

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.13.042

沐舒坦联合布地奈德雾化治疗新生儿胎粪吸入综合征的临床应用分析*

黄莉¹ 鲁利群^{1Δ} 黄鸿² 周琴³ 杨欣¹(1 成都医学院第一附属医院儿科 四川 成都 610500; 2 成都市妇女儿童中心医院 小儿外科(新生儿) 四川 成都 610000;
3 成都医学院第一附属医院检验科 四川 成都 610500)

摘要 目的:探讨沐舒坦联合布地奈德雾化治疗新生儿胎粪吸入综合征的临床效果及安全性。**方法:**选择2017年1月~2018年2月我院新生儿科收治的76例新生儿胎粪吸入综合征患儿,按照随机数字表法将其分成两组,每组38例。对照组患者采用布地奈德雾化治疗,观察组在对照组的治疗基础上加用沐舒坦治疗,分析和比较两组的治疗效果,患儿治疗前后动脉血气分析指标变化以及预后情况。**结果:**治疗后,观察组临床总有效率明显高于对照组,观察组呼吸困难缓解时间、肺部湿罗音消失时间、发绀消失时间、血氧饱和度恢复时间均显著较对照组短($P<0.05$)。两组患儿治疗后 PaCO_2 、 FIO_2 、OI均较治疗前降低, PaO_2 均较治疗前上升,其中观察组 PaCO_2 、 FIO_2 、OI明显低于对照组, PaO_2 高于对照组,上述差异均具有统计学意义($P<0.05$)。观察组总并发症发生率显著低于对照组($P<0.05$),患儿治愈率显著高于对照组($P<0.05$),两组死亡率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**与布地奈德雾化治疗相比,沐舒坦联合布地奈德雾化治疗新生儿胎粪吸入综合征患儿可以更有效缩短临床症状改善时间,改善患儿肺功能及预后,且安全性更高。

关键词:沐舒坦;布地奈德;新生儿胎粪吸入综合征;临床疗效;预后

中图分类号:R722.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)13-2593-04

Clinical Application of Mucosolvan Combined with Budesonide for the Neonatal Meconium Inhalation Syndrome*

HUANG Li¹, LU Li-qun^{1Δ}, HUANG Hong², ZHOU Qin³, YANG Xin¹

(1 Department of Pediatrics, The first affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, 610500, China;

2 Department of Pediatrics (Neonatal), Chengdu Women's and Children's Center Hospital, Chengdu, Sichuan, 610000, China;

3 Clinical Laboratory, The first affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, 610500, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical effect and safety of mucosolvan combined with budesonide atomization in the treatment of meconium aspiration syndrome in newborns. **Methods:** From January 2017 to February 2018, 76 cases of neonatal meconium aspiration syndrome were treated in the Department of Neonatology of our hospital. The patients were divided into two groups according to the random number table method, 38 cases in each group. The patients in the control group were treated with budesonide atomization, while the patients in the observation group were treated with Mucosolvan on the basis of the treatment in the control group. Analysis and comparison of the therapeutic effects of the two groups, the changes of arterial blood gas analysis indexes and the prognosis in children before and after treatment. **Results:** After treatment, the total clinical effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group. The relief time of dyspnea, the disappearance time of moist rales in lungs, the disappearance time of cyanosis and the recovery time of oxygen saturation in blood were significantly shorter than those of the control group ($P<0.05$). After treatment, the PaCO_2 , FIO_2 and OI of the two groups were all lower than those before treatment, and PaO_2 was all lower. Compared with before treatment, PaCO_2 , FIO_2 and OI in the observation group were significantly lower than those in the control group, and PaO_2 was higher than that of the control group, the above differences were statistically significant ($P<0.05$). The incidence of total complications in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$); the cure rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$), there was no significant difference in mortality between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Compared with Budesonide aerosol therapy, Mucosolvan combined with budesonide atomization in the treatment of neonatal meconium aspiration syndrome can shorten the improvement time of clinical symptoms, improve pulmonary function and prognosis, and has higher safety.

