

新生儿呼吸窘迫综合征雾化吸入疗法的定量分析

刘伟华¹, 解 谦², 周雅玲¹

(1. 哈尔滨理工大学 理学院, 哈尔滨 150080; 2. 黑龙江省医院 儿科, 哈尔滨 150036)

摘 要: 新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)的治疗是将肺表面活性物质(PS)通过有创或无创方式作用到肺部。本文基于药物动力学原理和给药方式,建立了对新生儿无创伤的雾化吸入PS治疗NRDS的数学模型,定量分析雾化吸入PS后血氧分压(PaO_2)的变化。针对新生儿雾化吸入PS用药方案,以 PaO_2 控制在正常值范围内为约束,数值模拟了 PaO_2 变化规律,发现雾化吸入与气管插管疗效相近,但无创是其优势。模型还可模拟出NRDS个性PS用药后 PaO_2 变化趋势,因而为临床应用雾化吸入技术提供了理论依据。

关键词: 呼吸窘迫综合征;雾化吸入数学模型;PS用药方案; PaO_2 数值模拟

DOI: 10.15938/j.jhust.2024.01.014

中图分类号: O715.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-2683(2024)01-0124-09

Quantitative Analysis of Nebulized Inhalation Therapy for Neonatal Respiratory Distress Syndrome

LIU Weihua¹, XIE Qian², ZHOU Yaling¹

(1. College of Science, Harbin University of Science and Technology, Harbin 150080, China;

2. Department of Pediatrics, Heilongjiang Province Hospital, Harbin 150036, China)

Abstract: To treat neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) is to deliver pulmonary surfactant (PS) to lungs with either invasive or non-invasive methods. This paper, based on the pharmacokinetic principles and administration ways, established a mathematical model of nebulized inhalation of PS for the treatment of NRDS, which was non-invasive for the newborn, to quantitatively analyze the fluctuation of blood oxygen partial pressure (PaO_2) after medication. For the regimen of the newborn's nebulized inhalation of PS, after simulating the variation of PaO_2 with data limited within a normal range, this paper found that nebulized inhalation was similarly effective as endotracheal intubation, and that the former prevailed for its non-invasiveness. It could also simulate the changing trend of PaO_2 after personal PS medication of NRDS, which has thus provided a theoretical backup for the clinical application of atomization inhalation technology.

Keywords: respiratory distress syndrome; mathematical model of nebulized inhalation; regimen of PS; numerical simulation of PaO_2

0 引 言

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)也称新生儿肺透明膜病。

胎龄小于37周的早产儿因其Ⅱ型肺泡上皮细胞发育未成熟,肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)分泌不足,引起肺萎陷等一系列临床表现^[1]。临床上主要有氧气通气^[2-3]和外源性PS替代疗法^[4-5]。前者疗效肯定,但易造成患儿肺损伤。后

收稿日期: 2022-11-17

基金项目: 黑龙江省自然科学基金(A2016004)。

作者简介: 解 谦(1982—),女,主治医师;

周雅玲(1998—),女,本科生。

通信作者: 刘伟华(1971—),女,副教授, E-mail: 1840914309@qq.com.

者是采用有创、微创和无创技术手段将 PS 直接作用到肺部。国内外普遍公认这是 NRDS 最有效疗法。其中有创和微创(传统疗法)是经气管侧孔插管和细导管插入声门下进入气管,将 PS 注入肺部组织的技术(less invasive surfactant administration, LISA),可有效地改善肺组织的顺应性。但存在侵入性损害和气管插管操作不易推广等问题。无创技术是通过雾化吸入方式给予 PS,随新生儿呼吸直接作用于病灶的一种局部治疗方法,具有操作简单、安全、可重复用药等优点。

文[6]报道了 17 名早产儿接受雾化吸入疗法的研究结果,给出时龄为 2.1 h 和 4.9 h 的早产儿首次 PS 用药时间,分别为 1.0 ~ 2.8 min 和 3.4 ~ 10.1 min,实验证明了早产儿接受无创呼吸支持中的可行性和安全性。文[7]通过实验观察对比法研究了雾化吸入治疗 NRDS 的效果,将采用传统疗法的新生儿作为对照组,实验组是在原有方法上加入雾化吸入疗法,发现实验组的血气分析指标的改善情况要优于对照组。实验组的肺部严重感染者的数量明显少于对照组。文[8]采用压缩雾化吸入 PS 治疗 NRDS 患儿,发现对照组(传统疗法)和实验组(压缩雾化吸入)经 PS 治疗后无显著差异,而在用药过程中实验组的各项生理指标均优于对照组。但 Berggren 等将 32 例胎龄 27 ~ 34 周 NRDS 随机分为观察组和对照组,观察组是在 CPAP 治疗的基础上加入了雾化吸入疗法,发现疗效没有明显差异,原因可能是患儿雾化吸入的 PS 量较少^[9]。文[10]研究发现,强制呼气与缓慢呼气相比,呼出的药物颗粒质量增加 3%,通过调整呼吸的强度可以提高雾化吸入治疗 NRDS 疗效,改善呼吸情况。有学者认为雾化吸入更适合于肺部损伤较轻、病变部位分布较均匀的患者,或用于早期预防^[11]。文[12]动物实验发现,早产哺乳动物肺泡没能在妊娠后期完善 PS 分泌的条件,导致出生后 PS 的含量仅为 5 ~ 10 mg/kg 无法满足肺泡张开。而足月动物生后数小时 PS 可快速达到约为 100 mg/kg,生后 6 天 PS 约为 75 mg/kg。因而,临床上根据早产儿临床表现和胎龄给予一定的预防性和针对性的治疗。目前,国内外关于有创外源注入 PS 技术研究成果较多,无创的雾化吸入 PS 疗法的研究结果甚少。而《中国新生儿肺表面活性物质临床应用专家共识》,简记《专家共识》^[13]给出的指导性建议较少。无创疗法能否获得有创疗法的疗效,一直是医务工作者关注的课题。

