diabetes, and neonatal asphyxia, the father's smoking addiction (maternal smoke exposure during pregnancy) is an important risk factor of RDS in premature infants. The efficacy of prenatal use of DEX for prevention of RDS in preterm infants is affected by many factors, such as prenatal smoke exposure, timing of use, multiple fetuses, etc. Calf PS combined with budesonide suspension is better than poractant alfa injection in reducing the incidence of BPD.

【Key words】 Premature infant; Neonatal respiratory distress syndrome; Pulmonary surfactant; Smoke exposure

Fund program: Shandong Provincial Key Project Development Planning Project of China (2018GSF118173)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201009-00660

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)即新生儿肺透明膜病,是由多种因素导致新生儿肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)缺乏而引起,以进行性呼吸困难为主要表现的呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS),是新生儿呼吸系统常见疾病,病情严重,进展迅速,如果不及时治疗,可导致患儿出现呼吸衰竭、肺出血甚至死亡^[1-2]。本研究中通过对本院新生儿科重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)1 690例早产儿临床资料进行回顾性分析,探讨可能导致早产儿RDS的高危因素,并对两种PS替代治疗方案进行对比分析,旨在帮助临床医生及早预测、发现NRDS患儿,积极预防治疗,降低NRDS的发病率及病死率。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用回顾性研究方法,选择2016年7月至2020年7月在本院产科出生并在NICU住院治疗的早产儿。

1.1.1 纳入标准:①胎龄<37周;②本院产科出生、生后24 h入住NICU。

1.1.2 排除标准:①有严重先天性畸形者,如合并先天支气管或肺组织发育畸形、消化道畸形、复杂性先天性心脏病、染色体疾病、遗传代谢性疾病;②胎粪或羊水吸入及严重感染造成的呼吸窘迫;③临床资料不完整者,如自动出院及放弃治疗者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准(审批号:2020032),所采取的治疗和检测均获得过早产儿法定监护人的知情同意。

1.2 研究方法:回顾早产儿治疗情况及临床指标,分析发生NRDS的高危因素以及两种不同PS制剂的疗效。

1.2.1 治疗情况:①对症支持治疗:所有患儿均予以了对症支持治疗,暖箱保暖,呼吸功能不全者予以了呼吸机辅助呼吸,根据患儿胃肠耐受情况给予了部分或全部静脉营养支持,防治感染,纠正电解质紊乱及维持液体平衡,监测动脉血气、血压等指标以

维持内环境稳定。② PS 替代治疗: NRDS 患儿在一般对症支持治疗基础上均予以了 PS 替代治疗, 包括: 气管插管、充分清除气道内分泌物, 给予牛肺表面活性剂 70~100 mg/kg (商品名: 珂立苏, 北京双鹤现代医药技术有限责任公司) 或猪肺磷脂注射液 100~200 mg/kg (商品名: 固尔苏, 意大利凯西制药有限公司), 用药剂量及给药方式为说明书推荐方案。病情进展患儿则间隔 6~12 h 给予第 2 剂, 个别患儿需要第 3 剂, 重复给药剂量 100 mg/kg。用药后 6 h 内禁止吸痰。应用牛肺表面活性剂时, 每支牛肺表面活性剂均注入了 0.5 mg 布地奈德混悬液进行溶解。

1.2.2 资料收集: ① 围生期情况: 母亲年龄, 母亲产前有无发热, 胎盘、羊水及脐带情况, 受孕方式、分娩方式, 产前使用地塞米松 (Dexamethasone, DEX) 用量及疗程, 母孕期血压、血糖, 父亲烟瘾等。② 新生儿一般情况: 胎龄、性别、胎次、产次, 出生体重、身长、头围, 1 min 和 5 min 的阿普加评分 [Apgar 评分, 包括肤色 (appearance)、脉搏 (pulse)、对刺激的反应 (grimace)、肌张力 (activity)、呼吸 (respiration) 5 项]。③ PS 替代治疗情况: PS 的使用种类、剂量、次数, 以及治疗效果 [治疗结局 (出院、死亡)、治疗前后 X 线胸片 NRDS 分级、辅助呼吸时间、总用氧时间、并发症、住院时间及住院费用等]。并发症包括肺出血、支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD)、持续肺动脉高压 (persistent pulmonary hypertension, PPHN)。