Key words: Mucosolvan; Budesonide; Neonatal meconium aspiration syndrome; Clinical efficacy; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R722.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)13-2593-04

* 基金项目:四川省医学会科研项目(S18011)

作者简介:黄莉(1982-),女,本科,主治医师,研究方向:新生儿呼吸系统疾病,电话:13982287308, E-mail: huangli569@163.com

Δ 通讯作者:鲁利群(1971-),女,博士,主任医师,研究方向:新生儿疾病

(收稿日期:2019-12-07 接受日期:2019-12-30)

前言

胎粪吸入综合征是新生儿常见呼吸系统病症,是胎儿在子宫内或分娩过程中,吸入了被胎粪污染的羊水,而引起机体阻塞性通气障碍,出现肺组织炎症反应、呼吸窘迫等症状,严重时会导致患儿因呼吸衰竭而死亡^[1-3]。目前,针对新生儿胎粪吸入综合征,临床上尚无简单、有效的治疗方式,患儿死亡率较高,选择一种更积极有效的方式降低患儿死亡率十分重要。

布地奈德是新生儿肺炎临床常用药物,对减轻呼吸道炎症的效果显著^[4,5]。沐舒坦是一种粘液溶解药,可以明显降低患者的痰液粘稠度、并使呼吸道粘膜浆液分泌增加,从而促进纤毛摆动,对呼吸道胎粪排出具有积极意义^[6,7]。因此,本研究探讨了沐舒坦与布地奈德雾化治疗联合应用于新生儿胎粪吸入综合征的治疗效果,以期对新生儿胎粪吸入综合征的临床用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

择取 2017 年 1 月~2018 年 2 月我院新生儿科接收诊治的 76 例新生儿胎粪吸入综合征患儿,按照随机数字表法将患者分成两组,每组 38 例。对照组男婴 21 例,女婴 17 例;孕龄 38~41 周,平均孕龄(39.5±0.6)周;体重 2.5~3.8 kg,平均体重(3.6±0.7) kg;其中剖宫产 20 例,顺产 18 例;患儿出生 5 min 的 Apgar 评分≤3 分有 14 例,Apgar 评分在 4~7 分有 24 例。观察组男婴 20 例,女婴 18 例;孕龄 38~42 周,平均孕龄(39.6±0.5)周;体重 2.5~3.9 kg,平均体重(3.5±0.8) kg;其中剖宫产 19 例,顺产 19 例;患儿出生 5 min 的 Apgar 评分≤3 分有 15 例,Apgar 评分在 4~7 分有 23 例。本研究两组患儿的临床基本资料差异均不具有统计学意义($P>0.05$),均衡可比。本研究已经获得医院伦理委员会支持,患儿家属均自愿签署知情同意书。

纳入标准:①符合《实用新生儿学》^[8]中新生儿胎粪吸入综合征的临床诊断标准。排除标准:①存在地中海贫血、肾功损伤、肝功能障碍等严重疾病患儿;②存在食管气管瘘、气漏、肠管畸形、膈疝、先天性心脏疾病等其他严重先天性畸形患儿;③存在严重遗传疾病或免疫系统疾病患儿;④产妇患有妊娠期高血压、妊娠期糖尿病等高危因素;⑤体重异常患儿、早产儿。

1.2 治疗方法

两组患儿均接受呼吸道清理、吸痰、抗感染、呼吸机辅助通

气以及营养支持、保暖等常规治护干预,并严格监测患儿生命体征变化。对照组患儿在上述治护干预的基础上,接受吸入用布地奈德混悬液(AstraZeneca Pty Ltd,国药准字 H20140475,规格:2 mL:1 mg)雾化吸入治疗,具体使用情况:0.5 mg/L 布地奈德溶液 1 mL,以 6~8 L/min 氧气进行驱动雾化,每次吸入 15~20 min,2 次/d。在对照组的治护基础上,观察组患儿加用沐舒坦(Boehringer Ingelheim,国药准字 H20150469,规格:2 mL:15 mg,5 支/盒)治疗,具体使用情况:7.5 mg 沐舒坦+10 mL 生理盐水混匀,静滴,2 次/d。两组均连续治疗 5 d。