本文根据药物动力学理论和雾化吸入疗法机理,考虑到因不同时龄早产儿自身分泌的 PS 不足,雾化注入有效 PS 量和时间存在着差异,建立了雾化吸入治疗新生儿呼吸窘迫综合征的数学模型。再由临床治疗 NRDS 监测的血氧分压数据识别模型中参数。根据《专家共识》^[13]治疗建议为约束,设计个性化用药方案,通过调整给药量,数值模拟出雾化吸入的治疗过程。通过比对现有临床治疗数据,分析方案的可行性,预测个性化治疗方案适应性,从而为临床实践选择治疗方案提供理论支持。

1 雾化吸入治疗新生儿呼吸窘迫综合征的数学模型

1.1 模型建立

早产儿肺发育未成熟,PS 合成分泌严重不足,导致原发性 PS 缺乏,肺泡表面不张逐渐趋于萎陷,引起代谢性酸中毒和呼吸性酸中毒,进而抑制 PS 的合成,加剧呼吸窘迫症状。因而要通过外源注入 PS 维持身体需要。雾化吸入 PS 治疗 NRDS 可以减少并发症,有效改善新生儿的呼吸状况。雾化吸入是以氧气为动力,将 PS 雾化很小的颗粒,随着新生儿自主呼吸,快速将 PS 完全沉积肺泡上进行治疗。肺泡在 PS 作用下功能改善,治疗效果可以通过血气指标和临床症状来判断。

因患儿的肺部的容积有限,PS 的注入要有一定的限量。尽管《专家共识》^[13]给出了雾化吸入参考量,但自主呼吸可能呼出部分 PS,注入多少 PS 才能达到最佳的治疗效果呢,需要理论上的研究和临床实践观察。长时间高浓度的吸氧会给新生儿带来危害,因而要考虑到新生儿用药的耐受性。假设治疗时间注入肺部的有效 PS 量 $f(t)$ 是与 PS 给药量 D 和氧流速 L 有关。在短时间治疗中,将注入 PS 视为均匀的过程, $f(t)$ 可认为与时间无关的变量。令给药量为 $f(t) = G(L, D)$ 。

早产儿体内的 PS 主要来源于自身极少的分泌 PS 和外源吸入 PS,通过作用于肺泡缓解呼吸窘迫。可以认为雾化吸入过程中,新生儿体内 PS 含量 $c(t)$ 的增量是由输入(自身分泌和吸入)与输出(自身消耗)引起。因而, $c(t)$ 增量相对时间的变化率与自身分泌 PS 的增长率 $r(t)$ 、外源 PS 的吸入率 $f(t)$ 和自身消耗率有关。雾化吸入和消除 PS 规律符合药室模型^[14]。为了达到治疗目的,体内的 PS 要维持一

定数量才能保持肺部正常工作。由于新生儿呼吸系统发育不完善,雾化吸入治疗时间不能超过 5 ~ 10 min。当雾化吸入 PS 达到肺部最大限度时,就要停止吸入 PS。之后进入肺部的 PS 通过作用肺部组织逐渐减少,直至 PS 降低到最低有效浓度。若没有治愈,还要重复多次注入 PS。假设每次治疗周期为 T 。雾化吸入时间为 τ ,停止吸入时间为 $T - \tau$ 。第 n 次有效雾化吸入率为 $G(L_n, D_n)$,雾化吸入的 PS 治疗新生儿呼吸窘迫综合征的数学模型如下

$$\left. \begin{aligned} c'(t) &= r(t) + G(L_n, D_n) - kc(t), t \in [nT, nT + \tau] \\ c'(t) &= r(t) - kc(t), t \in [nT + \tau, (n+1)T] \\ c(0) &= c_0 \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

其中 $n = 0, 1, 2, \dots$ 。

模型(1)中的参数见表 1。

表 1 模型(1)中的参数

Tab. 1 parameters in model (1)

参数	参数意义	单位
$c(t)$	t 时刻新生儿体内 PS 含量	mg
$r(t)$	t 时刻新生儿体内 PS 增长率	$\text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$
D_n	PS 第 n 次给药量	mg
c_0	初始时刻新生儿体内的 PS	mg
L_n	氧流量	$\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$
τ	一次雾化注入的时间	h
T	一个治疗周期	h
k	一级消除速率	h^{-1}
$G(L_n, D_n)$	第 n 次有效雾化吸入率	$\text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$

对于出生胎龄 25 ~ 32 周和临床诊断为 NRDS, PS 替代疗法可以有效改善血液中含氧量,最终可以通过血气指标揭示治疗效果。其中动脉氧分压 (PaO_2) 是指溶解在血中的氧分子所产生的张力,可以反映机体缺氧程度。采用雾化吸入 PS 可以改善肺泡功能来提高 PaO_2 值。由临床表现和治疗机理知,假设肺部 PS 维持量 $c(t)$ 与 PaO_2 值 $\bar{c}(t)$ 成正比例关系,即为

$$\bar{c}(t) = \mu c(t) \quad (2)$$

其中 μ 的单位为 $\text{mmHg} \cdot \text{mg}^{-1}$; $\bar{c}(t)$ 的单位为 mmHg 。

将模型(1)两端同乘 μ , 并记 $\bar{r}(t) = \mu r(t)$, $\bar{G}(L_n, D_n) = \mu G(L_n, D_n)$ 。为了方便计算,不妨 $\bar{c}(t)$

