

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2025-01-022

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

不同浓度一氧化氮对新生儿胎粪吸入综合征的应用

马蕊¹, 刘镇豪²

1. 商丘市第一人民医院新生儿重症监护室, 商丘 476000; 2. 商丘市第一人民医院 ICU, 商丘 476000

摘要 **目的** 观察不同浓度一氧化氮(NO)对新生儿胎粪吸入综合征(MAS)氧合功能及炎症因子的影响。**方法** 选取 90 例 MAS 患儿,按照随机数字表法分为低浓度组和常规组,每组 45 例。低浓度组予以吸入低浓度 NO,常规组予以吸入常规浓度 NO,比较两组患者的氧合功能、炎症反应、凝血功能及 NO 相关不良反应发生情况。**结果** 在不同治疗方案下,低浓度组的动脉血氧含量(CaO_2)、动脉氧分压(PaO_2)、动脉血氧饱和度(SaO_2)、氧合指数与常规组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);低浓度组的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)水平均低于常规组,差异具有统计学意义($P<0.05$);低浓度组的凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)均短于常规组,纤维蛋白原(FIB)水平高于常规组($P<0.05$);低浓度组 NO 相关不良反应发生率为 4.44%(2/45),低于常规组的 22.22%(10/45)($P<0.05$)。**结论** 吸入低浓度 NO 对 MAS 患儿氧合功能的改善效果与常规浓度 NO 近似,但低浓度 NO 更有利于减轻患儿炎症反应、稳定凝血功能,并降低患儿并发症发生风险。

关键词: 新生儿胎粪吸入综合征;一氧化氮;氧合功能;炎症因子;凝血功能

中图分类号:R722

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2025)01-0138-06

Application of different concentrations of nitric oxide in the newborns with meconium aspiration syndrome

MA Rui¹, LIU Zhenhao²

1. Neonatal Intensive Care Unit, the First People's Hospital of Shangqiu 476000, China;

2. ICU, the First People's Hospital of Shangqiu City, Shangqiu 476000, China

Abstract **Objective** To observe the effects of different concentrations of nitric oxide (NO) on the oxygenation function and the inflammatory factors in the newborns with meconium aspiration syndrome (MAS). **Methods** 90 children with MAS were selected and were randomly divide into the low concentration group and the conventional group, with 45 cases in each group. The newborns in the low

基金项目:河南省医学科技攻关项目(LHGJ202101202)。

第一作者:马蕊,本科,护师,研究方向为新生儿胎粪吸入综合征,maruimr113@sina.com。

concentration group were given low concentration NO inhalation, while the newborns in the conventional group were given conventional concentration NO. The oxygenation function, inflammatory response, coagulation function, and incidence of NO related side effects were compared between the two groups newborns. **Results** There was no statistically significant difference in arterial oxygen content (CaO_2), arterial oxygen partial pressure (PaO_2), arterial oxygen saturation (SaO_2), and oxygenation index (arterial oxygen partial pressure/inhaled oxygen concentration, PO_2/FiO_2) between the low concentration group and the conventional group ($P>0.05$). The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-10 (IL-10) in the low concentration group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The prothrombin time (PT), thrombin time (TT), and activated partial thromboplastin time (APTT) in the low concentration group were lower than those in the conventional group, while fibrinogen (FIB) in the low concentration group was higher than that om the conventional group ($P<0.05$). The incidence of NO related side effects in the low concentration group was 4.44% (2/45), which was lower than 22.22% in the conventional group (10/45) ($P<0.05$). **Conclusion** The improvement effect of inhaling low concentration NO on oxygenation function in the newborns with MAS is similar to that of conventional concentration NO, and low concentration NO is more conducive to reducing the inflammation, stabilizing the coagulation function, and reducing the risk of complications in newborn.