1.3 观察指标

观察并记录两组患儿呼吸困难缓解时间,湿罗音消失时间,发绀消失时间,血氧饱和度恢复时间;观察并记录两组患儿治疗前后动脉血气分析指标变化,包括动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、动脉血氧分压(PaO₂)、pH 值、吸入氧体积分数(FIO₂)和氧合指数(OI);观察并统计两组患儿治疗后持续性肺动脉高压、气胸、肺气漏、新生儿缺血缺氧性脑病等并发症发生情况,统计两组患儿治愈率、死亡率。治愈标准^[9]:患者一般情况好,吃奶正常,体温在正常范围内,全身症状、体征完全消失,且血白细胞计数及分类正常,X 线胸片显示肺野病灶基本吸收。

1.4 疗效判定

参照《实用新生儿学》^[10]中的相关标准,对两组治疗方法的治疗效果进行评定。显效:治疗后,患儿呼吸困难、气促等临床症状消失,体征恢复正常;有效:治疗后,患儿的临床症状、体征均显著改善;无效:患儿治疗后临床症状、体征无明显变化,或病情加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100.00%。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 19.0 处理本研究所有数据,两组患儿临床症状缓解时间、动脉血气分析指标等计量资料结果用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;两组患儿临床疗效、并发症、治愈率、死亡率等计数资料结果用百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

治疗后,观察组显效 22 例,有效 15 例,无效 1 例,患儿治疗总有效率为 97.37%(37/38),对照组显效 15 例,有效 14 例,无效 9 例,患儿治疗总有效率为 76.32%(29/38),观察组临床总有效率明显高于对照组($P<0.05$),详见表 1。

表 1 两组患儿临床疗效对比[例(%)]

Table 1 Comparison of the clinical efficacy between two groups [n(%)]

Groups	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective rate(%)
Observation group(n=38)	22(57.90)	15(39.47)	1(2.63)	97.37*
Control group(n=38)	15(39.47)	14(36.84)	9(23.68)	76.32

Note: Compared with the control group * $P<0.05$.

2.2 两组临床症状缓解时间的比较

治疗后,观察组患儿呼吸困难、肺部湿罗音、发绀以及血氧饱和度恢复正常时间均显著短于对照组($P<0.05$),详见表 2。

2.3 两组治疗前后动脉血气分析指标的比较

治疗前,两组患儿 PaCO₂、PaO₂、FIO₂、OI 比较差异无统计

学意义($P>0.05$);治疗后,两组患儿 PaCO₂、FIO₂、OI 均较治疗前降低($P<0.05$),PaO₂ 均较治疗前上升($P<0.05$);其中观察组 PaCO₂、FIO₂、OI 明显低于对照组($P<0.05$),PaO₂ 高于对照组($P<0.05$),详见表 3。

表 2 两组患儿临床症状缓解时间的比较

Table 2 Comparison of the remission time of clinical symptoms between two groups

Groups	Relaxation time of dyspnea (h)	Wet rale disappearance time (d)	Cyanosis disappearance time(d)	Recovery time of oxygen saturation(h)
Observation group(n=38)	46.35± 3.58*	1.65± 0.26*	2.42± 0.64*	26.73± 2.77*
Control group(n=38)	62.34± 6.85	3.78± 1.13	4.37± 0.88	32.76± 3.68

Note: Compared with the control group * $P<0.05$.