仍记为 $c(t)$, $\bar{r}(t)$ 仍记为 $r(t)$, $\bar{G}(L_n, D_n)$ 仍记为 $G(L_n, D_n)$, 于是可得模型(1)的解:

$$c(t) = \begin{cases} \frac{G}{k} + \left(\int_{nT}^t r(t) e^{kt} dt \right) e^{-kt} + \left(c(nT) - \frac{G}{k} \right) e^{-k(t-nT)}, & t \in [nT, nT + \tau] \\ \left(\int_{nT+\tau}^t r(t) e^{kt} dt \right) e^{-kt} + c(nT + \tau) e^{-k(t-nT-\tau)} & t \in [nT + \tau, (n+1)T] \end{cases} \quad (3)$$

其中 $n = 0, 1, 2, \dots$ 。

1.2 模型(1)中参数的估计

下面根据临床治疗数据与模型(1)仿真数值误差最小为目标,来估计参数。文[15]中研究了 22 例新生儿,平均胎龄为 30.6 ± 1.8 周,平均出生体重 (1530 ± 325) g。出生后均出现呼吸困难,临床确诊为 NRDS。经雾化吸入 PS 一个疗程治疗后病情趋于好转。给药 PS 前后的 PaO_2 变化值范围见表 2。

表 2 治疗前后 PaO_2 变化值

Tab. 2 Changes in PaO_2 before and after treatment

时间	治疗前 5 min	治疗后 1 h	治疗后 12 h	治疗后 24 h
PaO_2 (mmHg) 值	48.8 ± 15.8	77.2 ± 16.7	82.8 ± 16.2	80.2 ± 16.8
情况 1 (PaO_2 上限值)	64.6	93.6	99.0	97.0
情况 2 (PaO_2 均值)	48.8	77.2	82.8	80.2
情况 3 (PaO_2 下限值)	33.0	60.5	66.6	63.4

因人体差异的存在,治疗中存在着许多不确定因素,运用统计分析方法,对式(3)中的参数以下列函数为目标

$$\min |c(t) - \bar{c}| \quad (4)$$

来进行估计,其中 $\bar{c}$ 是表 2 中的临床治疗数据。

下面按照表 2 中 3 种不同情况,分别估计式(3)中参数的取值范围。

1.2.1 消除速率 k 的估计

人体的 PS 消除速率 k 与自身代谢速率及 PS 的半衰期有关。据文[15]报道,PS 的半衰期约在 20 ~ 40 h。只考虑外源注入的 PS 的衰减情况,为此取患儿自身的 PS 增长率 $r(t) = 0$, $G(L_0, D_0) = 300$, $c(0) = 48.8$, 当 k 分别取 0.04, 0.05, 0.06 时,对式(3)数值模拟 PaO_2 曲线见图 1,数值数据见表 3。

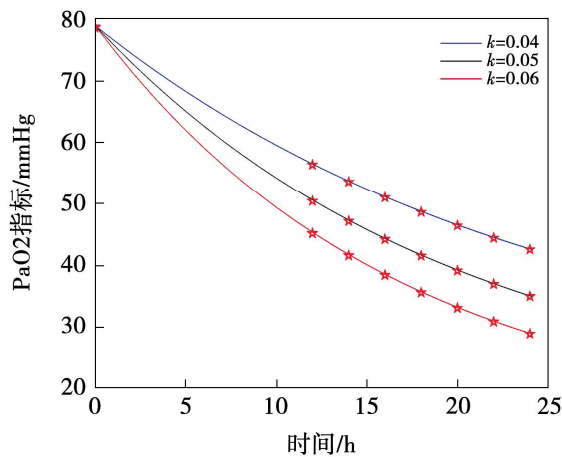


图 1 不同参数值 k 的 PaO_2 衰减曲线

Fig. 1 PaO_2 attenuation curves of different parameter k values

表 3 不同参数值 k 的 PaO_2 (mmHg) 值

Tab. 3 PaO_2 (mmHg) values of different parameter values

k 值	0 h	14 h	16 h	20 h	24 h
0.04	83.6	57.4	54.7	50.0	45.9
0.05	83.6	50.5	7.5	42.1	37.7
0.06	83.5	44.6	41.2	35.6	31.2

由表 3 和图 1 均可以观察到 PaO_2 的衰减情况,要使 PaO_2 指标衰减一半所用的时间在 20 ~ 40 h 之内,参数 $k \in (0, 0.05]$ 。

1.2.2 有效雾化吸入率 $G(L_0, D_0)$ 的估计

对模型(1)有效雾化吸入率 $G(L_0, D_0)$ 选取,要满足治疗后新生儿 PaO_2 值达到正常范围 60 ~ 100 mmHg 内。为了得到 $G(L_0, D_0)$ 的上限,假设自身无分泌 PS,即有 $r(t) = 0$ 。取表 2 中的情况 3,选取初值为 $c(0) = 33$;而要确定 $G(L_0, D_0)$ 的下限,取表 2 中的情况 2,选取初值为 $c(0) = 48.8$ 。再取 $k = 0.05$,由式(3)数值模拟给药过程中 PaO_2 的变化情况,模拟曲线见图 2。