Keywords: neonatal meconium aspiration syndrome; nitric oxide; oxygenation function; inflammatory factors; coagulation function

新生儿胎粪吸入综合征 (meconium aspiration syndrome, MAS) 是一种以呼吸窘迫为主要特征的临床疾病,此病多见于足月或者延期生产的新生儿,其主要病变机制与吸道机械化阻塞及肺泡组织炎症反应密切相关^[1]。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,并出现肺部通气、换气功能障碍。目前,针对 MAS 患儿,临床多以机械通气为主要治疗措施^[2]。但胎粪中大量有机酸、胃酸等均会对患儿肺泡、支气管黏膜造成一定刺激,部分患儿可能由于血小板异常积聚而出现肺血管阻力升高及持续性肺动脉高压表现,机械通气能一定程度改善患儿通气功能,并稳定基础体征,但单纯实施机械通气无法改善肺部血液循环^[3-4]。米力农为治疗 MAS 的常见药物,此药可通过松弛肺部血管平滑肌并扩张血管而改善肺部微循环,在此基础上予以患儿吸入一氧化氮(NO)能进一步增加临床获益。NO 可有效调节肺部血流量,但若吸入过量也可能导致肺部循环灌注下降,目前,关于 NO 的吸入浓度临床尚未形成统一论^[5-6]。

本次研究旨在观察不同浓度 NO 对 MAS 患儿氧合功能及炎症因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性研究,经双盲法抽取商丘市第一人民医院 2021 年 6 月至 2024 年 1 月收治的 90 例 MAS 患儿,应用随机数字表法将患儿分为常规组和低浓度组,每组 45 例。常规组男 25 例、女 20 例;日龄 1~7 d,平均 (4.1 ± 0.3) d;出生时体质量 2.8~4.2 kg,平均 (3.5 ± 0.4) kg;其中 30 例为顺产,15 例为剖宫产。低浓度组男 23 例、女 22 例;日龄 2~6 d,平均 (4.3 ± 0.1) d;出生时体质量 2.5~4.5 kg,平均 (3.5 ± 0.5) kg;其中 33 例为顺产,12 例为剖宫产。两组一般资料无统计学差异 ($P>0.05$),具有可比性。本次研究已获得商丘市第一人民医院医学伦理委员会审核批准(批准文号:SQ10273-2021)。家属已知悉研究内容,且自愿参与本研究。

纳入标准:①足月出生;②符合 MAS 诊断标

准^[7];③经评估确认合并肺动脉高压。

排除标准:①合并先天性心肺结构畸形;②合并其他感染性症状;③伴其他呼吸系统疾病。

1.2 方法

密切监测两组患儿的基础生命体征,并纠正酸碱失衡及水电解质紊乱,予以常规保暖及针对性抗感染治疗后采用 PA-700A 型呼吸机(购自济南博坤科学仪器有限公司)治疗,治疗时通气模式为同步间歇指令通气。治疗参数如下:吸气峰压初始值为 20~25 cmH₂O,呼气末正压初始值为 0~4 cmH₂O,呼吸频率为每分钟 20~40 次,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。同时按照 50 μg/kg 的剂量注射米力农注射液(国药集团国瑞药业有限公司,国药准字:H20203140),于 10 min 内注射完毕后,按照 0.7 μg/(kg·min) 的速率持续微量泵入,治疗周期为 7 d。

低浓度组予以吸入低浓度 NO,初始吸入浓度为 10 mg/L,首次用药后间隔 30 min 复查一次血氧饱和度(SaO₂),若未达到正常水平则按照每次 5 mg/L 增加 NO 吸入浓度,NO 吸入上限为 40 mg/L,若仍未达到理想控制范围则需停止吸入 NO,并按照 100 mg/kg 的剂量经气管内滴入肺表面活性物(华润双鹤药业股份有限公司,国药准字:H20052128)进行补救治疗。

常规组予以吸入常规浓度的 NO,初始吸入浓度为 20 mg/L,首次用药后间隔 30 min 复查一次 SaO₂,若未达到正常水平则按照每次 5 mg/L 增加 NO 吸入浓度,NO 吸入上限为 60 mg/L,若仍未达到理想控制范围则需停止吸入 NO,并应用肺表面活性物进行补救治疗,治疗方案及药物规格与低浓度组一致。