1.3 统计学分析: 使用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用独立样本 *t* 检验; 非正态分布的计量资料以中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示, 采用两个独立样本非参数检验或秩和检验。计数资料

用以例数和百分比 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。对早产儿发生 RDS 的相关因素进行 Logistic 回归分析。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料: 共 1 690 例早产儿纳入研究, 其中男性 1 033 例, 女性 657 例; 根据 NRDS 诊断标准, 297 例被诊断为 NRDS, NRDS 发病率为 17.6%。

2.2 NRDS 的相关因素初步分析 (表 1): 对 NRDS 可能的危险因素进行初步分析, 发现性别、出生胎龄、出生体重、父亲烟瘾、胎膜早破、胎盘早剥、妊娠期糖尿病、剖宫产、新生儿窒息、胎次均与 NRDS 的发生有关 (均 $P < 0.05$)。

2.3 NRDS 高危因素的再次确认 (表 2): 对 NRDS 相关因素进一步行二元多因素 Logistic 回归分析, 通过计算优势比 (odds ratio, OR) 及其 95% 可信区间 (95% confidence interval, 95%CI), 再次肯定了出生胎龄、性别、剖宫产、胎膜早破、妊娠期糖尿病、父亲烟瘾和新生儿窒息为早产儿发生 RDS 的高危因素 (均 $P < 0.05$)。

表 2 早产儿发生 RDS 高危因素的二元多因素 Logistic 回归分析

指标	OR 值	95%CI	P 值
出生胎龄	0.621	0.557 ~ 0.693	0.000
性别	2.043	1.478 ~ 2.825	0.000
出生体重	1.000	0.999 ~ 1.001	0.094
胎次	0.953	0.816 ~ 1.113	0.953
剖宫产	1.365	1.036 ~ 1.797	0.027
胎膜早破	0.697	0.506 ~ 0.961	0.022
胎盘早剥	1.449	0.865 ~ 2.425	0.257
妊娠期糖尿病	3.223	1.906 ~ 5.449	0.000
父亲烟瘾	1.836	1.261 ~ 2.673	0.008
新生儿窒息	3.596	2.622 ~ 4.933	0.000

注: RDS 为呼吸窘迫综合征, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

表 1 是否发生 NRDS 两组早产儿临床资料比较

组别	例数	男性 [例(%)]	出生胎龄 [例(%)]				出生体重 [例(%)]				母亲年龄 [例(%)]		父亲烟瘾 [例(%)]
			<28 周	≥28 周, <34 周	≥34 周, <37 周	<1 000 g	≥1 000 g, <1 500 g	≥1 500 g, <2 500 g	≥2 500 g, <4 000 g	≥4 000 g	<35 岁	≥35 岁	
NRDS 组	297	211 (71.0)	12 (4.1)	208 (70.0)	77 (25.9)	12 (4.1)	93 (31.3)	153 (51.5)	38 (12.8)	1 (0.3)	243 (81.8)	54 (18.2)	240 (80.8)
非 NRDS 组	1 393	822 (59.0)	2 (0.1)	416 (29.9)	975 (70.0)	6 (0.4)	91 (6.5)	820 (58.9)	461 (33.1)	15 (1.1)	1 194 (85.7)	199 (14.3)	996 (71.5)
χ^2/Z 值		14.920		-15.593				-12.672			-0.874		10.795
P 值		0.000		0.000				0.000			0.382		0.001

组别	例数	试管婴儿	产前发热	胎膜早破	胎盘早剥	前置胎盘	妊高症	妊娠期糖尿	剖宫产	产前使用	新生儿窒息	胎次	产次
	(例)	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	病 [例(%)]	[例(%)]	DEX [例(%)]	[例(%)]	[$M(Q_L, Q_U)$]	[$M(Q_L, Q_U)$]
NRDS 组	297	10 (3.4)	17 (5.7)	198 (66.7)	34 (11.4)	30 (10.1)	86 (29.0)	36 (12.1)	213 (71.7)	238 (80.1)	151 (50.8)	2 (1, 3)	2 (1, 2)
非 NRDS 组	1 393	80 (5.7)	100 (7.2)	588 (42.2)	72 (5.2)	117 (8.4)	441 (31.7)	97 (7.0)	905 (65.0)	1 172 (84.1)	204 (14.6)	2 (1, 3)	2 (1, 2)
χ^2/Z 值		2.741	4.817	7.977	16.418	0.893	0.833	8.982	4.914	2.834	193.300	0.067	0.040
P 值		0.098	0.370	0.005	0.000	0.345	0.361	0.003	0.027	0.092	0.000	0.006	0.098