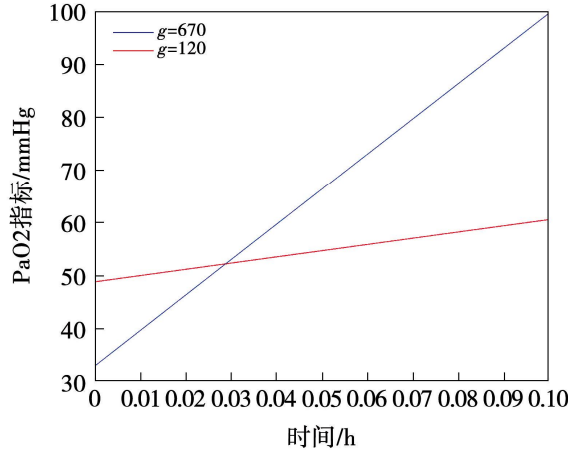


图 2 PaO_2 拟合曲线

Fig. 2 PaO_2 fitting curve

由图 2 可知,当 $G(L_0, D_0) \in [120, 670]$ 时,给药结束时刻的 PaO_2 值在 60 ~ 100 mmHg 之间。

由文[8 ~ 10]知,有效雾化吸入率 $G(L_0, D_0)$ 与氧流速 L_0 和药量 D_0 成正比例,而现有临床雾化吸入仪器的氧流速 L_0 常规选取为 6 ~ 8 L/min。在治疗中可以认为氧流速不变,故 $G(L_0, D_0)$ 与 D_0 是正比例关系

$$G(L_0, D_0) = \alpha D_0 \tag{5}$$

其中参数 α 的取值可以根据临床用药量和 $G(L_0, D_0)$ 的估值计算出来。

1.2.3 $r(t)$ 的确定

由文[11]观察数据说明,早产儿的 PS 出生时自然增长率 r_0 很小,但随着外源 PS 的注入,可以逐步改善肺功能,刺激患儿自身分泌 PS,自然增长率会在一定时间内逐渐增长至上限。随着病情的好转,分泌速度维持在一定的常量来保持自身平衡。根据表 2 中的数据不妨假设 $r(t)$ 是分段函数,且在给药后 12 h PS 达到最大,有如下函数形式

$$r(t) = r_0 + rt = \begin{cases} r_0 + r_1 t & 0 \leq t \leq \tau \\ r_0 + r_2 t & \tau \leq t \leq 12 \\ r_0 + r_3 t & 12 \leq t \leq 24 \\ r_4 & t \geq 24 \end{cases} \tag{6}$$

其中 r_0, r_1, r_2, r_3, r_4 是待估参数。它们的取值范围可用如下方法来确定:

由表 2 数据知,当 $t^* = 12$ 时, PaO_2 值达到峰值,这说明当 $t \in [0, 12) \cup (12, 24]$ 时,患儿自身分泌的 PS 的增长率小于消耗率,由模型(1)可知

$$r_0 + r_i t_j < kc(t_j) \quad (t_j = 0, 12)$$

计算得 r_i 的取值范围为: $r_0 \in (0, 3.23)$, $r_i \in (0, 4.14)$, $i = 1, 2, 3$, 而 $t \geq 24$ 时,可以认为自身分泌的 PS 的增长率等于消耗率,故 $r_4 = kc(t_j)$, 其中 $t_j = 24$ 。

考虑到早产儿的胎龄不同,可以认为 PS 自然增长存在差异。由表 2 的 PaO_2 数据,可以认为 PS 自然增长率分泌不同会导致治疗效果的波动。根据表 2 三种情况,分别选取 3 组初值 c_0 和 $G(L_0, D_0)$,具体见表 4。

表 4 模型(1)部分参数选取

Tab. 4 Partial parameter selection of model (1)

组序号	k	$G(L_0, D_0)$	c_0
1		331	64.6
2	0.05	315	48.8
3		300	33

由表 4 的 3 组数据,对式(3)运用式(4)数值模拟,分别多次调节待估计参数,选取误差小的一组作为式(6)参数 r_0, r_1, r_2, r_3, r_4 的估计值,由此得到三类自然增长率 $r_1(t), r_2(t), r_3(t)$,见表 5。

表 5 $r_1(t), r_2(t), r_3(t)$ 拟合值

Tab. 5 Fitting values of $r_1(t), r_2(t), r_3(t)$				
自然增长率	r_0	r_1	r_2	r_3
$r_1(t)$	0.9	0.2	0.62	0.205
$r_2(t)$	0.8	0.1	0.54	0.163
$r_3(t)$	0.5	0.1	0.457	0.1325

2 雾化吸入治疗新生儿呼吸窘迫综合征的方案设计及数值模拟

2.1 雾化吸入治疗新生儿呼吸窘迫综合征治疗原则和给药方案设计

对于早产儿,医生往往要根据临床表现采用 PS 的预防量或者治疗量的治疗,保证其 PaO_2 维持在正常值 60~100 mmHg 内。根据《专家共识》建议,用药的剂量和用药的方法要根据如下原则:

- 1) 出生胎龄小于 32 周都要采用预防性 PS 给药。
- 2) 只要患儿诊断为 NRDS。当 30 mmHg < PaO_2 < 50 mmHg 时,至少一次的 PS 治疗,建议剂量为 70~100 mg/kg。当 PaO_2 < 30 mmHg 时,甚至要多次 PS 治疗,建议剂量为 70~200 mg/kg。若还没有达到临床治疗要求,要更换其它方法。

根据以上治疗原则,确定 PS 如下治疗方案:

- 1) PS 的预防量:雾化吸入氧流速为 6~8 L/min, PS 的剂量选取 50~100 mg/kg,通常为一次雾化吸入即可。如果预防效果不好,可以转到下面的治疗用量。
- 2) PS 的治疗量:雾化吸入氧流速为 6~8 L/min, PS 的剂量选取 150~200 mg/kg,根据治疗效果选择是否需要多次雾化吸入。如果需要,可以每隔 6~12 h 进行一次。

2.2 PS 的给药方案的数值模拟

2.2.1 PS 的预防量给药方案的数值模拟

早期预防性用药。根据临床经验,对于出生胎龄小于 32 周的早产儿,即使没有确诊 NRDS,都要采用预防性 PS 给药。根据早产儿 PS 自然增长率估计的三种情况 $r_1(t), r_2(t), r_3(t)$,设计出预防量方案用药量 D_0 ,再由式(5)换算出 $G(L_0, D_0)$,见表 6。