1.3 观察指标

①氧合功能。采用 Premier3500 血气分析仪(购自上海玉研科学仪器有限公司)检测两组动脉血氧含量(CaO₂)、动脉氧分压(PaO₂)、动脉血氧饱和度(SaO₂)、氧合指数(即动脉氧分压/吸入氧浓度,简称为 PO₂/FiO₂)等氧合功能指标,检测时间为治疗开始前 1 d、治疗结束后第 1 天。②炎症反应。以空腹时的 2 mL 肘静脉血为检测样本,以 3 000 r/min 的速度离心 3 min 后取上层清液备用,经酶联免疫法检测肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)等炎症指标,检测时间同上。③凝血功能。检测两组凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)等凝血功能指标,检测样本、方法、设备及检测时间与炎症指标一致。④NO 相关不良反应发生情况。于 NO 吸入治疗期间统计两组嘴唇发绀、凝血障碍、肺水肿、正铁血血红蛋白血症等相关不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 22.0 软件处理,计数资料以样本量 *n*、样本量占比(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 氧合功能

治疗前,两组氧合功能无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,低浓度组的 CaO₂、PaO₂、SaO₂、PO₂/FiO₂ 与常规组无统计学差异($P > 0.05$),结果如表 1 所示。

表 1 两组氧合功能比较

组别	<i>n</i> /例	CaO ₂ /%		PaO ₂ /mmHg		SaO ₂ /%		PO ₂ /FiO ₂	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低浓度组	45	90.23±10.45	95.43±3.29*	40.22±10.36	46.23±10.44*	91.13±10.25	96.65±3.23*	275.33±20.25	455.35±50.49*
常规组	45	91.16±10.27	96.33±3.14*	40.45±10.25	47.55±10.23*	90.49±10.22	97.25±3.15*	276.42±20.31	460.22±50.27*
<i>t</i>		0.426	1.328	0.106	0.606	0.297	0.892	0.255	0.459
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 炎症指标

治疗后,低浓度组的 TNF- α 、CRP、IL-6、IL-10 水平均

治疗前,两组炎症指标无统计学差异($P>0.05$);

低于常规组,结果如表 2 所示。

表 2 两组炎症指标比较

组别	n/例	TNF- α /(ng/mL)		CRP/(mg/L)		IL-6/(pg/mL)		IL-10/(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低浓度组	45	25.47 $\pm$ 5.28	12.44 $\pm$ 3.31 [*]	20.49 $\pm$ 5.33	6.16 $\pm$ 1.24 [*]	26.75 $\pm$ 5.34	10.23 $\pm$ 2.25 [*]	40.33 $\pm$ 10.25	18.45 $\pm$ 3.29 [*]
常规组	45	26.12 $\pm$ 5.33	14.51 $\pm$ 3.29 [*]	21.22 $\pm$ 5.41	7.06 $\pm$ 1.35 [*]	27.33 $\pm$ 5.29	12.33 $\pm$ 3.16 [*]	42.29 $\pm$ 10.39	20.45 $\pm$ 3.23 [*]
<i>t</i>		0.581	2.975	0.645	3.294	0.518	3.632	0.901	2.910
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$ 。

2.3 凝血功能

治疗后,低浓度组的 PT、TT、APTT 均短于常规组,

治疗前,两组凝血功能无统计学差异($P>0.05$);

FIB 水平高于常规组($P<0.05$),结果如表 3 所示。

表 3 两组凝血功能比较

组别	n/例	PT/s		TT/s		APTT/s		FIB/(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低浓度组	45	11.45 $\pm$ 3.15	12.25 $\pm$ 3.29	16.72 $\pm$ 3.31	17.44 $\pm$ 3.25	34.41 $\pm$ 5.25	35.63 $\pm$ 5.18	3.02 $\pm$ 0.45	3.22 $\pm$ 0.36
常规组	45	11.29 $\pm$ 3.41	14.22 $\pm$ 3.15 [*]	16.28 $\pm$ 3.25	19.29 $\pm$ 3.23 [*]	34.36 $\pm$ 5.14	38.77 $\pm$ 5.25 [*]	3.11 $\pm$ 0.29	2.72 $\pm$ 0.41 [*]
<i>t</i>		0.231	2.901	0.636	2.708	0.046	2.856	1.128	6.147
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$ 。