表 3 两组患儿治疗前后动脉血气分析指标的比较

Table 3 Comparison of the arterial blood gas analysis indexes between two groups before and after treatment

Groups	TIME	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	FIO ₂	OI(mmHg)
Observation group (n=38)	Before treatment	63.04± 8.11	42.73± 6.28	0.86± 0.09	24.26± 4.73
	After treatment	36.42± 5.13**	85.62± 9.76**	0.41± 0.08**	7.95± 2.16**
Control group(n=38)	Before treatment	62.98± 7.94	42.56± 6.41	0.87± 0.10	24.31± 4.81
	After treatment	46.74± 5.21 [#]	75.43± 9.24 [#]	0.57± 0.11 [#]	11.37± 3.11 [#]

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$, compared with the group before treatment, [#] $P<0.05$.

2.4 两组并发症发生情况及预后的比较

($P<0.05$),治愈率显著较对照组高($P<0.05$);两组患儿死亡率比较无统计学差异($P>0.05$),详见表 4。

治疗后, 观察组患儿总并发症发生率显著较对照组低

表 4 两组患儿并发症发生情况及预后的比较[例(%)]

Table 4 Comparisons of the incidence of complications and prognosis between the two groups [n (%)]

Groups	Complications				Total incidence (%)	Cure rate	Death rate
	Persistent pulmonary hypertension	Pneumothorax	Pulmonary air leaks	Hie			
Observation group(n=38)	3(7.89)	1(2.63)	1(2.63)	2(5.26)	18.42*	34(89.47)*	0(0.00)
Control group (n=38)	7(18.42)	3(7.89)	3(7.89)	7(18.42)	52.63	23(60.53)	2(5.26)

Note: Compared with the control group * $P<0.05$.

3 讨论

新生儿胎粪吸入综合征的发生机制是由于胎儿在子宫内缺氧,从而刺激粪便排出,污染羊水,胎儿吸入被胎粪污染的羊水后出现气道阻塞症状,且被吸入的胎粪可刺激肺局部形成化学性炎症反应,生成大量氧自由基,引起肺损伤并加重炎症反应^[11,12]。当胎粪完全堵塞气道时,阻塞气道的肺泡内气体逐渐被吸收,出现肺不张^[13]。此外,胎粪还会直接抑制表面活性物功能,使肺表面张力增大,肺顺应性降低,肺泡萎陷,导致患者出现肺不张、肺水肿等症状,患儿肺部正常通气功能受到消极影响^[14,15]。但由于患儿呼吸道内吸入的胎粪黏滞性高,移动性较差,再加上患儿自身呼吸系统尚未发育完全,支气管纤毛运动较为缓慢、咳嗽反射较弱等原因,患儿往往在娩出后数小时内便出现呼吸急促、困难、紫绀等机械性呼吸道阻塞症状,是新生儿呼吸衰竭死亡的重要原因^[16-18]。及时解除患儿的呼吸道梗阻现象对有效治疗新生儿胎粪吸入综合征、保持患儿呼吸道通畅具有积极意义。

沐舒坦是一种黏液溶解药,能提高纤毛运动强度、频率,促进黏液腺分泌黏液,稀释、排出浓痰等方面均具有积极意义^[19,20]。布地奈德作为一种高效、雾化吸入性糖皮质激素类药物,可以

促进肺表面活性物质的合成与分泌,修复损伤气道,减轻肺水肿及肺泡炎症,对新生儿胎粪吸入综合征患儿病情的发展起到有效的阻断作用^[21,22]。本研究结果显示接受沐舒坦联合布地奈德雾化治疗的观察组患儿治疗 5d 后的临床总有效率明显高于对照组(97.37 % vs. 76.32 %),患儿治疗后呼吸困难缓解时间、肺部湿罗音消失时间、发绀消失时间、血氧饱和度恢复正常时间全都显著较对照组短,提示沐舒坦联合布地奈德雾化治疗能提高新生儿胎粪吸入综合征的临床疗效,能更迅速解除患者呼吸困难、发绀等症状,帮助患儿更早恢复正常。