表 6 预防量方案的给药量及参数选取

Tab. 6 prevention plan dosage and parameter selection			
方案	D_0	$G(L_0, D_0)$	PS 自然增长率
方案 1	100	331	$r_1(t)$
		315	$r_2(t)$
		300	$r_3(t)$
方案 2	50	165.5	$r_1(t)$
		157.5	$r_2(t)$
		150	$r_3(t)$
方案 3	0	0	$r_1(t)$
		0	$r_2(t)$
		0	$r_3(t)$

取参数 $c_0 = 64.6, k = 0.05$,将表 6 数据式(3),数值模拟出一次预防量给药后 PaO_2 模拟曲线见图 3,图 4,图 5。

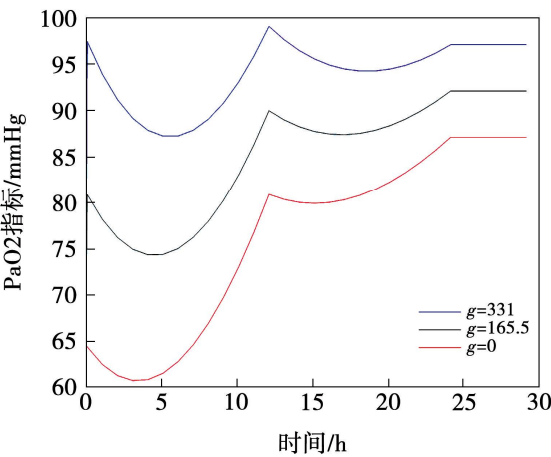


图 3 $r_1(t)$ 自然增长率下的不同给药量的 PaO_2 模拟曲线
Fig. 3 PaO_2 simulation curves of different dosages at natural growth rates $r_1(t)$

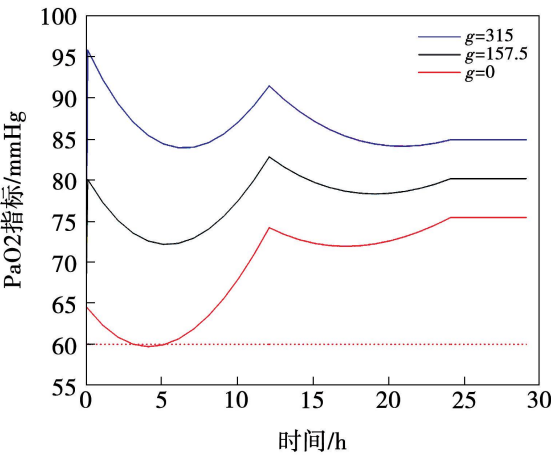


图 4 $r_2(t)$ 自然增长率下的不同给药量的 PaO_2 模拟曲线
Fig. 4 PaO_2 simulation curves of different dosages at natural growth rates $r_2(t)$

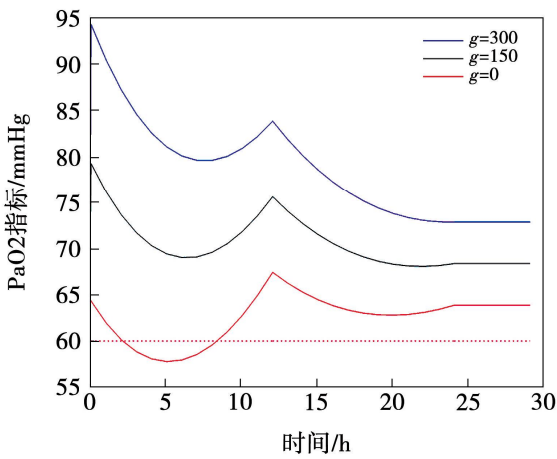


图 5 $r_3(t)$ 自然增长率下的不同给药量的 PaO_2 模拟曲线

Fig. 5 PaO_2 simulation curves of different dosages at natural growth rates $r_3(t)$

从图 3、图 4 可以看出,对具有自身增长率 $r_1(t)$ 和 $r_2(t)$ 较高的新生儿,即使不进行预防性给药,也可能使 PaO_2 基本维持在 60 ~ 100 mmHg 之间,但因其最低点在正常范围的下限附近,还是建议要进行预防量用药,给药量见方案 1 和方案 2。由图 5 可以观察到,因自身增长率 $r_3(t)$ 较低,新生儿 PaO_2 初值较高。若不进行预防量用药,在 5 h 左右的一段较长时间内, PaO_2 会降低到 60 mmHg 以下。因而要选择方案 1 和方案 2 治疗。

由此说明,早产儿能够分泌一定量 PS,只需一次雾化吸入给药即可。对于早产儿的 PS 自然增长率极低的情况,一次雾化吸入后病情没有好转,就要转入治疗量^[17]。

2.2.2 PS 的治疗量给药方案数值模拟

1) 一次 PS 治疗量给药方案数值模拟

对于 NRDS 的患儿初始 PaO_2 较低情况,可认为其 PS 自然增长率也较低,即为 $r_2(t)$ 、 $r_3(t)$ 。根据治疗原则,设计不同的用药量 D_0 ,由式(5)换算出 $G(L_0, D_0)$,取 $k = 0.05$,给出三组用药量的方案,见表 7。

表 7 NRDS 三组治疗量方案的参数选取

Tab. 7 Parameter selection of the three groups of NRDS treatment dosage regimen

方案	D_0	$G(L_0, D_0)$	c_0	PS 自然增长率
方案 1	150	472.5	48.8	$r_2(t)$
方案 2	100	315		
方案 3	50	157.5		
方案 1	200	600	33.0	$r_3(t)$
方案 2	150	450		
方案 3	100	300		