2.4 NO 相关不良反应发生率

生率为 4.44%(2/45),低于常规组的 22.22%

NO 吸入治疗期间,低浓度组的相关不良反应发

(10/45)($P<0.05$),结果如表 4 所示。

表 4 两组 NO 相关不良反应发生率比较

组别	n/例	嘴唇发绀/例	凝血障碍/例	肺水肿/例	正铁血蛋白血症/例	不良反应发生率/%
低浓度组	45	1	0	0	1	4.44
常规组	45	2	2	3	3	22.22
χ^2						6.154
<i>P</i>						<0.05

3 讨论

MAS 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。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^[8-9]。目前,临床认为胎粪中含有多种可灭活肺表面活性物的化学物质,当胎儿吸入大量胎粪或肺表

面活性物质含量明显减少时则会出现不同程度肺泡萎陷表现,肺泡萎陷会进一步增加肺血管阻力并导致肺部血液形成左右分流,若未及时干预则会诱发肺动脉高压并增加患儿病死风险^[10-11]。针对合并肺动脉高压的 MAS 患儿,临床多以改善肺部氧合功能、扩张肺血管并恢复肺部微循环为主要治疗目标。常规机械通气治疗可一定程度改善患儿通气功能,但在改善患儿肺部血液循环方面的效果并不理想^[12]。目前,临床主要将米力农作为治疗 MAS 合并肺动脉高压的常用药物,此药能通过调控 β 受体而产生正性肌力作用,应用此药可减轻心脏前后负荷并降低肺部循环阻力,还可通过松弛肺血管平滑肌并增强其收缩力而改善肺部血流,但米力农的药物半衰期较短,单纯应用此药治疗难以对肺部循环产生持续治疗效果^[13-14]。

本研究结果显示,两组患儿治疗后的 CaO_2 、 PaO_2 、 SaO_2 、 PO_2/FiO_2 均较治疗前升高,且低浓度组的氧合功能指标与常规组并无明显差异,提示在予以米力农治疗基础上联合应用 NO 可有效改善 MAS 患儿的氧合功能,且其治疗效果并未明显受到 NO 吸入浓度影响。NO 可通过活化鸟苷环化酶并促使环磷酸鸟苷形成而松弛血管平滑肌,除可活化环磷酸鸟苷蛋白激酶外,还可通过下调细胞内钙离子水平而进一步增强血管舒缩功能,将其辅助米力农更利于改善 MAS 患儿的氧合功能^[15-16]。本研究中,低浓度组治疗后的低浓度组的 $\text{TNF-}\alpha$ 、 CRP 、 IL-6 、 IL-10 水平均低于常规组,提示与常规吸入浓度相比,低浓度吸入 NO 更有利于减轻患儿炎症反应。内源性 NO 为机体重要防御分子,可调节组织器官血流,并维持血管内皮细胞与炎症细胞间平衡,炎症宿主释放的大量 NO 能够通过其非特异性抗炎作用诱导炎症细胞凋亡,还可通过抑制血小板聚集、黏附,阻止淋巴细胞增殖而产生一定抗炎效果。但 NO 也是一种由内皮细胞释放的活性物质,NO 含量过高可能增强血管、淋巴管通透性并导致机体免疫系统紊乱,若 MAS 吸入过量 NO 可能会引起气道炎症反应^[17-18]。吸入 NO 可以有效扩张 MAS 患儿肺部血管,并促使血小板聚集,但过量 NO 也可能导致内皮细胞凋亡并破坏血管内皮功能,当 MAS 患儿肺部血管内皮功

能损伤时则会出现不同程度凝血功能障碍^[19]。本研究中,低浓度组患儿治疗后的 PT、TT、APTT 均短于常规组, FIB 水平高于常规组,提示与吸入常规浓度 NO 相比,吸入低浓度 NO 更有利于稳定 MAS 患儿凝血、纤溶系统功能,对减轻患儿血管通透性并降低肺部出血风险均有积极意义。本研究结果还显示,低浓度组 NO 吸入治疗期间,相关不良反应发生率较常规组更低,提示吸入低浓度 NO 还能提高患儿的治疗安全性,对改善患儿预后具有重要意义。王风洋^[20]通过比较不同浓度 NO 辅助治疗 MAS 后结果显示,低浓度组的氧合功能与高浓度组无明显差异,但低浓度组的炎症指标低于高浓度组,对应的凝血功能指标优于高浓度组,与本研究结果相似。