注: NRDS 为新生儿呼吸窘迫综合征, DEX 为地塞米松

表3 两种PS制剂组RDS早产儿一般资料对比

组别	例数 (例)	性别(例)		出生胎龄 (周, $\bar{x} \pm s$)	出生体重 (g, $\bar{x} \pm s$)	剖宫产/ 顺产(例)	NRDS 分级 (Ⅲ/Ⅳ级, 例)	母亲妊娠期糖 尿病[例(%)]	胎膜早破 [例(%)]	父亲烟瘾 [例(%)]	新生儿窒息 [例(%)]
		女性	男性								
牛肺表面活性剂组	42	7	35	32.43 ± 2.30	1 800.48 ± 592.27	26/16	35/ 7	5 (11.9)	13 (31.0)	31 (73.8)	21 (50.0)
猪肺磷脂注射液组	118	34	84	31.61 ± 2.36	1 641.69 ± 512.88	62/56	88/30	11 (9.3)	50 (42.4)	89 (75.4)	57 (48.3)
χ^2/t 值		2.398	1.942	1.653	1.097	1.336	0.230	1.692	0.043	0.036	
P 值		0.121	0.054	0.100	0.295	0.248	0.632	0.193	0.836	0.850	

注: PS 为肺表面活性物质, RDS 为呼吸窘迫综合征, NRDS 为新生儿呼吸窘迫综合征

表4 两种PS制剂组RDS早产儿疗效比较

组别	例数 (例)	存活 [例(%)]	胸部影像学改变 有效[例(%)]	辅助呼吸时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	总用氧时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	住院费用[万元, $M(Q_L, Q_U)$]	BPD [例(%)]	PPHN [例(%)]	肺出血 [例(%)]
牛肺表面活性剂组	42	36 (85.7)	37 (88.1)	5.0 (3.0, 8.0)	9.0 (5.0, 19.0)	18.73 ± 13.95	3.46 (2.88, 5.18)	5 (11.9)	14 (33.3)	6 (14.3)
猪肺磷脂注射液组	118	97 (82.2)	106 (89.8)	6.0 (4.0, 12.0)	13.0 (6.0, 26.0)	23.73 ± 16.91	4.58 (3.08, 6.06)	34 (28.8)	31 (26.3)	10 (8.5)
$\chi^2/Z/t$ 值		0.272	0.098	-0.979	-1.995	-1.699	-2.017	4.804	0.764	1.162
P 值		0.602	0.754	0.328	0.046	0.089	0.044	0.028	0.382	0.281

注: PS 为肺表面活性物质, RDS 为呼吸窘迫综合征, BPD 为支气管肺发育不良, PPHN 为持续肺动脉高压

2.4 PS 替代治疗效果分析: 本组共 160 例Ⅲ / Ⅳ级 NRDS 患儿纳入 PS 替代治疗疗效分析, 其中 42 例使用牛肺表面活性剂联合布地奈德混悬液, 118 例使用猪肺磷脂注射液。两组患儿性别、胎龄、出生体重、分娩方式、母亲妊娠期糖尿病、胎膜早破、父亲烟瘾、新生儿窒息等一般资料比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$; 表 3)。

通过对两组患儿的治疗效果分析显示 (表 4), 牛肺表面活性剂联合布地奈德混悬液在减少总用氧时间、降低住院费用及 BPD 发生率方面优于猪肺磷脂注射液, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 而两组在降低患儿病死率、辅助呼吸时间、胸部影像学改变、住院时间、肺出血和 PPHN 发生率方面差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 母孕期烟雾暴露是早产儿 RDS 的一项重要高危因素: 早产儿 RDS 的发病率较高, 根据 2019 版欧洲 NRDS 防治指南显示, 胎龄 28 周的早产儿 RDS 发病率为 80%, 胎龄 24 周达 90%^[3]。但也有研究显示, 大于 34 周的晚期早产儿甚至是足月儿 NRDS 发病率也有上升趋势, 并且不同胎龄 NRDS 的高危因素存在明显差异^[4]。本研究中通过对本院 1 690 例早产儿围生期及一般资料进行统计分析发现, 胎龄、性别、剖宫产、胎膜早破、妊娠期糖尿病、出生时窒息史这些 NRDS 高危因素与以往报道一致, 我们还发现父亲烟瘾 (母孕期烟雾暴露) 是导致早产儿 RDS 发生的另一项重要高危因素。