将表 7 数据代入式(3)中数值模拟曲线见图 6 和图 7。

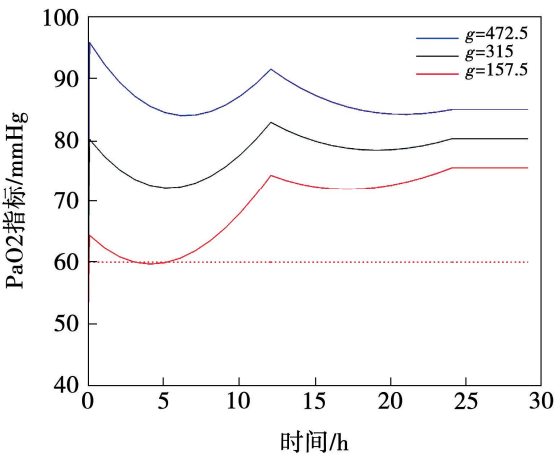


图 6 $r_2(t)$ 增长率下三种雾化吸入治疗方案的 PaO_2 模拟曲线

Fig. 6 PaO_2 simulation curves of the three nebulized inhalation treatments at the growth rate $r_2(t)$

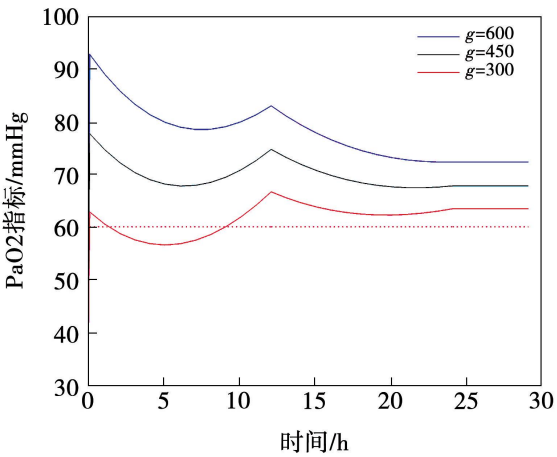


图 7 $r_3(t)$ 增长率下三种雾化吸入治疗方案 PaO_2 模拟曲线

Fig. 7 PaO_2 simulation curves of the three nebulized inhalation treatments at the growth rate $r_3(t)$

从图 6 和图 7 可以看出,对具有自身增长率为 $r_2(t)$ 与 $r_3(t)$ 的 NRDS 患儿,采用方案 1 和方案 2 治疗就能使 PaO_2 维持在 60 ~ 100 mmHg 之间。并且大剂量优于小剂量。运行结果与文[17 - 18]描述的结果一致。

2) 多次 PS 治疗量给药方案数值模拟

对于较严重的 NRDS 患儿,其 PS 自然增长率低,一两次给药后病情未见好转,需要多次重复给药。若每次给药时间间隔为 6 ~ 12 h,取 $k = 0.05$,同表 7 换算药量方法,多次给药的相关参数见表 8。

若患儿 15 h 内 PS 自然增长率极低,而后有所增加,此时将表 9 数据代入式(3)中,数值模拟三次治疗后 PaO_2 模拟曲线见图 8。

表 8 多次给药的参数与给药量

Tab. 8 Parameters and dosages of multiple dosing

给药 周期	c_0	给药时 刻/h	D_0	$G(L_n, D_n)$ $n = 1, 2, 3$	$r_3(t) = r_0 + r_i t$ $i = 12, 3$
1	33	0	150	450	$r_i = 0$ $i = 12, 3$
2	33	6.1	100	300	$r_i = 0$ $i = 12, 3$
3	33	15.2	100	300	$r_3(t) = r_0 + r_i t$ $i = 12, 3$

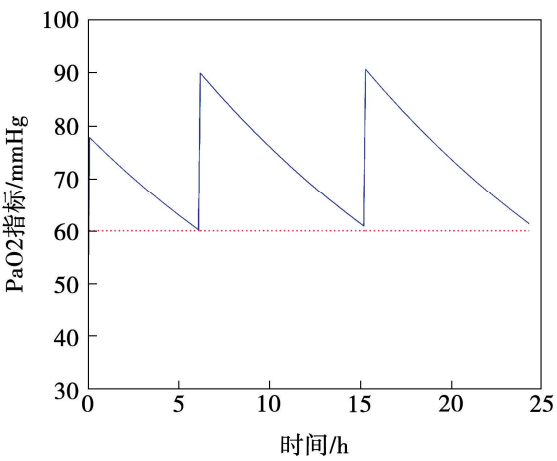


图 9 三次雾化吸入无效的 PaO₂ 模拟图

Fig. 9 Simulation curve of ineffectivePaO₂ after three atomization inhalations

表 9 三组 PS 增长率给药量

Tab. 9 Drug dosage of PS growth rate in the three groups

D_0	$G(L_0, D_0)$	PS 自然增长率
100	331	$r_1(t)$
	315	$r_2(t)$
	300	$r_3(t)$

将表 9 代入式(3)中,数值模拟 PaO₂ 曲线见图 10。

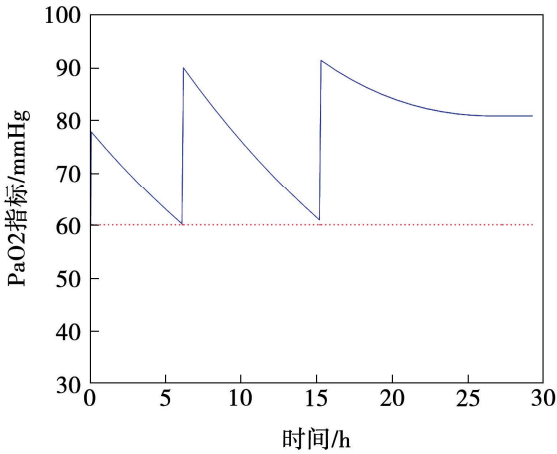


图 8 $r_3(t)$ 有变化下的三次雾化吸入有效 PaO₂ 模拟曲线

Fig. 8 Simulation curve of effectivePaO₂ of third nebulized inhalation

由图 8 可知,第一次、第二次雾化吸入疗程结束时,新生儿的 PaO₂ 降至 60 mmHg 左右时没有达到治疗效果,进行第三次雾化吸入达到治疗标准。对这类患儿三次雾化吸入有效。