动脉血气分析指标是反映患者呼吸功能状态的重要指标,有助于评价新生儿胎粪吸入综合征患儿呼吸功能状态^[23]。本研究结果显示观察组患者治疗后 PaCO₂、FIO₂、OI 均较治疗前降低且低于对照组,PaO₂ 较治疗前上升且高于对照组,提示相较于单独布地奈德雾化治疗,加用沐舒坦治疗的新生儿胎粪吸入综合征患儿的动脉血气分析指标明显改善,患儿呼吸质量显著提高。这与郑玉琼^[24]等的研究结果具有一致性,可能是因为布地奈德治疗时能修复损伤气道,对抗原抗体结合时激发的酶促过程具有抑制作用,使支气管收缩物质的合成和释放受到抑制,降低平滑肌的收缩反应^[25,26]。而沐舒坦在治疗过程中能抑制细胞因子、花生四烯酸的生成,防止炎性细胞于肺内发生聚集,

提高抗菌药物的局部浓度,并在促进肺泡Ⅱ型上皮细胞发育,增加患肺表面活性物质的合成与分泌,改善患儿的呼吸、通气功能、改善低氧血症状态方面具有积极意义。两者联合使用时可以发挥协同作用,更有效地降低炎症症状,并修复受损气道,最终更有效地提高 PaO₂,并降低 PaCO₂^[27-29]。

此外,由于受到新生儿胎粪吸入综合征患儿肺部炎症反应的影响,患儿常合并持续性肺动脉高压、气胸、肺气漏、新生儿缺氧缺血性脑病、肺出血等并发症,患者病死率高^[30,31]。本研究结果显示观察组患儿的总并发症发生率显著较对照组患儿的总并发症发生率低,提示沐舒坦联合布地奈德雾化治疗新生儿胎粪吸入综合征的安全性更高。

综上所述,沐舒坦联合布地奈德雾化治疗新生儿胎粪吸入综合征较单用布地奈德雾化治疗能更显著缩短患儿临床症状恢复时间,改善患儿肺功能和预后,且安全性更高。

参考文献(References)