被动吸烟是近年来热门话题, 孕妇被动吸烟的情况广泛存在, 不仅会危害孕妇自身健康, 并且尼

古丁分子结构小、脂溶性高, 很容易透过细胞膜, 通过胎盘扩散, 沉积在羊水、胎毛、胎粪、胎盘组织和脐血中^[5-7]。Ashford 等^[6]通过测量孕妇头发中尼古丁的含量对 210 对母亲 - 胎儿研究发现, 被动吸烟的母亲发生早产的可能性与吸烟母亲相当, 是非烟雾暴露母亲的 2 ~ 3 倍; 其新生儿入住 NICU 的概率也更高, 主要并发症是小于胎龄儿和 NRDS。尼古丁可以通过抑制胎儿下丘脑 - 垂体 - 肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴功能, 导致胎儿宫内生长发育迟缓^[8]。法国一项关于早期早产儿 (胎龄 27 ~ 32 周) 的队列研究显示, 母孕期吸烟可以降低 NRDS 的发生率, 生物学证据显示, 暴露于烟雾中的胎儿比未暴露胎儿的肺成熟程度提前 1 周左右; 体外研究显示, 暴露于烟雾中的胎儿肺成熟度提前与尼古丁刺激 PS 的基因表达有关^[9-12]。尽管烟雾暴露可以加速胎儿肺成熟减少 NRDS 的发生, 但是其成熟过程是异常的, 并且可导致胎儿肺功能下降; 另外, 烟雾暴露可导致早产、死产、低出生体重、心律失常及心脏病等风险^[7, 9], 因此, 烟雾暴露是 NRDS 的高危因素之一。

3.2 产前 DEX 的应用效果: 产前应用 DEX 不仅可以促进胎儿肺成熟, 对胎儿多系统均有全面的促进作用, 如减少坏死性小肠结肠炎、脑室内出血的发生等。DEX 可以促进胎儿 II 型肺泡细胞表面多种活性物质的蛋白合成, 刺激磷脂合成关键酶的活性, 加速胎儿肺成熟, 预防 NRDS 的发生^[13]。但本研究显示, 产前是否应用 DEX 与 NRDS 的发生无关, 考虑与以下原因有关: ① 孕妇被动吸烟: 本组 73.1% (1 236/1 690) 在胎前期有烟雾暴露史。国

外研究显示,产前应用 DEX 对母亲为非烟雾暴露者 NRDS 的预防更有效^[9],但原因不明。胎儿期烟雾暴露和产前应用 DEX 均可促进胎儿肺成熟,但是二者是否为同一途径还未可知,如果二者作用途径相同,就可解释为何产前应用 DEX 促进烟雾暴露胎儿肺成熟的能力降低。② 用药时机:关于产前 DEX 应用时机目前尚未统一。2019 年版欧洲 NRDS 防治指南显示,DEX 最佳应用时机为产前 24 h~7 d,超过 14 d 疗效降低^[3,14];而我国有学者研究显示,产前 12 h~7 d 内应用均有效^[15]。并且对于不同胎龄儿,DEX 作用效果不同,目前常规推荐有早产风险、胎龄 24~34 周者使用单疗程的糖皮质激素,其他胎龄儿产前应用糖皮质激素的远期影响仍不确定,还需要大样本研究^[16]。而 DEX 促胎肺成熟的最佳孕周是孕 31~34 周,所以有学者建议 DEX 联合应用氨溴索可以减少 DEX 的不足,降低 NRDS 的发病率^[13,17]。本研究未将 DEX 的应用时机和患儿胎龄分层纳入分析,可能也是导致产前应用 DEX 与 NRDS 发生无明显相关的原因之一。③ 双胎/多胎:产前应用 DEX 在早产儿单胎中预防 NRDS 的疗效值得肯定,但对双胎/多胎 NRDS 的防治效果欠佳^[18]。本组双胎/多胎患儿 NRDS 的发病率为 25.59% (76/297),我们下一步将按单胎、双胎、多胎分类后进一步探讨 DEX 对 NRDS 的预防效果。