但若 15 h 后 PS 自然增长率仍无改变,第三次雾化吸入后,3 个周期治疗后 PaO₂ 模拟曲线见图 9。

由图 9 可知,治疗结束后,PaO₂ 降至 60 mmHg 治疗无效。根据《专家共识》建议,如果使用 PS 治疗次数达到 4 次左右,病情仍未改善,应及时评估病情,再确定是否继续使用 PS 治疗。

2.2.3 $r(t)$ 变化对疗效影响的数值模拟

对于 NRDS 患儿,因其发育的差异性,相同的用药量会导致治疗效果有别。对三组 PS 自然增长率 $r_1(t)$, $r_2(t)$, $r_3(t)$ 的患儿,取 $k = 0.05$, $c_0 = 48.8$, 相关参数见表 9。

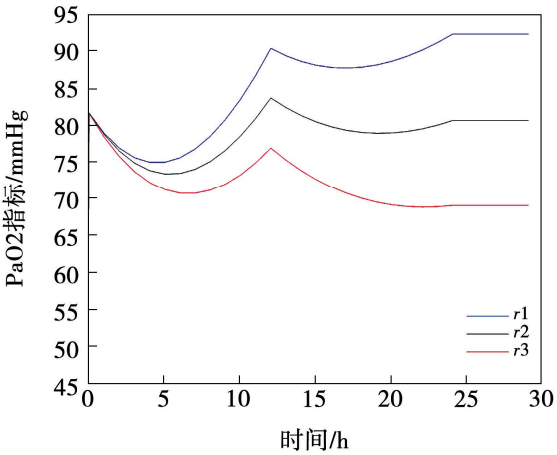


图 10 不同 PS 增长率的 PaO₂ 模拟图

Fig. 10 PaO₂simulation of different PS growth rates

图 10 表明,患儿自身所具有的 PS 增长率对治疗效果的影响非常明显。自身增长率越高,后期的治疗效果越好。对于自身情况较好的患儿可以适当降低给药量,而对于自身情况较差的患儿可以适当加大给药量。

2.2.4 无创和有创治疗方法疗效比较

文[19]中研究了 22 例 NRDS 新生儿以 100 mg/kg 剂量,用导管经气管插管有创方式将 PS 注入患儿肺内,给药前后 PaO₂ 变化值范围见表 10。

表 10 文[19]中患儿的 PaO₂ (mmHg) 变化范围

Tab. 10 The variation range of PaO₂ (mmHg) in the children in article[20]

给药前	给药 1 h	给药 12 h	给药 24 h	给药 48 h
58.2 ± 23.5	62.2 ± 20.1	68.9 ± 21.7	67.4 ± 23.3	71.4 ± 22.4

选取药量为 100 mg/kg, $k = 0.05$, $c_0 = 58.2$, 将参数代入式(3)中,数值模拟无创雾化吸入治疗方案的结果,将 PaO₂ 模拟曲线和有创疗法 PaO₂ 散点图绘制在图 11。

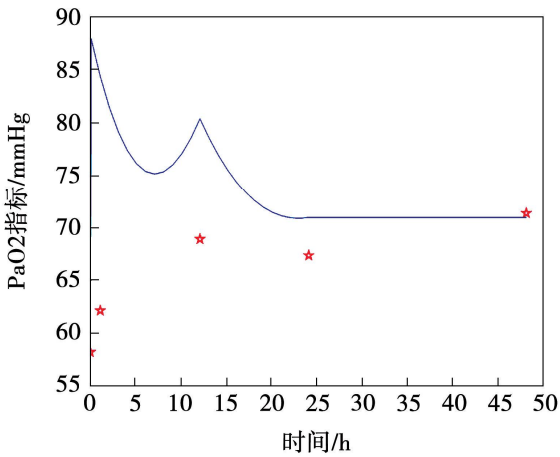


图 11 雾化吸入 PaO₂ 模拟曲线和有创疗法 PaO₂ 散点图

Fig. 11 PaO₂ simulation curve of atomized nhalation and PaO₂ scatter plot of invasive therapy

由图 11 可知,两种疗法的治疗效果最终趋同。但初始阶段无创给药弥散均匀分布,肺部吸收好,疗效显著。有创给药分布不均匀,肺部吸收差,收效慢。由此,建议针对 NRDS 新生儿首选无创雾化吸入疗法。

3 结 论

本文针对雾化吸入 PS 治疗 NRDS 方法,建立了雾化吸入治疗 NRDS 的数学模型。由临床数据识别出模型中的参数。依据《专家共识》标准和治疗原则,设计预防量和治疗量的个性用药方案。利用数值模拟运行了方案的可行性,并比对了无创雾化吸入和有创疗法的治疗效果,给出治疗建议。

参 考 文 献:

[1] 王卫平,孙锟,常立文. 儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:107.

[2] 程光清,付扬喜,张森山. 经鼻间歇正压通气与经鼻持续正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效比较[J]. 现代生物医学进展,2016,16(34):6738.

CHENG G Q,FU X Y,ZHANG S S,et al. Comparison of Theclinical Efficacy and Safety of Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation and Nasal Ontinuous Positive Airway Pressure in the Treatment of Respiratory Distress Syndrome of Newborn[J]. Progress in Modern Biomedicine,2016,16(34):6738.

[3] 甘方,谢财华. 经鼻间歇正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的效果观察[J]. 当代医学,2021,27(30):92.

GAN F,XIE C H. Observation on the Effect of Intermittent Positive Pressure Ventilation Through the Nose in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome[J]. Contemporary Medicine,2021,27(30):92.