4 结论

低浓度 NO 能在改善 MAS 患儿氧合功能同时,有效减轻炎症反应并稳定凝血功能,对降低 NO 相关不良反应发生风险有重要意义。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] MONFREDINI C, CAVALLIN F, VILLANI P E, et al. Meconium aspiration syndrome: a narrative review [J]. Children (Basel), 2021,8(3):230.
- [4] GUPTA S, AGRAWAL G, BALDE M, et al. Surfactant dysfunction disorder masquerading as meconium aspiration syndrome and persistent pulmonary hypertension of the newborn [J]. BMJ Case Rep, 2021,14(1):e239169.
- [5] 徐倩倩,刘彬彬,陈雪翔,等.重症新生儿胎粪吸入综合征预后危险因素分析[J].中华全科医学,2021,19(1):31-34.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会呼吸治疗学组,中国医师协会呼吸医师分会呼吸职业发展委员会呼吸治疗师工作组.一氧化氮吸入疗法临床应用专家共识(2024版)[J].中华医学杂志,2024,104(26):2386-2400.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] OSMAN A, HALLING C, CRUME M, et al. Meconium aspiration syndrome: a comprehensive review[J]. J Perinatol, 2023,43(10):1211-1221.
- [10] 罗聪,高丽娟,刘晓燕,等.新生儿胎粪吸入综合征预后关联因素分析及预测意义[J].中国计划生育学杂志,2024,32(8):1938-1942.
- [11] CHOI B H, VERMA S, CICALESE E, et al. Morbidity of conversion from venovenous to venoarterial ECMO in neonates with meconium aspiration or persistent pulmonary hypertension[J]. J Pediatr Surg, 2021,56(3):459-464.
- [12] 李海志,王丹,李特.米力农治疗新生儿持续性肺动脉高压有效性的系统评价[J].中国医院用药评价与分析,2021,21(3):324-328.
- [13] 李瑞芳,李忠凯,杨社敏,等.西地那非与米力农联合机械通气治疗新生儿持续性肺动脉高压的效果比较[J].中国民康医学,2024,36(12):157-160.
- [14] 李雪花,张彦全.高频振荡通气模式联合猪肺磷脂注射液治疗新生儿胎粪吸入综合征并肺动脉高压的临床效果[J].临床合理用药,2024,17(20):113-116.
- [15] LESNESKI A L, VALI P, HARDIE M E, et al. Randomized trial of oxygen saturation targets during and after resuscitation and reversal of ductal flow in an ovine model of meconium aspiration and pulmonary hypertension [J]. Children (Basel), 2021,8(7):594.
- [16] 刘欣,靳雅玲,张冉,等.一氧化氮吸入联合高频振荡通气对新生儿持续肺动脉高压治疗的临床研究[J].临床和实验医学杂志,2023,22(24):2663-2667.
- [17] 李瑞瑞,李素君,万晓盼.低浓度一氧化氮联合米力农治疗新生儿胎粪吸入性肺炎持续肺动脉高压的疗效[J].实用中西医结合临床,2023,23(22):24-26.
- [18] 刘赛利,艾可龙,胡长平.一氧化氮与肺动脉高压及基于一氧化氮信号通路的肺动脉高压治疗药物研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2023,37(10):792-797.
- [19] 王梦,杨艳娜,杨双杰,等.低浓度一氧化氮吸入联合多巴酚丁胺治疗新生儿持续肺动脉高压的效果分析[J].中国合理用药探索,2022,19(6):6-12.
- [20] 王风洋.不同浓度一氧化氮联合米力农对新生儿胎粪吸入性肺炎持续肺动脉高压患儿肺氧合功能及炎症反应的影响[J].中国妇幼保健,2023,38(1):48-51.

[收稿日期:2024-09-30]

[责任编辑:郭海婷 英文编辑:周寿红]