3.3 不同 PS 制剂的疗效分析:NRDS 是由 PS 产生不足、以出生后 6 h 内进行性呼吸窘迫为主要表现,病死率可高达 33.8%^[19]。机械通气和外源性 PS 替代治疗能有效降低肺泡张力、改善气体交换功能,降低病死率^[20]。PS 制剂主要分为天然动物源性和人工合成表面活性物质两类,天然动物源性表面活性剂效果优于人工合成的表面活性物质。牛肺表面活性剂和猪肺磷脂注射液是目前常用的天然动物源性表面活性物质,效果明确,预防性和治疗性应用均可降低新生儿的病死率^[19-22]。目前对 PS 制剂的研究主要集中在最佳给药时间、最适剂量以及选择最优的 PS 制剂方面。

牛肺表面活性剂和猪肺磷脂注射液两种 PS 制剂的疗效对比存在争议。有学者研究发现,与牛肺表面活性剂相比,猪肺磷脂注射液可以显著降低患儿病死率,加快脱氧及减少住院费用^[19,23]。另外有学者认为,猪肺磷脂注射液起效迅速,虽可在短期内改善机械通气参数和血气指标,但最终辅助呼

吸时间、总用氧时间和住院时间与牛肺表面活性剂无明显差异,而应用牛肺表面活性剂的患儿住院费用更低^[24]。我们分析发现,牛肺表面活性剂联合布地奈德混悬液在减少患儿总用氧时间、降低住院费用和 BPD 发生率方面显著优于猪肺磷脂注射液,考虑与布地奈德混悬液联合应用有关。潘静等^[25]研究表明,PS 联合布地奈德可以降低重度 NRDS 极低出生体重儿 BPD 的发生率。同样有学者报道,以布地奈德混悬液作为媒介与 PS 联用可明显改善 NRDS 患儿肺功能,降低其发展为慢性肺疾病的概率,改善远期预后^[26]。BPD 的发生是多种因素导致的结果,炎症损伤为 BPD 发生的关键因素之一。布地奈德混悬液作为吸入性糖皮质激素的代表,具有较强的抑制炎症反应的作用,气管内给药黏膜吸收快,与激素受体亲和力强,能够促进 PS 的合成与释放^[25],其机制研究表明,布地奈德联合猪肺磷脂注射液通过激活去乙酰化酶 1 信号通路阻止 BPD 的发生^[27]。

不过,本研究也存在一定的局限性:两种 PS 制剂的用药剂量范围较大,若使用更精确的用药剂量,则更具可比性。

4 结 论

母孕期烟雾暴露是导致早产儿 RDS 的一项重要高危因素;产前应用 DEX 预防 NRDS 的疗效受多种因素影响,如胎儿期烟雾暴露、用药时机、多胎等,用药前应进行更加详尽的评估;猪肺磷脂注射液与牛肺表面活性剂联合布地奈德混悬液的安全性相当,猪肺磷脂注射液作为进口 PS 制剂,受患儿家庭经济状况等因素的影响存在用量不足的情况,影响临床疗效,而牛肺表面活性剂与布地奈德混悬液联用在减少总用氧时间、降低 BPD 发生率方面优于猪肺磷脂注射液,并且价格便宜,改善病情的同时能在一定程度上减少住院费用,减轻患儿家庭的经济负担。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ye W, Zhang T, Shu Y, et al. The influence factors of neonatal respiratory distress syndrome in Southern China: a case-control study [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 33 (10): 1678-1682. DOI: 10.1080/14767058.2018.1526918.
- [2] 王美琪. 新生儿呼吸窘迫综合征及支气管肺发育不良防治进展 [J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36 (9): 702-706. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2018.09.014.
- [3] Wang MQ. Progress in prevention and treatment of neonatal respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia [J]. *J Clin Pediatr*, 2018, 36 (9): 702-706. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2018.09.014.
- [3] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus

- guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2019 update [J]. *Neonatology*, 2019, 115 (4): 432-450. DOI: 10.1159/000499361.
- [4] 代苗英, 李少兵, 胡金绘, 等. 不同胎龄新生儿呼吸窘迫综合征高危因素及临床分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32 (7): 644-648. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2014.07.012.
- Dai MY, Li SB, Hu JH, et al. The high risk factors and clinical analysis of respiratory distress syndrome in neonates at different gestational age [J]. *J Clin Pediatr*, 2014, 32 (7): 644-648. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2014.07.012.
- [5] Almeida ND, Koren G, Platt RW, et al. Hair biomarkers as measures of maternal tobacco smoke exposure and predictors of fetal growth [J]. *Nicotine Tob Res*, 2011, 13 (5): 328-335. DOI: 10.1093/ntr/ntq259.
- [6] Ashford KB, Hahn E, Hall L, et al. The effects of prenatal secondhand smoke exposure on preterm birth and neonatal outcomes [J]. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2010, 39 (5): 525-535. DOI: 10.1111/j.1552-6909.2010.01169.x.
- [7] Jacob N, Golmard JL, Berlin I. Fetal exposure to tobacco: nicotine and cotinine concentration in amniotic fluid and maternal saliva [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30 (2): 233-239. DOI: 10.3109/14767058.2016.1169523.
- [8] 刘维春, 何茹碧, 王婧. 尼古丁对胎儿宫内发育的影响及其受体激素合成干扰机制 [J]. *广东医学*, 2017, 38 (3): 362-366. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2017.03.010.
- Liu WC, He RB, Wang Q. The effect of nicotine on fetal intrauterine development and the interference mechanism of steroid hormone synthesis [J]. *Guangdong Med J*, 2017, 38 (3): 362-366. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2017.03.010.
- [9] Burguet A, Kaminski M, Truffert P, et al. Does smoking in pregnancy modify the impact of antenatal steroids on neonatal respiratory distress syndrome? Results of the Epipage study [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2005, 90 (1): F41-45. DOI: 10.1136/adc.2003.041772.
- [10] Lieberman E, Torday J, Barbieri R, et al. Association of intrauterine cigarette smoke exposure with indices of fetal lung maturation [J]. *Obstet Gynecol*, 1992, 79 (4): 564-570.
- [11] Wuenschell C, Kunimi M, Castillo C, et al. Nicotine-responsive genes in cultured embryonic mouse lung buds: interaction of nicotine and superoxide dismutase [J]. *Pharmacol Res*, 2004, 50 (3): 341-350. DOI: 10.1016/j.phrs.2004.02.001.
- [12] Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L, et al. The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery. Results of the Epipage study [J]. *BJOG*, 2004, 111 (3): 258-265. DOI: 10.1046/j.1471-0528.2003.00037.x.
- [13] 张谦慎, 贺红云, 叶楠. “促胎儿成熟”, 还是“促胎肺成熟”? [J]. *中华围产医学杂志*, 2018, 21 (5): 359-360. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2018.05.019.
- Zhang QS, He HY, Ye N. "Promoting fetal maturity?" or "promoting fetal lung maturity?" [J]. *Chin J Perinat Med*, 2018, 21 (5): 359-360. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2018.05.019.
- [14] 黄晓芳, 冯琪. 2019年版欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治指南更新要点 [J]. *中华新生儿科杂志*, 2019, 34 (4): 310-315. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2019.04.016.
- Huang XF, Feng Q. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2019 update [J]. *Chin J Neonatol*, 2019, 34 (4): 310-315. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2019.04.016.
- [15] 刘敏. 地塞米松预防新生儿呼吸窘迫综合征的应用时机 [J]. *中国妇幼保健*, 2003, 18 (10): 618. DOI: 10.3969/j.issn.1001-4411.2003.10.022.
- Liu M. Opportunity of dexamethasone in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome [J]. *Maternal Child Health Care China*, 2003, 18 (10): 618. DOI: 10.3969/j.issn.1001-4411.2003.10.022.
- [16] 朱慧, 胡娅莉. 产前糖皮质激素促胎肺成熟的研究进展 [J]. *中华围产医学杂志*, 2017, 20 (9): 665-668. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2017.09.010.
- Zhu H, Hu YL. Research progress of prenatal glucocorticoid in promoting fetal lung maturation [J]. *Chin J Perinat Med*, 2017, 20 (9): 665-668. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2017.09.010.