[4] 潘娜娜,潘家华,毛国顺. 微创注入肺表面活性物质技术与气管插管-肺表面活性物质-拔管技术治疗新生儿呼吸窘迫综合征的效果比较研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2022,30(7):100.

PAN N N,PAN J H,MAO G S,et al. Efficacy of Less Invasive Surfactant Administration Technology and Intubation-surfactant-extubation Technology in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Comparative Study[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease,2022,30(7):100.

[5] 郭华,邵云,刘兰兰. 牛/猪肺表面活性物质治疗早产儿呼吸窘迫综合征的快速卫生技术评估[J]. 中国药房,2022,33(22):2786.

GUO H,SHAO Yun,LIU L L, et al. Rapid Health Technology Assessment of Bovine Pulmonary Surfactant Versus Porcine Ones in the Treatment of Preterm Neonates with Respiratory Distress Syndrome [J]. China Pharmacy, 2022,33(22):2786.

[6] BEENA G. Sood, JOSEF Cortez, MADHURI Kolli,et al. Aerosolized Surfactant in Neonatal Respiratory Distress Syndrome: Phase I Study[J]. Early Human Development, 2019,134:19.

[7] 王广吉,齐娅贤,戴文献. 肺表面活性物质雾化吸入佐治重症新生儿肺炎 22 例分析[J]. 小儿急救医学, 2000,7(3):143.

WANG G J,QI Y X,DAI W X. Analysis of 22 Cases of Severe Neonatal Pneumonia Treated by Aerosol Inhalation of Pulmonary Urfactant[J]. Pediatric Emergency Medicine,2000,7(3):143.

[8] 常素芳,裴竹英,程仙英,等. 压缩雾化吸入肺泡表面

- 活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征[J]. 基层医学论坛, 2012, 16(13): 1648.
- CHANG S F, PEI Z Y, CHNEG X Y, et al. Nebulized Inhalation of Pulmonary Surfactant in Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome[J]. Forum on Primary Medicine, 2012, 16(13): 1648.
- [9] BERGGREN E, LILJEDAHN M, WINBLADH B, et al. Pilot Study of Nebulized Surfactant Therapy for Neonatal Respiratory Distress Syndrome [J]. Acta Paediatrica, 2000, 89: 460.
- [10] PER Larsson, BJORN Bake, ANITA Wallin, et al. The Effect Exhalation Flow on Endogenous Particle Emission and Phospholipid Composition[J]. Respiratory Physiology & Neurobiology, 2017, 243: 39.
- [11] 高亚, 陈信, 张阵, 等. 经鼻持续气道正压通气与振动网格雾化吸入肺表面活性物质联合治疗新生儿呼吸窘迫综合征的疗效和安全性[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(1): 80.
- GAO Y, CHEN X, ZHANG Z, et al. Efficacy and Safety of Inhalation of Pulmonary Surfactant Using Vibrating Mesh Nebulizers Combined with Nasal Continuous Positive Airway Pressure in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2022, 34(1): 80.
- [12] 刘传合. 肺表面活性物质的代谢[J]. 中国药理学通报, 1995, 11(6): 449.
- LIU C H. Metabolism of Pulmonary surfactant [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 1995, 11(6): 449.
- [13] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 中国新生儿肺表面活性物质临床应用专家共识(2021 版)[J]. 中国儿科杂志, 2021, 59(8): 627.
- The Subspecialty Group of Neonatology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Consensus for Pulmonary Surfactant Therapy in Neonates in China (2021) [J]. Chin J Pediatr, 2021, 59(8): 627.
- [14] 周怀梧. 数理医药学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1983: 105.
- [15] 方炜, 陈宏伟. 雾化吸入肺表面活性物质在新生儿呼吸窘迫综合征治疗中的临床疗效研究[J]. 中国医药导报, 2011, 10(8): 36.
- FANG Y, CHEN H W. Clinical Research of Curative Effect of Atomization Inhalation of Pulmonary Surfactant in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome[J]. China Medical Herald, 2011, 10(8): 36.
- [16] 钱文亚, 谢晓恬. 外源性肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征临床方法学研究[J]. 世界临床药物, 2020, 41(3): 177.
- QIAN W Y, XIE X T. Clinical Methodology of Exogenous Pulmonary Surfactant in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome[J]. World Clinical Drugs, 2020, 41(3): 177.
- [17] 谭惠简, 张应金, 钟美雄. 不同剂量肺表面活性物质对预防低出生体重儿慢性肺病的临床效果[J]. 中国药物经济学, 2021, 6(7): 91.
- TAN H J, ZHANG Y J, ZHONG M X. Clinical Effect of Different Doses of Pulmonary Surfactant on Prevention of Chronic Lung Disease in Low Birth Weight Infants [J]. China Journal of Pharmaceutical Economics, 2021, 6(7): 91.
- [18] 陶名玉, 李晓娜, 黄圆美等. 不同剂量肺表面活性物质联合 NIPPV 在足月新生儿 NRDS 治疗中的应用评价[J]. 中国妇幼保健研究, 2022, 33(6): 91.
- TAO M Y, LI X N, HUANG Y M, et al. Evaluation of Different Doses of Pulmonary Surfactant Combined with NIPPV in the Treatment of Full-term Neonatal NRDS [J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research, 2022, 33(6): 91.
- [19] 闫燕, 王华, 张玲玲. 不同剂量肺表面活性物质在新生儿呼吸窘迫综合征中的临床应用[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2021, 14(4): 466.
- YAN Y, WANG H, ZHANG L L. Clinical Application of Different Dosages of Lung Surface Activated Substances in Neonatal Respiratory Distress syndrome [J]. Chin J Lung Dis (Electronic Edition), 2021, 14(4): 466.

(编辑: 温泽宇)