- [1] 文良艳,朱晓芳,张大平. 不同方式纤维支气管镜肺泡灌洗治疗新生儿胎粪吸入综合征的疗效 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(19): 4734-4737
- [2] 曹亚芹,董玉斌,张艳华,等. 高频振荡通气治疗新生儿胎粪吸入综合征临床疗效分析[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(1): 175-177
- [3] 郑泰,邓春. 胎粪吸入综合征治疗进展 [J]. 儿科学杂志, 2016, 22(5): 58-61
- [4] 方妍,刘力,左雪枚,等. 加用布地奈德对新生儿肺炎治疗效果的研究[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(10): 1458-1461
- [5] Li B, Han S, Liu F, et al. Budesonide Nebulization in the Treatment of Neonatal Ventilator Associated Pneumonia [J]. Pakistan Journal of Medical Sciences, 2017, 33(4): 997-1001
- [6] 郭静. 沐舒坦治疗新生儿胎粪吸入综合征的临床疗效[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(13): 2018-2020
- [7] 王战胜,刘雨露,施雪颖,等. 探究沐舒坦雾化吸入治疗新生儿肺炎中的临床疗效[J]. 世界中医药, 2016, 11(3): 552-553
- [8] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社, 2011: 398-401
- [9] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 北京:人民军医出版社, 2002: 249-249
- [10] 孙明,王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2010: 963-963
- [11] 聂华,陈峪,刘丽平. 羊水Ⅲ度粪染 MAS 新生儿脐动脉血气、新生儿血清炎症因子的变化及其意义 [J]. 重庆医学, 2018, 47(6): 822-824
- [12] 蒋惠芬,赵勇,王金秀. 肺表面活性物质联合肺保护通气策略治疗新生儿重型胎粪吸入综合征合并急性肺损伤的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(21): 22-24
- [13] 赖莉明,黄志坚,张喆. 气道内胎粪吸引对羊水混浊但有活力新生儿的必要性[J]. 现代医学, 2016, 44(2): 227-229
- [14] 金伟敏,黄雨茅,杨秀录,等. 不同给药途径氨溴索联合小剂量地塞米松治疗新生儿胎粪吸入性肺炎的临床效果观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(10): 1548-1551
- [15] Huang J, Lin X Z, Zheng Z. Clinical effect of high-frequency oscillatory ventilation combined with pulmonary surfactant in treatment of neonatal severe meconium aspiration syndrome complicated by pulmonary hemorrhage [J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2016, 18(11): 1075-1079
- [16] 戴怡菁,高平明. 高频振荡通气与肺表面活性物质联合治疗新生儿胎粪吸入综合征的疗效观察 [J]. 重庆医学, 2013, 42(18): 2146-2147
- [17] 罗思华,唐渊,梁创,等. 普米克令舒联合硫酸镁治疗新生儿胎粪吸入综合征的临床研究[J]. 中国医药导报, 2015, 12(14): 125-128
- [18] 罗菲菲. 肺表面活性物质治疗胎粪吸入综合征临床疗效的 Meta 分析[D]. 重庆医科大学, 2011
- [19] Yang Z, Xiao X, Huang Y, et al. Effects and mechanisms of ambroxol inhalation (Mucosolvan®) in the treatment of neonatal pneumonia[J]. Pharmazie, 2017, 72(10): 604-607
- [20] 吴艺,穆学伟,刘劫,等. 新生儿肺炎应用沐舒坦疗效及其血气指标变化情况[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(7): 87-89, 92
- [21] 张丽丽. 吸入用布地奈德混悬液联合硫酸镁治疗新生儿胎粪吸入综合征 30 例[J]. 中国药业, 2016, 25(1): 124-126
- [22] 黄传君,赵方正,陈方方,等. 吸入性糖皮质激素能有效控制支气管哮喘气道炎症[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(11): 912-912
- [23] 左立旻,李茂霞,梁玉兰,等. 吸入性糖皮质激素辅助肺泡表面活性物质对胎粪吸入综合征患儿血气指标、肺部炎症吸收效果及并发症的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(14): 3216-3219
- [24] 郑玉琼,申川桥,黄茂. 肺表面活性物质联合沐舒坦在新生儿胎粪吸入综合征中的应用 [J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(10): 1436-1439
- [25] 朱克然,王琍琍,王杨,等. 布地奈德在预防早产儿支气管肺发育不良的应用[J]. 安徽医药, 2018, 22(12): 2444-2446
- [26] 李云,武荣. 布地奈德雾化吸入治疗新生儿胎粪吸入综合征的临床观察[J]. 中华全科医学, 2013, 11(5): 727-728
- [27] 刘咏梅. 沐舒坦治疗慢性阻塞性肺病急性加重期的应用与合适剂量分析[J]. 中国医药导刊, 2017, 19(1): 65-66
- [28] 马娟,王晓蕾,李征瀛,等. 肺表面活性物质联合沐舒坦对呼吸窘迫综合征新生儿免疫功能、肝肾功能影响 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(20): 2486-2489, 2493
- [29] 赵俊荣,王峥,李淑娟,等. 地塞米松联合沐舒坦加体位干预治疗新生儿重症吸入性肺炎的疗效观察 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2017, 20(4): 434-436
- [30] 黄静,林新祝,郑直. 高频振荡通气联合肺表面活性物质治疗新生儿重型胎粪吸入综合征并发肺出血的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(11): 1075-1079
- [31] 王六超,农绍汉. 新生儿胎粪吸入综合征的治疗进展[J]. 医学综述, 2014, 20(22): 4160-4162