- [17] Grčić G, Fatusić Z, Bogdanović G. Stimulation of fetal lung maturation with dexamethasone in unexpected premature labor [J]. *Med Arh*, 2003, 57 (5-6): 291-294.
- [18] 阿日贡高娃, 王红云. 地塞米松在单、双胎早产儿 NRDS 预防中的疗效分析 [J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4 (15): 2774-2775. DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2017.15.002.
- Arigonggaowa, Wang HY. Effect of dexamethasone on prevention of NRDS in single and twin premature infants [J/CD]. *Electronic J Clin Med Literature*, 2017, 4 (15): 2774-2775. DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2017.15.002.
- [19] 王晓丽. 不同肺表面活性物质治疗早产儿呼吸窘迫综合征的临床研究 [J]. *中国药物与临床*, 2015, 15 (5): 677-679. DOI: 10.11655/zgywylc.2015.05.036.
- Wang XL. Clinical study of different pulmonary surfactant in the treatment of respiratory distress syndrome of premature infants [J]. *Chin Remed Clinics*, 2015, 15 (5): 677-679. DOI: 10.11655/zgywylc.2015.05.036.
- [20] 王艳芳, 杨飞, 时洁, 等. 气管内注入猪肺磷脂注射液治疗新生儿呼吸窘迫综合征的操作配合及护理 [J/CD]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2016, 9 (5): 359-360. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2016.05.017.
- Wang YF, Yang F, Shi J, et al. Operation cooperation and nursing of endotracheal injection of porcine pulmonary phospholipid in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome [J/CD]. *Chin J Crit Care Med (Electronic Edition)*, 2016, 9 (5): 359-360. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2016.05.017.
- [21] 孙瑜, 夏照帆. 肺表面活性物质治疗急性呼吸窘迫综合征的临床研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2008, 20 (6): 379-381. DOI: 10.3321/j.issn:1003-0603.2008.06.026.
- Sun Y, Xia ZF. Clinical study of pulmonary surfactant in the treatment of acute respiratory distress syndrome [J]. *Chin Crit Care Med*, 2008, 20 (6): 379-381. DOI: 10.3321/j.issn:1003-0603.2008.06.026.
- [22] 牛肺表面活性剂多中心研究协作组. 不同剂量牛肺表面活性剂治疗早产儿呼吸窘迫综合征: 国内多中心随机对照临床试验 [J]. *中华围产医学杂志*, 2017, 20 (4): 260-267. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2017.04.005.
- The Collaborative Group for Calsurf Study. Different doses of calf pulmonary surfactant in treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants: a multicentered randomized controlled trial in China [J]. *Chin J Perinat Med*, 2017, 20 (4): 260-267. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2017.04.005.
- [23] 张强强, 李国庆, 钟丽红. 固尔苏和珂立苏治疗新生儿呼吸窘迫综合征有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. *中国现代医药杂志*, 2019, 21 (11): 11-19. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2019.11.004.
- Zhang QQ, Li GQ, Zhong LH. The efficacy and safety of Curosurf and Calsurf in treating neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis [J]. *MMJC*, 2019, 21 (11): 11-19. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2019.11.004.
- [24] 郝明. 固尔苏与珂立苏联合鼻塞型持续气道正压呼吸治疗新生儿急性呼吸窘迫综合征的效果研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29 (27): 4436-4438. DOI: 10.7620/zgyfbyj.j.issn.1001-4411.2014.27.27.
- Hao M. Effect of nasal continuous positive airway pressure combined with solid solution on the treatment of neonatal acute respiratory distress syndrome [J]. *Maternal Child Health Care China*, 2014, 29 (27): 4436-4438. DOI: 10.7620/zgyfbyj.j.issn.1001-4411.2014.27.27.
- [25] 潘静, 陈名武, 倪文泉, 等. 肺表面活性物质联合布地奈德预防极低出生体重儿支气管肺发育不良的疗效观察 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19 (2): 137-141. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.02.002.
- Pan J, Chen MW, Ni WQ, et al. Clinical efficacy of pulmonary surfactant combined with budesonide for preventing bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants [J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2017, 19 (2): 137-141. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.02.002.
- [26] Kuo HT, Lin HC, Tsai CH, et al. A follow-up study of preterm infants given budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants [J]. *J Pediatr*, 2010, 156 (4): 537-541. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.10.049.
- [27] Du FL, Dong WB, 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. DOI: 10.26355/eurrev_201912_19811.